

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—

現在、医薬品の世界市場が約8000億ドルある中で、バイオ医薬品市場は約2000億ドルとなり、その比率は約24%にまで伸びています[1]。この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標的分子に薬効・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、供給体制の確立といった製造面での進展があったためと考えられます。これまでの市場分析は主に、医薬品の品目数や売上高に着目して行われてきましたが、今回、バイオ医薬品においては重要なポイントとなる生産量や製造プロセスに着目し、生産量の目安として販売重量および生産細胞等について分析を行いましたので、紹介します。

バイオ医薬品の販売重量

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、製造工程における製造条件が品質に影響を与え得るため、製造一貫性、安定的な品質確保のコントロールが難しく、製造に関する高度な技術やノウハウが必要となります。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つのプロセスがあります。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、遺伝子組換え細胞による発現効率(g/L)と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ます。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ました(図1)。算出方法についての詳細は欄外に記述しましたが、各品目の有効成分の含量に販売数量を乗じて、年度ごとの販売重量として分析に用いました。実際の培養生産量は、精製収率や在庫分等も考慮する必要がありますが、今回、販売重量を生産量の目安とした点については留意が必要です。参考までに、平均的な精製収率として約70%という報告[2]もあります。

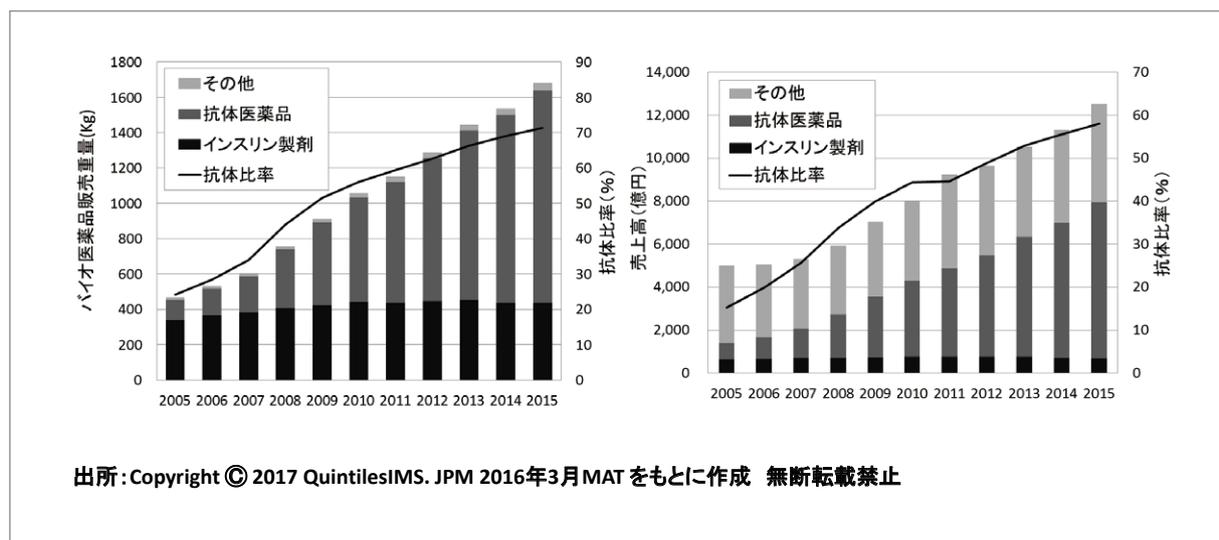
[1] 政策研ニュースNo.49『世界と日本のバイオ医薬品市場の比較』(<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-49.pdf>)

[2] BioProcessing Journal WINTER 2014/2015・Volume 13/ Issue 4

【分析方法詳細】

- 対象品目は、国立医薬品食品衛生研究所のHP(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、2015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品目を最終的な分析対象品目とした。
- 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。

図1 日本でのバイオ医薬品市場推移(左:販売重量、右:売上高)

