

厚生労働科学研究費補助金事業

バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究（課題番号：H28-特別-指定-012）

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 豊島 聡

平成 29 年 3 月

目 次

I . 総括研究報告

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

豊島 聰 (武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科)

II . 分担研究報告

1 . バイオシミラーの開発・製造及び承認審査の現状と課題

荒戸照世 (北海道大学大学院医学研究科)

2 . バイオ後続品開発に関するアンケート (製薬企業)

豊島 聰 (武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科)

(添付資料) 1 . バイオ後続品開発に関するアンケート結果 (製薬企業)

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

3 . バイオシミラーに対する医師の意識と理解 - 関節リウマチにおけるバイオシミ ラーの現状と問題点 -

金子敦史 (国立病院機構名古屋医療センター整形外科)

4 . バイオシミラーに対する薬剤師の意識と理解

高橋 弘充 (東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部)

5 . バイオシミラー使用に関する一般国民・患者の意識調査研究

豊島 聰 (武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科)

6 . 日米欧の B S 開発・規制研究

川崎 ナナ (横浜市立大学大学院生命医科学研究科)

7 . 欧米のバイオ後続品 (バイオシミラー) に関する市場環境と動向

坂巻 弘之 (東京理科大学経営学部)

厚生労働科学特別研究事業

総括研究報告書

バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究

研究代表者 豊島 聡 武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科 特任教授

研究要旨

バイオシミラー(BS)に関わる産官学のステークホルダーによる公開フォーラム「日本のバイオシミラーの現状と論点」の実施により、BSの開発・使用促進のための課題の洗い出しを行い、次のことが指摘された。1. 効率的な開発に資する規制の在り方。2. 新薬開発に匹敵するBS開発コスト。3. バイオ医薬品の製造を担う人材及び製造設備等のインフラ整備。4. 市民/医療従事者/患者らのBSに関する理解不足。

このフォーラムで指摘された課題の詳細を明らかにするとともに課題解決の具体的方策の検討のため、製薬企業、医師・薬剤師、一般国民を対象にアンケートを実施した。さらに、日米欧のBS開発および規制状況に関する調査研究及び欧米のBSに関する市場環境と動向に関する調査(実地調査を含む)研究を行った。その結果、日本に於けるBS開発・使用促進に関する主たる課題は次のようなものであることが明らかとなった。1. BSの開発・承認申請を効率的に進めるための指針・ガイドラインの充実。2. 製造設備等のインフラ整備。3. バイオ医薬品の基盤技術・製造を担う人材の育成。4. 市民/医療従事者/患者らのBSに関する理解不足。本研究班ではこれらの課題の詳細な検討を行い、課題解決の具体的方策について、行政、製薬企業・アカデミアへの提言としてまとめた。

なお、本研究で明らかとなった課題の解決は、BSの開発・使用促進に資するとともにBSの製造・品質管理技術の確立と関連人材の育成を通じ、これからのバイオ医薬品全般の開発促進、特に我が国発となることが期待される遺伝子治療・再生医療製品等の革新的バイオ医薬品の誕生にも資すると考えられる。

研究分担者

豊島 聡

武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科 特任教授

荒戸 照世

北海道大学大学院医学系研究科 教授

川崎 ナナ

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 教授

金子 敦史

国立病院機構名古屋医療センター 整

形外科リウマチ科医長

高橋 弘光

東京医科歯科大学医学部附属病院
薬剤部長

坂巻 弘之

東京理科大学経営学部 教授

研究協力者

栄木憲和

Eiki Consulting, LLC. CEO

黒川達夫

バイオシミラー協議会理事長

古賀淳一

製薬協バイオ医薬品委員会委員長

三宅真二

慶応義塾大学医学部教授、

西川政孝

バイオシミラー協議会

石橋耕太郎

くすりの適正使用協議会

鈴木浩史

武蔵野大薬学部・大学院特任講師

松井（中川）直子

武蔵野大学大学院薬科学研究科大学院

A．研究目的

バイオシミラー（BS、バイオ後続品）についての各国の政策や規制と我が国の現状の調査に基づき、化学合成品の後発品とは異なる「バイオ製品」に特有の問題点についての分析研究を実施するとともに、アンケートを実施することにより、BSの開発・使用促進および国民を含む関係者の理解増進と啓発を進める上での課題の同定並びに具体的な解決策について、BSのみならず、バイオ医薬品全般の開発促進、ひいては我が国発の革新的バイオ医薬品の誕生に資する政策提言を目的とする。

B．研究方法

BSの開発・使用促進のための課題抽出

BSの開発・使用に関わる産官学のステー

クホルダーの参加する公開フォーラム「日本のバイオシミラーの現状と論点」を開催することにより行った。

抽出された課題の詳細の明確化と課題解決策の検討

1．製薬企業、医師・薬剤師、一般国民を対象としたアンケートの実施。2．欧州におけるBSの規制・開発状況の文献・実地調査の実施。3．欧米のBS開発・規制の状況に詳しい有識者を研究協力者として招聘することによる調査の実施。

（倫理面への配慮）

本研究は主に研究者による調査・討議によって進めたので、倫理面で問題となるようなことはない。

C．研究結果

公開フォーラム「バイオシミラーの現状と論点」

本フォーラムでは、BSの開発・使用について以下のような課題が明らかとなった。

- 1．効率的な開発に資する規制の在り方。
- 2．新薬開発に匹敵するBS開発コスト。
- 3．バイオ医薬品の製造を担う人材及び製造設備等のインフラ整備。
- 4．市民/医療従事者/患者らのBSに関する理解不足。

上記の課題の詳細を検討するため、BSの開発・製造及び承認審査の現状と課題に関する調査研究（研究分担者：荒戸）並びに製薬企業（研究分担者：豊島）、医師（研究分担者：金子）、薬剤師（研究分担者：高橋）、患者を含む一般国民（研究分担者：豊島）を対象としたアンケートによる調査研究を行った。また、課題解決の検討のため日米欧のBS開発・規制研究（研

究分担者：川崎）および欧米のバイオ後続品に関する市場環境と動向研究(研究分担者：坂巻)を行った。その結果は以下の通りである。

バイオシミラーの開発・製造及び承認審査の現状と課題に関する調査研究（研究分担者：荒戸）

日本で承認されたBSの臨床データパッケージと効能・効果の外挿性を調査し、承認審査の現状を把握するとともに、BSの開発には主として以下の課題があることを明らかにした。1．第 相比較試験に多くの症例数が必要であり、先行バイオ医薬品の入手を含め開発コストを要すること。2．日本人データの必要性の検討とそれに対する臨床現場の理解が必要であること。3．国内で承認された先行バイオ医薬品の入手が困難であること。4．更なる効率的な開発方法の検討とそのガイドラインへの反映が必要であること。5．同等性/同質性を評価するために適切な対象を検討すること。6．国内での原薬製造体制の充実が必要であること。

製薬企業へのアンケートの結果(研究分担者：豊島)

日本での BS 開発の課題としては以下のことが明らかとなった。1)信頼のおける国内 CMO が不足しているため 治験薬製造 / 供給に問題がある。2) 先行バイオ医薬品供給の支援に問題がある。3) 医療機関の理解・治験への協力が得にくいことに問題がある。

一方、BS 分野への参入・事業拡大を促す環境要因については、以下のことが明らかになった。1) 開発開始の判断基準に関し、

特に重視する点は、製造面(技術、コスト)、ビジネス(採算性、競合による成立困難等)、知的財産上の問題(データ保護期間、訴訟リスク)であるが、一方で、ソース(導入案件 or 自社オリジナル)、海外での承認取得有無についてはほとんど重視していない。また、初期の開発段階の導入品も積極的に検討(国内での早期承認を重視、欧米に先行しての国内 Ph1 試験実施も視野)すると回答が多く見られた。これに対し、開発中止に至る判断基準に関し特にクリティカルな点は、ビジネス、製造面、知的財産上の問題があげられた。2)BS 開発を通じて得られる二次的効果としては自社の事業規模の維持・拡大、企業イメージの向上、バイオ医薬品製造基盤の拡充等への期待があげられた。

一方、BS 開発 - BS 使用の相互促進のための課題としては、BS の開発・使用に対するステークホルダー(国民・医療関係者等)の理解推進が必須であるため、BS の有用性を医療現場へ浸透させる施策の必要性があげられた。また、保険制度・薬価制度の適正化(BS 普及の動機づけ)に関する課題としては、高額療養費制度下では、先行品から BS に切り替えても患者の負担費用が減らない場合があるがこの点の改善の必要性があげられた。さらに、適切な BS 薬価制度の維持(BS 開発には新薬開発並みの生産コストが必要なため)の必要性もあげられた。

バイオシミラーに対する医師の意識と理解(含医師へのアンケート結果) - 関節リウマチにおけるバイオシミラーの現状と問題(研究分担者：金子)

約 9 割近い医師が後発医薬品あるいはバイオシミラーについて、患者費用負担だけ

でなく医療経済学的観点から、その使用に前向きであることが明らかとなった。しかし、否定的な見解をもつ医師からは「バイオシミラーの品質(効果や副作用を含む)に疑問があるから」「安全性情報の提供などメーカーに対して不安があるから」などの意見が寄せられた。また、承認のための法整備、承認に必要な前臨床試験、臨床試験について、大部分の医師は「生物学的同等試験が必要」「先行品との有効性・安全性における同等性、同質性が重要」など、おおまかな総論は理解しているが、個々のバイオシミラーに関する承認前段階での情報不足、つまり把握していないことが明らかになった。さらに、「バイオシミラー使用促進で必要なこと」に関しても、行政・メーカー・レセプト(保険者)側に関して、意識不足、情報発信不足が指摘されていた。これは実地医家だけでなく、患者側に対しても指摘されていた。

バイオシミラーに対する薬剤師の意識と理解(含薬剤師へのアンケートの結果)(研究分担者：高橋)

BS採用に対する考え方としては、薬により積極的に採用と回答した薬剤師がもっとも多く、採用に肯定的な薬剤師は64.4%にのぼっていた。採用に積極的な理由は、医療機関の経済的メリット、医療費削減、患者負担軽減など、経済的なものが大半であった。BS採用に消極な理由としては、品質への疑問、病院経営メリットが少ない、適応症が異なる、患者への説明が困難などであった。有効性に対する不安については、同等の臨床試験結果があれば心配ないと答え、31.1%薬剤師が日本人の臨床試験を必要と回答して

いた。安全性に関する懸念は、概ね有効性と同じであった。品質に対する懸念は、同等の品質試験があれば問題ないと回答した薬剤師が43.9%、同等の品質が担保されているか心配の回答が39.4%、国外原料、製造の心配が16.7%22名であった。この結果は、同等性に対する試験、品質に対する基準などの知識が十分ではない薬剤師の存在を伺わせた。

患者に対する説明に関しては、65.9%が特に心配ないと回答していたが、薬20%が説明に時間を要することにつき危惧していた。

薬価については、現状の70%程度で動機となるとの回答が71.2%、半額以下のさらなる安価を求める回答は10.6%であり、現在のBSの薬価に肯定的であった。

患者を含む一般国民へのアンケートの結果(研究分担者：豊島)

一般層のバイオ医薬品等の認知率は、バイオ医薬品43.8%、後発医薬品(ジェネリック)95.0%、BS19.1%であり、BSはまだ認知が進んでいない状況であった。関節リウマチ治療中の患者でのBS認知率は34.0%であり、一般生活者より高かった。BSについて知った経路は、「テレビ」や「新聞記事」等のメディア媒体が多く挙げられた。一方、関節リウマチ、糖尿病の患者あるいは家族層全体で最も多く挙げられていた認知経路は「医師」であった。

一般層向けにBSの使用意向を確認したところ、自分自身への使用意向があると答えたのは、一般層で39.0%、患者本人層で43.2%であった。一方で、使用意向について「わからない」と答えたのは一般層43.3%、患者本人層で40.8%であった。BSについて

認知していない人が多く、使用意向についても判断ができない人が多くいると考えられた。BSの使用意向がある理由として最も多かったのは、「バイオ医薬品(新薬)と同等の有効性が期待できそうだから」(64.5%)、「バイオ医薬品(新薬)と同等の安全性が得られそうだから」(56.6%)となっており、有効性と安全性が重視されていることが判明した。一方、BSの非使用意向理由で最も多かったのは、「バイオ医薬品(新薬)と同等の安全性が得られるのが不安だから」が一般層全体の56.8%であった。BSの安全性に対して、使用者が安心・納得できるように伝えることが重要と考えられた。

今後、どのような推奨や働きかけがあればBSの使用を考えるかについての質問では、「医師の薦め」(76.8%)、「薬剤師の薦め」(41.8%)が挙げられていた。一方、「BSについて知りたいこと」についての質問では、「副作用などの安全性が先発品と比べて同等であるか」(69.6%)、「効果が先発品と比べて同等であるか」(64.4%)が多く挙げられた。また、「費用負担について」も一般層の6割以上が挙げていた。

課題解決の検討のため日米欧のBS開発・規制研究：BS開発の現状と市場予測(研究分担者：川崎)

バイオ医薬品比率を地域別にみると、米国が世界全体の約60%を占め、欧州17%、日本6%と続き、日本は欧米に比べてバイオ医薬品の比率が低いのが特徴であった。現在のところBSの比率は世界医療用医薬品売上高の1%に満たないが、今後、9兆円のバイオ医薬品(11製品)が特許失効を迎え

ることから、BS市場は2015年の3,000億円から2020年には1~3兆円(全体の1~3%)になると予測されている(BSの販売実績が蓄積しておらず、不確実性が高いことから、市場予測値はデータバンクごとに大きく異なっており、異なった予測も見受けられる)。実際、世界的には800製品がバイラインに並んでいるといわれており、ビッグファーマも様々なBS製品を開発中である。

米国では、薬剤費の高騰が医療制度上の重要課題となり、近年、薬剤費負担軽減策として、使用前事前承認制度(Prior authorization)と段階的治療(step therapy)が導入されるようになってきた。これらは、コストを抑制しながらリスクを低減することを目的として設定されている。今後、薬剤費削減の具体的解決策として、BSの処方が増加していくことは容易に予想される。一方で、ジェネリック医薬品が浸透するまでに数十年かかったように、BSの普及にも時間と、促進策の導入が不可欠と考えられる。

EUにおいても薬剤費の削減は喫緊の課題となっており、その対応は国ごとに大きく異なっている。また、EUではBSの普及によって、2020年には8カ国で約€350億の医療費削減が予想されており、BSは欧州医薬品市場に大きな価格変動をもたらす可能性を持つと予想されている。

BS促進に向けた課題 - 代替性と互換性：

BSのさらなる発展には、規制の明確化が必須であろう。特に、先行バイオ医薬品とBSの互換性(interchangeability)あるいは代替処方(substitution)の考え方、及びこれらの承認要件を明確にすることが不可欠であ

る。残念ながら互換性と代替性に対する各国の規制は統一されていない。EU 領域において、EMA は代替処方に関して規制を設けず各国の対応に委ねており、多くの国で独自の規制が設けられている。FDA は互換性に関する詳細なドラフトガイダンスを公表し、最近まで意見公募を実施していた。一方、日本では、ガイドライン中で代替処方は避けるようにとされているが、切替えに関する説明は特に設けられておらず、医療現場ではガイドラインの解釈に苦慮しているようである。

認知度の向上に向けた取り組み：

BS の普及には、医療従事者や患者に受け入れてもらうことが不可欠であり、認知度を向上させるための促進策、及び BS を正確に理解してもらうための教育プログラムが必要であろう。実際、BS 先進国である EU の規制関係者に、BS 普及に向けてどのような取り組みが必要かを質問したとき、BS 普及の障害は misunderstanding であり、インフォメーションキャンペーンが重要であるとの回答が返ってきた。EU では、BS 関連団体が普及活動をしており、EMA もシンポジウムで協力しているとのことであった。また、FDA も優れた教育プログラムを持っており、エデュケーションサイトで公開していることを教えてくれた。日本には BS に対する公的な促進プログラムはなく、業界団体の情報発信も欧米と比較すると弱いと考えられる。

欧米のバイオ後続品に関する市場環境と動向研究(研究分担者:坂巻)

薬事承認と保険償還、価格設定：

欧州では、BS 開発に関するガイドラインに従って欧州医薬品庁 EMA による中央審査において薬事承認がなされるが、公的制度での償還や価格設定は、各国規制に従っている。米国では、2012 年に BS のためのガイドラインが整備され、2015 年に初めての BS が薬事承認された。

欧州・豪州での変更、代替に関する状況：

変更については、国による方針の違いも大きく、また、製品によっても異なる。欧州委員会 (European Commission) は、変更ならびに代替の決定は、各国の判断に委ねるとしている。欧州では、学会、患者団体なども BS 変更等に関する指針等を公表している。

米国での変更、代替に関する状況：

生物製剤価格競争・イノベーション法 (BPCIA) は、バイオ医薬品の承認後12年間は先発権を保護されるが、完全な臨床試験一式を実施しなくても、先行バイオ医薬品との同等性・同質性が認められれば BS を申請できることとしており、さらに有効性や安全性の同質性について証明できれば、医師への確認を必要とせずに代替調剤が認められるとしている。一方、BS の代替については、医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research ; CDER) が代替可能性 (interchangeability) について「Purple Book」として公表しているが、2016年12月までに「代替可能」とされた製品はない。FDA は、「類似性 (interchangeability and demonstrating biosimilarity)」に関するガイドラインを公表。薬局における代替調剤 (Substitution) は、州毎に規制が異なる。全米州議会議員連盟 (National Conference of

State Legislatures) によれば、過去4年間で、少なくとも36州で、BS (biosimilar) 代替のための州法が検討され、2015年12月にはニュージャージー州で、2016年1月にはミシガン州で代替を認める州法が成立したとされる。

変更に関する研究 (臨床試験) :

変更に関する研究も盛んに行われるようになってきている。とりわけ、抗体医薬の登場により、臨床現場での変更について医学的なエビデンス提示が求められている。その中で注目を集めている研究がノルウェーで行われた Nor-Switch Study である。また、いわゆる「real world data」を用いた観察研究も進んでいる。例えばデンマークで実施された DANBIO Registry 研究では、炎症性関節炎についてインフィリキシマブ BS への変更について検討が行われ、先行品との間に臨床的に差が無いことが示されている。欧州において、こうした switch 研究は、薬事承認上必須とする動きは無いが、米国ではガイドラインの策定も検討されているとされる。薬事承認上必須ではないものの、企業のマーケティング戦略の一環として開発段階でのスイッチ研究 switching study も進むことが予想されている (企業との personal communication による)。

欧州におけるBSの使用促進と使用状況 :

欧州諸国でも医療費増加、とりわけ高額医薬品の承認による薬剤費コントロールへの関心は高い。薬剤費コントロールの手段は、価格引下げだけでなく、参照価格制度、費用対効果評価、臨床ガイドラインなど、さまざまな手段がとられているが、各国とも、ジェネリック医薬品の使用促進には、重点的に取り組ん

できた。BSをジェネリックと同じように扱うべきかどうかは様々な議論があるが、欧州各国で財政の持続性のためBS使用促進は重要な課題と認識されている。欧州委員会でも、患者向けのQ&Aを含めたBSに関するリーフレットを公表している。ドイツはBSに関する「Quoten」という興味のある取り組みを行っている。

欧州での BS 普及状況 :

欧州の BS の価格ならびに使用状況については、2016年6月に IMS Health がデータを公表しているが、全体として、エリスロポエチン、フィルグラスチムに比べ、成長ホルモン、インフィリキシマブの浸透は遅れている。インフィリキシマブだけをみると、デンマーク、ポーランドは使用が進んでいる。デンマーク使用の要因は、国単位の入札に加え、病院の予算制のもとで、BS を使用することの医療機関にとっての経済的メリットが大きいことにある。一方、欧州諸国では、薬剤費の負担は少ない (または、定額負担であったり、患者負担が無いことも多い) ため、BS 使用の患者に対するメリットは少ない。その反面、医療機関は予算制であることが多く、経営的なメリットになる。そのため、フォーミュラリなどで管理している例もあるが、欧州全体としては、同質性などの懸念を含め、価格以外の要素が、依然として使用に与える影響要因として大きいものと推察される。

BSによる経済効果と医療費削減 :

みずほ銀行産業調査部の調査によると、世界での売り上げ上位50品目に占めるバイオ医薬品のシェアは、2005年に16%であったものが、2011年には34%と増加し、さらにバイオ医薬品のうちのモノクローナル抗

体医薬品のシェアが2009年から2016年には2倍以上に増加すると予測されている。バイオ医薬品は高額であり、世界的な売上げも大きなものである。例えば、2011年の世界売上高は、レミケード（インフリキシマブ）で71億9000万ドル、アバスタチン（ペバシズマブ）で59億8000万ドルだったとされる。一国において、BSの薬剤費削減高がどの程度になるかは、それぞれの国におけるバイオ医薬品の発売状況、市場規模などによって異なるが、米国では、BSにより直接的支出を2014年から2024年に442億ドル削減するとしている。これは全バイオ市場の4%に相当するとの予測もなされている。

BSによるその他の経済的メリット：

BSは安価であるため、費用対効果の向上も期待される。英国NICEでは、高額な新薬について費用対効果評価も含めた医療技術評価(Health Technology Assessment：HTA)が行われる。NICEで実際に費用対効果評価が行われたBSは、ソマトロピンのみである。そこでは、最も安価なソマトロピンの使用により費用対効果が向上すること、最も安価な製品の使用を推奨することが示されている。なお、英国NICEガイドラインは、費用対効果評価のみでなく、臨床的視点からのエビデンスレビューも行われている。公的制度のもとでBSの償還可否に費用対効果評価を行っている国はほとんどない。ドイツでは価格届出、英国、フランスでは、先行品と同様の価格・償還交渉資料の提出は求められるが、費用対効果データは必要とされない。

D．考察

規制について

日本に於ける規制の課題として、1)第相比較試験に多くの症例数が必要であり、先行バイオ医薬品の入手を含め開発コストを要すること。2)日本人データの必要性の検討とそれに対する臨床現場の理解が必要であること。3)国内で承認された先行バイオ医薬品の入手が困難であること。4)更なる効率的な開発方法の検討とそのガイドラインへの反映が必要であること。5)同等性/同質性を評価するために適切な対象を検討することがあげられた。これらの課題を解決し、日本におけるBS開発・承認申請を安全性に十分留意しながら効率的に進めるためには、指針・ガイドラインを作成・整備することが必要と考えられる。

一方、BSへの変更・代替について、欧州委員会(EC)は、その決定は、各国の判断に委ねるとしているが、学会、患者団体などがBS変更等に関する指針等を公表している。また、米国での変更、代替に関しては、完全な臨床試験一式を実施しなくても、先行バイオ医薬品との同等性・同質性が認められればBSを申請できることになっている。さらに有効性や安全性の同質性について証明できれば、医師への確認を必要とせずに代替調剤が認められるとしている。BSへの代替については、医薬品評価研究センターが代替可能性について「Purple Book」として公表している。FDAは、「類似性(interchangeability and demonstrating biosimilarity)」に関するガイドラインも公表している。

日本では、変更(医師による変更)は、本来禁止されてはいない。わが国の「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」においては、「当該(製造販売後調査)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。」とあるが、これは、あくまでも製造販売後調査の科学性を保証するために、調査期間の変更を避けることを規定しているに過ぎず、臨床的な変更を禁止しているわけではない。一方、先行品名での処方せん(変更不可欄にチェックがないもの)を薬局で変更(代替)する場合については、必ずしも明確な指針が出ているわけではない。BSの普及には、代替性・互換性などの規制上の曖昧さを整理し、医師による変更、薬剤師の代替(可能な場合でも)のいずれにおいても、患者の理解を十分把握し、患者への指導を行い、必要に応じて医療機関へのフィードバックを行うべきであると考えられる。

開発コストについて

CMC 領域、臨床領域ともに開発に求められるデータが膨大になり、グローバル開発で開発費が 150 億円から 250 億円と高騰してきた。開発費の上昇に加え、分析および治験対照薬として購入する先発品の費用及び特許係争の費用も必要なため、BS 開発には、コストに見合う薬価の設定が必要であると考えられる。また、開発コストの回収には BS の使用促進(売れること)が必須である。使用促進については、インセンティブが必要であるが、日本は公的保険制度が充実し、先行バイオ医薬品のように高額な薬剤を使用した場合の高額療養費制度の適用や特定疾患などでは個人的な負担が少ないことから、使用促進のインセンティブが医療現場から働きにくい状況にあることも課題であ

ると考えられる。

インフラ整備について

医療への貢献に加え、バイオロジクスの国産化をめざした医薬品産業の競争力強化に向けた取り組みという観点からも、BS 開発への取り組みは重要と考えられるが、そのためには、製造設備等のインフラ整備が急務と考えられる。また、治験薬の供給等の観点から信頼できるバイオ領域の CMO が必要となっている。

人材育成について

自社でバイオ医薬品の製造を中止した場合、その製造プロセスを作り上げる人材が流出してしまうことを一因として、日本には、バイオ医薬品の製造を担う人材が乏しい。BS の開発促進のみならず、バイオ医薬品そのものの開発にバイオ人材は必須であり、バイオ製造の基盤技術を担う人材の育成は急務となっている。

市民/医療従事者/患者らのBSに関する理解不足について

アンケート結果から医療現場の医師や薬剤師並びに患者(一般国民)にBSの開発・製造プロセスや審査の内容が正しく伝わっていないことがBSの社会的な認知が進まない大きな要因の一つとなり、BSの使用促進障害の大きな要因となっていることが明らかになった。アンケートからは約9割近い医師が後発医薬品あるいはバイオシミラーについて、患者費用負担だけでなく医療経済学的観点から、その使用に前向きであるとの結果が示された。しかし、多くの医師はBS使用について条件をつけているので、この結

果は、BSの使用促進に結びつくものではないと考えられた。特に、実際に処方する医師に由来する課題として、バイオシミラー全体への不信感、品質的な要因「先行品より劣るのではないか？」といった誤解、切り替えに対する抵抗、先行品からの切り替えができないという誤解がある。さらに患者側にも医師同様のBSに関する誤解が存在する。一般層のBSの認知度は現時点では低く、BSの使用の意思決定に必要な情報提供が必要である。バイオ医薬品の患者・国民への情報提供においては、医師及び薬剤師が非常に重要な役割を果たしている。特にBSの効果、安全性、患者の費用負担について、医師・薬剤師、患者に対して行政並びにBS関連企業が適切な情報提供を行うことが重要である。

BSの普及・使用促進について

BS先進国であるEUでは、BS普及の障害はmisunderstandingであり、インフォメーションキャンペーンが重要であると考えており、BS関連団体が普及活動をするとともに、EMAもシンポジウムで協力している。一方、FDAも優れた教育プログラムを持っており、エデュケーションサイトで公開している。日本にはBSに対する公的な促進プログラムはなく、業界団体の情報発信も欧米と比較すると弱いので、それぞれの立場の機関による、わかりやすく正しい情報提供が必要と考えられた。

また、欧州では、部分的に価格や医療機関への金銭的インセンティブシステムの有効性も示されている。しかしながら、BSに関しては、低分子ジェネリックと異なり、こうした価格や医療提供者へのインセンティブシステムだけで使

用が進むわけではないことも認識されている。今後BSの中心となるであろう抗体医薬については、従来のインセンティブ型の使用促進策では不十分と考えられ、欧州委員会のレポートは、BS普及における重要な点は、教育と経験であると指摘している。また、欧州諸国をみると、BSに関わる国の情報提供の役割が高いと感じられ、我が国においても情報発信が必要であることが理解される。

世界的にBS産業はまだ初期段階にあり、市場全体の売上比率は小さい。しかし、世界的な医療費削減の必要性の高まりと、今後予想されている大型バイオ医薬品の特許失効が、BS産業を急成長させる可能性がある。BSの普及には、代替性・互換性などの規制上の曖昧さを整理することや、広く国民に向けて、わかりやすく正しい情報を発信する方策が必要であると考えられた。

E. 結論

本研究で得られた成果から、BSの開発・使用促進のための課題解決に向け、産官学が協力して以下を実施することを提言する。

1. 行政（厚生労働省、PMDA、AMED）への提言

- ・日本におけるBSの開発・承認申請を効率的に進めるための指針・ガイドラインを充実させる。
- ・製造設備等のインフラ整備（信頼できるバイオ医薬品製造にかかわるCMOの設立を含む）を支援する。
- ・バイオ医薬品の基盤技術・製造を担う人材の育成を支援する。
- ・医療関係者（特に医師）及び患者にBSを正確に理解してもらうための教育プログラムを作成し、これを実施する。また、BS開

発企業によるBSの認知度向上に向けた取り組みを支援する。

・先行バイオ医薬品とBSの互換性（interchangeability）と代替処方（substitution）の考え方、及びこれらの承認要件を明確化する。

2. 製薬企業・アカデミアへの提言

・医療関係者（特に医師）及び患者に対するBSの認知度向上に向け、BSを正確に理解してもらうための情報をさらに充実させて発信する。

・製造設備等のインフラ整備（信頼できるバイオ医薬品製造にかかわるCMOの設立を含む）を行政の支援のもとに実施する。

・バイオ医薬品の基盤技術・製造を担う人材の育成を行政の支援のもとに実施する。特にアカデミアは、人材の教育、供給に注力する。

本提言の実施（活用）は、BSの開発・使用促進に資するとともにBSの製造・品質管理技術の確立と関連人材の育成を通じ、これからのバイオ医薬品全般の開発促進、特に我が国発となることが期待される遺伝子治療・再生医療製品等の革新的バイオ医薬

品の誕生にも資すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 豊島 聡、南部 静洋、加藤 勝之、内田 和久、佐藤 章、松崎 淳一、沢登 健治、川崎 ナナ、金子 敦史、高橋 弘充、坂巻 弘之：日本のバイオシミラーの現状いと論点。臨床医薬 33(2)、100-136, 2017

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働行政研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究

分担研究報告書

バイオシミラーの開発・製造及び承認審査の現状と課題

研究分担者 荒戸照世(北海道大学大学院医学研究科)

日本で承認されたバイオシミラーの臨床データパッケージと効能・効果の外挿性を調査し、承認審査の現状を把握するとともに、バイオシミラーの開発には主として以下の課題があることを明らかにした。

- ・ 第 相比較試験に多くの症例数が必要であり、先行バイオ医薬品の入手を含め開発コストを要する
- ・ 日本人データの必要性の検討とそれに対する臨床現場の理解が必要
- ・ 国内で承認された先行バイオ医薬品の入手が困難
- ・ 更なる効率的な開発の検討とガイドラインへの反映が必要
- ・ 同等性/同質性を評価するために適切な対象の検討
- ・ 国内での原薬製造体制の充実

