

可能性がある。PATとは、最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品／中間体の重要な品質や性能特性および工程を適時(すなわち製造中)に計測しながら、製品の設計、解析、管理を行う手法のことである。筆者らはこれまでにPATへの応用を目的としたモノクローナル抗体のグライコフォーム解析システムを開発してきた³⁸⁾。本システムは、プロテインAおよび脱塩用の逆相カラムを用いるカラムスイッチングシステムとMSにより構成されている(図8)。まず、図8Aに示した状態でオートサンプラーにより試料を注入し、プロテインAカラムへの抗体の吸着と精製を行う。次に、図8Bの状態にシステムを切り替えて、プロテインAカラムから抗体を溶出させた後、逆相カラムに吸着させ、脱塩を行う。再び図8Aの状態に切り替えて、脱塩カラムから抗体を溶出させた後、MSを行う。本システムでは、最終的にデコンボリューションマススペクトルを取得することでグライコフォームパターンを取得できる。本システムを用いることにより、宿主細胞由来タンパク質や培地成分の影響を受けることなく、細胞培養上清中の抗体のグライコフォームを確認することができる(図8C、8D)。

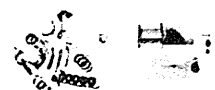
おわりに

質量分析装置の進歩は目覚ましく、感度および分解能の点で性能は飛躍的に向上している。また液体クロマトグラフについても高耐圧で再現性の高い装置が開発されている。両者を組み合わせることで、定性的・定量的な糖鎖解析をハイスループットに行うことが可能となっており、LC/MSを用いれば糖鎖に関連した分析項目の多くを実施できるようになってきている。また、糖鎖構造を改変したバイオ医薬品や非ヒト型糖鎖が付加する可能性のある基剤を用いて製造された糖タンパク質性バイオ医薬品の開発においても糖鎖解析ツールとしてMSの重要性がますます増加していくであろう。さらに、バイオ医薬品の開発、製造および品質管理の方法は「従来の(traditional)手法」からクオリティバイデザイン(QbD)を取り入れた、「より進んだ(enhanced)手法」への転換が図られており、enhancedアプローチを実践していくためには、本稿で示したようなPAT技術を開発していくことも重要となっていくものと思われる。

糖鎖精製ラベル化キット BlotGlyco®

- ✓ビーズを使って誰でも簡単かつ迅速に糖鎖の精製とラベル化が可能
- ✓LC-MS, HPLC, MALDI-TOF MS のサンプル前処理に対応したプロトコル
- ✓専用装置は不要で、ヒートブロックと卓上遠心機だけで操作可能

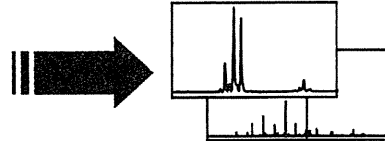
糖タンパク質
血液・細胞・組織など



糖鎖の分離・精製
(BlotGlyco®ビーズが糖鎖と結合)



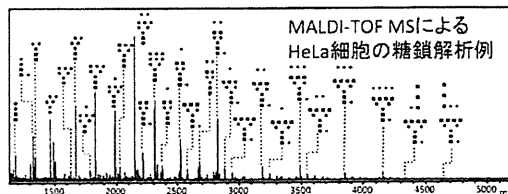
ラベル化糖鎖の調製



MALDI-TOF MS, LC-MS, HPLC

<応用例>

- ◆ バイオ医薬品の糖鎖解析、品質管理
 - ◆ 糖鎖バイオマーカー探索研究
 - ◆ 各種生体サンプルの糖鎖プロファイリング
- ◀ 各種受託測定サービスをご提供中 ▶



MALDI-TOF MSによる
HeLa細胞の糖鎖解析例

【New!】96ウェルフォーマットでのマルチアッセイに対応しました!

住友ベークライト株式会社 S-バイオ事業部 Tel: 03(5462)4831 e-mail: s-bio@sumibe.co.jp お問い合わせ下さい

DM資料請求カードNo98

■引用文献

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部HP : http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html
- 2) Beck, A. and Reichert, J.M. : Marketing approval of mogamulizumab: a triumph for glyco-engineering. *MAbs*, **4**, 419-425(2012)
- 3) Harris, R.J., Leonard, C.K., Guzzetta, A.W. and Spellman, M.W. : Tissue plasminogen activator has an O-linked fucose attached to threonine-61 in the epidermal growth factor domain. *Biochemistry*, **30**, 2311-2314(1991)
- 4) Bjoern, S., Foster, D.C., Thim, L., Wiberg, F.C., Christensen, M., Komiyama, Y., Pedersen, A.H. and Kisiel, W. : Human plasma and recombinant factor VII. Characterization of O-glycosylations at serine residues 52 and 60 and effects of site-directed mutagenesis of serine 52 to alanine. *J. Biol. Chem.*, **266**, 11051-11057(1991)
- 5) 医薬審発第571号厚生労働省医薬局審査管理課長通知. 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について(平成13年5月1日)
- 6) Hase, S. : High-performance liquid chromatography of pyridylaminated saccharides. *Methods Enzymol.*, **230**, 225-237(1994)
- 7) Hardy, M.R. and Townsend R.R. : High-pH anion-exchange chromatography of glycoprotein-derived carbohydrates. *Methods Enzymol.*, **230**, 208-225(1994)
- 8) Kamoda, S. and Kakehi, K. : Capillary electrophoresis for the analysis of glycoprotein pharmaceuticals. *Electrophoresis*, **27**, 2495-2504(2006)
- 9) Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Harazono, A., Takakura, D., Yamaguchi, T. : Mass spectrometric analysis of carbohydrate heterogeneity for the characterization of glycoprotein-based products. *Trends in glycoscience and glycotechnology*, **20**, 97-116(2008)
- 10) Xie, H., Chakraborty, A., Ahn, J., Yu, Y.Q., Dakshinamoorthy, D.P., Gilar, M., Chen, W., Skilton, S.J. and Mazzeo, J.R. : Rapid comparison of a candidate biosimilar to an innovator monoclonal antibody with advanced liquid chromatography and mass spectrometry technologies. *MAbs*, **2**(2010)
- 11) Shields, R.L., Lai, J., Keck, R., O'Connell, L.Y., Hong, K., Meng, Y.G., Weikert, S.H. and Presta L.G. : Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcγRIII and antibody-dependent cellular toxicity. *J. Biol. Chem.*, **277**, 26733-26740(2002)
- 12) Niwa, R., Hatanaka, S., Shoji-Hosaka, E., Sakurada, M., Kobayashi, Y., Uehara, A., Yokoi, H., Nakamura, K. and Shitara, K. : Enhancement of the antibody-dependent cellular cytotoxicity of low-fucose IgG1 is independent of FcγRIIIa functional polymorphism. *Clin. Cancer Res.*, **10**, 6248-6255(2004)
- 13) Arnold, J.N., Wormald, M.R., Sim, R.B., Rudd, P.M. and Dwek, R.A. : The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu. Rev. Immunol.*, **25**, 21-50(2007)
- 14) Raju, T.S. : Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. *Curr. Opin. Immunol.*, **20**, 471-478(2008)
- 15) Goldwasser, E., Kung, C.K. and Eliason, J. : On the mechanism of erythropoietin-induced differentiation. 13. The role of sialic acid in erythropoietin action. *J. Biol. Chem.*, **249**, 4202-4206(1974)
- 16) Elliott, S., Egrie, J., Browne, J., Lorenzini, T., Busse, L., Rogers, N. and Ponting, I. : Control of rHuEPO biological activity: the role of carbohydrate. *Exp. Hematol.*, **32**, 1146-1155(2004)
- 17) Egrie, J.C. and Browne, J.K. : Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br. J. Cancer.*, **84** Suppl 1, 3-10(2001)
- 18) Yanagihara, S., Taniguchi, Y., Hosono, M., Yoshioka, E., Ishikawa, R., Shimada, Y., Kadoya, T. and Kutsukake, K. : Measurement of sialic acid content is insufficient to assess bioactivity of recombinant human erythropoietin. *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 1596-1599(2010)
- 19) Yuen, C.T., Storrang, P.L., Tiplady, R.J., Izquierdo, M., Wait, R., Gee, C.K., Gerson, P., Lloyd, P. and Cremata, J.A. : Relationships between the N-glycan structures and biological activities of recombinant human erythropoietins produced using different culture conditions and purification procedures. *Br. J. Haematol.*, **121**, 511-526(2003)
- 20) Takeuchi, M., Inoue, N., Strickland, T.W., Kubota, M., Wada, M., Shimizu, R., Hoshi, S., Kozutsumi, H., Takasaki, S. and Kobata, A. : Relationship between sugar chain structure and biological activity of recombinant human erythropoietin produced in Chinese hamster ovary cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 7819-7822(1989)
- 21) Dahms, N.M., Lobel, P. and Kornfeld, S. : Mannose 6-phosphate receptors and lysosomal enzyme targeting. *J. Biol. Chem.*, **264**, 12115-12118(1989)
- 22) Dahms, N.M., Olson, L.J. and Kim, J.J. : Strategies for carbohydrate recognition by the mannose 6-phosphate receptors. *Glycobiology*, **18**, 664-678(2008)
- 23) Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Takakura, D., Qin, Y., Huang, X. and Yamaguchi, T. : The significance of glycosylation analysis in development of biopharmaceuticals. *Biol. Pharm. Bull.*, **32**, 796-800(2009)
- 24) Chung, C.H., Mirakhor, B., Chan, E., Le, Q.T., Berlin, J., Morse, M., Murphy, B.A., Satinover, S.M., Hosen, J., Mauro, D., Slebos, R.J., Zhou, Q., Gold, D., Hatley, T., Hicklin, D.J. and Platts-Mills, T.A. : Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-α-1, 3-galactose. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 1109-1117(2008)
- 25) Ghaderi, D., Taylor, R.E., Padler-Karavani, V., Diaz, S. and Varki, A. : Implications of the presence of N-glycolylneuraminic acid in recombinant therapeutic glycoproteins. *Nat. Biotechnol.*, **28**, 863-867(2010)
- 26) Kawasaki, N., Ohta, M., Itoh, S., Hyuga, M., Hyuga, S. and Hayakawa, T. : Usefulness of sugar mapping by liquid chromatography/mass spectrometry in comparability assessments of glycoprotein products. *Biologicals*, **30**, 113-123(2002)
- 27) Strasser, R., Altmann, F., Mach, L., Glossl, J. and Steinkellner, H. : Generation of Arabidopsis thaliana plants with complex N-glycans lacking beta1, 2-linked xylose and core alpha1, 3-linked fucose. *FEBS Lett.*, **561**, 132-136(2004)
- 28) Triguero, A., Cabrera, G., Royle, L., Harvey, D.J., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Bardor, M., Lerouge, P. and Cremata, J.A. : Chemical and enzymatic N-glycan release comparison for N-glycan profiling of monoclonal antibodies expressed in plants. *Anal. Biochem.*, **400**, 173-183(2010)
- 29) Kim, Y.C., Gil, G.C., Harvey, D.J. and Kim, B.G. : Structural analysis of alpha-Gal and new non-Gal carbohydrate epitopes from specific pathogen-free miniature pig kidney. *Proteomics*, **8**, 2596-2610(2008)
- 30) Hashii, N. and Itoh, S. : Liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry in structural analysis of glycoproteins. *Seikagaku*, **82**, 741-745(2010)
- 31) Wuhrer, M., Deelder, A.M. and van der Burgt, Y.E. : Mass spectrometric glycan rearrangements. *Mass Spectrom Rev.*, **30**, 664-680(2011)
- 32) Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Ishii-Watabe, A., Kawanishi, T. and Hayakawa, T. : Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass

