

平成27年度
特許出願技術動向調査報告書（概要）

核酸医薬

平成28年3月

特 許 庁

問い合わせ先
特許庁総務部企画調査課 知財動向班
電話：03-3581-1101（内線2155）

第1章 核酸医薬の概要

「核酸医薬」は、核酸が直鎖状に結合（数個～百個程度）したオリゴ核酸（オリゴヌクレオチド）を薬効の主体として含む医薬品のことであり、蛋白質の発現を介さずに核酸が直接標的に作用するものをいう。したがって、生体内で機能の欠損している遺伝子を、正常な遺伝子（あるいはその mRNA）で補填する治療は、本調査の対象には含めない。また、オリゴ核酸以外の核酸で医薬として用いられているもの（ヌクレオシドあるいはヌクレオチドのアナログ、核酸塩基のアナログ等、モノマー・ダイマーの形で抗がん剤、抗ウイルス剤等として用いられる）も本調査の対象として含めない。核酸医薬には、天然型の核酸や元素の置換、官能基の修飾等を加えた核酸誘導体が用いられる。「核酸医薬」には、「アンチセンス」、「siRNA」、「microRNA」、「アプタマー」、「デコイ」、「リボザイム」、「CpG オリゴ」等があり、それぞれ異なる「作用原理」で機能する。核酸医薬は、がんや感染症など様々な疾患の予防・治療薬としての利用が期待されている。これらの概要を表1にまとめる。

表1 核酸医薬（予防・治療薬）の種類と特徴

種類	標的	作用部位	作用機作	概要
アンチセンス	mRNA、microRNA	細胞内 (核内)	mRNA、microRNA の分解、スプライシ ングの阻害	標的とする mRNA、microRNA 等に結合して分解を促進する、あるいはスプライシングの際、エクソンをスキップさせる一本鎖 RNA/DNA
siRNA	mRNA	細胞内 (核内)	mRNA の分解	配列に相同な mRNA の分解を促進する二本鎖 RNA (siRNA) 又はヘアピン型一本鎖 RNA (shRNA) 等、RNAi の原理に基づき作用する
microRNA	microRNA	細胞内 (細胞質)	microRNA の補充	二本鎖 RNA 又はヘアピン型一本鎖 RNA の microRNA あるいはその mimic により、疾患で低下している microRNA の機能を補強する
アプタマー	蛋白質 (細胞外蛋白質)	細胞外	機能阻害	抗体と同じように標的蛋白質に結合する一本鎖 RNA/DNA
デコイ	蛋白質 (転写因子)	細胞内 (核内)	転写阻害	疾患遺伝子等の転写因子に結合し標的遺伝子の発現を抑制する、転写因子結合部位と同一の配列を有する二本鎖 DNA
リボザイム	RNA	細胞内 (核内)	RNA 分解	標的 RNA に結合して切断する酵素機能を有する一本鎖 RNA
CpG オリゴ	蛋白質(受容体)	細胞表層	免疫賦活	CpG モチーフを有するオリゴデオキシヌクレオチド(一本鎖 DNA)
その他				自然免疫の活性化を目的とした PolyI:PolyC(二本鎖 RNA)、アンチジーン等上記以外の核酸医薬

本調査では「核酸医薬」を「要素技術」と「応用産業」に大別し、「要素技術」は、新規な核酸医薬を探索し、その特性を最適化し、製剤化し、医薬品として製造するまでの過程で必要な技術であり、「新規な作用原理」、「核酸化合物」、「製造技術」、「製剤技術」から構成されている。「応用産業」は、最終的に製品として上市された、あるいは上市されることを目指した核酸医薬品（「予防・治療薬」）そのものである。現在までのところ、予防・治療薬として世界のいずれかで承認された核酸医薬品は3品目しかないが、様々な疾患を対象に臨床開発が行われている。これらの「予防・治療薬」について、その適応疾患ごとにまとめる。

表2 「核酸医薬」の技術概要

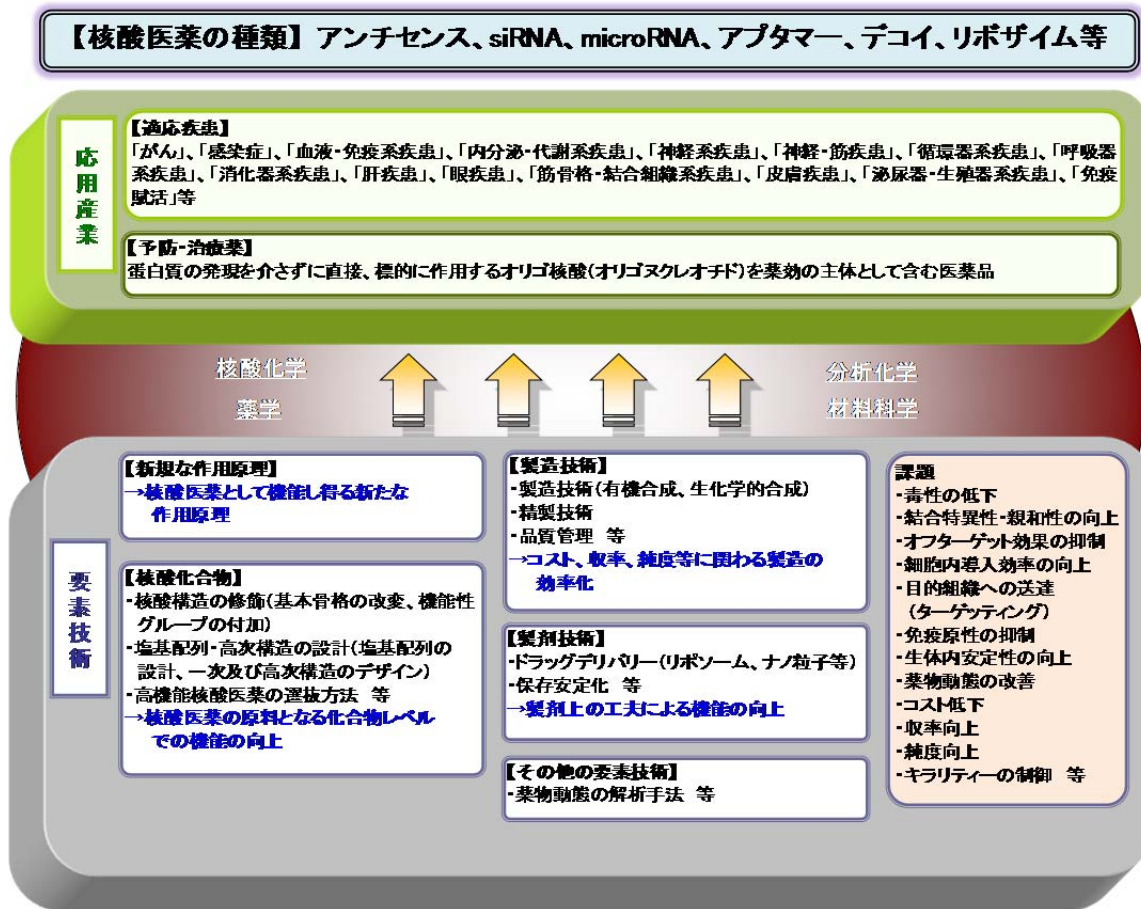
技術	概要	課題
要素技術		
新規な作用原理	RNA干渉等の核酸医薬として機能し得る新たな作用原理	
核酸化合物	核酸構造の修飾	元素の置換、分子内架橋、核酸類似構造など化合物の基本骨格の改変、及び疎水基の付与、PEG化、抗体やリガンド等の結合といった核酸構造への機能性グループの直接付加等による機能の向上
	塩基配列・高次構造の設計	効果のある塩基配列の設計、配列内の構造及び一次及び高次構造のデザイン等による機能の向上
	高機能核酸医薬の選抜方法	効果的な配列のスクリーニング、濃縮等の選抜方法及び最適配列の実験的評価手法等
製造技術	核酸化合物・医薬の製造技術	核酸化合物あるいは核酸医薬の有機合成、生物学的製造に関わる様々な要素技術
	精製技術	クロマトグラフィー、膜分離等に精製に関わる要素技術
	品質管理	純度、分子量、配列の分析に関わる要素技術
製剤技術	ドラッグデリバリー	リボソーム・その他の脂質、ナノ(マイクロ)粒子、マイクロカプセル、複合体化、細胞透過ペプチドの結合、ターゲティング分子の結合、 dendリマー、エクソソーム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、超音波、細胞内発現、送達のための器具等
	保存安定化	凍結乾燥等、製剤安定性に関する技術
その他の要素技術	薬物動態の解析手法など、核酸医薬の臨床開発に必要な上記以外の技術	
応用産業		
予防・治療薬	「がん」、「感染症」、「血液・免疫系疾患」、「内分泌・代謝系疾患」、「神経系疾患」、「神経・筋疾患」、「循環器系疾患」、「呼吸器系疾患」、「消化器系疾患」、「肝疾患」、「眼疾患」、「筋骨格・結合組織系疾患」、「皮膚疾患」、「泌尿器・生殖器系疾患」、「免疫賦活」、「その他の疾患」を予防・治療する核酸医薬品	

「核酸医薬」に含まれる「要素技術」及び「応用産業」、関連する他の技術との関係を説明する技術俯瞰図を図1に示す。

技術俯瞰図では、「核酸医薬の種類」を明らかにするとともに、新規な核酸医薬を探索し、その特性を最適化し、製剤化し、医薬品として製造するまでの過程で必要な技術を、それぞれ「要素技術」の軸とし、最終的な核酸医薬品（「予防・治療薬」）を「応用産業」として捉え、その「適応疾患」を示している。「要素技術」に関しては、何を目的として技術開発が行われたのか、その「課題」も示している。

また、核酸医薬に関連する他の技術を、「要素技術」と「応用産業」の間に示した。「核酸医薬」の「要素技術」から「応用産業」への展開には、「核酸化学」、「薬学」、「分析化学」、「材料科学」等の知識が活用される。

図1 「核酸医薬」の技術俯瞰図



第2章 核酸医薬の市場環境

第1節 核酸医薬の市場の現状

これまでに日米欧のいずれかにおいて承認された核酸医薬（予防・治療薬、現在は、販売されていないものも含む）を表3にまとめた。1998年に米国で世界初の核酸医薬（アンチセンス医薬：formivirsen）が承認されて以来、アンチセンス2品目、アプタマー1品目の合計3品目がこれまでに承認されている。うち2品目は、眼内注射製剤で、mipomersenは全身投与（皮下注射）である。

表3 これまでに日米欧で承認された核酸医薬（2015年9月末時点）

総称(一般名)	剤の種類	標的	開発者(当時)	承認(主要国)	適応等
Vitravene (formivirsen sodium)	アンチセンス	IE2 of CMV mRNA	Isis Pharmaceuticals /Novartis	米国(1998年8月) 欧州(1999年7月)	サイトメガロウイルス性網膜炎(AIDS患者) 眼内注射
Macugen (pegaptanib sodium)	アプタマー	vascular endothelial growth factor (VEGF)	EyeTech Pharmaceuticals /Pfizer	米国(2004年12月) 欧州(2006年2月) 日本(2008年7月)	滲出型加齢黄斑変性 眼内注射
Kynamro (mipomersen sodium)	アンチセンス	apolipoprotein B-100	Isis Pharmaceuticals /Genzyme	米国(2013年1月)	ホモ接合型家族性高コレステロール血症 皮下注射

注：MACUGENはEYETECH, INC.、KYNAMROはGENZYME CORPORATIONの登録商標である。

これまでに承認された核酸医薬品3品目のうち、現在も販売されているのはformivirsenを除く2品目で、現時点では核酸医薬市場が確立されているとはいえない状況にある。

第2節 核酸医薬の開発状況

現在、企業が行っている核酸医薬の臨床開発状況について、企業国籍別一phase別に表4に示す。

表4 核酸医薬の企業国籍別一phase別臨床開発状況（2015年10月末時点）

Phase 企業国籍	企業数	phase 1	phase 1/2	phase 2	phase 2/3	phase 3	合計
	日本	4	4	2	0	0	1
米国	24	27	14	41	2	15	99
欧州	8	4	6	9	0	2	21
中国	0	0	0	0	0	0	0
韓国	0	0	0	0	0	0	0
その他	7	3	3	8	0	0	14
合計	43	38	25	58	2	18	141

各社ホームページ、及びNIHの臨床試験登録サイトClinicalTrials.gov

(<https://www.clinicaltrials.gov/>)、EU Clinical Trials Register

(<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)、一般財団法人日本医薬情報センター

(<http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp>)の検索を基に(株)三菱化学テクノロジーサーチが取りまとめ

注：Phaseは、当該のphaseの臨床試験が承認されている、現在実施されている、既に終了しているが、次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。同一開発品で疾患分野が異なるものは個々にカウント。

2015年10月末時点で、世界で43社により141件の臨床試験が行われている。企業の国籍で見ると、米国籍企業が24社・99件で、企業数の約6割、臨床試験数で約7割を占めている。続いて欧州国籍企業が8社・21件、日本国籍企業が4社・7件で、中国及び韓国国籍企業の臨床試験は見いだせなかった。その他の国籍では7社・14件（内訳は、カナダが3社・9件、オーストラリアが3社・4件、イスラエル1社・1件）となっている。

43社はほとんどがベンチャー企業で、海外の大手製薬企業はAstraZeneca、Pfizer、F. Hoffmann-La Roche、Janssen Biotech (Johnson & Johnson) の4社が臨床開発を行っている。これらは、ベンチャー企業からのライセンス導入 (AstraZeneca、Janssen Biotech) あるいは買収したベンチャー企業のパイプライン (Pfizer、F. Hoffmann-La Roche) であり、自社開発は見いだせなかった。開発の phase では、phase 1~phase 2 が121件で全体の約86%を占めている。Phase 3にある18件のうち15件は米国籍企業によるもので、全体の状況を含めて、核酸医薬市場は米国籍のベンチャー企業中心に形成されていると思われる。

次に疾患分野別—phase別 (表5) で見ると、2015年10月末時点で、「がん」が43件で全体の約3割を占め、「神経・筋疾患」が16件、「内分泌・代謝系疾患」が14件、「感染症」と「皮膚疾患」がそれぞれ12件、「眼疾患」が11件でそれに次いでいる。それ以外にも様々な疾患分野で臨床開発が始まっており、核酸医薬の開発が行われている疾患分野は拡大しつつある。

表5 核酸医薬の疾患分野別—phase別臨床開発状況 (2015年10月末時点)

疾患分野	Phase					
	phase 1	phase 1/2	phase 2	phase 2/3	phase 3	合計
がん	9	10	19	1	4	43
神経・筋	1	6	5	0	4	16
内分泌・代謝系	5	1	5	0	3	14
感染症	7	1	4	0	0	12
皮膚	1	0	10	0	1	12
眼	1	1	7	1	1	11
血液・免疫系	2	2	3	0	0	7
神経系	0	0	2	0	2	4
肝	1	2	1	0	0	4
消化器系	0	1	2	0	1	4
泌尿器・生殖器系	3	1	0	0	0	4
循環器系	1	0	0	0	1	2
呼吸器系	2	0	0	0	0	2
その他の疾患	3	0	0	0	0	3
特定できず	2	0	0	0	0	2
合計	38	25	58	2	18	141

各社ホームページ、及びNIHの臨床試験登録サイト ClinicalTrials.gov

(<https://www.clinicaltrials.gov/>)、EU Clinical Trials Register

(<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)、一般財団法人日本医薬情報センター

(<http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp>) の検索を基に (株) 三菱化学テクノロジーサーチが取りまとめ

注：Phaseは、当該の phase の臨床試験が承認されている、現在実施されている、既に終了しているが、次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。同一開発品で疾患分野が異なるものは個々にカウント。

核酸医薬の種類別－疾患分野別で見ると、2015年10月末時点で、アンチセンスが68件で約半数を占め、siRNAが47件でそれに続いている（表6）。

表6 核酸医薬の種類別－疾患分野別臨床開発状況（2015年10月末時点）

種類 疾患分野	アンチセンス	siRNA	アプタマー	CpG オリゴ	microRNA	デコイ	その他	合計
がん	15	14	2	4	2	0	6	43
神経・筋	16	0	0	0	0	0	0	16
感染症	6	6	0	1	0	0	0	14
内分泌・代謝系	11	2	1	0	0	0	0	12
皮膚	7	4	0	0	0	1	0	12
眼	4	7	0	0	0	0	0	11
血液・免疫系	1	3	2	0	0	0	1	7
神経系	2	1	0	0	0	1	0	4
肝	1	3	0	0	0	0	0	4
消化器系	2	1	0	0	0	0	1	4
泌尿器・生殖器系	1	2	1	0	0	0	0	4
循環器系	0	1	0	0	0	1	0	2
呼吸器系	0	1	0	1	0	0	0	2
その他の疾患	1	1	0	0	0	0	1	3
特定できず	1	1	0	0	0	0	0	2
合計	68	47	6	6	2	3	9	141

各社ホームページ、及びNIHの臨床試験登録サイトClinicalTrials.gov

(<https://www.clinicaltrials.gov/>)、EU Clinical Trials Register

(<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)、一般財団法人日本医薬情報センター

(<http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp>)の検索を基に(株)三菱化学テクノロジーサーチが取りまとめ

注：同一開発品で疾患分野が異なるものは個々にカウント。

日本企業では、アンジェスMG、第一三共、日東電工及び日本新薬が臨床試験を行っている（表7）。日本新薬のアンチセンス医薬NS-065/NCNP-01は2015年10月、厚生労働省より「先駆け審査指定制度」の対象品目に指定された¹。「先駆け審査指定制度」は、患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指し、一定の要件を満たす画期的な新薬等について、開発の比較的早期の段階から先駆け審査指定制度の対象品目に指定し、薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とするとともに、承認審査のスケジュールに沿って申請者における製造体制の整備や承認後円滑に医療現場に提供するための対応が十分になされることで、更なる迅速な実用化を図る制度である²。

