

**タイトル：中国のバイオ製剤パイプラインは先頭に立つかもしれない  
中国とインドは未来の GMP 製造を標的としている**

著者: Vicky Xia、 Leo Cai Yang、 and Eric Langer  
(Pharmaceutical Engineering、 2017、 Vol 37、 No5、 46-50)

翻訳: 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 大西 龍貴(Tatsuki ONISHI)

中国とインドは、何十年もの間、低分子医薬品の製造、管理および品質管理に関する基準 (good manufacturing practice; GMP) に準じた製造工程の能力を実証してきた。しかし、バイオ医薬品の生産は、近年まで、バイオ製剤製造の複雑さと高度な訓練を受けたスタッフ、規制専門知識、そして品質管理システムの必要性により、GMP 基準ではなされていない。これは変化しつつあり、インドと中国は、米国と欧州連合 (EU) の支配を困難にする目的で、国内のバイオ製造を急速に前進させている。世界人口の 40%近くを含むこれらの地域が、彼らの国内人口と同様に世界への輸出に向けてもバイオ製剤の製造をするかどうかではなく、それがいつかという問いである。

これが 5 年、10 年か 20 年で起きるにせよ、我々の最近の研究からは、GMP 輸出品質バイオ医薬品製造を、これらの地域のバイオ医薬品施設の幹部が見据えているのは明らかである。本稿では、中国とインドのバイオ医薬品産業の国際化努力、何が欠けているのか、いつ成功するのという認識を比較したホワイトペーパーをレビューする。<sup>1,2</sup>

これら両国のバイオ医薬品の国内市場は顕著な機会を示し、国内バイオ医薬品製造は健康政策と経済的理由の両方の理由で明らかに重要である。しかし、将来の輸出機会には利益が見られるかもしれないが、両国は、欧州と北米のより収益性の高い市場への輸出を可能にするために、国内のバイオ医薬品の製造能力を促進するためにポジティブな投資気運を創出しようとしている。これは、もちろん、GMP 規格での製造を要求する。

我々は最近、中国とインドのバイオ医薬品製造施設の専門家に照会し、バイオ医薬品の輸出に対する現在の能力と野心を特定した。我々は 50 名の中国のバイオ医薬品製造業の幹部と 104 名のインドの幹部にインタビューした。全員が、BioPlan Associates 社の地域および世界のバイオ加工専門家のためのバイオテクノロジー産業評議会委員会のメンバーであった。これらの調査は、中国とインドが世界的なバイオ加工センターになろうと努力していることを確認した。

BioPlan のトップ 1000 国際バイオ医薬品施設指数<sup>3</sup>とアジアバイオ製造業ディレクトリ<sup>4</sup> から得られた総合バイオ医薬品製造能力(構内バイオリアクターボリューム)に関するデータは、インドと中国が現在比較的同等の製造能力を有することを示している。両国は欧米の大手バイオ医薬品企業が保有している施設も多い。しかしながら、非常に大きな違いがある。例えば、中国企業は革新的な国内製品への投資や投資を志向しているが、インド企業は欧米

の設備投資や国際戦略を追求している。

### 結果：中国対インド

我々の研究では、中国とインドのバイオ医薬品製造業の幹部が国際的に参加するために必要な能力不足を認識する重要な領域を評価した。これらの幹部は、企業の地域的欠点を明確に認識し、GMP 輸出品質のバイオ医薬品製造に向けてどのように動く計画かについての見解を共有している。

両国のバイオ医薬品専門家は、彼らがより厳格な GMP、品質管理、文書化のガイドラインと実施を有する米国、EU、その他の地域が必要とする品質管理を達成すると信じている。実際、90%近くの回答した中国のバイオ医薬品の幹部は 10 年以内に GMP で生産されたバイオ医薬品を国際供給する計画を示している。インドの幹部は、比較すると、国際舞台に参入するために必要な能力が欠けていることを認識している。しかし、インドのバイオ医薬品専門家のうち、100%のバイオ医薬品の幹部は、彼らの企業が 10 年以内にバイオ医薬品の世界的 GMP 生産を目標にする計画を示している。

研究の回答者らは、世界のバイオ医薬品における彼らのプレゼンスを拡大するためのトップ特性を特定するよう求められた。調査でテストされた 17 のうちの 1 つである特定の国の「品質イメージ」は、中国の調査回答者のほぼ 70%から GMP 環境で世界的に競争するための最も重要な基準であると考えられており、中国のバイオ医薬品の幹部は全体的な品質イメージが重要な弱点であると述べた。他の特定された基準は以下であった：

- 全体的な品質イメージ(68%がトップ特性として選択した)
- より革新的なバイオ医薬品パイプライン(62%)
- 科学的／技術的専門知識 (52%)
- コンプライアンス追跡記録／専門知識 (52%)

