

# バイオシミラーの現状と 今後の課題



、国際医療福祉大学大学院 教授

武藤正樹

(日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事)

# 国際医療福祉大学三田病院 2012年



JCI認証取得



# 国家戦略特区「国際医療学園都市構想」

## 1. 構想の概要(4)

成田市と国際医療福祉大学は、「公津の杜(教育ゾーン)」および「畑ヶ田地区(学術・医療集積ゾーン)」で医学部をはじめとした大学の学部・学科と附属病院などの施設を整備します。



### ①公津の杜地区

#### 【教育ゾーン】

- 医学部 (1学科)
- 看護学部 (1学科)
- 保健医療学部
- (当初4学科⇒順次拡大)

### ②畑ヶ田地区

#### 【学術・医療集積ゾーン】

- 附属病院
- トレーニングセンター
- グランド・テニスコート
- 駐車場

### ③国道295号周辺地区

#### 【医療産業集積ゾーン】

- 製薬会社
- 診療機材メーカー
- 計測器メーカー
- 福祉設備メーカー
- 画像診断機器メーカー





国際医療福祉大学医学部  
2017年4月開校



# 2020年 国際医療福祉大学 成田病院を新設予定



2018年4月、国際医療福祉大学  
心理・医療福祉マネジメント学科  
大学院（h-MBA, MPH）

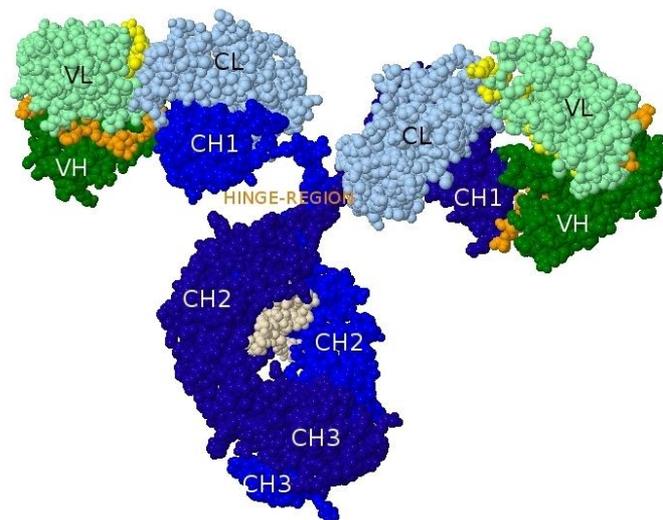
# 目次

- パート 1
  - バイオ医薬品
- パート 2
  - バイオシミラーとは？
- パート 3
  - バイオシミラー普及を阻む3つのカベ
- パート 4
  - バイオシミラー使用推進策
- パート 5
  - 先進各国のバイオシミラー事情



# パート1

## バイオ医薬品とは？



モノクロナル抗体



# A 県立中央病院

## 医薬品購入額トップ10

購入額のトップ10位の  
うち7つまでバイオ医  
薬品

順位	物品名	規格	メーカー	購入金額
1	レミケード点滴静注用100	100mg	田辺三菱製薬	¥53,103,000
2	アバスチン点滴静注用400mg	16ml 1V	中外製薬	¥51,147,950
3	ソリス点点滴静注300mg	※ 30ml	アレクシオンファーマ合同会社	¥29,362,500
4	ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/ 0.23ml	専用フィルター付採液針 添付	ノバルティスファーマ	¥29,103,000
5	リツキサン注10mg/mL	500mg 50ml×1	全薬工業	¥26,468,400
6	エルプラット点滴静注射液100mg	100mg	ヤクルト	¥21,889,280
7	アリムタ注射用 500mg	1V	日本イーライリリー	¥19,409,700
8	アバスチン点滴静注用100mg	4ml 1V	中外製薬	¥18,515,690
9	シナジス筋注用100mg	※	アッヴィ合同会社	¥13,860,140
10	アービタックス注射液100mg	20ml	メルク	¥12,948,480

# A 県立病院の医薬品費の伸び



医薬品・医療材料費だけで10億円増

# オプジーボもバイオ医薬品！

## 薬剤

## 販売開始

## 治療費

オプジーボ（がん）※

2014年9月

約 3,500万円 （1年間投与）

ソバルディ（肝炎）

2015年5月

約 546万円 （12週間投与）

レパーサ（高コレステロール血症）

2016年4月

約 96万円 （1年間投与）

※バイオ医薬品



中略、（オプジーボ）対象患者は約5万人とされ、単純計算で総費用は8兆5000億円にも及ぶ。

（中略）医療費全体の効率化という視点で話し合っていくべきだ。

# 2015年 世界の医薬品売上TOP10

- Top10のうちバイオ医薬品が7品目占め、本邦でも2020年までに全成分でBSが発売される見通し
- 7品目の国内合計売上高（2015年）は3,159億円

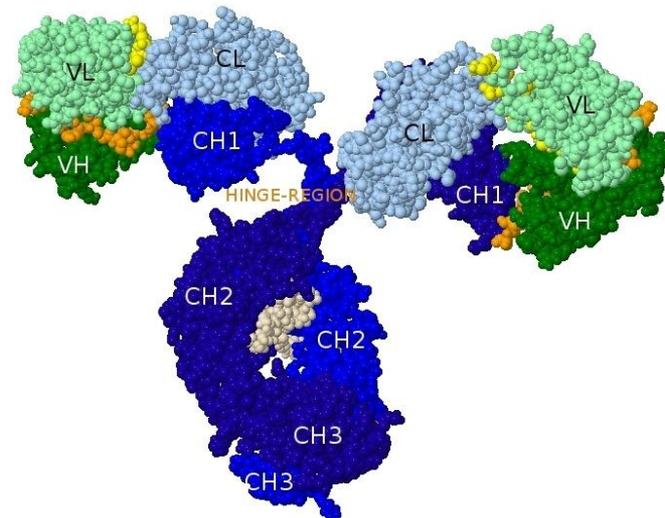
（単位：百万米ドル）

順位	製品名	一般名	主な薬効	売上高	対前年比
1	ソバルディ/ハーボニー	ソフォスブビル	C型肝炎	19,140	+54%
2	ヒュミラ	アダリムマブ	関節リウマチ	14,357	+11%
3	エンブレル	エタネルセプト	関節リウマチ	9,036	+1%
4	レミケード	インフリキシマブ	関節リウマチ	8,931	-10%
5	リツキサン	リツキシマブ	リンパ腫	8,675	-1%
6	ランタス	インスリングラルギン	糖尿病	7,090	-11%
7	アバスチン	ベバシズマブ	結腸がん	6,959	+9%
8	ハーセプチン	トラスツズマブ	乳がん	6,807	+10%
9	ジェヌビア	シタグリプチン	Ⅱ型糖尿病	6,324	0%
10	プレベナー	肺炎球菌ワクチン	ワクチン	6,245	+40%

赤字：バイオ医薬品

緑地：バイオシミラーが承認されている製剤

# バイオ医薬品とは？



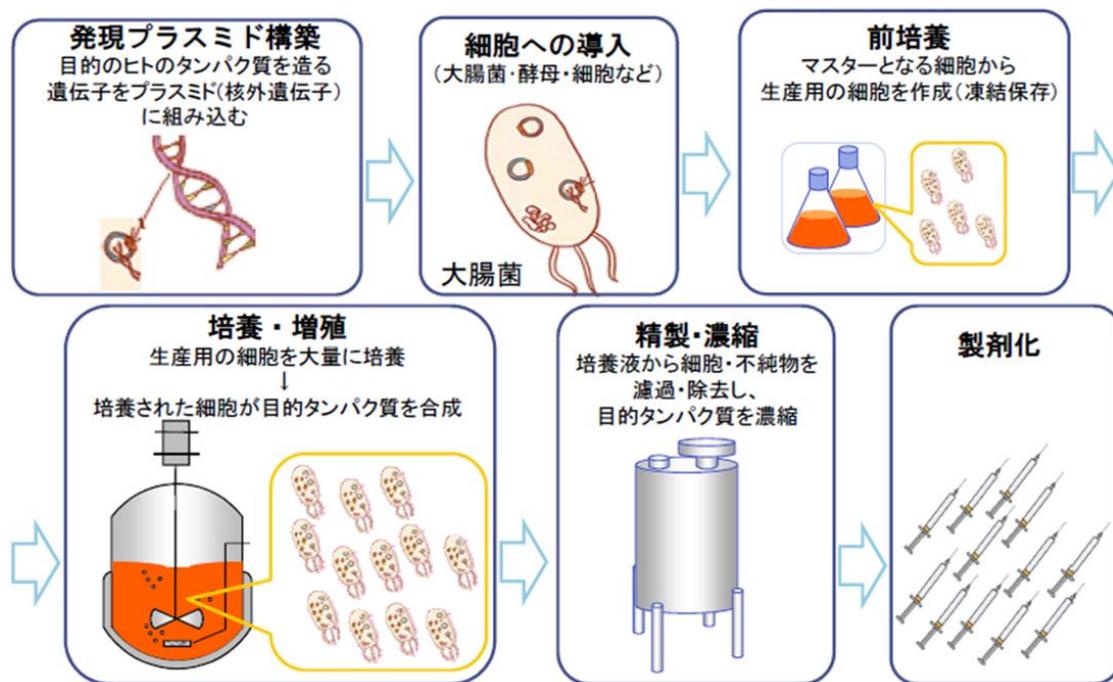
# バイオ医薬品とは、生物（細胞）により生産されるタンパク質性医薬品である

## <定義>

遺伝子組換えや細胞培養等のバイオテクノロジーを応用して作られる医薬品

## <特徴>

- 分子量が非常に大きく複雑な分子構造を持つ
- 体内にあるホルモンや抗体とほぼ同じ構造のタンパク質である
- 生物由来であるため、完全に同一のものを製造できない
- 開発・製造プロセスが複雑であり、薬価が高額である



H27/9/4厚生労働省：医薬品産業強化総合戦略より

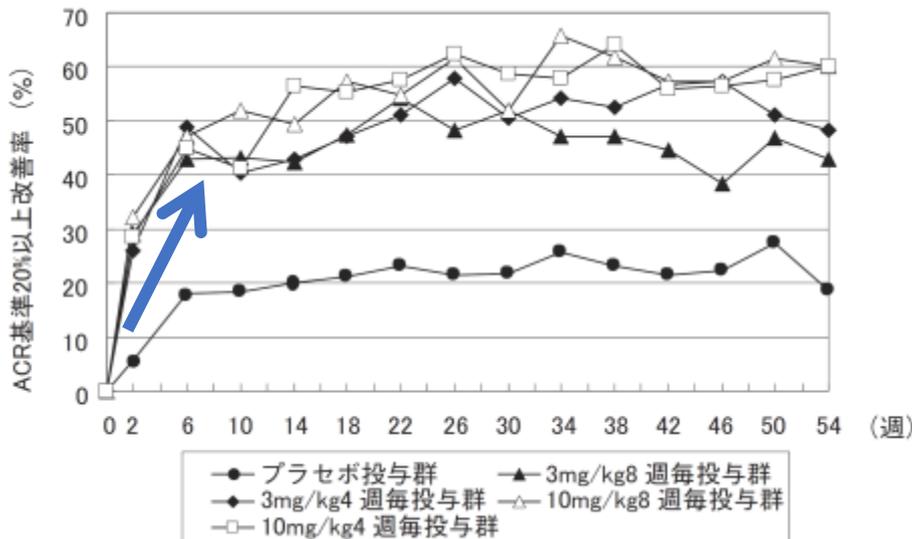
# バイオ医薬品の種類

すでに日本でバイオ後続品が承認されているバイオ医薬品

種類	分類	主な対象疾患
ホルモン	インスリン	糖尿病
	成長ホルモン	成長ホルモン分泌不全症性低身長症
	グルカゴン	低血糖
	ナトリウム利尿ペプチド	急性心不全
酵素	組織プラスミノゲン活性化因子	急性心筋梗塞、脳梗塞
血液凝固線溶系因子	血液凝固第Ⅷ因子	血友病A
	血液凝固第Ⅸ因子	血友病B
サイトカイン類	エリスロポエチン	腎性貧血
	インターフェロン	肝炎
	インターロイキン2	腎臓癌、血管肉腫
	G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)	癌化学療法による好中球減少症
抗体	抗CD20抗体	B細胞性非ホジキンリンパ腫
	抗EGF受容体抗体	乳癌、進行・再発の胃癌
	抗TNF- $\alpha$ 抗体	関節リウマチなど
ワクチン	HPV感染予防ワクチン	子宮頸癌

