

博士学位論文

本邦におけるバイオ後続品の
開発推進に関する研究

2018年3月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

中川 直子

目次

本書における用語の定義.....	1
本書における略語の定義.....	2
緒言	3
序章	5
1 バイオ後続品（バイオシミラー、BS）の定義	5
2 バイオ後続品を取り巻く社会環境	9
3 国内のバイオ後続品開発、及び国産化の現状と課題	14
第1章 国内承認バイオ後続品（抗体以外）の品目横断的な検討	17
1 目的	17
2 方法	17
3 結果	19
3.1 ケース1（ソマトロピン BS、インスリン BS）	19
3.2 ケース2（エポエチン BS、フィルグラスチム BS）	21
4 考察	26
4.1 品質.....	26
4.2 全体開発計画.....	33
第2章 国内承認 BS 抗体（インフリキシマブ BS）の検討.....	37
1 目的	37
2 方法	37
3 インフリキシマブ BS 開発の背景.....	37
3.1 インフリキシマブ BS-1 の開発の経緯.....	37
3.2 先行バイオ医薬品（レミケード）の開発経緯.....	38

3.3	バイオ医薬品の免疫原性.....	39
4	結果	43
4.1	日本・欧州の製造販売承認申請に提出された資料.....	42
4.2	米国の製造販売承認申請に提出された資料.....	56
4.3	日本・米国・欧州における承認審査	59
5	考察	69
5.1	抗体特有の高次構造に起因する課題	69
5.2	日本・米国・欧州における審査の比較考察.....	70
5.3	日本・米国・欧州における情報公開の比較.....	72
5.4	グローバル開発・承認申請において考慮すべき事項.....	73
第3章	企業を対象とした調査研究	75
1	目的	75
2	方法	75
2.1	バイオ後続品開発に関する製薬企業の意識調査	75
2.2	ICH 地域及び国内のバイオ後続品開発の企業動向調査.....	76
3	結果	76
3.1	回答企業の内訳.....	76
3.2	日本でのバイオ医薬品開発の現状と課題	78
3.3	日本でのバイオ後続品開発の現状と課題	80
3.4	バイオ後続品分野への参入あるいは事業拡大を促す環境要因等.....	83
4	考察	87
4.1	バイオ医薬品分野の共通課題	87
4.2	バイオ後続品開発に特有の課題	88
4.3	バイオ後続品分野への参入と事業継続の課題.....	89

総括.....	91
1 本邦でのバイオ後続品推進に関する全体的な考察	91
1.1 開発企業の BS 開発におけるグローバル戦略の重要性.....	91
1.2 行政の BS 開発支援の重要性.....	92
2 提言	96
提言 1 規制整備の推進とグローバル開発の推進	96
提言 2 ステークホルダーの啓発.....	97
謝辞	99
引用文献.....	100
付属書類.....	103
第 3 章関連 企業を対象とした意識調査の調査票.....	103

本論文で用いた用語及び略語を以下に示す。

用語

用語	定義
先行バイオ医薬品、先行品	バイオテクノロジー応用医薬品であり、本邦の既承認医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品。
バイオ後続品	バイオ後続品（Biosimilar、BS）の定義及び薬事規制は、国・地域毎に異なる。本論文では、ICH加盟国のうち、全てのICHガイドラインがstep5として導入されている国・地域（すなわち日本、米国、及び欧州）においてBS申請区分で申請・承認された品目に限定してバイオ後続品と定義した。
製薬企業	「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第12条第1項の医薬品製造販売業許可を取得して、医薬品の製造販売を行う企業。
外資系企業	本社が外国籍又は海外の企業や投資家が一定以上の出資をしている国内の企業。具体的には、海外の企業が日本に設立した子会社、日本の企業と共同で設立した会社、又は日本の企業を買収して設立した会社を指す。
日本企業、内資系企業	国内の企業のうち、上記の外資系企業に該当しない、日本の企業を指す。
IR情報	インベスターリレーションズ（Investor Relations）情報の略。企業が投資家向けに発信するパイプライン（開発中の医薬品候補物質）、経営・財務状況、業績等に関する情報を指す。
開発ステージ	一連の医薬品開発のステップ（前臨床、臨床開発、製造販売承認申請、承認）のうち、いずれかを示す医薬品開発の進行状況を指す。開発段階。
グローバル開発	一つ以上の国又は地域で製造販売承認を取得することを目的として実施している、医薬品の開発を指す。
海外先行開発	日本よりも海外の先進国（欧米）での承認取得を主たる目的とした医薬品開発を指す。主に、以下のケースが海外先行開発に分類される。 ① 開発候補品が後期開発ステージになって、初めて日本から臨床試験に参加する ② 欧米で製造販売承認申請後に、国内で追加の臨床試験等を実施して製造販売承認申請を行う
規制調和	グローバル化する医薬品開発・規制・流通に対応するために、医薬品規制に関する国際ガイドラインを科学的・技術的な観点から整備することを指す。規制調和により、限られた資源の有効活用、優れた医薬品の国際的な研究開発促進、安全・有効かつ高品質な医薬品が確実に開発され患者へ迅速に提供されることが期待される。

CMC	Chemistry, Manufacturing and Control の略。製造物（医薬品）の処方や規格およびそれらの評価方法や設定根拠、包材を含めた原材料の管理、原料や製造物の製造プロセスを検討し、製造物の品質評価を統合して行う概念。
BS-“数字”	本論文では、国内承認 BS の製品名は、国内で承認時に付与される医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals、JAN）及び末尾に追記されるバイオ後続番号に基づいて表記した。 具体的には、「バイオ後続1」は、本論文では「BS-1」と表記した。
バイオ医薬品の品質に関する ICH ガイドライン	バイオ医薬品及び BS で遵守される ICH 品質ガイドライン。BS 開発では特に、ICH Q5A、Q5B、Q5C、Q5D、Q5E、Q6B、Q7、Q10 の品質ガイドラインが重要である。

略語

略語	名称
BE	生物学的同等性、Bioequivalence
BLA 351(k)	米国の公衆衛生事業法におけるバイオシミラー申請区分、Section 351(k) of the Public Health Service Act
BS	バイオ後続品、バイオシミラー、Biosimilar、Follow-on Biologics
CHMP	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会、Committee for Medicinal Products for Human Use
CMO	医薬品受託製造機関、Contract Manufacturing Organization
EMA	欧州医薬品庁、European Medicines Agency
EPAR	欧州中央審査の公開報告書、European Public Assessment Report
EU	欧州、European Union
FDA	米国食品医薬品局、The United States Food and Drug Administration
ICH	医薬品規制調和国際会議、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
PMDA	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
RMP	医薬品リスク管理計画、Risk Management Plan
US	米国、United States
505(b) (2)	米国の連邦食品・医薬品・化粧品法における医薬品の簡易申請区分、Section 505(b) (2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

緒言

バイオ後続品（バイオシミラー、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。バイオ医薬品は製造・設備費用及び開発費用を反映して高薬価であるため、医療経済及び患者アクセス改善の観点等から、BSの上市が社会にもたらす恩恵は大きいと期待される。日本を含む世界のバイオ医薬品市場に目を向けると、バイオ医薬品の売上高は年々増加しており2015年には約1800億ドルに達した。2015年の統計では、世界の医薬品市場の売上上位20品目のうち9品目はバイオ医薬品（抗体医薬品・遺伝子組換えタンパク質）が占めており、今後もバイオ医薬品の割合は拡大する傾向にある。このような背景のもと、2015年以降に相次ぐ大型バイオ医薬品の特許満了に伴い、世界的にBS開発が活性化している。

厚生労働省は、近年、医薬品産業の競争力強化に向けた緊急的かつ集中実施的な総合戦略として、「医薬品産業ビジョン2013」（平成25年6月26日策定）及び「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～」（平成27年9月4日策定）を公表した。行政は、国内の製薬企業のBS分野への参入は、将来の革新的な国産バイオ医薬品開発につながる一里塚として捉えており、その推進を目標に掲げている。一方、産業界においても、近年BS分野への期待が高い。日本製薬工業協会に加盟する内資系製薬企業29社を対象に2015年に実施された調査では、今後の医薬品産業の強化につながるとして注目する分野に、バイオ医薬品及びBSがオープンイノベーションと並び上位3位に挙げられるなど、新薬研究開発型の製薬企業からもBSへの注目度が非常に高まっていることが明らかとなった¹⁾。このように、バイオ医薬品・BSを基軸とした国内医薬品産業の競争力強化の実現に向けて、行政・産業界の双方が強く期待を寄せている。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。
- 「医薬品産業強化総合戦略」の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。
※海外の製薬企業からの輸入、又は海外拠点のContract Manufacturing Organization（医薬品製造アウトソーシングサービス、CMO）

下流の課題＝BS使用促進（医療現場への浸透）

- 医療現場（医師・薬剤師）のBS使用に対する不安、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。

- 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。
- 現行の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等。

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つアプローチにより研究を行った。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た BS (抗体以外の品目) を対象とし、品目横断的な検討により本邦での申請データパッケージ戦略の鍵となる因子の同定を目的とした。
2. ICH 地域 (日米欧) で製造販売承認を受けた 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の同定を目的とした。特に日米欧各地域で初の BS 抗体となったインフリキシマブ バイオ後続 1 (開発コード CT-P13 : 欧州販売名 Remsima/Inflectra、米国販売名 Inflectra) の申請データパッケージを比較分析し、本邦の承認審査の特徴、及びグローバル開発で考慮すべき点を明らかにすることを目指した。
3. 企業の調査研究を通じ、国内 BS 開発の阻害要因 (環境要因) を明らかにすることを目的とした。

以上の検討結果より、本邦での BS 開発推進に向けて、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にした。さらに、上述の課題 (BS 開発推進) ・下流の課題 (BS 使用促進) は相互に密接な関係にあるだけでなく、BS 開発推進・BS 使用促進・バイオ医薬分野振興の3つの要素が相互推進の関係にあることを明らかにし、BS 推進に向けた課題解決の方策を提言にまとめた。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科学的根拠に基づく医薬品評価が行われることが最も重要である。特に、行政はその審査内容に基づき、BS にかかわる全てのステークホルダーを啓発することが必要と考えられる。

最近、厚労省の「医薬品産業強化総合戦略」一部改訂が公表され、新たに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 BS に関する情報発信が目標に盛り込まれた (平成 29 年 12 月 22 日)。本研究で指摘した課題解決の方策は、公表された「医薬品産業強化総合戦略」一部改訂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。

序章

1 バイオ後続品（バイオシミラー、BS）の定義

1.1 定義

本邦の規制上、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品、先行品）と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」（平成 21 年 3 月 4 日「バイオ後続品の承認申請について」：薬食審査発第 0304004 号）と定義される医薬品である。すなわち BS の対象は以下の 3 つのカテゴリーであり、先行バイオ医薬品とは異なる細胞基材、遺伝子発現構成体、培養・精製工程、製剤化工程を用いて製造される。

- ① 目的有効成分を明確に規定することができ、高度に精製され、十分な品質特性解析が可能な組換えタンパク質、ポリペプチド、それらの誘導体並びにそれらを構成成分とする医薬品。
- ② 遺伝子組換えワクチンやポリエチレングリコール結合組換えタンパク質等。
- ③ 細胞培養技術により生産されるタンパク質医薬品や、組織及び体液から精製される生体由来タンパク質。

以下に、本邦での新有効成分含有医薬品・BS・後発医薬品（ジェネリック医薬品）の定義、及び承認申請を行う際に添付すべき資料の範囲の比較を示す（表 1-1、表 1-2）。後発医薬品は、先発医薬品と同一の有効成分を同一含量含む同一剤形の製剤で、用法用量も等しい医薬品であり、先発医薬品に対する「生物学的同等性（BE）」をバイオアベイラビリティの比較により、ガイドラインに定められた判定基準で保証するものである（平成 24 年 2 月 29 日「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」、薬食審査発 0229 第 10 号）。

表 1-1. 新有効成分含有医薬品、BS、後発医薬品の比較²⁾

	新有効成分含有医薬品	バイオ後続品 (BS)	後発医薬品 ⁺² (ジェネリック医薬品)
定義	既承認医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品も含む）	新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行品）と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品	先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一経路から投与する製剤で、効能・効果、用法・用量が原則的に同一であり、先発医薬品と同等の臨床効果・作用が得られる医薬品
製品特性	低分子化合物及び高分子化合物	高分子化合物、複雑な高次構造を有する	低分子化合物
製造	化学合成又は細胞培養技術を用いた製造	細胞培養技術を用いた製造	化学合成により製造
後続品／後発品の新規収載時の薬価	該当せず	先行バイオ医薬品の 70%、臨床試験が必要なため 10%を上限とした上乘せが相談事項として認められている	先発品の 60%、内服薬で薬価収載企業が 10 社を超える場合は 50%に引き下げ
申請時期	新規	先行バイオ医薬品の特許期間、再審査期間終了後	先発医薬品の特許期間、再審査期間終了後
既承認薬に対する代替	該当せず	一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける ⁺¹	可

⁺¹注釈 1：「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日、薬食発第 0304007 号）

⁺²注釈 2：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）

表 1-2. 医薬品を承認申請する際に添付すべき資料の範囲の比較

(薬食審査発第 0331015 号「医薬品の承認申請について」別表イ～トに準じる。

○は添付を、×は添付の不要を、△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。)

	資料内容	新有効成分含有医薬品	後発医薬品	バイオ後続品 (BS)		
品質	イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起源又は発見の経緯	○	×	○	
		2. 外国における使用状況	○	×	○	
		3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○	
	ロ 製造方法ならびに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理化学的性質等		○	×	○
		2. 製造方法		○	△	○
		3. 規格及び試験方法	規格及び分析方法	○	○	○
			標準品			
			目的物質関連物質			
	不純物	製造工程由来不純物				
		目的物質由来不純物				
ハ 安定性に関する資料	1. 長期保存試験		○	×	○	
	2. 苛酷試験		○	×	△	
	3. 加速試験		○	○	△	
非臨床	ニ 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験		○	×	○
		2. 副次的薬理、安全性薬理	副次的薬理	○	×	×
			安全性薬理	△	×	×
	3. その他の薬理		△	×	×	
	ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収		○	×	△
		2. 分布		○	×	△
		3. 代謝		○	×	△
		4. 排泄		○	×	△
		5. 生物学的同等性		該当無し	○※	該当無し
		6. その他薬物動態		△	×	△
	ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性		○	×	△
		2. 反復投与毒性		○	×	○
		3. 遺伝毒性		○	×	×
		4. がん原生		△	×	×
5. 生殖発生毒性		○	×	×		
6. 局所刺激性		△	×	△		
7. その他の毒性		△	×	△		
臨床	ト 臨床試験の成績に関する資料		○	該当無し※	○	
	第Ⅰ相					
	第Ⅲ相					

*注釈：後発医薬品ではガイドラインに従い、原則として臨床での BE 試験を実施する

本邦では BS ガイドラインに加えて、バイオ医薬品の ICH ガイドラインに従って BS の開発が行われる。BS 開発で特に重要な品質ガイドラインを以下に示す（表 1-3）。BS の開発では、製品毎に独自の製造工程を確立し、製造工程変更にもなう同等性／同質性評価を適切に実施するとともに、各ガイドラインに示される適切な評価方法に則り、規格を設定する必要がある。先行バイオ医薬品と同様の品質の確立が求められている。

表 1-3. バイオ医薬品に関する主な ICH 品質ガイドライン

(PMDA「ICH 品質ガイドライン」より改変引用：<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0068.html>)

ICH ガイドライン		通知	主な内容
生物薬品の品質	Q5A(R1) ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウィルス安全性評価	医薬審第 329 号 平成 12 年 2 月 22 日	ウィルス安全性の評価
	Q5B 組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析	医薬審第 3 号 平成 10 年 1 月 6 日	遺伝的安定性の評価
	Q5C 生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験	医薬審第 6 号 平成 10 年 1 月 6 日	有効期間の設定
	Q5D 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析	医薬審第 873 号 平成 12 年 7 月 14 日	品質特性解析
	Q5E 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価	薬食審査発 第 0426001 号 平成 17 年 4 月 26 日	製造工程の変更
規格及び試験方法	Q6B 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定	医薬審発第 571 号 平成 13 年 5 月 1 日	規格及び試験方法の設定
GMP	Q7A 原薬 GMP のガイドライン	医薬審第 1200 号 平成 13 年 11 月 2 日	原薬 GMP
品質システム	医薬品品質システムに関するガイドライン	薬食審査発 0219 号 平成 22 年 2 月 19 日	品質マネジメント

1.2 先行バイオ医薬品と BS の同等性／同質性評価

バイオ医薬品はその性質上、化学合成医薬品のように同一分子から構成される均質な医薬品ではなく、さらに個々の分子が複雑な高次構造を有する。そのため、先行バイオ医薬品（先行品）と完全に同一の分子を有する BS を製造することは実質的に困難である。仮に同一分子の BS が製造された場合でも、最新の科学技術を用いても分子構造の完全な解明が難しく、先行バイオ医薬品と BS の分子の完全な同一性の証明は困難である。

このようなバイオ医薬品の性質上、BS の開発では「先行品との同等性／同質性」は、化

学合成医薬品のような BE 評価ではなく、品質・非臨床・臨床試験により保証する。その際、特に品質については、最新の科学的知見にもとづき、必要とされる最新技術を用いて、先行バイオ医薬品と同等以上に実施することが求められる。バイオ医薬品では、ICH 品質ガイドラインに従って重要品質特性（Critical Quality Attribute、以下 CQA）を設定し、製造工程において一定の規格幅で管理する。先行バイオ医薬品においても、そのように規格設定された範囲内での製造ロット差は存在する³⁾。さらに、先行バイオ医薬品において、承認後に製造変更が行われた場合には、CQA に定められていない項目については意図せずプロファイル変化が起きる可能性も考えられる³⁾。しかしながら、その製造変更が臨床試験で検証する必要がない場合（臨床での有効性・安全性に及ぼす影響が無い場合）には、先行バイオ医薬品の製造変更前後での軽微な分子プロファイルの変化と実際の臨床を直接的につなぐデータは、蓄積していない。

BS 開発では、開発企業は、先行バイオ医薬品のロット差を考慮した上で Q5E「生物薬品の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価」に従い、品質面で適切な同等性／同質性評価を実施する必要がある。さらに、BS 開発候補品が先行バイオ医薬品と何らかの異なる分子プロファイルを有する場合には、その品質特性の差異に関する臨床上の意義、すなわち臨床での安全性・有効性に影響しないことを、品質・非臨床・臨床の申請データパッケージ全体で保証する必要がある。

BS 開発では、後発医薬品と異なり、バイオ医薬品の性質上、「先行品との同等性／同質性評価」について、一般化された試験デザインや数値的基準等が存在していない。そのため、開発企業は本邦のガイドラインに従って適切と考えられる申請データパッケージを構築し、規制当局は個々の製品特徴を考慮した上で、申請された BS 製品毎にケースバイケースで承認審査を行っている。

2 バイオ後続品を取り巻く社会環境

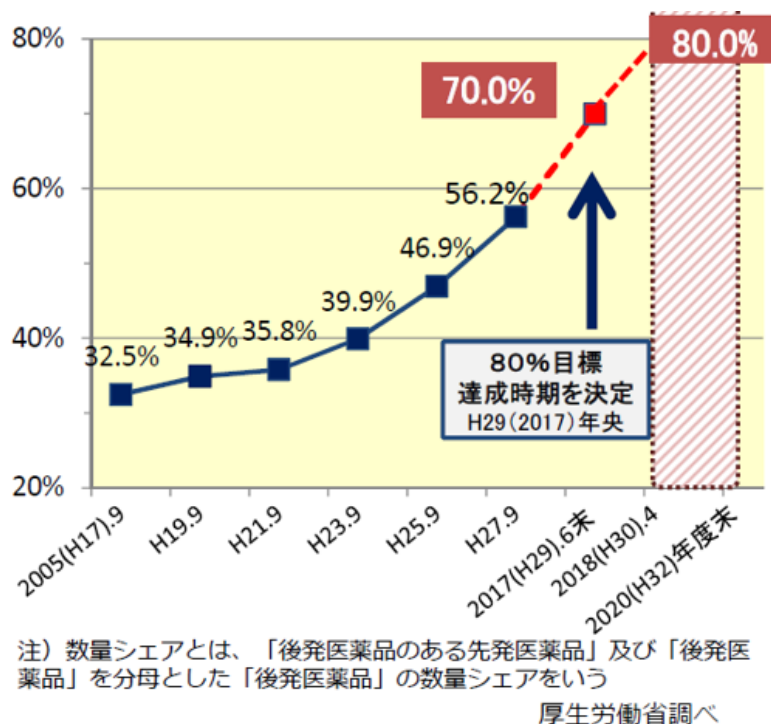
2.1 バイオ後続品使用推進の行政施策とその現状

バイオ医薬品は低分子（化学合成）医薬品と比べ開発・製造費用がかかり薬価が高額なため、BS の使用推進は、医療経済の観点から恩恵が期待される。本邦での後発医薬品（BS を含む集計）の市場占有率については、年々増加傾向にあるが数量ベースで 60%程度にとどまっている（図 1-4、2017 年 9 月の最新値は 65.8%）。

図 1-4. 我が国の後発医薬品の数量シェアの推移と目標

厚労省「後発医薬品の使用促進について」より抜粋：

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/



本邦では、BS 先進国である欧州と比べ、多くの BS 製品は十分に医療現場へ浸透していない。欧州では、例えば G-CSF、エリスロポエチン、成長ホルモン、抗 TNF- α 抗体の BS の市場占有率は、各々 EU 市場全体の 85%、51%、35%、13%である (2015 年)⁴⁾。一方、本邦で売上が公表されている先行バイオ医薬品及びその BS について、国内売上高を比較すると、欧州に比べると全般的に BS の市場占有率は低いようである (表 1-5、2015 年)。別の集計では、本邦で承認されている BS 製品 4 種類の市場占有率は、数量ベースで 87%、50%、8%、1.8%と報告されており、上市後に着実に占有率が上昇する製品や 10%以下で横ばいとなる製品があるなど、医療現場への浸透度は製品毎に大きく異なっている (2016 年第一四半期)⁴⁾。本邦での発売開始時期以降の市場占有スピード・伸び率に関しては、BS 製品により様々であるが、本邦での市場占有率に影響する因子として、同一の先行バイオ医薬品に対して承認された BS の製品数、バイオベター・その他の競合薬剤の存在、患者数、各社の営業戦略 (製品の位置づけ) などが大きいと考えられている。さらに、医療現場の使用 (医療機関や患者) 側の影響も大きいと考えられており、具体的には以下のような、使用環境での制度面の因子が想定されている⁴⁾⁵⁾。

- 治療ガイドラインにおける位置づけが明確ではない。
- 先行バイオ医薬品に対する代替処方が可能か、明確ではない (「混用を避ける」との

規制上の表記)。

- 医療機関へのインセンティブが働かない。
- 現行の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。
- 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、院内の薬剤管理の面からBSへ切り替えが進みにくい。

表 1-5. 先行バイオ医薬品と BS の売上高比較

(各企業の IR 情報をもとに、製品別の 2015 年[度]の売上高を集計)

薬効	成分名 ／先行品名	先行バイオ医薬品		BS			
		販売企業	2015年 売上高 (億円)	販売名	販売企業	発売年月	2015年 売上高 (億円)
成長ホルモン	ソマトロピン 「ジェノトロピン」	ファイザー	非公開	ソマトロピン BS-1	サンド	2009年9月	非公開
EPO製剤	エポエチンアルファ 「エスポー」	協和発酵キリン	18	エポエチン BS-1	JCRファーマ ／キッセイ薬品	2010年5月	60
G-CSF製剤	フィルグラスチム 「グラン」	協和発酵キリン	57	フィルグラスチム BS-1	持田製薬 ／富士製薬	2013年5月	12
				フィルグラスチム BS-2	日本化薬	2013年5月	13
				フィルグラスチム BS-3	テバ製薬	2013年5月	7
				サンド ／沢井製薬		2014年11月	非公開
リウマチ	インフリキシマブ 「レミケード」	田辺三菱	694	インフリキシマブ BS-1	日本化薬	2014年11月	6
インスリン	インスリングルルギン 「ランタス」	サノフィ	185	インスリングルルギン BS-1	日本リリー ／日本BI	2015年8月	7
				インスリングルルギン BS-2	富士フィルム ファーマ	2016年7月	—

本邦でのさらなる BS 推進に向けて、2017 年（平成 29 年）6 月末に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2017」では、「2020 年（平成 32 年）9 月までに、後発医薬品の使用割合を 80%とし、更なる使用促進策を検討する。さらに、バイオシミラーについて、その医療費適正効果額を公表しつつ、2020 年度末までに品目数の倍増を目指す。」という新たな目標が設定された。

2.2 医療現場から見た BS の意義

バイオ医薬品薬価は高額なため、より価格が抑えられた BS の普及によって、患者の薬剤へのアクセスが改善することが期待される。また、一つの先行バイオ医薬品に対して複数の BS 製品が市場に提供されることは、使用者側にとっては選択肢の拡大にも繋がる。BS 普及が進んでいる欧州では、実際に filgrastim BS (G-CSF) の上市により、患者の薬剤アクセスが 44%向上した実績が報告されている⁶⁾。

2.3 国内バイオ医薬品産業振興のビジョン

経済産業省は「今後のバイオ産業政策の在り方について」（平成 27 年 3 月 23 日公表）の報告書の中で、「バイオ産業は、コスト競争を原因とする空洞化が起こりにくく、我が国にとってより中長期的な経済成長や雇用に資する産業群であると考えられる。」として医薬品分野（抗体医薬品）からの参入の重要性を挙げている。同時に、「製造の観点から考えると、化学的に合成する従来の低分子化合物と比べると、製造技術も、製造プロセスも全く異なり、国内できめ細かく製造条件を適合するための自主技術は有していない。」として、本邦のバイオ医薬品の進出が遅れている状況を指摘している。

厚生労働省は、近年、医薬品産業の競争力強化に向けた緊急的かつ集中実施的な総合戦略として、「医薬品産業ビジョン 2013」（平成 25 年 6 月 26 日策定）及び「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～」（平成 27 年 9 月 4 日策定）を公表した。その中で「日本企業もバイオ後続品に積極的に対応することを期待し、バイオ後続品でバイオ医薬品への基盤を整備し、これを一里塚として、将来的にはイノベーションが高く評価される我が国発の革新的バイオ医薬品の製造販売を目指す」として、その推進を目標に掲げている。

また、「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」（平成 28 年策定）には、本邦の医薬品産業について、「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」ことが盛り込まれている。BS 開発では、先行バイオ医薬品と同等の分析・製造技術が必要であることから、双方の開発基盤（製造基盤）には共通点が多く、BS 開発を通じてバイオ医薬品分野の製造・評価技術が向上し、高品質で革新的な次世代型抗体医薬品等の創出に繋がることが期待されている。

一方、産業界においても、日本製薬工業協会に加盟する内資系製薬企業 29 社を対象に 2015 年に実施された調査では、今後の医薬品産業の強化につながるとして注目する分野に、バイオ医薬品及び BS がオープンイノベーションと並び上位 3 位に挙げられるなど、新薬研究開発型の製薬企業からも BS への注目度が高まっていることが報告された¹⁾。BS 開発を通じた国内のバイオ医薬産業の強化・発展に向けて、実効性の高い施策が求められている。

2.4 バイオ医薬品分野における国際競争力

2.4.1 バイオ医薬品及びバイオ後続品の創出力

バイオ医薬品分野では、現在では、世界的にも抗体医薬品が主流となって開発が進められている。抗体の開発成功確率は比較的高く、今後も多くの抗体医薬品が上市されると予想される。日本は米国・スイスに次ぐ世界第 3 位の医薬品創出国であるが、抗体医薬品の分野では、開発企業国籍別では、米国・スイス・ドイツ・英国に次ぐ世界第 5 位に留まっている。

BS の開発では、開発企業国籍別では、米国が最も開発品目数が多く、続いてバイオ新興国（韓国・インド・中国）、ロシア、ドイツ、イランの順に多い（2014 年 7 月時点、開発品目ベースでの集計）。日本企業の BS 開発は世界第 8 位に留まっている。国内の BS 開発の着手が遅れている要因には、国内のバイオ医薬品分野の開発基盤（製造基盤）の整備の遅れ

も影響していると考えられる⁴⁾⁷⁾。

2.4.2 ICH 地域（日米欧）におけるバイオ後続品開発に関する企業活動

ICH 地域（日米欧）における BS 開発の企業活動の指標として、BS 製剤毎に集計した BS 承認数、及び申請数の推移を以下のグラフに示す（図 1-6、図 1-7）。本邦では、BS 承認日は PMDA の承認情報の公開日から遡って部会報告日が記載されるため、本集計時点（2017 年 12 月末）で PMDA のホームページで公開されている承認品目のみを集計の対象とした。また、BS 事業では製剤の開発企業とのライセンス契約等により、同一の BS 製剤に対して異なる商標名で製造販売承認を取得する場合がございますがしばしば認められる^{*}ことから、本論文ではより直接的な BS 開発の指標とするために、BS 製剤（開発コード）毎に独自に BS の申請・承認状況の集計を行った⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

^{*}日米欧地域での製造販売承認申請には、同一の BS 製剤の品質・非臨床・臨床データが添付された。

図1-6. BS承認の推移（2017年12月現在）

PMDA/EMA/FDA審査報告書、WHO primary registry、企業IR情報をもとに製剤毎に集計

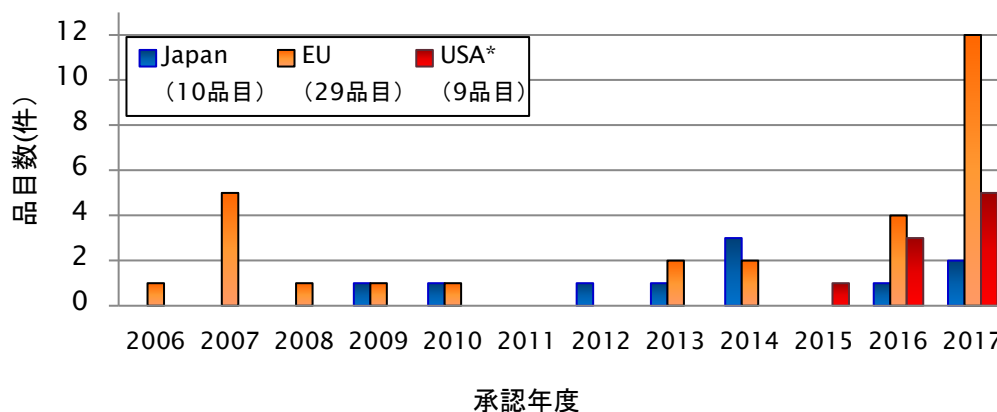
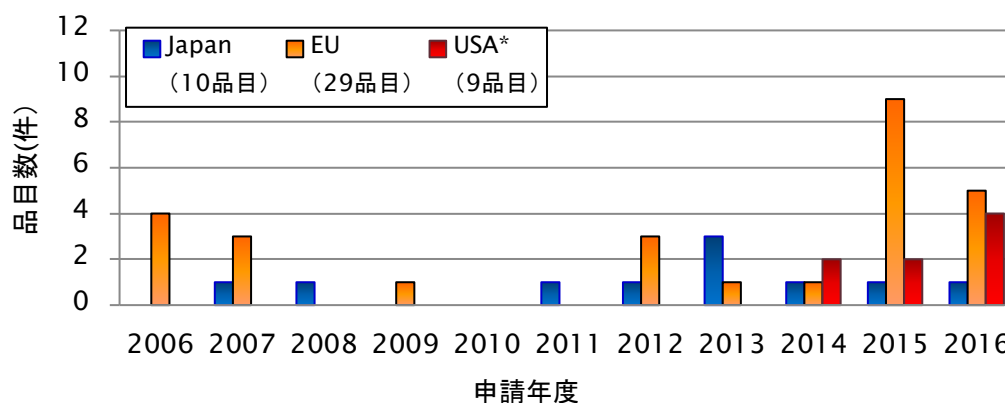


図1-7. BS申請の推移（2017年12月現在、既承認品目を対象）



欧州では、日米欧で最も早い 2006 年に BS 申請区分が新設された。欧州では、製品別の BS 開発ガイドラインも一部策定されている等、規制環境が整っており、上市された BS 製

品は 29 品目と最多である。

本邦では、BS 申請区分は 2009 年に新設されるなど、比較的早期から規制環境の整備が行われてきた。2009 年以降に着実に BS が上市されているが、申請数は 2013 年を境に、承認数は 2014 年を境に停滞傾向にある。米国の BS 承認件数が伸びた 2015 年以降では、年間あたりの申請・承認数は日米欧の中で最も少ない。同一の先行バイオ医薬品に対する BS の品目数についても、欧州と比較すると一概に品目数が少ない。

