

# 国立国会図書館 調査及び立法考査局

Research and Legislative Reference Bureau  
National Diet Library

URL	<a href="http://dl.ndl.go.jp/view/download/digidepo_9913632_po_20150310.pdf?contentNo=1">http://dl.ndl.go.jp/view/download/digidepo_9913632_po_20150310.pdf?contentNo=1</a>
DOI	10.11501/9913632
論題 Title	バイオシミラーの概要及び各国の現状—薬事規制の観点から—
他言語論題 Title in other language	Overview of International Trends for Biosimilars from a Regulatory Perspective
著者 / 所属 Author(s)	高野 哲 (Takano, Satoshi) / 国立国会図書館調査及び立法考査局社会労働課
書名 Title of Book	ライフサイエンスをめぐる諸課題—科学技術に関する調査プロジェクト調査報告書— (Aspects in Life Sciences: Science and Technology Research Project)
シリーズ Series	調査資料 2015-3
出版者 Publisher	国立国会図書館調査及び立法考査局
刊行日 Issue Date	2016-03-17
ページ Page	167-182
ISBN	978-4-87582-785-6
本文の言語 Language	日本語 (Japanese)
摘要 Abstract	バイオ医薬品の後続品であるバイオシミラーに注目が集まっている。バイオ医薬品及びバイオシミラーとは何であるかを概説し、バイオシミラーに関する国内外の現状を薬事規制の観点から概観する。

\*掲載論文等のうち、意見にわたる部分は、それぞれ筆者の個人的見解であることをお断りしておきます。

# バイオシミラーの概要及び各国の現状

## —薬事規制の観点から—

国立国会図書館 調査及び立法考査局  
社会労働課 高野 哲

### 目 次

はじめに

#### I バイオシミラーの概要

- 1 バイオ医薬品とは
- 2 バイオシミラーとは

#### II 日本国内におけるバイオシミラーの現状

- 1 バイオシミラーに関する薬事規制
- 2 バイオシミラーの現状

#### III 海外におけるバイオシミラーに対する取組

- 1 EU
- 2 米国
- 3 韓国
- 4 WHO

おわりに

## 【要 旨】

旧来の化学合成による創薬が行き詰まりつつある中、生物の機能を利用して製造されるバイオ医薬品が、創薬の対象として存在感を増している。主要なバイオ医薬品の特許期間が満了することに伴い、後続品であるバイオシミラーにも注目が集まっている。

バイオ医薬品は、そのタンパク質としての特性及び製造方法の特性から、「同一」の有効成分を持つ後続品を製造することが、原理的に不可能である。このためバイオシミラーでは、臨床試験を含むデータを基にして、先行品と「同等／同質」であることによって評価される。

評価の基準が異なることから、各国ではバイオシミラーに対し、ジェネリック医薬品とは異なる薬事規制を整備している。バイオシミラーの薬事規制の整備においては、EUが積極的であり、日本はこれを追っている。米国は消極的であったが、近年ガイドラインを整備した。韓国はバイオシミラー産業の振興に積極的である。WHOは発展途上国のための評価ガイドラインを作成している。

## はじめに

健康の追求は人間の根源的な欲求である。ライフサイエンスはその発展の結実として種々の医薬品を生み出し、それらは我々の健康と幸福に寄与している。

医薬品の歴史は、薬草等の天然物を経験則にしたがって選択し、そのまま又は加熱や粉碎などの簡単な加工を加えて用いていたことを示す、紀元前の記録までさかのぼることができる。中世ヨーロッパにおける錬金術の時代を経て物質の抽出・単離・精製などの技術が発展し、近代科学の隆盛とともに、19世紀頃には天然物から有効成分を単離して利用できるようになった。20世紀には、天然には存在しない新規化合物を化学的に合成することで、効果的な医薬品が多数製造され、かつては致命的だった不治の病が、治る病気になっていった。<sup>(1)</sup>

現代においては、化学合成によって製造される比較的低分子の医薬品（以下「化学合成医薬品」という。）では有力な化合物がほぼ出尽くし、新薬創出が困難になりつつある。このような中、バイオテクノロジーを応用して製造される「バイオ医薬品」が医薬品分野で注目されるようになった。現在売上高において存在感を示しているバイオ医薬品の多くが、2000年代に相次いで承認された。これらのバイオ医薬品は、平成27（2015）年前後に特許期間の満了を迎える。このため、バイオ医薬品の後続品である「バイオシミラー」（Biosimilar）も、注目されている。<sup>(2)</sup>

国外においてもバイオシミラーに注目が集まっていることは同様であるが、その政策的対応は一様ではない。世界の医薬品生産額の9割を占める日本、米国及びEUの3極が中心となって設立された日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）は、医薬品の承認審査制度や基準の国際的な調和を図ることを目的としているが<sup>(3)</sup>、これら3極のバイオシミラーに対する姿勢は均質ではない。EUはバイオシミラーに対して積極的であり、世界に先駆けてバイオシミラーの薬事規制整備に乗り出した。日本はこれに続いた。一方、米国はバイオシミラーに対して消

\* 本稿におけるインターネット情報の最終アクセス日は、2015年12月1日である。

(1) 古澤康秀監修、大室弘美ほか『医薬品開発入門』じほう、2013、pp.2-6。

(2) 青木謙治「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—」『Mizuho Industry Focus』156号、2014.7.2、pp.12-18。<[http://www.mizuhobank.co.jp/corporate/bizinfo/industry/sangyou/pdf/mif\\_156.pdf](http://www.mizuhobank.co.jp/corporate/bizinfo/industry/sangyou/pdf/mif_156.pdf)>

(3) 古澤ほか 前掲注(1)

極的であり、薬事規制整備に出遅れている。これら3極のほか、韓国及びWHO(世界保健機関)は、バイオシミラーに対する特徴的な姿勢を示している。創薬分野において存在感を示せていない韓国は、主に産業的な視点から官民一体となったバイオシミラーに関する積極的政策を採用した。WHOは、発展途上国における医療へのアクセス確保の観点から、バイオシミラーの評価ガイドライン整備に乗り出した。

以上のように、ライフサイエンスの発展の成果であるバイオ医薬品及びバイオシミラーは国内外を問わず注目されているが、その概念が医薬関係者以外に広く理解されているとはいえない。本稿では、国内外のバイオシミラーに関する現状を薬事規制の観点から概観することを目的とし、まずバイオ医薬品及びバイオシミラーについて、概説する。その後、日本におけるバイオシミラーに関する現状を解説する。また、国外の状況として、バイオシミラーに対して特徴的な姿勢を示している、EU、米国、韓国及びWHOの現状について紹介する。

