

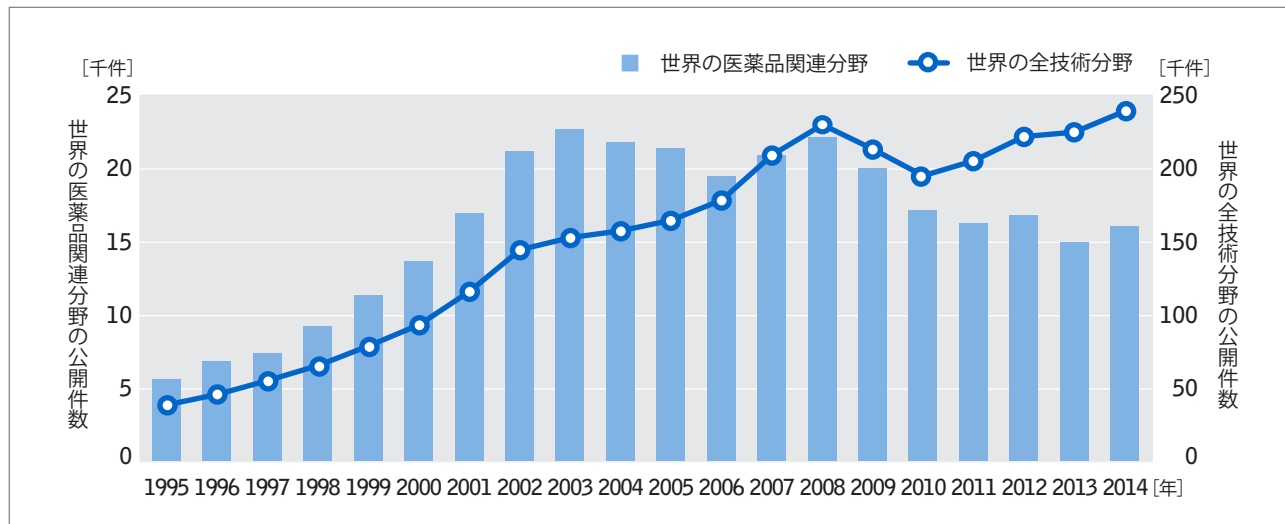
国内製薬企業の低分子化合物特許の公開件数の推移

物質特許を中心とする低分子医薬品の特許は、企業の創薬研究者の日々の絶え間ない努力により発見された医薬品候補となる低分子化合物の重要な技術情報が含まれており、特許出願後の一定期間を経て公開されます。公開された低分子医薬品の特許は、企業の創薬研究の技術情報や低分子創薬の研究状況の一端を把握できる有用な情報源として捉えることができます。そこで、特許協力条約 (Patent Cooperation Treaty、PCT) を利用した国際出願により公開された特許をもとにして、低分子創薬の研究状況の調査を行いました。今回は、国内内資系製薬企業における低分子化合物が含まれる特許の件数と年次推移について、さらには、確認できる範囲で把握した低分子創薬標的のトレンドについて紹介します。

医薬品関連分野の公開特許件数

最初に、世界の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数の年次推移を調査しました[1]。図1に示すように、1990年代からのPCT加盟国数の増加に伴い、世界の全技術分野での公開件数は増加を続け、2009年からは減少したものの2011年からは再び増加し、2014年の公開件数は過去20年間で最高の23万9540件でした。一方、世界の医薬品関連分野の公開件数は、2003年まで増加し、その後2008年までは2万件前後で推移した後に減少に転じました。

図1 世界の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数(1995～2014年)



次に、国内内資系製薬企業15社[2]の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数[3]の年次推移を調査しました。図2に示すように、全技術分野での公開件数は、2002年まで増加を続けた後に減少傾向を示しました。医薬品関連分野は全技

