

我が国発のバイオ医薬品 (ホルモン, サイトカイン, 酵素類等) の FDAとEMAでの承認の有無について

森本 和滋 小林 哲 柴田 寛子 石井 明子

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 生物薬品部

Current FDA or EMA approval status of biopharmaceuticals developed in Japan: focus on hormones, cytokines, and enzymes

Kazushige Morimoto Tetsu Kobayashi Hiroko Shibata Akiko Ishii-Watabe
Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences

Abstract

Objective : To study whether 13 biopharmaceuticals originally developed in Japan, which consisted of 9 hormones and cytokines, and 3 enzymes, were approved by the FDA or EMA.

Methods : A total of 13 biopharmaceuticals first marketed in Japan from 1985 to 2016 were studied. The approval date and label of each medicine were obtained from the databases of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), FDA, and EMA.

Results and Discussion : Mecasermin was approved on Oct 5, 1994 in Japan and on Aug 30, 2005 by the FDA as a treatment of growth failure in children with severe primary IGF-1 deficiency or with growth hormone deletion. Lenograstim was approved in 11 countries, including 6 European countries, as a granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) agent in 1993-1995. We further investigated why the other 11 biopharmaceuticals were not approved by the FDA or EMA. We also discussed the importance of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines in adapting new Good Clinical Practice (GCP) in 1998, and that of the quality of biotechnological/biological products. The establishment of the PMDA in 2004 and history of transparency enhancement in the drug review process were also discussed.

Key words

Japanese new biopharmaceuticals, mecasermin, ICH guidelines, transparency enhancement in the drug review process

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2019 ; 47 : 87-97.

1. はじめに

我が国のドラッグ・ラグ (drug lag) も改善が図られ、審査ラグは、我が国ではほぼゼロであり、開発ラグの解消が課題として残っている^{1, 2)}。

森本らは、先に、我が国発の3品目の新規抗体医薬品が、どのようなタイミングで米国FDA (Food and Drug Administration) や欧州EMA (European Medicines Agency) で承認されているかを調べた³⁾。即ち、トシリズマブ (遺伝子組換え) は、2005年4月キャスルマン病での承認を受け、更に関節リウマチを効能・効果として2008年我が国で承認され、EMAで2009年、FDAで2010年に承認された。

その後、モガムリズマブ (遺伝子組換え) が、2012年3月30日に再発又は難治性のCCR4陽性のATL (成人T細胞白血病リンパ腫) で世界初の承認、2年後の2014年3月には、末梢性T細胞リンパ腫と皮膚T細胞リンパ腫でも承認された。2018年8月にFDAから二種の希少非ホジキンリンパ腫 (rare types of non-Hodgkin lymphoma) で承認された。

更に、ニボルマブ (遺伝子組換え) も2014年7月悪性黒色腫での承認を受け、国産抗体医薬品の仲間入りをした。2015年12月には非小細胞肺癌、2016年8月には腎細胞癌、同年12月には古典的ホジキンリンパ腫、2017年3月には頭頸部癌の承認を受けた。FDAでは、2014年12月に悪性黒色腫の承認、非小細胞肺癌については、我が国よりも9ヶ月早い2015年3月の承認を受けた。EMAでは、2015年6月19日に、悪性黒色腫を含む4種の癌での承認を受けた。

免疫抑制分子であるPD-1 (programmed cell death 1) 分子を同定し、ニボルマブ (遺伝子組換え) を開発した本庶佑博士は、2018年12月11日ノーベル生理学・医学賞を受賞した⁴⁾。

今回は、日本発のバイオ医薬品として、ホルモンとサイトカイン9品目、酵素類3品目、その他1品目について、FDAとEMAでの承認の有無に

ついて調べた。その結果、1品目を除き、FDAとEMAでの承認は確認されなかった。

「なぜ我が国発のバイオ医薬品の多くは、海外で承認されなかったのか？」を、其々の承認時期と我が国の審査制度の変化との関係、承認審査過程の透明化の歴史等との関係について調べ、その原因を解析し、我が国の海外での開発戦略の在り方について考察した。

