

バイオ医薬品の現状と将来展望

杉本俊二郎

バイオテクノロジー応用医薬品（以下バイオ医薬品と略す）とは、生物もしくはその機能単位が営む生命現象や生体機能を利用した技術により生産された医薬品の総称である。すでに上市されているバイオ医薬品には生体のタンパク性微量因子をコードする遺伝子をクローニングし微生物や細胞の培養技術で大量生産し医薬品として開発された第一世代バイオ医薬品（エリスロポエチン・インシュリン・インターフェロンや血液凝固第VIII因子など）と、ゲノム創薬などによるリード探索とアミノ酸置換などによる最適分子構築を行った後に大量生産し医薬品として開発した第二世代バイオ医薬品（抗体医薬など）がある。2005年には世界のバイオ医薬品の全医療用医薬品売上に占める割合はほぼ14%で、バイオ医薬品売上総額は400億ドルを超えなお年率20%近い伸びを示し

ている。2006年の世界での医薬品売上高上位20品目を数種の異なる集計をもとにまとめると、第一世代のエボジェン類とエンブレル・第二世代の抗体医薬であるリツキサンとレミケードなどバイオ医薬品が5ないし6品目ランクインしている。第一世代バイオ医薬品は遺伝子そのものをクローニングし医薬品として開発されたものであるが、近年では遺伝子を改変し既存薬の高機能化や血中半減期改変などにより薬剤改良を行い世代の更新や製剤の差別化による展開を図っている。血中半減期を長くした改良型エリスロポエチン（アラネスブ）は更新・差別化の例といえる。一方、第二世代バイオ医薬品のモノクローナル抗体医薬は、2007年6月現在21製品（表1）が上市されている。これら認可済み抗体医薬品の適応疾患は移植拒否、各種悪性腫瘍やリウマチなど致死性・難

表1. 認可済の抗体医薬品

製品名	会社名	抗原	適応症	タイプ	認可年
オルソクローン	Johnson & Johnson	CD3	移植拒絶	マウス	1986
レオプロ	Lilly	GP IIb/IIIa	血栓症	キメラ	1994
リツキサン	Roche/Genentech/IDEC	CD20	非ホジキンリンパ腫	キメラ	1997
ゼナパックス	Roche	CD25	移植拒絶	ヒト化	1997
レミケード	Schering-Plough	TNF α	関節リウマチなど	キメラ	1998
シナジス	Abbott	RSV F タンパク	RSV 感染	ヒト化	1998
シムレクト	Novartis	CD25	移植拒絶	キメラ	1998
ハーセプチン	Genentech/Roche	Her2	乳癌	ヒト化	1998
マイロターグ	Celltech/AHP	CD33	白血病	ヒト化	2000
キャンパス	ScheringAG/Millennium/ILEX	CD52	白血病	ヒト化	2001
ゼバリン	ScheringAG/IDEC	CD20	非ホジキンリンパ腫	マウス	2002
ヒューミラ	Abbott/CAT	TNF α	関節リウマチ	ヒト	2003
ゾレア	Novartis/Genentech	IgE	喘息	ヒト化	2003
ベキサール	Corixa/GSB	CD20	非ホジキンリンパ腫	マウス	2003
ラブティバ	Xoma/Genentech	CD11a	乾癬	ヒト化	2003
エルピタックス	Merck	EGFR	大腸癌	キメラ	2004
アバスタチン	Genentech	VEGF	結腸直腸癌	ヒト化	2004
アクテムラ	中外製薬	IL-6R	キャスルマン病	ヒト化	2005
ルーセントイス	Genentech	VEGF	結腸直腸癌	ヒト化	2006
タイサブリ	Elan/Biogen	VLA4	多発性硬化症	ヒト化	2006
ベクチビックス	Amgen	EGFR	結腸直腸癌	ヒト	2006

出典：Biotechnology Industry Organization (BIO) HP やその他の資料から編集。

著者紹介 シンポジウム講演時：(財)化学及血清療法研究所
現、グラクソ・スミスクライン株式会社（取締役） E-mail: shunjiro.2.sugimoto@gsk.com