## I バイオシミラーの概要

### 1 バイオ医薬品とは

バイオシミラーについて述べる前に、バイオ医薬品とは何であるかについて、その定義、歴史、創薬分野で注目される理由及び物質としての特性について解説する。

#### (1) バイオ医薬品の定義

「バイオ医薬品」は様々な意味で用いられており、法的又は学術的に確立された定義はない。一般的に用いられる比較的狭い意味の「バイオ医薬品」は、遺伝子組換え技術等のバイオテクノロジーを応用して製造された医薬品をいう。広義には、生物がつくりだすものを原材料として製造される医薬品の総称として用いられ、前述の比較的狭義の「バイオ医薬品」に加え、微生物を利用して製造される低分子アミノ酸、再生医療等で用いられる組織細胞加工医薬品及び遺伝子治療用医薬品等を含む概念となる。日本における薬事規制上は、「生物由来製品」、「生物学的製剤」及び「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)」等の表現があり、「生物学的製剤基準」(平成16年3月30日厚生労働省告示第155号)、「生物由来原料基準」(平成15年5月20日厚生労働省告示第210号)及び厚生省医薬安全局審査管理課長「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」(平成10年1月6日医薬審第6号)等の厚生労働省の告示、通知等で、具体的なバイオ医薬品の品目<sup>(4)</sup>が指定されている。<sup>(5)</sup>

本稿では特筆しない限り、比較的狭い意味、すなわち、遺伝子組換え技術等のバイオテクノロジーを用いて製造された、タンパク質等及びそれらの誘導体等からなる医薬品を、バイオ医薬品と呼ぶ。

(4) 例えば、生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験の標準的方法について示した厚生省医薬安全局審査管理課長「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」(平成10年1月6日医薬審第6号)では、対象となる品目、対象とならない品目及び事前に規制当局と協議した上で適用可能かもしれない品目について、具体的な名称が例示されている。

(5) 西島正弘・川崎ナナ編『バイオ医薬品—開発の基礎から次世代医薬品まで—』化学同人, 2013, pp.1-6; 川西徹「次世代バイオ医薬品創薬」『医薬ジャーナル』50巻S-1号(新薬展望2014), 2014.1, pp.247-252.

## (2) バイオ医薬品の歴史と創薬分野での注目の理由

ホルモンや酵素等の生体内で機能する種々のタンパク質等をヒトの疾病治療に用いる試みは、古くから行われていた。しかし、遺伝子組換え技術を用いない場合、これらの試みにはいくつもの大きな問題があった。用いるタンパク質がヒト由来のものではないため、免疫反応による有害作用及び治療効果の減弱が生じる可能性がある。さらに、ヒト由来ではないタンパク質は、生物種の違いに起因して、ヒトの体内では期待した効果を発揮できない場合がある。例えば、1921年にイヌやウシからの抽出が成功したインスリンは、1922年には糖尿病治療に用いられた。当初用いられたインスリン製剤はイヌ、ウシ及びブタから抽出され製造されていたが、注射部位が腫れる等の副作用や、患者の体内で免疫反応が起きて抗体が生成され効果が薄れてしまう問題などがあった。また、これらのタンパク質は動物からの抽出・精製によっていたため、大量製造には向かないものであった。<sup>(6)</sup>

1970年代以降、バイオテクノロジーの発達により、大腸菌、酵母、培養細胞を用いて、これらが本来持たない外来のタンパク質を大量に製造できるようになった。このことにより、ヒトの遺伝子を導入した遺伝子組換え生物を用いて、ヒトインスリン、ヒト成長ホルモン等のヒトタンパク質を大量に製造することが可能になった。このような、ヒト遺伝子そのものを用いて製造された、ヒトタンパク質を模倣したバイオ医薬品を、第一世代のバイオ医薬品という。<sup>(7)</sup>

2000年代以降、遺伝子操作技術の革新により、天然のヒトタンパク質の機能を改良した人工タンパク質が製造できるようになった。その結果、超即効性のインスリンや持効性のインスリン、血液中に長く残って効果を発揮できるエリスロポエチン<sup>(8)</sup>などが製造されるに至った。このような、機能的最適化を行った人工タンパク質によるバイオ医薬品を、第二世代のバイオ医薬品という。<sup>(9)</sup>

ヒトの疾患に関する、化学物質の相互作用のレベル、すなわち分子レベルでの研究は、バイオテクノロジーの発達や基礎生物学の研究を基盤として、近年飛躍的に発展した。疾患を分子レベルで理解できるようになったことから、疾患の根幹をなしている体内の特定の分子を狙い撃ちして疾患を治療する「分子標的医薬品」が、第二世代のバイオ医薬品として製造されるようになった。分子標的医薬品は研究開発におけるターゲットが明確であるため、創薬の成功率が高いとされている。化学合成医薬品における新薬の創出が難航する中、バイオ医薬品が医薬品開発の中で注目を集めている理由である。分子標的医薬品の中でも「モノクローナル抗体医薬品」<sup>(10)</sup>は、標的に対する高い特異性や、遺伝子工学的手法による改変・改良が容易でノウハウの応用が容易であることなどから、特に中心的な存在となっている。<sup>(11)</sup>

(6) 同上

(7) 同上

(8) 腎性貧血治療薬。

(9) 前掲注(5)

(10) 抗体とは、特定の分子（抗原）を認識して特異的に結合するタンパク質である。生体内の免疫反応で抗体がつくられる場合、同じ抗原に対する抗体であっても、生産する細胞によって微細な構造が異なる（ポリクローナル抗体）。遺伝子組換え技術等を用いた場合、特定のアミノ酸配列からなる抗体のみを生産することができ、この均一に生産された抗体を「モノクローナル抗体」という。ポリクローナル抗体は均一でないため、副作用の予測などに不確実性が生じるが、モノクローナル抗体は均一のため、そのような問題がない。

〔『免疫の事典』朝倉書店、2011、p.418.〕

(11) 西島・川崎 前掲注(5)

### (3) 化学合成医薬品と比較したバイオ医薬品の特性

化学合成医薬品は、比較的小さい分子量（数十～数千）の、単純な構造の化合物である。化学合成によって製造されるため、工程管理も比較的単純であり、含有される不純物の種類は予測しやすく、技術等の成熟もあり、単一の目的物質を高純度に得ることが可能である。<sup>(12)</sup>

一方、主なバイオ医薬品はタンパク質である。生体内においてタンパク質は、遺伝子の塩基配列からアミノ酸が多数連結した鎖状の高分子化合物（アミノ酸配列）が翻訳され、折りたたまれるなどして複雑な立体構造を形成する（高次構造）。また、ほとんどのタンパク質はアミノ酸のみで構成されるのではなく、糖鎖<sup>(13)</sup>等が化学結合により付与を受けて完成する（分子修飾）。<sup>(14)</sup>したがって、バイオ医薬品は分子量が大きく（数千～数十万）、構造も複雑である。また、現在の物理的又は化学的な解析技術では、バイオ医薬品のような複雑な高分子化合物について、高次構造や分子修飾を含めて十分に分析することは難しい<sup>(15)</sup>。

バイオ医薬品は製造の工程管理も複雑である。バイオ医薬品は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術等のバイオテクノロジーを用いて、製造しようとするタンパク質（目的タンパク質）に対応した塩基配列を組み込んだ大腸菌、酵母、培養細胞等の遺伝子組換え生物を作成し、目的タンパク質を大量に合成・精製することで製造される。生物の機能を利用するため、培養条件等の複雑な管理が必要となる。用いる遺伝子組換え生物自身が生成するタンパク質が混入することに加え、生体内で起きる化学的現象の全てを把握することは不可能であるため、不純物の予測は難しい。また、目的タンパク質のアミノ酸配列の末端が切れた物質や、立体構造及び糖鎖等による修飾が異なる物質なども生じる。このように、バイオ医薬品においては原理的に回避不可能な不均一性が存在する。さらに、タンパク質は熱や有機溶媒によって変性し、活性を失ってしまうため、精製手段に限られる。<sup>(16)</sup>