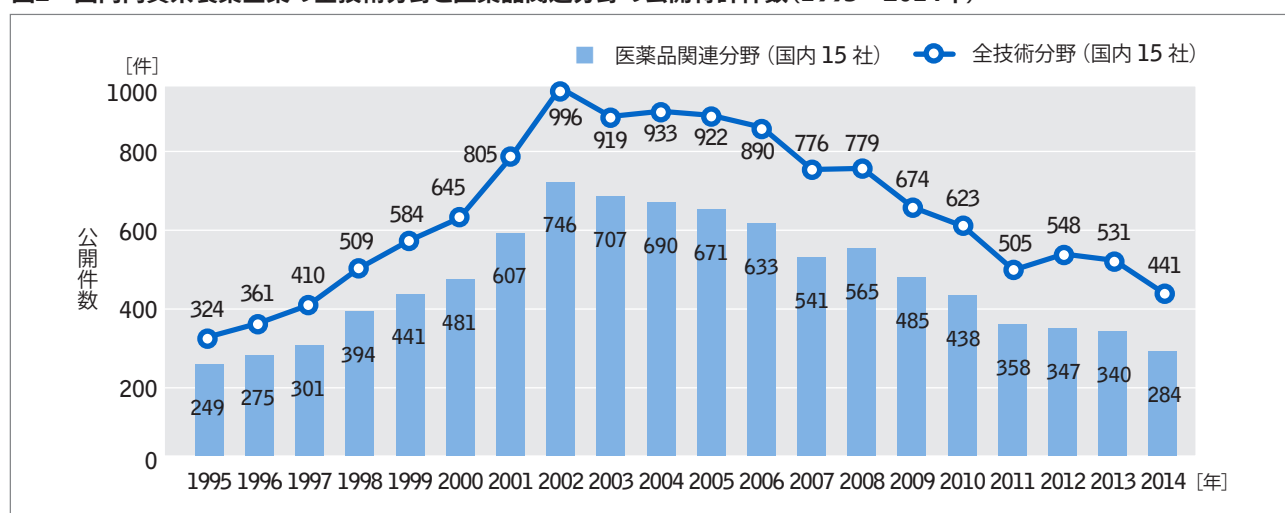
[1] 世界の全技術分野の公開特許件数は、トムソン・ロイター社の特許データベースであるThomson Innovationに登録されているPCT国際公開公報の全件を抽出・集計したものであり、その中から国際特許分類(International Patent Classification、IPC)のA61Kコードを指標に抽出・集計したものを世界の医薬品関連分野の公開特許件数とした。

[2] 2013年度の医療用医薬品連結売上高が1000億円以上の研究開発型企業として、武田薬品工業、大塚HD、アステラス製薬、第一三共、エーザイ、中外製薬、田辺三菱製薬、大日本住友製薬、大正製薬HD、塩野義製薬、協和発酵キリン、参天製薬、小野薬品工業、Meiji Seika ファルマ、キョーリン製薬HDの15社を選定した。

[3] 国内内資系製薬企業の全技術分野の公開特許件数は、Thomson Innovationに登録されている各製薬企業の国際公開公報の全件を抽出・集計したものであり、その中からA61Kコード(医薬品分野を含む分類)を指標に抽出・集計したものを国内内資系製薬企業の医薬品関連分野の公開特許件数とした。

術分野の公開件数の60～70%を占めており、全技術分野での公開件数と同様の推移を辿っています。2014年は284件であり、ピーク時の2002年と比較して61.9%減少しており、**図1**で示した世界の医薬品関連分野と比較しても、近年の公開件数の減少幅は大きいことがわかりました。このように国内内資系製薬企業における近年の医薬品関連分野の公開特許件数は顕著に減少している状況が確認されました。