比較すると、中国よりインドでより少数の回答者—40%以上—が国家の品質イメージが世界的に競争する上で重要な弱点と認識していた。イメージは、またも、より少ないパーセンテージから指摘されたが、トップ特性であった：

- 全体的な品質イメージ (上位 5 特性として 41%が選択)
- 科学／技術的専門知識 (37%)
- 監査結果 (35%)
- 適時性／スケジューリング／信頼性 (33%)

我々はまた、国内産業が国際品質のバイオ医薬品製造の発展を確実にするにはなにをすべきか回答者に問うた。この質問は、GMP 環境における競争力を持つために必要なものの認識を概観することを意図したものである。

中国では、4 分の 3 以上の回答者が、よりよい研究開発能力でより革新的なバイオ製剤製

品パイプラインを開発する能力を持つことが、10年以内に国際競争力を確立するのに役立つと述べた。

- 革新的バイオ医薬品／よりよい研究開発(76%)
- 法的／規制コンプライアンスの改善(44%)
- よりよい品質管理システム (20%)

中国のパイプライン開発は近年急速な成長を見せている。2016年だけでも、中国食品医薬品局(China Food and Drug Administration; CFDA)は、臨床試験に参加した新たなバイオ医薬品を約200件登録した。BioPlanの独自の分析では、中国での臨床開発段階にあるモノクローナル抗体(mAb)は170件以上で、いくつかのバイオマーカーを含む: CD20、HER2、EGFR、VEGF、およびTNF- $\alpha$ 。

インドでは、1/3以上の回答者が、市場性のある革新的なバイオ医薬品製品を開発する能力を持つことが、10年以内に国際競争力を確立するためのリストのトップであると述べた。これらの前提条件は、相対的に制限されたバイオ医薬品の研究開発専門知識を考えると、インドで一から構築するのは難しいかもしれない。しかし、これらのイノベーションを獲得するためのオプションは存在するかもしれない。インドのバイオ医薬品製造業者によって特定された要求されるコア・コンピタンスは、以下を含む:

- イノベーション/研究開発製品パイプライン
- 生産品質改善
- 教育、専門知識、スキル
- 規制に関する専門知識/監査

我々の研究では、回答者に、現在と10年後のバイオ医薬品生産のための彼らの施設の主な目標を示すよう求めた。現在中国では70%のバイオ医薬品施設が国内消費のための生産に焦点を当てている。中国のバイオ医薬品産業は、経済成長と国民健康保険の拡大が需要を生み出すにつれて、国内需要は比較的堅調とみている。複数の研究が、中国におけるバイオ医薬品市場は、2020年までに世界第2位のその種の市場となることを示唆する。

10年後には、86%の中国のバイオ医薬品企業の幹部が、米国やEUへの輸出に焦点を当てることを期待している。言い換えれば、中国のバイオ医薬品製造業者の大多数は、10年で国内と輸出消費の両方にバイオ医薬品を生産する計画である(図1)。

インドの回答者も、現在、主に国内消費の生産に焦点を当てている(81%)。しかし、10年後には、特にバイオシミラー(バイオ後続品)において、国内向け生産から輸出向け生産へと移行しているだろう。また100%の回答者は、米国とEU市場への輸出生産に焦点を当てることに同意した(図2)。

## 考察

中国は今後 5 年から 10 年にわたって GMP 輸出に向けた準備をしたほうがよさそうだ。中国企業は、インドと比較して独自のバイオ医薬品パイプラインの開発に向けてより重視されているようで、それはおそらく、より大きい国内市場の需要、政府の支援、地域のベンチャーキャピタル業界からの投資が増えていることによる。中国のパイプライン開発は、特に mAb においては、バイオ医薬品の強力な成長可能性を示している。中国はかなり遅れて始めたが、急速に前進している。2014 年には、中国のバイオ医薬品市場は約 50 億ドルに相当する。Livzon mAbParm, Inc. の元 CMC ディレクター Vincent Xie 氏によると、2020 年までに年間 20% の複利成長率で約 210 億ドルに成長すると予測している。

これにも関わらず、mAb を医薬品として処方することに関しては、中国、米国、EU の間に大きなギャップがある。IMS Health によると、mAb は世界的にバイオ製剤の最大のクラスであるが、現在は中国のバイオ製剤市場の 7% しか占めていないという。このギャップはいくつかの要因によるものかもしれない。

□ 輸入された mAb の価格は多くの中国人患者にとって法外に高く、国民健康保険は現在多くの mAb をカバーしていない。

□ 国内医薬品メーカーからの低コストのバイオシミラーの不足は、需要のボトルネックとなっている。国内医薬品メーカーのバイオシミラーとバイオベター医薬品は、国民健康保険リストに掲載される可能性がより高く、中国の患者にとってより入手しやすい。