一方、日東電工のND-L02-s0201も2015年11月、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）より、非アルコール性脂肪性肝炎及びC型肝炎に伴う肝線維症と肝硬変を対象として、Fast Track（優先承認審査制度）の指定を受けた³。Fast Trackは開発を促進するために設計されたプロセスで、重篤な疾患を治療し、unmet medical need

¹ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/company_profile/news.php?id=2757、2015.10.25付け同社プレスリリース（2015.11.25アクセス）

² http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp150514-01.html（2015.11.25アクセス）

³ <http://www.nitto.com/jp/ja/press/2015/1120.jsp>、2015.11.20付け同社プレスリリース（2015.11.25アクセス）

を満たす医薬品の審査を迅速化する制度の一つである¹。

表7 日本企業による核酸医薬の臨床開発状況（2015年10月末時点）

企業名	所属国	核酸医薬	種類	標的	対象疾患	フェーズ	概要
アンジェスMG	日本	デコイオリゴ AMG0101	decoy	NF- κ B	アトピー性 皮膚炎	phase 3	JapicCTI-152849 軟膏、塩野義製薬にライセンス
		透析シャント用 デコイオリゴ塗 布型PTA/バル ーンカテーテル			透析シャント 静脈狭 窄病変	phase 1	メディキットと共同開発 PLGAナノ粒子製剤をバル ーン表面に塗布
第一三共	日本	DS-5141b	antisense	dystrophin	デュシェン ヌ型筋ジス トロフィー	phase 1/2	JapicCTI-153072 Orphan Disease Treatment Instituteと共同開発、ENAオ リゴヌクレオチド、皮下投与
日東電工	日本	ND-L02-s0201	siRNA	heat shock protein 47		phase 1a	ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01858935 ビタミンA提示型リポソームナ ノ粒子製剤 点滴静脈内投与
					肝硬変	phase 1b	JapicCTI-152959 ビタミンA提示型リポソームナ ノ粒子製剤、静脈内投与
					肝線維症	phase 1b/2	ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02227459 META VIR F3-4試験 ビタミンA提示型リポソームナ ノ粒子製剤
日本新薬	日本	NS-065/NCNP -01	antisense	dystrophin	デュシェン ヌ型筋ジス トロフィー	phase 1	独立行政法人国立精神・神 経医療研究センターと共同で 医師主導治験として実施、 exon 53 skipping、phase 2準 備中、 モルフォリノ化合物製剤 静脈内投与

各社ホームページ等より（株）三菱化学テクノロジーサーチまとめ

第3節 核酸医薬に関わる企業とその概要

核酸医薬に関わる企業を各種ニュース情報等から抽出した。核酸医薬の開発に直接関与している企業を対象とし、企業の業種としては、「創薬」、「支援」、「製造」の3区分とした。研究用途のみで核酸原料（モノマー）、オリゴヌクレオチド、ドラッグデリバリー等各種試薬、受託合成サービス等を提供する企業は除外した。

抽出した企業についてその所在(国・地域)、業種について分類を行い表8にまとめた。核酸医薬に関わる企業は世界で164社（2015年10月末時点）あり、所在地で見ると日本39社、米国71社、欧州24社、中国6社、韓国5社、その他が19社であった。欧州の内訳は、ドイツ7社、イギリス4社、デンマーク3社、オランダ2社、フランス、スイス、スペイン、オーストリア、ベルギー、アイルランド、ノルウェー及びスウェーデンが各1社であった。その他の内訳は、カナダ9社、オーストラリア5社、イスラエル4社、インド1社である。業種では「創薬」が132社、「支援」が16社、「製造」が21社であった。米国は応用産業（「創薬」）に関わる企業が多く、日本は「支援」、「製造」に関わる企業の比率が比較的高い。企業総数では米国企業が4割強を占めているが、日

¹ <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm> (2015.11.25 アクセス)

本企業も 39 社あり、欧州全体（24 社）を上回っている。

表 8 核酸医薬に関わる企業の所在と業種（2015 年 10 月末時点）

業種	創薬	支援	製造	合計
日本	26	8	8	39
米国	62	4	5	71
欧州	20	2	2	24
中国	3	1	4	6
韓国	3	1	1	5
その他	18	0	1	19
合計	132	16	21	164

（株）三菱化学テクノロジーサーチ調べ、一つの企業で複数の業種にカウントしているものがあるので内訳の和と合計数が一致しないことがある。

注：「創薬」は疾患の予防・治療に用いる核酸医薬を開発する企業を、「支援」は新規な核酸、ドラッグデリバリー、分析など、核酸医薬の創薬に資する技術を有する企業を、「製造」は核酸の受託製造に関わる企業のうち、原薬レベルの GMP 製造に対応可能な企業を示す。

第 4 節 核酸医薬をめぐる企業の戦略

1. 産学連携

核酸医薬に関連する企業と大学・研究機関の連携の例（2008 年以降）を表 9 に示す。siRNA 医薬の開発を行う米国 Alnylam Pharmaceuticals は、国内外の様々な研究機関と活発な提携を行っている。

表 9 核酸医薬の開発をめぐる産学連携の例（2008 年以降）

企業	相手先	日付	内容
Alnylam Pharmaceuticals	Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics	20080811	Alnylam Pharmaceuticals、siRNA 分子の細胞内輸送の分子メカニズムの解析で、Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics と研究提携
	University of California, San Francisco	20081210	Alnylam Pharmaceuticals、University of California, San Francisco との間で heterotrimeric G protein α -subunit (G α 又は GNAQ) を標的とする RNAi 医薬の転移性ぶどう膜メラノーマ治療効果を評価することで提携
	Institut des Biomolécules Max Mousseron at CNRS - Université de Montpellier	20100430	Alnylam Pharmaceuticals、仏 Institut des Biomolécules Max Mousseron at CNRS - Université de Montpellier と共同で、二機能性 3p-siRNAs の新たな合成法を発表
	CHDI Foundation	20101103	Alnylam Pharmaceuticals、ハンチントン病 RNAi 治療薬の開発で、CHDI Foundation と提携
	Alpha-1 Project	20140619	Alnylam Pharmaceuticals、Alpha-1 Project (Alpha-1 Foundation のベンチャーフィナンサー子会社) と alpha-1 antitrypsin 欠損による肝臓疾患の RNAi 治療薬の開発で提携
Marina Biotech	Vancouver Prostate Centre	20091124	MDRNA (現 Marina Biotech)、Vancouver Prostate Centre と結んでいた膀胱がんの RNAi ベース治療薬開発提携を延長
	University of Helsinki Biomedicum	20100727	Marina Biotech (旧 MDRNA)、Dr. Pirjo Laakkonen (University of Helsinki Biomedicum) との標的組織への指向性を有するペプチドの探索に関する研究提携を延長

各社プレスリリース、ニュースより（株）三菱化学テクノロジーサーチ調べ

2. 企業同士の提携

核酸医薬に関連する企業同士の提携の例を表 10 にまとめた。米国のベンチャー企業を中心に、欧米の大手製薬企業を含めた広範な提携活動が行われている。また、技術的には、デリバリー技術に関係する提携が多い。

表 10 核酸医薬に関連する企業同士の提携の例（2008年以降）

企業1	企業2	日付	内容	
Alnylam Pharmaceuticals	AlCana Technologies	20110407	Alnylam Pharmaceuticals、2009年8月より開始されたAlCana Technologies及びUniversity of British Columbiaとの、カチオン性脂質ナノ粒子を利用したRNAi医薬デリバリー技術の研究提携を1年延長	
	Medicines Company	20130204	Alnylam Pharmaceuticals、高コレステロール血症治療RNAi医薬ALN-PCSの開発と商業化でMedicines Companyと提携	
	Molecular Templates	20110504	Alnylam Pharmaceuticals、Molecular Templatesと同社のEngineered Toxin BodiesのRNAi医薬標的化デリバリー技術への応用で提携	
	Precision NanoSystems	20110419	Alnylam Pharmaceuticals、微小流体技術を用いたドラッグデリバリー用脂質ナノ粒子の探索と開発でPrecision NanoSystemsと提携	
	Roche		20091104	Alnylam Pharmaceuticals、2007年7月にRocheと結んだRNAi医薬の開発提携を共同開発に拡大
			20101117	Roche、RNAi医薬研究の中止を含む研究及び初期開発活動を見直し
	Tekmira Pharmaceuticals	20090806	Alnylam Pharmaceuticals、Tekmira PharmaceuticalsとRNAi医薬のデリバリーでカチオン性脂質ナノ粒子の探索に関する2年間の研究提携を発表	
	協和発酵工業	20080619	Alnylam Pharmaceuticalsと協和発酵工業、Alnylamがrespiratory syncytial virus感染で開発中のsiRNA医薬ALN-RSV01の日本及びアジア地域での開発・商業化で提携	
武田薬品工業	20080528	武田薬品工業、Alnylamと癌と代謝性疾患領域を対象にRNA医薬に関する契約を締結		
Isis Pharmaceuticals (現Ionis Pharmaceuticals)	AstraZeneca	20121211	Isis PharmaceuticalsとAstraZeneca、五つのがん標的に対する新世代アンチセンス医薬 (ISIS-STAT3Rxを含む) の探索と開発で戦略提携	
		20141114	AstraZenecaとIsis Pharmaceuticals、アンチセンス送達用の新たなデリバリー手法の開発で提携、最初のプロジェクト領域はがん、心血管及び代謝疾患の予定、両社の提携は2012年に始まり2013年に拡張されており、AZD9150 (ISIS-STAT3Rx)が開発中	
		20150803	Isis PharmaceuticalsとAstraZeneca、心血管、代謝及び網膜疾患に対するアンチセンス医薬の探索と開発で戦略提携	
	Biogen Idec		20120104	Biogen IdecとIsis Pharmaceuticals、Isisの脊髄性筋萎縮症治療アンチセンス医薬ISIS-SMNRxの開発と商業化で提携
			20120629	Biogen IdecとIsis Pharmaceuticals、1型筋強直性ジストロフィー治療アンチセンス医薬の開発と商業化で提携
			20121210	Biogen IdecとIsis Pharmaceuticals、神経又は神経筋肉障害の治療用アンチセンス医薬の探索と開発で提携
			20130909	Biogen IdecとIsis Pharmaceuticals、神経疾患の治療にアンチセンス技術を適用する6年間の研究提携
	Bristol-Myers Squibb	20080408	Isis Pharmaceuticals、Bristol-Myers Squibbが提携により選抜された化合物を開発候補として決定したと発表	
	Genzyme	20080107	GenzymeとIsis Pharmaceuticals、GenzymeがIsisの高脂血症治療アンチセンス医薬mipomersenの開発と商業化を行うことで戦略提携	
	GlaxoSmithKline	20100331	Isis PharmaceuticalsとGlaxoSmithKline、Isisのアンチセンス医薬探索プラットフォームを希少及び重篤疾患に適用することで戦略提携	
	Janssen Biotech	20150105	Isis Pharmaceuticals、消化管の自己免疫疾患に対するアンチセンス医薬の探索と開発でJanssen Biotechと提携	
	KineMed、CHDI Foundation	20130221	KineMed、Isis PharmaceuticalsとCHDI Foundation、KineMedのトランスレシヨナルバイオマーカープラットフォームとIsisのアンチセンス技術を利用してハンチントン病治療薬の開発を行う提携を発表	
	Roche	20130408	RocheとIsis Pharmaceuticals、Isisのアンチセンスオリゴ技術を用いてハンチントン病の治療薬を開発することで提携	
SomaLogic	大塚製薬	20080509	SomaLogic、大塚製薬とSomaLogicのアプタマー技術を用いて新規診断製品の探索開発、創薬用途研究用ツールの開発を行うことで提携合意	
		20150810	SomaLogic、大塚製薬が提携を延長、SOMAmer治療薬の開発を継続する	
アンジェスMG	塩野義製薬	20100330	アンジェスMG、NF- κ Bデコイオリゴの共同開発について、塩野義製薬との協議を開始	
ナノキャリア	中外製薬	20150224	ナノキャリア、中外製薬とのsiRNA医薬品に関する癌領域の2年間の共同研究契約を締結、中外製薬が研究するsiRNAを、ナノキャリアのNano Fectに応用し、siRNA医薬品の研究を行う	
リボミック	大正製薬	20140417	リボミック、大正製薬とアプタマー医薬の開発について、複数年間の共同研究契約を締結	

各社プレスリリース、ニュースより（株）三菱化学テクノロジーサーチ調べ

3. ライセンス

また、主要企業の核酸医薬に関連する提携・ライセンス等の動きについて表 11 にまとめる。Alnylam Pharmaceuticals、Benitec Biopharma、Isis Pharmaceuticals (現 Ionis Pharmaceuticals)、Marina Biotech などベンチャー企業を中心に、活発なライセンス活動が行われている。

表 11 核酸医薬に関連するライセンスの例 (2008 年以降)

企業1	企業等2	日付	内容
Alnylam Pharmaceuticals	Arrowhead Research	20120105	Alnylam PharmaceuticalsとArrowhead Research、B型肝炎ウイルスのRNAi治療薬の開発でライセンス供与、AlnylamはArrowheadよりDynamic Polyconjugate (DPC)デリバリー技術のライセンス供与を受けた
	Calando Pharmaceuticals	20080721	Alnylam Pharmaceuticals、Calando Pharmaceuticalsに対して腫瘍標的遺伝子に対する合成siRNAの探索、開発、商業化を許諾する標的の特異的なInterferRxライセンスを供与
	Sylentis	20111116	Alnylam Pharmaceuticals、緑内障に関するRNAi医薬の開発で、Sylentisに対してInterferRxライセンス供与
	Tekmira Pharmaceuticals		20080330
20101104			Alnylam Pharmaceuticals、Tekmira Pharmaceuticalsに対して、エボラウイルス感染(TKM-Ebola)の開発で標的の特異的なInterferRxライセンス供与
20110602			Tekmira Pharmaceuticals、Alnylam PharmaceuticalsよりWEE1及びCSN5を標的とする抗がんRNAi医薬のライセンスを取得
Benitec Biopharma	Asklepios BioPharmaceutical	20150416	Benitec BiopharmaとAsklepios BioPharmaceutical、BenitecにAskBioのアデノ随伴ウイルス技術を供与することで合意
	Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation	20100104	Benitec、Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisationとライセンス条件を再協議、Benitecは2003年12月に、expressed RNAi技術 (US 6573099)をヒト、CSIROはヒト以外の動物、植物、昆虫等全ての生物に適用する独占権を得ており、2006年8月にライセンス料を下げる修正を行っている
	Regen BioPharma	20130808	Regen BioPharma、樹状細胞を用いたワクチン開発で、Benitec BiopharmaよりddRNAi遺伝子サイレンシング技術のライセンス取得
	uniQure	20121205	uniQure、Benitec Biopharmaとクロスライセンス合意、BenitecよりDNA-directed RNAi技術をハンチントン病で活用する非独占権を取得、uniQureはBenitecにAAV5デリバリー技術をB型肝炎 ddRNAi治療の開発に非独占供与する
Isis Pharmaceuticals (現 Ionis Pharmaceuticals)	Alnylam Pharmaceuticals	20150109	Isis PharmaceuticalsとAlnylam Pharmaceuticals、2004年に結んだ戦略パートナーシップを2019年4月まで延長することで合意、四つの標的に関する知財のクロスライセンス、二つのプログラムに関するお互いへの独占ライセンス、非独占技術知財クロスライセンスが含まれる
	Bayer HealthCare	20150504	Bayer HealthCare、Isis Pharmaceuticalsより血栓症治療アンチセンス医薬ISIS-FXIRxの独占ライセンスを取得
		20150605	Isis Pharmaceuticals、Bayer HealthCareに対してアンチセンス医薬ISIS-FXIRxの開発と商業化でライセンス供与することで合意
	iCo Therapeutics Inc.	20100526	iCo Therapeutics、Isis PharmaceuticalsよりiCo-007の製造に係る技術に関して技術移転合意に至った
Marina Biotech	Arcturus Therapeutics	20130814	Marina Biotech、Unlocked Nucleobase Analog技術をArcturus Therapeuticsに譲渡、Marina Biotechは非独占的な権利を保持する
	Girindus Group	20120521	Marina BiotechとGirindus Group、MarinaのConformationally Restricted Nucleotide (CRN) chemistryを用いてGirindusがオリゴヌクレオチド医薬を開発する独占権を供与
	MiNA Therapeutics	20141218	Marina Biotech、MiNA Therapeuticsに対して、MiNA独自のオリゴヌクレオチドとMarinaのSMARTICLES核酸デリバリー技術を用いてsmall activating RNA (saRNA)ベースの医薬開発を許諾するライセンス供与
	Mirna Therapeutics	20111223	Marina BiotechとMirna Therapeutics、MirnaのmicroRNAsとMarina BiotechのSMARTICLESリポソームデリバリーシステムを用いてmicroRNAベースの医薬開発を行うライセンスで合意、Mirnaが開発と商業化、Marina Biotechは前臨床とプロセス開発を支援する

第3章 核酸医薬に関わる政策動向

第1節 政策動向

1. 日本

日本の科学技術政策の基本的枠組みは、1995年11月15日に施行された「科学技術基本法」により定められている。「科学技術基本法」では、科学技術振興施策を総合的、計画的に推進するため、政府において、科学技術基本計画を作成すべきことを規定している。この法律に基づき、これまで5年ごとに4期にわたり科学技術基本計画が策定・実施されてきており、平成27年度は、2011年8月に閣議決定された第4期科学技術基本計画¹の最終年度である。2013年6月7日、第2次安倍内閣により、第4期科学技術基本計画と整合性を保ちつつ、科学技術イノベーション政策の全体像を含む長期のビジョンと、その実現に向けて実行していく政策を取りまとめた短期の行動プログラムを持つ「科学技術イノベーション総合戦略」が閣議決定された。その後、総合科学技術・イノベーション会議が司令塔となり、総合戦略を実行してきたが、更に新たな視点を追加し「科学技術イノベーション総合戦略2014」を2014年6月24日に閣議決定された。さらに更新作業が行われ、「科学技術イノベーション総合戦略2015」が2015年6月19日に閣議決定された。

