

厚生労働行政推進調査事業費

地域医療基盤開発推進研究事業

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

(H30－医療－指定－006)

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂巻 弘之

平成31（2019）年 3月

目 次

総括研究報告	1
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	
坂巻 弘之 東京理科大学経営学部 教授	
豊島 聡 公益財団法人日本薬剤師研修センター 理事長	
研究協力者	
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	
日本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	
分担研究報告書 1	47
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	
坂巻 弘之 東京理科大学経営学部 教授	
研究協力	
日本製薬工業協会 バイオ医薬品委員会	
分担研究報告書 2	67
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	
研究協力者 岡村 元義 株式会社ファーマトリエ	
分担研究報告書 3	79
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	
坂巻 弘之 東京理科大学経営学部 教授	
研究協力	
日本ジェネリック製薬協会	
日本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	
分担研究報告書 4	99
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	
研究協力者 蒲池 信一 株式会社クロック	

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
バイオンミラー協議会

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、バイオンミラー（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、市場規模が大きいと、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を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。

体医薬(平成27年3月)

https://www.jpo.go.jp/resources/report/gidou-houko/ku/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(multivalent 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。

⁶ 特許庁:平成 26 年度特許出願技術動向調査書-抗

- 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 (Bayer)、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、高生産細胞、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_7

1.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う、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ふ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、日経バイオテックでは、「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・コンサルティング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 日東電エアビスシア¹⁵

日東電工は、米ブリistol・マイヤーズスクイブと提携。日東電工がアビス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。

(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(ターゲティング)、体内安定性の向上、薬物動態の改善(血中滞留性

¹⁵ 日東電工エアビスシア Nitto Denko Avecia Inc.
<https://www.nitto.com/jp/ja/products/group/medical/002/>

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、ウィルムス腫瘍遺伝子(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)、ウィルムス腫瘍遺伝子(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/hyoukaku/articles/201804peptide/index.html>
- ・ 舩屋圭一: 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ニ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。

ペプチドリームは、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。プ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を目指す、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-iryosei-hinbu.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/sispssc/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、さらにスキャフォールド(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むさせたもの」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)。

日経バイオテックでは、「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額で、リターンリスクが高い（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いえない。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る。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「KYMRIAHA」(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、治験段階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。

- ・ 研究者が魅力を感じずる技術、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.arcrise-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「シヨウナイホテル『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（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曾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。

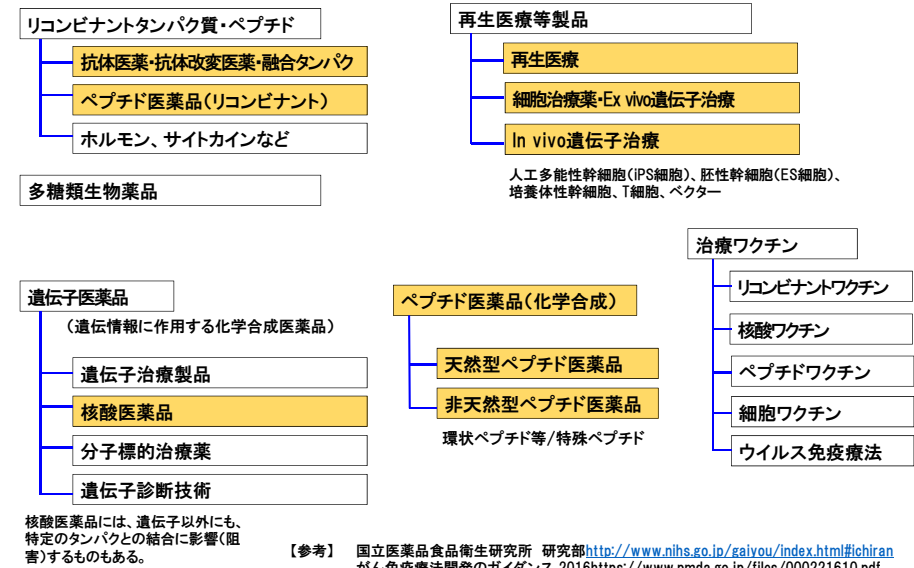
企業のコアコンピテンシーとなる技術がメタボロミクスのバイオマーカーであり、将来的にも多様な疾病の診断や評価への拡大につながる可能性がある。

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/>

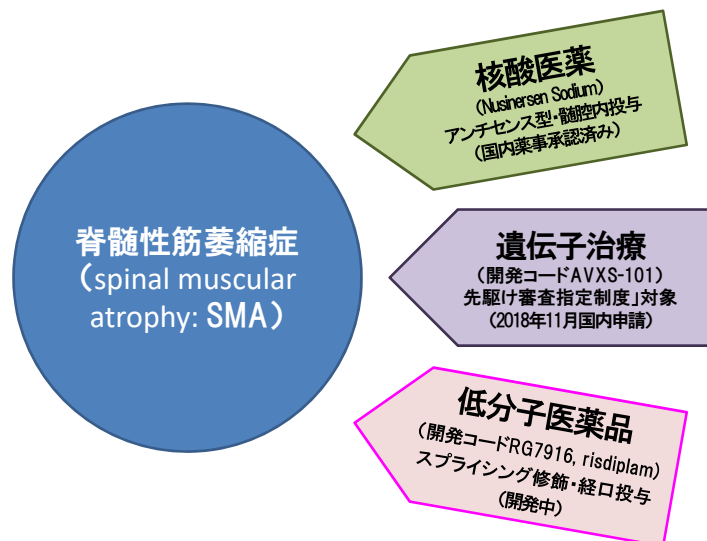
本研究における調査対象モダリティ(網掛け)

1



多様な治療アプローチ(例)

2



「個別化医療」－多様な概念

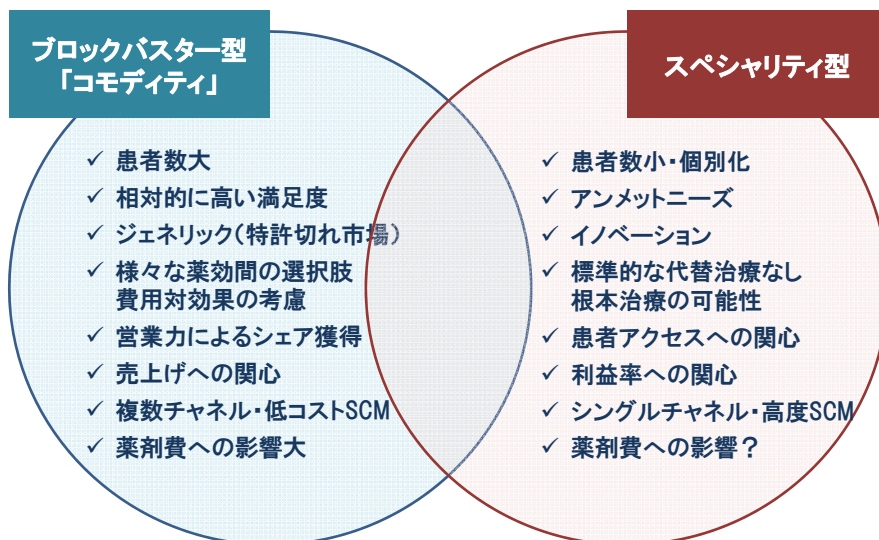
3

- **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

4



開発・製造等ステージとバイオ医薬品開発における課題

5

開発



製造



サプライチェーン



バイオ医薬品 開発・承認品目の変遷

6

	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015(承認年)
創薬 サイトカイン	インスリン インターフェロン ベータ インターフェロン アルファ-2b インターフェロン アルファ (BALL-1) インターフェロン ベータ インターフェロン ガンマ-1a エボエチン アルファ エボエチン ベータ フィルグラスチム レノグラスチム	ソマトロピン セルモロイキン デセロイキン アルファ (NAMALWA) アルファ (BALL-1) ガンマ-1a アルファ レノグラスチム	メカセルミン カルペリチド グルカゴン ナルトグラスチム	インスリン リスプロ インスリン アスパルト インスリン グラリゲン インターフェロン ベータ-1b インターフェロン アルファコン-1 ベグインターフェロン アルファ-2a ベグインターフェロンアルファ-2b トラファエミン	インスリン デチミル ベグゼンマント テリバラチド リラグルチド ソマトロピン後継 メトレプテン インターフェロン ベータ-1a タルヘンエチン アルファ フォルトロピン ベータ ネリトロピン アルファ	インスリン グルリシン インスリン デグルデク インスリン グラリゲン後継 デュラグルチド メトレプテン フィルグラスチム後継 エボエチン カバ (後継) エボエチン ベータ ハコル	
酵素等		アルテプラゼ オクトコグ アルファ	ハミテプラゼ モンテプラゼ イミグルセラゼ ルリオコグ アルファ	エプタコグ アルファ	アガシダーゼ ベータ ラロニダーゼ アガシダーゼ アルファ アルグルコシダーゼ アルファ イデュルスルファーゼ カスルファーゼ トロンボモデュリン アルファ	ラスプリカーゼ ノナコグ アルファ トルナーゼ アルファ サロウトコグ アルファ アスホターゼ アルファ コラーゲナーゼ	カトリチコグ アンチトロンピン トルナーゼ アルファ サロウトコグ アルファ アスホターゼ アルファ コラーゲナーゼ
抗体 薬		Δ0モノクローナルCD3		リサキシマブ トラスチズマブ パリスマブ インフリキシマブ バシリキシマブ	トリスマブ グムラズマブ オゾガマイシン ベバシマブ イブリスマブ チウキセタン アタリマブ セサキシマブ オマリズマブ ラニズマブ エクリズマブ ハニズマブ エタネルセプト	ウスチキマブ ゴリムマブ カサキマブ チウキセタン デノマブ モカリスマブ セルトリスマブ ベグル オファザマブ ベラズマブ トラスチズマブ エムタンシン プレシクシマブ バドチン ナグリマブ アラムマブ ニルマブ セクサマブ イビリマブ ラムシルマブ	インフリキシマブ 後継
ワクチン		B型肝炎ワクチン				HPVワクチン HPVワクチン	
その他						人血清アルブミン	

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

7

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	商品名	開発企業	承認年	米国	日本
insulin glargine	Lantus	Abataglar	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 グラルゲン [インスリン グラルゲン後続1]	ランタス	インスリン グラルゲンBS注「リリー」	リリー	-	-	2014
インスリン グラルゲン [インスリン グラルゲン後続2]	ランタス	インスリン グラルゲン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	ジェネトロピン	ソマトロピンBS皮下注「サント」	サント	-	-	2009
teriparatide	Forsteo	Movymia	Stada Arzneimittel	2017	-	-
teriparatide	Forsteo	Terrosa	Gedeon Richter Plc.	2017	-	-
-	Eporex/Enryo	Binoritt	Sandoz	2007	-	-
-	Eporex/Enryo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	-	-
-	Eporex/Enryo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eporex/Enryo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eporex/Enryo	Retacort	Hospira	2007	-	-
epoetin alfa-epbx	Epogen/Procrit	Retacort	Pfizer	-	2018	-
エポエチン カッパ [エポエチン アルファ後続1]	エスボー	エポエチン アルファBS注「JCR」	JCRファーマ	-	-	2010
figrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008	-	-
figrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-	-
figrastim	Neupogen	Ratograstim	Rationpharm	2008	-	-
figrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	-	-
figrastim	Neupogen	Figrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	-	-
figrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	-	-
figrastim	Neupogen	Grastofil	Apotex Europe	2013	-	-
figrastim	Neupogen	Accofil	Accord	2014	-	-
figrastim-enz	Neupogen	Zanxio	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「モナダ」 同「F」	特田 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「サント」	サント	-	-	2014
pegfigrastim-jmdb	Neulasta	Fulphila	Mylan	-	2018	-
folitropin alfa	Gonal-f	Ovaleap	Teva Pharma	2013	-	-
folitropin alfa	Gonal-f	Bemfolia	Merck Serono	2014	-	-

海外のバイオシミラー承認状況 2/2

8

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	商品名	開発企業	承認年	米国	日本
infliximab	Remicade	Remicura	Hospira	2013	-	-
infliximab	Remicade	Remsima	Celtrion	2013	-	-
infliximab	Remicade	Flivabi	Biogen	2016	-	-
infliximab	Remicade	Zessly	Sandoz	2018	-	-
infliximab-dyyb	Remicade	Inflectra	Pfizer/Hospira	-	2016	-
infliximab-abda	Remicade	Renflexis	Samsung Bioepis	-	2017	-
infliximab-qbtq	Remicade	Luft	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「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「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「ファイザー」	ファイザー	-	-	2018
adalimumab	Humira	Amjevita	Amgen	2017	-	-
adalimumab	Humira	Solymbio	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	Celtrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Riximyo	Sandoz	2017	-	-
rituximab	MabThera	Rixathon	Sandoz	2017	-	-
rituximab	MabThera	Biltzima	Celtrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Ritemvia	Celtrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Rituzena	Celtrion	2017	-	-
リツキシマブ [リツキシマブ後続1]	リツキシマブ	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	Celtrion	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「NK」「CTH」	日本化薬、セルトリオン	-	-	2018
etanercept	Enbrel	Benepali	Biogen	2017	-	-
etanercept-szsz	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「MA」	特田	-	-	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 FDCA 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.nih.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	phase 1	phase 1/2	phase 2	phase 2/3	phase 3	申請中	合計
疾患分野							
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.ipa.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 POTEILLIGENT[®] (ポテリジェント)を用いている。
カドサイラ点滴静注 (Trastuzumab Emtansine)	中外	- 抗 HER2 ヒト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(メイトンシン誘導体)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(インターナライゼーション)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二重特異性モノクローナル抗体(バイスベシフィック抗体)。 - バイスベシフィック抗体医薬品は、異なる 2 つの変換領域を有し、2 種類の抗原に結合する特性を有する。 - 血液凝固第 VII 因子とは異なる構造をもつため、FVII のインヒビターを誘導せず、FVII 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AP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審議会

【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 pre-mRNA miRNA	細胞内 (核, 細胞質)	mRNA 分解 スプライシング抑制 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/mgt/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(ベガブタニブナトリウム)	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)
スピリザ髄注 (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)

Phase	phase 1	phase 1/2	phase 2	phase 2/3	phase 3	合計
疾患分野						
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) 三菱化学テクノロジーが取りまとめ

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
特定でせず	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)三菱化学テクノロジー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- κ B	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 I b) 肝線維症(Ph I b / 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.ipa.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ブ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。
ロジスティクス等	- 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、インベーション評価。	

【参考】

- 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
- 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
- 厚生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
- 各社HP

ペプチド医薬品の開発等における課題

19

	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。
ロジスティクス等	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

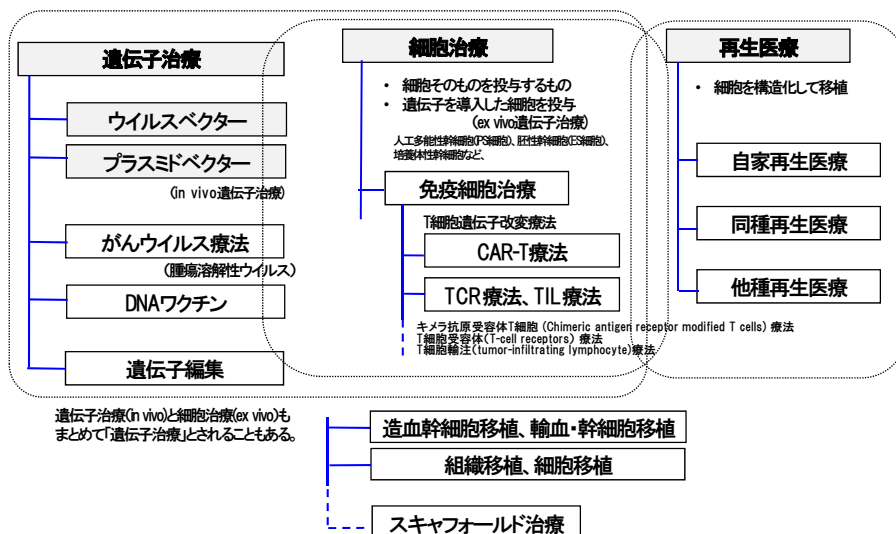
再生医療等製品の分類(1)

20

主任研究者作成

動物由来の細胞を使用
(投与)しない治療

細胞・組織を用いた治療



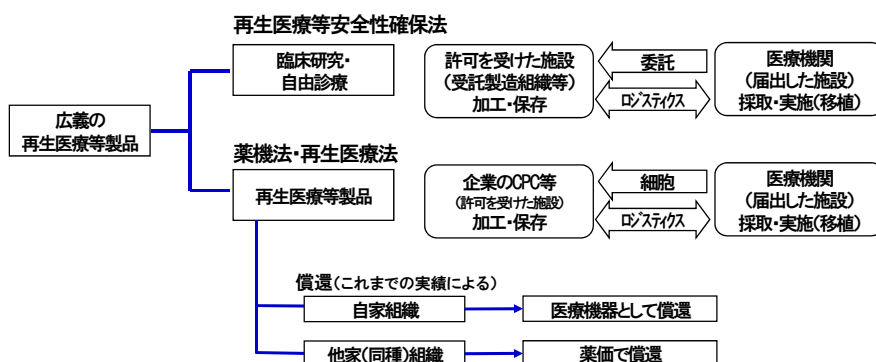
再生医療等製品の分類

主任研究者作成

21

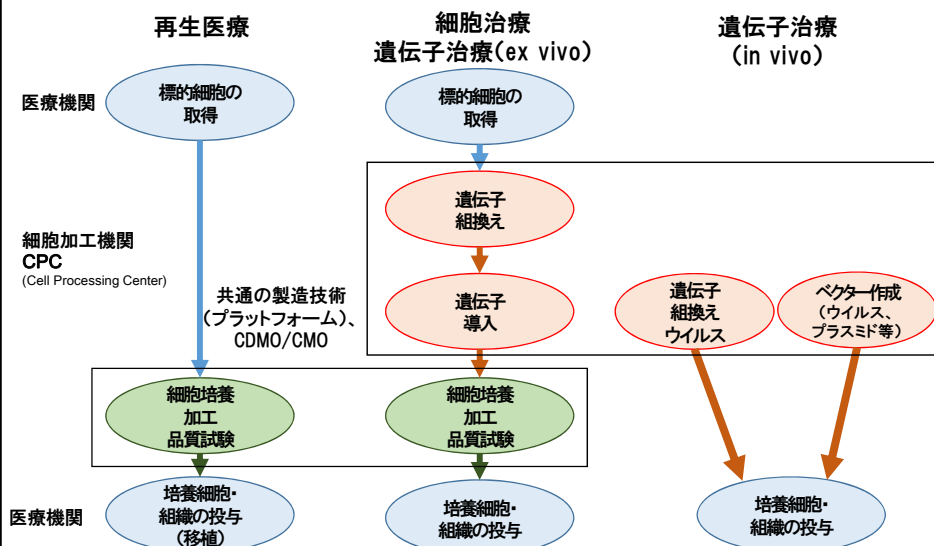
再生医療安全確保法（一部薬機法）のもとで臨床研究・自由診療で実施されるものと、薬機法のもとで開発、販売される製品とに分けることができる。

- 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。



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/2r9852000002v591.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	蒲都市	・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。 テノム編集、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 (CAR-T)、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	重症虚血性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 (バシムチン/アムグロチン)	アンジェス	プラスミド	閉塞性動脈硬化症又はパージャー病(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	自家骨髓細胞・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、GMP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、バ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定。 ・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)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/sites/default/files/biojapan2018/181030map-cell-m-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<https://www.eit.go.jp/secure/2018/000111.pdf>
3. 各社ヒアリング

各モダリティの利点と課題

27

	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。

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
分担研究報告書

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

分担研究者 坂巻弘之 東京理科大学経営学部 教授
研究協力 日本製薬工業協会 バイオ医薬品委員会

業務委託 株式会社 矢野経済研究所

研究要旨

遺伝子組み換えのバイオ医薬品については、近年、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、いずれも国内で臨床使用可能な製品の数に着実に増加している。抗体医薬品・抗体改変医薬品・融合タンパク、再生医療等製品、ペプチド医薬品、核酸医薬品の開発状況について、企業の決算資料、先行研究や調査資料、また企業へのアンケート調査から考察を行った。

わが国においても多様なモダリティの開発が進んでおり、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。モダリティ毎の開発等のハードルについて検討を行い、わが国での多様なモダリティ開発の議論が求められる。

A. 目的

近年のバイオテクノロジーの進歩により、世界的にバイオ医薬品の比重が高まっている。赤羽によると、世界のバイオ医薬品の売上高は、2016年に約2,012億ドル(バイオ医薬品比率31.5%、うち抗体医薬品891億ドル)であり、2022年には約3,249億ドル(バイオ医薬品比率37.5%、抗体医薬品1,728億ドル)に達すると示している¹⁾。一方、従来の低分子薬や抗体医薬に代表される遺伝子組み換え医薬品とは異なる新しい創薬基盤技術を用いた医薬品、再生医療等製品の開発も活発化している。

ペプチド医薬品や核酸医薬品は中分子医薬品ともよばれ、これに加え、低分子医薬品や、遺伝子組み換え医薬品、細胞治療、再生医療などの多様な治療手段をモダリティとよんでいる。

本稿では、先行研究、各社決算資料、厚労省資料などの公表資料および製薬企業へのアンケート調査などをもとに、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とりまとめた。なお、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、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。

B. 方法

(1) バイオ医薬品開発動向・市場分析

わが国のバイオ医薬品の開発について製薬企業の決算資料等からデータを整理した。調査対象製薬企業は 81 社であるが、このうち、バイオ医薬品に関して開発していると思われる企業のパイプラインから開発状況を整理した。調査時点は平成 30 年 5 月であり、公表データを基にしているため、公表していない企業やパイプラインは含まれていない。また、企業公表に基づくため、技術導入や海外生産など、実際の国内開発実態と一致していない製品もある。

バイオ医薬品の市場分析については、厚生労働省が公表した NDB オープンデータ(第 3 回)の『薬剤』データを用いた。NDB オープンデータとは、「レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)」に蓄積されたレセプト情報及び特定健診情報を抽出したもので、第 3 回 NDB オープンデータは、平成 28 年度のレセプト情報及び平成 27 年度の特定健診情報である。同データの『薬剤』については、医科入院／入院外レセプト、DPC レセプト、調剤レセプトの情報を元に「内服」、「外用」、「注射」の剤形別に、「都道府県別」及び「性・年齢別」の集計を行っている。薬効分類 3 桁毎に処方数量の多い薬剤が公表されている。なお、バイオ医薬品は、剤形別の内、「注射」のみが対象となる。なお、本分析については、委託先である株式会社矢野経済研究所が実施した。

(2) 各種モダリティ開発状況の国内外比較

以下の先行研究、公表論文をもとに、各種モダリティの開発状況についてとりまとめた。

- ・ 伊藤勝彦：日経バイオテク創薬パイプライン研究セミナー資料(平成 30 年 9 月 7 日)
- ・ 鍵井英之：新モダリティの開発動向の調査～核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を中心に～医薬産業政策研究所政策研ニュース No.55, p.45-52 (平成 30 年 11 月)³⁾

- ・ 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)¹⁾
- ・ 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)⁴⁾
- ・ 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⁵⁾

(3) 製薬企業のモダリティ開発の現状分析と課題

日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会が平成 30 年 11 月に実施した「新規モダリティを用いた医薬品の研究開発に関するアンケート調査―現状分析、課題・要望」をもとに、各種モダリティ開発状況と課題について考察を行った。

C. 結果

(1) バイオ医薬品開発動向

国立医薬品食品衛生研究所の集計では、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。これら抗体医薬品のうち、これまで国内で承認された抗体医薬品は、その多くが海外バイオベンチャーまたは海外の製薬企業に由来するものである。バイオ後続品(バイオシミラー、以下「BS」という)については、2019 年 3 月までに、17 品目が承認されている。

各社決算資料による開発状況については、調査対象(81 社)のパイプライン(2017 年 5 月時点)からバイオ医薬品関連、核酸医薬品、遺伝子治療、再生医療、細胞治療、ウイルス製剤等を抽出した。対象企業はスライド 2 の通りで、抽出された 853 プロジェクトの内訳は、低分子化合物が 407 プロジェクト(構成比:47.7%)であり、他のモダリティを大きく上回った(スライド 3)。その他、内

資系・外資系別、薬効別、状況を**スライド 4～6**に示した。

「レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) によるバイオ医薬品関連製品の使用状況を**スライド 7～14**に示した¹。

(2) 各種モダリティ開発状況の国内外比較

日経バイオテックでは、「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、海外企業のモダリティ別の開発プロジェクトの状況について**スライド 15**に示した。

海外企業 608 社、国内企業 107 社であり、会社数が違うため、プロジェクト数多寡の単純な比較は困難であるが、プロジェクト数総数では、海外企業 3,303、国内企業 1,091 となっている。

これをモダリティ別でみると、プロジェクト全体に占める低分子化合物医薬品の割合は海外企業の保有するプロジェクトでは 51.3%、国内企業では 64.2%であり、国内企業は相対的に多いといえる。抗体医薬は、海外企業の割合が高く、割合から見ると、抗体医薬の開発は、国内企業に比べ、海外企業が活発化しているといえる。

同様に、遺伝子治療、抗体薬物複合体、核酸医薬品、ペプチド医薬品などについても、海外企業では割合が高く、海外での医薬品開発の多様化がみてとれる。

一方、鍵井は、医薬品データベース EvaluatePharma を用い、主に日米欧のいずれかで開発 (P1 以降)あるいは発売されている新規有効成分医薬品 (NME) について、モダリティ別の開発状況について分析している。分析では、低分子医薬・ワクチン・動植物抽出物等の“従来技術群”、抗体医薬・抗体複合体・組換えタンパクの“バイオ群”、核酸医薬・遺伝子治療・細胞治

療の“新モダリティ群”に分類して集計している (2018 年 9 月時点での分析)。その結果、8,086 プロジェクトが抽出されている。なお、鍵井の分析ではペプチド医薬品や再生医療は含めていない。

モダリティ分類の国・地域別の分析では、従来技術群の開発・販売企業数は、米国と EU で同程度であるのに対し、バイオ・新モダリティ群では、米国企業の割合が他の国・地域に比べて高いことを示している。一方、日本は、従来技術群が米国、EU の半分程度で、さらにバイオ・新モダリティ群への参入が遅れていることを示している。

さらに、新モダリティ群 (核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療) の起源について、製薬企業、ベンチャーもしくはアカデミアによるもので分析を行っている。その結果、新モダリティ群では、その期起源のほとんどがベンチャーもしくはアカデミアによるものであり、製薬企業の新モダリティによる医薬品開発では、バイオベンチャーやアカデミアから生まれた技術を企業買収や共同開発の形で取り込んでいることも明らかにしている。

赤羽は、サイトカインやホルモンなどリコンビナントタンパクと抗体医薬品などバイオ医薬品の開発状況について分析を行っている。分析では、Pharmaprojects を用いているが、それによると、1995 年当時約 300 品目程度であったものが、2018 年に 2000 品目を超える開発品目数となっていること、バイオ医薬品開発の分類内訳としては、抗体医薬品が最も多く約 650 品目となっていることを報告している。

平成 26 年度の特許庁の調査では、抗体医薬の特許出願国別の出願件数が比較されているが、これでも米国が最も多く (日米欧中韓で 17,204 件、以下同様)、次いで欧州 (10,289 件)、日本は 4,157 件と、米国の 3 分の 1 以下である。同報告書には、領域別の開発状況 (出典は PhRMA による) が示されているが、がん、自己免疫疾患が抗体医薬開発の中心となっているが、それ以

