

バイオ医薬品産業の現状と課題

松崎 淳一

バイオ医薬品は、バイオテクノロジーを用いて製造される医薬品で、一般的には、遺伝子組換え技術や細胞培養技術により生産されるタンパク質を高度に精製した医薬品を意味する。現在では、抗体医薬品も含めその大部分は遺伝子組換えタンパク質製品となっている。バイオ医薬品は、1980年代から本格的な開発が行われ、ヒトインスリン、ヒト成長ホルモン (hGH)、インターフェロン、エリスロポエチン (EPO)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) などが次々と発売された。しかしながら、世界的に見てもその後の約10年間は大型の新製品が生まれない低迷期が続いた。その間、米国を中心にバイオベンチャーにより次の世代のバイオ医薬品の研究開発が地道に続けられたが、多くの日本企業はバイオ医薬品の研究開発を積極的に進めることはなかった。その結果、抗体医薬品が1990年代の後半に登場し、新たなバイオ成長期を迎えた時に、欧米企業と日本企業のバイオ医薬品の開発力に大きな差が生じ、現在の日本のバイオ空洞化ともいえる状況につながっている。本稿では、我が国におけるバイオ医薬品の開発を中心にその経緯や課題について考えてみたい。

バイオ医薬品開発の経緯と市場推移

当初のバイオ医薬品は、もともと生体内に微量にしか存在しないホルモンやサイトカイン、酵素などを遺伝子組換え技術を使って、微生物や動物細胞で大量に生産・精製した医薬品として開発されたもので、第一世代バイオ医薬品とよんでいる (図1)。日本では、90年代初頭のエリスロポエチン製剤、G-CSF製剤、血液凝固因子製剤の上市で、ほぼ第一世代バイオ医薬品が出揃い3000億円ほどの市場規模となった。その後、新たな製品が出ないこと、使用量は増加するものの薬価引下げの影響などで約10年間は市場がほとんど成長していなかった。

その状況を大きく変えたのが、2001年に登場した二つの抗体医薬品である。抗体は疾病に参与する特定の分子を標的として結合し、その作用を阻害したり、免疫反応を惹起したりすることで治療薬として使われる。抗体を医薬品として用いるアイデアは、1980年代初頭にモノクローナル抗体作製技術が確立された当時からあったが、マウス抗体であることからそのまま医薬品として開発することは抗原性の問題から難しく、マウス/ヒトキメラ抗体やマウス抗体のヒト化技術が開発されることにより実用性が生まれてきた。80年代後半にこれらの技

術開発が行われてから、第二世代のバイオ医薬品として実用化されるまでに、10年の時間を要した。ここには、第一世代と第二世代の間で技術的に大きなハードルが存在していたためと考えられる。そのもっとも大きな要因が「製造」技術であり、このことについては後ほど触れることにする。

市場の話に戻ると、2002年のバイオ医薬品市場が4000億円弱であったが、抗体医薬品を成長ドライバーとして、2012年には1兆円市場に近づきつつある。これは、第一世代製品は元来の生体内の機能に基づく効能であるため、一定の売上規模で推移する機会が多いが、抗体医薬品など第二世代は、標的分子が複数の疾病に参与している場合があり、複数の適応拡大を取得して売上を伸ばすことができる。新たな抗体医薬品の上市も合わせ、2012年には4000億円市場にまで成長し、バイオ医薬品市場の4割強を占めるに至っている¹⁾。日本で承認されたバイオ医薬品の一覧は、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部のホームページに整理されている²⁾。

今後も、抗体医薬品を牽引役としたバイオ医薬品市場の成長が期待されている。世界的にみても、低分子医薬品はブロックバスターと呼ばれる大型医薬品が相次いで特許失効となり、ジェネリック医薬品に置き換わるため、市場はほぼ横ばい状況が続くと予想されている。しかし、バイオ医薬品は当面1けた後半の成長率が続くと言われており、その中心が抗体医薬品である。また、予防および治療を目的とした遺伝子組換えワクチンも成長が見込まれる分野と考えられている。2012年に米国で開発されているバイオ医薬品は900品目を超え、抗体医薬品とワクチンがそれぞれ3分の1と4分の1を占めており³⁾、これらが次々と市場に出て成長に大きく貢献することが予想できる。

