

令和2年度

特許出願技術動向調査 結果概要

中分子医薬

令和3年2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）

令和2年度特許出願技術動向調査

－ 中分子医薬 －

はじめに

医薬品には様々なモダリティ（治療手段）が存在するが、モダリティを、その「分子量」という観点から見ると、「低分子医薬」の大半が分子量 500 以下であるのに対して、「抗体医薬」等は分子量が 10,000 を超える。これら低分子量医薬品と高分子量医薬品の「中間的な分子量」を有する医薬品を「中分子医薬」と称するが、その分子量域については明確な定義はない。

「中分子医薬」は、「低分子医薬」や「抗体医薬」では標的とすることができなかった細胞内タンパク質間相互作用に主として対応し、かつ化学合成が可能な、新たな医薬として期待されている。「中分子医薬」は、「低分子医薬」の長所（経口投与が可能、製造コストが低い）と、「抗体医薬」の長所（特異性が高く、副作用が少ない）を併せ持ち、また、現状、製薬企業が保持している「低分子医薬」の創薬研究体制を活用できる医薬である点や、AI 技術を用いることが想定される点でも、注目を集めている。

このような背景の下、本調査では、「中分子医薬」のうち、「ペプチド医薬」及び「核酸医薬」を対象として調査を行った。

①調査範囲

・特許文献

出願年（優先権主張年）：2008 年～2018 年

出願先国・地域：日本、米国、欧州、中国及び韓国の 5 か国・地域

使用した商用データベース：Derwent World Patents Index (DWPI)

（キャメロット ユーケイ ビットコ・リミテッドの登録商標、
Clarivate Analytics 社提供）

調査対象文献数：日本公報を含むファミリー 約 8,700 件

外国公報のみのファミリー 約 23,900 件

今回の調査では、ペプチド医薬、核酸医薬についてその「要素技術」、「応用分野」に関するキーワードを設定し、検索式を構成したが、検索条件の設定によりかなり件数を絞り込んでいるので、調査対象時期に該当する全ての中分子医薬に関する出願を解析の対象としているわけではないことに、留意が必要である。

・非特許文献

発行年：2011 年～2019 年

使用した商用データベース：SCOPUS（エルゼビア ビーブイの登録商標、
Elsevier 社提供）

調査対象文献数：約 10,000 件

有識者意見を参考に主要雑誌に限定して解析を行ったため、調査の時期的範囲（発行年：2011～2019年）に発表された中分子医薬に関する全ての論文を対象とした解析を行っているわけではない点に注意が必要である。

②調査手法

・特許文献

中分子医薬に関する出願を抽出するために、国際特許分類、ペプチド医薬、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った。特許公報（明細書）の読込により中分子医薬に関する出願かどうかを判断し、「要素技術」と「応用分野」に大別し技術分類を付与した。

・非特許文献

特許文献の検索式と同様のキーワードを組み合わせて検索を行った。論文の抄録から特許文献と同様に読込により中分子医薬に関する論文かどうかを判断し技術分類を付与した。

本調査において中分子医薬として採りあげるペプチド医薬及び核酸医薬には、それぞれその構造、作用機作から様々な種類が存在する（表1）。

表1 中分子医薬の種類

調査対象の中分子医薬の種類	概要
ペプチド医薬	中分子鎖状ペプチド、環状ペプチド、様々な非ペプチド性の部分構造を組み合わせて天然ペプチドの構造を模倣(ミミック:mimic)したペプチドミメティック、天然の抗体よりも分子量の小さなマイクロ抗体等から構成される
核酸医薬	標的とするmRNA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アンチセンス、標的とするmRNAの分解を促進する二本鎖RNA(siRNA)、疾患で低下しているmiRNAの機能を補強する二本鎖RNA又はヘアピン型一本鎖RNAのmiRNA mimic、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デコイ、抗体と同じように標的を認識・結合するアプタマー等から構成される

本調査では中分子医薬を「要素技術」と「応用分野」に大別した。中分子医薬の「要素技術」は、新規な中分子医薬を探索し、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、具体的には「作用機序の設計」、「中分子医薬の設計」、「製造技術」、「製剤技術」、「インフォマティクス」の技術から構成されている（表2）。

表 2 中分子医薬の「要素技術」

要素技術	概要
作用機序の設計	新規作用機序の提言や改良
中分子医薬の設計	分子デザイン、化学修飾(機能性グループの付加)、評価・選抜方法、ライブラリーの作製方法
製造技術	合成技術、精製技術、品質管理
製剤技術	ドラッグデリバリー(キャリアを用いるもの、デバイスを用いるもの、その他)、保存安定化
インフォマティクス	配列の設計、in silicoライブラリー構築、物理化学的性状、毒性、オフターゲット効果、薬物動態、高次構造の予測

中分子医薬の「応用分野」は、疾患の「予防・治療薬」あるいは、「診断薬」としての活用である(表3)。

表 3 中分子医薬の「応用分野」

応用分野	概要
予防・治療薬	ペプチド医薬: アミノ酸が複数つながった構造を持ち、主として生理活性成分あるいは生理活性成分の作用を阻害することで薬効を発揮する。 核酸医薬: 蛋白質の発現を介さずに直接、標的に作用するオリゴ核酸(オリゴヌクレオチド)を薬効の主体とする
適応疾患	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・性器系疾患、免疫賦活等
診断薬	ペプチド医薬及び核酸医薬を成分として含み、生体内で標的とする細胞・分子等を検出する

中分子医薬の技術俯瞰図を以下に示す（図1）。



図1 【技術俯瞰図】

1. 本調査の結果概要

- (1) これまで上市されてきたペプチド医薬は、インスリン、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) など天然の生理活性ペプチドホルモン、あるいはこれを基に長期間作用型、徐放性など、患者の QOL (Quality of Life) の向上に寄与し得る改良を図った製品であり、いわゆるブロックバスターに成長した製品もある。開発企業も Sanofi、Eli Lilly、Novo Nordisk などペプチドが治療薬として登場したころから開発を手掛けていた欧米の大手～中堅の製薬企業である。ペプチド医薬の臨床試験は、米国籍企業が 324 社・203 件、欧州国籍企業が 101 社・168 件と、その約 8 割が欧米の企業によって進められており、日本国籍企業は 19 社・35 件と大きく引き離されている。