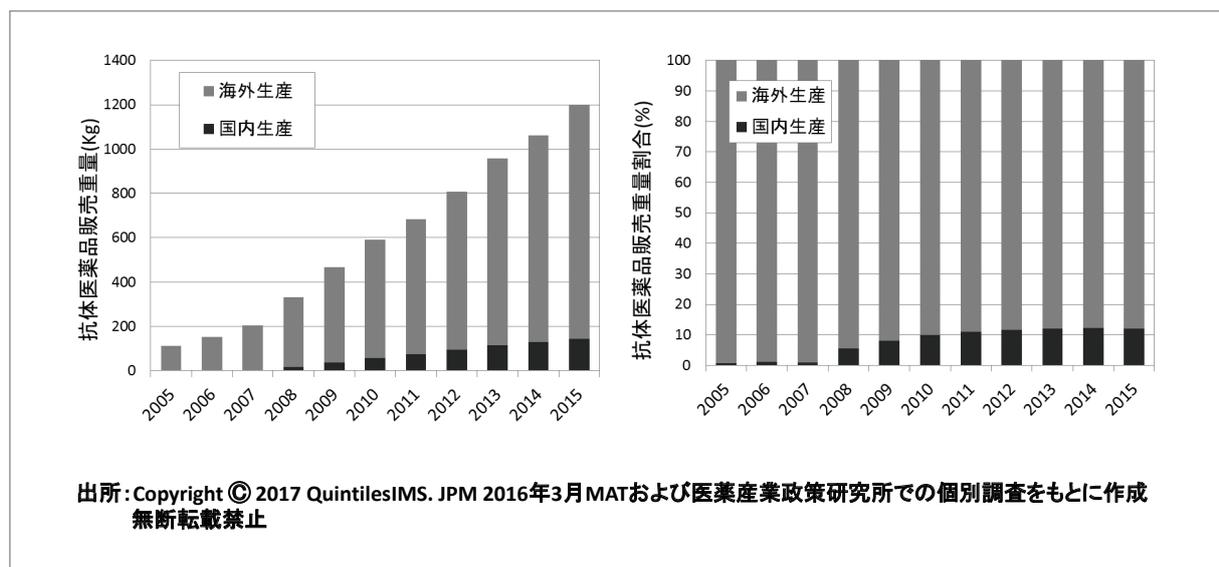


バイオ医薬品の販売重量に関して、2005年から2015年までの10年間の推移を見ると、インスリン製剤は年間販売重量が400kg前後で推移しており大きな変化はありません。「その他」に分類したサイトカインやホルモン製剤は、10年間で販売重量は12.5kgから41.2kgへと約3.3倍の上昇を示していますが、投与量が少ないという特徴から、全体に占める割合は2~3%となっています。これらに対し、抗体医薬品では、2005年に112.8kgであったのに対し、2015年には1199kgと約10倍の販売重量にまで拡大し、割合も2005年の24%から、2009年には50%を越え、2015年には71%にまで大きく拡大しています。これまで抗体医薬品の売上高の伸びに注目してきましたが、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年には50%を越えており供給面では抗体医薬品の拡大が早い段階で起きていたと考えられます。

抗体医薬品の国内外製造場所分類による分析

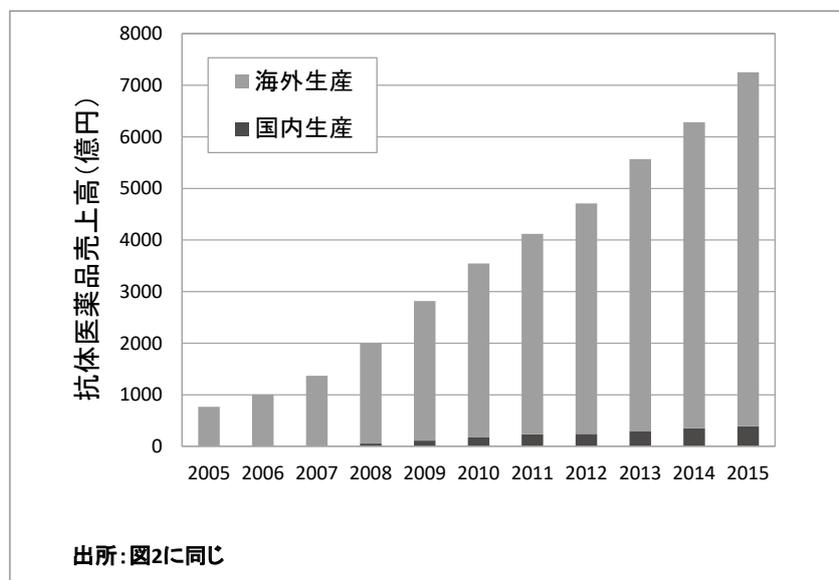
最も販売重量が伸びている抗体医薬品について、国内販売された医薬品の製造場所が国内か海外かを個別調査して品目分類し、集計しました(図2)。国内生産品は2005年ではわずかな販売重量であったのに対し、2015年には約145kgにまで伸長しています。国内においても、製造設備投資等による抗体医薬品の生産能力が向上していると考えられます。しかし、海外生産品は、2015年には約1055kgと国内生産よりはるかに大きく拡大しており、国内生産割合はここ数年間11~12%で頭打ちになっている状況です。

