

厚生労働科学特別研究事業

総括研究報告書

Economic effect analysis on the development of biopharmaceuticals

(バイオ医薬品開発の経済効果分析)

研究協力者 Günter Jagschies (GE Healthcare Life Sciences)

研究要旨

急速な時代の変化、技術革新によりバイオ医薬品の機会が広がっている。バイオ医薬品へのアクセスの向上の一方、企業の新薬開発、市場状況も大きく変改しており、バイオ医薬品開発の困難さも増している。バイオ医薬品の価格競争の結果、コスト低下も重要な課題であり、そこで CMO ビジネスの役割も注目されるとともに、世界的に CMO 受託製造機関 (Contract Manufacturing Organization) ビジネスも拡大と革新が進んでいる。バイオ生産の費用構造を見ると、固定費はリアクターの構造等と稼働率により削減され、変動費は高収率のセルバンク開発や、効率的な規模、シングルユース技術、オートメーションなどにより削減が可能である。今後の生産技術の革新によりコスト構造は大きく変化していく可能性がある。

A 目的と方法

バイオ医薬品生産に関する現状と課題についてグローバル環境を理解するために有識者の講演を開催し、その内容をとりまとめた。

講師として、Günter Jagschies 氏 (GE Healthcare Life Sciences) を招聘し 2017 年 12 月 6 日 (水) 東京理科大学 九段校舎において行われた講演をもとに、主任研究者が講演記録を作成した。

B 結果(講演内容)

1. バイオ医薬品による新しい治療の機会と挑戦

急速な時代の変化により新しい治療の機会とともに、新しいチャレンジや競争環境も変化しつつある。

1982 年に遺伝子組み換えインスリンが登場して以来、毎年ほぼ 10 種類の遺伝子組み換え医薬品が上

市されるようになっている。その後、全世界 (FDA、EMA 承認) の新バイオ医薬品の上市件数は、毎年増加傾向にあるが、近年では、前年度比で約 10% 程度の「成長率」である(スライド4左)。

分野別の売上げを見ると、ヒュミラ(一般名: アダリムマブ) は 160 億ドル/年にも達し、さらに毎年 20 億ドルの伸びとなっている。また、オブジーボ(一般名: ニボルマブ) も急激に成長しており、直近では 50 億ドル/年に達している。このように大きく成功する製品があるが、その反面、下降している製品もある。例えばレミケード(一般名: インフリキシマブ) があるが、これはバイオシミラー(バイオ後続品) の導入が影響している(スライド4右)。

一方、バイオ医薬品の臨床開発の状況を見ても、極めてダイナミックな市場である。2014年の臨床試験の実施数をみると、がん、自己免疫、感染症などの領域で治験が行われている。物質としては、モノクローナル抗体、ワクチン、結合タンパクなど多様であり開発ステージとしては、第Ⅰ相、第Ⅱ相が多く、さらにプレマーケティングの段階にあるものも多い。つまり、現在、毎年10製品の新製品の上市のスピードを維持するためには、一般的な成功率を考慮し、毎年新たに、第Ⅰ相に入る製品が約100程度必要ということの意味する(スライド5)。

バイオ医薬品の開発には、こうした成功確率というチャレンジに加え、疾病領域特有のチャレンジも課題となる。疾病領域で見ると、現状の疾病の発症メカニズムの解明が不十分であったり、治療方法が確立していないものが多いためである。その代表的なものがアルツハイマーと考えられる。他にも、がんについてみれば、同じ診断名のがん(例えば肺がん)であっても、個々の患者レベルで見ると多様ながんが存在している。あるいは、自己免疫疾患についてみると、十分な治療管理ができるようになってはきているが、完治までには至っていない。同様のことは、糖尿病でもいえ、インスリンによって血糖をコントロールができるようになっているが、糖尿病そのものが完治しているわけではない。また、感染症についても、耐性菌の問題を理解する必要があり、抗生物質の誤用や多用の問題が顕在化している(スライド6)。

このほか疾病管理の問題として、治療から予防へのシフト、あるいはそれぞれのバランスをどう考えるということも重要である。例えば、2型糖尿病はほぼ予防可能であるし、肺がんについては禁煙によって約90%が予防可能である。米国においては予防が重視されない要因(失敗)は3つあり、その失敗を継続して

はいけないとされている。つまり、①治療にフォーカスを当てすぎること、②アウトカムベースでの支払いではなく、出来高払い(実施に対する支払い)、③機器等への過剰な投資(投資回収のために過剰な診療が行われる)などがある。

こうした「失敗」を予防重視のヘルスケアシステムに再構築(デザイン)する必要がある。具体的には、患者に近いフロントライン(かかりつけ医や看護師)の役割をより高めることが必要となる。例えば、スウェーデンでは、まず看護師が診察して医師への紹介する仕組みがある。同様に南フランスのある地域では3,000人の住民がいて、そこに地域医療センターがある(フランスではどこの地域でも地域医療センターがある)が、そこでは3人のかかりつけ医、看護師、薬剤師による仕組みが構築されており、このうち薬剤師がまず相談を受け、必要により自宅まで来てくれる。このようなフロントラインを重視した制度設計が必要である。また、医療への支払い、薬価算定についてもアウトカムベースに変更し、有効性の予測に基づいて報酬や価格設定の考え方に変更することが必要である。また、高学年や中高年になってからの行動変容は難しいため、教育による行動変容や健康維持のための行動を幼稚園等、低学年から教育することも必要である。(スライド7)。

開発領域の集中によるマーケットの複雑化の問題もある。例えば、乾癬に対しては、現在の3製品が上市されているが、さらに新薬が開発途上にある。一般に、オリジナル10製品に対してバイオシミラーが同じように10製品以上発売されうる。さらに新たな新薬の開発も行われるため、同じ疾患に対して数多くのバイオ医薬品が存在することになる。こうした競争環境は、一方では、競争による薬価の低下というプラスの側面がある半面、製薬企業は開発費に見合う収益を得る

ため、競争が少ない狭い領域に特化する戦略を取る製薬企業も現れるため、結果的に複雑なマーケットになることもある(スライド 8)。

例えば、バイオ医薬品 7 製品の 2016 年の売上は約 600 億ドルであり、これは治療用タンパク製剤の大半を占めている。この 7 品目に対して 112 のバイオシミラーが登場している。つまり一つのオリジナルに対して多くのバイオシミラーが発売され、このことも、競争環境の厳しさを示している(スライド 9)。

なぜ、バイオシミラーへの関心が高まっているのか(多くの企業がバイオシミラーを開発しているのか)。いうまでもなく、医療コストへの関心の高まり、つまりバイオシミラーによる薬剤費の低減の可能性があるためである。バイオシミラー使用促進のカギは薬価が中心である。例として、ノルウェーやフランスのように全国的な入札システムが導入されている国では、同質であることを前提に、最も安価なバイオ医薬品が、全国的に使用されることになり、結果的に価格が 50% から 70% へ下落した。その結果、製薬企業のマーケティング戦略のポイントが価格だけになってしまうことになり、それ以外のマーケティング活動への費用をかけなくなってしまう(スライド 10)。

一方、競争の結果、価格が下がってくることになる。そこで注目されるのが CMO (Contract Manufacturing Organization) ビジネスであるが、とりわけアジアの CMO が重要な役割を果たすことが予想される。現在の最大のバイオシミラーの生産企業は韓国企業で、さらにまもなく韓国企業の生産能力が欧州企業を抜いて首位に立つことが予想される。さらにアジアのいくつかの国では、生産設備自体も従来型のステンレスから「未来型」の設備が建設中である。例えば、JHL 社(サノフィと提携)は 4000 ㎡規模の比較的小規

模で効率性の高い生産設備を設置している。他にも韓国では、2000 ㎡を 14 基設置するなど、新しいバイオ設備に関してはアジアが最先端となっている。こうした状況に対して韓国や中国などアジアへの投資を始めることで、新たなビジネスチャンスとみられることもできる。ただし、中国においては、国が 120 億ドルもの投資を行うなど、極めて厳しい競争を覚悟しなければならない(スライド 11)。

以上見てきたように、バイオ医薬品産業は極めてダイナミックな市場である。これまで多くの成功例があり、これからも多くの成功例が期待される。また、経済的な成長産業として、新たな雇用創出も期待される。さらにサイエンスとしてのニーズもあるが、研究開発には費用も時間もかかる。一方で、先進国の医療制度は、将来に合わせた制度設計となっていない部分もある。つまり薬価が高すぎたり、そのことによって制度の持続可能性の危惧にもつながっている。同様に医薬品の使用に関する技術料も高額な場合があり、薬価の問題と併せて議論が必要である。

企業間の競争の激化もあり、その結果、開発リスクも高まっている。新薬は開発段階で 90% が失敗しており、バイオシミラーは上市後のマーケットでの競争で 90% が失敗している。さらには、国家間の競争もある。中国、インド、ロシア、ブラジルなどでは、すでに設備投資が進んでいることから、新たな企業が参入しようとするれば、小さい規模で参入せざるを得ない。この場合の経済的リスクを考慮することが必要になる(スライド 12)。

2. バイオ医薬品の会計・財務的分析

バイオ医薬品についての会計・財務的分析は、公表されたデータが少なく、モデルケースでの分析をせざるを得ない。しかしながら、バイオ医薬品に特化

した企業の決算資料を分析することにより、ある程度のコスト構造を推察することができる。例えば、売上げ (prod rev) に占める製造コスト (cost of sales) が粗利益 (gross margin) になるが、一般に、バイオ医薬品産業の粗利益率は 80~90%といえる(スライド 14)。

より詳しい分析をジェネンテックの例でみることにする。ジェネンテックは、ロシュに買収される前は完全なバイオ企業であり、当時の同社を分析することにより、バイオ企業の分析が可能となる。ジェネンテックの 2008 年度は、製造コストが 17%、研究開発費が 20%、一般管理費が 20%、バイオジェンへのロイヤリティが 10%などで、税引き前利益が約 20%となっている。バイオ企業が成長するためには、それぞれの割合をどのように改善するかが重要になる。例えば、製造であれば、設備の回転率や新たな設備投資により固定費の軽減などの生産性向上、研究開発であれば、時間短縮と成功率が鍵になる。一般管理費や販管費についてもマーケティングコストの合理化が求められ、業界全体がやっていることを自社がやる必要性はない。特に、バイオシミラー企業の場合は、研究開発コストに多くを投ずる必要がないため、そのコストを生産設備に投ずることが可能となる。臨床試験コストも相対的に縮小することができ、グローバルの視点からも、入札制度のようにマーケティングコストも低いことから、全体的な利益も新薬バイオ医薬品と比較すると少なくてすむ。従って、全体の中で製造コストが一番大きな問題というわけではないであろう(スライド 15)。

製造コストの内訳を固定費と変動費に分けてみた場合、まず、固定費については、例えば、多くの製品を生産するなど、稼働率を高めることしかない(スライド 16)。

例えばジェネンテック社の事例をみると、同社には 2001 年から稼働を始めたステンレス型の 12,000 ㍑バ

イオリアクターを 8 基有している。このうちの固定費は、減価償却が 20%、人件費 32%、その他保険・税金なども約 20%かかっており、固定費が全体の 2/3 を占めている。一方、変動費は、培地などが発生する。これらの総コストを生産量で割ることで単位当たりのコストを算出することが可能となる。この施設では、おおよそ年間 1,200 キログラム生産されており、従って、106 ドル/グラムが大体の参考値になると考えられる(スライド 17)。

固定費の高さをいかに抑制するかを検討が重要である。具体的には、設備をスケールダウンすることで、安価に製造することが最も効率的に固定費を下げる方策となる。グラフ(スライド18)は縦軸が 100 万ドル、横軸がバイオリアクターの容量であるが、例えば、10 万㍑の規模のリアクターに必要な設備投資は 3 億 5 千万ドルである。近年、細胞の生産性が向上しているため、同量のタンパク質を作る場合、リアクターの規模を小さくすることで生産効率が向上することになる。リアクターの規模を 10 分の1にスケールダウンしても、単純に 10 倍以上の生産性向上につながる。すなわちスケールダウンの意思決定が重要ということである。一方、古典的な大規模施設は無駄である。小さい企業が 10,000 ㍑規模の投資をすることは意味がなく、日本のように新たに企業の設備投資を進めるのであれば、小さい設備投資を多くの企業が行い、それぞれで効率的な生産を行うことが重要である。

スケールダウンの意思決定がなされると、グラムあたり 20~50 ドルで生産することが可能になる。先に見たように(初期のジェネンテックの)ようにグラム 100 ドルから大幅なコストダウンにつながる。

最後に、スケールダウン以外のコストダウンの可能性を検討したい。そのためには、製造経費の詳細な内訳を見ることが重要である。アニュアルレポートから、製造経費には、設備費のほかにも人件費、材料費他

にも GMP 管理やビジネス管理、サプライチェーン、在庫・保管費用、償却、税金などが含まれていることがわかり、実際には、原薬は収益の 3~5%が製造経費であると推察できる。臨床開発に掛かる費用は、製造経費の部分でコントロールが不可能なため、製造経費の中でコストダウンを図る必要がある、ただし、製剤の製造経費割合は剤型によっても異なる。例えば、バイアルやシリンジでは 7~8%が製造経費である(スライド20)。実際のケース、アニュアルレポートの分析、財務担当者へのインタビューから、製造経費割合は薬価に対してそれほど高くはないことが確認されている。

バイオ製薬産業の収益が拡大している背景には、使用される量(対象患者数)の増加とともに、価格の高騰がある。薬価高騰については、製品によってはメディケア価格で、過去 10 年で 100%上昇しているものもある(スライド21)。

バイオ医薬品製造に関するコストの重要性についてまとめたが、少なくともモノクローナル抗体医薬品の製造コストは、低コストとなっている。これは、半導体など他の産業とそれほど変わりが無いレベルである。ただし、コストと価格との関係はない。すなわち、薬価が高いからコストが高いわけではない。一方で、BS の登場で価格が下がるので、コストの重要性は相変わらず存在する(スライド22)。

3. 開発コストの効率化

1950 年代以降の新薬に関する開発効率をみると、1950 年代当時は 10 億ドルの開発投資を投入し 80 の新薬を創出していたものの、2010 年代では、同額の投資で一つの新薬しか上市されておらず、開発効率が 80 分の 1 に落ちている(スライド24~29)。

効率性が落ちている理由は、既に 2010 年以前に効率化が進んでおり、さらなる効率化を達成することが極めて困難な状況にあることが要因として挙げられ(Better than the Beatles problem; ビートルズよりうまくやることは難しい)。このため製薬業界は新しい技術があるにもかかわらずコストが下がらないという状態にある。

失敗のリスクを低下させることが重要で、これを達成させるためには失敗を十分に分析し、次の成功につなげることが開発コストの低減につながる。具体的には、これを達成させるためには単一の企業における取り組みでは困難で、複数の企業のコラボレイティブ研究開発、オープンイノベーション、情報共有を行うことにより、失敗確率を低減することが必要になる。臨床試験以降の失敗確率は、依然 90%あり、この失敗のコストが薬価に反映されているため、薬価が下がりにくいという問題がある。現在、われわれは、失敗についていまだ学んでいる段階であり、この学習のコストが薬価に反映されており、社会的にも学習のスピードを上げて、開発コストを下げることで医療費を下げることに繋がる(スライド30)。

4. 経済的に効率的な製造費のオプション

設備の稼働率と固定費についてみると、一般的には稼働率を上げることで、一単位当たり配賦されるコストが下がる。しかしながら、生産する品目数が少ないケースでは、稼働率が低く、一単位当たりのコストの低下速度は小さい。コスト低下スピードをいかに上げるかが重要で、先に述べたように小規模設備で生産を開始する(固定費を下げる)ことが一つのオプションになる(スライド32と33)。

一方、変動費低減の方策には4つのレベルがある(スライド35)。まずは、最新ツール導入による効率化があり、例えば、ハイタイターの細胞の導入は、現在5グラ/リットルのものが7~10グラ/リットルまで生産効率が向上する。また、クロマトのレジンでも以前は結合キャパシティが15グラ/リットルだったものが、最近では80~100グラ/リットルまで向上している。その結果、年間1キログラムあたりで100ドル前半まで低コスト化を図ることが可能となる(スライド36)

開発初期には設備の稼働率が図らずも高くはない。そこで、設備のシェアを可能にすることがバイオ産業の育成のためには重要となる。例えば、誰もが参加できる研究開発、生産設備へのファンディングという仕組みも考慮すべき点である。

現在、培養技術が進んでおり、再構築が容易なものであるなど、将来の変化を十分予測した新たな設備投資を考慮する必要がある。つまりシングルユース技術もその一環として存在している。シングルユース技術の利点はスケールダウンが可能になる点である。また、実際の建設までの期間も短縮できるため、着工時期は実際の稼働の1.5年前で充分となる。さらにステンレスタンクに比べ複雑度も低く、その結果としても30~50%のコスト低減につながる。アムジェンシンガポールのフューチャーファシリティでは、米国の同規模品目数の生産能力を有する設備に比べ75%の資本コストの低減となっており、なおかつ細胞の生産性は向上している。

では、小規模設備でどの程度の製品が作れるのだろうか。実は、大きな需要があって大規模設備が必要な製品は多くはなく、年間500キログラムを超える製品はわずかで、大半は200キログラム/年である。モノクローナル抗体には需要が多い製品もあるが、バイオシミラーも上市されている(スライド37)。実際にシングルユース

技術でのバッチあたりの収率や回転率などをもとに生産量を計算すると、国内市場だけをカバーするだけなら相当小規模設備での対応が可能であることが示される(スライド38)。

以上のようにシングルユース技術の利点をまとめると、投資コストが30~60%(アムジェンでは75%)低減し、運転コストなどの低下のほか、作業変更(製造品変更)の場合も短時間ですみ、そのためのコストも低いということが挙げられる(スライド39)。具体的なコスト比較で見ると、シングルユースは、ステンレスタンクに比べ、プロセス管理やパイプの接続、エンジニアリングなどで2000から4000ドルの費用削減になるが、一方では消耗品コストが約1500ドルの上昇になってしまふ(スライド40)。

製造経費については、まだまだ改善の余地があり、上流のプロセスの短縮から、連続生産の導入などで、すべてのコストダウンとオートメーション化の導入で、近い将来(2015~2025年)には、20~50ドル/グラム程度まで低減される可能性がある(スライド41)。

さらに、シングルユースのクローズドプロセスによる連続生産の導入は、クリーンルームではなく、「ボールルームコンセプト」の導入を可能にする。すなわち、準備から培養、生成までを一つの部屋で行い、作業者はガウンに着替える必要はなく、ラインをつなげることによるスケールアウトや逆にスケールダウンなどへの対応といった高いフレキシビリティや、さらにはデスクトップオペレーションにもつながる可能性がある。これまでのバッチプロセスではなく、リアクタ内での濃縮など、生産技術の発展がコスト構造は大きく変化していく可能性がある(スライド42)。

C. 健康危険情報

該当しない。

D. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。

添付資料

「Economic effect analysis on the development of biopharmaceuticals」講演スライド



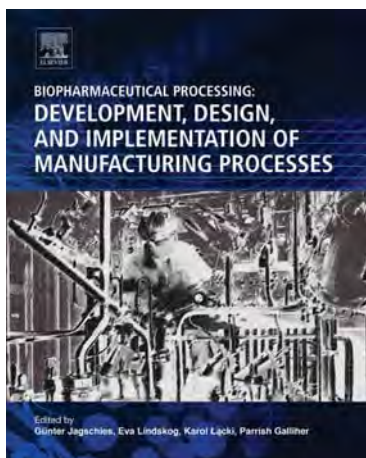
Economic effect analysis on the development of biopharmaceuticals

Günter Jagschies, GE Healthcare Life Sciences
JPMA, MHLW, and PMDA, Tokyo

6 December 2017

New textbook to come in December 2017

Günter Jagschies, Eva Lindskog, Parrish Galliher and Karol Łącki



With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier December 2017

58 chapters covering

- ✓ Disease priorities
- ✓ Biopharma business
- ✓ Process capabilities & designs
- ✓ Principles & Methods
- ✓ Equipment & Facilities
- ✓ Analytics, Quality, CMC
- ✓ Industry case studies
- ✓ Economics of bioprocessing



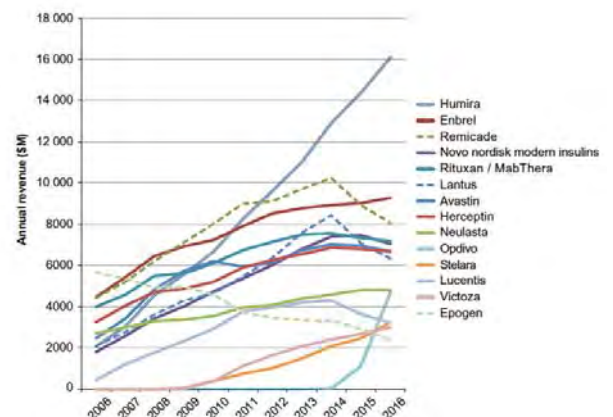
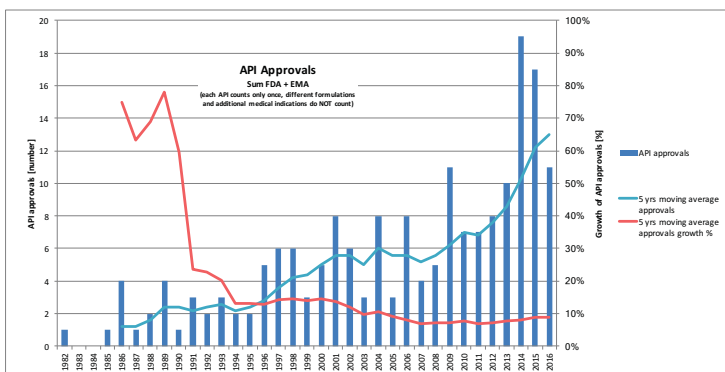
Times they are changing!

Fantastic opportunities
Fundamental challenges
Fierce competition



Steady growth of novel medicines

With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier December 2017

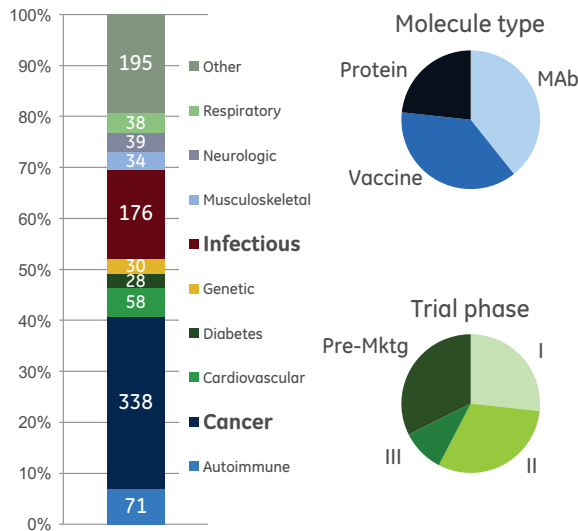


Biopharmaceutical proteins, plasma products, and vaccines: a \$ 230 billion industry
Growth driven by monoclonal antibodies and by diabetes management
Growth from new product introductions (NPIs) but also from price increases
Threat on price levels from healthcare systems and from biosimilar competition



Pipeline strength

Bio-pharma Clinical Trials 2014



Key pipeline molecules

- Many trials for line extension of cancer immunotherapies
- Further immunotherapy Mabs from AZ, Roche...
- Antibody therapy of Alzheimers continues the journey
- Practical cell therapies of cancer around the corner
- Gene therapies catching up
- Vaccines for Ebola



With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier December 2017

Challenges for new medicine development

TABLE 2.4 Next Wave of Improvements in Therapy, Selected Disease Areas

Disease Area	Current Status	Next Wave of R&D Efforts
Alzheimer's disease	No efficient intervention, health care challenges rapidly increasing	Understanding disease mechanisms, finding first efficacious treatment at least delaying the disease
Cancer	Single-mechanism interventions with significant side effects, often short lasting and disease modifying, rather than long term and disease managing	Continued disease mechanism research for full understanding of complexity, finding more potent single medications and combinations, reducing side effects, finding first game changing disease stopping therapy
Autoimmune disease	Disease management for long periods using single medications, significant side effects	Interventions preventing or reversing autoimmunity to normal state
Diabetes	Disease management for long periods using single and combination medications	Cell therapy to reconstitute patients' ability to produce insulin ^a
Genetic disorders	Enzyme replacement therapies, disease management over longer periods	Gene therapy to reconstitute patients' ability to produce the missing enzyme
Infections	Antibiotics begin to lose the tight grip they offered since Penicillin was found	Understand antibiotic resistance, fight back on misuse and overuse; make globally attractive business case to develop novel antibiotics

^aDiabetes type 2 is considered a largely preventable disease. Financially, societies will favor investing in prevention long-term rather than more sophisticated and expensive medication.

...and then: diagnostics - early-on, cheap, precise!



Prevention instead of treating the sick

Infectious disease could be vaccine preventable and >60% of non-infectious disease is considered preventable too

Avoid the failures, copy only the successes of Western healthcare systems

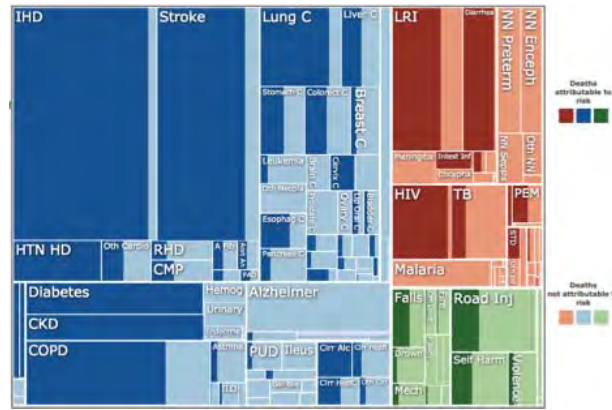


Figure 1-10: Estimate of impact on mortality from risk avoidance (dark areas represent percentage of deaths associated with controllable risks for each mortality cause shown); Graph used with permission from Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2016 (<http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, accessed Jan 2017; red = communicable disease and newborn - maternal - nutrition conditions, blue = non-communicable disease, green = injuries)

Three mistakes (in US Healthcare) that emerging economies can't afford to repeat

- Focusing mainly on treating the sick
- Basing the system on "fee-for-service" concept
- Prioritizing physical infrastructure (hospitals)

Design healthcare systems for prevention

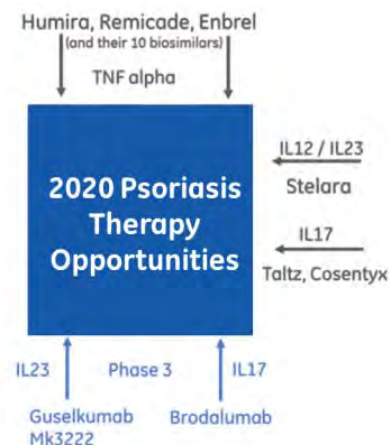
- Front line care via local (!) nurses and general practitioners (France, Scandinavia)
- Basing the system on outcome
- Focus on health education, early and precise diagnosis and mobile, digital health support



Increased competition leads to market fragmentation

Redundancy trend is seen for key indications

- 6–10 mAbs plus 10 biosimilars available for psoriasis in the coming years
- Likely complementarity to a certain extent even those against the same target
- Affordability vs therapeutic effectiveness?



Market fragmentation has implications for the supply chain and facility requirement.



Most popular biosimilars

API	Reference product	Company	Therapeutic area	2016 revenue [\$ M]	# of Biosimilar Projects [§]	Biosimilar approvals, companies
Infliximab	Remicade	Janssen	Autoimmune diseases	8,057	9	Celltrion/Hospira (Korea, EU, USA, Brazil, Japan, Russia) Nippon Kayaku (Japan) Ranbaxy/Epirus (India)* Samsung Bioepis (EU, USA, Korea)
Bevacizumab	Avastin	Roche	Bowel, breast and colon cancer	6,681	15	Biocad (Russia)* Hetero/Lupin (India)* Reliance Life Sciences (India)*
Etanercept	Enbrel	Amgen/Pfizer	Arthritis Psoriasis	9,265	27	Sandoz (EU) Samsung Bioepis (EU, USA)
Trastuzumab	Herceptin	Roche	Cancer	6,680	16	Celltrion (Korea) Shanghai CP Gujian (China)* Shanghai Henlius (China)* Biocad (Russia)* Biocon/Mylan (India)*
Adalimumab	Humira	AbbVie	Autoimmune diseases	16,524	17	Amgen (EU, USA) Torrent Pharmaceuticals (India)* Zydus Cadila (India)*
Rituximab	Rituxan	Roche	Cancer, autoimmune diseases	7,190	23	Celltrion/Hospira (Korea, EU) Sandoz (EU) DRL, Hetero, Intas, Zenotech (India)* Probiomed (Mexico)* Biocad (Russia)*
Insulin Glargine	Lantus	Sanofi	Diabetes	6,324	5	Biocon (India, Japan), EMA submitted Nov 2016 Wockhardt (India)* Eli Lilly / Boehringer Ingelheim (EU, USA, Japan, Australia) Samsung Bioepis / Merck (EU)
Total				60,721	112	

[§] Source: GaBi Online April 2017
(<http://gabionline.net/biosimilars>)



Five components drive biosimilars

Three positive and two negative factors

Despite of cost reductions, quality demands will not slip and patients will honor the brands that come with quality facts and reputation.

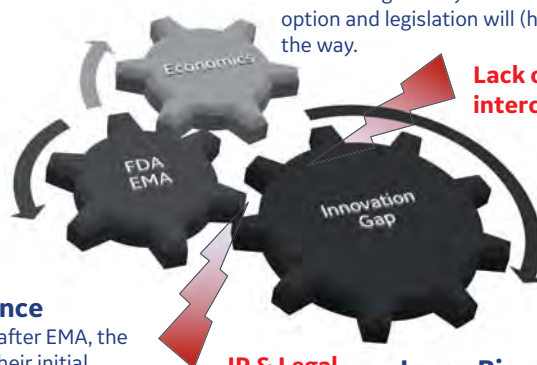
Treatment cost

With financial crisis still lurking, healthcare systems around the globe will not let go of any cost reduction option and legislation will (have to) pave the way.

Totality of evidence approach (FDA) requires advanced development capabilities and effectively excludes weaker players from the market...

Regulatory guidance

With seven years delay after EMA, the FDA has just launched their initial guidance for biosimilar developers and begins to create predictability for the US market (the largest of all).



Lack of interchangeability

Beyond the regulatory challenge, smaller biosimilar players just took another hit to their business cases by multinational players' initiatives for biosimilars...

IP & Legal delays

Large Biopharma players strategy

With Novartis (Sandoz) leading since 2006, several multinational players have recently started initiatives to fill R&D pipelines and manufacturing sites with (lower risk) biosimilars.



Manufacturing initiatives in Asia

The world's largest CMO in Korea, the two companies with most approved biosimilars in Korea, the world's first “future facilities” in Singapore and China, CMO with world's largest single-use capacity in China

- China strategic economic growth and investment plan: biopharma will receive major portions of the \$1.7 trillion available investment
- China is spending an additional \$11.8 billion to advance biopharma innovation through 2020
- China revenues from biologics sales expand at double digit rates, projected to reach \$ 20 billion within the coming five years
- Expected preference for China manufactured biologics in China market
- China has joined the ICH as its eighth regulatory member and plans to gradually transform its pharmaceutical regulatory authorities, industry and research institutions to implement the international coalition's technical standards and guidelines

Recommended reading: BioPlan Associates, “Directory of Top 60 Biopharmaceutical Manufacturers in China”, 2nd edition, February 2017



Conclusion #1

Market dynamics

- Biopharma is a dynamic and lucrative market offering significant opportunities for countries to develop an industry and a job market
- There is a risk that the pace at which we learn about disease is not matching with the very fast revenue developments, huge R&D investments required
- Developments to treat the sick may not lead to solving the core problem of healthcare, the lack of prevention
- Competition between companies is enormous, business cases may be inflated, drug improvements may be incremental
- Competition between nations begins as everyone plans to build their own capacity and competence



Financial aspects in biopharma



With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier December 2017

Biopharma annual reports – financial info

TABLE 55.1 Overview of 2015 Income Statements From Profit and Loss Discussions in Corporate Annual Reports; Gross Margin (GM) Calculated on Product Revenue (Prod Rev), Operating Margin (OM) Calculated on Total Revenue (Not Shown)

Company	Prod Rev (M)	CoS (M) GM (%)	R&D (M)	SG&A (M)	OP bef. tax (M) OM (%)	Comment
Alexion (\$)	2602	233 91	709	863	537 20.6	Young portfolio
Amgen (\$)	20,944	4227 80	4070	4846	8470 39.1	Deduction of tax effects and royalty payment
Biogen (\$)	9189	1240 86	2013	2113	4767 44.3	Deduction of royalty payment
BMS (\$)	14,045	3909 72	5920	4841	2077 12.5	Complex portfolio
GSK (£) only vaccines	4592	Not reported	Not reported	Not reported	1454 31.7	Product mix, R&D and SG&A synergies, royalty income (Gardasil)
Janssen (\$)	70,074	21,536 69	9046	21,203	19,196 26.6	Complex portfolio, Pharma OP 37.3%
Merck (\$)	39,498	\$14,934 62	6704	10,313	5401 14.2	Complex portfolio incl. vaccines
Novo Nordisk (DKK)	107,927	16,188 85	13,608	32,169	49,444 44.1	Insulins, growth hormone, and coagulation factors
Pfizer (\$)	48,851	9648 80	7690	14,809	8965 18.4	Complex portfolio
Regeneron (\$)	2689	242 91	1621	839	1252 30.5	Young portfolio
Roche (CHF) only pharma	37,331	7900 79	8134	7361	16,055 40.7	Deduction of royalty, profit sharing
Sanofi (€) only vaccines	5190	235362	554	743	1573	Lower gross margin than average therapeutic firm

Manufacturing overall costs fall between 10% and 20% of product sales where the marketed portfolio is homogeneous. The biopharmaceutical industry turns one CoS dollar into \$5-\$10 revenue dollars, and some do more if considering only the core manufacturing operations. For vaccines, it seems to be lower (2.5x, see Sanofi CoS).



The uses of revenue in biopharma

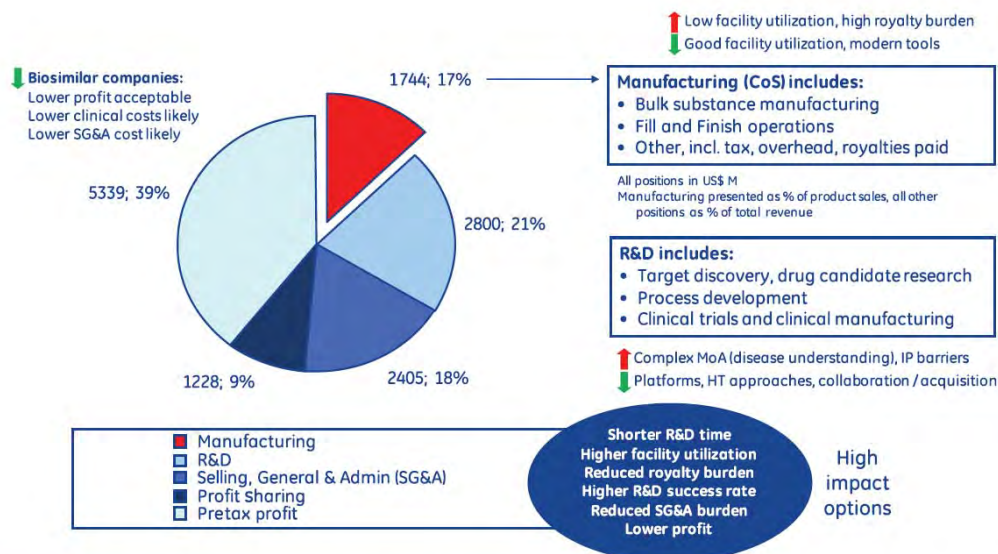


FIG. 55.6 Illustration of a biopharma business income statement and high financial impact options considered in business decisions; numbers from Genentech annual report 2008 representing a "pure" biopharma business; opportunities (green arrows) and threats (red arrows) related to financial performance.



Basic cost structure – classic facilities

TABLE 55.2 Fixed Cost, Variable Cost, and Royalties, Percentages for Different Cost Categories [31]; Fixed Costs Are Required to Keep the Facility Ready for Production, in a Validated State, With all Equipment Tested and Serviced and Qualified Staff to Operate It

Cost Category	Description	Features
Fixed costs	Required to keep a facility active, independent on production rate	72% of all COGS, to be divided over product quantity produced
Depreciation	Building, production equipment, support installations	20% of all COGS, 20 years on buildings, 10 years on equipment
Insurances, taxes, maintenance	Facility related costs, taxes major cost saver in some locations	20% of all COGS
Labor, incl. QC	Staff required to operate the facility	32% of all COGS, staff needs to be employed to have a facility that can be operated
Variable costs	Only required once product is manufactured	28% of all COGS
Upstream, culture media, other raw materials	Cells, cell culture media, water	12% of all COGS, cells do not carry all cost (in-house development), in-house developed media do not carry their development cost
Downstream, raw materials, consumables	Resins, membranes, filters, disposable plastics, WFI, buffers	16% of all COGS, resins and membranes require upfront investment. They are external developments, that is, carry costs the vendor businesses have
Royalties	Paid to one or several IP owners, typically on cell lines or methods used in PD and manufacturing	May reach several percent of product revenue

Legacy stainless steel facilities have a high fixed cost (≈70% of the total). Variable costs are spent when product is actually manufactured and consumables (e.g., culture media, resins, filters and single-use equipment consumed during processing) and materials (e.g., buffers and chemicals, added to, but not consumed by, the process) are needed to run the process. Royalty costs are incurred for intellectual property protected technology or as part of co-marketing agreements for a product developed by another company.



Case study – Genentech Vacaville CA

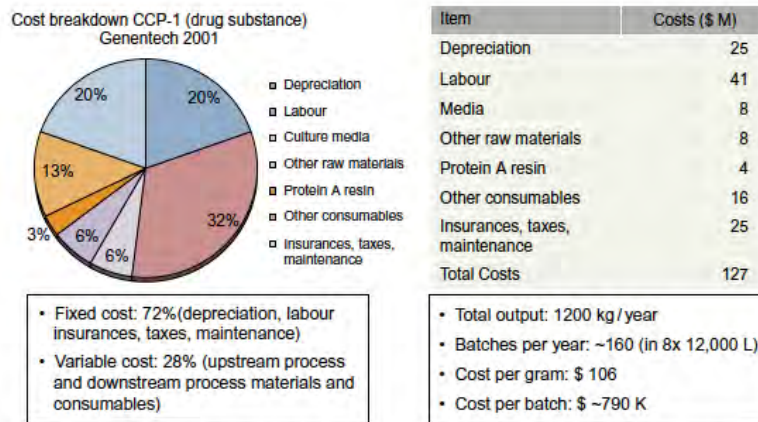


FIG. 55.11 Cost breakdown for a legacy stainless steel facility. The legacy facility represents the Cell Culture Plant One (CCP-1) at Genentech, Vacaville, California, in its first build-out of 8x 12,000 L bioreactors in 2001. The specific product cost of \$100.00–\$110.00/g of antibody represents an industry baseline value achievable at 100% utilization of this legacy facility. The legacy process with an economic performance as illustrated would have operated somewhere at 0.5–1.0 g/L of product titer and about 70% overall product yield. The fixed cost contribution is very high at more than 70%, which means that the specific product cost is highly sensitive to utilization of the facility. Data from K.J. Morrow, *Economics of antibody production*, *Genetic Engineering News*, 22(7) (2002) 1.



Capital cost for existing facilities

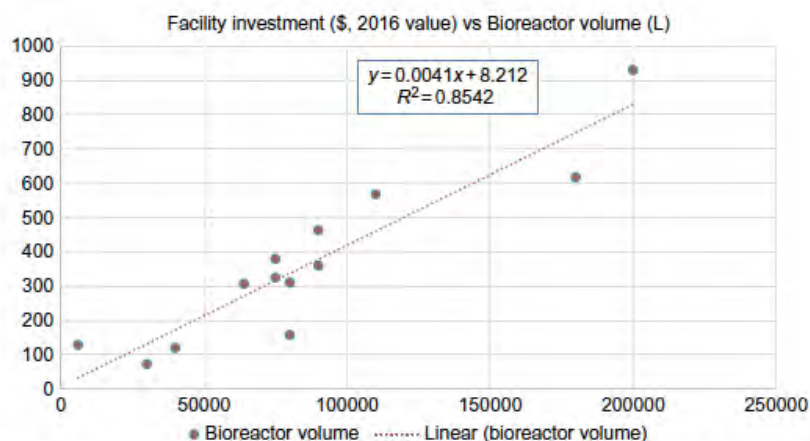


FIG. 55.10 Capital spent for stainless-steel-based biomanufacturing facilities. Based on Press releases and company news, corrected for inflation using annual average US rates; crude data but decent correlation between installed bioreactor volume and investment cost; the capital expenditure difference between a small plant used with highly productive bioreactors and a large facility used with dilute cell cultures (both making the same quantity of product) can be multiple hundred million dollars.



What is a realistic cost target?

