

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

分担研究報告書

2. バイオシミラー開発に関する製薬企業の意識調査研究

研究分担者 豊島 聡 武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科 特任教授

研究要旨

製薬企業は、バイオシミラー（バイオ後続品、以下 BS）の開発促進には以下の課題の解決が必要と考えていることがアンケート結果から明らかとなった。

1. 日本国内のバイオ医薬品分野での人材の不足、及びバイオ分野で信頼のおける CMO の不足等の解消が課題である。この課題解決には、開発・製造でのインフラ整備とこれに対する支援（人材育成・設備投資への助成など）が必要と考えられる。これらは、バイオ医薬品そのものの開発促進とも関連する重要な課題である。

2. BS の開発費用は（化学合成医薬品の）後発医薬品と異なり高額であるので、BS の開発促進にはそれに見合った薬価が必要である。

3. BS の有効性・安全性が医療関係者・国民に正しく認知されていないため、開発しても医療現場で使用される見込みが難しい状況にある。このため、BS の開発・使用促進には、先行バイオ医薬品とその BS の有効性・安全性に関する同等性が社会的に認知されることが必要である。

研究協力者

松井（中川）直子：武蔵野大学大学院薬科学研究科博士後期課程 2 年（第一三共株式会社 品川研究開発センター）

A. 研究目的

バイオシミラー（以下、BS）の開発にあたり、企業が直面している課題および開発推進の阻害要因について、詳細を明らかにし、BS の推進、及び今後のバイオ医薬品製造の国産化につながる実効性のある支援策を見出すこと。

B. 研究方法

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会員の各社に本分担研究報告書に添付の「バイオ後続品開発に関するアンケート票（製薬企業）」を配布し、回答を依頼した。

実査期間： 2017年1月13日～2月10日

集計方法：個々の企業の回答内容が特定できない方法で集計した。

回収数：56件 / 90件（回収率 62%）

C. 研究結果（添付資料 1, 2）

日本でのバイオ医薬品（新薬）開発の現状と課題(アンケート票 Q2)

1. 国内バイオ産業の概要

a. 内資系 / 外資系とも事業規模が大きい企業(1000 億円)は開発経験があり、ある程度自社での製造体制を有していた。b. 内資系企業ではビジネスモデルにより自社製造・CMO 活用状況が異なっていた。特に事業規模 <1000 億円の企業はCMO 依存率が高く、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の回答が顕著であった。

2. 国内の体制整備： 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く(60%)、 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）が必要との回答の比率が高かった。

日本でのバイオ後続品（BS）開発の現状と課題(アンケート票 Q5)

1. 国内 BS 産業の概要：事業規模に依らず BS 開発経験を有する企業は少なかった(開発経験あり 30%、なし 70%)。一方、自社製造または CMO 活用（他企業との提携含む）のビジネスモデルは事業規模で二極化していた。BS 分野参入の最大のハードルは、自社の製造技術基盤の有無（事業規模によらない）と考えられた。

その他の回答として会社方針による新薬開発への選択と集中、BS 事業の不透明性などがあった。

2. 現在直面している課題：a. 治験薬製造 / 供給（国内 CMO 不足）、b. 先行バイオ

医薬品供給の支援、c. 医療機関の理解・治験への協力が得にくいことなど。

BS 分野への参入・事業拡大を促す環境要因について（1）

1. 各社の BS 事業判断：a. 開発開始の判断基準に関し、特に重視する点は、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）であるが、一方で、ソース（導入案件または自社オリジナル）、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（56-78%）。また、初期の開発段階の導入品も積極的に検討（国内での早期承認を重視、欧米に先行しての国内第 I 相試験実施も視野）するとの回答が多く見られた。b. 開発中止に至る判断基準に関し特にクリティカルな点は、ビジネス、製造面、知的財産上の問題があげられる。開発開始後に開発中止に至った事例 11 件（47%）は、同等性の懸念（品質）、開発遅延による国内上市時期へのインパクト、新たなビジネス上の課題の浮上などであった。

BS 分野への参入・事業拡大を促す環境要因について（2）

1. BS 開発を通じて得られる二次的効果への期待： 自社の事業規模の維持・拡大、企業イメージの向上、バイオ医薬品製造基盤の拡充等が二次効果として期待される。

2. BS 開発 - BS 使用の相互促進：BS の開発・使用に対するステークホルダー（国民・医療関係者等）の理解推進のため、BS の有用性を医療現場へ浸透させるための施策が必要である。特に医療関係者、国民の

BS 使用に対する理解推進が重要と考えられる。

3. 保険制度・薬価制度の適正化 (BS 普及の動機づけ): 高額療養費制度下では、先行品から BS に切り替えても患者の負担費用が減らない場合があるがこの点の改善が必要と考えられる。一方、適切な BS 薬価制度の維持 (BS 開発には新薬開発並みの生産コストが必要なため) も必要である。

D. 考察

上記のアンケート結果から、BS の開発・使用促進に向けて、特に以下の 2 点を改善することが重要であると考えられた。

1. インフラ整備: 日本国内のバイオ人材の不足及びバイオ分野で信頼のおける CMO の不足等が BS の開発を困難にしている。この課題解決が喫緊に必要と考えられる。これは、バイオ医薬品そのものの開発促進とも関連するものである。

2. 「先行バイオ医薬品との同等性」の社会的な認知: BS の有効性・安全性が医療関係者・国民に正しく認知されていないため、開発しても医療現場で使用される見込みが難しい状況となっているので、この問題の解決も必須である。

E. 結論

以上より、BS の開発・使用促進に向けて、以下の 2 点の対応が必要と考える。

1. 開発・製造でのインフラ整備とこれに対する支援 (人材育成・設備投資への助成など)。これは、日本のバイオ医薬品開発の推進とも関連するものであり早急な対応が

必要である。

2. 「先行バイオ医薬品との同等性」の社会的な認知。BS の有効性・安全性を医療関係者・国民に正しく認知してもらうための方策を明示することが必要である。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

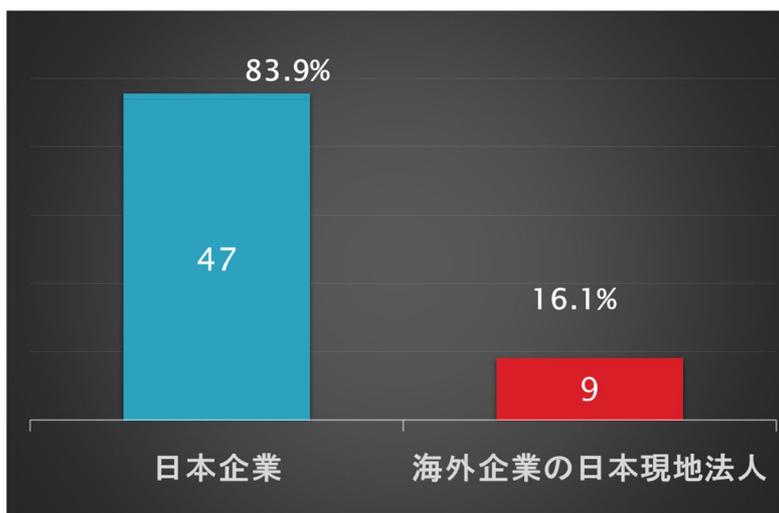
1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

添付資料

1. バイオ後続品開発に関するアンケート結果 (製薬企業)
2. バイオ後続品開発に関するアンケート結果 (製薬企業、記述式回答分)

添付資料 1 . バイオ後続品開発に関するアンケート結果（製薬企業）

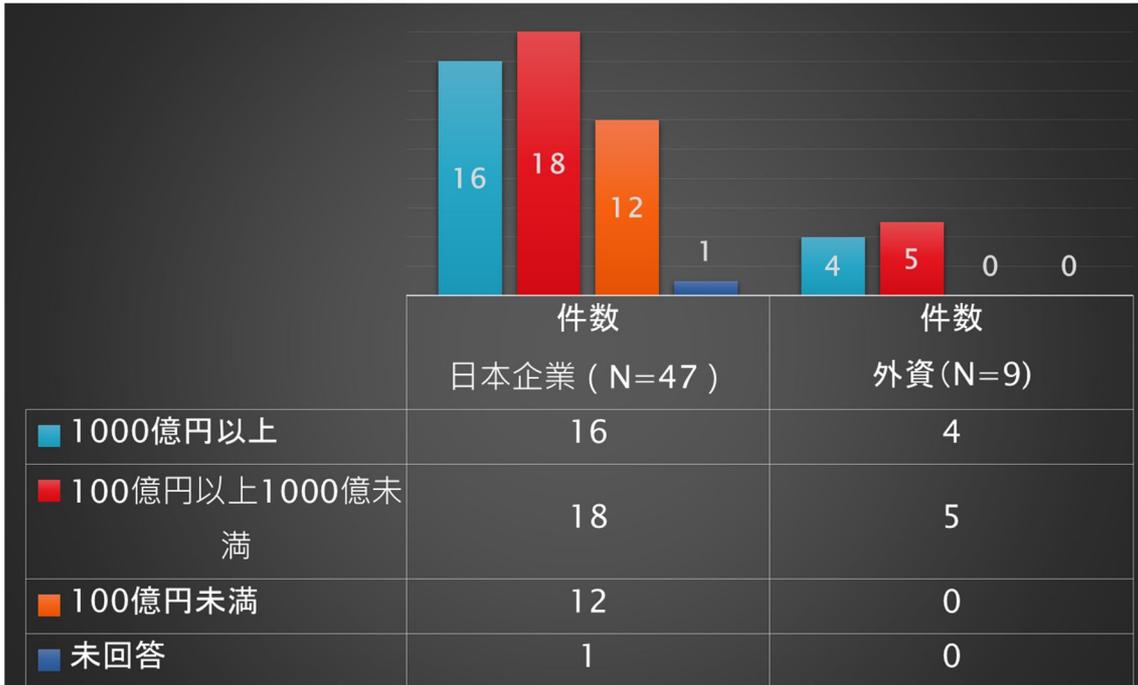
Q1-1 貴社は、日本において次のどちらに 該当しますか（N=56）



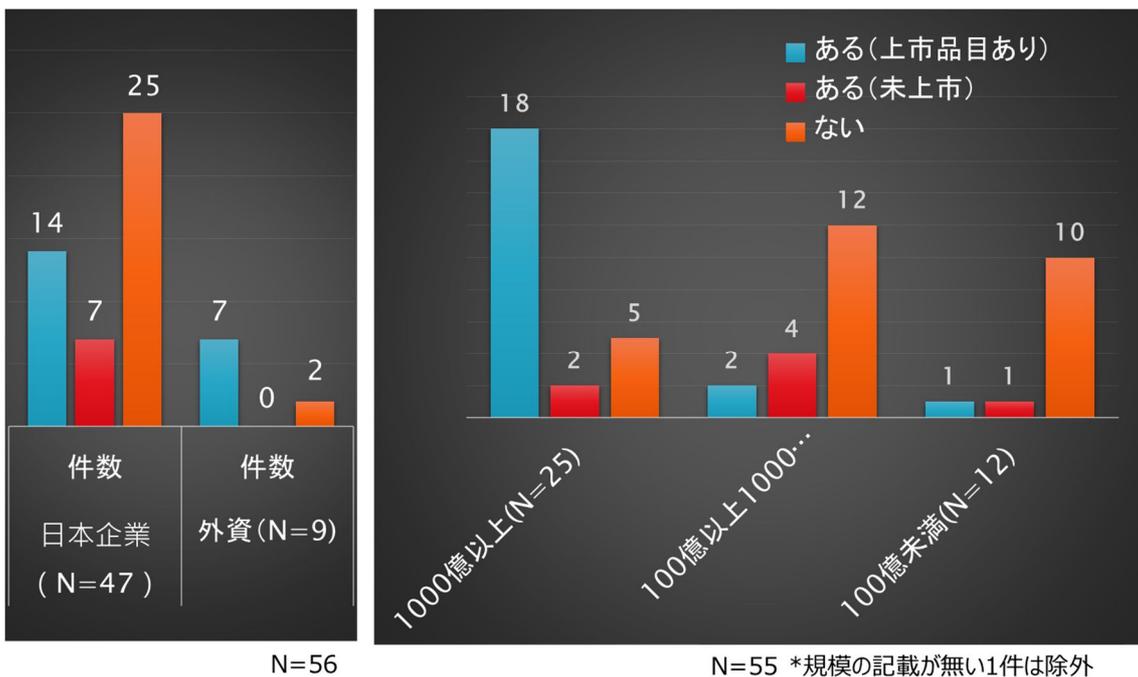
Q1-2 貴社の昨年の医療品の販売額（連結決算ベース）は、世界規模でどのくらいですか



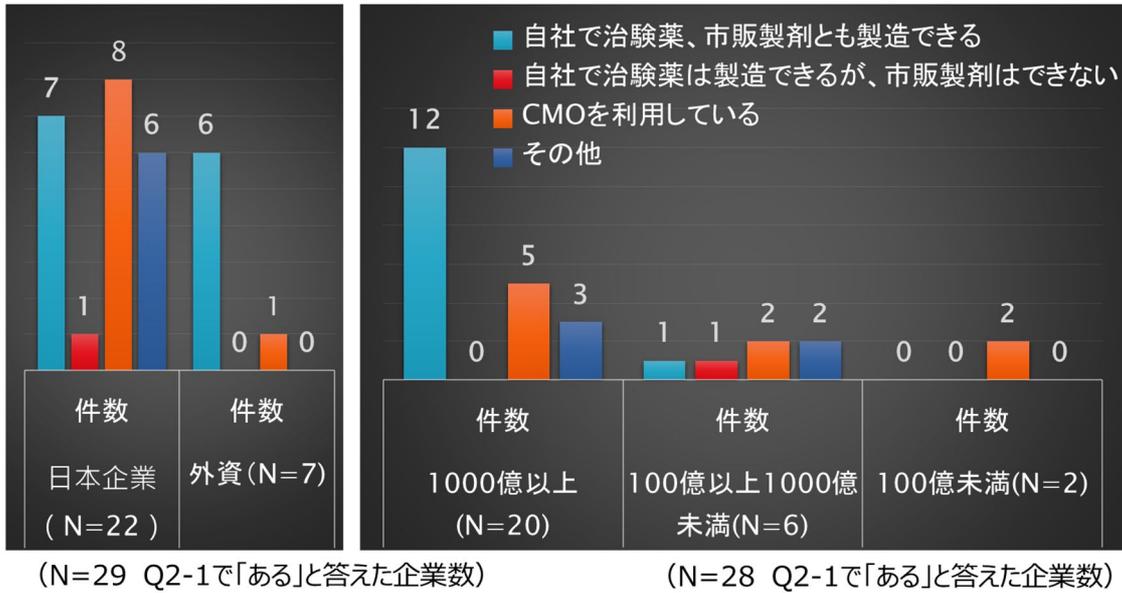
Q1-3 貴社の日本での昨年の医療品の販売額（連結決算ベース）はどのくらいですか