2. 方法：情報収集と解析

日本で承認されたバイオ医薬品の中より、我が国発のバイオ医薬品を検索した。その承認情報 (承認年月日、効能・効果) は、新医薬品承認審査概要 (SBA: 1994年～1997年)⁵⁾、インタビューフォーム (1998年以降)⁷⁻⁹⁾、及び審査報告書 (1999年以降)、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の承認情報/医薬品¹⁰⁾ のホームページ (HP) より収集した。

またFDA及びEMAでの承認情報は、それぞれのHP^{11, 12)} から入手した。

なお、本稿では、ホルモン、サイトカイン、酵素類等を中心に、承認された製品を主な検討対象とした。

3. 結果

Fig. 1に、日本で承認されたバイオ医薬品を、ホルモン・サイトカイン、酵素等、抗体類、ワクチン、その他に分けて、年代順に示した。

その内、日本発のバイオ医薬品は、四角囲みで示した。実線の四角囲みは、FDA乃至EMA、あるいはEMA設立以前に欧州で承認された品目を示し、点線囲みは、FDA、EMA未承認を示している。以下順を追って、その結果を説明する。

3.1 バイオ医薬品の解析

3.1.1 ホルモン、サイトカイン

Table 1に、解析結果を示した。1985年～1988

Fig. 1 Approval of new biopharmaceuticals in Japan

	1985	1990	1995	2000	2005	2010	(承認年)
ホルモン サイトカイン	インスリン インターフェロン ベータ	ソマトロピン インターフェロン アルファ (NAMALWA) インターフェロン アルファ-2b インターフェロン アルファ (BALL-1) インターフェロン ベータ インターフェロン ガンマ-1a エボエチン アルファ エボエチン ベータ フィルグラスチム レノグラスチム	セルモロイキン テセロイキン メカセルミン カルベリチド グルカゴン ナルトグラスチム	インスリン リスプロ インスリン アスバロト インスリン グラルギン インターフェロン ベータ-1b インターフェロン アルファ-1 ベグインターフェロン アルファ-2a ベグインターフェロンアルファ-2b トラフェルミン	インスリン デテミル ベグビンサント ソマトロピン ベグインターフェロン ベータ-1a ホルトリロビン アルファ	インスリン グルリジン インスリン デグルデク テリバラチド リラグルチド ソマトロピン エボエチン カッパ エボエチン ベータ	デグルチド メトレプレチン フィルグラスチム構造 アルファ ペゴル
酵素等		アルテプラゼ オクトコグ アルファ ルリオクトコグ アルファ	イミグラーゼ	パミテプラゼ モンテプラゼ イミグラーゼ	アガリシダーゼ ベータ ラノニダーゼ アガリシダーゼ アルファ アルグルコシダーゼ イデュルスルファーゼ ガルスルファーゼ	ラスリカーゼ ノナコグ アルファ ドルナーゼ アルファ ツロクトコグ アルファ アスホターゼ アルファ コラーゲナーゼ	カトリデカコグ アンチロビン アルファ
抗体類		ムロモノパブ-CD3		リツキシマブ トラスツズマブ ハリピズマブ インフリキシマブ バシリキシマブ	トリスマブ ゲムツズマブ オゾガイマシ ベバシズマブ イブリツモマブ チウキセタン アダリムマブ セツキシマブ オマリズマブ ラニズマブ エクリズマブ リニズマブ	ウステキヌマブ コリムマブ カナキヌマブ チウキマブ デノズマブ モガムリズマブ セルトリスマブ ペゴル オファツムマブ ヘルツマブ トラスツズマブ エムタンシン フレンツキシマブ ヘドチン ナタリズマブ アレムツズマブ ニボルマブ セクキヌマブ	インフリキシマブ 後続
ワクチン		B型肝炎ワクチン			エタネルセプト	HPVワクチン HPVワクチン	
その他						人血清アルブミン	

四角囲み：日本発のバイオ医薬品
内訳：実線 (FDAないしEMAで承認)
点線 (FDAとEMA共未承認)

年承認のインターフェロン ベータ (フェロン®注射用), インターフェロン アルファ (BALL-1), インターフェロン ベータ (IFN β モチダ®注射用) は, いずれも非組換え細胞由来であり, 海外承認は認められなかった. なお, インターフェロン アルファ (BALL-1) とインターフェロン ベータ (IFN β モチダ®注射用) は, 現在は市販されていない.