¹ Modelled large scale plant
² Small plant, single-use technology
³ Continuous processing with single-use

Case study by	Cost target [\$/gram]	Comment/Reference
Brian Kelley Genentech	10 tons: \$20 ¹ / \$23 ² 1 ton: \$110 ¹ / \$53 ² 100 kg: \$1,010 ¹ / \$ 345 ²	mAbs 1:5, 443-452; Sep/Oct 2009 <ul style="list-style-type: none"> • CapEx for small single-use 25% • Small facility offers significant advantage with small quantities
Andrew Sinclair Biopharm Services	1-2 tons: \$23-36 ³ 100 kg: \$102-138 ³	
K. Konstantinov Genzyme (Sanofi)	1-1.5 tons (batch): \$ 22 ¹ 1-1.5 tons (continuous): \$ 17 ³ 100 kg (batch): \$ 1,232 ¹ 100 kg (continuous): \$ 242 ³	http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2015.05.010 <ul style="list-style-type: none"> • CapEx for conventional batch approach 2-4x higher • Continuous processing uses much smaller footprint, cost savings mainly driven by that aspect

- Expert consensus that \$20-50/ g is achievable through a number of different routes
- Solution choice depends on risk tolerance and commercial judgement
- If you do not expect to need tons, don't build for it



The importance of cost...

Company	CoS %	Corrected*
A	20.2	16.5
B	13.5	7.4
C	21.2	12.3

* Deduction of royalties paid and other reported cost non-core to manufacturing

Cost as we think about it is at 5-7%* for drug product and 3-5% for drug substance

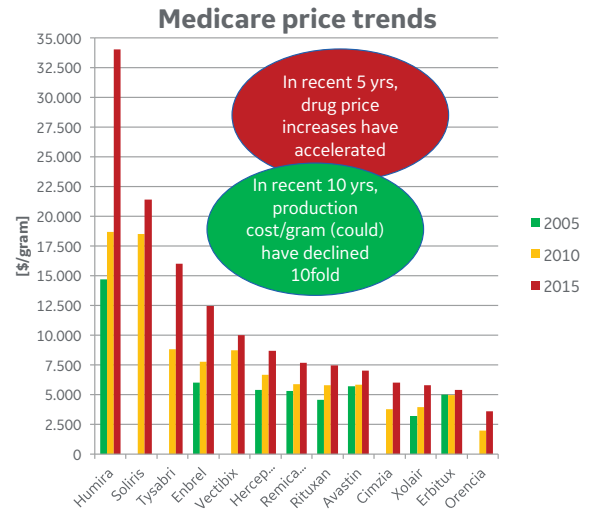
* % of revenue for the product in question

- Further correction to get to core manufacturing cost as we discuss it here:
- Overhead costs (senior management, corporate quality as well as regulatory and business strategy groups)
- Product write-off costs
- Supply chain positions such as shipping and carrying costs of inventory (warehousing)
- Property taxes for production buildings, or amortization.



Pricing and production cost is not related

Product	2015 Medicare, max [\$/gram]
Lucentis (Roche)	3,940,000
EYLEA (Regeneron)	980,000
Stelara (Janssen)	164,000
Yervoy (BMS)	137,000
Humira (Abbvie)	34,050
Simponi (Janssen)	24,000
Tysabri (Biogen)	16,000
XGEVA, Prolia (Amgen)	15,130
Enbrel (Amgen)	12,440
Vectibix (Amgen)	10,000
Herceptin (Roche)	8,700
Remicade (Janssen)	7,700
Rituxan (Roche)	7,480
Avastin (Roche)	7,000
Cimzia (UCB)	6,000
Xolair (Roche)	5,800
Erbitux (BMS)	5,400
Actemra (Roche)	3,873
Orencia (BMS)	3,600



Conclusion #2

Financial performance of biopharma

- Once corrected for costs that are not core to the manufacturing operation itself, it becomes obvious that COGS of monoclonal antibodies is already a low cost operation relative to their market price.
- Currently, there is no link between manufacturing cost and price to the patient. In the last decade manufacturing costs have been going down 5-10 fold dependent on who you ask. At the same time prices to the patient have gone up 20-100 percent.
- The argument of manufacturing cost vs. affordability will begin to play a more obvious role when drug prices start to come down (50-80%). Cost reduction is important because we all need to get prepared for this moment and because careful use of cash is always a requirement

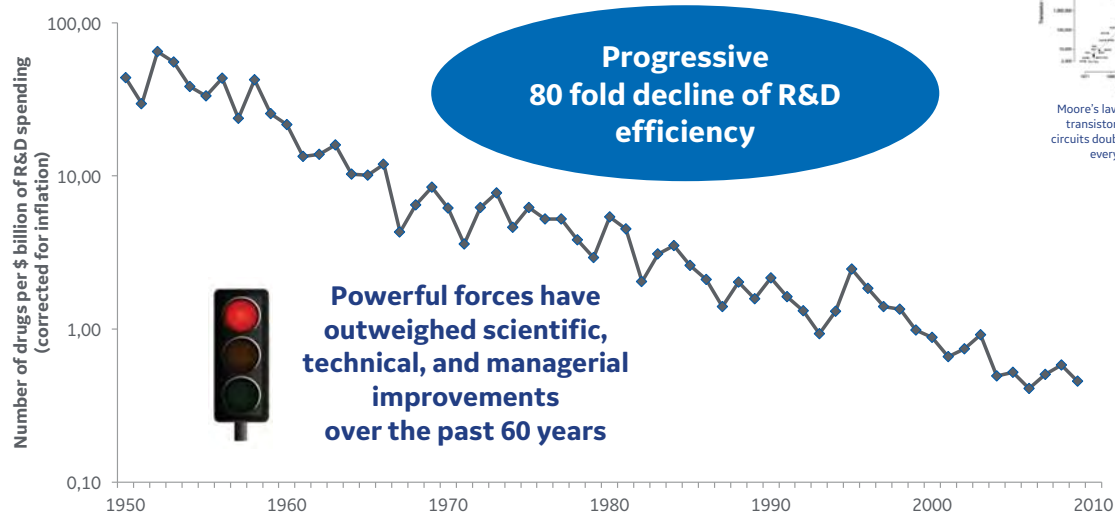


The apparent inefficiency of the pharma development approach!



Efficiency in bio/pharma R&D

Adopted from: J.W. Scannell et al. "Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency", Nature Reviews, Vol 11, March 2011

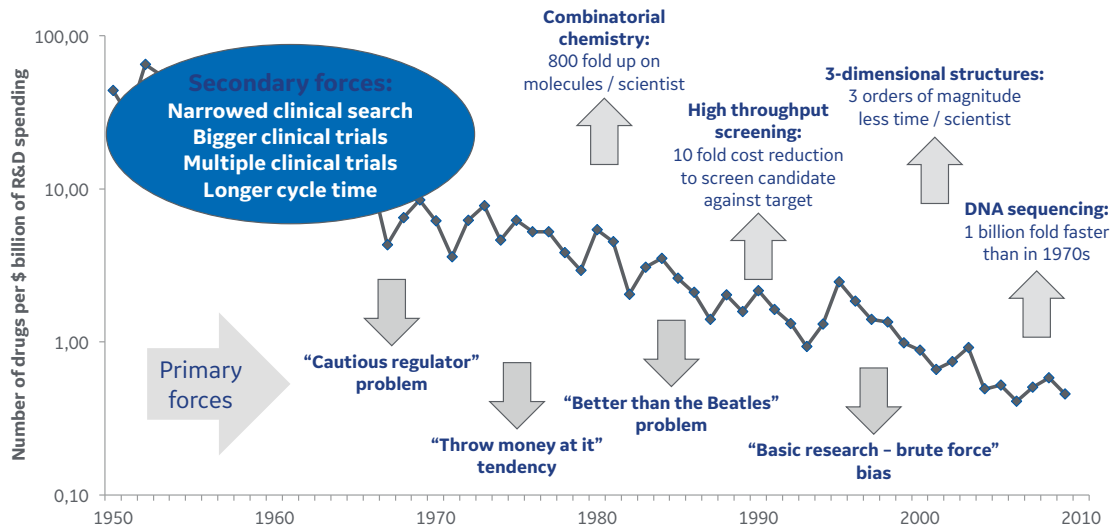


Moore's law: the number of transistors on integrated circuits doubles approximately every two years

(Moore's law backwards: not all technologies improve exponentially over time)



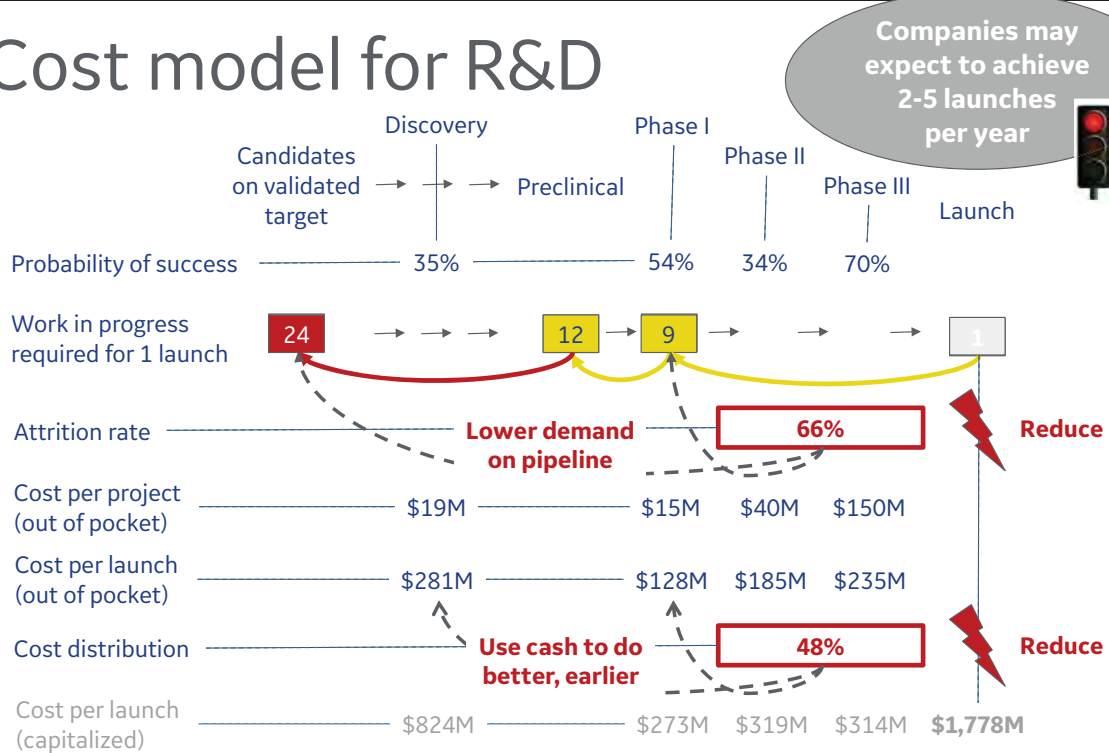
Forces outweighing technical progress



Adopted from: J.W. Scannell et al. "Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency", Nature Reviews, Vol 11, March 2011
and from: S.M. Paul et al., "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", Nature Reviews, Vol 9. March 2010



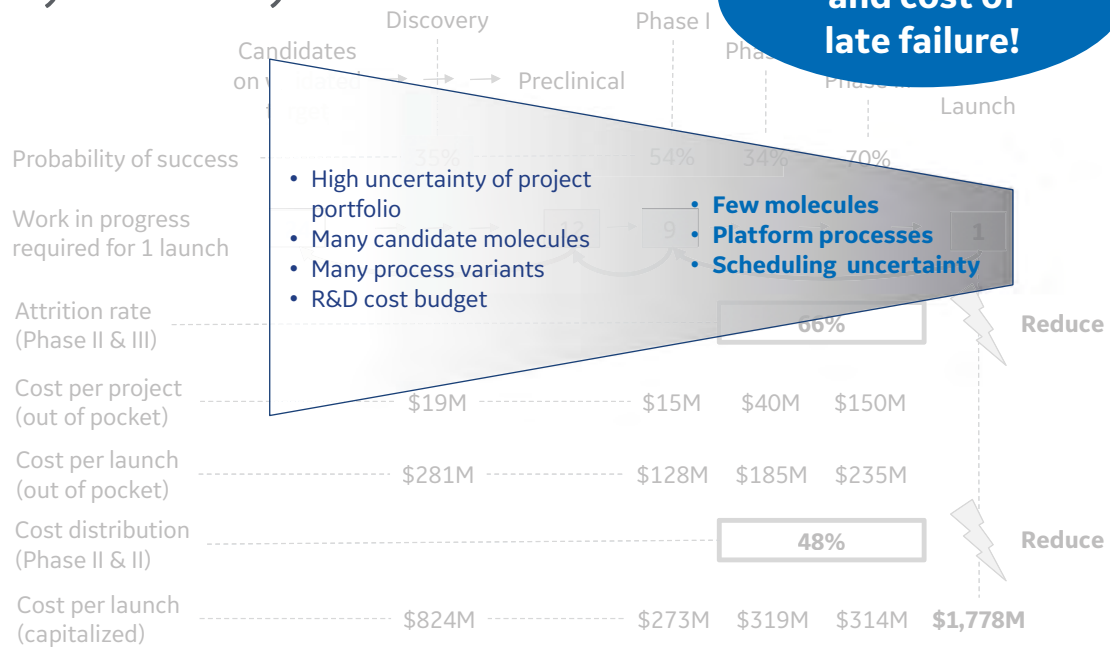
Cost model for R&D



– Adopted from: S.M. Paul et al., "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", Nature Reviews, Vol 9. March 2010
GE proprietary and confidential



Key flexibility demands



Adopted from: S.M. Paul et al., "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", Nature Reviews, Vol 9, March 2010
 GE proprietary and confidential

6 December 2017 27

Process development priorities

- Stay off the critical path, no delays from material delivery or quality
- Help to increase time available for study of drug candidate
- Drastically reduce cost of clinical material, especially for phase III

Clinical development#

Attrition: \$ 000'M
 Time: \$ 000'M

Process Development#

Cost: fraction of \$ 000'M

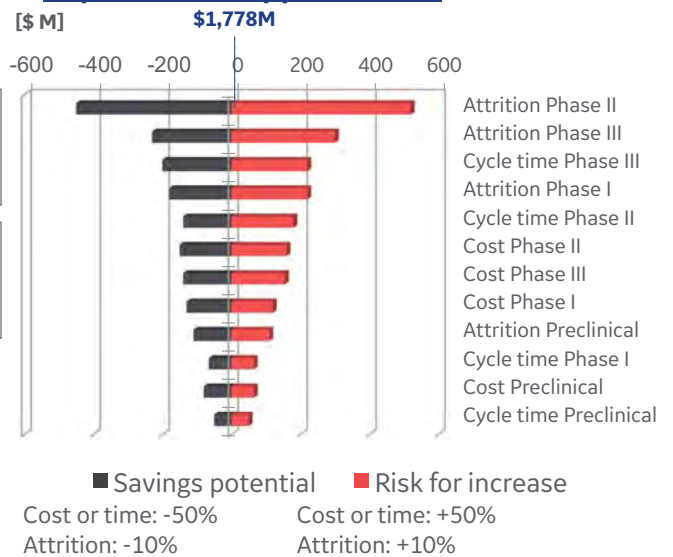
Different elements are inter-dependent, not additive

Estimated PD cost*:

Average PD team: \$ 42M
 Material to clinic: \$ 45M

* Worst case cost assumption:
 PD team: 50 FTE @ \$ 200/h full cost, 2 years on project
 Material, mainly for phase III: 30 kgs at \$ 1,500/g

Improvement opportunities



■ Savings potential ■ Risk for increase
 Cost or time: -50% Attrition: -10%
 Cost or time: +50% Attrition: +10%



Adopted from: S.M. Paul et al., "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", Nature Reviews, Vol 9, March 2010
 GE proprietary and confidential

6 December 2017 28

Alternative models for biopharma R&D

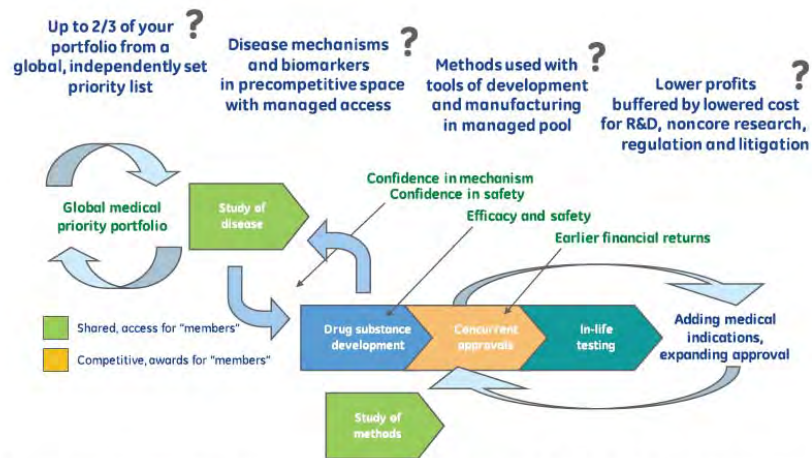


FIG. 55.4 Hypothetical new biopharmaceutical development model; concept based on an ideal, globally prioritized portfolio (Section 1.7.3 and Chapter 56) and precompetitive sharing of disease mechanism information and manufacturing methods in managed pools. Companies implementing the model gain competitive awards; graphic developed from discussions in reference [15].



Conclusion #3

R&D performance of biopharma

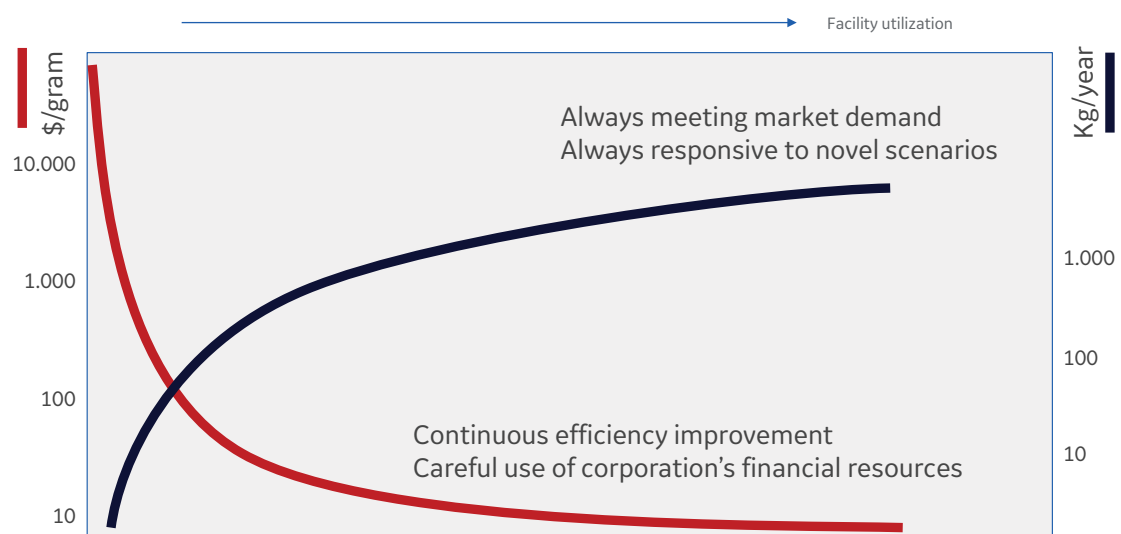
- Collaborative R&D models are emerging, single companies cannot solve the problems of the future
- Failure rate of new drug candidates introduced into human trials is still around 90%
- The cost of that failure is not only reducing the cash available for new developments but increases the prices of drugs reaching the market significantly
- We are paying for the learning



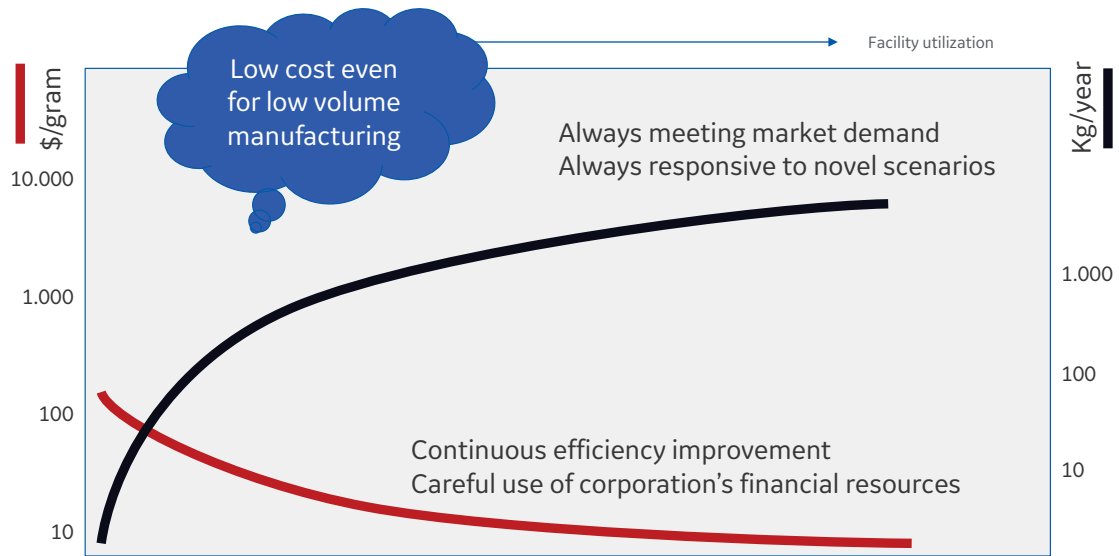
Technology options for economically efficient improvement strategies



The desired outcome...?

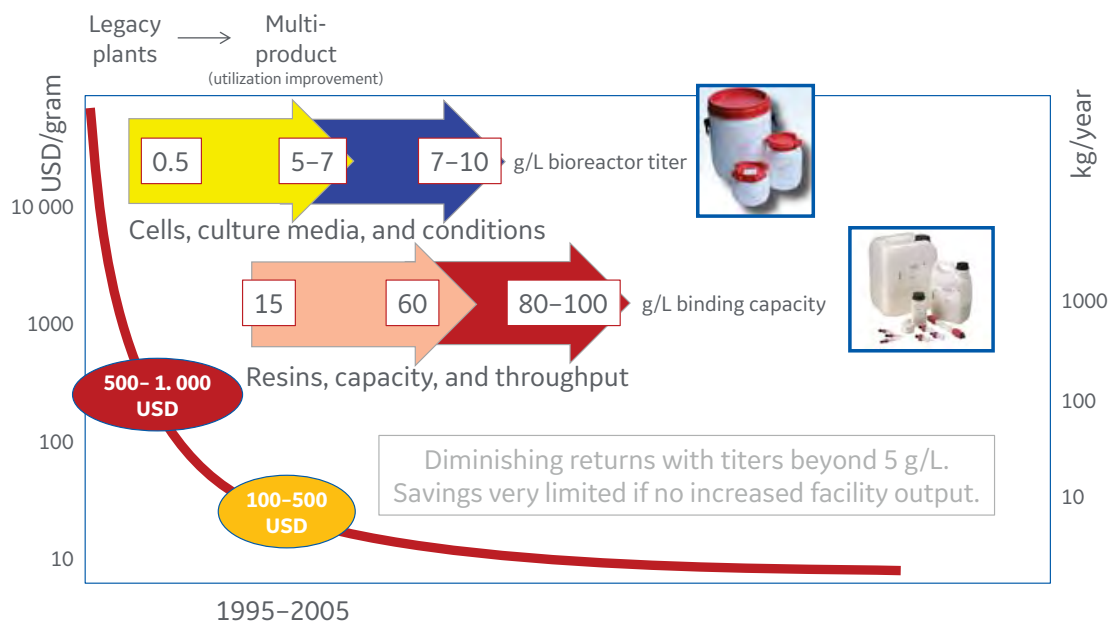


...or more like this?



Cells and resin improvements

With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier November 2017



Typical observations

- **Improve capacity based on a plant fit investigation**
- **Tanks often are hot spots**
- Installed size of steps could be limiting (e.g., DSP)
- Step speed could be limiting (e.g., cells used, seed train and bioreactor processes)
- Utilities, buffers, waste handling etc. could be limiting

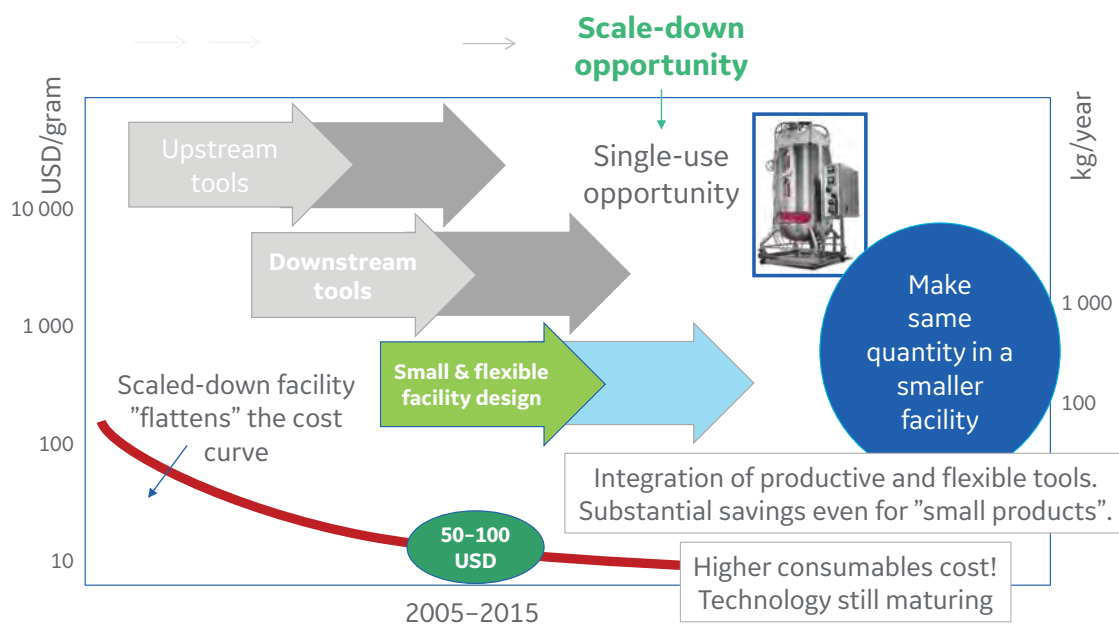
- **Reduce cost based on economic modelling studies**
- Facility utilization is the main driver in legacy style facilities (stainless)
- Increasing market demand or multi-product usage is the antidote
- Removing issues listed under "capacity improvement" is a requirement to meet demand
- Balance increased variable cost against the longer term value of higher output (NPV)

There could be robustness issues, e.g., bioburden related



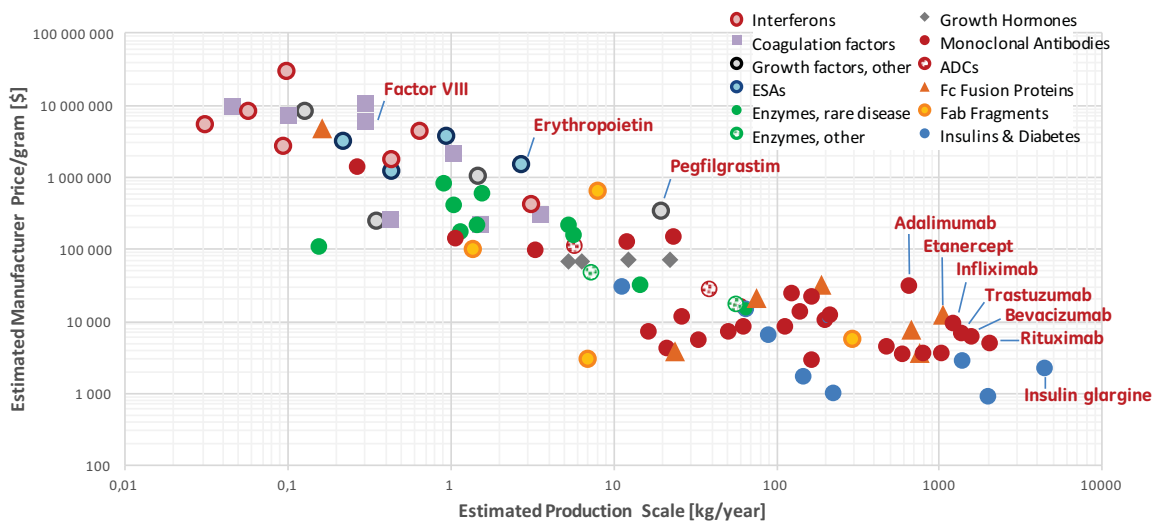
Scale-down and single-use

With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier November 2017



Biotherapeutic proteins production 2015

Estimate based on published manufacturer revenue, Medicare and "Rote Liste" pricing info, and package leaflet information, assuming Medicare / "Rote Liste" include a 20% markup on manufacturer pricing, assuming manufacturer has to scrap 15% of produced material



With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier November 2017



Change the dogmatic rules that cement high clinical trial manufacturing cost

"Phase III needs to run at production scale" to "Production needs to run at Phase III scale"

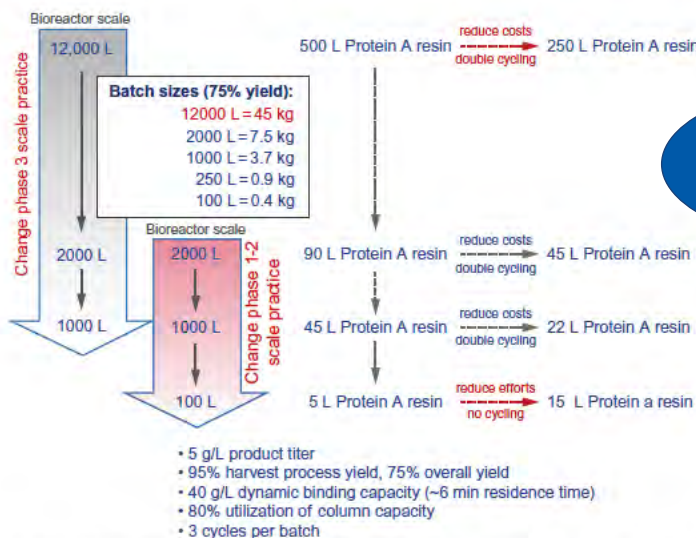


FIG. 55.15 The cost dilemma associated with the classic dogma of full scale production in Clinical Phase III: one bioreactor batch produces multiples of the quantities required for the trial.



Advantage Single-use Technology

Lower capital cost

\$10s-100s M

- Companies present 30-50% lower capital investment numbers
- Cash flow advantage from 2-3 years delayed investment
- Combined advantage from scale-down and SUT up to 75% for similar productivity

Lower operating cost

\$ +/- 0

- Yes, with low batch numbers
- No, with high batch numbers?
- Higher consumables cost compensated by:
 - Reduced depreciation
 - Reduced cleaning
 - ILC for buffer preparation
 - HD seed train & 5:1 turn-down rate with XDRs

Lower opportunity cost

\$ 100s M

- Enabling simplified reconfiguration
- Low cost multiproduct implementation
- Fast and low validation effort upon scale-out
- Fast and lower cost duplication in new markets

Lower financial risk profile with uncertain demand and strong competition
Improved NPV of R&D pipeline projects



Cost reduction with single-use technology

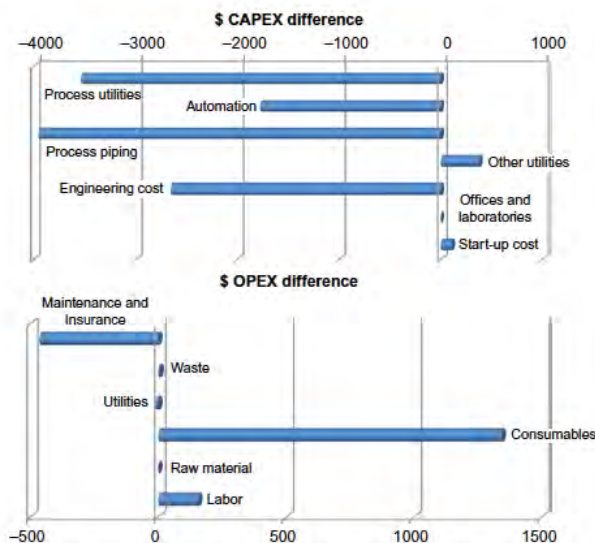
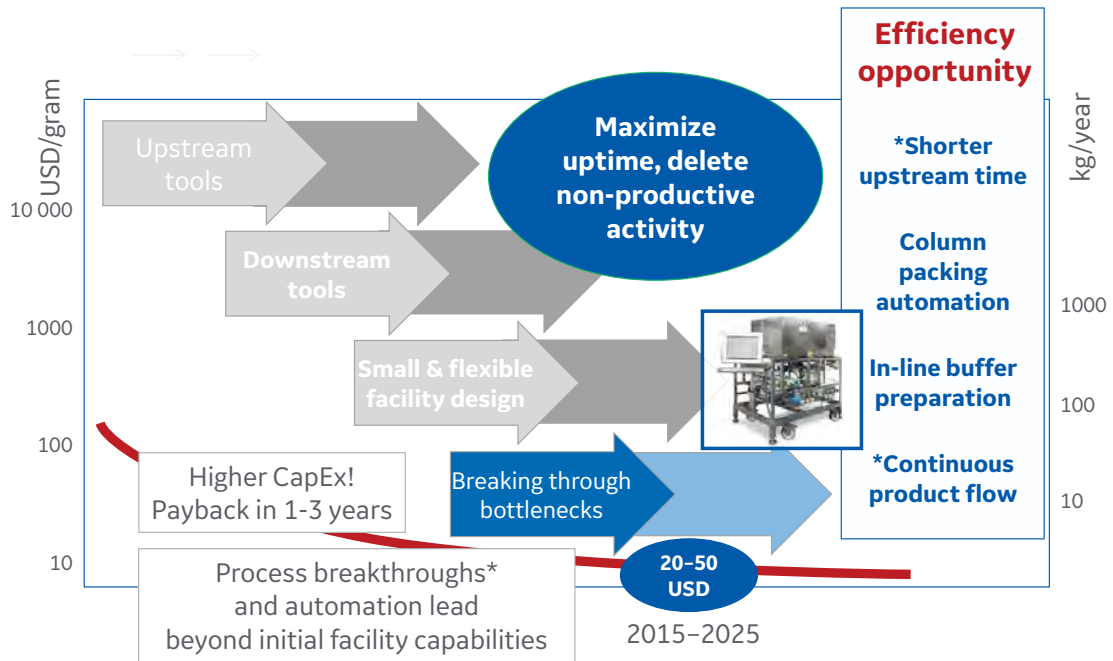


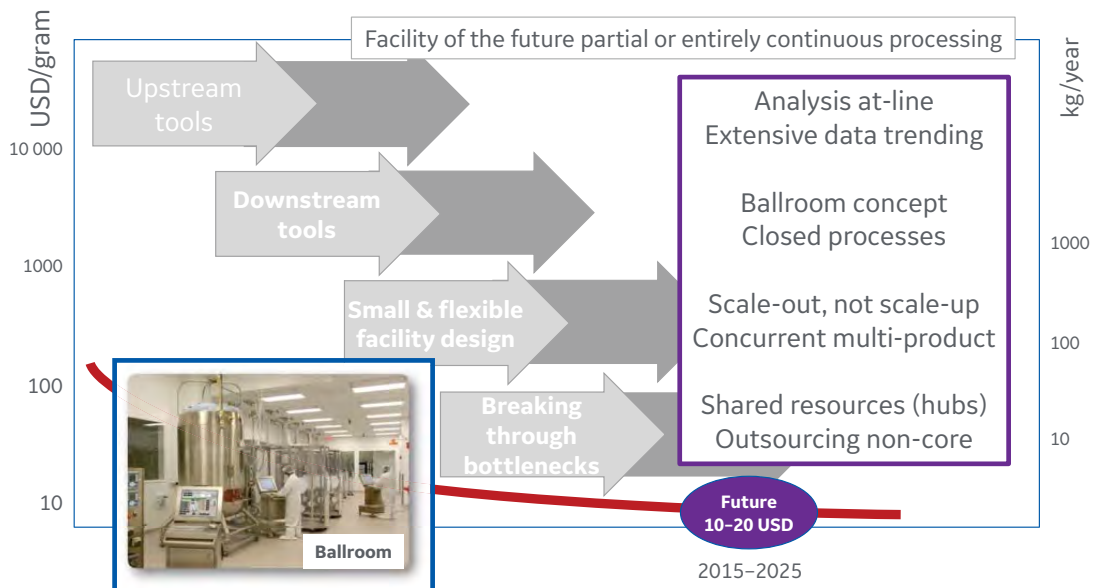
FIG. 55.17 Breakdown of potential financial impact of single-use technology. Based on A. Seeger, D. Estapé, *Production costs in biotech facilities: single-use versus multiple-use equipment for antibody manufacture*, in: R. Eibl, D. Eibl (Eds.), *Single-use Technology in Biopharmaceutical Manufacture*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2011.



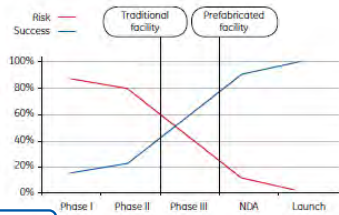
Productivity & intensification



Leaving the comfort zone



Investment at the right time



**High capital risk
High economies of scale**

Commercial certainty

Global supply

Samsung, Songdo

5 Bn USD + investment

- 360 000 L capacity
- 20–30 ton output?
- With Celltrion, 800 000 L capacity in Songdo

25 Bn USD of new large facility investments

**Low capital risk
Somewhat less economic**

Fragmented markets

Niche products

Regional supply

Amgen, Singapore

• 200 MUSD investment

- 6 × 2000 L upstream
- 25% less CAPEX, 70% less OPEX
- 80% less energy and water
- 75% smaller footprint
- 1 ton output?

Many ongoing small facility constructions

Based on data from company press releases, CAPEX = capital expenditures, OPEX = operating expenses



Financial hierarchy of improvement strategies

TABLE 55.3 Overview of Potential Decisions and Considerations for Financial Performance Improvement in Manufacturing, the High-Level Toolbox

Effect (M)	Decision/Consideration	Improvement Examples	Outcome Examples
10–100s	Facility network management	Site consolidation via productivity increase and better facility utilization, add CMO capacity	Lower variable costs, less overhead, avoid CapEx
100s	New facility design planning	Right-size for demand, open ballroom, single-use, or use of CMO	Smaller facility, less CapEx, improved cash flow
10–100s	Existing facility expansion planning	Introduce means of process intensification	Avoid new facility, free up plant occupancy time
10s	Scale of clinical batches and low demand products	Right-size scale for demand, scale out instead of scale up	Less volume and better utilization of consumables
10s	Designing for flexibility, change and re-configuration	Single-use technology, modular configurability	Lower cost for change or capacity expansion
10s	Process design strategy	Integration of steps upstream and downstream, platform processes	Shorter process time, fewer steps, higher yields
1–10s	Process tools selection	Latest, proven upstream and downstream technology	Higher throughput and yields, smaller equipment
1–10s	Design of equipment and automation	Reduce customization, select configurable standard offerings	Lower capital investment, lower maintenance cost
1–10s	LEAN design: reduce none-value-adding activities	Connected steps, continuous processing, automated col. packing, in-line conditioning of buffers	Shorter process time, less labor, smaller footprint
1s	Dimensioning of utilities and preparation areas	Single-use operation, automated buffer prep.	Less cleaning/steaming, Less water consumption
1s	People and material flow simplification	Open ballroom concept, entirely closed processing	Fewer operators, less gowning

The table structures the improvement by area for consideration or decision and offers both examples of improvements and of outcome in qualitative examples together with estimates of quantitative gains to be expected.



Incremental improvements – modern tools

TABLE 55.4 Examples of Modern Tools and Incremental Improvements—Small Steps That Can Create a Balance Between Upstream and Downstream Process Improvements and Can Accumulate to a Step Change in Financial Performance

Approach	Effect	Comments
Run large reactors at lower volume	Avoid large columns with low utilization in legacy facility	For small volume products and clinical production
High density $n-1$ perfusion reactor	Production reactor inoculation with high cell number, fewer seed train steps	Shorten two longest steps, address upstream bottleneck
Boost producer cells with alternate tangential filtration (ATF)	High “titer” even from low producer cells, n -reactor intensification	Best use of SUB consumable cost, maximize scale benefit, increased media consumption
Protein A resin with ion exchange like capacity and stability	Smaller columns or facility debottlenecking, better bioburden management	New development (intro 2017–18)
Intelligent packing (closed operation)	Minimizing time and failure rate in column packing, reduction of bioburden risk	Robustness improvement and less QA, no separate packing area required
Single-pass UF to concentrate intermediate product stream	Overcome intermediate tank size bottleneck via in-line volume reduction	Extra step, can be avoided via straight-through processing (Chapter 27)



Diminishing returns for improvement projects

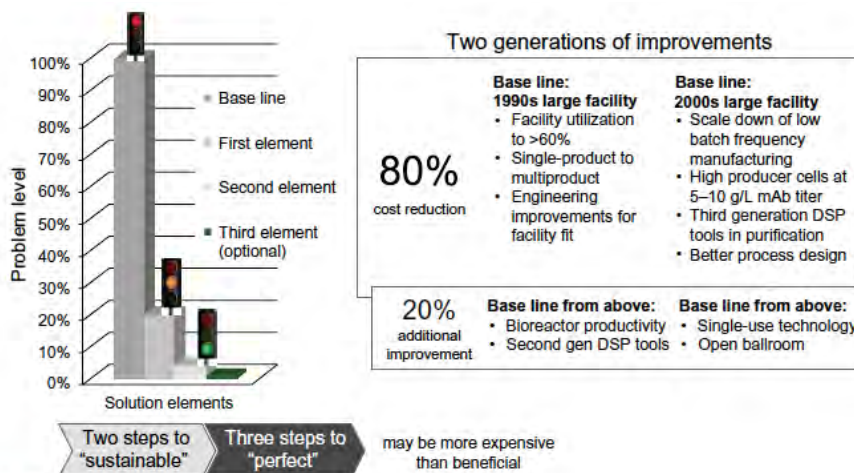


FIG. 55.7 The “Eighty-Twenty Rule” for improvement prioritization.