研究協力者：なし

A. 研究目的

化学合成品と異なり、バイオ医薬品は、1) 分子量が大きく複雑な構造を有する場合が多いこと、2) 糖タンパク質の糖鎖のように有効成分そのものが不均一で、それらが活性や薬物動態に影響することがあること、3) 宿主細胞由来タンパク質のような不純物によるアレルギーの懸念があることなどから、バイオ後続品の開発においては化学合成品の後発品(以下、ジェネリック)と同様のアプローチは適用できないと考えられ(表1)、日本で2009年3月に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(以下、指針)」等の通知が発出された。以降、2009年に「ソマト

ロピン BS皮下注「サンド」が、2010年に「エゴエチンアルファ BS注「JCR」」が、2013年に「フィルグラスチム BS注シリンジ「F」「モチダ」」及び「フィルグラスチム BS注シリンジ「NK」「テバ」」が、2014年に「フィルグラスチム BS注シリンジ「サンド」」「インフリキシマブ BS点滴静注用「NK」「CTH」」及び「インスリン グラルギン BS注「リリー」」が、2016年に「インスリン グラルギン BS注「FFP」」が、バイオシミラーとして承認を取得している。このように日本でもバイオシミラーの開発経験が蓄積されてきたものの、開発・承認されている品目数が多いとは言えない。そこで、日本で承認されたバイオシミラーのデータパッケージを調査し承認審査の現状を把握するとともに、「公開フォー

ラム 日本のバイオシミラーの現状と論点」での議論を踏まえ、開発に際してどのような課題があるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本で承認されているバイオシミラーの審査報告書を医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>), から入手し、臨床データパッケージを EU 及び米国 (必要に応じてカナダ) のデータパッケージと比較した。加えて、審査報告書に記載されている < 機構における審査の概略 > も踏まえ、開発の課題を抽出した。考察の際には「公開フォーラム 日本のバイオシミラーの現状と論点」でのバイオ医薬品及びバイオシミラーの開発等に関わる団体からの意見も参照した。

C. 結果

1. 臨床データパッケージ

日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージは表 2 のとおりであるが、バイオ後続品の開発においても、臨床試験の占める位置付けは大きい。日本の指針では (図 1) 原則として PK の同等性を確認する必要があり、また、可能であれば、臨床効果を反映する PD マーカーを選択し、比較を行うこととされている。加えて、有効性が同等 / 同質であることを確認するために適切な比較臨床試験をデザインする必要があるが、PK/PD 試験により同等性 / 同質性を保証できるデータが得られた場合には、省略できる場合があるとされている。そこで、国内で既に承認されているバイオ後続品の承認審査に用いられた臨床データパッケージを調査し、開発に必要とされる

臨床試験データの考え方について検討した。

(1) ソマトロピン BS「サンド」

日本では、日本人健康成人を対象とし、先行バイオ医薬品であるジェノトロピンとの PK を比較した EP00-106 試験のみが評価資料とされ、外国人健康成人を対象とした PK 試験や海外で成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児患者を対象として実施されたジェノトロピン対照第 Ⅲ 相試験等は参考資料とされた (表 3)。しかしながら、審査報告書では、ジェノトロピン対照第 Ⅲ 相試験は参考資料であるものの、同等性 / 同質性の評価に際して重要視されていた。

(2) エポエチンアルファ BS「JCR」

エポエチンアルファ BS「JCR」の先行バイオ医薬品であるエスポー注射液 (シリンジも含む。容れ目は 750、1500、3000) (以下、エスポー) は「透析施行中の腎性貧血」と「未熟児貧血」の 2 つの効能を有し、投与経路はそれぞれ静脈内投与と皮下投与である。したがって、エポエチンアルファ BS「JCR」では、「血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした静脈内投与によるエスポーとの単回投与クロスオーバー試験」及び「健康成人を対象とした皮下投与によるエスポーとの単回投与クロスオーバー試験」によって、エスポーとの薬物動態が比較されていた (表 4)。これらの PK 比較試験では生物学的同等性の判定基準を満たさなかったが、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にエスポーとの有効性及び安全性を比較するために実施された第 Ⅲ / Ⅳ 相比較試験において主要評価項目が予め設定された同等性の許容域の範囲内であることをもって承認された (表 5)。また、第 Ⅲ / Ⅳ 相比較

試験に加え、長期投与試験も実施されていた。

(3) フィルグラスチム BS

フィルグラスチム BS の先行バイオ医薬品であるグランは、静脈内投与と皮下投与の投与経路を有することから、フィルグラスチム BS「F」¹⁾「モチダ」²⁾、フィルグラスチム BS「NK」³⁾「テバ」⁴⁾、フィルグラスチム BS「サンド」とともに、PK の同等性は静脈内投与及び皮下投与における PK 比較試験により確認されている（表 6）。加えて、グランが有する効能・効果は G-CSF の「好中球増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」に基づくものであることから、これらを反映する PD マーカーである好中球数絶対数及び CD34 陽性細胞数を指標とした比較試験により有効性の同等性が検討され、有効性の同等性を検証するための比較臨床試験は実施されていない。

更に、フィルグラスチム BS「F」¹⁾「モチダ」²⁾では、乳がん患者を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（対照群なし）において安全性及び有効性の検討がなされている（表 7）。一方、フィルグラスチム BS「NK」³⁾「テバ」⁴⁾では、同一の原薬から製造された製剤処方異なる製品を用いたがん患者対象の海外第 Ⅲ 相比較試験（3 試験）成績が、フィルグラスチム BS「サンド」⁵⁾では乳がん患者対象の海外第 Ⅲ 相試験（非盲検オープン試験 1 試験）成績が、参考資料とされているが、これら試験については審査報告書では安全性のみの評価に止まっている。

なお、欧州で承認されているフィルグラスチムのバイオシミラーにおいても、健康成人を対象に静脈内と皮下の両投与経路において先行バイオ医薬品との PK / PD 比較試験が実施されている。さらに、第 Ⅲ 相比較試験も実施されているが、製品によって先行バイオ医

薬品との比較試験が実施されているケースと単群のみの試験であるケースがあり、PK/PD 試験で有効性の同等性評価が可能な場合の第 Ⅲ 相試験デザインの考え方は日本と同様であることが伺えた。

米国で初めてバイオシミラーとして承認された filgrastim snda（販売名：Zarzio）のデータパッケージには 4 つの PK/PD 比較試験が含まれているが、いずれも健康成人を対象にした皮下投与試験であり、両投与経路での検討は行われていなかった。また、先行バイオ医薬品として欧州で承認された Neupogen に加えて、米国で承認された Neupogen を用いた試験が実施されていた（PK/PD 試験 1 試験、第 Ⅲ 相比較試験 1 試験）。

(4) インフリキシマブ BS「NK」

インフリキシマブは、臨床効果を反映した PD マーカーが確立されているとは言えない。そこで、EU 及びカナダでは、関節リウマチ患者を対象に先行バイオ医薬品であるレミケードとの PK 比較試験（パイロット試験）、強直性脊椎炎患者を対象とした PK 比較試験及び関節リウマチ患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験の成績をもって、同等性 / 同質性の評価がなされていた（表 8）。日本では、国内の関節リウマチ患者を対象とした PK 比較試験と海外の関節リウマチ患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験が評価資料とされ、強直性脊椎炎患者を対象とした PK 比較試験等は参考資料とされた。米国では、これらの試験に加えて、健康成人を対象としたレミケード（EU 承認品、米国承認品）との PK 比較試験及び Local Registration Study の結果がデータパッケージに含まれていた。

(5) インスリン グラルギン BS

インスリン グラルギン BS「リリー」、インスリン グラルギン BS「FFP」ともに、健康成人を対象としたグルコースクランプ法による PK/PD 比較試験が評価資料として提出されていたが、インスリン グラルギン BS「リリー」の PK/PD 試験には日本人は含まれていなかった(表 9)。加えて、両製品ともに、評価資料として、1 型糖尿病患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験が含まれていたが、インスリン グラルギン BS「リリー」の第 Ⅲ 相試験は日本人を含む国際共同試験で、非劣性試験であった。一方、インスリン グラルギン BS「FFP」の第 Ⅲ 相試験は日本人を対象とした同等性試験であった。

以上のように、PK/PD 試験により同等性/同質性を保証できるデータが得られる可能性のある事例として、臨床効果を反映する PD マーカーが存在するインスリン グラルギンやフィルグラスチムなどの医薬品が考えられる。一方、エポエチンアルファ BS「JCR」のように PK 試験が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったものの、エスポーとの第 Ⅲ 相比較試験において主要評価項目が同等性の許容域の範囲内であることをもって承認されている事例、臨床効果を反映する PD マーカーが確立していないインフリキシマブのように大規模な第 Ⅲ 相比較試験が実施された事例も認められた。

2. 効能・効果の外挿可能性

日本の指針では、先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、治験を実施した効能においてバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性が同等であり、治験を実施した効

能と他の効能において薬理的に同等の作用が期待できるのであれば、先行バイオ医薬品が有する他の効能をバイオ後続品に外挿することが可能とされていることから、既承認のバイオ後続品の効能の外挿状況を調査した。

(1) ソマトロピン BS「サンド」

ソマトロピン BS「サンド」(オムニトロップ)の各国における効能・効果を比較したところ(表 10)、日本では、第 Ⅲ 相試験(参考資料)の対象は「成長ホルモン分泌不全性低身長症」のみであったにもかかわらず、薬理作用を踏まえ、他の効能・効果に対しても有効性が期待できるものと判断された結果、先行バイオ医薬品であるジェノトロピンの再審査期間が満了したすべての効能・効果で承認されていた。その後 2011 年 4 月には、ジェノトロピンの「成人成長ホルモン分泌不全症」の再審査期間の満了に伴い、2013 年 8 月には「プラダーウィリー症候群」及び「SGA 性低身長症」の再審査期間の満了に伴い、これらの効能も取得した。

(2) エポエチンアルファ BS「JCR」

エポエチンアルファ BS「JCR」の臨床試験の対象は血液透析施行中の腎性貧血患者のみであったが、薬理作用を踏まえ、他の効能・効果に対しても有効性が期待できるものと判断された結果、先行バイオ医薬品であるエスポーの有する「透析施行中の腎性貧血」及び「未熟児貧血」の二つの効能・効果で承認されている(表 11)。EU でも、Abseamed や Retacrit において、臨床試験の対象であった「血液透析施行中の腎性貧血」や「がん化学療法による貧血」の効能・効果のみならず、先行バイオ医薬品である Eprex/Erypo の有す

る「透析導入前の腎性貧血」等の効能・効果も取得している。

(3) フィルグラスチム BS

フィルグラスチム BS「F」「モチダ」、フィルグラスチム BS「NK」「テバ」、フィルグラスチム BS「サンド」のいずれにおいても、PK 比較試験に加え、先行バイオ医薬品であるグランが有する効能・効果を反映する PD マーカーを指標とした比較試験により有効性の同等性が検討されていること、グランが有するすべての効能・効果は再審査期間を満了していることから、グランが有するすべての効能・効果で承認されている（表 12）。カナダのガイドラインでは、PK/PD 試験で十分な場合には、他の効能を取得できると明示されており、この考え方に該当する事例と言えよう。

(4) インフリキシマブ BS「NK」

日本では、評価資料（国内 PK 試験及び海外第 Ⅲ 相試験）の対象は「関節リウマチ」のみであったが、先行バイオ医薬品であるレミケードの再審査期間が満了したクローン病及び潰瘍性大腸炎についても「過剰に産生された TNF α による炎症反応と組織破壊を抑制するというインフリキシマブの作用メカニズムは、関節リウマチとクローン病及び潰瘍性大腸炎で共通する」という考えのもと、これらの効能についても併せて承認されている（表 13）。EU 及び米国でも、申請データパッケージには「関節リウマチ」及び「強直性脊椎炎」患者を対象とした試験しか含まれていなかったが、レミケードの有する全ての効能・効果で承認されている。一方、カナダでは、アフコシル化、Fc γ R Ⅱa 受容体結合、*in vitro* の ADCC 活性に差が認められたことを踏まえ、

ADCC は IBD においてインフリキシマブの作用の活性機構である可能性があるとの考えに基づき、クローン病及び潰瘍性大腸炎の効能は付されていない。このように効能・効果の外挿についての考え方は必ずしも各規制当局で一致していなかった。

D. 考察

以上のように、日本でもバイオシミラーの開発経験が蓄積されてきた一方で、以下のような新たな開発の課題が浮き彫りになってきた。

(1) 多くの症例数が必要とされる - 費用

モノクローナル抗体であるレミケードのバイオシミラーの臨床データパッケージには、臨床試験 3 試験が含まれ、強直性脊椎炎患者を対象としたレミケードとの PK 比較試験の症例数は各群 125 例であり、関節リウマチ患者を対象としたレミケードとの第 Ⅲ 相比較試験の症例数は各群約 300 例であった（表 13）。また、アバスチンのバイオシミラーの検証試験でも 600 例超の被験者数が必要とされている¹⁾。このように臨床試験に多くの症例数が必要とされる場合、被験者の確保とともに対照薬となる先行バイオ医薬品の調達費用（数 10 億円）を含め開発コストがかかる（100 億円前後）といった問題がある（表 1）¹⁾。

(2) 国際共同治験 - 日本人データの必要性

モノクローナル抗体のバイオシミラーのように臨床試験に多くの症例数が必要とされる場合、国際共同治験により開発がなされることが想定される。その際、議論の俎上にのぼるものの一つとして日本人症例数が挙げられる。

新医薬品の開発において、国際共同試験を実施する場合、一番の目的は「日本人を含む全体集団において新医薬品の有効性及び安全性をプラセボ（あるいは対照薬）と比較すること」であり、その際、日本人での有効性及び安全性を確認するという観点から、日本人の症例数確保が重要となる。一方、バイオシミラーの開発においては、バイオシミラーと先行バイオ医薬品の有効性及び安全性の同等性を示すことが目的であり、日本人での有効性及び安全性は既に先行バイオ医薬品で証明されていることから、日本人の症例数そのものよりもむしろ評価に影響を与える要因（例えば、人種差がある場合の日本人の症例数等）が均等に割り付けられていることが重要と考える。とはいえ、現場の安心感を得る上では日本人データの意義は大きいという現状がある¹⁾。

真にバイオシミラーを普及するには、臨床現場の安心感のみならず科学的な理解を深めることが大きな課題と考える。欧州医薬品庁（EMA）のスタッフはバイオシミラーの臨床現場での理解向上のために論文などを通じて情報発信を行っており、日本においてもこうした活動が望まれる¹⁾。

（3）先行バイオ医薬品

国際共同治験を行う場合（例：インスリン グラルギン BS「リリー」）や国内で先行バイオ医薬品の入手が困難な場合（例：インフリキシマブ BS、インスリン グラルギン BS「FFP」）に、日本以外で承認された先行バイオ医薬品が用いられている。日本の指針では、同等性/同質性評価に用いる先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品で、バイオシミラーの開発期間を通じて同一の製品

である必要があるとされているが、これらの品目では『バイオシミラー 日本以外で承認された先行バイオ医薬品 日本で承認されている先行バイオ医薬品』の品質の比較結果により、日本以外で承認された先行バイオ医薬品と日本で承認されている先行バイオ医薬品との橋かけができることを説明している。

2015年に出された指針のQ&Aでは、主に品質の比較により国内外で承認された先行バイオ医薬品が同じであることが説明できるのであれば、日本以外で承認された先行バイオ医薬品も用いることができると述べられている。

欧州では、欧州で承認されていない先行バイオ医薬品を用いる場合、申請者は欧州で承認されている先行バイオ医薬品と橋かけができることを説明できるデータあるいは情報を準備する必要があるとされ、必要とされるブリッジングデータとして『バイオシミラー

欧州で承認されている先行バイオ医薬品 欧州で承認されていない先行バイオ医薬品』の分析結果に加え、これら3製品の臨床PK/PD試験が含まれることが挙げられている。

米国のバイオシミラーに関するQ&AでもEUと同様の考え方が示されている。事実、米国のインフリキシマブ BSの臨床データパッケージには、EU及び日本で実施された試験に加えて、健康成人を対象としたバイオシミラーとレミケード（EU承認品、米国承認品）とのPK比較試験が含まれていた（表8）。また、filgrastim sndaでは、先行バイオ医薬品として欧州で承認されたNeupogenに加えて、米国で承認されたNeupogenを用いた試験が実施されていた（PK/PD試験1試験、第相比較試験1試験）。

このように国内で承認されていない先行バ

イオ医薬品を用いる場合の要求レベルは、日本と欧米で異なっており、日本では必ずしも PK 試験は求められていない。

(4) PK 試験

エポエチンアルファ BS「JCR」は PK 試験が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったものの、エスポーとの第 Ⅰ 相比較試験において主要評価項目が同等性の許容域の範囲内であることをもって承認されている。欧州でも、Abseamed や Retacrit において、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった PK パラメータがあることから、Schellekens らは PK 試験の位置づけについて疑問を呈している。一方、バイオシミラーにおける PK 試験の役割は、糖タンパク質における糖鎖の違いが物動態に与える影響を把握することや投与したタンパク質医薬品に対する抗体がクリアランスに与える影響を把握することだと考えられ、PK 試験の省略の可能性については議論のあるところである。

日本の指針では、原則として PK の同等性を確認する必要があるが、先行バイオ医薬品が複数の投与経路を有する場合にはそれぞれについて検討する必要があることが示されており、エポエチンアルファ BS やファイルグラスチム BS では静脈内投与と皮下投与の両投与経路で PK 比較試験が実施されていた。しかしながら、2015 年の Q&A では、先行バイオ医薬品が静脈内投与と皮下投与の投与経路を有する場合、皮下投与時の評価により消失過程を検討することが可能な場合には、皮下投与での試験のみで可能はことが示された。米国では PK/PD 試験の投与経路は皮下投与のみであり、両投与経路での検討は行われていなかった。また、EU のガイドライン（改

定版）でも、1) 同様の考えに基づき、投与経路が静脈内投与と皮下投与の場合、皮下投与のみで評価可能であること、2) 静脈内投与の主要評価パラメータは AUC のみでよいこと、3) PD マーカーを PK 試験に上乘せして評価することを推奨しており、こうした開発の効率化に繋がる取り組みも重要と考える。

(5) バイオシミラーの評価に適切な対象

バイオシミラーが先行バイオ医薬品と同等 / 同質であることを説明するためには、適切な対象で比較試験を実施する必要があることは言うまでもない。

- PK 試験に関しては、例えばモノクローナル抗体の PK は抗原の発現量により影響を受けることが考えられることから、健康成人を対象とすることが適切な場合も考えられる。インフリキシマブ BS の EU 及び日本で実施された PK 比較試験の対象は患者であるが、米国で追加実施された PK 試験の対象は健康成人であった。
- 有効性評価の観点から、併用薬の投与を必要としない効能・効果が望ましいことは言うまでもない。しかしながら、インフリキシマブ BS の第 Ⅰ 相比較試験はメトトレキセート併用下で行われているという現実もある。なお、サンド社の Martin Schiestl 博士はプラセボによる反応率が一定である効能・効果を選ぶべきとの見解を述べている。
- 安全性（免疫原性）の評価に関しては、欧州におけるエポエチンアルファのバイオシミラーの審査の際に、がん化学療法をうけた患者のような免疫抑制状態である患者は望ましくないことに加え、抗体

の発現しやすい投与経路での検討が必要と述べられている。

可能な限り、こうした点も考慮して対象を検討する必要がある。

(6) 国内での製造・開発の可能性

日本で承認されたバイオシミラーのうち国内で原薬製造を行っているのは2品目(エボエチンアルファBS、フィルグラスチムBS「F」「モチダ」)のみであった。バイオシミラーの開発においては、先行バイオ医薬品同様、独自に製造方法を確立した上で、その品質特性を明らかにする必要がある。佐藤は、公開フォーラムにおいて、「バイオシミラー製造には1) 複雑なバイオリジクスを詳細に評価する分析基盤、2) 高生産細胞系の構築、3) 高生産かつ安定した生産プロセスの構築が必要であり、これらの基盤はバイオシミラーのみならずバイオ医薬品の開発にシナジーを発揮するもので、さらに今後のバイオ医薬品を国産化するための基盤となり得る」ことを述べている¹⁾。こうした基盤整備を行うこともバイオシミラーのみならずバイオ医薬品開発促進に必要と考える。

E . 結論

日本で承認されたバイオシミラーの臨床データパッケージと効能・効果の外挿性を調査し、バイオシミラーの開発には主として以下の課題があることを明らかにした。

- ・第 相比較試験に多くの症例数が必要であり、先行バイオ医薬品の入手を含め開発コストを要する
- ・国際共同試験を実施する場合や海外開発品を国内に導入する場合の日本人データの必要性(それに対する臨床現場の理解)

- ・国内で承認された先行バイオ医薬品の入手の困難さ(と国内で承認されていない先行バイオ医薬品を用いる場合の規制要件)
- ・効率的な開発(成功例:複数の投与経路を有する場合のPK試験の要求事項の変更)
- ・同等性/同質性を評価するために適切な対象の検討
- ・バイオシミラーのみならずバイオ医薬品産業の振興に国内での原薬製造体制の充実が望まれる

F . 健康危険情報

該当しない

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Arato T : Japanese regulation of biosimilar products: past experience and current challenges .Br J Clin Pharmacol , 82 : 30-40 , 2016

2 . 学会発表

1) 荒戸照世 : バイオシミラー製剤の現状と展望 ,第 20 回オンコロジーセミナー ,東京 ,平成 28 年 5 月 21 日

2) 荒戸照世 : バイオシミラーの規制と現状 ,第 33 回日本 TDM 学会 ,宇都宮 ,平成 28 年 5 月 28 日

3) 荒戸照世 : Current status of Biosimilars in Japan ,第 13 回 DIA 日本年会 ,東京 ,平成 28 年 11 月 15 日

4) 荒戸照世 : バイオシミラーとは何か? ~

規制と現状～,第 38 回日本病院薬剤会近畿
学術大会,大阪,平成 29 年 2 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

参考資料

- 1) 公開フォーラム 日本のバイオシミラー
の現状と論点. Br J Clin Pharmacol ,
33 : 100-123 , 2017

図表

表1 バイオ後続品とジェネリック医薬品

	バイオ後続品	ジェネリック医薬品
定義	先行バイオ医薬品と 用法・用量・効能・効果 が同一 品質・安全性・有効性 が同等・同等	先医薬品と 有効成分・投与経路 用法・用量・効能・効果 が同一
製剤の特性	・高分子量 ・構造が複雑である ・同一性を示すには困難であり、同等性/同等性を示すことが容易	・低分子量 ・構造が単純である ・同一性を示すことが容易
製造方法	細胞培養技術を用いる	主に化学合成
承認申請に必要な 主な資料	・品質(製造方法・特性解析・規格試験・安定性) ・品質特性の比較 ・非臨床試験における比較(毒性試験 ・臨床試験における比較(PK, PD/有効性) ・安全性の確認	・品質(規格試験・安定性) ・生物学的同源性
薬機法上の申請区分	区分7	区分10の3
開発期間	4~6年	~2年
開発費	50~100億円	~5億円
製造販売後調査	~1,000例規模が必要	不要
薬価	発売時・原則 新薬の1/2 以降2年に一度改定	発売時・原則 新薬の5~4割(注1則)は5割 以降2年に一度改定
製造原価	高い	低い

「臨床医薬 33-107-108, 2016 表1」と「臨床医薬 33-116-120, 2016 表5」を統合

表4 エポエチンアルファBSの臨床データパッケージ(PK/PD)

	エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
比較試験	安全性及び薬物動態を検討する プラセボ対照単盲検試験 ・単回皮下 ・健康成人n=24例	PKの補足的データ ・反復皮下 ・健康成人6例	
		PK試験 ・単回反復皮下 ・健康成人72例	
		パイロット試験(PK & PD) ・静注&皮下 ・健康成人6例	
比較試験	安全性及び薬物動態を検討する 多施設共同非盲検2群2期 クロスオーバー試験 ・単回静注 ・血液透析患者24例	PK及びPDを比較するための 無作為化並行群間試験 ・反復静注 ・健康成人76例	薬物動態を比較する 2期クロスオーバー試験 ・単回静注 ・健康成人24例
	安全性及び薬物動態を検討する 多施設共同非盲検2群2期 クロスオーバー試験 ・単回皮下 ・健康成人n=32例	PK及びPDを比較するための 無作為化並行群間試験 ・反復皮下 ・健康成人74例	薬物動態を比較する 3期クロスオーバー試験 ・単回皮下+単回皮下&静注 ・健康成人48例

表5 エポエチンアルファBSの臨床データパッケージ(第Ⅲ相)

	エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
腎臓系血(N)	有効性及び安全性を比較する 第Ⅱ相試験(多施設共同 二重盲検比較試験) ・血液透析患者329例	有効性及び安全性を比較する 多施設共同無作為化二重盲検 並行群間試験 (+28週以降の安全性評価) ・血液透析患者403例	多施設共同無作為化二重盲検 並行群間試験(投与初期) ・血液透析患者541例
	有効性及び安全性を比較する 長期投与試験(多施設共同 非盲検試験) ・血液透析患者143例		国際共同無作為化二重盲検並行 群間試験(維持期) ・血液透析患者239例
がん治療薬との 併用試験(S)		有効性及び安全性を比較する多 施設共同無作為化二重盲検試験 (比較試験ではない) ・固形癌患者60例	抗EPO抗体の発現に焦点をあてた 安全性試験 ・上記試験を終了した患者745例

表2 日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージ

	バイオ 類似品	バイオ 類似品	1/F 7/F	2/F 7/F	3/F 7/F	4/F 7/F	5/F 7/F	6/F 7/F	7/F 7/F	8/F 7/F	9/F 7/F	10/F 7/F
品質	物理化学的性質等 製造方法 規格及び試験方法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
安定性	長期安定試験 特異試験 加速試験	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
薬理	効力を裏付ける試験 安全性薬理 その他の薬理	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
薬物 動態	ADME 生物学的同等性(ト) その他の薬理	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
毒性	単回投与毒性 反復投与毒性 遺伝毒性 がん毒性 生殖発生毒性 長期毒性 その他の毒性	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
臨床 試験	臨床試験成績	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

*: 比較試験が実施されている

表3 ソマトロピンBSの臨床データパッケージ

試験番号	試験内容	対象	日本	EU	カナダ	米国
EP00-106	5mg製剤・10mg製剤及びジェノロピンの 無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	日本人健康成人 n=541例	○			
EP00-104	5mg製剤・凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノロピンの 無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人 361例	△		○	
EP00-105	10mg製剤・凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノロピンの 無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人 361例	△		○	
EP2K-99-Ph I USA	凍結乾燥5.8mg製剤のプラセボ対照 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人 121例	△	○	○	○
EP2K-99-Ph I USA	凍結乾燥5.8mg製剤のプラセボ対照 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人 141例	△			○
EP2K-00-Ph I ②	5mg製剤及び凍結乾燥5.8mg製剤の 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人 241例	△	○	○	○
試験番号	試験内容	対象	日本	EU	カナダ	米国
EP2K-99-Ph II / EP2K-00-Ph II ①	ジェノロピン対照海外第Ⅲ相試験 (凍結乾燥5.8mg製剤)	GHD小児患者 86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph II ② (Part A)	海外第Ⅲ相同等性確認試験 (凍結乾燥5.8mg製剤)	GHD小児患者 86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph II ② (Part B)	海外第Ⅲ相長期投与試験(5mg製剤)	GHD小児患者 86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph II b-E	長期投与試験(5mg製剤)	未治療のGHD小児患者 70例	△			○
EP2K-02-Ph II ①	長期投与試験(凍結乾燥5.8mg製剤)	未治療のGHD小児患者 51例	△	○	○	

表6 フィルグラスチムBSの臨床データパッケージ(PK/PD)

PK/PD	富士&持田	日本化薬&テバ	サンド
特注	PK 国内第Ⅰ相単回静脈内* ・健康成人n=24例(PK)	国内第Ⅰ相単回静脈内 ・健康成人n=20例(PK)	
	ANC 国内第Ⅰ相単回点滴静脈内 ・健康成人n=24例(PK)		国内第Ⅰ相単回点滴静脈内 ・健康成人n=21例(目標24例) ・PK&PD(ANC)
皮下	PK 国内第Ⅰ相単回皮下 ・健康成人n=40例 ・PK&PD(ANC)	国内第Ⅰ相単回皮下 ・健康成人n=30例(PK, 150µg)	国内第Ⅰ相単回皮下 ・健康成人n=23例(目標24例) ・PK&PD(ANC)
	ANC 国内第Ⅰ相単回皮下 ・健康成人n=30例 PD(ANC)	国内第Ⅰ相単回皮下 ・健康成人n=60例 PD(CD34)	国内第Ⅰ相単回皮下 ・健康成人n=62例(目標78例) ・PD(CD34)
CD34	国内第Ⅰ相反復皮下 ・健康成人n=42例 PD(CD34)	国内第Ⅰ相反復皮下 ・健康成人n=60例 PD(CD34)	国内第Ⅰ相反復皮下** ・健康成人n=24例(目標34例) ・PD(CD34)

*: 1例に重度のアナフィラキシー様反応が認められたため、第Ⅰ期中止

** 同等性許容域の範囲を逸脱

表7 フィルグラスチムBSの臨床データパッケージ(第Ⅲ相)

	富士&持田	日本化薬&テバ	サンド
評価 資料	国内第Ⅲ相試験 ・無作為化非盲検試験(対照群なし) ・フィルグラスチム、エポリチン及び シクロホスファミド併用レジメンの 乳癌患者 104例 ・有効性(ANC減少抑制)・安全性を評価		
参考 資料		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・ドセキセル/トキソール/ドキシ ン施行乳癌患者 348例	海外第Ⅲ相試験 ・非盲検オープン試験** ・ドセキセル/トキソール/ドキシ ン施行乳癌患者 170例
		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・白金系化学療法施行 非小細胞肺癌患者 237例	
		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・CHOP療法施行 非ホジキンリンパ腫 92例	

*: 安全性のみ評価

** 被験者の製剤処方方は日本で開発された製剤と異なる。対照薬Neupogen

表8 インフリキシマブBSの臨床データパッケージ

試験デザイン	主要評価項目	投与対象	投与回数経路	症例数	日本	EU	カナダ	米国***
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC Cmax	健康成人	単回 IV	CT-P13-71 EU6-07-1:71 USI-07-1:71				○
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC (Week 6-14) Cmax (Week 6)	関節リウマチ患者 (日本人)	反応 IV	CT-P13+MTX: 39 EU6-07-1+MTX: 39	○			○
第1相 (バイロット)	Cmax	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 9 EU6-07-1+MTX: 10	△*	○	○*	
第1相	AUC & Cmax (Week 22-30)	強直性脊椎炎	反応 IV	CT-P13: 125 EU6-07-1: 125	△*	○	○	○**
第Ⅲ相	有効性: ACR20 (Week 30)	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 302 EU6-07-1+MTX: 304	○	○	○	○**
Local Registration Study	有効性	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 8 EU6-07-1+MTX: 9				○