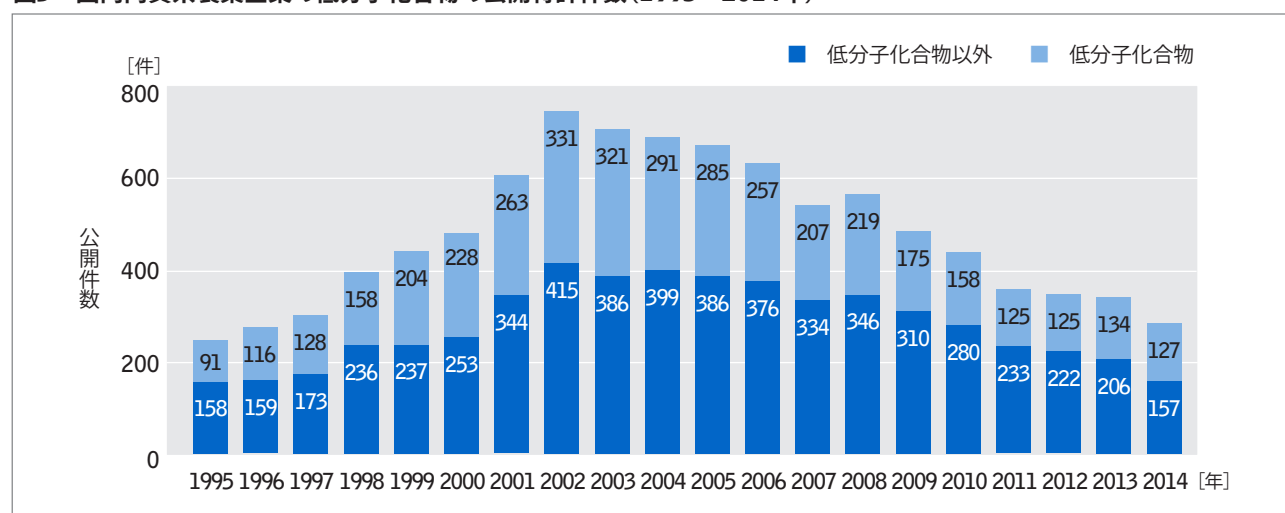
図2 国内内資系製薬企業の全技術分野と医薬品関連分野の公開特許件数(1995～2014年)



低分子化合物の公開特許件数と創薬標的

図2で示した国内内資系製薬企業における医薬品関連分野の公開特許を、低分子化合物と低分子化合物以外の2項目に分類し、各項目の公開特許件数[4]の年次推移を調査しました。**図3**に示すように、低分子化合物は医薬品関連分野の公開件数の50～60%を占めており、低分子化合物は医薬品関連分野の公開件数と同様に、2002年をピークとして減少傾向に転じていることがわかりました。2014年は157件まで減少しており、ピーク時の2002年と比較して62.2%減少する結果となりました。

図3 国内内資系製薬企業の低分子化合物の公開特許件数(1995～2014年)



[4] 国内内資系製薬企業の医薬品関連分野の公開特許から、A61P(疾患情報を含む治療活性の分類)とC07(低分子化合物を含む一般的な有機化合物の分類)のコードを含む特許を抽出し、その中から、製剤特許に付与されるA61K9・A61K47コードを含む特許、ペプチド医薬品の特許に付与されるA61K38コードを含む特許、抗体医薬品の特許に付与されるA61K39コードを含む特許、遺伝子治療薬の特許に付与されるA61K48コードを含む特許を、各々除いた特許を抽出・集計したものを低分子化合物の公開特許件数とし、医薬品関連分野の公開特許から低分子化合物の公開特許を除いた特許を抽出・集計したものを低分子以外の公開特許件数とした。

次に、図3で示した低分子化合物の公開特許を創薬標的記載と未記載に分類し、さらに創薬標的が記載された公開特許は「受容体・酵素・その他標的」の3項目の創薬標的に分類し、各項目の公開特許件数の年次推移を調査しました。図4に示すように、創薬標的の記載が確認された公開特許は3201件あり、全体の68.9%を占め、そのうち受容体と酵素が70～80%であり、現在もお創薬標的の主体であることが確認されました。受容体を創薬標的とする公開特許は15年間で1117件であり、2003年まで増加を続け、その後90件以上で推移していましたが、2008年以降は減少となり、2014年は34件となりました。酵素を創薬標的とする公開特許は15年間で1360件であり、受容体同様に増加を続け、2004年以降は100件前後の範囲で推移していましたが、近年は減少傾向にあり、2014年は56件まで減少していました。