一方, 1991年10月承認のレノグラスチム (遺伝子組換え) (ノイトロジン®注 50 μg, 100 μg, 250 μg, NEUTROGIN) は, 遺伝子組換えヒト G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) 製剤で, アイルランド, 韓国, ドイツ, イギリス, フランスを含む11ヶ国で発売された⁶⁾. 造血幹細胞の末梢血中への動員, 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進, がん化学療法による好中球減少症等多彩な有効性を示す新規医薬品の故の結果

と思われる. なお, EMAの設立は, 1995年であり¹¹⁾, 本薬の承認はそれ以前であったために, 欧州各国での承認となった.

1994年承認のナルトグラスチム (遺伝子組換え) (ノイアアップ®注) は, 海外承認は, 認められなかった.

一方, メカセルミン (遺伝子組換え) (ソマゾン®注射用, Somazon 10 mg for Injection) は, 藤沢薬品が開発し, 1993年に希少疾病用医薬品に指定され, 1994年10月我が国で承認された⁷⁾. Table 1に示したように, FDAで, 2005年8月オーファンドラッグとして, 子供の成長障害 (IGF-1 欠乏症, 成長ホルモン遺伝子欠損症) で承認された¹⁰⁾.

Table 2に, メカセルミンの医薬品の開発から現在までの歴史を示した. 本薬の開発は, 藤沢薬品, アステラス (2005年合併) へと受け継がれ,

Table 1 To determine if Japanese biopharmaceuticals (hormones and cytokines) were approved by FDA and EMA

承認年月日 効能追加年月日	MHLW/PMDA (Japan)		FDA (USA) *1		EMA (EC) *2
	一般名/販売名/ 申請者名 (製造会社)	効能・効果	承認年月日	承認年月日	承認年月日
1985/4/16 2009/7/3 2009/10/16	インターフエロン ベータ/ フェロン注射用100万フエロ ン注射用300万フエロン注射 用600万/東レ(株)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膠芽腫, 髄芽腫, 星細胞腫 ・ 皮膚悪性黒色腫 ・ HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型肝炎活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・ C型肝炎肝炎におけるウイルス血症の改善 ・ リパリンとの併用による以下のいずれかのC型肝炎肝炎におけるウイルス血症の改善 (1)血中HCV-RNA量が高値の患者 (2)インターフェロン単剤療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単剤療法後再燃した患者 ・ C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCVセロググループ1の血中HCV-RNA量が低い場合を除く) 	N*3	N*3	N*3
1988/6/28 1993/4/2 1995/9/7 1999/3/12	インターフェロン アルファ (BALI-1)/オーアイエフ 注射用250万IU オーアイエ フ注射用500万IU オーアイ エフ注射用1000万IU/大塚 製薬(株), IFN α モチダ/持 田製薬(株)	<ul style="list-style-type: none"> ・ HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型肝炎活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・ C型肝炎肝炎におけるウイルス血症の改善 (血中HCV RNA量が低い場合を除く) ・ 慢性骨髄性白血病 	N*3	N*3	N*3
1988/6/28 2004/5/24	インターフェロン ベータ/ IFN β モチダ注射用100/ 300/600万単位/持田製薬 (株)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚悪性黒色腫 ・ 膠芽腫, 髄芽腫, 星細胞腫 ・ HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型肝炎活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・ C型肝炎肝炎におけるウイルス血症の改善 ・ 亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシン プラノバクスの併用による臨床症状の進展抑制 	N*3	N*3	N*3
1991/10/4	レノグラスタム (遺伝子組換 え)/ノイトロジン注50 μ g ノイトロジン注100 μ g ノイ トロジン注250 μ g/中外製 薬(株)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造血幹細胞の末梢血中への動員 ・ 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 ・ がん化学療法による好中球減少症 ・ 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・特発性好中球減少症 ・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症 ・ 免疫抑制療法 (腎移植) に伴う好中球減少症 	N*3	N*3	注*4

Table 1 To determine if Japanese biopharmaceuticals (hormones and cytokines) were approved by FDA and EMA (cont'd)