以上のように、バイオ医薬品は化学合成医薬品と比較した場合、「分子量が大きく複雑」という物質としての特性及び「不均一性を防ぐことが不可能」という製造工程に伴う特性を持つ。

## 2 バイオシミラーとは

### (1) バイオシミラーの定義

「バイオシミラー」とは、特許期間が満了した先行のバイオ医薬品と同等・同質の品質・安全性・有効性を有する後続のバイオ医薬品をいう。日本国内における薬事規制上の名称としては、「バイオ後続品」が用いられている。<sup>(17)</sup>本稿では特に必要のない限り「バイオシミラー」を用いる。

化学合成医薬品における「後発医薬品」、いわゆる「ジェネリック医薬品」は、その有効成分、投与経路、用法用量及び効果効能が、先行品と同一な医薬品として定義されている。<sup>(18)</sup>

(12) 本田二葉「バイオシミラーとジェネリックはどう違う？」『腫瘍内科』13巻5号, 2014.5, pp.662-668.

(13) 糖がつながりあった化合物。

(14) D. Voet et al., 田宮信雄ほか訳『ヴォート基礎生化学 第4版』東京化学同人, 2014, pp.629-660. (原書名: D. Voet et al., *Fundamentals of biochemistry 4th ed.*, 2013.)

(15) 本田 前掲注(12)

(16) 西島・川崎 前掲注(5); 本田 前掲注(12)

(17) 高橋希人「バイオシミラー」笠原忠ほか編『新しい薬学事典』朝倉書店, 2012, pp.328-330; 川崎ナナ・石井明子「バイオ後続品」『日本病院薬剤師会雑誌』48巻9号, 2012.9, pp.1079-1086.

(18) 本田 前掲注(12)

一方バイオシミラーは、原理的に先行品に対する同一性を示すことが困難である。これは先述した、バイオ医薬品の持つ特徴、「分子量が大きく複雑」という物質としての特性及び「不均一性を防ぐことが不可能」という製造工程に伴う特性による。異なる製造業者が同じ目的タンパク質を製造しようとしても、製造に用いる遺伝子組換え生物の違い、培養条件等の差、バイオ医薬品自体が持つそもそもの不均一性などから、目的タンパク質が、高次構造や分子修飾に至るまで完全に同一であることを製造工程から証明することはできず、構造解析の困難さから、最終産物の分析によって証明することも難しい。加えて、目的外の不純物の種類や量についても、先行品と同一であることを証明することは事実上不可能である。このように、バイオシミラーにおいては同一性の追求に限界がある。したがって、バイオシミラーは、先行品と「同一」な医薬品としてではなく、品質特性において類似性が高く、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もって、先行品と「同等／同質」な医薬品として承認される。<sup>(19)</sup>

## (2) バイオシミラーの開発

バイオ医薬品においては、目的タンパク質のアミノ酸配列等の基礎的情報は公表資料から知ることができるが、培養条件等の詳細な情報は秘匿されていることがほとんどである。製造に用いる遺伝子組換え生物についても、先行品の製造業者から提供してもらえる可能性は極めて低い。したがって、バイオシミラー製造を行うためには、目的タンパク質の遺伝子を組み込んだ遺伝子組換え生物を作成し、培養条件、精製工程などの詳細な製造方法・品質管理手法を新規かつ独自に確立する必要がある。このため、バイオシミラーの開発プロセスは新薬製造並みであるとされる。<sup>(20)</sup>

## (3) バイオシミラーの薬事規制の原則

先行品のない医薬品、すなわち、新薬の薬事申請においては、医薬品の開発経緯からヒトにおける有効性・安全性に至るまでの全ての資料、すなわち、発見経緯や品質特性、製造方法、安定性、非臨床試験の成績（薬理作用、代謝などの体内動態及び毒性等）及び臨床試験の成績に関する資料が求められる。<sup>(21)</sup>

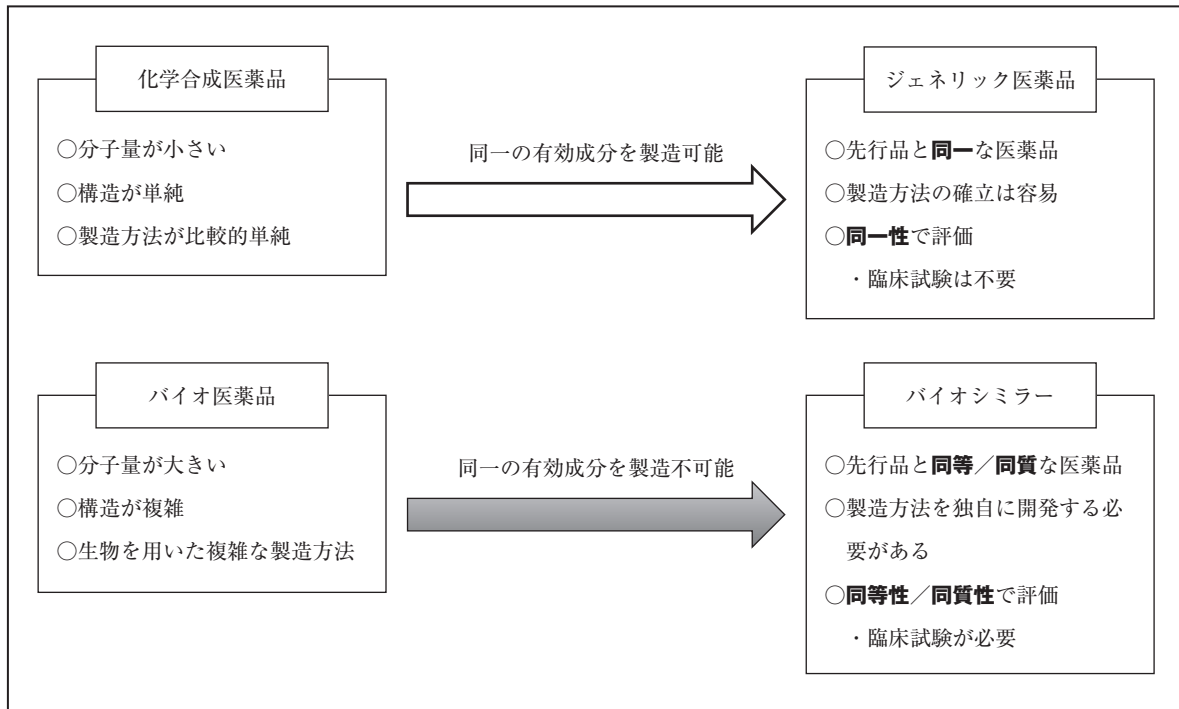
化学合成医薬品の後続品であるジェネリック医薬品の薬事申請においては、有効成分が先行品と同一であるため、必要とされる資料は少ない。原則として、製造方法・規格、安定性及び先行品との生物学的同等性に関する資料のみが必要とされ、有効性及び安全性等については、先行品で証明されているものとして不要とされる。生物学的同等性とは、投与後に血液中に取り込まれる量と取り込まれる速度がそれぞれ等しく、同等の効果が期待できることを意味する。生物学的同等性を確認する試験方法は、国際的なガイドラインで定められており、日本においては「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（厚生労働省医薬食品局審査管理課長「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」平成24年2月29日薬食審査発0229

(19) 本田 前掲注(12); 川崎・石井 前掲注(17); 山口照英「新薬でもジェネリック医薬品でもないバイオシミラーってなに」『Pharma Tribune』5巻6号, 2013.6, pp.12-15; 厚生労働省医薬食品局審査管理課長「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成21年3月4日薬食審査発第0304007号）

(20) 川崎・石井 前掲注(17); 厚生労働省医薬食品局長「バイオ後続品の承認申請について」（平成21年3月4日薬食発第0304004号）

(21) 古澤ほか 前掲注(1), pp.103-115.

