厚生労働行政推進調査事業
革新的なバイオ医薬品等の創出に向けた研究開発環境の整備に関する研究
総括研究報告書

研究代表者　坂巻弘之　東京理科大学経営学部　教授
分担研究者　豊島　聡　公益財団法人日本薬剤師研修センター　理事長

研究要旨

近年、抗体医薬品等だけではなく、バイオ医薬品に続く領域の中心として、核酸・ペプチド医薬品等のいわゆる中分子医薬品や、遺伝子治療用や細胞組織利用医薬品など、新たな領域（モダリティ）の開発が広がっている。モダリティごとに、探索研究、開発研究、製造、特許、市場（価格設定や市販後の規制、マーケティングなど）、サプライチェーンなど、経営的なリスクは異なることが予想され、産業政策のあり方もそれぞれの検討が必要である。そこで、本研究では、各モダリティの開発状況、使用状況等を公表資料、企業アンケート等をもとに調査し、企業ヒアリング等を通して、それぞれのモダリティの開発、製造、市場等の課題を明らかにし、産業振興の論点について検討を行った。

モダリティごとの主な課題としては、①抗体医薬品では、新たな抗原の探索、製造や開発のための初期投資の大きさ、②核酸医薬品、③ペプチド医薬品では、開発のための病態モデル、生体内で安定して標的に到達させるための技術、製造コスト、品質管理ハーモナイゼーション、④細胞治療・再生医療・遺伝子治療については、探索研究のための産官学の基礎研究システム、極めて高額な開発・製造コスト、価格政策のあり方、サプライチェーンの仕組みなどが考えられた。今後、人材・技術交流の活性化、中分子における分析設計・候補物質最適化、高機能化、解析技術開発、それらの人材開発、企業の交流、イノベーション評価と財政のバランスを考慮した薬価制度、保険償還の仕組み、効率的なロジスティクス・サプライチェーンの構築などについて検討すべきであると考えられた。

研究協力

山本　雄士
　株式会社ミナケア代表取締役
井手野　泰久
　（独法）医薬品医療機器総合機構
　再生医療製品等審査部
日本製薬工業協会　バイオ医薬品委員会
日本ジェネリック製薬協会
バイオシミラー協議会

業務委託

株式会社　矢野経済研究所

A. 目的

1. 本研究の背景と目的

バイオ医薬品は、低分子薬と異なり、探索段階から研究開発、生産、上市の各段階のリスクが高く、バイオシミラー（バイオ後続品（以下「BS」と略）ならびに革新的バイオ医薬品の上市のための支援策の検討が必要である。一方、近年、抗体医薬品等だけではなく、バイオ医薬品の次に続く領域の中心となる核酸・ペプチド医薬品等のいわゆる中分子医薬品や、遺伝子治療用や細胞組織利用医薬品など、新たな領域（モダリティ）の開発が広がっている。

モダリティごとに、探索研究、開発研究、製造、特許、市場（価格設定や市販後の規制、マーケティングなど）、サプライチェーンなどの幅広い企業活動に渡り、投資判断等の経営的なリスクは異なることが予想され、産業政策のあり方もそれぞれの検討が必要である。

また、近年、抗体医薬品や融合タンパク質のバイオシミラーの上市も増えつつあるが、わが国で製造される BS は依然として多くはなく、BS 開発・使用促進についても、課題を引き続き検討する必要がある。BS 製造とも関連するが、バイオ医薬品の特性上、探索段階からの生産技術を含め、バイオ医薬品等の製造・研究受託機関（CMO/CDMO）の役割も拡大している。

これらのバイオ医薬品開発に関わる課題を明らかにし、さらなるバイオ医薬品産業振興策について検討することが求められており、本研究では、バイオシミラーならびに新モダリティ[1]の研究開発、資源投入、外部との連携状況等を把握し、各段階におけるリスク分析と、産業振興に必要な政策提言を行うことを目的とした。

2. 本研究における調査対象モダリティ

本研究における調査対象モダリティは、**スライド1**のとおりである。一般に「バイオ医薬品」とは、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造したタンパク質を有効成分とした医薬品である[2]。核酸医薬品やペプチド医薬品の多くは化学合成で製造されており、必ずしも遺伝子組換え技術等のバイオテクノロジーを用いた医薬品ではない。また、作用メカニズムも、ペプチド医薬品や核酸医薬品のアプタマーでは、タンパク質をターゲットとしており、遺伝情報に作用するともいえず、これらをバイオ医薬品に分類することは必ずしも適当とはいえないが、本研究では、バイオ医薬品と併せて議論を行った。

一方、バイオテクノロジーを用いて製造する医薬品でも、ホルモン、サイトカイン、多糖類生物薬品、治療ワクチン等は対象から除いた。

核酸医薬品などの中分子医薬品も含め、新たなモダリティは、これまで有効な治療手段のなかった疾病に対して革新的な治療効果をもたらすことが期待されている。例えば、脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy: SMA）は、進行性で、歩行、嚥下、最終的には呼吸に障害を起こし死に至ることも多い難病で、2016年まで有効な治療方法はなかった。2016 年にアンチセンス型核酸医薬品であるヌシネルセンナトリウム（商品名スピンラザ）が承認され、治療に用いられるようになっている。SMA に対する治療として、現在、遺伝子治療、そしてスプライシング修飾の経口投与可能な低分子医薬品の開発も進んでいる**（スライド 2）**。このようにある疾病に対して多用なモダリティによる治療選択肢の広がりがあることから、本研究においては、議論の中で核酸、ペプチド医薬品等の中分子医薬品も含めている。

なお、個別化医療については、多様な概念が含まれ、現在、国際医薬経済アウトカム研究学会の検討グループでは、**スライド 3** のように整理している[3]。

Personalized Health や Personalized Medicine は、健康や医療技術選択に関する個々の価値観の重視や政策議論のあり方を示すものと考えられるが、具体的な治療技術については、Precision Medicine と Individualized Medicine とでは意味合いが異なる。前者は、日本語では「高

[1] 今回の調査対象とした、抗体医薬品・抗体改変医薬品・融合タンパク質、再生医療等製品、ペプチド医薬品、核酸医薬品を含めて「新モダリティ」と表現した。

[2] くすりの適正使用協議会
http://www.rad-ar.or.jp/bio/pdf/whats_bio_ippan.pdf

[3] Towards a Value Framework for Precision Medicine: Recommendations from the ISPOR Precision Medicine Special Interest Group
Barcelona, Spain Monday 12 November 2018
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

精度医療」、「精密医療」などと訳され、検査、バイオマーカー等による特定標的に対する医療である。従って、遺伝子組換えのバイオ医薬品だけでなく、低分子化学合成医薬品でも分子標的薬などが Precision Medicine となる。一方、Individualized Medicine が「個別化医療」であり、完全に個別患者のための治療になる。例えば、自家細胞による再生医療製品は個別化医療製品に相当する。個別化医療製品では、多くの場合、その個人に対して極めて高い有効性を示すが、個別性が高い疾患についての臨床評価、経済評価のあり方が課題となる。

多様なモダリティの開発は、医薬品市場のパラダイムシフトをもたらしている**(スライド 4)**。
従来、製薬企業は、患者数が多い市場において市場シェアの拡大による売上げ増大を目指してきた。こうした市場モデルでの成功を収めた製品はいわゆる「ブロックバスター」とよばれていた。例えば高血圧におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬 ARB などがその代表であり、製品によってはピーク時の売上げが 1,000 億円を超えるものもあったが、同じ ARB 製品間の差異も小さく、ジェネリックも発売されており、「コモディティ」市場 となっている。

コモディティ市場医薬品の例として、高血圧については、ARB に加え、Ca 拮抗薬などの様々な薬理作用を有する降圧薬が用いられているものの、薬価のばらつきも大きい。また、薬価はバイオ医薬品などに比べ、相対的に安価であるものの、市場規模が大きいため、薬剤費への影響は大きい。そのため、薬理作用の違いと効果、薬価の違いとについての費用対効果が検討されるべきである。

一方、市場規模の大きな疾患領域に対して、市場規模の小さい領域では、相対的に新薬開発が遅れており、アンメットニーズが満たされていない領域も多い。こうした疾病に対して、バイオ医薬品などの新たな作用メカニズムを持つ根本治療につながることが期待される医薬品が開発されている。患者数が少ないため、治療を受ける医療機関も全国に散在しており、いかに効率的に、かつ必要とされる患者に対して的確に供給するか、ロジスティクスについても、ブロックバスターモデルとは異なる、新たなロジスティクスモデルの構築も求められる(細胞治療などでは、「原料」となる「細胞ソース」を患者から採取するため、「サプライチェーンモデル」とよぶことが適切である)。

こうしたパラダイムシフトを前提に、新たなバイオ医薬品の開発、製造、市場、ロジスティクス(サプライチェーン)の特徴と開発促進のための課題を考察することが必要である。

そこで、本研究においては、医薬品開発、製造、サプライチェーンのそれぞれについて、**スライド 5** のように分類し、それぞれのステージにおける課題についての検討を行った。

B. 研究方法

本研究では、以下の事項について調査を行った。

(1) 新モダリティ開発、使用に関わる現状調査
以下について、企業決算資料、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)、先行研究の公表資料等から現状を調査した。

- 新モダリティ開発への取り組み:抗体、抗体改変医薬品(ADC、バイスペシフィック抗体など)、核酸医薬品、ペプチド医薬品、細胞治療、遺伝子治療などの全体的開発状況
- バイオ医薬品使用状況:NDB での使用状況

(2) 新モダリティ開発にかかる企業調査
新モダリティについてアンケート(製薬協バイオ委員会調査を引用)を実施し、研究開発過程における課題、意思決定などを調査・分析した。

(3) バイオ医薬品、新モダリティ企業、製造・研究受託機関等調査

- バイオ医薬品や、核酸、ペプチド医薬品、細胞治療などの新モダリティの開発を行っている企業、開発、生産に関わる CMO/CDMO、CRO へのヒアリングを行い、モダリティごとの開発、生産に関わる現状と課題を検討した
- CMO/CDMO については、専門家（コンサルタント）による現状、コスト試算、支援方策等についてレポートを作成した。
- 医薬品卸等へのヒアリングをもとに、ロジスティクス、サプライチェーンの検討課題について考察した。
- なお、企業ヒアリング結果については、本報告書においては、原則として、調査対象企業名を記載しないこととした。

(4) バイオシミラーに関する調査

BS に関する調査は、以下 2 調査を実施した。

- 製薬企業のバイオシミラー事業取り組み状況ならびに製造／研究開発に関わる課題に関する調査
- 医療関係者の BS に関する意識調査

(5) 自治体におけるバイオ開発促進に関わる取り組み（バイオクラスター）について、設置の背景、特徴などについてヒアリング調査を行い、バイオクラスターの役割について検討した。

なお、本研究で実施した調査のうち、以下についてはそれぞれの分担研究報告書に取纏めた。

- (1)および(2)のバイオ医薬品の開発ならびに市場動向、新モダリティの開発動向については、「バイオ医薬品の開発ならびに市場動向、新モダリティの開発動向」に取りまとめた。
- (3)のうち、CMO/CDMO の専門家（コンサルタント）による現状、コスト試算、支援方策等についてのレポートは、「バイオ医薬品の開発および製造におけるアウトソーシングの国内動向」および「バイオ医薬品の製造コスト、薬価および製造設備に関する考察」として取纏めた。
- (4)バイオシミラーに関する調査については、「バイオシミラーに関わる企業の取り組みならびに医療関係者の意識調査」として取纏めた。

C. 結果

1. バイオ医薬品、新モダリティ開発動向[4]

遺伝子組換えのバイオ医薬品については、わが国では、1985 年のインスリン以降、数多くの製品が開発、承認されており、国立医薬品食品衛生研究所の集計では、2017 年 12 月までに 145 品目が薬事承認を受けており、初期のバイオ医薬品はサイトカインなどの生体中に存在する物質を利用したものが多かったが、近年は抗体医薬品が増加してきている。また、BS については、2019 年 3 月までに、17 品目が承認されている（**スライド 6～8**）[5]。

一方、新モダリティについては、わが国でも多様なモダリティの開発が進んでおり、製薬協バイオ委員会のアンケート調査でも、抗体改変医薬品や核酸医薬品、ペプチド医薬品、遺伝子治療などの開発を手がける企業数も増えており、CMO/CDMO、CRO の利用の増加が見込まれている。その一方で、海外との比較で見ると、企業数の違いもあって、わが国での新モダリティ開発プロジェクト数は少ないことや、海外企業と比べて、相対的に低分子化合物の割合が高いなどの特徴も示されている（「バイオ医薬品の開発ならびに市場動向、新モダリティの開発動向」参照）。

---

[4] 詳細は、「バイオ医薬品の開発ならびに市場動向、新モダリティの開発動向」参照。

[5] スライド 6～8 については、厚生労働省：バイオ医薬品・バイオシミラー講習会資料より引用。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html

2. 抗体医薬品、融合タンパク質

(1) 抗体医薬品、融合タンパク質の開発ならびに市場

抗体医薬品は、疾患関連分子に特異的に結合する抗体を遺伝子組換え技術等を応用して作製し、医薬品としたものである。抗体医薬品は、標的分子との結合性等を指標に取得・選択された抗体の遺伝子を、組換えタンパク質発現用の細胞に導入して、医薬品生産用の細胞株を樹立することにより製造される。2018 年末時点において 約 80 種類のモノクローナル抗体医薬品が承認、上市、実用化されている。

一方、受容体細胞外ドメイン等の機能性タンパク質と IgG の Fc ドメインを融合させたタンパク質は、「Fc 融合タンパク質」(以下「融合タンパク質」という)と呼ばれる。融合タンパク質は、IgG の Fc ドメインとの融合により血中半減期の延長を期待して人工的に設計されたもので、抗体医薬品と同様に遺伝子組換え技術等を応用して製造される。

初期の抗体医薬品は、マウス抗体から出発し、その後、キメラ抗体、ヒト化抗体と展開してきたが、近年では、すべてヒト由来配列抗体を動物細胞で製造する技術が確立するとともに、基本特許も失効したため、ヒト抗体(完全ヒト化抗体)が開発の主流となっている。

抗体医薬品は、中和作用(アンタゴニスト)、細胞傷害活性(抗体依存性細胞傷害 Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity : ADCC 、補体依存性細胞傷害 Complement-Dependent Cytotoxicity:CDC)などが作用メカニズムの中心であるため、悪性腫瘍や自己免疫疾患が標的疾患の中心であったが、近年、生活習慣病やアルツハイマー認知症などへの上市、開発も広がっている(**スライド 9)**[6]。また、バイオマーカー・コンパニオン診断薬との組合せで精密医療 Precision Medicine に用いられる。

通常の抗体医薬品(Naked 抗体)のほか、様々な構造改変や修飾された抗体医薬品も登場している。それらは以下のように分類される。

- 糖鎖改変抗体:抗体の一部の部位(主に Fc 部位)に存在する糖鎖構造を改変した抗体。ポテリジェント技術による Poteligeo(協和発酵キリンが上市)が代表的。
- 抗体・薬物複合体(Antibody Drug Conjugate:ADC):抗体のターゲティング効果を用い、抗体にリンカーを介して低分子化合物を結合させたもの。放射性物質との複合体もある。
- 多重特異性抗体(multispecific antibody):2 つ以上の抗原に対して特異性を示す抗体。2 つの抗原の場合は、二重特異性抗体、あるいはバイスペシフィック抗体と呼ぶ[7]。Blincyto(アムジェン)、Hemlibra (中外)が上市。
- 低分子化抗体:抗体の Fc 部位を切り離して低分子化した抗体。Lucentis(ジェネンテック・ノバルティス)、Cimzia(UCB)、Blincyto(アムジェン)、Lumoxiti(アストラゼネカ)などが上市。
- その他:IgA や IgE 抗体を利用するものなど。

抗体・薬物複合体開発における技術的特徴としては、抗体と薬物を結合させるリンカーの設計(リンカーが血中の酵素では切断されず、目的の組織・細胞において切断されること)、あるいは、抗体・薬物結合反応の収率の向上などがあり、抗体に結合される薬物の種類としては、以下が中心となっているとされる。

---

6 特許庁:平成 26 年度特許出願技術動向調査書-抗体医薬(平成27年3月)
https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houkoku/tokkyo/document/index/26_11.pdf

7 現在の開発の中心は二重特異性抗体であるため、本稿では、「バイスペシフィック抗体」とする。なお、(抗原は1種類で)抗原結合部位(エピトープ)が複数ある場合は、多価抗体(multivarent antibody)とよぶが、次ページに記載するように、この場合も、バイスペシフィック抗体とよんでいる。

- 抗腫瘍化合物:抗腫瘍効果を持つ抗がん剤
- 治療用タンパク質:抗腫瘍効果やホルモン作用、酵素活性を持つタンパク質、IL-2 や IL-4、エリスロポエチンなど
- 放射性同位元素:抗腫瘍効果を持つ RI、ビスマス 213、ヨウ素 131 など
- DDS:血中半減期を向上させるための PEG など

バイスペシフィック抗体の目的としては、有効性向上のため複数抗原を標的とする。例えば、2つ(以上)の異なるがん抗原や、異なるエピトープを標的とするにすることで、有効性向上を狙う。がん治療における T 細胞誘導(T 細胞リダイレクト)では、がん抗原と T 細胞(CD3 が多い)を同時に標的とし、がん細胞へ T 細胞を誘導することなどがある。

国内で承認されている抗体改変医薬品(糖鎖改変抗体、抗体・薬物複合体、バイスペシフィック抗体)を**スライド 10** に示した。なお、抗体改変医薬品には、他にも、国内承認となると、少なくとも Bilincyto(アステラスアムジェン)、Besponsa(Pfizer)、Adcetris(武田)、Zevalin(Bayel)、Mylotarg(Pfizer)などがある。

日本のバイオ医薬品市場は、2016 年には約 1 兆 4,219 億円(バイオ医薬品比率 13.6%)であり、2005 年頃は 85%が抗体医薬品以外のリコンビナントタンパク質であったのに対し、2013 年には抗体医薬品が 5 割以上を占め、2016 年には 62.9%にまで伸長している。抗体医薬品の売上高は、2016 年は約 8,943 億円であり、医薬品市場の約 8.6%を占めているとされる[8]。

(2) 開発・製造ステージとバイオ医薬品開発等における課題[9,10]

