

タイトル：アジア 新たなバイオテクノロジーの新天地か？

(Pharmaceutical Engineering, 2016, Volume 36, No 3, 10-19)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 三木 竜介 (Ryusuke MIKI)

バイオテクノロジーはインドを世界的イノベーションハブに変えることができる

著者：Kiran Mazumdar-Shaw

インドのバイオテクノロジー産業は、過去の数十年で、技術的潜在能力の強力なプラットフォームに基づいた、頑健な物とサービスのポートフォリオを構築してきた。この国は世界的にも、世界最大のワクチン生産国、世界規模でのインスリン生産国、遺伝子組み換え綿の輸出国として注目され始めている。時価価値 100 億ドル以上の約 800 社と、過去十年間約 20%の複合年間成長率で安定成長しているインドは、生命科学研究でも世界で最も魅力的な到達地の一つである。良好なビジネス環境で、バイオテクノロジー産業は 2025 年までに 1,000 億ドルの収入を生み出すことができるであろう。

インドは現在、世界のトップ 12 位内、アジアで 2 番目のバイオテクノロジー到達地と評されている。すでにバイオテクノロジーの流行地ではあるが、インドは世界的なバイオテクノロジーイノベーションハブになるために必要なものも持っている。その競争力は、大規模な資格を持った英語を話せる科学者集団や、西洋の約 1/3 の生産コスト、優れた研究施設と最新の医薬品研究所のネットワーク、世界規模の製造設備、多様性にある。

実際、バイオテクノロジーは経済成長と必要な雇用を提供するだけでなく、現代のヘルスケアの挑戦、エネルギー問題、食料安全、環境の持続可能性への答えを見つけることをも保証するため、変革的な社会経済変化を促すものになり得る。この変革的イノベーションは、インド全土のより良い QOL を保証する包括的かつ明るい経済につながる新しい技術、新しい手法、新しい知識を統合する。

インドのバイオ医薬品会社は、糖尿病から腎臓障害、自己免疫疾患、また癌にいたるまで、疾患の持ち主に対して救命的治療を提供するインスリン、エリスロポエチン、モノクロー

ナル抗体、およびその他の組換えタンパク質といった薬剤の入手の増加を支援することによって、世界的な評価を得ている。Shanta Biotechnics および Bharat Biotech などの企業は、ワクチン革命を開拓し、今日、世界の子供の 3 人に 2 人はインド製のワクチンによる予防接種を受けている。

インドのバイオテクノロジー産業における売上高の 3 分の 2 近くを占めるバイオ医薬品部門は、成長の壮大な展望を提供している。世界的な製造規模と生物学、プロセス開発、および工学的技能を考えると、インドは推定 2500 億から 3000 億ドルとなる世界的バイオ医薬品の好機を利用し、価格が手ごろな化学的基盤のジェネリック医薬品による以前の成功をしのぐことができる。

今後、バイオシミラー、バイオメディカル機器、ゲノミクス、バイオインフォマティクスおよび 3D バイオプリンティング、合成生物学、クラスター化された等間隔の短い回文構造の繰り返し配列(CRISPR) の技術を使用した遺伝子編集、研究受託業務、および農業バイオテクノロジーは、業界に新たな成長機会を提供する。

バイオシミラー

短期的には新興市場で、また長期的には発展国市場において、バイオシミラー展開の好機はインドの製薬企業に次なる大型成長をもたらすだろう。バイオシミラー市場は 2013 年の 13 億ドルから、2019 年にはほぼ 240 億ドルに達すると予想される。

インドは、複合生物学的製剤の安価での入手を提供するために、Biocon、Dr. Reddy's Laboratories、Intas Pharmaceuticals、Zydus Cadila、ならびにその他の企業が高品質のバイオシミラーを開発している。バイオシミラー領域において、重要な役割を果たす態勢を十分に整えている。

