

製薬産業における 遺伝資源利用の実際

アステラス製薬
知的財産部

渡辺 裕二

1

本日の内容

- 医薬品の研究開発
- 天然物創薬の位置付け
- アステラスのアクセスの紹介
(マレーシア共同研究)
- CBD/ABSでの課題

2

医薬品の研究開発

3

医薬品産業の特徴と環境

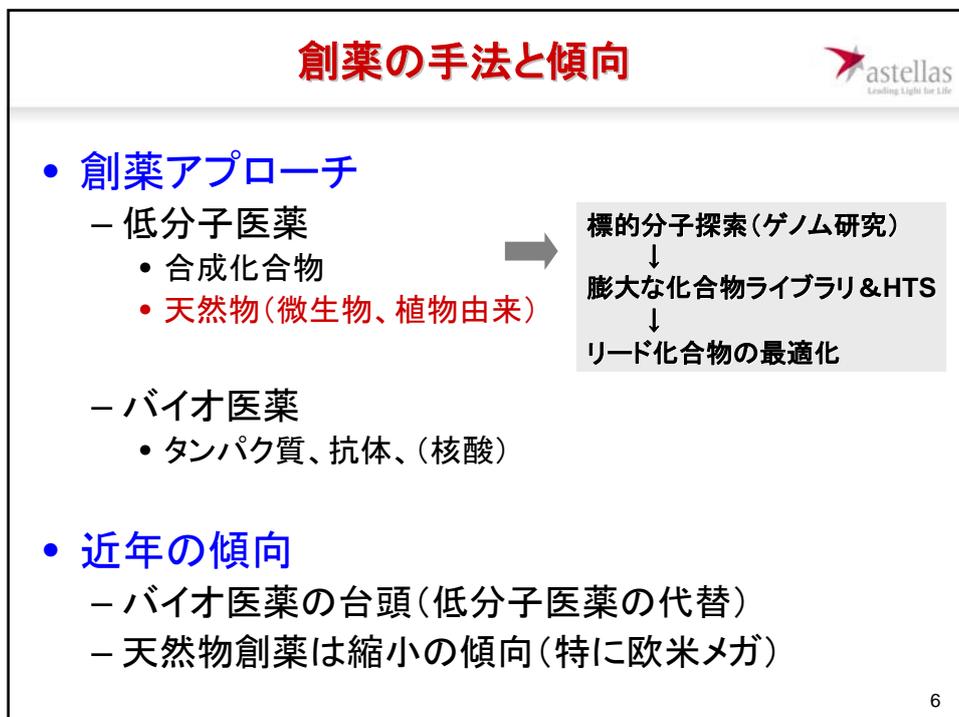
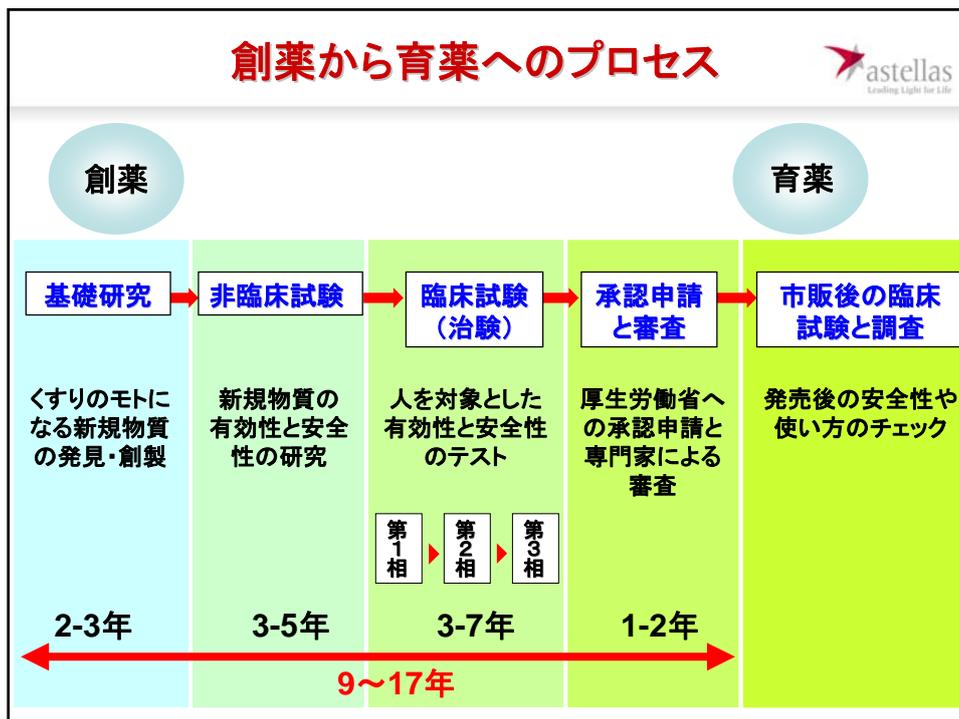
• 特徴