先行研究・調査ならびに企業ヒアリングをもとに、抗体医薬品等開発における課題を**スライド 11** にまとめた。

探索研究においては、現在開発中の抗体医薬品の標的分子の大半が 2000 年代前半以前に報告された分子であり、新たな標的分子の探索の困難さも指摘されている。現在のバイオ医薬品開発の中心は抗体医薬品といえるが、これまで有効な治療方法が存在しなかった領域で、核酸医薬品や細胞治療などの他のモダリティとの「競合」もありうる。また、脳血管関門通過など抗体技術の他の創薬への応用なども期待されている。

開発・評価系研究については、標的に対する有効性評価、ヒトと動物との違いによる評価モデルの開発、目的とする API が製造されているかスクリーニングする技術、アフィニティ、免疫原性の改良、比較対照薬の入手コストなども含む開発プロセスや規制が課題として指摘されている。

製造技術、品質管理・品質保証については、高産生細胞、培養、精製等のすべてのプロセスにおいてコスト低減が重要であり、そのために、連続生産等の新たな技術開発、コスト低減のための製造プロセス一変の簡便化、さらに、国内での技術開発(ADC、多価も含む)、人材育成が重視されている。あわせて、CMO 育成と利用のあり方も課題である。また、抗体・薬物複合体では、安定かつ効率的な薬物結合技術の開発がさかんに進められている。

---

8 IQVIA 社(旧 Quintiles IMS 社)のデータを用い、赤羽宏友氏推計。
赤羽宏友:バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言.医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 71(平成 30 年 3 月)日本製薬工業協会医薬産業政策研究所.
http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_071/paper_71.pdf

9 上記公表資料・論文とあわせ、企業ヒアリングをもとにまとめた。

10 また、以下の国際会議での議論を参考にした。
- Festival of Biologics2018(Basel)平成 30 年 10 月 31 日～11 月 1 日
- 第 16 回 biosimilar Medicines Conference (London2018 年 4 月 26～27 日)

製剤化技術に関しては、抗体医薬品の製剤化技術はほぼプラットフォーム化しているといえるが、新たな抗体改変により製剤化技術開発も必要となる。さらに、今後、DDS など新たな投与形態の開発も期待される。また、バイオシミラーについては、BS 開発を行う企業の一部が必ずしもバイオ医薬の製剤化のノウハウを有しておらず、同様に CMO/CDMO も経験がないことから、課題として残るとされる[11]。

薬価・市場に関しては、バイオシミラー普及における高額療養費等の仕組みが課題として指摘されている。また、抗体医薬品そのものは、現時点では製造コストが高く、これまでの成人用製品について小児用製剤を新たに開発する場合、市場規模が小さい小児用の製剤の開発コストがさらに高額となってしまい、現行の薬価算定方式でも原価を償却しにくいとの指摘がなされていた。

3. 核酸医薬品

(1) 核酸医薬品の開発ならびに市場[12]

核酸あるいは修飾型核酸が直鎖状に結合したオリゴ核酸を薬効本体とし、タンパク質発現を介さず直接生体に作用するもので，化学合成により製造される医薬品。英語では oligonucleotide therapeutics と称されるが、nucleic acid drugs, nucleic acid therapeutics, oligonucleotide therapeutics などの表現も用いられる。

DNA の一次配列に直接影響を与えず、DNA の修飾等により遺伝情報機構に影響を与えて薬効を発現するものとして、エピジェネティック医薬品というカテゴリーもあり、これらは比較的低分子の医薬品である。核酸で構成される医薬品としての遺伝子治療薬は、作用発現にタンパク質への翻訳を介する点，生物学的に製造される点において核酸医薬品とは異なる。

10 ～ 30 塩基長（分子量は 3,000 ～ 10,000 程度）であり、抗体医薬品と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で，化学合成により製造することができる。また、薬効本体が核酸モノマーを連結したオリゴ核酸で構成されるという共通の特徴を有することから、合成（製造）、スクリーニングについて、共通のプラットフォームでの新薬開発も可能と考えられている。

アンチセンス，siRNA（small interfering RNA），アプタマーなどがある。核酸医薬品は生体内において分解されやすく、安定性の問題が指摘されていたが，修飾核酸技術や DDS（Drug delivery system）技術により、安定で有効性の高い候補品が開発されている。

核酸医薬品の技術的特徴としては、開発されている核酸医薬品の大半は、修飾型モノマー（塩基）が用いられている。塩基修飾により機能性が向上する一方で、コスト上昇にもつながっているとの課題にもなっている。修飾モノマーを提供できる企業も限定され、核酸 CDMO がその機能を保有しており、「売り手市場」での高価格の要因の一つとも言える。

大量合成できる企業は Avecia グループ（米国 1kg 以上規模、Girindus を資本傘下、日本では日東電工との資本提携）、Agilent（米国、kg 規模）、ST-Pharma（韓国、500g 規模）、ジーンデザイン（日本、新プラント完成後は kg 規模、味の素社の液相合成技術 AJIPHASE®では 100kg 以上可能）、サノフィ（欧州、 500g 規模）、BioSpring（欧州 kg 規模）にとどまる。現在の製造は固相法

---

[11] バイオシミラーに関する課題については、分担研究報告書「「バイオシミラーに関わる企業の取り組みならびに医療関係者の意識調査」を参照のこと。

[12] 以下を参考にした。

- 井上貴雄（国立医薬品食品衛生研究所）：核酸医薬品における開発の現状と安全性評価. http://www.nihs.go.jp/mtgt/section2/201704-ISBN978-4-86104-650-6.pdf
- 特許庁：平成27年度 特許出願技術動向調査報告書（概要） 核酸医薬． 平成28年3月
- 前記資料に加え、企業ヒアリングによりとりまとめた。

が主流であるが、効率的な大量合成のために液相法技術開発も行われている。

なお、核酸医薬品製造に関わる委託の形態としては、核酸医薬品開発企業がモノマーを合成する会社に委託し、合成されたモノマーをオリゴマー合成企業（CMO）に提供して、合成してもらうというケースや、オリゴマー合成企業がモノマーも合成するあるいは直接モノマーを入手して合成するなど、いくつかの形態がありうる。

その他、コストに影響を与える要因として、現時点では、市場規模が小さく CDMO 数も少ないため、市場競争が少ない。また高度な技術が求められる一方で、収率が低く、核酸製剤の低コスト化を困難としている。治療対象となる遺伝子に対する核酸医薬候補物質の最適化のためにスクリーニングにおいて様々な修飾型核酸の試作品を合成する必要があり、探索研究リードタイムとコストに影響を与えている。

(2) 核酸医薬品の分類（スライド 12）

核酸医薬品は、細胞の内側で作用するか，外側で作用するかにより，大きく 2 つに分類することができる。細胞内で作用する拡散医薬品は、RNA を標的とするアンチセンスや siRNA、タンパク質（転写因子）と結合して転写段階を抑制するデコイなどに分類される。一方、·細胞外で作用するものは、細胞外タンパク質と結合して機能を阻害するアプタマーなどがあり、Toll 様受容体 9（TLR9）に作用して自然免疫を活性化させる「CpG オリゴ（CpG oligodeoxynucleotides）」が開発されている。

細胞内で作用するものは、細胞内（細胞質）に移行させるための工夫が必要（分子改変、オリゴ核酸末端修飾、DDS 技術など）であり、いずれにしても、投与経路や標的組織にも依存しており，硝子体内注射や肺への吸入など局所的に投与する場合にはキャリアを必要としない場合もある。

わが国で承認、上市されている核酸医薬品事例として、Macugen、Spinraza について**スライド 13** に示した。海外では、これらのほかに、Vitravene（一般名 fomivirsen、アンチセンス）、Kynamro （mipomersen、アンチセンス）、Exondys 51（eteplirsen、アンチセンス）が発売されている。

(3) 核酸医薬品の開発動向

現在の開発動向として、井上によれば（シードプランニング資料をもとにした解説）、アンチセンス医薬では、遺伝性・希少疾患、がん、感染症、循環器などの開発が多く行われており、siRNA 医薬では、がん、遺伝性・希少疾患、眼疾患などの開発が多いとされている。

一方、特許庁が平成27年度 特許出願技術動向調査報告書において、核酸医薬品の開発動向について取りまとめられている。本集計は 2015 年 9 月のものであるが、企業国籍別、企業種別（大手製薬企業／ベンチャーなどの別）、疾患領域別など、詳細な調査が行われている。

企業国籍別では、2015 年 10 月末時点で、世界で 43 社により 141 件の臨床試験が行われており、企業国籍別では、米国籍企業が 24 社・99 件で、企業数の約 6 割、臨床試験数で約 7 割を占めている。続いて欧州国籍企業が 8 社・21 件、日本国籍企業が 4 社・7 件であり、相対的に、日本企業の核酸医薬品開発が少ないといえる。また、開発 43 企業のほとんどがベンチャー企業であり、大手企業は、グローバル企業 4 社であるが、これらもすべてベンチャー企業からの導入であり、核酸医薬品開発も、ベンチャー企業（特許庁報告書では米国発）が中心となっていることが示されている。

開発領域（疾病分野別）では、2015 年 10 月末時点で、「がん」が 43 件で全体の約 3 割を占め、「神経・筋疾患」が 16 件、「内分泌・代謝系疾患」が 14 件、「感染症」と「皮膚疾患」がそれぞれ 12 件、「眼疾患」が 11 件でそれに次いで

いる。それ以外にも様々な疾患分野で臨床開発が始まっており、核酸医薬の開発が行われている疾患分野は拡大しつつあるとされる。また、種類別では、アンチセンスが 68 件で約半数を占め、siRNA が 47 件でそれに続いている**(スライド 14、15)**。

また、日経バイオテクでは、「世界の創薬パイプライン」において、国内外製薬企業、ベンチャー企業を対象に臨床開発中のプロジェクトについて分析している。本資料の一部の引用許諾を得て、国内企業、海外企業の核酸医薬品の 2018 年までの開発領域(疾病分野別)を**スライド 16** に示した。この資料でも、最も多い領域はがんであるが、次は循環器官用薬が続いている。また、国内外で開発領域の違いもあり、海外企業は抗がん剤、循環器官用薬が多いのに対し、国内企業では、筋骨格系用薬、感覚器官用薬が多くなっている。**スライド 17** にわが国における主な核酸医薬品の開発プロジェクトを示した。

核酸医薬の市場規模としては、市場調査・コンサルタント会社のシードプランニングが 2011 年にまとめた調査報告書によると、2010 年に 20 億円だった核酸医薬の世界市場は、2020 年には 5000 億円に達する見通し。同社は、2020 年以降にはブロックバスターになる核酸医薬も出てくるとしており、抗体医薬品と同じように市場が急速に拡大する可能性も高いと推測している。

(4) 核酸医薬品の受託製造企業

上述のようにわが国では、核酸医薬原料や核酸医薬品製造のCMO/CDMOも限られている。そのうちの 3 社について概要を示した。

① 株式会社 ジーンデザイン[13]

平成 12 年 12 月設立。少量多品種に優れる固相合成法による特殊修飾、人工核酸を使ったオリゴ核酸の製造開発を行ってきた。 2016 年、味の素株式会社の連結子会社となり「AJIPHASE®」技術による液相合成法による核酸医薬の大量生産の開発を進めている。

【営業品目】

- DNA／RNA／人工核酸 BNA(Bridged Nucleic Acid)・LNA(Locked Nucleic Acid)／／リボン型デコイ核酸／
- 遺伝子関連分野／蛋白質関連分野／生化学関連分野 研究支援事業／等

【研究開発】

- 核酸医薬品の高機能化を目指し、PEG、ペプチド、脂質などのオリゴヌクレオチドの付加反応開発
- オリゴヌクレオチドのグラムスケール製造および GMP 製造に向けたプロセス開発、並びにプロセスバリデーション
- 機能性核酸モノマーおよびオリゴヌクレオチド合成用担体の製造開発
- 長鎖 RNA 合成などこれまで合成が困難であったものの製法開発
- その他、核酸医薬品製造に関する開発

② 住友化学株式会社・株式会社ボナック[14]

【事業内容】

- 原薬製造ビジネス: 2013 年 11 月、住友化学株式会社(以下、「住友化学」)にボナック核酸及び独自の核酸原料の製造販売権をライセンスアウト。

---

[13] 株式会社 ジーンデザイン
https://www.genedesign.jp/company/

[14] 住友化学株式会社・株式会社ボナック
https://www.sumitomo-chem.co.jp/oligonucleotide/jp/
https://www.sumitomo-chem.co.jp/newsreleases/docs/20131122.pdf

- 医薬開発ビジネス:「ボナック核酸」をプラットフォーム技術とし核酸医薬品の創出を行う。
- ボナック核酸とは:ボナックが創出した新規一本鎖核酸の総称。天然型の核酸で構成され、特徴的な構造から分解されにくく、安定的に体内の必要とする箇所へ届けることができ、安全性が高いと考えられる。内部の配列設計を工夫することにより、siRNA 及び miRNA と同様の効果を発揮する。
- その他、次のような特徴を有する。1) 一本鎖核酸であり鎖長は 50 塩基以上から構成されること、2) セルフアニーリングにより、ユニークな二次構造をとり、アニーリング工程が不要なこと、3) 核酸分子のみならず、独自のアミノ酸アミダイト(核酸原料)とのハイブリッド分子(PnkRNA)であること、4) 従来法に比べ、高い安定性を保有し、免疫応答を惹起しない。

③ 日東電工アビシア[15]

日東電工は、米ブリストル・マイヤーズスクイブと提携。日東電工がアビシアバイオテクノロジー社を 2011 年 2 月に買収して新たに設立した核酸医薬の受託合成製造会社。米国マサチューセッツ州、ミルフォード と、オハイオ州、シンシナティに所在し、前臨床段階から商業的施設までのステージにおいて、アンチセンス、siRNA、アプタマー、免疫賦活剤、miRNA およびデコイ分子などの核酸医薬原薬を、FDA の検査をクリアした cGMP 施設にて製造するほか、分析方法開発、プロセスバリデーション、安定性試験、品質管理及び薬事面サポートのサービスの提供を行う。

日東電工自身も、札幌医科大学と共同で肝硬変および肝線維症の核酸医薬品 ND-L02-s0201 の開発を行っている。

[15] 日東電工アビシア Nitto Denko Avecia Inc. https://www.nitto.com/jp/ja/products/group/medical/002/

(5) 核酸医薬品開発における課題[16]

先行研究・調査ならびに企業ヒアリングをもとに、核酸医薬品の開発等における課題を**スライド 18** にまとめた。

探索研究に関する課題としては、遺伝子等に対する機能の向上が基本的な課題であり、具体的には、結合特異性・ 親和性の向上、核酸修飾や長鎖などの新規の核酸医薬開発、核酸構造への機能性グループの付加等による機能の向上が検討されている。

開発・評価系、研究における課題としては、毒性の低下、オフターゲット効果抑制、免疫原性抑制が、相対的に核酸医薬品特有の課題であり、その他、動物モデルからヒトへの外挿や、多くが希少疾患治療薬であるため新たな臨床評価系の開発などが、後述するペプチド医薬品も含めた、新規モダリティの課題といえる。

製造技術、品質管理・品質保証に関しては、核酸原料供給が限られていることによる原材料費の高さ、固相法での合成での収率などから、コスト低下、収率向上が課題である。また、純度向上、キラリティーの制御等、クロマトグラフィー・膜分離等精製に関わる技術改良も進められている。さらに、品質に関するガイドラインが未確立(ICH ガイドライン Q3A(R2)、Q3B(R2)、Q6A、M7 など核酸を対象外とする)であることから、製造に関するガイドライン策定の議論も求められる。

製剤技術に関しては、細胞内導入効率の向上、目的組織への送達(ターゲッティング)、体内安定性の向上、薬物 動態の改善(血中滞留性

[16] 上記資料のほか、以下の資料を参考に取りまとめた。
- ICH S6 対応研究班:核酸医薬の非臨床安全性を考える. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス PMDRS 46(5):286- 289,2015
- 厚労省医薬品審査管理課長「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」(薬生薬審発 0927 第3号
- 企業ヒアリング結果に基づく。

等）が検討されている。

ロジスティクス等については、核酸医薬品に限らず、少数例が対象のモダリティで共通の課題であるが、少数患者のためのロジスティクスモデルを構築する必要があるとされる。また、コスト（製造技術等）にも関連するが、修飾型塩基モノマーの合成と供給企業が限定されており、今後、コストや安定供給にかかわる課題として、わが国でのCMO、原材料供給企業の育成が課題と考えられる。

薬価・市場に関わる課題としては、高コストに対応した薬価算定、イノベーション評価のあり方の検討が求められる。

4. ペプチド医薬品

(1) ペプチド医薬品の開発ならびに市場[17]

ペプチドとは、一般には、アミノ酸が 2 個以上結合したものを指す。ペプチドとタンパク質との間に明確な境界はなく、ペプチド医薬品に明確な定義があるわけではないが、アミノ酸 2～50 残基程度結合した分子をペプチド医薬品と呼んでいる。インスリンは 51 残基のアミノ酸（A 鎖 21 残基、B 鎖 30 残基）からなっており、インスリンより残基数が小さいものが基準となる。

現在、医薬品として開発が試みられている既知のペプチドには、C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）、アドレノメデュリン（AM）、グレリン、ウイルムス腫瘍遺伝子（WT1）などがある。CNP は狭心症や心筋梗塞治療の PTCA 後の再狭窄予防、AM は炎症性腸疾患や急性心筋梗塞、グレリンは心機能改善や慢性閉塞性肺疾患（COPD）、WT1 は各種癌への治療応用が試みられている。これらは、体内に存在するペプチドホルモンのアミノ酸配列を模倣した薬剤であり、天然型アミノ酸で構成され、特殊な修飾は少ないもので、第一世代ペプチド医薬品といえる。

ペプチド医薬品は大きく、以下のように大別できる。

- 天然型ペプチド医薬品：ホルモン、サイトカインなど、インスリンでは、アミノ酸配列を一部改変したり、DDS 製剤（経肺吸収や経口吸収可能）としたものも含む。C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP、狭心症、PTCA 後再狭窄予防）、アドレノメデュリン（AM、炎症性腸疾患、急性心筋梗塞）、グレリン（心機能改善、慢性閉塞性肺疾患）、ウイルムス腫瘍遺伝子（WT1）などが開発中。
- 非天然型（特殊）ペプチド：非天然のアミノ酸を含み、構造上も天然型と異なるペプチド医薬品。
- ペプチド修飾医薬品：ペプチドに脂肪酸、ポリエチレングリコール（PEG）、薬物などを結合したペプチド医薬品（PDA）。
- ペプチドワクチン：標的となるタンパク質（抗原）に対して免疫誘導するペプチド。
- ジェネリックペプチド医薬品：特許切れのペプチド医薬品（国内ではジェネリックとして扱われる）。

ペペプチド医薬品の課題としては、細胞膜透過性の問題、生体内安定性の低さなどが指摘されてきた。これに対して、生体内タンパク質を構成する天然型の L 型アミノ酸だけではなく、特殊アミノ酸と呼ばれる D-アミノ酸や N-メチルアミノ酸

[17] 以下を参考。
- NEDO 記事創薬に新たな道を拓いたペプチド探索システム http://www.nedo.go.jp/hyoukabu/articles/201804peptide/index.html
- 舛屋圭一：特殊環状ペプチドがもたらす創薬研究開発の新潮流 日薬理誌 148:322-328,2016 https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/148/6/148_322/_pdf
- ひむか AM ファーマ株式会社 - himuka am pharma corp.https://www.himuka-am.com/public/indexj.html
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun. 1993; 192: 553-60.