spectrometry, *Anal. Biochem.*, **348**, 259-268(2006)

33) Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi, T. and Yamaguchi, T.: Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **869**, 20-30(2008)

34) 川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 抗体医薬品のLC/MS, 抗体医薬の最前線(2007)

35) Wada, Y., Azadi, P., Costello, C.E., Dell, A., Dwek, R.A., Geyer, H., Geyer, R., Kakehi, K., Karlsson, N.G., Kato, K., Kawasaki, N., Khoo, K.H., Kim, S., Kondo, A., Lattova, E., Mechref, Y., Miyoshi, E., Nakamura, K., Narimatsu, H., Novotny, M.V., Packer, N.H., Perreault, H., Peter-Katalinic, J., Pohientz, G., Reinhold, V.N., Rudd, P.M., Suzuki, A. and Taniguchi, N.: Comparison of the methods for profiling glycoprotein glycans--HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study, *Glycobiology*, **17**, 411-422(2007)

36) Hogan, J.M., Pitteri, S.J., Chrisman, P.A. and McLuckey, S.A.: Complementary structural information from a tryptic N-linked glycopeptide via electron transfer ion/ion reactions and collision-induced dissociation, *J. Proteome Res.*, **4**, 628-632(2005)

37) Darula, Z., Chalkley, R.J., Baker, P., Burlingame, A.L. and Medzihradszky, K.F.: Mass spectrometric analysis, automated identification and complete annotation of O-linked glycopeptides, *Eur. J. Mass Spectrom. (Chichester, Eng)*, **16**, 421-428(2010)

38) Kuribayashi, R., Hashii, N., Harazono, A. and Kawasaki, N.: Rapid evaluation for heterogeneities in monoclonal antibodies by liquid chromatography/mass spectrometry with a column-switching system, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **67-68**, 1-9(2012)

39) 橋井則貴, 小林 哲, 川崎ナナ: 第9章 バイオ医薬品の特性解析, 先端バイオ医薬品の評価技術, 171-182(2010)

40) 川崎ナナ, 橋井則貴, 石井明子, 新見伸吾: 第1章 申請に必要な品質評価試験項目設定でのポイント 1節 申請をふまえた構造・特性解析での押さえ所, バイオ医薬品CMC申請のための品質評価と申請書作成, 実学集(2011)



医薬品業界のFA化促進にIWAKUROの各種自動機械

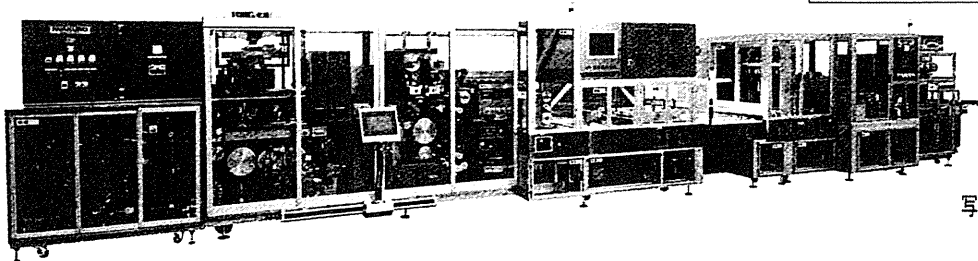
PTP自動包装集積ライン

PTP仕様

本体能力: 6,000錠/分 (2シート取り300ショット)

特長: ●蓋フィルムマーク合わせ

- サーボ駆動システムで再現性・操作性向上
- 異物混入防止対策
- 工具レス化による型交換時間短縮
- 多品種少量生産に最適



写真はNo.856P
6000錠/分
(300ショットタイプ)



各種自動包装机・製薬機械設計製作

株式会社 **岩黒製作所**

〒939-0418 富山県射水市布目沢480-2 TEL (0766) 53-1116 FAX (0766) 53-1727

DM資料請求カード№4

PHARM TECH JAPAN ● Vol.28 No.14(2012) 135(2905)

医薬品医療機器 レギュラトリーサイエンス

巻頭言 サノフィ株式会社 ジェズ・モールドディング

座談会

わが国における今後のバイオ医薬品の開発について
川崎ナナ、武田伸一、渡部一人、津田重敏

総説

個別化医療の現状と将来 長島久真男
治験における Patient-Reported Outcomes (PRO) の役割と留意点 木村友美 他
新薬開発における標準物質の設定と管理 田邊貴重

医療機器シリーズ：米国の 510 (k) 第三者審査制度 小泉和夫

医薬品品質シリーズ：PIC/S 加盟の目的と医薬品企業の責任 前田年秋

研修会プロシーディング

<第 25 回 ICH 即時報告会より>
有効性に関するトピックの動向：E3: Structure and Content of Clinical Study Reports
(治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン)
Question and Answers Document 藤原加代

投稿/資料

第 3 回抗感染薬開発フォーラム：感染症治療薬における開発とマーケティングの相互連携
～開発部門は何を発信し、医療現場は何を求めているか？～ 砂川慶介 他

一般財団法人
医薬品医療機器
レギュラトリーサイエンス財団
(旧 財団法人日本公定書協会)
PMRJ Pharmaceutical and Medical Device
Regulatory Science Society of Japan

2012 Vol.43 No.10

わが国における 今後のバイオ医薬品の開発について

川崎 ナナ (国立医薬品食品衛生研究所)

武田 伸一 (国立精神・神経医療研究センター)

渡部 一人 (中外製薬株式会社)

司会 津田 重城 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

平成 24 年 5 月 29 日 (火)、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会議室

最近のわが国におけるバイオ医薬品開発の動き

津田 (司会) 今回は「わが国における今後のバイオ医薬品の開発について」をテーマに、臨床分野から武田先生、非臨床分野から渡部先生、品質分野から川崎先生にご参加をいただき、忌憚のない議論をいただきます。

現在、医薬品全体の売上に占める抗体医薬品等のバイオ医薬品の比率が、急速に高まっています。昨年の日本の貿易赤字約 2.5 兆円のうち、55%にあたる 1 兆 3000 億円以上が医薬品であるとのニュースもあります。もちろんそれが全部バイオ医薬品というわけではありませんが、大きな割合を占めていることには違いがありません。

一方、アンメット・メディカル・ニーズを満たすために、核酸医薬品をはじめとしたバイオ医薬品への期待は非常に大きいものがあります。わが国としてどのようにバイオ医薬品の開発を進めるべきかについて、品質・非臨床・臨床分野の専門家にお集まりいただき、世界に後れを取っていると思われるバイオ医薬品開発についてお話を伺いたいと思います。

それではまず、各分野の先生方の専門分野から見た、バイオ医薬品開発の最近の動きやわが国の強み及び弱みなどを伺いたいと思います。

武田 最初にお断りいたしますが、バイオ医薬品全般のオーバービューではなく、私が知っている核酸医薬品に関して主に説明させていただきます。

バイオ医薬品、特に抗体については、慢性関節リウマチを含む炎症性疾患や免疫系が関与する疾患については、わが国は強みがあると思います。一方、核酸医薬品

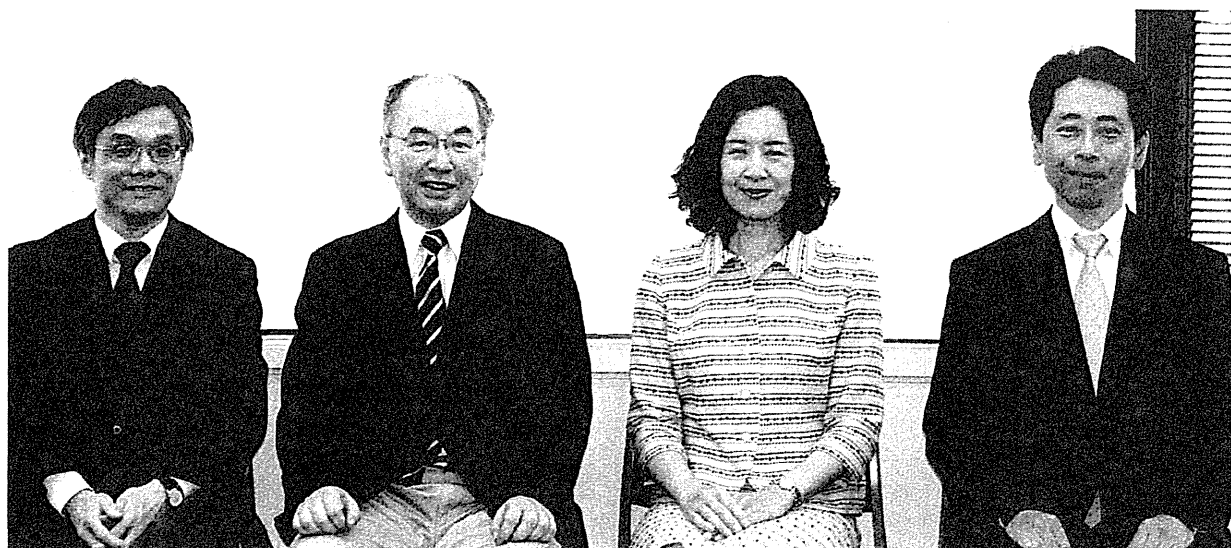
については、まだまだ小さな分野ではありますが最近、非常に進歩してきていて、将来、その比重は高くなるだろうと言われております。世界的にも 50 社程度の企業が、核酸医薬品を開発していると考えております。