図 化学合成医薬品とバイオ医薬品の特性及びジェネリック医薬品とバイオシミラーの違い



(出典) 筆者作成。

第10号別紙)で規定されている。<sup>(22)</sup>

これに対し、バイオシミラーはジェネリック医薬品と異なり、有効成分が先行品と同一ではない。したがって、バイオシミラーの薬事申請においては、ジェネリック医薬品の薬事申請のように生物学的同等性で評価することはできない。また、用いる遺伝子組換え生物等の製造方法についても先行品と同一ではなく、後発品製造業者が独自に確立したものとなるため、製造方法や品質についても、改めて審査する必要がある。このため、バイオシミラーの薬事申請においては、新薬の薬事申請に近い分量の資料が必要となる。具体的には、発見経緯や品質特性、製造方法、非臨床試験の成績の一部（主に薬理作用・反復投与毒性）及び臨床試験の成績に関する資料が必要とされる。<sup>(23)</sup>

## II 日本国内におけるバイオシミラーの現状

### 1 バイオシミラーに関する薬事規制

日本では、平成21（2009）年にバイオシミラーに関する薬事規制が整備されている。

平成21（2009）年3月4日に発出された厚生労働省医薬食品局審査管理課長「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成21年3月4日薬食審査発第0304007号）により、バイオシミラー開発における品質、安全性及び有効性に関する考え方等が詳細に示された。また、同日に発出された厚生労働省医薬食品局長「バイオ後続品の承認申請について」（平成21年3月4日薬食発第0304004号）、厚生労働省医薬食品局審査管理課長「バイオ後続品の承認申請に際し

<sup>(22)</sup> 同上

<sup>(23)</sup> 川崎・石井 前掲注(17)



表1 日本における新薬、バイオシミラー及びジェネリック医薬品の承認申請時添付資料の比較

		新薬	バイオシミラー	ジェネリック 医薬品	
起原又は発見の経緯及び 外国における使用状況等	起原又は発見の経緯	○	○	×	
	外国における使用状況	○	○	×	
	特性及び他の医薬品との比較検討等	○	○	×	
製造方法並びに規格及び 試験方法等	構造決定及び物理的・化学的性質等	○	○	×	
	製造方法	○	○	△	
	規格及び試験方法	○	○	○	
安定性	長期保存試験	○	○	×	
	過酷試験	○	△	×	
	加速試験	○	△	○	
非臨床試験の成績	薬理作用	効力を裏付ける試験	○	○	×
		副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
		その他の薬理	△	×	×
	吸収、分布、代謝、 排泄	吸収	○	△	×
		分布	○	△	×
		代謝	○	△	×
		排泄	○	△	×
		生物学的同等性	×	×	○
		その他の薬物動態	△	△	×
	急性毒性、亜急性毒 性、慢性毒性、催奇 形性、その他の毒性	単回投与毒性	○	△	×
		反復投与毒性	○	○	×
		遺伝毒性	○	×	×
がん原性		△	×	×	
生殖発生毒性		○	×	×	
局所刺激性 その他の毒性		△ △	△ △	× ×	
臨床試験の成績	臨床試験成績	○	○	×	

(注1) 表中の記号の意味は以下のとおり。

- 添付が必要とされる資料。
- △ 添付の要否が個々の医薬品により判断される資料。
- × 添付が不要とされる資料。

(注2) 網掛けは新薬及びバイオシミラーの両方で添付が必要とされる資料。

(出典) 厚生労働省医薬食品局長「バイオ後続品の承認申請について」(平成21年3月4日薬食発第0304004号)及び同「医薬品の承認申請について」(平成17年3月31日薬食発0331015号通知)を基に筆者作成。

留意すべき事項について」(平成21年3月4日薬食審査発第0304015号)及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」(平成21年3月4日薬食審査第0304011号)により、必要とされる添付資料や名称の取扱等の承認申請に係る手続の詳細が整備された。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」で示されたバイオシミラーに関する考え方については、厚生労働省医薬食品局審査管理課「バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針(案)に関する意見公募に対して寄せられた御意見について」(平成21年3月4日)、厚生労働省医薬食品局審査管理課「バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成21年7月21日)及び同「バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年3月31日)において、補足説明が加えられている。

バイオシミラーの承認審査において求められる添付資料は表1のとおりである。バイオシミラーの開発においては、製造方法・品質管理手法を独自に確立する必要がある。このため、製

造方法及び品質管理に関する資料(表1の「起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等」及び「製造方法並びに規格及び試験方法等」)は新薬と同程度に必要となる。一方、医薬品としての有効性及び安全性については、独自の証明ではなく、先行バイオ医薬品と同等/同質であることを根拠データを踏まえて示すことが求められている。このため、非臨床試験及び臨床試験に関する資料(表1の「非臨床試験」及び「臨床試験」)は、新薬と比較して、必要とされる資料区分及びデータ量が少なくなる。<sup>(24)</sup>

一般的に、医薬品の承認時までには臨床試験によって得られる情報には限界がある。また、バイオシミラーは先行バイオ医薬品と完全に同一な物質ではないために、免疫原性<sup>(25)</sup>などにおいて異なるリスクが潜在している可能性もある。これらの予測困難な潜在的リスクに備えるため、バイオシミラーは新薬同様、承認後に厚生労働省医薬食品局安全対策課長・厚生労働省医薬食品局審査管理課長「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号)に基づく「医薬品リスク管理計画」(Risk Management Plan: RMP)の策定及び製造販売後調査の対象とされる。RMPの策定は、バイオシミラーの承認条件にもなっている。<sup>(26)</sup>

## 2 バイオシミラーの現状

平成27(2015)年7月31日までに日本国内で承認されたバイオシミラーは、7種10品目<sup>(27)</sup>である(表2)。

医薬品及び医療機器の承認審査事務を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)では、バイオシミラーに関する治験相談を、平成27(2015)

表2 日本、EU、米国及び韓国で承認されたバイオシミラーの数

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	合計
日本				1	1		1	1	3		7種
EU	1	5	3	2	1			4	3		19種
米国										1	1種
韓国							1		5		6種