Q2-1 自社で「バイオ医薬品の開発経験」がありますか



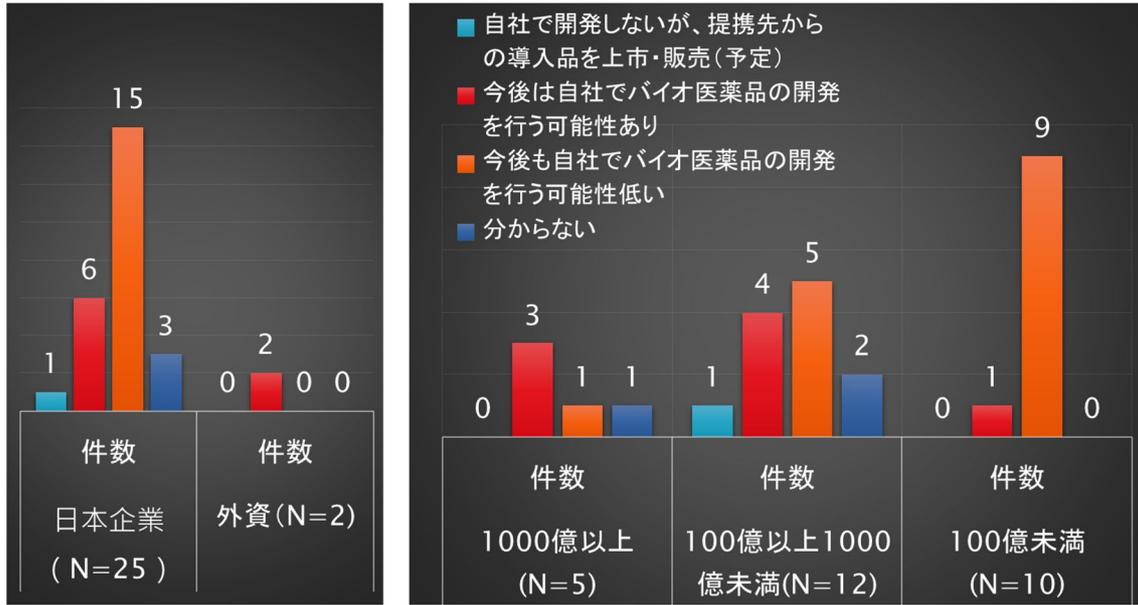
Q2-2 貴社のバイオ医薬品の製造体制についてご回答ください



「その他」(N=6)を具体的にご回答ください

- ・自社で市販製剤を製造。開発中の治験薬は自社（海外）ならびにCMOを利用
- ・自社設備に加え、CMOを活用するケースもある
- ・他社との共同開発
- ・現在は販売しておらず、製造体制は有していない

Q2-3-1 貴社（自社で開発経験なし）は今後のバイオ医薬品の開発方針に関してどのような考えをお持ちですか



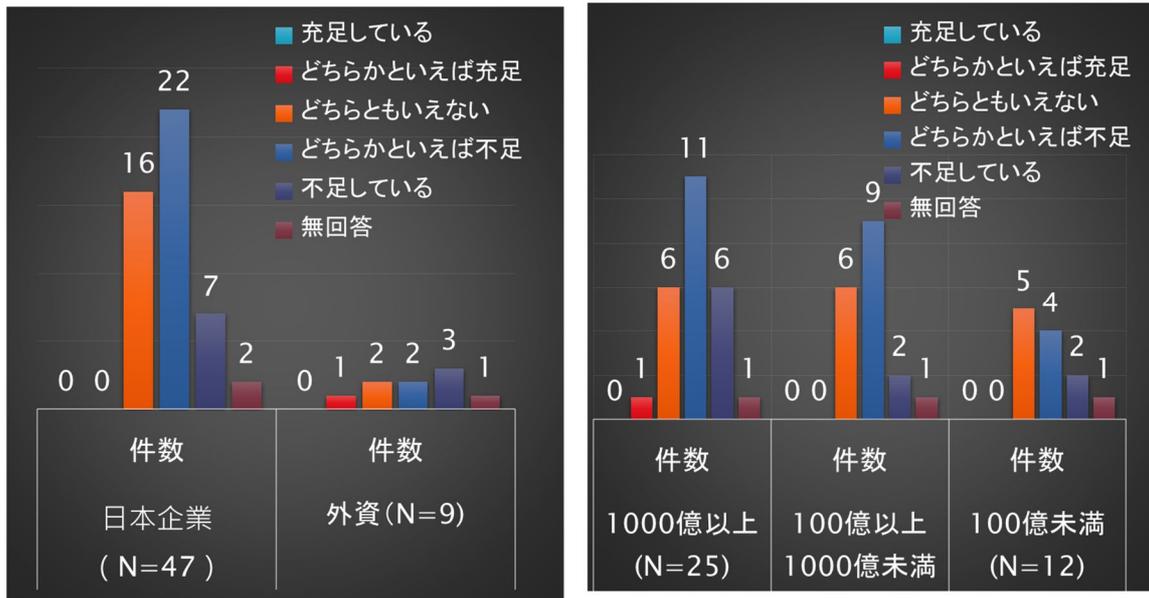
(N=27 Q2-1で「なし」と答えた企業数)

Q2-3-2

上記2-3-1で回答した理由をお書きください

添付資料2(別紙)
参照

Q3-1 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



Q3-1 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 (N=19)

要約版

当局 (審査体制等)

- 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の整備
- 技術の進歩に審査が追い付いていない
- バイオ医薬品の審査期間の短縮

治験実施体制

- 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

インフラ整備 (製造設備・CMO)

- バイオ医薬品を製造可能な国内設備の不足
- 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の不足
- ✓ 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

基盤技術・人材育成

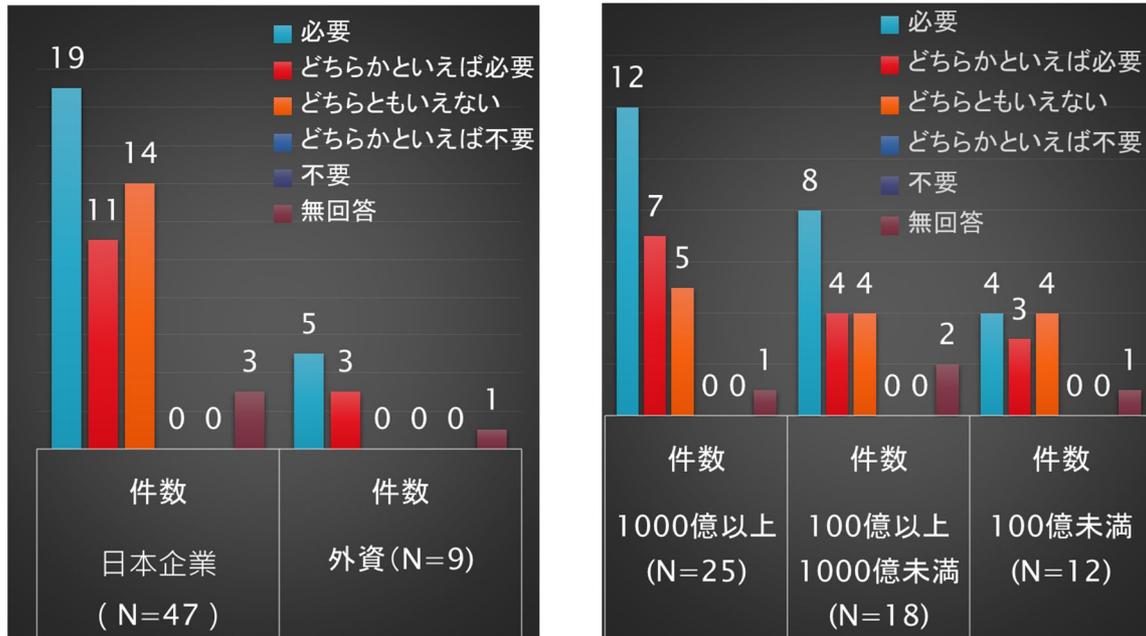
- バイオ医薬品開発にかかわる技術・人材の不足 (海外先行の分野)
- 人材活用体制の整備 (産官学の連携強化等)

バイオ医薬品のシーズ不足

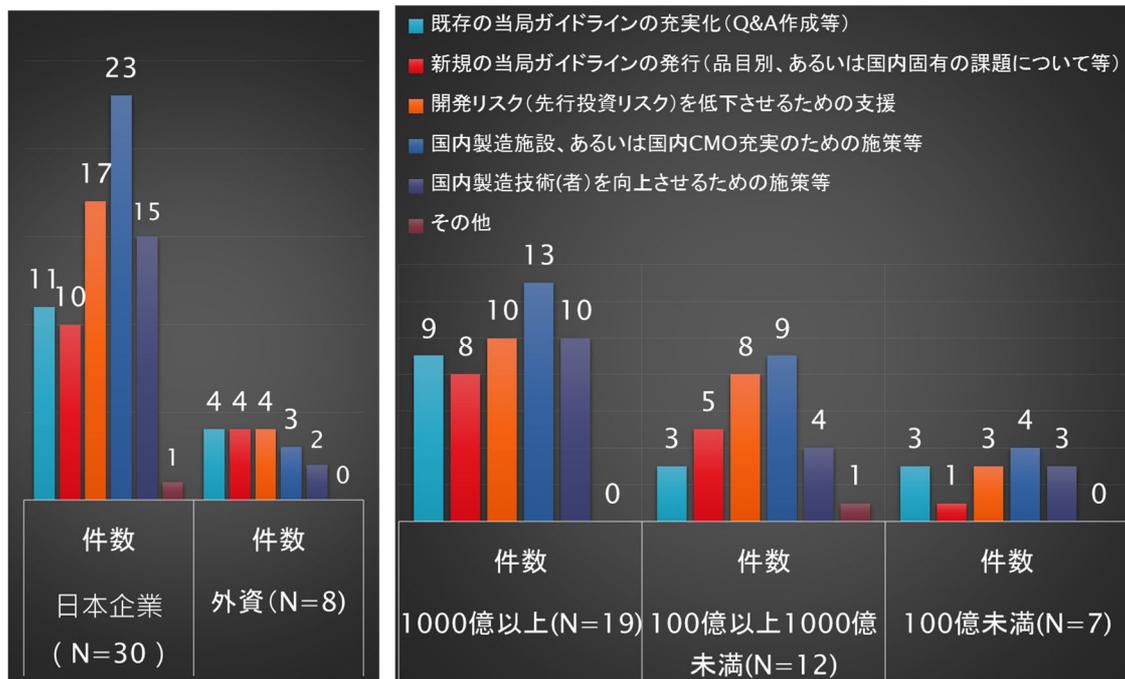
- バイオ医薬品 (特に抗体) の開発品が少なく、十分な経験を国内に蓄積できない
- アカデミア発のバイオ医薬品シーズの検索・活用に関する環境整備
- バイオベンチャー支援

※詳細は別紙参照

Q3-2 パ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



Q3-3 どのような支援が必要ですか(複数回答可)



Q3-3

要約版

バイオ医薬品の開発に必要な行政支援 (N=14)

当局(審査体制等)

- 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
 - ✓ グローバル試験へ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)
- 申請・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)

行政指針の明確化

- 政府、関係省庁によるバイオ産業発展に対する明確な方針の提示
- 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)

- 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
- CMO事業化の支援策

基盤技術・人材育成

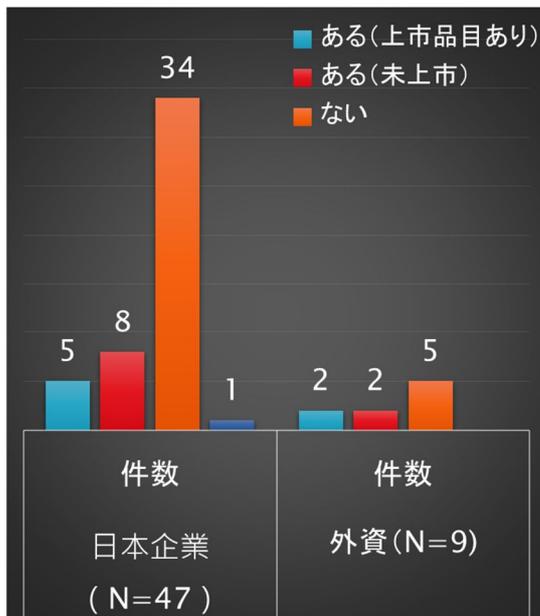
- 施策の充実: 教育施設、人材育成プログラムの拡充
- バイオ医薬品開発のノウハウ共有化の支援
- 技術開発()の支援

バイオ医薬品のシーズ不足

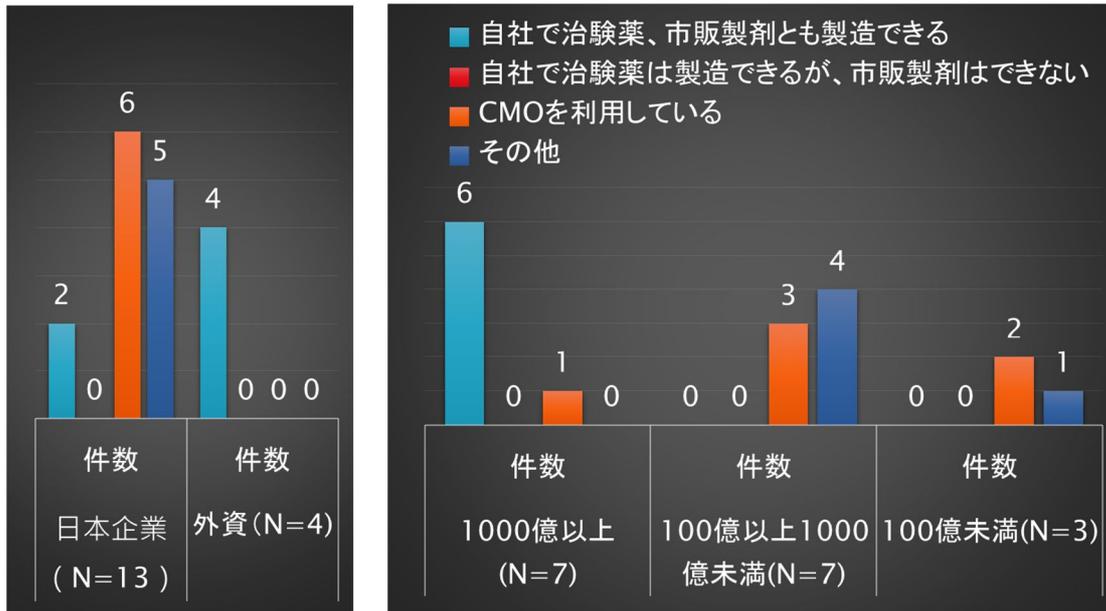
- バイオ医薬品創出のエコ・システムの施策/基盤環境整備
 - ✓ アカデミアのバイオ医薬品シーズ研究の促進施策
 - ✓ オープンイノベーション推進等(産官学連携)
- バイオ医薬品関連ベンチャー自立(事業化)につなげるための支援策

※詳細は別紙参照

Q4-1 自社で「バイオ後続品(バイオシミラー)」の開発経験がありますか



Q4-2-1 貴社の「バイオ後続品（バイオシミラー）」の製造体制についてご回答ください

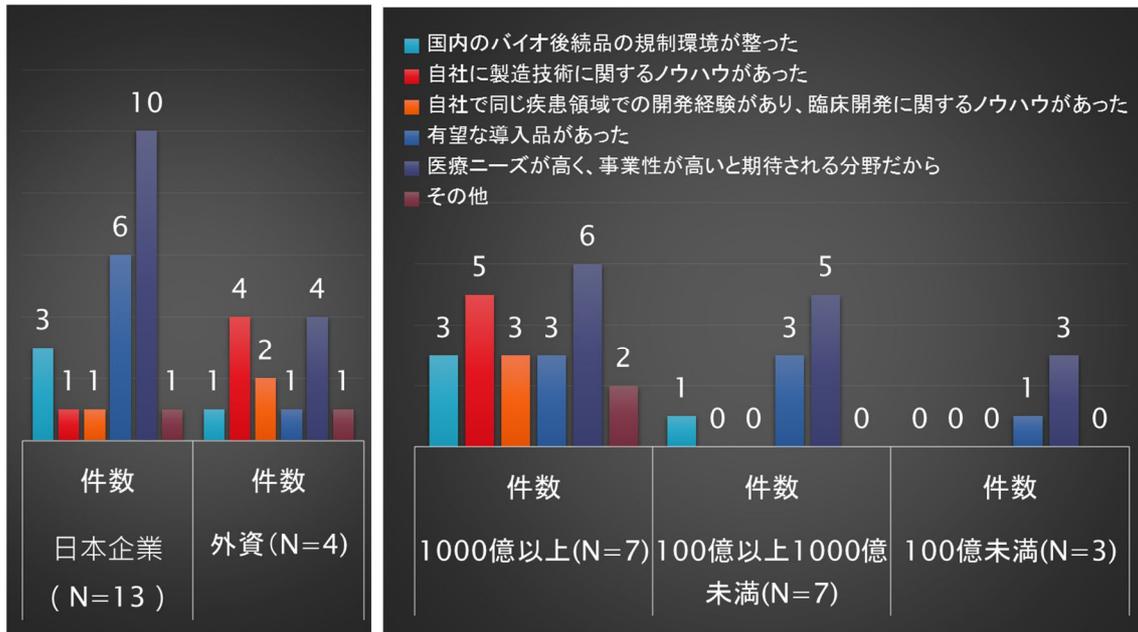


(N=17 *Q3-2で「必要」と答えた企業数)

