オープンイノベーション④

創薬
シリーズ(7)

製薬企業の経営戦略にパラダイムシフトか！ 製薬企業におけるオープンイノベーションとライセンスング

山崎 基寛

要約：今日では、大手製薬企業の多くは上市する新薬の半分近くをオープンイノベーションとライセンスングに頼っている。オープンイノベーションの背景には、近年、新薬の種を見つけるゲノム創薬の最先端技術が急速に発展したこと、新薬の研究開発費は年々高騰しており大手製薬企業でも財政負担が限界に達していること等がある。ライセンスングが活発なのは、自社で必要な新製品を自社のみの研究開発からは生み出せないこと、バイオベンチャー企業が開発後期の化合物を多く出していること等がある。製薬企業のオープンイノベーションの現状とライセンスングの実態を紹介する。

1. はじめに

オープンイノベーション (Open Innovation) とは、カリフォルニア大学バークレー校のヘンリー・チェスブロウ博士が、2003 年 Harvard Business School Press において提唱した概念である。『企業は自社技術を活用しようとする際に、社外のアイデアを社内のアイデアと同じように用いること、そしてマーケットへの販路も社外と社内を用いることが可能であり、用いるべきである。』という概念である(1)。

この概念が提唱される以前の 20 世紀末頃までは、企業は自社技術を育て自社開発した製品を自ら販売することが最善であると考えていた。所謂、クローズドイノベーション (Closed Innovation) であった。しかし、最先端の科学を駆使した IT やソフトウェアなどの産業では、技術革新が劇的で市場は急激に変化し、製品のライフサイクルは短くなり期待した利益を得られない状況に陥った。これらの業界はこのような状態から脱却する経営戦略としてクローズドイノベーションからオープンイノベーションへと変革したことが始ま

りである。

2. 製薬企業のオープンイノベーション

製薬企業においても 20 世紀末頃までは新薬の研究開発は自社内で秘密裏に行い、自社製品は自社で売るという自前主義をモットーとしていた。オープンイノベーションが提唱された 2003 年にヒトゲノム解読完了が宣言された。その後、ゲノム科学が発展し多くのビッグファーマでは新薬の標的分子の探索等ゲノム科学を利用するようになった。所謂、ゲノム創薬の始まりである。ゲノム科学の裾野は広く世界的規模で日進月歩しているため、1 社の研究開発では技術の進歩について行けない状態となった。また、他方において新薬の研究開発費が年々高騰し、一個の新薬を生み出すコスト (失敗コストを含む) が 1980 年代は 3 億ドルであったものが、1990 年代後半では 8 億ドルに、2000 年代には 12 億ドルを超え (米国研究製薬工業協会, PhRMA 年次報告 2012 年 Profile), ビッグファーマにとって財政負担が過大になってきた(2)。

このような状況下になった医薬品業界で研究開発戦略をそれまでのクローズドイノベーションからオープンイノベーションにパラダイムシフトさせたのは、イーライリリー社が 2002 年に行った Chorus Group の設立が最初であった。同社は創業以来、完全統合型製薬会社 (FIPCO: Fully-integrated pharmaceutical company) として医薬品の研究・開発、製造、販売の全てを自社で行ってきたが、研究開発の過程で最も失敗リスクの高い POC 試験 (Proof of Concept: 新薬候補物質の有効性や安全性を臨床で確認し、そのコンセプトを検証すること) を実施する業務を社員と共にスピニングアウトし外部の科学者も入れて独立させ、このグループに POC 試験を委託する方法を採った。その結

果、自社で行っていた時より、より少ない期間と経費で高い成功確率をもって POC 試験が行えるようになった。その後、イーライリリー社はそれまでの「FIPCO」から「FIPNet」(Fully-integrated pharmaceutical network: 完全統合型製薬ネットワーク)へと転換した。「FIPNet」とは、その目標は“一体型”であることは「FIPCO」と変わらないが、全てを自社で行うということではなく、外部の企業、組織時には個人も関わってくる総合的なグローバルネットワークを構築し、それらを上手く組み合わせて管理・統合していくものである(図1)。

この概念の下、それまで自社で行っていた化合物の合成は中国企業 ChemExplorer 社に委託し、システム生物学についてはシンガポールにセンターを確立し、開発候補品の開発は目標達成奨励金と製品発売後のロイヤルティを受け取ることを条件として中国やインドの企業に行わせている。

日本の製薬企業でオープンイノベーションの取り組みを最初に実施した企業は塩野義製薬である。同社は2007年から「FINDS」を開始した。FINDSとは、PHarma-INnovation Discovery competition Shionogiの頭文字で、シオノギイノベーションコンペと称し、毎年実施している。同社が特定する疾患の新規標的分子のアイデアや創薬技術のアイデアを外部から公募している。過去には創薬ターゲットを公募して求めることは考えられないことであったが、FINDSが有用なシステムであることが知られるようになり、公募型の共同研究を行う企業が増えてきている。第一三共はオープンイノベーションの施策の一環として2011年度から、

