

平成22年度
特許出願技術動向調査報告書（概要）

ドラッグデリバリーシステム（DDS）

平成23年4月

特 許 庁

問い合わせ先

特許庁総務部企画調査課 技術動向班

電話：03-3581-1101（内線2155）

ドラッグデリバリーシステム（DDS）

「ドラッグデリバリーシステム：Drug Delivery System（DDS）」（以下、DDSという）とは、薬物の効果を最大限に発揮させるために理想的な体内動態に制御する技術・システムのことで、必要最小限の薬物を、必要な場所（臓器、組織等）に、必要な時（タイミング及び期間）に供給することを目指している。DDSにおいては、従来の低分子化合物のみならず、タンパク質、ペプチド、ワクチン、遺伝子・核酸などのバイオ医薬に対しても適用が図られている。

DDSにより期待される効果としては、以下のようなものが考えられる。

- ① 患者側のメリット：標的となる特定の臓器・組織・標的分子に対する薬物の到達性と選択性の増強や薬剤吸収性の改善により、薬効の増強や副作用の軽減がもたらされる。そのため、投与量を削減したり、（抗がん剤などの場合は、副作用が少なくなるので）投与量を増やして効果を上げたりすることが可能となる。また投薬に伴う苦痛や投薬回数を減らすことで、患者のQOL（quality of life）を改善することもできる。
- ② 製薬会社側のメリット：既存の薬物の適応症を広げたり、別の投与ルートにしたりすることで、薬物の競争力を強化しライフサイクルを延長することができる。また副作用のため開発を諦めた薬物についてもDDSを工夫することで復活の可能性もある。
- ③ 医療従事者のメリット：治療が困難な疾患への新しい治療方法を提供できる。また投薬方法を変更することにより、医療従事者の負担を軽減できる。
- ④ 医療経済上のメリット：投与量の低減等や投与方法の変更により、医療費の抑制をもたらすことができる。

第1章 DDSとは

第1節 DDSの技術俯瞰図

DDSの技術は、要素技術、製剤技術、投与ルート、用途に関するそれぞれの技術から構成される。

要素技術は、「薬剤放出制御技術」、「薬剤標的化技術」、「薬物吸収改善技術」の3つの技術に分けることができる。薬剤放出制御技術は、薬剤の溶解・放出挙動を空間・時間的に制御する技術である。薬剤標的化技術は、目的の場所（部位・組織）に薬剤を送達する技術である。薬物吸収改善技術は、有効成分の浸透、吸収を制御する技術である。これら3つの技術は互いに関連があり、組み合わせて用いられるほか、1つの技術が複数の効果を発揮する場合もありうる。

製剤技術は、「有効成分」、「製剤構成成分」の2つに分けることができる。有効成分には低分子化合物、タンパク質・ペプチド、核酸医薬・遺伝子治療、ワクチン、細胞などがある。製剤構成成分は有効成分以外の成分のことであり、リポソーム、ミセルなどのマイクロ・ナノ粒子や、ポリエチレングリコールなどの水溶性高分子、ウイルスベクターや投与用担体などがある。

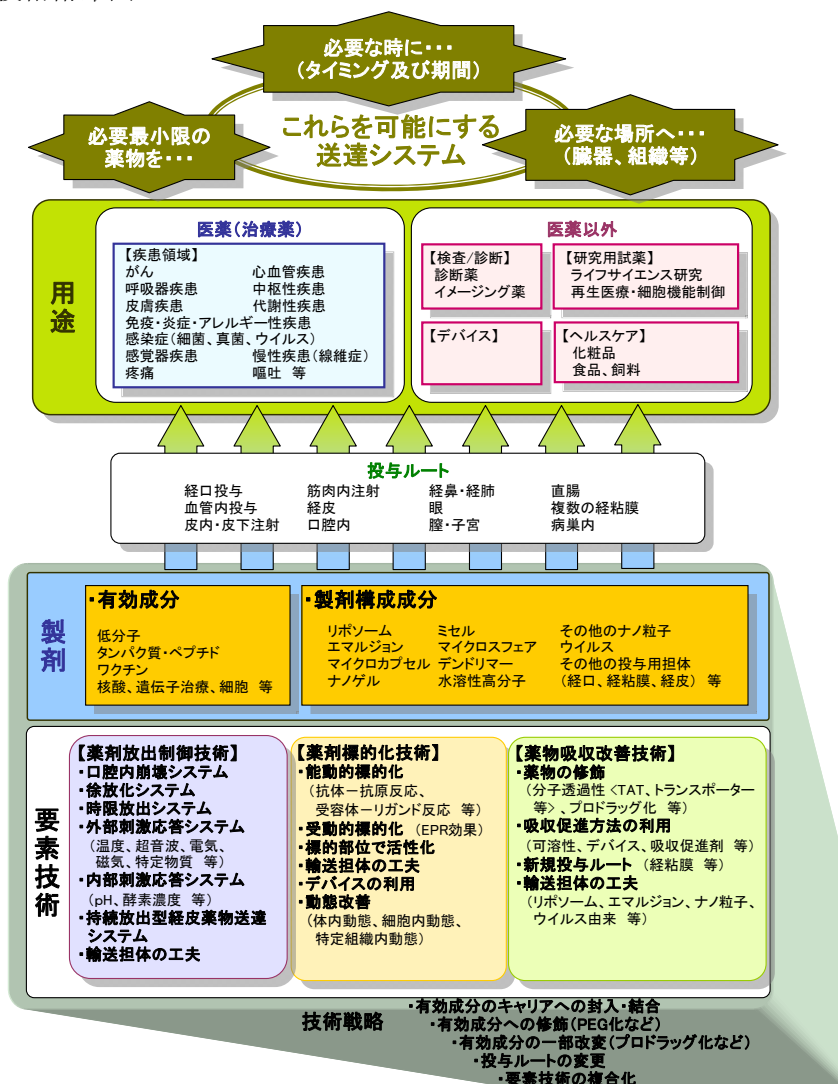
投与ルートについては、経口（胃、小腸、十二指腸、大腸）、血管内、経皮、経粘膜（経鼻、舌下、口腔、肺、（直）腸、子宮、膣）、経目などがあるが、病変の局所（例えばがんの患部）に直接投与することも行われている。

DDS技術の用途としては、医薬が主であるが、それ以外にも検査・診断、DDS用デ

バイス、再生医療・細胞機能制御等の研究用試薬などのほか、ヘルスケア関連として化粧品、食品、農薬、飼料などへの適用が期待されているが、本調査では医薬品、検査・診断、DDS用デバイス、研究用試薬以外の用途はノイズに分類している。

DDSの技術俯瞰図を図-1に示す。

図-1 DDSの技術俯瞰図



第2節 DDSの要素技術

1. 薬剤放出制御技術

体内に投与されたDDS薬剤の放出制御技術としては、大きく分けると、徐放化システムと放出制御システムがある。薬剤放出制御技術の目的の1つは、薬物の血中濃度を長期間一定に保つことで、目標とする部位で薬効が現れる濃度以上、毒性(副作用)が現れる濃度未満の必要十分量の薬物を取り込み、薬物の効果を高めることである。また血糖値や血圧は日内変動するが、そのような生体の生理的リズムに合わせて、最も効果的な時期に薬剤を放出するというDDS技術もあり、服用後一定時間が経過してから薬剤を放出する時限放出型製剤はその一例である。さらには、生体の内部環境や外部からの刺激に応答して薬剤を放出するという刺激応答システムもここに分類されるが、この技術は特定の部位で薬剤を放出する

ことから「薬剤標的化技術」としての性格も兼ね備えている。

徐放化技術には、マトリクス中に薬剤を分散させ、薬剤の拡散を制御するマトリクス型（モノリシック型）と薬剤を包む膜の薬剤透過性により透過量を制御する皮膜制御型（リザーバー型）があり、前者ではマトリクス素材の侵食／非崩壊、あるいは、薬剤のマトリクスへの溶解／分散を、後者では溶解性／不溶性を利用して放出速度を制御している。

時限放出制御としては、膜崩壊型、膜離脱型、膜溶解型、膜透過型の技術がある。

刺激応答システムとしては、内部刺激応答システムと外部刺激応答システムがある。内部刺激とは、特定臓器や組織における pH の変化、酵素や受容体などの濃度変化に応じて薬剤を放出するもので外部からの刺激は必要としない。一方、外部刺激応答システムは、特定の臓器や組織に外部から物理的的刺激（光、超音波、磁気、放射線や粒子線など）を与えることで、薬剤を放出させる技術である。

2. 薬剤標的化技術

薬剤標的化技術は病変部に特異的に薬物を到達させる技術で、薬物輸送担体の粒子径や親水性などの物理化学的性質を利用して薬物の体内動態を制御する受動的標的化技術と、輸送担体に特殊な仕組み（例えば抗体－抗原反応、受容体－リガンド反応の利用）を付け加えて標的組織への指向性を制御する能動的標的化技術がある。

受動的標的化技術としては、EPR（Enhanced Permeation and Retention）効果を利用する方法が代表的な例である。これはがん患部に形成される新生血管が正常組織のそれに比べて粒子透過性が高くなっていることを利用しており、製剤の粒子径を制御することで（20～200nm の粒子が良いといわれている）、がん患部に特異的に薬物を送達・集積する方法である。また一旦血管外に漏出した高分子化合物は、がん組織内に滞留しやすいという性質も利用している。EPR 効果は 1986 年に提唱され、それ以来固形がんに対する受動的ターゲティングの研究が盛んになっている。

一方、能動的標的化技術の代表的なものとしては、ミサイル療法技術がある。生体分子間の特異的認識反応を利用する方法で、抗体－抗原反応、受容体－リガンド反応などを利用する。がん患部の抗原を標的とする抗体を結合した輸送担体を用いて製剤化する方法が典型的な例である。

3. 薬物吸収改善技術

薬物吸収改善技術は、薬物自身を修飾したり、輸送担体を工夫したりすることにより薬物の浸透、吸収を制御する技術である。

薬物自身の修飾としては、プロドラッグ化することで吸収を上げるのが代表的な例である。脂溶性の高いプロドラッグにすることで腸管からの吸収を促進し、腸管を通過した後は生体内の酵素で活性体に変換される。あるいは、細胞の分子透過性メカニズムを応用して、透過に関わる分子を結合する例も知られている（ウイルスの TAT ペプチドなど）。また薬物の結晶構造を変えたり非晶化することで、吸収性を変える試みもよく行われている。

輸送担体の工夫としては、薬物の可溶性を改善する成分（ポリエチレングリコール、シクロデキストリン等）を加えたり、吸収促進作用を持つ成分（ラウリン酸ナトリウムなど）を加えたりするのが代表的な例である。

また投与ルートを変更することで、薬物の吸収性が変わる場合がある。特に経粘膜投与は、薬剤の吸収の改善作用のみならず、血中での安定性も改善できる可能性が示唆されており、注目されている。

第3節 DDSの技術項目と分類付与

表-1に、DDSに係る技術項目を示す。調査対象として抽出したそれぞれの特許出願及び論文を、表-1に基づいて分類を付与した。『技術の分類』で最適な技術項目を1つ選択した。『製剤の分類』では、「有効成分」、「製剤構成成分（有効成分以外）」、「剤形」、「投与ルート」についてそれぞれ最適な1つの技術項目を選択した。『用途の分類』については、「用途」、「疾患領域」についてそれぞれ最適な1つの技術項目を選択した。『課題の分類』についても最適な1つの技術項目を選択した。

表-1 DDSの技術項目

●技術の分類

技術区分	含まれる技術の細目	
薬剤放出制御技術	口腔内崩壊システム、徐放化システム、時限放出システム、外部刺激応答システム(温度、超音波、電気、磁気、特定物質など)、内部刺激応答システム(pH、酵素濃度など)、持続放出型経皮薬物送達システム、輸送担体の工夫	
薬剤標的化技術	能動的標的化	抗体・抗原反応の利用、受容体・リガンド反応の利用、その他の標的親和性分子の利用
	受動的標的化	受動標的化(がんのEPR効果)
	標的部位で放出または活性化	標的化を目的としたプロドラッグ化(低分子)、標的組織の環境に応じて薬物を活性化(低分子プロドラッグを除く)
	輸送担体の工夫	輸送担体の工夫
	デバイスの利用	デバイスの利用
	動態改善	血中動態の改善、特定組織における動態改善(BBB通過、がん組織への浸潤など)、細胞内の動態改善
薬物吸収改善技術	薬物の修飾	吸収性をあげるためのプロドラッグ化、細胞の分子透過性メカニズムの応用(TATの結合、トランスポーターの利用等)
	吸収促進方法の利用	薬物の可溶性改善、デバイスの利用、吸収促進剤の利用
	新規投与ルート	経粘膜(口腔、鼻、肺、眼、直腸、子宮など)、経皮、その他の新規投与ルート
	輸送担体の工夫	輸送担体の工夫
その他の技術	製造方法の改良・改善(製造方法の簡素化、省力化、低コスト化の技術)、新規DDS材料、その他の技術	

●製剤の分類

技術分類	含まれる技術の細目
有効成分	低分子化合物、タンパク質・ペプチド、ワクチン、核酸、遺伝子治療、その他の高分子物質(糖など)、複数のバイオリジクス、細胞、その他、複数の有効成分
製剤構成成分(有効成分以外)	リポソーム、ミセル、エマルジョン、マイクロ(ナノ)スフェア・マイクロ(ナノ)カプセル、 dendリマー、ナノゲル、水溶性高分子、その他のナノ粒子、ウイルス、その他の経口投与用担体、その他の経粘膜投与用担体、その他の経皮投与用担体、輸送担体不要、その他、複数の輸送担体
剤形	錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、口腔内粘膜付着製剤、注射剤、吸入剤、貼付剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、その他、複数の剤形
投与ルート	経口、血管内、皮内・皮下注射、筋肉内注射、経皮、口腔内、経鼻・経肺、眼、膣・子宮、直腸、複数の経粘膜、病巣内、その他、複数の投与ルート

●用途の分類

技術分類	含まれる技術の細目
用途	医薬品(アジュバント含む)、診断薬・イメージング薬、デバイス、再生医療・細胞機能制御、その他、複数の用途
疾患領域	がん、呼吸器疾患、皮膚疾患、免疫・炎症・アレルギー性疾患、感染症(細菌、真菌、ウイルス感染症)、心血管疾患、中枢性疾患、代謝性疾患、疼痛、嘔吐、感覚器(眼、耳、鼻、舌)、線維症(肝線維症、肝硬変、腎線維症、腎不全、肺線維症など)、その他、複数の疾患領域

●課題の分類

新規なDDS医薬品・診断/イメージング薬の開発
既存DDS医薬品・診断/イメージング薬の改良(薬効増強・副作用低減・物性改善)
DDS用製剤構成成分(有効成分以外)の開発・改善
DDS用製剤構成成分(有効成分以外)の安全性改善
製造法の改良、コスト低減
DDS用デバイス(治療用具・機器・装置)の開発・改善
基礎検討(メカニズム解析、速度論的解析、モデル系構築など)
その他

第2章 DDSの特許出願動向

DDSに関して出願された特許を対象に、図-1の技術俯瞰図に基づく特許動向解析を行った。調査は、日本、米国、欧州、中国、韓国、PCT(特許協力条約)に基づく国際出願、カナダに出願及び登録された特許を対象とし、日米欧中韓の5か国・地域の出願あるいは登録を合計して「日米欧中韓への出願」、「日米欧中韓での登録」とした。欧州に関する定義は、52頁の注1に記載した。出願件数は各国・地域への出願の公報1つ1つを個別に1件とカウントする公報単位で集計した。出願動向解析は、優先権主張年1995年～2008年を対象とし、WPINDEX(STN International: American Chemical Societyの登録商標)を用いて検索した。

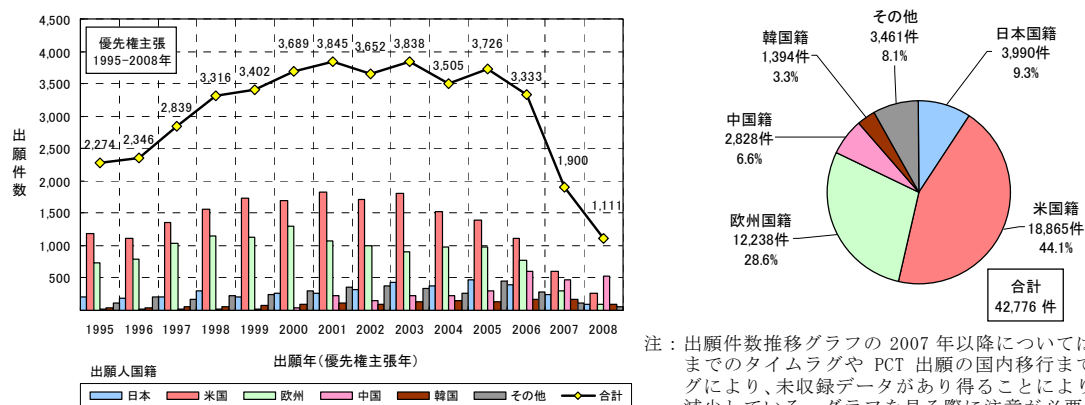
注: 優先権主張年が2007年以降のデータについては、PCT出願が国内段階に移行するまで最大約30か月かかるため国内段階での公報発行が遅れることや、データベースへの収録が遅れることなどにより、実数を反映していない可能性がある。

第1節 日米欧中韓への出願状況(全体動向)

◆◆◆ 米国がリードしてきたDDSであるが、近年は米国・欧州とも減少傾向
日本は2005年まで増加傾向を続けていたが、中国の出願件数が急増 ◆◆◆

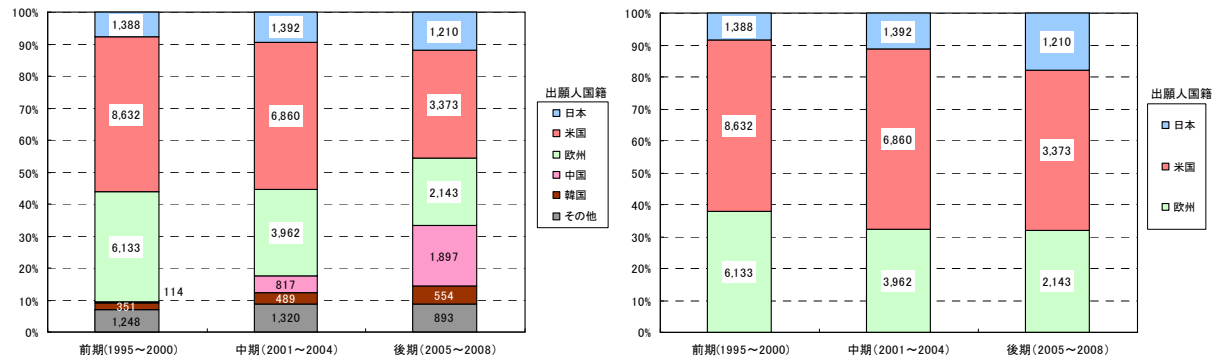
日米欧中韓への出願件数は42,776件であり、米国籍出願人が18,865件(44.1%)で1位、欧州国籍出願人が12,238件(28.6%)で2位、日本国籍出願人は3,990件(9.3%)で3位である。近年の2005年～2008年で集計すると、日本国籍出願人は出願シェアを増やしている。また中国籍出願人からの出願が急増している(図-2、図-3左)。日米欧の出願人で比較しても期間別に見ると日本の比率が増加していることが明確である。

図-2 DDSの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)



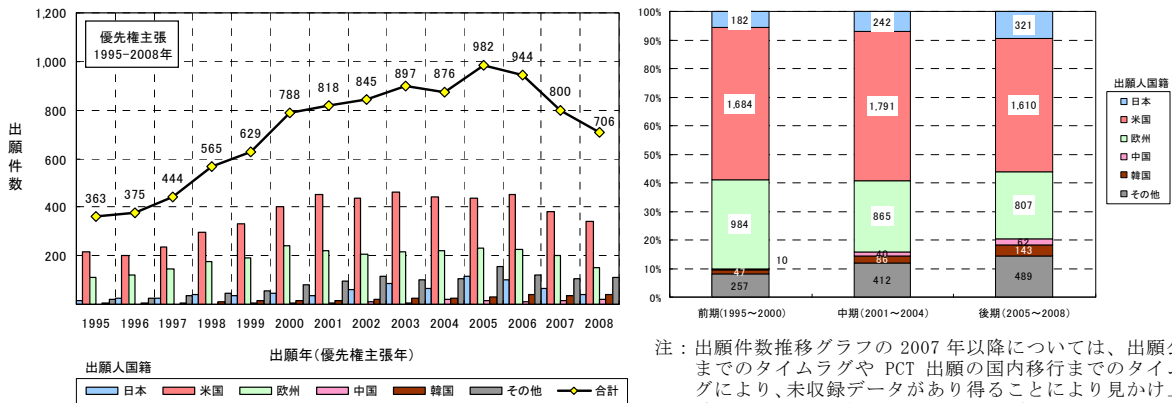
注: 出願件数推移グラフの2007年以降については、出願公開までのタイムラグやPCT出願の国内移行までのタイムラグにより、未収録データがあり得ることにより見かけ上は減少している。グラフを見る際に注意が必要である。

図-3 出願人国籍別期間別出願件数比率（左：全出願人、右：日米欧国籍出願人）



一方、PCT 出願件数は 10,032 件であり、米国籍出願人が 5,085 件 (50.7%) で 1 位であり、日本国籍出願人は 745 件 (7.4%) と総出願件数よりも出願シェアを下げている。また、総出願件数では急激な伸びを示した中国籍出願人であるが、PCT 出願件数は 112 件 (1.1%) と少ない。期間別に見ても、日本国籍出願人の出願シェアは増加傾向にある (図-4)。

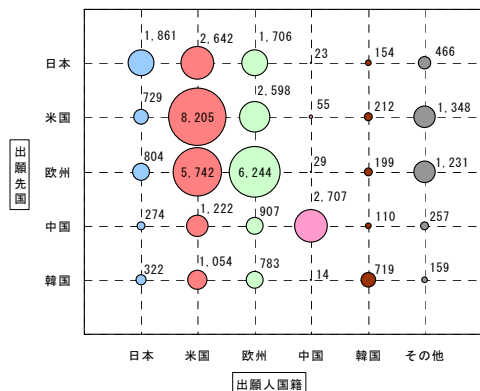
図-4 出願人国籍別出願件数推移及び期間別出願件数比率 (PCT 出願)



注：出願件数推移グラフの 2007 年以降については、出願公開までのタイムラグや PCT 出願の国内移行までのタイムラグにより、未収録データがあり得ることにより見かけ上は減少している。グラフを見る際に注意が必要である。

出願人国籍別の出願先国別出願件数を図-5 に示す。日米欧国籍出願人の、全出願件数における自国への出願比率を見ると、日本：1,861 件 46.6%、米国：8,205 件 43.4%、欧州：6,244 件 51.0%といずれもほぼ半数近くを海外に出願しており、海外出願を重視している状況が分かる。ほかの調査テーマとの比較を 52 頁の注 2 に示す。

図-5 出願先国別-出願人国籍別出願件数 (日米欧中韓への出願：1995 年～2008 年)



1995 年～2008 年の日米欧中韓 5 か国間の出願収支の関係を図-6 に示す。日米欧三極の比較では、日本への出願を 1 とした場合、米国、欧州への出願件数は、1 : 1.9 : 2.1 である。

図-6 において矢印で示した出願収支は、日本と米国では 1 : 3.6 の比率で米国が高く、日本と欧州では、1 : 2.1 で欧州が高い。米国と欧州では、1 : 2.2 で米国が高い。日本と中国、日本と韓国では、それぞれ 1 : 11.9、1 : 2.1 の比率で、日本が高い。

なおここで用いた米国の出願件数は、公開制度が施行される 2000 年以前のデータは登録件数のみを集計しており、実際の数より少ないと考えられることには注意が必要である。

図-6 出願先国別出願人国籍別出願件数収支
(日米欧中韓への出願：1995年～2008年)

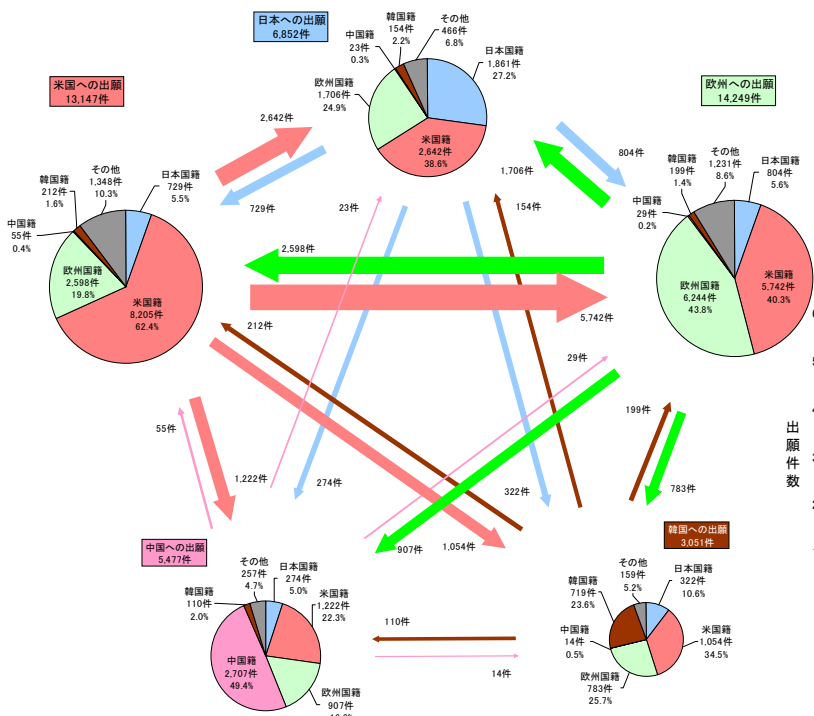
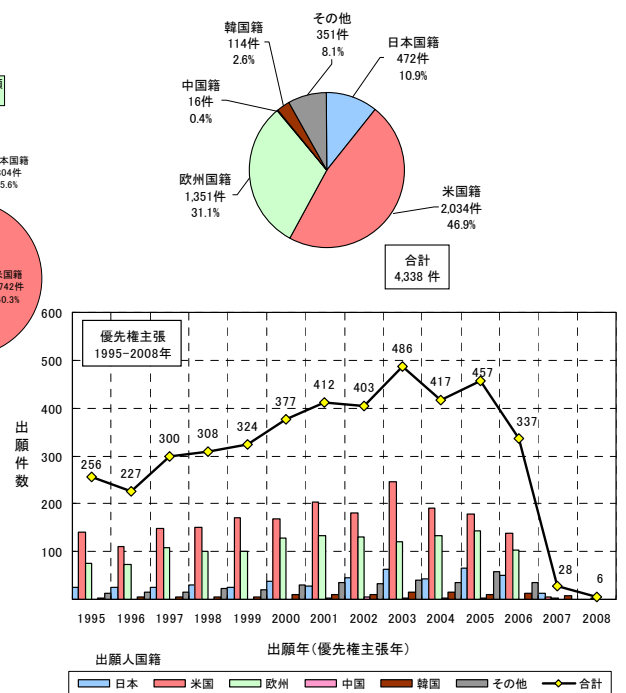