貴社の「バイオ後続品」の製造体制「その他」(N=5)を具体的に回答ください

- ▶ 自社では開発・販売を担当し、開発提携会社に製造を委託している
- ▶ 他社との共同開発であり、共同開発先で原薬製造している（自社では製造設備を有していない）今後、原薬・製剤製造体制を確保・構築する予定
- ▶ 原薬はCMOを利用。製剤は自社で製造可能である。
- ▶ 分社化等の理由から、申請取り下げに至る

Q4-2-2 貴社がバイオ後続品事業に参入した理由をご回答ください（複数回答可）

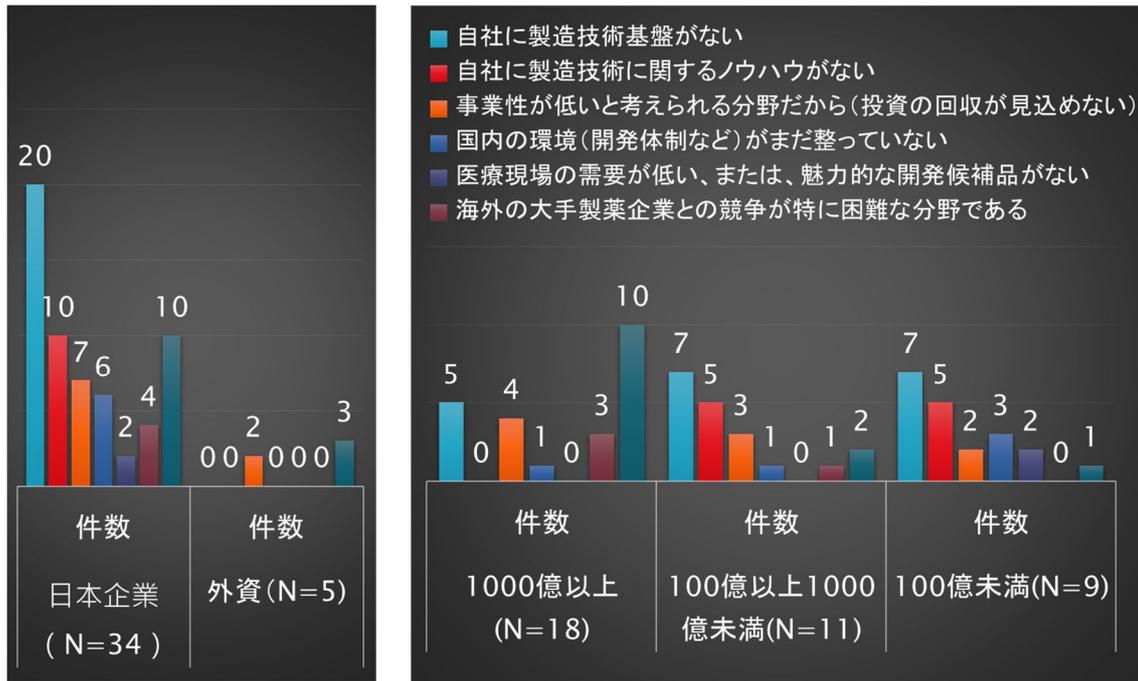


(N=17 *Q3-2で「必要」と答えた企業数)

貴社がバイオ後続品事業に参入した理由
「その他」(N=5)を具体的にご回答ください

- 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
- 自社バイオ医療品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
- バイオ後続品を足がかりとして、バイオ医薬品全般への事業参入を目指すため
- 共同開発を推進しているため

Q4-3-1 バイオ後続品開発経験なしの理由をご回答ください（複数回答可）



(N=39 *Q3-1で「なし」と答えた企業数)

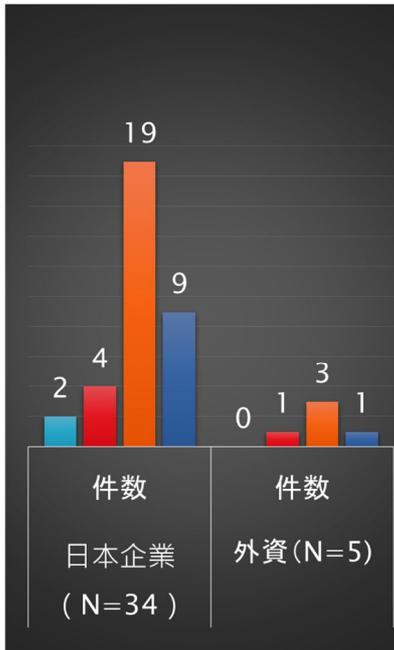
「自社で開発経験なし」の理由「その他」(N=13)を具体的に回答ください

会社の方針ではないため(N=7)

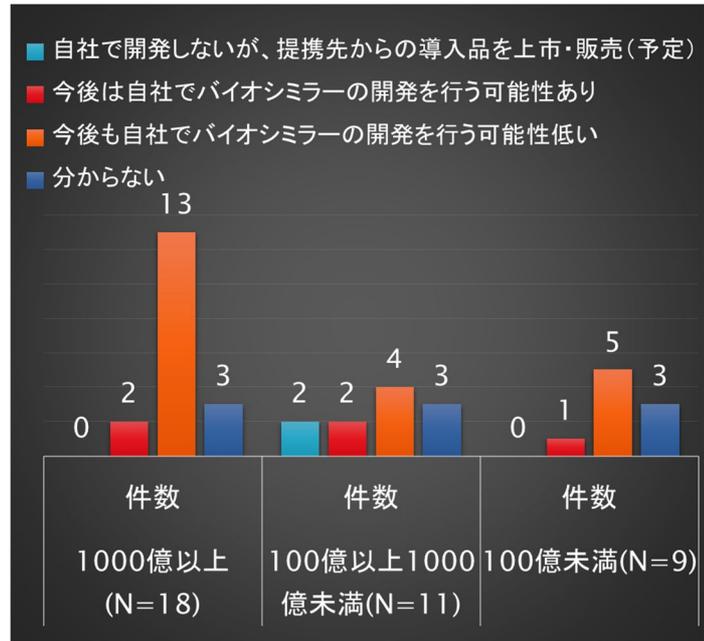
(新薬開発志向、事業性がない、開発コンセプトにあわない)

- ・新薬ビジネスを志向する自社戦略との合致性が低い
- ・バイオシミラー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
- ・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、バイオシミラーを指向していない
- ・後続品開発は会社の方針ではないため
- ・バイオ後続品だけでなく、後発品全般について会社として取り組んでいないため
- ・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、後発品やバイオシミラーの事業は行わない方針としているため
- ・バイオシミラーの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バイオ後続品がないため
- ・本社の方針としてバイオシミラー事業に参入しない

Q4-3-2 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



(N=39 *Q3-1で「なし」と答えた企業数)



(N=38 *Q3-1で「なし」と答えた企業数)

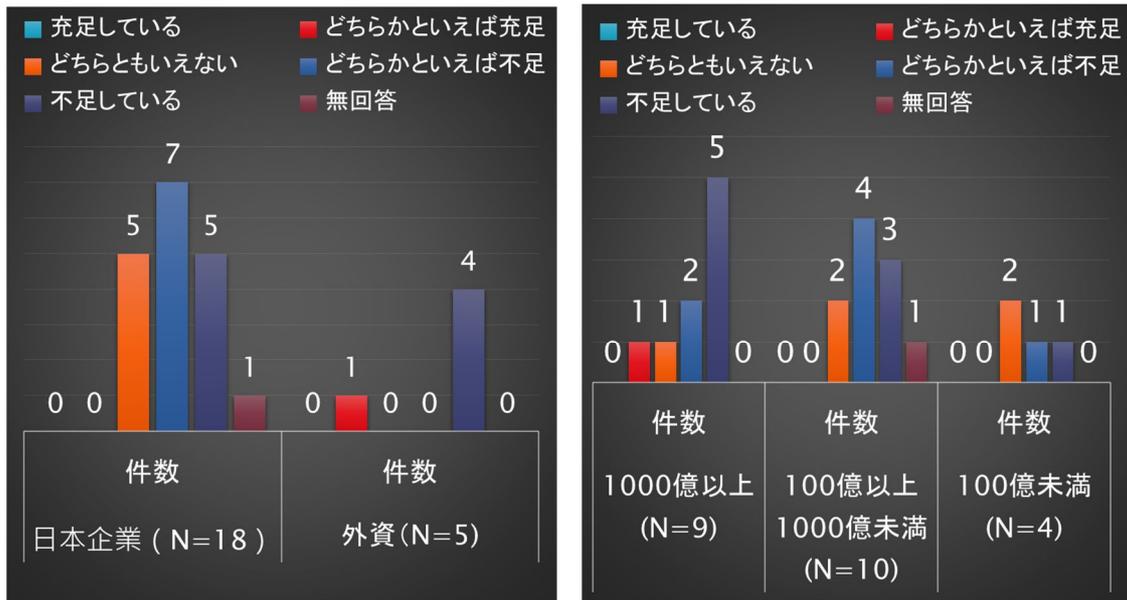
Q4-3-3

上記4-3-2で回答した理由をお書きください

別紙参照

Q5-1 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

(N=23*)



*「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」企業24社から、全て無回答の1社(No.29)を除いた数

Q5-1 日本でバイオ後続品を開発する際の国内の体制整備の課題(N=13)

要約版

当局(審査体制等)

- 規制の整備・ガイドラインの充実化
- ✓ 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)

- 原薬・製剤の国内委託先の不足
- コスト構造
- ✓ 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
- ✓ COGSをより下げられる>10KLスケール培養槽は国内には無い
- 最新の分析設備の不足

その他: 行政の推進策

- 治験実施体制
- ✓ 医療従事者のバイオ後続品への理解不足等
- ✓ 国内治験費用が高額
- 研究開発を促進する支援制度の不在
- ✓ 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)
- ✓ 投資に対する税制優遇
- ✓ 医療現場へのバイオ後続品の浸透策等

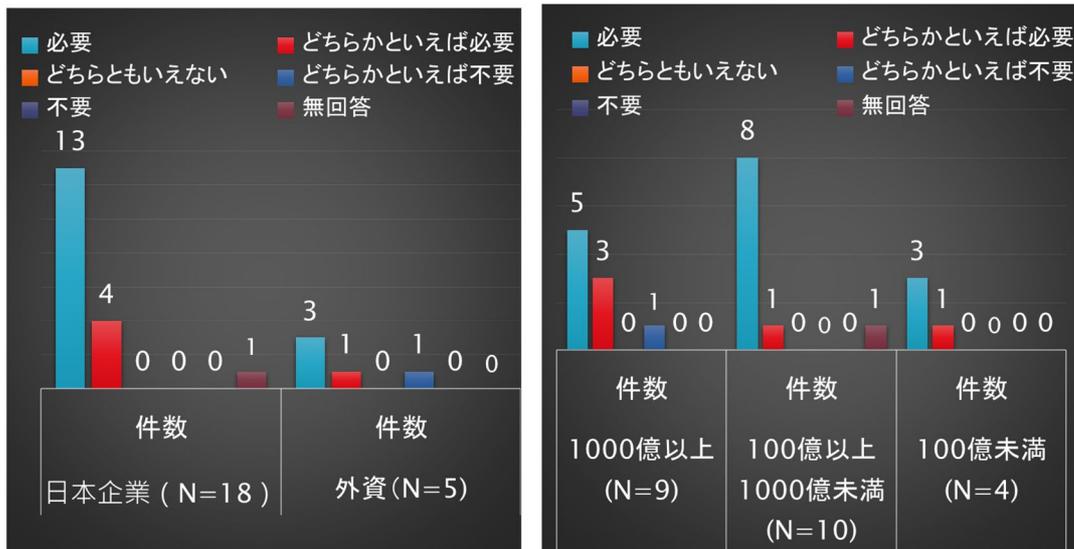
基盤技術・人材育成

- 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
→大学等への補助金制度を充実化等)

※詳細は別紙参照

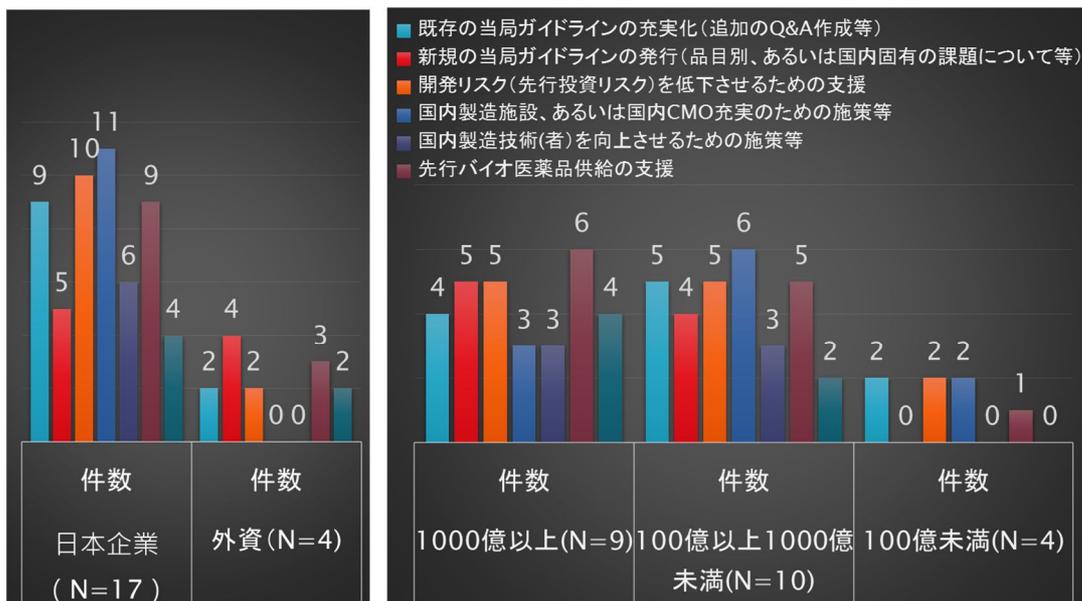
Q5-2 バイオ後続品を開発する上で厚生労働省、経済産業省などの当局から追加の支

援策は必要ですか (N=23*)



*「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」企業24社から、全て無回答の1社(No.29)を除いた数

Q5-3 どのような支援が必要ですか(複数回答可、N=23)*



*「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」企業24社から、全て無回答の1社(No.29)を除いた数

Q5-3

要約版

バイオ後続品の開発に必要な行政支援 (N=13)

当局(審査体制等)