*: 安全性のみ評価
 **: 継続/切替試験成績も含まれる
 ***: CDを対象とした無作為化二重盲検試験の中間解析結果(免疫原性)についても触れられている

表8 インフリキシマブBSの臨床データパッケージ

試験デザイン	主要評価項目	投与対象	投与回数経路	症例数	日本	EU	カナダ	米国***
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC Cmax	健康成人	単回 IV	CT-P13-71 EU6-07-1:71 USI-07-1:71				○
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC (Week 6-14) Cmax (Week 6)	関節リウマチ患者 (日本人)	反応 IV	CT-P13+MTX: 39 EU6-07-1+MTX: 39	○			○
第1相 (バイロット)	Cmax	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 9 EU6-07-1+MTX: 10	△*	○	○*	
第1相	AUC & Cmax (Week 22-30)	強直性脊椎炎	反応 IV	CT-P13: 125 EU6-07-1: 125	△*	○	○	○**
第Ⅲ相	有効性: ACR20 (Week 30)	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 302 EU6-07-1+MTX: 304	○	○	○	○**
Local Registration Study	有効性	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 8 EU6-07-1+MTX: 9				○

*: 安全性のみ評価
 **: 継続/切替試験成績も含まれる
 ***: CDを対象とした無作為化二重盲検試験の中間解析結果(免疫原性)についても触れられている

表10 ソマトロピンBSの取得効能・効果

効能・効果	ジェトロピン (日本)	日本	EU	カナダ	米国
成長ホルモン分泌不全性低身長症	○	○	○	○	○
次の疾患における低身長	ターナー症候群	○	○	○	
	慢性腎不全	○	○	○	
	ブラダーワイリー症候群	○	2013/08	○	2010/04
成人成長ホルモン分泌不全症	○	2011/04	○	○	○
SGA性低身長症	○	2013/08	○		2010/04
特異性低身長					2010/08

表11 エポエチンアルファBSの取得効能・効果

	エポエチンアルファBS		Retacrit	Abeamed	
	先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象		先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象
透析施行中の腎性貧血	血液透析	○	○	○	○
	腹膜透析	○	○	○	○
	維持期	○	○	○	○
	投与初期	○	○	○	○
透析導入前の腎性貧血			○	○	○
未熟児貧血	○	○			
自己血貯血			○	○	○
がん化学療法による貧血			○	○	○
整形手術			○	○	○

*1: エスポー750、1500、3000
 *2: Eprex英国の添付文書より

表12 フィルグラステムBSの取得効能・効果

効能・効果	先行品	富士と特田		日本化薬&チバ		サンド	
		臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験
造血幹細胞の末梢血中への動員	○	CD34 Cmax CD34 tmax		CD34 AUEC CD34 Cmax		CD34 AUEC CD34 Cmax	
造血幹細胞移植時の好中球の増加促進	○						
がん化学療法による好中球減少症	○						
急性白血血	○						
悪性リンパ腫	○						
その他のがん腫	○						
HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症	○	ANC Cmax ANC tmax	評価資料	ANC AUEC ANC Cmax	評価資料	ANC AUEC ANC Cmax	評価資料
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	○						
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	○						
先天性・特異性好中球減少症	○						

表13 インフリキシマブBSの取得効能・効果

臨床試験	レミケード (日本)	日本	レミケード (EU、米国)	EU 米国	レミケード (カナダ)	カナダ
関節リウマチ PK(日本) PK(海外/ロト試験) 第Ⅲ相試験(海外)	○	○	○	○	○	○
クローン病	○	○	○	○	○	×
潰瘍性大腸炎	○	○	○	○	○	×
強直性脊椎炎	PK(海外)	○*	○	○	○	○
乾癬性関節炎		○*	2015/07	○	○	○
乾癬		○*	2015/07	○	○	○
ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎		○*	-	-	-	-

*: BS初回承認時、再審査期間中

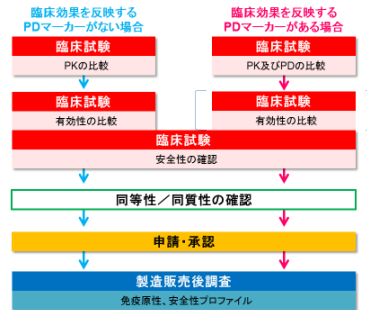


図1 バイオシミラーの臨床開発の流れ

表11 エポエチンアルファBSの取得効能・効果

	エポエチンアルファBS		Retacrit	Abeamed	
	先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象		先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象
透析施行中の腎性貧血	血液透析	○	○	○	○
	腹膜透析	○	○	○	○
	維持期	○	○	○	○
	投与初期	○	○	○	○
透析導入前の腎性貧血			○	○	○
未熟児貧血	○	○			
自己血貯血			○	○	○
がん化学療法による貧血			○	○	○
整形手術			○	○	○

*1: エスポー750、1500、3000
 *2: Eprex英国の添付文書より

厚生労働科学研究費補助金事業
バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究

分担研究報告書

2. バイオシミラー開発に関する製薬企業の意識調査研究

研究分担者 豊島 聡 武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科 特任教授

研究要旨

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

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

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

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

研究協力者

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

日本製薬工業協会バイオ医薬品委員会会員、バイオシミラー協議会会員、日本ジェネリック製薬協会会員の各社に本分担研究報告書に添付の「バイオ後続品開発に関するアンケート票（製薬企業）」を配布し、回答を依頼した。

実査期間： 2017年1月13日～2月10日

集計方法：個々の企業の回答内容が特定できない方法で集計した。

回収数：56件 / 90件（回収率 62%）

C. 研究結果（添付資料 1, 2）

日本でのバイオ医薬品（新薬）開発の現状と課題(アンケート票 Q2)

1. 国内バイオ産業の概要

a. 内資系 / 外資系とも事業規模が大きい企業(1000 億円)は開発経験があり、ある程度自社での製造体制を有していた。b. 内資系企業ではビジネスモデルにより自社製造・CMO 活用状況が異なっていた。特に事業規模 <1000 億円の企業は CMO 依存率が高く、事業規模が小さい企業ほど、バイオ医薬品へ新規参入のハードルが高いとの回答が顕著であった。

2. 国内の体制整備： 資本 / 事業規模に係わらず、体制整備は十分ではないと考える企業が多く(60%)、 行政(厚労省・経産省等)からの支援(当局対応(審査体制)、インフラ整備(製造設備、国内 CMO、製造コスト等)、人材育成、治験実施体制、国内医薬品のシーズ創出など)が必要との回答の比率が高かった。

日本でのバイオ後続品（BS）開発の現状と課題(アンケート票 Q5)

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

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

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

医薬品供給の支援、c. 医療機関の理解・治験への協力が得にくいことなど。

BS 分野への参入・事業拡大を促す環境要因について(1)

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

BS 分野への参入・事業拡大を促す環境要因について(2)

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

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

BS 使用に対する理解推進が重要と考えられる。

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

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

必要である。

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

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

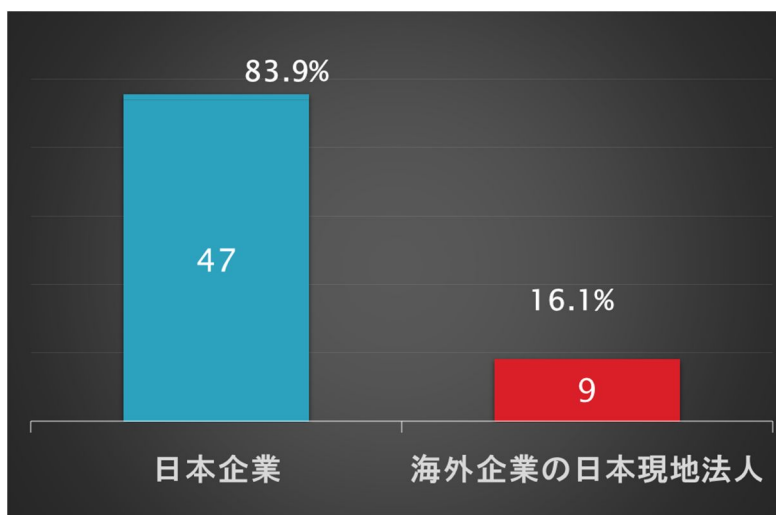
1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

添付資料

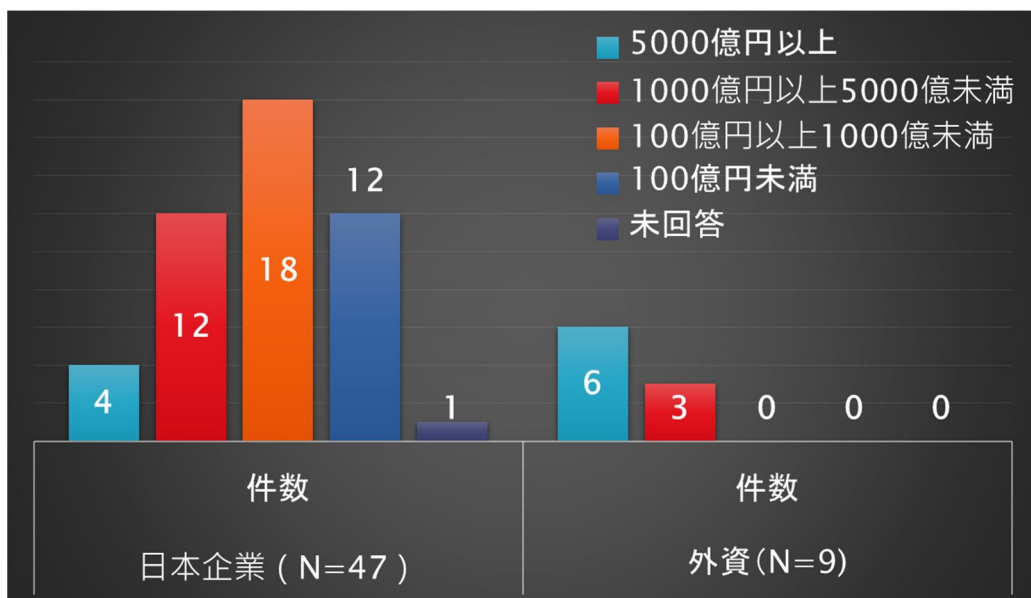
1. バイオ後続品開発に関するアンケート結果 (製薬企業)
2. バイオ後続品開発に関するアンケート結果 (製薬企業、記述式回答分)

添付資料 1 . バイオ後続品開発に関するアンケート結果（製薬企業）

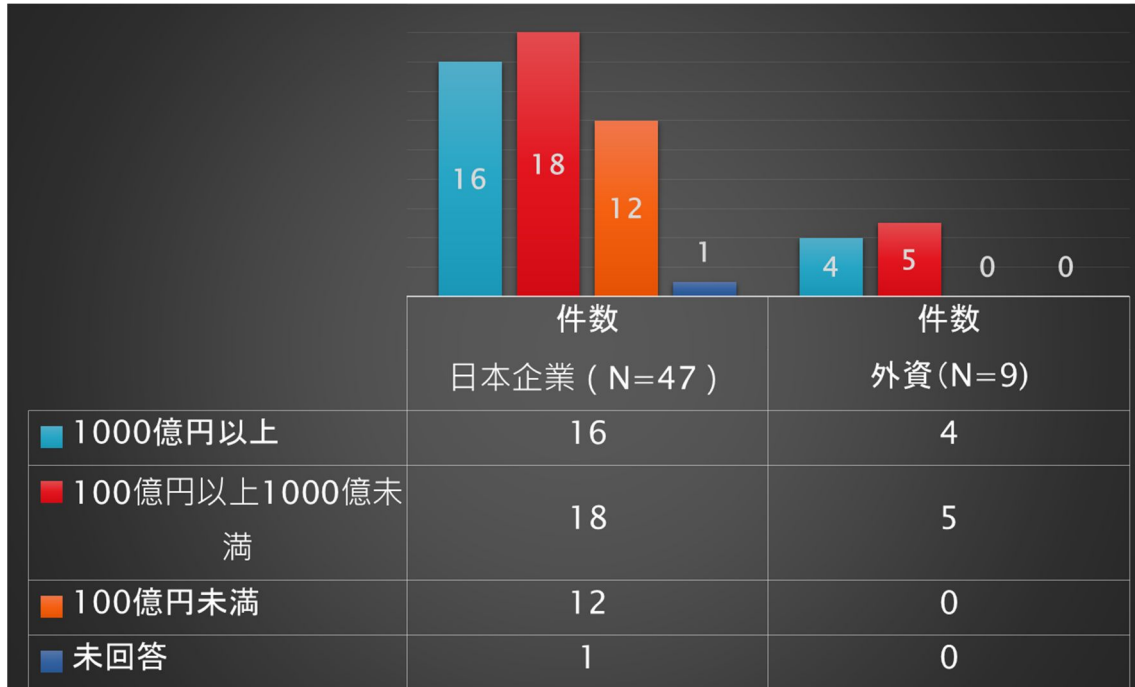
Q1-1 貴社は、日本において次のどちらに 該当しますか（N=56）



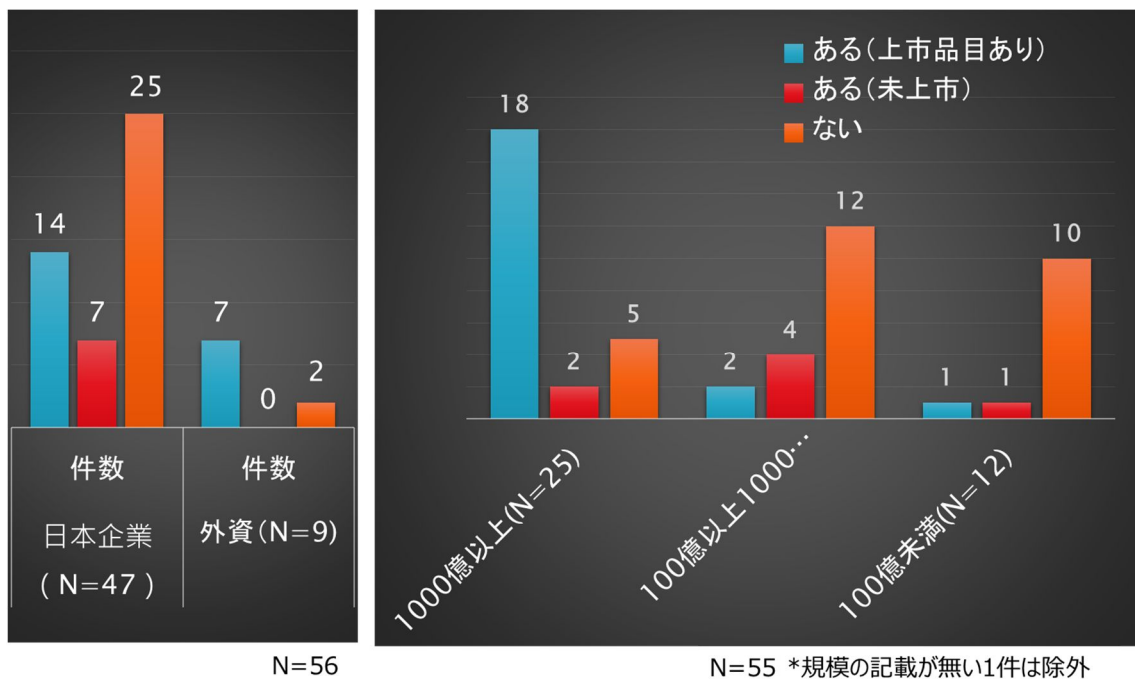
Q1-2 貴社の昨年の医療品の販売額（連結決算ベース）は、世界規模でどのくらいですか



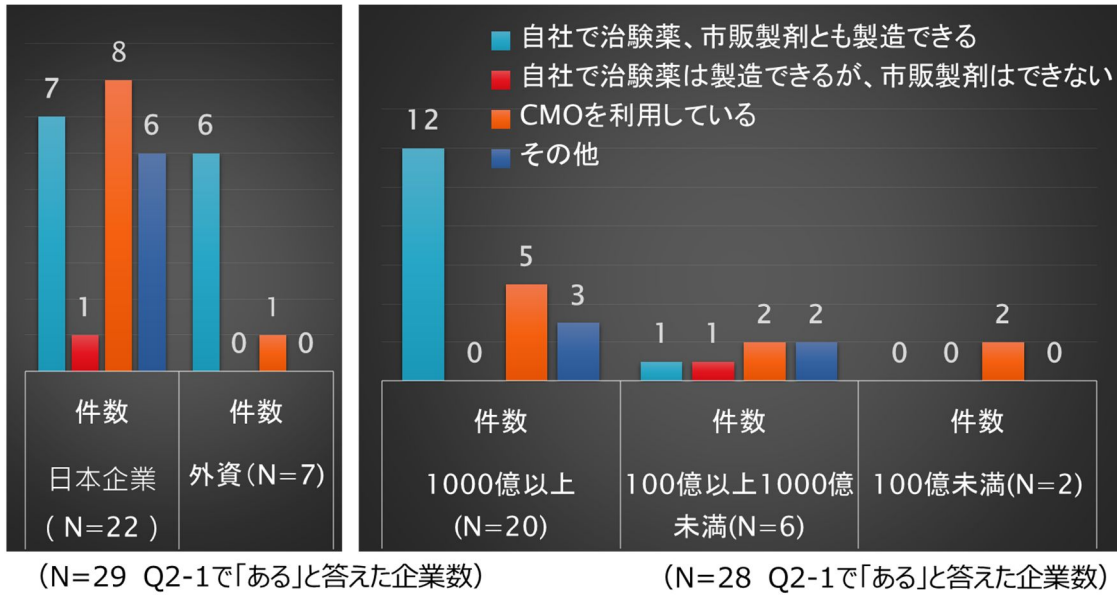
Q1-3 貴社の日本での昨年の医療品の販売額（連結決算ベース）はどのくらいですか



Q2-1 自社で「バイオ医薬品の開発経験」がありますか



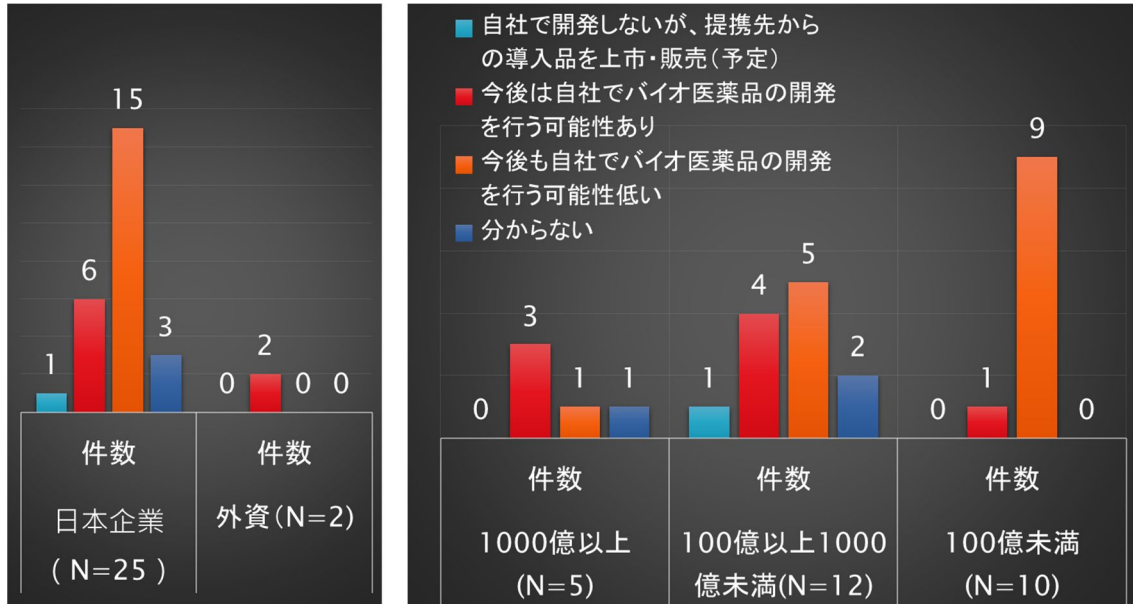
Q2-2 貴社のバイオ医薬品の製造体制についてご回答ください



「その他」(N=6)を具体的にご回答ください

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

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



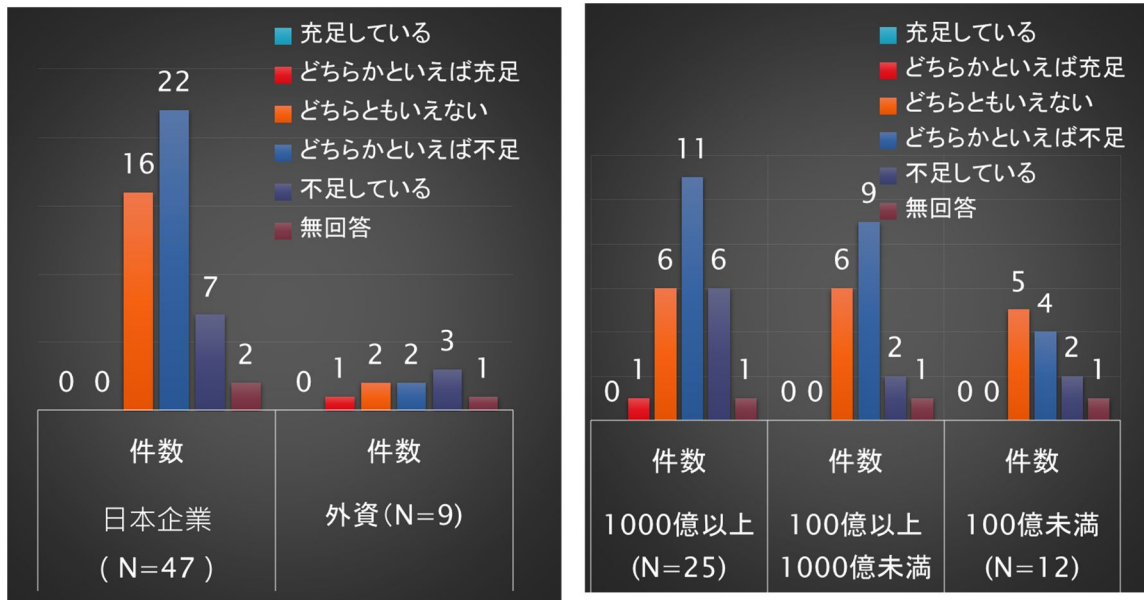
(N=27 Q2-1で「なし」と答えた企業数)

Q2-3-2

上記2-3-1で回答した理由をお書きください

添付資料2(別紙)
参照

Q3-1 日本でバイオ医薬品を開発する場合、国内の体制整備は十分と考えられますか



Q3-1 日本でバイオ医薬品を開発する際の国内の体制整備の課題 (N=19)

要約版

当局 (審査体制等)

- 法制度やガイドラインが未整備
- バイオ医薬品承認申請書記載要件の整備
- 技術の進歩に審査が追いついていない
- バイオ医薬品の審査期間の短縮

治験実施体制

- バイオ医薬品の治験の受け入れ可能施設の不足
- 対照薬入手が困難、盲検性確保の手順が複雑
- 治験費用が高額

インフラ整備 (製造設備・CMO)

- バイオ医薬品を製造可能な国内設備の不足
- 原薬製造は海外企業に依存
- 海外製造に比べ製造コストの負担大
- 委託可能な国内CMOの不足
- ✓ ウィルス試験実施施設
- ✓ 初期の小スケール製造
- ✓ 後期開発～商用生産

基盤技術・人材育成

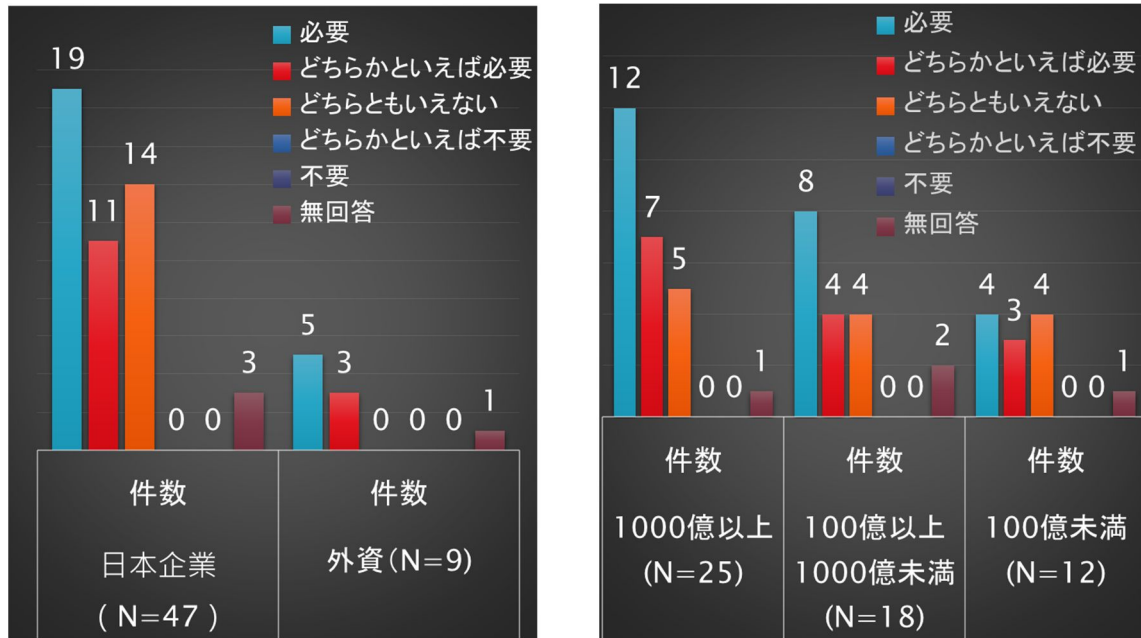
- バイオ医薬品開発にかかわる技術・人材の不足 (海外先行の分野)
- 人材活用体制の整備 (産官学の連携強化等)

バイオ医薬品のシーズ不足

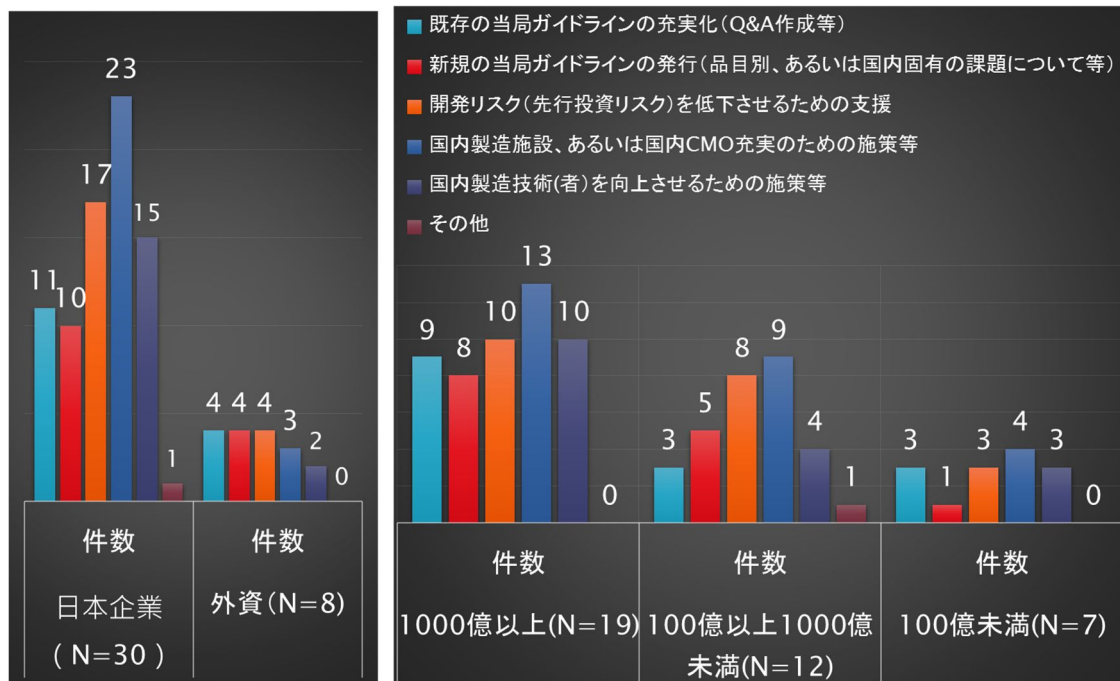
- バイオ医薬品 (特に抗体) の開発品が少なく、十分な経験を国内に蓄積できない
- アカデミア発のバイオ医薬品シーズの検索・活用に関する環境整備
- バイオベンチャー支援

※詳細は別紙参照

Q3-2 パイオ医薬品を開発する上で厚生労働省、経済産業省などの当局から追加の支援策は必要ですか



Q3-3 どのような支援が必要ですか(複数回答可)



Q3-3

要約版

バイオ医薬品の開発に必要な行政支援 (N=14)

当局(審査体制等)

- 当局相談の充実化
 - ✓ 米国FDA相談のような技術面のディテールの相談
 - ✓ グローバル試験への日本人割合に関する根拠の明確化(開発品プロファイルに基づく理解)
- 申請・一変要件の軽減等
 - ✓ 審査データの国際的な相互受け入れ促進等
 - ✓ 承認事項変更時における薬事手続きの負担軽減(軽微な変更の場合)

行政指針の明確化

- 政府、関係省庁によるバイオ産業発展に対する明確な方針の提示
- 新薬開発の推進策(薬価優遇措置、再審査期間延長等)

インフラ整備(製造設備・CMO)

- 製造設備の先行投資に対する支援
 - ✓ 減税措置
 - ✓ 助成金
 - ✓ バイオ製造研究特区
- CMO事業化の支援策

基盤技術・人材育成

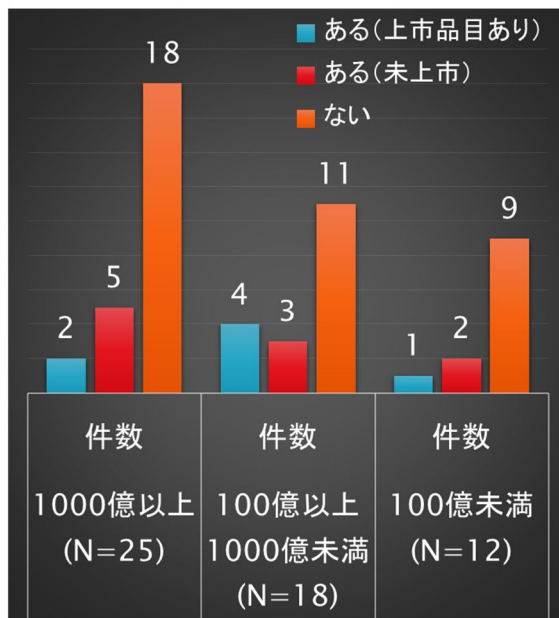
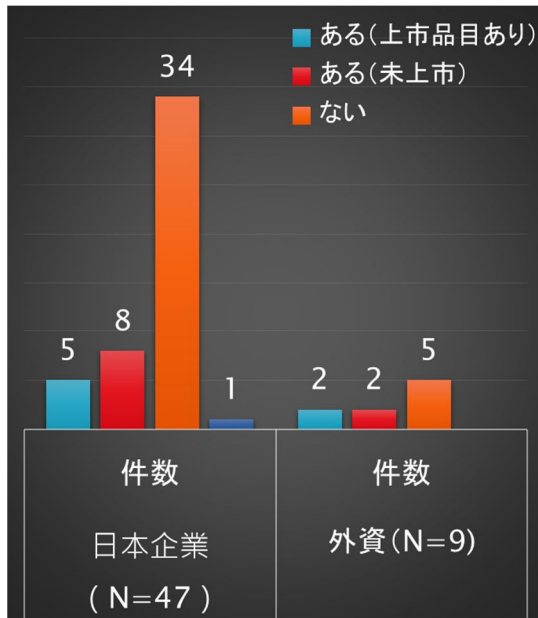
- 施策の充実: 教育施設、人材育成プログラムの拡充
- バイオ医薬品開発のノウハウ共有化の支援
- 技術開発()の支援