等を含んだものは特殊ペプチド医薬品、大環状骨格を有するペプチドは特殊環状ペプチド医薬品とよばれる。これらは、いずれも、非タンパク質性アミノ酸を含み, N 末端の脂肪鎖修飾や大環状骨格などといった特殊な骨格を有しており、シクロスポリン A やポリミキシン B など、天然由来ペプチドも上市されている。こうした構造上の特徴により、ペプチダーゼ分解酵素に対して抵抗性を示し、安定性が増す。環状構造や N-メチル化構造による脂溶性の増大は膜透過性の向上や結合能の向上がもたらされる。

(2)ペプチド医薬品の技術的特徴

ペプチド医薬品は、バイオテクノロジーでも製造できるが、完全化学合成での原薬製造が可能であり、製造方法開発や製造ライン維持・管理コストが相対的に低くなる。アミノ酸残基数が 30 以下であっても遺伝子組換えで製造している製品(例えば、カルペリチド(ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、28 アミノ酸))などもある。また、カルシトニン(32 アミノ酸)は化学合成、副甲状腺ホルモン製剤テリパラチド(38 アミノ酸)は化学合成とバイオ製剤の両方の製剤が発売されている。「リュープロレリン」は、LH/RH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)を一部構造変換して合成したペプチド医薬品である。インスリンは 51 残基のアミノ酸(A 鎖 21 残基、B 鎖 30 残基)からなっており、構造(ジスルフィド結合)上、遺伝子組換えで製造する方が安価でもあることから、インスリンはペプチド医薬品として扱わないことが一般的である。現在開発が進められているペプチド医薬品の製造は、化学合成が 93%の比率を占めているとされる。

ペプチド医薬品は、低分子が標的とすることができないような分子についても効果を発揮することが期待されているが、さらにバイオテクノロジーを用いて生体に存在しないペプチドを新薬として開発する探索技術も確立しつつある。既存ペプチド医薬品は生体由来成分、あるいは誘導体が中心であったが、今後、全く新規のペプチド医薬品の登場も期待されている。さらに、ペプチドに対して化学的修飾を行い、ペプチド医薬品としての有効性をさらに高めたり、安定性の向上などを目指すペプチド医薬品の開発も検討されている。

ペプチド創薬自体は古くから取り組みがあるものの、細胞膜透過性の問題や、生体内安定性の低さ(体内で分解を受けやすい)、十分な吸収量が得られないなどが課題であった。

また、ペプチド医薬品をスクリーニングするためのライブラリがないことや、そもそも、未知のペプチドを発見することの困難さも指摘されている。特殊ペプチド医薬品開発においては、未知のペプチドを発見することの困難さがあるとされ、病態カスケードとそれに関係するタンパク質の研究が必要である。

従来のペプチド合成(固相法/液相法などの「化学合成法」)は、非タンパク質性アミノ酸をペプチドに自由に組み込めるが、製造コスト・スピードの問題がある。一方、生化学的製造方法(リボソームを用いた翻訳合成)は、正確で、スピードが速いが、非タンパク質性アミノ酸以外は組み込めないとの課題がある。

国内 CMO もあるが、グローバルには、Bachem AG(スイス)、Polypeptide グループ(米)2 社で世界シェアの 7 割を占める。特殊アミノ酸原料の供給も上記 2 社に限定される。探索段階(小スケール製造)については、ペプチド合成機により少量製造が可能である。

2019 年より、ペプチドリームからの技術移転、株式会社産業革新機構からの支援によりペプチスター株式会社が設立され、特殊ペプチド原薬の研究開発、製造及び販売を手がけている。

(3) ペプチド医薬品の市場規模[18]

ペプチド医薬品の総世界市場(ペプチド医薬品の先発品・後発品、インスリンの合計)について、2016 年度は 420 億米ドル(4 兆 8,000 億円)を超えるとされる。

(4) ペプチド医薬品開発事例(1) 天然型ペプチドアドレノメデュリン(AM)と ひむか AM ファーマ[19]

【企業概要】

- 2017 年 2 月宮崎大学清武キャンパス内に設立されたペプチド医薬品開発のベンチャー企業。宮崎大学医学部(旧・宮崎医科大学)で発見され、基礎研究・臨床研究が進められている生理活性ペプチド;アドレノメデュリン(Adrenomedullin)の改良による創薬シーズの研究開発を行っている。
  設立: 2017 年 2 月。同社は、宮崎大学の研究成果に基づく「宮崎大学発ベンチャー企業」として 5 例目として認定されている。
- 本社所在地: 宮崎市清武町木原 5200 番地 宮崎大学清武キャンパス内
- 代表取締役: 新城 裕司
- 事業概要: 改良型アドレノメデュリンの新規創薬シーズの研究開発
- 連携機関: 国立大学法人宮崎大学(宮崎大学発ベンチャー企業 認定)

【アドレノメデュリン(AM)について】

アドレノメデュリン(adrenomedullin AM)は, 1993 年に宮崎医科大学(当時)の北村教授、寒川国立循環器病センター(当時)研究所長らがヒト褐色細胞腫組織から発見した生理活性ペプチド。ヒト AM は, 52 個のアミノ酸残基で構成され, 分子内に 6 個 のアミノ酸残基からなるリング構造とC 末端のアミド構造 を有する。

AM は、血管拡張による血圧低下作用を有するほか、臓器保護作用, 組織再生作用, 抗炎症作用等を有する。

(5) ペプチド医薬品開発事例(2)―特殊ペプチド ランダムスクリーニング技術とペプチドリーム、ペプチスター[20]

大規模ライブラリとランダムスクリーング技術を組合せて新規ペプチド(デノボペプチド)の開発が進められている。標的タンパク質に極めて強い結合能を持ち、アゴニスト、アンタゴニスト活性を持つペプチドを創出することができる。国内では、ペプチドリーム社の PDPS (Peptide Discovery Platform System)が進んでおり、非天然型ペプチドを極めて効率的に創出できる。他にも Extreme Diversity Platform(Ra Pharmaceuticals)、cDNA Display(メスキュージェナシス)などがある。

【PDPS について】

フレキシザイム(人工 RNA 触媒、非天然型アミノ酸も組み込むことができる)と FIT system(カスタムメイド無細胞翻訳系、無細胞条件でペプチド・ライブラリを構築できる)、RAPID display system(特殊環状ペプチド・ライブラリの構築、特定の標的に対する高活性ペプチドの同定を行う実験系)を組合せたもの。

ペプドリームは、NEDO プロジェクト発の東大発ベンチャーであり、Peptide Discovery Platform System を基盤技術として平成 18 年 7 月設立された。基盤技術は、東京大学の菅裕明教授が開発した「フレキシザイム技術」。20 種類以外の特殊アミノ酸と tRNA の結合を翻訳合成によって実現し、これまでにないペプチド合成を可能とする。さらに、フレキシザイム技術をもとに、数千億の特殊ペプチド・ライブラリを構築しており、その中から

---

[18] BB Bridge2018 年版 世界のペプチド医薬品開発の方向性とビジネス展望
https://www.bb-bridge.co.jp/news/2381/

[19] ひむか AM ファーマ
https://www.himuka-am.com/public/indexj.html

[20] ペプチドリーム、ペプチスター
https://www.peptidream.com/
https://peptistarinc.com/com

標的分子の特徴に応じて、高効率・高精度に最適なペプチドを迅速にスクリーニングする方法も確立している。

多様性が極めて高い特殊環状ペプチドを多数合成し、高速で評価を可能にすることで、開発可能な特殊ペプチドへの最適化に加え、ファーマコフォアを使った低分子創薬への展開及びペプチド薬物複合体への展開などの技術開発を行う。「特殊ペプチド」と呼ばれるタンパク質の一種の量産技術に強みを持ち、多様な特殊ペプチドの中から病気に作用するものを探し、新薬候補となるペプチドを提携先に提供するビジネスモデルが基本であるが、自社でも開発を行っている。ブリストルと共同開発中の PD-1、PD-L1を標的としたペプチド医薬を開発しているとされる。

一方、ペプチスターは、高品質で価格競争力のある原薬供給目指す、ペプチド原薬開発・製造受託企業（CDMO)である。non-GMP グレードから cGMP グレードまで、創薬ステージから商用ステージまで幅広いペプチド原薬の製造を行い、一般ペプチド、特殊ペプチドの製造を行う。

（6） ペプチド医薬品開発における課題

先行研究・調査ならびに企業ヒアリングをもとに、ペプチド医薬品の開発等における課題を**スライド 19** にまとめた。探索研究においては、天然型ペプチドでは、新たな医薬品としての可能性のある生体内ペプチドの発見が困難となっているとされる。一方で、特殊ペプチド医薬の特徴・ポテンシャルがまだ十分に理解できているわけではない（オープンイノベーションとメディシナルケミストリーの融合が重要）。また、特に非天然型ペプチドでは、細胞内／外の標的タンパク質に効率的に搬送する仕組みの開発が重要とされている（細胞内に届けることも理論的には可能であるが、効率的に細胞内に届けることと細胞外に排泄されないような仕組みも必要）。

開発・評価系研究では、核酸医薬品等と同様に、動物モデルからヒトへ外挿できる探索・評価系モデルの開発が重視されているとともに、アナフィラキシーのリスクも指摘される。

製造技術、品質管理・品質保証の面では、化学合成におけるコスト低下が重要であり、CMO/CDMO については、海外に依存しており、国内製造技術の進歩が望まれている（少量合成は技術的に可能であるが、治験薬や商用生産については天然型でも国内 CMO での対応には限界がある。また、 原料アミノ酸も、かなりが海外に依存している）。その他、目的とするペプチドのカラム精製の効率性、非天然アミノ酸、ペプチドの安全性評価スタンダードが未確立など、が課題とされる。

製剤技術については、現行は非経口投与のみであるため、より簡便な投与（経口、経肺など）経路の開発が望まれている。

5. 遺伝子治療、細胞治療、再生医療

(1) 遺伝子治療、細胞治療、再生医療の分類（スライド 20)[21]

遺伝子医薬とは、広義には、遺伝子をターゲットにした医薬品であり、近年のゲノム解析に関連する研究、技術開発の進展によって遺伝子治療製

[21] 以下を参考とした。
- 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部 http://www.nihs.go.jp/mtgt/
- 日本輸血・細胞治療学会 http://yuketsu.jstmct.or.jp/general/cell_therapy/
- FDA の定義、国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 http://www.nihs.go.jp/gaiyou/saisei-saibou-iryoseihinbu.html
- 内田恵理子（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部）:遺伝子治療の動向と課題ヒューマンサイエンス振興財団規制基準委員会勉強会 2011.6.22
- 多能性幹細胞安全情報サイト http://www.nihs.go.jp/cbtp/sispsc/html/saisei.html
- 経済産業省:再生医療の実用化・産業化に関する研究会」最終報告書 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002v591-att/2r9852000002v5dn.pdf

品、核酸医薬品、分子標的治療薬などが含まれる。これらの遺伝子医薬の登場により、既存の治療法では治療困難であった難病や疾患を治療できる可能性が大きく広がっている。また、病態の把握や治療効果を判定するための診断技術・診断薬も医療現場で重要な役割を果たしており、個別化医療（いわゆるオーダーメイド医療）を提供するための遺伝子診断技術など、診断薬も広い意味では遺伝子医薬に含まれる。

遺伝子治療とは、疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することとされる(遺伝子治療臨床研究指針)[22]。現時点では、正常遺伝子を補充する治療法であり、次世代の遺伝子治療としてゲノム編集も研究が進んでいる。遺伝子治療は、タンパク質の発現プロセスに介入し、タンパク質の発現量/機能に介入ができ、多くの場合、半永続的な効果持続が期待できるとされる。遺伝子治療は、極めて有効率が高いことが期待されている半面、サイトカイン放出症候群など新たな安全性確保のための制度設計も必要となる。

遺伝子治療の標的疾患としては、単一遺伝子異常による遺伝病（血友病Bなど、但し難病以外は希少疾患が中心）、がん遺伝子治療、生活習慣病（コストを考えると重症なものに限られる）などが考えられている。

遺伝子治療臨床研究指針では、重篤な遺伝性疾患、がんその他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患とされ、具体的には、以下のような疾患を対象に開発が行われている。

- 先天性遺伝子疾患（単一遺伝子疾患）：ADA 欠損症、X-SCID、CGD、βサラセミア、Leber 病、ALD（副腎白質ジストロフィー）など
- がん：肺がん、腎がん、前立腺がん、食道がん、脳腫瘍、黒色腫など
- 末梢性血管疾患：閉塞性動脈硬化症など
- 虚血性心疾患：狭心症、心筋梗塞など
- 神経変性疾患：アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS など
- ウイルス感染症：HIV、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスなど
- 眼疾患：加齢黄斑変性など
- 生活習慣病、慢性疾患：糖尿病、関節リウマチなど

遺伝子治療に用いられるベクターとしては、大きく、ウイルスベクターと非ウイルスベクターとに分けられ、後者の代表がプラスミドである。ウイルスベクターとしては、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV)、ヘルペスウイルス、センダイウイルスが用いられ、分化後の細胞に遺伝子導入可能、長期発現が期待できる、免疫原性が比較的弱い等の特徴から、AAV ベクターを用いた研究開発が多く行われている。

一方、近年の再生医療や幹細胞に関する研究の急速な進展によって、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）、胚性幹細胞（ES 細胞）、培養体性幹細胞などの細胞を用いた再生医療・細胞治療の開発も行われている。細胞治療には、比較的古くから実施されている、自身の細胞または他人の細胞をそのまま投与する「輸血・幹細胞移植（治療）」や、血液中の白血球、赤血球、血小板を作り出す造血幹細胞を含む血液を投与し、造血幹細胞から白血球、赤血球、血小板を作らせ、その過程で疾患を治療する「造血幹細胞移植」も細胞治療に含まれるとされる。

また、広い意味での再生医療には、さらにスキャホールド（足場材）と呼ばれるコラーゲンの三次構造物や脱細胞化したヒトの器官などを手術等で体内に設置し、体内の幹細胞（外部からの幹細胞投与も含む）によって組織再生を目指すものも含まれる。

22 厚生労働省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、遺伝子治療等臨床研究に関する指針 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html

狭義の細胞治療は、「体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の細胞を投与することによってヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること」と定義される。また、CAR-T 治療のように ex vivo 遺伝子治療も細胞治療に含まれる。

再生医療とは、広義には、生きた細胞を組み込んだ機器等を患者の体内に移植等すること又は内在性幹細胞を細胞増殖分化因子により活性化/分化させることにより、損傷した臓器や組織の自己再生能力を活性化することで失われた機能を回復させる医療とされる。狭義には、患者の体外で人工的に培養した幹細胞等、または、幹細胞等から人工的に構築した組織を、患者の体内に移植等することで、損傷した臓器や組織を再生し、失われた人体機能を回復させる医療とされる。

近年の再生医療や幹細胞に関する研究の急速な進展によって、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）、胚性幹細胞（ES 細胞）、培養体性幹細胞などの細胞を用いた再生医療・細胞治療の開発も行われている。患者本人の細胞を用いる自家再生医療、患者以外のヒト細胞を用いる他家再生医療、ヒト以外の細胞を用いる他種再生医療に分類され、細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を活性化/分化させる組織再生のように生きた細胞を使わない治療も再生医療に含めることもある。

がん遺伝子治療のひとつとして、「がんウイルス療法」があり、これは、正常細胞内では増殖せず、がん細胞内でのみ選択的に増殖する腫瘍溶解性ウイルスを用いたがんの治療法であり、遺伝子治療のひとつである。作用が限局的な従来の遺伝子治療用非増殖性ベクターと比べて高いがん治療効果が期待されている。腫瘍溶解性ウイルスの種類としては、以下がある。

- 野生型ウイルス
- 自然弱毒変異株
- 遺伝子改変ウイルス
  これはさらに、以下のように分類される
  - 正常細胞におけるウイルス増殖に必要な遺伝子の欠失
  - 腫瘍細胞に特異的なプロモータの組み込み
  - 細胞親和性や細胞への侵入過程に関与するウイルス遺伝子の変異
  - ウイルスへの遺伝子導入：受容体蛋白，サイトカイン

がん以外の DNA ワクチンの研究も行われている（高血圧に対するプラスミドワクチンなど）。遺伝子導入、細胞培養などの技術も海外が進んでおり、国内企業が海外企業を買収する事例も見られるようになっている（カネカ・Eurogentec など）。

(2) 再生医療等製品の法令上の位置づけ

2013（平成 25）年 11 月 27 日改正（平成 26 年 11 月 25 日施行）の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）において「再生医療等製品」が新たに定義された。薬機法において「再生医療等製品」は以下のように定義されている（第 2 条 9）。

> この法律で「再生医療等製品」とは、次に掲げる物（医薬部外品及び化粧品を除く。）であつて、政令で定めるものをいう。
> (1) 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
> イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
> ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
> (2) 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの
>
> 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律　第 2 条 9

すなわち、再生医療等製品は、「細胞に培養その他の加工を施したもの」であることから、狭義の「再生医療製品」だけでなく、「細胞・組織加工製品」、「細胞治療薬」も含まれる。また、「体内で発現する遺伝子を含有させたもの」とあるので、「遺伝子治療」も含まれる。なお、ここでいう「加工」については以下のように定義されている。

