バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言

赤羽 宏友 (医薬産業政策研究所 主任研究員)

医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No. 71 (2018 年 3 月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに転載、 複写・複製することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先:

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング 7F

TEL: 03-5200-2681; FAX: 03-5200-2684

E-mail:opir-sp@jpma.or.jp

URL:http://www.jpma.or.jp/opir/

目次

1	要約	5
2	はじめに	7
3	バイオ医薬品市場の現状分析	8
3.1	売上市場分析	8
3.2	海外と日本のバイオ医薬品市場の差異	. 12
3.3	適応拡大、アンメット・メディカル・ニーズに関する分析	. 15
3.4	利便性の向上に関する分析 ~剤形追加を中心に~	. 19
3.5	生産量に関する分析 〜国内販売重量を中心に〜	. 22
3.6	特許に関する分析 〜国内延長登録の出願を中心に〜	. 31
4	バイオ後続品(バイオシミラー)市場に関する分析	. 40
4.1	バイオシミラー市場	. 40
4.2	承認品目	. 41
4.3	バイオシミラー市場占有率	. 43
4.4	開発状況	. 49
4.5	日本における課題	. 51
5	バイオ医薬品創薬研究・開発に関する分析	. 52
5.1	開発状況	. 52
5.2	適応疾患・標的分子	. 54
5.3	次世代型抗体	. 56
5.4	創薬研究	. 60
5.5	国内行政動向	. 62
6	まとめと提言	. 65
6.1	現状と課題	. 65
6.2	抗体医薬の今後の展開	. 65
6.3	モダリティ分類から見た抗体医薬の今後の展開	. 70
6.4	提言	. 71
7	引用文献	. 74

図目次

义	1	世界のバイオ医薬品市場の推移	8
図	2	世界の抗体医薬品市場の推移	8
図	3	国内バイオ医薬品・抗体医薬品市場の推移	9
図	4	国内抗体医薬品市場の予測と実績の比較	. 10
図	5	承認された抗体医薬品数の推移	11
図	6	国内で承認された抗体医薬品の開発企業分析	11
図	7	医薬品全体とバイオ医薬品の売上シェア比較	. 12
図	8	世界と日本の売上上位品目のバイオ医薬品数の比較	. 13
図	9	国別売上上位 70 品目におけるバイオ医薬品の割合	. 13
図	10	主要薬効別バイオ医薬品売上内訳の各国比較	. 14
义	11	バイオ医薬品の適応拡大件数	. 15
図	12	最初の適応疾患の売上割合の比較	. 16
図	13	適応拡大タイミングの日米欧比較(3 製品の例)	. 17
図	14	未承認薬・適応外薬検討会議における開発要望における分類	. 18
図	15	承認された抗体医薬品の適応拡大に関する開発進捗状況	. 18
図	16	抗体医薬品の上市時の剤形の分類	. 19
図	17	抗体医薬品の上市時の剤形の変遷	. 20
図	18	抗体医薬品の上市時と現在の剤形比較	. 21
図	19	在宅自己注射指導管理料の対象薬剤数の推移	. 22
図	20	バイオ医薬品の特徴	. 23
図	21	販売重量から見た国内バイオ医薬品市場推移	. 24
図	22	国内外生産別の抗体医薬品販売重量の推移	. 25
図	23	国内抗体医薬品売上推移	. 25
図	24	日本における医薬品およびバイオ関連医薬品の輸出入額	. 26
図	25	抗体医薬品売上高順位別販売重量	. 27
図	26	抗体医薬品売上高と販売重量の関係	. 27
义	27	生産細胞別抗体医薬品販売重量の推移	. 28
义	28	抗体医薬品の薬価国際比較	. 31
义	29	新薬開発プロセスと特許期間	. 32
図	30	バイオ医薬品の延長登録の出願件数の推移	. 33
図	31	延長登録の出願対象特許の分類	. 34
図	32	各製品の延長登録の出願件数	. 35
図	33	特許延長クレームの分類	. 36
図	34	各製品の基本特許出願からの期間	. 37
図	35	特許延長期間の分類	. 38

义	36	クレーム分類による特許延長期間の比較	. 39
义	37	バイオシミラー市場の推移	. 40
义	38	2022 年の品目別バイオシミラー市場予測	. 41
义	39	承認されたバイオシミラー数の推移	. 42
义	40	承認されたバイオシミラーの分子量比較	. 43
図	41	欧州各国でのバイオシミラー市場占有率	. 44
図	42	日本でのバイオシミラー市場占有率の推移(売上数量ベース)	. 46
図	43	日本でのバイオシミラー市場占有率の推移(売上高ベース)	. 47
図	44	日本でのバイオシミラー市場占有率推移の比較(売上数量ベース)	. 48
図	45	開発ステージ別バイオシミラー品目数	. 50
义	46	バイオシミラー開発企業国籍	. 50
义	47	日本におけるバイオシミラーの浸透に向けた課題	. 51
义	48	バイオ医薬品と抗体医薬品の開発状況	. 52
図	49	比較薬から見た上市された抗体医薬品の国内開発の変遷	. 53
义	50	抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移	. 54
义	51	抗体医薬品の標的分子数	. 55
义	52	標的分子により分類した抗体医薬品の品目数	. 55
义	53	開発中抗体医薬品の標的分子の報告年	. 56
义	54	抗体医薬品の構造分類別品目数	. 57
义	55	次世代型抗体医薬品の分類	. 57
図	56	ADC 開発状況	. 58
义	57	Bispecific 抗体開発状況	. 59
図	58	バイオ医薬品の創出企業国籍	. 61
図	59	承認された抗体医薬品の創出企業国籍	. 61
図	60	AMED 創薬支援テーマの分類	. 63
図	61	抗体医薬の今後の展開	. 66
図	62	モダリティ分類から見た抗体医薬の今後の展開	. 71
义	63	提言を踏まえた今後の創薬展開	. 73

表目次

表	1	疾患別売上割合の比較	16
表	2	適応拡大のタイミングの日米欧比較	17
表	3	各抗体医薬品の上市後の剤形等の変化の例	21
表	4	国内製薬企業のバイオ医薬品生産体制に関する最近の動向	29
表	5	抗体医薬品の薬価国際比較	31
表	6	基本特許出願からの期間	37
表	7	バイオシミラー承認品目	42
表	8	市場から見たバイオシミラー占有率に影響する可能性のある因子	49
表	9	バイオシミラー開発品目数	50
表	10	Bispecific 抗体の 2 つの抗原	59
表	11	次世代型抗体の研究開発に関する日本企業の最近の動向	60
表	12	医薬品産業総合戦略や骨太の方針等におけるバイオ医薬品関連記載内容	62
表	13	革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業における採択課題	63
表	14	糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業における採択課題	64

1 要約

近年のバイオテクノロジー技術の進展に伴い、医薬品産業においてもバイオ医薬品の存在感・重要性が高まりつつある。世界の医薬品市場が拡大する中で、年々バイオ医薬品の売上高は増加しており、2016年には約2,012億ドル(バイオ医薬品比率31.5%、抗体医薬品891億ドル)に達し、今後も2022年には約3,249億ドル(バイオ医薬品比率37.5%、抗体医薬品1,728億ドル)に達すると売上の増加が予測されている。バイオ医薬品市場の最も大きな市場は米国であるが、日本市場においても拡大しており、2016年には約1兆4219億円(バイオ医薬品比率13.6%、抗体医薬品8,943億円)となっている。

抗体を中心としたバイオ医薬市場の拡大の最も重要な要因の 1 つとして、承認品目数の増加が挙げられる。さらにこれらの品目の上市後のライフサイクルマネジメントとして、適応拡大への取組みによる対象疾患の拡大や、利便性向上に向けた製剤・剤形検討も市場の拡大に寄与していると考えられる。利便性向上においては、凍結乾燥製剤やバイアル液剤のみの剤形製品は減少し、プレフィルドシリンジやオートインジェクターなどの剤形が増加している。調剤時間の短縮など医療従事者に対してだけでなく、投与方法の変更など投与時間の短縮、痛みの軽減や在宅での自己注射の簡便化など患者にとっての利便性も向上している。

また、従来の低分子医薬品とバイオ医薬品との大きな違いの1つとして製造方法があり、前者は有機化学合成であるのに対し、後者は生産細胞による培養/精製工程を経るため、製造一貫性、安定的な品質確保のコントロールが難しい。バイオ医薬品の製造に関する高度な技術習得やノウハウの蓄積により商用生産が可能となりつつある中で、生産量の目安となる国内での抗体医薬品の販売重量は、年々増加し2016年には1,367kgが販売されている。しかし、この内、日本国内で生産された割合はわずか11.7%でここ数年頭打ちとなっており、多くが海外生産に依存している課題がある。しかし市場としては拡大を続けているため、バイオ関連医薬品の輸出入額に関しては、年々輸入超過の増加と問題になっている。

これらの適応拡大や利便性の向上、製造・生産に関する検討は、それぞれ医薬品特許の 用途特許や製剤特許、製法特許と関連してくる。製品にとって重要な特許は、特許権の存 続期間の延長登録がされており、バイオ医薬品においても 2010 年以降この延長登録の出願 が増加傾向にある。出願数や特許延長期間は、製品によって状況は異なる可能性はあるが、 バイオ医薬品の研究開発、承認、ライフサイクルマネジメント、バイオシミラーへの対応 といった様々なステージにおいて、延長登録を含めた知財戦略が、製品戦略の一翼を担っ ていると考えられる。

さらに先発バイオ医薬品の特許保護期間の満了に伴いバイオシミラーが上市され始めており、2016年のバイオシミラー市場は、世界では約16億ドル、日本では約160億円となっている。欧州ではガイドライン整備が進んでいるため承認品目数も多く、米国ではようやく市場が動き出した段階である。日本での先行品に対するバイオシミラー市場占有率は、

4.2-90.2%と製品によってばらつきがある。バイオシミラー開発は日米欧だけでなくアジア各国においても盛んであり、今後の開発競争の激化が予想される。しかし、開発中止の例も多くみられることから、後続品と言ってもバイオシミラー創出は必ずしも容易ではない。日本におけるバイオシミラーの浸透に向けた課題として、企業側のバイオシミラー創出の困難さ、制度面での使用環境の整備、使用現場での市場の成熟化が挙げられる。

今後のバイオ医薬品市場拡大の予測の根拠には、開発品目の増加が挙げられる。開発中の抗体医薬品の増加に伴い、対象疾患の拡大が見られ、標的分子数も承認された品目は 41 であるのに対し開発中の品目では 232 と増えている。しかし、これら標的分子の 8 割以上が 2000 年代以前に報告された古い分子であるという課題がある。また、抗体工学の発展に伴い様々な次世代型抗体(抗体薬物複合体(ADC: antibody-drug conjugate)や Bispecific 抗体、低分子化抗体など)も開発が進められているが、日本オリジナルは少ないという課題もある。現状を見ても世界の医薬品売上上位 100 品目のうち、低分子医薬品 66 品目、バイオ医薬品 34 品目であるが、日本が創出国となっているのは低分子医薬品 11 品目、バイオ医薬品は 2 品目のみである。このように新薬創出における日本の貢献は、低分子医薬品と比較してバイオ医薬品では低いという課題もある。

現在までのバイオ医薬品市場分析、創薬研究のトレンド・課題の把握をしたうえで、現状の抗体医薬品からの今後の展開を考えると、方向性として、1.標的分子や対象疾患の拡大、2.次世代型抗体への転換、3.抗体をツールとして利用、4.製剤・剤形の改良、5.製造方法の改良が挙げられる。

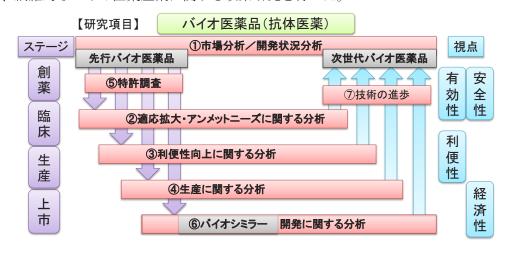
さらに技術革新により様々なモダリティの医薬品が創出される中で、1つのモダリティとしての抗体医薬品の位置づけや展開も重要となる。これまでの抗体医薬に関する研究のベースからの延長として、1)抗体が得意とする標的分子の同定や抗体の特異性を活かした個別化医療への対応がある。また、2)低分子化抗体など次世代型抗体の創出や、ADCを例とした3)低分子医薬品や他のモダリティとの融合といった展開もある。領域の観点では、4)抗体が不得意としてきた領域(中枢、経口化、細胞内、GPCR 抗体等)への挑戦により、これまで低分子医薬品がカバーしてきた領域の中で、抗体ができることを新規に開拓でき、逆にこれまで抗体が領域としていた中で、5)低分子への置き換えとなれば、抗体はターゲットバリデーションや研究開発のスピード化というツール的な役割を担うかもしれない。

これらを踏まえ抗体医薬の更なる発展に向けて有効と考えられる方策について考察した。 ①最適な治療手段の提供を目指した、最適なモダリティを選択して創薬研究できる仕組み作り、②新規標的分子の獲得と連動した次世代型抗体創出に向けた研究の取組み、③商用生産を見据えた次世代型抗体創出、④次世代型の抗体創薬研究と平行・連携した分析技術の向上など、これら4つの施策や取組みが有効と考えられる。このような早期の連携した取り組みがされることにより、今後のさらなるバイオ医薬産業の発展に期待したい。

2 はじめに

かつての医薬品市場においては、有機合成医薬品や天然物由来物質が中心であったが、遺伝子組換え技術などバイオテクノロジーの発展や新規分析技術の開発に伴い、バイオ医薬品の商用生産が可能となり 1980 年代から市場で実用化されている。バイオ医薬品は新規標的分子に作用することで新たな薬効・有効性を示し、臨床上も大きなインパクトを与えているため、バイオ医薬品の売上高・比率の拡大が現在も見られている。このような背景から、グローバルで見るとバイオ医薬産業は、成長産業として期待され、医薬品産業の発展の一翼を担うと考えられている。一方、日本においては、バイオ特に抗体医薬事業への参入が遅れたと言われており、また超高齢社会に向かい医療費が逼迫する中で高額薬剤の問題も挙げられている。このような中で、世界と日本で状況にギャップがあり、すなわち日本における課題があり、今後の国内バイオ医薬産業の発展が危惧されるのではないか?と考えられる。そこで今回「バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言」として、日本のバイオ医薬産業発展に向けた政策研究を行うこととした。

研究調査・分析対象としては、上市されている先行バイオ医薬品からその後続品となるバイオシミラー(バイオ後続品)、さらに研究開発中である次世代バイオ医薬品までとし、バイオ医薬品市場の現状から今後の展開に関して抗体医薬品を中心に研究することとした。研究項目としては、創薬段階から開発、生産、上市後に至るまでのステージにおいて、現在の市場の中で、適応拡大やアンメットニーズなど疾患に関する分析、製剤や剤形など利便性に関する分析、低分子医薬品とは最も異なるバイオ医薬品の製造など生産に関する分析を行った。さらに、これらの項目に横断的に関連する特許に関し、特許権の延長登録に着目して調査した。また、近年注目されているバイオシミラーについては、現状把握として先行品に対する市場占有率の算出と、開発状況や課題の分析をした。さらに技術の進歩に伴い、先行品から広がる次世代バイオ医薬品への研究開発動向を調査し、今後の展開を考察した。バイオ医薬品全体での時間軸と、製品における時間軸の両方で分析することにより、網羅的なバイオ医薬産業に関する政策研究を行った。

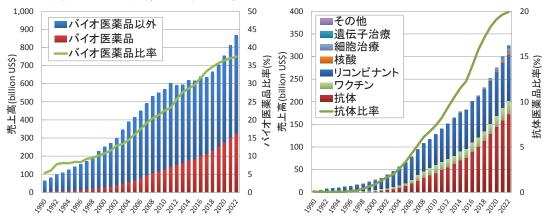


3 バイオ医薬品市場の現状分析

3.1 売上市場分析

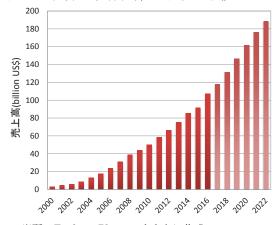
世界でのバイオ医薬品市場の推移を見ると、年々バイオ医薬品の売上高は増加しており、2016年には約2,012億ドル(バイオ医薬品比率31.5%)に達した。今後も売上の増加が見込まれており、2022年には約3,249億ドル(バイオ医薬品比率37.5%)に達するとも予測されている(図1)。世界でのバイオ医薬品市場の内訳を見てみると、サイトカインやホルモンなどリコンビナントタンパクと抗体医薬品が大部分を占めており、両市場の拡大が持続している状況である。これらの内訳比率を見ると、2005年頃は7割近くがリコンビナントタンパクであったのに対し、2017年には抗体医薬品が上回り、2022年にはバイオ医薬品全体のうち5割以上を抗体医薬品が占めることが予測されている。抗体医薬品の売上は、2016年には約891億ドル(医薬品市場の約14%)であり、2022年には約1,728億ドルで医薬品市場の約20%を占めると予想されている。また日米欧の比較では、米国が最も大きな抗体医薬品市場となっている(図2)。

図 1 世界のバイオ医薬品市場の推移

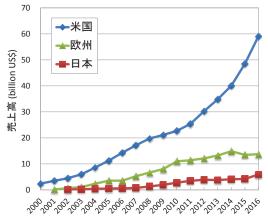


出所: EvaluatePharma をもとに作成

図 2 世界の抗体医薬品市場の推移



出所:EvaluatePharma をもとに作成



日本のバイオ医薬品市場の分析を、IQVIA 社(旧 Quintiles IMS 社)のデータを用いて行った。バイオ医薬品の売上高は年々増加しており、2016年には約1兆4,219億円(バイオ医薬品比率13.6%)に達した。(図3)。日本でのバイオ医薬品市場の内訳を見てみると、2005年頃は85%が抗体医薬品以外のリコンビナントタンパクであったのに対し、2013年には抗体医薬品が5割以上を占め、2016年には62.9%にまで伸長している。抗体医薬品の売上高は、2016年は約8,943億円であり、医薬品市場の約8.6%を占めている。また抗体医薬品の市場成長率においては、抗体医薬品が市場に登場し始めた2000年代よりは鈍化しているものの、最近数年間においても十数%から20%前後であり、約数%の成長率である医療用医薬品全体と比較すると、引き続き高い成長率を維持していると言える。

120,000 16,000 ■抗体医薬品 ■バイオ医薬品以外 ■ エリスロポエチン 14,000 100,000 イオ医薬品 ■ サイトカイン (80,000 田 鲫) 12,000 8 16 12 8 バイオ医薬品比率((日0,000 年 4,000 6,000 ■血液凝固線溶系因子 ■ホルモン ⁽⁾60,000 4 ■血清アルブミン 記_{40,000} 4 000 20,000 2,000 50 10,000 45 ■医療用医薬品 9,000 40 抗体医薬品 8,000 $\widehat{\mathbb{E}}$ 抗体医薬品売上高(億) 7,000 35 6,000 30 売上高成長率(5,000 25 4,000 20 3,000 15 2,000 10 1,000 5 0 £\$ 2004

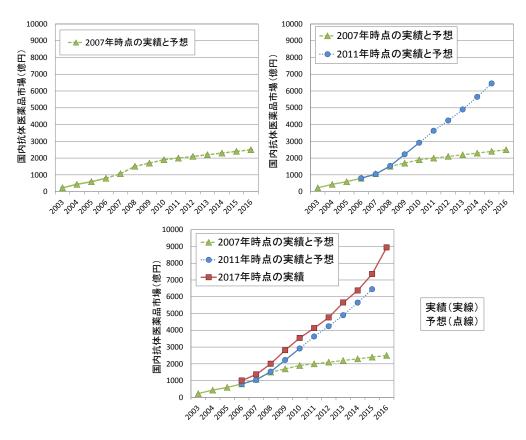
図 3 国内バイオ医薬品・抗体医薬品市場の推移

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

このような日本の抗体医薬品市場の伸びについて、過去にどの程度予想できていたであろうか?2007年、2011年、2017年における各予想(点線)と実績(実線)を振り返り、重ねて比較すると、予想を上回るスピードで市場が拡大してきたことが分かる(図 4)。2000

年代初めより抗体医薬品の承認品目数が増え始めると、2007年時点において、799億円の市場規模(2006年実績)となり、2016年には2,500億円市場にまで拡大することが当時予想されていた(図4左上)。その後、予想を超えるスピードで国内抗体医薬品市場は拡大し、2011年時点において、2,913億円(2010年実績)の市場規模となり、2015年には6,448億円市場にまで拡大すると上方修正された(図4右上)。しかし、直近の市場においては上方修正された予想をもさらに上回り、2015年実績で7,356億円、2016年実績では8,943億円となっている(図4下)。