バイオ医薬品のシーズ不足

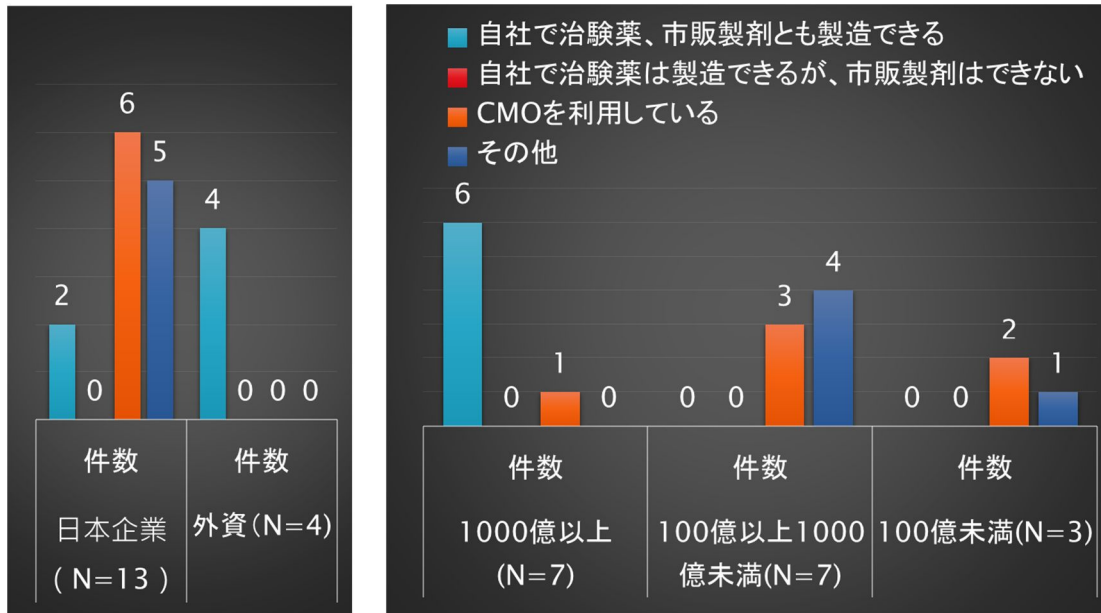
- バイオ医薬品創出のエコ・システムの施策/基盤環境整備
 - ✓ アカデミアのバイオ医薬品シーズ研究の促進施策
 - ✓ オープンイノベーション推進等(産官学連携)
- バイオ医薬品関連ベンチャー自立(事業化)につなげるための支援策

※詳細は別紙参照

Q4-1 自社で「バイオ後続品(バイオシミラー)」の開発経験がありますか



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

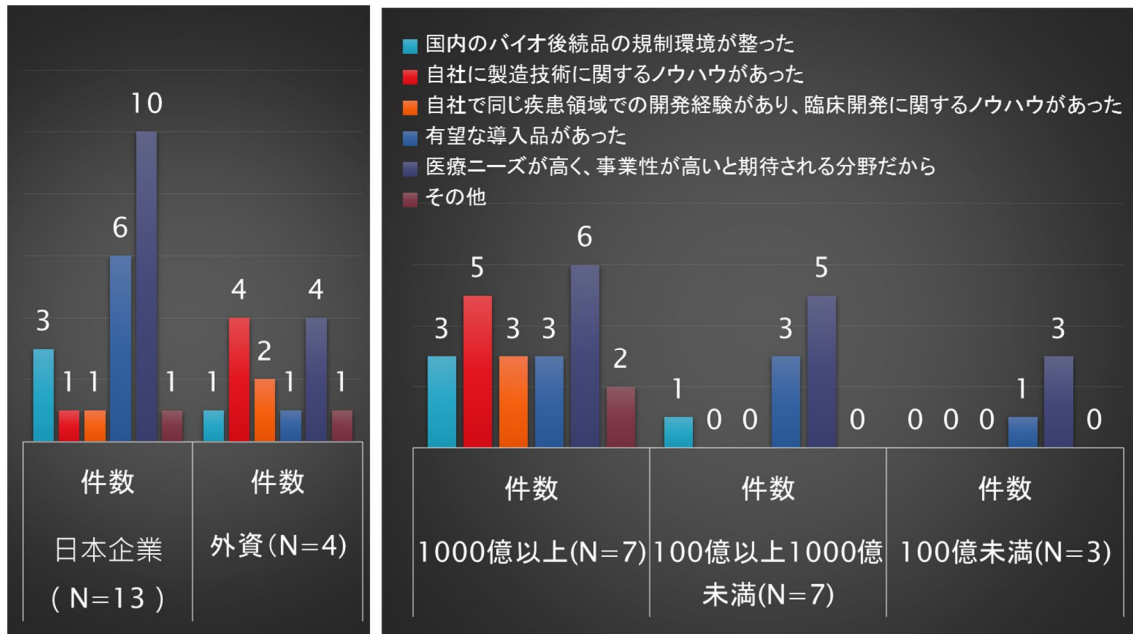


(N=17 *Q3-2で「必要」と答えた企業数)

貴社の「バイオ後続品」の製造体制「その他」(N=5)を具体的に回答ください

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

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

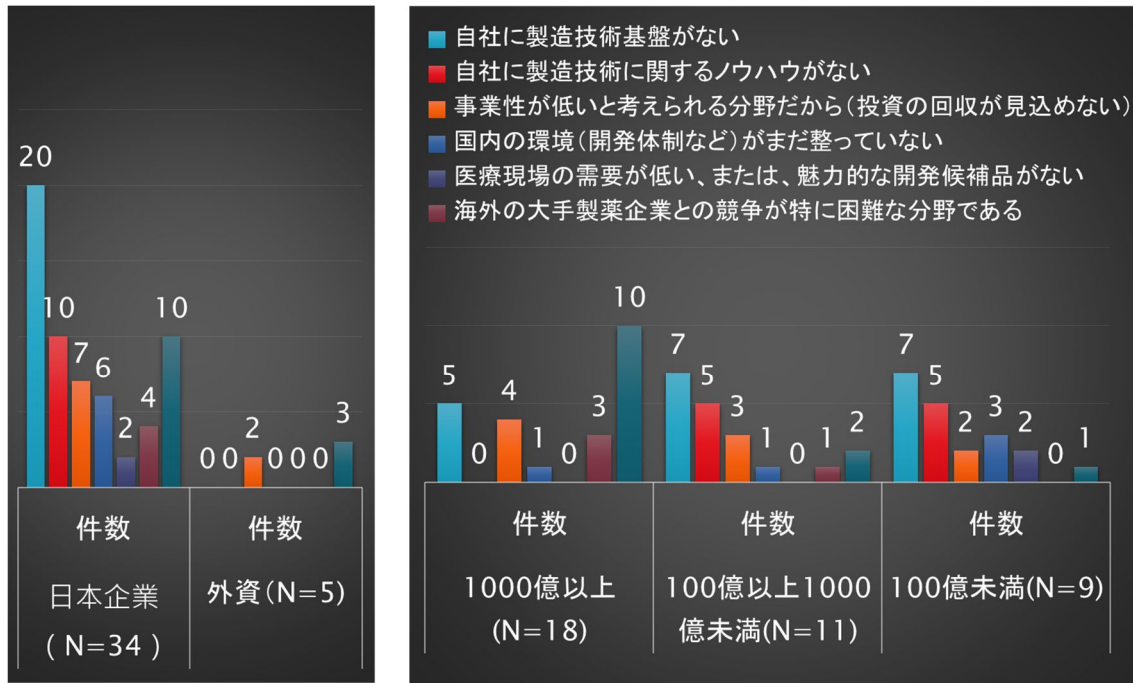


(N=17 *Q3-2で「必要」と答えた企業数)

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

- 高騰し続ける国民医療費の牽制効果が期待できる
- 持続可能な社会保障システムの構築につながる可能性がある
- 患者さんの最先端治療への平等なアクセスの確保が期待できる
- 自社バイオ医療品製造および開発の基盤形成の課題として最適と考えられた
- バイオ後続品を足がかりとして、バイオ医薬品全般への事業参入を目指すため
- 共同開発を推進しているため

Q4-3-1 バイオ後続品開発経験なしの理由をご回答ください（複数回答可）



(N=39 *Q3-1で「なし」と答えた企業数)

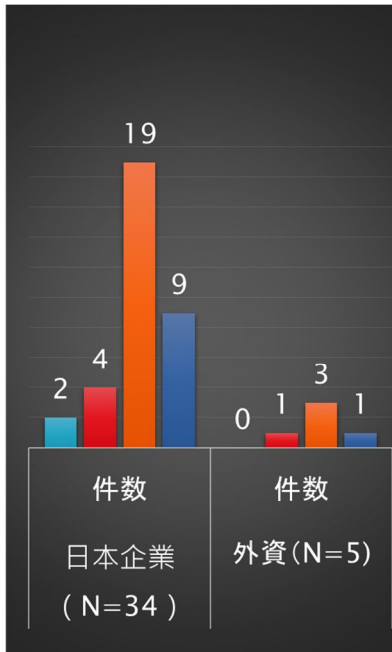
「自社で開発経験なし」の理由「その他」(N=13)を具体的に回答ください

会社の方針ではないため(N=7)

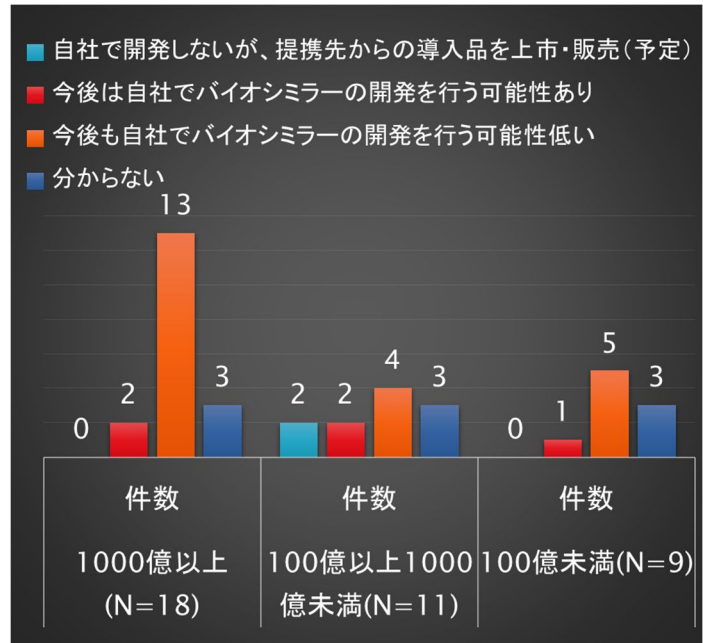
(新薬開発志向、事業性がない、開発コンセプトにあわない)

- ・新薬ビジネスを志向する自社戦略との合致性が低い
- ・バイオシミラー開発に求められる要件課題（臨床デザイン、申請等に求められる要件等）が多く、事業性に関して課題があると考えているため
- ・会社の方針として、新薬のパイプラインの開発にリソースを傾注しており、ジェネリック、バイオシミラーを指向していない
- ・後続品開発は会社の方針ではないため
- ・バイオ後続品だけでなく、後発品全般について会社として取り組んでいないため
- ・革新的で有用な新薬の研究開発に注力しているから
- ・当社は、革新的医薬品(新薬) 開発に資源を集中し、後発品やバイオシミラーの事業は行わない方針としているため
- ・バイオシミラーの開発自体を考えたことがない
- ・自社の開発コンセプトにあったバイオ後続品がないため
- ・本社の方針としてバイオシミラー事業に参入しない

Q4-3-2 貴社は、今後のバイオシミラーの開発に関してどのような方針をお持ちですか



(N=39 *Q3-1で「なし」と答えた企業数)



(N=38 *Q3-1で「なし」と答えた企業数)

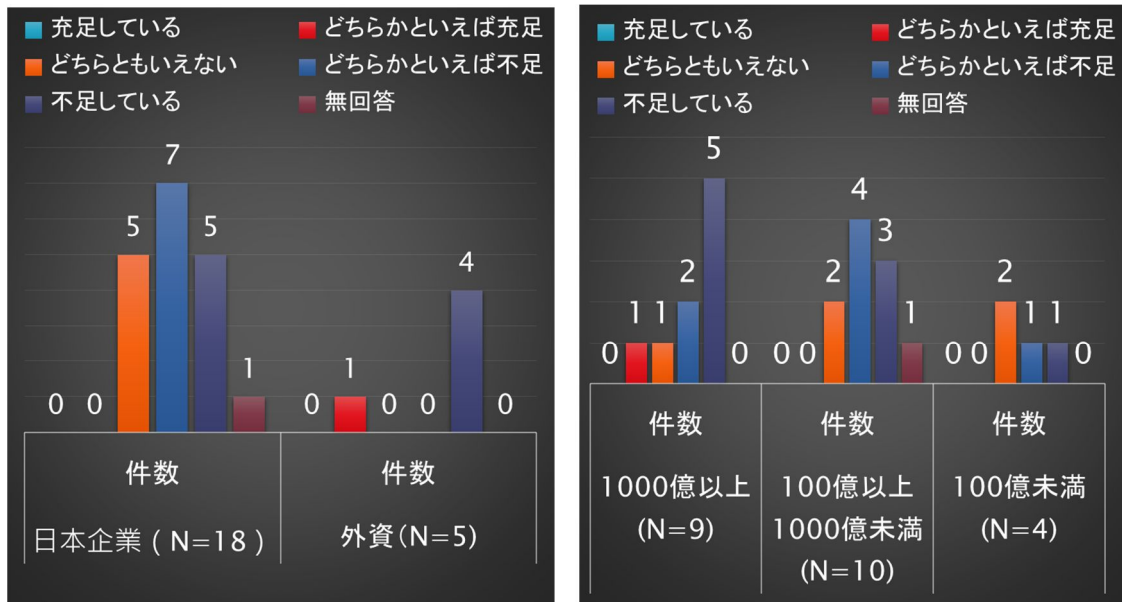
Q4-3-3

上記4-3-2で回答した理由をお書きください

別紙参照

Q5-1 日本でバイオ後続品を開発する場合、国内の体制整備は十分と考えられますか

(N=23*)



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

Q5-1 日本でバイオ後続品を開発する際の国内の体制整備の課題(N=13)

要約版

当局(審査体制等)

- 規制の整備・ガイドラインの充実化
- ✓ 規制当局間でのハーモナイズ: 国際共同試験(第III相)での同等性評価方法に対する考え方(同等性マージン信頼区間等)、要求事項等
- ✓ 免疫原性の評価・分析方法のガイダンス
- ✓ 日本人 vs. 全体集団の一貫性評価でのマージン・症例数設定における考え方(先行品で民族差が認められない場合も含む)
- ✓ 市販後調査の考え方(外挿を用いて承認取得した適応症を含む)

インフラ整備(製造設備・CMO)

- 原薬・製剤の国内委託先の不足
- コスト構造
- ✓ リソース(原材料、設備機器、基盤技術、製造、分析)の多くは海外依存
- ✓ COGSをより下げられる>10KLスケール培養槽は国内には無い
- 最新の分析設備の不足

その他: 行政の推進策

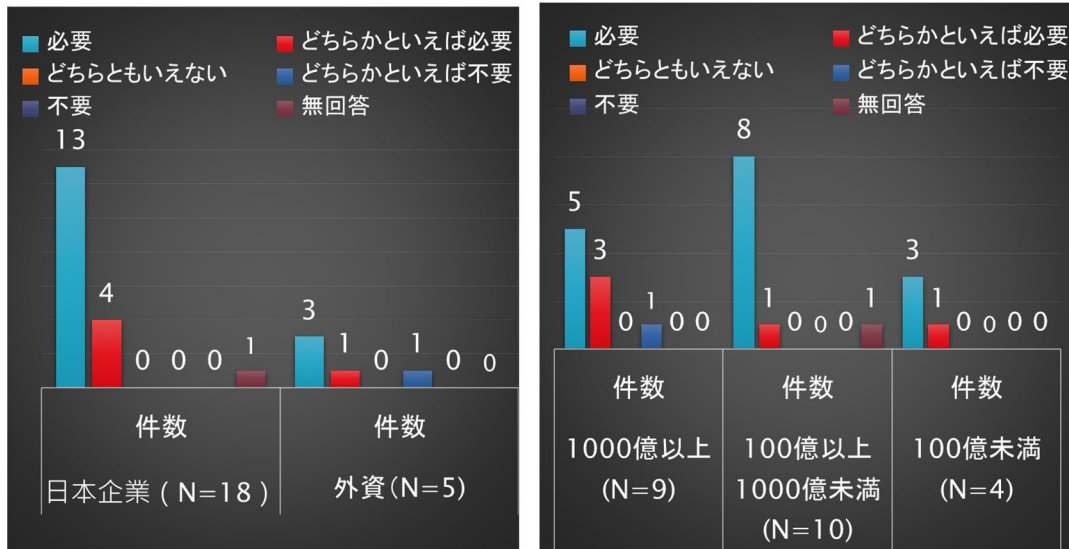
- 治験実施体制
- ✓ 医療従事者のバイオ後続品への理解不足等
- ✓ 国内治験費用が高額
- 研究開発を促進する支援制度の不在
- ✓ 日本人データ取得に対するインセンティブ(優先審査など)
- ✓ 投資に対する税制優遇
- ✓ 医療現場へのバイオ後続品の浸透策等

基盤技術・人材育成

- バイオ医薬品製造の経験を有する人材確保の困難
- バイオ医薬製造に関する技術開発及び人材育成
→大学等への補助金制度を充実化等)

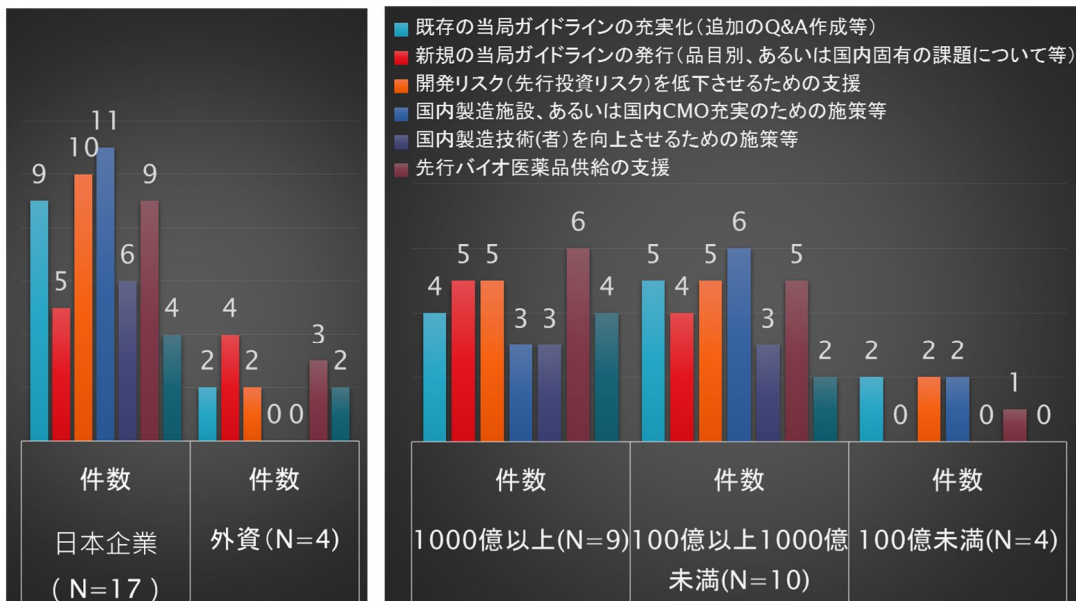
※詳細は別紙参照

Q5-2 バイオ後続品を開発する上で厚生労働省、経済産業省などの当局から追加の支援策は必要ですか（N=23*）



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

Q5-3 どのような支援が必要ですか(複数回答可、N=23)*



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

Q5-3

要約版

バイオ後続品の開発に必要な行政支援 (N=13)

当局(審査体制等)

- 当局相談の充実化
- ✓ 米国FDA相談のような技術面のディテールの相談
- ✓ グローバル試験へ日本人症例を組み込む科学的妥当性の明確化(先行品の品質特性、民族的要因の有無等を踏まえた議論)
- ガイドライン整備
- ✓ 海外ガイドラインとの整合性(同等性許容域等)
- ✓ 品質特性の違い等を考慮した、具体的な臨床開発のガイドライン等
- 製販後の使用成績調査
- ✓ BSの特性を考慮した(新薬と異なる)基準の設定、より効率的な調査方法の採用等(電子レセプト等のデータベースから得られた情報の活用等)

その他
行政指針の明確化等

- 海外に比べ立ち遅れている我が国の現状を踏まえての、BS開発促進策の提示
- 医療関係者への啓蒙活動
- ✓ 医療現場におけるBSの意義
- ✓ 現場の混乱を避けるため、Interchangeability(互換性)の定義を明確化等

インフラ整備
(製造設備・CMO)

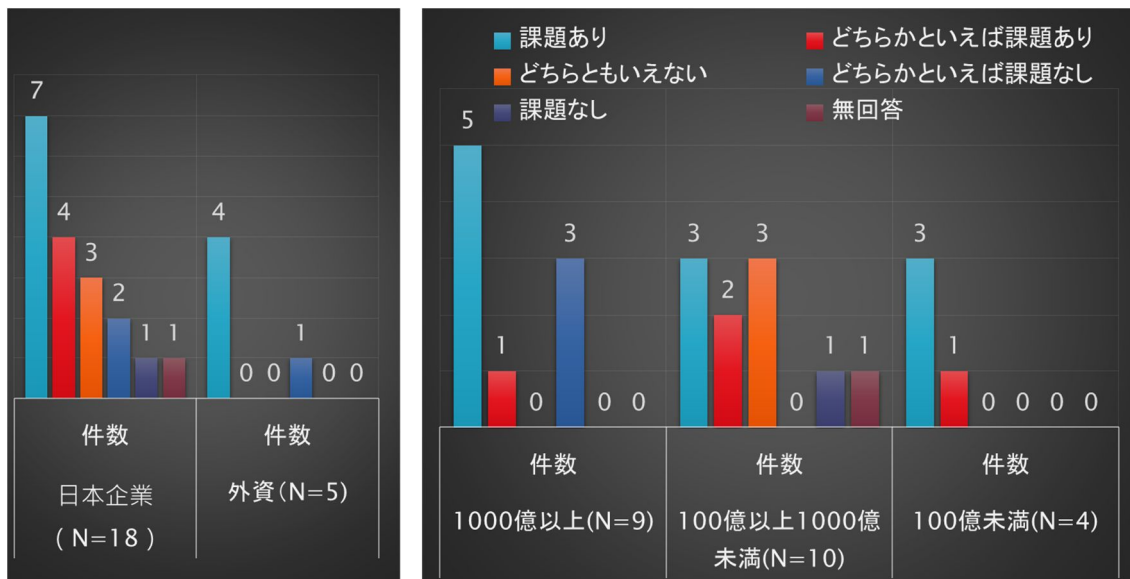
- 公費でのインフラ整備等(CMO等の国内製造拠点への支援)

国内流通
先行バイオ医薬品

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

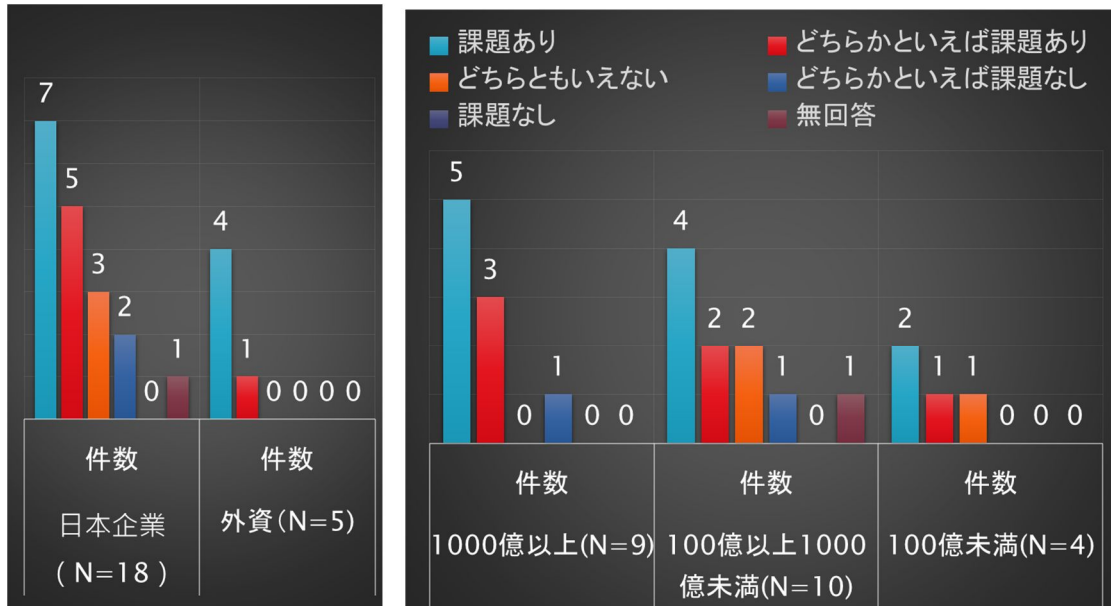
※詳細は別紙参照

Q5-4 国内でバイオ後続品の申請要件を満たすにあたり課題はありますか (N=23)*



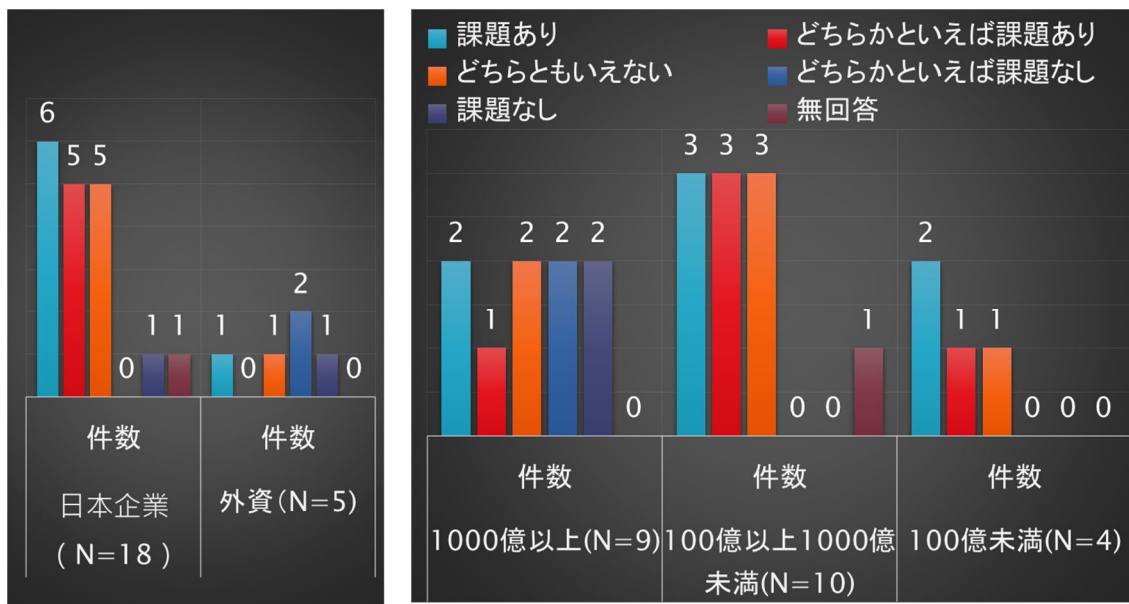
*「バイオ後続品の開発経験がある」又は「今後開発予定がある」企業24社から、全て無回答の1社(No.29)を除いた数

Q5-5 先行バイオ医薬品の品質特性解析に関して課題はありますか (N=23)*



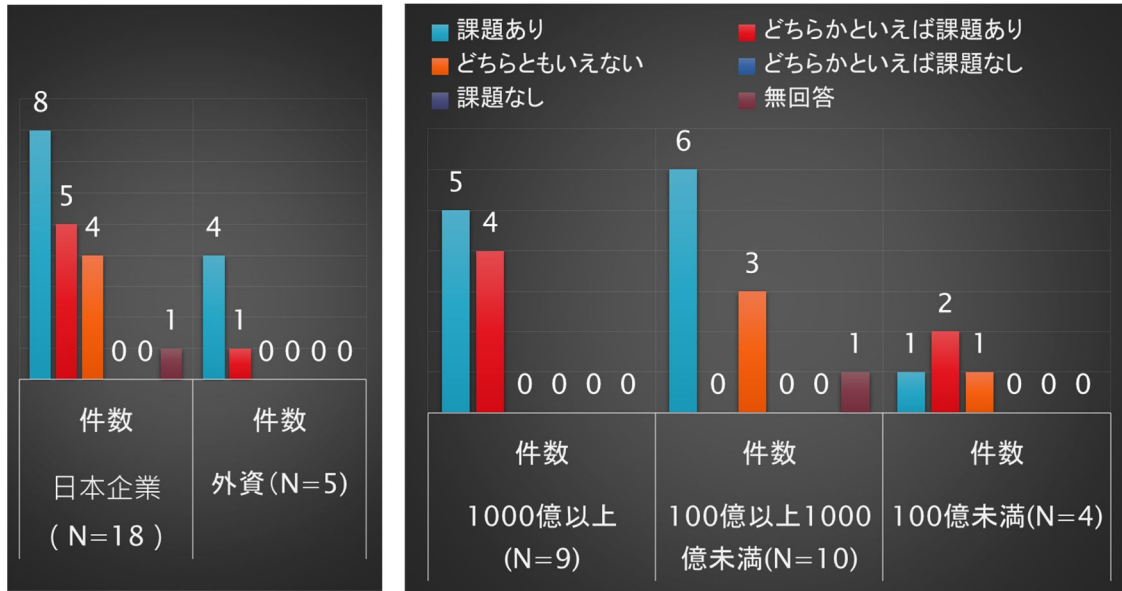
*「バイオ後続品の開発経験がある」又は「今後開発予定がある」企業24社から、全て無回答の1社 (No.29)を除いた数