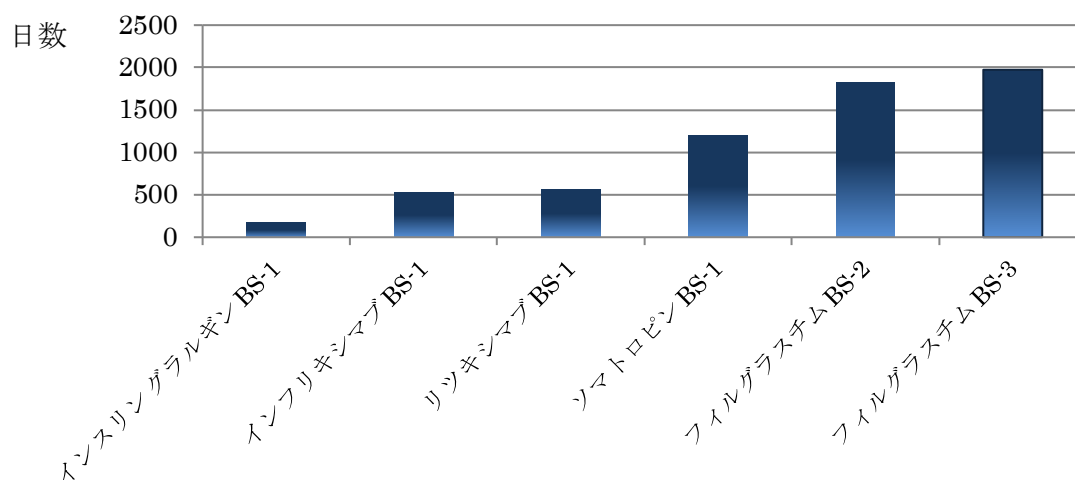
米国では 2010 年に BS 申請区分が新設されたが 2014 年まで承認事例が無かったため、ICH 地域の中では、欧州及び日本が承認審査や規制環境の面で BS の実績を多く有していると言える。しかしながら、2015 年の米国初の BS 承認を境に、米国でガイドライン制定を始めとして規制整備が進み、社会環境も整ってきたことを反映して、申請数・承認数とも急増した。さらに、最近では米国国内での BS 開発が急増しており、FDA の Biosimilar Product Program 指定を受けた開発中の BS 品目数は、2016 年は最多の 65 件に達した¹¹⁾。2015 年以降は年間あたりの申請・承認数は欧州に次いで多く（3.0 件/年）、世界最大のバイオ市場と最多の BS 開発企業数を有する米国は、近い将来、欧州と並ぶ世界的な BS 開発の中心になる可能性があると考えられる。

3 国内のバイオ後続品開発、及び国産化の現状と課題

国内の BS 開発に目を向けると、本邦承認 BS は BS 製剤ベースの集計で 10 品目あり（2017 年 12 月時点）、内資系企業の BS 上市数は全体の 50%を占めているが、単独開発ではなく、開発段階（臨床開発ステージ、及び申請ステージ）から外資系企業と提携するケースが多い。国際共同試験に参加していない品目は 6 品目と全体の 66%を占めており、海外先行型開発が主流である。これらの海外先行開発型 BS6 品目では、開発シーズ（原薬）を海外に依存しており、全て EU 申請後に国内申請が実施されていた。欧州申請から国内申請までのタイムラグには幅があり、平均 1045 日、最大で 1900 日である（図 1-8）。

一般に、国内で BS 申請が可能となる時期は、本邦の規制上「先行バイオ医薬品の特許期間、再審査期間終了後」と規定されている。ICH 地域間での先行バイオ医薬品の承認時期の違いの他、再審査期間・知財特許満了時期の違い等の複合要素があることから、国内開発の遅れに関する根本的な要因を同定することは困難である。但し、バイオ医薬品のデータ保護期間は、米国は 12 年、欧州が 10 年、日本が 8 年（希少薬は 10 年）となっていることから、本邦で先行バイオ医薬品のドラッグ・ラグ（海外との承認時期のラグ）があった場合でも、国内で BS 申請が可能となる時期に与える影響は比較的小さいことが想定される。このため、国内開発着手時期の遅れが、直接的に国内 BS 申請の遅れの要因となっている可能性も示唆される。

図 1-8. 海外申請から国内申請までのタイムラグ（海外先行開発型の BS 6 品目）
PMDA/EMA/FDA 審査報告書、WHO primary registry、企業 IR 情報をもとに製剤毎に集計



BS 国産化の現状については、国内承認 BS の原薬製造拠点から見ると全体の 20%以下と、原薬製造の海外依存度が極めて高い。国内製造の BS は内資系企業が上市している 1～2 品目であり、全 BS 品目の 10～20%に該当する（PMDA 承認申請資料及び各企業の公表データより製品毎に集計、2017 年 11 月現在）。これは先行バイオ医薬品での国産化割合 11%と同程度の低い水準である¹²⁾。現在、国内での開発が公表されている BS についても、原薬製造拠点が国内割合は 20%以下と推定されることから、依然として BS の国産化は進んでいない状況にあると考えられる（開発企業の公開情報・プレスリリース、WHO registry の情報を元に集計）。国内 BS 開発と国産化の現状については、国内承認 BS（2017 年 12 月時点）、及び現在国内で開発中 BS の集計結果を以下に示す（図 1-9、図 1-10）。

BS の国産化が進まない要因には、BS 開発に取り組む国内の企業数が少なく、国内にバイオ医薬品の製造拠点を有する企業が少なく、さらに海外 CMO への依存などが想定される。

このように、国内の BS 開発及び国産化の推進は、2013 年以降に行政が掲げているものの十分に推進されておらず、目標と現状が乖離していることが示唆されている。

図 1-9. 国内承認品目の原薬製造拠点の内訳（2017年12月現在）

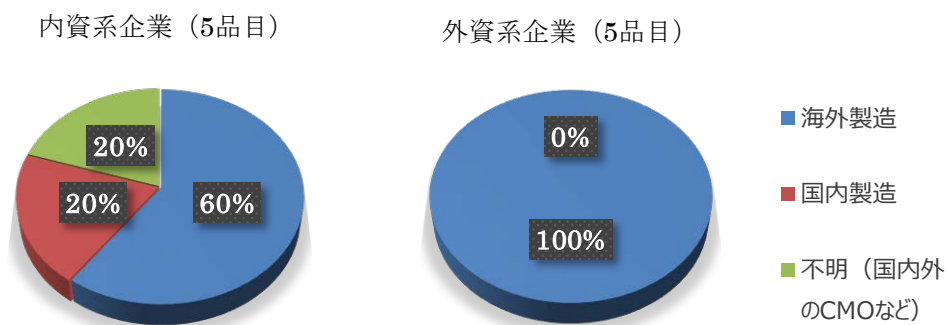
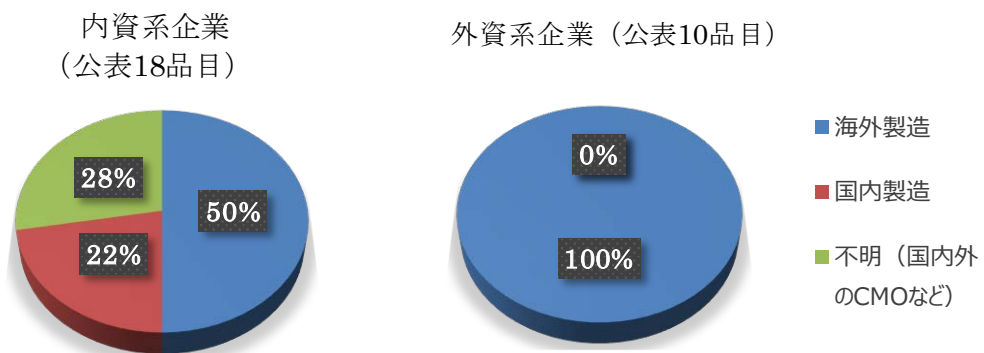


図 1-10. 国内開発中 BS の原薬製造拠点（IR 情報より集計、2017年11月現在）



第 1 章

国内承認バイオ後続品（抗体以外）の品目横断的な検討

1. 目的

本邦で承認されている BS（抗体以外）4 薬効群 7 品目の承認申請資料・審査内容を品目横断的かつ時系列的な観点から分析し、本邦での申請データパッケージ戦略の鍵となる因子を明らかとすることを目的とした。特に、BS 開発の礎となる品質評価、及び BS 開発の成否や開発期間短縮に大きく影響する要因について詳細を検討するものとした。

なお、抗体では高次構造の複雑さが増し、それに伴って製造工程・分析技術、免疫原性評価面の特徴が異なることから、BS 抗体については第 2 章での研究対象とし、本章では研究対象に含めていない。

第 1 章に記述した研究の一部は、レギュラトリーサイエンス学会誌（2015 年 9 月）⁸⁾に報告した。

2. 方法

2017 年 11 月現在、本邦で承認を受けている BS（抗体以外）である 4 薬効群 7 品目、ソマトロピン BS、エポエチン BS、フィルグラスチム BS 3 品目、インスリングルルギン BS 2 品目製剤を対象とした。なお、同一の BS 製剤に対して複数の企業が製造販売承認を取得している場合があるが、重複して対象には含めない（BS 製剤 [開発コード] 毎に扱う）。日米欧各地域で提出された承認申請資料、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の調査・分析を行った。また、承認申請にあたり実施された試験及びその成績を比較した（薬食審査発第 0331015 号「医薬品の承認申請について」別表イ〜トに準じる）。

参照したデータベースは以下の通りである。

- 規制当局の公開情報：PMDA（医薬品医療機器総合機構）⁹⁾／EMA（欧州医薬品庁）¹⁰⁾／FDA（米国食品医薬品庁）¹¹⁾
- 臨床試験登録情報：WHO Primary Registry（ClinicalTrials.gov, JAPIC, Eudra-CT）
- 文献検索データベース：CiNii、医薬サーチ、PubMed
- その他 企業の公開情報（IR 情報・プレスリリース資料）等

第 1 章で対象品目とした国内承認 BS 7 品目の概要を以下に示す（表 2-1）。ICH 地域（日米欧）における最初の承認国は、欧州あるいは日本であった。原薬の製造は、エポエチン BS-1 が国内の製薬企業、フィルグラスチム BS-1（非公開）を除くその他の 5 品目は海外の CMO あるいは海外の製薬企業である。

表 2-1. 本邦で承認された BS の概要 (抗体以外)

原薬	分子量子等	ソマトロピン BS-1		インスリン グラリジン BS-1 BS-2		エボエチン BS-1		リルグラステム BS-1 BS-2 BS-3		
		遺伝子組換えヒト成長ホルモンペプチド (rhGH) 191 a.a., M.W. 22125	遺伝子組換えヒトインスリン グラリジンポリペプチド 53 a.a., M.W. 6062	遺伝子組換えヒトエリスロポエチンポリペプチド 165 a.a., M.W. 28000	遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) ホリペプチド 175 a.a., M.W. 18798	BS-1	BS-2	BS-3	BS-1	BS-2
宿主細胞 (生産株)	<i>E. Coli</i>	<i>E. Coli</i>	<i>P. pastoris</i>	CHO				<i>E. Coli</i>		
高次構造の特徴 (構造活性相関)	既存の報告無し	既存の報告無し		糖鎖修飾によるエボエチン受容体親和性、及び半減期への影響	既存の報告無し					
ICH 地域 (日米欧) での	欧州	欧州	日本	日本	日本	欧州	欧州			
最初の BS 承認* (年/月/日)	2006/12/4	2014/9/9	2016/3/28	2010/1/20	2012/11/21	2008/9/15	2009/2/6			
国内申請 (年/月/日)	2007/12/21	2013/12/24	2014/10/27	2008/11/21	2011/12/26	2012/3/14	2013/3/21			
国内承認 (年/月/日)	2009/6/22	2014/12/26	2016/3/28	2010/1/20	2012/11/21	2013/2/28	2014/3/24			
原薬製造拠点	海外	海外	海外	国内	不明 (非公開、CMO等)	海外	海外			

*注釈： ICH 加盟国のうち、全ての確立した ICH ガイドラインが step5 として導入されている国及び地域 (日本、米国、欧州) で BS の申請区分で申請・承認された品目を本論文では BS と定義している。

3 結果

3.1 ケース 1 (ソマトロピン BS、インスリン BS)

本章で対象とした 4 薬効群 7 品目の BS を品目横断的な比較すると、ソマトロピン BS-1、及びインスリン BS-1 では、製造販売承認申請時に提出された評価資料の範囲が最小の品目である。各試験項目の実施有無、及び各品目間での比較を以下の表にまとめた（薬食審査発第 0331015 号「医薬品の承認申請について」別表イ〜トに準じる）。

表 2-2. 承認申請資料に添付された品質試験の一覧

	資料内容		BS通知	ソマトロピン BS-1	インスリン グラルギン BS-1	
	品質	イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起源又は発見の経緯	○	○	○
2. 外国における使用状況			○	○	○	
3. 特性及び他の医薬品との比較検討等			○	○	○	
ロ 製造方法ならびに規格及び試験方法等に関する資料		1. 構造決定及び物理化学的性質等		○	○	○
		2. 製造方法		○	○	○
		3. 規格及び試験方法	規格及び分析方法	○	○	○
			標準品			
			目的物質関連物質			
不純物						
		製造工程由来不純物				
	目的物質由来不純物					
ハ 安定性に関する資料	1. 長期保存試験		○	○	○	
	2. 苛酷試験		△	×	○	
	3. 加速試験		△	○	○	

表 2-3. 承認申請資料に添付された非臨床試験の一覧

	資料内容		BS通知	ソマトロピン BS-1		インスリン グラルギン BS-1		
非臨床	二 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験		○	○	○	○	
		2. 副次的薬理・安全性薬理	副次的薬理	×	×	×	×	×
			安全性薬理		×	×	×	×
		3. その他の薬理		×	×	×	×	
	ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収		△	×	×	(○)※	×
		2. 分布		△	×	×	×	×
		3. 代謝		△	×	×	×	×
		4. 排泄		△	×	×	×	×
		5. 生物学的同等性		×	×	×	×	×
		6. その他薬物動態		△	×	×	×	×
	ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性		△	×	×	×	×
		2. 反復投与毒性		○	○	○	○	○
		3. 遺伝毒性		×	×	×	×	×
4. がん原性		×	×	×	×	×		
5. 生殖発生毒性		×	×	×	×	×		
6. 局所刺激性		△	○	×	×	×		
7. その他の毒性		△	×	×	×	×		

※注釈： 吸収に関する参考データは反復投与毒性試験の一部として実施

表 2-4. 承認申請資料に添付された臨床試験の一覧

	資料内容			BS通知	ソマトロピン BS-1		インスリン グラルギン BS-1			
					評価資料	参考資料	評価資料	参考資料		
臨床	ト 臨床試験の成績に関する資料	国内試験	第I相	PK	○	×	×	×	×	
				PD		×	×	×	×	
				PK/PD		1 (1)	×	×	×	
			第II相			×	×	×	×	
				第III相		有効性	×	×	×	×
						安全性	×	×	×	×
				有効性/安全性		×	×	1(1)*	×	
			海外試験	第I相		PK	×	2 (2)	×	3(3)
						PD	×	×	×	1(1)
		PK/PD				×	3 (3)	1(1)	1(1)	
		第II相				×	×	×	×	
				第III相		有効性	×	×	×	×
						安全性	×	×	×	×
			有効性/安全性	×		5 (1)	×	1(1)		

注釈：臨床試験の成績に関する資料では、製造販売承認申請時に提出された試験数を表示した。実施された臨床試験数のうち、先行バイオ医薬品の対照群が設定されて PK、PD、有効性、安全性が BS と直接比較された試験の数を括弧内に示す。

ソマトロピン BS-1 は、本邦での BS ガイドライン策定前に開発が開始されているが、品質、非臨床試験とも BS 申請区分で提出が求められるほぼ最小限の範囲での申請データパッケージが構築されていた。開発当時に存在していた欧州（EMA）のソマトロピン個別ガイダンス（2005 年公表）の記載と、非臨床試験パッケージの内容が同様であることから、参照して申請データパッケージを構築した可能性がある（後述）。臨床試験では、日本人患者を対象に先行品と直接比較した PK/PD 1 試験が評価資料として、また海外臨床試験結果（第 I 相 5 試験、第 III 相 5 試験）が参考資料として提出された。

インスリン BS-1 は、本邦ガイドライン策定後に開発が行われたが、分子が小さく構造が比較的単純であることを反映し、ソマトロピン BS 同様の最小の非臨床データパッケージで申請された。臨床開発では日本人対象の PK/PD 試験は実施されていないが、日本人患者を含む国際共同第 III 相試験が実施され、評価資料として提出された。

3.2 ケース 2（エポエチン BS、フィルグラスチム BS）

本章で対象とした 4 薬効群 7 品目の BS を品目横断的に比較すると、エポエチン BS、及びフィルグラスチム BS は、製造販売承認申請時に提出された評価資料の範囲が最も幅広い品目である。各試験項目の実施有無及び各品目間での比較を以下の表にまとめた（薬食審査発第 0331015 号「医薬品の承認申請について」別表イ～トに準じる）。

表 2-5. 承認申請資料に添付された品質試験の一覧

	資料内容		BS通知	エポエチン BS-1	フィルグラスチム			
					BS-1	BS-2	BS-3	
品質	イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起源又は発見の経緯	○	○	○	○	○	
		2. 外国における使用状況	○	○	○	○	○	
		3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	○	○	○	○	
	ロ 製造方法ならびに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理化学的性質等	○	○	○	○	○	
		2. 製造方法	規格及び分析方法	○	○	○	○	○
			標準品					
		3. 規格及び試験方法	目的物質関連物質	○	○	○	○	○
	不純物							
	ハ 安定性に関する資料	1. 長期保存試験	○	○	○	○	○	
		2. 苛酷試験	△	○	○	○	○	
3. 加速試験		△	○	○	○	○		

表 2-6. 承認申請資料に添付された品質試験の一覧

	資料内容		BS通知	エポエチン BS-1	フィルグラスチム		
					BS-1	BS-2	BS-3
非臨床	二 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験	○	○	○	○	○
		2. 副次的薬理・安全性薬理	副次的薬理	×	×	○	×
			安全性薬理		○	○	×
	3. その他の薬理	×	×	×	×	×	
	ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収	△	○	×	○	○
		2. 分布	△	○	×	×	×
		3. 代謝	△	○	×	×	×
		4. 排泄	△	○	×	×	×
		5. 生物学的同等性	×	×	×	×	×
		6. その他薬物動態	△	○	×	×	×
	ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性	△	○	○	○	×
		2. 反復投与毒性	○	○	○	○	○
		3. 遺伝毒性	×	○	×	×	×
		4. がん原性	×	×	×	×	×
5. 生殖発生毒性		×	○	×	×	×	
6. 局所刺激性		△	○	○	○	○	
7. その他の毒性		△	×	×	○	×	

表 2-7. 承認申請資料に添付された臨床試験の一覧※

	資料内容			BS通知	エポエチン BS-1		フィルグラスチム						
					BS-1		BS-2		BS-3				
					評価資料	参考資料	評価資料	参考資料	評価資料	参考資料	評価資料	参考資料	
臨床	ト 臨床試験の成績に関する資料	国内試験	第I相	PK	○	2 (1)	×	2 (2)	×	3 (3)	×	2 (2)	×
				PD		×	×	1 (1)	×	2 (2)	×	×	×
				PK/PD		×	×	1 (1)	×	×	×	2 (2)	×
			第II相	有効性		1 (1)	×	×	×	×	×	×	×
				安全性		×	×	×	×	×	×	×	×
				有効性/安全性		×	×	×	×	×	×	×	×
			第II/III相	有効性/安全性		1 (0)	×	1 (0)	×	×	×	×	×
				PK		1 (1)	×	×	×	×	×	×	×
				PD		×	×	×	×	×	×	×	×
		海外試験	第I相	PK/PD		×	×	×	×	×	×	×	
				PK		×	×	×	×	×	×	×	
				PD		×	×	×	×	×	×	×	
			第II相	有効性		×	×	×	×	×	×	×	
				安全性		×	×	×	×	×	×	×	
				有効性/安全性		×	×	×	×	×	2 (2)	×	×
		第III相	有効性	×		×	×	×	×	1 (1)	×	1 (1)	
			安全性	×		×	×	×	×	×	×	×	
			有効性/安全性	×		×	×	×	×	×	×	×	

※注釈：臨床試験の成績に関する資料では、製造販売承認申請時に提出された試験数を表示した。実施された臨床試験数のうち、先行バイオ医薬品の対照群が設定されて PK、PD、有効性、安全性が BS と直接比較された試験の数を括弧内に示す。

3.2.1 エポエチン BS-1

エポエチン BS-1 は本邦ガイドライン策定前に新有効成分含有医薬品として開発が開始し、本邦で製造販売承認申請された品目である。

品質評価における、先行バイオ医薬品とエポエチン BS-1 との同等性/同質性評価の結果を以下の表に示す。品質評価では、エポエチン BS-1 と先行バイオ医薬品との間に、糖鎖構造の差異が多く存在することが確認された。

表 2-8. 物理学的性質の比較

試験法	結果
ペプチドマップ	糖ペプチドのピークパターンに差異が見られた。糖ペプチド以外のペプチドは、先行品と同様のピークパターンを示した。
シアロ糖鎖プロファイル	糖鎖の構成比に依存したピーク形状の差異が認められた。
SDS-PAGE	分子量は先行品と一致しなかった。先行品の分子量 3 万 7000 に対し、エポエチン BS-1 の分子量は 2 万 8000 だった。
ウェスタンブロット	
等電点電気泳動	
質量分析による糖鎖構造解析	一部の糖鎖結合部位が異なる。総合的には、先行バイオ医薬品とほぼ同様の種類の糖鎖が結合している。
SE-HPLC	一致した（同一の保持時間に同様のピークが認められた）。
RP-HPLC	
CD スペクトル	該当なし*

*注釈：CD スペクトルでの高次構造解析結果については、公開資料からは確認できなかった。

表 2-9. 原薬の不純物プロファイル

原薬に含まれる不純物の種類等	結果*
目的物質関連物質	糖鎖未結合体が認められた。
目的物質由来不純物	検出されなかった（SE-HPLC）。
製造工程由来不純物	HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、培地成分由来成分確認された。

*注釈：目的物質由来不純物及び目的物質関連物質について先行バイオ医薬品とエポエチン BS-1 で直接の比較がなされたかどうかは、公開されている資料からは確認できなかった。

非臨床評価では、BS ガイドラインでは、資料の添付が必須となる毒性試験は反復投与毒性試験のみであるが、単回投与毒性試験、遺伝毒性、がん原生試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験についての資料が提出されている。また有効性の評価では、先行バイオ医薬品とエポエチン BS-1 の比較が、ヒトエリスロポエチン受容体との結合親和性、赤血球系前駆細胞分化・増殖促進作用、及び赤血球造血促進作用の薬理作用において多面的に評価され、高い類似性を認めた。

表 2-10. 非臨床での有効性の比較

試験項目	エポエチン BS-1	先行バイオ医薬品
ヒトエリスロポエチン受容体との結合親和性 (in vitro)	Ki 値 : 2.40±0.66IU/ml	Ki 値 : 2.48±0.84IU/ml
赤血球系前駆細胞分化・増殖促進作用 (in vitro)	2090mIU/ml 以上で BFU-E 由来コロニー形成作用の飽和	2000mIU/ml 以上で BFU-E 由来コロニー形成作用の飽和
	209mIU/ml 以上で CFU-E 由来コロニー形成作用の飽和	200mIU/ml 以上で CFU-E 由来コロニー形成作用の飽和
赤血球造血促進作用 (in vivo)	正常ラットにおいて網赤血球の増加作用は、同様であった。	

臨床評価では、第 I 相から第 III 相まで一連の試験が行われており、比較的多くの日本人対象の臨床試験成績が提出された。またプラセボ対照の第 I 相試験 (JR-013-101) を除く全ての試験で、先行バイオ医薬品を対照群にした直接比較が行われ、薬物動態、有効性、及び安全性の同等性/同質性が検討された。

薬物動態については、臨床薬理試験 (JR1102 及び JR2101 試験) で静脈内投与及び皮下投与時の薬物動態の検討が行われ、ヒトにおける血中薬物濃度推移 (PK) に著しい差異は認められないことが確認された。本試験は BE 試験として実施されたものではないが、その結果については、静脈内投与・皮下投与ともに先行バイオ医薬品に対する Cmax 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比は「後発医薬品の生物学同等性試験ガイドラインの一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発 第 1124004 号) の生物学的同等性 (BE) の判定基準に照らし合わせた場合には、その基準には合致していなかった*。一方で、有効性については上述の非臨床試験 (in vitro, in vivo) に加え、透析施行中の腎性貧血患者を対象として実施された第 II/III 相試験 (JR1301)、及び第 III 相試験 (JR1302) において、ヘモグロビン濃度 (Hb) 変化量、及び Hb 濃度推移の評価項目で先行品とエポエチン BS-1 両群の有効性及び安全性の同等性/同質性が検証された。以上の結果より、臨床薬理試験で検出された薬物動態パラメータの差は、臨床上的有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は無いことが、総合的に判断された。

*注釈：「後発医薬品の生物学同等性試験ガイドラインの一部改正について」における生物学的同等性 (BE) の判定基準は「試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。」とされている。本薬では、静脈投与で行われた臨床薬理試験(試験番号：JR1102)では EPO-BS の先発品に対する AUC_{0-∞} の幾何平均値の比[90%信頼区間]は 1500IU で 0.78[0.71,0.85]及び 3000IU で 0.83[0.77,0.89]であった。また、皮下投与で行われた臨床薬理試験(試験番号：JR2101)では EPO-BS の先発品に対する Cmax の幾何平均値の比[90%信頼区間]は 1500IU で 0.91[0.77,1.08]及び 3000IU で 0.82[0.72,0.92]であり、AUC_{0-∞} の幾何平均値の比[90%信頼区間]は 1500IU で 0.88[0.63,1.22]及び

3000IU で 0.98[0.82,1.17]であった。

3.2.2 フィルグラスチム BS

本邦では 3 つの BS 製剤が承認されているが、品質試験の結果、及び非臨床及び臨床評価の提出範囲がそれぞれの BS 製品で異なっていることが明らかとなった。

品質評価では、先行バイオ医薬品との比較、及び各フィルグラスチム BS 品目間の比較において、最も結果に差異が認められたのは、原薬に含まれる不純物の種類である。最小の非臨床データパッケージを有する BS-1 と最も広範な非臨床データパッケージを有する BS-2 の不純物の比較を以下に示す。なお、BS-1 の審査報告書では、先行バイオ医薬品との製造工程由来不純物の直接比較（一部の評価項目は公知情報との比較）結果が示されており、製造工程由来不純物プロファイル及び含量に先行バイオ医薬品との高い類似性が認められると判断している。なお、BS-2 と先行バイオ医薬品との製造工程由来不純物の比較については、同一の試験内で直接比較を行ったかどうかは、公開されている情報からは確認できなかった。

表 2-11. 原薬の不純物プロファイルが異なるフィルグラスチム BS の比較 (BS-1 及び BS-2)

原薬に含まれる不純物の種類等	BS-1	BS-2
目的物質関連物質	該当なし	あり (1 種類)
目的物質由来不純物	二量体、その他 2 種類の不純物の存在が確認されている。多量体、ヒスチジン残基がグルタミン残基に変換したアイソフォームは目的物質由来不純物に分類された。	二量体、多量体、凝集体、酸化体 2 種類、その他 4 種類の不純物が確認された。
製造工程由来不純物	HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシンが確認された。	HCP、宿主由来 DNA、エンドトキシン、その他 10 種類の不純物が確認された。

表 2-12. 製造工程由来不純物の比較結果 (BS-1 及び先行バイオ医薬品)

試験法	結果
ELISA	宿主細胞由来タンパク質 (Host Cell Protein、HCP) の含量が一致した。
蛍光染色	宿主細胞由来 DNA 含量が一致した。
エンドトキシン試験法	エンドトキシンの含量が一致した。

フィルグラスチム BS-1 は 3 品目のうち、最小の非臨床データパッケージを有している。BS-3 では、BS-1 で実施した試験項目に加えて、非臨床で PK 同等性を担保する薬物

動態試験（吸収）が実施された。BS-2 では、BS-1 で実施した試験項目に加えて、薬物動態試験（吸収）、及び免疫原性に関する追加毒性試験が実施された。

また、臨床評価では、海外先行開発型の BS-2、及び BS-3 では、本邦での製造販売承認申請で提出された評価資料は、日本人集団での第 I 相試験のみである。BS-2 では 5 試験、BS-3 では 4 試験の国内第 I 相試験成績が提出され、主に PK/PD 試験の結果が重点的に審査された。添付された海外試験成績の範囲はそれぞれ異なっており、BS-2 では海外第 III 相試験（安全性 2 試験、有効性・安全性 1 試験）が、BS-3 では海外第 I 相試験（PK/PD 6 試験）及び第 III 相試験（有効性・安全性 1 試験）の成績が参考資料として提出されている。

4 考察

本邦の製造販売承認申請にあたり、個々の BS 製品において開発段階で認められた特徴（品質・非臨床・臨床試験結果）に着目することにより、それらが申請データパッケージの構成、及び全体の開発計画に及ぼした影響を検討した。また、日米欧当局が発出した関連ガイドラインが承認申請時のデータパッケージ戦略に与えた影響について、時系列的な観点から検討を行った。

4.1 品質

4.1.1 糖鎖修飾等の高次構造の複雑さが申請データパッケージに与える影響（エポエチン BS-1）

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、最も分子量が大きく、糖鎖修飾を有するエポエチン BS-1 では、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が最も広範であった。

バイオ医薬品の多くは糖鎖修飾を有する糖タンパク質医薬品であり、一般に、糖鎖修飾が生物活性、有効性、及び安全性に影響を及ぼす可能性が懸念される。エリスロポエチンの場合、アミノ糖であるシアル酸の結合数が、エリスロポエチン受容体の結合親和性、血中半減期に影響するなど、活性に影響することが文献上知られていた。エリスロポエチン BS-1 の開発では、先行品と糖鎖構造が異なることを開発初期に品質特性試験で同定していたこと、さらに、非臨床の薬物動態評価では先行バイオ医薬品との PK 類似性が確認できたが、個体数が少なく統計的に厳密な PK 比較は出来ていなかったことが、非臨床データパッケージで有効性の同等／同質を確認する薬理試験（*in vitro*、*in vivo*）が多く組み込まれた理由と考えられた。

臨床薬理試験においてもエポエチン BS-1 と先行品の PK 類似性が確認できたが、その結果は、BE 試験の基準に照らし合わせて分析した場合には、その基準には合致しないものであった（JR2101）。但し、エポエチン BS-1 では、第 I 相から第 III 相まで一連の臨床

試験が行われ、比較的多くの日本人での臨床試験成績が提出されており、特に第 II/III 相試験（JR1301：二重盲検、血液透析施行中の腎性貧血患者、329 例）では、有効性の主要評価項目の Hb 濃度変化量は、予め規定された同等性の許容域（群間差[95%信頼区間]：0.05g/dL [-0.12g/dL,0.22g/dL]）の範囲内であることが検証され、1 回 1500 又は 3000 国際単位（IU）の週 2 ～ 3 回投与で先行品の同用量と同等の貧血改善効果を有することが確認された。さらに長期投与試験（JR1302：非盲検、血液透析施行中の腎性貧血患者、143 例）では 52 週まで Hb 濃度維持率は先行品と同等であることが確認された。以上の臨床での有効性・安全性評価が、先行品を対照群として実施されたことによつて、上述の JR2101 試験で認められた体内動態の差異は、先行品で蓄積している臨床データを考慮しても*、臨床上的有効性・安全性に影響を及ぼさないと、最終的に判断できたものと考えられる。

エポエチン BS-1 の事例が示唆するように、糖鎖修飾等の高次構造が複雑な場合、如何に適切な分析手法を用いて品質特性解析を実施して先行品との差異を同定し、さらにその差異の臨床上的有効性・安全性への影響を精査することが重要である。BS の開発では PK が同等であることが前提となるため、薬物動態の差異が検出された場合には、その程度に応じて製造工程など根本的な改良を開発早期に検討することが、開発リスクを低減させるために妥当と考えられる。高次構造の複雑さは、品質・非臨床・臨床試験の申請データパッケージに大きく影響する要素である。

*注釈：エポエチン投与量 300～3000IU の範囲では AUC との線形性を有することが確認されているが、先行品の検証試験（二重盲検、透析施工中の腎性貧血患者対象、1 回 1500・3000・6000 IU を週 3 回 8 週間継続投与）において、貧血改善効果はそれぞれの群で 82%・84%・83%と、3 群間で有意差は無かった。エポエチンの治療効果は 1500 IU 以上で用量作用曲線が飽和していることが示唆される。

4.1.2 品質の差異（不純物の多寡等）

4.1.2.1 不純物の多寡等が非臨床試験に与える影響（フィルグラスチム BS）

フィルグラスチムでは分子の構造特性上、糖鎖プロファイルの差異についての懸念はなく、物理化学的性質に関しては、先行バイオ医薬品との高い類似性が認められている。そのため、BS 3 品目の間での非臨床試験の実施範囲の違いは、品質特性解析で判明した不純物の多寡に起因したものと考えられる。フィルグラスチム BS-1 の原薬に含まれる不純物の種類は先行バイオ医薬品よりも少ないが、BS-2 及び BS-3 は製造工程由来及び目的物質由来不純物を多く含む（含有する不純物の種類の多さは、BS-2>BS-3>先行バイオ医薬品>BS-1 の順である）。原薬中の不純物が最も少ない BS-1 と、最も多い BS-2 の不純物の内訳は、以下の通りである。