「加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。

「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
（薬食機参発 0812 第 5 号、平成 26 年 8 月 12 日）

再生医療等製品の研究開発の推進に関しては、2011（平成 23）年 8 月策定の「第 4 期科学技術基本計画」において、ライフイノベーションの推進として「iPS 細胞、ES 細胞、体性幹細胞等の体内及び体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進する」とし、具体的に「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる」として、ライフイノベーション推進のためのシステム改革が行われることとなった。その後も、2013 年の「科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦」や「日本再興戦略」にも再生医療製品等の開発推進の基本方針が示されている。

こうした基本方針を受けて、再生医療等製品の開発推進に関わる以下の関連法が成立している。

○ 再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律（再生医療推進法）（2013.5）：再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する際の国の責務を明記
○ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法、改正薬事法）（2013.11）：新カテゴリー「再生医療等製品」の創設／再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認制度導入／など
○ 再生医療の安全性の確保等に関する法律（再生医療等安全性確保法）（2013.11）」医師・歯科医師、細胞加工の委託を「特定細胞加工物製造業者」に認める／など
○ 健康・医療戦略推進法（2014.5）：医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上等に関する国の責務を明記
○ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構法（2014.5）：医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化

なお、再生医療等安全性確保法は、世界で初めて医師の医療に対する自由裁量権を直接的に厳しく制限することになった法律であるといえ、欧米諸国のみならず、台湾、中国、韓国などからも注目されているとされる。適切な規制により、医療サービスとして行われる再生医療、細胞治療に関しても、実施状況について把握することが可能となり、サービスの質の評価も可能となる。適切な規制制度がない欧米では、実施医療機関の統計データも把握できないとの問題も指摘されているといわれる。

(3) 遺伝子治療、細胞治療、再生医療の製造

法令上の解釈をみると、広義の「再生医療」には、遺伝子治療、細胞治療、(狭義の)再生医療が含まれ、患者の細胞、遺伝子になんらかの人為的な加工を含める治療すべてが含まれると考えるべきである(でなければ、薬機法で承認される「再生医療」の範疇外になってしまう「再生医療」が存在することになる)。

さらに、広義の再生医療についても、再生医療安全確保法(一部薬機法)のもとで臨床研究・自由診療で実施されるものと、薬機法のもとで開発、販売される製品とに分けることができる**(スライド 21)**。

前者は、臨床研究や自由診療を手掛ける医療機関向けに細胞を受託製造する組織(企業)が製造を行うが、組織(企業)は地方厚生局から特定細胞加工物製造の許可を得る必要がある。

後者は、薬機法による再生医療等製品の製造所としての許可を受けた施設において、法に定める基準等を規定して、細胞、組織の培養や製品としての有効性、安全性の確保が必要になる。基準については、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準である Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice(GCTP)省令を定めており、後者ではこれを遵守する必要がある。

遺伝子治療、細胞治療、再生医療のそれぞれが、細胞増殖技術、超低温輸送によるロジスティクスなど、共通の技術が用いられ、受託開発製造組織(contract development and manufacturing organization; CDMO)もこれらをまとめて受託する組織・企業も数多くある**(スライド 22、23)**。

(4) 世界の上市品目と市場状況

狭義の再生医療製品を除く、遺伝子治療、細胞治療の承認状況を**スライド 24** に示した。わが国では、平成 30 年度末に、プラスミドを用いた in vivo 遺伝子治療のコラテジェンと、自家 T 細胞・レンチウイルスによる細胞治療キムリアの2品目が承認されている(平成 30 年度中では、薬価未収載)。

日経バイオテクでは、「世界の創薬パイプライン」において、国内外製薬企業、ベンチャー企業を対象に臨床開発中のプロジェクトについて分析している。本資料の一部の引用許諾を得て、国内企業、海外企業の遺伝子治療の 2018 年までの開発領域(疾病分野別)を**スライド 25** に示した(なお、ここでの「遺伝子治療」の定義は示されていない)。最も多い領域はがんであり、これに血液および体液用薬が続いている。

一方、再生・細胞治療市場予測については、平成 29 年度に経済産業省が委託して実施した調査において、2020 年に世界で 1.3 兆円程度、2030 年に 5～10 兆円程度に成長すると見られており、高い成長性が期待される領域でもある[23]。

(5) 遺伝子治療、細胞治療、再生医療開発等における課題(スライド 26)[24]

遺伝子治療、細胞治療、再生医療開発の多くが探索レベルの研究が多いことから、産学連携の仕組みが極めて重要である。アカデミア発のシーズを商用化するための仕組みの強化が必要である。現在、再生医療等の対象は、難病、希少疾患などが中心であるが、保険償還価格が高額になることが予想されるため、今後も、既存治療で効果が乏しい重症疾患などが対象となると予想される。対象疾患の選定においてはコスト・ベネフィットのバランスが重要になる。特に、がん免疫療法

---

[23] 経済産業省:平成29年度根本治療の実現」に向けた適切な支援のあり方の調査」報告書において、複数市場レポートよりアーサー・ディ・リトル作成
file:///C:/Users/sakamaki/Desktop/000111.pdf

[24] 前記資料、企業ヒアリングのほか、以下の国際会議での議論を参考にした。

- Festival of Biologics2018(Basel)平成 30 年 10 月 31 日～11 月 1 日

では、有効性を高めるために、病態モデル開発、がん免疫研究、バイオマーカー、複合的免疫療法と個別化などの研究が必要とされる。また今後は、固形がんに対して効果のある細胞治療、生涯にわたる効果、安全性などの臨床試験のあり方・デザインについての議論も必要になる。

製造技術、品質管理・品質保証については、細胞培養、効率的な遺伝子発現技術（カルタヘナ対応）、実臨床での細胞治療における自家細胞採取や遺伝子導入の効率化などがあり、また、臨床品質の細胞提供できる国内細胞製造設備が未整備・経験不足（コスト競争力、遺伝子導入に関するパテント、GCTP 経験）などが指摘されている。また、治験製品から商用製品への国内の拡大生産体制や バリデーション、ベリフィケーションプロセスの確立も議論されている。

サプライチェーンについては、細胞採取・生産・治療・治療後フォロー（トラッキング）までの一連のプロセスサプライチェーンシステムの構築（エコシステム）が求められるほか、国内企業については、国際的なロジスティクス企業が未成熟であることも指摘されている[25]。さらに、細胞輸送において、一連のプロセスに関わる関係者の品質担保ルール（GDP)やコンセンサス議論が不十分である。

保険制度のもとでの細胞治療等の実施は、これからであるが、現時点でも、臨床安全性確保のための治療実施可能施設の選定の仕組みや施設での体制作りなど、医療制度設計も必要になる（サイトカインストーム、など）ことが指摘されている。

薬価・市場については、高額となることが予想されており、費用対効果評価の標的になることも懸念されるが、海外では、費用対効果がよいとの研究もあり、費用対効果が償還価格にどのような影響を与えるかが不透明である。

再生医療等安全性確保法の規制のもとで臨床研究あるいは治験により開発される再生医療等製品については、公的保険制度の対象とすることが新モダリティに対する患者アクセスの確保および開発振興の観点から重要である。

6. 再生医療等製品の新たなサプライチェーンマネジメント

(1) 製薬企業のビジネスモデルの変化

これまでの医薬品のビジネスモデルは、生活習慣病に代表されるような、市場規模（患者数）が大きくて医療機関数も多く、そこに大量の営業力（MR・コール数）投入により売上げを上げるモデル、「ブロックバスターモデル」であった。これが、バイオ医薬品や再生医療等製品に代表される「スペシャリティモデル」にシフトすることで、市場モデルが変化しつつある。このモデルは、少ない症例数で、施設数も限定される専門的医療機関において使用され、市場浸透のスピードも早い。また、場合によっては、上市初期では、優先審査や薬価上の優遇が受けられる可能性のある効能・効果に限定し、上市後に適応拡大で売上げ拡大を目指す戦略がとられる（今後、薬価戦略上、有効な手段かどうかは不透明である）。

こうしたビジネスモデルの多様化は、MR の業務内容等の変化にも繋がっているが、経営的なポートフォリオの変化としても見ることができる。

国内製薬企業の営業利益率は、一般に 10%前後とされるが、バイオ医薬品を中心に扱うスペシャリティ系企業では 50%に達するところもある。従って、メガファーマであっても、従来の「ブロックバスター＝高売上高モデル」と「スペシャリティ＝高収益モデル」とのミクスにシフトしてきているといえる。

[25] 国際的企業としては、World Courier などがある。

ベンチャーやスペシャリティ領域に特化した企業では、さらにコスト低減のため、なるべく自前でのリソースを抱えず、製造から物流、マーケティングまでもアウトソーシングする方向に向かっている。こうした環境変化のもとで、製造やマーケティングなどを受託する組織も増えつつあるが、医薬品（医療機器、再生医療等製品も扱う）卸の役割・機能もシフトしつつある。海外で製造されたスペシャリティ製品について、原薬を日本の国際空港で受け入れ、受託企業において受入試験、中間品保管、パッケージング、出荷判定を行い、卸の物流センターが全国に配送するというサプライチェーンを構築している事例もある。

(2) 新モダリティのサプライチェーンの特徴

バイオ医薬品の製品としての特徴としては、初期の製造設備投資が多大で、リターンのリスクが高い（不透明）、製造変動費が大きい、温度管理や製品移動等、厳格な品質とトレーサビリティーの管理が求められる、限定された患者数・医療機関数などがある。特に製造コストの高さは、抗体医薬品などのリコンビナントタンパク質製剤においても製造場所の集約に繋がる。一方、核酸やペプチド医薬のように化学合成で製造できる製品についても、当初の効能・効果では、対象患者数が少なくスペシャリティモデルの製品といえる。

再生医療等製品については、再生医療等安全確保法のもとで実施される臨床研究・自由診療の「製品」と、薬機法のもとで薬事承認・保険償還を目指す治験薬、商用製品とではサプライチェーンのあり方が異なる。また、後者についても、自家組織の製品と他家（同種）組織とでの扱いも異なる。

臨床研究・自由診療での再生医療等製品については、これまでサプライチェーンにおける品質管理が必ずしも十分に検討されているとは言い難い。しかしながら、これらの再生医療等製品市場の市場規模は 2/3 程度と推測されており、今後も、海外からの患者が増える可能性も大きいことから、サプライチェーンから見た場合でも、国内市場でのビジネスとしての可能性は大きい。但し、品質管理やサプライチェーンが全国規模やグローバルに対応できるモデルに展開するための議論が不十分といえる。特に、生きた細胞、組織やウイルスを用いる再生医療等製品では、サプライチェーンにおける安定性データを収集し、ビジネスモデルを構築する必要があるが、それらが十分とはいえない。

(3) 再生医療等製品の流通における特徴

再生医療等製品の流通においては、「物流、商流、情報流」の 3 つのポイントがあるとされる。

① 物流

物流には、製品特性に合わせた保管方法や輸送ツール・輸送モードの選択を含む。

再生医療等製品の製品特性として、温度管理、時間制約（患者からの採取が突発的である、CPC：Cell Processing Center 細胞調製施設での製造から投与までの時間管理など）などがある。製品特性は、自家組織の製品と他家（同種）組織とでの扱いも異なり、前者は基本的に製品の保管はできず、後者では保管も行われることから、サプライチェーンの設計もそれぞれ異なる。後者は温度管理の厳格さはあるが、ロジスティクスという点では、従来の医薬品と同じ部分もある。

現在、薬事承認を受けている再生医療製品についてみると、「ジャック」「ジェイス」（いずれも自家培養組織）は、J-TEC 社自身によるロジスティクスとなっているが、「テムセル」(他家細胞)は医薬品卸が担っている。

いずれも、少数の患者を対象とすることから、患者の立場での「カンバン方式」（使うとき、使う場所、必要な量を供給）の構築が効率的であり、サプライチェーン側で一元的に管理することになろう。また、将来的には、患者情報との一元管理もありうる。

再生医療等製品の種類ごとに、サプライチェーンにおける最適な温度があり、それぞれに対応することに加え、バリデーションも含めて温度管理を厳格に行うシステムを構築することが必要である。薬機法のもとでの治験では、治験薬の品質管理が必要であり、商用レベルでのサプライチェーン構築が必要との特徴がある。例えば、温度と輸送手段には以下のようなものがありうる。

・－150℃以下	・・ドライシッパー
・－60℃以下	・・ドライアイス+保冷箱　等
・－25～－15℃	・・保冷剤＋保冷箱　等
・－15℃以下	・・保冷剤＋保冷箱　等
・2～8℃	・・保冷剤＋保冷箱　等
・15～25℃	・・蓄熱剤　or　エレキセル＋保冷箱　等
・4～37℃	・・定温搬送装置、蓄熱剤　＋保冷箱　等

新たな輸送ツールの開発にも、かなりの新たなコストが発生する。これらは必ずしも薬価で評価されているわけではなく、やはり中小のベンチャーにとってはリスクである。また、卸側も新たな輸送ツールの開発にかかる投資の償却のためには輸送ルールの回転率が重要である。いずれにしても、国内 CPC への設備投資、サプライチェーンモデルの構築などを考えると、国内市場だけでの投資回収は困難であることが予想される。

再生医療等製品については、CAR-T 療法の「KYMRIAH」（キムリア、ノバルティス）をみても、現在は、米国内 1 箇所の CPC において製造を行い、全世界への供給を行っている。すなわち、投資回収からは、グローバル展開が必要といえる。

② 商流

商流とは、医薬品卸の機能を利用し債権管理、代金回収等を行うことである。医薬品、医療機器のこれまでの複雑な流通慣行に必ずしもベンチャー等が理解できていない部分もあり、これを卸が適切に機能することも必要である。その一方で、再生医療等製品では、細胞・組織の原価管理など、新しい課題もありうる。すなわち、患者から採取した細胞・組織の会計上の取り扱い、CPC で加工後に患者が死亡した場合の会計上の償却方法などがあり、企業規模の小さいベンチャーにとっては、場合によっては、リスクは過大なものとなりうる。卸が関与することにより、リスク分散になりうる。

③ 情報流

再生医療等製品では、患者から細胞を取り出して患者に戻すまでの一貫した情報管理が求められる。とりわけ、自家細胞型再生医療では、患者から細胞・組織を取り出して、加工し、患者に戻すまでの一貫した情報管理が必要になる。上述の通り付加価値としての症例管理システムなど。

現在の医薬品ビジネスモデルは、高売上・ブロックバスターモデルと高収益スペシャリティモデルとに大別でき、次世代バイオ医薬品は、後者の特徴を有する。次世代バイオ医薬品は、初期の設備投資の大きさ、製造原価の高さ、患者数・医療機関が限定的であること、品質管理等のサプライチェーンマネジメントなどの特徴がある。そこで、再生医療等製品では、①患者をベースとした「カンバン方式」のシステム構築、②財務・会計的リスクの軽減、③患者から細胞を取り出して患者に戻すまでの一貫した情報管理が必要である。

こうした特徴は、再生医療等製品だけでなく、ペプチド医薬品や核酸医薬にも該当する。すなわち、少ない患者に骨髄内投与を行う現在の核酸医薬では、投与症例が発生した時点でのカンバン方式が必要であるし、それを含めた情報管理のニーズも高い。

再生医療等製品では、治験段開の早期から新たなサプライチェーンを構築する必要がある。新たなサプライチェーンの構築のためのコスト償却やリターンを考慮すると、メーカーとしても、早期のグローバル展開が必要であり、グローバル規制を日本の規制当局が早期に構築することも求められる。

7. 国内バイオクラスターに関する調査

バイオ医薬品開発への関心の高まりとともに、全国各地でバイオクラスターの設立が増加している。本研究では、福岡県久留米リサーチ・パークならびに山形県鶴岡サイエンスパークについて、インターネットを含む公表資料ならびに現地ヒアリングにより実施し、バイオクラスターの機能について検討した。調査結果は、本報告書別添付として示したが、バイオクラスターとして以下の機能が求められると考えられた。

- 研究者が魅力を感ずる技術、設備、資金
- 自由に参加でき、成果が上がるとまた他の研究施設に移籍
- 魅力ある街づくりと共有できる文化
- 中心となるアンカーの存在

8. 新モダリティに関わる国内規制・産業振興

平成 28 年 12 月に 4 大臣で合意された「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」以降、平成 29 年度「経済財政運営と改革の基本方針」など、バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等の拡充が重要な政策課題となっている。平成 29 年 12 月改訂の「医薬品産業強化総合戦略」では、「ゲノム創薬、核酸医薬、AI や個別化医療、ビッグデータ利活用の進展等の治療・開発アプローチの変化を捉え、バイオ医薬品においても、有効性・安全性に優れ、競争力がある低コストで効率的な創薬を実現できる環境を整備していくこととする。最終的には、海外市場にも展開する「創薬大国」の実現を目指す」とされている。

このようにバイオ医薬品をはじめとする新モダリティ開発の重要性は広く認識されており、産業振興策や規制も整備されつつある。以下にそれらの主なものを項目として示した。

バイオ医薬品全体

- 内閣府：経済財政運営と改革の基本方針 2018（平成 30 年 6 月 15 日）、医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE)
- 厚生労働省：医薬品産業強化総合戦略（平成 29 年 12 月 22 日）、がんゲノム医療推進コンソーシアム、先駆け審査指定制度、ベンチャー等支援戦略室設置（MEDISO)、日本創薬力強化プラン
- 経済産業省：研究開発税制、J-STARTUP/など
- 日本医療研究開発機構（AMED）：オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト
  - ・創薬支援ネットワーク、革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業、遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業/など、
    知財リエゾン、ぷらっと（早期パートナーリンク制度）
- 科学技術振興機構（JST)：出資型新事業創出支援プログラム
- 医薬品医療機器総合機構（PMDA)：イノベーション実用化支援業務に関する体制整備（総合相談・戦略相談など）、先駆け審査指定制度
- 医薬基盤・健康・栄養研究所：希少疾病用医薬品等の開発振興事業
- その他、一般に希少疾患・難病が対象となるものについては、希少疾患開発のための開発促進制度、薬価制度などの対象となることがありうる。また、医療系ベンチャー振興の観点からの薬価上の配慮の制度もある。

抗体医薬品

- 厚生労働省：抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス. 薬食審査発 1214 第 1 号（平成 24 年 12 月 14 日）
- 医薬基盤・健康・栄養研究所：抗体スクリーニングプロジェクト、抗体医薬品コンソーシアム

