

平成30年度 特許出願技術動向調査 －がん免疫療法－

平成31年2月
特許庁

1. 調査概要	P. 2
2. 市場動向	P. 5
3. 政策動向	P. 13
4. 特許出願動向	P. 15
5. 研究開発動向	P. 27
6. まとめ(調査の総括と提言・示唆)	P. 39
7. 委員名簿	P. 43

1. 調査概要 —調査対象技術—

- 近年、がん免疫療法と呼ばれる革新的治療法が国際的に注目されている。がん免疫療法は、ブレーキのかかった免疫機能を解除する、もしくは免疫系の増強することで、がん細胞を除去することを目指した治療法である。
- がん免疫療法には大きく分け、免疫調節、養子免疫療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、がんワクチン療法の4種類がある。

A. 免疫調節

免疫増強・免疫抑制阻害により、免疫系の活性化・免疫抑制シグナル伝達の阻害を図る治療法

B. 養子免疫療法

免疫細胞を体外で培養・活性化し、体内に戻すことで免疫系の活性化を図る治療法

C. 腫瘍溶解性ウイルス療法

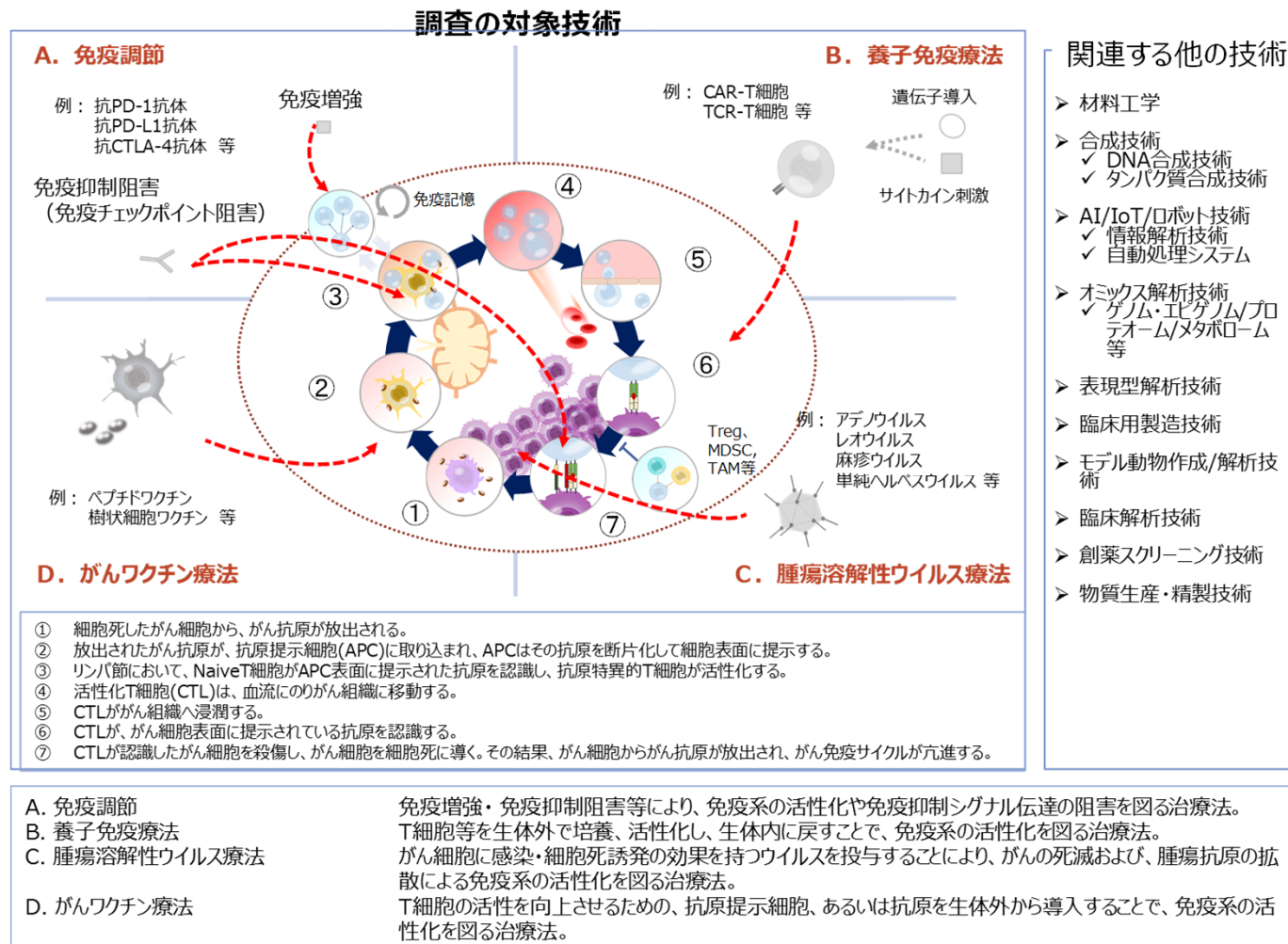
がん細胞へ感染し、細胞死へ誘導する効果を持つウイルスを投与することによるがんの死滅、及びがん抗原の拡散によって免疫系の活性化を図る治療法

D. がんワクチン療法

免疫細胞の活性を向上させるため、抗原提示細胞、抗原を体外から導入することで免疫系の活性化を図る治療法

1. 調査概要 —調査対象技術—

- 免疫系ががん細胞を排除する過程を「がん免疫サイクル (Cancer-immunity cycle)」とよび、7つのステップで構成される。
- 免疫調節、養子免疫療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、がんワクチン療法はそれぞれ異なるステップに作用をすることで抗がん作用を発揮する。



1. 調査概要 — 調査対象特許文献・論文、データベース —

- がん免疫療法の技術分野における、特許出願・登録特許（１５年分）と論文（１６年分）を調査した。
- 調査対象の文献は、読み込み解析により技術分野を分類した。

1. 調査対象期間

- ・ 特許文献：２００２～２０１６年（優先権主張年ベース）
- ・ 論文：２００２～２０１７年（発行年ベース）

2. 調査対象

- ・ 特許文献
 - 日本公報を含むファミリー：１２，６４５件
 - 外国公報のみのファミリー：２９，５７９件
- ・ 論文：４０，６１７件

3. 使用データベース

- ・ 特許文献：Derwent Innovation
- ・ 論文：Web of Science
 - * Clarivate Analyticsのサービス

2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

A. 免疫調節

- 世界で承認されている免疫チェックポイント阻害剤は9製品（抗CTLA-4抗体1製品、抗PD-1抗体5製品、抗PD-L1抗体3製品）であり、欧米製薬企業が先行している。

承認されている免疫チェックポイント阻害剤（2018年12月時点）

標的	開発企業	一般名	製品名
CTLA-4	小野薬品工業 ブリistol・マイヤーズスクイブ	ipilimumab	Yervoy
PD-1	小野薬品工業 ブリistol・マイヤーズスクイブ	nivolumab	Opdivo
	米メルク (MSD)	pembrolizumab	Keytruda
	サノフィ リジェネロン	aemiplimab-rwlc	Libtayo
	シャンハイ ジュンシー バイオサイ ンサイズ	toripalimab	Tuoyi
	イノベント・バイオロジクス イーライリリー	sintilimab	Tyvyt
	ロシュ ジェネンテック 中外製薬	atezolizumab	Tecentriq
PD-L1	独メルク ファイザー	avelumab	Bavencio
	アストラゼネカ	durvalumab	Imfinzi

2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

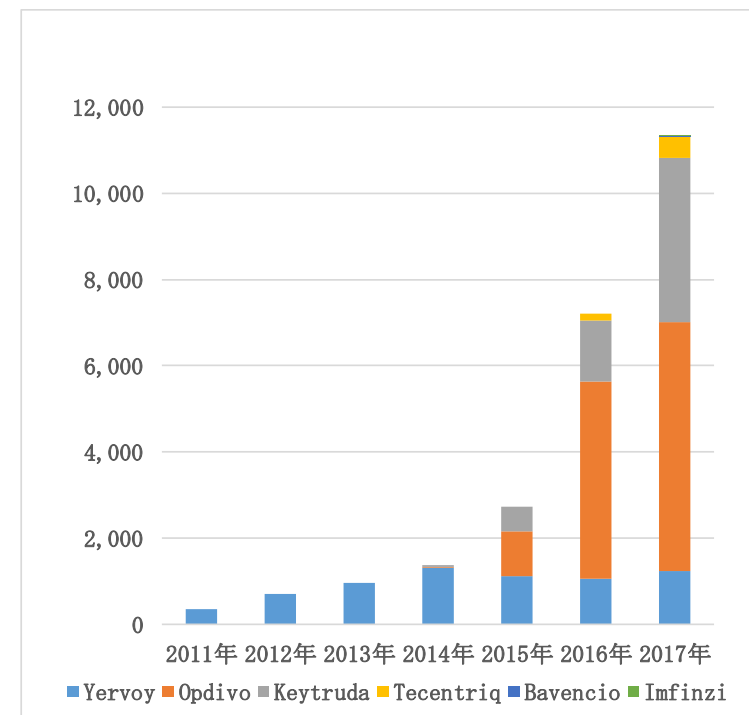
A. 免疫チェックポイント阻害剤のグローバル売上推移

- 2017年の免疫チェックポイント阻害剤の世界市場は113億4,300万ドル、約1兆2,500億円と推測される。
- 2017年の世界でのOpdivoの売上は約57億6,900万ドルであり、市場の約50%を占めており、世界売上高において、Opdivoが圧倒している。しかし、2018年4～6月期の売上高では、Opdivoが18億3,400万ドル（日本・韓国・台湾を除くと16億2,700万ドル）であるのに対し、Keytrudaは16億6,700万ドルであり拮抗している。

免疫チェックポイント阻害剤のグローバル売上推移（2011年～2017年）

（単位：100万ドル）

製品名	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
Yervoy	360	706	960	1,308	1,126	1,053	1,244
Opdivo	0	0	0	22	1,040	4,589	5,769
Keytruda	0	0	0	50	566	1,402	3,809
Tecentriq	0	0	0	0	0	159	492
Bavencio	0	0	0	0	0	0	10
Imfinzi	0	0	0	0	0	0	19
合計	360	706	960	1,380	2,732	7,203	11,343



2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

A. 免疫チェックポイント阻害剤の売上予測

- EvaluatePharmaが発表した2022年の世界医薬品売上予想上位20品目の中に、免疫チェックポイント阻害剤としてOpdivo（抗PD-1抗体）、Keytruda（抗PD-1抗体）、Tecentriq（抗PD-L1抗体）の抗体3製品が含まれている。

2022年の世界医薬品売上予想上位20品目

	製品名	薬理学的分類	2016年売上実績 (100万ドル)		2022年売上予想 (100万ドル)	
			世界	米国	世界	米国
1	Humira	抗TNF- α 抗体	16,515	10,432	15,901	12,043
2	Revlimid	immunomodulator	6,974	4,417	14,197	10,147
3	Opdivo	抗PD-1抗体	4,735	2,664	9,912	4,421
4	Keytruda	抗PD-1抗体	1,402	792	9,509	4,767
5	Eliquis	Xa因子阻害剤	3,343	1,963	8,486	5,105
6	Xarelto	Xa因子阻害剤	4,986	2,288	8,131	3,296
7	Imbruvica	BTK阻害剤	2,218	1,580	7,499	4,368
8	Eylea	VEGF阻害剤	5,539	3,323	7,171	4,296
9	Ibrance	CDK4/6阻害剤	2,135	2,068	7,074	4,632
10	Januvia/Janumet	DPP-4阻害剤	6,440	3,270	5,989	3,000
11	Darzalex	抗CD38抗体	572	471	5,833	3,496
12	Prevnar 13	pneumococcal vaccine	6,034	3,645	5,749	3,153
13	Prolia/Xgeva	抗RANKL抗体	3,459	2,164	5,632	3,609
14	Triumeq	NRT阻害剤及びHIVインテグラーゼ阻害剤	2,350	1,570	5,376	3,389
15	Enbrel	TNF- α 阻害剤	9,248	5,719	5,276	3,623
16	Perjeta	抗HER2抗体	1,874	919	5,240	2,263
17	Dupixent	抗IL-4/IL-13抗体	—	—	4,938	2,869
18	Tecentriq	抗PD-L1抗体	159	156	4,937	2,651
19	Xtandi	AR阻害剤	2,332	1,218	4,883	2,706
20	Stelara	抗IL-12/23p40抗体	3,232	2,263	4,858	3,379

出典：EvaluatePharma® World Preview 2017年、Outlook to 2022, P36、2022: Top 50 Selling Products in the World
<http://info.evaluategroup.com/rs/007-185-364/images/WP17.pdf>

2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

A. 免疫調節

■免疫チェックポイント阻害剤の単独投与による奏効率は20～30%程度であることから、奏効率の向上を目的として、化学療法剤やがん免疫療法との併用療法の開発が盛んに実施されている。現在承認されている併用療法はipilimumabとnivolumabの組み合わせのみである。

承認されている免疫チェックポイント阻害剤

企業名	品目名 1	品目名2	標的
ブリストル・マイヤーズスクイブ 小野薬品工業	ipilimumab	nivolumab	CTLA-4 PD-1

PhaseⅢ試験が実施されている併用療法（2018年7月時点）

企業名	品目名	標的	併用治療
インサイト	epacadostat	IDO	pembrolizumab
ブリストル・マイヤーズスクイブ	BMS-986205		nivolumab
バイオラインアールエックス	BL-8040	CXCR4	G-CSF
ファイザー	utomilumab	4-1BB	avelmab
ネクター ブリストル・マイヤーズスクイブ	NKTR-214 (bempegaldesleukin)	CD122 (IL-2受容体β鎖)	nivolumab
フィロゲン	Fibromun Darkeukin	TNF-α受容体 IL-2受容体	*2品目を使用する治療となっているため、併用として扱う
イデラ・ファーマシューティカル ブリストル・マイヤーズスクイブ	IMO-2125	TLR9	ipilimumab