- 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
- ✓ グローバル試験へ日本人症例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
- ✓ 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
- 製販後の使用成績調査
- ✓ 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
行政指針の明確化等

- 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
- ✓ 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)

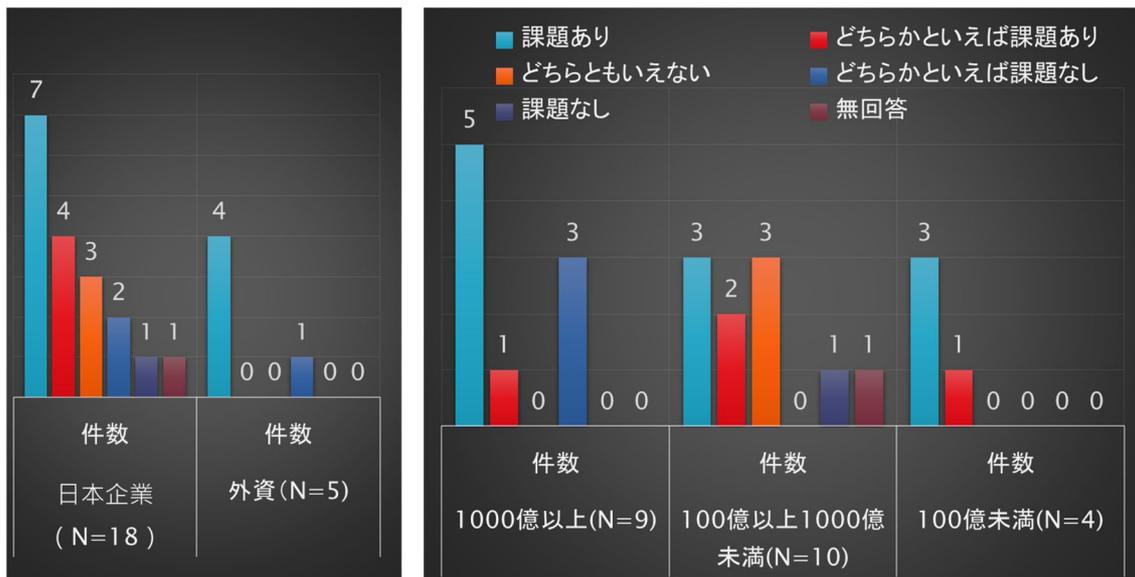
- 公費でのインフラ整備等(CMO等の国内製造拠点への支援)

国内流通
先行バイオ医薬品

- 国内流通先行バイオ医薬品提供制度の制定(供給支援)
- ✓ 海外流通品に比べ国内流通品は入手困難

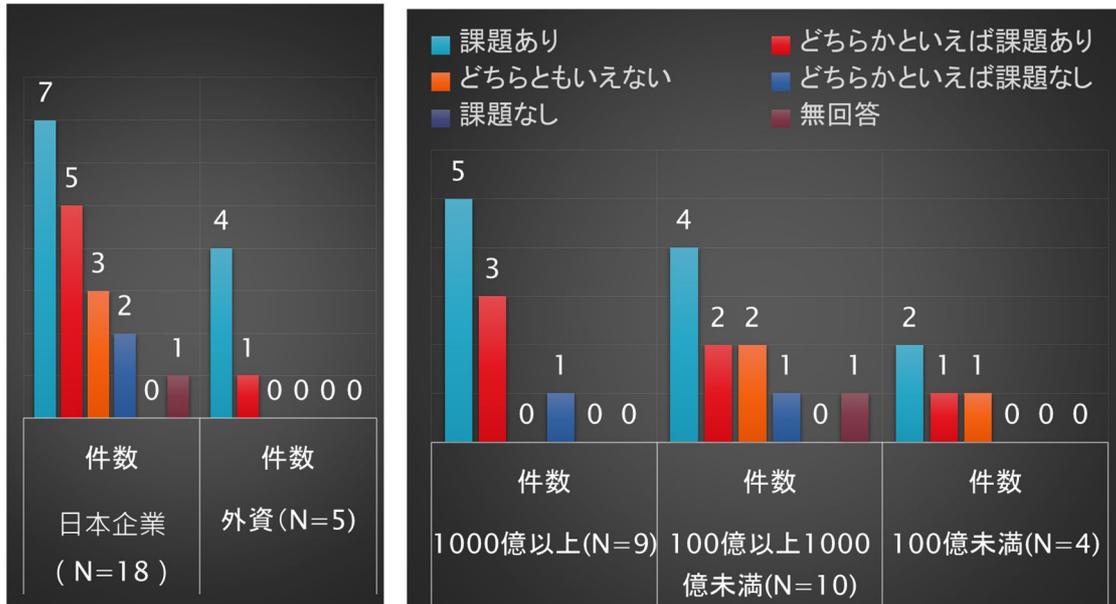
※詳細は別紙参照

Q5-4 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 (N=23)*



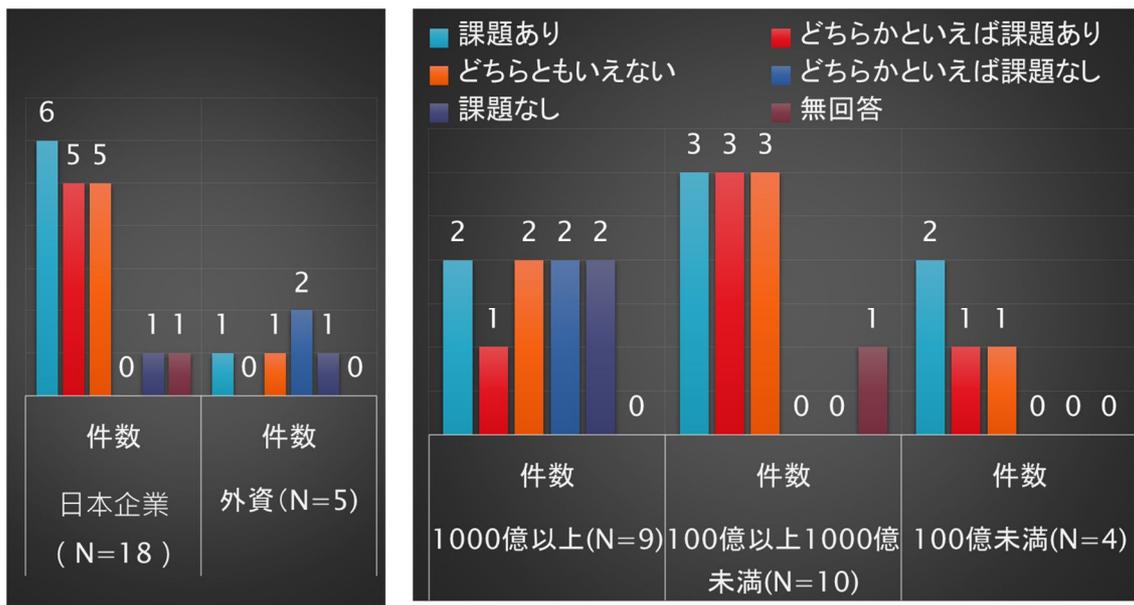
*「バイオ後続品の開発経験がある」又は「今後開発予定がある」企業24社から、全て無回答の1社(No.29)を除いた数

Q5-5 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 (N=23)*



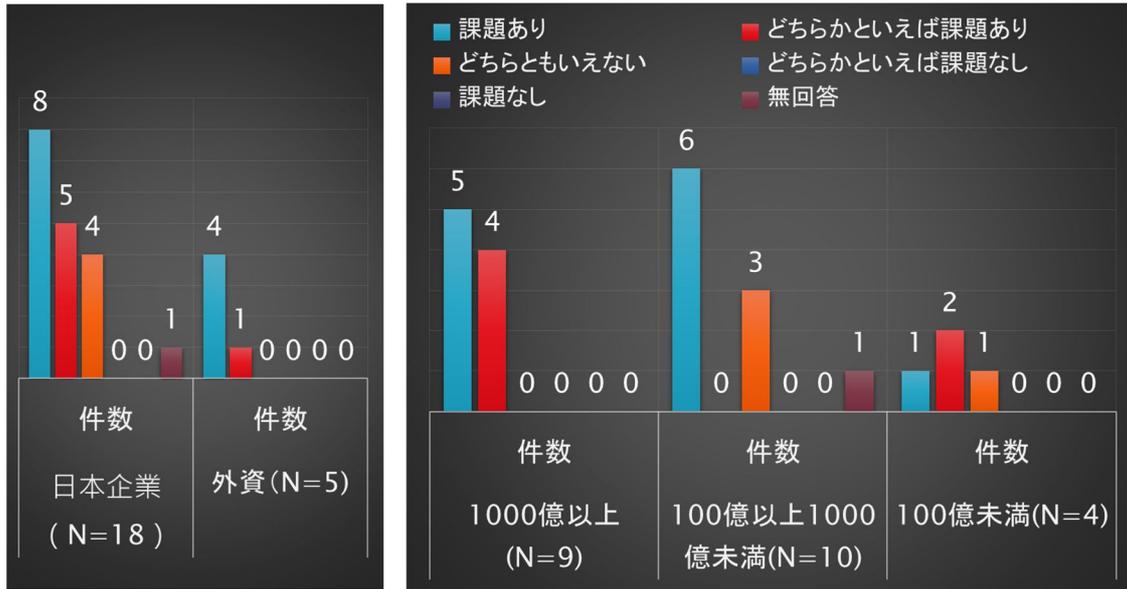
*「バイオ後続品の開発経験がある」又は「今後開発予定がある」企業24社から、全て無回答の1社 (No.29)を除いた数

Q5-6 治験薬製造あるいは供給に関して課題はありますか (N=23)



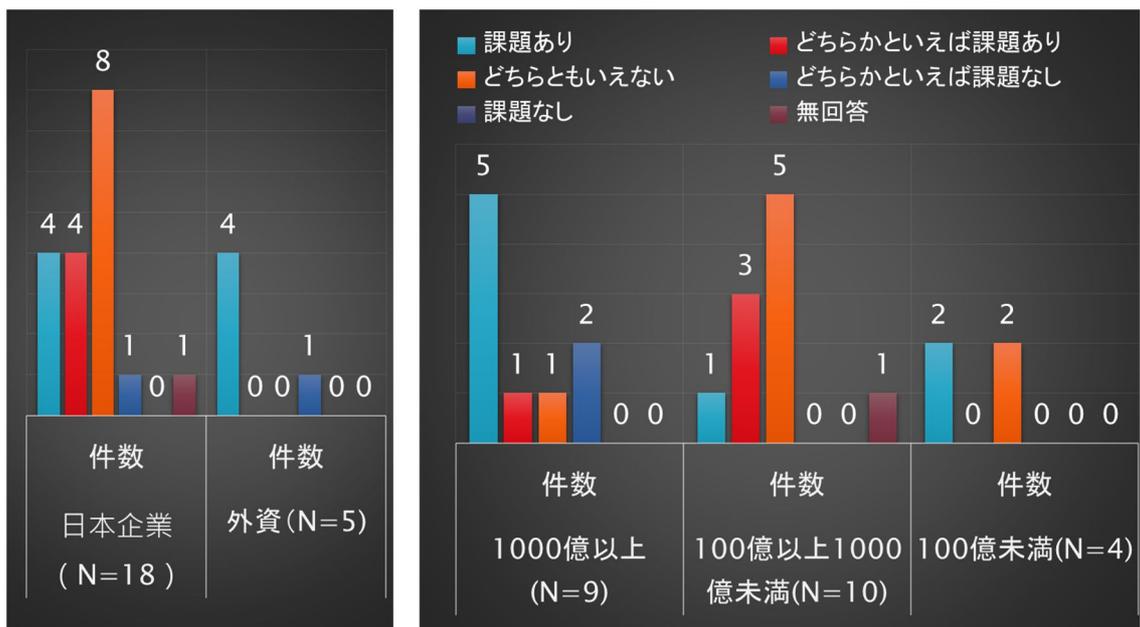
Q5-7 バイオ後続品の日本での治験実施に関して今後解決すべき点がありますか

(N=23)



Q5-8 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け入れ

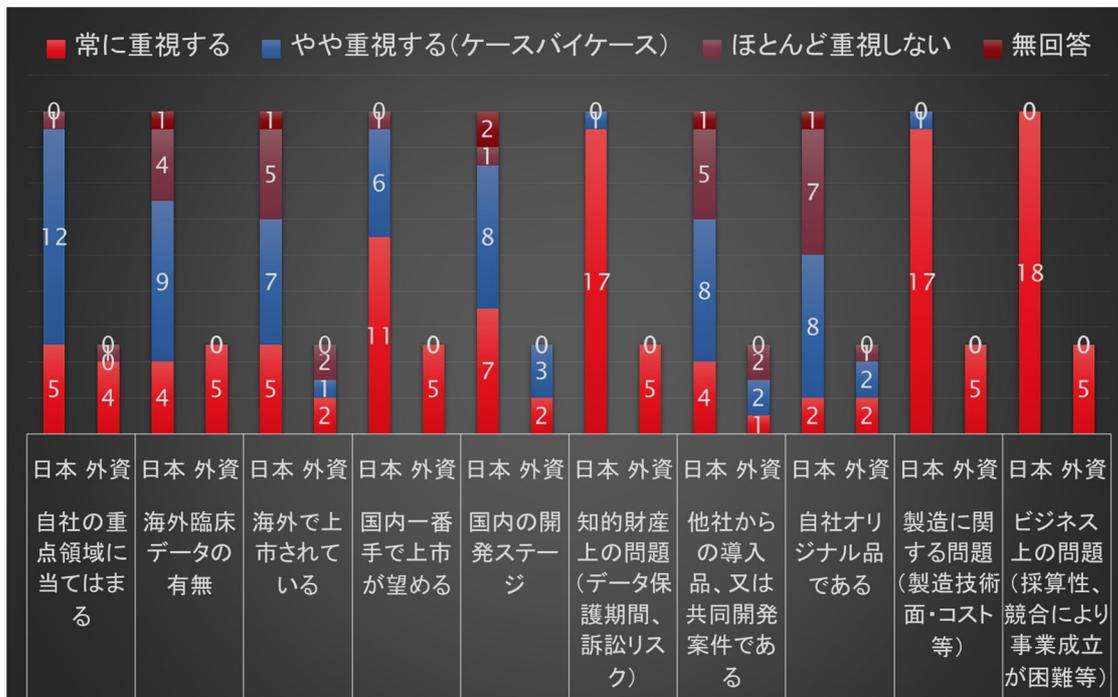
(医療機関の理解) に関して課題はありますか(N=23)



