

2014 年 7 月 2 日

Mizuho Industry Focus

Vol. 156

バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く競争環境 ～医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること～

青木 謙治

kenji.aoki@mizuho-bk.co.jp

〈要 旨〉

- 医薬品産業は高齢化による市場成長が見込めるとともに、典型的な知識集約型産業であり、少子高齢化が進む我が国の次世代の成長産業として期待されている。
- 然しながら、我が国医薬品産業の足許での競争力は決して高くない。低分子医薬品からバイオ医薬品へのパラダイムシフトが急速に進むなかで、我が国はバイオ医薬品分野で欧米に対し決定的に出遅れ、大幅な輸入超やプレゼンス低下を招くに至っている。
- かかる中、バイオシミラーの登場は業界構造の変化を齎すチャンスと捉えられる。然しながら、韓国がバイオシミラーにフォーカスして官民一体で積極的な展開を進める一方、我が国はここでも出遅れが目立っている。
- 我が国がバイオ医薬品分野で大きく後れをとった要因としては、政府の視点から見ると基礎研究に対する国家戦略の不在や新技術に対する承認ルールの未整備、産業構造の視点で見るとベンチャー企業・周辺産業の未成熟、企業の視点で見ると研究開発の自前主義に起因する破壊的イノベーションへのアクセスの遅れやシーズオリエンテッドの発想による社会ニーズ変化への対応の遅れが指摘できる。これらの要因は相互に関連しており、我が国の創薬システム全体が抱える問題がバイオ医薬品分野での劣勢を招いたと言える。
- 今後バイオ医薬品分野で考えられる巻き返し策としては、生産技術の改良とバイオシミラーに関するルール整備をパッケージで展開したうえで、バイオ CMO 等の周辺産業を育成していくこと等が挙げられる。
- 我が国では 2000 年代半ば頃から創薬環境の整備に力が入れられており相応の成果を上げていると言えるが、次世代の医療技術実用化等における熾烈な国際競争に勝ち抜くためには、バイオ医薬品分野での劣勢の教訓も踏まえ、周辺産業育成等の一段の対応策を実施していくことが重要である。

目次

バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く競争環境 ～医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること～

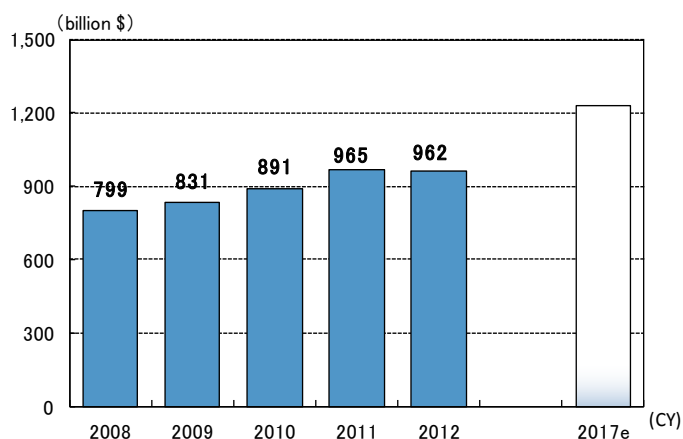
I. はじめに		2
II. バイオ医薬品業界の概観と我が国製薬企業の位置付け		5
III. バイオ医薬品分野におけるトピックス ～バイオシミラーの登場～		12
IV. バイオ医薬品分野における我が国の劣勢の要因		19
V. バイオ医薬品分野において考えられる巻き返し策		24
VI. 残された課題と対応策 ～次世代医療の実用化を念頭に～		27
VII. おわりに		33

I. はじめに

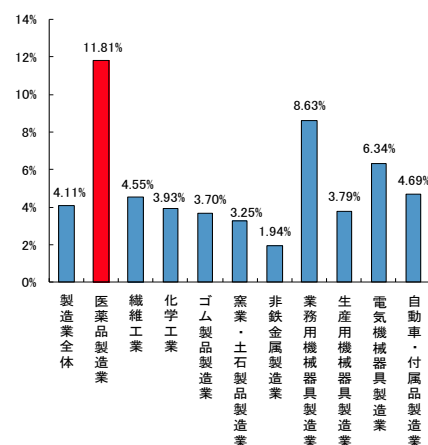
医薬品産業には我が国の次世代成長産業としての期待が集まっている

世界の医薬品市場は 2012 年時点で約\$960bn の規模に上る(【図表 1】)。高齢化進展や新興国の人口増及び所得水準の向上により今後も成長が見込まれ、2017 年には\$1,200bn 強の水準まで市場規模が拡大する見通しである。また【図表 2】の産業別研究費の対売上高比率にも示されるように、医薬品産業は典型的な知識集約型産業であり、新薬を産み出す力は国の科学技術基盤に大きく依拠する。【図表 3】のように世界で継続的に新薬を創出することのできる国はわずか 7 カ国程度であり、我が国は創薬の実績において米国・英国に次ぐプレゼンスを示してきた。上記のような背景のもと、2013 年 6 月に取り纏められた「日本再興戦略」においても、医薬品産業を中心とする医療関連産業を我が国の次世代の成長産業と位置づける方向性が示されたところである。

【図表 1】 医薬品世界市場規模推移予測



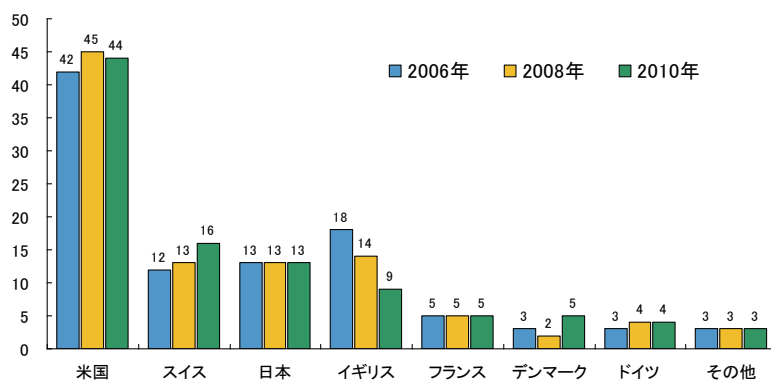
【図表 2】 我が国産業別研究費の対売上高比率(2012 年)



(出所)IMS World Review Executive 等よりみずほ銀行産業調査部作成
Copyright2014 IMS Health、無断掲載禁止

(出所)日本製薬工業協会「DATABOOK2014」より
みずほ銀行産業調査部作成

【図表 3】 世界売上上位 100 品目に占める上記主要国別オリジン新薬数



(出所)厚生労働省医薬品産業ビジョン資料編よりみずほ銀行産業調査部作成

(注)2012 年 12 月時点。売上上位 100 品目(診断薬 1 品目を除く)をオリジン企業の国籍別に集計したもの

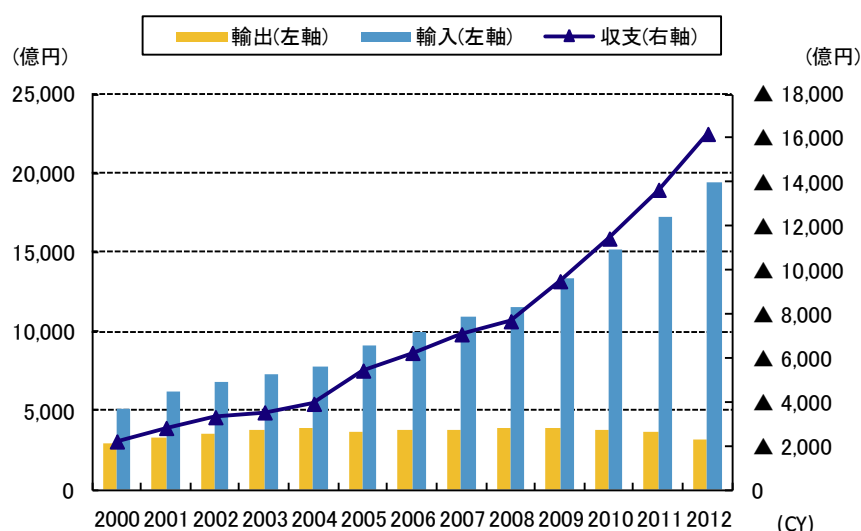
足許の医薬品市場はバイオ医薬品シフトの流れ

ただし、足許の医薬品市場は大きなパラダイムシフトを迎えている。即ち、従来の化学合成のアプローチによる低分子薬では有力な化合物がほぼ出尽くし、各国承認当局の承認基準厳格化・安全性重視の流れとも相俟って、2000年代以降新薬上市のハードルは飛躍的に高まった。かかる状況下で着目を浴びているのが、バイオ医薬品である。

我が国製薬産業はバイオ医薬品分野で大きく出遅れ

我が国の製薬企業は世界の医薬品市場の中で一定の存在感を示してきたが、バイオ医薬品の開発については決定的に出遅れてしまった。後述するように、世界で上市されているバイオ医薬品のうち日本企業オリジンものは極僅かであり、日本で上市されているバイオ医薬品についても、その太宗は海外企業オリジンであり我が国製薬企業はオリジン企業からライセンスを受けて日本での臨床開発・販売を受け持つのみである。結果として、国内のバイオ医薬品は太宗を輸入に依存しており、バイオ医薬品市場の拡大が近年の我が国の医薬品の輸入超拡大の一因となっている（【図表 4】）。バイオ医薬品市場が今後益々拡大する見込みであることを踏まえれば、我が国の輸入超も比例して拡大する虞がある。

【図表 4】 我が国の医薬品貿易収支推移



(出所)財務省「貿易統計」よりみずほ銀行産業調査部作成

バイオ医薬品分野での劣勢の要因と巻き返し策を検討

上記を踏まえ本稿では、バイオ医薬品市場の動向、構造や今後の構造変化の可能性について触れたうえで、当該分野で我が国が劣勢を招いた要因を、政府の視点、産業構造の視点及び企業の視点から分析し、我が国の創薬システムが抱える問題点について考察する。合わせて、バイオ医薬品分野で今後考えられる巻き返し策についても検討する。

失敗の教訓を次世代医療技術開発に生かすことが必要

また、バイオ医薬品分野での巻き返しと同様に重要であるのは、上記の劣勢の要因を分析して我が国の創薬システム改善に生かし、次世代医療技術の分野等において同じ過ちを繰り返さないことである。再生医療や細胞治療等の次世代医療技術分野には我が国に限らず欧米各国や一部の新興国も積極的な先行投資を行っているが、我が国が激しい国際競争に勝ち抜き、医薬

品産業を真に我が国の成長ドライバーとするために、バイオ医薬品分野における劣勢の教訓を生かした方策の検討を試みる。

なお、バイオ医薬品の概念は幅広いものがあるが、本稿では上記の趣旨を踏まえ、既に実用化が為されている遺伝子組換え技術等により作成したタンパク製剤、抗体医薬品を指すものとし、今後の本格的実用化が待たれる再生医療、細胞医薬品、核酸医薬品等については「次世代医療技術」として整理する。

Ⅱ. バイオ医薬品業界の概観と我が国製薬企業の位置付け

バイオ医薬品とは バイオ医薬品とは、遺伝子組換え技術、細胞培養技術等のバイオテクノロジーにより製造されたタンパク質性の医薬品のことを言う。化学合成で生産される従来の「低分子医薬品」と比べると、分子量が大きく構造は遥かに複雑である。

バイオ医薬品は大きくタンパク製剤と抗体医薬品に分類される 【図表 5】のように、現在市場化されているバイオ医薬品は大きくタンパク製剤と抗体医薬品に分かれる。タンパク製剤は体内に存在する遺伝子そのものをクローニングして医薬品として開発されたものであり、エリスロポエチン、成長ホルモン、インターフェロン、インスリン、顆粒球コロニー刺激因子の 5 成分で市場の 7～8 割を占める。何らかの疾病により体内に上記の成分が不足した場合、医薬品として投与し体内の機能を保つものである（例：糖尿病時のインスリン投与）。一方、抗体医薬品に用いる「抗体」とは、体内の免疫反応を司るタンパクの総称であり、体内に侵入した異物やがん細胞に存在する特定の抗原に結合する性質を有する。抗体医薬品は上記の抗体の特質を活かし、がんやリウマチ等の疾病時に体内で発生する特定の抗原と結合してその機能を阻害すること等の作用により、医薬品として機能するものである。抗体医薬品の特徴として、体内に存在するタンパク質性の医薬品であるうえに、一つの抗体が一つの標的（抗原）のみを認識するため標的以外に作用することがほとんど無く、副作用のリスクが小さいという点が挙げられる。

抗体医薬品はより構造が複雑 タンパク製剤は分子量が通常 10,000～30,000 とバイオ医薬品の中では小さく、微生物を宿主としての培養が可能である。一方抗体医薬品の分子量は通常 150,000 以上と大きく、培養には現状哺乳動物細胞を用いる必要がある。動物細胞培養は微生物系に比べると生産性・経済性に劣ると言われており、結果として生産コストが大幅に高くなる要因となっている。

【図表 5】 バイオ医薬品の種類毎の特徴

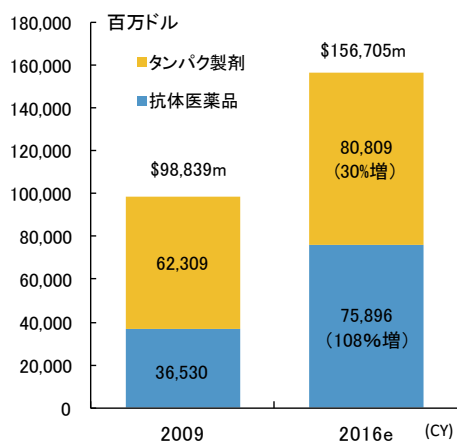
種類	主要な製剤	分子量	主な培養系	上市時期
タンパク製剤	インターフェロン 成長因子 エリスロポエチン GCSF製剤	10,000 ～30,000	微生物	1980年代後半
抗体医薬品	・抗がん剤 ・関節リウマチ薬	150,000 以上	哺乳動物 細胞	1990年代後半

