

バイオマーカー関連研究分野の特許出願動向からみた
創薬プロセスの効率化に向けた日本の課題

鳥山 裕司

(医薬産業政策研究所 前主任研究員)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No.46

(2009年10月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会および医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル 5F

TEL：03-5200-2681 FAX：03-5200-2684

URL：<http://www.jpma.or.jp/opir/>

謝辞

本アンケート調査にご協力戴いた多くの企業の皆様をはじめ、本調査の企画および報告書の作成に対して貴重なご意見を賜った日本製薬工業協会 研究開発委員会の活動メンバーに深甚たる謝意を表します。また、本調査研究にあたり医薬産業政策研究所研究員大久保昌美氏にご助力を賜り感謝します。

要約

ヒトゲノム解読の進展に伴い、ゲノム科学の中心は遺伝子配列の解析から遺伝子産物としての蛋白質による遺伝子機能解析へと移行してきている。このような遺伝子機能解析技術を応用すれば、特異的な遺伝子発現による疾患の発症や遺伝的バラツキ（遺伝子多型）による薬物応答性を鋭敏に反映するバイオマーカーを開発できる可能性が高い。こうして開発されるバイオマーカーは疾患の診断のみならず、新薬開発の生産性向上につながる創薬ターゲットや非臨床・臨床試験における効果・副作用の有用な指標となり得ることから、世界的に低迷している創薬の効率を高める重要なツールとして早急な研究開発が求められている。産業の側面からみると、このようなバイオマーカーは多くの医薬関連産業において、候補薬物の新薬への実用化を促進する鍵となる要素であり、バイオマーカーを巡る知財戦略は今後ますます重要になるであろう。特に、医薬・診断分野では直接の産業化のターゲットとなることもあり、いかに有効なバイオマーカーを発見し、権利化するかに多くの努力が費やされている。

こうした背景から、本稿では種々のバイオマーカー関連特許の出願件数と、特許の質の代理指標とされている「特許 1 件当たりの被引用特許件数」を、それぞれバイオマーカー研究の活動度と成果レベルの間接的な指標として捉え、バイオマーカー研究の動向と体制について分析することで日本の創薬プロセスの効率化に向けた課題について考察を行った。加えて、実際に創薬研究に携わる現場において創薬プロセスに関わるバイオマーカー研究の現状と課題についてどのように考えているかについて、日本製薬工業協会に加盟する製薬企業に対しアンケート調査を実施した。この調査結果とバイオマーカー関連特許の出願動向調査で得られた結果を比較し、バイオマーカーの開発に際してボトルネックとなっている日本の研究環境について考察した。

今回のアンケート調査と特許動向調査の結果から、日本におけるバイオマーカーの研究環境には以下のような課題があるといえる。

まず、アンケート調査の結果から、バイオマーカーの開発におけるボトルネックは以下のように総括できる。

第一にバイオマーカーを開発するためにはヒト試料を使うことが重要であるが、入手するための手続きの煩雑さやこれに要する費用を考えると実際には困難である。

第二に狭義のバイオマーカーは、生体内の生物学的変化の指標となる分子で DNA、RNA、蛋白質、ペプチドなどから構成されており、この分子は定量化・数値化され、疾病の状態と相関して量的に変化することが培養細胞やモデル動物などによる基礎実験で確認され、最終的に大規模な臨床試験で検証されて初めて有用な指標として確定される。このようにバイオマーカーを用いて新薬開発する場合、初期の段階では従来の創薬中心の研究開発以上に手間とコストがかかるため、新薬開発の初期段階から臨床試験まで創薬ターゲットの特定と代理マーカーの探索・バリデーションを並行して行うことが困難となっている。

第三に製薬企業が探索・検証した代理マーカーであっても審査当局が主要評価指標とし

てこれを認定しない限り、製薬企業はこれを承認申請データの評価ツールとして使えない。これを解決するためのレギュラトリー・サイエンスの確立を目的とした産学官の連携体制がない。

第四に予後マーカには未知な部分が多く、これを探索・検証するための国のイニシアチブによる大学・医療機関中心の連携体制がない。

第五に大学、医療機関との共同研究に対して積極的な企業がある一方で、全体的に消極的な企業が少なくなく、企業側としても共同研究への取り組みがまだ十分とは言えない。

第一と第五のボトルネックについてはバイオマーカー関連特許の調査結果とよく符合した結果といえる。医薬関連バイオマーカーの研究開発を質・量ともに高めるためには、ヒト組織を利用する研究関連の法的整備を進めるとともに、製薬企業、バイオベンチャーが大学医学部とのヒト組織・細胞を利用した共同研究を活発に行なう努力が不可欠である。日本からの代理マーカー特許の出願件数は欧米に比べて少ないが、今回のアンケート調査によって第二、第三のボトルネックが原因となっていることが明らかになった。バイオマーカー研究の成果利用を促進するため、国のイニシアチブによる代理マーカーの検証と認定を目的とした産学官連携体制の構築とレギュラトリー・サイエンスの確立が求められる。

日本からの予後マーカー特許の出願件数も少ないが、これは第四のボトルネックが原因と思われる。製薬企業からは国や医療機関によって検証された予後マーカーがあれば使いたいという意見も多く、これらの機関との共同研究やコンソーシアムのような連携の構築が課題といえる。

【目次】

はじめに	1
問題意識と調査の目的.....	1
本稿全体の構成概要.....	1
第1章 創薬において求められているバイオマーカー	2
第1節 バイオマーカーが注目される背景.....	2
第2節 クリティカルパスリサーチと革新的医薬品イニシアチブ: Innovative Medicine Initiative(IMI)にみるバイオマーカーの重要性	3
第3節 創薬の生産効率を高めることが期待される主なバイオマーカー	7
(1) バイオマーカーの定義と解説.....	7
(2) 創薬プロセスに関わるバイオマーカーの種類.....	8
1) 遺伝子レベルの毒性予測のための安全性・毒性マーカー	8
2) スクリーニングマーカー.....	8
3) 臨床的有用性判定(疾患の進行度判定)を行うためのバイオマーカー	8
4) 患者層別マーカー	9
第2章 バイオマーカー特許出願動向	10
第1節 バイオマーカー特許出願の世界的動向.....	10
第2節 日本へのバイオマーカー特許出願の動向	12
(1) 特許出願件数の推移(日米欧).....	12
(2) 技術分類別にみた出願動向	12
(3) 出願人の構成と推移(日米).....	13
(4) 技術分類別出願人構成の推移(日本).....	14
(5) 上位出願人(10件以上の37出願人のランキング).....	15
(6) 単独・共同出願件数.....	16
第3章 医薬関連バイオマーカーの特許出願と日本の課題.....	17
第1節 医薬関連バイオマーカー特許の推移と出願人(日米欧).....	17
第2節 研究のサンプル対象がヒト組織に関わる特許の出願状況	19
第3節 必要なヒト組織の活用に向けた法整備	22
第4章 創薬プロセスに関わるバイオマーカーの役割と特許出願動向の日米欧比較	23
第1節 創薬プロセスと各種バイオマーカーの役割.....	23
第2節 各種バイオマーカー別にみた出願傾向.....	24
(1) 予後マーカー:多い「がん」関連.....	24
(2) 代理マーカー:幅広い応用範囲	25

(3) 診断マーカー: 標的分子が中心	26
(4) 疾患マーカー: 最も多い日本からの出願	28
第3節 特許の質と共同出願人構成: 予後マーカー、代理マーカー	29
第4節 まとめ	31
第5章 創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーに関するアンケート	32
第1節 調査方法	32
(1) 概要と目的	32
(2) 対象企業と回答対象者	32
(3) 調査項目の構成	32
第2節 回答結果と考察	33
(1) 創薬研究とバイオマーカー	33
(2) 「代理マーカー」	34
(3) 「予後マーカー」	36
(4) 「患者層別マーカー」	38
(5) 「大学、医療機関との共同研究」	39
第3節 まとめ	40
参考資料	
1 創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーに関するアンケート 調査用紙	41
2 「バイオマーカーに関するアンケート調査用紙の用語規定」	44
3 トランスレーショナルリサーチ推進とバイオマーカー、分子プローブ、分子イメージング	45
4 個別化医療(階層化医療)のための患者層別マーカー	47

はじめに

問題意識と調査の目的

2000年以降ヒトゲノム解読の進展に伴い、ゲノム科学の中心は遺伝子配列の解析から遺伝子産物としての蛋白質による遺伝子機能解析へと移行してきている。このような遺伝子機能解析技術を応用すれば、特異的な遺伝子発現による疾患の発症や遺伝的バラツキ（遺伝子多型）による薬物応答性を鋭敏に反映するバイオマーカーを開発できる可能性が高い。こうして開発されるバイオマーカーは疾患の診断のみならず、新薬開発の生産性向上につながる創薬ターゲットや非臨床・臨床試験における効果・副作用の有用な指標となり得ることから、世界的に低迷している創薬の効率を高める重要なツールとして早急な研究開発が求められている。産業の側面からみると、このようなバイオマーカーは多くの医薬関連産業において、候補薬物の新薬への実用化を促進する鍵となる要素であり、バイオマーカーを巡る知財戦略は今後ますます重要になるであろう。特に、医薬・診断分野では直接の産業化のターゲットとなることもあり、いかに有効なバイオマーカーを発見し、権利化するかに多くの努力が費やされている¹⁾。こうした背景から、本稿では種々のバイオマーカー関連特許の出願件数と、特許の質の代理指標とされている「特許1件当たりの被引用特許件数」を、それぞれバイオマーカー研究の活動度と成果レベルの間接的な指標として捉え、バイオマーカー研究の動向と体制について分析することで日本の創薬プロセスの効率化に向けた課題について考察する。加えて実際に創薬研究に携わる現場において創薬プロセスに関わるバイオマーカー研究の現状と課題についてどのように考えられているかについて日本製薬工業協会に加盟する製薬企業に対しアンケート調査を実施した。この調査結果と医薬関連のバイオマーカー特許の出願動向調査で得られた結果を比較し、バイオマーカーの開発に際してボトルネックとなっている日本の研究環境について考察する。

本稿全体の構成概要

本稿の各章の構成と概要について以下に示す。

第1章ではバイオマーカーが注目される背景と重要性、及び定義、用語について概説する。

第2章ではヒト疾患の診断を中心とするバイオマーカー特許の世界および日本への出願動向をみることで、世界ならびに日本におけるバイオマーカー研究全体の現状を俯瞰する。

第3章では創薬にとって重要なツールである「医薬関連バイオマーカー」の特許の世界への出願動向と質をみることで、ヒト組織を用いるバイオマーカー研究の重要性と日本の課題を探る。

第4章では、創薬プロセスに関わるバイオマーカー特許の世界への出願動向と質を分析し、その課題について述べる。

第5章では創薬研究の現場に対するアンケート調査により、バイオマーカー研究の現状と課題を検証する。

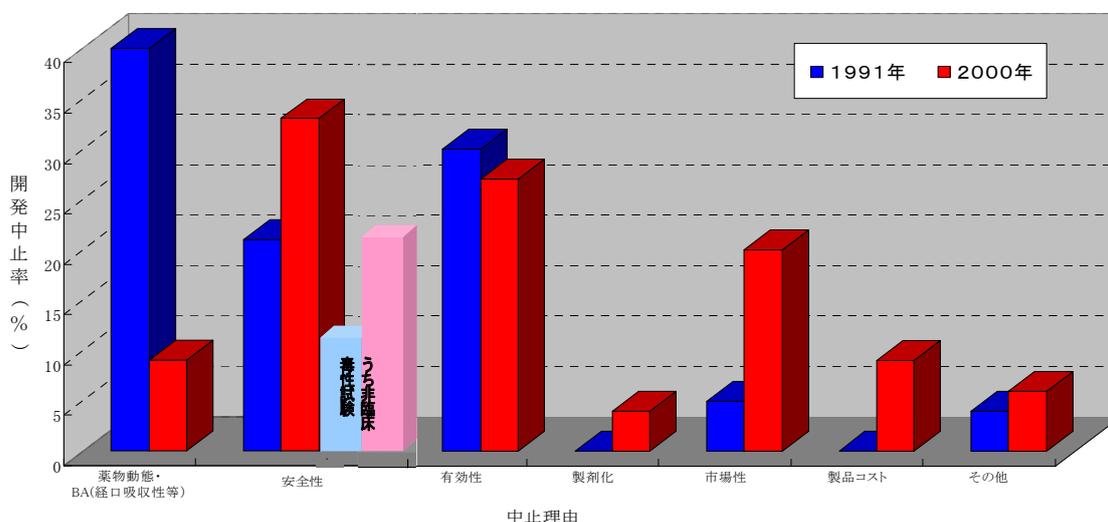
¹⁾ 平成18年度 特許出願技術動向調査報告書ポストゲノム関連技術 第5部 提言 提言1

第1章 創薬において求められているバイオマーカー

第1節 バイオマーカーが注目される背景²⁾

1990年代以降、ライフサイエンス分野の先端科学技術の進歩に伴い、より革新的な新薬創出への期待が高まってきた。同時に、ハイスループットスクリーニングやコンビナトリアルケミストリーの出現によって一段と効率的な創薬プロセスの確立への期待も大きくなってきた。しかし、10余年を経て現在、その期待は必ずしも現実のものとなっていない。最近の報告では図1に示したように、90年代初めは薬物動態・経口吸収性といったフェーズI段階での問題が開発中止の主たる要因であったが、2000年では安全性上の理由が増加している。また、有効性に関しても、フェーズIIIで優位性を確認できなかったことにより中止した場合が全体の50%を占めるとの報告もみられる³⁾。最近では、フェーズIのみならずフェーズII以降の後期段階での中止が増加しているものと推測され、有効性や安全性を確認するために臨床試験を複数回実施するケースが増加し、臨床開発期間の長期化や費用の増加を招いていると指摘されている⁴⁾。このような状況にあつて創薬研究の生産性を高めることが企業にとって重要な課題となっており、動物とヒトの種差を考慮し、ヒトの病変組織を利用した標的分子の特定やバイオマーカー開発の重要性は高まっている。

図1. 開発候補化合物の開発中止理由 (1991vs2000)



出所: Frank R and Hargreaves R, Nature Rev. Drug Discov. 2:566-580 (2003)を一部改変して作成

²⁾ 医薬産業政策研究所「製薬産業の将来像 ～2015年に向けた産業の使命と課題～」(2007年5月)

³⁾ IN VIVO Apr. 2006

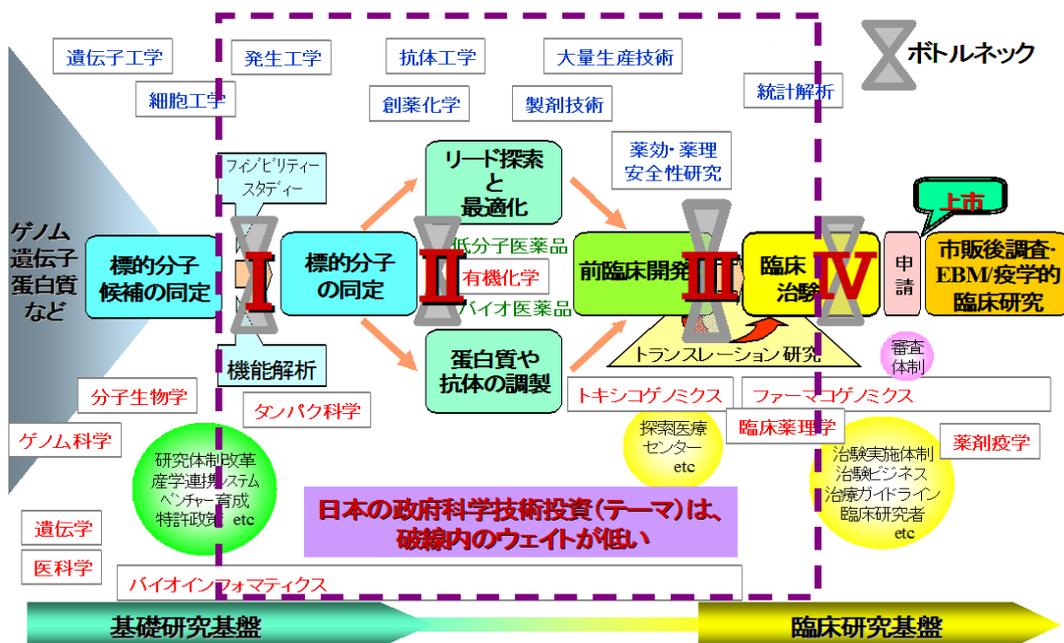
⁴⁾ FDA White Paper "Innovation or Stagnation" (2004)

第2節 クリティカルパスリサーチと革新的医薬品イニシアチブ：

Innovative Medicine Initiative (IMI) にみるバイオマーカーの重要性

創薬プロセスの効率化を図るためには、そこに内在する4つのボトルネックを解消していく必要がある(図2)。第1のボトルネックは探索研究段階での疾患標的分子の同定である。第2は探索研究から前臨床への段階で、開発候補品の最適化とその製造である。第3は前臨床から臨床への橋渡しの段階(トランスレーショナルリサーチ)で4つの中でも最重要の課題である。そして第4は治験・臨床研究の推進である。

図2. 創薬プロセスと4つのボトルネック



4つのボトルネック

I. ターゲットバリデーション (標的分子候補と疾病の関係を推定し新薬の目標を確定する)

- ・ 疾患の原因解明
- ・ バリデーションツールの充実
タンパク質相互作用、RNAi、ケミカルバイオロジー (化合物ライブラリーを含む)
生命情報統合化データベース、疾患モデル動物などの生物および遺伝資源

II. 標的分子にヒットする物質の発見

- ・ In silico 化合物デザイン、タンパク質構造解析

III. 開発候補化合物のヒトでのPOC確認

- ・ トランスレーショナルリサーチ (臨床研究を含む) 体制強化
- ・ トキシコゲノミクスによる毒性の早期予測、**バイオマーカーの探索**
- ・ **分子イメージング**

