

「製薬企業におけるオープンイノベーションと アカデミアに期待すること」

革新的新薬創製のためのオープンイノベーションの活用

塩野義製薬(株)シニアフェロー
大阪大学招聘教授
坂田 恒昭



2017年08月29日

生物化学分野における日本人研究者の論文調査



順位	施設名	論文数
1	東京大学	154
2	大阪大学	147
3	京都大学	145
4	国立がんセンター	63
5	名古屋大学	56
6	東北大学	37
7	国立予防衛生研究所	31
8	北海道大学	29
9	塩野義製薬	22
10	九州大学	21

本田 品子（国立がんセンター図書館）
蛋白質核酸酵素 第16巻 第2号 154-163頁
（1971年）

1965年から1970年までに生物化学分野の国際的水準にある下記5誌（当時国立がんセンター研究所生化学部長を務めておられた杉村隆先生による選択）に発表された論文数

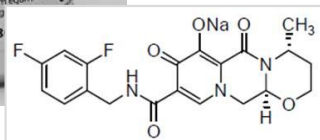
Biochemical and biophysical research communications
Biochimica et biophysica acta
Cancer research
Journal of biological chemistry
Journal of molecular biology

「民間研究所は、国立機関には比べようがないほど貧弱であるが、その中で一つだけ塩野義製薬研究所の活躍が光っている。」

学の研究アイデアを製品化

● TIVICAY® (Dolutegravir)

- ・ シオノギが創製した次世代HIVインテグラーゼ阻害薬
- ・ 独自のファーマコフォア理論によるデザイン
- ・ 薬剤耐性株が生じにくく交叉耐性が極めて低い
- ・ 良好な薬物動態プロファイル
- ・ シオノギが経営参画するViiV社に導出し、2013年8月にFDA承認



故 日沼 頼夫 氏
京都大学名誉教授
塩野義製薬(株)
副社長・医科学研究所長

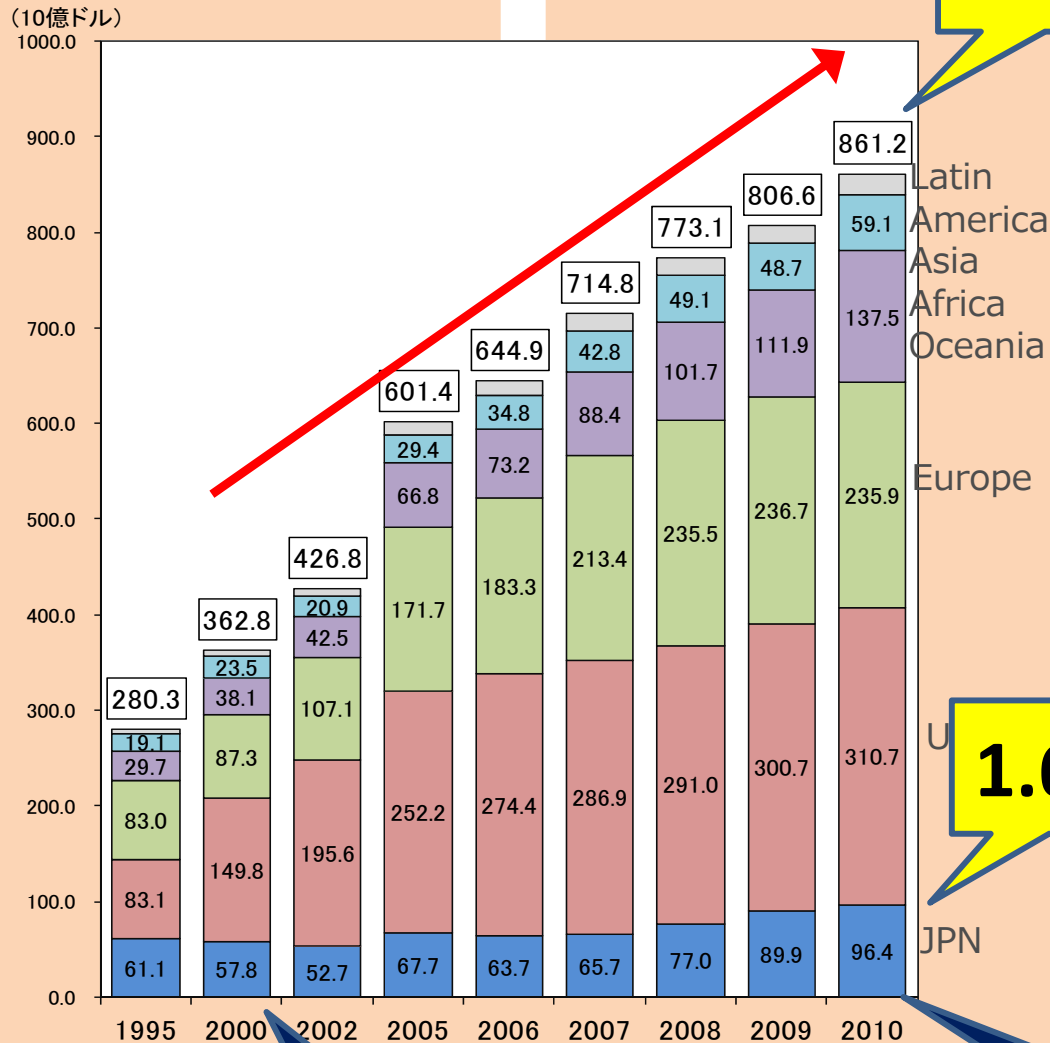


- アメリカ社会の要請、NIHによる内外でのAIDS研究助成
 - Fundingによる研究の方向づけの重要性
- 水内清先生のラムダファージ、MuファージDNA組み換え機構基礎研究からレトロウイルスDNAインテグレーションメカニズムについての洞察力
 - 直ちに応用研究につながらない基礎研究の重要性
- 日沼頼夫先生のエイズへの危機感と塩野義での創薬への熱意とそれを引き継いだ研究者の使命感
 - 失敗を糧にして継続
 - 創薬研究の進歩
 - 優れた研究・開発チーム



