

201324104A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する  
中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発

平成 25 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 平野賢一

平成 26 年 (2014 年) 3 月

## 目次

I.	平成 25 年度研究班名簿	1
II.	総括研究報告	
	中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発	
	平野 賢一	3
III.	分担研究報告	
1.	植田 初江	9
	心臓移植適応疾患の病理学的所見に関する研究	
2.	青江 秀史	11
	創薬プロセスと知的財産	
3.	南都 伸介	20
	中性脂肪蓄積心筋血管症の研究	
4.	内藤 博昭	21
	TGCV 診断基準の作成 一定量の冠動脈 CTA 法の糖尿病 TGCV 例への応用	
5.	裏出 良博	24
	中性脂肪蓄積心筋血管症モデル動物に対する中鎖脂肪酸療法の効果について	
6.	恵 淑萍	26
	カプリン酸測定法に関する研究	
7.	小林 邦久	28
	2 型糖尿病モデル db/db マウスでみられる adipose triglyceride lipase の 活性低下は糖尿病心筋症を増悪させている	
8.	間賀田 泰寛	31
	放射性標識脂肪酸誘導体を用いる薬効評価に関する研究	
9.	橋本 守	35
	非線形ラマン散乱顕微鏡による細胞内脂質の検出に関する研究	

10.	長澤 康行	37
	中性脂肪蓄積心筋血管症における腎障害の研究	
11.	羽尾 裕之	38
	中性脂肪蓄積心筋血管症における冠動脈プラークの 血管内イメージングと病理組織像との対比	
12.	小谷 順一	40
	中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発 (診断機器：冠動脈)の研究	
13.	瀬川 波子	42
	トリカプリン経口投与による体内動態把握と検出法の検討	
14.	財満 信宏	44
	質量顕微鏡法を用いた TGCV 診断にむけた基礎的検討	
15.	杉村 宏一郎	46
	中性脂肪蓄積心筋血管症の1例	
16.	高木 敦子	48
	脂肪細胞トリグリセリドリパーゼ (Adipose triglyceride lipase: ATGL) 活性測定系の開発に必須の ATGL 活性抑制する抗体作成のための抗原調製	
17.	中村 浩士	51
	中性脂肪蓄積心筋血管症に関する調査研究 — 心血管病研究の為のモデル作成と治療について —	
18.	山田 壮亮	53
	ATGL 欠損マウスを用いた血管障害カフモデルの研究	
19.	谷本 昭英	55
	ストレプトゾトシン誘発糖尿病マイクロミニピッグの開発	
20.	安井 洋子	57
	TGCV 患者に対する中鎖脂肪酸食事療法に関する研究	
21.	千葉 俊明	59
	iPS 細胞を用いた中性脂肪蓄積心筋血管症に関する研究	
22.	田嶋 祥子	61
	中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する 医薬品開発のプランニング	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	63

〔 I 〕

平成 25 年度研究班名簿

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発班（重点研究分野）

区 分	氏 名	所 属 等	
研 究 代 表 者	平野 賢一	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	助教
研 究 分 担 者	植田 初江	独立行政法人国立循環器病研究センター病理部	部長
	青江 秀史	大阪大学 知的財産センター	センター長
	南都 伸介	大阪大学先進心血管治療学	教授
	内藤 博昭	国立循環器病研究センター 病院	病院長
	裏出 良博	大阪バイオサイエンス研究所第2研究部分子行動生物学部門	研究部長
	惠 淑萍	北海道大学大学院保健科学研究院	准教授
	小林 邦久	福岡大学医学部筑紫病院	教授
	間賀田 泰寛	浜松医科大学メディカルフォトンクス研究センター	教授
	橋本 守	大阪大学大学院基礎工学研究科	准教授
	長澤 康行	兵庫医科大学 腎臓内科	講師
	羽尾 裕之	兵庫医科大学 病理学	准教授
	小谷 順一	大阪大学 循環器内科	講師
	瀬川 波子	福岡大学医学部	准教授
	財満 信宏	近畿大学農学部応用生命化学科	講師
	杉村 宏一郎	東北大学大学院 循環器内科	院内講師
	高木 敦子	国立循環器病研究センター 分子薬理部	室長
	中村 浩士	山口大学 地域医療推進学	准教授
	山田 壮亮	産業医科大学 細胞病理学	講師
	谷本 昭英	鹿児島大学医学部 分子細胞病理学	教授
	安井 洋子	大阪市立大学大学院生活科学研究科	准教授
千葉 俊明	琉球大学医学部	准教授	
田嶋 祥子	興和株式会社 製品戦略部		
研 究 協 力 者	青山 敏明	日清オイリオグループ株式会社	執行役員
	黒田 宙	東北大学病院 神経内科	助教
	池田 善彦	国立循環器病研究センター病理部	医長
	川口 克廣	小牧市民病院 循環器科	循環器科部長
	吉田 権言	大阪大学 先進心血管治療学講座	医員
	千葉 仁志	北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学講座	教授
	藤井 健一	兵庫医科大学 循環器内科	講師
	鈴木 朗	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	研究員
	長坂 博範	宝塚市立病院 小児科	部長
	山口 知是	大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学	研究員
事 務 局	石井 麻貴	大阪大学バイオ関連多目的研究施設 平野研究室 〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 T E L 06-6872-8215 F A X 06-6872-8219 e-mail makiishii@cnt-osaka.com	秘書
経 理 事 務 担 当 者	川上 政博	大阪大学大学院医学系研究科 研究支援室研究連携係 T E L 06-6879-3075 F A X 06-6879-3070 e-mail i-kenkyurenkei@office.osaka-u.ac.jp	係長