¹ ここでは、各成分のうち、バイオ医薬品を抽出している (例えば生体由来医薬品は除いている)。

外にも眼疾患、神経疾患、呼吸器疾患、心臓血管疾患等が続いている。

赤羽はさらに、抗体医薬開発について、次世代型抗体として、抗体薬物複合体（ADC：antibody-drug conjugate）、Bispecific 抗体、低分子抗体、糖鎖改変抗体などの状況についても検討している。この中で、最も開発品目数が多いものが ADC であり、ADC については、2007 年以降、開発品目が増加していることを示している。

核酸医薬品の国別・地域別開発状況については、平成 27 年度特許庁調査によれば、調査 43 企業中、米国が 24 社ともっとも多く、欧州 8 社、日本は 4 社に過ぎない。また、プロジェクト数でも、全 141 プロジェクトのうち、米国が 99 件、欧州 21 件、日本は 7 件となっている。

経済産業省は、Arthur D. Little に委託し、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』報告書を公表している。本報告書では、再生医療、細胞治療、遺伝子治療の開発動向についても調査を行っている。

再生・細胞医薬品の上市品数は、地域別合計 77 件のうち、欧州 37 件、米国 20 件、韓国 19 件、日本 4 件（2017 年時点、現在は 5 件）となっている。ただし、各国とも再生医療等製品開発が「国策」となっている部分もあり、承認条件にかなりの違いがあること、自家細胞、他家（同種）細胞移植への文化の違いなども考慮する必要がある。開発品目数では、地域別合計 377 件のうち、米国 178 件、欧州 83 件、日本 65 件、韓国 6 件となっている。

遺伝子治療については、in vivo 遺伝子治療は、欧米、中国を中心に 6 品目が承認、ex vivo 遺伝子治療（細胞治療）が欧米で 4 品目が承認されているとされる。開発品目数では、地域別合計 325 件のうち、米国 205 件、欧州 68 件、日本 14 件、韓国 10 件となっている。

(3) 製薬企業のモダリティ開発の現状分析と課題

日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会は、バイオ医薬品委員会ならびに研究開発委員会加盟会員企業 48 社に対して、新規モダリティを用いた医薬品の研究開発への取り組みと課題についてアンケート調査を実施した。

本調査の対象モダリティは、①抗体医薬品、②その他の抗体医薬品（ADC、bispecific 抗体など）、③中分子医薬品、④核酸医薬品、⑤遺伝子治療、⑥細胞治療、⑦再生医療、⑧その他、であり、調査内容は以下の項目である。

- ・ 研究段階におけるニーズ・課題等
- ・ CMO/CDMO 活用状況・ニーズ・課題等
- ・ CRO 活用状況・ニーズ・課題等
- ・ 研究開発促進等のニーズ・課題

本報告書では、日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会の許諾を得て、その結果の一部を引用する。また、ここでは、アンケート調査の分類に従い、ADC、bispecific 抗体などを「その他の抗体医薬品」としている。

① 回答企業内訳と開発モダリティ(スライド 18、19)

会員 48 社中回答企業は 40 社であり、内資系企業 29 社、外資系企業 11 社であった。国内で開発されているモダリティ（大分類）は、抗体が最も多く、40 社中 28 社、その他の抗体、中分子、核酸は、それぞれ 20 社前後、遺伝子治療は 15 社であり、複数のモダリティを手掛けている企業が多いとの結果であった。

② 各開発段階における各モダリティへの取り組み企業数(スライド 20)

各開発段階における各モダリティへの取り組み企業を国内系、外資系別に集計したが、抗体医薬については、基礎～産業化のすべてにおいて外資系の割合が高い。これに対して、その他抗体は、まだ産業化されたプロジェクト数は少ないものの、基礎～臨床開発段階が相対的に多く、今後の産業化が期待できる領域であること、特に基

礎、応用研究段階の国内系企業の割合が相対的に高いことがうかがわれる。同様のことが核酸医薬品にも言え、これらの領域の国内開発・上市が今後期待される。

再生医療については、産業化はゼロであったが、国内承認されている製品が今回調査対象となった企業以外で承認されていることによる。また、外資系企業の開発もゼロとなっているが、これも細胞採取の関係で日本国内での開発は行われていないことによると思われる。

③ 起源と開発段階(スライド 21)

抗体ならびにその他抗体では、基礎～非臨床まで自社単独(自社起源)が多く、特に、内資系企業は、抗体よりもその他抗体に注力していた。ペプチド等中分子医薬品、核酸医薬品では、開発段階における自社/他社起源は同程度であるが、国内企業では共同開発を活発化していることが示されている。

④ CMO/CDMO 利用状況(スライド 22、23)

抗体、その他の抗体では、今後も引き続き同じ程度の CMO/CDMO 活用予定との回答が多かった。一方、中分子医薬品、核酸医薬品、遺伝子治療での開発が増加することが見込まれ、それに伴い、業務委託する企業が増加する見込みであった。

活用した CMO/CDMO の所在地は、抗体、その他抗体は海外中心であり、中分子・核酸医薬品では、米国や欧州と国内が同程度であるが、全体としては海外が多い傾向にある。一方、遺伝子治療、細胞治療、再生医療は国内中心であり、細胞採取から CPC までのサプライチェーンの制約による可能性もある。

CMO/CDMO の所在地に関するこだわりとしては、内資系企業では、抗体、その他の抗体、遺伝子治療、細胞治療、再生医療については、国内が望ましいとするが、中分子、核酸医薬品では、国内へのこだわりが相対的に低くなっている。この点は、これら領域の国内実績の問題か、あるいは

は、高分子に比べロジスティクス制約が相対的に問題になりにくいと考えられる。

⑤ CRO 利用状況(スライド 24、25)

抗体はモニタリング、データマネジメント、統計解析への委託が多く、今後も委託が見込まれる結果であった。その他の抗体、中分子、核酸、遺伝子では、今後は臨床試験の企画、モニタリング、データマネジメントの委託が増加が見込まれている。

CRO の所在地に関するこだわりとして、内資系企業は「国内が望ましい」と「所在地は関係なし」の回答が半々程度であり、CMO に比べ所在地へのこだわりは少なかった。

D. 考察と結語

遺伝子組み換えのバイオ医薬品については、近年、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、いずれも国内で臨床使用可能な製品の数に着実に増加している。一方、新モダリティについても、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。

モダリティ毎の開発等のハードルについて検討を行い、わが国での多様なモダリティ開発の議論が求められる。

E. 引用文献

- 1) 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
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部：承認されたバイオ医薬品
http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html
- 3) 鍵井英之：新モダリティの開発動向の調査～核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を中心に～医薬産業政策研究所政策研ニュースNo.55, p.45-52
<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-55.pdf>
- 4) 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
- 5) 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
https://www.meti.go.jp/meti_lib/report/H29FY/000111.pdf

G. 健康危険情報

該当しない。

H. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

I. 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。

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

報告書

バイオ医薬品の開発ならびに市場動向

主要製薬企業における開発状況

2

1. 調査対象

調査対象（81社）のパイプライン（2018年5月時点）についてモダリティを付与した。
なお、データについては公表データを基にしているため、公表していない企業やパイプラインは含まれていない。

1	エーザイ	28	持田製薬	55	MSD
2	旭化成ファーマ	29	日本ケミファ	56	GSK
3	アステラス製薬	30	興和	57	サノフィ
4	あすか製薬	31	大塚製薬	58	日本イーライリリー
5	EAファーマ	32	大鵬薬品工業	59	日本ペーリンカーインダリアルハイム
6	小野薬品工業	33	わかもと製薬	60	ノバルティス ファーマ
7	科研製薬	34	アンジェス	61	ノボ ノルディスク ファーマ
8	キッセイ打薬品工業	35	大塚製薬工場	62	バイエル薬品
9	杏林製薬	36	協和キリン富士フィルムバイオロジクス	63	ファイザー
10	協和発酵キリン	37	三和化学研究所	64	プリストルマイヤーズ
11	参天製薬	38	JCRファーマ	65	ヤンセンファーマ
12	塩野義製薬	39	シンバイオ製薬	66	富士製薬工業
13	生化学工業	40	モーゼい	67	ナノキャリア
14	ゼリア新薬工業	41	ソレイジアファーマ	68	アステラス・アムジェン・バイオファーマ
15	第一三共	42	帝國製薬	69	ギリアド・サイエンシズ
16	大正製薬	43	日本製薬	70	セルジーン
17	大日本住友製薬	44	ノーベルファーマ	71	ムンディファーマ
18	武田薬品工業	45	マルボ	72	ユーシービージャパン
19	田辺三菱製薬	46	メドレックス	73	レオファーマ
20	中外製薬	47	ラクオリア創薬	74	スリー・ディー・マトリックス
21	帝人ファーマ	48	宇部興産	75	ジャパン・ディッシュ・エンジニアリング
22	富山化学工業	49	タカラバイオ	76	LTTバイオファーマ
23	鳥居薬品	50	東レ	77	IDファーマ
24	日本化薬	51	日本たばこ産業	78	セルシード
25	日本新薬	52	ヤクルト本社	79	ステリック再生医科学研究所
26	久光製薬	53	アストラゼネカ	80	クリングルファーマ
27	MeijiSeika/メルク	54	アッヴィ	81	オリンコスバイオファーマ

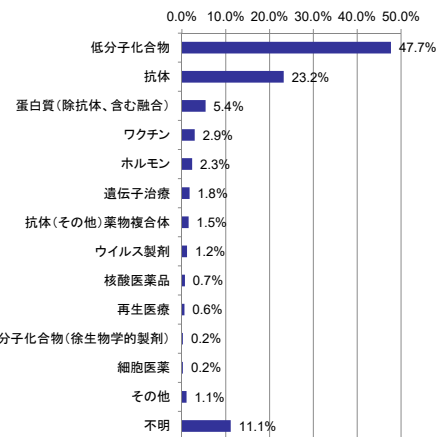
株式会社矢野経済研究所作成

主要製薬企業における開発状況 2. モダリティ別プロジェクト数

3

調査対象（81社）のパイプライン（2018年5月時点）についてモダリティを付与した。なお、データについては公表データを基にしているため、公表していない企業やパイプラインは含まれていない。
各社における国内でのプロジェクト（適応拡大・剤型拡大等含む）数は853プロジェクトで、モダリティ別でみると、低分子化合物が407プロジェクト（構成比：47.7%）と、全体の約50%を占め、他のモダリティを大きく上回った。

No	モダリティ	プロジェクト数	構成比
1	低分子化合物	407	47.7%
2	高分子化合物（徐生物学的製剤）	2	0.2%
3	ホルモン	20	2.3%
4	抗体	198	23.2%
5	抗体（その他）薬物複合体	13	1.5%
6	蛋白質（除抗体、含む融合）	46	5.4%
7	核酸医薬品	6	0.7%
8	遺伝子治療	15	1.8%
9	再生医療	5	0.6%
10	ワクチン	25	2.9%
11	細胞医薬	2	0.2%
12	ウイルス製剤	10	1.2%
13	その他	9	1.1%
14	不明	95	11.1%
合計		853	100.0%

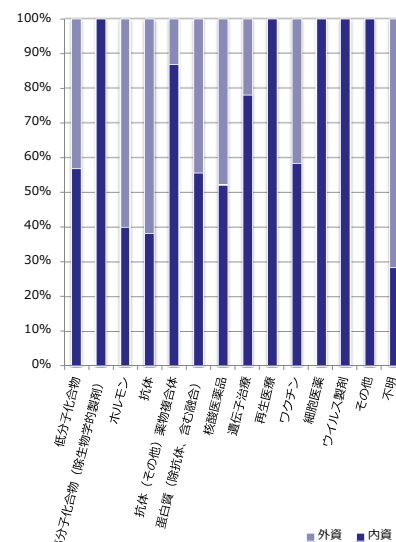


株式会社矢野経済研究所作成

主要製薬企業における開発状況 3. 内外資企業・モダリティ別プロジェクト数

4

No	モダリティ	内資 (A)	構成比	外資 (B)	構成比	A-B
1	低分子化合物	288	52.3%	119	39.4%	12.9%
2	高分子化合物（徐生物学的製剤）	2	0.4%	0	0.0%	0.4%
3	ホルモン	11	2.0%	9	3.0%	-1.0%
4	抗体	105	19.1%	93	30.8%	-11.7%
5	抗体（その他）薬物複合体	12	2.2%	1	0.3%	1.8%
6	蛋白質（除抗体、含む融合）	32	5.8%	14	4.6%	1.2%
7	核酸医薬品	4	0.7%	2	0.7%	0.1%
8	遺伝子治療	13	2.4%	2	0.7%	1.7%
9	再生医療	5	0.9%	0	0.0%	0.9%
10	ワクチン	18	3.3%	7	2.3%	0.9%
11	細胞医薬	2	0.4%	0	0.0%	0.4%
12	ウイルス製剤	10	1.8%	0	0.0%	1.8%
13	その他	9	1.6%	0	0.0%	1.6%
14	不明	40	7.3%	55	18.2%	-11.0%
合計		551	100.0%	302	100.0%	



株式会社矢野経済研究所作成

主要製薬企業における開発状況
4-1. 薬効・モダリティ別プロジェクト数

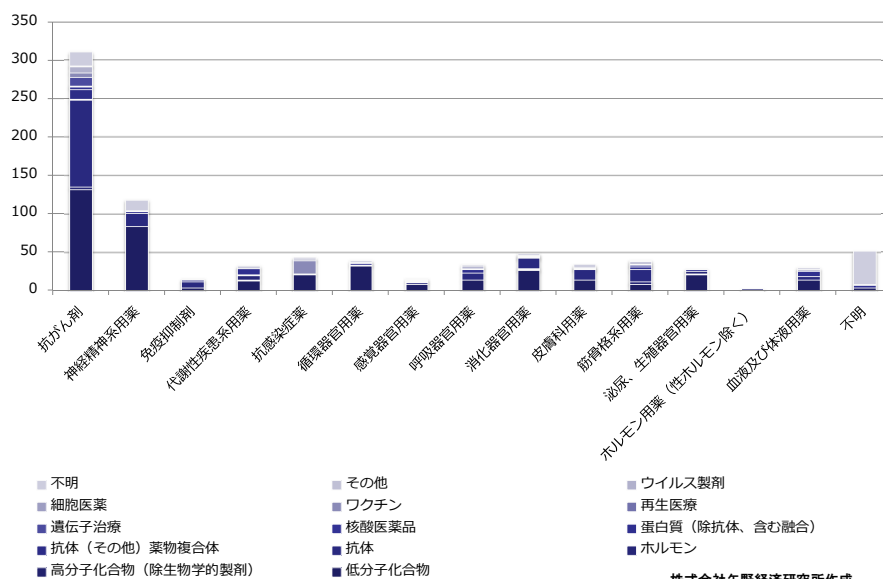
5

モダリティ	抗がん剤	神経精神系用薬	免疫抑制剤	代謝性疾患系用薬	抗感染症薬	循環器官用薬	感覚器官用薬	呼吸器官用薬	消化器官用薬	皮膚科用薬	筋骨格系用薬	泌尿、生殖器官用薬	ホルモン用薬（性ホルモン除く）	血液及び体液用薬	－	総計
低分子化合物	132	84	4	14	22	33	9	15	27	15	9	22	1	15	5	407
高分子化合物（除生物学的製剤）									2							2
ホルモン	3			7					1		3	4	2			20
抗体	114	17	8		1	1	2	9	13	13	16			4		198
抗体（その他）薬物複合体	13															13
蛋白質（除抗体、含む融合）	3	3	3	9		2	2	5	1	1	4	3		7	3	46
核酸医薬品	2							1	1		2					6
遺伝子治療	11					2				1					1	15
再生医療							2		1	1	1					5
ワクチン	6				17			2								25
細胞医薬		1					1									2
ウイルス製剤	8				2											10
その他	1							2			4			2		9
不明	18	14	1	3	2	2		1	3	4	1			3	43	95
総計	311	119	16	33	44	40	16	35	49	35	40	29	3	31	52	853

株式会社矢野経済研究所作成

主要製薬企業における開発状況
4-2. 薬効・モダリティ別プロジェクト数

6



NDBデータ バイオ医薬品分析

1. NDBオープンデータについて (1)

7

バイオ医薬品の市場分析については、厚生労働省が公表したNDBオープンデータ（第3回）の『薬剤』データを活用した。
 なお、同データの『薬剤』については、医科入院／入院外レセプト、DPCレセプト、調剤レセプトの情報に元「内服」、「外用」、「注射」の剤形別に、「都道府県別」及び「性・年齢別」の集計を行っている。薬効分類3桁毎に処方数量の多い薬剤を公表されている。

公表データ	対象期間	医療機関タイプ	データヘルス3 利用状況
・調剤診療情報	平成28年4月～平成29年3月 (1年分)	調剤薬局	約1,800万件
・調剤診療情報		（レセプトデータ連携）	
・調剤診療情報		調剤薬局	約1億3,000万件
・調剤診療情報		（レセプトデータ連携）	
・調剤診療情報		DPC	約1,200万件
・調剤診療情報		（レセプトデータ連携）	
・調剤診療情報	平成27年4月～平成28年3月 (1年分)	調剤薬局	約1.5万件
・調剤診療情報		（レセプトデータ連携）	
・調剤診療情報		調剤薬局	約2億1,000万件
・調剤診療情報		（レセプトデータ連携）	
・調剤診療情報		調剤	約4億3,500万件
・調剤診療情報		（レセプトデータ連携）	
・調剤診療情報（併用）	平成27年4月～平成28年3月 (1年分)	調剤薬局	約2,700万件
・調剤診療情報（併用）		（併用）	

薬剤	内服（院内）	外用（院内）	注射（院内）	内服（院外）	外用（院外）	注射（院外）
内服	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院外）	調剤薬局（院外）	調剤薬局（院外）
外用	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院外）	調剤薬局（院外）	調剤薬局（院外）
注射	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院外）	調剤薬局（院外）	調剤薬局（院外）

薬剤	内服	外用	注射
内服	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）
外用	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）
注射	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）	調剤薬局（院内）

株式会社矢野経済研究所作成

NDBデータ バイオ医薬品分析

1. NDBオープンデータについて (2)

8

NDBオープンデータにおける全医薬品の集計対象項目数と、処方数量が公開される薬効分類上位100位以内の収載数は以下の通りである。内服については約40%、外用については約50%のカバー率であるが、注射については約80%と高い。

全医薬品の集計対象項目数（薬効分類3桁上位100位以内の制限なし）

薬剤	医薬品項目数			総数
	外服（院内）	外服（院外）	入院	
内服	11,747	12,309	10,994	35,050
注射	4,496	1,545	4,511	10,552
外用	2,630	2,503	2,576	7,709

薬効分類3桁上位100位以内

薬剤		医薬品項目数			総数
		外服（院内）	外服（院外）	入院	
内服	収載数	4,945	4,914	4,923	14,782
	カバー率	42.1%	39.9%	44.8%	42.2%
注射	収載数	3,403	1,348	3,392	8,143
	カバー率	75.7%	87.2%	75.2%	77.2%
外用	収載数	1,454	1,383	1,448	4,285
	カバー率	55.3%	55.3%	56.2%	55.6%

株式会社矢野経済研究所作成

NDBデータ バイオ医薬品分析

2-1. 収載バイオ医薬品

9

厚生労働省 第3回NDBオープンデータにおける処方薬での各薬効分類においてバイオ医薬品が数量上位製品に収載されている成分の規格数と数量は、以下の通りである。

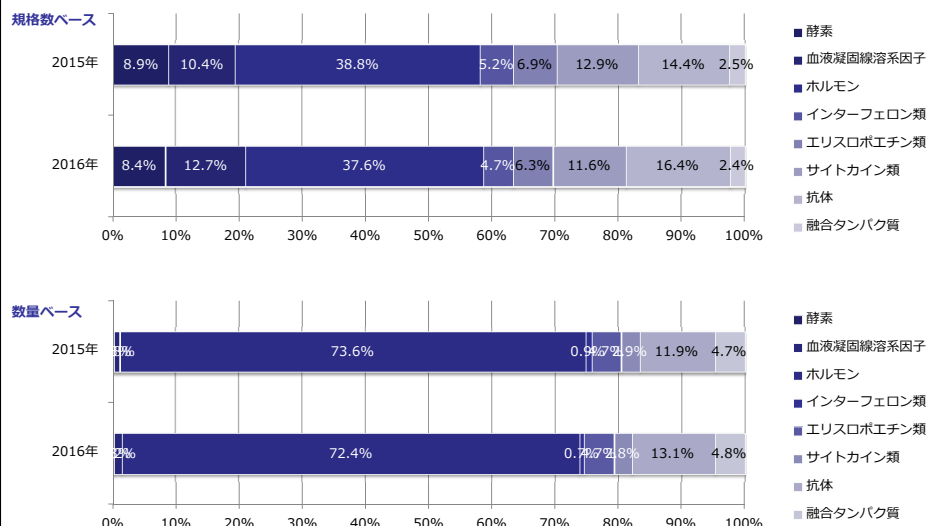
モダリティ	2016年		2015年	
	規格数	数量	規格数	数量
酵素	60	206,337	58	187,316
血液凝固線溶系因子	91	746,480	68	519,924
血清タンパク質	—	—	—	—
ホルモン	270	46,251,110	253	45,099,716
ワクチン	—	—	—	—
インターフェロン類	34	444,077	34	572,031
エリスロポエチン類	45	3,011,183	45	2,884,221
サイトカイン類	83	1,790,843	84	1,787,761
抗体	118	8,381,527	94	7,291,428
融合タンパク質	17	3,040,676	16	2,903,314
総計	718	63,872,234	652	61,245,712

株式会社矢野経済研究所作成

NDBデータ バイオ医薬品分析

2-2. 収載バイオ医薬品

10



株式会社矢野経済研究所作成

NDBデータ バイオ医薬品分析

3-1. 収載バイオ医薬品－内外資別

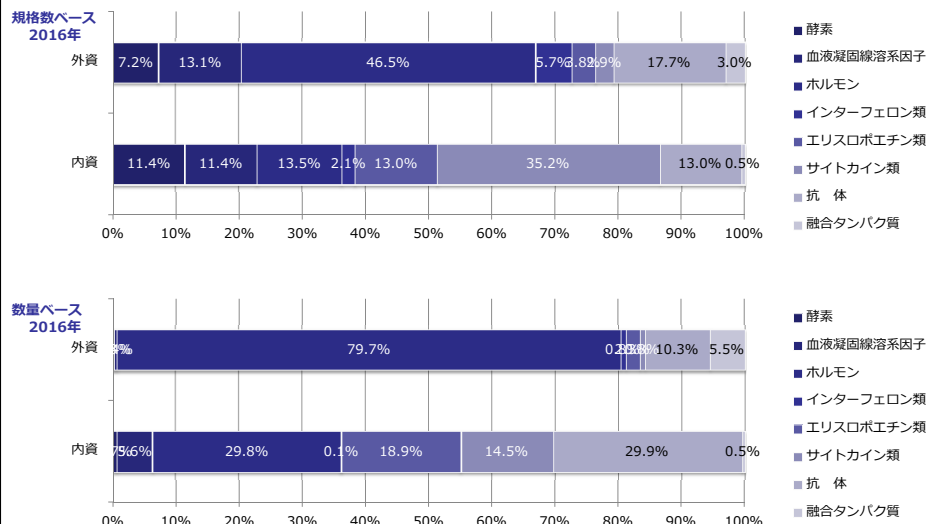
11

モダリティ	2016年						2015年					
	規格数			数量			規格数			数量		
	内資	外資	総計	内資	外資	総計	内資	外資	総計	内資	外資	総計
酵素	22	38	60	64,535	141,803	206,337	22	36	58	58,089	129,226	187,316
血液凝固線溶系因子	22	69	91	521,897	224,582	746,480	12	56	68	323,468	196,456	519,924
ホルモン	26	244	270	2,783,622	43,467,488	46,251,110	15	238	253	2,819,630	42,280,086	45,099,716
インターフェロン類	4	30	34	9,665	434,412	444,077	4	30	34	11,149	560,882	572,031
エリスロポエチン類	25	20	45	1,763,371	1,247,812	3,011,183	28	17	45	1,754,014	1,130,207	2,884,221
サイトカイン類	68	15	83	1,356,423	434,419	1,790,843	69	15	84	1,308,501	479,260	1,787,761
抗体	25	93	118	2,790,036	5,591,491	8,381,527	25	69	94	2,213,841	5,077,587	7,291,428
融合タンパク質	1	16	17	42,988	2,997,688	3,040,676	2	14	16	39,174	2,864,140	2,903,314
総計	193	525	718	9,332,538	54,539,696	63,872,234	177	475	652	8,527,868	52,717,844	61,245,712

NDBデータ バイオ医薬品分析

3-2. 収載バイオ医薬品

12



13

Figure 1: Number of drugs in various categories from 1985 to 2021. The chart shows a general upward trend in the number of drugs across all categories, with a significant increase in the 2000s and 2010s. The categories are: 融合タンパク質 (Fusion proteins), 抗体 (Antibodies), サイトカイン類 (Cytokines), エリスロポエチン類 (Erythropoietins), インターフェロン類 (Interferons), ホルモン (Hormones), 血液凝固線溶系因子 (Blood clotting/fibrinolytic factors), and 酵素 (Enzymes).