バイオ医薬品の製造

バイオ医薬品に限らず、医薬品の研究開発のバリューチェーンに製造の工業化プロセスが書きこまれることはほとんどない。バイオ医薬品については、特にこの商用生産に向けたプロセス開発は非常に重要なステップであり、場合によっては、大量生産が実現できずプロジェクトが中止となるケースもある。目的タンパク質発現細胞を大量培養し、一定の品質をもつタンパク質を安定的に産生させるためには、専用の製造整備と高い技術力が必要である。また産生させたタンパク質を精製して規格に

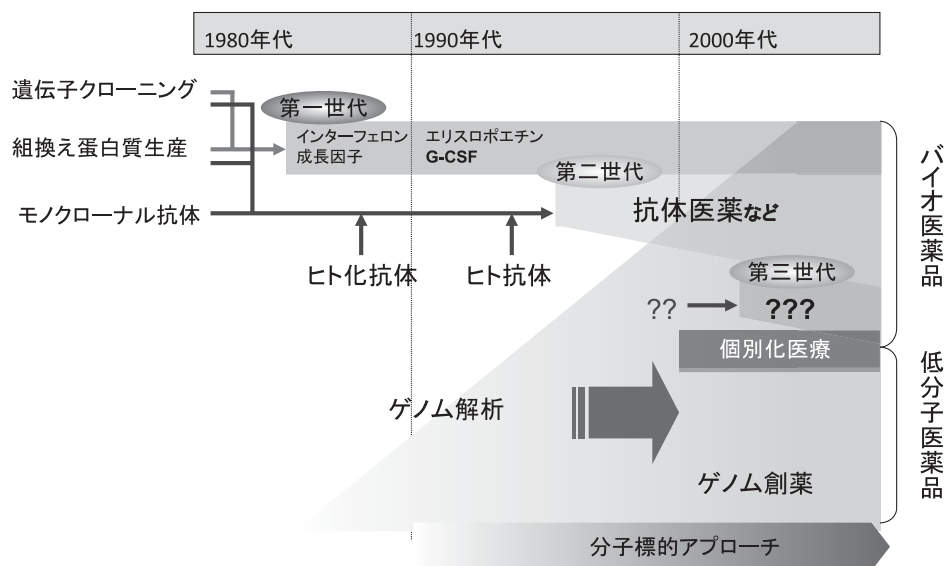


図1. バイオ医薬品の推移. 第一世代:体内の微量な因子やホルモンなどをバイオテクノロジーで大量に生産した医薬品. 第二世代:特定の分子に結合し, 作用をブロックしたり免疫反応を惹起したりする, 抗体や可溶性受容体などの医薬品. 第三世代:進展めざましいバイオテクノロジーの新技術を活用した高分子医薬品 (例:核酸医薬, 修飾タンパク質など).

あった医薬品原体を製造することは, 技術力のみならず豊富な経験にもとづくノウハウが重要で, 新規にバイオ医薬品ビジネスに参入するものにとって, ハードとソフトの両面で大きなハードルとなっている. さらに抗体医薬品などの第二世代の製品については, 第一世代製品とまったく次元の異なる製造技術や大規模な設備投資が必要となってくる. その要因の一つは, 品質上のコントロールが非常に難しいことである. なぜなら抗体は分子量が15万程度とサイトカイン類の数倍の大きさであり, また, 糖鎖構造のヘテロジェナイティー (不均一性) が有効性や安全性に大きく影響を与える場合もあるためである. 加えて, 投与量の問題もある. 第一世代製品は, 本来, 生体内で微量に存在して機能しており, 医薬品として投与する場合も1回に数十マイクログラム程度であるのに対して, 抗体医薬品では, 通常1回の投与で数百ミリグラム必要となる. 単純に計算すると, 数千倍の原体が必要ということになり, そのためには, 組換えタンパク質の発現量を飛躍的に向上させると同時に, 大容量の培養槽を複数稼働させる必要がある. 実際, 動物細胞でタンパク質を分泌発現させた場合, 1990年頃では, 1リットルあたり数十ミリグラム程度までしか産生できなかったが, 最近では1グラムを超える産生量も可能となっている. 先に, 実験室レベルではヒト化抗体の作製が可能になってから実用化までに10年の時間を要したと述べたが, その大きな原因の一つが, この大量製造の技術開発であった.