BS-1 では、製造工程由来不純物として宿主細胞由来タンパク質（Host Cell Protein、以下 HCP）、宿主由来 DNA 及びエンドトキシンが検出されている。一方、BS-2 ではこの 3 種類に加えて 10 種類の不純物が検出されている*。

目的物質由来不純物としては BS-1 で二量体、多量体、ヒスチジン残基がグルタミン残基に変換したアイソフォーム、その他二種類の不純物が検出されている。一方、BS-2 では二量体、多量体、凝集体、酸化体 2 種類、その他 4 種類の不純物が検出されている*。

*注釈： BS 製品中の製造工程由来不純物は、最終的には本邦での承認審査を通じて、臨床の安全性に懸念のないレベルまで製造工程で十分に除去されることが保証された上で、上市されている。

4.1.2.2 不純物の多寡等が臨床試験数に与える影響（ソマトロピン BS-1）

ソマトロピン BS-1 では、国内申請が行われる以前の欧州での開発において、当初開発していた BS 製剤（凍結乾燥 5.8mg 旧製剤）では、臨床において GH（Growth Hormone、目的物質）、及び HCP に対する抗体産生の発現率が高いという問題が判明したために、追加の臨床試験（EP2K-PhIII 試験、EP2K-PhIII Fo 試験、EP2K-PhIII^{AQ}[PartA] 試験、EP2K-PhIII^{AQ} [PartB] 試験）が実施された。

旧製剤投与時の抗体産生の原因は、旧製剤中に 1000ppm と比較的多量に含まれていた HCP と考えられたため、精製工程を追加し、HCP の除去効率を改善した製剤（凍結乾燥製剤 5.8mg 製剤）が開発されることとなった。先行バイオ医薬品又は旧製剤を投与していた患者群で、12 ヶ月、あるいは 18 ヶ月時点で改良製剤に切り替えた際の抗体産生の発現率を以下の表に示す（表 2-13）。旧製剤投与群では投与 18 ヶ月で改良製剤（ソマトロピン BS-1）に切り替えたところ、36 ヶ月までに抗 GH 抗体発現頻度が低下する結果が得られたことから、製造工程の改良で免疫原性が低減し、不純物が一定以下に管理されているとの判断がなされた。

ソマトロピン BS-1 の旧製剤開発時に、あらかじめ品質特性解析の段階で高容量の HCP が検出出来なかったのは、試験法の選択が原因と考えられる。旧製剤では当初 HCP 含量の測定法に ELISA 法が用いられており、HCP 含量が規格値以下であることが確認されていた。しかし臨床試験で抗体産生が認められた為、試験法をより感度の高い ILA 法に変更したところ、1000ppm 以上の HCP が含まれていることが判明したことから、臨床試験実施後に製造工程の改良が必要となり、併せて臨床での免疫原性の確認が行われることとなった。

BS 開発では、先行バイオ医薬品と同一の宿主細胞（生産細胞）を用いることは稀であり、製造工程も独自に構築しなければならない。一般に、バイオ医薬品の製造工程由来不純物では、宿主由来 DNA や HCP が代表的なものであるが、重篤な免疫反応や、目的物質に対する免疫原性亢進を引き起こすことがある。不純物のプロファイルを開発初期の段階で明らかにすることは、患者の安全性の担保の上でも非常に重要と考えられる。また BS 開発企業にとっては、免疫原性を有する HCP の除去が不十分であることが開発後期に発覚したことは、結果的には、本来不要だった臨床試験、すなわち製造工程の改良毎に繰り返し実施した第 III 相試験及び開発費用の増大につながった。ソマトロピン BS-1 の事例からは、臨床上問題となりえる不純物の存在が確認された場合には、工程の追加などによ

る除去の検討、非臨床での抗原性試験の実施、早期の臨床試験での抗 HCP 抗体の発現量の確認などを可能な限り速やかに実施することが必要であると考える。

BS 開発では、最先端の分析方法等を用いて、先行バイオ医薬品以上に品質特性解析を行うことが重要であり、品質の差異を早期に検出することは、以降の不要な臨床試験の繰り返しや開発費用の上昇を防ぐなど、開発リスクの低減にも繋がる。また、最も重要なことは適切な品質及び非臨床試験パッケージを選定することにより、臨床での安全性を予測可能にすることである。非臨床の動物モデルから、ヒトでの免疫原性を予測することは困難であるが、品質の差異の同定・不純物の多寡・非臨床 PK 試験を組み合わせることによって、BS 開発候補品の安全性を予見する事が可能であると考えられる。

表 2-13 臨床での免疫原性評価：抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の発現頻度

投与期間	BS 旧製剤 (凍結乾燥 5.8mg 旧製剤) 投与群(N=44)			先行バイオ医薬品投与群 (N=45)		
	治験薬	抗 GH 抗体 発現の割合 ※	抗 HCP 抗体 発現の割合 ※	治験薬	抗 GH 抗体 発現の割合 ※	抗 HCP 抗体 発現の割合 ※
0 ヶ月	BS 旧製剤	0/44	1/42	ジェノトロピン	0/45	0/44
3 ヶ月	BS 旧製剤	11/42	-	ジェノトロピン	0/44	-
6 ヶ月	BS 旧製剤	14/42	-	ジェノトロピン	0/44	-
9 ヶ月	BS 旧製剤	24/42	42/42	ジェノトロピン	1/44	0/44
12 ヶ月	BS 旧製剤	16/42	42/42	BS 改良製剤	0/44	1/44
15 ヶ月	BS 旧製剤	15/42	40/41	BS 改良製剤	1/44	1/44
18 ヶ月	BS 改良製剤	10/42	39/41	BS 改良製剤	2/43	0/43
24 ヶ月	BS 改良製剤	8/40	40/40	BS 改良製剤	2/40	0/40
30 ヶ月	BS 改良製剤	7/39	37/39	BS 改良製剤	1/39	2/39

※注釈：各時点で抗体産生が認められた症例数/全体症例数

4.1.2.3 不純物の多寡等が臨床試験数に与える影響（フィルグラスチム BS-2）

フィルグラスチム BS では、BS-2 が先行品以上の製造工程由来不純物を含んでいることが、品質特性試験で同定された。フィルグラスチム BS-2 では 3 つの第 III 相試験が実施され、うち 2 試験で安全性評価を主目的とした評価が、うち 1 試験で有効性・安全性の評価を主目的とした試験が実施されており、免疫原性評価がなされた患者数が多い（各試験の患者数は、140 人、350 人、及び 240 人）。一方、BS-1 及び BS-3 では 1 つの第 III 相試験のみが実施され、その有効性・安全性の成績が提出された。このことは、BS-1 は先行バイオ医薬品より不純物の種類が少なく純度が高い製品であったこと、及び BS-3 は先行バイオ医薬品より不純物の種類が多いが比較的不純物の懸念が低かったことを反映していると考えられる。フィルグラスチム BS 3 品目間の比較により、品質評価で同定された不純物の差異に起因して、非臨床評価のデータパッケージが選択され、それらの結果を考慮した臨床での有効性・安全性評価計画が、適切に立案されたものと考えられる。

4.1.3 国内の BS 開発着手時期

BS 開発企業の国内 BS 開発着手の時期によって、試験の内容と提出範囲に違いが認められる。ソマトロピン BS-1, エポエチン BS-1 は、本邦での BS ガイドライン策定（2009 年）以前に開発が開始し、本邦で「新有効成分含有医薬品」として申請された品目である。上述のように、ソマトロピン BS-1 で提出された資料の範囲は最小なのと対照的に、

エポエチン BS-1 では品質・非臨床・臨床いずれも広範かつ充実した評価が行われているのが特徴的であることから、その違いについて以下に考察する。

最小の申請データパッケージを有するソマトロピン BS-1 については、開発当時の以下の2つの要因が影響していると考えられる。

- ① ソマトロピン BS-1 の申請時点（2007年12月）では、本邦で BS に関する規制が存在しなかった。
- ② 分子量が2万程度と小さく、比較的単純な構造を有するバイオ医薬品である。
- ③ 欧州でソマトロピン BS の製品別ガイドラインが策定されており、参照可能だった。

ソマトロピン BS-1 が製造販売承認申請された当時は、国内で BS 申請区分が存在していなかったため、当初、新有効成分含有医薬品として申請された。しかし、申請データパッケージを見ると新有効成分含有医薬品としては申請するにはやや不足したデータパッケージで開発が行われている。ソマトロピン BS は比較的分子量が小さく単純な構造のバイオ医薬品であり、抗原性・薬理活性・体内動態等に影響する糖鎖が存在していないため、新有効成分含有医薬品でありながらも、最小限の試験範囲の実施で開発が可能だったものと考えられる。但し、BS ではセルバンクシステムの構築から製造工程まで独自に構築する必要がある。また、バイオ医薬品の性質上、同一かつ均質な分子からなる同じ製品を作成することは難しく、不純物プロファイルの確認、それに伴う非臨床・臨床での免疫原性の確認、臨床での有効性・安全性の確認は、同等／同質を保証する申請データパッケージの構築に必須である。そのため、開発企業は、当時存在していた欧州（EMA）の製品別 BS ガイドラインを参照した上で、製造法・試験法といった品質に関する資料、効力を裏付ける試験、反復毒性試験、局所刺激性試験、臨床試験に関する資料を加えて、本邦では「新有効成分含有医薬品」としての最小限の申請データパッケージを組み上げたのではないかと考えられる。

対照的に、エポエチン BS-1 で提出された資料の範囲はほぼ新有効成分含有医薬品と同様に広範であるが、開発当時の以下の4つの要因が影響していると考えられる。

- ① エポエチン BS-1 の申請時点（2008年11月）では、本邦で BS に関する規制が存在しなかった。
- ② 品質評価では、糖鎖プロファイルが異なり、分子量も異なっているなど、品質特性の差異が認められた。（先行バイオ医薬品 分子量3万7000、エポエチン BS-1 分子量2万8000）
- ③ 非臨床評価では、PK 同等性に差異が認められた。
- ④ 欧州でエポエチン BS の製品別ガイドラインが策定されており参照可能であったが、開発企業は独自に本邦申請データパッケージの構築を行った。

糖鎖プロファイルが先行品と異なっていたことから、エポエチンの場合には動態の差異、及び最終的に臨床での有効性の差異につながる可能性や、免疫原性が先行バイオ医薬品と異なる可能性が、開発初期段階から懸念されていたと推測される。さらに、非臨床 PK 試験では、エポエチン BS-1 の血中濃度推移が先行バイオ医薬品よりも低い結果を示していた。

品質・非臨床で同定された差異が臨床での有効性・安全性の同等性／同質性に影響しないことを保証するために、品質・非臨床・臨床の全ての開発段階で多くの評価が行われることとなったと考えられる。

また、ソマトロピン BS-1 と対照的に、エポエチン BS-1 の申請データパッケージは欧州の製品別ガイドラインとの相違が多い。エポエチン BS-1 では非臨床での安全性薬理試験・薬物動態試験や、遺伝毒性・生殖発生毒性などの毒性試験が実施されており、欧州ガイドラインが求める試験範囲よりも広範である。欧州ガイドラインでは *in vivo* 薬理試験で赤血球増加は正常赤血球モデルの動物を用いることとなっているが、エポエチン BS-1 では腎性貧血ラットを用いた。また、欧州ガイドラインでは臨床での有効性評価で腎性貧血患者を対象として評価することが推奨されているが、本邦では血液透析導入中の患者のみを対象に臨床試験を実施した。本邦で承認されている先行バイオ医薬品（エスポー）の適応症である「透析施工中の腎性貧血」及び「未熟児貧血」の取得を目指して、開発企業が本邦での「新有効成分含有医薬品」として申請するために独自の開発計画を策定したためと推測される。

フィルグラスチム BS 及びインスリン BS の品目では、本邦での製造販売承認申請時には既に BS の申請区分が創設されていた。しかし、本邦の BS 通知上で、非臨床評価で△（製品毎に実施の有無を考慮する）とされている試験の実施の有無を検討する上では、製品別の欧州ガイドラインが参考にされた可能性が高い。本邦のガイドラインで△で、かつ欧州の製品別ガイドラインで×になっている試験項目は副次的薬理試験・安全性薬理試験・薬物動態のうち吸収に関する試験、その他の毒性試験としての免疫原性試験である。フィルグラスチム BS では BS-2 及び BS-3 では先行バイオ医薬品以上に不純物の多寡が認められたことから、不純物の影響を評価するために重要な、薬物動態試験や安全性薬理試験、免疫原性試験を追加して行ったものと考えられる。

臨床試験のエンドポイント選定は重要である。サロゲートエンドポイントで評価が可能な場合は、第 III 相試験での有効性の評価期間が短縮など、BS の特徴にもとづき、効果的かつ効率的な臨床的試験をデザインを検討することができる。臨床での先行バイオ医薬品との同等性／同質性の検証は、フィルグラスチム BS（G-CSF 製剤）では好中球絶対数と CD34 陽性細胞数を、インスリン BS（持効型 インスリン 製剤）ではグリコヘモグロビン（HbA1c）値を主要評価項目とした有効性評価が行われた。重要なのは、同等性／同質性を検証したこれらの適応症において、臨床効果を反映する適切な PD マーカーが選択可能だった点である。フィルグラスチム（製剤）では好中球増加作用及び造血幹細胞の末梢血中への動員作用の発現により治療効果を示すものであり、好中球増加作用については好中球絶対数（ANC）が、造血幹細胞の末梢血中への動員作用については CD34 陽性細胞数（CD34+）がそれぞれフィルグラスチムの薬理作用を直接的に反映することが、科学的根拠を持って解明されていた。インスリン BS でも同様に、1 型及び 2 型糖尿病患者において 24 週時点の HbA1c のベースラインからの変化量が糖尿病患者の病態改善（持続的な血糖効果作用）を反映することが、BS 開発時点で解明されていた。

BS 開発における臨床試験評価では、BS 開発の時点で、先行バイオ医薬品の作用機序がどの程度詳細に解明されているか、そして临床上の有効性を反映する明確な PD マーカーが存在するかということが大きく影響する。

以上より、BS 開発では、品質特性解析を適切に実施することが、その先の非臨床・臨床試験計画を最適化する鍵であることが示唆される。また先行品以上の最先端の分析手法・実験手法を活用し、開発初期段階で如何に「同質性・同等性」に関する不確実要素を同定できるかが、以降の開発リスクを低減すると考えられる。BS 開発では先行バイオ医薬品の製造販売承認申請で提出された申請データパッケージを参考に、開発時点での最新の科学技術・知見・ICH ガイドラインに則り、先行バイオ医薬品と BS 開発候補品の「同質性・同等性」を品質・非臨床・臨床試験で総合的に保証できるような申請データパッケージを構築することが必要である。BS 開発は製品毎に先行バイオ医薬品の特徴を考慮する必要があるため、本邦においても欧州が策定しているような具体的な製品別のガイドラインを整備することが、国内の BS 開発推進に有効と考えられる。

4.2 全体開発計画

4.2.1 国内申請における海外臨床試験の活用

海外先行開発型のソマトロピン BS-1、フィルグラスチム BS-2 及び BS-3、インスリン BS-1 では、海外臨床試験成績が、本邦での製造販売承認申請時に、評価資料あるいは参考資料として提出された。

ソマトロピン BS-1 とフィルグラスチム BS-2 では、本邦で申請されていない処方についての海外臨床試験成績が参考資料として提出されていることが特徴的である。ソマトロピン BS-1 では、本邦で未申請の凍結乾燥 5.8mg 旧製剤（欧州では Omnitrope の名称で既承認）が、フィルグラスチム BS-2 では XM02（欧州で既承認）が用いられている。Omnitrope 及び XM02 は本邦承認 BS と原薬が同一で製剤処方異なる製品であるが、その試験成績は临床上の有効性・安全性を評価する上での重要な参考資料となっている。

またソマトロピン BS-1 では凍結乾燥 5.8mg 旧製剤の海外第 I 相試験の結果を活用して、国内第 I 相試験については 1 試験のみの実施で承認を得ている。国内第 I 相試験は、特に海外先行開発型の品目では、国際共同第 III 相試験に日本人患者が組み込まれない場合には、日本人での先行バイオ医薬品との PK/PD の同等性／同質性を評価する最も重要なフェーズである。海外第 I 相試験の結果が提出されていない他の海外先行開発型の BS では 2～4 試験実施されているが、ソマトロピン BS-1 では海外第 I 相 5 試験の成績を提出することにより国内第 I 相試験の実施を 1 試験に削減できていると考えられる。

このように、原薬を同じくする海外で先行して承認されている BS が存在する場合、それらの臨床試験についても活用可能であり、本邦で追加実施する国内試験の削減に繋がる。

4.2.2 開発初期段階での国内開発計画の有無

国内の BS 申請において、海外先行開発型では海外データの有効活用が重要な要素であることは上述した通りであるが、一方で、品目横断的な申請データパッケージの比較からは、開発初期段階での国内開発計画の有無が BS の早期申請に重要であることが明らかとなった。

ICH 地域において国内製造販売承認取得を主とした開発計画が立案された品目では、開発当初から国内申請に最適化した申請データパッケージを築しており、申請が早期に実施できている傾向がある。フィルグラスチム BS では、先行バイオ医薬品に対して 3 つの BS が承認されているが、その中で最も早く承認されたフィルグラスチム BS-1 では、開発初期段階から国内申請を主とした開発が行われており、提出された臨床の評価資料は国内試験 5 試験（第 I 相 4 試験、第 III 相 1 試験）であった。全ての第 I 相試験で先行バイオ医薬品が試験の対照群に設定されており、PK、PD、及び安全性の同等性／同質性について、同一試験内で先行バイオ医薬品と BS の直接比較がされている。その臨床結果を元に、第 III 相試験では BS 投与群のみが設定されて、日本人患者で BS の有効性・安全性が検証された。

一方、ICH 地域において日本以外の地域（欧州）での製造販売承認取得を主とした開発計画が立案された品目、すなわち「海外先行開発型」の品目では、開発初期段階でのグローバル開発計画の有無が、開発開始から国内申請までの期間の長さに大きく影響している傾向がある。本章で対象としている BS のうち、海外先行開発型 4 品目（ソマトロピン BS-1、インスリン BS-1、フィルグラスチム BS-2 及び BS-3）に目を向けると、インスリン BS-1 では、欧州申請から 178 日後に国内申請がなされており、承認時期についても欧州承認から遅れることわずか 108 日後に国内承認を得た。一方、インスリン BS-1 以外の海外先行開発型 4 品目では海外承認から国内承認までのタイムラグは約 2.5-5 年と長い（表 2-1）。

インスリン BS-1 では、海外で第 I 相が 6 試験（健康成人及び 1 型糖尿病患者での PK 各 1 試験、健康成人での PD 及び PK/PD4 試験）、海外第 III 相試験（2 型糖尿病患者での 1 試験）が実施された。それと平行して、日本人患者を含む国際共同第 III 相試験（1 型糖尿病患者での 1 試験）が実施されたために、欧州申請後比較的短い期間で国内申請がなされた。このことは、欧州・日本の規制の違いを考慮した上で、BS 開発企業が網羅的な申請データパッケージの構築をあらかじめ計画していたことを意味している。すなわち、欧州及び日本での承認取得に必要な①品質試験（国内流通品の分析等）、②非臨床の毒性試験（欧州では 3R の原則からガイドラインに則り不要な動物試験の実施は行わない傾向がある）、及び③日本人患者が参加した第 III 相試験での同等性／同質性評価、さらに④欧州第 III 相試験では規制上必要とされる第 III 相試験での先行バイオ医薬品（欧州流通品）との直接比較による同等性／同質性評価の 4 つの観点から、開発初期段階から計画立案されたことにより、効率的なグローバル開発が進められたと考えられる。インスリン BS-1 以外の海外先行開発型の品目では、国内申請には、海外臨床試験結果を参考資料として活用す

ることにより第 III 相試験の再度の実施はしないものの、第 III 相試験と平行あるいは試験完了後に、日本人集団（健康成人又は患者）で PK、PD、PK/PD 評価を追加実施しているものである。

本邦で承認されている BS 抗体を含めた全ての BS 製品に目を向けても、同様にグローバル開発計画の早期策定の重要性が示唆される。本邦で承認されている BS10 品目のうち、海外先行開発型 6 品目について、グローバル申請の時期等を以下の表に示す（表 2-14）。なお、米国で未承認（非公開のため申請状況は不明）が 1 品目、申請者の方針で BS 申請区分（BLA 351k）ではなく 505(b)(2)で申請・承認された同一製剤の 2 品目も含めて示す。いずれも EU 申請後に国内申請が実施されており、そのタイムラグは 178 日から最大で 1900 日である（平均 1045 日）。

表 2-14. 海外申請から国内申請までのタイムラグ（海外先行開発型の BS6 品目）

PMDA/EMA/FDA 審査報告書、WHO primary registry、企業 IR 情報より BS 製剤(開発コード)毎に集計

BS 品目名 (国内承認名)	海外初回申請から 国内申請までの タイムラグ	申請順			国際共同第 III 相試験 への日本人の参加
		欧州	日本	米国	
インスリン BS-1	178 日	1	3	2+	有り
インフリキシマブ BS-1	530 日	1	2	3	無し
リツキシマブ BS-1	563 日	1	2	3	有り
ソマトロピン BS-1	1205 日	1	3	2+	無し
フィルグラスチム BS-2	1823 日	1	2	申請状況は 非公開 (未承認)	無し
フィルグラスチム BS-3	1974 日	1	2	3	無し

+ 米国で BS 申請区分（BLA 351k）ではなく、505(b)(2)で申請・承認された品目

国内で BS 申請が可能となる時期は、本邦の規制上「先行バイオ医薬品の特許期間、再審査期間終了後」と規定されている。ICH 地域間での先行バイオ医薬品の承認時期の違いの他、再審査期間・知財特許満了時期の違い等の複合要素があることから、国内開発の遅れに関する根本的な要因を同定することは困難である。しかしながら、国際共同第 III 相試験に参加していなかった品目 (> 66%) では国内申請までのタイムラグが長い傾向にあること（図 1-8）、また本邦で先行バイオ医薬品に対して複数 BS が承認されているフィルグラス

チム BS の申請時期を比較すると、海外先行開発型で国際共同第 III 相試験に参加しなかった BS-2 及び BS-3 では国内申請時期が遅い。このことは、国内開発着手時期の遅れが国内 BS 申請の遅れに直結している可能性を強く示唆するとともに、国際共同第 III 相試験への参加を視野に入れた全体開発計画を開発初期段階に策定することが、本邦で早期の BS 上市につながる重要な因子であることを示している。

BS 開発における国際共同第 III 相試験への参加に関しては、本邦で BS 申請区分が創設されてから 5 年経過した後に、厚労省事務連絡「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方（2014 年 10 月 27 日）」の中で当局の考え方が示された。民族差等の懸念が無いことなどを示すデータが利用可能な場合は、国内第 I 相試験を実施せずに、直接、国際共同第 III 相試験へ参加可能な場合があるとされている。すなわち、BS の場合には、先行バイオ医薬品で蓄積している民族差の知見を活用し、かつ BS 開発候補品の品質・非臨床評価及び海外第 I 相試験において先行バイオ医薬品との同等性／同質性を十分に保証することが出来る場合には、国内第 I 相試験を省略して、直ぐに国際共同第 III 相試験へ参加することが可能と考えられる。このことは、海外先行開発型の BS 品目において、国内開発を海外に遅れることなく推進できることを意味している。今後は、インスリン BS-1 同様の、国際共同第 III 相試験への参加による国内 BS 開発が、さらに活発化すると予想される。

本章で対象とした BS のうち、国内開発を主とした開発・申請が行われた 3 品目（エポエチン BS-1、インスリン BS-2、フィルグラスチム BS-1）では、日本以外の地域での同時開発や同時申請を行っていないなど、開発当時グローバル開発は行われず、国内に閉じた開発が行われたのが特徴である。今後は、国内の BS 開発企業においても、いち早く承認を取得するためにはグローバル開発を視野に入れた全体開発計画の重要性を認識する必要がある。その上で、本章で述べた以下の観点：

- (1) 品質特性解析における不純物プロファイルの同定・管理
- (2) 適切な品質及び非臨床試験データパッケージ選定
- (3) 臨床試験のエンドポイント選定（サロゲート）
- (4) 海外試験結果の活用と国際共同治験への参加

について各申請国・地域での規制を熟知した上で、最適な開発計画を開発初期に策定することが開発企業にとって大きな課題である。BS のグローバル開発の推進は、最終的には本邦における BS 申請数の増加など、国内の BS 開発推進につながるものと期待される。

第2章 国内承認 BS 抗体（インフリキシマブ BS）の検討

1. 目的

日米欧で承認されている BS 抗体（インフリキシマブ BS-1 [開発コード：CT-P13]、海外先行開発型）の申請資料・審査内容を地域横断的に分析することにより、国内の BS 開発の早期達成、及びグローバル開発の成否に重要な因子を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2017 年 11 月時点で、日米欧の 3 極で承認されている唯一の BS 抗体であるインフリキシマブ BS-1（開発コード：CT-P13）を対象として、日米欧各地域で提出された承認申請資料、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の調査・分析を行った。その際、抗体特有の高次構造に起因する開発上の課題、日米欧当局の審査観点の特徴、及びグローバル開発での申請課題に焦点を当てるものとした。また、本邦のみで申請・承認されているインフリキシマブ BS-2 に関する資料についても参照した。

BS の規制は ICH ガイダンスとして国際調和はされていないが、ICH 加盟国のうち新薬承認審査に関わる全ての ICH ガイドラインが導入されている地域、すなわち日米欧の 3 極では、BS 審査は最もグローバル基準に近いものと見なすことが出来ると考えられるため、研究対象は日米欧の 3 極に限定した。

なお、参照したデータベースは以下の通りである。

- 規制当局の公開情報：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）
- 臨床試験登録情報：WHO Primary Registry（ClinicalTrials.gov, JAPIC, Eudra-CT）
- 文献検索データベース：CiNii、医薬サーチ、PubMed
- その他、開発企業である韓国 Celltrion 社及び各国での提携企業の公開情報（IR 情報・プレスリリース資料）等

3. インフリキシマブ BS 開発の背景

3.1 インフリキシマブ BS-1 の開発の経緯

インフリキシマブ BS-1（開発コード：CT-P13）は韓国 Celltrion 社が製造し、グローバル開発を行った ICH 地域（日米欧）で初の BS 抗体である。先行品レミケード（Remicade）の作用機序は、可溶性及び膜結合型 hTNF α に対するキメラ抗体による過剰 TNF α シグナルの遮断である。関節リウマチ（RA）、乾癬（SA）、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎等（UC）等の適応症が各国で承認されている。

インフリキシマブ BS-1 は韓国が最初の申請・承認国であるが、ICH 地域では欧州での承認取得を目指した開発が行われ、その後 2011 年には国内申請に向けた臨床試験が開始、さらに 2013 年には米国申請に向けた臨床試験が開始した。各国での申請・承認時期を以下にまとめる。

表 3-1. インフリキシマブ BS-1 の ICH 地域におけるグローバル開発の概要

申請国	韓国	欧州 ¹⁰⁾	カナダ	日本 ⁹⁾	米国 ¹¹⁾
原薬	韓国 Celltrion 社が、自社保有の韓国の製造拠点で製造 (先行品と異なる生産株・製造方法による)				
申請	不明	2012 年 3 月	2012 年 11 月	2013 年 9 月 (2011 年国内 開発開始)	2014 年 8 月 (2013 年 7 月 米国開発開始)
承認	2012 年 7 月	2013 年 9 月	2014 年 1 月	2014 年 7 月	2016 年 4 月
適応症の外挿 ⁺¹	審査報告書は非公開。 先行品が有する全ての適応症が付与 ⁺²	先行品が有する全ての適応症が付与 ⁺²	CD・UC の疾患では、BS の同等性／同質性に懸念があるとして、カナダ保健省は CD・UC の適応症の外挿を不可と判断 ¹³⁾	先行品が有する全ての適応症が付与 ⁺³	先行品が有する全ての適応症が付与 ⁺²

+注釈 1: 先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果のうち、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が一つの効能・効果で検証され、かつその他の効能・効果でも薬理学的に同様の作用が期待されることが科学的に説明可能な場合には（作用機序が同じなど）、個別に臨床試験を実施せずに適応症を外挿することが可能な場合がある。

+注釈 2: 先行品が有する適応症のうち、申請時に再審査期間あるいはデータ保護期間が満了していた適応症については、クローン病 (CD)・潰瘍性大腸炎 (UC) を含め全て付与された。

+注釈 3: 本邦では承認申請の時点で再審査が終了していた関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎の適応が認められ、2016 年に再審査が終了した乾癬の適応が認められた。

3.2 先行バイオ医薬品（レミケード）の開発経緯

インフリキシマブの先行バイオ医薬品（レミケード）は、本邦では、田辺三菱製薬が J&J より導入し国内開発を行った、可溶性及び膜結合型 hTNF α に対するキメラ抗体である。本邦の開発では、ICH E5 (R1) ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に沿って開発が行われ、海外第 III 相試験及び国内ブリッジング試験の結果に基づき、クローン病を適応症として製造販売承認を取得した。本邦で 2015

年に最初のインフリキシマブ BS が承認されているが、それ以降も先行バイオ医薬品では効能拡大を目指して、希少疾病を含む適応症での開発が進められている⁹⁾ (表 3-2)。

表 3-2. 本邦における先行バイオ医薬品 (レミケード) の適応症一覧

適応症	本邦における各適応症の承認時期
クローン病	2002 年 1 月
関節リウマチ	2003 年 7 月
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	2007 年 1 月
尋常性乾癬	2010 年 1 月
関節症性乾癬	
膿疱性乾癬 (希少難治性疾患 (特定疾患))	
乾癬性紅皮症	
強直性脊椎炎	2010 年 4 月
潰瘍性大腸炎	2010 年 6 月
腸管型ベーチェット病	2015 年 8 月 ※未承認薬適応の要望に基づき申請が行われた
神経型ベーチェット病	
血管型ベーチェット病	
川崎病	2015 年 12 月 承認

3.3 バイオ医薬品の免疫原性

バイオ医薬品において、予期しない免疫原性の発現は医薬品の安全性・有効性に大きな影響をもたらす懸念があるため免疫原性評価は重要である。投与されたバイオ医薬品に対して体内で抗薬物抗体 (Anti-drug Antibody, ADA) が産生されると、①抗体結合による濃度レベル低下など、薬物動態が変化し、有効性が減弱する、②他の類似タンパク製剤での治療が困難となる (アナフィラキシーショック)、③製剤類似の内在性ホルモンや情報伝達物質の活性が消失することがあるといった問題が生じる。稀に生命に関わるほどの重篤な副作用につながることもあるため、免疫原性の評価は必須である。

特にモノクローナル抗体 (mAbs) の開発では、これまで生物工学の発展に伴ってマウス抗体、キメラ抗体、ヒト化 (Humanised)、完全ヒト抗体 (fully human) と改良されてきた経緯があり、免疫原性は大きく改善されてきたと考えられる。しかしながら、現在でも、完全ヒト抗体においても免疫原性を完全に除去することは難しく、依然としてバイオ医薬品開発の課題となっている^{14) 15) 16)}。

ICH-S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」

では、バイオ医薬品の適切な免疫原性評価方法の重要性について述べている。ADA 産生は避けられない課題である以上、臨床試験においては ADA 陽性者のサブ解析で臨床での有効性・安全性に影響があるかを確認するなど、非薬力学的・毒性学的見地から詳細に検討を行うことが重要である。なお、臨床の知見として、ヒト型化されたタンパク質に対しても ADA が産生される場合があること、多くの場合は ADA が存在しても治療効果が持続すること、また遺伝子組換えタンパク質に対して重篤なアナフィラキシー反応が起こるのは稀であること等が、これまで知られている。

レミケードでは一般に 10~15%の頻度で抗薬物抗体 (ADA) の産生が報告されており、その免疫原性の発現頻度は患者層によって結果が異なることが報告されている^{*}。例えばウマチ患者では、3-dose induction レジメンで治療後、メンテナンス治療に移行した患者において、治療開始 1~2 年後以内に 10%程度の ADA 発現が知られている。一方、クローン病では、16 週以上の drug-free interval を経てレミケード投与を受けた患者において、より高い頻度での ADA 発現が報告された。また、乾癬の患者において、5mg/kg あるいは 3mg/kg 8 週 1 回投与の治療を 1 年間受けた場合、ADA の発現率は各々 36%あるいは 51%と報告されている。以上の事例は、ある患者層において、疾患に関連する何かしらの因子がレミケード投与時の免疫応答に影響していることを示唆しており、一つの要因として、併用薬の影響が考えられている。

^{*}注釈：レミケードの最新添付文書 第 30 版「用法用量に関する使用上の注意」に、メトトレキサート製剤併用（関節リウマチ）に関して「メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。」と記載されている。