		MHLW/PMDA (Japan)	FDA (USA) *1	EMA (EC) *2
承認年月日 効能追加年月日	一般名/販売名/ 申請者名(製造会社)	効能・効果	承認年月日	承認年月日
1994/4/1 1998/1/26	カルトグラスチム (遺伝子組換え)/ノイアップ注25ノイアップ注50ノイアップ注100ノイアップ注250/(株)ヤクルト本社	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄移植時の好中球数の増加促進 がん化学療法による好中球減少症 	N*3	N*3
1994/10/5	メカセルミン (遺伝子組換え)/ソマゾン注射用10 mg/藤沢薬品工業(株)	<ul style="list-style-type: none"> 下記疾患における好血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善 (インスリン受容体異常症A型、同異常症B型、脂肪委縮性糖尿病、妊毒症、ラブソン・メンドレンホル症候群) 下記疾患における成長障害の改善 (成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 TypeIA, ラロニン型小人症) 	2005/8/30 Mecasermin Recombinant/INCRELEX/IPSCEN INC INDICATIONS AND USAGE INCRELEX™ (mecasermin [rDNA origin] injection) is indicated for the long-term treatment of growth failure in children with severe primary IGF-1 deficiency (子供の成長障害 (IGF-1欠乏症) (Primary IGF1) or with growth hormone (GH) gene deletion (成長ホルモン遺伝子欠損症) who have developed neutralizing antibodies to GH. Severe Primary IGF1, is defined by: 以下略	N*3
1995/1/20	カルベリチド (遺伝子組換え)/ハンブ注射用1000/サントリー(株)	急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む)	N*3	N*3
2001/4/4	トラフェルミン (遺伝子組換え)/ファイブラストスプレ-250ファイブラストスプレ-500/科研製薬(株)	褥瘡, 皮膚潰瘍 (熱傷潰瘍, 下腿潰瘍)	N*3	注*5
2016/9/28	トラフェルミン (遺伝子組換え)/リグロス 歯科用液キット600 mg リグロス 歯科用液キット1200 mg/科研製薬(株)	歯周炎による歯槽骨の欠損	N*3	N*3

* 1 FDAの以下のサイトで検索した。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

* 2 EMAの以下のサイトで検索した。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=

* 3 2018年10月24日の時点で承認は、確認出来なかった。

* 4 1993年発売 (アイルランド, 韓国), 1994年発売 (ドイツ, イギリス, フランス, オーストラリア, タイ, 中国), 1995年発売 (ベルギー, ルクセンブルク), 1997年発売 (台湾)

* 5 2008年発売 (韓国)

Table 2 History of mecaseimerin development

年月日	
1982年	製造の検討が開始された
1983年	IGF-Iと同一であることが証明された
1989年	インスリン受容体異常症の臨床試験
1991年	成長ホルモン抵抗性小人症の臨床試験
1993年	希少疾病用医薬品に指定された
1994年10月5日	日本で承認された
2004年10月4日	再審査終了
2005年 8月	米国で承認された
2007年 8月	英国で承認された
2009年3月30日	再審査結果公表

以下のサイトで確認した。

https://www.orphanpacific.com/upload/product/20171026155346sKKS4J5MwzVdRA.pdf/SOM1305op_A.pdf

2015年には、オーファンパシフィックに製造販売が承継された。

カルペリチド（遺伝子組換え）（ハンブ®注射用）は、1995年1月、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）の効能・効果で承認を受けた⁵⁾。現在も心不全の有用な医薬品として用いられている。しかし、海外承認は確認されていない。

トラフェルミン（遺伝子組換え）（フィブラスト®スプレー）は、2001年4月褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷

潰瘍、下腿潰瘍）の効能・効果で承認を受けた⁸⁾。2008年12月より、韓国でも発売された。

同医薬品は、更に2016年9月、歯周炎による歯槽骨の欠損の効能・効果で承認を受けた⁹⁾。本薬は、いずれの効能・効果でも、FDAやEMAでは、承認されていない。

3.1.2 酵素類とその他

Table 3に示したように、1998年承認のモンテプララーゼ（遺伝子組換え）（クリアクター®静注用）

Table 3 To determine if Japanese biopharmaceuticals (e.g. enzymes) were approved by FDA and EMA *1