核酸医薬品

- 化学合成された核酸医薬に関する指針等はまだ策定されておらず、核酸医薬は既存のICH ガイドライン等を参照して開発が行われる。
- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」(薬生薬審発 0927 第3号(平成 30 年 9 月 27 日)が発出された。
- 「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン(案)」(厚労省 2015.11)において、初めてヒトに投与する試験に先立ち確認しておくべき事項が取りまとめられており、その適用範囲に「核酸」が明記されている。
- 核酸医薬品の国家戦略特区:平成 30 年～35 年、「核酸医薬API開発センター設置による原薬開発事業」

ペプチド医薬品

- ペプチド医薬品の国家戦略特区:平成 32 年開始予定、「非天然アミノ酸を原料とした特殊ペプチド医薬品原薬の製造技術の開発」

再生医療等製品

- 再生医療推進法(2013.5):再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する際の国の責務を明記
- 薬機法(改正薬事法)(2013.11):新カテゴリー「再生医療等製品」の創設／再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認制度導入／など
- 再生医療等安全確保法(2013.11)」医師・歯科医師、細胞加工の委託を「特定細胞加工物製造業者」に認める／など
- 健康・医療戦略推進法(2014.5):医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上等に関する国の責務を明記
- 日本医療研究開発機構法(2014.5):医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化
- 遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の 臨床開発にむけた安全性、有効性評価法の 確立・ガイドライン作成・人材育成
- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針(大臣告示 2015.8.12)

D. 考察

スライド 27 に各モダリティの主要な利点と課題をまとめた。抗体医薬品の利点としては、選択性が高い(特定の標的分子をターゲットとする)ことに加え、多価(バイスペシフィック)抗体、ADCなどを含め、市場拡大余地が大きいことがあるが、反面、対象となる抗原が限定(ここ数年新しい抗原が発見されていない)されているのではないかとの指摘がある。また、現段階では、製造や開発のための初期投資が大きいことも指摘されている。

核酸医薬品の利点は、選択性が高いこと(特定遺伝子、タンパク質の機能を調整)と、初期製造設備投資が小さいこと、市場拡大余地が大きいこととされている。一方で、生体内で安定して標的に到達させるための技術(DDS を含め)が必要であり、製造コスト(化学合成)は、現時点では高価であることが指摘されている。また、ペプチド医薬品も含め、中分子医薬品開発が比較的新しい領域であるため、品質管理ハーモナイゼーションがこれからの議論といえる。

ペプチド医薬品についても、利点として、選択性が高く、タンパク質の機能を調整し、細胞内に取り込まれて効果を発揮できること、初期製造設備投資が小さいことがある。ペプチド医薬品のうちでも、非天然型は、全く新しい領域であり、市場拡大余地が大きいことが期待されている。一方で、生体内で安定して標的に到達させるための

DDS 技術開発、非天然型特殊ペプチドの実臨床における評価はこれからの課題と考えられている。

細胞治療・再生医療・遺伝子治療については、再生医療新法により、多くの企業が参入しており、アカデミアレベルの研究も広がりがある。臨床的にも、半永続的な効果が期待できること、従来治療に比べ、極めて高い効果が期待されることなどがあるが、一方で、臨床評価のあり方（RWD 利用を含め）、極めて高額な開発・製造コスト、価格政策のあり方が不透明などの課題もある。また、安定したサプライチェーンの仕組み（国際化、実施医療機関を含む）も検討される必要がある。

低分子医薬品については、選択性は多様であるが、遺伝子や特定標的分子に作用する低分子医薬品については、継続して開発が進んでいる。一般には、市場拡大余地は疑問視されているが、ブロックバスター型とはいえないまでも、アンメットニーズ領域における開発余地は十分に残されていると思われる。

本研究において、新モダリティの開発、製造、市場等の課題を考察してきたが、今後、わが国において多様なモダリティ医薬品の開発を進めるために、以下の点を継続して議論して行く必要がある。

- 人材・技術交流の活性化・エコシステム、モダリティに特化したクラスター等、インフラ、推進体制整備。
- 中分子における分析設計・候補物質最適化、高機能化、解析技術開発。
- 国内外・他業種も含めた技術提携、導入等による企業リスクの低減と技術マッチング支援。
- 早期の臨床試験開始を可能とする POC（Proof-of-Concept）検証の仕組みと臨床試験実施拠点。
- ベクター製造施設・細胞培養等施設の育成と効率化のための技術、コスト低減、品質保証技術開発。
- モダリティにあわせた DDS 技術開発。
- モダリティの得意領域の見極めと、モダリティの組合せも含めた得意領域の拡大。
- イノベーション評価と財政のバランスを考慮した薬価制度、保険償還の仕組み・整合性の議論。
- 適切な患者選択（適正使用ガイドライン）と効率的なロジスティクス・サプライチェーンの構築。

E. 健康危険情報

該当しない。

F. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。

国内バイオクラスターに関する調査概要

(1) ㈱久留米リサーチ・パーク(福岡県バイオバレープロジェクト)

①概要

福岡バイオバレープロジェクトは、2001(平成13)年9月、久留米市を中心とする県南地域にバイオベンチャーや研究機関などのバイオ関連産業の集積を目指すプロジェクトとしてスタートした。推進母体は「福岡県バイオ産業拠点推進会議」であり、事務局を「㈱久留米リサーチ・パーク」内に設置している。

プロジェクトでは、研究開発支援や専門人材の配置、インフラ整備などバイオ関連産業の集積を促進し、企業・大学等の研究機関、行政による産学官連携を行い、地域経済の活性化を目指しており、大きな目標はバイオクラスターの確立である。

バイオクラスターにおいては、創薬(医薬品、診断薬、治験サービス等)、創薬に関わる「バイオツール」(DNA/プロテインチップ、試薬、計測技術等)、機能性食品、環境バイオの各分野について産業化を目指している。バイオベンチャー企業、リードベンチャー企業の創出やバイオ関連企業・研究機関の誘致・集積のために、産学官が連携して、研究開発支援や専門人材を配置し、技術面や経営面でのアドバイスを行っている。他にも、バイオベンチャー育成のために、研究開発ができる「福岡バイオインキュベーションセンター」や実用化のための試作・製造ができる「福岡バイオファクトリー」を整備している。関連する事業ならびに会議体は以下のとおりである。

○ 福岡県新製品・新技術創出研究開発支援事業

2010(平成22)年度より福岡バイオバレープロジェクトの推進の一環としてスタートした。福岡県内バイオ産業の振興・発展を図るための委託事業として、バイオテクノロジー及び関連分野で新製品・新技術の研究開発・事業創出等を行う事業者に支援を行い、その成果の実用化・事業化を推進することを目的としている。可能性試験から実用化(製品化)まで切れ目のない研究開発及び事業化を支援するもので、福岡県バイオ産業拠点推進会議会員を対象に、毎年公募(可能性試験を除く)によって採択課題を決定し、以下の事業支援を行っている。

- 可能性試験:バイオベンチャー等が行う研究シーズの研究を支援するもの。バイオテクノロジー関連分野で、新製品、新技術の開発を目指す研究であり、事業の基盤となる技術シーズの明確化、又はその獲得を目的とし、将来的な実用化や事業化に繋がる研究であるものを対象。
- 育成支援型(特定地域枠):食品分野をはじめとするバイオテクノロジー関連分野でシーズの育成と実用化に向けた研究開発を支援するもの。久留米市内に事業所又は研究所等を有し、食品分野をはじめとするバイオテクノロジー関連分野で主体的に研究開発を実施・市内で事業化しようとする中小企業者、組合、バイオベンチャー又は創業計画を有する個人を対象。
- 育成支援型:バイオベンチャー等が持つシーズの育成と実用化に向けた研究開発を支援するもの。県内に事業所又は研究所等を有し、バイオテクノロジー関連分野で主体的に研究開発を実施・県内で事業化しようとする中小企業者、組合、バイオベンチャー又は創業計画を有する個人を対象。
- 実用化支援型:バイオベンチャー等の研究開発の成果をもとに、実用化への事業展開を支援するもの。県内に事業所又は研究所等を有し、バイオテクノロジー関連分野で主体的に研究開発を実施・県内で事業化しようとする中小企業者、組合、

バイオベンチャー又は創業計画を有する個人を対象。

○ 福岡県革新的がん超早期診断技術実用化事業
福岡県内バイオ産業の振興・発展を図るための委託事業として、革新的がん超早期診断技術の実用化を支援し、早期のがん検査ビジネスの実現を図り、福岡県にがん診断の拠点を構築することを目的としている。2016（平成 28）年度以降、㈱HIROTSU バイオサイエンス「線虫のがんの匂い検出を利用した革新的がん超早期診断技術の確立と実用化」が採択されている。

○ 福岡県バイオ産業拠点推進会議
福岡バイオバレープロジェクトの産官学の推進母体である。産業界についてはバイオベンチャー企業や地域バイオ関連企業、研究機関・アカデミックとして九州大学や久留米大学など、官公庁としては久留米市、福岡県、九州経済産業局などが参加している。また、産官学からなる企画運営委員会も設置されている。

②㈱久留米リサーチ・パーク

福岡バイオバレープロジェクトの推進の中心的役割をになう組織で、研究開発支援事業、企業育成支援事業、レンタルルーム、テナント事業など、以下の事業を行う。

○ 研究開発支援事業：製品化・商品化に必要な専門人材を配置し、研究開発支援、工程改善、クレームへの助言や指導を行う。バイオ関連企業の集積を目指したプロジェクト・コーディネート等の実施、産学連携の促進のためのセミナー、フォーラム、研究・情報の交流を実施。

○ 企業育成支援事業：研究開発スペースの提供、技術情報や国等の助成事業の情報を提供。バイオ関連企業を対象とした研究開発の資金支援やバイオビジネスの専門家による支援を行い、研究開発型企業の立ち上がり時期の支援を実施。

○ レンタルルーム、テナント事業：展示会、イベントやシンポジウムなどの展示場、研修室・会議室の提供、および一般企業向けのオフィス賃貸。

○ 企業育成支援施設（賃貸実験室・研究室）
福岡バイオインキュベーションセンター（F-BIC）：実験室と事務室を兼ね備えた賃貸式インキュベーター（久留米地区）
福岡バイオファクトリー（F-BF）：試作・製造に適した貸工場（久留米地区）
オープン・ラボ：低料金での機器の提供

○ 支援人材
・バイオ産業振興プロデューサー
・事業化ディレクター
・インキュベーションマネージャー
・コーディネーター(医薬、臨床開発、医療機器、機能性食品)
・バイオ専門弁護士・弁理士の斡旋

② 久留米リサーチ・パークの主な入居企業
○株式会社バイオコム・システムズ[26]

2001 年 8 月 10 日、福岡県飯塚市にて合資会社バイオコム・システムズ設立し、福岡県久留米市に本社移転（福岡バイオインキュベーションセンターに入居）。

医薬品開発関連事業の概要は以下の通りで、大きな動物実験を行わず、小規模オフィスの立ち上げにインキュベーションセンターが適していた。

(1) in vitro 試験

[26] 株式会社バイオコム・システムズ
http://www.biocom.co.jp/

- 皮膚透過試験：皮膚（ヒト，動物，培養）や合成膜を介した化合物（医薬品や化粧品の有効成分，農薬，有害物質など）の透過試験の受託・実施。
- 放出試験：皮膚に適用する製剤の放出試験法：縦型拡散セル法（日本薬局方掲載）の受託・実施。

(2) in silico 技術：経皮吸収シミュレーションソフトウェア SKIN-CAD®

- 経皮吸収モデル（皮膚透過・体内動態モデル）による皮膚透過量・血中濃度解析ソフトウェア。In vitro 皮膚透過データや既知の全身 PK パラメータなどを入力することで，皮膚透過量，血中濃度，薬力学的指標の時間変化を計算でき、薬物の皮膚透過性や血中濃度変化に及ぼす種々のパラメータの影響を定量的に評価し，製剤の臨床性能予測や投与計画設定など経皮治療シ ステムの最適化に利用可能。

(3) 皮膚透過試験

- 皮膚（ヒト，動物，培養）や合成膜を介した化合物（医薬品や化粧品の有効成分，農薬，有害物質など）の透過試験を実施。

(4) 放出試験

- 皮膚に適用する製剤の放出試験法：縦型拡散セル法（日本薬局方に掲載）を実施。

○株式会社アークライズジャパン[27]

2017 年 4 月 設立、2017 年 6 月 福岡県新製品・新技術創出研究開発支援事業（平成 29 年度）に採択される。医薬品開発関連事業（製品）の概要としては以下の通りである。

(1) 製品販売

- LED 蛍光検出器システム：micro dialysis サンプル中のグルタミン酸及び GABA の測定
- マイクロプレートフラクションコレクター：複数の動物から micro dialysis サンプルを 1 度に最大 4 サンプルまで収集する機器
- マイクロダイアリシスプローブ：

(2) 依頼分析

- 脳組織，末梢組織，脳脊髄液，血液，尿サンプルについて以下の micro dialysis 測定を受託。
  - モノアミン，モノアミン代謝物，アミノ酸，アデノシン，NO2-/NO3- 等
  - 協力会社、プロネクサス・アナリティカル社(本社：ストックホルム)において他の測定物質についても分析。

○Gmep 株式会社[28]

2016 年 8 月 2 日 設立、医薬品開発関連事業（製品）の概要としては、以下の通り。

(1) 製品：Gmep®培地・試薬

- 遺伝子導入試薬（HEK293/CHO 細胞）
- Expi293F 細胞や 293T 細胞などの浮遊系 293 細胞、CHO-S 細胞や CHO-K1 細胞などの浮遊系 CHO 細胞をターゲットとする遺伝子導入、エンハンサー試薬、試薬キット
- 完全合成培地（HEK 293 細胞、CHO 細胞）接着培養、クローニング試験、浮遊培養、 フェドバッチ培養培地、等。
- 完全合成培地（線維芽細胞 or ハイブリドーマ&ミエローマ）
- 遺伝子導入試薬（293/CHO 細胞）、完全合成培地（293 細胞）、完全合成培地（CHO 細胞）、完全合成培地（線維芽細胞 or ハイブリドーマ&ミエローマ）

(2) サービス

- 完全合成培地/無血清培地の製造サービス
- 基本培地/クラシカル培地の製造サービス
- 培地添加剤の製造サービス
- 緩衝液/調製液の製造サービス

---

[27] 株式会社アークライズジャパン
https://www.arcrize-japan.co.jp/information

[28] Gmep 株式会社
http://gmep.co.jp/home.html

- アダプテーション培養の受託サービス
- 細胞培養/品質検査の受託サービス

○株式会社ボナック[29]

2010 年 2 月 1 日 設立(福岡県久留米市)、バイオ医薬品開発関連事業(製品)の概要は以下の通りであり、核酸医薬品に特徴を有する。

【ボナック核酸】

ボナックが創出した新規一本鎖核酸の総称。天然型の核酸で構成され、特徴的な構造から分解されにくく、安定的に体内の必要とする箇所へ届けることができ、安全性が高いと考えられる。内部の配列設計を工夫することにより、siRNA 及び miRNA と同様の効果を発揮する。

ボナック核酸の特徴:1 本鎖長鎖核酸(通常は2本鎖)で、環安定性が高い、工業的にも効率的に製造可能。通常、核酸は工業的に合成(製造)の困難性が高く、高額になるが、ボナック核酸は相対的に安価に合成できる。また、独自の合成技術によって壊れにくくしている。原材料もかなり高額(現在は市場として小さいため、原材料塩基を供給する企業数も少なく売り手市場の価格設定)であるし、工程として塩基の数だけ合成を行い、そのたびのロスが発生するため、高価にならざるをえない。

長鎖のメリット:特許を回避しやすい。工程上のメリット(複数の中鎖をつなげる)、安定性が向上。工業上の自由度も高い(物質としての工夫の余地がある)。臨床的なメリットについては、今後の検討課題であるが、安定性が高いことは効果の向上の可能性はありうる。塩基は天然型を使用核酸が切れて塩基が遊離した場合の安全性を確保できる。

---

[29] 株式会社ボナック
http://www.bonac.com/

(2) 鶴岡サイエンスパーク

①概要・背景

山形県鶴岡市は、山形県の日本海沿岸(庄内地方)南部にある人口約 13 万人の都市である。2005 年 10 月の市町村合併により県内人口は、県庁所在地の山形市に次いで第 2 位となった。しかしながら、基本的には人口減少に直面しており、新しい知的産業を興すため、2001 年に当時の富塚陽一市長のもとで「長期的な目線で新たな産業を生み出す」ことを目指し、地域振興策の一環として地域開発が行われている。

もともとは、庄内地方に大学誘致を目指す活動として慶應義塾大学との関係が構築された。結果的に鶴岡に大学誘致することはできなかったが、慶應義塾大学から鶴岡市にバイオパーク設立についてのアドバイスを受けることになった。

その後、1999 年 3 月に鶴岡市と山形県が協定を締結し、2001 年 4 月に「慶應義塾大学先端生命科学研究所(先端研)」を誘致した。現在、年間 7 億円を補助(平成 30 年度)するなど、長期的な投資も行っている。

基盤技術は、「メタボローム」と呼ばれる細胞内の全代謝物質を網羅的に解析する技術であり、病気の診断や治療、創薬などの医療分野のほか、食品産業や農業など幅広い分野へ応用できるもの。この技術等をベースにし、先端研設立から 17 年が経過し、6 つのバイオベンチャーが生まれた。2003 年に設立したヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(HMT)は 2013 年東証マザーズに上場した。

②事業組織

① 鶴岡メタボロームクラスター(鶴岡市)

上記メタボローム等の研究成果の産業化の支援するため、平成 18 年度に、企業や研究機関の研究者等が実験や研究用として活用できる貸室として「鶴岡市先端研究産業支援センター」を整備し、平成 23 年度に拡張施設を整備。地域企業との共同研究プロジェクトを加速させ、バイオに関する研究成果を活かした地域産業の振興を行う。

慶應義塾大学先端生命科学研究所で開発されたメタボローム解析技術を基盤として、メタボローム研究拠点(キャンパス)。レンタルラボ、支援センター、会議室等から形成される。また、周辺地域に「キッズドーム『ソライ』」、ホテル「ショウナイホテル『スイデンテラス』」、がオープンするとともに、将来の研究開発エリアも含め、「鶴岡サイエンスパーク(21.5 ヘクタール)」が形成されている。

② 慶應義塾大学先端生命科学研究所(先端研、Institute for Advance Bioscience, IAB)[30]