日本は健康・医療分野に係る産業を戦略産業として育成し、世界最先端の医療技術・サービスを実現することにより経済成長に寄与するとともに課題解決先進国として、超高齢化社会を乗り越えるモデルを世界に示す必要がある。この課題に対応するため、政府は2013年6月14日、日本再興戦略及び関係閣僚申合せによる「健康・医療戦略」（旧健康・医療戦略）を策定し²、当面の方針を示した。また、2013年8月2日に閣議決定され、医療分野の研究開発の司令塔として「健康・医療戦略推進本部」が設置された。

この旧健康・医療戦略では、がん領域における研究開発の推進に関して、「c 日本発の革新的な医薬品を創出するため、難治性がんや希少がん等を中心にごんペプチドワクチンを始めとしたがん免疫療法に用いる医薬品や、抗体医薬・核酸医薬・遺伝子治療薬等の分子標的薬を始めとしたがん治療薬の研究開発を進め、創薬研究に関し、GLP（Good Laboratory Practice）準拠の非臨床試験、国際水準の臨床研究・医師主導治験を推進し、5年以内に日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けて10種類以上の治験への導出を図る。」とあり、分子標的薬の例として「核酸医薬」が明記されている。

その後、2014年5月23日に健康・医療戦略推進法（平成26年法律第48号）及び独立行政法人日本医療研究開発機構法（平成26年法律第49号）が成立したことから、これまでの取組も踏まえつつ、2014年7月22日に2014年度からの5年間を対象とした新たな「健康・医療戦略」が閣議決定された³。「健康・医療戦略推進本部」は、健康・医

¹ <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon4.html>（2014.09.21アクセス）

² http://www.kantei.go.jp/jp/kakugikettei/2013/___icsFiles/afieldfile/2013/06/20/20130607-01.pdf（2014.09.27アクセス）

³ <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/ketteisiryou/dai2/index.html>（2015.08.20）

療戦略推進法の成立に伴い、2014年6月10日からは同法に基づく法定の本部として引き続き司令塔機能を担うこととなった¹。

内閣総理大臣を本部長とする健康・医療戦略推進本部は、政府が講ずべき医療分野の研究開発並びにその環境の整備及び成果の普及に関する施策の集中的かつ計画的な推進を図るため、健康・医療戦略推進法第18条に基づき、健康・医療戦略に即した「医療分野研究開発推進計画」を決定（2014年7月22日健康・医療戦略推進本部決定）した²。この「医療分野研究開発推進計画」の中で、課題解決に向けて求められる以下の取組の中で、4か所「核酸」に言及している。

・基礎研究成果を実用化につなぐ体制の構築

「循環型研究開発」の推進とオープンイノベーションの実現を図るための施策の一つとして、「●レギュラトリーサイエンスの推進」が挙げられ、「日本が世界に先駆けて開発する**核酸医薬**の副作用評価法に関する研究、最先端技術に対応した新たな品質公定試験法や動物代替試験法等の新たな安全性試験法の開発等を行う」とある。

・医薬品、医療機器開発の新たな仕組みの構築

医薬品分野での取組の中で、「また、対象となる技術として、従来からの創薬資源である低分子化合物や天然物に加え、**核酸**、抗体、ワクチン、幹細胞といった新しい創薬資源に着目する必要がある」としている。

・世界最先端の医療の実現に向けた取組

「その他の先進的な研究開発への取組」として、「上記①「再生医療の実現」、②「ゲノム医療の実現」以外にも、各疾患の病態解明を進めるとともに、これに基づく遺伝子治療、ウイルス療法、免疫療法、ワクチン療法、分子標的治療、**核酸医療**などの新たな治療法の開発や、DDS及び高精度かつ安全性の高い診断や治療に資する革新的な医薬品、医療機器等の開発など、将来の医薬品、医療機器や医療技術の実現に向けて期待の高い、新たな画期的シーズの育成についても、積極的な取組が必要である」とし、そのための施策の一つとして「●将来の市場規模の拡大が期待されるバイオ医薬品への取組の推進」を挙げ、「我が国のバイオ医薬品の国際競争力強化に向け、我が国の強みであるケミカルバイオロジーや計算化学等を融合し、細胞内標的をターゲットとする技術、**核酸医薬**の機能向上等の世界初の次世代バイオ医薬品創出基盤技術開発を実施し、5年以内に企業等へ移転することを目指す」としている。

先に述べたとおり、2014年5月23日に「健康・医療戦略推進法」及び「独立行政法人日本医療研究開発機構法」（平成26年法律第49号）が成立したことにより、国立研究

アクセス)

¹ <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/index.html> (2015.08.20 アクセス)

² <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/ketteisiryou/dai2/siryou2.pdf> (2015.08.20 アクセス)

開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が 2015 年 4 月 1 日に発足した¹。バイオ医薬の製造技術の開発補助や、橋渡し研究の体制整備も、日本医療研究開発機構の重要な業務として取り上げられており、「基礎から Translational」、「Translational から臨床研究・実用化」というプロセスの一貫支援体制の確立と支援による日本の医療研究の促進を目指している。予算面では、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の 3 省の研究開発予算の一本化により、重複を省くことにより有効活用を図ることとなり、平成 27 年度からは、一部の研究開発プロジェクトが AMED に移管されている。

2. 米国

米国における生命科学・生命医学研究振興の中心的機関である国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）は、2016 会計年度の予算として、前年度比 \$ 1.0 billion 増の \$ 31.3 billion (1 ドル 120 円換算で約 3 兆 7,560 億円) を要求している。なお米国の「会計年度」は、前年 10 月 1 日～当年 9 月 30 日を指す。NIH のグラントで核酸医薬関連のプロジェクトの例を表 12 に示した。

表 12 NIH の核酸医薬関連のプロジェクトの例

プロジェクト名	助成機関	実施機関	会計年度	当該年度予算 (\$)
アンチセンス				
ANTISENSE MEDIATED TREATMENT OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION	NIAID	SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE	2015	768816
ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE TREATMENT FOR MYOTONIC DYSTROPHY	NINDS	UNIVERSITY OF ROCHESTER	2014	772323
リボザイム				
DEVELOPING ANTI-VIRAL RIBOZYMES TO SUPPRESS ARBOVIRUSES IN TRANSGENIC MOSQUITOES	NIAID	UNIVERSITY OF NOTRE DAME	2015	563007
A RIBOZYME RESCUE STRATEGY FOR AUTOSOMAL DOMINANT RETINITIS PIGMENTOSA	NEI	STATE UNIVERSITY OF NEW YORK AT BUFFALO	2015	378000
アプタマー				
GENE THERAPY FOR HIV USING APTAMERS THAT TARGET REVERSE TRANSCRIPTASE	NIAID	UNIVERSITY OF MISSOURI-COLUMBIA	2015	579079
REVERSING HIV T CELL DYSFUNCTION BY APTAMER TARGETING OF THERAPEUTIC SIRTUINS	NIDA	UNIVERSITY OF MIAMI SCHOOL OF MEDICINE	2015	767500
microRNA				
MICRORNAs FOR THERAPY OF VISUAL DISORDERS	NEI	SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE	2015	2099016
FRUIT EXOSOME-LIKE PARTICLES FOR THERAPEUTIC DELIVERY OF EXTRACELLULAR MIRNAS	NCATS	UNIVERSITY OF LOUISVILLE	2015	667057
RNAi				
PACHYONYCHIA CONGENITA CLINICAL TRIAL USING THERAPEUTIC SELF-DELIVERY SIRTUINS	NIAMS	TRANSDERM, INC.	2013	1045754
TOPIC 313 PHASE I; RNAI CANCER THERAPEUTICS USING NANOTECHNOLOGY	NCI	GENESEGUES, INC.	2014	1000000

NIH の検索サイトより抽出して作成 <http://projectreporter.nih.gov/reporter.cfm> (2015.09.04 アクセス)

¹ 「独立行政法人通則法の一部を改正する法律の施行に伴う関係法律の整備に関する法律」（平成 26 年法律第 67 号）により、平成 27 年 4 月 1 日施行で、法人の名称が「独立行政法人日本医療研究開発機構」から「国立研究開発法人日本医療研究開発機構」へと変更

このほか、国防総省 (Department of Defense) も NIH 同様に、7割を外部に資金提供し、3割を軍所属研究所などでの内部研究に充てている¹。国防高等研究計画局 (Defense Advanced Research Projects Agency : DARPA) は 1958 年に創設された国防総省の内局の一つで、大きな革新をもたらす見込みのあるハイリスク・ハイペイオフ研究の実用化を目指して研究助成を行っている。助成分野は多岐にわたっているが、例えば、2013 年 5 月に、Professor Michael J. Sailor (University of California San Diego) (ほかに Erkki Ruoslahti [Sanford-Burnham Medical Research Institute]、Sangeeta N. Bhatia [Massachusetts Institute of Technology]、Clark C. Chen [UC San Diego School of Medicine]が参加)らのチームに、外傷性脳損傷及び関連する感染症に対するナノテクノロジー-siRNA 医薬の開発で\$6 millionの助成を行っている²。

このように米国では複数のソースから、大学、企業等による核酸医薬に関連したプロジェクトに助成が行われるとともに、政府機関そのものも開発を行っている。これらの成果が、「アメリカ合衆国」名義の特許出願あるいは NIH からの論文発表につながっている。

3. 欧州

欧州連合 (EU) では、科学分野の研究開発への財政的支援制度として、Framework Programme が設定されており、2007 年 1 月に第 7 次計画 (FP7) が開始され、9 領域を対象としており総予算は 532 億ユーロであった。2014 年 1 月にその後継プログラムとして Horizon 2020 (2014 年～2020 年) が開始された³。Horizon 2020 は、「excellent science (卓越した科学)」、「fostering industrial leadership (産業界のリーダーシップの育成)」、「tackling societal challenges (社会的課題への取組)」の三つの柱への取組みが中心となっている。全体の予算は FP7 (約 550 億ユーロ) から大幅に増額し約 790 億ユーロとなった。2015 年 6 月に欧州議会 (European Parliament) が European Fund for Strategic Investment (EFSI) を可決し、欧州理事会が EFSI regulation を採択したのを受けて、Horizon 2020 の予算は、22 億ユーロ減額されることとなった⁴。

Horizon 2020 のプロジェクト検索サイトの「健康」分野から抽出した核酸医薬関連プロジェクトの例を表 13 に示す。

¹ 米国 DARPA (国防高等研究計画局) の概要 科学技術振興機構 CRDS 海外動向ユニット 北場 林 (2013. 06. 26)、<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2013/FU/US20130626.pdf> (2015. 09. 04 アクセス)

² http://ucsdnews.ucsd.edu/pressrelease/darpa_awards_6_million_to_develop_nanotech_therapies_for_traumatic_brain_injury (2015. 09. 04 アクセス)

³ <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/> (2015. 09. 03 アクセス)

⁴ <http://era.gv.at/object/news/1876> (2015. 09. 02 アクセス)

表 13 Horizon 2020 における核酸医薬関連プロジェクトの例

略号	プロジェクト名	期間	目的	総額 (ユーロ)	コーディネーター
PREVENT	Prostate cancer extracellular vesicles as biomarkers for nanomedicine treatment	～ 2018/6/1	前立腺がん治療用の siRNA を含有する脂質ナノ粒子医薬と治療効果をモニタリングするコンパニオン診断の開発	228,422	UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM UTRECHT
PNANOMED	Personalized Nanomedicines for Leukemia Patients	2015/7/1 ～ 2020/7/1	急性骨髄性白血病の解析による、ナノ粒子-siRNA 製剤の開発	1,499,750	MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER
DDRNA	DDRNA-based cancer therapy targeted telomeres	2015/6/1 ～ 2016/12/1	DNA damage response(DDR)に関わる noncoding RNA を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド抗がん剤の開発	149,425	IFOM FONDAZIONE ISTITUTO FIRCA DI ONCOLOGIA MOLECOLARE
miRaColl	miRNA-activated Scaffold Technologies for Cartilage Regeneration	2015/9/1 ～ 2017/3/1	コラーゲン製スcaffoldを用いた microRNA のデリバリーによる軟骨修復の促進	149,450	ROYAL COLLEGE OF SURGEONS IN IRELAND

欧州委員会(EC)の Community Research and Development Information Service (CORDIS) データベースより Horizon 2020 のプロジェクトデータをダウンロード、核酸医薬に関わるキーワードで抽出。

<https://open-data.europa.eu/en/data/dataset/cordis-h2020projects-under-horizon-2020-2014-2020>
(2015. 09. 03 アクセス)

第 2 節 核酸医薬に関する規制の動向

医薬品の規制に関しては、国・地域ごとの規制が行われると同時に、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) により、国際的な調和も図られている。ICH は、各地域の規制当局 (日本では厚生労働省) による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてより良い医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的としている。ICH では、各地域の専門家により、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性、及びこれらの複数が関わる複合領域にかかわるデータ収集などについてガイドライン (科学的・倫理的に適切と考えられる指針) を作成し、公表している。ガイドラインが ICH で合意に至ると、そのガイドラインを適用した医薬品開発や臨床試験、医薬品申請が各地域で可能となるよう、各国が法的な整備も含めた必要な措置を採る。バイオ医薬品についても、このような枠組みの下で、ガイドラインが作成されている。日本では、ICH で合意されたガイドラインは厚生労働省医薬・生活衛生局から通知される¹。本節の作成に当たっては、一部、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の規制動向調査報告書²を参考にした。

¹ <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html> (2015. 08. 31 アクセス)

² 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団平成 25 年度規制動向調査報告書「核酸医薬品の開発と規制の動向」(平成 26 年 3 月)、http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no82.pdf (2015. 08. 31 アクセス)

1. 日本の動向

化学合成された核酸医薬に関しては、日本にはそれに特化した指針等はまだない。したがって、核酸医薬は既存の ICH ガイドライン等を利用して開発が行われることになる¹。

それ以外でベクターを用いて核酸を導入し発現させる場合は、遺伝子治療用医薬品に準じた取扱いが必要であり、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（2013年7月1日、薬食審査発 0701 第4号）、「遺伝子治療用医薬品の評価に影響を及ぼす知見等の報告について」（2013年7月1日、薬食審査発 0701 第7号）等²を参照するとともに、PMDA が行う薬事戦略相談を適切に活用することが重要である。

また、「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー」（2014年1月10日、薬食審査発 0110 第1号）は、ブロック共重合体ミセル医薬品を開発する際、品質及び非臨床評価について配慮すべき事項、初めてヒトに投与する試験に先だって確認しておくべき事項について、検討方法の手引きとして利用されることを目的としたもので、有効成分の一つとして核酸医薬が挙げられている。同リフレクションペーパーには質疑応答集も付いている³。

さらに厚生労働省では2015年11月、リポソーム製剤のより適切な開発を推進し患者への迅速な提供を図る観点から、①品質及び非臨床評価について配慮すべき事項、②初めてヒトに投与する試験に先だって確認しておくべき事項について、「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン（案）」を取りまとめ公表した⁴。本ガイドライン（案）では、適用範囲として「低分子化学合成品、核酸、又はペプチドやタンパク質等の生物起源若しくはバイオテクノロジー由来成分」と、「核酸」が明記されている。

「医療分野研究開発推進計画」の「レギュラトリーサイエンスの推進」に関わる「日本が世界に先駆けて開発する核酸医薬の副作用評価法に関する研究」は、厚生労働省の「医薬品等規制調和・評価研究事業」において行われ、新たに開発される核酸医薬のヒトに対する副作用（オフターゲット効果）の評価法の開発が行われている。本事業は、平成27年度よりAMEDに移管された。

また、「PMDA や国立医薬品食品衛生研究所と大学、研究機関等との連携強化」に関しては、厚生労働省では、革新的技術を応用した医薬品、医療機器及び再生医療製品の審査に必要なガイドラインの早期作成に資する研究を行うとともに、研究機関と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）との間で人材交流を行うための「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」を平

¹ 核酸医薬をめぐる規制の動向、荒戸照世、PHARM TECH JAPAN, Vol. 29 (2013), 2637-2642.