MHLW/PMDA (Japan)		
承認年月日	一般名／販売名／申請者名	効能・効果
1998/4/10	モンテプララーゼ（遺伝子組換え）／クリアクター静注用40万 クリアクター静注用80万 クリアクター静注用160万／エーザイ（株）	<ul style="list-style-type: none"> 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内） 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解
1998/12/25	バミテプララーゼ（遺伝子組換え）／ソリナーゼ静注用260万 520万／山之内試験（株）	急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内）
2008/1/25	トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）／リコモジュリン点滴静注用12800／旭化成ファーマ（株）	汎発性血管内血液凝固症（DIC）
2007/10/19	人血清アルブミン（遺伝子組換え）／rHSA原液、メドウェイ注25%、メドウェイ注5%／田辺三菱製薬（株）；rHSA原液－バイファ、ステム液25%、ステム液5%／（株）バイファ	アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック

*1 上記の医薬品を以下のサイトで検索したが、FDAやEMAでの承認は2018年3月26日の時点で確認できなかった。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=

及びパミテプラゼ（遺伝子組換え）（ソリナーゼ[®] 静注用），及び2008年承認のトロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）（リコモジュリン[®]点滴静注用）に関しては，いずれも海外承認は認められなかった．なお，パミテプラゼ（遺伝子組換え）は，現在は市販されていない．

2007年承認の人血清アルブミン（遺伝子組換え）も海外承認は認められなかった．なお，本品目は，その後試験データ差し替えが発覚した．

3.1.3 結果の解析

ホルモン，サイトカイン（9品目），酵素類（3品目），その他（1品目）について，FDAとEMAでの承認の有無について調べたところ，メカセルミン（遺伝子組換え）のみが，FDAで2005年8月オーファンドラッグとして，子供の成長障害（IGF-1欠乏症，成長ホルモン遺伝子欠損症）で承認（販売名：INCRELEX）されたことが分かった．

なお，FDAで承認されたのは，ソマゾンとは製剤が異なり，ソマゾンは凍結乾燥製剤であるが，INCRELEXは，注射液でマルチユースバイアルに充填されている．

また，レノグラスチム（遺伝子組換え）は，前述したように，欧州6ヶ国を含めて11ヶ国で発売された．

しかし，残りの11品目は，FDAやEMAでの承認は，認められなかった．

4. なぜ我が国発のバイオ医薬品の多くは，海外で承認されなかったのか？

以下の三視点から解析した．

4.1 Global Standard (ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米欧医薬品規制調和国際会議) に基づいた審査基準の変化の歴史の視点から

Table 4に，生物薬品の品質と臨床関連のICHガイドラインの歴史を示した．生物薬品の品質（Q5B, Q5C, Q5A(R1), Q5D）が2000年7月までに調和した．「ヒト又は動物細胞株を用いて製造さ

Table 4 History of ICH harmonised tripartite guideline of drug efficacy and quality

年月日	ICHガイドライン	略称（記号）
1997/3/27	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号)	新GCP (E6)
1998/1/6	「組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」	Q5B
1998/1/6	「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」	Q5C
1997/3/27	「臨床安全性データの取り扱い市販医薬品に関する定期的安全性報告 (PSUR)」	PSUR (E2C)
1998/4/1	新GCP全面施行	新GCP (E6)
1998/8/11	「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」	(E5)
2000/2/22	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」	Q5A (R1)
2000/7/14	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来，調製及び特性解析」	Q5D
2001/5/1	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」	Q6B
2003/1/28	「降圧薬の臨床評価に関する原則」	(E12)
2003/7/1	「別紙1（コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成） 同「別紙5（CTD-臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン）」	(M4構成) (M4E)
2005/4/26	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価」	Q5E

れるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (Q5A(R1))」が調和するまでは、細胞由来のインターフェロン等での海外戦略は立てるのが極めて厳しかったものと考えられる。

また、FDAやEMAでの未承認薬は、新GCP完全施行 (1998年4月) 以前の品目が9品目を数えた。旧GCP以前には、治験審査委員会 (IRB) が存在しなかったし、医療機関との手続き等で治験開始までに時間がかかることも少なく、また治験が開始されてからも厳密なインフォームド・コンセントが必要とされなかった。