2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

B. 養子免疫療法 (CAR-T細胞療法)

- CAR-T細胞2製品が上市されている。
- CAR-T細胞療法には課題としてサイトカイン放出症候群という有害事象と高額薬価がある。
- 国内企業では武田薬品工業、第一三共、ニプロ、小野薬品工業がCAR-T細胞療法へ参入している。

上市されているCAR-T細胞療法

標的	一般名	製品名	開発企業	薬価
CD19	tisagenlecleucel	Kymriah	ノバルティス	475,000ドル
CD19	axicabtagene ciloleucel	Yescarta	カイトファーマ ギリアド・サイエンシズ	373,000ドル

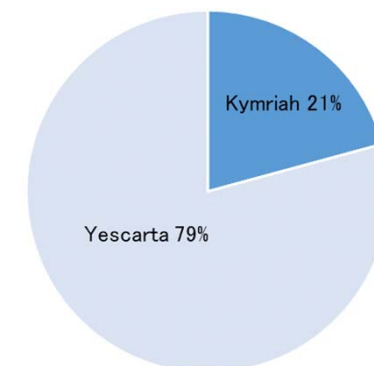
B. CAR-T細胞療法のシェア

- 2018年第1四半期から第3四半期の売上がKymriahは4,800万ドル、Yescartaは1億8,300万ドルであったことから、CAR-T細胞療法の市場は2億3,100万ドルとなる。
- 各製品の売上額をシェアに換算すると、Kymriahは21%、Yescartaは79%となる。

2018年のCAR-T細胞製品の売上推移並びにCAR-T細胞製品の世界シェア
(2018年第1-第3四半期)

(単位：100万ドル)

	2018年 第1四半期	2018年 第2四半期	2018年 第3四半期	2018年 第1-第3四半期
Kymriah	12	16	20	48
Yescarta	40	68	75	183



2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

B. 養子免疫療法 (TCR-T細胞療法)

- TCR-T細胞療法は現時点で承認されている製品はないが、臨床試験が進んでいる。
- TCR-T細胞療法固形がんをターゲットにした開発が多い。
- 現在、国内でTCR-T細胞療法開発を行っている企業はタカラバイオのみである。

CAR-T細胞療法及びTCR-T細胞療法の開発状況(がん種別)

がん種 \ Phase	CAR-T細胞療法					TCR-T細胞療法				
	I	I / II	II	II / III	III	I	I / II	II	II / III	III
固形がん	61	32	1	0	0	24	15	6	0	0
血液がん	110	81	17	3	2	6	7	0	0	0
試験数合計	171	113	18	3	2	29	22	6	0	0

2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

C. 腫瘍溶解性ウイルス療法

- 2製品が中国・欧州で承認を取得している。
- 日本企業ではタカラバイオ、オンコリスバイオファーマ、アステラス、第一三共が研究開発を推進しており、国内でも開発が活発な開発分野である。

上市されている腫瘍溶解性ウイルス製剤

一般名	製品名	投与方法	開発企業
不明	Oncorine	腫瘍内投与	シャンハイ サンウェイ バイアテク
talimogene laherparepvec	Imlygic	腫瘍内投与	アムジェン

- Oncorineの価格は治療1コース当たり2万5,000～3万ドルとなっている。アムジェンのImlygicは、米国における販売価格を65,000ドル/回に設定している。
- Oncorineの現在の売上については不明である。また、Imlygic単体の製品売上は公表されていないが、EvaluatePharmaはImlygicの世界での売上高は、2016年は4,500万ドルであり、2022年には2億5,000万ドルまで成長するとの予測を報告している。

2. 市場動向 —療法別の市場の状況—

D. がんワクチン療法

- 抗原提示細胞ワクチン1製品が承認されているが、開発企業であるデンドレオンの破綻、欧州での製造販売承認撤退により市場としては限定的である。
- 我が国では大学・研究機関を中心に開発を進め、製薬企業と共同で臨床試験を実施する動きがある一方、撤退の動向もある。
- Provengeの価格は、1コース（3回点滴）で93,000ドルとなっている

上市されているがんワクチン製品

一般名	製品名	投与方法	開発企業
sipuleucel-T	Provenge	皮内投与	デンドレオン (サンパワーグループ)

3. 政策動向 — 科学技術政策 —

我が国におけるがん関連の施策としては下記がある。

- がん対策推進基本計画
- がん研究10 か年戦略
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）による次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）、革新的がん医療実用化研究事業

がん対策推進基本計画

厚生労働省のがん対策推進基本計画では、取り組むべき項目の一つとして「科学的根拠を有する免疫療法について」について現状・課題並びに取り組むべき施策について記載され、我が国においてがん免疫療法分野が注力される分野であることが示されている。

がん研究10 か年戦略

「がん対策推進基本計画」に基づき文部科学大臣、厚生労働大臣、経済産業大臣は、我が国で進める研究の方向性と具体的な研究事項等を「がん研究10 か年戦略」として定めている。

次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）（AMED）

がんの生物学的特性の解明に迫る研究と、がん患者のデータに基づいた研究及びこれらの融合研究を推進することで、革新的な治療薬や診断・予防のためのバイオマーカー等の開発・実用化を目的とした研究の加速化を目指す。

革新的がん医療実用化研究事業（AMED）

がんの予防・早期発見手法の開発、新規薬剤・医療機器開発、各治療法を組み合わせた標準治療の開発、ライフステージに応じた治療法の実用化等を行う。

3. 政策動向 —規制動向—

がん免疫療法開発関連の開発ガイドライン

- 我が国にはがん免疫療法の開発に特化した開発ガイドラインは存在しない。
- 平成25年度に「がんワクチン・免疫療法の臨床開発に関するガイドライン案の提案」がなされ、実際に同年度から平成28年度までがんワクチンの臨床有効性、安全性の評価方法等の検討はされている。
- 米国・欧州はがん免疫療法に関連する開発ガイドラインが存在することから、がん免疫療法領域において欧米とハーモナイズできる開発ガイドラインが公布されていない状況である。

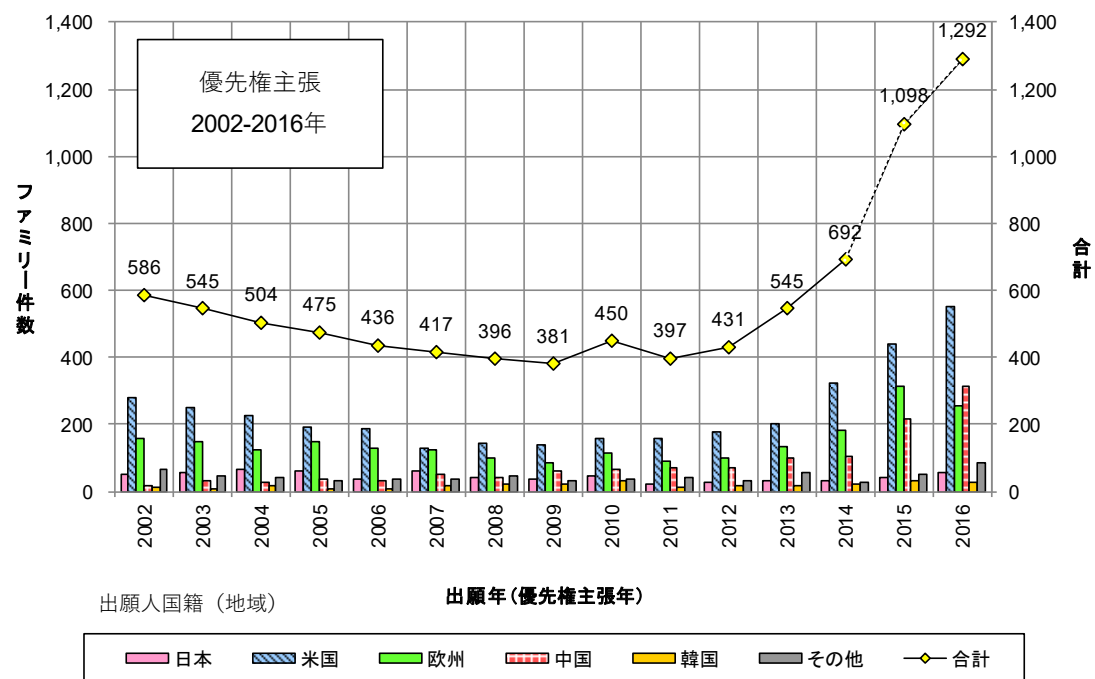
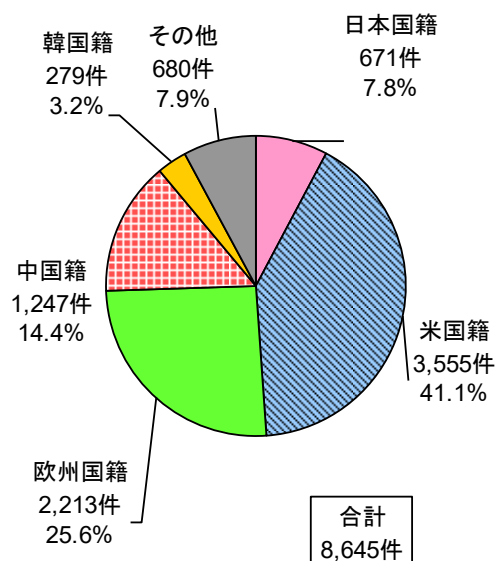
カルタヘナ議定書・カルタヘナ法

- 養子免疫療法・ウイルス療法の研究開発にはウイルスの使用が必要である。
- ヒトに使用する医薬品は対象外とすることがカルタヘナ議定書の第5条で明記されている一方、日本のカルタヘナ法は医薬品を対象外とする規定を設けていない。
- ウイルスを利用した臨床試験実施に制限があるため、大学・研究機関や産業界から規制緩和の要望が挙げられていた。

4. 特許出願動向 — 全体動向 —

- 出願のシェアは米国籍出願人、欧州国籍出願人、中国籍出願人、日本国籍出願人の順であり、米国籍出願人の割合が高い
- 全体の特許出願件数は2002年から2011年まではゆるやかな減少傾向だったが、2012年に増加傾向に転じた後に、2013年からは急激な増加傾向を示している。
- この急激な増加傾向は、米国籍出願人、欧州国籍出願人、中国籍出願人による出願数の増加が一因となっている

出願人国籍別ファミリー件数推移及びファミリー件数比率（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

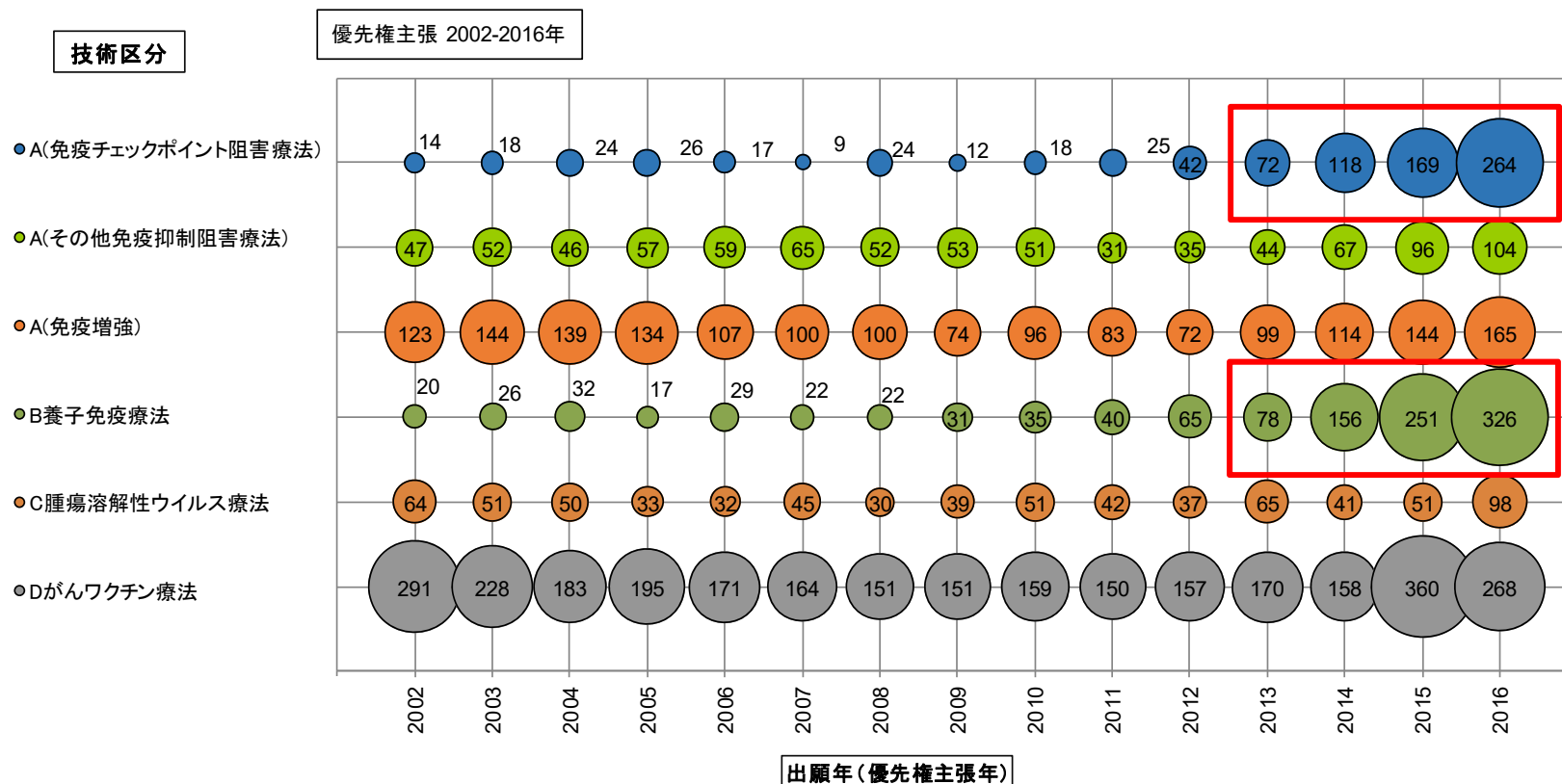


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 —療法別の推移—

- 技術区分として、がんワクチン療法、免疫増強、その他免疫抑制阻害療法、腫瘍溶解性ウイルス療法については、2002年より一定数のファミリー出願が行われてきた。
- 2013年以降、免疫チェックポイント阻害療法、養子免疫療法に対するファミリー出願が盛んになってきている。