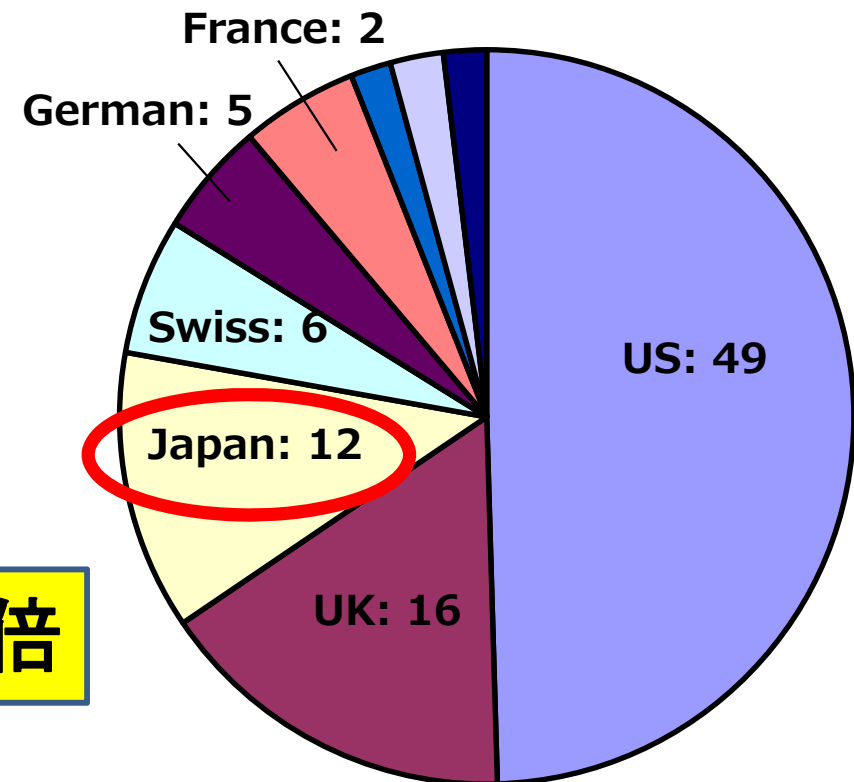
医薬品は成長産業 & 各国の新薬開発力

世界の医薬品市場の推移



2.4倍

Top100新薬の創出国



1.6倍

16%

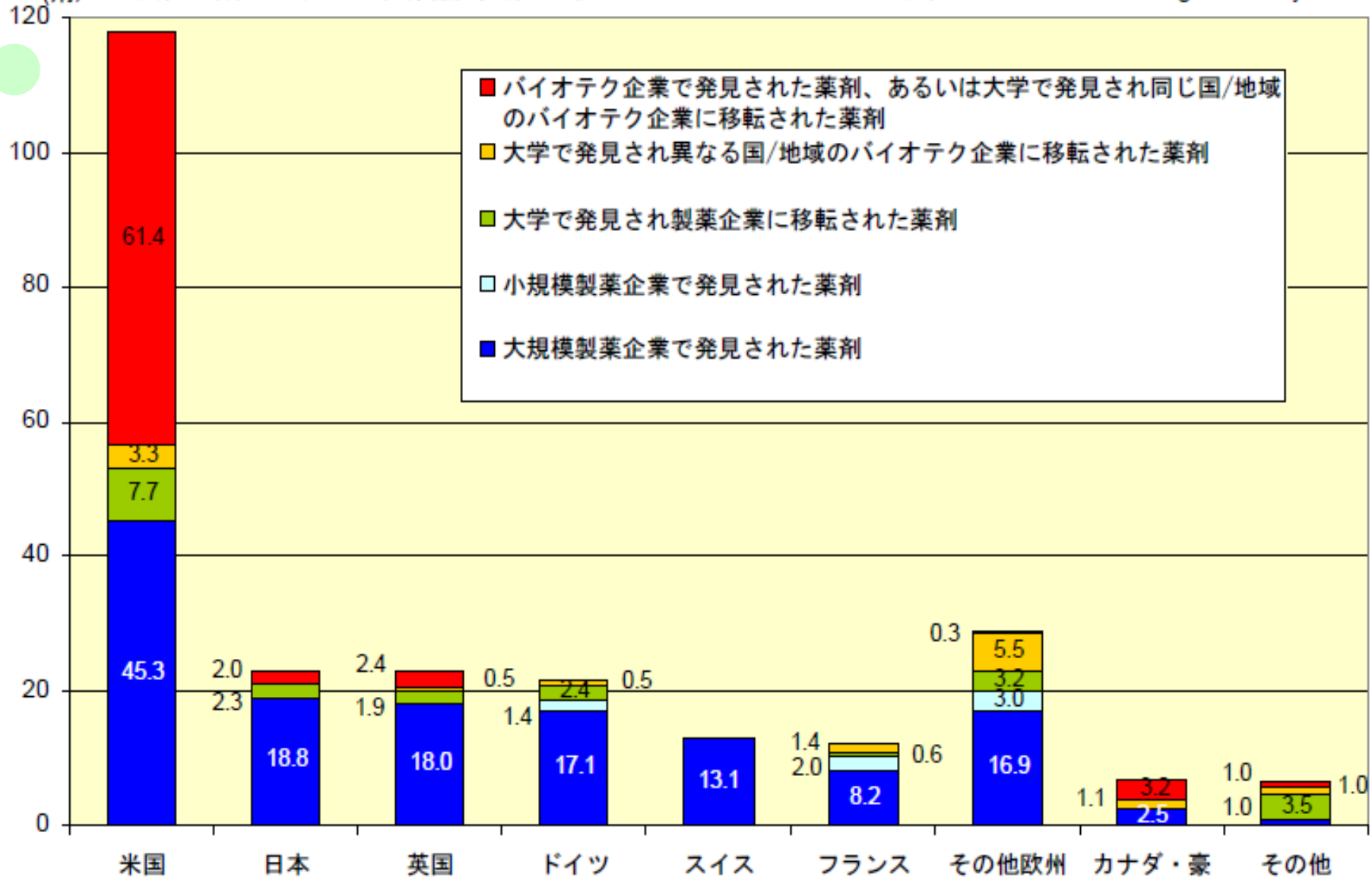
11%

Source: Office of Pharmaceutical Industry Research, JPMA, 2008

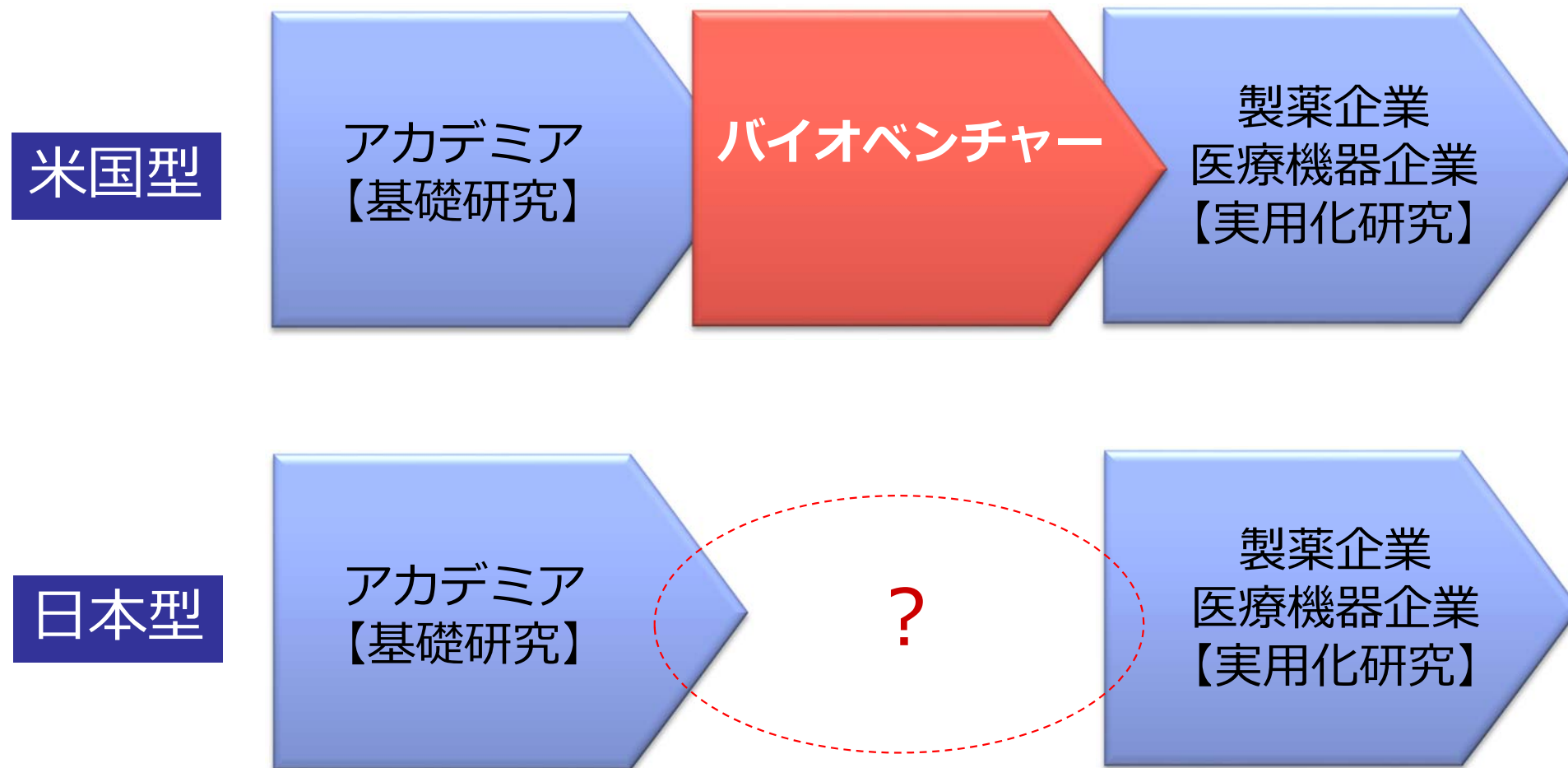
新薬シーズはどこからもたらされるのか？

図表2: 各国・地域ごとの医薬品発見源の内訳

出典: Nature Reviews Drug Discovery



基礎研究と実用化研究をいかにつなぐか？



オープンイノベーションモデルによる創薬の例

ー国内初の抗体医薬アクテムラ(一般名:トシリズマブ)の誕生ー

収益発生

阪大
抗体

受容体発見
抗体の作成
疾患との関連解明
特許出願(出願人、1991年)

英MRC研

おしえてリウマチ
などを知る。未来が変わる。



中外製薬
臨床
治験

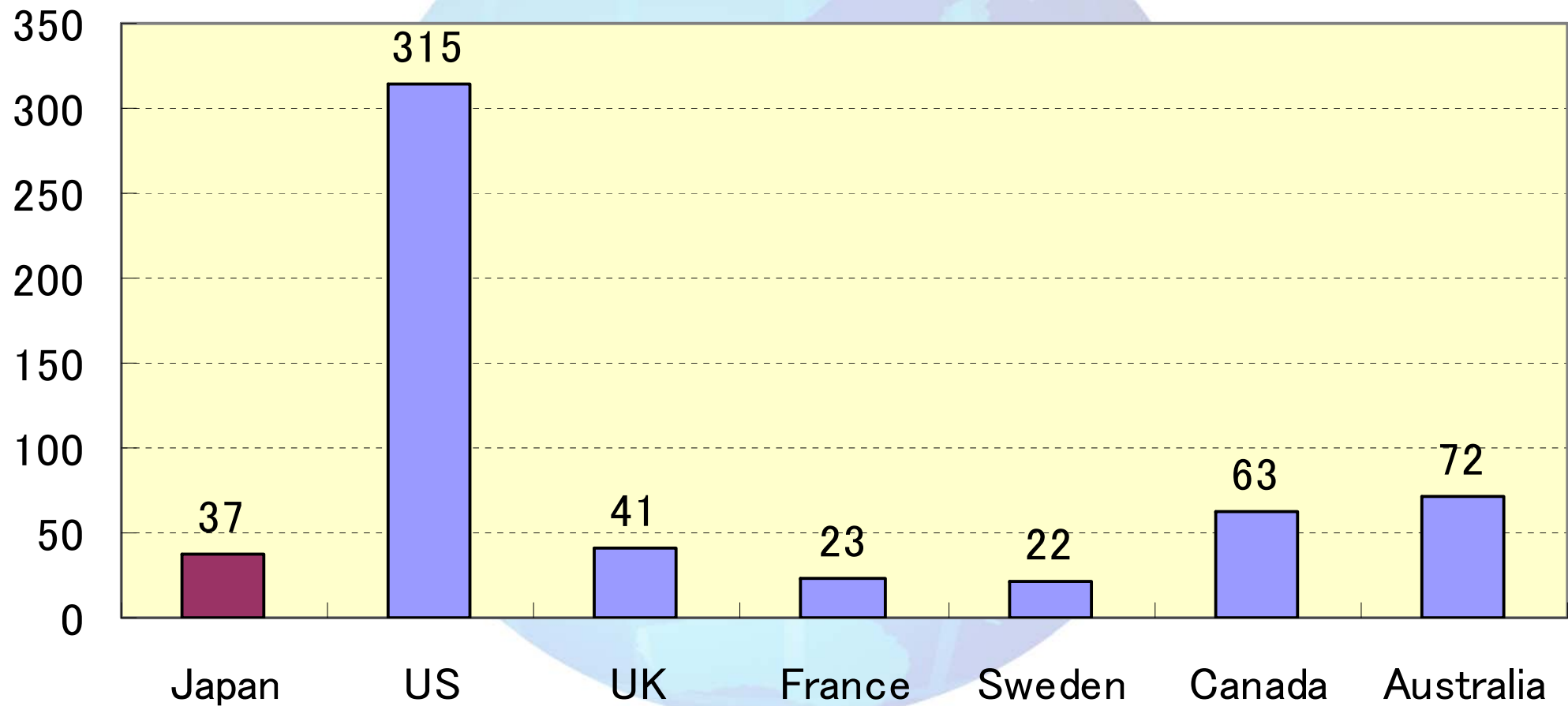
POC(proof of concept)取得
キャッスルマン病への応用
特許の付加価値の向上