Q5-6 治験薬製造あるいは供給に関して課題はありますか (N=23)



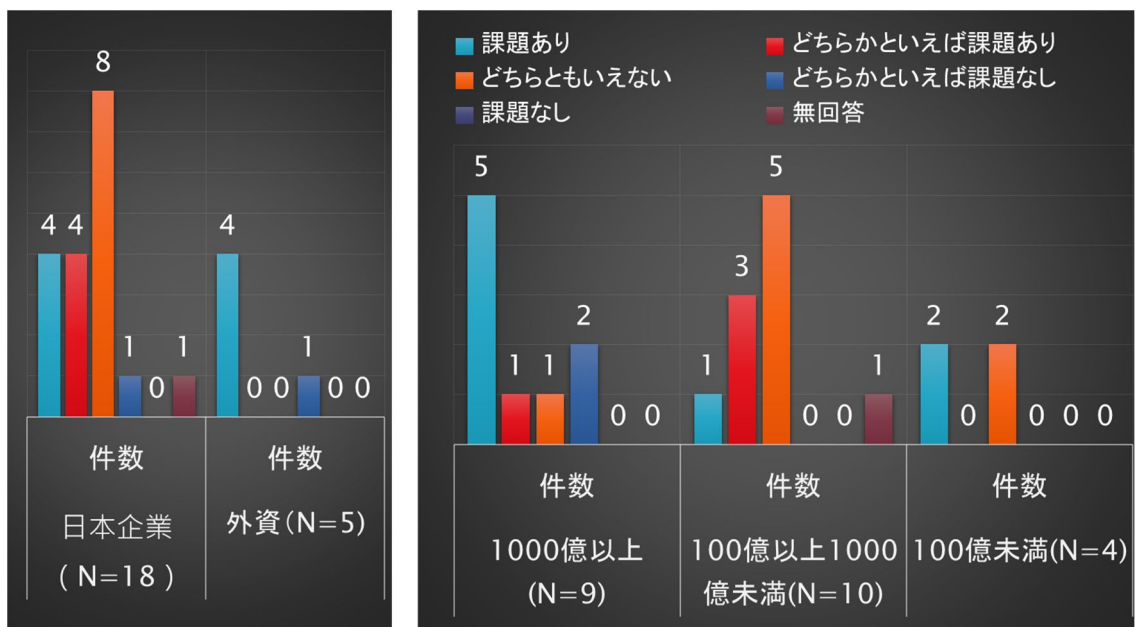
Q5-7 バイオ後続品の日本での治験実施に関して今後解決すべき点がありますか

(N=23)



Q5-8 日本でバイオ後続品開発を行う場合に、医療機関でのバイオ後続品の受け入れ

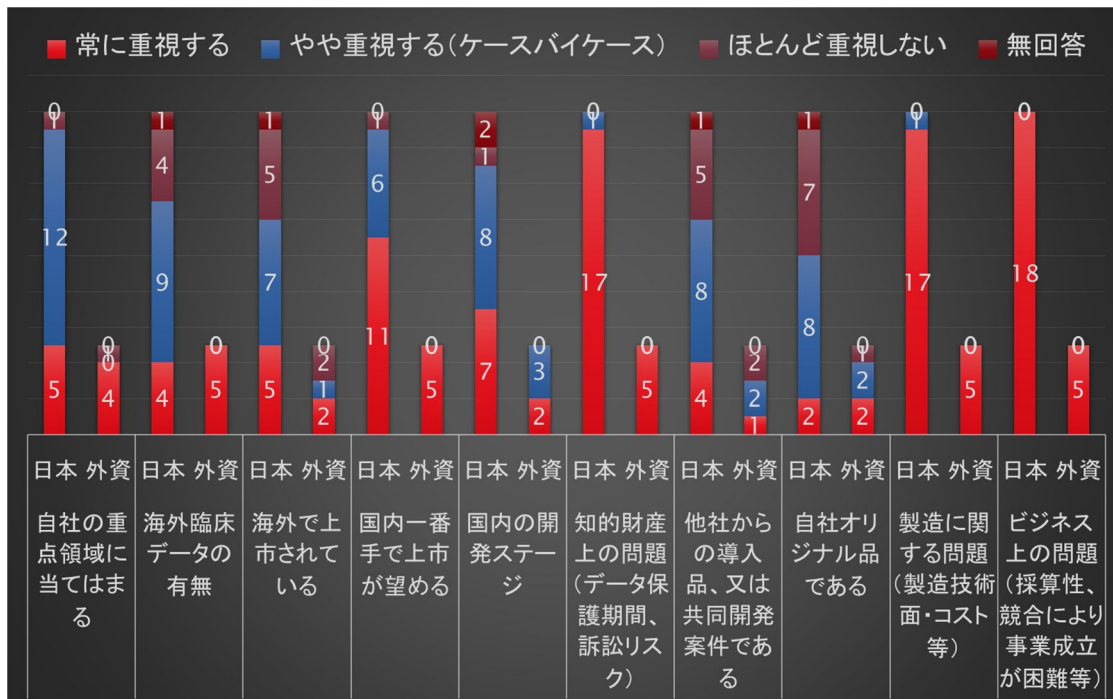
(医療機関の理解) に関して課題はありますか(N=23)



Q5-9 バイオ後続品使用促進のために、保険制度、薬価制度についてはどのような施策が必要と考えられますか

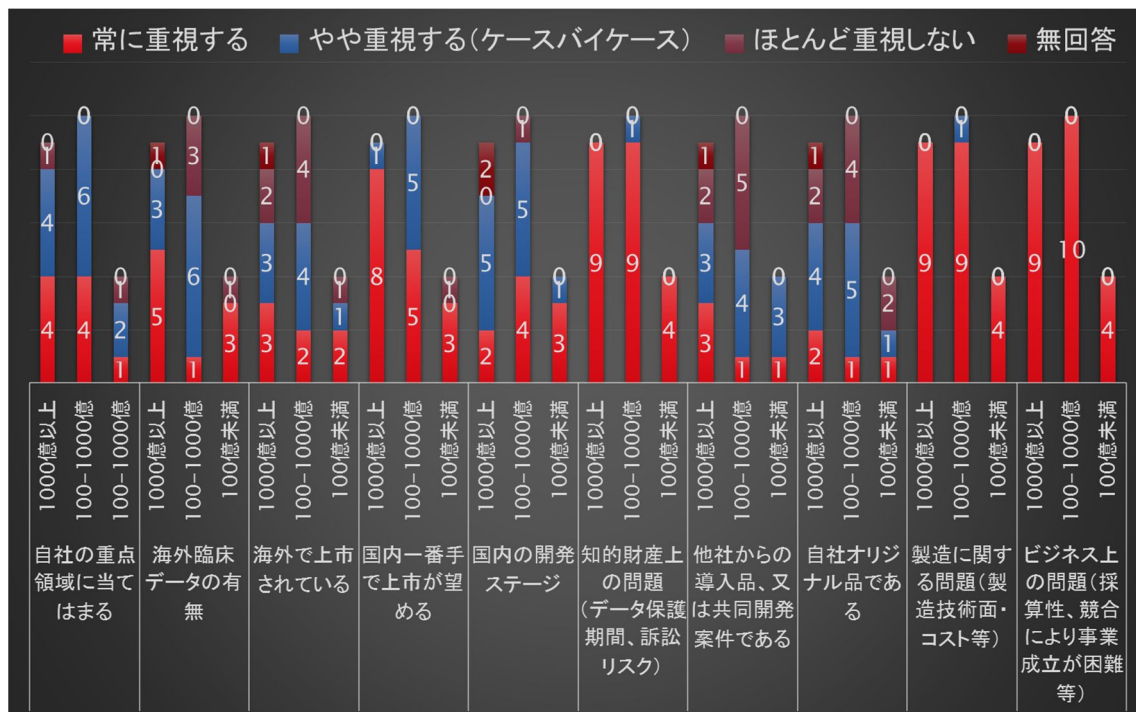
別紙参照

Q6-1 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、貴社が重視する点を回答してください(日本企業 N=18、外資 N=5) 資本別



Q6-1 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、貴社が重視する点を回答してくだ

さい(N=23) 規模別

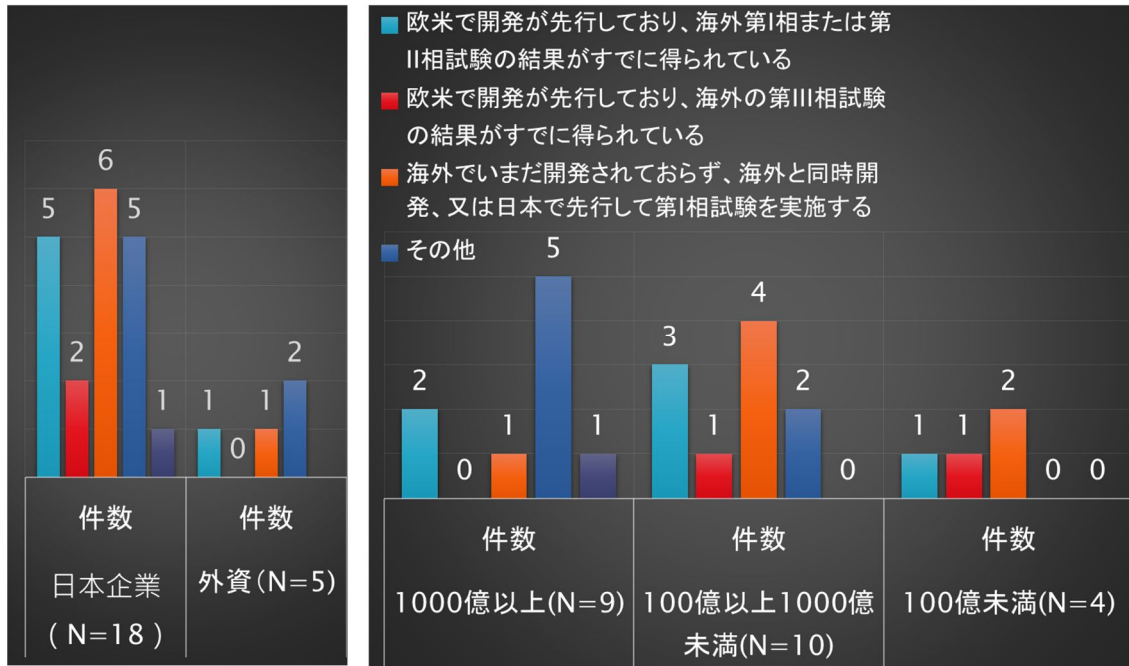


Q6-1 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、その他に重視する点を回答してください

- ・競合他社開発状況
- ・品質特性の解析や非臨床試験等において、同等性を示す十分なデータが得られていること
- ・国際共同治験への参加可能性
- ・先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有している場合で、
- ・日本では承認されていない効能・効果を対象に治験を実施する場合
- ・国内での承認された用法・用量が海外と異なる場合
- ・治験実施計画書中の必須併用薬の承認状況

Q6-2 日本でバイオ後続品の開発を開始するにあたり、貴社がもっとも望ましいと考える開

発候補品の開発ステージをお答えください (N=23)



Q6-3 上記6-2で回答した理由をお書きください

別紙参照

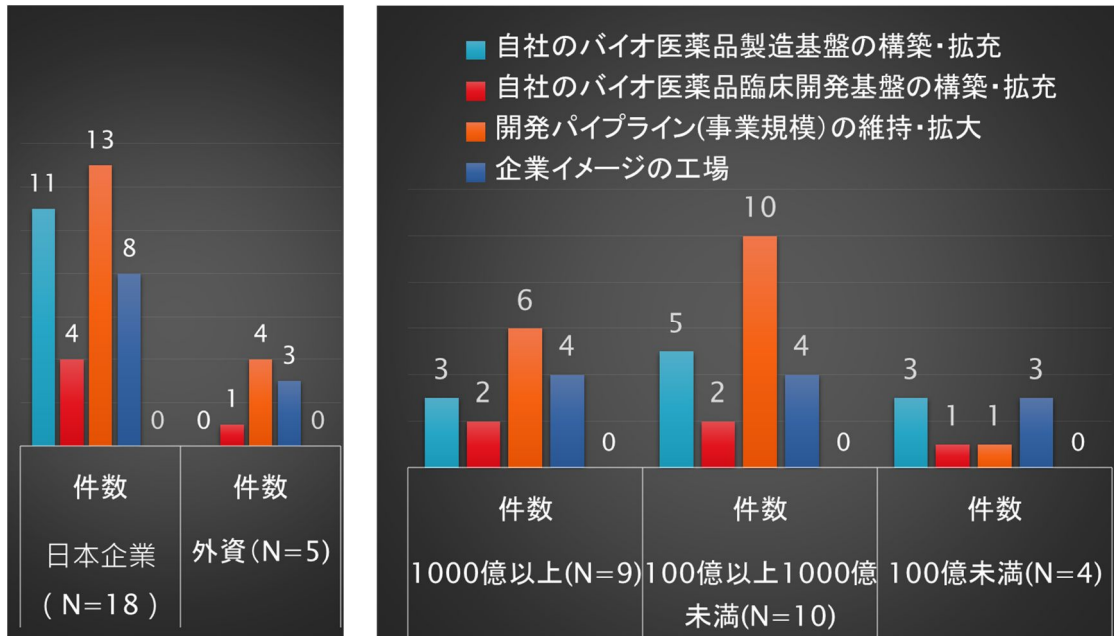
Q6-4

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

別紙参照

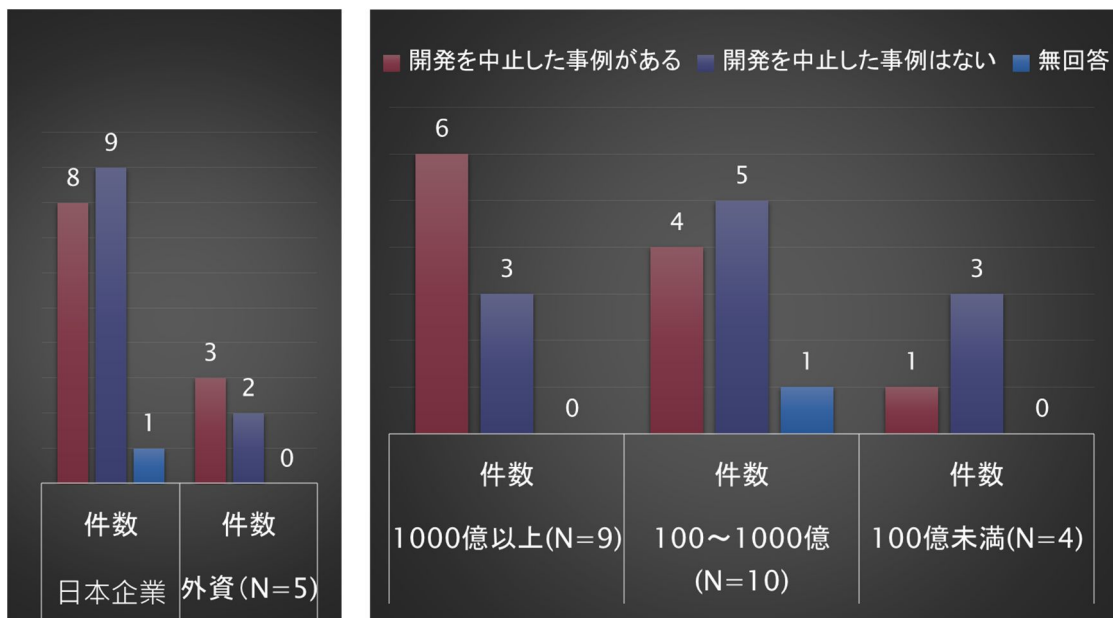
Q6-5 バイオ後続品の開発を通じて得られる二次的効果として、貴社が期待するものを

教えてください（複数回答可、N=23）

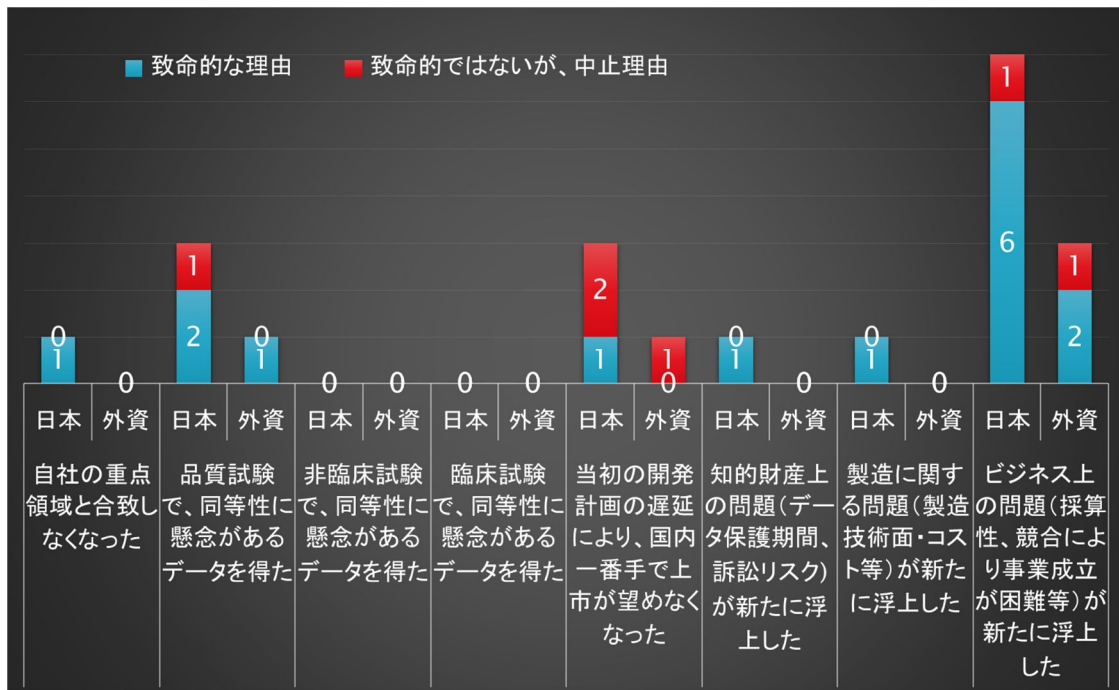


Q7-1 貴社が日本でバイオ後続品の開発を開始した後に、開発中止に至った事例はありま

すか（N=23）

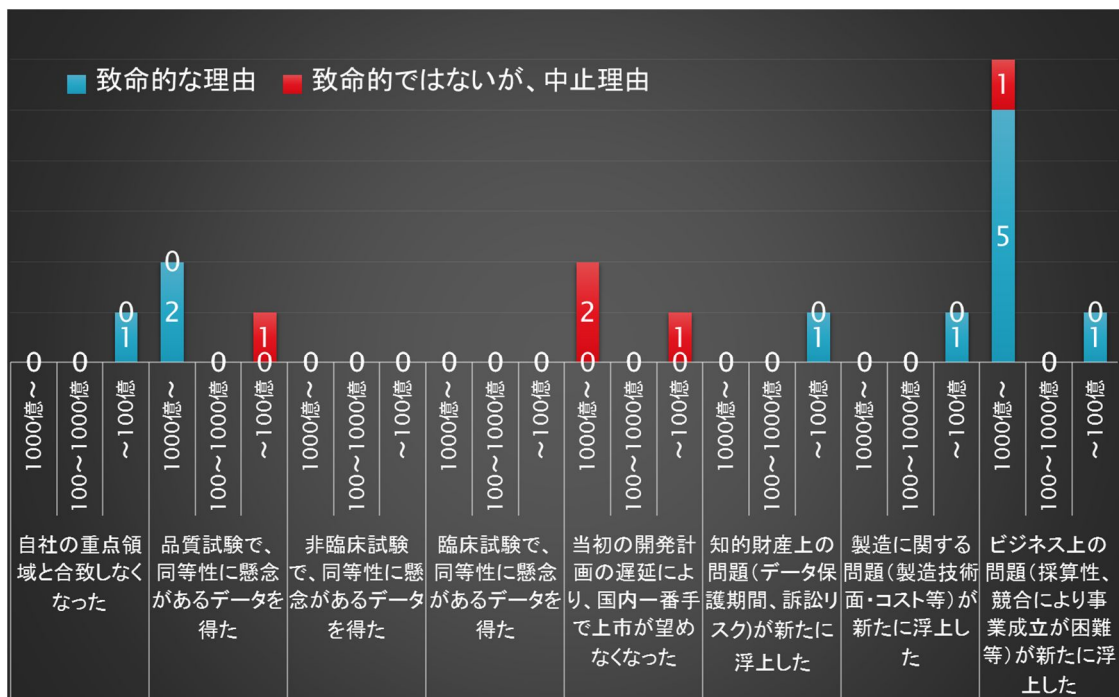


Q7-2 開発中止理由について回答してください(日本企業N=8、外資N=3) 資本別



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

N=4、100億未満 N=1) 規模別



Q7-2

その他、主な開発中止理由があればお書き下さい

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

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

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

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

Q2-3-2 上記 2-3-1 で回答した理由をお書きください。

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

- ノウハウの蓄積がないため。

イ 今後は、自社でバイオ医薬品の開発を行う可能性はある。

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

来取り組めそうなテーマがあれば検討すると言う意味です。

- 研究段階の候補があるため。

ウ 今後も、バイオ医薬品の開発や販売を行う可能性は低いと思われる。

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

エ 分からない。

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

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

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

価が高くなる一因になっている。

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

能な委託先が無いし限られている。

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

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

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

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

- 宿主/ベクター系・マスターセルバンクの変更は一変申請とする（Q5E との整合性）カルタヘナ審査期間の短縮産官学で協力した国内製造技術(者)向上のための施策充実(教育施設の拡充など)、製造設備への先行投資コストに対する減税措置、助成金、バイオ製造研究特区などの対策。
- バイオ医薬品創出のためのエコ・システムのための施策・基盤環境整備、アカデミアのバイオ医薬品シーズ研究の促進施策、バイオ医薬品関連ベンチャー自立（事業化）につなげるための支援策（国内 CMO 充足を含む）、バイオ医薬品開発に関するオープンイノベーション推進(産官学連携)のための施

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

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

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

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

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

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

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

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

- 高騰し続ける国民医療費の牽制効果が期待できる。
- 持続可能な社会保障システムの構築につながる可能性がある。

- 患者さんの最先端治療への平等なアクセスの確保が期待できる。
- 自社バイオ医療品製造および開発の基盤形成の課題として最適と考えられた。
- BS を足がかりとして、バイオ医薬品全般への事業参入を目指すため。
- 共同開発を推進しているため。

Q4-3-1 バイオ後続品開発経験なしの理由

「その他」を具体的に回答ください

- 新薬ビジネスを志向する自社戦略との合致性が低いため。
- BS 開発に求められる要件課題(臨床デザイン、申請等に求められる要件等)が多く、事業性に関して課題があると考えているため。
- 会社の方針として、新薬のパイプラインの開発にリソースを傾注しており、ジェネリック、BS を指向していない。
- 後続品開発は会社の方針ではないため。
- BS だけでなく、後発品全般について会社として取り組んでいないため。
- 革新的で有用な新薬の研究開発に注力しているから。
- 当社は、革新的医薬品(新薬)開発に資源を集中し、後発品や BS の事業は行わない方針としているため。
- BS の開発自体を考えたことがない
- 自社の開発コンセプトにあった BS がなかったため。
- 本社の方針として BS 事業に参入しない。

Q4-3-3 上記 4-3-2 で回答した理由をお書きください

ア 自社で開発しないが、提携先からの導

入品を上市・販売している(あるいは予定している)

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

イ 今後は、自社でバイオシミラーの開発を行う可能性はある

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

ウ 今後も、バイオシミラーの開発や販売を行う可能性は低いと思われる

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

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

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

エ 分からない

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

施す施策が必要と考える。

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

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

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

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

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

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

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

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

Q5-4 国内でバイオ後続品の申請要件を満たすにあたり課題はありますか

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

など、フレキシブルな選択ができるようにすべきと考える。

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

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

Q5-5 先行バイオ医薬品の品質特性解析に 関して課題はありますか

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

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

Q5-6 治験薬製造あるいは供給に関して課題はありますか

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

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

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

- BS に特化したものとしては無い。

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

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

服用する期間が短くなる。その際、患者や医療機関への説明が必要となる。

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

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

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

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

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

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

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

Q5-8 日本でバイオ後続品開発を行う場合に、医療機関でのバイオ後続品の受け入れ（医療機関の理解）に関して課題はありますか

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

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

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

Q5-9 BS 使用促進のために、保険制度、薬価制度についてはどのような施策が必要と考えられますか

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

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

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

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

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

Q6-3 上記6-2で回答した理由をお書きください

ア 欧米で開発が先行しており、海外第I相または第II相試験の結果が既に得られている

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

発又は日本で千こうして第I相試験を実施)のケースも考えられる。

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

イ 欧米で開発が先行しており、海外第III相試験の結果が既に得られている

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

ウ 海外で未だ開発されておらず、海外と同時開発、又は日本で先行して第I相試験を実施する

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

の場合、すぐに採算割れする。

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

エ その他

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

Q6-4 国内に BS の製造拠点をおく上での問題点、不足している点は何ですか。貴社が経営判断を下すための重要な要件として考えられるものをお書きください

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

くする観点では、製造拠点を国内に留める必要性は無いと考えます。

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

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

略語一覧

BS：バイオ後続品、バイオシミラー

CMC：Chemistry, Manufacturing and Control

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

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

COG：Cost of Goods

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

Q7-2 その他、主な開発中止理由があればお書き下さい

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

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班
分担研究報告書

3. バイオシミラーに対する医師の意識と理解
- 関節リウマチにおけるバイオシミラーの現状と問題点 -

分担研究者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 医長

研究要旨：2014年11月本邦初の関節リウマチに対するバイオシミラー、インフリキシマブ・バイオシミラー（IFX-BS）が本邦で使用可能となった。薬価は100mg1瓶あたり、先発品が8万9536円に対し、IFX-BSは5万9814円である。これは患者費用負担のみならず、本邦の医療経済学的観点からも重要である。本研究班では本邦でのバイオシミラー普及促進に向け、実地医家の医師にバイオシミラーに関して今年度アンケート調査を実施した。回答が得られた105名であった。その結果、バイオシミラー使用に関しては日本での使用実績が多くなればバイオシミラーを積極的に処方する考えの医師も含めると9割の医師が前向きであったが、市販以前の臨床試験の把握ができていない、医師全体さらに国民全体に対してバイオシミラーの認識がまだまだ薄い、総じて情報発信不足が全体的な普及の妨げとなっていることが明らかとなった。今回の検討からもバイオシミラーに関する情報発信、体制作りは重要であり、今後も本研究班では、その点に注目してバイオシミラーの普及に努めていきたい。

研究協力者

（氏名と所属・職名をお書きください）

A. 研究目的

過去10年、関節リウマチ（以下RA）の薬物療法は、生物学的製剤の導入によって、寛解が現実的なゴールとなり、高いレベルで治療目標を達成することが可能となった。しかし、普及の一途を辿る生物学的製剤は高額な薬剤費による影響でRAの医療費全体を押し上げている。筆者が属する「本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の推移を明らかにするための多施設共同疫学研究：NinJa」によると、過去10年間のRA一症例あたりの抗リウマチ薬の年間医療費は、2003年度一人当たり推定51838円から最終年度2013年度では434513円と生物学的製剤（biological DMARD 以後 bDMARD）の普及とともに直線的に増加していた。

また、日本リウマチ学会から2014年に発表された関節リウマチ診療ガイドライン2014ではbDMARDはいずれもEBMが豊富で「推奨の強さ：強い」とされ、MTX抵抗性・DMARDs抵抗性・予後不

良因子RA症例に対し高い評価を受けている。しかし、別の項では海外の医療経済評価機関が公的医療制度での給付の可否や給付価格の設定のために公表しているガイドラインを参照し、bDMARDの導入に慎重となるべきことも記載している。さらに診療ガイドラインの見解として医療資源は有限であり、その公平な配分の基礎となる経済性（効率性、費用対効果）を考慮する必要性が社会的立場から存在するとした。本邦でもbDMARDの頻用は高額な薬剤費、中止による悪化、再燃の問題があり、すべての患者に適応しうる治療法でないことは明らかである¹⁾²⁾。

2015年5月厚生労働省は、基礎的財政収支を2020年度までに黒字化するとした政府の目標の達成に向けて、焦点となっている社会保障費の抑制の方針を答申した。その一部で後発医薬品、いわゆるジェネリックの使用割合を2017年度までに60%以上に引き上げるとした目標を1年前倒しし、来年度までに達成したうえで、5年後の2020年度までに80%以上に引き上げ、1兆円以上の医療費を削減することを政策として公表した。そのような中で本邦の最近のバイオ医薬品（癌・RA関

連抗体医薬・融合タンパク製剤のみ)の売上高は、2006年の6製品(約700億円)から2012年14品目(約4,000億円)に達していて、確実に本邦の医療経済を圧迫している。

そのような中、本邦初RAに対するバイオシミラー、インフリキシマブ・バイオシミラー(IFX-BS)が2014年11月28日に本邦で使用可能となった。薬価は100mg1瓶あたり、先発品が8万9536円に対し、IFX-BSは5万9814円である。このような事実は患者費用負担のみならず、本邦の医療経済学的観点からも理想的なbDMARDの登場である。

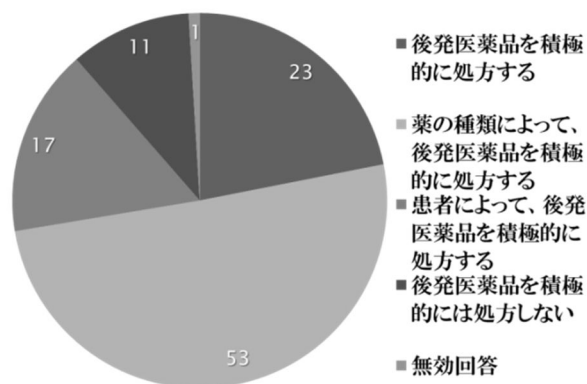
本研究班では本邦でのバイオシミラー普及促進に向け、実地医家の医師にアンケート調査を実施した。本報告書では、その結果を参考にバイオシミラーに対する医師の意識と理解の現状について問題点を含め、考察することを目的とした。