² <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0006.html> (2015.08.31 アクセス)

³ <http://www.pmda.go.jp/files/000157408.pdf>、<http://www.pmda.go.jp/files/000157767.pdf> (2015.08.31 アクセス)

⁴ http://www.nihs.go.jp/drug/section4/liposome_development_guideline-draft.pdf (2015.11.25 アクセス)

成 24 年度から実施している。平成 24 年度からの実施機関の一つに、大阪大学薬学研究科（総括代表者：堤康央、総括研究代表者：小比賀聡、「核酸医薬の臨床有効性、安全性の評価方法¹⁾」）が選定された。本テーマでは、高コレステロール血症等を対象とした核酸医薬の臨床開発を通じて、核酸医薬の安全性・有効性の評価方法を確立することを目標とし、ガイダンス作成、臨床試験（安全性試験・POC 試験）を行うとしている。本テーマの中間報告が、「核酸医薬の開発における留意点と課題について（平成 27 年 3 月 31 日）」と題して公表されている²⁾。本中間報告は、核酸医薬に関する品質ガイドラインの基盤となる課題や留意点及び安全性評価のための課題と留意点について、取りまとめている。

「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」ではこのほか、「ナノテクノロジーを基盤とした革新医薬品に関する評価方法」（研究代表者：松田彰、総括研究代表者：原島秀吉）も実施されている。本テーマでは、北海道大学、東京大学、国立がんセンターの 3 機関が連携し、カテゴリーの異なる 3 種類の医薬品（低分子医薬品、核酸医薬、バイオ医薬品）を搭載した脂質ナノ粒子及び高分子ミセルの製剤化研究、非臨床・臨床試験を行っている。その中で、siRNA 内包ミセルについて、品質規格の設定（CMC）及び評価法の開発、体内動態（ADME）評価法の確立等を検討し、ガイドラインを作成することになっている³⁾。

厚生労働省では、「世界に先駆けて革新的医薬品等の実用化を促進するための省内プロジェクトチーム」において、「先駆けパッケージ戦略」を取りまとめた（2014 年 6 月 17 日発表⁴⁾。「先駆けパッケージ戦略」は、世界に先駆けて医薬品等の実用化を図るため、基礎研究から臨床研究・治験、承認審査、保険適用、国際展開までの対策を一貫して取り組むものである。

「II. 厚生労働省として取り組むべき具体的な事項」の「1. 研究開発の推進」の「3 研究者や企業、再生医療等製品開発ベンチャー等に対する最先端技術の実用化の道筋を示すレギュラトリーサイエンスの推進」の中に、「○ 具体的には、日本が世界に先駆けて開発し、塩基長が短いため製造コスト面での優位性が期待される「架橋型人工核酸」の副作用（オフターゲット効果：目的としない部位への結合）の評価法に関する研究や、疾患に特徴的なバイオマーカー（遺伝子マーカーを含む）の確立とコンパニオン診断薬の臨床性能試験に関する研究などのほか、医薬品開発の基盤となる新たな公定試験法（ナノテクノロジー応用医薬品の品質試験法など日本薬局方等の医薬品品質公定試験法や動物代替試験法等の新規安全性試験法など）の開発や体内動態等の非臨床試験や臨床試験の効率化等に関する RS 研究を推進する」、「○ また、最先端の研究を実施している大学

¹ http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyaku/hin/kakushin/dl/sj0928_08.pdf (2015.08.31 アクセス)

² <http://www.pmda.go.jp/files/000206317.pdf> (2015.11.25 アクセス)

³ http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyaku/hin/kakushin/dl/sj0928_01.pdf (2016.01.20 アクセス)

⁴ <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000048461.html> (2015.08.31 アクセス)

等と PMDA は国立衛研との人材交流を通じて、RS 研究に精通した人材の育成を行うとともに、RS 研究の成果を活用し、PMDA の審査員等と研究者が一体となって、実用化が見込まれる革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品について、開発及び評価するためのガイドライン等を作成する」とし、主な研究例の一つとして核酸医薬に関するガイドラインを挙げている。

また、国立医薬品食品衛生研究所では、遺伝子細胞医薬部に 2013 年 10 月に核酸医薬を担当する第五室が新設された。その後、2014 年 11 月に遺伝子細胞医薬部は、遺伝子医薬部と再生・細胞医療製品部に再編され、遺伝子細胞医薬部の第五室は遺伝子医薬部の第 2 室となった。遺伝子医薬部第 2 室（核酸医薬室）では、核酸医薬品の品質・安全性確保、細胞内動態に関する研究を行っている¹。

2. 米国及び欧州の動向

米国では Food and Drug Administration (FDA) からは、核酸医薬に特化したガイドランス等は発行されていない。欧州では、European Medicines Agency (EMA) より、2005 年に CHMP SWP REFLECTION PAPER ON THE ASSESSMENT OF THE GENOTOXIC POTENTIAL OF ANTISENSE OLIGODEOXYNUCLEOTIDES (EMA/CHMP/SWP/199726/2004, 20 January 2005)²が発行されているが、その後の動きはないようである。このリフレクションペーパーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの遺伝毒性に関して、評価すべき二つの課題に関して考え方をまとめたものである。二つの課題として、phosphorothioate オリゴデオキシヌクレオチドの分解産物が新たに合成される DNA に取り込まれ点突然変異を誘起する可能性、オリゴデオキシヌクレオチドが DNA と triplex を形成して、部位特異的な変異が誘起される可能性が挙げられている。

3. ICH の動向

ICH では、品質 (Quality)、安全性 (Safety)、有効性 (Efficacy)、複合領域 (Multidisciplinary) の四つのカテゴリーに関して 60 以上のガイドラインが存在するが、核酸医薬に特化したものは存在しない (2015 年 10 月末時点)。

これらのガイドラインの中には、その適用範囲・適用対象に「オリゴヌクレオチドを対象としない」と明記されているもの (例えば、「Q3A (R2) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」、「Q3B (R2) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」、「Q6A 新医薬品の規格及び試験方法の設定」、「DNA を成分とする医薬品には適用されない」と明記されているもの (例えば、「Q6B 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定」) があるが、それ以外のガイドラインについては同様の記載はなされていないことから、核酸医

¹ <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/home-j.html>, <http://www.nihs.go.jp/mtgt/index.html> (2015.08.31 アクセス)

²

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003149.pdf (2015.08.31 アクセス)

薬も対象となり得る。したがって、核酸医薬の開発に当たっては、これらのガイドラインを考慮に入れる必要がある。また、「S6 (R1) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」のように、「本ガイドラインに示される原則は、(中略) オリゴヌクレオチド製剤にも適用されうる」と明記されているものもある¹。

¹ <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html> (2015.09.05 アクセス)

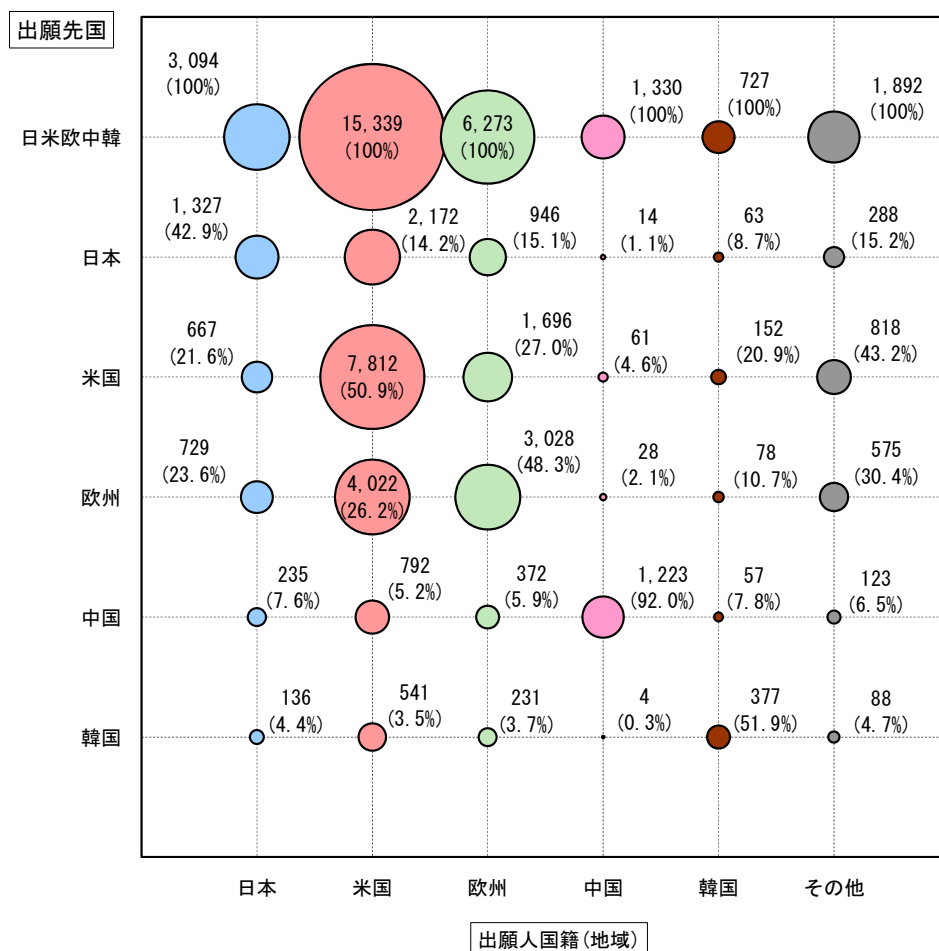
第4章 核酸医薬の特許動向

「核酸医薬」に関する出願を抽出するために、国際特許分類、核酸医薬に関連するキーワード等を組み合わせて検索を行い、特許公報により「核酸医薬」に関する出願かどうかを判断し、技術分類を付与した。

第1節 全体動向

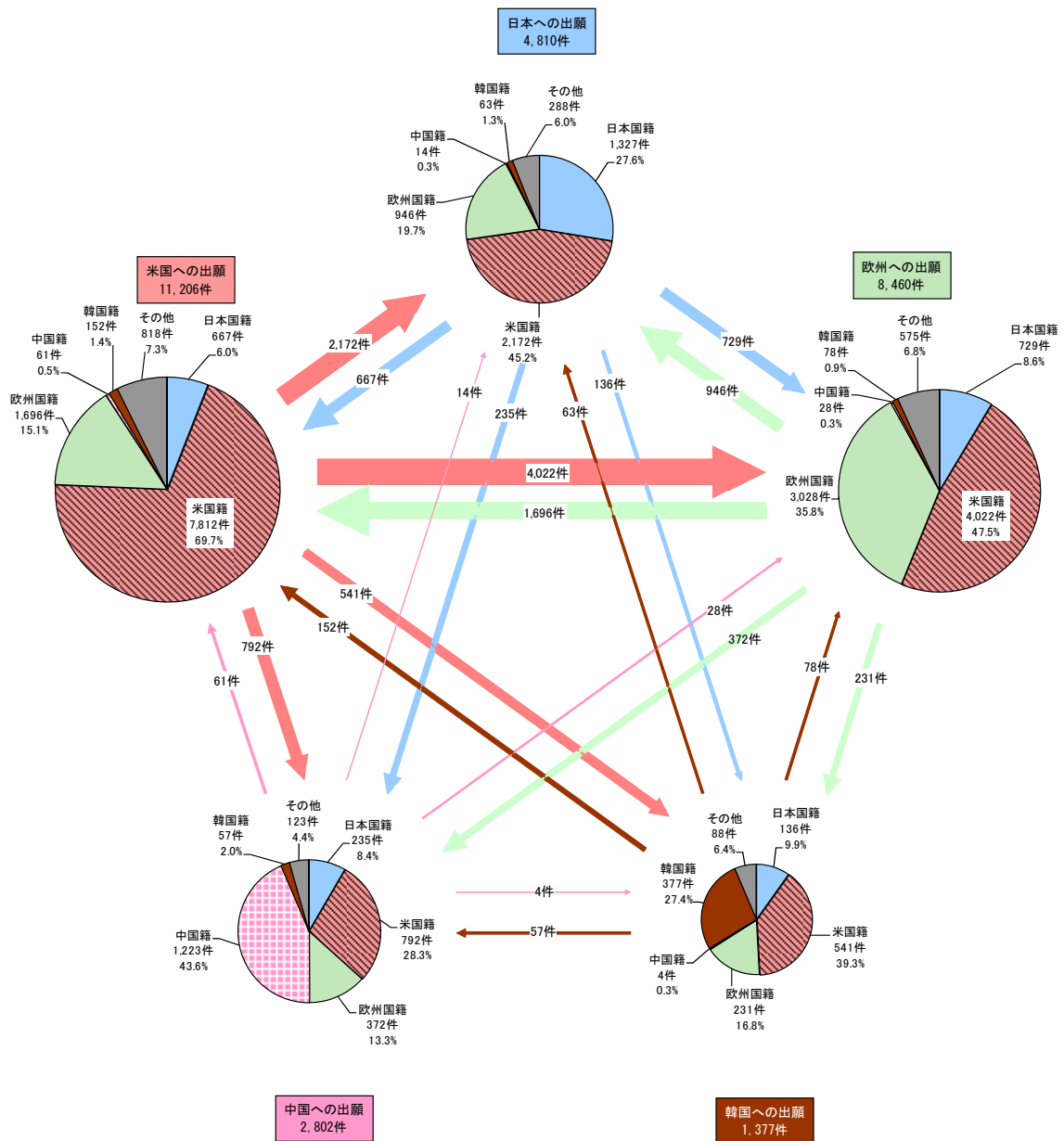
出願先国別—出願人国籍別の出願件数及び比率を図3に示す。日米欧中韓いずれの国籍の出願人も自国・地域が主要な出願先となっているが、日米欧韓国籍出願人の自国・地域への出願が総件数の約40%~50%であるのに対して、中国籍出願人は自国への出願が90%以上であり、他国・地域への出願が少ない。

図3 出願先国別—出願人国籍別出願件数及び比率（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980~2013年）



日米欧中韓への出願の出願先国別一出願人国籍別の出願件数収支を図4に示す。円の大きさ、線の太さは件数に比例して表示してある。また線の色は出願人の国籍を示している。米国籍出願人は積極的に外国出願を行い、中国を除くといずれの国・地域においても最大のシェアを占めている。中国及び韓国籍出願人は、日米欧州国籍出願人に比べると、外国出願件数が少ない。

図4 出願先国別一出願人国籍別出願件数収支（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013年）



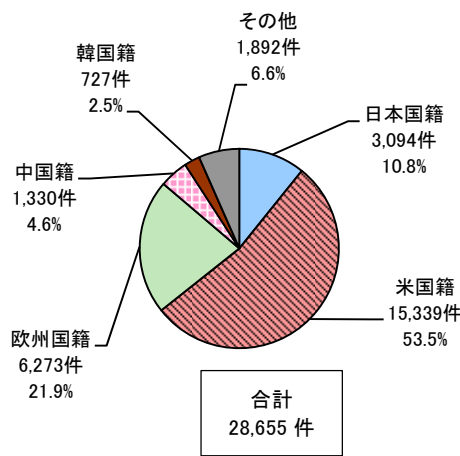
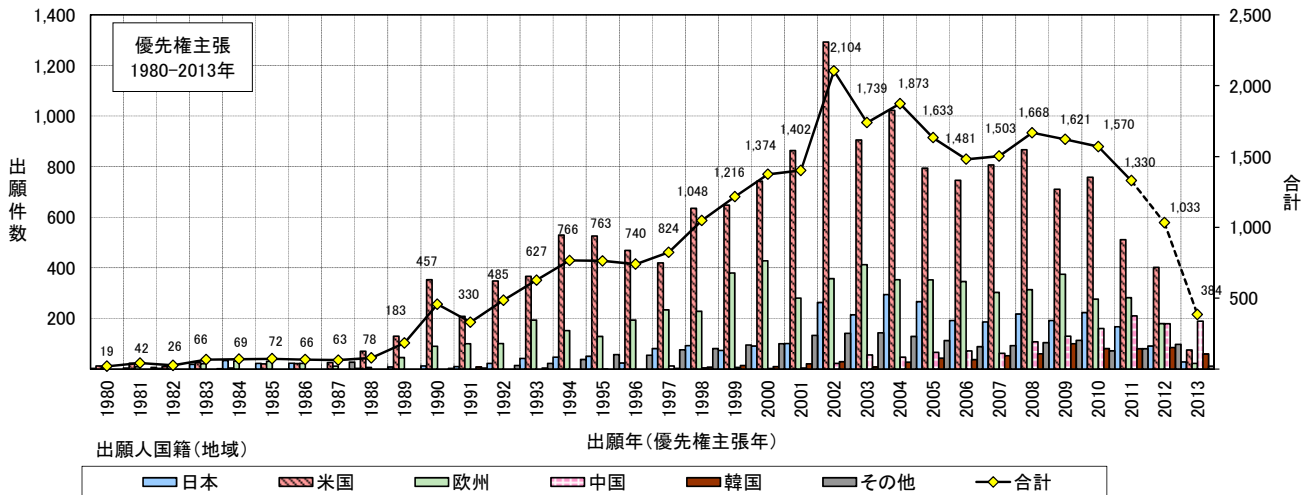
核酸医薬の出願人国籍別の出願状況を日米欧中韓への出願の公報単位での合計数で解析を行った(表14)。出願年(優先権主張年):1980年~2013年で、日米欧中韓へ28,655件の特許出願が行われている。米国籍出願人が15,339件、次いで日本国籍出願人が3,094件、以下、ドイツ、中国、フランス、カナダと続いているが、カナダ以下は1,000件未満となっている。

表14 出願人国籍別出願件数(日米欧中韓への出願、出願年(優先権主張年):1980~2013年)

出願人国籍	国・地域	出願件数	出願人国籍	国・地域	出願件数
米国	米国	15,339	アルゼンチン	その他	21
日本	日本	3,094	ハンガリー	欧州	18
ドイツ	欧州	2,040	ポーランド	欧州	17
中国	中国	1,330	南アフリカ	その他	16
フランス	欧州	1,033	エストニア	欧州	13
カナダ	その他	924	チリ	その他	13
韓国	韓国	727	ギリシャ	欧州	9
イギリス	欧州	656	リヒテンシュタイン	欧州	9
スイス	欧州	636	ルクセンブルク	欧州	7
オーストラリア	その他	399	バミューダ	その他	6
デンマーク	欧州	393	ポルトガル	欧州	5
イスラエル	その他	295	キプロス	欧州	5
オランダ	欧州	279	スロベニア	欧州	5
イタリア	欧州	258	タイ	その他	4
ベルギー	欧州	242	トルコ	欧州	4
スウェーデン	欧州	222	ブラジル	その他	3
スペイン	欧州	165	バハマ	その他	3
アイルランド	欧州	82	チェコ	欧州	3
オーストリア	欧州	77	ロシア	その他	2
台湾	その他	65	ウクライナ	その他	1
シンガポール	その他	61	バルバドス	その他	1
フィンランド	欧州	53	サウジアラビア	その他	1
インド	その他	49	不明	その他	1
ノルウェー	欧州	42			
ニュージーランド	その他	27	合計		28,655

出願人国籍別の出願件数推移及び出願件数比率を図5に示す。1990年辺りから出願件数が増加し始め、2004年以降は年間1,500件前後で推移している。米国籍出願人は1998年以降、年間600～800件前後の出願を行っている。合計では米国籍出願人が50%強、欧州国籍出願人が約20%、日本国籍出願人が約10%のシェアを有している。

図5 出願人国籍別出願件数推移及び出願件数比率（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013年）