インドの患者は、2000 年代初頭から、組換えヒトインスリン、インスリン類似体、およびフィルグラスチムなどのバイオシミラーの一部を入手していた。また、より最近では、トラストズマブ、リツキシマブ、およびアダリムマブなどの複合抗体も導入されている。開発中のバイオシミラーによるこの初期の経験は、インドの企業が、この進展する世界的な好機を活用するための道を開くだろう。化学的基盤のジェネリック医薬品によるインドの経験はまた、インドのバイオシミラー企業が、手ごろな価格の最先端の生物学的治療薬を世界中の患者と医療システムに提供することを可能にするだろう。

バイオメディカル機器

自動ルートを通じたバイオメディカル機器における 100%の外国直接投資（FDI）を許可する政府の最近の決定は、インドに世界クラスのバイオメディカル機器を製造するためのチャンスを開いた。FDI 体制の緩和は、また、海外企業が世界中で 4000 億ドルの医療機器市場を開拓するために、インドのコスト優位性を活用することを魅力あるものにした。

インドの医療機器市場の売上高は、現在の 50 億ドルから、2025 年までに 500 億ドルに成長すると予測され、国が業界に対して成長と拡大のための大きな機会を提供している。

ゲノミクス、バイオインフォマティクスおよび 3D バイオ印刷

技術の進歩がゲノム配列決定のコストを下げたため、ゲノミクスおよびビッグデータ分析は、他方で新たなチャンスである。すでに、ゲノム配列決定は、悪性腫瘍の細胞構造を解読するために、また治療法を個別化するために、分子診断、画像処理、およびデータ分析と組み合わされている。その技術力を前提として、Strand Life Sciences などのインド企業は、トランスレーショナル医学研究における課題に対する答えを見つけるために、ビッグデータを通じたバイオインフォマティクスの潜在能力を活用している。Ganit Labs のように、一部ではゲノムデータの配列決定、分析、および解釈のために必要なコストと時間を軽減させている。インドは、ゲノミクス関連のビッグデータに基づく高性能分析の主要提供国として台頭する潜在性がある。

バイオマーカーとコンパニオン診断薬の分野において驚異的な成長の潜在性がある。この領域は、新たな医療の未来であり、治療を個別化させ、バイオテクノロジー応用医薬品の効果を最適化する。高度であるが手ごろな価格の新しい一連の医療監視機器が XCyton Diagnostics や Bigtec Labs などのインド企業によって開発されている。

バンガローに拠点を置く組織工学の新興企業である Pandorum Technologies は、最近、3D 印刷技術の助けをかりて、インド初の人工肝臓組織を作った。これは臓器をつくり、命を救うための 3D 印刷技術の大きな潜在性を示す非常に画期的な出来事である。

インドのバイオテクノロジー産業における売上高の 3 分の 2 近くを占めるバイオ医薬品部門は、成長の壮大な展望を提供している。

合成生物学

合成生物学は、新たな診断法、新規ワクチンや薬剤、および多くの付加価値栄養食品、食材の開発において、世界的な注目を集めている。薬用植物トゥルシ (*Ocimum tenuiflorum* : カミメボウキ) のゲノム配列決定におけるインド人研究者の最近の成功は、ヒトの疾患治療に用いる植物の生理活性化合物を合成するために、合成生物学技術を利用するチャンスを切り開いた。

遺伝子編集

CRISPR-Cas 遺伝子接合によって、科学者は精度、効率性、および柔軟性をもって、安価に、また迅速かつ正確にゲノムを編集することができる。インドのような国では、このようなツールは、国の人口に特有な多くの遺伝性疾患を治療し、撲滅させる大きな潜在性を有している。この技術は、蚊を遺伝的改変させ、マラリア、デング熱、およびチクングニヤなど、蚊が媒介する疾患の蔓延を制限するのに用いることができる。同様に、特定の疾患や害虫に対して抵抗性のある、さらに丈夫な土着植物の品種を作り出すためにも用いることができる。