B. 研究方法

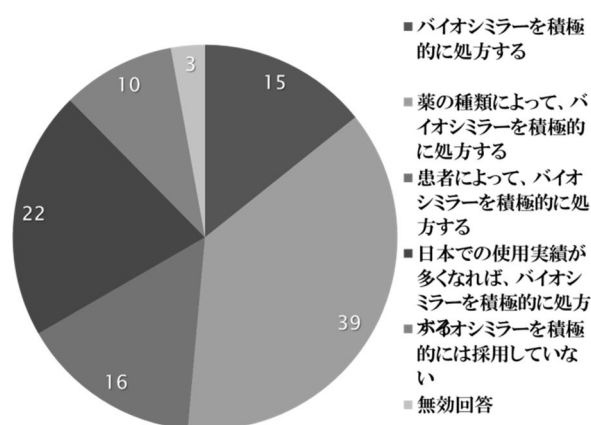
調査は武蔵野大学大学院 薬科学研究科レギュラトリーサイエンス研究室を中心にアンケート調査が実施され、全国の医療機関から計105名の解答が集約された。回答者105名の内訳は男性94%。女性5%、専門診療科は内科52名、呼吸器科9名、外科7名、消化器科・小児科・5名、精神科4名、整形外科・産婦人科3名、皮膚科2名などであった。実際使用しているバイオシミラーについてたずねたところ、フィルグラスチム47名、インスリングルルギン32名、インフリキシマブ14名、エボエチン7名、ソマトロピン2名であった。

C. 研究結果

質問1) 後発医薬品(バイオシミラーを除く)の処方に関するお考えとして、最も近いものはどれですか



質問2) バイオシミラーの処方に関するお考えとして、最も近いものはどれですか。

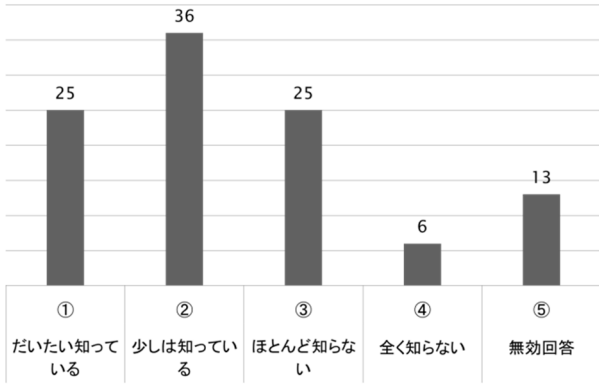


この質問項目の中で「バイオシミラーを積極的に処方する」など最初の4項目に回答した92名に、その理由についてたずねた。「患者の経済的負担ができること」が63名、「医療費削減につながるから」が63名、「(病院の)経営的な要請で採用されているから」が39名などであった。

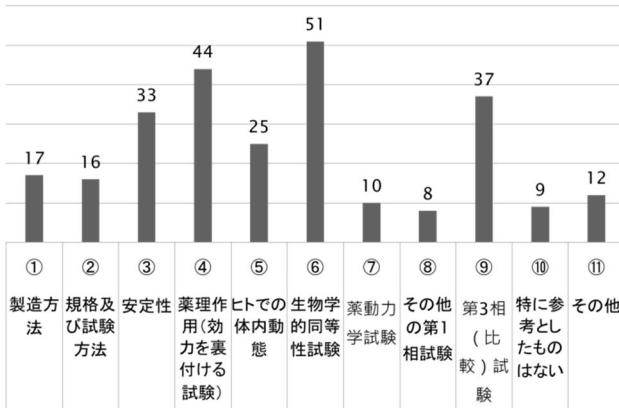
一方、「バイオシミラーを積極的に処方しない」と回答した10名についても、その理由をたずねたところ、「バイオシミラーの品質(効果や副作用を含む)に疑問があるから」が7名、「安全性情報の提供などメーカーに対して不安があるから」が4名などであった。

質問3) バイオシミラーについて「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(旧薬事法)」に基づく厚生労働大臣の承認を得るためには、どのようなデータが必要かご

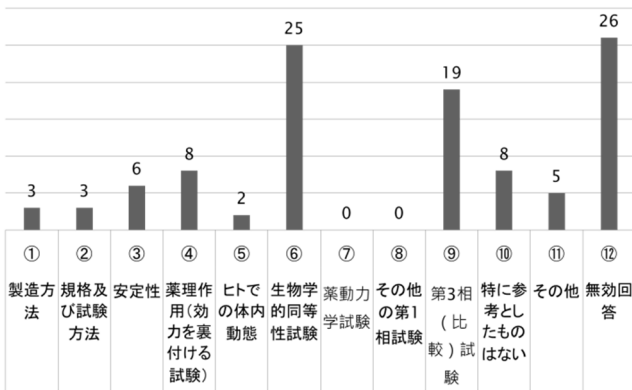
存知ですか。



3-2 使用されているバイオシミラーについて使用(採用)にあたり重視したデータは何ですか(複数回答可)

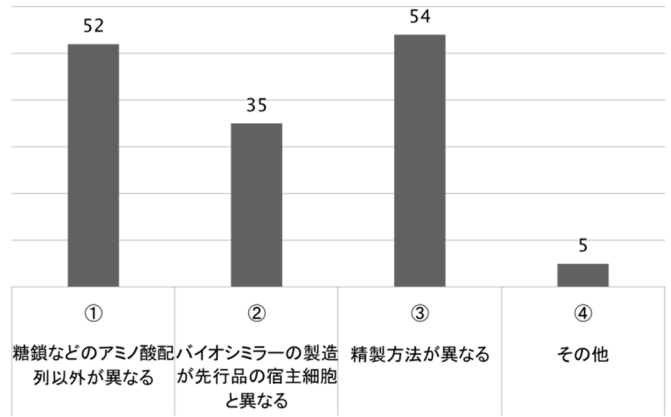


3-3 上記のうち、採用において特に重視したデータはどれでしたか

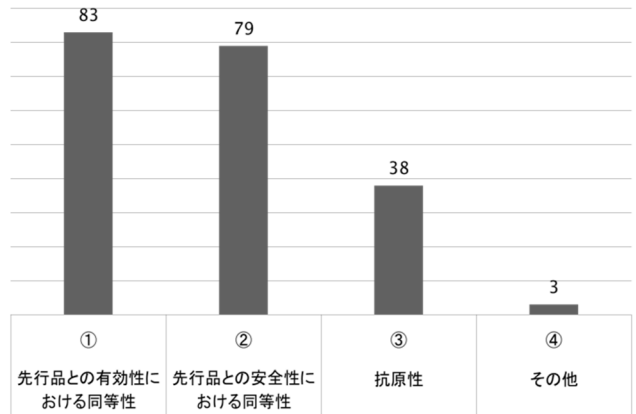


質問4 バイオシミラーの気になる点は何ですか

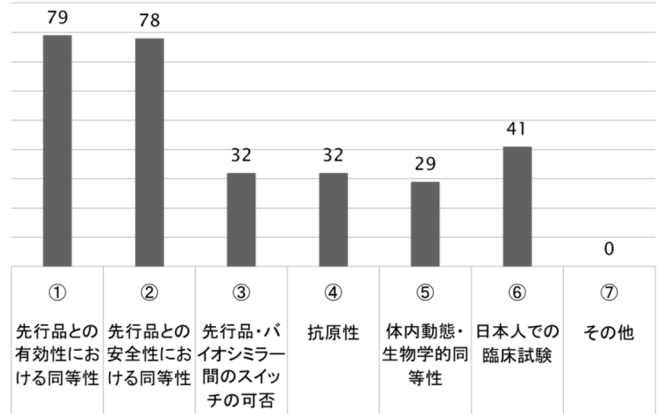
4-1 品質に関して



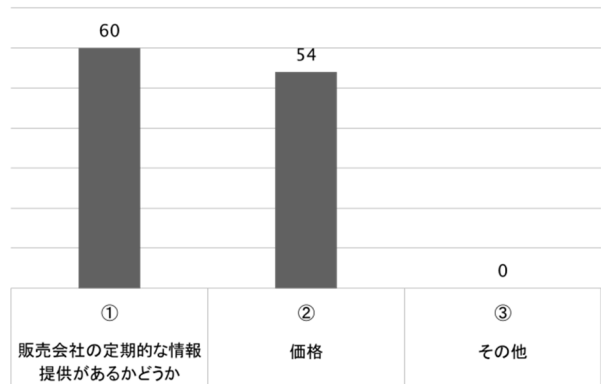
4-2 前臨床試験に関して



4-3 臨床試験に関して



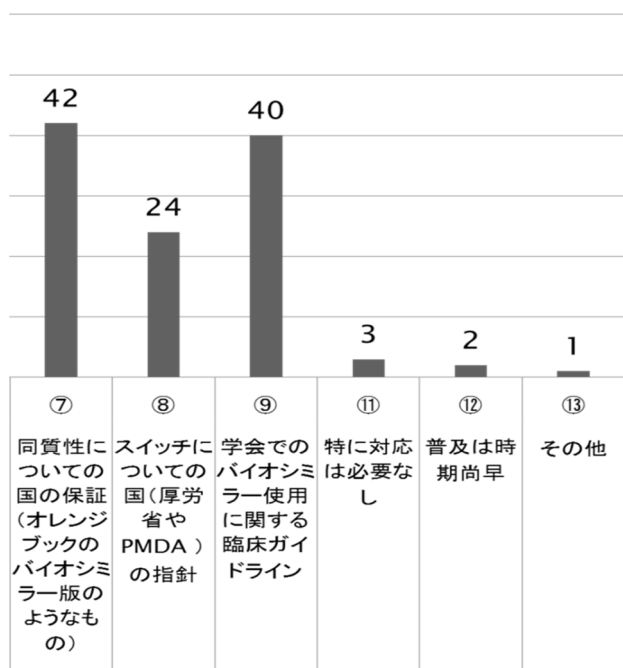
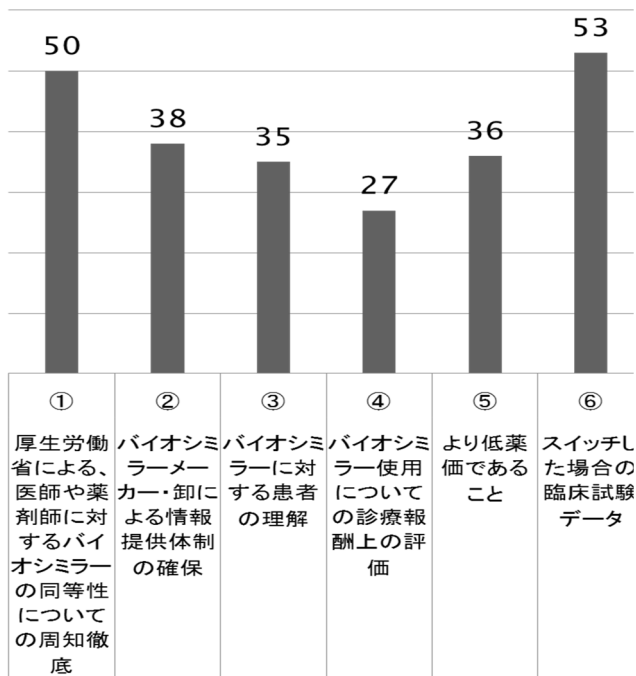
質問4-4 その他



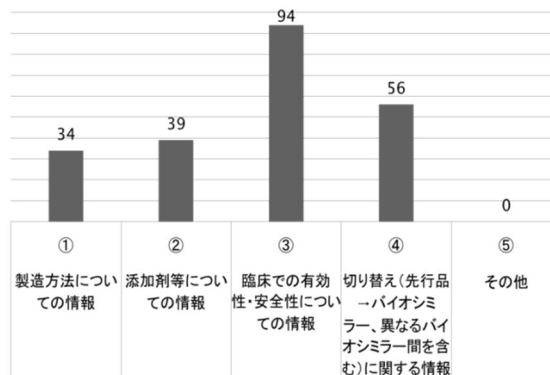
質問 5) 院外処方せんを発行していますか？

	している	していない	無回答
ソマトロピン	67%	34%	4%
インスリン ラルギン	29%	56%	20%
銘柄変更 の扱い	16%	64%	25%

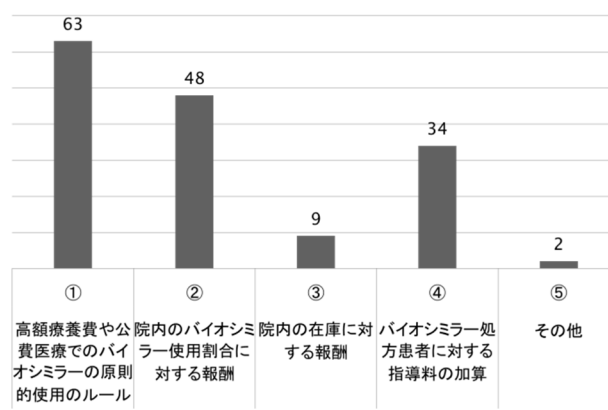
質問 6) バイオシミラー使用促進に必要なことは何でしょうか(複数回答可)



6-2 今後バイオシミラーにおいてデータの充実が必要と思われるものはなんでしょうか



6-3 診療報酬上の評価で必要と思われるものは何でしょうか。(複数回答可)



D. 考察、E. 結論

今回の回答結果から(質問1~2)から、約9割近い医師が後発医薬品あるいはバイオシミラーについて、患者費用負担だけでなく医療経済学的観点から、その使用に前向きであることが明らかとなった。しかし、約1割の否定的な見解をもつ医師からは「バイオシミラーの品質(効果や副作用を含む)に疑問があるから」「安全性情報の提供などメーカーに対して不安があるから」などの意見が寄せられた。

バイオシミラーがいわゆるジェネリック医薬品と大きく異なる点は、ジェネリック医薬品が低分子化合物であるのに対し、バイオシミラーは高分子の蛋白抗体製剤であり構造の複雑さから、まったく同じ製品の生成が困難であること、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を証明する必要がある。この点について、承認のための法整備、承認に必要な前臨床試験、臨床試験についてたず

ねたところ（質問3~4）、大部分の医師は「生物学的同等試験が（低分子化合物と異なり）必要」「先行品との有効性・安全性における同等性、同質性が重要」など、おおまかな総論は理解しているが、個々のバイオシミラーに関する承認前段階での情報不足、つまり把握していないことが指摘された。

また、質問6以降の「バイオシミラー使用促進に必要なこと」に関しても、行政・メーカー・レセプト（保険者）側に関して、意識不足、情報発信不足が指摘されており、それは実地医家だけでなく、患者側に対することも指摘されている。

今回、御回答いただいた医師の多くは、実際、バイオシミラーの処方経験がある施設の医師であることが予想され、医師全体さらに国民全体に対してバイオシミラーの認識がまだまだ薄く、情報発信不足が全体的な普及の妨げとなっていることが明らかとなった。

ただし、情報不足だけでなく、医療現場ではバイオシミラー採用の障壁が幾つか存在する。そして主にそれは実際に処方する医師に由来するところが大きい。まずはバイオシミラー全体への不信心、品質的な要因「先行品より劣るんじゃないか？」といった誤解、切り替えに対する抵抗、先行品からの切り替えができないという誤解がある。さらに患者側の要因として後発医薬品に関する誤解、一部の医師にも同様な誤解が存在する。一方、施設側の要因として、病院採用の壁、1増1減（後発医薬品が入った場合、先発品は不採用とする）の問題、また先行品の適応症の不備、先行品との薬価差益などが挙げられる。たとえばRA患者に使用されるインフリキシマブの場合、使用量・使用間隔が個々の患者において変更することで高額医療制度の枠外となり、患者費用負担が増える可能性があること、以上から経済性メリットが複雑であることも挙げられる。

ただし、バイオシミラーに関して将来的に明るい話題がないわけではない。筆者が専門とするRA領域では、今後、エタネルセプトやアダリムマブといった皮下注射製剤のバイオシミラーの開発

が既に国際的に進んでいる。これらの製剤はインフリキシマブのバイオシミラーが点滴製剤（院内投与）であることに対して、皮下注射製剤であることから、自己注射投与、処方院外薬局となる。特にエタネルセプトは本邦でRA患者に最も使用されているbDMARDであり、今後、バイオシミラーでの普及が期待される薬剤である。そのためには、今回の検討からもバイオシミラーに関する情報発信、体制作りは重要であり、今後も本研究班では、その点に注目してバイオシミラーの普及に努めていきたい。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) 金子敦史；これからのバイオシミラーのポジション-CT-P13をはじめとする世界の現状- . 知っておきたい「リウマチ」のすべて. Bone Joint Nerve. 21(6)393-399, 2016.
- 2) 金子敦史；早期RAに対するbDMARDsの適応と選択法. 関節リウマチ早期診断・治療のための必須知識. MB Orthop. 29(7):80-88, 2016
- 3) 金子敦史；アバタセプトとメトトレキサート併用の功罪. Rheumatology Clinical Research. 5(2). 18-25. 2016.
- 4) 金子敦史；乾癬性関節炎に対するMTXの有用性. リウマチ科 57(2). 1-6. 2016.

2. 学会発表

- 1) 金子敦史ほか：先発品インフリキシマブから後発医薬品インフリキシマブBSへ変更（Interchangeability）した関節リウマチ症例の検討. 第60回日本リウマチ学会総会. 横浜, 2016. 4. 21-23.
- 2) 金子敦史ほか：関節リウマチ症例におけるトファシチニブの過去の生物学的治療歴別における有効性の検討～多施設共同研究TBCR24週経過例の検討から～. 第60回日本リウマチ学会総会. 横浜, 2016. 4. 21-23.
- 3) 金子敦史ほか：NinJaを利用した関節リウマチ

患者における高用量 MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討 (第 4 報)。第 60 回日本リウマチ学会総会。横浜, 2016.4.21-23.

4) 金子敦史ほか。NinJa を利用した関節リウマチ患者における本邦の csDMARDs 併用療法の現状 (第 2 報)。第 60 回日本リウマチ学会総会。横浜, 2016.4.21-23.

5) 金子敦史ほか。NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 11 報)。第 60 回日本リウマチ学会総会。横浜, 2016.4.21-23.

6) 金子敦史ほか。NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者のロコモティブシンドロームに関する問題点について～ロコモ25を用いて～。第60回日本リウマチ学会総会。横浜, 2016.4.21-23.

7) 金子敦史。関節リウマチに対する人工膝関節：成績向上のための取り組みと今後の展望。第 89 回日本整形外科学会。横浜, 2016.5.12-15.

8) 金子敦史。関節リウマチ治療における Biosimilar の選択～実臨床における使用経験～～現場の第 1 線からの主治医の声～。第 10 回日本ジェネリック医薬品学会。東京, 2016.7.9-10.

9) 金子敦史。新しい治療に取り残された関節リ

ウマチ症例の人工膝関節置換術について。第 45 回リウマチの外科研究会。福岡, 2016.8.26-27.

10) 金子敦史ほか。80 歳以上の高齢 RA 患者の治療の現状と問題点について。第 28 回中部リウマチ学会。福井, 2016.9.2-3.

11) 金子敦史。罹病期間が異なる関節リウマチ患者への対応。第 127 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 2016.9.30-10.1.

12) 金子敦史。関節リウマチに対するバイオシミラー～本邦の医療経済を考慮しての治療選択～。第 70 回国立病院総合医学会。沖縄, 2016.11.11-12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

参考資料

- 1) 林 則 秀、 亀 田 秀 人。 RA 治 療 に お け る biosimilar -CT-P13 は infliximab に取って代わるか？リウマチ科, 52(3):310-306, 2014.
- 2) 一般社団法人日本リウマチ学会。関節リウマチ診療ガイドライン 2014.

厚生労働科学研究費補助金事業
「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究」
分担研究報告書

4 . バイオシミラーに対する薬剤師の意識と理解

研究分担者 高橋 弘充 東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部

研究要旨

抗体医薬品の開発はその製剤技術の進歩により、多くの薬剤が薬価収載され保険診療のなかで使用されている。しかし、優れた臨床効果の反面、そのほとんどが高額な医薬品のため、医薬品別使用金額の上位を占め、医療費にも大きな影響を与えることとなった。そのような背景の中で、後発医薬品とは少し性格を異にしたバイオ後続品（バイオシミラー、BS）が薬価収載され、患者の経済的な負担軽減および医療費削減に期待が高まった。しかし、その普及は後発医薬品ほどの動きを見せていない。ここではBS使用促進に於いても重要な役割をもつ薬剤師の理解度と意識調査を通して、普及促進を妨げる課題がどこにあるのかを探索した。

A . 研究目的

少子高齢化が進む日本に於いて更なる医療費の増大が予想されるなか、次の世代へと優れた医療保険制度を継続するための方策のひとつとして後発医薬品の使用推進が進められた。特にDPC病院で機能評価係数に後発医薬品が組み込まれたことにより、大学病院をはじめとする大規模病院においても積極的に後発医薬品への変更が進み、その対象薬の選定、変更医薬品の選定、変更後の運用に於いて病院薬剤師が大きな力となった。この後発医薬品への変更の流れも当初はDPC/PDPSの対象病院ではその評価指数が数量ベース評価であったため、内服薬・外用薬等、その影響率の高いものが中心に進み、現在では抗癌剤をはじめとする高薬価の

後発医薬品など領域なく変更が進んでいる。抗体医薬品の目覚ましい進歩と共にその高額な薬価が医療費に影響を及ぼすようになるなかで、特許期限切れから、より薬価の低いBSが発売されるようになり、現在5成分の製剤のバイオ後続薬が使用されるようになった。医療費削減の面からもその使用促進が期待されるなか、採用については後発医薬品と同様の動きを見せるまでに至っていないのが現状である。その原因としてはいくつかの理由が考えられる。まず、抗体医薬品の特性からの同一性を示すことは困難で、同等性/同質性による検証によることに対する理解が十分なされていない。また、患者への経済的負担軽減についてもインフリキシマブについては、高額療養費制度の対象

となり、患者に対する経済的なインセンティブにならず、ケースによっては逆に患者負担は高くなるケースもある。インスリングルルギン BS 注では自己注射として院外処方せんを発行した場合、後発医薬品における患者同意による変更可の対象とはなっていない。

このような背景の中で、BS 使用促進に於いても重要な役割をもつ薬剤師の理解度と意識調査を通して、普及促進を妨げる課題がどこにあるのかを探索した。

B . 研究方法

薬剤師の意識調査としてアンケートを実施した。アンケート対象機関としては、日本病院薬剤師会名簿に登録されている病院のうち 500 床以上の 432 病院の薬剤部門長宛てに郵送、返信方式で実施した。回答については部門長または部門長が指名する薬剤師とし、平成 28 年 12 月末の状況の記載とした。

C . 結果

アンケートについては送付先432病院に対して132施設の薬剤師から回答があった。

採用に対する考え方としては、薬により積極的に採用と回答した薬剤師がもっとも多く、52.3%69名であり、採用に肯定的な薬剤師は回答、併せて64.4%あり、採用に積極的でないと答えた薬剤師は13.6%18名であった。(図1)

積極的な理由(図1、回答者)の理由については医療機関の経済的メリット56.5%48名、医療費削減30.6%26名、患者負担軽減が12.9%11名であった。(図2)

BS採用に消極的な薬剤師(図1 回答)18名の理由としては、品質への疑問7名、病院経営メリットが少ない4名、適応症が異なる3名、患者への説明2名であった。(図3)

採用品目については、フィルグラスチム99施設、インスリングルルギン82施設、インフリキシマブ44施設、エポエチン 32施設、ソマトロピン6施設であった。

有効性に対する不安については、42.3%57名が同等の臨床試験結果があれば心配ないと答え、同等性が有効性を担保することに対する不安を指摘した。また、日本人の臨床試験の必要性についても31.1%41名の薬剤師が回答した。(図4)

安全性への心配点については、概ね有効性と同等であった。(図5)

品質に対する心配点については、同等の品質試験があれば問題ないと回答した薬剤師が43.9%58名、同等の品質が担保されているか心配の回答が39.4%52名、国外原料、製造の心配が16.7%22名であった。(図6)同等性に対する試験、品質に対する基準などの知識が十分ではないことも伺える。

患者に対する説明に関しては、65.9%87名が特に心配ないと回答し、22.0%29名が説明に時間を要することについての心配を回答した。(図7)

薬価については、現状の70%程度で動機となると回答が71.2%94名、半額以下のさらなる安価を求める回答は10.6%14名であった。

D . 考察

アンケート結果からは薬剤師の採用に

対する考え方については、後発医薬品と大きく違いはないと思われる。積極的に使用する理由として、患者への負担軽減への回答が少ない原因としては、現在上市されているバイオ後発薬はインスリン製剤以外すべて病院で使用する注射薬であり、回答対象病院がDPC/PDPS対象病院であること、またレミケイド等における高額療養費制度の問題も影響していると考えられる。今回のアンケートでも多くの薬剤師が品質、有効性、安全性への不安を持っている結果となった。しかし、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に於いても、「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を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とあり、これを現状の各製剤にどう当てはめるのかについては難しい面もあり、それが品質、有効性、安全性への不安となっているのではないかと思われる。そしてその担保としての臨床試験、ときには日本人臨床試験に求める傾向が強い。抗体医薬品の製造特性は理解しながらも、臨床での同等性/同質性としてコンセンサスを得るには至っていないと思われる。

E . 結論

今後モリツキシマブ、エタネルセプト、

トラスツズマブなどのBSの準備が進められている。現状の医療制度を支えるためにも、医療費削減の重要性は全医療従事者の理解するところではあるが、高額療養費制度、患者へのインセンティブ、病院経営へのインセンティブ等後発医薬品と同様のスキームでの使用促進は難しい。このような状況において薬を選択・評価するうえで薬剤師の役割は大きく、現状の薬剤師のバイオ後続品に対する正確な理解が重要となる。

今後もBSに対する正しい理解を広めると同時に、先行してバイオ後発薬を使用している病院からの安全性、同等性の情報提供も必要かもしれない。特に安全性に関しては薬剤師に期待するところも大きい。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

該当なし

2 . 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3. その他
該当なし

研究協力者
該当なし

バイオシミラーの採用に関する考え方
(N=132)



図1

バイオシミラーを積極的に使用する理由
(N=85)

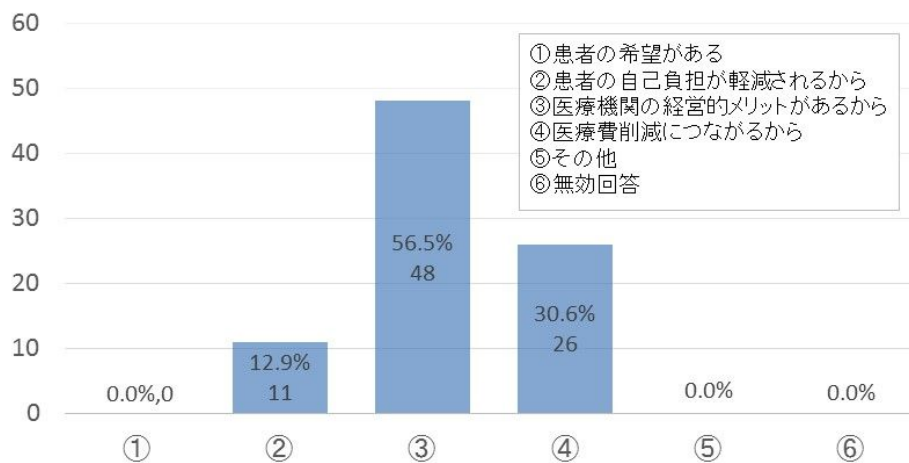


図2

バイオシミラーを積極的に使用しない理由
(N=18)

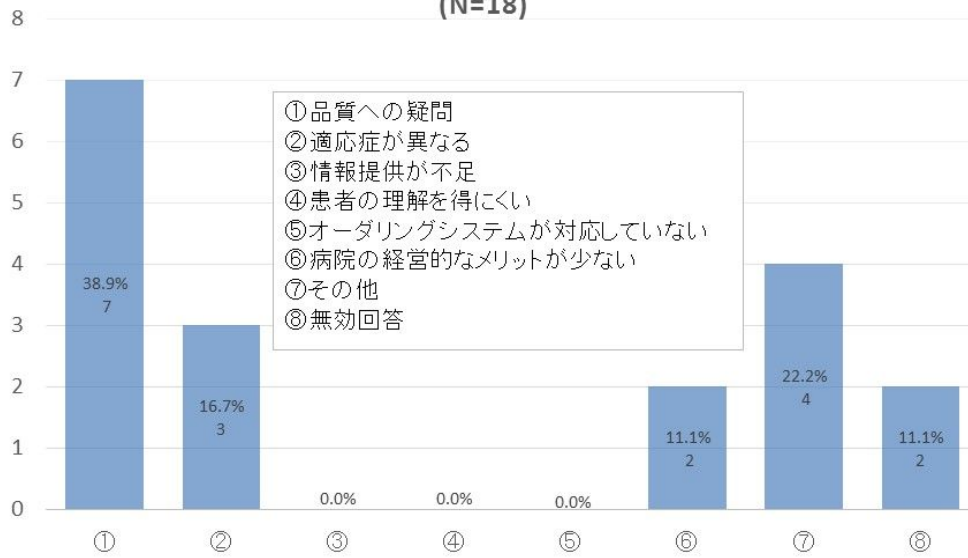


図3

有効性でバイオシミラー採用に当たって心配な点
(複数回答可)(N=132)

- ① 先行品と同等の有効性を示すか心配
- ② 先行品からBSの使用に切り替えた際、同等の有効性を示すかが心配
- ③ 日本人での臨床試験での成績が少ないことが心配
- ④ 先行品と同等の臨床試験の結果があれば、特に心配しない

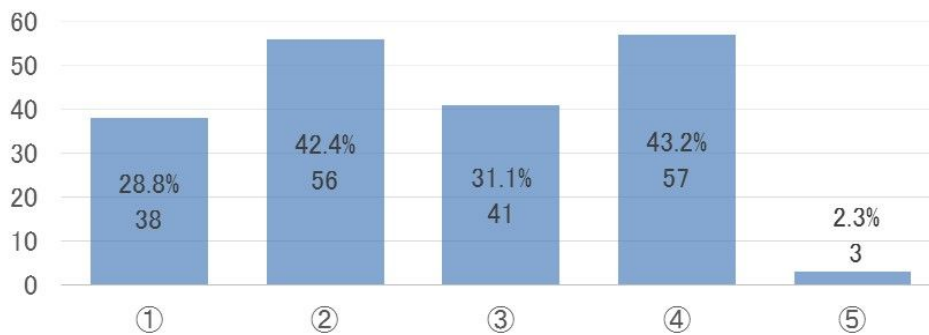


図4

安全性でバイオシミラー採用に当たって心配な点
(複数回答可)(N=132)

- ① 先行品と同等の安全性を担保しているか心配
- ② 先行品からBSの使用に切り替えた際、同等の安全性を担保しているか心配
- ③ 日本人での臨床試験での成績が少ないことが心配
- ④ 販売会社が定期的に安全性報告を提供してくれるか心配
- ⑤ 先行品と同等の臨床試験の結果があれば特に心配しない
- ⑥ その他