図 4 国内抗体医薬品市場の予測と実績の比較



出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT およびバイオビジネス市場 2007、2011(富士経済) をもとに作成 無断転載禁止

このような抗体医薬品市場の拡大の背景には、商用生産が可能となり 2000 年頃より承認品目数が増加したことが大きな要因である。現在までに米国で 63 品目、欧州で 54 品目、日本でも 43 品目にまで増大している。(図 5)

日本における開発企業分析のために承認申請者情報を基に分類すると、内資系企業による開発は約33%の13品目であり、近年においても外資系企業の開発による承認申請が多くなっている。また、これまでの承認品目数が1-2品目の企業が大部分であり、近年において

も初めてのあるいは 2 品目目の抗体医薬品開発に取り組んでいる状況であり、抗体医薬品開発に参入している企業が増えつつある状況である。(図 6)

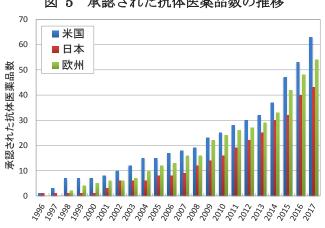


図 5 承認された抗体医薬品数の推移

出所:国立医薬品食品衛生研究所ホームページおよび Pharmaprojects をもとに作成

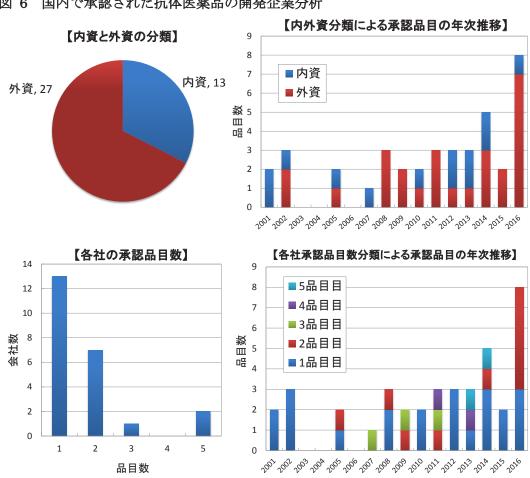


図 6 国内で承認された抗体医薬品の開発企業分析

出所:国立医薬品食品衛生研究所ホームページ、Pharmaprojects およびインタビューフォームをもとに作成

3.2 海外と日本のバイオ医薬品市場の差異

3.1 に示したように世界と日本の市場において、バイオ医薬品や抗体医薬品が占める割合が拡大している傾向は同じであるが、その数値の大きさには違いが見られる。医薬品全体とバイオ医薬品の売上シェアを各国で比較した(図 7)。医薬品全体で見ると、シェアは米国が最も高く 42.5%、次いで欧州 5 か国が 16.1%、日本は 7.9%である。一方、バイオ医薬品で見ると、米国、欧州はそれぞれ 55.5%と 19.3%になりシェアが大きいのに対し、日本のバイオ医薬品の売上シェアは 5.9%と、医薬品全体と比較して小さいことが分かる。また、売上上位 50 品目中のバイオ医薬品数を分析すると、世界では 2000 年代初めより既に増加し始めており、2016 年は 22 品目とバイオ医薬品が多くランクインしている。これに対し、日本では 2012 年頃までランクインしたバイオ医薬品は 2-6 品目で推移し、近年徐々に増加し始め、2016 年のランキングにおいて、ようやく 13 品目となった状況である。このように売上上位品目の中でバイオ医薬品の占める割合が、世界と日本で異なることが分かる(図 8)。各国の売上上位 70 品目におけるバイオ医薬品の割合を見ても、欧米各国の品目数は 20-35 品目、バイオ医薬品売上比率は 30-55%であるのと比較すると、日本は 18 品目、27%であり、日本におけるバイオ医薬品数およびバイオ医薬品売上比率は低いことが分かる(図 9)。

日本 米国 EU5^{中国}Tier1_{その他} 医薬品全体 7.9 42.5 16.1 5.2 20 バイオ 医薬品 5.9 55.5 19.3 1.6 14.5

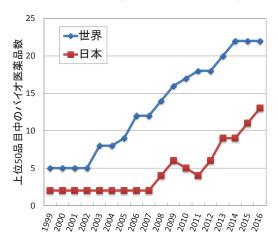
図 7 医薬品全体とバイオ医薬品の売上シェア比較

出所: Copyright © 2018 IQVIA. MIDAS をもとに作成 無断転載禁止

注: EU5: フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国

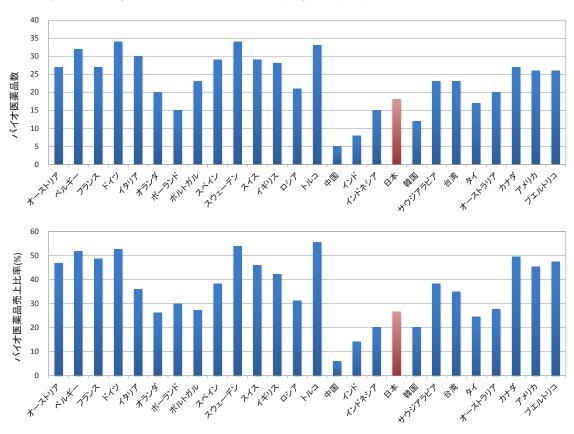
Tier1: ブラジル、インド、ロシア

図 8 世界と日本の売上上位品目のバイオ医薬品数の比較



出所: Copyright © 2018 IQVIA. World Review および JPM 2017 年 3 月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

図 9 国別売上上位 70 品目におけるバイオ医薬品の割合



出所: Copyright © 2018 IQVIA. World Review 2017 をもとに作成(複写・転載禁止)

この違いの要因分析の1つとして、主要薬効別バイオ医薬品売上内訳を見た(図 10)。現在、様々な薬効のバイオ医薬品が上市されているが、世界で最も売上が大きいのは、自己免疫疾患治療薬(21%)、次いで糖尿病治療薬(20%)、抗悪性治療薬(16%)、ワクチン(8%)、多発性硬化症治療薬(7%)、エリスロポエチン製剤(4%)といった順位になっている。

この分析を 3 極で行い比較すると、米国は世界と同じようなパターンであるのに対し、日本は少し違いが見られる。例えば、糖尿病治療薬や多発性硬化症治療薬においては、日本ではそれぞれ 7%と 1%となり、世界と比較して割合が小さい。一方、エリスロポエチン製剤や骨粗鬆症治療薬においては、日本ではそれぞれ 8%と 7%となり、世界と比較して割合が大きい。このように主要薬効別にバイオ医薬品の売上割合を見ると、世界と比較し日本において、割合が小さい疾患領域と大きい疾患領域があることが分かる。海外と日本のバイオ医薬品市場の違いの要因として、バイオ医薬品の対象疾患の患者数が挙げられ、その他にも承認された製品数とそれらの適応拡大数、薬価等環境面の違いなどが考えられる。

3%_2%_2%2% 2%_2%_2%2% ■自己免疫疾患治療薬 1%_ 22% 3% ■糖尿病治療薬 2% 3% 5% ■抗悪性腫瘍剤 3% 4% ■ワクチン 世界 米国 8% ■多発性硬化症治療薬 20% ■エリスロポエンチン製剤 25% 9% ■免疫賦活剤 16% ■血液凝固剤 4% 2% 3% 3% 4% 2% ■ヘパリン 2% 19% ■眼科用抗新生血管形成剤 2% 5% ■その他の免疫抑制剤 4% 2% 6% 10% ■骨粗鬆症治療薬 日本 EU5 4%. ■ 多価免疫グロブリン静注 5% 2% ■成長ホルモン剤 23% 19% ■その他消化器官及び代謝性製剤

図 10 主要薬効別バイオ医薬品売上内訳の各国比較

出所: Copyright © 2018 IQVIA. MIDAS をもとに作成 無断転載禁止

注: EU5: フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国注: 各グラフの薬効分類は、時計回りに凡例の薬効順で示す

3.3 適応拡大、アンメット・メディカル・ニーズに関する分析

バイオ医薬品市場の拡大には、新薬の承認品目数の増加だけでなく、医薬品のライフサイクルマネジメントとして、適応拡大による対象疾患患者の拡大、小児用等新用量設定による対象患者の拡大も寄与している。

2004年度から 2016年度まで 13年間の新医薬品の承認状況を、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の新医薬品承認品目一覧より分析し、バイオ医薬品における内訳を見ると、「承認」が 108件、「承認事項の一部変更 (以下一変)」が 101件となりそれぞれ約半数を占めている (図 11)。「一変」の内訳は、適応拡大が 25件、新用量追加を伴う適応拡大が 58件となり、「一変」の中で適応拡大を伴う件数が、82.2%となっている。経年的な変化を見ても、年度による増減はあるが、2009年以降は、バイオ医薬品の適応拡大の件数が増加する傾向が見られる (図 11)

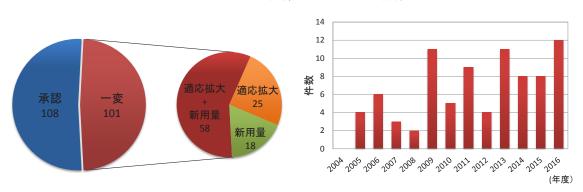


図 11 バイオ医薬品の適応拡大件数

出所: PMDA ホームページ「新医薬品の承認品目一覧」をもとに作成

バイオ医薬品の適応拡大が、どの程度売上に影響を及ぼすと考えられるのか抗体医薬品を中心に分析を試みた。2 つ以上の疾患で売上データを抽出できた 24 品目に関して、最初に承認取得した適応疾患 (疾患 1st) と、それ以降の適応疾患の売上から傾向を把握した (図12、表1)。疾患別売上割合は、全体では疾患 1st の割合が 2004 年-2014 年の実績値で76.4%であったのに対し、2015-2020 年を含む予測値では 62.1%と適用拡大によりその比率の低下が予想されている。炎症疾患の場合は、実績値では疾患 1 st の割合が 60.3%であるが、予測では、56.7%へと低下していく。がんの場合は、実績値ではこの比率は 86.0%となっているが、将来の適応拡大の寄与が予想され、その比率は 65.4%にまで低下すると予想されている。適応拡大による売上への影響としては、疾患 1st に対する売上倍率が製品によって様々な状況であると考えられるが、全体としてはより多くの患者に医療を提供できるようになったということは間違いない。

100 80 76.4 60 引 60 引 40 戦 20 0

炎症疾患

がん

図 12 最初の適応疾患の売上割合の比較

出所: EvaluatePharma をもとに作成

全体

表 1 疾患別売上割合の比較

			疾患別売上割合(%)							
				疾患1st			疾患2nd	疾患3rd	疾患4th	疾患5th以下
カテゴリー	年代	平均值	中央値	SD	最小値	最大値		1	₽均値	
全体	2004-2014	76.4	82.1	27.5	1.7	100.0	18.3	3.9	3.4	4.2
土冲	2004-2020	62.1	64.0	28.1	1.0	99.6	28.2	7.0	6.6	8.3
炎症疾患	2004-2014	60.3	63.8	34.6	1.7	99.1	30.5	3.0	5.7	6.2
火业失忠	2004-2020	56.7	64.8	33.4	1.0	99.2	30.5	4.0	7.8	9.4
がん	2004-2014	86.0	96.8	17.1	50.7	100.0	11.0	4.9	1.1	1.5
IJ`N	2004-2020	65.4	63.2	25.0	19.6	99.6	26.8	10.4	5.5	5.7

		疾患1stに対する全体の 売上倍率						
カテゴリー	年代	平均値	中央値	SD	最小値	最大値		
全体	2004-2014	3.8	1.2	11.9	1.0	59.4		
土冲	2004-2020	5.9	1.6	19.4	1.0	97.0		
炎症疾患	2004-2014 2004-2020	8.2 12.5	1.6 1.5	19.2 31.7	1.0 1.0	59.4 97.0		
がん	2004-2014 2004-2020	1.2 1.9	1.0 1.6	0.3 1.1	1.0 1.0	2.0 5.1		

出所: EvaluatePharma をもとに作成

複数の適応疾患を持ち、上市日を抽出できた抗体医薬品 18 品目のデータを元に適応拡大のタイミングの日米欧比較した(表 2)。米国での最初の疾患に対する上市日を起点とすると、疾患 1st に対する上市は欧州で 0.6 年、日本で 2.3 年遅れている。その後の適応拡大は、平均すると疾患 2nd で 3.0 年、疾患 3rd はさらに 1.6 年経過したタイミングである。売上が大きく複数の適応疾患のある 3 製品の適応拡大のタイミングの例を見ても、日本での適応拡大が後追いで起きている様子が窺える(図 13)。

また適応疾患数の比較において、該当品目の合計数は、米国で62、欧州で60、日本では

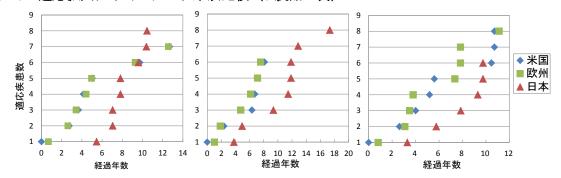
50 疾患であり、疾患数を見ても日本はやや少ない状況にある(表 2)。適応疾患を拡大するかは各国の患者数に依存する可能性もあるが、日本においてさらに適応拡大の余地があるとも言える。製品によっては、日本の方が上市が早い例や適応疾患数が多い例もあるが、全体としては、日本における適応拡大のタイミングは、欧米と比較して遅れる傾向であると捉えられる。

表 2 適応拡大のタイミングの日米欧比較

		経過	年数	
適応疾患順	平均	米国	欧州	日本
1st		0	0.6	2.3
2nd	3.0	3.1	2.7	3.1
3rd	1.6	1.8	1.3	1.6
4th	1.4	1.4	1.9	1.1
5th	0.8	0.5	1.7	0.3
適応疾患数		62	60	50

出所: EvaluatePharma をもとに作成

図 13 適応拡大タイミングの日米欧比較(3製品の例)

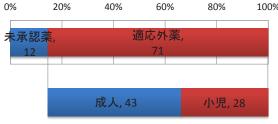


出所: EvaluatePharma をもとに作成

このような欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な 医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、厚生労働省では2009年より医療上の必要性 の高い未承認薬・適応外薬検討会議における開発要望を公募している。バイオ医薬品に関 する要望85件の分類においては、未承認薬が12件、適応外薬が71件となり、8割以上が 既に日本で上市されている品目の適応外薬に関する内容であり、その内28件は小児に関す る要望であった(図14)。このようにさらなる適応拡大のニーズがあると捉えられる。

図 14 未承認薬・適応外薬検討会議における開発要望における分類



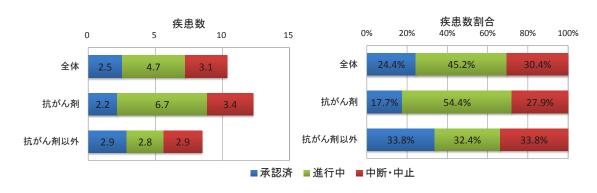


【小児に関する要望】

出所: 第2回および第3回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望の一覧をもとに作成

しかし、上市品においても全ての適応拡大が順調に進められている訳ではない。承認さ れた抗体医薬品に関して、承認を取得した適応疾患数は全体の平均として 2.5、開発が進行 中の疾患数は4.7、開発が中断・中止注)となっている疾患数は3.1となり、1つの薬剤にお いて、これらの合計値 10.3 疾患に対しての開発が検討されたこととなる(図 15)。抗がん 剤に関しては新規に適応疾患として承認された2.2疾患に加えて、開発が進行中の疾患数が 6.7 と、複数のがん種に対して開発が進められている。また、抗がん剤を含め、全体では、 約3割の疾患について、開発の中断・中止を余儀なくされていることも分かった。

図 15 承認された抗体医薬品の適応拡大に関する開発進捗状況



出所: Pharmaprojects をもとに作成

注) 承認済みの抗体医薬品に関して、適応拡大の開発進捗状況を Pharmaprojects のデータベースを用いて分析した。 開発が中断または中止の疾患は、データベースの分類に従い、Disease Status が、Withdrawn、No Development Reported、Suspended または Discontinued の表記の疾患を選択した。また開発段階としては前臨床段階以降のス テージの疾患を抽出した。

3.4 利便性の向上に関する分析 ~剤形追加を中心に~

医薬品のライフサイクルマネジメントとしては、適応拡大だけでなく新剤形や新規投与 ルート追加等もあり、患者や医療従事者に対する利便性の向上などをもたらしている。

日本で上市されている抗体医薬品の上市時の剤形について分析した(図 16)。最も多いのがバイアル液剤であり、24 品目(45%)であった。次いで凍結乾燥製剤 15 品目(28%)、プレフィルドシリンジ(薬剤充填済み注射器)が 11 品目(21%)、オートインジェクター(薬剤自動注入器)が 3 品目(6%)であった。

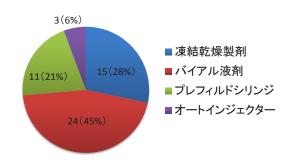


図 16 抗体医薬品の上市時の剤形の分類

出所: 各製品の添付文書およびインタビューフォームをもとに作成

これら上市時の剤形分類を上市年毎に分析した(図 17)。抗体医薬品が登場し始めた 2000 年代前半においてはバイアル液剤より凍結乾燥製剤がやや多く、その後 2000 年代後半よりプレフィルドシリンジで上市される品目が登場している。 さらに 2016 年や 2017 年においてはプレフィルドシリンジと同時ではあるが、上市時においてオートインジェクターを最初の剤形とする品目が登場している点では、新しい流れと言える。全体としては、凍結乾燥製剤→バイアル液剤→プレフィルドシリンジ→オートインジェクターというトレンドがあることが分かる。

しかし、2016年においても凍結乾燥製剤のみで上市されている品目もあるため、全てがシフトしている訳ではない。剤形検討において新たな設備投資や提携などを伴うこともあり、開発に必要な期間と費用が想定される場合に、患者へ早く医薬品を届けることを優先し、現有の剤形で上市・供給する判断がされることもあると考えられる。また、品目や適応疾患領域などによっても、適用可能な剤形は異なってくる。

図 17 抗体医薬品の上市時の剤形の変遷

出所: 各製品の添付文書およびインタビューフォームをもとに作成

各抗体医薬品の上市後の剤形等の変化について、剤形追加、投与ルート追加、規格追加、 患者利便性向上の観点で分析した(表 3)。抗体医薬品全体としてのトレンド(凍結乾燥製剤⇒バイアル液剤⇒プレフィルドシリンジ⇒オートインジェクター)は、個々の製品についても見られる。即ち、まず凍結乾燥製剤やバイアル液剤で上市し、その後プレフィルドシリンジやオートインジェクターといった剤形を追加する例である。凍結乾燥製剤⇒バイアル液剤には液剤化での安定性確保、バイアル液剤⇒プレフィルドシリンジには高濃度化といった検討課題がある。近年では最初の剤形の上市から、剤形追加への期間も短くなっている傾向もあり、検討課題を解決するスピードも必要である。剤形追加の結果、現在の抗体医薬品の剤形は、凍結乾燥製剤 14 品目(23%)、バイアル液剤 24 品目(39%)、プレフィルドシリンジ 15 品目(25%)、オートインジェクター8 品目(13%)となり、上市時と比較して変化している(図 18)。