Q5-9 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

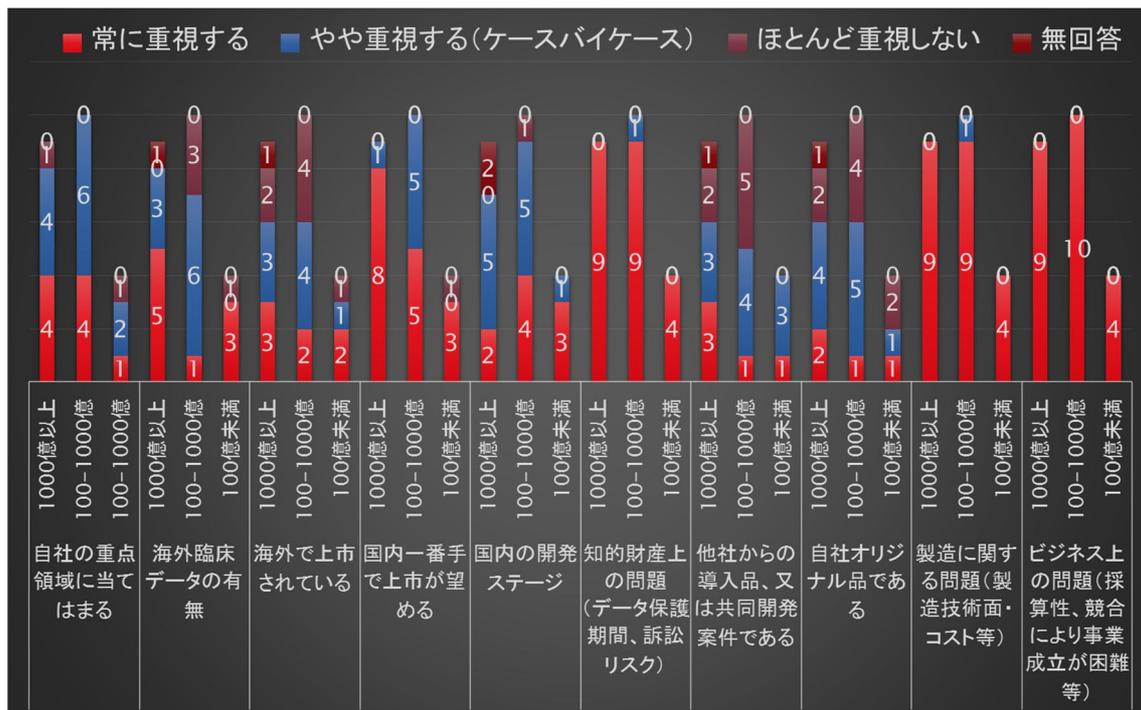
別紙参照

Q6-1 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回答してください(日本企業 N=18、外資 N=5) 資本別



Q6-1 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回答してくだ

さい(N=23) 規模別

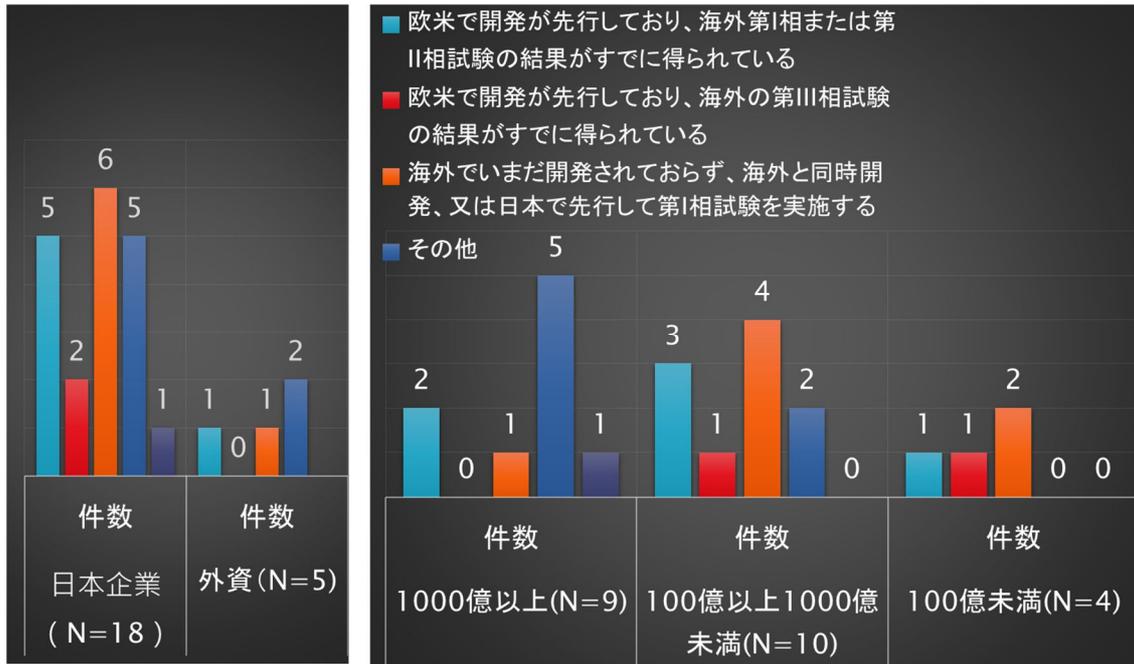


Q6-1 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、その他に重視する点を回答してください

- ・競合他社開発状況
- ・品質特性の解析や非臨床試験等において、同等性を示す十分なデータが得られていること
- ・国際共同治験への参加可能性
- ・先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有している場合で、
- ・日本では承認されていない効能・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承認状況

Q6-2 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、貴社がもっと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 (N=23)



Q6-3 上記6-2で回答した理由をお書きください

別紙参照

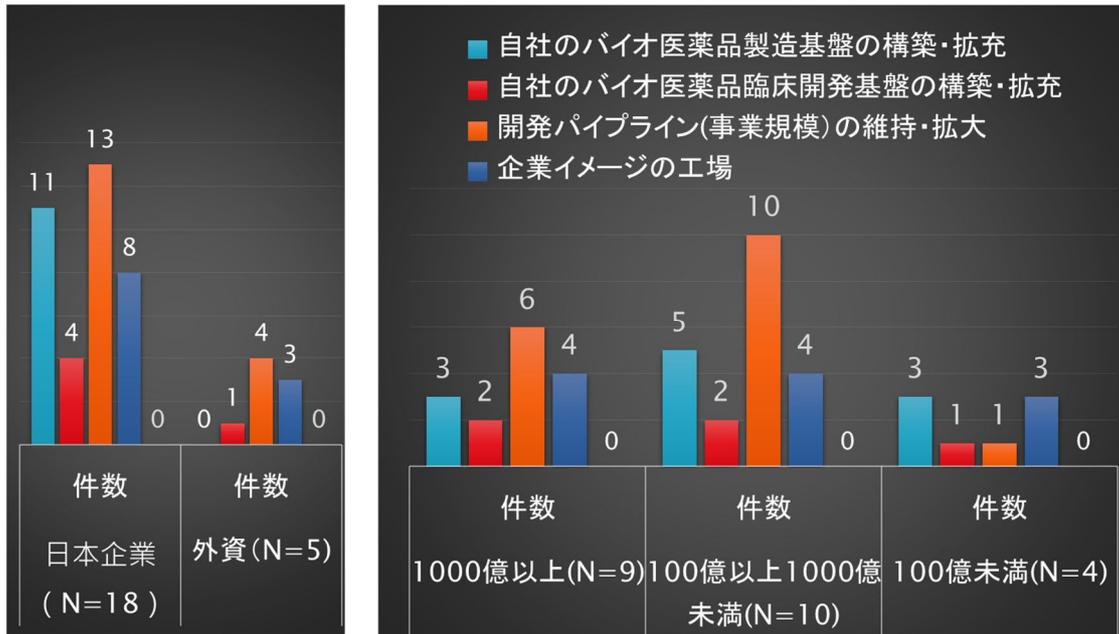
Q6-4

国内にバイオ後続品の製造拠点をおく上での問題点、不足している点は何ですか。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

別紙参照

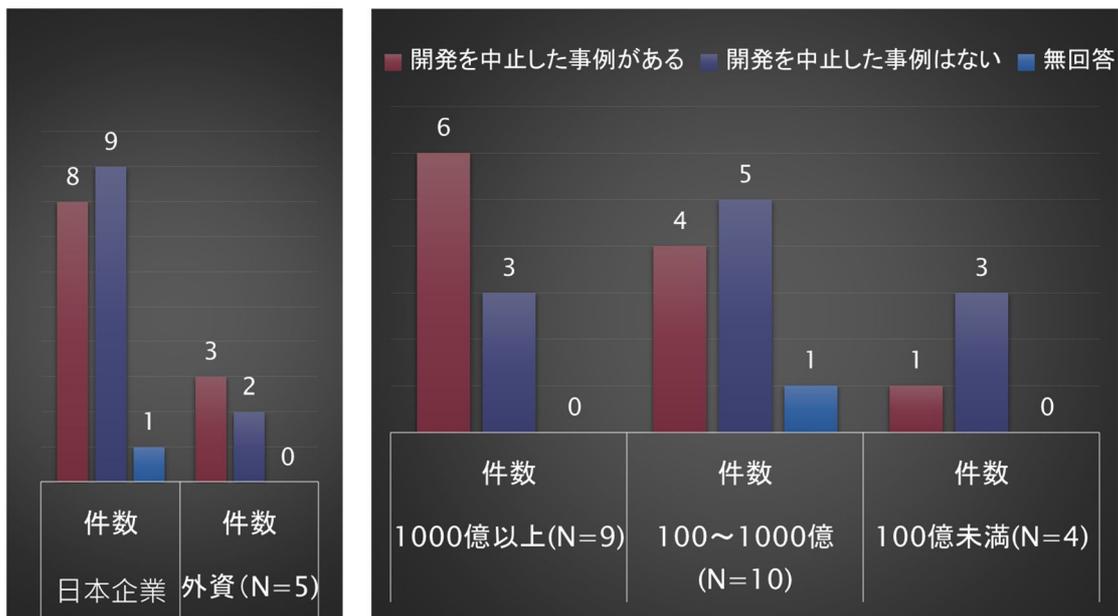
Q6-5 バイオ後続品の開発を通じて得られる二次的効果として、貴社が期待するものを

教えてください（複数回答可、N=23）

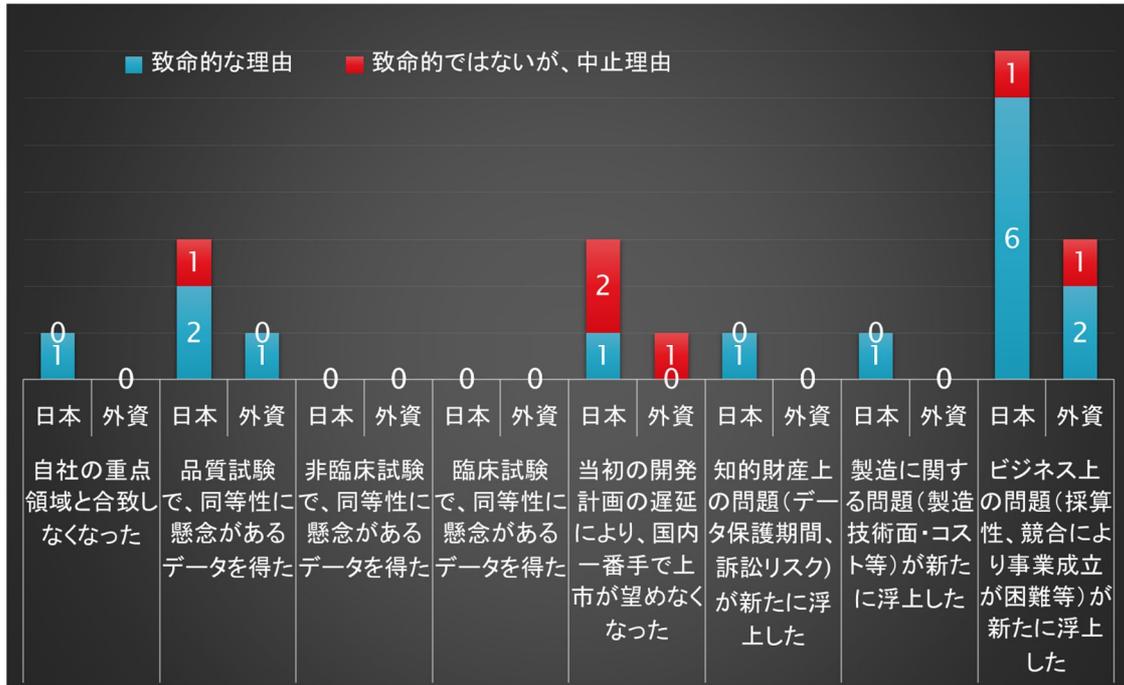


Q7-1 貴社が日本でバイオ後続品の開発を開始した後に、開発中止に至った事例はありま

すか（N=23）



Q7-2 開発中止理由について回答してください(日本企業N=8、外資N=3) 資本別



Q7-2 開発中止理由について回答してください(1000億以上 N=6、100-1000億

N=4、100億未満 N=1) 規模別



Q7-2

その他、主な開発中止理由があればお書き下さい

- ・バイオAG（オーソライズド品）の登場のリスク（事業面）
- ・個別事業ですが、幼児、新生児の臨床が必要とされたため海外での臨床データが認められれば開発可能であった

添付資料 2 . バイオ後続品開発に関するアンケート結果（製薬企業、記述式回答分）

Q2-2 貴社のバイオ医薬品の製造体制について、「その他」を具体的にご回答ください

- 自社で市販製剤を製造。開発中の治験薬は自社（海外）ならびに CMO を利用（1 名）。
- 自社設備に加え、CMO を活用するケースもある（1 名）。
- 他社との共同開発（1 名）。
- 現在は販売しておらず、製造体制は有していない（1 名）。

Q2-3-2 上記 2-3-1 で回答した理由をお書きください。

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（あるいは予定している）

- ノウハウの蓄積がないため。

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。

- 当面の成長分野であり、現在保有する治験薬及び市販製剤を製造する体制を有効活用できるため。
- バイオ医薬品の開発を始めた。
- バイオ医薬品は有効性が高く医療に貢献できると考えるため自社で開発することにより、導入品と比較してコストコントロール等が可能のため。
- 親会社がバイオ医薬品の開発を行っているため。ただし、自社単独での開発はない。
- BS 開発の経験を生かしたい。ただし、具体的テーマがあるわけではなく、将

来取り組めそうなテーマがあれば検討すると言う意味です。

- 研究段階の候補があるため。

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。

- 新薬開発は行わない会社方針。
- 開発コストが高額であるため（4 名）。
- 開発が難しいため（4 名）。
- 設備・技術面でのハードルが高いため。
- 調査中で先が見えていないため。
- バイオ医薬品の開発に投入できる予算や体制が整っていない。
- 自社に研究開発基盤がない（2 名）。
- 開発費用の回収が困難であるため。
- バイオ AG（オーソライズドジェネリック）の参入により、さらに競争の激化が予想されるため。
- スタッフの不足。
- 製造・販売上のノウハウが不足。

エ 分からない。

- バイオ医薬品の開発に関心はあるが、具体的な開発方針までは設定されていない。

Q3-1 日本でバイオ医薬品を開発する場合、国内の体制整備について具体的にご提案、問題点・不足している点があればお書きください。

- 製造・分析の経験者が不足している。また、初期の小スケールの製造を迅速に行える CMO や生産をきちんと実施できる CMO は限られている。さらに、製造や精製に用いる機器・試薬・カラムの多くが輸入品で海外より高価で原

価が高くなる一因になっている。

- 国内で後期開発は商用生産までをまかなえる CMO、ウイルスクリアランスの実施できる CRO が無い。
- 次世代基盤技術開発体制(例：世界をリードできるような低コスト生産技術の開発等)、細胞樹立～治験薬製造～商用製品生産までをカバーできる国内製造施設。
- バイオ医薬品に関する薬事文書対応の充足。
- アカデミアのバイオ医薬品シーズの検索・活用に関する施策・環境整備（産官学連携体制含む）。バイオ医薬品開発にかかる人材不足・人材活用に関する施策・環境整備。
- バイオ医療品製造経験のある企業、技術者が少なく、国内 CMO の製造・申請経験も不十分。バイオベンチャーへの支援不足。
- CMC および製造方法の開発を委託できる委託先が少ない。
- 実績のある CMO など製造面でのインフラが不十分であり、また、バイオ医薬品製造にかかわる技術者や専門家が少ないため、自社での製造能力を増強することも容易でない。
- 製造設備の不足、ウイルス試験実施施設が存在しない。
- 日本でのバイオ医薬品開発に関する支援が不足していることや委託可能な CMO 先が少なく限られている点。
- ウイルス試験の委託先や特性解析など、海外が先行している分野である分、可