Conclusion #4

Technical improvement options

- There is a clear financial hierarchy of improvement options
- Improving facility utilization is the prime driver: right sizing the facility for demand, multiproduct strategies, and productivity improvement of processes are key aspects
- The rule of diminishing returns applies: the more advanced a facility or a process design already is, the less return from improvements can be expected
- Integration of all aspects yields significantly better results than isolated improvements



The Cost of Quality



The cost of Quality Systems

(adopted from Jon Coffman, Wyeth @ Recovery XIII Quebec, 06/08)

Quality systems scale with

- Number of steps
- Complexity of operations
- Number of raw materials
- Number of solutions
- Number of operations per step (batch record)
- Number of changes from product to product
- Number of key and critical parameters
- Number of deviations (robustness)
- Number of release tests

Develop solutions that decrease need for quality oversight

- Process understanding
- Modular process steps
- Modular, flexible hardware platforms
- Fewer, less complex process steps
- Continuous / Straight-through processing
- Few and automatable feed adjustments
- High throughput analysis
- Multi-attribute analytical methods
- Trending of data, automated PAT solutions



GE prop

The amount of paperwork and personnel used to assure quality does not scale with the size of the manufacturing process

ember 2017 49

Conclusion #5

Quality

- Quality of biopharma products is designed into the process and the product, it is not created via analytical testing.
- Once the manufacturing process itself has been optimized, analytical costs are one of the highest cost positions in manufacturing.
- Cost reduction begins at the development stage and includes an advanced analytical strategy (study Amgen Singapore papers and presentations)
- Short cycle time for analytical information driving real-time decisions on manufacturing floor
- In-line testing, rapid microbial methods, multiattribute assays, at-line testing, intense data trending and use for on-the-floor decisions
- Consider latest detector technology, e.g., MALS (multi-angle light scattering) for in-line peak evaluation and advanced fractionation opportunities

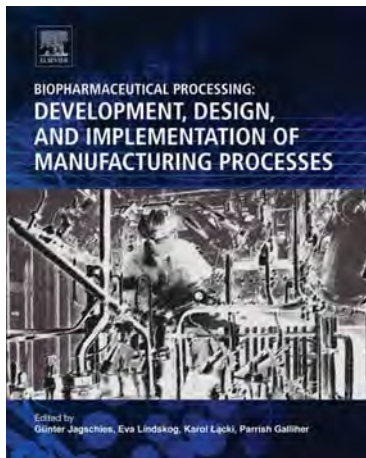


GE proprietary and confidential

6 December 2017 50

New textbook to come in December 2017

Günter Jagschies, Eva Lindskog, Parrish Galliher and Karol Łącki



With permission: G Jagschies et al., "Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes", Elsevier December 2017

58 chapters covering

- ✓ Disease priorities
- ✓ Biopharma business
- ✓ Process capabilities & designs
- ✓ Principles & Methods
- ✓ Equipment & Facilities
- ✓ Analytics, Quality, CMC
- ✓ Industry case studies
- ✓ Economics of bioprocessing



厚生労働科学特別研究事業
総括研究報告書

バイオ医薬品製造およびアウトソーシングの動向
ー日本のバイオ産業の活気を取り戻すためにわれわれはどうすべきか？ー

研究協力者 岡村 元義 株式会社ファーマトリエ

研究要旨

わが国において、バイオ医薬品開発・製造が乏しく、外部コンサルタントの利用も考慮する必要がある。一方、バイオ医薬品開発において生産プロセス開発は重要なキーファクターの一つであることは事実であるものの、アンメットニーズ領域においてより効果の高いバイオ医薬品探索も重要であり、生産と探索のそれぞれの投資バランスも考慮すべきである。グローバルなバイオ生産については大型化が進んでおり、今から日本企業が大型バイオリアクターでの競争に参加することは無意味である。また、シングルユース化も進んでおり、日本の CMO が国際的な競争優位に立つためには、古くからの微生物醗酵技術を含め、多様な生産プロセス開発も重要である。

A. 目的と方法

バイオ医薬品生産開発に関する委受託製造・試験組織（CMO：Contract Manufacturing Organization、CRO：Contract Research Organization）現状と課題について理解するために有識者の講演を開催し、その内容をとりまとめた。

講師として、岡村 元義氏（株式会社ファーマトリエ）を招聘し2018年1月19日（金）東京理科大学 九段校舎において行われた講演をもとに、主任研究者が講演記録を作成した。

A 結果（講演内容）

1. はじめにーバイオ領域のコンサルタント事業（スライド1～14）

今回紹介する企業（当該企業）は、バイオ領域に特化したコンサルタントであり、主な業務としては、GMP 対応設備設計、開発支援、製造承認申請書類作成支援などのほか、委受託製造・試験組織（CMO：Contract Manufacturing Organization、CRO：Contract Research

Organization）のコーディネートも行っている。

社長は、東洋紡において担当責任者として生産設備設計に携わった実績がある。当時（2002年）、4,000 ㎡規模のリアクターは、受託プラントとしては中途半端と思われてきたが、現時点では、抗体改変技術等により臨床的に必要とされるたんぱく質の量が少なくなったこともあって、比較的小回りが利くサイズともいえ、リアクターのサイズの議論が引き続き重要なポイントといえる。

国内外問わずバイオ領域における経験が乏しい企業では、CMO、CRO に委託せざるを得ないが、全体的なマネジメントを行う必要がある。これは製造技術を持たない CRO に工程試験まで委託しても、申請試験法の設定についてPMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）等からの問い合わせに回答できないことが生ずるケースがある。例えば、確認試験としては必須とされるペプチドマッピングのバリデーションができていなかったという事例もあった。

企業の人材育成が重要視されているが、コンサルタントが代替することも必要になる(韓国などでも同様の議論がある)。ただし、日本企業はコンサルタントを活用したがないという企業文化・風土もある。他にも日本企業に特有な問題としては、コンサルタントに頼るほど開発が進んでいない、開発は進んでいるが何を相談すべきかわからないという問題もある。

2. バイオ医薬品開発の動向

世界全体でのバイオ医薬品の売上げを見ると、バイオ医薬品が上位を占めている状況にある。さらに個別の領域をみると、まずリウマチ治療におけるバイオ医薬品が着実に売上げを伸ばしている。しかしながら、価格が高いという要因により、アンメットニーズ領域での貢献度は低い状況にある(高額薬剤に対する患者アクセスが阻害されている状態)(スライド 15)。

関節リウマチにおける様々なバイオ医薬品が発売・開発されているが、市場における選択は多様であり、今後も活発なバイオ医薬品が開発が必要といえる。バイオ医薬品といっても、キメラ、ヒト型、完全ヒト型、融合タンパクなど多様であり、完全ヒト型がよいのかといえば、完全ヒト型であっても中和抗体は産生される。抗体としての安定性(体内半減期の長さ)が有用な特性とも言い難い。具体的には副作用への対応に困難が生ずることもあり、半減期の短いエタネルセプト(一般名)が好まれることもある(スライド 16~18)。

がんについては、まだまだアンメットニーズが高い領域といえる。例えば、トラスツマブ(一般名)の有効率は25%にとどまっており、さらに新しいバイオ医薬品が開発が望まれていると思われる。また、新たな抗原発見にも開発コストを投ずることも必要である。極論すれば、生産設備への投資の議論も必要であるが、探索研究に対する投資とのバランスも考慮すべきであろう(スライド 19~20)。

免疫チェックポイントについては、ニボルムマブ(一般名)が成功しているが、これも免疫力が低い患者(高齢者、免疫不全)への有効性は低く、自己免疫疾患増悪などの問題もあり、必ずしもニボルムマブのみでは十分ではなく、今後新たなPD-1、PD-L1 阻害薬の開発が期待される(スライド 21~24)。

他にも、がん溶解性ウイルス治療(スライド 25)、ADC(スライド 25~28)などががん治療に関わるバイオ医薬品の多様化が進むことが予想される。特にADCについては、抗体依存性細胞障害活性ADCCの発現に糖鎖は不要ともいわれており、この場合、必ずしも現在主流の動物細胞でのタンパク発現が必須というわけでもない。また、原体の収率の向上やADCなどにより培養タンクも必ずしも大型である必要はない。

すなわち、バイオ医薬品に関わる領域については、まだアンメットニーズが満たされているわけではなく、新しいバイオ医薬品が開発が求められると考えられるとともに、生産投資と開発投資とのバランスや、さらには新たな生産プロセスへの投資も考えるべきである。

また、バイオシミラー(BS、バイオ後続品)についてみても、今後、国内における大型のバイオ医薬品の特許切れが相次ぐこと、欧州と日本とのバイオシミラーBSの承認や開発状況の比較でも、日本でのBS開発は少なく、BSを含めたバイオ開発・生産についての議論が重要といえる(スライド 29、30)。

3. バイオ医薬品の製造技術の動向

バイオ原薬の製造フローについて動物細胞と微生物細胞との比較をみてみると、微生物細胞の扱いは動物細胞に比べ簡単でコストも低い(スライド 31)。しかしながら、2014年時におけるデータでは、産生細胞系をみると、動物細胞(チャイニーズハムスター卵母細胞 CHO)がハイブリッドを

除く全体の半分を占めている(スライド 32)。しかしながら、培養期間を含むコストを考えると、微生物細胞においても大きな可能性があるのではないかと考えられる。例えば、大腸菌はオートファジーがないので、封入体内に目的タンパクを溜め込むが、封入体内の目的タンパクの純度が高いという利点もないわけではない(スライド 33～36)。

現在の世界的な製造設備の状況を見ると、大きさ(生産能力)では圧倒的に動物細胞である(CMOのみ企業名を明記しており、世界的にはCMOがほぼ半分の生産を行っている)(スライド 37)。

世界のCMO/CDMOのバイオプラントを概観すると、かなりのスピードで新規設備を建設するなど、積極的な設備投資を行っている。韓国インチョンエリアは、サムソンとセルトリオンの2社合計で50万リットルと、世界最大のバイオ生産地区になりつつある(現在は、シンガポール)。近年においてはシングルユースも主流になりつつあるものの、最近バイオプラントを稼働させた企業でも、依然ステンレスタンクという事例もある(スライド 39)。また、プラントのスケールと投資額(実際の建設額とは異なる可能性もある)をみると、最近では、培養槽の大きさとしては15,000から20,000ℓで、その投資額は3～5億円程度となっている(スライド 40)。

建設のモデル的な費用を試算すると、2,000ℓ規模での試算で、ステンレスでは30～50億円程度であるのに対し、シングルユースは5～30億円と、ステンレスに対し安価であると推測されるものの、初期投資としてはこの程度が必要となる(スライド 41、42)。

さらに、上述のとおり、最近竣工した国内プラントでも、6,000ℓ規模の培養タンクを6基、精製2系列を設置し、少量多品種に対応できるコンセプトとなっている。ただし、CMOがこうした少量生産に必ずしも対応できていないとの問題もある。

4. バイオ医薬品のアウトソーシングの動向 (スライド 44～51)

具体的な世界のCMO企業50社の状況について概観したものがスライド 44～51である。委託側から見た場合、日本向けの医薬品製造業許可を取得しているかが、一つのポイントになる。また、日本のCMOについては、海外のCMOとは異なる「持ち味」を打ち出すことが求められる。

5. 今後のバイオ医薬品の製造技術

現在の製造の主流はシングルユースであるが、実際には、多くの工程において人が介在しており、これによる人件費、人為ミスリスクの面からは、今後、ファクトリーオートメーション化が重要である。実際のコストについても、消耗品、特にバッグ代が2,000ℓ規模で1枚200～300万円であり、拡大培養用の小スケールのバッグ、培地調整用、廃棄コストまで含めると膨大なコストが生じる状況となっている。これに対し、ステンレスは、クリーニングバリデーションは必要であるが、実際にはそれほど時間もコストも必要がないことから、人的作業の関与(ヒューマンエラー)の低さとともに、経験の豊富さは利点である(スライド 52～56)。

製造コストについてモデル的な金額を試算すると、動物細胞1,000ℓクラスで1バッチあたり概ね9,000万円程度となる。このうちの減価償却が全体の約1/3で、減価償却はシングルユースの方が安価となる。ただし、微生物細胞の減価償却は、製造期間の短さを考えるとバッチ当りでみるとさらに低くなる可能性もある。製造人件費は、微生物細胞の場合より培養期間が長いため、大きくなっている。設備運転費は滅菌や電気代がやや大きい。また、大きく違う点が原材料費で、培地、カラム、先に述べたバッグ代などで、これも全体の約1/3と推測される。いずれにしても、バイオ医薬品については、いかにコストを低下させるかが大きな論点である(スライド 58、59)。動物細胞についても新しい技術が登場しつつある(スライド 60)。

自己免疫疾患や市場規模の大きいがん領域では、これからも大規模な培養タンクが必要になるが、複数のバイオ医薬品の併用、ADC などの抗体改変などで、今後の抗体製造も少量多品種がトレンドとなると予想される。また、BS に関しては、現在 2,000 ㍓規模であれば、100～500 ㍓でも十分対応できるとも考えられる(スライド 61)。

6. おわりにーアウトソーシングのあり方

抗体医薬製造技術は、ほぼ確立(プラットフォーム化)しているといえる。逆にいえば、これを管理する技術や人材育成、ノウハウの積み重ねが今後のバイオ医薬品に関する生産の効率化のポイントといえる(スライド 62)。一方、CMO へのアウトソーシングにおける問題については、CMO 側がプラットフォームを確立しておらず、プロセスの各段階に個別対応をしていることにより時間的な遅れの原因になっていることもある(スライド 62)。こうした経験も踏まえ、日本独自の CMO 利用の場合の業務フローを確立する必要もあると思われる。

日本のバイオ産業は 1980 年代頃から欧米に立ち遅れており、この状況を根本的に変えることは極めて厳しい状況にあるといえる。世界的潮流である動物細胞、シングルユースで再び優位に立つことも極めて厳しいことが予想される中で、古くからの微生物醗酵技術を見直すことも一つの可能性と考えられる。

CMO の利用に当たっては委託業務について委託側も十分理解することが必要であり、一方で、何らかのトラブルが生じた時点で委託者に判断を「丸投げ」するということでは、CMO の存在価値が問われることになる。バイオ CMO は単純な製造場所ではなく、ソフト面でのレギュレーション対応を含め、承認までの業務について委託者とともに責任を持つことが必要である(スライド 64～66)。

C. 健康危険情報

該当しない。

D. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。

添付資料

「バイオ医薬品製造およびアウトソーシングの動向ー日本のバイオ産業の活気を取り戻すためにわれわれはどうすべきか?ー」講演スライド

バイオ医薬品製造およびアウトソーシングの動向 －日本のバイオ産業の活気を取り戻すためにわれわれはどうすべきか？－

2018年1月19日(金) 17:00 – 19:00

東京理科大学 九段キャンパス

株式会社ファーマトリエ 岡村 元義

1

CONFIDENTIAL



Pharmatelier Inc.

自己紹介：ファーマトリエ概要

登記名：株式会社ファーマトリエ(英名：Pharmatelier Inc.)

設立：2007年5月7日 (創立10周年)

資本金：500万円

本社：滋賀県大津市仰木の里東7-8-16

西大津ラボ：滋賀県大津市皇子が丘2-10-13 西大津ビル2F

代表取締役：岡村 元義

従業員：3名 (2018年1月現在)

年商：2,000万円

業務概要：

- ・cGMP対応製造設備設計、建設、バリデーションの支援
- ・バイオ医薬品の開発支援
- ・バイオ創薬の情報収集
- ・委受託製造・試験のコーディネーション
- ・製造承認申請資料(IMPD, eCTD)の作成支援, 申請作業
- ・創薬会社と製薬会社コラボレーション支援
- ・外国製造業者認定申請代行
- ・培地等原薬マスターファイル(MF)国内管理人

主な業務実績

業務分類

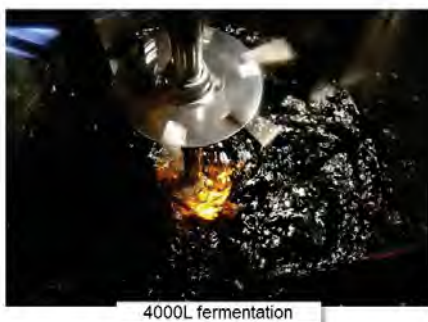
業務内容

申請	新規バイオ開発品の米国向けDrug Master Fileの作成。(日本語の英訳化) → 完了。
製造	開発品の製造委託支援。CMOとの会議参加、治験用製造設備の査察。→ Phase I対応完了。
創薬	新規開発品のコンサルティング。→ テーマ中止。
試験	国内初のウイルス試験受託事業立ち上げに関するコンサルティング。→ 試験受託断念により終了。
製造	GMP製造受託体制の構築に関するコンサルティング。→ 契約期間満了。
製造	トランスジェニック動物によるタンパク質医薬品製造受託構築に関するコンサルティング。→ 会社合併により終了。
営業	新規投与剤型の共同開発先探索支援。→ 営業継続。
営業	がんワクチン技術の製薬企業への広報。→ 提携先見につき営業支援終了。
製造	ワクチン製造設備バリデーション実施支援。→ 完了。
製造	製造承認申請書(CTDドキュメント)作成支援。→ 2014年7月日本承認取得。
創薬	新規がん治療モノクローナル抗体開発支援。→ CMO監督、生産株構築、品質試験法構築、申請資料作成 → 継続
申請	バイオシミラーの国内治験実施支援。PMDAとの品質相談対策についてのコンサルティング。→ 継続
申請	新規タンパク質医薬(微生物発現)の申請書(CTD)作成支援、照会対応。→ 申請済。2015年日本承認予定。
製造	新規微生物発現系を用いた受託製造事業の支援。→ 継続
開発	新規ワクチン製造設備設計および立ち上げに関するコンサルティング → 終了。
開発	新規がん治療モノクローナル抗体の開発支援。→ Phase I 実施中。継続。
開発	新規がん治療モノクローナル抗体の開発支援。→ Phase I/II 実施中。継続。
申請	バイオシミラーの海外企業からの導入に関する調査。→ 導入断念によりコンサルティング終了。
製造	CiRA(京都大) 再生医療セルプロセスセンターGMP(FIT GMP)の適格性調査。→ 終了。
申請	バイオ原薬マスターファイル(MF)国内管理人 → 登録業務受託。
申請	バイオ原薬製造用培地のマスターファイル(MF)国内管理人 → 登録済培地 4種。

ここ2, 3年は外国製薬会社の日本製造販売申請業務が多い。

業績 (プラント建設)

Company	TOYOBO CO. LTD.
Location	Otsu City, Shiga
Employee	50 persons
Spec. of plant	Mammalian cell culture 500L x 3, 4,000L x 1
Plant manufacturer	JGC Corp.
Feature	FDA Type C meeting (2002)



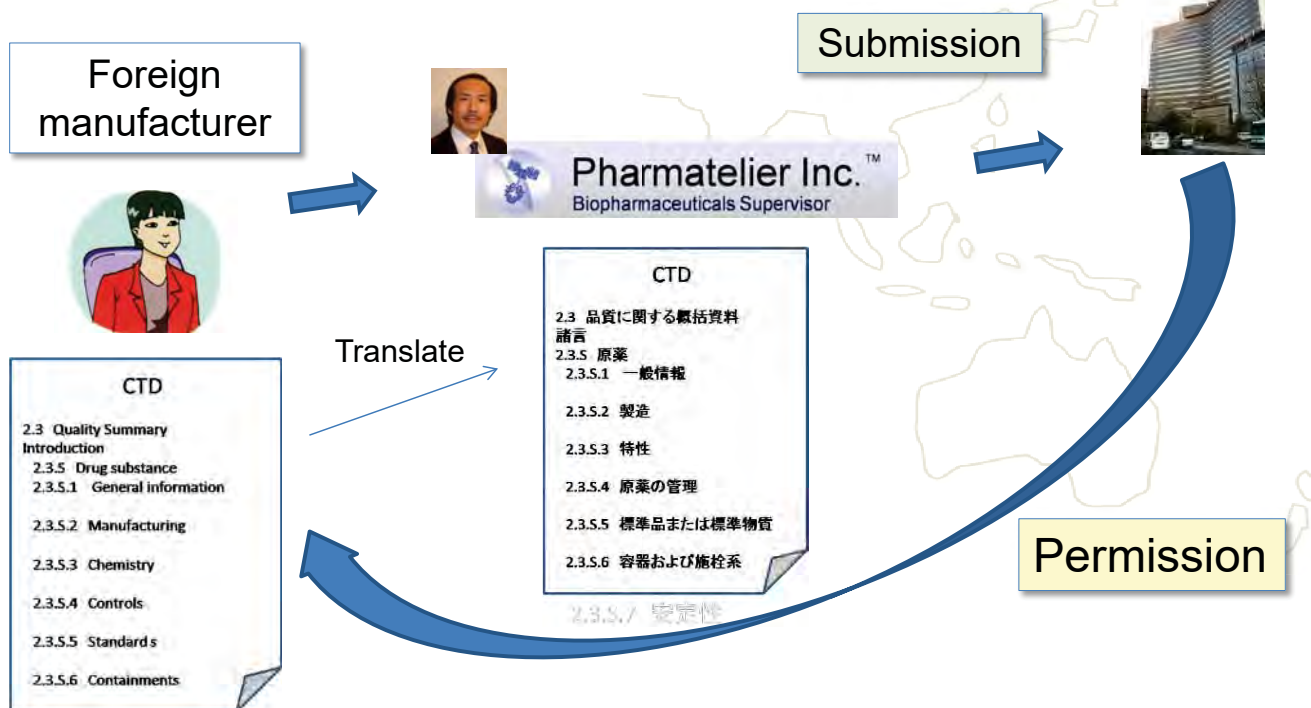
築15年だが、2016年までCMOプラントとしては国内最大であった。*

* 2016年にUNIGENがワクチン用21,000Lプラントを用いた受託製造を開始。

日本への申請支援サービス

The Methods of IND or NDA to the Japanese Government

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency



Updated NOV 1, 2017

5

最近の講演

2015

- ・JBAセミナー
「バイオ医薬品におけるRTRの実現に向けての技術課題」
- ・PIフォーラム講演会
「バイオ医薬品の開発および品質管理の動向」
- ・第3回北陸サイフサイエンスクラスターシンポジウム
「北陸の医薬品企業はどのようにバイオ医薬品事業に取り組むか？」
- ・2015年度医薬品製造・品質管理／保証・薬事業務担当者基礎研究講座
「バイオ医薬品の品質管理」

2016

- ・富山大学PME公開シンポジウム：PME養成プログラム
「インダストリー4.0と医薬品・医療機器の将来」
- ・富山県立大学 若手エンジニアリングステップアップセミナー生物工学コース
「実践編 バイオ医薬品の品質試験法と承認申請のポイント」(10月26日)
「バイオ医薬の課題と今後の方向」(11月9日)
- ・富山県立大学 バイオテクノロジー人材育成トレーニングコース(11月10日～11日)
「FORTE BLITZを用いた生体分子間相互作用解析の実習」
- ・2016年度 製造・品質管理／品質保証・薬事(品質)エキスパート研修講座,
「バイオ医薬品の品質管理解説」(10月31日).

2017

- ・サイエンス&テクノロジーセミナー(2月28日)
「バイオ医薬品におけるマスターセルバンク・ワーキングセルバンクの作製・更新・管理」
- ・インターフェックスJAPAN AI及びPAT技術を駆使した次世代バイオ原薬プラントの設計及び実現に向けての提案 2017年6月28日～6月30日.
- ・2017年度 製造・品質管理／品質保証・薬事(品質)エキスパート研修講座
「バイオ医薬品の品質管理解説」10月29日.

Updated NOV 1, 2017

6

最近の著作

2017

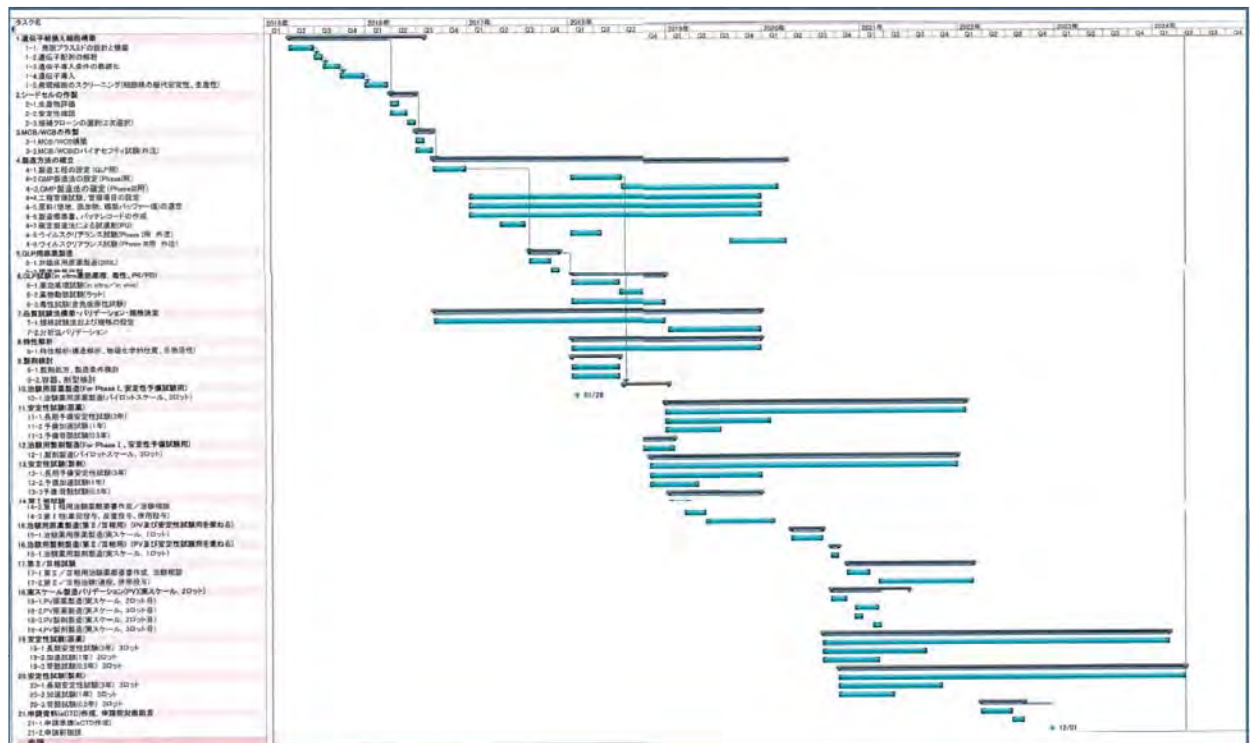
- ・PHARMTECH JAPAN 2017年5月号 じほう, バイオシミラーにおける対照製剤に対する臨床薬理データの同等性をどう評価するか? - FDA, Guidance for Industryの考え方に学ぶ -
- ・PHARMSTAGE Vol.17(7), 2017, 技術情報協会, コストを重視した培養・精製工程の設備検討のポイント.
- ・PHARMTECH JAPAN 2017年7月号 じほう, 連載韓国のバイオ医薬品事情 第1回: 韓国バイオ医薬品産業および開発の最新動向.
- ・PHARMSTAGE 2017年7月号, コストを重視した培養, 精製工程の設計検討のポイント.
- ・PHARMTECH JAPAN 2017年8月号 じほう, 連載韓国のバイオ医薬品事情 第2回: 韓国政府から出されているバイオ医薬品施策およびバイオ医薬品関連ガイドラインの最新動向.
- ・PHARMTECH JAPAN 2017年9月号 じほう, アウトソーシング特集 バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの最新動向.
- ・シーエムシー出版「医薬品原薬・中間体の製造開発と市場」第7章 バイオ原薬製造におけるスケールアップ事例 2017年12月発刊.
- ・シーエムシー出版「抗体医薬のための細胞構築と培養技術Ⅱ」12章 コンパラビリティ・品質恒常性のための製造方法とは, 2017年11月発刊.
- ・技術情報協会「再生医療製品の生産施設設計と設計機器開発 GCTP適合・自動化設備・人材教育を見据えた」第6章5節 細胞加工施設に求められる日常管理のポイント 2018年1月発刊 (in press).
- ・技術情報協会「IoT・シミュレーション技術を活用した工場・プラントの生産効率向上, 事故対策」第8章6節 バイオ医薬品の連続生産と工程分析における品質確保 (in press).
- ・技術情報協会「動物細胞培養の自動化技術」第2章2節 スケールアップに伴う品質確保における要求事項, 2017年11月発刊.
- ・PHARMTECH JAPAN 2017年12月号 じほう, 緊急レポート さい帯血無届治療は再生医療推進に対してブレーキとなるのか? - 法に基づく適切な再生医療を目指すための提言 -

Updated NOV 1, 2017

7

バイオ医薬品開発スケジュール立案

製造販売承認取得を前提とした開発スケジュールの提案および進捗管理例 (これは失敗例)



日本の会社の開発スケジュールはコンピュータで自動更新できない。

8

バイオ新薬開発マスタースケジュール例 (EXCEL使用)

Master Schedule Ver.0.0

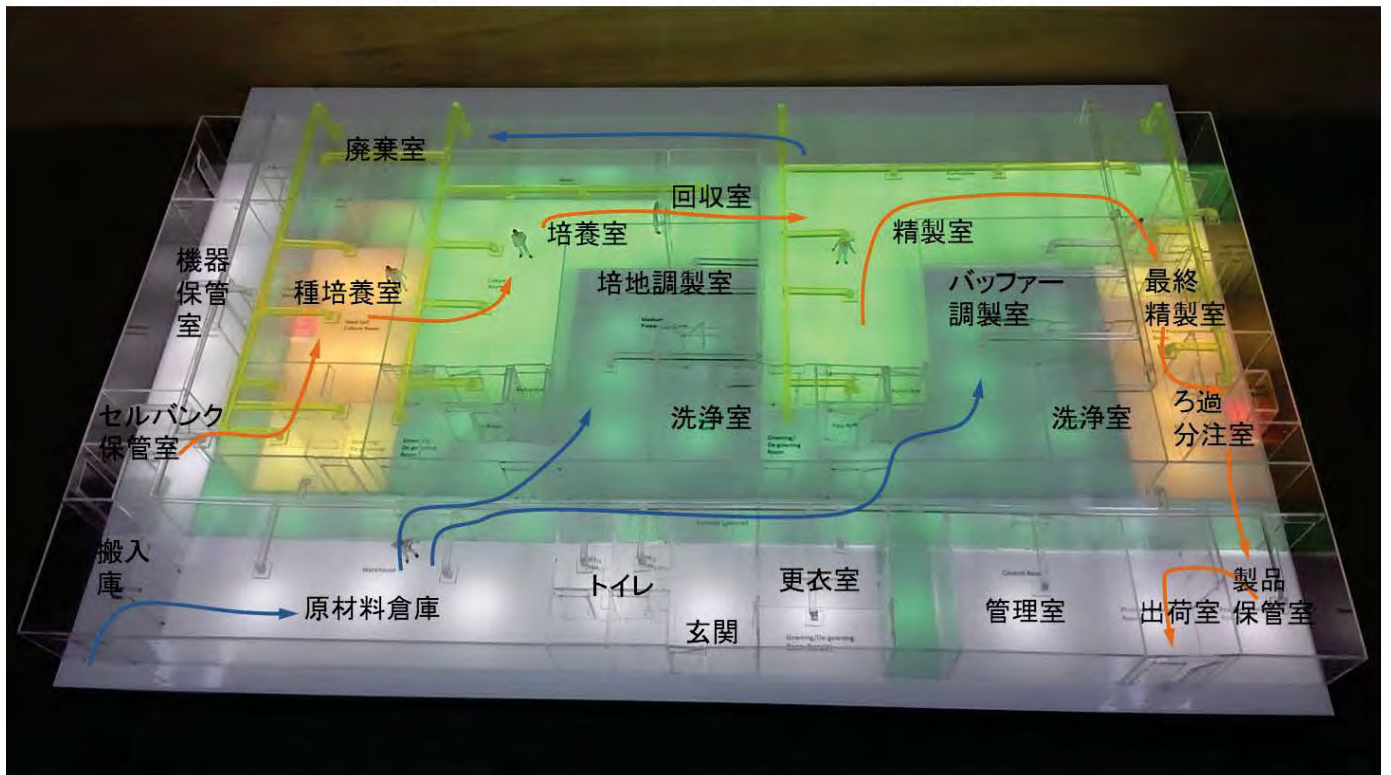
2018/**/**

タスク	1年目		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		7年目		8年目					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. 産生株構築/SCB作製 ○:SCB取得	1g/L以上																			
2. パイロットスケール製造方法の確立 SCB使用																				
3. GLP用原薬製造 パイロットスケール(安定性1ロット目)																				
4. GLP試験(in vitro薬効薬理、毒性、PK/PD比較)																				
5. 製剤検討																				
6. 試作製剤#1 (安定性1ロット目)																				
7. 品質試験法構築・バリデーション・規格決定																				
8. 特性解析(物性、生物活性、バリエーション評価)																				
9. 治験用原薬GMP製造(第1相用) パイロット #2、#3																				
10. 安定性試験(原薬) 3ロット(#1、#2、#3)																				
11. 第1相治験用製剤GMP製造#2. 安定性2、3ロット目。																				
12. 安定性試験(製剤) 3ロット(#1、#2、#3)																				
13. 治験概要書作成、対面助言 ○:対面助言																				
14. 第1相試験(有効性/安全性)																				
15. 治験用原薬製造(第II/III相用)																				
16. 治験用製剤製造(第II/III相用)																				
17. 第II/III相試験(有効性)																				
18. 商業原薬製造(実バリ4ロット目兼ねる)																				
19. 商業製剤製造(実バリ4ロット目兼ねる)																				
20. 申請資料(eCTD)作成、○:申請前対面助言 ◎:申請																				
審査 ○:承認 ◎:承認																				
原薬サプライヤー選定																				
組換え体外注: ○ セルバンク構築外注: ◎																				
共同開発先との作業分担、非臨床、臨床準備																				

CMO・CROを活用するポイント:
 マスタースケジュールで作業分担を明確にする。

バイオ原薬GMP設備設計提案

GMP適合性調査に対応した製造設備の設計提案 (1/100模型)



製造開発には品質評価技術が欠かせない。



HPLCによる純度測定
HPLCによるペプチドマップ



キャピラリー電気泳動による確認試験



MSIによるvariant解析



タンパク質の分光光学解析



PCR法によるDNA限度試験



汎用測定器の日常管理



ELISAによる力価測定
ADCC活性も測定可



局方エンドキシン試験法



SDS-PAGE、IEFによる純度試験



力価、不純物定量



In vitro試験検討

製造技術を持たないCROに工程試験/規格試験を委託している現状

Updated NOV 1, 2017

11

バイオ試験法構築支援

確認試験の設計¹⁾と分析法バリデーション²⁾

ペプチドマッピング:

目的: 製造原薬が目的物質であることを確認する。

1. 試験手順、前処理条件(酵素消化)、分離条件を決める。
2. 対象ピークを選択する。(右の例ではピークa~j)
3. 標準品との比較により、目的タンパク質であると確認できる指標: 各ピークの保持時間RT(min)および各ピーク面積の相対比。

判定基準: 標準品および原薬Aについて、全ての対象ピークの保持時間が一致する。

バリデーション項目: 特異性

検証-評価の方法:

標準品および原薬AをSOP条件で酵素消化し、RPC-HPLCにかけ、指定したピーク(a~j)の保持時間および相対ピーク面積比を比較する。

期待される結果: 標準品の指定の各ピークおよび原薬Aに対応するピークの保持時間が一致し、さらに各ピーク面積の相対比が一致する。

ウェスタンブロットリング:

目的: 製造原薬が目的物質であることを確認する。

1. 試験手順、分離条件を決める。
2. 検体のSDS-PAGE分析およびそれに続くウェスタンブロットリングを行う。
3. 分子重量マーカの相対移動度および目的タンパク質の免疫染色により、検出される。

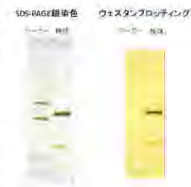
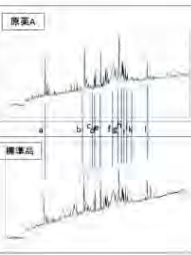
バリデーション項目: 特異性

検証-評価の方法:

原薬(検体)および分子重量マーカをSDS-PAGEにかけ、(SDS-PAGE染色用、ウェスタンブロット染色用)にセット用薬(する)ゲルの半分は検体染色し、残りの半分はウェスタンブロットリングを行う。ブロットリングした膜を免疫染色し、目的タンパク質のバンドの染色特異性をみる。

期待される結果: 原薬色により目的タンパク質の相対移動度が理論値に一致し、かつウェスタンブロットリングで、目的タンパク質のバンドのみが染色される。

- 1) ICH Q2(R1) 分析手法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について、医薬省令第88号(平成9年10月28日)。
- 2) ICH Q2(R1) 生物医薬品(バイオテクノロジー)の品質管理(生物製薬)の規格及び試験方法の総論について、医薬省令第571号(平成13年5月1日)。



SEC-HPLCによる純度試験の設定法とそのまとめ方

背景:

抗体は高分子であり、翻訳後修飾(Post Translational Modification)によって生じた一部の分子種が凝集(Aggregation)を引き起こす。凝集体(Aggregate)は分子量数万から数百万という高分子であるため、免疫原性(Immunogenicity)を引き起こしやすい。凝集体は非共有結合体(Non-covalent)であるため、SDS-PAGEあるいはイオン交換HPLCなどの他の分析法では、凝集がほどけてしまうため、規格試験の中で、自然状態(Native)の分子状態を測れる唯一の試験方法である。原薬または製剤の必須規格試験である。¹⁾

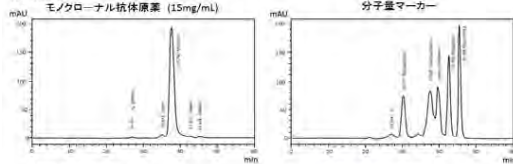
装置及び試薬:

HPLCシステム: SHIMADZU HPLC 10ADvp Series
 解析ソフト: SHIMADZU LabSolutions
 カラム: TOSOH TSKgel G4000SW_{XL} (7.8mmφ × 30cm)
 ゲルの過分子重量マーカー: BioRad MW Marker
 標準品: In-house Standard
 移動相: 20mMリブソニウム、150mM NaCl, pH 7.0
 カラム保存条件: 5% MeOH

分析条件:

カラムオーブン: 25 ± 2°C
 流速: 0.5 mL/min
 測定波長: 280 nm
 インジェクション: 50 µL
 分析時間: 60 min

分析結果:



Peak Report (Run#01)

Peak No.	保持時間	面積	面積%	分子量(kDa)	コメント
1	24.078	1662	0.004	150.0	原薬
2	24.078	15015	0.041	150.0	原薬
3	27.768	1458787	232.4	150.0	Monomer (Mn)
4	34.818	13473	0.037	150.0	oligo
5	48.014	12887	0.035	150.0	oligo

原薬の統計データ (n=3)

項目	規格値	測定値
分子量	150.0 kDa	150.0 kDa
純度	98.0%	98.0%
分子量	150.0 kDa	150.0 kDa
分子量	150.0 kDa	150.0 kDa

考察:

n=3の分析結果および分析法バリデーションガイドライン²⁾に従い、純度試験法としての分析能を求めた結果、SEC-HPLCによる純度試験の規格(モノマー≧98%)は適正であると考え。

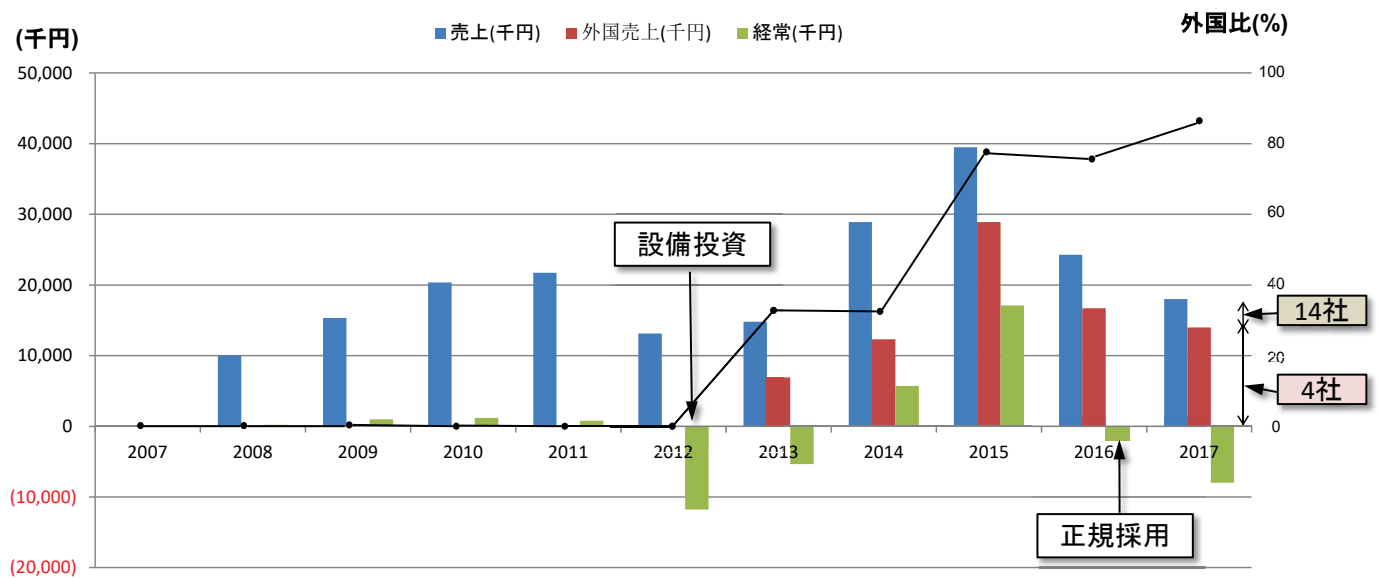
- 1) Guidance for Industry, Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products.
- 2) Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, Europe Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 24 May 2012.
- 3) ICH Q2(R1) 分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について、医薬省令第88号(平成9年10月28日)。