時代的な経過を見ますと、ほぼ 10 年前に、核酸医薬品の中でもアンチセンスが開発のピークを迎えたことがありました。しかし、これはあまり大きな流れにはなりません。現在、日本で核酸医薬品として承認されているのは 2 品目だと思います。それらは主に眼科疾患治療薬でしたが、デリバリーに大きな問題がありました。

1996 年にマイクロ RNA という概念が提出され、RNAi が主としてがんをターゲットにして 2000 年以降、研究の中心になりました。しかし、デリバリーの問題が大きく、現在、まだ研究が続けられております。

その後、2005 年くらいからアンチセンスの流れが戻ってきて、2010 年頃から治験が活発に行われております。その背景には、私自身が専門にしている希少疾患の問題があると思います。希少疾患は、わが国では患者数が 5 万人以下と定義されています。更に一桁少ない疾患に、筋ジストロフィーがあります。この筋ジストロフィーの一部に、細胞膜が非常に脆弱な病型であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) があります。健康成人に核酸医薬品を投与した場合には、細胞内に取り込まれることは非常に難しいのですが、この疾患では細胞の膜が脆弱であるため、その膜を通して核酸医薬品が細胞内に取り込まれるということがあります。

この疾患では、核酸医薬品の 1 つの大きなカテゴリーに分類される、核酸自体を使用します。これは塩基配列



特異的な核酸を使うという意味で、エクソンスキップという方法があります。核酸を投与して、その核酸が細胞内に取り込まれて、核に移行してスプライシング過程をレギュレートし、遺伝子の変異のあるエクソンをスキップするという治療が開発されました。これについては、一部の医薬品が既にフェーズIIIに進んでおり、もし承認まで進むことになると、大きな流れができて発展していくだろうと思います。

現在のこの治療法の対象は希少疾患の中でも限られた疾患になっています。しかし、限られた疾患であっても、核酸医薬品の有効性が示されるということがあれば、その適応される範囲が広がっていくでしょう。対象が希少疾患だったものが、遺伝性の神経筋疾患に拡大し、更に神経難病にまで広がるでしょう。あるいはそのアイデアは、common diseaseに至るまで拡大する可能性があると考えています。

実は、今申し上げたエクソンスキップの概念を提出したのは日本人研究者です。15年以上前ですが、神戸学院大学の松尾雅文先生が、患者さんの遺伝子変異の解析から、エクソンスキップの可能性を培養細胞の結果を基に提案して、最初の論文が1997年に提出されました。

特にGMPレベルでの核酸医薬品製造という意味で、わが国は非常に脆弱で、欧米のベンチャーカンパニーに頼らなければ、品質が確保された製品を作ってもらえない現状があります。デュシェンヌ型のような特殊な病気でも、核酸医薬品の有効性が示されるのであれば、日本の製薬企業の方にも手を挙げていただけるし、実際に準備も進められていると考えております。

非常に各論的なことで、全体に当てはまるかどうかわかりませんが、わが国の医薬品開発はアイデアがあって、

基礎研究はあるけれども、それを製品化までもっていくときに、製造等で限界があるという一つの例になるのではないかと思います。これが、私が考えるバイオ医薬品、その中でも核酸医薬品に関する現在の動きとわが国の強みと弱みです。

バイオ医薬は創業早期の生物学的情報がポイント

津田 では続いて、非臨床分野の最新の動きと、わが国の強みと弱みという話題について、渡部先生からお願いいたします。

渡部 私は非臨床分野と申しまして、安全性評価、特にレギュラトリーサイエンス分野を主たる業務として行っています。そうした観点から、総論的な内容になるかもしれませんが、現在思っていることをお話しします。

非臨床分野でバイオ医薬品に関する最近の大きな動きとしては、ICH国際会議においてS6「バイオ医薬品の非臨床安全性評価ガイドライン」の補遺作成が完了しました。約4年間の専門家作業部会(EWG)の討議を経て、2011年6月にステップ4となり、2012年3月にICH S6(R1)ガイドラインとして国内通知が発出されました。

旧ガイドラインは1997年に発行されましたが、10年以上たった今なお、そのコンセプトは維持するべきというのがICHの方針で、ケース・バイ・ケースの考え方は踏襲されていますし、旧ガイドラインの原文も廃止されず残っています。補遺の作成には、これまでの10年を越える期間での新しい手法の開発や知識、経験の蓄積を踏まえて、できる限りの明確化とアップデートを行いました。多くの方々の協力により、新たなガイドラインが出来上がったのは、われわれ非臨床の安全性評価を行う者として、大きな成果だったと考えています。

ICH は国際的な不調和を統一しようというのがもとの発端でしたが、その目的はほぼ達成でき、最近では新しいガイドラインを策定もしくは既存ガイドラインを改訂する際に、動物福祉の観点、すなわち 3Rs への配慮が最大の焦点になっています。ICH S6 (R1) に関しても、いかにヒトへのリスク・コミュニケーションに有用な情報を与え得るか否かということが、適切な試験系の選定や最適化に最も重要な点として挙げられています。特にバイオ医薬品のように、作用機作が特異的で明確なものに関しては、すでにリスク・コミュニケーションのために十分なデータがあると判断できれば、あえて動物実験で確認的な評価を行うことを推奨せず、また独立して行わなくてもよい試験も積極的に削減しようとの考え方を数多く盛り込みました。

一方、3Rs の 1 つである Replace、すなわち代替法の利用に関してもいろいろな議論があり、また先進的な提案もありました。しかし、レギュラトリーサイエンスという意味では、残念ながらまだ確立された方法がなく具体的な明示には至りませんでした。代替法の利用拡大については、バイオ医薬品だけではなく、今後の医薬品開発全般に関係する共通課題であると思います。

非臨床分野におけるわが国の強みは、動物実験を行う立場の人間として、動物実験の正確さ、再現性に対する取り組み方という面で、日本人は非常に優れていると私は考えています。具体例を申し上げるのは難しいですが、日本製薬工業協会（製薬協）に関わっている者として、多くの研究者の皆さんとお話をする中で、試験評価に対する考え方、その中でも実験動物の品質が及ぼす影響と経年的な品質確保の重要性に関する考え方がしっかり根付いていると感じます。これらの意識が、最終的には動物実験の最適化や実験動物の使用削減につながっているのだらうと思います。

バイオ医薬品に限らず医薬品開発においては、10 年ほど前までは臨床移行してから、予期せぬ安全性の問題で臨床開発が停滞もしくは中止するというケースが数多くありました。しかし、最近ではこうした予測不能な問題の発生が減ってきたことは、われわれにとっては大変喜ばしいことです。特にバイオ医薬品に関しては、創薬の早期の段階でターゲットの生物学的情報（バイオロジー）をできるだけ追求して、そのデータから予測するリスクアセスメントの精度が非常に高度になってきたと思います。これらのターゲット・アセスメントを重視することによって、今後も安全性の高い有益な製品が数多く出てくるのだらうと考えています。

わが国のバイオ医薬品開発における弱みを考えると、私自身の反省も含めて、たくさんあるように思います。

例えば、日本人というのはもともと非常に愚直で、発明家の素質が高い人種だと思っています。しかし、いざ新規の試験系や評価系を立ち上げたり、自ら採用したり、また積極的にコミットしていくことには、とても慎重です。こうした挑戦的な手法開発やデータの蓄積であるとか、横のつながりによる協働作業に私心を捨てるのが苦手で、そこには企業同士のいろいろな思惑も絡んで、スピード感を持った大きな進展とはなりません。その結果、欧米の研究が多くの点で先行してしまい、結局は人任せな追認で済ませてしまう機会がまだまだ多いように思います。

社会やパブリックヘルスへの貢献というよりは、まずは自社での利益を優先して考えてしまいがちなところが、少し欧米の研究者と違う部分ではないでしょうか。それらは、わが国の研究姿勢の弱みにつながっているように感じています。

実際、ICH EWG での議論のもととなる研究データは、必ずしも国家的なプロジェクトによって集められた膨大なデータばかりではありません。関連企業や CRO の一部の研究者が主導して、ヒューマンネットワークを利用して集めた実践的な知識や経験が蓄積され、新たなガイドラインの方向付けに大きな支えとなっていることを、ICH 活動をする中で実感しました。

津田 ありがとうございます。最後に、バイオに関する品質の最新の動きと、またわが国の強みと弱みについて、川崎先生からお願いいたします。

川崎 バイオ医薬品、特に遺伝子組換えタンパク質などに限定しますと、承認品目数はここ数年急速に増えています。しかし、残念ながらそのほとんどは海外からの導入品で、2010 年以降、日本発のバイオ医薬品は、エポエチンカップとモガムリズマブの 2 品目にとどまっていると思います。このような現状の中で、品質分野で今、何が課題になっているか、考えてみたいと思います。