図-7 出願人国籍別出願件数推移及び出願比率
(三極コア出願：発明単位)



注：出願件数推移グラフの2007年以降については、出願公開までのタイムラグやPCT出願の国内移行までのタイムラグにより、未収録データがあり得ることにより見かけ上は減少している。グラフを見る際に注意が必要である。

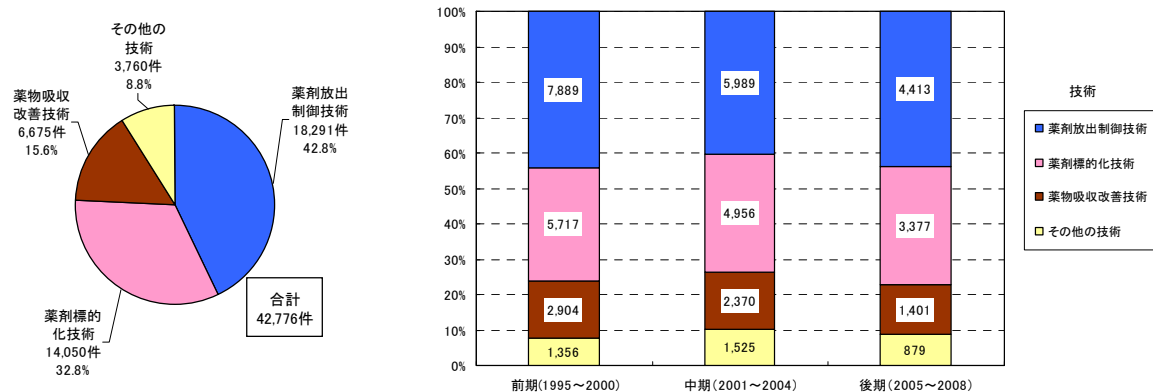
図-7に三極コア出願に関する出願人国籍別出願件数推移と出願件数比率を示す。ここで三極コア出願とは、日本、米国、欧州のいずれにも出願された特許出願のことであり、1ファミリー単位を1発明とする発明単位で集計している。図-4に示したPCT出願の状況と同様に中国籍出願人の出願件数は少ない。

第2節 日米欧中韓への出願状況（技術区分別動向）

◆◆◆ 技術区分別動向はほぼ一定の比率で推移
日米欧は薬剤放出制御技術から薬剤標的化技術にシフト
中国、その他の国は薬剤放出制御を重視 ◆◆◆

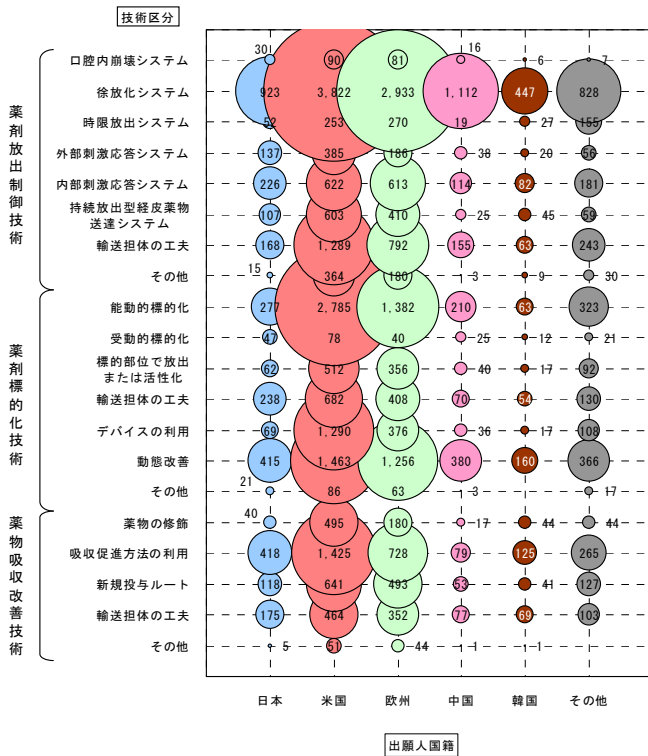
技術区分別出願件数の比率と期間別出願比率の推移を示す。薬剤放出制御技術が最も多く、薬剤標的化技術、薬物吸収改善技術と続くが、全期間で比率はほぼ一定である(図-8)。

図-8 技術区分別出願件数比率及び期間別推移（日米欧中韓への出願：1995年～2008年）



また、技術区分の中分類別の出願人国籍別出願件数を図-9 に、出願件数比率の期間別推移を図-10 に示す。いずれの国籍でも徐放化システムが最も出願件数が多い。日本・米国・欧州国籍出願人では徐放化システムの比率が減少し、薬剤標的化技術の能動的標的化が増えているが、中国籍出願人は徐放化システムの増加傾向が顕著である。

図-9 出願人国籍別技術区分別出願件数
(日米欧中韓への出願：1995年～2008年)

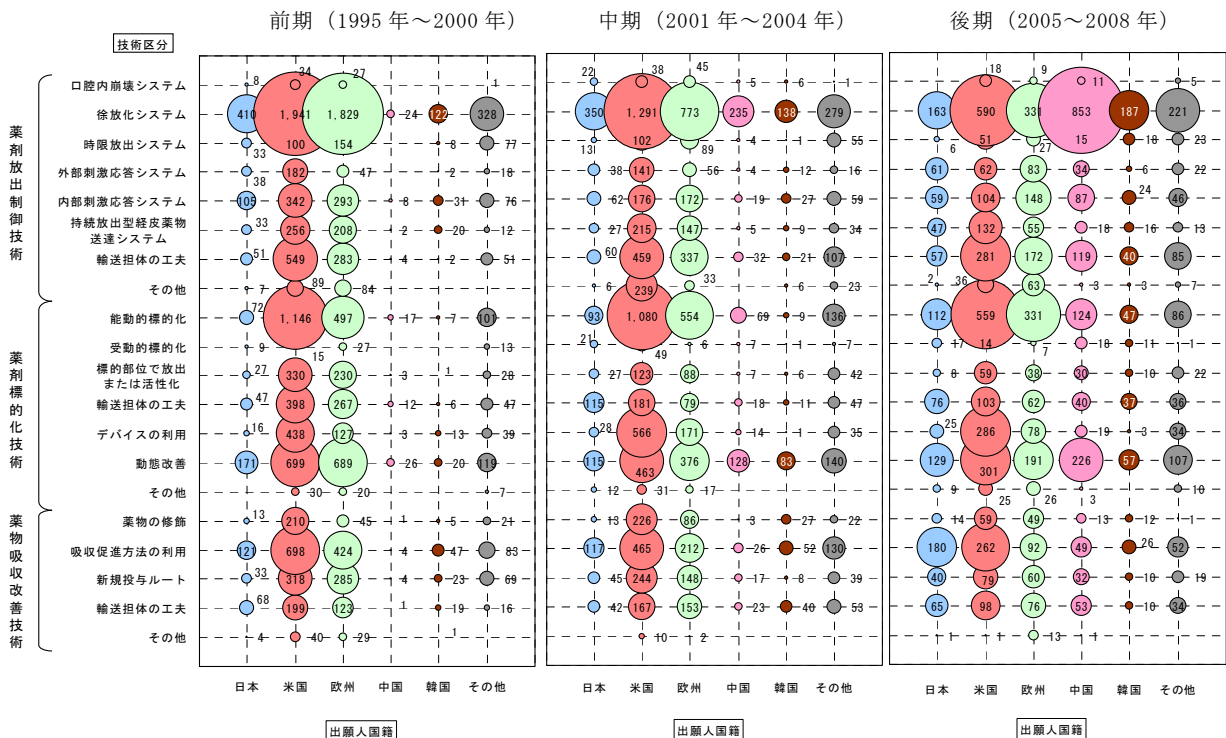


薬剤放出制御技術では出願人国籍によらず徐放化システム、輸送担体の工夫、内部刺激応答システムに関する出願が多い。米国籍出願人が7,428件40.6%で最も多いが、2006年以降、中国の出願件数の伸びが顕著である(図-11)。

薬剤標的化技術では、能動的標的化が米国、欧州国籍出願人で多いがほかの国の出願人は少ない。プロドラッグ等を含む標的部位で放出または活性化も米国、欧州の出願人は多いがほかの国の出願は少ない。デバイスの利用は米国籍出願人で特に多い。動態改善で中国の出願が比較的多い。米国籍出願人が6,896件49.1%とほぼ半数を占めるが、2002年以降減少傾向にある。

一方、日本、中国、韓国、その他の出願人の出願件数は緩やかな増加傾向にある(図-12)。

図-10 出願人国籍別技術区分別出願件数の期間別推移(日米欧中韓への出願)



薬物吸収改善技術では吸収促進方法の利用、輸送担体の工夫が日本、米国、欧州の出願人で多いことが共通しているが、薬物の修飾、新規投与ルートに関する日本の出願は少ない。米国籍出願人が3,076件46.1%と1位であり、日本国籍出願人も756件11.3%と、ほかの技術区分に比較して高い出願シェアになっている。米国は2002年以降減少、欧州は増減を繰り返し、日本は2005年にピークを示している（図-13）。

図-11 薬剤放出制御技術の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）

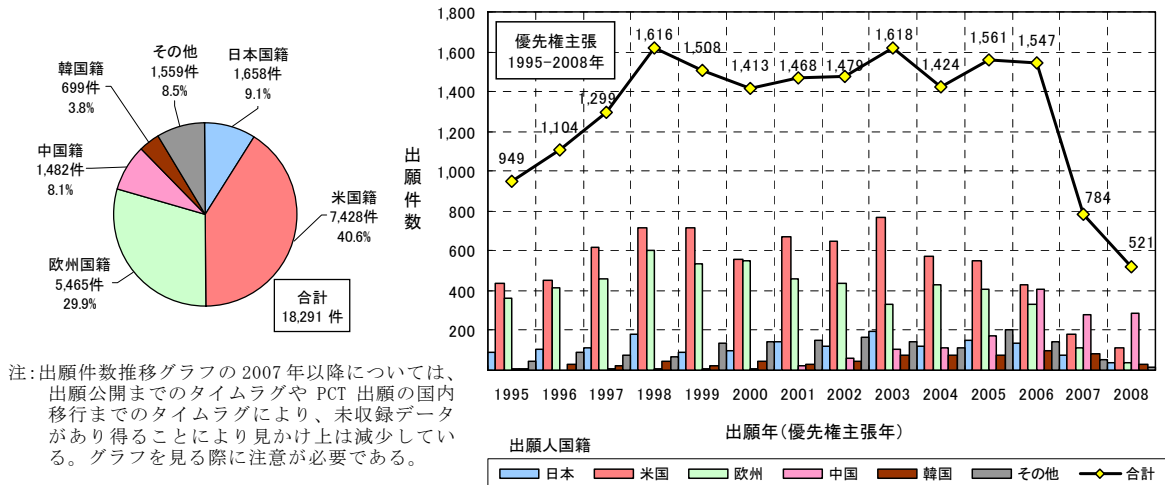


図-12 薬剤標的化技術の出願人国籍別出願件数推移及び出願件数比率（日米欧中韓への出願）

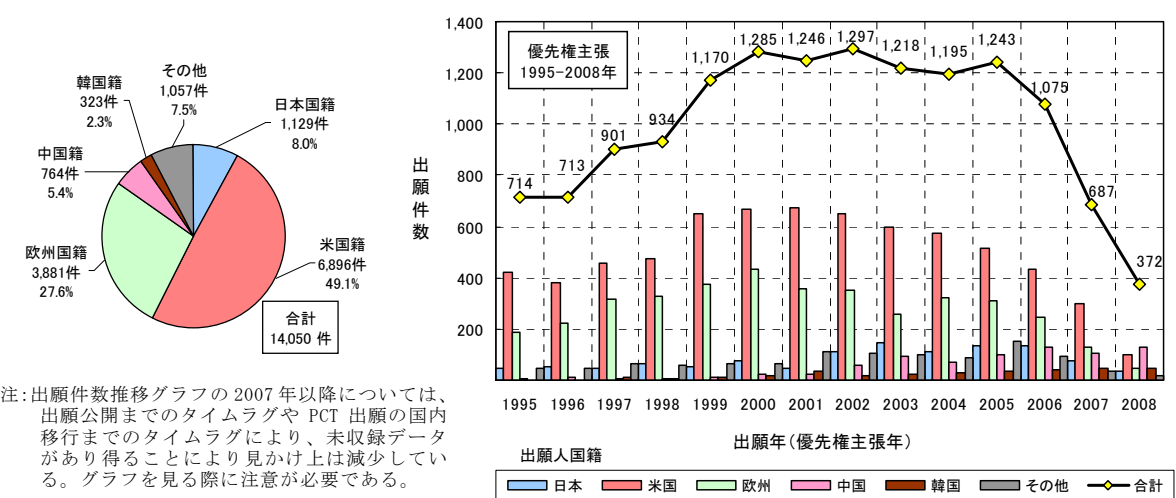
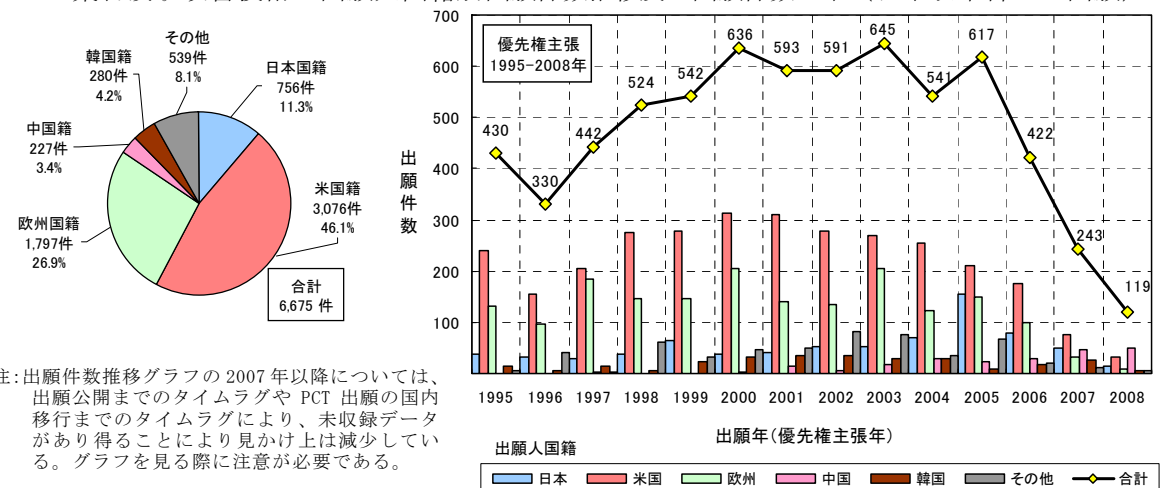


図-13 薬物吸収改善技術の出願人国籍別出願件数推移及び出願件数比率（日米欧中韓への出願）



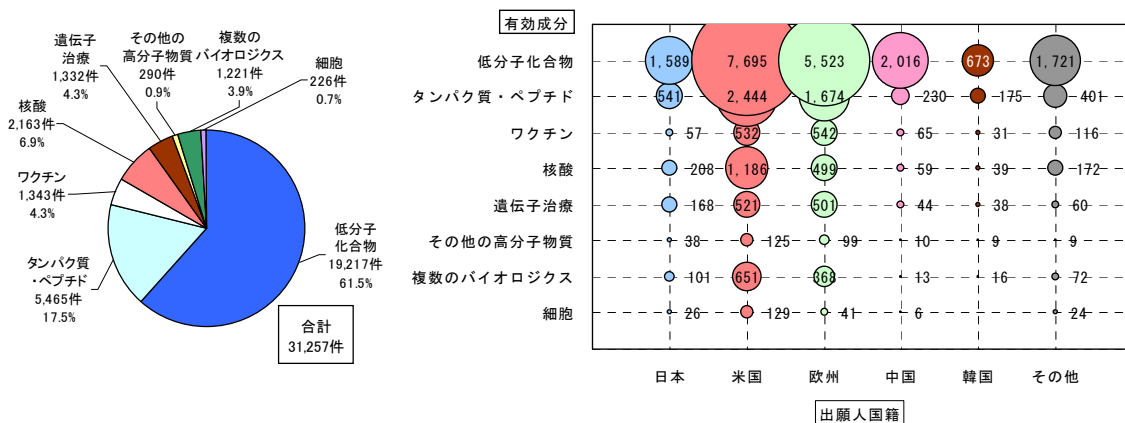
第3節 日米欧中韓への出願状況（技術分類別動向）

◆◆◆ 有効成分は低分子化合物が約62%、タンパク質・ペプチドが約18%
 放出制御技術、吸収改善技術では低分子化合物
 標的化技術ではタンパク質・ペプチド、核酸 ◆◆◆

有効成分別の1995年～2008年の日米欧中韓への出願について、出願件数比率と出願人国籍別出願件数を図-14に示す。有効成分別の比率は、低分子化合物が61.5%を占め、以下タンパク質・ペプチドが17.5%、核酸6.9%、遺伝子治療とワクチンが4.3%の順である。図は示さないが、年次推移では低分子化合物の出願件数は2001年まで増加傾向であり、以降は2006年までその値をほぼ維持している。その他の有効成分の出願数には、大きな年次変化は見られない。

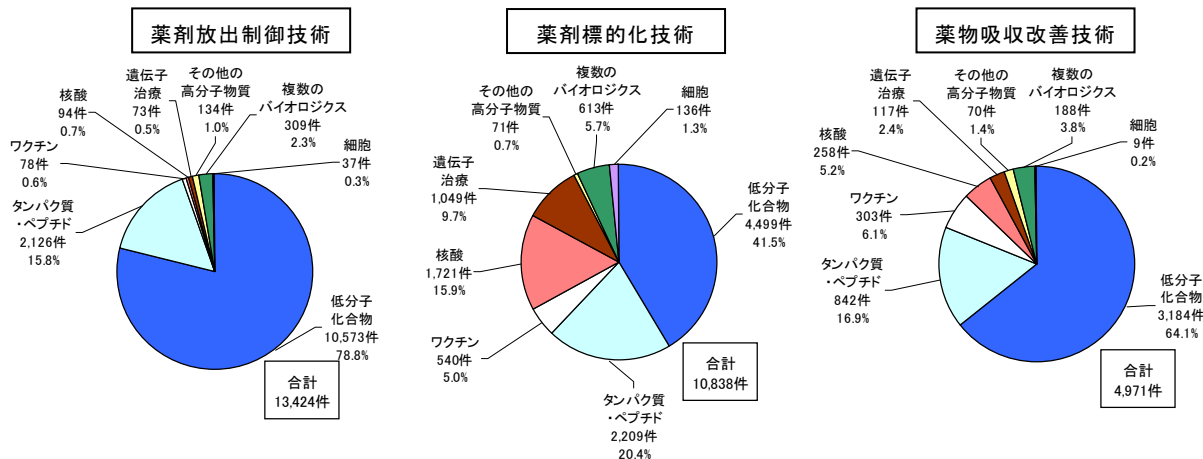
低分子化合物に関する出願件数では中国が日本を上回っている。日本の出願は、米国、欧州に比べて、ワクチンの比率が低いことが特徴である。中国の出願は、低分子化合物に関するものが大多数を占めている。

図-14 有効成分の出願件数比率及び出願人国籍別出願件数（日米欧中韓への出願：1995～2008年）



技術区分別に有効成分別出願件数比率を図-15に示す。薬剤放出制御技術では低分子化合物が78.8%、バイオロジクスの21.2%のうちタンパク質・ペプチドが15.8%である。薬剤標的化技術では低分子化合物が41.5%、バイオロジクスの58.5%のうち核酸、遺伝子治療が合わせて25.6%である。薬物吸収改善技術では低分子化合物が64.1%、バイオロジクスの35.9%のうち16.9%がタンパク質・ペプチドである。

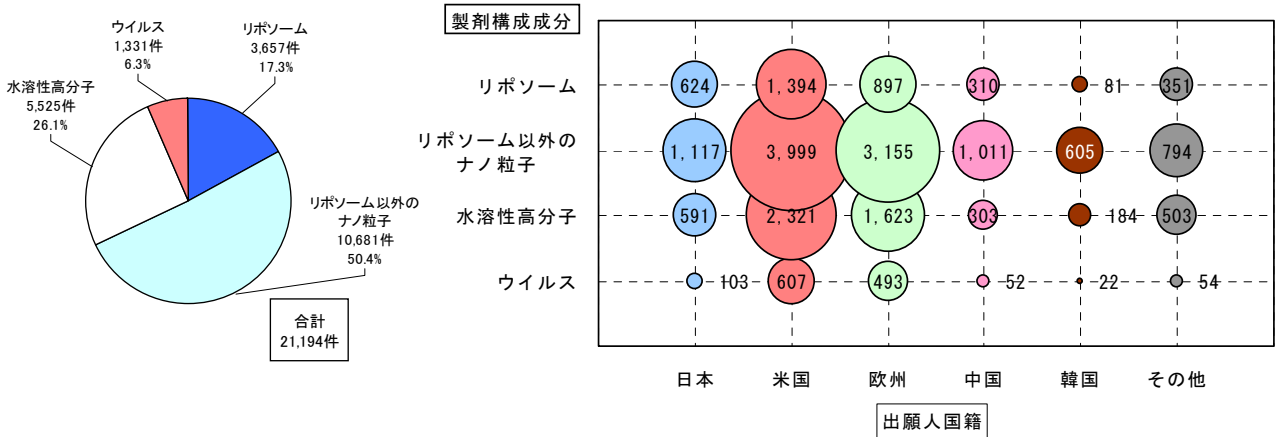
図-15 有効成分の出願件数比率（技術区分別）（日米欧中韓への出願：1995年～2008年）



◆◆◆ バイオロジクス用の製剤構成成分は、リポソームが約 17%
 リポソーム以外のナノ粒子が約 50%、水溶性高分子が約 26%
 放出制御技術では水溶性高分子、標的化技術ではリポソームとウイルス ◆◆◆

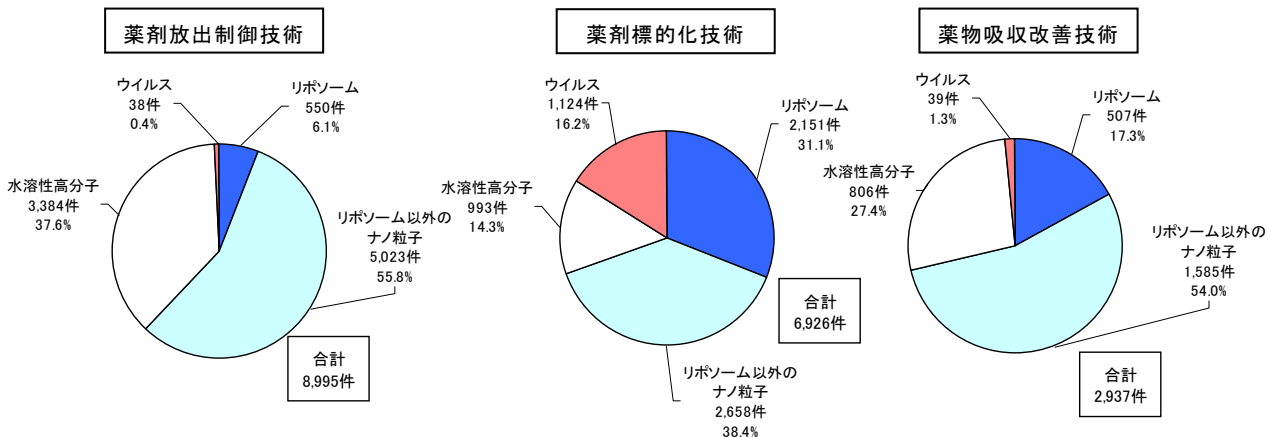
バイオロジクスに用いられる製剤構成成分の 1995 年～2008 年の日米欧中韓への出願について、出願件数比率と出願人国籍別出願件数を図-16 に示す。リポソーム以外のナノ粒子の定義は、52 頁の注 3 に記載した。全体ではリポソーム以外のナノ粒子が約 50%で最多であり、水溶性高分子が約 26%、リポソームが約 17%と続く。いずれの国籍の出願人でもリポソーム以外のナノ粒子の出願件数が 1 位であるが、米国、欧州では水溶性高分子が多く、日本、中国ではリポソームが若干多い。日本はウイルスの比率が非常に低いことが特徴である。

図-16 バイオロジクスに用いられる製剤構成成分の出願件数比率及び出願人国籍別出願件数
 (日米欧中韓への出願：1995 年～2008 年)



技術区分別に製剤構成成分別出願件数比率を図-17 に示す。図-16 と比較すると、薬剤放出制御技術では水溶性高分子が 37.6%と高く、リポソームが 6.1%、ウイルスが 0.4%と低い。薬剤標的化技術ではリポソームが 31.1%、ウイルスが 16.2%と高く、リポソーム以外のナノ粒子が 38.4%、水溶性高分子が 14.3%と低い。薬物吸収改善技術ではウイルスが 1.3%と低い。

