ベンチャーでの取り組み

ノーベルファーマ株式会社 *¹⁾代表取締役社長, *²⁾開発部

塩村 仁*¹⁾, 鈴木良一・大関三夫*²⁾

Venture activities

The role of venture companies has become more important in the pharmaceutical industry. Big pharmas depend on venture companies for the creation of new drugs. The pharmaceutical industry is a typical example of an intellectual industry that combines scientific technologies together. Japan, a country poor in natural resources, promotes the industry as a matter of national policy. However, the public budget for the bio-industry is meager, and the private financial environment is poor. In Japan, bio-venture companies are not well nurtured, due to a lack of public aid for clinical tests and research, a difference that stands out in comparison to the US.

Japan's basic research results are drawing near to clinical applications, so we must decide to invest public funds in clinical research.

医薬品産業におけるベンチャー企業の役割は世界的にみてもますます高まっており、大手製薬企業の新薬開発の屋台骨を支えているといってもよい。医薬品産業は科学技術を結集した代表的な知的産業であり、資源の乏しいわが国が得意とし選択すべき分野であるが、日本の現状は公的資金の投入もわずかであり、十分資金調達環境も整っていない。わが国ではバイオベンチャーがうまく育成されていないが、その原因は治験、臨床研究への公的補助が欠如していることであり、米国とくらべるとこの違いは顕著である。

日本の基礎研究成果が臨床応用に近づいているので、臨床研究へ公的資金を思い切って投入すべきである。

Jin Shiomura*¹⁾, Ryoichi Suzuki・Mitsuo Ozeki*²⁾

Key words : venture biotechnology, pharmaceutical public funds, new medicine

2010 年問題とは

日本の製薬大手 4 社の製品構成を図 1 に示したが、このうちプログراف、ハルナール、タケブロン、クラブビット、アリセプト、アクトスが 2008 年から 2011 年にかけて特許切れとなる。日本においても後発品の影響を受け売上が減少するが、これら医薬品は欧米での売上げが大きく、後発品による売上げ減少がさらに大きい。他の製薬大手でもオノン(小野)、ラジカット、アンブラーグ(田辺三菱)、アムロジン(大日本住友)が同様に特許切れとなり、後発品の影響を受けるが、海外売上げがほとんどないので影響は相対的に小さい。

各社は、後発品によって失われた売上げ・利益をなんらかの方法で回復する必要に迫られている。

王道は、自社の研究開発によりオリジナル新薬を産み出しそれにより売上げ・利益を回復することである。失われた金額が大きいだけに大型品を開発することとなるが、これには三つの問題点がある。

問題点 1

患者数の多い疾患の治療薬の完成度が高く、この分野でのメディカルニーズが少なくなっている。図 2 は、よく引用される疾病別治療の充足度、つまりメディカルニーズを示したものである¹⁾。これを見てもわかるように、高血圧、高脂血症、糖尿病、上部消化管潰瘍、一般的な細菌感染症、排尿障害、あるいは解熱消炎鎮痛の対象となる疾患では、治療薬に対する満足度が高く、患者、医療者、保険者が求めていることは新薬の登場よりも薬の値段を下げることである。

問題点 2

開発リスクが高くなっている。大型新薬が対象と

*^{1,2)} Nobelpharma Co., Ltd

図1 日本企業の海外進出—国際展開製品の占有率(2008)(単位:億円)

他例: 大塚ホールディングス, 売上高/9,559億円(海外3,423億円), 主力品/プレタール, ムコスタ, エビリファイ, ティーエスワン

する上記のような疾患では、その分、許認可のバーが高くなっており、たとえば、昔なら血糖値を下げることを示せば認可されたであろう糖尿病薬が、総死亡率など true endpoint で有効性を示すことを求められる場合も生じてきており、臨床試験の費用が莫大になっている。このような true endpoint で結果を示すのは開発最終段階の P III 試験であり、そこまで開発が進まないと成功・失敗がわからないので失敗したときに失うコストと時間がそれだけ大きくなってしまふ。