図4 国内内資系製薬企業の低分子創薬標的の公開特許件数(2000～2014年)

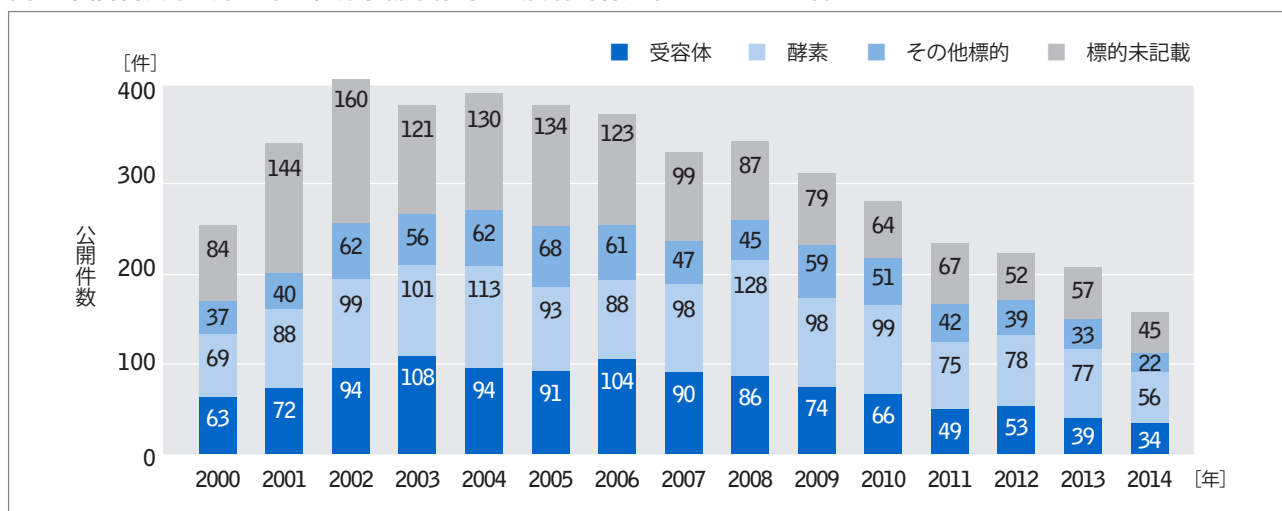
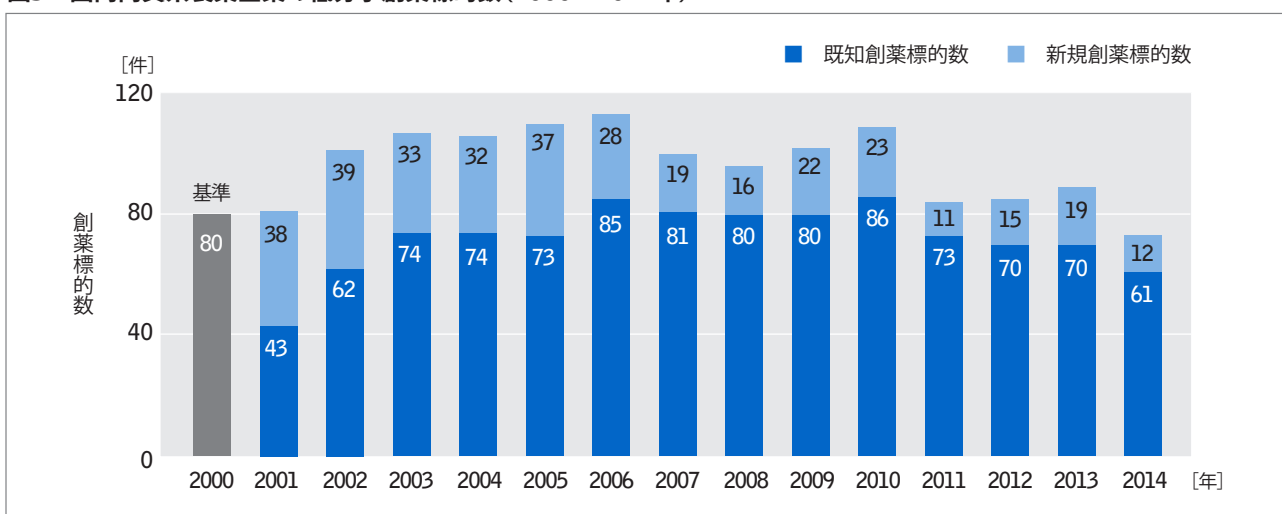