これまで合計 12 品目の核酸医薬が承認されており (2020 年 8 月末時点)、日本発の核酸医薬も登場している。米国のベンチャー企業には複数の製品の上市に成功したもののあり、近年、承認される製品も増加傾向にあるが、その売上げはまだ小さく、市場が確立されているとは言い難い。核酸医薬の臨床試験は、米国籍企業が 34 社・99 件で企業数の約 5 割、臨床試験数で約 6 割を占めるなど、米国主導で進んでいる。日本国籍企業も 6 社・8 件に臨床試験を行っているが、核酸医薬の創薬を行う企業の中で臨床試験に至っている企業数が欧米に比べて少ない状況にある。

- (2) 日本では、ペプチド医薬は従来の低分子化合物医薬と同じ枠組みの中で開発されてきたため、特にペプチド医薬を対象とした政策はなかった。その中で、核酸医薬が新たなモダリティとして政策の中に取り上げられるようになり、ライフサイエンスにおける、これまでの省庁ごとの産業政策から AMED を軸にした統合的な政策への転換の中で、新規なモダリティという観点から、「中分子医薬」という文言も取り上げられるようになってきている。欧米では、特に「中分子医薬」という枠組みを設けての支援策は採られていないが、米国 NIH の研究開発予算、欧州の Horizon 2020 の予算の中で、ペプチド医薬、核酸医薬に関連したプロジェクトに支援が行われている。中国はイノベーション国家への転換を図っており、ペプチド医薬、核酸医薬に限らず、ビジネスを海外へ拡げるよう誘導する施策が採られている。その中で、PCT 出願件数の倍増が数値目標として挙げられているほか、優遇税制の受けられるハイテク企業の認定要件の中に、事業の核となる知的財産の保有が挙げられるなど、知的財産重視の方向性が明確になってきている。また、国・地方政府レベルで、海外への出願を含む特許出願に対する助成策が打ち出されてきたが、近年、国策として特許出願に関しても「量から質への転換」が図られている。

- (3) 日本は PCT 出願件数では米国に次いで 2 位、日米欧中韓への出願のファミリー件数では中国、米国に次いで 3 位、日米欧中韓いずれの出願先国・地域においても出願件数が 3 位以内にあるなど、一定の研究開発・技術開発力を有している。中国は、近年出願件数を大きく増やしプレゼンスを高めつつあり、出願人ランキングでも上位に入る

中国籍出願人が増えているが、出願先が自国中心であり、海外での権利確保に関しては後れており、現時点で直ちに脅威とまでは言い難い。しかしながら、国の政策もあり質を重視しつつ外国出願を増やす方向にあるなど、今後の動静に注目する必要がある。同じペプチド医薬であっても、「中分子鎖状ペプチド」は「製剤技術」に関する出願が多く、「環状ペプチド」は「製造技術」が多く「製剤技術」が少ない、核酸医薬では「アンチセンス」に比べて「siRNA」では「製剤技術」に関する出願が多いなど、中分子医薬の種類により重要な要素技術は異なっている。日本国籍出願人は「要素技術」に関する出願が約33%と、他国・地域に比べて高くなっている。

- (4) 2011年には日本と同程度であった中国籍の研究機関による論文発表件数が、2018年には米国を上回り、欧州に比肩するまでに増加している。技術区分別にみると、日本の研究機関は、「要素技術」である「中分子医薬の設計」、「製造技術」、「製剤技術」に関する論文の比率が他の地域の研究者に比べて高く、「応用分野」（予防・治療薬の適応疾患）に関する論文の比率が少ない。この点は、特許動向と同じ傾向を示している。

2. 市場動向

(1) ペプチド医薬

日米欧を中心に、これまで120品目のペプチド医薬が上市されてきた（2020年5月末時点）。うち1/4は糖尿病治療薬で、インスリンやグルカゴン、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)などの天然の生理活性ペプチドホルモンとこれをもとに即効性、あるいは作用の持続時間の延長といった工夫を施した改良型ペプチド医薬品がペプチド医薬の主流である。また上市品目数の多い企業を見ても、Sanofi、Novo Nordisk、Eli Lilly、Pfizer、Ferring、GlaxoSmithKline等、欧米の大手～中堅の製薬企業が中心となっている。

企業が行っているペプチド医薬の臨床開発状況について、企業国籍別—Phase 別に表 4 に示す。2020 年 5 月末時点で、30 か国に及ぶ 324 社・474 件のペプチド医薬の臨床試験が行われている。

表 4 ペプチド医薬の企業国籍別—Phase 別臨床開発状況（2020 年 5 月末時点）

Phase	Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 2/3	Phase 3	合計
企業国籍						
日本	7	4	18	0	6	35
米国	66	21	83	4	29	203
欧州	65	22	63	0	18	168
中国	5	0	2	0	1	8
韓国	5	0	2	0	1	8
その他	8	11	20	1	12	52
合計	156	58	188	5	67	474

出典：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/>) 等の検索を基に(株)三菱ケミカルリ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した。

企業の国籍で見ると、米国籍企業が 146 社・203 件で、企業数の 4 割以上、臨床試験数も約 4 割を占めている。続いて欧州国籍企業が 101 社・168 件、日本国籍企業が 19 社・35 件であった。Phase 3 にある 67 件のうち 4 割に当たる 29 件は米国籍企業によるものであった。

臨床試験に至っている 324 社のうち、9 割はペプチド医薬の臨床試験数が 2 件以下であり、その多くが小規模のいわゆるベンチャー企業である。欧米にはペプチド医薬の臨床開発を専業としている企業もよく見られる。大手の製薬企業では、Bristol Myers Squibb、Eli Lilly、Merck & Co.、Pfizer、AstraZeneca、GlaxoSmithKline、Ipsen、Novartis、Novo Nordisk、Sanofi、塩野義製薬が多くのペプチド医薬開発を推進している。

ペプチド医薬の種類で見ると、中分子鎖状ペプチドが全体の 5 割以上、環状ペプチドが全体の 2 割を占めていた。次いで多くのペプチドワクチンの開発が臨床段階に進んでいる。

(2) 核酸医薬

1998 年に米国で世界初の核酸医薬が承認されて以来、アンチセンスが 8 品目、siRNA が 2 品目、アプタマー及び CpG オリゴが各 1 品目の合計 12 品目がこれまでに承認されている（2020 年 8 月末時点）。Ionis Pharmaceuticals、Anylam Pharmaceuticals 等、米国のベンチャー企業が複数の製品の上市に至っており、2020 年 3 月には日本企業の開発した国産核酸医薬が初めて承認されている。これらの核酸医薬の中には、2019 年の売上げが 20 億ドルを超えるものもあるが、それ以外の製品の多くは、承認から間近いため現時点では売上げが立っておらず、核酸医薬の市場は立ち上がり始めたばかりで、まだ確固たる市場が確立しているとは言えない状況にある。