IV. 治験基盤の整備・強化

- ・ ファーマコゲノミクス
- ・ 治験促進のための人材 (臨床研究者等) の育成

出所：後藤委員ライフサイエンス分野推進戦略PT会議資料を一部改変

基礎段階の科学技術は先進的になってきているが、その成果の実用化を進めるためには前述の4つのボトルネック、特に動物レベルからヒトレベルへの適用と実証を解決する必要があり、それなくして革新的な新薬を創出し続けることはできない。また効率的に創薬を進める上でも、これらのボトルネックを解決する必要がある。

医薬品の研究開発期間の長期化、成功確率の低下、費用の増大は、程度の差はあれ、世界の製薬産業が共通で取り組むべき課題である。ここ数年各国において、創薬プロセスの効率化に向けて産学官が一体となった取り組みが始められている。

米国においてはFDA（米国食品医薬品局）が2004年3月に、クリティカルパスリサーチ⁴⁾を提唱した。これは、新しい科学的・技術的評価ツールを確立することで創薬プロセス自体の効率化を達成しようとするものである。その具体的な施策として、2006年3月にはオポチュニティリスト⁵⁾を公表している。この報告書では6つの課題（トピック）が挙げられているが、創薬プロセスの効率化に関与する最も重要な領域がバイオマーカーの開発（トピック1）と臨床試験の合理化（トピック2）であるとしている。トピック1ではバイオマーカーの認定条件と規格、疾患特異的バイオマーカーの認定や安全性バイオマーカーが挙げられている。トピック2においても「臨床試験デザインにおける技術革新の進歩」の中で治療反応性を示す確率が高い被験者をバイオマーカーによって識別することが推奨されている（表1）。加えて2006年のクリティカルパスの全プロジェクト43のうち約半数がバイオマーカー関連プロジェクトとなっており、バイオマーカーにより効率的な臨床試験が可能となり、より有用な新薬の提供に結びつくことが期待されている。

表 1. クリティカルパス・オポチュニティリストのトピック1、2

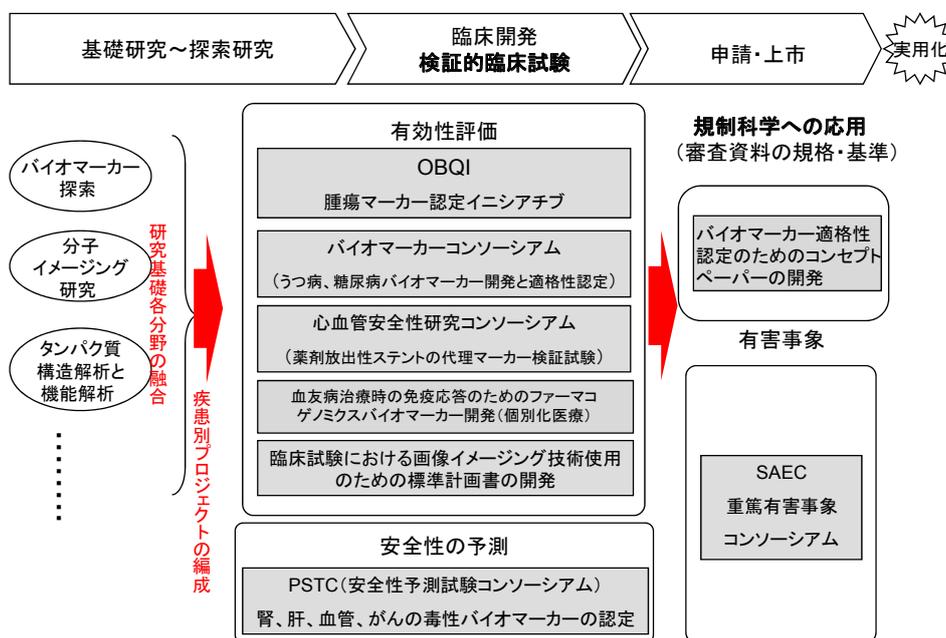
トピック	オポチュニティの例
トピック1: 評価ツールの向上	バイオマーカーの条件と規格 疾患特異的バイオマーカーの認定 安全性のバイオマーカー 新しいイメージング技術の使用の進歩 疾患モデルからのヒトの反応性の予測の改善
トピック2: 臨床試験の合理化	臨床試験デザインにおける技術革新の進歩 患者におけるレスポンスの評価法の改善 臨床試験過程の合理化

出所：FDA "Innovation or Stagnation - Critical Path Opportunities List -" (2006) より作成

図3は、トピック1のバイオマーカー関連プロジェクトの代表的なプロジェクトの研究スキームを示しているが、これをみると大きく3つの特徴があることがわかる。第一に、複数の共同研究やコンソーシアムからなる産学官連携体制がとられている。第二に、がん、うつ病、糖尿病、心血管系疾患など、創薬ターゲットとなる疾患ごとにプロジェクトが編成されている。第三に、探索研究から新薬開発に有用なバイオマーカーの検証的臨床試験、さらには規制科学（審査資料の規格・基準）への応用に至る一貫したスキームとなっており、バイオマーカーの実用化へ向けた理想的な研究開発体制の構築が可能となっている。

⁵⁾ FDA "Innovation or Stagnation-Critical Path Opportunities Report&List-",2006

図 3. FDA の「クリティカルパスイニシアチブ」におけるバイオマーカー研究のスキーム



欧州においても 2005 年 9 月に欧州委員会により、Innovative Medicine Initiative (IMI)⁶⁾が発表された。これは、有効性、安全性の改良に向けた取り組みに加え、知識マネジメントや教育・訓練にまで言及したものである。IMI の戦略的研究計画 (SRA: Strategic Research Agenda)は以下に示すように創薬プロセスを遅延させている本質的な問題に対処する 4 つの戦略分野 (「4 つの柱」) についての提言から構成されている⁷⁾。

4 つの柱の中で第 1 の柱「安全性評価の予測」の提言には、規制上も有用なバイオマーカーの開発を目標とした枠組みの構築が含まれ、第 2 の柱「有効性評価の予測」の提言には新たなバイオマーカーの検証・認定を行う疾患特異的な欧州センターの設立が含まれる。

さらに EFPIA (欧州製薬団体連合会) は EC (欧州委員会) に対し 18 の優先課題を提示し、2008 年 4 月に課題の公募を開始した⁸⁾。表 2 に示すように公募課題は安全性分野 6 課題、有効性分野 7 課題、教育・訓練分野 5 課題の合計 18 課題で構成されているが、そのうち安全性分野で 1 課題、有効性分野では 6 課題がバイオマーカー関連の研究となっており、米国と同様にバイオマーカーを重視していることがわかる。

⁶⁾ <http://www.imi-europe.org/>

⁷⁾ 日本製薬工業協会 国際委員会、革新的医薬品イニシアチブ (IMI) 研究計画、平成 20 年 10 月

⁸⁾ 日本製薬工業協会 研究開発委員会、欧米における産学官連携活動に関わる調査、平成 20 年 10 月

表 2. IMI2008 年公募研究の課題

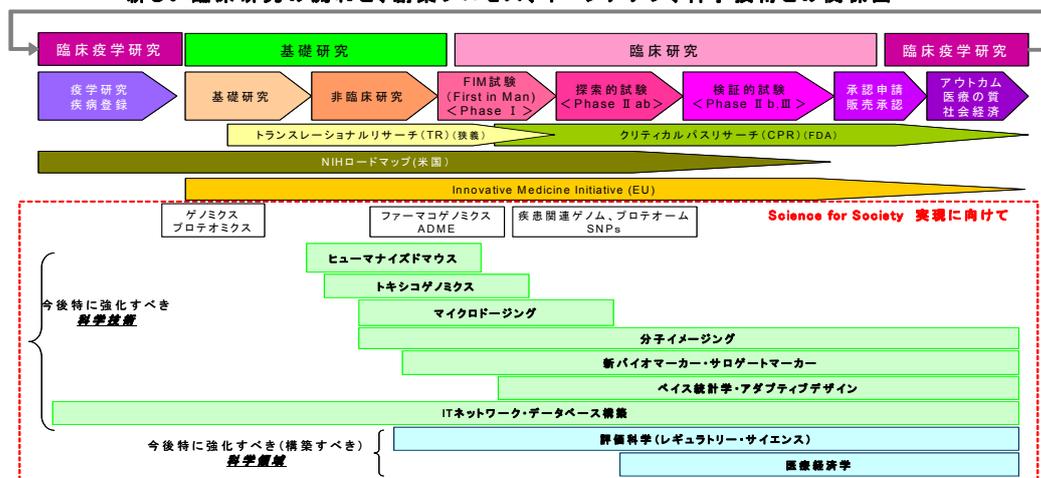
IMI: First Calls (2008)

分野	カテゴリー	企業数
安全性	1 免疫原性の予測性の改良(規格化、予測)	12
	2 非遺伝毒性発癌	8
	3 <i>Silico</i> (コンピュータ利用)毒性予測のためのエキスパートシステム	10
	4 非臨床安全性評価の予測性の改善 (肝臓、腎臓)	10
	5 橋渡し研究のための安全性バイオマーカーの認定 (肝臓、腎臓、血管)	12
	6 医薬品のリスク/ベネフィットのモニタリングの強化	15
有効性	7 膵島細胞研究 (I型糖尿病β細胞の機能に関する臨床的展望:前臨床モデル、バイオマーカーの開発)	11
	8 血管障害のエンドポイントとしての代理マーカー	7
	9 痛みの研究 (前臨床モデル、バイオマーカー)	12
	10 精神疾患の新規治療法のための新しいツール (血液/脳脊髄液マーカー、イメージングなどのマーカーと前臨床モデル)	13
	11 神経変性疾患 (アルツハイマー病、パーキンソン病、 多発性硬化症の薬力学的モデル、バイオマーカー、前臨床モデル)	14
	12 重度の喘息の理解 (重症喘息コンソーシアム:バイオマーカーの検証と臨床研究を可能にする患者コホートの構築)	10
	13 COPD患者の成果報告	9
教育・訓練	14 欧州・医薬品研究の教育研修ネットワーク	24
	15 医薬品安全性科学の教育研修プログラム	24
	16 薬学的医学の教育研修プログラム	24
	17 統合的医薬品開発の教育研修プログラム	24
	18 ファーマコビジランス(医薬品安全性監視)の教育研修プログラム	24

出所:IMI Call Topics, ver. 20080424 より作成

2006年7月に日本でも Integrative Celerity Research (ICR: 統合化迅速研究) 構想が提案された (図 4) 9)。トランスレーショナルリサーチとクリティカルパスリサーチを網羅したもので、具体的な施策プロジェクトとの関係についての説明はないものの、新しいバイオマーカー、サロゲートマーカー、分子イメージングなどを駆使した臨床研究・疫学研究の重要性が指摘されている。このように世界的に科学技術戦略全体を再構築することが医薬分野のイノベーションを推進していく上でますます重要となっており、バイオマーカーの研究はそのための中心的な課題となってきた。

図 4. 先進的な医薬品開発・評価法の活用促進にむけて
新しい臨床研究の流れと、創業プロセス、イニシアチブ、科学技術との関係図



出所: 科学技術振興機構 (JST) 研究開発戦略センター「臨床研究に関する委員会」中間とりまとめ報告(2006年7月)より作成

9) JST 研究開発センター、「臨床研究に関する委員会」中間とりまとめ報告、2006年7月

第3節 創薬の生産効率を高めることが期待される主なバイオマーカー

創薬プロセスの効率を高めるためのツールとしてのバイオマーカーは最近大いに注目されているが、バイオマーカーそのものの定義や分類については諸説がある。ここではバイオマーカーの定義・分類の諸説を整理し、本調査研究において特許検索のために用いた各種のバイオマーカーを定義する。

(1) バイオマーカーの定義と解説

バイオマーカーの定義を解説する日本の刊行物では以下に示す NIH、FDA による定義が多く引用されている。

- ① NIH（米国国立衛生研究所）の定義 - バイオマーカーは客観的に測定され、評価される特性値であり、正常な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療処置に対する薬理学的反応の指標として用いられるもの。
- ② FDA（米国食品医薬品局）の定義 - バイオマーカーは測定できる特性値であり、ヒトまたは動物における生理学的プロセス、薬理学的プロセス、または疾病プロセスを反映しているもの。治療に伴うバイオマーカーの変化は当該製品に対する臨床的反応を反映する。

しかしこれらは包括的な定義であり、最近開発が進展しているバイオマーカーについては以下の③、④に示すように「新しいバイオマーカー」や「分子バイオマーカー」という概念で解説されている場合が多い。

- ③ バイオマーカーは、人間の健康状態を定量的に把握するための科学的な指標のことで、健康診断などに用いられている身長、体重、血圧、心電図などの理学的検査や血液や尿などの臨床検査で得られる検査値（血糖、総コレステロール、尿酸、GOT、GPT、 γ -GTP など）が代表的なものである。これらは既存の臨床学的バイオマーカーとされる。最近のバイオマーカーの研究は、遺伝子の機能解析研究の進展による疾患関連の遺伝子・蛋白質や代謝物の情報などの発見を利用して行われる「新しいバイオマーカー」の開発に向けられている。広義のバイオマーカーは血圧や慢性骨髄性白血病（CML）に対するフィラデルフィア染色体や PET（positron emission tomography）などによって得られる画像情報なども含むが、狭義のバイオマーカーは、生体内の生物学的変化の指標となるターゲット分子で DNA、RNA、蛋白質、ペプチドなどから構成されている¹⁰⁾。

¹⁰⁾ 戦略プログラム ヒューマンバイオテクノロジーに基づく医薬品評価技術の革新
独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター等

- ④ バイオマーカーはある特定の疾病や体の状態に相関して量的に変化するために、そのバイオマーカーの量を測定することで疾病の診断や効率的な治療法の確立等が可能となる。バイオマーカーの概念は20年以上も前から存在していた。しかし、2000～2001年に、最初のヒト遺伝子塩基配列が解明された後、バイオマーカーは、RNA、DNA、タンパク質、またはタンパク質断片をベースとした分子情報であると理解されるようになった。つまり分子バイオマーカーである。この分子バイオマーカーが、今、臨床診断や新薬発見および開発に欠かせない製品として注目を集めている¹¹⁾。

(2) 創薬プロセスに関わるバイオマーカーの種類

創薬プロセスに関わるバイオマーカーとは創薬の生産効率を高めることが期待されるバイオマーカーである。総称してバイオマーカーと呼ぶ際には主に発症、診断のための用途と目的を持っているものが多い。

本稿では以下のように各種の創薬バイオマーカーの名称を定義する¹²⁾。

1) 遺伝子レベルの毒性予測のための安全性・毒性マーカー

前臨床/臨床試験において薬物の毒性を評価するバイオマーカーで、例として CYP450 遺伝子多型による心電図上の QT 延長の予測などがある。

2) スクリーニングマーカー

創薬ターゲットの特定や抗体・化合物のスクリーニングのためのバイオマーカーである。

① 診断マーカー

大部分は疾患の標的分子の特定や判別に関わるバイオマーカーである。

② 疾患マーカー

主に疾患の標的分子に作用する抗体・化合物のスクリーニングのためのバイオマーカーである。

3) 臨床的有用性判定（疾患の進行度判定）を行うためのバイオマーカー

① 代理マーカー

真のエンドポイントを代替できるバイオマーカーを代理マーカー（サロゲートマーカー）と呼ぶ。真のエンドポイント（true endpoint）とは有効性、安全性（副作用の発現）、QOL（Quality Of Life）の変化などの評価指標である。しかしそれらを短期間で観察評価することは困難であるため、臨床試験では短期間で評価できる暫定的なエンドポイントとしてサロゲートエンドポイント（代用評価指標）が採用される。

¹¹⁾ NEDO 海外レポート NO.1003, 2007.7.4

¹²⁾ ヒューマンサイエンス振興財団、FDA 等の解説を参考にしている。

② 予後マーカー

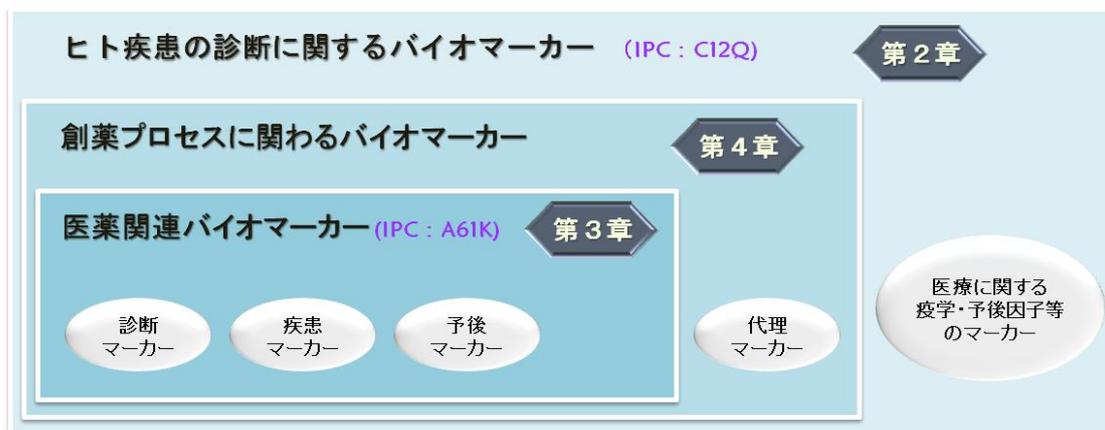
延命効果、再発、転移などの真のエンドポイントを予測するためのバイオマーカーで、日本では予後因子や予測因子とも呼ばれている。例としては抗がん剤「アービタックス」(一般名：セツキシマブ)の K-ras 遺伝子がある。アービタックスは野生型の K-ras 遺伝子を持つ患者に効き、突然変異型の K-ras 遺伝子を持つ患者には効かない。この K-ras 遺伝子がこの薬剤を服薬した場合の生存期間延長を予測できる予後マーカーであることが、2008年の米国臨床腫瘍学会で報告されている。

4) 患者層別マーカー

治療効果や有害事象などの薬剤反応性を特定の患者層において事前に予測できるバイオマーカーである。EGFR 阻害剤で EGFR 遺伝子のキナーゼ領域に変異がある症例に高い奏効率があることなどの事例があり、このバイオマーカーは今後の個別化医療(階層化医療)のツールとして期待されている。