品質分野の最近の動きとして、先ほど渡部先生から ICH S6 のお話がありましたように品質分野でも、ICH Q11「原薬の開発及び製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）ガイドライン」が合意に達しました。バイオ医薬品の原薬の品質管理においても、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の考えを取り入れた、より進んだ手法の概念が示されたわけです。

Q11 は科学的な手法と、リスクマネジメントプロセスを取り入れた品質システムの中で、品質管理の考え方を示したものです。品質特性の中から対策最優先の特性、すなわち重要品質特性を特定して、対応策を構築します。その中には原材料の管理、デザインスペースの設置を含

む工程パラメータの管理、プロセス評価、工程内管理、中間体管理、最終製品の管理などが含まれ、優先順位を考慮して対応策を組み立てていきます。管理戦略の構築と運用に、プロセス解析工学や、リアルタイムリリース試験などが有用であることが示されています。ガイドラインには、開発と製造に当たっては、従来の手法を用いてもよいし、より進んだ方法を用いてもよい、組み合わせてもよいと書かれています。バイオ医薬品開発においても、より進んだ手法の考えを取り入れた医薬品開発と製造が行われていくと思います。では、何が問題なのでしょうか。

Q11に先立ち、ICH Q8、Q9などで、製剤のQbDや品質リスクマネジメントに関する考え方が示されています。化学薬品では既に企業や審査当局の間で、製剤開発におけるQbDに対する考え方の共有化が進んでいますので、原薬の開発、製造、品質管理においても、その実用化は比較的近いのではないかと思います。

しかし、バイオ医薬品については、製剤化においてQbDをとり入れるステップがあまりなかったということもあり、QbDに対する共通理解が遅れてしまったのではないかという印象をもっています。欧米では企業間でA-Mab case studyのような研究が行われたり、さまざまなシンポジウムの中でQbDをテーマとして、企業と規制当局間で意見交換が行われたりしているようです。残念ながら日本では企業も規制当局も、バイオ医薬品のQbDに対する関心は高いのですが、実際に議論する場があまりないように思います。QbDに限らず議論の場が少ないことが、バイオ医薬品のCMCにおける日本の弱みとならないように願っています。

バイオ医薬品の製造工程は長く、また、含有成分の構造と分布も複雑ですので、管理すべき品質特性は多数存在し、管理手法もさまざまです。また、バイオ製剤の場合は技術移管、製造場所や製造方法の変更などが行われると、その都度、同等性/同質性評価が要求されるので、品質管理は単純ではありません。日本のバイオ医薬品関係者は、品質管理上の課題に対する共通認識を高めることを急ぐ必要があるのではないかと思います。

2000年前後、日本のバイオ医薬品産業は非常に活発で、日本発の医薬品が多く上市されていました。日本の製薬企業にそれだけの経験、知識、技術が蓄積されていることが、わが国のバイオ医薬品開発における強みになっていくであろうと思います。今は欧米が優位に立っていますが、日本の企業のこれからの活躍に期待しています。

津田 実際のところ、わが国のバイオ医薬品開発における基礎的分野のレベルは、結構高いレベルにあると考



武田 伸一

えてよろしいでしょうか。

武田 ご指摘のように、2006年位から基礎研究の分野では、『Nature』『Cell』『Science』といった雑誌にはわが国から比較的、数多くの論文が掲載されています。一方、臨床研究などに関する成果が掲載される『The New England Journal of Medicine』や『The Lancet』になりますと、日本からの掲載論文数は非常に少ないのです。文部科学省にあっては橋渡し研究、厚生労働省でもそれと同等の研究を進めてきて、ほぼ5年が経過しましたので、その結果を見ている段階にあると思います。ただ、それらが成果を上げているかという点、十分とは言えないと考えています。

その原因の一つは、この20年間のわが国の経済的苦境にあるのではないのでしょうか。二つ目としては、これも渡部さんをご指摘されたように、わが国の最大の欠点である、ネットワーク形成が難しいことにあると思っております。したがって、多くの企業やアカデミアが協力することができれば、日本発の医薬品をもっと発展させることができるに違いないと思います。

トランスレーショナルな体制作り挑戦し始めたのですから、一度、このあたりで振り返って、21世紀の更なる戦略をきちっと立てる時期にあるのではないかと思っております。

津田 基礎的な分野について何かコメントはございますか。



渡部 一人

渡部 非臨床の薬効・薬理研究に関しては、企業においても公表が比較的早い分野です。そうした意味では特に改変抗体であるとか、次期バイオ医薬品などの技術的、メカニズム的な研究論文は数多く出ていると思います。一方、非臨床の安全性に関する研究成果は、タイムリーに研究論文として公表される機会が少ないと思います。しかし実際にはリスクアセスメントをする上で、ヒトへの外挿性の検討といった研究は、企業や研究機関の中では相当行われているのはご存じの通りです。

確かに知的財産としての新規メカニズムや分子設計などに関する研究データは、あまり公表して共有しようということにはなりません。ことヒトへの安全性、リスク評価に関する有用な知見や技術革新については、もっとオープンに皆さんで共有するべきではないかと考えています。

非臨床試験データの安全性評価とその扱い

津田 私の断片的な知識ですが、世界でも核酸医薬品の数は多くないと聞いています。ポテンシャルは大きいと思いますが、ビジネス的には抗体医薬品と比べてまだまだでしょうか。それにもかかわらず、米国のアルナイラム社という企業はかなり非臨床の動物実験をすすめており、しかもそれを公表しているという話を聞いたことがあります。

その背後には、より多くのキャピタル（資本）を獲得

できているという事情があると思います。日本ではキャピタルということになると、なかなか難しい部分があるのでしょうか。この非臨床試験の結果は、他の多くの会社が利用できるのではないかと、というようなことをある科学ジャーナリストの方はコメントしていました。

渡部 核酸医薬品に関しては、現在、非臨床評価法の適切なガイダンスがありません。製薬協も規制当局も、今後の重要な課題としていろいろな取り組みを行っている最中です。ご指摘の通り、まだ知識・経験の蓄積が乏しい非臨床試験の安全性評価に関しては、積極的に公表することで、正しい方向付けの契機にしようという動きにつながるかもしれないと期待しています。

欧米には核酸医薬に関するコンソーシアム、Oligo Safety Working Group (OSWG) という、関連企業やCRO及び規制当局からの任意メンバーで構成されている団体があり、そこが主導的な立場で非臨床安全性評価のいろいろな課題を検討しています。この協働の中から、いくつかの標準的な指針が公表されていくと思います。近年、製薬協もOSWGとの情報交換と連携を深めているところで、セミナーや学会シンポジウムを共同開催しています。

武田 確かに核酸医薬の分野ではしばしば非臨床データが公表されることがあります。

私も扱っている難病や希少疾病分野では、特に米国の場合が顕著ですが、医薬品開発に対して患者団体あるいは財団等が寄付を行う環境があります。そこで、団体から寄付を受けるために、非臨床データであってもそれを公表することが、しばしば見られます。

また、研究者や患者団体の代表の方、あるいは公的なNIH等の代表の方を含めてコンソーシアムが形成されて、比較的少数の人の意思決定によって医薬品開発が進んでいくことがよく観察されます。残念ながら、わが国の研究者がコンソーシアムに参加することは、必ずしも多くないようです。

川崎 基礎的のレベルを考えると、品質では、第一に、先端的分析技術を効果的に利用しているかどうかポイントとなると思います。QbDを進める上でプロセス解析工学（PAT）が不可欠ですが、残念ながらバイオ医薬品の分野では、このPATがまだ十分に検討されていません。今後、バイオ医薬品のPATやリアルタイムリリース試験の開発に向けて、キャピラリー電気泳動、質量分析法、あるいは表面プラズモン共鳴法などの応用が、いろいろと検討されていくのではないかと思います。新しい分析技術を取り入れることによって、古くからの課題である宿主由来タンパク質や凝集体、それらに関連して免疫原性の評価法なども改良されていくと

思います。

日本は個々の分析技術は高いと思います。ただ、武田先生もおっしゃられたようにネットワークが弱く、アカデミア研究者がバイオ医薬品開発の方向に向いていない、連続性がないということに問題があると思います。基礎研究の成果が、バイオ医薬品の開発や品質管理に向かうような流れができることが望ましいと思っています。また、試験方法に柔軟性をもたせることも検討する時期にきているのではないのでしょうか

第二に新しい基材の開発がポイントだと思います。これまでは大腸菌、CHO細胞などが主でしたが、現在、トランスジェニック動植物、特に日本オリジナルのものとしてイネやカイコなどを医薬品製造に利用する研究が進んでいます。この分野はますます進んでいくのではないかと思います。

津田 3人の先生方から共通的な問題点として、ネットワーク形成やよりオープンな情報のやりとりについてご指摘をいただきました。

それでは、今後各分野について、新しい注目すべきテーマについて伺います。

武田 希少疾患から common disease へという流れがあるとしたら、技術的なバックグラウンドとして何がそれを可能にするかを考えます。はじめに申し上げましたが、2005年以降の核酸医薬品、特にアンチセンスの発展は、細胞膜の脆弱性がポイントになっていました。しかし、common disease へ発展させて行くには、膜が脆弱でない状態でも核酸医薬品を細胞に取り込ませる必要があります。そのためには、新しい世代の核酸医薬品開発が必須です。

現在、フェーズIIIあるいはフェーズIIbに進んでいる核酸医薬品の中には、中性で毒性が低いものもありますが、こうした核酸医薬品に対して膜を通過させるための修飾を行うと、比較的健常な細胞にも取り込まれる核酸医薬品を製造することが可能になります。この課題に世界の多くのベンチャーカンパニーが挑んでおります。

医薬品開発が進んできると、安全で、なおかつ非常に幅広い細胞に対して導入ができるようになるでしょう。すると希少疾患から、がんや循環器病などに対して、新たな核酸医薬品が出てくる可能性があって、これもお話の中でご指摘があったように、今は確かにマイナーですが、将来的に発展していく余地があるように思われます。

津田 細胞膜が脆弱になる疾病を持つ方の細胞ではなくて、いわゆる common disease、一般的な細胞への取り組みには、これまでのDDSなどとはまた少し違うアプローチが必要ということでしょうか。