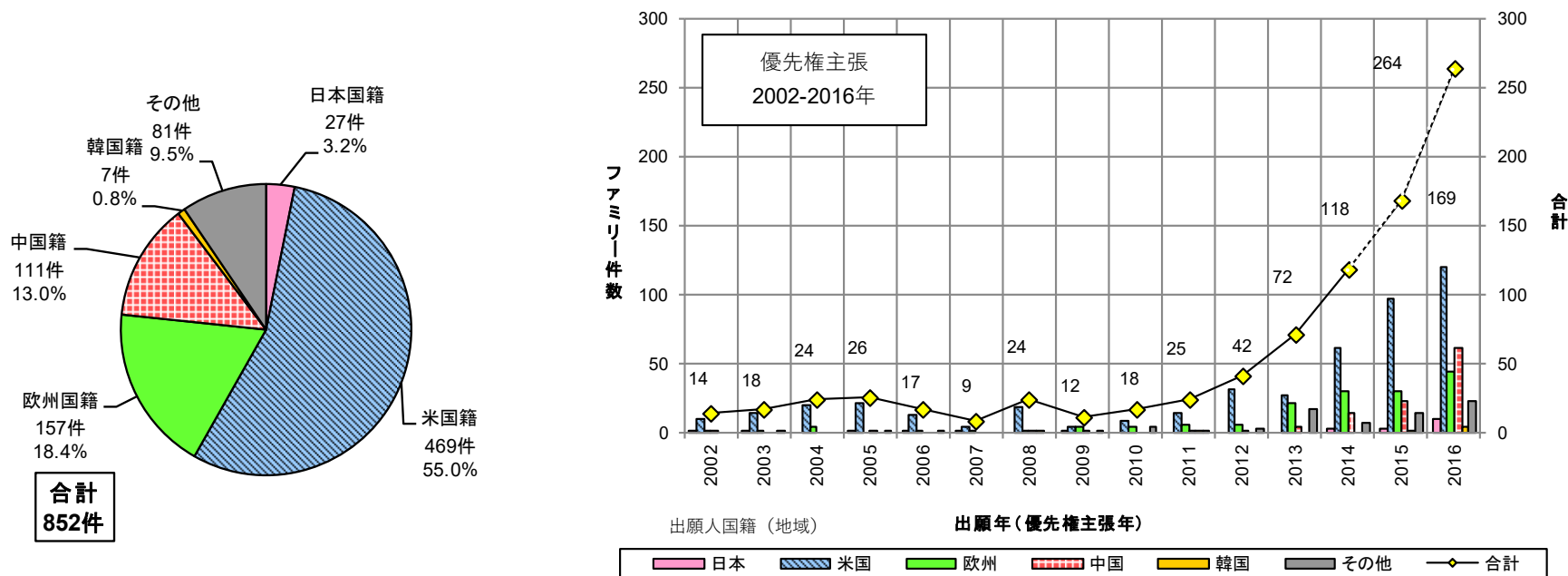
日米欧中韓における技術区分別出願・ファミリー一件数推移（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）



4. 特許出願動向 —免疫チェックポイント阻害療法—

- 免疫チェックポイント阻害療法の出願件数に関しては、2012年以降から急激に出願件数が増加している。
- 出願のシェアは、米国籍出願人が半分以上を占めており、欧州国籍出願人、中国籍出願人が続いている。

技術区分別一出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（免疫チェックポイント阻害療法）
（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

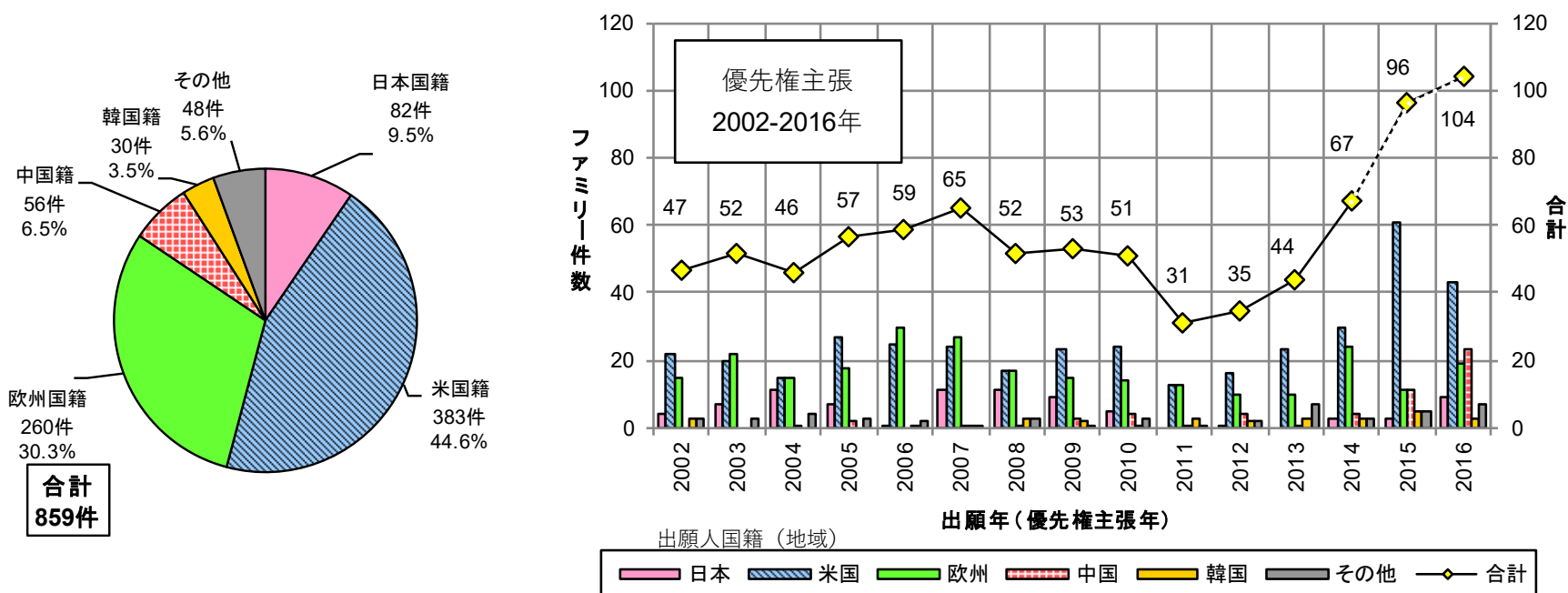


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 — その他免疫抑制阻害療法 —

- その他免疫抑制阻害療法に関する出願件数は、2011年、2012年に減少したものの、2014年に回復し、以降の出願数は増加している。特に2014年以降は米国籍出願人の増加が顕著である。
- 出願のシェアは、米国籍出願人、欧州国籍出願人、日本国籍出願人が続いている。

技術区分別—出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（その他の免疫抑制阻害療法）（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

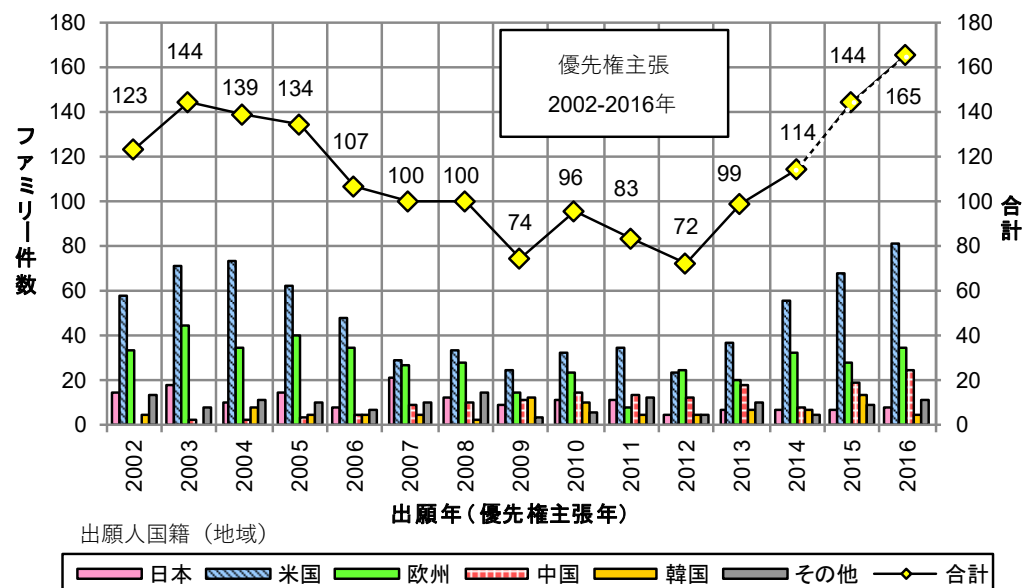
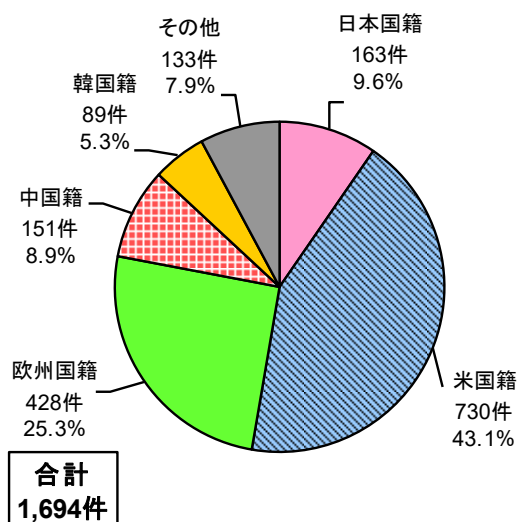


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 — 免疫増強 —

- 免疫増強における特許出願については、2003年から2009年にかけて、減少が続いていたが、2012年以降は増加傾向にある。
- 出願のシェアは、米国籍出願人、欧州国籍出願人、日本国籍出願人が続いている。

技術区分別一出願人国籍別ファミリー一件数推移及び比率（免疫増強）（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

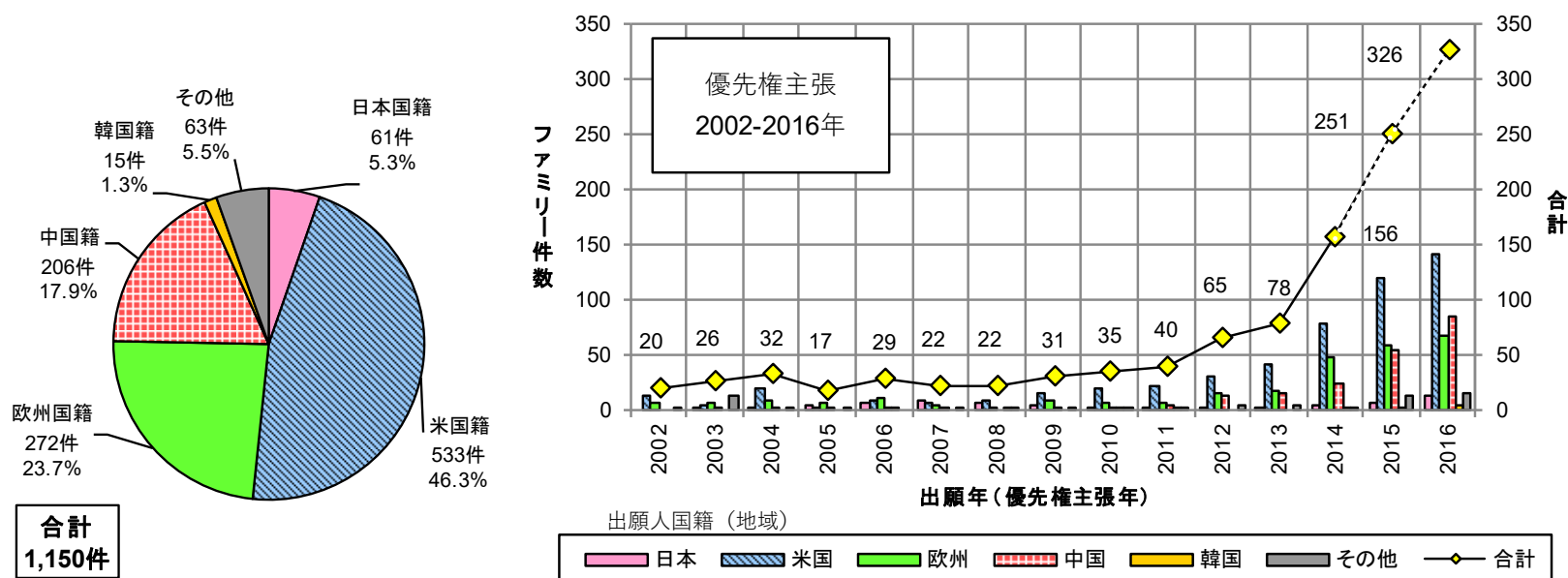


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 —養子免疫療法—

- 養子免疫療法における特許出願については、2013年を境に増加している状況にあり、特に米国籍出願人、欧州国籍出願人、中国籍出願人がこれを牽引している。
- 出願のシェアは、米国籍出願人、欧州国籍出願人、中国籍出願人が続いている。