- 参考までに創薬プロセスに関わるバイオマーカーも含め、本稿の各章に示すバイオマーカーのバイオマーカー全体における位置づけを以下に示す(図5)。

図 5. 各種バイオマーカーの包含関係図

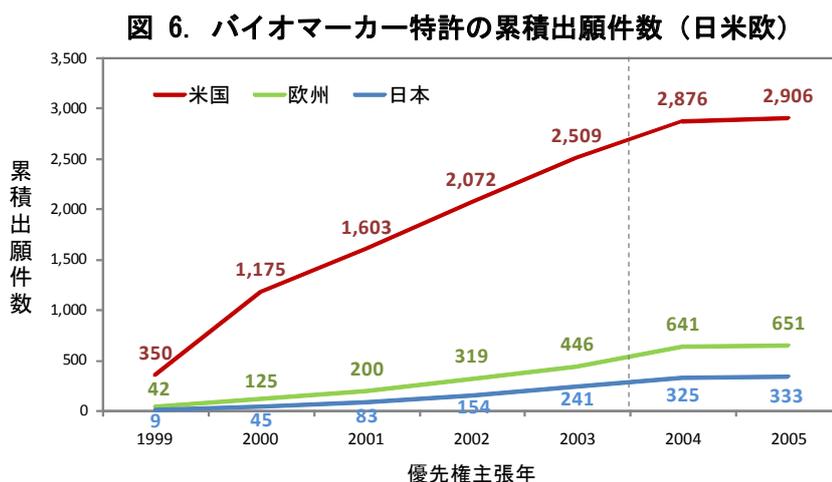


第2章 バイオマーカー特許出願動向

第1節 バイオマーカー特許出願の世界的動向

まず、ヒト疾患の診断を中心とする「バイオマーカー特許」について、特許庁の報告書によるバイオマーカー特許に関する調査結果¹³⁾を用いて、世界全体への出願動向を整理してみる。図6は診断に関するバイオマーカー特許のうち、日本、米国、欧州を出願人国籍とする特許について、累積出願件数の推移を示したものである。1999年から2005年までの累積出願件数は3,890件であり、米国からの出願が2,906件と7割以上を占めている。日本と欧州は、米国と同じく増加傾向にはあるが圧倒的な差がある。

特許出願件数の経年グラフに関しては、公開に至っていない特許や、PCTルート出願¹⁴⁾の国内移行の遅れによるデータ収録のタイムラグがあるため、近年の数値に関しては全データが網羅されていない可能性が高い。そのため、破線以降にある年数値は参考情報として示している¹⁵⁾。



出所:「平成18年度 特許出願技術動向調査報告書」をもとに作成

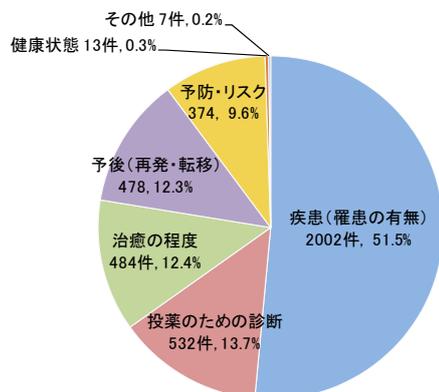
図7は累積出願件数を診断の用途別に分類したものであり、罹患の有無の診断に関する疾患マーカーが2,002件と5割以上を占める。次いで投薬のための診断マーカーが14%、代理マーカーに相当する治癒の程度の診断に関連するバイオマーカー、再発・転移の診断に関する予後マーカーがそれぞれ12%を占める。なお、その他には予防・リスクなど将来将来の発病に関するバイオマーカーが多く含まれている。

¹³⁾ 平成18年度 特許出願技術動向調査報告書(ポストゲノム関連技術 第2部 第3章 バイオマーカー):この調査ではバイオマーカーの調査対象の特許は、「キーワードとして各種の『マーカー』と「IPC:C12Q(診断、測定方法)」を含むという条件でWPIとHCAPlusのマルチファイル検索を行っている。この調査結果のうち「診断」に関する出願人国籍が日米欧の特許3,890件を用いた。

¹⁴⁾ 特許協力条約(Patent Cooperation Treaty:PCT)に基づく国際出願のこと。

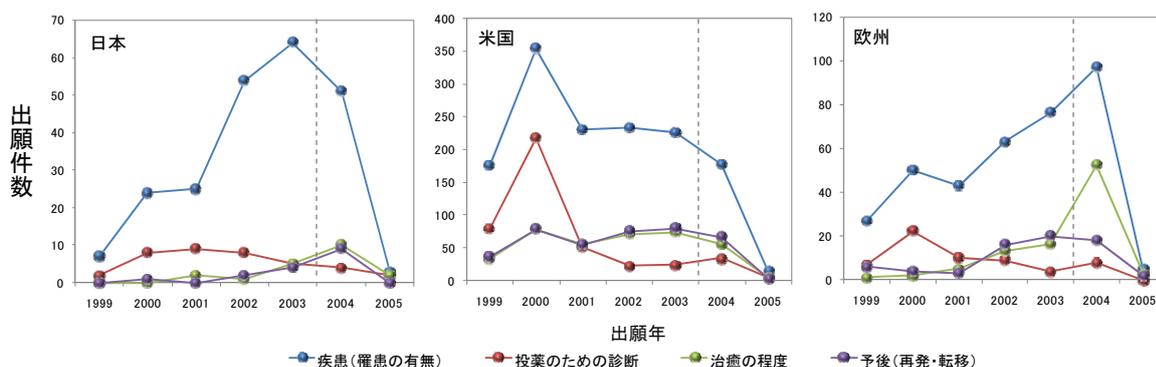
¹⁵⁾ 以降に出てくる経年グラフでも同様の意味で破線を付している。

図 7. 診断分野別にみた累積出願件数 (1995~2005)



出願人国籍別に出願件数の推移をみているのが、図 8 である。3 つのグラフより、出願人国籍にかかわらず疾患マーカーの出願件数が 7 年間を通して最も多いことがわかる。米国については、前述のタイムラグに加え、特許公開が登録後であることにより公開時期が日欧に比べさらに遅れる傾向があることに留意する必要があるが、疾患マーカー、投薬のための診断マーカーが 2000 年に突出して出願件数が多く、2001 年以降は増加が見られずほぼ横ばいである。欧州からの出願件数は投薬のための診断マーカー以外で増加傾向にあり、特に代理マーカーについては 2004 年に急増している。日本についても件数は少ないものの欧州と同様の増加傾向にあり、米国とは対照的である。

図 8. 出願人国籍別にみたバイオマーカー特許出願件数推移



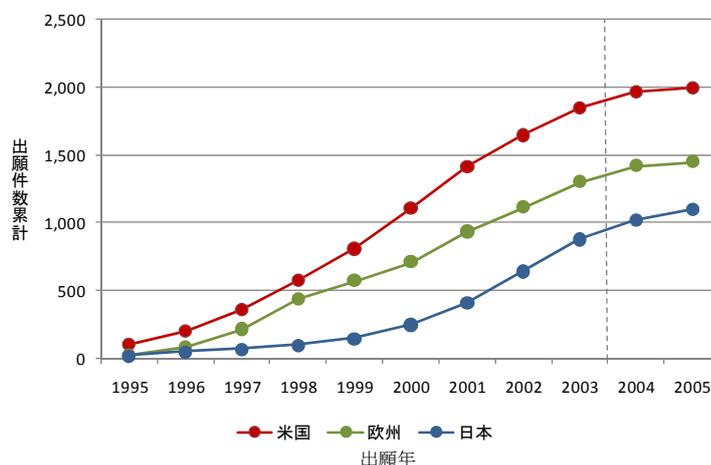
第2節 日本へのバイオマーカー特許出願の動向

日本へのバイオマーカーを含めたポストゲノム関連技術分野の特許は国際出願件数が少ないため、国内出願特許を用いてバイオマーカー特許¹⁶⁾の日本への出願動向をみる。欧米、とりわけ創薬分野で世界をリードしている米国からの出願動向と日本からの出願動向を比較し、日本のバイオマーカー研究活動の全体像の現状をみてみる。

(1) 特許出願件数の推移（日米欧）

日本へのバイオマーカー特許のうち、出願人国籍が日本、米国、欧州である特許について出願件数の累積をみたものが図9である。欧米からの出願件数が日本を上回っているが、近年は日本からの出願件数が伸びてきている。

図9. 累積出願件数の推移（日米欧からの出願件数）



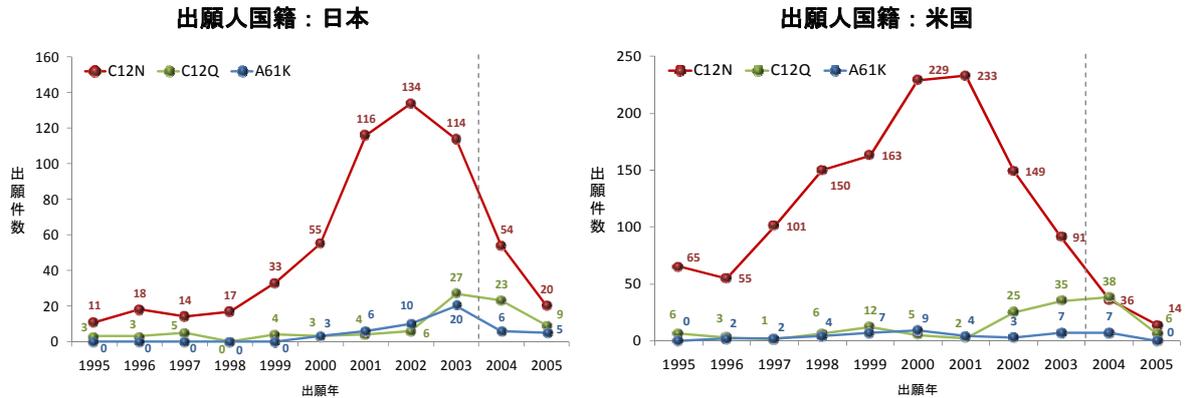
(2) 技術分類別にみた出願動向

バイオマーカー特許をIPC分類¹⁷⁾別にみると、組成物としてのバイオマーカー（標的分子）（IPC分類:C12N）と、これらを用いた医薬用製剤（IPC分類:A61K）及び診断技術や測定方法（IPC分類:C12Q）と技術分類別の比較ができる。日本、米国からの出願特許のうち、筆頭IPCがC12N、A61K、C12Qである特許について件数の推移をみたものが、図10である。まず標的分子の蛋白質やペプチドといった組成物の出願（C12N）の件数が増え始め、その後に製剤、診断技術に係わる出願（A61KとC12Q）が増加している。日本についてみると、C12Nの出願件数は欧米から1~2年遅れて増加し始めており、今後、C12QやA61Kといった創薬の応用に関する特許出願が増えてくる可能性がある。

¹⁶⁾ 「バイオマーカー」研究分野の特許検索式は「平成18年度 特許出願技術動向調査報告書」に従った（注13参照）。特許データは、電子図書館と「IIPパテントデータベース（財団法人知的財産研究所）」より、1995年1月1日から2005年12月31日までに提出されたバイオマーカー研究分野3,884件の特許を抽出した。なお、特許出願人国籍別の出願件数ではダブルカウントがあるため、合計は3,884件より多くなる。

¹⁷⁾ 国際特許分類(International Patent Classification: IPC)

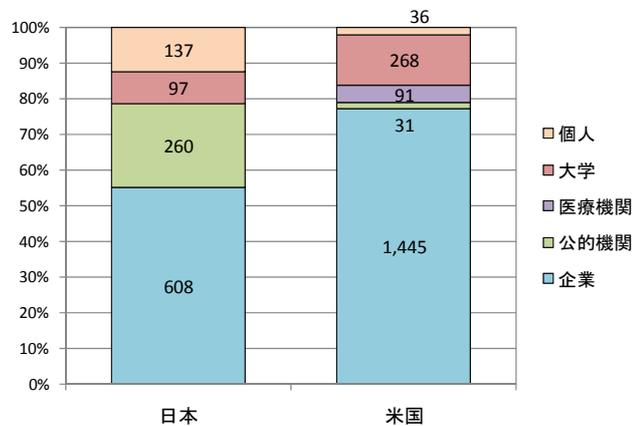
図 10. IPC 分類別出願件数



(3) 出願人の構成と推移 (日米)

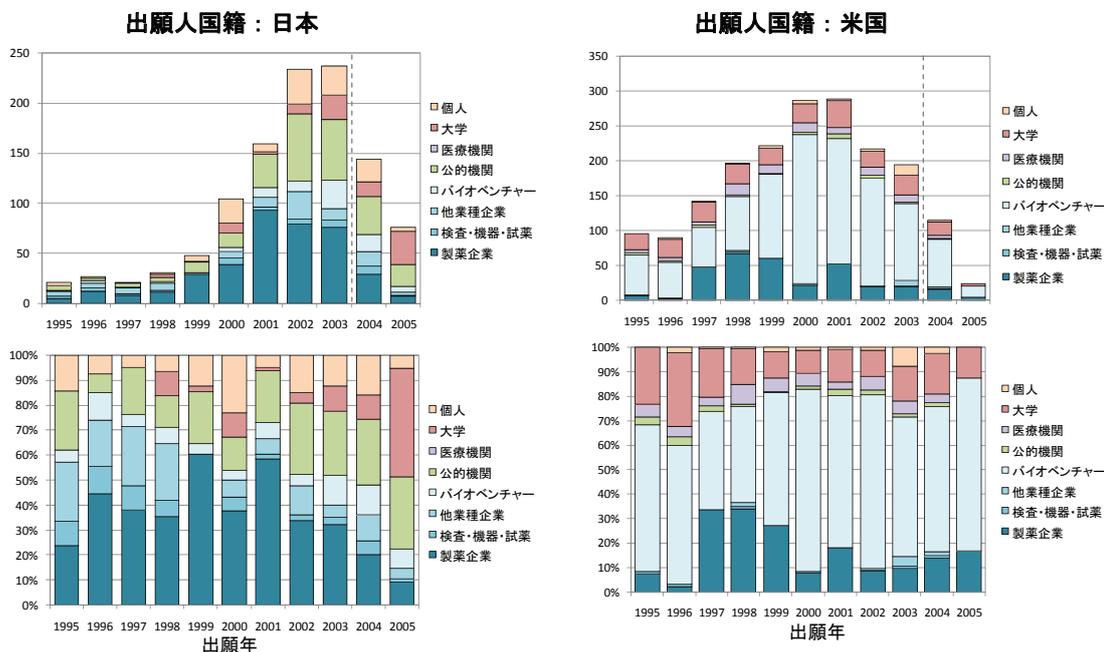
図 11 に示すように日本からのバイオマーカー特許の出願件数は企業、政府関連機関や地方自治体などの公的機関、次いで個人、大学の順に多いが、「個人」の大部分は大学・公的機関の研究者であるため、実際には大学・公的機関からの出願は 40%を超えていると思われる。一方米国からの出願件数は圧倒的にバイオベンチャーを中心とした企業が多く(約 80%)、次に大学、医療機関の順に多くなっている。

図 11. 出願件数の構成 (出願人種別)



さらに出願人構成の推移をみると、米国では構成比率に大きな変動がないのに対し、日本では大学・公的機関の伸びが著しく大きくなっている(図 12)。2000 年頃より遺伝子の機能解析研究が盛んに行われてきたことに加え、日本版バйдール法(産業活力再生措置法第 30 条)が米国からは 18 年遅れたものの、1998 年に制定されたことが影響していると考えられる。

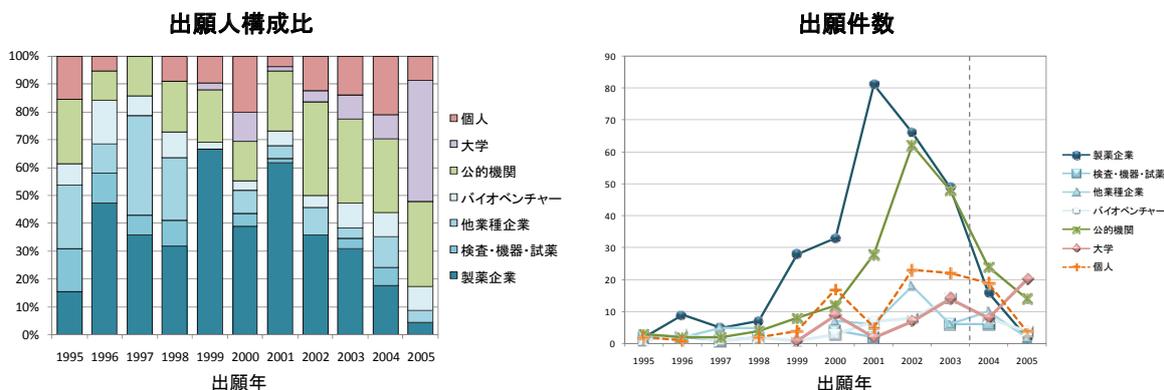
図 12. 特許の出願人構成（日米）



(4) 技術分類別出願人構成の推移（日本）

日本からのバイオマーカー特許の出願件数の推移を IPC 分類別にみると、標的分子の蛋白質やペプチドといった C12N（組成物）において 2002 年以降、製薬企業、公的研究機関、大学からの出願件数が増加し、また構成比率が高くなっている（図 13）。これは公的研究機関において癌やアルツハイマー病など、未だに発症メカニズムが解明されていない疾患の診断やバイオマーカーの研究が、近年活発になっていることを反映していると思われる。