〔Ⅱ〕

総括研究報告

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発

研究代表者 平野賢一 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学 助教

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症（Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, 以下TGCV）は、申請者らが我が国の心臓移植症例より見出した新規疾患概念である。原発性TGCVは細胞内中性脂肪分解の必須酵素であるAdipose triglyceride lipase（以下ATGL）の遺伝的な欠損により、心筋及び冠状動脈に中性脂肪が蓄積するため、重症心不全、不整脈、虚血性心疾患が引き起こされる予後不良の疾患である（Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008）。本研究の目的は希少疾患であるTGCVに対してカプリン酸の有用性を検討し、それを主成分とする医薬品を開発することである。

平成25年度の厚生労働省 難治性疾患等克服研究事業では、TGCVの臨床診断法を開発し、その診断基準を作成していくとともに、臨床治験に向けた症例登録システムを開始した。また、医薬品としてカプリン酸製剤を開発するために、投与されたカプリン酸の体内動態を評価するための評価方法の開発を行った。

研究分担者氏名・所属機関及び所属機関における職名

植田 初江	独立行政法人国立循環器病研究センター病理部 部長
青江 秀史	大阪大学知的財産センター センター長
南都 伸介	大阪大学先進心血管治療学 教授
内藤 博昭	国立循環器病研究センター病院 病院長
裏出 良博	大阪バイオサイエンス研究所第2研究部分子行動生物学部門 研究部長
恵 淑萍	北海道大学大学院保健科学研究院 准教授
小林 邦久	福岡大学医学部筑紫病院 教授
間賀田 泰寛	浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター 教授
橋本 守	大阪大学大学院基礎工学研究科 准教授
長澤 康行	兵庫医科大学腎臓内科 講師
羽尾 裕之	兵庫医科大学病理学 准教授
小谷 順一	大阪大学医学系研究科循環器内科 講師
瀬川 波子	福岡大学医学部 准教授

財満 信宏	近畿大学農学部応用生命化学科 講師
杉村 宏一郎	東北大学大学院 循環器内科 院内講師
高木 敦子	国立循環器病研究センター分子薬理部 室長
中村 浩士	山口大学地域医療推進学 准教授
山田 壮亮	産業医科大学細胞病理学 講師
谷本 昭英	鹿児島大学医学部分子細胞病理学 教授
安井 洋子	大阪市立大学大学院生活科学研究科 准教授
千葉 俊明	琉球大学医学部 准教授
田嶋 祥子	興和株式会社 製品戦略部

## A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、心筋及び冠状動脈に中性脂肪が蓄積する結果、青年～壮年層において重症心不全、不整脈、冠動脈硬化症を来す予後の極めて悪い疾患である。原発性 TGCV の原因として、細胞内 TG 分解の必須酵素である ATGL の遺伝的欠損が知られているが、その病態形成には心筋細胞内 TG 含量の増加が関与しているものと考えられている。本研究の目的は、強力な細胞内 TG 含量低下作用を有するカプリン酸を主成分とする医薬品を開発することである。

## B. 研究方法

1. カプリン酸製剤の薬物動態の把握のための放射性ラベル体の作製およびカプリン酸代謝経路把握のための小腸灌流実験の実施 (張、間賀田)

我々の開発しているカプリン酸の実際の投与形態であるトリカプリンの C-11 標識体の作成をするための条件検討を行った。マウス小腸灌流系を用いて、カプリン酸の代謝経路の解明を試みた。

2. 血清中カプリン酸の定量的評価法の確立と標準物質の作製 (恵)

カプリン酸の血中濃度モニタリングのために、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による定量的測定系を構築するための標準物質の作成および測定条件の検討を行った。