（出所）中外製薬 IR 資料、じほう「バイオ医薬品ハンドブック」よりみずほ銀行産業調査部作成

抗体医薬品が牽引し、バイオ医薬品市場は急拡大

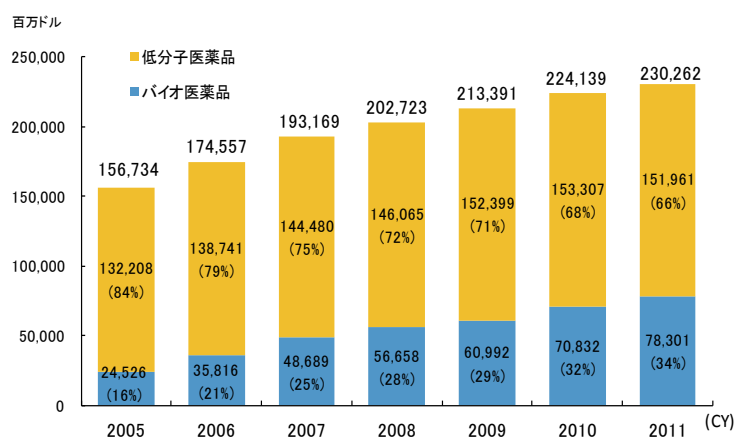
バイオ医薬品の市場規模は、2009 年時点で約\$100bn 弱と推計される。今後は抗体医薬品を中心に市場の拡大が見込まれ、2016 年ごろには約\$150bn 程度の市場まで拡大する見通しである(【図表 6】)。また、医薬品市場全体の中におけるバイオ医薬品のシェアも年々高まっている。世界売上上位 50 製品に占めるバイオ医薬品の割合は 2005 年時点の 15%強から 2011 年には 34% 程度まで上昇しているが、この傾向は今後も継続するものと想定される(【図表 7】)。

【図表 6】 バイオ医薬品市場規模予測



(出所) Lonza 社 IR 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

【図表 7】 上位 50 製品に占めるバイオ医薬品比率



(出所) Pharma Future YEAR BOOK12-13 より
みずほ銀行産業調査部作成

バイオ医薬品 市場拡大の背景

バイオ医薬品の中でも特に抗体医薬品の市場拡大の背景として、創薬にあたってターゲットとする疾病領域の変化と、それに対する創薬アプローチの変化が挙げられる。

従来主なターゲットであった生活習慣病領域では低分子医薬品が創薬に貢献

従来製薬会社が創薬の主なターゲットとしてきたのは、高血圧、高脂血症等の比較的患者数が多い生活習慣病領域であるが、これらの疾患領域に対し低分子医薬品は大きな貢献を果たしてきた。低分子医薬品の開発は、自然界に存在する物質から特定の成分を抽出するか、化合物をランダムに合成し、それらが医薬品となる可能性を検証するという帰納的なアプローチが主体となってきたが、このようなアプローチは、生活習慣病領域において未だ十分な治療薬が存在しない段階においては有効に機能してきたと言える。

生活習慣病領域のニーズはほぼ満たされ、特に低分子の新薬は出尽くし

然しながら、化合物の探索が進み、新たに有効な作用を示す物質を発見することが年々難しくなるなかで、特に研究開発が先行していた多くの生活習慣病領域では、既存の医薬品での医療ニーズが充分満たされ、新薬の開発において既存の医薬品を上回る有効性・安全性を示すことは極めて難しくなった。結果として、2000 年代以降、生活習慣病領域での新薬承認のハードルは飛躍的に高くなっていった。

がん・アルツハイマー等の領域は依然高いニーズ

一方でがんや関節リウマチ、アルツハイマー病等の疾患領域は引き続きアンメットメディカルニーズ(既存の治療や薬剤で満たされない医療ニーズ)が高く、製薬会社としてはこれらの疾患領域での創薬へのチャレンジが求められることとなったが、これら難治性の領域での創薬に高い有効性を発揮したのが抗体医薬品である。

抗体医薬品の創薬アプローチががん等の領域にマッチ

前述の低分子医薬品開発の帰納的アプローチに対し、抗体医薬品の開発は、遺伝子解析等により特定の疾患を引き起こす要因となっている遺伝子・タンパク質を特定し、その治療法を探るという演繹的なアプローチが可能である。2003年にヒトを構成する全遺伝子の配列が解読されて以降、解読された各遺伝子がどのような機能を有し疾患を引き起こすかの分析が進んでおり、抗体医薬品開発の技術的な支えとなっている。新薬開発の主戦場が癌・リウマチ等の難治性の疾患領域に移るなかで、上記のアプローチが新たな治療法の可能性を提示するに至っている。

承認当局の安全性重視の姿勢もバイオ医薬品拡大の追い風に

また医薬品の承認は有効性(効能)と安全性(副作用)のバランスを踏まえ判断されるものであるが、2004年に発生した抗炎症剤 vioxx の副作用問題¹等を契機に、米国 FDA²をはじめとする各国承認当局は安全性重視の姿勢に舵を切ることとなった。抗体医薬品は特定の標的にピンポイントで作用するため副作用のリスクが小さいという特質があり、上記の承認当局のスタンスの変化に適合することもできた。

我が国はバイオ医薬品分野で大きく出遅れ。プレゼンスは乏しい

以上のようにバイオ医薬品の市場が拡大するなか、我が国製薬企業は当該領域での研究開発に大きな遅れを取っている。【図表 8】の通り、現在世界で上市されているバイオ医薬品の売上上位 20 製品は全て海外企業オリジンであり、自社で創生したバイオ医薬品を上市した実績がある日本企業は、スイス企業 Roche の子会社である中外製薬と協和発酵キリンのみである。日本で上市されているバイオ医薬品についても、その大部分は海外企業オリジンであり、我が国製薬企業はオリジン企業からライセンスを受けて日本での臨床開発・販売を受け持つのみである(【図表 9】)。

【図表 8】世界のバイオ医薬品売上トップ 20(2012 年度)

順位	製品名	主な薬効等	オリジン	売上高 (百万ドル)
1	ヒュミラ	抗リウマチ薬	アッヴィ	9,265
2	リツキシアン	抗がん剤	ロシュ	7,152
3	ランタス	インスリン製剤	サノフィ	6,374
4	ハーセプチン	抗がん剤	ロシュ	6,280
5	アバステン	抗がん剤	ロシュ	6,146
6	レミケード	抗リウマチ薬	J&J	6,139
7	ニューラスタ	G-CSF製剤	アムジェン	5,352
8	エンブレル	抗リウマチ薬	アムジェン	4,236
9	プレベナー13	小児用肺炎球菌ワクチン	ファイザー	3,718
10	ノボラビット	インスリン製剤	ノボ・ノルディクス	2,709
11	レピフ	多発性硬化症治療薬	メルク・セローノ	2,433
12	ルセンティス	加齢黄斑変性治療薬	ノバルティス	2,398
13	ヒューマログ	インスリン製剤	イーライリリー	2,396
14	アラネスブ	貧血治療薬	アムジェン	2,040
15	エボジェン	貧血治療薬	アムジェン	1,941
16	ベガシス	C型肝炎治療薬	ロシュ	1,758
17	レベミル	インスリン製剤	ノボ・ノルディクス	1,689
18	ガーダシル	子宮頸がんワクチン	メルク	1,631
19	ノボミックス	インスリン製剤	ノボ・ノルディクス	1,613
20	ベタフェロン	多発性硬化症治療薬	バイエル	1,563

(出所)ミクス資料よりみずほ銀行産業調査部作成

【図表 9】国内の売上上位バイオ医薬品(2012 年度)

順位	製品名	主な薬効等	販売企業	オリジン	売上高 (億円)
1	レミケード	抗リウマチ薬	田辺三菱製薬	J&J	735
2	アバステン	抗がん剤	中外製薬	ロシュ	655
3	ネスブ	腎性貧血	協和発酵キリン	協和発酵キリン	581
4	エンブレル	抗リウマチ薬	武田薬品	アムジェン	432
5	ハーセプチン	抗がん剤	中外製薬	ロシュ	287
6	ルセンティス	加齢黄斑変性治療薬	ノバルティス	ロシュ/ノバルティス	254
7	リツキシアン	抗がん剤	中外製薬	ロシュ/バイオジェン	247
8	ヒュミラ	抗リウマチ薬	エーザイ	アッヴィ	241
9	ミルセラ	腎性貧血	中外製薬	中外製薬	178

(出所)ミクス資料よりみずほ銀行産業調査部作成

(注)【図表 9、10】ともに、開発企業が買収された場合は買収企業をオリジンとしてカウント

¹ 米国の医薬品大手 Merck 社が販売していた鎮痛剤 vioxx が、心臓発作の危険を増大させる虞があるとして 2004 年に市場から回収、販売中止となった事件。一種の薬害として米国全土を巻き込む社会問題となった。

² Food and Drug Administration

大手は欧米ベンチャー買収によりキャッチアップを図るも、依然彼我の差は大きい

【図表 10】の通り武田薬品工業をはじめとする大手各社は 2007 年頃から、バイオ医薬品のパイプラインのみならず基幹技術を有する欧米のバイオベンチャーを買収しキャッチアップを図っているが、欧米大手との差は依然大きいのが現状である。また、【図表 11】のように大手製薬企業のバイオ医薬品の研究開発拠点の多くは買収先企業等を由来とする欧米の研究所であり、大手製薬企業の日本の研究所発のバイオ医薬品上市にはなお時間を要するものと思われる。

【図表 10】 国内大手企業のバイオベンチャー買収事例

企業	ターゲット	発表	金額	狙い
武田薬品工業	Amgen 日本法人	08/2	\$300m	・日本国内での抗体医薬品を中心としたパイプライン
	Millennium	08/4	\$8,800m	・がん領域における事業基盤、パイプライン ・抗体医薬品の開発基盤
アステラス製薬	Agensys	07/11	\$387m	・抗体医薬品の開発基盤 ・がん領域におけるパイプライン
第一三共	U3 Pharma	08/5	€150m	・抗体医薬品の開発基盤 ・がん領域におけるパイプライン
エーザイ	Morphotek	07/3	\$325m	・抗体医薬品の開発基盤 ・がん領域におけるパイプライン
	MGI Pharma	07/12	\$3,900m	・がん領域におけるパイプライン ・がんワクチン

(出所) 各社 IR 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

【図表 11】 国内大手企業の主なバイオ医薬品パイプライン (2012 年 12 月時点)

企業名	開発コード 一般名	開発状況			開発拠点
		適応	地域	開発段階	
武田薬品	MLN002 (vedolizumab)	潰瘍性大腸炎 クローン病	米国・欧州 米国・欧州	P III P III	米ミレニアム社
アステラス製薬	AGS-1C4D4	膵臓がん	米国・欧州	P II	米アジェンシス社
第一三共	AMG162 (denosumab)	癌骨転移 骨粗鬆症等 関節リウマチ	日本 日本 日本	申請中 P III P II	アムジェンより導入
	U3-1287	がん	米国・欧州	P II	独U3ファーマ社
	CS-1008 (tigatuzumab)	がん	米国・欧州・日本他	P II	n.a
	MORAb-003 (farletuzumab)	卵巣がん 非小細胞肺癌	国際共同治験 米国	P III P II	米モルフォテック社
エーザイ	MORAb-009 (amatuximab)	中皮腫	米国・欧州	P II	米モルフォテック社
	MORAb-004	転移性大腸がん	米国・欧州	P II	米モルフォテック社
		転移性肉腫 メラノーマ	米国・欧州 米国・欧州	P II P II	
協和発酵キリン	KRN125	好中球減少症	日本	P III	日本
		ALT	日本	P III	日本
	KW-0761	PTCL&CTCL	日本	P II	
		ATL	欧米	P II	
中外製薬	Actemra	関節リウマチ	米国	P III	日本
		関節リウマチ	海外	申請中	

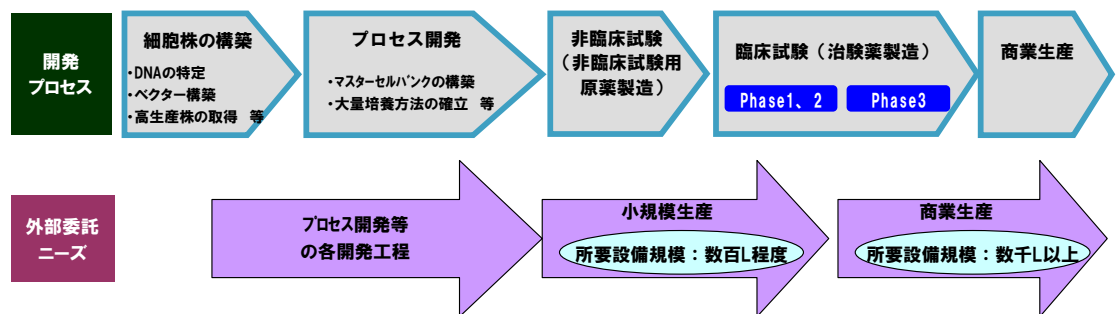
(出所) 各社 IR 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

バイオ医薬品は生産プロセスが重要であり、バイオ CMO と呼ばれる受託企業もキープレイヤー

バイオ医薬品の大きな特徴として、生産プロセスの重要性が挙げられる。従来の低分子の医薬品は、医薬品となり得る化合物の探索に膨大なエネルギーを要する一方、化合物が特定されれば、化学合成により製造することはさほど困難ではないのが一般的である。一方で、バイオ医薬品、特に抗体医薬品の生産にあたっては細胞培養から精製に至るまでの生産プロセスにおいて高度なノウハウが開発初期段階から求められるほか、商業生産にあたっては大規模な専用の製造設備（培養槽）が必要となる。結果として、バイオ医薬品においては低分子薬と異なり付加価値の相当部分が製造部門に帰属することとなる一方で、上記の設備やノウハウを製薬会社が自社単独で有することは容易ではなく、「バイオ CMO」³と呼ばれる専門の受託製造会社へのアウトソースが拡大してきた。

バイオ CMO への製造委託は開発初期段階のプロセス開発等と、開発後期から上市後の商業生産に大きく二分されるが、それぞれの工程で高い専門性を有するバイオ CMO を活用することにより、開発主体である製薬会社やベンチャー企業は自社の得意な領域・工程に特化して開発を進めることが可能になっていると言える（【図表 12】）。