図-17 バイオロジクスに用いられる製剤構成成分の出願件数比率 (技術区分別)
 (日米欧中韓への出願：1995 年～2008 年)



◆◆◆ 薬剤の投与ルートは、経口投与が約 40%
 血管内投与、経皮がそれぞれ 15%程度
 放出制御では経口、標的化では血管内、吸収改善では経皮が最多 ◆◆◆

投与ルート別の 1995 年～2008 年の日米欧中韓への出願について、出願件数比率と出願人国籍別出願件数を図-18 に示す。全体では経口投与が 39.8%で最多であり、血管内投与（15.7%）、経皮（14.4%）が続く。日本は病巣内が少なく、米国は経口投与が比較的少なく、欧州は経口投与が多い。

技術区分別に投与ルート別出願件数比率を図-19 に示す。図-18 と比較すると、薬剤放出制御技術では経口投与が 60.2%と高く、血管内投与が 6.7%と低い。薬剤標的化技術では血管内投与が 39.6%、病巣内が 22.7%と高く、経口投与が 13.3%、経皮が 4.0%と低い。薬物吸収改善技術では経皮が 35.4%、経鼻・経肺が 14.8%と高い。

図-18 投与ルート別の出願件数比率及び出願人国籍別出願件数（日米欧中韓への出願：1995～2008 年）

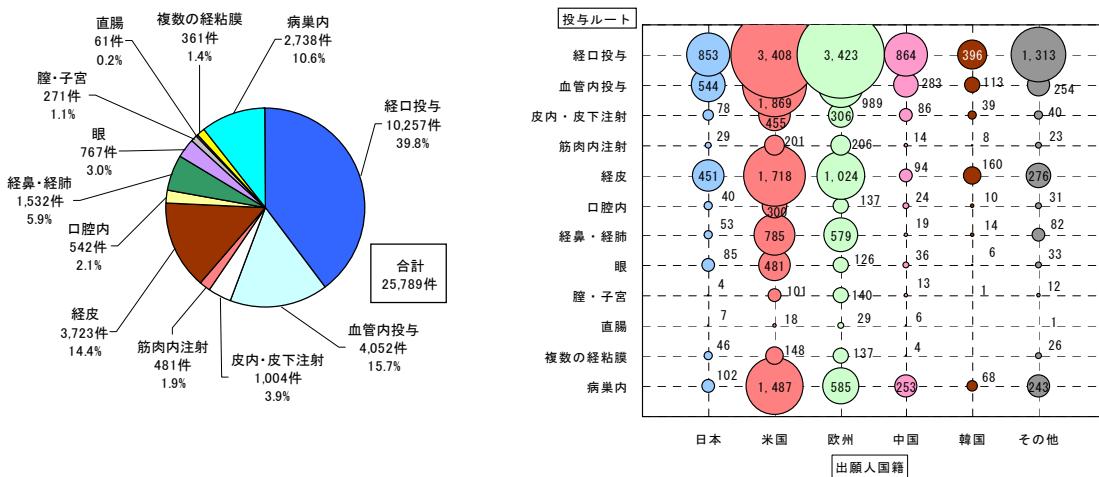
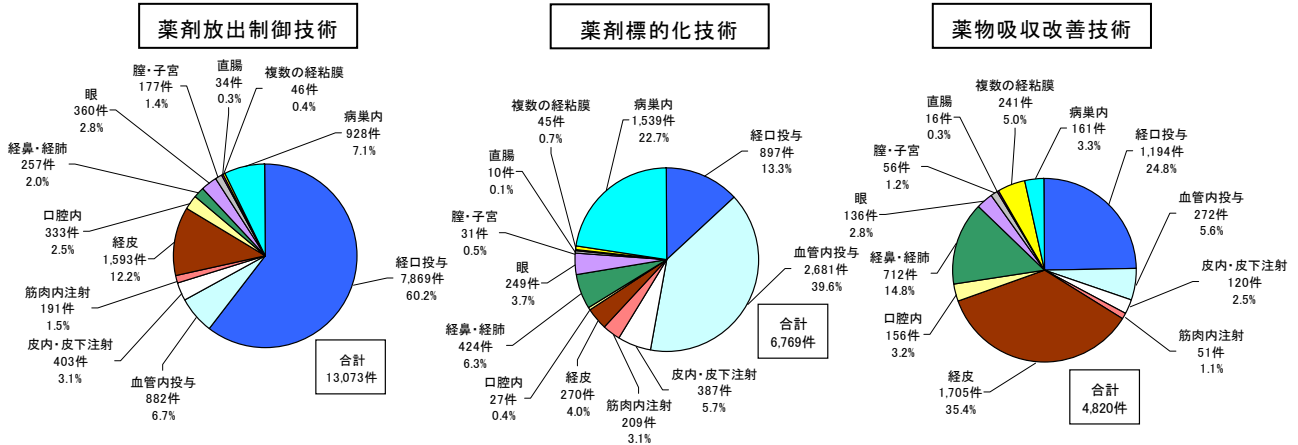


図-19 投与ルート別の出願件数比率（技術区分別）（日米欧中韓への出願：1995 年～2008 年）

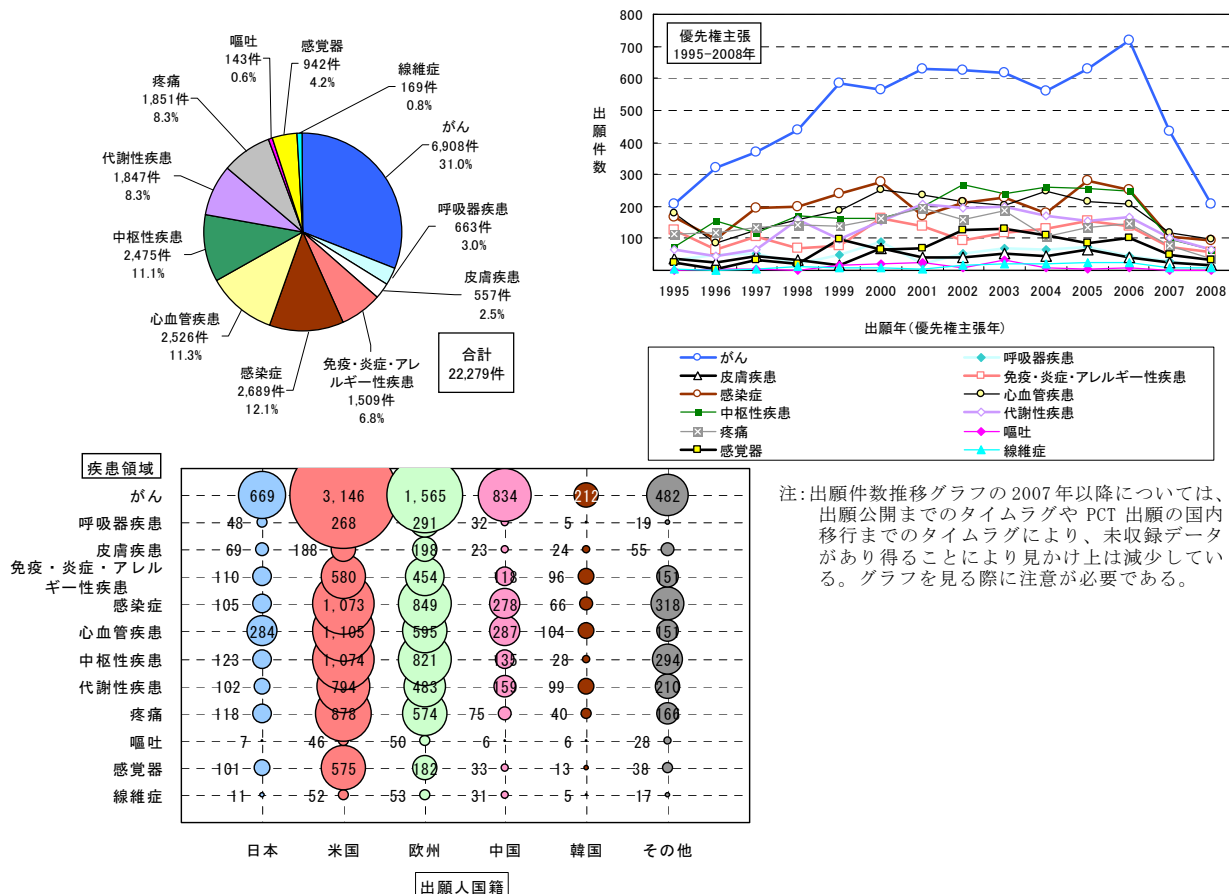


◆◆◆ DDS が対象とする疾患は、がんが約 30%
 感染症、心血管疾患、中枢性疾患がそれぞれ 10%強
 標的化技術ではがんが 50%強でいずれの国・地域でも最多 ◆◆◆

疾患領域別の 1995 年～2008 年の日米欧中韓への出願について、出願件数推移及び比率

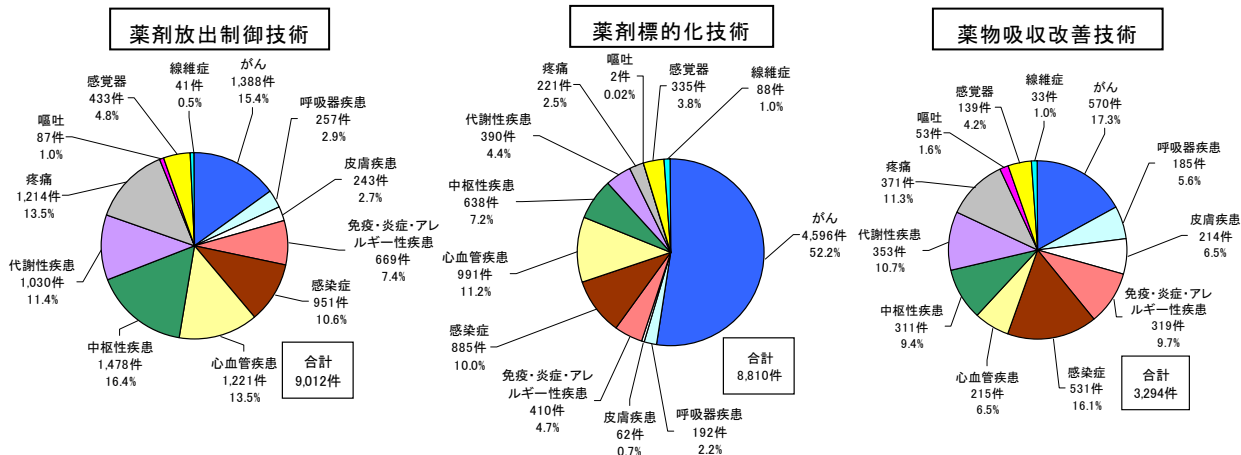
と出願人国籍別出願件数を図-20 に示す。全体ではがんが 31.0%で最多であり、感染症 (12.1%)、心血管疾患 (11.3%)、中枢性疾患 (11.1%) と続く。いずれの国籍の出願人でもがんの出願件数が 1 位である。米国、欧州ではほかの疾患も多く出願されているが、日本は心血管疾患の比率が高くその他の疾患の出願件数は少ない。

図-20 疾患領域別の出願件数推移、出願比率及び出願人国籍別出願件数 (日米欧中韓への出願)



技術区分別に投与ルート別出願件数比率を図-21 に示す。図-20 と比較すると、薬剤放出制御技術ではがんが 15.4%と低く、中枢性疾患 (16.4%)、疼痛 (13.5%)、代謝性疾患 (11.4%) が若干高い。薬剤標的化技術ではがんが 52.2%と非常に高く、その他の疾患の比率が全体よりも若干低くなっている。薬物吸収改善技術ではがんが 17.3%と低く、その他の多くの疾患の比率が全体よりも若干高くなっている。

図-21 疾患領域別の出願件数比率 (技術区分別) (日米欧中韓への出願: 1995年~2008年)



第4節 日米欧中韓への出願状況（注目研究開発テーマ別動向）

◆◆◆ バイオロジクス

血中安定性や標的組織への移行など、バイオロジクスの課題解決にDDSが寄与
タンパク質・ペプチド、核酸+遺伝子治療：米国、欧州に比べ日本は劣位
ワクチン：日本の出願件数は米国、欧州の僅か1/10 ◆◆◆

タンパク質・ペプチド、核酸+遺伝子治療、ワクチンの出願人国籍別出願件数比率を図-22に示す。タンパク質・ペプチド、核酸+遺伝子治療共に、出願件数は米国、欧州、日本の順であるが、日本は米国、欧州に大きく離されている。ワクチンでは、更に日本は劣位である。図には示さないが年次推移では米国、欧州はいずれのバイオロジクスでも減少傾向であり、日本は件数維持～若干の増加、中国は増加傾向を示している。

図-23に、出願人国籍別（全体と薬剤標的化技術）の有効成分別出願件数を示す。核酸、遺伝子治療は体内動態の改善に関わる薬剤標的化技術が主な出願であることが分かる。出願人国籍別に有効成分別比率で見ると日本の出願は欧米よりも核酸+遺伝子治療の比率が高く、注力しているといえる。

図-22 バイオロジクスの出願人国籍別出願件数比率（日米欧中韓への出願：1995年～2008年）

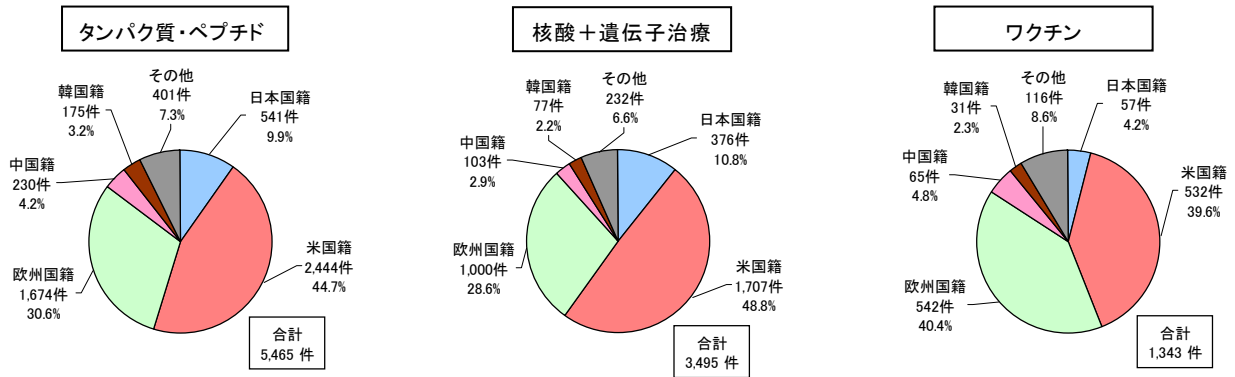
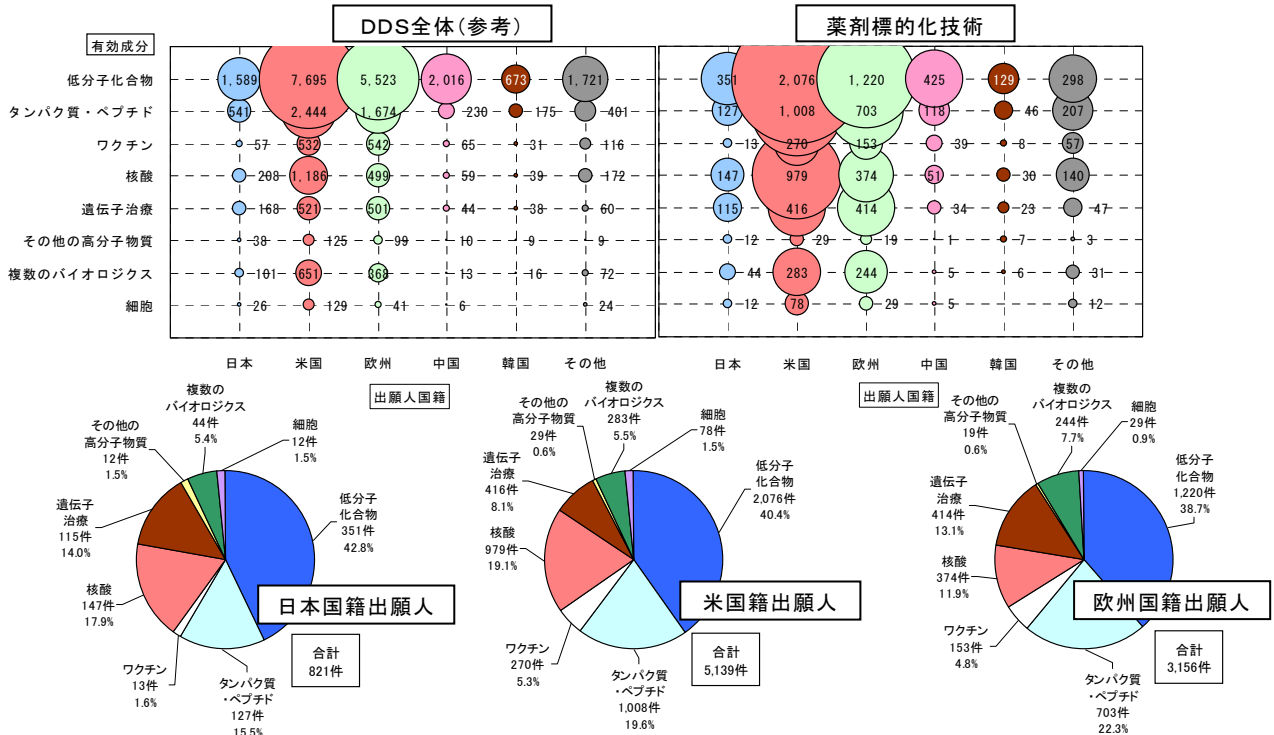


図-23 薬剤標的化技術における有効成分別出願人国籍別出願件数及び出願人国籍別の有効成分別出願件数比率（日米欧中韓への出願：1995年～2008年）



◆◆◆ がん関連

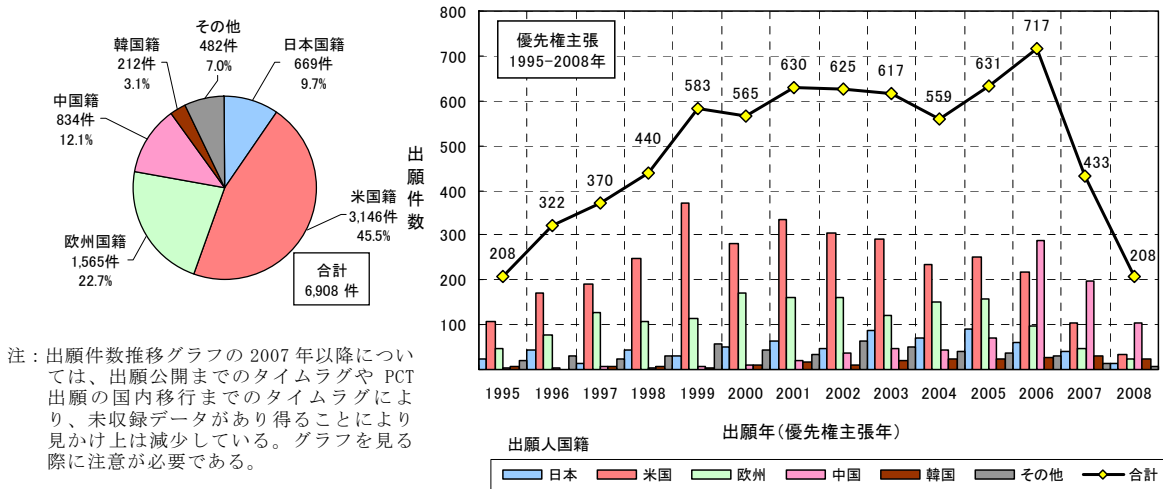
日本は米国、欧州、中国に次いで出願件数 4 位

近年、中国籍出願人の出願が急増しており、2006 年には 300 件近い大量出願
有効成分は低分子化合物が約 54%を占め、増加傾向 ◆◆◆

がんに関して日米欧中韓に出願された特許出願について、出願人国籍別出願件数の比率と、出願件数の年次推移を図-24 に示す。出願人の国籍別では、米国が 45.5%を占め、次いで欧州、中国の順である。日本は 9.7%で 4 位である。

年次推移では、総件数は増加傾向である。特に近年中国籍出願人からの出願が急激に増加しており、2006 年には 300 件近い大量出願があった。

図-24 がん関連における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）

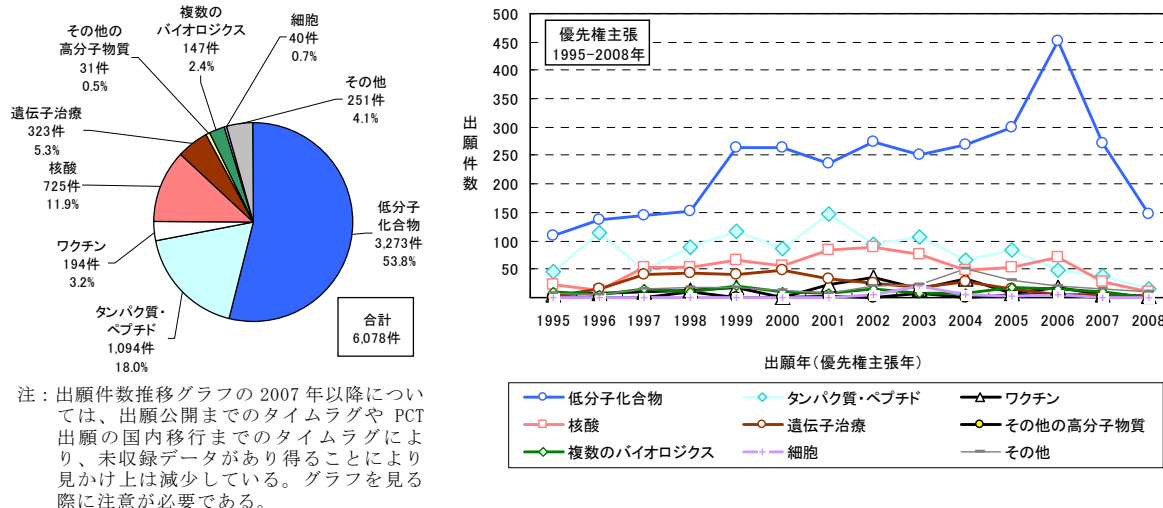


がんに関して日米欧中韓に出願された特許出願について、有効成分別出願件数の比率と、出願件数の年次推移を図-25 に示す。有効成分別では、低分子化合物が 53.8%を占め、タンパク質・ペプチドが 18%、次いで核酸 11.9%の順である。

年次推移では、低分子化合物を有効成分とする特許出願が、調査期間全体を通して増加している。2006 年の低分子化合物の急激な増加は、中国からの大量出願の影響を受けている。

バイオロジクスについては、タンパク質・ペプチドの特許出願は 2001 年、遺伝子治療は 2000 年をピークとして減少傾向にある。核酸は 2002 年にピークを迎えてから一旦低下し、2006 年にかけて再度増加している。

図-25 がん関連における有効成分別出願件数推移及び出願件数比率



◆◆◆ 血液脳関門 (BBB)

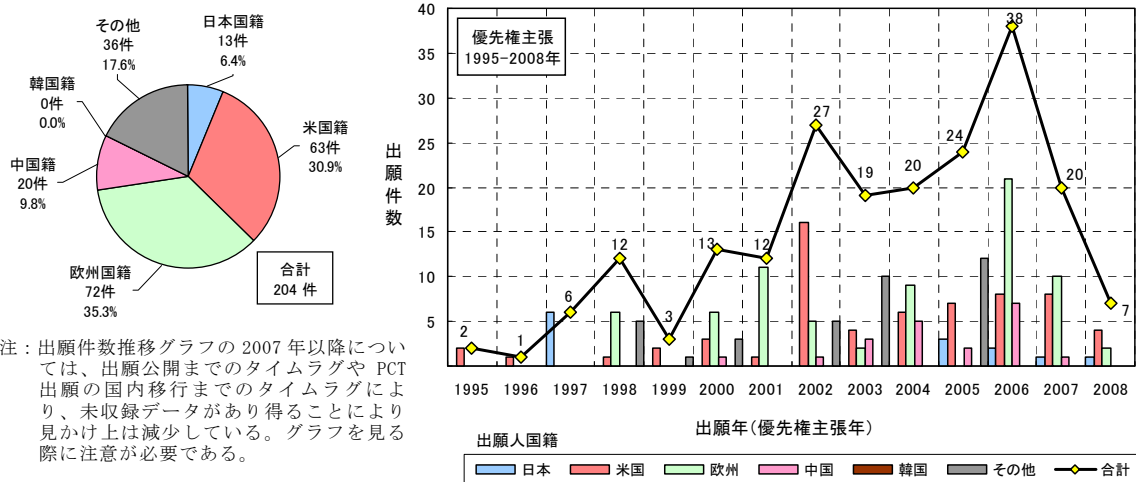
日本は欧州、米国、中国に次いで出願件数 4 位で、出願比率 6.4%

出願件数はまだ少ないが、増加傾向 ◆◆◆

血液脳関門 (BBB) 関連特許は、薬剤標的化技術の「特定組織における動態改善 (BBB 通過、がん組織への浸潤など)」に分類されるが、この分類区分にはほかの特許も混在してくる (表-1 参照)。そのため疾患領域「中枢性疾患」との共通領域に含まれる特許を解析した。

出願人国籍別比率と、出願件数の推移を、図-26 に示す。出願人国籍別では、欧州国籍が 35.3%、米国籍が 30.9% で多数を占めている。出願件数は、調査期間を通して継続して増加しており、2006 年には 38 件に達している。

図-26 血液脳関門における出願件数推移及び出願件数比率 (日米欧中韓への出願)