申請試験法の設定をCROに丸投げする怖さ

Updated NOV 1, 2017

12



(株)ファーマトリエの10年間の業績

13

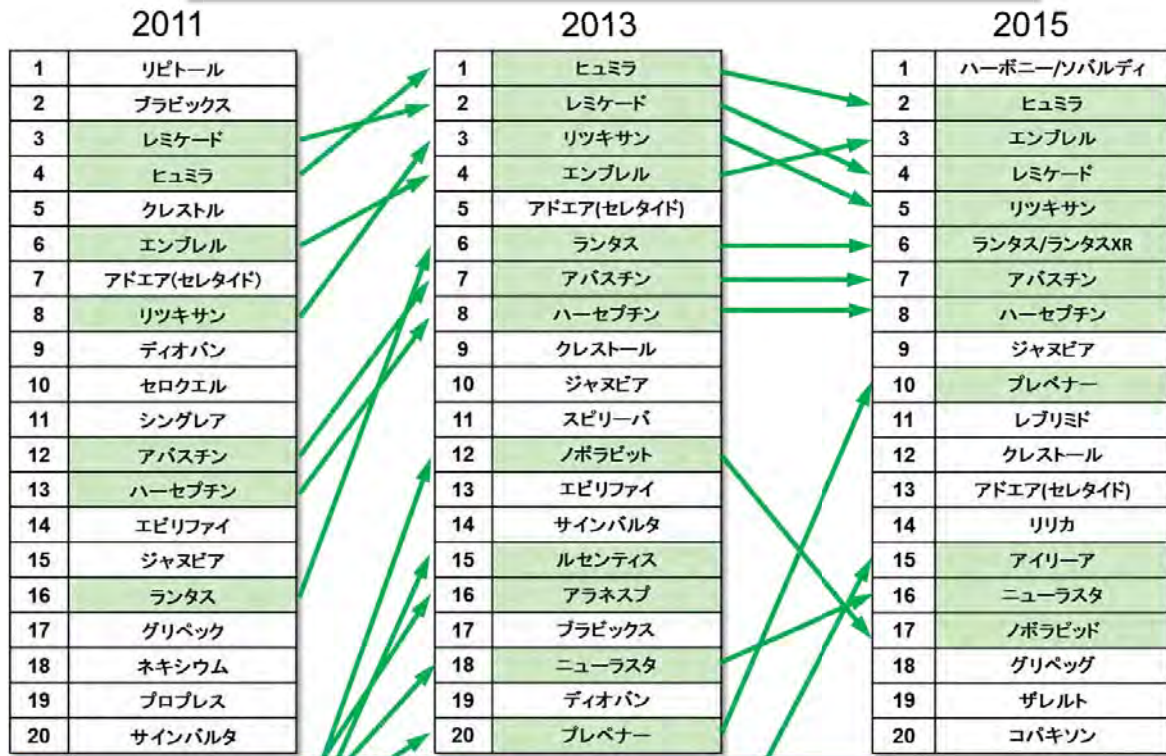
“困ったときのコンサルタント”がなぜ利用いただけていないのか？

- ・開発が順調に進んでおり、外部コンサルタントに相談するような問題はない。
- 基本的に社外コンサルタントに頼めない。(会社のしくみとして)
- ・コンサルタントを頼るほどバイオの開発が進んでいない。
- ・開発が進んでいるが、外注なので何をコンサルタントに相談したらよいかわからない。

14

バイオ医薬品の動向

世界の医薬品売上げにおけるバイオ医薬品の躍進

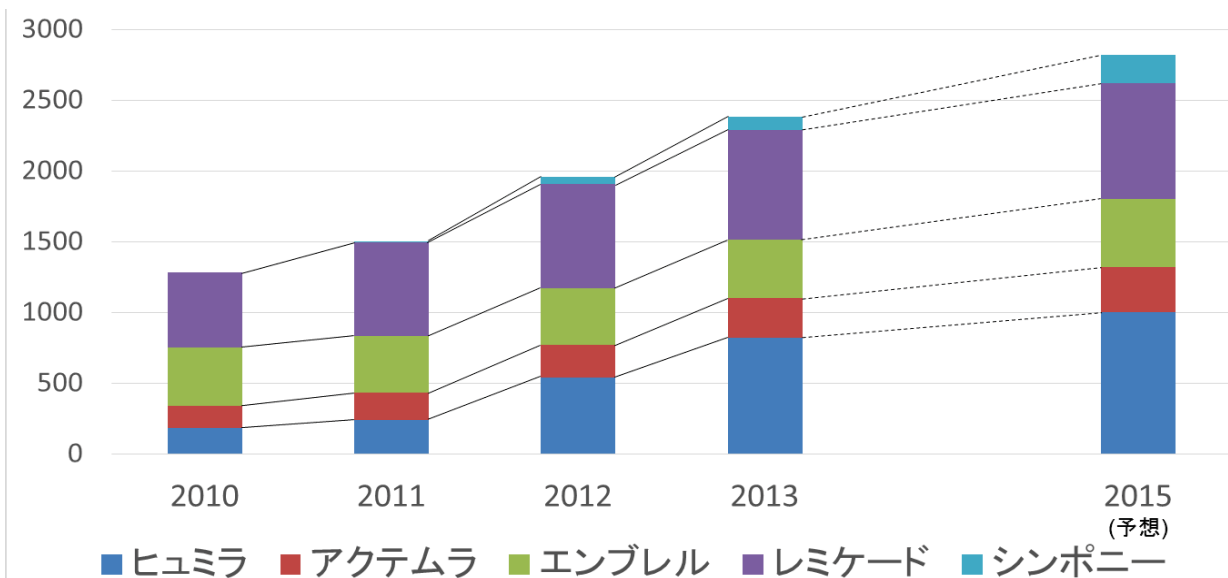


■ : バイオ医薬品 © 株式会社ファーマトリエ

バイオ医薬品の動向

関節リウマチ治療薬の国内売上推移

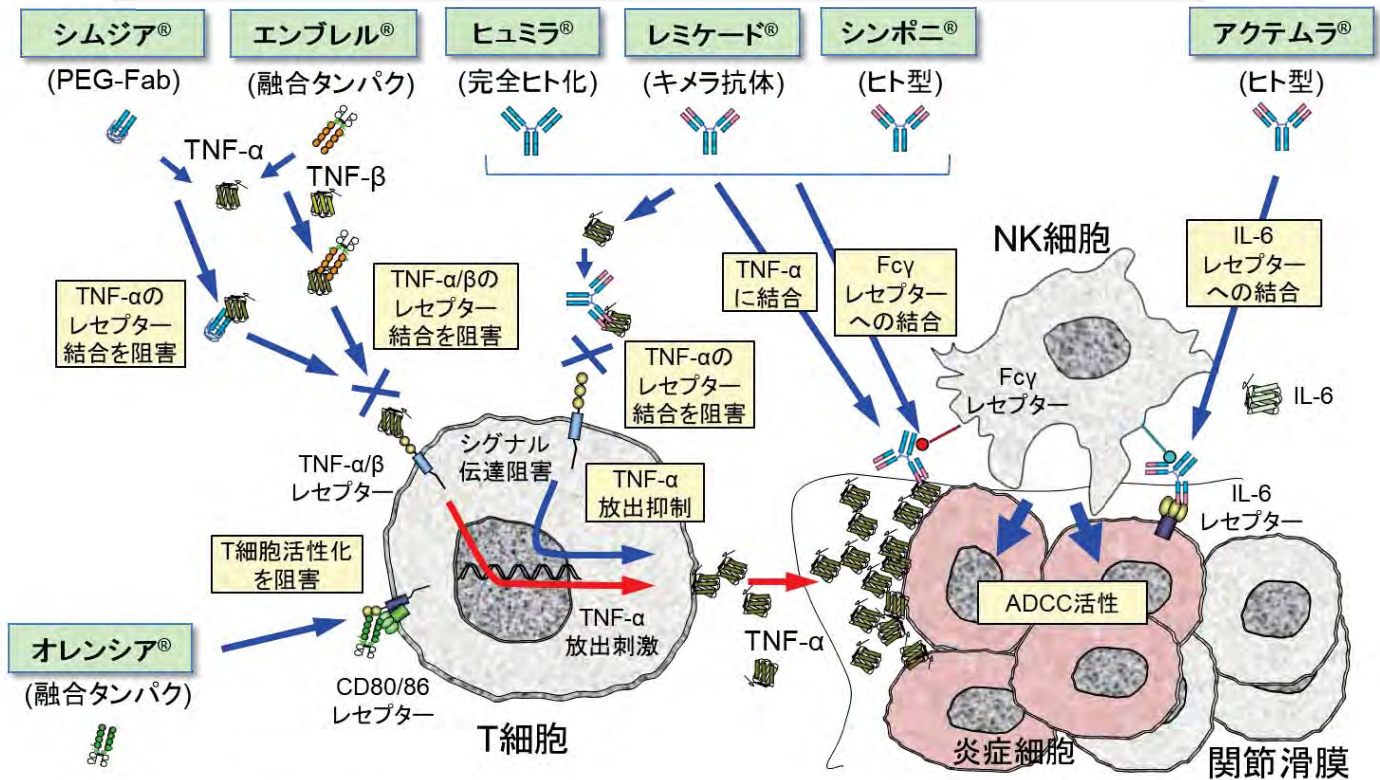
(億円)



関節リウマチは不治の病ではなくなったが、薬価が高いのでアンメットニーズ状態が続く

バイオ医薬品の動向

関節リウマチ治療用生物学的製剤の作用機序はとても複雑である

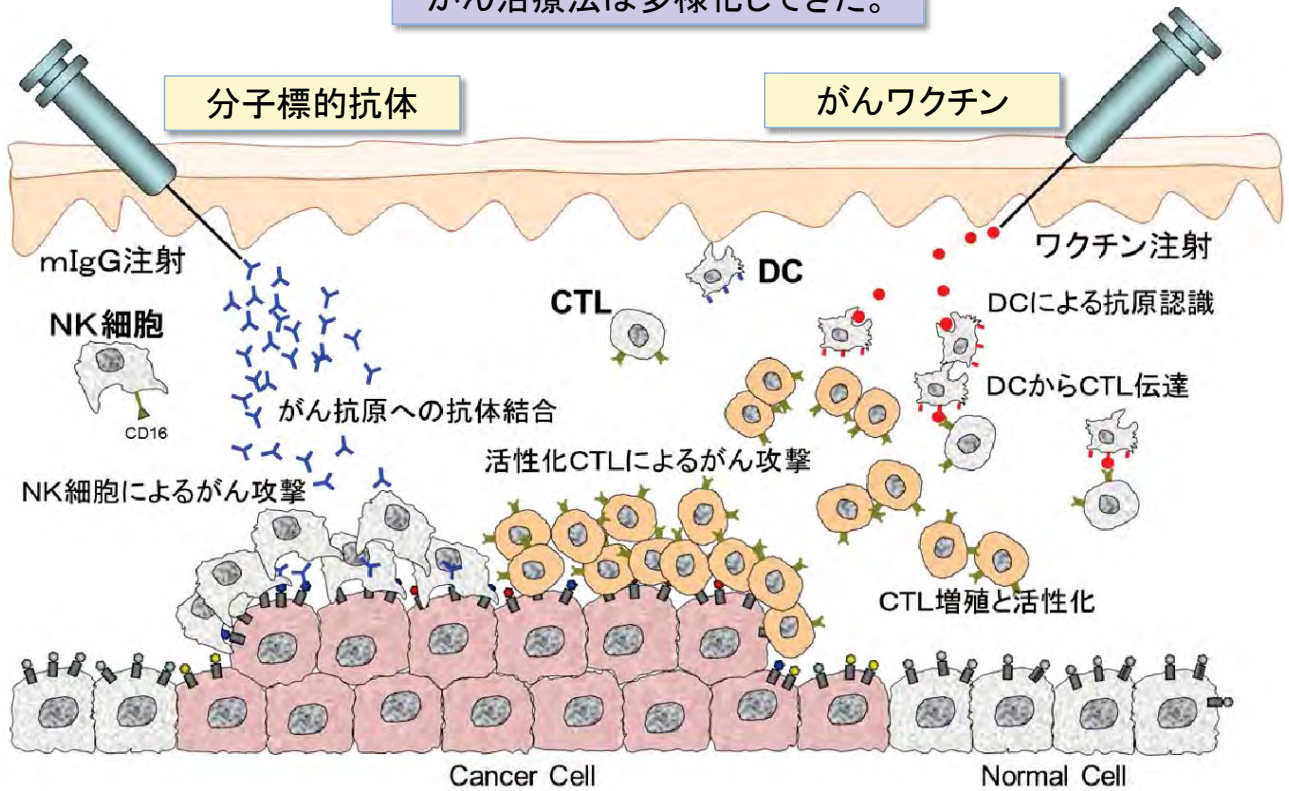


バイオ医薬品の動向

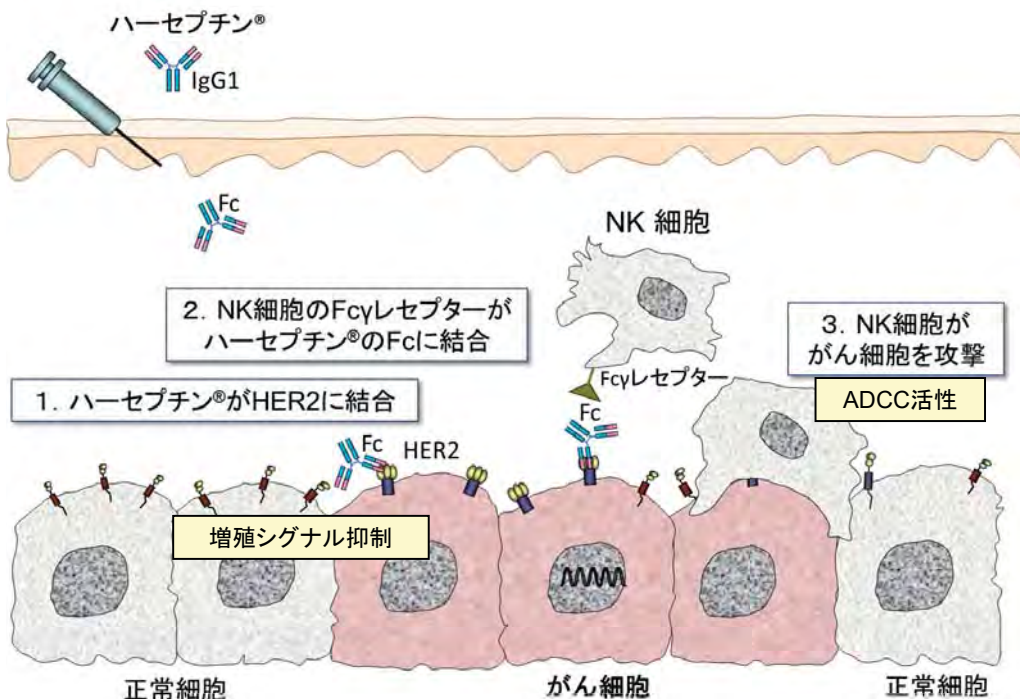
国内で市販されている関節リウマチ治療用生物学的製剤

	レミケード®	エンブレル®	ヒュミラ®	シンポニー®	アクテムラ®	オレンシア®	シムジア®
構造	キメラ型モノクローナル抗体	レセプター-Fc融合タンパク質	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト化モノクローナル抗体	レセプター融合タンパク質	PEG-Fab
標的分子	TNF-α	TNF-α/β	TNF-α	TNF-α	IL-6レセプター	CD80/86	TNF-α
作用機序	TNF-α中和 細胞障害活性	TNF-α/β中和	TNF-α中和 細胞障害活性	TNF-α中和 細胞障害活性	IL-6中和 細胞障害活性	T細胞共刺激抑制	TNF-中和
分子量(Da)	144,000	51,200	148,000	148,000	148,000	92,000	91,000
半減期	8~10日	4日	10~20日	7~20日	5.5~10日(点滴) 1.6日(皮下注)	8~25日(点滴) 13日(皮下注)	14日
用量	3~10mg/kg/回	10~25mg/回	40~80mg/回	50~100mg/回	8mg/kg/回(点滴) 162mg/回(皮下)	500mg/回 (体重60kg以下)	400mg/回 (4週まで)
投与方法	点滴静注 0~6週	皮下注 1~2回/週	皮下注 1回/2週	皮下注 1回/4週	点滴静注(1回4週) 皮下注(1回/2週)	点滴静注/皮下 (0~4週)	皮下注 (0~4週)
剤形	バイアル	シリンジ ペン バイアル	シリンジ ペン	シリンジ	シリンジ ペン	バイアル シリンジ ペン	シリンジ
自己注射	不可	可	可	不可	可(皮下注)	可(皮下注)	可
MTXとの併用	必須	可	可	可	可	可	可
国内承認	2003年7月	2005年3月	2008年6月	2011年7月	2008年4月(点滴) 2013年3月(皮下)	2010年9月(点滴) 2013年6月(皮下)	2012年12月
薬価(円) (2017)	83,243(100mg) (バイアル)	15,746(25mg) (シリンジ)	65,144(40mg) (シリンジ)	126,622(50mg) (シリンジ)	39,143(162mg) (シリンジ)	27,947(125mg) (シリンジ)	63,494(200mg) (シリンジ)

がん治療法は多様化してきた。

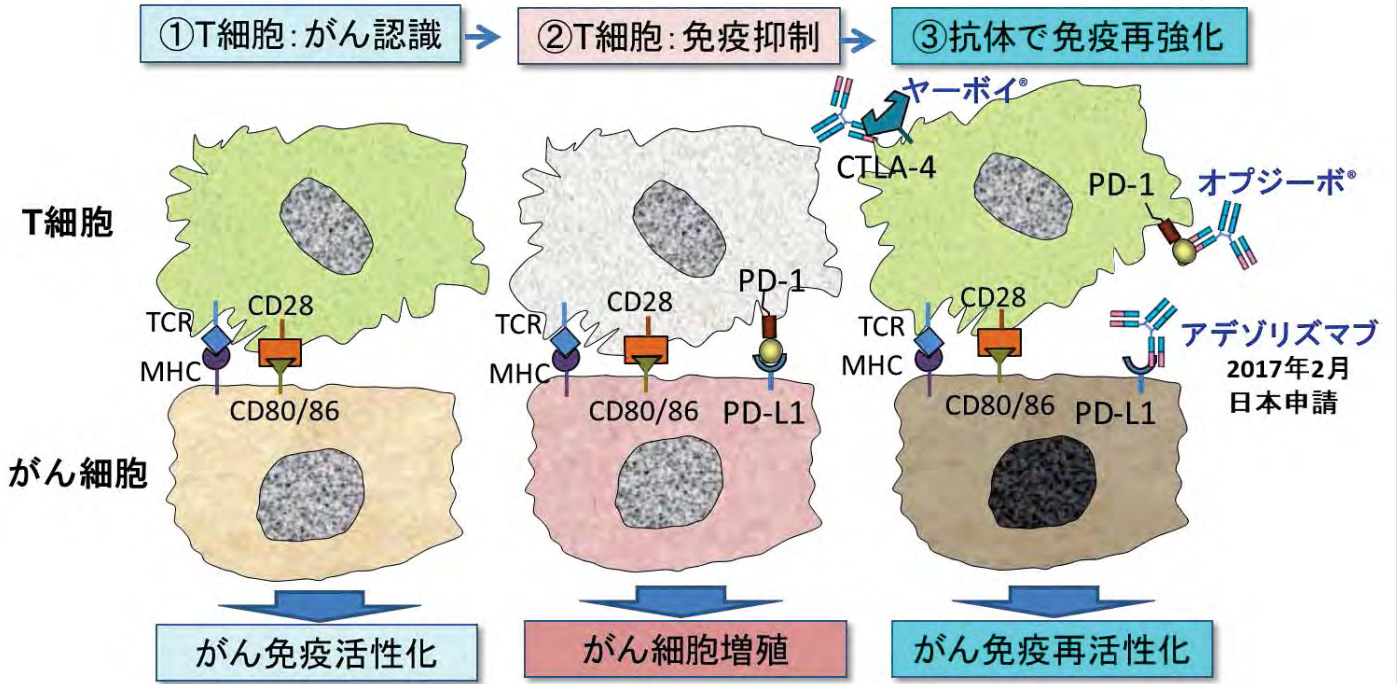


がんの抗体治療は今後どうなっていくか？



ただし、ハーセプチンは乳がん患者の25%にしか効果がない

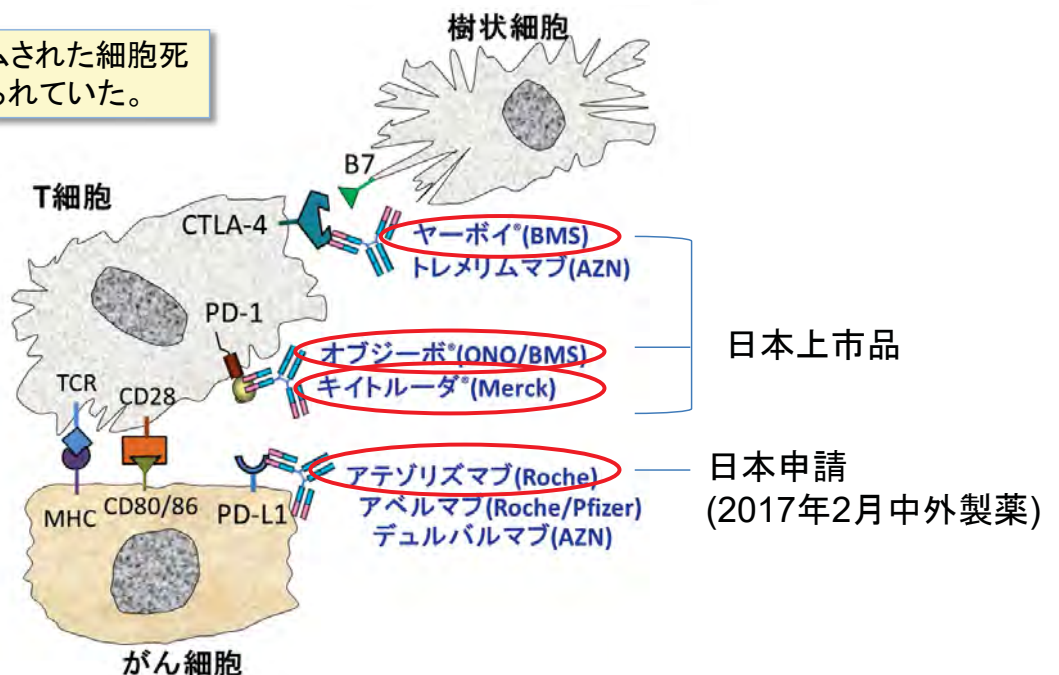
免疫力強化による新しいがん治療法



“免疫チェックポイント阻害薬”は従来の分子標的薬とは異なる薬効メカニズム

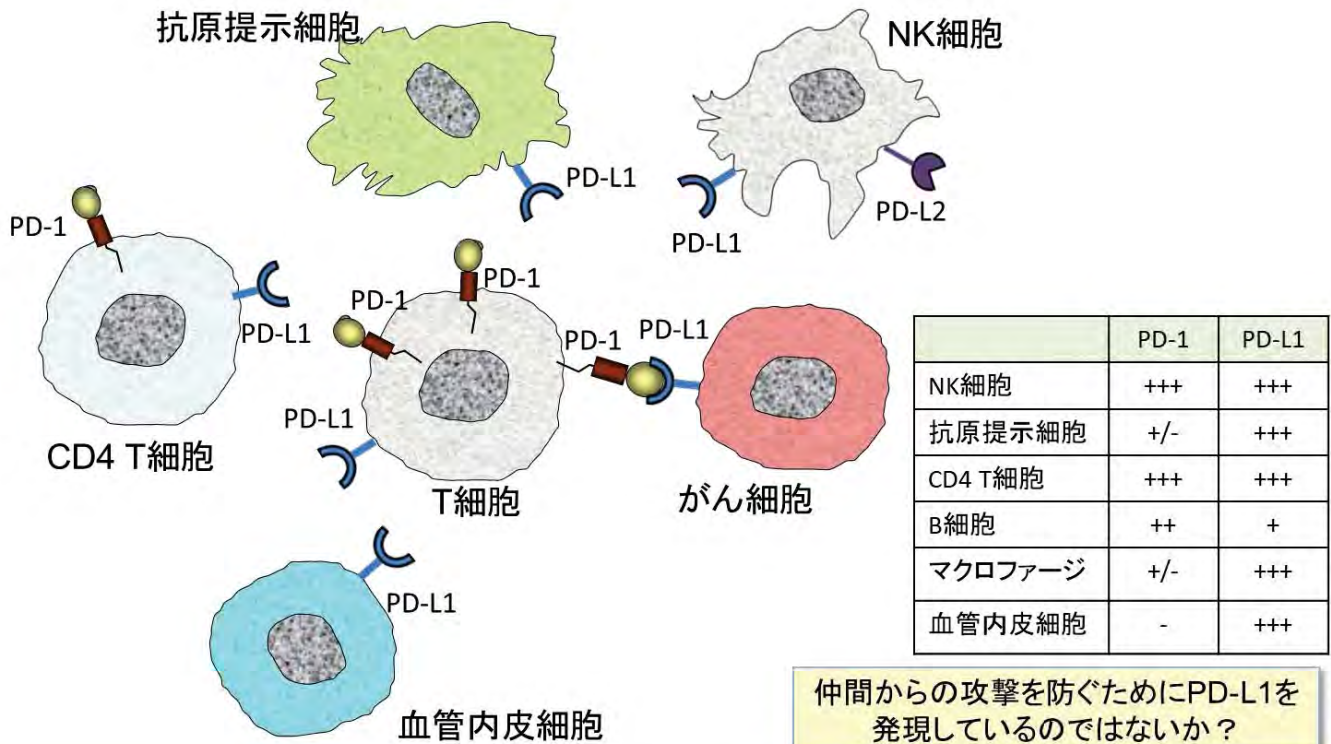
次々に開発されている免疫チェックポイント阻害薬

PD-1の名称:プログラムされた細胞死を誘導する因子と考えられていた。

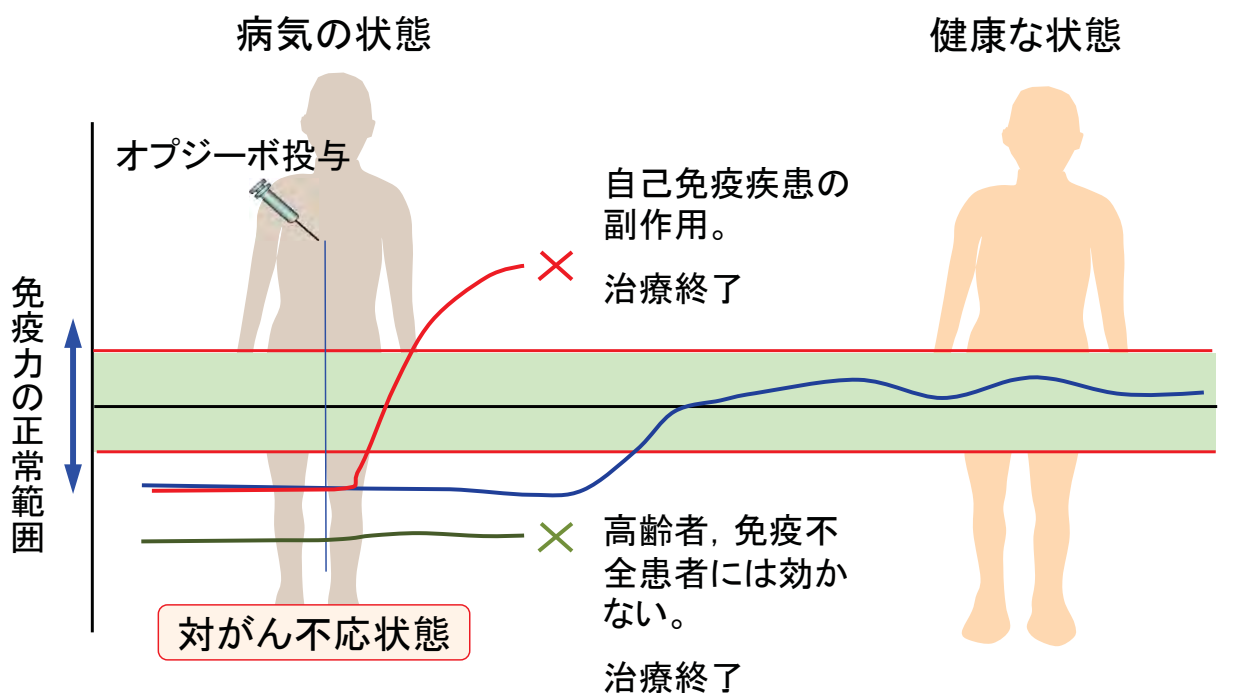


免疫活性化によるがん治療はオールインワンとはならないようだ。

PD-L1はがん細胞だけでなく、正常細胞にも発現している



がん治療は免疫力を正常範囲に保つことが重要

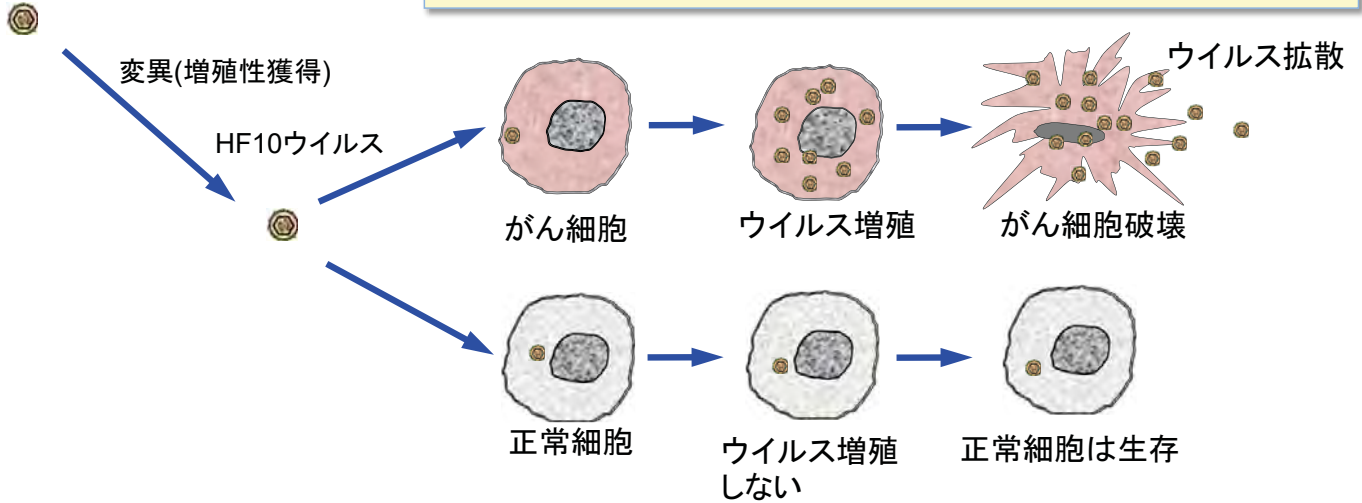


抗体医薬も、がんワクチンも同じ。

がん溶解性ウイルスによる治療法

HSV(ヘルペスウイルス)

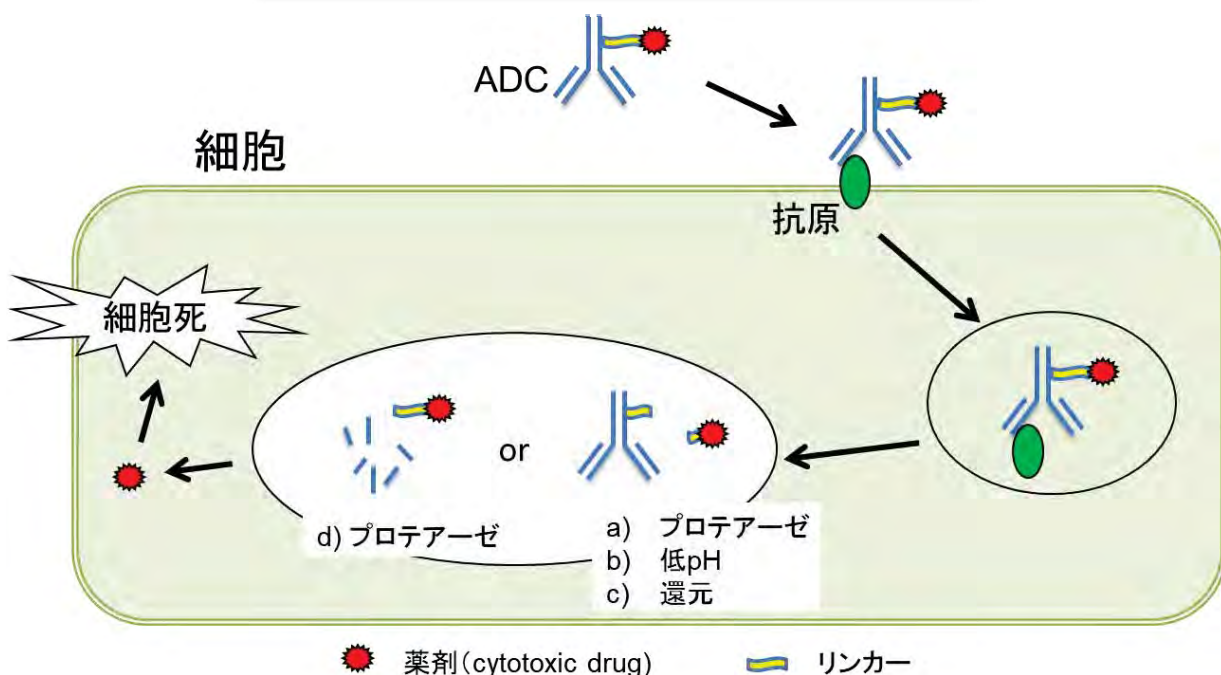
正常細胞では増殖せず、がん細胞内だけで増殖しがん細胞を破壊



臨床研究 (三重大学, 名古屋大学) プロジェクトマネジメント: タカラバイオ(企業主導治験)

- ・固形がん HF10単独投与
- ・固形がん HF10と抗がん剤の併用投与

抗体薬剤複合抗体(ADC)の薬効メカニズム



ADCに用いる抗体はADCC作用ではないため糖鎖不要

バイオ医薬品の動向

我が国で発売されている抗体薬剤複合抗体(ADC)

承認年	商品名	一般名	分子量	構造	産生細胞	薬価(円) (2015)	効能/効果	メーカー
2005	マイロダーグ Mylotarg	ゲムツズマブオ ゾガマイシン Gemtuzumab Ozogamicin	約 153,000	ヒト化抗CD33モノクロー ナル抗体にカリケアマイシン 誘導体である細胞傷害活性 抗腫瘍抗生物質オゾガマイ シンをリンカーを介して結合 させた抗体薬物複合体	NS0	247,984/ 5mg	再発又は難治性 のCD33陽性の急 性骨髄性白血病	ファイザー
2013	カドサイラ Kadcyla	トラスツズマブ エムタンシン Trastuzumab Emtansine	約 151,000	抗HER2ヒトモノクロー ナル抗体(トラスツズマブ)に平 均3.5個のエムタンシン (DM1)をリンカーを介して結 合させた抗体薬物複合体	CHO	235,108/100m g 373,945/150m g	HER2陽性の手術 不能又は再発乳 がん	中外製薬
2014	アドセトリス Adcetris	ブレンツキシマ ブベドチン Brentuximab Vedotin	約 153,000	抗ヒトCD30キメラモノクロー ナル抗体にベドチン(MMAE) をリンカーを介して結合させ た抗体薬物複合体	CHO	465,701/50mg	再発又は難治性 のCD30陽性ホジ キンリンパ腫およ び未分化大細胞 リンパ腫	武田薬品

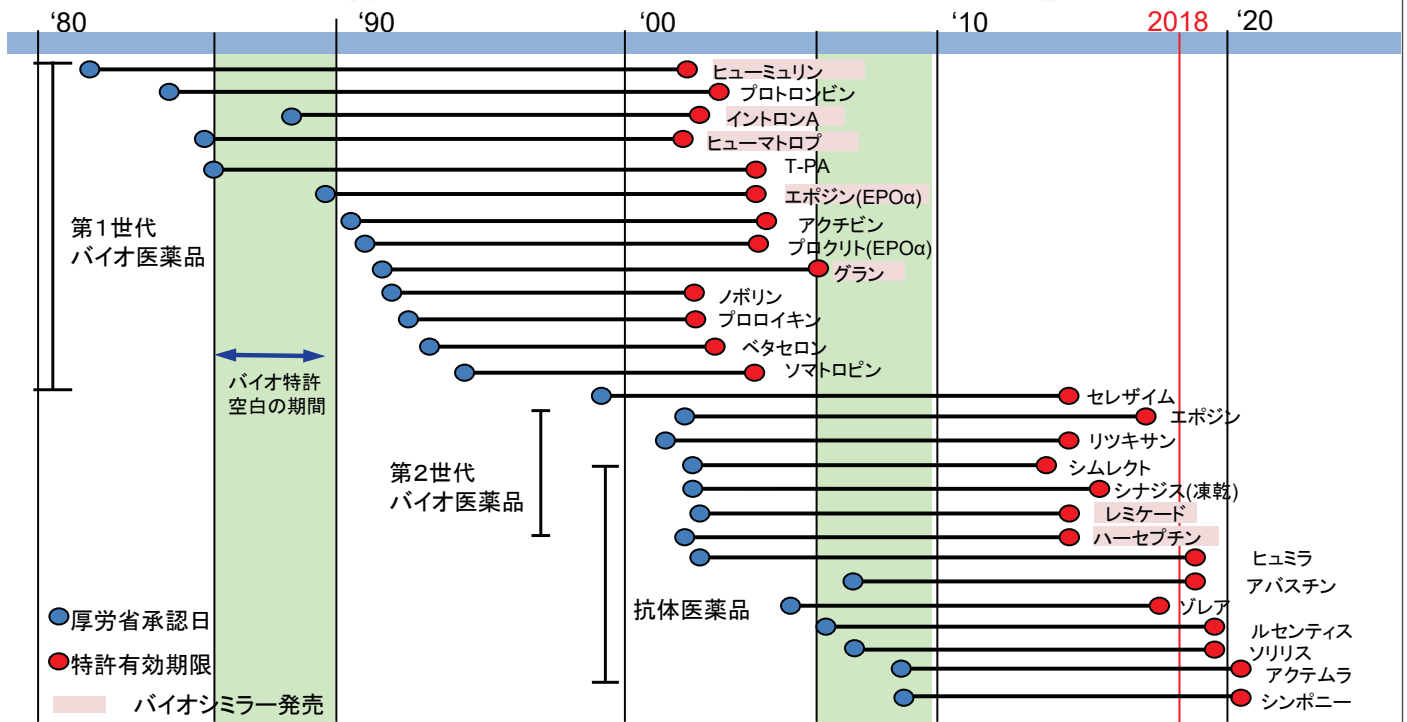
バイオ医薬品の動向

抗体薬剤複合抗体(ADC)開発のパイプライン

品目	ターゲット抗原	効能	開発段階	会社
Glembatumumab vedotin	GPNMB	乳がん	P3	Celldex/Seattle Genetics
SAR3419	CD19	びまん性大型B細胞リンパ腫 B細胞急性リンパ芽球性白血病	P2	Sanofi/ImmunoGen
SAR650984	CD38	血液腫瘍	P2	Sanofi/ImmunoGen
BT-062	CD138	多発性骨髄腫	P2	Biotest/ImmunoGen
Pinatumumab vedotin	CD22	非ホジキンリンパ腫	P2	Genentech/Seattle Genetics
Polatumumab vedotin	CD79B	非ホジキンリンパ腫	P2	Genentech/Seattle Genetics
Lifastuzumab vedotin	NaPi2B	非小細胞肺癌、卵巣がん	P2	Genentech/Seattle Genetics
PMSA ADC	PSMS	前立腺がん	P2	Progenics/Seattle Genetics
IMGN853	葉酸受容体 (FR α)	卵巣がん	P1	ImmunoGen
IMGN529	CD37	非ホジキンリンパ腫	P1	ImmunoGen
IMGN289	EGFR	頭頸部がん	P1	ImmunoGen
SAR56658	CD38	固形がん	P1	Sanofi/ImmunoGen
SAR408701	CEACAM5	固形がん	P1	Sanofi/ImmunoGen
BAY94-9343	mesothelin	中皮腫、卵巣がん	P1	Bayer/ImmunoGen
AMG595	EGFRvIII	神経芽腫	P1	Amgen/ImmunoGen
AMG172	CD27L	腎細胞がん	P1	Amgen/ImmunoGen
ABT-414	EGFR	扁平上皮がん、膠芽細胞腫	P1	AbbVie/Seattle Genetics
BAY1129980	C4. 4a	固形がん	P1	Bayer/Seattle Genetics
Vandortuzumab vedotin	STEAP1	前立腺がん	P1	Genentech/Seattle Genetics
RG7841	Ly6E	固形がん	P1	Genentech/Seattle Genetics
GSK2857916	BCMA	多発性骨髄腫、血液がん	P1	GlaxoSmithKline/Seattle Genetics