最先端のバイオテクノロジーを用いて生体や微生物の細胞活動を網羅的に計測・分析し、コンピュータで解析・シミュレーションする「統合システムバイオロジー」のインフラ。細胞内の物質を短時間で一斉に測定するメタボローム解析技術の研究拠点。先端研に対する支援を行うにあたっては、各期末において先端研の取組みについての外部有識者による評価等を実施し、協定が締結される。

③ 山形県バイオクラスター形成推進会議(山形県):バイオ分野で新たな産業づくりを推進するため、関係機関の連携促進や全県的な取組の推進母体 (会長 吉村美栄子山形県知事、副会長 榎本政規 鶴岡市市長)

④ 公財)庄内地域産業振興センター:コーディネート機能等を整備し、研究所の研究成果を活用による研究開発から事業化までを切れ目なくワンストップで支援を行う。

⑤ 庄内地域産業振興センター:バイオクラスター形成促進事業

---

[30] 慶應義塾大学先端生命科学研究所
http://www.iab.keio.ac.jp/about/index.html

庄内地域産業振興センターにコーディネーターを3名配置し、慶應義塾大学先端生命科学研究所のコーディネーターと連携しながら、研究シーズと企業ニーズのマッチングなど、研究成果を活用した新たな製品開発や新技術の導入、国の競争的資金の獲得支援、研究者の交流促進、企業に対する研究開発費の支援を実施している。

バイオ分野における産学官連携の取組みを全県的なものとし、先導的なバイオ研究シーズを活用した新たな共同研究プロジェクト等を推進するため、庄内地域産業振興センターを事務局として、以下の研究者の交流促進、研究発表会・製品展示会、連絡会議等を開催。

○ 研究発表会：バイオ研究成果の普及を図るとともに、研究者の研究シーズ探索への活用及び県内企業におけるバイオ研究成果の活用につなげる。
○ 研究交流会：農産物等の品種開発や栽培技術等に関連した研究交流会を開催。
○ 連絡会議：県内企業や研究機関等との外部資金獲得を視野に入れた発展型共同研究プロジェクトについて検討する連携会議を開催
○ 慶應義塾大学先端生命科学研究所の先導的なバイオ研究成果の活用による新たな産業づくりを推進し、地域活性化に繋げていくことを目的として、県内企業等の研究開発の取組などに対し、助成金を交付。

③街づくりとヤマガタデザイン株式会社[31]

ヤマガタデザイン株式会社は、不動産ディベロッパーに勤務していた現社長、山中大介氏が2014 年 9 月に設立した。山中氏は、鶴岡サイエンスパークに入居するスパイバーに一度入社するが、同社を退社し、鶴岡サイエンスパークの未整備地開発を行うベンチャー企業をわずか 10 万円の資本金で起業。ヤマガタデザインは、庄内地域で生活する若い社員を中心に、同地域の街づくりを行っている。現在は、73 人のメンバーと1 億円以上の資金を調達している。

バイオクラスターの設立は、単なる「ハコモノ」にとどまるべきではない。そこで働く研究者たちは、世界最先端の研究を行う若い人たちであり、家族の成長とともに将来の生活の場を提供することが街づくりにおいて重要である。東京など大都市から通勤するだけのバイオクラスターでは、本当の意味での街づくりにならない。域外から移り住んでくる研究者が、この地域で昔から生活している人々と同じように生活でき、子供たちも含めたすべての人々が暮らしやすい街づくりが重要である。

鶴岡バイオサイエンスパークにおいては、2018 年 9 月には、子ども向け遊戯施設である「キッズドーム ソライ」と、交流宿泊施設「ショウナイホテル スイデンテラス」と、を鶴岡サイエンスパーク内にオープンした。ともに、プリツカー賞の受賞歴もある建築家の坂茂氏が設計を手がけた。現在、当社の事業としては、農業、ウェブメディア等、分野横断的に展開するプロジェクト等を展開しており、事業規模は、わずか 4 年で 75 億円に達している。

2018 年 9 月にオープンしたキッズドーム ソライは、全天候型の子ども向け遊戯施設で、地域の子育て支援施設としての役割をもつ。名称は、江戸時代の儒学者である荻生徂徠（おぎゅうそらい）が提唱し、庄内藩が長く教育指針として採用した徂徠学から名付けられた。コンセプトは、「本能と創造性が爆発する遊び場」。利用する子どもたちは、建築資材などの素材、それらの加工具やサイエンスツールを自由に使うことで、サイエンスへの

[31] ヤマガタデザイン株式会社
https://www.yamagata-design.com

関心を高めて行くことが期待される。鶴岡サイエンスパーク内の企業に勤める技術者と子どもたちが交流できるプログラムなども準備中である。「ショウナイホテル スイデンテラス」は、143 の客室と会議室を備えた交流宿泊施設である。美しい水田の風景を庄内地域の「資源」として、自然と調和する木材を基調としたデザインとなっている。スタートアップのベンチャー企業や学生のグループには、ドミトリー（相部屋タイプの宿泊施設）としても開放される。

④入居企業事例

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ（HMT）[32]

設立年月日：2003 年 7 月 1 日
資　本　金：1,454 百万円
代　表　者：菅野　隆二（代表取締役　社長）
主な事業内容：

○基盤技術：メタボロミクス

メタボロミクスは、2000 年頃から注目され始めた比較的新しい研究分野で、代謝物質（メタボローム）の種類や濃度を網羅的に分析・解析する手法である。類似技術にゲノミクス（遺伝子）、プロテオミクス（タンパク質）が含まれ、これらをオミックス解析とよんでいる。

ゲノミクスやプロテオミクスに比べて対象となる代謝物の数が少なく（約 2,000 種程度）、種差がないこと、病態と関連した分子が見つかりやすいなどの利点がある。実際に、メタボローム解析による疾患バイオマーカーの報告も増えてきている。当該企業以外にも、メタボローム解析を行っている企業（例えば、タカラ）や、測定機器を販売している企業（例えば島津製作所）などもある。

試料の採取・処理方法（サンプルの安定性が低い）、分析装置の選択、データ解析等の評価系の確立がこれからの課題であるとされる。

一方、2002 年に細胞内に数万種類以上あるといわれる代謝物質(メタボローム) を短時間で一斉に測定する分析技術が慶應義塾大学先端生命科学研究所曽我教授により開発され、この分析技術が CE-MS 法である。

○沿革と事業概要

HMT は、メタボローム解析技術と代謝物質ライブラリを有し、受託解析/バイオマーカー探索の 2 つの事業を柱に、メタボロミクスビジネスを展開する研究開発型ベンチャー企業である。

HMT の主軸事業である CE-MS によるメタボロームの受託解析では、製薬・医療・食品・化学などの分野での研究開発を支援する。またバイオマーカー探索においては、診断薬メーカー等と共同で、診断薬の研究開発を進めている。

現在のビジネスモデルは、メタボローム解析事業を収益・成長の柱とし、得られ場収益と診断方法から診断薬（機器）ビジネスへの多角化につなげている。特に後者については、うつ病バイオマーカーの診断薬・機器開発を行っている。

企業のコアコンピテンシーとなる技術がメタボロミクスのバイオマーカーであり、将来的にも多様な疾病の診断や評価への拡大につながる可能性がある。

個々のバイオマーカーと疾病との関連については、地域コホート研究との連携により生体サンプル分析を行っており、具体的には「弘前コホート研究」と連携している。

---

[32] ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ
https://humanmetabolome.com/

本研究における調査対象モダリティ(網掛け)

1

- リコンビナントタンパク質・ペプチド
  - 抗体医薬・抗体改変医薬・融合タンパク
  - ペプチド医薬品(リコンビナント)
  - ホルモン、サイトカインなど
- 多糖類生物薬品
- 再生医療等製品
  - 再生医療
  - 細胞治療薬・Ex vivo遺伝子治療
  - In vivo遺伝子治療

人工多能性幹細胞(iPS細胞)、胚性幹細胞(ES細胞)、
培養体性幹細胞、T細胞、ベクター

- 遺伝子医薬品
  - (遺伝情報に作用する化学合成医薬品)
  - 遺伝子治療製品
  - 核酸医薬品
  - 分子標的治療薬
  - 遺伝子診断技術

核酸医薬品には、遺伝子以外にも、
特定のタンパクとの結合に影響(阻害)するものもある。

- ペプチド医薬品(化学合成)
  - 天然型ペプチド医薬品
  - 非天然型ペプチド医薬品

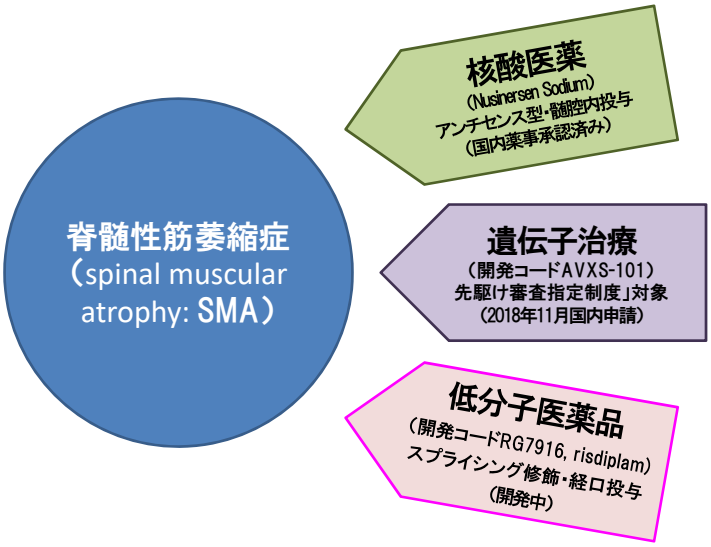
環状ペプチド等/特殊ペプチド

- 治療ワクチン
  - リコンビナントワクチン
  - 核酸ワクチン
  - ペプチドワクチン
  - 細胞ワクチン
  - ウイルス免疫療法

【参考】 国立医薬品食品衛生研究所 研究部http://www.nihs.go.jp/gaiyou/index.html#ichiran
がん免疫療法開発のガイダンス 2016https://www.pmda.go.jp/files/000221610.pdf

多様な治療アプローチ(例)

2



「個別化医療」ー多様な概念

- ***Personalized Health***: We are accountable for our own health and make decisions on how we will invest in our health including diet, exercise, lifestyle choices and preventive care.
（個々の健康・医療への意思決定のあり方、ライフスタイルや予防を含む、「プライマリヘルスケア」）

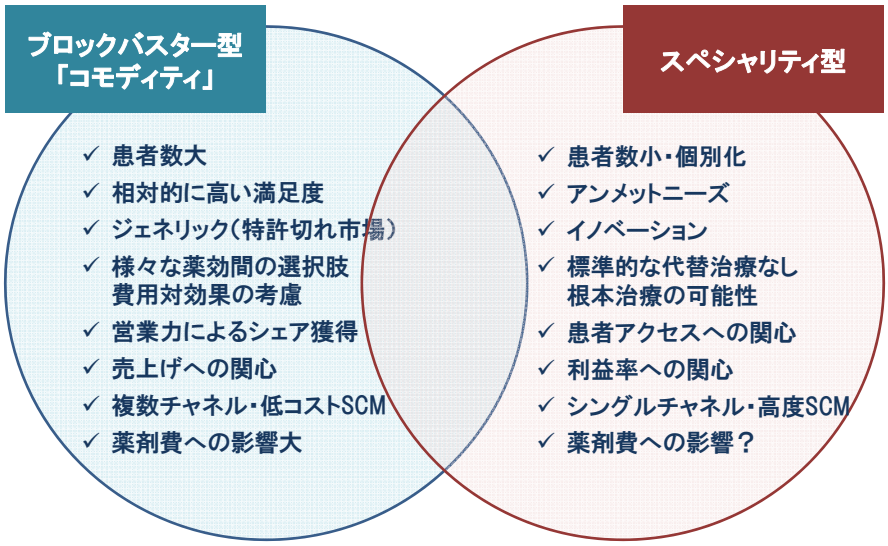
- ***Personalized Medicine***: Our decisions around our health will often dictate our personal preferences for medicine when we balance effectiveness vs. adverse events.
（個々の健康への選好に基づく医療）

- ***Precision Medicine***: We introduce diagnostic, biomarkers and imaging to target medicine to optimize outcomes.
（高精度医療、精密医療：検査、バイオマーカー等による特定標的に対する医療）

- ***Individualized Medicine***: Where a specific therapy is only suitable for a single individual based on their unique biochemical makeup.
（個別化医療、テーラーメイド医療：単一個人のための医療、治療技術プラットフォーム）

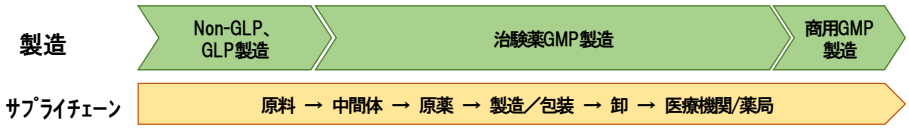
Towards a Value Framework for Precision Medicine:
Recommendations from the ISPOR Precision Medicine Special Interest Group
Barcelona, Spain Monday 12 November 2018
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

医薬品市場のパラダイムシフト

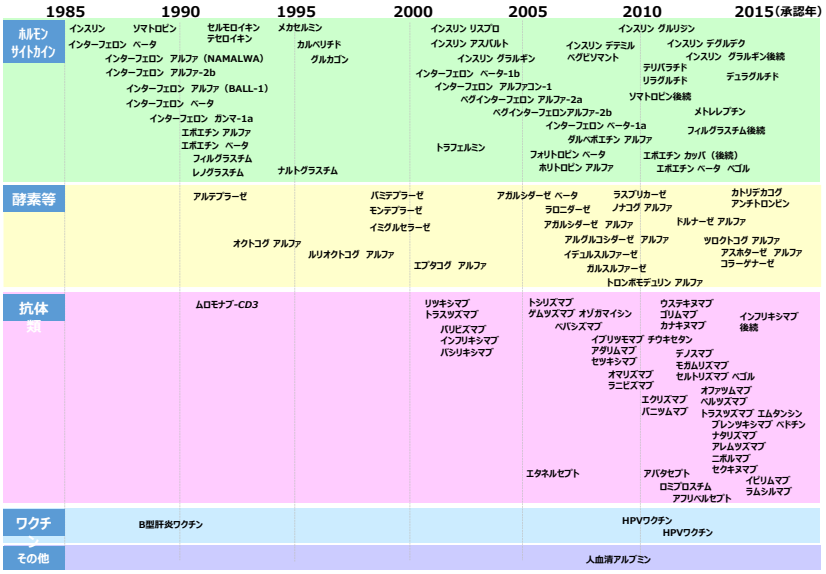


開発・製造等ステージとバイオ医薬品開発における課題

開発



バイオ医薬品　開発・承認品目の変遷



国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部提供スライド（2018年8月作成）

海外のバイオシミラー承認状況 1/2

日欧米で承認されたバイオ後続品

2018年7月7日 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

名称	参照品 商品名	バイオシミラー 商品名	開発企業	承認年 欧州	米国	日本
insulin glargine	Lantus	Abasaglar	Eli Lilly	2014	-	-
insulin glargine	Lantus	Lusduna	MSD	2017	-	-
insulin glargine	Lantus	Semglee	Mylan	2018	-	-
insulin glargine	Lantus	Basaglar	Eli Lilly	-	2016*	-
インスリン グラルギン［インスリン グラルギン後続1］	ランタス	インスリン グラルギンBS注「リリー」	リリー	-	-	2014
インスリン グラルギン［インスリン グラルギン後続2］	ランタス	インスリン グラルギンBS注「FFP」	富士フイルムファーマ	-	-	2016
insulin lispro	Humalog	Insulin lispro Sanofi	sanofi-aventis	2017	-	-
insulin lispro	Humalog	Admelog	sanofi-aventis	-	2017*	-
somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	2006	2006*	-
ソマトロピン	ジェノトロピン	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	サンド	-	-	2009
teriparatide	Forsteo	Movymia	Stada Arzneimittel	2017	-	-
teriparatide	Forsteo	Terrosa	Gedeon Richter Plc.	2017	-	-
-	Eprex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007	-	-
-	Eprex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	-	-
-	Eprex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Retacrit	Hospira	2007	-	-
epoetin alfa-epbx	Epogen/Procrit	Retacrit	Pfizer	-	2018	-
エポエチン カッパ［エポエチン アルファ後続1］	エスポー	エポエチン アルファBS注「JCR」	JCRファーマ	-	-	2010
filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Rationpharm	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	-	-
filgrastim	Neupogen	Grastofil	Apotex Europe	2013	-	-
filgrastim	Neupogen	Accofil	Accord	2014	-	-
filgrastim-sndz	Neupogen	Zarxio	Sandoz	-	2015	-
フィルグラスチム［フィルグラスチム後続1］	グラン	フィルグラスチムBS注「モチダ」, 同「F」	持田, 富士	-	-	2012
フィルグラスチム［フィルグラスチム後続2］	グラン	フィルグラスチムBS注「NK」, 同「テバ」	日本化薬, テバ	-	-	2013
フィルグラスチム［フィルグラスチム後続3］	グラン	フィルグラスチムBS注「サンド」	サンド	-	-	2014
pegfilgrastim-jmdb	Neulasta	Fulphila	Mylan	-	2018	-
follitropin alfa	Gonal-f	Ovaleap	Teva Pharma	2013	-	-
follitropin alfa	Gonal-f	Bemfola	Merck Serono	2014	-	-

海外のバイオシミラー承認状況 2/2

日欧米で承認されたバイオ後続品

2018年7月7日 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

名称	参照品 商品名	バイオシミラー 商品名	開発企業	承認年 欧州	米国	日本
infliximab	Remicade	Remsima	Celltrion	2013	-	-
infliximab	Remicade	Flixabi	Biogen	2016	-	-
infliximab	Remicade	Zessly	Sandoz	2018	-	-
infliximab-dyyb	Remicade	Inflectra	Pfizer/Hospira	-	2016	-
infliximab-abda	Remicade	Renflexis	Samsung Bioepis	-	2017	-
infliximab-qbtx	Remicade	Ixifi	Pfizer	-	2017	-
インフリキシマブ［インフリキシマブ後続1］	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」「CTH」	日本化薬, セルトリオン	-	-	2014
インフリキシマブ［インフリキシマブ後続2］	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「あゆみ」「日医工」	あゆみ製薬, 日医工	-	-	2017
インフリキシマブ［インフリキシマブ後続3］	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「ファイザー」	ファイザー	-	-	2018
adalimumab	Humira	Amjevita	Amgen	2017	-	-
adalimumab	Humira	Solymbic	Amgen	2017		
adalimumab	Humira	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	2017		
adalimumab	Humira	Imraldi	Samsung Bioepis	2017		
adalimumab-atto	Humira	Amjevita	Amgen	-	2016	-
adalimumab-adbm	Humira	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	-	2017	
rituximab	MabThera	Truxima	Celltrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Riximyo	Sandoz	2017	-	-
rituximab	MabThera	Rixathon	Sandoz	2017	-	-
rituximab	MabThera	Blitzima	Celltrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Ritemvia	Celltrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Rituzena	Celltrion	2017	-	-
リツキシマブ［リツキシマブ後続1］	リツキサン	リツキシマブBS点滴静注「KHK」	協和発酵キリン	-	-	2017
bevacizumab	Avastin	Mvasi	Amgen	2018	-	-
bevacizumab-awwb	Avastin	Mvasi	Amgen	-	2017	-
trastuzumab	Herceptin	Ontruzant	MSD	2017	-	-
trastuzumab	Herceptin	Herzuma	Celltrion	2018	-	-
trastuzumab	Herceptin	Kanjinti	Amgen	2018	-	-
trastuzumab-dkst	Herceptin	Ogivri	Mylan	-	2017	-
トラスツズマブ［トラスツズマブ後続1］	ハーセプチン	トラスツズマブBS点滴静注用「NK」「CTH」	日本化薬, セルトリオン	-	-	2018
etanercept	Enbrel	Benepali	Biogen	2017	-	-
etanercept-szzs	Enbrel	Erelzi	Sandoz	-	2016	-
エタネルセプト［エタネルセプト後続1］	エンブレル	エタネルセプトBS皮下注用「MA」	持田	-	-	2018

日本医薬品一般名称の（遺伝子組換え）は省略して表記

*approved under FDC Act 505(b)(2)

（出典）国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部, "日米欧で承認されているバイオ後続品（バイオシミラー医薬品）及び先行バイオ医薬品", http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/bs-180707.pdf, 2018年7月7日参照.