【図表 12】バイオ医薬品の開発・製造プロセスと外部委託ニーズ



（出所）みずほ銀行産業調査部作成

バイオ CMO 業界は欧州企業主体、近年韓国企業が積極投資でキャッチアップ

バイオ CMO の世界市場規模は足許で\$2,500m～\$3,000m 程度と推測されるが、その大部分を Lonza、Boehringer Ingelheim 等の欧州企業が占める（【図表 13】）。これらの企業は数十万 L 規模の培養槽を擁し、また豊富なレギュレーション対応のノウハウも武器として、グローバルで受託活動を展開している。また近年では韓国企業が当該分野で積極的な事業展開を図っている。Celltrion は既存の 5 万 L の培養槽に加え、18 万 L 規模の培養槽を建設中である。また Samsung グループは 2011 年に Samsung Biologics を設立してバイオ CMO 分野に参入し、まずは 3 万 L 規模の培養槽を建設して 2013 年には生産を開始した模様である。

³ CMO=Contract Manufacturing Organization。医薬品の製造受託事業者。バイオ CMO は、特にバイオ医薬品の受託製造を主たる事業とする企業を指す

【図表 13】世界の主なバイオ CMO 企業概要

企業名	国	部門売上高 (2010年)	製造拠点	全培養槽容量 (うち最大スケールの培養槽)	対応 ステージ	対応 品目	備考
Lonza	スイス	約8億ドル	欧米、シンガポール 等10ヶ所	26.7万ℓ (最大: 2万ℓ)	非臨床～ 商業生産	抗体、タン パク製剤他	バイオCMOのトップ企業。バイオ医薬に関するM&A、技術導入 を積極的に行い「GSsystem」ほか3件の高発現プラットフォームを 保有。
Boehringer Ingelheim	ドイツ	約6億ドル	ドイツ、オーストリア	20.5万ℓ (最大: 1.5万ℓ)	非臨床～ 商業生産	抗体、タン パク製剤他	世界15位クラスの製薬メーカー。信頼性に定評のある独自の動物 細胞高発現技術「BI-HEX」を保有。
Sandoz	ドイツ	約2億ドル	オーストリア	8.6万ℓ (最大: 1.3万ℓ)	非臨床～ 商業生産	抗体、タン パク製剤他	ノバルティスのジェネリック部門の子会社で、バイオシミラーの パイオニア。蛋白質高発現技術「NAFT」を保有。
Royal DSM	オランダ	約2億ドル	オランダ、イタリア	3.7万ℓ (最大: 2.5万ℓ)	非臨床～ 商業生産	抗体、タン パク製剤他	総合化学企業DSMの医薬品部門。大規模生産に適した強固性 安定性に強みがある「PER. C6」技術を保有。
Celltrion	韓国	約1.6億ドル	韓国	5万ℓ (最大: 1.25万ℓ)	非臨床～ 商業生産	抗体、タン パク製剤他	米バイオ企業VaxGenと韓国VC3社による合弁で設立。18万ℓ の大型追加工事が進行中。近年はバイオシミラーの開発に事業 展開。
Samsung Biologics	韓国	-	韓国	3万ℓ (最大: 0.5万ℓ)	非臨床～ 商業生産	抗体	サムスングループと米クインタイルズの合弁で2011年設立。20 13年に3万ℓの設備を稼働し事業開始、更に2017年までに9 万ℓの培養槽を整備する計画。

(出所) 経済産業省「バイオ・イノベーション研究会報告書」等よりみずほ銀行産業調査部作成

(注) 売上高は一部推定

我が国はバイオ
CMO の分野でも
大きく劣後

一方、我が国では、バイオ CMO として商業生産の受託実績を有するのは東洋紡バイオリジックス、旭硝子のみである。大手CMOが数万～数十万L規模の培養槽を有するのに対し、日系CMOの培養槽は数千Lに止まっている(【図表 14】)。足許ではUMNファーマが数万L規模の培養槽を建設し、自社開発のワクチン製造と合わせて抗体医薬品の受託生産を開始する等の動きが出ているが、欧米や韓国に比較すると、生産規模や実績の点で圧倒的に遅れを取っていると言わざるを得ない。結果として、我が国の大手製薬企業やベンチャー企業がバイオ医薬品や後述するバイオシミラーの開発に取り組む場合においても生産は海外のバイオ CMO に依存しているのが現状であり、我が国はバイオ CMO 分野を十分に産業化できていないと言える。

【図表 14】国内の主なバイオ CMO 企業概要

企業名	製造 拠点	培養槽容量	対応 ステージ	対応 品目	発現系	備考
東洋紡バイオリジ ックス	滋賀県大津市 福井県敦賀市	4,000ℓ	非臨床～ 商業生産	抗体、タン パク製剤他	動物細胞、 大腸菌、酵 母など	・バイオ医薬品の自社開発から派生し、1990年代から 受託生産を実施 ・2004年より国内最大級の4,000設備を設置し、事業 を展開 ・2008年に「STAR」技術をオランダ・クルーセル社から 導入
旭硝子	千葉県市原市 横浜市	3,000ℓ	非臨床～ 商業生産	タンパク製 剤中心	大腸菌、酵 母など	・分裂酵母を宿主とする遺伝子組換えタンパク質発現 システム、ASPEXシステムをタンパク質受託製造技術 の中心技術として位置付け ・2008年、分裂酵母では世界最大級の3,000L級タンク を備えるASPEXバイオプラントを完工
横浜バイオリサーチ & サプライ	横浜市	900ℓ	非臨床～ Phase1.2	抗体、タン パク製剤他	動物細胞、 大腸菌、酵 母など	・バイオ医薬品製造受託を行うバイオベンチャー。横浜市 がバイオ医薬品開発支援のために設立した「横浜バイオ 医薬品研究開発センター」の運営を受託
UMNファーマ (UNIGEN)	秋田市 岐阜県揖斐郡	42,000ℓ (13年4月現在 試運転中)	非臨床～ 商業生産	抗体、ワク チン他	動物細胞、 昆虫細胞	・2012年12月東証マザーズ上場のバイオベンチャー ・昆虫細胞培養技術を基盤としたインフルエンザワクチンの 開発・生産が主力事業。足許バイオ医薬品製造事業に参入 ・ワクチン製造の空き時間を利用して抗体の受託製造を 行う事業モデル ・2013年、ヤクルト本社とがん領域における抗体バイオ シミラーの共同研究開発及び商業化について合意
三菱ガス化学	新潟市	50ℓ (13年4月現在 試運転中)	非臨床	抗体	動物細胞	・2011年、台湾グリコネックス社と提携しバイオCMO事業 への参入を表明 ・2013年より小規模プラント稼働

(出所) 各社 HP、IR 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

バイオ医薬品の
周辺製品分野も
急拡大するが、
我が国はここでも
存在感に乏しい

また、バイオ医薬品の開発・製造にあたっては、細胞を培養するための培地・試薬・血清や、培養後の細胞を精製するための担体・バッファー・レジン等の消耗品を使用する必要がある。バイオ医薬品の市場拡大に伴ってこれら周辺製品の市場も拡大が見込まれ、例えば培地・試薬・血清等で構成されるセルカルチャー関連の市場については 2011 年時点で\$2,751m の世界市場規模が 2016 年には\$4,217m まで拡大する見通しである⁴。これら周辺製品の市場についても、【図表 15】のように Thermo Fisher (2013 年 4 月に Life Technology を買収)、Sigma Aldrich や GE Healthcare 等の欧米メーカーの寡占状態にあり、この分野においても我が国は産業化に大きく後れを取っている。

【図表 15】セルカルチャー関連市場の主なプレイヤー

企業名	消耗品			培養機器 設備	サービス	
	培地	試薬	血清		生産株構築 プロセス開発	商業生産
グローバル	Thermo-Fisher Scientific	◎	◎	◎	○	
	Sigma-Aldrich	◎	◎	◎	○	
	Lonza	◎	○	○	◎	◎
	GE Healthcare (注)	◎	◎	◎	○	
国内	アイエスジャパン	○				
	味の素	○			○	○
	ニチレイバイオサイエンス	△	△	○	△	◎
	和光純薬	△	○			
	細胞科学研究所	△	△			

(出所) 各社 IR 資料等よりみずほ銀行産業調査部作成

(注) 2014 年 1 月、GE Healthcare は旧 Life Technologies 社のセルカルチャー関連事業を Thermo-Fisher より買収

バイオ医薬品領
域は一旦デファク
トが確立されると
その後のスイッ
チングコストは極め
て大きい

なお、前述のようにバイオ医薬品の製造プロセスは低分子薬に比べ遥かに複雑であるが、新薬の承認審査にあたっては、製造過程で用いられた製法及び周辺製品も最終製品の品質を確認するための重要なポイントであり、新たな製法・周辺製品を採用する際にはその有効性・安全性を疎明する必要がある。新薬の開発においては最終製品の付加価値が極めて高いため製造効率の改善や品質の向上よりも開発のスピード・確実性の方が遥かに重視される傾向にあり、結果として、上市に成功したプロジェクトで製法や周辺製品が一定程度確立されると、その後の開発プロジェクトでもそのまま踏襲されるケースが多い。一旦デファクト・スタンダードが確立されてしまうと、製薬会社にとってその後のスイッチングコストは極めて大きいと言える。

我が国はバイオ
医薬品分野で最
終製品、受託製
造、周辺製品の
いずれにおいて
も大きく劣後

以上、本章で概観したように、バイオ医薬品の市場拡大の一方で、同領域の中で最終製品、製造受託サービス、周辺製品のいずれの市場においても日系プレイヤーは欧米大手に対して大きく劣後している。結果として、日系企業はグローバル医薬品市場において存在感を失いつつあるのみならず、国内市場においてもバイオ医薬品分野で欧米企業の席巻を許すこととなっている。

⁴ BCC Research Global Markets for Media, Sera, and Reagents in Biotechnologies

Ⅲ. バイオ医薬品分野におけるトピックス ～バイオシミラーの登場～

バイオ医薬品の
後発品＝バイオ
シミラーの市場が
今後本格的に
立ち上がる

前章で述べたように急速に市場を拡大しているバイオ医薬品であるが、2000年代以降上市され現在の世界市場の上位を占める Herceptin や Remicade 等の抗体医薬品が、2013 年以降順次特許切れを迎える。医薬品ビジネスは、特許期間満了後は製品のコピーが容易であるため多数の後発品（ジェネリック医薬品）が登場し、多くの場合先発品の市場を大きく代替するという特徴があるが、この構造はバイオ医薬品においても必ずしも例外ではない。ただし、バイオ医薬品の場合は化学合成で製造される医薬品と異なり有効成分をオリジナル品と全く同じにすることは不可能であるため（【図表 16】）、バイオ医薬品の後続品はジェネリック医薬品とは異なる「バイオシミラー」として整理され、欧州や日本ではバイオシミラー用の承認ガイドラインが整備されつつある。足許で上市されているバイオシミラーはタンパク製剤のみであり世界市場規模は\$300m 強と微々たるものであるが、2013 年 9 月には抗体医薬品のバイオシミラー第 1 号として、欧州で関節リウマチ薬 Remicade のバイオシミラーが承認されており、今後は抗体医薬品を中心にバイオシミラーの市場が本格的に立ち上がっていく見通しである。

【図表 16】 バイオシミラーと先発品の相違点

先行バイオ医薬品		バイオシミラー
(目的蛋白質をコードする) 遺伝子配列	→	同一 同一蛋白質を作る情報として機能
目的蛋白質	→	同一ではない 異なる類似物の集合体
遺伝子組換え体	→	同一ではない ベクター、プロモーター配列等は独自に作成
宿主細胞	→	同一ではない 異なる細胞株を入手
生産方法	→	同一ではない 培地、培養槽、培養方法、精製方法

(出所) 各種資料よりみずほ銀行産業調査部作成

バイオシミラー普
及が業界構造変
化を齎す可能性

今後多くの抗体医薬品が特許切れを迎えることはバイオシミラー分野で大きな事業機会が到来するとともに、既存の業界構造が変化する可能性があることを意味する。即ち、バイオ新薬の開発にあたっては、最終製品の付加価値が極めて高いため製造効率の改善や品質の向上よりも開発のスピード・確実性の方が遥かに重視され、一旦デファクト・スタンダードが確立されるとその製法・周辺製品も含めてそのまま踏襲される傾向があるという点を前章で指摘したが、バイオシミラーは価格競争力や品質で先発品を上回る必要があるため、より優れた製法や周辺製品を採用するインセンティブが働く。また、バイオ医薬品分野は医薬品の開発能力・販売能力のみならず製造能力の獲得が大きな参入障壁となっているが、バイオシミラーの取扱いを通じて製造能力を獲得し、バイオ新薬での事業展開に繋げるという企業の登場も想定される。

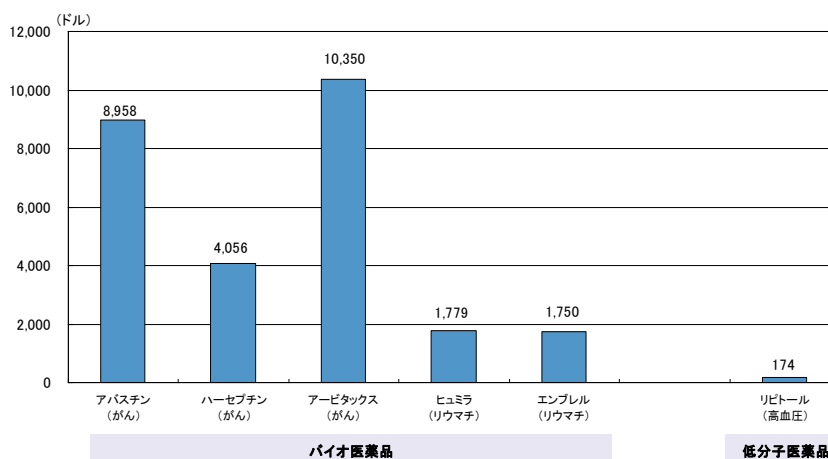
バイオシミラー分野の市場性及びキー・サクセス・ファクターについて考察

バイオシミラー最大の強みは価格

一方で、バイオシミラー分野における事業展開は決して容易ではない。バイオシミラーは製造に高度なノウハウが必要とされ開発に相応の投資を要する反面、上市後の市場性については懐疑的な見方も存在する。上記を踏まえ、本章では、バイオシミラー分野の市場性やキー・サクセス・ファクターについて考察したい。