Year	融合タンパク質	抗体	サイトカイン類	エリスロポエチン類	インターフェロン類	ホルモン	血液凝固線溶系因子	酵素
1985	0	0	0	0	0	0	0	42
1987	0	0	0	0	0	0	0	8
1988	0	0	0	0	0	0	0	61
1989	0	0	0	0	0	0	0	3
1990	0	0	0	0	0	0	0	10
1991	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	0	0	0	0	0	0	0	3
1993	0	0	0	0	0	0	0	9
1994	0	0	0	0	0	0	0	11
1995	0	0	0	0	0	0	0	2
1996	0	0	0	0	0	0	0	15
1998	0	0	0	0	0	0	0	7
2000	0	0	0	0	0	0	0	14
2001	0	0	0	0	0	0	0	68
2002	0	0	0	0	0	0	0	7
2003	0	0	0	0	0	0	0	17
2004	0	0	0	0	0	0	0	9
2005	0	0	0	0	0	0	0	33
2006	0	0	0	0	0	0	0	24
2007	0	0	0	0	0	0	0	45
2008	0	0	0	0	0	0	0	13
2009	0	0	0	0	0	0	0	31
2010	0	0	0	0	0	0	0	23
2011	0	0	0	0	0	0	0	13
2012	0	0	0	0	0	0	0	25
2013	0	0	0	0	0	0	0	40
2014	0	0	0	0	0	0	0	57
2015	0	0	0	0	0	0	0	35
2016	0	0	0	0	0	0	0	31

14

株式会社午野経済研究所作成

モダリティ	海外企業	国内企業	モダリティ	海外企業	国内企業
低分子化合物	51.3%	64.2%	その他	1.8%	1.9%
抗体	20.5%	14.5%	ホルモン	1.8%	1.5%
蛋白質（除抗体、含融合）	6.6%	5.1%	ウイルス製剤	0.4%	0.8%
ワクチン	3.6%	3.8%	再生医療	0.1%	1.1%
遺伝子治療	3.5%	1.4%	高分子化合物（除生物学的製剤）	0.0%	0.6%
抗体（その他）薬物複合体	2.7%	1.9%	糖鎖	0.2%	0.0%
核酸医薬品	2.9%	1.2%	不明	0.0%	0.1%
細胞医薬品	2.3%	1.0%	細菌製剤	0.1%	0.1%
ペプチド	2.2%	0.8%	プロジェクト数	3,303	1,091

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』

新規モダリティを用いた医薬品の 研究開発に関する アンケート調査

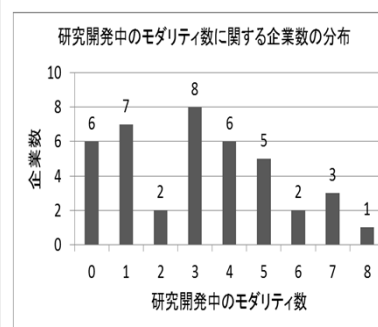
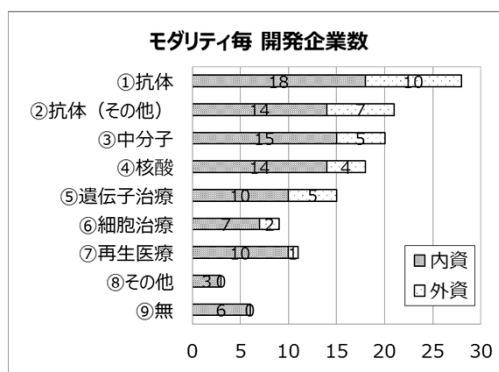
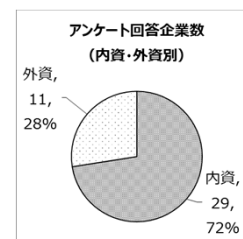
— 現状分析、課題・要望 —

日本製薬工業協会
バイオ医薬品委員会

調査基礎データ①

製薬協アンケート調査 18

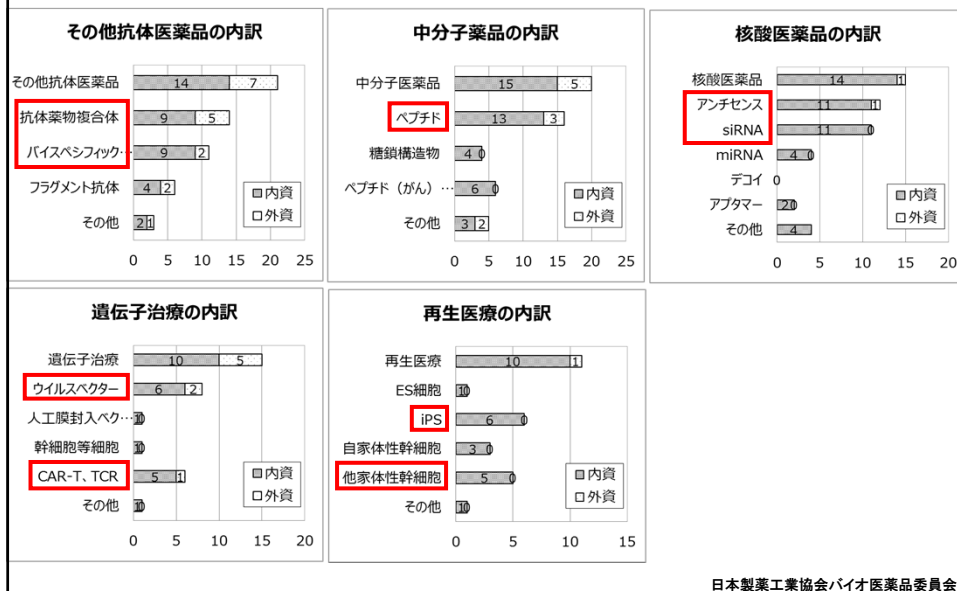
- 回答企業
 - 48社中40社（内資29社、外資11社）
- 国内で開発されているモダリティ（大分類）
 - 抗体が最も多く、40社中28社（回答の7割）
 - その他の抗体、中分子、核酸では 20社前後（5割前後）
 - 遺伝子治療では15社（4割弱）
- 複数のモダリティを手掛けている企業が多い



調査基礎データ②

製薬協アンケート調査 19

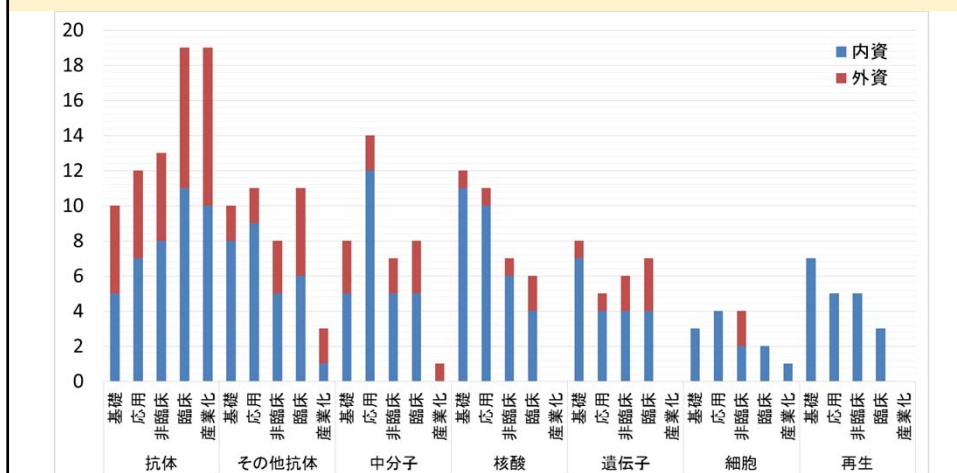
国内で研究開発に取り組んでいるモダリティ(中分類)



製薬協アンケート調査 20

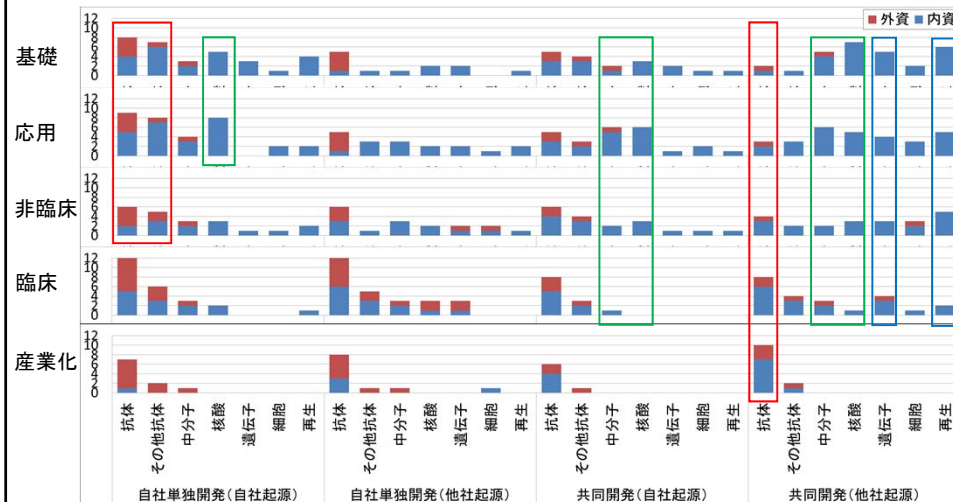
結果分析①各開発段階における各モダリティへの取り組み企業数

- 抗体はモダリティの中で企業数が多く、外資の割合が多く、臨床、産業化段階の取り組みが多い
- その他抗体は、産業化は少ないが、基礎、応用研究段階で内資の取り組みが多い(抗体<その他)
- 中分子、核酸では基礎、応用研究段階で取り組み企業が多く、内資は抗体、その他よりも概ね多い
- 上記モダリティに続き、遺伝子、再生医療、細胞が続き、CAR-Tなど遺伝子では臨床段階の開発企業も多く、中分子、核酸と同じくらい。細胞、再生医療では内資の取り組みが多い(外資は海外で開発しているが、国内開発では内資中心)



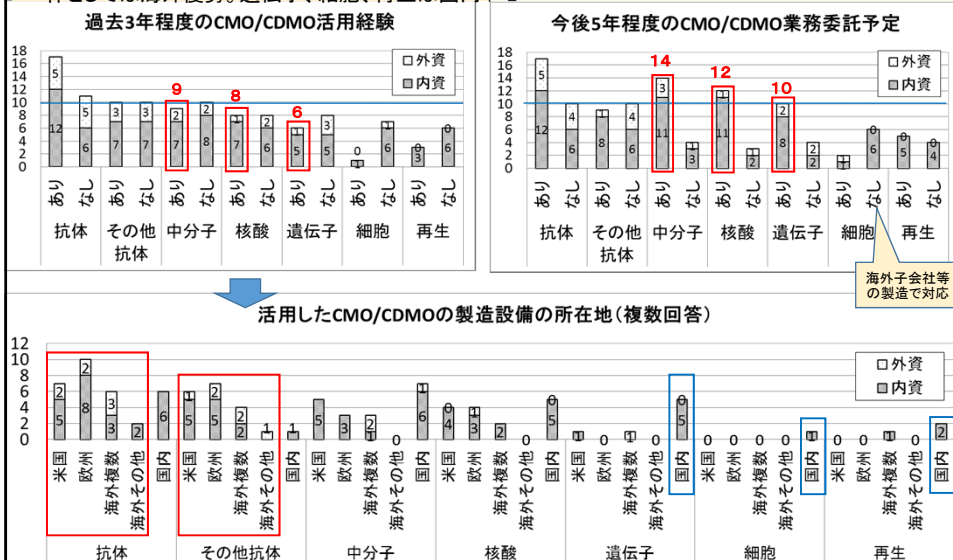
結果分析② 開発段階×自社/他社起源×単独/共同開発

- 抗体、その他抗体：基礎～非臨床まで自社単独(自社起源)が多い。その中で内資は抗体よりもその他抗体に注力。一方、臨床、産業化では共同研究(他社起源)が増える傾向(契約先は製薬企業)
- 中分子、核酸：開発段階における自社/他社起源は同程度、共同開発の方が多い(アカデミア、ベンチャー)
- 遺伝子、再生医療では、開発期間を通じて共同開発(他社起源)が多い(アカデミア、ベンチャー)



結果分析④ CMO/CDMO利用×所在地×実績/予定

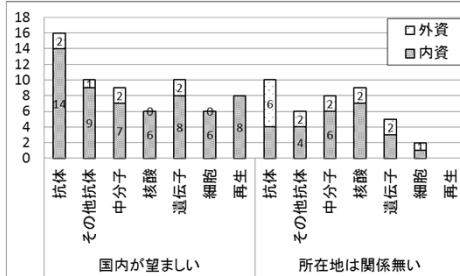
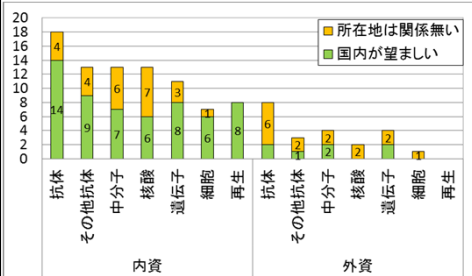
- 抗体、その他の抗体では、今後も引き続き同じ程度の活用予定あり。今後は特に、中分子、核酸、遺伝子で業務委託する企業が増加する見込み
- 活用した所在地は抗体、その他抗体は海外中心、中分子・核酸では米国や欧州と同程度であるが全体としては海外優勢。遺伝子、細胞、再生は国内中心



結果分析⑥ CMO/CDMO利用×所在地への拘り

製薬協アンケート調査 23

- 内資は抗体(14/18)、その他抗体(9/13)、遺伝子(8/11)、細胞(6/7)、再生(8/8)で国内CMOの要望が強い。一方で、中分子、核酸は“望ましい”/“関係ない”がほぼ半々であり、他のモダリティに比べ国内志向は薄れる
- 外資はCMO所在地は“関係ない”が多い



コメント: 国内が望ましい

- 全てのモダリティ共通して、コミュニケーションのし易さ、迅速な対応(トラブルなど)は複数件あり
- 件数は少ないが、国内規制への対応(中分子、核酸、遺伝子、細胞、再生)

コメント: 所在地は関係ない

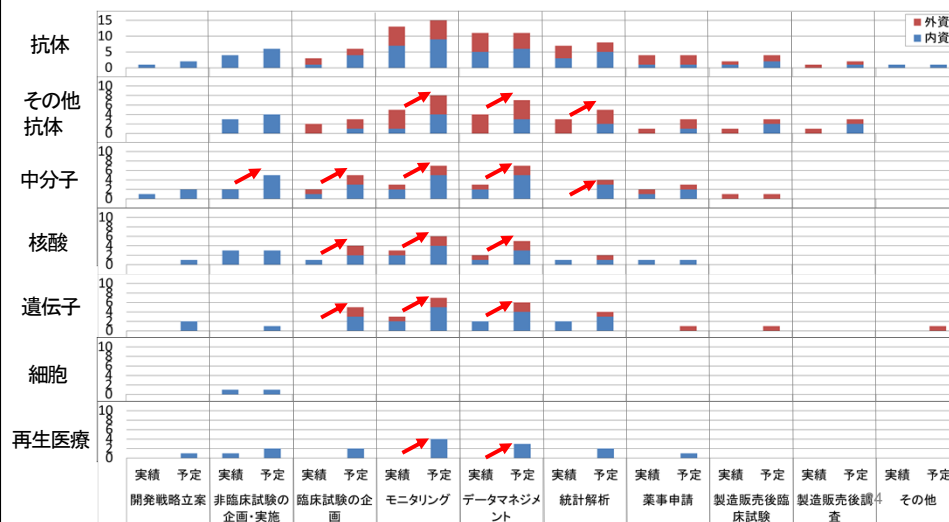
- 外資はグローバル開発であり、海外CMO/CDMOで支障がない、日本に拘る必要なしは複数件あり
- 内資も特に中分子、核酸ではグローバル開発のためとの回答複数件あり

日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会

結果分析⑧ CRO利用×業務委託内容

製薬協アンケート調査 24

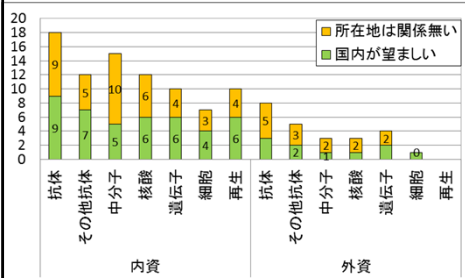
- 抗体はモニタリング、データマネジメント、統計解析への委託が多く、今後も委託が見込まれる
- その他抗体、中分子、核酸、遺伝子では、今後は臨床試験の企画、モニタリング、データマネジメントの委託が増加が見込まれ、特に内資からの委託が増加
- 再生医療は数は少ないものの、内資からの業務委託の増加が見込まれる



結果分析⑨ CRO利用×所在地への拘り

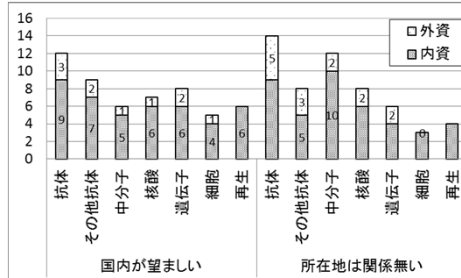
製薬協アンケート調査 25

- ・ 内資は“望ましい”／“関係ない”が概ね半々程度、外資は“関係ない”がやや多い
- ・ CMOと比べると、全体的に“所在地は関係ない”の割合が多くなる。特に中分子は顕著。



コメント: 国内が望ましい

- ・ 全てのモダリティ共通して、コミュニケーションのしやすさは複数件あり



コメント: 所在地は関係ない

- ・ グローバル開発、開発地域で実施など複数件あり

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
分担研究報告書

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

研究協力者 岡村 元義 株式会社ファーマトリエ

研究要旨

バイオ医薬品の開発および製造は、その特殊性、専門性によりアウトソーシングが主流となっている。バイオ医薬品の開発および製造を受託する会社(CDMO: Contract Development and Manufacturing Organization)について国内 14 社の概要および技術特徴をまとめた。

A. 目的と方法

バイオ医薬品の開発および製造は、その特殊性、専門性によりアウトソーシングが主流となっている。バイオ医薬品の開発および製造を受託する会社(CDMO: Contract Development and Manufacturing Organization)について、日本国内および海外に分けて最新の各社動向の取材および調査を行ってきているが、本稿は、国内についてまとめなおしたものである¹⁾。

特に本稿では、バイオ医薬品の開発および製造のアウトソーシングを請け負う会社に絞り込んでおり、品質試験や非臨床、臨床試験を受託する試験研究会社(CRO)については除いている。また、バイオ医薬品の開発および製造のグローバル化に呼応して、国内のみならず海外に製造施設を持つ CDMO も登場してきているが、日本の会社であっても開発および製造を行う施設が海外にある場合は除いている。また、本稿は平成 30 年 8 月時点の内容に基づいている。

B. 結果

国内 CDMO 14 社の概要および技術特徴を表にまとめた。以下に各社の概要及び最新の取り組みについて解説する。

1. AGC(旭硝子)

旭硝子は今年 7 月より社名を AGC に改めた。世界最大のガラスメーカーであるが、バイオ関連の研究の歴史は古い。1985 年に横浜の事業所でバイオ事業を開始し、微生物培養による GMP 製造施設を立ち上げた。2008 年には 4,500L 培養槽を有する GMP プラントを千葉の工場内に建設し、酵母や大腸菌などを用いる微生物生産に特化した受託開発および生産を行っている。

2016 年 8 月にはドイツのバイオ CMO 会社 BIOMEVA を買収し、2017 年にデンマークと米国に製造拠点にもつ、バイオ CMO 会社 CMC Biologics を買収した。これにより動物細胞培養による受託生産が可能になった。現在バイオ CDMO 事業の統括拠点を米国シアトルとし、日米欧グローバルで AGC Biologics として活動している。微生物培養、動物細胞いずれも商用原薬製造実績を持ち、さらなる事業拡大を進めている。

2. 東洋紡

現在 3 つの製剤施設を持ち、バイアルおよびプレフィルドシリンジ製剤の試作、治験製造から商業生産までの幅広いサービスを提供している。

3. 日本マイクロバイオファーマ

2011 年に微生物生産で豊富な経験を持つメルシャンの医薬・化学品事業を継承して三井物産の完全子会社として設立され、2012 年に東レが資本参加。同社は微生物変換技術と遺伝子組換え技術が強みとして、低分子化合物、高活性原薬、複合タンパクといった製品分野で国内外の顧客に医薬品中間体、原薬の供給を行っている。

八代工場(熊本県)に最大 100,000L の発酵槽、磐田工場(静岡県)に 60,000L の発酵槽を持ち、遺伝子組換え技術を用いて製造を行っている。また、2016 年にアステラスから譲り受けた清須工場(愛知県)には、遺伝子組換えバイオ原薬製造用のプラント(2,000L 発酵槽)を有し、同工場内にはラボスケールからパイロットスケールの初期開発をサポートする研究開発部門を併設している。

今年 6 月、磐田工場では 30,000L 発酵槽を含む新規発酵プラントが完成し、稼働を開始しており、また、清須工場でも新規プラントを建設中であり、受託製造設備の拡張を続けている。

4. 癸巳化成

癸巳(きし)化成は社名の由来となる 1953 年、癸巳の年に創立され、食品、医薬品用色素の会社としてライフサイエンスビジネスを展開して来た。その過程で横浜市のバイオビジネス振興政策と結びつき、2015 年より横浜市金沢地区の事業所内にバイオ原薬 GMP 製造施設を構築整備し、ICH・PIC/S に準じた GMP 管理下で、研究生産レベルから商用製造までワンストップで対応できるバイオ原薬受託製造事業を 2017 年 2 月に開始した。

新規バイオ医薬品及びバイオシミラーを対象とした動物細胞による原薬の受託製造を実施する

と共に、検査薬・診断薬向けのタンパク受託製造も行う。

セルバンク保管事業として、気相式の凍結セル保管装置(2 基)による高い信頼性のセルバンクの保管を実施している。

製造事業としては、細胞構築から研究用の抗体・タンパク生産、プロセス開発・スケールアップ検討、治験薬原薬製造及び商用原薬製造といったワンストップ CMO 事業を行っている。1,000L×2 基、200L×1 基のシングルユース培養装置を稼働できると共に、WAVE 型細胞培養装置 2 基、10L 培養装置を保有し顧客の多様なスケールニーズに柔軟に対応する事ができる。現在、製造業許可取得を予定した準備に取り掛かっている。

ワンストップサービスを提供する一方で、細胞構築から製剤化と高度分析までをカバーするべく、様々な技術・事業領域に特化した国内外の企業と戦略的アライアンスを進めている。

5. カルティベクス(MGC ファーマ)

2014 年 4 月に三菱ガス化学が MGC ファーマを設立し 50L の培養装置で製造プロセス検討と評価用サンプル製造の受託を開始。さらに 2016 年 9 月に三菱ガス化学と日本化薬の合併で当社カルティベクスが設立され、PIC/S の GMP に準拠し、開発用バッチ(前臨床および治験用)並びに商業実生産に対応した抗体原薬工場の建設が完了した。両親会社中心に製造・品質管理の経験者を受け入れ、財務的な協力も得ながら、2018 年から稼働準備を始めている。

バイオシミラーの細胞株構築や工程技術では Glyconex(台湾)、Catalent(米)や BIOCAD(露)などと提携、セルバンクや治験薬製造および薬事対応でその他海外企業との提携を進めている。特に商業生産における低コスト技術の深化を目指している。

当初は 1,000L クラスの培養槽(Xcellerex XDR Single-Use Bioreactor; GE Healthcare 製)を導入し、需要に応じて 2,000L クラスの培養槽および

それに応じた精製設備の増設できるスペースを保有している。

6. カネカ

カネカは総合化学会社であるが、古くからバイオテクノロジー分野の事業化にも取り組んできた。特に 1970 年代より医薬品原材料のグルタチオン、コエンザイム Q10 などを微生物発酵法によって開発し医薬品市場に送り出してきた。医薬品製造にも参入すべく、2010 年にベルギーにある Eurogentec を買収し、微生物培養によるバイオ医薬品生産受託を開始した。2017 年には 2,200L の培養槽を有する GMP 適合製造施設の建設に着手した。

この新しい製造施設では多品種製造という現在の市場ニーズに対応するため、酵母の分泌による複合タンパク質の生産を改善したり、ウイルス性／非ウイルス性の遺伝子／細胞療法を目的としたプラスミド DNA をキロ単位で生産するなどの独自技術を駆使して製造を行う予定である。

国内では、2010 年に東大柏キャンパスにある遺伝子組換え技術開発ベンチャー、ジーンフロンティアを子会社し、新規モノクローナル抗体の遺伝子組換え体の作製サービスや、低分子抗体、スクヤフォールドなどの次世代バイオ医薬品候補の探索などを行う。

7. ゼノアック(ZENOAQ)

動物用医薬品の研究開発、製造メーカーであるゼノアックは、2014 年 10 月よりヒト用を含む組換えタンパク質受託製造工場の稼働を開始した。2L～2,000L 培養槽および精製工程にはシングルユースシステムを採用し、洗浄、滅菌が不要な設備にした。培養、精製、ろ過工程毎にゾーニングし、各エリア間のクロスコンタミネーションを防止するレイアウトを採用した。精製エリアにはクロマト送液システムが 3 台あり、各クロマトグラフィー精製に専用化することで工程間の取り違えを防止するようにしている。さらに建設中であった品質試験棟が今年完成し、製造品の品質保証体制が

整った。2017 年に次世代バイオ医薬品製造技術研究組合に加入した。組合と共同で受託事業を推進し、治験薬 GMP 製造および GMP 商業生産についてサポートしている。

8. UNIGEN / アピ

アピ株式会社は 2017 年に UMN ファーマおよび IHI より株式会社 UNIGEN の全株式を取得し、UNIGEN を傘下に収めた。現在はバイオ医薬品の製造を UNIGEN が、製剤化をアピが担当し、開発拠点であるアピのミズホ先端技術センターと連携することでグループとしてワンストップでバイオ医薬品の CDMO サービスを展開している。

UNIGEN 岐阜工場は世界最大規模となる 21,000L の動物細胞培養槽を有し、バキュロウイルス・昆虫細胞発現系、哺乳動物細胞系を用いたバイオ医薬品の治験薬製造及び商用製造を受託する。現在、哺乳動物細胞向けに 2,000L および 200L のシングルユースラインを新たに整備中であり、2019 年春の稼働を予定している。当該設備は、様々なスケールの製造において、委託者のニーズに応じてフレキシブルに対応することが可能である。

UNIGEN 岐阜工場に隣接するアピの池田バイオ医薬品工場は三極 GMP に対応可能な設備仕様となっており、大規模な無菌注射液剤の製造ラインに加え、治験薬等の製造が可能な少量製造向けの無菌充填・凍結乾燥ラインを備えている。同工場は理化学試験等の一般的な品質試験に加え、タンパクの特性解析やセルベースドアッセイにも対応可能である。

開発拠点であるミズホ先端技術センターは、信頼性基準下でマイクロリアクターから 50L スケールまでのプロセス開発やスケールアップ検討等が可能である。

9. シミック CMO

シミックグループには臨床試験など医薬品の開発を支援する CRO 事業、製剤開発および製造を行う CDMO、医薬品営業を試験する CSO 事業が

あり製薬企業のバリューチェーンを総合的に支援する。CDMO 事業ではグループ会社シミック CMO が医薬品、治験薬の製剤製造を行う。CRO 事業の豊富な経験を活かし、PIC/S および ICH などのグローバル規制に準拠した高品質の開発および製造サービスを提供する。注射剤製造の拠点は静岡工場で、第 1 注射剤棟ではガラスアンプル製剤を製造していたが、バイアル注射剤を製造する第 2 注射剤棟が 4 月に完成し、本年 10 月より稼働開始する。高薬理活性製剤やバイオ医薬品製剤を製造することができる。シングルユースにも対応する。

10. 持田製薬工場

持田製薬工場は持田製薬グループの医薬品製造会社として 2005 年に独立した。大田原市にある本社工場ではグループ会社の製品にとどまらず、多くの実績と独自の製剤技術を持つ固形剤を中心に、溶液注射剤(アンプル)、凍結乾燥注射剤(バイアル)の受託製造を行う。バイオ医薬品についても製造スケールおよび剤形が対応可能であれば積極的に製造を受託する。本社工場内にはバイオ医薬品製剤を含めた需要に対応できるよう拡張スペースが用意されている。

11. ニプロファーマ

ニプログループは、経口剤、注射剤、外用剤の全剤形についてオールラウンド型製剤受託製造を展開する。またキット製剤、DDS 製剤、TTS 製剤など高付加価値製剤の開発、提案も行う。2015 年にニプロファーマ・ベトナムが操業開始し、得意の注射剤から製剤製造サービスを開始した。国内にある 6 つの製剤工場のうち、注射剤は大館工場および伊勢工場に製造ラインを持つ。注射用デバイスについては溶解液移注針付プレフィルドシリンジ、投与デバイスやキット製剤などの豊富な自社製品を用いて多様な顧客ニーズに対応できる製剤製造を提供する。ガラスバイアルについては、内表面処理技術を施した VIALEX® があり、コーティングやガラスの組成の変更を一切

行わず、溶出物の低減やデラミネーション発生のリスクを減少させることに成功した。また、2017 年にワンストップの医薬品受託製造および品質管理体制を強化するため、伊勢工場内に検査包装専用棟を新設した。包装、ラベリングはグローバルなニーズに対応できることが必須であり、海外から日本への輸入品、日本から海外への輸出品の包装、ラベリングなど多様な顧客ニーズにフレキシブルに対応できる。

12. テルモ

テルモは医療機器メーカーであるが、中でもプレフィルドシリンジは国内トップシェアを誇る。バイオ医薬品製剤の主流はガラス製バイアル(液剤、凍結乾燥製剤)であるが、使用時の利便性、安全性の観点からプレフィルドシリンジ製剤が急速に伸びている。モノクローナル抗体などのタンパク質を成分とするプラスチック製プレフィルドシリンジ製剤では、通常ロッドの摺動性を高めるためシリコンオイルを外筒に塗布しているが、このシリコンがタンパク質の凝集発生のリスクを高めることが問題であった。テルモが開発したシリコンオイルを使わず、硬くて均質なシリコン樹脂表面処理技術 "i-coating" は、シリンジからの溶出やタンパク質との相互作用が少なく、かつ摺動性に優れたシリンジを生み出した。また強度、防湿性、耐熱性および透明性に優れたシクロポリオレフィンポリマー (COP) を用い、直接外筒の先端に針を埋め込むインサート成形によって不純物となる接着剤を排除することで安全性の高いシリンジ製品を達成した。