3. 動物モデルを用いたカプリン酸製剤の有効性評価と非げっ歯類続発性 TGCV モデルの作成 (裏出、谷本)

我々の開発しているカプリン酸製剤の実際の投与形態であるトリカプリンと MCT オイルで原発性 TGCV のモデル動物である ATGL 欠損マウスにおいて有効性に差がみられるかを検討した。また、続発性 TGCV のモデル動物を作成するため、マイクロミニブタのストレプトゾトシンによる糖尿病化を試みた。

4. 動物モデルを用いた ATGL の心血管疾患への関与に関する基礎的検討 (小林、山田)

糖尿病モデルマウスである db/db マウスにおける ATGL 発現について検討した。また、ATGL 欠損マウスに血管障害モデルの一つであるカブモデルを行い、



ATGL 欠損の血管障害に対する影響を検討した。

5. 原発性・続発性 TGCV の診断基準の作成および診断のための検査法の開発 (植田、財満、小谷、内藤、長澤、南都、羽尾、平野)

原発性・続発性 TGCV の診断基準を確立するとともに、スクリーニング検査として有用な検査法を見出すため、各種画像診断法を用いて、TGCV 症例の特徴的所見を見出すことができるかどうかを検討した。また、これらの画像診断による結果と同時に病理学的な検討も行い、各画像検査所見の臨床的な意義について検討した。

6. 原発性 TGCV の国際的な症例登録システムの構築 (平野)

希少疾患である原発性 TGCV の国際的な症例登録システムを構築し、運用を開始した。

(倫理面への配慮)

本研究に関与するすべてのものは、「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2008年ソウル修正版)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日改訂版)に従う。

### C. 研究結果

1. カプリン酸製剤の実際の投与形態であるトリカプリンの C-11 標識体の作成に成功した。(間賀田)
2. カプリン酸測定系 (定性) の開発 (恵) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用いたカプリン酸の定量測定系の開発に成功した。
3. マイクロミニブタに対してストレプトゾ

トシンを投与し、マイクロミニブタを糖尿病化することに成功した。(谷本) ATGL欠損マウスにおいて、トリカプリンは(カプリン酸以外の中鎖脂肪酸を多く含む) MCT オイルと比較し、寿命の延長効果が大きかった。TGCVに対して、トリカプリンが MCTオイルよりも有効性が高いと考えられた。(裏出)

4. 糖尿病モデルマウスである db/dbマウスにおいて心筋における ATGL 発現 (mRNA 量および蛋白質量) の減少を認め、ATGL 活性の低下が糖尿病状態での糖尿病心筋症の発症に関与している可能性が考えられた。(小林) また、ATGL 欠損マウスに血管障害モデルの一つであるカフモデルを行い、ATGL 欠損マウスで血管障害の増加を認めた。(山田)

5. ヒト末梢血液由来白血球を用いての ATGL 活性の測定系の開発し、その測定系の検証のための抗体作成を開始した。(高木) 汎用血球計算機を用い、パラメーターとして、BASO-WX/WY を用いた末梢血白血球への中性脂肪蓄積のスクリーニング検査法を開発した。(平野)  $^{123}\text{I}$ -BMIPP を用いた心臓核医学検査で、single photon emission computed tomography (SPECT) 法により撮像された画像を用いて算出された wash out rate は、TGCV 症例で著明な低下を認めていた。 $^{123}\text{I}$ -BMIPP を用いた心臓核医学検査が TGCV のスクリーニング検査となりうる可能性が示された。(平野) 冠動脈 CT データの 3 次元解析システムである NCVC システムを用いて、少数例の TGCV 症例の冠動脈を解析し、冠動脈への脂質成分の蓄積を認めた。(内藤)

6. 原発性TGCVの国際的な症例登録システムを立ち上げ、症例の登録を開始した。(平野)

#### D. 考察

##### 1. トリカプリンの薬物動態の把握

トリカプリンの C-11標識体の作成に成功したことにより、今後、動物を用いたトリカプリンの薬物動態の把握が可能となると期待される。また、血中カプリン酸の定量的測定法が確立したことにより、将来的な健常人における正常域の決定、TGCV 症例における治療域の決定（至適血中濃度の決定および至適投与量の決定）が可能となった。

