

本邦におけるバイオ後続品の開発推進に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-06-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中川, 直子 メールアドレス: 所属:
URL	https://mu.repo.nii.ac.jp/records/842

博士學位論文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 42 号

2018年3月

武蔵野大学大学院

は し が き

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条による公表を目的として、2018年3月16日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を収録したものである。

※要旨番号について、通し番号の整理により以下の通り変更（2022年8月8日）。

- ・変更前：第23号
- ・変更後：第42号

目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
中川 直子	博士甲第42号	博士 (薬科学)	本邦におけるバイオ後続品の開発推 進に関する研究	… 1

氏名	中川直子
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	甲第42号
学位授与の日付	2018年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	本邦におけるバイオ後続品の開発推進に関する研究
論文審査委員	主査 武蔵野大学 教授
	山下直美
	副査 武蔵野大学 教授
	永井尚美
	副査 武蔵野大学 教授
	三原潔

論文内容の要旨

【研究目的】

バイオ後続品（バイオシミラー、以下BS）の開発及び使用の適切な推進は、先進諸国における共通の課題である。バイオ医薬品は高薬価であるため、多くの先進国が直面している医療経済面、及び患者アクセス改善の観点から、BSの早期上市は、社会にもたらす恩恵が大きいと期待されている。しかしながら、2013年以降に行政は国内のBS開発や社会への浸透（医療現場への浸透）の推進を施策目標に掲げているものの、BS先進国の欧州に比べて国内では承認品目数が少なく、医療現場での処方割合が低い傾向がある。

本邦でBSの推進が十分に進んでいない要因として、大きく分類して以下に示す上流・下流の課題が示唆されている。

上流の課題＝国内のBS開発推進

- 本邦承認のBSは欧米先行開発が多く、国内開発の着手が遅い傾向がある
- 国内バイオ産業振興の観点からは、BSの国産化が望ましいが、本邦承認のBSの多くは

海外拠点で製造されている。本邦承認のBSの67%は内資系企業により上市されているが（外資系企業との提携含む）、国内製造の割合は品目全体の11%と、先行バイオ医薬品と同様に低い水準にある。さらに、現在本邦で開発中のBS品目でも、原薬製造拠点が海外の割合は依然として高く、BSの国産化が進んでいない状況にある。

下流の課題＝BSの使用促進（医療現場への浸透）

- 医療現場（医師・薬剤師）でのBS使用に対する不安や、先行バイオ医薬品との同等性／同質性に関する認識が十分ではない等の課題がある。
- 先行バイオ医薬品の適応症の一部に用途特許が残る場合、BSへの切り替えが進みにくい。
- 高額医療保険制度上、患者へのインセンティブが働かない。

本研究では、特に上流の課題に焦点をあて、BSの国内開発の阻害要因の詳細を明らかにすること、また課題解決のために必要な方策の構築を目的として、以下の3つのテーマで研究を行った。なお、申請データパッケージ戦略の鍵となる因子については、BSの高次構造の複雑さに伴って製造工程・分析技術、免疫原性評価面の特徴等が異なることを考慮し、抗体と抗体以外の品目に分類して検討を行った。

- (1) 本邦で製造販売承認を受けているBS（抗体以外）を対象とし、本邦での申請データパッケージ戦略の鍵となる因子を同定する
- (2) ICH地域（日米欧）で製造販売承認を受けているBS抗体（インフリキシマブBS）を対象とし、各地域での申請データパッケージ戦略の鍵となる因子を同定する
- (3) ICH地域（日米欧）におけるBS開発状況、及び国内の企業の動向を調査し、国内BS開発の阻害要因を同定する

【方法】

- (1) (2) 本邦で承認を受けているBS（抗体以外）4薬効群7品目（2017年11月現在）、及びインフリキシマブBS（2品目）を対象とし、日米欧各国で提出された申請資料、添付文書、インタビューフォーム、及び規制当局の審査報告書を調査した。その際、以下のデータベースを参照した。

PMDA（医薬品医療機器総合機構）／EMA（欧州医薬品庁）／FDA（米国食品医薬品庁）の公

式情報、WHO Primary Registry

- (3) 日本製薬工業協会／バイオシミラー協議会／日本ジェネリック製薬協会に所属する会員各社を対象とした調査研究、及びその他の公表データ（企業の IR 情報・プレスリリース資料等の公開情報）より情報を収集し分析を行った。