川崎 ナナ

武田 これはDDS以前に、核酸医薬品そのものの構造に関わることです。わが国の企業やアカデミアもかなりノウハウを持っていると思いますが、今この分野の研究がそれほど盛んであるとは言えません。

核酸の末端の修飾、あるいは構造の改変にもう1回立ち返っていただければ、多くの疾患に対して核酸医薬品が応用できる可能性が明確になるのではないかと考えております。

津田 DDSではなくて、核酸そのものを修飾したり、構造を変えることによって、ヒトの細胞に取り込まれやすくなるということですね。

今後取り組むべき、注目すべきテーマについて、渡部先生はいかがでしょう。

渡部 次世代ということで注目すべきは、Antibody Drug Conjugates (ADCs) ではないでしょうか。抗体に既存の毒素や薬剤等を付加することで、効率的に標的へ運ぶことができることから、期待するのは抗体が膜状の抗原を標的にして、機能的な作用で薬効を示すに加えて、有効性をはっきりしている既存薬剤を局所的に作用させることによって、相乗的に治療効果を得ようということです。特にがん適用の場合には、完全消失、寛解という著効を示す可能性がある1つの手法だろうと思っています。これまでも、これらADCsの開発に注力している企業も多数ありますが、まだわれわれの知識も経験も少ないのが現状です。今後、機能を増強した改変抗



津田 重城

体などを活用した様々なタイプの ADCs に関しても、幅広い安全性と有効性のデータが蓄積されることが望まれます。

もう1点は、広い意味でのバイオ医薬品に定義されている治療用のワクチン、特にペプチドワクチンと言われるものが、今後、数多く開発されて行くと思います。臨床研究も盛んに行われている領域として、多くは抗がん剤として期待されていますが、既に生体に形成されてしまったがん細胞に対して、自己免疫を活性化することによって、果たして本当に治療できるのかは、データの蓄積と科学的な証明がまだ十分ではないでしょう。しかし、がん特異的なペプチドの選定や様々な新規アジュバンドを用いて、患者さんの HLA タイプに応じた個別化治療を実現するには、大いに期待が持てるところです。もともと免疫から逃れて寛容になっている細胞に対して、薬剤そのものではなく自己免疫で治癒しようというチャレンジですから、安全性の面からは非常にメリットがあると思います。

津田 川崎先生はいかがでしょうか。

川崎 開発傾向としては、抗体医薬品開発は当分続くだろうと思います。ただし、現在のような抗腫瘍薬や免疫調整薬だけでなく、高脂血症の改善など新しい効能・効果を目指した抗体医薬品などが開発されてくるのではないかと思います。

また、既に利用されているタンパク質を、アルブミン

や Fc 部分などと融合させたり、PEG で修飾したりする製品の開発も当分続くのではないかと思います。しかし残念ながら、この分野における欧米の優位性は変わらないと思っています。ただ、日本は古くから糖鎖、ペプチド、免疫研究が強いと言われていまして、それらに関連する医薬品、糖鎖改変タンパク質やホルモン様作用を持っているペプチド医薬品、それから渡部先生からもお話がありましたが、がんペプチドワクチンを含むがん免疫療法用の医薬品などが、これから実用化されるのではないかと思います。この流れの中で、品質だけでなく非臨床薬理試験との共通テーマとして、生物活性及び薬理作用評価系の開発があげられます。改変型タンパク質やがん免疫療法用医薬品の多くはヒトへの特異性が高く、適切な動物モデルがないことが多いのですが、生物活性や薬理作用の延長線上に有害反応が表れることがあるので、評価系の開発は重要であると思います。

津田 武田先生にお聞きしたいのですが、研究対象である難病、希少性のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに関して、国際的なネットワークにも関わっておられるというお話でした。それはどのようなネットワークなのでしょう。

武田 各論に立ち入ることになりますが、ご質問をいただきましたので解説をさせていただきたいと思います。

筋ジストロフィーの医療分野では、20年ほど治験は行われておりませんでした。医療として、人工呼吸器の普及であるとか、あるいは心不全や呼吸器不全に対する治療に進歩がありましたが、新たに治験や臨床研究を考えたとしても、20年のギャップは非常に大きなものがあり、全く新しいことをいくつか準備する必要があります。一つは患者さんの登録制度です。希少疾患のため DMD の場合、国内に4000人位しか患者さんがいらっしゃらない。しかも塩基配列特異的なアンチセンスですと、4000人の中の更に限られた方々が対象になります。DMD の患者さん登録制度は、正確な遺伝子診断と簡略な臨床情報からなっています。ヨーロッパには、TREAT-NMD という遺伝性神経筋疾患の治療法を開発するための国際研究グループがあります。私自身が2007年1月開催された設立総会に参加していたこともあり、帰国後すぐに、日本にも TREAT-NMD のような登録制度を作らなければ将来治療ができないだろうと思い、準備を開始しました。ただ幸いなことに、今年5月の段階で、930人の DMD 患者さんに、完全な登録をいただいています。

もう一つは、臨床評価です。20年程治験がなかったとお話ししましたが、アンチセンスの場合に、医薬品の

効果をどのように評価するかというガイドラインを作っていく必要があります。患者さんについてもどのように臨床評価をして、何をプライマリーのアウトカムにし、何をセカンダリーのアウトカムにするのか検討しなければなりません。

20年間近く治験をやっていないことは、標準的な評価基準がないことを意味します。そこで私たちは、アメリカを中心に活動している CINRG という国際的な治療開発研究のグループに、2007年から参加しました。このグループの活動の中心は定量的な筋力の評価です。私たちが取り組んでいる筋ジストロフィーは、次第に筋力が低下していく病気です。したがって、筋力を定量的に評価することが極めて重要で、幸いにして日本に導入することができました。

次の課題は、希少疾患での経験をどのように、患者数の多い疾患分野に応用できるかです。がんにおいて抗がん剤の感受性遺伝子の SNPs などから考えると、希少疾患と common disease の隔たりは、最初に考えられていたほどは大きくなく、希少疾患で得たノウハウが common disease についても役に立つのではないかと考えています。

21世紀の大きな問題は精神疾患です。うつ病の患者数が非常に多く統合性失調症に関しても難治性で、各薬剤に抵抗する症例も数多く経験されます。そうした疾患の医薬品開発を進めていくには、希少疾患で培われたような患者登録を準備する、また、どのように標準的な臨床評価を行うかが、極めて大事になると思っています。

津田 別の話題で、英国の TGN1412 事件について伺います。生物製剤の動物実験結果の解釈は、種差などもあり、難しい問題です。これは6年前に発生した事例ですが、2011年の DIA 年次会合（米国）においても、だいぶ忘れられているという講演をされる方がいました。

この事例については、すぐイギリス政府が対応のための会議を開催し、新しい考え方が提唱されたと思います。その後の状況は如何でしょうか。

渡部 TGN の薬害問題は、非常に大きな社会問題になりました。しかし最近では、だんだん話題に上らなくなったのも事実だと思います。ただ、非臨床の安全性評価の現場では、この事件は大きな教訓になっていますし、動物実験の価値と限界を改めて見直す機会になり、多くの新しい手法や考え方が生まれてきたと思っています。

冒頭で申し上げた創業の早期で行うターゲット・アセスメントにおいて、薬理作用、メカニズムからどういったリスク、懸念が考えられるかを徹底的に洗い出すような仕組みが根付いたのも、TGN 事件が大きな契機でした。TGN ではヒトで予期せぬサイトカイン・シンドロー

ムという非常に重篤な症状を引き起こしたわけですが、現在ではヒトの全血細胞を用いた *in vitro* アッセイで、抗体医薬品によるサイトカイン放出のリスク強度を予測するシステムは、ほぼ確立しています。

また、一部のバイオ医薬品において動物実験の無毒性量 (NOAEL) のみではヒトリスクを過小評価する可能性が現実となったことから、これらの動物実験の限界を踏まえて、初めてヒトに投与する際にどれだけ安全性を確保できるかという議論がされました。その結果、MABEL^{注)} という最少の薬効が示される投与量を予測して、慎重に臨床の開始用量を設定するというアプローチが提唱されるようになりました。一般的にはバイオロジーが不明確な新規標的薬やアゴニスト活性が非常に高い薬剤、もしくは構造改変などによる重大な影響が懸念されるケースなどに適用されます。しかし、実際にはこれらのケース以外にも、非臨床で特には毒性変化は認められないものの、治験の増量計画や試験期間が増大するのは否めませんが、ヒトのリスク回避のために MABEL アプローチを採用することは、抗体医薬品では少なからず経験しています。

医薬品開発のために必要なネットワーク作りと人材育成

津田 ありがとうございます。一口にバイオ医薬品といっても実はかなり多様で、今いろいろな分野の話が出ました。ここからは少し自由にお話をさせていただきます。

先ほど日本の場合にはどうしてもネットワークや自由でオープンなコンソーシアムや、いわゆるボランタリーな集まりなどがなかなかできないことが指摘されました。わが国において、今後バイオ医薬品の開発を更に活性化させるためには、どのような環境整備が望まれるとお考えでしょうか。

川崎 私ども国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）では、先端医療開発特区、いわゆるスーパー特区における薬事上の課題抽出及び対応方策の検討を行う調査研究を実施しております。ここでは9名の調査研究員が、スーパー特区に採択された研究者からの薬事相談等を通して、再生医療、医療機器、医薬品及び複数の領域にまたがる製品を実用化に結び付ける途中に存在する隘路を見つけ、対応策を考えるという研究活動を行っています。

この活動の中で、新規なバイオ医薬品の開発を活性化させるために必要なこととしてアカデミア研究者と審査

注) Minimum Anticipated Biological Effect Level : 最小予測生物学的影響量

側との間で科学的議論を行い品質・安全性・有効性評価要件を明らかにする環境が挙げられています。特に、がんワクチン、次世代感染症ワクチン、アジュバント開発において必要あるとのことでした。