##### 2. TGCV 診断法の確立

末梢血由来白血球を用いた ATGL リパーゼ活性測定系、汎用血球計算機による高く白血球への中性脂肪蓄積のスクリーニング法、<sup>123</sup>I-BMIPP を用いた心臓核医学検査により、従来確定診断のために実施されていた骨格筋生検・心筋生検などの侵襲的検査法やゲノム DNA シーケンシングなどに代わって、より非侵襲的に、より簡易に TGCV の確定診断する方法が確立できる可能性が示された。今後、これらの方法について、診断法の開発と並行して、臨床データを蓄積していくことが重要であると考えられた。また、各種画像診断法（冠動脈 CT、冠動脈 OCT、冠動脈内視鏡など）と病理学的診断・質量顕微鏡などの検査法による結果を多数例で比較することで、各種画像診断法の TGCV 診断における有用性について明らかにしていくことができると考えている。

#### E. 結論

原発性・続発性 TGCV に対する診断法の確立のため、新規検査法を開発するとともに、既存の各種画像検査法による検査結果の検討を行った。将来的な臨床治験の実施に向けて、国際的な症例登録システムの運用を開始した。また、カプリン酸製剤の臨床応用に向けた薬物動態・有効性評価を実施するための予備的な検討を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Suzuki A, Nagasaka H, Ochi Y, Kobayashi K, Nakamura H, Nakatani D, Yamaguchi S, Yamaki S, Wada A, Shirata Y, Hui SP, Toda T, Kuroda H, Chiba H, Hirano K

Peripheral leucocytes' anomaly detected with routine automated hematology analyzer sensitive to adipose triglyceride lipase deficiency manifesting neutral lipid storage disease with myopathy/triglyceride deposit cardiomyovasculopathy.

Mol Genet Metab Rep. doi:

10.1016/j.ymgmr.2014.05.001 2014

Kaneko K, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Kato M, Sugimura K, Sakata Y, Ikeda Y, Hirano K, Aoki M

A novel mutation of PNPLA2 causes neutral lipid storage disease with myopathy and triglyceride deposit cardiomyovasculopathy.

Neuromuscl Dis doi: 10.1016/j.nmd.

2014.04.001 2014

Yamaguchi S, Zhang B, Tomonaga T, Seino U, Kanagawa A, Nagasaka H, Suzuki A,

Miida T, Yamada S, Sasaguri Y, Doi T, Saku K, Okazaki M, Tochino Y, Hirano K  
Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by an in situ perfusion technique  
J Lipid Res. 55(5) 905-918 2014

Shimizu K, Ogura H, Wasa M, Hirose T, Shimazu T, Nagasaka H, Hirano K  
Refractory hypoglycemia and subsequent cardiogenic shock in starvation and refeeding: report of three cases.  
Nutrition. in press

Hara Y, Kawasaki N, Hirano K, Hashimoto Y, Adachi J, Watanabe S, Tomonaga T  
Quantitative proteomic analysis of cultured skin fibroblast cells derived from patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy  
Orphanet J Rare Dis. 8(1) 197 2013

Hirano K, Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, Zaima N, Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, Kobayashi K, Toda T, Fukushima N, Ishibashi-Ueda H, Tavian D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M  
Genetic mutations in the adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor-gamma in patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy.  
Biochem Biophys Res Commun. 443(2) 574-579 2014

Ikeda Y, Hirano K (equal contribution),

Fukushima N, Sawa Y  
A novel type of human spontaneous coronary atherosclerosis with triglyceride deposition  
Eur Heart J. 35(13) 875 2014.

Inoue T, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y, Hirata E, Fujimura Y, Miura D, Hirano K, Takayanagi R  
Down regulation of adipose triglyceride lipase in the heart aggravates diabetic cardiomyopathy in db/db mice.  
Biochem Biophys Res Commun. 438(1) 224-229 2013

Lin Y, Chiba S, Suzuki A, Yamaguchi S, Nakanishi T, Matsumoto H, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Hirano K, Kato S  
Vascular smooth muscle cells isolated from adipose triglyceride lipase-deficient mice exhibit distinct phenotype and phenotypic plasticity  
Biochem Biophys Res Commun. 434(3) 534-540 2013

Nakamura K, Hirano K, Wu SM  
iPS Cell Modeling of Cardiometabolic Diseases  
J Cardiovasc Trans Res. 6(1) 46-53 2013

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

〔Ⅲ〕

分担研究報告

心臓移植適応疾患の病理学的所見に関する研究

研究分担者 植田初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

研究要旨

日本では平成9年臓器移植法が制定された2年後に第1例目の脳死心臓移植が施行され、平成25年12月時点で185例の心臓移植が日本国内で施行された。この中の2症例は中性脂肪蓄積心筋血管症（Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV）であった。また、国立循環器病研究センターでは57例が実施された。今年度は当センターでのこれら57例について今回、レシピエントの原疾患について検討したので報告する。

