

○長谷川一英, 渡辺 孝 (芝浦工大)

1 米国製薬産業における biotech の重要性

2003 年の医薬品市場のシェアをみると、北米が 49%であり、さらに 11%の伸び率で拡大している。この北米の医薬品市場の成長に biotech が大きな役割を果たしている。米国で承認された新薬の数を、大手製薬企業発と biotech 発に分けてみると、2000 年以降、大手製薬企業発の数は減少傾向にあるのに対し、biotech 発の数は上昇している。さらに蛋白医薬、抗体医薬などのバイオ医薬品に限ると、3分の2が biotech 発という状況である。しかしながら、biotech は非常にリスクの高い事業であり、個々の biotech を見れば、成功しているものは限られている。そこで本研究では、競争力のある biotech を smart biotech と定義し、これを創出するための戦略を導き出すことを目的として分析を行った。

2. 調査分析手法

Nasdaq Biotechnology Index に登録されている、研究開発型創薬を主な事業とする 71 社 (Biogen Idec, MGI Pharma, Amgen, Xoma, ImmunoGen, QLT, Genzyme, Chiron, Immunomedics, Enzon, ImClone Systems, Sepracor, InCyte, Celgene, NPS, Tanox, Protein Design Labs, Cephalon, Novavax, Amylin, Medarex, Gilead Sciences, Ligand, Alkermes, Medarex, Genta, Telik, MedImmune, Cell Genesys, Regeneron, Transkaryotic, SciClone, ICOS, Isis, Vertex, Encysive, La Jolla, NeoPharm, CV Therapeutics, Nektar Therapeutics, Cell Therapeutics, CuraGen, ARIAD, Avigen, Dendreon, Alexion, Geron, Cubist, ONYX, Human Genome Sciences, Neurocrine Biosciences, ArQule, PRAECIS, Trimeris, Salix, Adolor, ILEX Oncology, AtheroGenics, Millennium, Hollis-Eden, Corixa, Exelixis, Antigenics, Nabi, VaxGen, United Therapeutics, Abgenix, Medicines, Arena, BioMarin, Pain Therapeutics, InterMune) およびニューヨーク証券取引所に上場している Genentech 社の計 72 社を分析対象とした。

2003 年 12 月 31 日時点での各社の時価総額は、Nasdaq およびニューヨーク証券取引所の Web site より入手した。財務データ、上市医薬品などのデータは各社の SEC 10-K より入手した。各医薬品の米国における Orphan drug、Fast track の指定の有無については FDA のデータベースより調べた。相関分析および回帰分析は、Microsoft Excel を用いて行った。

3. Smart biotech

新薬の研究開発には多大な開発コストと開発期間を要する。また、最終的に医薬品として上市できる確率も非常に低い。Nasdaq に上場している biotech でも、全ての企業が医薬品を上市して利益をあげているわけではない。そこで成功した biotech として、設立から 10 年以内に①株式上場を行い、②医薬品を上市し、③純利益が黒字になった企業を smart biotech と定義して、non-smart biotech と区別して分析をおこなった。

今回分析した 72 社の中で、smart biotech の定義にあてはまる企業は、Genentech、Biogen IDEC、Amgen、QLT、Genzyme、Chiron、Cephalon、Gilead Sciences、MedImmune および Nabi Pharmaceuticals の 10 社であった。Smart biotech の指標として、時価総額を用いることとした。時価総額は一般に株主価値を代替する指標である。時価総額の多い順に 72 社を並べると上位 7 位は smart biotech が占める (表 1)。

4. 分析結果

4-1 上市医薬品からみた biotech の特徴

今回分析を行った biotech 72 社が 2003 年までに上市した医薬品の数は 139 品目にのぼる（適応拡大および剤形変更のものも含む）。これらの医薬品を、大手製薬企業であるファイザー社およびメルク社が上市している医薬品と比較することで、biotech の研究開発戦略上の特徴を抽出した。