技術区分別一出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（養子免疫療法）（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

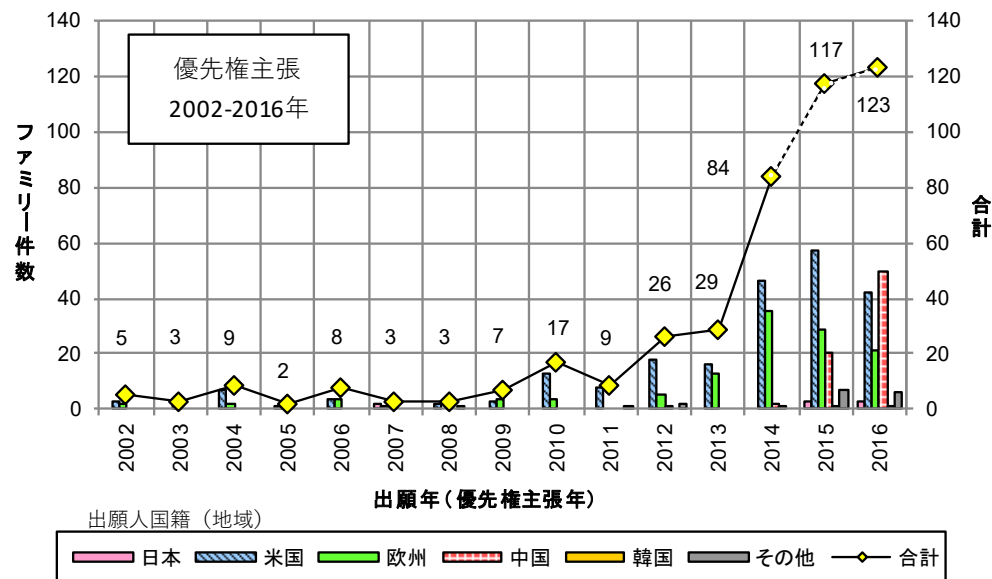
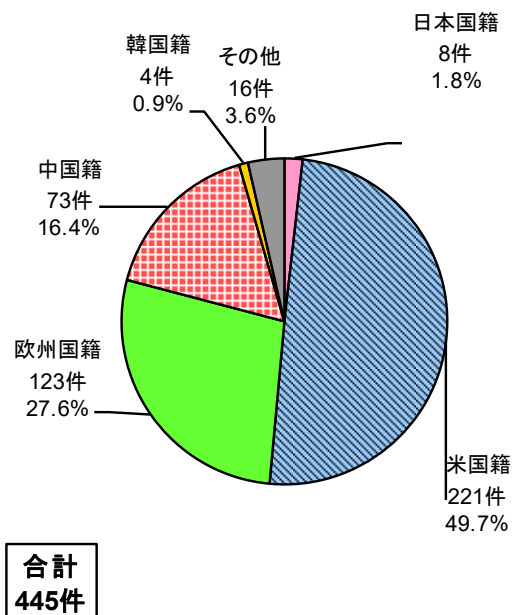


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 — 抗原受容体の配列設計・改変 —

- 抗原受容体の配列設計・改変とはCAR改変、TCR改変、相補性決定領域（CDR）、細胞膜ドメイン、シグナル伝達ドメインの設計・改変を指す。
- 出願のシェアは、米国籍出願人が約半分を占め、欧州国籍出願人、中国籍出願人、日本国籍出願人が続いている。
- 出願件数は2014年以降に大きく増加している。この要因としては、米国籍出願人、欧州国籍出願人、中国籍出願人による大幅な出願件数の増加が挙げられる。

技術区分別一出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（抗原受容体の配列設計・改変）
（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

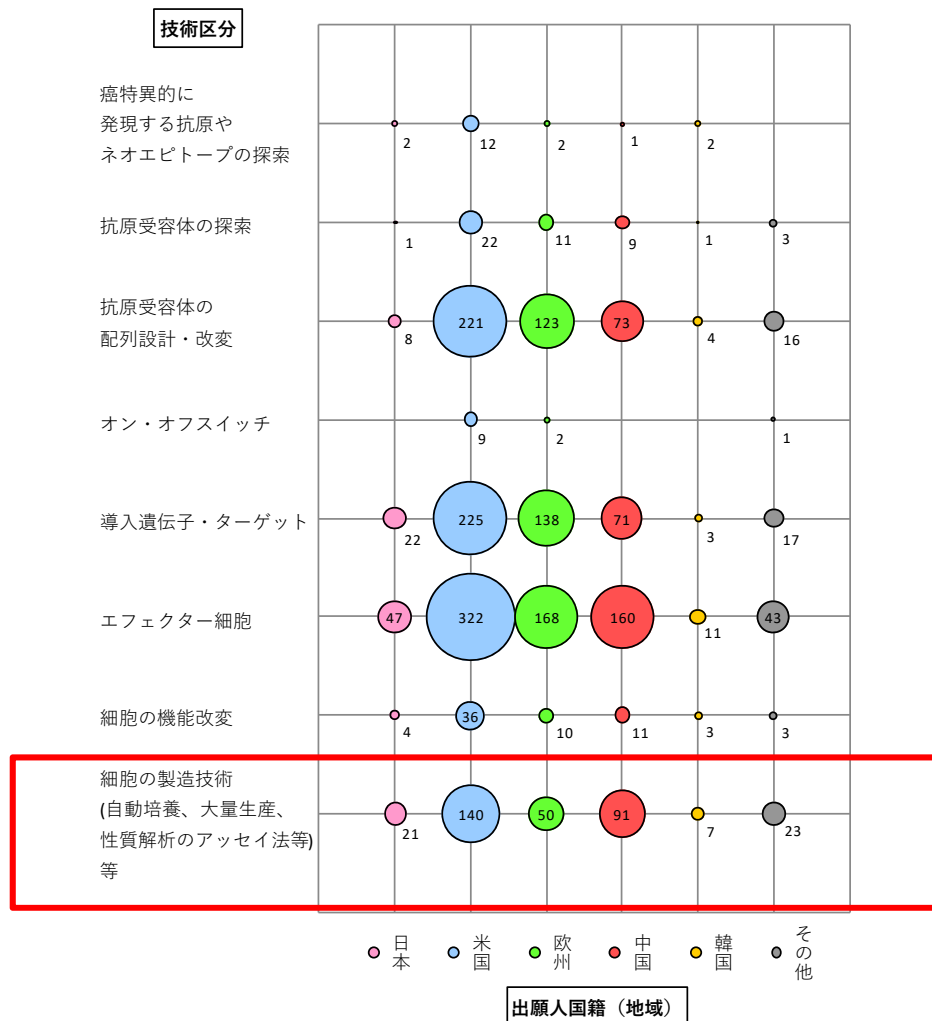


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

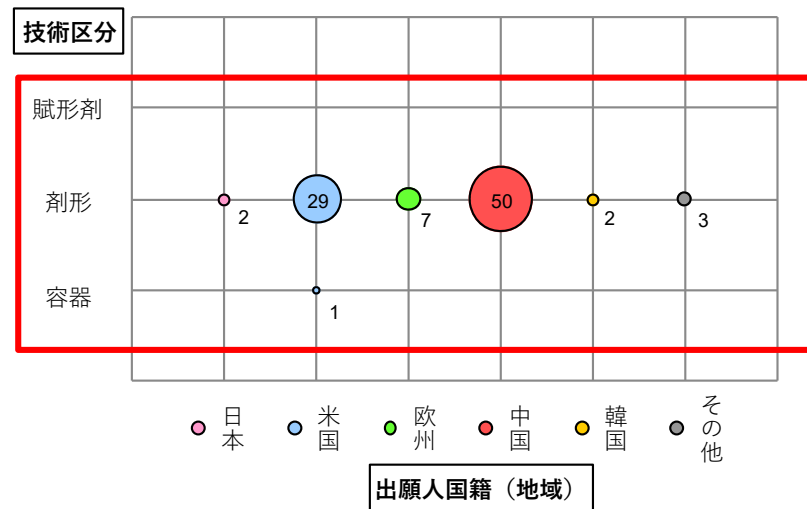
4. 特許出願動向 —養子免疫療法関連の技術—

- 養子免疫の細胞の製造技術に関する技術は欧米、中国を中心に組み込まれている。
- 製剤化技術に関する特許は世界的にも少ない。

養子免疫療法—国籍別—技術区分（大項目 薬効に関する技術における中項目）別集計



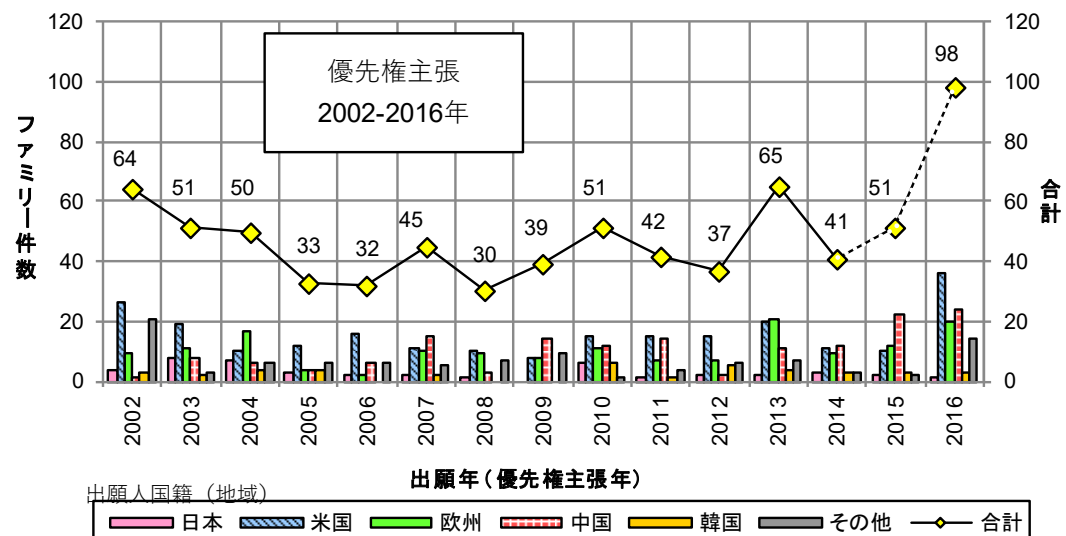
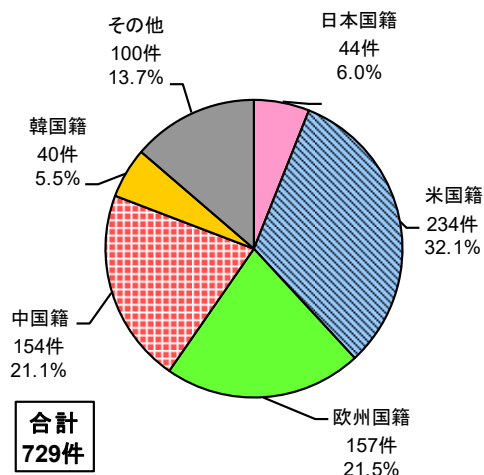
養子免疫療法—国籍別—技術区分（大項目 製剤化に関する技術における中項目）別集計



4. 特許出願動向 —腫瘍溶解性ウイルス療法—

- 腫瘍溶解性ウイルス療法の出願は暫定値ながら2016年に急激に増加している。この理由としては、米国籍出願人や欧州国籍出願人、その他の国籍（地域）の出願人からの出願件数が大きく伸びたためである。
- 出願のシェアは、米国籍出願人が多く、欧州国籍出願人、中国籍出願人が同じくらいの割合である。

技術区分別—出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（腫瘍溶解性ウイルス療法）（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）



注：2015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。

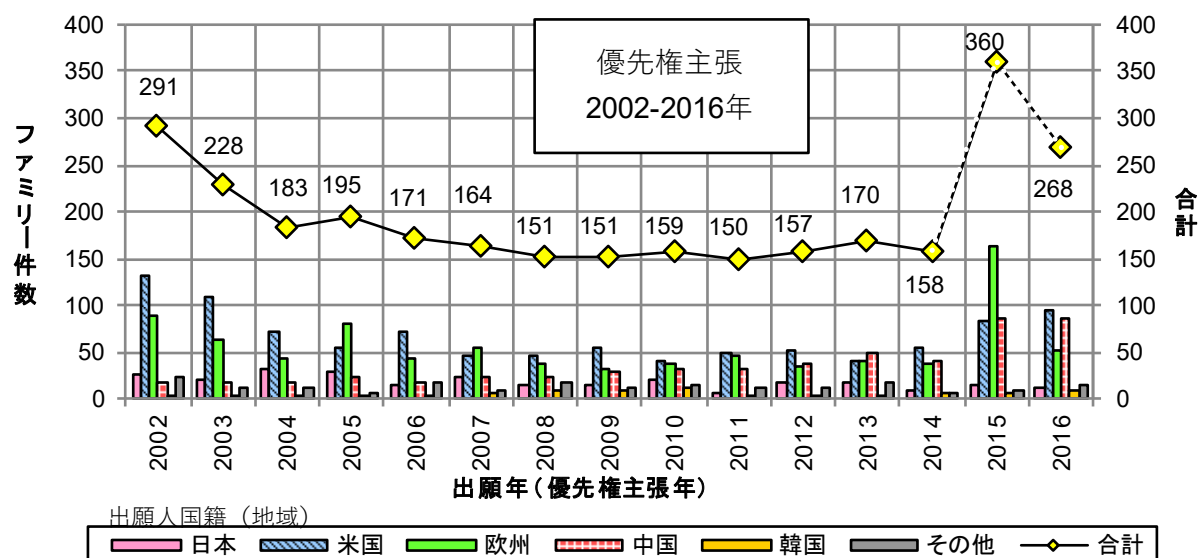
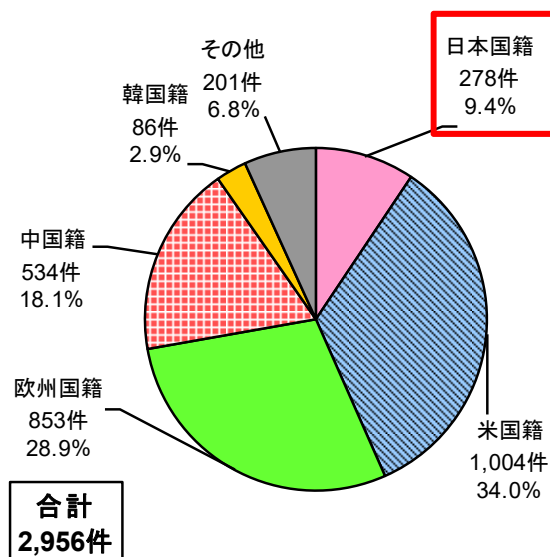
4. 特許出願動向 —がんワクチン療法—