◆◆◆ 徐放性 D D S

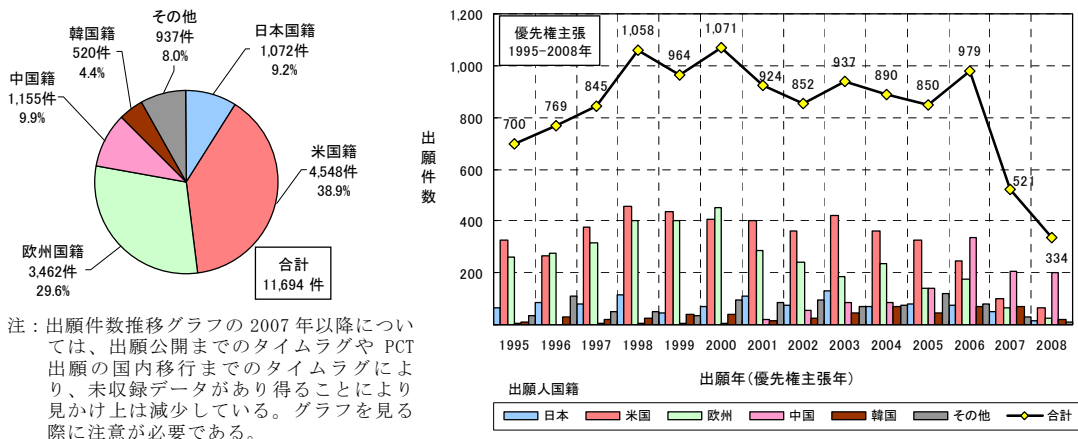
日本は米国、欧州、中国に次いで出願件数 4 位

米国、欧州は減少傾向だが、中国は急激な出願件数の増加 ◆◆◆

徐放性 D D S 関連特許の出願人国籍別比率は、米国、欧州に次いで、中国と日本が 9% 台である (図-27)。この分野での日本の特許出願は、平均的なレベルであることが分かる。

年次推移では、米国は 2003 年以降、欧州は 2000 年以降に件数が減少している。日本の件数は、1995 年以来余り大きな変動を示していない。中国の出願件数は増加しており、特に 2006 年は突出している。

図-27 徐放性 D D S の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)



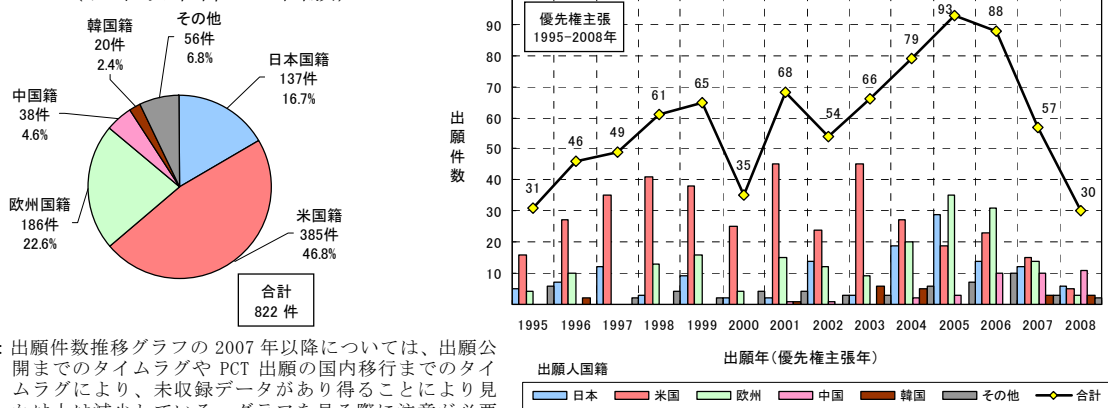
◆◆◆ 外部刺激応答システム

日本は米国、欧州に次いで出願件数 3 位だが、出願比率 16.7%と健闘
米国は減少傾向だが、中国は急激な出願増加 ◆◆◆

デバイスを用いて外部よりエネルギーを与え、特定の部位で薬物の放出を促す「外部刺激応答システム」について、日米欧中韓に出願された特許の出願人国籍別出願件数比率と出願件数の年次推移を図-28 に示す。

米国籍出願人からの出願が 46.8%と多数を占めるが、日本からの出願も 16.7%と比較的高い値を示している。年次推移では、総出願件数は、調査期間を通してほぼ継続して増加している。2004 年以降は米国籍出願人からの出願が低下するのに対し、日本と欧州国籍出願人からの出願が増加している。

図-28 外部刺激応答システムにおける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）



注：出願件数推移グラフの 2007 年以降については、出願公開までのタイムラグや PCT 出願の国内移行までのタイムラグにより、未収録データがあり得ることにより見かけ上は減少している。グラフを見る際に注意が必要である。

第 5 節 研究開発リーダー

◆◆◆ 出願人は欧米の大手製薬企業を中心

日本国籍出願人では研究機関、
米国籍出願人では大学、ベンチャーも上位に ◆◆◆

図-29 に出願人国籍別の出願人属性の内訳、表-2 に共同出願の内訳を示す。いずれの国籍でも企業単独が 70%前後と非常に多い。日本の出願人は共同出願も多く、共同出願の中で企業が関係する出願が 548 件、大学・研究機関が関係する出願が 301 件であり、単独の出願と合計すると企業の出願は 3,328 件 83.4%、大学・研究機関の出願は 734 件 18.4%である。

図-29 出願人国籍別出願人属性別出願件数比率（日米欧中韓への出願：1995 年～2008 年）

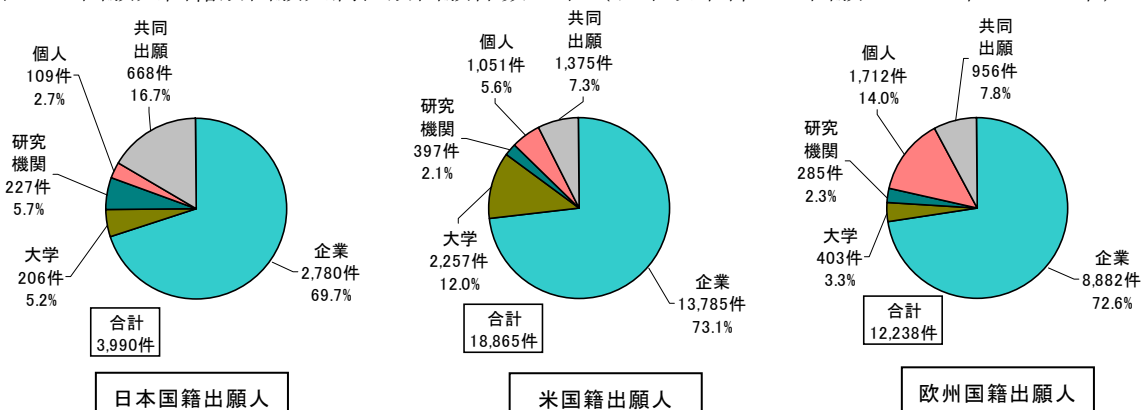


表-2 出願人国籍別共同出願の出願件数内訳
(日米欧中韓への出願：1995年～2008年)

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
	出願件数	出願件数	出願件数
企 - 企	197	295	181
企 - 大	125	231	47
企 - 研	71	43	49
企 - 個	127	219	152
大 - 大	15	90	26
大 - 研	29	49	34
大 - 個	7	145	71
研 - 研	14	5	31
研 - 個	12	21	84
個 - 個	43	255	257
企 - 研 - 個	11	4	2
大 - 研 - 個	0	0	15
企 - 大 - 研	9	2	7
企 - 大 - 個	4	16	0
企 - 大 - 研 - 個	4	0	0
合計	668	1,375	956

同様に共同出願の内訳まで考慮すると、米国の出願人では企業の出願は 14,595 件 77.4%、大学・研究機関の出願は 3,260 件 17.3%であり、欧州の出願人では企業の出願は 9,320 件 76.2%、大学・研究機関の出願は 1,054 件 8.6%となる。共同出願も含めると、日本は企業の出願比率が高いが、大学・研究機関も 18%を超え、米国、欧州よりも比率は高い。

第3章 DDSの研究開発動向

第1節 全体動向

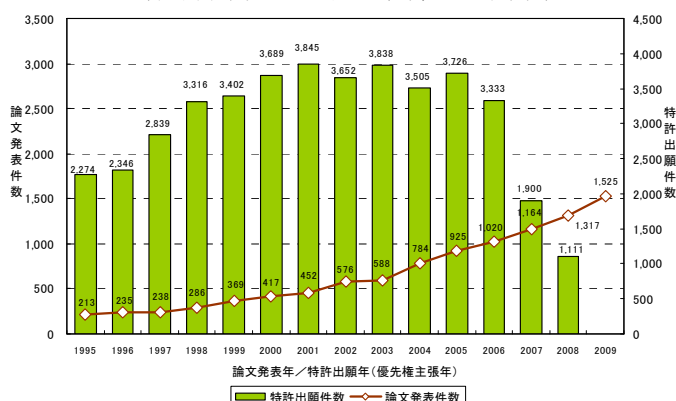
◆◆◆ 論文発表件数では欧州が 31.3%で 1 位、日本は 9.7%で中国の 8.7%とは僅差全体が増加傾向にある中で、特に中国とその他の国の伸びが顕著日本の論文発表件数比率は低下傾向にある ◆◆◆

DDSに関する日本及び海外で発表された論文について、技術俯瞰図に基づき全体動向解析、技術区分別動向解析、研究者及び研究者が所属する機関の動向解析を行った。MEDLINE（米国国立図書館が作成する医学文献データベース）が収録している日本国内及び海外の約 30 か国で発行された雑誌のうち、英語で書かれた雑誌を対象とし、対象期間は論文掲載雑誌の発行年が 1995 年から 2009 年までとした。掲載論文数の多い雑誌を中心に、重要と考えられる雑誌を加えて全論文数で 13,098 件の抄録を読み、ノイズを除去して 10,109 件を解析した。

図-30 に論文発表件数と特許出願件数の年次推移を示す。特許出願件数が 2001 年以降横ばいから減少傾向を示すのに対して、論文発表件数は単調増加を示している。

研究者所属機関国籍別の論文件数の推移、論文件数比率を図-31 に、期間別国籍別比率を図-32 に示す。米国と欧州が競い合う状況から 2006 年以降はその他の国の伸びが顕著であり、中国の論文件数は 2007 年に日本を抜いて、その後は両

図-30 論文発表件数推移と特許出願件数推移
(特許出願は日米欧中韓への出願)



者の差は拡大傾向にある。期間別の比率を見ると中国、その他の国の比率が増加し日米欧の比率が減少していることが分かる。日米欧国籍だけで見ても、日本の論文件数比率が減少していることが明らかである（図-32 右）。

図-31 研究者所属機関国籍別の論文件数推移及び論文件数比率

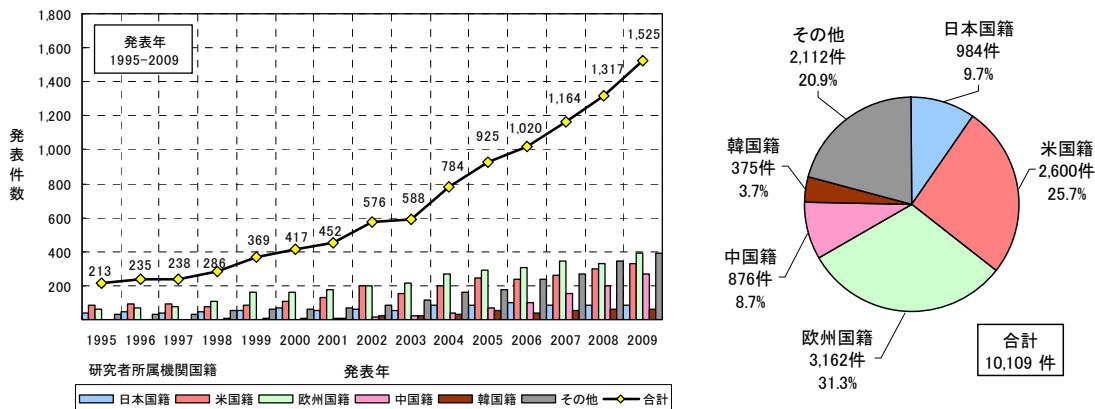
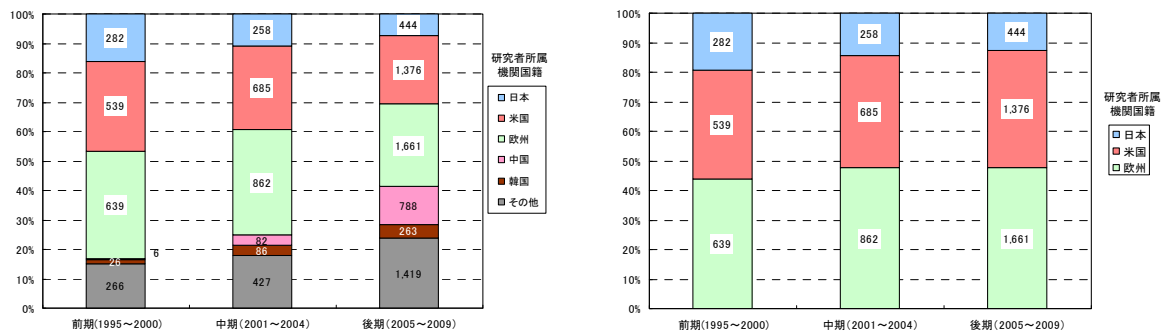


図-32 研究者所属機関国籍別期間別論文件数比率（左：全ての国籍、右：日米欧国籍）



◆◇◆ 薬剤放出制御、薬剤標的化、薬物吸収改善の論文件数は 2:2:1 の比率
徐放化システム、動態改善、能動的標的化、
吸収促進方法の利用の論文が多い ◆◇◆

技術区分別論文発表件数推移とその比率（図-33）と技術区分の中分類別の論文発表件数推移（図-34）を示す。薬剤放出制御技術と薬剤標的化技術が 1/3 ずつ、薬物吸収改善技術がその 1/2 といった比率である。技術区分別に発表件数の多い技術項目は薬剤放出制御技術では「徐放化システム」、薬剤標的化技術では「動態改善」と「能動的標的化」、薬物吸収改善技術では「吸収促進方法の利用」となる。また、いずれの技術区分でも「輸送担体の工夫」に分類される論文は多い。

図-33 技術区分別論文発表件数推移及び比率

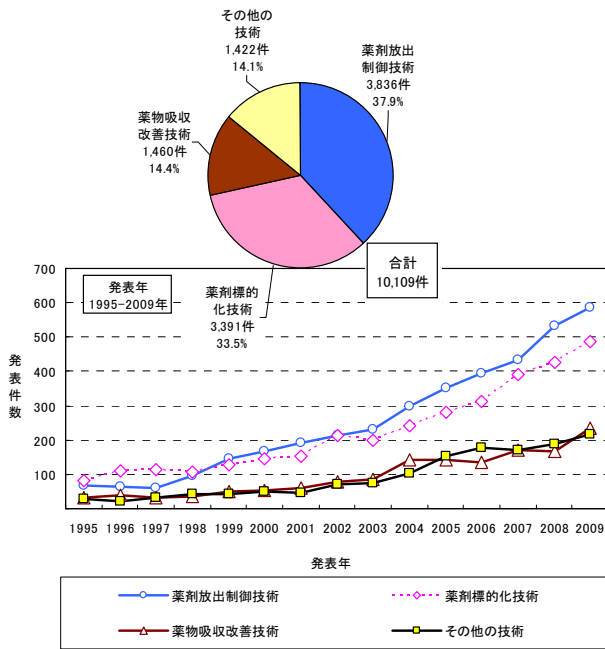


図-35 に有効成分別、図-36 に疾患領域別、図-37 に用途別、図-38 に製剤構成成分別に論文発表件数推移を示す。有効成分別では低分子化合物が非常に多いが、核酸は15年間で11倍に増加している。疾患領域ではがんが多い。用途では医薬品が大半であるが、再生医療・細胞機能制御に関する論文も増加している。製剤構成成分ではリポソーム以外のナノ粒子が急激に増加している。

図-34 技術区分の中分類別論文発表件数推移

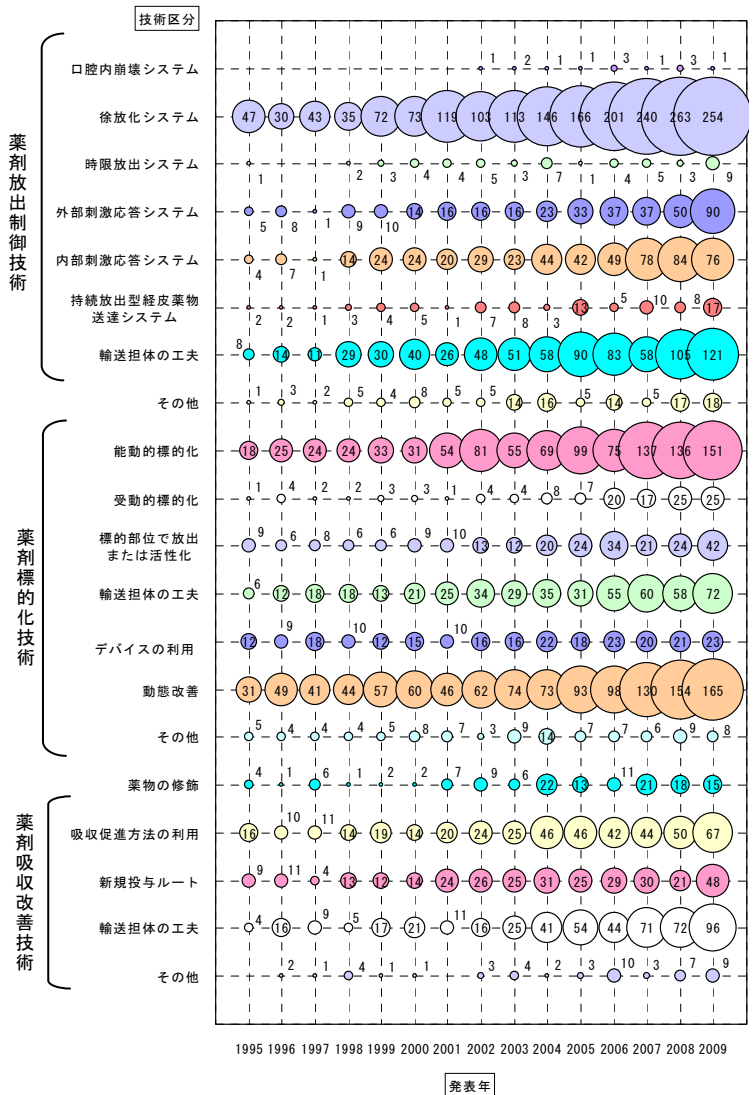


図-35 有効成分別論文発表件数推移

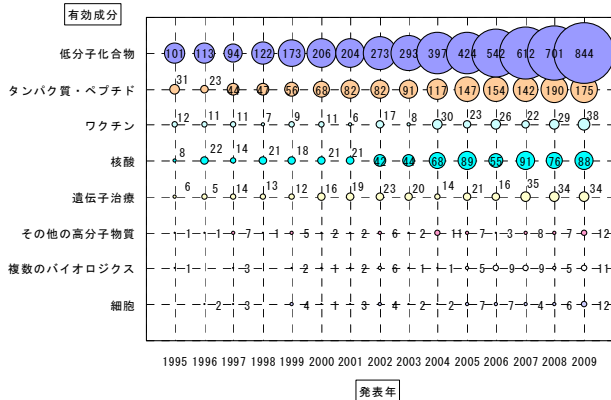


図-36 疾患領域別論文発表件数推移

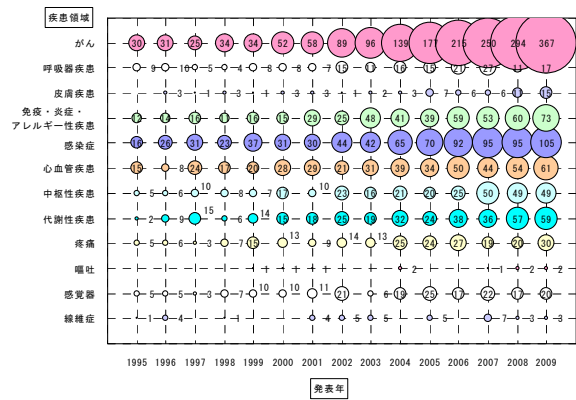


図-37 用途別論文発表件数推移

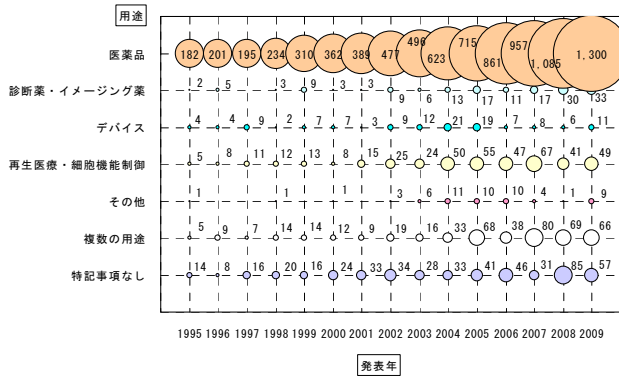
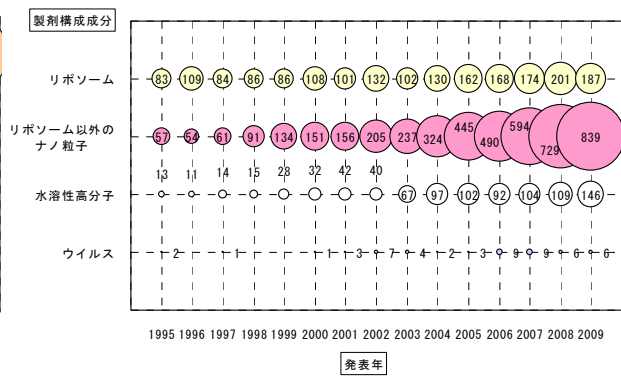


図-38 製剤構成成分別論文発表件数推移

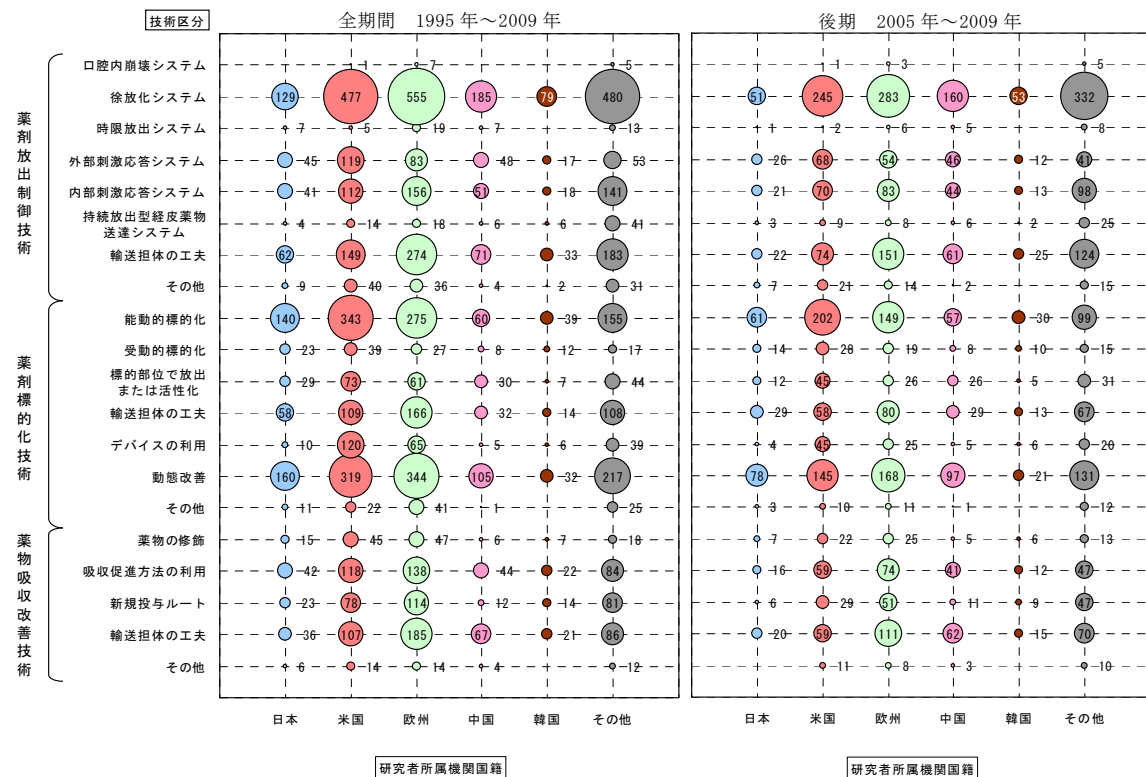


第2節 技術区分別動向

◆◆◆ いずれの技術区分でも、欧州、米国が中心であるが、近年中国、その他の国の発表が急激に増加している
薬剤標的化：日本の比率が比較的高いが13%に過ぎない ◆◆◆

技術区分の中分類別の研究者所属機関国籍別論文発表件数を図-39 に示す。図-39 左は1995年～2009年、図-39 右は期間別の後期（2005年～2009年）を示す。どの国でも共通して、「徐放化システム」、「能動的標的化」、「動態改善」、「吸収促進方法の利用」、さらにいずれの技術区分でも「輸送担体の工夫」の論文件数が多い。

図-39 技術区分別研究者所属機関国籍別論文発表件数（全期間、後期）



技術区別に研究者所属機関国籍別論文発表件数推移と論文件数比率を図-40～図-42 に示す。いずれの技術区分でもよく似た状況を示しているが、薬剤標的化技術の日本の論文比率が比較的高く12.7%である。