まず、上市医薬品の適応疾患について分析した。biotech が上市した医薬品で最も多かった対象疾患は感染症であり、約 27% を占める。次いでがん関連が 25% である。また、稀少疾患が 9% あることも特筆すべき点である。生活習慣病に相当する循環器疾患は 6%、炎症性疾患は 8% にすぎない（表 2）。一方、ファイザー社とメルク社で販売している主力自社開発品について疾患別に集計したところ、biotech と同様に感染症の品目が最も多いことがわかる。しかし、biotech とは異なり、がん関連が少なく、循環器疾患、炎症性疾患、神経疾患といった生活習慣病に対する医薬品の数が多い。稀少疾患に対する医薬品は 1 品目だけである（表 3）。これらの結果から、biotech は、大手製薬企業が力を入れている領域を避け、がんと稀少疾患に特化する傾向にあることがわかる。

FDA は、イノベティブな医薬品の開発に対して優先制度を設けている。重篤な疾患あるいは命の危険にさらされている疾患で、既存の医薬品では満たされない部分をオーバーカムしたのに対しては、Fast Track という優先審査制度がある。また、米国内の患者数が 200,000 人以下の稀少疾患に対する薬に対しては、Orphan drug という優遇制度がある。Biotech の上市品とファイザー社およびメルク社の上市品について Orphan drug と Fast Track の数を調べた。Biotech については、smart と non-smart で分けて調べた。Smart biotech の上市品のうち Orphan drug 指定を受けた品目は 50%、Fast Track 指定を受けたものは 20% と非常に高い数字を示している。一方、ファイザー社の上市品では Orphan drug 指定を受けたものが 2 品目（10%）、Fast Track 指定を受けたものはなかった。メルク社の場合も Orphan drug 指定を受けたものが 12%、Fast Track 指定を受けたものは 4% にすぎない。この結果は、smart biotech が未充足な疾患に対して、イノベティブな医薬品の開発を実現させていることを意味している。

次に、上市医薬品について技術別（低分子、ワクチン、蛋白、抗体、遺伝子）に統計をとった。低分子医薬とワクチンは古くから医薬品に使われている技術であり、残りの 3 つが 1980 年代以降に実用化された新しい技術である。Smart biotech の場合は低分子医薬が 28% であるのに対し、蛋白医薬 52%、抗体医薬が 20% であった。一方、ファイザー社が自社開発した医薬品は 100% 低分子医薬である。メルク社の場合も低分子医薬とワクチンのみである（表 4）Smart biotech は大手製薬企業と異なり、最新の技術を用いて斬新的イノベ

表 1 2003 年 12 月 31 日時点での時価総額 Top 10

		\$ thousand
1	Amgen	77,098,349
2	Genentech	56,800,000
3	Biogen IDEC	12,764,057
4	Gilead Sciences	11,291,988
5	Genzyme	10,434,740
6	Chiron	10,197,322
7	MedImmune	6,910,464
8	Millennium	5,068,990
9	Celgene	3,632,037
10	ImClone Systems	2,966,484

表 2 Biotech が上市した医薬品の適応疾患別製品数

疾患名	医薬品数	%
がん関連	35	25
感染症	37	27
循環器疾患	9	6
炎症性疾患	11	8
神経疾患	8	6
稀少疾患	13	9
その他	26	19

表 3 ファイザー社およびメルク社が上市した医薬品の適応疾患別製品数

疾患名	医薬品数	%
がん関連	3	7
感染症	13	29
循環器疾患	10	23
炎症性疾患	4	9
神経疾患	6	14
稀少疾患	1	2
その他	7	16

ーションをいっているという特徴がある。

4-2 Symbiotic Innovation

蛋白医薬および抗体医薬という新しい技術は、従来の低分子医薬品の開発とは異なった設備を必要とし、開発バリューチェーンが違っている。Biotechはこのような新しい技術を事業化することが使命の一つであり、積極的に取り組んできた。ここでは、抗体医薬の事業化におけるイノベーションを分析した。