- がんワクチン療法では他のがん免疫療法の領域と比較し我が国のシェアが高い、日本が長年にわたり継続的に研究開発を進めてきたという特徴がある。
- 2015年における特許出願件数の急激な増加はイマティクス・バイオテクノロジーズという欧州国籍出願人からの特許出願が原因である。

技術区分別一出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（がんワクチン療法）（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

他の分野の日本国籍出願人比率

- ・免疫チェックポイント阻害療法：3.2%
- ・養子免疫療法5.3%
- ・腫瘍溶解性ウイルス療法：6.0%

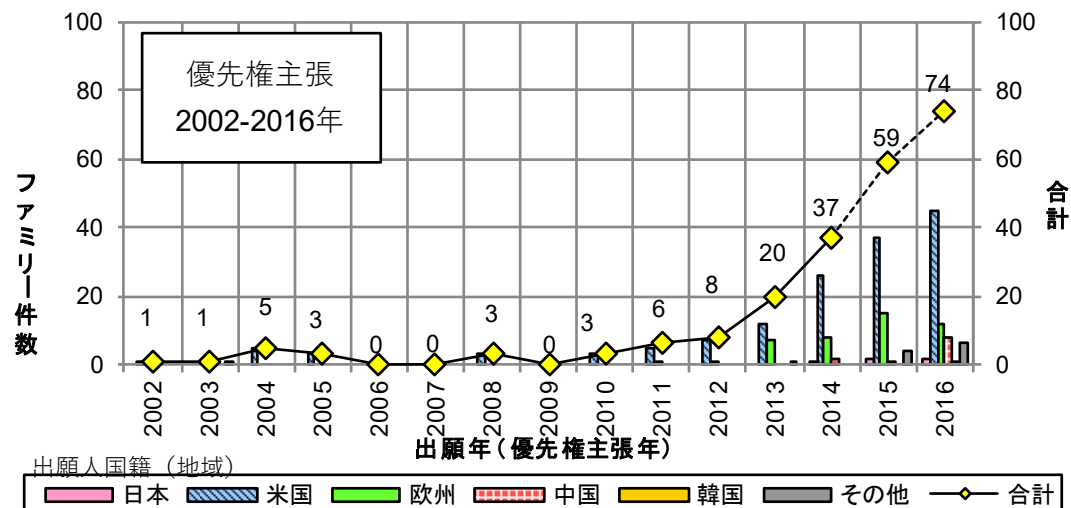
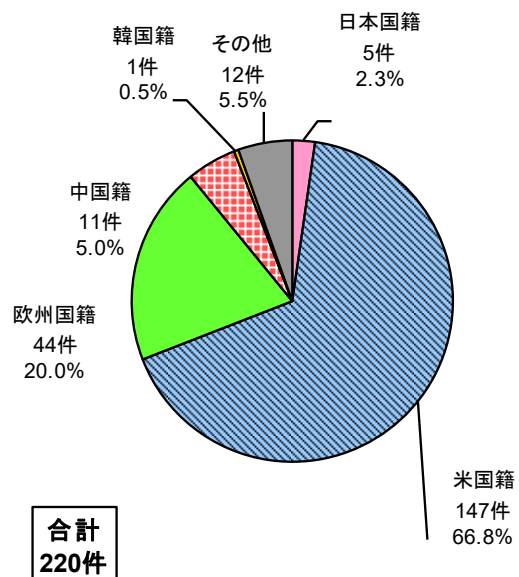


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 —併用療法—

- 2013年を境に免疫チェックポイント阻害療法と併用剤に関する特許出願の急激な増加傾向が認められた。
- 出願のシェアは、米国籍出願人が半分以上を占めており、欧州国籍出願人、中国籍出願人が続いている。

技術区分別—出願人国籍別ファミリー件数推移及び比率（免疫チェックポイント阻害療法における併用剤）（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）

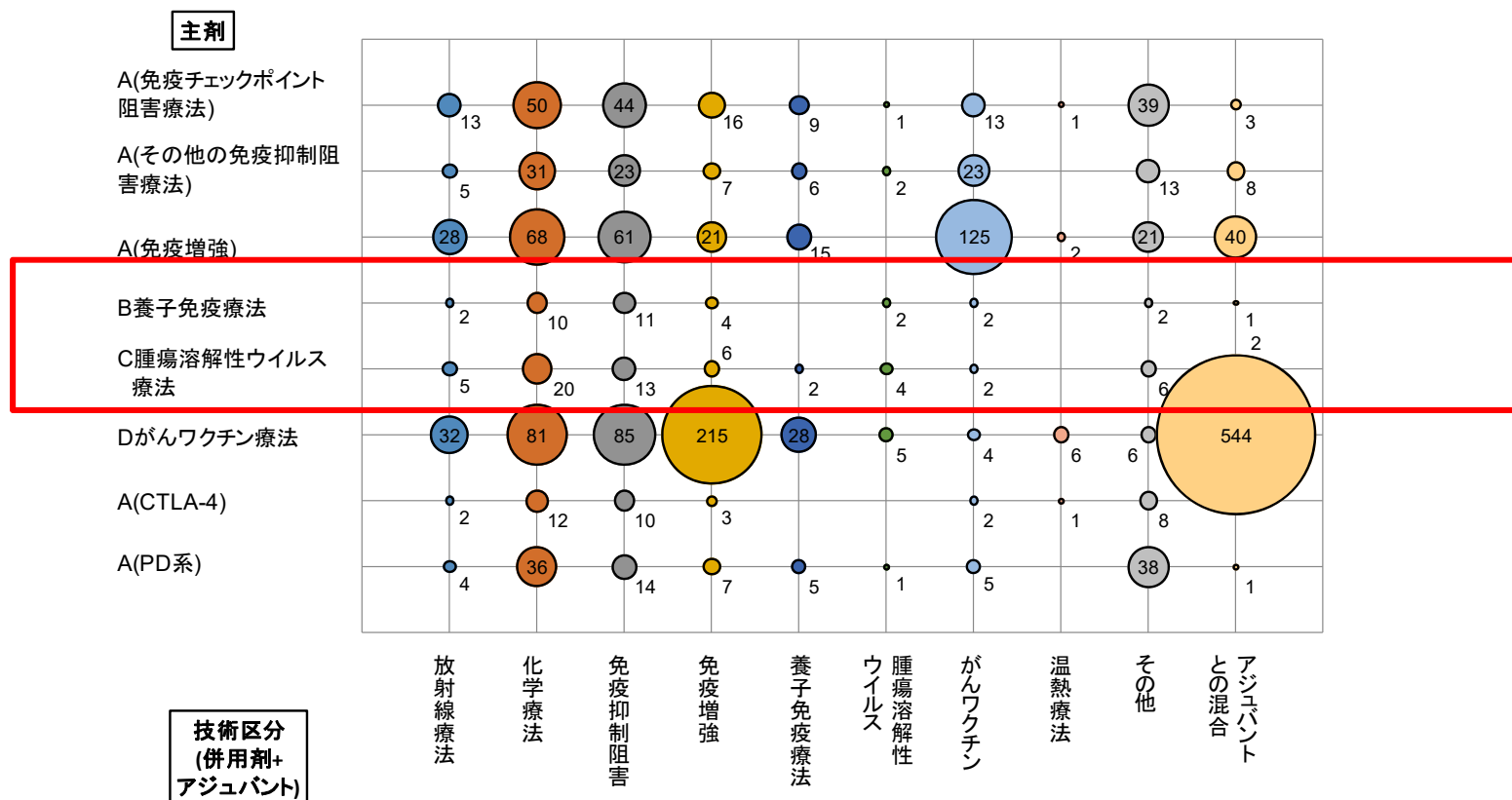


注：2015年以降はデータベース収録の遅れ、PCT出願の各国移行のずれ等で、全データを反映していない可能性がある。

4. 特許出願動向 —併用療法—

- がん免疫療法以外の化学療法と免疫チェックポイント阻害療法、免疫増強、がんワクチン療法との併用が多く取り組まれている。
- 免疫増強とがんワクチン療法の併用、免疫抑制阻害と免疫チェックポイント阻害療法、免疫増強、がんワクチン療法の併用が多く取り組まれている。
- 養子免疫療法、腫瘍溶解性ウイルス療法について、併用療法の出願件数が少ない。

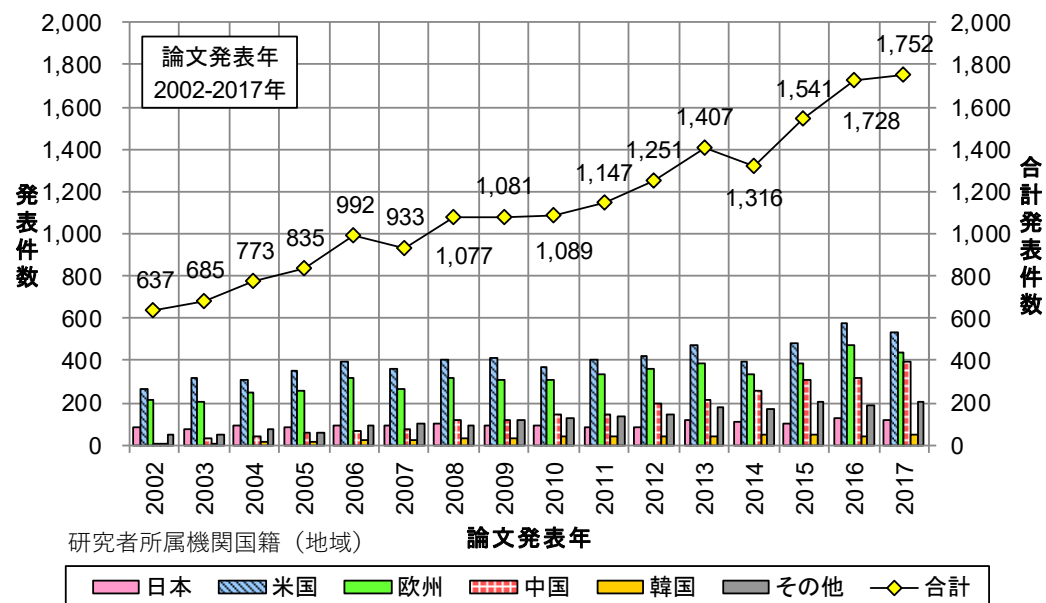
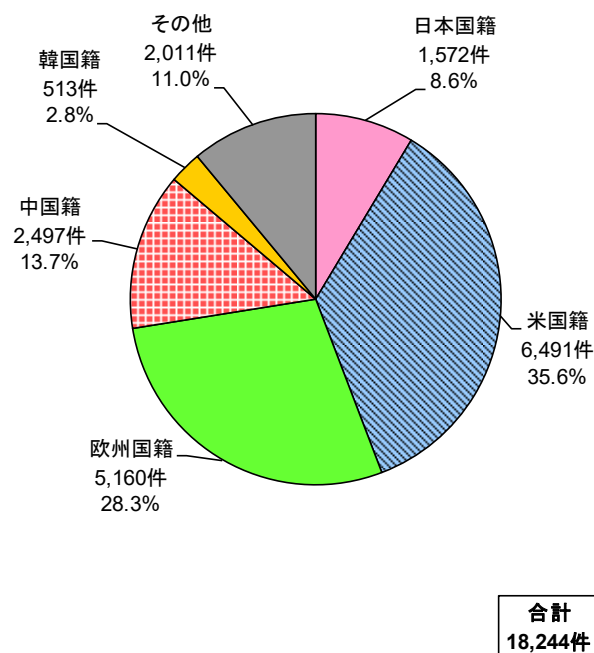
技術区分（大項目）別—技術区分（併用剤）別ファミリー件数集計（出願年（優先権主張年）：2002～2016年）



5. 研究開発動向 —全体動向—

- 論文発表シェアは米国籍研究者、欧州国籍研究者、中国籍研究者、日本国籍研究者の順に占める
- 全期間に渡り論文発表件数は上昇傾向である
- 2012年以降の中国籍研究者の論文発表件数の増加が顕著であり、2017年には2012年の約2倍になっている