年)
特許

元任医師(2000年)
特許対象の製品化

アントレプレナーシップ

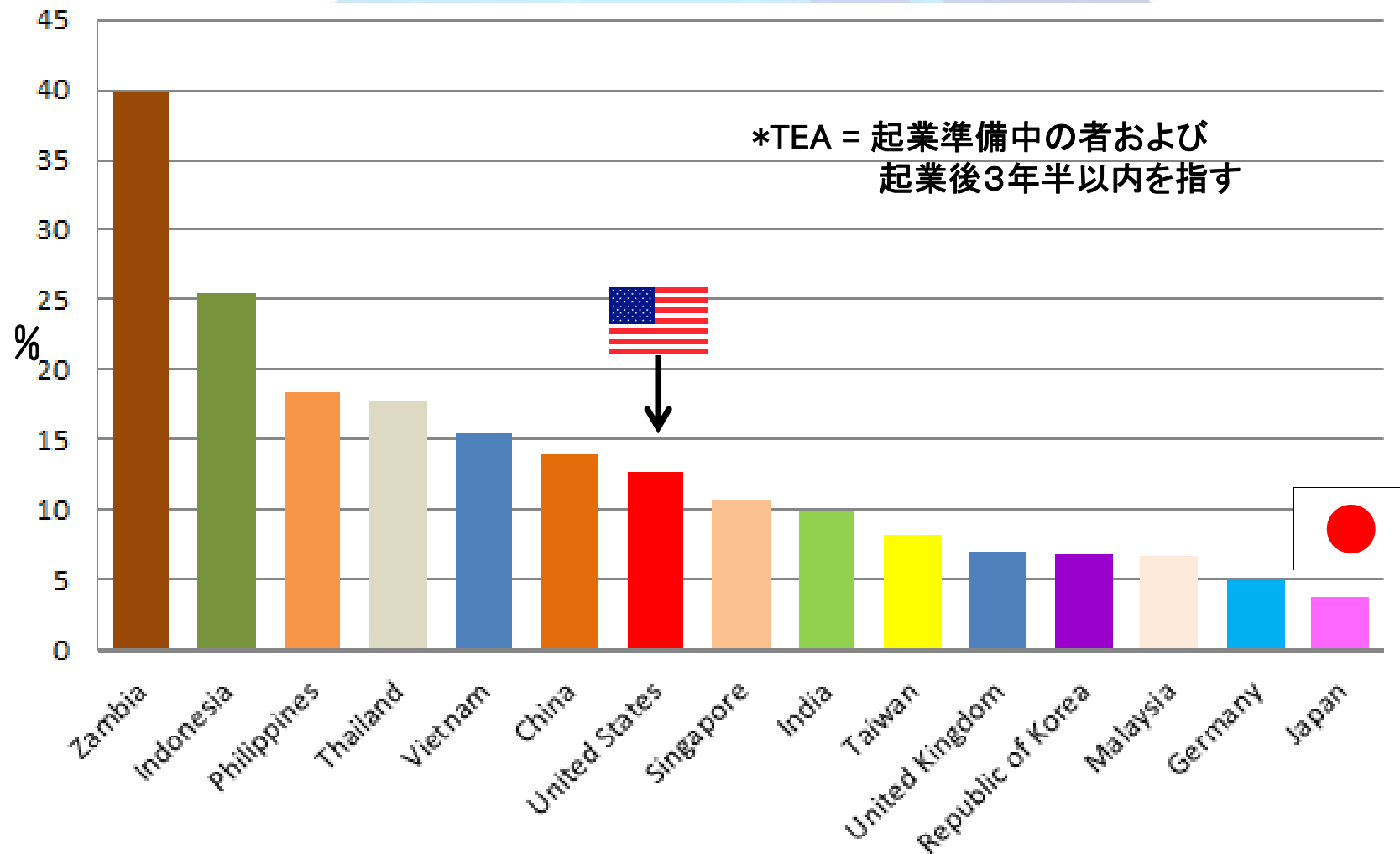
バイオベンチャー上場企業数の各国比較（2011）



Source: Ernst & Young 『Beyond borders Global biotechnology report 2011』

世界各国に見る起業活動率

- ◆ アジアを含む**15カ国**の比較（**2013年**）
- ◆ 中国、タイはアメリカよりも上（日本は最下位の15位）
- ◆ アジア各国の起業家精神に期待



シリコンバレーと日本の違い

シリコンバレー

日本

意思決定のスピードは企業の生死を分ける

軽率な結論を出すな

意思決定は会社、組織ではなく個人の判断で

コンセンサスなき意思決定はありえない

ライバル会社にいても面白い話には参加

ライバル会社との付き合いは慎重に

起業は自分の夢を活かす最適手段である

自信もないのに、馬鹿な事は考えるな

一攫千金を夢見ることも悪いことではない

誘惑に負けるな、真面目に今の仕事をこなせ

リスクを取ってチャンスを掴め

隣の芝は青く見える、危険を犯すな

人種、年齢、性別にこだわらない

失敗したらまたやろう！！失敗は勲章だ！！

失敗したら将来はないと思え！！

失敗して大恥じかくな！！

機会損失がもっとも恐ろしいので、
果敢にチャレンジ

機会損失は眼に見えないので、
あえて見る必要はない

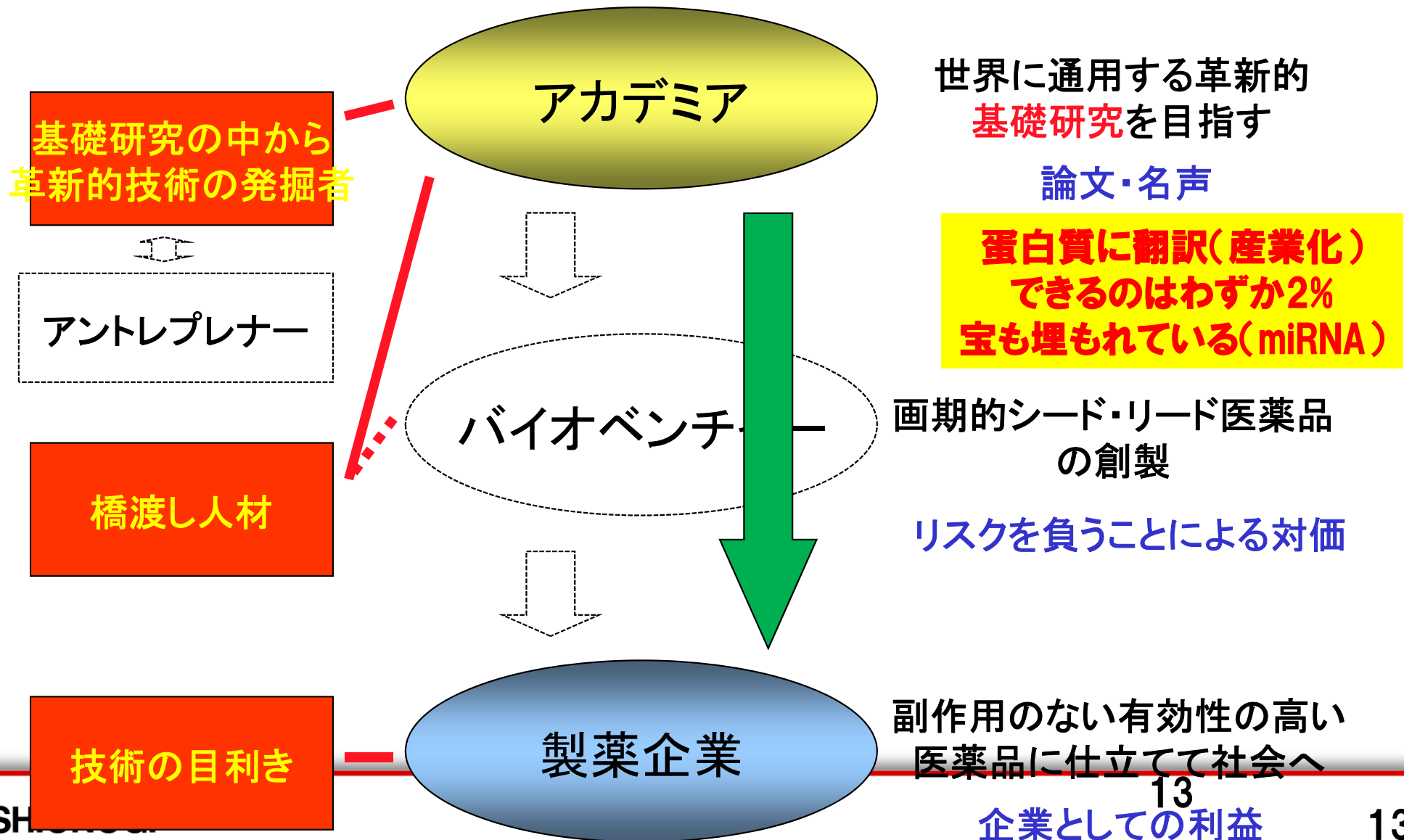
それぞれの役割と足りないもの



オープンイノベーションのセントラルドグマ

足りない人材

役割と対価



2つのキーワード

1. フラット化する世界(グローバル化)
2. イノベーション

医薬品の研究・開発

(出典: 製薬協DATA BOOK 2011)



製薬協の集計では、上市した1医薬品あたり、
研究開発費は500億円、販売促進費等を含めた総費用は1,200～1,900億円

今後の製薬業界を取り巻く厳しい状況

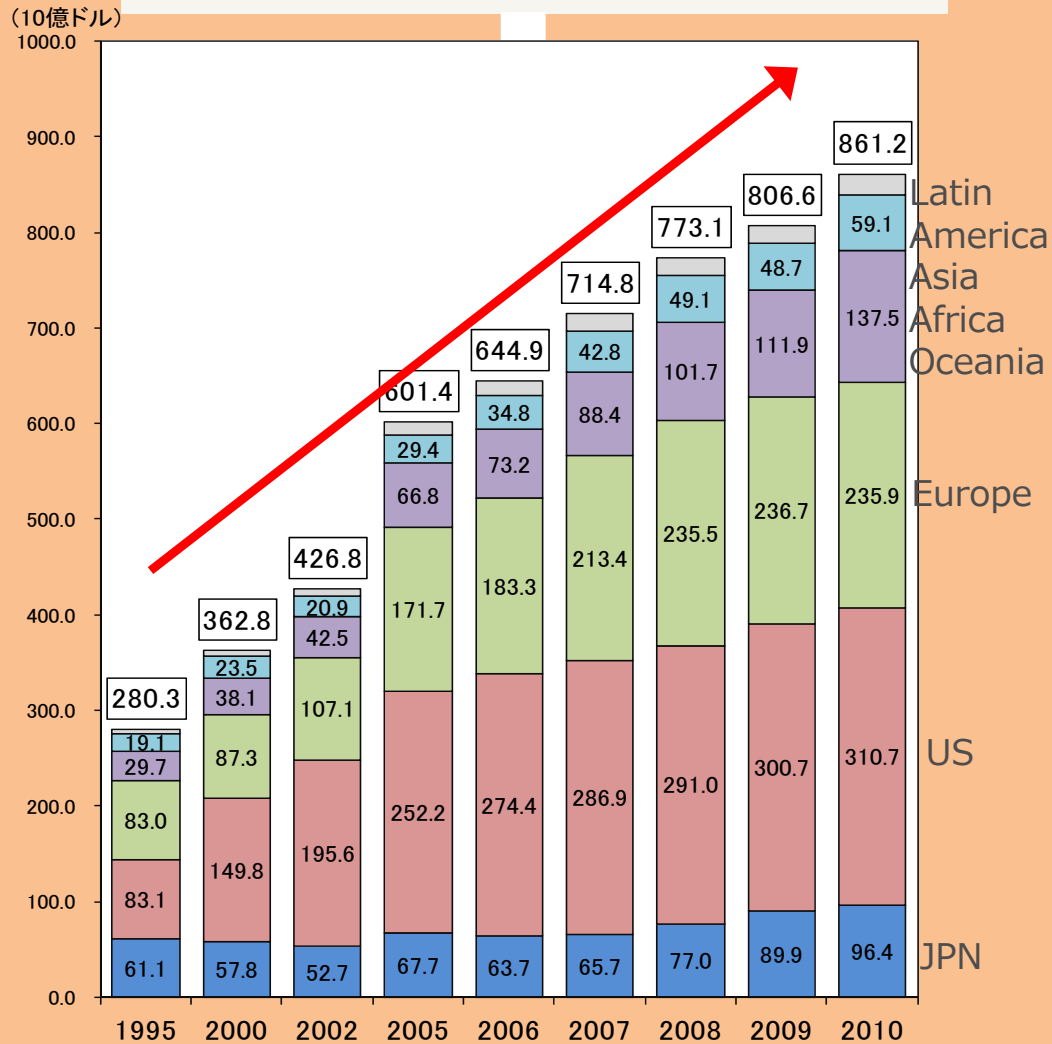
- 新薬の種の枯渇
- 有効性、安全性の高い承認ハードルと予測の難しさ
- 研究開発の成功確率の低さ，長期化，高額化
- ジェネリック医薬品の使用促進策
- 医療費抑制策による市場の頭打ち
- 医療政策
- 合併・買収による業界の再編成
- 外資系企業の本格的な国内参入