抗体は細菌や癌細胞に対する特異性が高く、自分の細胞には作用しないため、医薬品とし適していると早い時期から考えられていた。抗体医薬は、1975年にケンブリッジ大学の Kohler and Milstein がマウスを使ってモノクローナル抗体を製する技術を開発したことに端を発する。この後、Ortho という biotech がマウスモノクローナル抗体を医薬品として開発し、1986年に Muromonab-CD3 が上市された。しかし、マウス抗体をヒトに投与すると、抗体に対する抗体ができてしまい、効果がなくなったり、副作用を生じたりする。この段階では医薬品としての機能を十分に満たさないローエンドの製品であった。その後、1994年には Centocor 社がマウスとヒトのキメラ抗体を開発し、ReoPro を発売した。さらに 1997年に Protein Design Lab 社がヒト化抗体 Zenapax を発売した。これにより、ヒトに投与しても抗マウス抗体ができることはなくなった。これ以降抗体医薬の開発が盛んに行われるようになり、2004年上期までに米国では 15 品目が発売された (表 5)。さらに、キメラ抗体やヒト化抗体は効果の面でも従来の低分子医薬品を超えているものがある。

現在発売されている抗体医薬のうちで、大手製薬企業が開発したものは、Simulect と Mylotarg の 2 品目にすぎず、ほとんどが biotech による開発である。

以上みてきたように、抗体医薬は既存企業群とは異なる企業により開発され、ローエンドからハイエンドへ進歩してきたことからクリステンセンの破壊的イノベーションと似た特徴をもつ (図 1)。しかし、抗体医薬の場合、典型的な破壊的イノベーションとは異なる点がある。一つは、最終顧客は患者であり、低分子医

表 4 Biotech、Pfizer 社、Merck 社が上市した医薬品の技術別品目割合 (%)

	低分子	ワクチン	蛋白	抗体	遺伝子
Smart Bio	28	0	52	20	0
Non-smart	54	22	15	7	2
Pfizer	100	0	0	0	0
Merck	84	16	0	0	0

表 5 米国で発売されている抗体医薬

製品名	タイプ	対象疾患	開発企業	承認年
Muromonab-CD3	マウス	移植	Ortho	1986
ReoPro	キメラ	循環	Centocor	1994
Zenapax	ヒト化	移植	Prot Des Lab	1997
Rituxan	キメラ	NHL	BiogenIDEC	1997
Simulect	キメラ	移植	Novartis	1998
Synagis	ヒト化	RSV	MedImmune	1998
Remicade	キメラ	リウマチ	Centocor	1998
Herceptin	ヒト化	乳がん	Genentech	1998
Mylotarg	ヒト化	白血病	Wyeth	2000
Campath	ヒト化	白血病	BTG	2001
Zevalin	キメラ	NHL	BiogenIDEC	2002
Humira	ヒト化	リウマチ	Cambridge	2003
Xolair	ヒト化	喘息	Genentech	2003
Raptiva	ヒト化	乾癬	Genentech	2003
Avastin	ヒト化	大腸癌	Genentech	2004

薬剤の効果

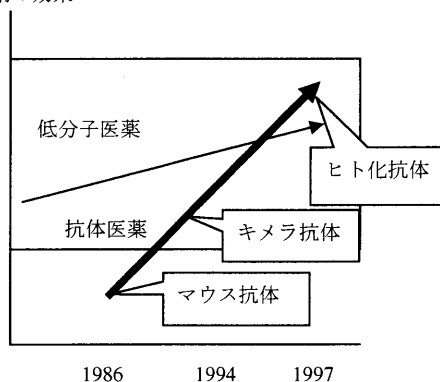


図 1 抗体医薬のイノベーション

業と同じであるということ、もう一つは業界のリーダーが交代しなかったことである。

Biotechは先行企業群を破壊することはなく、むしろ臨床開発や販売を大手製薬企業と共同で行うことで製品化を行っている。実際に抗体医薬を最初に手がけた Ortho と Centocor は Johnson & Johnson のグループに属している。また、抗体医薬を4品目上市している Genentech は Roche 社と包括的な提携関係にある。