研究受託業務

インドのバイオテクノロジー企業もまた、第三者の業務提供会社へますます多くの R&D 業務を外部委託している多国籍企業への委託研究業務を提供するのに優位な状況にある。インド企業は、発見および開発業務について、世界的な 670 億ドルの委託研究業務の機会を開拓するのに優位な状況にある。

農業バイオテクノロジー

インドおよび世界のために食糧安全保障を確保するための、かつてない機会によって、第 2 のグリーン・レボリューションを導入するのに農業バイオテクノロジーを活用することができる。インドの陸地面積は世界のわずか 2.3% であるが、世界人口の 17.5 パーセントに当たる食糧安全保障を確保する必要がある。バイオテクノロジーは、収量を高めるための土地や水を追加的に要求することなく、利用可能な資源の使用を最適化する科学技術を提供する。インドには、まさにこれが必要なのである。これらの解決方法はまた、容易に全国で見積もることができ、無疾患で栄養的に強化された作物品種の品質を向上させることができる。

遺伝的に改変された Bt 綿*を選んだインドの農家は、増加した収穫量を通じて、農業バイ

オテクノロジーの初期効果を享受している。Bt 綿は、インドを世界最大の綿花生産国にし、国をこの重要な換金作物の純輸入国から純輸出国に変換させた。今日、インドの綿花産地域の 90%以上が Bt 綿を栽培し、綿の収穫量は過去 10 年間で倍増した。

遺伝子組換え作物とは別に、農業バイオテクノロジーは、収穫を向上させ、病気に抵抗する遺伝子の選択的増殖のため、作物の育種において分子マーカーを利用している。微細繁殖は、バイオテクノロジーが病原体を含まない植物を生産するため、また土壌不均衡の問題に取り組むために役立っているもうひとつの領域である。

*ワタミノムシを殺す毒素を産生する細菌バチルス・チューリンゲンシスからの遺伝子を操作した害虫抵抗性の綿

化学的基盤のジェネリック医薬品によるインドの経験は、インドのバイオシミラー企業が、手ごろな価格の最先端の生物学的治療薬を世界中の患者と医療システムに提供することを可能にするだろう。

栽培の域を越えて、バイオテクノロジーはまた、農家が作物からより多くの利益を享受するのに役立つ潜在性をもつバイオ農薬やバイオ肥料の領域で付加価値のある経済的機会を提供する。

今後について

インド政府の、魅力的な費用対効果の高い世界的な製造ハブに国を転換することを目指した「Make in India (メイク・イン・インディア)」イニシアチブは、バイオテクノロジーを推進力のある領域として認識している。政府はまた、バイオテクノロジーの技術革新を奨励する最適なエコシステムを構築するための戦略的ロードマップを提供するために、国立バイオテクノロジー開発戦略 (NBDS) を発表した。この部門における直接的ニーズの一部 (資本、質の高いインフラ、および優良な人材へのアクセス) が、このロードマップの実施によって容易になる可能性が高い。したがって、NBDS は、国のバイオテクノロジーの議題を設定し、バイオテクノロジー・ハブと技術革新のための優先的地としての進化を支援する。

インドは、農業、医療、エネルギー、および環境を変えることによって、社会経済的発展を促進するためにバイオテクノロジーの力を発揮する必要がある。これは、「バイオ経済」

と適切に呼ぶことができる新しい経済時代の幕開けにつながる。この新時代は、インドが主要なバイオ経済大国として台頭する機会を与え、加えて、包括的成長の原動力となるだろう。

日本はバイオ医薬品業界の新しいフロンティアか？

著者：Dr. Sei Murakami BIO CoP 日本支部

2014年、日本は、2つの国と医薬品査察当局間の国際規範である医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (PIC/S) に加盟した。これらは共に、製造グッドプラクティス (GMP) の分野で積極的かつ建設的な協力を提供している。PIC/S の使命は、「医薬品分野における統一 GMP 基準および査察の品質システムに関して、国際的な開発、実施、および維持を主導する」ことである。¹³ 日本の規制当局は、2012年3月に PIC/S への加盟申請をし、2014年7月1日現在、日本は45番目の PIC/S 参加当局となった。¹