^{*}注釈：Annual European Congress of Rheumatology の報告によると、高用量のメトトレキサート (>22.5mg/week) 併用群では、メトトレキサートの併用を行わない群に比べ、ADA 産生が有意に 86%減少したとの報告がある。

以下に、主な抗体医薬品で報告されている免疫原性の発現頻度を示す (表 3-2)。2015 年以降に特許切れを迎える先行バイオ医薬品ではキメラ抗体が多く、免疫原性が懸念されるものも含まれる。ADA 産生はキメラ抗体に特異的な現象ではなく、完全ヒト抗体でも同様に懸念される。Adalimumab の事例では、ADA (中和抗体) を産生した患者で速やかな効果の減弱と寛解率の低下が報告された。

キメラ抗体の BS を開発する上では免疫原性は重要な要素となるが、品質・非臨床での評価をヒトでの免疫原性評価に外挿することは困難である。BS では完全に先行バイオ医薬品と同一の分子を作ることがほぼ不可能であり、また多くの場合、先行バイオ医薬品の免疫原性の原因が詳細に解析されていないことから、どのような品質の差異が影響をもたらさうかが不明であり、免疫原性を完全にコントロールできるような品質管理は難しく、開発過程での大きな課題となっている。

表3-3. モノクローナル抗体（先行バイオ医薬品）の免疫原性に関する報告

（文献13、及び最新版の添付文書又は審査報告書より集計）

品目名	製造販売 企業名	抗体の種類	標的分子 (作用機序)	適応症	免疫原性の 発現頻度
Muronomab (OKT3)	Ortho Biotech	Murine	CD3	Allograft rejection	25%
Rituximab	Genentech (Roche) /Biogen Idec	Chimeric	CD20	Non-Hodgkin lymphoma	11%
Daclizumab (Zenapax)	Hoffman LaRoche	Humanised	IL-2R	Transplant rejection	14-34%
Trastuzumab (Herceptin)	Genentech (Roche)	Humanised	Her2/neu	Breast cancer	<1%
Panitumumab (Vectibix)	Amgen	Human	EGFR	Colorectal cancer	4.6%
Bevasizumab (Avastin)	Genentech (Roche)	Humanised	VEGF		
Infliximab (Remicade)	Centocor (J&J)	Chimeric	TNF α	RA Crohn's	10-15%
Golimumab (Simponi)	Centocor (J&J)	Human	TNF α	RA/Ankylosing spondylitis	4%
Adalimumab (Humira)	AbbVie	Human	TNF α	RA/AS CD Ps	5%* 3% 8%
Certolizumab (Pegol)	UCB	Humanised	TNF α	Crohn's disease	8%
Etanercept (Enbrel)	Pfizer	Human TNFRとIgG1 Fc融合タンパ ク質	TNF α		

* MTX 併用群では Adalimumab の単剤療法に比べ、ADA 発現率が低い(併用群 1%、単剤療法 12%)との報告がある

近年の抗体医薬品の免疫原性の発現率は、技術進歩により、初期のマウス型から完全ヒト化抗体が用いられるようになったこと、及び免疫原性が低い抗体を開発初期段階から選別がある程度可能となったことにより低減されてきた。EMA のモノクローナル抗体開発のガイドラインでは免疫原性を軽減したデザインの抗体を開発するための評価方法及び開発が推奨されるなど¹⁷⁾、配列の改良等によりヒトでの免疫原性が低い医薬品が開発されることが期待されている。

4 結果

4.1 日本・欧州の製造販売承認申請に提出された資料

本邦の製造販売承認申請では、欧州申請に用いられたデータパッケージを基本とし、本邦の BS ガイドラインに従った試験が追加されて申請データパッケージが構築されていた。欧州では Infrectra 及び Remsima の販売名で承認されており、欧州での承認の直後に国内申請が行われている。以下に、欧州及び国内申請提出された資料を比較した結果を示す。

4.1.1 品質評価

4.1.1.1 各地域で初回申請に用いられた製剤

本邦の審査報告書から読み取れる国内申請に提出されたとされる品質評価資料の内容と範囲は、欧州承認時の審査報告書に示されたものと一部異なっていた。その理由は、欧州での初回承認（Remsima 申請 2012 年 3 月 21 日、EMA 承認 2013 年 9 月 10 日）から本邦での承認（2014 年 7 月 4 日）までの期間に、製造方法に関する変更が行われていたことが影響していると考えられる。

本邦承認インフリキシマブ BS-1 の原薬の生産株はマウス骨髄腫細胞 Sp2/0-Ag14 セルライン（BALB/c マウス脾臓細胞と P3X63Ag8 ミエローマ細胞融合株）である。欧州製品と同様に韓国国内の Celltrion 社の製造拠点にて製造され、最終製剤が製造されている。このことから、欧州当局（EMA）に申請された変更内容は、本邦で承認されたインフリキシマブ BS-1 にも共通するものと考えられるため、欧州で申請された承認後製造変更内容を調査した。実際に、本邦での審査期間中に少なくとも原薬の製造工程に関する変更が行われていたことが判明した（申請番号 IB/0005）。本邦でのインフリキシマブ BS-1 の審査期間中に発生した CT-P13 の製造に関する変更履歴を以下にまとめる（表 3-4）。

表 3-4. 欧州承認後から国内承認までの期間に発生した製造変更の履歴¹⁸⁾

(EMA 公開情報より作成、製造変更内容の詳細事項は非公開)

承認後変更 申請番号	欧州規制での承認後変更事項の該当箇所	Celltrion 申請日 ⁺¹	EMA 承認日 ⁺²	製品情報へ の影響箇所
IAIN/0001 /G	B.II.b.1.a - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Secondary packaging site	2013 年 10 月 11 日	2014 年 9 月 30 日	Annex II and PL
IAIN/0002	B.II.b.1.a - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Secondary packaging site	2013 年 10 月 11 日	n/a	
IB/0005	B.I.a.2.a - Changes in the manufacturing process of the AS (Active Substance) - Minor change in the manufacturing process of the AS	2014 年 1 月 6 日	n/a	
II/0003/G	B.II.b.1.a - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Secondary packaging site B.II.b.1.c - Replacement or addition of a manufacturing site for the FP - Site where any manufacturing operation(s) take place, except batch release/control, and secondary packaging, for biol/immunol medicinal products or pharmaceutical forms manufactured by complex manufacturing processes	2014 年 5 月 22 日	n/a	

⁺¹注釈1: Type I variation及びArticle 61 (3)通知に該当するもの

⁺²注釈2: EU Commissionにより製造販売承認事項（製品特徴・annex II・添付文書・パッケージリーフレット記載事項等）への影響について、Regulation No. 712/2012 Article23.1a(a)及びその他の該当手続きに基づき審査し、承認を行う。なお、n/aは欧州の規制では、当局の承認必要事項に該当しない軽微な製造変更を意味する。

品質評価では、全般的に、多くの高次構造に関する分析が行われた（一次構造、高次構造、糖鎖修飾に関する分析）。抗体特有の品質特性として、糖鎖修飾の差異によって FcRn 結合活性・ADCC 活性・CDC 活性に影響が出る可能性があり、体内動態や有効性・安全性への影響が懸念されることから、詳細に分析がなされているものである。

本邦では、国内開発中に製法 A から B への切り替えがあり、最終的に製法 B で製造されるインフリキシマブ BS-1 が申請されることとなった（製造方法を変更した理由は不明）。そのため、国内申請資料では、品質特性評価において製法 A、製法 B、先行バイオ医薬品の 3 者の情報が含まれている点で、欧州申請資料と異なる。国内申請で用いられた品質データパッケージは、①製法 A のみで実施した先行バイオ医薬品に対する同等性/同質性評価（製法 B では実施していない）、及び②製法 B でも実施した先行バイオ医薬品に対する同等性/同質性評価、の 2 つの要素から構成されている。本邦の申請資料において

も、インフリキシマブ BS-1 の原薬及び製剤について、品質特性の同等性／同質性評価は欧州流通品 **Remicade** を標準製剤に用いている。日本流通品のレミケードの品質分析については、別途分析が行なわれて「本邦流通品のレミケードとの品質比較試験の成績に加え、各流通国の製品に関する情報が提出されており、本邦の流通品との同一性が説明されている」とされている（提出された国内流通品に関する詳細な情報や試験結果については、非公開）。

以下の表に、欧州及び国内申請で提出された BS-1（原薬）の理化学分析の試験内容、及び国内申請に提出されたインフリキシマブ BS-1 の品質解析特性結果を示す。一次および高次構造解析については、分子量の小さいフィルグラスチム BS では実施していない試験項目（フーリエ変換赤外分光法、遠紫外及び近紫外領域 CD スペクトル、示差操作熱量測定法）が、インフリキシマブ BS では実施されており、抗体ではより複雑な高次構造を取るため試験方法もそれに合わせて追加されている。また、BS 抗体特異的な試験項目として、糖鎖構造解析（N-結合型糖鎖分析、単離分析、シアル酸分析、オリゴ糖プロファイル）、及び抗体の一般機能に関するもの（各種 $Fc\gamma R$ への結合親和性、CDC 活性）及び薬理評価（ADCC 活性、中和活性、アポトーシス活性）が実施されている。

Fc 領域アフコシル糖鎖（Man5 及び G0）の割合や $Fc\gamma R IIIa$ への結合親和性は、一部先行バイオ医薬品と BS に差異が検出された試験項目であるが、薬理評価では ADCC 活性には影響は無く、臨床上意味のある差異ではないと結論されている。shTNF α 、 $Fc\gamma R I$ への結合親和性にも差異が認められたが、その後、異なるロットを用いて複数回試験した結果、一貫した差異ではなく偶発的なものと結論された。このように、インフリキシマブ BS-1 の品質特性試験では、高感度な分析法を用いたため、先行バイオ医薬品と BS のプロファイルに一部、差異が検出されていた。しかし、糖鎖・抗体の一般機能・薬理試験での相補的な評価結果を勘案し、臨床上の意義がある差異ではないことが判断できた。

表 3-5. BS-1 (原薬) の理化学分析項目

分類	試験内容	試験項目
一次構造	アミノ酸分析	部分的酸加水分解, 誘導体化、逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC)、蛍光検出
	ペプチドマッピング	LC-MS
	翻訳後修飾	等電点電気泳動(IEF)、イオン交換クロマトグラフィー (IEC-HPLC)、トリプシン処理のペプチドマッピング、LC-MS ペプチドマッピングによる電荷変異体の分析
	N 末端/C 末端シーケンス	マスペクトロフィーによるペプチドマッピング (MS/MS)
	H 鎖/L 鎖質量	液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化質量分析 (LC-ES-MS)
高次構造	ジスルフィド結合	変性・非変性条件でのペプチドマッピング
	非結合スルフィド基の同定	
	二次構造の分析	フーリエ変換赤外分光分析 (FTIR)、円偏光二色性 (CD・遠紫外線)
	三次構造の分析	円偏光二色性 (CD、近紫外線)
	熱安定性及び高次構造の分析	示差走査熱量測定 (DSC)
純度	凝集体含量及び単体純度の分析	凝集体のサイズ排除クロマトグラフィー (SEC-HPLC、変性条件)
	電気泳動による純度分析	インタクト IgG (H2L2)、非凝集抗体の同定 (非還元条件、及び還元条件) のキャピラリー電気泳動(CE-SDS)により分析
	IgG フラグメントの分析	SDS-PAGE 上のバンドを LC-MS により分析

表 3-6. 国内申請資料における品質特性解析の結果
(インフリキシマブ BS-1 と Remicade [欧州流通品] の比較)

試験項目	結果	備考
アミノ酸組成分析	一致した結果が得られた。	
ペプチドマップ分析		
N 末端及び C 末端アミノ酸配列分析		BS では C 末端リジンの不均一性が認められる (血中で速やかに切断されるため、活性や動態への影響は無いと考えられる)
ジスルフィド結合		
遊離スルフヒドリル分析		
フーリエ変換赤外分光法 (FTIR)		
遠紫外及び近紫外領域 CD スペクトル		
示差操作熱量測定法 (DSC)		
還元条件下における分子量 (LC-ESI-MS)		
SEC-HPLC		
CE-SDS (非還元及び還元)	<u>本剤と Remicade で差異が認められた。</u>	CE-SDS (非還元) での 4 本鎖構造体 (H2L2 体) 含量が、Remicade より 3% 少ない。 <ul style="list-style-type: none"> 3 本鎖構造体 (H2L 体) 含量の差異がある。 H2L 体含量の差胃は、shTNFα 結合親和性及び中和活性に及ぼさないことは実験的に確認された。
IEF	一致した結果が得られた。	
IEC-HPLC 及び酸化体	<u>IEC-HPLC で、本剤と Remicade で差異が認められた。</u>	6 つの主要ピークは、本剤と Remicade に共通しているが、相対比率に差異が認められた。追加解析により、主に C 末端 Lys 残基の不均一性 (結合数 0 ~ 2) に起因することを確認した。 <ul style="list-style-type: none"> この Lys 残基の不均一性は、shTNFα 中和活性、FcRn 及び FcγR IIIa への結合親和性には影響は及ぼさなかった。 臨床試験で被験者の血液検体の分析では、本剤投与後の C 末端 Lys 残基は速やかに切断されるため、C 末端 Lys 残基の不均一性は薬理作用に実質的な影響は無い。
N-結合型糖鎖分析	一致した結果が得られた。	

オリゴ糖プロファイル	<u>本剤と Remicade で差異が認められた。</u>	
単離分析	一致した結果が得られた。	
シアル酸分析		
PNGase F 処理後の FcγR IIIa/C1q への結合活性		
shTNFα、tmhTNFα、FcγR I、FcγR IIa、FcγR IIIa、FcRn、C1q への結合親和性		<u>shTNFα、FcγR I、FcγR IIIa への結合親和性は、本剤と Remicade で差異が認められた。</u> <ul style="list-style-type: none"> • FcγR IIIa への結合親和性は Remicade より低かった。Fc 領域アフコシル糖鎖 (Man5 及び G0) の割合が低い。還元末端の N-アセチルグルコサミン残基にフコース残基が付加した糖鎖の割合が大きいためと考察された。ADCC 活性に影響は無いことから、意義のある差異ではないと結論された。 • shTNFα、FcγR I への結合親和性は、異なるロットを用いて複数回試験した結果、一貫した差異ではないことから意義のあるものではないと結論された。
WEHI-164 細胞に対する細胞傷害中和活性	一致した結果が得られた。	
アポトーシス誘導活性		
補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性	<u>本剤と Remicade で差異が認められた。</u>	
抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性	一致した結果が得られた。	
タンパク質含量 (UV 法及び ELISA)		

本邦では上述の製法 B で製造されるインフリキシマブ BS-1 が申請されており、また実験手法の詳細が確認できない部分もあるが、高次構造の分析及び生物活性測定といった主要な品質特性試験の試験項目は、国内申請及び欧州申請で基本的に共通していることが確認された（但し、承認審査に提出された試験数については、ADCC 活性に関する試験など、欧州申請より国内申請の方が一部少なかった）。

欧州の審査では、当初クローン病患者由来の NK 細胞を用いた ADCC 活性試験では受容体の variant (V/V あるいは V/F) に依存した結合能の差が報告されたことが審査の焦点の一つとなっていた（当該データは、国内申請パッケージには含まれていない）。欧州申請では、欧州当局の要請により、より生理的条件下で 3 つの ADCC 活性試験が追加実施されている。これらの追加試験では ADCC 活性に差異が認められなかったことから、最終的には、臨床上的意義があるものではないと判断できている。

4.1.2 非臨床評価

本邦で提出された非臨床試験について、その概要を調査し、欧州申請で提出された資料、及び本邦での先行バイオ医薬品（レミケード）との同等性／同質性に関する評価資料の内容及び範囲を比較した。

4.1.2.1 効力を裏付ける試験

薬理試験では、効力を裏付ける試験として 13 試験（*in vitro*）の結果が提出された。効力を裏付ける試験（*in vivo*）として実施した試験は無かった。副次薬理、安全性薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験についても該当資料は提出されていない。主要な試験（可溶性及び膜結合型 TNF α に対する中和能、ADCC/CDC による細胞傷害活性）の項目は基本的に共通しているが、試験数は欧州申請より少ない。

本邦の審査では、本剤の効力を裏付ける試験では、*in vitro* のみ実施され *in vivo* 試験は実施されていないが、品質特性の比較が多くの試験項目で実施された。高次構造等の差異により生物活性に影響が生じた場合でも検出可能な、高感度の *in vitro* 試験方法により多面的に薬理作用が比較評価されている、として十分に類似性が示されていると判断された。

欧州及び国内の審査では、インフリキシマブ BS-1 の同等性／同質性の評価に関して最終的な結論の違いは無い。但し、欧州審査では ADCC 活性の差異について議論があり、追加試験の実施等による慎重な評価が行なわれた点が異なっている（本章 4.3 で後述）。

以下に、国内申請で提出された薬理試験の一覧を示す（表 3-7）。また、本邦での先行バイオ医薬品（レミケード）の申請時に提出された試験項目との比較については、本邦の審査報告書をもとに照合した結果を表の右列に示す。

表 3-7. 国内申請で提出された「効力を裏付ける試験」の一覧

分類	試験項目	試験内容	結果 ⁺¹		比較試験で 用いた原薬 ⁺²	先行バイオ 医薬品での 実施有無
			BS	標準製剤*		
効力を 裏付け る試験 in vitro	shTNF α に 対する 結合親和性	shTNF α に対する結合親和性を ELISA, SPR で評価	ELISA 95% SPR 99%	ELISA 95% SPR 106%	製法 A 及び 製法 B 原薬	実施 固相ラジオイム ノアッセイ法
		shTNF α 単量体及び三量体に対する結合親和性を ELISA, SPR で評価	同様		製法 A 原薬	
		異なる動物種（マウス、ラット、イス、ブタ、アカゲザル）の TNF α に対する結合親和性を SPR で評価	いずれも結合親和性を示さなかった		製法 A 原薬	
	hTNF β に 対する結合 親和性	hTNF β に対する結合親和性を ELISA で評価	いずれも結合親和性を示さなかった		製法 A 原薬	不明
	shTNF α に 対する中和 活性	TNF α によるマウス WEHI 細胞への傷害阻害活性の評価	101%	105%	製法 A 及び 製法 B 原薬	実施 ヒト維芽細胞（IL-6、増殖）、 血管内皮細胞（血液凝固因子産生、 接着分子発現）、 好中球（スーパーオキシド産生）
	tmhTNF α に対する結 合親和性	tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞を用いた細胞系酵素免疫吸着法（CELISA）による評価	93%	97%	製法 A 及び 製法 B 原薬	不明
	tmhTNF α を介するア ポトーシス 誘導活性	tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞を用いた、reverse signaling によるアポトーシス誘導活性をフローサイトメトリーで評価	43%	43%		

ヒト胎児型 Fc 受容体 (FcRn) に対する結合親和性	各ヒト Fcγ 受容体サブタイプに対する結合親和性を SPR で評価	FcγR I 108% FcγR IIa 102% FcγR IIIa 102%	FcγR I 107% FcγR IIa 100% FcγR IIIa 130%	FcγR I / FcγR IIIa : 製法 A 及び B 原薬 FcγR IIa : 製法 B 原薬	実施せず
抗体依存性細胞傷害活性	tmhTNFα発現Jurkat細胞に対するADCC活性を、ヒト末梢血単核細胞をエフェクター細胞で評価	105%	110%	製法 A 及び B 原薬	実施
ヒト補体タンパク質 C1q に対する結合親和性	C1q に対する結合親和性をELISAで評価	99%	98%	製法 A 及び B 原薬	実施せず
補体依存性細胞傷害活性	tmhTNFα発現Jurkat細胞に対するCDC活性を補体源にヒト血清を用いて評価	97%	90%	製法 A 及び B 原薬	実施
ヒト胎児型 Fc 受容体 に対する結合親和性	FcRn に対する結合親和性を SPR で評価	101%	94%	製法 A 及び B 原薬	実施せず
正常ヒト組織に対する交差反応性	40 種の正常ヒト組織切片に対する交差反応性を免疫組織化学的に評価 (1.25, 2.5, 5ug/mL)	同様の結果		製法 A 原薬	実施せず
効力を裏付ける試験 in vivo	実施せず			実施 ヒト TNFα マウス致死モデル (Tg211、Tg197、同型野生マウス)	

+注釈 1: 製法 A 2 ロット、製法 B 5 ロット、標準製剤 3 ロットの平均値で比較。製法 B の数値のみ表に記載。

+注釈 2: 標準製剤=EU 流通品 Remicade: 本邦流通品のレミケードとの品質比較試験の成績に加え、各流通国の製品に関する情報が提出されており、本邦の流通品との同一性が説明されているものである。

+注釈 3: 各試験での相対評価は、in-house 標準製剤に対する相対値として算出 (アポトーシス誘導活性を除く)

4.1.1.1 薬物動態試験

薬物動態試験では、①単回投与 PK 試験（ラット）：雄 SD ラット（各群 5 匹）に本剤及び先行バイオ医薬品を 10 又 50mg/kg 単回静脈内投与、②トキシコキネティクス試験（ラット）：雌雄 SD ラット（各群 9 匹）に本剤及び先行バイオ医薬品を 10 又 40mg/kg/日、週 1 回 2 週間静脈内投与し、投与開始 1 日目及び 8 日目のトキシコキネティクスを評価（Cmax, Tmax, AUC0-168）を実施し、血中インフリキシマブ濃度を ELISA 法で測定した。分布・代謝・排泄・薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は実施されていない。

国内・欧州とも同一の薬物動態試験項目の成績が提出されている。TK 試験においてインフリキシマブ BS-1 の曝露量が低い傾向が認められた理由として、曝露量算出の方法や採決ポイント毎に異なる個体データを用いていること、個体間のばらつき等が影響として考えられたことから、本剤の非臨床 PK 結果に特段の問題はないと判断された。日欧の審査の試験結果の解釈で大きく異なる点はなく、品質試験の結果と合わせて本剤と先行バイオ医薬品は類似した薬理作用を有するものと判断された。

以下に、国内申請で提出された薬物動態試験の一覧を示す（表 3-8）。また、本邦での先行バイオ医薬品（レミケード）の申請時に提出された試験項目に対応するかについても、本邦の審査報告書をもとに照合結果を表の右列に示す。

表 3-8. 国内申請で提出された「薬物動態試験」の一覧

試験項目	試験内容	結果 BS ⁺¹ 標準製剤 ⁺²	比較試験に 用いた原薬	先行バイオ医薬品 での実施有無
単回投与 PK 試験	雄 SD ラットに 10 又 50mg/kg 単 回静脈内投与	同様	不明	実施 Tg197 及び 同型野生マウス
トキシコキネテ ィクス(TK)試験	雌雄 SD ラットで投与開始 1 日目 及び 8 日目の TK を評価（Cmax, Tmax, AUC0-168）	BS-1 の曝露量が標準 製剤より低い傾向が 認められた	不明	n/a
分布	実施せず	n/a	n/a	実施
代謝	実施せず	n/a	n/a	実施
排泄	実施せず	n/a	n/a	実施
薬物動態学的薬 物相互作用	実施せず	n/a	n/a	実施せず

+注釈 1：製法 A2 ロット、製法 B5 ロット、標準製剤 3 ロットの平均を取って評価。

+注釈 2：標準製剤＝EU 流通品 Remicade：本邦流通品のレミケードとの品質比較試験の成績に加え、各流通国の製品に関する情報が提出されており、本邦の流通品との同一性が説明されているものである

4.1.1.2 毒性試験、その他試験（がん原性、遺伝毒性等）

毒性試験は、単回投与毒性試験は実施せず、反復投与毒性試験（ラット）で反復投与毒性比較試験を実施した。これは、先行バイオ医薬品においても、インフリキシマブは通常の非臨床安全性試験に用いる動物種において種差のため薬理的活性を示さないことが分かっているため、バイオテクノロジー「応用医薬品の非臨床における安全性評価（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 号）」を踏まえて、ラットで反復投与毒性比較試験を実施したものである。インフリキシマブはチンパンジーとヒト以外のいずれの動物種ともほとんど交差反応しないため、以下の試験は、薬理作用以外の影響を比較するために実施された。

- 雌雄 SD ラットに本剤 10 及び 40mg/kg 投与の結果、血小板数、網状赤血球数及び肝臓のクッパー細胞に影響が認められたが、いずれも軽度な変化であった。これらの影響は標準製剤にも同様に認められ、両剤間に明確な差はみられなかった。したがって、無毒性量（No observed adverse effect level: NOAEL）は両剤とも 40mg/kg と判断された。
- 雌雄 SD ラットに本剤又は標準製剤 10 及び 50mg/kg 投与の結果、薬剤投与に起因すると考えられる行動抑制、摂餌量の低下、血小板数・網状赤血球比率・総タンパクの高値化、クレアチンキナーゼやアルブミン／グロブリン比の低下、肝臓重量（雌）の高値化が両剤において認められ、同用量間で差はみられなかった。いずれの用量でも極めて小さい変動又は正常範囲内の変動が確認されたため、NOAEL は両剤とも 50mg/kg と判断された。

その他、以下の毒性試験については実施しなかった。

- 生殖発生毒性試験：チンパンジー以外に適切な実験動物が不在であること、また、ラット反復投与毒性比較試験の病理組織学的検査で雌雄生殖器に影響が認められず、さらに試験を実施することが必要と判断されなかったことから、実施しなかった。
- 局所刺激性試験：反復投与毒性試験において評価した。本剤の投与部位に特異的な刺激性はなかったことから、別途試験は実施していない。

- その他の特殊毒性

依存性：該当資料なし

遺伝毒性：DNA や染色体に対して直接作用する可能性はないため実施しなかった。

がん原性：適切な実験動物が不在であることから、実施しなかった

免疫原性（ラット）：静脈内反復投与毒性比較試験（試験番号 8214158）の一環として、本剤の免疫原性を標準製剤と比較して評価した。本剤又は標準製剤を投与されたラットの投与期間終了後に採取したいずれの試料からも、抗インフリキシマブ抗体は検出されなかった。

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第 0304007 号、

平成 21 年 3 月 4 日) では、「反復投与毒性試験の結果や先行バイオ医薬品において得られた有効成分の特性に関する情報から、特に必要と判断されない限り、バイオ後続品の非臨床試験として、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験等、その他の通常の非臨床安全性試験の必要性は低いと考えられる」の記載を反映し、インフリキシマブ BS-1 の申請データパッケージではそれらを含んでいない。

国内・欧州とも同一の毒性試験項目の成績が提出されている。本邦の審査では、インフリキシマブ BS-1 の毒性プロファイルは先行品に類似していると結論付けられており、試験結果の解釈については、日欧で大きく異なる点は認められない (表 3-9)。

以下に、国内申請で提出された毒性試験の一覧を示す。また、本邦での先行バイオ医薬品 (レミケード) の申請時に提出された試験項目に対応するかについても、本邦の審査報告書をもとに照合結果を表に示す。

表 3-9. 国内申請で提出された「毒性試験」の一覧

試験項目	試験内容	結果 BS ⁺¹ 標準製剤 ⁺²	比較試験に 用いた原薬	先行バイオ医薬品 での実施有無
単回投与 毒性試験	反復毒性試験において評価	n/a	n/a	実施
反復投与 毒性試験 ⁺³	雌雄 SD ラット (10 及び 40mg/kg)	・ NOAEL は両剤で 40mg/kg	不明	実施 (マウス、ラット、 チンパンジー)
	雌雄 SD ラット (10 及び 50mg/kg)	・ NOAEL は両剤で 50mg/kg ・ 同一用量間の毒性は類似	不明	
生殖発生 毒性試験	実施せず	n/a	n/a	実施 (マウス)
局所刺激性 試験	反復毒性試験において評価	n/a	n/a	実施 (ウサギ)
その他 特殊毒性	実施せず ※依存性の該当資料なし	n/a	n/a	n/a
遺伝毒性	実施せず	n/a	n/a	実施 (マウス)
がん原性	実施せず	n/a	n/a	実施せず
免疫原性	ラット反復投与試験の一環 として実施	ADA は検出されず	不明	実施せず

+ 注釈 1: 製法 A 2 ロット、製法 B 5 ロット、標準製剤 3 ロットの平均を取って評価。

+ 注釈 2: 標準製剤 = EU 流通品 Remicade: 本邦流通品のレミケードとの品質比較試験の成績に加え、各流通国の製品に関する情報が提出されており、本邦の流通品との同一性が説明されているものである

+ 注釈 3: チンパンジー・ヒト以外で交差反応性が乏しいため、本試験では薬理作用以外の影響を比較

4.1.3 臨床評価

国内申請では、欧州申請で使用された主な有効性安全性の評価資料として、第 III 相試験 (CT-P13.3、関節リウマチ患者)、及び参考資料として予備的な海外 PK 試験 (外国人関節リウマチ患者) 及び海外第 I 相 PK/PD 試験 (乾癬患者) の成績が提出された。さらに、本邦のバイオ後続品のガイダンスに従って、日本人関節リウマチ患者で第 I/II 相 (PK/PD) 試験が追加実施された形となっている。日本人では、先行バイオ医薬品との PK 同等性、及び有効性・安全性 (54 週まで) の比較検討が行われている。国内申請で提出された臨床成績の資料の概要は、以下の通りである。

[国内臨床試験]

- 国内反復静脈内投与 PK 試験 (B1P13101 試験) [評価資料]
日本人活動性 RA 患者を対象 (本剤 50 例、先行品 51 例)、無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下での先発品又は本剤 3mg/kg 投与 (54 週まで評価)
評価項目は、先行バイオ医薬品との PK 同等性を検証、有効性及び安全性の比較を主目的として、以下を設定した。
主要評価項目 : AUC_t (6-14 週) 及び C_{max} (6 週) を 90%信頼区間で事前規定された同等性許容域内 (0.8~1.25)
副次評価 : ACR20%/50%/70%改善率 (14、30、54 週)
- 申請後に B1P13101 継続投与試験が実施されている (B2P13111 試験)

[海外臨床試験]

- 海外第 III 相試験 (CT-P13 3.1 試験) [評価資料]
外国人活動性 RA 患者を対象 (本剤 302 例、先行品 300 例)、無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下での先発品又は本薬 3mg/kg 投与 (54 週まで評価) した。評価項目は、先行バイオ医薬品と有効性の同等性/同質性を検証するために以下を設定した。
主要評価項目 : ACR20%改善率 (30 週) を 95%信頼区間で事前規定された同等性許容域 (-0.15, 0.15) の範囲内であり同等性が示された。
副次評価項目 : ACR20%改善率 (14、54 週)、ACR50%改善率 (14、30、54 週)、ACR70%改善率 (14、30、54 週)、
なお、割付因子は地域 (欧州、欧州以外)、及びベースラインの CRP 値 (2mg/dL) として解析された
- 海外反復静脈内投与 PK 試験 (CT-P13 1.1 試験) [参考資料]
外国人強直性脊椎炎患者を対象 (本剤 128 例、先行品 122 例)、無作為化二重盲検並行群間比較試験において、先発品又は本薬を 5mg/kg、54 週で投与した。先行品の PK の同等性検証、並びに有効性及び安全性の比較検討を目的とした。
- 海外反復静脈内投与 PK 試験 (CT-P13 1.2 試験) [参考資料]

外国人活動性 RA 患者（本剤 9 例、先行品 10 例）、無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下で先発品又は本薬を 3mg/kg 投与した（54 週まで評価）。以降は 102 週までは、本剤のみ投与する継続評価を行なった。予備的な PK、有効性及び安全性の先行品との比較を目的とした。

以下に、国内申請で提出された臨床試験の内訳を示す（表 3-10）。また、本邦での先行バイオ医薬品（レミケード）の申請時に提出された試験項目に対応するかについても、本邦の審査報告書をもとに照合結果を表の右列に示す。

表 3-10. 国内及び欧州申請時に提出された臨床データパッケージの比較

試験名	各地域での提出	試験目的	対象被験者	試験内容	評価項目	先行バイオ医薬品での評価項目
B1P13101 (第 I 相 PK/PD)	評価資料 (国内)	・日本人で PK 同等性の検証 ・日本人で有効性及び安全性の比較	日本人活動性 RA 患者 (本剤 50 例、先行品 51 例)	・無作為化二重盲検並行群間比較試験 ・承認用量 MTX+ 3mg/kg の反復静脈内投与 (54 週)	主要評価： UC τ (6-14 週) 及び C \max (6 週) 副次評価： ACR20%/50%/70% 改善率 (14, 30, 54 週)	
CT-P13 3.1 (第 III 相)	評価資料 (欧州)、 評価資料 (国内)	有効性・安全性の同等性/同質性の検証	海外活動性 RA 患者 (本剤 302 例、先行品 300 例)	・無作為化二重盲検並行群間比較試験 ・MTX+3mg/kg 反復静脈内投与 (54 週)	主要評価：ACR20% 改善率 (30 週) 副次評価： ACR20%/50%/70% 改善率 (14, 30, 54 週)	主要評価：ACR20% 改善率 (30 週) 副次評価： 関節の構造的損傷の防止、
CT-P13 1.1 (第 I 相 PK)	評価資料 (欧州)、 参考資料 (国内)	PK 同等性の検証、有効性の比較	海外強直性脊椎円患者 (本剤 125 例、先行品 125 例)	・無作為化二重盲検並行群間比較試験 ・5mg/kg の反復静脈内投与 (54 週)		
CT-P13 1.2 (第 I 相 PK/PD)	評価資料 (欧州)、 参考資料 (国内)	予備的 PK 試験、有効性・安全性の比較	海外活動性 RA 患者 (本剤 9 例、先行品 10 例)	・無作為化二重盲検並行群間比較試験 ・MTX+3mg/kg 反復静脈内投与 (54 週)		