- 研究開発の困難さ
 - 成功確率が低い(約2万分の一)
 - 長い期間が必要(9-17年)
 - 多大な投資が必要(数百億円)
- 高い付加価値
- 知的財産権の大切さ
- 行政からのコントロール

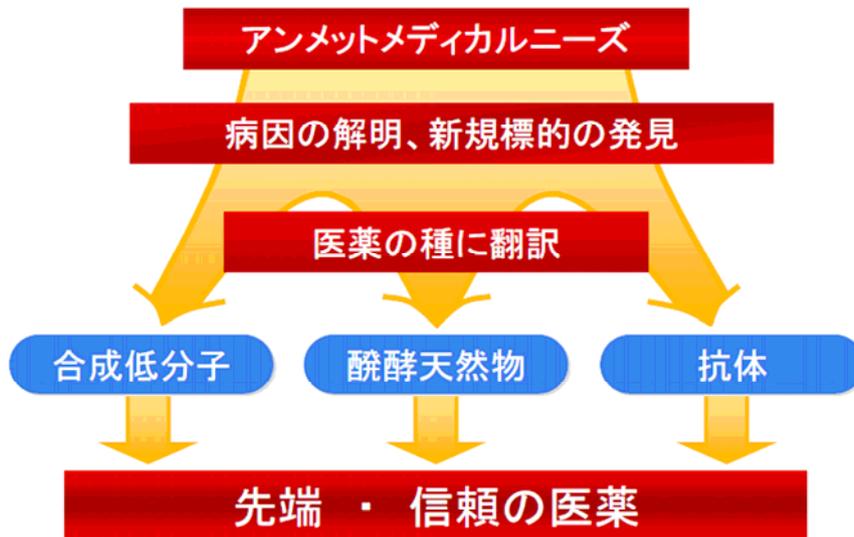
• 環境の厳しさ

- ジェネリック薬の選択肢が増加
- 治療満足度が高くなってきている
- 新薬承認数が年々減少

4



アステラスの創薬研究



7



天然物創薬の位置付け

8

天然物由来の医薬品



Worldwide Sales of Natural Product Origin among Top 100 Prescription Drugs

Rank	Generic name	2005 Sales (\$ mil)	由来
1	Atorvastatin	12,963	全合成(←微生物産物)
8	Simvastatin	4,382	全合成(←微生物産物)
16	Pravastatin	3,471	微生物産物
32	Azithromycin	2,185	半合成(微生物産物)
41	Docetaxel	1,906	半合成(植物成分)
56	Clarithromycin	1,469	半合成(微生物産物)
67	Rosuvastatin	1,338	全合成(←微生物産物)
69	Mycophenolate mofetil	1,296	微生物産物
73	Tacrolimus	1,238	微生物産物
85	Amoxil/ Clavulanate	1,146	全合成(←微生物産物)
91	Irinotecan	1,099	半合成(植物成分)
100	Ezetimibe/simvastatin	1,012	全合成(←微生物産物)
		42,675 (15% of Top 200)	