A. 研究目的

当センターでこれまで施行された心臓移植例の原疾患を病理学的に詳細に解析することで、慢性心不全を呈する、移植適応となる疾患の病態を明らかにする。

B. 研究方法

我が国では、平成9年臓器移植法が制定されてから2年後に第1例目の脳死心臓移植が施行されて以来、平成25年12月末までに185例の心臓移植が国内で行われた。そのうち、本研究班のTGCVは2例が心筋症を呈し、大阪大学で心移植を受けた。平成25年12月までに、国立循環器病研究センター（National Cerebral and Cardiovascular Center: NCVC）では57例が実施された。本年度はNCVCの経験例57例を中心に、心臓移植の適応、実施に至った原疾患についての病理所見を病理学的に検討した。

これまで当センターで心移植を受けた症例の摘出心については、摘出直後の未固定の状態を病理医により肉眼的所見を観察した後一部凍結保存し、その他は10%緩衝ホルマリン溶液にて固定し、病理組織標本を作製して組織診断した。ope室では病理医が立会い、肉眼的に心臓弁を含む心臓を観察し、構造の異常がないか、肉眼的病変はないか判定を行った。現在行われている心移植の術式は modified bicaval 法であ

るが、両心房はレシピエント側に一部残されるため、左右房室弁の2.3cm上部で切除され、最終的には両大血管の流出路、半月弁が取り除かれた状態で病理検査に提出される。この状態での心重量を測定し、両心室腔がみえるよう水平断に断面をいれ、写真撮影、および病理標本とした。

倫理面への配慮は日本病理学会の病理検体取扱い指針に従い、通常の病理組織としての配慮を行った。研究においては、患者情報はすべて匿名化した。

C. 研究結果

摘出心の病理標本の肉眼所見および組織所見がレシピエントの病理最終診断となった。当センターで施行された57例中52例に左室補助心臓（LVAS）が装着されていたが、心内腔は拡大したままで、左室壁の19-45%の線維化が認められた。心臓移植レシピエントは平均年齢37歳、男性46例（80.7%）、移植前原疾患は拡張型心筋症36例（63.2%）、拡張相肥大型心筋症9例（15.8%）、拘束型心筋症1例、不整脈源性右室心筋症2例、二次性心筋症9例（15.8%）であった。二次性心筋症の内訳はBecker型筋ジストロフィー4例、心サルコイド症2例、虚血性心疾患2例、糖原病1例であった。摘出心の平均重量は409gであった。術前のLVAS装着

は52例(91%)、平均装着期間は30ヵ月であった。臨床的に拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy: DCM)と診断され、移植前の心筋生検でもDCMの病理診断であった症例の移植時摘出心では、心サルコイド症が2例、炎症性拡張型心筋症が1例、また肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy: HCM)の臨床診断であった1例は糖原病であった。NCVC57症例にはTGCVは認めなかった。一方、ドナーは平均39歳、男性32例(56.1%)であった。これまで周術期死亡0例、液性拒絶による循環不全0例であった。1例を移植4年後に骨髄異形性症候群からの敗血症で失い、もう1例が術後8ヶ月に腹膜炎、敗血症で死亡したが、その他は全例生存し、移植後の経過は良好でほとんどの症例が社会復帰した。術後急性期の心機能低下による循環不全は7例で認められたが、治療により回復した。

#### D. 考察

心移植適応となる疾患は回復見込みのない心不全例で、現状では特に拡張型心筋症を主体とした慢性心不全例が対象となっている。今日NCVCでの心移植実施例ではTGCV例は認めなかったが、ARVC、Becker型筋ジストロフィー、糖原病などの希少疾患が心移植の中に認められた。これまでは拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症などの特発性心筋症が移植適応の主体であったが、今後、心不全を呈する希少疾患の移植適応症例として増えてくると思われる。

本邦では2例のTGCVが心移植を受けており、希少疾患の心移植適応についての病理学的評価も重要となっている。

#### E. 結論

当センターで行われた心臓移植時摘出心の病理について報告した。レシピエントの摘出心の病理学的評価は重要であり、病理で摘出心の最終診断することは今後の移植適応疾患の選別にも大切である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

#### 参考文献

植田初江, 池田善彦, 松山高明 他. 心臓移植の病理 —50例の経験—. 日本病理学会誌 2012;101(2):27.

Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, Sakata Y, Matsumiya G. Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. N Engl J Med 2008;359:2396-8.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
分担研究報告書

創薬プロセスと知的財産

研究分担者 青江秀史 大阪大学知的財産センター長

研究要旨

近年の創薬は多検体同時合成法や、薬効を高速で調べるハイスループット・スクリーニングを導入し、またロボットによる自動化を行うことで、合成や薬効評価の高速化を図っている。他に、遺伝子解析を利用した創薬も行われているが、本稿では、従来から一般的に行われてきた創薬のプロセスを取り上げて、法的分野の者が創薬プロセスの基本と知的財産との関係を整理した。

A. 研究目的

従来から一般的に行われてきた創薬のプロセスを取り上げて、法的分野の者が創薬プロセスの基本と知的財産との関係を整理することを目的とした。

B. 研究方法

創薬プロセスと一般的な新商品開発・販売プロセスを比較し、プロセスの各段階で生じる知的財産を浮き彫りにした。

C. 研究結果

I. 一般的な創薬プロセス

近年の創薬は多検体同時合成法や、薬効を高速で調べるハイスループット・スクリーニングを導入し、またロボットによる自動化を行うことで、合成や薬効評価の高速化を図っている。他に、遺伝子解析を利用した創薬も行われているが、本稿では、従来から一般的に行われてきた創薬のプロセスを取り上げて、法的分野の者が創薬プロセスの基本と知的財産

との関係を整理する一助としたい。

1. 調査段階

医療現場の問題点からニーズを発見して新薬開発の手掛かりを調べる。また、ニーズではなく既存の製品分野や各社の開発動向から次に開発すべき薬も調べる。他に新薬開発の手助けとも障壁ともなる法律、制度を調べる必要があるので、調査段階で、調査する項目は多岐にわたる。

(1) . 調査計画書

(2) . 動向調査書

(3) . 調査報告書

などが成果物として作成される。知的財産分野的には著作権法の対象としての著作物である。この段階での著作権法の観点からの留意点は「引用」「職務著作」である。

また、本報告書の取り扱い(保管期間、文章・データの加筆削減などの権限者とその記録、公表手続き、活用(利用)手続き、著作権者、保管責任など；以下、取

り扱い)が決定するまでは、通常「秘密」として取り扱われるので、不正競争防止法の観点からの留意点として「営業秘密」がある。

## 2. 企画段階

調査に基づき、研究開発の分野を決定する。企画会議で研究開発責任者を交えた関係者会議にかけ、予算と人を確保する。この段階では予算要求書の取り扱いについて文書化しておく必要がある。

## 3. 研究と開発段階

### (1) . 新物質作成

合成、微生物、バイオなどの技術で多数の「薬候補」をつくり、薬の研究開発の出発点となる基本化合物や開発候補品を発見(決定)する。次に効果のある化合物を選別するため「スクリーニング(薬効評価)」と呼ばれる、試験管内・動物試験を行う。新物質作成とスクリーニングは主に同時並行で行われる。

通常、スクリーニングというと次の4つの方法を言う。

- ① 無作為に化合物を製造して有効な化合物を発見する方法
- ② 人の生体成分、動植物、鉱物などから有効成分を抽出する方法。
- ③ 薬として効き目がある化合物を加工、よりよい薬を作る方法
- ④ 新しいメカニズムに基づく薬を作る方法

これらの方法を行うにあたって留意すべき点は、素材データや参考文献、報告書などの既存の文献やデータの著作権、利用ライセンスの有無などを確認すること

である。その上で自らの方法によって作られた報告書や実験データの取り扱いについて文書化しておく必要がある。留意点として成功事例だけでなく、失敗データの取り扱いも定めておく必要がある。

### (2) . 開発戦略

対象としての化合物が出来上がると、開発戦略を立てる。開発品目として関係者会議で承認を得て先のプロセスへと進める。この段階で一般的な新商品の調査から製品出荷までのプロセスと知的財産に関する認識を全員で一致させ、本プロジェクトに当てはめたプロセスを可視化する必要がある。その上でプロジェクトの進捗状況の情報共有を徹底する必要がある。