また、治療満足度の低くかつ患者数の多い疾患、たとえばアルツハイマー病などでは、エンドポイントが true endpoint かつその評価が難しい、評価期間が年余にわたる、加齢など機質的变化が病因に関与しているため、容易に治療効果が出ないうえに副作用が出やすいので成功確率がきわめて低い。さらに、臨床試験が長期かつ多数の症例数が必要となる。加えて重篤な副作用が市販後に見いだされることがある。近年開発に失敗ないし販売を中止した大型品の例を表1に示す。

問題点3

大会社での開発は、必ずしも効率がよくない。2010年問題に対峙するために新薬開発が必要であ

り、一方で新薬創出のために必要な研究開発費のクリティカルマスが大きくなっている、だから合併が必要であるという三段論法から、日米欧の製薬会社は、合併を繰り返してきた。また、合併により重複する部門を統合し、コストを下げることも合併の目的とされている。

一方で会社が大きくなると組織が官僚化し、効率が下がるとも考えられる。新薬創造のようなイノベティブな仕事では、有能なテクノクラートが合議制で物事を進める大きな組織よりも、ひとりの天才に率いられた小規模な集団の方がすぐれた結果を生み出すことがよくある。

たとえば、神戸大学名誉教授の岡本彰祐博士(故人)は、終戦直後から1970年代にかけて三つの新しい作用機序の新薬(抗プラスミン剤イブシロンアミノカプロン酸、同トラネキサム酸、抗トロンビン剤アルガトロバン)を世界に先駆けて創造し、これらすべてはいまも世界中で使用されている²⁾。これら新薬開発において岡本博士と共同で研究した製薬会社の当時の規模は、決して大きなものではなかった。逆に、会社が大きくなったとたんに新薬が出なくなったという例は、枚挙にいとまがない。

図2 治療満足度(2005年)別にみた新薬の承認状況(2006~09年)
(政策研ニュース No. 21, 2010年10月より転載)

表1 製品回収/開発失敗例——大型製品への依存はリスクも大きい——

品目(企業)	作用	発表	備考
ロフェコキシブ (Merck)	消炎鎮痛剤 (COX-2 阻害)	04/9/30	血栓・心血管系リスク増のため、製品を自主回収
ムラグリタザール (BMS)	2型糖尿病治療 (インスリン抵抗性改善)	05/10/18	FDA からの追加情報要求
トルセトラピブ (Pfizer)	高コレステロール血症 (HDL-c 増加)	06/12/2	アトルバスタチンとの併用、血圧増、有効性確認できず、 全臨床試験を中止、8億\$投資
TAK-475 (武田)	高コレステロール血症 (スクワレン合成阻害)	08/3/28	既存薬に優位性なし、 肝機能検査値異常

新薬開発におけるバイオベンチャーの 位置づけ、役割、実績——欧米と日本——

バイオベンチャーとは狭義にはバイオ研究をもとにして病気の治療や診断の技術・手段を、リスクを抱えながら開発する企業であるが、広義にはバイオテクノロジーを応用する医療・創薬、農業・食品・発酵、バイオ IT、機器・デバイス、環境、化学の幅

広い分野に及び、該当する企業は577社にも達する(2007年、日本バイオベンチャー推進協会)。

バイオベンチャーは医薬品開発においても、特色ある役割を果たしている。すなわち、大学や公的研究機関の研究などが起源となり、基礎技術の権利化による技術収入が基本となる“探索型”の企業、医薬品、診断薬などの可能性を追求、売却、提携する“研究型”の企業、必要に応じて大手製薬からの支援あ

表2 米国における医薬品の承認取得状況(1998~2007年)
——国籍別, 起源別——

国籍/承認年	計	製薬企業	バイオベンチャー	アカデミア
米 国	164.5	65	97	2.5
スイス	32	29	3	0
イギリス	20	18	2	0
ドイツ	16	14	2	0
日 本	11.5	11.5	0	0
フランス	9	9	0	0
アイルランド	4	0	4	0
オランダ	4	4	0	0
その他	10	7	2	1
1998~2002年	147	96	49.5	1.5
2003~2007年	124	61.5	60.5	2
合 計	271	157.5(58.1%)	110(40.6%)	3.5(1.3%)