日本国内の大学、公的研究機関の研究者を対象に、創薬共同研究の公募 TaNeDS (タネデス) を開始した。アステラス製薬も2011年度から、公募サイト「a³/エーキューブ」をスタートさせた。

エーザイは開発中の6種の抗がん薬候補化合物の POC 試験をクインタイルズ社(治験受託会社)に委ねた。クインタイルズ社のノウハウと人材を得て開発の効率化を図ったのである。また、同社は E7080 (lenvatinib) (甲状腺がん) について2011年に SFJ Pharmaceuticals (米) と共同開発契約を締結した。この契約では臨床第Ⅲ相試験費用100%を SFJ 社が負担し製造販売承認を取得した場合にのみ SFJ 社に対して成功報酬を支払うこととなっている。エーザイは商業化権利を維持したまま開発ファンドを外部から受ける新たな提携スキームを構築した。

ここ数年では、日本の製薬企業は R&D 品目と創薬技術を獲得する目的で米国ベンチャー企業を M&A (吸収・買収) している。また、国内では SGLT-2 阻害薬、DPP-4 阻害薬(いずれも新しい糖尿病薬)では戦略的販売提携をした。販路を広げ収益の早期極大化を狙ったものである。チェスブロウ博士が提唱したマーケットへの販路を社外にも求めたものである。このように、オープンイノベーションという概念が製薬企業の経営戦略を大きく変えつつある。

3. 産学連携のオープンイノベーション

産学連携のオープンイノベーションとしてはアステラス製薬と京都大学のアライアンスが代表例である。両者は、2007年から免疫領域での新薬開発を目指す AK プロジェクトを開始した。軌道に乗ったところで、京都大学では2010年にメディカルイノベーションセンターを設立した。このセンターは大日本住友製薬と DSK プロジェクト(がん)、武田薬品と TK プロジェクト(肥満症、統合失調症)、さらに田辺三菱製薬と慢性腎臓病のプロジェクトを開始した(3)。武田薬品は、昨年8月に The BC Cancer Agency (カナダの Provincial Health Services Authority の専門機関)と、湘南研究所内で BCCA の遺伝子解析を利用する創薬標的探索に関する共同研究を実施する契約を締結した。同社の医薬研究本部長 Paul Chapman 氏は、「湘南インキュベーションラボは、革新的な研究を加速する当社研究戦略の取り組みのひとつです。今般、ゲノム研究における世界有数の研究者である Aparicio 博士を迎えることができ、大変嬉しく思います。このようなオープンイノベーションを通じて最先端の科学と世界最高レベルの技術を継続的に湘南研究所に取り入れると

図1 オープンイノベーションの概念図

もに、今回の共同研究において、当社は、BCCAと協力して患者さんが待ち望む画期的な新薬の創出を目指してまいります」と述べている（武田薬品ニュースリリースより）。

製薬企業では大学からは新薬候補を獲得することが一般的だが、それとは逆のケースが昨年6月に発表された。武田薬品は、同社が創製したアルツハイマー型認知症治療の新薬候補物質である TAK-070（ β セクレターゼ阻害活性を有する化合物）を東京大学に譲渡した。TAK-070 が商業化された場合、武田薬品は東京大学から一時金および販売額に応じた一定料率のロイヤリティを受け取ることになる。

4. ライセンシング

ライセンスとは、特許権等の知的財産権を第三者に使用許諾することである。許諾者はライセンサー、被許諾者はライセンシーと呼ばれる。許諾することを導出（アウト・ライセンス）と言い、許諾を受けることを導入（イン・ライセンス）と言う。オープンイノベーションが創薬研究の川上部分で利用されているのに対し、ライセンスは前臨床段階以後にある開発候補品目を獲得（導入）する際に活用される（図2）。ライセンスの機会、特許等公開情報、専門家の調査報告書、会社訪問、バイオジャパン等の各種カンファレンスでのパートナーリングミーティング、学会、コンサルタント、個人ネットワーク等から得ている。

武田薬品の場合、臨床第Ⅰ相以降にある開発品目48個の内、導入品は21個である。アステラスは44品目

の内、20個が導入品、田辺三菱は16品目の内、5個が導入品、中外製薬は28品目の内、23個が導入品、協和発酵キリンは41品目の内、22個が導入品、塩野義製薬は34品目の内、20個が導入品である（各社の最近の決算報告書より）。世界の製薬企業でR&D品目の多いトップ25社の外部オリジンの割合は36%である（Citeline：Pharma R&D Annual Review 2012）（4）。