2020年5月末時点で、世界で66社により106品目・162件の臨床試験が行われている(表5)。

表5 核酸医薬の企業国籍別—phase別臨床開発状況(2020年5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	6	4	1	2	0	1	8
米国	34	24	18	33	5	19	99
欧州	18	14	5	15	1	9	44
中国	2	1	0	2	0	0	3
韓国	2	2	0	0	0	0	2
その他	4	0	0	6	0	0	6
合計	66	45	24	58	6	29	162

出典：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/>)等の検索を基に(株)三菱ケミカルリ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した。

企業の国籍で見ると、米国籍企業が34社・99件で、企業数の約5割、臨床試験数で約6割を占めている。続いて欧州国籍企業が18社・44件、日本国籍企業が6社・8件であった。開発のphaseでは、phase1～phase2が127件で全体の約78%を占めている。Phase3にある29件のうち19件は米国籍企業によるものであった。

核酸医薬に関わる企業は世界で204社(2020年5月末時点)あり、所在地で見ると日本52社、米国80社、欧州46社、中国8社、韓国6社、その他が12社であった。世界で行われている核酸医薬の臨床試験数を企業の国籍で見ると、米国籍企業が34社・99件、欧州国籍企業が18社・44件、日本国籍企業が6社・8件であった。「創薬」に係わる企業が米国62社、欧州37社、日本29社であることを考えると、米国及び欧州の創薬企業の約半数(米国：約55%、欧州：約49%)が臨床試験を行っているのに対して、日本企業では約20%にとどまり、臨床試験にまで至っていない企業が日本に多いことが分かる。

3. 政策動向

(1) 日本

日本では、ペプチド医薬は従来の低分子化合物医薬と同じ枠組みの中で開発されてきたため、特にペプチド医薬を対象とした政策は見られなかった。その中で、核酸医薬が新たなモダリティとして政策の中に取り上げられるようになり、これまでの省庁ごとの産業政策からAMEDを軸にした統合的な政策への転換の中で、「中分子医薬」という文言も取り上げられるようになってきている。

(2) 海外

米国NIHの研究開発予算、欧州のHorizon 2020の予算の中で、ペプチド医薬、核酸

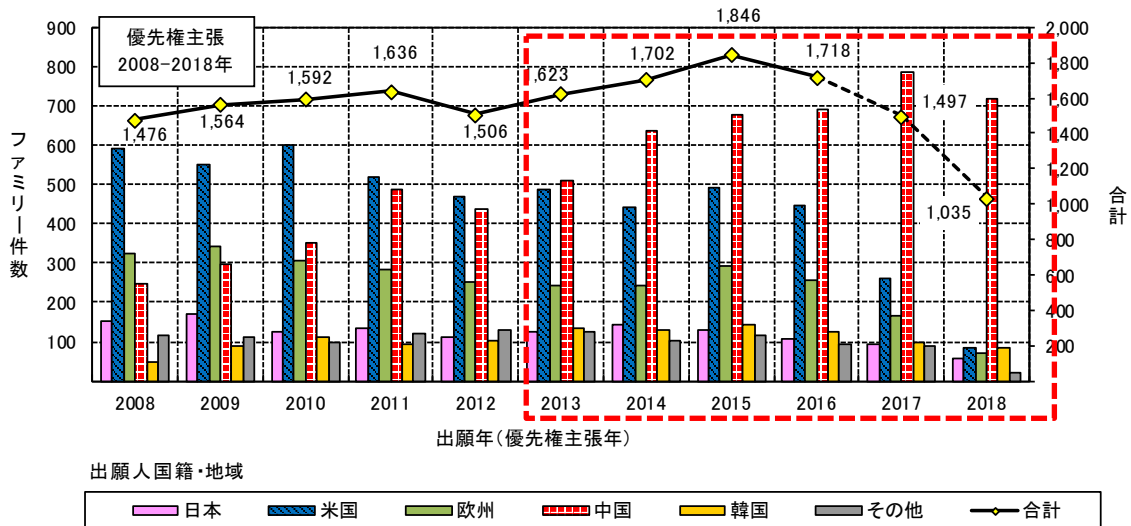
医薬に関連したプロジェクトに支援が行われている。

中国はイノベーション国家への転換を図っており、ペプチド医薬、核酸医薬に限らず、ビジネスを海外へ拡げるよう誘導する施策が採られている。その中で「国家科学技術イノベーション第13次5か年計画（2016-2020年）」で、PCT出願件数の倍増が数値目標として挙げられている。また、税制面での優遇措置の受けられるハイテク企業の認定要件の中に、事業の核となる知的財産の保有が挙げられるなど、知的財産重視の方向性が明確になってきている。また、国・地方政府レベルで、海外への出願を含む特許出願に対する助成策が打ち出されている。近年、国策として特許出願に関しても「量から質への転換」が図られている。

4. 特許出願動向

(1) 出願人国籍別の出願動向

2008年以降、2015年までファミリー件数¹は増加傾向にある。2012年までは米国籍出願人によるファミリー件数が最も多かったが、2013年以降、中国籍出願人が件数を大きく伸ばし、米国籍を上回っている。ファミリー件数の合計では、中国籍の5,836件で全体の33.9%を占めており、米国籍が4,943件(28.7%)、欧州国籍が2,789件(16.2%)、日本国籍が1,344件(7.8%)、韓国籍が1,158件(6.7%)である(図2)。



注:2017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出願データを反映していない可能性がある。

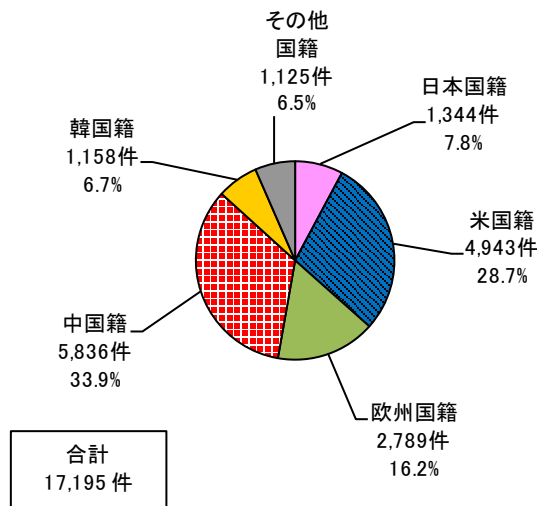


図2 【出願人国籍・地域別ファミリー件数推移とシェア (出願先:日米欧中韓、2008-2018年の出願)】

¹ ファミリー件数とは、同じ発明を複数の国へ特許出願する場合、各国(自国も含む)へ特許出願した「特許出願のまとめり」をパテントファミリーと呼び、このファミリーを1件とカウントした件数