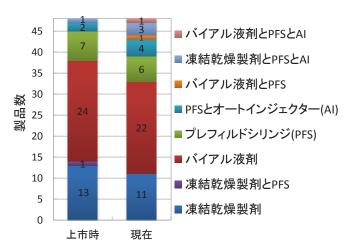
表 3 各抗体医薬品の上市後の剤形等の変化の例

	品目	上市日	上市時	Date	Event 1	Date	Event 2	7	
剤形追加								上市~PFS発売	上市~AI発売
	エンブレル	2005-3	凍乾	2008-6	PFS	2013-6	AI (ペン)	3年3ヶ月	8年3ヶ月
	アクテムラ	2005-6	バイアル液剤	2013-5	PFS、AI			7年11ヶ月	7年11ヶ月
	ルセンティス	2009-3	バイアル液剤	2014-6	PFS			5年3ヶ月	
	オレンシア	2010-9	凍乾	2013-8	PFS	2016-5	AI	2年9ヶ月	4年8ヶ月
	ステラーラ	2011-3	PFS	2017-5	バイアル液剤				
	コセンティクス	2015-2	凍乾、PFS	2016-11	AI (ペン)				1年9ヶ月
	レパーサ	2016-4	PFS	2016-7	AI (ペン)	2018-1	AMD		3ヶ月
投与ルー	 - ト追加	,				,			
	アクテムラ	2005-6	静注(20mg/mL)	2013-5	皮下注	7			
	アクテムフ	2003-6	ff/王(2011g/111L)	2013-3	(180mg/mL)				
	オレンシア	2010-9	静注(25mg/mL)	2013-8	皮下注				
					(125mg/mL)	4			
	ステラーラ	2011-3	皮下注	2017-5	静注(導入療法)				
			(90mg/mL)		(5mg/mL)	_			
規格追加								_	
	ハーセプチン	2001-6	150mg	2004-8	60mg				
	シムレクト	2002-4	20mg	2008-10	10mg(小児用)				
	エンブレル	2005-3	凍乾25mg	2009-12	凍乾10mg				
	エンフレル	2008-6	PFS25mg	2010-10	PFS50mg	""			
	アクテムラ	2005-6	200mg	2008-6	80mg、400mg	""			
			40mg/0.8mL		20mg/0.4mL		40mg/0.4mL		
	ヒュミラ	2008-6	(50mg/mL)	2011-9	(50mg/mL)	2016-11	80mg/0.8mL		
			(Sorrig/TIL)		(Sorrig/TIL)		(100mg/mL)		
	ゾレア	2009-3	150mg	2012-11	75mg				
	ベクティビックス	2010-6	100mg	2011-9	400mg				
患者利便	性向上	•						-	
	レミケード	2002-5	点滴2時間以上	2012-5	点滴時間短縮	1			
	アクテムラ AI	2013-5	投与時間20秒	2014-7	投与時間15秒				
	ヒュミラ	2008-6	注射針27G	2013	注射針29G				
	レパーサ	2016 3	2⊡+∿⊨	2010 1	1回投与				
	(420mg投与)	2016-7	3回投与	2018-1	ハンズフリー				
						_			

出所: 各製品の添付文書、インタビューフォームおよび各社ホームページ 情報をもとに作成

(略語) 凍乾:凍結乾燥製剤、PFS: プレフィルドシリンジ、AI: オートインジェクター、AMD: オートミニドーザー

図 18 抗体医薬品の上市時と現在の剤形比較



出所: 各製品の添付文書およびインタビューフォームをもとに作成

剤形追加による患者の利便性向上の例として、オートインジェクターの登場により、在宅での自己注射がより簡便となり、投与のための通院という時間的制約を軽減したことが挙げられる。剤形追加なども含め様々な要因により、どの程度自己注射が可能となったのか、その状況を把握するために、在宅自己注射指導管理料準)の対象製剤数の推移を調査した(図 19)。在宅自己注射指導管理料の対象製剤数は、2005 年にはバイオ医薬品を中心に15 製剤であったのに対し、近年では抗体医薬品も増加し、2017 年には39 製剤となり年々増加している。自己注射使用のための制度整備もされつつある状況と言えよう。

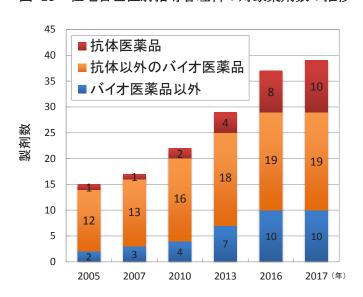


図 19 在宅自己注射指導管理料の対象薬剤数の推移

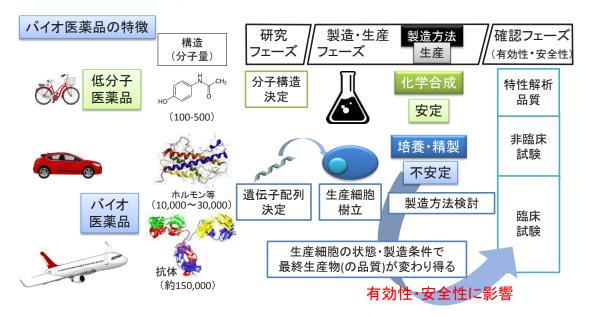
出所:厚生労働省 中央社会保険医療協議会 総会 各資料「在宅自己注射について」をもとに作成

3.5 生産量に関する分析 ~国内販売重量を中心に~

バイオ医薬品の市場拡大の背景には、それまでの低分子医薬品とは異なる新たな標的分子に対して薬効・有効性を示したことと、バイオテクノロジーの技術革新に伴い、商用生産が可能となり供給体制が確立したという製造面での進展があったためと考えられる。化学合成による安定した生産が可能な低分子医薬品とは異なり、バイオ医薬品の生産には、用いる細胞・微生物の状態や、培養・精製工程における製造条件が品質に影響を与えうる(図 20)。そのため堅牢な製造法の確立、製造一貫性や安定した品質確保のコントロールなどが難しく、製造に関する高度な技術やノウハウが必要となる。

注)在宅自己注射指導管理料:厚生労働大臣が定める注射薬の自己注射を行っている入院中の患者以外の患者に対して自己注射に関する指導管理を行った場合に算定される。

図 20 バイオ医薬品の特徴



出所:「医薬品産業強化総合戦略~グローバル展開を見据えた創薬~」をもとに作成

ここまでの市場分析では主に、医薬品の品目数や売上高に着目して行ってきたが、バイオ医薬品においては重要なポイントとなる生産や製造プロセスに着目し、生産量の目安としての販売重量、および生産細胞などについても分析した。

遺伝子組換え技術が用いられるバイオ医薬品製造においては、培養工程とそれに続く精製工程の 2 つのプロセスがある。製造スケールを主に規定するのは上流の培養プロセスにおける培養槽サイズ (L) となり、これに遺伝子組換え細胞による目的タンパクの発現効率 (g/L) を掛け合わせて算出される原薬重量 (g や Kg) により、バイオ医薬品の生産量は示される。

現状の生産量や流通量を把握するために、国内で販売されたバイオ医薬品の重量を算出した。算出方法についての詳細は欄外に記述^{注)}したが、各品目の規格ごとに有効成分の含量に販売数量を乗じた後に合計し、年度ごとの販売重量として分析に用いた。実際の培養生産量の算出には、精製収率に応じた損失分や在庫分等も考慮する必要があると考えられるが、今回の分析では販売重量を生産量の目安とした点については留意されたい。参考までに平均的な精製収率として約70%という報告¹⁾もある。

[・]対象品目は、国立医薬品食品衛生研究所のホームページ(http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html)に掲載されている、日本で承認されたバイオ医薬品(組換え医薬品・細胞培養医薬品)133 品目の内、2016 年の国内売上データを入手できた 120 品目を対象とした。このうち 17 品目は、含量がユニット単位などの表記であったため、添付文書、インタビューフォーム、日本薬局方、審議結果報告書の記載内容等を参考にして、重量単位に変換した。また 8 品目(血液凝固線溶系因子 5 品目、ホルモン 1 品目、インターフェロン類 2 品目)は、該当する記載内容がないため重量単位への変換ができず、ヒト血清アルブミンと合わせて 9 品目は分析対象から除外した。従って、今回は 111 品目を最終的な分対象品目とした。

[・]その他の分類には、酵素、血液凝固線溶系因子、ホルモン、一部のワクチン、インターフェロン類、エリスロポエチン類、サイトカイン類が含まれる。抗体医薬品には、抗体医薬品と構造が類似している一部の融合タンパク 4 品目が含まれる。

[・]投与量ではなく含量を用いて算出したため、添付文書等の情報より、過量充填されている品目は過量充填量を用いて算出した。

バイオ医薬品の販売重量に関して、2005 年から 2016 年までの 11 年間の推移を見ると、インスリン製剤は年間販売重量が約 400kg で推移しており大きな変化はない(図 21)。その他に分類したサイトカインやホルモン製剤は、11 年間で販売重量は 12.5kg から 45.0kg へと約 3.6 倍の上昇を示しているが、投与量が少ないという特徴から、全体に占める割合は 2-3%となっている。これらに対し、抗体医薬品では、2005 年に 112.8kg であったのに対し、2016 年には 1,367kg と約 12 倍の販売重量にまで拡大し、抗体医薬品が占める割合は 2005 年の 24%から、2009 年には 50%を越え 2016 年には 74%にまで大きく拡大している。これまで抗体医薬品の売上高の伸びに注目してきたが、売上高において抗体比率が 50%を 越えたのが 2013 年であるのに対し、販売重量の指標で見ると、2009 年に 50%を超えており抗体医薬品の拡大が速い段階で起きていた。

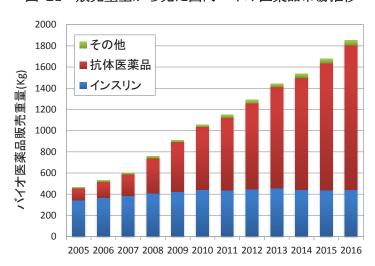
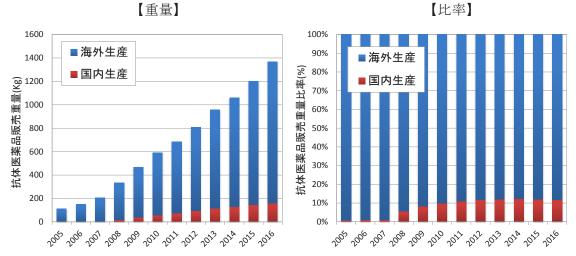


図 21 販売重量から見た国内バイオ医薬品市場推移

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

最も販売重量が伸びている抗体医薬品について、国内販売された医薬品の製造場所が国内か海外かを個別調査して品目分類し、集計した(図 22)。国内生産品は 2005 年では僅かな販売重量であったのに対し、2016 年には約 160kg にまで伸長している。国内においても、製造設備投資などによる抗体医薬品の生産能力が向上していると考えられる。しかし、海外生産品は、2016 年には約 1,207kg と国内生産よりはるかに大きく拡大しており、国内生産割合はここ数年間 11-12%と頭打ちになっている状況である。

図 22 国内外生産別の抗体医薬品販売重量の推移



出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT および医薬産業政策研究所での個別調査をもとに作成 無断転載禁止

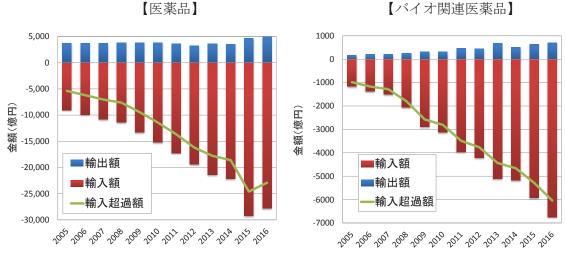
また、同様に生産場所が国内か海外かで品目分類し、売上高を集計した(図 23)。国内生産、海外生産共に抗体医薬品の売上が増加する中で、両者の差は毎年拡大し、2016年においては国内生産では約 433億円、海外生産では約 8,510億円となり、その差は約 8,076億円となっている。日本における医薬品の輸出入額に関しては、輸入超過が年々増大しており 2)、バイオ関連医薬品(注)においても輸入額が輸出額を大きく上回っている(図 24)。バイオ関連医薬品に含まれる抗体医薬品についても、輸出品目は少ないため、輸入超過の傾向が大きいと捉えられる。

10,000 9,000 ■海外生産 抗体医薬品売上高(億円) 8,000 ■国内生産 7,000 6,000 5,000 4,000 3,000 2,000 1,000 0 2010 2011 2012 2013 2014 2007 2008 2009

図 23 国内抗体医薬品売上推移

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT および医薬産業政策研究所での個別調査をもとに作成 無断転載禁止

図 24 日本における医薬品およびバイオ関連医薬品の輸出入額



出所:財務省 貿易統計をもとに作成

抗体医薬品 (35 品目) について、売上高と販売重量との関係を分析するために、2016 年度の国内売上高順に販売重量をまとめた (図 25)。売上高 1 位から 5 位の品目の販売重量は 461.1kg で全体の 38%、6 位から 10 位の品目では 373.7kg で全体の 31%で、上位 10 品目で全体の約 7 割と、売上上位品目の占める割合が大きくなっている。

また、2016 年度の国内売上高上位 20 品目に関して、品目ごとに売上高と販売重量との関係をプロットした(図 26)。全体的には右肩上がりのグラフではあるが、両者の相関係数が低い。この理由としては、品目ごとに見てみると、低分子化抗体であるため分子量(重量)が小さいものもあれば、適応疾患も様々であるために投与量や薬価の違いもあり、品目によって状況が異なっていると考えられる。1つ1つの品目の売上高と販売重量は比例関係にあるが、バイオ医薬品市場のあるカテゴリーにおいて、あるいはバイオシミラーの影響を考える際に、売上高とその販売重量や必要な生産量は必ずしもパラレルに連動する訳ではない。このため、売上市場と生産量の両方の視点が必要となってくると考えられる。

注)財務省 貿易統計の輸出統計品目表における第6部 化学工業(類似の工業を含む。)の生産品のうち第30類 医療用品の30.02の項を、バイオ関連医薬品として抽出した。第30.02項は「人血、治療用、予防用又は診断用に調製した動物の血、免疫血清その他の血液分画物及び免疫産品(変性したものであるかないか又は生物工学的方法により得たものであるかないかを問わない。)並びにワクチン、毒素、培養微生物(酵母を除く。)その他これらに類する物品」の分類項目であり、このうち「変性免疫産品」とは、単クローン抗体、抗体フラグメント、抗体複合体及び抗体フラグメント複合体をいう。

26-30位 30-43位 5.1kg 14.2kg 20以下 (0.4%)(1%) 55.8kg (5%) 1-5位 16-20位 461.1kg 109.2kg (38%)(9%)11-15位 199.4kg (17%)

図 25 抗体医薬品売上高順位別販売重量

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

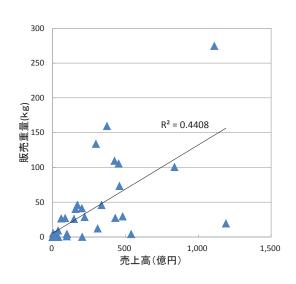


図 26 抗体医薬品売上高と販売重量の関係

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

バイオ医薬品は、遺伝子組換え技術等を応用し、微生物や細胞が持つタンパク質を作る力を利用して製造されている。生産細胞としていくつかの種類が利用されているため、日本において承認された抗体医薬品 41 品目の生産細胞を分類した。最も多いのはチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞であり 25 品目、次いで NSO 細胞が 7 品目、SP2/0 細胞が6 品目、大腸菌(E.Coli)は2 品目であった。グローバルにおいても同様の傾向であり、日米欧で承認された抗体医薬品の半数以上が CHO 細胞によって生産されている。

以前は抗体医薬品以外のバイオ医薬品の生産細胞として、大腸菌が最も多く用いられ、 また酵母も利用されてきた報告30もあるが、現在ではCHO細胞が最も多く用いられている。 その使用実績の蓄積から細胞構築のための手順が明確化されている利点があり、生産性の 向上を目的に更なる高発現細胞樹立に向けた検討もなされているため、今後もこの流れが 継続するものと思われる。

抗体医薬品の販売重量を生産細胞別に見てみると、いずれの生産細胞においても販売重量は拡大している(図 27)。販売重量においても CHO 細胞が最も大きく全体の 8 割前後、NSO 細胞が数%、SP2/0 細胞が 10-20%で推移しており、ここ 10年では大きな変動はない。ただし、大腸菌によって生産される抗体医薬品が 2009年より登場し始めている点は新たな変化と言える。次世代型抗体として創出された低分子抗体では、抗体の Fc 領域を欠いているなど分子サイズが小さく、Fc 領域に付加される糖鎖を考慮する必要がないため、大腸菌が利用されたのがその理由である。

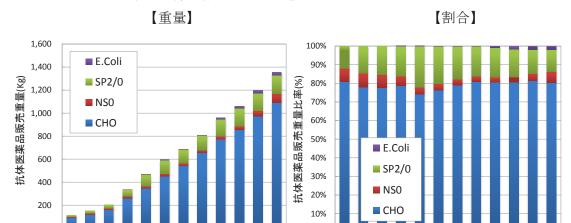
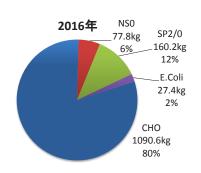


図 27 生産細胞別抗体医薬品販売重量の推移



0%

They they they they they they they they

出所:各製品の添付文書、Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017 年 3 月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

生産細胞に関して、現状では大きな変動はないと捉えられるが、今後は、革新的抗体医薬や次世代型抗体の創出に向けて微生物や他の細胞種の検討も含めたより適した細胞構築、低コスト化に向けた製造技術改良、また近年注目されている連続生産のような培養工程だけでなく精製工程も含めた生産プロセスへの対応など、更なる革新も必要と考えられる。

国内製薬企業のバイオ医薬品生産体制に関する最近の動向を見ると(表 4)、国内での既存の製造サイトへの設備投資や新たな製造会社設立などによる国内バイオ医薬品製造能力の増強と、海外の製造施設に対して買収や設備投資をすることによる実生産場所としての海外選択という2つの傾向がある。

日本国内であるいは国内企業が主導しながら海外で製造を進めている動向もあるものの、国内で販売されているバイオ医薬に関しては、実情は依然として海外製薬企業や海外 CMO に製造を大きく依存している。製薬産業は、研究開発型の製造業であり、研究開発と実用化・商用生産は大きくリンクしている。バイオ医薬品の創薬研究における日本の遅れもあるが、製造面においても国内の製薬産業の遅れという課題があると考えられる。

表 4 国内製薬企業のバイオ医薬品生産体制に関する最近の動向

国内動向

3.2401-3		
2014/4/8 協和発酵キリン	高崎工場内にバイオ医薬原薬製造設備を竣工	国内最大クラスの組換え動物細胞の培養設備(12,000L培養槽)と大型カラムを導入した精製設備。投資額:約60億円
2014/10/30 協和発酵キリン	高崎工場内に新製剤棟を竣工	バイオ医薬品を中心に凍結乾燥剤、液剤など多品目の生産が 可能。投資額: 約46億円
2015/10/22 中外製薬	浮間工場内にバイオ抗体原薬生産プラントを新設	6,000L培養槽6基が新設。後期開発用治験薬および初期商業 用のバイオ抗体原薬の生産を、少量多品種でシームレスに実 現。総投資額は約372億円
2016/6/7 三菱ガス化学 日本化薬	抗体医薬品製造会社カルティベクスの設立	バイオ後続品を含む抗体医薬品の国内製造を行う合弁会社を 設立。抗体医薬品の製造設備を2年以内に稼働
2016/8/2 協和発酵キリン	高崎工場内にバイオ医薬原薬製造棟を竣工	国内最大クラスの組換え動物細胞の培養設備(12,000L培養 槽)。投資額約71億円
2017/2/17 全薬工業	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合への加入	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の事業をより一層推進 するため
2017/2/22 第一三共	バイオ薬生産に400億円投資 国内3工場増強	抗体に抗がん剤などの薬剤を融合させた抗体薬物複合体 (ADC)の生産を本格化