9

医薬品として承認された新規化合物数



- 1981年から2002年に承認された1,031の新規化合物 (NCE: New Chemical Entities) について解析
 - 33%; 純粋な化学合成化合物
 - 28%; 天然物およびその誘導体
 - 52%; 天然物に関連した化合物

天然物は創薬のヒントになる

出典: D. J. Newman et. al., 2003. *J. Nat. Prod.*, 66, 1022

10

微生物を利用するメリット



- 人智を超えたユニークな化学構造
- 培養可能であり、短期間で大量にモノを作らせることができる
 - 希少な植物などを大量に収集するのは難しい
- 長期間の保存が可能
 - 菌株、サンプルのライブラリー化が可能
- 微生物の生命活動に伴って産生される化合物であるため、生物活性を示すものが多い

11

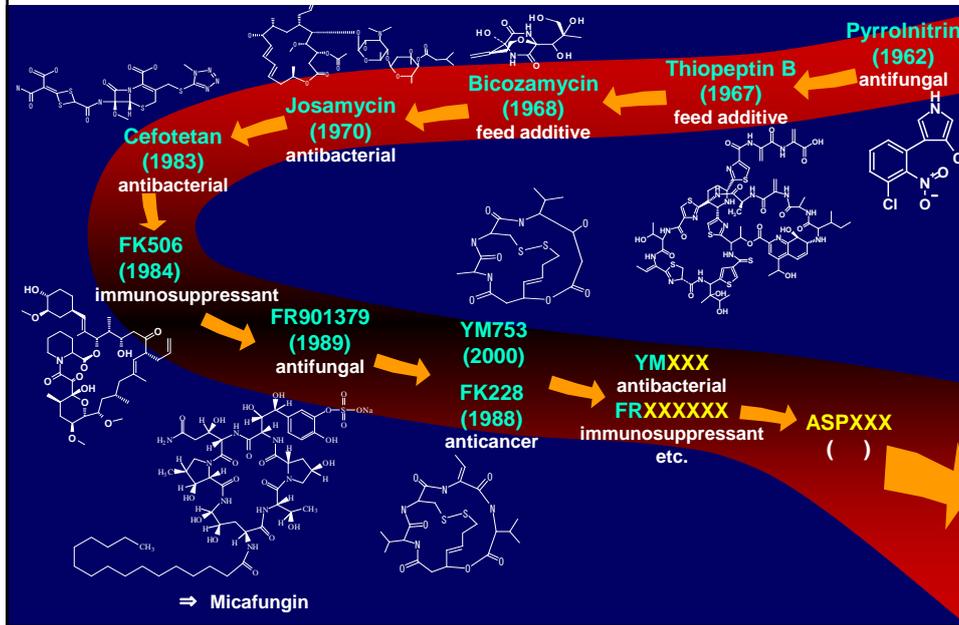
主に利用されている微生物



- 放線菌
 - バクテリアの仲間
 - 微生物から約12,000の生理活性物質が単離され、3分の2は放線菌由来
- 糸状菌
 - カビやキノコ
 - 8万種以上を擁し、注目度は放線菌からシフトして上昇