日本の PIC/S への参加は、国際 GMP 協調を可能にするのみならず、バイオテクノロジーおよびバイオ医薬品業界の世界的技術革新を拡大するためのさらなる機会を提供するだろう。本稿では、最近のバイオ医薬品業界の業績を紹介、吟味し、また生物製剤、再生医療、製造技術に関して日本が着目する点について検討する。

生物製剤

日本の発酵技術の長い歴史は、何世紀も前に発酵食品の発見で始まった。今日では、継続的な技術革新による微生物医薬品の生産および臨床モノクローナル抗体が含まれる。以下は、現在の日本の製薬メーカーが所有する技術の一例である。

協和発酵キリン株式会社

抗体上の糖鎖からフコースを除去することで抗体依存性細胞傷害性（抗腫瘍活性の重要因子）を *in vitro* および *in vivo* の双方で百倍まで強化する。協和発酵工業株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）は、この技術を開発し、ポテリジェント技術と名付けた。いくつかのポテリジェントモノクローナル抗体は、現在、臨床試験が実施されている。

協和はまた、抗体中における主要作用機序である補体依存性細胞傷害性（CDC）を強化するコンプリジェント技術を開発した。IgG1 の対応領域に IgG3 の部分を導入することにより、IgG1 の望ましい特徴を保持しつつ、コンプリジェント技術が大幅に CDC 活性を強化し、IgG1 または IgG3 単独のそれをしのいでいる。

協和は、[BioWa](#) 社を通じて世界中の製薬企業へのポテリジェントおよびコンプリジェント技術両方のライセンスを取得した。²

中外製薬株式会社

リサイクル抗体は、単一の抗体分子が抗原に複数回結合することができるよう開発された。これは、以前は標的にできなかった抗原を標的とし、従来の抗体では実現できなかった製品特性を達成する。

スイーピング抗体はリサイクル抗体であり、FcRn に中性の pH で結合させるためにさらに操作されている。スイーピング抗体は、従来の抗体によって達成されるよりもより少ない用量で、間隔をより空けて投与することができる。

二重特異性抗体 (BiAbs) は、2 つの異なる結合部位、つまり 2 つの異なる重鎖および 2 つの異なる軽鎖を有し、それぞれ 2 つの異なる抗原に結合することができる。中外の大規模な BiAb 製造技術は、2015 年に米国食品医薬品局 (FDA) により [Break Through Therapy](#) (画期的な治療法) の指定を受けた二重特異性抗体である ACE910 を生産してきた。ACE910 は、血友病 A の予防的治療に関する [試験も実施される](#)。³

小野薬品工業株式会社

小野と Bristol-Myers Squibb が共同開発したオプジーボ (nivolumab) は、PD-1/PD-1 リガンド経路を遮断する世界初の免疫チェックポイント阻害剤であり、過去に化学療法により治療された進行性非小細胞肺癌を有する患者において、全体生存期間を延長することが証明されている。これは、2014 年 7 月に日本で切除不能な黒色腫の適応症として規制当局の承認を受け、現在、40 カ国以上で規制当局の承認を持っている。⁴

再生医療

人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の発明に伴い、日本の産業界、政府、学界は、再生医療の応用、発展に膨大な力を注いできた。

iPS 細胞

iPS 細胞は、どのタイプの体組織にも作ることができる未成熟細胞である。iPS 細胞の作製方法は、京都大学の山中伸弥教授によって確立された。⁵ 山中教授と Sir John Gurdon は、

成熟した細胞を多能性になるように再プログラムできることを発見し、2012年ノーベル生理学・医学賞を受賞した。iPS細胞研究の世界的リーダーとしての役割を果たし、新しい再生医療の開発を目的としたiPS細胞の基礎、応用研究を行うため、また将来をリードする科学者を養成し、京都大学物質-細胞統合システム拠点、大学院医学系研究科、および大学病院との共同研究を促進するため、2010年4月に、京都大学にiPS細胞研究所（CiRA：サイラ）が設立された。高度な目標には、臨床品位のiPS細胞を作製すること、パーキンソン病や血液疾患に対する臨床試験の準備、またアルツハイマー病などの難病に対するiPS細胞ベースの個別化医療を構築することが含まれる。⁶