上記にあたり、はじめにバイオシミラーの強み・普及にあたって想定される課題について整理をしたい。まず最大の長所は、オリジナル品に対しての価格の安さである。バイオ医薬品のネックは価格が高いことであり、【図表 17】のように通常年間数百万円程度の医療費を要することから、バイオシミラーへの切り替えにより大きく価格を引き下げられるとすればその社会的意義は大きいと言える。バイオシミラーは生産プロセスの確立に高度なノウハウが必要であり臨床試験も求められるため 1 品あたり数十億円規模の開発費用が必要になると言われており、1 品あたりの開発費用が数千万円程度の低分子ジェネリック医薬品と比べれば割高となるものの、オリジナル品と比較すれば 40～70%程度の価格水準で提供できるものと想定される。

【図表 17】 バイオ医薬品の 1 ヶ月あたり治療費(米国の場合)



(出所) Lonza 社 IR 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

品質の高さを訴求できる可能性も

次に、製品としての品質の高さを訴求できる可能性もある。バイオシミラーの開発対象となるオリジナル品が上市されたのは 2000 年代初頭であるが、当時と比べ、バイオ医薬品の製造技術や品質管理ノウハウは飛躍的に向上している。こうした技術革新を反映することにより生産性向上による製造原価の低減が図れるほか、抗体の活性を向上させ患者一人あたりの投与量を減らすことや、より汚染リスクの低い培地を使用することにより安全性を高めることも可能である。なお、上記のようにオリジナル品対比付加価値を高めた製品を「バイオベター」と称することもあるが、本稿で後述する市場見通しにおいては、後発品として臨床試験の一部を省略して承認を取得すると想定されるものはバイオシミラーの中に含めてカウントしている。

ボトルネックとして想定されるのは安定供給

一方で、バイオシミラー普及にあたってのボトルネックとして想定されるのは、医療機関のニーズに対応した供給体制の構築である。オリジナル品との同等性に懸念が少なく生活習慣病領域が中心の低分子ジェネリック医薬品の場合、国によって程度の差はあれ、オリジナル品の特許切れ後にジェネリック医薬品に置き換わっていく流れが定着している。一方バイオシミラーは、生物学的製剤であるためメーカー側に品質を安定的に保つノウハウが必要であり、またがん・関節リウマチ等、生命への影響が強く処方にあたり専門医の判断を必要とするスペシャリティ領域に対し供給されるため、十分な製品情報とともに、製品の安定的供給が不可欠である。こうした点への医療機関の要求を供給側の企業がクリアできるか否かが、普及の大きな分かれ目となる。

以上を踏まえ、バイオシミラーへの置き換えの可能性について、推進ドライバーは何か、という点に着目し、地域毎の医療制度の違いも踏まえて考察する。

患者・医師主導での普及は想定し難い

まず、患者主導や現場の医師主導でのバイオシミラーシフトは見込み難いと考え。前述のようにバイオシミラーの対象マーケットはがん・関節リウマチ等、生命への影響が強く処方にあたり専門医の判断を必要とするスペシャリティ領域である。そうした中、オリジナル品に比べ安価であるにせよ、患者が自らバイオシミラーの処方を希望する例は多くはないであろう。特に日本では、高額療養費制度⁵のもとで患者が負担する医療費の自己負担の上限が抑えられているため、バイオシミラーにシフトしても自己負担額が変わらず、患者に経済的メリットも無いという状況である。また、かかる状況下、医師が自らの主体的判断でバイオシミラーにシフトするインセンティブも乏しいものと想定される。

一方で欧州・日本では政府主導の普及を想定

上記のように患者サイド主導のバイオシミラー普及が想定し難いなか、公的保険主体の欧州・日本におけるバイオシミラー普及のカギは政府のイニシアチブである。現時点で具体的な普及策の可能性について論じることが難しいが、各国ともに高齢化により医療財政の逼迫が大きな問題となっており、欧州各国では財政危機の影響もあって強力な医療費抑制策が進められている（【図表18】）。こうした中、効能は期待できるものの価格も高いバイオ医薬品分野において今後バイオシミラー推進の方向に大きく舵が切られることは必至であり、加えて先発品に対する品質向上の期待は上記の流れを後押しすることとなる。なお日本においては、バイオ医薬品の需要拡大は医療費の増大に加え貿易収支の悪化という点で二重のマイナス影響があることから、本来欧州以上にバイオシミラーの普及に取り組むべきインセンティブは大きいと言える。

【図表 18】 欧州諸国の医療費抑制策

イギリス	【費用対効果評価等を通じ、医療サービス以外の予算を削減】 ・2014年度までに省庁別歳出限度額や各年度管理歳出の詳細を設定する歳出見通しを公表。 ・医療技術（医薬品、医療機器）分野は費用対効果評価を活用し削減、一方医療費全体は伸びを確保 ・医療のIT化（ICT採用）
フランス	【医療保険支出増加を抑制】 ・2011年は自然体では286億ユーロ赤字のなか、歳入及び歳出改革を行うことにより赤字削減に取り組む ・年金制度改革の実施、医療保険支出の増加抑制 他 ・「かかりつけ医」受診の推奨、医療のIT化（電子カルテ、電子薬歴ファイル他）等
ドイツ	【総額予算管理+医療保険制度に競争原理を導入】 2007年公的医療保険競争強化法（2009年より実施）：保険者の選択制、皆保険制度の導入 等 2011年医薬品市場再編法（AMNOG）施行：新薬の自由価格制度を事実上廃止 等 2011年公的医療資金調達法施行：2011-2012年の支出抑制

（出所）厚生労働省「海外情勢報告」等よりみずほ銀行産業調査部作成

⁵ 医療費の自己負担額が一定の水準を超えた場合に、超えた金額を公的保健から支出する制度

米国はルール整備が遅れているが市場のポテンシャルは大きい

一方、バイオシミラーの市場を見通すうえで最も重要と考えられるのは、最大の医薬品市場の米国である。民間保険主体の米国では、バイオシミラーが上市されれば経済合理性を重視する民間保険会社主導でのバイオシミラー普及が想定され、最もポテンシャルが大きい市場であると言える。然しながら、欧州・日本で既にバイオシミラーの承認ガイドラインが制定されたにも関わらず、米国ではバイオシミラーに関するルール整備が遅れており、足許でバイオシミラー上市の目処が立っていないのが現状である。オバマ政権のもとで2010年に成立した医療保険制度改革法の中でもバイオシミラーに関するルール整備が掲げられているにも関わらず、新薬メーカーサイドの抵抗の動き⁶の影響等もあってか、詳細な承認ガイドラインが未だ制定されていない。ただし、米国でも医療費抑制の圧力が強まりつつあるなか、2014年以降抗体医薬品のバイオシミラー市場拡大が想定される欧州や日本との平仄を踏まえれば、医療保険制度改革法が施行される2014年から2015年にかけて米国でも承認ガイドラインが整備され、その後抗体医薬品のバイオシミラー上市が進むものと予測する。

新興国では医薬品アクセスの向上に期待

日米欧以外の新興国では、バイオシミラーの登場により医薬品アクセスの向上が期待される。前述のようにバイオ医薬品は年間治療費が数百万円規模になるケースも少なくないなか、価格が安いバイオシミラーは従来バイオ医薬品にアクセスできなかった層の潜在需要を掘り起こす可能性がある。

供給サイドはボトルネックにはならない

このように各地域で市場の拡大が見込まれるなか、強い需要に誘発される形で、供給サイドの体制も整いつつある。詳細は後述するが、新薬でトップクラスの実績を有する製造受託メーカー・製薬メーカーの他、多くの異業種企業やベンチャー企業も生産能力等を武器に参入を表明しており、競争の中で供給能力は質量ともに急速に高まりつつある。これらを踏まえ、供給面がボトルネックになる懸念は少ないものと考ええる。

バイオシミラー市場予測

以上の定性的要因を踏まえ、バイオシミラーの市場規模予測を試みたい。調査会社 IMS の試算によれば、「特許切れを迎えるバイオ医薬品」の市場規模は、2013年時点では約\$24bnであるが、2020年までには約\$134bnまで拡大する見通しである。このうち市場規模が小さい製品やインスリンのようにデバイスと一体で展開されている製品を除くと、バイオシミラーの開発対象となるものは70%程度と想定される。上記の対象マーケットのうち、どの程度がバイオシミラーに置き換わるか、その場合の価格はオリジナル品に対してどの程度になるか、を勘案すれば、バイオシミラーの大まかな市場規模の予測が導き出せる。前述のようにバイオシミラー普及の道筋は国・地域によって異なるため、地域毎にシナリオを置いて市場予測を行うこととする。

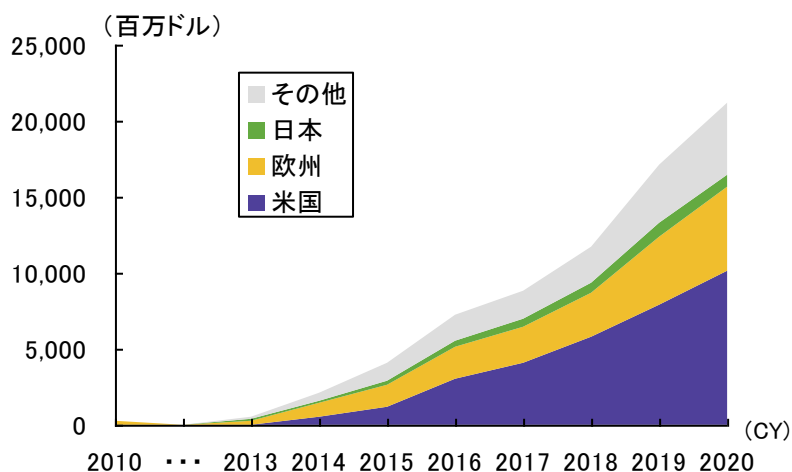
世界市場規模は2020年時点で約\$23bnまで拡大と予測

市場予測の結果は、【図表19】の通りである。前述のように米国ではバイオシミラーのガイドライン整備が遅れているため立ち上がりのペースは日欧に対し遅れるものの、ガイドライン整備が見込まれる2015年頃以降は価格面を重視する民間保険会社主体で急速に普及し、2020年には置き換え率が60%に達する一方で価格はオリジナル品の40%程度まで下落するシナリオを想定する。結果として市場規模は2015年時点で\$1,217m、2020年時点で\$10,125mにな

⁶ 2012年4月、Abbottは市民請願を提出し、バイオシミラーに関する法令の制定前に承認申請された先発品を参照品目とするバイオシミラーの承認申請を拒絶すべきと主張。

るものと予測する。欧州については、政府のイニシアチブにより 2013 年からバイオシミラーが順調に普及する一方で政府の価格引き締めにより価格下落も相応に進むシナリオを想定し、市場規模は 2015 年時点で\$1,406m、2020 年時点で\$5,484m になるものと予測する。日本については欧州と同様の構造であるものの、普及と価格下落は欧州に比べ緩やかに進むシナリオを想定し、市場規模は 2015 年時点で\$331m、2020 年時点で\$902m になるものと予測する。最後に新興国については普及、価格下落ともに急速に進むシナリオを想定し、市場規模は 2014 年時点で\$828m、2020 年時点で\$6,600m になるものと予測する。以上を合計すると、バイオシミラーの世界市場規模は 2014 年時点で\$2,096m、2020 年時点で\$23,112m まで拡大する見通しである。

【図表 19】世界のバイオシミラー市場規模予測



	2010	...	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
特許切れを迎える新薬市場(グローバル)	16,230		24,184	53,749	64,384	79,431	86,171	92,173	124,700	133,928
米国			10,883	24,187	28,973	35,744	38,777	41,478	56,115	60,268
バイオシミラー対象市場(b=a*70%)			7,618	16,931	20,281	25,021	27,144	29,034	39,281	42,187
置き換え率(c)			1%	2%	10%	20%	30%	40%	50%	60%
価格(d)			60%	60%	60%	60%	50%	50%	40%	40%
バイオシミラー市場規模(b*c*d)	25		46	203	1,217	3,002	4,072	5,807	7,856	10,125
欧州			6,288	13,975	16,740	20,652	22,404	23,965	32,422	34,821
バイオシミラー対象市場(b=a*70%)			4,401	9,782	11,718	14,456	15,683	16,775	22,695	24,375
置き換え率(c)			10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%
価格(d)			60%	60%	60%	60%	50%	50%	50%	50%
バイオシミラー市場規模(b*c*d)	218		264	880	1,406	2,168	2,352	2,936	4,539	5,484
日本			1,693	3,762	4,507	5,560	6,032	6,452	8,729	9,375
バイオシミラー対象市場(b=a*70%)			1,185	2,634	3,155	3,892	4,222	4,516	6,110	6,562
置き換え率(c)			10%	10%	15%	15%	20%	20%	25%	25%
価格(d)			75%	70%	70%	65%	65%	60%	60%	55%
バイオシミラー市場規模(b*c*d)	16		89	184	331	379	549	542	917	902
その他			5,320	11,825	14,164	17,475	18,958	20,278	27,434	29,464
バイオシミラー対象市場(b=a*70%)			3,724	8,277	9,915	12,232	13,270	14,195	19,204	20,625
置き換え率(c)			10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%
価格(d)			50%	50%	50%	50%	40%	40%	40%	40%
バイオシミラー市場規模(b*c*d)	52		186	828	1,487	2,446	2,654	3,407	5,377	6,600
世界合計	311		585	2,096	4,442	7,997	9,627	12,691	18,689	23,112

(出所) IMS Shaping the biosimilars opportunity 等よりみずほ銀行産業調査部作成

バイオシミラーの開発にはバイオ CMO が重要な役割

一方、バイオシミラーの開発取組み状況は【図表 20】の通りである。バイオシミラー開発にあたっては生産プロセスの構築が最大のキーとなるため、かかるノウハウを有するバイオ CMO が受託製造に止まらず開発にも関与するケースが見られる。また生産プロセス確立や臨床試験等が必要になるため低分子のジェネリック薬に比べ飛躍的に所要開発投資額が大きいこと、開発投資を回収するためには世界的に販売していく必要があること等から、上記のように開発・製造能力を有する企業と販売力を有する企業がコンソーシアムを組んで開発を進めることが一般的である。

