

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

I 基本情報

研究開発課題名： 産学官共同創薬プロジェクトの在り方に関する調査研究

Research on drug discovery and development projects by government, academia and private partnership

研究開発実施期間：2016年12月9日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：小野 俊介

Shunsuke ONO

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人東京大学大学院 薬学系研究科 医薬品評価科学講座 准教授

Associate Professor, University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Pharmaceutical Regulation and Sciences

II 研究開発の概要

【背景】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMED）創薬基盤推進研究事業である産学官共同創薬研究GAPFREE2は、アカデミアと製薬企業のコンソーシアムによる、リバーズ・トランスレーショナルリサーチにフォーカスした研究開発事業である。従来の産学・産学官連携手法は、基礎研究・技術ベースでの提携が主体であったが、GAPFREE2では、企業の要望を考慮したプロトコールに基づく介入試験等から創薬研究を開始し、そこから得られた試験データを創薬基礎・応用研究にフィードバックすることで、臨床予測性を向上させた医薬品の研究開発を支援する。GAPFREE2の主な目的・特徴は、以下の通りである。

- 既存薬をツール化合物とした介入試験等から創薬研究を開始する。
- アカデミア・参画企業からなるコンソーシアムの目指す創薬ゴールに基づき、研究計画（プロトコール）を構築する。
- アカデミアは、既存薬をツール化合物として用いた介入試験等をキックオフとして創薬研究を実施する。
- 参画企業は、介入試験等により得られた試験データ及び臨床検体、アカデミアによる創薬研究の成果を活用して、革新的医薬品の研究開発につなげる。
- 参画企業も一定の研究費を拠出の上、研究成果を製薬企業による創薬等につなげる。
- アカデミアの研究成果に係る公表及び知的財産権等の取扱いについては、革新的医薬品としての実用化

を最優先とした取扱いを講じる。

【目的】

本調査研究では、GAPFREE2 個別疾患研究採択課題を中心に、国内外の産学官連携プロジェクトを調査し、手法や研究資金、人員、研究成果の取り扱い等に係る、我が国独自の要件や課題を明らかにする。また、調査結果をアカデミア・企業および AMED にフィードバックすることで、課題認識の共有を図る。創薬研究推進のための効果的かつ効率的な産学官連携の枠組みの構築に資することを目的とする。

【方法】

国内外における産学官共同創薬研究の現状や実態を把握するため、先行する産学・産学官連携の事例を公開情報から調査した。また、関係者や有識者にヒアリング調査を実施し、AMED 主導の産学官連携プロジェクトに期待される役割や成果・課題について聞き取った。海外（主に英米）における産学官連携プログラムの事例を過去 10 年程度、公開情報をもとに文献調査し、その要件や課題を整理した。国内外の状況を比較分析し、国内において効果的かつ効率的な産学官連携モデルによる創薬研究を推進するうえでの要件及び検討課題について整理した。

日本の創薬市場における立ち位置を客観的に把握するため、創薬研究のアウトカムに関する調査を実施した。また、国の研究開発における産学官連携プロジェクトの位置づけを把握するため、研究開発費に関する文献調査を実施した。

GAPFREE2 個別疾患研究採択課題のアカデミア・企業に対するヒアリングを 3 年間、年に 1 度実施し、研究の進捗状況や産学官連携上の課題（手法や研究資金、人員、研究成果の取り扱い等）について聞き取った。2 年度目以降は、調査結果等を 3 課題のアカデミア・企業双方に対しフィードバックし、課題認識の共有を図った。また、フィードバックに対する意見を回収し、産学官連携プロジェクト遂行上の課題に対する考察を深めた。

調査における情報を補強し示唆を得るため、産学共同研究等に詳しい臨床研究開発・トランスレーショナルリサーチ・知的財産法の有識者に対しインタビュー調査を実施した。平成 29 年 12 月には、PS/PO、AMED 職員との勉強会を行い、調査活動の概要を報告するとともに、今後の調査の方向性について意見交換した。