抗体医薬の領域別・開発ステージ別開発状況

Phase / 疾患分野	phase 1	phase 1/2	phase 2	phase 2/3	phase 3	申請中	合計
がん	100	23	79	0	31	5	238
自己免疫疾患、臓器移植時の拒絶	27	3	32	0	20	5	87
心臓血管疾患	2	0	14	1	8	0	25
消化管疾患	3	0	10	1	4	1	19
眼疾患	4	0	6	0	3	1	14
感染症	18	1	10	0	5	1	35
筋骨格系疾患	4	0	8	0	8	3	23
神経疾患	12	1	12	2	3	0	30
呼吸器疾患	6	0	17	0	3	0	26
皮膚疾患	1	1	7	0	5	0	14
その他の疾患	15	1	19	1	2	0	38
合計	192	30	214	5	92	16	549

PhRMA のレポート「Medicines in Development」シリーズの Biologics（2013.02 時点）、Leukemia & Lymphoma（2013.04 時点）、Heart Disease & Stroke（2013.05 時点）、Neurological Disorders（2013.07 時点）、Rare Disease（2013.09 時点）、Alzheimer's Disease（2013.10 時点）、Infectious Disease（2013.11 時点）、Diabetes（2014.02 時点）、Older Americans（2014.06 時点）、Arthritis（2014.07 時点）、HIV/AIDS（2014.08 時点）より（株）三菱化学テクノリサーチが取りまとめ。

注：同一開発品で疾患分野が異なるものは個々にカウント。ここに挙げた数値は、飽くまでも PhRMA がとりまとめたものであり、現在開発中の抗体医薬を網羅したものではないことに注意が必要である。

特許庁： 平成26年度 特許出願技術動向調査報告書（概要） 抗体医薬（平成27年3月）
https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houkoku/tokkyo/document/index/26_11.pdf

抗体改変医薬品　事例

商品名（一般名）	企業	概要
ポテリジオ点滴静注 （Mogamulizumab）	協和発酵キリン	• 白血球の遊走に関与するケモカイン受容体の一つである、「CC ケモカイン受容体 4(CCR4)」を標的とし、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性により抗腫瘍効果を示すヒト化モノクローナル抗体。 • 補体依存性細胞傷害（CDC）活性や中和活性を有さず、ADCC 活性により抗腫 瘍効果を発揮する。 • ADCC 活性を高めるために、抗体が保有する糖鎖の中のフコースを低下させることにより、ADCC 活性を 100 倍近く高めるPOTELLIGENT®（ポテリジェント）を用いている。
カドサイラ点滴静注用 （Trastuzumab Emtansine）	中外	• 抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）とチューブリン重合阻害剤 DM1（メイタンシン誘導体）を安定性の高いチオエーテルリンカーで結合した抗体薬物複合体。 • HER2 に結合した後、細胞内に取り込まれること（インターナリゼーション）によりHER2 陽性細胞内に DM1 を送達し、抗腫瘍効果を発揮する。 • トラスツズマブ自体の HER2 シグナル伝達の抑制、ADCC活性の誘導等に加え、DM1 を標的細胞に対して選択的に作用させることにより、細胞傷害活性を発揮すると考えられる。
ヘムライブラ皮下注 （Emicizumab）	中外	• 活性型血液凝固第 IX 因子(FIXa)と血液凝固第 X 因子(FX)に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（バイスペシフィック抗体）。 • バイスペシフィック抗体医薬品は、異なる 2 つの可変領域を有し、2 種類の抗原に結合する特性を有する。 • 血液凝固第 Ⅷ 因子とは異なる構造をもつため、FⅧ のインヒビターを誘導せず、FⅧ のインヒビターを保有する場合にも作用すると考えられる。

【出典】各社インタビューフォーム

抗体医薬品等の開発等における課題

	課題・開発の方向性	論点
探索研究	・新たな標的分子の探索(現在開発中の抗体医薬品の標的分子の大半が2000 年代以前に報告された分子) ・他モダリティとの「競合」(特に多価抗体、中分子や細胞医薬) ・抗体技術の他の創薬への応用(脳血管関門通過など)	• 新たな標的分子探索のための病態解析 • 細胞・組織移行改善の抗体研究 • 低分子、ADC、多価抗体など新たな抗体医薬開発
開発・評価系研究	・標的に対する有効性評価、ヒトと動物との違いによる評価モデルの開発 ・目的とするAPIが製造されているかスクリーニングする技術 ・アフィニティ、免疫原性の改良 ・比較対照薬の入手コストなども含む開発プロセスや規制	• 評価モデル開発 • スクリーニング技術 • 開発プロセスや規制のあり方
製造技術品質管理・品質保証	・コスト低減(高産生細胞、培養、精製等のすべてのプロセス) ・安定かつ効率的な薬物結合技術(ADC)	・連続生産等の新たな製造・品質評価技術開発、 ・コスト低減のための製造プロセス一変の簡便化 ・国内での技術開発(ADC、多価も含む)、人材育成、CMO育成
製剤技術	・新たな投与形態開発(DDS) ・抗体医薬の製剤化技術	・抗体医薬のDDS等技術開発 ・抗体医薬製剤化CMO育成
薬価・市場	・バイオシミラー普及における高額療養費等の仕組み ・小児用製剤の薬価算定	・バイオシミラーに関する診療報酬算定論

【参考】 ●国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部http://www.nihs.go.jp/dbcb/mabs.html
●赤羽宏友(医薬産業政策研究所):バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言. 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo.71, 2018.3 http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_071/paper_71.pdf
●企業ヒアリング結果

核酸医薬品の分類

	構造	塩基長	標的	作用部位	作用機序	概要
アンチセンス	1本鎖 DNA/RNA	14～30	mRNA premRNA miRNA	細胞内 (核, 細胞質)	mRNA 分解 スプライシング制御 miRNA 阻害	標的とするmRNA、microRNA等に結合して分解を促進する、あるいはスプライシングの際、エクソンをスキップさせる一本鎖RNA/DNA。
siRNA (small interfering RNA)	2本鎖 RNA	20～25	mRNA	細胞内 (細胞質)	mRNA 分解	配列に相同なmRNAの分解を促進する二本鎖RNA(siRNA)又はヘアピン型一本鎖RNA(shRNA)等、RNAiの原理に基づき作用する。
microRNA	2本鎖RNA, 1本鎖 DNA/RNA ヘアピン型	20～25 ＞49	mRNA	細胞内 (細胞質)	miRNA の補充	二本鎖RNA又はヘアピン型一本鎖RNAのmicroRNAあるいはそのmimicにより、疾患で低下しているmicroRNAの機能を補強する。
デコイ	2本鎖 DNA	20程度	蛋白質 (転写因子)	細胞内 (核)	転写阻害	疾患遺伝子等の転写因子に結合し標的遺伝子の発現を抑制する、転写因子結合部位と同一の配列を有する二本鎖DNA。
アプタマー	1本鎖 DNA/RNA	26～45	蛋白質 (細胞外蛋白)	細胞外	蛋白質の機能阻害	抗体と同じように標的蛋白質に結合する一本鎖RNA/DNA。
CpG オリゴ	1本鎖 DNA	20程度	蛋白質 (TLR9)	細胞外 (エンドソーム内)	自然免疫の活性化	抗体と同じように標的蛋白質に結合する一本鎖RNA/DNA。

【参考】 井上貴雄(国立医薬品食品衛生研究所):核酸医薬品における開発の現状と安全性評価.
「先端治療技術の実用化と開発戦略(核酸医薬、免疫療法、遺伝子治療、細胞医薬品)」技術情報協会, 2017 年4 月
http://www.nihs.go.jp/mtgt/section2/201704-ISBN978-4-86104-650-6.pdf
特許庁:平成27年度 特許出願技術動向調査報告書(概要) 核酸医薬. 平成28年3月
https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houkoku/tokkyo/document/index/27_11.pdf

核酸医薬品開発　事例

商品名 （一般名）	企業	効能・効果 投与方法	概要	薬価 （薬剤費）
マクジェン硝子体内注射用キット（ペガプタニブナトリウム）	ファイザー	加齢黄斑変性症（AMD） 6週に1回、硝子体内投与	2008年10月発売 血管内皮細胞増殖因子（VEGF）165と特異的に結合し、その機能を阻害するアプタマー核酸医薬。	23,457円/キット（類似薬効比較方式、有効性加算（Ⅰ）、市場性加算（Ⅰ）適応（希少疾病用医薬品） 73億6000万円（ピーク時10年目）
スピンラザ髄注（ヌシネルセンナトリウム）	バイオジェン	脊髄性筋萎縮症（SMA） 乳児型SMAは2017年7月承認、同年9月に乳児型以外への効能追加 初回投与後、2週、4週及び9週、以降4カ月の間隔で髄腔内投与。	2017年8月発売 SMN2遺伝子のmRNAスプライシングパターンを修正することで、SMN2遺伝子から産出される完全長タンパク質の量を増加させるアンチセンス核酸医薬品。 SMA患者の運動機能の改善や呼吸障害などによる死亡リスクを軽減する。	9,320,424円 /バイアル（原価計算方式、営業利益率への加算） 97億円（ピーク時8年目、乳児SMA294名） 最初の1年は5592万円、それ以降は年間2796万円

【出典】各社インタビューフォーム

スライド10：核酸医薬品の開発動向（疾患別分野、種類別）

疾患分野 ＼ Phase	phase 1	phase 1/2	phase 2	phase 2/3	phase 3	合計
がん	9	10	19	1	4	43
神経・筋	1	6	5	0	4	16
内分泌・代謝系	5	1	5	0	3	14
感染症	7	1	4	0	0	12
皮膚	1	0	10	0	1	12
眼	1	1	7	1	1	11
血液・免疫系	2	2	3	0	0	7
神経系	0	0	2	0	2	4
肝	1	2	1	0	0	4
消化器系	0	1	2	0	1	4
泌尿器・生殖器系	3	1	0	0	0	4
循環器系	1	0	0	0	1	2
呼吸器系	2	0	0	0	0	2
その他の疾患	3	0	0	0	0	3
特定できず	2	0	0	0	0	2
合計	38	25	58	2	18	141

各社ホームページ、及びNIHの臨床試験登録サイトClinicalTrials.gov（https://www.clinicaltrials.gov/）、EU Clinical Trials Register（https://www.clinicaltrialsregister.eu/）、一般財団法人日本医薬情報センター（http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp）の検索を基に（株）三菱化学テクノリサーチが取りまとめ

注：Phaseは、当該のphaseの臨床試験が承認されている、現在実施されている、既に終了しているが、次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。同一開発品で疾患分野が異なるものは個々にカウント。

特許庁：平成27年度 特許出願技術動向調査報告書（概要）核酸医薬，平成28年3月
https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houkoku/tokkyo/document/index/27_11.pdf

スライド10:核酸医薬品の開発動向(疾患別分野、種類別)

種類 / 疾患分野	アンチセンス	siRNA	アプタマー	CpG オリゴ	microRNA	デコイ	その他	合計
がん	15	14	2	4	2	0	6	43
神経・筋	16	0	0	0	0	0	0	16
感染症	6	6	0	1	0	0	0	14
内分泌・代謝系	11	2	1	0	0	0	0	12
皮膚	7	4	0	0	0	1	0	12
眼	4	7	0	0	0	0	0	11
血液・免疫系	1	3	2	0	0	0	1	7
神経系	2	1	0	0	0	1	0	4
肝	1	3	0	0	0	0	0	4
消化器系	2	1	0	0	0	0	1	4
泌尿器・生殖器系	1	2	1	0	0	0	0	4
循環器系	0	1	0	0	0	1	0	2
呼吸器系	0	1	0	1	0	0	0	2
その他の疾患	1	1	0	0	0	0	1	3
特定できず	1	1	0	0	0	0	0	2
合計	68	47	6	6	2	3	9	141

各社ホームページ、及びNIHの臨床試験登録サイトClinicalTrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov/)、EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)、一般財団法人日本医薬情報センター (http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp) の検索を基に(株)三菱化学テクノリサーチが取りまとめ
注:同一開発品で疾患分野が異なるものは個々にカウント。

特許庁:平成27年度 特許出願技術動向調査報告書(概要) 核酸医薬, 平成28年3月
https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houkoku/tokkyo/document/index/27_11.pdf

創薬パイプライン分析—核酸医薬の適応領域

領域	全対象	海外企業	国内企業	領域	全対象	海外企業	国内企業
抗癌剤	25.7%	28.1%	7.7%	皮膚科用薬	3.7%	4.2%	0.0%
循環器官用薬	14.7%	15.6%	7.7%	泌尿、生殖器官用薬	3.7%	3.1%	7.7%
筋骨格系用薬	9.2%	7.3%	23.1%	血液および体液用薬	3.7%	4.2%	0.0%
代謝性疾患系用薬	9.2%	10.4%	0.0%	呼吸器官用薬	2.8%	2.1%	7.7%
消化器官用薬	6.4%	5.2%	15.4%	免疫抑制剤	2.8%	2.1%	7.7%
感覚器官用薬	6.4%	4.2%	23.1%	ホルモン用薬(性ホルモン除く)	0.9%	1.0%	0.0%
神経神経用薬	5.5%	6.3%	0.0%	その他	0.0%	0.0%	0.0%
抗感染症薬	5.5%	6.3%	0.0%	計	109	96	13

出典:『 日経バイオテク 創薬パイプライン研究セミナー 2018年9月7日 伊藤勝彦 』を許諾を得て引用。

核酸医薬品の開発動向

企業	開発コード（種類）	標的	予定される適応症（開発ステージ）	概要
アンジェスMG	AMG0101（decoy）	NF-κB	アトピー性皮膚炎 椎間板変性を伴う腰痛症	• 椎間板細胞を用いた実験においてNF-κBデコイオリゴは、変性椎間板においてIL-1やTNF-αなどの炎症性サイトカインやMMPなどの細胞外基質の分解酵素、NGFやCOX2などを含む病態因子の産生を抑制することが確認され、椎間板変性症モデル動物においても有効性が示されている。 • 塩野義製薬にライセンス
第一三共	DS-5141b（antisense）	dystrophin	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Ph Ⅰ/Ⅱ）	• Orphan Disease Treatment Instituteと共同開発 • ENAオリゴヌクレオチド、皮下投与
日東電工	ND-L02-s0201（siRNA）	heat shock protein 47	肝硬変(Ph Ⅰb) 肝線維症(Ph Ⅰb/Ⅱ)	• ビタミンA提示型リポソームナノ粒子製剤、静脈内投与、粒子製剤
日本新薬	NS-065/NCNP-01(antisense)	dystrophin	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（日本:Ph Ⅰ/Ⅱ終了、米国:P Ⅱ、段階的承認申請開始）	• 精神・神経医療研究センターによる医師主導治験(Ph Ⅰ)を経て企業治験を実施。exon 53 skipping、~~phase 2準備中~~、モルフォリノ化合物製剤静脈内投与

特許庁：平成27年度 特許出願技術動向調査報告書（概要） 核酸医薬． 平成28年3月
https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houkoku/tokkyo/document/index/27_11.pdf
ならびに、各社HP

核酸医薬品の開発等における課題

	課題・開発の方向性	論点
探索研究	• 結合特異性・親和性の向上。 • 新規の核酸医薬開発(核酸修飾や長鎖など)、核酸構造への機能性グループの付加等による機能の向上。	• 疾患に特徴的なバイオマーカー(遺伝子マーカーを含む)の確立。 • 産学連携/企業間連携。
開発・評価系、研究	• 毒性の低下、オフターゲット効果抑制、免疫原性抑制。 • 動物モデルからヒトへの外挿。 • 多くが希少疾患治療薬であるため新たな臨床評価系の開発。	• オフターゲット制御。 • 品質試験法、動物代替試験法等など公定試験法。 • 核酸医薬品に対応したICH。
製造技術品質管理・品質保証	• コスト低下、収率向上。 • 純度向上、キラリティーの制御等、クロマトグラフィー・膜分離等精製に関わる技術改良 。 • 品質に関するガイドラインが未確立(ICH ガイドラインQ3A(R2)、Q3B(R2)、Q6A、M7)は核酸を対象外とされる)。	• プロセスコントロール、核酸原料コスト低下、製造のリードタイム短縮。 • 製造工程の堅牢性、不純物の管理に関するガイドライン
製剤技術	• 細胞内導入効率の向上、目的組織への送達(ターゲッティング)。 • 体内安定性の向上、薬物 動態の改善(血中滞留性 等)。	• 体内動態、分解メカニズムの解析。 • 新たなDDS技術開発。
ﾛｼﾞｽﾃｨｸｽ等	• 少数患者のためのロジスティクスモデル(核酸医薬品に限らず、少数例が対象のモダリティで共通)。 • 修飾型塩基モノマーの合成と供給(供給企業が限定、コストにも関連)。	
薬価・市場	• 高コストに対応した薬価算定、イノベーション評価。	