【図表 20】 グローバルでのバイオシミラーの主な開発状況

開発企業		開発製品(対象先発品)等
Celltrion(韓国)	Hospira(米)	・「Remicade」「Herceptin」他 ・「Remicade」について2013年9月に欧州で承認
	日本化薬(日)	「Remicade」「Herceptin」(対象地域:日本)
Aprogen(韓国)	日医工(日本)	「Remicade」「Rituxan」(対象地域:日本)
Samsung Bioepis(韓国) (Samsung BiologicsとBiogen Idecの合併)		・2020年までに特許切れする抗体医薬品を開発対象 ・商業化について米Merckと提携
Boehringer Ingelheim(ドイツ)		・「Humira」「Rituxan」他。 ・「現在10品目以上のバイオシミラーの開発を計画」との報道
Sandoz(ドイツ)		タンパク製剤3製品(上市済)＋「Rituxan」「Neulasta」 「Neupogen」
Gedeon Richter (ハンガリー)	STADA(ドイツ)	「Rituxan」「Herceptin」
協和キリン富士フィルムバイオロジクス(日本) (協和発酵キリンと富士フィルムの合併)		「Humira」「Avastin」他 2013年から臨床試験開始。2014年以降も毎年1品目ずつ臨床試験開始予定。
Actavis(米)	Amgen(米)	2017年以降6製品を上市予定「Humira」「Remicade」「Avastin」 「Herceptin」「Rituxan」「Erbitux」
Teva(イスラエル)	Lonza(スイス)	「Rituximab」、「Neulasta」
Pfizer(米)		バイオシミラー参入を表明

(出所) シード・プランニング資料及び各社 IR・報道資料よりみずほ銀行産業調査部作成
(注) 色付きは CMO 企業。Boehringer Ingelheim のように製薬事業との兼業企業を含む

国の支援を背景に、韓国企業が大きな存在感

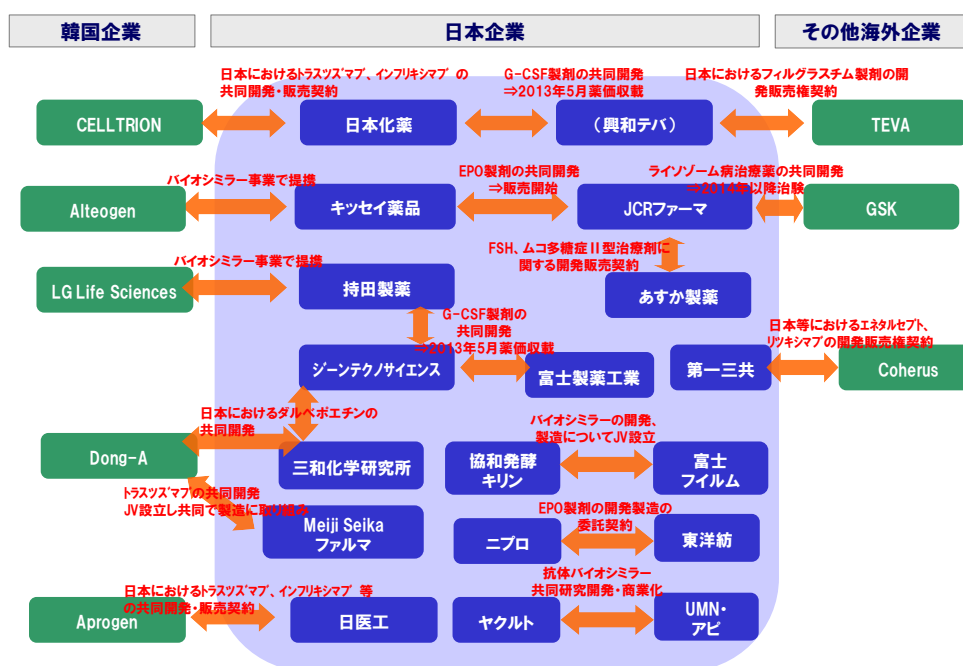
国別に見ると、日米欧 3 極で初の抗体医薬品バイオシミラーの承認を Celltrion が取得する等、韓国企業が開発に先行する構造となっており、バイオ医薬品新薬や低分子のジェネリック薬の分野で見られる勢力図とは明らかに風景を異にしている。韓国は国家としてバイオ分野での産業振興に力を入れており、特にバイオシミラーについては 2010 年に策定した「バイオシミラーグローバル輸出産業化戦略」において 2020 年にバイオシミラー分野において世界トップのシェアを獲得することを目標として掲げ、研究開発や設備投資に対する助成や専門人材の養成、公的な生産設備の整備等を行っている。こうした政府の振興策を背景に、企業が製造設備も含めて積極的な投資を行い、周辺産業や人材の裾野が広がるなかでベンチャー企業による開発も進んでいく、という好循環が生まれつつある。

また、バイオシミラーの登場はバイオ CMO の勢力図や業界構造にも変化を齎している。需要拡大を見越して Samsung Biologics のような新興勢力が参入を進めているほか⁷、【図表 20】の Celltrion のように、Fee for Service の受託ビジネスに止まらず、自ら開発リスクを取ってバイオシミラー開発を進め開発が一定程度進んだところでパートナーに導出するビジネスモデルを展開するバイオ CMO も見られる。言わばバイオ CMO の製薬会社化、と言える。

日本はここでも
出遅れ

一方、日系メーカーはこの分野でも存在感に乏しい。【図表 21】では日本市場を対象としたバイオシミラーに関する提携状況を示しているが、今のところ日系企業の多くは韓国等の海外メーカーからライセンスを受け、日本国内のみでの開発と販売を担当する形での参入となっている。

【図表 21】 日本市場における主なバイオシミラー提携状況



(出所) 各社IR資料よりみずほ銀行産業調査部作成

このままではバイ
オシミラーも海外
勢が席巻

以上、本章ではバイオシミラーの市場見通しと、同分野における企業の展開について概観してきた。バイオシミラーは先進国における医療費抑制や新興国における医療アクセス向上に貢献し、世界的に市場拡大が見込まれる。またバイオシミラーの登場はバイオ CMO 分野も含めて業界の構造変化を齎し、バイオ医薬品新薬とも低分子ジェネリック薬とも異なる新たな事業機会を産み出しつつある。一方で、日本企業は上記の機会を生かせておらず、最終製品開発・生産受託のいずれにおいても後れを取っている。当該領域は欧州で抗体医薬品のバイオシミラー第一号が承認されたばかりであり、巻き返しのチャンスはあり得るものの、このままでは、バイオシミラー市場においても日系企業は海外メーカーの後塵を拝することとなり、国内でバイオ医薬品の大部分を輸入に頼る構造にも変化がないものとなろう。

⁷ Samsung グループは Samsung Biologics でバイオ CMO 事業を展開しているほか、Samsung Biologics と米 Biogen Idec 社との合弁である Samsung Bioepis 社でバイオシミラー開発を進めている。

IV. バイオ医薬品分野における我が国の劣勢の要因

本章では、我が国がバイオ医薬品分野で何故かくも後れを取ったかについて考察する。

抗体医薬品実用化の過程で、欧米企業が強い市場コントロール能力を獲得

上記に先立ち、バイオ医薬品開発の歴史を簡単に整理したい。バイオ医薬品の開発の歴史は 1970 年代の遺伝子組換え技術の実用化後に本格的に発展し、1980 年代以降インターフェロン等のタンパク製剤が順次商業化された。抗体医薬品についても古くから医薬品としてのポテンシャルは注目されており、1980 年代には日本企業も含めた多くの企業が開発に注力していたが、「抗体のヒト化」⁸の壁を越えることができず多くの開発プロジェクトが失敗に終わることとなった。この時点で多くの企業は抗体医薬品の事業化を諦め、例えば武田薬品工業は 1989 年には社内のバイオチームを解散してしまった。その後、1990 年に開始されたヒトゲノム PJ により多くの抗体をヒト化する工学技術の確立がブレイクスルーとなり、1998 年に Genentech が初の抗体医薬品である Herceptin を米国で上市するに至った。併行して、1999 年には Amgen 社がタンパク製剤の中でも構造が複雑なエリスロポエチン製剤の上市に成功したが、その過程において動物細胞を用いた大量細胞の技術等が確立され、かかる技術が抗体医薬品の生産においても大きな役割を果たすに至った。Genentech と Amgen はその後もバイオ医薬品分野のトップランナーとして君臨し、上市に成功した製品のみならず、開発の過程で取得した知財やノウハウ等により、強い市場コントロール能力を有することとなった⁹。

日本企業の敗因を 3 つの視点で分析

日本企業は 1980 年代の抗体医薬勃興期にはむしろフロントランナーのポジションにあったとも言われるが、商業化の果実を得ることなく欧米企業の後塵を拝することとなった。以下において、バイオ医薬品での日本の敗因について、政府の視点、産業構造の視点、企業の視点から、他国との比較を踏まえながら考察する。

政府の視点①
基礎研究に関する国家戦略の不在

はじめに政府の視点で見ると、まず研究分野における国としての開発戦略の不在が挙げられる。バイオ医薬品開発に先行した米国や英国の事例を見ると、アカデミアの基礎研究を基にした知見が重要な役割を果たしている。米国では NIH¹⁰がライフサイエンス分野の研究開発に関する司令塔として、日本の約 10 倍に上る研究予算の配分機能を担っているが、NIH は 1990 年に米エネルギー省との協働でヒトゲノム PJ を開始しヒトの遺伝子情報の解析を進めたほか、ポストゲノム研究として遺伝子機能解析やタンパク質構造解析に関する研究を積極的に後押しし、ターゲットとなり得る病態の解明や抗体医薬品の実用化に向けて必要な技術・知見の開発に大きな役割を果たした。

⁸ 開発当初に用いられていたマウス由来の抗体では体内で異物と認識され不活化されたり副作用を起す懸念があるため、ヒト抗体に近づけることが求められた。その後、主な骨格部分をヒト由来に置き換えた「キメラ抗体」や、大部分をヒト由来にした「ヒト化抗体」、更には全てをヒト由来で作成した「完全ヒト抗体」が実用化され、医薬品として活用される道筋が大きく広がることとなった

⁹ 日本でも東洋紡や住友製薬が遺伝子組換え血栓溶解剤を開発していたが、1991 年に Genentech から特許侵害の訴えを受け、開発から撤退を余儀無くされるに至った

¹⁰ National Institutes of Health

また日本と比較するうえでは、英国の体制も参考になる。英国の予算規模は日本と比べても大きくなく、研究開発を担う機関や予算の所管が複数の省庁に跨る点は日本と類似しているが、アカデミアから企業への橋渡しを重視し政府機関が企業とも密接に連携している点に特徴がある。例えば、ライフサイエンス向け予算の配分を担う機関の一つである MRC¹¹は、同定された研究テーマを選定して前臨床までを行い商業化への橋渡しを行う活動を関係機関を通じて行っており、設立以来現在までに 12 件の新薬上市を支援し 400 件以上のライセンス契約を企業等と締結する実績を上げている。上記により獲得した年間 600m ポンド以上のライセンス収入により研究開発支出の 15%を賄っており、研究成果を商業化しそのリターンを新たな研究に投資するという好循環を確立している。特に、独自に確立した抗体のヒト化技術は、40 社以上の製薬・バイオ企業にライセンスされているほか¹²、Celltech、Cambridge Antibody Technology、Domantis という売上高\$1bn 規模の英国を代表するバイオ企業が MRC からスピニングアウトして誕生している。

上記の英国の事例は、ケンブリッジ大学、オックスフォード大学をはじめとする傑出したアカデミアと、GlaxoSmithKline に代表される世界規模の製薬企業を擁するなかで、政府が両者の橋渡しを役割と捉え、企業側のニーズが強い抗体関連技術の実用化にフォーカスした成果と整理できる。また、最終製品の開発よりもむしろ基盤技術の確立に注力することにより、他国の製薬会社とも柔軟にアライアンスを結び、グローバル市場全体の中で一定の存在感を保つことに成功したという見方もできる。

一方で日本は、英国と同様に世界トップレベルのアカデミアと相応に競争力を有する製薬企業を擁しながらも、アカデミアと企業の間が断絶され、且つアカデミア間の研究開発テーマの調整機能も存在しないなかで、各アカデミアが夫々の学術的関心に基づく基礎研究に注力する傾向が指摘される。バイオ医薬品分野のように、産業化に向けた期待は高いものの研究開発に多額の費用が必要となり、且つ医学系と工学系の連携が必要になるような領域は、国家としての明確な開発戦略無しには手が付けられにくい分野であったと言える。

政府の視点② 新技術に対する 承認ルールの未 整備

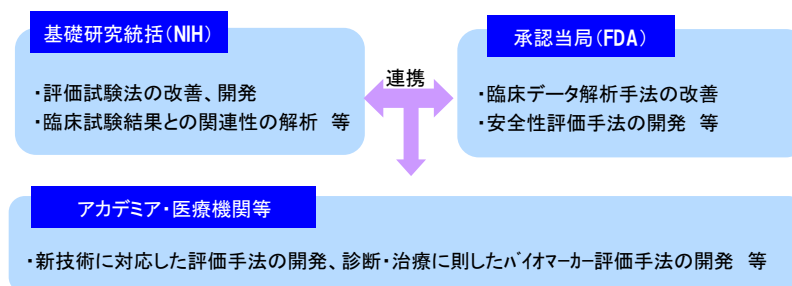
新技術に対する承認ルールの未整備も指摘できる。前述のようにバイオ医薬品と低分子医薬品ではその物質的な特性が大きく異なるため低分子薬を前提とした承認ルールでは実態に合わない面が発生するが、こうした新たな科学技術に基づく医薬品を世に出すためにはレギュラトリーサイエンスの視点が重要である。レギュラトリーサイエンスとは「基礎研究によって生み出された新たな製品・技術・概念について、臨床現場で使っても良いかの評価基準を科学的な見地から設定すること」と定義できるが、米国では承認当局の FDA 自身が基礎研究分野を有するほか、初期段階からの NIH・アカデミアとの連携により、レギュラトリーサイエンスを円滑に推進している(【図表 22】)。特に 1997 年の FDA 近代化法の施行以降、承認当局である FDA の役割は規制だけではなく医薬品等の開発支援と位置付けられており、手厚い事前相談制度の運営等、申請企業のサポートも含めて、バイオ医薬品等の新たな科学技術への対応が行われていった。その裏付けとなったのが質・量ともに他国を圧倒する