図2 国内外生産別の抗体医薬品販売重量の推移(左:重量、右:割合)



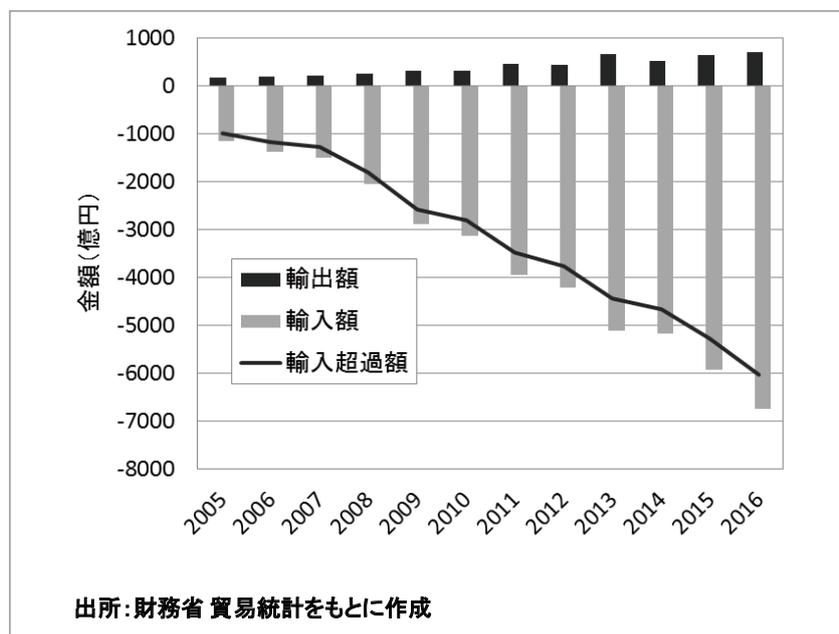
また、同様に生産場所が国内か海外かで品目分類し、国内売上高を集計しました(図3)。国内生産、海外生産ともに抗体医薬品の売り上げが増加する中で、年々両者の差は拡大し、2015年においては国内生産では約393億円、海外生産では約6860億円となり、その差は約6467億円となっています。日本における医薬品の輸出入額に関しては年々、輸入超過が増大しており[3]、バイオ関連医薬品においても輸入額が輸出額を大きく上回っています(図4)。バイオ関連医薬品に含まれる抗体医薬品についても、輸出品目は少ないため、輸入超過の傾向が大きいと推測できます。

図3 抗体医薬品国内売上推移



[3] 医薬産業政策研究所、「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」、リサーチペーパー・シリーズNo.58(2013年4月)