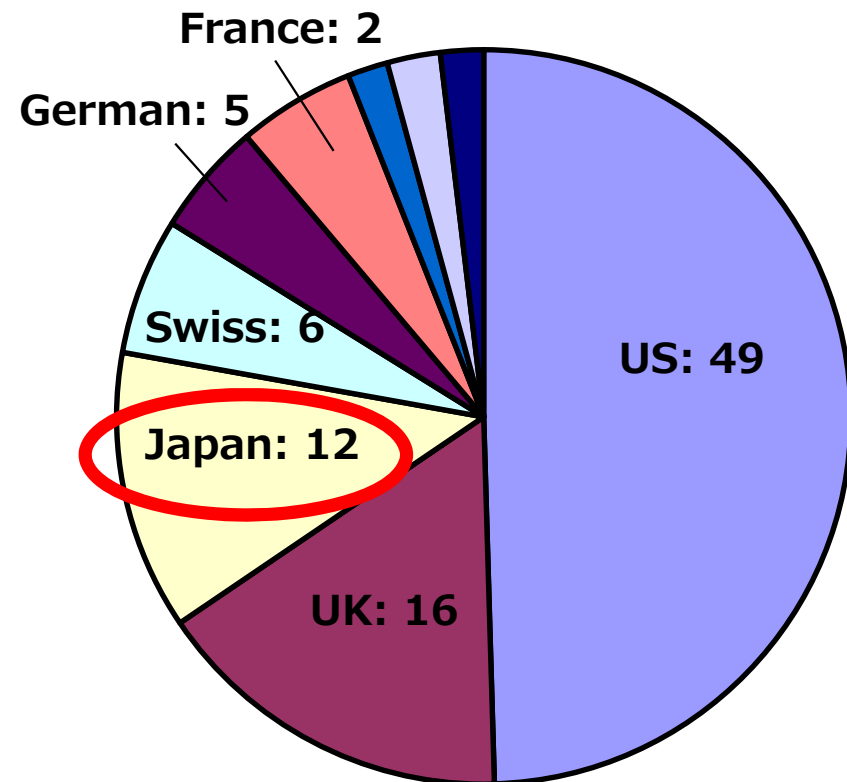
「リスク大，長い，高い」
ブロックバスターモデルの崩壊
次の成長ビジネスモデルを模索

医薬品は成長産業 & 各国の新薬開発力

世界の医薬品市場の推移



Top100新薬の創出国



Source: Office of Pharmaceutical Industry Research, JPMA, 2008

アカデミアおよびスタートアップバイオベンチャーの貢献を期待

- ① 新しいモダリティー、新しい作用機序を持つ医薬品のアイデア
- ② 研究開発早期の臨床予測・毒性予測できる画期的創薬技術
- ③ Academia Research Organization (ARO)

2005年世界売り上げ上位10銘柄

単位: 百万 \$

順位	商品名	一般名	企業名	薬効	2005売上
1	リピトール	アトルバスタチン	Pfizer	高脂血症	12,187
2	セレタイド/アドエア	フルチカゾン/サルメテロール	GSK	喘息	5,465
3	ノルバスク	アムロジピン	Pfizer	高血圧	4,706
4	ネキシウム	エソメプラゾール	AstraZeneca	酸分泌抑制	4,633
5	ゾコーラ/リポバス	シンバスタチン	Merck	高脂血症	4,382
6	ジプレキサ	オランザピン	Eli Lilly	抗精神病	4,202
7	プラビックス	クロピドグレル	BMS	抗血小板	3,823
8	ディオバン/コディオバン	バルサルタン	Novartis	高血圧	3,302
9	リスパダール	リスペリドン	J&J	抗精神病	3,552
10	ノボリン/ペンフィル	インスリン	Novo Nordisk	糖尿病	3,540

2013年世界売り上げ上位10銘柄

8年後には1品目を残し総入れ替え

単位: 百万\$

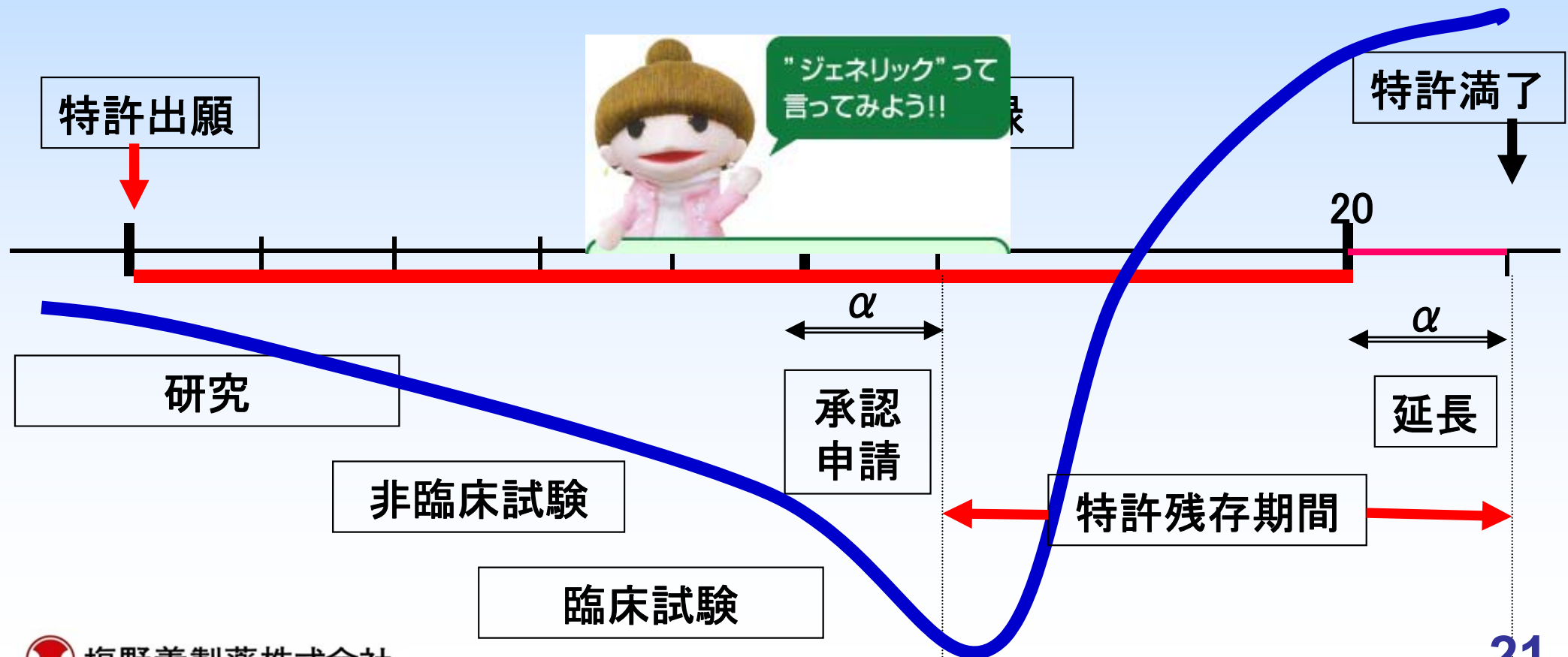
順位	商品名	一般名	企業名	薬効	2005売上
1	ヒュミラ	マダリムマブ	アッウイ/エーザイ	関節リウマチ	11,024
2	レミケード	インフリキシマブ	J&J/メルク/	リウマチ/	9,727
3	アカデミア創薬に期待すること 1. 新しいモダリティー、新しい作用機序 を持つ医薬品のアイデア				06
4					91
5					56
6					67
7	アバスチン	ベバシズマブ	ロッシュ/中外	転移性結腸癌	7,023
8	ハーセプチン	トラスツズマブ	ロッシュ/中外	乳がん	6,827
9	クレストール	ロスバスタチン	塩野義/アストラゼネカ	高脂血症	6,718
10	ジャヌビア	シタグリプチン/配合剤	メルク/小野薬品	2型糖尿病	6,263

商品名黄色はバイオ医薬品、一般名緑は日本メーカーの創製品

セジテム・ストラテジックデータ(株)ユード・ブレン事業部の調査

- 一つの薬が出る期間は10年以上, 開発費用は数百億～数千億円.
- 薬の種を見つけた段階で特許出願. 承認後, 独占的に販売することで費用を回収し利益を得る(薬の原価は10～30%程度: 利益率は大きい)

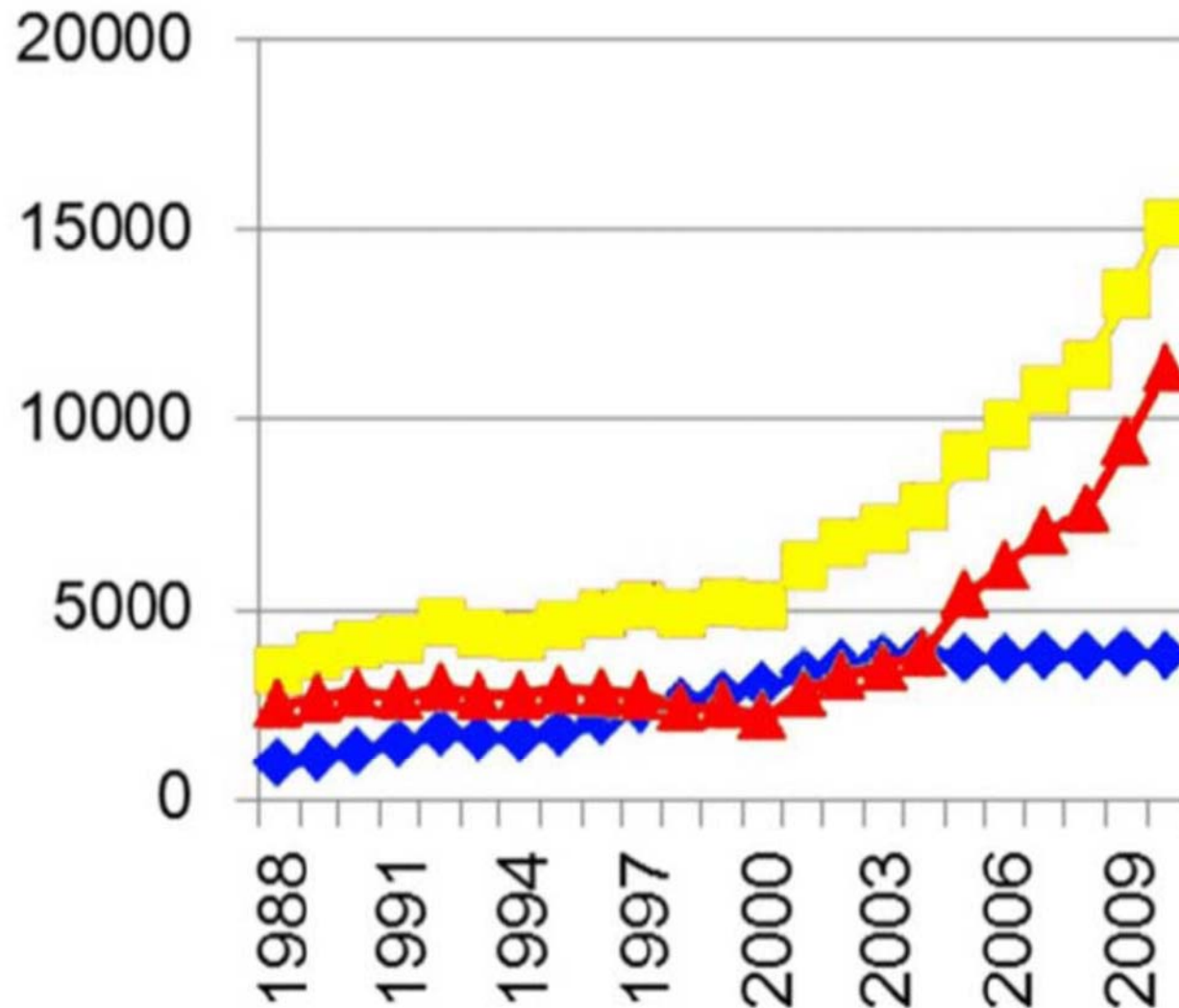
● **特許満了後は, 低価格なジェネリック品により売上大幅減**



医薬品の輸出入



医療イノベーション5か年戦略(案)の概要
内閣官房医療イノベーション推進室



輸入

貿易赤字
(1.2兆円)

輸出

ブロックバスターモデルの終焉 (2007年のNEJMの掲載記事)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

ARTICLES & MULTIMEDIA ▾

ISSUES ▾

SPECIALTIES & TOPICS ▼

FOR AUTHORS

CME >



Perspective

The Demise of the Blockbuster?