海外連携動向

米国におけるバイオ製剤製造施設の取得	Baxalta US Inc(米国)より、米国ミネソタ州に所在するバイオ 製剤の製造施設を取得。vedolizumabおよびその他のバイオ製 剤の製造施設として活用
バイオ医薬品受託製造子会社の生産能力を増強	米国メルク社が保有する20,000Lの大量微生物培養設備(アイルランド)を活用。総額6千万ドル
ドイツのバイオ医薬品製造受託会社Biomeva社を買収	微生物発現系を用いたバイオ医薬品の開発・製造受託サービス
米国/デンマークのCDMOであるCMC Biologics社を買収	動物細胞と微生物を用いたCDMO。医薬品開発から商業医薬品向けにプロセス開発、スケールアップおよび商業製造まで。全株式を約600億円で取得
韓国DMバイオ社における抗体医薬品製造プロセスの確立 バイオ医薬品のCMOサービス開始	商業スケールでの抗体医薬品製造プロセスを確立し、あわせてバイオ医薬品原薬および製剤の受託製造(CMO)サービス提供を開始
バイオ医薬品の開発・製造受託事業をさらに拡大	米国拠点のバイオ医薬品の生産能力を増強。2,000L動物細胞 培養タンクを3基導入(最大12基まで拡張)。英国の生産プロセ ス開発拠点も増設。総投資額約140億円
ベルギー設備新設、バイオ医薬品生産能力を4倍に拡大	受託製造用の2,200Lの大型培養槽を含む大型製造設備を新設。設備投資額は約50億円
米国でのバイオ医薬品製造設備を増強	連結子会社である米国KBI Biopharma, Incにおいて、動物細胞培養設備2000Lバイオリアクター2基と微生物培養設備300L培養タンク1基増設。投資金額は約30百万米ドル
	シングルユース2,000L動物細胞培養槽を5基増設。既存の1基 2,000リットルから最大12,000Lと幅広い培養規模に対応
米国・英国拠点に抗体医薬品のプロセス開発・生産設備を増 強	米国拠点にシングルユース仕様の2,000L動物細胞培養タンクをさらに3基導入。約22億円。英国拠点に生産プロセスの開発拠点を拡張、設備増強。約10億円
AGC Biologics社(米国)のバイオ医薬品培養能力を増強	2,000Lのシングルユース仕様の培養槽を新たに導入 開発初期からPhase II段階の幅広い要望、スケールアップ製造 にも迅速に対応
KBI Biopharma Inc.(米国)との協働で国内製薬企業のバイオ 医薬品国際開発の支援を強化	日本国内におけるバイオ医薬品開発受託および製造受託 (CDMO)のサービスに関する、コ・マーケティング契約を締結
	バイオ医薬品受託製造子会社の生産能力を増強 ドイツのバイオ医薬品製造受託会社Biomeva社を買収 米国/デンマークのCDMOであるCMC Biologics社を買収 韓国DMバイオ社における抗体医薬品製造プロセスの確立 バイオ医薬品のCMOサービス開始 バイオ医薬品の同発・製造受託事業をさらに拡大 ベルギー設備新設、バイオ医薬品生産能力を4倍に拡大 米国でのバイオ医薬品製造設備を増強 子会社 CMC Biologics社デンマーク拠点のバイオ医薬品生産能力を増強 米国・英国拠点に抗体医薬品のプロセス開発・生産設備を増強 AGC Biologics社(米国)のバイオ医薬品培養能力を増強 KBI Biopharma Inc.(米国)との協働で国内製薬企業のバイオ

出所:各社プレスリリース、報道等をもとに作成

このような状況下、日本政府は国内でのバイオ医薬品製造に関して各種の取組みを進めている。2013 年に経済産業省により認可設立された次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (Mab 組合) 4)において、バイオ医薬品製造に関わる企業・大学・公的研究機関が結集し、国際基準に適合する次世代抗体医薬等の産業技術基盤の確立に向けて取り組んでいる。また、2015 年より国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の創薬基盤推進研究事業「バイオ医薬品の品質管理等に関わる人材育成プログラムの開発」がにおいては、バイオ医薬品の製造に関する人材育成に必要な教育プログラムを開発にも取り組んでいる。さらに 2017 年 8 月には、わが国初の取り組みとしてバイオ医薬品の開発・製造にかかわる人材育成を行う一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター (Biologics Center for Research and Training: BCRET) が設立され、2018 年度からの本格稼働が期待されている 6)。

これらの取組みから、新たな製造技術が研究開発され、さらに実用化レベルにまで引き上げ、それを含めた技術に精通した人材を、各企業の実生産の場においても早期に活用していく必要がある。製造基盤を持つことがプロダクトとしての出口となり、かつ入口となるバイオ医薬創薬シーズ発掘など創薬研究も活性化させ、これら両輪を回せる仕組み作りにより、バイオ医薬の創薬と製造のより効果的な好循環が期待される。

医薬品の生産体制の整備は、安定供給体制の構築につながり、安定した安心できる医療の提供へと貢献できる。さらには、製造に関連する周辺産業の活性化・発展にも寄与し、バイオ医薬産業全体への波及効果や経済的な影響もある。製造設備投資などのインフラ整備や、人材育成・製造技術ノウハウの蓄積など費用や時間を要する施策については、戦略的・中長期的な対応が必要であると考えられる。

製造に関するコストは薬価算定に反映されることがある。上市されている抗体医薬品の薬価の国際比較をした(図 28、表 5)。日本での薬価収載時に、既に海外で発売され外国価格として示されている数値を参照し、縦軸は日本の薬価を 100 とした時の各国の相対薬価を示し、横軸に抗体医薬品 39 製品ごとにプロットした。縦には同じ製品が並んでいるため、縦に比較した時に赤いラインで示した日本の価格より各国の薬価が上か下か分かる。 品目によって様々であるが、平均すると日本の薬価を 100 とした時、米国で 152.9 と高く欧州では様々で、英国は日本よりやや低く (89.5)、ドイツは高く (135.7)、フランスはほぼ同等 (102.7) となっているが、外国平均では 123.1 となり、薬価の平均値としては日本を上回っている。原価算定方式においては製造コストが薬価の一部であることを考えると、薬価が高い欧米での製造コスト・製造方法を日本に当てはめるだけではなく、日本での製造方法・製造コストを構築していく必要がある。構築ができれば、それを欧米に展開できる可能性も考えられる。

図 28 抗体医薬品の薬価国際比較

出所:厚生労働省 中央社会保険医療協議会 総会 各資料「新医薬品の薬価算定について」をもとに作成

表 5 抗体医薬品の薬価国際比較

日本	100.0
米国	152.9
英国	89.5
独国	135.7
仏国	102.7
外国平均	123.1

出所:厚生労働省 中央社会保険医療協議会 総会 各資料「新医薬品の薬価算定について」をもとに作成

3.6 特許に関する分析 ~国内延長登録の出願を中心に~

新薬創出においては、創薬研究を開始し、開発を経て実用化・発売に至るまでには、臨床試験の実施や承認審査のプロセスを経るために、長い期間が必要となる。通常新薬候補品に対しては研究段階において特許出願を行い、特許登録されれば、出願日より20年間の特許権の存続期間が確保される。現状の医薬品の研究開発においては、長い期間と多大の投資が必要で、かつ、上市成功確率が極めて低い状況である。そのため特許権の確保は、その期間の市場を独占して多大な研究開発投資を回収し、さらなる投資を確実にするという点で、革新的な医薬品を開発する者にインセンティブを与え、イノベーションを促進するという意味合いを持つ。

しかし、医薬品においては、特許登録後にすぐに上市できる訳ではなく、臨床試験の実施や承認審査が必要となり製造承認を得るまでは医薬品を販売できず、特許発明の実施をすることができない期間が生じてしまう。そのためこのような特許期間の侵食という期間があったときは、特許法第67条第2項においては5年を限度として、延長登録の出願により当該特許権の存続期間を延長することができるとされている(図29)。

バイオ医薬品市場の中心となる抗体医薬品は、日本で 2001 年以降承認品目が増加し始めて 20 年近く経過している。近年、先発品の特許保護期間が満了し、次項で示すバイオシミラーが上市され始めたこともあり、バイオ医薬品の特許の状況は興味が持たれるところである。そこで、バイオ医薬品の特許調査として、特許権の存続期間の延長に関し抗体医薬品を中心に、また前項までの適応拡大・利便性・生産量の分析と関連して、用途特許・製剤特許・製法特許等特許クレームに関しても分析を行った。

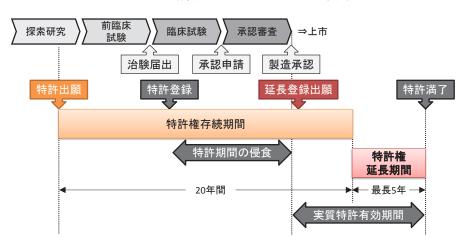


図 29 新薬開発プロセスと特許期間

出所:「特許権の存続期間の 延長登録制度について」特許庁資料をもとに作成

日本で承認されたバイオ医薬品について、JP-NET およびサンエイレポートを用いて、特許権の存続期間の延長に関する情報を収集し分析した^{注)}。分析できた対象品目数は、国内で承認されたバイオ医薬品のうち、抗体医薬品(融合タンパクを含む)40品目と抗体医薬品以外のバイオ医薬品 34品目であり、バイオ医薬品全体としては 74品目であった。

[・]本特許調査は、一般社団法人 化学情報協会 知財情報センターの協力のもと行ったものであり、ここに感謝申し上げる。

[・]調査方法は、①特許庁公報の医薬品等の権利期間延長登録データ (JP-NET 収録分より)を用いて、国内で承認されたバイオ医薬品に関して、一般名、販売名から特許庁公報の基本データを検索した。(JP-NET 調査日 2017年8月7日~11月21日)また、特許庁公報に収録がなく、サンエイレポート「単品別再審査期間と医薬特許期間延長」医療用 (平成 29年度 4月現在)(株式会社サンエイファーム発行)に収録されているデータがあった場合は、その特許番号から追加調査を行い、データの補完を行った。②サンエイレポートの調査対象薬剤の情報から、特許番号とクレームの内容の分類 (物質、製法、製剤、合剤、用法・用量、その他)を行った。③サンエイレポートに収録がない(特許庁公報のみの)特許については公報の内容からサンエイレポートと同様の分類を行った。④薬剤は一般名を優先して分類したが、特許庁公報に一般名が収録されていない場合、販売名、慣用名等から薬剤を特定した。

これらの品目から抽出できた特許権の存続期間の延長登録の出願(延長登録の出願)件数は、抗体医薬品 344 件、抗体医薬品以外は 208 件であり、バイオ医薬品全体としては 552 件であった。これらの出願年を調査し、延長登録の出願の推移および延長登録の出願対象特許(延長対象特許)の出願の推移を見た(図 30)。バイオ医薬品の全体の延長登録の出願は、2000 年代は 2008 年を除いて年間 20 件以下であったのに対し、2010 年以降は 20 件を超えている。特に 2016 年においては全体で 150 件(抗体では 115 件)と突出して多くなっている。対象となるバイオ医薬品の承認品目の増加に加え、近年、本制度の審査基準の改定により、延長が認められる医薬品特許の範囲が拡大したことも背景の 1 つにあると考えられる 7.8。

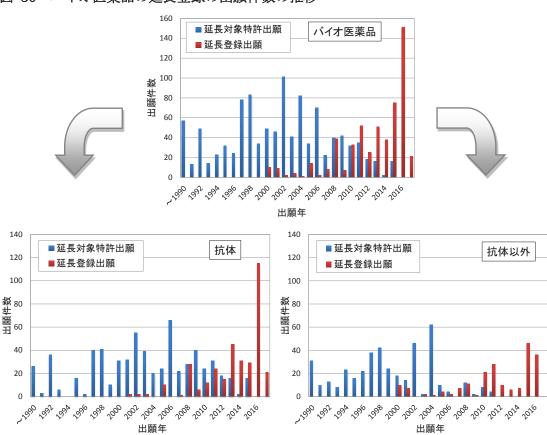


図 30 バイオ医薬品の延長登録の出願件数の推移

出所: 特許庁公報およびサンエイレポートをもとに作成

延長対象特許を時間軸で分類すると、基本特許と基本特許出願以降に出願された特許がある。基本特許とは、明確な定義はないため本稿では「延長登録出願の対象特許の内、最も古い優先日を持つ特許」と定義し、排他性の強さ等については考慮していない。このように分類すると、抗体医薬品の延長対象特許出願件数の内訳は、基本特許 40 件、基本特許出願以降は 68 件であった(図 31)。また、344 件の延長登録の延長対象特許の内訳を見る

と、118件が基本特許に対してであり、226件は基本特許以降の特許に対する延長登録の出願となっている。延長対象特許として基本特許以降の特許も出願され、さらにそれぞれの特許に対して延長登録の出願がされている。なお、延長登録の出願の内、約3分の2が基本特許以降の特許を対象としている。

【延長対象特許出願件数】
【延長登録出願件数】
基本特許に対して
118
基本特許以降の
特許
68
基本特許に対して
226

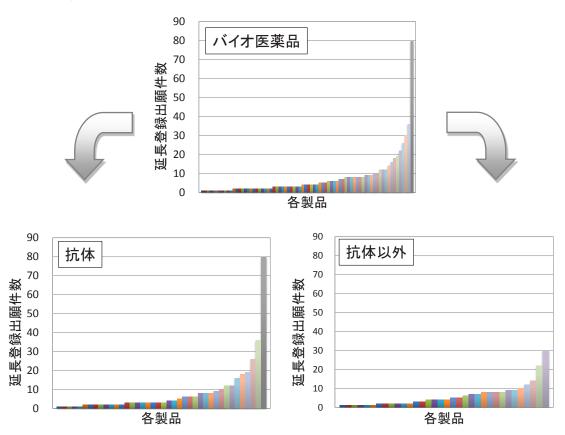
図 31 延長登録の出願対象特許の分類

出所:特許庁公報およびサンエイレポートをもとに作成

各製品^{注)} について延長登録の出願状況を見てみる(図 32)。1 製品あたりの延長登録の出願件数については、最大値は抗体では80件、抗体以外では30件であり、平均値はバイオ医薬品全体では7.46件、抗体8.60件、抗体以外6.12件であった。各製品の基本特許が出願された研究開発時から現在までの期間が異なることから、各製品間の延長登録の出願件数の比較は難しい。しかし、製品によっては多くの延長登録の出願がされているため、このような知財戦略が製品戦略の1つとなっていると考えられる。

注) 有効成分単位とし、異なる規格も含めて1製品とした

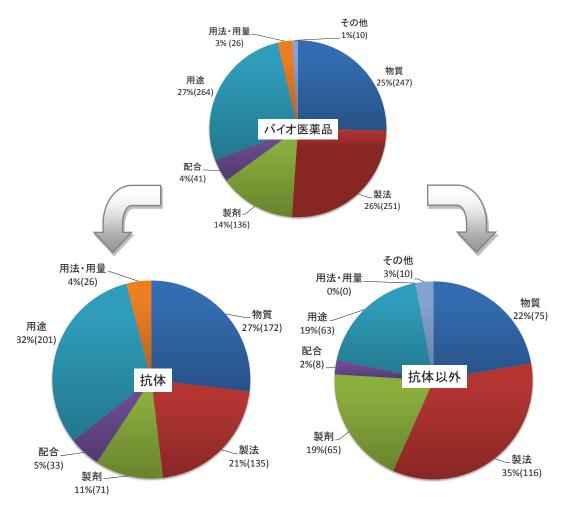
図 32 各製品の延長登録の出願件数



出所:特許庁公報およびサンエイレポートをもとに作成

どのような特許内容に関して延長登録の出願がされているか、クレームの分類に従い集計した。(図 33)。バイオ医薬品全体として多いのは、用途 (27%)、製法 (26%)、物質 (25%)、製剤 (14%) であった。抗体では、用途 (32%)、物質 (27%)、製法 (21%)、製剤 (11%)となり、抗体以外では、製法 (35%)、物質 (22%)、製剤 (19%)、用途 (19%)であった。低分子医薬品では一般的に物質特許が多いことが知られている 9ため、今回の分類結果はバイオ医薬品に特徴的な結果と考えられる。バイオ医薬品においては製造方法が品質に大きく影響するため、各社各製品ごとに独自の製法 (細胞、培養方法、精製方法等)を検討し、堅牢な製造プロセスを確立している。そのため製法に関する特許が延長登録の出願の対象となりうる重要な特許の1つであると考えられる。また、用途や製剤に関する特許は、適応拡大や剤形追加など各製品のライフサイクルマネジメントにも関連してくるため製品戦略の上でも重要な特許となる。

図 33 特許延長クレームの分類



注:大部分の延長登録の出願において、複数の分類項目が含まれているため分類項目の合計は出願件数とは一致しない

基本特許出願からの時間経過を抗体医薬品に関して見てみる (図 34、表 6)。次の特許 (基本特許以降の特許) 出願までの期間は平均 4.54 年、承認までの期間は平均 12.31 年であり、最初の延長登録の出願までは平均 12.54 年となっている。延長登録の出願は、基本的に承認後 3 月以内と定められている 10)。今回の調査においてもこの期間の平均は 85 日であり、承認を受けると薬事部門と知財部門が連動して 3 ヶ月以内に延長登録の出願がされている。また、本来の特許権の存続期間 (特許出願の日から 20 年) の満了後は、延長登録の出願することができないと定められている 10)。各製品の最初の延長登録出願の最大値は 19.41 年であり、また全 344 件の延長登録出願の延長対象特許からの最大値は 19.89 年であるなど、製品によっては本来の特許満了直前まで延長登録に向けた取組みがされている。

図 34 各製品の基本特許出願からの期間

注:抗体医薬品38品目に対する解析(適応拡大に対する延長登録と考えられる2品目については除外した)

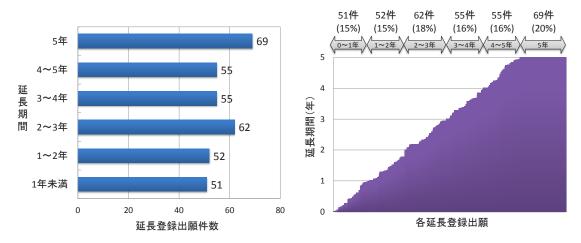
基本特許出願から(年) 次の特許 最初の延長登録 承認まで 出願まで 出願まで 平均 4.54 12.31 12.54 最小 0.02 6.00 6.25 最大 14.52 19.17 19.41

表 6 基本特許出願からの期間

出所:特許庁公報およびサンエイレポートをもとに作成

抗体医薬品の344件の各延長登録の出願について特許延長期間を見てみる。延長期間は5年間を限度と定められており、最長となる5年の延長期間としているのは69件と全体の2割であった(図35左)。5年未満の延長期間においては、各延長期間年数に数十件ずつに分散しており、全体の平均としては2.98年の延長期間であった。また、延長期間の長さ順にプロットすると、各延長登録の出願において延長期間は様々であることが分かる(図35右)。1年未満の非常に短い延長期間であったとしても延長登録の出願がされている状況を示しており、特許延長の重要性を窺い知ることができる。

図 35 特許延長期間の分類



クレームの種類による特許延長期間を比較するために、図 33 で示したクレーム件数の多い物質、製法、製剤、用途に関して、複数のクレームがある特許ではなく、1 種類のみのクレームとなっている特許に対する延長登録出願 148 件を抽出し分析した。特許延長期間はそれぞれ、用途(3.57 年)、物質(3.16 年)、製法(2.24 年)、製剤(2.16 年)となり、クレームにより延長期間の差が見られ、対応した臨床試験の期間の長さの違いなどが影響していると考えられる(図 36)。

バイオ医薬品について特許権の存続期間の延長登録出願という側面から分析することにより、バイオ医薬品の特許の状況の一面を明らかとした。製品によってどのような特許出願がされているか状況は異なる可能性はあるが、バイオ医薬品の研究開発、承認、ライフサイクルマネジメント、バイオシミラーへの対応といった様々なステージにおいて、延長登録を含めた知財戦略が、製品戦略の一翼を担っていると考えられる。

特許権の存続期間の延長制度を含め特許制度は、発明の保護と研究開発成果の社会への 還元の両者のバランスの上に成立する。前者は新たな発明に向けて更なる研究開発への投 資へ、後者は発明利用可能な裾野の拡大・新たな融合的創造へと繋がる可能性もあり、産 業全体からみると産業発展にはいずれも必要な要素となる。それ故、そのバランスを規定 する支点としての特許制度とその戦略的な利活用が重要であろう。

0% 20% 40% 60% 80% 100% 5年(29件) 4~5年(22件) ■物質 3~4年(16件) ■製法 長 ■製剤 期 2~3年(26件) 間 ■用途 1~2年(32件) 1年未満(23件) 6件 8件 3件 10件 13件 11件 5件 3件 2件 8件 3件 7件 17% 6% 13% 17% 21% 27% 10% 16% 10% 6% 35% 23% 0-1年 2-3年 3 0-1年 3-4年 製法(31件) 物質(48件) 延長期間(年) 5 延長期間(年) 3 5 0 0 各延長登録出願 各延長登録出願 7件 4件 14件 7件 1件2件 2件 4件 1件 12件 8件 6% 21% 12% 3% 24% 0- 1-2年 2-3 3 4-5年 11% 20% 20% 3% 6% 35% 3-4年 4 5 5年 0-1 2-3年 用途(34件) 製剤(35件) 延長期間(年) 3 5 延長期間(年) 3 5 各延長登録出願 各延長登録出願 製法 製剤 物質 用途 全体 平均延長期間(年) 3.16 2.24 2.16 3.57 2.98 抽出した出願件数 35 34 344 48 31

図 36 クレーム分類による特許延長期間の比較

4 バイオ後続品 (バイオシミラー) 市場に関する分析

上市から 30 年以上経過しているバイオ医薬品もあり、前項で分析した特許保護期間や再審査期間(欧米ではデータ保護期間)が終了すると、その後続品であるバイオシミラーがもう 1 つのプレーヤーとしてバイオ医薬品市場に加わっている。次に、このバイオシミラーがどの程度、市場を占有しているのかに注目して解析を行った。