2003年ようやく臨床評価分野で、「降圧薬の臨床評価に関する原則」(E12) が国際調和を見た¹²⁾。

しかし、カルベリチドの効能・効果の「急性心不全」は、課題テーマとして確認出来なかった¹²⁾。

国際基準での臨床評価ガイドラインが存在しない時代に日本発のバイオ医薬品が有効性評価を経て、海外で承認を取得することは極めて困難な時代であったことが推測される。

4.2 承認審査過程の透明化の歴史的視点から

Table 5に、我が国の審査の透明化に関する当時の歴史を纏めた。

PMDA設立 (2004年) と共に、審査報告書、資料概要、そしてCTD (コモン・テクニカル・ドキュメント) も承認後、審査課長通知に従い、「知的

所有権」に係る部分と患者等の「個人情報」に関する部分をマスキングを施した上、公表されるようになった¹³⁾。

更に、2008年3月からは、適宜審査報告書の英語翻訳版もPMDAの英文サイトで公表されるようになり^{13, 14)}、FDAやEMAでもより早く日本発の医薬品の品質、安全性、有効性を評価出来るようになった。しかし、未承認の10品目は、1998年以前の品目であった。また、その中の3品目は、現在は、我が国でも使用されていない。

4.3 同種同効医薬品の存在

同種同効バイオ医薬品が、FDAやEMAで承認されている場合は、海外承認は、不可能に近い。

辻と津谷は、1999年～2006年の新規バイオ医薬品の日米欧でのドラッグ・ラグを解析している¹⁵⁾。例えば、インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え) は、FDAで1993年7月23日、EMAで11月30日、日本では、2000年9月22日承認、またインターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え) は、FDAで1996年5月17日、EMAで1997年5月13日、日本では、2006年7月26日承認とドラッグ・ラグが大きかった。

我が国発の細胞由来のインターフェロンの承認からそれほど時を置かず、欧米で遺伝子組換えインターフェロンが開発されたことは、日本発のインターフェロンが、海外承認されなかった原因

Table 5 History of transparency enhancement in the review process of drug approval

年月日	審査の透明化に関連した出来事
1994/4/28	新医薬品承認審査概要 (SBA) No.1 : 塩酸イリノテカン刊行
1997/4/8	SBA No.9 : トログリタゾン刊行 (本号にて終了)
1997/7/1	医薬品医療機器審査センター (PMDEC) 設立
1999/2/18	NIHSに於いて試行的に審査レポート (塩酸アブラクリニジンやパミテプラゼ (遺伝子組換え) 等) が公開
1999/5/14	情報公開法が成立 (2001年施行)
2004/4/1	医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 設立
2005/4/22	審査管理課長通知「新医薬品の承認審査に係る情報の公表について」が発出 : 課長通知に従い、審査報告書とCTDの公表 (マスキングを施したうえ公表)
2008/3	審査報告書英語翻訳版の公表開始 (メシル酸ガレノキサシン水和物)

の一つと考えられる。

5. 考察

現在、我が国のバイオ医薬品の承認数は140品目以上を数える²⁵⁾。我が国発のバイオ医薬品は、先に報告した³⁾3品目の新規抗体医薬品と今回報告の13品目(内3品目は、現在販売されていない)、日本発の新規バイオ医薬品は、一割に満たない数であることが分かった。

カルペリチド(1995年承認)とニボルマブ(2014年承認)は、いずれも画期的な世界初の新規バイオ医薬品として世界で注目された。

ニボルマブは、我が国での承認後、速やかにFDAやEMAで承認され³⁾、本薬を開発された本庶佑博士は、世界から高い評価を受けた結果、ノーベル生理学・医学賞を受賞した⁴⁾。この差はなぜ生じたのだろうか？

カルペリチドは、1995年承認後、四半世紀の歴史を有しているが、現在も有用な心不全の治療薬として重用されており、我が国では珍しい育薬が成功した医薬品の一つである。本薬は、28個のアミノ酸からなる α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)で、心房から分泌されるホルモンであり、寒川堅治と松尾壽之により発見された^{14, 15)}。1986年 第I相試験、前期II相試験(うっ血性心不全)、後期II相試験(急性心不全)、1987年 遺伝子組換え法を用いた製造法の開発、更に、本薬を用いた第I相試験を実施した後、第III相試験が開始された。本薬は、これらの作用により心臓の前負荷及び後負荷を軽減し、心不全時の血行動態を改善させるものと考えられ、急性心不全治療薬として、世界初の α -hANP製剤が1995年1月、販売名「ハンプ注射用1000」(サントリー株式会社)で承認された⁵⁾。

松尾は¹⁵⁾、当時を振り返り「1983年半ば、ANP前駆体のcDNA解析並びに薬理活性の検討などに関して、私はサントリー生物医学研究所に協力を依頼し、基礎研究の段階から共同研究を進