12

アステラスでの醗酵研究の成果



強みとしての醗酵創薬



微生物スクリーニング



- 人智の及ばぬ多彩な化学構造
- 歴史的には薬の主な起源
- 売上高の34%は天然物由来

- 骨の折れるフィールドワーク
- 微量な活性物質・多大な労力
- 新規物質との少ない出会い
- 割高な探索コスト

- 独自のアッセイシステムと微生物分離技術
- 高度な精製技術

研究の縮少・撤退

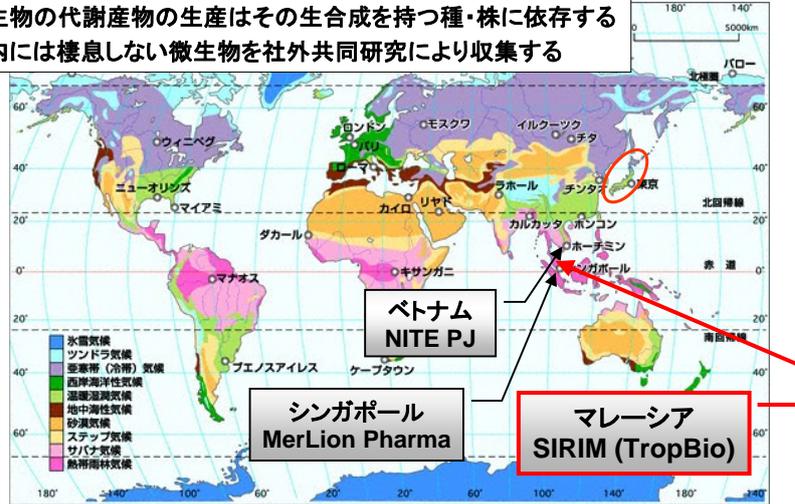
コンピ化学とHTSへ

世界の大手製薬企業

海外資源アクセス

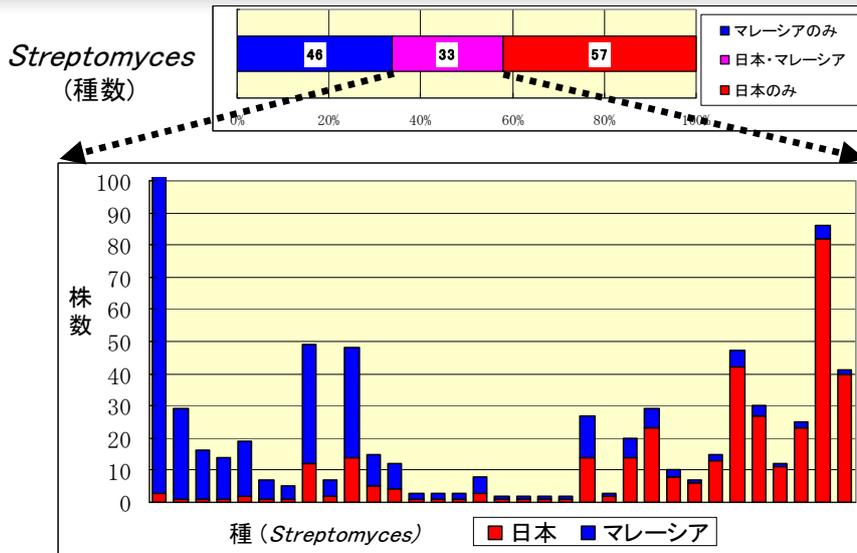
地理的特性による遺伝的多様性の拡大

- ・ 微生物の代謝産物の生産はその生合成を持つ種・株に依存する
- ・ 国内には棲息しない微生物を社外共同研究により収集する



出典: IPA「教育用画像素材集サイト」 <http://www2.edu.ipa.go.jp/gz/> 15

マレーシアと日本分離株の分類学的解析



マレーシア/日本両方で分離される菌も分離頻度は異なる

16

アステラスのアクセスの紹介



SIRIM-TropBio – Astellas
Collaboration
Phase 1: 2001 - 2007
Phase 2: 2008 - (2009)



17

資源アクセスに対する当社の考え方



- **CBD***の遵守、Win-Winの関係を前提とする。
 - ー 現地研究機関との共同研究、資源ベンチャーからの購入など
- 「**生物資源に対する対価**」だけでなく、「**資源国の法令規制、政府・地方機関の承認、当事者間の権利の明確化、技術供与、地域住民への還元**」までが重要と考える。
- 資源アクセスの**ベネフィット**は大切だが、**リスク回避**を優先する。
 - ー 法令などの整備が進んでいない国からは提供を受けない
 - ー 契約交渉には双方が納得するまで十分に時間をかける