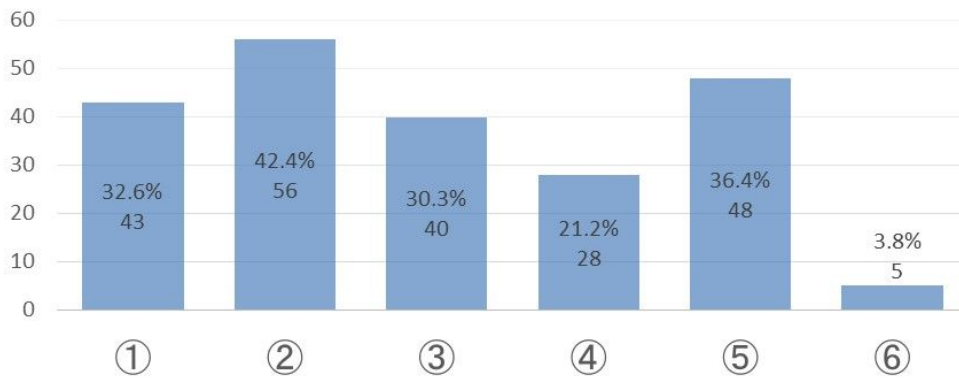


図5

バイオシミラー採用に当たって品質面で心配
(複数回答可)(N=132)

- ① 先行品と同等の品質を担保しているか心配
- ② 原薬あるいは製剤を日本以外で製造していることが心配
- ③ 先行品と同等との品質試験の結果があれば、特に心配しない
- ④ その他

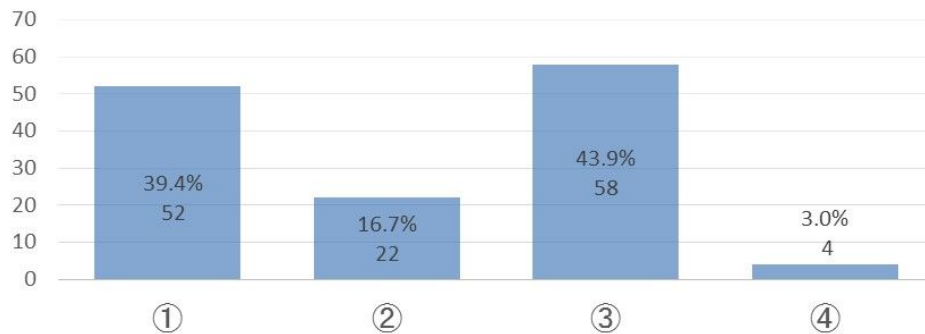


図6

バイオシミラー採用に当たって患者への説明時心配な点
(複数回答可)(N=132)

- ① 患者にバイオシミラーを説明する際に、一般的なジェネリック医薬品と比べて時間を多く要するのではないかと心配
- ② 特に心配しない
- ③ その他

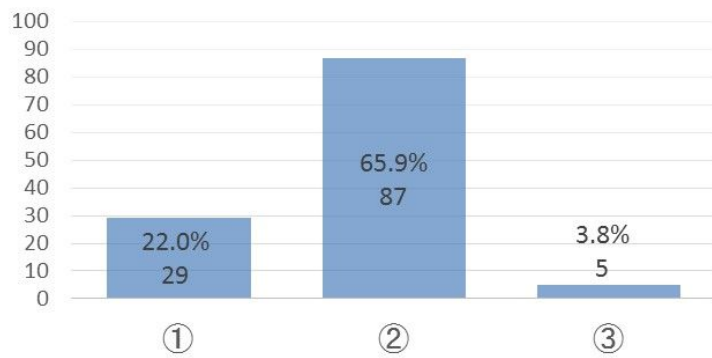


図7

厚生労働科学研究費補助金事業
バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究
分担研究報告書

5. バイオシミラー使用に関する一般国民・患者の意識調査研究

研究分担者 豊島 聡 武蔵野大学薬学部 特任教授

研究要旨

バイオ医薬品およびバイオ後続品（バイオシミラー、BS）に関して一般層を対象としたアンケートを行い、解析した。

バイオ医薬品および BS の名称及び内容の一般層の認知率は、バイオ医薬品 43.8%、バイオ後続品 19.1%であり、BS は認知が進んでいない状況であった。バイオ後続品の認知経路は、一般層ではメディア媒体が多く挙げられた。一方、関節リウマチ、糖尿病の患者あるいは家族層全体では認知経路は「医師」が最も多く挙げられていた。

一般層向けに BS の使用意向を確認したところ、自分自身への使用意向があると答えたのは、一般層で 39.0%、患者本人層で 43.2%であった。一方で、使用意向について「わからない」と答えたのは一般層 43.3%、患者本人層で 40.8%であった。BS について認知していない人が多いことから、使用意向についても判断ができない人が多くみられたと考えられる。バイオ後続品の使用意向調査から、BS の安全性・有効性について使用者が安心・納得できるように情報提供することの重要性が示された。

研究協力者

鈴木浩史 武蔵野大学薬学部 講師

A. 研究目的

本研究は、一般層のバイオ医薬品及びバイオ後続品（BS、バイオシミラー）の認知状況の把握、および BS の使用意向の把握をすることを目的として行った。

B. 研究方法

本研究では、第一次調査で日本全国 20 歳以上の男女、関節リウマチ・糖尿病の患者、およびそれらの疾患を有する患者の家族を

対象として、インターネット調査を行った（有効回答数 34,343 名）。第二次調査で、一般層 20 歳以上のうち、BS 認知者、BS 非認知者、関節リウマチまたは糖尿病に罹患しており治療中である患者、それらの条件を有する患者の家族を第一次調査の回答者から抽出して調査を行った（有効回答数 4,000 名）。

C. 結果

バイオ医薬品および BS の名称及び内容の認知度

一般層の認知率は、バイオ医薬品 43.8%、

後発医薬品（ジェネリック）95.0%、BS 19.1%であり、バイオ後続品はまだ認知が進んでいない状況であった。なお、BSの認知率は、比較的70歳以上の高齢層では高かった。

また、関節リウマチで治療中の患者のBSの認知率は34.0%であり、一般生活者より高かった。BSについて知った経路は、「テレビ」や「新聞記事」等のメディア媒体が多く挙げられた。一方、関節リウマチ、糖尿病の患者あるいは家族層全体で最も多く挙げられていた認知経路は「医師」であった。

BSの説明文を提示した上での使用意向および使用意向に影響する価格や情報

一般層向けにBSの使用意向を確認したところ、自分自身への使用意向があると答えたのは、一般層で39.0%、患者本人層で43.2%であった。一方で、使用意向について「わからない」と答えたのは一般層43.3%、患者本人層で40.8%であった。BSについて認知していない人が多く、使用意向についても判断ができない人が多くみられたと考えられる。

BSの使用意向があると答えた人の中で、その理由として最も多かったのは、「バイオ医薬品（新薬）と同等の有効性が期待できそうだから」（64.5%）、「バイオ医薬品（新薬）と同等の安全性が得られそうだから」（56.6%）となっており、価格のみではなく、BSの有効性と安全性が重視されていることがわかった。一方、BSの非使用意向理由で最も多かったのは、「バイオ医薬品（新薬）と同等の安全性が得られるのが不安だから」が一般層全体の56.8%であった。BSの

安全性に対して、使用者が安心・納得できるように伝えることが重要と考えられる。

今後、どのような推奨や働きかけがあればBSの使用を考えるかについての質問では、「医師の薦め」（76.8%）、「薬剤師の薦め」（41.8%）が挙げられていた。

「BSについて知りたいこと」についての質問では、「副作用などの安全性が先発品と比べて同等であるか」（69.6%）、「効果が先発品と比べて同等であるか」（64.4%）が多く挙げられた。また、「費用負担について」も一般層の6割以上が挙げていた。

D．考察

一般層におけるBSの使用意向は39.0%であったが、その割合を高めていくためには、まずBS使用意向の意思決定に必要な情報を適切に提供し、BSの認知度を高めていくことが必要である。BSの認知度を高めていくにあたっては、医師及び薬剤師の推奨が重要な役割を果たすと考えられる。一般層は、BSの使用にあたって、バイオ医薬品の効果、安全性、費用負担について、正確な情報を得て、費用面でも納得できることを重視していると考えられる。

E．結論

一般層のBSの認知度は現時点では低く、BSの使用の意思決定に必要な情報提供が必要である。バイオ医薬品の情報提供においては、医師及び薬剤師が非常に重要な役割を果たしている。情報提供においては、特にBSの効果、安全性、患者の費用負担について、患者に対して適切な情報提供を行うことが重要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

参考資料

なし

厚生労働科学研究費補助金事業
バイオシミラー（BS）使用促進のための課題解決に向けた調査研究
分担研究報告書

6．日米欧のBS開発・規制研究

研究分担者 川崎 ナナ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

世界的に **BS** 産業はまだ初期段階にあり、市場全体の売上比率は小さい。しかし、世界的な医療費削減の必要性の高まりと、今後予想されている大型バイオ医薬品製の特許失効が、**BS** 産業を急成長させる可能性がある。**BS** の普及には、代替性・互換性などの規制上の曖昧さを整理することや、広く国民に向けて、わかりやすく正しい情報を発信する方策が必要である。

研究協力者

栄木憲和 Eiki Consulting, LLC.

A．研究目的

2006 年にオムニトロープが承認されて以来、EU では 2017 年 4 月現在までに **API8** 品目、20 製品の **BS** が上市されるに至っている。米国でも最近 **BS** に関するガイダンスが発出され、2015 年のフィルグラスチム **BS** 製品の上市を皮切りに、これまでに **API4** 品目 4 製品が上市された。我が国では 2009 年にソマトロピンの **BS** が承認され、現在までに **API5** 品目 8 製品が承認されたところである。

しかし、世界的に、**BS** に対する医療従事者・経営者・患者等における認知度は高まってはならず、**BS** 製品の医療上の価値を最大化するための方策が必要であると指摘されている。そこで本研究では、我が国における **BS** 開発・使用促進、および国民を含む関係者の理解増進と啓発を進めるための対策を講じる上での参考として、**BS** 先行地

域 **EU**、及びこれからの動向が注目される米国を対象として、現状と市場予測、促進に向けた課題、及びパブリックアクセプタンス向上に向けた取り組みについて調査した。

B．研究方法

EMA、**FDA**、業界団体、及びコンサルタント会社等関係者へのインタビュー、及び関係 **Website** の調査を行った。

C．結果と考察

1. **BS** 開発の現状と市場予測

日米欧各国はこれから超高齢化社会を迎え、糖尿病など生活習慣病患者の増加が予想されている。今後の医療用医薬品の売り上げは、世界的に年間成長率+6.3%（2014～2022）と算出されており、並行してバイオ医薬品の売り上げも大きく増加するだろうと予想されている（図1）。バイオ医薬品比率を地域別にみると、米国が世界全体の約60%を占め、欧州17%、日本6%と続く

(図2)。日本は欧米に比べてバイオ医薬品の比率が低いのが特徴である。現在のところ BS の比率は世界医療用医薬品売上高の1%に満たないが、今後、9兆円のバイオ医薬品(11製品)が特許失効を迎えることから、BS市場は2015年の3,000億円から2020年には1~3兆円(全体の1~3%)になると予測されている*。実際、世界的には800製品がパイプラインに並んでいるといわれており、ピックファーマも様々なBS製品を開発中である(表1)。

*BSの販売実績が蓄積しておらず、不確実性が高いことから、市場予測値はデータバンクごとに大きく異なっており、異なった予測も見受けられる。

1.1. 米国における医療制度上の課題と BS 動向

米国では、薬剤費の高騰が医療制度上の重要課題となっている。例えば、多発性硬化症治療における薬剤費は23年間で6倍にもなっている。米国には様々な医療保険会社が存在し、それぞれが独自の処方集を設定している。近年、薬剤費負担軽減策として、使用前事前承認制度(Prior authorization)と段階的治療(step therapy)が導入されるようになってきた。Prior authorizationとは、投与が認められる場合と認められない場合の基準が明確に定められており、患者は予め審査を受け、その規準に基づいた処方を受ける制度である。Step therapyとは、高価な医薬品による治療を受ける前に、安価な医薬品での治療を受けるトライアルステップが組み立てられており、治療効果が認められなかった場合などの条件に該当するとき、段階的により高額な医療や

リスクの高い方法が選択されるしくみである。このステップを受け入れない場合は、より高い治療費を請求されることになる。これらは、コストを抑制しながらリスクを低減することを目的として設定されている。

米国では2015年フィルグラスチムのBSが承認され、現在までにインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのBSの合計4品目が承認されている。さらに2017年、5製品の上市が予定されているといわれており、今後、薬剤費削減の具体的解決策として、BSの処方が増加していくことは容易に予想される。一方で、ジェネリック医薬品が浸透するまでに数十年かかったように、BSの普及にも時間と、促進策の導入が不可欠ともいわれている。

1.2. EUにおける薬剤費削減と市場予測

EUにおいても薬剤費の削減は喫緊の課題となっており、その対応は国ごとに大きく異なっている。例えば、フランスでは、インフリキシマブのBSの価格を45%引き下げる交渉が行われた。ノルウェーとデンマークでは、インフリキシマブBSは70%値引きされている。この引き下げにより、先発品の治療費1年分で、BS3年分の治療を受けることが可能になった。ドイツでは、エポエチンとフィルグラスチムのBSが上市されることに伴い、エポエチンとフィルグラスチムの先発品の価格が30~40%引き下げられた。エポエチンBSを使用することで、2007年から2011年の間に€6億以上の医療費削減を達成できた。イギリスでは2015年に、2つのBSによる価格圧力を受けて、先発品インフリキシマブの価格が25%引き下げられた。

EUではBSの普及によって、2020年には8カ国で約€350億の医療費削減が予想されている。特にデンマーク、フランス、イギリスにおいて大きな削減効果が見込まれている。こうした削減額のうち、約€200億はモノクローナル抗体のBSによる効果である。その他のコスト削減予想額は、エポエチンBSで€94億~112億、フィルグラスチムBSで€7億~18億である。BSは欧州医薬品市場に大きな価格変動をもたらす可能性を持つと予想されている。

2. BS 促進に向けた課題 - 代替性と互換性

BSのさらなる発展には、規制の明確化が必須であろう。特に、先行バイオ医薬品とBSの互換性(interchangeability)あるいは代替処方(substitution)の考え方、及びこれらの承認要件を明確にすることが不可欠である。残念ながら互換性と代替性に対する各国の規制は統一されていない。EU領域において、EMAは代替処方に関して規制を設けず各国の対応に委ねており、多くの国で独自の規制が設けられている。FDAは互換性に関する詳細なドラフトガイダンスを公表し、最近まで意見公募を実施していた。一方、日本では、ガイドライン中で代替処方は避けるようにとされているが、切替えに関する説明は特に設けられておらず、医療現場ではガイドラインの解釈に苦慮しているようである。

2.1. EU

EUでは、BSは互換性を保証するものではなく、EU各国は自国の法律で代替に関する規制を行うことができるとされている。

12カ国以上が自動的代替を禁止する法律を定めており、特に、スペイン、イギリス、ドイツでは厳しく制限されている。一方、フランスやポーランドでは条件的に許可されており、フランスは2014年EUで初めて先発品をBSで代替することを許可した。但し、BSが、先行製品とバイオ製品として類似したグループに属すること、薬剤が代替可能な類似バイオ医薬品(低分子タンパク質とペプチドのみ)に登録されていること、新規治療プログラム開始時であり、医師が処方に「代替不可」と記入していないことが条件とされている。

2.2. 米国

米国では、BSの互換性に関するドラフトガイダンスが公開され、3月20日までパブリックコメントが募集されていた。本ガイダンスの特徴は、抗薬物抗体の出現に注意すること、高いレベルの臨床試験が求められること、先行品としてUS承認品を選定すること、及び容器やデバイスの評価を行うことにも言及していることである。製剤に互換性があることを証明するためには、いかなる患者においても対照薬と同じ臨床結果が期待できることを示さなければならない。具体的要件としてドラフトでは、BSと対照薬を2回以上スイッチすることによる安全性と有効性への影響を調べるために、いわゆる「スイッチング試験」を行うことを求めている。また、ガイダンスには、「比較薬は、コントロール(対照群)としてのみ用いられるだけでなく、スイッチング試験においては、能動的スイッチング薬およびコントロール非スイッチング薬の両方として用いられる。バイオ医薬品製品が患者

に2度以上投与される場合は、そのBS製剤と対照薬を交互に服用あるいはスイッチすることによって生じる安全性プロファイルや効能の減退に関するリスクが、対照薬のみを投与する場合のリスクより大きくてはならない。従って、「米国で未承認の比較薬を用いることは、一般的に適当ではない」と記されている。さらに、互換性を証明するためのデータの量と種類を決定する際には、自社製品の「要素全体」を考慮すべきだと述べている。

ステークホルダーらはFDAのドラフトを楽観的、好意的に受け止めているようである。米国リウマチ学会連合の連邦支持団体などは、FDAの考え方を支持している。一方で、中にはスイッチング試験に関するFDAの提案は微調整が必要と考える者もあるようだ。パブコメが反映されたガイダンスの内容の公開が待たれるところである。

3. 認知度の向上に向けた取り組み

BSの普及には、医療従事者や患者に受け入れてもらうことが不可欠であり、認知度を向上させるための促進策、及びBSを正確に理解してもらうための教育プログラムが必要であろう。実際、BS先進国であるEUの規制関係者に、BS普及に向けてどのような取り組みが必要かを質問したとき、BS普及の障害はmisunderstandingであり、インフォメーションキャンペーンが重要であるとの回答が返ってきた。EUでは、BS関連団体が普及活動をしており、EMAもシンポジウムで協力しているとのことであった。また、FDAも優れた教育プログラムを持っており、エデュケーションサイトで公開していることを教えてくれた。

3.1. EU

欧州の業界団体 Medicines for Europe は、Biosimilar Medicines Group を持ち、BS促進に向けた活動を展開している。彼らは動画を通じて、BSに関する正しい情報を発信している。視覚に訴える画像や、分かりやすいイラストを用いて、バイオ医薬品とは何か、コンパラビリティ（同等/同質）とは何か、BSとはどのようなものか、どのようなプロセスを経てBSが製造されるか（品質、非臨床、臨床評価）が説明されている。URLは以下である。

<http://www.medicinesforeurope.com/2015/11/06/biosimilar-medicines-an-opportunity-for-healthcare-video-playlist/>

この中で報告者が強く印象付けられた場面は、バイオ医薬品には製法の違いによってばらつきが生じること、そのばらつきの範囲内にBSのばらつきがあることを、わずか数枚のイラストで分かりやすく解説しているところである。日本国内において多くの医療関係者がmisunderstandingしている「バイオシミラリティ」の概念を分かりやすく伝えている。また、品質だけでなく、非臨床や臨床評価が行われていることや、BSは臨床的に有害な差がないことが検証されていることも伝えている。

EMAは同団体が開催する公開シンポジウムに参加し、BSに関する新しい情報を発表しているようである。また、EMAウェブサイトの中にBSのページが設けられており、Q&Aをはじめ、BSに関する規制情報が集約されている。

3.2. 米国

FDA も BS について動画を使って解説する教育サイト CDERLearn niFDA Overview on Biosimilar Product を公開している。バイオ医薬品とは何か、バイオ医薬品が複雑であること、BS 製品とは何か、どのように FDA 承認に至るかを以下のように解説している。

BS に関する FDA 教育プログラムの内容

Select a module to begin.

Module 1: Introduction

Module 2: Biologics Price Competition and Innovation (BPCI) Act of 2009

Module 3: What Is a Biological Product?

Module 4: Complexity of Biological Product Manufacturing

Module 5: What Is a Biosimilar Product?

Module 6: Abbreviated Approval Pathway for Biosimilar Products

Module 7: Standards for Approval

Module 8: Conclusion

対象は医師、助手、看護師、上級看護職、薬剤師である。URL を以下に示す。

<https://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/default.htm>

<http://fdabiosimilars.e-paga.com/>

<http://fdabiosimilars.e-paga.com/course/framework/index.html>

さらに米国では、FDA による教育キャンペーンだけでなく、医療従事者、政府、保険者、生産者レベルで様々な BS 使用促進対策が行われている。代表的な活動を図 3 に示す。

3.3. 日本

日本には BS に対する公的な促進プログラムはなく、業界団体の情報発信も欧米と比較すると弱い印象をもつ。日本では BS について、どこがどのように解説しているだろうか。Google 検索では上位に公的研究機関が挙げられた。確かに BS のウェブページが設けられており、「BS とは国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等/同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」とガイドラインの一部を示して解説している。バイオ医薬品品質専門家向けのサイトであるので、関係者以外がこの解説を読んで BS を理解することは困難だろう。

つぎに、中立的立場と思われる民間のウェブサイトに移る。その中には、バイオ医薬品に詳しくないユーザーに誤解を与えかねない表現が用いられているケースがあることに気づく。例えば、ある医薬品情報サイトでは、BS を「先行品と全く同じではなく、似ている成分である」と説明している。間違えではない。しかし、欧州と米国の画像による解説を見てから、この「同一ではなく似ているもの」を目にしたとき、多くの国内ユーザーが BS を misunderstand する原因が理解できた気がした。「同等/同質（コンパリティ）」と「同一ではなく似ているもの」はイコールではない。同等/同質の概念を省略して、同一ではなく似ているものと説明すると、効き目や安全性に差があるような印象を与えてしまうだろう。BS の理解には、同等/同質の概念を理解することが重要であるが、医師、薬剤師、看護師、

経営者にその用語と概念は浸透していないのではないだろうか。実際、本研究班が実施したアンケート調査においても、設問に用いられた用語は同等/同質ではなく、同等性であった。筆者は同等/同質を使用しないことに懸念を感じたが、この用語の普及状況を考慮し、同等性の使用はやむを得ないと考えた。

情報とはただ流すだけでなく、相手に正しく伝える工夫が必要である。例えば、遺伝子組換え食品やジェネリック医薬品を検索すると、政府機関が公開している解説ページが上位に挙げられ、そこでは、イラスト付きの簡易なことばで、分かりやすい説明を受けることができる。BS製品の医療上の価値を最大化するためのパブリックアクセプタンス向上にも、公的もしくは中立的立場の機関による、わかりやすく正しい情報提供が必要である。

D．結論

世界的に見て、BS産業はまだ初期段階にあり（特に米国において）、市場全体の売上比率は小さい（1-3%）。しかし、世界的な医療費削減への必要性の高まりと、今後予想されている11製品の特許失効が、BS産業を急成長させる可能性がある。また、BSの普及には、代替性・互換性などの規制上

の曖昧さを整理する必要があり、さらに、広く国民に向けて、わかりやすく正しい情報を発信する努力が不可欠である。

E．健康危険情報

なし

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

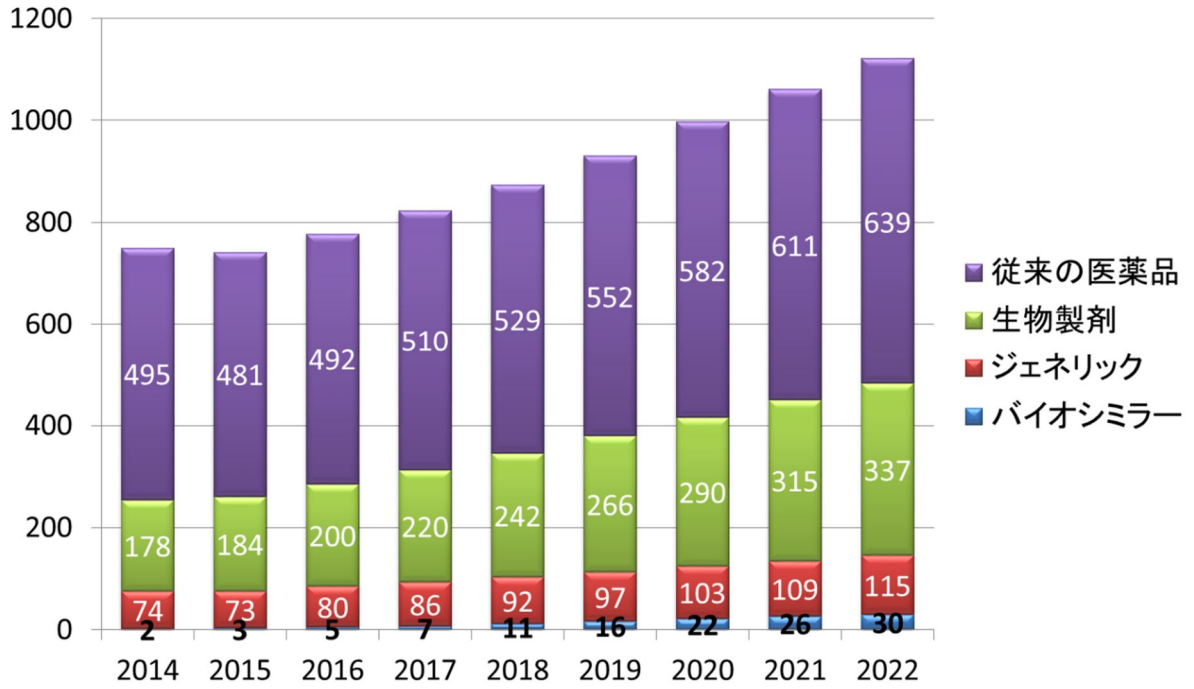


図1 2022年世界医療用医薬品売上高

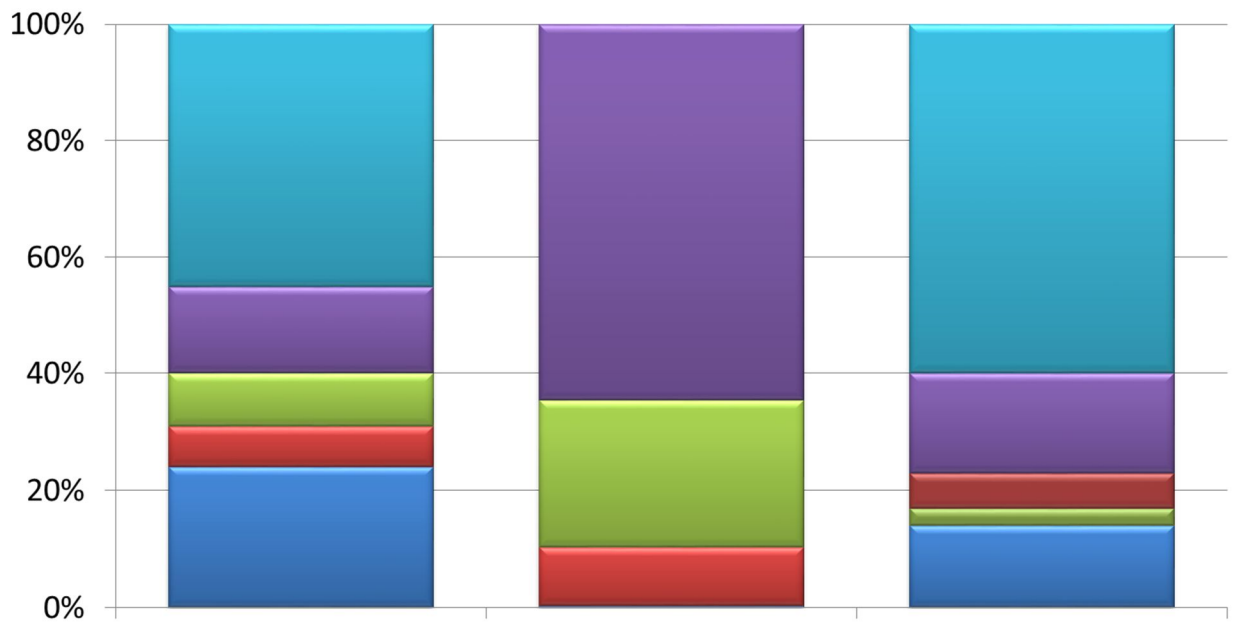
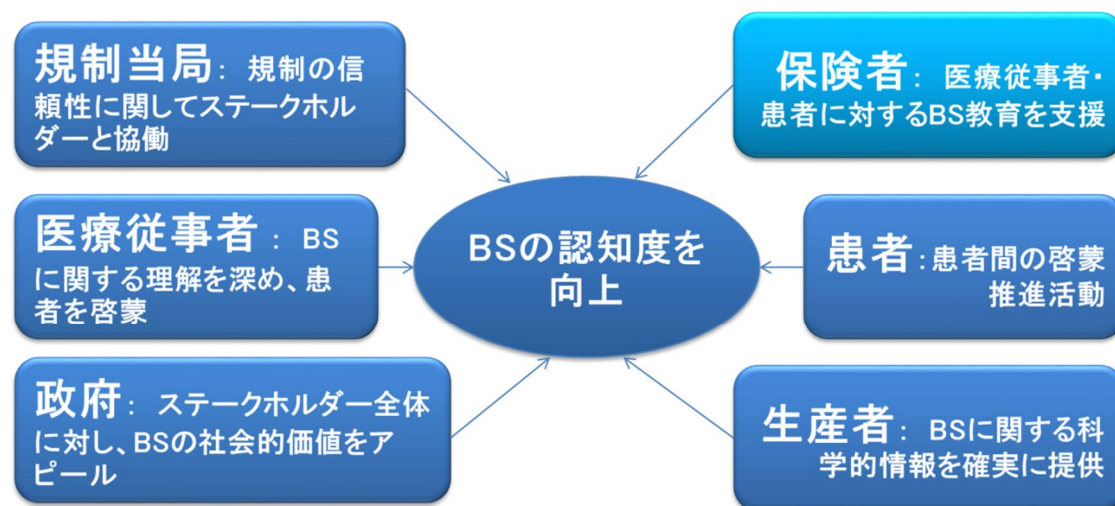


図2 地域別バイオ医薬品比率

表1 ビッグファーマが開発中のBS製品

Drug 2014 US Sales (\$B)	Humira \$7.22	Enbrel \$5.51	Remicade \$4.50	Lantus \$4.47	Neulasta \$3.83	Neupogen \$0.84
Company	AbbVie	Amgen	J&J	Sanofi	Amgen	Amgen
Treats	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis	Diabetes	Infections during chemo- therapy	Infections during chemo- therapy
Rivals Developing Biosimilars	Amgen, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Samsung	Baxter, Novartis, Samsung	Hospia, Pfizer, Samsung	Eli Lilly, Merck & Co./Samsung, Mylan	Apotex, Novartis, Hospira, Merck KGaA, Mylan, Teva	Apotex, Novartis*



ジェネリック医薬品の使用促進に学ぶ

図3 米国におけるBSの使用促進

厚生労働科学研究費補助金事業
分担研究報告書

7. 欧米のバイオ後続品に関する市場環境と動向

研究分担者 坂巻 弘之(東京理科大学経営学部 教授)