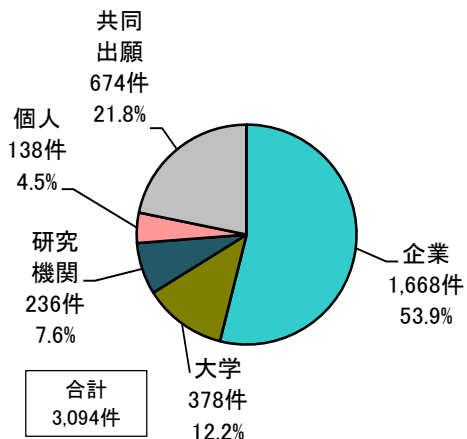


注：2012年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

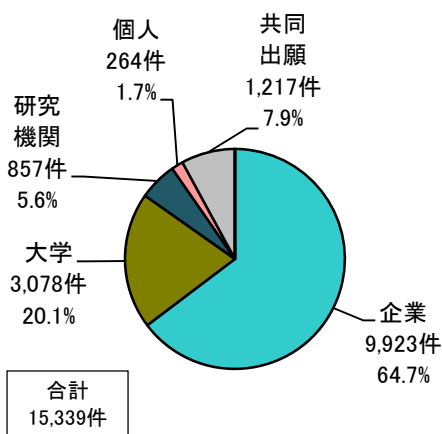
日米欧中韓への出願における出願人国籍別一出願人属性¹別出願件数及び比率を示す(図6)。

図6 出願人国籍別一出願人属性別出願件数及び比率(日米欧中韓への出願、出願年(優先権主張年):1980~2013年)

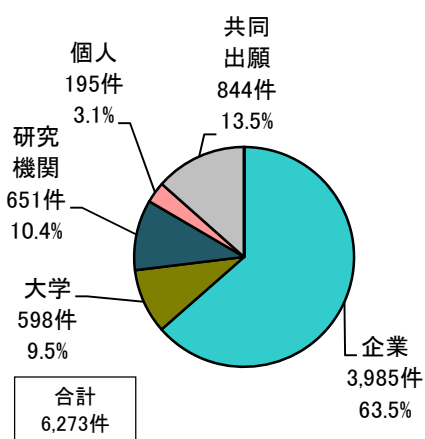
a. 日本国籍出願人



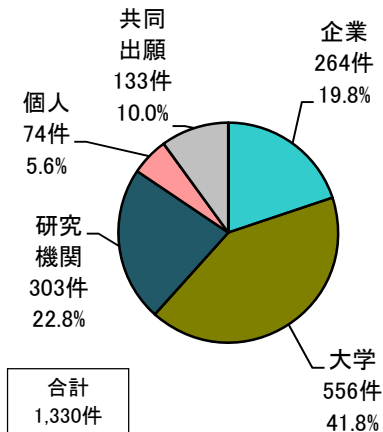
b. 米国籍出願人



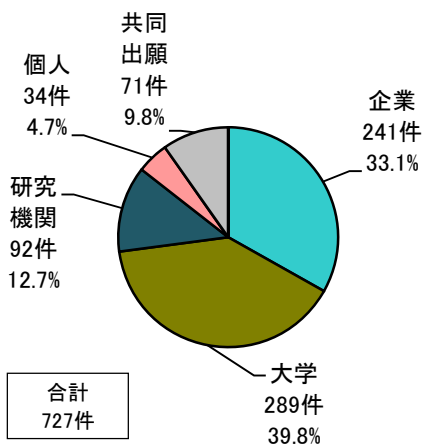
c. 欧州国籍出願人



d. 中国籍出願人



e. 韓国籍出願人



¹ 出願人の属性は「企業」、「大学」、「研究機関」(大学以外の研究機関)、「個人」、これらの「共同出願」(企業と企業の共同出願、企業と大学の共同出願等)とした。

共同出願詳細	日本国籍 出願人	米国籍 出願人	欧州国籍 出願人	中国籍 出願人	韓国籍 出願人
企 - 企	70	215	110	3	10
企 - 大	192	392	84	29	18
企 - 研	179	183	124	43	7
企 - 個	100	56	14	1	6
大 - 大	10	95	70	1	13
大 - 研	27	159	158	17	8
大 - 個	0	12	1	0	0
研 - 研	22	24	99	5	0
研 - 個	10	0	7	1	0
個 - 個	25	62	142	30	9
企 - 研 - 個	18	0	5	0	0
大 - 研 - 個	2	0	0	1	0
企 - 大 - 研	17	16	30	2	0
企 - 大 - 個	2	3	0	0	0
企 - 大 - 研 - 個	0	0	0	0	0
合計	674	1,217	844	133	71
共同出願比率	21.8%	7.9%	13.5%	10.0%	9.8%

「企」：企業、「大」：大学、「研」：研究機関、「個」：個人
共同出願件数の10%以上を占める区分に色を付けた

日米欧州国籍出願人では、企業単独での出願が50%を超え、企業が出願の中心となっている。それに対して、中国及び韓国籍出願人では企業単独による出願がそれぞれ約20%、約30%で、大学及び研究機関からの出願件数比率が合計で50%を超え高くなっている。共同出願の比率は、日本国籍出願人のみが20%を超えている。共同出願では、日本国籍出願人は「企業－大学」及び「企業－研究機関」が、米国籍出願人は「企業－大学」及び「企業－企業」の比率が高く、欧州国籍出願人では「大学－研究機関」、「個人－個人」の比率が比較的高い。

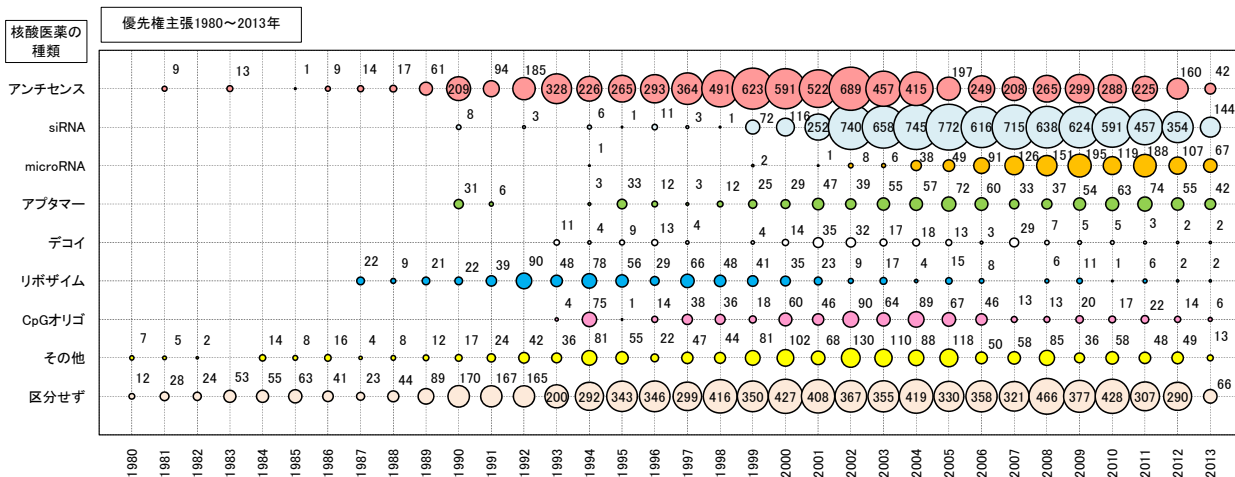
第2節 技術区分別動向調査

日米欧中韓への出願の技術区分別出願件数推移を図7に示す。「核酸医薬の種類」別では、「アンチセンス」は1990年辺りから出願が増え、1990年代末から2000年代初頭にかけて出願のピークを迎えている。「siRNA」は2000年代に入ってから出願が急激に増えている。「microRNA」は、2000年代半ばより出願が本格化している。「リボザイム」は1990年代が出願の中心である。

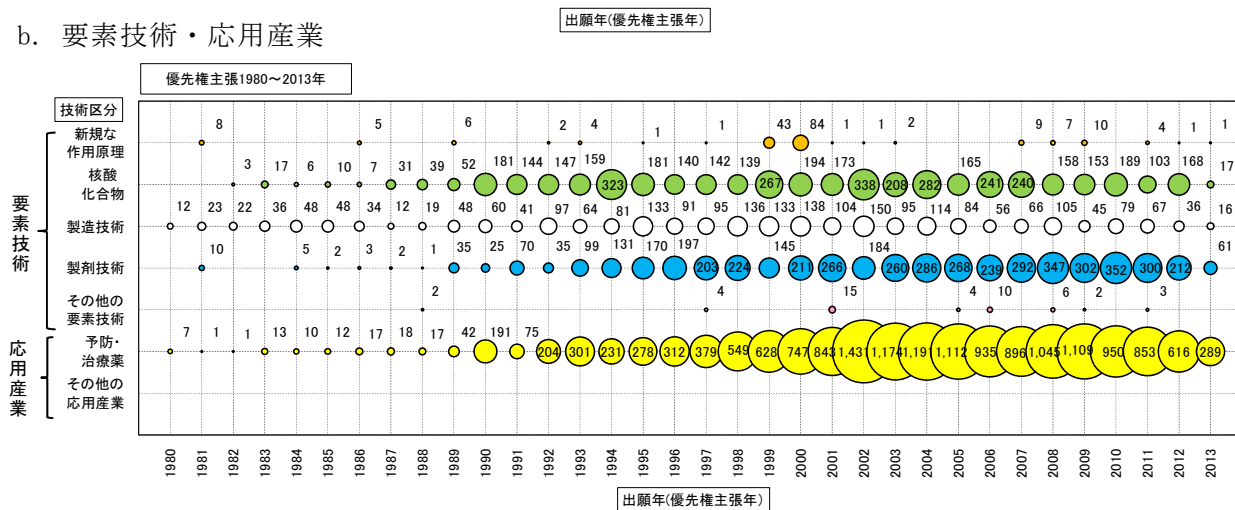
「要素技術・応用産業」では、「要素技術」の「製造技術」は1980年代より、「核酸化合物」は1990年辺りから出願が増え、2000年代に入っても平均して出願がなされている。「製剤技術」は、1990年代半ばより出願が増え、2000年代に入っても「核酸化合物」、「製造技術」を上回る数が出願されている。「応用産業」の「予防・治療薬」は、1990年代後半より出願が増え、2000年代初頭にピークを迎え、その後も800件以上を維持している。

図7 技術区分別出願件数推移（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013年）

a. 核酸医薬の種類



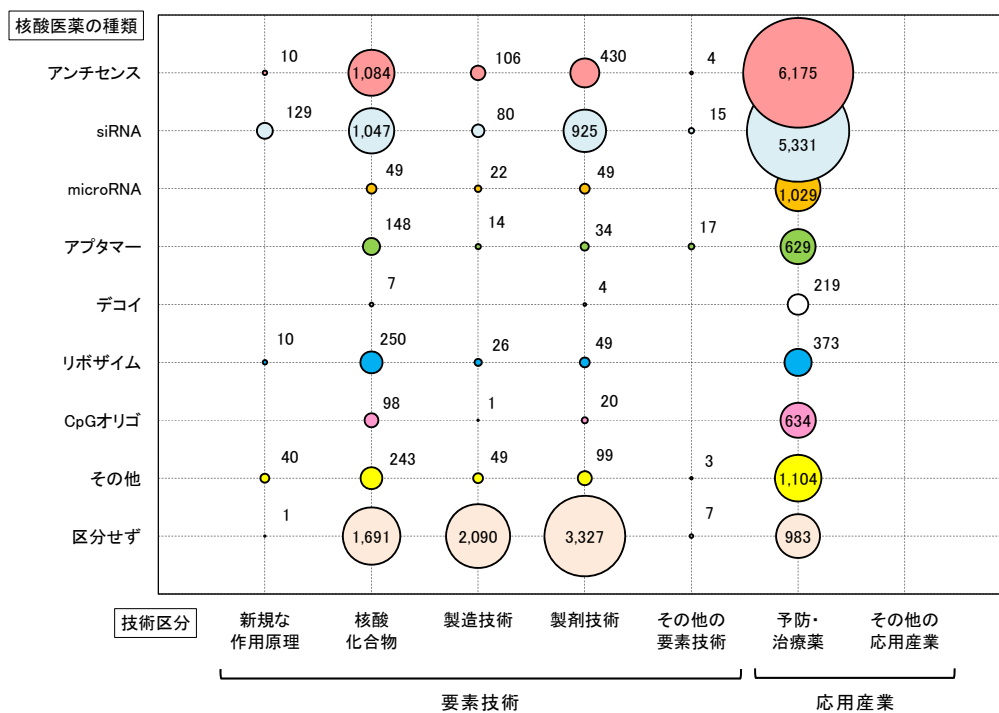
b. 要素技術・応用産業



注：2012年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

「核酸医薬の種類－要素技術・応用産業」でクロス集計すると、図 8 のようになる。「アンチセンス」及び「siRNA」は、「核酸化合物」に関しては、ほぼ同じ出願件数であるが、「製剤技術」に関しては「siRNA」が「アンチセンス」の倍以上の出願件数となっており、「siRNA」ではデリバリー技術が重要であることが分かる。

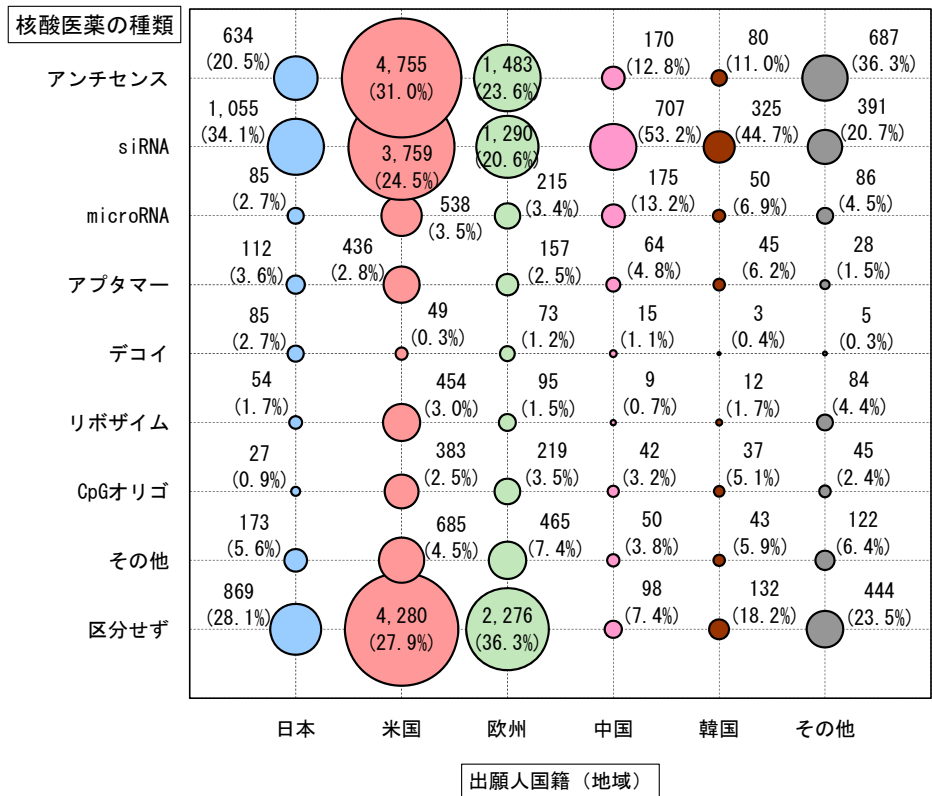
図 8 技術区分（核酸医薬の種類－要素技術・応用産業）別出願件数（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013年）