(2) 出願先国・地域別一出願人国籍・地域別の出願件数及び比率

出願先国・地域別一出願人国籍・地域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・地域の出願人も自国・地域が主要な出願先となっているが、日米欧州国籍出願人の自国・地域への出願が総件数の約35%~45%であるのに対して、中国籍出願人は自国への出願が約90%、韓国籍出願人は50%以上であり、自国への出願が多く、他国・地域への出願が少ない。図2において、2013年以降、中国籍出願人がファミリー件数を大きく伸ばし、米国籍を上回っていることを述べたが、中国籍出願人の出願の実態としては国内への出願が多数を占めており、海外での権利取得への意識はまだ低いといえる。

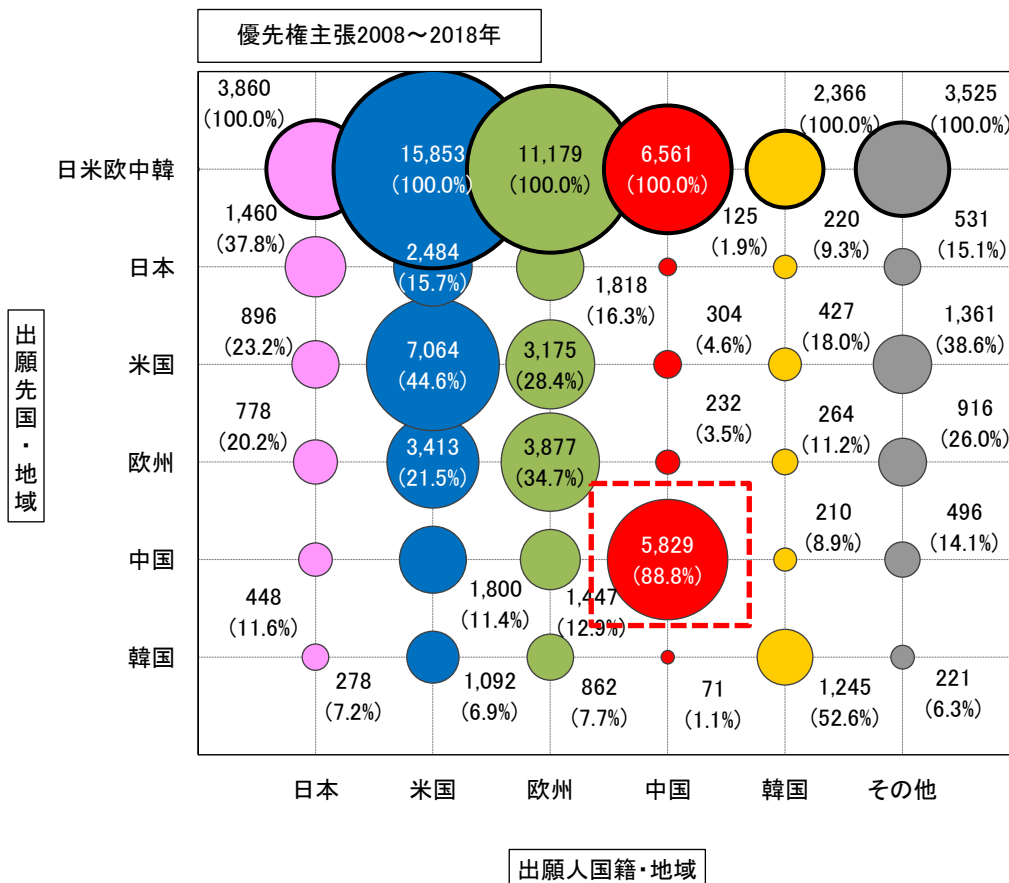


図3 【出願先国・地域別一出願人国籍・地域別出願件数及び比率(2008~2018年の出願)】

(3) 日米欧中韓における出願収支

米国籍出願人は積極的に外国への出願を行い、日本及び欧州でも30%以上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、外国への出願件数が少ない(図4)。