バイオ医薬品の動向

大型バイオ医薬品が特許切れを迎えた

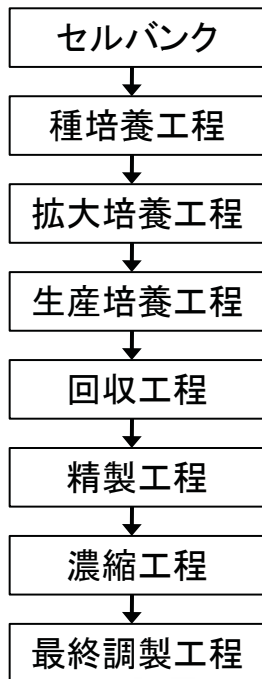


バイオ医薬品の動向

バイオシミラーの日本市場はこれから狙い目

一般名	先発品	先発企業名	バイオシミラー	バイオシミラー企業	EU承認	日本承認
ソマトロピン	Genotropin	Pfizer	Omnitrope	Sandoz	2006	2009
	Humatrope	Eli Lilly	Valtropin	LG Life Science	2006	-
エポエチン α	Aranesp	Amgen	Binocrit	Sandoz	2007	-
			Epoetin alfa Hexal	Hexal	2007	-
			Abseamed	M. Arzneimittel	2007	-
エポエチン γ	Biopoin	Merkle Biotec	Retacrit	Hospira	2007	-
			Silapo	S. Arzneimittel	2007	-
エポエチン κ	Espo	Kyowa Hakko Kirin	Epoetin alfa BS JCR	JCR/ Kissei Pharma	-	2010
フィルグラスチム	Neupogen	Amgen	Ratiograstim	Ratiopharm	2008	-
			Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-
			Tevagrastim	Teva Pharma/ NihonKayaku	2008	2013
			Filgrastim BS1	Fuji Yakuhin/Mochida Pharm	-	2013
			Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	2008	-
			Zarzio	Sandoz	2009	-
インフリキシマブ	Remicade	Centocor	Filgrastim Hexal	Hexal	2009	-
			Infliximab BS1	Celltrion/Nihon Kayaku	2013	2014
			Infliximab BS2	Nichilko	-	2017
トラスツズマブ	Herceptin	Genentech	Trastuzumab BS1	Celltrion/Nihon Kayaku	2017	2018

バイオ原薬の製造フロー



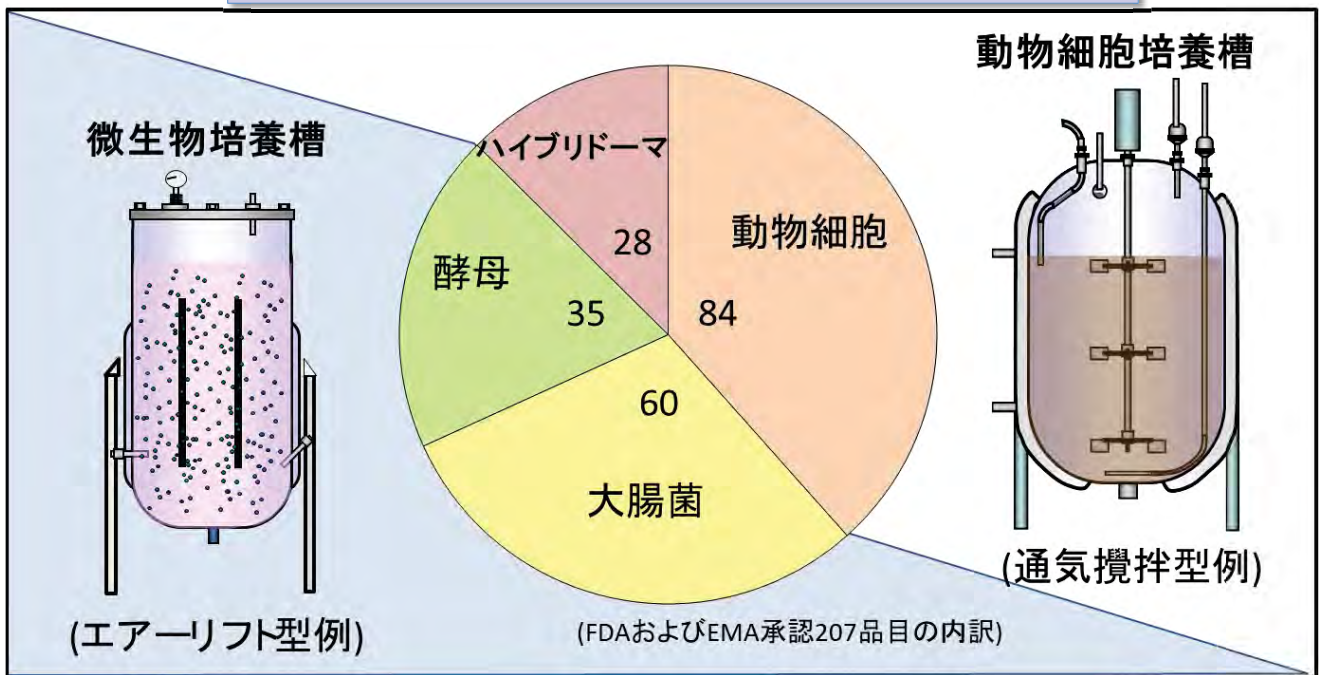
動物細胞

- ・液体窒素/-80℃保存
- ・Tフラスコ培養
- ・スケールアップ2~4回
- ・500L~20,000L
- ・細胞を破碎せず上清分離
- ・カラムクロマト2~5段
- ・ウイルス除去工程含む
- ・UF膜濃縮
- ・無菌ろ過・小分け

微生物細胞

- ・-20℃/-80℃保存
- ・通常実施しない
- ・スケールアップ1~2回
- ・2,000L~30,000L
- ・細胞を破碎し上清回収
- ・分画法でDNA等除去
- ・カラムクロマト2~5段
- ・UF膜濃縮
- ・無菌ろ過・小分け

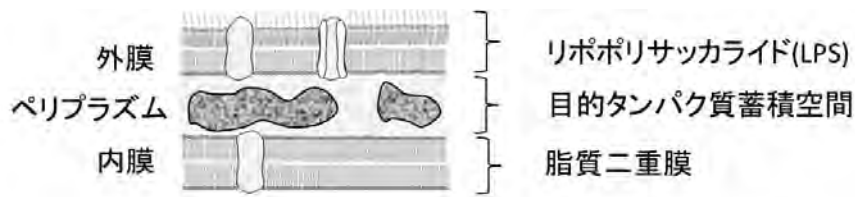
バイオ原薬で用いられる産生細胞系と対応する培養槽



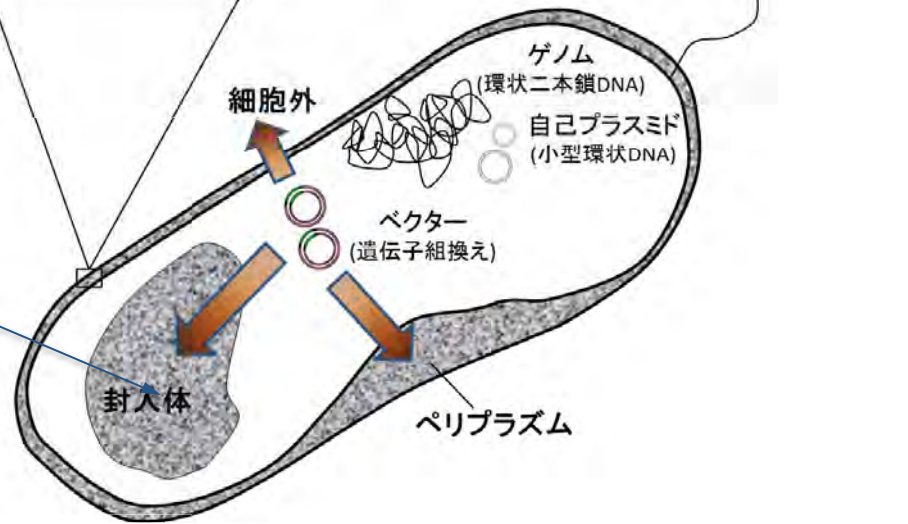
2014年現在

これまでに上市されたバイオ医薬品の宿主は、動物細胞:微生物=1:1

大腸菌を用いた医薬品製造



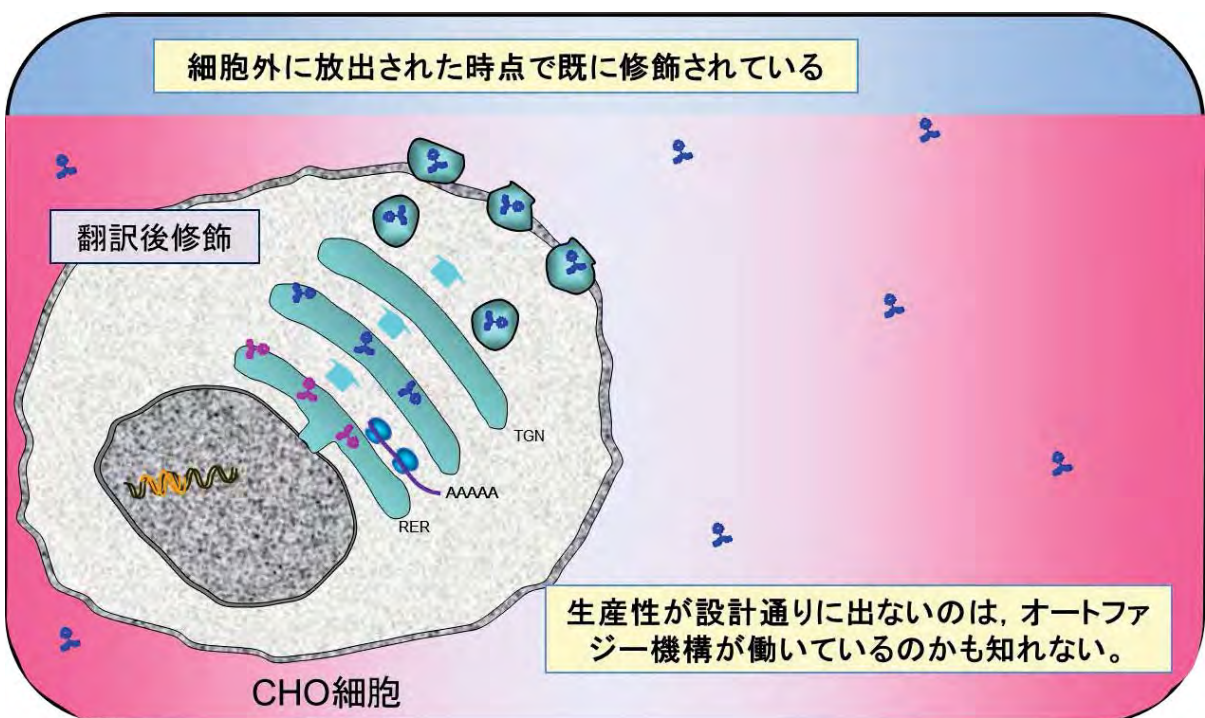
2016年ノーベル賞を受賞した大隅先生の発見オートファジー機構は前核生物(大腸菌)にはない。
 ↓
 封入体(ゴミ箱)に目的タンパク質をため込む性質を生産に利用。



動物細胞(CHO)培養におけるモノクローナル抗体生産

細胞外に放出された時点で既に修飾されている

翻訳後修飾



生産性が設計通りにならないのは、オートファジー機構が働いているのかも知れない。

CHO細胞

バイオ医薬品の製造技術の動向

大腸菌を用いた遺伝子組換えバイオ医薬品

医薬品名	対象疾患	承認年	初承認
ヒトインスリン	糖尿病	1982	FDA
インターフェロン α -2	C型肝炎	1986	FDA
ソマトロピン	小人症	1987	FDA
インターフェロン γ -1b	C型肝炎	1990	FDA
フィルグラスチム	好中球減少症	1991	FDA
インターフェロン β -1b	C型肝炎	1993	FDA
オブレレベキン(インターロイキン11)	血小板減少症	1997	FDA
グルカゴン (糖異化ホルモン)	低血糖改善	1998	FDA
タソネルミン(TNF α -1a)	腫瘍	1999	EMEA
カルシトニン(サケ)	骨粗鬆症	1999	EMEA
デニロイキン ディフトイトクス (CD25; IL-2受容体アナログ)	非ホジキンリンパ腫	1999	FDA
ネシリチド (ナトリウム利尿ペプチド)	急性心不全	2001	FDA
アナキンラ(IL-Rアンタゴニスト)	慢性関節リウマチ	2001	FDA
テリバラタイド (ヒト甲状腺ホルモンフラグメント)	骨粗鬆症	2002	FDA
パリフェルミン(ケラチノサイト成長因子)	口腔粘膜疾患	2004	EMEA
経口コレラワクチン	コレラ	2004	EMEA
メカセルミン(IGF-1)	小人症	2005	FDA
ヒト副甲状腺ホルモン(PTH)	骨粗鬆症	2006	EMEA
ラニズマブ (抗VEGFモノクローナル抗体Fab)	加齢黄斑変性症	2006	FDA

35

バイオ医薬品の製造技術の動向

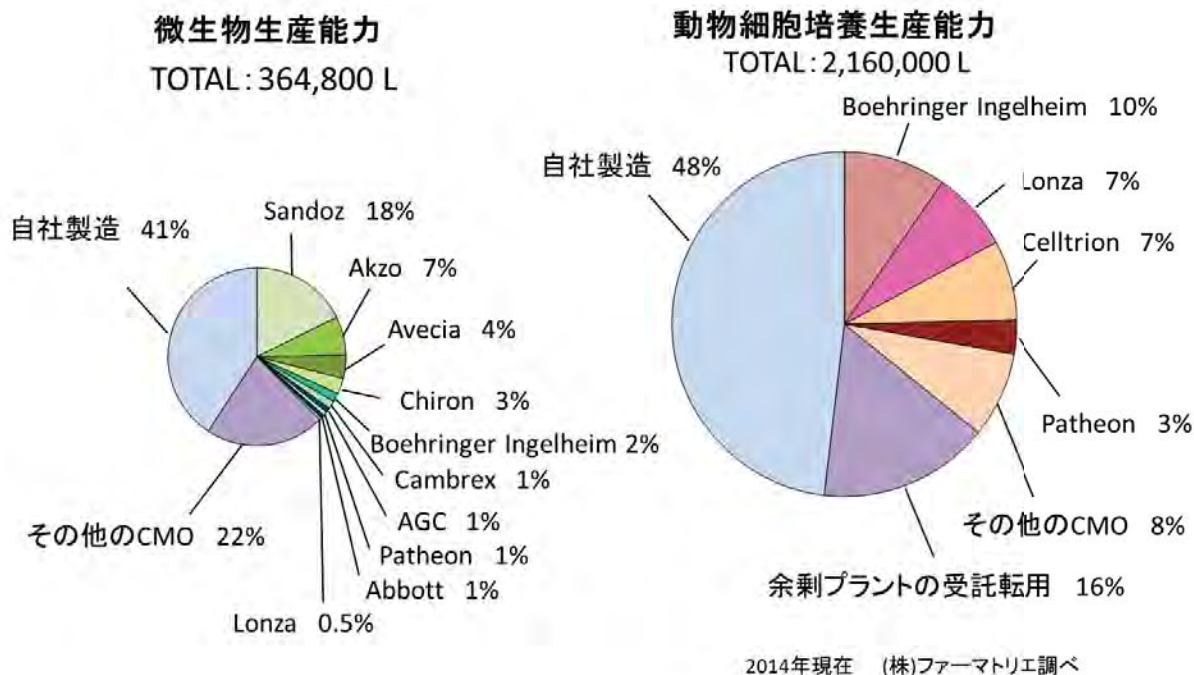
CHO細胞を用いた遺伝子組換えバイオ医薬品

医薬品名	対象疾患	承認年	初承認
アルテプラゼ	血栓症	1987	FDA
エポエチン (商品名エポジェン/プロクリト)	腎性貧血	1989	FDA
アンチヘモフィリックファクター (商品名リコンビナート)	血友病	1992	FDA
ドルナーゼ α	膵臓線維症	1993	FDA
フォイトロピン α	卵巣刺激ホルモン減少症	1995	EMEA
インターフェロン β -1a (商品名アボネックス)	C型肝炎	1996	FDA
ソマトロピン (商品名セロスチム)	小人症	1996	FDA
リツキシマブ (商品名リツキサン)	非ホジキンリンパ腫	1997	FDA
トラスツマブ (商品名ハーセプチン)	転移性乳癌	1998	FDA
サイロトロピン	甲状腺異常	1998	FDA
エタネルセプト (商品名エンブレル)	リウマチ	1998	FDA
オクトコグアルファー (血液凝固因子VIII)	血友病	2000	EMEA
アガルシダーゼ α (商品名ファブラザイム)	リソゾーム病	2001	EMEA
イブリツモマブ (商品名ゼパリン)	悪性リンパ腫	2002	FDA
ラロニダーゼ	I型ムコ多糖症	2003	EMEA
アレファセプト	自己免疫疾患	2003	FDA
エファリズマブ	乾癬症	2003	FDA
パニツマブ (商品名ベクティビクス)	転移性大腸癌	2006	FDA
エクリズマブ (商品名ソリティス)	発作性色素尿症	2007	FDA

36

バイオ医薬品の製造技術の動向

バイオ医薬品生産能力の動向



微生物生産CMOは多数社による小規模生産受託

バイオ医薬品の製造技術の動向

動物細胞培養および微生物培養の比較

	動物細胞培養	微生物細胞培養
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・糖タンパク質の生産ができる. ・分泌型生産(破碎工程不要). ・正しいタンパク質高次構造形成. ・エンドトキシンを発生させない. 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造設備コストが安い(単純制御) ・安い一般培地を使用. ・増殖が速い(生産期間1~2日間) ・ウイルス安全性試験不要. ・スケールアップ容易.
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・製造設備コストが高い(培養制御) ・高価な特注培地を使用. ・増殖が遅い(生産期間4~7日間) ・ウイルス安全性試験必須 ・スケールアップ困難. 	<ul style="list-style-type: none"> ・非糖タンパク質に限定される. ・細胞内発現(破碎工程必要). ・変性タンパク質形成. ・エンドトキシンを産生(大腸菌).

バイオ医薬品の製造技術の動向

CMO/CDMOのバイオプラント (動物細胞)

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.



PatheonのSUSプラント
(2,000L × 1基)



Celltrionのプラント
(12,500L × 4基)



Samsung Biologicsのプラント
(15,000L × 10基)



DMBioのプラント
(ステンレス2,500L, SUS 2,000L)



Lonzaのプラント
(20,000L × 4基)



Boehringer Ingelheimのプラント
(12,000L × 8基)

製造の最新動向: バイオ医薬品の製造は海外に委託

バイオ医薬品の製造技術の動向

世界の抗体医薬製造プラントのスケール(装置サイズ、容量)

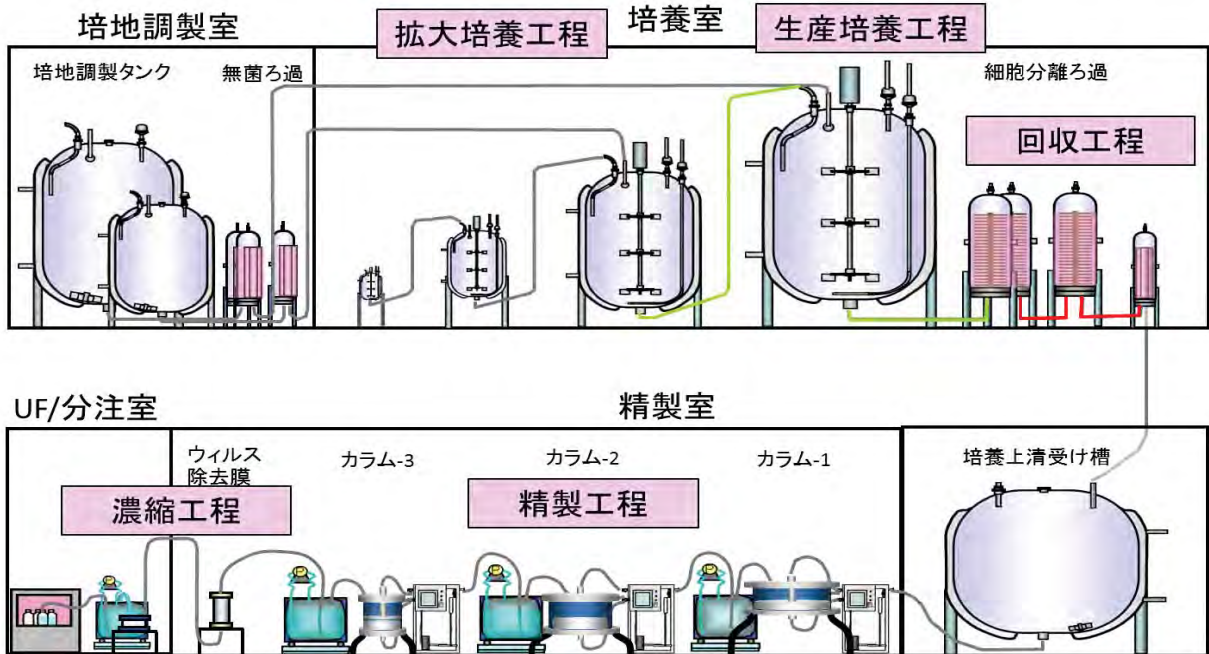
* 2016年現在 建設投資額が公表されている大型プラントのみ.

■ : 受託専用または一部受託に使用しているプラント

会社名 (所在国)	プラント完成	投資額(US \$M)	培養槽容量(L)	台数	総培養容量(L)
Genentech (USA)	2000	250	12,000	8	96,000
Imclone (USA)	2001	53	10,000	3	30,000
Biogen (USA)	2001	175	15,000	6	90,000
Boehringer Ingelheim (Germany)	2003	315	15,000	6	90,000
Celltrion (South Korea)	2003	200	12,500	4	50,000
Lonza biologics (USA)	2004	207	20,000	3	60,000
Amgen (USA)	2005	500	20,000	9	180,000
Genentech (USA)	2005	380	15,000	6	90,000
Imclone (USA)	2005	260	11,000	9	99,000
Celltrion (South Korea)	2006	350	15,000	6	90,000
Biogen (Denmark)	2007	350	15,000	6	90,000
Lonza biologics (Singapore)	2009	250	20,000	4	80,000
Genentech (USA)	2010	600	25,000	8	200,000

バイオ医薬品の製造技術の動向

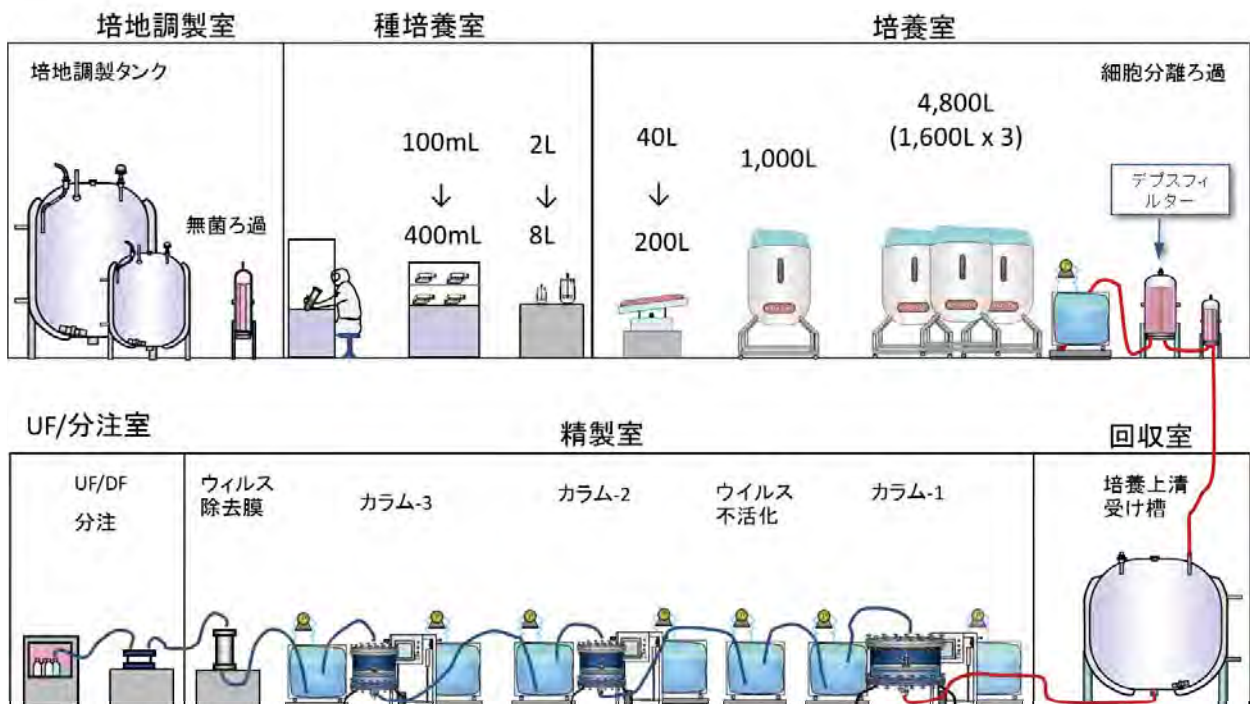
動物細胞生産バイオプラント (ステンレスシステム)



ステンレスシステム(2,000Lスケール)の原薬製造設備の建設費用は、30億円~50億円

バイオ医薬品の製造技術の動向

動物細胞生産バイオプラント (シングルユースシステム)

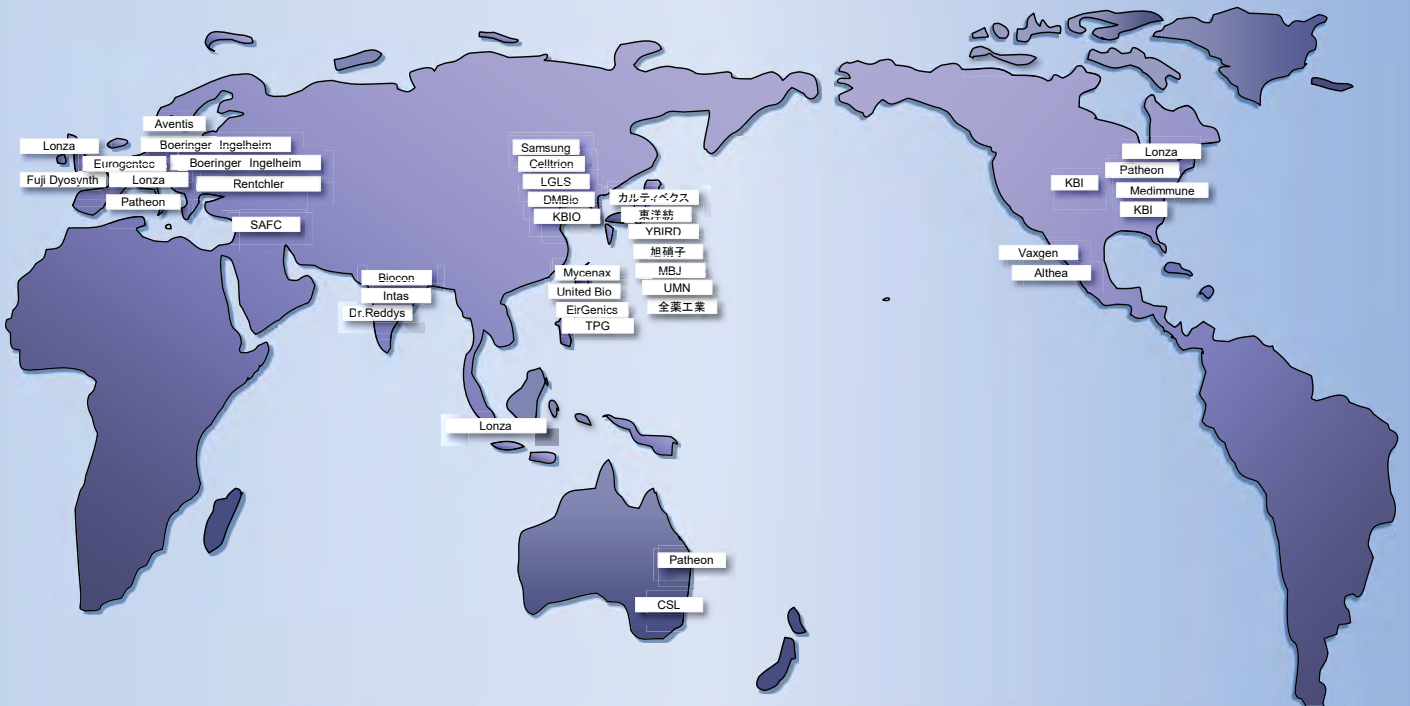


シングルユースシステム(2,000Lスケール)の製造設備の建設費用は、5億円~30億円

バイオ医薬品の製造技術の動向

Updated AUG 2017

主要なCMOと製造場所



米国CMO(約50社)はPHARMTECH 9月号に追加掲載予定

バイオ医薬品のアウトソーシング動向

JAN 19, 2018

旧DSM。昨年 ThermoFisher傘下となった。日本からの委託はオーストラリア設備で製造。

35年の受託実績。セルバンク構築から製剤製造までワンストップ受託。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
Patheon (本社 米国および英国)	組織系細胞構築 セルバンク構築 プロセス開発 原薬GMP製造 製剤GMP製造	動物細胞	オーストラリア: シングルユース 2000L × 1 500L × 3, 250L × 1 オランダ: シングルユース 2000L × 1, 1000L × 2, 500L × 1, 250L × 2 米国(St.Louis): シングルユース 2000L × 3, 500L × 9, 200L × 1	生物学的製剤(米国)	XD [®] 高密度培養技術 RHOBUST [™] アフィニティ精製技術 製造システム・シングルユース プリンストンの設備は治験製造専用	3)
		無菌注射製剤	米国: ガラス&ポリマーシリンジ 0.5mL ~20mL 製造液量 40L~1000L 製造数最大150,000本 充てん速度400本/分	無菌医薬品	調製 溶液調製ステンレス冷却(2~8℃) シングルユースバッグ使用可 充てん: 自動包装開封装置 光ビーム照射型不純物除去装置 充てん中の溶液低温制御 自動真空充てん	
Boehringer Ingelheim (本社 ドイツ)	組織系細胞構築 セルバンク構築 プロセス開発 原薬GMP製造 製剤製造	微生物	ウィーン 4,500L × 2(ステンレス) 6000Lまで対応可能	生物学的製剤(オーストラリア)	精製・Refolding, HPLC	4)
		動物細胞	ドイツ 100 ~500 L(ステンレス) 12,000L × 8(ステンレス)	生物学的製剤(ドイツ)	BE+HC [®] 高発現・高効率ベクター製造 システム・ステンレス培養	
		動物細胞	米国 開発2.5L(ステンレス) nonGLP 30,100L(ステンレス) 100,500L(シングルユース) GLP: 2000,15000L(ステンレス) 100,500L(シングルユース)	生物学的製剤(米国)	ステンレスシステムが基本であるが、 最近のシングルユースへの要求にも 対応。 2016年よりPD-1の治験用製造を受託。	
		動物細胞	上海: 100 ~1,000L	無	開発型受託製造 今後日本を含むアジア顧客を積極的に に受託。	
		無菌注射製剤	米国: 中国: ドイツ: オーストラリア: シリンジ, 0.5~30mL バッチサイズ: 100,000本 ダブルチューンバー, ~1.5mL バッチサイズ: 5,000, 7,000本	無菌医薬品	剤形シングル&ダブルチューンバー EMA, FDA, PMDA承認	

最大のCMO。
GS発現系は現在でも最も使用される。
20,000Lのシングルポールプラント、1,000Lのシングルユース製造も対応。

日本(MeijiSeika)と韓国(Dong-A)の合弁会社。
自社開発も行うCDMO。シングルユースとステンレスシステムを有する。

シングルユース採用。
自社開発品エンブレルTuNEX®, 台湾で新薬承認。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
Lonza Biologics (本社スイス)	組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造	動物細胞	英国: ステンレス2000Lx2, 200L (エアリフト), 800L (バドール) 3 x 1,000L (シングルユース) シンガポール: 200, 1000, 5000L, 4 x 20,000L (バドール) スペイン: 20L to 8000L, 10,000L 米国: 3 x 5,000L (エアリフト) 4 x 20,000L (ステンレス)	生物学的製剤(米国) 生物学的製剤(英国) 生物学的製剤(スペイン) 生物学的製剤(シンガポール) 生物学的製剤(スイス)	動物細胞: 高発現GS ⁺ システム 微生物: 高発現XS ⁺ システム	5)
		微生物	3000Lx2(ステンレス)			
DM バイオ (本社 韓国/日本)	プロセス開発 原薬GMP製造 製剤GMP製造	動物細胞	韓国: 2500L x 3基, ステンレスタンク 20 - 500L, シングルユース (WAVE, 攪拌型)	生物学的製剤	ステンレスシステムとシングルユースシステムを有し、多様な顧客ニーズに対応。 SCADA(リアルタイム工程管理システム)	6)
		無菌注射製剤	韓国: ガラス, プラスチックシリンジ 最大充てん能力: 10,800シリンジ/時間	無	充てん方式は、ベリスタポンプまたはピストンポンプの両方が使用可能 プリスター包装からカートン包装まで	
Mycerix Biotech (本社 台湾)	プロセス開発 原薬GMP製造 製剤製造	動物細胞	台湾: Plant 1 シングルユース, 50L, 200L, 500L WAVE 50L Mab原薬製造能力 7,200g/年 Plant 2 シングルユース 50L, 200L, 500L, 2000L WAVE 50L, 200L Mab原薬製造能力 60,000g/年	無	TuNEX (Embril [®] バイオベター) が台湾で新薬承認(2017年7月) バイオシミラー4品目, 台湾でP I入り バイオシミラー3品目, 開発中 がん, 筋骨格障害治療用新薬開発中	7)
		微生物	台湾: 50L シングルユース			
		無菌注射製剤	台湾: 液注 1500~5000バイアル/バッチ (2R~20Rバイアル) 凍乾 3200バイアル/バッチ(2Rバイアル) プレフィルドシリンジ 4000本/バッチ(0.5~2.25mL)	無	ネスト型シリンジ自動充てん, 閉塞	

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.

日本向けは未知数だが、Plant 1は生物製剤AFM取得済み。

Merck, SAFC, BioRelianceの合同会社。GMP製造も対応するが、セルバンク構築と評価のCDMO。

2016年末CMC Biologicsを買収。デンマークプラント2,000L x 5基増設。今秋稼働開始。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
Novacep (本社 ベルギー)	開発型受託 治験薬製造	動物細胞	ベルギー: 3, 100, 250, 1000L バッチ, フェドバッチ, パーフュージョン (ATF)	無	11の新しい抗体-薬物コンジュゲート (ADC) バイオコンジュゲーションユニットを発表 27百万ユーロのウイルスベクター生産設備に投資	8)
Intas Pharmaceutical (本社 インド)	組換え体 セルバンク構築 プロセス開発 GMP製造 品質試験 製剤	動物細胞	インド: 1000L x 1	無	エリスロポエチンBS, インターフェロン, インスリン製造(インド国内) インド初のフィルグラスラムBS, EMA承認	9)
		微生物	インド: 1000L x 1	無		
Samsung Biologics (本社 韓国)	遺伝子組換え体構築 セルバンク製造 プロセス開発 原薬GMP製造 製剤GMP製造	動物細胞	韓国(インチョン): Plant 1 5000L x 6 Plant 2 15000L x 10 Plant 3 15000L x 12(2018年末受託開始) CMP 1000Lx2	生物学的製剤(Plant 1)	DNA配列情報受領後、開発、治験薬GMP, GMP, 最終製剤まで一貫受託。 細胞のバンク構築、増殖選択に実験計画法(DOE)を使用 精製工程は単位工程毎にDOE手法で最適化をはかる	10)
		無菌注射製剤	韓国(インチョン): Plant 1 充てん能力 12000バイアル/hr バイアル 1~100mL 凍乾32000バイアル/バッチ Plant 2 充てん能力18000バイアル/hr バイアル1~100mL 凍乾能力 案件に依存	無菌医薬品	液剤/凍乾製剤 バイアルの無菌充てん, 閉塞はRABSシステムを使用	
Merck シグマアルドリッチ合同会社 (本社 東京)	遺伝子組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造	微生物	英国: 100L ~ 5000L	無	開発、治験規模の製造	11)
		動物細胞	ドイツ: シングルユース 1000L x 3 スイス: シングルユース 1000L フランス: シングルユース 2000L x 2	生物学的製剤(ドイツ) 生物学的製剤(スイス)	CHOZN [®] 高発現株選択システム	
旭硝子 (本社 東京)	遺伝子組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造	微生物	横浜: 5-20L (プロセス開発用) 300L/400L (GMP対応) 市販: 4500L x 2	生物学的製剤	宿主 Schizosaccharomyces pombe (AGCプロセス開発組発現系) 微生物生産国内最大の培養槽	12)

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.

遺伝子組換え、セルバンク構築から製剤までワンストップ受託。ステンレス4,000Lは健在。

新生産宿主CORYNEXでの開発は米国でP1実施済み。

微生物生産受託強化。開発拠点を愛知清須事業所に移した。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
東洋紡 (本社 大阪)	遺伝子組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造 製剤GMP製造	動物細胞	大津: ステンレス生産培養槽700L 4,000L 拡大培養:50L~700L 試作検討用培養槽50L 精製・クロマトシステム×3基	無	動物細胞培養国内最大 高生産発現系Mammalian Power Express [®] ステンレス自動制御培養 精製工程はステンレスバブアー調 製、プロセスはシングルユース使用の ハイブリッドシステム 低温精製(不安定なタンパク製造対応可)	13)
		微生物	敦賀: 90L×1	無	FDAよりcGMP準拠認定微生物発酵技 術 遺伝子組換え技術	
		無菌注射製剤	大津: 第一製剤棟 50000(3.5mL)~14500(バイアル 50mL)×1000 第二製剤棟 (74800(9mL)~41000(18mL)×2 アルノ500)×2系列 第三製剤棟 12000(3.5mL)~3500(50mL)×バイ アルノバッチ プレフィルドシリンジ 8000本/ バッチ	無菌医薬品	無菌充てん液剤/凍乾製剤 タンパク質製剤化の経験豊富 2015年より治験用プレフィルドシリンジ 受託開始 プレフィルドシリンジはアイソレータお よびベンチレーション式蒸気滅菌機を 用いて無菌充てん、閉塞を実現	
味の素 (本社 東京)	遺伝子組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造 製剤GMP製造	微生物	米国(子会社Althea): 30L×1,100L×2,1,000L×1	無	ワクチン、遺伝子治療等に用いるプ ラスミドDNAのGMP製造 新規生産系 CORYNEX [®] によるGMP製 造 新規生産系 CORYNEX [®] のライセンス アウト FDA, EMA 承認取得、商業生産実績 多数。	14)
		無菌注射製剤	米国(子会社Althea): バイアル0.5~100mL(75,000本/ バッチ) プレフィルドシリンジ 0.5~20mL (100,000本/バッチ)	無菌医薬品	FDA, EMA, PMDA承認取得し商業生 産開始	
日本マイクロバイオファーマ (本社 東京)	遺伝子組換え体構築 プロセス開発GMP製造(3 種対応)品質試験	微生物	藤本(八代): 75-100,000L 静岡(豊田): 50-2,000L 愛知(清洲): 受託用新規バイオプラント設計中	医薬品	前身であるメルジャン(株)医薬・化学品 事業の発酵経験が得意 カルタナ法、GIL SP対応	15)

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.

今年本格受託開始。

窓口は三菱商事。

今年金沢区2,000Lプラント稼働予定。

組換え体構築は検討の余地あり。動物細胞生産の受託は未定。

MAB組合との共同ビジネス開始。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
株式会社カルティベクス (本社 東京)	プロセス開発 GMP製造(3種対応)	動物細胞	新潟: GMP施設建設中 1,000Lまたは1,000L+2,000L	無	培養、精製全てでシングルユースシステム採用。 Catalent, BIORADその他とバイオシ ムレーションズで提携	16)
富士フイルム/Diosynth (本社 東京)	遺伝子組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造	微生物	アイルランド(ピリンガム): 2,000L 20,000L(2018年受託開始)	無	ステンレス培養	17)
		動物細胞	米国(ノースカロライナ): 2,000L	無	シングルユース	
(財)横浜バイオ医薬品研究開発 センター (本社 横浜)	組換え体構築 セルバンク構築 プロセス開発 GMP製造 品質試験	微生物	300L(鶴見)	無	シングルユース	18)
		動物細胞	500L(鶴見) 2,000L(金沢)(2018年予定)	無		
カナカ (本社 東京)	プロセス開発GMP製造	微生物	子会社Eurogentec 500L×1(ベルギー)	無	EurogentecでGMP製造 /バッチ当たり 150グラムの生産可能 抗体精製用プロテインA抗体: KanCap A	19)
	組換え体構築	動物細胞	子会社ジーンフロンティア 組換え体構築	無	子会社ジーンフロンティア 完全人工ヒト抗体作成技術	
ゼノアック (本社 郡山)	遺伝子組換え体構築 プロセス開発 GMP製造	動物細胞	フランス培養20mL~500mL SUB 4基(50L+250L+500L+ 2,000L×3) WAVE装置1基(2L~10L) ※2,000L1基増設可	無	国内GMP省令、c-GMP、EU-GMP準 拠動物およびヒト用タンパク質医薬 2017.02次世代バイオ医薬品製造技術 研究組合に加入	20)

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.