また, バイオ医薬品の場合, 最終品である原体の構造・品質評価に加え, 製造プロセスでの各種パラメーターを

含めた製品の同等性 (comparability) の確保が必要である. 化学合成品は原体の化学構造が同一であれば同じ医薬品として臨床上も同じアウトカムが得られると考えられ, 現状の分析技術で比較的簡単に構造解析が可能である. 一方バイオ医薬品は, 同じ遺伝子配列を用いて生産したとしても, 翻訳後修飾による糖鎖構造が均一ではなく, ある一定の規格内の品質を確保するためには, 培養条件はもとより, ダウンストリームの精製や濃縮などの条件を厳密に管理しなければならない.

このことは, バイオ医薬品ビジネスの投資リスクにも, 大きな影響を与える. バイオ医薬品の製造施設や製造規模を変更する場合, 変更前後でのタンパク質の同等性を証明する必要がある. そのためには, 品質に関わる膨大な比較試験が必要となり, 一部変更承認申請して承認を得なければならない. それを避けるために, 第三相試験で用いる治験薬は, 原則として承認後に市場に流通する薬剤と同じ設備で製造する. バイオ医薬品の製造設備は, 建設から設備のバリデーションまで4~5年という長い期間を要するため, 第二相試験の結果を待たずに, 商用生産設備への投資を決断しなければならないケースが多く, 投資リスクが非常に大きくなる.

このような背景から, バイオ医薬品, とくに抗体医薬品の研究開発を積極的に取り組む企業は大手の中でも少なく, バイオ技術をもつ一部の製薬企業やバイオベンチャー企業が研究開発を行うという状況が続いてきた. しかしながら, 2000年代後半になり, 大手製薬企業がバイオ医薬品を開発するベンチャー企業などを積極的に買収し, バイオ医薬品の開発品を導入すると同時に製造

技術や設備を取得する事例が多く見られた。これは、大手企業の収益源となっていたブロックバスターの特許切れが2010年前後に集中し、その売上減を埋めるためと考えられる。同時に、これまで治療薬が開発されていない疾病領域に対して、バイオ医薬品によるアプローチが有効との理解の浸透や、バイオ医薬品事業を今後の成長分野として社内に確立する目的のためと考えられる。その結果、現在では、各社の開発パイプラインにバイオ医薬品がある程度充実してきている。

バイオシミラー（バイオ後続品）

バイオ医薬品への注目が高まる中、一つの大きなトピックとして「バイオシミラー」がある。日本では「バイオ後続品」と呼ばれている。これは、先発バイオ医薬品の特許期間が満了し、同じタンパク質製剤を異なる製造販売者が開発し、先発品と同様の臨床的な効果と安全性が認められるバイオ医薬品で、低分子医薬品でのジェネリック医薬品に相当する。

前章で述べたように、バイオ医薬品の製造においては、プロセスコントロールおよびエンドプロダクトの品質データにより、同等性 (comparability) を評価する。しかしながら、一般に公開されているのは品質データの一部であり、第三者は製造プロセスを独自に確立し、異なる目的タンパク質発現細胞から異なる製造プロセスを経て製品を製造しなければならない。化学合成医薬品のように製品の構造同一性を証明するのとは違い、バイオ医薬品の場合、前述の分子構造の複雑性などのため、第三者が先発品と同じものを製造することは原理的に難しいとされる。したがって、バイオシミラーの製造においては、製品が先発品（対照薬）と品質上、非常に類似したものであることを示した上で、非臨床および臨床試験で同等な薬物動態 (pharmacokinetics, PK) や薬力学 (pharmacodynamics, PD)、有効性、安全性を示す必要がある。したがって、従来のジェネリック医薬品の簡易審査プロセスがバイオシミラーには適応できないため、各国で、バイオシミラーの開発承認に関するガイドラインを策定し、対応しようとしている。