注：承認取得者が2社の場合、各0.5ポイントとして集計

FDA ホームページ：高鳥登志郎「米国での創薬プロセスにおけるバイオベンチャーの役割」より転載

表3 バイオベンチャーの買収・提携
——気通貫の研究開発から分業へ——

大手製薬名	バイオベンチャー	買収金額(\$)	買収年
AstraZeneca	MedImmune	15.6 Bil	2007
Roche	Genentech	44 Bil	—
Eli Lilly	ImClone	6.5 Bil	2008
武田	Millennium	8.8 Bil	2008
アステラス	Agensys	387 Mil	2007
エーザイ	MGI	3.9 Bil	2007
	Morphotek	325Mil	2007
第一三共	U3	235Mil	2008

るいは提携により成功確度の高い製品を経験者中心に効率よく自社開発する“開発型”の企業、と役割が異なるが医薬品開発における貢献度は高い。

バイオベンチャー由来の医薬品は、表2に示すように、近年の新薬において重要な位置を占めるようになっており、欧米において新薬の半数は、バイオベンチャー由来である。大企業でなければ生き残れないという考え方がある一方で、現実は大企業であることが新薬創出に必ずしも有利に働いていないことをよく示している。このことは、大企業とバイオベンチャーとの合併・提携が多いことをみてもよく理解できる(表3)。

自社の組織力を活かしての新薬創出より、できあがった新薬の種をベンチャー企業から、あるいはベンチャー企業をまるごと買った方が確実であるという考えである。ベンチャー企業買収後も、大企業のなかに取り込まず被買収ベンチャー企業をこれまでどおり、あるいは親会社と一定の距離を保って半独立的に、事業運営させる方が組織を官僚化させないので開発効率がよいと考えているふしがある。

近年、日本オリジナルとして開発された独創的新医薬品の例を表4にあげる。大塚製薬は、大手製薬会社とはいえ、2010年まで非上場会社であり、徳島県に本社を置くなど独特の経営方針で知られてい

表4 日本起源の開発新医薬品

一般名	製造会社	適応	承認年月	薬価算定・加算
アリピプラゾール	大塚	統合失調症	2006.1	類似薬効比較(I) 外国平均価格調整 (引き上げ)
ヒト血清アルブミン (遺伝子組換え)	田辺三菱	低アルブミン血症, 出血性ショック	2007.10	原価計算 加算なし
トロンボモジュリン アルファ(遺伝子組換え)	旭化成ファーマ	汎発性血管内 血液凝固症(DIC)	2008.1	原価計算 営業利益 +30%

注：平均的な営業利益率：19.2%「+30%」：営業利益率が19.2%×1.3=25%で薬価を算定

表5 日本における医薬品の研究開発費(2001~08年)

研究開発費 ①	7.8 兆円
承認品目数 ②	130
①/②	600 億円

注：外資を除く34社の総計，研究開発費は海外を含む。
承認数は部会審議品目
各社決算発表および厚労省公表資料よりノーベルファーマにて作成

る。ヒト血清アルブミンは、データねつ造問題で販売が事実上中止されたが、ミドリ十字という良きにつけ悪しきにつけ特徴ある製薬会社が創出した医薬品である。トロンボモジュリン、ナルフラフィン塩酸塩のいずれも他業種の大企業の中の医薬品部門という小規模な組織で創出された医薬品である。すぐれた人材と非官僚的な組織が、資金の心配がない環境でねばり強く開発したものである。

表5は、新薬1品目当たりの研究開発費を試算したものである。外資を除く製薬企業の研究開発費合計を医薬品部会審議を経て承認を取得した品目数で除した数字を新薬1品目当たりの研究開発費とすると1品目当たり約600億円となる。成功した新薬の開発費は、どう計算してもこのような大きな金額にならないから、研究開発費の大半は、失敗した開発品に投じられたものである。これを見ると、新薬創出のための研究費を削り、完成度の高い新薬の種をバイオベンチャーから買う方が安上がりになるという考えも理解できる。