治性の高い重篤疾患が主で、1997年に認可された最初の大型抗体医薬であるリツキサン以降年平均2品目が認可されている。しかしながらこれら上市済み抗体医薬は細胞培養により生産される完全分子型抗体が主流でかつ治療に際し抗体を大量投与するものがほとんどで、製造コストが高価となり患者負担が大きいのが難点である。薬効や治療効果などの面で従来の第一選択薬である化学合成薬と抗体医薬を同列で比較するのは困難だが、抗体医薬品を治療に使用する場合は明らかに薬剤費が大きな負担となる。米国では金銭面から抗体医薬を選択できないケースもみられ、貧富の差が受けられる医療の質を制限している。このような弊害を克服するため、現在開発中の抗体医薬は低分子化・高機能化をはかった改良型抗体が主流となりつつあり、コスト構造を改善し開発企業・患者双方の利益性・利便性を高めるものが指向されている。2006年に上市されたルーセンチスは2004年に上市されたアバスタチンを低分子化した抗体で、上市されている最初の低分子抗体医薬品である。一般的に、低分子抗体は半減期が短いものの分子量が小さいことで組織浸透性にすぐれ、酵母や大腸菌による低コスト生産や抗体分子のPEG修飾が可能である。今後治療targetが癌やリウマチなどの重度疾患から生活習慣病など中程度疾患へと移ると予想され、有効性・安全性に加え経済性がますます大きな課題となる。現在は低分子化・高機能化の試みと同時に製造コストの削減を目的とした宿主細胞の改良や工程改善検討が行われている。なかでも生産性を左右する因子である宿主細胞の細胞株選定・細胞馴化・培養方法・遺伝子発現効率などが精力的に検討され、動物細胞を宿主とした抗体生産で培養液あたりの濃度が10 g/lに迫る状況にある。

一方、このような抗体医薬を中心とした革新的治療薬の開発と並行して次世代ワクチンの開発が進みつつある。現在の医療研究の対象疾患は三大死因の「癌・心疾患・脳卒中」ならびに「自己免疫疾患」である。これは抗生物質やワクチンの普及ならびに公衆衛生施策が奏効し、感染症による死亡が大幅に減少し主要死因が感染症から癌を含む生活習慣病へ移行したことによる。しかしながら日本国内でも依然として高齢者や乳幼児では感染症が死因の上位である。今後出生率が現在の傾向を維持し低下し続けるならば、一気に少子高齢化が進むことになり感染症は再度重要疾患として脚光を浴びることになるかもしれない。世界的に見ても感染症は依然として主要死因であり、グローバル化に伴いわが国にも直接あるいは間接に多くの影響が及ぶことは疑いの余地がない。

なかでも、新興感染症（新たにその存在が発見された感染症）と呼ばれる一群の感染症が世界的に大きな脅威となっている。これには重症急性呼吸器症候群（SARS）・エボラ出血熱・エイズや高病原性鳥インフルエンザなどウイルスが病原体の感染症、大腸菌が病原体のO-157、プリオンが病原体の狂牛病や新（変異）型クロイツフェルト・ヤコブ病などが含まれる。一方、再興感染症（すでに制圧したかにみえながら再び猛威をふるいつつある感染症）も脅威である。百日咳やこれまでに開発された多くの薬剤に耐性を示す結核菌による結核の再発、蚊が媒介するデング熱・ウエストナイル熱（病原体はウイルス）やマラリア（病原体は寄生虫）などである。このような感染症の脅威に対抗するには治療薬の開発は勿論であるが、病気になる前に感染や発症を防いだり、たとえ発症してもその進行を遅らせることのできる「予防薬」が有効である。従来の「病気になったら治療する」方式を、病気になる前に発症を防いだり遅らせたりできる「病気を予防する」方式に変換していく新たなコンセプトをもって開発されたワクチンの登場が期待されている。ワクチンは従来病原体あるいは細菌毒素の毒性を弱めるか失わせるかし抗原性だけ残し製造され、予防の目的で健常人や比較的抵抗力の少ない乳幼児や高齢者に用いられるのでその品質確保に万全を期す必要がある。製造株の選定・培養・精製・不活化・製剤化の各ステップでの検討が必要であるが、近年安全性や安定性を担保する目的でウイルスを用いたワクチンの生産においては培養基を発育鶏卵から培養細胞にかえた細胞培養不活化ワクチンが実用化されつつある。このような製造上の問題解決とは別に、すでに従来のワクチンの概念を超えた革新的なワクチンの開発も始まっている。ペプチドワクチン・DNAワクチンや注射のいらぬ食物ワクチンあるいは各種アジュバントなどがその視野にあり、感染症のためのワクチンを開発しそれを安全にかつ効率よく生産する研究が必要である。年間32兆円を超えさらに拡大する恐れのある国民医療費を抑制する医療経済の観点からも、感染症に対する革新的なワクチンが次世代バイオ医薬品として開発されることが期待される。

以上述べたように革新的な治療薬である抗体医薬や予防薬であるワクチンの開発などのバイオ創薬には遺伝子組換え技術・細胞培養技術や分離・精製技術など生物工学の要素技術が不可欠であり、生物工学者は医学や生物学の研究者と協力し人類の脅威にチャレンジし続けなければならない。