【結果及び考察】

- (1) 本邦で承認されている BS（抗体以外）

4 薬効群 7 品目の申請データパッケージを横断的に比較分析した結果、承認申請資料として添付された品質・非臨床・臨床試験の内容と提出範囲は、糖鎖修飾等の高次構造の複雑さを反映していた。不純物の多寡等の品質の差に起因して、非臨床・臨床試験数が増大していた。最先端の分析手法による品質特性解析を実施することが、非臨床・臨床試験計画の最適化の鍵であり、早期に不確実要素を検出し、開発リスク低減に寄与することが示唆された。また、同一の先行バイオ医薬品に対する BS 品目間の比較からは、当初から国内申請を主眼にした開発品（フィルグラスチム BS-1）や開発初期からグローバル開発が計画された開発品（インスリン BS-1）では、全開発期間は短い傾向があった。一方で、開発後期に国内申請が計画されたと考えられる海外先行開発 5 品目では、国内承認までのラグは 2.5～7 年と長い傾向であった。早期国内申請の達成には、グローバル開発を視野に入れて非臨床・臨床データパッケージを最適化し、全体的な開発計画を早期に立案することが重要と示唆された。

- (2) インフリキシマブ BS

抗体特有の高次構造に起因する課題（抗体以外の品目との比較）

BS の承認申請資料では、特に品質の評価において、先行バイオ品以上に、最新の科学的手法を用いての糖鎖・抗体機能・薬理評価に関する詳細な分析が行われていた。FcRn 結合活性・ADCC 活性・CDC 活性への影響の分析等の抗体の一般機能に関する品質特性試験が実施されており、体内動態や有効性・安全性への影響が評価されていた。先行品との品質の同等性・同質性は、複数の抗体特性試験・薬理評価試験で多面的に担保されていることが明確となった。

日米欧規制当局の審査観点の違い

品質・非臨床・臨床の評価は基本的に共通しているが、特に、品質の同等性／同質性評価で求められるデータが地域によって異なる点が認められた。BS の同等性／同質性を評価する上で、先行バイオ医薬品の分析が重要な基本情報となることから、いずれの地域でも、先行バイオ医薬品の現地流通品を複数ロット解析することが求められていた。米国では特に顕著であり、先行バイオ医薬品の米国及び欧州流通品の膨大なロット数の解析が必要であった。

グローバル開発における各地域での申請で考慮すべき点

インフリキシマブ BS の事例より、各地域の申請で特に考慮すべき点は以下と考えられた。

日本：日本人集団において先行バイオ医薬品との PK/PD についての評価が必要であり、民族差についても慎重な審査が行われていた。また、先行品との同等性／同質性の評価には、品質特性の分析が最も感度が高い手段と位置付けられていた。

欧州：非臨床で多面的な薬理評価がされていた。市販後臨床試験等の安全性情報が要求されていた。

米国：BS 同等性／同質性は、その品質特性が「先行品のロット間ばらつき」範囲内に収まることにより、担保されるとの考えから、品質試験の要求が高い。免疫原性評価は慎重であり、先行品との互換性（Interchangeability）の取得には、追加臨床試験を求める等の厳しい基準が設けられていた。

（3）BS 開発に関する企業行動の調査

企業を対象とした調査研究

本邦で BS 開発経験を有する 17 社の回答を得た（回収数：56 件／90 件、回収率 62%）。

海外に比べ立ち遅れている本邦の現状に対する危惧から、規制整備・相談制度の充実化・インフラ整備（製造設備・CMO）等の BS 開発支援策を行政に求める意見が多く聞かれた。特に、国内のバイオ医薬品分野での人材不足や CMO の不足が深刻な状況であり、バイオ医薬品及び BS に共通の課題であることが明らかとなった。また、医療現場（医師・薬剤師）の BS の同等性・同質性に関する認識が十分ではない現状も明らかとなった。

各企業の BS 事業への参入理由には、BS 分野の社会的な重要性に加え、バイオ医薬品全般への事業参入が目的に挙げられる等、企業側も行政側の意向と合致したバイオ医薬品・

BS を基軸とする事業強化を期待していた。また本邦で、企業にとって望ましい BS の開発時期は、欧米で第 III 相試験結果が得られている後期ではなく、より早期の臨床開発がいずれの国でも開始していない、あるいは欧米で第 I 相試験が終了した段階との回答が大部分を占めていた。このように企業規模・資本（内資・外資）に拠らず、積極的に BS 開発に取り組む姿勢が見受けられたが、開発当初に予測していなかった事業環境の変化・開発途上の課題により開発計画の中止に追い込まれる等、BS の事業成立のリスクが高いものであることも、浮き彫りとなった。本邦で承認されている BS は海外先行開発型が大部分を占めるが、開発企業の方針に拠るものではなく、外部環境要因により本邦で BS が上市されにくい状況にあることが示唆された。

【結論】

本研究では、開発企業の申請データパッケージ戦略の重要性、及び開発推進の阻害要因の詳細を明らかとした。さらに、国内 BS 開発の推進／活性化、BS 使用促進、バイオ医薬分野の振興の 3 つの要素は相互推進の関係にあることを示した。本邦で適切に BS を推進していくために必要な課題解決の方策として、以下を提言する。