4.1 バイオシミラー市場

バイオシミラーの承認品目数の増加とともに、バイオシミラー市場は年々着実に拡大しており、2016年のバイオシミラーの売上は、世界では約16億ドル、日本では約184億円となっている(図37、38)。2022年には、世界市場は現在の約5.6倍の約90億ドルになるというEvaluate社の予測もあるが、米国や新興国での動向により、市場予測は影響を受け、変動する可能性も考えられる。実際、2020年の世界市場予測は、2016年の報告では47億ドルとされていたのに対し、2017年には62億ドルと上方修正されている。市場予測に関しては世界動向により今後も変化する可能性がある。

【世界】 【日本】 200 10,000 180 9.000 160 8,000 140 7,000 売上高(百万 US\$) 6,000 5,000 4,000 60 3,000 40 2,000 1,000 20 `\$ 200, 201, 200, 200, 201, 201, 2013, 2014, 2012, 2016

図 37 バイオシミラー市場の推移

出所: EvaluatePharma および Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

その他 (207) 2% インスリン (1393) 16% 抗体:がん (2074) 23% G-CSF 抗体 _(1280) 14% 炎症性疾患 (69) 1% エポエチン (720) 8% TNF-a抗体 サイトカイン (2665) 30% (189) 2% ホルモン (396) 4% (単位:百万US S)

図 38 2022 年の品目別バイオシミラー市場予測

出所: EvaluatePharma をもとに作成

4.2 承認品目

日米欧でのバイオシミラーの承認は、欧州が最も早く、2006 年に成長ホルモンのバイオシミラーが承認されて以降、11 種類 31 品目が承認されている。ガイドラインの整備 11 など使用環境も整い、バイオシミラーの承認に関しては、欧州が先行している状況である。日本では、後を追うように 2009 年に成長ホルモンのバイオシミラーの承認を皮切りに、現在では 6 種類 10 品目が承認されている。米国では、9 種類 13 品目のバイオシミラーが承認されるなど、最近では特に承認品目の増加が際立っており、品目数では日本を上回っている(表 7 、図 39)。

欧州で2010年以前に承認されたバイオシミラーに対応する先行品は1990年頃の承認であるのに対し、近年承認されたバイオシミラーに対応する先行品は2000年前後の承認であり、最近では抗体や受容体融合タンパクに対するバイオシミラーも登場してきている。これは先行バイオ医薬品の内訳の割合が、ホルモンやサイトカイン類から抗体医薬にシフトしつつあることも反映しており、また、より分子量が大きくかつ分子構造の複雑なバイオシミラーの商用生産が技術的にも可能になっていることも示している(図40)。

また、日本と欧州の承認時期を比較すると欧州先行という状況に変化はないが、かつてはタイムラグが3~4年あったのに対して、近年では1年程度あるいは1年未満と、短くなっている品目もある。

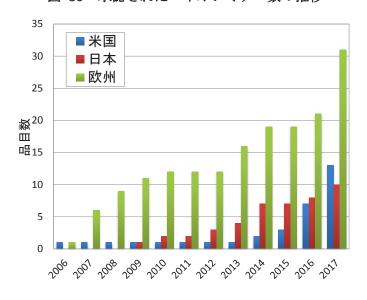
さらに、米国でもバイオシミラーに関するガイダンスの策定 ¹²⁾など環境が整備されつつあるため、世界のバイオ医薬品市場の半分以上を占める米国において、バイオシミラーが今後どのように浸透していくかは注目されるところである。

表 7 バイオシミラー承認品目

	先行品					バイオシミラー									
	分類	名称	承認年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	成長ホルモン(hGH)	somatropin	1987	•											
	エリスロポエチン(EPO)	epoetin alfa リスロボエチン(EPO)	1988		•										
		epoetin zeta			•										
	G-CSF	filgrastim	1991			•	•	•			•	•			
	卵胞刺激ホルモン	follitropin alfa	1995								•	•			
欧州	インスリン類	insulin lispro	1996												•
EA711	抗CD20抗体	rituximab	1998												•
	抗TNFα抗体	infliximab	1999								•			•	
	インスリン類	inslin glargine	2000									•			•
	TNFα受容体融合タンパク	etanercept	2000											•	•
	副甲状腺ホルモン(PTH)	teriparatide	2003												•
	抗TNFα抗体	adalimumab	2003												•
	成長ホルモン	ソマトロピン	1988				•								
	エリスロポエチン	エポエチン アルファ	1990					•							
日本	G-CSF	フィルグラスチム	1992							•	•	•			
山本	抗CD20抗体	リツキシマブ	2001												•
	抗TNFα抗体	インフリキシマブ	2002									•			•
	インスリン類	インスリン グラルギン	2003			_	_			_		•		•	
	G-CSF	filgrastim	1991					, i			, i	•	•		
	成長ホルモン	somatropin	1995	•											
	インスリン類	insulin lispro	1996												•
米国	抗TNFα抗体	infliximab	1998											•	•
不国	抗HER2抗体	trastuzumab	1998												•
	TNFα受容体融合タンパク	etanercept	1998												
	インスリン類	inslin glargine	2000											•	
	抗TNFα抗体	adalimumab	2002											•	•
	抗VEGF抗体	bevacizumab	2004												•

出所:国立医薬品食品衛生研究所ホームページを参照し、Pharmaprojects をもとに作成

図 39 承認されたバイオシミラー数の推移



出所:国立医薬品食品衛生研究所ホームページを参照し、Pharmaprojects をもとに作成

149,000 150,000 160,000 148,000 140,000 120,000 100,000 分子量 80,000 60,000 40,000 31,000 28,000 22,125 18.799 20,000 6,063 4,118 n KJNX JA A AND A ANI THE フ^{ベルガラチギレ} 7KIIHELE-) THANK! -)1+C12-) K)257) 大松工学)

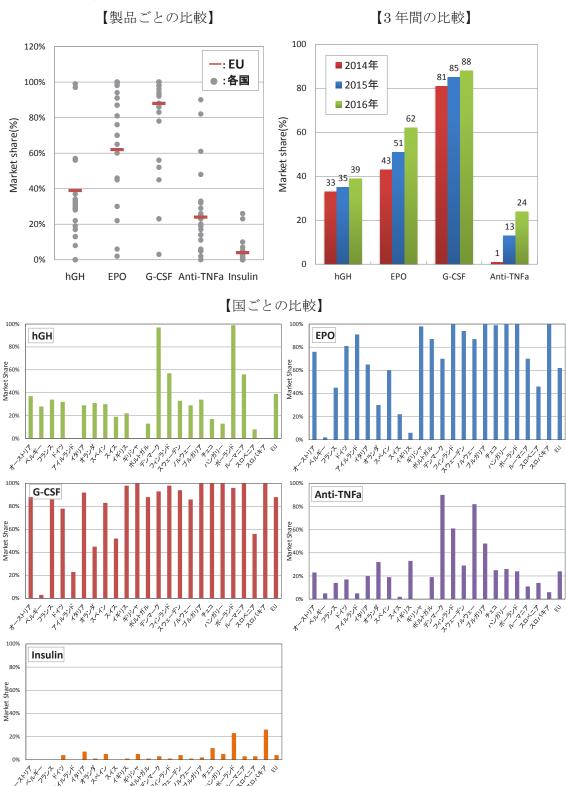
図 40 承認されたバイオシミラーの分子量比較

出所:各添付文書をもとに作成

4.3 バイオシミラー市場占有率

バイオ医薬品市場およびバイオシミラー市場が各々拡大する中、どの程度バイオシミラーが市場を占有しているのかについて、承認品目数、ガイドライン整備状況とも先行している欧州に関して、IQVIA 社 (旧 Quintiles IMS 社)の報告 13)、14)、15)から状況をみてみる。以下の 5 種類のバイオ医薬品 (成長ホルモン (hGH)、エリスロポエチン (EPO)、G-CSF、抗 TNF-α抗体 (Anti-TNFa) およびインスリン)における 2016 年のバイオシミラー市場占有率に関して、製品ごとの比較、2014 年からの各年比較、国ごとの比較を行った(図 41)。市場占有率は製品によっても異なり、また、国によっても異なる様子が窺える。EU 全体としては、占有率が高い製品順としては、G-CSF88%、エリスロポエチン 62%、成長ホルモン 39%、抗 TNF-α抗体 24%、インスリン 4%となる。バイオシミラーの使用により薬剤費をコントロールする側面もあるため、薬価や各国の医療経済事情、使用促進策なども市場占有率に影響しているものと考えられる 16)。

図 41 欧州各国でのバイオシミラー市場占有率

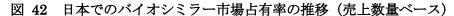


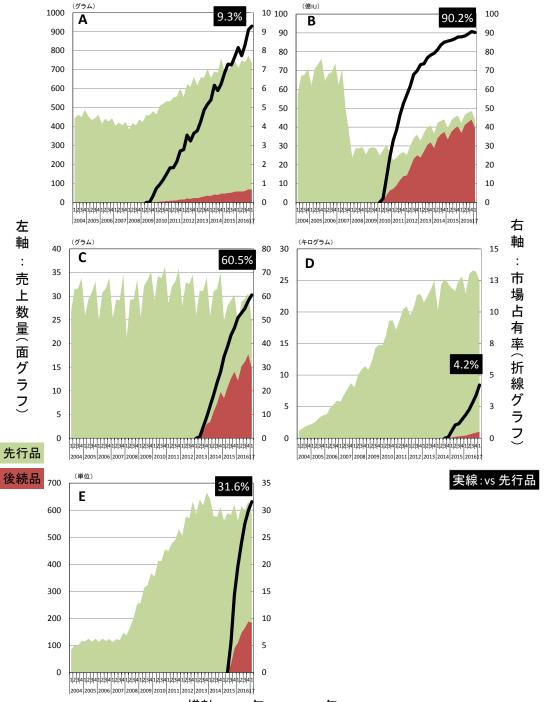
出所: Copyright © 2018 IQVIA. The Impact of Biosimilar Competition (May 2017, June 2016 および November 2015)をもとに作成 無断転載禁止

次に日本におけるバイオシミラー市場占有率について、 $A\sim E$ の 5種類のバイオ医薬品(成長ホルモン、エリスロポエチン、G-CSF、抗 TNF- α 抗体およびインスリン)に対し、売上数量ベースでの比較をした(図 42)。各グラフの左軸は売上数量を表し、面グラフの色は緑色が先行品、赤色が後続品の売上数量を示している。売上数量は、ある製品の各規格の売上数に当該有効成分含量を掛けて算出し、それら全規格の合計値である。右軸は折れ線グラフで先行品に対するバイオシミラーの市場占有率を売上数量ベースで表し、グラフ内の数値は直近の市場占有率である。グラフの横軸は 2004 年 1Q から 2017 年 1Q までの 4 半期ごとの時間軸を示している。 $A\sim E$ の各バイオシミラーの直近の市場占有率は、それぞれ9.3%、90.2%、60.5%、4.2%および 31.6%となり、製品によって大きく異なることが分かる。

さらに、バイオ医薬品の市場には先行品とバイオシミラー以外にも、同様の薬効・標的分子種を持つその他のバイオ医薬品も上市されている。そのためこれらの「その他の競合品」も含めた市場全体を分母としても加え、同じく 5 種類のバイオ医薬品(A~E)に関して、売上高ベースで市場占有率を比較した(図 43)。各グラフの左軸は売上高を表し、面グラフの色は青色がその市場でのその他の競合品、緑色が先行品、赤色が後続品の売上高を示している。右軸はバイオシミラーの占有率を売上高ベースで表し、折れ線グラフの実線が先行品に対する占有率、点線がその市場全体に対する占有率を示している。グラフ内のそれぞれ数値は直近の占有率である。グラフの横軸は 2004 年 1Q から 2017 年 1Q までの 4 半期ごとの時間軸を示している。

先行品に対する占有率は、売上高ベースで解析すると、先行品より後続品の薬価が低いという影響があるため、図 42 で示した売上数量ベースでの解析結果より低くなっている。バイオ医薬品 B のように先行品に対する占有率が 83.5%と高くても、その市場全体に対しては 7.5%と低くなるケースも見られる。この市場には先行バイオ医薬品の改良型であるバイオベターが 2007 年頃、上市されたことにより、その他の競合品の売上が増加した影響も大きいと考えられる。同様にバイオ医薬品 C においても、先行品に対する占有率は着実に上昇し 50.2%となっているが、2014 年頃のバイオベター上市によるその他競合品の売上増加に伴い、市場全体に対する占有率は 12.1%と最近では横ばいになっている。Bと C におけるバイオベター市場占有率は、それぞれ 84.2%と 60.2%であり、それぞれの市場におけるバイオシミラーの市場占有率にバイオベターが大きな影響を与えていると考えられる。また、バイオ医薬品 A や D のように、後続品の占有率が低い状態が続いているものもある。このようにその他競合品も含めた売上高を用いた解析により、市場全体が拡大傾向なのか成熟期なのかといった市場動向が把握でき、その中でのバイオシミラーの市場占有率の変化を分析することができる。



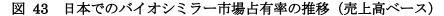


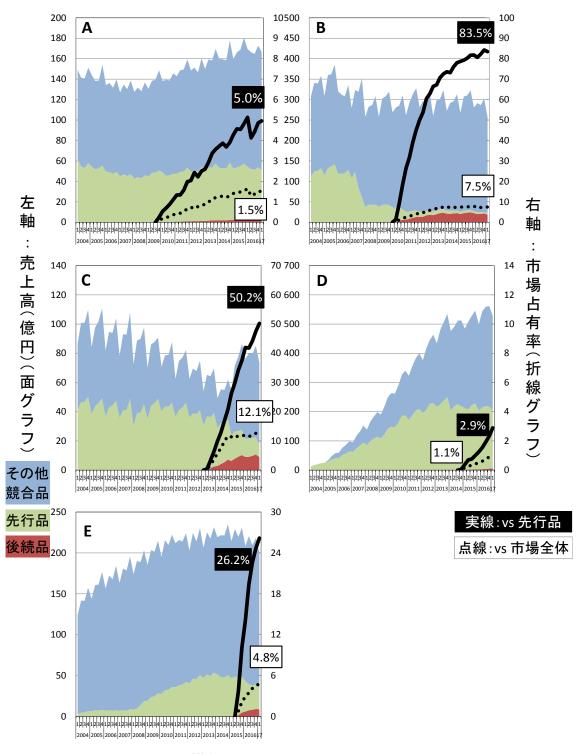
横軸:2004年1Q~2017年1Q

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017 年 3 月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

注: 先行品とバイオシミラーで市場を画定

売上数量は、製品の各規格の売上数に当該有効成分含量を掛けて算出し、それら全規格の合計値 市場占有率の目盛の最大値は各グラフで異なる





横軸:2004年1Q~2017年1Q

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017 年 3 月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

注: 先行品とバイオシミラー及びその他の競合品も含めた市場を画定

市場占有率の目盛の最大値は各グラフで異なる

図 42 や図 43 では市場動向を把握するため 2004 年から 2017 年までの長いスパンでの解析を行ったが、製品によって市場占有率に関する状況が異なることから、次に、各製品の占有率拡大のスピードを比較するために、日本で上市されている $A\sim E$ の 5 種類のバイオ医薬品(成長ホルモン、エリスロポエチン、G-CSF、抗 $TNF-\alpha$ 抗体およびインスリン)のバイオシミラーの発売開始時期を揃えて、売上数量ベースで市場占有率の推移を比較した(図44)。バイオシミラーB と E のようにグラフの立ち上がりが早い製品と、A と D のように緩やかな製品、その中間 C というように、占有率拡大のスピードは製品によって様々であることが分かった。

В 市場占有率(%) Ε バイオシミラー発売後の四半期数

図 44 日本でのバイオシミラー市場占有率推移の比較(売上数量ベース)

出所: Copyright © 2018 IQVIA. JPM 2017年3月 MAT をもとに作成 無断転載禁止

市場から見た占有率に影響する可能性のある因子としては、製品側の因子として、承認されたバイオシミラー数や上市後の経過年数、バイオベターの上市やその他の競合品の存在も影響すると考えられる。また、そのバイオシミラーについての各社の営業戦略やラインナップの中での位置づけも影響因子になりえ、製品のモダリティ(ペプチド、抗体)なども影響するのではないかと考えられた(表 8)。

臨床現場における使用環境側の因子としては、患者数、患者背景(成人、小児)や投与期間(短期、長期)、治療ガイドラインにおける位置づけなど使用方法に依存する因子もある。また、包括医療費支払い制度(DPC)や公費助成、高額療養費制度など現行制度と関連した中で、使用者側(医療機関や患者)のインセンティブも含めた制度的な因子も、バイオシミラーの使用において動機付けとなり占有率に影響すると想定される。

表 8 市場から見たバイオシミラー占有率に影響する可能性のある因子

【製品側の因子】

- 承認されたバイオシミラー数
- 上市後の経過年数
- バイオベターの上市
- ・その他の競合品の存在
- ・各社の営業戦略
- ・各社のラインナップの中での位置づけ
- ・製品のモダリティ(ペプチド、抗体)

【使用環境側の因子】

- 患者数
- ·患者背景(成人、小児)
- 投与期間(短期、長期)
- 治療ガイドラインにおける位置づけ
- ・現行制度との関連性
- ・インセンティブも含めた制度的な因子

出所:医薬産業政策研究所にて作成

4.4 開発状況

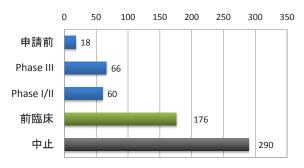
今後もバイオシミラー市場は拡大すると予測されているため、現在のバイオシミラーの 開発状況を調査した。

開発ステージとしては、臨床開発~申請前段階に 144 品目、前臨床段階に 176 品目と多くの品目が登録されており、今後の上市品目の増加が予想される(図 45)。一方で、開発中止になっている品目も 290 品目と多く、後続品とはいえバイオシミラー開発の難易度の高さも伺える。開発中止の理由まではデータベース上では明記されていないが、品質分析における先発品との多面的な同等性/同質性の確保、製造一貫性など製造面での課題や臨床試験の実施や、開発スピードなどが考えられる。

また、開発品目を見ると、1つの先発品に対して複数の会社が開発を進めている(表 9)。 製造者側から見れば競争の激化が予想され、使用者側から見れば上市後の選択肢の拡大に も繋がる。各品目の同等性/同質性の程度、情報提供の充実、安定供給体制の確立等が差 別化の要因になるかもしれない。

開発している企業国籍について上位 20 か国を見てみると、新薬創出国であり、バイオシミラーに関する指針やガイドラインが整備されている日米欧の国々も含まれるが、インド、中国、台湾などのアジア各国含め、新たな企業が参入する状況となっている(図 46)。

図 45 開発ステージ別バイオシミラー品目数



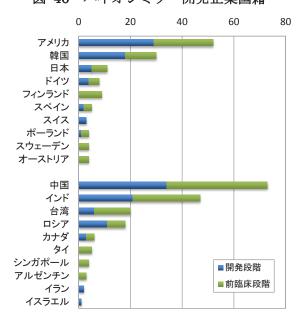
出所: Pharmaprojects をもとに作成

表 9 バイオシミラー開発品目数

	開発中	前臨床	中止
adalimumab	20	11	9
filgrastim	13	10	16
rituximab	13	3	26
bevacizumab	19	13	13
trastuzumab	12	11	16
Interferon	6	5	16
etanercept	7	4	12
insulin	6	9	13
infliximab	7	4	8
darbepoetin	6	0	3

出所: Pharmaprojects をもとに作成

図 46 バイオシミラー開発企業国籍

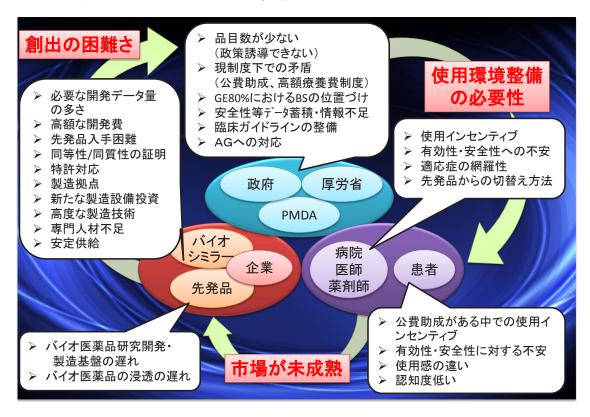


出所: Pharmaprojects をもとに作成

4.5 日本における課題

最近、日本の政府から発出される様々な文書の中には、バイオ医薬品やバイオシミラーの開発支援策等に関する記述が含まれている。平成29年6月に発出された「経済財政運営と改革の基本方針2017」「177の中では、バイオ医薬品に関しては以下のように示されている。「バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ、バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに、2020年度(平成32年度)末までにバイオシミラーの品目数倍増(成分数ベース)を目指す。」とされている。これは、バイオシミラーの使用拡大に向けて国が目指す方向性を示すとともに、日本のバイオ創薬産業振興策とも関連してくると捉えられる。しかしながら日本におけるバイオシミラーの浸透に向けた課題はいくつか考えられる(図47)。企業側にはジェネリック医薬品とは全く異なるバイオシミラー創出の様々な困難さがあり、制度面等でのバイオシミラー使用環境の整備がまだまだ必要とされている中では、製品によっては臨床現場での使用が進まず市場が未成熟のままで、さらに企業が参入しにくい負のスパイラルも危惧される。