図 13. C12N（組成物）の出願人構成

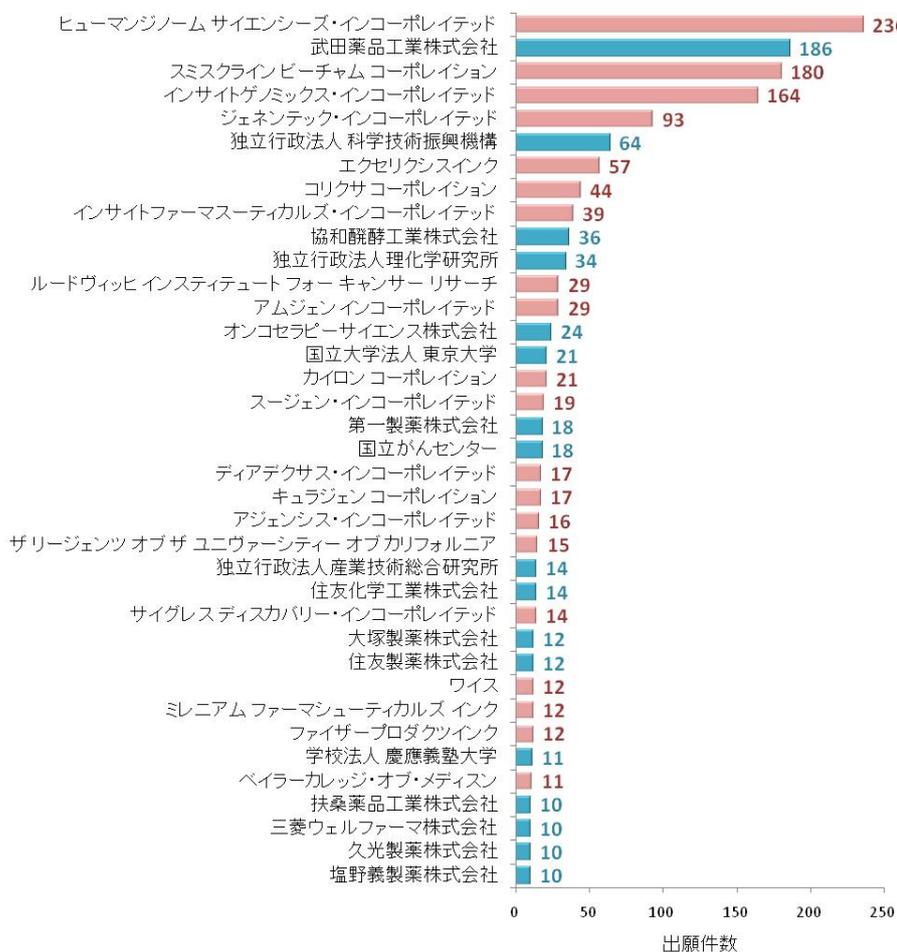


(5) 上位出願人（10 件以上の 37 出願人のランキング）

図 14 は日本へのバイオマーカー特許の出願件数の累計が 10 件以上の機関、企業を出願件数の累計順に並べたものである。出願件数の累計が 10 件以上の上位出願人の数は 37 の機関、企業で、そのうち米国のバイオベンチャーが最も多い 14 を占めており、米国のバイオベンチャーが活発にバイオマーカー特許を日本に出願していることがわかる。その出願内容をみると創薬に直結した特許は少ないものの、疾患関連蛋白質や遺伝子などを利用した難病の診断と医薬品のスクリーニングに用いるツールが多く、いわゆるリサーチツール特許を押さえ、権利化することを目的としているように思われる。

出願人の国籍が日本である機関、企業の数 は 17 であった。その構成は、製薬企業が 9 社、公的機関は 4、大学は 2、化学企業が 1 社、大学発ベンチャーが 1 であった。

図 14. 日本へのバイオマーカー特許上位出願人（10 件以上の 37 出願人のランキング）



(6) 単独・共同出願件数

図 15 は日本の出願人別の単独・共同累積出願件数と共同出願率（共同出願件数/総出願件数×100 (%)）を示している。日本の製薬企業の単独出願件数は 305 件で、大学・公的機関、異業種、バイオベンチャーなどに比べて多い。一方、製薬企業による共同出願件数は 60 件であり、単独出願件数に比べてかなり少ない。製薬企業の共同出願相手は大学が 29 件、公的機関が 30 件、企業が 11 件と大学・公的機関が圧倒的に多い。また、民間企業の内訳はバイオベンチャー7件、異業種3件、製薬企業1件となっている。製薬企業の共同出願件数の推移をみると（図 16）、1995年から1999年までは年平均あたり2件であったが、2001年以降10件を超える程度にまで増加してきている。

図 15. 日本の出願人別の単独・共同累積出願件数

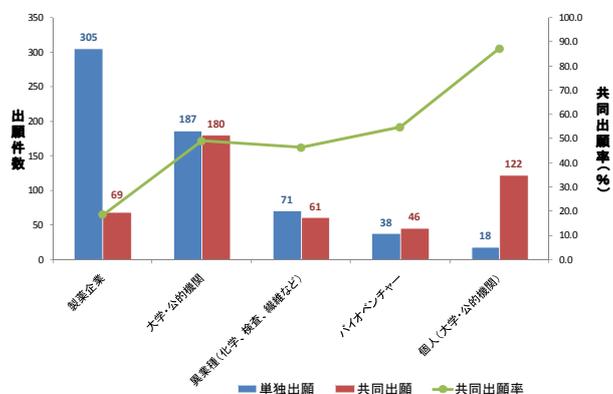
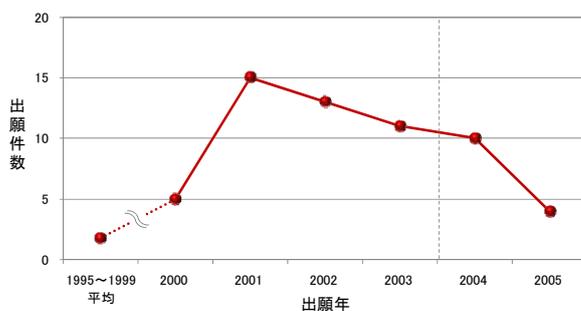


図 16. 日本の製薬企業からの共同出願件数の推移



以上にみてきたように日本のバイオマーカー特許は、2000年以降、企業と大学・公的機関からの国内出願件数が増加している。なお企業、大学・公的機関からの出願件数の増加は主に診断・治療の標的分子としての疾患関連蛋白やペプチド等の出願による¹⁸⁾。このことは、遺伝子機能解析の進展に伴って疾患関連蛋白質に関連した診断とバイオマーカーの研究が活発になっていることを反映しているものと思われる。

¹⁸⁾ 医薬産業政策研究所「製薬企業のバイオマーカー関連出願特許の特性」政策研ニュース No25(2008年7月)

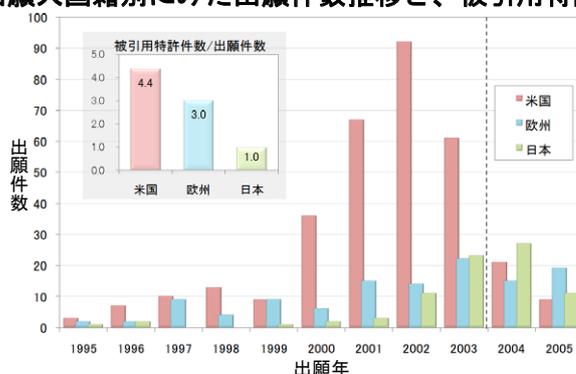
第3章 医薬関連バイオマーカーの特許出願と日本の課題

これまでヒト疾患の診断を中心とした「バイオマーカー特許」についてみてきたが、本章では創薬の重要なツールである「医薬関連バイオマーカー」の特許について日米欧における出願件数、出願件数 1 件当たりの被引用特許件数の推移と出願形態、内容の比較分析を行う。特に、医薬関連バイオマーカー特許の内容について、研究のサンプル対象別に分類して分析を行うことにより、ヒト組織を用いるバイオマーカー研究の重要性と日本の課題を探る。特許の検索には DII (Derwent Innovations Index, Thomson・Reuters) を用い、1995 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日までに日本を含む世界 40 カ国の特許審査機関へ出願されたバイオマーカー研究分野の特許¹⁹⁾のうち、農業、食品、環境などに関する特許を除外し、さらに IPC コードに A61K (医薬用製剤) を含むものだけを抽出した特許 (以下、医薬関連バイオマーカー特許) 566 件を対象としている (本稿におけるバイオマーカーの定義については図 5 参照)。

第1節 医薬関連バイオマーカー特許の推移と出願人 (日米欧)

1995 年から 2005 年までの 11 年間で出願された特許 566 件について日米欧の出願人国籍別にみると米国が 328 件、欧州が 117 件、日本 81 件と、3 つの国で 526 件を占めており米国からの出願が全体の 6 割以上を占めている。出願年別に年次推移をみると、米国からの出願が 2002 年にかけて増加している。日本については、総数は少ないものの 2002 年以降も増加傾向にある。また、欧州はほぼ横ばいか若干の増加傾向にあるといえる。出願件数 1 件当たりの被引用特許件数²⁰⁾をみると、日本は欧米と比べ少なく、この指標でみる日本の特許の質は必ずしも高くないといえる。なお、米国からの出願件数が 2003 年以降減少しているように見えるのは、米国に関しては特許の登録後に公開されるため日欧に比べて公開が遅いことが影響していると思われる (図 17)。

図 17. 出願人国籍別にみた出願件数推移と、被引用特許件数/出願件数



19) 平成 18 年度 特許出願技術動向調査報告書を参考にし、「キーワード: "marker*"、("DNA" or "peptide*" or "protein*")AND "diagnos*"」、「IPC:C12Q(診断、測定方法)」という条件で、特許の名称、請求項、新規性の項目に診断を含む DNA またはペプチドまたは蛋白質から構成されたバイオマーカー特許を抽出した。

20) 出願件数 1 件当たりの被引用特許件数は特許の客観的評価とされている。

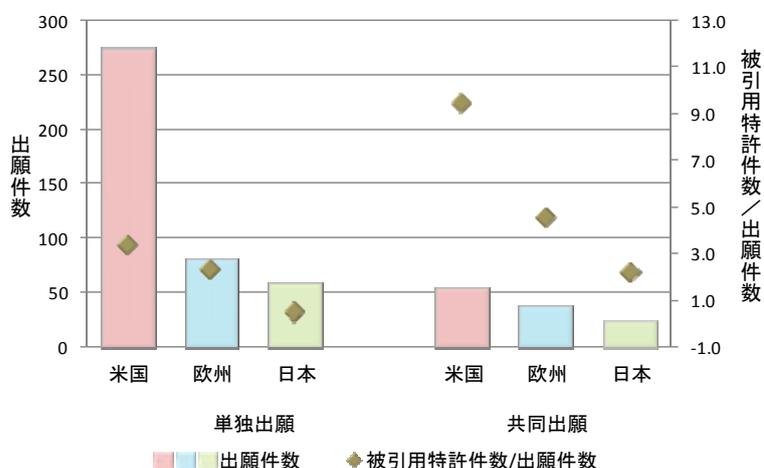
1995 から 2005 年の累積出願件数の出願人組織上位 30 とその組織による出願件数を示したものが表 3 である。出願人組織上位 30 に 18 の米国組織が入っている。米国の場合、とりわけ目立っているのがバイオベンチャーで、上位 30 に 14 社が入っており、出願件数でも 188 件と全出願件数 566 件の 3 割以上を占めている。また世界の上位 4 社はいずれも米国のバイオベンチャーである。欧州は 5 つの企業と研究機関が上位 30 に入っており、うち製薬企業が 4 社、その出願件数は 22 件である。日本は 7 つの企業と研究機関が上位 30 に入っており、うち製薬企業は 5 社で出願件数も 43 件と米国のバイオベンチャーに次いで 2 番目に多い。このように特許の出願件数を出願人上位 30 に限ってみると日本の製薬企業は欧米の製薬企業を上回っており、この分野での研究活動が盛んなことを示している。

表 3. 出願人上位 30 の構成と累積出願件数

	米国		日本		欧州	
	組織数	出願数	組織数	出願数	組織数	出願数
バイオベンチャー	14	188	1	7	0	0
大学	3	20	1	7	0	0
その他	1	4	0	0	1	4
製薬企業	0	0	5	43	4	22

図 18 は出願件数と被引用特許件数/出願件数を単独出願と共同出願に分けて示したものである。出願件数は、日米欧ともに単独出願件数が共同出願件数を上回っており、米国では特にその傾向が強い。また、共同・単独出願別に特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数をみると、いずれの国においても共同出願特許が単独出願特許を上回っており、相対的に質が高い。日本の特許はこの指標では単独出願、共同出願のいずれにおいても欧米より質が低い。

図 18. 出願形態別比較 (日米欧)



第2節 研究のサンプル対象がヒト組織に関わる特許の出願状況

バイオマーカーの研究はかつて動物組織や培養細胞を対象とした「疾患」や「診断」関連のものが多かったが、1987年に米国NCI（国立がん研究所）が研究資源としてのヒト組織・細胞の米国内の供給ネットワーク体制を確立したことなどが発端となり、米国ではヒト組織・細胞を利用した研究が活発化した。これに伴いバイオマーカー関連特許出願件数も増加してきている。特にヒトゲノムが完全解読された2003年以降は世界的に個別化医療の実現を目的として、有効性を期待し得る患者の選択や、副作用の出やすい患者の服薬を避けることが可能で、長期的な予後の改善を期待できる医薬品の開発が活発化してきている。こうした流れの中で今後期待される医薬品開発の有効なツールが、ヒト組織の疾患関連遺伝子・蛋白を利用したバイオマーカーである。

そこで医薬関連バイオマーカー特許566件の内容を、研究のサンプル対象項目であるヒト（Human）、疾患（Disease）、組織（Tissue）、蛋白（Protein）、ペプチド（Peptide）、遺伝子（Gene）別に分類し、日本からの出願と医薬関連バイオマーカー特許の世界の出願件数の4割以上を占める米国のバイオベンチャーからの出願との比較を試みる（表4および表5）。表中の太線で囲った部分は特許内容に「ヒト」あるいは、「組織」を含む出願件数を、カッコ内の数字は被引用特許件数/出願件数を示している。

表4は、日本と世界全体（日本を除く）の出願件数、被引用件数/出願件数を示したものである。医薬関連バイオマーカー出願特許の「ヒト」や「組織」に関わる日本からの出願件数は、「ヒト」や「組織」に関わらない特許の出願件数に比べかなり少ないが、世界の「ヒト」や「組織」に関わる出願件数は「ヒト」や「組織」に関わらない特許の出願件数よりも多い。このことは日本の「ヒト」や「組織」を利用したバイオマーカー研究はこの分野への集中度が世界の傾向に比べて低いことを示している。また、質を表す指標である被引用特許件数/出願件数で見ると日本の「ヒト」や「組織」に関わる特許は世界全体と比べて少なく、また相対的に質が低い。

日本の出願特許の内容と対極にあるのが米国のバイオベンチャーである（表5）。米国バイオベンチャーからの「ヒト」や「組織」に関わる出願件数は、「ヒト」や「組織」に関わらない特許の世界の出願件数に比べかなり多い。このことは米国バイオベンチャーによる医薬関連バイオマーカー研究の重点が「ヒト」や「組織」に関わる研究に置かれていることを示している。また、米国のバイオベンチャーは、「ヒト」や「組織」に関わる特許の質（被引用特許件数/出願件数）は世界全体よりも高い水準にある。

表 4. 出願特許の内容比較：日本 vs 世界（日本を除く）

日本 81件：出願件数、()内は被引用特許件数/出願件数

	ヒト	疾患	組織	蛋白	ペプチド	遺伝子
スクリーニング	8(0.8)	44(0.5)	8(0.5)	53(0.5)	41(0.5)	45(0.5)
ヒト		8(0.8)	3(0.7)	12(0.7)	11(0.7)	10(0.6)
疾患			8(0.8)	45(0.7)	41(0.8)	42(0.6)
組織				11(0.6)	8(0.8)	10(0.7)

世界（日本を除く） 485件：出願件数、()内は被引用特許件数/出願件数

	ヒト	疾患	組織	蛋白	ペプチド	遺伝子
スクリーニング	83(4.6)	136(2.1)	117(3.0)	181(3.1)	150(2.5)	164(2.7)
ヒト		146(2.7)	126(3.5)	178(3.2)	164(2.9)	177(3.2)
疾患			180(2.5)	272(2.8)	245(2.4)	257(3.2)
組織				233(2.6)	217(2.8)	226(3.2)

表 5. 出願特許の内容比較

米国バイオベンチャー vs 世界（米国のバイオベンチャーを除く）

米国バイオベンチャー 237件：出願件数、()内は被引用特許件数/出願件数

	ヒト	疾患	組織	蛋白	ペプチド	遺伝子
スクリーニング	56(4.8)	89(2.3)	85(2.7)	111(2.7)	106(2.5)	107(2.7)
ヒト		89(2.7)	88(3.4)	104(3.1)	99(2.8)	104(3.2)
疾患			148(2.3)	167(2.7)	162(2.6)	160(2.8)
組織				160(2.7)	154(2.9)	159(3.2)

世界（米国のバイオベンチャーを除く） 329件：出願件数、()内は被引用特許件数/出願件数

	ヒト	疾患	組織	蛋白	ペプチド	遺伝子
スクリーニング	35(2.6)	91(1.3)	40(2.1)	123(1.7)	85(1.6)	102(1.7)
ヒト		65(2.5)	42(2.5)	86(2.5)	76(2.3)	83(2.8)
疾患			40(2.1)	150(2.3)	124(1.8)	139(1.8)
組織				84(2.0)	71(2.3)	77(2.3)

表 6 は、米国バイオベンチャーの出願特許の内容を単独出願、共同出願に分けている。単独出願特許の「ヒト」や「組織」に関わる出願件数はどの項目をみても共同出願より多い。前述したように米国ではヒト組織利用の条件が整備されており、ヒト組織の入手が他国と比べ容易である。こうした環境の違いが「ヒト」や「組織」に関わる特許の単独出願件数が多いことにも反映されているのであろう。

また特許の質という側面でも単独・共同出願とも「ヒト」や「組織」に関わる特許の被引用特許件数/出願件数は、「ヒト」や「組織」に関わらない特許の被引用特許件数/出願件数に比べて多く、質の高さを示している。ヒトの組織や病変部位を利用した医薬関連バイオマーカーは新薬開発の生産性向上のための有効な開発ツールとなる期待感が高いため、この分野の特許は他分野の特許に比べて頻繁に引用される傾向がある。また、被引用特許件数/出願件数は共同出願が単独出願を上回っている。これは米国のバイオベンチャーの共同出願相手の多くを大学医学部が占めており、ヒト組織を利用した大学との共同研究が活発に行われ、質の高い特許が数多く出願されていることを示している。