能な委託先が無いし限られている。

- CMO、CRO、人材流動化。
- 産学官の連携強化を積極的に行えないか。
- バイオ産業の技術者の不足、製造、試験設備が十分とはいえない。法制度、ガイドラインがあいまいであり、技術進歩のスピードに審査が追いついていない。
- 日本国内でバイオ医薬品を製造できる CMO が充足していない。
- 治験受け入れ可能な医療機関が少ない。治験費用が高額。
- 日本でのバイオ医薬品（特に抗体）開発品が少ないため、十分な経験を蓄積できない。
- 1) 規制の整備・緩和の不足バイオ品の承認書の記載要件の整備が必要（記載事項が多い）：バイオ品の承認書の変更は一変対応が原則であり、時間がかかる。審査期間の短縮、軽変で対応可能な範囲の拡大及びその通知の発出、変更の年次報告製の導入等の対応が必要。生物学的製剤にかかる各種規制（承認前検査/国家検定/生物学的製剤基準の各条/Summary Lot Protocol の必要性の再検討や整備が必要カルタヘナ法への対応（生物多様性影響評価の申請等）の簡略化が必要（パンデミック時など）。 2) バイオ品特有の品質試験（例：バイオアッセイ、動物試験等）の設備・実施ノウハウの不足。 3) 動物試験の代替試験法の開発（実験動物の愛護の 3R などに基づく）。
- 1) バイオ医薬品の開発全般について言

えることだが、対照薬入手が困難であるため盲検性を確保するための手順が複雑になる。 2) バイオ医薬品の開発・製造コストは膨大であるが、薬価制度改定によりパテント期間中にも薬価が大幅に下げられる可能性があるため、投資に見合った利益が得られないリスクがある。

- 他国での生産と比較して、国内生産は設備、ランニングコスト、オペレーションコストの点で負担が大きくなると思われる。国内においては、バイオ医薬品の品質専門家及び製造に係る専門技術者が非常に少ないと察している。
- CMO が不十分で製造に関する専門家が少ない。

Q3-3 厚生労働省、経済産業省などの支援策について具体的なお提案、問題点・不足している点があればお書きください

- 宿主/ベクター系・マスターセルバンクの変更は一変申請とする（Q5E との整合性）カルタヘナ審査期間の短縮産官学で協力した国内製造技術(者)向上のための施策充実(教育施設の拡充など)、製造設備への先行投資コストに対する減税措置、助成金、バイオ製造研究特区などの対策。
- バイオ医薬品創出のためのエコ・システムのための施策・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、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(国内 CMO 充足を含む)、バイオ医薬品開発に関するオープンイノベーション推進(産官学連携)のための施

策・環境、バイオ医薬品開発人材不足、人材育成プログラムの充足、人材活用施策。

- バイオ医薬品の承認事項は、原則一変扱いとなるため、変更時の薬事手続き上の負担が大きい。例えば、有効期間延長の一変申請においては、安定性試験結果が規格内か否かが審査の主要ポイントと考えられる。有効期間延長のみが変更事項の場合、化学合成医薬品同様にコミットメントで軽微届けで変更できる、
- あるいは簡易相談を経た上で軽微届けで変更できるなど、変更手続きを軽減できないか。
- M1 の Mock Up (記載例) が無い。
- 国内の製造設備が圧倒的に不足している。ウイルス試験実施施設が存在しない。
- 日本でのバイオ医薬品開発のノウハウ共有、技術開発等が必要と考える。
- 日本だけでは開発費は回収できないので、できうる限りデータ、公定書や審査の国際的な相互受け入れを進めてほしい。
- 同等性評価の際には、個別項目を見るのではなく、総合的に判断する柔軟性が必要。開発推進のための事業相談の充実化(アメリカの FDA のような、技術的ディテールのディスカッションができる場の設定)。
- 自社に研究開発基盤がない。
- 設備・技術面でのハードルが高いため。
- 今後の政策、外部環境変化が読みにくい分野であるため。
- 調査を進めた上で。

- 経営トップの方針が不明である。
- スタッフの不足。
- 国内の製造体制の充実している企業は数社に限定され、CMO を専業とする企業はきわめて少なく、バイオ医薬品の原薬製造は海外企業に依存している状況である。国内製造をと掛け声を挙げているものの、国内のCMO 企業設立、育てる上で、経産省の支援は一部あるものもっと国としてより一層の、政策面や資金面等での支援が必要と考える。
- 薬価優遇措置、再審査期間延長等による新薬開発、新薬承認申請の促進。
- BS の国内需要を促進するために必要な支援として以下の 1~3 を提案します。 1)BS についての正確な理解の普及：患者さん、医療従事者、ポリシーメーカーとなる全ての利害関係者間に対し、BS に関する正確な知識を普及させるための啓発活動。 2)BS の使用による経済的メリットが発揮できるように医療保険制度の見直し：BS の独立した使用目標値の設立（化学合成品と別）、保険者機能の強化（保険者に対して BS の使用インセンティブなど）。 3)BS の適切な価格の維持：持続可能な BS 市場の成立に必要な薬価算定。
- グローバル試験への日本人の組み入れ割合を規定せずプロファイルに応じたフレキシブルな対応が望まれる。生物由来原料を使用する場合は、その原料の原料・・・にまでさかのぼってウイルス等の混入リスクの調査が求められる。使用する原料が複数の公定を経て精製されたものであり、実際原薬製造で

も十分な希釈等が行われる場合には、たとえ最初の物質にウイルス等の混入リスクがあったとしても、そのリスクは大幅に軽減されると考えられる。そのため、原料とその製造上流の原料に対し、一律に同じレベルでの調査、情報収集が求められる現状は適切ではないと考えられるため、製造工程に応じたケースバイケースでの情報提出が受け入れ可能となるよう検討していただきたい。

- 政府、関係省庁による明確な方針の提示が必要（バイオ産業発展に対する Yes/No）。

Q4-2-1 貴社の「バイオ後続品」の製造体制「その他」を具体的にご回答ください

- 自社では開発・販売を担当し、開発提携会社に製造を委託している。
- 他社との共同開発であり、共同開発先で原薬製造している（自社では製造設備を有していない）。今後、原薬・製剤製造体制を確保・構築する予定。
- 原薬は CMO を利用。製剤は自社で製造可能である。
- 分社化等の理由から、申請取り下げに至る。

Q4-2-2 貴社がバイオ後続品事業に参入した理由「その他」を具体的にご回答ください

- 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。
- 自社バイオ医療品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。
- 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。
- 共同開発を推進しているため。

Q4-3-1 バイオ後続品開発経験なしの理由

「その他」を具体的にご回答ください

- 新薬ビジネスを志向する自社戦略との合致性が低いため。
- 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。
- 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ため。
- 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ため。
- 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。
- BS の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
ないため。
- 本社の方針として BS 事業に参入しない。

Q4-3-3 上記 4-3-2 で回答した理由をお書き ください

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(あるいは予定
している)

- ノウハウの蓄積がないため。
- 競合環境も厳しい。自社で BS 開発の
ノウハウを持たないため、先行バイオ
医薬品と同じ程度の投資が必要にな
る。自社単独での開発は投資回収の見
込みがないため。

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

- 市場でのバイオ医薬品のシェアは高く
なるため、BS は無視できる存在ではな
い。
- 調査を進めた上で。
- 規制が整備されましたら医療費削減の
圧力から、徐々に浸透すると考えられ
るため。
- 親会社が BS の開発を行っているため。

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

- 事業性が低いと考えるため高額薬
剤に関する今後の政府施策に対する予
見性も低い状況等も踏まえると、将来
の事業化リスクが懸念されるため。
- 自社でバイオの製造技術が少ない中で
は競争力に乏しく、自社開発は難しい
と考えるため。一方で自社品とシナジ
ーが期待できる BS を導入して販売す
る可能性はないとは言えない。
- 開発コストが高額であり、開発が難し
いと思われる。
- 自社でのバイオ医薬品の開発体制を有
しないため。
- 開発費用の回収が困難であるため。バ

イオ AG (オーソライズドジェネリック) の参入により、さらに競争の激化が予想されるため。

- ビジネス戦略として、新薬開発に集中する方針であり、BS 分野に進出する予定がない。
- 今後も新薬を中心に開発を行う方針のため。
- 採算性や他に多くの開発品があり、BS まで手が回らない。
- 自社の販売薬、開発品のパイプラインと著しい相乗効果がある場合、ア (自社で開発しないが、提携先からの導入品を上市・販売) の可能性はあるが予定は無し。
- 自社に研究開発基盤がない。
- 設備・技術面でのハードルが高いため。

エ 分からない

- BS の開発にも関心はあり、今後開発する可能性は否定できないが、具体的な開発方針までは設定されていない。
- 経営トップの方針が不明である。
- BS の開発自体を考えたことがない。
- バイオ医薬品におけるオーソライズド・ジェネリックの展開、適切なパイプライン枯渇。

Q5-1 日本でバイオ後続品を開発する場合、国内の体制整備について 具体的なご提案、問題点・不足している点があればお書きください

- COG をより下げられるような 10KL 以上のスケールの培養槽が (CMO を含めて) 国内には無い。
- 国内における BS の研究及び開発を促

進する国策支援制度が必要 (日本人データに対する優先審査などのインセンティブ、投資税制優遇など)。バイオ医薬に関するさまざまなリソース (原材料、設備機器、基盤技術、製造、分析) の多くが、海外製もしくは海外でのみ利用可能であるため、コストダウンが難しいバイオ医薬に関する経験及び人材確保が非常に難しい。特にバイオ医薬製造に関する技術開発及び人材育成に対して大学等への補助金制度を充実させる必要がある。BS の開発を進める上でも、医療従事者の BS への理解の更なる浸透が必要。

- バイオ原薬、製剤の国内委託先が少ない。バイオの製造管理ができる要員が少ない。
- 先行バイオ医薬品の入手が困難である。
- BS 開発における支援も少ない。又、開発投資が大きい。
- 諸外国並みではと考える。
- 製造、分析設備 (最新のもの) の不足。バイオ医薬品の技術者の不足。
- 規制の整備。BS の承認書の記載要件の整備が必要。
- 1) BS に対する医師、コメディカル、患者の理解が十分ではなく、特に KOL は BS の開発に興味を示さないため治験の実施が難しい状況にある。一方、国策として BS の導入に積極的な国では医師の興味も高く治験での組み入れがスムーズに進んでいる。国際共同治験では、症例の組入れは国間で競合するため、日本の組入れが競争に負け、全体の症例数に占める日本人症例数の割合が低くなることも生じる。 2) 臨

床試験における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、試験結果の解釈等)が日米欧の3極で異なる。国際共同開発が default になりつつある中、臨床試験に対する考え方や要求事項を国内外の規制間でハーモナイズする必要がある。3) (外挿した適応も含め)市販後調査として大きな症例数が求められており、BSの開発には莫大なコストを要することから、BSの開発を行う(或いは参画を検討する)上で、企業にとって大きな障害となっている。4)科学的に評価する上で、以下のような点についてはガイドがあると良いと考える。先行バイオ医薬品において、免疫原性が薬物動態、安全性、有効性に影響を及ぼすことが知られている場合、免疫原性についてどこまで評価するべきか、又使用すべき分析方法先行バイオ医薬品で薬物動態、安全性、有効性に民族差がないことが既に知られている場合でも、日本人と日本人以外における同等性/同質性の一貫性評価をする必要があるかどうかという点。また、必要がある場合は、民族間の一貫性評価におけるマージンの設定方法及び症例数設定における考え方、先行バイオ医薬品からBSに切り替える際の有効性・安全性評価をどういった観点で行う必要があるかという点、同じ作用機序の適応症について外挿を用いて承認申請を行った際の該当適応症における市販後調査の考え方について。5)BSの開発及び製造には膨大な先行投資が必要であるが(特にモノクローナル抗体の場

合)以下1~3のような理由から、国内市場において巨額な投資に見合う需要が現時点では存在していない。

1)医療従事者の理解が不十分であることから使用が進んでいない。BSの同等性/同質性を示すデータ、品質に関する情報は豊富であるが、第3相試験でのデータが、先行バイオ医薬品に比べて少ないため、BSの安全性・有効性について医療従事者間で十分な納得が得られていない。効能、効果の外挿により承認が得られた疾患領域では第3相試験のデータが全くないため、医療従事者の理解や納得考えられにくい。先行バイオ医薬品の効能・効果および用法、用量に関し、特許が部分的に存続している、あるいは再審査中であるなどの理由により、承認されたBSの効能・効果および/または用法・用量が先行バイオ医薬品と異なる期間が生じてしまうことがあり、その差異が医療機関に受け入れられにくいケースが発生する可能性がある。2)現在の医療保険制度化では、BSの経済的なメリットが発揮されにくい。バイオ医薬品による治療は高額療養制度の対象となることが多く、BSを使用しても、患者自己負担額は先行バイオ医薬品を使用した時と変わらないことが多い。国が掲げている後発品推進策の一部として設けられている後発品使用目標値は数量ベースになっており、化学合成品に比べて圧倒的に数量の少ないバイオ医薬品の場合には有効ではない。開発が進められているBSは外来での治療に使われる場合が多く、包括評価の対象となら

ないため、医療施設にとっての利益増加に大きく貢献しない。3)政策面での支援が不十分。近年、国内総医療費の中でバイオ医薬品が占める割合が急激に増えているにも関わらず、医療費削減の有効な手段としてBSがポリシーメーカー間で十分に検討されていない。薬価が年に数回下方修正されるような現行の薬価制度では、持続可能なBS市場の成立が困難となり、重大な供給問題などが発生する可能性がある。

- バイオ医薬品を製造するCMOが不足しているBSに対する正しい認識・理解が不足している。BSを視野に入れた、高額療養制度の見直し。
- BSによって、患者にも経済的なメリットが及ぶような制度が必要（高額医療制度の改定など）。
- 臨床開発について、BSに限らず国内での治験実施は他国と比較して高額になると考えている。

Q5-3 バイオ後続品を開発する上での厚労省、経産省などからの支援策について具体的なご提案、問題点・不足している点があればお書きください

- 低分子品と異なり製造コストが簡単には下げられないため、価格競争に陥らないようなある程度の歯止めが必要と考える。BSの製造基盤については、バイオ医薬品の考え方と同じである。製造基盤を国内に持たないのであれば、国内バイオ(BS含む)全体の成長に貢献できない。国内製造を促す施策が必要と考える。医師、薬剤師へのBSについての啓蒙活動と積極的な切り替えを

施す施策が必要と考える。

- 以下のBS参入障壁を徹底的に改善して頂きたい。1)品質比較及び治験に用いる国内流通（先行バイオ医薬品）提供制度の制定 2)BSを用いる場合の高額療養費制度の改定 3)承認制度の国際ハーモナイゼーション。
- 1000Lまでの受託生産が安価で行えるセンターを公費で整備する。
- 海外のガイドラインとの整合性を図ること。
- 国内流通先行バイオ医薬品の供給体制を構築してほしい。
- BSの開発においては「BSの品質・安全性・有効性確保のための指針」に準じ、一般的に先行品の複数の効能・効果の中で、ある効能・効果において有効性の同等/同質を確認し、薬理的に同様の作用が期待できるほかの効能・効果においては、外挿を説明することで試験を行わず承認を得ている。例えば先行品が効能・効果追加や用法・用量追加一変承認を取得した場合、患者のため先行品に合わせるための一変申請を逐次行う必要があると考えている。以上を背景に薬理的に同様の作用が期待できる効能・効果や用法・用量の場合、BSに関して追加されるデータがまったくなく申請するケースも想定される。このような申請の場合の申請資料や審査の簡略化などについて検討頂きたい。
- 製造販売後の使用成績調査では、先行品の副作用の頻度を根拠として症例数を設定している場合が多いが、開発時の品質、非臨床及び臨床試験成績から