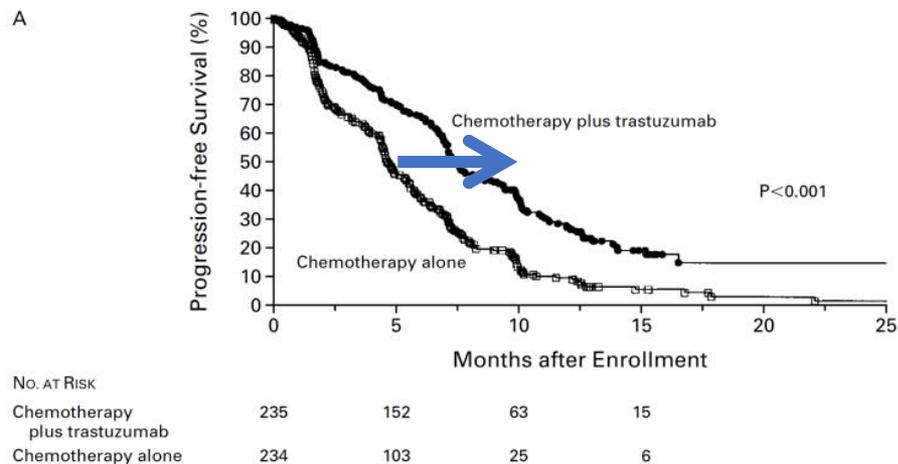
# バイオ医薬品の登場により、自己免疫疾患やがんの治療予後が劇的に改善した

リウマチ患者に対するレミケード（インフリキシマブ）の臨床効果



レミケード インタビューフォーム

乳がん患者に対するハーセプチン（トラスツズマブ）の臨床効果



無増悪生存期間（中央値）

ハーセプチン+化学療法：7.4 カ月、化学療法：4.6 カ月

p < 0.001, relative risk (95%CI): 0.51 (0.41-0.63)  
 Slamon DJ et al. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

# バイオ医薬品の製造

# バイオ医薬品

臓器抽出物  
血液・尿  
目的ポリペ  
プチド単離  
生成

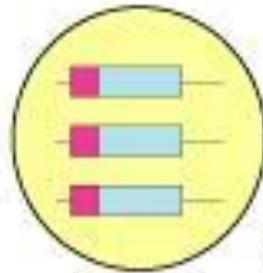
新規分子探索  
(生理活性タンパクや抗原の同定)



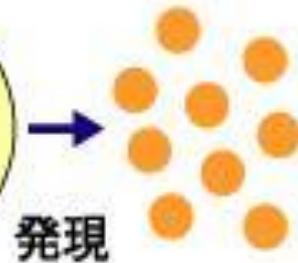
データベース



遺伝子  
組換え体



組換え  
タンパク



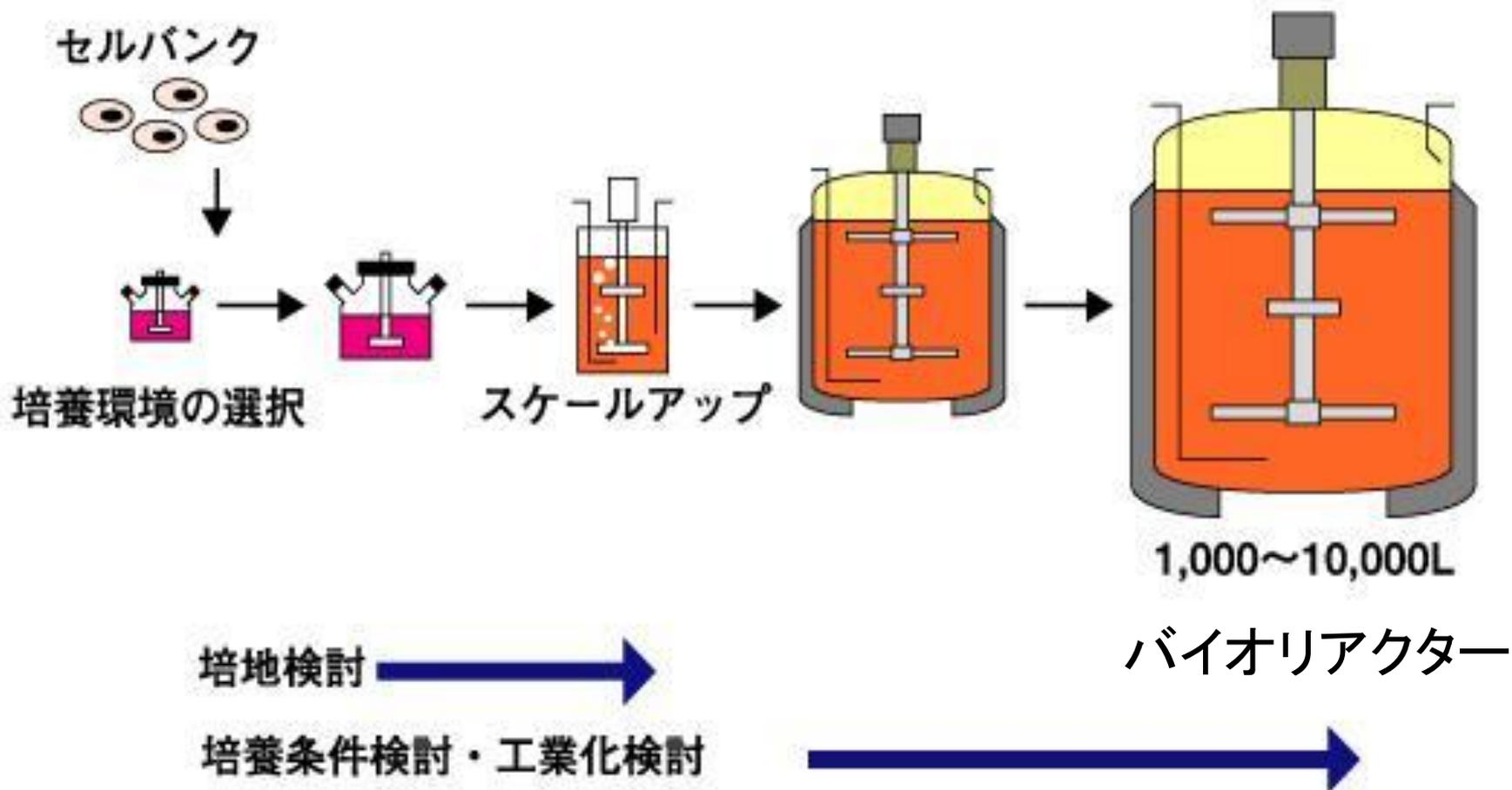
組換えタンパク評価

- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

大腸菌、酵母、動物細胞など

# 遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-2

## 医薬品生産のための動物細胞培養条件の検討とスケールアップ

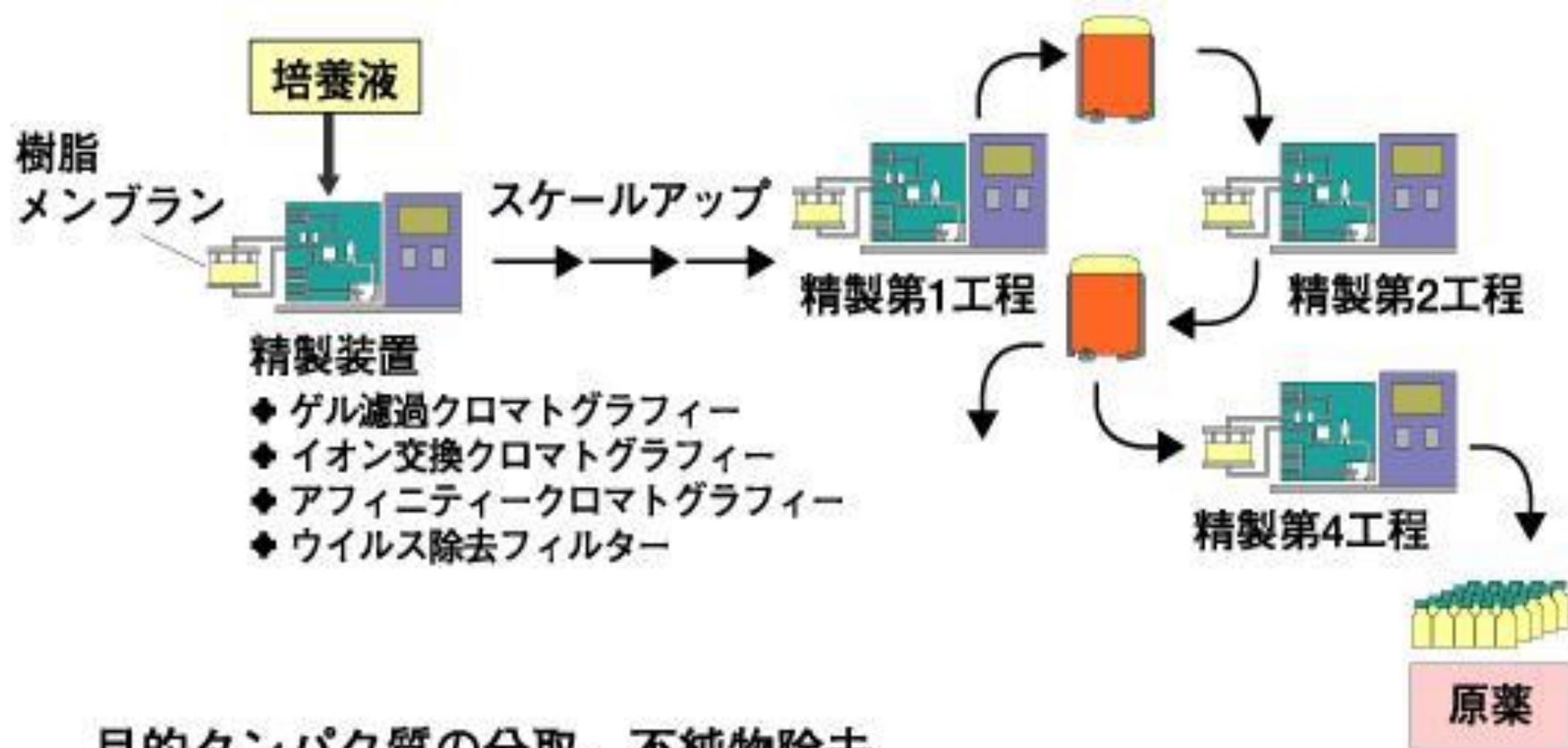


# バイオリアクター



協和発酵キリン資料より

# 【 遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-3 精製と不純物の除去



目的タンパク質の分取、不純物除去

精製条件検討、工業化検討

# バイオ医薬品の品質特性

バイオ医薬品は混合物であるため、不純物も構成成分

## 有効成分

- 目的物質
- 目的物質関連物質

目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持つ物質(生物活性あり)

## 不純物

### ・目的物質由来不純物

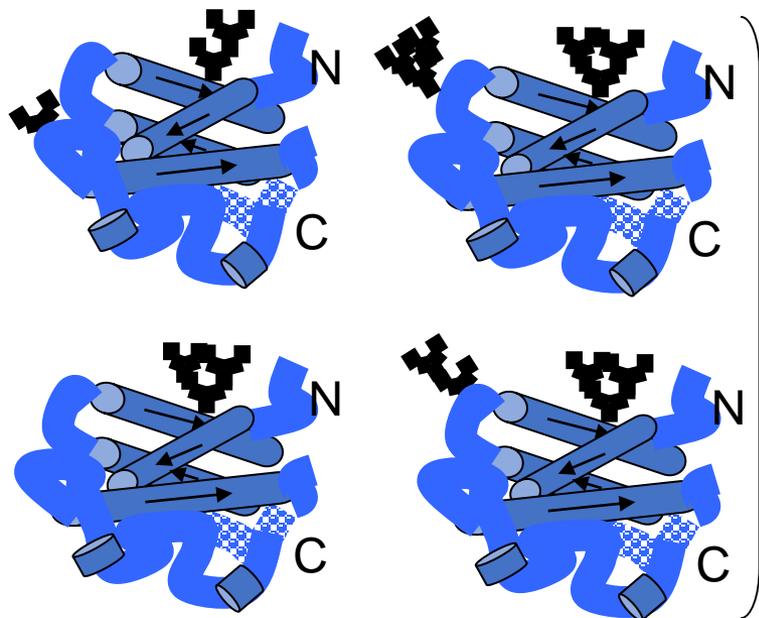
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物  
保存中の目的物質分解・変性物も含む

### ・製造工程由来不純物

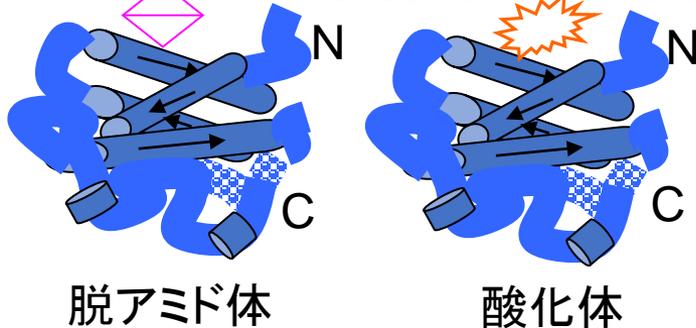
製造工程に由来する不純物。  
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