図-40 薬剤放出制御技術の研究者所属機関国籍別論文発表件数推移及び論文件数比率

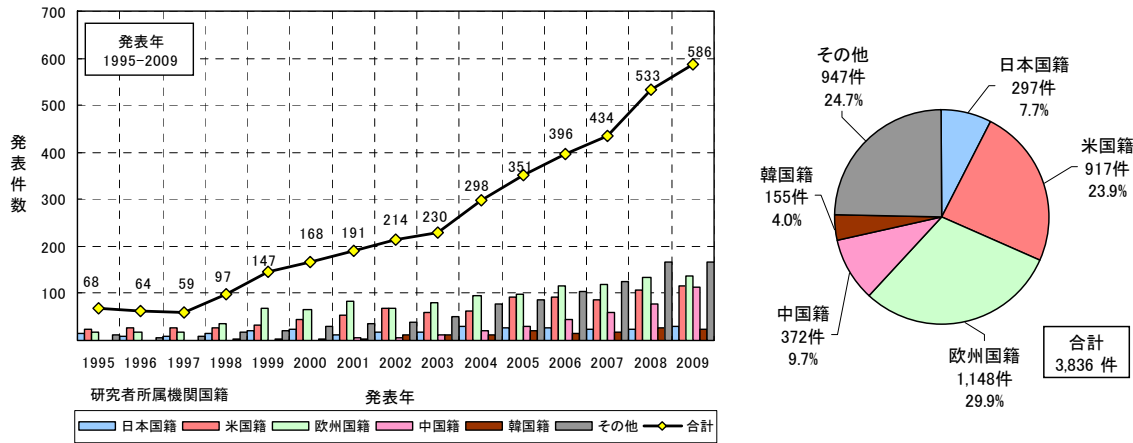


図-41 薬剤標的化技術の研究者所属機関国籍別論文発表件数推移及び論文件数比率

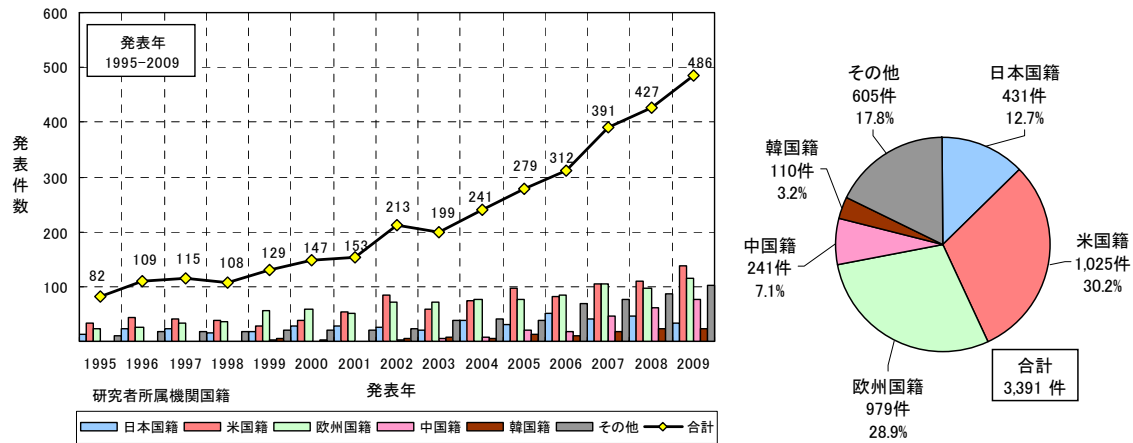
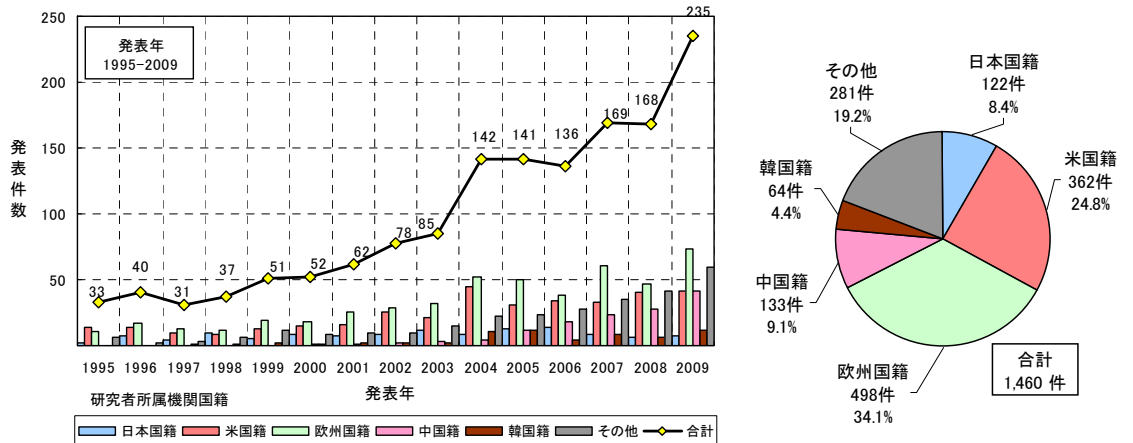


図-42 薬物吸収改善技術の研究者所属機関国籍別論文発表件数推移及び論文件数比率



薬剤放出制御技術、薬物吸収改善技術は欧州が、薬剤標的化技術は米国が優位な状況で推移してきた。しかしながら近年の中国、その他の国の追い上げは目覚ましい。その他の国については第4章で別途解析する。

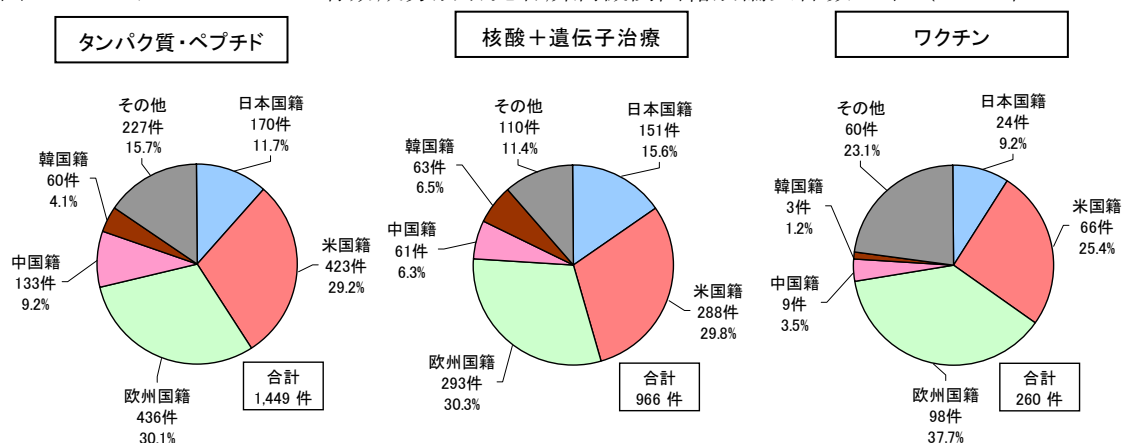
第3節 注目研究開発テーマ別動向

◆◆◆ バイオロジクス

日本は、核酸と遺伝子治療の合計の比率が比較的高い（約16%）
 タンパク質・ペプチドでは徐放化システム
 核酸・遺伝子治療では動態改善と能動的標的化が主な研究対象 ◆◆◆

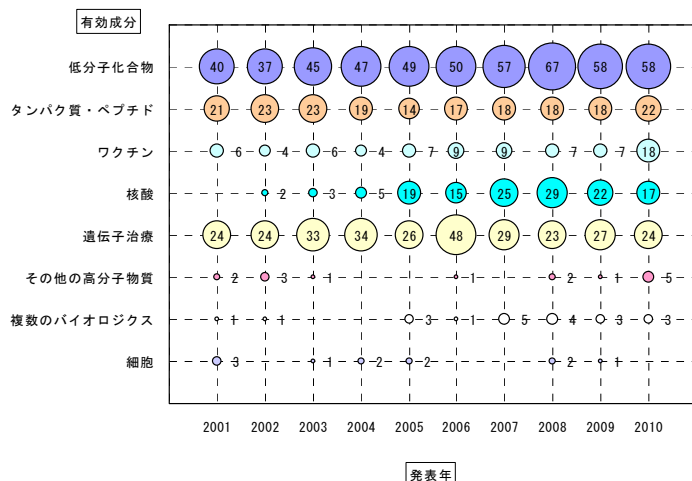
主なバイオロジクスについて有効成分別に研究者所属機関国籍別の論文件数比率を図-43に示す。日本は核酸と遺伝子治療の合計が15.6%で最も高く、ワクチンが9.2%と最も低い。なお、遺伝子治療と分類された中には、純粋に遺伝子治療を目的として開発されたものと、核酸医薬にも遺伝子治療にもDNAワクチンにも用いることが可能な、核酸一般に汎用性のある技術が混ざっている。DDS用輸送担体は、Green Fluorescent Protein (GFP) やβ-ガラクトシダーゼなどのマーカー遺伝子の発現プラスミドを用いて検証することが多いので、それらを記載した論文は遺伝子治療に分類されている。論文や学会発表では特にこの傾向が強いと考えられるため、ここでは核酸と遺伝子治療を合わせて解析した。

図-43 バイオロジクスの有効成分別研究者所属機関国籍別論文件数比率（1995年～2009年）



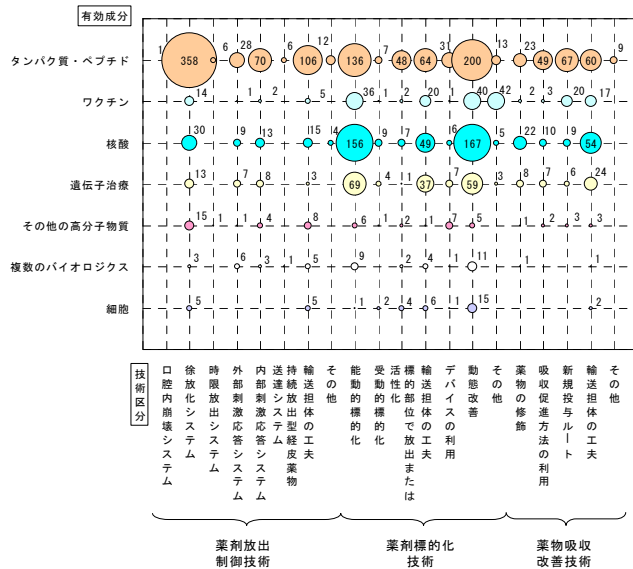
なお、日本DDS学会学術集会要旨集における有効成分別の発表件数推移を比較すると、日本DDS学会では核酸、遺伝子治療に関する発表に大きな比重が置かれていることが分かる（図-44）。

図-44 有効成分別の日本DDS学会学術集会発表件数推移



バイオロジクスの論文について、用いられている技術と有効成分別に、発表件数を図-45に示す。タンパク質・ペプチドでは、「徐放化システム」が最も多く、「動態改善」、「能動的標的化」が続いている。核酸や遺伝子治療は、「動態改善」と「能動的標的化」が多い。

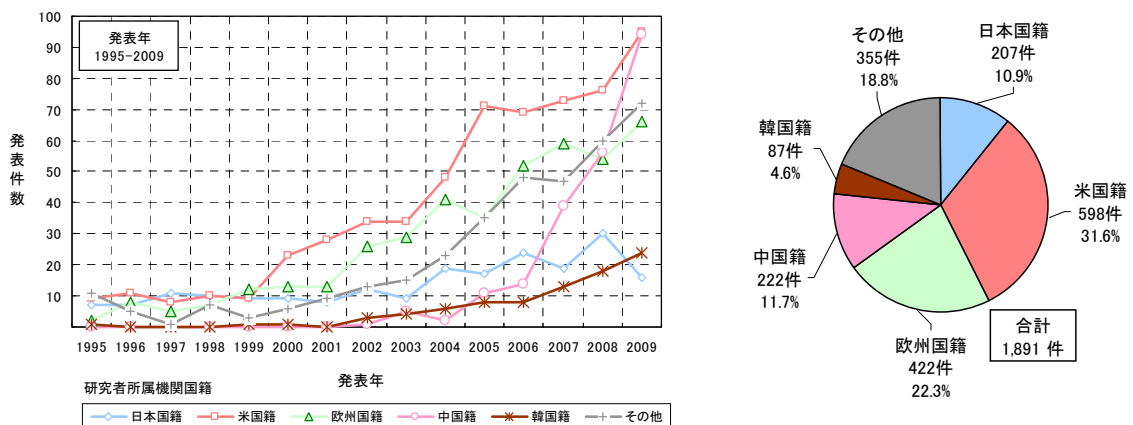
図-45 バイオロジクスにおける有効成分別技術区分（中分類）別論文発表件数（1995年～2009年）



◆◆◆ **がん関連**
 日本は、米国、欧州、中国に次いで4位（約11%）
 いずれの国の論文件数も増えているが、日本、韓国の増加傾向は緩やか ◆◆◆

がんの論文について、研究者所属機関国籍別論文件数推移と比率を図-46に示す。年次推移では各国籍とも右肩上がりが増えており、特に2005年以降、中国及びその他の国の増加が著しい。日本、韓国は米国、欧州、中国、その他に比べて増加が緩やかである。論文件数比率では、米国、欧州、中国（11.7%）、次いで日本（10.9%）である。

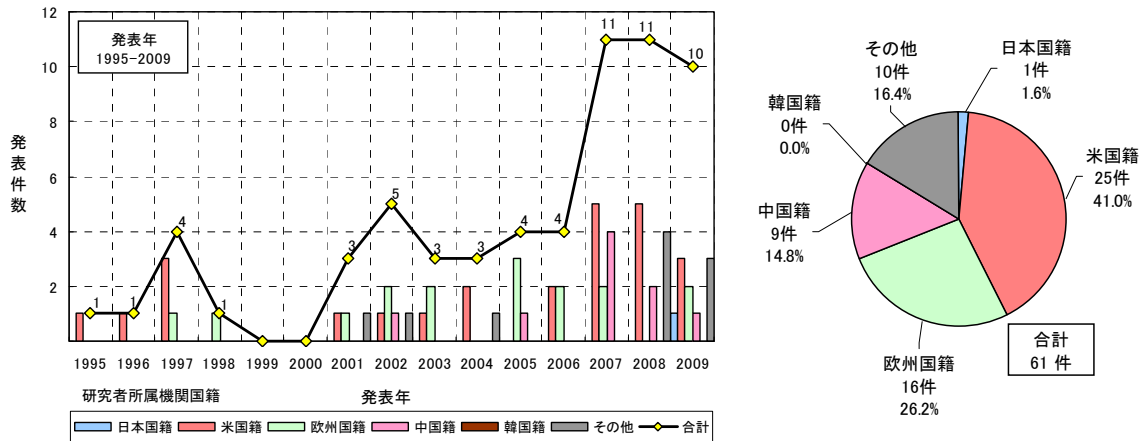
図-46 がん関連の研究者所属機関国籍別論文件数推移及び論文件数比率



◆◆◆ **血液脳関門 (BBB) : 全体に論文件数が少なく、日本は1件である**
徐放性DDS : 欧州、米国、その他の国が多く、日本は横ばい
外部刺激応答システム : 日本は停滞するも、他の国は増加し2009年に倍増 ◆◆◆

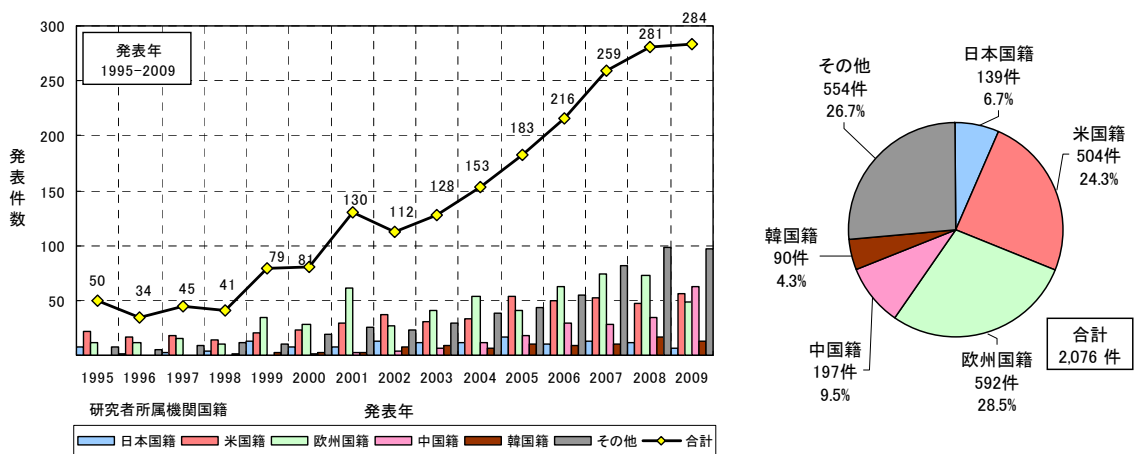
血液脳関門 (BBB) 関連の論文は、表-1 の「特定組織における動態改善 (BBB 通過、がん組織への浸潤など)」に分類されるが、この分類区分にはほかの論文も混在してくるため「中枢性疾患」との共通領域を求めて解析した。研究者所属機関国籍別の論文件数推移及び比率を、図-47 に示す。総数は 61 件と少なく、米国 25 件、欧州 16 件と続き、日本は 1 件である。発表件数は年とともに増加傾向である。

図-47 血液脳関門の研究者所属機関国籍別論文件数推移及び論文件数比率



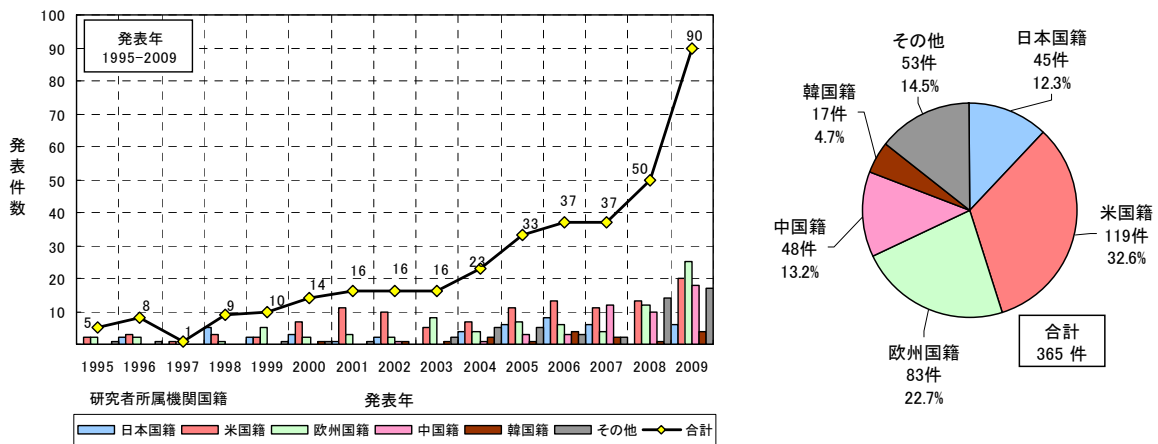
徐放性 DDS に関連する論文について、研究者所属機関国籍別論文件数推移及び比率を図-48 に示す。年次推移では、単調増加傾向であり、日本以外の国・地域の件数は年とともに増加傾向にあるが、日本はほぼ横ばいである。論文件数比率では、欧州、米国の順に高く、日本は中国に次ぐ。その他の比率が高い (26.7%) のが特徴である。

図-48 徐放性 DDS の研究者所属機関国籍別論文件数推移及び論文件数比率



外部刺激応答システムの、研究者所属機関国籍別論文件数推移及び比率を図-49 に示す。合計の年次推移は年とともに増加を続けており、2009 年には前年の倍近くに急増している。米国は 2004 年以降継続して増加、中国は 2007 年に急増、欧州とその他は 2008 年以降急増している。日本は、2004 年、2006 年には米国に次ぐ第 2 位であったが、近年はほぼ横ばいの状況である。国籍別比率は、米国、欧州、中国に次いで日本 12.3% となり、その他が 14.5% である。

図-49 外部刺激応答システムの研究者所属機関国籍別論文件数推移及び論文件数比率



第4章 その他の国の動向

◆◆◆ 特許出願件数、論文件数共に、国別では日本は米国に次いで2位
 特許出願では中国、論文では中国及びインドの増加が顕著
 被引用回数から見た論文の質では、日本は2位を堅持 ◆◆◆

日米欧中韓への出願及び日米欧三極コア出願における出願人国籍別特許出願件数と研究者所属機関国籍別論文件数のそれぞれ上位30位を表-3に示す。国別では日本がいずれも米国に次いで2位である。米国は特許出願件数では日本の約4.7倍、約6.1倍もあるが、論文件数では約2.6倍と差が縮小している。中国は三極コア出願件数では順位を大きく下げている。論文件数では中国3位、インド4位であり、増加傾向も大きく既に2007年に日本を抜いている(図-50)。日本は論文件数で近年、中国、インドに抜かれた上、増加率も低い。論文の質を被引用回数で評価すると、50回以上引用された論文数では米国に次いで2位で、ドイツ、イギリス等と同等の水準である(図-51)。

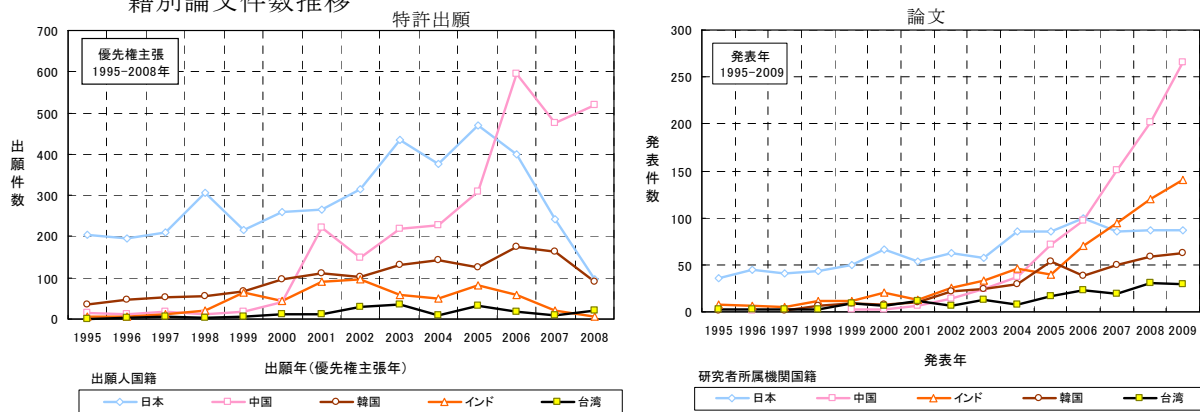
表-3 出願人国籍別出願件数(日米欧中韓への出願と三極コア出願:1995年~2008年)及び研究者所属機関国籍別論文件数(1995年~2009年)

順位	特許出願件数 (日米欧中韓への出願) (1995年~2008年)	件数	特許出願件数 (三極コア出願:公報単位) (1995年~2008年)	件数	論文発表件数 (1995年~2009年)	件数
1	米国	18,865	米国	11,472	米国	2,600
2	日本	3,990	日本	1,868	日本	984
3	中国	2,828	ドイツ	1,648	中国	876
4	ドイツ	2,798	イギリス	1,549	インド	643
5	イギリス	2,304	フランス	1,026	ドイツ	482
6	フランス	1,603	スイス	854	イギリス	417
7	韓国	1,394	カナダ	582	イタリア	409
8	スイス	1,249	スウェーデン	448	カナダ	394
9	カナダ	1,021	オランダ	439	韓国	375
10	オランダ	718	アイルランド	431	フランス	373
11	イスラエル	688	韓国	406	オランダ	246
12	スウェーデン	681	イスラエル	391	スペイン	233
13	インド	613	オーストラリア	248	台湾	184
14	アイルランド	564	イタリア	235	シンガポール	141
15	イタリア	510	ベルギー	204	スイス	133
16	オーストラリア	392	デンマーク	192	イスラエル	123
17	ベルギー	319	インド	191	オーストラリア	108
18	デンマーク	306	ルクセンブルク	158	ブラジル	103
19	スペイン	238	バルバドス	137	ベルギー	101

20	ルクセンブルク	227	スペイン	130	オーストリア	101
21	フィンランド	203	フィンランド	123	スウェーデン	84
22	台湾	198	ノルウェー	77	トルコ	84
23	バルバドス	158	シンガポール	58	フィンランド	82
24	ノルウェー	140	中国	56	ギリシア	77
25	オーストリア	107	オーストリア	43	イラン	76
26	シンガポール	99	台湾	39	ポルトガル	68
27	ブラジル	47	リヒテンシュタイン	20	デンマーク	65
28	スロベニア	46	ロシア	19	タイ	59
29	アルゼンチン	35	ニュージーランド	18	エジプト	46
30	ロシア	30	ベルムダ	18	ロシア	35

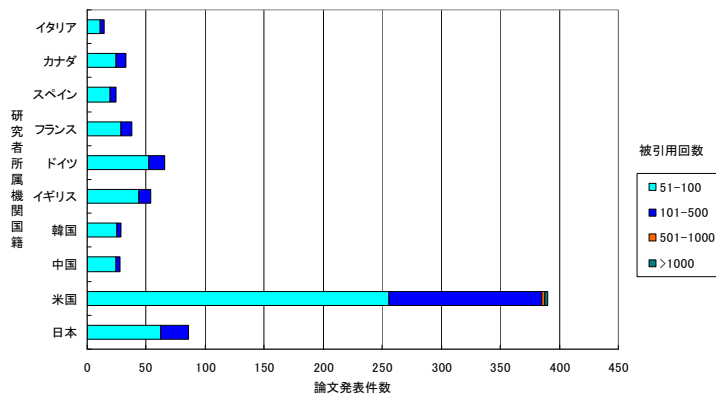
注) 表-8の中で、それぞれの色は、【 日本 : 赤 : 米国 : 緑 : 欧州 : 青 : 中国 : 黄 : 韓国 : 灰 : その他の国】の国籍を示す。

図-50 アジア諸国の出願人国籍別出願件数推移（日米欧中韓への出願）と研究者所属機関国籍別論文件数推移



注：出願件数推移グラフの2007年以降については、出願公開までのタイムラグやPCT出願の国内移行までのタイムラグにより、未収録データがあり得ることにより見かけ上は減少している。グラフを見る際に注意が必要である。