David M. Cutler, Ph.D.

N Engl J Med 2007; 356:1292-1293 | March 29, 2007 | DOI: 10.1056/NEJMp078020

Share:

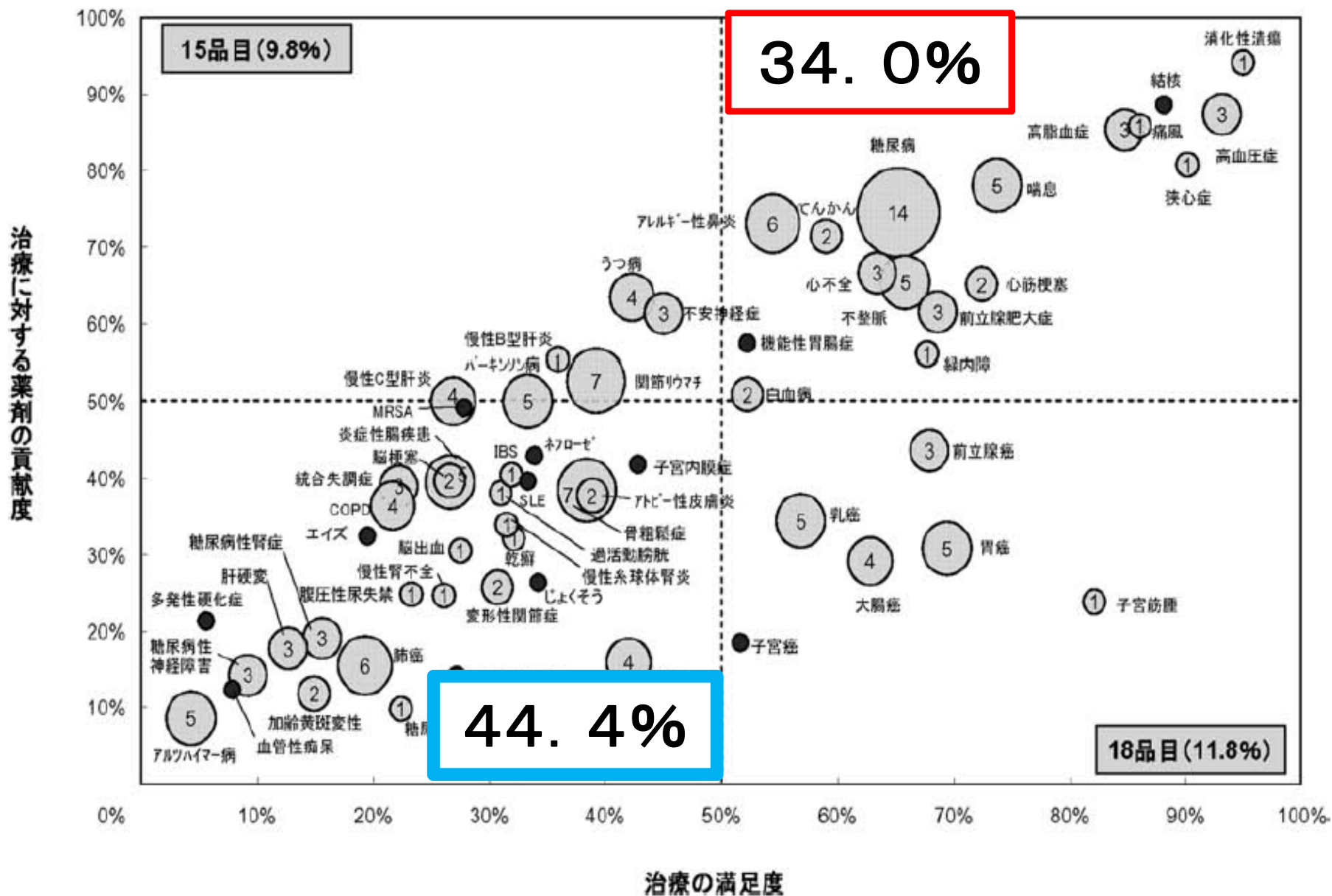
Article

References

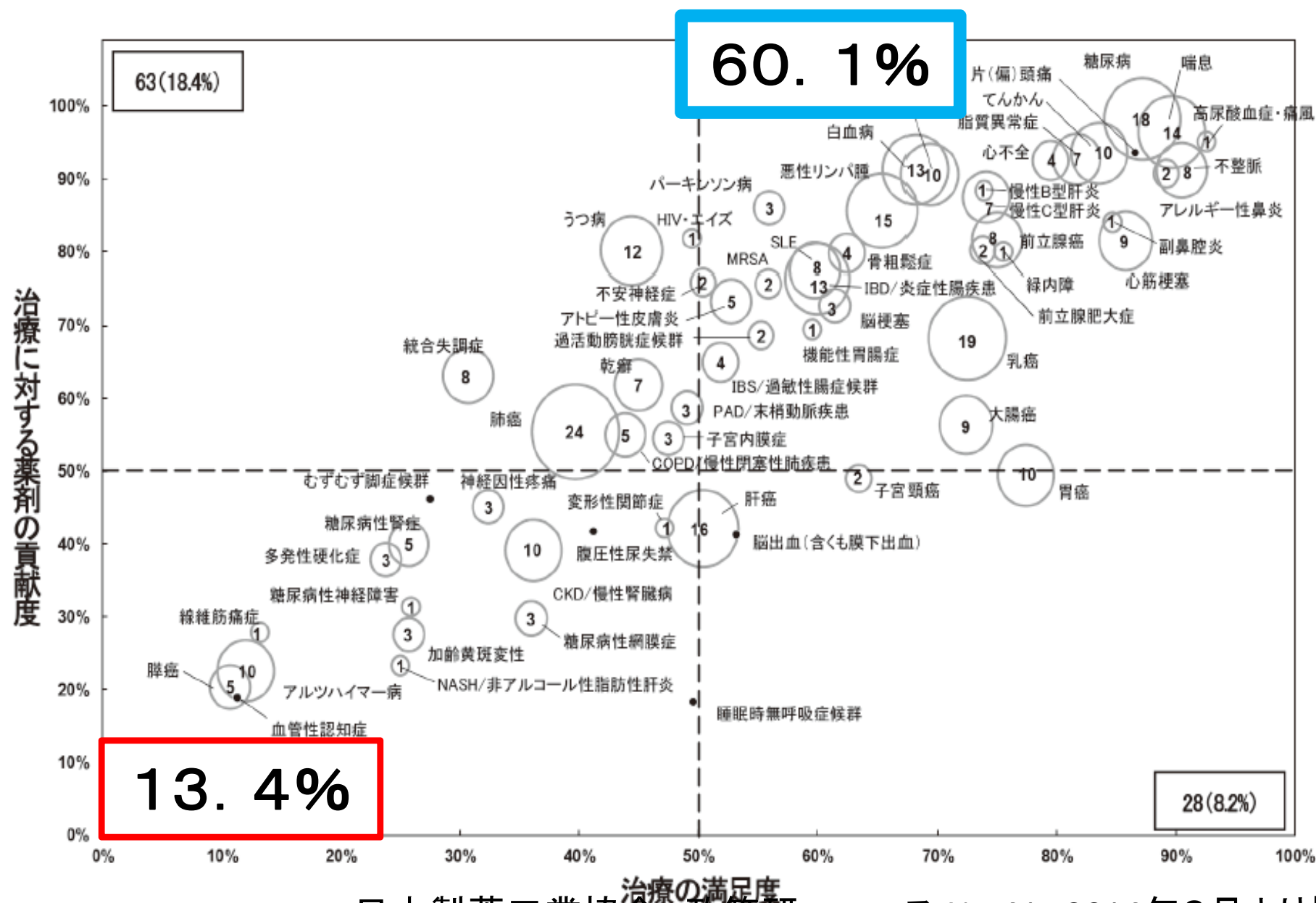
Citing Articles (13)

When Pfizer announced that it was halting clinical testing of its new cholesterol drug, torcetrapib, the company's market value fell by \$21 billion overnight. Ten thousand job cuts followed. The ongoing promise of nearly \$3 billion in annual sales vanished when Merck pulled Vioxx (rofecoxib) from the shelves, and the company's market value fell by \$25 billion. For decades, blockbuster drugs have nourished Big Pharma, but it is increasingly uncertain whether they can be counted on to support the industry in the future.