バイオベンチャーによる開発実例の分析

ナノキャリア社は、東京大学、東京女子医科大学、

図3 日米のライフサイエンス関連予算の比較

東京慈恵会医科大学で研究されてきたミセル化ナノ粒子技術による DDS 医薬品の開発を目的に設立された。この技術を活用してパクリタキセル、シスプラチン、オキサリプラチンでの開発が進行している。有効性の明らかな化合物での開発であり、最終的には既存の通常製剤に比しての優位性を示すことが求められると推察され、また、用法・用量の設定方法、高分子担体部分の毒性評価などの新たな課題もあると思うが、失敗の確率は相対的に低いと思われる。しかしながら、このような DDS 技術の抗がん剤への応用は、副作用の低減、当該制がん剤への耐性の克服など有効性の向上が期待され、意義のある試みである。

ノーベルファーマ社は、カルムスチンを高分子ポリマー中に含有した局所徐放性 DDS 製剤をエーザイ社から導入し、悪性神経腫瘍を対象に、オーファン薬指定のもと開発の最終段階にある。本剤は脳外科手術終了時に製剤を埋植し、手術後に残存する腫

図4 主要基礎・臨床医学論文数の国際比較
(政策研ニュース No. 25, 2008 年 7 月より転載)

瘍細胞に対してカルムスチンが徐々に放出し作用するもので、欧米では標準的な治療薬として認知されている。局所放出で全身的な薬剤分布がみられないので、全身的副作用が理論的には存在しない。薬物動態を含めた臨床試験データが要求されるものの、薬理試験や毒性試験の多くが省略できるので開発経費は相対的に低く、開発期間も相対的に短い。

医薬品開発への公的助成、特に臨床試験における日米の違い

日米のライフサイエンス関連予算を比較する(図3)と、米国は基礎研究に2兆円、応用研究に1.4兆円だが、日本は基礎研究に2,900億円、応用研究に240億円(2007年8月7日、経済産業省第1回官民対話ベンチャーワーキンググループ資料)と推定されている。米国の経済規模は、日本の約3倍であり、米国の国民一人当たりの医療費は、日本の2倍強であるから、基礎研究比率の約5:1は、それなりの予算措置ともいえ、基礎研究成果をみると、山中博士のiPS細胞技術に代表されるように質的側面でも、また一流誌掲載の論文数が世界第3位であるという

量的側面(図4)でも健闘している³⁾。

一方、米国の応用研究すなわち臨床研究予算は、日本の50倍である。臨床研究予算の中身をつぶさにみると、GCPに沿った臨床研究は、厚労省科研費の一部(平成22年度医療技術実用化総合研究事業治験推進研究事業:11.1億円)およびオーファン薬への補助金(平成21年度:6.4億円)の合計にすぎず、その差はもっと大きい。その成果は、基礎研究の成果とくらべると顕著であり、一流誌に掲載された臨床研究論文数で日本は世界18位であり、中国より下位であるどころか、人口が500万人程度のノルウェー、フィンランドよりも下位にある³⁾。

米国では、臨床試験が国家主導で行われることがめずらしくなく、1963年から93年の30年間に米国で開発された抗がん剤36剤のうち33剤の臨床試験の大部分はNCIが行っている⁴⁾。また、米国National Cancer Instituteがスポンサーとなっている臨床試験数は、2010年12月時点で2,100程度であり、国家が積極的に臨床研究を実施し、医薬品開発を先導している。これ以外に国防省が国防の観点から医薬品開発も積極的に支援しており、たとえば、AVI社では、抗ウイルス薬の開発のために基礎研

究、臨床研究を含め総額 22 百万ドルの国防費助成を受けることが決定している。

メディカルニーズは、患者数の少ない難治性、稀少疾病の治療薬に向かっており、動物モデルも少なく、臨床試験の評価方法も確立していない分野であるので医薬品開発のリスクは高い。この分野での開発を民間資金だけで賄うことは困難であるうえに、競争相手である米国が国家をあげてこのような分野の医薬品開発に努力しているなかで、日本が公的助成なしに戦うのは、竹槍で B29 爆撃機に対抗するようなものである。平成 23 年度予算でライフイノベーションに関する厚労省の予算要求が政策コンテストで低い評価を受けたのはまことに残念である。