また、バイオ医薬品に限ったことではありませんが、アカデミアと製薬企業との連携も重要とのことでした。アカデミアが開発した技術や発見したシーズの技術移管のタイミングが重要であること、アカデミアと企業の価値観の違いを相互に理解しなければいけないこと、また、臨床研究にとどまるのではなく、治験に向けた開発計画を立てるにはノウハウが必要であり、それぞれの役割分担を明確にしなければいけないと述べています。

バイオ医薬品の品質に関しては、治験薬の製造から最終的な商用製品の製造に至るまで、同等性/同種性評価を含め、品質要件が高度で複雑になっています。経験豊富な企業以外が対応するのは大変難しいと思いますので、マネジメント能力のある人、あるいはレギュラトリーサイエンスを理解している人を適切に配置することが重要ではないでしょうか。つまりネットワークに続く第2の課題は、人材の育成、適切な役割分担と協力、そのための環境整備ではないかと思えます。

津田 ありがとうございます。

今後のわが国におけるバイオ技術を更に活性化させるために、ネットワークの他には何が求められるのでしょうか。

武田 今、川崎先生からお話がありましたが、私どももスーパー特区で国立衛研の皆様が大変お世話になっております。スーパー特区に設定された課題についてアドバイスをしていただき、その進行経過についても検討をいただいています。その過程では、川崎先生からご指摘がありましたように、アカデミアと企業の連携が極めて重要かと思えます。

二番目は、特に核酸医薬品を使った場合に、医薬品そのものをどのように評価していくのかコンセンサスを国立衛研の皆様にお世話いただくこととなります。あるいはPMDAと私どもの間で人事交流を含む建設的なプログラムを構成していく必要があります。それについては厚生労働省のご配慮も必要になります。

おそらく日本国内の研究者たちはいろいろなシーズを持っているだろうと思います。産官学でコンソーシアムを組み立てることにより、これまで苦労を重ねてきたレギュレーションや品質管理の問題を効率的に解決することができれば、初めて外国に勝てるような大きな発展に結び付けることができるのではないのでしょうか。

バイオ医薬品の高価値は、HTAで問われる

津田 武田先生のご研究はウイルスを使った細胞導入でしょうか。

武田 はい、長い間、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療研究に従事してきましたが、近年はモデル動物を用いたアンチセンスの有効性に関する研究を中心として、幹細胞を用いた再生移植治療の研究も並行して進めています。

皆さんもご存じのように、ウイルスベクターを使った遺伝子導入の場合は、担体となるウイルスベクターの種類にもよりますが、発現の有効性自体は非常に高いのですが、免疫応答が起こって遺伝子が発現した細胞はその後、排除されていくことが多いのです。

ところがアンチセンスを使った治療では、遺伝子発現が制御された細胞が排除されることが少ないのです。おそらく細胞生物学的な背景に、私どもが知らない事象があるのかも知れません。

津田 ありがとうございます。渡部先生はわが国のバイオ医薬品開発の活性化のためには、どのようなことが必要とお考えですか。

渡部 近頃、川崎先生から抗抗体測定法の標準化を目指した研究事業への参画を呼びかけていただいたのに、製薬メーカーの応募が思うように進まず、大変申し訳なく思っています。こうした基礎的な基盤技術を整えるという重要な研究に、企業が積極的にコミットできていないのが現状だと思います。今後、製薬協活動を通していろいろな働きかけを続けていきます。

既にいろいろなお話が出ている中で、製薬企業の立場として創薬開発を今後活性化させるという視点から考えると、臨床での有効性及び安全性の予測精度を上げるために何をすべきかという点に、全て集約されると思っています。そのためには2つの相異なるアプローチを進めることが重要ではないでしょうか。

まず1つは、従来の動物実験に頼らずヒト試料、特に患者さんのいろいろなサンプルを有効活用して、*in vitro*での予測性の精度を上げるということです。この点に関して、産官学の連携という基盤を是非作っていきたい、われわれも目指していきたいと思えます。

特にヒトiPS細胞の利用も、これまで心機能、肝、もしくは神経系などへの応用が進んでいますが、バイオ医薬品に関連するヒトにおける免疫系への影響や免疫原性であるとか、これらに関連する過剰な反応に対するリスクアセスメントへの応用というのも、大変価値があり、現実的に十分に確立し得ると思っています。これら代替法の可能性を探ることは、3Rsの原則と動物実験の価値

と限界の観点からも、常に意識しなければなりません。

もう一方では、武田先生からお話があった筋ジストロフィーのような難治性の病気に対する革新的な治療薬を開発するためには、患者さんの発症から経年的な病状の進行を模倣できるような、本当の意味でヒトの病態をミミックする疾患モデルの開発が必要です。現実的には容易なことではなく、産官学の連携で地道な研究努力と大規模な検証が不可欠になりますが、今後バイオ医薬品のデザインはますます複雑化して、既存の試験系もしくは今現存する動物種では、正しく有効性の評価やリスクアセスメントできなくなることは明らかです。そのためにも新たな疾患モデル、例えばトランスジェニックに加えてヒトの免疫系を移植・定着させたようなヒト化マウスであるとか、マーマセットの遺伝子改変動物を応用した疾患モデルを作るといったアプローチも、わが国のバイオ医薬品開発の活性化には有効であろうと考えます。

全く違う観点からもう1つ、個人的に興味を持って勉強させていただいている分野ですが、ヘルス・テクノロジー・アセスメント (HTA) という視点です。日本では公的な指針や体制作りはまだ検討段階です。今盛んに議論されていますが、医薬品開発を活性化する上で、欧米での現行の HTA に対する考え方に比べて、日本国内でより製品化しやすい医療技術評価の体制や保健医療の財政を国策として考えることは、大きなポイントではないかと思えます。特にバイオ医薬をはじめとする高額な薬剤・医療サービスにおいて、適切な HTA のあり方は大変重要な課題です。

津田 イギリスの HTA のようなシステムを考えると、この新薬は駄目、この新薬は良いという対応の仕方は、日本の文化にはなじまないのではないかと思います。しかし、HTA のようなシステムは、これから皆さんが目指すところでしょう。

先ほど話題になりましたネットワークのお話ですが、産官学連携はいろいろなところで取り上げられています。主に大学あるいは国立研究所の先生が見つけた知見が、外国で製品化されて、後に日本に持ち込まれるという例は、とても残念です。

産官学の連携は各省庁もいろいろ取り組んでいます。成果がなかなか見られていないようです。

全体的にどう活性化するか、あるいは特に産官学の協調やネットワークという観点から、武田先生いかがでしょうか。

武田 私どもは現在、独立行政法人ですが、長い間、厚労省国立精神・神経医療研究センターに属しておりましたし、私自身は15年間厚労省、更にセンターの事業として引き継がれた研究班の主任研究者を務めています。

す。その上で、ご指摘があった産官学連携をスムーズにするために、先ほど申し上げた患者さん登録と臨床評価に取り組みたいです。このような基盤整備があれば、シーズが出てきた場合に国内で十分治験をしていたりすることができると考えます。

ただ、希少疾患の特性が影響しますが、初期の取り組みだけでは、とても開発した医薬品を市販まで持っていくことはできません。希少疾患の場合には、国内だけでフェーズIIIまで持っていくことは非常に難しいので、早期の段階から国際共同治験を準備する必要があります。あらかじめ、東アジアの各国と準備を進めておいて、フェーズII、場合によってはフェーズIから国を超えて国際共同治験をすることによって、医薬品の開発を促進し、実際に市販に結び付けることができると感じております。

こうした考え方は、希少疾患のみではなく、他の common disease にも必ず役立つはずで、早くから国際的な視野を持つことが、わが国が生き延びていけるほぼ唯一の道ではないかと感じております。

新規な医薬品開発には、産官学の協働と人材ネットワークが

津田 ありがとうございます。日本にも患者団体が以前よりは増えてきました。当財団でも、機会があるごとに研修会でご講演いただいています。リーダーの方の個人商店的な色彩があるのではないかと見られる団体も結構あるようです。欧米ではその多くが組織化されていて、製薬会社との COI (利益相反) として、その活動や会計内容などをすべて公表して活動しています。

以前、多発性硬化症の患者さんだったと思うのですが、日本人ではなくても東アジアの患者さんのデータがあれば、日本の審査でそのデータを活用して早く承認し、その代わり承認条件を付けて市販後に日本の患者さんでの有効性、安全性をフォローしてはどうかとの提案があって少し驚いたのですが、患者さんの会の方では、おそらくそういう事例があったと思うのです。例えば中国か韓国ではある程度臨床はやられているけれども、日本ではいろいろな理由で難しい。だからその病気の方にとって compassionate use ではなく、正式のルートでなかなか承認された医薬品が得られない。東アジアで得られているデータの活用という考えについては武田先生、いかがでしょうか。

武田 希少疾患では、しばしば遭遇する事象ではないかと思えます。ただ、そうした問題を考える場合には、各国でその病気の自然歴といえますか、ヒストリカル・コントロールが均一であることが前提になるかと思いま

す。

国ごとにその疾患の臨床像が違っていれば、当然国を超えて連携することは難しくなります。ただ、今お話があった多発性硬化症の場合には、確かに患者さんの発症頻度は国によって違ってはいますが、以前から緯度による差があると言われております。しかし臨床像については、おそらく同じであると思いますので、お互いの病気の自然歴について確認ができるのであれば、国を超えた治験成績を、医薬品を申請する場合に使わせていただく、あるいはICH GCP 基準に基づくような新しい形の臨床研究に結び付けることが可能になると思います。医薬品を患者さんに届けるということを最初から目標として、非臨床、臨床を組むということが非常に大事で、そこに更に「国際」というキーワードを付け加えることが、将来の発展のもとになるだろうと思われま