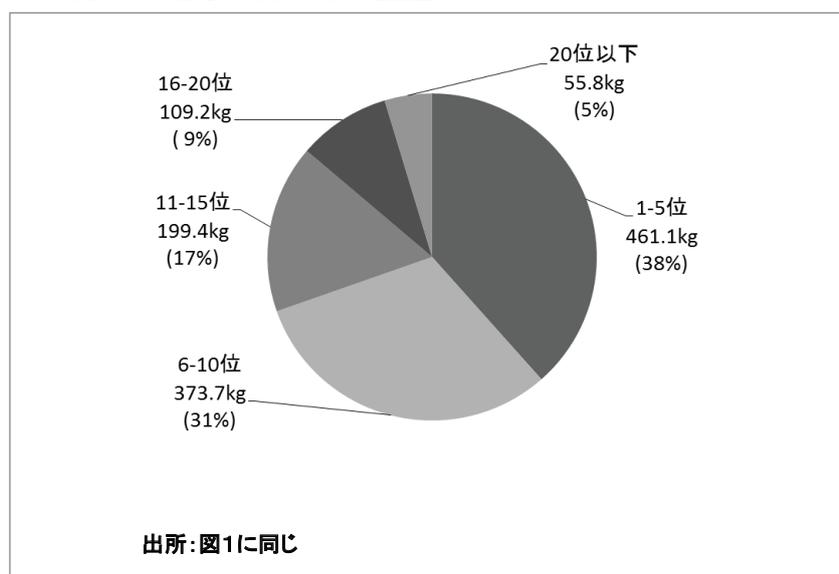
図4 日本におけるバイオ関連医薬品[4]の輸出入額



抗体医薬品の売上高と販売重量との関係

抗体医薬品について、2015年度の国内売上高順に販売重量をまとめました(図5)。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ます。

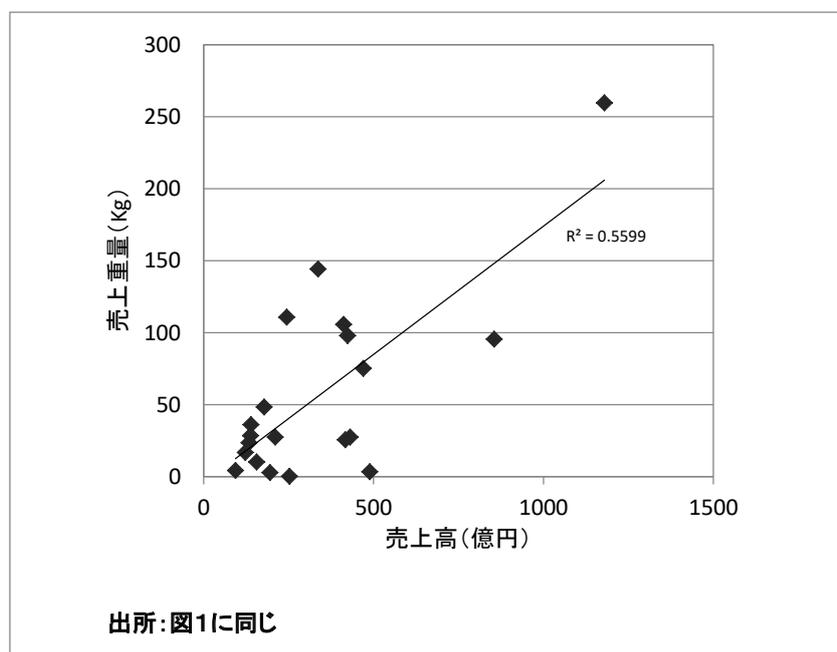
図5 抗体医薬品売上高順位別販売重量



[4]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の項は「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、抗体複合体および抗体フラグメント複合体をいう。

また、2015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ました(図6)。全体的には右肩上がりのグラフではありますが、両者の相関係数が低いです。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、適応疾患もさまざま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ます。一つひとつの品目の売上高と販売重量は比例関係にあります。バイオ医薬品市場のあるカテゴリーにおいて、あるいはバイオ後続品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、必ずしも平行に連動するわけではありません。このため、売市場と生産量の両方の視点が必要となると、考えます。