これからの方向性；稀少疾病、バイオシミラー、DDS

1. 稀少疾病

世界には、6,000 を超える稀少疾病が存在する⁵⁾。多くは先天性遺伝病のような難治性の疾患である。メディカルニーズが高いが、病態の解明が進んでいるとはいえ、前述のごとく医薬品開発の方法、なかでも臨床試験の評価方法が固まっていない分野がほとんどであり、開発は容易でない。特定の酵素を合成する遺伝子に欠陥があり、それが原因で発症するから、その酵素を補充する、というわかりやすいメカニズムの医薬品が、古くは血友病における凝固因子補充療法、近くはムコ多糖症における酵素補充療法のように出現している。いずれも高額な医薬品であり、ビジネスとしても成功している。

ただ、作用部位が脳内である場合、脳血流関門により薬物が脳内に搬送できず、効果を出すことができない。このような場合に、DDS が解決方法として有効かもしれない。

より原因療法に近い、関係遺伝子を修復してより適切な酵素が生体内で合成できるようにするというコンセプトの医薬品は、長年研究されているが、なかなか成功しない。細胞内に薬物を入れる必要があるが、うまく薬物を搬送することができないことが原因かもしれない。DDS と遺伝子療法を組み合わせることが解決方法となる可能性がある。

医薬品開発のターゲットとしての稀少疾病は、血友病など日本でも万単位の患者数の疾病から、ムコ多糖症のような患者数が 100 人にも満たないような疾病に向かっており、医薬品開発の方法、審査基準を根本的に考え直す必要がある。その理由は、一に致死性あるいは不可逆の疾患においては医薬品開発に時間を費やすと取り返しがつかないこと、二に当該薬剤がどうしてもほしいという患者ニーズと有効性・安全性のバランスをどう考えるべきなのかということ、三に従来通りの開発方法だと結果として得られる医薬品の価格が、年間 1 人当たり数千万円と高額になることなど、である。

たとえば、患者数 10 人の疾病の患者団体が製薬会社をつくり、自分たちの治療のための医薬品を開発し申請した場合、それが従来の審査基準に合致しないからといって認可しない、すなわち保険償還しない、と簡単にいってよいのか、難しい判断を求められるであろう。

2. 後発バイオ医薬品(バイオシミラー)

バイオ医薬品は低分子医薬品と異なり、特許期間が切れても、依然としてマーケット上の地位を保つことができる。2006 年においてブロックバスター化したオーファン医薬品が 19 種存在したが、13 種はバイオ医薬品であった。この 13 種バイオ医薬品のうち、9 種は特許切れにもかかわらず市場価値を維持している⁶⁾。このため、近年、大企業が、ブロックバスター医薬品の特許切れを考慮した新しいビジネスモデルとして、未充足ニーズが高く、高付加価値な稀少疾病用医薬品は、これまでの医薬品の代替戦略の一つとして考えられるようになってきた。

しかしながら、現在開発が急速に進むバイオ医薬品も、抗体医薬品を中心として、ハーセプチン、エンブレム、ペグイントロン、リツキサンなどの大型医薬品が 2013 年以降に特許が切れるため、バイオシミラーが臨床現場で台頭してくることが予測される。世界規模で薬剤費の削減が求められるようになったこと、およびバイオシミラーに対するガイドラインが、2006 年に EMEA、2009 年に WHO、カナダおよび日本で公表され、米国でも公表が近いことなど、バイオシミラーにとって追い風要素が多い。

バイオシミラーが、これまでの後発品と異なるのは、先発バイオ医薬品の製造方法に関する詳細情報が開示されていないため、まず先発メーカーの製造用生産株と同等の生産株を得て、独自で製造方法を確立し、品質関係のデータを取得する必要がある。さらに先発バイオ医薬品との同等性/同質性を示す必要があることである⁷⁾。