21,000Lプラントは、ワクチン受託製造のみだが、空き期間に抗体の受託製造を行う。

韓国政府肝いりのCMO。治験製造まで。商業生産は未定。

子会社KBIの増設動物細胞プラント2,000L×2基、微生物300L×1基稼働開始。

台湾のUnited Biopharmaは複数のBS開発品を有する。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
UNIGEN (本社 岐阜)	プロセス開発 GMP原薬製造 GMP製剤製造 品質試験・特性解析 製剤GMP製造	動物細胞	岐阜(UNIGEN): 21,000L×2(2基目増設予定) 180L 1300L 3700L	生物学的製剤	バキュロウイルス、昆虫細胞を用いたタンパク質発現技術(BEVS)カルタヘナ法準拠設備 遺伝子組換え細胞(CHO等)での製造可能	21)
		無菌注射製剤	岐阜(親会社アビ): ガラスバイアル 2mL~15mL バイアル充てん 最大350本/分 (35φバイアル時)	無菌医薬品	液調製トレース配管による薬液温度5~15℃制御 充てんタンクに攪拌機装備一懸濁液の充てんが可能 PABS無菌環境での充てん IPG自動計量システムによるヒューマンエラー排除 タイムプレッシャー式洗浄 充てん精度を上げるための温度補正 巻綿 無菌室内ラミネアフロー インライン自動検査	
KBIO (本社 韓国)	GMP製造 PIC/S	動物細胞	韓国(インチョン): シングルユース200L×1	無	韓国政府機関が前身	22)
JSR (本社 東京)	遺伝子組換え体構築 プロセス開発 GMP原薬製造 品質試験・特性解析	動物細胞	米国(ノースカロライナ): 子会社KBI シングルユース 2,000L×1 スイス(ジュネーブ): Selexis SA 安定、高発現	無	KBI 最新のシングルセルクローニングシステム、ClonePIX、AmbrTM、Octet386 微生物 栄養要求性高発現、IPTG産生誘導遺伝子導入	23)
		微生物	米国(コロラド): 100L、1500Lステンレス培養 リフオルディング 550L、 2,600L、2250L×2	無	KBI 栄養要求性高発現 IPTG産生誘導遺伝子導入 フル項目のセルバンク特性解析	
CMIC CMO株式会社 (本社 東京)	製剤GMP製造	無菌注射製剤	静岡 バイアル 12万本/年 アンプル 280万本/年	無菌医薬品	バイオ医薬品は無菌注射製剤(バイアル、アンプルのみ)	24)
メディリッジ株式会社 (本社 東京)	組換え体構築 セルバンクGMP製造 プロセス開発 原薬GMP製造	動物細胞	提携 United Biopharma(台湾) シングルユースシステム 2L 30L 150L×2, 2,000L×2	無	国内研究開発支援 モノクローナル抗体作製 ハイブリドーマ法 GMP製造(台湾) シングルユースシステム	25)
		微生物	提携 AMBIS(沖縄) 微生物生産 治験薬GMPでプラスミド作製 5L、10Lジャーファーマンタ、 90Lバイオリクター	業許可取得経験有 (現在治験薬GMP準拠)	遺伝子組換えベクター構築(GMP) セルバンク作製 遺伝子組換えタンパク質製造(90L)	

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.

セルバンク製造、試験では日本の会社になじみが深い。

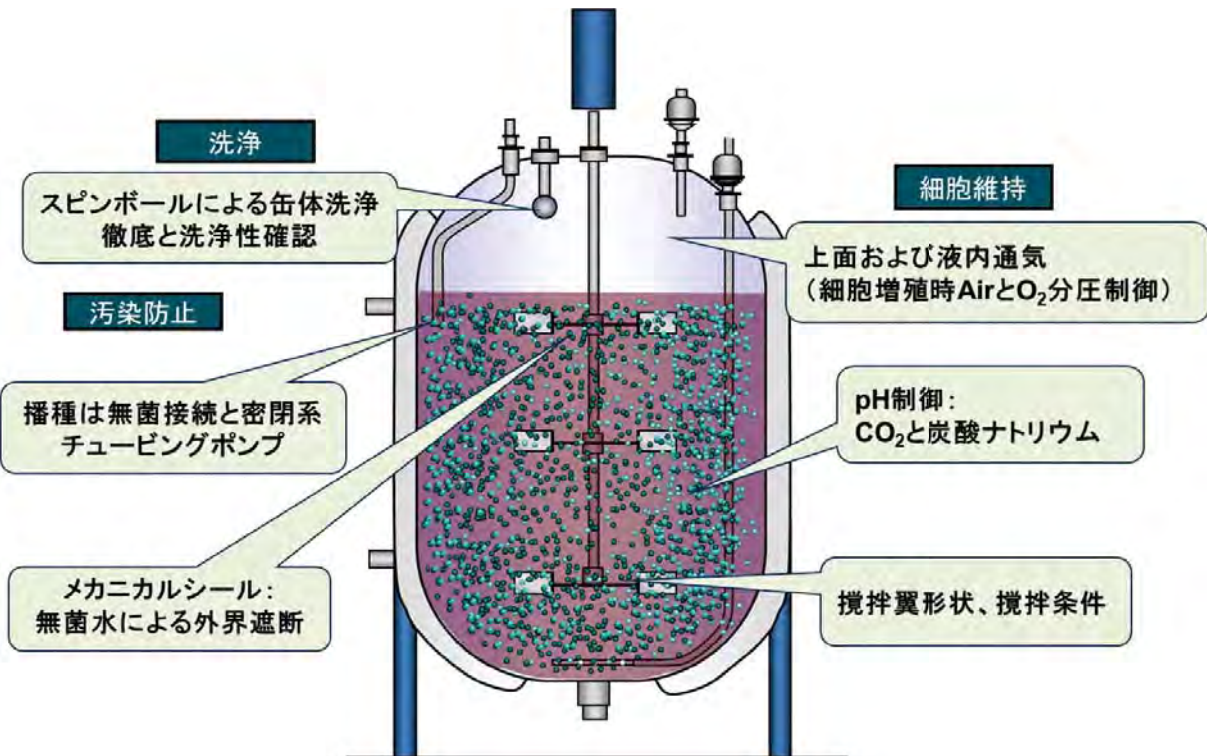
セルバンク製造、試験ではWuXiAppTecも最近日本への営業強化している。

会社名 (本社所在地)	受託の範囲	生産系/ 製剤GMP製造	生産、試験設備 (スケール、数、所在地)	日本の医薬品製造業許可/ 外国製造業認定の有無	技術の特徴	HP アドレス
BioReliance (Merckグループ) (日本本社 東京)	セルバンク製造	微生物 動物細胞	英国(Stirling): セルバンクGMP製造 セルバンク保管 英国(Glasgow): セルバンクGMP製造 セルバンク保管 米国(Maryland): セルバンクGMP製造 セルバンク保管	生物学的製剤(米国) 生物学的製剤(英国) 生物学的製剤(英国)	セルバンクGMP製造 セルバンクGMP保管 セルバンク特性解析 ウイルス安全性試験	26)
持田製薬工場 (本社 東京)	製剤GMP製造	無菌注射製剤	静岡: ガラスバイアル: 原液量2L~100L、バイアル 210,13,17,18,20mL ガラスアンプル: 原液量12L~400L、アンプル 1,2,3,5,20mL	無菌医薬品	タイム&プレッシャー充てん 無菌操作、最終滅菌共可能	27)
YOYOYOUNG (本社 韓国)	製剤GMP製造	無菌注射製剤	韓国(ジンチョン) プレフィルドシリンジ製剤:	一般医薬品 無菌医薬品 2015年4月制形追加 (プレフィルドシリンジ)	2020年輸出売り上げ200億ウォン達成を目指し、日本、ロシア、メキシコ、東南アジア市場への進出を進める 制形としては、肉用固形剤(タブレット、カプセル)、注射剤(プレフィルドシリンジ、アンプル)	28)
ニプロファーマ (本社 大阪)	製剤GMP製造	無菌注射製剤	大館工場: プラスチックシリンジ製剤 ダブルチェンバーバッグ ダブルチェンバーシリンジ 伊勢工場: バイアル アンプル プレフィルドシリンジ	無菌医薬品	工場は医薬品種類毎に建物独立 自社プラスチックシリンジ使用 PFS®: プレフィルドシリンジ PLW®: ダブルチェンバーバッグ ダブルチェンバープレフィルドシリンジ	29)
テルモ (本社 東京)	製剤GMP製造	無菌注射製剤	子会社テルモ山口D&D プラスチックシリンジ製剤製造予定	無菌医薬品	「PLAJEX」プラスチックシリンジ シリコンオイルを用いない「i-coating」 滅菌時にラジカルを発生させないオートクレーブ滅菌法	30)

岡村 元義, 岡入梨沙, 馬場玲佳, バイオ医薬品製造および品質試験におけるアウトソーシングの動向, PHARM TECH JAPAN 9月号, 2017.

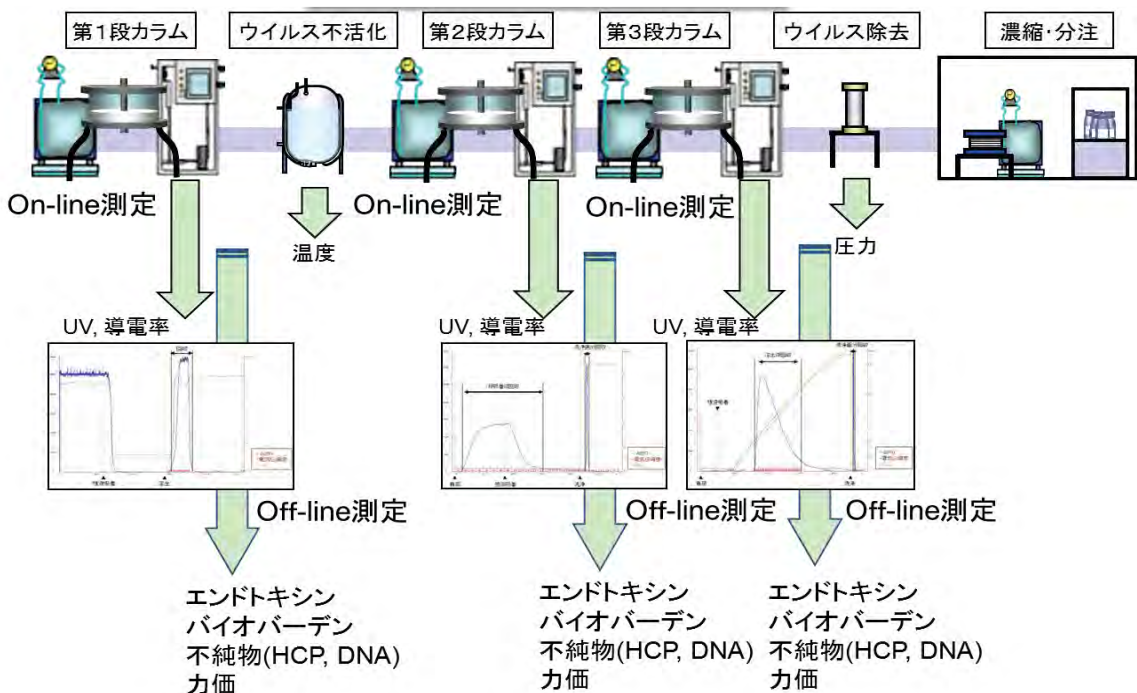
バイオ医薬品の製造技術の動向

生産培養で管理するパラメータ



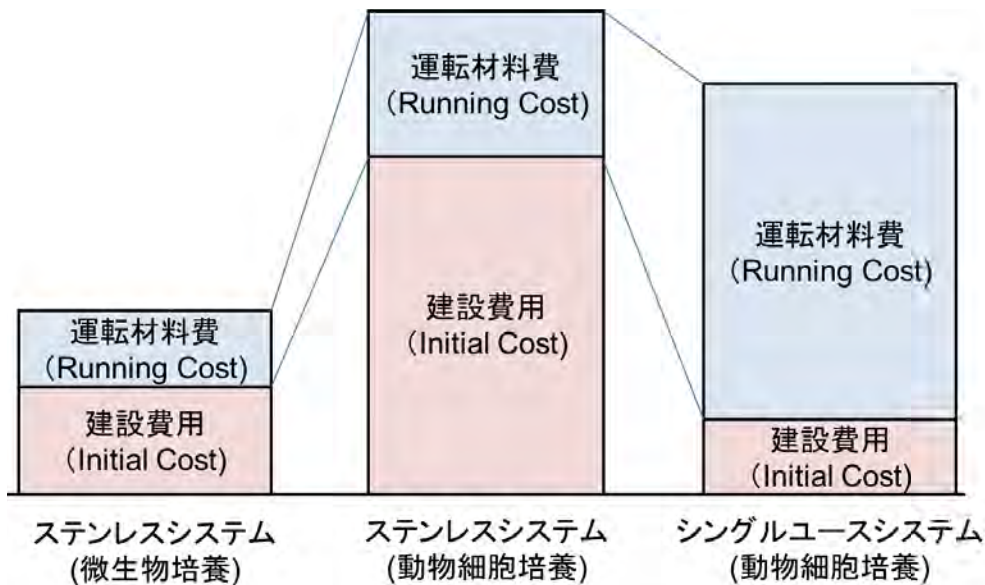
バイオ医薬品の製造技術の動向

精製工程における工程分析



PAT化/またはFA化は製造コストダウンに必須の技術

シングルユースシステムとステンレスシステムの設備コスト比較

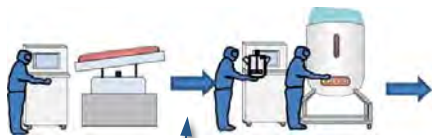
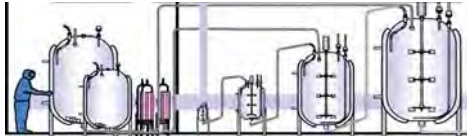


シングルユースシステムは必ずしもコスト低減にはつながらない

シングルユースバッグの価格

拡大培養 (20L, 120L, 700L)	20万円 × 3枚 = 60万円
生産培養 (2,000 L)	200万円 × 1枚 = 200万円
培地調製 (2,000 L × 2)	20万円 × 2枚 = 40万円
精製バッファー調製 (カラム3工程)	20万円 × 12枚 = 240万円
精製pool, 保存用	20万円 × 10枚 = 200万円
廃棄費用	200万円/バッチ
Single-Use材料費計	7.4 百万円

製造の最新動向： 新規CMOはほとんどがシングルユースシステム (SUS)



シングルユースシステムは工業化というよりもまだラボレベル

長所	短所
<ul style="list-style-type: none"> ・自動化が進む ・繰り返し使用 ・作業者負担が軽い ・人為ミスが少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ・設備建設費が高い ・装置が複雑 ・融通性に欠ける ・洗浄バリデーション必要
<ul style="list-style-type: none"> ・設備建設費が安い ・装置がシンプル ・融通性が高い ・洗浄バリデーション不要 	<ul style="list-style-type: none"> ・自動化に逆行 ・材料費が高い ・作業者負担重い ・人為ミスが多い

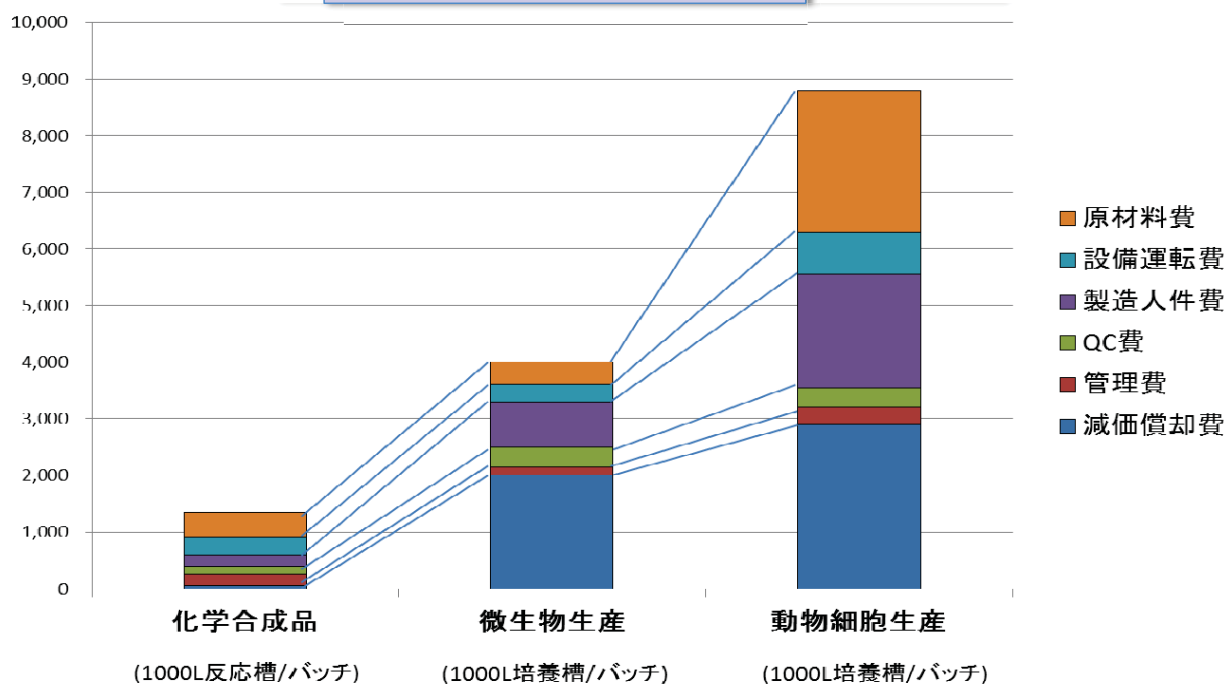
自動化を進めるべき

シングルユースシステムは自動化を進めるべき

日本におけるバイオ医薬品製造のアウトソーシングはどうすればよいか？

バイオ医薬品の製造技術の動向

製造コストおよび内訳比較



バイオ製造の目標: 製造コストを化学合成品レベルにまで下げること

バイオ医薬品の製造技術の動向

どの宿主細胞を使うべきか？

	微生物	酵母	動物細胞
長所	<ul style="list-style-type: none"> ベクター構築が容易 増殖が速い スケールアップが容易 菌体内に高発現 細胞バンクの解析が容易 安価な培地で増殖 承認実績多い 	<ul style="list-style-type: none"> エンドキシンを発生しない スケールアップが容易 安価な培地で増殖 遺伝子解析ほぼ完了 正しくフォールディングする 増殖が速い 高発現 菌内外に発現 	<ul style="list-style-type: none"> 正しく天然型の化学修飾がおきる 正しくフォールディングする 基本的に分泌型 承認実績多い
短所	<ul style="list-style-type: none"> 正しくフォールディングしない場合あり 翻訳後修飾を殆ど受けない 基本的に分泌しない。 大腸菌の場合エンドキシンを発生 	<ul style="list-style-type: none"> 糖鎖は天然型と異なる 正しくフォールディングしない場合あり ベクター構築は相対的に困難 破碎困難 	<ul style="list-style-type: none"> 高製造コスト 高価な特殊培地が必要 増殖が遅い 生産量も低い 発癌遺伝子のコンタミ注意 細胞バンク解析が困難

バイオ医薬の高い薬価を合成薬レベルに下げするためには微生物生産しかない

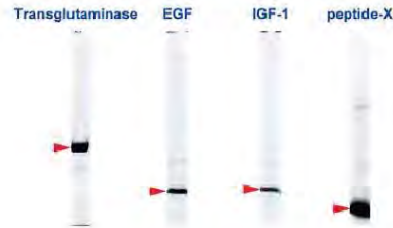
日本にも世界に誇れるバイオ医薬品生産技術がある

Corynebacterium glutamicum



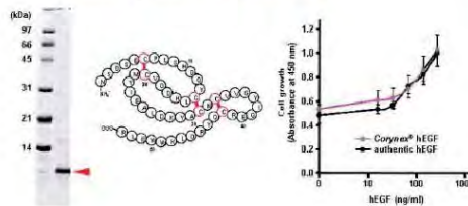
Fast growing soil bacterium
Gram-positive
Non-sporulating
Non-pathogenic
Genome-clarified
Industrial amino acid production

Secretes target proteins with high purity

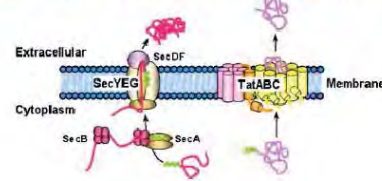


Secreted proteins are correctly folded and active

human Epidermal Growth Factor



Twin-arginine translocation (Tat) pathway



CORYNEX®: エンドキシンプリー, 分泌生産, 高増殖性, 高生産性宿主

少量多品種生産の時代になった

	これまでの抗体製造	これからの抗体製造
新薬生産スケール	10,000L ~ 20,000L	1,000L ~ 2,000L
BS生産スケール	—	100L ~ 500L

- ・Unmet medical needsなので、現行製品はまだまだ20,000L規模の生産需要が見込める。
- ・1つの疾患治療に複数の分子標的薬の併用投与が必要になる。
 - 1種の抗体医薬製造スケールが小さくなる。
 - (2種類投与が必要ならば各製造スケールは1/2)

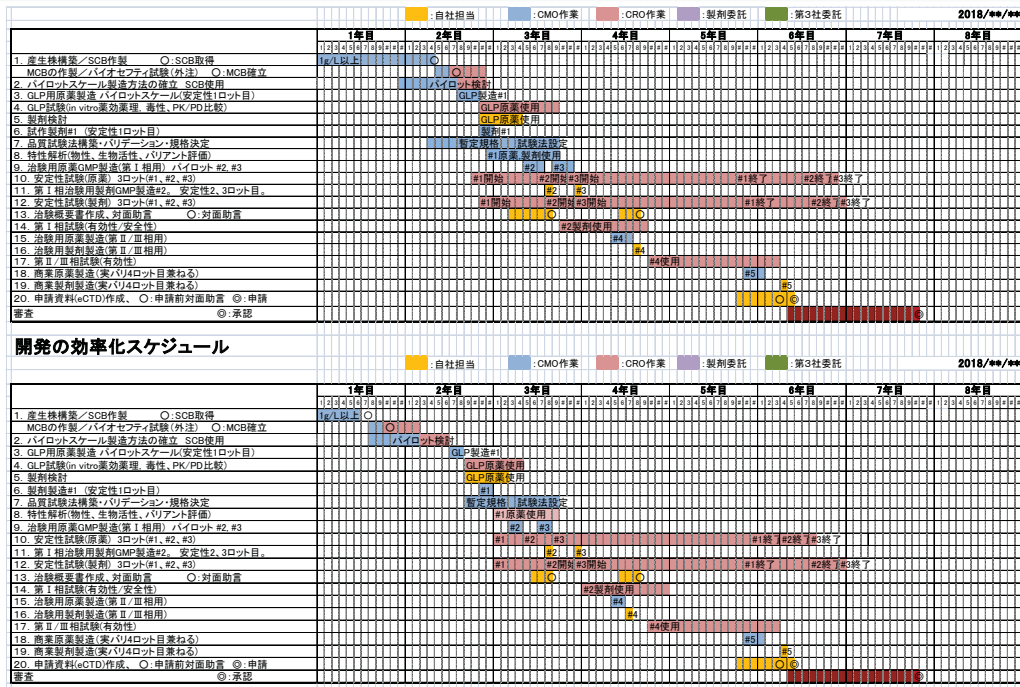
バイオ医薬品の製造技術の動向

モノクローナル抗体製造技術はプラットフォーム化できている

項目	技術内容
生産細胞株	CHOまたはSP2/0
培養法	フェドバッチ, 100mL → 2,000L (~20,000L)
培養施設	ステンレスシステム/シングルユースシステム
精製法	Protein A, 陰イオン交換/陽イオン/ミックスモード ウイルス不活化(低pH), ウイルスフィルター
精製施設	ステンレスシステム/シングルユースシステム
構造・物化	MW150,000, N結合複合型糖鎖, バリエーション(酸化体, 脱アミド体, N-, C-末端修飾)
不純物	凝集体, 二量体, 分解物, HCP, DNA
力価	抗原結合能(ELISA, in vitro), レセプター結合, (ADCC活性)

バイオ医薬品の製造技術の動向

開発者は絶えず主体的にCMO/CROを使っていかなければならない



CMOの作業遅れによりズルズルスケジュールが遅れている現状を改善しなければ。

立場は対等なのか？

「なにとぞよろしく申し上げます」

「我々に任せてください」



委託者



CMO

これからは御用聞きの営業では難しい

「何か いい仕事ありませんかねえ？」

「そうですねえ・・・」



委託者



CMO

逸脱／変更時にこそ真価が問われる

「ま、こんなもんですわあ」



CMO

「えっ！ 再製造する／しない
どっち??」



委託者

厚生労働科学特別研究事業
総括研究報告書

保険者におけるバイオシミラー使用状況ならびに使用促進策に関する調査

研究代表者 坂巻弘之 東京理科大学経営学部 教授
研究協力者 保険者機能を推進する会 くすり研究会

業務委託 株式会社 矢野経済研究所

要旨

後発医薬品の使用促進については、保険者もさまざまな取組みを行っているが、バイオシミラーについては、これまで保険者が、バイオシミラー使用促進に対してどのような取組みを行っているかについては明らかになっていない。本調査では、保険者のバイオシミラーの使用促進に対する考え方について明らかにするとともに、レセプトデータからのバイオシミラーの使用状況について、保険者機能を推進する会 くすり研究会を対象にアンケート調査を行った。

その結果、回答のあった24組合において2016年度から2017年にかけてバイオシミラーの使用割合はやや増加しており、その内訳としては、インスリン・グルルギン製剤の増加の要因が大きかった。バイオシミラーの使用については、現状では約半数が使用促進すべきとの立場であるが、慎重とすべきとの意見も約半数であり、慎重な立場とする理由は、情報不足が多かった。

保険者の立場から、今後のバイオシミラー使用促進のためには、医療関係者だけでなく、保険者への情報提供が重要であり、国等からの情報提供のあり方についても検討すべきである。

A. 調査背景と目的

薬剤支出の効率化のために、後発医薬品（ジェネリック医薬品、以下「GE」という）の使用促進は重要な政策であり、わが国においてもGE使用促進のために様々な施策が講じられている。平成25年4月5日には、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が公表され、そこで数量シェアの目標値として60%が設定された。その後、平成29年6月9日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2017」においては平成32(2020)年9月までに80%とし、できる限り、早期に達成するという新たな目標が示された。

こうした背景のもとで、診療報酬、調剤報酬などをはじめとし、さまざまなGE使用促進策が導入されているが、これらのほとんどが低分子GEとバ

イオ後続品（バイオシミラー、以下「BS」と略）とを区別してはいない。低分子GEが生物学的同等性をベースに薬事承認されるのに対し、BSは、その製造プロセスにおいて宿主細胞の特性、翻訳後の糖鎖修飾、タンパク質の構造等の違いにより、先行品との類似性に影響がありうることから、先行バイオ医薬品と「類似」の製品として承認される。また、製造販売承認においても、品質、有効性、安全性の同等／同質性が確認される。

そのため、低分子GEとBSとは、使用促進において異なる要因が存在すると考えられるが、これまでのGE使用促進策においてはBS特有の課題についてはあまり議論されてこなかった。例えば、保険者においては、これまでも加入者に対し「差額通知」の発送を行っているが、こうした取

り組みにおいてBSがどのように位置づけられているかも不明確であった。

そこで、今回、保険者の視点からBS使用の状況と使用促進の課題を明らかにする目的として、「保険者機能を推進する会」傘下の「くすり研究会」の会員企業を対象にアンケート調査を実施した。

B. 方法

(1) 保険者機能を推進する会について

保険者の役割が重要視され、健康保険組合等では保険料の徴収と医療給付だけでは、その存在意義が問われる時代を迎えていた。「保険者機能を推進する会」は、その重要性を認識した有志の健康保険組合が自ら参画し、保険者機能の研究と具体的対策を結びつけ、被保険者・被扶養者(加入者)にとって有益な機能を強化するための活動を行う組織である。なお、平成29年末の会員は97健保組合である。

具体的な活動の範囲は広範であるが、その中で、医薬品の基礎知識を学習し、医薬品を取り巻く環境を理解することで保険者ができる医療費削減を目指す活動を行っている部会が「くすり研究会」である。研究の主な対象は、「保険者及び加入者」と「医療提供者」であり、前者に対しては、GE使用拡大、セルフメディケーション推進とOTC利用促進、かかりつけ医、かかりつけ薬局利用促進の方策検討と共有を行っている。また、医師・薬剤師に対しては、ポリファーマシー対策、コンコードダンス医療促進、地域格差是正、在宅医療促進などを行っている。本研究会の会員組合は30組合である。

(2) 調査方法

① 調査票

以下の保険者の基礎情報ならびに医療費、薬剤費の給付状況を記入する調査票とレセプトに

おけるBS・先行品の個別製品についての給付状況を記入する調査票からなる。調査票は、MS-WORDまたはMS-EXCELで作成された。

- ・ 保険者の基礎情報(平成28年度収入支出決算概要表から転記): 設立年/事業所数/被保険者数/被扶養者数(特例退職者被保険者以外)/被保険者の平均年齢/標準報酬月額
- ・ 医療費、薬剤費の給付状況(平成28年度決算概要表および診療報酬等請求内訳書から転記): 医療費総額/医療給付費(保険者負担分、高額療養費、その他の医療給付費)/薬剤への給付
- ・ BS等への給付: 平成28年6月ならびに平成29年6月それぞれ1か月分のレセプト件数

② 調査対象企業と実施方法

くすり研究会会員30組合の健保組合担当者宛に調査票を送信した。調査票は東京理科大学経営学部において作成し、くすり研究会事務局企業から会員宛にメールで送信した。回答はWORDまたはEXCEL調査票に直接入力し、会員企業から事務局にメールで返信された。

返送されたアンケートは、事務局において企業名を匿名化し、株式会社矢野経済研究所に転送され、同社においてデータ入力・集計が実施された。

アンケートは平成29年10月19日送信、同年10月30日までに返信されたされたものを対象に集計を行った。

③ 倫理的配慮

調査においては、加入者に関する個人情報を取り扱ってはいない。また、データ入力・集計において、調査対象企業についても個々の企業名は匿名化されている。調査実施に先立ち、「くすり研究会」において、倫理的に問題のないことが確認されている。

C. 結果

(1) 回答状況

会員 30 組合のうち回答のあった企業は 24 組合(回答率 80%)であった。回答のなかった企業に対しても、事務局から担当者宛に督促を行っているが、BS に対して特段の取り組みを行っていない、健保組合として現在のところ関心が薄いなどの理由により回答を断る旨の返答がなされている。

(2) 回答企業属性

回答企業規模として、表 1 に事業所数、表 2 に被保険者数および被扶養者数を示した。また、被保険者の平均年齢を表 3 に示した。

事業所数は 20～29 箇所が最も多く、回答 24 組合の平均は 39.6 箇所(中央値 24 箇所)であった。

表 1 事業所数

	回答数	構成比
10 箇所以下	5	20.8%
10～19 箇所	5	20.8%
20～29 箇所	6	25.0%
30～49 箇所	3	12.5%
50 箇所以上	5	20.8%
総計	24	100%

一方、被保険者数は 1 万～5 万人未満が最も多く、平均値、中央値、合計値は、27,396.4 人、12,205.5 人、657,514 人であった。また、被扶養者数は 5 千人未満が最も多く、平均値、中央値、合計値は、25,646.5 人、8,981.0 人、615,517 人であった。また、被保険者数と被扶養者数の合計は、5 万人以上 10 万人未満が最も多く、平均 53,043.0 人、22,023.0 人、合計 1,273,031 人であった。

表 2-(1). 被保険者数および被扶養者数

	被保険者数		被扶養者数	
	回答数	構成比	回答数	構成比
5 千人未満	8	33.3%	9	37.5%
5 千人以上 1 万人未満	4	16.7%	4	16.7%
1 万人以上 5 万人未満	9	37.5%	8	33.3%
5 万人以上	3	12.5%	3	12.5%
総計	24	100%	24	100%

表 2-(2). 被保険者+被扶養者合計数

	回答数	構成比
1 万人未満	8	33.3%
1 万人以上 5 万人未満	4	16.7%
5 万人以上 10 万人未満	9	37.5%
10 万人以上	3	12.5%
総計	24	100%

被保険者の平均年齢は 40 歳以上が大半であり、40 歳未満は 4 組合(構成比 16.7%)のみであり、最も若い企業は 35.7 歳、最も高齢の企業は 45.3 歳であった。

表 3. 被保険者の平均年齢

	回答数	構成比
40 歳未満	4	16.7%
40 歳台	2	8.3%
41 歳台	4	16.7%
42 歳台	5	20.8%
43 歳台	5	20.8%
44 歳以上	4	16.7%
総計	24	100%

被保険者が事業主から受ける毎月の標準報酬月額は、35 万円以上 40 万円未満が最も多く、平均 441,203.4 円(中央値 393,579 円)、最小 250,538.0 円、最大 899,045.0 円であった(表 4)。

表 4. 標準報酬月額

	回答数	構成比
30 万円未満	2	8.3%
30 万円以上 35 万円未満	5	20.8%
35 万円以上 40 万円未満	7	29.2%
40 万円以上 50 万円未満	2	8.3%
50 万円以上	8	33.3%
総計	24	100%

(3) 医療費の状況

医療費の状況を表5に示した。

医療費総額は、20億円以上100億円未満が最も多く、平均7,288.6百万円(中央値2,540百万円)、最大53,341.1百万円、最小385.6百万円であった。また、医療費総額を被保険者数で除して計算した被保険者一人当たりの医療費総額は、平均266,751.0円(中央値267,681円)、最大144,809.1円、最小386,210.2円であった。

表5-(1). 医療費総額

	回答数	構成比
10億円未満	3	12.5%
10億円以上20億円未満	7	29.2%
20億円以上100億円未満	10	41.7%
100億円以上	4	16.7%
総計	24	100%

医療費総額に占める保険者負担分は、20億円以上100億円未満が最も多く、医療費総額に占める保険者負担分割合については、平均91.6%、最大98.5%、最小76.2%であり、一人当たりの保険者負担医療費総額は、平均242,113.1円(中央値244,119円)、最小305,643.5円、最大140,462.1円であった。

表5-(2). 医療費総額－保険者負担分

	回答数	構成比
10億円未満	6	25.0%
10億円以上20億円未満	5	20.8%
20億円以上100億円未満	10	41.7%
100億円以上	3	12.5%
総計	24	100%

医療費総額に占める高額療養費は、1千万円以上5千万未満が最も多く、医療費総額に占める高額療養費割合については、平均3.03%、最大7.49%、最小0.00%であった。

一方、件数については(無回答1件を除く)、1千件以上1万件未満が最も多く、平均3,347.9件、最大16,362.0件、最小82.0件であった。被

保険者一人当たりの件数では、平均0.13件、最大1.10件、最小0.03件であり、1件あたり的高額医療費の平均は、85,887.1円、最大236,951.2円、最小80.0円であった。

表5-(3)-①. 医療費総額－高額療養費(金額)

	回答数	構成比
1千万円未満	4	16.7%
1千万円以上5千万未満	6	25.0%
5千万円以上1億円未満	5	20.8%
1億円以上5億円未満	5	20.8%
5億円以上	4	16.7%
総計	24	100%

表5-(3)-②. 医療費総額－高額療養費(件数)

	回答数	構成比
100件以下	2	8.3%
100件以上500件未満	6	25.0%
500件以上1千件未満	4	16.7%
1千件以上1万件未満	8	33.3%
1万件以上	3	12.5%

構成比は回答のあった回答健保数24件に対する比率

(4) 薬剤とバイオ医薬品への給付状況

薬剤への給付は、2億円以上10億円未満および10億円以上20億円未満が最も多かった。また、被保険者一人当たりの薬剤給付費は、平均56,088.8円(中央値21,905円)、最大235,921.9円、最小21,905.7円、医療費に占める薬剤給付費の割合は、平均21.0%、最大81.9%、最小10.9%であった(表6)。

また、GEシェア(金額ベース)については、13組合からの回答があり、平均15.2%、最大27.6%、最小3.1%であった。

表6. 薬剤への給付

	回答数	構成比
2億円未満	6	25.0%
2億円以上10億円未満	7	29.2%
10億円以上20億円未満	7	29.2%
20億円以上	4	16.7%
総計	24	100%

バイオ医薬品への給付については、2016 年および 2017 年それぞれ 6 月の 1 ヶ月間における給付を調査した。各年度のバイオ医薬品への給付（レセプト件数）は、回答のあった 24 組合について集計したが、製品別、合計のそれぞれについて、各年度で大きな変化はなかった。

製品別にみると、インスリン・グラルギン製剤への給付が最も多かった。また、BS の割合についてみると、成長ホルモン製剤でやや増加、EPO 製剤がやや減少（いずれも 2016 年の給付件数が少ないため、みかけの増減割合が大きく見える）、G-CSF 製剤、インフリキシマブ製剤はほとんど変化がなかったのに対し、インスリン・グラルギン製剤は約 9 パーセントポイントの増加であった。バイオ医薬品全体で見ても、2016 年 1,250 件、2017 年 1,222 件と大きな変化はなかったが、BS の使用割合は 2016 年度 23.4%に対し、2017 年度 30.6%と微増していた。すなわち、この増加の多くはインスリン・グラルギン製剤によるものといえる（表 7）。

表 7. 製品別バイオ医薬品の給付状況（レセプト件数）

	ジェノトロン	ソマトロリンBS	エスポー	エポエチンアルファBS	グラン	フィルグラスチムBS
2016 年度	71	4	8	2	15	36
	75		10		51	
	5.3%		20.0%		70.6%	
2017 年度	65	12	21	3	11	31
	77		24		42	
	15.6%		12.5%		73.8%	

表 7. 製品別バイオ医薬品の給付状況（続き）

	レミケード	インフリキシマブBS	ランタス	インスリン・グラルギンBS	先行品 合計	バイオシミラー 合計
2016 年度	190	2	674	248	958	292
	192		922		1,205	
	1.0%		26.9%		23.4%	
2017 年度	170	4	581	324	848	374
	174		905		1,222	
	2.3%		35.8%		30.6%	

上段：件数、中段：合計、下段：BS 割合

(5) 後発医薬品およびバイオシミラー使用促進への取組み

回答 24 組合のすべてが GE 使用促進について保険者としてなんらかの事業に取り組んでいた。しかしながら、BS に特化してなんらかの事業に取り組んでいる保険者はなかった。

GE に関して使用促進について取り組んでいる事業についてみると、加入者向け差額通知が最も多く、ついで、加入者へのパンフレット等の順であった（表 8）。

また、その他として以下の記載があった。

- ・ 該当 GE ごとの健保内使用比率（身近な利用者の存在を案内）
- ・ 健康広報誌等
- ・ 季刊誌での案内、AG 冊子配布等
- ・ シール配布
- ・ 機関誌特集記事
- ・ GE へ切り替えることにより薬剤費減額インパクトの多い疾患（生活習慣病）で差額通知を行うなどを試行錯誤中
- ・ 差額通知への機能付加（本人の署名欄を設け、医療機関に提出できるような項目を追加）

表 8. GE 使用促進について取り組んでいる事業(複数回答)

	回答数	構成比
加入者向け差額通知	21	87.5%
加入者へのパンフレット等での情報提供	20	83.3%
ホームページでの情報提供	15	62.5%
加入者向けセミナー	1	4.2%
GE・BS を積極的に調剤する薬局についての加入者向け情報提供	4	16.7%
その他加入者向けの情報提供	7	29.2%
医師・薬剤師等専門家向けの情報提供	1	4.2%
その他の取り組み	8	33.3%

構成比は回答のあった回答建保数 24 件に対する比率

差額通知を行っているという回答のあった企業のうち、14 組合(回答 24 組合の 58.3%)では、差額通知について通知を行わない疾病等について以下があるという回答があった(自由記述、記載のママ、重複は一部除いている)。

- がん、精神疾病、妊娠分娩・周産期
- 通知の都度、対象疾病を変更。抗がん剤は対象外
- がんを除く(疾病コード:201-211)
- 新生物、精神疾患、妊娠や出産
- 疾病ではないが、AGに限り差額通知を発行
- がん患者は除いている
- 精神疾患、がん患者など
- 精神科系、悪性新生物系
- 自社医薬品に関わるGEを除き差額通知を実施している
- がん、メンタル、その他適宜指定する

一方、高額療養費患者に対して、差額通知等で特別な対応をしているかどうかについては、2 組合が対応を行っているとし、その内容としては、以下の記述があった。

- 当該健保組合では、独自の給付(付加給付)を行っており、最終的な自己負担額は被保険者・被扶養者ともに 20,000 円となっている。
- がん罹患患者

(6) バイオシミラー使用促進について

回答のあった健保組合としての BS 使用促進についての意見としては、進めるべき 7 組合(構成比 29.2%)、どちらかといえば進めるべき 9 組合(構成比 37.5%)であった。一方、現状では使用促進に慎重とするものは 8 組合(構成比 33.3%)であり、使用促進に反対する意見はなかった。

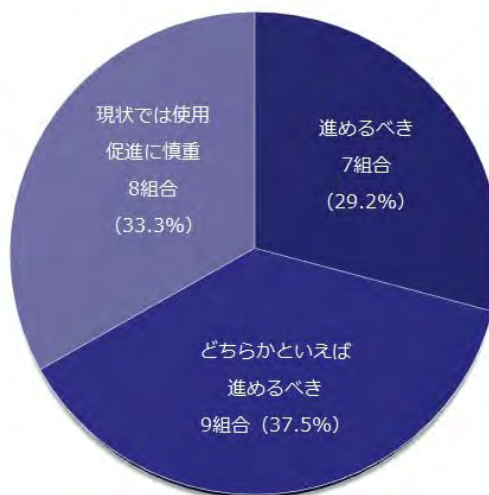


図 バイオシミラーの使用促進への立場

進めるべき、どちらかといえば進めるべきとする理由としては、医療費削減につながるが最も多く、次いで、利用者の利便性が高まるとの理由であった。

一方、現状では使用促進に慎重とするものの理由としては、情報が不足とする意見が最も多く、使用に慎重とするもののすべてが指摘していた(表 9)。その他の意見としては、品質・有効性等に不安、国が積極的に使用促進していない、「BS そのものの認知度が低い」ならびに「BS の使