表 6. 米国バイオベンチャー出願特許の単独・共同出願別内容比較

単独出願 208件:出願件数、()内は被引用特許件数/出願件数

	ヒト	疾患	組織	蛋白	ペプチド	遺伝子
スクリーニング	50(2.7)	83(2.3)	81(2.8)	104(2.7)	101(2.6)	101(2.7)
ヒト		80(2.8)	81(3.2)	94(2.9)	91(2.9)	94(3.1)
疾患			136(2.3)	149(2.7)	146(2.6)	142(2.8)
組織				144(2.5)	140(2.9)	143(3.1)

共同出願 29件:出願件数、()内は被引用特許件数/出願件数

	ヒト	疾患	組織	蛋白	ペプチド	遺伝子
スクリーニング	6(21.8)	6(1.7)	4(1.0)	7(1.9)	5(0.8)	6(1.7)
ヒト		9(1.9)	7(5.4)	10(4.6)	8(1.6)	10(4.8)
疾患			12(2.4)	18(2.6)	16(3.1)	18(3.1)
組織				16(4.2)	14(2.9)	16(4.4)

第3節 必要なヒト組織の活用に向けた法整備

バイオマーカーの研究開発において、ヒトの組織を直接用いることの意義は大きい。第一に直接的にヒトの病変部位を用いることによって特異的な遺伝子発現による疾患の発症を反映した創薬ターゲットや患者選択、効果判定などの有用な指標の発見が可能となり、新薬開発の生産性向上が期待できる。第二に遺伝子のバラツキ（遺伝子多型）による薬物応答性の把握が可能となり、副作用の回避、ひいては被験者の保護に十分配慮した臨床試験の実施が可能となる。

このようにヒトの組織を直接用いるバイオマーカー研究の重要性は高まりつつあるが、日本のヒト組織・細胞を利用した研究を取り巻く法的な環境は必ずしも整備されているとは言えない。非医療分野におけるヒト組織・細胞の取り扱いについてのガイドラインの整備は、米英に比べ20～30年遅れて、約10年前に政府により「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」や「臨床研究に関する倫理指針」等が制定されるに留まっている。法的に認められる範囲が示されているのは、標本としての保存を規定する死体解剖保存法のみであり、製薬企業や大学では自主的にヒト組織研究倫理審査委員会を設置し研究実施の可否を個別に検討しているのが現状である。

また、企業と大学との連携が遅れている²¹⁾ことも日本からの医薬関連バイオマーカー特許出願の数と質に影響を与えていると考えられる。その数と質を高めるには米国のバイオベンチャーが積極的に大学医学部と連携し成果をあげていることに学ぶ必要がある。大学医学部は病理・病態に基づく診断・治療が専門であり、疾患のバイオマーカーについての研究では多くの実績を上げている。大学医学部との共同研究を通じて製薬企業やバイオベンチャーは、バイオマーカーの開発にとって重要な疾患に関する蓄積された情報の活用や、研究倫理審査を経たヒト組織の入手が可能となる。医薬関連バイオマーカーの研究開発を質・量ともに高めるためには、米国のように法的整備を進めるとともに、製薬企業、バイオベンチャーが大学医学部とのヒト組織・細胞を利用した共同研究を活発に行なう努力が不可欠と思われる。

²¹⁾ 日本の共同出願による組織連携についてみると、日本の大学の共同出願は10件で大学発バイオベンチャーとの共同出願は8件、うち7件が患者の遺伝子や蛋白を対象とした内容となっているが、大学発ではない他の日本のバイオベンチャーと大学との共同出願数は1件と少なく、大学と製薬企業との共同出願は1件と少ない。

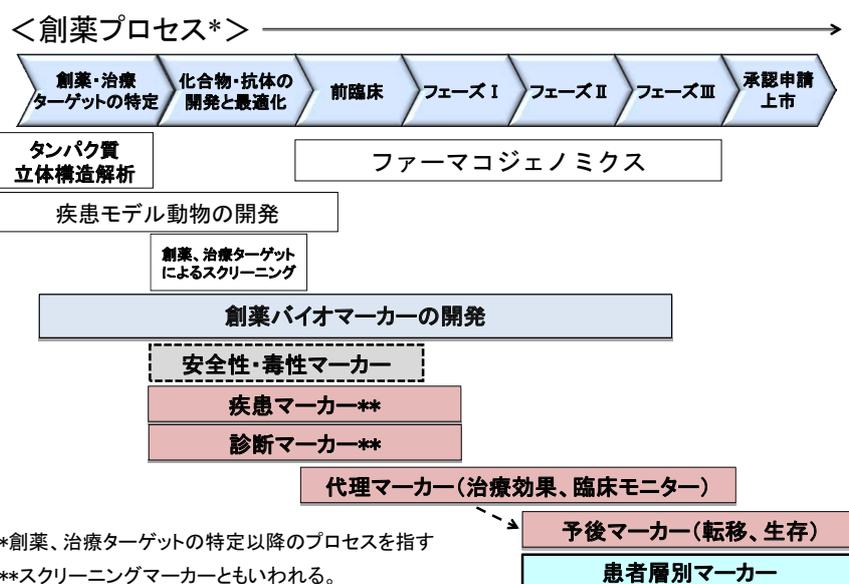
第4章 創薬プロセスに関わるバイオマーカーの役割と特許出願動向の日米欧比較

2000年以降ヒトゲノムの解読の進展に伴い、特異的な遺伝子発現による疾患の発症を反映するバイオマーカーの開発が可能となってきた。とりわけ新薬開発の生産性向上につながることを期待し、開発されてきているのが、動物実験などの早期研究段階から患者を対象とする臨床試験まで汎用的に有効性を評価できる代理マーカーと生存率や再発・転移などに対する真の有効性を評価できる予後マーカーである。以下では、診断・疾患マーカーと今後新薬開発の生産性向上への貢献が期待される有効性評価マーカーである代理マーカーと予後マーカーに関して、日米欧より日本へ出願された特許の動向を比較・分析することにより日本の課題と今後の開発の方向性を探る。

第1節 創薬プロセスと各種バイオマーカーの役割

まず創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーの位置づけと機能について整理しておく(図19)。赤で塗った部分に示すように、創薬プロセスの最初に創薬、治療ターゲットによる候補薬剤のスクリーニングと診断を目的として、診断マーカー、疾患マーカーが利用される。次に前臨床試験から臨床試験までの治療効果判定と疾患の臨床モニターを期待して利用されるのが代理マーカーであり、このマーカーは、短期間の観察期間で真の有効性を評価を代替できるバイオマーカーといえる。これに対して長期間での再発、転移、生存などの評価を目的として利用されるのが予後マーカーである。当初は代理マーカーであったものが予後の予測も可能であれば、予後マーカーとしても活用される。実際には機能と使用時期は相互に重複しており、図19に示すほど、区分は明解ではない。

図19. 創薬プロセスに関わるバイオマーカーの位置づけと機能



第2節 各種バイオマーカー別にみた出願傾向

分析に際し特許の検索には DII (Derwent Innovation Index, Thomson・Reuters) を用いた。1995 年から 2005 年に世界 40 カ国特許審査機関に出願された特許より、創薬プロセスに関わるバイオマーカー特許²²⁾ 628 件を抽出し、そのうち診断マーカー、疾患マーカー、代理マーカー、予後マーカーの用途別の傾向をより明らかにするため、各バイオマーカーの名称そのものが出願内容 (名称、請求項、新規性) に含まれている特許 230 件を分析対象として用いた。

各種バイオマーカー特許の件数を示したのが表 7 である。予後マーカーが最も多く、次いで代理マーカー、診断マーカー、疾患マーカーの順となっている。特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数でみると、予後マーカー、代理マーカーが、診断マーカー、疾患マーカーより高い傾向にある。

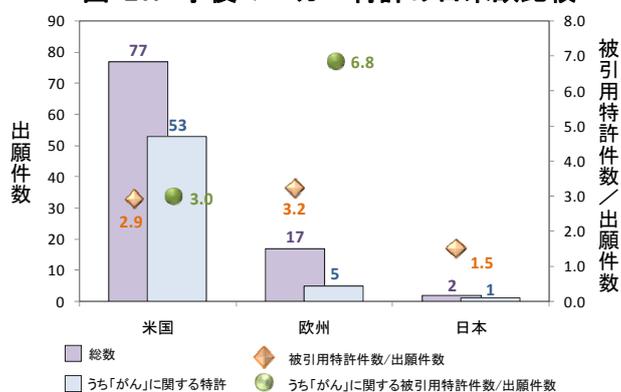
表 7. 230 件の内訳と被引用特許件数/出願件数

主なバイオマーカーの名称	出願件数	被引用特許件数 / 出願件数
予後マーカー (Prognosis, Prognostic) marker	98	2.9
代理マーカー (Surrogate marker)	62	3.0
診断マーカー (Diagnostic marker)	53	2.3
疾患マーカー (Disease marker)	17	1.8

(1) 予後マーカー：多い「がん」関連

図 20 は、日米欧から出願された予後マーカーの特許件数を示したものである。予後マーカー特許 98 件のうち米国からの出願件数が 77 件と多い。欧州からの出願件数は 17 件と少なく、日本からは 2 件とさらに少ない。欧米ともサンプル対象として「がん」を含む特許の被引用特許件数/出願件数は高い数値となっている。

図 20. 予後マーカー特許の日米欧比較



²²⁾ 平成 18 年度 特許出願技術動向調査報告書を参考にし、「キーワード: 各種のマーカー」、「IPC:C12Q(診断、測定方法)」、「IPC:A61K(医薬用製剤)」を条件として用いた結果に「代理マーカー」をキーワードとして含む特許をあわせた 628 件を「創薬プロセスに関わるバイオマーカー」としている。この特許は応用分野として疾患の診断方法以外に、疾患/診断マーカー、代理マーカー、予後マーカーなどの創薬と医薬品開発に関連するバイオマーカーが多い。

予後マーカースペックには出願内容（請求項、新規性）に「がん」を含む特許が最も多い（表8）。また、特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数をみると、「がん」×「ヒト」、「転移」、「生存」、「がん」を含む特許では予後マーカースペック98件全体の被引用特許件数/出願件数2.9よりも高い数値を示している。このことからヒトのがんの転移と生存率に関する予後マーカースペックが注目されていることが伺える。

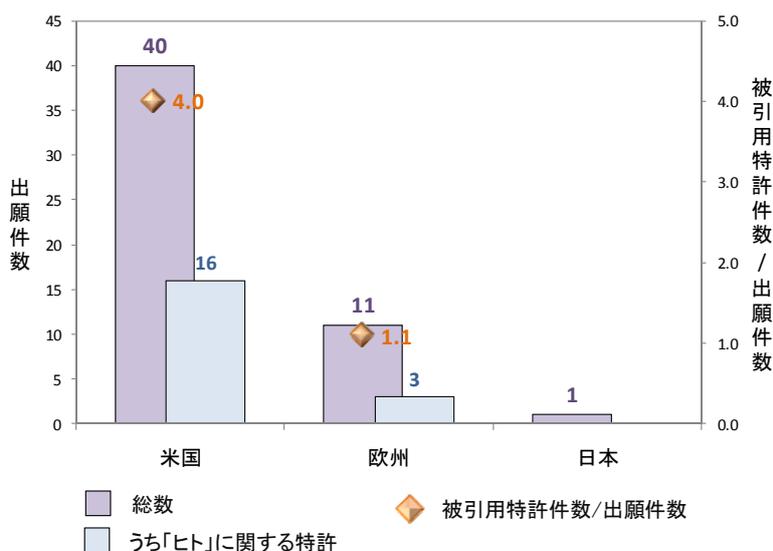
表 8. 予後マーカースペックの層別結果

対象特許	出願件数	被引用特許件数/出願件数
予後マーカースペック	98	2.9
がん	60	3.3
ヒト	47	2.8
がん×ヒト	29	3.6
転移	11	3.6
生存	11	3.6

(2) 代理マーカースペック：幅広い応用範囲

図 21 は、日米欧から出願された代理マーカースペックの特許件数を示したものである。代理マーカースペック特許 62 件のうち、米国の出願件数が最も多く、サンプル対象として「ヒト」を含む特許も最も多い。日本、欧州と比較して、米国の被引用特許件数/出願件数が最も高い数値となっている要因と考えられる。日本からの代理マーカースペック特許は 1 件のみである。

図 21. 代理マーカースペックの日米欧比較



代理マーカ―を層別に分類した結果を示したものが表 9 である。治療する、疾患という内容を含む特許出願件数が多い。これに続き、モニター、スクリーニング、有効性、病状、進展、予測するという出願件数の順になっている。

これらの項目を含む特許では代理マーカ―特許 62 件全体の被引用特許件数/出願件数 3.0 よりも高い数値を示している。実際には疾患治療のための医薬品のスクリーニングや有効性、病状や疾患の進展などの臨床モニターという特許用途の内容が多く、「基礎から臨床まで汎用的に使える」という代理マーカ―に求められる理想的な要件が特許の内容に反映されているものと思われる。

表 9. 代理マーカ―特許の層別結果

対象特許	出願件数	被引用特許件数/出願件数
代理マーカ―	62	3.0
治療する	44	3.8
疾患	38	4.3
モニター	20	4.1
スクリーニング	17	7.5
有効性	14	5.6
病状	14	6.2
進展	8	7.9
予測する	8	6.5
臨床試験	6	2.3

(3) 診断マーカ―：標的分子が中心

図 22 は、日米欧から出願された診断マーカ―の累積特許件数を示したものである。日本からの特許出願件数は 2002 年以降急速に伸びており、総数は米国の 19 件とほぼ同数の 18 件である。そのうち製薬企業からの出願件数が 11 件と多くを占めている。

診断マーカ―特許を層別に分類した結果を示したものが表 10 である。出願の内容（請求項、新規性）に研究のサンプル対象として「遺伝子」を含む出願件数が 38 件と最も多い。特許の質の指標である被引用特許件数/出願件数でみると「ヒト」や「ヒト」×「遺伝子」、「ヒト」×「組織」を含む特許は、診断マーカ―全体のその値と比べて高い傾向にある。

図 22. 診断マーカ―特許の累積出願件数の推移（日米欧）

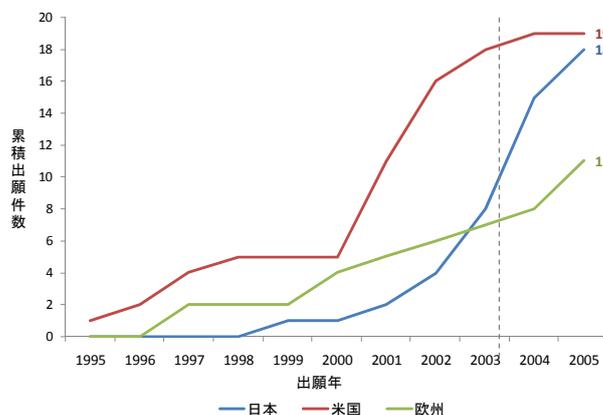
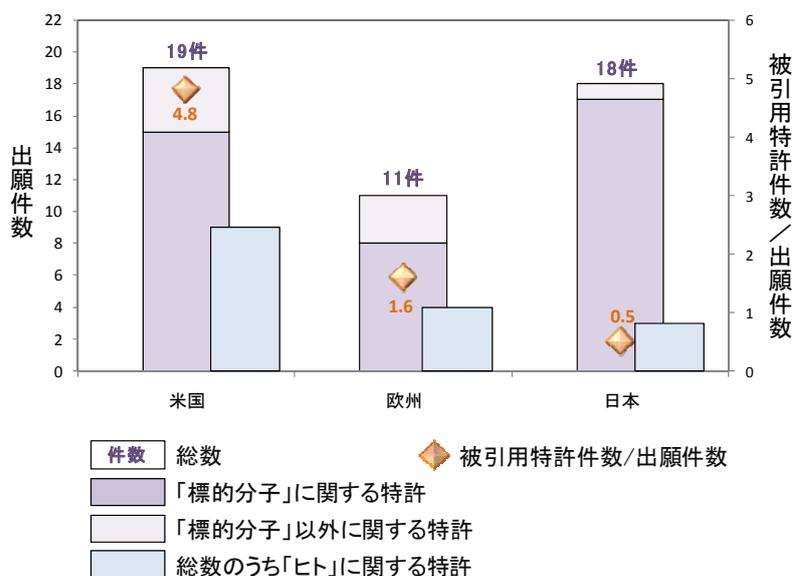


表 10. 診断マーカー特許の累積出願件数の推移（日米欧）

対象特許	出願件数	被引用特許件数/出願件数
診断マーカー	53	2.3
遺伝子	38	2.8
組織	19	2.9
ヒト	17	3.2
ヒト×遺伝子	16	3.4
ヒト×組織	9	4.3

また、図 23 に示すように、日本の出願特許 18 件のうち、サンプル対象として「ヒト」を含む特許は 3 件しかない。欧米と比較して日本の被引用特許件数/出願件数が 0.5 と低い原因と思われる。出願内容を精査すると、治療薬の「標的分子」に関する出願件数は、米国が 19 件中 15 件、欧州は 11 件中 8 件、日本は 18 件中 17 件と日米欧ともに多く、日米欧からの出願総数の 85% を占めている。日本からの出願特許は、特に標的分子そのものの特許が多く、それを用いた診断や効果判定指標などに応用した特許が少ない。