「参照次頁 商品化作業の手順と作業項目」



第一行程	調査	企画	決定 → 次工程
目標	商品化に先立ち各種状況を客観的・定量的に調査する	商品化を企画し、コンセプトに基づいて商品要素を検討する ビジネスプランの作成	調査によりコンセプトの正しさについてチェックを行う。 さらに気付かなかった他の購買動機はないか等を調査し商品化を決定する
作業項目	調査計画の立案 調査目的・対象明確化 調査計画の立案 動向調査 市場・技術動向 競合他社の動向 欧米のビジネス動向 社内の動向 ユーザーニーズ調査(1) 日常活動でのアイデア収集 パソ通フォーラム運用 ユーザ団体の要望 要望連絡票 ヒアリング調査 世の中の制度・動向 標準化 法制度 特許・実用新案 当社ビジネス状況の把握 商品全般 戦略商品 技術開発状況 関連会社分業連携状況 調査報告書の作成 一般調査報告書 特定テーマ調査報告書	ターゲットの仮定 商品マップの作成 ユーザーニーズの再確認 購買の予測 商品の位置づけの明確化 自社商品 他社商品 商品コンセプトの設定 名称 キャッチフレーズ 商品体系等 商品イメージ立案 機能の検討 使用の検討 商品企画書の作成 ユーザーニーズ調査(2) テストマーケティング 製品の必要性の検討 ビジネスプランの策定 商品戦略 市場戦略 販売戦略 開発戦略 ビジネスプラン(1)の作成 ビジネスプランの作成 関係者 幹部	商品要素のチェック 機能 デザイン 価格 コンセプトの決定 ターゲット セールスポイント プロトタイプ作成 デザイン サイズ/重量 機能・操作性/性能 ユーザーニーズの詳細調査 プロトタイプによるニーズ調査 商品化案の作成 商品開発計画書の作成 ビジネスプラン(2)の作成 開発のオーソライズ プロジェクトとしての決定 関係部門長へのオーソライズ 幹部へのオーソライズ
主なアウトプット	調査報告書(特定) 調査報告書(一般)	ビジネスプラン(1) 商品企画書	商品開発計画書 ビジネスプラン(2)
作業体制	情報交換方法 調査担当明確化 調査報告方法明確化 調査内容管理利用方法	商品企画会議 企画の必要性の明確化 作業計画立案 企画内容作成	開発連絡会議 作業計画立案/総括 仕様検討/決定 開発関連情報交換
知的財産・ノウハウ	○調査計画書の作成方法 ○情報収集方法 ○アイデア一元管理方法 ○消費者行動原理の把握 ○市場調査方法 ○調査報告書の作成方法	○ビジネスプラン作成方法 ○コンセプト作成方法 ○商品企画方法 ○ユーザーニーズ調査方法 ○仕様検討方法 ○名称の付け方	○商品化版要件検討方法 ○プロトタイプ技法 ○商品開発計画作成方法

第二工程	開発	→ 確認 →	発表 → 次工程
目標	コンセプトに基づき各部門で具体的に商品の開発を行う。広告、キャンペーンのラフスケッチを作成する	実際にテスト使用しての商品に対する感想がコンセプトと一致しているかの確認。どのくらいの需要が見込めるか？	どのような広告、発表を行えば意図したコンセプトが伝わるかを考える
作業項目	<p>社内体制の明確化 開発/販売体制明確化 商品・製品仕様の詳細検討と決定 製品詳細機能/仕様の検討 商品形態の決定 詳細仕様書の作成 マニュアル執筆計画作成 生産計画の立案 生産計画の作成 生産ラインの整備 製品版の作成 販売戦略の立案 発表商品の課題整理 商品の最終確認 販売計画/名称決定 価格/損益 販売戦略のまとめ 発表戦略の立案 発表方法の立案 発表用ツールの作成 販販用ツールの作成 社内研修会の検討 社外発表の検討 販売戦略の作成 評価</p>	<p>開発元の報告 開発状況での報告 関連部門での評価 開発状況での評価 現物によるユーザ評価 デザインの確認 性能/操作性確認 サイズ/重量の確認 安全性の確認 価格の確認 市場性や競争の確認 需要の確認 他社状況の調査と評価 製品の最終確認(ハード) 製品テスト 製品検査報告書 生産開始 製品の最終確認(ソフト) 製品テスト 製品検査報告書 商品として販売することの最終決定 客観状況の総合整理 関係部門へのオーソライズ 幹部へのオーソライズ 社内関連部門への通知 発表作業の準備</p>	<p>商品発表方針の立案 発表方法の検討/確定 発表準備体制の確立 発表責任者の明確化 体制/作業場所/ルールの明確化 発表準備作業計画を明確にする 全体作業計画の立案 個別作業計画の立案 販売戦略の立案 販売計画の立案 生産計画の立案 拡張支援計画の立案 価格/損益の立案 発表準備作業 発表作業全体の決定 各種販販ツール作成 デモプロの作成 発表イベントの準備と実施 社内研修会 社外発表の実施 ユーザ説明会の実施 発表効果の評価 商品浸透度の評価 商品評判の評価 反省と対応</p>
主なアウトプット	発表戦略 詳細仕様書	製品検査報告書 商品評価結果報告書	SA/SE/ハンドブック 概説書・デモプロ 説明資料(AV化)
作業体制		商品テスト体制 調査担当明確化 調査報告方法一元化 対応要項目示唆	商品化・発表会議 作業計画立案 発表準備 社内発表
知的財産・ノウハウ	○仕様書作成方法 ○マニュアル執筆方法 ○品質向上方法 ○開発技術継承方法	○市場調査方法 ○テスト方法	○発表戦略立案方法 ○発表準備方法 ○広報方法