国内企業は中国における mAb の臨床試験に積極的に取り組んでいる。中国市場は mAb 製品に対する需要が高いが、現在、この需要の大部分は先進国からの輸入によって満たされている。Zhongkang CMH らの推計によると、中国は 2015 年上半期に 9.5 億ドル相当の mAb を輸入した。多くの国内医薬品メーカーは、この機会を将来の成長のために奪い取ろうとしている。Genor BioPharma の最高経営責任者 (CEO) である Zhou Xinhua 博士は、拡大する国民健康保険カバーと償還率によって、多国籍企業が開発した多くのモノクローナル抗体の特許失効も相まって、近い将来に中国の mAb 市場が急速に増加すると述べた。

上述のように、CFDA は 200 近くの製薬企業が 2015 年末までに新薬開発 (investigational new drug; IND) の申請プロセスに mAb 臨床試験の申請を提出したと報告している。中国では 600 以上の製薬企業が治療用モノクローナル抗体をある程度まで開発パイプラインにのせる計画であると推定されている。2016 年初めまでに、Pharmacodia.com によると、280 社以上の mAb 臨床試験申請が CFDA に提出された。このうち 132 社が多国籍企業で、148 社が国内製薬企業であった。

バイオ医薬品に関わる契約研究機関や製造受託機関 (Contract Manufacturing Organization; CMO) も国際クライアントをターゲットとしており、その一部は開発中の治療的な mAb プロジェクトを有する。Innovent Biologics 社はこのカテゴリーを代表している。最も野心的な中国企業はすでに規制された市場で臨床試験を行っている; 例えば、Genor BioPharma はオーストラリアで抗 HER2 mAb の第 1 相臨床試験を開始し、帰国科学者(海

外勤務後中国に戻る科学者)が設立した抗体医薬品企業 **Teruisi** 製薬も、彼らのプロジェクトの1つを今年米国 IND に提出する計画である。近い将来、中国企業からより強固なバイオ医薬品パイプラインが生まれると予想される。

政府と産業が一体となって、中国のバイオ医薬品パイプラインの発展を支援するために働いている。我々は中国の限られた研究開発投資—特に製品やプラットフォームに関する初期段階の研究への投資不足—に直接関連する懸念を理解しているが、近年この問題に対処するための協調的取り組みの兆候がみられる。過去10年間、中国の科学技術省は国内企業からのバイオ医薬品パイプラインの開発を支援する、革新的医薬品プログラムを含むいくつもの国家メガプロジェクトを実施してきた。2016年には **Biodiscover.com** は計32件のバイオ医薬品製品(4社を除いたすべての国内医薬品企業から)とりわけ18の mAb、3つのワクチン、2つの細胞療法プログラムが、メガプロジェクト評価の最終ラウンドにあると報告した。

中国の規制当局は近年改革を進めており、革新的なバイオ医薬品産業の成長を促進する更なる改革を計画している。これらの改革は、より革新的な医薬品の評価と承認プロセスを迅速化することを目的としている。このような改革は、業界がバイオジェネリックからより革新的なバイオ医薬品へと移行するなら必要なことである。

中国はまた2015年に、医薬品開発者が開発した製剤の製造を担当しなければならないことを義務付けた医薬品業界における契約製造に関する規制を撤廃するため、改革を開始した。これは、もはや国全体で **CFDA** 薬剤承認番号を持つ医薬品の保有者が、自社で製造するか、あるいは契約製造業者を使用するかを選択肢を持って、医薬品の責任を負う試験販売承認者プログラムではないということである。この改革は、**CMO** の成長機会を提供するだけでなく、薬剤研究強化なるも製造インフラやパイプライン研究開発の専門知識を欠くバイオテクノロジー企業にもはや自前の生産施設の開発に多大な資源を費やすことを強くないことを可能にする。

中国のベンチャーキャピタル企業も、パイプライン開発によるバイオテクノロジー企業の成長を支援している。この資金調達源は比較的新しい。過去には、中国におけるベンチャーキャピタルの投資家は、そのような投資は容易には売却や流動化ができずイグジットオプションが限られていたため、バイオテクノロジー企業を淘汰する傾向があった。**BeiGene** のベンチャーキャピタルに支援された成功した IPO と、**Hutchison Medi Pharma** が米国で初めての株式公開で、中国のベンチャーキャピタル投資家、バイオテクノロジー企業からイグジットで大きなリターンを得ることができることを示した。例えば、2012年に起業家的帰還者グループによって設立された革新的バイオテクノロジー企業 **Akeso Biopharma** は、国際的な知的権利を持つ革新的生物製剤の発見と開発に焦点を当てている。同社は2016年に深圳キャピタルグループと **CCB** プリンシパル・キャピタル・アセットマネジメント社などからベンチャーキャピタル投資を受け、腫瘍と自己免疫、炎症、心血管疾患を標的とする豊富な製品パイプラインを開発した。同年、**Qiming Ventures** と **Lilly Asia Venture** は、革