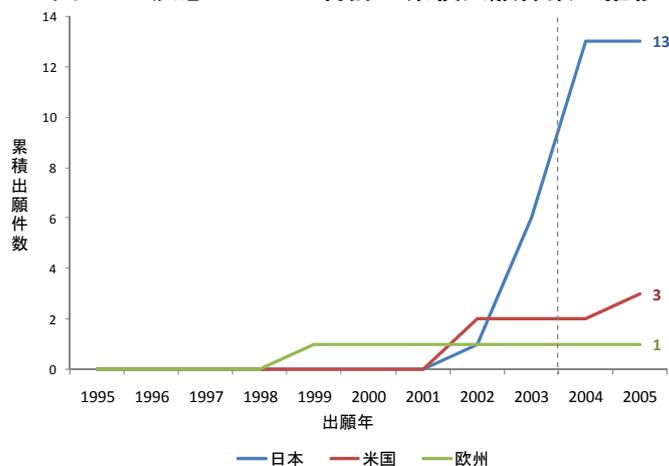
図 23. 診断マーカー特許の日米欧比較



(4) 疾患マーカー：最も多い日本からの出願

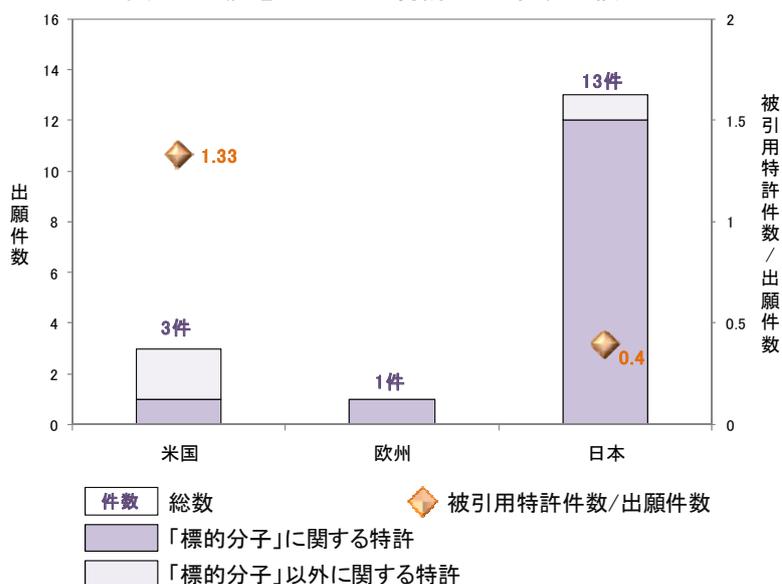
疾患マーカーとは本来は疾患進展の指標であり、診断マーカーと区別されている場合が多い。図 24 に示すように、日米欧の出願件数の合計は 17 件で、そのうち日本からの出願件数が 13 件と最も多く、2002 年以降急速に増加している。また、13 件のうち 12 件は製薬企業からの出願である。疾患マーカー特許は、特許出願の内容（請求項、新規性）に研究のサンプル対象として「遺伝子」を含む特許が 15 件、「ヒト」を含む特許が 3 件である。日本の 13 件のうち 12 件が「遺伝子」を含む特許であるが、「ヒト」を含む特許はない。

図 24. 疾患マーカー特許の累積出願件数の推移



出願内容を精査すると、図 25 に示すように日本の出願特許は特にスクリーニングに関する特許が 9 割以上を占め、治療効果や臨床モニターなどの応用的な用途の特許はわずかである。

図 25. 疾患マーカー特許の日米欧比較



第3節 特許の質と共同出願人構成：予後マーカー、代理マーカー

バイオマーカーのように研究分野が基礎から臨床にわたる場合、その研究成果である特許の質は、各国の研究レベルのみならず共同研究体制によって左右される可能性があると考えられている。そこで研究内容による違いをみる目的で、バイオマーカーの種類別に共同出願自体とその出願人構成が特許の質にどのように影響しているかについてみてみよう。ただし、比較・分析するために最低必要なサンプルサイズ 10 以上という条件をおくと共同出願件数がそれぞれ 12 件、11 件であった予後マーカー、及び代理マーカーが対象となる。また日本からの予後マーカー特許と代理マーカー特許の出願件数はそれぞれ 2 件および 1 件と少なく共同出願特許もないため、実質的には欧米の共同出願の状況のみをみていることになる。

予後マーカー特許と代理マーカー特許を単独・共同出願別に比較したものが表 11 である。いずれのバイオマーカーの特許においても被引用特許件数/出願件数は、共同出願特許の方が単独出願特許よりも高くなっており、医薬関連バイオマーカー特許全体にみられる（図 18）のと同様に共同出願が単独出願と比べて特許の質が高いことがわかる。

表 11. 単独・共同出願別比較

	共同出願		単独出願	
	件数	被引用特許件数 /出願件数	件数	被引用特許件数 /出願件数
予後マーカー	12	4.8	86	2.6
代理マーカー	11	6.6	51	2.2

それでは共同出願する際の企業と大学、公的医療研究機関との連携はどのようになっているのであろうか。表 12 は、予後マーカー特許において共同出願した 12 件の出願人構成を示している。共同出願の合計 12 件のうち企業と医療研究機関との共同出願が 4 件、大学医学部との共同出願は 2 件であった。これらの共同出願の殆どが被引用特許件数で高い数値を示している。加えて製薬企業同士、バイオベンチャー同士の共同出願はそれぞれ 2 件、3 件ですべて創薬企業と医療・診断企業（あるいはグループ会社）の組み合わせであった。製薬企業とバイオベンチャーとの共同出願は 1 件であった。

このように企業と医療研究機関や大学医学部との共同出願が半数を占め、企業同士の共同出願の場合でも創薬企業の相手が全て診断・医療企業であることから、企業と診断・医療研究を専門とする機関・企業との横断的な共同研究が予後マーカーの研究では重要と思われる。

表 12. 予後マーカー特許の共同出願人構成

共同出願特許	大学	医療研究機関	製薬企業	バイオベンチャー	被引用特許件数
特許A	1			2	19
特許B			3	1	10
特許C		1		2	8
特許D	1			1	7
特許E		1		1	5
特許F				2	4
特許G				2	4
特許H		1	1		3
特許I		3		1	2
特許J			2		1
特許K			2		0
特許L				2	0
平均値					4.8

注:表中(被引用特許件数以外)の数字は出願人の機関、企業の数を表している。

さらに は機関、企業横断的な共同出願を表している。

表 13 は代理マーカー特許 11 件の共同出願人構成を示している。予後マーカーの場合と異なり組織横断的な共同出願は 1 件のみであり、創薬企業と医療研究機関・企業との共同出願はない。

以上のことは、予後マーカー研究では患者を対象とした継続的な共同研究を医療研究機関や大学の予後因子、予後マーカーなどの研究成果を利用して行うことが多いため、その特許を共同出願することが多いが、代理マーカー研究ではこれらの機関とバリデーションを目的として共同研究することは重要であるものの、製薬企業が開発した代理マーカーが多いため、単独でも特許を出願し得るという両者の違いを反映しているものと推察される。

このように研究分野が基礎から臨床にわたる医薬関連バイオマーカー分野全体で共同研究などの連携を推し進めることが必要であり、予後マーカーの研究では特に企業と診断・医療研究を専門とする機関・企業との横断的な共同研究を推し進めることが必要であろう。

表 13. 代理マーカー特許の共同出願人構成

共同出願特許	大学	医療研究機関	製薬企業	バイオベンチャー	被引用特許件数
特許1			3		0
特許2				2	3
特許3				3	6
特許4				2	57
特許5				2	2
特許6			1	1	2
特許7			3		2
特許8				2	0
特許9				2	0
特許10	2				1
特許11				2	0
平均値					6.6

注:表 12 に同じ

第4節 まとめ

創薬プロセスに関わるバイオマーカーである医薬関連バイオマーカーと代理マーカーに関する分析を日本の課題という観点から要約すると、以下のように整理できる。

第一は、診断マーカー、疾患マーカーの出願特許件数では欧米を上回っているが、代理マーカー、予後マーカーの出願特許件数では欧米のそれに遥かに及ばない点である。代理マーカー、予後マーカーは、新薬開発生産性向上に繋がるものとして、とりわけ期待が大きいマーカーである。また、出願特許件数の相対的に多い診断マーカー、疾患マーカーについても、その出願内容を見ると、中心が「標的分子」や治療薬の「スクリーニング」であり、特許の応用範囲が狭い点も指摘される。

第二の課題は、出願特許あたりの被特許引用件数でみると、いずれのマーカーにおいても日本の出願特許の質が低いことである。その要因として、殆どの研究のサンプルが「ヒト」以外の動物などを対象としていることが挙げられる。「ヒト」組織を研究対象とすることのメリットは、候補薬剤のスクリーニングの効率を高め得ることである。動物の組織を用いた場合、ヒトとの種差があるために十分な効果が得られず、また予想外の副作用が発生する可能性が高い。これに比べ研究対象サンプルに動物以外にも「ヒト」の病変組織を使い、正常組織との相違を比較検討し創薬ターゲットを特定することは、スクリーニング効率を高める可能性がある²³⁾。このことは診断マーカー、疾患マーカーの特許の質を高め、代理マーカーや予後マーカーの特許の数と質を高めることにもつながる。

第三の課題は前項の課題に密接に関連しており、日本の共同研究が欧米に比べ進んでいないことである。研究対象のサンプルとして「ヒト」の組織や患者を対象とした継続的な研究を行なうためには大学医学部や医療研究機関と連携して行なうことが不可欠であるが、日本の場合、「ヒト」組織の研究対象としての活用のためのガイドラインはあるものの、法的に認められる研究範囲を示したものがなく、共同研究は欧米ほどには進んでいない。このヒト組織を利用する研究環境の法的整備とあわせ、組織を横断する連携を推し進めることが必要であろう。

²³⁾ 動物とヒトの両方に使える創薬ターゲットやバイオマーカーがあれば、病態モデル動物による薬効評価の結果を参考にしてヒトへの有効性を推定できることになり、創薬研究の効率化につながる可能性が高い。

第5章 創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーに関するアンケート

第1節 調査方法

(1) 概要と目的

これまでバイオマーカー関連の特許出願件数をバイオマーカー研究成果の代理指標として研究動向と研究体制について分析し、日本のバイオマーカー研究の課題について考察してきたが、実際に創薬研究に携わる現場では創薬に関わるバイオマーカー研究の現状と課題についてどのように考えているのであろうか。以下では日本に研究拠点を持つ製薬企業の「創薬プロセスに関わる各種のバイオマーカーに対する考え方」についてアンケート調査した結果をもとに、第4章の創薬プロセスに関わるバイオマーカーの特許出願動向で得られた結果と比較することで分析を行い、バイオマーカーの開発に際してボトルネックとなっている日本の研究環境について考察する。

(2) 対象企業と回答対象者

日本製薬工業協会に加盟する会員企業で研究開発委員会の専門委員を担当している 22 社に対して、専門委員もしくは各専門委員を通じて研究開発本部や研究所、臨床開発の創薬研究開発を専門とする部署の担当者に回答を求めた。アンケートの回答を円滑にする目的で、アンケート回答用紙にある各種バイオマーカーの用語を定義・解説した参考資料として「バイオマーカーに関するアンケート調査用紙の用語規定」(参考資料 2) を添付して回答対象者に送付した。

(3) 調査項目の構成

アンケート調査の回答用紙(参考資料 1) は 5 つの設問項目から構成されている。

設問項目Ⅰは「創薬研究とバイオマーカーについて」で、第1章の図 2 に示した創薬プロセスと 4 つのボトルネックのうち「I. ターゲットバリデーション(標的分子候補と疾病の関係を推定し、新薬の目標を確定する)」とこれに続くヒトでの合理性を確認するためのバイオマーカーに関わる内容となっている。「疾病の原因究明」と「ヒト試料を利用したバイオマーカーの開発」、「プローブ分子(候補化合物、抗体など)とバイオマーカーの開発」、「候補化合物、抗体などの作用機序の仮説検証」の重要性についての設問である。

設問項目Ⅱは「代理マーカー」で、代理マーカー開発のボトルネックとなっていると思われるレギュラトリー・サイエンス構築の問題、暫定代理マーカーの POC (Proof of concept: 概念の証明) と臨床試験での利用、代理マーカーの臨床試験と承認申請データへの利用についての設問となっている。

設問項目Ⅲは「予後マーカー」で、予後マーカーを活用する意向の有無、予後マーカー開発の 2 つのボトルネック、予後マーカーの承認申請データの評価指標としての必要性の有無についての設問となっている。

設問項目Ⅳは近年分子標的薬などで注目されている個別化医療のための「患者層別マーカー」を今後開発する必要性の有無についての設問である。

設問項目Ⅴは「バイオマーカーに関する大学、医療機関との共同研究の頻度と研究対象となったバイオマーカーの種類」についての設問である。

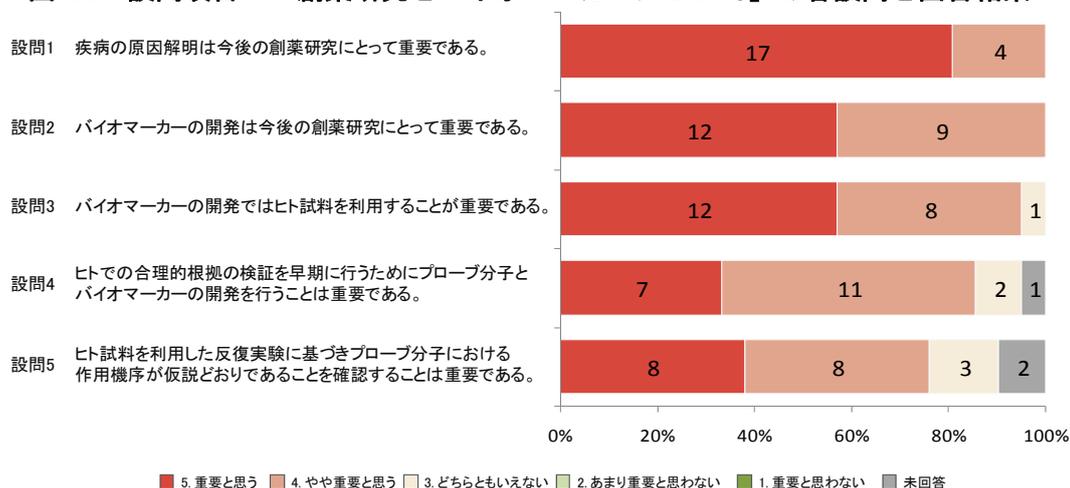
第2節 回答結果と考察

調査用紙を送付した22企業のうち21企業から回答が得られた。以下にその概要を示す。

(1) 創薬研究とバイオマーカー

図26は創薬研究とバイオマーカーに関する設問項目Ⅰの回答結果を示している。「重要度5. 最も重要であると思う」の割合が多い項目は「設問1. 疾病の原因解明は今後の創薬研究にとって重要である」(81.0%)であった。ついで重要度5が多かったのは「設問2. バイオマーカーの開発は今後の創薬研究にとって重要である」(57.1%)、「設問3. バイオマーカーの開発ではヒト試料を利用することが重要である」(57.1%)であった。「疾病の原因解明に平行して、その治療薬のバイオマーカーの開発は臨床試験の効率化や最大限の治療効果を得るために重要であり、そのためにヒトでの信頼性の高い検証は不可欠である」という回答コメントがあった。これは上記の設問1、2、3の相互関係をよく説明しており、概ね全体の意見を反映しているものと思われる。

図26. 設問項目Ⅰ「創薬研究とバイオマーカーについて」の各設問と回答結果



ヒト試料の利用についてはコメントが多く、「バイオマーカーの探索はヒトで行うのが理想だが、多様な検討を行える動物試験も利用しながら探索するのが効率的である。」「正常ヒト試料を用いた比較検証も必要である。正常ヒト試料をどこから入手し、どの基準で見極めるかが課題である。」「ヒト試料を使うことは重要であるが、入手するための手続きや費用を考えると実際には困難である。」などの現状と課題が述べられている。「設問4. ヒト

での合理的根拠の検証を早期に行うためにプローブ分子とバイオマーカーの開発を行うことは重要である」と「設問 5. ヒト試料を利用した反復実験に基づきプローブ分子における作用機序が仮説どおりであることを確認することは重要である」の問いに対しては「重要度 5. 最も重要であると思う」という回答が少ない。これは「バイオマーカーやプローブ分子の開発は分子標的薬の場合は必須だが、受容体拮抗薬などでは必要ない。」という指摘の通り、薬剤のターゲットによってはバイオマーカー自体を必要としない場合があるためと思われる。

第 3 章 2 節に述べたようにヒト試料を利用したバイオマーカー研究による「医薬関連バイオマーカー」の特許の質は欧米では特に高く、第 3 者からみた重要度が高いといえる。

日本ではヒト試料を利用した医薬関連バイオマーカー特許の出願件数が動物などのヒト試料以外の試料を利用した特許に比べ少なく、医薬関連バイオマーカー特許の質においても日本を除く世界と比べて低い。設問項目 I はバイオマーカー研究やヒト試料を利用したバイオマーカー研究の重要性についての調査であるため、必ずしも実際の製薬企業全体の創薬研究における重点度を反映しているとは限らない。しかし今回の調査結果ではヒト試料を利用したバイオマーカー研究が重要であるという意識はかなり高く、今後はヒト試料を利用したバイオマーカー研究が増加し、医薬関連バイオマーカー特許の出願件数も増加してくるものと予想される。

その一方で日本ではヒト試料の入手が困難なことがバイオマーカー探索のボトルネックとなっている。厚生労働省、独立行政法人医薬基盤研究所、日本製薬工業協会が進められる「創薬バイオマーカー探索研究」プロジェクトではヒト試料を医療機関から提供されることになっており、その研究成果が期待される。