同等/同質と示されていることから基本的には安全生についても大きく異なることが想定される。このような場合の製造販売後調査において、電子レセプト等のデータベースから得られた情報を活用するなど、より効率的な製造販売後調査を可能としていただきたい。

- BS 処方増加に向けての斡旋策(後続品率下限の設定、点数付与等)。
- 国内市販されている先行参照製剤がまず手に入らない。高額医療制度などとの兼ね合いで制度上も患者に BS を使う意義が無い。
- 先行バイオ医薬品と BS を扱うにあたり、以下に留意すべきと考える。Interchangeability の定義の確立 (Switching studies の重要性の理解)、製造販売後の調査期間内の traceability の確保 (有害事象の把握)、国民一般への正しい理解の促進 (BS と一般ジェネリック医薬品は同じではない。Switch する際のリスクなど正しい知識・理解が必要)
- 1) 臨床試験における同等性評価方法が規制当局間で異なると言った実態が存在するため、国際的なハーモナイゼーションが望まれる。 2) 韓国などに先を越されている現状を踏まえ、BS を開発するモチベーションが国内で高まるよう国からの促進策を講じていただきたい。 3) 通常の新薬においても PMS の効率性 (得られるエビデンスと必要な経費とのバランス) には議論があり、コストは BS の存在意義にも影響することである。BS における追加の安全監

視の計画について、BS の特性を考慮して新薬とは異なる基準、規制を策定する必要があり、規制当局側と製薬企業が議論できる環境が必要と考える。

4) 先発バイオ医薬品で民族的要因が評価されている場合に、BS の開発の中で民族的要因の評価が必要となる理由が明確でない。必要とする場合は、「国際共同治験に関する基本的な考え方」をそのまま流用するのではなく、BS として必要な評価や留意事項を明確にしていきたい。

- 開発推進のための事前相談の充実化。米国 FDA のような、技術的個別事業に関する進め方の相談ができ、規制ではなく、ポジティブに推進していくのをサポートする体制。
- 現実的な同等性・同質性の判断。
- 品質特性の違いに応じて、必要な臨床試験を示したガイドラインなど。医療経済を考え、ジェネリックの浸透と同様に BS の浸透における指針。第 III 相国際共同治験で要求される日本人症例数の撤廃 (CMC プロファイルに応じたフレキシブルな対応。特に人種差が認識されていないものについては post launch 後の PMS/Data base での対応を考える。リスクベネフィットと医療経済とのバランスから適切な判断が望まれる)、先行バイオ医薬品との品質比較では、国内流通品の使用が求められているが、海外流通品と比べて国内流通品の入手が困難である。海外流通品 = 国内流通品であることが分かれば速やかに試験を開始できるがその情報も入手できない。海外流通品 = 国内流

通品であることを確認できる仕組み、又は、国内流通品の入手が困難なく実施できるような仕組みが必要。

- BS に対する医療関係者の理解と知識を広く推進するための施策が必要である。

Q5-4 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

- 臨床試験の計画立案に際して、標準レジメンや、同一性マージンの考え方が極間で異なる場合に、国際共同試験に日本人を組み入れることが困難になる場合がある。欧米では先行バイオ医薬品が持っている製剤の含量と同じ含量の製剤をすべて揃える必要は無く、企業判断で上市する製剤を決定することができる。海外承認品を国内治験で使用する際に、海外承認品と国内承認品間の品質比較試験結果、製造情報等の提示が求められるが、海外承認品と国内承認品は同等・同質であることが前提であれば、BS 申請者による比較試験は必要ないと考える。
- 国内流通先行バイオ医薬品の入手が困難な場合があり、その際、品質の同等性・同質性の基準を設定できない、あるいは、少ないロット数のデータに基づき設定しなければいけない。第 III 相試験での評価項目と見なせる PD マーカーがない疾患の場合、有効性の同等性・同質性を検証するための試験が新薬並みに大規模となる場合がある。大規模試験となることを避けるためにも、上限・下限が必要となる許容域という考え方のみでなく、非劣性の検証

など、フレキシブルな選択ができるようにすべきと考える。

- 近年の分析技術の向上に伴い、バイオシミラリティは品質比較試験で Finger-print like に証明できるようになってきている。品質が高度に同等・同質であれば、化学合成医薬品の後発医薬品と同様に薬物動態の同等性により有効性の同等性評価は限定的な状況で実施するようにしていただきたい。また、臨床試験で全体集団と日本人集団の一貫性を確認する必要性の根拠が不明確と考える。先行品の承認時の臨床データパッケージで、日本を含む欧米の国際共同治験が実施されている場合などは、日欧米 3 極内で承認された先行品を対照薬として使用したとき国内流通先行品との比較を不要にしたい。
- 先行バイオ医薬品との比較を含め、申請要件が高度化し範囲が拡大。
- 国内先行品との比較は難しいので海外比較データなどを採用してほしい。
- 品質試験において実施が必要な項目と同等と判断できる範囲。
- 第 III 相試験で有効性まで求められること。理化学的特性と生物活性を同等・同質性の評価までしており、第 I 相試験で安全性も見ているにもかかわらず、第 III 相試験で、有効性まで求められることで莫大な開発費となり、参入障壁が高くなってしまう。
- 国内流通品と海外流通費の比較(対照品)の必要性。
- 現実的な同等性・同質性の判断基準を示していただきたい。

- 品質、臨床及び非臨床において、scientific competency を満たすために必要な具体的情報（例えば、先行品との同等性・同質性評価に必要な情報等）の整備が必要同等性・同質性評価の実施にあたり、先行品（特に原薬）の入手が困難である。
 - 1) 対照薬（国内で流通している先行バイオ医薬品）の入手が困難な場合がある。 2) 全体集団と日本人集団で結果の一貫性を説明することが必要な根拠が不明確であり、また、海外製薬メーカーが日本への投資を見送る原因ともなり得る。先行バイオ医薬品で日本人集団と全体集団の一貫性が示されていれば、BSの開発では、全体集団での先行バイオ医薬品とBSの同等性評価のみで良いと考える。 3) 国際共同治験に参加する場合、新薬と同様に「国際共同治験に関する基本的考え方について」に従い、一貫性を示す確率が80%以上となるような日本人症例数の設定を求められるが、BSは先行バイオ医薬品と同等な薬として開発されるものであることを考えると、すでに先行バイオ医薬品で民族差が検討されている場合には、よりフレキシブルに日本人症例数を考えるべきであると考え。 4) 臨床試験における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、試験結果の解釈等）が日米欧の3極で異なる。国際共同開発がdefaultになりつつある中、臨床試験に対する考え方や要求事項を国内外の規制間でハーモナイズする必要性がある。 5) 平成27年12月15日発出の「バイオ
- 後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集」のQ&A1では当局の回答が示されているが、両製品の製造所が同一であることを立証することは極めて困難であることから、公開資料又は開示請求資料に基づき調査を実施すること自体意義が乏しいと考える。
- 品質特性の違いに応じて、必要な臨床試験を示したガイドライン（特に15%等日本人組み入れ症例数を要求する場合の科学的妥当性の有無、医療経済的観点からの指針）が欲しい。製品の品質等が高度に類似している場合は、省略した承認手続きを適用できないか？BSに限定しないが、承認後の変更管理の対象項目、プロセス、審査期間等について、可能な限り海外とハーモナイズすることにより、安定供給が可能になると考えられる。MRA締結国外で製造・出荷する場合は、国内での出荷試験が必要となる。試験項目によっては国内で受託可能なCROが限定されているものがあるが、安定供給の面から、MRA締結国に限らず、海外施設での出荷試験の成績を使用できるのが望ましい。例えば、当局によるGMP調査をクリアした場合など。
 - CTD品質の項において、その記載方法、記載内容の構成等について欧米との間で温度差を感じる。日本独自のスタイルを継続するならば、そのための適切なガイドラインの発行が望まれる。海外のCTD作成者との協議に有効であり、彼らの理解も得やすい。

Q5-5 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

- 先行バイオ医薬品入手は海外承認品と比較して国内承認品の入手が一般的に困難である。(市場購入に制限がかかっている場合がある)
- 国内先行バイオ医薬品の入手
- 国内流通先行バイオ医薬品の入手が困難な場合がある。入手できるのは製剤のみであり、原薬の特性分析比較ができない流通品の比較を行う場合、その製造場所の情報などがあればより正確な比較が可能となる。作用機序との関連性が不明確な特性について、どの程度まで特性解析の検討が求められるか、予見性が低い。
- 品質特性解析で対照とする先行品が入手困難。
- 解析実施にあたり、先行品(特に原薬)の入手が困難である。解析結果の同等性・同質性評価の実施に当たり、参考とすべき先行バイオ医薬品の開示情報が少ない。
- 1)先行バイオ医薬品について海外で先行して製造方法の変更が承認され、その製品と日本の先行バイオ医薬品の品質比較を行った場合に、同等性を示せないケースが想定される。 2)先行バイオ医薬品の具体的な製造方法や解析条件等については特許で守られている(あるいは公表されていない)部分も多々あり、必ずしも同じような品質特性解析を行えないことがある。 3)先行バイオ医薬品あるいは解析に必要な細胞株の入手などが容易ではない。 4)国内先行バイオ医薬品の入手が困難な場合がある。
- 国内先発メーカーによる先行バイオ医薬品の供給制限により、国内に流通している先行バイオ医薬品が入手できず、国内流通品と同等の製剤を海外より入手しなければ開発できないケースが少なくない(国内で原薬及び/又は製剤が製造され、海外に輸出された製剤を、海外より逆輸入しなければならないケースもある)。また、海外流通品を用いる場合においても原薬、製剤の製造場所、製造方法が国内流通品と同一であるかを確認することは困難である。先行医薬品会社による供給制限が、BSの開発(品質、非臨床及び臨床)における障害の一つとなっている。
- 先行バイオ医薬品(国内流通品)の入手が困難であり、同等性/同質性の検証に苦慮している。また、先行バイオ医薬品(海外流通品)の入手についても、グローバルでBSの開発企業の増加により価格が高騰しており、BSの開発参入の障壁となっている。標準的なSubvisible particleの分析技術が未確立な点が課題と考える。
- 国内で測定機関などが整備されていない。
- 先行品の複数ロットの入手ができないこともあるのではないのでしょうか。
- 先行品の入手が難しい。市場にもロット数が少なく、販売先を管理されており、入手難しい。
- 先行バイオ医薬品の入手が困難であること。
- 先行バイオ医薬品の多数ロットの入手が難しい。

- 先行バイオ医薬品との品質比較では、国内流通品の使用が求められているが、海外流通品と比べて国内流通品の入手が困難である。海外流通品 = 国内流通品であることが分かれば速やかに試験を開始できるがその情報も入手できない。海外流通品 = 国内流通品であることを確認できる仕組み、又は、国内流通品の入手が困難なく実施できるような仕組みが必要。
- 品質の同等性/同質性の検証を目的に、国内先行バイオ医薬品の必要量を複数バッチ入手することは非常に困難である。製品管理という理由で、国内先行バイオ医薬品の製造販売会社が、卸にBSの開発会社への販売規制をかけていることを何回か経験した。
- 現在は入手可能になっている品目がありますが、以前は先行バイオ医薬品の入手ができない状況でした。

Q5-6 治験薬製造あるいは供給に関して課題はありますか

- 短期間で高度な同等性を有し、かつ、低いCOGとなる原薬製法の開発が必要である。
- 対照薬としての先行バイオ医薬品の国内調達に難しい対照薬を海外製造品で賄う場合、国内製造品との同等性/同質性の確認が、公開資料からだけでは不十分である。
- スケールアップ時において、開発品目の品質の一貫性だけでなく、先行バイオ医薬品との同等性・同質性の維持も考慮しなければならない。意図しない製法変更（原材料の供給中止など）や

予期しない製造失敗が発生するリスクがあり、製造サイトの変更も容易ではないため、治験計画に沿った治験薬供給に不安がある。製造法確立に時間と費用を要し、さらに治験全体で使用する治験薬(投薬分以外に、安定性評価、予備分、ロット参考品等)の製造及び供給に非常に多額の費用がかかる(1バッチ数億円)。

- 海外メーカーに依存せざるを得ない。
- 対照薬の対価を含め、対照薬の入手が困難(3名)。
- 対照薬としての先行バイオ医薬品の国内調達が難しい。対照薬を海外製造品で賄う場合、国内製造品との同等性・同質性の確認が、公開資料からだけでは不十分である。
- 国内で流通している先行バイオ医薬品を国内で調達することができない場合があり、対照薬が必要な比較臨床試験を予定通りに実施することが困難となる場合がある。また、対照薬として海外での流通品を調達する場合、対照薬の有効期間が短くなってしまい、頻回の治験薬提供が必要となるなどの課題がある。
- 国内に適切な規模のCMOが存在しない。
- 原薬に関してはほとんど国内での委託先は無い。
- 国内におけるバイオ原薬CMOの不足
- 先発薬の容器等にも特許がある場合、同じ容器とすることができない。
- 国内でバイオ医薬品を製造できるCMO(低コスト・高品質)が不足している。

- BS に特化したものとしては無い。

Q5-7 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

- 日本人の安全性・有効性データを充実させるために第 III 相国際共同治験に日本人を組み入れるよう推奨すべきである。治療レジメンの移り変わりが早く、かつ致命的な疾患である癌領域では、患者にとって不利益とならない治療レジメンが選択できる試験方法が求められる。
- 第 I 相試験を日本人で実施しなければならないこと。
- 第 III 相試験における同等性・同質性の検証のための症例数の増加用法用量や併用薬などの標準治療が海外と異なるケースがある。日本国内の治験結果のみでは欧米で受け入れられないケースが多い。
- がん関連の BS 開発を検討する際に、現在の PMDA を含めた規制当局の考え方では、同等性の検証に 1000 例規模の症例数が必要となり、事実上開発困難な状況となっている。PMDA を含めた規制当局には、科学的な見地は確保した上で、開発コスト的にも実施可能性の面でも開発可能な例数設計の考え方を示して頂きたい。
- Scientific competency を満たすための臨床データや規制がどうあるべきかの整備が必要。
 - 1) 癌の試験では、申請に必要なエンドポイントが新薬と BS とで異なるため（新薬：PD になるまで、BS：ORR）、BS の開発においては患者が治験薬を

服用する期間が短くなる。その際、患者や医療機関への説明が必要となる。

2) 同等性試験の【用法・用量】は、先行バイオ医薬品の承認【用法・用量】内であることが原則になるが、医療の進歩等により、承認【用法・用量】と臨床現場での治療方法（使われ方）にギャップが生じている場合、承認【用法・用量】内での臨床試験は実施可能性が極めて低くなる。試験デザインの計画に当たっては、そのような点も含め検討する必要があると考える。 3) BS の認識は低く、BS の治験が実施できる医療機関も限定される事から治験の実施可能性は必ずしも高くない。海外では一次評価項目の評価方法（信頼区間や同等性マージン）が固まっていない段階で治験を開始することが容認されているが、日本は評価方法が固まっていないと治験を開始することができない。国際共同試験に参加する際、日本のみ症例登録の開始が遅れ、十分な組入れ期間を確保できず、結果として日本人症例数の不足を生じるリスクがあるため、海外と同様に少しでも早く治験を開始できる方策を検討して頂きたい。

- 社会保障費の削減の観点から、安価なバイオ医薬品（BS 含む）を提供する価値があるものの、先行バイオ医薬品の入手及び有効性の同等性検証の臨床試験は膨大な開発費用が必要なため、グローバルで販売できない企業による開発は難しい。
- 対照薬（先行バイオ医薬品）の入手の困難。