# バイオ医薬品の品質特性

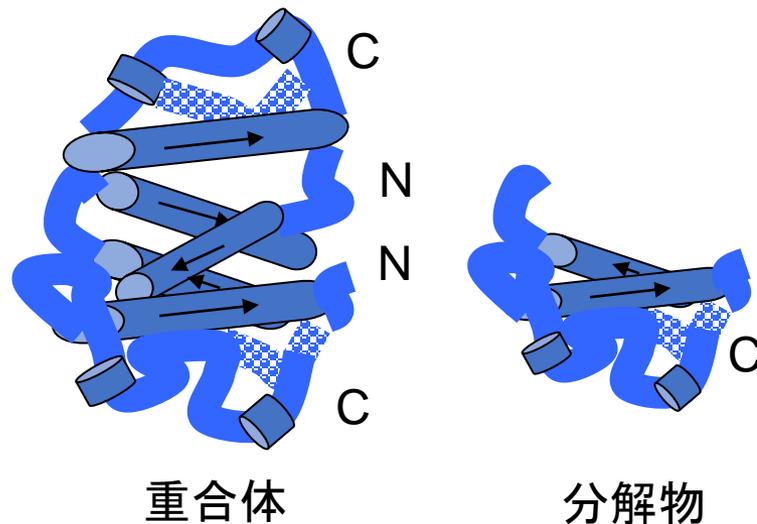
## 目的物質



## 目的物質関連物質

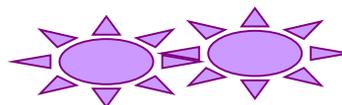
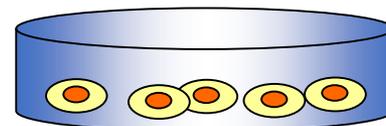


## 目的物質由来不純物



## 工場由来不純物

・宿主細胞蛋白質



感染因子など

# バイオ医薬品の主な品質試験

## 構造

アミノ酸配列

アミノ酸組成

N/C末端アミノ酸配列

ペプチドマップ

スルフトリ基, ディスルフト結合

糖組成

糖鎖構造

## 物理化学的性質

分子量

アイソフォーム

電気泳動

HPLC

分子学的性質

## 免疫化学的性質

ELISA (ELISA, ECL)

ウェスタンブロットリング

表面プラズモン共鳴

## 純度、不純物

ELISA

HPLC

電気泳動

## 生物活性

動物を用いたバイオアッセイ

細胞を用いたバイオアッセイ

## 混入汚染物質

ウイルス試験

マイコプラズマ試験

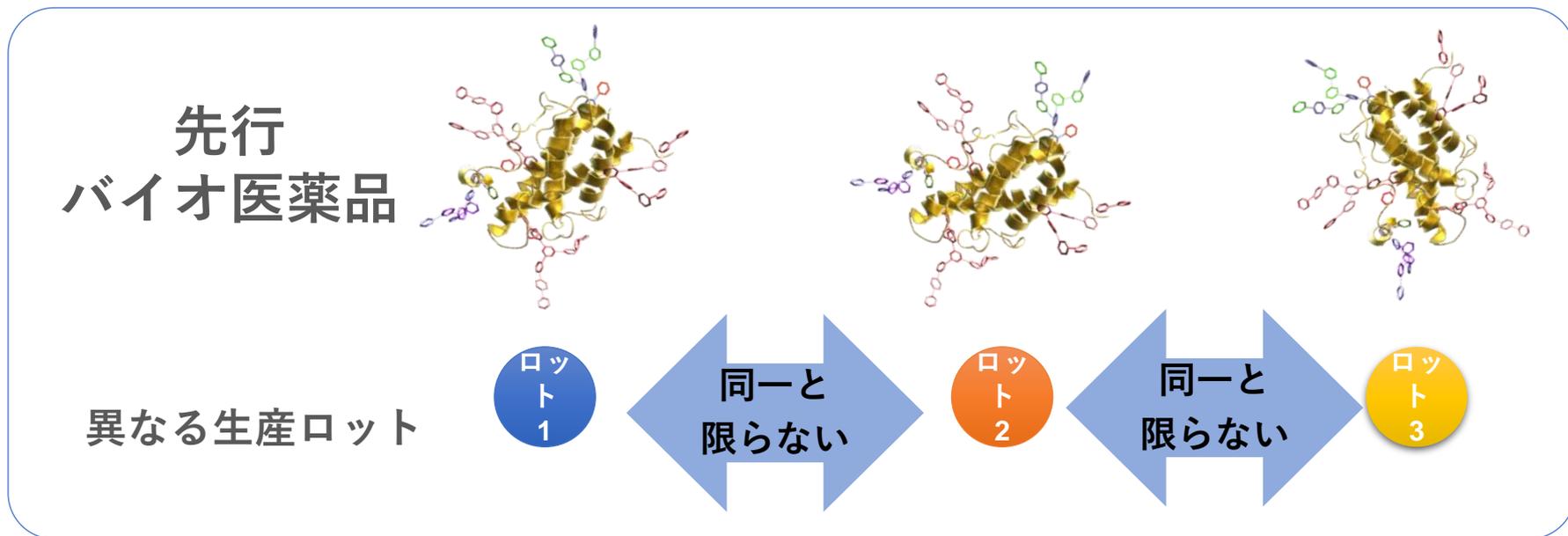
無菌試験

微生物限度試験

バイオ医薬品ハンドブック、日本PDA製薬学会バイオウイルス委員会編、じほう、2012より改変

さらに、バイオシミラーの開発時には、臨床試験を実施し（先行バイオ医薬品が対照薬）、市販後には製造販売後調査（使用成績調査）を実施して、有効性安全性に差がないことを確認する

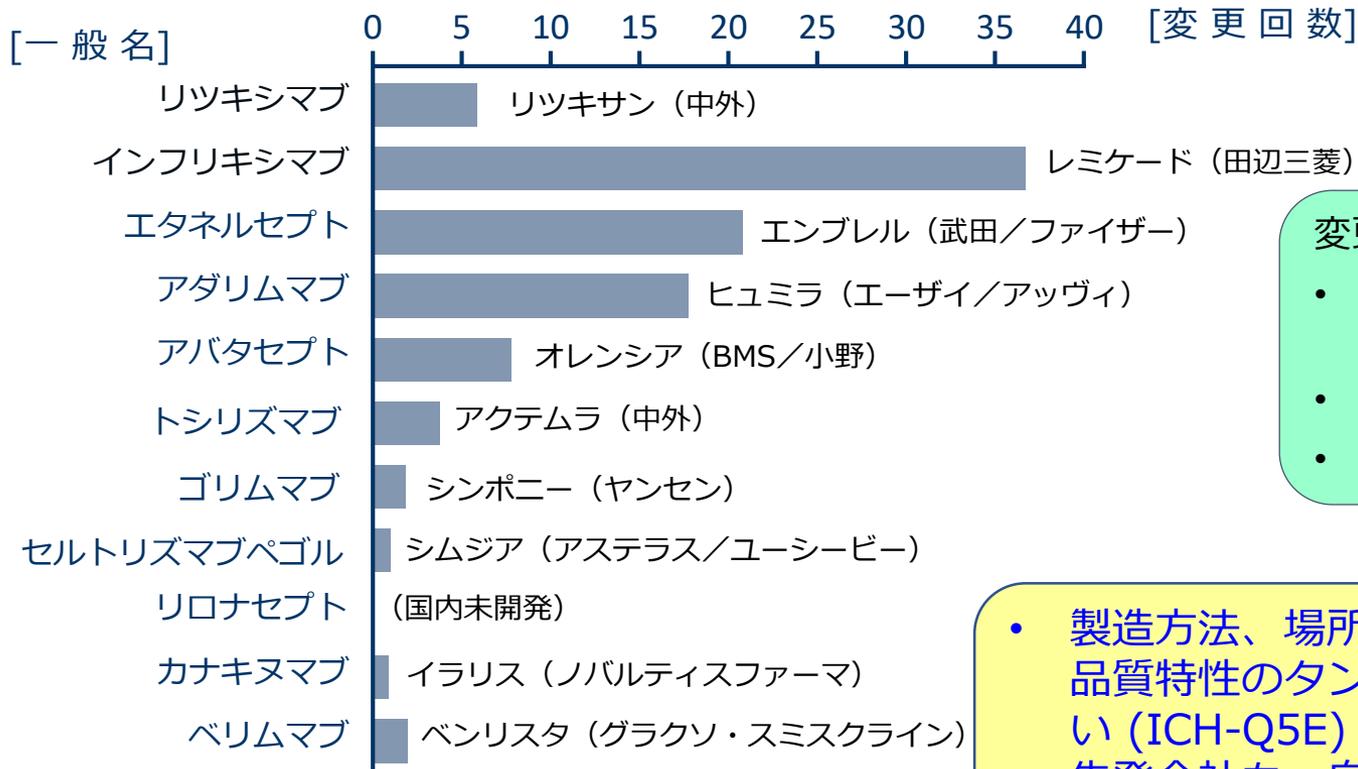
# バイオ医薬品の特性上、 同じ製造工程であっても全く同一にはなり得ない



先発バイオ医薬品も生産ロットごとに若干異なる

# バイオ製剤の製法は承認後に、頻繁に変更されている (コスト削減、収率向上等のため)

## モノクローナル抗体（先行バイオ医薬品）承認後の製造方法の変更回数



変更の理由、例えば、

- 細胞培養に用いる培地の製造業者を変更
- 新しい精製工程に変更
- 新しい製造場所に移管

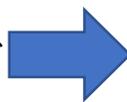


- 製造方法、場所等を変更すると同じ品質特性のタンパク質は製造できない (ICH-Q5E)
- 先発会社も、自社品のバイオシミラーを製造していることになる。

Source: C Schneider, Ann Rheum Dis March 2013 Vol 72 No 3  
(from MabThera, authorised on 2 June 1998 for the initial authorisation in oncology, to Benlysta, licensed on 13 July 2011)を改変

# バイオ医薬品の特性は、 製造工程の変更に伴って変化しうる

生産効率の向上や、製剤の品質向上を目的として、バイオ医薬品では販売後も製造工程の改良を行う

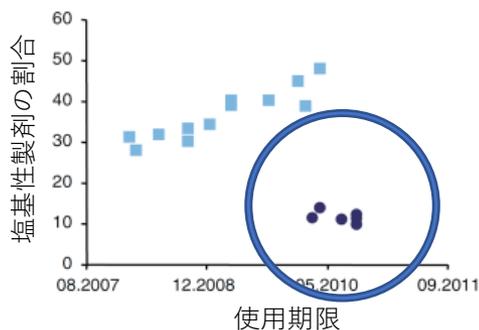


製剤の特性や生物活性に変化が生じる

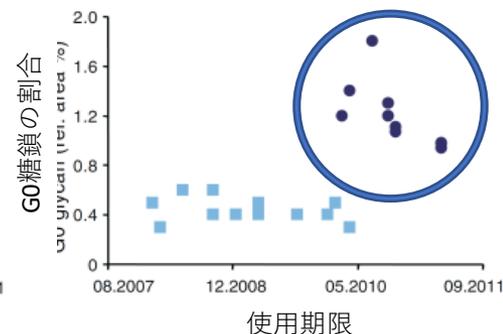
**A**



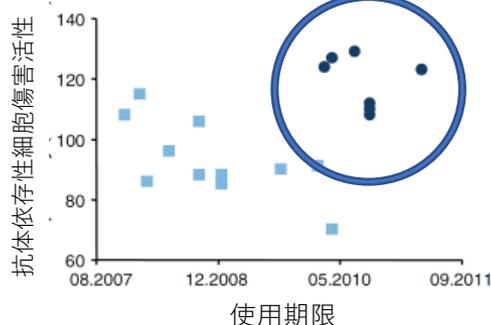
**b** 塩基性製剤の割合



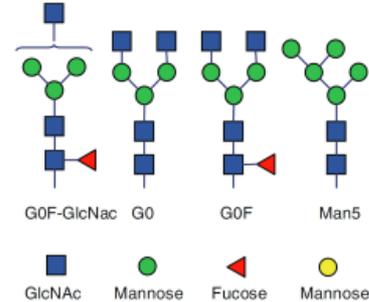
**d** 糖鎖構造



**c** 生物活性



**f**



バイオ医薬品の製造工程変更前後の品質は、  
ICH Q5Eガイドラインにしたがって担保されている

## 同等性／同質性

**同等性／同質性 = Comparabilityの日本語訳**

- ✓ 質的, 量的に同じ, という意味を持つ.
- ✓ 製法変更前後の品質・有効性・安全性の評価に関するQ5Eガイドラインの日本語版作成の際に, 作られた言葉.