このように biotech による医薬品の開発には、独特なイノベーションをみることができる。Biotech は、大手製薬企業が手がけない技術を用い、未充足の疾患に対する医薬品の開発に取り組んでいる。そして臨床試験の段階になると、大手製薬企業にライセンスして共同開発を行う。発売になった後も、大手製薬企業と共同販売を行っている。このように大手製薬企業と共同でイノベーションを完成させるところに特徴がある。この方法により、biotech は、臨床試験に必要な莫大なコストや販売時の営業のリソースを減らすことができる。また、大手製薬企業としては、新しい技術を内製化することなく、新薬候補を手に入れることができる。この関係を維持できるかぎり、biotech にとっては大手製薬企業が参入してこない研究領域（ブルーオーシャン）が確保されることになる。その結果、大手製薬企業に比べ、規模が非常に小さい biotech も生き延びることができ、その価値を高めることが可能になる。Biotech が行っているこのようなイノベーションを、共生的という意味で” Symbiotic innovation” と呼ぶことにする。

4-3 Symbiotic innovation を可能にする要因

新しい技術を用いて未充足の疾患に対する医薬品候補を作る symbiotic innovation を行うには、イノベティブな製品を作るだけの高い研究開発能力が要求されると考えられる。そこで、biotech の smart 度合い（時価総額）と研究開発力の関係を多重回帰で分析した。説明変数の一つとして、開発能力の指標となるステージアップポイントを設定した。これは、パイプライン各品目が前年に比ベステージアップしたときに得点を与えるものである。得点は、前臨床から Phase I を1点、Phase I から Phase II を2点、Phase II から Phase III を5点、Phase III から上市を10点とした。純利益、研究開発費、売上資本比率、平均総資本増加率、平均ステージアップポイントの5変数を用いて多重回帰分析を行った結果、決定係数は補正值で0.946となり、回帰式により一定の説明ができると評価できる。分散比の有意Fは1.52E-41と0.01より小さく、回帰式の信頼性は高い。純利益、研究開発費および平均ステージアップポイントの係数がいずれも1%有意となり、時価総額に寄与する要因ということができる。研究開発費および平均ステージアップポイントは biotech の開発力を示しており、開発ポテンシャルが評価されて時価総額が決定されているということができる。次に、Smart biotech と Non-smart biotech の開発ポテンシャルを1年あたりのステージアップポイントで比較した。Smart biotech の方が有意に高い値を示し、開発ポテンシャルに差があることが明らかになった（図2）。

5. まとめ

米国の創薬系 biotech 72 社の分析を行うことにより、symbiotic innovation と呼ぶべき戦略をとっていることを示した。この戦略は、革新的技術で未充足のある疾患に対する新薬候補を提供する。そして、大手製薬企業と開発、販売を共同で行うことでイノベーションを完成させるものである。Symbiotic innovation を行うには、高い研究開発力をもつことが重要であることを回帰分析で示した。

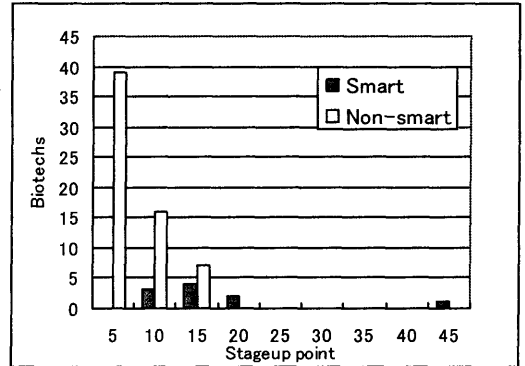


図2 Stageup point 別の biotech の数