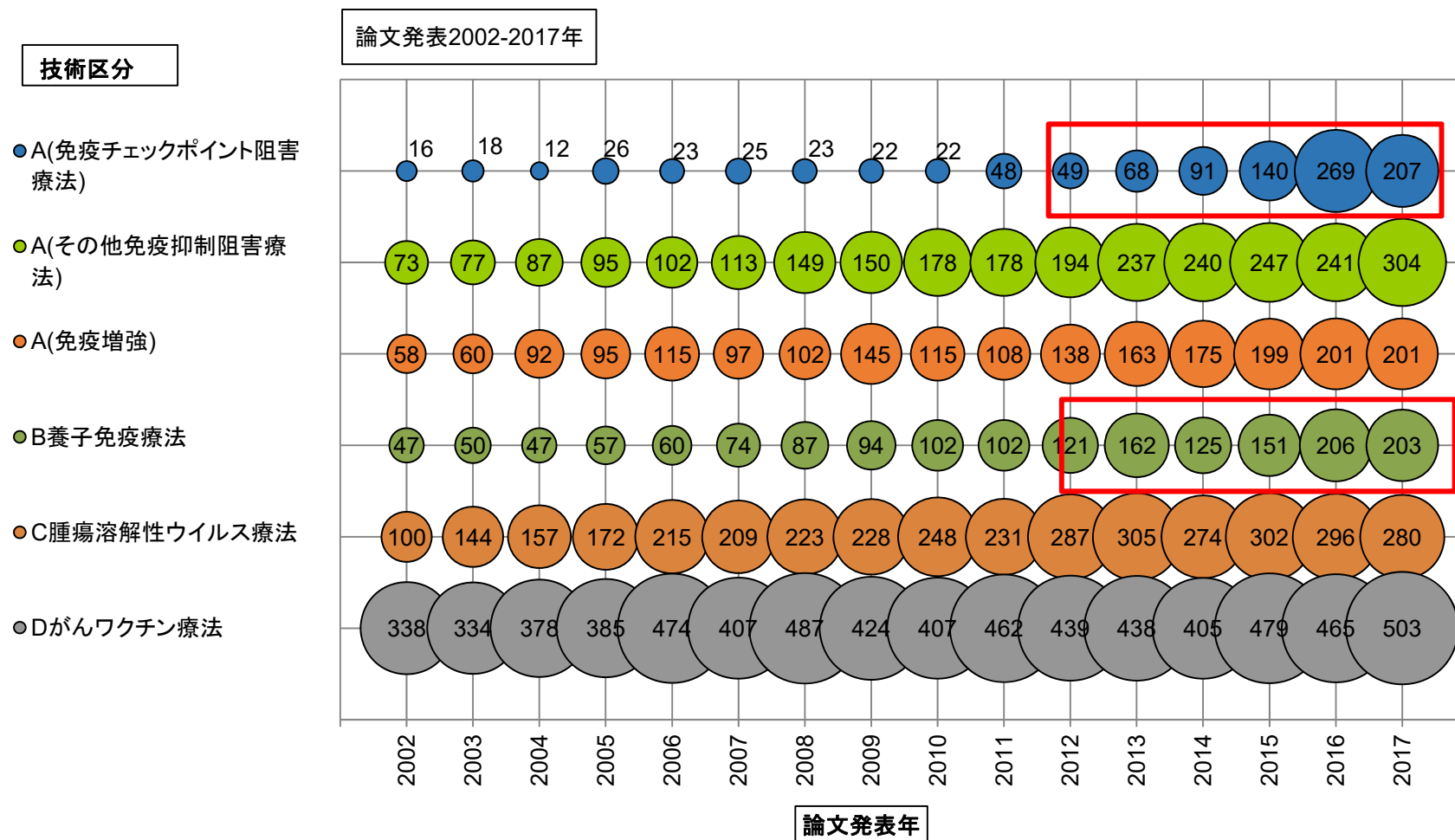
研究者（筆頭著者）所属機関国籍別論文発表件数推移及び論文発表件数比率（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 —療法別の推移—

- 特許出願と同様、「がんワクチン」「免疫増強」「その他の阻害療法」「腫瘍溶解性ウイルス」は、2002年以前より一定数の論文発表が行われてきた。
- 2012年以降、「免疫チェックポイント阻害」「養子免疫療法」の増加が顕著である。

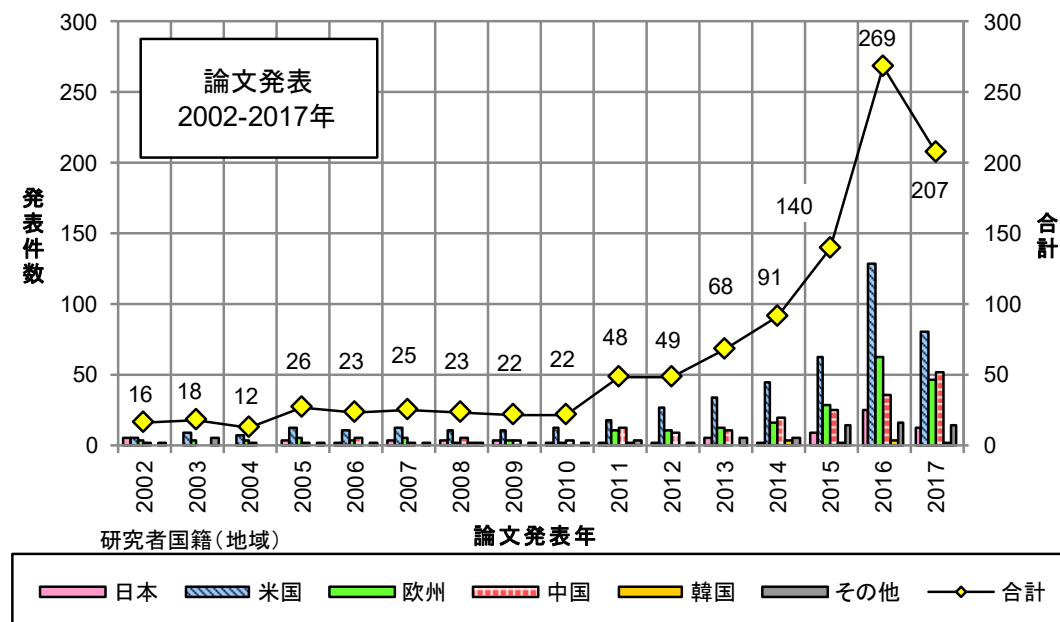
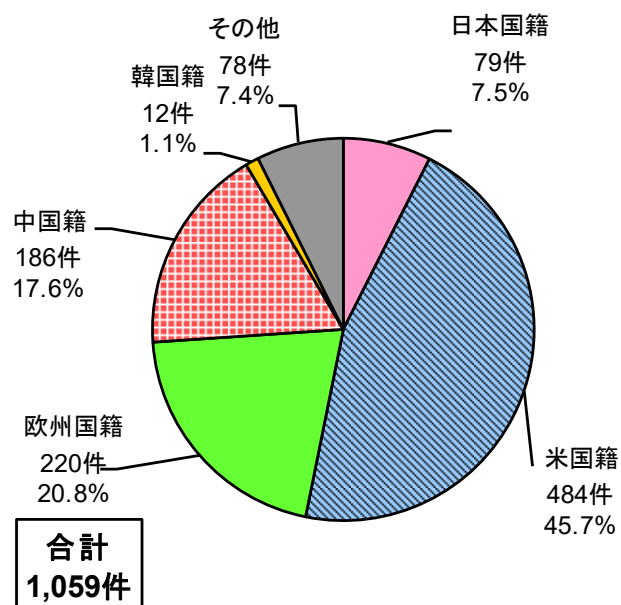
日米欧中韓における技術区分別論文発表件数推移（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 —免疫チェックポイント阻害療法—

- 免疫チェックポイント阻害療法の論文発表件数は2013年から2016年にかけて急激に増加していたが、2017年は減少に転じている。これは米国籍研究者からの件数が減少に転じたことが影響している。
- シェアは米国籍研究者、欧州国籍研究者、中国籍研究者が続いている。

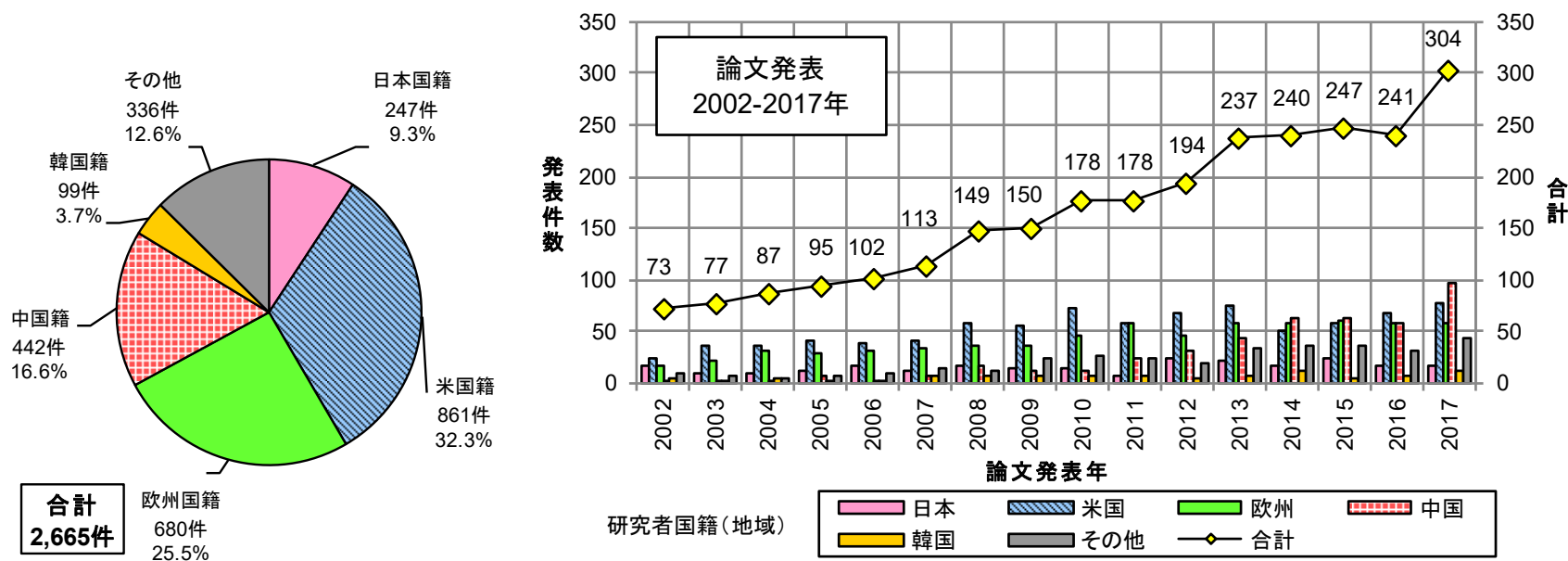
技術区分別—論文発表件数推移及び論文発表件数比率（研究者所属機関国籍別）
（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 —その他免疫抑制阻害療法—

- その他免疫抑制阻害療法については、2002年以降、論文発表件数が増加傾向にある。特に中国籍研究者からの論文発表件数が2010年を境に急激に増加している。
- シェアは米国籍研究者、欧州国籍研究者、中国籍研究者が続いている。

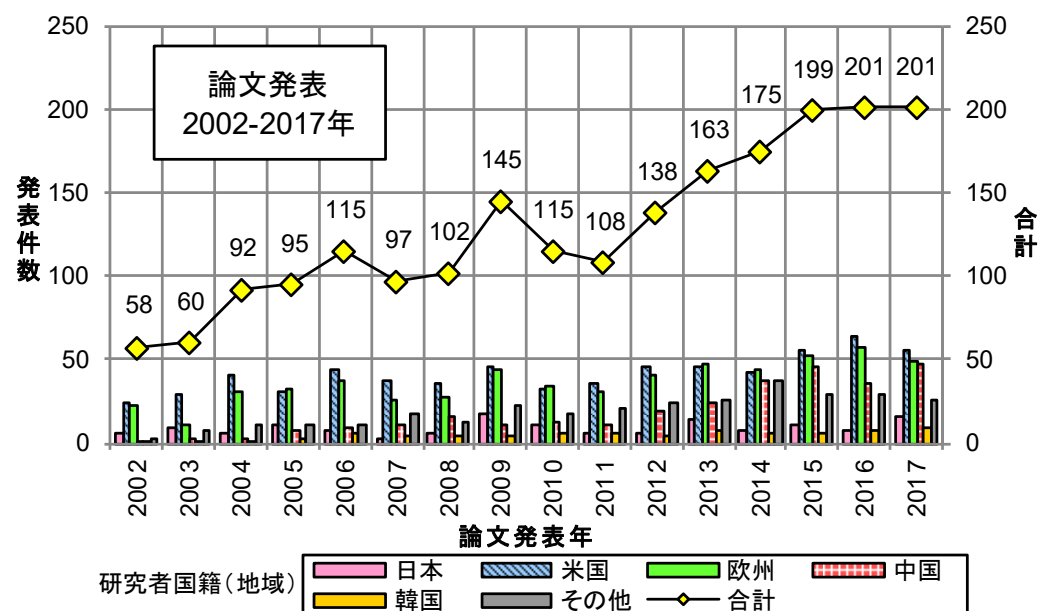
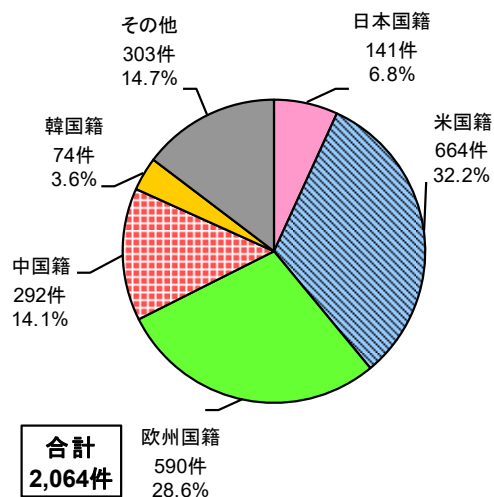
技術区分別—論文発表件数推移及び論文発表件数比率（研究者所属機関国籍別）
（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 — 免疫増強 —