なお、本邦での臨床評価の審査内容、及び欧米との相違等については、本章 4.3 に後述する。

4.2 米国の製造販売承認申請で提出された資料^{20) 21) 22)}

4.2.1 米国開発の経緯

米国申請では、欧州申請に用いたデータパッケージを基本としているが、米国のガイドラインに加え、FDA が企業に対してより詳細な検討を求めた項目などについて、追加試験が実施され、最終的な米国申請データパッケージが構築されている。以下に、FDA 公開資料及び申請者である Celltrion 社公開資料（IR 情報）をもとに調査した、米国でのインフリキシマブ BS-1（開発コード：CT-P13）の米国申請の経緯を示す。

表 3-11. FDA との協議を中心とした米国開発の経緯

日付	FDA と申請者の コミュニケーション※	主な対応事項／協議内容
2014 年以前	Celltrion's First FDA meeting for CT-P13	当時、申請者（Celltrion 社）は主要な EU 申請用試験をほぼ完了しており、主に US 申請で必要な追加臨床試験（米国流通品 Remicade を用いた 3-way PK 試験）の目的とデザインについて相談が行われた。安全性・免疫原性評価、及び Remicade が有する適応症（CT-P13 の有効性・安全性が臨床で確認されていない適応）の外挿性の取得にあたり必要な情報について、当局の見解が示された。
2014 年 8 月 8 日	BLA submitted under section 351(k) of the Public Health Service Act for CT-P13	米国の BS 申請区分 351(k)へインフリキシマブ BS-1 を申請した。申請資料は 60 day 手続きを経て受理され、審査が開始した。
2015 年 6 月 3 日	FDA 審査期間中の照会 事項対応	申請者は、2014 年 9 月 5 日～2015 年 6 月 3 日にかけて、合計 27 回の Amendment を FDA へ提出した。
2015 年 6 月 8 日	Complete Response Letter	FDA より 2015 年 6 月 8 日に complete response (Reference ID: 3776045) が回答されて、その中で承認までの課題が提示された。申請者は FDA 指示事項を元に再度申請データパッケージを検討・構築することが求められた。
2015 年 10 月 5 日	Complete Response Submission by Celtrion (2 nd cycle for 351K BLA)	2014 年 8 月 8 日の初回申請時の審査が終了後、CompleteResponse の中で FDA が提示した追加検討項目について、申請者が追加資料を整えて再度 BLA 351(k)へ申請。Complete Response で企業に対応を求めていた、米国流通品 Remicade との comparability への懸念 (residual uncertainty) の解消に対して、①ADCC activity, FcγRIIIa 結合能、及び②study 1.4 (3-way comparative single PK) の使用 lot に含まれる異物 (SV 粒子、1-5 μm) の違いが免疫原性評価へ与える影響について、追加データを提出した。
		<FDA 審査時点での各規制当局の適応症の外挿性の判断>

		EU・韓国・日本・インド：Remicade が有する全ての適応症への外挿が承認されている カナダ：IBD（潰瘍性大腸炎及びクローン病）以外の適応症への外挿は承認されている
2016年 2月9日	Arthristis Advisory Committee Meeting	CT-P13 の承認可否について FDA Arthristis Advisory Committee が開催された。満場一致での承認勧告が採択された。
2016年 4月5日	Approval (FDUFA Goal date)	審査の結果、有効性・安全性に関して comparability が認められた。先行品 Remicade が有する適応症のうち小児潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis、データ保護期間：2018年9月23日）以外は、全て適応症の外挿性が承認された。

*注釈：FDA 公開資料中の原文タイトルを引用

4.2.2 米国申請で追加提出された資料

申請者（Celltrion 社）は米国での申請前に FDA と相談を実施し、2014年8月8日に BS 申請区分 BLA 351(k)へインフリキシマブ BS-1（CT-P13）を申請した。この時点で申請者より提出された資料は、欧州初回申請で提出された申請データパッケージに加えて、米国で申請する BS 製剤、米国の先行バイオ医薬品（米国流通品）の品質・非臨床・臨床試験の成績である。米国で必須とされる米国流通品 Remicade を用いた PK 同等性評価として、Study 1.4 が実施された（ランダム化二重盲検、CT-P13/欧州流通品/米国流通品、健常成人での単回投与 N=71/arm）。その後、FDA 審査中の指摘事項に対して、申請者は Biosimilar User Fee Act で定められる所定の審査期間内に全ての回答を提出できなかったため、承認に至らないまま 2015年6月に Complete Response となった。そのため、Complete Response の時点で未解決だった FDA 指摘事項に対しては、申請者は 2015年10月に追加資料を提出するに至っている。Complete Response での当局指摘事項、及びそれらに対する申請者の回答を以下に示す。

[Complete Response での FDA 指摘事項]

① Complete Response Comment No.1：製剤に含まれる不純物（凝集体）の分析及びその管理方法について

Study 1.4 に使用した CT-P13 及び Remicade に認められた SV particle の混入量の違いについて、FDA は懸念を示した（注：凝集体は免疫原性の観点から ICH 製造工程での重要管理項目とされている）。FDA は CT-P13 に含まれる凝集体（Sub-visible Particle 1-5 micron サイズ）が米国流通品 Remicade より多く含まれる可能性が示唆されるとし、免疫原性への懸念を示した。そのため、製造ロット差のばらつきも考慮して、より多くの製造ロット数で分析することを求めた。そのうえで、品質管理工程での凝集性評価試験につい

て、申請者が FDA へ提示したプロトコール改訂案「20 バイアルを目視試験する等」の詳細について、当局へ報告することが求められた。

② Complete Response Comment No.2 : In vitro 有効性評価で認められた先行バイオ医薬品との差異について

申請者が初回申請で提出した非臨床の有効性評価では、CT-P13のADCC活性は、米国流通品Remicadeと比較して20%程度低いことが示唆されていた。さらに、CT-P13のADCC活性の減弱は、Fc γ RIIIa結合能と相関している可能性がある。これらの有効性評価試験において真に差異がある場合、FDAはADCC活性がRemicadeの作用機序の一部とされる疾患（炎症性腸疾患 [IBD : ulcerative colitis及びクローン病]）では、CT-P13の臨床での同等性／同質性が証明されていないため、適応症の外挿が困難であることを示唆した。

また、in vitro 評価系での ADCC 活性の差異が臨床効果へ及ぼす影響や、ADCC 活性の差異の原因となる構造について分析が十分でなかったとして、企業に追加の説明等を求めた。具体的には H2L1 variant 割合の違いによる(CT-P13>米国流通品)、糖鎖プロファイルの違いが NK 細胞の ADCC 活性評価に及ぼす影響、又は先行品・CT-P13 のロット差による可能性も排除できないとして、より多くの製造ロット数で「適切に」CT-P13 と先行バイオ医薬品を分析することを求めた。

[FDA 指摘事項への申請者の追加説明]

① Complete Response Comment No.1 への企業回答 :

品質については、追加 13 ロットの CT-P13、米国及び欧州流通品 Remicade を、異なる 2 種の実験手法での分析結果を提示した。異物粒子の過多については CT-P13 及び米国流通品／欧州流通品 Remicade の間に有意な差は無く、CT-P13 の免疫原性への懸念があるものではないと結論した。また初回申請時のデータパッケージに含めていた Study 1.4 (3-way PK study) では、免疫原性の数値にばらつきが認められていたが、投与したロットとの関連性を解析した結果、凝集体との関連性は無い（症例数が少ないことによる偶発的な結果）と結論した。

米国審査中に第 III 相試験「Study 3.4: 54-week, randomized, double-blind, controlled study in patients with active Crohn's Disease to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of CT-P13, US-licensed Remicade, or EU-approved Remicade」が進行していた。Study 3.4 では、患者は等分に以下の 4 群に割付けられ、投与開始後 0、2、6、14 週目及び 14 週目以降は 8 週間隔で 54 週まで、免疫原性を含む安全性評価が行なわれる試験デザインとなっている。

- 1) CT-P13 投与
- 2) 米国流通品又は欧州流通品を投与し、投与開始後 30 週目に CT-P13 に切り替え投与
- 3) 米国流通品又は欧州流通品のみ

4) CT-P13を投与し、投与開始後30週目に米国流通品又は欧州流通品に切り替え投与

申請者は、免疫原性評価の追加データとして Study 3.4 の中間解析結果（2015年9月14日時点、109症例）を提出し、CT-P13と先行バイオ医薬品の切り替え時に免疫原性のリスクに差が無いことを説明した。

② Complete Response Comment No.2 への企業回答：

CT-P13／米国流通品／欧州流通品を、それぞれ 13／22／20 ロットを追加解析し、分析結果を提出した。申請者は米国流通品の品質からある許容範囲を設定した上で、CT-P13のロット分析を行なった。その結果 90%以上の CT-P13のロットは、先行バイオ医薬品のばらつきの範囲内に収まっており、品質面からは十分に類似性の基準を満たしていると説明した。

申請者は FDA の Complete Response を受けて、不純物及びバリエーションを過剰に含む CT-P13 を調整して、ADCC 活性及び FcγIII 結合能について追加の評価を実施した。一連の試験結果より、申請者が実施した NK 細胞を介する ADCC 活性と FcγIII 結合能はの評価結果は、互いに相関していることが示された。ADCC 活性の品質の許容範囲を担保する方策として、原薬 (drug substance) の FcγIII 結合能の規格をより厳しく設定することで、申請者は当局 (FDA Product Quality review team) と合意した。

申請者が用いた ADCC 活性評価系では ADCC 活性のわずかな差 (20%程度) が検出されていたが、これは差異を鋭敏に検出する非臨床試験の実験条件に依るものであり、臨床の有効性には影響しないことを、追加の文献情報・専門家の見解・実験報告書 (gut lamina propria mononuclear cells を用いた ADCC 活性) に基づいて説明するなど、新たな科学的根拠を提出した。FDA 審査報告書では、「FDA 審査チームも独自に文献調査等を実施し、IBD を含む全ての適応疾患において、TNF 中和に伴うシグナル減弱が Remicade の主要な作用機序である」として結論に達した事が併記されている。

4.3 日本・米国・欧州における承認審査

4.3.1 有効性に関する議論

4.3.1.1 非臨床での有効性評価

非臨床評価での有効性評価については、試験実施項目については各地域で提出された資料の間に大きな違いは認められない。先行バイオ医薬品で実施された動物モデルを用いての *in vivo* 試験を一部実施しない代わりに、非臨床で有効性評価を多く実施しているのが特徴である。各地域での審査で臨床の有効性・安全性を裏付ける成績として用いられた。

特に、先行バイオ医薬品の作用機序である TNF α 中和活性、ADCC 活性、及び抗体特性（糖鎖プロファイルによる動態への影響等）に関する試験は、先行バイオ医薬品以上に実施されている（本章 4.1）。

各地域の申請資料及び審査結果において違いが認められたのは、ADCC 活性に関する評価資料の厚み（試験数）である。日米欧の中で最初の申請国となった欧州では、特に非臨床 ADCC 活性に関して慎重な議論が重ねられており、CT-P13 の糖鎖修飾の差異に起因する Fc γ R への結合活性試験の一つ、クローン病患者由来 NK 細胞での ADCC 活性評価において CT-P13 の作用減弱に着目した審査が行われた。先行バイオ医薬品が付与されている適応症のうち、TNF α の中和活性以外に ADCC 活性を介する作用機序が臨床での病態改善に寄与している可能性があるもの（クローン病等）においては、治療効果の減弱につながる可能性があるとして懸念されたことから、最終的に欧州申請では複数の ADCC 試験結果が提出され、審査報告書中に具体的な数値を示した上で（本章 4.2）、慎重に審議されている。このように欧州に提出された試験では、当初提出された ADCC 活性評価試験の一部に先行品との差異が認められたことから、その他の ADCC 活性評価試験が追加された経緯がある。

一方、本邦のインフリキシマブ BS-1 審査報告書では、①作用機序である TNF α 結合親和性に加え、抗体に特有であるが一般的な品質特性の検証方法と考えられる試験（ADCC 活性、CDC 活性、FcRn/Fc γ RI/Fc γ RIIa/IIIa に対する結合親和性等）が実施されたこと、及び②先行バイオ医薬品との間に多少の品質特性の差異が認められたとの記載がある。しかしながら、②の差異については、「当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考えられ、」「先行バイオ医薬品の品質特性は類似している」との結論が述べられるに留まっており、根拠とした詳細な数値等は確認出来なかった。

米国の審査では、CT-P13 の ADCC 活性の差異が臨床の有効性に影響があるかについて、議論が行なわれた。米国の初回申請では、米国申請以前に蓄積していた非臨床データパッケージが提出されている。それに加えて、FDA の Complete Response に従って、先行バイオ医薬品および CT-P13 の ADCC 活性評価に関する追加データが提出されている。CT-P13/米国流通品/欧州流通品を、それぞれ 13/22/20 ロットを追加解析が行なわれ、CT-P13 の品質面での同等性/同質性を示す根拠として提出されているとともに、CT-P13 に含まれる不純物や抗体のバリエーションが異なる ADCC 活性を示すかの検討結果、及び専門家の見解を提示した。その結果、FDA は Remicade が有する IBD を含む全ての適応疾患において、TNF 中和に伴うシグナル減弱が Remicade の主要な作用機序であるとの結論に至り、ADCC 活性の差異は臨床上有意ではないと判断した。

このように ADCC 活性については、各地域で一部は異なる資料を用いて審査が実施されたが最終的には、欧州・日本・米国とも、インフリキシマブ BS-1（CT-P13）の一部の試験で検出された ADCC 活性の差異については、臨床での有効性に影響が無いものと判断している。

4.3.1.2 臨床での有効性評価

欧州・日本・米国へは、第 III 相試験（CT-P13 3.1、リウマチ患者対象、二重盲検）の結果が、唯一の先行品 **Remicade**（欧州流通品）との有効性／安全性に関する同等性／同質性評価の主要成績として提出された。各地域において、先行バイオ医薬品の臨床試験結果等を考慮して事前規定された同等性境域の範囲内の成績が得られていることから、本剤は臨床的に有効性の同等性が示されたと判断された。

本邦ではレミケードの申請は欧州の第 III 相検証試験の成績を利用した ICHE5 に従ったブリッジングでの申請が行なわれたが、インフリキシマブ BS-1 の先行品レミケードとの比較においても、海外第 III 相試験を利用しての申請となった。CT-P13 3.1 が適切な試験デザインであることは、特に以下の主要評価項目及び同等性許容域設定の観点からも適切と判断された。

- CT-P13 3.1 では **Remicade** の主要評価試験 **ATTRACT** 試験の主要評価項目は同じ **ACR20%**改善率としている。**ACR20%**改善率は、**RA** に対する医薬品の有効性を評価する臨床試験において幅広く使用されている評価指標であると判断された。
- CT-P13 3.1 は海外リウマチ患者での有効性・安全性評価であるが、本邦の抗リウマチ薬の臨床評価法に関するガイドライン(平成 18 年 2 月 17 日付薬食審査発第 0217001 号)の記載にも合致している。

また、国内第 I/II 相試験（B1P13101、日本人リウマチ患者）は、本邦の申請のみに提出された臨床成績であるが、インフリキシマブ BS-1 の本邦の先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示す根拠について、以下のように審査された。なお、国内第 I/II 相試験では対象患者の組み入れ及び除外基準、割り付け因子、及び投与スケジュールは全て CT-P13 3.1 試験と同一条件とされている。

- PK 同等性評価において、消失相の測定ポイントが投与後 3 時間の次が 336 時間と開いていたことに関して、消失相プロファイルの類似性が十分に評価されていない懸念について指摘された。一方で、先行バイオ医薬品では概ね I 相性の消失を示す事が報告されていたこと（レミケード申請資料概要、平成 15 年 7 月 17 日効能追加承認）、さらに CT-P13 1.1 試験（参考資料）では消失相に多くの測定ポイントが設定されており、**RA** 患者での予備的 PK 試験（参考資料）も参考に、インフリキシマブ BS-1 と先行バイオ医薬品の血中濃度推移は類似しており、日本人患者における PK 同等性について、特段の懸念はないと判断した。
- 海外の検証試験 CT-P13 3.1 試験（**PLANETRA**）の結果を、本邦での申請に用いるために、日本人患者への外挿可能性の検討が行われた。すなわち、対象患者の組み入れ及び除外基準、割り付け因子、投与スケジュールは全て **PLANETRA** と同一条件とされた¹⁹⁾。
- 54 週の **ACR** 改善率が本剤では先行品より高かったが、54 週時点での **ADA** 発現率や血中濃度に差がないことから、審査では臨床的な意義を持った差異とは判断しなかった。

(患者背景に MTX 減量の症例、及び患者による主観的評価項目で有効性低下が認められた症例が先行品群に多かったためと解釈された)。また、日本人患者への CT-P13 投与経験が限られていることから、製造販売後に有効性に関する情報収集も行なうこととしている。

一方、米国では、臨床試験で米国流通品の同等性／同質性を示すことが規制上求められていることから、CT-P13 3.1 試験結果を米国申請での主要評価成績として用いるために、CT-P13／欧州流通品／米国流通品の PK 同等性を示す第 I 相試験が追加で提出された。第 III 相試験 (CT-P13 3.1、欧州流通品 Remicade 対照) で示された有効性・安全性の成績について、CT-P13・欧州流通品・米国流通品を用いた PK 同等性試験での臨床類似性をもとに、US 流通品での類似性が説明された。承認根拠となった審査の観点は、以下の通りである。

- PK試験 (CT-P13 1.4、FDA申請資料中、唯一米国流通品 Remicade を対照に実施された臨床試験) において、①CT-P13のPK類似性 (米国流通品との比較)、②欧州流通品 Remicade との biosimilarity を持って、米国流通品 Remicade との biosimilarity を証明することの科学的妥当性が説明可能である。
- 第III相試験 (CT-P13 3.1) での活動性RA患者 (MTX併用、本剤3mg/kg投与) での有効性・安全性のEU品との類似性が説明可能である。
- 第III相試験 (CT-P13 3.1) での中程度～重度 AS(Ankylosing Spondylitis)患者において、免疫抑制剤を併用しない場合のPK類似性 (5mg/kg) 評価を目的とした試験において、有効性・安全性も観察している。

以下に、欧州・日本・米国申請で用いられた臨床試験の内訳を比較する。

表 3-12. 日米欧の申請に用いられた臨床試験データパッケージの比較

	欧州（中央審査方式）		日本	米国
第I相	NCT01220518: Randomized, Double-blind, Parallel-group, Phase 1 Study (N=257/2arms, PK study in pts with Ankylosing Spondylitis)	PK同等性試験 (活動性RA患者)	国内参考資料: 外国人でのPh1試験成績 (活動性RA患者、強直性脊椎炎患者)	米国評価申料: 欧州のPh1試験成績 (活動性RA患者、強直性脊椎炎患者)
	NCT01571206: An Open-Label, Single-Arm, Extension Study to Demonstrate Long-Term Efficacy and Safety of CT-P13 in Patients With Ankylosing Spondylitis Who Were Treated With Infliximab (Remicade or CT-P13) in Study CT-P13 1.1	PK同等性試験 (強直性脊椎炎患者)		
	n/a	n/a		
第II/III相	n/a		国内評価資料: Japic CTI-111620: 関節リウマチ患者を対象としたCT-P13とレミケードとの第II相試験、二重盲検並行群間比較試験 JapicCTI-142419(ja)及びJapicCTI-142703(ja): 関節リウマチ患者を対象としたCT-P13第II相試験の継続投与試験	n/a
第III相	NCT01217086: Randomized, Double-blind, Parallel-group, Phase 3 Study (N=617/2arms, Primary=PK, Secondary=efficacy in pts with Rheumatoid Arthritis)	有効性・安全性の 主要試験	国内評価資料: 外国人での第III相試験成績 (CT-P13 3.1) 及び継続投与長期試験	米国評価資料: 第III相試験成績 (CT-P13 3.1) 及び継続投与長期試験
	NCT01571219: An Open-Label, Single-Arm, Extension Study to Demonstrate Long-Term Efficacy and Safety of CT-P13 When Co-Administered With Methotrexate in Patient With Rheumatoid Arthritis Who Were Treated With Infliximab(Remicade or CP-P13) in Study CT-P13 3.1 (Single arm, N=302)	長期安全性試験		
	NCT02096861: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Demonstrate Noninferiority in Efficacy and to Assess Safety of CT-P13 Compared to Remicade in Patients With Active Crohn's Disease (N=214/4arms)	欧州承認後のPh3 Transition study (2014年7月開始、 2017年終了)		
第IV相	NCT02326155: An Observational, Prospective Cohort Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Remsima™ in Patients With Crohn's Disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC) N=500, 5年間フォローアップ(6歳以上の患者)	欧州の承認後試験 (2026年6月終了予定)	n/a	米国評価資料(一部)

4.3.2 安全性に関する議論

日本・欧州とも抗体薬に対する安全性の考え方は、免疫原性の観点から非抗体と比べて慎重に審査されている点は共通している。

欧州の第I相及び第III相試験（CT-P13 1.1 及び3.1）では、オープンラベル継続投与試験としてRemicade（欧州流通品）投与群の試験終了後、CT-P13に切り替えて投与をすることにより、CT-P13での長期安全性評価行なっている。RemicadeからCT-P13の切り替え

時に免疫原性の増加等は認められなかったため、CT-P13の免疫原性についても特段の懸念があるものではないと判断された。

その他の安全性については、先行品で特に重要な副作用の一つである結核の発現状況は懸念事項となっている。第 III 相試験において、結核及び急性肺炎を含む重篤な感染症の発現率が CT-P13 投与群で高い傾向があるが、発症は 7 例と少数のため、活動性結核の発現率が高い地域が本試験に含まれていたため起きた偶発的な偏りと考えられた。最終的にはいずれの地域の審査でも先行品と比べて安全性は同等と判断された。

米国では、米国流通品を対照に用いた第 I 相 PK 試験 (CT-P13 1.4, N=71/群) において、免疫原性評価が追加で実施された。さらに Complete Response への企業の回答として、CT-P13 及び米国流通品 Remicade で切り替え投与を行った際の免疫原性評価の成績 (中間解析) を提出し、CT-P13 の免疫原性に有意な差異が無いこと確認している (本章 4.2)。

製造販売後のリスク管理計画については、本邦及び欧州で特に以下の点が通常のリスク管理計画に追加された形となっている。

本邦においては、日本人患者への CT-P13 投与経験が限られていることから、製造販売後の情報収集が必要とされている。なお結核及び急性肺炎を含む重篤な感染症の発現について、レミケード同様に市販後のリスク管理計画の重点項目の一つとされている。

欧州では、安全性・有効性をさらに検証するものとして、特に申請者が実施する市販後臨床試験・レジストリ、及び医療機関・公的機関のレジストリで評価を行うことが、CT-P13 のリスク管理計画 (RMP) の中で申請者に義務づけられた。欧州でリスク管理計画には、企業主導治験 7 試験、観察研究 (RABBIT、リウマチ患者)、British Society for Rheumatology Biologics Register (リウマチ患者)、その他企業レジストリ 2 試験 (CT-P13 4.3:EU・韓国での CD/UC の観察研究、CT-P13 4.2 RA)、Post marketing Surveillance of inglectra (韓国)の合計 12 試験が計画された。*

*注釈：EPAR の Table 43 で Protocol version が Draft 又は Synopsis になっている試験 (ie. 企業レジストリ、SRBR-RA、及び CT-P13 3.4) に関しては、欧州審査過程の議論を踏まえて RMP として策定されたものと考えられる。なお PRAC は追加の European databases (スウェーデン、スペインのリウマチ患者) の検討も推奨している。

[欧州承認時のリスク管理計画に含まれる試験の一覧]

- Study CT-P13 1.2 : A randomized, double-blind, parallel-group, Phase 1 study to evaluate the initial pharmacokinetics, efficacy, and safety of CT-P13 compared with Remicade when co-administered with methotrexate in RA (Phillippines)、Ph1 (domestic PK study, RA で MTX 併用時の PK データ)
- Study CT-P13 1.3 : An open-label, single-arm, extension study to demonstrate long-term efficacy and safety of CT-P13 in patients with ankylosing spondylitis who were treated with Infliximab (Remicade or CT-P13) in Study CT-P13 1.1 (Global)、CT-13 1.1 の継続試験(CT-P13 への切り替え)

- Study CT-P13 3.2 : An open-label, single-arm, extension study to demonstrate long-term efficacy and safety of CT-P13 when co-administered with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis who were treated with infliximab (Remicade or CT-P13) in Study CT-P13 3.1 (Global)、CT-13 3.1 の延長試験(CT-P13 への切り替え)
- Study CT-P13 3.3 : Phase 3 study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 Compared With Remicade when co-administered with methotrexate、リウマチ患者継続試験
- Study CT-P13 3.4 : A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 1/3 Study to Demonstrate Comparable Efficacy, Pharmacokinetic Profile, and Safety of CT-P13 to Remicade in Patients with Active Crohn's Disease (Global)、欧州審査中に議論となったクローン病の外挿性についてはこの市販後臨床試験で評価される(2016年6月に臨床データ提出予定)。
- Study B1P13101 : Double-blind, Parallel-group, Comparative study of CT-P13 and Remicade in Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis (Japan)、日本人リウマチ患者での PK/PD 試験(本邦での主要な評価資料)
- Study B2P13111 : Extension Study of the Phase I/II Clinical Study of CT-P13 in Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis (Japan)、日本人リウマチ患者での B1P13101 継続投与試験(CT-P13 への切り替え)

4.3.3 外挿性に関する議論

先行品が有する適応症の一つ IBD が、CT-P13 の開発途上で実際に評価されていないことから、欧州・日本・米国とも適応症の外挿性については慎重な議論が行われた(米国については本章 4.2 参照)。

4.3.3.1 欧州・日本の審査の比較

欧州・日本の承認時点では、クローン病を対象に完了した海外試験はなかった。

CT-P13 の開発過程では、TNF α 中和作用、及び膜結合型 TNF α を介した細胞傷害活性の 2 つの観点から、先行品が有する作用機序に関連して、多くの *in vitro* 試験が実施され、多面的な評価が行われていたことから、日米欧いずれの地域における審査でも、品質特性及び非臨床で示された同等性/同質性を評価し、当時得られている各適応症での病態形成に関する最新の科学的知見と併せて審議し、全ての効能効果の外挿は可能と最終的に判断された。

クローン病については、国内では特定使用成績調査(全例調査)が適切と判断された。一方、欧州ではクローン病を対象とした市販後臨床試験の実施が承認要件とされた(2013年 EPAR : RMP の PV 評価計画参照)。

4.3.3.2 日米欧以外の審査

日米欧以外の ICH 地域においては、ほぼ同時期に申請された EMA とカナダ保健省では、当局の承認可否判断が分かれた適応症がある。申請時期からは、カナダ保健省の承認申請には欧州と同様の申請データパッケージが提出されていたこととなるが、糖鎖と ADCC 活性の差異から想定される影響が臨床上有意な差異である可能性が懸念されるとして、初回申請時にはクローン病・潰瘍性大腸炎（IBD）の効能効果の外挿は承認しないと判断された。その後、初回承認後に追加の臨床成績等が提出され、IBD の適応症の承認に至っている。IBD 適応症審査の概要を以下に示す¹³⁾。

- カナダ保健省の初回申請時の審査において、CT-P13 の糖鎖及び ADCC 活性の差異が臨床上有意な差異にはつながらないとする申請者の先行品との同等性の説明は、受け入れられなかった。
- カナダ保健省の審査概要 Summary Basis of Decision documents (SBDs) は、当局の HP で公開されている（BS はカナダ保健省では subsequent entry biologic と定義される）。カナダでは、2012 年 11 月 14 日に申請し、2014 年 1 月 15 日審査完了した。審査の途上で、カナダ保健省は欧州審査委員会(CHMP)の発出した Day120 及び Day180 の question list を参照し、申請者に詳細なデータ提出を求めたことから、EU と同様のデータが提出されていたと考えられる。しかし、EU と異なり、先行バイオ医薬品が有する（データ保護期間が満了している）適応症のうち、IBD 以外の適応症が付与された。
- カナダでの初回申請では、IBD の適応症の外挿は不承認とされたが、その後、米国審査期間中の 2015 年 8 月 7 日に、申請者は品質評価情報（理化学的分析データ）、生物学的データ（IBD での作用機序に関するデータ）、及び臨床成績（欧州での CT-P13 投与患者を対象とした観察試験の結果）を追加提出し、IBD 適応症追加の申請がなされた。カナダ当局は当該適応症におけるベネフィット・リスク評価を行ない、結果として米国承認後の 2016 年 6 月 10 日に IBD を含む全適応症に外挿されることが承認された。

カナダ当局の事例は、承認時点での情報に依っては、同等性／同質性の不確実性リスクが高いと判断される場合は外挿が付与されない適応症があり得るが、その後のデータ（品質・非臨床、市販後の使用実績など）の蓄積、及び病態メカニズムの科学的解明の進歩等により、当初不承認とされた適応症の外挿が認められたものである。

4.3.4 本邦における先行バイオ医薬品レミケードの申請資料との相違点

本邦で提出されたインフリキシマブ BS-1 の品質・非臨床・臨床評価において、個々の試験項目が、本邦での先行バイオ医薬品の申請資料と一致するかについては、本章 4.1 の表中記載した通りである。

4.3.5 品質試験

品質特性解析では、高次構造の解析、及び抗体特性を測る試験項目が BS では、先行バイオ医薬品よりも、内容・範囲とも幅広く実施されている（本章 4.1）。申請者は、最新の分析手法を用いて先行品の申請時よりも詳細に重要品質特性（CQA）を分析・同定しており、レミケードと差異が認められた項目は、「臨床的意義がある差異」には該当しないことを生物活性評価と組み合わせて説明した。インフリキシマブ BS-1 では特に糖鎖修飾の差異による抗体特性の違い（FcγR IIIa 結合親和性等）に留意する必要があるため、品質特性試験の結果については、原薬の製造管理工程の設定へ最終的に反映されている。以下に、本邦における先行品レミケードと BS-1 の規格及び試験方法の比較結果を示す。先行品レミケードでは、糖鎖の不均一性管理を製造工程管理に設定しているがやや定性的な評価方法となっている一方で、BS-1 ではオリゴ糖プロファイル管理を規格に設定している（下線部）。

表 3-13. 国内レミケード及びインフリキシマブ BS-1 の原薬の規格・試験方法

	先行品 レミケード（2002 年承認）	インフリキシマブ BS-1 （2014 年承認）
規格及び 試験方法	含量、pH、生物活性比、純度試験（SDS-PAGE 法、等電点電気泳動法）、エンドトキシン試験、定量法ほか 3 項目（非公開）	含量、性状、確認試験（等電点電気泳動 [IEF]）、液体クロマトグラフィ（HPLC 及びペプチドマップ）、pH、 純度試験（HPLC、サイズ排除液体クロマトグラフィー（SEC-HPLC）、宿主由来タンパク質、宿主由来 DNA 及びプロテイン A、エンドトキシン、不溶性異物、微生物限度試験、 <u>オリゴ糖プロファイル</u> 、生物活性、定量法（タンパク質含量 [UV 法]）
主な 工程内管理試験	<u>糖鎖分析法を工程内管理試験に設定</u> 【設定理由】複数種類の分子種の存在が確認されていることから、分子量分布（存在比）の基準値を設定することにより、糖鎖の不均一性を一定の管理幅に収めるため	

4.3.6 非臨床試験

本章 4.1 に示すように、これまで先行品が本邦の申請で提出した試験と比べ、大幅に削減されている。特に *in vivo* の薬理試験（Tg マウスを用いた薬理・毒性試験など）はインフリキシマブ BS-1 の申請では実施されなかった。

一方で、BS-1 の *in vitro* 薬理試験の特徴は、TNFα の中和活性測定に SPR のような高感度な最新の実験手法を用いて、その有効性を裏付ける作用機序や抗体特性について、最新の分析技術を採用して高感度な検出法による評価が行なわれており、先行バイオ医薬品以上の詳細な有効性を裏付けるための検討がされていることである（各種レセプターへの結合

活性、ADCC 活性など)。

4.3.7 臨床試験

インフリキシマブBSの開発では、先行品が効能取得に要した臨床試験数に比べて、臨床データパッケージは大幅に減少された。日米欧のBSガイドラインでは共通して、先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果のうち、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が一つの効能・効果で検証され、かつその他の効能・効果でも薬理学的に同様の作用が期待されることが科学的に説明可能な場合には（作用機序が同じなど）、個別に臨床試験を実施せずに適応症を外挿することが可能な場合があるとしている。