図-51 DDSにおける50回以上引用された論文の研究者所属機関国籍別件数（1995年～2009年）



注：被引用回数をSCOPUS (Elsevier BVの登録商標) で検索

第5章 DDSに関する政策・産業活動

- ◆◆◆ 日本国内では、最先端研究開発支援プログラム、先端医療開発特区、各府省でも多くのDDS関連の研究開発プログラムがある
- 米国ではNIH、NCI、NNIのプロジェクトや、FDAの方針
- 欧州ではETP、FP6、FP7に関連するプロジェクトがある ◆◆◆

第1節 日本の産業政策

ここではライフサイエンスに関連する府省の研究課題の中から、主として現在実施されているものについて述べる。研究課題は多岐に富んでいるため、DDSに関連するものを中心に解説する。

我が国の中長期的な国際的競争力、底力の強化を図るとともに、研究開発成果の国民及び社会への確かな還元を図ることを目的とした「最先端研究開発支援プログラム」は、2009年7月に募集が始まり、2010年3月9日の総合科学技術会議で30の研究課題が決定された。この中で、DDSに関連する課題としては以下の2課題がある。

「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」(中心研究者:片岡一則)は、DDSの技術開発が中心であり、DDSに関連した以下の目標が設定されている¹⁾。

- ・ ナノデバイスによる患部イメージング技術の確立
- ・ 抗がん剤内包ナノバイオデバイスの実用化
- ・ 核酸医薬内包ナノバイオデバイスの基盤構築
- ・ ナノバイオデバイスとナビゲーション技術の融合による低侵襲治療技術の確立とナノバイオデバイス融合型組織誘導インプラントデバイスの実用化

「未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発」(中心研究者:永井良三)においても、新規素材を組み合わせ、細胞・分子反応を積極的に制御できる新しい冠動脈ステントを開発し、虚血性心疾患やがんへの適応を目標としている²⁾。この分野でも、DDSの技術が応用できる可能性がある。

2008年7月22日に発足し、内閣府特命担当大臣(科学技術政策)、文部科学大臣、厚生労働大臣、経済産業大臣並びに有識者より構成されている健康研究推進会議では、健康研究概算要求方針案を協議するとともに、先端医療開発特区(スーパー特区)の検討も行っている。先端医療開発特区は、従来の行政区域単位の特区ではなく、テーマ重視の特区(複数拠点の研究者をネットワークで結んだ複合体)であり、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議などを試行的に行うことを特徴としている。その第一弾として2008年11月18日に24件の課題が決定され、内閣府より発表された(表-4)。この先端医療開発特区には、DDSに直接、間接的に関係した課題が多数含まれている。例えば整理番号(22)では、徐放化ドラッグデリバリーシステム(DDS)医薬品を用いた最先端治療法の開発が行われている。ワクチンの開発(17)、(18)等では、DDS用輸送担体が重要な役割を担っている。また医療機器の分野でもナノDDSステント(11)、(12)や、中性子補足療法(14)など、DDSに直接関連した課題が並んでいる。その他多くの課題がDDSに関連している。

表-4 先端医療開発特区(スーパー特区)採択課題の一覧

分野番号 ^{*1}	代表者/機関名	研究体制 ^{*2}	課題名	整理番号
1	山中伸弥/京都大学	大阪大学・慶應義塾大学・東京大学 医科学研究所・東京大学・理化学研究所	iPS細胞医療応用加速化プロジェクト	(1)

1) NanoBio First 最先端研究開発支援(FIRST)プログラム「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nanobiof/> (2011.01.17 アクセス)

2) FIRSTプログラム「未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療の開発」研究内容

<http://first.umin.ne.jp/Research1.htm> (2011.01.17 アクセス)

分野 番号※1	代表者／機関名	研究体制※2	課題名	整理 番号
1	水口裕之／ 医薬基盤研究所	国立医薬品食品衛生研究所・国立成育研究医療センター・国立がん研究センター・熊本大学・国立病院機構大阪医療センター	ヒトiPS細胞を用いた新規invitro毒性評価系の構築	(2)
2	岡野栄之／ 慶應義塾大学	東北大学・大阪大学・京都大学・千葉大学	中枢神経の再生医療のための先端医療開発プロジェクト - 脊髄損傷を中心に -	(3)
2	岡野光夫／ 東京女子医科大学	国立成育医療センター・長崎大学・大阪大学・東北大学	細胞シートによる再生医療実現プロジェクト	(4)
2	高戸 毅／東京大学	東京大学・東京大学医科学研究所・大阪大学・京都大学・東京医科歯科大学	先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト	(5)
2	中島美砂子／ 国立長寿医療センター	愛知学院大学・長崎大学・スカラテック機械工学・東京医科歯科大学	歯髄幹細胞を用いた象牙質・歯髄再生による新しい蝕・歯髄炎治療法の実用化	(6)
2	西川伸一／ 先端医療振興財団	医療振興財団・京都府立医科大学・神戸大学・神奈川歯科大学・京都大学	ICRの推進による再生医療の実現	(7)
2	蔵本孝一／ ナカシマプロペラ	大阪大学・岡山大学・九州大学・名古屋大学・京都大学	生体融合を可能とする人工関節の患者別受注生産モデルの構築	(8)
3	里見 進／東北大学	奈良県立医科大学・先端医療振興財団・京都大学・北海道大学・山形大学	社会ニーズに応えるオンリーワン・ナンバーワン医療機器創出プロジェクト	(9)
3	白土博樹／ 北海道大学	癌研究会研究所・兵庫県立粒子線医療センター・東北大学・放射線医学総合研究所・東京大学	「先端放射線治療技術パッケージング」によるミニマムリスク放射線治療機器開発イノベーション	(10)
3	砂川賢二／九州大学	国立循環器病センター・高知大学・東京大学・東北大学・金沢大学	日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進医療システム開発（革新的な医療機器の開発）	(11)
3	永井良三／東京大学	九州大学・東京女子医科大学・慶應義塾大学・早稲田大学・物質材料研究機構	医工連携による先進医療開発実用化プロジェクト	(12)
3	橋本信夫／ 国立循環器病センター	大阪大学・東京大学・東京女子医科大学・京都大学・三重大学	先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究	(13)
3	平岡真寛／京都大学	京都大学・東京大学・東京農工大学・大阪大学・キヤノン	イメージング技術が拓く革新的医療機器創出プロジェクトー超早期診断から最先端治療までー	(14)
4	岸本忠三／大阪大学	鹿児島大学・中外製薬・医薬基盤研究所・京都大学	免疫先端医薬品開発プロジェクトー先端的抗体医薬品・アジュバントの革新的技術の開発	(15)
4	中村祐輔／東京大学	久留米大学・札幌医科大学・国立がん研究センター・東京大学	迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発	(16)
4	珠玖 洋／三重大学	産業医科大学・岡山大学・東京大学医科学研究所・北海道大学・慶應義塾大学	複合がんワクチンの戦略的開発研究	(17)
4	山西弘一／ 医薬基盤研究所	国立感染症研究所・東京大学医科学研究所・農業・食品産業技術総合研究機構・大阪大学・北海道大学	次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト	(18)
5	江角浩安／国立がん センター東病院	癌研究会・理化学研究所・慶應義塾大学	がん医薬品・医療機器 早期臨床開発プロジェクト	(19)
5	田中紘一／ 先端医療振興財団	神戸大学・京都大学・岩手医科大学・大阪大学・東北大学	消化器内視鏡先端医療開発プロジェクト	(20)
3	間賀田泰寛／ 浜松医科大学	浜松ホトニクス中央研究所・県西部医療センター・関西医科大学・愛知工業大学・アメリカ	メディカルフォトンクスを基盤とするシーズの実用化開発	(21)
5	中尾一和／京都大学	国立循環器病センター	難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬	(22)
5	樋口輝彦／ 国立精神・神経センター	北海道大学・大阪大学・東京工業大学・熊本大学・東京女子医科大学	精神・神経分野における難病の克服に向けた医薬品・医療機器の開発	(23)
5	古幡博／東京慈恵会 医科大学	国立循環器病センター・帝京大学・神奈川科学技術アカデミー	急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発	(24)

※1 : 1 : iPS細胞応用 2 : 再生医療 3 : 革新的な医療機器の開発 4 : 革新的なバイオ医薬品の開発
5 : 国民保健に重要な治療・診断に用いる医薬品・医療機器の研究開発

※2 : 申請書に記載された分担研究者の所属する主な機関を5か所まで表記

その他、文部科学省（橋渡し研究支援推進プログラム）、経済産業省（「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」橋渡し研究）、厚生労働省（厚生労働科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 医療機器開発推進研究）などにも多くの研究開発テーマがある。

また、本調査で注目研究開発テーマとした外部刺激応答システムに関連したプロジェクトとして、既に終了しているが NEDO で実施された「次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発」がある（表-5）。

表-5 NEDO の外部刺激応答システム関連プロジェクト

事業名	プロジェクト名（研究概要）	研究体制	期間等
次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発	中性子捕捉療法（BNCT） 【研究開発テーマ】 ・加速器中性子源の開発 ・腫瘍集積性と送達性能の高いホウ素 DDS 製剤の開発 ・抗がん剤のコントロールリリースの開発 ・治療計画システム・線量測定システムの開発	プロジェクトリーダー： 松村明（筑波大学）	平成 17～19 年度
次世代 DDS 型悪性腫瘍治療システムの研究開発	深部治療に対応した次世代 DDS 型治療システムの研究開発 【研究開発テーマ】 ・革新的 DDS と光ファイバー技術を融合した光線力学的治療システム ・相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム	プロジェクトリーダー： 橋田充（京都大学）	平成 19～21 年度

経済産業省では、NEDO 等と協力し、産学官の専門家による技術ロードマッピングを行っている。2010 年 6 月 14 日に発表された「技術戦略マップ 2010」では、バイオテクノロジー、ナノテクノロジー・部材、情報通信等の 8 領域・31 分野をカバーしている¹⁾。

バイオテクノロジー領域の創薬・診断、医療機器、再生医療、ナノテクノロジー・材料領域のナノテクノロジー分野で DDS に関連した記述がある（表-6）。

表-6 技術戦略マップ 2010 における DDS に関連する記述

分野	技術
創薬・診断分野	アルツハイマー病：脳特異的な薬物送達(DDS)技術(基礎研究、臨床応用)
	糖尿病：インテリジェント創薬等による糖尿病及び合併症治療薬の開発、DDS技術の利用
	がん：がんの特異的性質を標的とした画期的医薬品及び治療法の開発
	腫瘍特異的核酸医薬デリバリーシステムの開発、がん幹細胞特異的新規デリバリーシステムの開発
医療機器分野	がん：肺がん：進行がんへのDDS併用放射線治療による進行がんの根治率向上、消化管がん：DDSやナノテクノロジーによる難治がんの放射線増感治療
	循環器疾患：心臓（遺伝子導入等の新しい再狭窄防止デバイスが開発される）、血管内（遺伝子導入等の新しい再狭窄防止デバイスが開発される）、脳血管（頸動脈血栓除去や血栓溶解薬物デリバリーが可能なカテーテルが開発される）、関連技術（血管再狭窄防止のための遺伝子導入技術が開発される）
	代謝疾患：糖尿病：経皮的無針インスリン投与技術
	神経疾患：脳神経（PET や MRI を駆使したDDS治療の計画支援、リリース管理、効果的測定手法の確立）、関連技術（DDSの低分子化やターゲティング能力の向上、DDSのパーキンソン病 CDS(Continuous Dopaminergic Stimulation) 概念への応用、（遺伝子治療）神経栄養因子の遺伝子導入方法（DDS等を絡めたベクター）の確立
	バイオマテリアル（足場等の素材）：組織の要求に応じた活性物質放出技術の開発
	足場：固定したリガンドの徐放化技術の開発
	治療用システム：生体における組織再生促進のためのリガンドや薬剤の徐放・ターゲティングシステム（新規DDS材料の探索、体内での薬剤・リガンド固定化技術の実用化、ナノキャリアを利用した薬剤徐放システムの実用化、プログラム徐放の実用化、ハイブリッドDDS技術の実用化（予防・診断・治療などの複数のプロセスをカバー））
治療用システム：低侵襲化（マニピュレーターを使用した治療法、経血管的に全身に存在する臓器（筋肉など）への幹細胞導入技術の開発、複雑系臓器に対するマニピュレーターの利用治療技術の確立）	
再生医療分野	治療用システム：心臓（非ウイルスベクターによる遺伝子デリバリーの応用）
	治療用システム：その他システム・デバイス（生存細胞の選択的体内導入システム）
	心臓：冠動脈（非ウイルスベクターによる遺伝子デリバリーの応用）
	血管：血管床再生（局所酸素濃度に応じて分泌される血管新生因子デリバリー技術の付加、新規DDS材料の探索）
	ナノテクノロジー分野
ナノテクノロジー分野	フラーレン：ドラッグデリバリーシステム：薬剤化合物・タンパク質等の内包フラーレン、化学修飾フラーレン、ピーポッドによる治療
	ナノ粒子：ドラッグデリバリーシステム
	ナノファイバ：ドラッグデリバリーシステム：ナノファイバの分子認識性、センサ機能の付与等により実現

1) 技術戦略マップ 2010 (METI/経済産業省)

http://www.meti.go.jp/policy/economy/gijutsu_kakushin/kenkyu_kaihatu/str2010.html
(2011.01.17 アクセス)

ナノソグラフィ:ドラッグデリバリーシステム:生体分子を集積したナノマシンの作製
ナノエッチング:ドラッグデリバリーシステム:生体分子を集積したナノマシンの作製
自己組織化:ドラッグデリバリーシステム:薬物リリース可能なポリマーによるテラーメイドナノゲルなど
薄膜形成技術:ドラッグデリバリーシステム:薄膜成長技術を用いて基盤上へ機能生体分子を集積化し、生体機能デバイスを実現
ナノシミュレーション:DDS輸送シミュレーションを用いた製薬
薄膜形成技術:ドラッグデリバリーシステム:薄膜成長技術を用いて基盤上へ機能生体分子を集積化し、生体機能デバイスを実現

第2節 海外の産業政策

1. 米国

米国におけるDDS技術の基礎研究、応用研究、実用化に関する国家プロジェクト及び研究機関での研究開発の動きについて紹介する。現在の米国DDS業界では、従来の医薬品を、幅広いアプリケーションに利用可能なより優れた医薬品に変貌させ、最適化を図った研究開発が盛んに行われている。

(1) National Nanotechnology Initiative (NNI)

米国におけるナノテクノロジー研究及び開発を統括するのが National Nanotechnology Initiative である。NNI はナノテクに関わる公的機関の連携を促進するために 2001 年に設立された。現在 25 の公的機関が参加しており、ナノ材料の人や環境への影響に関連する資金提供や研究、倫理や安全面の影響について検討している。NNI の助成により各機関に複数の研究センターが発足している。NNI の中で生命科学と物理化学を融合させたバイオ医療関連を担う NIH は 8 機関に Nanomedicine Development Center を設立し、各研究機関の下で幅広く DDS 関連の研究開発が執り行われている。

(2) NIH and the American Recovery & Reinvestment Act (ARRA) ¹⁾

米国の経済対策として、オバマ大統領が打ち出した 2009 年の ARRA により、2 年間の研究資金の増額が行われた。ARRA を通して医療技術を向上させ急速に進歩する医療と、それに付随する倫理及び安全の問題を取り上げることを目的に、年間 150 以上の Nanomedicine に関連するプロジェクトに研究資金を提供している。

(3) NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer ^{2),3)}

The National Cancer Institute (NCI) は、がん研究に特化した NIH の研究機関である。NCI はナノテクノロジーの導入により早急に大きなインパクトが得られる 6 つの主要領域について分野をまたいだ研究開発を行っている。そのうち、1)分子イメージング・早期検出、2)生体内のナノテク・イメージング・システム、3)多機能治療技術の 3 つの領域は DDS 技術に関するものである。がん治療の DDS においてはがん組織特異的なターゲティングが課題となっている。

(4) 米国 FDA と DDS 製品に関する方針⁴⁾

1) ARRA - Nanomedicine

<http://recovery.nih.gov/topics/nanomedicine.php> (2011.01.17 アクセス)

2) Home - Nanotechnology Characterization Lab

<http://nc1.cancer.gov/> (2011.01.17 アクセス)

3) Alliance in Action

<http://nano.cancer.gov/action/> (2011.01.17 アクセス)

4) Journal of Law & Technology vol. XVI(2) 1-25 2009 Shanna Harris

The Regulation of Nanomedicine: Will the Existing Regulatory Scheme of the FDA Suffice?.
Richmond

新しいナノ医薬品の開発とともに、その安全性やリスク管理について規制やガイドラインを作成する必要がある。FDA では、リポソームに関するガイドライン¹⁾が作成されているが、新規ナノ技術を用いたDDS製品に関して特別な態度は取っておらず、従来の規制を新しい技術に適用する形で個別的に対応している。しかし FDA では、2006年に Nanotechnology Task Force を結集し、安全で効果的なナノ材料を用いた FDA 承認製品開発の促進のために、FDA における知識の審査方針のギャップを埋めていくことを目標に掲げており、ナノ医薬品への関心の強さがうかがえる。このタクスフォースの成果として、ナノ医薬品に関しては個別的に対応し、承認基準を満たす証拠の有無を検討することが挙げられている。また、ナノ医薬品に関して、その安全性はほかの製品と比べて大差ないと判断し、ナノスケール材料を含んでいる旨をラベルに表示する必要がないとの判断もされている。

代表的な例としては、米国 FDA でドキシル (Alza Corporation の登録商標) の承認の際、従来薬であるドキシソルビシンと比較し非劣性であることの証明に加え、患者にとってナノDDS化するベネフィットが1つ以上あることが求められた。これは医薬品の効果に患者の Quality of Life (QOL) の向上なども含めた評価を行うことで、ナノDDS医薬品開発の意義を示した例であった。

2. 欧州

欧州テクノロジープラットフォーム (ETP) は、特定の技術テーマについての研究開発を促進するため、欧州連合 (EU) 支援の下で、産業界主導で設立・運営される研究開発組合的、フォーラム的な組織である。現在、個別の技術テーマごとに30以上のETPが設立されている。その中で、ライフサイエンス及びDDSに関係するものには、「革新的な医薬品」「ナノテクノロジーの医学への応用 (Nanomedicine)」がある。

欧州の研究開発に関する Sixth Framework Programme (FP6) (2002年～2006年)、Seventh Framework Programme (FP7) (2007年～2013年) に含まれるDDS関連プロジェクトを表-7に示す。

表-7 欧州のDDS関連プロジェクト (抜粋)

FP	No.	テーマ	期間		金額 (MEU)
FP6	NMP-2004-3.4.1.5-1	Targeted delivery of nanomedicine	2007/1/1	2010/12/31	14.98
	NMP-2004-3.4.1.1-1	Non-invasive nanotransducer for in vivo gene therapy	2006/12/1	2010/1/31	2.37
FP7	NMP-2008-4.0-1	Folate-based nanobiodevices for integrated diagnosis/therapy targeting chronic inflammatory diseases (NANOFOL)	2009/12/1	2013/11/30	6.63
	NMP-2008-1.1-1	Magnetic nanocontainers for combined hyperthermia and controlled drug release (MAGNIFYCO)	2009/9/1	2012/8/31	4.86

1) Guidance for Industry : Liposome Drug Products
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070570.pdf> (2011.01.17 アクセス)

第3節 DDSの市場動向

◆◆◆ DDS医薬品の2008年世界市場は約1,300億ドル
 地域別では米国64%、欧州25%、その他11%
 疾患別ではがん、呼吸器疾患、中枢系疾患が多い ◆◆◆

医療分野の中でもDDS市場は収益性も高く拡大している市場である。大手製薬企業を始め、バイオ系、ナノテク系のベンチャー等も参入して活発な研究開発が行われている。

1960年代にDDSの概念が提唱され、徐放性医薬品の開発が始まり、1970年代に米国で初のDDS製品が上市されている。その後1980年代のリポソーム製品、1990年代のPEG（ポリエチレングリコール）化製品の開発、上市が続き、2000年以降はナノテクノロジーを応用した新しいDDS医薬品が開発されている。DDS技術を応用した代表的な医薬品としてC型肝炎のPEG化インターフェロン、がんのドキソルビシンPEGリポソーム等がある。

表-8に製品分野別の世界全体の売上高を示す。2008年の売上高は1,343億米ドルであり、2014年には1,964億米ドルに達すると予想される。特に標的化DDS（Targeted drug delivery）、経皮型DDS（Transdermal drug delivery）、インプラント及びIUD型DDS（Implants and IUDs）が9%を超える年成長率と予想されている。

表-8 DDS製品の売上高（全世界） (\$BILLIONS)

Product	2007	2008	2009	2014	CAGR% 2009-2014
Targeted drug delivery	44.0	49.7	50.9	80.2	9.5
Sustained-release products	33.4	35.2	36.1	45.8	4.9
Transmucosal drug delivery	18.1	20.7	20.6	30.0	7.8
Prodrugs	15.2	13.6	15.2	15.0	-0.3
Transdermal drug delivery	11.5	13.0	13.7	21.5	9.4
Implants and IUDs	2.0	2.1	2.5	3.9	9.3
Total	124.2	134.3	139.0	196.4	7.2

出典：「ADVANCED DRUG DELIVERY SYSTEMS:NEW DEVELOPMENTS, NEW TECHNOLOGIES」2009, BCC Research 発行, p6

表-9にDDS製品の地域別売上高を示す。製品別では、モノクローナル抗体、経口徐放製剤、プロドラッグ、吸入DDS製剤、経皮DDS製剤などの売上げが高い。地域別では約64%強を米国が占め、欧州が25%であり、日本も含んだその他の地域は僅か11%弱である。

表-9 DDS製品別地域別売上高（2008年） (\$MILLIONS)

Delivery Product	USA	Europe	Rest of World	Total
Monoclonal antibodies	24,116.9	9,420.0	2,313.2	35,850.1
Sustained-release oral dosage forms	21,978.7	2,240.4	1,101.6	25,320.7
Prodrugs	5,831.0	5,648.2	2,166.1	13,645.3
Inhalation drug delivery	7,884.6	4,102.2	1,874.8	13,861.6
Transdermal drug delivery systems	3,750.0	5,534.0	3,720.0	13,004.0
Sustained-release injectable dosage forms	6,882.5	1,164.4	910.9	8,957.8
PEGylated drug delivery systems	5,460.0	930.2	309.9	6,700.1
Ocular drug delivery	3,261.2	661.9	425.2	4,348.3
Nanoparticles	2,758.4	980.8	298.9	4,038.1
Polymers	1,175.2	745.7	194.1	2,115.0
Implants and IUDs	1,095.5	767.9	261.0	2,124.4
Vaginal drug delivery	818.1	285.7	194.9	1,298.7
Liposomes	420.9	465.5	115.3	1,001.7
Sustained-release topical injectable dosage forms	464.2	254.3	165.7	884.2
Buccal drug delivery	242.4	191.9	70.8	505.1
Rectal drug delivery	308.2	199.5	98.4	606.1

Total	86,447.8	33,592.6	14,220.8	134,261.2
Share (%)	64.4	25.0	10.6	100.0

出典：「ADVANCED DRUG DELIVERY SYSTEMS:NEW DEVELOPMENTS, NEW TECHNOLOGIES」2009, BCC Research 発行, p61-76 を基に三菱化学テクノリサーチにて編集

表-10 に疾患分野別の売上高推移と予測を示す。2008 年では、がん、呼吸器疾患、中枢系疾患の売上げが大きい、2014 年には呼吸器疾患が大きく伸びることが予測されている。

表-10 疾患分野別売上高（全世界） (\$BILLIONS)

Therapeutic Area	2007	2008	2009	2014	CAGR% 2009-2014
Central nervous system	13.6	13.6	13.6	14.5	1.3
Oncology	13.0	14.5	14.6	20.0	6.5
Cardiovascular	11.8	9.0	8.9	9.5	1.3
Respiratory	11.5	13.9	14.1	23.9	11.1
Gastrointestinal	7.4	7.4	7.6	8.2	1.5
Ophthalmology	6.2	6.3	6.6	7.7	3.1
Inflammatory and allergy	5.9	6.3	6.6	8.8	5.9
Viral and bacterial diseases	5.8	4.7	5.6	7.4	5.7
HRT and gynecology	5.6	5.9	6.0	7.2	3.7
Urology	1.6	1.7	1.9	2.9	8.8
Diabetes	1.0	1.1	1.3	2.5	14.0
Others	41.0	49.9	52.2	83.8	9.9
Total	124.2	134.3	139.0	196.4	7.2

出典：「ADVANCED DRUG DELIVERY SYSTEMS:NEW DEVELOPMENTS, NEW TECHNOLOGIES」2009, BCC Research 発行, p91

第4節 DDSの臨床研究

◆◆◆ NIHのClinicalTrials.gov、日本のUMIN-CTR、JMA-CCT、JAPIC-CTI等に
 多くの臨床研究の情報がデータベース化されている
 リポソームの臨床試験はドキシソルビシンが半数以上
 PEG化の臨床試験はインターフェロンによる感染症治療が多数 ◆◆◆

1. 臨床関連用語の定義

臨床に関連した用語として、臨床研究、臨床試験、治験の3つがあるが、本報告書では厚生労働省¹⁾や独立行政法人医薬基盤研究所²⁾の資料に従って、臨床研究を最も大きな概念（集合）とし、臨床研究の中で介入（intervention）を伴うものを臨床試験、臨床試験の中で承認申請を目指すPhase1からPhase3の試験を治験と呼ぶことにする。なおこの定義によれば、市販後臨床試験（Phase4）は臨床試験である。

2. 解析に用いたデータベースとそこに収録されているデータ

(1) ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.govとは、米国NIHとFDAが共同で作成・維持しているデータベースで、全世界におけるclinical trialの状況を調べることができる。インターネット上で公開さ

1) 医薬品：I 治験と臨床研究、臨床試験

<http://www.nibio.go.jp/guide/page1.html> (2011.01.17 アクセス)