ICH Q5E

生物薬品の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について

同等性／同質性とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。



Q5Eは、同じ製造販売企業が行う製法変更に関するガイドライン

4

(解説)

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)の略称  
ICH-Q5E: 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ともなう同等性/同質性評価 (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0045.html>)

石井明子. バイオシミラーの現状と課題 東薬工セミナー 2015年12月7日

ということとは・・・  
バイオ医薬品も結局は  
バイオシミラー？



似た者同士

# パート 2 バイオシミラーとは？

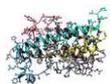
バイオ医薬品の後続品

2015年から、バイオ医薬品が  
続々と特許切れを迎える

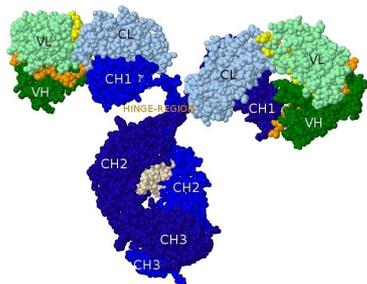


2015年問題

# 2015年頃を境に、特許切れを迎えるバイオ医薬品が多くなり、バイオシミラーへの注目が高まっている



2015年



一般名	製品名	主な対象疾患	独占権喪失 (年)	
			米国	日本
エポエチンアルファ	エポジェン	腎性貧血	2012-2015	失効
フィルグラスチム	ニューポジェン	好中球減少症ほか	2010-2017	失効
ダルベポエチンa	ネस्प	腎性貧血	2012-2015	2019
インターフェロンb-1a	アボネックス	多発性硬化症	2011-2015	失効
エタネルセプト	エンブレル	関節リウマチほか	2011-2019	2015
ラニビズマブ	ルセンチイス	加齢黄斑変性症	2011-2017	2021
リツキシマブ	リツキサン	非ホジキンリンパ腫	2013-2019	2013-2018
トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌ほか	2013-2018	2011-2014
ベバシズマブ	アバスチン	結腸/直腸癌ほか	2013-2018	2018-2023
インフリキシマブ	レミケード	関節リウマチ/クローン病ほか	2014	2014-2020
アダリムマブ	ヒュミラ	関節リウマチ/クローン病ほか	2017	2018-
セツキシマブ	アービタックス	結腸/直腸癌	2015	2016-

2010年世界市場売上上位20位以内品目

# 国内バイオシミラーの主な開発・販売状況 (企業発表)

日刊薬業

Answers News(<http://answers.ten-navi.com/pharmanews/6344/>)より編集改変

状況	一般名	先行品名	効能	企業名
販売中	ソマトロピン	ジェノトロピン	成長ホルモン剤	サンド
	エポエチンアルファ	エスポー	造血薬 (EPO製剤)	キッセイ薬品、JCR
	フィルグラスチム	グラン	造血薬 (G-CSF製剤)	持田製薬/富士製薬、日本化薬/テバ製薬、サンド/沢井製薬
	インフリキシマブ	レミケード	抗リウマチ薬	日本化薬
	インスリングルアルギン	ランタス	糖尿病薬	日本イーライリリー/日本ベーリンガーインゲルファハイム、富士フィルムファーマ
承認申請	インフリキシマブ	レミケード	抗リウマチ薬	日医工
開発中	インフリキシマブ	レミケード	抗リウマチ薬	ファイザー
	アダリムマブ	ヒュミラ	抗リウマチ薬	ファイザー、協和富士バイオ、持田製薬
	エタネルセプト	エンブレル	抗リウマチ薬	第一三共、陽進堂/ルピン、持田製薬、サンド
	トラスツズマブ	ハーセプチン	抗がん剤	ファイザー、日本化薬、日医工、Meiji Seikaファルマ
	リツキシマブ	リツキサン	抗がん剤	サンド・協和発酵キリン、ファイザー、日医工
	ベバシズマブ	アバスチン	抗がん剤	協和富士バイオ、第一三共、ファイザー
	ダルベポエチンアルファ	ネスプ	造血薬 (EPO製剤)	日医工、キッセイ薬品/JCR、三和化学、富士製薬

2016年7月現在

# バイオ後続品（バイオシミラー）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である

※先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

- 低分子の化学合成医薬品で用いられる「後発医薬品（ジェネリック医薬品）」と区別され、「バイオ後続品」という名称が用いられる
- 欧州では、「類似の」という意味の「シミラー（Similar）」をつけて、「バイオシミラー」と呼ばれる

# バイオシミラーとは？

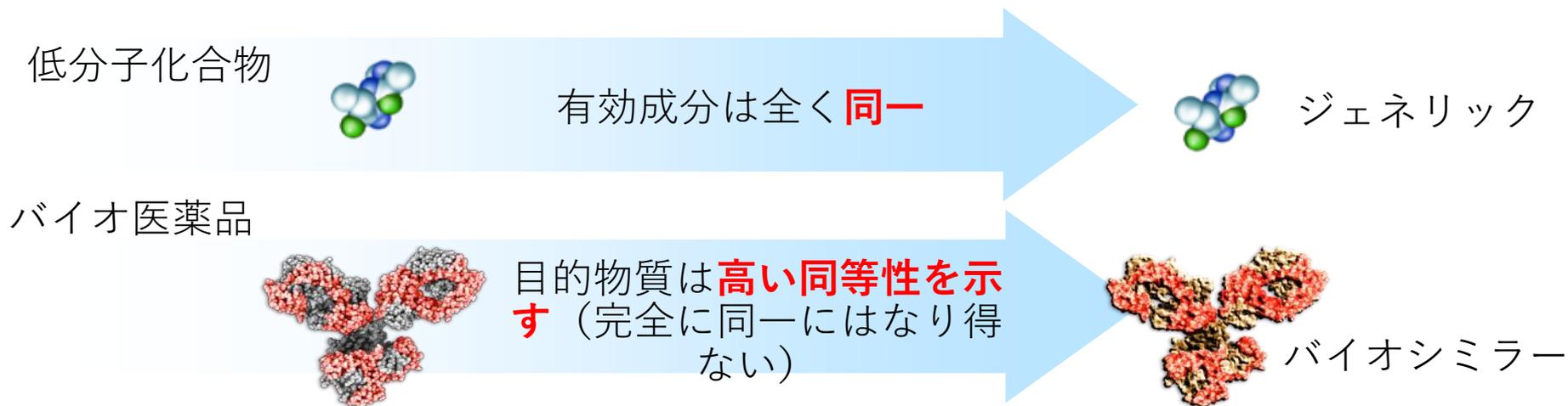
- 特許期間、再審査期間が満了した先行バイオ医薬品の後続品
- 同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品
- 免疫原性の問題など、ジェネリック医薬品には無い要素があることから、製造販売後調査が求められる
- 薬価は先行バイオ医薬品の70%（臨床試験の充実度に応じて10%を上限に加算）で算定される

（解説）

免疫原性：一般的に、抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼ぶ。バイオ医薬品は抗原として作用し、治療した患者で抗体の産生が誘導される場合があり、場合によっては有効性・安全性に悪影響を及ぼす可能性があるため、バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するためには、免疫原性について十分に理解し、評価することが重要。

（国立医薬品食品衛生研究所 <http://www.nihs.go.jp/dbcb/immuno2103e.htm>）後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

# バイオシミラーはジェネリックとは異なる性質を有しており、開発プロセスも異なる



	ジェネリック	バイオシミラー
成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効成分、投与経路などが同一</li> <li>添加剤は異なることがある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子配列は同一</li> <li>宿主細胞や製造方法が異なるため、目的物質は完全に同一ではない</li> </ul>
開発要件	<ul style="list-style-type: none"> <li>生物学的同等性試験を実施する</li> <li>有効成分の体内動態が同一プロファイルであることを確認して、同等性を保証する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発段階で各種の比較試験が必要</li> <li>品質特性解析、非臨床試験、臨床試験での同等性／同質性を証明する</li> </ul>
製造販売後調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後調査は通常行われない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>科学的にデザインされた計画に基づく製造販売後調査を求められることが多い</li> </ul>

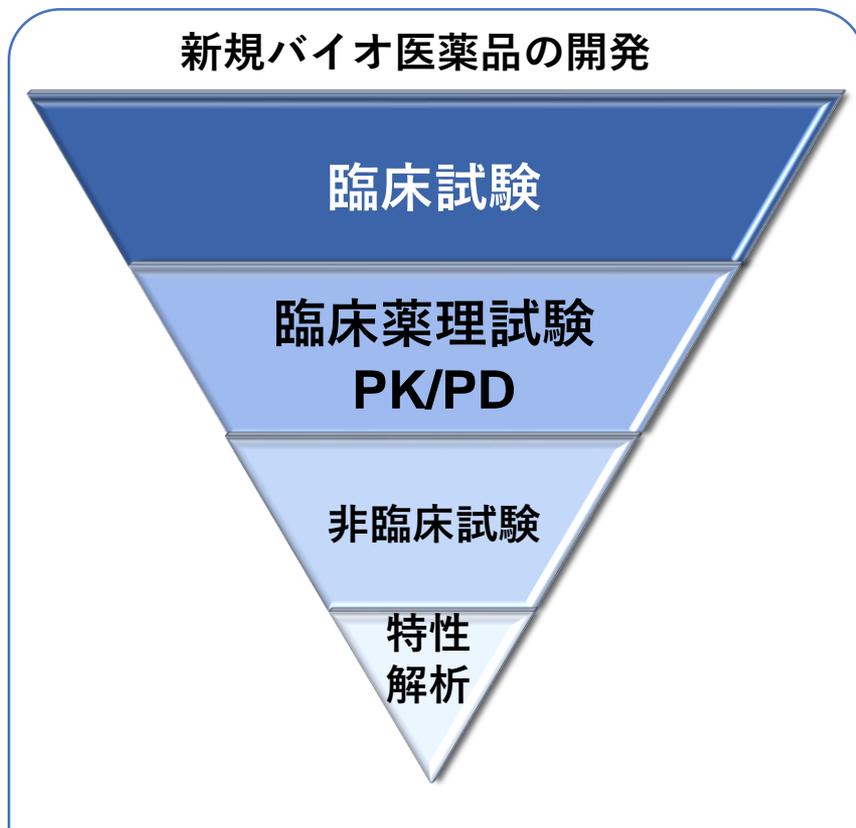
# バイオシミラーには新薬のように臨床試験が必要

バイオ後続品とは、既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品をいう。

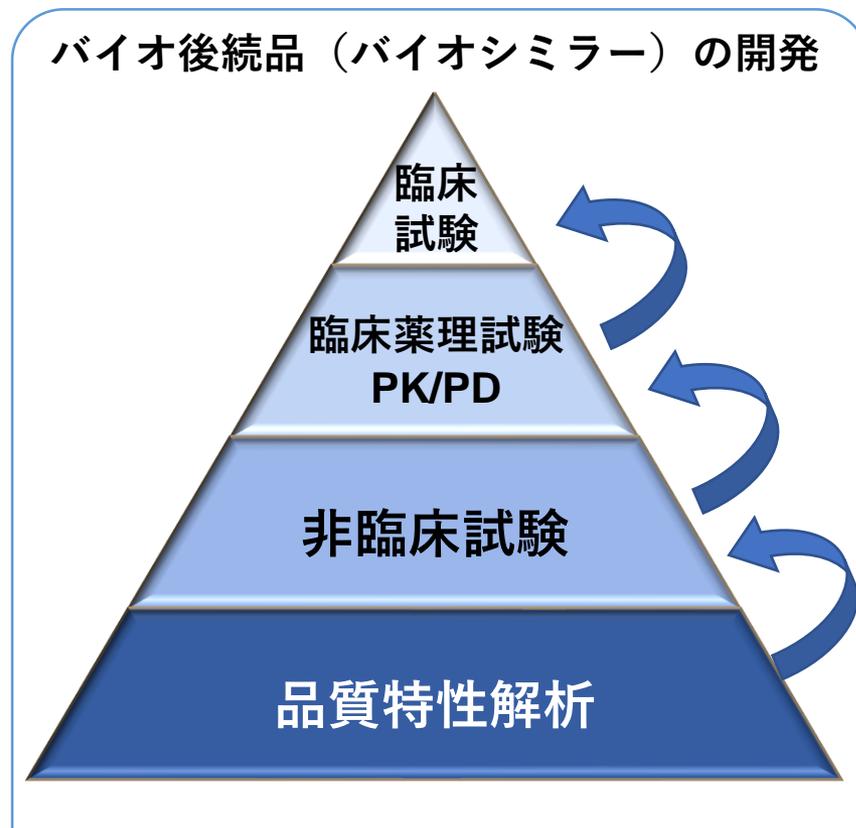
承認申請資料		新有効成分含有医薬品	バイオ後続品	後発医薬品
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○	× △ ○
ハ. 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ○ ○	○ △ △	× × ○
ニ. 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理	○ ○ △	○ × ×	× × ×
ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄、 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	○○○○○ × △	△△△△△ × △	××××× ○ ×
ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性、2. 反復投与毒性、 3. 遺伝毒性、4. がん原性、5. 生殖発生毒性、 6. 局所刺激性、7. その他	○○ ○△○ △△	△○ ××× △△	×× ××× ××
ト. 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×