【参考】

1. 特許庁：平成27年度 特許出願技術動向調査報告書(概要) 核酸医薬． 平成28年3月
2. ICH S6対応研究班：核酸医薬の非臨床安全性を考える. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンスPMDRS 46(5):286- 289,2015
3. 厚労省医薬品審査管理課長「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」(薬生薬審発0927第3号
4. 各社ヒアリング

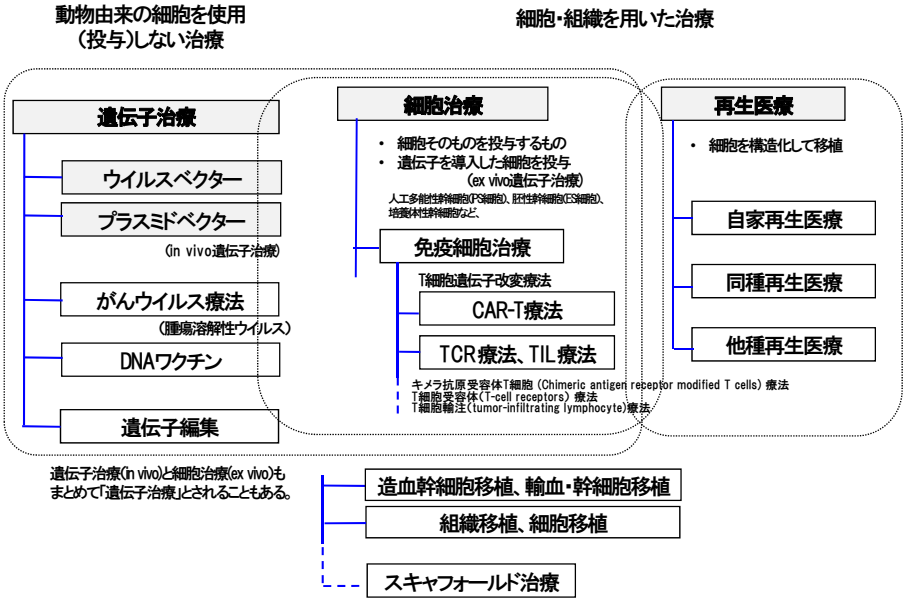
ペプチド医薬品の開発等における課題

	課題・開発の方向性	論点
探索研究	• 天然型ペプチドについては、新たな医薬品としての可能性のある生体内ペプチドの発見が困難となっている。 • 特殊ペプチド医薬の特徴・ポテンシャルがまだ十分に理解できているわけではない(オープンイノベーションとメディシナルケミストリーの融合)。 • 細胞内／外の標的蛋白に効率的に搬送する仕組みの開発(細胞内に届けることも理論的には可能であるが、効率的に細胞内に届けることと、細胞外に排泄されないような仕組みも必要)。	• 天然型ペプチド誘導体・DDSによる改良。 • 病態とカスケードの研究、解明のための産学連携(企業からの技術提供)。 • ペプチド医薬のためのDDS研究。
開発・評価系研究	• 動物モデルからヒトへの外挿。 • アナフィラキシーのリスク。	
製造技術 品質管理・品質保証	• 化学合成のコスト低下。 • CMO/CDMOについては、海外に依存(少量合成は技術的に可能)。 • 目的とするペプチドのカラム精製の効率性。 • 非天然アミノ酸、ペプチドの安全性評価スタンダードが未確立。	• より安価なペプチド合成技術開発。 • 国内CMO/CDMO育成。 • カラム精製技術開発。 • 特殊ペプチドのための開発ガイドラインの制定(不純物の扱い)。
製剤技術	• より簡便な投与(経口、経肺など)経路の開発。 • カラム精製・凍結乾燥。	• 結晶化技術/等。
ﾛｼﾞｽﾃｨｸｽ等	• 原料アミノ酸も海外に依存。	• 国内特殊アミノ酸供給企業育成。
薬価・市場	• 高コストに対応した薬価算定、イノベーション評価。	

【参考】各社ヒアリング

再生医療等製品の分類(1)

主任研究者作成

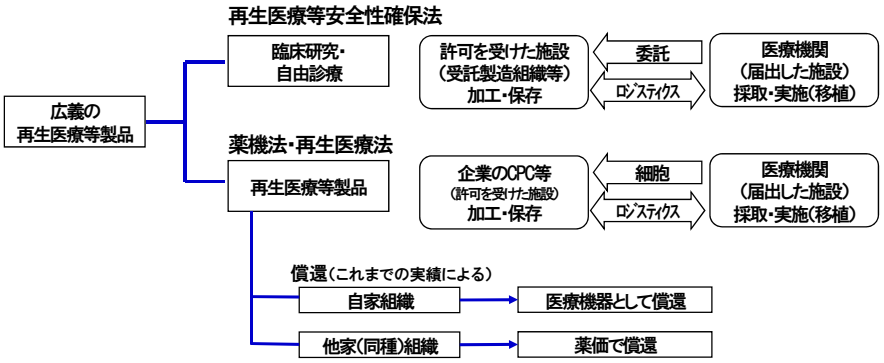


再生医療等製品の分類

主任研究者作成　21

再生医療安全確保法(一部薬機法)のもとで臨床研究・自由診療で実施されるものと、薬機法のもとで開発、販売される製品とに分けることができる。

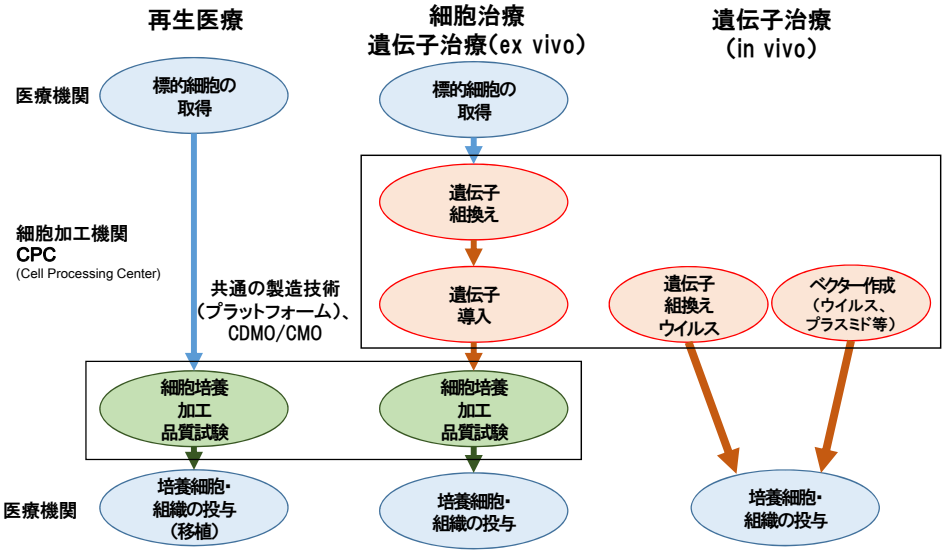
- 前者は、臨床研究や自由診療を手掛ける医療機関向けに細胞を受託製造する組織が製造を行うが、組織(企業)は地方厚生局から特定細胞加工物製造の許可を得る必要がある。
- 後者は、薬機法による再生医療等製品の製造所としての許可を受けた施設において、法に定める基準等を規定して、細胞、組織の培養や製品としての有効性、安全性の確保が必要になる。基準については、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準であるGood Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice(GCTP)省令を定めており、後者ではこれを遵守する必要がある。



保険償還については、ここでは現在の4製品をもとに分類しているが、本来は作用から医療機器になるか薬価になるかが決められる。
サプライチェーンからは、他家組織の方が、保管が相対的に容易で多数患者に投与可能であることが多いため、医薬品に近いといえる。

遺伝子治療、細胞治療、再生医療の流れ

22



主任研究者作成
【参考】 経済産業省 ：平成25年「再生医療の実用化・産業化に関する報告書
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002v591-att/2r9852000002v5dn.pdf

再生医療・細胞治療・細胞加工等の主な受託製造組織

23

会社名	許可等	製造施設所在地	受託業務・実績	その他
ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）	薬機法	蒲郡市	・再生医療等製品の開発製造受託（CDMO）および再生医療等製品の開発業務受託（CRO） ・医療機関が再生医療等を提供するための再生医療等提供計画の作成・細胞加工施設の運営体制の構築支援	自家培養表皮「ジェイス」と自家培養軟骨「ジャック」を上市。
タカラバイオ	薬機法 再生医療安全確保法	草津市（滋賀） 川崎市	・再生医療等製品開発支援サービス：セルバンク・遺伝子治療用ベクター、再生医療等製品、培養加工細胞製造。ゲノム編集、iPS細胞作成、品質検査業務／など	CD19標的・キメラ抗原受容体T細胞（CART）、自家T細胞受容体（TCR）遺伝子導入T細胞療法を開発中。
ニコン・セル・イノベーション（NCLI）	薬機法	江東区	・プロセス受託開発サービス（CDO） ・GCTP/GMP受託製造サービス（CMO） ・抗体医薬の受託製造、遺伝子改変技術／等	Lonza社と戦略的業務提携を契約
日立化成	薬機法	横浜市	・製法開発（CDO）サービス ・治験薬・医薬品製造（CMO）サービス	Hitachi Chemical Advanced Therapeutics Solutions（HCATS、旧米PCT Cell Therapy Services）社を買収し、米国での治験薬・商用生産を行う。
ファーマバイオ	薬機法	名古屋市 川崎市	・再生医療等製品開発製造受託、細胞の微生物安全性試験等各種受託試験・検査、検体保管業務、クリーンルーム用消耗品および各種装置の開発・製造・販売	
メディネット	薬機法 再生医療安全確保法	品川区 横浜市	・特定細胞加工物製造受託 ・免疫細胞治療用細胞加工受託 ・再生医療等製品／治験製品製造受託	
テラ	薬機法 再生医療安全確保法	川崎市	・状細胞ワクチン療法等、細胞医療に関する技術・運用ノウハウの提供 ・・樹状細胞ワクチン療法等、再生・細胞医療に関する研究開発	
セルシード	再生医療安全確保法	江東区	・臨床研究、医師主導型臨床試験のために、企業からの委託で細胞シート製造など	

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラムおよび各社HP等をもとに主任研究者作成

細胞培養加工施設一覧については、以下の厚労省サイトから閲覧できる。
許可施設https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000150620.pdf
届出施設https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000150621.pdf
認定施設https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000158919.pdf

世界の上市品目（遺伝子治療、細胞治療）

24

	製品名	企業	キャリア、細胞・ベクター種	対象疾患	承認国（年）
In vivo遺伝子治療	Gendicine	Shenzhen SiBiono Genetech	アデノウイルス	頭頸部扁平上皮癌	中国（2003）
	Oncoline	Shanghai Sunway Biotech	アデノウイルス	頭頸部癌	中国（2006）
	Neovaculgen	Human Stem Cell Institute	プラスミド	重症虚血肢下肢虚血を含む末梢動脈疾患	ロシア（2011） ウクライナ（2013）
	Glybera	uniQure	アデノ随伴ウイルス	LTL欠損症	欧州（2012）
	IMLYGIC（T-VEC）	Amgen	腫瘍溶解性ヘルペスウイルス1型	メラノーマ	米国（2015）
	コラテジェン（ベペルミン/ザンベルプラスミド）	アンジェス	プラスミド	閉塞性動脈硬化症又はバージャー病（HGF遺伝子治療）	日本（2019）
	Luxturna	Spark Therapeutics	アデノ随伴ウイルス	レーバー先天性黒内障	米国（2017）
細胞治療	Strimvelis	GSK	自家骨髄細胞・レトロウイルス	アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症	英国（2016）
	Zalmoxis	MolMed	他家免疫細胞・単純ヘルペスウイルス	高リスク造血器悪性腫瘍（GVHD重症化防止）	イタリア（2016）
	Kymriah	Novartis	自家T細胞・レンチウイルス	急性リンパ芽球性白血病（ALL）（小児、若年成人）	米国（2017） 日本（2019）
	Yescarta	Kite Pharma	自家T細胞・レトロウイルス	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	米国（2017）

Glyberaは、需要不足の為、2017年10月に販売終了

【出典】 経済産業省：平成29年度我が国におけるデータ駆動型社会に係る基盤整備「根本治療の実現」に向けた適切な支援のあり方の調査」報告書
file:///C:/Users/sakamaki/Desktop/000111.pdf

創薬パイプライン分析―遺伝子治療の適応領域

25

領域	全対象	海外企業	国内企業	領域	全対象	海外企業	国内企業
抗癌剤	55.0%	55.2%	53.3%	呼吸器官用薬	0.8%	0.9%	0.0%
神経神経用薬	1.5%	1.7%	0.0%	泌尿、生殖器官用薬	0.0%	0.0%	0.0%
抗感染症薬	2.3%	1.7%	6.7%	血液および体液用薬	9.9%	11.2%	0.0%
筋骨格系用薬	5.3%	6.0%	0.0%	感覚器官用薬	9.2%	10.3%	0.0%
消化器官用薬	0.8%	0.9%	0.0%	免疫抑制剤	0.8%	0.0%	6.7%
代謝性疾患系用薬	6.9%	7.8%	0.0%	ホルモン用薬（性ホルモン除く）	0.0%	0.0%	0.0%
循環器官用薬	5.3%	2.6%	26.7%	その他	0.0%	0.0%	0.0%
皮膚科用薬	2.3%	1.7%	6.7%	計	131	116	15

出典:『 日経バイオテク 創薬パイプライン研究セミナー 2018年9月7日 伊藤勝彦 』

遺伝子治療、細胞治療、再生医療の開発等における課題

26

	課題	論点
探索研究 開発・評価系研究	・アカデミア発シーズを商用化するための仕組み、連携の強化がより強く求められる。 ・コスト・ベネフィットのバランスを考慮した対象疾患の選定(難病、希少疾患、既存治療で効果が乏しい重症疾患など)。 ・病態モデル開発、がん免疫療法における基礎研究の進展(がん免疫研究の進展、バイオマーカー、複合的免疫療法と個別化)。 ・固形がんに対して効果のある細胞治療。 ・臨床試験のあり方・デザイン。生涯にわたる効果、安全性など。	・人材・技術交流の活性化。 ・企業間技術移転(T・O)。 ・動物へのヒト病態の移植技術確立など(フェニックスバイオ)。 ・Real World Databaseも含むコホートデータ収集の仕組み。
製造技術 品質管理・品質保証	・細胞培養、効率的な遺伝子発現技術(カルタヘナ対応)。 ・実臨床での細胞治療における自家細胞採取や遺伝子導入効率。 ・臨床品質の細胞提供できる国内細胞製造設備が未整備・経験不足(コスト競争力、遺伝子導入に関するパテント、GCTP経験)。 ・治験製品から商用製品への国内の拡大生産体制。 ・バリデーション、ベリフィケーションプロセスの確立。	・ベクター製造技術企業の拡大。 ・細胞、幹細胞を製造かつ近隣の施設へと配送可能な大規模細胞製造施設の設立。 ・海外企業の買収、技術提携。 ・対象疾患によって、大規模(500リットル)スケールリアクターとシングルユース技術開発。
サプライチェーン	・細胞採取・生産・治療・治療後フォロー(トラッキング)までの一連のプロセスサプライチェーンシステムの構築(エコシステム)。 ・国際的なロジスティクス企業は国内未成熟(World Courierなど) ・細胞輸送において、一連のプロセスに関わる関係者の品質担保ルール(GDP)やコンセンサス議論が不十分。 ・安全性確保のための医療制度設計(サイトカインストームなど)。	・日本国内では、特に細胞ソースの取得が困難である。 ・トラッキングシステムも含むサプライチェーン。 ・グローバルサプライチェーンとGDP。
薬価・市場	・高額となることが予想される。費用対効果の標的？ ・実施可能な医療機関が制限(サイトカインストームなど)	・新たな償還制度の議論の必要性。 ・最適使用ガイドライン策定。

【参考】

1. 神奈川県・湘南ヘルスイノベーションパーク:再生医療の実現に向けた課題と提言https://www.shonan-health-innovation-park.com/siteassets/pdfs/biojapan2018/181030map-oslm-jp.pdf
2. 経済産業省:平成29年度根本治療の実現』に向けた適切な支援のあり方の調査報告書file:///C:/Users/sakamaki/Desktop/000111.pdf
3. 各社ヒアリング

各モダリティの利点と課題

	利点	課題
抗体医薬	・選択性が高い(特定の標的分子)。 ・多価抗体、ADCなどを含め、市場拡大余地が大きい。	・対象となる抗原が限定か？ ・製造のための初期投資が大きい。
核酸医薬	・選択性が高い(特定遺伝子、タンパクの機能を調整) ・初期製造設備投資が小さい。 ・市場拡大余地が大きい。	・病態モデル開発 ・生体内で安定して標的に到達させるためのDDS技術 ・製造コスト(化学合成)は、現時点では高価。 ・品質管理ハーモナイゼーションがこれからの議論。
ペプチド医薬	・選択性が高く、(タンパクの機能を調整)、細胞内に取り込まれて効果を発揮できる。 ・初期製造設備投資が小さい。 ・非天然型は市場拡大余地が大きい。	・病態モデル開発 ・生体内で安定して標的に到達させるための技術開発 ・非天然型の実臨床における評価はこれから。
細胞治療・再生医療・遺伝子治療	・再生医療新法による開発促進。 ・半永続的な効果が期待できる。 ・従来治療に比べ、極めて高い効果が期待される。	・臨床評価のあり方(RWD利用を含め) ・極めて高額な開発・製造コスト、価格政策のあり方が不透明。 ・安定したサプライチェーンの仕組み(国際化、実施医療機関を含む)。
低分子医薬	・選択性は多様。 ・遺伝子や特定標的分子に作用する低分子医薬開発は進む。 ・製造コスト小。	・市場拡大余地は疑問視されている。