第三工程	販売	→ 評価
目標	商品を拡販していく上での各種施策(広告、キャンペーン、社員教育)と適用支援を行う	販売予測と実情とを比較して今後の対応を決める。商品を購入し、改良か放棄かを決定する
作業項目	<b>販売支援</b> 拡販ツールの提供 デモの実施と支援 展示会への出展 <b>販売作業</b> 販売方針を立案する 説明会を開催する 提案書を提出する 受注する <b>適用支援</b> 資料の作成と配布 営業・SE説明会の実施 Q/A対応 早期ユーザー対応 情報交換の場の設定 <b>適用作業</b> 適用計画の立案 資金と体制の確保と作業の実施 運用の評価と反映 <b>教育・技術指導</b> ユーザ/SE/ディーラ教育 自習書の作成 <b>製品提供・導入作業</b> 製品提供準備/作業 製品のインストール 本番稼働	<b>計画と実体の評価</b> 提供時期の計画と実績 販売計画と実績の比較 今後の販売予想 <b>ユーザ満足度評価</b> 説明会・デモの評価 適用済ユーザの評価 <b>他社動向調査</b> 新商品への対応状況 他社/業界の新しい動き <b>機能改良・追加項目調査</b> 改良要望項目の調査 追加要望項目の検討 <b>商品改良項目の検討</b> 改良項目洗い出し選定 <b>商品改良の決定</b> 項目決定スケジュール作成 <b>商品強化の実施</b> 商品改良計画作成決定 <b>商品の廃棄の検討と決定</b> 商品の市場性の検討 商品の廃品の検討 廃棄に伴う問題点検討 廃棄スケジュール検討 廃棄の決定 関連部門へ通知する ユーザへ通知
主なアウトプット	SEハンドブック 事例集 要監連絡票	新商品検討要請書 商品改良計画書
作業体制	販売・適用WG 販売支援計画/組織化/実施 適用支援計画/組織化/実施	商品評価 /改良計画
知的財産・ノウハウ	○販売支援作業方法 ○適用支援作業方法 ○教育方法 ○展示方法 ○ナレーション方法	○商品評価方法 ○商品改良方法 ○商品廃棄方法

### (3) . 非臨床試験段階

臨床試験に先立って試験をするが、本報告書の記載時期では、このプロセスに小職が入っていないので、現段階で小職が理解しているプロセスと留意点を述べることにする。以下、①～④は試験項目である。同時並行してビジネス（営業的な意見）戦略も策定する必要がある。

- ①毒性試験
- ②薬効薬理試験
- ③薬物動態試験
- ④一般薬理試験
- ⑤製造方法検討
- ⑥物性検討
- ⑦製剤検討

この全ての試験・検討において自らが作成した実験データ（動画・写真の添付が望ましい）、記録（改竄できないような仕組みが必要）と他者の参考文献、データとの区別が必須である。

## 4. 確認

治験届臨床試験を行うための計画書を厚生労働省に提出。治験審査委員会における専門家・第三者の臨床試験の必要性の審議でクリアする必要がある。この場合の試験方法そのものの権利関係を明らかにしておく必要がある。

- (1) . 臨床試験
  - ①第Ⅰ相試験
  - ②第Ⅱ相試験
  - ③第Ⅲ相試験

## 5. 審査

非臨床試験、臨床試験の結果を報告書

にまとめ、また要約した概要を作成して厚生労働省に提出するわけであるが、この事務手続を代行できる者がいると研究者は研究に特化できる。その代行権限などの法的基盤を確立する必要がある。

- (1) . 承認申請
- (2) . 審査センター
- (3) . 薬事・食品衛生審議会
- (4) . 承認・許可

### (1) . 非臨床試験段階

臨床試験に先立って試験をするが、本報告書の記載時期では、このプロセスに小職が入っていないので、現段階で小職が理解しているプロセスと留意点を述べることにする。以下、①～④は試験項目である。同時並行してビジネス（営業的な意見）戦略も策定する必要がある。

- ① 毒性試験
- ② 薬効薬理試験
- ③ 薬物動態試験
- ④ 一般薬理試験
- ⑤ 製造方法検討
- ⑥ 物性検討
- ⑦ 製剤検討

この全ての試験・検討において自らが作成した実験データ（動画・写真の添付が望ましい）、記録（改竄できないような仕組みが必要）と他者の参考文献、データとの区別が必須である。

## 1. 確認

治験届臨床試験を行うための計画書の厚生労働省提出。治験審査委員会における専門家・第三者の臨床試験の必要性の審議でクリアする必要がある。この場合の