○: 添付    ×: 添付不要    △: 個々の医薬品により判断

バイオシミラーの同等性／同質性を証明するため、品質特性解析に重点を置いて段階的に評価する



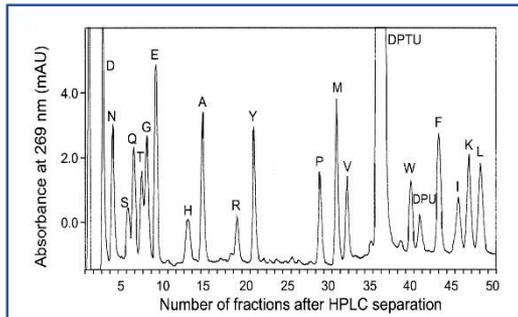
- ✓ 新規バイオ医薬品の開発では、健常人や患者を対象とした**臨床試験**で、医薬品の有効性と安全性を証明することに最も重点が置かれる



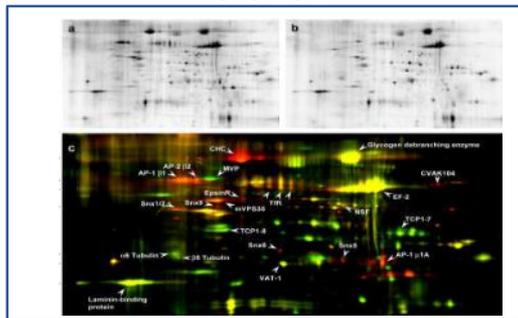
- ✓ バイオシミラーの開発は、新規バイオ医薬品の開発の考え方とは異なる
- ✓ **品質特性解析**に重点が置かれる
- ✓ **有効性や安全性が同等であることを**、薬理試験、臨床試験で段階的に検証する

# 最新の分析技術により、先行品との品質特性の同等性を厳密に評価することが可能となった

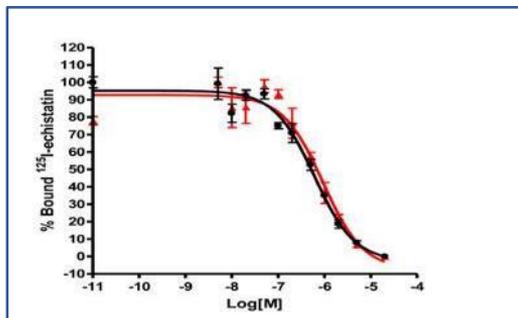
## 一次配列



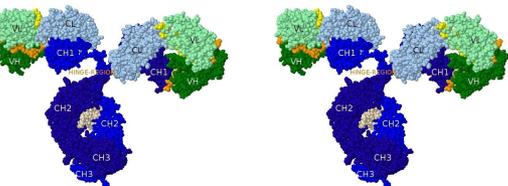
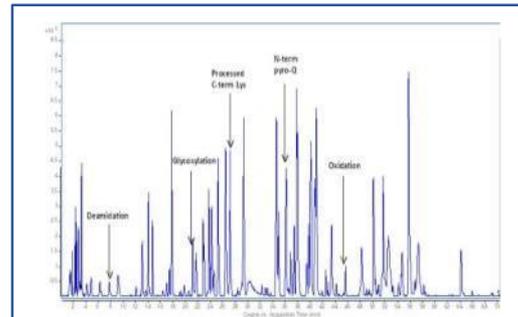
## 不純物



## 標的分子への結合



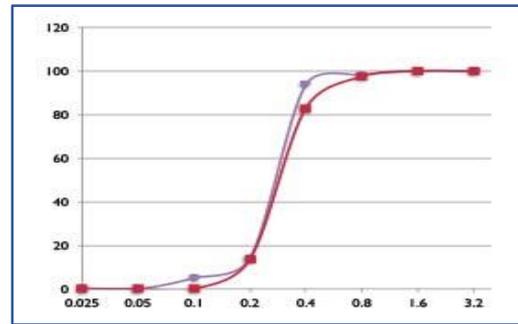
## 高次構造



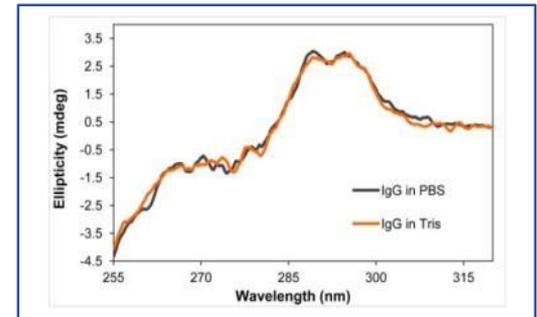
## 先行バイオ医薬品

## バイオシミュラー

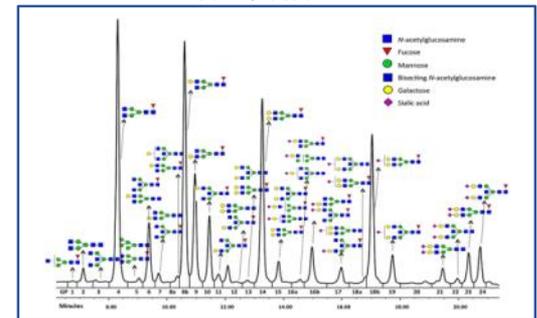
## 生物活性



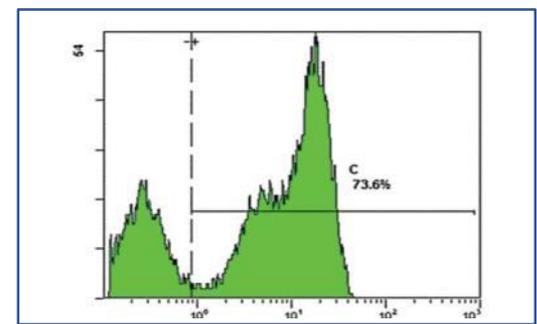
## ペプチドマッピング



## 糖鎖構造



## 細胞毒性



# バイオシミラー開発にかかる期間やリソースは 新薬に近く、投資を喚起させる市場環境が必要！

	バイオシミラー	新規バイオ医薬品	ジェネリック医薬品
開発投資 	200-300億円	1000-1800億円	2-3億円
開発期間 	7-8年	8-10年	2-3年
承認申請に必要な 症例数 	500例	800-1000例	20-50例
製造販売後調査を 含む医薬品安全性 監視 	必要	必要	不要

バイオシミラーの品質維持および安定供給のため、承認要件や薬価制度（先行バイオ医薬品の7割）は現状を維持すべき

# バイオ後続品の同等性・同質性

- 同等性、同質性

- バイオ後続品は、生体由来の医薬品であり、有効成分の特性、分析手法の限界等により、既存薬との有効成分の同一性等を実証することは困難
- そのため、指針においても「先行バイオ医薬品」と品質特性が全く同じものではないとされる

- 同等性・同質性の評価の目標

- 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ことを示すことと明記されている。

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

2009年にバイオシミ  
ラーガイドラインが  
発出

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

バイオテクノロジー応用医薬品については、化学合成医薬品と異なり既存薬との有効成分の同一性を実証することが困難である。

一方、バイオテクノロジー応用医薬品に関する製法及び解析技術等の進歩にともない、諸外国においても、バイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品としてバイオ後続品の開発が進められている。

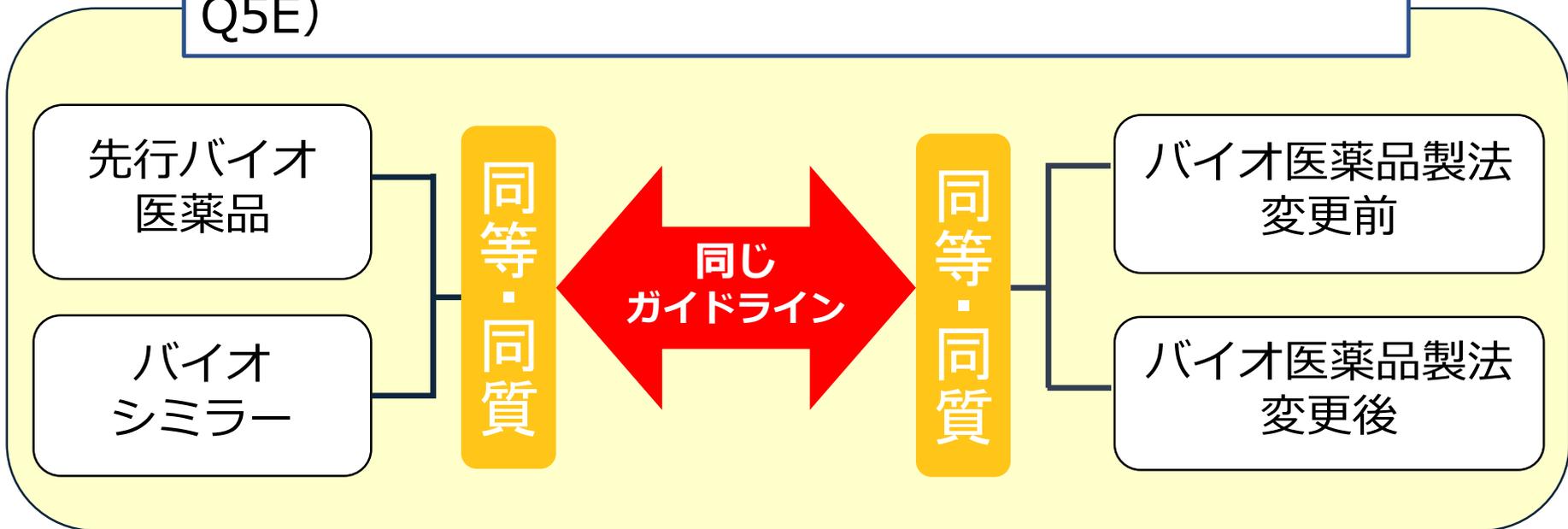
このような技術の進歩等を踏まえ、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」（主任研究者 川西徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において検討を行ってきたところである。

今般、研究結果を踏まえ、別添のとおり「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「本指針」という。）をとりまとめたので、下記

# ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)のガイドライン

ICH：日米EUの規制当局による新薬承認審査の基準を統一化し、承認審査に必要な各試験等を標準化、共有化を目的としている。

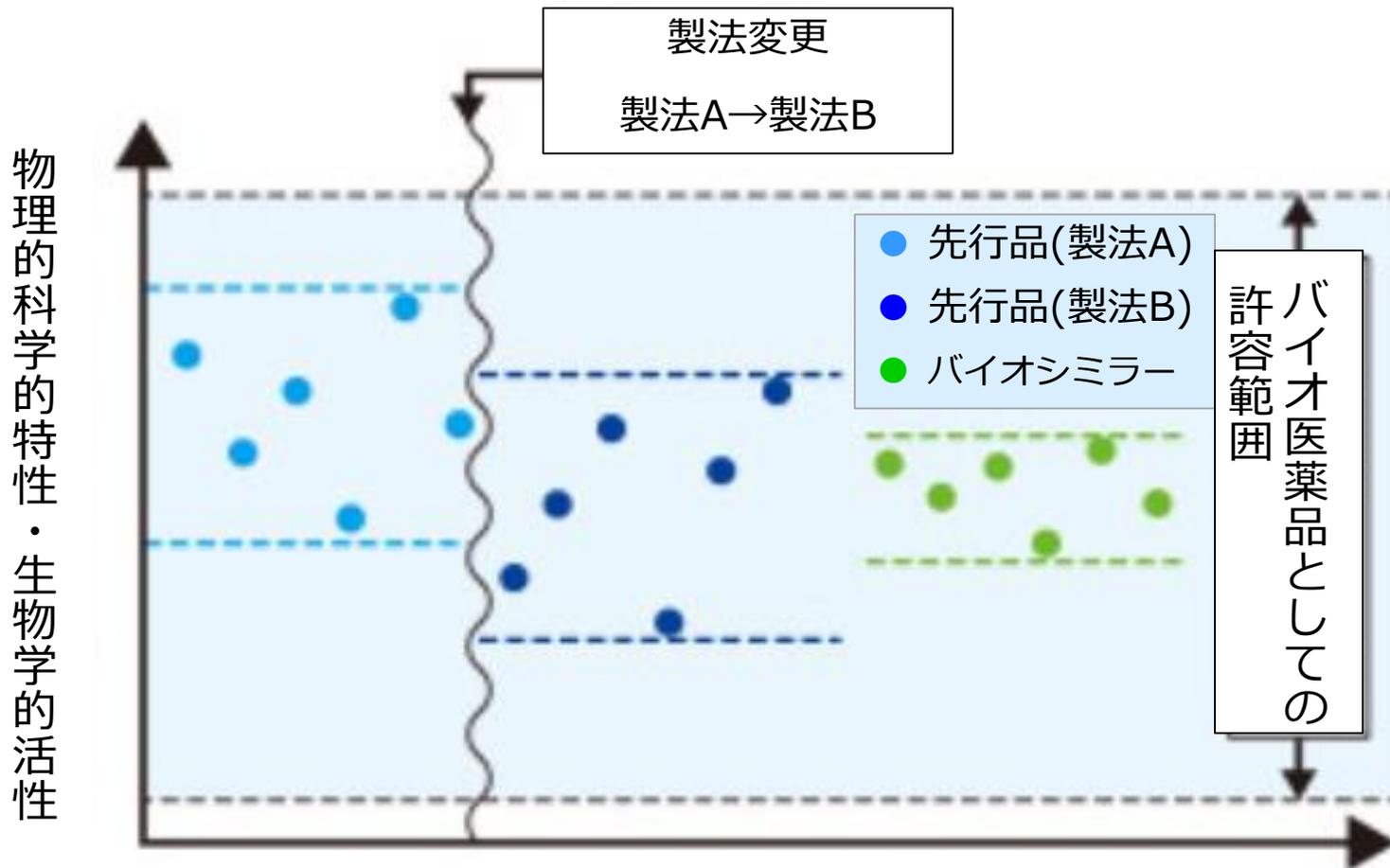
バイオ製剤（応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価（ICH-Q5E）