技術区分別－出願人国籍別の出願件数及び比率を図9に示す。

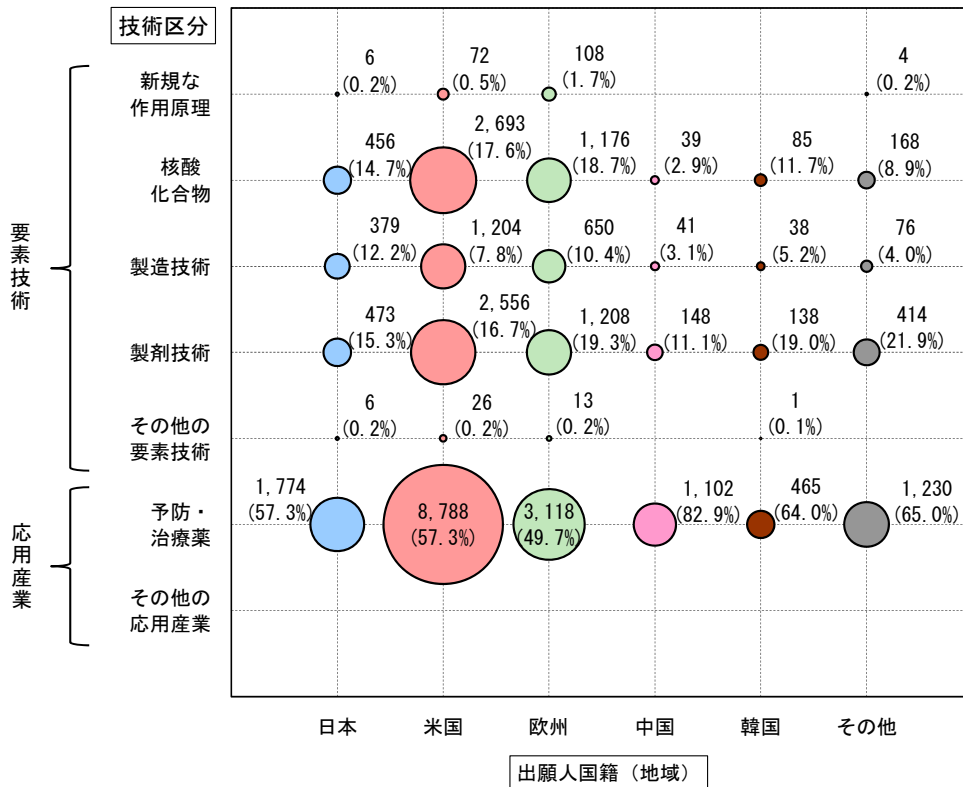
図9 技術区分別－出願人国籍別出願件数及び比率（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013年）

a. 核酸医薬の種類



「核酸医薬の種類」別では、日米欧州国籍出願人の傾向は類似しているが、米国籍出願人は「アンチセンス」、日本国籍出願人は「siRNA」に関する出願の比率が高くなっている。中国及び韓国籍出願人は「siRNA」に特化した出願が多くなっている。この他、中国籍出願人は、「microRNA」に関する出願の比率が、他国籍出願人よりも高くなっている。

b. 要素技術・応用産業



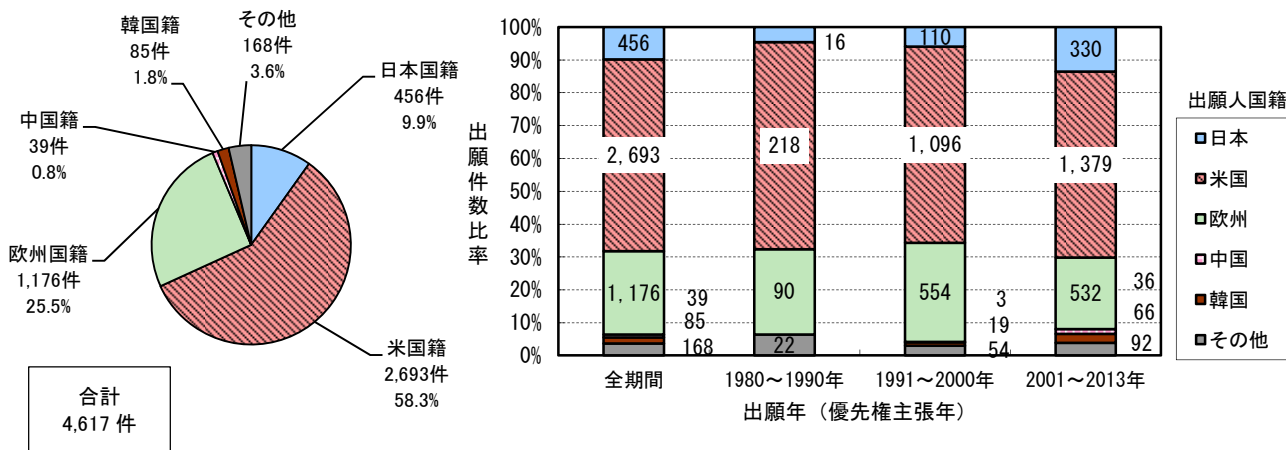
注：出願人国籍ごとに合計 100%となる。

「要素技術・応用産業」別では、こちらも日米欧州国籍出願人の傾向は似通っている。日本国籍出願人は、「製造技術」の占める比率が他国・地域より高くなっている。中国籍出願人は「要素技術」が少なく、「応用産業（予防・治療薬）」に偏っている。

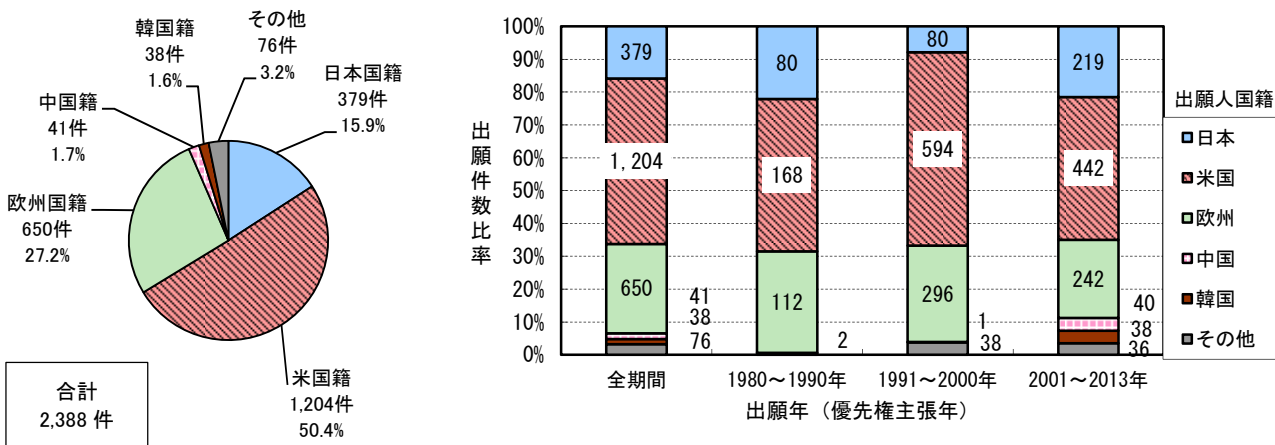
「要素技術」、「応用産業」に関する出願人国籍別出願件数比率とその推移をそれぞれ図 10 に示す。日本国籍出願人は、いずれの技術区分においても 1990 年代に比べて 2000 年代に出願件数が増え、シェアも高まっている。

図 10 出願人国籍別出願比率とその推移（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013 年、要素技術、応用産業）

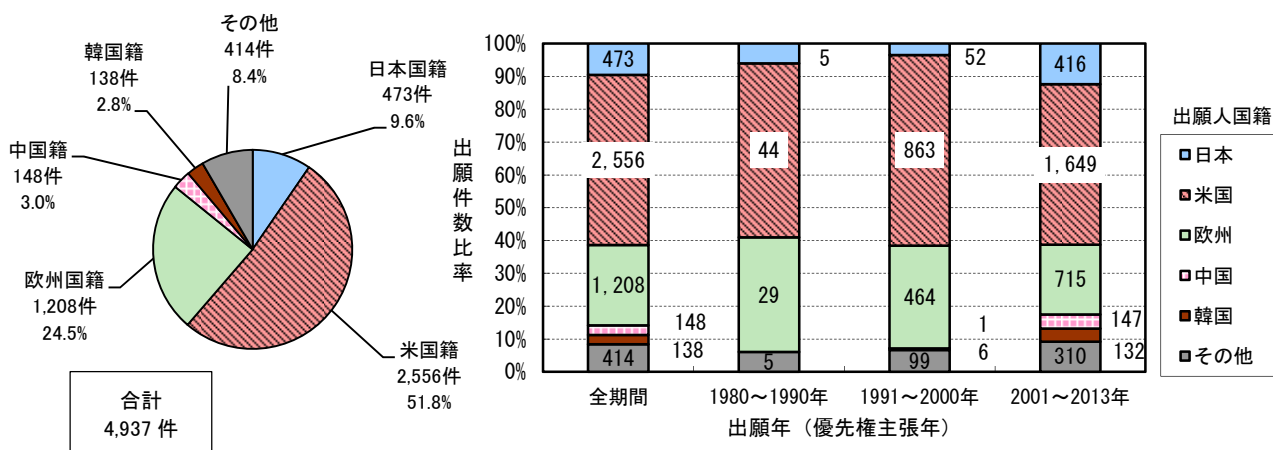
a. 要素技術－核酸化合物



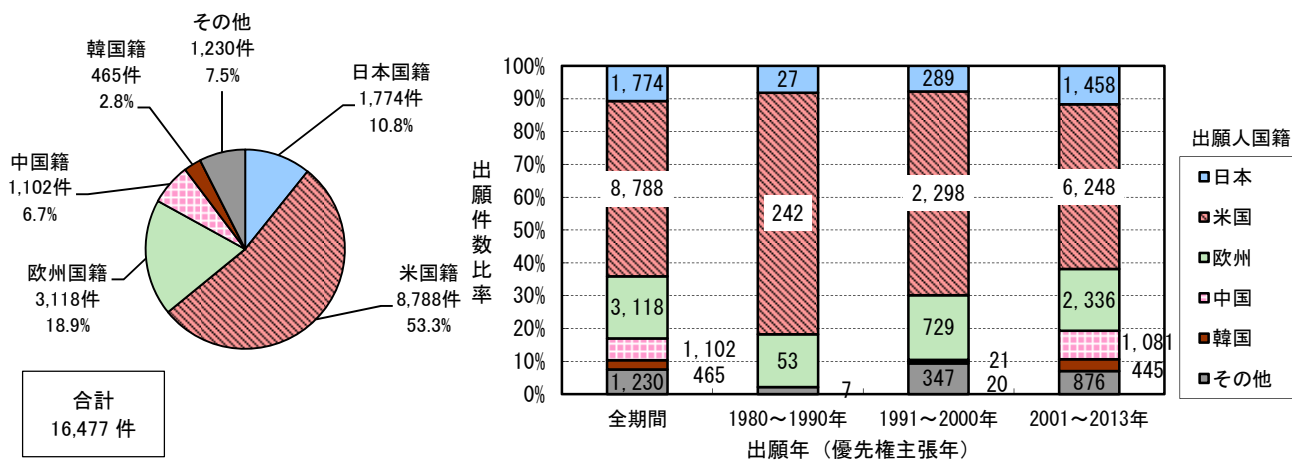
b. 要素技術－製造技術



c. 要素技術－製剤技術



d. 応用産業－予防・治療薬



注：2012年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

応用産業（予防・治療薬）の適応疾患別出願件数及び比率の推移を表 15 に示す。

表 15 応用産業（予防・治療薬）の適応疾患別出願件数及び比率の推移（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013 年）

1980 年～1990 年	件数 比率	1991 年～2000 年	件数 比率	2001 年～2013 年	件数 比率
感染症	183 55.6%	がん	1,120 30.2%	がん	4,061 32.6%
がん	58 17.6%	感染症	564 15.2%	感染症	1,229 9.9%
血液・免疫系疾患	25 7.6%	免疫賦活	252 6.8%	内分泌・代謝系疾患	666 5.4%
免疫賦活	14 4.3%	神経系疾患	139 3.8%	神経系疾患	613 4.9%
神経系疾患	1 0.3%	循環器系疾患	133 3.6%	免疫賦活	557 4.5%
内分泌・代謝系疾患	0 0.0%	血液・免疫系疾患	129 3.5%	循環器系疾患	461 3.7%
神経・筋疾患	0 0.0%	筋骨格・結合組織系疾患	71 1.9%	血液・免疫系疾患	361 2.9%
循環器系疾患	0 0.0%	呼吸器系疾患	63 1.7%	眼疾患	353 2.8%
呼吸器系疾患	0 0.0%	皮膚疾患	55 1.5%	神経・筋疾患	256 2.1%
消化器系疾患	0 0.0%	内分泌・代謝系疾患	51 1.4%	皮膚疾患	256 2.1%
肝疾患	0 0.0%	消化器系疾患	24 0.6%	筋骨格・結合組織系疾患	253 2.0%
眼疾患	0 0.0%	神経・筋疾患	21 0.6%	呼吸器系疾患	147 1.2%
筋骨格・結合組織系疾患	0 0.0%	眼疾患	20 0.5%	その他の疾患	119 1.0%
皮膚疾患	0 0.0%	その他の疾患	18 0.5%	肝疾患	115 0.9%
泌尿器・生殖器系疾患	0 0.0%	肝疾患	13 0.4%	消化器系疾患	73 0.6%
その他の疾患	0 0.0%	泌尿器・生殖器系疾患	8 0.2%	泌尿器・生殖器系疾患	61 0.5%
特定できず	48 14.6%	特定できず	1,023 27.6%	特定できず	2,863 23.0%
出願総数	329	出願総数	3,704	出願総数	12,444

注：「特定できず」は、上記の複数の疾患領域にまたがる多数の疾患が記載されている、あるいは適応疾患が特定できない場合を指す。

いずれの年代でも、「がん」及び「感染症」が主要な適応となっているが、1980 年代にはほとんど出願の見られなかった「神経系疾患」等、それ以外の疾患に関しても、出願件数が増えてきている。

第3節 出願人別動向

日米欧中韓への出願の出願人別出願件数ランキングを、100件以上・44位まで表16に示す。今回の調査対象期間（出願年（優先権主張年）：1980～2013年）では、多くの製薬企業が買収・合併を行っており、現在は存在しない企業もある。以下のランキングは、買収・合併及び社名変更を反映したランキングである。上位は日米欧、特に米国籍出願人が占めており、中国及び韓国籍出願人は上位に入っていない。企業の占める比率が高く、ベンチャー企業が多数上位に入っている。「アメリカ合衆国」は、Department of Health and Human Services 傘下の National Institutes of Health 等の成果に基づくものである。

表16 出願人別出願件数上位ランキング（日米欧中韓への出願：出願年（優先権主張年）：1980～2013年）

順位	出願人名称	出願件数	順位	出願人名称	出願件数
1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	2,363	23	マリーナ バイオテック(米国)	158
2	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	1,329	24	INSERM(Institute National de la Sante et de la Recherche Medicale、フランス)	153
3	ノバルティス(スイス)	542	25	Gilead Sciences(米国)	152
4	サノフィ(フランス)	507	26	サーモフィッシャーサイエンティフィック(米国)	151
5	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	468	27	Johns Hopkins University(米国)	148
6	エフ・ホフマン・ラ・ロシュ(スイス)	375	28	アルコン(ノバルティス子会社、米国)	147
7	オンコセラピー・サイエンス	343	29	Max-Planck-Gesellschaft zur Foerderung der Wissenschaften(ドイツ)	146
8	ファイザー(米国)	336	30	第一三共	139
9	GE ヘルスケア(イギリス)	309	31	Ohio State University Research Foundation(米国)	136
10	CNRS(Centre National de la Recherche Scientifique、フランス)	294	32	サイレンス セラピューティクス(米国)	129
11	Regents of the University of California(米国)	290	33	バイエル(ドイツ)	128
12	OPKO CURNA(米国)	289	34	東京大学	121
13	アメリカ合衆国	280	35	科学技術振興機構	119
14	日東電工	242	36	Yale University(米国)	118
15	サレプタ セラピューティクス(米国)	237	37	Massachusetts Institute of Technology(米国)	117
16	Board of Regents of The University of Texas System(米国)	236	37	ジョンソン・エンド・ジョンソン(米国)	117
17	University of Iowa Research Foundation(米国)	211	39	エンゾン ファーマシューティカルズ(米国)	116
18	University of British Columbia(カナダ)	191	40	Arbutus Biopharma(カナダ)	114
19	University of Massachusetts(米国)	176	41	ジェロン(米国)	113
20	グラクソ・スミスクライン(イギリス)	175	42	General Hospital Corporation d/b/a Massachusetts General Hospital(米国)	106
21	クオーク ファーマシューティカルズ(米国)	172	43	産業技術総合研究所	103
22	Merck Sharp & Dohme(米国)	168	44	Trustees of the University of Pennsylvania(米国)	101

注：エフ・ホフマン・ラ・ロシュ及びノバルティスについては、それぞれ2011年、2015年にArrowhead ResearchにRNAi関連知的財産を売却しており、ここに挙げた件数は実態を表していない可能性があることに注意が必要である。

「要素技術」、「応用産業」の主要な技術について、技術区分別の出願人別出願件数上位ランキング（「名寄せ有り」）を表 17 に示す。全体的に米国籍出願人が上位を占めている。「要素技術」の中でも「製造技術」については、日本国籍出願人が上位に入っている。

表 17 技術区分別－出願人別出願件数上位ランキング（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980～2013 年、要素技術、応用産業）

要素技術－核酸化合物		
順位	出願人名称	出願件数
1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	573
2	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	241
3	サノフィ(フランス)	172
4	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	126
5	ノバルティス(スイス)	122
6	エフ・ホフマンロー・ロシュ(スイス)	119
7	University of Iowa Research Foundation(米国)	114
8	CNRS(Centre National de la Recherche Scientifique、フランス)	89
9	GE ヘルスケア(イギリス)	84
10	サーモフィッシュャーサイエンティフィック(米国)	81

要素技術－製造技術		
順位	出願人名称	出願件数
1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	199
2	日東電工	117
3	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	92
4	サノフィ(フランス)	79
5	ノバルティス(スイス)	52
6	Girindus(ドイツ)	43
7	三井化学	42
8	GE ヘルスケア(イギリス)	41
9	エフ・ホフマンロー・ロシュ(スイス)	39
10	日本新薬	37
10	グラクソ・スミスクライン(イギリス)	37

要素技術－製剤技術		
順位	出願人名称	出願件数
1	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	115
2	Regents of the University of California(米国)	112
3	マリーナ バイオテック(米国)	95
4	サノフィ(フランス)	92
5	CNRS(Centre National de la Recherche Scientifique、フランス)	72
6	Massachusetts Institute of Technology(米国)	69
7	Arbutus Biopharma(カナダ)	68
8	University of British Columbia(カナダ)	67
9	ノバルティス(スイス)	64
10	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	60

応用産業－予防・治療薬		
順位	出願人名称	出願件数
1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	1531
2	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	835
3	オンコセラビー・サイエンス	343
4	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	305
5	ノバルティス(スイス)	304
6	ファイザー(米国)	276
7	OPKO CURNA(米国)	272
8	アメリカ合衆国	213
9	サレプタ セラピューティクス(米国)	184
10	Board of Regents of The University of Texas System(米国)	175

注：エフ・ホフマンロー・ロシュ及びノバルティスについては、それぞれ 2011 年、2015 年に Arrowhead Research に RNAi 関連知的財産を売却しており、ここに挙げた件数は実態を表していない可能性があることに注意が必要である。

出願先国別の出願人別出願件数上位ランキング（「名寄せ有り」）を表 18 に示す。中国を除いてアイシス ファーマシューティカルズ（現 Ionis Pharmaceuticals）が出願件数の首位にあり、アルナイラム ファーマシューティカルズも上位にある。中国及び韓国への出願では、上位と下位で余り出願件数の差がなく、大量出願を行っている出願人は見られなかった。