図 47 日本におけるバイオシミラーの浸透に向けた課題



出所:医薬産業政策研究所にて作成

5 バイオ医薬品創薬研究・開発に関する分析

5.1 開発状況

現在のバイオ医薬品の開発状況を見ると、年々開発品目が増加している(図 48)。1995年当時約300品目程度であったのが、現在では2000品目を超える開発品目数となっている。その中でバイオ医薬品開発の分類内訳としては、抗体医薬品が最も多く約650品目が開発中となっている。抗体医薬品の開発品目数も年々増加している状況であり、特に2005年以降は、開発品目数の増加が大きい。このような後期開発品目数の増加という現状もあり、今後の抗体医薬を含めたバイオ医薬品の市場拡大が予測されているものと考えられる。

図 48 バイオ医薬品と抗体医薬品の開発状況 【バイオ医薬品】 【バイオ医薬品の内訳】 2500 200 300 400 500 600 700 ■ Pre-registration ■ Phase III 抗体 2000 ■ Phase II ワクチン Phase I 細胞治療 1500 鰲 皿 遺伝子治療 1000 ■ Phase I ■ Phase II 500 ■ Phase III 酵素 ■ Pre-registration 血液成分 20, 20, 30, 30, 30, 30, 30, 30, 30, 30, 30, 【抗体医薬品】 700 ■ Pre-registration ■ Phase III 600 ■ Phase II Phase I 500 200 100 48° 48° 48° 40° 40° 40° 40° 40° 40° 40°

出所: Pharmaprojects をもとに作成

これまでに上市された抗体医薬品の国内開発の変遷を、類似薬効比較方式による薬価算 定時の比較薬から見ると、図 49 のように対象疾患や標的抗原によって分類できる。上市品 については、対象疾患として癌や自己免疫疾患などの疾患が多く、標的分子も同じターゲ ットであるケースも見られる。

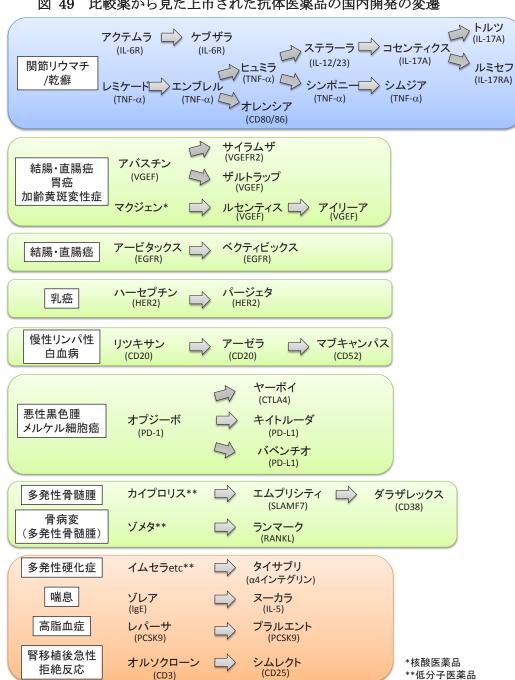


図 49 比較薬から見た上市された抗体医薬品の国内開発の変遷

出所:厚生労働省 中央社会保険医療協議会 各資料「新医薬品の薬価算定について」をもとに作成 注) ヤーボイは海外ではオプジーボより先に承認されている

5.2 適応疾患・標的分子

次に開発品目の対象疾患や標的分子について分析してみる。

特許庁の平成 26 年度特許出願技術動向調査書において、抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移が調査されており、特許出願件数は、がん、自己免疫疾患、感染症やこれら以外の疾患においていずれも増加している(図 50)。比率としては、がんが増加し、自己免疫疾患及び感染症は減少しているが、神経疾患など新たな疾患領域での抗体医薬品の特許出願が増加しており、開発中抗体医薬品には、これまでの適応疾患からの広がりが見られる。

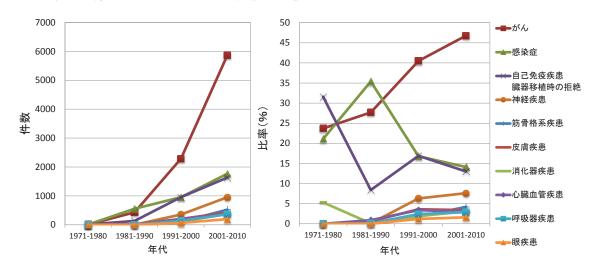


図 50 抗体医薬品の適応疾患別出願件数の推移

出所: 特許庁 平成 26 年度特許出願技術動向調査書 抗体医薬をもとに作成

また、承認された抗体医薬品 62 品目の標的分子を分類すると、CD 分子が 17 品目、増殖因子が 10 品目、サイトカインが 13 品目であり、これら 3 分類で半数以上を占めている。また、CD20 に 6 品目、TNF α には 4 品目と集中しており、増殖因子も 4 種類のみと、各分類において、標的分子のバラエティーは少なく標的分子の種類としては 41 種類であった (図 51)。

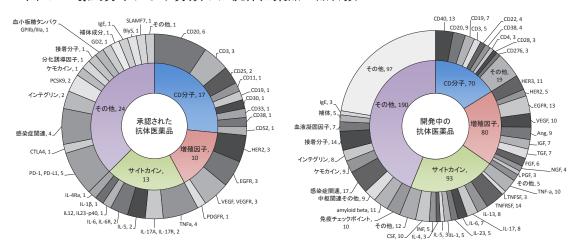
これに対し、開発中の抗体医薬品(488 品目)に関して、標的不明を除き、抽出できた標的分子は232 種類と大幅に増加している。標的分子が特定できた433の開発品目の標的分子の内訳は、CD分子70品目、増殖因子80品目、サイトカイン93品目で、グラフからこれら各分類でのバラエティーが増加しているのが分かる。(図52)

図 51 抗体医薬品の標的分子数



出所: Pharmaprojects をもとに作成

図 52 標的分子により分類した抗体医薬品の品目数



出所: Pharmaprojects をもとに作成

現在開発中の抗体医薬品の標的分子は、いつ頃、発見、報告されたターゲットであろうか?これら232種の標的分子のうち、データベースより最初の報告年数が判明したのは約8割にあたる185種であった。分析の結果(図53左)、年代別の比率では、1980年代前半2%、1980年代後半22%、1990年代前半28%、1990年代後半34%、2000年代前半14%、2000年代後半以降0%が、それぞれ標的分子の最初の報告年にあたる。また、開発品目数で分類すると、標的分子の最初の報告年が判明した開発品は357品目である。分析の結果(図53右)、年代別の比率では、1980年代前半2%、1980年代後半32%、1990年代前半27%、1990年代後半29%、2000年代前半11%、2000年代後半以降0%が、それぞれ標的分子の最初の報告年にあたる。前述した標的分子数での分析結果と比較すると、より報告が古い標的分子に対しての開発品目への偏りが見られる。

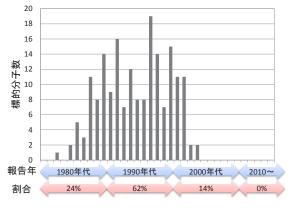
2000年以降にはゲノム解明プロジェクトにおいて、集中的な解析により発見された標的分子も含まれているにも関わらず、現在開発中の抗体医薬品の標的分子の大半が2000年代

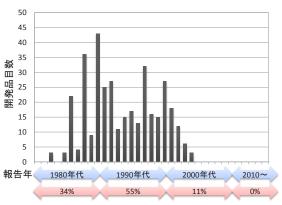
以前に報告された分子である。今回は、開発中の品目に関しての分析であるため、今後、 継続的に抗体医薬品が開発されていくために、創薬研究においては、さらに新しい標的分 子の発掘という課題も見えてくる。

図 53 開発中抗体医薬品の標的分子の報告年

【標的分子報告年次推移】

【標的分子報告年分類による開発品目数】





出所: Pharmaprojects、GenBank、ENA をもとに作成

5.3 次世代型抗体

新規抗体医薬品の研究開発においては、前項 5.2 で述べたように抗体の相手側である標的 分子を新たに獲得する方法と、抗体分子自身を新たな形に変化させる方法が考えられる。 そこで次に、後者の抗体自身の変化について分析してみる。

抗体製造技術としてマウスモノクローナル抗体製造技術が確立し、まず 1986 年にマウス 抗体が承認された。その後、免疫原性の低減や血中濃度維持を目的に遺伝子組換え技術が 進展し、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体が製造可能となり、医薬品として承認される ようになった。

経年的な抗体医薬品の構造分類別品目数の変化を見ると、ヒト化抗体またはヒト抗体にシフトしている様子がうかがえる(図 54)。現在、承認されている抗体医薬品の内訳は、マウス抗体 5 品目(8%)、キメラ抗体 9 品目(14%)、ヒト化抗体 27 品目(43%)、ヒト抗体 22 品目(35%)となっている。また、開発中の抗体医薬品において構造分類できた 355 品目の内訳は、マウス抗体 5 品目(1%)、キメラ抗体 22 品目(7%)、ヒト化抗体 156 品目(47%)、ヒト抗体 152 品目(45%)となっている。マウスおよびキメラ抗体の割合が減少し、ヒト化抗体とヒト抗体共に開発されている点では、最近の承認された品目と同様の傾向であり、抗体分子の構造変化は、ヒト化抗体またはヒト抗体の開発という状況で定着している。

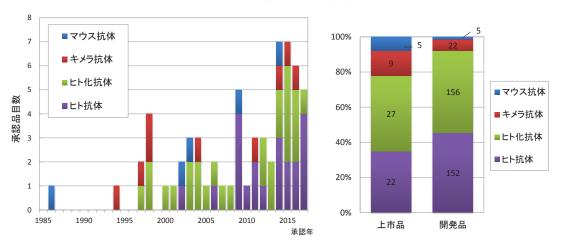
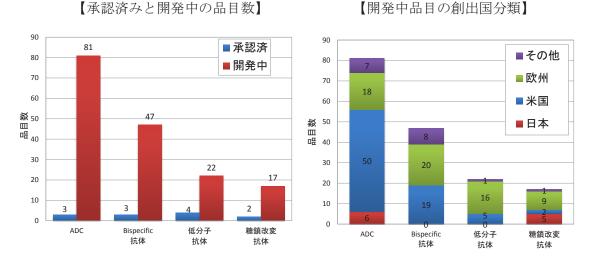


図 54 抗体医薬品の構造分類別品目数

出所: Pharmaprojects および国立医薬品食品衛生研究所ホームページをもとに作成

さらに、抗体分子側のその他の変化を見ると、近年、抗体エンジニアリング技術の進展に伴い、次世代型抗体の研究開発が盛んになりつつある。例として、抗体薬物複合体(ADC:antibody-drug conjugate)、Bispecific 抗体、低分子抗体、糖鎖改変抗体などが挙げられる。次世代型抗体の内、既に上市されている品目もあるが、開発中の品目が多く、今後、臨床開発が進み、より治療効果を高めた薬剤として、次世代型抗体の上市品目数の増加が予想されるところである(図 55 左)。しかし、これら次世代型抗体の創出国を Pharmaprojects の分類に従い分析すると、欧米企業の品目が多く、日本企業の品目は少ないという課題もある(図 55 右)。

図 55 次世代型抗体医薬品の分類



出所: Pharmaprojects をもとに作成し、一部各社ホームページよりデータを補完

最も開発品目数が多いADC に関して、開発品目数の推移を見てみると、1995年から2006年までは10品目以下で推移していたが、2007年以降開発品目が年々増加している(図56左)。最初のADC が日本で承認されたのが2005年、続く2、3番目のADCの臨床試験(Phase I、Phase II)が開始されていたのが2006年頃であるため、先行品の開発が進んだことを1つの契機に、ADCへの関心も高まり、開発が進んだとみられる。

また、ADC の結合薬物を見てみると、上市品では3種類(MMAE: Monomethyl Auristatin E、カリケアマイシン、メイタンシン)のみであった。開示されている情報より37品目の結合薬物が明らかとなり、結合薬物は、上市品の3種類を含め13種類と増加している(図56右)。内12品目はMMAEであり、その他多くは抗腫瘍抗生物質である。副作用頻度の高い薬物や、開発中止になっている薬物をADCという新たな形で再開発している例もある一方で、色素を結合させた新規の光免疫療法(PIT: Photoimmunotherapy)18月、19日など新たな結合薬物も試みられている。このPITの成立要因としては、腫瘍免疫メカニズムの解明、低分子医薬品との融合というADC技術の発展、癌細胞のエネルギー放出を細胞破壊に転用した光工学の応用が挙げられ、これら生物学、化学、物理学といった様々な基礎研究分野の融合により新たな治療法が成立していると考えられる。

ADCには、これら以外にも、上市品にもある放射性標識抗体の開発も5件行われており、またイムノトキシンなどタンパクを結合させた抗体複合体の開発品目もみられ、結合薬物の多様性は広がっている状況である。

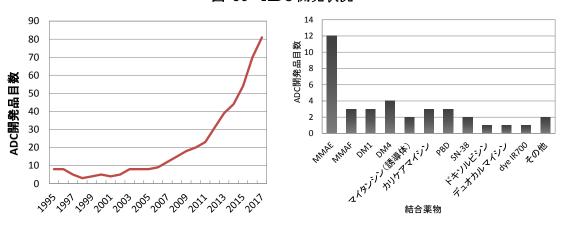
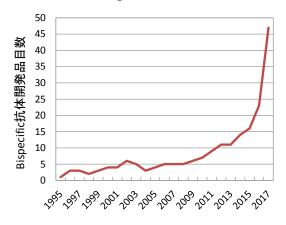


図 56 ADC 開発状況

出所: Pharmaprojects をもとに作成し、一部各社ホームページよりデータを補完

Bispecific 抗体においては、上市品 3 品目の標的抗原は T 細胞表面抗原 CD3 とがん細胞表面抗原の組合せ(CD3 x EpCAM と CD3 x CD19)と血液凝固関連因子であったのに対し、近年開発品目が急激に増加している(図 57)。開発中の品目のうち CD3 との組合せは 13 品目に拡大しており、その他にも、CD3 以外の CD 分子が 4 品目、増殖因子を含む組み合わせは 7 品目、液性因子でもあるサイトカイン同士の組み合わせは 7 品目あり、また感染関連因子の組合せも見られた(表 10)。

図 57 Bispecific 抗体開発状況



出所: Pharmaprojects をもとに作成

表 10 Bispecific 抗体の 2 つの抗原

【CD3を含む】		【増殖因子】		【感染関連】
CD3 x CD7	CD3 x CEA	HER2 x HER3	IGF-1R x HER3	Psl x PcrV
CD3 x CD19	CD3 x CEA	EGFR x HER3	EGFR x MET	
CD3 x CD19	CD3 x B7-H3	VEGF-A x ANG	2 VEGF x ANG2	
CD3 x CD20	CD3 x gpA33	VEGF x DLL4		
CD3 x CD33	CD3 x gp100			
CD3 x CD123	CD3 x PSMA			
	CD3 x EpCAM	【サイトカイン】		【血液凝固関連】
		IL4 x IL13	IL-1 α x IL-1 β	Factor IXa x Factor X
【その他のCD)分子】	TNF- $\alpha \times IL$ -17A	TNF- $\alpha \times IL-17$	
CD32b x CD1	19 CD32b x CD79B	TNF x IL-17	IL-17A x IL-17F	
CD32b x IgE	CD16 x CD30			

出所: Pharmaprojects をもとに作成

上市品と同様の Bispecific 抗体構造であっても、新たな標的抗原の組合せによる従来とは 異なる作用メカニズムが機能するかがポイントになる。Bispecific 抗体の作用メカニズムの 広がりを示す 2 つの標的抗原としては、

- 異なる 2 つの細胞の細胞表面抗原 (癌細胞などと免疫細胞 (T 細胞、NK 細胞など))
- 同一細胞表面上の異なる2つの抗原
- 同一細胞表面上の同一抗原の異なる2つのエピトープ
- 細胞表面抗原と可溶性抗原
- 細胞表面抗原と nanoparticle など
- 異なる2つの可溶性抗原
- 異なる2つのバクテリア抗原

などがある。分類すると、①cell engager:標的細胞と免疫系細胞の距離を接近させ免疫系細胞により標的細胞を攻撃させる、②neutralizer:複数の標的分子が疾患因子の場合に1つの抗体により効率よく中和する、③molecule engager:2つの標的分子の距離を接近させ

生体反応を進めるという欠損因子や機能異常因子の代替などが挙げられる。特に③においては抗体工学の進展により次世代型抗体が新たな標的分子を産み出すという好循環となってくる。

また、次世代型抗体の研究開発が活発になる中で、日本企業は図 55 に示すようにオリジナルな品目は少ないものの、次世代型抗体の創製に必要な技術を有した海外ベンチャー等との技術提携、共同研究、導入を進めている(表 11)。

表 11 次世代型抗体の研究開発に関する日本企業の最近の動向

日付	分類	形態	内容	企業
2013年4月	ADC	技術提携	米国アンブレックス社とのがん領域における 次世代ADC技術に関する提携	アステラス製薬
2013年6月	ADC	技術ライセンス 共同開発	子会社アジェンシス社と米国シアトルジェネティクス社との抗体 - 薬物複合体(ADC)技術に関するライセンス契約 共同開発オプション行使	アステラス製薬
2013年9月	ADC	承認取得	抗悪性腫瘍剤HER2を標的とする初の抗体薬物複合体のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する製造販売承認を取得	中外製薬
2014年1月	ADC	承認取得	悪性リンパ腫治療剤(CD30抗原を標的とする抗体薬物複合体)の日本における製造販売承認取得	武田薬品工業
2015年3月	ADC	技術提携	ImmunoGen社(米)との新規ADC技術の活用に関する提携	武田薬品工業
2015年6月	低分子抗体	導入 (国内開発・販売)	Ablynx社(ベルギー)との関節リウマチ治療薬の抗TNFα 抗体NANOBODYの国内における開発および販売に関する契約締結	大正製薬
2015年7月	糖鎖改変抗体	導出	アストラゼネカ社との抗IL-5Ra抗体に関するオプション契約締結	協和発酵キリン
2015年8月	ADC	臨床開発	独自ADC技術を用いた抗HER2抗体薬物複合体のPhase l試験開始	第一三共
2015年9月	Bispecific抗体	臨床開発	血友病A治療薬のバイスペシフィック抗体がFDAの画期的治療薬に指定	中外製薬
2015年9月	ADC	共同研究	メディミューン(米)とタナベ リサーチ ラボラトリーズ アメリカのがん治療における抗体薬物複合体の共同研究およびライセンス契約締結	田辺三菱製薬
2016年2月	ADC	技術提携拡大 共同開発	Mersana Therapeutics社によるFleximer®抗体薬物複合体ならび新薬候補物質の開発 に関する提携拡大	武田薬品工業
2016年5月	糖鎖改変抗体	ライセンスに向けた契約	IDAC社(日本)とヒト化抗CD4抗体「IT1208」に関する独占的評価ならびにライセンス交渉に関する契約を締結	小野薬品
2016年9月	Bispecific抗体	共同探索研究 クロスライセンス契約	Zymeworks社(カナダ)とのパイスペシフィック抗体に関する共同探索研究およびクロス ライセンス契約の締結	第一三共
2017年3月	多重特異性抗体	創薬提携	スイスNumab社と創薬提携契約およびオプション契約を締結	小野薬品
2017年7月	多重特異性抗体	共同研究	Numab Therapeutics AG社(スイス)との新規抗体医薬に関する共同研究契約締結	科研製薬
2017年8月	Bispecific抗体	承認取得	HEMLIBRA®(エミシズマブ)、FDAよりインヒビター保有の血友病Aに対する承認を世界で初めて取得	中外製薬
2017年9月	Bispecific抗体	研究マイルストンの達成	バイスペシフィック抗体に関するZymeworks社(カナダ)との共同研究の進捗	第一三共
2017年10月	ADC	オプション契約締結	グリコトープ社(ドイツ)との抗体薬物複合体(ADC)に関するオプション契約締結	第一三共
2018年1月	Bispecific抗体	承認申請	CD19とCD3に二重特異性を有するT細胞誘導(BITE®)抗体製剤ブリナツモマブ再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病の治療薬として日本で製造販売承認申請	アステラス製薬
2018年1月	ADC	共同研究契約	癌光免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy、NIR-PIT)に関する計測技術について米国国立がん研究所と共同研究契約を締結	島津製作所