製剤受託は主力工場の富士宮工場および甲府工場で開催中であるが、子会社のテルモ山口 D&D の本社工場にプレフィルドシリンジの生産設備の増設を決定した。投資額約 70 億円で今年 8 月に着工、2021 年 4 月稼働の予定である。

13. AMBiS

AMBiS は、遺伝子組換え技術の根幹であるベクターの構築およびセルバンクの作製を受託する沖縄のベンチャー企業である。提携するメディリッジが窓口となり、国内外の CDMO、CRO と共同で顧客のバイオ医薬品開発をワンストップで支援する。独自の高密度培養技術を基に、non-GMP および GMP グレードのプラスミドおよび培養で得られたタンパク質の製造を行う。2007 年に治験薬製造受託のために GMP 製造業許可(生物学的製剤)を取得したが、2010 年に治験薬 GMP ガイドラインが出されたのを機に GMP 業許可を取り下げ、現在は治験薬 GMP 準拠で製造を行っているが、GMP 製造業許可取得可能な体制となっている。

14. YBIRD(横浜バイオ医薬品開発研究センター)

横浜バイオ医薬品開発研究センター(YBIRD)は、公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団のバイオ医薬品の開発を支援する部門として 2011 年より運用開始されている。横浜市鶴見区にある同財団の研究開発拠点はバイオ新技術、新製品開発を目指す企業や研究機関に研究施設を提供する横浜バイオ産業センター(YBIC)とバイオ医薬品の研究開発を支援する YBIRD がある。YBIRD は遺伝子組換えタンパク質の創薬シーズや製造技術を実用化につなげるための共同研究開発や治験原薬の GMP 基準の製造支援および人材育成を行っている。

CDMO 業務は株式会社横浜バイオリサーチアンドサプライ(YBRS)に運営を委託している。

YBIRD の同一施設内に微生物および動物細胞の 2 つのプラントがあり、微生物については大腸菌、酵母などの宿主を用いた製造開発を、動物細胞については CHO、ハイブリドーマ SP2 等について、研究開発段階の開発および製造を受託する。尚、現在微生物プラントはプロジェクト開発に貸し出されており、微生物を用いた委託には対応できない。CDMO というよりはインキュベーションセンターといえ、自社で製造設備を持たない

会社の製造検討、試作および人材育成の委託に向いているといえる。

C. 参考文献

- 1) 岡村元義: 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動向－国内編－PHARM TECH JAPAN, Vol.34 No.10, p.23-35, 2018 年 8 月号、

D. 健康危険情報

該当しない。

E. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

F. 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。

会社名 (本社所在地)	製造施設 所在地	生産系/ 製剤 GMP 製造	受託サービスの範囲						日本製薬業 許可/認定	特色/固有技術
			遺伝子組換 体、ベクタ ー構築	セル/バンク 製造・保管	製造開発	原薬 GMP 製造/ 設備仕様	バイオ原薬 品質試験	製剤 GMP 製造/ 設備仕様		
旭硝子 本社東京	横浜 (神奈川県)	微生物培養	◎	◎ MCB, WCB	◎ 1～30L 培養槽	◎ ステンレス 生産培養槽 300L, 400L, 30L	◎ 分析法開発 分析法/バリデーション 安定性試験 規格試験	×	◎ 生物学的製 剤	宿主: Schizosaccharomyces pombe 微生物生産国内最大の培養槽
	市原 (千葉県)	微生物培養	◎	◎ MCB, WCB	◎ 1～30L 培養槽 (2019 年予定)	◎ ステンレス 生産培養槽 4,500L, 220L, 30L	◎ 分析法開発 分析法/バリデーション 安定性試験 規格試験	×	◎ 生物学的製 剤	
東洋紡 本社大阪	大津 (滋賀県)	動物細胞培 養	◎	◎ MCB, WCB	◎ ステンレス試作検討 用 50L × 1	◎ ステンレス 生産培養槽 4,000L × 1 精製クロマトシステム × 3	◎ 分析法開発 分析法/バリデーション 安定性試験 規格試験	◎ ガラスバイアル (2mL～50mL サイズ) 最大 46,000 本/バッチ 充てん: 最大 200 本/分 プレフィルドシリンジ (1mL～ 5mL サイズ) 最大 8,000 本/バッチ 充てん: 最大 30 本/分	◎ 無菌製剤	無菌充てん製剤/凍乾製剤 2015 年よりプレフィルドシリンジ製造受託 開始 プレフィルドシリンジはアイソレータおよ びベンチレーション式蒸気滅菌機を用い て無菌充てん、閉塞を実施
	敦賀 (福井県)	微生物培養	◎	◎ MCB, WCB	◎ ジャーファーマンタ による培養検討	◎ ステンレス 90L × 1	◎	×	×	
日本マイク ロバイオフ ァーマ 本社東京	磐田 (静岡県)	微生物培養	◎	◎ MCB, WCB	◎	◎ ステンレス 30～60,000L 新規発酵プラント建設完了。2018 年稼 働開始。	◎	×	◎ 一般用医薬 品	日本マイクロバイオファーマの強み: ・カルタヘナ法準拠, GILSP 準拠 ・FDA に認可された発酵技術 ・微生物によるタンパク質医薬品生産(サ イトカイン、ペプチド、断片抗体、ADC な ど) ・抗がん剤など高活性原薬の製造
	清須 (愛知県)	微生物培養	◎	◎ MCB, WCB	◎ 開発拠点	◎ ステンレス 300～2,000L 新規プラント建設中	◎		◎ 一般用医薬 品	
	八代 (熊本県)	微生物培養	◎	◎ MCB, WCB	◎	◎ ステンレス 50～100,000L	◎		◎ 一般用医薬 品	

◎：自社，○：他社へ再委託， ×：非対応， —：情報提供無し

会社名 (本社所在地)	製造施設 所在地	生産系/ 製剤 GMP 製造	受託サービスの範囲						日本製造業 許可/認定	特色/固有技術
			遺伝子組換 体、ベクタ ー構築	セルバンク 製造・保管	製造開発	原薬 GMP 製造/ 設備仕様	バイオ原薬 品質試験	製剤 GMP 製造/ 設備仕様		
癸巳化成 本社横浜	横浜 (神奈川県)	動物細胞培 養	◎	◎ MCB, WCB	◎ プロセス開発 培養 精製工程最適 化 スケールアップ検 討	◎ シングルユース 生産培養槽 1,000L×2 生産培養槽 200L×1 WAVE 培養装置×2 基 シングルユース培地調製槽×2 基 精製クロマトシステム×2 精製カラム 2 基 シングルユースバッファー調製槽×7 基 シングルユースバッファータンク×12 基	◎	×	業許可取得 予定	信頼性の高いセルバンク保管から研究 用生産、治験薬製造、商用原薬製造まで ワンストップサービス可能 顧客開発ステージに合わせたフレキシブ ルな開発・製造を行う 各種動物細胞発現系に対応し、ハイパー フォーマンスな発現技術を導入可能 シングルユーステクノロジーを採用。コン タミネーションリスクを低減し、かつスケ ールアップを目指す。 ＜顧客ニーズに合わせて、積極的なア ライアンスにより製剤化まで見据えた対応 が可能＞
カルティベ クス 本社東京	新潟 (新潟県)	動物細胞培 養	◎	◎	◎ サンプル製造専用 設備 WAVE20L シングルユース 50L AKTAPilot	◎ 2018 年 3 月 GMP 製造施設竣工 シングルユース WAVE20L シングルユース: 200L, 1,000L+(1,000 または 2,000L 追設予定)の培養および 精製ライン	◎	×	業許可取得 予定	培養、精製すべてシングルユースシス テム採用 台湾 GlycoNex、米 Catalent や BIORAD な どとバイオシミラーを中心に連携を進め ている。
ジーンフロ ンティア 本社柏	柏 (千葉県)	動物細胞培 養	◎	-	×	×	-	×	×	カネカ 100%出資子会社。 遺伝子組換え抗体、低分子抗体。スキャ フォールドなどの遺伝子組換え体構築技 術。
ゼノアック 本社郡山	郡山 (福島県)	動物細胞培 養	◎	◎	◎	◎ シングルユース 種培養: フラスコ 20mL~500mL 拡大、生産培養: 50L, 250L, 500L, 2,000L WAVE 培養装置: 1 基(2L~10L) 培地調製タンク: 100L, 500L, 1,000L クロマト装置(K-Prime400)×3 送液 100~3,000mL/min クロマト装置(AKTA-pilot)×2 送液 4~800mL/min	×	×	×	細胞保存用 DMSOFree セルバンクを販 売 次世代バイオ医薬品製造技術組合と連携

会社名 (本社所在地)	製造施設 所在地	生産系/ 製剤 GMP 製造	受託サービスの範囲						日本製薬業 許可/認定	特色/固有技術
			遺伝子組換 体、ベクタ ー構築	セルバンク 製造・保管	製造開発	原薬 GMP 製造/ 設備仕様	バイオ原薬 品質試験	製剤 GMP 製造/ 設備仕様		
UNIGEN 本社岐阜 アピ(API) 本社岐阜	製造施設: 揖斐郡池田 (岐阜県) 開発拠点: 瑞穂 (岐阜県)	昆虫細胞 哺乳動物細胞培養 製剤 GMP 製造	◎	◎	◎ アピミズホ先端技術 センター マイクロバイオリ アクター15mL×24 通気攪拌型培養装 置 3L×3,12L×2 シングルユースバ イオリアクター200L ×1 UNIGEN シングルユース 200L×1(昆虫細胞 対応、哺乳動物細胞 準備中) 2,000L×1(哺乳動物 細胞発現系準備中)	◎ ステンレス 生産培養槽 21,000L×2 シングルユース 200L×1(昆虫細胞発現系対応、哺乳動 物細胞準備中) 2,000L×1(哺乳動物細胞発現系準備 中)	◎ UNIGEN 分析法/バリデーション 安定性試験 規格試験 特性解析	◎ アピ池田バイオ医薬品工場 2F 生産ライン: バイアル製剤 (液注) ガラスバイアル(16～24.5mm Φ) ロットスケール: 最大 900L 2 段階過システム採用 C-RABS による充てん環境 温調(5～15℃) 充てん能力: 350 バイアル /min(16φ時) ラミナーフロー無菌エリア巻締 自動検査システム 1F 少量生産ライン: バイアル 製剤(凍結乾燥注及び液注) ガラスバイアル(14mmΦ～ 52mmΦ) ロットスケール: 4,344 本(16mm Φ時) アイソレーター完備 シングルユースシステムを採 用 治験薬製造可	◎ 生物学的製 剤(UNIGEN) 無菌製剤(ア ピ)	遺伝子組換えからバイアル製剤までワン ストップサービスを提供 UNIGEN: 発 現 系 ・ BEVS(BaculovirusExpressionVectorSystem) ・CHOCellsExpressionSystem プロセス開発 治験薬製造 商用製造 アピ: 治験薬製造 自動検査システム完備 三極 GMP 対応設備 シングルユースシステム対応

会社名 (本社所在地)	製造施設 所在地	生産系/ 製剤 GMP 製造	受託サービスの範囲						日本製造業 許可/認定	特色/固有技術
			遺伝子組換 体、ベクタ ー構築	セル/バンク 製造・保管	製造開発	原薬 GMP 製造/ 設備仕様	バイオ原薬 品質試験	製剤 GMP 製造/ 設備仕様		
シミック CMO 本社東京	島田 (静岡県)	製剤 GMP 製造	×	×	×	×	○	◎ 第1 注射剤棟: アンプル製造ライン ロットスケール: 200L 容器: 1,2,3,5mL ガラスアンプル 最終滅菌: 26,900 本/バッチ 低温保管 2~8℃ 第2 注射剤棟 2018 年 10 月稼 働開始: バイアル製造ライン ロットスケール: 10~400L, シ ングルユースにも対応 容器: 1~50mL ガラスバイア ル 充てん: 1,200~8,000 本/hr 凍結乾燥: 15,000 本/バッチ (20mL バイアル) 最終滅菌: 10,000 本/バッチ (20mL バイアル) 無菌保証: アイソレータ, CIP/SIP 低温保管: 2~8℃	◎ 無菌製剤	シミックグループで医薬品のバリューチェ ーンを支援 製剤開発センターが提供するサービス: ・プレフォーミュレーション研究 ・処方設計 ・実験用試作 ・製法検討 ・規格及び試験法の設定 ・予備安定性試験 安定性試験 ・各種バリデーション ・技術移転 ・処方・製法改良
持田製薬工 場 本社大田原	大田原 (栃木県)	製剤 GMP 製造	×	×	×	×	×	◎ 注射剤製造 洗浄: ボツシュ製アンプル, バ イアル, ゴム栓洗浄機 滅菌: ボツシュ製アンプル, バ イアル滅菌機 充てん: ボツシュ製アンプル, バイアル充てん閉塞機 凍結乾燥: 共和真空製凍結乾 燥機 滅菌: ゲティンゲ製アンプル, バイアル滅菌機 巻締: KT 製作所製	◎ 無菌製剤	ボツシュ製大型洗浄, 滅菌機, 無菌充てん 機

会社名 (本社所在地)	製造施設 所在地	生産系/ 製 剤 GMP 製造	受託サービスの範囲						日本製造業 許可/認定	特色/固有技術
			遺伝子組換 体、ベクタ ー構築	セルバンク 製造・保管	製造開発	原薬 GMP 製造/ 設備仕様	バイオ原薬 品質試験	製剤 GMP 製造/ 設備仕様		
ニプロファ ーマ 本社大阪	大館 (秋田県) 伊勢 (三重県)	製 剤 GMP 製造	×	×	×	×	×	◎ 大館工場、伊勢工場 注射剤 プレフィルドシリンジライン ネスト、シングルユース対応 バイアルライン シングルユース対応	◎ 無菌製剤	低溶出バイアル「VALEX®」 デラミネーションやタンパク質凝集発生リ スク抑制 溶解移注射針付プレフィルドシリンジセー フテクト® 検査包装専用工場(伊勢) 日付が書けるジェネパック® インライン印刷可能なクリアログ®
テルモ 本社東京	富士宮 (静岡県) 甲府 (山梨県) テルモ山口 (山口県)	製 剤 GMP 製造	×	×	×	×	×	◎ 富士宮工場、甲府工場、受託 製造展開中 テルモ山口、プレフィルドシリ ンジ新規工場増設予定(2018 年 着工、2021 年稼働開始)	◎ 無菌製剤	シリコンオイルフリー 表面加工技術 “i-coating” 材料 COP を使用したプレフィルドシリンジ “PLAJEX”
AMBIS 本社南城	南城 (沖縄県)	微生物培養	◎	◎	◎	◎ 治験薬 GMP 製造 種菌培養室 5L、20L ジャーファーマンタ ハザード室 90L 培養タンク 精製室 クロマトグラフィー 装置	○ セルバンク試験 タンパク質特性解析	×	×	微生物高密度培養 完全閉鎖系培養システム(特許出願)
YBIRD 本社横浜	横浜 (神奈川県)	動物細胞培 養	◎	◎	◎	◎ 治験薬 GMP 製造 シングルユースシステム WAVE バイオリアクター: max.25L シングルユース培養槽: max.500L	○	×	×	シングルユースシステムにより、洗浄バ リデーションの省略、交差汚染の防止お よび他品目製造に柔軟に対応。
		微生物培養	◎	◎	◎	◎ 治験薬 GMP 製造 ステンレス培養槽 max.200L	○	×	×	現在受託を停止中。

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
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

研究代表者・分担研究者 坂巻弘之 東京理科大学経営学部 教授
研究協力者 日本ジェネリック製薬協会
研究協力者 日本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

要旨

バイオシミラー（以下 BS という）の発売品目数が増えるなかで、製薬企業の BS 事業に対する取り組みや医療関係者の BS への意識も変化しているものと推察し、製薬企業の BS 事業の取り組み状況と BS 研究開発や製造に関わる課題に関する調査ならびに、医療関係者の BS に関する意識調査を行った。

製薬企業 43 社における BS 開発・上市状況は、20 社（46.5%）が自社開発または導入により BS 事業を行っており、まったく BS 事業を行っていない企業は 23 社（53.5%）であった。すなわち、20 社がなんらかの形で BS 事業に取り組んでいた。20 社中 9 社が BS 事業の拡大、新たな BS 事業への参入など積極的な取り組みを行っていた。BS 事業に関わる課題としては、「製造や研究の大半を海外技術に依存」、「開発研究（品質特性・分析試験、非臨床試験、臨床試験）のコストが大きい」、「保険制度における BS 使用に関わるインセンティブが不十分」などが指摘されていた。

医療関係者（病院薬剤師）への調査では、BS 採用の理由として「医療費削減」、「医療機関の経営的メリット」、「患者の自己負担軽減」が上位であるが、採用における懸念点としては、「有効性や安全性の同等/同質性への疑問」、「適応症の違い」があり、医療関係者や患者に対する同等性／同質性への情報提供とあわせ、診療報酬などによる使用促進も検討すべきと考えられた。

A. 調査背景と目的

平成 21 年のソマトロピンのバイオシミラー（以下 BS という）の発売以降、BS の発売品目数は着実に増え、平成 30 年末には、トラスツマブやエタネルセプトなどを含む 16 品目が承認されている。

このような環境のもとで、製薬企業の BS 事業に対する取り組みや医療関係者の BS への意識も変化しているものと推察し、本研究では、以下の 2 調査を実施した。

① 製薬企業の BS 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（以下「企業調査」という）。

② 医療関係者の BS に関する意識調査（本調査の調査客体の中心が薬剤師であるため、以下「薬剤師調査」という）。

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金事業「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究」¹⁾において、BS 開発に関する製薬企業の意識調査が実施された。この調査では、日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会会

員、日本ジェネリック製薬協会（以下、「JGA」という）、バイオシミラー協議会（以下「BS 協議会」という）会員の各社を対象に、BS の開発にあたり、企業が直面している課題および開発推進の阻害要因を明らかにすることを目的にアンケート調査が行われた。

本年度は、JGA ならびに BS 協議会会員企業各社を対象に、バイオ医薬品に関わる事業への取り組み状況の変化、BS 事業に関して、開発、製造、市場に焦点を当てて、課題を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。

一方、医療関係者への調査についても、平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金事業において医師、病院薬剤師を対象に意識調査が実施されている。その後、平成 30 年度から、厚生労働省（以下「厚労省」という）が主体となり、医療関係者対象にバイオ医薬品ならびに BS の理解を進めるための研修事業が実施されるようになった²⁾。BS の品目数が増え、BS の製造販売を行う企業や厚労省の取り組みなど、医療関係者が BS の情報に接する機会も増えていると考えられるが、医療関係者、特に薬剤師が BS の採用等に関してどのような意識を持っているかについて調査を行った。

B. 方法

(1) 企業調査

① 調査対象

調査は、日本ジェネリック製薬協会、日本バイオシミラー協議会に協力を得て実施した。

JGA については、同会正会員企業のうち、BS 協議会会員企業ならびに BS 協議会正会員企業の関連企業を除く企業を対象とした（BS 協議会賛助会員企業については、JGA から発送）。また、BS 協議会については、同会正会員ならびに賛助会員のうち、BS の製造販売、開発（いずれも計画段階を含む）あるいは受託製造を行っている企

業も対象とした（対象から除外した企業は、例えば主としてバイオ医薬品に関わる検査を行う企業 Contract Research Organization: CRO などがある）。

② 調査実施方法

以下の質問項目を含む調査票を作成し、アンケート調査を実施した。

- ・ 企業属性：製薬企業／受託製造組織（Contract Manufacturing Organization：CMO）の別。
製薬企業については、国内系/外資系の別、先発系で後発品（以下「GE」という）を扱う企業／主に GE を製造販売する企業／ベンチャーの別。
- ・ BS の開発・上市状況と変化、新たな参入についてはその理由。
- ・ BS 製造（原薬製造、製剤化）および製造に関わる課題。
- ・ BS 開発ならびに審査制度における課題。
- ・ 市場（薬価制度、保険制度を含む）における課題。
- ・ BS 事業に参入していない企業については、その理由、事業化における課題、今後の参入の可能性。
- ・ CMO における事業内容と受託製造事業における課題と、求められる CMO 育成施策。
- ・ BS に関して開発促進、使用促進に関わる支援策。
- ・ BS 開発等に関わる相談窓口。

調査票は、MS-WORD および pdf にて作成し、各団体の会員企業に対して、それぞれの団体事務局からメールにて送信された。回答は、東京理科大学経営学部坂巻研究室宛にメール又は郵送にて送付することとした。

調査票は、平成 31 年 1 月 25 日にメール送信され、同年 2 月 15 日を回答期限としたが、最終的には期日後に回答のあった 1 社分も含めて集計

を行った。

返送されたアンケートは、事務局において企業名を匿名化し、株式会社矢野経済研究所においてデータ入力・集計が実施された。

③ 倫理的配慮

調査においては、個人情報を取り扱ってはいない。また、データ入力・集計において、個々の企業名は匿名化するとともに、集計においても、個々の企業名や回答者個人が特定されることのないよう配慮した。

(2) 薬剤師調査

① 調査対象

平成30年度厚生労働省事業「バイオ医薬品・バイオシミラー講習会」参加者に対し、アンケート調査を実施した。講習会の主たる参加者は、病院薬剤師であったが、アンケート回答者には、企業勤務者等、医療関係者以外も含まれているため、アンケート回答者から医療関係者（医師、薬剤師）の回答を抽出し、集計を行った。

調査実施場所、実施日、回答数は以下の通りである。なお、薬剤師のうち、病院薬剤師が595名(96.6%)である。

② 調査方法

アンケートは、上記講習会への評価と併せて実施した。講習会終了後に、BS採用に関わる理由、懸念する点、重視する点、BS促進において必要と思われる点について、アンケートに記入し、その場で回収し、集計・解析を行った。

③ 倫理的配慮

調査においては、個人情報を取り扱ってはいない。データ入力・集計においても、個人が特定されることのないよう配慮した。

講習会実施場所とアンケート回収状況

実施日・場所	薬剤師	医師	その他・無回答	総計
9/15 仙台	57	1	16	74
10/13 金沢	28	1	12	41
10/20 京都	28	1	16	45
10/27 東京	71	1	36	108
12/1 名古屋	55	0	38	93
12/8 大阪	73	1	46	120
12/8 徳島	17	1	17	35
12/15 札幌	31	0	16	47
1/20 鹿児島	42	1	13	56
2/2 広島	67	0	20	87
2/2 東京	82	1	60	143
3/10 福岡	65	1	21	87
総計	616	9	311	936

C. 結果

1. 企業調査

(1) 回答状況

アンケートに対して 45 社から回答があった。なお、1 社から、BS 事業について全く取り組んでおらず、すべての質問への回答が困難であることから調査への辞退の旨の連絡を受けている。

(2) 回答企業属性

回答 45 社中、製薬企業は 43 社であり、製薬企業以外は 2 社で、この 2 社は CMO であった。製薬企業 43 社中、日本企業は 36 社、外資系企業が 7 社であった。また、製薬企業のうち主に GE を製造販売する企業が 29 社、先発系で GE を扱う企業 9 社、ベンチャー企業 2 社であった。回答者の所属部門は研究・開発系が多かった(スライド 1、2、3)。

以降、国内系・外資系、先発系・専業系、回答者の所属部門別のクロス集計を示した。

(3) バイオシミラーの開発・上市状況

製薬企業 43 社における BS 開発・上市状況は、「自社開発での上市品目がある」8 社(18.6%)、「導入での上市品目がある」4 社(9.3%)、「自社開発プロジェクトがある」5 社(11.6%)、「導入での開発プロジェクトがある」3 社(7.0%)であり、「上市品目も開発プロジェクトもない」は 23 社(53.5%)であった。すなわち、20 社がなんらかの形で BS 事業に取り組んでいた(スライド 4)。

なお、20 社のうち BS の領域としては、「抗体医薬・融合タンパク・ADC」が 10 社、「抗体医薬以外のタンパク・ペプチド」が 5 社、両者が 5 社であった。

前回調査が行われた平成 27 年度(平成 28 年度調査は平成 27 年実績について調査している)以降の BS 事業の取り組み状況の変化としては、「開発／上市品目はあるが、特段の変化はない」が 11 社(25.6%)、「事業を拡大」5 社(11.6%)、

「事業に新たに参入」3 社(7.0%)、「事業化の検討開始」1 社(2.3%)であった(スライド 5)。事業拡大の内訳としては、海外展開、海外からの新たな導入、国内原薬製造に着手などであった。なお、BS 事業の縮小や撤退はなかった。

(4) バイオシミラー事業参入理由

BS 事業を何らかの形で取り組んでいる 20 社の BS 事業への参入理由としては、「事業性が高い領域と判断したから」を選択した企業が 12 社(60.0%、複数回答)と最も多く、次いで「製造技術に関するノウハウがあったから」6 社(30%)、「自社の製品ラインとの適合性(臨床開発やマーケティング経験が生かせるなど)」5 社(25%)、「有望な導入品があったから」5 社(25%)の順であった。なお、「バイオシミラーの規制環境が整ったから」とする回答はなかった(スライド 6)。

(5) 治験薬、市販製品等の製造の状況

治験薬、開発研究用サンプルの原薬の製造は、自社製造施設で製造が 6 社(30.0%)、CMO/CDMO に委託が 6 社(30.0%)、共同開発／提携先での製造が 7 社(35.0%)であった。CMO/CDMO に委託のうち、国内が 2 社、海外が 4 社であった(スライド 7)。治験薬、開発研究用サンプルの製剤化についても、自社製造施設で製造が 6 社(30.0%)、CMO/CDMO に委託が 5 社(25.0%)、共同開発／提携先での製造が 8 社(40.0%)であった(スライド 8)。

市販製品の原薬については、自社製造施設で製造が 5 社(25.0%)、CMO/CDMO に委託が 6 社(30.0%)、共同開発／提携先での製造が 8 社(40.0%)であり(スライド 9)、製剤化については、自社製造施設で製造が 8 社(40.0%)、CMO/CDMO に委託が 4 社(20.0%)、共同開発／提携先での製造が 8 社(40.0%)であった。製剤化については、自社の国内施設で製造とする企業が 4 社あった(スライド 10)。

(6) バイオシミラー事業の課題

BS 事業に取り組んでいる企業を対象に、BS に関わる課題について、製造、開発ならびに審査、市場（薬価、保険制度を含む）の 3 領域について調査を行った。

BS 製造に関わる課題としては、「製造や研究の大半を海外技術に依存」を指摘する企業が 15 社（75.0%、複数回答）と最も多く、次いで、「バイオ原薬製造にかかる投資が大きく採算性が乏しい」13 社（65.0%）、「製造に関わる人材／ノウハウが不足」、「国内 CMO／CDMO が未成熟」がそれぞれ 12 社（60.0%）であった（スライド 11）。

開発ならびに審査制度における課題としては、「開発研究（品質特性・分析試験、非臨床試験、臨床試験）のコストが大きい」ことを指摘する企業が 19 社（95.0%、複数回答）と最も多く、次いで、「開発に関わる業界ルール（対照薬提供など）の整備が不十分」9 社（45.0%）、「開発に関わる人材／ノウハウが不足」ならびに「開発ガイドラインなど、規制・制度の整備、戦略が不十分」それぞれ 7 社（35.0%）であった（スライド 12）。

市場（薬価、保険制度を含む）に関する課題としては、「保険制度における BS 使用に関わるインセンティブが不十分」を指摘する企業が 19 社（95.0%、複数回答）と最も多く、次いで「保険制度、社会保障制度において BS 使用促進と整合性がとれていない」が 16 社（80%）、「公的な啓発・情報提供が不十分」11 社（55.0%）であった（スライド 13）。

(7) バイオシミラー事業に参入しない企業

BS 事業に取り組んでいない 23 社に対して、BS 事業に参入しない、検討していない理由を調査した。その結果、参入・検討していない要因として最も多かったのは、「新たな投資リスクが大きい／不明確」13 社（56.5%）が最も多く、次いで「人材／ノウハウが既存事業と合わない」5 社（21.7%）、「既存事業／領域と合わない」4 社