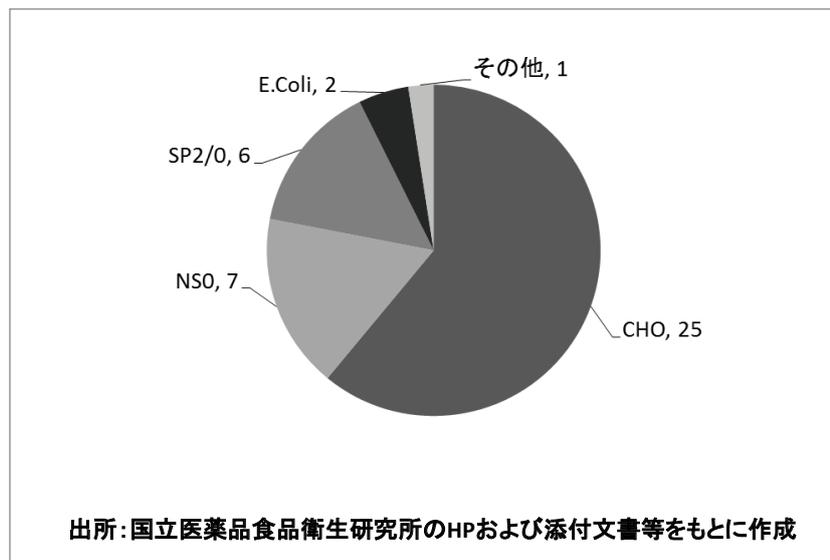
図6 抗体医薬品売上高と販売重量の関係



抗体医薬品の生産細胞に関する分析

次に、バイオ医薬品の生産細胞に関する分析を行いました。バイオ医薬品の生産においては、遺伝子組換え技術等を応用し、微生物や細胞がもつタンパク質を作る力を利用して製造されています。生産細胞としていくつかの種類が利用されているため、現在までに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ました(図7)。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NS0細胞が7品目、SP2/0細胞が6品目、大腸菌(*E.Coli*)は2品目でした。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ます。

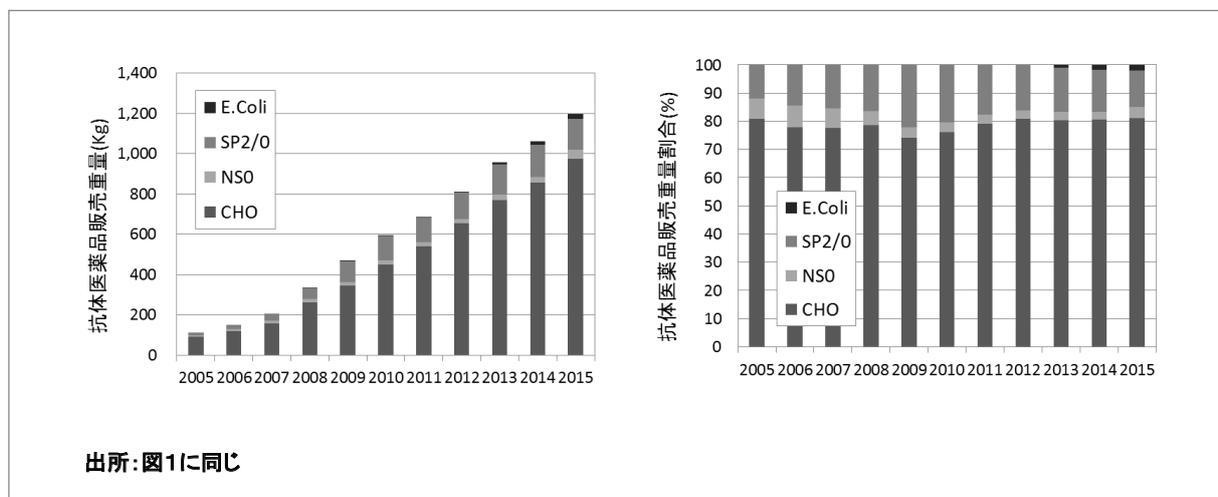
図7 生産細胞別抗体医薬品目数



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[5]もありますが、現在ではCHO細胞が最も多く用いられています。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、生産性を高めるためにさら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ます。