2) 臨床研究・臨床試験・治験

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/07/s0710-3b.html> (2011.01.17 アクセス)

れており、174 か国 100,919 件の clinical trial が登録・公開されている（2011 年 1 月 5 日現在）¹⁾。うち日本で行われている clinical trial は、1,708 件登録されている。

ClinicalTrials.gov には、介入を伴わないコホート研究から治験までが登録されているが、以下の解析では試験のステージが記載されているもののみを対象とした。これには日本の分類でいう治験（Phase1～3）と臨床試験（Phase4）が含まれているが、臨床試験の方が大きな概念であるので、解析結果は「臨床試験（治験を含む）」と表現した。

（2）UMIN-CTR

UMIN とは University Hospital Medical Information Network の略で、UMIN-CTR とは国立大学病院長会議の管轄下にある大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN センター）が作成している、日本における最初の臨床試験登録システムである²⁾。2005 年 6 月 1 日より本稼動を開始し、2011 年 1 月 5 日現在で 4,708 件が登録されている。

（3）JMA-CCT

日本医師会の治験促進センター（The Japan Medical Association Center for Clinical Trials）が作るデータベースで、UMIN-CTR とともに、WHO（世界保健機構）のプライマリ・レジストリとして認定されている、ジャパン・プライマリ・レジストリーズ・ネットワーク（JPRN）を構成している³⁾。医師主導型治験と医療機器の治験が登録されている。2011 年 1 月 5 日現在の登録数は 53 件である。

（4）JAPIC-CTI

財団法人医療情報センターが作るデータベースで、企業治験に関する臨床情報の提供を行っている。2005 年 7 月より稼動し、2011 年 1 月 5 日現在で 169 件が登録されている。

3. リポソーム

「リポソーム」をキーワードにして ClinicalTrials.gov を検索し、ノイズを除去した後、試験のフェーズが記載されている臨床試験（治験を含む）399 件について、そこに記載された内容を解析した。

臨床試験（治験を含む）の開始年と試験ステージを組み合わせで解析した結果を、図-52 に示す。全解析対象（399 件）のうち半分以上（208 件）がドキソルビシンを用いた試験であり、そのためこの図の解釈には注意が必要である。リポソームを用いた医薬品の臨床試験（治験を含む）は、1995 年に初めて ClinicalTrials.gov に登録された。その後時間の経過とともに増加し、特に 2005 年と 2006 年には Phase2 試験が前年の倍近くになっている。2007 年には Phase2 試験は減ったが、2008 年より Phase3 試験が増加しており、試験が順調に上のステージに進んでいることを示唆している。

疾患別分類と試験ステージを組み合わせで解析した結果を、図-53 に示す。疾患領域では圧倒的に「がん」が多く次いで「感染症」である。

1) Home - ClinicalTrials.gov

<http://clinicaltrials.gov/> (2011.01.17 アクセス)

2) 臨床試験登録 <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> (2011.01.17 アクセス)

3) 日本医師会 臨床試験登録システム

<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACCT/WhatsNew.aspx> (2011.01.17 アクセス)

図-52 リポソームを用いたDDS医薬品の臨床試験（治験を含む）における試験ステージと試験開始年

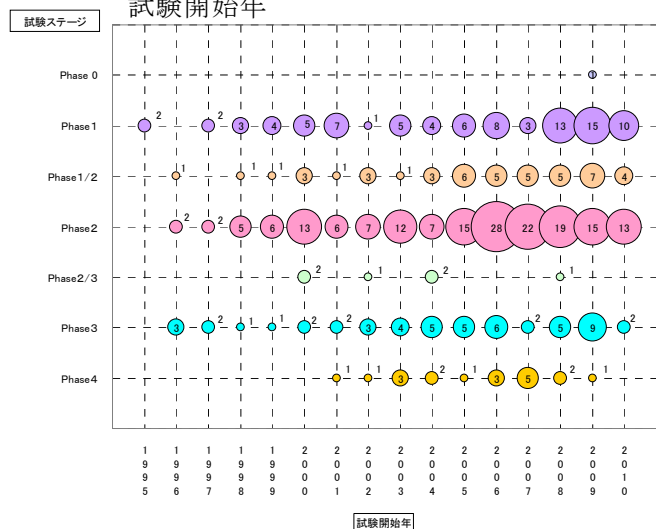
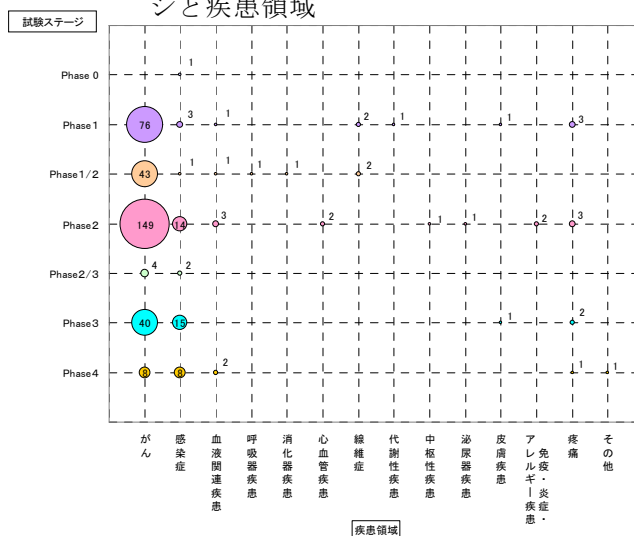


図-53 リポソームを用いたDDS医薬品の臨床試験（治験を含む）における試験ステージと疾患領域



日本における臨床研究については、リポソームをキーワードにしてUMIN-CTRを検索し、ノイズを除去後の12件を解析した。結果を表-11に示す。全12件のうち、「がん」を対象疾患とするものが11件を占め、残る1件のみが「感染症」である。「がん」の11件では、うち8件で「リポソーム化 Doxorubicin (ドキシソルビン)」が単独、又は併用で用いられており、ClinicalTrials.govの検索結果とよく似た傾向である。12件は全て介入試験であった。

表-11 リポソームを用いるDDS医薬品の臨床研究（臨床試験、治験を含む）(UMIN-CTR)

試験ID/ 登録日	試験名	対象疾患名	実施責任組織	試験の フェーズ*	試験進捗 状況*
UMIN000004602 2010/11/22	再発卵巣がんに対するイリノテカン塩酸塩水和物(イリノテカン)+リポソーム化ドキシソルビン併用療法の推奨投与量に関する検討(第1相試験)	前治療施行中あるいは前治療終了後6か月未満に再発した上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌	慶應義塾大学医学部産婦人科	Phase1	募集前
UMIN000004272 2010/9/28	再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキシソルビン単剤療法における口内炎予防のためのサポーティブケアに関する検討	再発卵巣がん	日本ドキシソル研究会	該当せず	一般募集中
UMIN000003944 2010/7/26	プラチナ感受性再発卵巣癌に対するリポソーム化ドキシソルビン(PLD)+カルボプラチン(CBDCA)併用療法の安全性と有効性の検討	卵巣癌	大阪大学大学院医学系研究科産婦人科	Phase2	限定募集中
UMIN000003130 2010/2/2	プラチナ抵抗性再発・再燃 Mullerian carcinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)におけるリポソーム化ドキシソルビン(PLD)50mg/m ² に対するPLD 40mg/m ² のランダム化第Ⅲ相比較試験	プラチナ抵抗性再発・再燃 Mullerian carcinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)	特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構	Phase3	一般募集中
UMIN000002914 2009/12/17	ドキシソルビン塩酸塩リポソームによる手足症候群を予防するための冷却ゲルパッド使用の検討	卵巣がん	兵庫県立がんセンター腫瘍内科	記載なし	一般募集中
UMIN000002879 2009/12/12	再発・再燃卵巣がん(上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌)に対するリポソーム化ドキシソルビン(PLD)とドセタキセル(TXT)併用療法に関する臨床第1相試験	再発・再燃卵巣がん(上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌)	関西臨床腫瘍研究会	Phase1	募集前
UMIN000002814 2009/12/1	プラチナ製剤を含む2レジメンの前治療が施行されたプラチナ抵抗性再発卵巣癌(3rdラインのプラチナ抵抗性卵巣癌)に対するリポソーム化ドキシソルビン(PLD)単剤療法の安全性と有効性の検討	卵巣癌	大阪大学大学院医学系研究科産婦人科	Phase2	限定募集中
UMIN000002701 2009/11/4	皮下再発腫瘍を対象とした陽性荷電マグネトリポソームと交番磁場発生装置を用いた温熱免疫療法の第1相臨床試験	皮下再発腫瘍(乳癌、頭頸部悪性腫瘍、軟部悪性腫瘍、口腔悪性腫瘍)	名古屋大学医学部附属病院	Phase1	限定募集中

試験 ID/ 登録日	試験名	対象疾患名	実施責任組織	試験の フェーズ*	試験進捗 状況*
UMIN000002691 2009/10/29	再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルピシンとカルボプラチン併用療法に関する第 II 相臨床試験	初回化学療法終了後 6 か月以降に再発した上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌症例	慶應義塾大学 医学部	記載なし	一般 募集中
UMIN000002236 2009/7/22	慢性肺アスペルギルス症における L-AMB と VRCZ の比較試験 (アムホテリシン B リポソーム製剤とポリコナゾールの比較試験)	慢性肺アスペルギルス症	特定非営利活動法人 NEOCI	該当せず	参加者 募集中
UMIN000001976 2009/5/18	再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルピシン単剤療法における手足症候群および口内炎予防のためのサポーティブケアに関する検討	再発卵巣がん	日本ドキシル研究会	記載なし	試験終了
UMIN000000822 2007/9/7	進行期メラノーマに対する抗メラノーマ抗体固定化マグネトリポソームによる温熱免疫療法の安全性と有効性に関する臨床研究	メラノーマ	信州大学医学 部皮膚科	Phase1/2	参加者募集 終了 - 試験 継続中

※：2011 年 1 月 5 日現在

4. ポリエチレングリコール (PEG) 化

「PEG」をキーワードにして ClinicalTrials.gov を検索し、PEG 化リポソームとノイズを除去し、ステージの記載がある 459 件を解析した。

図-54 PEG を用いた D D S 医薬品の臨床試験 (治験を含む) における試験ステージと試験開始年

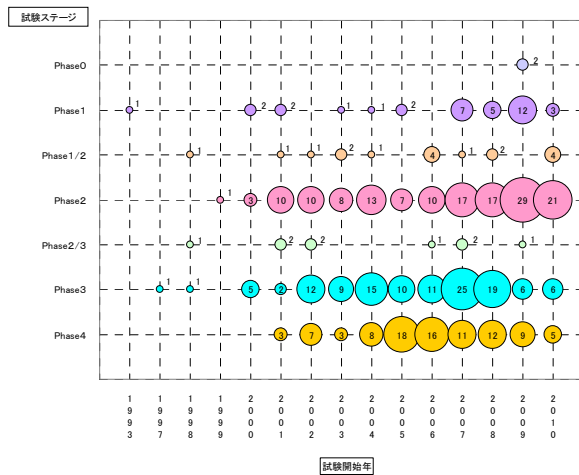
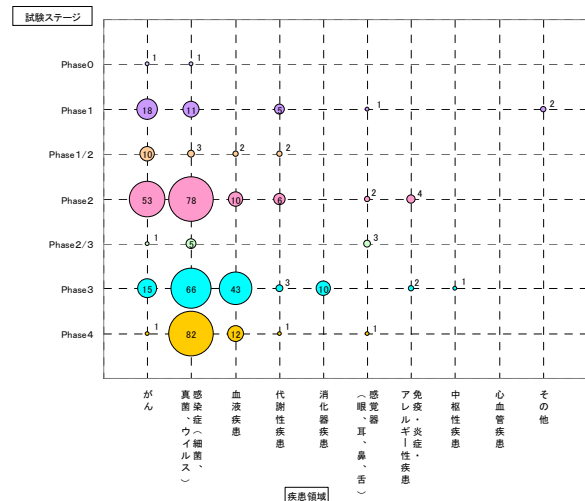


図-55 PEG を用いた D D S 医薬品の臨床試験 (治験を含む) における試験ステージと疾患領域



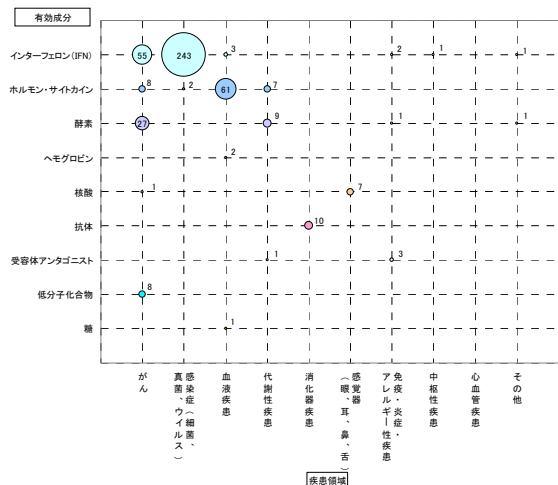
臨床試験 (治験を含む) の開始年と試験ステージとの解析結果を、図-54 に示す。

PEG 化した医薬品の試験は 1993 年に初めて ClinicalTrials.gov に登録されたが、1999 年までは大きな動きは見られなかった。

2000 年以降は、急激に増加している。なお、全解析対象 (459 件) のうち 296 件が IFN を用いた試験であり、そのためこの図の解釈には注意が必要である。

疾患別分類と試験ステージを組み合わせる解析した結果を、図-55 に示す。疾患領域では「感染症」が最も多く、次いで「がん」「血液疾患」の順である。疾患別分類と有効成分を組み合わせる解析結果を、図-56 に示す。IFN は「感染症」が 243 件と多数を占めるが、「がん」

図-56 PEG 化した D D S 医薬品の臨床試験 (治験を含む) における有効成分と疾患領域



も 55 件の試験が行われている。「ホルモン・サイトカイン」では「血液疾患」が多く、「酵素」は「がん」が大部分である。

ClinicalTrials.Gov に登録された PEG を用いる DDS 医薬品の臨床試験で、試験の場所が日本になっている 10 件を表-12 に示す。PEG 化した IFN を用いた試験（全て C 型肝炎が対象疾患）が 5 件のほか、エリスロポエチン受容体作動薬が 3 件、成長ホルモンアンタゴニストと第 IX 因子がそれぞれ 1 件である。

表-12 PEG 化した DDS 医薬品の臨床試験（治験を含む）(ClinicalTrials.gov)

試験 ID	試験簡略名	対象疾患名	スポンサー	試験のフェーズ※	介入試験か観察試験か
NCT00143416	先端巨大症患者に対する B2036-PEG(成長ホルモンアンタゴニスト)の長期投与試験	末端肥大症	ファイザー	Phase3	介入試験
NCT00956982	C型肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリハビリンの併用(高齢者対象)	C型慢性肝炎	九州大学	記載なし	介入試験
NCT00375661	肝細胞がんを手術で除去した患者における、PEG-インターフェロン α -2b とリハビリン低容量投与によるがんの再発予防	C型慢性肝炎、肝細胞がん	九州大学	Phase4	介入試験
NCT00956345	非出血血友病 B 患者における PEG 化した第 IX 因子の安全性試験	血友病 B	ノボノルディスクファーマ	Phase1	介入試験
NCT00216775	C型慢性肝炎患者に対する、低用量の PEG-インターフェロンとリハビリン併用試験と従来の治療法の比較試験	C型慢性肝炎	京都大学	Phase4	観察試験
NCT00433615	透析導入前の患者における R744(PEG 化したエリスロポエチン受容体作動薬)の臨床試験	透析導入前の腎性貧血患者	中外製薬	Phase3	介入試験
NCT00491868	血液透析患者における R744(PEG 化したエリスロポエチン受容体作動薬)の臨床試験	血液透析患者	中外製薬	Phase3	介入試験
NCT00780416	Efficacy and Safety of MP-424(C型肝炎ウイルス阻害剤)/PEG-インターフェロン α -2b/リハビリン併用療法の安全性と効果	C型肝炎	田辺三菱製薬	Phase3	介入試験
NCT00780910	インターフェロン治療で再発した C 型慢性肝炎患者における MP-424(C型肝炎ウイルス阻害剤)/PEG-インターフェロン α -2b/リハビリン併用療法の安全性と効果	C型慢性肝炎	田辺三菱製薬	Phase3	介入試験
NCT00433693	腎性貧血患者における R744(PEG 化したエリスロポエチン受容体作動薬)の改善作用	透析導入前の腎性貧血患者	中外製薬	Phase3	介入試験

「PEG」をキーワードにして UMIN-CTR を検索し、ノイズ除去後の 54 件について内容を解析した。全 54 件のうち 51 件で PEG 化インターフェロンが使用されており、残りの 3 件はペガプタニブ（商標名マクジェン (Eyetechnology Pharmaceuticals Inc の登録商標)）である。PEG 化インターフェロン 51 件のうち、大半の 48 件は C 型慢性肝炎を対象疾患としている。ペガプタニブは PEG 化したアプタマーで、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor、VEGF) を阻害するため、加齢黄斑変性症の治療に用いられている。

5. 再生誘導治療

iPS 細胞を始めとして、日本では再生医療の研究が盛んに行われている。再生医療の試みの1つとして、組織再生作用を持つタンパク質やペプチドを含むバイオマテリアルを生体に埋め込み、それを徐放することで組織の再生を促す臨床研究（臨床試験、治験を含む）が行われている。そこでこのような臨床研究について、日本の状況を UMIN-CTR を用いて解析した。

UMIN-CTR を、再生+新生+因子+（growth factor）+GF で検索し、ヒットした中から該当する試験をピックアップした。結果を表-13 に示す。日本で開発中の組織増殖因子を含む徐放剤は、種々の分野に適応可能な、独自性の強い技術であると考えられる。

表-13 組織増殖因子の徐放を用いた再生誘導治療の日本における臨床研究（臨床試験、治験を含む）（UMIN-CTR）

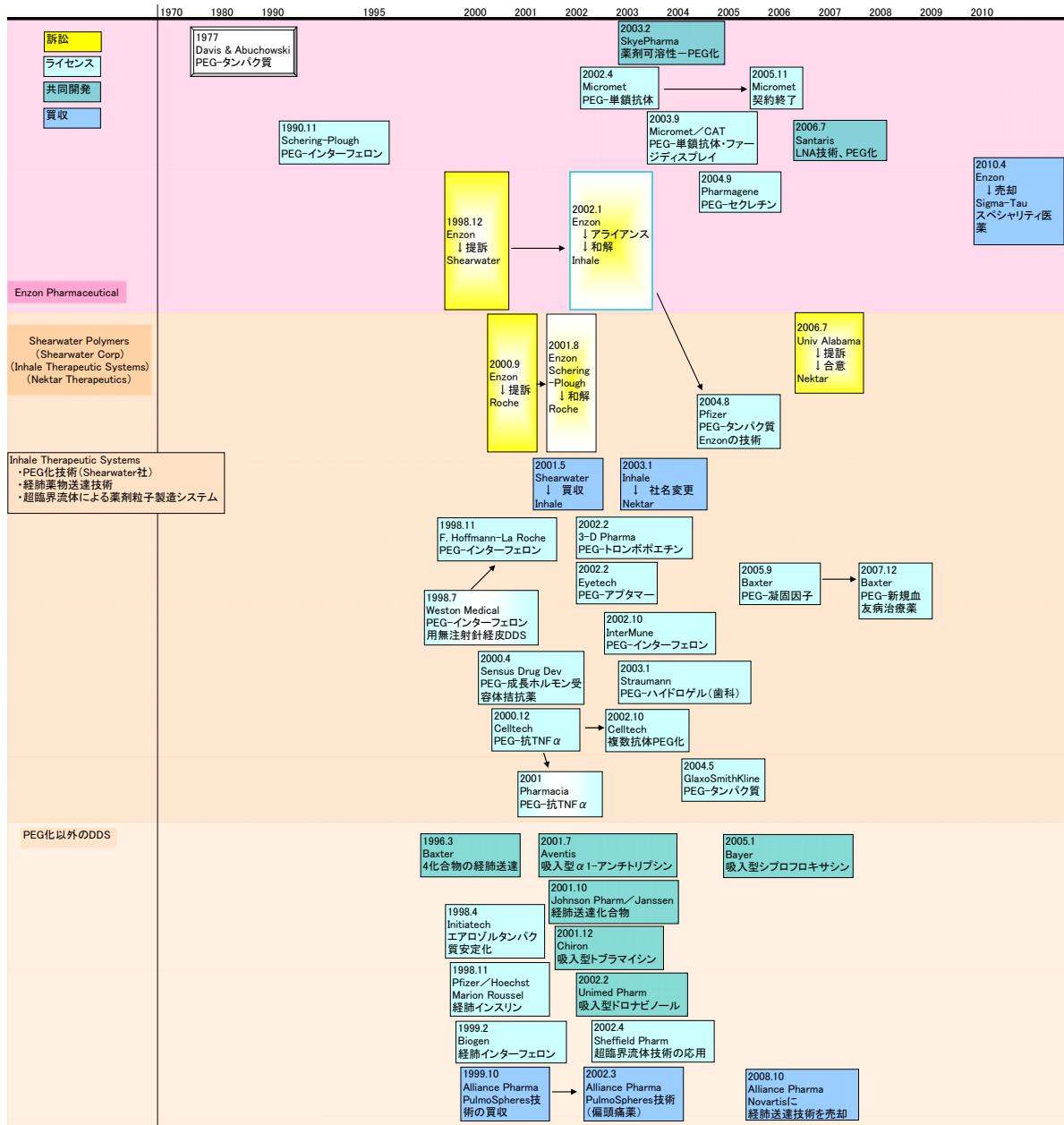
試験 ID/ 登録日	試験簡略名	対象疾患名	実施責任組織	試験の フェーズ**	介入試験か 観察試験か	試験進捗 状況**
UMIN000004276 2010/12/1	徐放化 basic-FGF 製剤の胸腔内投与による肺気腫の再生医療	気胸を伴う慢性閉塞性肺疾患	和歌山県立医科大学	Phase2	介入試験	一般募集中
UMIN000003778 2010/08/01	顎裂部骨移植時の自己フィブリンゲル（concentrated growth factor:CGF）における安全性と骨組織の接着、骨再生の評価－ヒト分画製剤ペリプラストPコンビセット；との比較－	口唇顎口蓋裂	川崎医科大学形成外科	記載なし	観察試験	募集前
UMIN000003404 2010/04/01	難治性皮膚潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療の安全性及び有効性に関する探索的臨床試験	難治性皮膚潰瘍	京都大学医学部附属病院	該当せず	介入試験	一般募集中
UMIN000002671 2009/10/26	bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる虚血下肢に対する血管新生療法	慢性閉塞性動脈硬化症 パージャーマ病	京都大学大学院医学研究科心臓血管外科	記載なし	介入試験	募集前
UMIN000002518 2009/10/01	重症慢性虚血性心不全に対する自家ヒト心臓幹細胞移植療法	重症慢性虚血性心不全	京都府立医科大学	Phase1	介入試験	一般募集中
UMIN000001068 2009/03/31	徐放型塩基性線維芽細胞増殖因子シートを用いた皮膚潰瘍治療における有効性の検討	皮膚潰瘍	日本医科大学	記載なし	介入試験	一般募集中
UMIN000001518 2008/12/01	自家培養真皮を用いた糖尿病性潰瘍に対する創床形成療法の安全性と臨床効果の検討	糖尿病性足潰瘍	京都大学	該当せず	介入試験	一般募集中
UMIN000000936 2007/12/12	急性高度難聴に対する内耳 IGF1 投与の有効性に関する検討	急性高度難聴	京都大学医学部附属病院	Phase1/2	介入試験	試験終了
C000000201 2005/09/13	末梢性血管疾患による間欠跛行肢に対する酸性ゼラチンハイドロゲル・マイクロファイバーを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子のデリバリーによる血管新生療法	閉塞性動脈硬化症	東京大学医学部附属病院	該当せず	介入試験	参加者募集中
C000000200 2005/09/13	重症虚血肢に対する酸性ゼラチンハイドロゲル・マイクロファイバーを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子のデリバリーによる血管新生療法	閉塞性動脈硬化症 パージャーマ病	東京大学医学部附属病院	該当せず	介入試験	参加者募集中

※：2011年1月5日現在

第5節 特許権の活用

抗ウイルス薬、抗がん剤として用いられるインターフェロンは、PEG 分子と結合することにより、体内循環時間を延長し、免疫原性を低下させる。これにより、長時間血中濃度を維持できるようになり、投与回数を減らすことにより副作用の軽減が可能になった。PEG-インターフェロンやPEG化抗体等のPEG化製剤に関して、特許係争、ライセンスなど様々な動向が認められるのでPEG化技術の特許で重要な役割を担った Enzon Pharmaceutical 社及び Nektar Therapeutics 社について、各社のプレスリリースを中心に整理し、図-57に示す。