（17.4%）の順であった（スライド 14）。より具体的な理由についても、投資金額の大きさ／不確実性、人材の問題を指摘する回答が多かった（スライド 15）。

今後の BS 事業への参入可能性としては、23 社中 6 社（26.1%）が「ある」と回答した（スライド 16）。

(8) 受託製造組織

受託製造組織からの回答は 2 社であった。（本年度研究において、研究協力者岡村氏により、国内 CMO／CDMO について悉皆調査が行われており、わが国 CMO／CDMO は 8 社あるとされているが、BS 協議会会員企業は 2 社のみであるため、アンケート結果の集計としては示していない）

事業内容は、それぞれ原薬製造、細胞構築・原薬製造プロセス開発・原薬製造であった。

受託製造事業において特に重要と感じている課題としては、「バイオ医薬品製造に係る人材の確保」、「海外のバイオ医薬品と CMO/CDMO と比較した際の経験不足」、「各都道府県の規制当局の理解が不十分」、「案件が流動的（委託者側の開発中断等）」が挙げられていた。

今後、日本国内におけるバイオシミラー製造進展のために必要な政策的援助としては、「製薬企業が国内 CMO／CDMO を利用することに対するインセンティブ」、「税制上の優遇」、「当局と一体となった新たな技術開発支援（連続生産など）」「開発費用が高額で、現状、国内企業主導の BS 開発が困難となっていることから、治験の軽減措置」との意見があった。

(9) バイオシミラーに関わる公的支援

今後さらに BS 開発を促進するために必要と思われる公的な支援について、回答 45 社に対して質問を行った。その結果、「製造設備の新たな投資に関わる支援」を指摘する企業が 22 社（48.9%、複数回答）と最も多く、次いで「薬価制度における

インセンティブ」21 社(46.7%)、「一般国民、患者への公的な啓発・情報提供」および「開発ガイドラインなど、規制・制度の整備」それぞれ 18 社(40.0%)の順であった(スライド 18)。

一方、BS 使用促進のために必要と思われる事項としては、「保険制度、社会保障制度におけるインセンティブ」を指摘する企業が 37 社(82.2%、複数回答)と最も多く、次いで「医療関係者への公的な啓発・情報提供」31 社(68.9%)であった(スライド 19)。

(10) 相談窓口

BS 開発等に関連して、相談する窓口としては、厚生労働省ならびに同省関連組織が多かったが、日本バイオシミラー協議会や学会に相談するとする企業も 1/4 程度あった(複数回答、スライド 19。スライド 20 は白紙)。

2. 薬剤師調査

BS 採用の最大の理由については、「医療費削減」、「医療機関の経営的メリット」、「患者の自己負担軽減」が上位であった(スライド 21)。

BS 採用において最も懸念する点としては、「有効性や安全性の同等/同質性への疑問」、「適応症の違い」が上位であった(スライド 22)。

BS 採用において、特に重視する点としては、「第 3 相試験」、「製造販売後データ」、「PK・PD」、「品質特性試験」が上位であった(上位 3 つ選択、スライド 23)。

BS の使用を進める上で特に必要と考える点としては、「厚労省による、医療関係者に対する BS についての情報提供及び周知徹底」、「ガイドライン」、「スイッチ試験」が上位であった(上位 3 つ選択、スライド 24)。

D. 考察・結論

1. 企業調査

本年度研究では、日本バイオシミラー協議会と日本ジェネリック製薬協会会員を対象に、平成 28 年度以降の BS 事業への取り組み状況の変化とともに、製造、研究・開発、保険・薬価制度を含む BS 市場、それぞれに関する課題について、調査を行った。

その結果、製薬企業 43 社における BS 開発・上市状況は、20 社(46.5%)が自社開発または導入により BS 事業を行っており、まったく BS 事業を行っていない企業は 23 社(53.5%)であった。すなわち、20 社がなんらかの形で BS 事業に取り組んでいた。20 社中 9 社が BS 事業拡大、新たな BS 事業への参入など積極的な取り組みを行っていた。一方、BS 事業の縮小や撤退はなかった。

製造に関しては、治験薬、開発研究用サンプルとも、自社製造施設、CMO/CDMO に委託、共同開発／提携先での製造が上位であるものの、自社と回答した企業の大半は外資系企業であり、CMO/CDMO、共同開発／提携先も海外企業が中心であることから、わが国での製造はいまだ低調であるといえる。

そこで製造に関わる課題について調査したところ、「海外技術に依存」、「投資が大きく採算性が乏しい」13 社(65.0%)、「人材／ノウハウ不足」を指摘する意見が上位を占めた。また、「国内 CMO／CDMO が未成熟」を指摘する意見も多かった。

製薬企業における BS 開発に関わる課題については、平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金事業(豊島班)において調査が実施されているが、この調査でも、日本国内のバイオ医薬品分野での人材の不足、及びバイオ分野で信頼のおける CMO の不足等が課題として指摘されている。

CMO／CDMO からのアンケート回答は 2 社からあった。岡村による調査にも示されているように、わが国でも平成 29 年～30 年度にかけて、いくつ

かの CMO/CDMO がプラント稼動、業務受託を開始している³⁾。今回は 2 社からの回答であったが、受託製造事業において特に重要と感じている課題としては、「バイオ医薬品製造に係る人材の確保」、「海外のバイオ医薬品と CMO/CDMO と比較した際の経験不足」、「各都道府県の規制当局の理解が不十分」、「案件が流動的(委託者側の開発中断等)」が挙げられていた(特に重要と思われる課題を 3 つに絞って回答)。

研究・開発における課題としては、「開発研究(品質特性・分析試験、非臨床試験、臨床試験)のコストが大きい」ことを指摘する意見が多く、コストについては、製造についても課題の上位に位置しているとともに、BS に関わる公的支援でも、「製造設備の新たな投資に関わる支援」を求める意見が多かった。

この結果から、わが国にいて BS の開発、製造を進めるためには、人材育成と製造および研究・開発の新たな投資に対するなんらかの支援策が必要と考えられる。特に、人材育成については、CMO からも課題として指摘されており、国内 CMO の育成においても、人材育成が引き続き重要な課題といえる。

一方、市場(薬価、保険制度を含む)に関する課題としては、「保険制度における BS 使用に関わるインセンティブが不十分」、「保険制度、社会保障制度において BS 使用促進と整合性がとれていない」、「公的な啓発・情報提供が不十分」を指摘する意見が多かった。

BS 製造や研究開発コスト低減は重要な課題であり、コスト低減は産官による取り組みが必要である。一方、BS 市場が、採算性のある市場であることが望まれる。

平成 28 年度調査でも、「BS の有効性・安全性が医療関係者・国民に正しく認知されていないため、開発しても医療現場で使用される見込みが難しい状況にある。このため、BS の開発・使用促進には、先行バイオ医薬品とその BS の有効

性・安全性に関する同等性が社会的に認知されることが必要である」と結論付けている。

本調査結果でも、保険制度と関係者の啓発が課題として指摘されており、BS 普及のために、引き続き、医療関係者・国民の BS 使用に対する理解推進が重要と考えられる。また、保険制度・薬価制度においても、BS 普及の動機づけの施策が検討されるべきと考えられた。

2. 薬剤師調査

医療関係者の BS に対する意識調査としては、平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金事業において医師、病院薬剤師を対象に意識調査が実施されている。この調査では、日本病院薬剤師会名簿に登録されている病院のうち 500 床以上の 432 病院の薬剤部門長宛てに郵送、返信方式で実施し、132 施設の薬剤師から回答が得られている。

この調査において、BS を積極的に採用する理由としては、「医療機関の経済的メリット」56.5%、「医療費削減」30.6%、「患者負担軽減」が 12.9% の順であった。今回の調査では、「医療費削減」が最も多く、ついで「医療機関の経営的メリット」、「患者負担軽減」の順であった。調査客体(平成 28 年度調査は薬剤部・科長、今回は、勤務薬剤師も含む)の違いもあり、単純な比較はできないが、いずれにしても、BS 採用において医療機関ならびに患者メリットも重要といえる。今回の調査における懸念点としては、これら経済的、経営的要因は、相対的に下位にきているものの、制度設計においても、これらの点に留意すべきと思われる。

BS 採用において懸念される点についても、平成 28 年度では、有効性における懸念、安全性における懸念、それぞれ別に調査しており、今回の調査とは質問方法が異なるが、平成 28 年度調査でも、「同等性の臨床試験結果があれば心配ない」との回答が最も多く、次いで、「先行品から BS

に切り替えた際の同等性」を指摘する意見であった。今回の調査でも「有効性や安全性の同等/同質性への疑問」は懸念点の最上位であり、また、採用において重視する点でも臨床比較試験が、使用促進における要因でも「BS への切り替えについての臨床試験」が上位に来ていた。これら BS に関わる臨床試験のあり方(スイッチ試験など)についても、継続して議論することが重要であるが、臨床試験を含め、BS の先行品に対する同等性/同質性について、臨床試験を含む BS の試験成績をどのように解釈すべきかの情報提供や啓発のあり方が重要であるといえる。

E. 結語

製薬企業が、わが国において BS の研究・開発、製造を積極的に取り組むためには、人材育成と製造および研究・開発の新たな投資に対する支援策が必要である。また、BS 普及のために、引き続き、医療関係者、国民の BS 使用に対する理解推進が重要であり、保険制度・薬価制度においても、BS 普及の動機づけの施策が検討されるべきである。

F. 参考文献

- 1) 平成 28 年度厚労科研特別研究「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究」
https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NI_DD00.do?resrchNum=201605010A
- 2) 厚生労働省: バイオ医薬品・バイオシミラー講習会
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html
- 3) 岡村元義: 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動向－国内編－
PHARM TECH JAPAN, Vol.34 No.10,
p.23-35, 2018 年 8 月号、および
平成 30 年度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「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」

G. 健康危険情報

該当しない。

H. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

I. 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。

J. 添付資料

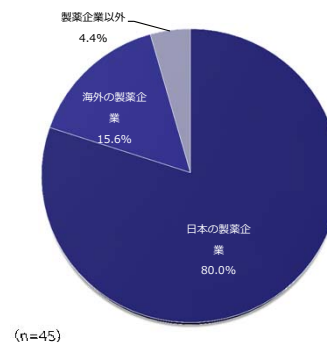
1. バイオシミラーに関わる企業の取り組みならびに医療関係者の意識調査の結果スライド
2. 「製薬企業のバイオシミラー事業取り組み状況ならびに製造／研究開発に関わる課題に関する調査」調査票

1

質問1. 回答企業の属性 (1) 単一回答 : S A

企業調査

		調査数	企業の属性			
			日本の製薬企業	海外の製薬企業	製薬企業以外	
全体		45	36	7	2	
		100.0	80.0	15.6	4.4	
企業属性別	製薬企業計	43	36	7	-	
		100.0	83.7	16.3	-	
	日本の製薬企業	36	36	-	-	
		100.0	100.0	-	-	
	海外の製薬企業	7	-	7	-	
製薬企業属性別		100.0	-	100.0	-	
	製薬企業以外	2	-	-	2	
		100.0	-	-	100.0	
	主にジェネリック医薬品企業	29	25	4	-	
		100.0	86.2	13.8	-	
製薬企業別の属性	先発系でジェネリックも扱う企業	9	6	3	-	
		100.0	66.7	33.3	-	
	その他	5	5	-	-	
		100.0	100.0	-	-	
	所属部門別	薬事・渉外	9	8	1	-
		100.0	88.9	11.1	-	
研究・開発		20	18	2	-	
		100.0	90.0	10.0	-	
経営企画		3	2	-	1	
		100.0	66.7	-	33.3	
営業・マーケティング・メディカル		5	3	1	1	
		100.0	60.0	20.0	20.0	
製造		-	-	-	-	
		-	-	-	-	
その他		8	5	3	-	
		100.0	62.5	37.5	-	



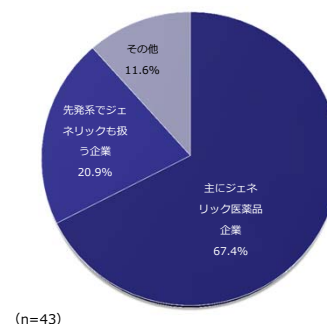
※ 調査対象企業は、JGA会員企業、BS協議会会員企業

2

質問1-1. 製薬企業の属性 : S A

企業調査

		調査数	製薬企業の属性		
			主にジェネリック医薬品企業	先発系でもジェネリックも扱う企業	その他
企業属性 別	全体	43	29	9	5
		100.0	67.4	20.9	11.6
	製薬企業計	43	29	9	5
		100.0	67.4	20.9	11.6
	日本の製薬企業	36	25	6	5
		100.0	69.4	16.7	13.9
	海外の製薬企業	7	4	3	—
		100.0	57.1	42.9	—
	製薬企業以外	—	—	—	—
		—	—	—	—
製薬 企業別 の属性	主にジェネリック医薬品企業	29	29	—	—
		100.0	100.0	—	—
	先発系でジェネリックも扱う企業	9	—	9	—
		100.0	—	100.0	—
	その他	5	—	—	5
	100.0	—	—	100.0	
所属 部門別	薬事・渉外	9	7	2	—
		100.0	77.8	22.2	—
	研究・開発	20	13	4	3
		100.0	65.0	20.0	15.0
	経営企画	2	1	—	1
		100.0	50.0	—	50.0
	営業・マーケティング・メディカル	4	3	—	1
		100.0	75.0	—	25.0
	製造	—	—	—	—
		—	—	—	—
その他	8	5	3	—	
	100.0	62.5	37.5	—	



その他

事業目的をバイオシミラーに特化した製薬企業

CDMO

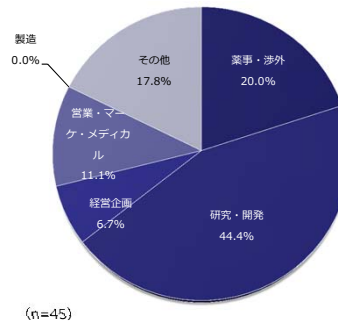
ベンチャー企業

3

質問2. 回答者の所属：S A

企業調査

	調査数	回答者の所属部門					
		薬事・渉外	研究・開発	経営企画	営業・マーケティング・メディカル	製造	その他
全体	45	9	20	3	5	-	8
	100.0	20.0	44.4	6.7	11.1	-	17.8
製薬企業計	43	9	20	2	4	-	8
	100.0	20.9	46.5	4.7	9.3	-	18.6
日本の製薬企業	36	8	18	2	3	-	5
	100.0	22.2	50.0	5.6	8.3	-	13.9
海外の製薬企業	7	1	2	-	1	-	3
	100.0	14.3	28.6	-	14.3	-	42.9
製薬企業以外	2	-	-	1	1	-	-
	100.0	-	-	50.0	50.0	-	-
主にジェネリック医薬品企業	29	7	13	1	3	-	5
	100.0	24.1	44.8	3.4	10.3	-	17.2
先発系でジェネリックも扱う企業	9	2	4	-	-	-	3
	100.0	22.2	44.4	-	-	-	33.3
その他	5	3	1	1	-	-	-
	100.0	-	60.0	20.0	20.0	-	-
薬事・渉外	9	9	-	-	-	-	-
	100.0	100.0	-	-	-	-	-
研究・開発	20	-	20	-	-	-	-
	100.0	-	100.0	-	-	-	-
経営企画	3	-	-	3	-	-	-
	100.0	-	-	100.0	-	-	-
営業・マーケティング・メディカル	5	-	-	-	5	-	-
	100.0	-	-	-	100.0	-	-
製造	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
その他	8	-	-	-	-	-	8
	100.0	-	-	-	-	-	100.0



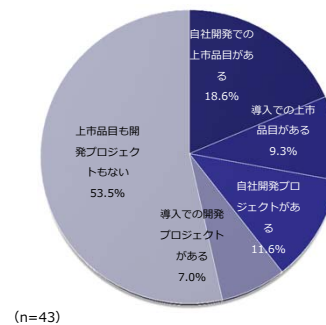
その他	
事業開発部門	メディカルアフェアーズ部門
信頼性保証部門	事業開発本部
コーポレート本部	管理本部
業務部	

4

質問3. バイオシミラーの開発・上市状況：S A

企業調査

	調査数	バイオシミラーの開発・上市状況					
		自社開発 での上市 品目がある	導入での 自社開発 品目がある	自社開発 プロジェクトがある	導入での 自社開発 プロジェクトがある	自社開発 プロジェクトがない	導入での 自社開発 プロジェクトがない
全体	43	8	4	5	3	23	53.5
	100.0	18.6	9.3	11.6	7.0	53.5	12.5
製薬企業計	43	8	4	5	3	23	53.5
	100.0	18.6	9.3	11.6	7.0	53.5	12.5
日本の製薬企業	36	4	4	4	2	22	61.1
	100.0	11.1	11.1	11.1	5.6	61.1	14.3
海外の製薬企業	7	4	-	1	1	1	14.3
	100.0	57.1	-	14.3	14.3	14.3	14.3
製薬企業以外	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
主にジェネリック医薬品企業	29	5	2	3	1	18	62.1
	100.0	17.2	6.9	10.3	3.4	62.1	14.3
先発系でジェネリックも扱う企業	9	2	1	1	2	3	33.3
	100.0	22.2	11.1	11.1	22.2	33.3	14.3
その他	5	1	1	1	-	2	40.0
	100.0	20.0	20.0	20.0	-	40.0	14.3
薬事・渉外	9	1	-	-	-	8	88.9
	100.0	11.1	-	-	-	88.9	14.3
研究・開発	20	4	3	4	2	7	35.0
	100.0	20.0	15.0	20.0	10.0	35.0	14.3
経営企画	2	1	-	-	-	1	50.0
	100.0	50.0	-	-	-	50.0	14.3
営業・マーケティング・メディカル	4	1	-	-	-	3	75.0
	100.0	25.0	-	-	-	75.0	14.3
製造	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
その他	8	1	1	1	1	4	50.0
	100.0	12.5	12.5	12.5	12.5	50.0	14.3

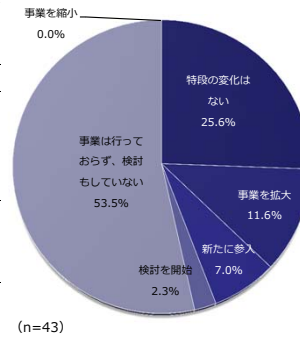


※ 国内企業20社がなんらかの形でバイオシミラー開発に取り組んでいる。
 ※ 外資系企業はBS協議会会員企業が中心であるため、国内系との比較は困難である。

5

質問4. 2015年度以降、バイオシミラーへの取組み状況の変化 : S A 企業調査

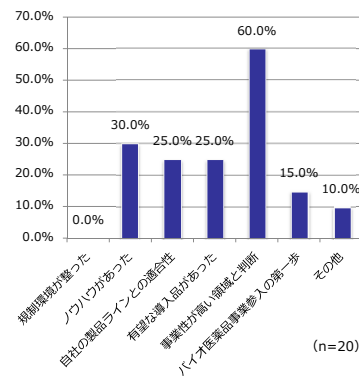
	調査数	2015年度以降におけるBSへの取組み状況の変化					
		開発/上市品目はあるが、特段の変化はない	事業を拡大した	事業に新たに参入した	事業化の後、検討を開始した	事業は行っており、検討もしていない	事業を縮小した
全体	43	11	5	3	1	23	-
	100.0	25.6	11.6	7.0	2.3	53.5	-
企業属性別	43	11	5	3	1	23	-
	100.0	25.6	11.6	7.0	2.3	53.5	-
日本の製薬企業	36	7	5	1	1	22	-
	100.0	19.4	13.9	2.8	2.8	61.1	-
海外の製薬企業	7	4	-	2	-	1	-
	100.0	57.1	-	28.6	-	14.3	-
製薬企業以外	-	-	-	-	-	-	-
企業属性別	-	-	-	-	-	-	-
主にジェネリック医薬品企業	29	6	2	2	1	18	-
	100.0	20.7	6.9	6.9	3.4	62.1	-
先発系でジェネリックも扱う企業	9	3	2	1	-	3	-
	100.0	33.3	22.2	11.1	-	33.3	-
その他	5	2	1	-	-	2	-
	100.0	40.0	20.0	-	-	40.0	-
所属部門別	9	1	-	-	-	8	-
	100.0	11.1	-	-	-	88.9	-
薬事・渉外	20	8	4	-	1	7	-
	100.0	40.0	20.0	-	5.0	35.0	-
研究・開発	2	-	1	-	-	1	-
	100.0	-	50.0	-	-	50.0	-
経営企画	4	-	-	1	-	3	-
	100.0	-	-	25.0	-	75.0	-
営業・マーケティング・メディカル	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
製造	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
その他	8	2	-	2	-	4	-
	100.0	25.0	-	25.0	-	50.0	-



※ 製薬企業9社がバイオシミラー事業拡大や新規参入(検討含む)を行っている。
 ※ 外資系企業はBS協議会会員企業が中心であるため、国内系との比較は困難である。

6 質問5. 質問3で「バイオシミラーの上市品目/開発プロジェクトがある」を選択
バイオシミラーに参入した理由 : MA (複数回答) 企業調査

	調査数	バイオシミラーに参入した理由							
		バイオシミラーに関する規制環境が整った	製造技術に関するノウハウがあった	自社の製品ラインとの適合性	事業化の有望な参入品があった	事業性が高い領域と判断した	バイオ医薬品事業参入の第一歩として進捗と判断した	その他	
全体	20	-	6	5	5	12	3	2	
	100.0	-	30.0	25.0	25.0	60.0	15.0	10.0	
企業属性別	20	-	6	5	5	12	3	2	
	100.0	-	30.0	25.0	25.0	60.0	15.0	10.0	
日本の製薬企業	14	-	3	4	5	8	2	1	
	100.0	-	21.4	28.6	35.7	57.1	14.3	7.1	
海外の製薬企業	6	-	3	1	-	4	1	1	
	100.0	-	50.0	16.7	-	66.7	16.7	16.7	
製薬企業以外	-	-	-	-	-	-	-	-	
企業属性別	-	-	-	-	-	-	-	-	
主にジェネリック医薬品企業	11	-	3	2	2	6	1	2	
	100.0	-	27.3	18.2	18.2	54.5	9.1	18.2	
先発系でジェネリックも扱う企業	6	-	2	3	2	4	2	-	
	100.0	-	33.3	50.0	33.3	66.7	33.3	-	
その他	3	-	1	-	1	2	-	-	
	100.0	-	33.3	-	33.3	66.7	-	-	
所属部門別	1	-	1	1	-	1	-	-	
	100.0	-	100.0	100.0	-	100.0	-	-	
研究・開発	13	-	2	4	4	8	2	1	
	100.0	-	15.4	30.8	30.8	61.5	15.4	7.7	
経営企画	1	-	1	-	-	1	-	-	
	100.0	-	100.0	-	-	100.0	-	-	
営業・マーケティング・メディカル	1	-	1	-	-	1	-	-	
	100.0	-	100.0	-	-	100.0	-	-	
製造	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	
その他	4	-	1	-	1	1	1	1	
	100.0	-	25.0	-	25.0	25.0	25.0	25.0	



その他
 自社の事業領域においてBSが必要とされているから
 海外法人のバイブライン中の品目で日本で市場性のある品目を開発した

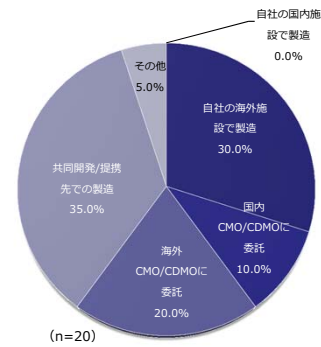
※ BS事業参入理由、「事業性が高い領域との判断」がもっとも多い理由。

7

質問7-1. 治験薬・開発用サンプル原薬の製造 : SA

企業調査

	調査数	自社の国内施設で製造	自社の海外施設で製造	国内 CMO/CDMO OIに委託	海外 CMO/CDMO OIに委託	共同開発/提携先での製造	その他
全体	20	0	6	2	4	7	1
	100.0	0.0	30.0	10.0	20.0	35.0	5.0
製薬企業計	20	0	6	2	4	7	1
	100.0	0.0	30.0	10.0	20.0	35.0	5.0
日本の製薬企業	14	0	1	2	3	7	1
	100.0	0.0	7.1	14.3	21.4	50.0	7.1
海外の製薬企業	6	0	5	0	1	0	0
	100.0	0.0	83.3	0.0	16.7	0.0	0.0
製薬企業以外	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
主にジェネリック医薬品企業	11	0	4	0	3	3	1
	100.0	0.0	36.4	0.0	27.3	27.3	9.1
先発系でジェネリックも扱う企業	6	0	2	0	1	3	0
	100.0	0.0	33.3	0.0	16.7	50.0	0.0
その他	3	0	0	2	0	1	0
	100.0	0.0	0.0	66.7	0.0	33.3	0.0
薬事・渉外	1	0	1	0	0	0	0
	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
研究・開発	13	0	3	1	3	5	1
	100.0	0.0	23.1	7.7	23.1	38.5	7.7
経営企画	1	0	0	1	0	0	0
	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
営業・マーケティング・メディカル	1	0	1	0	0	0	0
	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
製造	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他	4	0	1	0	1	2	0
	100.0	0.0	25.0	0.0	25.0	50.0	0.0



その他
国内及び海外CMO/CDMOへの委託を併用

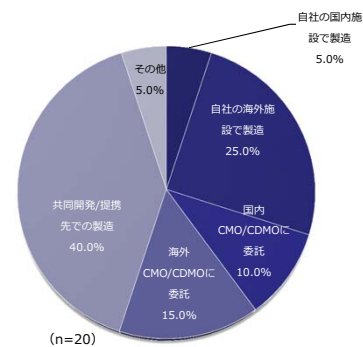
※ 国内企業の治験薬・開発用サンプル原薬の製造の半数は提携先、残りは大半がCMO利用。

8

質問7-2. 治験薬の製剤化 : SA

企業調査

	調査数	自社の国内施設で製造	自社の海外施設で製造	国内 CMO/CDMO OIに委託	海外 CMO/CDMO OIに委託	共同開発/提携先での製造	その他
全体	20	1	5	2	3	8	1
	100.0	5.0	25.0	10.0	15.0	40.0	5.0
製薬企業計	20	1	5	2	3	8	1
	100.0	5.0	25.0	10.0	15.0	40.0	5.0
日本の製薬企業	14	1	1	2	2	7	1
	100.0	7.1	7.1	14.3	14.3	50.0	7.1
海外の製薬企業	6	0	4	0	1	1	0
	100.0	0.0	66.7	0.0	16.7	16.7	0.0
製薬企業以外	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
主にジェネリック医薬品企業	11	1	3	0	2	4	1
	100.0	9.1	27.3	0.0	18.2	36.4	9.1
先発系でジェネリックも扱う企業	6	0	2	0	1	3	0
	100.0	0.0	33.3	0.0	16.7	50.0	0.0
その他	3	0	0	2	0	1	0
	100.0	0.0	0.0	66.7	0.0	33.3	0.0
薬事・渉外	1	0	1	0	0	0	0
	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
研究・開発	13	1	3	1	2	5	1
	100.0	7.7	23.1	7.7	15.4	38.5	7.7
経営企画	1	0	0	1	0	0	0
	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
営業・マーケティング・メディカル	1	0	1	0	0	0	0
	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
製造	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他	4	0	0	0	1	3	0
	100.0	0.0	0.0	0.0	25.0	75.0	0.0