5. ライセンス契約

特許化された技術、または物を、大学等の研究機関が純粋な研究目的で使用する場合には、特許権者から使用許諾を受けることなく自由に利用できる。企業は商業的目的で第三者の特許を使用する場合は、特許権者から使用許諾を受ける必要がありライセンス契約を締結しなければならない。契約書には、許諾範囲（開発・製造・販売権、地域、期間等）、使用権利の種類（独占・非独占、再実施）、開発・販売努力義務、改良技術の取り扱い、特許保証と侵害対応、秘密保持義務、紛争解決、ライセンス対価の支払い等を取り決める。

ライセンス対価（ライセンス料）に関しては、大学、公的研究機関が有するリサーチツール特許の使用許諾料について、2007年3月の総合科学技術会議において指針が公表された。民間企業間では対価は交渉によって決める。

ライセンスの対価の支払い（または受け取り）方法としては、契約締結時に支払われる契約一時金（アプフロント金）、契約締結後の開発および販売の進捗に応じて支払われる金銭（マイルストーン金）、および上市後に売上高に対して支払われるランニング・ロイヤ

図2 オープンイノベーションとライセンス

ルティから構成されることが一般的である。アップフロント金とマイルストーン金の総額が数百億円に達することは珍しくない。売上高に対して支払われるランニング・ロイヤルティ料率は二桁台が普通になっている。

日本の創薬系ベンチャー企業から製薬企業が導入する件数は2008年以降毎年20件程度に達している。中でも注目されたのは、2008年のイーベックの抗体医薬によるベーリンガーとの70億円の契約、2010年のオンコリスバイオフィーマのHIV治療薬によるBMSとの2.8億ドル(220億円)の契約、2011年のPRISM Pharmaの抗がん薬によるエーザイとの250億円の契約、2012年のイーベックの抗体医薬によるアステラス製薬との130億円の契約である。

6. ライセンス対価はどのようにして決まるのか

企業間のライセンス取引においては、コスト・アプローチ、インカムアプローチ、マーケットアプローチを使って対価を決めている。コスト・アプローチとは、ライセンス対象物(技術)を生産するのに費やしたコスト、または再生産(再取得)するために要するコストという考え方に基づく評価手法である。ただ、直接コストを合計するのではなく、失敗コスト、時間的価値、節約コストなどが考慮される(5)。

インカムアプローチとは、ライセンス対象物が将来生み出す利益総額を予測する方法である。契約締結後に発生する現金の支出(開発費等)と収入(売上高)を毎年のキャッシュフローで捉えて、契約時点での価値として算出する。これを正味現在価値という。算出するにはディスカウントキャッシュフロー(DCF)法を使う。得られた正味現在価値をライセンサーとライセンシーの収益に対する貢献度に基づき割り当てる手法である(6)。

マーケットアプローチとは、株価などと同様、市場取引価格を参考(比較対象)にする方法で、市場での競争的取引が対価に反映されているので重要な指標である。厚生労働省が2001年から2010年の10年間で承認した新規物質(New Molecular Entity: NME)の医薬品数は248品目で年平均25個である(7)。米国食

品医薬品局(FDA)が2002年から2011年の10年間で承認したNMEの医薬品数は235品目で年平均24個である(8)。世界の大手製薬企業は毎年複数の新薬を上市したいと思っている。しかし、承認される新規物質の医薬品数は余りにも少ない。有望な新薬は、企業が獲得するために挙って競争するので市場取引価格が高騰する。

7. おわりに

オープンイノベーションもライセンスリングも社外にリソースを求めるものであるが、外部の知識や技術を統合して、新たな専門性や価値を生み出すことが重要である。そのためには自社に外部のステイクホルダーと事業経営を共にする指導的リーダーの存在が不可欠である。リーダーには高い専門性、信頼性、グローバルビジネス感覚、ステイクホルダーに対する公平性が求められる。単に外部の労働力、知財、知恵を安価に利用する手段だと安易に考えてはならない。

著者の利益相反：山崎基寛(Epitomics, Inc.).

文 献

- 1) Henry C. Harvard Business School Press; 2003.
- 2) Pharmaceutical Industry Profile 2012 (Washington, DC: PhRMA, April 2012).
- 3) 小島あゆみ. Nature 日本語版FOCUS. 2011;9:15.
- 4) Lloyd I. Pharma R&D Annual Review 2012.
- 5) Yamasaki M. les Nouvelles. 1966;9:112-114.
- 6) 山崎基寛. 国際医薬品情報. 2010;11:30-33.
- 7) 福島達也, 他. リサーチペーパー・シリーズ. 2011;11:No 51.
- 8) Ben H, et al. Reuters; Dec.31, 2012.

著者プロフィール

山崎 基寛 (やまさき もとひろ)

医薬ライセンス・事業開発コンサルタント

(株)ヤマサキファーマコンサルティング代表取締役社長

東京大学大学院 新領域創成科学 非常勤講師

元田辺製薬(現、田辺三菱製薬) 常務執行役員

◇「医薬ライセンス実務講座」セミナーを主催している。詳しくは：<http://www.yamasaki-pharma.com>