津田 渡部先生からは、産官学の連携と、欧米に学んで日本でよりネットワークを活性化するには、どのような手法があるか、お話しいただけますか。

渡部 私は製薬協の活動を通して、厚労省の研究班やICHの活動に参加させていただいておりますので、個人的には案外連携がうまくいっているのかなと感じている部分は正直あります。ただ、今、各製薬メーカーの基礎研究に携わっている多くの方が同じような感覚を持っているかという、そうではないというのが現実だと思います。具体的に基礎分野において、産官学の連携の中で最も興味を引くのはバイオマーカー探索だと思います。バイオマーカーは非常に重要で、各社、各研究機関が独自に取り扱っています。もしそれらをタイムリーに持ち寄ることができれば素晴らしい成果に結びつくと思います。

津田 アメリカには、バイオマーカーのコンソーシアムがいくつかありますね。日本の場合はどうなのでしょう。バイオマーカーの重要性は、いろいろなところで取り上げられています。最近もアルツハイマー病のバイオマーカーに関するニュースを聞きました。

渡部 厚労省でも非臨床のバイオマーカーに関する研究班があつて数年間、活動を続けているのですが、なかなか実態として新規バイオマーカーを協働で探索するというような活動にはなっていません。残念ながら世界の現状とその動向を調査したり、意見交換レベルで終わっています。ここで検討されたことを、実際に産官学でデータを蓄積するための活動として立ち上げるのは、私自身どういう方法が一番有効なのかは正直わかりません。未知への挑戦として、産官学が共通の目標に向かって取り組める土壌と仕組みができると、多くの方が積極的に参加される機会になるだろうと思います。

津田 先ほど武田先生から東アジアの協力、更に国際的な共同治験といったお話がありました。確かアジア治験については、5～6年前にPMDAがかなり力を入れて推奨し、主に国内のメーカーが呼応して進めてきたと聞いています。しかし、聞いたところではあまり良い結果が出なかったようです。少なくともあの時期期待されていたような、韓国人は日本人と同等に扱って大丈夫であることを示すようなシグナルは出てこなかったと思います。

では全般的な開発の活性化について、川崎先生からお願いいたします。

川崎 産官学の連携の強化がやはり鍵であると思います。アカデミアが研究活動の中で追求していることと、企業が企業活動として行っていることと、規制側の要件が一致していないところがあるので、それぞれが求めていることを理解できるように連携する機会が必要であると思っています。

昨年、薬事戦略相談が立ち上がりましたが、バイオ医薬品に限らず新規な製品の開発に大いに役立ってくれることを期待しています。

品質の面でも、先ほど渡部先生がご指摘くださったように、開発過程に共通して存在する課題を解決するための共同研究は重要であると思っています。しかし、残念ながらその機会はあまりなく、ヒューマンサイエンス振興財団の政策創薬マッチング研究事業ぐらいしかないのではないかと思います。このような研究事業が拡大されることを期待します。

少ない機会ではありますが、私たちは企業、大学の研究者と共にバイオ医薬品開発につながる解析手法の開発と試験法の標準化を進めております。また、研究対象としてバイオ医薬品に興味を持ってくださる方がだんだん増えてきて、薬学以外のアカデミアの先生方や、質量分析学会などの団体なども、バイオ医薬品開発と品質評価に高い関心をもってくださっていますので、様々な方々と積極的に交流を深めながら研究活動を展開することが、バイオ医薬品開発の活性化にもつながると思っています。

津田 最後に、各先生から一言ずついただいてこの座談会のまとめにしたいと思います。

武田 自由に発言させていただいて、大変感謝しております。核酸医薬品をこれ以上発展させるためには、言うまでもなくブレークスルーが必要です。細胞まで運ぶデリバリー、細胞に到達してから、どうやって細胞の中に入るかというメカニズムを解明して新しい核酸医薬品を開発することによってブレークスルーにつながると思います。

ただ、同時に連携の作業をしていかなければいけません。連携は開発の各レベルで行っていく必要があると思っております。一番目が疾患モデル動物の開発であり、それが新たな非臨床試験を可能にします。実は中外製薬さんに手伝っていただいて、筋ジストロフィーのイヌという素晴らしい疾患モデルを作っていただくことができました。私たちは今、マーマセットで疾患モデルを作ろうとしています。特に霊長類のモデルを持つことが医薬品開発の上では大事であると思っております。

二番目はヒトの試料についてです。実は6か所のナショナルセンターでバイオリソースを共通管理することを準備しており、先日も日経新聞でヒトのゲノムを集めるというニュースが掲載されました。また、ゲノムだけではなくてウェットな試料を集めることも検討しております。こうした試料を通してバイオマーカーを開発し、治療開発の基盤になると思っております。

三番目は、PETを用いたマイクロドージングです。これについても薬学部を含む研究機関と医療機関で連携体制を作る必要がありますが、PETを用いたマイクロドージングが新たな臨床試験のヒナ型になると思っております。それが早期探索臨床試験で一番注目された理由ではないでしょうか。

最後は、これまでに申し上げたアジアを中心とした国際連携です。少なくとも希少疾患の分野では、患者さんの数が大事だという共通認識があり、DMDを始めとする希少疾患では人種を超えて疾患の臨床像が同じであるということは既にわかっておりますので、連携できると思っております。希少疾患について、早期から国際的な共同研究を行うことができれば、common diseaseにも大きなインパクトを与えられると言うのが私の予想です。

津田 どうもありがとうございました。先ほどのイヌの疾患モデルについて、もう少し教えていただけますか。

武田 私たちは長年非臨床試験を行ってきましたが、渡部先生にも指摘されましたように、よい疾患モデル動物を持つことが重要です。筋ジストロフィーの分野でもマウスについては数々のモデルがありますが、ヒトへの応用を考える場合に、マウスの結果を直接ヒトに応用することは容易ではなく、いわゆる中型動物と呼ばれるモデル動物を持つことが必要です。筋ジストロフィーの場合、幸いに自然界にイヌモデルがいました。そこで中外製薬さんに手伝っていただき、米国で見出されたゴールデンレトリバー犬の筋ジストロフィー犬の遺伝子をビーグルに導入することができたことから、非臨床の研究を進めることができました。特にエクソン・スキッピングの成果は、筋ジストロフィーモデル動物において始めてproof of conceptを提出したとの評価を受けています。

将来、霊長類でモデルを持つことができれば、更に有意義なことです。

渡部 先ほど申し上げたとおり、臨床への予測性を上げることがわれわれの究極の使命です。それを最終的に検証するためには、武田先生をはじめとする、臨床現場の先生方との連携は欠かせません。われわれが用いている評価系の有用性を確認するには、臨床実績からの長期的フォロー、フィードバックが必要だという認識を持つことです。今後、臨床とのコミュニケーションをより深めなければ、これからの新規バイオ医薬品の開発において、われわれができて非臨床での評価は限られてくると思っております。そうした自覚をもって、現有の技術や評価法の見極めをしながら、新たな手法の開発を進めていかなければならないと思っております。

患者さん、社会に理解されて共感を得ることが、われわれレギュラトリーサイエンスを実施する者の最終的な目標です。この目標を常に忘れずに、非臨床から治験の進行及び医療現場の支えになっていきたいと思っております。

津田 では、川崎先生に最後お願いしたいのですが、最近話題になっているバイオシミラーについて少しお話をいただけますか。

川崎 バイオシミラー開発と規制環境の整備はヨーロッパで先行しました。日本でも平成21年にバイオ後続品に関するガイドラインが相続いて発出され現在までにバイオ後続品2製品が承認されています。また、現在2製品が承認申請中だと思います。最近、米国もバイオシミラーに関するドラフトガイダンスを公開しましたので、バイオシミラー開発は益々活発になると思います。特に欧州では、2013年以降抗体医薬品が続々と特許期間満了の時期を迎えますので、抗体のバイオ後続品が開発されてくると思います。

津田 少し脇にそれてしまいましたが、バイオ医薬品の活性化、品質分野から、産官学の連携等を含めて、最後をお願いいたします。

川崎 両先生にまともていただきましたので私から申し上げることはありませんが、有効性、安全性を担保することが品質分野の役割であると思っておりますので、本日は臨床、非臨床の先生方から現状や今後の課題などいろいろと教示いただきましたことに、感謝を申し上げます。

レギュラトリーサイエンスについて渡部先生が述べておられましたが、私もレギュラトリーサイエンスにかかわる研究者として、本日お示しいただいた課題等を理解して、産官学の連携や品質評価に関する研究活動につなげていきたいと思っております。

津田 各分野の先生方から、わが国における今後のバイオ医薬品の開発について、いろいろなお話をいただきました。印象に残ったのはネットワーク構築についての話題です。特にアジアとどのようなネットワークを作っていくのか、また国内での様々なネットワーク作りも大切だと思いました。

いろいろな分野で言われていますが、日本は基礎的な分野のポテンシャルは非常に高く、いろいろ良い技術や

ノウハウがあると思いますので、是非、これが難病をはじめ患者さんたちの役に立つ、すなわち、早く製品に結実することが期待されます。各先生もこれからそのような製品開発のためのネットワークの中核になっていかれるかと思っていますので、今後またのご活躍を期待させていただきます。

本日はありがとうございました。

<<出席者紹介>>

川崎 ナナ：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
 1986年 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了
 1986年 国立衛生試験所生物化学部（現 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部）
 1996年 米国・ジョーンズホプキンス大学客員研究員
 1997年 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部主任研究官
 1998年 同 第一室長
 2010年 現職

武田 伸一：国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター長、神経研究所 遺伝子疾患治療研究部長（併任）
 1981年 信州大学大学院博士課程修了（医学博士）
 1984年 信州大学第三内科（助手）勤務
 1987年 フランス・パストゥール研究所 博士研究員
 1992年 国立精神・神経センター神経研究所 室長
 2000年 同研究所 遺伝子疾患治療研究部長
 2008年 トランスレーショナル・メディカルセンター長併任
 2010年 独立行政法人化に移行し、（独）国立精神・神経医療研究センターに名称変更
 現職