研究要旨

欧米のバイオシミラー (BS) の薬事承認、保険償還、価格設定ならびに、使用促進と普及状況について明らかにすることを目的とした。調査は、欧州の現地調査ならに公表論文、インターネット等の検索による行った。

薬事承認と保険償還、価格設定については、欧州では、BS 開発に関するガイドラインに従って欧州医薬品庁 EMA による中央審査において薬事承認がなされるが、公的制度での償還や価格設定は、各国規制に従っている。米国では、2012 年に BS のためのガイドラインが整備され、2015 年に初めての BS が薬事承認された。

先行品から BS への変更や代替については、欧州各国でも意見の相違が見られる。また、使用促進策についても国により異なるが、国レベルでの入札制度を導入している国での BS 使用割合は高い。

BS は、先行品に比べ安価であり、薬剤費コントロールへの貢献が期待されるが、医療関係者の理解と信頼を高めるために、同等・同質性に関する研究も必要であり、real world data なども用いた研究の推進が進められている。

A. 研究目的

欧米のバイオシミラー(以下「BS」という)の薬事承認、保険償還、価格設定ならびに、使用促進と普及状況について明らかにすることを目的とした。

- 15th Biosimilar Medicines Conference (London)

2017 年 3 月 23 日 ~ 24 日

- Medicines for Europe, Biosimilar Medicines Group (Brussels)
面会者

- Suzette Kox

(Senior Director International)

- Julie Maréchal-Jamil

(Director Biosimilar Policy & Science)

B. 研究方法

欧州の現地調査、公表論文、インターネット等による調査を行った。

欧州現地調査は以下のとおりである。

- 4th European Biosimilars Conference (Brussels)

2016 年 11 月 9 日 ~ 10 日

C. 結果

1. 薬事承認と保険償還、価格設定

(1) 欧州

欧州では、2005年から06年にかけてBS開発に関するガイドラインが整備された¹⁾。その後、2012年に抗体医薬のガイドラインが発効しており、2013年6月に世界に先駆けフィルグラスチムのBSが承認されている。欧州でのBS承認の整備は早かったことから、わが国に比べ、発売されているBSの品目数も多い。

欧州における新薬承認は、基本的に、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) による中央審査 (Centralised procedure) か、欧州各国での独自または相互認証などのローカル承認の仕組みに大別されるが、バイオ医薬品についてはすべてEMAによる中央審査による承認である。

価格設定や公的制度 (社会保険など) での償還の決定は、各国独自のプロセスによるため、薬事承認後の発売時期や価格は、各国毎に異なる。

(2) 米国

米国では、EUと同様に2003年にサンド社からジェノトロピンの後続品であるオムニトロープが承認申請された。当初、連邦医薬食品局 (Food and Drug Administration: FDA) は審査結果の結論を出さなかったが、サンド社による提訴と裁判所による最低を経て、2006年に薬事承認された。しかしながら、このオムニトロープの申請は、連邦食品医薬品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; FD&C Act) による簡易申請ルールによる申請であり、公衆衛生局法 (Public Health Service Act; PHSA、) の section 351(k) カテゴリー (interchangeable biologic products 先行品と代替可能な製品) として承認されたもので、BSとしての承認ではなかった。

BSとしての承認は、生物製剤市場の競争を促

し、米国での後続生物製剤の承認・販売を認める法律である「生物製剤価格競争・イノベーション法」 (Biologics Price Competition and Innovation Act: BPCIA) の制定²⁾、米国のヘルスケア改革のための患者保護及び購入可能な医療の提供に関する法律 (Patient Protection And Affordable Care Act, Public Law 111-148、いわゆるオバマケア法) が可決 (2010年3月) され、その後、2012年2月以降、FDAによってBS申請のためのガイドラインが整備されてからになる。

米国において、BSとしての薬事承認プロセスによって承認されたBSは、2015年のフィルグラスチム (2015年3月) がはじめての製品であり、その後、インフィリキシマブ (2016年4月)、エタネルセプト (2016年8月)、アダリムマブ (2016年9月) が承認されている。

2. 先行品とBS間の「変更」

(1) 用語

先行品とBS間等での「変更」に関する用語としては、

「変更 switch」

「置き換え interchange」

「代替 substitution」

があり、必ずしも明確な定義がなされていないが、国によって概念が異なる (日本語訳も定訳はなく、報告者が暫定的に当てはめたもの)。

Switch については、広い意味での薬の変更 (例えば、長時間作用型インスリンについて、グルルギンからデグルデクへの変更も含む) を意味し、interchange については、先行品からBSへの変更 (あるいは、BSから先行品、異なるBS間での変更なども含む) など、先行品 - BS間の変更を意味するともされるが、switch と厳密な使い分けをしてはいない。先行品からBSへの変更は「transitioning 移行」との用語が使われることも

ある³⁾。ただし、これらの用語の使い分けについても、完全にコンセンサスが得られているわけではない。

Substitute は薬局・薬剤師による代替を意味する。

Interchange, transitioning も switch の一部であると考えられるため、以降、医師による先行品、BS(複数の BS 間も含む)間の変更を総じて「変更」、医師の処方に基づき薬剤師が変更することを「代替(substitute)」と記載することにする。

(2) 欧州・豪州での変更、代替に関する状況

規制当局・支払者

変更については、国による方針の違いも大きく、また、製品によっても異なる(出典は図表12)。欧州委員会(European Commission)は、変更ならびに代替の決定は、各国の判断に委ねるとしている⁴⁾。

デンマークではインフィリキシマブの変更は問題ないとしている(2015年)⁵⁾。

For the group of stable patients in treatment with infliximab, RADS recommend that the winning medicine of an infliximab tender should be preferred. Exceptions are a few situations where a change is directly contraindicated due to individual patient considerations. It should be discussed, if a decision not to change a stable patient is chosen. RADS have concluded that:

- the professional judgement among the meeting's participants is that there are no reasons that speak against switching patients in stable remission in the infliximab
- patients in current stable treatment are therefore recommended the winning tendered product when there is nothing that speaks against an active switch.

フランスでは、患者の同意、適切なモニタリング、トレーサビリティの確保などの条件が認められる場

合の変更が認められるとしている(2016年)⁶⁾。

In view of the evolution of knowledge and continuous data analysis on the efficacy and safety of biosimilar drugs within the European Union, it is clear that a position formally excluding any interchangeability during treatment no longer appears justified. However, to avoid uncontrolled exchange between biological medicines (biosimilar medicines or reference medicines), interchangeability may be considered provided the following conditions are respected:

1. A patient being treated with a biological medicine must be informed of, and agree to, the possible interchangeability between two biological medicines (reference medicine and/or biosimilar medicine).
2. The patient must receive appropriate clinical monitoring during treatment
3. Traceability of the products concerned must be ensured.

このことはオランダでもほぼ同様で、患者への情報提供とモニタリングをもとにスイッチを認めている。新規の患者については、最初から BS を使用することが認められる。また、トレーサビリティについて求めている(2015年)⁷⁾。

The exchange between biological medicines (regardless of whether they are innovator products or biosimilar medicinal products) is permitted but only if adequate clinical monitoring is performed and the patient is properly informed. New patients can be treated with a biosimilar right away; uncontrolled exchange between biological medicines (regardless of whether they are innovator products or biosimilar medicines) must be avoided. In other words a patient must receive adequate clinical monitoring and clear instructions; and if a patient is treated with a biological medicine detailed product and batch information must be recorded in the patient file to guarantee the traceability of the product in the event of problems.

ドイツでは、Paull-Ehrlich 研究所の指針では推奨も禁止も明示していないものの、問題があるとする研究はないと述べている(2015 年)⁸⁾。

- State of the debate in the EMA CHMP: Biosimilars can be used for proven equivalence and approval as the original product - this includes both treating treatment-naïve patients, as well as modifications of treatments of existing patients.
- For infliximab, there have been no reports or indications that switching patients from a therapy with infliximab reference product to a biosimilar infliximab would have led to problems.
- There is an ever-increasing number of publications, which points in the direction that there is no safety concerns with switching.

ベルギーでは、医師による変更は認められているが、薬剤師による代替は認められていない(2016 年)⁹⁾。

If the prescriber decides to move from one to the other (original/original; original/biosimilar; biosimilar/original or biosimilar/biosimilar, often also called "switch" in this context), then this must be done with the necessary follow-up and the modification must be recorded accurately. The exclusion of INN prescription avoids switching without follow-up by the prescriber. However, since the biosimilar medicinal product can only be authorised if it has the same safety and efficacy profile as the reference medicinal product, relevant changes in treatment are not expected upon switching from the reference product to a biosimilar medicinal product (or vice versa).
Substitution (the passage of a specialty subject to a prescription to another specialty by the pharmacist, without consulting the doctor) is not allowed in Belgium for biologicals (including biosimilars).

英国では、医療技術評価の専門研究組織である英国国立医療技術評価機構 (National

Institute for Health and Care Excellence: NICE)が策定する NICE ガイドラインにおいて、ソマトスタチン(2010 年)¹⁰⁾やエリストポエチン(2014 年)¹¹⁾については、最も安価な製品(BS)の使用を推奨していたが、インフィリキシマブ(2015 年)¹²⁾やインスリンラルギン(2016 年)¹³⁾では、新規の患者に対して患者への説明(特にインスリンラルギンではデバイスの違いも含む理解が重要とする)とモニタリングの上、最も安価な薬剤(一般的には BS を意味し、製品ごとの一般的な購入価格が示されている)の使用を推奨する(変更は推奨していない)となっている。

薬局での代替(substitute)は、BSを含む注射薬は、患者が自宅で使用する場合でも、病院から医師により供給されるため、地域薬局での代替はそれほど一般的ではないようである。英国では、NICE ガイダンスからは薬剤師による代替を基本的に推奨せず、代替されることがないようにブランド名での処方を受けている(英国では、一般名処方の場合のみジェネリックへの代替が可能である)。

英国では、政府(NHS、NICE)レベルでBSについて基本的な考え方も示されている(2015 年)^{14、15)}。

NHS (2015)

There is growing practical NHS experience that demonstrates the safety and efficacy of biosimilars in clinical practice. The evidence regarding interchangeability is still developing. Guidance across some EU Member States currently recommends that switching between a reference product and its biosimilar (and indeed amongst biosimilar medicines) should be managed at the discretion of the individual prescriber in partnership with the patient, with appropriate monitoring in place.²⁹ Evolving evidence and treatment guidance³⁰ should be made available to patients and prescribers to support them in their

decision making.

NICE (2015)

Similar biological medicinal products will usually be considered in the context of a Multiple Technology Appraisal in parallel with their reference products in the indication under consideration.

In other circumstances, where it is considered a review of the evidence for similar biological medicinal product is necessary, NICE will consider producing an 'Evidence summary new medicine'.

オーストラリアでは、医師の変更も薬局での代替も認められている。薬局での代替は、BSを含む注射薬は、患者が自宅で使用する場合でも、病院から医師により供給されるため、オーストラリアを除き、欧州では一般的ではない。

オーストラリアでは、製品ごとの判断ではあるが、インフィリキシマブについては、薬局での代替(医師の変更も)が認められ、当局からの代替についての通知も公表されている¹⁶⁾。

The PBAC recently made a recommendation to allow biologics to be substituted with biosimilar drugs by clinicians and pharmacists if the biosimilar is found to be a safe and effective equivalent treatment (case-by-case basis).

The difference between biosimilar drugs and generic drugs is that generic drugs are usually exactly the same as the original patented medicine. Because of both the complex nature of biologics and the way they are made, even though biosimilar drugs act in the same way as the original patented biologic, they may not be exactly the same. However we would not recommending them as substitutable with each other unless the PBAC is sure of their equal safety and effectiveness.

In August 2015, the PBAC recommended to list biosimilar infliximab (Inflectra) on the PBD and to recommend the marking as equivalent, also known as "a" flagging, of Inflectra with the reference product, Remicade (i.e. substitutable).

学会など

欧州では、学会、患者団体などもBS変更等に関する指針等も公表している。

例えば、欧州リウマチ学会(European League Against Rheumatism : EULAR) は、2015年の時点では、BSの有効性等への不確実性を指摘している¹⁷⁾。また、英国リウマチ学会(British Society for Rheumatology : BSR) も、2015年の指針では、互換性があると保証されていないとの記述となっている¹⁸⁾。

ドイツリウマチ学会(Deutsche Rheuma-Liga) は、2014年の時点で、先行品、BS間の変更は不可避であるが、医学的観点から患者の福利が正当化されるべきと述べている。ただし、薬局での代替は推奨しておらず、変更について、透明性の高い、厳密な監視の必要性も指摘している¹⁹⁾。

(3) 米国での変更、代替に関する状況

生物製剤価格競争・イノベーション法(BPCIA)は、バイオ医薬品の承認後12年間は先発権を保護されるが、完全な臨床試験一式を実施しなくても、先行バイオ医薬品との同等性・同質性が認められればBSを申請できることとしており、さらに有効性や安全性の同質性について証明できれば、医師への確認を必要とせずに代替調剤が認められるとしている。

一方、BSの代替については、医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research ; CDER) が代替可能性(interchangeability)について「Purple Book」として公表しているが、2016年12月までに「代替可能」とされた製品はない²⁰⁾。FDAは、「類似性(interchangeability and demonstrating biosimilarity)」に関するガイドラインを公表順微表である(2016年9月)²¹⁾。

薬局における代替調剤(Substitution)は、州

毎に規制が異なる。全米州議会議員連盟 (National Conference of State Legislatures) によれば、過去4年間で、少なくとも36州で、BS (biosimilar) 代替のための州法が検討されたとされ²⁸⁾、2015年12月にはニュージャージー州で、2016年1月にはミシガン州で代替を認める州法が成立したとされる²²⁾。

(4) 変更に関する研究(臨床試験)

変更に関する研究も盛んに行われるようになってきている。とりわけ、抗体医薬の登場により、臨床現場での変更について医学的なエビデンス提示が求められている。その中で注目を集めている研究がノルウェーで行われたNor-Switch Studyである。

通常の第三相試験では、先行品とBSとの同時並行比較試験が実施されるが、Nor-Switch Studyでは、インフィリキシマブの先行品からBS (CT-P13) に置き換えることによる有効性、安全性(抗体産生も含む)の検討が行われ、変更しても臨床上問題が無いことが明らかとなった²³⁾。

インフィリキシマブについての同様の研究は数多く実施されるようになり、複数の研究のレビューにおいて、BSが先行品と比べ臨床的に同じように使用できることが示されている²⁴⁾。

また、いわゆる「real world data」を用いた観察研究も進んでいる。例えばデンマークで実施されたDANBIO Registry研究では、炎症性関節炎についてインフィリキシマブBSへの変更について検討が行われ、先行品との間に臨床的に差が無いことが示されている²⁵⁾。

欧州において、こうしたswitch研究は、薬事承認上必須とする動きは無いが、米国ではガイドラインの策定も検討されているとされる。薬事承認上必須ではないものの、企業のマーケティング戦

略の一環として開発段階でのスイッチ研究 switching studyも進むことが予想されている(企業とのpersonal communicationによる)。

3. 欧州におけるBSの使用促進と使用状況

(1) 使用促進

欧州諸国でも医療費増加、とりわけ高額医薬品の承認による薬剤費コントロールへの関心は高い。薬剤費コントロールの手段は、価格引下げだけでなく、参照価格制度、費用対効果評価、臨床ガイドラインなど、さまざまな手段がとられているが、各国とも、ジェネリック医薬品の使用促進は、重点的に取り組まれてきた。BSをジェネリックと同じように扱うべきかどうかは様々な議論があるが、欧州各国で財政の持続性のためBS使用促進は重要な課題と認識されている。

欧州委員会でも、患者向けのQ&Aを含めたBSに関するリーフレットを公表している²⁶⁾。英国では、BSを含むガイドラインを公表している。フランスは、とりわけ使用促進に関する取り組みは行っていない。

一方、ドイツはBSに関する興味のある取り組みを行っている国である。ドイツでは、薬剤費コントロールの手段として参照価格制度が早くから導入されている。参照価格の中に含まれるBSはエリスロポエチンだけである。また、ドイツにおいて興味ある仕組みが「Quoten; 英語でQuotas、割り当て」と呼ばれる仕組みである。

Quotenとは、地区の保険医協会と医師会との協定に基づき、医師の専門別、BS製剤別に使用目標を設定するものである(例えば、バイエルン州のリウマチ専門医は、インフィリキシマブなどのTNF阻害薬については調整1日使用量(Defined daily dose; DDD)ベースで10%など、ドイツでは17地域に分かれており、目標を設定していない地域もある)。

処方割合60%以上、ソマトロピンBS25%以上など)。このように、ドイツでは品目ごとの目標割合に基づく使用促進策が導入されていることが特徴である。

BSだけでなく、入札制度は、BSや低分子ジェネリックの使用促進の有効な手段となることも多い。デンマークやポーランドなどでは、国全体での入札制度が存在する。こうした国では、入札により先行品も含めて最も安価な製剤が使用されることになる。

入札制度 (tendering) も、国単位、地域単位、医療機関 (薬局も含む) 単位でのそれぞれの入札制度が存在する。国単位の入札は最も強力なBS使用促進策になりうるが、医療機関単位の場合は、価格以外の要素の重きが大きくなることもあり、国レベルでの使用割合への影響は不明確であるとされる (ドイツに関する記載は、欧州製薬企業との personal communication による)。

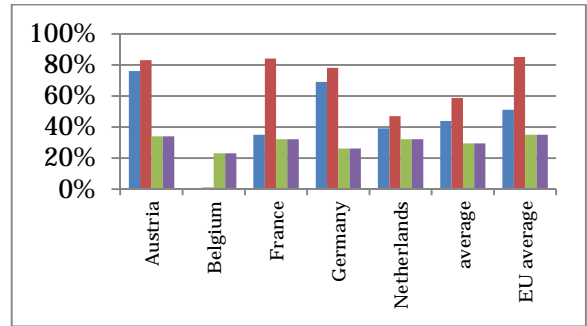
(2) 欧州での BS 普及状況

欧州のBSの価格ならびに使用状況については、2016年6月にIMS Healthがデータを公表している²⁷⁾。そのデータをもとにグラフにまとめたものが以下の図である (軸の左からエリスロポエチン、フィルグラスチム、成長ホルモン、インフィリキシマブの順、先行品に占めるBSのシェア、DDDベース。「average」とあるのは各域内での平均)。

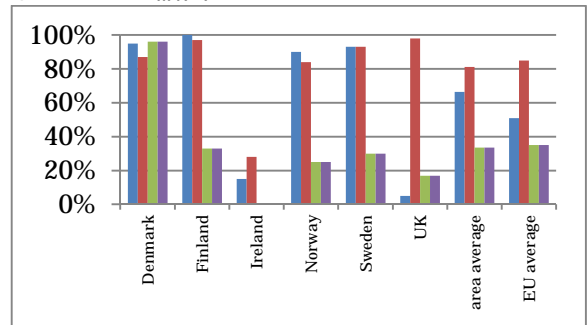
全体として、エリスロポエチン、フィルグラスチムに比べ、成長ホルモン、インフィリキシマブの浸透は遅れている。インフィリキシマブだけを見ると、デンマーク、ポーランドは使用が進んでいる。

デンマーク使用の要因は、国単位の入札に加え、病院の予算制のもとで、BSを使用することの医療機関にとっての経済的メリットが大きいことにある。

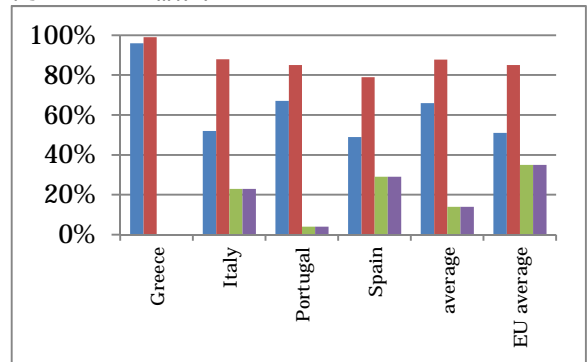
西ヨーロッパ諸国



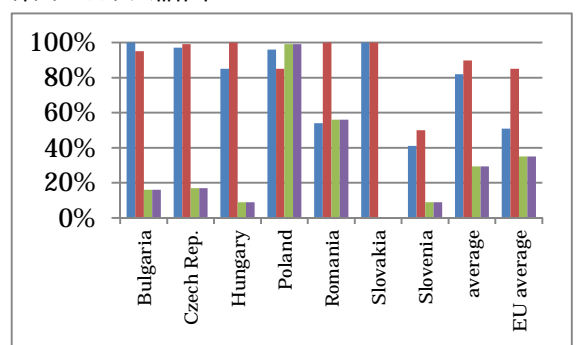
北ヨーロッパ諸国



南ヨーロッパ諸国



東ヨーロッパ諸国



一方、価格についても、各国ではばらつきがある。エリスロポエチンでは、先行品に比べ最大約60%、ソマトロピンは45%程度、フィルグラスチム

は 40%程度安価である。インフリキシマブは 20%程度の価格差しかない。国ごとの価格差と市場シェアの相関を見ると、ゆるやかな相関が観察される製品もあるが、全体としては、あまり明確な相関はないとされる。欧州諸国では、薬剤費の負担は少ない(または、定額負担であったり、患者負担が無いことも多い)ため、BS 使用の患者に対するメリットは少ない。その反面、医療機関は予算制であることが多く、経営的なメリットになる。そのため、フォーミュラなどで管理している例もあるが、欧州全体としては、同質性などの懸念を含め、価格以外の要素が、依然として使用に与える影響要因として大きいものと推察される。

4. BSによる経済効果と医療費削減

(1) 医療費削減

みずほ銀行産業調査部の調査によると、世界での売り上げ上位 50 品目に占めるバイオ医薬品のシェアは、2005 年に 16%であったものが、2011 年には 34%と増加し、さらにバイオ医薬品のうちのモノクローナル抗体医薬品のシェアが 2009 年から 2016 年には 2 倍以上に増加すると予測されている²⁸⁾。

バイオ医薬品は高額であり、世界的な売上げも大きなものである。例えば、2011 年の世界売上高は、レミケード(インフリキシマブ)で 71 億 9000 万ドル、アバスチン(ベバシズマブ)で 59 億 8000 万ドルだったとされる²⁹⁾。

一国において、BS の薬剤費削減高かがどの程度になるかは、それぞれの国におけるバイオ医薬品の発売状況、市場規模などによって異なるが、米国では、BS による直接的支出を 2014 年から 2024 年に 442 億ドル削減し、これは全バイオ市場の 4%に相当するとの予測もなされている³⁰⁾。

(2) BS によるその他の経済的メリット

BS は安価であるため、費用対効果の向上も期待される。英国 NICE では、高額な新薬について費用対効果評価も含めた医療技術評価(Health Technology Assessment:HTA)が行われる。NICE で実際に費用対効果評価が行われた BS は、ソマトロピンのみである¹⁰⁾。ここでは、最も安価なソマトロピンの使用により費用対効果が向上すること、最も安価な製品の使用を推奨することが示されている。なお、英国 NICE ガイドラインは、費用対効果評価のみでなく、臨床的視点からのエビデンスレビューも行われている。

公的制度のもとで BS の償還可否に費用対効果評価を行っている国はほとんどない。ドイツでは価格届出、英国、フランスでは、先行品と同様の価格・償還交渉資料の提出は求められるが、費用対効果データは必要とされない³¹⁾。

D. 考察

(1) 変更・代替

変更(医師による変更)については、わが国では、本来禁止されてはいない。わが国の「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」においては、「当該(製造販売後調査)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。」とあるが、これは、あくまでも製造販売後調査の科学性を保証するために、調査期間の変更を避けることを規定しているに過ぎず、臨床的な変更を禁止しているわけではない。

一方、先行品名での処方せん(変更不可欄にチェックがないもの)を薬局で変更(代替)する場

合については、必ずしも明確な指針が出ているわけではない。

医師による変更、薬剤師の代替(可能な場合でも)のいずれにおいても、患者の理解を十分把握し、患者への指導を行い、必要に応じて医療機関へのフィードバックを行うべきであるとする。

(2) BS の使用促進

欧州では、部分的に価格や医療機関への金銭的インセンティブシステムの有効性も示されている。しかしながら、BS に関しては、低分子ジェネリックと異なり、こうした価格や医療提供者へのインセンティブシステムだけで使用が進むわけではないことも認識されている。

これまでの BS の中心は、(成長ホルモンを除き)エリスロポエチン、フィルグラスチムのように疾患そのものの治療というより、補助的治療薬であった。これに対して、インフィリキシマブをはじめ、今後 BS の中心となるであろう抗体医薬については、従来のインセンティブ型の使用促進策では不十分と考えられている。

欧州委員会のレポート²⁶⁾において BS 普及において重要な点は、教育と経験であると指摘している。BS と低分子ジェネリック医薬品とは、成分、開発要件などいくつかの違いがあり、わが国の保険上、BS はジェネリック医薬品として扱われるものの、企業や行政レベルでも、低分子ジェネリック医薬品とは異なる(あるいは更なる)情報提供が必要となるといえる。また、欧州諸国をみると、BS に関わる国の情報提供の役割が高いと感じられる。

また、欧州では、BS については、従来の(イノベティブな)バイオ医薬品と同様に、十分な情報提供による医療関係者からの BS への理解を進めることが重要と考えられるようになっている。

E . 結論

BSは、欧米においても発売してから日が浅く、医療関係者の理解が必ずしも深まっているわけではない。BSの使用促進のために、同等性・同質性に関するデータ収集を含め、企業だけでなく、国や学会、職種団体の関わりも重要であると認識されている。

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。

参考資料

- 1) European Medicines Agency (EMA), Biosimilars.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

- 2) Biologics Price Competition and Innovation Act:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>
- 3) Dörner T, Strand V, Cornes P, Gonçalves J, Gulácsi L, Kay J, Kvien TK, Smolen J, Tanaka Y, Burmester GR: The Changing Landscape of Biosimilars in Rheumatology.
<http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/03/08/annrheumdis-2016-209166.full.pdf>
- 4) European Commission: What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products.
http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf
- 5) Council for the Use of Expensive Hospital medicines (RADS) - RADS recommendation regarding use of biosimilar infliximab (Danish)
http://www.regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/R%C3%A5det%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Notat%20om%20biosimil%C3%A6re%20%C3%A6gemidler%20maj%202015%20-%20193929.ashx
- 6) ANSM – State of play on biosimilar medicines (État des lieux sur les médicaments Biosimilaires)
<file:///C:/Users/sakamaki/Downloads/Rapport-biosimilaires-2mai2016.pdf>
- 7) The Netherlands – MEB (2015) Medicines Evaluation Board (MEB) - MEB position on prescription of “biosimilar medicinal products”
<https://english.cbg-meb.nl/human/for-healthcare-providers/contents/biosimilar-medicines>
- 8) Paull-Ehrlich Institut (PEI) - Position of Paul-Ehrlich-Institut on interchangeability of biosimilars
<http://www.pei.de/DE/Arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html>
- 9) Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) – Biosimilars
https://www.fagg-afmps.be/en/human_use/medicines/medicines/MA_procedures/types/Biosimilars
- 10) NICE: Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>
- 11) NICE: Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy
<https://www.nice.org.uk/Guidance/TA323>
- 12) NICE: Introducing biosimilar versions of infliximab: Inflectra and Remsima
http://www.biosimilars-nederland.nl/wp-content/uploads/2015/08/NICE-Adoption-Resource-Biosimilar-Infliximab-2015_07_31.pdf
- 13) NICE: Diabetes mellitus type 1 and type 2:

- insulin glargine biosimilar (Abasaglar)
<https://www.nice.org.uk/advice/esnm64/chapter/key-points-from-the-evidence?unlid=>
- 14) NHS – What is a biosimilar medicine
<http://static.correofarmaceutico.com/docs/2015/10/09/biosimilar-guide.pdf>
- 15) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - NICE’s biosimilars position statement
<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/biosimilars-statement.pdf>
- 16) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Safety of biosimilar medicines
<http://www.pbs.gov.au/news/2015/06/statement-from-pbac-safety-of-biosimilars.pdf>
- 17) European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2016 : Inflammatory Arthritis Stable After Switch to Biosimilar
https://www.eular.org/myUploadData/files/Biosimilars_2015.pdf
- 18) British Society for Rheumatology (BSR) - British Society for Rheumatology position statement on biosimilar medicines
https://portal.bsrhosting.org.uk/about_bsr/press_releases/bsr_supports_the_use_of_biosimilars_but_recommends_measures_to_monitor_safety.aspx
- 19) German Society of Rheumatology (DGRh) - Introduction and use of biosimilars in the treatment of inflammatory rheumatic diseases – Statement of DGRh (German)
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00393-014-1505-x#page-1>
- 20) FDA: Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations.
<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>
- 21) CDER: FDA on interchangeability and demonstrating biosimilarity (Posted 16/09/2016).
<http://www.gabionline.net/Guidelines/FDA-on-interchangeability-and-demonstrating-biosimilarity>
- 22) National Conference of State Legislatures : State Laws and Legislation Related to Biologic Medications and Substitution Of Biosimilars.
<http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>
- 23) Results from the NOR-SWITCH study support switch from Remicade® to Remsima® (biosimilar infliximab)
<http://www.mundipharma.com/docs/default-source/default-document-library/161019-ueg-press-release-final.pdf?sfvrsn=0>
- 24) Braun J, Kudrin A.: Switching to Biosimilar Infliximab (CT-P13): Evidence of Clinical Safety, Effectiveness and Impact on Public

- Health. Biologicals. 44(4):257-66. 2016.
- 25) Inflammatory Arthritis Stable After Switch to Biosimilar (Pam Harrison June 13, 2016)
<http://www.medscape.com/viewarticle/864733>
- 26) European Commission: What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products
file:///C:/Users/sakamaki/Downloads/biosimilars_report_en.pdf
- 27) IMS health: The Impact of Biosimilar Competition
<http://www.medicinesforeurope.com/docs/IMS-Impact-of-Biosimilar-Competition-2016.pdf>
- 28) 青木謙治(みずほ銀行産業調査部): バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く競争環境～医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること～
http://www.mizuhobank.co.jp/corporate/bizinfo/industry/sangyou/pdf/mif_156.pdf
- 29) Blackstone EA, Fuhr JP,: The Economics of Biosimilars. Am Health Drug Benefits. 2013;6(8):469-478
- 30) 17) Mulcahy AW, Predmore, Mattke: The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States.
https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf
- 31) Psachoulia E,: Different approval process of biosimilars with different timelines across Europe. In IP7”How Should Biosimilars Be Valued And Should They Undergo Health

Technology Assessment?” ISPOR European Conference 2016 Vienna

研究成果の刊行に関する一覧表

1 . 豊島 聡、南部 静洋、加藤 勝之、内田 和久、佐藤 章、松崎 淳一、沢登 健治、川崎 ナナ、金子 敦史、高橋 弘充、坂巻 弘之：日本のバイオシミラーの現状と論点 . 臨床医薬 33 (2) , 100 - 136 , 2017