先行バイオ医薬品とバイオシミラー、バイオ医薬品の変更前後の同等性/同質性評価は**同じガイドライン**で評価されている。

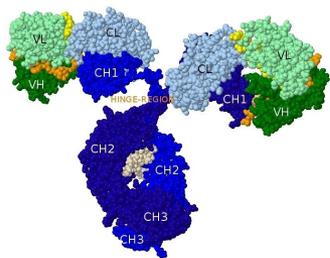
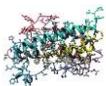
# バイオ医薬品の変動性とバイオシミラー

先行バイオ医薬品内のばらつき、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの差、バイオシミラー内のばらつきは、全てバイオ医薬品としての許容範囲内にある



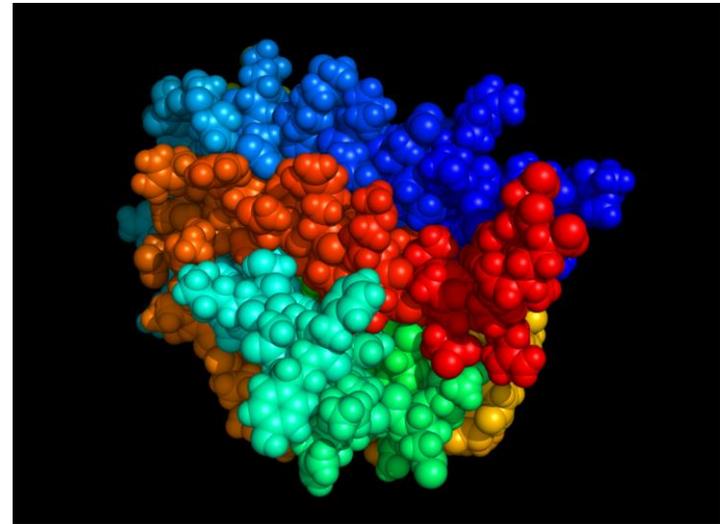
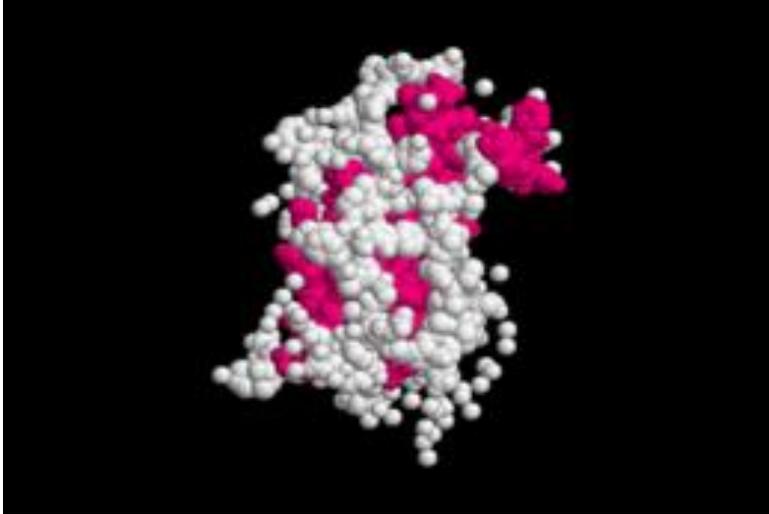
# 日本でもすでに5成分のバイオシミラーが承認取得済み

バイオ後続品	先行バイオ医薬品	承認日	企業	主な適応症
ソマトロピンBS	ジェノトロピン	2009.6.22	サンド	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症等
エポエチンアルファBS	エスポー	2010.1.20	JCR	腎性貧血等
フィルグラスチムBS	グラン	2012.11.21	富士製薬 ／持田	好中球減少症等
		2013.2.28	日本化薬 ／テバ製薬	好中球減少症等
		2014.3.24	サンド	好中球減少症等
インスリングルラルギンBS	ランタス	2015.1.19	イーライリリー	糖尿病
		2016.3.28	富士製薬	糖尿病
インフリキシマブBS	レミケード	2014.7.4	セルトリオン ／日本化薬	関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎等



# 現在市場に出ているバイオ後続品

- ヒト成長ホルモン
  - 191アミノ酸、分子量 2200
  - 2009年
- エリスロポエチン
  - 166アミノ酸 分子量 34000
  - 2010年

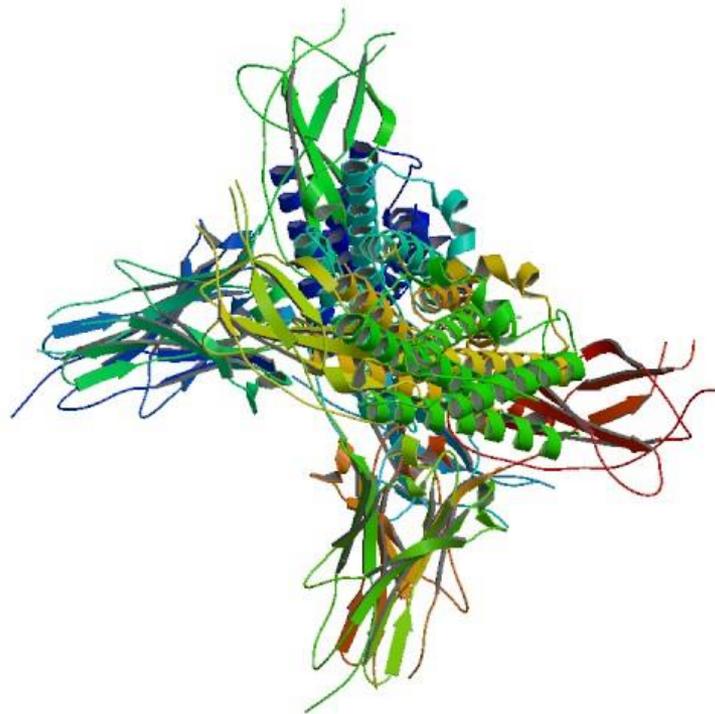


# 現在市場に出ているバイオ後続品

フィルグラスチム(顆粒球コロニー刺激因子)