提言① 規制整備の推進とグローバル開発の推進

国内ガイドライン作成、相談制度の拡充等の規制整備

規制当局はガイドライン策定など、最新の科学水準に照らし合わせた見解などを適切に開発企業に対して共有し、効率的な BS 開発の推進を支援することが望ましい。BS の開発ステップ毎で直面する課題に対応して、技術的かつきめ細かな助言が得られる相談制度が望ましい。

ICH 地域の規制調和推進

国内の BS 推進にはグローバル開発は、開発の迅速さ及び事業成立の観点から重要である。しかしながら、各地域で申請に必要な資料の内容・範囲が異なることは、企業の BS 開発を困難にしており、規制調和の推進が望ましい。

国内製造への支援

本邦ではバイオ医薬品（新薬）の開発において国際競争力が低く、製造技術・ノウハウが国内に蓄積しにくい産業構造が長年改善されていない等、BS 開発が困難な土壌と

なっている。経済産業省や厚生労働省が掲げる産業育成施策の観点からも、行政が重点的な支援（人材育成・設備投資への助成等）が望ましい。

提言② ステークホルダーの啓発

承認審査内容の透明性向上

本邦での科学的根拠に基づいた承認審査内容を 国民／医療関係者／産業界へ強く発信することを通じて、ステークホルダーを啓発が重要である。特に BS の使用者側（医療機関・患者）に理解しやすい形で審査内容の透明性を向上することが重要である。

BS の適正使用／互換性の考えを明確化

BS 使用方針が明確に示されることにより、医療現場の混乱を避け、安定した運用が可能になると考えられる。

製造販売後の安全性情報等を反映した最新の医薬品情報の発信

BS では承認時点では臨床成績が比較的限られている場合がある。本邦では、医療現場において BS を積極的に採用・処方しない背景に、臨床情報の不足や品質への懸念などの漠然とした不安がある。承認後に蓄積した BS の使用実績等についても、ステークホルダーに対して、適切に発信・共有することが望ましい。

本邦での BS 推進には、レギュラトリーサイエンスの活用により個々の製品特徴に適した形での、科学的根拠に基づいた医薬品評価が土台になると考えられる。本研究で指摘した課題解決の方策は、最近公表された「医薬品産業強化総合戦略」一部改訂（平成 29 年 12 月 22 日）と方向を同じくするものである。今後、実効性の高い行政の施策が望まれる。

論文審査結果の要旨

バイオ後続品（以下 BS）の開発及び使用の適切な推進は、先進諸国における共通の課題である。本研究は、国内の BS 開発推進に資することを目的として、本邦で製造販売承認を取得した 4 薬効群 7 品目の BS（抗体以外）及び日米欧州で製造販売承認を取得した 2 品目のインフリキシマブ BS を対象に、承認申請資料等の検討に基づき、開発の阻害要因及び承認申請において特に重要となる因子を同定した。また、企業調査に基づき、開発を阻害する環境要因を明らかにした。

承認品目の検討より、BS の開発では、最新の科学的分析手法を用いて、先行バイオ医薬品以上に品質特性解析を実施すること、抗体では糖鎖・抗体機能・薬理評価に関する詳細な分析が行われる必要があることが明らかとなった。また、日米欧州の規制当局における審査観点の特徴が見出され、開発初期の段階からグローバル開発を見据えた非臨床・臨床パッケージの構築が重要であることが示唆された。さらに、企業を対象とした調査研究では、規制整備・相談制度の充実・インフラ整備等の BS 開発支援策の必要性とともに、先行バイオ医薬品との同等性・同質性に関する医療従事者の認識が不十分である現状も明らかとなり、外部環境要因により、本邦では BS が上市されにくい状況にあることが示唆された。

以上の結果より、BS 開発の推進策として、製品毎の重点評価項目の明確化や規制の国際調和が重要であること、国民・医療関係者・産業界に対する先行バイオ医薬品との同等性・同質性を含めた BS 情報の発信等、ステークホルダーに対する啓発活動が重要であることを提言している。

本研究は、本邦における BS 開発推進の阻害要因の詳細を明らかにし、開発推進／使用促進／バイオ医薬分野振興の 3 つの要素は密接に関連し、相互推進が必要であることを明らかにするとともに、レギュラトリーサイエンスの観点から、課題解決の具体策を提案した。今回明らかにされた BS 開発に係る課題と解決策は、平成 29 年 12 月 22 日の「医薬品産業強化総合戦略」一部改訂において、新たに盛り込まれた国内のバイオ医薬品分野の生産基盤の整備・人材育成、及び医療従事者や国民に対する情報発信等と同じ方向を示し、本邦における BE 開発推進に資するものであり、本論文は学位論文（博士、薬科学）に値すると考える。また、申請者は、博士（薬科学）に相応しい学識を有すると評価した。