用促進場面を考慮すると患者に BS の積極的な利用を進めにくい」(自由記述)との意見があった。

表 9-(1).バイオシミラー使用促進の理由(複数回答)

	回答数	構成比
医療費削減につながる	15	93.8%
利用者の利便性が高まる	3	18.8%
その他	0	0.0%
回答健保数	16	100%

表 9-(2).バイオシミラー使用に慎重・反対の理由(複数回答)

	回答数	構成比
品質・有効性等に不安	2	25.0%
情報が不足	8	100%
国が積極的に使用促進していない	1	12.5%
その他	2	25.0%
回答健保数	8	100%

BS 使用促進における課題としても、情報を指摘する意見が多く、ついで、国の取り組み、学会・医師会・薬剤師会の取り組みが指摘されていた(表 10)。

表 10. バイオシミラー使用促進における課題(複数回答)

	回答数	構成比
保険制度	7	29.2%
薬価	5	20.8%
情報	20	83.3%
国の取り組み	10	41.7%
学会・医師会・薬剤師会の取り組み	10	41.7%
その他	7	29.2%
回答健保数	24	100%

課題に関する具体的な意見としては、以下のような指摘があった。

① 保険制度・薬価

- 高額療養費、公費負担医療において使用のインセンティブがない。
- 具体的実施政策がされていない。
- BS 使用による診療点数の増などの制度化情報発信不足。
- BS 処置に対する病医院に対するインセンティブ。
- 調剤薬局にインセンティブ、病院に目標値を設定させ、その上でインセンティブを付ける。
- 先発医薬品の薬価を強制的に下げれば済む。

② 情報

- BS に関する情報が不足、よくわからない。
- BS の安全性に関する情報不足。
- 一般的に知られていない。
- ジェネリック医薬品並みの情報がない。
- BS そのものが少ない。製薬会社のPRに接することも少ない。
- 名称そのものが一般化されていない。
- 患者本人のメリット、効果の情報不足。
- 安全性、有効性の点から医師が慎重になりすぎているのではないか。
- 患者には BS と GE の違いも分からない状況。
- ほとんどの加入者が知らない。
- BS に対して、十分な広報が実施されていない。
- バイオ＝遺伝子操作で怖いイメージがある。その払しょくが必要。TV コマーシャルでの認知度の向上。

③ 政府等の取り組み

- 国における BS に対する取り組みが不明。
- 医師会等への働きかけが不足。
- 医師会、健保組合、患者への周知不足。
- BS の安全性に関する情報が不足。
- 承認条件などがどうなっているか。
- 医療従事者へのプレッシャー。
- 製薬会社の採算に合わず、開発が積極的でない。

④ 学会等の取り組み

- 保険者において、BS についての情報・知識が不足しており、課題の整理ができていない。
- BS の使用場面を考慮すると患者に BS の積極的な利用を進めにくい。
- 全国に GE 並みの情報発信、意識付けすべき

今後、BS 使用促進において重要なこととしては、厚生労働省(以下「厚労省」と略)・PMDA からの情報提供が最も多く、次いで、高額薬剤の個人負担のあり方、BS の薬価引下げ、学会のガイドラインが指摘されていた。

表 11. 今後、バイオシミラー使用促進において重要なこと(複数回答)

	回答数	構成比
高額薬剤の個人負担のあり方	13	54.2%
BS の薬価引下げ	11	45.8%
厚労省・PMDA からの情報提供	22	91.7%
企業から医療機関、医師への情報提供	9	37.5%
学会のガイドライン	11	45.8%
その他	5	20.8%
回答健保数	24	100%

そのほか、以下の自由意見があった。

- ・ 治療の選択は医師によるところが大きいので、医師が選択しやすくなる施策が必要。
- ・ 院内治療での使用が多く、健康組合としてはほかの GE の使用促進の取り組みとは異なる。
- ・ 正しい情報、正しい理解があれば使用促進につながる。
- ・ BS が GE と同等の認識を世間が共有する。
- ・ GE の延長で取り組んで、BS として区別しない方法もあるのではないか。
- ・ BS の安全性に関するエビデンス。
- ・ 患者側の医薬品に対する意識向上を図ること。
- ・ オールジャパンにて、正しい情報を共有し、全ての国民に BS の使用促進を図るべき。
- ・ 国及び医師会、製薬メーカー、健保の取り組み。

D. 考察

これまで、GE 使用促進については、国、自治体、保険者等がさまざまな取り組みを行っているが¹⁾、BS については、販売品目数も少なく、使用促進の取り組みについての調査は十分ではない。医療関係者に対する調査としては、平成 28 年度厚労科研特別研究「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」において、医師、

薬剤師を対象とした調査が行われており、BS 使用を躊躇する理由として、安全性への懸念や情報不足が指摘されている²⁾。

今回、保険者の BS 使用促進に対する考え方について明らかにするとともに、レセプトデータからの BS の使用状況について、保険者機能を推進する会を対象にアンケート調査を行った。

調査対象となった健康保険組合は、被保険者数ならびに被扶養者数合計値の平均 53,043.0 人(中央値 22,023 人)、回答 24 組合の被保険者数ならびに被扶養者数の総計は 1,273,031 人であり、比較的大企業中心であるが、医薬品の使用実態の把握としては十分な客体数と考えることができる。

バイオ医薬品の使用状況については、各健保組合の保有するレセプト電算処理システムからのデータ抽出をもとに計算しているが、作業の煩雑さもあり、今回は、休日の少ない 6 月 1 ヶ月分を集計することにした。

その結果、回答のあった 24 組合において 2016 年度から 2017 年にかけて BS の使用割合はやや増加しており、その内訳としては、インスリン・グラルギン製剤の増加の要因が大きいことが明らかとなった。品目別の件数をみると、患者数が多い生活習慣病治療にも使用されるインスリン・グラルギン製剤が最も多かった。次いでインフリキシマブ製剤、成長ホルモン製剤の順となっている。これら 2 品目は、必ずしも患者数が多くはないが、長期にわたり継続的に使用されるバイオ医薬品であるため、使用件数として多くなることが推察される。なお、調査実施後、造血器腫瘍等に使用されるリツキシマブ製剤の BS も発売されている。EPO 製剤ならびに G-CSF 製剤については、人工腎透析に伴う赤血球減少や抗がん剤治療に伴う好中球減少に使用され継続的に使用されるわけではないため、調査においては、件数は少なかった。

BS の使用割合についてみると、2017 年 6 月で、

成長ホルモン 15.6%、EPO 製剤 12.5%、G-CSF 製剤 73.8%、インフリキマブ製剤 2.3%、インスリン・グラルギン製剤 35.8%であり、インスリン・グラルギン製剤の使用が進んでいた。

BS の使用について厚労省が保有する National Database(NDB)を用いた分析³⁾では、成長ホルモン製剤 9.9%、EPO 製剤 63.2%、G-CSF 製剤 50.9%、インフリキマブ製剤 1.2%、インスリン・グラルギン製剤 9.0%と、かなりの乖離が認められる。この違いは、今回調査対象となった健保組合の患者背景の違いもあるが、特に EPO 製剤については、人工腎透析が包括支払いの対象となっているため、実際に使用されている件数よりもかなり少なくなっている可能性もある。

いずれにしても、BS の使用状況については、薬剤によって大きな違いがあることは明らかであり、その要因についても考慮した、製品別の使用促進策が必要と考えられる。EPO 製剤や G-CSF 製剤については、すでにかなり BS への置き換えが進んでいると推察できるが、これらは継続的に使用される医薬品ではなく、同一患者でも、切り替え(スイッチ)のタイミングがかなりあることや、透析や DPC/PDPS(Diagnosis Procedure Combination / Per-Diem Payment System、DPC 分類に基づく定額報酬算定制度)のもとで、安価な医薬品使用へのインセンティブの存在が BS 使用につながっていると思われる。

一方、成長ホルモン製剤は公費医療、インフリキマブ製剤は高額医療費により BS 使用が進まないと言われるが、保険者アンケートの結果からも同様の課題が推察される結果であった。

保険者における BS 使用促進への取組みについては、BS に特化した取組みを行っている健保組合は皆無であった。一方、GE の使用促進は、すべてなんらかの取組みを行っていたが、その中で最も多いものが加入者向け差額通知であった。差額通知においては、特定の傷病や状況について発送を行っていない場合も多い。今回の調査

でも精神疾患と悪性新生物への差額通知は行っていない健保組合がかなりあることが示された。

BS が使用される場面がありうる悪性新生物や、今回の調査では記載はなかったものの、自己免疫疾患についても、BS に関する差額通知のあり方についても検討する必要があると思われた。

一方、BS の使用については、現状では約半数が使用促進すべきとの立場であるが、慎重とすべきとの意見も約半数あった。これは、低分子 GE の使用促進については受け入れる立場であるのに比べると、かなり慎重な意見が多いといえる。

BS の使用促進に対して慎重な立場とする理由は、情報不足が多かった。このことは、医師、薬剤師に対する調査でも同様の理由が指摘されており、さらに、こうした情報提供に国等の取組みが不十分であることも指摘されていた。また、今後の使用促進において必要な事項としても、情報提供が必要とする意見が最も多く、保険者の立場からも、今後の BS 使用促進のためには、情報提供が重要といえ、関係者への情報提供のあり方を検討すべきと考えられた。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働省:平成 28 年度ロードマップ検証検討事業報告書
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000169721.pdf>
- 2) 平成 28 年度厚労科研特別研究「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>
- 3) 平成 29 年度 厚生労働科学特別研究事業「バイオ医薬品の開発に関する経済効果分析を目的とした調査研究」報告書

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。

添付資料

「保険者におけるバイオシミラー使用状況に関わる調査」アンケート用紙

平成29年度 厚生労働科学特別研究事業
バイオ医薬品の開発に関する経済効果分析を目的とした調査研究
保険者におけるバイオシミラー使用状況に関わる調査

アンケート調査のお願い

調査の背景と目的

- 表記研究事業において、わが国におけるバイオ医薬品・バイオシミラー（以下「BS」といいます）の産業育成に関する調査・研究事業を実施しております。本事業における目的の一つにBSの産業育成がありますが、BS産業の育成や新たなBS製品が継続的に上市されるためには、BSの使用が進むことも必要です。
- また、BSの使用促進は、わが国における医療費、薬剤費コントロールの観点からも重要です。欧州諸国では、低分子ジェネリックの使用がピークに達していること、売上げ上位薬剤の大半をバイオ医薬品が占めていることなどから、BSの使用促進についての議論も進んでいます。
- わが国でもジェネリック医薬品の使用促進が進められていますが、BSは化学合成の「低分子ジェネリック医薬品」と異なる特性もあり、BS独自の仕様促進に関する議論も必要と思われる。
- 保険者におかれましては、これまで、後発品について「差額通知」などの取り組みを行っているとは拝察しますが、BSについての取り組み状況は必ずしも明らかになっていませんし、BSに関わる特有の課題についても明確ではないと考えられます。
- そこで、本調査では、保険者の観点からBS使用の現状と、使用促進上の課題等を明らかにすることを目的としてアンケート調査を実施するものです。
- ご回答いただいた内容は、集計して表記事業の報告書として使用するほか、保険者機能を推進する会様に生データも含めフィードバックさせていただきます。ただし、企業（保険者）名、ご担当者名を公表することはありません。
- ご多忙とは存じますが、何卒ご協力下さいますようお願いいたします。
- **アンケート回答締切日：2017年10月27日（金）**

問合せ先

東京理科大学 経営学部

坂巻 弘之

〒102-0071 東京都千代田区富士見 1-11-2

電話：03-3556-2505（代） Fax：03-3556-2506

E-mail：hirokyu.sakamaki@nifty.com

平成29年度 厚生労働科学特別研究事業
バイオ医薬品の開発に関する経済効果分析を目的とした調査研究
保険者におけるバイオシミラー使用状況に関わる調査
調査表

記入方法

- ご回答の時点は、質問によって異なります。特に指定がない場合は、現在の状況についてご記入ください。
- アンケートは、ワープロ機能により、マウスクリックによるチェックまたは文字入力ができるようになっています。このまま入力する場合は、以下の要領で入力し、入力後メールに添付してご返送ください。
- 直接入力されない場合は、手書き入力用のフォームも作成しています。手書き入力したものをファックスまたは、pdfに転換してメール添付でご返送ください。

返信先:ヤマトグループ健康保険組合

- 返送先アドレス:akihiko.udagawa@kuronekoyamato.co.jp
- 返送用ファックス番号: 03-3543-4271

- チェック欄(□):カーソルを合わせ、左クリックしてチェック(×)を入れてください。再度左クリックすると取り消しできます。
- 入力欄(画面上アンダーラインで示されています):自由に入力できます。入力に合わせて自動的に行が追加されます。

1. ご回答者情報(問い合わせのためのみに使用します。)

1.ご芳名	_____		
2.ご所属(部署名)	_____	3.現職の経験年数	_____年

2. 保険者についてお尋ねします(2016年度についてご記入ください)。

4.健康保険組合名	_____		
5.設立年	(西暦)_____年	6.事業所数	_____
7.被保険者数	_____人	8.被扶養者数	_____人
9.被保険者の平均年齢	_____歳(小数点1桁まで)		
10.標準報酬月額	_____円		

3. 医療費及び医療給付費の状況についてお尋ねします(2016年度についてご記入ください)。

11. 医療費総額		_____ 円	
12. 医療給付費		金額	件数
	① 保険者負担分	_____ 円	/
	② 高額療養費	_____ 円	_____ 件
	③ その他 ^{※1}	_____ 円	/
13. 薬剤への給付	① 総数	_____ 円	/
	② 入院外	_____ 円	/
	③ 入院	_____ 円	/
	④ 調剤	_____ 円	/
	⑤ 後発品	_____ 円	/

※1: その他の保険給付のうち医療給付に充てられた額

4. **2016年度6月1ヶ月間**のバイオシミラーへの給付状況についてお尋ねします。入院・入院外を分けて集計することが困難な場合は、合計件数を「入院外」欄にご記入ください。記入に当たっては、添付のコード表をご参照ください。

製品名	販売会社	規格	14. 入院外	15. 入院
ジェトロピン	ファイザー	ゴークイック注用 12mg	___ 件	___ 件
		ゴークイック注用 5.3mg	___ 件	___ 件
		TC 注用 12mg	___ 件	___ 件
		TC 注用 5.3mg	___ 件	___ 件
ソマトピン BS 皮下注「サト」	サト	5mg	___ 件	___ 件
		シュアハル 5mg	___ 件	___ 件
		10mg	___ 件	___ 件
		シュアハル 10mg	___ 件	___ 件
エスポー	協和発酵キリン	注射液 750	___ 件	___ 件
		注射液 1500 シリンジ	___ 件	___ 件
		注射液 3000 シリンジ	___ 件	___ 件
		注射液 750 シリンジ	___ 件	___ 件
		皮下用 12000 シリンジ	___ 件	___ 件
		皮下用 24000 シリンジ	___ 件	___ 件
		皮下用 6000 シリンジ	___ 件	___ 件
エポイチン アルファ BS 注「JCR」	JCR ファーマ/キッセイ	750	___ 件	___ 件
		1500	___ 件	___ 件
		3000	___ 件	___ 件
		750 シリンジ	___ 件	___ 件
		1500 シリンジ	___ 件	___ 件
		3000 シリンジ	___ 件	___ 件
گران	協和発酵キリン	シリンジ 75	___ 件	___ 件
		シリンジ 150	___ 件	___ 件
		シリンジ M300	___ 件	___ 件
		注射液 75	___ 件	___ 件
		注射液 150	___ 件	___ 件
		注射液 M300	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「F」	富士製薬工業	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「モチダ」	持田製薬	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「テバ」	武田テバファーマ	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「NK」	日本化薬	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「サト」	サト/沢井	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
レケート	田辺三菱	点滴静注用 100	___ 件	___ 件
インフリキシマブ BS「NK」	日本化薬	点滴静注用 100mg	___ 件	___ 件
ランタス	サノフィ	注カート	___ 件	___ 件
		注ソロスター	___ 件	___ 件
		注 100 単位/mL	___ 件	___ 件
ランタス XR 注		ソロスター	___ 件	___ 件
インスリングルキシン BS 注「リリー」	リリー	カート	___ 件	___ 件
		ミオペン	___ 件	___ 件
インスリングルキシン BS 注「FFP」	富士フィルムファーマ	キット	___ 件	___ 件

5. **2017年度6月1ヶ月間**のバイオシミラーへの給付状況についてお尋ねします。入院・入院外を分けて集計することが困難な場合は、合計件数を「入院外」欄にご記入ください。記入に当たっては、添付のコード表をご参照ください。

製品名	販売会社	規格	14. 入院外	15. 入院
ジェトロピン	ファイザー	ゴークイック注用 12mg	___ 件	___ 件
		ゴークイック注用 5.3mg	___ 件	___ 件
		TC 注用 12mg	___ 件	___ 件
		TC 注用 5.3mg	___ 件	___ 件
ソマトロピン BS 皮下注「サト」	サント	5mg	___ 件	___ 件
		シュアハル 5mg	___ 件	___ 件
		10mg	___ 件	___ 件
		シュアハル 10mg	___ 件	___ 件
エスポー	協和発酵キリン	注射液 750	___ 件	___ 件
		注射液 1500 シリンジ	___ 件	___ 件
		注射液 3000 シリンジ	___ 件	___ 件
		注射液 750 シリンジ	___ 件	___ 件
		皮下用 12000 シリンジ	___ 件	___ 件
		皮下用 24000 シリンジ	___ 件	___ 件
		皮下用 6000 シリンジ	___ 件	___ 件
エポイチン アルファ BS 注「JCR」	JCR ファーマ/キッセイ	750	___ 件	___ 件
		1500	___ 件	___ 件
		3000	___ 件	___ 件
		750 シリンジ	___ 件	___ 件
		1500 シリンジ	___ 件	___ 件
		3000 シリンジ	___ 件	___ 件
گران	協和発酵キリン	シリンジ 75	___ 件	___ 件
		シリンジ 150	___ 件	___ 件
		シリンジ M300	___ 件	___ 件
		注射液 75	___ 件	___ 件
		注射液 150	___ 件	___ 件
		注射液 M300	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「F」	富士製薬工業	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「モチダ」	持田製薬	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「テバ」	武田テバファーマ	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「NK」	日本化薬	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
フィルグラスチム BS 注「サト」	サント/沢井	75 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		150 μg シリンジ	___ 件	___ 件
		300 μg シリンジ	___ 件	___ 件
レケート	田辺三菱	点滴静注用 100	___ 件	___ 件
インフリキシマブ BS「NK」	日本化薬	点滴静注用 100mg	___ 件	___ 件
ランタス	サノフィ	注カート	___ 件	___ 件
		注ソロスター	___ 件	___ 件
		注 100 単位/mL	___ 件	___ 件
ランタス XR 注		ソロスター	___ 件	___ 件
インスリングルキシン BS 注「リリー」	リリー	カート	___ 件	___ 件
		ミオペン	___ 件	___ 件
インスリングルキシン BS 注「FFP」	富士フィルムファーマ	キット	___ 件	___ 件

6. ジェネリック医薬品、バイオシミラー使用促進の取り組み状況についてお尋ねします(現時点)。

ジェネリック医薬品、BSの使用促進について、保険者として取り組んでいる事業について該当する□にチェック(×)を入れてください(複数選択)。

	18. ジェネリック医薬品の使用促進	19. BSの使用促進 (一般のジェネリックとは別に行っている場合)
① 加入者向け差額通知	<input type="checkbox"/> 実施している	<input type="checkbox"/> 実施している
② 加入者へのパンフレット等での情報提供	<input type="checkbox"/> 実施している	<input type="checkbox"/> 実施している
③ ホームページでの情報提供	<input type="checkbox"/> 実施している	<input type="checkbox"/> 実施している
④ 加入者向けセミナー	<input type="checkbox"/> 実施している	<input type="checkbox"/> 実施している
⑤ ジェネリック・BSを積極的に調剤する薬局についての加入者向け情報提供	<input type="checkbox"/> 実施している	<input type="checkbox"/> 実施している
⑥ その他加入者向けの情報提供	<input type="checkbox"/> 実施している (実施の場合、内容をご記入下さい。) 具体的内容: _____	<input type="checkbox"/> 実施している (実施の場合、内容をご記入下さい。) 具体的内容: _____
⑦ 医師・薬剤師等専門家向けの情報提供	<input type="checkbox"/> 実施している (実施の場合、内容をご記入下さい。) 具体的内容: _____	<input type="checkbox"/> 実施している (実施の場合、内容をご記入下さい。) 具体的内容: _____
⑧ その他の取り組み	<input type="checkbox"/> 実施している (実施の場合、内容をご記入下さい。) 具体的内容: _____	<input type="checkbox"/> 実施している (実施の場合、内容をご記入下さい。) 具体的内容: _____
① BSについては、特に実施していない		<input type="checkbox"/> 実施していない

7. 差額通知についての特例的扱いについてお尋ねします。

20. 加入者向けの差額通知において通知を行わない疾病などがありますか(該当する□にチェック(×))。

① 有 無 「ある」場合、具体的にご記入下さい (抗がん剤、がん患者など)	<input type="checkbox"/> ₁ ない <input type="checkbox"/> ₂ ある 具体的内容: _____
② 高額療養費患者への特別な対応 「ある」場合、具体的にご記入下さい (抗がん剤、がん患者など)	<input type="checkbox"/> ₁ ない <input type="checkbox"/> ₂ ある 具体的内容: _____

8. バイオシミラー使用促進についての保険者としてのお考えについてお尋ねします。

21. 保険者としてBSの使用促進を進めるべきとお立場ですか(該当する□にチェック(×))。	
① 使用促進への立場 1,2を選択した場合は②③を、 3,4を選択した場合は④を回答	<input type="checkbox"/> ₁ 進めるべき <input type="checkbox"/> ₂ どちらかといえば進めるべき <input type="checkbox"/> ₃ 現状では使用促進に慎重 <input type="checkbox"/> ₄ 現状では使用促進に反対
② 使用促進の理由 (複数選択)	<input type="checkbox"/> ₁ 医療費削減につながる <input type="checkbox"/> ₂ 利用者の利便性が高まる <input type="checkbox"/> ₃ その他⇒理由の具体的内容: _____
③ BS使用促進の 目標設定	1. BS使用割合の目標設定をしていますか。 <input type="checkbox"/> ₁ している <input type="checkbox"/> ₂ していない
	2. 目標設定している場合、その目標と達成時期をご記入下さい。 b1. 目標値: _____ (数値目標) b2. 達成目標時期: _____ 年度(西暦)
	3. 目標達成のために、実施予定の施策をご記入下さい。 実施予定の施策: _____
	4. 上記目標や施策の公表有無。 <input type="checkbox"/> ₁ 公表している <input type="checkbox"/> ₂ 公表していない
④ 使用に慎重・反対の理由 (複数選択)	<input type="checkbox"/> ₁ 品質・有効性等に不安 <input type="checkbox"/> ₂ 情報が不足 <input type="checkbox"/> ₃ 国が積極的に使用促進をしていない <input type="checkbox"/> ₄ その他⇒理由の具体的内容: _____

9. バイオシミラー使用促進についての課題についてお尋ねします。回答は、回答者個人としてのお考えで結構です。

22. BS使用促進における課題(使用が進まない要因)とお考えになる項目の□にチェック(×)を入れて下さい。また、その具体的内容についてご記入下さい(複数選択)。	
① 保険制度	<input type="checkbox"/> ₁ 課題である ⇒ 具体的内容: _____
② 薬価	<input type="checkbox"/> ₁ 課題である ⇒ 具体的内容: _____
③ 情報	<input type="checkbox"/> ₁ 課題である ⇒ 具体的内容: _____
④ 国の取り組み	<input type="checkbox"/> ₁ 課題である ⇒ 具体的内容: _____
⑤ 学会・医師会・薬剤師会の取り組み	<input type="checkbox"/> ₁ 課題である ⇒ 具体的内容: _____
⑥ その他	<input type="checkbox"/> ₁ 課題である ⇒ 具体的内容: _____

10. 今後、バイオシミラーの使用促進について何が重要と思われますか。

回答は、回答者個人としてのお考えで結構です。

① 今後、バイオシミラーの使用促進について重要と思われる項目の□にチェック(×)を入れて下さい(複数選択)	<input type="checkbox"/> ₁ 高額薬剤の個人負担のあり方 <input type="checkbox"/> ₂ BS の薬価引下げ <input type="checkbox"/> ₃ 厚労省・PMDA からの情報提供 <input type="checkbox"/> ₄ 企業から医療機関、医師への情報提供 <input type="checkbox"/> ₅ 学会のガイドライン <input type="checkbox"/> ₆ その他⇒ 具体的内容: _____
② 上記のうち、特に重要と思われる事項の番号をご記入下さい	特に重要と思われる事番号: _____
③ その他、BS の使用促進にいて必要と思われる内容をご記入下さい。	_____

ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

直接入力された場合は、ファイルを保存し、メール添付で返送ください。

手書きで記入された場合は、ファックスまたは pdf にて返送ください。

厚生労働科学特別研究事業

総括研究報告書

バイオシミラーの開発促進及び更なる安全性確保ならびに
バイオシミラーの医療関係者向け研修資材作成に向けて

研究協力者 バイオシミラー協議会

研究要旨

バイオシミラー(薬事規制上は「バイオ後続品」、以下、「BS」と略す)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(以下、「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である。BSは、低分子のジェネリック医薬品と異なり、原薬の製造が容易ではなく、承認申請から製造販売後の安全監視に係るデータ収集も含め、新医薬品並みのコストが必要となっている。そこで、これまでに蓄積されたBSに係る知識・経験を踏まえ、効率的かつ効果的なBSの開発及び更なる安全性確保に向けて、本邦の関連薬事制度について考察した。具体的には、①一次構造解析試験及び高次構造解析試験、外挿性、臨床データパッケージ等を含む、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の改正、②ステップ・バイ・ステップによる効率的・効果的な開発戦略の実現、③先行バイオ医薬品に合わせる「効能・効果」「用法・用量」追加申請の合理化、④開発における先行バイオ医薬品の入手、⑤製造販売後調査、⑥添付文書、について提言を取りまとめた。開発促進及び更なる安全性確保に向けて規制等について早急に具体的な議論を開始し、改善につなげることが求められる。

一方、BS普及において医療関係者・国民のBSに対する理解も重要である。そこで、医療関係者からの意見及びEC/EMAの医療関係者向けガイド等を参考に、本年度は、特に、医療関係者向け研修資材に盛り込むべき項目に関して検討し、以下の項目について提言を取りまとめた。具体的には、①バイオ医薬品の特徴、②BSの定義及び意義、③BS及びジェネリック医薬品の類似点・相違点、④BSの開発及び承認に係る規制、⑤先行バイオ医薬品の効能・効果のBSへの外挿、⑥BSの製造販売後調査、⑦BSを含むバイオ医薬品の安全性、⑧先行バイオ医薬品からBSへの切替え、⑨患者へのコミュニケーション、について検討した。今後、関係者を交えて、ビジュアル等も含めてわかり易い啓発資材の作成につなげることが求められる。

A. 研究目的

平成28年度厚労科研特別研究「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」において、バイオシミラー(BS)の開発に関する企業の直面している課題および開発促進の阻害要因についてのアンケート調査が実施された。その中で、BSは生産や開発のコストが低分子のジェネリック医薬品に比べ高額であるなど課題が

明らかにされてきた。本年度調査においては、昨年度実施されたアンケート結果を踏まえ、これまでBS企業が蓄積してきた経験と知識を参考にしながら、BS企業側からの開発に関する課題への提言をとりまとめた。

一方で、いまだBSについての理解が医療関係者・国民に得られておらず、BSの使用が進んでいない現状も示されている。BS使用促進に関

する取り組みの中でも、BS に関する啓発は最も基本的な事項である。欧州各国では、BS に係る専門職（医師、薬剤師等）向け、国民・患者向けの啓発資材が公表されている。そこで、今年度は、医療関係者からの意見及び各国研修資材を参考にしながら、BS の医療関係者向け研修資材作成に関し、企業側からの提言を取りまとめた。

B. 提言 1「バイオシミラーの開発促進及び更なる安全性確保に向けて」

BS の開発については、「経済財政運営と改革の基本方針 2017」¹⁾において『2020 年度（平成 32 年度）末までにバイオシミラーの品目数倍増（成分数ベース）』と掲げられ、開発の促進が期待されている。

しかしながら、本邦の BS を含むバイオ医薬品産業は、事業の国産化や人材育成への着手が遅れた。更には他国のような政府による BS 使用促進策がないことも事業化の機会損失を加速させてきた。その結果として、BS の製造・開発への参入は外資系企業及びその国内提携先に集中している。また MOU（GMP 調査等協力覚書）適用外の海外製造品を輸入する場合には国内で出荷試験を実施する必要があるが、バイオ医薬品の分析試験項目全般を受託可能な国内試験機関には限りがあり、受託待ちの状況等が見受けられる。2020 年度末までに品目数倍増の目標がある中、国内試験機関が迅速に対応できない可能性がある。このように、本邦の BS の製造に関しては製薬企業あるいは CMO（医薬品製造受託機関）を問わず、積極的な投資を進めてきた韓国や欧米企業のみならず、BS の国産化を推進する他の新興国にすら遅れを取りかねない現状にある。

また、BS の開発をジェネリック医薬品と比較したとき、原薬の製造が容易ではなく、承認申請に必要なデータ量が膨大で、新医薬品レベルの製造販売後の安全監視が必要とされ、製造及び開発から上市後のライフサイクルまでも、新医薬品

並みのコストが必要となっている。さらに、欧州と比較して本邦では BS の理解および浸透が十分ではなく、BS の開発や上市後の安全性確保に関する課題が十分に議論されておらず、企業の BS 開発参入を踏み留まらせている。このように、BS を取り巻く環境が十分に整備されていない背景もあり、近年、バイオ医薬品市場が成長し続けている中で BS の普及による健康保険組合の財政改善が期待されているものの、現状でその寄与は限定的である。

上記状況を改善するため、BS が誕生してから現在までに蓄積した知識・経験を踏まえ、効率的かつ効果的な BS の開発及び更なる安全性確保に向けて、本邦の関連薬事制度について考察した。

1. 指針の改正

本邦で「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」²⁾（以下、指針）が 2009 年 3 月に発出されて以来、BS の開発、審査及び実臨床の実績・知識の蓄積と共に、バイオ医薬品に関する製造並びに分析技術も著しく進歩している。また、2018 年 4 月に医薬品の製造販売後調査及び試験実施の基準に関する改正 GPSP 省令が施行される等、医薬品評価に関する環境が製造販売後調査を含め大きく変化している。これら環境の変化に加えて、欧米での BS の規制動向や臨床経験等から、以下に示す検討すべき課題が挙げられる。

- 文章の見直し：本指針の主旨を念頭に最近の知見も考慮して「始めに」に記載すべき内容、並びに外挿が許容される場合の記載等、変更・追記すべき点（用語も含む）について検討が必要である。
- 必要な一次構造解析試験及び高次構造解析試験：高次構造解析はそれ単独では解釈が難しく、現在、生物活性により担保されている。本状況下において、承認に必要なとされる試験に関する要求度は多岐に渡っている。例えば、先行バイオ医薬品の

承認時と技術的に同等レベル(=最新技術でないものも含まれる)での高次構造解析の要求や、更なる最新技術での評価の要求等、最新の技術も含めてどこまで必要か、欧米とも比較して必要な試験について議論が必要である。

- ▶ 外挿性:複数の適応症を有する品目について、第Ⅲ相試験の要否の考え方(検出感度が高い適応症で第Ⅲ相を実施した場合、他の適応症への外挿が可能となる等)に関して、議論が必要である。
- ▶ 臨床データパッケージ:現在は一律に薬物動態の同等性及び薬力学マーカー又は承認を得る効能における有効性の同等性の臨床試験が必要とされているが、ステップ・バイ・ステップで開発する臨床データパッケージの考え方について幅広い視点からの議論が必要である。
- ▶ 製造販売後調査:現在は製造販売後調査が必要とされているが、必要な臨床情報は何かを再検討し、製造販売後調査の実施の必要性あるいは実施方法について議論が必要である。

これら課題等に関して、研究班等の産官学で議論できる場を設置し、来年で10年目を迎える指針の、時代に即した改正に向けた議論が必要である。

2. ステップ・バイ・ステップによる効率的・効果的な開発戦略の実現

BSの開発には、新有効成分含有医薬品やジェネリック医薬品とは異なる、BSに特化した薬事規制が存在し、日欧米でそれぞれBSの開発のための指針及びガイダンス²⁻⁵⁾が発出されている。BSと先行バイオ医薬品の差異は、構造と機能に関する品質特性の比較により最も感度高く検出できる⁵⁾。この品質特性の同等性/同質性がどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲が異なるため、得られたデータに基づき次相の試

験をデザインするような、ステップ・バイ・ステップで開発することについて、日欧米規制当局共通に推奨している。

BSの審査及び実臨床での使用経験が少ないときは、品質特性の同等性/同質性が立証された程度から、追加で求める非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲を特定することは困難であったと推測される。しかしながら、2007年に欧州で初めてBSが承認されてから2017年までに日欧米で延べ56品目が承認され⁶⁾、BSの審査及び使用経験が蓄積されてきた。そのような状況下、欧州医薬品庁(EMA)は、パイロットプロジェクトとしてBSの開発に特化した相談「Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars」⁷⁾を2017年2月から開始した。本相談では、蓄積した開発品目の総合的な品質特性のデータを深くレビューした上で、追加で必要な試験の質と量について助言を受けることができる。先行バイオ医薬品と当該BSの品質特性が高度に同等/同質であった場合、追加の非臨床試験あるいは臨床試験の量が従来よりも削減できる可能性があり、BSの効率的な開発に資することが期待されている。本邦においても同様の相談を新設することにより、BSのより効率的・効果的な開発戦略実現と、BSの開発活性化が期待される。

また、有効性の同等性試験の実施が困難な希少疾患を対象とするようなBSを開発する場合、本相談に加え、新医薬品と同様にBSについても、承認後に有効性を確認するための臨床試験等の実施に関する承認条件を付与することも検討課題として議論が必要と考えられる。

品質特性の同等性/同質性が立証された程度と、追加で求める非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲の関連については明らかではないことから、前項と同様に研究班等の産官学で議論できる場を設置し、検討していく必要があると考えられる。

3. 先行バイオ医薬品に合わせる「効能・効果」「用法・用量」追加申請の合理化

バイオ医薬品を含む新医薬品は、初回承認後にライフサイクルの過程で異なる効能・効果あるいは用法・用量の追加承認を得て価値の最大化を図っている。複数の効能追加を予定している先行バイオ医薬品のBSを開発する場合、新たに追加された追加承認事項に対する一変申請を頻回に実施する必要がある。現状の本邦の規制では、追加の臨床試験の有無に関わらず当該一変申請は「バイオ後続品」の区分となり、標準的な審査期間が1年となるため、以下に示す検討すべき課題があると考えられる。本課題は、BSの浸透にも影響を及ぼすことから、早期に解決を図る必要がある。

- ▶ 当該申請事項への迅速な患者のアクセスが阻害される。
- ▶ 先行バイオ医薬品とBSで異なる効能・効果／用法・用量があることで医療現場が混乱する。

また、当該効能追加のためには、一変申請毎に新医薬品並みの承認申請手数料がかかるが、実質的に追加の臨床試験成績等、新医薬品レベルの申請資料を添付することはまれである。本状況を踏まえ、同効能追加に係る一変申請の手数料を低く設定し、申請資料を実態に合わせコンパクト化することで、申請側及び審査側両者の負担を軽減できるものと考えられる。

なお、欧州においては、先行バイオ医薬品のもつすべての適応症の外挿の可否について初回申請時に審査を受けることが可能である。そのため、先行バイオ医薬品の特許が失効した適応症に対して外挿が可能と判断されたBSの適応追加を行う場合、Type-1B variationで対応可能であり、標準的な審査期間は約30日と短期間で承認される。本邦においても、同様に一変申請前に追加を予定している効能・効果あるいは用法・用量の外挿について事前評価を受けること等により、申請後の審査期間を短縮する薬事制度を創出することが望まれる。

4. バイオシミラーの開発における先行バイオ医薬品の入手

BSの開発では、国内で既に承認され市販されている先行バイオ医薬品とBSとして開発中の医薬品が、品質特性において高い類似性をもつことを示す必要があり、また原則として、非臨床試験及び臨床試験データにおいても両剤が同等／同質であることを示す必要がある。したがって、BS開発会社としては、先行バイオ医薬品の入手は必須事項である。

臨床試験の対照薬となる先行バイオ医薬品の入手方法としては、一般的に、製薬協加盟会社間の自主申し合わせとして制定された「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ(2005年11月1日改訂)」に基づいた方法が考えられる。しかしながら、先行バイオ医薬品開発会社及びBS開発会社、各社の方針に基づいた対応が行われることから、必ずしも先行バイオ医薬品を適切に十分入手が可能となるとは限らない状況である。また、先行バイオ医薬品の多くは流通管理品目であることから、国内承認品を市場から入手することができず、品質特性の類似性を確認するために必要な分の入手すらも困難な状況にある。

一方、指針に関する質疑応答集(事務連絡、平成27年12月15日発)⁸⁾では、国内承認品と海外承認品が同一とみなせることを、両者の品質比較試験結果等に基づき説明可能な場合には、海外承認品を対照薬とすることは受入れ可能とされていることから、この方法により対照薬を設定し、BSの臨床開発が行われているのが実状である。しかしながら、国内承認品の入手が困難な状況を踏まえて、同質疑応答集では、国内承認品と海外承認品の製造所情報等に関する公開情報も入手して、国内承認品と海外承認品が同一とみなせることの説明を求めている。

このような先行バイオ医薬品の入手の課題に対して、例えば「品質特性の類似性の確認」など使用目的を明らかとした場合、国内承認品の市場からの入手が可能となるような、制度改善について議論していくことが必要である。

5. 製造販売後調査のあり方

平成30年1月23日付で総合機構より通知された「製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」⁹⁾では、「製造販売後調査等を実施する場合には、治験等の情報及び対象となる疾患や医薬品の特性も踏まえ、リサーチ・クエスチョンを明確にした上で、過不足なく適正に実施することが重要である」とされ、「それと同時に、目的が不明瞭な調査を漫然と実施することがないように留意し、予め調査目的や必要性について十分に検討する必要がある」とされている。BSは、有効性及び安全性に係る比較臨床試験を行い、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が確認され承認される。BSは、先行バイオ医薬品の安全性について再審査期間まで確認された後に申請されること、並びに現在までに得られたBSの実臨床での使用経験¹⁰⁾を踏まえると、市販後においてBSの製造販売後調査の実施の必要性あるいは実施方法について改めて議論する必要がある。BSの製造販売後調査に関して、以下に検討すべき課題を示す。

- ▶ BSの調査目的を明確にする必要性:リサーチ・クエスチョンを明確にして過不足なく適正に調査する必要があるが、現在は主目的が必ずしも明確ではない調査計画となっていることが懸念される。仮に、現状同等性／同質性を確認しているにも係わらず、臨床試験結果に基づき先行バイオ医薬品とBSの差異への懸念から製造販売後調査が必要とされているのであれば、製造販売後調査ではBSと先行バイオ医薬品との比較調査を設定することが適切となる。以上を踏まえ、適切なりサーチ・クエスチョンの検討が必要と考えられる。
- ▶ 製造販売後調査の症例数確保が困難:同一先行バイオ医薬品の複数のBSが同様の目標調査症例数で同時期に承認された場合、十分な日本人患者数がない疾患領域においては目標調査症例数を

計画通りに確保できず、調査計画の遅延が発生している。調査計画の遅延は、BSの普及が進まないことにも起因している。

- ▶ 先行バイオ医薬品の調査時期との差異:先行バイオ医薬品の承認・調査時期から治療体系が変化し同様の調査が困難となるケースや、患者背景が異なり先行バイオ医薬品とBSの有効性・安全性プロファイルの比較が困難なケースが生じている。

これらの課題に対して、前項と同様に研究班等の産官学で議論できる場を設置して議論していく必要があると考えられる。

6. 添付文書のあり方

平成29年6月8日付で通知された添付文書の新記載要領¹¹⁻¹²⁾に関して、以下に示すようにBSの医療現場への適正使用情報伝達の観点から整理する必要があると考えられる。

本課長通知では、「副作用」の記載について、『後発医薬品及びバイオ後続品における副作用の発現頻度の記載に当たっては、当該医薬品を用いて精密かつ客観的に行われた臨床試験等の結果がある場合は、その結果に基づき記載すること。当該医薬品を用いた発現頻度が不明な場合は、原則として、先発医薬品又は先行バイオ医薬品に準じて記載すること』とある。本記載より、ジェネリック医薬品では臨床試験を行っていないため、添付文書には全て先発医薬品と同じ副作用の発現頻度が記載されるようになると示唆される。一方、BSでは、同等性／同質性を検証するために臨床試験を行っており、現状の添付文書では、副作用が報告された場合は当該発現頻度を記載し、報告されていない場合はジェネリック医薬品と同様に「頻度不明」と記載している。このため、新記載要領では、先行バイオ医薬品とBSの副作用の発現頻度が混在する記載となることが示唆される。この混在は、参照する医療関係者に混乱を生じさせ、安全性に関する適正な注意喚起の妨げになることが懸念される。また、臨床試験で安全性・有効性に関する先行バイオ医薬

品との比較検討の結果、当該 BS が同等／同質であることを確認され承認されているにも関わらず、被験者数が限定された BS の臨床試験成績に基づき先行バイオ医薬品と異なる副作用発現頻度を情報提供した場合、先行バイオ医薬品と BS が副作用発現頻度において差異があるかのような情報提供となるため、適正使用情報の伝達として適切であるか議論の余地がある。

なお、欧米の BS の添付文書には BS の試験成績を記載せずに、先行バイオ医薬品の情報を記載することが、規制当局の一般原則¹³⁻¹⁴⁾として示されている。

更に、平成 30 年 4 月 13 日付け「後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について」¹⁵⁾において、ジェネリック医薬品においてのみ、「薬物動態」、「臨床成績」、「薬効薬理」に関して、同等性試験以外の情報については、先発医薬品の添付文書等の記載と同等の情報提供を行う旨の通知案が示されており、BS に関して検討が取りこぼされている現状が懸念される。2018 年度から、BS を含め全ての医療用医薬品について、有効成分ごとに新記載要領へ移行していくための改訂相談が順次実施されるため、本件は早急に検討すべき課題と考えられる。

参考文献

- 1) 内閣府：経済財政運営と改革の基本方針 2017. 閣議決定、平成 26 年 6 月 9 日。
http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017_basicpolicies_ja.pdf
- 2) 厚生労働省：医薬食品局審査管理課長通知
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。
<https://www.pmda.go.jp/files/000206248.pdf>
- 3) EMA: Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1, 23 October 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- 4) EC/EMA: Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. 27 April 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
- 5) FDA: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. April 2015.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- 6) 国立医薬品食品衛生研究所：日欧米で承認されたバイオ後続品。2017 年 12 月 29 日。
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/bs-171229.pdf>
- 7) EMA: Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars. EMA/756854/2016, 16 December 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218206.pdf
- 8) 厚生労働省：医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡 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 (Q&A) について、平成 27 年 12 月 15 日
<https://www.pmda.go.jp/files/000209361.pdf>
- 9) 医薬品医療機器総合機構：製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について、平成 30 年 1 月 23 日
<https://www.pmda.go.jp/files/000222291.pdf>
- 10) Pekka K *et al.*: Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017; 31(2): 83-91.
- 11) 厚生労働省：医薬・生活衛生局長通知 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について。薬生発 0608 第 1 号、平成 29 年 6 月 8 日。

<https://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf>

- 12) 厚生労働省:医薬・生活衛生局安全対策課長通知 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について. 薬生安発 0608 第 1 号、平成 29 年 6 月 8 日.