めていた。このような状況から、サントリーによる治験薬開発プロジェクトがスタートした」と述べている。

当時は、日米欧のICH生物医薬品の品質と臨床ガイドライン(Table 4)の存在しない時代であり、また審査の透明化も端緒の時期で(Table 5)、多くの困難が存在したことが想像される。

更に、寒川と松尾らは、1988年脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)を発見した¹⁶⁾。このBNPの発見のニュースは、世界に流れた。その10年後の1998年4月に、Scios社(Scios Inc.)は、米国FDAにNDA(new drug application)を行い、2001年に販売名“nesiritide”で承認を受けた。

同種同効薬の開発・承認が、カルペリチドの海外承認に至らなかった原因の一つとも考えられる。

一方、ニボルマブは、1992年石田らによりPD-1が発見され²⁰⁾、その後、PD-1の機能は不明であったが、1998年にPD-1ノックアウトマウスにおいてPD-1の欠損により脾腫や血清中免疫グロブリンの増加、B細胞増殖反応が増強されること²¹⁾、2002年には、PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害することで腫瘍免疫が活性化され腫瘍増殖が抑制されたことが判明し²²⁾、がん細胞におけるPD-1リガンドの発現が免疫システムからの攻撃を回避するための一つのメカニズムであることが明らかとなり、抗ヒトPD-1モノクローナル抗体の医薬品開発が試みられることとなった²³⁾。

2004年には、非臨床試験が開始され、2006年8月には海外臨床試験が開始され、2009年1月には、国内臨床試験も開始された³⁾。この時期は、新GCP全面施行から10年を経過しており(Table 4)、PMDA審査報告書英語翻訳版公表開始時期(Table 5)で、我が国の海外戦略体制が整備されてきた時期であった。

このように海外戦略体制が整った時点で、バイオ医薬品メーカー各社が、海外承認を得るべく再チャレンジを試みたかどうかはとても興味があることではある。しかし、企業の戦略なので、我々

は知るべきがない。歴史の流れの中で明らかになることを期待したい。

6. 今後の課題

成田は、1990年～2002年末までに日本で承認されたバイオ医薬品について、該当する開発企業を対象として開発情報に関するアンケートを実施した²⁵⁾。その結果、新GCP以前承認分と以降承認分とは、フェーズⅡ期間がそれぞれ1.7年、2.9年と大きな差が認められていると報告した。新GCP施行以前に実施されている治験に関しては、当時の我が国の規制等の状況からも治験を短期間に終了させることが可能であったとも考えられる、と考察している。この調査から、十数年を経過した我が国のバイオ医薬品の開発基盤は、大きく改善した。しかし欧米と比べると開発総合力にはなお遅れは否めない。

日本の研究成果が、日本よりも海外で活用されることを示すデータがある。ニボルマブも、発売元の小野薬品工業の国内でのパートナー探しが難航し、米国のバイオベンチャーと共同開発した経緯がある。

毎日新聞は、「科学の森—新薬製品化国内は二の足」の中で、最近の話題として、蓮見恵司・東京農工大学教授が開発中の急性脳梗塞の新薬「TMS-007」が2年間の交渉を経て、2018年6月米国バイオジェン社と、日本のバイオベンチャーの中では過去最大規模の契約を結んだというニュースを紹介している²⁶⁾。「フェーズ2の結果が出れば誰でも効くかどうかわかるが、その前のデータを見て判断するのが科学者の役割だ。日本企業は確実だとわかるまで手を出さないから意思決定が遅れる。それが、日本が米国より一歩、二歩遅れている大きな原因ではないか」と指摘している。

日本の研究成果を、日本発のイノベーション成果として、世界に発出する土壌は整いつつあるが、意思決定を迅速に行う決断力を有した人材の養成がより重要な課題になると考える。

研究の財源及び利益相反

本研究の一部は、AMED創薬基盤推進研究事業によって実施された。

本研究に関連し、開示すべき利益相反にある企業・団体等はない。

謝 辞

本論文を準備する過程で、PMDA規格基準部テクニカルエキスパート・酒井喜代志氏、同部、元テクニカルエキスパート・但野恭一氏、新薬審査第一部テクニカルエキスパート・井内淳氏から、暖かいご助言を頂きました。また、第一三共(株)バイオリジクス本部・藪田雅之本部長と南竹義春顧問から、カルペリチドについての開発の公開資料を教えて頂き、お話を伺いました。