まず、欧州で2005年から2006年にかけてバイオシミラー開発ガイドラインが整備された⁴⁾。これまでに、3製品（ソマトロピン、エポエチン α 、フィルグラスチム）に対する7つのバイオシミラー製品（15ブランド）が承認されている。また、抗体医薬品のガイドラインも2012年12月に発効しており、2013年6月には世界初のバイオシミラー抗体医薬品の承認が推奨された。日本では、2009年3月にバイオ後続品のガイドラインが出されたのち、エポエチン α のバイオシミラー1製品、フィルグラスチムのバイオシミラー2製品（4ブランド）が承認されている。一方、米国では、2012年2月にバイ

オシミラーガイドランス（案）が発表され、現在も最終化作業中で2014年までに策定予定である⁵⁾。

バイオシミラー開発の基本的なコンセプトを図2に示した。すなわち、品質上の類似性 (similarity) と臨床上の有効性や安全性の同等性 (comparability)、そして承認・市販後の安全性モニターの三つのデータを総合的に評価が行われる。また、開発はステップ・バイ・ステップで進められ、それまでの試験で得られたバイオシミラーと対照先発品の類似性あるいは同等性のデータの内容により、次の試験の要件が変わってくる。また、その内容もケース・バイ・ケースであり、当局との綿密な相談により開発が進められることになる。結果として、品質および非臨床の試験と最低限の臨床試験が必要とされ、これらは先発対照薬との比較試験となる。さらに、ファルマコビジュランス計画およびリスク管理計画を承認申請時に提出する必要がある。目的のタンパク質の構造が複雑になるほど、品質上の類似性を証明することは難しくなり、臨床試験の要件が大きくなる。抗体医薬品の場合、最初の開発にはほぼ新薬同様の試験が必要ともいわれている。

バイオシミラーの開発には、ジェネリック医薬品と比較して多大なコストと時間（治験など）がかかるうえに、市販後も安全性情報の収集や適正使用情報の提供など、新薬同様の体制を構築する必要があるため、参入プレイヤーはある程度限られると思われる。これまで欧州で承認されたサイトカイン類のバイオシミラーは、グローバル大手のジェネリック企業であるサンド社やテバ社が中堅バイオ企業と提携して進めてきたが、現在、開発されている抗体医薬品は、ファイザー社、メルク社、サノフィ社などグローバル新薬大手も参入し開発に着手しており、今後、激しい競争が予想される。

バイオ医薬品産業振興に向けて

日本の医薬品市場は大幅な輸入超市場であり、2010年には、約1.3兆円の輸入超過となっているといわれている⁶⁾。2012年のバイオ医薬品市場においては、約1兆円のうち国内生産されたものは約2割である。さらに、抗体医薬品については、国産は、わずかに5%程度にとどまり、2000年以降急成長のドライバーとなった、バイオ医薬品や抗体医薬品が輸入超過の大きな部分を占めている。当初、この輸入超過については、日本発の医薬品が創出されず、日本の製薬企業の創薬力の低下やアカデミア発の有望なシーズが十分活用されていないことが問題とされたが、実際は、輸出入の収支は単純に物品が日本の国境を越え出し入れされた結果であり、創薬力や日本発ということは直接的な要因ではなく、むしろ日本で使われている医薬品がどこで製造されたのかが関係している。このことについては、医薬品産業政策研究所のリ