- 免疫増強の論文発表件数は2015年以降件数推移が一定となっている。
- シェアは米国籍研究者、欧州国籍研究者、中国籍研究者が続いている。

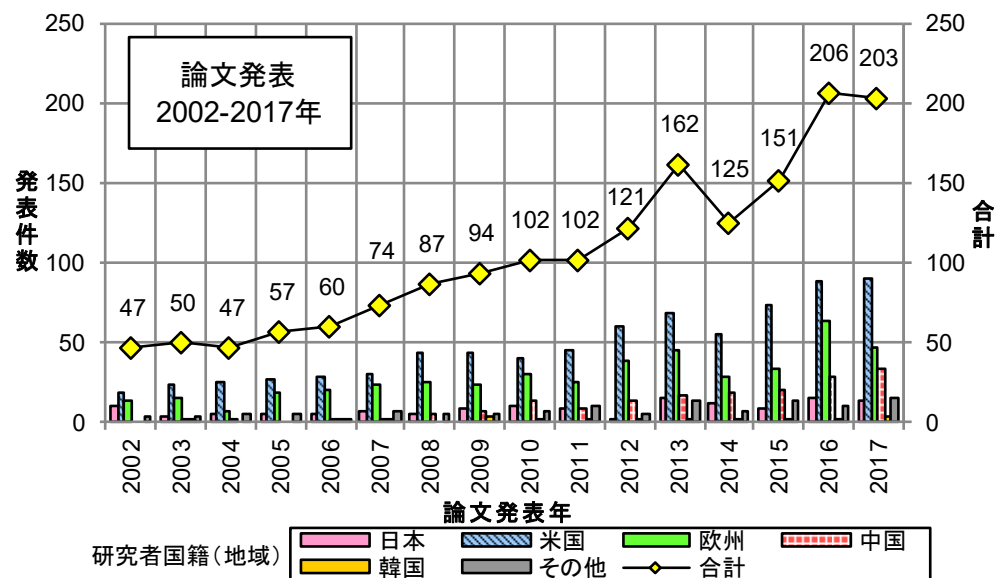
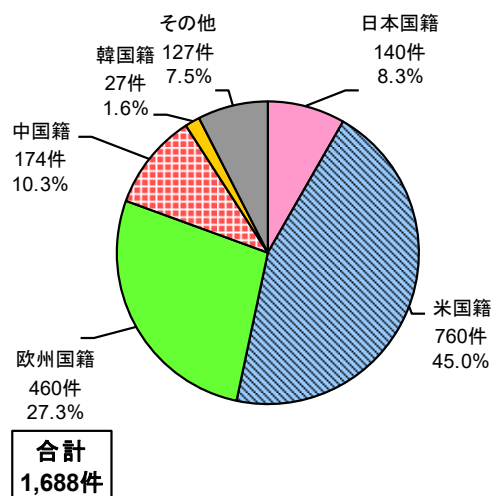
技術区分別—論文発表件数推移及び論文発表件数比率（研究者所属機関国籍別）
（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 —養子免疫療法—

- 養子免疫療法の論文発表件数は、米国籍研究者、欧州国籍研究者の論文発表件数に牽引される形で増加傾向にある。また、2014年以降は中国籍の論文発表件数も増加傾向である。
- シェアは米国籍研究者、欧州国籍研究者、中国籍研究者が続いている。

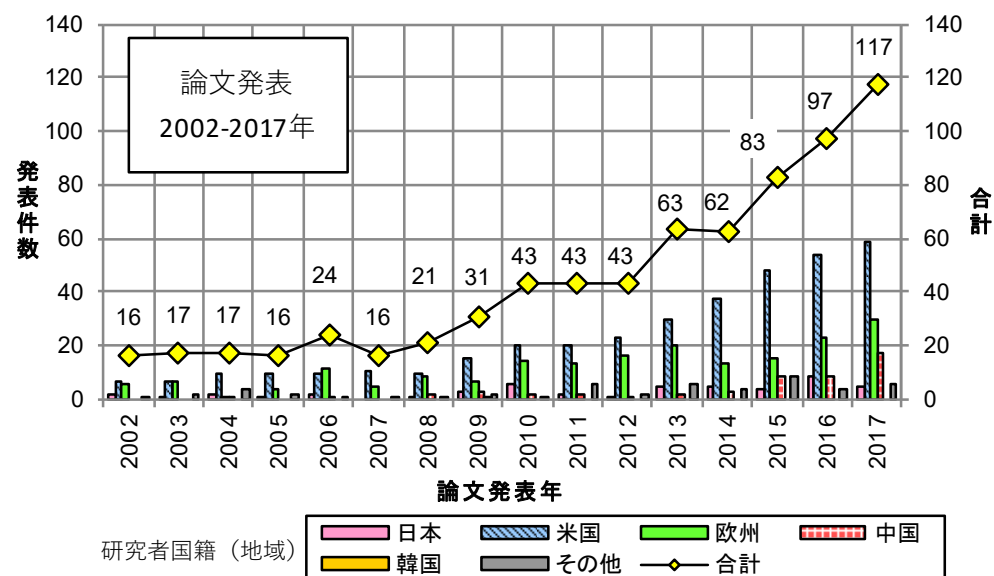
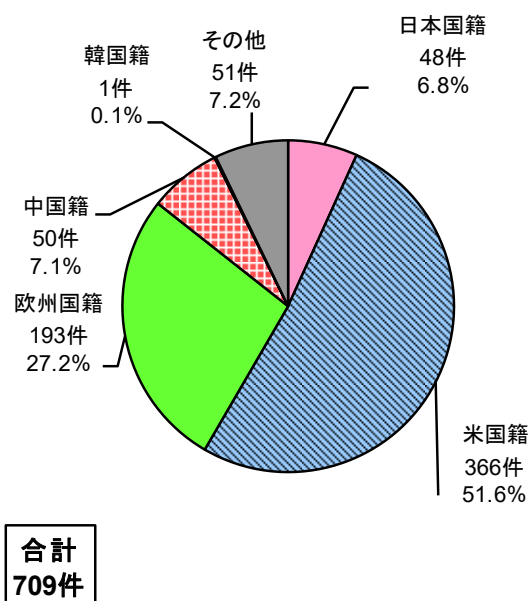
技術区分別—論文発表件数推移及び論文発表件数比率（研究者所属機関国籍別）
（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 — 抗原受容体の配列設計・改変 —

- 抗原受容体の配列設計・改変の論文発表シェアは米国籍研究者が半分を占め、欧州国籍研究者、中国籍研究者が続いている。
- 特許出願では2012年より増加傾向にあったが、論文発表では2008年からの増加が認められた。

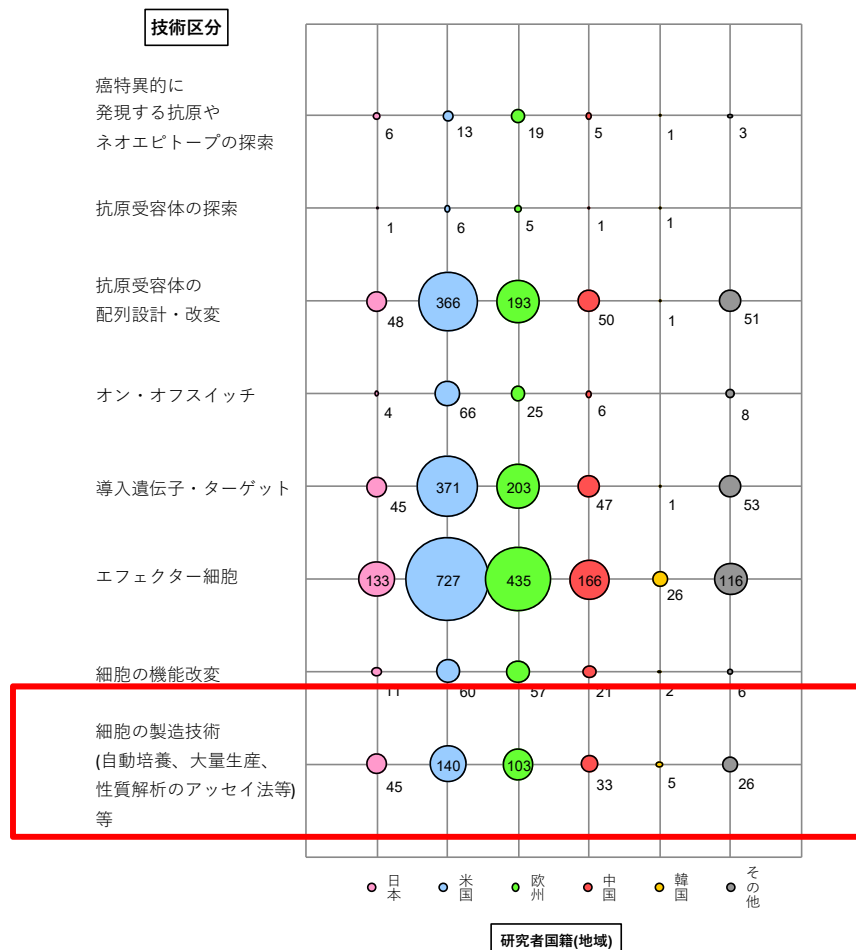
技術区分別－研究者（筆頭著者）所属機関国籍別論文発表件数推移及び論文発表件数比率（抗原受容体の配列設計・改変）（発行年：2002～2017年）



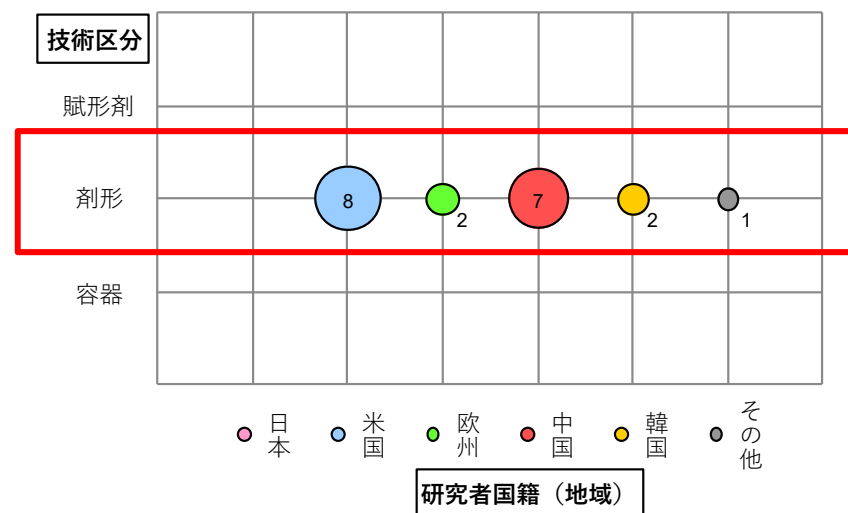
5. 研究開発動向 —養子免疫療法関連の技術—

- 細胞の製造技術は欧米国籍、中国籍を中心に取られる傾向である。
- 剤形に関する論文発表は米国籍研究者、中国籍研究者に集中している。

養子免疫療法—国籍別—技術区分（大項目 薬効に関する技術 における中項目）別論文発表件数（発行年：2002～2017年）



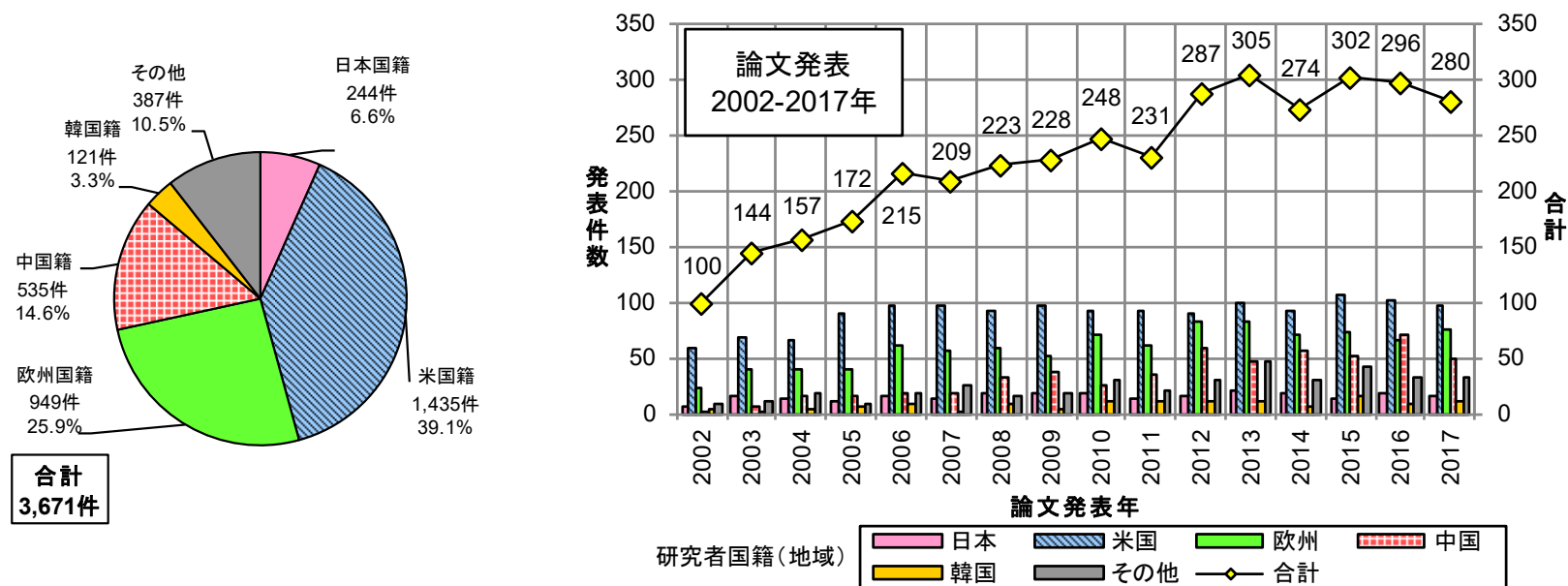
養子免疫療法—国籍別—技術区分（大項目 製剤化に関する技術 における中項目）別論文発表件数（発行年：2002～2017年）