以上の調査結果をふまえ、産学官共同創薬プロジェクトに求められる要件と課題を整理した。アカデミア側・企業側の課題および AMED の役割と望ましい支援体制の在り方を検討した。さらに、今後継続的に検討すべき課題について整理した。

【結果】

国内における産学・産学官共同創薬研究の現状調査の結果、創薬に関係する各プレーヤーは、2007 年頃から産学連携のための取組みを進めており、製薬企業、大学、行政機関等それぞれが主導する事例が見られた。欧州・米国等で行われている産学官共同創薬プロジェクトの事例として、MRC Mechanisms of Human Disease（英国）、NIH-NCATS Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules（米国）、Innovative medicines initiative（IMI、欧州）に注目し、特に研究資金や研究成果の取り扱いについて、公開情報をもとに現状を把握した。国内外の状況を比較分析し、海外事例の日本への適用可能性および検討課題について以下の通り整理した。

表 1 海外事例の日本への適用可能性

| プログラム | 日本で参考となる点 |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|
| ・ MRC Mechanisms of Human Disease（英国） | ● 企業が公開している化合物情報のレベル ● 契約書雛型の利用 |
| ・ NIH-NCATS Discovering | ➤ MRC は、国が開発した産学官共同の臨床研究のための契約書雛型（mICRA テンプレ |

| | |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| New Therapeutic Uses for Existing Molecules (米国) | <p>ート) を利用</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ NIH-NCATS では企業側が契約書の雛型を公開、最終提案提出前にサイン入りの契約書が必要 ● 研究者と企業、ファンディング機関の役割分担 <ul style="list-style-type: none"> ➤ MRC 及び NIH が研究者に資金を提供 ➤ 企業は化合物、規制関連文書、アドバイスを提供 ● ファンディング <ul style="list-style-type: none"> ➤ MRC は3年間の前払い ➤ NIH-NCATS はマイルストーン・ドリブン、初年度は前払い |
| ・ Innovative medicines initiative (IMI) | <ul style="list-style-type: none"> ● Non-competitive, pre-competitive 領域におけるコラボレーション研究 ● 産業界（製薬企業等）によるトピック提示 ● 産業界が in kind（現物支給）により貢献 ● 利用目的やプレイヤーの立場に応じた、情報や研究成果へのアクセス権のコントロール |

創薬研究のアウトカムに関する調査の結果、日本は各種指標による新薬のオリジン数において、依然として世界 2～3 位の高い順位を維持していることを確認した。革新的医薬品の開発において米国のバイオテクノロジー企業や大学の役割が大きいことを確認した。

研究開発費に関する文献調査の結果、日本は、科学技術系の研究開発費総額において、国別でみると米国、中国に次いで第3位（2009年以降）であることを確認した。また、負担部門・使用部門の内訳を主要国と比較すると、企業負担・企業使用の研究開発費の割合が大きいこと、政府負担の研究開発費は公的研究機関・大学への流れが大きく、企業への流れは小さいことを確認した。

以上の調査結果と、GAPFREE2 個別疾患研究採択課題のアカデミア・企業に対するヒアリング、有識者の助言等をふまえ、産学官共同創薬プロジェクトおよび国の研究開発事業一般における今後の課題や提案事項について、次の観点から整理した。(1) GAPFREE 型プロジェクトのメリット・課題等（メリット、研究成果の発表、臨床検体の取り扱い、資金の運用、資金規模、研究期間）、(2) 産学官共同創薬プロジェクトにおける課題・提案（Pre-competitive 領域のコラボレーション、企業からの in kind 拠出、AMED から支援可能な人員、研究成果の取り扱い）、(3) 国の研究開発事業一般における課題・提案（研究人員、公的研究資金の拠出、外資企業の参加、倫理審査等）。