表 18 出願先国別出願人別出願件数上位ランキング（出願年（優先権主張年）：1980～2013 年）

日本への出願(4,810 件)			米国への出願(11,206 件)			欧州への出願(8,460 件)		
順位	出願人	出願件数	順位	出願人	出願件数	順位	出願人	出願件数
1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	271	1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	1375	1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	619
2	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	197	2	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	728	2	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	332
3	ノバルティス(スイス)	118	3	GE ヘルスケア(イギリス)	239	3	サノフィ(フランス)	299
4	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	77	4	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	164	4	ノバルティス(スイス)	189
5	オンコセラピー・サイエンス	75	4	ノバルティス(スイス)	164	5	CNRS(Centre National de la Recherche Scientifique、フランス)	165
6	エフ・ホフマン・ラ・ロシュ(スイス)	66	6	アメリカ合衆国	156	6	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	160
7	産業技術総合研究所	65	7	Regents of the University of California(米国)	150	7	オンコセラピー・サイエンス	136
8	サノフィ(フランス)	63	8	University of Iowa Research Foundation(米国)	124	8	エフ・ホフマン・ラ・ロシュ(スイス)	134
9	ファイザー(米国)	61	9	ファイザー(米国)	120	9	ファイザー(米国)	95
10	科学技術振興機構	58	10	Board of Regents of The University of Texas System(米国)	114	10	Regents of the University of California(米国)	82
10	第一三共	58	10	サレブタ セラピューティクス(米国)	114			

中国への出願(2,802 件)			韓国への出願(1,377 件)		
順位	出願人	出願件数	順位	出願人	出願件数
1	OPKO CURNA(米国)	52	1	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	56
2	オンコセラピー・サイエンス	49	2	OPKO CURNA(米国)	48
3	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	43	3	Seoul National University R&DB Foundation(韓国)	38
4	アイシス ファーマシューティカルズ(現アイオニス ファーマシューティカルズ、米国)	42	4	サノフィ(フランス)	35
4	ノバルティス(スイス)	42	5	エフ・ホフマン・ラ・ロシュ(スイス)	30
6	中国人民解放軍軍事医学科学院放射与輻射医学研究所(中国)	41	6	アルナイラム ファーマシューティカルズ(米国)	29
7	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	39	6	ノバルティス(スイス)	29
8	中国科学院上海藥物研究所(中国)	38	8	日東電工	28
9	エフ・ホフマン・ラ・ロシュ(スイス)	35	8	イデラ ファーマシューティカルズ(米国)	28
9	Suzhou Jima Gene Pharmaceutical Technology(中国)	35	9	ファイザー(米国)	27
9	浙江大学(中国)	35	10	Korea University Research and Business Foundation(韓国)	24

注：エフ・ホフマン・ラ・ロシュ及びノバルティスについては、それぞれ 2011 年、2015 年に Arrowhead Research に RNAi 関連知的財産を売却しており、ここに挙げた件数は実態を表していない可能性があることに注意が必要である。

第5章 核酸医薬の研究開発動向

2005年～2014年（発行年ベース）に世界で発表された核酸医薬に関する論文のうち、主要雑誌に限定して抽出された23,912件の抄録を読み込み、調査対象とした技術範囲に含まれない文献を除去した結果、4,054件が解析の対象となった。

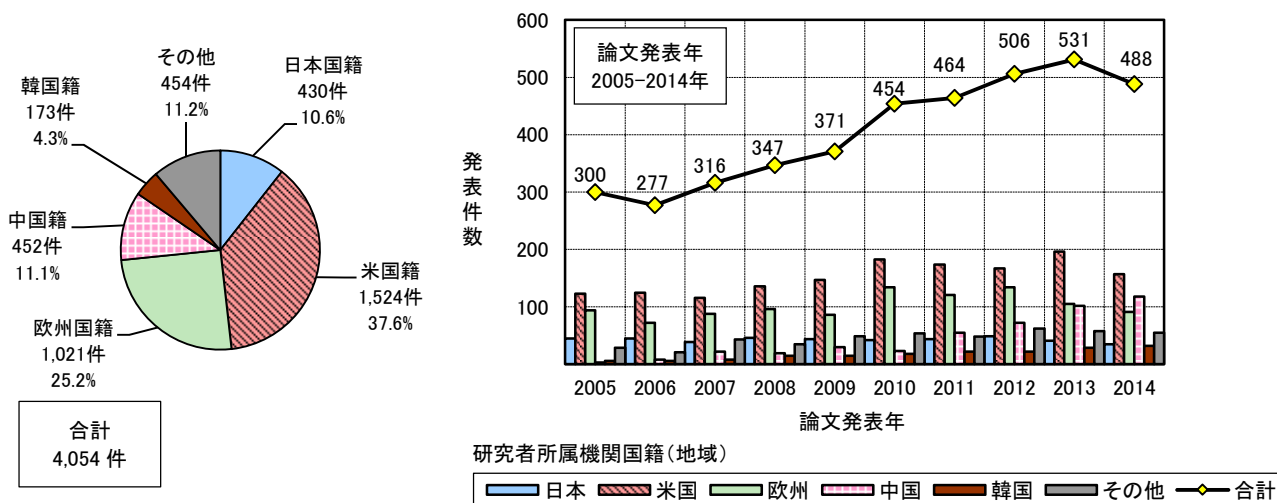
この4,054件の論文の研究者（筆頭著者）所属機関国籍別の論文発表件数をまとめると表19のようになった。米国籍が1,524件で2位の中国籍（452件）、3位の日本国籍（430件）、4位のドイツ国籍（237件）を大きく引き離している。5位の韓国以下は200件未満であった。日米欧中韓以外の国ではカナダ、台湾、オーストラリア国籍が50件以上で上位に入っている。

表19 研究者（筆頭著者）所属機関国籍別論文発表件数（発行年：2005～2014年）

研究者所属機関国籍	国・地域	発表件数	研究者所属機関国籍	国・地域	発表件数
米国	米国	1,524	オーストラリア	その他	52
中国	中国	452	デンマーク	欧州	49
日本	日本	430	インド	その他	48
ドイツ	欧州	237	オランダ	欧州	44
韓国	韓国	173	スイス	欧州	40
カナダ	その他	158	ベルギー	欧州	39
イギリス	欧州	143	シンガポール	その他	33
フランス	欧州	131	ロシア	その他	25
イタリア	欧州	120	イスラエル	その他	23
スウェーデン	欧州	58	(以下略)		
スペイン	欧州	56	合計		4,054
台湾	その他	54			

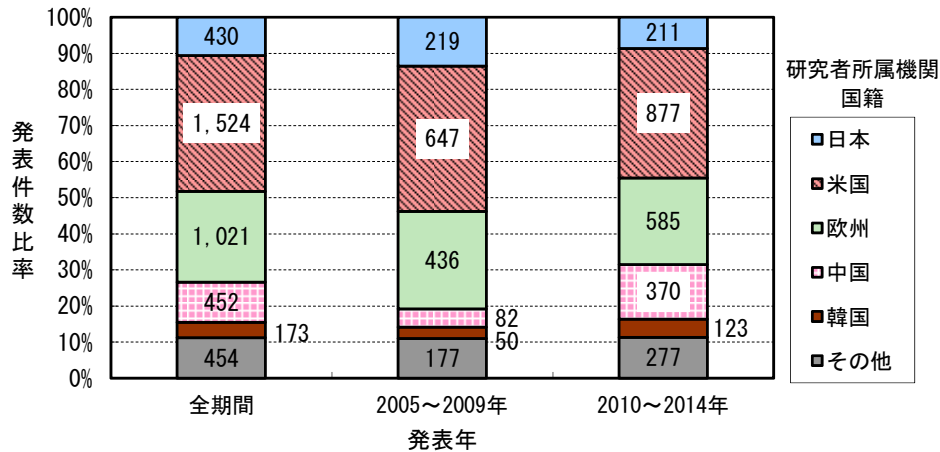
次に、論文発表件数推移及び比率を研究者所属機関の国籍別で見ると図11のようになる。2007年以降、論文発表件数が増え、2012年以降、約500件を維持している。通算では、米国籍機関が約38%、欧州国籍が約25%、日本及び中国籍が約11%を占めている。

図11 研究者（筆頭著者）所属機関国籍別論文発表件数推移と論文発表件数比率（発行年：2005～2014年）



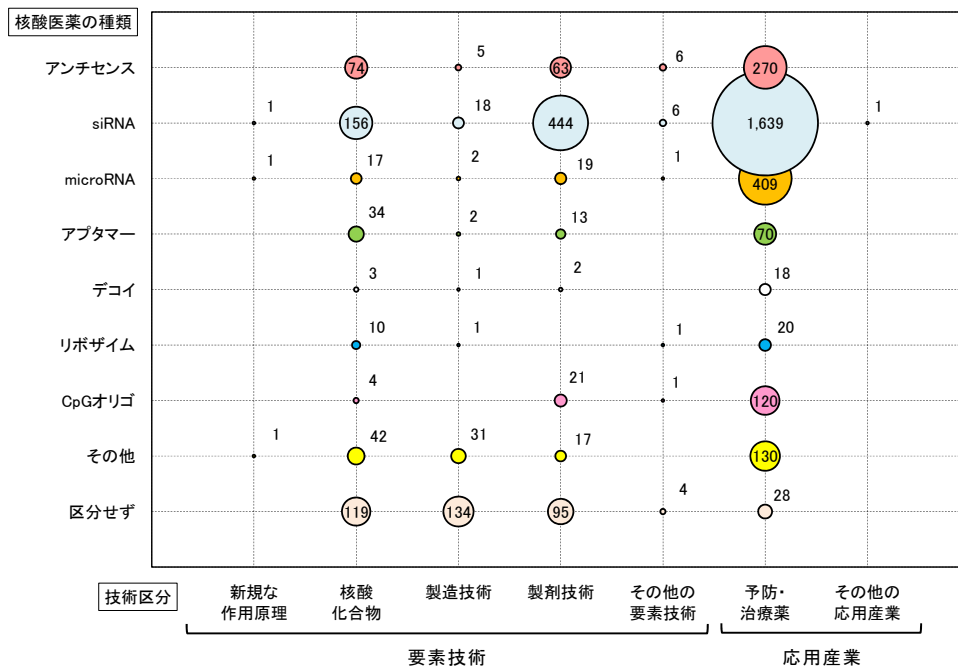
研究者所属機関国籍別のシェアを2005～2009年、2010年～2014年に分けて見ると、米欧中韓国籍は論文発表件数が増え、特に中国籍の発表件数及びシェアが大幅に伸びているが、日本は発表件数が横ばいで、シェアも低下している（図12）。

図12 研究者（筆頭著者）所属機関国籍別論文発表件数シェア推移（発行年：2005～2014年、全期間一期間別）



「核酸医薬の種類－要素技術・応用産業」でクロス集計すると、「siRNA」は、「要素技術」では「製剤技術」に関する論文が多く、デリバリー技術が重要であることがうかがえる（図13）。

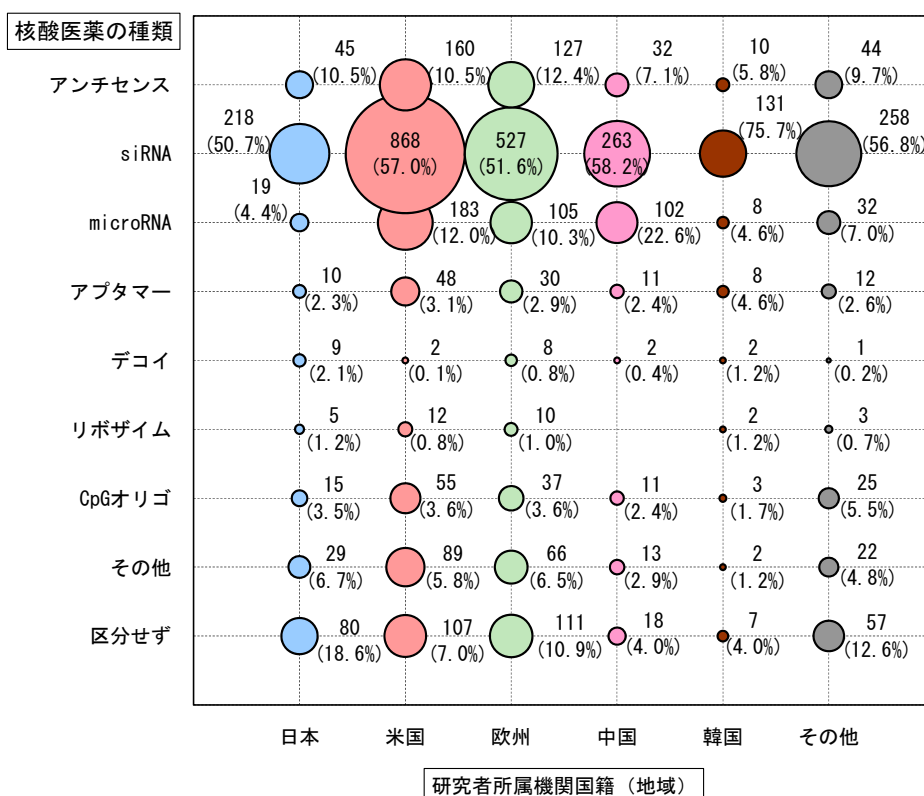
図13 技術区分（核酸医薬の種類－要素技術・応用産業）別論文発表件数（発行年：2005～2014年）



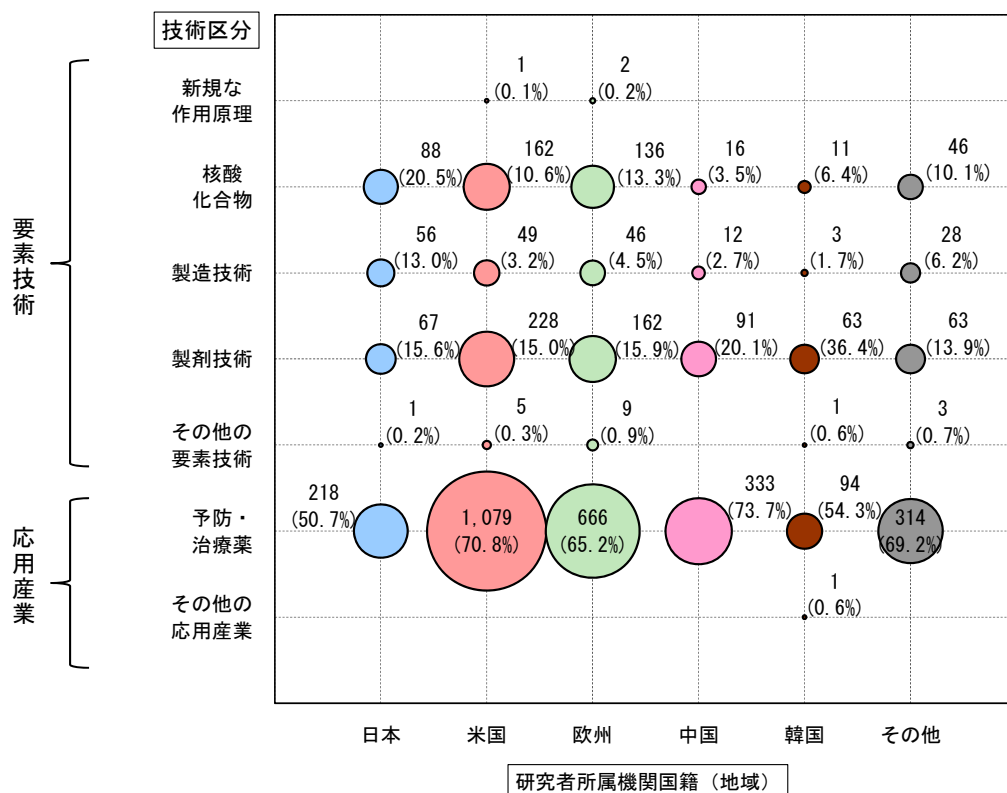
技術区分別の論文発表件数を研究者（筆頭著者）所属機関の国籍別で解析すると図 14 のようになる。「核酸医薬の種類」では、日米欧国籍は、比較的似通っているが、日本国籍は「microRNA」に関する論文が、米欧国籍に比べて 5 ポイント以上低くなっている。韓国国籍は「siRNA」の比率が他国籍に比べて極めて高く、中国国籍は「microRNA」の比率が、他国籍に比べて 10 ポイント以上高い。これらの傾向は、特許出願の傾向と類似している。

図 14 技術区分別—研究者（筆頭著者）所属機関国籍別論文発表件数及び比率（発行年：2005～2014 年）

a. 核酸医薬の種類



b. 要素技術・応用産業



注：各研究者所属機関国籍で合計すると100%となる。

日本国籍は、「要素技術」の「核酸化合物」、「製造技術」の占める比率が、他国籍に比べて高く、「応用産業」の「予防・治療薬」の比率が他国籍より低くなっている。中国籍、韓国籍は、「製剤技術」の占める比率が高い。

第6章 総合分析

本調査の結果を基に、日本の技術競争力、産業競争力について分析を加えるとともに、本調査を進めるに当たって設けられた委員会の助言、有識者へのヒアリングを踏まえた核酸医薬に関する提言を、以下の【提言1】及び【提言2】にまとめた。

【分析】

・市場

1998年に米国で世界初の核酸医薬（アンチセンス）が承認されて以来、日米欧のいずれかにおいて承認された核酸医薬は3品目に過ぎず、現時点で核酸医薬市場が確立しているとは言い難い。

一方、現在、企業が開発中の核酸医薬に目を転ずると、世界で43社・141件の臨床試験が行われている（2015年10月末現在）。企業の国籍で見ると、米国籍企業が24社・99件で、企業数の約6割、臨床試験数で約7割を占めている。続いて欧州国籍企業が8社・21件、日本国籍企業が4社・7件で、中国及び韓国籍企業の臨床試験は見いだせなかった。

43社はほとんどがベンチャー企業で、海外の大手製薬企業の中にも臨床開発を行っているものがあるが、これらは、ベンチャー企業からのライセンス導入あるいは買収したベンチャー企業のパイプラインであり、自社開発は見いだせなかった。開発のphaseでは、phase 1～phase 2が全体の約86%を占めている。