図4で示した創薬標的が記載された公開特許より創薬標的数[5]の年次推移について調査しました。図5に示すように、2001年の全創薬標的数は前年とほぼ同様の81種であり、その内訳は新規創薬標的数が38種、2000年と同様の創薬標的数は43種でした。その後、全創薬標的数は2010年までは100種前後を推移しましたが、2011年以降は減少傾向を示し、2014年は73種となり、その内訳は既知創薬標的数が61種、新規創薬標的数が12種でした。

図5 国内内資系製薬企業の低分子創薬標的数(2000～2014年)



[5] 2000年における創薬標的数80を基準として2001～2014年の創薬標的数を新規創薬標的と既知創薬標的の2項目に分類し集計した。各年次において、前年までに一度も公開特許として公開されず、その年次で新たに公開された創薬標的を新規創薬標的とし、2000年以降に一件でも公開された創薬標的は既知創薬標的として集計した。

最後に、図4で示した「受容体・酵素・その他標的」の3タイプの創薬標的を、「Gタンパク質共役受容体 (G Protein- Coupled Receptor、GPCR)・核内受容体・キナーゼ・プロテアーゼ・エステラーゼ・イオンチャネル」の具体的な6タイプの創薬標的に分類し、2000年以降の公開件数と創薬標的数を集計し、公開特許の創薬標的のトレンドについて調査しました。表1に示すように、2000年以降の公開件数のトップは、2008年のキナーゼを除いてGPCRでしたが、近年ではキナーゼがGPCRと差のない位置を確保しており、2000年代前半に見られた差はないことがわかりました。GPCRは2003年にピーク82件でしたが、2014年は30件にとどまっており、キナーゼも2008年にピーク64件であったのに対し、2014年は24件と減少しました。2000年代前半は核内受容体の公開件数が目立っていましたが、近年ではイオンチャネルの公開特許が確認され、第3位の創薬標的は、年次推移とともに変化していることがわかりました。一方、創薬標的数は、公開件数同様にGPCRが2000年以降トップでしたが、2006年の31種をピークとして標的数は減少し、2014年ではキナーゼとほぼ同等の16種でした。近年では、プロテアーゼとともにイオンチャネルが10種前後の創薬標的数を維持しており、キナーゼに続く順位となっていることがわかりました。

表1 国内内資系製薬企業の創薬標的分類における公開件数・創薬標的数の推移(2000～2014年)

| 公開件数上位3分類 | | | | | | |
|-----------|------|------|--------|------|---------|------|
| 年 | 第1位 | | 第2位 | | 第3位 | |
| | 分類 | 公開件数 | 分類 | 公開件数 | 分類 | 公開件数 |
| 2000 | GPCR | 51 | プロテアーゼ | 21 | キナーゼ | 14 |
| | | | | | エステラーゼ | 14 |
| 2001 | GPCR | 55 | キナーゼ | 24 | プロテアーゼ | 19 |
| 2002 | GPCR | 69 | キナーゼ | 29 | 核内受容体 | 21 |
| 2003 | GPCR | 82 | キナーゼ | 31 | プロテアーゼ | 24 |
| | | | | | 核内受容体 | 24 |
| 2004 | GPCR | 75 | プロテアーゼ | 26 | キナーゼ | 25 |
| 2005 | GPCR | 73 | キナーゼ | 32 | プロテアーゼ | 31 |
| 2006 | GPCR | 81 | キナーゼ | 25 | 核内受容体 | 23 |
| 2007 | GPCR | 60 | キナーゼ | 40 | プロテアーゼ | 22 |
| 2008 | キナーゼ | 64 | GPCR | 61 | プロテアーゼ | 23 |
| 2009 | GPCR | 56 | キナーゼ | 55 | イオンチャネル | 24 |
| 2010 | GPCR | 45 | キナーゼ | 42 | イオンチャネル | 21 |
| 2011 | GPCR | 39 | キナーゼ | 28 | プロテアーゼ | 19 |
| 2012 | GPCR | 42 | キナーゼ | 22 | エステラーゼ | 14 |
| 2013 | GPCR | 31 | キナーゼ | 30 | イオンチャネル | 13 |
| 2014 | GPCR | 30 | キナーゼ | 24 | プロテアーゼ | 15 |