表 2 GAPFREE 型プロジェクトのメリット・課題等

| | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GAPFREE2 のメリット | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● AMED の事業として、予算獲得のために、アカデミアと企業が一定の緊張感とスピード感を共有しながらマッチングの交渉・研究遂行にあたることができる。 ● また、GAPFREE2 においては、企業側からも研究費の拠出があるため、研究計画（プロトコル）の作成や研究成果の取り扱い等においても、企業側に配慮したかたちとなっているが、この点については概ね機能している。 ● GAPFREE2 のような事業スキームを AMED が公的に支援することで、新薬創成を目的としたリバース・トランスレーショナルリサーチが実施しやすくなっている。 ● GAPFREE2 における産学連携により、国内で臨床医と企業とが共同研究・開発できることは貴重な機会となっている。 ● AMED が入ることで、通常の企業との共同研究よりも研究を加速するインセンティブがアカデミアに働いている。 |
| マッチングスキーム | |

| | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● AMED が用意したマッチングスキーム を利用したものの、多数の機関が閲覧可能なスキーム上で公開できる情報は限定的にならざるを得ないこと、研究計画の作成・調整のために本来必要な時間が十分に確保できるスケジュールではないこと等から、スキーム内でのマッチングは困難である。 ● マッチングスキームのために、自身の情報を提供したり、書類作成や、アカデミア・企業間の調整には多大な労力を要するにも関わらず、結果的にマッチングが成立しなかったアカデミア・企業に対し、AMED 側から何のフィードバックもなかった。 ● マッチングスキームの利点としては、例え今回マッチングに至らなかった場合であっても、臨床医と“リバーズ・トランスレーショナル”というかたちで接点を持つ機会となったことが、今後も生きてくる可能性がある。 |
| 研究成果の発表 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 企業の早期の成果導出は、アカデミアの早期の論文執筆のためにも期待する。 |
| 臨床検体の取り扱い | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床検体は、製薬企業は入手しにくいいため、企業側からも積極的に取り組みたいテーマ設定である。 |
| 資金の運用 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 研究資金の年度をまたいだ流動的な運用ができない点は使いづらい。企業拠出分の費用だけでも前倒しできるようにする等、柔軟性をもたせられないか。 ● AMED 拠出資金と企業拠出資金で色付けがされており、両者をまたいだ資金の流用ができない点は使いづらい。 |
| 研究期間 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 早期にプロジェクトの目的を達成すれば、前向きに（成功扱いで）終了するオプションがあるとよい。評価をマイルストーン方式にし、例えば1年ごとに継続可否を判断できないか。 ● プロジェクトのフレームについて、例えば GAPFREE1, 2, 3 のような枠組みを複数同時に用意してもよいのではないか、開始時期も当事者が決められるとよいのではないか。 |

表 3 産学官共同創薬プロジェクトにおける課題・提案

| | |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pre-competitive 領域のコラボレーション | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 製薬企業各社は、自社の戦略にもとづき、産産連携・産学連携等のコラボレーションを実施している。Pre-competitive 領域のコラボレーションについては、国がこれらの戦略・ニーズの動向を考慮し、マッチしたプロジェクトが提案されれば、各社がそれに応じる可能性がある。 ● 企業側からの提案機会を提供することに加え、AMED などが各社の動向を考慮した、効果的な提案をすることを期待する。日本で独自に行う意味があるテーマなのかも、ポイントとなる。 ● コンソーシアムの形成に際しては、アカデミアが複数となるような場合には、企業側が介入することが難しいケースも多く、AMED などが中立的な立場から支援することを期待する。 ● 解析基盤整備など、企業の参加・離脱をある程度自由に認める形で、企業からも資金調達をしながら、持続的な仕組みを構築していく必要がある。 |
| 企業からの in kind 拠出 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 条件としては、アカデミアが、人員や資金以外のバリューを有していることが重要である。例えば、新鮮な臨床検体を取り扱えること、現場に出ることのでられる経験やネットワーク等が挙げられる。 ● プロジェクト終了後の人員の扱いについては、アカデミアと企業で認識がずれる場合がある。企業からの人員が、企業に帰るタイミングを取り決める必要がある。人員の拠出にあたっての、今後の課題となる。 ● 企業からの人員を臨床研究の場で受け入れたくても、医療機関側の事情から難しい場合が多い。 |
| AMED から支援可能な人員 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● プロジェクトマネジメントの成否については、どの立場の人材が担うかに関わらず、プロジェクトと人依存的であ |

| | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● マネジメント・コーディネイト役は、情報共有の速さなど、企業側が行ったほうがスムーズなこともある。 ● コンソーシアムの形成と同様に、アカデミアが複数となるような場合には、企業側が介入することが難しいケースもあり、AMED が調整役を担うことを期待する。 ● プロトコル策定に関しては中立性の観点が必要であることや、アカデミアが複数の場合はその調整の問題があることなどから、特定の企業というよりは、AMED から適切な人材が調整役を担うことを期待する。 ● 現在の AMED の体制で、人員としての支援がどの程度可能かは不明だが、直近の対応として、例えば、事務処理の効率をあげるようなプラットフォームの形成とその在り方について検討できないか。 |
| 研究成果の取り扱い | <ul style="list-style-type: none"> ● GAPFREE2 では、AMED が契約書の雛型を提示することで、契約がスムーズであった。 |

表 4 国の研究開発事業一般における課題・提案

| | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 研究人員 | <ul style="list-style-type: none"> ● 国の研究プロジェクトの実行にあたり、研究人員の確保が課題となっている。プロジェクトの3-5年という限られた期間で、技術者を雇用することは難しい状況である。。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ AMED でアカデミア・企業の研究者を登録するような仕組みを作り、国の研究プロジェクトに参加できるようなシステムとすることはできないか。 ➢ 研究者に加え、看護師等の研究を支援するコメディカルについても、研究のために確保することが難しいが、現場での関係性の構築も課題となる。すでに現場にいる医療従事者に AMED の看板を明示的に与え、動きやすくなるような仕組みを作ることが効果的ではないか。 ● 研究人員の確保の難しさは、研究者のキャリアパスの設計と密接に関係しており、研究へのエフォートがどのように評価されるのか、国としても交通整理をしていくことを求める。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ アカデミアの研究者は、論文で業績が評価されるため、成果の公表の観点から、産学官連携プロジェクトに取り組むインセンティブがない状況である。 ➢ 国のプロジェクトや産学共同研究への参加が評価される仕組みを、国として整備できないか。 ● 日本は、米国欧州の主要国と比較してもアカデミアと企業の人員の交流が少ない点は、課題として認識している。 |
| 公的研究資金の拠出 | <ul style="list-style-type: none"> ● 近年の公的研究資金の拠出に関しては、出口を強調しすぎている傾向にある。特に、基礎研究に資金が出にくくなっており、国内のシーズのタマがアカデミア・企業ともに尽きてきている状況である。 ● 出口戦略は製薬企業が専門とするところであり、革新的医薬品の創出にあたって公的機関にはむしろ、基礎研究の底上げの支援を期待する。 ● 一方で、出口を意識した研究を強調することが、アカデミアの成長のためにもやはり必要である。 ● プロジェクトの立ち上げに際して、アカデミア・企業双方から意見を聞く機会は現在でもあるが、より早期の、コンセプトが固まる以前の段階から、アカデミア・企業から自由なかたちで提案をする機会を提供してもよいのではないか。 ● 公的な研究資金の配分に関しては、アカデミアの現場にいる優秀な若手の研究者などが、アドバイザーのような報酬付きの形で“目利き”として意見を言えると、より効果的な投資が可能ではないか。 ● 研究開発資金の規模感に対する意見は、企業規模等により異なったが、研究の目的に応じたプロジェクトの規模感・件数を、引き続き検討していくことが求められる。 ● 研究予算の効率的な利用という観点からも、1つの知財から1つのアウトカムしか得られない研究ではなく、1つ知財を複数企業が pre-competitive に利用し、複数のアウトカムができるようなスキームを作成することが必要では |

| | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | ないか。 |
| 外資企業の参加 | <ul style="list-style-type: none"> ● 解析基盤を構築したとして、確率的には外資企業を含めた 20~30 社がシーズを提供しなければ、患者に届く医療の実現は厳しく、その意味で、外資企業の国のプロジェクトへの参加も前向きに検討すべきである。 |
| 倫理審査等 | <ul style="list-style-type: none"> ● 国内の臨床研究において、倫理委員会の進みの遅さが、研究の遂行上問題となっている。特に、多施設共同試験でコストとなっていることや、国際共同試験を実施するうえでも、海外と足並みが揃わなくなっていることは問題である。 ● 国として、一歩踏み込んだ、スタンダードな仕組みを検討し、臨床研究の環境を整備することを求める。直近の対応としては、例えば AMED などから、倫理委員会やモニタリング、監査について、臨床研究のプロによるアドバイスやサポートができないか。 ● 臨床研究法の影響で、GAPFREE のようなテーマの研究が、アカデミアも企業も実施し難しくなっている。その意味で、AMED が GAPFREE のような研究を支援していくことも必要であるし、GAPFREE 以外でも臨床研究が実施しやすい仕組みを整備していく必要がある。 |

GAPFREE2, industry-academia-government joint drug discovery research, is an AMED research & development program focused on reverse and translational research by a consortium of academia and pharmaceutical companies. The conventional industry-academia and industry-academia-government collaboration methods were mainly based on basic research and technology-based collaboration. In GAPFREE2, each project started drug discovery research from intervention trails based on protocols, which took into account the needs of pharmaceutical companies. The trail data were feedback to drug discovery basic and applied research in order to support research and development of drugs with improved clinical predictability.

In this research, we investigated domestic and foreign industry-academia-government collaboration projects in drug discovery research, and clarified Japan's unique requirements and issues related to research methods, funds, human resources, and management of research results. We shared our survey results with academia, companies, and AMED, and discussed issues in implementing the projects. The purpose of this research was to contribute to establishment of an effective and efficient industry-academia-government collaboration framework for promoting drug discovery research.

In order to grasp the current situation of domestic and foreign industry-academia-government joint drug discovery research, we investigated the case of the industry-academia, industry-academia-government collaboration from public information. In addition, we interviewed interested parties and experts of drug discovery research, and asked about the expected roles, outcomes and issues of the industry-academia-government collaboration projects led by AMED. We surveyed cases of industry-academia-government collaboration programs in foreign countries (mainly the UK and the US) in the past 10 years from public information, and picked out the requirements and issues of the programs. We conducted comparative analysis of domestic and foreign situations, and organized requirements and issues for promoting drug discovery research using an industry-academia-government collaboration model in Japan.

We conducted a survey on drug discovery research outcomes to objectively grasp the position of Japan in the global drug discovery market. We also conducted a literature survey on research and

development expenses to grasp the position of industry-academia-government collaboration project in national scientific and technological research and development.

We interviewed members of academia and companies in GAPFEE2 projects once a year for three years, and asked about progress of research and issues of the project (research methods, funds, human resources, management of research results, etc.). From the second year, we fed back our survey results to both the academia and companies. We also collected feedback to our survey results and deepened our discussions on issues in the industry-academia-government collaboration project.

To further substantiate our findings, we conducted interviews with experts in clinical research and development, translational research, and intellectual property law, who are familiar with industry-academia joint research. In December 2017, a study session with PS / PO and AMED staff members was held. We reported an overview of the survey activities, and exchanged views on the direction of our survey.

Based on the surveys described above, we organized requirements and issues on industry-academia-government joint drug discovery project. We examined issues on the academia side and the company side, the role of AMED and the way of desirable support system. Furthermore, we organized current issues that should be considered on an ongoing basis.