<http://www.pmda.go.jp/files/000218448.pdf>

- 13) EMA:QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. EMA/627621/2011, 3 May 2012.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf

- 14) FDA:Labeling for Biosimilar Products, Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE. March 2016.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM493439.pdf>

- 15) 厚生労働省:医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長通知 後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について. 薬生薬審発 0413 第 2 号、薬生安発 0413 第 1 号、平成 30 年 4 月 13 日.

<http://www.pmda.go.jp/files/000223881.pdf>

C. 提言 2「バイオシミラーの医療関係者向け研修資料作成に向けて」

近年、BS は次々と承認され、医療費の適正化につながる選択肢の一つになりつつあるものの、医療関係者や患者に十分な理解が広がっているとは言い難く、各種啓発・研修のための資料・プログラムの作成が望まれている。以下に、BS の医療関係者向け研修資料作成にあたって、本邦の医療関係者からの意見及び EC/EMA の医療関係者向けガイド¹⁾等を参考に、盛り込むべき項目に関して検討した。なお、作成する資料・プログラム等には図や表を使用し、医療関係者にとって、より分かりやすく表現することも重要である。

1. バイオ医薬品の特徴

バイオ医薬品とは、薬事規制上「バイオテクノロジー応用医薬品」と定義され、遺伝子組み換え技術や細胞培養技術などのバイオテクノロジーを駆使して製造されたタンパク質を有効成分とする医薬品である。BS を理解するためには、バイオ医薬品を理解することが不可欠である。本項目では、バイオ医薬品について、その定義を明確にすると共に医療経済に与えるインパクトを含め、以下について記載する必要があると考える。

- 代表的な医薬品の有効成分名(一般名)
- 主なバイオ医薬品の分類とステム(語幹):ステム(語幹)を見ればバイオ医薬品かどうか分かる
- バイオ医薬品と低分子医薬品との違い: バイオ医薬品は多様性のある分子の集合体であり、タンパク質性医薬品においては、生体による生合成過程を生産に利用していることから、分子構造上不均一なものが産生される可能性が本質的に存在する。したがって、翻訳後修飾が想定されるケースでは、目的物質は、例えば糖タンパク質におけるグリコフォームのように、翻訳後修飾を受けた多様な分子種の混合物となることもある。
- バイオ医薬品の品質管理: 開発時や承認

取得後において製造工程や製造所を変更することがあり、製造変更前後の原薬又は製剤の同等性/同質性を ICH Q5E ガイドライン「生物医薬品(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」²⁾に基づいて担保し、最終製品の安全性や有効性に影響を及ぼさないことを確認している。

- バイオ医薬品の開発は低分子医薬品とは異なり、生産技術の先行投資、製造コストなど、開発費用の負担が特に大きい。そのため薬価も高く、また低分子化合物では達し得なかった治療効果が期待できる等からバイオ医薬品へのニーズは高く、近年、医薬品全体に占めるバイオ医薬品の割合が急増し、医療費等の急騰につながっている。

2. バイオシミラーの定義及び意義

BS を正しく理解するために、その定義を正しく理解する必要がある。本項においては以下に示すように、「同等性/同質性」及び「同一性」に関する解説が重要と考えられる。

- 先行バイオ医薬品に対する「同等性/同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、BS の品質特性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。
- BS の「同等性/同質性」評価は ICH Q5E ガイドラインに記載されているコンセプトに基づいており、先行バイオ医薬品における製造工程や製造所の変更における同等性/同質性評価と何ら変わらない。
- 前項「1. バイオ医薬品の特徴」で述べたとおり、バイオ医薬品は化学合成医薬品と異なる多様性のある分子の集合体である

ため、既存薬との有効成分の同一性を実証することが困難である。

更に、BS は先行バイオ医薬品との同等性／同質性が確認されることにより承認される医薬品であり先行バイオ医薬品より安価であることから、以下に示すように医療的および社会的な存在意義に関しても記載する必要があると考えられる。

- バイオ医薬品を必要とする幅広い患者へのアクセス向上を可能とする。
- 高齢化社会の中で増大する医療費の削減に大きく寄与することができる。
- 国民皆保険制度の維持に貢献できる。
- 日本のバイオ産業が育成され、日本の産業の活性化に寄与することができる。

3. バイオシミラー及びジェネリック医薬品(薬事規制上は「後発医薬品」)の類似点・相違点

BS とジェネリック医薬品は、先行する医薬品(先行バイオ医薬品／先発医薬品)の再審査期間終了あるいは特許満了後に、先行する医薬品よりも低価格で販売される点が類似しており、本項で両者を比較することにより、BS の位置づけや特徴をより分かりやすく説明できると考えられる。本項では、前項「2. バイオシミラーの定義及び意義」の解説をジェネリック医薬品と対比しながら補足し、更に、後の「4. バイオシミラーの開発及び承認に係る規制」のイントロダクションとして、BS 特有の開発手法や規制が必要となる背景も説明可能である。以下に示す類似点及び相違点の記述が有用と考えられる。

➤ 類似点

先行する医薬品の特許満了後に異なる製造業者により販売され、先行する医薬品よりも低薬価である。国民の医療費削減に寄与するとともに、患者の医療費負担を低減する。高額な医薬品への患者のアクセスを可能にする。

➤ 相違点

バイオ医薬品は低分子医薬品に比べ構造が複雑なため、ジェネリック医薬品が先

発品と品質が「同一」であることにより開発できるのに対し、BS の開発では品質特性に加えて非臨床試験や臨床試験も求められ、先行バイオ医薬品と「同等／同質」であることを示す必要がある。

4. バイオシミラーの開発及び承認に係る規制

日本での BS の開発及び承認に係る規制は、平成 21 年 3 月 4 日「バイオ後続品の承認申請について」³⁾が通知され、医薬品申請における新たな区分としてバイオ後続品が追加されたことに始まる。更に同日、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」⁴⁾(以下、指針)が発出され、BS の定義、対象範囲及び品質・有効性・安全性確保に関する考え方などが示された。このように BS は、新有効成分含有医薬品やジェネリック医薬品と区分した規制の中で位置づけられている。BS に特化した規制が必要とされる理由は、有効性と安全性を検証する新有効成分含有医薬品の開発と異なり、BS の開発は先行バイオ医薬品との「同等性／同質性」の検証を目的とするためである。また、BS は先行バイオ医薬品と同様に、品質特性に幅があるバイオ医薬品であることから、先行バイオ医薬品との同一性を立証することが困難である。このことが単一成分であるジェネリック医薬品とは異なる規制を必要としている理由と考えられる。

先行バイオ医薬品と BS の差異を検出する感度は、臨床試験よりも品質特性の比較試験の方が高い¹⁾。指針では、品質特性の同等性／同質性をどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なるとされ、日欧米の規制⁴⁻⁶⁾はいずれもステップワイズな開発を要求している。したがって、BS の承認申請においては品質特性の試験成績が最も多いものとなる。ヒトにおける有効性については、一般的には臨床薬物動態試験に加えて、臨床効果を反映する薬力学マーカーがある場合には薬力学試験により同等性を評価し、適切な薬力学マーカーがない場合には承認を得

る効能について有効性が同等／同質であることを確認するための臨床試験が必要となる。一方、新有効成分含有医薬品の開発では、有効成分の用法・用量や承認を得る効能における有用性を検証することを目的とした複数の臨床試験が必要とされる。そのため、新有効成分含有医薬品とBSでは図1に示したように、承認に係るデータの量とデータの重みづけが異なる。

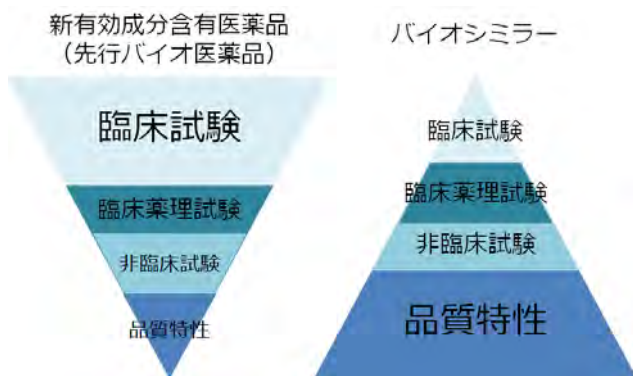


図1 新有効成分含有医薬品とBSの承認申請データ

石井伊都子:細胞49(9)2017(文献7)より改変

これらBSに特化した開発及び承認に係る規制について解説することで、BSと新有効成分含有医薬品並びにジェネリック医薬品との違いの理解を深めることができると考えられる。

5. 先行バイオ医薬品の効能・効果のバイオシミラーへの外挿

指針「8. 臨床試験」項に、「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もある」と記載されている。本項については、以下のことを考慮し記載する必要があると考えられる。

- 各疾患の発症メカニズム等は異なるものの、

薬理作用において先行バイオ医薬品と同様の作用メカニズムをもつことを非臨床試験結果もしくは文献等を用いて十分な根拠を示すことができれば、効能・効果の外挿が可能である。

- 例えば、モノクローナル抗体は抗原に対する中和活性のほか、ADCC活性、CDC活性等様々な作用を有しており、どの作用が各効能・効果に対する有効性に寄与しているか科学的根拠に基づいて外挿性を考察する必要がある。
- 異なる作用機序による効能・効果に関しては、個別の臨床試験データの取得が必要となる場合がある。

6. バイオシミラーの製造販売後調査

指針「9. 製造販売後調査」項に、「臨床試験の情報は一般に限られており、バイオ後続品にあつては、特に、免疫原性の問題等、ジェネリック医薬品と異なる要素があることから、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要がある。その際、開発段階の同等性／同質性評価では十分に評価できなかったリスクを予め想定し、それを踏まえ適切にデザインされた製造販売後調査計画を立案する必要がある」と記載されている。世界的には、医薬品の製造販売後調査制度は日本と韓国で実施されている市販後安全対策の制度である。

製造販売後調査は、主に日常診療下にて使用されたBSの安全管理情報を把握するために実施されるが、ある種の条件を満たす場合(開発時に免疫原性の問題が認められなかった、あるいは有効性・安全性に人種差が認められなかったBS等)においては、製造販売後調査の実施の必要性あるいは実施方法について改めて検討する必要がある。調査結果を、医療現場に遅滞なくフィードバックできれば、BSの更なる理解に繋がるが、BSの理解が十分でなく、まだ使用症例数が少ないことから、調査による情報集積が困難というジレンマがある。

以上の背景の中、本項については、以下のことを考慮し記載する必要があると考えられる。

- BS にも新薬同様「医薬品リスク管理計画 (RMP)」の策定が義務付けられており、追加の安全性監視活動(製造販売後調査等)が行われている。
- BS の「開発段階の同等性/同質性評価では十分に評価できなかったリスク」とは何か、リサーチ・クエスションは何を設定すべきか、今後の課題とされている。
- BS は有効性・安全性に係る比較臨床試験を行い、同等性/同質性が確認され承認されていることを踏まえ、製造販売後データベース調査も含め、より適正で合理的な調査方法を検討していくことも今後の課題とされている。

7. バイオシミラーを含むバイオ医薬品の安全性

バイオ医薬品は、標的分子への特異性が高いことや、代謝されるとアミノ酸に分解されることから、低分子医薬品と比較し標的分子を介さない有害反応は出にくいとされているが、免疫原性に起因する免疫反応や Infusion reaction などの有害反応も報告されている。

バイオ医薬品は、一般にヒト以外の生物種(異種:マウス, チャイニーズハムスターなど)の細胞を宿主細胞として使用し製造される。そのため、微量に含まれる異種のタンパク質が抗原となり、生体内で免疫反応を引き起こす可能性がある。

また、タンパク質製剤であるため、外的要因(熱、光など)でタンパク質が変性し、薬効の低下や生成した凝集体等で免疫原性が上昇する影響も生じる。このため医療機関や自宅での保管にも注意を払う必要がある。

これら安全性に影響を及ぼす可能性がある要因は、BS のみならず低分子医薬品には認められないバイオ医薬品特有の注意点であることを理解する必要がある。

以上の背景の中、本項については、以下のことを考慮し記載する必要があると考えられる。

- バイオ医薬品は主に異種の細胞で製造される:細胞由来成分の混入が最小限になるよう品質管理がなされているが、低分子と異なるバイオ医薬品に特有の有害反応が発現する可能性がある。患者要因によって免疫原性が上昇する可能性がある。
- タンパク質製剤は温度・光などで高次構造が変化する可能性がある。この変化により、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある。
- BS の医薬品リスク管理計画:BS は、先行バイオ医薬品との品質、有効性及び安全性の同等性/同質性が検証されて製造販売承認されるが、更に実臨床での免疫原性を含む安全性を確認するため、「6. バイオシミラーの製造販売後調査」に示す医薬品リスク管理計画の策定が求められている。

8. 先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切替え

指針「9. 製造販売後調査」項に、「当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、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必要がある」と記載されている。この記載から、先行バイオ医薬品から BS への切替えは常に避けるべきと医療関係者が誤解し混乱する事例が複数報告されており、「切替え」、「代替」及び「混用」等に関して、具体的に事例を提示し解説する必要があると考えられる。

また、現行の高額療養費制度においては、先行品のバイオ医薬品が本制度の適用下にある場合、例え BS に変更しても患者は経済的メリットを得ることなく、逆に安価な BS に変更することにより本制度の適用が外れることで患者にとっては負担が増大するケースもある。このような医療制度上の課題については今後の検討課題であるが、医療関係者も認識する必要があると考えられる。

9. 患者へのコミュニケーション

BS の適応症に関しては、先行バイオ医薬品の再審査や特許関係で、先行バイオ医薬品の承認された適応症が揃っていない等から、先行バイオ医薬品及び BS 両剤を採用している医療機関が現状多数存在する。このような医療機関においては、多くの場合に医療関係者の説明を受け、患者自身がどちらを使用するか希望し、医師が処方しているのが現状である。

また、先に述べたように高額療養制度下においては、患者にメリットがないばかりか、負担が増加するケースもある。このような様々なケースも含め医療関係者の説明は、患者の薬剤選択にとって特に重要であり、前述の 1～8 各項に記載されている内容の内の必要事項に関して、より分かりやすく噛み砕いて説明することも重要と考えられる。本項においては、どういった内容を患者に伝え、コミュニケーションしていく必要があるのか、説明の仕方並びに BS をとりまく医療制度も含め検討、解説する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) EC/EMA: Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
This guide was last updated on 27 April 2017.
- 2) 厚生労働省: 医薬食品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)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について. 薬食審査発第 0426001 号、平成 17 年 4 月 26 日.
<http://www.pmda.go.jp/files/000156276.pdf>
- 3) 厚生労働省: 医薬食品局長通知 バイオ後続品の承認申請について. 薬食発第 0304004 号、平成 21 年 3 月 4 日.

<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokuuhatu-0304004.pdf>

- 4) 厚生労働省: 医薬食品局審査管理課長通知 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.
<http://www.pmda.go.jp/files/000206248.pdf>
- 5) EMA: Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1, 23 October 2014
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- 6) FDA: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. April 2015.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- 7) 石井伊都子: バイオシミラーに関する現状と課題. 細胞. 2017;49(9):447-450.

D. 結論

わが国においても、最初の BS が登場してから、かなりの時間が経っており、国際的な技術革新や企業環境の変化もあって、薬事規制上の課題等も変化しつつある。開発促進及び更なる安全性確保に向けて規制等について早急に具体的な議論を開始し、改善につなげることが求められる。一方、研修資料についても、今後、関係者を交えて、ビジュアル等も含め、わかり易い啓発資料の作成につなげる事が求められる。

E. 健康危険情報

該当しない。

F. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。

厚生労働科学特別研究事業

総括研究報告書

シンガポール、英国における医薬品産業支援

研究代表者 坂巻 弘之 東京理科大学経営学部 教授

研究協力者

沢登 健治 (独法) 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

山本 雄士 株式会社ミナケア 代表取締役

研究要旨

シンガポール政府機関ならびに製薬企業への直接ヒアリングにより、シンガポールにおけるバイオメディカル産業政策について調査を行った。シンガポールでは、政策的に経済成長を重視しており、経済牽引の中心となるバイオメディカルをはじめとする領域の研究振興に力を入れるとともに、グローバル企業を誘致している。現在、製薬企業としては、優遇税制や補助金、優秀な人材と政治・災害の安定性から、製造拠点とアジアのマーケティングの拠点としてシンガポールを位置づけている。

英国においては、主にバイオシミラーの使用促進について調査を行った。英国においてバイオシミラー使用促進においては生物製剤についての理解を進めることが重要であり、今後、生産コストの低下による新たな企業の参入も期待されている。

A 目的と方法

1. シンガポール

シンガポール政府は、バイオメディカル分野をシンガポール経済の中心的な柱として発展させるべく税制優遇や補助金、施設・設備の利用環境など、さまざまな政策を導入し、自国での企業育成とともにグローバル企業の誘致を行っている。本調査では、シンガポール政府機関ならびに製薬企業への直接ヒアリングにより、シンガポールにおけるバイオメディカル産業政策について調査を行った。

訪問は、2017年2月26日～3月2日で、訪問先は以下のとおりである。

(1) 政府機関、研究機関等

- Economic Development Board (EDB)
- Agency for Science, Technology and Research

(A*STAR)

- Health Science Authority (HSA)
- Singapore Office, Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)
- Singapore Clinical Research Institute
- Singapore General Hospital

(2) 製薬企業、業界団体

- Singapore Association of Pharmaceutical Industries (SAPI)
- Denka Life Innovation Research
- Lonza Bioscience Singapore Pte Ltd
- AbbVie Operations Singapore Pte Ltd.
- Amgen Singapore Manufacturing Pte Ltd.
- Roche Singapore Technical Operations Pte Ltd.
- Chugai Pharmabody Research Pte Ltd.

2.英国

英国における生物製剤の開発やその利用の振興に関して現地ヒアリング調査を実施した。調査は2017年2月18日～22日で、訪問先面会者は以下のとおりである。

- NHS Engand, Chief Medical Officer, Prof. Dame Sally Davies
- MHRA Biologicals and Biotechnology Unit Manager, Julian Bonnerjea
- Office of Health Economics, Director, Adrew Touse
- Pfizer UK, Oncology Biosimilars Director, Mark Latymer

B 結果

1. シンガポール

(1)シンガポール概要

シンガポール共和国(Republic of Singapore)は、マレー半島の突端マラッカ海峡の東に位置する都市国家で、1965年にマレーシア連邦から分離される形で独立した。人口約561万人(うちシンガポール人・永住者は397万人)(2017年6月)、民族は、中華系74%、マレー系13%、インド系9%であり、国語はマレー語、公用語として英語、中国語、マレー語、タミール語の他民族、多言語国家でもある¹。

大統領を元首とする立憲共和制で、一院制議会であるが、人民行動党(People's Action Party; PAP)が圧倒的第一党として勢力を保っている。国の発展のため、アジアにおける貿易、交通及び金融の中心地(ハブ)としての機能を確立するためにも、経済政策に力をいれている。また、人材開発にも積極的であり、大学ランキングでも上位に位置する。PAPが第一党

¹ 外務省：シンガポール共和国
<http://www.mofa.go.jp/mofaj/area/singapore/index.html>

を維持するには、経済発展は重要な要因であり、海外の企業誘致はその一つであるが、企業誘致において重要なポイントが、優秀な人材、政治的安定、災害リスクの低さがある²。

多国籍企業や合弁企業、中小企業が多く、またビジネスがしやすい、知財が守られているという特徴を持つシンガポールであるが、2000年は製造業からイノベーションへシフトを遂げるターニングポイントの年となった。この象徴的な第一歩が、2003年のバイオポリスの開設である。

シンガポール政府は、GDPの1%程度を研究開発へ投資する方針であり、今後もこの方針の変更はない。既に1990年代から継続されているが、近年ではいかにこれらを経済に貢献させるかということが課題となっている。

(2)シンガポール科学技術体制³

首相のもとに、研究開発戦略決定機関として研究・イノベーション・企業評議会(Research Innovation and Enterprise Council: RIEC)が設置されており、関係各省大臣、科学者、企業家により委員が構成される。RIECのもとに設置されている国家研究基金(National Research Foundation: NRF)があり、国家科学技術計画に基づき、研究機関に外部研究資金を配分する。RIECがNRFの配分の優先順位付けを行っており、分野としては、①先端製造エンジニアリング②ヘルスバイオメディカル③サービスデジタル④アーバンソリューションで、各分野に担当大臣がいる。

研究開発に関わる政策当局として、貿易産業省

² 峯山政宏：なぜシンガポールは成功し続けることができるのか彩図社2018年

³ 小林 治、津田 憂子(科学技術振興機構研究開発戦略センター海外動向ユニット)：シンガポールの科学技術情勢(2016年11月)

(Ministry of Trade and Industry: MTI)のもとに、シガポール科学技術研究庁 (Agency for Science, Technology and Research: A*STAR)ならびに経済開発庁 (Economic Development Board: EDB)がある。

A*STAR は、科学技術政策の立案、産業科学技術分野の研究機関への支援、人材育成、知的財産申請支援などを行うとともに、バイオポリスを所管する。バイオポリスは、バイオメディカル分野の研究開発拠点であり、実験・検査装置、会議施設などのサービスも提供する。日系企業を含む大手製薬企業が研究施設を設置している。EDB は、外資誘致機関としての機能を有している。また、医薬品製造拠点として、海上交通のハブであるジュロン港の近くにトゥアス・バイオメディカルパーク (TBP) が開発されており、欧米の製薬企業、グローバル CMO (Contract Manufacturing Organization) が製造拠点を設置している。バイオポリスや TBP の開発に関わる組織が JTC コーポレーションである。シンガポールでの審査機関として健康科学技術庁 (Health Sciences Authority: HSA) がある。

(3)シンガポール社会保障制度の概要⁴

シンガポールの医療は、公共・民間の両方よって提供されている。そのうちのプライマリケアは民間医療機関が中心であるのに対し、入院医療は公的医療が中心で提供されている。公的医療機関は、今回訪問した Singapore General Hospital や、大学病院の National University Hospital のほか、シンガポール全体で 6 つの総合病院に加え、女性・小児、精神科の公立病院もある。

シンガポール政府は、公的病院を中心としたシンガポール国内 3 つの医療クラスターに再編している。

クラスター内で、オープン医療による一般外来(医師は病院に雇用されているわけではなく、メディカルセンターを開業している)、救急外来、入院、専門医療が提供され、入院医療に関しては国民のニーズにあわせた(金額も異なる)入院サービスが提供されている。また、クラスター内では、臨床試験を含む、医療にかかわる研究開発も実施されており、そのための動物実験設備をはじめとする研究施設も保有している。

シンガポールの社会保障制度は、個人負担を中心とする多層的な保障システムであり、医療だけでなく、年金についても個人負担を原則とする。個人負担が原則であるため、経済的発展が途絶えると、負担が行き詰るリスクもあるため、国民は経済発展に対する関心が強いとの特徴がある。

ベースとなるのが、個人の強制貯蓄制度である Medisave である。医療に関しては、一般に Medisave から支払いがなされる。ただし、外来医療の多くは、MediSave ではカバーされず、国民は民間保険に加入しているとされる。

Medisave でカバーしきれない部分は民間保険の MediShield により公的病院での高額入院の入院費用がカバーされる。民間病院の高額入院は、MediShield と通常の民間保険が併用される。介護サービスに対しては、ElderShield という民間保険会社が運営する保証制度が存在する。

なお、医療費の窓口負担は、一般国民 5 割、18 歳未満・65 歳以上は 25%である。

薬事制度は、1977 年制定の医薬品 (Medicines Act)、2007 年制定の医療製品法 (Medical Products Act) 等がある。シンガポールの医薬品承認は、輸入販売承認を基本として設計されている。

HSA によれば、医薬品の審査期間としては、①通常審査(15~18 ヶ月)と、②簡略審査(2 つの参照国で承認を得ている)ものがある。簡略審査については、

⁴ 明治大学国際総合研究所ドゥリサーチ研究所平成 26 年度新興国マクロヘルスデータ、規制・制度に関する調査 (シンガポール)

費用に加えて審査のハードルの高さが要因で非常に少ないとのことである。簡略審査における参照国は、①米国、②EMA、③カナダ、④オーストラリア、⑤英国で、日本については参照国とはなっていない。ただし、日本薬局方については、参照国となっている。

医療製品法は、診断機器から化粧品までを対象としており、申請手続きは電子的に行われる。医療機器のクラス分類はリスクに応じてクラスA

(低リスク、例：手袋) からクラスD (高いリスク、例：ペースメーカ) まで4つの分類がある。

(4)調査結果概要

① バイオポリス

バイオポリスは「One North」に位置するバイオメディカル分野の研究開発拠点である。One-North は 6つのエリアから構成されており、そのエリアには研究施設だけではなく、レストランや居住スペースなどもあり、研究者同士の交流も生まれるという効果ももたらせている。また、同エリアには地下鉄の駅が 2 つもあるなどアクセスも良く、研究者への快適な環境を提供している。なお、このような環境づくりには A*STAR の長官の意向が反映している。このエリアの 1 つがバイオポリスであり、病院や規制当局との距離も近いというアクセス面が良い。

バイオポリスは、2003 年に 7 つのビルが建設され、現在は 13 棟のビルがある。これらの建物は全て政府資金によるもので、全て入札で建築業者が決定される。ファイナンスは基本的には国のファイナンスであるが、2013 年の P&G(米)については、唯一、民間のファイナンスとなっている。テナントについては民間で、建物は政府が保有している。

2000 年まではシンガポールではバイオメディカル分野での実績はなかったが、2000 年を初年度とする科学技術行政の計画(5 年計画)により、バイオメディカル分野への取り組みが開始されている。バイオメ

ディカル分野への取り組みとしては、先ず“世界的な頭脳(研究者)”のリクルートに取り組んだ。このメリットとしては、有能な人材(学生)や研究者の確保一である。

次に 2006 年より新たな科学技術計画(2006~2010 年)が策定され、これにより研究のための研究から脱却すべく、思考型のサイエンス(トランスレーショナルリサーチ、クリニカルリサーチ)に方向転換を図っている。この間、バイオポリスでは、東南アジアにおいてメディカルニーズがある疾患(癌、心血管疾患、糖尿病、感染症一など)を重点領域として設定している。このうち癌については、なかでもシンガポールで問題となっている肝臓・胃腸などに集中し取り組んでいる。

さらに現在は、“効果への研究”へシフトしている。このため基礎研究については、シンガポール国立大学や南洋理工大学が受け継ぎ、A*STAR は経済につながるような研究に注力している。

② A*STAR

A*STAR では人材育成に取り組んでおり、その一つの取り組みとして奨学金制度がある。これは国内の若い研究者をオックスフォード大学(英)やハーバード大学(米)への留学を奨励する仕組みである。シンガポールのバイオメディカル分野への取り組みは、元首相のリ・クアンユー氏とノーベル賞を受賞したシルビーグランナーから始まった。これを契機に、A*STAR が誕生し、「サイエンスエンジニアリング」や「バイオメディカルサイエンス」の取り組みが開始され、先ず、世界的な研究者のリクルートやグローバル企業の誘致を行った。

A*STAR のスタンスは、「大企業との取り組み」と「スタートアップ企業の育成」であり、2020 年までの取り組みとして、GSK(英)、ファイザー(米)、メルク(米)などの海外企業と、次世代の医薬品製造について研究を行っている。このようなことからバイオメディカル

分野においては、シンガポールへの注力度は高いものの、米国トランプ政権による税制優遇政策により、ノバルティス(スイス)は研究拠点をシンガポールから撤退し、米国に移転したことから、今後の動向が注目される。

A*STAR では現在、薬理学と栄養学の二つの分野に注力している。また、バイオメディカル分野では、①Pharma、②Biologics、③Med Tech、④Food & Nutrition、⑤Consumer Care に取り組んでいる。5,200人のスタッフが就業しており、さらにこれらのスタッフをサポートする4,100名の人員(リサーチャー)がいる。なお、サポート人員の38%が外国人である。アカデミックナショナルセンターとしては、シンガポール国立大学やSing-Health=Dukeなどがある。国内ばかりではなく、国際的な研究も積極的であり、日本とも胆管癌などで共同研究を行っている。

シンガポールにおけるスカラープログラムとしては、大きく①シンガポール人を対象とするもの②外国人を対象とするもの—の2つがある。このうち①はジュニア研究者の海外への留学支援で、②はシンガポールにおいて学士号を取得したい外国人への支援である。なお、②については、外国の研究機関が人材をシンガポールに派遣し、研究活動を行った場合は、A*STAR が負担する。

バイオ医薬品の分野については、シニアクラスの採用は困難で、さらに研究者の育成に時間がかかることから、新しい人材の育成をどのように行うかが課題と言える。

③ 経済開発庁(Economic Development Board of Singapore: EDB)

EDB の最大のミッションは、海外企業の誘致で、これによりシンガポールの経済に貢献することである。政府がイノベーション集約型にシフトしたことで、EDB もイノベーションの取り組みを行っている。具体的に

は、①外国企業の誘致②エコシステムの形成③ビジネスをしやすい環境の構築(税制優遇や入出国手続きの簡素化)—などである。

EDB には、エンジニア、エンタープライズ、コンシューマーなど4つの部門があり、バイオサイエンスはこのうちのコンシューマー部門に属する。EDB においては、バイオメディカルの他、①cardiovascular Implants②ライフサイエンスツール③Vision Care Device④Medical Supplies⑤Hearing Aids—といった医療テクノロジーへの取り組みも注力しており、近年では BIOTRONIK(独)、ALCON(米)といった企業の誘致に成功している。

バイオメディカル分野で成長してきたシンガポールではあるが、米国の秋の税制改革により大きく変化することも予想される。実際、アムジェン(米)は米国に新しい製造所を設置することを決定している。また、韓国がバイオリクターで世界最大の規模を持つものの、シンガポールのメリットである①英語が公用語であること②英語で申請等が可能であること③政府との連携がある——ということを考慮すれば、結果的にコスト削減につながり、製造拠点としても最適な場所と考えている。

新しい技術に対するレギュレーションに対応するため、HSA、EDB、Duke-NUS と共同で、CoRE(Center of Regulatory Excellence:レギュラトリーエクセレンスセンター)を2014年に設置した。他にも、近年、製造分野におけるロボット化が進んでおり、GSK においては、ジェネリック医薬品と同じコストで提供できる体制を構築していることから、オートメーションに対応できる人材の育成にも注力している。

シンガポールでは、以下の3つの優遇制度が特徴的である。

○ 法人税制:低い税率、キャピタルゲイン課税を果さない、国外源泉所得免税、「タックスヘイブン」(本国に対する配当には課税しないなど、多面

的な優遇税制がある。

- 投資減税措置:企業種別(技術革新型、貿易、金融など)による企業優遇税制がある。バイオメディカル領域については、研究開発への直接投資や、社員への技術教育を行っている企業への税制優遇措置もある。
- トランスレーショナル・クリニカル・リサーチプログラム(TCR):上述の癌、心臓血管等 5 領域について、研究プロジェクトを公募し、基礎研究と臨床研究・製品開発への橋渡しを行っている。なお、TCRはA*STARの所管である。

④ 研究機関

シンガポールにおいては、もともと 6 つの医療クラスターがあったが、2017 年に①Sing-Health(代表的な医療クラスター、Singapore General Hospital を有す)、②NuHS(Khoo tede Puat Hospital を有す)、③NHG(Singapore National University Hospital を有す)の 3 つに再編されている。1 つのクラスターに大病院がある構成となっている。公立病院は、国から民間企業のような経営を行うように、国から求められている。クラスターの中には、急性期病院からプライマリーの施設があるほか、癌、小児、眼などの専門病院も統括している。

Singapore General Hospital のフォーカスエリアは、①眼科、②ニューロサイエンス、③感染、④癌、⑤メタボリック症候群、⑥サービスリサーチである。また、出口志向型に重点を置いた研究を行っている。

⑤ 製薬企業

シンガポールに進出している製薬企業の団体として Singapore Association of Pharmaceutical Industries (SAPI)がある。SAPIは、1966年に設立され、加盟企業はリサーチ機能をもったバイオファーマで、現在、44社が加盟している。日本の企業としては、アステラ

ス製薬、エーザイ、協和発酵キリン、参天製薬、田辺三菱製薬、武田薬品工業、サノビオン、大鵬薬品工業の 8 社が加盟している。主な事業としてはバイオリジックスで、活動としては、①ファイナンス②マーケティング③プラクティス④パブリックポリシー⑤レギュラトリーアフェアーズである。

トウアス・バイオメディカルパーク(TBP)には、MSD(米)、ノバルティス(スイス)、GSK(英)、ファイザー(米)、ロシュ(スイス)、ロンザ(スイス)、アムジェン(米)、アヅヴィ(米)、サノフィ(仏)などの製造施設がある。このうち 2000 年代には低分子化合物の製造所として MSD、ファイザー、サノフィといった企業が、2005 年にはネスレ(スイス)などの食品関連企業が、2010 年にはロシュ、ロンザなどのバイオ関連企業が製造施設を建設している。今後もバイオ関連企業の誘致については、精力的に行う方針である。

実際にシンガポールで基礎研究を行っているグローバル製薬企業は少なく、現在は、Chugai Pharmabody Research 程度であり、ノバルティスなどは撤退している。シンガポールの位置づけは、製造拠点ならびにアジア地域のマーケティング本部としての役割が中心である。

企業へのヒアリングにおいても、シンガポールの利点として、

- ① 政府のサポートが透明化されている(得られるものと得られないものが明確である)
- ② 人材の確保
- ③ インフラ(廃棄物処理も充分である)
- ④ 環境、災害の少なさ

ーなどを挙げている。特に人材については、教育水準の高さ(学士を取得率が高いこと)、ファルマ分野の経験者が多いとのメリットがある。一方、従業員の多くシンガポール人(ローカル)であることで、企業としても教育の提供が重視されているとの特徴もある。

製造拠点としての特徴は、今回訪問した企業の特徴でもあるが、バイオ医薬品の製造が中心となっている。企業によっては、抗体医薬だけでなく、低分子も含めた、新たなバイオ医薬品(ニューモダリティ)製造も行っている。また、最新設備のバイオペラントも特徴の1つといえる。

2. 英国一調査結果概要

①NHS England

英国最高医療責任者の Sally Davis 女史を訪問。英国における Biosimilar の利用状況およびその振興に向けた課題意識をヒアリングした。

Biosimilar に限らず、Biologics の活用を振興するにあたっての大きな課題の一つが、臨床医からの適正な認知を得ることだという指摘があった。具体的には、生物製剤に限ったことではないが、後発医薬品が先発品に比べて効果や信頼性に劣るというイメージが付きまといがちであることをあげていた。

また、市場の在り方として課題意識にあげられたのは、実際には Biosimilar ではあっても異なる適応症を申請することで新薬としての薬価を獲得することが可能であるという制度上の課題であった。この課題は、より利益を確保していきたい技術供給側(製薬企業等)と、コスト抑制圧力もちつつ価格設定や支払い方式を決める支払い側、そして、同等の効果がある場合には低コストの診療手段を選択するインセンティブを持つ英国の医療提供側とのバランスをどのように取るかという課題であり、正解がないだろうというコメントであった。

生物製剤産業を新たに振興していくという観点では、現在では GE 社を中心により低コストでの少量生産が可能になりつつある分、新規参入の障壁は下がっていくのではないかと期待のほか、DDS 技術の改善によって経口摂取が可能な生物製剤が開発されることへの期待もあげられていた。

②MHRA Biologicals and Biotechnology Unit

MHRA の Biologicals and Biotechnology ユニットのマネージャーである Dr Julian Bonnerjea 氏を訪問。同ユニットは、元々市販後安全調査を行っていたが現在は開発段階での治験の在り方や評価についてのアドバイスをを行っている。ユニット規模は医療専門職も含めて 20 名程度。Biosimilar の審査・承認をめぐる課題についてヒアリングした。

Biosimilar の普及について、まだ使用をためらう医師が多いというコメントであった。その理由として、similar は similar であって better でも new でもないために、先発品からの切り替えによる変化(〜リスク)が予測できない点にあるだろうとのことであった。そこで、同ユニットでは医師向けの Biosimilar に関する啓蒙活動を行っている。

審査面ではまず、欧州では米国と異なり Interchangeability に関するデータを求めてはおらず、そこは加盟各国のルールにゆだねているという仕組みである。また、biosimilar 同士での比較試験も行っていない。その仕組みのなかで、Biosimilar が先発品の適応症を外挿しやすいように治験を設計するための科学的な助言を与えることを、自らの大きなミッションと位置付けている。この実現のために、より自信をもって判断、助言を行うための基礎研究や教育活動を続けるとコメントしていた。ただ、現時点で注目しているような特段の評価技術はないとも指摘していた。

実務においては、以前よりも評価技術が進歩した分、広範なデータを取りやすくなっており評価がやりやすくなっている実感があるとのことであった。審査では常に安全性とのバランスが一番の懸念事項であるとの指摘と、抗体型の Biosimilar を初めて認可した際も、その判断に至るまでに 10 年のディスカッションやこれまでの認可経験を生かしたと話していた。

③ Office of Health Economics

Office of Health Economics のディレクターである Adrian Towse 氏を訪問。同機関は医療経済評価のシンクタンクである。ここでは、Biosimilar 市場の振興についてヒアリングを行った。

課題としてまず挙げられたのは、Biosimilar の利用が現場に浸透していないことであった。その対策として、臨床データを収集して Biosimilar の利用状況や可能な限りのアウトカムを検証し、それをもって実臨床家に自信をもって Biosimilar を利用してもらうように勧めるアプローチを考えているとのことであった。また、Towse 氏が 2016 年に発表した論文、“Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings?” (Jorge Mestre-Ferrandiz, Adrian Towse, Mikel Berdud, PharmacoEconomics) を引用しながら、Biosimilar 市場振興とそれによる長期での医療費抑制に向けた手段として、1) Real-world data を用いたアウトカム評価を振興する、2) それにより Biosimilar と先発品の交換による経済効率性の追求を推進すること、3) 支払い側に支払いに見合った価値を得ることへの責任を持たせることなどを推奨していた。

また、低分子化合物による一般的なジェネリック製品と Biosimilar の市場の違いとして、開発コストおよび製造コストが高いこと、利用側が使用をためらいやすい(前述)こと、市場への参入障壁が高いこと、市販後の評価が必要なこと、競争が起きにくいことを上げていた。

④ Pfizer UK

Pfizer UK で Oncology Biosimilars のディレクター Mark Latymer 氏を訪問。生物製剤の開発における企業としての課題についてヒアリングを行った。

コスト面で課題の一つとして、先発品との比較試験を実施する際に先発品の購入費用が無視できないことをあげていた。通常、この場合の購入単価は医療

機関や政府が購入するよりも高い(交渉余地がないため)という指摘があった。他のヒアリング同様、医療機関で Biosimilar を使う動機が低いことも指摘があったが、特に日本の場合は医療全体へのアクセスがよいことから尚更使う意味が乏しいことと、それがゆえに規制当局が日本人データを要求すると企業にとって開発のハードルがあがってしまうという指摘があった。

現状では、Biosimilar 開発における検証試験(通常の第三相に当たるもの)をより簡易に、またはスキップできないか検討、研究をおこなっているとのことである。シーズ開発においては、学術機関との連携については従来の医薬品開発と大きな違いはなく、少量製造についてもそのコストよりも臨床研究コストのほうがやはり大きいとのことである。臨床研究は、そのデザインや評価方法について進化はあるものの、実施における人件費コストがあがっていることがコスト増の要因とのことであった。

C. 健康危険情報

該当しない。

D. 研究発表

1. 論文発表

未実施。

2. 学会発表

未実施。

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

予定なし。