(注) 日本、EU及び米国は平成27(2015)年7月31日現在、韓国は平成27(2015)年7月10日現在。

(出典) 次の資料を基に筆者作成。国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部「日米欧で承認されたバイオ後続品」2015.7.31. <<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/bs-t1.pdf>>; 「국내 바이오시밀러 허가 및 임상 승인 현황 (15.7.10 현재) (国内のバイオシミラーの許可および臨床承認ステータス (2015.7.10現在))」2015.8.31. <[http://www.mfds.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S\\*1\\*B5%BF%B5%EE%BB%FD%B9%B0%C0%C7%BE%E0%C7%B0%C7%E3%B0%A1%C0%D3%B%B%F3%C7%F6%C8%B2\\_20150710.hwp\\*19041c5c5a6e448c7abf0d521c0ce86a\\*hwp\\*/files/upload/1/TB\\_F\\_INFO/DATA/20681/19041c5c5a6e448c7abf0d521c0ce86a\\*38912\\*2015:08:31%2010:45:49](http://www.mfds.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*1*B5%BF%B5%EE%BB%FD%B9%B0%C0%C7%BE%E0%C7%B0%C7%E3%B0%A1%C0%D3%B%B%F3%C7%F6%C8%B2_20150710.hwp*19041c5c5a6e448c7abf0d521c0ce86a*hwp*/files/upload/1/TB_F_INFO/DATA/20681/19041c5c5a6e448c7abf0d521c0ce86a*38912*2015:08:31%2010:45:49)>; 柳原玲子「日本におけるバイオ後続品の開発状況と承認審査」『ジェネリック研究』9巻1号, 2015.6, pp.5-18.

<sup>(24)</sup> 本田 前掲注<sup>(12)</sup>

<sup>(25)</sup> 投与された患者の体内で免疫反応を引き起こす性質。(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部「バイオ医薬品と免疫原性」<<http://www.nihs.go.jp/dbcb/immunogenicity.html>>)

<sup>(26)</sup> 柳原玲子「日本におけるバイオ後続品の開発状況と承認審査」『ジェネリック研究』9巻1号, 2015.6, pp.5-18.

<sup>(27)</sup> 複数社による共同開発品が存在するために、承認されたバイオシミラーの種数と製品の品目数が異なる場合がある。日本においては、7種のバイオシミラーが承認され、このうち3種が共同開発品であるため、品目数は10品目となる。(同上)

年4月までに90件近く実施している<sup>(28)</sup>。PMDAは新薬に関する施策の中で、バイオ関係に係る審査体制の充実を課題として掲げている<sup>(29)</sup>。バイオシミラーの審査について特に言及したPMDAの施策は見当たらないが、バイオシミラーに関する審査業務はジェネリック医薬品に関する部門ではなく新薬審査部門の「再生医療製品等審査部」下の「バイオ品質分野」で行われている<sup>(30)</sup>。このことから、先行バイオ医薬品に対する審査体制整備の一環として、バイオシミラーに対する審査体制も整備されているものと考えられる。

### Ⅲ 海外におけるバイオシミラーに対する取組

海外におけるバイオシミラーに対する取組として、世界に先駆けてバイオシミラーの薬事規制を整備したEU、バイオ医薬品創薬における大国でありながらバイオシミラーの薬事規制整備には消極的であった米国、近年官民を挙げてバイオシミラー産業の振興に取り組んでいる韓国及び発展途上国を視野に入れたバイオシミラーの評価ガイドラインを作成したWHOの取組と現状について、紹介する。

#### 1 EU

EU<sup>(31)</sup>では、医薬品及び医療機器に関する各加盟国の薬事規制の調和を図る権限が、EUの専門機関である欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）に与えられており、薬事指令（Directive 2001/83/EC）等を中心に、域内における基準が規定されている。一般的な医薬品については、薬事指令に従い各加盟国の規制当局が承認審査及び市販後監視等の規制を行う。しかしバイオ医薬品を含む一部の医薬品については、EMAに承認審査の直接権限が与えられている。<sup>(32)</sup>

EUでは、世界に先駆けてバイオシミラーに対する薬事規制が整備された。平成15（2003）年にヒト成長ホルモン製剤「ジェノトロピン」（一般名ソマトロピン）の後続品として、サンド社<sup>(33)</sup>の「オムニトロップ」が承認申請された。このオムニトロップの承認審査の過程において初めて、バイオ医薬品の後続品、すなわちバイオシミラーの薬事規制の在り方に関する議論が行われた。議論の結果、ジェネリック医薬品に対する承認申請用評価資料はバイオシミラーの審査を行うには不十分とされ、新たな承認カテゴリーを追加する薬事指令の改正が、平成15（2003）年6月に行われた<sup>(34)</sup>。この改正により、バイオシミラーの承認申請において必要とされる品質

(28) 同上

(29) 医薬品医療機器総合機構「平成26事業年度業務報告」2015.8.31, p.49. <<http://www.pmda.go.jp/files/000206930.pdf>>

(30) 同上 p.53.

(31) ヨーロッパのうち、スイスはノバルティスファーマ及びロシュといった大手製薬企業が本拠地を置いており、製薬産業において存在感を示している。スイスはEUには加盟しておらず、独自に薬事規制を行っている。本稿では詳述しないが、基本的な規制方針はEUと同様である。（川西徹「バイオ後続品の開発状況とその評価」『ジェネリック研究』4巻1号, 2011.1, pp.5-18; Swissmedic “AW-Administrative ordinance Authorisation of similar biological medicinal products (Biosimilars)” <[http://www.swissmedic.ch/ZL101\\_00\\_002e\\_VV](http://www.swissmedic.ch/ZL101_00_002e_VV)>）

(32) 労働政策研究・研修機構編『EUの雇用・社会政策』（JILPT海外労働情報13-09）2013, pp.202-203. <[http://www.jil.go.jp/foreign/report/2013/pdf/2013\\_0930.pdf](http://www.jil.go.jp/foreign/report/2013/pdf/2013_0930.pdf)>; European Medicines Agency, “What we do,” <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)>

(33) ノバルティスファーマグループのジェネリック医薬品製造会社。

(34) “Commission directive 2003/63/EC,” *Official Journal of the European Union*, L159, 2003.6.27, pp.46-94. <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF>>

データ、非臨床データ及び臨床データ等が定義され、その際参照すべき基本的なガイドラインとして、総論的なガイドライン<sup>(35)</sup>、品質に関するガイドライン<sup>(36)</sup>及び非臨床・臨床試験に関するガイドライン<sup>(37)</sup>の3つのガイドラインが、平成17（2005）年から平成18（2006）年にかけて整備された。また、基本的なガイドラインに加え、組換えインスリン、組換え成長ホルモンといった製品種別ごとの個別のガイドラインも作成され、順次公表されている<sup>(38)</sup>。<sup>(39)</sup>

世界に先駆けたこれらの規制整備の結果もあり、EUでは平成27（2015）年7月31日現在で19種のバイオシミラーが承認されており、日本の7種、米国の1種を大きく引き離している（表2）。また、バイオシミラーのEU域内市場に関する平成25（2013）年の調査論文では、3種類の先行バイオ医薬品<sup>(40)</sup>及びそれらのバイオシミラーの販売総額に占めるバイオシミラーの割合が、平成19（2007）年の0.33%から、平成22（2010）年には15.52%まで上昇したことが報告されている<sup>(41)</sup>。