インフリキシマブ BS では、第 III 相試験（RA 患者）有効性・安全性の同等性が検証された結果に基づき、同じ作用機序（血中 TNF α の中和）で有効性が期待される適応症に対して外挿が行なわれており、本邦で再審査期間が満了していた適応症（効能・効果および用法・用量）の全てに対して、製造販売承認が付与された。本邦の申請に当たっては、インフリキシマブ BS が海外先行開発で第 III 相試験に日本人患者が組み込まれていなかったことから、以下に示すような、国内第 I/II 相試験での有効性・安全性評価方法が重要であった。

- 国内第 I/II 相試験、及び海外第 III 相試験は、先行品の関節リウマチの主要な検証試験である ATTRACT 試験と同様の試験デザインとしており、同一の主要評価項目（30 週での ACR20%改善率）を用いた。なお、最近本邦で承認されたインフリキシマブ BS-2 では、第 III 試験での主要評価項目は、先行品の ATTRACT と異なる DAS28(EULAR 基準)を用いているが、副次評価に ATTRACT 試験の主要評価項目及び副次項目を含め、有効性安全性の同等性の評価を行っている。BS-1、BS-2 いずれの主要評価項目も適切に選択されたものであった。
- 海外の検証試験 CT-P13 3.1 試験の結果を本邦での申請に用いるため、日本人患者へ外挿するための試験デザインが考慮された。すなわち、CT-P 1.3 試験では、対象患者の組み入れ及び除外基準、割り付け因子、投与スケジュールは全て CT-P13 3.1 試験と同一条件とした¹⁹⁾。

なお、本邦でのレミケードの初回申請は海外臨床試験データに基づくクローン病の申請、また関節リウマチの効能追加では ICH E5 のブリッジングに基づく海外データを利用した申請資料が提出された。レミケードの初回申請時の審査では民族差が論点となっていたが、本邦でのインフリキシマブ BS-1 申請時点で再審査期間が完了している適応症において、いずれも民族差についても懸念があるような報告は無く、先行バイオ医薬品において、民族差は無いものと判断できている。そのため、本邦で CT-P13 3.1 を主要評価項目として申請に用いることは適切と判断されていると考えられる。

5 考察

5.1 抗体特有の高次構造に起因する課題

国内 BS 申請での先行品・BS-1 の品質特性解析では、先行バイオ医薬品レミケード以上に、最新の科学的手法を用いて糖鎖・抗体機能・薬理評価に関する詳細な分析が行われていた。抗体特有の課題として、高次構造の複雑さ、糖鎖構造の複雑さ、及びそれらが影響する可能性がある抗体の一般機能を解析し、CQA を同定した上で、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を確保することの難しさがあると考えられる。インフリキシマブ BS-1 ではその複雑な高次構造を解明するため、抗体以外の BS 品目では実施しない試験方法を追加（フーリエ変換赤外分光法、遠紫外及び近紫外領域 CD スペクトル、示差操作熱量測定法）、抗体の高次構造に付随する糖鎖構造の解析（N-結合型糖鎖分析、単離分析、シアル酸分析、オリゴ糖プロファイル）、及び抗体の一般機能に関するもの（各種 FcγR への結合親和性、CDC 活性）及び薬理評価（ADCC 活性、中和活性、アポトーシス活性）を実施することにより、インフリキシマブ BS-1 の品質特性の解析が行われた。高感度な分析法を用いるために、先行バイオ医薬品と BS の物理化学的性質・薬理作用の評価で一部わずかな差異が認められた。その場合、異なるロットを用いて複数回試験を行う、糖鎖・抗体の一般機能・薬理試験で相補的な評価を多く行うことにより、それらの検出された差異が、臨床上の意義がある差異であるかを最終的に判断することができている。

品質評価において、抗体の結合能や動態に係わる CQA については、最新の科学的知見を持ってしても一般的な解はない。本邦では「バイオ後続品の 品質・安全性有効確保のため指針に関する質疑応答集（Q&A）」（平成25年12月15日発出）の中では、BS抗体の開発では、一般に、「抗原との結合活性に加え、中和活性（例えば、細胞増殖を促進するサイトカイン又はその受容体を抗原とする場合は、サイトカインによる細胞増殖を抑制する活性）、Fcγ受容体、胎児性Fc受容体及び補体C1qとの結合親和性、ADCC活性、CDC活性等について、先行バイオ医薬品と比較評価する必要がある。」と推奨されているが、製品特徴を考慮して製品毎に精査が必要である。通常、先行バイオ医薬品の申請ではBSのように個々の糖鎖の不均一性が及ぼす影響をつぶさに特定する必要性が無い場合、先行バイオ医薬品の品質特性では、CQAとして特定されたもの以外は不明な点も多く、BSの開発中に初めて同定される場合がある。また、市場に売られている先行バイオ医薬品のロット間の品質差については必要以上に検証されることがないため、個々のロット毎の品質特性について公知の情報は存在しない。そのため、実際のインフリキシマブBSの申請では、FDAを筆頭に、当局からBS申請企業に対して、BSだけでなく先行バイオ医薬品の品質特性データが多く求められることとなっている。

このように、インフリキシマブ BS-1 の製品の特徴に基づいた詳細な品質特性解析が行われ、かつ非臨床・臨床評価を踏まえて適切な CQA が規格に設定されて製造工程を管理できる場合には、BS の承認時に懸念すべき有効性・安全性に関する不確実要素は限りなく低

減されていると考えられる。

5.2 日本・米国・欧州における審査の比較考察

インフリキシマブ BS-1 の日米欧の承認申請で認められた、日米欧当局審査観点の特徴、及び申請企業の申請対応事項について主な点を以下にまとめた（表 3-14）。

表 3-14. 各規制当局の審査観点の比較

（下線部は各地域で特に地域特有に重視された点を示す）

審査の観点	欧州	日本	米国	開発企業（申請者）の対応
品質/非臨床での評価	・先行品の解析 ・先行品を対照とした評価試験	EU以上の実施項目はなし	<u>EU以上の先行品の解析、追加の製剤の凝集体評価</u>	・FDAがEU以上の品質試験の実施を指示したため、開発企業はUS申請を遅らせて対応。
先行品	<u>全ての開発段階で対照薬に用いる先行品はEU品とする（品質/非臨床/臨床）</u>	<u>日本品の品質試験を実施し、品質面から海外品と同様であることを示す</u>	<u>全ての開発段階で対照薬に用いる先行品はUS品とする（品質/非臨床/臨床）</u>	・第III相試験での対照薬はEU品を用いた ・日本申請では品質分析を追加提出 ・追加の品質分析、US申請用試験に用いたロットの品質特性の追加解析して提出（CT-P13/EU流通品/US流通品比較）
臨床データ評価	韓国の使用実績等、入手可能な全ての臨床情報を評価	日本人データ	<u>US流通品の評価、免疫原性評価の追加</u>	・国内第I/II相試験（日本人PK/PD）を第III相試験と同様の試験デザインで実施 ・US申請用に①CT-P13/US流通品/EU流通品の3-way PK試験、及び②切り替え試験（transition study）を追加
適応症の外挿性	BS臨床成績が無いクローン病の適応症も付与		<u>クローン病のBS臨床成績に基づき付与</u>	・US申請時にクローン病臨床成績を添付
承認後の臨床情報の必要性	<u>RMP：市販後実施試験、医療機関のレジストリ等</u>	<u>市販後使用成績、全例調査（CD/UC）</u>	<u>承認条件は特に無し。但し、本申請データパッケージでは米国規制上の代替処方＝interchangeabilityは付与されなかった</u>	・US承認後にinterchangeability取得のためにswitching study（BSと先行バイオ医薬品の複数回の切り替え）を実施。

・ 品質／非臨床

BS 開発の課題の一つに、先行バイオ医薬品で CQA として定められていない分子プロファイルについては、網羅的に検証されたデータが公に存在しないことがある。そのため、先行バイオ医薬品及び自社開発 BS の複数ロットを横並び（side by side）にしたの、品質特性・非臨床・臨床でのステップ・バイ・ステップの検証が必要になるが、この場合の先行バイオ医薬品のロット間のばらつきの評価も、BS 開発の難易度を高める一因となっている。

品質面での同等性／同質性評価（生物活性含む）の詳細については、各規制当局により重視する点が異なっていた。欧州及び日本では、品質特性試験や非臨床薬理評価に用いた先行品のロット数は 3～5 ロットであった。一方、米国では 30 ロット以上の先行品のロット解析が求められるなど群を抜いて多く、厳密に分析された「ロット間ばらつき」の間に BS の規格が当てはまるような規格設定を求めている。抗体以外の BS においても、FDA の先行品のロット解析数を重視する審査姿勢は一貫しており、米国初の BS である Zarxio（2015 年 3 月 6 日承認、Sandoz 社のフィルグラスチム BS）の審査では、Zarxio の先行バイオ医

薬品 Neupogen との品質同等性については、Zarxio 原薬 17 ロット及び製剤 6 ロット、米国流通品の Neupogen 10-15 ロット、欧州流通品の Neupogen 34-52 ロットが使用されており、日欧の申請資料と比べ、品質試験で解析された先行品の試料が膨大であった²³⁾。開発企業が先行品の複数ロットを入手するには時間がかかるため（先行品の製造も頻繁に行なわれないため、期間を空けて次の別ロットを入手する必要があるため）、先行品のロット解析に求められる数に依存して開発期間が長くなることが考えられるなど、BS が迅速に市場に提供されなくなるとの懸念がある。なお、先行品の解析ロット数の多さとの因果関係は明らかではないが、同一の BS 製剤が欧州では 2009 年に、本邦では 2014 年に承認されており、米国の承認時期は日米欧の中で最も遅かった。

一方、欧州や日本の審査で提出された先行品の解析ロット数は 2~5 ロットであった。欧州・日本の審査のように、品質特性試験及び非臨床薬理試験を、最新の知見・分析技術を活用して先行品以上の徹底した評価を行なうことにより、適切に CQA を特定することにより、適切に製造工程を管理することも可能であると考えられる。

- 先行品

バイオ後続品開発の一般原則では、「品質・非臨床・臨床」の全ての開発段階において、同じ先行バイオ医薬品を対照薬にする必要がある。先行バイオ医薬品は、異なる製造場所で製造した製品を各地域へ流通している場合があり、一般に、日本・欧州・米国で流通している先行バイオ医薬品が同一であるか否かの情報は不明である。そのため、各地域の規制当局は、自国で流通している先行バイオ医薬品に対する同等性／同質性評価を BS 開発企業に求めている。日本では品質評価資料及び製造場所に関する情報などを添付することにより、国内流通品を用いた臨床試験までは求めないとしている。一方、欧州及び米国では、臨床試験で自国の先行バイオ医薬品を対照におくことが求められるため、インフリキシマブ BS-1 では、3-way PK 試験の実施が必要であった。

- 臨床データ評価

臨床データの評価では、インフリキシマブ BS-1 では海外第 III 相試験を用いた申請だったことから、国内申請には別途、日本人での PK/PD 評価、長期安全性評価が必須となっていた。一方、米国は自国民の民族差の評価は求めてはいないが、上述のように米国流通品を対照とした PK 同等性、及び免疫原性の評価が必要であるのが特徴である。

- 適応症の外挿性

いずれの当局でも、TNF α 中和活性及び ADCC 活性の 2 つの薬理作用の面から、同等性／同質性が議論されている点は共通しており、最終的に先行品が有する全ての適応症は外挿可能との判断がなされた。米国審査においては、特に追加の文献情報・専門家の見解・実験報告書、使用実績など、新たに提出された科学的根拠に基づき、最終的に判断がなされた。

- 承認後（製造販売後）の安全性情報収集等

BSの開発では、品質及び非臨床の多面的な評価により、先行バイオ医薬品と比べて臨床成績が限られている側面がある。そのため、製造販売後のリスク管理計画が綿密に策定され、上市後の安全性情報及び有効性に関する情報の収集体制が整えることを審査過程でも重視していた。特に、欧州及び日本では各国の安全性情報の収集体制はインフラとしても整備されており、上市後のBSのトレーサビリティを確保することによって、質の高い情報が蓄積することが期待されるものである。

5.3 日本・米国・欧州における情報公開の比較

規制当局の情報公開について、日米欧の比較を第2章の結果を元に、下記の表に示す（表3-15）。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することは重要である。特に透明性の高い情報公開は、医療現場のBSへの信頼・認知度の向上につながるものと期待できる。

表 3-15. 各国の情報公開の比較：インフリキシマブ BS-1 の事例

公開内容	日本	欧州	米国
審査報告書の公開時期	厚生労働省の承認後に情報公開される。新薬と異なりCTDは公開されない。 但し、承認9ヶ月後から個別にCTDの公開請求を出すことは可能	承認前から段階的に情報公開される： CHMP承認勧告の通知 →European Commission承認の2ヶ月後にEuropean Public Assessment Report (EPAR)公開	承認前から段階的に情報公開される： Advisory Committee（ライブ配信、資料の即日公表）等 →FDA承認2ヶ月後にReview Report公開
審査報告書 ※括弧内はインフリキシマブBSの場合	BSは新薬と異なり医薬品審査部会報告品目の位置づけのため、新薬に比べ書式がやや「簡略化」している（45ページ）	同等性・同質性の懸念に関する詳細な議論等含む（105ページ）	新薬と同等以上の詳細な報告書：数値データ・同等性・同等性の懸念に関する詳細な議論等含む（700ページ以上）
承認時の安全性担保の方策	RMP: 市販後使用成績調査（安全性・有効性） +全例調査（CD/UC）	RMP: 製造販売承認後の企業主導または医療機関で実施する12試験を含む	Transition studyで、先行品⇄BS切替え時の安全性を確認
承認後の情報公開（安全性等）	通常通り： 国内医療安全情報等の更新（DSU・緊急情報等）	医療安全情報等更新、市販後の臨床情報の公開（EPAR更新）	医療安全情報等更新、Interchangeability（代替処方）のステータスは“Purple book”に明記され情報更新される。

本邦では法令上、BSは厚生労働省 薬事・食品衛生審議会医薬品部会の報告品目と定義されている。そのため、新薬と異なり、やや簡略化された審査報告書となり、CTDも公開されないために、審査の過程での同等性／同質性の議論の内容が読み取りにくいものとなっている。

一方、欧州・米国は承認前から段階的に審査状況を公開している。特に米国では先行バイオ医薬品に対する初めてのBSが審査にかかる場合は、これまで全てAdvisory Committee

で審議された。また承認後は新薬と同等の詳細な審査報告書が公開されるなど、ステークホルダーにとって透明性の高い仕組みが作られているといえる。

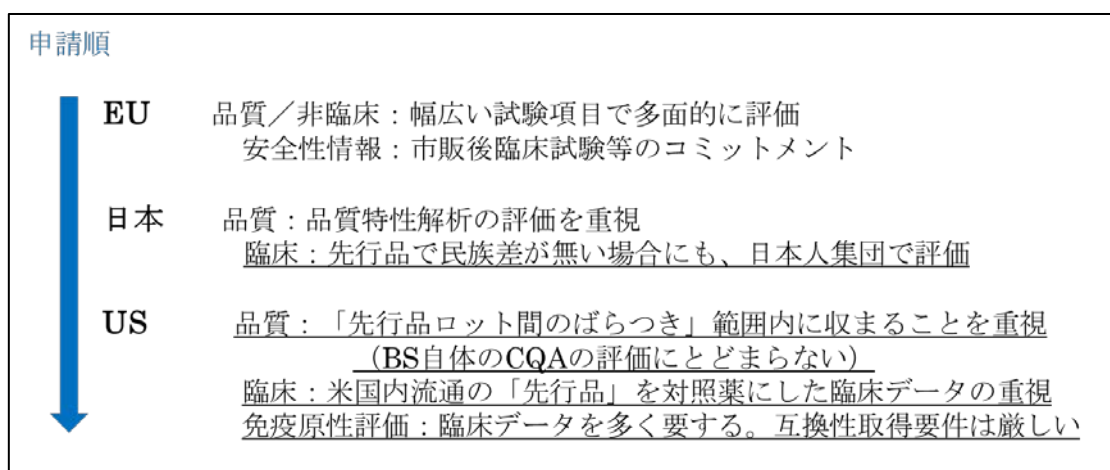
5.4 グローバル開発・承認申請において考慮すべき事項

本研究では、ICH加盟国のうち新薬承認審査に関わる全てのICHガイドラインが導入されている地域、すなわち日米欧の3極に焦点を当てて、申請データパッケージ及び当局審査内容を比較・分析した。BSの規制はICHガイダンスとして調和はされていないが、日米欧は新薬承認審査に関わる全てのICHガイドラインが導入されている地域であり、BSの承認審査の水準は、最もグローバル基準に近いと見なすことが出来ると考えられる。例えば、BSの開発に関わる重要なガイドラインに、バイオ医薬品の製造に関わるICH品質ガイドラインQ5A-E、Q7、Q10があげられる。また、日米欧の薬事規制では、BS申請に必要な評価資料については、本章で示したように概ね共通と考えられる。すなわち、BSの承認申請時には、品質試験に加え、非臨床試験及び臨床試験を段階的に実施することにより、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質・安全性・有効性を示すことが求められている。

インフリキシマブBS(CT-P13)の事例では、開発企業が各地域の申請順位を決める上で、各規制当局の審査の観点の違いにより追加提出が必要なデータの提出可能時期が、大きな要因になっていたと考えられる。第2章の結果より得られた知見として、グローバル開発において考慮すべき点を以下に示す。

図 3-16. グローバル開発において考慮すべき点

(下線部は、インフリキシマブBS-1の事例でデータ提出までに特に時間がかかったものを意味する)



インフリキシマブの事例では、各地域で提出された申請データパッケージの分析より、欧州申請後に、日本及び米国の順に申請が遅延していた要因は、開発途上で、各規制当局が異なる追加データを要求していたことであった。国内申請で重視される日本人データや、米国申請で必要とされた先行バイオ医薬品(米国流通品)を用いた臨床評価(PK及び免疫原性

評価のための BS-先行バイオ医薬品切り替え試験) が、申請遅延の主な要因と考えられる。また、前述のように、各地域で承認されている先行バイオ医薬品のロット間のばらつきの評価は、開発企業にとっての負担になり、申請データの準備に時間がかかるものと考えられる。

最近では、主要な BS 市場 (欧州・日本・米国) でのグローバル同時申請を視野に入れて、グローバル企業が積極的に BS 開発を行う事例が認められる。その一方で、ある地域のみで BS が単独開発・上市される事例も見受けられる。後者の事例は、各規制当局の地域特有の規制要件に起因して、あるいは開発企業の事業方針に基づくものと推測されるが、詳細な理由は明らかではない。第 1 章では、国内の BS 開発推進に重要な要素として、申請データパッケージの礎となる適切な分析方法に基づいた品質特性解析、及び開発初期段階での国内開発計画の策定を同定した。それらの結果を踏まえ、本章では各規制当局の審査の観点、及び開発企業の各地域での開発戦略立案の背景等についても調査・分析した結果、このような複合的な要因によりインフリキシマブ BS-1 の申請が日本、米国の順に遅延していたと考えられた。

以上より、グローバル開発の成功に向けて、企業は全体開発計画を見据えた申請データパッケージの最適化、及び効率的な構築が重要課題といえる。また、各規制当局は、各地域での BS 開発を推進する上では、製品毎の重点評価項目の明確化、及び規制調和が今後の重要課題と考えられる。

今後、グローバルで BS 開発がさらに活発化していく中で、先行バイオ医薬品や既承認の BS の製品特徴に関する知見が、各規制当局に蓄積することが期待される。それらの知見が、製品個別の開発ガイドラインの策定や規制調和の推進等に活用されるなど、企業との認識共有が適切に進められることが、各地域の BS 開発推進に重要であると考えられる。

第3章 企業を対象とした調査研究

1 目的

BS 開発に関する企業の意識調査等により、国内の製薬企業の BS 開発に関する動向、及び国内の企業が直面する課題について詳細を明らかにし、BS 開発推進の阻害要因を同定することを目的とした。

2 方法

2.1 バイオ後続品開発に関する製薬企業の意識調査

2.1.1 調査対象の選定

調査対象には、国内で医薬品の製造販売を行っており、本邦で既に BS を上市・開発に着手している、あるいは製薬企業が含まれる製薬団体を選定した。日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会会員、バイオシミラー協議会会員、日本ジェネリック製薬協会の会員各社（90社）を本調査の対象とした。

2.1.2 調査票の作成

本論文の第1章及び第2章で特定された課題（BS 同等性／同質性の評価、国内 BS 開発計画の最適化、グローバル開発の課題等）、及び公開フォーラム「日本のバイオシミラーの現状と論点」^{*}で挙げられたバイオ医薬品・BS 開発に関する潜在的な課題を参考に調査票を作成した。調査項目は、以下の3点に焦点をあてた（質問項目の詳細は添付資料を参照）。

- ① 日本でのバイオ医薬品開発の課題（規制環境、人材、バイオ基盤、行政の支援策等）
- ② 日本での BS 開発の課題（規制環境、人材、バイオ基盤、行政の支援策等）
- ③ BS 分野への参入あるいは事業拡大を促す環境要因等
（国内開発での事業判断基準、ビジネスモデル等）

^{*}注釈：バイオ医薬品・バイオシミラー開発等に関わる団体、承認審査に関わる規制当局、バイオ医薬品を使用する医師・薬剤師等のステークホルダーが参加した（平成28年10月8日開催、本学レギュラトリーサイエンス研究室主催）。

2.1.3 実施方法及び集計方法

本論文の添付資料「バイオ後続品開発に関するアンケート票（製薬企業）」を各製薬企業団体へ配布し、会員企業の研究開発部門（薬事・臨床・CMC 領域の担当者等）へ回答を依頼した。本調査の実査期間は2017年1月13日～2月10日である。回収した調査票は個々の企業の回答内容が特定できない方法により集計した。回答内容には企業方針や開発費を捻出する資本力などが大きく影響することが考えられるため、企業の資本別（日本企業ある

いは海外企業の現地日本法人)、及び企業規模別(前年度の日本での医療品の連結決算ベースの売上)の企業プロファイル別に、回答を分類して集計を行った。特に注釈のない限りは、日本での2016年度の売上別(連結決算ベース)を資本別の分類指標に用いて回答を集計した結果を本章で示す。

なお、本調査は、平成28年度厚生労働科学研究費補助金事業「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究」の中で「バイオシミラー開発に関する製薬企業の意識調査研究」として実施した*。

*注釈：調査結果は厚生労働科学研究成果データベースで2017年6月公開²⁴⁾

2.2 ICH 地域及び国内のバイオ後続品開発の企業動向調査

日米欧各地域でのBS開発・上市状況、及び本邦でBSを上市あるいはBS開発品目を公表している開発企業の調査・分析を行った。参照したデータベースは以下の通りである。

- 規制当局の公開情報：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)
- 臨床試験登録情報：WHO Primary Registry (ClinicalTrials.gov, JAPIC, Eudra-CT)
- 文献検索データベース：CiNii、医薬サーチ、PubMed
- その他 企業の公開情報(IR情報・プレスリリース資料)等

3 結果

3.1 回答企業の内訳

企業の意識調査で調査票を回収できた企業の、資本・企業規模の内訳を以下に示す(図4-1、図4-2)。資本別では内資系企業(日本企業)が47件(83.9%)、外資系企業(海外企業の日本現地法人)が9件(16.1%)であった。

図 4-1. 回答企業の内訳（グローバルでの 2016 年度の売上別[連結決算ベース]



図 4-2. 回答企業の内訳（日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース]



回答企業 56 社のうち、実際にバイオ医薬品の開発経験がある企業は 28 社（50%）であった。日本企業 47 社のうち 21 社が、外資系企業 9 社のうち 7 社が、バイオ医薬品の上市品目あるいは開発中品目を有している。また、実際に BS 開発の経験がある企業は 17 社（30%）であった。本邦でのバイオ医薬品及び BS 開発企業の内訳を以下に示す（図 4-3、図 4-4）。

図 4-3. 自社でバイオ医薬品の開発経験を有する企業の内訳
(資本別、及び日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース])

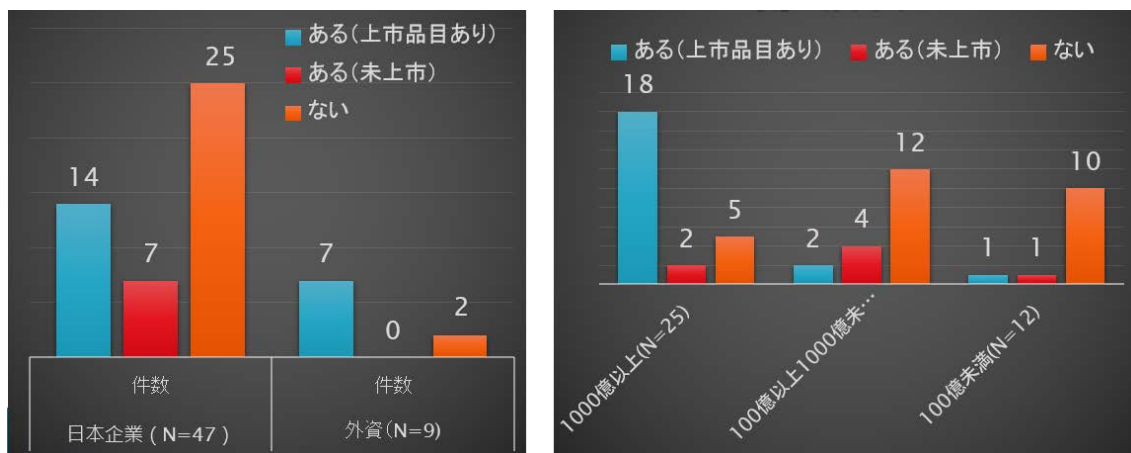
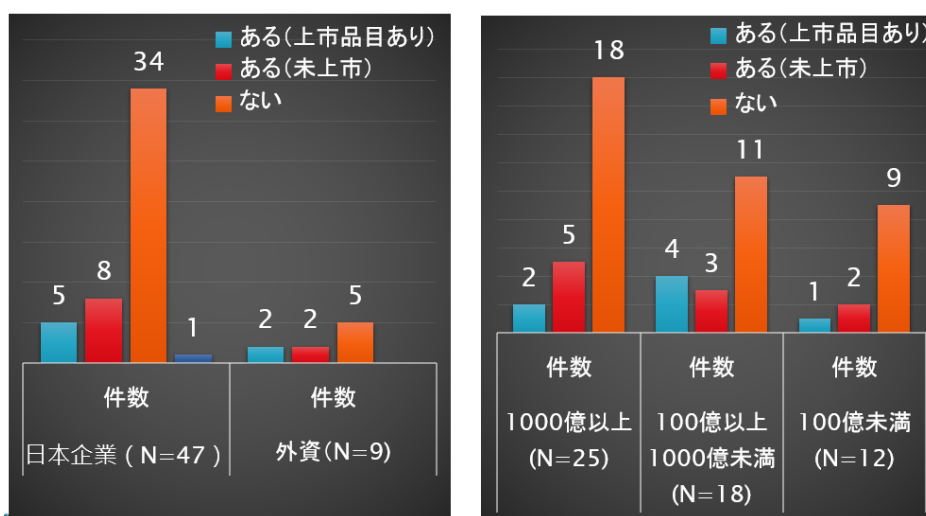


図 4-4. 自社で BS 開発経験を有する企業の内訳
(資本別、及び日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース])



3.2 日本でのバイオ医薬品開発の現状と課題

3.2.1 国内バイオ産業の概要とバイオ医薬品への参入状況

日本企業・外資系企業の資本別にかかわらず、日本で事業規模が大きい企業(≧1000億円)では、バイオ医薬品の開発経験があり、ある程度自社での製造体制を有している。特に外資系企業は、グローバル売上が1000億円以上(2016年度、連結決算ベース)と大規模の企業が多く、海外拠点も含め自社で製造体制を有していることもあり、実際に9社中7社がバイオ医薬品の開発経験を有していた。

一方、内資系企業では、グローバル売上及び日本での売上が1000億円未満と、比較的

小規模から中規模の企業が過半数を占める。特に、日本での事業規模 1000 億円未満の企業は自社で製造設備を有していない、あるいは治験薬製造からバイオ医薬品上市までの一貫した製造体制を有していない企業が多く、CMO 依存度が高い。ビジネスモデルによって、自社製造及び CMO 活用状況が異なっているためと考えられる。

回答企業 56 社のうち 27 社はバイオ医薬品の開発経験がなかった（日本企業 25 社、外資系企業 2 社）。今後のバイオ医薬品の開発方針に関しては、①今後も自社でバイオ医薬品の開発を行う可能性が低い、②今後は自社でバイオ医薬品の開発を行う可能性が高い、③分からない、の順に回答が多かった（15 社、8 社、3 社）。事業規模が小さい企業ほど、バイオ医薬品へ新規参入のハードルが高いと回答する傾向が顕著である。

3.2.2 日本でバイオ医薬品開発をする際の課題

国内のバイオ医薬品開発の環境については、企業の資本・事業規模に係わらず、体制整備は十分ではないと考える企業が多い（60%）。具体的には、複数選択の回答方式では、行政（厚労省・経産省等）からの支援（当局対応（審査体制）、インフラ整備（製造設備、国内 CMO、製造コスト等）、人材育成、治験実施体制、国内医薬品のシーズ創出など）が必要と回答する比率が高い。以下に、記述式自由回答で企業が挙げた体制整備の課題を示す²⁴⁾。

表 4-5. 日本でバイオ医薬品を開発する際の国内の体制整備の課題

*注釈 1：調査票 Q3-1 記述式回答（19 社）、*注釈 2：調査票 Q3-3 記述式回答（14 社）より集計

分類	直面する課題 ^{*1}	必要な行政支援 ^{*2}
当局 (審査体制等)	<ul style="list-style-type: none"> 法制度やガイドラインが未整備 バイオ医薬品承認申請書記載要件が未整備 技術の進歩に審査が追いついていないと感じる バイオ医薬品の審査期間が長い 	<ul style="list-style-type: none"> 当局相談の充実化 米国 FDA 相談のような技術面のディテールの相談、グローバル試験の日本人割合に関する根拠の明確化（開発品プロファイルに基づく理解）が望まれる 申請及び一変要件の軽減等 審査データの国際的な相互受け入れ促進等、承認事項変更時における薬事手続きの負担軽減（軽微な変更の場合）が望まれる
治験実施体制	<ul style="list-style-type: none"> バイオ医薬品の治験の受け入れ可能施設の不足 対照薬入手が困難 盲検性確保の手順が複雑 治験費用が高額 	<ul style="list-style-type: none"> 政府、関係省庁によるバイオ産業発展に対して明確な方針が提示されることが望ましい 新薬開発の推進策（薬価優遇措置、再審査期間延長等）
インフラ整備 (製造設備・CMO)	<ul style="list-style-type: none"> バイオ医薬品を製造可能な国内設備が不足 	<ul style="list-style-type: none"> 製造設備の先行投資に対する支援 減税措置、助成金、バイオ製造研究特区の設

	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬製造は海外企業に依存 ・海外製造に比べ製造コストの負担大 ・委託可能な国内 CMO が不足 ウィルス試験実施施設、初期の小スケール製造、後期開発～商用生産に対応できる国内 CMO が少ない等	置が望まれる <ul style="list-style-type: none"> ・ CMO 事業化の支援策
基盤技術 ・人材育成	<ul style="list-style-type: none"> ・バイオ医薬品開発にかかる技術・人材の不足（海外先行の分野） ・人材活用体制の整備（産官学の連携強化等） 	<ul style="list-style-type: none"> ・施策の充実 教育施設、人材育成プログラムの拡充 <ul style="list-style-type: none"> ・バイオ医薬品開発のノウハウ共有化の支援 ・技術開発の支援
バイオ医薬品のシーズ不足	<ul style="list-style-type: none"> ・バイオ医薬品（特に抗体）の開発品が少なく、十分な経験を国内に蓄積できない ・アカデミア発のバイオ医薬品シーズの検索・活用に関する環境整備 ・バイオベンチャー支援 	<ul style="list-style-type: none"> ・施策／基盤環境整備 アカデミアのバイオ医薬品シーズ研究の促進施策、オープンイノベーション推進（産官学連携）等が望まれる <ul style="list-style-type: none"> ・バイオ医薬品関連ベンチャー自立（事業化）につなげるための支援策

3.3 日本でのバイオ後続品開発の現状と課題

3.3.1 国内バイオ後続品産業の概要及び事業への参入状況

回答企業 56 社のうち、事業規模にかかわらず、BS 開発経験を有する企業は 17 社と少なかった（30%）。BS 開発経験を有する企業では、自社で治験薬から市販製剤まで一貫して製造する企業、又は CMO・その他の製造元（他企業との提携等）に委託する企業大きく分かれており、企業の事業規模に依存して二極化している傾向が認められた。

前者の自社一貫製造は、事業規模が大きい（ ≥ 1000 億円）日本企業および外資系企業 6 社に限られている。一方で、小規模から中規模（1000 億円未満）の国内企業 7 社は CMO を活用して製造、残りの国内企業 5 社は開発提携先に製造を委託している、といった事業モデルの違いが顕著である。