治療満足度（2005年）と開発中の新薬



治療満足度・薬剤貢献度（2010年）別にみた新薬開発件数（2014年1月時点）



重点疾患領域の絞り込み（塩野義製薬の場合）



ターゲットニーズを設定し、新たな研究体制を編成

超高齢社会ニーズ（健康寿命の延伸）

近未来のニーズ

これまでの重点疾患領域

ウイルス感染症
細菌感染症

感染症

疼痛

オピオイド副作用緩和薬
神経障害性疼痛
炎症性疼痛

MS

脂質異常症
2型糖尿病
肥満

フロンティア

閉経後骨量減少症
アレルギー
血小板減少症
悪性腫瘍
ADHD
アルツハイマー

感染症

疼痛・神経

肥満
老年代謝性疾患

腫瘍
免疫疾患

フロンティア医薬研究所

未来のニーズ

製薬企業の医薬品開発は

得意分野
の医薬品

それ以外
の医薬品

承認

産

産

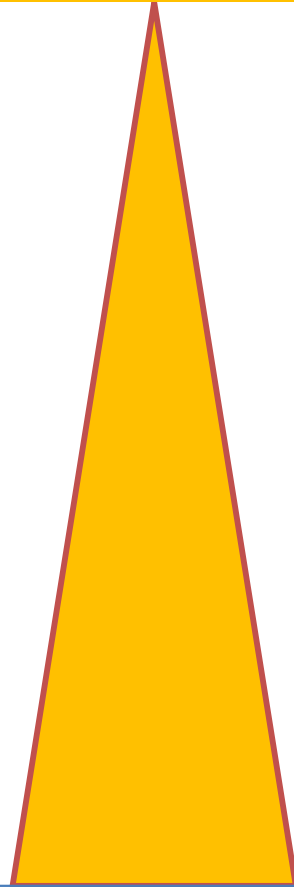
学

産

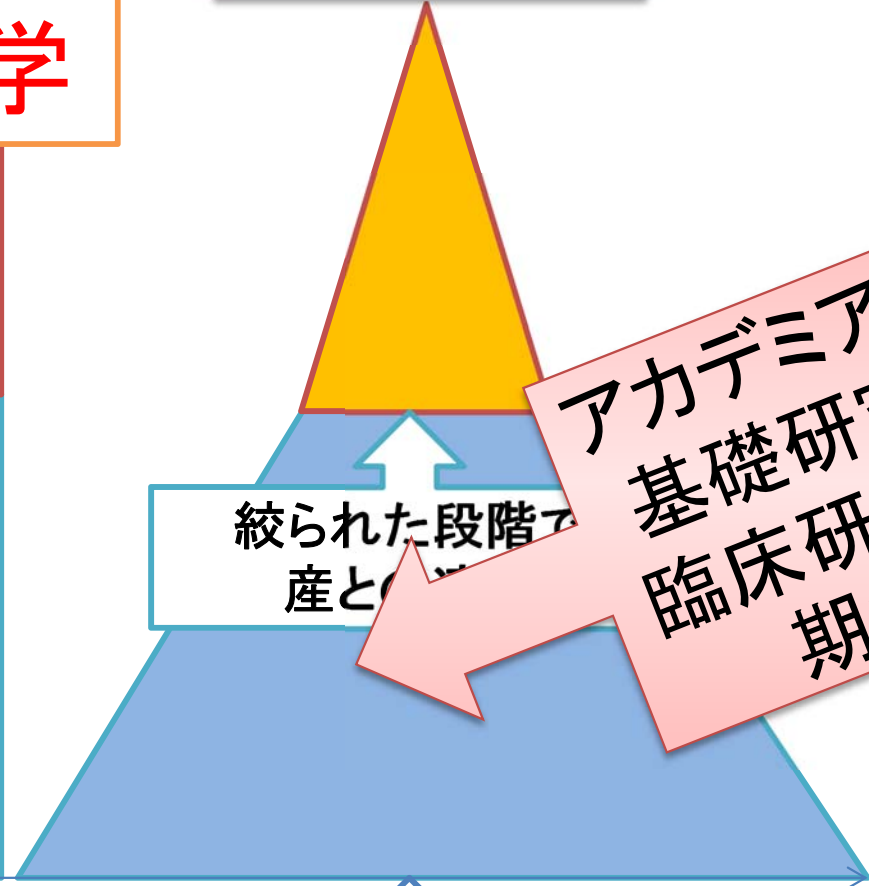
産官学

産学

官学連携



開発では
集中と選択



絞られた段階で
産と

アカデミアの
基礎研究・
臨床研究に
期待

得意分野以外ではあまりにも多種・多様なため
アカデミアの存在期待

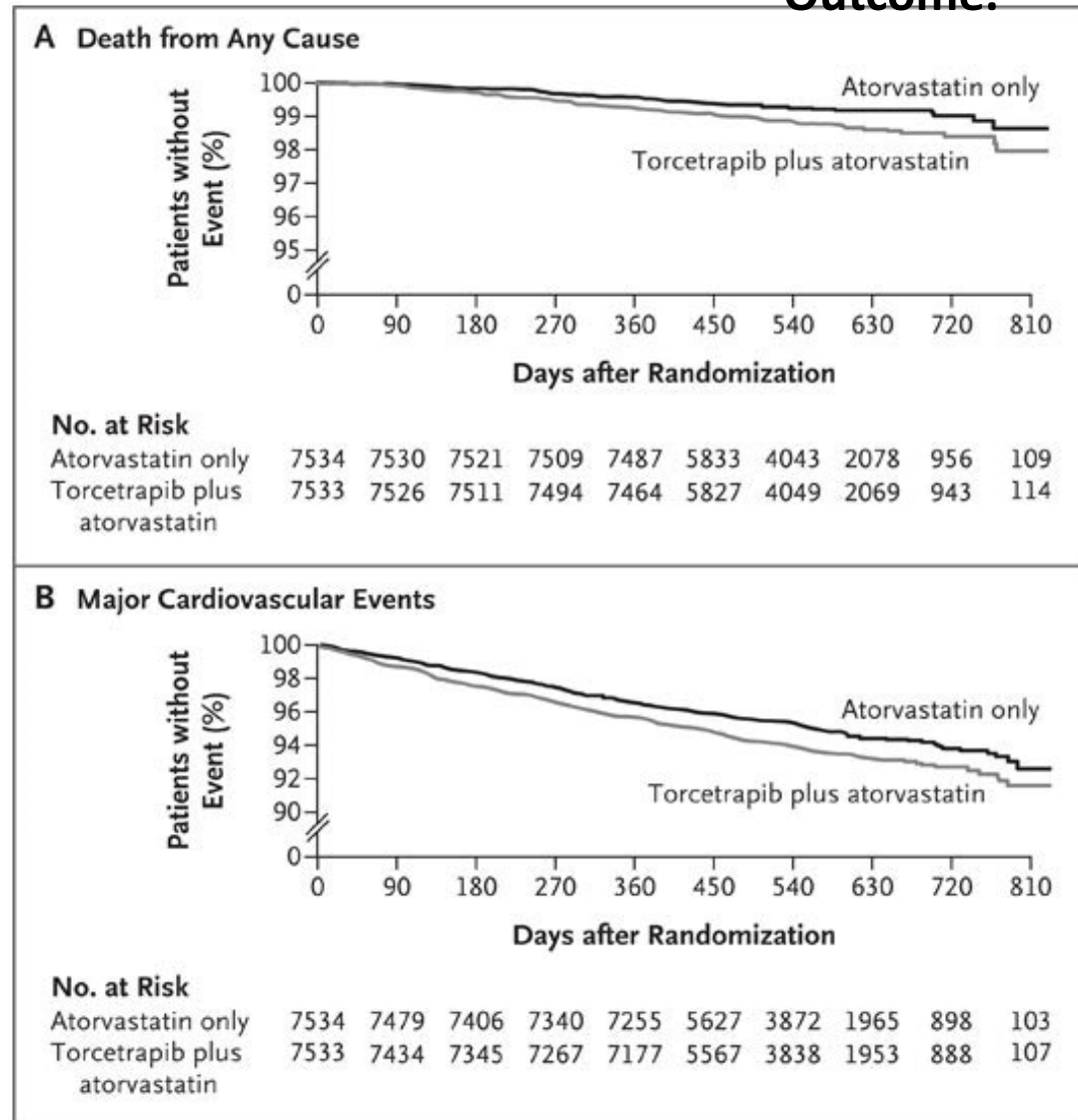
大変な時代ですが、克服するための動きもあります

- ・臨床開発の戦略と方法論を見直す必要があります！
- ・検証的臨床試験の見直しだけでなく初期臨床試験の精度向上、効率的実施も大事！

失敗に終わったTorcetrapibの第Ⅲ相試験

15,067人の患者が参加

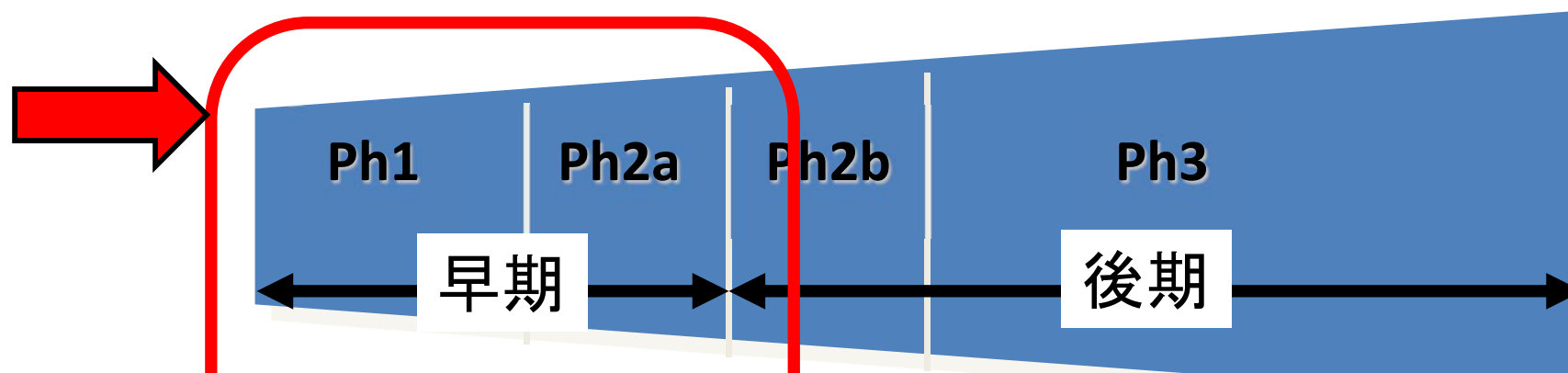
Kaplan–Meier Curves for Death from Any Cause and for the Primary Composite Outcome. (NEJM, 2007年)



世界で最も使われたAtrovastatinの後継品としてのToracetrapib (CETP inhibitor) の第Ⅲ相試験は2006年12月に中止され、開発も中止された。ファイザー社は1万人のリストラを開始した

Barter PJ et al. N Engl J Med 2007;357:2109-2122.

早期臨床開発の精度を高める必要があります



アカデミア創薬に期待すること

2. 研究開発早期の臨床予測・毒性予測できる 画期的創薬技術

3

また、市販後調査をうまく組み合わせることにより開発コストの90%を削減し、期間を50%に短縮できる可能性もある。NEJM2014

例えば、**イメージングバイオマーカー**を組み込んだ早期臨床試験により開発の意思決定の速度・精度を向上させることが考えられます。

臨床予測の向上が必要

- バイオマーカー
 - 動物とヒトをつなぐバイオマーカー
 - 臨床試験でのバイオマーカー
- 適切な動物モデル
- ヒト細胞(iPS, ES細胞など)
- システムズバイオロジー
 - パスウェイ解析、パスウェイシミュレーション
 - 臓器シミュレーション
- 医療ビッグデータ、人工知能(AI)の応用

Google/Calico is a research and development company whose mission is to harness advanced technologies to increase our understanding of the biology that controls lifespan. We will use that knowledge to devise interventions that enable people to lead longer and healthier lives. Executing on this mission will require an unprecedented level of interdisciplinary effort and a long-term focus for which funding is already in place.



Cynthia Kenyon is one of the world's foremost authorities on the molecular biology and genetics of aging and life extension. She is Calico's vice president of aging research.

Kenyon's findings have led to the realization that a universal hormone-signaling pathway influences the rate of aging in many species, including humans. She has identified many longevity genes and pathways, and her lab was the first to discover that neurons, and also the germ cells, can control the lifespan of the whole animal.