図-57 PEG化技術の特許権の活用に関する相関図



第6章 まとめ

調査項目別の調査結果概要を表-14にまとめる。

表-14 調査結果の概要

調査項目	概要	要約対応部分
●DDSとは	要素技術は、薬剤放出制御技術、薬剤標的化技術、薬物吸収改善技術に分類される。その他、DDSの構成要素として、製剤：有効成分、製剤構成成分、剤形、投与ルートと、用途：用途、疾患領域に関わる技術がある。	第1章
●特許出願動向	優先権主張年1995年～2008年を対象期間として、WPINDEX(STN International：American Chemical Societyの登録商標)を用いて検索した。	第2章
全体動向	日米欧中韓への出願件数は42,776件である。出願人国籍別に、米国18,865件44.1%、欧州12,238件28.6%、日本3,990件9.3%、中国2,828件6.6%、韓国1,394件3.3%、その他3,461件8.1%である。 米国、欧州の出願件数は近年は減少傾向、日本は出願シェアを増やしている。中国の出願件数が急増している。	第2章第1節
技術区分別動向	技術区分別動向はほぼ一定比率で推移。 日米欧は薬剤放出制御技術から薬剤標的化技術へ特許出願は移行し、中国、その他の国は薬剤放出制御技術が主な出願。	第2章第2節
技術分類別動向	【有効成分】主な有効成分は、低分子化合物61.5%、タンパク質・ペプチド17.5%である。薬剤放出制御技術、薬物吸収改善技術では低分子化合物、薬剤標的化技術ではタンパク質・ペプチド、核酸、遺伝子治療がほかの要素技術に比べて多い。 【製剤構成成分】バイオリゾクスではリポソーム以外のナノ粒子50.4%、水溶性高分子26.1%、リポソーム17.3%である。 【投与ルート】経口39.8%、血管内15.7%、経皮14.4%である。 【対象疾患】がん31.0%、感染症12.1%、心血管疾患11.3%、中枢性疾患11.1%である。	第2章第3節
注目研究開発テーマ別動向	【バイオリゾクス】血中安定性や標的組織への移行などでバイオリゾクスの課題解決にDDSが寄与している。タンパク質・ペプチド、核酸、遺伝子治療：日本は欧米に比べて劣位。ワクチン：日本は特に劣位。 ただし、全出願における有効成分別比率で見ると、日本は核酸、遺伝子治療に注力している。 【がん】近年中国の出願が急増している。有効成分では低分子化合物が53.8%と半数以上である。 【血液脳関門(BBB)]出願件数はまだ少ないが、増加傾向にある。 【徐放性】欧米の出願件数は減少傾向にあり、近年は中国が増加。 【外部刺激応答システム】日本の比率が16.7%と比較的健闘している。	第2章第4節
研究開発リーダー	出願人はいずれの国・地域でも企業が中心である。出願人ランキングでは欧米の大手製薬企業が上位になっている。共同出願も含めると、日本国籍出願人は大学・研究機関の比率が比較的高い。	第2章第5節
●研究開発動向	論文の発表年1995年～2009年を対象期間として、MEDLINE(米国国立図書館が作成する医学文献データベース)が収録している雑誌のうち、英語で書かれた論文を検索した。掲載論文数の多い雑誌を中心に、重要と考えられる雑誌を追加し、13,098件の論文の抄録を解析した。また、日本国内の状況を調べるため、2001年～2010年の日本DDS学会学術集要を解析した。	第3章
全体動向	ノイズ除去後の論文数は、MEDLINEが10,109件、日本DDS学会が1,599件であった。論文数は単調増加傾向であり、国・地域別比率を見ると、近年は中国、その他の国の比率が増加し、日本は合計で9.7%の論文比率であるが、比率は減少傾向にある。 【有効成分】低分子化合物が多いが、核酸は15年間で11倍に増加。 【製剤構成成分】リポソーム以外のナノ粒子の伸びが顕著である。 【用途】医薬品が大半である。再生医療・細胞機能制御も増えている。 【疾患領域】がんが非常に多い。次に多いのが感染症である。	第3章第1節
技術区分別動向	技術区分別動向はほぼ一定の比率で推移。 薬剤放出制御技術：徐放化システム、薬剤標的化技術：能動的標的化、動態改善、薬物吸収改善技術：吸収促進方法の利用に関する論文が多い。いずれの技術区分でも輸送担体の工夫も多い。	第3章第2節

調査項目	概要	要約対応部分
注目研究開発 テーマ別動向	<p>【バイオリジクス】核酸+遺伝子治療の日本の比率が15.6%と比較的高い。</p> <p>【がん】いずれの国も増加傾向であるが、米国、欧州、中国、その他の国に比べて、日本、韓国の増加は緩やかである。</p> <p>【血液脳関門（BBB）】近年増加しているが全体的には少ない。</p> <p>【徐放性】増加傾向である。欧州、米国、その他の国が多く、日本は横ばいである。</p> <p>【外部刺激応答システム】日本は横ばいであるが、全体としては増加傾向で、特に2009年にほぼ倍増している。</p>	第3章第3節
研究開発 リーダー	<p>論文件数ランキング上位の研究者所属機関はいずれの国でも大学・研究機関である。米国、欧州の機関が多いが、カナダ、インド、イスラエル、シンガポールなど様々な国の機関が上位にランク入り。</p>	第3章第4節
●その他の国の 動向	<p>国別に見ると、特許出願件数、論文発表件数共に米国が圧倒的な優位で1位で、日本は2位である。特許出願では中国、論文では中国とインドの増加が著しい。論文の質を被引用回数という形で見ると、日本は質の高い論文を発表している。</p>	第4章
●産業活動	<p>各国の産業政策、DDS医薬品市場、臨床研究の状況、特許権の活用について調査した。</p>	第5章
日本の産業政策	<p>DDSに関連したものとして、最先端研究開発支援プログラム、先端医療開発特区（スーパー特区）のほか、文部科学省、経済産業省、厚生労働省などから多くの研究開発テーマに資金が投入されている。外部刺激応答システムについては、NEDOプロジェクトも実施された。</p>	第5章第1節
欧米の産業政策	<p>米国：NNI、NIH、NCIにおける研究開発状況、FDAにおけるDDS製品に関する方針を整理した。</p> <p>欧州：ETP、FP6、FP7におけるDDS関連プロジェクトを整理した。</p>	第5章第2節
市場動向	<p>DDS医薬品の世界市場は約1,300億ドル（2008年）。地域別には、米国64%、欧州25%、その他（日本を含む）11%である。疾患別には、がん145億ドル、呼吸器疾患139億ドル、中枢系疾患136億ドル（2008年）である。（BCC Research資料）</p>	第5章第3節
臨床研究	<p>NIH：ClinicalTrials.gov、日本：UMIN-CTR、JMA-CCT、JAPIC-CTIを解析した。</p> <p>【リポソーム】ドキシソルピシンを用いたがん治療薬が半数以上である。</p> <p>【PEG化】インターフェロンによる感染症治療が約2/3である。</p> <p>【再生誘導治療】組織再生を促すタンパク質・ペプチドを徐放させて組織再生を行う治療法。日本で臨床研究が多く行われているユニークなもの。</p>	第5章第4節
特許権の活用	<p>PEG化インターフェロンにおいて、Enzon Pharmaceutical社、Nektar Therapeutics社に関連する様々な契約、訴訟を整理した。</p>	第5章第5節

第7章 提言

提言 1

DD Sに関する知的財産権確保の継続と研究の強化が必要

出願人国籍別で見た特許出願件数の日本の比率と、研究者所属機関国籍別で見た論文発表件数の日本の比率は共に9%台であるが¹⁾、件数の年次推移を見ると、特許出願における日本の比率は期間とともに増加しているのに対し、論文の比率は減少している^{2),3)}。

特許出願の比率拡大は望ましい方向であるが、これは日本からの出願件数の増加よりは、米国や欧州の出願件数が大幅に減少している影響の方が大きいと思われる²⁾。そのため今後も知的財産は、今までどおり着実に確保する必要があると考えられる。

一方、論文発表件数では、日本も件数は増加しているものの、米国、欧州、中国、インドなど諸外国の伸びは著しく⁴⁾、その差が開く傾向にある。したがって日本におけるDD Sの研究を更に強化する必要は明白であり、そのためには最先端研究開発支援プログラムに見られるような国からの研究資金援助や、スーパー特区のような組織横断的な研究支援体制が重要であろう。

なお被引用回数から見ると、日本の論文は米国に次いで2位であり⁵⁾、質の高い研究を行っていることが分かる。研究者には、今後も質の高い研究を維持することを望みたい。

また特許の出願人ランキングと論文の研究者所属機関ランキングを比較すると、DD Sの別の側面が見えてくる。すなわち出願人上位は主に企業が占めるのに対し、論文では大学が上位に来ている。これは日本のみならず、欧米でも同じ傾向である。

このように特許と論文で企業と大学が棲み分けているのは、日本も欧米も同じであるが、DD Sを利用した医薬品に関しては、欧米発の医薬品の開発が順調に進んでいるのに対し、日本発の医薬品は一部を除いてそれが難しい状況である。例えば、ナノDD Sテクノロジーを用いた医薬品（承認済み、若しくは臨床試験中）が文献⁶⁾にリストアップされているが、そこに記載された全18品目のうち、1品目（ジノスタチン スチマラマー）のみが日本発の医薬品である。したがって、日本の特許出願のシェアが伸びていると言っても安心できず、それを産業化する部分の障壁を取り除く努力が必要である。

ここでは障壁を取り除くために、以下の点を提言したい。

1) 産官学連携の強化

大学等の研究機関で得られた研究成果を、スムーズに企業に移管し産業化するためには、研究の早い段階から共同研究・開発体制を取ることが重要である。またDD Sは学際領域であり、種々の要素技術やマテリアルを組み合わせることによって初めて達成できる。連携の中心となる組織を国の強い主導で構築し、幅広い研究者の知識と技術を結集することが重要である。さらには特許の出願や維持、特許の実用化には多額の費用がかかることから、そのような資金を確保する意味でも、産官学連携が役立つと考えられる。

2) 臨床試験の多層的構造の改善と臨床情報データベースの整備

日本における治験のコスト、スピード、質を国際的なレベルに上げるために、厚生労働省は2007年3月に「新たな治験活性化5カ年計画」を策定し、治験活性化事業を行ってきた⁷⁾。そこでは臨床試験の整備にあわせて、臨床情報データベースの整備も行われており、徐々に成果を上げつつあるが、まだ問題点を抱えている。

臨床情報データベースに関して言えば、米国では、臨床試験（治験を含む）の情報はClinicalTrials.govで一元管理されているのに対し、日本ではUMIN-CTR、JMA-CCT、JAPIC-CTIという3つのデータベースが存在する⁸⁾。しかもClinicalTrials.govへの登録は義務付けられているのに対し、JAPIC-CTIへの登録は任意であるなど、全ての情報を把握できない。また作られたデータベースは医療関係者向けであり、特許や文献情報との関連が分かりにくいなど、産業面からの解析に適していない。

臨床研究、臨床試験、治験という複雑な構造の改善にあわせ、このようなデータベースの改良も考慮されるべきである。

3) ベンチャーの育成

医薬品等の開発において、新しい技術やプロダクトを持つ研究者がベンチャーを立ち上げ、その初期開発を行った後、(ライセンスイン、導入、企業合併等の手段で)大手企業がそれを引き続いて開発するという産業化の流れが構築されている。ベンチャーファンドはベンチャーに潤沢な資金を与えて資金面で支えるのみでなく、会社経営の指導や人材の送り込みなど、総合的なサポートを行う。このような状況はDDS医薬品においても同様と考えられ、実際、特許出願企業のランキングでは大手企業以外に、欧米のベンチャーの名前が多数見受けられる。

一方、日本はベンチャーが育ちにくい環境といわれている。例えばベンチャーファンドの投資額は欧米よりはるかに少ないため、大手企業が要求する医薬品のPOC (Proof of Concept) を得るところまで資金が続かない。また国際的な特許出願・維持にも多額の費用がかかるため、十分な知的財産権を確保できない状況も存在する。

DDSの研究・開発の成果を産業化するためには、ベンチャーを育てることが最も重要といっても過言ではないと考えられる。

1) 図-2、図-31

2) 図-3

3) 図-32

4) 図-31、図-50

5) 図-51

6) TA Note 02 技術の社会的影響、2009年12月15日発行、小島あゆみ著、IATAグループ発行、Page 4、表1 既に承認された、あるいは臨床試験中の主な「薬剤+ナノテクノロジー」

7) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>、2011年1月11日アクセス、タイトル「新たな治験活性化5カ年計画」について

8) 要約 第5章第4節2.

提言 2

核酸医薬や遺伝子治療の研究の更なる強化と、技術を産業化する仕組みの整備は重要

医薬品の有効成分としては、低分子化合物が多く使われてきたが、最近は副作用の軽減を期待して特異性の高い抗体医薬が急激に比率を伸ばしている。しかしながら、抗体は細胞外のターゲットしか狙えないことや、薬価が高いという医療経済的な問題も抱えている。そのため、抗体と同様に特異性の高い薬物の研究・開発が盛んに行われており、核酸医薬や遺伝子治療はその代表的な例である。

アプタマーなどの特殊な例を除けば、核酸医薬でも遺伝子治療でも、核酸を細胞の核まで運ぶためには、DDS技術が非常に大きな役割を担っている。また核酸を全身投与すると、血中の酵素で分解されてしまうため、血中半減期を向上させるためにもDDSは極めて重要である。

「核酸」＋「遺伝子治療」の特許出願件数の日本の比率は、10.8%¹⁾で、これは全有効成分を解析した値の9.3%²⁾より僅かであるが高い。有効成分別に特許出願件数の比率を求めた場合、「核酸」＋「遺伝子治療」が最もよく用いられている「薬剤標的化技術」³⁾に限って言えば、日本は31.9%、米国は27.2%、欧州は25%と米国、欧州との差が広がる⁴⁾。このように、日本ではこの分野の特許出願の比率が、米国や欧州より僅かであるが高い。また論文発表件数の筆頭著者所属機関国籍別比率で、日本は15.6%を占めている⁵⁾（論文全体の日本の比率は9.7%⁶⁾）。以上の結果から、核酸をベースにした核酸医薬や遺伝子治療の研究は、日本が得意とする分野であると考えられる。さらに有効成分別の年次推移を、全世界から発表された論文⁷⁾と日本DDS学会学術集会要旨集⁸⁾と比較すると、日本DDS学会では「核酸」や「遺伝子治療」に大きな比重が置かれていることが分かる。

このように核酸をベースにした核酸医薬や遺伝子治療は日本の得意分野であるが、それらの研究・開発を進めている企業・ベンチャーの数は少ない。一方、欧米には、バイオリジクス全体の特許出願件数でもトップレベルのISIS PharmaceuticalsやAlnylam Pharmaceuticals、Quark Pharmaceuticals、Dicerna Pharmaceuticalsなど、核酸医薬の研究・開発を推し進めているベンチャーが多数存在している。またこれらの会社は知的財産のポートフォリオを体系的に構築しており、その意味でも極めて強力である。

日本で盛んに研究されている核酸医薬や遺伝子治療を実用化するためには、知的財産面での戦略構築にあわせ、先に述べたようにベンチャーの育成が重要だと考えられる。

1) 図-22

2) 図-2

3) 図-23 上

4) 図-23 下

5) 図-43 中

6) 図-31

7) 図-35

8) 図-44

提言 3

外部刺激応答システムを始めとする複合技術開発の更なる強化

DDSの技術は、放出制御、標的化、吸収改善に大別されるが、これらを組み合わせた複合技術の重要性が増加している。例えば抗がん剤では、がんの特異的に結合（標的化）してから薬剤を徐放化するような技術が求められている。

この目的を達成するためには、DDS用のマテリアルや標的化分子の開発・改良に加えて、デバイスを利用することも重要である。例えば薬剤放出ステントを用いると、薬物を病変部まで運びそこで放出できるので、標的化と放出が可能になる。

外部刺激応答システムも、デバイスを利用している。薬物を含む製剤を投与した後、特定の臓器・組織にエネルギー（熱・超音波・放射線など）を与えることで、その部分のみ薬物を放出・活性化できる。またこのシステムは、治療用だけではなく、診断しながら治療するという新しい治療方法を提供できる可能性を秘めている。

このように多彩な可能性を秘めた外部刺激応答システムであるが、この分野は比較的日本が強い分野である。例えば、外部刺激応答システムの特許出願の出願人国籍別比率では、日本が16.7%¹⁾であるが、この値はDDSの特許出願全体の日本の比率9.3%²⁾に比べて5%以上高い。また年次変化では、米国の出願件数が2001年と2003年をピークに減少しているのに対し、日本では2004年以降増加している¹⁾。論文の発表件数の比率では日本は12.3%³⁾で、DDS論文全体の日本の比率の9.7%⁴⁾より高い。

この分野の重要性は国にも認識されており、公的機関から支援を受けた事業が行われている。例えば内閣府の最先端研究開発支援プログラムでは、「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」が取り上げられ、DDSと光照射を併用した光線力学治療などの研究が行われている⁵⁾。また先端医療開発特区（スーパー特区）プロジェクトである「イメージング技術が拓く革新的医療機器創出プロジェクト—超早期診断から最先端治療まで—」では、がんのホウ素中性子捕捉療法でデバイスとDDS技術を組み合わせる試みが行われている⁶⁾。

日本の強みをいかすために、外部刺激応答システムの研究・開発を更に進めることが重要で、そのためには優れた性質を持つDDS製剤の開発と、デバイスの開発を同時並行で進める必要があるだろう。

1) 図-28

2) 図-2

3) 図-49

4) 図-31

5) 要約 第5章第1節

6) 要約 第5章第1節、表-9

提言 4

がんのDDS研究の強化・加速が必要

DDSが最も応用されている疾患はがんであり、疾患領域別の特許出願件数¹⁾と論文発表件数²⁾は、共に1995年から2008年又は2009年まで一貫してほかの疾患より高い値を示している。そのため、この分野の動向は非常に注目される。

国籍別の件数比較では、日本の比率は、特許出願が9.7%³⁾、論文が10.9%⁴⁾と共に、全ての特許出願の9.3%⁵⁾や論文の9.7%⁶⁾の比率と同等かそれを上回っており、現状では平均的な成績と考えられる。

しかしながら、論文発表件数の年次推移では、米国・欧州・中国・その他の国における高い伸び率と、日本・韓国との間で開きがあり、その差は年とともに拡大する傾向にある⁴⁾。そのためこのまま推移すると、日本の比率は徐々に低下することが懸念される。

このような差がつく背景には、日本のがん治療研究がDDSよりも細胞生物学及び分子生物学に大きく偏っている可能性や、前述のように日本のDDS研究・開発では安全性が重視されるため、その確認に時間と労力が取られるため件数が伸びにくいという事情があると考えられる。したがって、必ずしも件数で諸外国と肩を並べることを目指す必要はないとも考えられるが、DDSが最も応用されているがん領域で、将来大きな差がつく可能性がある。

外部刺激応答システムの部分で述べたとおり、内閣府の最先端研究開発支援プログラム⁷⁾やスーパー特区プロジェクト⁸⁾ではがんのDDSが取り上げられている。またスーパー特区では、がん関連で別のプロジェクトも複数取り上げられている。このように国も力を入れている分野ではあるが、他国の状況を見ると、この分野の研究の強化・加速は、今後も最も重点的に行わなければならない点の1つと考えられる。

1) 図-20

2) 図-36

3) 図-24

4) 図-46

5) 図-2

6) 図-31

7) 要約 第5章第1節

8) 要約 第5章第1節、表-9

提言 5

特色あるDDS研究でワクチンの開発を推進

2009年の新型インフルエンザの発生でワクチンが脚光を浴びたが、使えないワクチンがあるとか、ワクチンの接種率が上がらないなど、日本のワクチン事情はほかの先進国より20年ほど遅れているといわれる¹⁾。

実際、ワクチン関連のDDSでは、米国と欧州の二大勢力が激しい競争を繰り広げており、日本の特許出願件数比率は4.2%と低い²⁾。

費用対効果の点からワクチンは医療経済的に優れていることもあって、今後もワクチンへの傾斜は続くものと思われる。そのため欧米の大手製薬企業は、いち早くワクチンの研究・開発を行ってきたが、日本の製薬企業も最近ようやく動き出した。ただ先行特許が多数存在する中で、どのようにワクチンの研究・開発を推進するかは、工夫が必要なところである。

このような状況で、日本でワクチンの研究・開発を推進するためには、独自性のある技術が必要だと考えられる。現状ではワクチンの接種法は皮内注射や筋肉内注射などが主流であるが、より簡便で苦痛を伴わない接種法や、より有効率の高いワクチンやアジュバントができれば、遅れを取り戻し優位に立つ可能性も考えられる。

国もワクチンの重要性は認識しており、スーパー特区プロジェクトでは、「迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発」、「複合がんワクチンの戦略的開発研究」など、4件のワクチン・アジュバントのプロジェクトが進行中である³⁾。

なおワクチンの研究・開発を推進するためには、技術的な進歩のみでは不十分である。1980年代にはワクチン先進国といわれていた日本が、このように遅れてしまった原因には、僅かの副作用でも嫌う国民性や、ワクチンの審査体制、予防接種の費用負担の問題など、種々の問題が絡んでいる。これらはワクチンの研究・開発を進める上では避けては通れないもので、研究・開発と平行して解決せねばならない。

1)NHK クローズアップ現代 2010年12月6日放送

(http://cgi4.nhk.or.jp/gendai/kiroku/detail.cgi?content_id=2975)、2011年1月11日アクセス

2)図-22 右

3)表-4

提言 6

バイオマテリアルを用いた再生医療誘導研究の強化

再生医療の基本アイデアは、体本来の持つ自然治癒力を高め、病気を治すことである。この自然治癒力のもとが細胞の増殖、分化（成熟して生物機能を持つこと）能力（細胞力）であり、これを高めることが大切である。再生医療には3つの研究分野がある。それは、細胞力とは何かを調べる細胞研究、細胞力を高めるための薬の開発（創薬研究）及び細胞力を活用した再生治療である。このいずれに対しても、細胞の周辺環境を作り与えるための「もの」作り技術が不可欠となっている。細胞の住み家に当たる足場、細胞の食べ物に当たる薬を細胞に運ぶドラッグデリバリーシステム(DDS)、細胞培養、細胞の機能改変、細胞移植支援などがバイオマテリアル技術によって実現される。

再生治療といえば、自己複製能と多分化能を有する多能性幹細胞（胚性幹細胞、iPS細胞等）や体性幹細胞、さらに分化の進んだ前駆細胞などを患者に投与する例が多いが、移植される細胞の起源が本人由来（自家移植）か他人由来（他家移植）かによって、超えなければならない問題が異なってくる。他人の細胞では免疫による拒絶反応が大きな問題であり、特に胚性幹細胞ではヒト受精卵（胚）を利用するという生命倫理上の課題がある。一方、自己の細胞の場合は、細胞の入手や分化可能な組織が限定されるという課題がある。iPS細胞はこのような難点を克服するものとして期待されるが、再生医療に用いるには、生産方法、分化の方法、毒性検討、標準化など多くの課題が残されている。

これらの課題を回避する方法として、細胞の食べ物に当たるタンパク質やペプチドをDDS化して利用するアプローチが有効である。具体的には、生体適合性のバイオマテリアルと組み合わせることで、タンパク質やペプチドを体内で長期間徐放させ、体内に存在する細胞力を高め、組織再生を促すというアプローチである。この場合拒絶反応の心配がないこと、また人工的に作れる「もの」（バイオマテリアル、ペプチドやタンパク質）を用いるため、その製造方法やプロダクトの標準化が容易であることなどの利点があり、実用化への障壁は低いと考えられる。

この方法は、既に臨床研究の段階であり、体の表面（指、顔面、皮膚など）から臓器（心臓、末梢血管など）まで幅広く適応できる¹⁾。また他国では実施されていないことから、日本のオリジナルな技術である²⁾。さらに、この技術は、移植細胞の体内寿命とその機能を増強させ、細胞移植の治療効率の向上にも大きく貢献する。

このような試みは、既にスーパー特区プロジェクトの「難知性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」³⁾や先進医療に取り上げられ、DDSの技術を応用できる新しい分野として、更に推し進めることが必要不可欠である。再生治療に加えて、上述の細胞研究や創薬研究に対するDDS技術の応用展開も、今後、ますます重要になるであろう。

1)表-13

2)要約 第5章第4節5.

3)表-4

注 1) 本調査における欧州の定義について

欧州への出願については、欧州特許条約 (EPC) 加盟国のうち、データベース WPINDEX (STN International : American Chemical Society の登録商標) の収録対象国である 20 か国 (オーストリア (AT)、ベルギー (BE)、スイス (CH)、ドイツ (DE)、デンマーク (DK)、スペイン (ES)、フィンランド (FI)、フランス (FR)、イギリス (GB)、アイルランド (IE)、イタリア (IT)、ルクセンブルク (LU)、オランダ (NL)、ノルウェー (NO)、ポルトガル (PT)、スウェーデン (SE)、チェコ (CZ)、ハンガリー (HU)、ルーマニア (RO)、スロバキア (SK)) と欧州特許庁 (EP) の合計 21 か国 (機関) を対象としている。

欧州の国籍の定義は、欧州特許条約 (EPC) 加盟国の 37 か国 (アルバニア (AL)、オーストリア (AT)、ベルギー (BE)、ブルガリア (BG)、スイス (CH)、キプロス (CY)、チェコ (CZ)、ドイツ (DE)、デンマーク (DK)、エストニア (EE)、スペイン (ES)、フィンランド (FI)、フランス (FR)、イギリス (GB)、ギリシア (GR)、クロアチア (HR)、ハンガリー (HU)、アイルランド (IE)、アイスランド (IS)、イタリア (IT)、リヒテンシュタイン (LI)、リトアニア (LT)、ルクセンブルク (LU)、ラトビア (LV)、モナコ (MC)、マケドニア旧ユーゴスラビア (MK)、マルタ (MT)、オランダ (NL)、ノルウェー (NO)、ポーランド (PL)、ポルトガル (PT)、ルーマニア (RO)、スウェーデン (SE)、スロベニア (SI)、スロバキア (SK)、サンマリノ (SM)、トルコ (TR)) である。

注 2) 日本国籍出願人の海外出願比率について

平成 22 年度特許出願技術動向調査テーマにおける日本国籍出願人の総出願件数における日本への出願の比率を示す。

「ドラッグデリバリーシステム (DDS)」: 1,861/3,990=46.6%

「幹細胞関連技術」: 872/1,346=64.5%

「先端癌治療機器」: 853/1,325=64.4%

「電子キャパシタ」: 4,906/7,367=66.6%

「グリーンパワーIC」: 7,906/14,591=54.2%

注 3) リポソーム以外のナノ粒子の定義について

リポソーム以外のナノ粒子とは、表-1 の製剤の分類の製剤構成成分 (有効成分以外) におけるミセル、エマルジョン、マイクロ (ナノ) スフェア・マイクロ (ナノ) カプセル、 dendrimer、ナノゲル、その他のナノ粒子に分類されるものの合計である。