¹¹ Medical Research Council

¹² 日本企業として初の抗体医薬品である Actemura (中外製薬)も、MRC から抗体ヒト化技術を導入して開発したものである

人員体制であり、2000年時点においてFDA全体で2,735名の審査担当人員を擁し¹³、その内訳としても医系審査官、化学系審査官、統計専門家等を幅広く抱えている。こうした体制でバイオ医薬品分野についても早期にキャッチアップしたことが推定される。

【図表 22】 米国におけるレギュラトリーサイエンス研究の体制イメージ



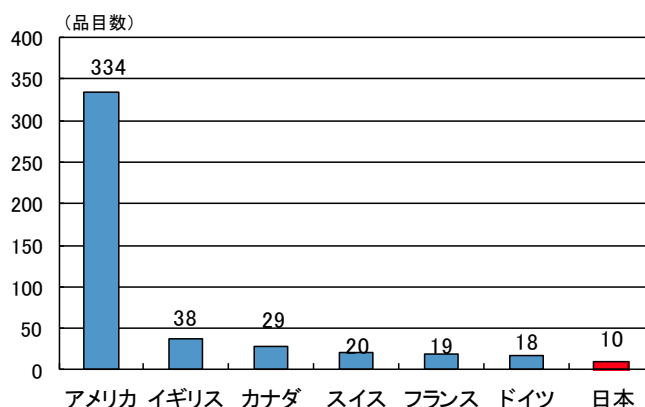
(出所) PMDA 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

一方、日本の承認当局である PMDA¹⁴のスタンスは最近まで規制庁としての色彩が強く、レギュラトリーサイエンスの観点には消極的であったことが指摘される。また FDA に類似した治験相談制度は存在したものの、上記のようなスタンスの違いに加え、2004年時点の PMDA の人員体制が 256 名と陣容が極めて限られるなかで、十分な対応は行えなかったものと推察される。

産業構造の視点① ベンチャー企業の 未成熟

次に産業構造の視点から見ると、まず創薬ベンチャー企業の未成熟が挙げられる。欧米においても、メガファーマが自社で一からバイオ医薬品を開発したケースは稀であり、当初アカデミアやバイオベンチャー主体で取り組まれていたバイオ医薬品開発について、ある段階からメガファーマが技術・パイプライン毎取り込んでいったという歴史がある。一方で、日本ではベンチャー企業の蓄積に乏しく、バイオ医薬品の創薬で重要な役割を果たすことができなかった(【図表 23】)。

【図表 23】 創薬ベンチャー起源の日米欧の主要製薬企業の開発品目数(2009 年時点)



(出所) 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo.48「製薬企業とバイオベンチャーとのアライアンス」よりみずほ銀行産業調査部作成

¹³ 出所: 医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo.25「日米の新医薬品の承認審査に関する比較」。Center for Drug Evaluation and Research と Center for Biologics Evaluation and Research の人数を合わせたもの

¹⁴ Pharmaceutical and Medical Device Agency=医薬品医療機器総合機構

**産業構造の視点②
周辺産業の未成熟**

バイオ医薬品の開発・製造に係る周辺産業の未成熟も指摘できる。前述したようにバイオ医薬品は開発段階から製造のノウハウが重要なキーとなるなか、日本にはバイオ CMO や関連消耗品を扱う事業者が殆ど存在しない。仮にベンチャー企業やアカデミアがバイオ医薬品開発を手掛けようとしたとしても、国内に必要なインフラが存在せず、海外にアクセスせざるを得ない状態であったというのは大きなビハインドであったことは想像に難くない。

**企業の視点：
欧米企業と比較すると、大きな違いは
バイオ医薬品に参入したタイミング**

最後に企業の視点について、特に欧米企業との比較の観点で見していきたい。前述のように、欧米企業も自社でバイオ医薬品を開発した企業は稀であり、この点は日本企業と変わらない。多くのイノベーションがそうであるように、バイオ医薬品・特に抗体医薬品についても、実際に上市されるまでは開発の実現可能性および市場性について懐疑的な見方が世界的に主流であった。

大きな違いは、バイオ医薬品分野に本格参入したタイミングである。欧米企業がバイオ医薬品の市場性が見え始めた 1990 年代後半から同分野に舵を切り、当時フロントランナーであったベンチャー企業を取り込んでいったのに対し、日本企業はバイオ医薬品の市場拡大が決定的となった 2007 年頃からようやく同分野に本格参入し、ベンチャー企業の買収に動くこととなった。

**日本企業の失敗
の要因①
破壊的イノベーションへのアクセス
の遅れ**

日本企業の失敗は、二つの要因に分解できる。一つは、破壊的イノベーションへのアクセスの遅れである。Clayton M. Christensen が著書「The Innovator's Dilemma」(1997 年)で提唱したところでは、イノベーションには従来製品の改良の延長線上にある持続的イノベーションと、従来製品の価値を破壊するかもしれない破壊的イノベーションが存在するが、医薬品分野における抗体医薬品は、後者の一例と言える。自社リソースのみで抗体医薬品開発という破壊的イノベーションに充分に対応できなかった点については欧米企業も日本企業も同様であったが、両者の明暗を分けるキーとなったのは、オープンイノベーションへの取り組みである。

欧米企業が 1990 年代当時からオープンイノベーションを標榜し外部で開発されるイノベーションの芽に積極的にアクセスしていたのに対し、当時の日本企業は研究開発の自前主義に拘り、外部のリソースを活用することに積極的ではなかった。欧米企業による外部リソース取込みの事例としては大型買収に着目が集まりがちであるが、多くの場合ベンチャー企業の買収は、決して一朝一夕に行われたものではなく、共同開発や CVC¹⁵での投資を通じて当該企業が有する技術・パイプラインについて知悉したうえで行われたケースが中心である。例えばスイス Roche が抗体医薬品開発のパイオニアである Genentech を総額 \$468 億で完全子会社化したのは 2009 年であるが、Roche は Genentech が 1976 年にシリコンバレーで設立されて間も無い頃からバイオ医薬品分野の共同研究を進めており、時間をかけて技術に関する見極めを行ったうえで、1990 年に 50%超の出資による子会社化を行い、その後 2009 年の完全子会社化に至っている。

¹⁵ Corporate Venture Capital

上記のようなイノベーションへの対応の遅れの背景を更に分析するとすれば、低分子の分野での成功がむしろ足枷となったことも指摘できよう。2000 年代初頭、武田薬品工業をはじめとする日系製薬会社は低分子の創薬で成功を収め、世界の医薬品の売上上位製品のうち、日系企業オリジンの比率は品目数ベース・金額ベースいずれも 15%程度に達していたものと推察される。上記は欧米企業との企業規模の差や、戦後の技術導入から事実上スタートした創薬の歴史の差を踏まえれば誇るべき実績であり、当時の日系製薬企業が自社の創薬力に強い自信を持ったであろうことは想像に難くない。かかる中、研究開発部門において自前主義からの転換の必要性が認識される余地は小さく、また全社的にも、研究開発分野における新たな技術へのアクセスよりも既存技術の果実を極大化するための欧米市場での販路確立にプライオリティが置かれたものと推察される。

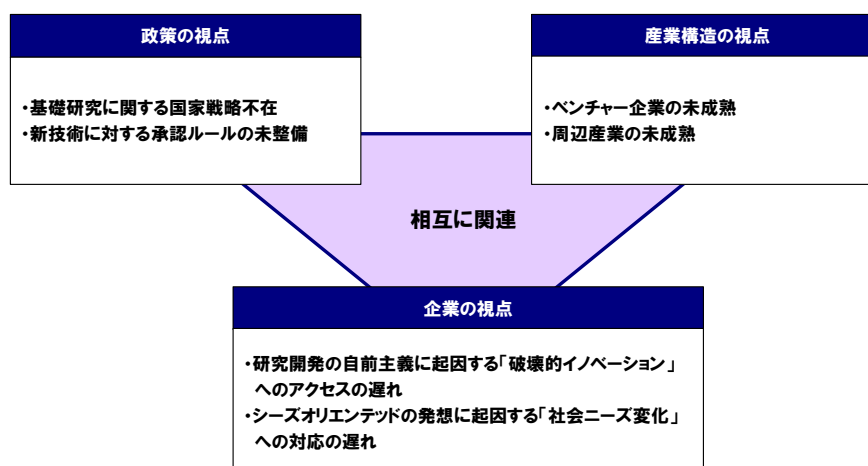
日本企業の失敗の要因②
社会的ニーズの変化への対応の遅れ

もう一つの失敗の要因は、予測可能であったはずの社会ニーズ変化への対応の遅れである。即ち、バイオ医薬品市場拡大のドライバーとなった新薬ニーズの慢性疾患領域からスペシャリティ領域へのシフトや承認当局の安全性重視の姿勢への変化は、ニーズオリエンテッドの姿勢に立てば、本来は予測可能であったはずの変化である。研究所主体の経営を行っていた日系製薬会社はシーズオリエンテッドの姿勢が特に強く、上記の社会ニーズの変化に鈍感であったと言わざるを得ない。

それぞれの要因は相互に関連したもの。我が国の創薬システム全体が抱える問題がバイオ敗戦を招いた

以上、今日のバイオ医薬品分野における我が国の劣勢を招いた要因をまとめると【図表 24】の通りとなるが、それぞれの視点・要因は必ずしも独立したものではなく相互に関連するものである。例えば基礎研究の戦略不在とベンチャー企業の未成熟、大手企業の自前主義は三位一体の問題と捉えるべきであり、新技術に対する承認ルールの未整備は、ルール作りを働きかけていくべき企業サイドの問題でもある。即ち、我が国の創薬システム全体が抱える問題が、バイオ医薬品分野での蹉跌を招いたと言える。

【図表 24】 バイオ医薬品分野における我が国の劣勢の要因



(出所) みずほ銀行産業調査部作成

V. バイオ医薬品分野において考えられる巻き返し策

巻き返し策検討
は必須

本章では、バイオ医薬品分野において考えられる我が国の巻き返し策について考察する。今後もバイオ医薬品の順調な市場拡大が想定されるなかで現状を放置すれば、医薬品貿易収支の輸入超は年々拡大し、創薬の場において我が国のプレゼンスが低下する負のスパイラルを招きかねないことから、我が国の製薬産業にとって巻き返し策は必須であるが、既にあらゆる面で先行プレイヤーに大きな差をつけられているなかで、今後どの部分に事業機会がありフォロワーである我が国が競争優位を見出し得るかを検討する必要がある。

今後バイオ医薬品は低価格化・少量多品種化が進む

バイオ医薬品に対する医療上のニーズは高い一方で、今後よりフォーカスされるであろう問題は、費用対効果である。世界的に高齢化が進むなかで医療財政は逼迫しており、バイオ医薬品といえども、現状のような高額な医療費は正当化されにくくなるものと考えられる。こうしたことを踏まえると、社会ニーズから見れば、特許が切れた製品については極力バイオシミラーを参入させ競争を促すとともに、薬剤の投与をより高い効果が期待できる患者に限定するために個別化医療的アプローチでの新薬開発をより一層強めることが求められる。結果として、今後バイオ医薬品は低価格化とともに少量多品種化が進むものと予想される。

上記変化に対応した生産技術革新に商機あり

以上のような社会ニーズの変化を踏まえれば、今後我が国が注力すべき分野の1つとして考えられるのは、少量多品種化や低価格ニーズに対応した生産技術の革新である。第Ⅲ章でも言及したが、【図表 25】のようにバイオ医薬品の生産技術には依然として多くの改良余地があり、日本企業が有する要素技術を活用することで、生産性・安全性の向上に貢献することが可能である。加えて、後述するように、次世代医療技術として今後有望視される再生医療、細胞治療、遺伝子治療等はいずれもアプリケーションとして「細胞」が重要な役割を果たすものであり、バイオ医薬品分野で培った要素技術やノウハウが上記分野の実用化に寄与することが期待される。

【図表 25】 バイオ医薬品の生産プロセスと生産技術改良の例

抗体生産プロセス	想定される生産技術改良の例
抗体産生細胞の構築	【生産性の高い細胞株の構築】 ・初期の目的物質生産量は20mg/L程度であったが、現在では標準的な手法で3～5g/Lまで増加 ・更に10g/L程度までの生産性向上が視野に入っている状況
培養・抗体発現	【シングルユースリアクターの利用拡大】 ・シングルユースリアクターは初期投資軽減や洗浄バリデーション省力化のメリット ・現状は初期開発での利用が主流であるが、商業生産での利用確立により生産プロセス改善の可能性
抗体分離・精製	【精製素材の開発】 ・現状、精製時の収率が限定的である他、精製に用いる吸着材市場がほぼ独占状態にあり極めて高価 ・新たな吸着剤開発によりコスト削減・生産プロセス改善の可能性
品質評価	【多様な抗体への安全性評価方法の確立】 ・糖鎖修飾等、より複雑な抗体の開発も想定されるなか、品質評価手法を確立していく必要性 ・糖鎖等の構造解析機器開発等が上記に資する可能性

(出所) シーエムシー出版「抗体医薬のための細胞構築と培養技術」等よりみずほ銀行産業調査部作成

バイオの製法開発はパッケージで行うことが重要

ただしバイオ医薬品の製造は細胞構築から培養、精製、更には品質評価(分析)に至るまで多くのプロセスを経るものであり、夫々のプロセスが密接に関わっている。加えて 11 頁にて述べたように、バイオ医薬品は製法や製造工程で用いられる消耗品等も含めて承認当局の審査対象となるため、一旦確立した製法の中で一部分のみを切り替えることは容易ではなく、川上から川下まで一貫した製法をパッケージで開発し、且つその評価方法を確立する必要がある。

足許では異業種も交えたオールジャパンでのパッケージ開発の動きも

2013 年 9 月には経済産業省の「バイオ医薬品の次世代製造技術基盤事業」として産学連携の技術研究組合が発足し、次世代製造技術の開発に取り組むことが発表されたが、こうした動きは上記の課題に対応したものと評価できる。バイオ医薬品の製造プロセスに係る要素技術を有するプラントメーカー、化学製品メーカー、製薬企業等が 24 企業(加えて 2 団体、1 独法、2 大学)参画し、一つの組合のもとでパッケージでの製法開発を目指すものである。加えて、規制当局の PMDA も関与するなかで実証することにより、実際の治験において用いられる際の評価手法を確立する狙いもあるものと見られる。