BS 分野参入の最大のハードルとして、事業規模に拠らず、自社で製造技術基盤を保有しておらず、製造技術に関するノウハウが自社に蓄積されていないこと等があげられた（図 4-6、表 4-7）。また BS 事業への参入にあたっては、研究開発部門の判断にとどまらず、各企業の経営方針によるところが大きいとの回答を得た（新薬開発への選択と集中、BS 事業の不透明性など）。

図 4-6. BS 事業に参入しない理由

(選択式回答：資本別、及び日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース])

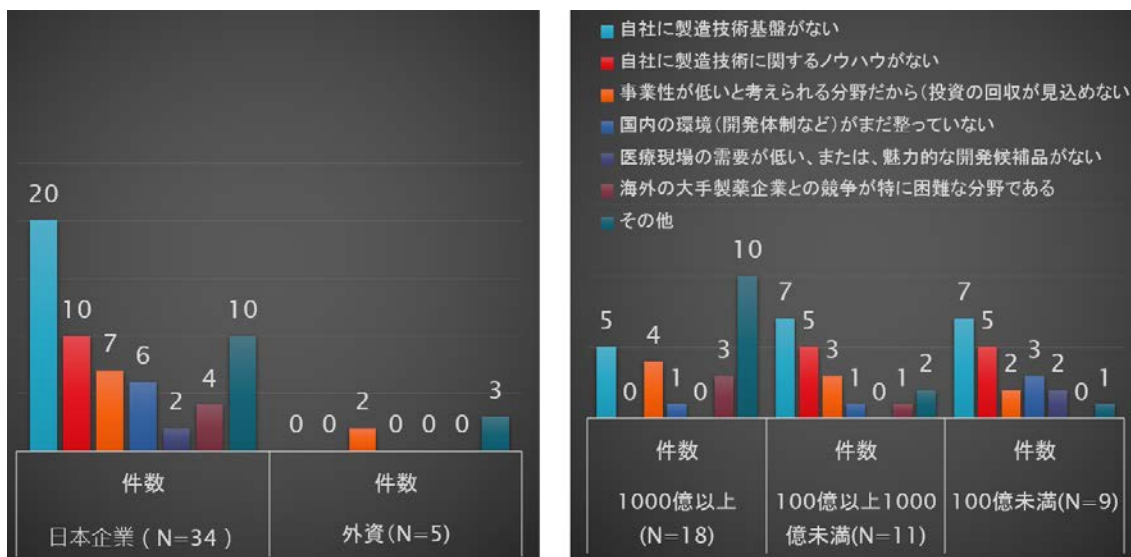


表 4-7. BS 事業に参入しない理由 (記述式回答、該当する 39 社中 13 社が回答)

理由	内訳
会社の方針	<ul style="list-style-type: none"> 新薬ビジネスを志向する自社戦略との合致性が低い 会社の方針として、新薬のパイプラインの開発にリソースを傾注しており、ジェネリック、BS を指向していない 後続品開発は会社の方針ではない BS だけでなく、後発品全般について会社として取り組んでいない 革新的で有用な新薬の研究開発に注力しているから 当社は、革新的医薬品(新薬) 開発に資源を集中し、後発品や BS の事業は行わない方針としているため 本社の方針として BS 事業に参入しない
事業性の課題	<ul style="list-style-type: none"> BS 開発に求められる要件課題 (臨床デザイン、申請等に求められる要件等) が多く、事業性に関して課題があると考えているため
その他	<ul style="list-style-type: none"> BS 開発自体を考えたことがない 自社の開発コンセプトにあった BS がない

3.3.2 日本でバイオ後続品開発をする際の課題

国内の BS 環境について、「バイオ後続品の開発経験がある」、又は「今後開発予定がある」と回答した企業 24 社より、日本で BS 開発をする際の課題について回答を入手した (1 社は無回答だったため、23 社の回答を集計)。

国内の体制整備が充足しているとの回答は 1 社 (4%) で、体制整備が不足していると考え

える企業は 16 社と多い (66%)。BS 開発で行政 (厚生労働省、経済産業省等) からの追加支援策が必要との回答は 21 社 (91%) と、不要と回答した 1 社を大きく上回る。なお、回答の傾向については、企業の資本・事業規模によって大きな違いはなかった。具体的には、複数選択の回答方式では、既存の当局ガイドラインの整備、BS 開発の先行投資リスク軽減させる支援、インフラ整備 (製造設備、国内 CMO、製造コスト等)、製造技術者の育成、BS 開発の対照薬となる先行バイオ医薬品供給の支援に回答する比率が高かった。以下に、記述式自由回答で企業が挙げた体制整備の課題を示す²⁴⁾。

表 4-8. 日本で BS を開発する際の国内の体制整備の課題

*注釈：調査票 Q5-1 記述式回答 (13 社)

分類	直面する課題*
当局 (審査体制等)	<ul style="list-style-type: none"> • 規制整備及びガイドラインの充実化が不十分 (以下の明確化が必要) <ul style="list-style-type: none"> ✓ 規制当局間でのハーモナイズ：国際共同試験 (第 III 相) での同等性評価方法に対する考え方 (同等性マージン信頼区間等)、要求事項等 ✓ 免疫原性の評価・分析方法のガイダンス ✓ 日本人 vs. 全体集団の一貫性評価でのマージン・症例数設定における考え方 (先行品で民族差が認められない場合も含む) ✓ 市販後調査の考え方 (外挿を用いて承認取得した適応症を含む)
インフラ整備 (製造設備・CMO)	<ul style="list-style-type: none"> • 原薬・製剤の国内委託先 (CMO 等) の不足 • BS 製造に関するコスト構造 <ul style="list-style-type: none"> ✓ リソース (原材料、設備機器、基盤技術、製造、分析) の多くは海外依存 ✓ COG (売上原価) をより下げられる 10KL スケール以上の培養槽は国内には無い • 最新の分析設備の不足
基盤技術 ・人材育成	<ul style="list-style-type: none"> • バイオ医薬品製造の経験を有する人材確保の困難 • バイオ医薬製造に関する技術開発及び人材育成が不足
その他の課題	<ul style="list-style-type: none"> • 治験実施体制の改善が必要 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 医療従事者の BS への理解不足で、治験への協力が得られにくい ✓ 国内治験費用が高額になる • BS の研究開発を促進する支援制度の不在 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 日本人データ取得に対するインセンティブ (優先審査など) が不足 ✓ 投資に対する税制優遇が不足 ✓ 医療現場への BS の浸透策が不足

表 4-9. BS 開発に必要な行政支援 *注釈：調査票 Q5-3 記述式回答（13 社）より集計

分類	必要な行政支援 *
当局 (審査体制等)	<ul style="list-style-type: none"> • 当局相談の充実化 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 米国 FDA 相談のような技術面のディテールの相談 ✓ グローバル試験へ日本人患者を組み込む科学的妥当性の明確化（先行品の品質特性、民族的要因の有無等を踏まえた議論） • ガイドライン整備 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 海外ガイドラインとの整合性（同等性許容域等） ✓ 品質特性の違い等を考慮した、具体的な臨床開発のガイドライン等 • 製造販売後の使用成績調査 <ul style="list-style-type: none"> ✓ BS の特性を考慮した（新薬と異なる）基準の設定、より効率的な調査方法の採用等（電子レセプト等のデータベースから得られた情報の活用等）
その他の行政指針 の明確化等	<ul style="list-style-type: none"> • 海外に比べ立ち遅れている我が国の現状を踏まえての、BS 開発促進策の明確な提示 • 医療関係者への啓蒙活動、医療現場における BS の意義の明確化 • 現場の混乱を避けるため、Interchangeability（互換性）の定義を明確化等
インフラ整備 (製造設備・CMO)	<ul style="list-style-type: none"> • 公費でのインフラ整備等（CMO 等の国内製造拠点への支援）
国内流通 先行バイオ医薬品	<ul style="list-style-type: none"> • 国内流通先行バイオ医薬品提供制度の制定（供給支援） <ul style="list-style-type: none"> ✓ 海外流通品に比べ国内流通品は入手困難

3.4 バイオ後続品分野への参入あるいは事業拡大を促す環境要因等

3.4.1 バイオ後続品分野への参入理由

BS 開発の経験を有する 17 社では、BS 分野への参入理由として、特に医療ニーズが高く事業性が期待できる、有望な導入品があった、自社に製造技術に関するノウハウがあったことと回答している。その他、BS の社会的意義に、医療への貢献、また BS を足がかりにバイオ医薬品全般への事業参入を目指すなどの理由が挙げられた（図 4-10、表 4-11）。

図 4-10. BS 分野への参入理由

(選択式回答：資本別、及び日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース])

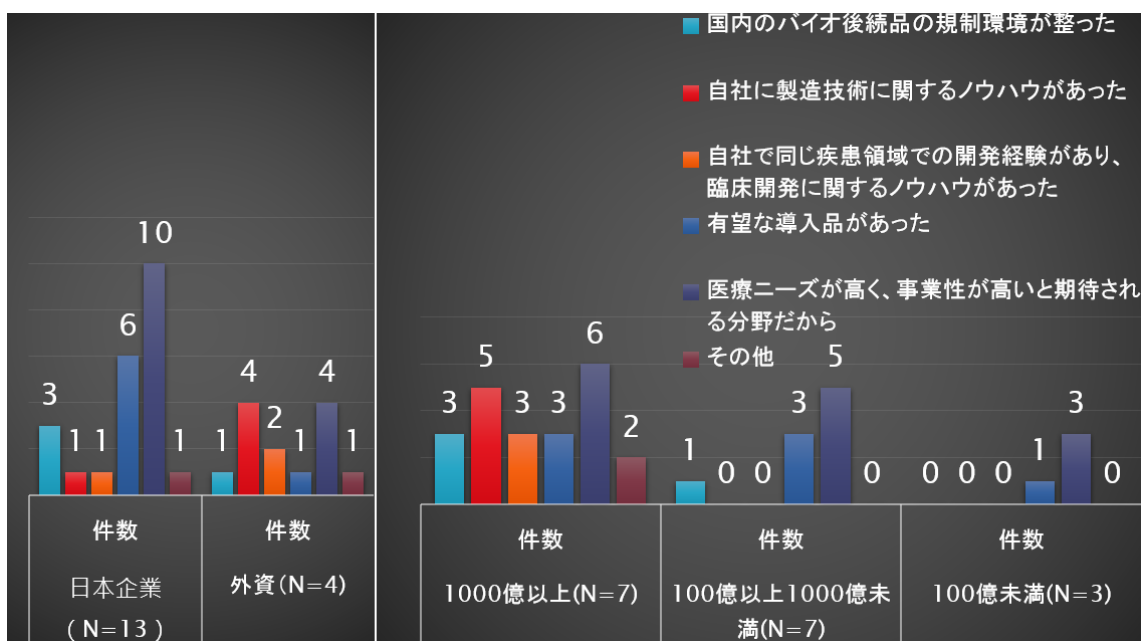


表 4-11. BS 分野への参入理由 *注釈：調査票 Q4-2 記述式回答 (5 社) より集計

分類	BS 分野への参入理由
BS の社会的意義への賛同	<ul style="list-style-type: none"> 高騰し続ける国民医療費の牽制効果が期待できる 持続可能な社会保障システムの構築につながる可能性がある 患者さんの最先端治療への平等なアクセスの確保が期待できる
事業性・二次的効果への期待	<ul style="list-style-type: none"> BS を足がかりとして、バイオ医薬品全般への事業参入を目指すため 自社バイオ医薬品の製造および開発の基盤形成の課題として最適と考えられた 自社の事業規模の維持・拡大 提携先との共同開発を推進するため 企業イメージの向上

3.4.2 バイオ後続品開発を開始するにあたっての企業の判断基準

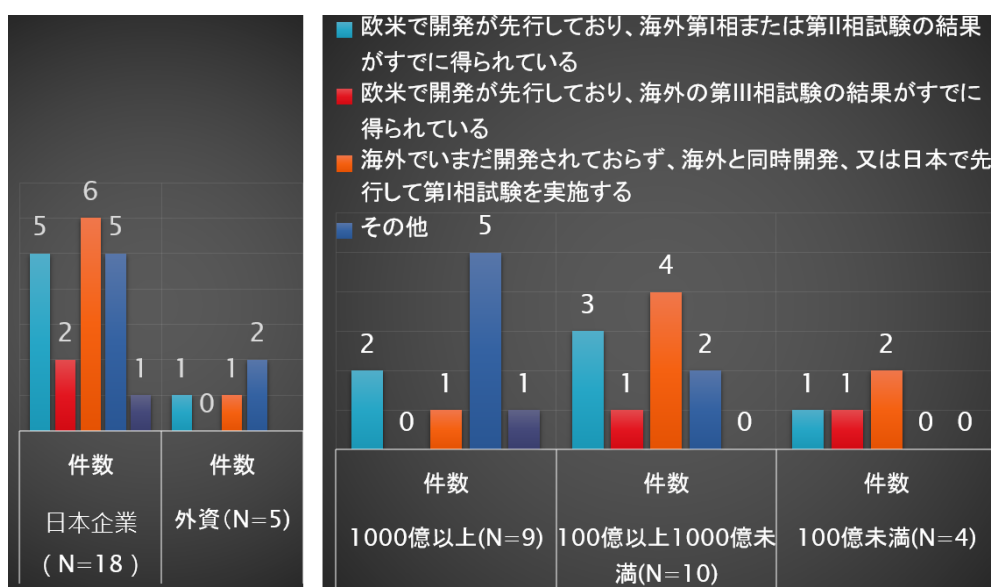
「BS の開発経験がある」、又は「今後開発予定がある」と回答した企業 24 社より、日本で BS 開発をする際の企業の判断基準について回答を入手した (1 社は無回答だったため、23 社の回答を集計)。複数選択式回答では、特に重視する点として、製造面 (技術、コスト)、ビジネス (採算性、競合による成立困難等)、知的財産上の問題 (データ保護期間、訴訟リスク) が多く挙げられた (56~78%)。一方で、開発候補品のオリジン (導入案件か自社オリジナルか)、海外での開発ステージ、海外臨床データの有無、海外での承認取得有無についてはほとんど重視しないとの回答が多かった。

初期の開発ステージにある導入品を積極的に検討するとの回答も多く、国内一番手での承認取得を重視している等、欧米に先行しての国内第 I 相試験実施も視野入れた開発計画を企業が積極的に検討をしていることが示唆された。

その他に重視する材料として、記述式回答では以下の点があげられており、国内の BS 開発で国際共同第 III 相試験の参加が重要視されていることが示唆された。

- ・国際共同治験への日本からの参加可能性
- ・先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有している場合、日本で未承認の効能・効果を対象に治験を実施する場合
- ・国内での承認された用法・用量が海外と異なる場合
- ・治験実施計画書中の必須併用薬の、国内での承認状況

図 4-12. 国内の BS 開発開始にあたり、最も望ましい開発ステージ
(選択式回答：資本別、及び日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース])



3.4.3 バイオ後続品開発の中止に至る判断基準

「BSの開発経験がある」、又は「今後開発予定がある」と回答した企業 24 社より、日本で BS 開発中止に至る判断基準について回答を入手した (1 社は無回答だったため、23 社の回答を集計)。実際に BS 開発経験を有する 17 社のうち、11 社 (47%) で開発中止に至る事例があった (図 4-13)。また、企業が開発中止を判断せざるを得ない特にクリティカルな要因として、ビジネス面、製造面、知的財産上の問題があげられた。記述式回答では、実際に BS 開発開始後に中止に至った事例では、開発途上での予期しない同等性/同質性の懸念 (品質)、開発遅延による国内上市時期へのインパクト、開発途上での新たなビジネス上の課題の浮上などが原因と回答された (図 4-14)。

図 4-13. BS 開発開始後に中止に至った事例

(選択式回答：資本別、及び日本での 2016 年度の売上別[連結決算ベース])

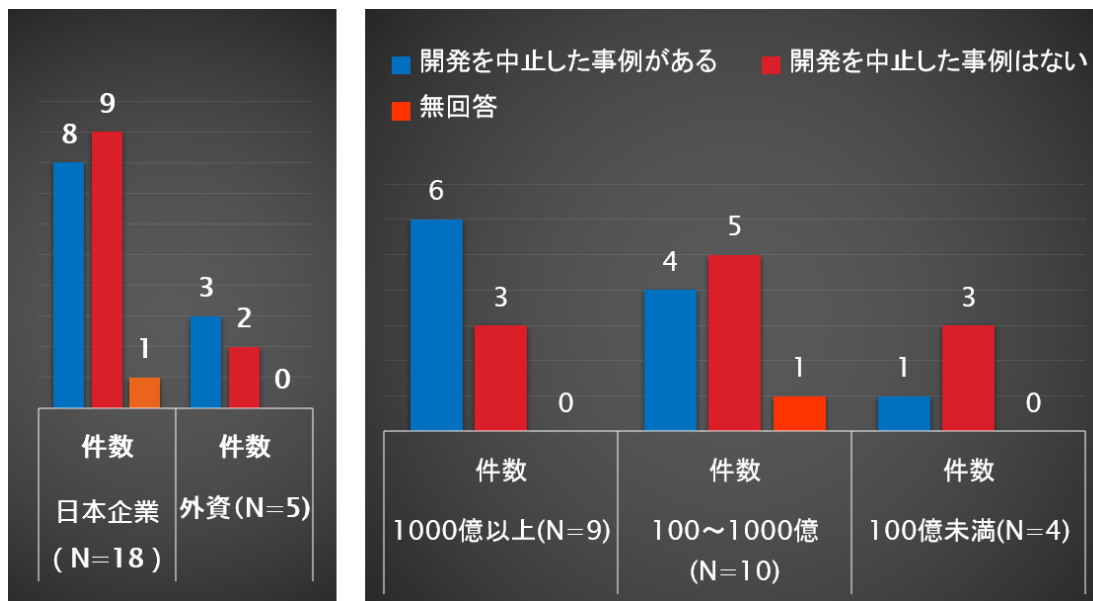
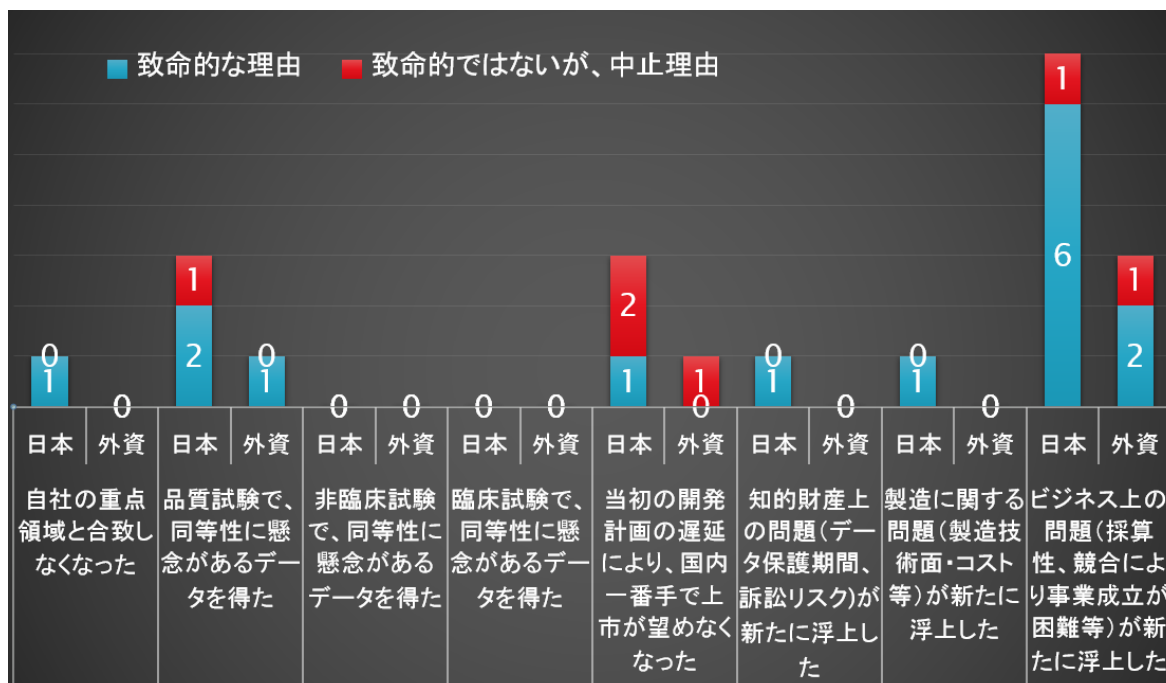


図 4-14. BS 開発中止に至る判断基準

(複数選択式回答：資本別[日本企業 8 社、外資系企業 3 社])



4 考察

4.1 バイオ医薬品分野の共通課題

企業調査の結果より、バイオ医薬品、及びBSに共通した課題が見出された。国内のバイオ医薬品産業が海外に比べ立ち遅れている現状を反映して、国内の開発環境の体制整備が不足しているとの回答率が高かったものと考えられる。本調査では、バイオ医薬品開発又はBS開発の経験を有する企業は回答企業全体の半数以下であった（図4-3、図4-4）。国内に創薬シーズが不足している、自社に既存の製造技術や開発のノウハウがない等の理由から、そもそもバイオ医薬品開発への参入が困難な企業が多く、そのためバイオ医薬品開発で得た知見を活用してBSへ参入できる企業は少ない。バイオ医薬品開発経験の無い国内の小規模～中規模企業では、CMO活用や提携先の企業からの導入によりBS分野に参入するケースが多く、開発企業側には製造技術や開発のノウハウが蓄積しにくい事業構造になっていると考えられる。企業の意識調査では、行政支援、特に規制環境の整備が強く望まれているが、このことは国内にバイオ医薬品開発に関する知見が十分に蓄積していない実態を反映しているものと考えられる。そのため、本邦の相談制度についても、米国FDAの相談制度のように開発途上での技術的課題や臨床試験デザインについて詳細な議論を行い、当局から詳細かつ具体的な助言を得られるような制度に拡充されることを開発企業は期待していると考えられる。例えば、試験デザインに関しては本邦に特有の課題として国際共同試験での日本人症例数が挙げられるが、症例数の設定根拠は開発候補品のプロファイルの理解に基づいて詳細に示されることが、バイオ医薬品・BSの開発計画策定の上で重要と考えられる。既存のガイドラインの拡充（質疑応答集作成等）、新規ガイドライン（開発途上の課題に関するガイドライン、製品別ガイドライン等）の策定などの規制環境の整備は有用と考えられる。

バイオ医薬品分野（新薬）ではグローバル開発を行う開発候補品が多く、ICHでの規制調和の推進の必要性が挙げられている。一方、BSでは国際的に合意されたガイドライン等は存在しないが、本邦ではバイオ医薬品の品質や非臨床安全性に関するICHガイドライン等に則りBS開発が行われており、バイオ医薬品のガイドライン充実化はBS開発支援につながるものである。BS開発では、品質特性解析が同等性／同質性評価のすべての基礎となることは本論文の第1章、第2章で述べたとおりである。

また、バイオ医薬品分野でより根源的かつ緊急に解決する必要がある課題に、バイオ医薬品分野の人材・技術不足の解消、インフラ整備（国内CMO等）が挙げられる。企業調査の結果からは、バイオ医薬品は化学合成品に比べて製造技術上の課題が大きく高い技術力が求められる一方で、医薬品開発という事業リスクを抱えた中での自社製造設備への先行投資が困難であることが、企業が人材・技術養成の機会を持つことの困難さにつながっていると考えられる。原薬・製剤の国内委託先（CMO等）の不足も深刻である。また、国内委託先ではCOG（Cost of Goods Sold、売上原価）を下げられる10KL以上の規模の培養槽や、

最新の分析設備が不足している等の問題も顕在化している。このような国内バイオ医薬品産業の遅れにより、バイオ医薬品製造に必要なリソース（原材料・設備機器・基盤技術・製造・分析）の多くは海外に依存しているのが現状で、調達コストが高くなっているとの指摘もある。

平成 27 年に行政（経済産業省・厚生労働省）が国内バイオ医薬品分野の振興の重要性を掲げたが、現在も上述の複合的な要因によって産業活動が停滞し、バイオ医薬品と BS 開発を困難にしている。行政による重点的なバイオ医薬品分野のインフラ整備、及び技術者の人材育成に対して、助成等の支援が緊急に必要である。これらの支援策は、二次的に国内のバイオ医薬品・BS 開発の活性化に繋がるものと考えられる。

4.2 バイオ後続品開発に特有の課題

国内の BS 開発を困難にしている要因として、企業側から見て、医療現場（医師・薬剤師）で BS 開発への理解・協力が得られにくいことが挙げられる。医療現場において、BS の社会的意義が認知されていない、また BS 先行バイオ医薬品との同等性／同質性について正しく理解されていないことが原因と考えられる。

医療現場での BS の認知度に関しては、本企業調査ではその詳細を調査していないが、H28 年度厚生労働科学特別研究事業「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究」の中で、医師を対象とした「バイオシミラーに対する医師の意識と理解」、及び病院薬剤師を対象とした「バイオシミラーに対する薬剤師の意識と理解」の 2 つの意識調査が行われ、その結果が報告された²⁴⁾。

- ① 医師を対象とした調査では、全国の医療機関から計 105 名の回答が集約された。回答者の内訳は、男性 94%・女性 5%、内科 52 名、呼吸器科 9 名、外科 7 名、消化器科・小児科・5 名、精神科 4 名、整形外科・産婦人科 3 名、皮膚科 2 名である。その中で、BS の認知度が低い現状を示唆する以下の点が指摘された。
 - BS 使用に関しては、積極的処方が 15 件（ジェネリックの積極処方 23 件）。
 - 日本での使用実績が多くなれば等、条件付で考える医師も含めると 9 割が BS 処方に前向きである。BS を積極的に処方しない 10 件では、その理由に「BS の品質（効果や副作用を含む）に疑問があるから（7 件）」、及び「安全性情報の提供などメーカーに対して不安があるから（4 件）」が挙げられた。
 - BS の製造販売承認に用いられた申請データの内容の把握ができていなく、BS の認識が薄い。

以上のことから、BS 提供側（行政、企業）からの情報発信不足が全体的な普及の妨げとなっている可能性が示唆されたことから、BS に関する情報発信、体制作りが重要であると結論づけられた。

- ② 病院薬剤師を対象とした調査では、日本病院薬剤師会名簿に登録されている病院のうち 500 床以上の 432 病院を対象に意識調査が実施され、132 施設より回答が集約

された（薬剤部門長又は部門長が指名する薬剤師が記入）。その中で、BS の認知度が低い現状を示唆する以下の点が指摘された。

- BS の積極採用は 12%（条件付で採用に肯定的 64%）で、その理由は医療機関の経営的メリット 56 %、医療費削減 30%である。一方で BS 採用に積極的でないとの回答は 13%で、その理由は品質への疑問が 39%である。
- 多くの薬剤師が品質、有効性、安全性への不安を持っている。「先行品と同等の臨床試験の結果があれば特に心配しない」との回答はごく少数（3.8%以下）である。その担保としての臨床試験、ときには日本人臨床試験を求める傾向が強い。

抗体医薬品の製造特性は理解しながらも、臨床において同等／同質な医薬品としてコンセンサスを得るには至っていない。

以上のことから、薬剤を選択・評価するうえで薬剤師の役割は大きく、薬剤師の BS に対する正確な理解が重要であるため、BS に対する正しい理解を広めると同時に、先行して BS を使用している病院から安全性・同等性の情報提供を行うことが有用な可能性があると考えられる。

一方、第 3 章の企業調査では、国内の BS 開発の開始にあたっての企業の判断基準に、BS の事業性が重要な要素である。BS は先行バイオ医薬品よりも抑えられた薬価での提供が前提となるため、企業は BS 事業を成立させるために、競合品（先行バイオ医薬品、他の企業が開発する BS 等）が存在する国内市場での売上と、BS の製造・開発費用のバランスを確保する必要がある。そのため、BS 開発の推進には医療現場での BS 使用の推進が同時に不可欠である。BS による医療経済面のメリット、患者の選択肢が増えるメリットが使用者側（医療機関、患者）に正しく理解され、本邦での BS の需要が高まった場合には、国内の BS 開発もまた活性化する好循環が期待される。

このように BS 開発と BS 使用は相互推進の関係性にあることから、BS 開発を困難にしている臨床開発上の課題の解決には、BS の社会的認知度の向上が不可欠であり、行政・開発企業とも、特に医療現場での認知度の向上を図る必要があると考えられる。

4.3 バイオ後続品分野への参入と事業継続の課題

企業調査では、製薬企業の BS 分野への参入理由には、BS 自体の事業性の高さへの注目、BS の社会的意義（持続可能な医療制度の構築、患者の薬剤アクセスの改善等）への賛同に加えて、BS 事業を足がかりとしたバイオ医薬品全般での事業参入・製造基盤強化を目指すといった点が重視されていることが明らかとなった。さらに、国内の BS 開発の着手時期については、海外の臨床試験結果が得られた後に国内で BS 開発を開始する「海外先行型開発」よりも、海外での臨床試験データが無い開発初期段階から BS 開発を開始することが望ましいと考える企業が多い。海外での第 I 相試験（PK 同等性評価）や第 III 相試験（有効性の同等性／同質性の検証）の結果が得られているステージの BS 開発候補品目の方が承認取得

の可能性が高いにもかかわらず、国内での一番手の上市を目指して開発初期段階から BS 開発に着手する、国際共同第 III 相試験への参加した効率的な開発計画を重視するなど、企業の積極的な開発姿勢が認められる。このような国内企業の動向は、「医薬品産業強化総合戦略」(平成 27 年 9 月策定)が掲げている、日本企業の積極的な BS 事業への参入、及びバイオ医薬品の基盤整備の推進への期待とも合致するものである。

その一方で、BS 開発の事業リスクの高さについても浮き彫りとなっている。過去に報告されたグローバルでの BS 開発品目数は、開発ステージ別で、前臨床 179 品目、第 I 相／第 II 相 55 品目、第 III 相 67 品目、開発中止 209 品目である(2016 年 10 月時点)⁶⁾。開発中止品目数は特に多く、個々の開発中止理由は不明であるものの、BS 開発の難易度の高さを示唆している。本論文の企業調査では、実際に BS 開発経験を有する 17 社から開発中止事例の有無について情報を入手した。17 社のうち 11 社では、国内 BS 開発開始後の中止事例が報告された(日本企業 7 社、外資系企業 2 社)。国内での BS 事業成立が困難となった理由として、企業方針と合致しなくなった場合もあるが、大部分は当初予定していた開発計画の遅延により国内一番手の上市が見込めなくなったこと、及び開発当初に予期していなかったビジネス上の問題(開発コスト面、知的財産面等)が新たに浮上したことが致命的だったとしている。

以上をまとめると、本邦で BS 承認数が比較的少なく、かつ BS 開発が推進されていない要因に、以下の 3 つの外部環境要因が考えられる。

- ① 自社製造設備を持っていない、バイオ医薬品開発のノウハウが国内に蓄積していない、製造委託が可能な信頼できる国内 CMO の不足等の理由により、国内の企業の BS 事業への新規参入の難易度が高い。
- ② BS 開発では、規制環境の整備、行政支援、及び医療現場の BS 理解が不足しており、開発途上で困難な課題に直面する。開発計画の遅延につながる場合も想定される。
- ③ 積極的 BS 事業へ参入した企業においても、開発途上で新たな課題が発生して開発中止に至るなど、事業成立のリスクが高い。

国内の BS 開発の推進には、これらの BS 開発企業を取り巻く外部環境要因の解決が必要であり、行政が牽引して支援策を講じる必要があると考えられる。

総括

1 本邦でのバイオ後続品推進に関する全体的な考察

1.1 開発企業の BS 開発におけるグローバル戦略の重要性

本邦での BS の開発推進には、薬事的な観点からは、早期申請・上市の実現には、グローバル開発を視野に入れた、全体開発計画立案の重要性が挙げられる。第 1 章及び第 2 章では、開発企業の申請戦略、すなわち日米欧で承認を取得する際のデータパッケージ構築の戦略の重要性について述べた。本論文では、ICH 加盟国のうち新薬承認審査に関わる全ての ICH ガイドラインが導入されている地域、すなわち日米欧の 3 極に焦点を当てて分析したものである。BS の規制は国際的に調和されていないものの、日米欧では新薬審査の基準にほぼ合致する形で BS の申請・承認が行われていることから、日米欧の薬事要件を適切に理解することが、グローバル市場を目指す企業にとっての第一歩になると考えられる。特に、海外先行開発型の BS の国内開発を計画する場合には、海外承認から国内承認までのタイムラグを最小化するために、国内の開発計画を可能な限り早期に策定することが重要と考えられる。本邦承認 BS のうち、海外先行開発型の BS6 品目はいずれも欧州での上市を最優先に開発されており、欧州申請から国内申請までのラグは平均 1045 日である。海外先行開発型のうち 4 品目（80%）では、日本から国際共同第 III 相試験に参加していなかったために、日本人の臨床データを追加で取得することにより、申請データパッケージが構築されていた。一方、日本から国際共同第 III 相試験に参加したケースでは、国内申請データパッケージ構築に至るまでの期間（全体開発期間）が、最も短かった。このように海外先行開発型が過半数を占めていること、すなわち日本から国際共同治験へ参加していない品目が多かったことが、本邦での BS 申請の遅れや申請品目数が少ないことの直接の要因であると考えられる。BS の承認申請では日本人データが必要なため、特に国内単独開発が困難な疾患領域では、国際共同治験への参加を積極的に検討するべきと考えられる。また開発早期の段階で、如何に各開発品に適した開発戦略が立案されていることが鍵となる。