出所:各社プレスリリース、報道等をもとに作成

5.4 創薬研究

日本でのバイオ医薬品市場が拡大しつつある中で、日本のバイオ医薬品の創薬力について分析してみる。2016年の世界の医薬品売上上位100品目をモダリティ分類すると、低分

子医薬品が 66 品目、バイオ医薬品が 34 品目となっている(図 58)。これらの品目の創出 国を見ると、低分子医薬品については日本が 11 品目と米国に次ぐ品目数となっている。一 方、バイオ医薬品ついては日本が 2 品目のみとなっており、世界第 2 位の新薬創出国の日 本であるがバイオ医薬品の創出における貢献は低いと言わざるを得ない。また、承認され た抗体医薬品について創出国を見ると、日本発は 5 品目となり、米国、スイス、イギリス に次ぐ 4 番目となっている(図 59)。また、日本発の抗体医薬の多くは、アカデミアと早期 の段階から共同研究がされていたという特徴もある。

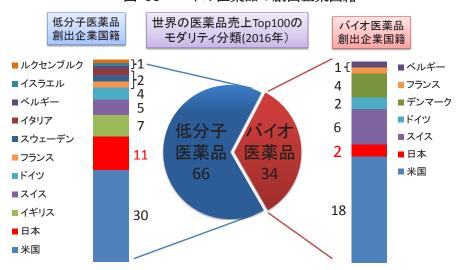


図 58 バイオ医薬品の創出企業国籍

出所: Copyright © 2018 IQVIA. World Review Analyst, LifeCycle, ARK をもとに作成(複写・転載禁止)

出典:政策研ニュース No.52「世界売上上位医薬品の創出企業および主販売企業の国籍 -2016年の動向-」より作成

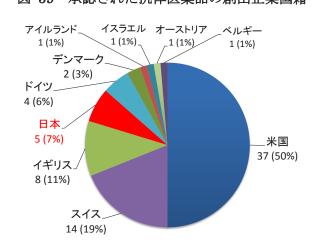


図 59 承認された抗体医薬品の創出企業国籍

出所: Pharmaprojects をもとに作成 注: 一部融合タンパクを含む

5.5 国内行政動向

近年、医薬品産業の政策に関して公表された様々な文書 20), 21), 22), 17), 23)の中に、革新的バイオ医薬品やバイオシミラーなどバイオ医薬品に関連する記述が見られ、行政から見てもバイオは重要なキーワードの1つとなっていると考えられる(表 12)。

表 12 医薬品産業総合戦略や骨太の方針等におけるバイオ医薬品関連記載内容

平成27年9月4日	医薬品産業強化総合戦略	将来的にはイノベーションが高く評価される革新的なバイオ医薬品の製造 販売を目指し、バイオシミラーの製造はその一里塚として捉えることが望ま しい	厚生労働省
平成28年12月21日	薬価制度の抜本改革に向けた基本方針	我が国の製薬産業について、より高い創薬力を持つ産業構造に転換するため、革新的バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等の拡充 を検討する	内閣府 経済財政諮問会議
平成28年12月21日	医療経済的視点も踏まえた医療の研究開発 推進の在り方について	抗体医薬品の開発でも、(中略)。国からの支援として、製造技術研究の支援や共同製造設備の拡張・強化など規模の大きな事業が必要である	AMED
平成29年6月9日	経済財政運営と改革の基本方針2017	バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ、バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに、2020年度末までにバイオシミラーの品目数倍増(成分数ペース)を目指す	内閣府 経済財政諮問会議
平成29年12月22日	「医薬品産業強化総合戦略」の改定	・バイオ医薬品においても有効性・安全性に優れ、競争力がある低コストで 効率的な創薬を実現きる環境を整備していく ・バイオ医薬品・バイオシミラー(医薬品の生産性向上と製造イン フラの整備):バイオシミラーで医薬品への基盤を整備した上、それらの技 術基盤を活用して開発することが期待される我が国発の革新的バイオ医薬 品を市場に投入	厚生労働省

出所:各行政ホームページをもとに作成

日本においては 2015 年 4 月に設立された日本医療研究開発機構 (AMED) のもとで、医療分野における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・環境整備が図られ、多くの事業が展開されている。その中でバイオ医薬品の創薬研究との関連が大きいと考えられる 3 つの事業の状況を以下に挙げる。

「創薬支援ネットワーク」²⁴⁾においては、大学や公的研究機関の優れた研究成果から革新的新薬の創出を目指した実用化研究を支援する支援制度であり、2015 年 10 月には 42 テーマ、2016 年 4 月には 46 テーマ、2017 年 4 月には 54 テーマについて支援が進められており、経年的には支援テーマ数の増加が見られる。しかし、モダリティの分類をすると、低分子医薬品に関するテーマ数が増加しているという傾向が見られるが、抗体医薬品を含めバイオ医薬品に関するテーマ数の増加が見られない(図 60 左)。2017 年 4 月現在の支援テーマをモダリティ分類すると低分子医薬品 41 件、00 年 4 件、00 年 4 月現在の支援テーマをモダリティ分類すると低分子医薬品 41 件、00 年 4 件、00 年 4 月 現在の支援テーマをモダリティ分類すると低分子医薬品 41 件、40 年 40 年 40



図 60 AMED 創薬支援テーマの分類

出所: AMED 創薬支援ネットワークの支援テーマホームページをもとに作成

「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」²⁵⁾では、我が国のバイオ医薬品の国際競争力の強化を目的とし、バイオ医薬品の創出に関する先端的技術を有する機関に対して、製薬企業が抱える技術的課題の解決及び世界初の革新的な次世代技術の創出を目指した委託事業である。平成 26 年度からの文部科学省の事業を、AMED が引継いで平成 30 年度末までの 5 か年計画にて実施しており、平成 26 年度に 17 件、平成 27 年度には 9 件が採択され、平成 29 年には 4 件の企業とのライセンス契約締結に至っている。(表 13)

表 13 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業における採択課題

H26年度採択課題

- ・特殊環状ペプチドを中核とした革新的次世代バイオ医薬品開発の加速
- ・新規CRISPR-Cas9システムセットの開発とその医療応用
- ・第3世代ヘテロ核酸の開発
- ・毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築
- ・任意の遺伝子発現制御を可能にする革新的ポリアミド薬剤の開発
- ・ヒトIgG特異的修飾技術による多様な機能性抗体医薬の創出
- ・多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発
- ・高分子ナノテクノロジーを基盤とした革新的核酸医薬シーズ送達システムの創出
- ・染色体工学技術を用いたヒト抗体産生ラットの作製
- ・革新的次世代型がん特異的抗体の開発とその臨床応用
- ・臨床腫瘍特異的なシングルドメイン抗体機能複合体の取得技術に関する研究
- ・バイオ医薬品局所徐放のための展開型ナノシート創出技術開発
- ・エクソソーム改変技術を用いた新規ドラッグデリバリーシステムの開発
- ・タンパク質翻訳を促進する新規ノンコーディングRNAを用いた革新的創薬プラットフォームの構築 ・RNAi型医薬品を標的組織ならびに多能性幹細胞で持続的に発現させるウイルスベクター技術の開発
- ・アンメット疾患領域を開拓するスマートなケモバイオ抗体
- ・バイオ医薬品評価のための新世代ヒト化マウスの開発

H27年度採択課題

- ・次世代バイオ医薬品を目指した低分子二重特異性抗体の基盤技術開発
- ・新規アミノ酸を用いた高親和性・高安定性VHH抗体の作製技術の開発
- ・骨格筋指向性のあるペプチド付加モルフォリノ核酸DDS技術の臨床応用に向けた開発
- ・組織特異的送達能を有するコンジュゲートsiRNAの創成
- ・糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の高機能化のための解析・制御・管理システムの開発
- ・バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量技術開発
- ・全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発
- ・ゼノ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発
- ・細胞内がん抗原を標的とするT細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発

出所:AMEDホームページをもとに作成

「糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業」^{26), 27)}では、国内の糖鎖に関する基礎研究技術を、創薬標的探索という方向に東ねて支援することにより、国際的にも競争力のある基盤技術を確立し、新たな創薬標的の探索手段の拡充を目指した経済産業省所管の AMED 事業である(表 14)。平成 28 年度から平成 32 年度末までの 5 か年計画で実施されており、成果還元の目的として現在では製薬企業による糖鎖創薬 PJ ユーザーフォーラムが設立されている。

表 14 精鎖利用による革新的創薬技術開発事業における採択課題

研究開発提案①

- ・我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築研究開発提案②
- ・多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用技術開発提案A
- ・ 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常 治療法の開発
 - ・Erexim法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発
 - ・糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発
 - ・世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立
 - ・認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー:モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明
 - ・高感度・高特異性改変レクチン開発によるGAG鎖およびO-GlcNAc修飾を標的とした創薬探索技術の確立

技術開発提案B

- ・ 超高効率濃縮法に基づくCE-LIF-MS微量糖鎖分析システムの開発
- ・糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発
- ・高感受性フコシル化TRAIL受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発
- ・NMRと計算科学の統合による糖鎖の3次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発

出所:AMEDホームページをもとに作成

6 まとめと提言

6.1 現状と課題

これまでの分析結果から見えた現状と課題をまとめる。

- 世界市場と同様に日本においてもバイオ医薬品市場は拡大しつつある。その中で承認されたバイオ医薬品や抗体医薬品の創出起源国を見ると日本オリジナルな品目は少なく、日本は世界第 2 位の新薬創出国であるが、これらバイオ分野のモダリティにおいては日本の貢献度は低い。
- 上市後の適応拡大への取組みにより対象疾患の拡大が見られ、それに伴い利便性向上 に向けた製剤・剤形検討が行われており、より早い対応が必要となる。
- 国内で販売されている抗体医薬品の重量は年々増加しているが、その中で国内生産されている抗体医薬品の割合は約 12%に留まっている。そのため、国内で使用されている抗体医薬品の大部分が海外からの輸入に依存しており、バイオ関連医薬品の輸出入は輸入超過となっている。
- バイオ医薬品に関する用途特許や製剤特許、製法特許に対する延長登録が多く出願されており、これらを含めた知財戦略が、バイオ医薬品の製品戦略の一翼を担っている。
- バイオシミラーの市場占有率は品目により異なる状況にあり、企業側の創出面での困難さ、制度面など使用環境の整備、臨床現場における市場成熟化等様々な課題が挙げられる。またバイオシミラー開発競争の激化が予想される。
- 現在、バイオ医薬品の開発品目数が増加しており、今後もバイオ医薬品市場の拡大が 予測されている。開発品目における創薬標的の広がりが見られるが、これらの創薬標 的の最初の報告年を見ると8割以上が2000年以前に発見・報告された分子であり、古 い標的分子に対する開発がされている。今後、継続的に抗体医薬品が開発されていく ために、創薬研究においては、さらに新しい標的分子の探索が必要となる。
- 抗体エンジニアリング技術の進展に伴い次世代型抗体の研究開発がさかんとなっているが、開発中の次世代型抗体の内、日本オリジナルなものは少ない。

6.2 抗体医薬の今後の展開

現状の抗体医薬品からの視点で、今後の展開として 5 つの方向性を挙げ、その具体案と様々な観点を列挙した(図 61)。方向性としては、①標的分子や対象疾患の拡大、②次世代型抗体への転換、③抗体をツールとして利用、④製剤・剤形の改良、⑤製造方法の改良が挙げられる。

ポテンシャル機能 具体案 その他の観点 中和/アンタゴニスト 直接的作用 新規標的分子同定 方向性 アゴニスト 間接的作用 標的へのアクセス改善 ADCC 標的分子の拡大 単独案 取得困難性の克服 CDC 複合案 ターケ゛ティンク゛ 対象疾患の拡大 既知分子機能解明 未知機能 抗体単独 ADC, ADCM 併用療法 現状の Bispecific, multispecific 医学·薬学 次世代型抗体 抗体医薬品 低分子化 免疫学 への転換 抗体工学 糖鎖改変、糖鎖認識 切り口 タンパク工学 リサイクリング 親和性向上 遺伝子工学 インフォマティクス DDS 特異性向上 ツールとしての Al, Big Data 免疫原性低下 POC確認 利用 動態コントロール 個別化医療 診断薬 予防医療 作用増強 投与ルート、負担軽減 製剤・剤形の改良 新規作用 在宅医療 自己注射 コスト低減 製造サイト 培養工程/精製工程

製造方法の改良

図 61 抗体医薬の今後の展開

出所:医薬産業政策研究所にて作成

利便性向上

① 標的分子や対象疾患の拡大

- ▶ 新規標的分子同定
 - ◆ 疾患ベースの創薬
 - ✓ ゲノム創薬の新しいモデルとして、抗 PCSK9 抗体の例 ²⁸⁾がある。疾患をサン プルとして捉え、例えば家族性 LDL 血症というサンプルからゲノムの情報で ある PCSK9 機能亢進を見出し、そのゲノム情報から薬を探索するという疾患 ベースの創薬モデルである。

シングルユース、連続生産

輸入超過

✓ リバース・トランスレーショナル・メディシンとして、アルツハイマー治療用抗 体 Aducanumab の例 29がある。アルツハイマー患者において症状の進行が緩 やかなど臨床での特徴的なドナーを選抜し、ライブラリーを構築してヒト抗体 を取得し、現在 PIII まで開発が進められている。標的分子として、βアミロイ ドのモノマーではなく凝集体を特異的に標的にしているという特徴もある。い くつかのアルツハイマー治療用抗体の開発が中止されている中で、3極におい て薬事上の特別措置の対象(EMA の PRIME、FDA の迅速審査、厚生労働省 の先駆け審査指定制度)となるなど注目されている。

◆ 抗体が得意とする標的分子の獲得

- ✓ EXPOC (Express Proof of Concept) マウス 30)では、抗体が得意とする分泌 タンパクをマウスに高発現させて表現型スクリーニングを行い、標的分子を見 出す手法を用いることにより、従来のノックアウトマウスを用いた手法では類 推できなかった新たな創薬標的分子の発見に至っている。
- ✓ CasMab 法 ³¹⁾では、標的分子として従来のタンパクに加え、新たに標的タンパクに付加された糖鎖構造の両方を認識する抗体を取得することで、がん細胞への特異性をより高める研究も行われている。

▶ 標的へのアクセス改善

◆ 抗体がアクセス可能な標的タンパクは、分泌タンパクや膜タンパクのみと限界がある。この限界を克服する標的へのアクセス改善という技術革新が加われば、標的分子の拡大につながる。

現状ではハードルは高い面もあるが、標的分子の拡大は、適応疾患の拡大、マーケットの拡大にも繋がると考えられる。2017年12月に米国サンディエゴで開催された Antibody Engineering & Therapeutics 2017において、Overcoming Delivery Challenges Including Brain and Intracellular Targets のセッションが組まれるなど、抗体の標的へのアクセス改善は注目度も高い。

✓ 中枢移行性の改善: 抗体の脳への uptake は、血中濃度と比較してわずか 0.1-0.2%と言われている 32)ため、BBB (blood-brain barrier) の通過が可能と なれば中枢の標的分子の拡大となる。アンメット・メディカル・ニーズの高い 疾患の 1 つでもある神経変性疾患など対象疾患の拡大につながると期待されるため、中枢移行性改善のための研究がされている。

例えば、脳毛細血管内皮細胞表面発現レセプターを介した J-Brain Cargo³³⁾、IgG 結合ペプチドを用いた CCAP (Chemical Conjugation by Affinity Peptide) 法の応用 ³⁴⁾、グルコーストランスポーター1 を介した抗体封入 BBB 通過型ナノマシン ^{35), 36)}、Bispecific 抗体を活用した RMT (receptor mediated transcytosis) ³⁷⁾ など様々な技術研究に取り組まれている。今後は有効性だけでなく安全性の両面からも、さらに研究が進むと考えられる。

✓ 経粘膜 DDS 研究: 抗体医薬品の投与経路は静脈注射や皮下注射が多い。分子 量の大きいタンパク製剤という抗体の特徴があるため、粘膜通過や消化管内で の安定性に課題があり、現状では投与経路が限定されている。新規投与ルート として、膜透過ペプチド (CPP: cell-penetrating peptide) ³⁸⁾などのペプチド ³⁹⁾ を用いた経口投与 ⁴⁰⁾や経鼻投与 ⁴¹⁾の検討や腸溶性カプセル製剤工夫 ⁴²⁾も行わ れており、抗体医薬の新規投与経路の開拓が新規標的の獲得につながることも 期待される。 ✓ 細胞内へのタンパク質導入: 低分子医薬品と比較した時の抗体医薬品の短所として、分子量が大きいため膜透過性が低く細胞内標的分子に到達できない点が挙げられる。このハードルを克服できれば、細胞内標的分子も抗体の標的抗原になる可能性がある。現在、CPP ⁴³)や CCAP 法 ³5)の検討、PEI カチオン化法、バクテリアが毒素を細胞内へ輸送・注入するシステム (Type III secretion system 等) ⁴⁴)やクモ毒由来溶血ペプチド M-lycotoxin ⁴5)を利用した研究などが進められている。

取得困難性の克服

✓ 低分子創薬では創薬標的の1つとして G-protein-coupled receptor (GPCR) があり、1970年以降に55種の新規 GPCR標的分子に対して低分子医薬品が上市されてきた46。しかし GPCRは構造解析が難しく、細胞外ドメインが小さいなど技術的な課題によりこれまで抗 GPCR 抗体を取得することは困難であった。このような抗体取得困難な課題に対しての技術検討47,48により課題が克服できれば、これまで抗体が不得意としてきた領域で標的分子を拡大できる可能性がある49。

② 次世代型抗体への転換

- > ADC, ADCM (Antibody/Drug conjugated Micelle)
- ➤ Bispecific、multi-specific 抗体
- ▶ 低分子化抗体
- ▶ 糖鎖改変抗体(活性向上)
- ▶ 動態改善型抗体(リサイクリング抗体、スイーピング抗体)
 - ✓ 現在、各社において様々な次世代型抗体の研究開発が進められている。一例として開発パイプラインの中で従来型の IgG 抗体プロジェクトが 3 割程度にまで減少し、7 割が次世代型抗体というケースも見られ、今後益々このような付加価値の高い抗体の研究が増えると考えられる。また、それぞれの次世代型抗体の技術の組合せにより、さらなる高機能化次々世代型抗体の創出に向けても研究が行われている。

③ 抗体をツールとして利用

> DDS

✓ 抗体+低分子=ADC となり、抗体+抗体=Bispecific 抗体となる。ADC において抗体は低分子を目的の細胞に運ぶための DDS として働き、Bispecific 抗体においても、片手は therapeutic arm、もう片手は transcytosis や anchoring arm として作用するとなれば DDS として働くこととなる。抗体を DDS のた

めのツールと考え、酵素や核酸、ペプチド、ワクチン、細胞など様々なモダリティと組合せることも1つの方向性となる。組み合わせたモダリティが作用すべき場に誘導する、あるいは抗体活性により作用しやすい場を作り出すという抗体の活用となる。

➤ POC (Proof of Concept) 確認

- ◆ 抗体が医薬品として作用する POC が確認できれば、製造された抗体医薬品を投与 するのではなく、ヒトの体内で抗体を発現・産生させる手法も検討されている。
 - ✓ 抗体誘導ペプチド (Antibody-inducing peptide) は投与後に B 細胞選択的に 作用することにより体内で抗体を産生させるようにデザインされた機能性ペ プチド 500である。
 - ✓ また、抗体遺伝子を組み込んだ菌やウィルスを投与し体内で抗体遺伝子を発現して抗体を産生する in situ Delivery and Production System (i-DPS) 技術 51), 52)や Antibody gene transfer 53)も研究が進められている。
- ◆ POC 確認できた抗体をベースとした低分子創薬など他のモダリティへの展開は、 以下のようなものが考えられる。
 - ✓ 抗体を比較薬とした低分子医薬品の臨床開発
 - ✓ 低分子創薬研究におけるターゲットバリデーションのための研究ツールとしての抗体の活用
 - ✓ 抗体と機能や特性が類似する核酸医薬や低分子の研究開発・経口剤への置換え
 - ✓ ADC からの更なる展開として、ペプチド薬物複合体 (PDCs:Peptide Drug Conjugate) やレクチン融合薬 (LDC:Lectin Drug Conjugate) に関する創薬 研究 54),55)
- ✓ CAR-T 療法 (chimeric antigen receptor T cell therapy): 抗体とがん免疫細胞療法との融合 56),57)