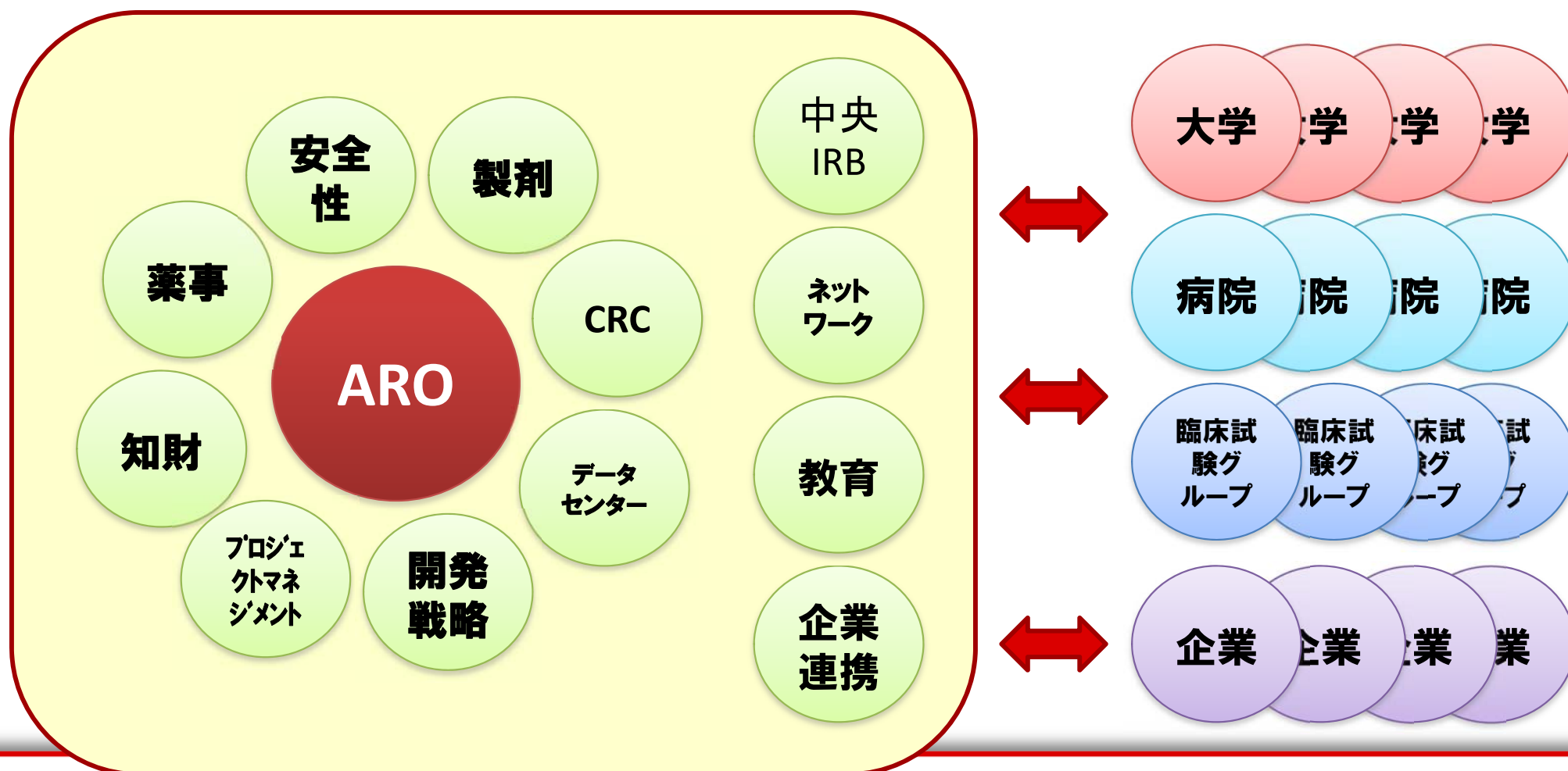
アカデミア創薬に期待すること

3. ARO・臨床研究

AROとは

アカデミック臨床研究センター (Academic Research Organization) のこと。
大学(アカデミア)の有する専門性や特徴を活用して、臨床試験(治験・臨床研究)を行う組織。

米国には数多く存在し、企業治験の多くはAROを介して実施される。



オープンイノベーションの意義

オープンイノベーションとは？（坂田私見）

- ノレッジ（知識・経験）の相互利用
- ノレッジ（知識・経験）の垂直統合

生命とは何か

物理的にみた生細胞

シュレーディンガー 著

岡 小天・鎮目基夫 訳



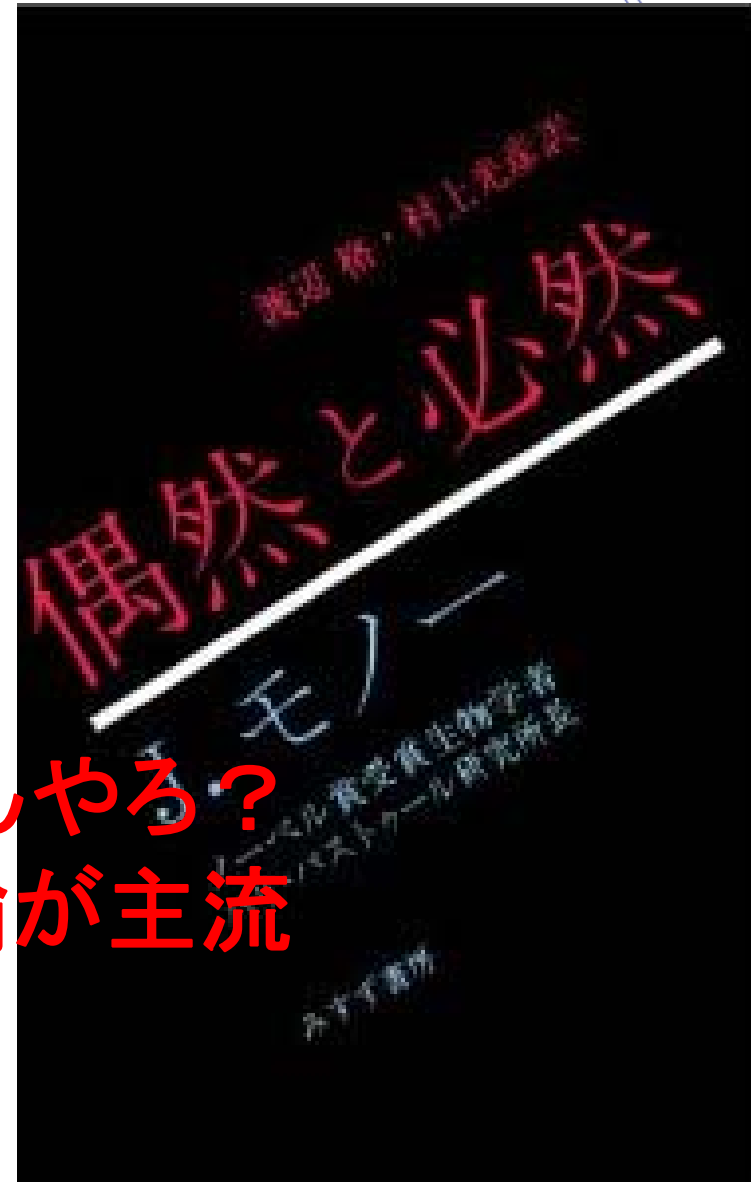
量子力学を創出し、量子物理学の基礎をつくった
著者が追究した生命の本質——分子生物学の生みの
親となった20世紀の
名著。生物の現象ことに
遺伝のしくみと染色体行
動における物質の構造と

法則を物理学と化学で説明し、生命に共通する
原理を究明する。負のエントロピー論が今も
い議論の渦中にある科学者の名著である。

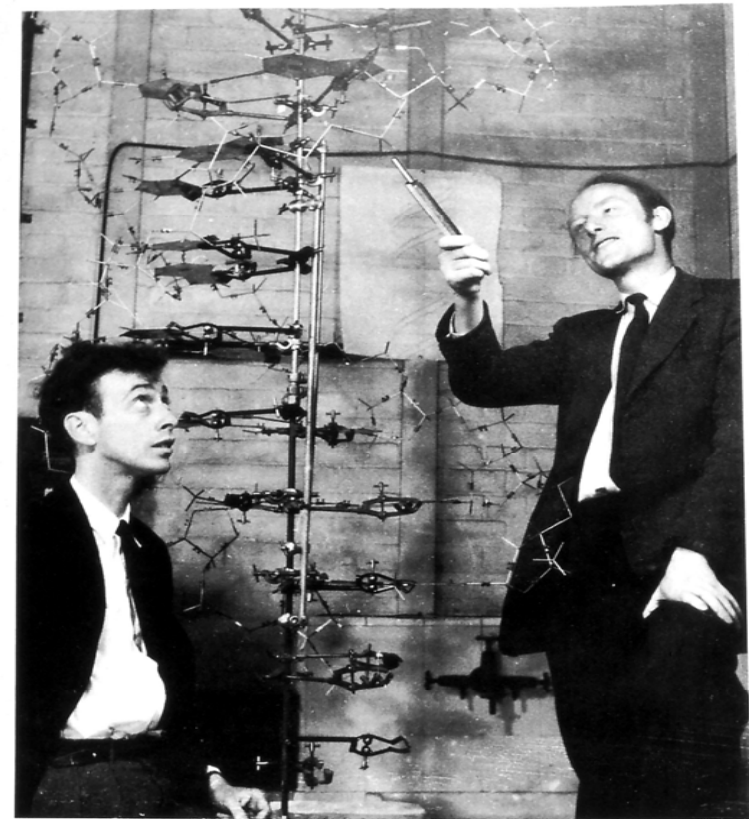
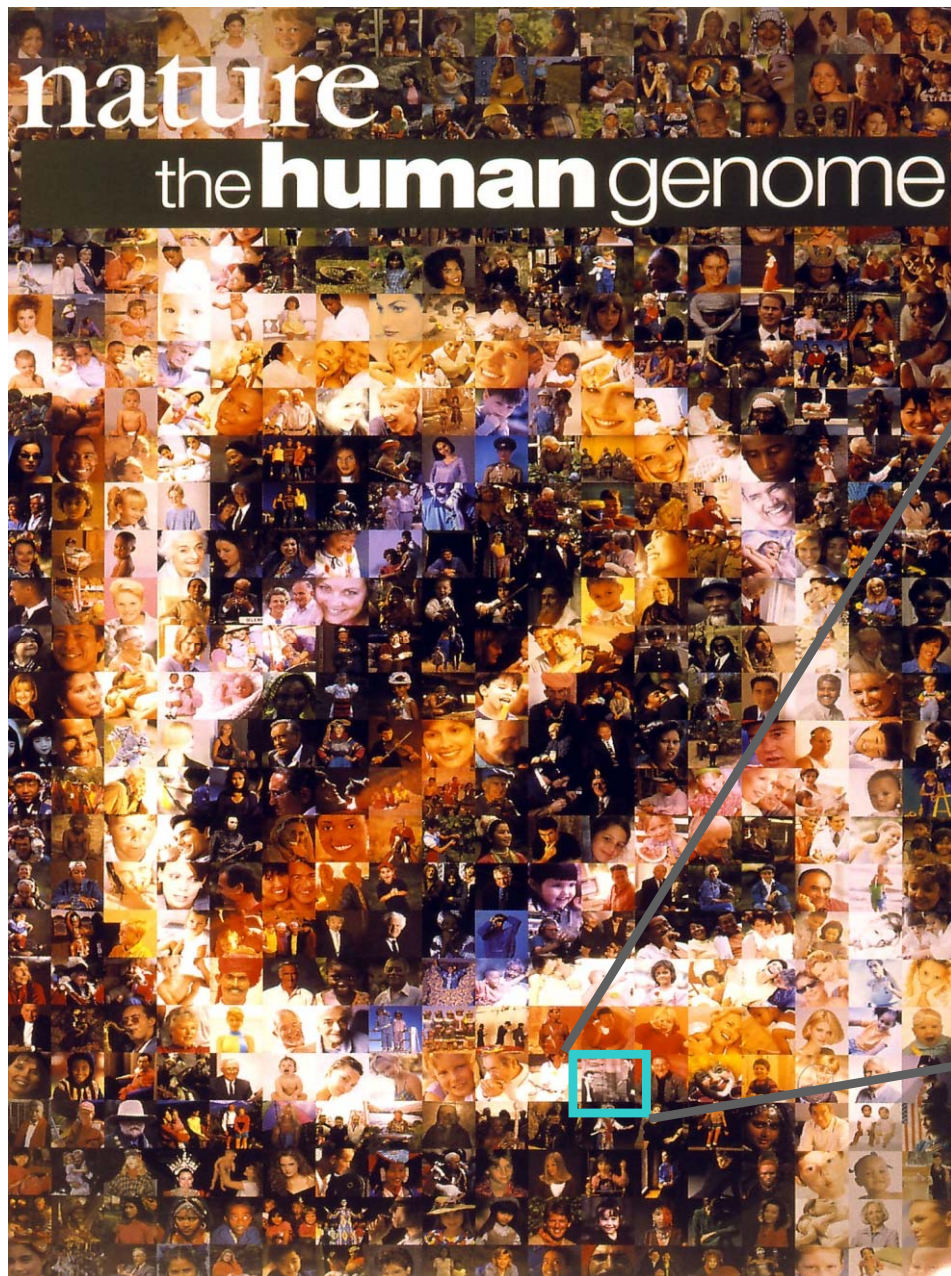