一方、国内開発を主目的にした開発・申請が行われた BS に目を向けると、日本以外の地域での同時開発や同時申請といったグローバル開発は行われておらず、国内に閉じた開発が行われている傾向がある。しかしこのような場合、より迅速に開発を推進するために、また国内のみでは対象患者数が少ないなど試験実施が困難な場合にも実施可能なように、積極的にグローバル開発を計画することが有効であると考えられる。

さらに事業性の観点からは、後発医薬品（ジェネリック医薬品）と異なり、先行投資、開発費用及び製造費用が多くかかる BS では、日本市場のみでの事業性を確保することが困難な場合が多いため、グローバル市場を視野に入れて事業性を成立させることが成功要因の一つと指摘されている²⁶⁾。

日米欧以外の国・地域に目を向けると、近年 BS の開発は活性化している。例えば、ア

アジア太平洋地域では、2009年以降のWHO（世界保健機関）のBSガイドラインの発出やアジア各国での規制環境の整備に伴い、自国での上市に加えて、主に欧米市場への拡大を目指したグローバルな企業活動が積極的に展開されるようになりつつある。特に、韓国やインドで製造・開発されたBSが、日米欧の市場で製造販売承認を取得するなど、既に成功している事業モデルが存在している²⁷⁾。本邦のBS推進には開発企業のグローバル開発戦略が重要であり、BS事業の成立のためには、最終的にはグローバル市場で競争力を持つことが不可欠であると言える。

1.2 行政のBS開発支援の重要性

1.2.1 バイオ医薬品分野のインフラ整備の支援

本邦では、欧州に比べ同一の先行バイオ医薬品に対するBSの承認数が少なく、また欧州・米国に比べて国内のBS開発が推進されていない。第1章、第2章で示されたように、BS開発では先行バイオ医薬品以上の品質特性解析が非常に重要であり、最新の科学技術を用いた分析とCQAの同定、独自の製造工程の確立が欠かせない。しかしながら、第3章の企業調査で明らかとなったように、国内にバイオ医薬品分野の人材が少ない、バイオ医薬品分野で国際競争力が低い（技術・ノウハウの蓄積が少ない）、製造基盤のインフラ整備の遅れ、製造委託可能な国内CMOの不足など、バイオ医薬品の製造関連の要因により、BS開発への着手が困難となっている現状が明らかとなった。実際に、日本は米国・スイスに次ぐ世界第3位の医薬品創出国であるが、抗体医薬品の分野では、開発企業国籍別では、米国・スイス・ドイツ・英国に次ぐ世界第5位に留まっている。さらにBSの開発では、米国が最も開発品目数が多く、続いてバイオ新興国（韓国・インド・中国）、ロシア、ドイツ、イランの順に多く、日本企業のBS開発は世界第8位に留まっている（2014年7月時点の集計）。

企業調査の結果からは、本邦におけるBSの事業性が不透明な中で、また事業成立のリスクが高いBSに対して、自社の開発基盤（製造基盤）への先行投資が困難との理由から、BS開発に着手する企業が少ないのが現状である。また、国内バイオ医薬品産業が立ち遅れているために製造委託が可能な国内CMOも不足しており、海外CMOを活用したBS開発を行う場合は製造コストが高くかつ国内に技術・ノウハウが蓄積しにくいという課題を抱えた事業構造になっており、BS開発をより困難にしていると考えられる。

以上のことから、国内バイオ医薬品分野のインフラ整備が、国内のBS開発推進の鍵となると考えられる。これはバイオ医薬品（新薬）とBSに共通の課題であり、将来の革新的バイオ医薬品開発の土壌作りのためにも、行政が重点的に人材育成・CMO設立支援・企業の設備投資への助成等の支援をする必要があると考えられる。本邦では大学などの教育機関でバイオ医薬品製造を学べるプログラムが無いため、バイオ医薬品製造現場の人材を育成するとの観点からは、バイオ医薬品製造の知識・技術を系統立てて学び、実践できる場が重要かもしれない。また、企業調査の結果からは、BS分野への参入理由に、BS事業を足が

かりとしたバイオ医薬品全般での事業参入・製造基盤強化を目指すことがあげられていることから、企業の BS 製造を目的とした設備投資への助成（税制優遇措置）は有効な支援策と考えられる。また BS 開発に参入している企業規模は、バイオ医薬品（新薬）と比べ、事業規模が小～中程度の企業が占める割合が多く、自社で製造設備を保有しない、あるいは自社で治験薬から上市まで一貫した製造はしない場合も多い。国内 CMO 設立支援・助成（税制優遇措置）などは、重要な施策になると考えられる。

1.2.2 規制環境の整備：国内要件の明確化と規制調和の推進

BSの開発では、先行バイオ医薬品の開発時の申請データパッケージ参照にとどまらない、製品特徴を考慮した申請資料の提出が求められるという点で、後発医薬品（化学合成品）に比べて BS 開発の難易度が非常に高いと言える。すなわち、最新の製造法・分析法の適用や、先行バイオ医薬品が上市後に蓄積した情報、最新の科学的知見及び有効性・安全性の評価方法までも反映した上で、最適な BS 開発計画が立案される必要がある。本邦では、新規ガイダンスの作成や BS に特化した相談制度の充実化が有用と考えられる。この点に関しては、欧州の製品別ガイドラインの有用性（第 1 章）のほか、開発途上の技術的課題に踏み込んで議論ができる充実した米国の相談制度（第 3 章）、及び欧州が新たに創設した BS 開発ステップ毎の詳細な科学的助言制度（2017 年 2 月より試行的導入が開始²⁸⁾）が、本邦での規制整備の在り方として参考になると考えられる。国内独自の要件についてもまだ十分明確ではないと感じている開発企業があり、BS 開発における日本人データの必要性に関する考え方（日本人症例数を検討する上での科学的根拠を持った指針等）、海外先行開発型 BS を後から国内開発する際の国内第 I/II 相試験デザイン等、実際的な相談が可能な制度が求められている。

今後、国内の BS 開発が進んでいく中で、先行バイオ医薬品や先に承認を受けた BS での知見が規制当局側に蓄積し、先行バイオ医薬品に対する BS の審査基準が、製品別に明確化（標準化）する場合が想定される。国内の規制当局は、今後、こうした蓄積した知見に基づく審査基準を申請者へ共有し、開発企業との認識の共通化に努めていくことが重要であり、それによって企業が遅滞なく BS 開発を推進していくことが可能になると考えられる。

また、国内の BS 推進の遅れは、本邦で海外先行開発型が大部分を占める中で、国内独自に提出が必要となる資料があるため、追加の品質・非臨床・臨床試験を実施する必要があり、それが国内申請までのタイムラグにつながっていることが示唆された（第 2 章）。さらに予め提出が求められる試験の内容や範囲が明確ではない場合には、各国毎に当局相談と個別の試験実施を繰り返した上で最終的に膨大な資料を準備することは企業の負担となり、また各地域で迅速に BS を上市できないことの要因となっていた（第 3 章）。インフリキシマブ BS-1 の審査における日米欧の特徴は、実質的に各国に独自要件が存在することを示していた。特に開発期間・開発費用に影響が大きいと考えられる、先行品の分析や臨床試験実施が求められる度合いによって開発企業の申請時期が遅延していた。このように BS では、グ

ローバル開発が重要であるものの、国際的にハーモナイズされたガイドラインは未だ無く、今後は規制調和の方向へ向かうことが望ましいと考えられる。

1.2.3 バイオ後続品の社会的認知度の向上

1.2.3.1 医療関係者・国民への認知度向上の取り組み

国内の BS 開発の阻害要因の一つに、BS が医療関係者・国民に正しく認知されていないために、治験実施等の BS 開発への協力が得られにくいとの課題があることが明らかとなった（第 3 章）。医療現場の BS に対する誤解や品質への不信感は、BS の使用促進を妨げるだけでなく、BS 開発推進の阻害要因となっている。特に、BS に特有の適応症の外挿性の考え方や、品質の頑健性に対する理解不足等があることから、医療関係者の懸念を払拭するために、開発企業だけでなく、行政が医療現場での認知度の向上を図る必要があると考えられる。

BS 研究班の公開フォーラム、及び BS 研究班での医師を対象とした意識調査では、「BS は安全性・免疫原性（中和抗体の産生、応答性など）に民族差がある可能性がある」、「たとえ先行バイオ医薬品で民族差がみとめられなかったとしても、BS は別物なので日本人での安全性を確認しなければ分からないはずである」等、臨床データが無いところに対する不安が多く聞かれた²⁴⁾。

医師アンケート結果では、条件付きで BS の処方に前向きな医師が大部分であるものの、BS を積極的に承認しないと回答した医師の割合は 10%程度である。その一方で、BS 承認の規制要件や審査内容に対して「非常に良く理解している」と回答した医師の割合は 25%に留まっている。このことは、BS に対する多くの不信感は、製薬企業の製品情報や当局の審査内容に対する具体的な異議や疑念に基づくということではなく、漠然とした懸念として有していることを意味していると考えられる。このことから、BS に関する情報発信、体制作りが重要と考えられる。

また民族差については、新薬審査と異なり、BS の審査では①先行バイオ医薬品の民族差、及び②BS の民族差、という 2 つの要素を背景に評価していることを留意する必要があると考える。すなわち、先行バイオ医薬品が既に、有効性・安全性の民族差が無いことが十分エビデンスに基づいて実証されており、かつ BS の品質特性が先行バイオ医薬品と 100%一致している場合は民族差の懸念は無いが、逆に各々のデータの不確実性が高い場合には必然的に BS の民族差評価は困難となってくるものと考えられる。

BS の審査では、審査当局は常に一定の決まった品質特性データを要求するのではなく、個々の製品特徴を充分反映した科学的見解を元に、柔軟かつ適切な審査を実施することが重要である。その際、適応症の外挿についても慎重に議論されるものである。しかしながら、このような審査は BS 特有であるため、医療現場での認識が薄いと考えられる。本邦での適切な審査に基づき BS が上市されていることを、医療現場へ発信・啓発することが重要であるといえる。海外当局の BS 認知度向上の取り組みでは、デンマーク当局の BS 認知向上の

取り組みで劇的に BS への切り替えが増加した例（14th Annual BS medicine group conference）や EMA が提供する BS を理解するための各種教育プログラム・Information guide for healthcare professionals（2017年7月発行）等の資材提供（一般及び医療関係者向け）がある。米国でも同様の一般及び医療関係者向けの教育資材が FDA ホームページ上で公開されている。

また、欧米では当局の考え方が審査報告書内でより詳細に示されているなど（表 3-15）、使用者側（医療機関・患者）を含むステークホルダーへの情報開示がより高いレベルで実現しており、この点に関しても、国内の体制整備に向けて考慮すべき点があると考えられる。

1.2.3.2 ガイドライン等によるバイオ後続品使用方針の明確化

医療現場で BS 使用方針が固まっていない、行政の通知に記載のある「混用を避ける」との表記が代替処方許容したものか否かがわかりにくい等の声があげられている。この点については、BS が社会にもたらす患者アクセス改善・医療経済的な恩恵等がステークホルダーに認識されている状況においては、行政方針を明確化することにより医療現場での BS 認知度の向上及び BS の使用推進に効力を持つと期待される。本邦での行政方針の明確化にあたっては、以下のような海外事例の参照は有用と考えられる。

- 医療現場方針の明確化のために、EULAR 関節リウマチの治療ガイドラインへ BS 使用を記載
- HTA（医療技術評価）を踏まえた使用の推奨：
2015年8月に発出された英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence、NICE）の医療技術評価ガイダンスでは、治療費の10%削減効果が期待できるとして、リウマチ治療における BS の使用推奨が盛り込まれており、ソマトロピン、エポエチンについても既に BS の使用推奨を盛り込んだ NICE ガイダンスが2016年に発出された²⁹⁾。なお、インフリキシマブ BS については、欧州では2015年3月より処方可能となっているが、英国の国民保険サービス（National Health Service、NHS）の報告によると、2017年1月時点では各地域の BS 処方割合が25～99%と差が大きく、医療現場への浸透が十分でない状況が報告された。そのため2017年9月に発出された NHS のガイドラインでは、2021年までに達成する数値目標（切り替え処方を含む）に言及するなど、具体的な指針が発出されている。
- FDA purple book³⁰⁾：FDAにより BS の interchangeability（代替処方^{*}）が保証されているかどうかのステータスが明記される。

^{*}FDA の代替処方の認証を取得するには追加の臨床試験が必要とされるため、これまでに interchangeability を取得した BS は無い（2017年12月時点）。但し、FDA の Interchangeability を取得していない BS の場合でも、代替処方は米国の州法により許容される場合がある。

2 提言

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が、本研究を通じて明らかとなった。特に行政が牽引して解決すべき課題が多く見出された。本研究の結果より、課題解決の方策として以下が有効であると考ええる。

提言 1 規制整備の推進とグローバル開発の推進

BS 開発の推進／活性化とバイオ医薬分野の振興については、特に行政の観点からは規制整備の推進により加速できると考えられる。具体的には、以下の点を挙げる。

① 国内ガイドライン作成、質疑応答集の発出等

製品横断的な一般的なガイドラインのみならず、製品別の開発ガイドラインの発出が望まれる。本邦の先行バイオ医薬品及び同一の先行バイオ医薬品に対する複数の BS に関して、品質特性を始めとする多くの同等性／同質性評価に関わる情報が規制当局に蓄積することが想定される。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化をし、効率的な BS 開発の推進を支援することが望まれる。

② 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・範囲が異なることが、企業の BS 開発を困難にしている、あるいは 1 カ国で極端に要求事項が多い場合等は申請遅延につながっている。BS 申請区分が創設されて以来、各規制当局(日米欧)において BS 審査経験が蓄積しており、また上市された BS の製造販売承認後の安全性情報や市販後臨床試験の成績なども蓄積してきている。それらの知見を元に、ICH 地域での規制調和を推進することが望まれる。

③ 相談制度の充実化等

国内の BS 開発企業は、これまでバイオ医薬品開発の技術・ノウハウ・開発経験が蓄積していない企業も多い。開発ステップ毎の開発途上の課題に対応して、技術的かつきめ細かな助言が得られる相談制度が求められている。本邦の相談制度の拡充の方向性については、BS の開発段階毎の相談制度が望ましいと考えられ、FDA の BIA program や EMA の試行的 Scientific Advice (2017 年 2 月より導入) 等の海外当局の制度の参照も有用と考えられる。

④ 国内製造への支援

国内のバイオ医薬品製造に関するインフラ整備が、急務である。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、そのためにバイオ医薬品分野では製造技術・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。人材

不足や国内 CMO の不足など、BS 開発が困難な土壌となっているだけでなく、インフラ整備はバイオ医薬品・BS に共通した課題でもある。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・助成を行うことが望ましい。

提言 2 ステークホルダーの啓発

BS 開発の推進／活性化と BS 使用の促進については、特に行政の観点からは、ステークホルダーの啓発が有効と考えられる。

① 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することが重要である。

本邦では、特に BS の使用者側（医療機関・患者）にとって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。そのためには、審査報告書の記載内容の増量や、BS の審査の過程をより深く理解する一助となる補足資料を、承認審査報告書と併せて提供することが望ましい。

② BS の適正使用／互換性の考えを明確化

本邦では「混用を避ける」との記載に対して、代替処方あるいは先行バイオ医薬品からの切り替えが許容されていないと医療現場で解釈されるケースがある。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。また、欧米当局が発信しているような、医療関係者への教育ハンドブック・資材等の提供を行い、BS に対する正しい理解がなされるように正しい情報を本邦でも発信することが望ましい。

③ 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。そのため、承認後に蓄積した BS の使用実績等を、ステークホルダーに適切に分かりやすく発信・共有することが望ましい。欧州では市販後臨床情報が審査報告書(European Public Assessment Report)に更新されて公開される。また米国では市販後に追加の臨床試験によって **Interchangeability** (代替処方) が取得できた場合には **Purple book** に明記されるなど、安全性情報はもとより承認後に BS で更新された臨床成績情報を把握することが比較的容易である。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。本邦の安全性情報の管理体制 (DSU・緊急安全性情報等) は十分確立されていると考えられるが、承認後の臨床成績等により頑健な同等性／同質性に関するデータが蓄積された場合には、それらを医療現場へ発信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。

本邦で適切に BS を推進していく上では多くの課題があるが、上述の課題解決の方策により、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つの要素が相互に推進することが期待される（図 5-1）。行政が牽引して解決すべき課題は多岐に渡るが、本邦における BS 推進及びバイオ医薬品分野の振興（国産化）を実現することは可能であり、その第一歩として一刻も早い行政の取り組みが重要と考えられる。

図 5-1. 本邦における BS 推進とバイオ医薬品分野の振興に向けた取り組み



謝辞

企業の調査研究にあたり、御協力を頂きました多数の製薬企業の方々に感謝を申し上げます。

本研究の遂行にあたり、終始、御指導を賜りました武蔵野大学客員教授 豊島 聡 博士、武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室教授 永井 尚美 博士に心よりお礼を申し上げます。

本論文の主査として審査を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科薬物療法学研究室教授 山下 直美 博士、副査として審査を賜りました武蔵野大学大学院薬科学研究科臨床薬学センター教授 三原 潔 博士に深謝いたします。

多くの有益な御助言及び御討論を頂きました武蔵野大学大学院薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室特任講師 鈴木 浩史 博士、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 村山 一茂 博士、並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構 矢口 大地 氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 医薬産業政策研究所. 政策研ニュース No. 46 (2015) 「バイオ医薬品の研究開発動向調査」
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所 <http://www.nihs.go.jp/dbcb/biosimilar.html>
- 3) Azevedo V et. al., , Clin Rheumatol. vol. 35(12), 2016, p2877-2886: Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics.
- 4) 医薬産業政策研究所. 政策研ニュース No.49 (2016) 「バイオ後続品の現状と今後の展開」
- 5) 臨床医薬 33 巻 2 号 別冊 (2015)、 p29、「第 1 回バイオシミラーフォーラム：バイオシミラー医薬品の登場とわが国での活用」
- 6) IMS, IMS Health Report (2016 March): Surge in Biosimilars to Drive Significant Change in Health System Costs, Patient Access and Competition by 2020
- 7) 医薬産業政策研究所, 産業レポート(2015), 「製薬産業を取り巻く現状と課題 – よりよい医薬品を世界へ届けるために–」 <http://www.jpma.or.jp/opir/sangyo/index.html>
- 8) Matsui, N. et. al., Regulatory Science of Medical Products vol.5 (3), 201, p181–194, Current Status and Development Trend of Biosimilars in Japan
- 9) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) <https://www.pmda.go.jp/index.html>
- 10) 欧州医薬品庁
(EMA) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=
- 11) 米国食品医薬品局 (FDA) <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
- 12) 医薬産業政策研究所. 政策研ニュース No. 51 (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–」
- 13) カナダ保健省 (Health Canada) Inflectra (Subsequent Entry Biologic)
<https://www.cadth.ca/infliximab-19>
- 14) Gary Bembridge et.al., Hungtingdon Life Sciences vol.12 (4) : Immunogenicity, biologics and risk
- 15) Prescribing information.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> 2009.
- 16) Baker, M.P. et. al., Self Nonselvol. 1, p314-322, 2010: Immunogenicity of protein therapeutics: The key causes, consequences and challenges.
- 17) 欧州医薬品庁 (EMA) Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use.

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf
- 18) EMA、Infliximab biosimilar (CT-P13) 製造販売承認後の変更事項に関する公開情報
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/02778/WC500153223.pdf
 - 19) Takeuchi T et. al., Mod Rheumatol, 2015 Apr 2; p1-8: Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis.
 - 20) FDA advisory committee Briefing Document. CT-P13 (Feb 9, 2016)
<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM484860.pdf>
 - 21) FDA Briefing Document for Arthritis Advisory Committee Meeting, BLA125544 CT-P13, a proposed biosimilar to Remicade®(infliximab) Celltrion
<https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm484859.pdf>
 - 22) FDA Review Report Infliximab biosimilar (CT-P13)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000TOC.cfm
 - 23) FDA Review Report Filgrastim biosimilar (Zarxio)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000TOC.cfm
 - 24) 厚生労働科学研究成果データベース「平成 28 年度厚労省特別事業研究班 厚生労働科学研究費補助金事業：バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究」
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201605010A>
 - 25) 医薬産業政策研究所. 政策研ニュース No.49、p12、「バイオ後続品の現状と今後の展開」
 - 26) 蒲池 信一、臨床医薬 31 巻 6 号 (別冊)、「講演 3 コスト構造から見た BS と GE 開発費用等の相違」
 - 27) Raymond A. Huml et. al., Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2017, Vol. 51(2) 200-206: Challenges With the Development of Biosimilars in Asia for Western Markets: An Overview and Suggested Solutions.
 - 28) EMA press release on 16 Dec 2016: Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002668.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- 29) NHS Commissioning framework for biological medicines (including biosimilar medicines)

<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/09/biosimilar-medicines-commissioning-framework.pdf>

- 30) FDA Purple book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations

CBER List of Licensed Biological

Products: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM412398.pdf>

CDER List of Licensed Biological

Products: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM560162.pdf>

付属書類

第 3 章 関連

バイオ後続品開発に関するアンケート調査

以下、1～7の各質問に対し、選択肢から記号を選択し、○で囲んでください。また、設問に従い、具体的な内容等を回答欄に記述して下さい（回答不可能なものは空欄でお願いします）。

1 「貴社の概要」についてお尋ねします。

(1) 貴社は、日本において次のどちらに該当しますか。

- ア 日本企業 イ 海外企業の日本現地法人

(2) 貴社の昨年の医薬品の販売額（連結決算ベース）は、世界規模でどのくらいですか。

- ア 5000億円以上
イ 1000億円以上 5000億円未満
ウ 100億円以上 1000億円未満
エ 100億円未満

(3) 貴社の日本での昨年の医薬品の販売額（連結決算ベース）はどのくらいですか。

- ア 1000億円以上
イ 100億円以上 1000億円未満
ウ 100億円未満

2 貴社の「バイオ医薬品の開発経験」についてお尋ねします。

(1) 自社で開発経験がありますか。

- ア ある（上市品目あり）
イ ある（未上市）
ウ ない

(2) 上記（1）で、「自社で開発経験あり」と回答した方に、お尋ねします。貴社のバイオ医薬品の製造体制について、ご回答ください

- ア 自社で治験薬、市販製剤とも製造できる体制を有する
イ 自社で治験薬を製造する体制を有するが、市販製剤を製造する体制は有さない
ウ 自社で十分な製造設備を有していないため、CMOを利用している
エ その他（具体的にご回答ください）

(3) 上記(1)で、「自社で開発経験なし」と回答した方に、お尋ねします。

(3-1) 貴社は今後のバイオ医薬品開発方針に関して、どのような考えをお持ちですか。

- ア 自社で開発しないが、提携先からの導入品を上市・販売している（あるいは、今後予定している）
- イ 今後は、自社でバイオ医薬品の開発を行う可能性はある
- ウ 今後も、バイオ医薬品の開発や販売を行う可能性は低いと思われる
- エ 分からない

(3-2) 上記の(3-1)で回答した理由をお書きください。

3 日本でバイオ医薬品を開発する上での、問題点・不足していると考えられる点についてお尋ねします。以下の各項目について、当てはまるものを選んでご回答下さい。

(1) 日本でバイオ医薬品を開発する場合、国内の体制整備は十分と考えられますか？

- ア 充足している
- イ どちらかといえば充足
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば不足
- オ 不足している

具体的なご提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(2) バイオ医薬品を開発する上で、厚生労働省、経済産業省などの当局から追加の支援策は必要ですか。

- ア 必要
- イ どちらかといえば必要
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば不要
- オ 不要

(次ページへ続く)

(3) 上記(2)で「必要」と回答した方にお尋ねします。以下の項目に該当するものがあれば、ご回答下さい。(複数回答可)

- ア 既存の当局ガイドラインの充実化(追加のQ&A作成等)
- イ 新規の当局ガイドラインの発行(品目別、あるいは国内固有の課題について等)
- ウ 開発リスク(先行投資のリスク)を低下させるための支援
- エ 国内製造施設、あるいは国内CMO充足のための施策等
- オ 国内製造技術(者)を向上させるための施策等
- カ その他

具体的な提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

4 貴社の「バイオ後続品(バイオシミラー)の開発経験」についてお尋ね致します。

(1) 自社で開発経験がありますか?

- ア ある(上市品目あり)
- イ ある(未上市)
- ウ ない

(2-1) 上記(1)で、「自社で開発経験あり」と回答した方に、お尋ねします。貴社のバイオ医薬品の製造体制について、ご回答ください

- ア 自社で治験薬、市販製剤とも製造できる体制を有する
- イ 自社で治験薬を製造する体制を有するが、市販製剤を製造する体制は有さない
- ウ 自社で十分な製造設備を有していないため、CMOを利用している
- エ その他(具体的にご回答ください)

(2-2) 貴社がバイオ後続品の事業に参入した理由として適当なものをご回答ください。(複数回答可)

- ア 国内のバイオ後続品の規制環境が整った
- イ 自社に製造技術に関するノウハウがあった
- ウ 自社で同じ疾患領域での開発経験があり、臨床開発に関するノウハウがあった
- エ 有望な導入品があった

(次ページへ続く)

オ 医療ニーズが高く、事業性が高いと期待される分野だから

カ その他（具体的にご回答ください）

（3）上記（1）で、「自社で開発経験なし」と回答した方に、お尋ねします。

（3-1）その理由をご回答ください。（複数回答可）

ア 自社に製造技術基盤がない

イ 自社に臨床開発に関するノウハウがない

ウ 事業性が低いと考えられる分野だから（投資の回収が見込めない）

エ 国内の環境（開発体制など）がまだ整っていない

オ 医療現場の需要が低い、又は 魅力的な開発候補品がない

カ 海外の大手製薬企業との競争が、特に困難な分野である

キ その他（具体的にご回答ください）

（3-2）貴社は、今後のバイオシミラーの開発に関して、どのような方針をお持ちですか。

ア 自社で開発しないが、提携先からの導入品を上市・販売している（あるいは、今後予定している）

イ 今後は、自社でバイオシミラーの開発を行う可能性はある

ウ 今後も、バイオシミラーの開発や販売を行う可能性は低いと思われる

エ 分からない

（3-3）上記の（3-2）で回答した理由をお書きください。

上記の4.（3-2）でウ・エを選択した方は、以上でアンケート調査は終わりです。ご協力ありがとうございました。 それ以外の回答を選択した方は、引き続き 5. 以降のアンケート項目へお進み下さい。

5 日本でバイオ後続品を開発する上での、問題点・不足していると考えられる点についてお尋ねします。以下の各項目について、当てはまるものを選んでご回答下さい。

(1) 日本でバイオ後続品を開発する場合、国内の体制整備は十分と考えられますか？

- ア 充足している
- イ どちらかといえば充足
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば不足
- オ 不足している

具体的なご提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(2) バイオ後続品を開発する上で、厚生労働省、経済産業省などの当局から追加の支援策は必要ですか。

- ア 必要
- イ どちらかといえば必要
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば不要
- オ 不要

(3) 上記(2)で「必要」と回答した方にお尋ねします。以下の項目に該当するものがあれば、ご回答下さい。(複数回答可)

- ア 既存の当局ガイドラインの充実化(追加のQ&A作成等)
- イ 新規の当局ガイドラインの発行(品目別、あるいは国内固有の課題について等)
- ウ 開発リスク(先行投資のリスク)を低下させるための支援
- エ 国内製造施設、あるいは国内CMOの充足させるための施策等
- オ 国内製造技術(者)を向上させるための施策等
- カ 先行バイオ医薬品供給の支援
- キ その他

具体的な提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(次ページへ続く)

(4) 国内でバイオ後続品の申請要件を満たすにあたり、課題はありますか。
(例. 品質・非臨床・臨床試験の計画立案、その他申請書作成に関する課題等)

- ア 課題あり
- イ どちらかといえば課題あり
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば課題なし
- オ 課題なし

具体的なご提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(5) 先行バイオ医薬品の品質特性解析に関して、課題はありますか。(例. 分析技術、高次構造の解析、先行バイオ医薬品の入手等)

- ア 課題あり
- イ どちらかといえば課題あり
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば課題なし
- オ 課題なし

具体的な問題点・不足している点についてお書き下さい。

(6) 治験薬製造あるいは供給に関して、課題はありますか。(例. 先行バイオ医薬品と類似の高品質な治験薬の製造技術、スケールアップでの品質維持、GMP準拠の治験薬製造設備の充足等)

- ア 課題あり
- イ どちらかといえば課題あり
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば課題なし
- オ 課題なし

(次ページへ続く)

具体的なご提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(7) バイオ後続品の日本での治験実施に関して、今後解決すべき点がありますか。(例. 国内試験の実施、PhaseⅢ試験や長期投与試験の費用、主要評価項目、対照薬 [先行バイオ医薬品] の入手等)

- ア 課題あり
- イ どちらかといえば課題あり
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば課題なし
- オ 課題なし

具体的なご提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(8) 日本でバイオ後続品開発を行う場合に、医療機関でのバイオ後続品の受入れ（医療機関の理解）に関して、今後解決すべき課題はありますか（例. 治験実施への医療機関の協力が得られにくい等）

- ア 課題あり
- イ どちらかといえば課題あり
- ウ どちらともいえない
- エ どちらかといえば課題なし
- オ 課題なし

具体的なご提案、問題点・不足している点等があればお書き下さい。

(9) バイオ後続品使用促進のために、保険制度、薬価制度についてはどのような施策が必要と考えられますか。具体的な問題点、施策についてお書きください。

(次ページへ続く)

6 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、仮に貴社が経営判断をくだすための要件として考えられる点についてお尋ねします。以下の各項目について、当てはまるものを選んでご回答下さい。

(1) 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、貴社が重視する点を、以下の表の各項目がどの程度当てはまるか選択して○をつけてください。

開発品開始時に重視する点	常に重視する	やや重視する (ケースバイケース)	ほとんど重視しない
自社の重点領域に当てはまる			
海外臨床データの有無			
海外で上市されている			
国内一番手で上市が望める			
国内の開発ステージ			
知的財産上の問題(データ保護期間、訴訟リスク)			
他社からの導入品、又は共同開発案件である			
自社オリジナル品である			
製造に関する問題(製造技術面・コスト等)			
ビジネス上の問題(採算性、競合により事業成立が困難等)			

その他、貴社が重視する点等があればお書き下さい。

(2) 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、貴社が最も望ましいと考える開発候補品の開発ステージをお答えください。

- ア 欧米で開発が先行しており、海外第 I 相または第 II 相試験の結果が既に得られている
- イ 欧米で開発が先行しており、海外の第 III 相試験の結果が既に得られている
- ウ 海外で未だ開発されておらず、海外と同時開発、又は日本で先行して第 I 相試験を実施する
- エ その他

(3) 上記の (2) で回答した理由をお書きください。

(4) 国内にバイオ後続品の製造拠点を置く上での問題点、不足している点は何ですか。仮に、貴社が経営判断を下すための、重要な要件として考えられるものをお書きください。

(例. 製造基盤・製造技術(者)の国内充足度、バイオ製造設備投資の税制優遇措置等)

(5) バイオ後続品の開発を通じて得られる二次的効果として、貴社が期待するものをお答えください(複数回答可)。

- ア 自社のバイオ医薬品製造基盤の構築・拡充
- イ 自社のバイオ医薬品臨床開発基盤の構築・拡充
- ウ 開発パイプライン(事業規模)の維持・拡大
- エ 企業イメージの向上
- オ その他

具体的な点があればお書き下さい。

(次ページへ続く)

7 貴社でバイオ後続品の開発を中止した事例についてお尋ねします。以下の項目について、当てはまるものを選んでご回答ください。

(1) 貴社が日本でバイオ後続品の開発を開始した後に、開発中止に至った事例はありますか？

- ア 開発を中止した事例がある
- イ 開発を中止した事例は無い

(2) 上記の(1)で「開発を中止した事例がある」と答えた方にお尋ねします。開発中止理由について、以下の表の各項目がどの程度当てはまるか、選択して○をつけてください。

開発中止理由	致命的な理由	致命的ではないが、中止理由
自社の重点領域と合致しなくなった		
品質試験で、同等性に懸念があるデータを得た		
非臨床試験で、同等性に懸念があるデータを得た		
臨床試験で、同等性に懸念があるデータを得た		
当初の開発計画の遅延により、国内一番手で上市が望めなくなった		
知的財産上の問題（データ保護期間、訴訟リスク）が新たに浮上した		
製造に関する問題（製造技術面・コスト等）が新たに浮上した		
ビジネス上の問題（採算性、競合により事業成立が困難等）が新たに浮上した		

その他、主な開発中止理由があればお書き下さい。

以上で全てのアンケート調査は終わりです。

ご協力ありがとうございました。