バイオシミラーの開発は、低分子医薬品に比べてはるかに大変なものであるが、バイオ医薬品がきわめて高額であることを考慮すると、バイオシミラーへのメディカルニーズが存在すると考えられる。

日本でもバイオシミラーの開発は活発に行われており、2009年6月にノバルティス社の翼下のサンド社がソマトロピンの製造販売承認を取得し、2010年1月に日本ケミカルリサーチ社がヒトエリスロポイエチンの製造承認を取得した。これに続き、富士製薬工業社、持田製薬社(顆粒球コロニー刺激因子)、あすか製薬社、日本化薬社などがバイオシミラー開発に参入している。大手企業の第一三共社も参入の検討を開始した。今後、一部の後発品メーカーおよびバイオベンチャーに加え、製造ノウハウがある大企業が追加参入するものと考えられる。

3. DDS

国内では、大手製薬企業を除くと、バイオベンチャーとしてナノキャリア社が健闘(開発品目数:5個)しているが、日本DDS開発製剤数は、欧米にくらべて明らかに少ない。日本は、基礎研究の技術水準が高い割に、その技術を応用できる水準が低い。

欧米と日本の医薬ベンチャー企業のコア技術を見ると、日本の医薬ベンチャーの大半が“バイオテクノロジー”ベンチャー企業であり、“DDS”や“製剤技術”ベンチャーが非常に少ない。世界では、バイオテクノロジーベンチャー企業数とDDS・製剤技術ベンチャー企業数はほぼ1:1である⁸⁾。DDSでは、開発行為の大半が臨床試験であり、基礎研究への潤沢な公的補助によりDDS技術が芽生えても、応用研究への公的補助が皆無といってよいので実用化へのトランスレーションができないことが原因の一つであろう。PKまたはPDデータへの対応ができないため、つぎのステップに進むための資金を手当て

することができず、捨てられてしまうDDS技術が多いのであろう。

非臨床データがあまり必要でなく、開発期間が短いDDS医薬品は、財政基盤が弱いベンチャーにとっては、対象として適した分野であるのに残念である。

まとめ

医薬品製造は、科学力を結集した代表的な知的産業である。資源の乏しいわが国にとって、本来得意とする分野である。今後の医薬品産業は、ライフサイエンス分野の技術を応用したバイオ医薬品の重要性がさらに高くなっていくと思われる。

日本のライフサイエンス分野の技術力をみると、基礎力はあるものの、応用力すなわち臨床研究能力に欠けることが明らかになった。臨床研究能力が低いことの最大の原因は、治験を含めた臨床研究に対する公的補助がゼロに近いことであり、米国との差は顕著である。一方で日本の基礎研究は健闘しており、その成果が臨床応用に近づいているが、臨床研究への公的補助欠如が原因で実用化へのトランスレーションがうまくいっていない。

今後、治験、臨床研究への公的資金の思い切った投入が必要と考える。

文 献

- 1) 江口武志, 大久保昌美: アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承状況. 政策研ニュース 31:1-4, 2010.
- 2) CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet (2010 Jul 3) 376(9734): 23-32, Epub 2010 Jun 14.
- 3) 高島登志郎: わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 政策研ニュース 25: 18-23, 2008.
- 4) Ralph Nader, James Love: Federally Funded Pharmaceutical Inventions. 2, 24, 1993.
- 5) Tambuyzer E: Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nat Rev Drug Discov 9: 1-9, 2010.
- 6) Ariyanchira S: BioMarket Trends: Orphan Drug Arena Driven by Biologics. Genetic Engineering & Biotechnology News 1: 12-13, 2008.
- 7) 武藤正樹: The クスリ For the People. 35) ジェネリック医薬品の現状と課題—低分子ジェネリック薬からバイオシミラーへ. 社会保険旬報 2426: 18-19, 2010.
- 8) 浜野正一郎: 医薬ベンチャーの概要と振興策. 医薬品研究 38(3): 148-156, 2007.