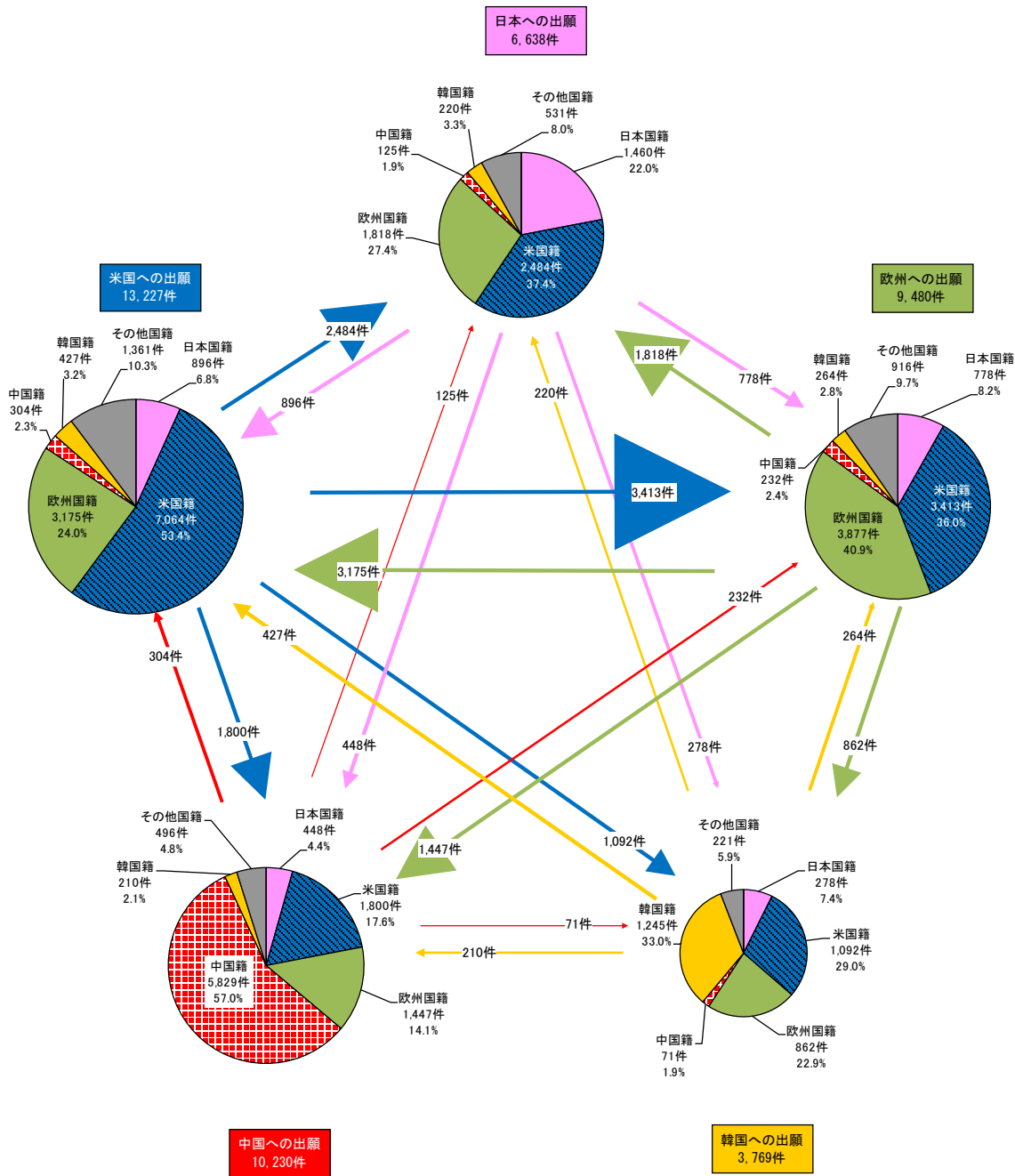


図4 【日米欧中韓における出願収支 (2008-2018年の出願)】

(4) 出願先国・地域別の出願件数、登録件数

出願先国・地域別の出願件数を出願人国籍別に表6に示す。日本及び米国籍出願人は、いずれの国・地域においてもランキング3位以内に入っている。

表6 【出願先国・地域別—出願人国籍別出願件数（2008—2018年の出願）】

日本への出願(6,638件)			米国への出願(13,227件)			欧州への出願(9,480件)		
順位	出願人国籍	出願件数	順位	出願人国籍	出願件数	順位	出願人国籍	出願件数
1	米国	2,484	1	米国	7,064	1	米国	3,413
2	日本	1,460	2	日本	896	2	日本	778
3	スイス	378	3	ドイツ	613	3	フランス	754
4	ドイツ	310	4	スイス	544	4	ドイツ	731
5	フランス	290	5	フランス	505	5	スイス	533

中国への出願(10,230件)			韓国への出願(3,769件)		
順位	出願人国籍	出願件数	順位	出願人国籍	出願件数
1	中国	5,829	1	韓国	1,245
2	米国	1,800	2	米国	1,092
3	日本	448	3	日本	278
4	スイス	300	4	スイス	209
5	ドイツ	236	5	ドイツ	144

出願先国・地域別の登録件数を表7に示す。日本及び米国籍出願人は、いずれの国・地域においてもランキング3位以内に入っている。

表7 【出願先国・地域別—出願人国籍別登録件数（2008～2018年の出願）】

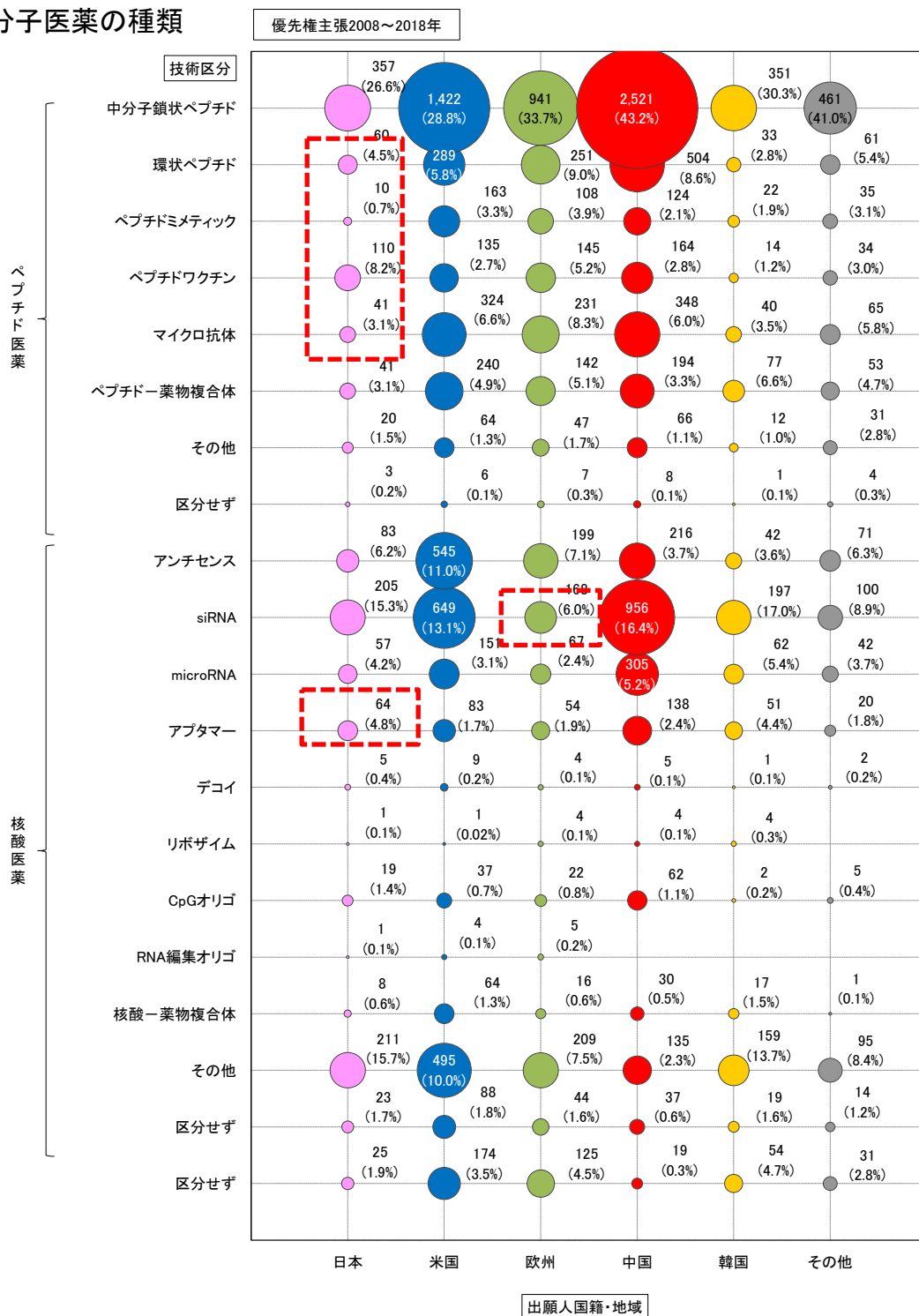
日本での登録(2,733件)			米国での登録(6,837件)			欧州での登録(4,126件)		
順位	出願人国籍	登録件数	順位	出願人国籍・地域	登録件数	順位	出願人国籍	登録件数
1	米国	929	1	米国	3,670	1	米国	1,305
2	日本	682	2	日本	467	2	フランス	396
3	スイス	163	3	ドイツ	330	3	日本	377
4	フランス	130	4	スイス	270	4	ドイツ	282
5	ドイツ	128	5	韓国	259	5	スイス	262