(2) 「代理マーカー」

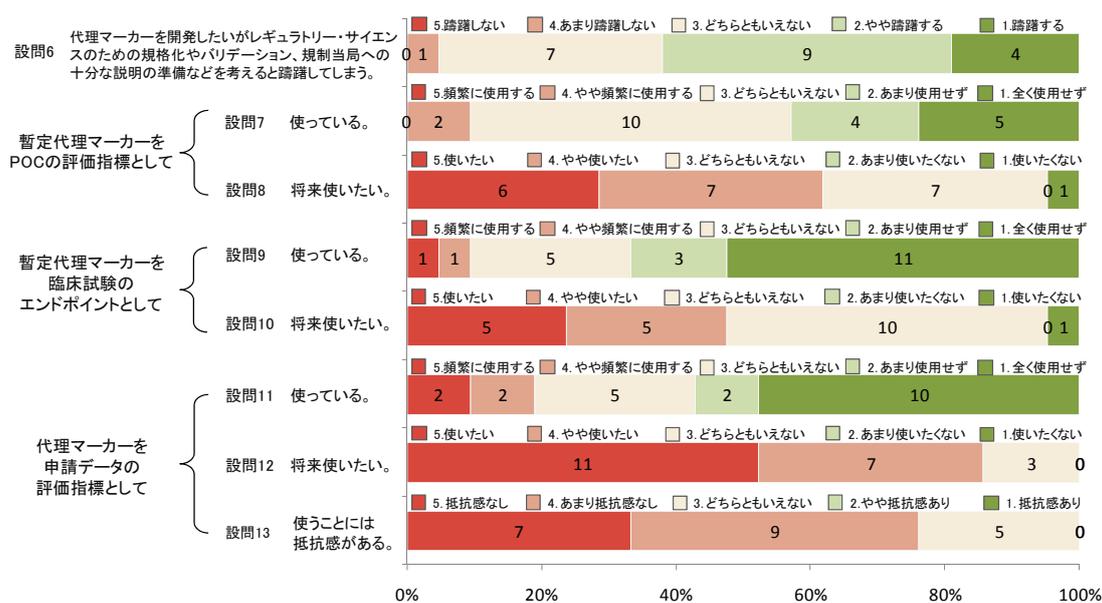
図 27 は「代理マーカー」に関する設問項目 II の回答結果を示している。使用意欲の度合（図 27 の括弧内に示した回答を 1 から 5 の数字で表すスコア）が最も強い「5」の割合が多い項目は「設問 12. 代理マーカーを申請データの評価指標として将来使いたい」（52.4%）であり、次いで「設問 13. 代理マーカーを申請データの評価指標として使うことには抵抗感がない」（33.3%）であった。

代理マーカーは大規模な疾患解析や検証的臨床試験などによってバリデーションを行って確立されたものであり、代理マーカーを主要評価項目として使うことは新薬の生産効率を高める可能性が高いことから、製薬企業としてもその使用は望ましいものと思われる。

しかし現実の代理マーカーの大多数はバリデーションを行っていない「暫定代理マーカー」である。アンケート結果をみても「代理マーカーを申請データの評価指標として使ったことがある、または使っている」という設問 11 に対しては、スコア 5 の割合は 9.5% であり、代理マーカーを評価指標として使用する企業は数少ない。

一方、「設問 9. 暫定代理マーカーを臨床試験のエンドポイントとして使ったことがある。または使っている」のスコア 5 の割合は 4.8% と少なく、「設問 10. 暫定代理マーカーを臨床試験のエンドポイントとして将来使いたい」ではスコア 5 の割合が 23.9% と前者に比べて高い。代理マーカーを開発するには手間とコストがかかることから、「暫定代理マーカー」を臨床試験の主要評価項目として使うことを将来審査当局に認めて欲しいという製薬企業の期待感が反映されているのであろう。

図 27. 設問項目Ⅱ「代理マーカー」の各設問と回答結果



※暫定代理マーカー (Not known valid marker) : ここでは、検証的臨床試験などによるバリデーションが未実施でバイオマーカーとして確定していないものとしている。

「設問 7. 暫定代理マーカーを POC の評価指標として使っている」のスコア 5 の割合は 0% となっているのに対し、「設問 8. 暫定代理マーカーを POC の評価指標として将来使いたい」では 28.6% と高くなっている。暫定代理マーカーはバリデーションされていないため、申請データの主要評価指標として利用することは現時点では難しいが、開発の Go/NoGo の意思決定に対しては有用であると考えられている。

「設問 6. 代理マーカーを開発したいがレギュラトリー・サイエンスのための規格化やバリデーション、規制当局への十分な説明の準備などを考えると躊躇してしまう」の問いに対しては「躊躇してしまう、やや躊躇する」の割合が 61.9% と多い。これは代理マーカー開発にとって共通した大きな課題といえる。

第4章2節(2)「代理マーカー」で述べたように代理マーカー特許62件中日本からの出願件数は1件と少ないが、これはどのような原因が考えられるであろうか。今回のアンケート結果でも明らかなように、代理マーカーを主要評価項目として使うことは新薬開発の生産性を高める可能性が高いことから、製薬企業としてもその使用は望ましいと考えているが、大規模な検証的臨床試験によるバリデーションを実施することがコストと時間の点で実施困難であることと、たとえバリデーションされた代理マーカーを開発しても審査当局がこれを容認してくれるという保証はないことの2点が代理マーカー開発のボトルネックとなっていると思われた。

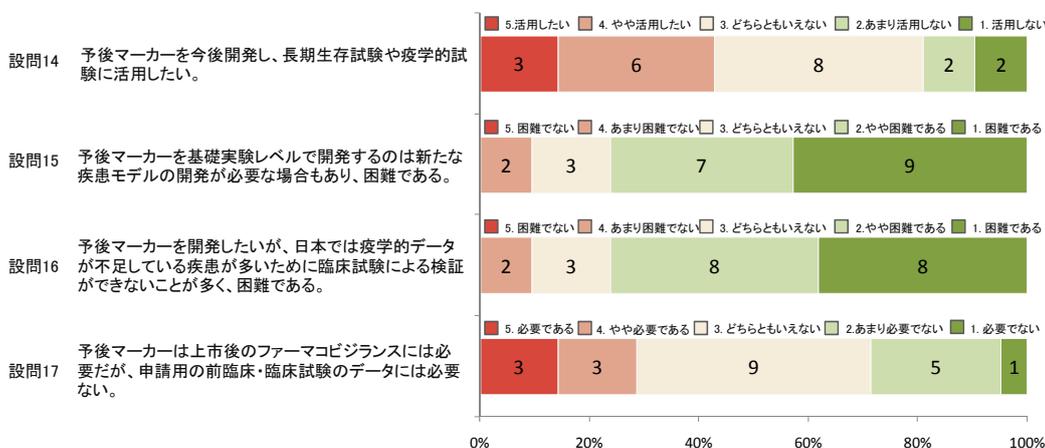
以上のことから国のイニシアチブによる代理マーカーの検証と認定を目的とした産学官連携体制の構築とレギュラトリー・サイエンスの確立が求められる。

(3) 「予後マーカー」

図28は「予後マーカー」に関する設問項目Ⅲの回答結果を示している。「予後マーカーを今後開発し、長期生存試験や疫学的試験に活用したい」という問いに対しては、「活用したい」という回答は14.2%であり、代理マーカーに対する回答と比較すると使用意欲が低い。「治療方針の選択には重要であるが、薬剤の選択や臨床試験ではその役割はあまり大きくない。」というコメントと「患者選択の基準になる可能性があり、それによって有効性の向上、症例数の削減や観察期間の短縮ができれば非常に有用となる。」というコメントに代表されるように意見が分かれている。

これはなぜであろうか。「胃がん、乳がん、大腸がんなど患者の多い疾患の承認申請では生存期間などのツルーエンドポイント（真のエンドポイント）による第Ⅲ相試験が求められているが、予後マーカーがこれに代わる予測的なマーカーであれば、必要である。」という意見が示すように予後マーカーの役割やプロフィールに未知の部分が多いことが原因であろうと推察される。

図 28. 設問項目Ⅲ. 「予後マーカー」の各設問と回答結果



「設問 15. 予後マーカーを基礎実験レベルで開発するのは新たな疾患モデルの開発が必要な場合もあり、困難である」に対しては「困難度」のスコア値 1 の「困難である」が 42.8% を占めた。「設問 16. 予後マーカーを開発したいが、日本では疫学的データが不足している疾患が多いため臨床試験による検証ができないことが多く、困難である」との設問においても「困難度」のスコア値 1 の「困難である」が 38.1% を占めた。

「マーカーを基礎試験レベルで開発するのは困難とは思いますが、基礎試験からきっかけができることはあると思う。ある疾患における確立された予後マーカーに地域（国）毎の差が生じるとは思えないので、（疫学的データは）日本に拘る必要はないと思う。」という前向きなコメントもあり、これは予後マーカーを開発する際に留意すべきポイントを示唆しているものと思われた。

「設問 17. 予後マーカーは上市後のファーマコビジランスには必要だが、申請用の前臨床・臨床試験のデータには必要ない」との設問に対しては「必要ない」、「あまり必要ない」の合計と「やや必要である」、「必要である」の合計が同数であり、大きく意見が分かれた。これも前述した設問 14 にみられるように予後マーカーの役割やプロファイルに未知な部分が多いことが原因となっていると思われる。

「一般論として代理マーカー、予後マーカーがあれば開発期間の短縮や研究・開発費用の軽減につながるので非常に重要であると考えます。1 企業で予後マーカーを探索・検証する余裕はないのが現状ではないか。やはり国を挙げて学会や公的機関が中心となって進めていくべきものと考えます。」というコメントが代理マーカーと予後マーカーの開発の重要性と課題を提示している。

第 4 章 2 節 (1) で述べたように、創薬プロセスに関わるバイオマーカー特許のうち予後マーカー特許は 98 件で、日本からの出願件数は 2 件しかない。この予後マーカー特許出願件数が少ない理由を考えてみよう。

「予後マーカーを基礎実験レベルで開発するのは新たな疾患モデルの開発が必要な場合もあり、困難である」、「予後マーカーを開発したいが、日本では疫学的データが不足している疾患が多いため臨床試験による検証ができないことが多く、困難である」という設問に対して「困難度」のスコア値 1 の「困難である」が約 4 割を占めているという結果から、この 2 つが主要な原因となっていると思われた。同時に設問 14 の回答結果から予後マーカーの活用意欲が低いことも医薬関連の予後マーカー研究が少ない他の原因と思われた。しかし国や医療機関によって検証された予後マーカーがあれば使いたいという意見も多く、これらの機関との共同研究やコンソーシアムのような連携の構築が課題と思われる。

既に述べたように、単独出願よりも共同出願特許の方が特許の質が高く、共同出願人の構成をみると企業と診断・医療を専門とする機関・企業との組織横断的な共同出願が多い。生存などの真のエンドポイントを予測できる予後マーカーを開発するためには、患者の予

後研究ができる大学や医療機関との共同研究が必須であることが、今回のアンケート調査においても指摘されている。

(4) 「患者層別マーカー」

図 29 は患者層別マーカーに関する設問項目Ⅳの回答結果を示したものである。「やや必要である」と「必要である」を合わせた割合は 95%であり、殆どの製薬企業が患者層別マーカーの必要性を強く感じている。一方で「全ての薬剤について開発する必要はない。」という但し書き的な意見もみられる。

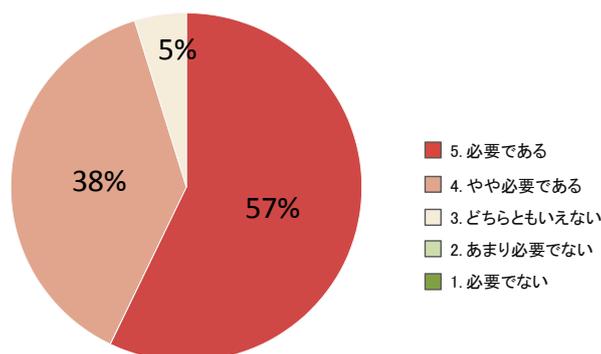
「今後はその検討の必要性が増すと思う。米国でもバイオマーカーといえば患者層別マーカー（とそれによる個別化医療）が最も注目され、保健省や大統領科学技術諮問委員会などから報告書が出るなど、議論は政策を含む広範囲に及んでいるが、これに比べて日本では活動が低調で、懸念を抱いている。」などその重要性を感じつつも、日本の取組みに不安を抱く意見もみられた。

2005 年までに出願された医薬関連バイオマーカー特許では世界的に患者層別マーカーは少ない²⁴⁾。バイオマーカーというよりむしろ医薬関連の「標的分子」の特許が多く（EGFR×A61K：346 件など）、当初から患者層別マーカーの開発を目指した「分子標的薬」は少なかったと思われる。

「個別化医療」（階層化医療）を目指す新薬開発の増加に伴い、今後は患者層別マーカーの特許出願件数も増加してくるものと思われる。

図 29. 設問項目Ⅳ. 「患者層別マーカー」の設問と回答結果

設問18 患者を薬剤反応性や安全性、症状などで階層化する患者層別マーカーを今後は開発する必要がある。



²⁴⁾ HER2(チロシンキナーゼ蛋白 HER2)を標的分子とするバイオマーカー特許が 1 件、EGFR(上皮増殖因子受容体)を標的分子とするバイオマーカー特許 3 件、VEGF(血管内皮細胞増殖因子)を標的分子とするバイオマーカー特許 5 件などとなっている。

(5) 「大学、医療機関との共同研究」

図 30 は設問項目 V 大学、医療機関との共同研究に関する設問 19 の回答結果を示している。バイオマーカーに関する大学、医療機関との共同研究を現在も過去においても実施していないと回答した企業は 21 社中 4 社 (19.0%) であった。大学、医療機関との共同研究に対して積極的な企業とそうでない企業に二分されている。

共同研究が必要な理由は「ヒト試料での解析が不可欠であるため、医療現場との共同研究は不可欠である」と考える。」というコメントに代表されている。

図 30. 設問項目 V. 設問 19 「大学、医療機関との共同研究」 の回答結果

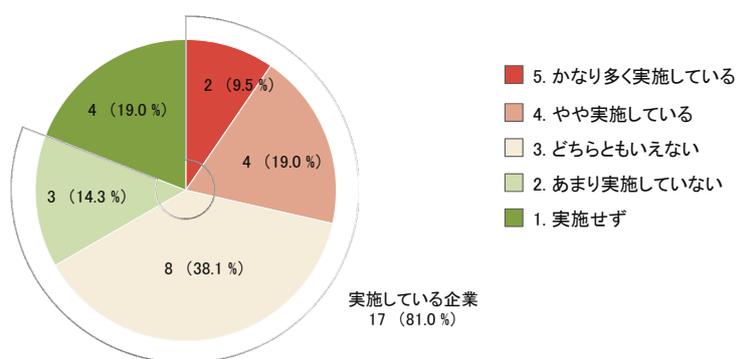
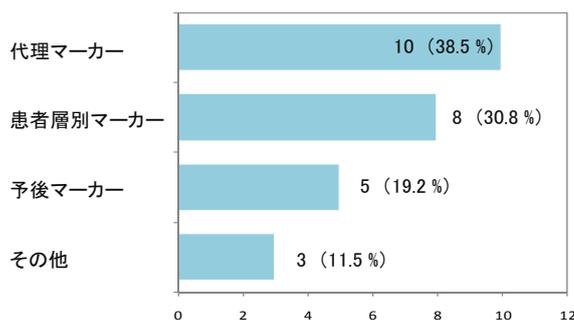


図 31 は共同研究時のバイオマーカーの種類に関する設問 20 の回答結果を示している。設問 19 で共同研究を実施していると回答した企業 17 社に対して共同研究の対象としたバイオマーカーの種類について尋ねた結果、代理マーカーが 10 件、患者層別マーカーが 8 件、予後マーカーが 5 件の順に多かった。その他は診断マーカー、疾患マーカー、ファーマコダイナミックマーカーがそれぞれ 1 件であった。大学・医療機関との共同研究については代理マーカー、患者層別マーカー、予後マーカーを中心に医薬関連のバイオマーカーの研究が現在あるいは過去において実施されていることがわかる。1995 年から 2005 年の期間ではこれらのマーカーに関連する日本からの特許の共同出願は無かったが、以後は増加している可能性もある。

図 31. 設問 V. 設問 20 の設問と回答結果



第3節 まとめ

今回のアンケート調査の結果から、バイオマーカー開発のボトルネックは以下のように総括できる。

- ・バイオマーカーの開発にはヒト試料を用いることが重要であるが、入手に要する煩雑な手続きや費用を考慮すると実際には困難である。
- ・バイオマーカーを用いて新薬開発する場合、初期の段階ではこれまで以上に手間とコストがかかるため、新薬開発の初期段階から創薬ターゲットの特定と代理マーカーの開発を並行して行うことが困難になっている。
- ・製薬企業が探索・検証した代理マーカーであっても審査当局が主要評価指標として認定しない限り、製薬企業は承認申請データの評価ツールとして使えない。これを解決するためのレギュラトリー・サイエンスの確立を目的とした産官学の連携体制もない。
- ・予後マーカーには未知な部分も多く、また、探索・検証するための国のイニシアチブによる大学、医療機関中心の連携体制が取られていない。
- ・大学、医療機関との共同研究に積極的な企業がある一方で、消極的な企業も少なくなく、企業側の共同研究への取り組みも十分とはいえない。

これらの課題を解消し、日本におけるバイオマーカーの研究開発を質・量ともに高めるためには、ヒト組織を利用する研究関連の法的整備を進めるとともに、製薬企業、バイオベンチャーが大学医学部とのヒト組織・細胞を利用した共同研究を活発に行なう努力が不可欠である。

また、新薬開発の生産性向上につながるものとして期待の大きい代理マーカー、予後マーカーについて、製薬企業の側では国や医療機関によって検証、認定されたものがあれば使いたいと考えている。国のイニシアチブによる共同研究やコンソーシアムのような産学官連携体制の構築と、バイオマーカーを新薬の承認申請に応用するためのレギュラトリー・サイエンスの確立を急ぐ必要がある。

参考資料1 創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーに関するアンケート 調査用紙

I. 創薬研究とバイオマーカーについてお尋ね致します。

	下記のいずれかの該当する数字を回答欄にご記入下さい。	回答欄
1. 疾病の原因解明は今後の創薬研究にとって重要である。	←重要と思う 重要と思わない→ 5・4・3・2・1	
2. バイオマーカーの開発は今後の創薬研究にとって重要である。	←重要と思う 重要と思わない→ 5・4・3・2・1	
3. バイオマーカーの開発ではヒト試料を利用することが重要である。	←重要と思う 重要と思わない→ 5・4・3・2・1	
4. ヒトでの合理的根拠の検証を早期に行うためにプローブ分子とバイオマーカーの開発を行うことは重要である。	←重要と思う 重要と思わない→ 5・4・3・2・1	
5. ヒト試料を利用した反復実験に基づきプローブ分子における作用機序が仮説どおりであることを確認することは重要である。	←重要と思う 重要と思わない→ 5・4・3・2・1	
設問1. ~5. に関してコメントがあればご記入下さい。		