## 2 米国

米国は創薬分野のトップに君臨しており、平成26（2014）年に売上高30億ドル以上の医薬品27製品（うちバイオ医薬品は12製品）のうち13製品（うちバイオ医薬品は7製品）が米国製薬企業の製品である<sup>(42)</sup>。しかしバイオシミラーに関しては消極的であり、米国におけるバイオシミラーに対する薬事規制は、EU及び日本よりも遅れて整備された。

EUと同様に、平成15（2003）年にジェノトロピンの後続品としてサンド社のオムニトロープが承認申請された。当初、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）は申請審査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裁定を経て、平成18（2006）年にオムニトロープは承認された。ただし、この際の承認は、連邦食品医薬品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: FDCA）に規定された、他製品の非臨床・臨床データ等を利用して申請できる既存の簡易申請ルートを用いたもので、バイオシミラーに関する薬事規制の整備を経て行われたものではなかった。バイオシミラーに関する本格的な薬事規制の整備が開始されたのは、平成22（2010）年にバイオシミラーの承認申請手続とFDAによるガイドライン整備を規定した、

(35) European Medicines Agency, "Guideline on similar biological medicinal products," 2005.10.30. <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)>

(36) European Medicines Agency, "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues," 2006.2.22. <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf)>

(37) "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues," 2006.2.22. European Medicines Agency website <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf)>

(38) これらの科学的ガイドラインは、European Medicines Agency, *op. cit.* (35), *idem, op. cit.* (36), *idem, op. cit.* (37)の基本ガイドラインも含め、次のページで公開されている。*idem*, "Multidisciplinary: Biosimilar." <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp)>

(39) 川西 前掲注(31); 田中徹三「海外におけるバイオ後続品開発の現状と課題」『PHARM TECH JAPAN』28巻8号別冊, 2012.6, pp.1681-1699; 石井明子ほか「バイオ後続品／バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価」『PHARM TECH JAPAN』29巻1号, 2013.1, pp.23-42.

(40) 腎性貧血治療薬「Eprex/Erypo」、ヒト成長ホルモン製剤「Genotropin」及びヒト顆粒球コロニー刺激因子製剤「Neupogen」。

(41) Joan Rovira et al., "Biosimilars in the European market," *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 2(1), 2013.1, pp.30-35.

(42) 「世界のブロックバスター（2014年に売上高10億ドル以上の製品）」『Monthlyミクス』43巻11号（2015年版医薬品ランキング）, 2015.9.25, pp.87-89.

「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, P.L.111-148. いわゆる「オバマケア法」)の制定以降である。同法に基づき、平成24(2012)年2月にFDAによるガイドラインが公表された。<sup>(43)</sup>これらの薬事規制の整備を受け、平成27(2015)年3月に、米国初のバイオシミラーが承認された<sup>(44)</sup>。

EUと同様に平成15(2003)年にはバイオシミラーに関する最初期の承認申請があったにもかかわらず、米国においてバイオシミラーに関する薬事規制の整備が遅れた理由としては、先行バイオ医薬品開発で成功を収めた企業を中心となっている米国バイオ医薬品産業団体(Biotechnology Industry Organization: BIO)が、バイオ医薬品の構造の複雑さに起因する特異性を理由に挙げ、バイオシミラーに対し否定的な立場をとってきたことが、背景にあるとする指摘がある<sup>(45)</sup>。

以上のような経緯もあり、米国で平成27(2015)年7月31日現在までにバイオシミラーとしての薬事規制ルートを通して承認されている医薬品は1種のみであり、EUの19種及び日本の7種と比較し、かなり少ない(表2)。ただし、バイオシミラーの薬事規制整備に先立ち、先述のオムニトロープ(EU及び日本<sup>(46)</sup>においてはバイオシミラーとして承認)を含め、平成10(1998)年から平成19(2007)年にかけて、先行バイオ医薬品を持つバイオ医薬品8種が、簡易申請ルートを用いて承認されている<sup>(47)</sup>。これらのバイオ医薬品を事実上のバイオシミラーとみなした場合、米国のバイオシミラー承認数は平成27(2015)年7月31日現在で合計9種となり、日本を上回る。

### 3 韓国

韓国におけるバイオシミラーに対する薬事規制は、EU及び日本に次ぎ、平成21(2009)年7月に整備された<sup>(48)</sup>。平成27(2015)年7月10日現在までに、6種のバイオシミラーが承認されている<sup>(49)</sup>(表2)。

韓国におけるバイオシミラーに対する薬事規制は、先行品との同等性/同質性データを基にバイオシミラーを評価するものであり、この点においては日米欧及び後述のWHOと同様である<sup>(50)</sup>。韓国の特徴は、産業振興的な観点からバイオシミラー開発への官民一体となった積極

(43) 川西 前掲注(31); 田中 前掲注(39)

(44) U.S. Food and Drug Administration "FDA approves first biosimilar product Zarxio (FDA News Release)" 2015.3.6. <<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm436648.htm>>

(45) 田中 前掲注(39)

(46) 日本においては厚生労働省医薬食品局審査管理課長「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」(平成21年3月4日薬食審査第0304011号)を踏まえ、販売名を「オムニトロープ」から「ソマトロピンBS」に変更している。(医薬品医療機器総合機構「審査報告書(ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、同10mg「サンド」)」2009.5.21, p.64. <[http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900093/270428000\\_22100AMX01031000\\_A100\\_2.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900093/270428000_22100AMX01031000_A100_2.pdf)>)

(47) 川西 前掲注(31)

(48) 「바이오시밀러 개발 현황 및 전망 (バイオシミラー開発の現状と展望)」『한국연구재단 웹진 (韓国研究財団ウェブマガジン)』2014.10.<[http://nrfwebzine.cafe24.com/nrf\\_1410/know/know\\_4.php](http://nrfwebzine.cafe24.com/nrf_1410/know/know_4.php)>

(49) 「국내 바이오시밀러 허가 및 임상 승인 현황 (15.7.10현재) (国内のバイオシミラーの許可および臨床承認ステータス (2015.7.10現在))」2015.8.31. 식품의약품안전처 (食品医薬品安全処) ウェブサイト <[http://www.mfds.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S\\*1\\*%B5%BF%B5%EE%BB%FD%B9%B0%C0%C7%BE%E0%C7%B0%C7%E3%B0%A1%C0%D3%BB%F3%C7%F6%C8%B2\\_20150710.hwp\\*19041c5c5a6e448c7abf0d521c-0ce86a\\*hwp\\*/files/upload/1/TB\\_F\\_INFODATA/20681/19041c5c5a6e448c7abf0d521c0ce86a\\*38912\\*2015:08:31%2010:45:49](http://www.mfds.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*1*%B5%BF%B5%EE%BB%FD%B9%B0%C0%C7%BE%E0%C7%B0%C7%E3%B0%A1%C0%D3%BB%F3%C7%F6%C8%B2_20150710.hwp*19041c5c5a6e448c7abf0d521c-0ce86a*hwp*/files/upload/1/TB_F_INFODATA/20681/19041c5c5a6e448c7abf0d521c0ce86a*38912*2015:08:31%2010:45:49)>