次に疾患分野をみると、2015年10月末時点で、「がん」が全体の約3割を占め、「神経・筋疾患」、「内分泌・代謝系疾患」、「感染症」、「皮膚疾患」、「眼疾患」がそれに次いでいる。これら以外にも様々な疾患分野で臨床開発が始まっており、核酸医薬の開発が行われている疾患分野は拡大しつつある。

核酸医薬に関わる企業（「創薬」、「支援」、「製造」）を抽出したところ、世界で164社（2015年10月末時点）であり、所在地で見ると日本39社、米国71社、欧州24社、中国6社、韓国5社、その他が19社であった。業種では「創薬」が132社、「支援」が16社、「製造」が21社であった。米国は応用産業（「創薬」）に関わる企業が多く、日本は「支援」、「製造」に関わる企業の比率が比較的高い。企業総数では米国企業が4割強を占めているが、日本企業も39社あり、欧州全体（24社）を上回っている。

核酸医薬に関連する企業と大学・研究機関の連携を見ると、米国のベンチャー企業を中心に、国内外の様々な大学・研究機関との提携、企業同士の提携が活発に行われている。企業同士の提携では、米国のベンチャー企業を中心に、欧米の大手製薬企業を含めた広範な提携活動が行われている。また、技術的には、デリバリー技術の関係する提携が多い。

また、Alnylam Pharmaceuticals、Benitec Biopharma、Isis Pharmaceuticals（現 Ionis Pharmaceuticals）、Marina Biotech などベンチャー企業を中心に、活発なライセンス活動

が行われている。

・政策動向

日米欧の三極いずれにおいても、核酸医薬に特化した指針・ガイドライン等は存在せず、核酸医薬は既存の ICH のガイドライン等に準拠して開発されることとなる。日本では、国のプロジェクトの中で核酸医薬に関連したレギュラトリーサイエンスに関わるテーマがあり、品質、評価方法、体内動態の評価など、核酸医薬に特化したガイドラインを策定しようという動きが始まっている。

・特許出願

核酸医薬に関する出願（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980 年～2013 年）は 28,655 件であった。米国籍出願人が約 50% のシェアを有し、欧州国籍が約 20%、日本国籍が約 10% であった。日本国籍出願人は米国籍出願人に次ぐ出願を行っている。他国・地域への出願では、米国籍出願人が他国へ積極的な出願を行い、日本国籍出願人と欧州国籍出願人がそれに次いでいる。中国及び韓国籍出願人は、日米欧州国籍出願人に比べると、他国・地域への出願件数が少ない。出願人の属性を見ると、日米欧州国籍出願人では企業が 50% 以上を占めているが、中韓国籍出願人では企業の比率が下がり、大学・研究機関の合計が 50% を超えている。

技術区分別でみると、「核酸の種類」別では、「アンチセンス」は 1990 年辺りから出願が増え、1990 年代末から 2000 年代初頭にかけて出願のピークを迎えている。「siRNA」は 2000 年代に入ってから出願が急激に増えている。「microRNA」は、2000 年代半ばより出願が本格化している。「リボザイム」は 1990 年代が出願の中心である。これらの傾向は、これまでの核酸医薬開発の流れと一致している。

「要素技術・応用産業」では、「要素技術」の「核酸化合物」は 1990 年辺りから、「製造技術」は 1980 年代より出願が増え、2000 年代に入っても平均して出願がなされている。「製剤技術」は、1990 年代の半ばより出願が増え、2000 年代に入っても「核酸化合物」、「製造技術」を上回る出願がなされている。「応用産業」の「予防・治療薬」は、1990 年代後半より出願が増え、2000 年代初頭にピークを迎え、その後も 800 件以上を維持している。「核酸医薬の種類－要素技術・応用産業」で見ると、「製剤技術」に関して「siRNA」が「アンチセンス」の倍以上の出願件数となっており、「siRNA」ではデリバリー技術が重要であることが分かる。また、「応用産業（予防・治療薬）」の適応疾患を見ると、「がん」及び「感染症」が主要な適応疾患であるが、「神経系疾患」等、それ以外の疾患に関しても、出願件数が増えてきている。また、日本国籍出願人は、各要素技術、応用産業において、特に 2000 年代に入ってから出願件数が増え、シェアも高まる傾向にある。

出願人別では、市場動向において多数の臨床試験、活発な提携・ライセンス活動を行っていることを報告した米国のベンチャー企業 Isis Pharmaceuticals（現 Ionis Pharmaceuticals）と Alnylam Pharmaceuticals が 3 位以下の 2 倍以上の出願件数で上位を占めている。それ以外にも米国のベンチャー企業が複数、上位に入っている。

・研究開発動向

論文の研究者（筆頭著者）所属機関国籍別の論文発表件数を見ると、米国籍が1,524件で2位の中国籍（452件）、3位の日本国籍（430件）、4位のドイツ国籍（237件）を大きく引き離している。研究者所属機関国籍別のシェアを2005～2009年、2010年～2014年に分けて見ると、米欧中韓国籍は論文発表件数が増え、特に中国籍の発表件数及びシェアが大幅に伸びているが、日本は発表件数が横ばいで、シェアも低下している。

「核酸医薬の種類」では、日米欧国籍は、比較的似通っているが、日本国籍は「microRNA」に関する論文が、米欧国籍に比べて5ポイント以上低くなっている。韓国籍は「siRNA」の比率が他国籍に比べて極めて高く、中国籍は「microRNA」の比率が、他国籍に比べて10ポイント以上高い。これらの傾向は、特許出願の傾向と類似している。日本国籍は、「要素技術」の「核酸化合物」、「製造技術」の占める比率が、他国籍に比べて高く、「応用産業」の「予防・治療薬」の比率が他国籍より低くなっている。

【提言1】

産一産、産一学、学一学の連携を深めて各セクターに散在するリソースを集約するとともに、核酸化合物、核酸製造技術、及び製剤技術といった日本の強みとなる技術をさらに磨いて、官も密接に関与しつつ、従来の核酸医薬を超えた日本発の革新的核酸医薬の開発を目指すべきである。

核酸医薬は、がんや感染症等の難治性疾患に対する新たなタイプの医薬品として、その発展が期待されている。また、低分子医薬品や抗体医薬等のこれまでの医薬品では対応できない遺伝性疾患に対しても効果を発揮し得るといふ、独自の強みも有している。

今回の調査により、核酸医薬の特許出願では、日本は米国に次ぐ出願件数を有することがわかった。しかしながら、特許出願における米国のシェアは 50%を超えるのに対して、日本は約 10%と、大きな差がついている。また、企業国籍別に臨床開発件数を比較すると、米国が 99 件に対して、欧州が 21 件、日本が 7 件と、やはり大きな差がついている。一方、市場に目を転じると、これまでに日米欧のいずれかで承認された核酸医薬は 3 品目にとどまっている。特許出願件数と承認数を、平成 26 年度特許出願技術動向調査「抗体医薬」と比較すると、抗体医薬が特許出願件数約 35,000 件（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1971 年～2012 年）、承認抗体医薬品数 52 品目（2014 年末時点）であるのに対し、核酸医薬ではそれぞれ約 29,000 件（日米欧中韓への出願、出願年（優先権主張年）：1980 年～2013 年）、3 品目（2015 年末時点）と、核酸医薬では抗体医薬に比べて、特許出願件数に対する承認数比率が非常に小さくなっている。このことは、核酸医薬の開発には抗体医薬にはないハードルがあり、解決すべき技術的課題が多いことを意味している。言い換えれば、現時点での特許出願件数や臨床開発件数の差異が、そのまま市場競争力に結びつくのではなく、今後の取組により十分挽回可能なチャンスがあることを意味している。

核酸医薬は、分子量が 310～330 程度のヌクレオチドが数個～百個程度結合した高分子量の核酸ポリマーである。医薬品の成分として化学合成により製造される低分子化合物の分子量が一般に 1,000 未満であるのに対して、核酸医薬の成分が高分子量の核酸ポリマーの場合には、低分子化合物含有医薬品に比べて、成分の細胞膜透過性が低くなるという問題を生じていた。また、核酸ポリマーであるが故に、体内の核酸分解酵素により容易に分解されてしまうという欠点も有していた。

核酸の合成は、1 ステップごとに鎖長を伸ばしていくため、たとえ各ステップの収率が 99%であっても、最終的な純度は低下し、膨大な数の不純物が混入する。加えて、核酸の修飾により、新たに立体異性体が生じる、または構造が複雑になり効率的な合成が難しくなる等の問題が発生する可能性がある。したがって、核酸の合成技術を含む製造面での技術開発が、製品の純度とコストを確保するために重要な課題となってくる。

核酸の化学修飾により、核酸分解酵素に対する耐性を向上し、細胞膜透過性を高める

試みがなされ、実用化された核酸医薬もあるが、適応疾患の幅を広げたり、皮下投与を可能にするためには、核酸の改変及びドラッグデリバリー（DDS）技術の組み合わせにより、さらに性能を向上する必要がある。

日本では、40年以上前から毎年、国際核酸化学シンポジウムが開催されている。また、2015年4月に発足した日本核酸医薬学会の母体となったアンチセンスDNA/RNA研究会も、設立から四半世紀近いことからわかるように、日本の核酸化学は長い歴史と伝統を有している。例えば、核酸分解酵素に耐性を有し、非常に高い配列特異性と結合親和性を有することから、修飾核酸としてしばしば用いられるRNA誘導体LNA（Locked Nucleic Acid）も、1997年に大阪大学において開発されたものである等、日本の核酸化学は世界的に見ても高いレベルにある。またDDS技術に関しても、平成22年度特許出願技術動向調査「ドラッグデリバリーシステム（DDS）」によれば、日本は米国に次ぐ出願件数を有しており、しかも日本の研究機関の発表した論文は米国に次ぐ被引用回数を有する等、日本はDDS技術においても高い研究開発力を有している。

今回の調査から、日本国籍出願人によるこれらの技術（「核酸化合物」、「核酸製造技術」、「製剤技術」）に関する特許出願件数は、2000年代に入って増加していることがわかる。論文発表においても「核酸化合物」と「核酸製造技術」に関する論文発表件数の比率は、米国及び欧州に比べて高くなっている。また「支援¹」や「製造²」に関わる日本企業はそれぞれ8社（重複があり得る）で、米国あるいは欧州の当該企業数よりも多い等、日本は「核酸化合物」、「核酸製造技術」及び「製剤技術」の分野で強みを持っている。

これらの技術の開発は、現在は、ベンチャー企業、製薬企業、アカデミア（大学、研究機関）の様々なプレーヤーが個別に行っている。しかしながら、それぞれが保有するリソースが分散したままでは、欧米に追いつくことはできない。核酸医薬は、アンチセンス、siRNA、microRNA、アプタマー、CpGオリゴ等その種類、作用点、構造、物性が様々であり、薬物動態のコントロールも、対象とする疾患と核酸医薬の種類に合わせて調整する必要がある。そのため、DDS技術についても、個々の核酸医薬に応じて適切なものを選択する必要がある。低分子化合物含有医薬や抗体医薬等の他の医薬品に比べて技術的ハードルが高い。日本でもDDS技術の開発は盛んに行われているが、様々なセクターに散在するこれらの技術をコンソーシアムのような形で持ち寄り、個別の核酸医薬にマッチしたDDS技術を選べるような仕組みの構築が有益であると考えられる。

核酸医薬関連の論文発表件数を見ると、2005年～2009年と、2010年～2014年で、米欧中韓国籍機関からの発表件数が増え、特に中国籍の発表件数及びシェアが大幅に伸びているのに対して、日本は発表件数が横ばいで、シェアも低下している。研究者層の厚みを増していくことも、今後の技術開発の振興を図るうえで重要であり、人材育成を着実に進めていく必要がある。

¹ 新規な核酸、ドラッグデリバリー、分析など、創薬・診断法の開発に資する技術を有する企業

² 核酸の受託製造に関わる企業のうち、原薬レベルのGMP製造に対応可能な企業

また、大手製薬企業の中で、創薬のシーズを大学・研究機関等のアカデミアに求めるオープンイノベーションの流れが加速しつつある。日本ではアカデミアによる創薬シーズの実証（proof of concept）の多くは、臨床研究により行われているが、品質管理、安全性試験等の観点から、そのまま製薬企業へトランスレートすることが難しいケースが多いと指摘されている。したがって、大学・研究機関の保有する核酸医薬のシーズが、製薬企業により製品として実用化されるためには、「つなぎ役」として、製薬企業へのトランスレートが可能な初期の臨床開発を行う創薬ベンチャー企業の役割が重要である。市場動向調査においては、「創薬」に関わる日本企業は26社で、欧州の20社を上回っている。しかしながら、これらの日本企業は中堅～大手の製薬企業が占める割合が高く、ベンチャー企業中心の欧米に比べて日本の創薬ベンチャー企業数は少なく、臨床試験を実施しているベンチャー企業は1社に限られている。大手製薬企業からベンチャー企業へという人材の移動は、次第に日本でも盛んになりつつあるが、核酸医薬に関しては、日本発の核酸医薬がまだ存在しないこともあり、欧米に比べてノウハウの蓄積が遅れている。人材・技術の両方を備えた創薬ベンチャー企業を数多く育成していくことも重要であろう。

加えて、開発初期の段階から、企業とアカデミアがシーズ、ニーズをすり合わせ、早めのマッチングを行うことが、アカデミアの成果が最終的に医薬品として上市され、国民が利用できるようになるために必要と考えられる。

医薬品レベルの核酸の製造に目を転じると、核酸医薬のGMP製造を行う企業は8社で、欧米を上回っている。しかしながら、欧米企業が臨床試験（phase 1～phase 2～phase 3）～商業生産に至るまで対応できる製造能力を備えているのに対して、日本国内で開発フェーズに応じて必要な量を一貫して製造する体制は十分であるとは言いがたい。日本に十分な医薬品レベルの核酸の製造能力がないため、創薬企業は核酸合成を海外にある製造設備に依存しなければならない現状がある一方で、核酸医薬の開発が順調に進み、それだけの需要が発生しなければ、核酸医薬製造企業が大規模合成に向けて設備投資に踏み切るとは難しいという問題もある。このように核酸医薬の「製造」と「開発」は、いわば「車の両輪」であり、この二つがうまく回るよう、方策を考える必要がある。また、核酸合成プロセスを改良して医薬品レベルの核酸の製造コストを下げることができれば、希少疾患等の unmet medical needs に対する核酸医薬の開発を促し、適応疾患の幅を広げる効果も期待される。

これまで核酸医薬は、RNAi 等何回かのブームと停滞を繰り返してきた。平成17年度の特許出願技術動向調査「RNAi（RNA干渉）」において、RNAi 医薬の開発状況を調査した折には、日本企業で臨床試験を行っている企業は存在しなかった。しかしながら、今回の調査では日本企業4社が臨床試験を行っていることから、日本の核酸医薬も着実に進歩していることがうかがえる。2000年代に入ってから誕生したベンチャー企業も日本で多数見出された。また、2014年4月には、核酸医薬に関する創薬支援を行うための人工核酸スクリーニングプロジェクトが、医薬基盤・健康・栄養研究所にて活動を開始し、

2015年4月には、アカデミア、規制当局及び企業からの専門家が運営に関与する形で日本核酸医薬学会も発足した。同じく2015年4月には、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が設立され、医療全般において、基礎・探索～臨床～製造の研究開発の成果が、スムーズに実用化につながるよう、人材に限らず、情報、資金及び制度等、連携強化のためのあらゆる基盤作りを一元的に行える体制が整備された。このような体制の下、国はこれからの核酸医薬の開発に資する技術について研究開発を支援する他に、機関間のシーズ・ニーズのマッチング、技術提携を促進し、技術開発・臨床開発を効果的に進めるためのプラットフォーム作りを行うことも期待される。そして、核酸医薬実用化の機運の高まる今、産官学の連携の下、オール・ジャパンの体制で日本発の革新的な核酸医薬の開発を図るべきである。

【提言 2】

核酸医薬に特化したガイドラインを日本から世界に発信し、日本が世界をリードしよう。

本調査の政策動向において、世界的にみても核酸医薬に特化した指針・規制等はまだ存在しないことを明らかにした。現時点では、これまでに定められている主として低分子医薬を対象としたガイドライン等に準拠しながら、核酸医薬の開発は行われている。開発の中で核酸医薬の品質、有効性、安全性を評価するにあたり、どのような基準でどのような試験をいつ行えばよいのか、試行錯誤の状態にある。核酸医薬と低分子医薬とは、構造、物性等が大きく異なり、低分子医薬で用いられる試験等が、必ずしも核酸医薬には適切でない、あるいは必要でない場合もあり得る。また、核酸医薬特異的に必要な評価項目もあり得るであろう。これらの試験には、多大な費用がかかり、特に経済力の乏しいベンチャー企業にとっては大きな負担となっている。核酸医薬の開発にあたり、その評価基準等が明確に規定されていれば、時間や人的・資金的な資源を効率的に投入して、開発を進めていくことが可能となるであろう。しかしながら、一企業の努力でこのような基準を提案することは不可能に近い。

我が国のプロジェクトにおいて、レギュラトリーサイエンスに関連し、核酸医薬の品質、有効性、安全性の評価など、核酸医薬に特化したガイドラインの策定を目指す動きも始まっている。その際、核酸医薬の開発、製造に携わる企業の意見を集約し、国の支援により、産学の協力の下、地道にデータを蓄積し、「科学的なエビデンス」に基づいたガイドラインを策定しなければならない。医薬品の規制は、日米欧の国際的なハーモナイゼーションの下、行われている。今後、開発が進むにつれて核酸医薬関連のガイドラインが整備されていくと思われるが、その過程で日本企業が不利にならないように、海外の情報を収集するとともに、日本から積極的にガイドラインを発信し、日本が世界をリードしていくことが重要であろう。

ガイドラインの整備により、どの段階でどのような試験を行えばよいのか、開発の道筋が明確になれば、核酸医薬開発のスピード、成功率が上がるとともに、更なる企業の参入を促す効果も期待される。