その他
国内及び海外CMO/CDMOへの委託を併用

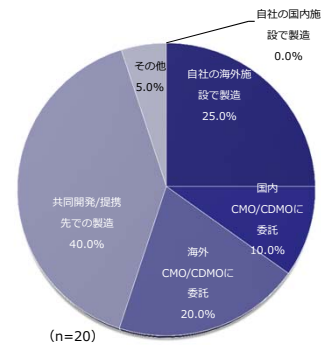
※ 国内企業で自社施設で治験薬製剤化を行う企業は全体の1/4。

9

質問7-3. 市販製品用原薬の製造 : SA

企業調査

	調査数	自社の国内施設で製造	自社の海外施設で製造	国内 CMO/CDMO/OIに委託	海外 CMO/CDMO/OIに委託	共同開発/提携先での製造	その他
全体	20	—	5	2	4	8	1
	100.0	—	25.0	10.0	20.0	40.0	5.0
製薬企業計	20	—	5	2	4	8	1
	100.0	—	25.0	10.0	20.0	40.0	5.0
日本の製薬企業	14	—	1	2	3	7	1
	100.0	—	7.1	14.3	21.4	50.0	7.1
海外の製薬企業	6	—	4	—	1	1	—
	100.0	—	66.7	—	16.7	16.7	—
製薬企業以外	—	—	—	—	—	—	—
主にジェネリック医薬品企業	11	—	4	—	3	3	1
	100.0	—	36.4	—	27.3	27.3	9.1
先発系でジェネリックも扱う企業	6	—	1	—	1	4	—
	100.0	—	16.7	—	16.7	66.7	—
その他	3	—	—	2	—	1	—
	100.0	—	—	66.7	—	33.3	—
薬事・渉外	1	—	—	—	—	1	—
	100.0	—	—	—	—	100.0	—
研究・開発	13	—	3	1	3	5	1
	100.0	—	23.1	7.7	23.1	38.5	7.7
経営企画	1	—	—	1	—	—	—
	100.0	—	—	100.0	—	—	—
営業・マーケティング・メディカル	1	—	1	—	—	—	—
	100.0	—	100.0	—	—	—	—
製造	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—
その他	4	—	1	—	1	2	—
	100.0	—	25.0	—	25.0	50.0	—



その他

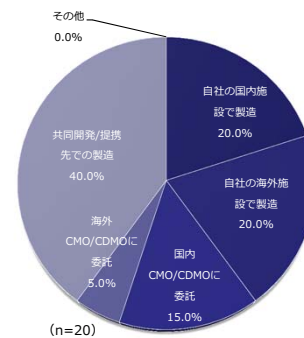
国内及び海外CMO/CDMOへの委託を併用

10

質問7-4. 市販製品の製剤化 : SA

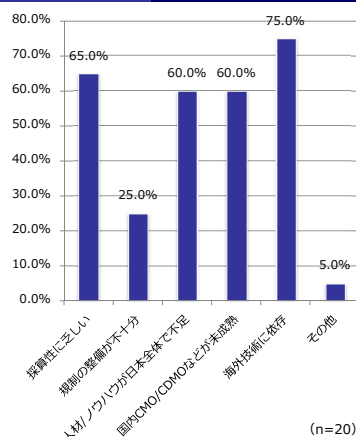
企業調査

	調査数	自社の国内施設で製造	自社の海外施設で製造	国内 CMO/CDMO/OIに委託	海外 CMO/CDMO/OIに委託	共同開発/提携先での製造	その他
全体	20	4	4	3	1	8	—
	100.0	20.0	20.0	15.0	5.0	40.0	—
製薬企業計	20	4	4	3	1	8	—
	100.0	20.0	20.0	15.0	5.0	40.0	—
日本の製薬企業	14	3	1	2	1	7	—
	100.0	21.4	7.1	14.3	7.1	50.0	—
海外の製薬企業	6	1	3	1	—	1	—
	100.0	16.7	50.0	16.7	—	16.7	—
製薬企業以外	—	—	—	—	—	—	—
主にジェネリック医薬品企業	11	3	2	1	1	4	—
	100.0	27.3	18.2	9.1	9.1	36.4	—
先発系でジェネリックも扱う企業	6	1	2	—	—	3	—
	100.0	16.7	33.3	—	—	50.0	—
その他	3	—	—	2	—	1	—
	100.0	—	—	66.7	—	33.3	—
薬事・渉外	1	—	1	—	—	—	—
	100.0	—	100.0	—	—	—	—
研究・開発	13	3	2	2	1	5	—
	100.0	23.1	15.4	15.4	7.7	38.5	—
経営企画	1	—	—	1	—	—	—
	100.0	—	—	100.0	—	—	—
営業・マーケティング・メディカル	1	—	1	—	—	—	—
	100.0	—	100.0	—	—	—	—
製造	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—
その他	4	1	—	—	—	3	—
	100.0	25.0	—	—	—	75.0	—



質問9-1. バイオシミラー製造における課題：上位3つ

企業調査

[illegible]

その他

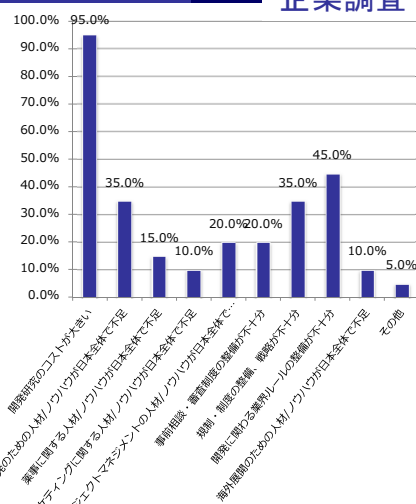
海外製造のため選択肢の製造課題に該当しない

※ 国内製造組織、投資、人材

12

質問9-2. バイオシミラー開発ならびに審査制度における課題：上位3つ

企業調査

[illegible]

その他

医療現場（医師）がバイオシミラーに興味がない

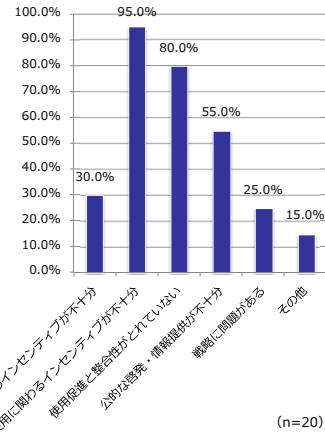
※ 研究開発コストと対照薬入手ルール

(n=20)

13

質問9-3. 市場（薬価、保険制度を含む）における課題：上位3つ 企業調査

	調査数	市場における課題(3つ)					
		薬価制度における関与のインセンティブが不十分	保険制度における使用のインセンティブが不十分	保険制度・社会保険用に関する公的な啓発・情報提供が不十分	バイオシミラーに関する公的な啓発・情報提供が不十分	先行品企業との競争・マーケティング戦略に関する課題がある	その他
全体	20	6	19	16	11	5	3
	100.0	30.0	95.0	80.0	55.0	25.0	15.0
製薬企業計	20	6	19	16	11	5	3
	100.0	30.0	95.0	80.0	55.0	25.0	15.0
日本の製薬企業	14	4	14	12	8	2	2
	100.0	28.6	100.0	85.7	57.1	14.3	14.3
海外の製薬企業	6	2	5	4	3	3	1
	100.0	33.3	83.3	66.7	50.0	50.0	16.7
製薬企業以外	—	—	—	—	—	—	—
主に関与しない企業	11	4	11	10	5	3	—
	100.0	36.4	100.0	90.9	45.5	27.3	—
先発系でジェネリックも扱う企業	6	1	5	4	4	1	3
	100.0	16.7	83.3	66.7	66.7	16.7	50.0
その他	3	1	3	2	2	1	—
	100.0	33.3	100.0	66.7	66.7	33.3	—
薬事・渉外	1	—	1	1	1	—	1
	100.0	—	100.0	100.0	100.0	—	100.0
研究・開発	13	4	13	11	8	2	1
	100.0	30.8	100.0	84.6	61.5	15.4	7.7
経営企画	1	—	1	1	—	—	—
	100.0	—	100.0	100.0	—	—	—
営業・マーケティング・メディカル	1	1	1	1	1	1	—
	100.0	100.0	100.0	—	—	100.0	—
製造	—	—	—	—	—	—	—
その他	4	1	3	4	2	1	1
	100.0	25.0	75.0	100.0	50.0	25.0	25.0



その他

薬価制度の整備または不透明性 (バイオシミラー及びバイオセム)

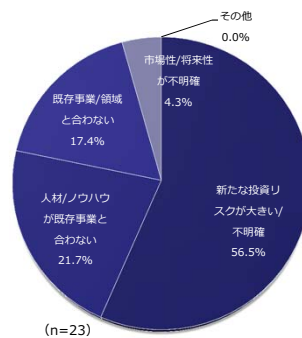
バイオセムに対する規制当局の対応

※ BS使用促進にかかわる保険制度

14

質問10. バイオシミラーに参入しない・検討をしていない理由：SA 企業調査

	調査数	参入・検討をしていない理由				
		新たな投資リスクが大きい/不明確	人材/ノウハウが既存事業と合わない	既存事業/領域と合わない	市場性/将来性が不明確	その他
全体	23	13	5	4	1	—
	100.0	56.5	21.7	17.4	4.3	—
製薬企業計	23	13	5	4	1	—
	100.0	56.5	21.7	17.4	4.3	—
日本の製薬企業	22	12	5	4	1	—
	100.0	54.5	22.7	18.2	4.5	—
海外の製薬企業	1	1	—	—	—	—
	100.0	100.0	—	—	—	—
製薬企業以外	—	—	—	—	—	—
主に関与しない企業	18	9	4	4	1	—
	100.0	50.0	22.2	22.2	5.6	—
先発系でジェネリックも扱う企業	3	2	1	—	—	—
	100.0	66.7	33.3	—	—	—
その他	2	2	—	—	—	—
	100.0	100.0	—	—	—	—
薬事・渉外	8	4	3	1	—	—
	100.0	50.0	37.5	12.5	—	—
研究・開発	7	5	2	—	—	—
	100.0	71.4	28.6	—	—	—
経営企画	1	—	—	—	1	—
	100.0	—	—	—	100.0	—
営業・マーケティング・メディカル	3	1	—	2	—	—
	100.0	33.3	—	66.7	—	—
製造	—	—	—	—	—	—
その他	4	3	—	1	—	—
	100.0	75.0	—	25.0	—	—

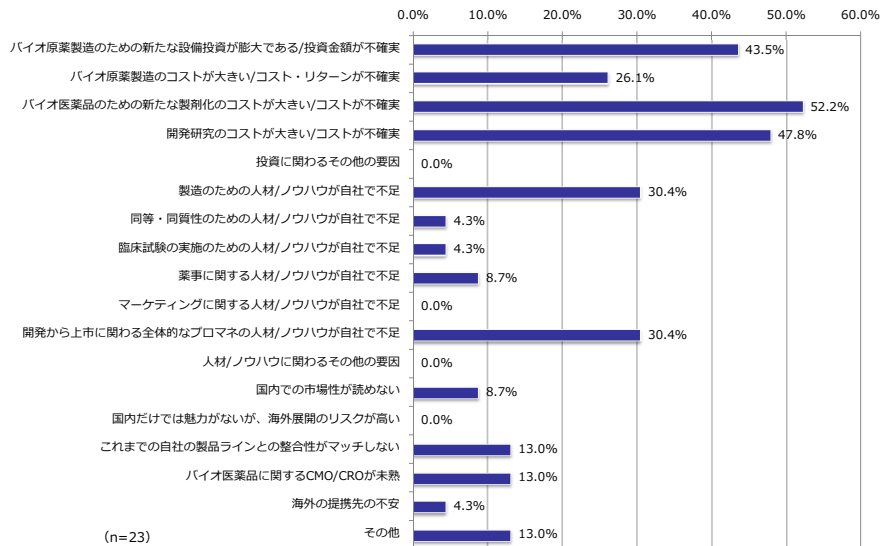


※ 投資リスク

15

質問11. バイオシミラーに参入しない・検討をしていない具体的な課題：上位3つ

企業調査

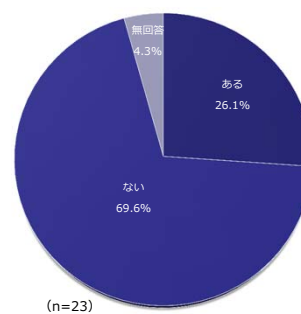


16

質問12. バイオシミラー事業参入への可能性：SA

企業調査

	調査数	参入を検討する可能性		
		ある	ない	無回答
全体	23	6	16	4.3
	100.0	26.1	69.6	4.3
製薬企業計	23	6	16	1
	100.0	26.1	69.6	4.3
日本の製薬企業	22	6	16	—
	100.0	27.3	72.7	—
海外の製薬企業	1	—	—	1
	100.0	—	—	100.0
製薬企業以外	—	—	—	—
	—	—	—	—
主にジェネリック医薬品企業	18	6	12	—
	100.0	33.3	66.7	—
先発系でジェネリックも扱う企業	3	—	2	1
	100.0	—	66.7	33.3
その他	2	—	2	—
	100.0	—	100.0	—
薬事・渉外	8	3	5	—
	100.0	37.5	62.5	—
研究・開発	7	1	6	—
	100.0	14.3	85.7	—
経営企画	1	1	—	—
	100.0	100.0	—	—
営業・マーケティング・メディカル	3	—	3	—
	100.0	—	100.0	—
製造	—	—	—	—
	—	—	—	—
その他	4	1	2	1
	100.0	25.0	50.0	25.0

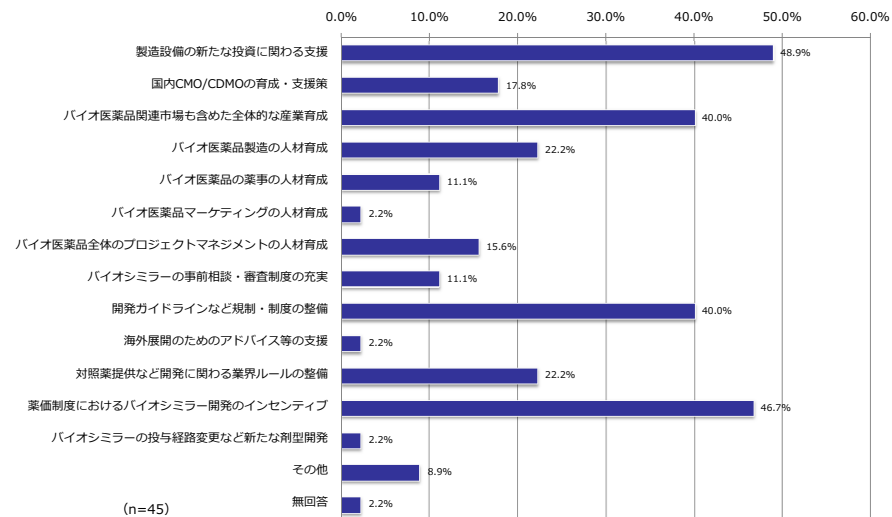


※ ¼の企業は環境変化によっては新たな参入を検討しようとする。

17

質問18. バイオシミラー開発促進への公的な支援：上位3つ

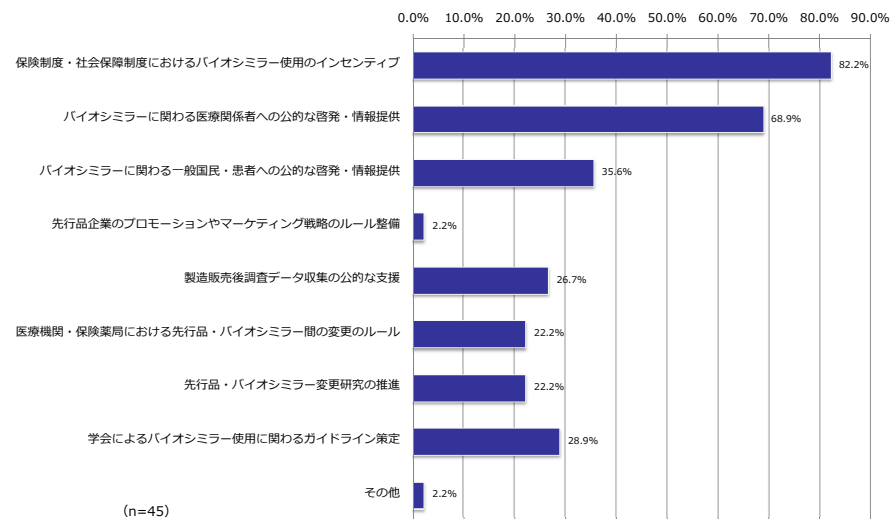
企業調査



18

質問19. バイオシミラーの使用促進で必要と思われること：上位3つ

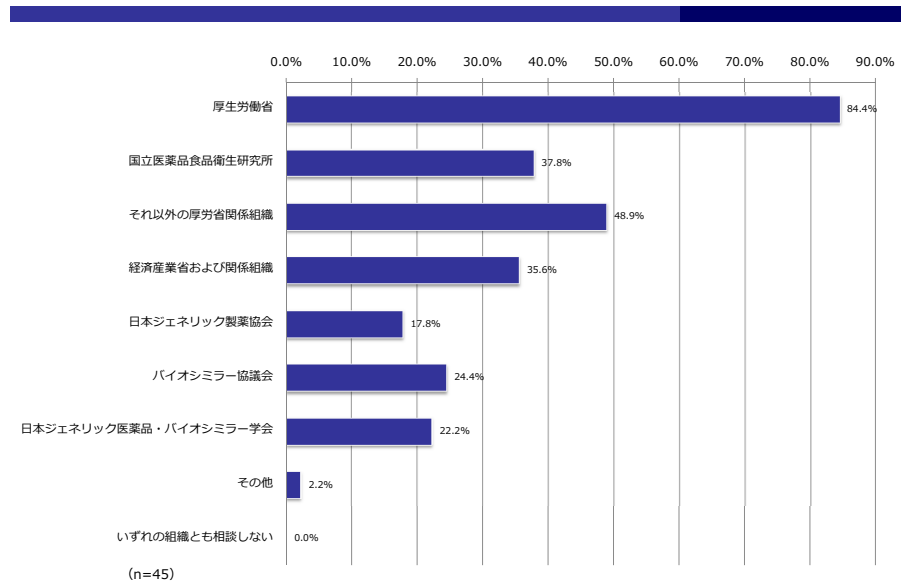
企業調査



19

質問20 . 相談窓口 : 上位3つ

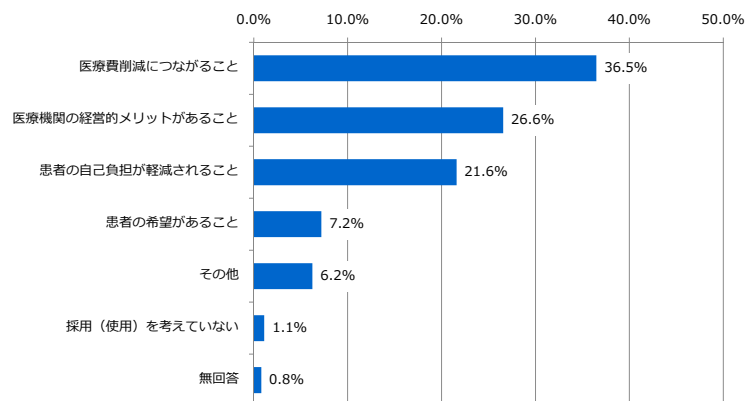
企業調査



21 薬剤師調査 結果①

質問1. バイオシミラーを採用(使用)する場合、最大の理由は何ですか。(SA)

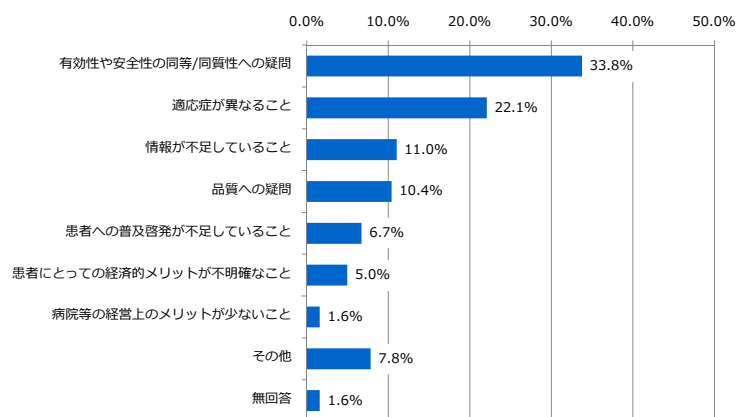
「医療費削減」、「医療機関の経営的メリット」、「患者の自己負担軽減」が上位であった。



22 薬剤師調査 結果②

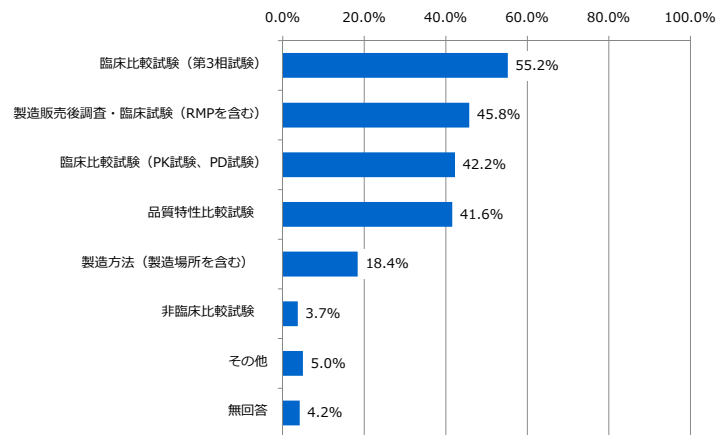
質問3. バイオシミラーを採用(使用)する場合、最も懸念する点は何ですか。

「有効性や安全性の同等/同質性への疑問」、「適応症の違い」が上位であった。



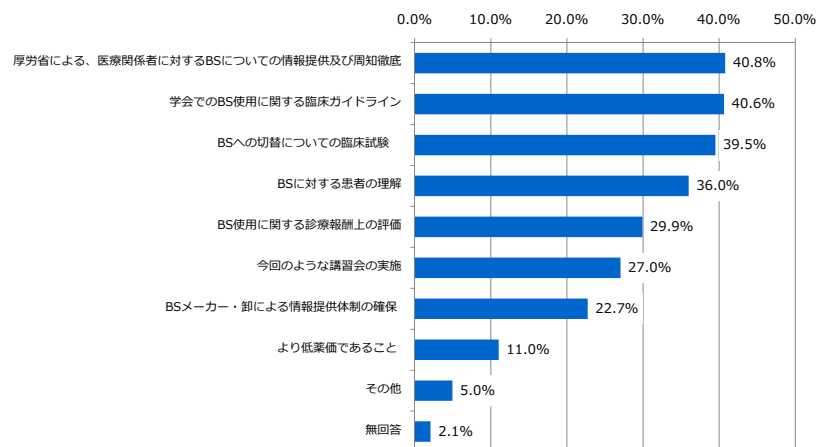
23 薬剤師調査 結果③

質問3. バイオシミラーを採用(使用)する場合、特に重視したい点(情報など)は何ですか。(上位3つ選択)
「第3相試験」、「製造販売後データ」、「PK・PD」、「品質特性試験」が上位であった。



24 薬剤師調査 結果④

質問2. バイオシミラー使用を進める上で、特に必要と考える点は何ですか(上位3つ選択)
「厚労省による、医療関係者に対するBSIについての情報提供及び周知徹底」、「ガイドライン」、「スイッチ臨床試験」が上位であった。



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
分担研究報告書

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

研究協力者 蒲池 信一 株式会社クロック

研究要旨

バイオ医薬品は高薬価で、保険財政への圧迫が懸念されていることから、製造コストを基に適正価格を算定したところ、自社製造であれば、バイオ医薬品の新薬およびバイオシミラーの薬価は大幅に低く設定でき、輸入バイオ医薬品の大半においても薬価を低減できると示唆された。ただ、輸入バイオ医薬品の日本での製造は困難であるので、特許満了後にそのバイオシミラーを日本国内で製造すれば、薬価の大幅な低減が望める。また、成長戦略としての医薬品創製の観点からは、国内各社は多くのバイオ医薬品の開発パイプラインを抱えているが、自社製造での高額設備投資には大きなリスクがあり、設備建設時期と開発時期のタイミングが合い難く、製造のハードとソフトの整備には困難を伴い、乗り越えるべきハードルが高い。そこで、日本でも公的資金で建設した施設で民間に CMO 事業を運営させ、日本全体のバイオ医薬品製造工場とし、諸々の優遇施策で海外企業に価格面と品質面で十分に競争できる。この公的設備投資により、安価なバイオ医薬品の新薬およびバイオシミラーを患者へ提供可能となり、保険財政への貢献、新薬創製の成長戦略の推進、国内 CMO の一大産業化など多面的な波及が期待できる。

A. 研究背景、目的と方法

日本においては、経済政策(大胆な金融政策、機動的な財政政策、民間投資を喚起する成長戦略)で持続的な経済成長を遂げる目標を掲げているが、第一の矢である大胆な金融政策のみが先行し、異次元の金融緩和策は功を奏せず、第二の矢も財政が膨らみ、負債が増加するのみで、機動性が発揮できず、更に重要な第三の矢はほとんど機能しておらず、株価や一部の企業業績の上昇と限定的で、GDP、賃金、消費支出などは負のスパイラルに陥ってしまっている。

厚労省、経産省、内閣府などの政府は成長戦略の1つとして、『医薬品産業ビジョン』、『医薬品産業総合強化戦略』が策定され、民間からも製薬協から『産業ビジョン 2025』が提案されている。それでは、日本企業の画期的医薬品創出力

は如何ほどかというと、2000 年以降の日本企業が有するブロックバスター医薬品数(10 億米ドル以上)は年々増加し、2011 年は 11 製品と増え、2013 年以降は 6~7 製品で推移している(図 1)。

また、医薬品創出企業の国籍は、2017 年では米国の 50 品目に次いで日本は第 2 位の 12 品目であり、スイスと第 2 位を争っているが、継続的に第 2 位を確保していて、世界に誇れる医薬品創出国であると言える(図 2、図 3)。このことから、医薬品産業は成長戦略の柱の 1 つとして位置付けられるべきであろう。

2017 年の医薬品売上上位 100 品目における有効成分を低分子医薬品とバイオ医薬品に分けて、医薬品創出企業の国籍数を見ると、低分子医薬品が 63 品目、バイオ医薬品が 37 品目であるが、日本起源医薬品の 12 品目中 10 品目は低

分子医薬品で、バイオ医薬品は 2 品目に過ぎない(図 4、図 5)。一方で、世界の医薬品売上 10 位の内 7 品目(20 位の内 12 品目)がバイオ医薬品(表 1)であり、創薬という面では日本はバイオ医薬品開発に遅れを取っているのは周知の事実である。

1980 年代においては、インターフェロンが「夢の抗癌剤」とうたわれ、日本での抗癌剤としての開発は、1984 年に β -インターフェロンが製造承認された後、二十数社が競争を繰り広げたが、実際の臨床試験の結果、期待したほどの効果が得られず失望感が広がった。また、C 型肝炎への適応で売上が急増したが、奏効率が 30%と低く、ポリエチレングリコール(PEG)化インターフェロンとリバビリンの併用で 60%の奏効率となったが、近年高い効果が見られる経口薬のレジパスビル／ソホスブビル配合錠やソホスブビル／リバビリンに置き換わった経緯がある。同様にアルテプラザーゼ(tPA)も数社が開発していたが、これも期待ほどの効果が得られず、脳梗塞発症 4.5 時間(当初 3 時間)以内の投与でないと、血栓の溶解効果がなく、他の疾患への適応がないので、市場性が限定的なため、特許の問題もあって、ほとんどの企業が開発を断念した。

このように、1980 年代には日本の企業もバイオ医薬品を活発に開発していたが、その当時は遺伝子組換え体ではなく、産生細胞を使った製造で、収量が少なく、かつ薬効が期待したほど得られず、大半の企業はバイオ医薬品から完全に手を引き、低分子医薬品に特化してしまった。それと相前後するように、モノクローナル抗体の作製法や遺伝子組換えによるタンパク質の発現技術が発展してきたが、それらの技術は医薬品の対象ではなく、低分子医薬品を開発するための手段(薬効評価、標的タンパク質)として使われていた。