今後、上記のような取組みを通じた技術開発が進むことが期待されるが、そのような技術を武器に日本企業がバイオ医薬品分野で地歩を高めるためには、技術を用いるための市場の創出と、技術を活かしたビジネスモデルの確立が不可欠である。

ルール整備をいち早く行うことにより、まず日本でバイオシミラーを上市する流れが生まれる可能性

はじめに市場の創出について、次世代抗体製造技術を用いる市場として想定されるのがバイオシミラーの開発・製造受託であるが、技術開発と並行してバイオシミラーに関するルール整備を行い、いち早く市場に普及させていくことが重要である。現状では欧州がルール整備で先行しているものの、抗体医薬品の個別製品毎の詳細な審査ガイドラインや、改良型・改変型の製品(所謂バイオベター)の取扱い等についてはまだまだ整備すべき点が多い。また米国は新薬メーカーへの配慮もあってか、ルール整備に大きく後れを取っており、国を挙げてバイオシミラーの開発に注力する韓国は世界に先駆けて自国のバイオシミラーの審査基準を整備したものの、医薬品の分野において同国にルールのスタンダードを押さえるようなプレゼンスはなく他国への広がりを欠いている。こうした中、世界 3 極の一角を占める我が国が先んじてルール整備を行い、市場に積極的に流通させることができれば、まず日本でバイオシミラーを上市しそれを世界に展開する、という流れが生まれる可能性がある。市場での流通については、品目別のガイドラインに基づく審査・承認で安全性を担保したうえで、バイオシミラー使用にあたり医療機関にインセンティブを付与すること、あるいは包括支払制度の拡大¹⁶等により経済合理性の重視を促す等の施策が考えられるが、これらは産業振興上の観点のみならず、医療費抑制が重要課題である我が国にとって医療財政上も必要不可欠な施策である。

¹⁶ 投薬や検査など実際に行った診療行為を合計して診療報酬を算出する「出来高制」とは異なり、疾患やその症状・治療行為を基に診療報酬を「定額払い」する制度。一般に、医療機関の経済合理的判断を促し医療費の効率化効果があると言われる

CMO のビジネス
モデルとしても少
量多品種生産に
フォーカス

次に技術を活かしたビジネスモデルの在り方について、代表的な周辺事業者であるバイオ CMO の場合を念頭において検討すると、例えば 1,000L クラスの小規模培養槽を大量に整備し、個別化医療やバイオシミラーの時代に対応した機動性の高い受託体制を構築することが考えられる。先行する韓国企業が言わば「巨大戦艦」型の大型培養槽整備を指向するなか、機動力を武器とした「航空機戦」で対抗することは十分に可能であると考えられる。

開発の場として
の魅力を高めれ
ば、周辺産業へ
の波及効果は大

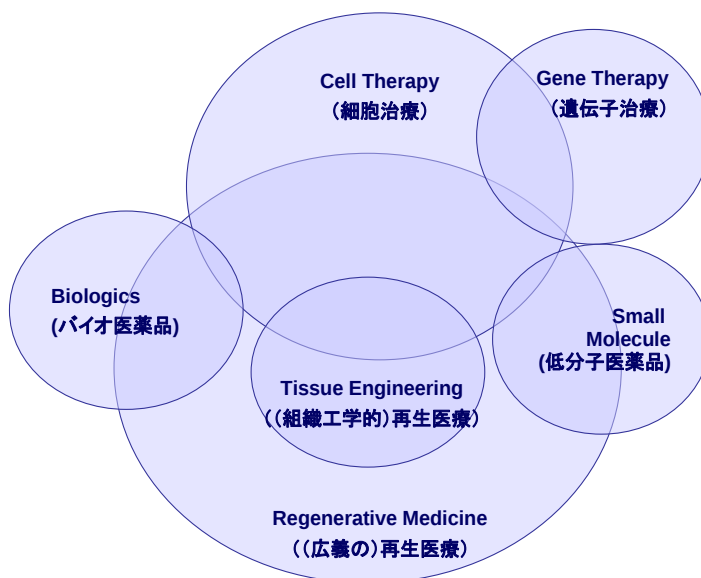
以上のように、技術開発と並行して魅力的な市場が形成され、且つユニークなビジネスモデルの受託企業が成立すれば、バイオシミラー等の世界最初の開発の場として日本が選ばれる可能性が高くなる。これによりバイオ CMO をはじめとする周辺産業事業者にとっても事業機会が拡大し、周辺産業の成長が国内での創薬のための基盤拡充に繋がる好循環が期待できよう。

VI. 残された課題と対応策 ～次世代医療の実用化を念頭に～

次世代医療技術として再生医療、細胞治療等が期待される

第IV章で述べたようなバイオ医薬品分野での劣勢の教訓も踏まえ、我が国は2000年代半ば頃から創薬環境の整備に取り組むとともに、医薬品を中心とする医療関連産業を次世代の成長産業とすべく各種施策を検討・実施してきた。その中でも特に注力されているのが次世代医療技術の実用化であり、具体的には、再生医療、細胞治療、遺伝子治療や、それらを医薬品として開発するアプローチ等の実用化が期待されている（【図表 26】）。

【図表 26】 再生医療を中心とした次世代医療技術の相関関係イメージ



(出所) みずほ銀行産業調査部作成

ただし次世代医療技術の実用化には各国ともに力を入れており、例えば基礎研究において我が国がトップレベルにあると言われる再生医療の分野においても、【図表 27】の通り実用化については我が国は欧米や韓国に後れをとってきたのが実情である。既に上市済の製品は自家培養皮膚や軟骨等、比較的構造が単純且つ市場規模が小さい製品が主体であり、再生医療の実用化に向けた国際競争は依然前哨戦の段階にあるとは言え、このままではバイオ医薬品分野と同じ轍を踏む可能性がある。

【図表 27】 再生医療製品の国内外における実用化の動向(2012年12月時点)

	米国	欧州	韓国	日本	その他
上市製品数	9	20	14	2	6
治験中の製品数	88	42	31	4	23

(出所) 経済産業省資料よりみずほ銀行産業調査部作成

かかる状況を踏まえ本章では、我が国の創薬環境整備の動きや次世代医療技術の産業化に向けた取組みを概観することを通じ、足許の創薬環境の改善状況を確認するとともに、残された課題を明確にする。加えて、次世代医療技術の産業化を巡る国際競争に我が国が勝ち抜くために、今後どのような施策が必要とされるかについて、提言を試みたい。

創薬環境改善は 2005 年頃 から 課題視

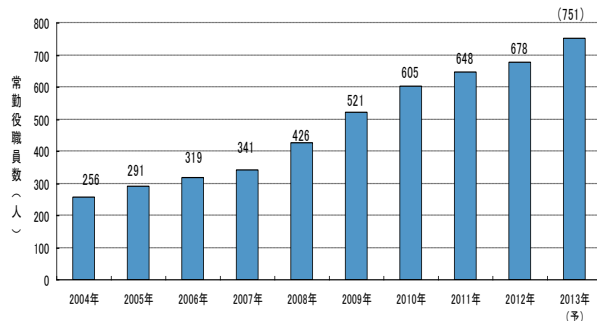
我が国では 2000 年代半ば頃から、ドラッグ・ラグ¹⁷という言葉に象徴されるような諸外国に対する医薬品開発の遅れが強く問題認識され、これに対する開発環境の整備が図られてきた。例えば 2005 年に小泉政権下で閣議決定された「骨太の方針」の中で「治験環境の充実、承認審査の迅速化など医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化を図る」ことが謳われているが、その後民主党政権を経て現在の安倍政権に至るまで、製薬産業は我が国の次世代成長産業としての期待を受け、新薬の開発環境の整備・強化が進められてきた。

創薬環境の改善 点① PMDA の体制強 化

こうした中で着実に成果を上げてきたと評価できるのが PMDA の体制強化である。前述したように PMDA の人員体制は FDA に比べて大きく劣後する状況にあったが、【図表 28】の通り、2000 年代半ば以降、着実に拡充が図られており、【図表 29】の通り審査の遅れに起因するようなドラッグ・ラグは足許でほぼ解消しつつある。

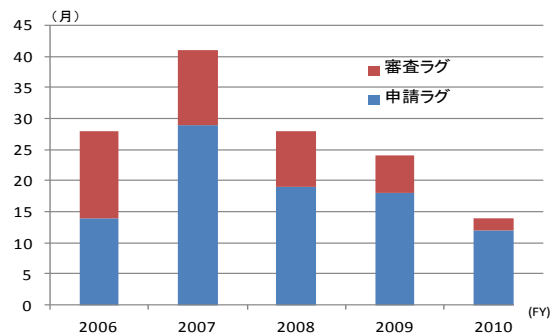
ただし、革新的な医薬品・医療機器の創出に向けて不可欠な企業支援やレギュラトリーサイエンスの体制については、2011 年より開発初期から必要な指導・助言を行う薬事戦略相談制度を開始し積極的な対応を行っているほか、2012 年には先端科学技術応用製品に係る評価方法について検討する枠組みとして科学委員会が設置されるなど、緒に就いたところである。今後はアカデミア、研究機関や企業との連携及び人材交流等を通じて、実際にレギュラトリーサイエンスを担い得る人材の育成が課題となろう。

【図表 28】 PMDA の人員推移



(出所) PMDA 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

【図表 29】 ドラッグ・ラグの期間推移



(出所) 厚生労働省資料よりみずほ銀行産業調査部作成

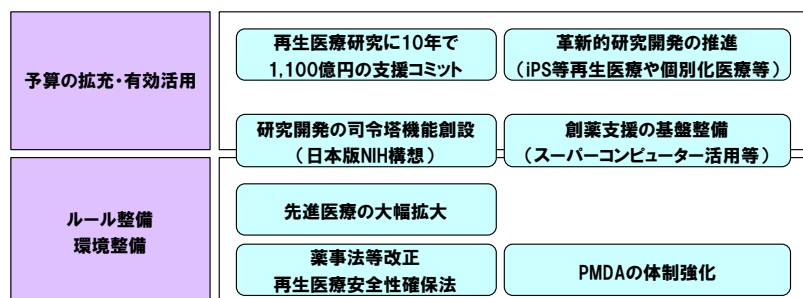
創薬環境の改善 点② 医療を産業と捉 えたうえでの振興 策

一方で PMDA の体制整備を除けばこれまでの振興策が顕著な成果を上げてきたとは言いがたいが、現在の安倍政権においては、2013 年 6 月に制定された日本再興戦略で医療関連分野を戦略市場と捉え、先端医療の実用化について予算拡充・有効活用の観点とルール・環境整備の観点の両面で支援を拡充している(【図表 30】)。研究開発の司令塔機能創設¹⁸にせよ薬事法改正にせよ、実効性あるものにできるかは今後の運用次第であるが、医療分野を明確に産業として捉え、政府一体で振興策を展開しようとする姿勢はこれまで充分でなかったところであり、大きく期待できる。

¹⁷ 欧米で承認されている新医薬品が我が国では未承認であって、国民に提供されない状態。その要因は、欧米と比較して薬事申請までに時間を要するという「申請ラグ」と薬事審査に時間を要する「審査ラグ」に分解される。

¹⁸ 2014 年度に独立行政法人日本医療研究開発機構を設立し、ライフサイエンス関連予算の一部を集約予定。

【図表 30】 安倍政権の次世代医療実用化支援等



(出所) 内閣官房資料等よりみずほ銀行産業調査部作成

創薬環境の改善 点③ 企業の意識変化

また、創薬環境の変化としてもう1点指摘できるのが企業の意識の変化である。社会ニーズの変化に合わせて注力領域を生活習慣病領域からがん・アルツハイマー等のスペシャリティ領域にシフトする動きが広がっており、創薬のアプローチとしても、近年多くの企業が自社研究所主体の研究開発体制を改めオープンイノベーションの強化を推進している。その具体的取り組みは各社様々であるが(【図表 31】)、ともすれば掛け声倒れであった従来の取組み姿勢とは明確に異なり、経営の強い意志が窺える。例えばアステラス製薬では、畑中社長が「これまで自社研究が中心だった資源配分を見直す」¹⁹「自社品と導入品が重複した場合、導入品が先に製品化できそうであるならば、ためらわずに導入品に研究資源を投入する」²⁰と発言し、実際に大学・ベンチャーとの提携を進める一方で2013年5月には自社の伝統ある発酵創薬部門からの撤退を決めるなど、トップのコミットのもとで自前主義からの転換を進めている。

【図表 31】 主要各社のオープンイノベーションへの取り組み

企業名	取り組み
武田薬品工業	・2011年、京都大学と「TKプロジェクト」を実施。肥満症治療薬並びに統合失調症治療薬の創製を目指し、5年間の協働による研究開発契約を締結 ・2012年6月、アルツハイマー型認知症治療の候補物質であるTAK-070を東京大学に譲渡
アステラス製薬	・2007年、京都大学と「AKプロジェクト」を実施。革新的免疫制御薬の創製を目指し、最長10年間の共同開発を行うもの。同プロジェクトの成果として、2011年11月時点で15の新規創薬標的が提案され、うち1標的については臨床開発開始を検討中。 ・2011年5月、大学等の研究者から創薬の共同研究を公募する「エーキューブ」を立ち上げ ・2013年10月、前臨床段階における外部イノベーション機会の探索・獲得活動を強化するため「イノベーションマネジメント部」を設立
第一三共	・2011年、公募型オープンイノベーション「TaNeDS(タネデス)」を開始。同年は337件の応募に対し21件を採択。 ・2013年2月、筋ジストロフィー(DMD)治療薬開発の新会社を設立し、産業革新機構や民間VCから出資を受けることを発表。 ・2013年9月、三菱UFJキャピタルと「Oideファンド」を設立し、日本の大学等からの有望なシーズに投資
塩野義製薬	・2007年より、公募型オープンイノベーション「FINDS」を実施。2011年までに毎年200件以上の応募があり、合計19件を採択。 ・2011年からはFINDSの海外版である「SSP」の募集を開始。