中国での登録(3,891件)			韓国での登録(1,528件)		
順位	出願人国籍	登録件数	順位	出願人国籍・地域	登録件数
1	中国	2,630	1	韓国	856
2	米国	497	2	米国	264
3	日本	162	3	日本	95
4	スイス	87	4	スイス	55
5	フランス	67	5	ドイツ	40

(5) 技術区分別の出願動向

ペプチド医薬においては、日本国籍出願人は「環状ペプチド」及び「マイクロ抗体」に関する出願の比率が他国・地域よりも低く、「ペプチドワクチン」に関する出願の比率が高くなっている。核酸医薬では、日本国籍出願人は「アプタマー」に関する出願の比率が高い。欧州国籍出願人は「siRNA」に関する出願の比率が他国・地域の半分以下である。

a. 中分子医薬の種類



b. 要素技術・応用分野

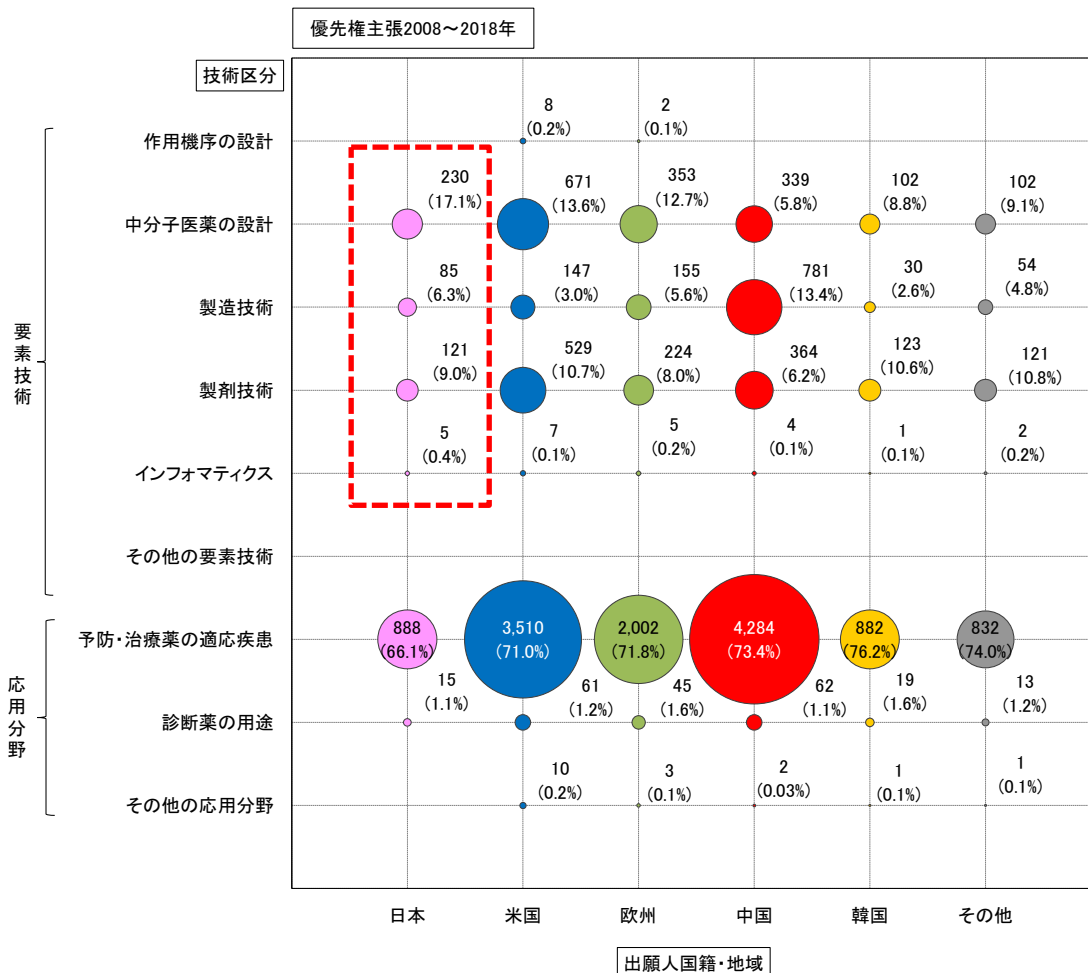


図 5 【技術区分別・出願人国籍・地域別ファミリー件数（出願先：日米欧中韓、2008～2018年の出願）】

「要素技術」、「応用分野」では、国籍・地域による差異はさほどないが、日本国籍出願人は、「要素技術」に関する出願の比率が約 33%で、他国・地域に比べて高くなっている。

(6) 主要出願人

日米欧中韓への出願人別のファミリー件数ランキングでは、首都医科大学（中国）が175件で首位となり、次いでアンチセンス医薬の開発を手掛ける IONIS PHARMACEUTICALS（米国）、REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA（米国）、siRNA 医薬の開発を手掛ける ALNYLAM PHARMACEUTICALS（米国）、中国薬科大学（中国）と続いている。上位10位は、中国4者、米国3者、欧州3者であった（表8）。

表8 【出願人別ファミリー件数上位ランキング（出願先：日米欧中韓、2008～2018年の出願）、全体】

順位	出願人名称(国籍)	ファミリー件数
1	首都医科大学(中国)	175
2	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	165
3	REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA(米国)	143
4	ALNYLAM PHARMACEUTICALS(米国)	134
5	中国薬科大学(中国)	123
6	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	122
7	IMMATIC BIOTECHNOLOGIES(ドイツ)	106
8	深圳翰宇薬業股份有限公司(中国)	103
9	復旦大学(中国)	101
10	INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE)(フランス)	86

これを期間別で見ると、2008年～2012年では上位5位までを日米欧の企業及び大学が占めていたのに対して、2013年～2018年では、2008年～2012年に比べて、上位に入る中国籍出願人が大きく増えており（3者→6者）、日本国籍出願人は上位に入っていない（表9）。