* Convention on Biological Diversity (CBD)
リオ・環境サミット1992/6/14、発効1993/12/29

1. 多様な生物とその生息環境の保全
2. 生物資源の持続可能な利用
3. 利益の公正・衡平な配分

18

共同研究の目的と経緯



- **目的**
 - 国内に棲息しない熱帯微生物を収集し、医薬リードを探索
 - 有用物質の取得を通して、共同研究先と成果を共有
- **経緯**
 - **2000年12月に契約締結 [第一次共同研究]**
 - 3者契約
 - SIRIM社 (マレーシア国営企業)
 - TropBio Research社 (マレーシアのベンチャー)
 - アステラス (旧藤沢薬品)
 - 2001年度から6年間
 - **2007年度に新規契約に変更 [第二次共同研究]**
 - 2者契約
 - SIRIM社とアステラス
 - 2007年度から開始

19

共同研究の概要



- ◆ **活動内容:**
 - マレーシア (マレー半島) の土壌・落葉などを採集
 - 現地で菌株分離～サンプル作製を実施し、ブロスサンプルを当社に提供
 - 当社で医薬スクリーニングを実施
- ◆ **利益還元:**
 - ブロス・菌株の対価を設定
 - 市販後のロイヤルティ支払い
 - **マレーシア研究者への医薬リード探索研究の指導と技術移管**
 - **現地ラボの整備 (実験機器、試薬類の提供)**

20



これまでの共同研究成果



- 熱帯の菌株に関する知見
 - 熱帯と温帯は分布が異なり、未知菌種が得られる。
 - 熱帯菌特有の性質(生育温度、分解活性)を示す株が多い。
- サンプルに関する知見
 - 国内微生物からは得られない化合物を含む。
 - ライブラリーの補完的な役割を果たす。
- 技術的知見
 - 温帯菌で用いる分離法・保存法が使えない。
 - 生息菌の性質が異なるため、方法の改変検討へ。
- その他
 - マレーシア側との信頼関係を構築できた。
 - サンプル供給基地としての位置付けが確立した。
- 創薬への貢献
 - リード候補化合物が見出された。

22

資源利用の形態と特徴



形態	メリット	デメリット
1対1の直接契約	<ul style="list-style-type: none"> ■ 目的に沿った探索研究 ■ 資源の独占的利用 ■ 明確な権利関係 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 契約交渉が煩雑 ■ 指導・教育が必要
国家PJ	<ul style="list-style-type: none"> ■ 政府のお墨付き ■ 簡単、安全、確実、安価 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 菌株の使用が条件付き(専有できない)
ベンチャーからの資源導入	<ul style="list-style-type: none"> ■ 社内工数が不要 ■ 高質な資源を入手可能 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CBDは相手任せ ■ 費用がかかる
ベンチャーへのスクリーニング委託	<ul style="list-style-type: none"> ■ 社内工数が不要 ■ CBDは不問 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自社ノウハウを活かせない ■ 業務コントロールが困難

今後の展開案



アクセスする前に有効性を判断するのは難しい

- ・日本国内と異なる資源が得られるか
- ・資源の多様性が有用性につながるか
- ・資源国の対応やインフラが整備されているか

1st step: 環境の異なる複数の地域にアクセスし、資源の価値や展開の可能性を短期間で評価



- ・国家PJに参画
- ・ベンチャーからの導入

2nd step: サンプルの多様性が高く、Win-Winの関係が構築できる地域に集中

- ・1対1の直接契約

24

CBD/ABSに関する課題(1)



• 基本原則

- CBD精神に則った公正なアクセスと利益配分
- 提供国・利用国の Win-Win の関係構築
- 不透明性の排除
- 過去のアクセスには不適用

• 対象資源の明確化

- 遺伝資源(CBD第2条)への限定
- 対象外とすべきもの: ヒト遺伝資源、病原体、派生物、一般的に入手可能な資源

25

CBD/ABSに関する課題(2)



• アクセス

- アクセス促進へ繋がるABS国内法
- MAT条件を原則とした契約の尊重
- 技術分野・業態に応じたMAT条件

• 遵守

- 法的拘束力のある特許出願への出所開示義務反対
- PIC発行機関、手続等の明確化
- 簡素な認証手続

⇒ 安心してアクセス、適切な利益配分

26