II. 代理マーカーについてお尋ね致します。

今回のアンケートでは代理マーカーを次のように定義致します: 短期間の観察期間で真の有効性評価を代替できるバイオマーカーで、クリニカルエンドポイントを確実に予測するという事を裏付けるためのバリデーションが必要である。今回のアンケートでは検証的臨床試験などによるバリデーションが未実施でバイオマーカーとして確定していない場合、**暫定代理マーカー (Not known valid marker)** という。

	下記のいずれかの該当する数字を回答欄にご記入下さい。	回答欄
6. 代理マーカーを開発したいがレギュラトリー・サイエンスのための規格化やバリデーション、規制当局への十分な説明の準備などを考えると躊躇してしまう。	←躊躇しない 躊躇する→ 5・4・3・2・1	
7. 暫定代理マーカーをPOCの評価指標として使っている	←頻繁に使用する 全く使用せず→ 5・4・3・2・1	
8. 暫定代理マーカーをPOCの評価指標として将来使いたい。	←使いたい 使いたくない→ 5・4・3・2・1	

9. 暫定代理マーカーを臨床試験のエンドポイントとして使ったことがある。または使っている。	←頻繁に使用 全く使用せず→ 5・4・3・2・1	
	下記のいずれかの該当する数字を回答欄にご記入下さい。	回答欄
10. 暫定代理マーカーを臨床試験のエンドポイントとして将来使いたい。	←使いたい 使いたくない→ 5・4・3・2・1	
11. 代理マーカーを申請データの評価指標として使ったことがある。または使っている。	←頻繁に使用 全く使用せず→ 5・4・3・2・1	
12. 代理マーカーを申請データの評価指標として将来使いたい。	←使いたい 使いたくない→ 5・4・3・2・1	
13. 代理マーカーを申請データの評価指標として使うことには抵抗感がある。	←抵抗感なし 抵抗感あり→ 5・4・3・2・1	
設問 6. ～13. に関してコメントがあればご記入下さい。		

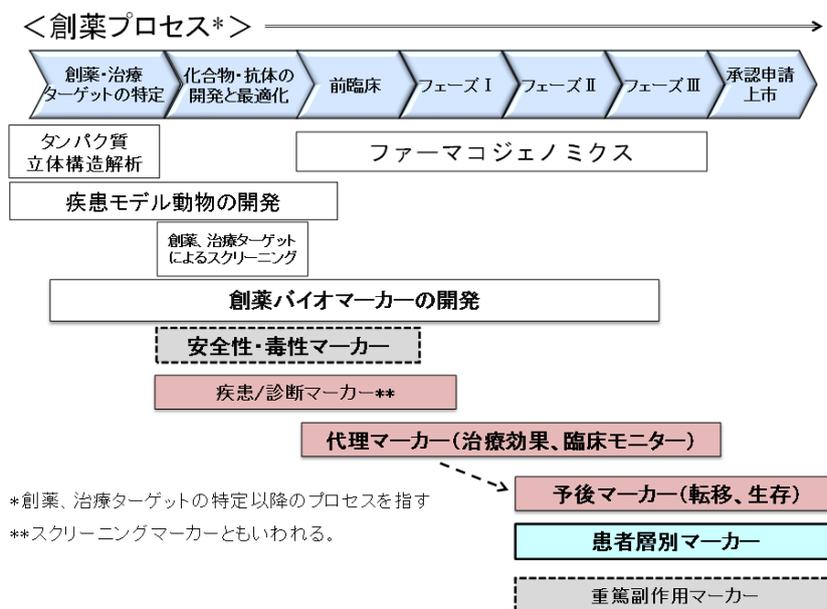
Ⅲ. 予後マーカーについてお尋ね致します。

今回のアンケートでは予後マーカーを次のように定義致します。：長期間での再発、転移、生存などの評価を目的として利用されているマーカーを指す。（日本では Prognostic marker を予後因子ということが多く、腫瘍マーカーの研究が多い。）

	下記のいずれかの該当する数字を回答欄にご記入下さい。	回答欄
14. 予後マーカーを今後開発し、長期生存試験や疫学的試験に活用したい。	←活用したい 活用しない→ 5・4・3・2・1	
15. 予後マーカーを基礎実験レベルで開発するのは新たな疾患モデルの開発が必要な場合もあり、困難である。	←困難でない 困難である→ 5・4・3・2・1	
16. 予後マーカーを開発したいが、日本では疫学的データが不足している疾患が多いために臨床試験による検証ができないことが多く、困難である。	←困難でない 困難である→ 5・4・3・2・1	
17. 予後マーカーは上市後のファーマコビジランスには必要だが、申請用の前臨床・臨床試験のデータには必要ない。	←必要である。 必要ない→ 5・4・3・2・1	

参考資料2 「バイオマーカーに関するアンケート調査用紙の用語規定」

図1. 創薬プロセスと各種バイオマーカーの役割
(医薬関連バイオマーカー特許調査結果に基づいて分類)

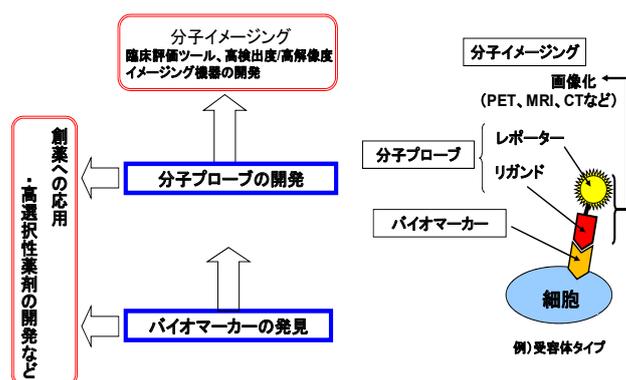


医薬関連バイオマーカー特許の調査では英語による検索であったため、日本で一般的に使われるバイオマーカーの用語と異なっていることが多かった。図1は医薬関連バイオマーカー特許の調査に基づいて創薬プロセスに関わる各種バイオマーカーの位置づけと機能について示したものである。赤塗り部分に示すように、創薬プロセスの最初に創薬、治療ターゲットによる候補薬剤のスクリーニングと診断を目的として、疾患マーカー、診断マーカーが利用されている（スクリーニングマーカーともいう）。次に前臨床試験から臨床試験までの治療効果判定と疾患の臨床モニターを期待して利用されているのが代理マーカー（トランスレーショナルマーカーとも呼ばれる）であり、このマーカーは、短期間の観察期間で真の有効性評価を代替できるバイオマーカーといえる。特に代理マーカーは臨床エンドポイント（患者の主観的判断、機能、または生存を反映する特性値または変数）を確実に予測するということを裏付けるためのバリデーションが必要である。今回のアンケートでは検証的臨床試験などによるバリデーションが未実施で確定していない場合、暫定代理マーカーという名称とした。これに対して長期間での再発、転移、生存などの評価を目的として利用されているのが予後マーカーである（日本では予後因子ということが多く、特に腫瘍マーカーの予後因子の研究が多い）。当初は代理マーカーであったものが予後を予測できれば、予後マーカーとなり得る。実際には図1に示すほど機能と使用時期を明確に区分することは困難であり、相互に重複している場合も少なくない。個別化医療のための患者層別マーカーは有効な患者層を絞り込めるもので、近年増加傾向にある。

参考資料 3 トランスレーショナルリサーチ推進とバイオマーカー、分子プローブ、分子イメージング

トランスレーショナルリサーチ（以下、TR）とは、基礎研究の成果を効果的に臨床に生かすための橋渡し研究を意味する。2006年にJST研究開発戦略センターが「統合化迅速研究（ICR）」を提唱しているが、この中でTRの推進を期待できる重要研究技術分野として分子イメージング、バイオマーカー・サロゲートマーカー、及び分子プローブの開発などが挙げられている。とりわけ分子イメージングはPETを用いたアルツハイマー病等の超早期診断に不可欠な先端技術として期待されており、これによって得られる画像情報をバイオマーカーとして大規模な臨床試験の評価に利用しようとしていることから重要技術に挙げられたものと思われる。一般的に、これらの分野では、「バイオマーカー」（標的分子）の発見に続いて「分子プローブ」の発見と開発があり、さらに分子プローブを利用した「分子イメージング」などの臨床評価ツールとしての診断法と創薬への応用へと進展する（図1）。

図1. TR重要技術の創薬と診断への応用プロセス

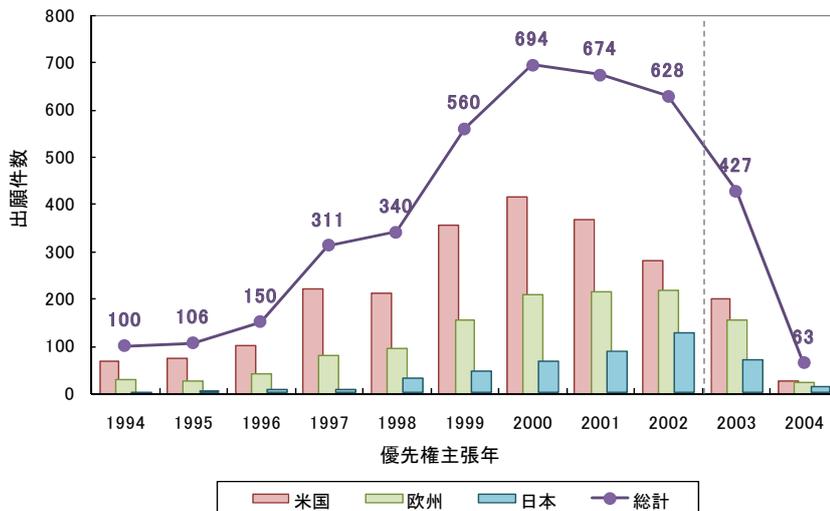


ここではTR重要技術3分野である「バイオマーカー」及び「分子プローブ」、「分子イメージング」の日本への特許出願動向¹⁾をみることにする。

図2は筆頭発明者住所が日本、米国、欧州である出願特許を優先権主張年ごとに示したものである。出願件数の伸びが最も大きいのは米国で、日本の件数は1998年から2002年まで着実に増加しているものの、その伸びは小さい。また、欧州の出願件数は米国を下回っているが、日本より少ない。

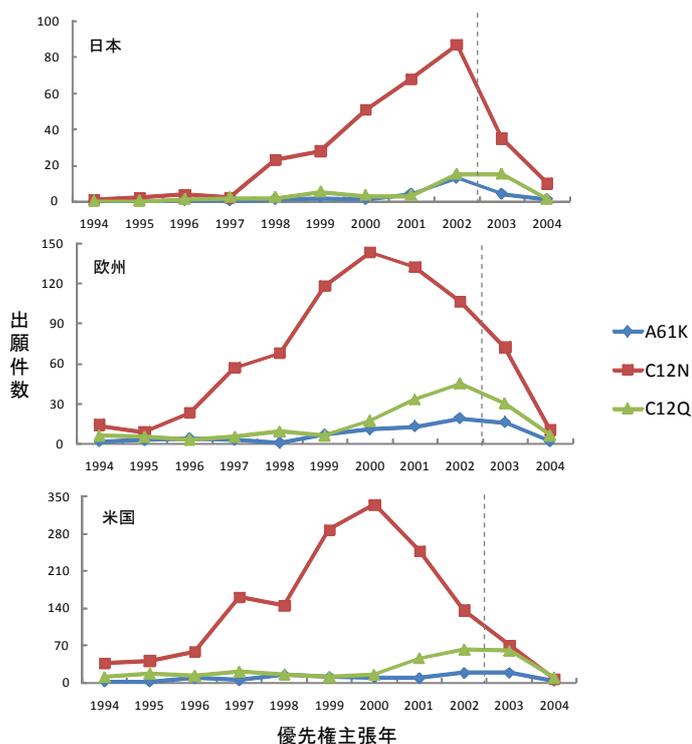
¹⁾特許データは、「IIPパテントデータベース」から抽出し、出願日または国際出願日が1995年1月1日から2005年12月31日までの「バイオマーカー」分野3,884件、「分子イメージング」分野298件、「分子プローブ」分野2,757件の特許を対象とした。「バイオマーカー」分野の特許は「平成18年度 特許出願技術動向調査報告書」の検索式に従った（注13参照）。

図 2. TR 重要 3 分野全体の日本への特許出願件数



また、組成物としてのバイオマーカー（標的分子）や分子プローブ（IPC 分類:C12N）と、これらに応用した医薬用製剤（IPC 分類:A61K）及び診断技術や測定方法（IPC 分類:C12Q）に分けて、筆頭発明者住所別に比較したのが図 3 である。日米欧に共通して、まずバイオマーカー、分子プローブの出願（C12N）の件数が増え始め、その後に製剤、診断技術に係わる出願（A61K と C12Q）が増加している。日本についてみると、C12N の出願件数は欧米から 1~2 年遅れて増加し始めており、図 1 の応用プロセスからすれば、今後、C12Q や A61K といった TR 重要技術の応用に関する特許出願が増えてくる可能性がある。

図 3. TR 重要技術 3 分野：日本への IPC 分類別出願件数



参考資料 4 個別化医療（階層化医療）のための患者層別マーカー

近年、個別化医療へのアプローチとして疾患の発症を反映する標的分子などを用い、医薬品の有効性が期待できる患者を階層化し、選択できるバイオマーカー（以下、患者層別マーカー）の開発が増加してきている。「患者層別マーカー」は代理マーカーと予後マーカーと同様、有効性の期待できる患者を予測できるという点で、臨床の早期第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験までの創薬の生産性の向上に大いに貢献していく可能性がある。さらに市販後の安全性を確保することにも寄与できる。

患者層別マーカーとしての特許出願は、1995年から2005年の期間でHER2（チロシンキナーゼ蛋白HER2）1件、EGFR（上皮増殖因子受容体）3件、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）5件、B-Raf（B-RAF蛋白質）1件とまだ少ないが、標的分子に関する特許は近年増加してきている。以下にEGFRとK-Rasを例として挙げてみる。

EGFR 医薬用製剤関連、K-Ras 医薬関連特許

中央社会保険医療協議会（中医協）は2008年12月17日の総会で、がん細胞に過剰発現するEGFRタンパクを検出する臨床検査の保険適用を了承した。EGFRをターゲットにした抗体医薬の抗がん剤を投与する患者が対象で、判定結果によって治療効果の薄い患者に対する投与をせずに済む。このようなEGFR阻害剤として「イレッサ」（ゲフィチニブ）、「タルセバ」（エルロチニブ）、「ベクティビックス」（パニツムマブ）、「アービタックス」（セツキシマブ）などがある。この分野の研究は盛んで、特許件数の増加からもそれがみとれる。（図1）。

図1. EGFR 医薬用製剤関連特許の出願件数

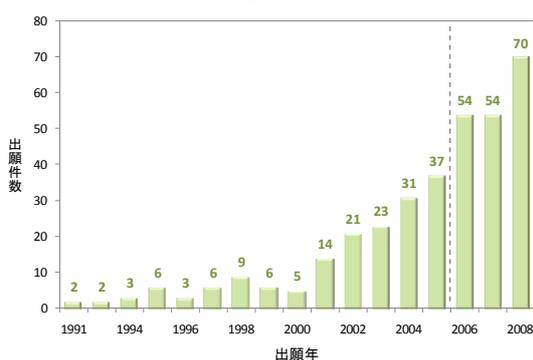
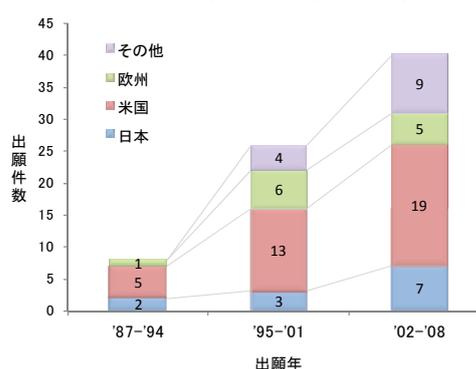


図2. K-Ras 医薬関連特許の出願件数



加えてEGFR阻害剤はK-Ras遺伝子変異を有する患者には効かないことが知られている。結腸がん患者の約40%が突然変異型の遺伝子を持つことから、日本の大腸がん関係の学会等よりこの検査の保険適用が求められている。このK-Ras遺伝子はがんの成長に関与するEGFRの一連の作用において役割を果たすとされているもので、チロシンキナーゼ経路の重要な遺伝子である。

K-Ras 医薬関連特許の出願件数は数の上ではまだ少ないが増加する傾向にあり、K-Ras 医薬関連特許 74 件のうち米国からの出願件数は全体で 37 件と 5 割を占めている。また、次いで日本からは 12 件、欧州からは 12 件、その他の国は韓国から 4 件、中国から 2 件、台湾 1 件などとなっている（図 2）。

また、被引用特許件数/出願件数を用いて特許の質をみてみると、表 1 に示すように K-Ras 医薬関連特許 74 件全体では 5.4 と高く、患者選択の診断や医薬に関わる特許が注目されていることを反映しているものと思われる。中でも米国からの出願特許が 8.6 と著しく高く、特許の数、質ともに米国がリードしていることが伺える。

表 1. K-Ras 医薬関連特許の累積出願件数と被引用特許件数/出願件数

地域	出願件数	被引用特許件数 / 出願件数
世界全体	74	5.4
米国	37	8.6
欧州	12	4.4
日本	12	1.3
その他	13	0.9

以上のように個別化医療（階層化医療）のための患者層別マーカーの研究は分子標的薬を中心としたがんの分野で近年盛んになってきている。2005 年 4 月に FDA から発表された医薬品と診断法の一体化開発に関するコンセプトペーパー（Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper）には、医薬品と体外診断薬の同時開発が患者にもたらす臨床上的利点・可能性について「疾患の特異的診断または患者サブセットの同定」、「標的治療法」、「副作用のリスクがある個人を同定するための解決法」、「個別化治療の方法」などが挙げられており、その重要性が示されている¹⁾。

¹⁾財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団 調査報告書 ポストゲノムの医薬品開発と診断技術の新展開 平成 19 年 4 月