青 946-1
岩波文庫

生きてるってなんやる？
機械論的生命論が主流



創薬新時代へ～ヒトゲノム解析～



DNA モデルを見つめるジェームズ・ワトソン(左)とフランシス・クリック, 1953 年
(J. Watson. 1968. *The double helix*, p. 125. Atheneum, New York. より引用。Cold Spring Harbor Laboratory Archives の厚意による)

1953年

2003年

ライフサイエンスにおける 最大のイノベーションとは

- DNAが遺伝子の本体であり、4(5)種類の文字(塩基)から成り立っている。
- 二重らせん構造をしている。
- セントラルドグマ

反面、研究のたこつぼ化へ→
研究者にとっては自分の分子が唯一大切なもの

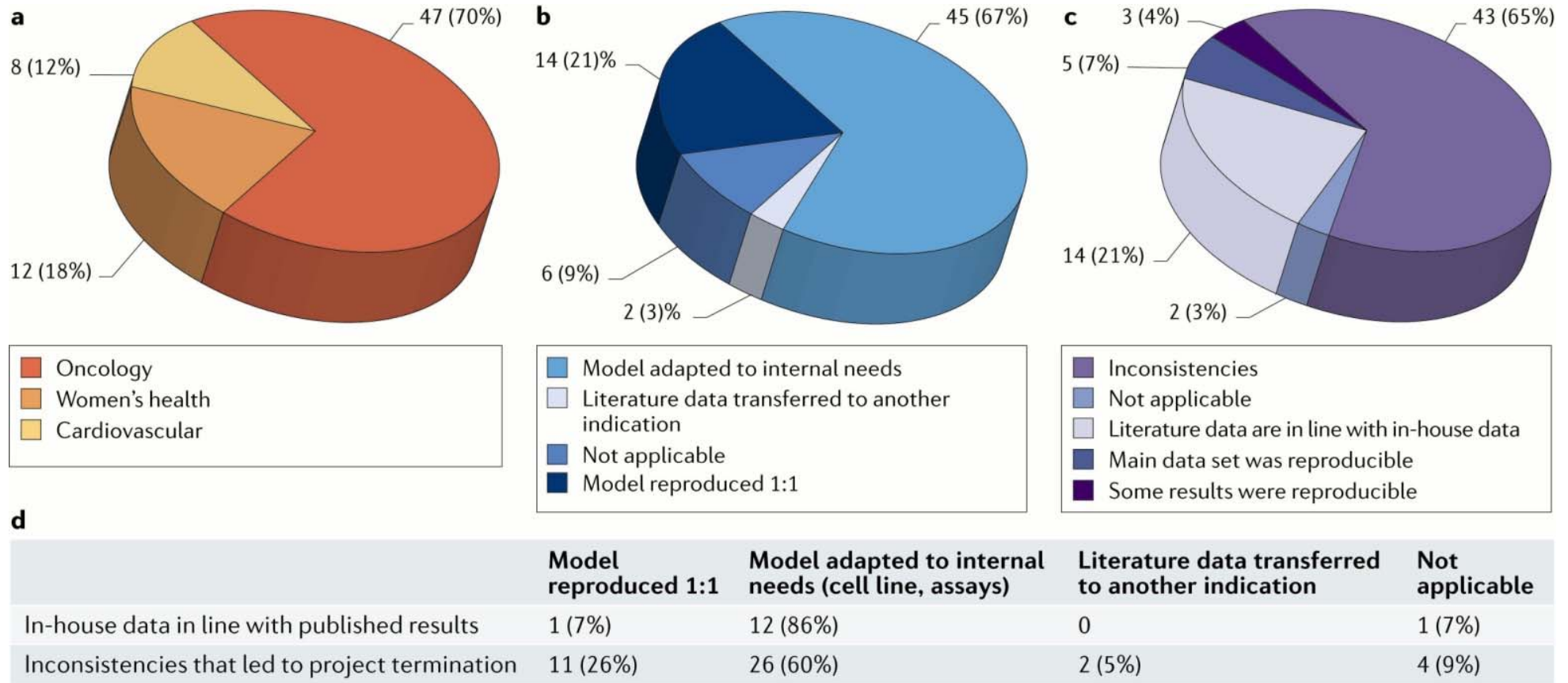
今後のアカデミアへの期待

アカデミアに期待すること



- アカデミアには独創的基礎研究を期待
- 特に、生理学・生物学
- 生物を分子の集合体ではなくてシステムとして捕える。
- 記載学から全体学へ
- 柔軟な考え方を持つ人材の育成

新規薬剤標的に関する論文データの再現率は21%



Nature Reviews | Drug Discovery

Nature Reviews Drug Discovery 10, 712 (September 2011)
 Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?
 Florian Prinz¹, Thomas Schlange² & Khusru Asadullah³
Nature Reviews Drug Discovery 10, 712 (September 2011)

研究に対する考え方

学

- 優れた研究に注目しない方が悪い。
- 研究の第一人者なので口を出さないで欲しい。
- チャンピオンデータで勝負すればよい。

産

- 現時点での実用化の可能性を客観的に判断したい。
- 産業化に向けての共同研究である限り、必要な方向付けをさせて欲しい。
- 安定した再現性が必須である。

- 産官学連携はイノベーションの源泉
- 産官学が強固に結びつき橋渡しの独自の仕組みを模索
- 一方で「産」と「学」は根本的な利害対立の芽も内包する



仕組み

研究ゴール・知財・役割を明確に
産官学の大枠の推進体制も重要

経験

経験に基づく相互理解

人

相互理解の接点を探ることができるコーディネータ
産学両方の経験を持つ研究者



製薬企業における オープンイノベーション

アカデミアシーズ育成
の国内パイオニア

良好なベンチャー
とのアライアンス

『ともに育む』

長期間の良好な関係構築必要

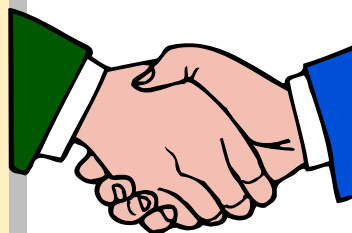
前期臨床開発品の導入促進

研究、CMC、診断薬、開発のシーズ・技術獲得

大切なのは外部研究と自社研究の融合 研究者の目利き力と想像力・創造力 が会社の道を開く

アカデミア・バイオベンチャー

外部研究



製薬企業

自社研究

日本の製薬企業の日本のアカデミアシーズ に対する役割

- 日本においてはバイオベンチャーが未成熟なために製薬企業が谷町になってアカデミアのシーズを育てることが必要である。
- 製薬分野における製品化には他の産業に比べ時間も費用も桁外れにかかるためにベンチャーキャピタルが投資に躊躇する。
- 製薬企業においてもアカデミアシーズに対する若手の目利き人材を育てる必要がある。

Enhancement of Research Portfolio by Open-innovation



FINDS (PHarma-Innovation Discovery competition Shionogi)

- A collaborative industry-academia initiative in which researchers with innovative drug seeds can submit ideas that meet Shionogi's needs to develop them into drugs
- In Japan, since 2007
- Around 100 applications per year
- 31 research collaborations and two research programs from FINDS



SHIONOGI Science Program 2011

Shionogi Science Program (SSP)

- The first international drug discovery competition
- Since 2011 in the UK
- In 2012 , SSP was expanded to 7 countries (Australia, Belgium, Denmark, Japan, Luxembourg, the Netherlands, the UK,)
- In 2014, SSP will be expanded to 11 countries (Australia, Belgium, Denmark, , France, Germany, Ireland, Japan, Luxembourg, the Netherlands, New Zealand the UK)

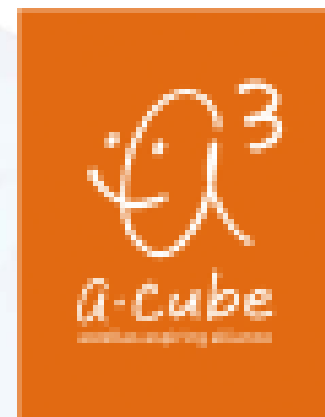
Exploration of early-stage seeds and technologies and acceleration of external collaboration to continuously improve outcomes



他社も追隨している



第一三共



アステラス製薬

COCKPI-T

武田薬品工業



大日本住友製薬



EAファーマ株式会社

大切なこと

オープンイノベーションで
求められる人材とは

イノベーションをデザインする発想

- イノベーションを起こす人材としての特徴は専門性にあまりこだわらず、マルチな分野に能力と興味を持っている。
- 現代においては上記は難しいために、多様な人間とのコラボレーションがイノベーションの創生を伴う。
- 想定外の発想には、人間同士の交流がベースにあって、スムーズな交流をないところには良い結果はない。

これから必要なのは
スペシャリストを統合する力！
「垂直統合の知性」

Gene Kranz

[NASA Flight Director](#) and manager
アポロ13号の管制官



人間力

- 「心の動き」を感じ取る修業を、積む。
- 「自分の心」の動き。
- 「相手の心」の動き。
- 「集団の心」の動き。

大切なことは

- その道の**オンリーワン**になること。
- 何かおもしろいことはないかという好奇心？
- 生物学だけでなく幅広い知識・教養・勉強
- 専門は深く、非専門は幅広く
- **現場力**=フットワークの軽さ
- **直感力**（短時間で面白いか面白くないか判断する。→それには多くの事象・案件に接する。
- Winning Personalityを持つ。→あの人とやればうまく行きそうだ。

オープンイノベーションには

こんなもんあかんわ

から

どうすれば実のあるものになるのか

という発想の転換

必要なもの



2つの「そうぞうりょく」

想像力 (imagination)

と

創造力 (creativity)

人材育成

- 部下を信じ、コンプライアンスを遵守し、予算内であれば、自由にさせる度量を持ったマネジャーが必要
- 部下の才能をヘルプしてあげるだけ

カッコいいことを言っているようですが

**智恵・向上心が無い人はイノベーション部署には
見込みがない**

ネットワークを後継者に引く次ぐことについて

人脈を受け継ぐとか、かばん持ちをしたいというのはナンセンス

- ネットワークは人と人との信頼関係によるもの。そのため受け継ぐことはできない
- 後継者と称するなら、自身新たなバイオニアになり、独自のネットワークを構築するしかない



でないと常に二番煎じに甘んじる
新たなイノベーションは起こらない



ジュラマイア

ジュラマイヤとは、約1億9960年前に始まったジュラ紀に、中国で生息した胎盤を持つ世界最古の哺乳類。ネズミによく似た体長10センチほどの生物。

ご清聴ありがとうございました



患者さんに、革新的医薬品を提供する