▶ 診断薬

✓ 抗体を診断薬として用いることは、抗体の特異性を活かした展開であり、今後の個別化医療への対応ともなる。上述した multi-specific 抗体や糖鎖認識抗体の研究は、さらにその特異性を高める方向性となる。

④ 製剤・剤形の改良

- ▶ 投与ルート変更、医療従事者・患者負担軽減
 - ✓ 製剤設計や剤形検討は、医薬品としての最終形態を決定する過程であるため、 剤形追加や規格追加などによりエンドユーザーの利便性の向上に繋がる。その ため、製剤・剤形的にも上市時から完成度の高い製品のニーズが高まっている。 最近ではリモコン操作可能なチューブフリーのパッチ式インスリンポンプが 承認され 58)、針なしバイオ医薬品開発 59,60)が検討されるなど新たな剤形の展

開も見られており、今後、医療機器メーカーと早期のデバイス検討への取組み が必要となってくる。

▶ 自己注射への対応

✓ 抗体医薬の対象疾患の拡大に伴い、疾患によっては自己注射が可能なケースもあり通院時間の短縮など患者負担軽減に繋がる。そのためには自己投与可能な剤形開発を進めると共に、通常は医療従事者が行う医療行為を患者自身に委ねるという観点からも、タンパク製剤を扱うために患者のヘルスリテラシー向上も含めた情報提供・教育・フォローも合わせて必要となる。

⑤ 製造方法の改良

- ▶ 培養・精製方法の改良、シングルユースや連続生産への対応
 - ✓ 個々の製造プロセスの改良だけでなく、設備投資からランニングコストも含めた製造全体での製造コスト低減に向けた生産性向上の検討や、様々な対象疾患(対象患者数)に対応可能なフレキシブルな少量多品種製造への取組みと安定供給体制の構築が必要となってくる。また、生産における品質確保と堅牢性の維持、さらにはプロセス開発スピード化にも対応すべく、製造コントロールのための IoT や AI などデジタル技術との融合も今後不可欠になるであろう。

6.3 モダリティ分類から見た抗体医薬の今後の展開

創薬標的分子が枯渇していると言われている一方で、標的に対応する治療モダリティは 多様化している。科学技術の進展に伴い、新たなモダリティの医薬品が市場に登場し、医 療現場で利用されている。市場に登場後もアンメット・メディカル・ニーズに対応すべく、 モダリティの変化が見られ、創薬化学分野の研究対象としては、従来の低分子から中分子 医薬へと、今後の広がりが報告 61)されている。

このように多様化するモダリティの中での、1つのモダリティとしての抗体医薬の今後の 展開も考えておく必要がある。そこでモダリティ分類し、分子量の観点あるいは領域の観 点で、他のモダリティとの関連も含めて抗体側からの視点を重ねてみた(図 62)。

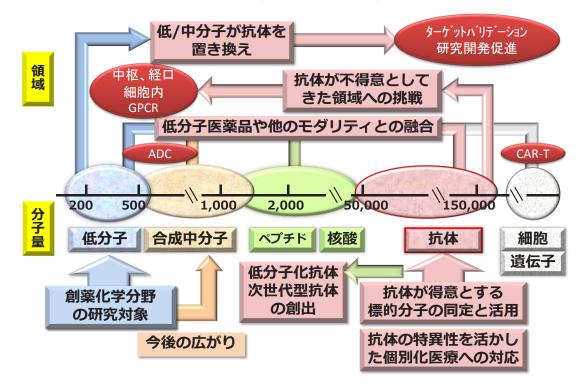


図 62 モダリティ分類から見た抗体医薬の今後の展開

出所:医薬産業政策研究所にて作成

まず、これまでの抗体医薬に関する研究からの延長として、①抗体が得意とする標的分子の同定とその活用や、抗体の特異性を活かした個別化医療への対応がある。また、②低分子化抗体など次世代型抗体の創出や、ADCの例のように③低分子医薬品や他のモダリティとの融合といった展開もある。領域の観点では、④抗体が不得意としてきた領域(中枢、経口化、細胞内、GPCR 抗体等)への挑戦により、これまで低分子医薬品が領域としてきた中で、抗体ができることを新規に開拓でき、逆にこれまで抗体が領域としていた中で、⑤低分子・中分子医薬品への置き換えとなれば、抗体はターゲットバリデーションや研究開発のスピード化というツール的な役割を担うかもしれない。

このように、医薬品には様々なモダリティがある中で、得意分野を活かしこれまでの延 長線上での展開もありながら、少しずつ形を変えたり、融合したり、補完しあったりして、 最適な治療手段を創出しようとする展開である。

6.4 提言

ここまで現状の抗体医薬からの今後の展開、およびモダリティ分類から見た抗体医薬の 今後の展開を示してきた。これらを踏まえ、抗体医薬の更なる発展に向けて有効と考えら れる4つの施策や取組みについて考察した(図 63)。

① 最適な治療手段の提供を目指した、最適なモダリティを選択・コーディネートして創 薬研究できる仕組み作り

抗体ありき低分子ありきの創薬研究だけではなく、多様化するモダリティの中でモダリティ検討から創薬研究を行う。モダリティ選択のステップを経ることにより、なぜそのモダリティなのか治療戦略が明確となり、医療現場における特徴付けが可能となる。その結果、効率的な創薬研究ができ、日本全体としても創薬力向上につながると考えられる。このようなモダリティ選択やモダリティコーディネートを、行政がサポートできる仕組み作りが必要であろう。

② 新規標的分子の獲得と連動した次世代型抗体創出に向けた研究の取組み

抗体エンジニアリング技術が進展し、様々な形の次世代型抗体の創出の可能性が高まる中で、抗体でしか対応できない標的分子を獲得することが、抗体のコンセプトを明確にでき市場におけるポジショニングの確保につながる。抗体エンジニアリングは工学系の要素が強いため、次世代型抗体の創出を疾患原因標的分子の獲得と連動させるには、その工学系技術と医療ニーズ・シーズの早期融合が不可欠である。そのためにも、より早期の段階からの産学連携に加えて、行政によるアカデミア内における異学部交流を促進させる場の設定や、産業界においても様々な企業の異業種間連携が必要になってくる。

③ 商用生産を見据えた次世代型抗体創出

日本における次世代型抗体の創薬研究を、抗体医薬品製造を見据えて検討することにより、入口(創薬)から出口(製造)を見通すことが可能な国内バイオ医薬品創出エコサイクルが形成される。特にバイオ医薬品製造には設備投資、製造プロセス開発、ノウハウの蓄積、人材育成など特有の困難さがあるため、その出口への道筋をつけておくことにより入口のハードルが下がり日本のバイオ創薬研究の活性化へとつながる。そこから国内バイオ創薬シーズが創出されると、そのシーズの国内バイオ製造へとリンクし、相乗効果となって国内産業のイノベーション能力の強化が期待できる。そのためにも次世代型抗体の創薬研究フェーズにおける商用生産の検討の視点の付加と、次世代型抗体にも対応した国内バイオ製造力の強化といった国としての取組みが同時に求められる。創薬段階から生産を見据えることにより開発スピード化にも寄与するため、特に製造ノウハウの蓄積のある企業の協力も必要となる。

④ 次世代型抗体の創薬研究と平行・連携した分析評価技術の向上

従来の抗体医薬が登場した際には、その構造の大きさや複雑さ故に当時の分析技術においては難易度が高く新規分析技術が求められ、分析技術開発は製造技術開発を追いかける形となった。そのため better analysis enables better biologics の考えのもと、現在におい

ても新規分析方法・評価方法の構築が検討され、より高品質なバイオ医薬品の供給や創出に結びついている状況である。今後は1製品としての開発・完成スピードだけでなく、1モダリティとしても第1世代から完成度の高いモノの上市が望まれる。そのため次世代型抗体の創薬研究と平行・連携し、分析技術の向上に向けた課題予測、課題抽出、課題解決といった早期の取り組みが必要である。共通基盤技術構築にもなりえるため、製薬企業だけでなく、公的研究機関とアカデミアや分析機器メーカーとの共同での検討となる。

今は次世代型や新規モダリティと呼ばれていても、時が経てばいずれは後続品開発の対象となり、後続品が登場する可能性がある。第 1 世代から品質面においても完成度の高いモノであれば、バイオシミラーに対しての指標が明確になるため開発が促進され、日本のバイオ医薬産業全体に対しても好影響を与えるであろう。

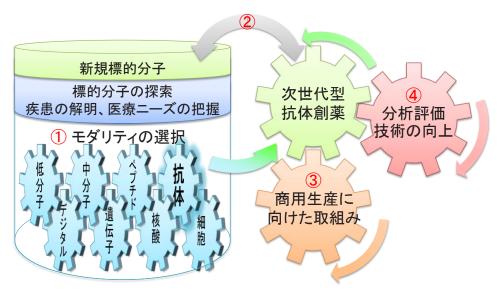


図 63 提言を踏まえた今後の創薬展開

出所:医薬産業政策研究所にて作成

おわりに

本リサーチペーパーを通して、日本のバイオ医薬産業、特に抗体医薬を中心とした現状 把握と課題の抽出、今後の展開について論じた。日本はバイオで出遅れたと言われる一方で、免疫学やライフサイエンス分野も含め日本の基礎研究レベルは高いとも言われており、このポテンシャルをどのようにモダリティツールを用いて活かしていくのか。今回の提言 内容は抗体医薬の視点で示したが、モダリティの 1 つであることを考えると、他のモダリティや次世代のモダリティにも参考となる 1 つのモデルにもなりうる。出遅れたからこそのやり方、気づきもあろう。これからの日本のバイオ医薬産業が、日本の医薬品産業の発展を牽引し、さらなる医療への貢献に寄与していくことに期待したい。

最後に、本研究を行うにあたり、貴重なご助言・サポート頂いた全ての方々に深謝致します。

7 引用文献

- 1) Rader RA et. al. (2014) Biopharmaceutical Manufacturing: Historical and Future Trends in Titers, Yields, and Efficiency in Commercial-Scale Bioprocessing. BioProcessing Journal. 13(4): 47-54.
- 2) 医薬産業政策研究所、リサーチペーパー・シリーズ No.58「日本の医薬品の輸入超過と 創薬の基盤整備の課題」(2013 年 4 月)
- 3) 大政健史 (2008) CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞の BAC ライブラリー構築とその活用. 生物工学. 86(8): 393-395.
- 4) 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 http://cho-mab.or.jp/ (Accessed on 27th February, 2018)
- 5) 日本医療研究開発機構(AMED) https://www.amed.go.jp/koubo/06/01/0601C_00003.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 6) 日本医療研究開発機構(AMED) https://www.amed.go.jp/news/release_2017091503.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 7) 「特許権の存続期間の延長」の改訂後の審査基準(特許庁平成23年12月28日)
- 8) 加藤浩 (2012) 特許権の存続期間の延長制度に関する一考察. 日本大学知財ジャーナル. 5:37-48.
- 9) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.51「新有効成分含有医薬品の特許期間と再審査期間の比較」(2017 年 7 月) の報告の中での調査対象においては、低分子医薬品の場合は約8割が物質特許であった
- 10) 特許法六十七条の二 第三項および特許法施行令第三条
- 11) EMA 「バイオシミラーに関する各種ガイドライン」 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp#Overarching%20biosimilar%20guidelines (Accessed on 27th February, 2018)
- 12) FDA 「バイオシミラーに関する各種ガイドライン」 https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ ucm290967.htm (Accessed on 27th February, 2018)
- 13) The Impact of Biosimilar Competition (November 2015) (IQVIA, ∣ Quintiles IMS)
- 14) The Impact of Biosimilar Competition (June 2016) (IQVIA, ∣ QuintilesIMS)
- 15) The Impact of Biosimilar Competition In Europe (May 2017) (IQVIA, 旧 QuintilesIMS)
- 16) Rémuzat C et. al. (2017) Key drivers for market penetration of biosimilars in

- Europe. J Mark Access Health Policy. 5(1): 1-15.
- 17) 内閣府 経済財政諮問会議「経済財政運営と改革の基本方針 2017」(2017) http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017_basicpolicies_ja.pdf (Accessed on 27th February, 2018)
- 18) Mitsunaga M et. al. (2011) Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. Nat Med. 17(12):1685-1691.
- 19) Sato K et. al. (2016) Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy. Sci Transl Med. 8(352):352 ra110.
- 20) 厚生労働省「医薬品産業強化総合戦略」(2015) http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000096203.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 21) 内閣府 経済財政諮問会議「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」(2016) http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/minutes/2016/1221_2/shiryo_01.pdf (Accessed on 27th February, 2018)
- 22) 日本医療研究開発機構(AMED)「医療経済的視点も踏まえた医療の研究開発推進の在り方について」(2016) https://www.amed.go.jp/news/other/20161226.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 23) 厚生労働省「医薬品産業強化総合戦略の一部改訂」(2017) http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000189123.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 24) 日本医療研究開発機構(AMED)「創薬支援ネットワーク支援テーマ」 https://www.amed.go.jp/program/list/06/network.html (Accessed on 27th February, 2018) https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/theme_list.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 25) 日本医療研究開発機構(AMED)「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」 https://www.amed.go.jp/program/list/06/01/002.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 26) 日本医療研究開発機構(AMED)「糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業」 https://www.amed.go.jp/content/000003931.pdf (Accessed on 27th February, 2018)
- 27) 日本医療研究開発機構 (AMED)「糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業の採択課題」 https://www.amed.go.jp/koubo/06/01/0601C_00007.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 28) 医薬産業政策研究所、医療健康分野のビッグデータ活用研究会 報告書 vol.1 (2016

年7月)

- 29) Sevigny J et. al. (2016) The antibody aducanumab reduces $A\beta$ plaques in Alzheimer's disease. Nature. 537:50-56.
- 30) バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)「化合物等を活用した生物システム制御基盤 技術開発」 http://www.jbic.or.jp/enterprise/developer/008.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 31) Kato Y et. al. (2014) A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin. Sci Rep. 4:5924-5932.
- 32) Poduslo JF et. al. (1994) Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. Proc Natl Acad Sci USA 91 (12):5705-5709.
- 33) 薗田 啓之 (2016) 血液脳関門通過技術. ファルマシア. 52 (11):1051-1053.
- 34) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 委託研究開発成果報告書「ヒト IgG 特異的修飾技術による多様な機能性抗体医薬の創出」
- 35) Anraku Y et. al. (2017) Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. Nat Commun. 8(1):1001.
- 36) ナノ医療イノベーションセンター(iCONM) 「グルコース濃度に応答して血中から脳内に薬剤を届けるナノマシンを開発」(2017) http://coins.kawasaki-net.ne.jp/information/pdf/171019press.pdf (Accessed on 27th February, 2018)
- 37) Neves V et. al. (2016) Antibody Approaches To Treat Brain Diseases. Trends in Biotech. 34(1): 36-48.
- 38) 小泉直也(2013) ペプチド医薬品の経口投与製剤開発のための基礎検討. 上原記念生命 科学財団研究報告集. 27(16)
- 39) Yamaguchi S et. al. (2017) Identification of cyclic peptides for facilitation of transcellular transport of phages across intestinal epithelium in vitro and in vivo. J Control Release. 262:232-238.
- 40) Kamei N et. al. (2018) Exploration of the Key Factors for Optimizing the in Vivo Oral Delivery of Insulin by Using a Noncovalent Strategy with Cell-Penetrating Peptides. Biol. Pharm. Bull. 41 (2): 239-246.
- 41) Kamei N et. al. (2017) Effect of an Enhanced Nose-to-Brain Delivery of Insulin on Mild and Progressive Memory Loss in the Senescence-Accelerated Mouse. Mol Pharm. 14(3):916-927.
- 42) https://www.intractpharma.com/soteria (Intract Pharma Ltd.) (Accessed on 27th February, 2018)
- 43) Sudo K et. al. (2017) Human-derived fusogenic peptides for the intracellular delivery of proteins. J Control Release. 255:1-11.

- 44) Walker BJ et. al. (2017) Intracellular delivery of biologic therapeutics by bacterial secretion systems. Expert Rev Mol Med. 19(e6): 1-15.
- 45) Akishiba M et. al. (2017) Cytosolic antibody delivery by lipid-sensitive endosomolytic peptide. Nat Chem. 9(8):751-761.
- 46) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.50「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析 -過去 47 年間の上市品からの調査-」(2017 年 3 月)
- 47) http://www.nbhl.co.jp/jp/technologies/gpcr.html (株式会社エヌビィー健康研究所) (Accessed on 27th February, 2018)
- 48) http://www.sosei.com/business/businessmodel/gpcr.html (そーせいグループ株式会社)(Accessed on 27th February, 2018)
- 49) Hutchings CJ et. al. (2017) Opportunities for therapeutic antibodies directed at G-protein-coupled receptors. Nat Rev Drug Discov. 16(9): 787-810.
- 50) http://funpep.co.jp/pipeline/pipeline2/(株式会社ファンペップ)(Accessed on 27th February, 2018)
- 51) http://www.anaeropharma.co.jp/ja/technology/(株式会社アネロファーマ・サイエンス)(Accessed on 27th February, 2018)
- 52) Kikuchi T et. al. (2017) In situ delivery and production system of trastuzumab scFv with Bifidobacterium. Biochem Biophys Res Commun. 493(1):306-312.
- 53) Hollevoet K et. al. (2017) State of play and clinical prospects of antibody gene transfer. J Transl Med. 15 (1):131-149.
- 54) Shimomura O et. al. (2018) A Novel Therapeutic Strategy for Pancreatic Cancer: Targeting Cell Surface Glycan Using rBC2LC-N Lectin-Drug Conjugate (LDC). Mol Cancer Ther. 17(1):183-195.
- 55) 産業技術総合研究所「膵がん細胞表面の糖鎖をレクチン融合薬で狙い撃ちーポスト抗体医薬としての新規抗がん治療法開発へー」(2017) http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2017/pr20170926/pr20170926.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 56) Maude SL et. al. (2014) Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 371(16):1507-1517.
- 57) Maude SL et. al. (2015) CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 125(26):4017-4023.
- 58) テルモ株式会社「日本初のパッチ式インスリンポンプの製造販売承認を取得」(2017) http://www.terumo.co.jp/pressrelease/detail/20171113/319 (Accessed on 27th February, 2018)
- 59) 武田薬品工業株式会社「Portal Instruments 社との針を使わない医療用デバイスの共同開発について」(2017)

- http://www.takeda.co.jp/news/2017/20171108_7872.html (Accessed on 27th February, 2018)
- 60) Portal Instruments 社 https://www.portalinstruments.com/product-technology/ (Accessed on 27th February, 2018)
- 61) 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.51「低分子医薬品の標的分子と分子量ー過去 47年間の上市品からの調査ー」(2017年7月)

なお、本リサーチペーパーの内容は、以下の報告を元としている。

第3章

- ・赤羽宏友(2016)「世界と日本のバイオ医薬品市場の比較」医薬産業政策研究所 政 策研ニュース No.49:7-11
- ・赤羽宏友(2016)「バイオ医薬品のライフサイクルマネジメント 適応拡大の観点から-」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.48:46-52
- ・赤羽宏友(2017)「バイオ医薬品によるアンメット・メディカル・ニーズへの取り 組み」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.52:43-50
- ・赤羽宏友(2017)「バイオ医薬品(抗体医薬品)の製剤・剤形検討 利便性の向上と今後の展開-」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.50:9-14
- ・赤羽宏友(2017)「バイオ医薬品(抗体医薬品)の生産動向 -販売重量からの分析-」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.51:9-14
- ・赤羽宏友(2018)「バイオ医薬品の特許権の存続期間延長に関する分析 抗体医薬品を中心に-」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.53:54-58

第4章

- ・赤羽宏友(2016)「バイオ後続品の現状と今後の展開」医薬産業政策研究所 政策 研ニュース No.49:12-17
- ・赤羽宏友(2018)「日本と海外のバイオシミラー市場占有率」レギュラトリーサイエンス学会誌 vol.8 no.1, 35-43

第5章

- ・赤羽宏友 (2015)「バイオ医薬品 (抗体医薬品) の研究開発動向調査 適応疾患 と標的分子の広がり-」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.46:6-10
- ・赤羽宏友 (2016)「バイオ医薬品 (抗体医薬品) の研究開発動向調査 次世代型 抗体への分子構造変化-」医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.47:6-11