2015年4月、CiRAおよび武田薬品工業株式会社は、「iPS細胞技術の臨床応用に向けた10年間の共同研究プロジェクト（T-CiRA）」を結成した。⁷プログラムは、iPS細胞におけるCiRAの専門性と薬剤開発における武田の専門性を融合させたものである。センターは、iPS細胞の臨床応用および革新的iPS細胞ベースの治療を開発するための研究を実施し、これには心不全、糖尿病、精神神経疾患、癌、および難治性筋疾患の治療が含まれる。

再生医療推進法

2013年5月10日に、日本の国会（議会）で再生医療推進法が成立した。⁸この法律は、再生医療のR&Dから実施に関する施策を総合的に推進するものである。

2014年11月25日に発効された再生医療等の安全性の確保等に関する法律によって、医療処置および臨床研究のための処理施設と同様に、再生医療および細胞培養を提供する機関の基準が確立された。この法律は、医療機関が細胞の培養・処理を委託することを可能にする。また、再生医療の3つのカテゴリーを指定し、各カテゴリーのために必要な手続きを規定している：

- クラス I は、過去にヒトに使用されていないものなど、高リスク（例 ES細胞とiPS細胞）
- クラス II は、現在使用されているものなど、中程度のリスク（例 体幹細胞）
- クラス III は、低リスク（体細胞の処理など）

これらのリスクレベルに基づいて、計画提出のための手順、細胞の培養および処理施設の基準、再生医療のための許可手続きが必要とされている。

再生医療のマーケティングに影響を与えるもう 1 つの立法の要素は、2014 年 11 月 25 日に発効した改正薬事法である。この法律は、再生医療の早期実施に対応する再生医療製品の承認・許可制度を確立させた。また、製品の使用に関して患者からインフォームドコンセントを得る、また治療を受けた患者に関する記録や情報保存のような市販後安全対策を採択した。

これらの法律によって、様々な製品を可能な限り早く配達すると同時に、迅速かつ円滑な安全な再生医療の実施が期待されている。

製造技術

医薬品製造における最近の進歩は非常に大きい。日本におけるバイオ医薬品製造における R & D 活動の例は以下のとおりである。

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

2013 年に、次世代の治療および診断のための医薬品の発見と製造に関する主要技術を開発するために、研究開発パートナーシップの次世代バイオ医薬品製造技術研究組合が設立された。プロジェクトは、日本の経済産業省に支援された。2015 年に、日本医療研究開発機構 (AMED) がプロジェクトに参加した。2015 年の第 67 回日本バイオテクノロジー学会年次大会において、MAB に関する研究成果が 40 件以上発表された。⁹

日本では、[シングルユースシステム](#)の市場が絶えず成長している。

2015 年、神戸大学およびその他多くの組織の支援を受けて、MBA は、神戸大学統合研究拠点における神戸 GMP 製造現場の建設を完了した (図 1)。施設の目的には、開発された技術や製品を実際の GMP 準拠製造への応用こと、プロセスプラットフォームを確立するための新規プロセスデータの蓄積、および製造業務教育がある。

[シングルユースシステム](#)

日本では、[シングルユースシステム](#)市場が絶えず成長している。[シングルユースシステム](#)で製造される生物製剤の品質を保証するためには、適切なリスク評価と生物製剤の安定供給が必要である。リスク評価に基づくリスク管理方策—適切な使い捨て部品の選択および[シングルユースシステム](#)の必要条件を含めた—が重要である。