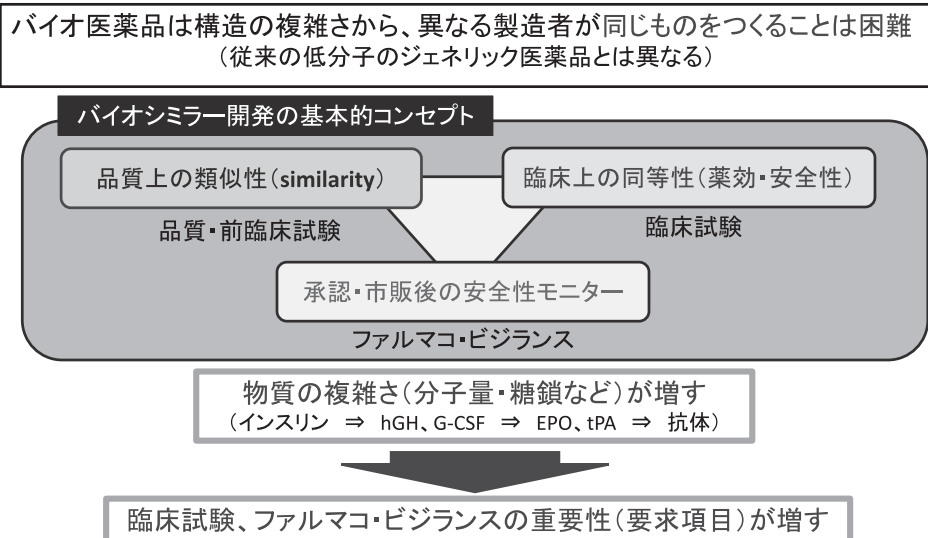


図2. バイオシミラーの開発・承認の考え方

サーチペーパーに詳細な分析が報告されているので参照いただきたい⁷⁾。

先に述べたように、2000年代に入り、それまでバイオ医薬品に積極的な投資をしていなかった大手製薬企業もバイオ医薬品のプロジェクトを導入したり、バイオ医薬品ベンチャー企業を買収したりするなどし、いまでは、各社ともにバイオ医薬品開発パイプラインの充実、バイオ医薬品開発に関する技術の獲得を進めている。今後、これらの投資の成果が市場に登場してくることが予想される。しかし、日本が真にバイオ医薬品産業を振興し国際競争力をもつためには、①バイオ医薬品の製造に関するインフラストラクチャー、すなわち国内でバイオ医薬品の商用生産を行うための製造設備を充実させるとともに、②実際に高品質なバイオ医薬品を効率よく生産していく技術力を確立し、③それを動かす技術人材の育成と、④バイオ医薬品に関する規制に対して、初期開発から市販後まで十分に対応しうるノウハウを向上させていく必要がある。残念ながら、現時点での日本におけるこれらの要件は欧米に比べ非常に弱く、製薬企業や規制当局、関連府省が協働して早急に対策を進めなければならない。もしバイオ医薬品製造がさらに海外で進むことになれば、医薬品の輸入超はさらに拡大するだけでなく、バイオ医薬品関連の技術が日本から喪失し開発力が失われる恐れさえあり、なんとしても回避すべき事態である。

一方で、日本に強いバイオ医薬品製造に関する基盤を確立できれば、世界の医薬品市場の9割を占める海外市場へ、日本で製造したバイオ医薬品の輸出が可能となる。これによって貿易収支の改善はもとより、新しい雇用の創出、周辺産業の活性化など、経済発展への貢献につながるだけでなく、関連技術の一層の展開に

より、さらに開発力の強みを増すという好循環を生むことが期待できる。

バイオ医薬品産業は、これまで治療の難しかった疾病に新たな治療法を提供するだけにとどまらず、我が国の経済の再生や活性化に貢献する可能性がある。そのもっとも重要な製造技術の確立と製造のためのインフラストラクチャーを確固たるものにするため、製薬産業による積極的な投資はもとより、国もそれを支援するような政策によって取り組むべきであろう。

文 献

- 1) 日経バイオ年鑑2003, 2013.
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部ホームページ
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/dbcb-j.html>
- 3) "Medicines in Development Biologics 2013", PhRMA (2013).
- 4) European Medicines Agency (EMA), Biosimilars Web page
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp
- 5) U. S. Food and Drug Administration (FDA), Bisimilars Web page
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>
- 6) 第2回医療イノベーション会議資料,「医療イノベーションの目指す方向」, 2011年6月16日
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/iryuu/dai2/siryuu2.pdf>
- 7) 「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」, 長澤優, 医薬品産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ, No. 58 (2013)
http://www.jpma.or.jp/opir/research/paper_58.pdf