その間、キメラ抗体(Cabilly 特許: Genetech)、ヒト化抗体(Queen 特許: PDL、Winter 特許:

MRC)、ヒト型抗体の手法が開発され、それまでマウスのモノクローナル抗体で抗原性の観点から人には投与できなかったのが、抗原結合部位をヒトの抗体に置換することにより、安全性が高い抗体医薬品が調製できるようになったが、多くの日本企業は見向きもしなかった。そのような経緯で、日本の製薬企業のバイオ医薬品への取り組みが遅れたと言える。

製薬協のデータでは、1996～2000 年において 422,653 の化合物から最終的に製品化は 63 製品と 1/12,076 の成功確率、2003～2007 年では 563,589 化合物から 26 製品と成功確率 1/21,677、2006～2009 年に至っては 652,336 化合物から製品化が 21 製品と 1/31,064 の成功確率で、年々低分子医薬品の開発が厳しくなっている(図 6)。一方、低分子医薬品は臨床第 I 相試験に移行した後の成功確率は 5%、抗体医薬品は 22%というデータがある(図 7)。また、疾患を決めてからの臨床試験の期間は低分子医薬品が 6 年間に対して抗体医薬品は 3 年間というデータもあり、抗体医薬品は成功確率が高く、短期間に開発可能である(図 8)。

何故、抗体医薬品が注目されているかというと、創薬は標的分子に対するアゴニストあるいはアンタゴニストを見出すことであり、低分子医薬品をスクリーニングで見出すのが困難になってきており、標的リード化合物の枯渇もあり、競合会社が各々の化合物バンクを共有化する動きも見られている。一方、標的分子が決まれば、アンタゴニストの医薬品の創薬において、抗体は免疫すれば必ず作製でき、ヒト化やヒト型抗体はルーチン化され、安全性も高いとされている。

これまでに治療できなかった疾患に対して劇的な効果を示している抗体医薬品もある一方で、既知の抗原が多いため、抗体医薬品の特許性や発展性は限定的との観測もあった。これに対し、PD-1 の阻害に基づく抗がん効果や、抗体医薬品の血液脳関門(BBB)通過に関する報告なども

あり、抗体医薬にも、まだ発展の可能性は広がりつつある。ただし、抗体医薬品の短所は、細胞内での作用は期待できず、投与経路が注射(静脈内、皮下、硝子体内)に限られ、製造コストが高く、製造には高い技術とノウハウが要求される。

しかしながら、リウマチで寝込んでいた患者が抗体医薬品の2～3回投与で、歩き始めるとか、肝転移の胃がん患者が抗体医薬品の投与で完全にがん細胞が消失したという抗体医薬品の劇的効果を目にすると、高額な抗体医薬品を安く提供し、多くの患者に使用してもらうために、また保険財政の健全化対策、ならびに成長戦略としての位置付けであることも勘案し、バイオ医薬品の製造コスト、薬価および製造設備に関して考察した。

なお、バイオ医薬品にはサイトカインやホルモンなどの生体成分と融合タンパク質も含めた抗体医薬品があり、生体成分は投与量が数 $\mu\text{g/kg}$ と微量であるが、その1,000倍の数 mg/kg を投与する抗体医薬品の投与薬剤費が高額となるので、抗体医薬品に焦点を当てた。

B. 結果と考察

1. 抗体医薬品の製造コスト

シングルユース培養槽 2,000L での抗体の原薬製造におけるコストを試算した(表 2)。原材料は、培養工程、精製工程、品質試験の試薬など 1,400～2,200 万円である。それに人件費、減価償却費、間接費などで 3,350～5,950 万円が掛かり、これらを合算し、1ロット製造のコストは 4,750～8,150 万円となる。

次に、抗体医薬品の1バイアルに 250 $\text{mg}/10\text{ mL}$ (体重 60 kg に 4 mg/kg 投与)を充填すると仮定し、培養での抗体産生量が 2.5 g/L と 5 g/L の場合、原薬の収量(収率 70%)は 3.5 kg および 7 kg で、製剤製造時のロスも加味するとそれぞれ 10,000 バイアルおよび 20,000 バイアルを製造可能であるので、それぞれにおける1ロット当たりの

製剤製造コストを試算した(表 3)。抗体産生量が 2.5 g/L の場合の原材料費が 240～480 万円、抗体産生量が 5 g/L の場合の原材料費は倍の 480～960 万円となる。これに人件費、減価償却費、間接費など(1,600～2,700 万円)を加味すると、製剤1ロット製造のコストは抗体産生量が 2.5 g/L の場合には 1,840～3,180 万円、抗体産生量が 5 g/L の場合では 2080～3,660 万円となる。

更に、原薬と製剤の製造費用を合わせた全製造費用は、抗体産生量が 2.5 g/L の場合は 6,590～11,330 万円、抗体産生量が 5 g/L の場合は 6,830～11,810 万円である(表 4)。

これらから原価は、抗体産生量が 2.5 g/L の場合は 6,590～11,330 円/バイアル(26～45 円/ mg)で、抗体産生量が 5 g/L の場合は 3,415～5,905 円/バイアル(14～24 円/ mg)となる。

2. 原価から薬価の算定

原価から薬価を算定するに当たり、売上原価率(26%)から導き出した(図 9)。薬価を 100%とした際の工場出荷価格は 85%(図 9)であることから、対薬価原価率は約 20%として計算した。抗体産生量が 2.5 g/L の場合には薬価が 32,950～56,650 円/バイアル(132～227 円/ mg)、抗体産生量が 5 g/L の場合はその薬価が 17,075～29,525 円/バイアル(69～118 円/ mg)と算定される(表 4)。

しかしながら、上記は自社での製造を前提に算出した薬価であり、CMO への委託製造における原価を試算した。抗体産生量が 2.5 g/L の場合は、製造コストが 23,000～46,500 円/バイアルで、対薬価原価率は約 20%として計算すると、薬価としては 115,000～232,500 円/バイアル(460～930 円/ mg)と算定される。抗体産生量が 5 g/L の場合は、製造コストが 13,500～24,500 円/バイアルであり、薬価は 67,500～122,500 円/バイアル(270～490 円/ mg)となる(表 5)。

3. バイオ医薬品の先発品の薬価について

先発品の抗体医薬品ならびに融合タンパク質の2018年度薬価から、1 mg当たりの薬価を表6に示したが、自社製造での算定薬価(132~227 円/mg および 69~118 円/mg)と CMO 委託製造での算定薬価(432~784 円/mg)とを比較することが可能である。

上記のコスト試算は、あくまでも平均値であるが、製品によっては単位当たり薬価と試算コストとが近く、これ以上の薬価引き下げは厳しいと言える。一方で、海外から CMO 委託製造で、かつ導入品の製品でも高額な薬価と言える製品もある。

なお、ルセンチスとアイリーアは硝子体内投与で、0.5 mL の微量投与であり、原薬量が少ないうえに薬価/mg が高額になっている。

4. バイオシミラーの薬価について

バイオシミラーについては、最新技術での製造となっており、抗体産生量が 5 g/L とも言われている。そこで、抗体産生量を 5 g/L とし、その他の製造コストを新薬と同じとして計算すると、自社製造における原価は、3,415~5,905 円/バイアル(14~24 円/mg)で、これから算定される薬価は 17,075~29,525 円/バイアル(69~118 円/mg)であり、委託製造した場合の原価は 13,500~24,500 円/バイアルで、薬価は 67,500~122,500 円/バイアル(270~490 円/mg)となる。

バイオシミラーの薬価は先行品の 70%が原則となっているので、表6に 1mg 当りの薬価の 70%を掛けた金額も示したが、上記の原価と比べると、自社製造ではバイオシミラーの薬価は安くできる余地があるものの、委託製造では、先行品の 70%より安価になると厳しい製品もあると示唆された。

5. 安価なバイオ医薬品を提供するには

製造コストの試算から、人件費、法人税などの面から製造コストが高いと言われる日本であっても、自社製造であれば安価なバイオ医薬品を提

供できる。しかしながら、日本オリジナルのバイオ医薬品は考察の対象となるが、大半のバイオ医薬品は海外企業の製品で、日本での製造の余地はない。どのようにすれば、安価なバイオ医薬品の提供が可能かと言うと、バイオ医薬品の新薬は開発費や製造コストを賄うために特許期間中ある程度の高額薬価は仕方ないが、特許満了後にバイオシミラーを日本で製造して供給することが考えられる。現時点で、日本国内で製造されているバイオシミラーは 2 製品(エリスロポエチン、フィルグラスチム)だけであり、他の承認されたバイオシミラーの製造(供給元)は、リトアニア、韓国およびインドとされる。従って、今後特許満了となるバイオシミラーを日本国内で開発、製造というスキームが必要である。

一方、成長戦略の柱の 1 つであるバイオ医薬品の新薬開発を促進、支援する観点から考察しなければならない。日本の製薬企業の開発パイプラインには抗体医薬品が多く含まれている(表7)。しかし、各社は開発と上市後のバイオ医薬品の製造設備を保有していなく、またそれを動かすオペレーターもいないのが現状である。バイオ医薬品の製造設備を持たない企業は、設備投資が高額であるので、臨床第Ⅱ相試験で有効性を確認してから、上市後製品を製造する設備の建設に対する判断を行なうことになるが、設備投資の判断から GMP 製造の稼働までに少なくとも 3 年を要する。その間に臨床第Ⅲ相試験は終了し、製造販売承認を得ている(図 10)。

低分子医薬品では承認の 10 倍のスケールアップまでは一変申請することなく製法変更が可能であるが、バイオ医薬品の場合には製造設備、製造場所および製法の変更は品質特性に影響を及ぼすことから、これら設備や製法の変更は一変申請の対象となる。理想的には臨床第Ⅲ相試験の治験薬は最終製品供給の設備、施設からの供給が望ましいが、そのためには遅くとも臨床第Ⅱ相試験の開始前に設備投資の判断と製造設備、施設の着工が必須であるけれど、臨床第Ⅰ

相試験の終了時での巨額の設備投資(50~300億円)の判断はリスクが大きく、経営判断できない。

そこで、治験薬製造設備で承認を取得し、承認後に製造設備へ変更することが考えられるが、バイオ医薬品は設備変更に伴う品質特性の変化が見られ、同等性/同質性が得られないケースも多々見られ、製造設備を変更できない事例もある(図 11)。また、自社でバイオ医薬品の製造設備を備えるとした場合、製造設備などのハードは経験あるエンジニアリング会社の指導下で GMP 対応の設備が建築できるが、問題はソフトで、特にオペレーターに関しては、バイオ医薬品開発・製造経験者の人材(軸となる人材)と短時間での人材育成(次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 MAB が人材育成を標榜しているが、バイオ医薬品の製造の経験企業が参加していないので、疑問を抱かざるをえない。)が不可欠であるけれども、人材の供給と人材の育成ともに不十分である。また、バイオ医薬品に関する GMP 体制についても、取得するのに時間を要するノウハウと経験も重要な要件である。すなわち、器は完備したが、稼働せずという状況に陥る可能性が大である。

以上のことをブレイクスルーしない限り、安価で高品質のバイオ医薬品の供給、新薬開発での成長戦略、医療財政への貢献などが望めない。製造設備を各製薬企業で対応するという問題ではなく、日本の国としての施策が必須と言える。

6. バイオ医薬品の製造の集約化 CMO 構想

公的資金でバイオ医薬品の製造設備を整え、オペレーションは民間企業が行っている事例があり、世界的には CMO として稼働している 3 か所がある(表 8)。マレーシアの Inno Bio は詳細が開示されていないので、不明な点が多いが、韓国の KBCC(Korea Biotechnology Commercialization Center)やオーストラリアの BPA(Bio Pharmaceuticals Australia)は参考になる。

韓国 KBCC は政府が施設を建設し、CMO 事

業のオペレーションは民間企業である Binex 社が行い、韓国内の製薬企業の製造を担っている。所在地は仁川の埋め立て地にあり、土地は破格な譲渡価格および特区的な優遇税制に基づき建設された KBCC(第三セクター)の施設を民間企業の Binex 社が借り受ける形で、CMO 事業を運営している。Binex 社は自社での高額な設備投資が必要ないためか、1 ロットの製造費用は 5 千万円+材料費での受託が可能となっている。Inno Bio も同様な受託費用の提案をしている。

オーストラリアの BPA は国ではなく、クイーンズランド州政府が BPA(政府が直接の事業ができないので、第三セクター的な会社)への設備投資用の資金提供を行い、オランダの民間企業 DSM(現在は DSM がパセオンへバイオ医薬品の製造受託部門と設備を売却。)が BPA から施設を借り上げて、CMO 事業を行っている。クイーンズランド州は、バイオ医薬品の製造・開発を成長戦略の柱とするため、クイーンズランド州立大学および大学ベンチャーにおける基礎、非臨床および臨床との連携への橋渡し、また、開発が円滑に進めるように非臨床試験、臨床試験(第 I 相)の施設や技術の提供・支援、それに加えて税制の優遇制度だけでなく、オーストラリア国内で開発した場合には、その開発費用の半額近くを負担する制度もあり、バイオ医薬品を開発する国内外のベンチャーにとって好条件を提案している(図 12)。

以上を鑑みると、日本国内にも公的な設備を設立する必要がある。国内でもバイオ医薬品の CMO 事業を標榜している企業があるが、事業規模、技術、規制対応などにおいて十分とはいえない(表 11)。受託費用も高額で、製造スケールも小さい。現状では、初期の臨床試験の治験薬製造しかできず、臨床第 III 相試験で要求される上市製品と同じ製造ができない。

国際競争力を付け、より安価の製造コストを確保するために、公的資金の投入で施設・設備を建築し、設備の減価償却は 15 年程度であるのを、

設備投資の償還年数を倍の 30 年で、かつ無利子とすると、前述における製造コストの減価償却費用を大幅に低減でき、税制優遇や人件費の補助などを施せば、原価の相当の低減が図れる。これらのコスト低減により、提案できる受託費用面において韓国、インド、中国の CMO と十分に対抗でき、それに加えて日欧米の ICH の参加国としてレギュレーションの共有化が図られている日本の強みを訴求できる。

公的施設であることから、運営は GMP を熟知した民間企業に任せ、ここに日本における全てのバイオ医薬品の工場的役割を持たせ、この施設で技術のスキルアップ(ソフト、ハード)を常に図り、最先端の製造技術を維持し、日本の各製薬会社は自前で工場を持つことなく、バイオ医薬品の創製と開発を担い、製造はこの施設に任せて委託する体制を構築すると、製薬会社は日本が志向する成長戦略の創薬と開発に特化し、設備投資を開発費に転換でき、更なる新薬の創製に繋がり、正のスパイラルが期待できる(図 13)。

一方、CMO 事業の規模については、バイオシミラーは世界的な競争が激化し、日本国内だけへの供給となる可能性が大で、バイオシミラーの製造量は少なく、製造設備が小さくても対応できるので、バイオ医薬品の新薬を世界に供給できる製造設備を念頭に置いて考察する必要がある。そこで、世界におけるバイオ医薬品の売上上位の売上額(2017 年)から日本の薬価(2018 年)を基にして、単純に製造量を算出した(表 10)。

今後、ブロックバスターの抗体医薬品は年間 1 ～3 トンを製造、供給することになる。この量を製造するには産生量 5 g/L で、10,000 L の培養槽で 20～100 ロット/年となり、10,000 L を数基で稼働させていることから、世界へ供給するには大きな製造設備が必要であることが裏付けられている。

近年、高産生量、高親和性、高活性化などの技術の進歩により、これまでのように巨大設備の

必要はなくなる可能性があることから、当初は治験薬、初期商業生産を念頭に、2,000 L のシングルユース培養槽を 2～4 基、5,000L のステンレス培養槽を 2～4 基を装備した施設から始め、直ちに次の設備投資(2～3 年以内に、同程度の製造設備)を行う計画が理想である(図 14)。

このような背景もあり、バイオ医薬品の抗体医薬品について、製造コストを算出し、それを基に適正価格を算定した。自社製造であれば、バイオ医薬品の新薬およびバイオシミラーのいずれでも薬価が下げられる余地がある。一方、委託製造の場合には、製品によっては適正な薬価もあるが、薬価引き下げの余地がある製品もあると言える。

日本ではほとんどのバイオ医薬品は海外からの輸入で、かつ委託製造品であることから、薬価を押し上げる要因が揃って、高い薬価となっている。ただ、それでも薬価を下げる余地はある。現在承認されている、あるいは今後承認される海外のバイオ医薬品は日本国内での製造は無理であることから、これらの特許満了後にバイオシミラーの製造を日本国内で行うことにすれば、相当の薬価低減が望める。また、成長戦略としての医薬品の創製においてバイオ医薬品の新薬開発パイプラインは各社とも多くを抱えているが、自社製造での設備投資には大きなリスクを伴い、設備建設と開発時期のタイミングが合わず、製造のハードとソフト(特に人材)への対応が困難であることなどハードルが高いと言わざるを得ない。

諸外国で例もあるように、日本においても公的資金で建設した施設で民間企業が CMO 事業を運営し、設備使用料や税制の優遇などの諸施策により、安価なバイオ医薬品を提供できるとともに諸外国にも価格面と品質面で十分に対抗できる。安価なバイオ医薬品の新薬およびバイオシミラーが患者へ提供可能となり、健康保険財政への貢献、新薬創製の成長戦略の推進、国内 CMO (CDMO) の一大産業化など一つの公的設備投資で多面的に有益な展開が期待できる。

C. 健康危険情報

該当しない。

D. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

E. 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。

表1 医薬品の世界ランキング(2017 年)

順位	製品名	一般名	薬効	メーカー	売上(M\$)
1	ヒュミラ	アダリムマブ	RA/乾癬他	アボット/エーザイ	18,917
2	リツキシサン	リツキシマブ	抗癌剤(リンパ腫)	ハイオジェン/ロシュ/中外	8,903
3	エンブレル	エタネルセプト	リウマチ/乾癬	アムジエン/ワイズ/武田	8,230
4	レプリミド	レナリドマイド	多発性骨髄腫	セルジーン	8,187
5	レミケード	インフリキシマブ	リウマチ/クローン病	J&J/シェーリング/田辺	7,728
6	エリキュース	アビキサバン	抗凝固剤/Xa因子	BMS/ファイザー	7,395
7	ハーセプチン	トラスツマブ	抗癌剤/乳癌	ジェネンテック/ロシュ/中外	7,123
8	アイリーア	アフリヘルセプト	加齢黄斑変性	ハリエル/リジェネロン/参天	7,066
9	アバスタチン	ペパシスマブ	抗癌剤/結腸・乳癌	ロシュ/ジェネンテック/中外	6,792
10	イグザレルト	リハーロキサバン	抗凝固薬	ハリエル/J&J	6,224
11	ジャヌビア	シタグリプチン	2型糖尿病/DPP4	メルク/小野/アルミラル	6,194
12	オプジーボ	ニボルマブ	抗癌剤/PD-1阻害	小野薬品/BMS	6,106
13	テビケイ	ドルテグラビル	抗HIV薬/3剤配合	塩野義/ウィーブヘルスケア	5,851
14	ブレベナー	肺炎球菌ワクチン	肺炎球菌ワクチン	ファイザー	5,601
15	リリカ	プレガバリン	神経疼痛/てんかん	ファイザー/エーザイ	5,301
16	ランタス	インスリン・グルキニン	糖尿病/アナログ	サノフィ	5,219
17	ニューラスタ	ペグフィログラスチム	好中球減少症	アムジエン/協和キリン	4,695
18	ノボラピッド	インスリン・アスハルト	糖尿病/アナログ	ノボ・ノルディスク	4,597
19	イムブルビカ	イブルチニブ	CLL	アッヴィ/J&J	4,466
20	ハーボニー	レジバシビル	C型肝炎ウイルス	キリアド	4,370
21	テクフィデラ	フマル酸ジメチル	多発性硬化症	ハイオジェン	4,214
22	アドエア	サルメテロール	抗喘息薬	GSK/アルミラル	4,032
23	ステラーラ	ウスデキヌマブ	乾癬	J&J	4,011
24	キイトルーダ	ペムブロリシマブ	抗がん剤	メルム	3,809
25	コパキソン	グラチラメル	多発性硬化症	テバ/サノフィ	3,801
26	ジレニア	塩酸フィンゴリト	多発性硬化症	田辺三菱/ノバルティス	3,741
27	ケンボイヤ	エルビテグラビル配	抗HIV剤/4剤配合	キリアド/鳥居	3,730
28	ビクトーザ	リラグルチド	糖尿病/GLP-1アナログ	ノボ・ノルディスク	3,518
29	エブクルーザ	ソバルディ配合剤	C型肝炎/2剤配合	キリアド	3,510
30	イクスタンジ	エンサレルタド	前立腺癌	アステラス	3,415
31	ルセンチス	ラニステマブ	黄斑変性症	ロシュ/ノバルティス	3,324
32	スピリーバ	チオトロピウム	COPD/抗喘息	ヘーリンガー-I	3,191
33	ツルバダ	エムトリシタニン	抗HIV薬(配合剤)	キリアド/鳥居	3,169
34	ボトックス	ボツリヌス毒素A型	シワ取り/眼瞼痙攣	アラガン	3,169
35	シムビコート	ブデソニド	抗喘息薬(配合剤)	アストラゼネカ/アステラス	3,155
36	イブランス	パルボシクリブ	乳がん治療薬	ファイザー	3,126

出典: 医薬経済社のデータから蒲池(研究協力者)作成

表2 シングルユース設備での抗体原薬製造コスト試算(2,000L)

	低価格(万円)	高価格(万円)
原材料		
1.培養工程		
1)デイスポーザブルバッグ	200	350
2)培地	800	1,200
3)未加工/未精製バルクのウイルス試験(外注)	200	250
2.精製工程		
1)カラム	—	—
2)カラム樹脂	50	100
3)溶出溶媒	50	100
3.フィルター		
1) UF/DF、ウイルスフィルターなど	50	100
4.品質試験試薬		
1)試薬	50	100
原材料費計	1,400	2,200
人件費	1,250	1,750
減価償却費	2,000	4,000
光熱費、間接費	100	200
1ロット当りの製造コスト合計	4,750	8,150

蒲池(研究協力者)作成

試算の根拠

I. 原材料費

1. シングルユース

1)ウエーブバッグ

10L バッグ:5~10 万円/枚

20L バッグ:10~20 万円/枚

50L バッグ:20~30 万円/枚

2)シングルユースバイオリアクターと培養バッグの価格(1)

XDR-2000 装置:9000 万~1 億 バッグ:150 万/一枚

XDR-1000 装置:6000 万~5000 万 バッグ:120 万/一枚

XDR-500 装置:3000 万~2000 万 バッグ:85 万/一枚

XDR-200 装置:500~600 万 バッグ:55 万/一枚

培地調製装置

500MIX 装置:1000 万 バッグ:30 万/一枚

3)培養バッグの価格(2)

培養バッグ(2000L, バイオリアクター):1,000 千円

培地調製バッグ, Filter 付(2000L 培養用):1,500 千円

Feed 調製バッグ, Filter 付:900 千円

- 培養工程:基礎培地は 1,000~2,000 円/L、これに添加物(高価な Insulin や IGF を加えていない)を加味しても 2,000~3,000 円/L。生産培養が 2,000L に拡大培養、フィード培地分を加えても培地 4,000L で足り、培地の費用は 800~1,200 万円/ロット。
- 精製工程:カラムは無限に近い回数使用するので、価格は 1 万円以下となることから、考慮せず。カラム樹脂は、プロテイン A、イオン交換、逆相、HAC など、プロテイン A は 100 万円/L で、10L としても 1,000 万円/カラムで 100 回以上は再使用する、10 万円/カラム、他の樹脂はもっと安く、5 カラムを使用しても、合計でも 50 万円/ロットである。これに精製用緩衝液は 10 万円/カラムであることから、精製工程は 100~200 万円/ロットと試算できる。
- その他:フィルター(UF/DF、ウイルスフィルターなど)は 50~100 万円/ロット。
- 品質試験:品質試験の材料費は 50~100 万円/ロット。

II. その他の費用

- 人件費:2,000L 以上の培養槽をフル稼働するには、20 名(製造(培養工程 7 名+精製工程 7 名)15 名、QC+QA5 名)を要する。1 月間の 1 名当りの人件費(間接費含め)50 万円とすると、製造 15 名 X 50 万円 X2 か月=1,000~1,500 万円/ロット、試験 5 名 X50 万円 X1 か月=250 万円。
- 減価償却費:30 億円(実際は税金還付などで 15 億円)/15 年=2 億円/年、年間 5~10 ロット製造すると 2,000~4,000 万円/ロット
- 光熱費、公租公課、総務などの間接費:合わせて 100~200 万円

表3 製剤製造コスト試算(10,000 バイアル、10L)

	低価格(万円)	高価格(万円)
原材料		
1.添加剤(10 mL)		
1)メチオニン(500g 16,800 円)5 ~15 mg	0.002	0.05
2)グリシン(500g 2,500 円)5 ~ 180 mg	0.0003	0.09
3)ヒスチジン(100g 7,300 円)20 ~ 100 mg	0.15	0.73
4)トレハロース(500g 13,000 円)360 ~1,500 mg	0.94	3.9
5)ポリソルベート 80(50 g 37,000 円)0.2 ~ 20 mg	0.015	1.48
2.容器		
1)バイアル(50 本 5,000~8,000 円)	100	160
2)ゴム栓(50 個 1,000~3,000 円)	20	60
3)フリップキャップ(100 個 1,000~3,000 円)	10	30
4)二次包装、添付文書(50~100 円/バイアル)	50	100
3.フィルター		
1) 無菌フィルターなど(1 個 50,000 円)	10	20
4.品質試験試薬		
1)試薬	50	100
原材料費計	240	480
人件費	500	500
減価償却費	1,000	2,000
光熱費、間接費	100	200
1 ロット(10,000 バイアル、10L)の製造コスト合計	1,840	3,180

蒲池(研究協力者)作成

1. 添加剤は和光純薬の特級試薬の価格
2. 人件費: 10 名(製造 5 名、QC+QA5 名)を要する。1 月間の 1 名当りの人件費(間接費含め)50 万円とすると、製造 5 名 X 50 万円 X1 か月=250 万円/ロット、試験 5 名 X50 万円 X1 か月=250 万円。
3. 減価償却費:15 億円(実際は税金還付で 7.5 億円)/15 年=1 億円/年、年間 5~10 ロット製造すると 1,000~2,000 万円/ロット。
4. 光熱費、公租公課、総務などの間接費:合わせて 100~200 万円。

表4 1 mg 当たりの製造コスト(自社生産)

原薬生産量: 2.5 g/L (製剤: 250 mg/10 mL/vial、2,000L の 1 ロット分; 10,000 バイアル)
原薬製造費: 4,750～8,150 万円 製剤製造費: 1,840～3,180 万円 トータル製造費: 6,590～11,330 万円 製造コスト(原価): 6,590～11,330 円/バイアル (26～45 円/mg)
薬価: 32,950～56,650 円/バイアル (132～227 円/mg)
原薬生産量: 5 g/L (製剤: 250 mg/10 mL/vial、2,000L の 1 ロット分; 20,000 バイアル)
原薬製造費: 4,750～8,150 万円 製剤製造費: 2,080～3,660 万円 (原材料費が 20,000 バイアル分に増加) トータル製造費: 6,830～11,810 万円 製造コスト(原価): 3,415～5,905 円/バイアル (14～24 円/mg)
薬価: 17,075～29,525 円/バイアル (69～118 円/mg)