日本でのシングルユースシステムの数はまだ限られているが、多くの新技術や製品が台頭している。日本の製薬メーカーは、技術業界、学術界のメンバー、規制当局、およびグローバル／国内使い捨て（製品）供給業者とともに、生物製剤の品質を保証するために、シングルユースシステムのリスクおよび確立された管理方策について議論してきた。これらの結果は、2015年の「生物製剤の製造においてシングルユースシステムを用いる場合の品質リスク管理への取り組み」の表題の白書に掲載された。¹⁰ この研究は、生物製剤の安全性、品質、安定供給を確保すると同時に、開発の促進に有用となるだろう。

結論

この日本の製薬 R&D の熱心な努力を駆り立てるものは何か？

日本では、65 歳以上の人口が 2005 年に世界一となり、¹¹2014 年には 3 千 3 百万に達し、これまでの最高数となった。このため 65 歳以上の人口の割合が 26 パーセント近くとなった。2060 年までに、2.5 人に 1 人が 65 歳以上 4 人に 1 人が 75 歳以上になる見込みである。日本は、これらの問題に対処するために、高度な技術や制度の確立に成功しているが、より一層求められている。これらの人口統計は、さらに「新たな課題に対する答えを見つける先駆けとしての日本」において医薬品の開発を推進する。¹²

次の10年は、中国の生物製剤業界にとって黄金時代となるはずだ

中国：生物製剤の次世代フロンティア

著者：Chris Chen 博士、Sheng Yin 博士

モノクローナル抗体 (mAb) の開発に主導され、生物製剤業界は、過去20年間で驚異的な成長を目撃している。モノクローナル抗体の出現は、癌および自己免疫疾患の治療において重要な進展を生み出している。2015年には、上位10のベストセラー製剤のうち7製剤、6つのmAbを含む生物製剤であった。¹ キートルーダ (pembrolizumab) およびオプジーボ (nivolumab) など、最近承認された免疫腫瘍学 mAb および喜ばしい免疫腫瘍学パイプラインは、今後数年間に抗体治療薬の成長を促進させることとなる。

2014年、mAb産業が世界の医薬品売上高の680億ドルを占めた。これとは対照的に、過去5年間における40%以上の平均成長率にもかかわらず、中国でのmAbの総売上高は、9億ドルにすぎなかった。² 自己免疫疾患に対するモノクローナル抗体治療は、生物製剤の世界的売上高の20%を占めたが、中国ではわずか4%であった。³ 中国では、高価な治療mAbを含む一は、通常、患者により現金で支払われているため、手ごろな価格は、これらの新薬導入における大きな課題である。

主に低分子ジェネリック医薬品のために設計された中国の時代遅れの規制制度は、国内企業もしくは多国籍企業による革新的な製品に対して必要な支援を提供することができなかった。新製品は通常、米国よりも5~9年遅く中国で発売されると推定される。例えば、米国が承認した癌治療薬の約30%が中国では入手できない。これらの新規治療薬の入手可能性は、中国の製薬産業にとって、もう1つの重要な課題を提起している。

中国は、劇的に高齢化している人口を最も多く抱える発展途上国であるため、癌およびその他の疾患を治療するための新薬が喫緊に必要となってきた。規制当局、製薬業界、および政策立案者は、これらの新しい薬剤、特にmAbの手ごろな価格と可用性の双方に対処するために協働している。

CFDA ガイドライン

変化の第一波は、最近のトップダウンの規制改革から発生した。2015年3月に、中国食品医薬品局（CFDA）は、バイオシミラーの開発、評価に関する初のガイダンスを発行したが、これは大歓迎され、中国のバイオシミラー規格が世界的ガイドラインと一致すべきか否かに関する多くの議論や論争に終止符を打つものである。中国におけるバイオシミラー企業は現在、バイオシミラーを開発するために、世界的な規制基準に迅速に適合することが予測される。このように、世界の医薬品市場に対してバイオシミラーを開発し、導入するうえで、中国の優良企業が担う役割は拡大していると思われる。