(出所) 各社 IR 資料よりみずほ銀行産業調査部作成

¹⁹ 2013年5月20日付薬事日報²⁰ 2013年8月3日付週間ダイヤモンド

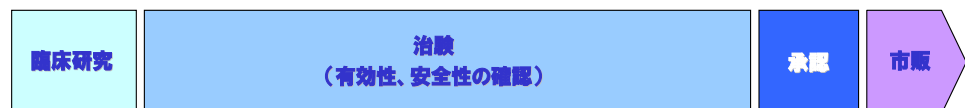
以上のように、我が国の創薬環境全般は一定程度改善しつつあると言えるが、そうした中で我が国は、次世代医療技術の産業化を巡る国際競争を如何に勝ち抜こうとしているのだろうか。

有望な iPS 細胞分野にリソースを集中投下

周知のように、再生医療の中で重要な役割を果たすことが期待されている iPS 細胞は、京都大学の山中教授が発見したものである。現在我が国では、iPS 細胞を世界に先駆けて実用化すべく、国を挙げた支援が行われている。予算面でのバックアップに加えレギュレーションの面でも、2013 年 11 月に成立した医薬品・医療機器法では、医薬品・医療機器の他に再生医療等製品のカテゴリーが新設されたうえで早期承認制度が導入された（【図表 32】）。開発企業にとっては、早期承認制度は商業化を数年前倒しし早期のマネタイズを実現できる点で意義深いものと言える。こうした中、2014 年には理化学研究所が行う加齢黄斑変性を対象とした臨床研究が世界で初めてスタートする見通しであり、規制当局も含めて国を挙げてのサポート体制が窺える。

【図表 32】 再生医療向け早期承認制度の概要

【従来の承認までの道筋】



【再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度】



・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

(出所) 厚生労働省資料よりみずほ銀行産業調査部作成

iPS で世界初の上市を実現しデファクト・スタンダード獲得を目指す戦略

iPS 細胞の実用化には日本に限らず米国、欧州各国、韓国、中国等も積極的に取り組んでいるが、現時点で日本が一步リードしているのは間違いない。我が国の次世代医療技術分野での戦略の特徴は、市場性が期待でき且つ現状競争優位にある iPS 細胞の分野にリソースを集中投下し、世界に先駆けて標準品を上市することによりデファクト・スタンダードを確立し、今後予測される市場の拡大期においてその果実を享受しようとする点にあると言える。

上記戦略は合理的だが留意点も存在

バイオ医薬品の市場拡大の経緯を踏まえれば、デファクト・スタンダードの確立は極めて重要であり、上記の戦略は合理的なものであると言える。加えて、戦略の実現に向けて政策を総動員しようとしている点も、前向きに評価できる。その一方で、バイオ医薬品分野における劣勢の教訓を踏まえ、いくつかの留意が必要な点も存在する。

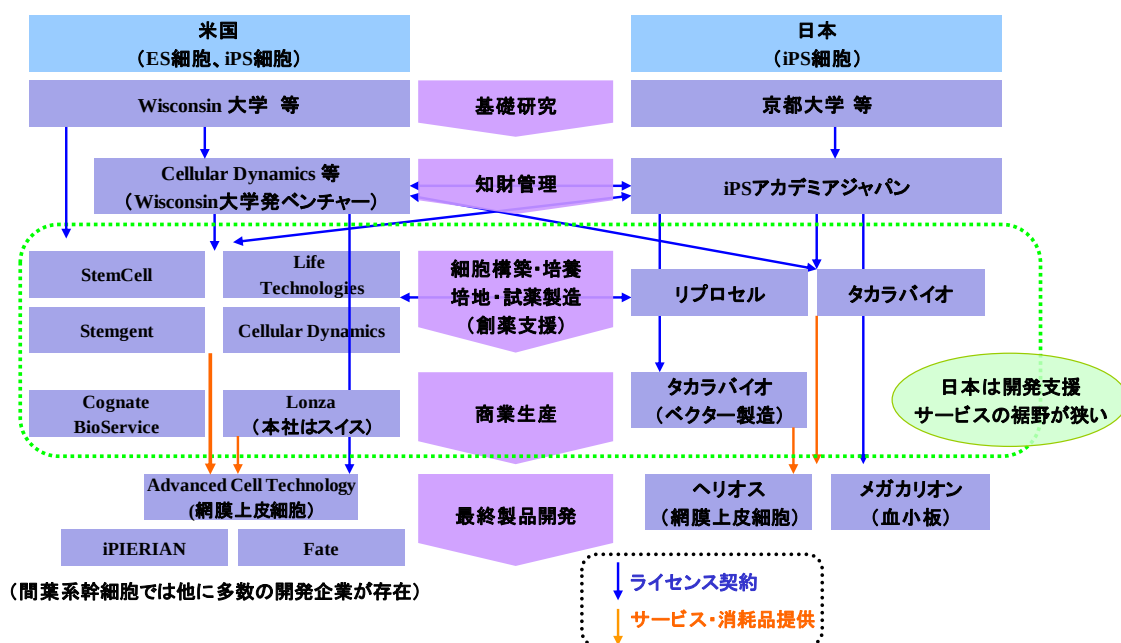
デファクト・スタンダード獲得のためには拙速は禁物

まず、「世界初の上市」は当該分野におけるデファクト・スタンダード獲得の必要充分条件ではない。前述のように欧州では既に 20 品目の再生医療製品が上市されているが、審査基準のデファクト・スタンダード獲得には至っていない。即ち、上市時に実施された開発プロトコル及びそれに対する審査ガイドラインが、FDA をはじめとする世界の承認当局が先例として認めるに足る一般性・妥当性を有していなければならない。このような観点からは iPS 細胞第一号の臨床試験について拙速は禁物であり、レギュラトリーサイエンスの視点による入念な理論武装とともに、海外承認当局に向けた情報発信やコミュニケーションも密に行っていく必要がある。

周辺産業の育成で米国に大きく後れ

また産業振興の観点では、デファクト・スタンダードの中にわが国の周辺産業を如何に組み込んでいくかが重要であるが、幹細胞領域の産業構造を日米で比較すると、確かに日本は iPS 細胞を用いた再生医療の実用化に一歩先んじる一方、【図表 33】のように、細胞の構築・供給や培地・試薬等の関連製品の供給を行う周辺産業の集積においては、米国に大きく後れを取っている。米国の同領域での産業構造は、バイオ医薬品での商業生産や、各種の間葉系幹細胞や ES 細胞等の関連領域における幅広い研究開発の蓄積から生まれたものであり、それが iPS 細胞の研究開発においても生かされている。日本で進められている iPS 細胞の実用化についても、その過程の技術・関連製品の多くは現状のままでは米国製に頼らざるを得ないのが実状であり、このままでは、仮に日本主導でデファクト・スタンダードを確立したとしてもそのメリットを日本企業が享受できない虞がある。

【図表 33】 米国・日本における多能性幹細胞の開発・事業化状況



(出所) 各社 HP、IR 資料、報道資料よりみずほ銀行産業調査部作成

我が国の創薬環境
全体を向上させる
アプローチが必要

また、iPS 細胞は確かに画期的ではあるものの、客観的に見れば有望な次世代医療技術のうちの一つであり、実用化までにはいくつかの技術的ブレイクスルーが必要であることも冷静に認識する必要がある。

以上を踏まえると、iPS 細胞分野にリソースを集中投下する我が国の戦略は決して誤っていないと考えるが、その成果を極大化するためには、iPS 細胞を突破口として我が国の創薬環境全体を向上させるアプローチが必要であろう。

具体的には、新技術に対する承認ルールとして【図表 32】のような再生医療向け早期承認制度が導入される見通しであるが、今後も発生し得る技術的イノベーションに対しての柔軟な検討姿勢や早期マネタイズ手段の多様化こそが本質的に重要であり、再生医療や iPS 細胞に限定した硬直的な運用となれば本末転倒である。世界初となる iPS 細胞プロジェクトの審査プロセスを通じてレギュラトリーサイエンスのノウハウを蓄積し、先進医療制度の大幅な拡大等も含めて早期マネタイズに繋がる手段を複合的に整えることにより、イノベーションを促していくことが重要と考えられる。

周辺産業育成策は
リスクシナリオ発生
時のフェールセーフ
でもある

また、iPS 細胞を用いた製品の開発プロジェクトを通じて周辺産業の育成を行うことが喫緊の課題である。基盤技術や周辺産業の育成は、我が国主導の iPS 細胞実用化が実現した場合にその果実を極大化する手段であると同時に、仮に実用化に失敗した場合や他国の後塵を拝した場合にも、一定のポジションを確保できる手段であると言える。第IV章で紹介したように、英国 MRC はバイオ医薬品分野の重要基盤技術である抗体のヒト化技術を武器にグローバル企業と多くのアライアンスを結び存在感を示したが、次世代医療技術の分野においても、同様の戦略はあり得るものと考えられる。周辺産業の育成は一朝一夕では進まないが、米国においてバイオ医薬品の商業生産や間葉系細胞、ES 細胞の研究開発から派生した周辺産業が iPS 細胞分野の研究を支えているように、周辺産業は将来的な更なるイノベーションの基盤にもなり得るものであり、こうした観点からも、iPS 細胞を起爆剤としつつ細胞関連製品のバリューチェーン全般に係る周辺産業を地道に育成していく取組みが重要である。

周辺産業育成には
異業種企業の要素
技術活用が有効

具体的な取組みとしては、異業種も含めた大企業に蓄積する要素技術を活用することが有効であろう。iPS 細胞を含めた再生医療領域では、【図表 33】で言及した培地・試薬等の消耗品の他に、細胞の培養装置や細胞の品質を検査するための細胞評価機器等の機械設備等が必要になる。これらには化学・食品業界や光学・精密機器業界、電機業界等に蓄積された技術が応用可能と見られ、実際に多くの企業が参入を表明している（【図表 34】）。政府に求められる役割は、こうした動きを加速させ、且つ夫々の要素技術を有機的に連携させていくうえで必要な支援を行っていくことであると考えられる。

【図表 34】 再生医療の周辺分野への異業種参入の取組み

企業名	領域	取組み
富士フイルム	消耗品	・グループ会社を通じて人工皮膚・人工軟骨の最終製品を扱うほか、細胞培養時に用いる足場材料を取り扱い
味の素	消耗品	・2014年2月、iPS細胞向け培養液への参入を表明 ・2016年から販売開始し、2025年には400億円の売上を目指す計画
川崎重工業	培養装置	・再生医療用細胞の自動培養装置を開発
旭化成	培養装置	・2011年、がん免疫細胞療法を行うバイオベンチャーであるテラ株と提携し、免疫細胞療法向け細胞培養装置を開発
ニコン	分析装置	・2013年、理研等と共同でiPS細胞用の細胞観察装置を開発
ソニー	分析装置	・2013年、京都大学向けにiPS細胞用の解析装置を開発

(出所) 各種報道資料よりみずほ銀行産業調査部作成

VII. おわりに

医療産業の成長産業化は我が国に必要不可欠

世界に先駆けて少子高齢化が進む我が国が、今後直面する課題を解決しつつ成長を継続するためには、医療産業の成長産業化は必要不可欠である。また医療産業の中で成長への貢献が最も期待されるのは、医薬品や次世代医療技術等の高付加価値部門であろう。安倍政権の成長戦略の中でも、上記分野の活性化に向けた強い意欲が窺えるところである。

バイオ敗戦の要因を真摯に見つめた振興策が求められる

ただし、医療分野における足許の我が国の競争力は決して高いとは言えない。加えて欧米のみならず中国・韓国等の新興国も次世代医療分野を含めて医療関連産業の振興に注力しており、競争環境は厳しくなる傾向にある。こうした中で今後我が国が熾烈な国際競争を勝ち抜くためには、まずは足許バイオ医薬品分野での劣勢の要因を真摯に見つめ、その教訓を生かした振興策を産官学一体で進めていく必要がある。

決して手遅れではない

残された時間は多くないが、決して手遅れではない。本稿で試みた考察が、我が国創薬システムの底力を引き出すための一助となれば幸いである。

以上

(本稿に関する問い合わせ先)

みずほ銀行産業調査部

ライフケアチーム

青木 謙治

kenji.aoki@mizuho-bk.co.jp

【主要参考文献】

1. Clayton M. Christensen,「イノベーションのジレンマ」,翔泳社
2. 大杉義征,「新薬アクテムラの誕生」,岩波書店
3. 医薬産業研究所リサーチペーパーNo.25「日米の新医薬品の承認審査に関する比較」
4. 医薬産業研究所リサーチペーパーNo.48「製薬企業とバイオベンチャーのアライアンス」
5. 医薬産業研究所リサーチペーパーNo.58「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」
6. 経済産業省「バイオイノベーション研究会 報告書」
7. 厚生労働省「医薬品産業ビジョン 2013」
8. シード・プランニング「2012 年度版 世界の抗体医薬品開発の最新動向と市場展望」
9. シード・プランニング「2012 年度版 世界のバイオ医薬品受託製造企業の現状と将来展望」
10. シード・プランニング「世界のバイオシミラー開発の現状と将来展望」
11. セジテム・ストラテジックデータ「ファルマ・フューチャー イヤーブック 12-13」
12. シーエムシー出版「抗体医薬のための細胞構築と培養技術」
13. Bcc Research「Global Markets for Media,Sera,and Reagents in Biotechnologies」

【新聞・雑誌】

1. 日本経済新聞(日本経済新聞社)
2. 日経バイオテク(日本経済新聞社)
3. 化学工業日報(化学工業日報社)

【Web site】

1. 経済産業省 (<http://www.meti.go.jp/>)
2. 厚生労働省 (<http://www.mhlw.go.jp/>)
3. 首相官邸 (<http://www.kantei.go.jp/>)
4. 医薬品医療機器総合機構 (<http://www.pmda.go.jp/>)
5. 日本貿易振興機構 (<http://www.jetro.go.jp/indexj.html>)
6. 日本製薬工業協会 (<http://www.jpma.or.jp/>)

その他、各医薬品メーカー等のプレスリリース、IR 資料

©2014 株式会社みずほ銀行

本資料は情報提供のみを目的として作成されたものであり、取引の勧誘を目的としたものではありません。本資料は、弊行が信頼に足り且つ正確であると判断した情報に基づき作成されておりますが、弊行はその正確性・確実性を保証するものではありません。本資料のご利用に際しては、貴社ご自身の判断にてなされますよう、また必要な場合は、弁護士、会計士、税理士等にご相談のうえお取扱い下さいますようお願い申し上げます。

本資料の一部または全部を、①複写、写真複写、あるいはその他如何なる手段において複製すること
②弊行の書面による許可なくして再配布することを禁じます。