表9 【出願人別ファミリー件数上位ランキング（出願先：日米欧中韓、2008～2018年の出願）、期間別】

2008-2012年			2013-2018年		
順位	出願人名称(国籍)	ファミリー件数	順位	出願人名称(国籍)	ファミリー件数
1	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	84	1	首都医科大学(中国)	127
2	ALNYLAM PHARMACEUTICALS(米国)	80	2	IMMATIC BIOTECHNOLOGIES(ドイツ)	95
3	REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA(米国)	70	3	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	81
4	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	64	4	REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA(米国)	73
5	オンコセラピー・サイエンス	58	5	中国薬科大学(中国)	69
6	中国人民解放軍第三軍医大学(中国)	56	6	復旦大学(中国)	67
7	OPKO HEALTH(米国)	55	7	浙江大学(中国)	59
8	中国薬科大学(中国)	54	8	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	58
9	NOVARTIS(スイス)	50	9	深圳翰宇薬業股份有限公司(中国)	56
10	アメリカ合衆国(米国)	48	10	ALNYLAM PHARMACEUTICALS(米国)	54
10	首都医科大学(中国)	48	10	中山大学(中国)	54

日米欧では米国及び欧州国籍出願人が上位を占めている（表 10）。

表 10 【出願先国・地域別出願件数上位ランキング（2008－2018 年の出願）】

日本への出願(6,582 件)			米国への出願(13,079 件)			欧州への出願(9,423 件)		
順位	出願人名称(国籍)	出願件数	順位	出願人名称(国籍)	出願件数	順位	出願人名称(国籍)	出願件数
1	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	109	1	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	282	1	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	182
2	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	105	2	ALNYLAM PHARMACEUTICALS(米国)	240	2	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	147
3	ALNYLAM PHARMACEUTICALS(米国)	98	3	IMMATICS BIOTECHNOLOGIES(ドイツ)	194	3	ALNYLAM PHARMACEUTICALS(米国)	123
4	NOVARTIS(スイス)	91	4	REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA(米国)	193	4	INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE)(フランス)	119
5	OPKO HEALTH(米国)	78	5	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	142	5	CNRS (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE)(フランス)	112

中国への出願(9,507 件)			韓国への出願(3,683 件)		
順位	出願人名称(国籍)	出願件数	順位	出願人名称(国籍)	出願件数
1	首都医科大学(中国)	175	1	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	73
2	中国薬科大学(中国)	123	2	SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION(韓国)	70
3	深圳翰宇薬業股份有限公司(中国)	102	3	IONIS PHARMACEUTICALS(米国)	66
4	復旦大学(中国)	101	4	OPKO HEALTH(米国)	64
5	F. HOFFMANN-LA ROCHE(スイス)	97	5	INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY(韓国)	53

5. 研究開発動向

論文発表件数は全体的に増加傾向にある。論文件数の合計（2011年～2019年）は2,923件で、このうち研究者所属機関国籍・地域別で最も多いのは欧州国籍の803件で全体の27.5%を占めている。次いで、米国籍が654件（22.4%）、中国籍が531件（18.2%）、日本国籍が251件（8.6%）、韓国籍が91件（3.1%）であった。研究者所属機関国籍・地域別のシェアを2011～2014年、2015～2019年に分けて見ると、日米欧韓国籍は論文発表件数が1.3倍～1.7倍増えているのに対して、中国籍研究機関は3.1倍増加しシェアも伸びている（図6）。