バイオシミラーのガイドラインを発行するほかに、CFDA はまた、技術革新を推進するための主要な改革を実施した。2016年2月に、当局は包括的点検を周知し、国内の満たされていない医学的あるいは臨床的ニーズのギャップを埋める革新的な製品を最優先評価薬とすると述べた。同様に重要なのは、当局が、新薬（IND）申請の審査時間を大幅に削減する計画があることだ。これは、腫瘍治療薬のIND審査期間を18～24ヶ月から2ヶ月に削減し、かつその他の世界的な規制当局とCFDA審査プロセスを密接に整合させると期待される。これらの改革は、中国のバイオテクノロジー産業から、バイオシミラーと革新的製剤の双方を開発するための大きな興奮を生み出すだろう。

無特許あるいは期限切れ特許の生物製剤の手ごろな値段に対応するため、一連の国内企業はバイオシミラーの開発に重点をおいている。有能な人材、**GMP**、世界的な規制基準に合わせた製造、および資金支援における限られた資源、ならびに短期の収益の欠如のために、中国企業は、よりリスクが低く潜在的に高い利益を生み出すバイオシミラーの投資を当然選択した。

成長著しいバイオ医薬品企業

ロイターの報告によると、中国は現在、米国に続いて2番目に多い開発中のバイオシミラーの数を誇っている。2016年4月現在で、27企業がヒュミラ（adalimumab）のバイオシミラーを開発していると推定される。蘇州にある中国を拠点とする生物製剤の製薬会社であるAlphamabは、開発中のバイオシミラープログラムが28件ある（中国最大）と公言した。10プログラムを有するQilu製薬が後に続く。⁴これらの企業の多くは、先行金融投資を最小限に抑えることに加えて、世界的な医薬品開発業務受託機関（CRO）と協力し、高生産細胞株およびCROの総合的人材、技術プラットフォーム、および研究、製造施設を活用するための深いプロセス知識を入手している（表A）。

このバイオシミラーの開発は、中国の活況なバイオ医薬品業界を直接反映している。中国に拠点を置くバイオシミラー開発者は、処理コストを引き下げするために、世界中の企業と激しく競争することが予測される。これは中国における手ごろな価格の課題をいくらか解決するだろう。歴史が繰り返されるならば、現在の mAb のバイオシミラー開発は、20 以上の企業が製品を販売し、価格は 60%以上引き下げられた 1990 年代の中国におけるバイオシミラーのエリスロポエチン (EPO) やヒト成長ホルモン (HGH) の開発を模倣することができた。結果的に、西洋の EPO および HGH イノベーター企業は現在、中国市場をこれら国内企業に譲り、今日、激しい競争圧力が続いた後、4、5 社の現地企業がこれらの薬剤に関して中国市場を支配している。

中国市場で承認されたエンブレル (etanercept) のバイオシミラーには 3 つのバージョンがあり、発売元の製品の 30%~50%の価格がついている。国産の etanercept は、中国市場のシェアの約 62%を占め、2014 年には約 1 億 1300 万ドルの売上を達成した。これは、健全なバイオシミラー戦略によって、中国のバイオシミラー市場を目指している中国のバイオシミラー開発者と外国企業の両方が成功することができ、同時に、中国の医療費を引き下げるのに役立つことを示唆している (表 B)。

戦略の柱

2012 年以降、中国政府はバイオ医薬品業界を、7 つの「戦略的、支柱的産業」の 1 つと呼んでいる。製薬技術革新を刺激するテクノロジー・プラットフォーム開発を支援するために、政府は年間平均 10 億ドルのメガ研究補助金を捻出した。抗プログラム細胞死タンパク質 1、(抗 PD-1)mAbs および抗体薬物結合体 (ADC) の分類は、別のメガプロジェクトとしてリストに記載された。