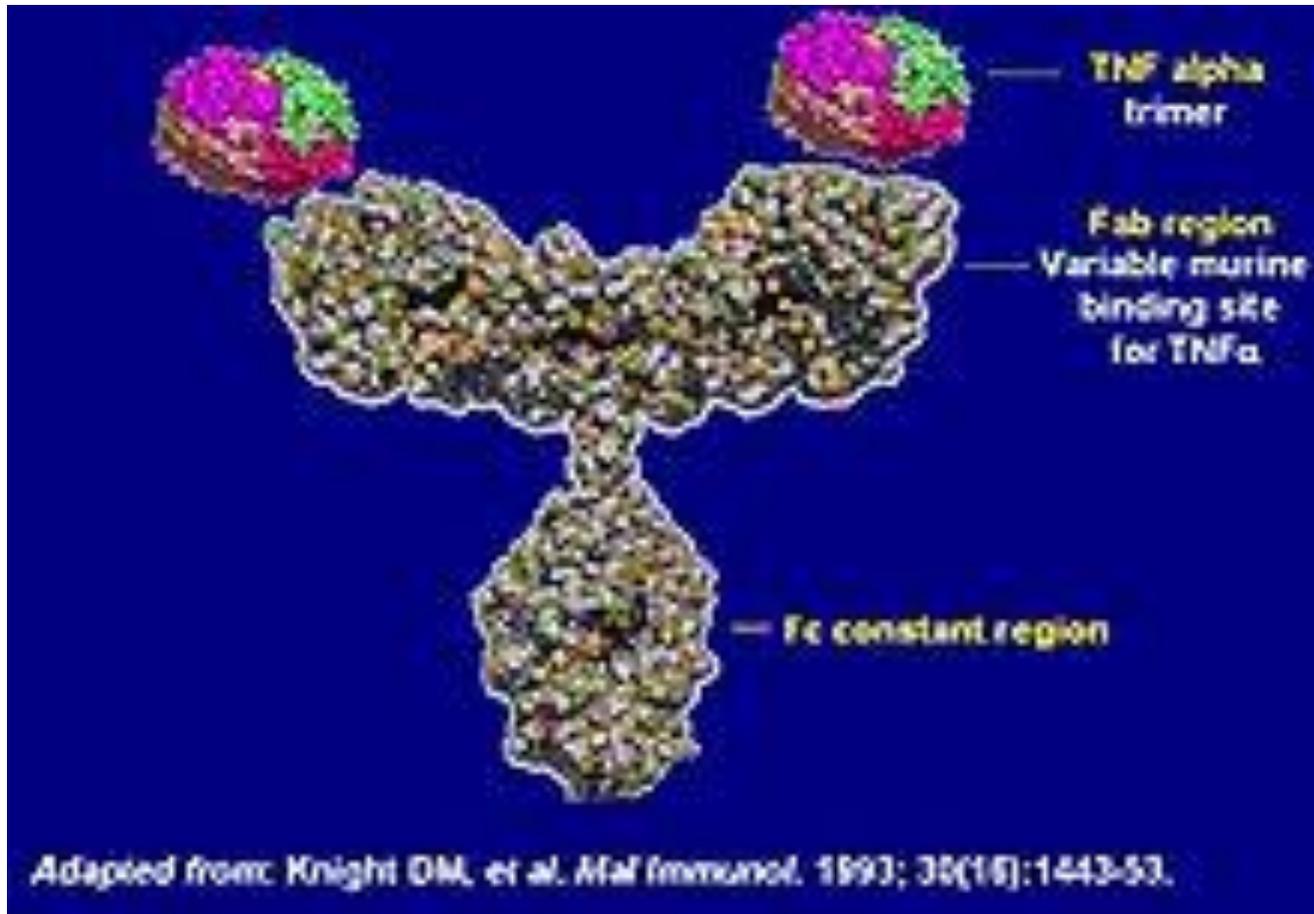
175個のアミノ酸、分子量:約18,799

2013年

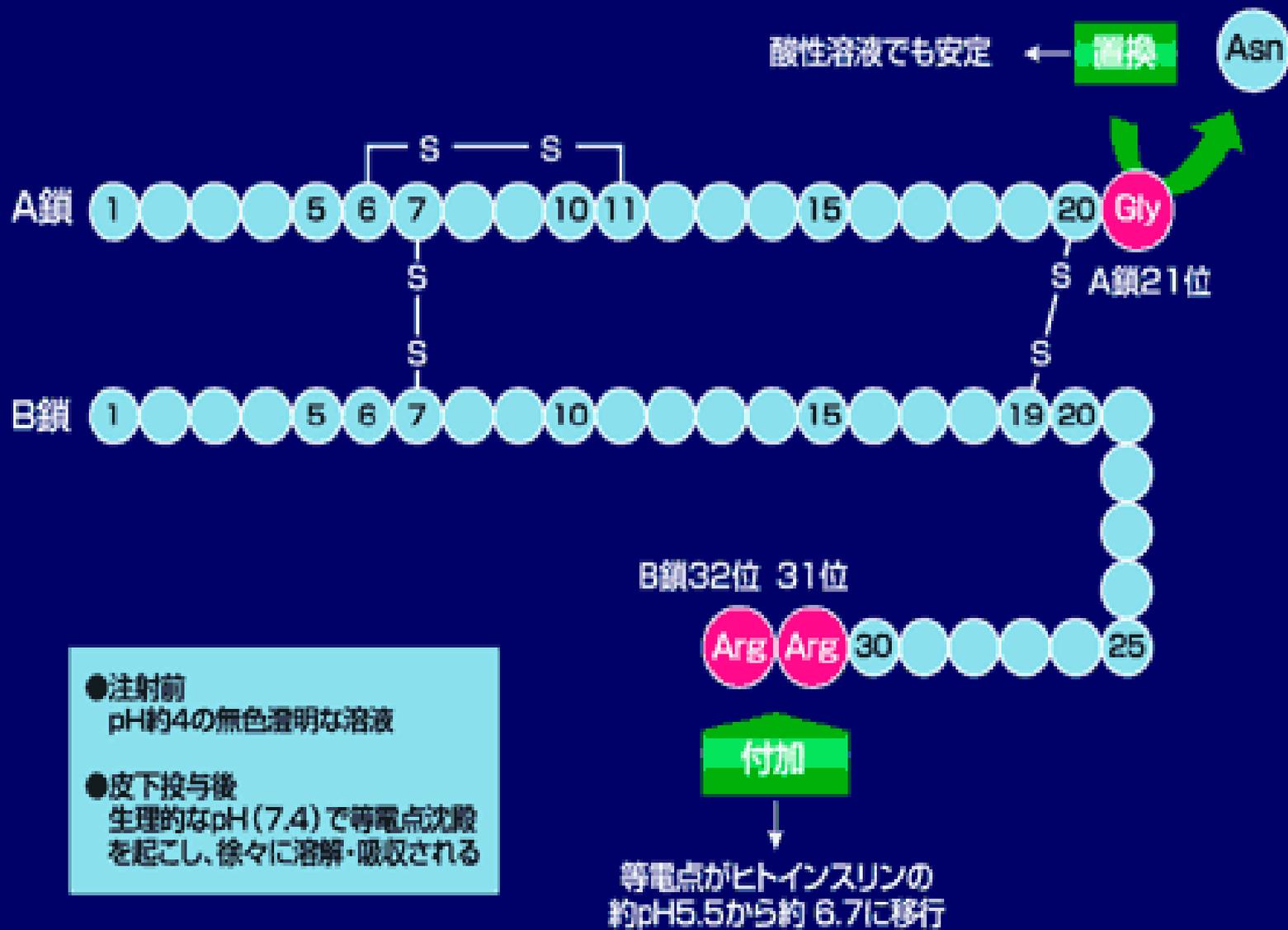


# インフリキシマブ

- TNF $\alpha$ モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



# グラルギンの製剤設計



# 日本におけるバイオシミラー（BS）の 薬価算定

承認申請項目	先発品	BS	後発品
薬物動態	○	○*	同等性試験
臨床試験	○	○*	×
薬価	100%	70~77%	70%

※：一部不要

## バイオシミラーの薬価算定

先行バイオ医薬品の0.7倍を基本として、患者を対象に実施した臨床試験の充実度に応じて、10%を上限として加算する

現時点のエビデンスからは、先行品と同等の  
治療効果が示されている

- リウマチ患者において、レミケードからインフリキシマブバイオシミラーに切替えて1年間経過観察した結果、効果と安全性が維持された（グローバル第三相延長試験）
- 炎症性腸疾患患者において、インフリキシマブバイオシミラーの有効性かつ高い安全性が示された（韓国、製造販売後調査）
- クロウン病および潰瘍性大腸炎の患者において、レミケードからインフリキシマブバイオシミラーに切替えた場合も、安全性は保たれた（オランダ、市販後観察研究）

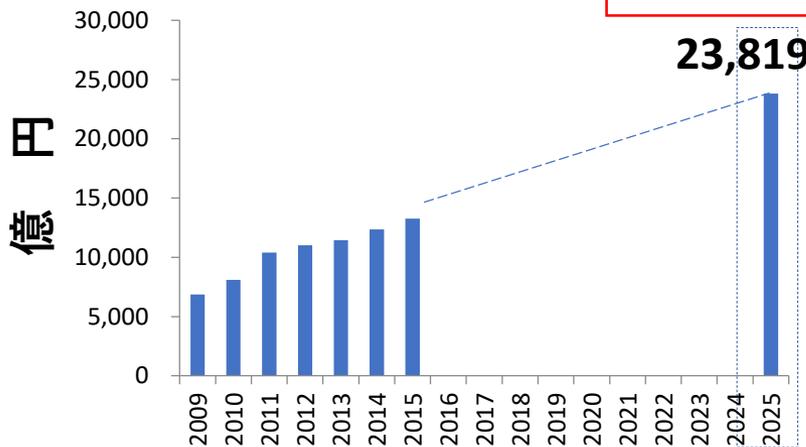
Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 2016;Apr 29

Park SH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(suppl 1):35-44.

Smits LJ, et al. Clinical Outcomes Following a Switch from Remicade® to the Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2016 Apr 19.

バイオ医薬品の薬剤費は今後も増え続ける傾向にあり、  
 バイオシミラーへ切替えることにより、  
 3000億円を超える薬剤費削減効果が期待できる

### バイオ医薬品費用推移予測



**2025年には  
約2.4兆円**

**バイオシミラーへ  
切替えた場合の  
薬剤費削減効果  
試算 (2025年時  
点)**

- 60%分が特許切れと仮定
- 数量比率が薬価比率と同様と仮定
- バイオシミラーは先行医薬品の70%の薬価と仮定

バイオシミラー  
浸透率 薬剤費削減額

80% → **3,430 億円**

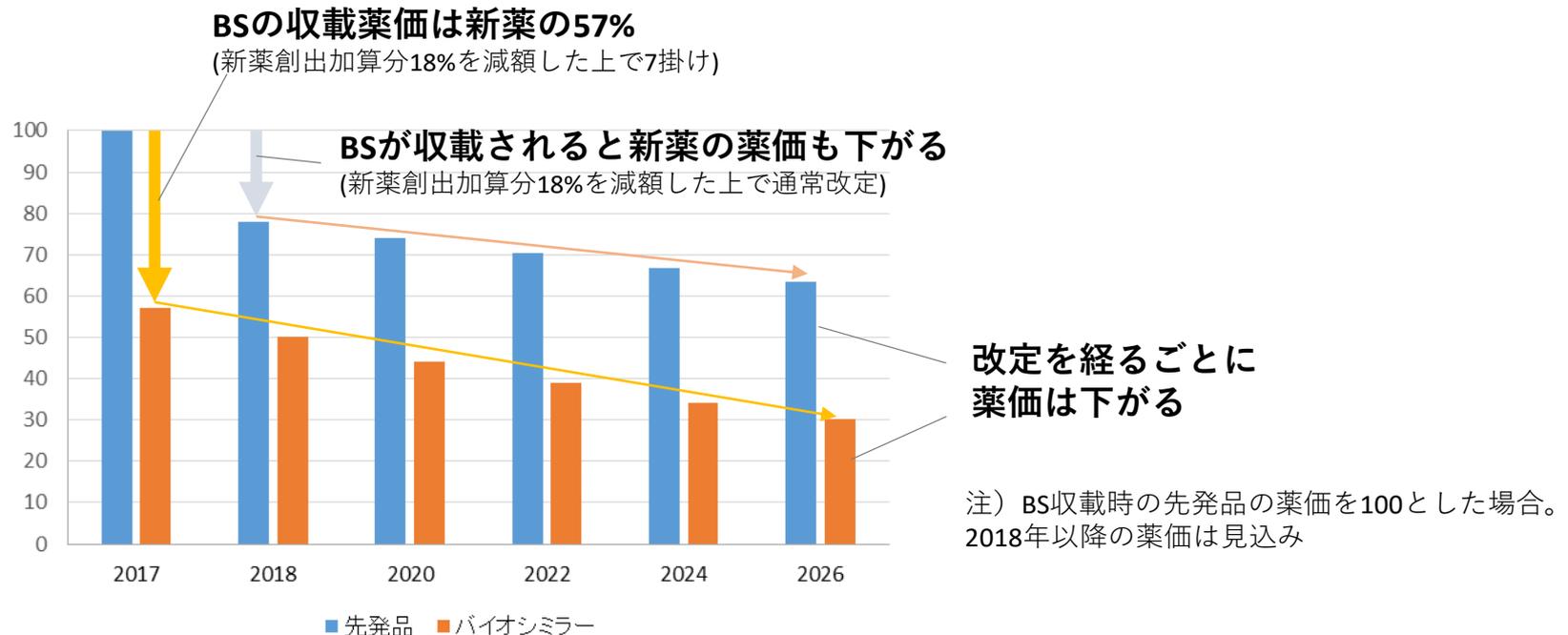
50% → **2,140 億円**

30% → **1,290 億円**

# バイオシミラー(BS)の保険収載の財政効果 — 薬価への影響 —

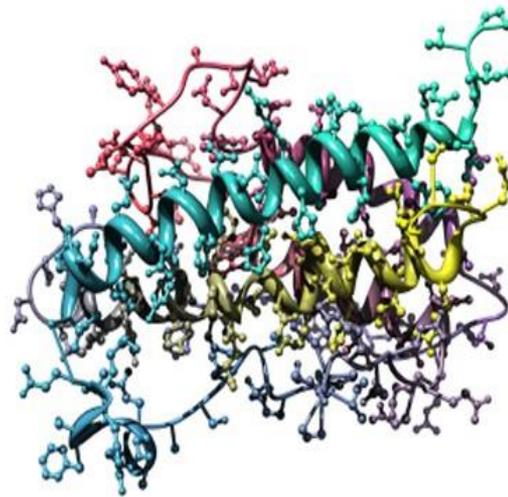
- 先発品薬価への影響
  - 新薬創出等加算の累積加算額を返還するとともに、以降は通常薬価改定を受ける
- バイオシミラー(BS)の薬価
  - 収載薬価は、新薬創出等加算の累積加算額を控除した額の7割となり、以降は通常薬価改定を受ける

## 事例A：先発品が4回新薬創出加算を受けた後、BSが収載された事例



# パート 3

バイオシミラー普及を阻む3つのカベ

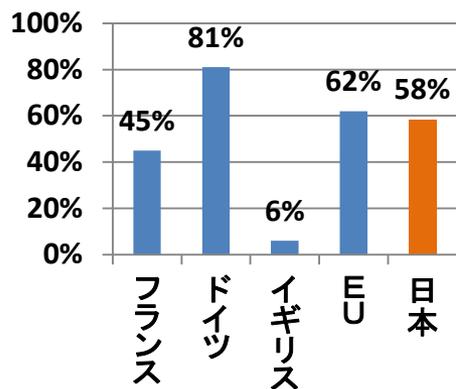


成長ホルモン

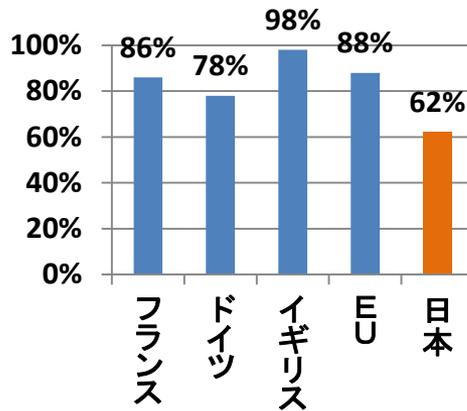
# バイオシミラー浸透率の日欧比較

(2016年 / 数量ベース)