蒲池(研究協力者)作成

表5 CMO 委託における 1 mg 当たりの製造コスト

- ・2,000L の原薬委託費用は 2～4 億円/ロット
- ・製剤委託費用は製造費＋利益

原薬生産量: 2.5 g/L (製剤: 250 mg/10 mL/vial、2,000L の 1 ロット分; 10,000 バイアル)
原薬製造費: 20,000～40,000 万円 製剤製造費: 1,840～3,180 万円 + 3,000 万円 ≒ 5,000～6,500 万円 トータル製造費: 23,000～46,500 万円 製造コスト: 23,000～46,500 円/バイアル
薬価: 115,000～232,500 円/バイアル (460～930 円/mg)
原薬生産量: 5 g/L (製剤: 250 mg/10 mL/vial、2,000L の 1 ロット分; 20,000 バイアル)
原薬生産量: 5 g/L (製剤: 250 mg/10 mL/vial、2,000L の 1 ロット分; 20,000 バイアル) 製剤製造費: 2,080～3,660 万円 + 5,000 万円 ≒ 7,000～9,000 万円 トータル製造費: 27,000～49,000 万円 製造コスト: 13,500～24,500 円/バイアル
薬価: 67,500～122,500 円/バイアル (270～490 円/mg)

蒲池(研究協力者)作成

表6 バイオ医薬品 mg 当たりの薬価(2018 年)

製品名	販売	含量 (mg)	薬価 (円)	薬価 (円)/mg	0.7 × 薬価/mg
ハーセプチン	中外	150	45,512	303	212
リツキサン	全薬(中外)	500	157,855	316	221
レミケード	田辺三菱	100	80,426	804	563
エンブレル	ワイス(武田)	50	31,069	621	435
アクテムラ	中外	400	90,611	227	159
アバスチン	中外	400	158,942	397	278
ヒュミラ	エーザイ	80	121,236	1,515	1,061
アービタックス	メルク	100	36,742	367	257
ベクティビックス	武田	400	295,995	740	518
シナジス	アッヴィ	100	120,801	1,208	846
ゾレア	ノバルティス	150	45,578	304	213
オレンシア	BML(小野)	250	54,995	226	158
ルセンティス	ノバルティス	0.5	157,776	315,552	220,886
ポテリジオ	協和発酵キリン	20	168,106	8,405	5,884
アイリニア	バイエル(参天)	2	138,653	69,327	48,529
オブジーボ	小野	100	278,029	2,780	1,946
キイトルーダ	MDS	100	364,600	3,646	2,552

○自社製造の場合の mg 当り原価

・抗体産生量 2.5 g/L の場合:132~227 円/mg

・抗体産生量 5.0 g/L の場合:69~118 円/mg

○委託製造の場合の mg 当り原価

・抗体産生量 2.5 g/L の場合:460~930 円/mg

・抗体産生量 5.0 g/L の場合:270~490 円/mg

リツキサン、レミケート、エンブレル以外は、バイオシミラーは未承認または薬価未収載。

蒲池(研究協力者)作成

表 7 日本の製薬企業で開発中のバイオ医薬品 (2016 年)

開発コード(一般名)	薬効/作用機序	適応症	開発段階
武田薬品			
Vedolizumab	抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体	潰瘍性大腸炎、クローン病	日本 P-III
Namilumab	抗 GM-CSF 抗体	乾癬、関節リウマチ	日欧 P-II
TAK-079	細胞溶解性抗体	関節リウマチ、SLE	P-I
Fulranumab	抗神経成長因子抗体	疼痛	P-I
アステラス製薬			
ASKP1240	抗 CD40 抗体	臓器移植の拒絶反応の抑制	米 P-II 日 P-I
AMG785	抗スクレロシン抗体	骨粗鬆症	日本 P-III
第一三共			
Nimotuzumab	抗 EGFR 抗体	胃癌	日本 P-III
Patritumab	抗 HER3 抗体	非小細胞肺癌、乳癌	欧米 P-II
DS-8895	抗 EPHA2 抗体	固形癌	日本 P-I
DS-8273	抗 DR5 抗体	固形癌	米国 P-I
DS-5573	抗 B7-H3 抗体	固形癌	日本 P-I
DS-8201	抗 HER2 抗体 ADC	固形癌	日本 P-I
U3-1784	抗 FGFR4 抗体	固形癌	欧州 P-I
DS-1123	抗 FGFR2 抗体	固形癌	日本 P-I
DS-1501	抗 Siglec-15 抗体	骨粗鬆症	P-I
DS-9231	抗 $\alpha 2$ -P1 抗体	血栓症	P-I
DS-9001	抗 PCSK9 アンチカリン抗体	脂質異常症	P-I
中外製薬			
Codritumab	抗グリヒカン 3 抗体	肝癌	国際 P-II
SA237	抗 IL-6 レセプター抗体	視神経脊髄炎	国際 P-III
Emicizumab	抗ファクター IX バイスヘシフィック	血友病	国際 P-III
Nemolizumab	抗 IL-31 レセプター抗体	アトピー性皮膚炎	国際 P-II
中外(ロシュ)			
Atezolizumab	抗 PD-L1 抗体	非小細胞肺癌、膀胱癌、腎癌	国際 P-III
Poralitumab	抗 CD79b 抗体	非ホジキンリンパ腫	P-I
Gantenerumab	抗 α ミロト β 抗体	アルツハイマー病	国際 P-III
Lebrikizumab	抗 IL-13 抗体	気管支喘息	国際 P-III
Obinutuzumab	糖鎖改変抗 CD20 抗体	非ホジキンリンパ腫	国際 P-III
エーザイ			
MORAb-003	抗葉酸受容体 α 抗体	プラチナ感受性卵巣癌、胞肺癌	日欧米 P-II
MORAb-004	抗エンドシアリン抗体	メラノマ、大腸癌、軟部肉腫	欧米 P-II
MORAb-009	抗メソセリン抗体	中皮腫	欧米 P-II
BAN2401	抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体	アルツハイマー病	日欧米 P-II
協和発酵キリン			
BIW-8962	抗 GM2 抗体	悪性腫瘍	韓国 P-I / II
Benralizumab	抗 IL-5 受容体抗体	気管支喘息、慢性閉塞性肺炎	日韓 P-III
ASKP1240	抗 CD40 抗体	臓器移植時の拒絶反応	日 P-I 米 P-II
KRN23	抗 FGF23 抗体	X 染色体遺伝子性低リン血漿	日欧米韓 P-III
KHK2898	抗 CD98 抗体	悪性腫瘍	シンガポール P-I
KHK2823	抗 CD123 抗体	悪性腫瘍	英 P-I
KHK4083	免疫調節作用抗体	自己免疫疾患	カナダ P-I
KHK6640	抗 α ミロト β ペプチド抗体	アルツハイマー病	日欧 P-I
田辺三菱製薬、塩野義、大塚製薬、大日本住友製薬			
—			

各社決算資料等をもとに蒲池(研究協力者)作成

表 8 公的バイオ製造施設

施設	設立	運営	特色
米国BTEC (LEAF Biomanufacturing Training and Education Center)	ノースカロライナ州立大の中に設立。Golden LEAF Foundation		学生および社会人がGMPの製造技術を身に付けるため、トレーニングを実施。SUB(10L-250L)、STS(2L-300L)
スイスBioArk SBC	Swiss National Science Foundation		治験薬GMPIに基づく小スケールの製造を行い、アカデミアと産業を結びつける。
英国NBC (National Biomanufacturing Centre)	英国政府	Eden BioDesign	第Ⅱ相試験までのバイオ医薬品製造に対応。
フランスGENOPOLE (Genopole Biomanufacturing Center)	バイオクラスター内の大学、ベンチャーのための設備。		GMP対応治験薬製造が対照で、1700Lの培養槽を保有。
オランダBioConnection	半官半民。		1,000Lの培養槽、治験のみならず、商業生産までの対応可能。
韓国KBCC (Korea Biotechnology Commercialization Center)	韓国政府	Binex	ハンファから5,000Lの設備を購入し、拡大中。
マレーシアInno Bio	マレーシア政府	?	1,000Lの培養槽。受託製造が主な事業。
豪州BPA (Bio Pharmaceuticals Australia)	豪州クイーンズランド州政府	DSM	SUB(2,000Lx2)を装備し、将来拡張できるような建屋を建築。
日本MAB (次世代バイオ医薬品製造技術研究組合)	兵庫県神戸市		2,000Lx1基。企業や大学および公的研究機関が組合員。経産省の補助金で運営。

2009 年 11 月経済産業省『バイオ医薬品分野を取り巻く現状』を基に蒲池(研究協力者)作成

表 9 日本の CMO 一覧

受託会社	所在地	保有培養タンク	備考
東洋紡	滋賀県大津	4,000L x 1 (cGMP) 600L x 1 (GMP)	2001 年に、東洋紡の医薬事業部からバイオ原薬の受託製造部門として発足。4,000L の実績は少ない。ニチレイが出資したが、撤回。CMO 事業撤退。 資本金:1 億円、売上: ?、従業員:38 名
横浜バイオリサーチ&サプライ	神奈川県横浜市	500L x 1	木原財団の施設に国(経産)の援助で小規模なバイオ製造設備を建設。オペレーターがいず、開店休業状況?
次世代バイオ医薬品製造技術研究組合	兵庫県神戸市	200L x 1	企業や大学および公的研究機関が組合員。経産省の補助金で運営。CMO 事業は行わず、製法、設備の開発、ならびに製造要員の育成が主体。
日本全薬工業 (Zenoaq)	福島県郡山市	250L x 1 500L x 1 2,000L x 1	動物薬製造からバイオ医薬品の受託製造事業を開始。シングルユース 2,000L を増設可能。 売上:327 億円(2016 年)、従業員:684 名
カルティベクス	新潟県新潟市	1,000L x 1	三菱ガス化学と日本化薬が出資して、CMO を設立。2018 年から稼働する予定。
JSR	東京都港区	—	KBI Biopharma(550L、2,200Lx2、2,600L)を産業革新機構、CIMIC と買収し、バイオ医薬品の受託事業を開始したが、自社の製造設備までは手が出せない模様である。
AGC	東京都中央区	—	微生物の製造設備(3,000L)を保有、CMC Biologics を買収し、AGC Biologics へ。千葉に動物細胞の設備建設予定。

蒲池(研究協力者)作成

表10 売上上位のバイオ医薬品の製造量の試算

順位	製品名	薬効	メーカー	売上(M\$)	薬価(円)	重量(mg)	製造量(kg)
1	ヒュミラ	RA/乾癬他	アボット/エーザイ	18,917	62,384	40	1,213
2	リツキシサン	抗癌剤(リンパ腫)	ハイオン/ロシュ/中外	8,903	157,855	500	2,820
3	エンブレル	リウマチ/乾癬	アムジエン/ワイズ/武田	8,230	15,746	25	1,307
5	レミケード	リウマチ/クローン病	J&J/シェリング/田辺	7,728	80,426	100	961
7	ハーセプチン	抗癌剤/乳癌	シエンテック/ロシュ/中外	7,123	45,512	150	2,348
8	アイリーア	加齢黄斑変性	ハイル/リジエノン/参天	7,066	138,653	2	10
9	アバスチン	抗癌剤/結腸・乳癌	ロシュ/シエンテック/中外	6,792	158,942	400	1,709
12	オプジーボ	抗癌剤/PD-1阻害	小野薬品/BMS	6,106	278,029	100	220
14	ブレベナー	肺炎球菌ワクチン	ファイザー	5,601			
16	ランタス	糖尿病/アナログ	サノフィA	5,219	1,431	11	4,012
17	ニューラスタ	好中球減少症	アムジエン/協和キリン	4,695	106,660	3.6	16
18	ノボラピッド	糖尿病/アナログ	ノボ・ノルティスク	4,597	1,359	11	3,721
23	ステラーラ	乾癬	J&J	4,011	189,612	130	275
24	キイトレーダ	抗がん剤	メルム	3,809	364,600	100	104
28	ビクトーザ	糖尿病/GLP-1アナログ	ノボ・ノルティスク	3,518			
31	ルセンティス	黄斑変性症	ロシュ/ハルティス	3,324	157,776	0.5	1
34	ポトックス	シワ取り/眼瞼痙攣	アラカン	3,169			

* 世界売上(2017年、医薬経済社)、薬価(2018年)

* 製造量=売上×重量/薬価

蒲池(研究協力者)作成

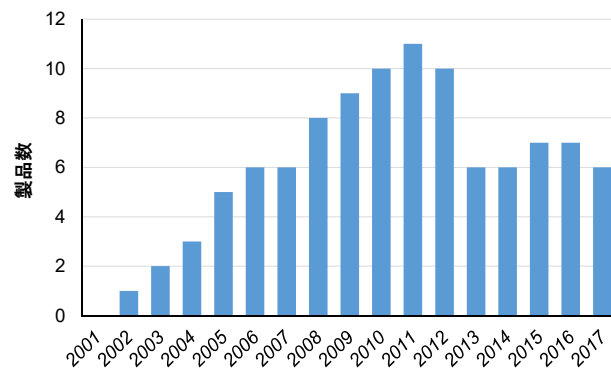


図1 日本企業が有するブロックバスター医薬品数(10億米ドル以上)

出典: Evaluate Pharmaのデータを基に蒲池(研究協力者)作成

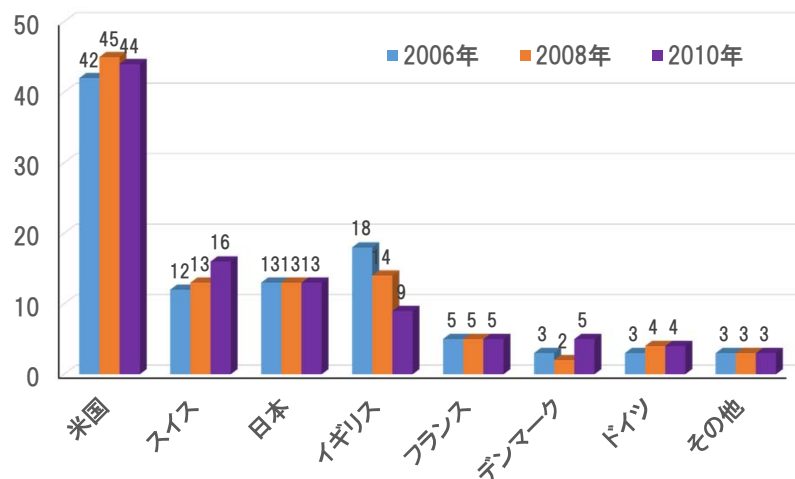


図2 世界売上上位 100 品目に占める主要国発オリジン新薬数

出典: 厚生労働省医薬品産業ビジョン資料編を基に蒲池(研究協力者)作成

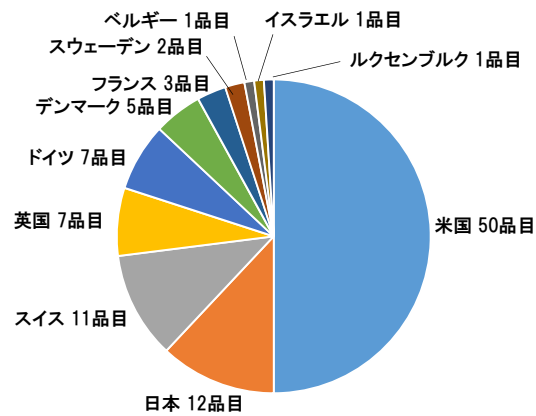


図3 世界売上上位 100 品目に占める創出国別新薬数(2017年)

出典: Evaluate Pharmaのデータを基に蒲池(研究協力者)作成

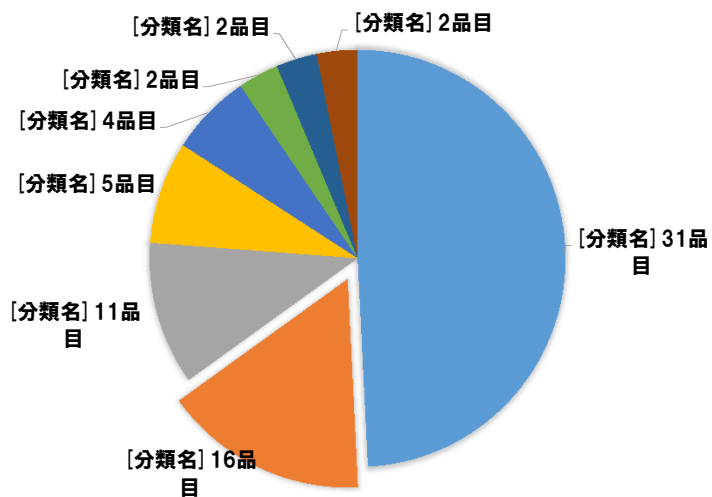


図4 医薬品創出企業の国別医薬品数(低分子医薬品63品目)

出典: Evaluate Pharmaのデータを基に蒲池(研究協力者)作成

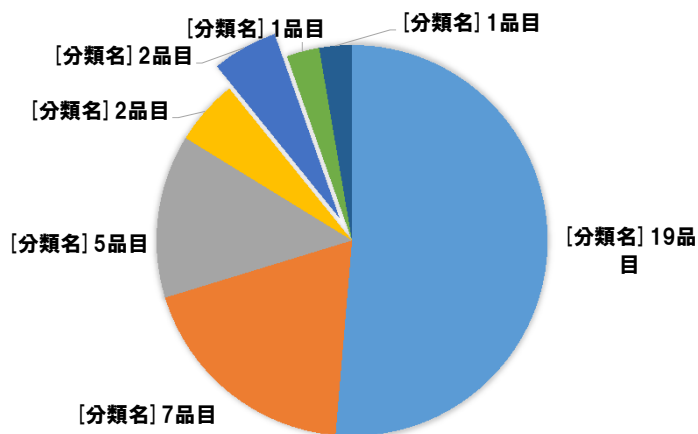


図5 医薬品創出企業の国別医薬品数(バイオ医薬品37品目)

出典: Evaluate Pharmaのデータを基に蒲池(研究協力者)作成



図6 低分子医薬品の成功確率

出典: 製薬協のデータを基に蒲池(研究協力者)作成

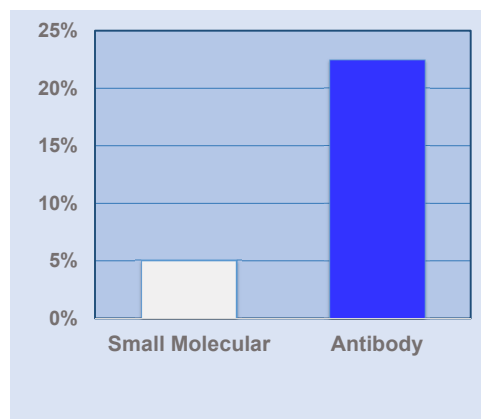


図7 臨床第Ⅰ相試験以降の低分子化合物とバイオ医薬品の成功確率

出典:製薬協のデータを基に蒲池(研究協力者)作成

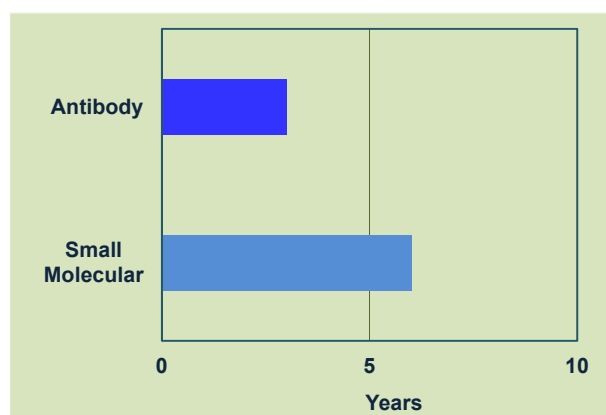


図8 対象疾患決定後の臨床試験期間

出典:いちよし経済研究所のデータを基に蒲池(研究協力者)作成

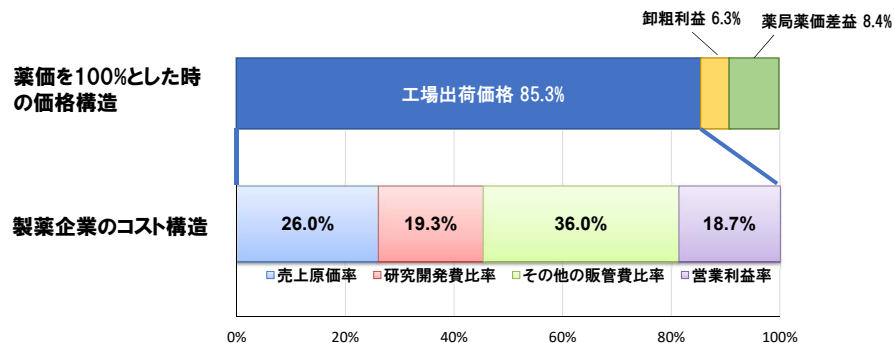


図9 製薬企業のコスト構造と薬価に対する価格構造

出典: JPMA News Letter No.130 (2009/03) および 三村優美子: 医療と社会 Vol.21, No.2, 137-162 (2011). 薬価制度と流通取引問題のデータを基に蒲池(研究協力者)作成

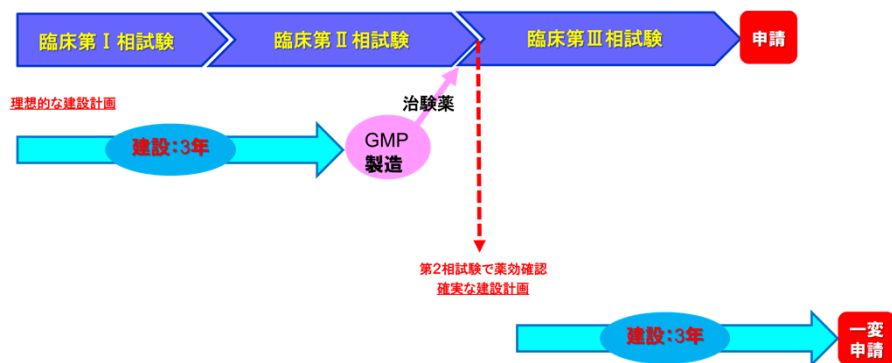
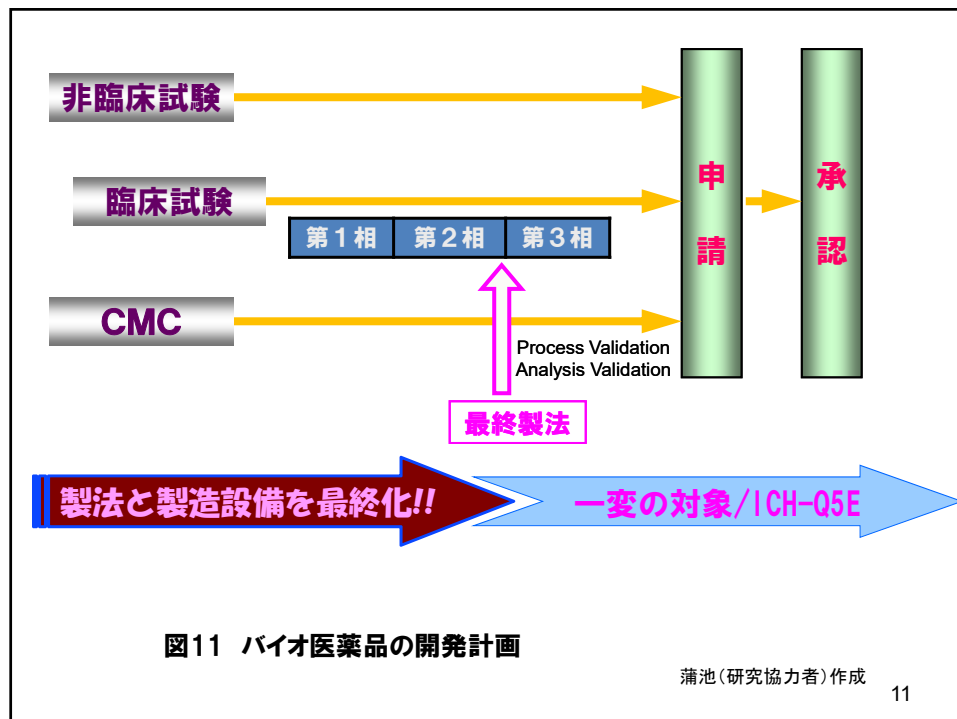


図10 開発期間と設備建設の関係

蒲池(研究協力者)作成



1)45%の税金還付

開発活動に対し、オーストラリア税務局より45%の現金還付

条件

- ・グループ全体の年間売上高が2,000万豪ドル未満であること
- ・委託業務を担当するオーストラリア法人（子会社）が設立されていること
- ・開発活動の50%以上がオーストラリアで行われていること
- ・現時点で赤字経営であること

2)BPAによる資金支援

- ・BPAは、パセオンバイオロジックスオーストラリアへの業務委託を希望される企業様を支援することを目的とし、生物製剤開発基金（Biopharmaceutical Development Fund 200万豪ドル相当）を設立。
- ・対象となる企業様に対する資金支援には次の3種類がある：
 - － 第1種: 研究開発活動をオーストラリアで実施し、パセオンへの業務委託を希望される外国投資企業様に対し、オーストラリア法人の設立および研究開発税制優遇措置申請の支援として、最高25,000豪ドル
 - － 第2種: パセオンに製造（CMO）業務を委託するオーストラリアのバイオテクノロジー企業様に対し、最高250,000豪ドル（費用の50%以上を申請者が負担）
 - － 第3種: パセオンに製造（CMO）業務を委託する非営利初期研究組織様に対し、最高250,000豪ドル（費用の75%以上を申請者が負担）

図12 オーストラリアにおける開発活動の資金面からの支援

蒲池(研究協力者)作成

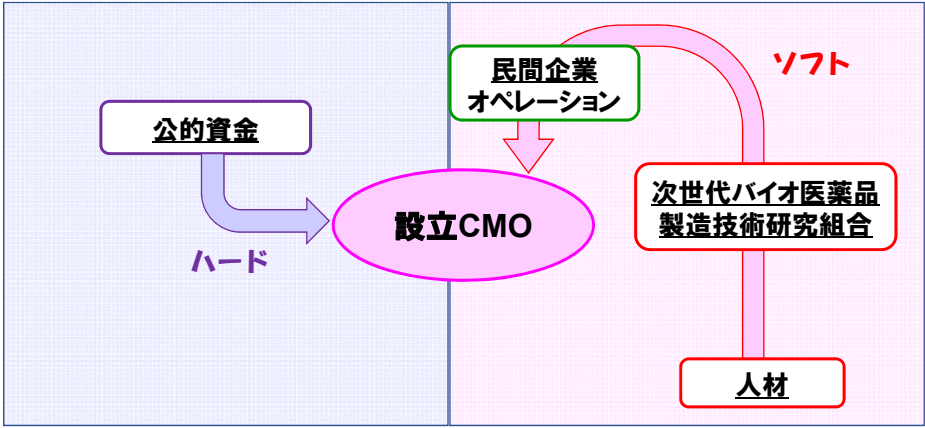


図13 設立するCMOのスキーム

蒲池(研究協力者)作成

	初期設備	第二期設備
設備	2,000L(SUB)培養槽:2~4基 5,000L(STS)培養槽:2~4基 精製ライン:2~4ライン	2,000L(SUB)培養槽:2~4基 5,000L(STS)培養槽:2~4基 精製ライン:2~4ライン
製造要員	20~50名	50~100名
投資額	約300億円(3年間)	約300億円(3年間)

図14 設立するCMOの中長期設備計画案

蒲池(研究協力者)作成

別添 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	現時点ではなし。						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	現時点ではなし。				

2019年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人東京理科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 本山 和太



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業

2. 研究課題名 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
(H30-医療-指定-006)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 経営学部・教授
(氏名・フリガナ) 坂巻 弘之・サカマキ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

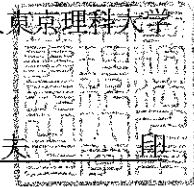
2019年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人東京理科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 本山 和夫



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
- 研究課題名 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
(H30-医療-指定-006)
- 研究者名 (所属部局・職名) 公益財団法人日本薬剤師研修センター・理事長
(氏名・フリガナ) 豊島 聡・トヨシマ サトシ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。