5. 研究開発動向 —腫瘍溶解性ウイルス療法—

- 腫瘍溶解性ウイルス療法の論文発表件数はなだらかな上昇傾向にあったが、2012年以降は300件程度で推移している。
- シェアは米国籍研究者、欧州国籍研究者、中国籍研究者が続いている。

技術区分別—論文発表件数推移及び論文発表件数比率（研究者所属機関国籍別）
（発行年：2002～2017年）



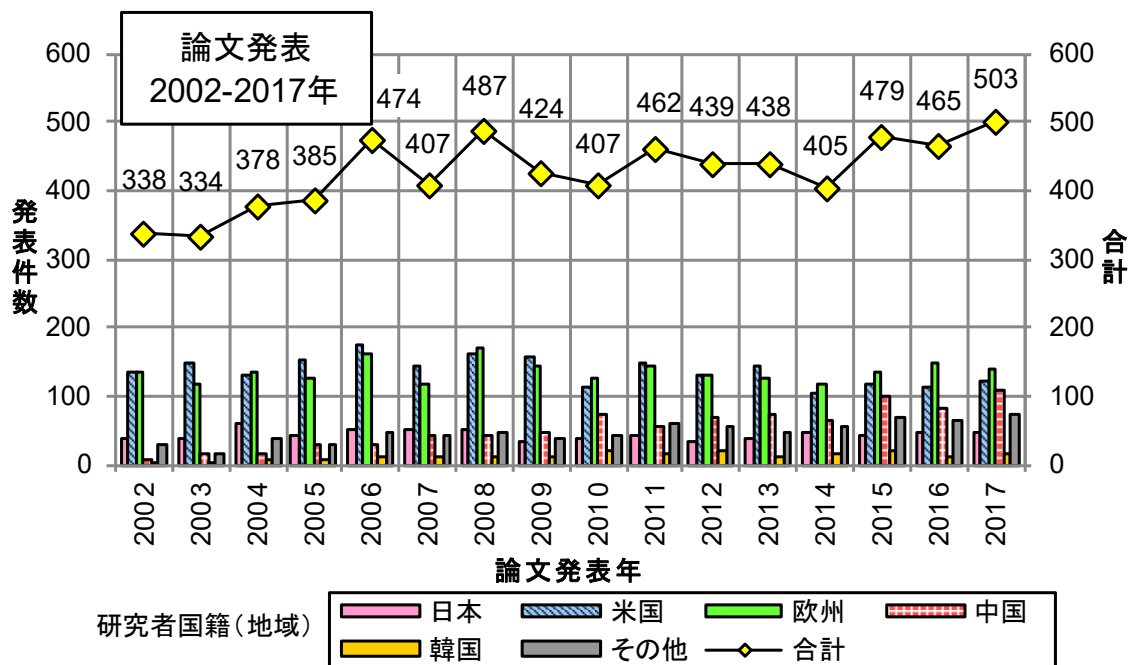
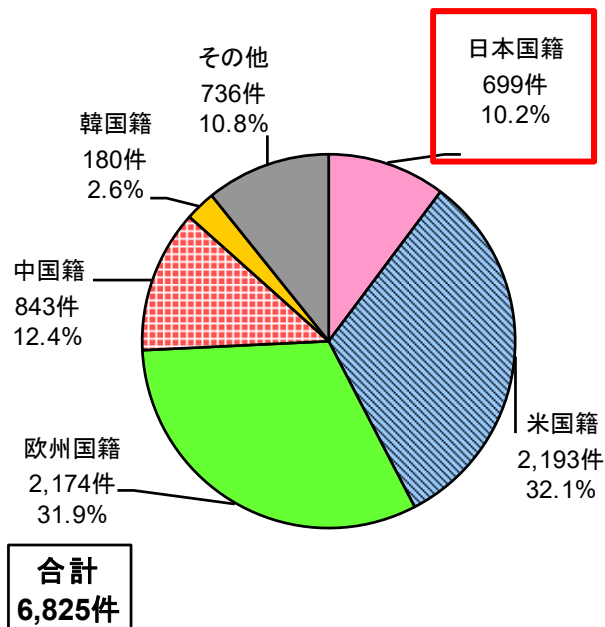
5. 研究開発動向 —がんワクチン療法—

- がんワクチン療法では他のがん免疫療法の領域と比較し我が国のシェアが高い
- がんワクチン療法は日本が長年にわたり継続的に研究開発を進めてきたという特徴があり、日本ががん免疫療法において継続的に研究を重ねてきた領域であることが窺える

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推移及び論文発表件数比率（がんワクチン療法）

他の分野の日本国籍研究者比率

- ・ 免疫チェックポイント阻害療法：7.5%
- ・ 養子免疫療法：8.3%
- ・ 腫瘍溶解性ウイルス療法：6.6%

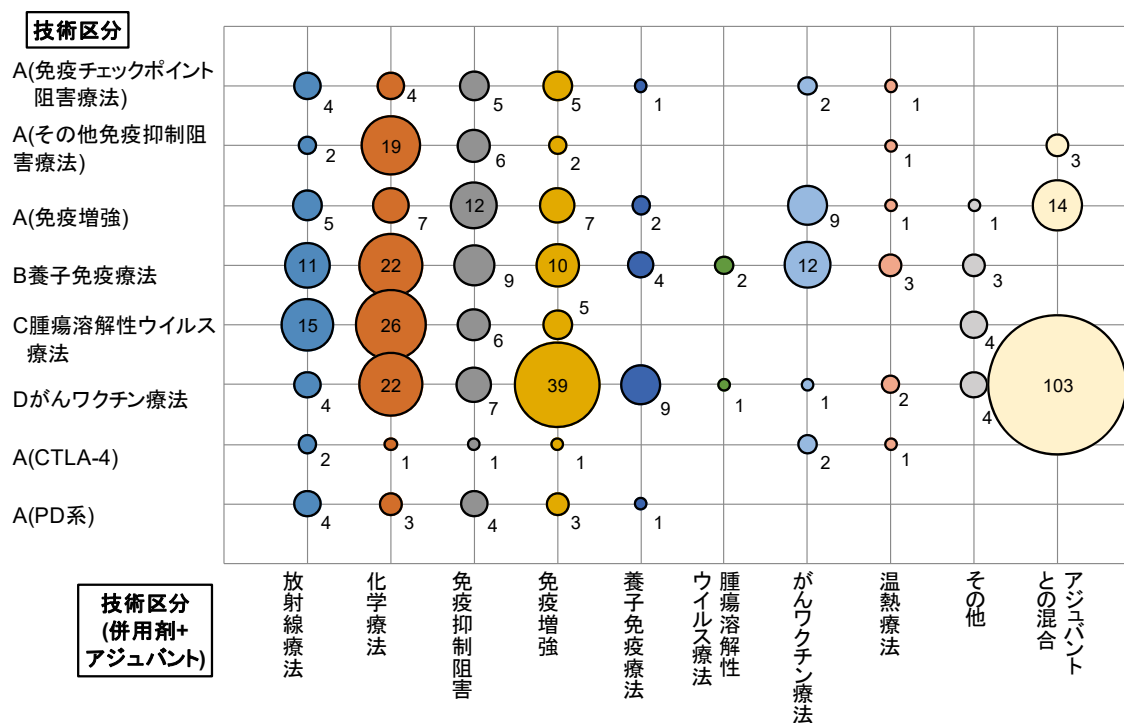


5. 研究開発動向 —併用療法—

- がん免疫療法を主剤としたときのがん免疫療法以外の化学療法や放射線療法との併用や、免疫抑制阻害、免疫増強の併用が多く取り組まれていることが示された。
- 論文発表件数に着目すると、がんワクチン療法におけるアジュバントとの混合（103件）や免疫増強との併用（39件）に関する件数が多くなっている。

技術区分別—技術区分別論文発表件数集計（発行年：2002～2017年）

技術区分（大項目）別—技術区分別（併用）論文発表件数集計



5. 研究開発動向 ―日本の研究者由来のシーズ―

- 世界で承認されているがん免疫療法関連の医薬品の中には大学・研究機関に所属する研究者により発見されたシーズをもとに、企業への橋渡しが行われ、実用化に至った事例がみられる。
- 臨床試験が実施されているDS-1647 (G47Δ、腫瘍溶解性ウイルス療法) (藤堂教授 (東京大学))、canerpaturev (HF10、腫瘍溶解性ウイルス療法)、TBI-1301 (NY-ESO-1特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球)、及び、上市に至ったOpdivo (nivolumab) は、いずれも知的財産化の段階、または臨床研究・治験の段階で製薬企業と提携しており、我が国におけるがん免疫療法の成功事例であるといえる。

がん免疫療法関連の日本の研究者由来のシーズ

製品名・ 開発品名	DS-164 (G47Δ)	C-REV (canerpaturev)	NY-ESO-1・siTCR (TBI-1301)	Opdivo (nivolumab)
シーズの 発見者	藤堂 具紀 教授 (東京大学)	西山 幸廣 教授 (名古屋大学)	珠玖 洋 教授 (三重大学)	本庶 佑 教授 (京都大学)
企業との 連携	Phase II まで医師主 導治験が実施され、 第一三共との共同開 発がスムーズに進展	エムズサイエンスとの 研究開発 タカラバイオとの提携 (同社が米国における 臨床試験も実施)	2005年、タカラバイオ が三重大学に寄付講 座を設置 2008年、タカラバイオ と臨床試験開始	小野薬品工業、メダ レックスとの提携 ブリistol・マイヤー ズスクイブによるメダ レックス買収

6. まとめ(調査の総括と提言・示唆)

市場動向	特許出願・研究開発動向
- PD-1阻害剤の開発は欧米企業が先行している - 既承認のPD-1阻害剤を有する欧米企業が併用療法開発を推進している	- 養子免疫療法・腫瘍溶解性ウイルス療法の併用療法に関する特許出願件数は少ない傾向である - がんワクチン療法に関する研究は日本が長年取り組んできた分野である



【提言1-A】研究開発の方向性～複合的免疫療法に向けた開発～

現在の研究開発のトレンドはPD-1阻害剤を軸とした併用療法に移行している。現状、がん免疫療法の併用療法の分野における研究においても欧米が先行している状況だが、治療効果を大幅に向上する組み合わせは未だ見つかっていない。がん免疫療法を含む様々ながん治療と養子免疫療法や腫瘍溶解性ウイルスとの併用については世界的にみても最先端の領域であるし、がんワクチンについては日本もこれまで研究を続けてきた分野であることから、これらの領域で大幅な治療効果の向上をもたらすような、日本発の併用療法が開発されることが期待される。

6. まとめ(調査の総括と提言・示唆)

市場動向	政策動向	特許出願・研究開発動向
- CAR-T細胞療法の開発は欧米企業が先行している - CAR-T細胞療法には特異的有害事象の発生、薬価が高額であるという課題がある	日本ではiPS細胞を含む再生医療の施策や法整備が進められ、細胞製剤を開発する環境が整いつつある	2012年以降に抗原受容体の配列設計・改変に関する特許出願件数・論文発表件数の増加が認められた - 養子免疫関連の製造方法に関する技術は欧米、中国を中心に組み込まれており、製剤化技術は世界的にも少ない



【提言1-B】 研究開発の方向性～遺伝子改変T細胞（CAR-T細胞、TCR-T細胞）療法の開発推進

CAR-T細胞療法は、B細胞性の血液がんに対して著効を示したことから注目を集めている。研究開発は欧米が先行しているものの、副作用や費用の問題等、依然として多くの課題を有しており、我が国で推進してきたiPS細胞関連技術を含めた細胞製造等の技術開発は、それらの課題解決の切り口になりうる。現状、市場としてはまだ成長段階にあり、技術革新の余地があることから、今後これらの課題を克服する遺伝子改変T細胞療法の開発が期待される。

6. まとめ(調査の総括と提言・示唆)

特許出願・研究開発動向

- がん免疫療法の分野では、我が国の研究者が発見したシーズが製薬企業により臨床開発が進んでいる
- がん免疫療法における日本からの特許出願・論文発表は他国と比較し少ない状況である



【提言2】知的財産権の確保に対する支援の在り方

知的財産の取得（大学・研究機関の知財部機能の充実化、研究組織・研究者の知財マインドの向上）、知的財産の維持（知財関連費用の調達環境整備、研究初期段階での早期の産学連携）、知的財産の活用（ベンチャー企業に対する支援、オールジャパンでの支援体制の構築）を通じて、日本の技術競争力及び産業競争力の強化を図ることが重要である。

6. まとめ(調査の総括と提言・示唆)

政策動向

- 日本には欧米とハーモナイズ出来るようながん免疫療法の開発ガイドラインが存在しない
- 養子免疫療法・ウイルス療法の研究開発にはウイルスの使用が必要であるが、日本のカルタヘナ法は医薬品を対象外とする規定を設けていない。



【提言 3】 研究開発の実施促進に繋げる環境整備

がん免疫療法に関連したガイドラインの整備、規制制度の運用上の改善等を通して、我が国発の研究開発シーズの実用化を強力に後押しすることが望まれる。

7. アドバイザリーボード名簿

(敬称略、所属・役職等は平成31年2月現在)

委員長	珠玖 洋	三重大学 大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学 教授
委員	河上 裕	慶應義塾大学 医学部長補佐（研究・大学院連携担当） 先端医科学研究所 所長、細胞情報研究部門 教授
	小山 信人	タカラバイオ株式会社 遺伝子医療事業部門副本部長 プロジェクト推進部長
	玉田 耕治	山口大学 大学院医学系研究科 免疫学講座 教授
	中尾 慎典	アステラス製薬株式会社 研究本部 キャンディデート ディスカバリー研究所 第1ユニット 主管研究員
	中山 大介	小野薬品工業株式会社 研究本部 探索研究提携部・次世代創薬企画課 課長