深く感謝いたします。

付 記

本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、国立医薬品食品衛生研究所の公式見解を示すものではないことを念のために付け加えておく。

文 献

- 1) Wardell WM. Introduction of new therapeutic drugs in the United States and Great Britain: An international comparison. *Pharmacol. Ther.* 1973; 14(5): 773-90.
- 2) 森本和滋, 谷村直美, 原口美貴子, 一丸勝彦. 米国FDAにおける新医薬品の添付文書の改訂作業のダイナミズムから教えられること. *臨床評価*. 2016; 44(3): 453-63.
- 3) 森本和滋, 小林 哲, 柴田寛子, 石井明子. 我が国発の3種の新規抗体医薬品のFDAとEMAでの承認タイミング及び効能・効果の比較. *臨床評価*. 2018; 45(4): 685-700.
- 4) The Nobel Prize. Tasuku Honjo Nobel Lecture [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/honjo/lecture/>
- 5) 厚生省薬務局審査課編. 新医薬品承認審査概要(SBA) No.5 カルペリチド(遺伝子組換え)[ハンブ

- 注射用1000]. 財団法人日本公定書協会; 1995. p. 1-81.
- 6) 医薬品インタビューフォーム, 遺伝子組換えヒト G-CSF 製剤 ノイトロジン注 50 μ g 他 NEUTROGIN レノグラスチム (遺伝子組換え) 製剤. 2018年6月改訂 (第18版).
 - 7) 医薬品インタビューフォーム, ヒトソマトメジンC 製剤 ソマゾン注射用 10 mg Somazon 10 mg for Injection 2015年5月改訂 (第5版).
 - 8) 医薬品インタビューフォーム, 褥瘡・皮膚潰瘍治療剤 フィブラストスプレー 250 他 FIBLAST Spray 2016年9月改訂 (第10版).
 - 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品情報検索 [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
 - 10) U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [cited 2018 Oct 10]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
 - 11) EMA Medicines HP: <http://www.ema.europa.eu/medicines>
 - 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ICH 医薬品規制調和国際会議 ガイドライン [cited 2018 Oct 10]. Available from: <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html>
 - 13) 森本和滋, 川崎聡子, 吉田易範. 承認審査過程の透明化20年の歩みと課題: 新医薬品と新医療機器の審査報告書の公表を中心に. 薬史学雑誌. 2015; 50(1): 64-77.
 - 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Review Reports: Drugs [cited 2018 Oct 10]. Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html>
 - 15) Tsuji K, Tsutani K. Approval of new biopharmaceuticals 1999-2006: Comparison of the US, EU and Japan situations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68(3): 496-502.
 - 16) Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 118(1): 131-39.
 - 17) 寒川賢治, 吉村道博. Meet the History ナトリウム利尿ペプチドファミリーの発見—寒川賢治先生に聞く. 心臓. 2010; 42(1): 105-20
 - 18) 松尾壽之. 第八章 ホルモンの構造決定から医薬品の開発まで. In: 松尾壽之, 編. 脳とホルモン—情報を伝えるネットワーク. 東京: 共立出版; 2005. p. 169-77.
 - 19) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988; 332(3 March): 78-81.
 - 20) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11(11): 3887-95.
 - 21) Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol.* 1998; 10(10): 1563-72.
 - 22) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(19): 12293-7
 - 23) 本庶 佑. 新たながん治療戦略の鍵を探る PD-1抗体がん免疫療法が, がんを制する. 細胞工学. 2014; 33(2): 1021.
 - 24) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 承認されたバイオ医薬品 [cited 2019 Jan 23]. Available from: http://www.nihs.go.jp/dccb/approved_biologicals.html
 - 25) 成田善弘. 日本におけるバイオ医薬品開発—アンケート調査に基づく分析— 医薬産業政策研究所政策研レポート No.5; 2003. p. 1-20.
 - 26) 毎日新聞. 科学の森 新薬製品化国内は二の足脳梗塞薬開発の現場から. 2018年12月13日朝刊15面.

(投稿日: 2019年2月26日)

(受理日: 2019年3月29日)