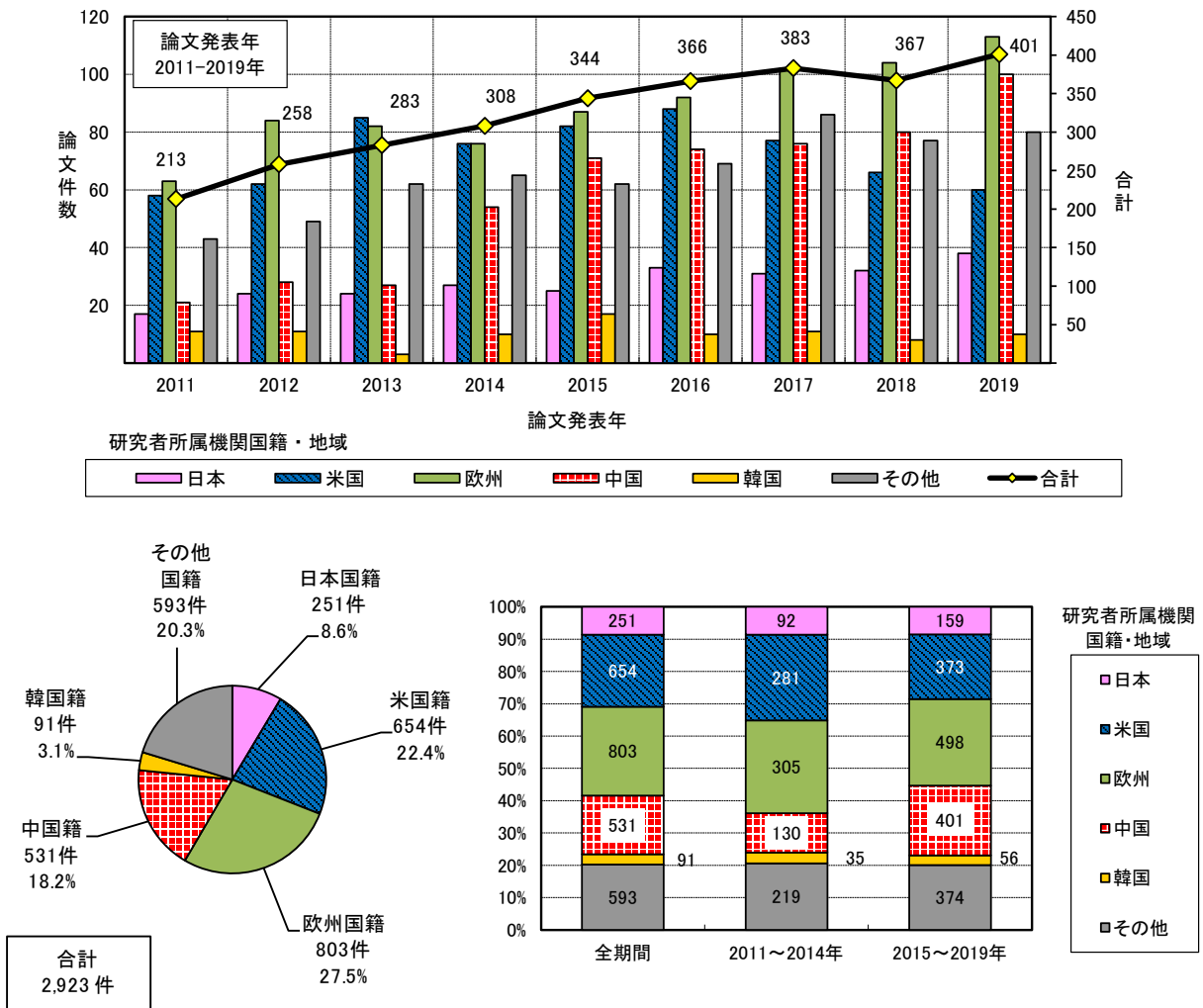


図6 【研究者所属機関国籍・地域別論文発表件数推移、シェアとその推移（発行年：2011～2019年）】

6. 提言

本調査を進めるにあたって設けられたアドバイザリーボードの助言、有識者へのヒアリング結果等を踏まえ、中分子医薬関連技術分野の目指すべき方向性に関して検討した結果を、以下【1】～【3】のテーマでまとめた。

【1】「要素技術」から「応用分野」への展開

【2】エコシステムの新構築

【3】IT（情報科学技術）の活用

【1】分子設計、製造技術、製剤技術等、日本の強みとするアカデミアの「基礎技術」を、「応用（中分子医薬創薬）」へとつなげていくべき

今回の調査から、日本はPCT出願件数、日米欧中韓への出願件数、日米欧中韓における特許登録件数において上位3位までに入っており、また論文発表件数においても第3位にあるなど、すぐれた研究開発・技術開発力を有し、その蓄積があることが確認された。また日本はペプチド医薬、核酸医薬の分子設計、製造技術、製剤技術等、「要素技術」に関する特許出願件数、論文発表件数の比率が他国・地域よりも高いことが判明した。有識者ヒアリングにおいても、低分子医薬の開発で培われた様々な合成・修飾などのケミストリー、修飾核酸等の「核酸化学」研究の蓄積、「DDS」技術等、「要素技術」を日本の強みとして挙げる回答が複数得られた。これまでの「中分子医薬」の製品化、臨床開発において欧米の大手～ベンチャー製薬企業が日本企業より優位な立場にあるのは、日本の知財戦略の欠如が原因で、日本の強みである「要素技術」が企業の創薬活動において十分にいかされてこなかったという側面もあるのではないかと考えられる。

中分子医薬の開発においては、疾患メカニズムの詳細な解析から優れた標的を見出し、その標的に最適なモダリティを選択し、剤を設計・探索・選抜して改良を加えるとともに、製剤の観点からも、「中分子医薬」の特徴をいかしつつ、より優れたものにしていく必要があるが、疾患の標的等、非常にイノベーティブな部分に加え、分子設計、DDS技術等、汎用性の高い技術もあれば、工業レベルでの実用化を図るうえで開発しなければならない周辺技術もある。

イノベーティブな部分や汎用性の高い技術はアカデミアから生まれることが多く、これらについてはアカデミアが技術を磨き上げ、知的財産を固め、例えば開発を予定している適応疾患等に応じて、企業がアクセスできるようにした方が、中分子医薬の創製に知財がよりいきってくる。一方、実用化に関わるより出口に近い周辺技術は、共同研究あるいは企業主体で開発を進めていくことが望ましい。このように、技術の内容により、アカデミアと企業とで分担を明確にし、適切な「棲み分け」を図り、アカデミアの基礎技術がより応用（中分子医薬創薬）へとつながっていくようにすることが重要であろう。

【2】 真のオープンイノベーションにより、シーズを探索するアカデミア、そのシーズを引き継ぐベンチャー企業、ベンチャー企業に資金を供給する（コーポレート）ベンチャーキャピタル、ベンチャー企業の成果を製品化へと結び付けていく製薬企業、臨床開発～商業生産段階の製造にあずかる受託製造企業（CMO）、開発された中分子医薬を投与される患者という全てのプレーヤーが、ともに恩恵を受け win-win の関係となる「中分子医薬エコシステム」の構築を目指せ

最近の創薬は、様々なモダリティで構成されていることから、製品化に必要とされる「要素技術」は多岐にわたるため、一社で全てを開発することはできず、必要な技術をアカデミア、他の企業等、外部に求める「オープンイノベーション」が普通のこととなっている。

疾患メカニズムの詳細な解析に基づく優れた標的の探索に関しては、アカデミアの寄与が大きく、DDS 等の製剤技術についても、アカデミアの発明を基に事業を展開しているベンチャー企業は多数あり、またそれらをいかして中分子医薬創薬を目指すベンチャー企業も存在する。これらのベンチャー企業への投資を専らの事業とするベンチャーキャピタル（VC）、製薬企業 CVC がそこに資金を提供する。製薬企業は、アカデミアのシーズ、あるいはそれを引き継いだベンチャー企業の研究開発資産を基に、臨床開発を続け、承認・上市を目指す。さらにベンチャー企業あるいは製薬企業の臨床開発に対して、受託製造企業（CMO）が開発品あるいは上市品の小～大スケールの GMP 製造サービスを提供する。

真のオープンイノベーションにより、これら中分子医薬の開発に関わる全てのプレーヤーが利益を得られる「中分子医薬エコシステム」の構築ができれば、「中分子医薬」がモダリティの一つとして確立するとともに、日本が世界をリードすることも十分可能であろう。

【3】 IT（情報科学技術）の積極的活用で、効率的な「中分子医薬」開発を目指せ

中分子医薬は、低分子医薬と異なり、基本的にペプチド医薬であれば約 20 種、核酸医薬であれば 4 種程度の building block から構成されており、その配列が立体構造、物理化学的性状、効能等を規定していることから、IT（情報科学技術）のデータ分析で対応できるものとなっている。

さらに中分子医薬は、細胞内でのタンパク質間相互作用を標的とし得ることが期待されているが、立体構造の情報を利用した相互作用のシミュレーションなど、まさに IT 技術の活用が期待されている。

中分子医薬の開発において IT 技術の活用を進めるためには、開発した IT 技術を実験的

に評価してその結果をフィードバックすることが重要である。また機械学習には、質と量の揃った学習用データが必要であるが、そのようなデータの入手には実験サイドの協力が不可欠である。

このように IT 技術の活用による中分子医薬開発の効率化には、wet（実験科学の部分）、dry（IT 技術の部分）が両輪となって回ることが大事であり、両者の積極的な連携が強く求められる。