| 標的数上位3分類 | | | | | | |
|----------|------|-----|--------|-----|---------|-----|
| 年 | 第1位 | | 第2位 | | 第3位 | |
| | 分類 | 標的数 | 分類 | 標的数 | 分類 | 標的数 |
| 2000 | GPCR | 20 | プロテアーゼ | 9 | エステラーゼ | 6 |
| 2001 | GPCR | 22 | プロテアーゼ | 8 | キナーゼ | 6 |
| | | | | | キナーゼ | 7 |
| 2002 | GPCR | 26 | キナーゼ | 11 | エステラーゼ | 7 |
| | | | | | イオンチャネル | 7 |
| 2003 | GPCR | 22 | キナーゼ | 14 | プロテアーゼ | 7 |
| | | | | | エステラーゼ | 8 |
| | | | | | イオンチャネル | 8 |
| 2004 | GPCR | 26 | キナーゼ | 12 | エステラーゼ | 8 |
| | | | | | イオンチャネル | 8 |
| 2005 | GPCR | 29 | キナーゼ | 17 | プロテアーゼ | 9 |
| 2006 | GPCR | 31 | キナーゼ | 17 | イオンチャネル | 10 |
| 2007 | GPCR | 27 | キナーゼ | 18 | プロテアーゼ | 7 |
| 2008 | GPCR | 23 | キナーゼ | 22 | イオンチャネル | 8 |
| 2009 | GPCR | 24 | キナーゼ | 19 | イオンチャネル | 10 |
| 2010 | GPCR | 24 | キナーゼ | 21 | イオンチャネル | 11 |
| 2011 | GPCR | 18 | キナーゼ | 18 | プロテアーゼ | 9 |
| 2012 | GPCR | 21 | キナーゼ | 13 | イオンチャネル | 6 |
| 2013 | GPCR | 18 | キナーゼ | 16 | プロテアーゼ | 9 |
| 2014 | GPCR | 16 | キナーゼ | 15 | プロテアーゼ | 9 |

まとめ

国際特許分類を指標として抽出した公開特許から、医薬品関連分野、低分子化合物が含まれる特許について過去20年間分を抽出し、国内内資系製薬企業の公開特許件数を調査しました。その結果、医薬品関連分野だけでなく低分子化合物の公開特許件数が、2000年代後半より減少を続けていることが確認されました。創薬標的のトレンドの中心は現在もGPCRやキナーゼですが、2000年代後半以降は、公開件数と標的数ともに減少傾向を示していることが確認されました。研究開発型の国内内資系製薬企業は、GPCR等を創薬標的の軸として構築してきた典型的な低分子創薬の研究手法だけでは、新薬につながる低分子化合物の取得が難しいと考えており、今回示した近年の特許公開件数減少の状況にも、こうした実情が関連していることが考えられます。今後の低分子創薬を考えるうえで、抗体医薬品のような高分子が適合しやすいタンパク質間相互作用(Protein-Protein Interaction、PPI)等のチャレンジングな創薬標的による新たな創薬研究に積極的に取り組む必要があります。今回の調査を踏まえ、今後、国内だけでなく、海外製薬企業や低分子創薬指向のバイオテック企業についても、公開特許の観点で新たな創薬標的に関する動向について注視していきたいと思えます。

(医薬産業政策研究所 戸邊 雅則)