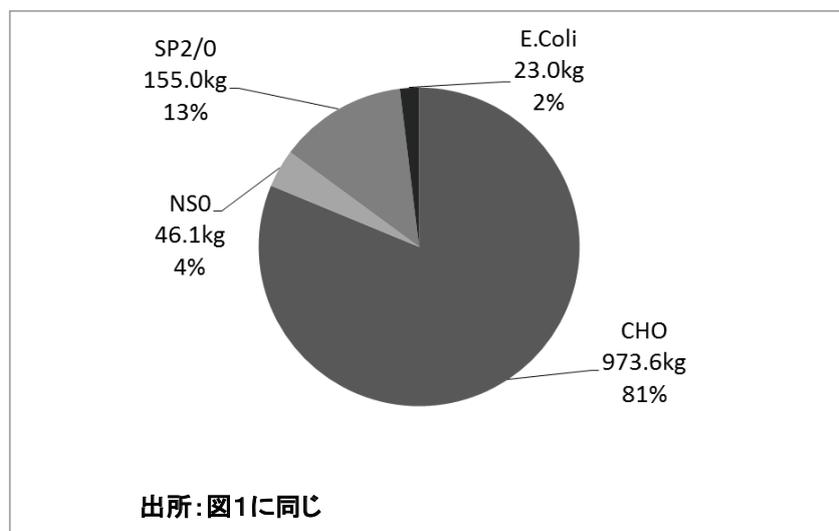
抗体医薬品の販売重量を生産細胞別に見てみると、いずれの生産細胞においても販売重量は拡大しています(図8、図9)。販売重量においてもCHO細胞が最も大きく全体の8割前後、NSO細胞が数%、SP2/O細胞が10~20%で推移しており、ここ10年では大きな変動はありません。ただし、大腸菌によって生産される抗体医薬品が2009年より登場し始めている点は新たな変化と言えます。次世代型抗体として創出された低分子抗体では、抗体のFc領域を欠いている等分子サイズが小さく、Fc領域に付加される糖鎖を考慮する必要がないため、大腸菌が利用されたのがその理由です。

図8 生産細胞別抗体医薬品販売重量の推移(左:重量、右:割合)



[5]「生物工学」第86巻 第8号. 393-395 2008年

図9 生産細胞別抗体医薬品販売重量(2015年)



生産細胞に関して、現状では大きな変動はありませんが、今後は、革新的抗体医薬の創出に対しての細胞構築、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等、さらなる革新も必要と考えられます。

製造に関する企業や行政の最近の動向と今後の展開

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1)、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等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つの傾向があります。

表1 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

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: 約372億円
2016/6/8	三菱ガス化学 日本化薬	抗体医薬品製造会社の設立	バイオ後続品を含む抗体医薬品の国内製造を行う合併会社を設立。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
2017/2/22	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

2016/1/6	武田薬品工業	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
2016/6/7	富士フイルム	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
2016/9/6	AGC旭硝子	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
2016/12/20	AGC旭硝子	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
2017/3/22	Meiji Seikaファルマ	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
2017/4/18	富士フイルム	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
2017/5/9	カネカ	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2,200リットルの大型培養槽を含む大型製造設備を新設。設備投資額: 約50億円
2017/5/22	JSR	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: 約30百万米ドル

出所: 各社プレスリリース等をもとに作成

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、製薬企業が国内販売しているバイオ医薬品について、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ます。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ます。これまでにバイオ医薬品の創薬研究における日本の遅れについて報告[6]していますが、製造面においても国内の製薬産業に遅れがあると考えられます。

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り組みを進めています。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)[7]において、バイオ医薬品製造にかかわる企業・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ます。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」[8]においては、バイオ医薬品の製造に関する人材育成にも取り組んでいます。

これらの取り組みから、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活用できる人材を、各企業の実生産の場においても早期に活かしていく必要があります。製造基盤をも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等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、より効果的な好循環が期待されます。

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ます。かつ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ります。製造設備投資等のインフラ整備や、人材育成・製造技術ノウハウの蓄積等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ます。

(医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友)

[6] 政策研ニュースNo.47『バイオ医薬品(抗体医薬品)の研究開発動向調査 一次世代型抗体への分子構造変化』(<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-47.pdf>)

[7] <http://cho-mab.or.jp/>

[8] <http://www.amed.go.jp/koubo/010120150724.html>