- 第 III 相試験の実施、及び有効性まで確認すること。
- 有効性比較試験にかかる莫大な費用。
- 第 III 相試験や長期投与試験の費用が、かかり過ぎる場合がある。
- 対照薬・標準品の調達に関する問題と提案は以下の通り。

問題点：対照薬等の調達には、通常は先行バイオ医薬品の企業の協力が得られにくく、やむを得ず海外流通品を利用することもある。さらに、PMDA の対面助言等では、各種試験（特に CMC 関連試験）では、多くのバッチを用いた評価を求められている。対照薬等を適切なタイミングで十分量を確保できないと、開発スピードにも影響する。

提案：国策による BS の開発支援として、例えば、（化学合成医薬品の）後発医薬品と同じく「先行バイオ医薬品の企業と BS 開発企業間での紳士協定」の適用、国の機関が先行バイオ医薬品の企業から対照薬等を調達し、品質を保証した上で BS 開発会社に対照薬等を速やかに有償提供できないか、ご検討いただきたい。承認申請に長期安全性試験の結果の要求を撤廃する代わりに市販後のデータベースの充実化を図るなど、医療経済の観点からの政策が望まれる。

- BS の臨床試験は、先行バイオ医薬品との有効性と安全性の同等性・同質性検証が主目的であり、先行バイオ医薬品で検証された全ての効能・効果について临床上の有用性あるいは特性を BS で再度検証する必要性が無いことを、ガイドラインあるいは何らかの通知等

により明確にさせていただきたい。この点について、いまだ理解されていない医療関係者が散見されると思われる。

Q5-8 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け入れ（医療機関の理解）に関して課題はありますか

- リウマチ領域に比べて、治療レジメンの移り変わりが早く、致命的な疾患である癌領域では治験実施への協力が得られにくい。
- 新規性のない BS に対して、治験実施への医療機関の協力(関心)が得られにくい。バイオ医薬品は、先行バイオ医薬品との盲検性を担保するために医療機関側の対応が少なからず発生する
- 国内の医療機関ではジェネリック医薬品の患者試験はほとんど実施されていない。そのため、BS 開発のための患者試験を実施する際、BS 自体には新規性がなく担当医師の学術的な興味を引くものでもないため、病院や被験者に相当のメリット(特に費用的な)がない場合は治験を受けてもらいにくい環境にある。特に医療制度が整っている領域(高額療養費や公費負担で充当)や生命予後に関する領域を対象とした BS の患者試験は実施が難しいと感じている。
- 医療経済の観点から BS が必要となって来ることは理解いただいても、BS の開発には興味がない(治験に参加したくない)と考える施設がある。BS は先行バイオ医薬品と異なる医薬品であるという間違った知識による誤解がある。
- 治験の患者数も少ないことから、市販後に BS の有効性と安全性を早期に確立することで、医師、患者並びに医療関係者への有用性及び安全生を認知いただき、BS に対する信頼性を高める施策を講じる。
- BS と先行バイオ医薬品との相互互換性に関してはいまだに否定的な意見が多いように感じる。ここが認められないとビジネスになりにくい。
- 現時点で薬局での BS への銘柄変更を可能とってしまうことへの懸念。その前に先行バイオ医薬品と BS の互換性の担保を明確に規定しておく必要がある。それまでは Scientific and medical evidence に基づいて医師が製品を選ぶべきものであること。
- 1) 症例組入れが困難な場合がある(例えば、レジメが古い、海外と承認用法・用量が異なる等)。 2) BS 開発への参画を希望する医師、医療機関が少ない。 3) 治験依頼先の医療機関で、新薬の治験とバッティングした場合、新薬が優先される。大学病院や地域の基幹病院では BS の治験を受託する余裕がない。 4) 日本では皆保険制度があるため、医師も患者も BS の治験に対して消極的。医師を含む医療関係者や患者への啓蒙活動が必要。 5) 新薬の治験を実施するような経験のある施設が BS の治験に参加しない。理由としては、BS に対する興味が薄いことなどが挙げられる。そのため、より小規模の施設で BS の治験を実施せざるを得ず、日本人症例の登録が難しくなる。 6) 治験薬に関わる問題点 3rd Party unblind 試験の場合、依頼者により盲検性維持の手順所が異なる場合がある。盲検性維持のため、より厳しい手順を依頼者が要望した場合には、医療機関の薬剤部に受け入れてもらえないケースがある。 7) 競合試験に関する問題点 BS の開発は、先行バイオ医薬品の再審査機関・特許満了日等を踏まえ計画されるため、

複数の会社での試験が同時期に集中することが少なく、特に治験経験が豊富な施設においては試験が異なることから治験の実施可能性が下がる。 8) 医師の BS の認知度・特に外挿で取得した適応症では臨床効果への信頼度が低い。 9) 先行バイオ医薬品が複数の適応症をもっており、同じ適応症を取得できない BS の場合、医療機関は既に先行バイオ医薬品を採用している中で同じ適応症を持たない BS を採用することのメリットが感じられず、採用されることが困難である。 10) 国が掲げている後発品推進策の一部として設けられている後発品使用目標値が数量ベースになっているが、バイオ医薬品の数量は化学合成品に比べ圧倒的に低いため、有効でない。 11) BS が外来での治療に使われる場合が多く、包括評価の対象とならず、医療施設としての利益貢献につながらない。

- 切り替えが困難であるという認識が定着している医療機関が存在する。
- 医療経済の面から BS の浸透が必要であるとの判断であれば、各病院に一定以上の採用を促す施策が必要。医師・薬剤師の BS への理解を深める。使用を躊躇している原因の調査（ただし、この結果として、新薬と同等の臨床試験の実施が求められることになるのは望まない）。
- 研究者の理解、協力が得られなかった例を経験している。まったく興味を示さず、端から拒否する研究者もおられた。

Q5-9 BS 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

- 過剰な価格競争による値崩れを防ぐ施策が必要。高額療養費制度適用化の BS への切り替えにインセンティブをつける施策が必要。
- 公費負担の多い領域における BS 使用の義務化。
- 高額療養費制度のために BS に切り替えても患者の負担費用は同じ場合があり、BS の普及の妨げ担っていることの解消。特許及び再審査終了後、先行品を小分けする又は委託製造するなど、製法や製造場所が同一（オーソライズド品）であるものを BS 扱いとして低価格で提供することが認められた場合、一般の BS のビジネスモデルは成り立たなくなるため、何らかの規制（先行バイオ医薬品と同薬価とするなど）ができないか。BS は銘柄指定になるため、院外処方時に在庫がない（不採用）の問題が発生しないか（調剤あるいは保険上の代替えの考え方の整備が必要）。
- 高額医療制度（安価な BS 使用で患者さんの負担増となるケースがある）。
- BS 使用によるインセンティブの拡充。
- BS の特性から、価格、承認プロセスにおいても単純に一般のジェネリック医薬品と同様の扱いとしてはならないこと、その上で価格を下げるだけでなく、生産コストの必要性への理解が必要（現行の薬価制度の維持）。
- 問題点：BS は治療効果を犠牲にせず医療費を削減できることが期待される重要な薬剤であるが、以下のような理由

により利用が促進されていない。先行バイオ医薬品と比較した試験や安全性試験に関する情報についての医療者および患者の理解不足、効能・効果に関する問題。再審査中の効能効果は取得できないため、BSが承認後の一定の期間、先行バイオ医薬品とBSで効能・効果が異なり、医療機関側で受け入れられないケースが発生する可能性がある。品質に関する情報は豊富であるが、症例に対する情報や先行バイオ医薬品のほうが豊富であるため、BSの使用に抵抗のある先生がおられる可能性が高い。医療者・患者の動機付けが少ない後発品使用率目標はあるが、製品数の少ないBSは後発品全体の利用率に与える影響が少なく、利用が促進されない高額療養費制度があるため、疾患によっては患者が支払う治療費に影響しない、あるいは場合によってはBSのほうが高くなる可能性がある（高額療養費上限に達しない場合など）。

今後必要な施策：BSに対する有効性・安全性の理解の浸透。BSが承認されるために必要な試験がバイオ以外の後発品と異なること、有効性、安全生についての研究データがあることを広く啓発する必要がある。BS利用への動機づけBSの独立した使用率目標の設定保険者機能の強化（使用率に応じた交付金など）。BSの適切な価格の維持バイオ以外の後発品と違い、BSの生産は高額である。少しでも多くの企業がBS製造に参入し、また安定して供給できる体制を維持するために、価格の適切な維持が必要である。

- 一般名のあり方を変更する必要がある。一般名に後続1, 2・・・とつくことはブランド名での処方と変わらなくなる。医療機関に関するインセンティブが働くようにする必要がある。後発品の数量カウントは別に使用金額で評価するなど、評価体系を変える必要がある。患者に対するインセンティブ。高額医療や難病指定患者はBSを使用することで、逆に経済的負担が増えることがある。患者の経済的負担が軽くなるような制度の導入が必要である。
- 現在、BSの開発に関する指針はあるが、実臨床の使用において誤解や混乱が生じている。開発企業のみならず、処方医、保険者、患者を対象としたBSの正しい理解を目的とした啓発が必要と考える。そのために、関連する産官学民のステークホルダーが連携して、啓発資料を作成・発行していただきたい。また、バイオ医薬品は高薬価のため高額療養費制度が適用されることや、指定難病制度により医療費が公費負担されることにより、BSの使用が患者の負担軽減に清ないため普及が進まないことが問題となっている。については、日本の優れた保険制度を維持しつつも、BSの普及により社会保障費を適切に削減するための施策が必要と考える。保険制度、薬価制度に関する施策は現状思いつかない。上記の通り、患者にとってのメリットがあまりない制度になっている。
- BSは一から開発すると多額の開発費がかかるので、薬価は現状の算定方式を維持していただきたい。

- 高額療養費制度や公費助成制度が現状のまま維持されると、患者においてBSを選択する動機付けが働きにくい。
- 高額療養制度の見直し(BS普及に向けた)。BSが上市された場合、BSを使用促進するためのインセンティブや規制。
- BS適応を視野に入れた、高額療養制度の見直し。
- 高額医療などで後続医薬品を使うメリットが患者にないため、浸透しない。従って患者もBSを使う経済的なメリットがあるような制度改革が望まれる
- 高額療養費制度により、BSを用いると先行バイオ医薬品より患者負担が増加する例があることはよく知られている。BSを用いた医療の現状がこのレベルであることを鑑みると、BSと先行バイオ医薬品との社会薬価差(23~30%)が少なくとも反映される制度、あるいはBS利用に対するインセンティブ導入による患者負担軽減策が求められる。

Q6-3 上記6-2で回答した理由をお書きください

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

- 開発費の縮小と日本人データの必要性：製品への懸念が小さくデータを利用できる。欧米が完全に先行していると国内でもかなり遅れての参入になる可能性が高い。
- 成功確率を考えるとア(欧米で開発先行、海外第I相または第II相の結果が既に得られている)が一番やりやすいが、ウ(海外で未開発、海外と同時開

発又は日本で千こうして第I相試験を実施)のケースも考えられる。

- 承認審査に有利。
- 前臨床を含めたデータの共有と開発成否の可能性の確認。

イ 欧米で開発が先行しており、海外第III相試験の結果が既に得られている

- 海外データ活用により国内臨床試験パッケージが少しでも軽くなる可能性があることは、開発投資額と回収目途に大きく影響するため。海外の臨床開発戦略が流用できる可能性。
- 国内臨床試験を必要最小限に限定し上市することが可能となる。

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

- 海外で第I相試験に入れる品質だとしても日本の品質に合致するとは限らない。時間的に余裕がある品目なら、品質を日本にあわせてから臨床に入るのが良い。
- 現状では、薬物動態又は有効性の同等性検証試験のいずれかに日本人を組み入れる必要があるため、臨床試験の計画段階で開発を開始することが望ましいと考える。
- 様々な開発戦略を考えることができる。
- 結果的に同時開発するかは別にして、早期開発段階から検討を開始することで、日本の開発戦略の選択肢が広がるため。
- 導入品やステージが進んでいるものは、ライセンス料が高額で、毎年薬価改定

の場合、すぐに採算割れする。

- 自社でアーリーステージから開発製造することで、継続販売できるコスト競争力がつくため。
- 海外での市場が広がるため。
- 自社の CMC 技術により、原薬開発を進めているため。

エ その他

- ケースバイケースで判断すべき。
- 開発品の導入前提では考えていない。
- 国内ファーストインが可能で、その後の開発費用の投資を回収できるのであれば、開発ステージは問わない。
- 品目により各国での上市可能時期が異なるため、総合的に判断する。
- 案件により異なるため、一概には判断できない。
- ケースバイケース。
- 国際共同治験に参加して第 III 相試験を実施し、それと並行して日本人被験者（健常人又は患者）を対象とした第 I 相試験を国内で実施する。

Q6-4 国内に BS の製造拠点をおく上での問題点、不足している点は何ですか。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

- 国内に製造拠点をおく上での問題点は BS に限らずバイオ医薬品全体の問題であると考えます。国内製造基盤、技術者が潤沢でないことは事実であり、新規バイオ医療品に取り組むのか BS に取り組むのかは各社の戦略如何かと考えます。BS の製造コストを十分に低

くする観点では、製造拠点を国内に留める必要性は無いと考えます。

- 開発品目数の不足。
- 製造技術者の国内充足度、製造能力、英語、設備投資のハードル、原材料・資材の海外からの購入。
- バイオ製造設備投資の税制等の優遇措置。製造技術に熟練した技術者の不足。
- 供給体制が担保できるか、初期投資、ランニングコスト、多拠点で製造し、輸入する体制に比べた金銭的メリット。
- 国内で実績ある CMO が不足している自社での生産を望んでも経験者が採用できない。
- 製造ノウハウ、設備投資の額。
- 土地、人件費が高い。税制優遇などの経済的なメリットが必要。
- 製造基盤、製造技術及び技術者の充足度製造設備投資の税制優遇措置。
- 投資回収の目処：先行バイオ医薬品よりも製造数量は小さく、限られた品目のみの製造では初期投資リスク、生産効率等の問題がクリアできない BS 品目数の確保あるいは CMO ビジネスの目処が必要になると思われる。
- 製造技術、製造設備の投資費用、税制優遇等の補助。
- 製造技術(者)の国内充実度。
- シングルユース設備が外国製である。開発、分析、製造技術者の不足。
- 開発能力。
- 製造基盤・製造技術(者)の国内充足度バイオ製造設備投資。
- 製造基盤。

- 製造環境が国内に存在することで、品質情報等がスピーディに医療機関等へ伝達することが可能となる。
- 国内に製造拠点があっても、ビジネス上のメリットがない（市場規模が小さい、コストがかかる、税制優遇措置がない、治験実施や承認申請で有利になることがない）。
- BSの製造拠点を国内に築く計画はない（海外拠点で充足している）3(1)での記載通り、専門技術者の充足度が最も大きな課題であると推察される。

略語一覧

BS：バイオ後続品、バイオシミラー

CMC：Chemistry, Manufacturing and Control

CMO：医薬品製造受託機関（Contract Manufacturing Organization）

CRO：医薬品開発業務委託機関（Contract Research Organization）

COG：Cost of Goods

PMS：製造販売後調査（Post Marketing Surveillance）

Q7-2 その他、主な開発中止理由があればお書き下さい

- バイオ AG（オーソライズドジェネリック）の登場のリスク（事業面での懸念）。
- 個別事業ですが、幼児、新生児の臨床が必要とされたため海外での臨床データが認められれば開発可能であった。