新的なワクチンパイプライン開発に特化した天津ベースのバイオテクノロジーの CanSino BIO に投資した。アナリストらは、NASDAQ を経由するイグジットルートは中国の株式市場(特に中国の成長企業市場)同様、ベンチャーキャピタルの関心を高めると予想している。

中国のバイオ医薬品の GMP 輸出における野心は、インドの海外投資戦略とは異なる。我々の最近の調査で指摘されているように、10年で中国のバイオ医薬品施設の70%が国内消費に焦点を当てる一方、86%が先進国への輸出に焦点を当てている—より高い製造水準を求める中国の GMP 規制が2010年に更新されたことにより可能になったシナリオである。2017年初めには、CFDAは現在5年間のGMP認証サイクルを、動的な抜き打ちの検査システムに置き換える計画を発表した。これらの動きは、中国のGMPコードを欧州や米国のコードや規制に沿ったものにするを意図している。ベーリンガーインゲルハイムやファイザーなどの多国籍製薬企業が、通知を受けて、中国にバイオ医薬品製造施設を開設している。実際のところ、中国の企業がバイオ医薬品製造センターを建設する計画を発表しないままに1カ月が経過した。<sup>4</sup>

インドでは、対照的に、低分子医薬品を規制市場に輸出する製薬企業が長年にわたって存在してきたが、バイオ医薬品では類似した傾向は見られない。我々はインドへの外国投資の減少を目の当たりにしている。同時に、主要なバイオ医薬品メーカーは、しばしば米国や欧州での製造能力と供給網を拡充することによって、また他のアジア諸国にバイオ医薬品製造施設を新設することによって、より多くの海外投資をしている。最近の報告によると、インド企業は、インドの国内インフラに投資するのではなく、むしろ海外施設で2015年に15億ドルを投資し、2016年にはさらに投資した。例えば、インドでほとんどの医薬品を製造する Aurobindo Pharma は、第2の米国施設を計画している。第1の米国工場は2016年8月に設立され、同社はニュージャージー州に第2次滅菌注射製剤工場を建設する予定である。さらに、インドの品質問題に対するFDAの規制圧力の増加により、いくつかの企業はインドでFDAに受け入れられる品質レベルを達成しようとするよりも、米国の施設や米国の訓練を受けたスタッフとともに米国市場に参入する計画がある。

## 結論

中国とインドにおけるバイオ医薬品の国内需要は、様々な見積もりによっても、所得の増加、ヘルスケア・保険へのアクセス、およびより多くの製品の利用可能性のため、毎年15%から20%の間で増加している。バイオ医薬品企業、特に中国のそれらは、新興国内市場に向けて事業を強化しており、欧米市場への参入に必要な品質システムと能力の開発に役立つ。バイオシミラーはいくつかの大企業が現在、欧米市場で承認されているいくつかのGMPグレード製品を製造するにつれ、インドのバイオ産業の発展に役割を果たし始めている。収益性に関しては、しかし、バイオシミラーのパイプラインが国内の革新的バイオ医薬品と同じレベルのリターンをもたらすわけではない。

中国は、国際GMP要件との整合に向けた措置を継続している。しかしながら、中国は現

在、そしておそらく未来においても、バイオ医薬品製造のための最も低コストの国ではない。我々の研究は開発途上国における典型的な mAb バイオミシラーの製造コストは、大規模な大型製薬製品の標準製品とオンラインでの一般的な新施設よりも高いことを示している（たとえば韓国におけるサムスンと Celltrion 社）。

中国のバイオ医薬品産業はバイオ製造を含むバイオ医薬品の長期的な世界的な機会に投資しているようである。国内向け中国メーカーが研究開発、品質、規制システム、インフラ、知的財産改革、医療、労働力の開発に 10 から 20 年に必要な投資に合理的な見方をしていることから、中国のバイオ医薬品が米国や欧州を含む主要市場で効果的に競争することはありそうである。<>

本文以上

<図表の説明>

表 A 中国におけるバイオ医薬品、mAb 製剤、ワクチン市場(2014 年)

\*Ldhxcn.com

\*\*0.42 は IMS データ(2014 年)、0.96 は 2014 年 ZhongkangCMH のデータ

\*\*\* IMS は市場規模を 60 億ドルと見積もっている:Livzon 計画では 72 億ドル

図 1 2016 年と 2026 年における中国のバイオ医薬品製造に対するバイオ処理施設の目標

図 2 インドのバイオ製造施設 : 2016 年と 2026 年におけるバイオ医薬品製造の目標