この結果、新しい抗 PD-1 mAb を CFDA に臨床試験承認申請した、もしくは第 1 相臨床試験中の企業がすでに 5 社ある。2015 年 12 月に、Shanghai Junshi Biosciences 社による中国初の抗 PD-1 抗体が、Bristol-Meyers Squibb' s 社の抗 PD-1 抗体オプジーボとほぼ同時に CFDA の臨床試験承認を受けた。中国全土で 15 件の抗 PD-1 または抗プログラムデスリガンド 1 (抗 PDL-1) の追加プログラムが前臨床開発中である。中国国内の技術革新と世界的な技術革新の双方に対するこの強い支援が、最も必要とする患者の疾患を治療するために、新しい生物製剤を持ち込むことによって、中国の入手可能性の課題を徐々に解決することが望まれる (表 C)。

中国は現在、米国に続いて2番目に多い開発中のバイオシミラーの数を誇っている

バイオシミラーと抗 PD-1 mAb の市場空間が非常に混雑している理由のひとつは、中国の製薬市場が依然として各省が提供する医薬品の入札のタイプと保険制度によって区画化されていることだ。どんな会社でも1つあるいは複数の省を強力な本拠地とすることが可能である。これに加えて、原価基準が低く、利益率の見込みも低いため、中国現地の生物製剤企業が利益を得るには、約15%~20%の市場シェアを手に入れるのみで良い。この混雑は、中国の医薬品市場が統合され、支配的な企業がいくつか出てくるまで解消されることはないだろう。

黄金時代

大きな需要がある技術革新によって、中国企業はまた、自分たちの生物製剤のパイプラインを迅速に一つある程度よりコスト効率を良く強化するために、海外を視野に入れている。表 D は、革新的な生物製剤に焦点を当て、最近の国境を越えた取引を概説している。ほとんどの企業は、米国、欧州、韓国からの技術革新を外注している。特に、韓国と中国企業との間にいくつか興味深い、補完的な協力がみられる。韓国企業は、研究と早期発見により多く投資する傾向があるが、中国企業は、開発、製造が自社の中核的な専門性であると考えている。国境を超えたバイオシミラー取引の件数も最近発表された。企業が中国で生物製剤への投資を続けているため、この傾向は、さらに速いペースで持続すると予測される。

海外での技術革新の外注に加えて、現地の技術革新はバブルとなっている。また、米国企業とのいくつかの協力も発表されている：Innovent—Eli Lilly および Hengrui—Incyte のパートナーシップは、中国企業から入手可能な抗 PD-1 mAb の利点に軸をおいている。興味深いことに、Merck Sharp & Dohme と Akeso Bio 間のこのような第3のパートナーシップも、別の免疫腫瘍学的利点に焦点を当てた。3つの技術革新は、すべてもともとグローバル CRO に由来するもので、中国での強力なグローバル CRO—生物製剤企業のパートナーシップを示唆している（表 E）。

多くの課題があるだろうが、次の10年が中国の生物製剤産業にとって、**革新的**生物製剤とバイオシミラーmAbの双方で黄金時代になるはずだ。投資が殺到し、規制プロセスの障害が消滅すると予想され、高価な生物製剤のためにお金を払う民間保険が新興して、中国の

起業家は、大成功に意気揚々としている。これは、次に、生物製剤産業にとってさらに多くの興奮を起こすだろう。IMS ヘルスが、2020 年までに中国が世界第 2 位の生物製剤市場となり得ると予測していることは、驚くべきことではない。³

中国は、次なる生物製剤産業の大フロンティアである！

中国のバイオシミラー開発は、その活況なバイオ医薬品業界を直接反映している。

本文以上

図表の説明

写真

(写真本文 2 ページ目) Biocon 社、[代表](#)取締役、Kiran Mazumdar-Shaw

(写真本文 5 ページ目) 神戸 GMP 製造現場

(写真本文 7 ページ目) Chris Chen 博士

表 A : 中国企業により開発されているバイオシミラー⁵

表 B : 2014 年の中国における腫瘍壊死因子阻害薬の売り上げ⁶

表 C : IND 認可保留のまたは臨床試験中の抗 PD-1 mAb⁷

表 D : 革新的な生物製剤の国際共同研究⁸

表 E : 中国企業の生物製剤のアウトライセンスまたは共同開発パートナーシップ⁹
ライセンシー