(50) 石井ほか 前掲注(39)

的な取組を行っている点にある<sup>(51)</sup>。平成21（2009）年以降の韓国政府によるバイオシミラー関連産業推進の主な取組について紹介する。

韓国知識経済部<sup>(52)</sup>（平成25（2013）年、産業通商資源部に改編）は、平成21（2009）年にバイオシミラーを「新成長動力スマートプロジェクト」の1つに選定した。このプロジェクトは、経済状況が悪化し企業の研究開発・設備投資が停滞する中で、短期的な商用化が見込まれる、新たな成長の原動力となる分野に対して、1年間、研究開発資金を支援するものである。バイオシミラーに対しては、有力なバイオ医薬品の特許満了が近づき、市場の急成長が見込まれるとし、4つの企業に総額300億ウォン（約23億円）<sup>(53)</sup>の国費支援が行われ、企業の市場進出誘導が図られた。<sup>(54)</sup>

平成22（2010）年11月には、「新成長動力スマートプロジェクト」の後続戦略に当たる「バイオシミラーグローバル輸出産業化戦略」が発表された<sup>(55)</sup>。この戦略では、平成32（2020）年にバイオシミラー分野で世界1位となることを目的とし、インフラ、人材、輸出、研究開発及び制度について、現況と推進課題を整理している<sup>(56)</sup>。

朴槿恵（パク・クネ）大統領が主催し、未来創造科学部等、関係部処の長官、産学の関係者等148名が参加した第11次国家科学技術諮問会議<sup>(57)</sup>（2014年7月17日開催）でもバイオシミラーに関する議論が行われた。この会議の報告では、世界市場への進出のための戦略として、バイオシミラーのニッチな市場の先占が必要とされた<sup>(58)</sup>。また、バイオシミラーに関して韓国の生産力は十分であり、有力なバイオ医薬品の特許満了期限も近づいているため、生産に関する専門人材の育成・再教育や、中小ベンチャー企業の海外進出支援等の戦略を通じて、平成28（2016）年に世界最大の生産国として飛躍する可能性があるとしている<sup>(59)</sup>。この報告を受け、平成27（2015）年中に医薬品等の分野別に国家戦略が具体化されることとなり、平成27（2015）年3月に提示された「バイオヘルス未来新産業育成戦略—バイオ未来戦略（I）（バイオ医薬品）—」において、次の4つの推進戦略が盛り込まれた<sup>(60)</sup>。

(51) 青木 前掲注(2); 後掲注(67)の記述も参照。

(52) 韓国の中央行政機関は、基本的に部・処・庁に分けられる。部・庁は、それぞれ日本の省・庁に相当する。処は、國務總理の傘下に置かれる機関である。『大韓民国の行政』（諸外国の行政制度等に関する調査研究 no. 15）総務省大臣官房企画課、2007、p.13。

(53) 日本銀行「報告省令レート（平成21年12月分）」<[http://www.boj.or.jp/about/services/tame/tame\\_rate/syorei/hou0912.htm/](http://www.boj.or.jp/about/services/tame/tame_rate/syorei/hou0912.htm/)>に基づき、100ウォン=7.65円とし、四捨五入した。

(54) 지식경제부（知識経済部）『2008-2009 지식경제백서（知識経済白書）』2010、pp.142, 145. 산업통상자원부（産業通商資源部）ウェブサイト<[http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs\\_cd\\_n=42&bbs\\_seq\\_n=58&file\\_seq\\_n=1](http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs_cd_n=42&bbs_seq_n=58&file_seq_n=1)>; 국회도서관（国会図書館）編『신성장동력 한눈에 보기（新成長動力 一目で見る）』2009、p.43.金額はプロジェクト終了時の実績データである。

(55) 「바이오시밀러 20년 세계 1위 달성 목표로 중합전략 추진（バイオシミラー20年世界1位達成を目標に総合戦略推進）」2010.11.18. 산업통상자원부（産業通商資源部）ウェブサイト<[http://www.motie.go.kr/motie/next/press/bbs/bbsView.do?bbs\\_seq\\_n=64941&bbs\\_cd\\_n=16](http://www.motie.go.kr/motie/next/press/bbs/bbsView.do?bbs_seq_n=64941&bbs_cd_n=16)>; 지식경제부（知識経済部）『2012 지식경제백서（知識経済白書）』2013、pp.180-181. 산업통상자원부（産業通商資源部）ウェブサイト<[http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs\\_cd\\_n=42&bbs\\_seq\\_n=60&file\\_seq\\_n=1](http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs_cd_n=42&bbs_seq_n=60&file_seq_n=1)>

(56) 관계부처 합동（関係部処合同）「바이오시밀러 글로벌 수출 산업화 전략 [안]（バイオシミラーグローバル輸出産業化戦略（案））」2010.11.18. 산업통상자원부（産業通商資源部）ウェブサイト<[http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs\\_cd\\_n=16&bbs\\_seq\\_n=66488&file\\_seq\\_n=4](http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs_cd_n=16&bbs_seq_n=66488&file_seq_n=4)>

(57) 「대한민국헌법（大韓民国憲法）」第127条第3項及び「국가과학기술자문회의법（国家科学技術諮問會議法）」に基づき、科学技術の革新等に関する大統領の諮問に答えるために設置される会議。

(58) 「[[국가연구개발] 제11차 국가과학기술자문회의 개최（[[国家研究開発] 第11次国家科学技術諮問會議開催）』2014.7.17. 미래창조과학부（未来創造科学部）ウェブサイト<<http://www.msip.go.kr/web/msipContents/contentsView.do?catId=mssw311&artId=1214055>>

(59) 同上

①市場中心の研究開発推進（幹細胞・遺伝子治療剤分野）

②グローバル臨床支援の強化

③需要対応型の就業拡大

- ・2017年までに研究能力を備えた医師2,000名を確保
- ・バイオインフォマティクス<sup>(61)</sup>等、新たな雇用の場に対する就業拡大

④企業の海外進出総合支援

- ・行政機関・関連団体の連携を通じた海外進出支援
- ・創造経済革新センター<sup>(62)</sup>を中心とした大企業及び中小企業の協力活性化

このほか、バイオシミラー産業等の海外市場進出に必要な特許等の情報調査を支援する目的で、平成23（2011）年から「バイオヘルス企業のグローバル進出のための特許基盤情報システム構築課題」という事業を進めており、その一環として、平成24（2012）年8月に「バイオヘルス情報支援システム（Korea biologics and biohealth information assistance system: KOBICS）」<sup>(63)</sup>を公開した。KOBICSは、韓国の中小ベンチャー企業が商品の研究開発戦略を効率的に確立・推進するために必要な製品別の特許情報、海外臨床・許認可情報、産業情報及び海外市場情報等をワンストップかつ無料で提供するものとされ、バイオ医薬品（50品目）と医療機器（30品目）を対象に、平成24（2012）年から5か年計画でデータベースを構築中である。<sup>(64)</sup>