渡部 一人：中外製薬株式会社 研究本部 安全性研究部 主幹研究員
 1983年 麻布大学 環境保健学部卒業
 1983年 中外製薬株式会社 開発研究所 安全性センター
 1990年 同 安全性研究所 安全性推進室
 2002年 同 安全性研究部 グループマネージャー
 2003年 （財）実験動物中央研究所（出向）
 2005年 中外製薬株式会社 安全性研究部 グループマネージャー
 2008年 同 安全性研究部 プリンシパルサイエンティスト
 2011年 現職

津田 重城：一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 専務理事
 1983年 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了
 1983年 厚生省入省
 1989年 経済協力開発機構（OECD）派遣
 1992年 厚生省薬務局安全課課長補佐
 2004年 医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課長
 2007年 厚生労働省退職
 2007年 （財）日本公定書協会学術・研修部長
 2009年 （財）日本公定書協会常務理事
 2012年 現職

抗体医薬品のバイオ後続品の 将来展望

KAWASAKI NANA / ISHII AKIKO

川崎ナナ/石井明子

●国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

要旨 抗体医薬品の市場規模は拡大を続け、世界の医薬品市場の上位を抗体医薬品が占めるようになってきた。2000年前後に日米欧で承認された抗体医薬品製品の多くが特許期間満了となる時期を迎え、世界中で抗体医薬品のバイオ後続品/biosimilars 開発への関心が高まっている。また、薬価の高い抗体医薬品の普及は、患者の経済的負担を増大させていることから、7割の薬価で供給されるバイオ後続品の普及は、患者の経済的負担を軽減させる効果があると期待されている。本稿では、我が国におけるバイオ後続品に対する規制要件と承認状況、並びに抗体医薬品バイオ後続品の展望を概説する。

はじめに

初めてのモノクローナル抗体医薬品ムロモナブ-CD3 が誕生してから四半世紀が経過し、世界保健機関 (WHO) の国際一般名 (INN) リストに記載されている抗体医薬品は 200 品目を超えている。そのうち約 30 品目は日米欧のいずれかの国で上市されるようになり、抗体医薬品の市場規模は急速に拡大している。承認されている抗体医薬品の多くは免疫調節薬もしくは抗腫瘍薬であり、関節リウマチ・乾癬等の自己免疫疾患や、B 細胞性非ホジキンリンパ腫、結腸・直腸癌、乳癌等の治療に効果を発揮している。最近では、これまで有効な治療法がなかった全身性エリテマトーデスに対する抗体医薬品や、高脂血症など生活習慣病治療薬としての抗体医薬品開発が進むなど、幅広いニーズに応える医薬品として抗体医薬品への期待は益々高まっている。

一方、抗体医薬品を含め、バイオ医薬品の薬価

は高く設定されていることから、バイオ医薬品の普及は患者への経済的負担の増大にもつながっており、高額な薬価は社会的問題として考えられるようになってきた。その中で、1990 年前後に開発された初期のバイオ医薬品の特許期間・再審査期間が終了し、非臨床および臨床試験を簡略化することにより、低コストでの開発が期待できるバイオ後続品/biosimilars* に世界的な注目が集まるようになった。2013 年以降は大型抗体医薬品の特許が相次いで終了することから、抗体医薬品のバイオ後続品/biosimilars への関心が高まっている。

■バイオ後続品とは

バイオ後続品とは、「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) と同等/同質の品質、安全性、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」のことである。平成 21 年 3 月に厚生労働省よりバイオ後続品に関する一連の通知が発出され、この中で我が国におけるバイオ後続品に対する考え方が示された¹⁻⁵⁾。

「バイオテクノロジー応用医薬品」とは、遺伝子組換え技術および細胞培養技術を応用して製造される医薬品のことであり、通例、目的物質をコードする遺伝子を導入した細胞を培養し、培養上清あるいは細胞抽出液から目的物質を精製、製剤化することにより製造される。「新有効成分含有医薬品」、すなわち、既承認医薬品およ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、として製造販売承認申請される場合は、特性（構造、物理的・化学的性質、生物学的性質および不純物）解析、安定性試験および品質管理方法等、並びに非臨床・臨床試験による安全性・有効性評価結果に関するデータが要求される。

これに対してバイオ後続品は、新有効成分含有医薬品を開発した業者とは「異なる製造販売業者」が、独自に宿主・ベクター、セルバンク、培養・精製工程、および製剤化工程を構築して製造する医薬品である。バイオ後続品として製造販売承認申請する場合は、新有効成分含有医薬品と同様に、特性解析、安定性評価、および品質管理方法の設定等が要求され、さらに、先行バイオ医薬品と「同等/同質の品質、安全性、有効性」を有するこ

とを示すデータが求められる。

同等/同質とは、必ずしも製品の品質特性が全く同じであることを意味するものではない⁶⁾。製品間の類似性が高いこと、並びに品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。バイオ後続品開発においては、先行バイオ医薬品との品質比較試験、非臨床試験として薬理作用の比較試験および毒性試験、臨床試験としては概ね臨床薬物動態 (PK) 試験、薬力学 (PD) 試験、PK-PD および有効性、安全性の比較試験データを基に、同等/同質性の有無が判定される。

■ジェネリック医薬品との違い

ジェネリック医薬品とは、すでに承認されている医薬品と有効成分、投与経路、用法・用量、効能・効果が同一の医薬品のことであり、ジェネリック医薬品の対象は主に化学薬品である。化学薬品の場合は、理化学的手法等により既存品との有効成分の同一性を検証することが可能であり、多くの場合、先発品との不純物プロファイルの比較を含む特性解析結果から、非臨床試験により毒性を評価すべき不純物が含まれないことを示すことができる。製造販売承認申請にあたって、適切な品質評価結果と生物学的同等性を示すことができれば、非臨床試験・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要とされない。臨床での化学薬品の使用に際しては、処方箋に「変更不可」となっていないければ、先発品からジェネリック医薬品への代替調剤が可能である。

これに対して、バイオ医薬品の有効成分は、一般に分子量が大きく構造が複雑で、かつ分子多様性が存在するために、先行品とバイオ後続品との間で同一性を検証することは容易ではない。また、毒性や許容範囲が明らかになっていない不純物も多いので、バイオ後続品開発には、非臨床・臨床試験を含む、先行バイオ医薬品との同等性/同質性の検証と非臨床の毒性試験が要求される。さら

*459 頁脚注：「先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性、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」に対する呼称と規制要件は日本、米国、欧州、カナダおよび WHO 等で異なっている。米国では Biosimilars、欧州では Similar Biological Medicinal Products、カナダでは Subsequent Entry Biologics (SEBs)、WHO では Similar Biotherapeutic Products (SBPs) が用いられている。Biosimilar は主に欧米で用いられている呼称であり、日本国内では、薬事上はバイオ後続品が正式な呼称である。本稿では、国内規制および製品に関してはバイオ後続品を用い、海外を含む規制および製品に関してはバイオ後続品/biosimilars を用いて解説する。

に、免疫原性などはヒトに投与しなければ評価が難しく、治験で得られる情報に限りがあること、安全性に関して販売後に集積される要素もある。バイオ後続品の使用にあたっては有害事象のトレーサビリティを確保する必要性があり、一連の治療期間内において、先行品との混用や代替は避ける必要があるとされている。このように、バイオ後続品とジェネリック医薬品は、開発・販売承認申請においても、使用方法においても、薬事上は明確に区別されている。

■これまでに開発されたバイオ後続品

我が国では、規制上、バイオ後続品の製造販売承認申請は、先行バイオ医薬品の再審査期間の満了等をもって可能となるとされている。再審査期間は新有効成分含有医薬品の場合8年、希少疾病用医薬品や長期の薬剤疫学調査が必要とされる医薬品は10年である。したがって、我が国では現在、2000年初期までに承認されたバイオ医薬品が開発の対象となり得る。

我が国ではこれまでに、成長ホルモン（一般名ソマトロピン）製剤であるジェノトロピン[®]およびエリスロポエチン（一般名エポエチンアルファ）製剤であるエスポー[®]を先行品とする2品目のバイオ後続品が承認されている（表1）。ジェノトロピン[®]のバイオ後続品は、ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」および同10mg「サンド」であり、2009年に承認されている。関連製品は欧米ではOmnitrope[®]の製品名で販売されている。欧米では別の成長ホルモン製剤Humatrope[®]のbiosimilarとしてValtropin[®]が承認されているが、日本では承認されていない。エリスロポエチン製剤エスポー[®]の後続品は、エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」他である。エリスロポエチン類のbiosimilarとして欧州では、Eprex[®]/Erypo[®]を参照品として、5製品が承認されているが、米国ではエリスロポエチン類のbiosimilarは販売されていない。

日本では、先行バイオ医薬品が複数の効能・効

果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であり、他の効能・効果においても薬理的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合がある。また、先行バイオ医薬品に含まれていない効能でも、別途臨床試験を実施した上で追加される可能性があるとされている。ジェノトロピン[®]のバイオ後続品であるソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」および同10mg「サンド」の効能・効果は、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）および成人の重症成長ホルモン分泌不全症の治療である。プラダー・ウィリー症候群並びにSGA（small-for-gestational age）については、ジェノトロピン[®]の効能・効果に含まれているが、ソマトロピンBS皮下注「サンド」には含まれていない。一方、バイオ後続品であるエポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」の効能・効果は、先行品エスポー[®]注射液と同様、透析施行中の腎性貧血および未熟児貧血治療である。

この他に、ヨーロッパでは2008年、顆粒球コロニー刺激因子（日本での関連医薬品一般名フィルグラスチム）製剤であるNeupogen[®]のbiosimilarが次々に承認され、現在6製品が承認されている（表1）。日本国内では、2011年12月に富士製薬と持田製薬が共同で、また、2012年3月14日に興和テバ、大洋薬品および日本化薬が共同で、フィルグラスチムの医薬品製造販売承認申請を行っている。いずれも先行バイオ医薬品との同等性/同質性にかかわる臨床試験を終了しているので、バイオ後続品として申請されたものと思われる。

■抗体医薬品

2012年6月末現在、我が国では21品目の抗体

臨床と微生物 Vol.39 No.5 2012.9. — 461 ● 061