## 4 WHO

バイオ医薬品の医療における利便性及び必要性は先進国に限られたものではなく、発展途上国でも同様である。一方バイオ医薬品は高額であるため、発展途上国の患者にとっては入手が困難でもある。先進国で有効性及び安全性が確認された先行品のデータを用いてバイオシミラーを開発することで、発展途上国においてバイオ医薬品を比較的安価に入手できるようになる可能性がある。<sup>(65)</sup>

そこでWHOは、平成19（2007）年からバイオシミラーの評価ガイドラインの作成を開始し、平成21（2009）年に公表した。このガイドラインは、バイオシミラーの薬事規制について、国際的に許容可能な原則を提示することを目的としている。<sup>(66)</sup>

(60) 미래창조과학부（未来創造科学部）ほか「바이오헬스 미래 신산업 육성 전략 - 바이오 미래전략 I (바이오 의약품)-(バイオヘルス未来新産業育成戦略—バイオ未来戦略（I）（バイオ医薬品）—）」2015.3, pp.4-9. 산업통상자원부（産業通商資源部）ウェブサイト<[http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs\\_cd\\_n=81&bbs\\_seq\\_n=157070&file\\_seq\\_n=55](http://www.motie.go.kr/common/download.do?fid=bbs&bbs_cd_n=81&bbs_seq_n=157070&file_seq_n=55)>

(61) 生命情報学又は情報生物学と訳され、大量のデータのコンピューター解析を通して情報という観点から生命現象を研究する学問分野（石川統ほか編『生物学辞典』東京化学同人, 2010, p.1005.）。「バイオヘルス未来新産業育成戦略—バイオ未来戦略（I）（バイオ医薬品）—」は、ゲノム分析とプログラミングについて言及している。

(62) 未来創造科学部長官が指定するもので、地域の中小・中堅企業の成長支援や、そのために必要な関連機関・プログラムの連携、地域の創業活性化等の業務を行う（「창조경제 민관협의회 등의 설치 및 운영에 관한 규정（創造経済官民協議会等の設置及び運営に関する規定）」第20条）。

(63) 「KOBICS 바이오 헬스정보지원시스템（バイオヘルス情報支援システム）」<<http://www.kobics.or.kr/UBFCtr.do>>

(64) 지식경제부（知識経済部）「미국·유럽·중국 등 특허·임상·인허가/시장정보 무료서비스 개시（米国・欧州・中国等の特許／臨床・許認可／市場情報の無料サービス開始）」2012.8.28. 산업연구원（産業研究院）ウェブサイト<[http://www.kiet.re.kr/kiet\\_web/main.jsp?sub\\_num=40&ord=0&pageNo=8&state=view&idx=33889](http://www.kiet.re.kr/kiet_web/main.jsp?sub_num=40&ord=0&pageNo=8&state=view&idx=33889)>

(65) World Health Organization, “Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs),” *WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixtieth report* (WHO Technical Report Series; 977), 2013, pp.51-89. <[http://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/TRS\\_977\\_60th\\_report.pdf](http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_977_60th_report.pdf)>

WHOのガイドラインは、先行品との同等性／同質性データを基にバイオシミラーを評価するという原則においては、日米欧韓と同様である。WHOのガイドラインの特徴は、バイオシミラーの評価の際に参照する先行品として、自国で承認されたバイオ医薬品が存在しない場合を想定し、そのような場合に他国で承認されたバイオ医薬品を参照することを認めている点にある。日米欧韓では、原則として自国で承認されている先行品を参照してバイオシミラーの評価が行われる<sup>(67)</sup>。WHOのガイドラインが自国で未承認のバイオ医薬品の参照を認めているのは、先行品が自国で承認されているとは限らない発展途上国の事情に配慮したものである。<sup>(68)</sup>

## おわりに

以上で概説したように、バイオシミラーはジェネリック医薬品と同じ後続品ではあるが、その性質は大きく異なり、それを反映して薬事規制の在り方も異なる。

現在売上高において存在感を示しているバイオ医薬品の多くは、2000年代に相次いで承認された。これらのバイオ医薬品の特許期間の満了は、平成27(2015)年前後である。バイオシミラーはいまなお黎明期にあり、バイオシミラーに対する薬事規制の歴史も浅い。最も早くバイオシミラーの薬事規制整備に着手したEUですら、9年間で19種のバイオシミラーを承認したに過ぎない。日本においてはバイオシミラーの薬事規制が整備されてから6年間で7種類が承認されたのみである。

本格化するバイオシミラーの承認と実用により、どのような事例が生じるのか。また、バイオ医薬品・バイオシミラーの開発に係る技術がどのような進歩を遂げるのか。創薬分野の雄たる米国がバイオシミラー関連の法整備を進め、新興国によるバイオシミラー産業への参入も活発化している。市場が活発化し拡大していくことで、バイオシミラーに関する臨床に基づくエビデンスも蓄積され、バイオシミラーに対する薬事規制の在り方は、今後成熟していくものと考えられる。

(たかの さとし)

<sup>(66)</sup> 川西 前掲注(31); World Health Organization, *ibid.*

<sup>(67)</sup> 日本では例外規定がないが、EU及び米国では、不必要な臨床試験を避ける目的から、一部の試験において、国外（EUにおいては域外）承認医薬品を評価の際に参照する先行品として用いることができる。ただし、国内（EUにおいては域内）承認医薬品と国外承認医薬品の比較データによる妥当性の証明を要する。また、韓国では国内市場で国内承認医薬品を入手できない場合に、同一品を国外から輸入し、参照する先行品として利用することを認めている。（石井ほか 前掲注(39); 山前浩一郎ほか「日本におけるバイオ後続品の現状と今後の展望」『Progress in Medicine』34巻10号, 2014.10, pp.1793-1803; Soo Kyung Suh and Younjoon Park, "Regulatory guideline for biosimilar products in Korea," *Biologicals*, 39 (5), 2011.9, pp.336-338.）

<sup>(68)</sup> 川西 前掲注(31); 石井ほか 前掲注(39); World Health Organization, *op. cit.* (65)



## Overview of International Trends for Biosimilars from a Regulatory Perspective

Satoshi Takano

(Researcher, Social Welfare and Labor Division, Research and  
Legislative Reference Bureau, National Diet Library)

Although development of new drugs via chemical synthesis is becoming difficult, biopharmaceuticals manufactured using biological function are increasing seen as targets of drug discovery. As patents for major biopharmaceuticals expire, follow-on biologics, or biosimilars, are receiving significant attention.

Given the complexities of proteins and manufacturing methods, it is theoretically impossible to manufacture follow-on products that contain active ingredients identical to the original biopharmaceutical. Therefore, the evaluation of biosimilars is based on data from clinical trials and other sources whether or not the biosimilar is comparable with or similar to existing approved products.

Given that these points of reference differ significantly from those for generic drugs, the specific evaluation methods and criteria used for pharmaceutical regulation of biosimilars varies from county to country. The European Union is taking a proactive approach to biopharmaceutical regulation, with Japan following its lead. Although initially reluctant to do so, the United States has also recently established guidelines. South Korea is actively involved in the promotion of the biosimilar industry. The WHO has drawn up evaluation guidelines on biosimilars for developing countries.