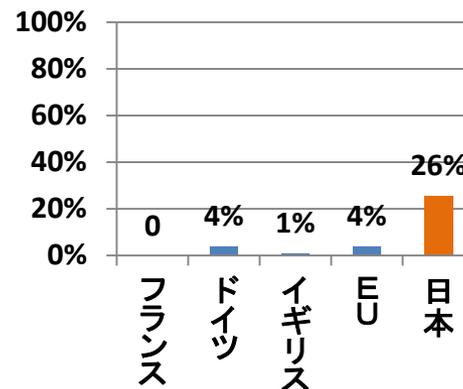
## エポエチンアルファBS



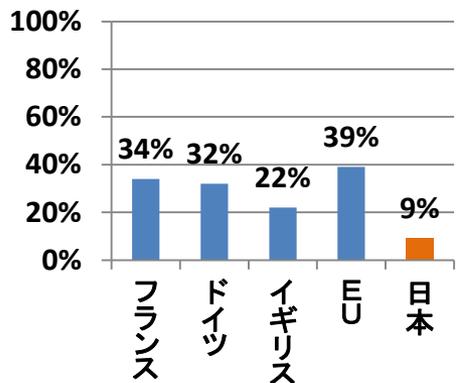
## フィルグラスチムBS



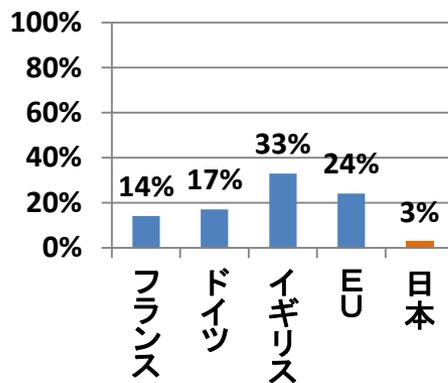
## インスリンラルギンBS



## ソマトロピンBS

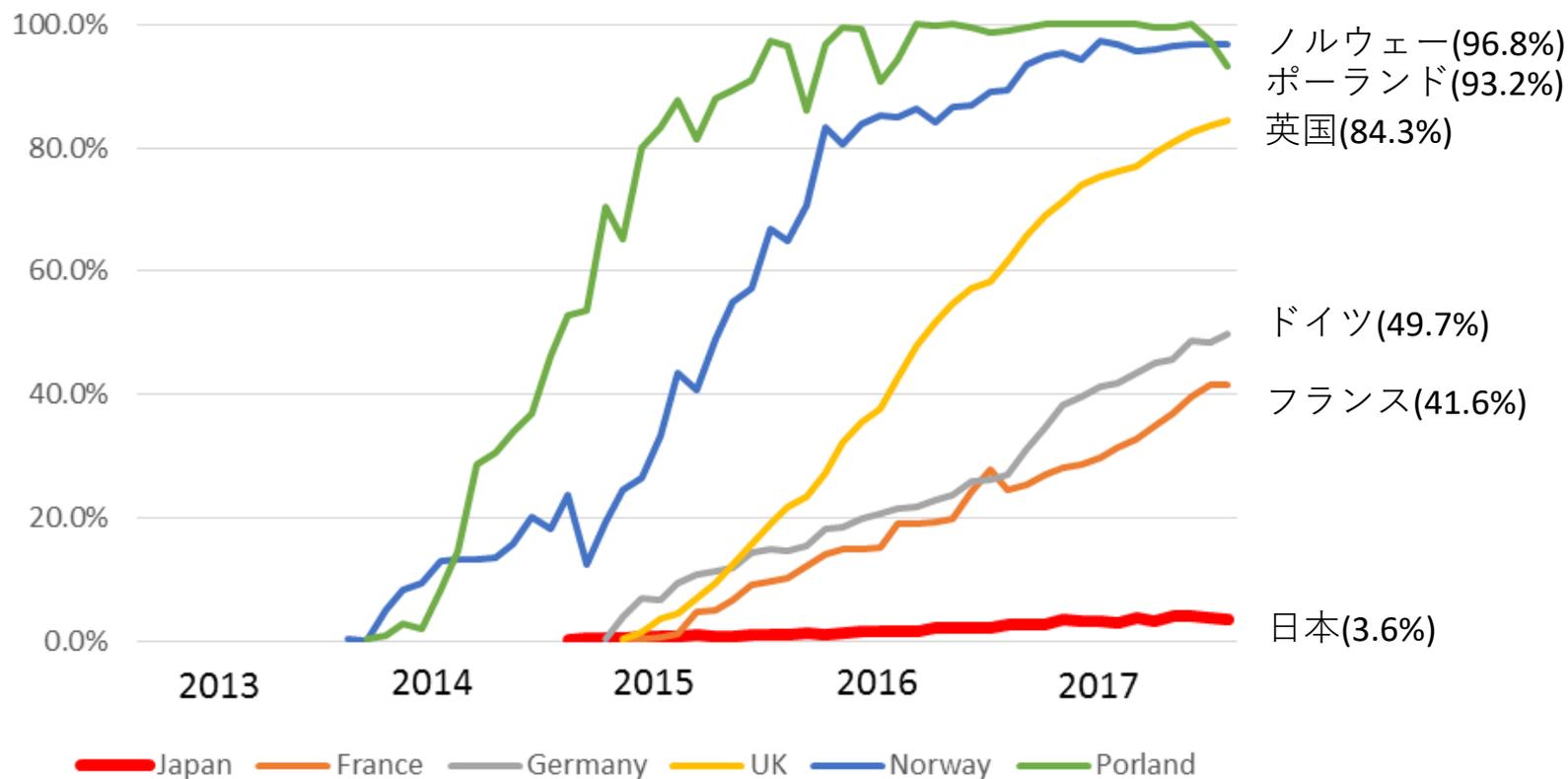


## インフリキシマブBS



# バイオシミラー浸透率の日欧比較

## 【インフリキシマブのバイオシミラーのシェア推移】



# バイオシミラーの普及を阻む3つの課題

- ①高額療養費・公費負担のカベ
- ②医療従事者の理解不足
- ③病院へのインセンティブ不足

# ①高額療養費・公費負担のカベ

※1  
1ヶ月の医療費総額が100万円であっても、自己負担は9万円程度

バイオ  
医薬品

100万円

(1ヶ月の  
医療費総額)

自己負担は  
これだけ！

87,430円

高額療養費制度の自己負担額の計算方法※2

所得区分が一般の方は

$8万100円 + (ひと月の医療費総額 - 26万7千円) \times 1\%$

1ヶ月の医療費総額が  
30万円なら

自己負担 80,430円

1ヶ月の医療費総額が  
100万円でも

自己負担 87,430円

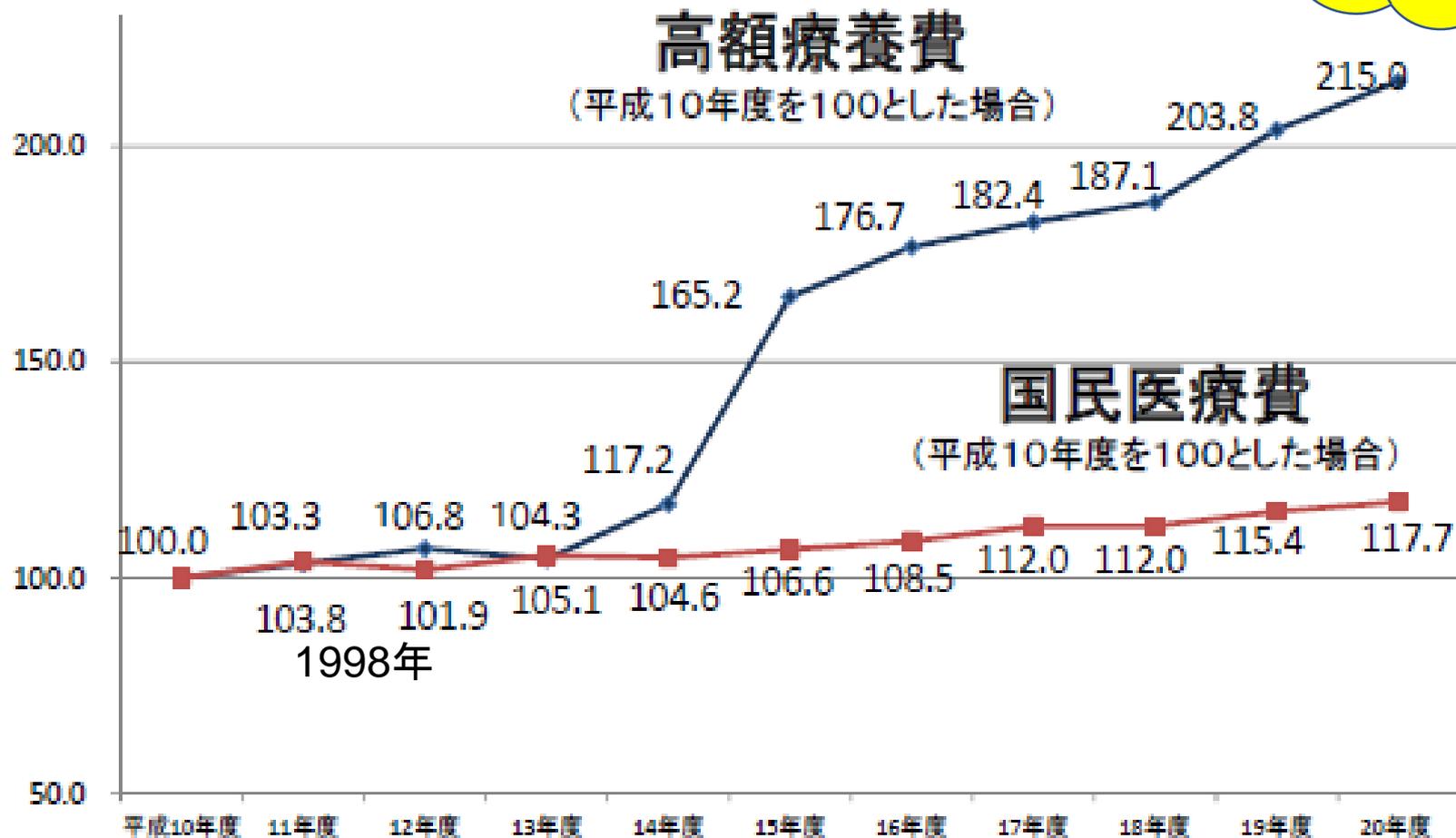
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※1 高額療養費制度は「1日～末日」を「1ヶ月」として医療費を計算します。

※2 上記の自己負担限度額は、所得区分が「一般」の方のケースで計算しています。  
所得区分によって医療費の自己負担上限額は異なります。

(参考2)国民医療費、高額療養費の指数変化  
(平成10年度を100とした場合)

原因のひとつは  
バイオ医薬品



診療報酬等の確定額及び各制度の事業年報等を基に作成

(注1) 平成13年度の支給額の減少の理由は、13年1月から医療保険の自己負担限度額に上位所得者の区分を設けたこと等による。

(注2) 平成15年度の大幅な支給額の増加は、14年10月から老人保健制度に1割負担(すべての医療機関)を導入したこと、15年4月から健保本人の自己負担割合を2割負担から3割負担に引き上げたこと等による。

高額療養費制度のため、バイオシミラーを使って自己負担分を軽減するという患者側の動機付けが働かない・・・

バイオシミラーのほうが安いですよ！

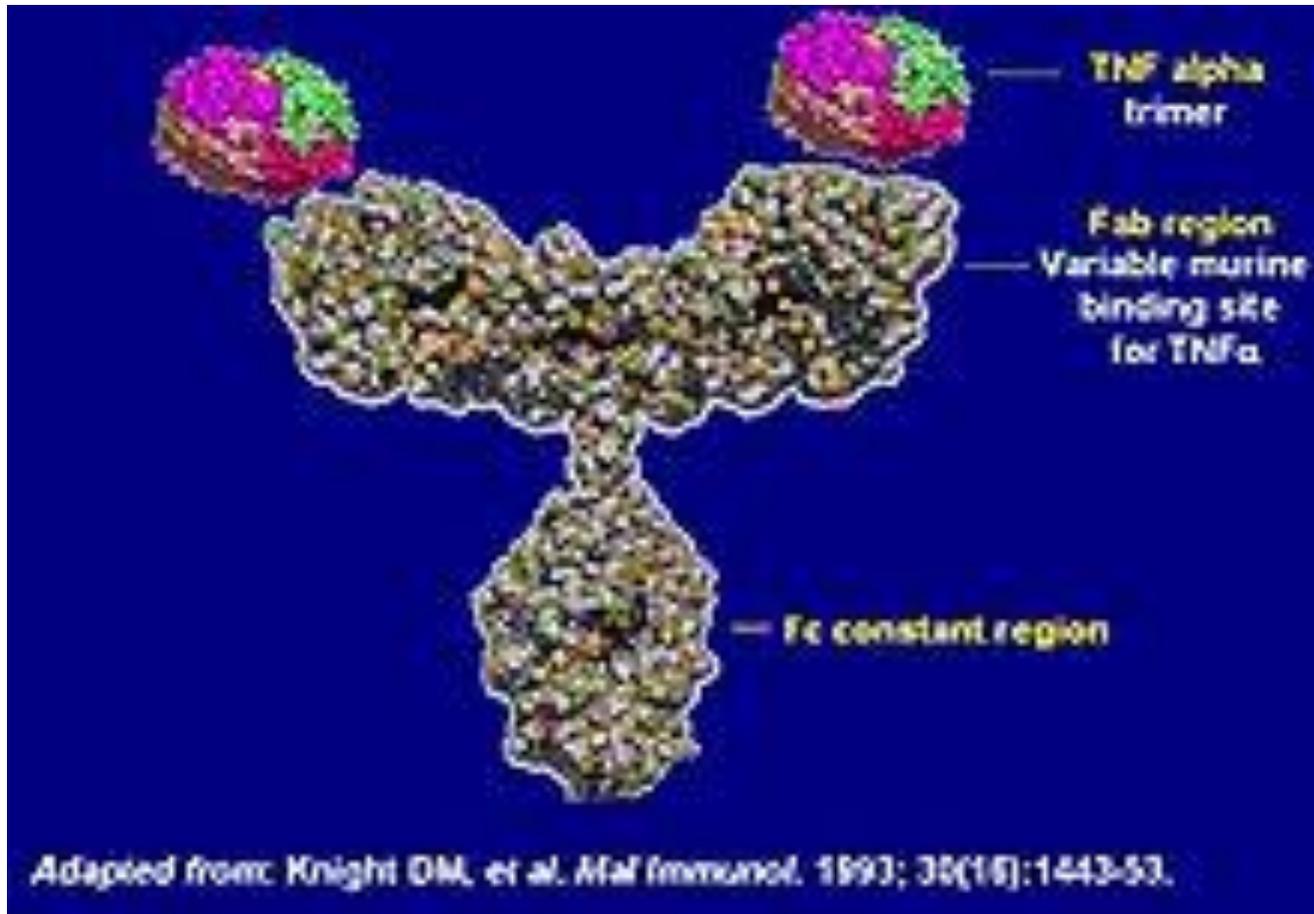


自己負担分が変わらないのなら、先行バイオ医薬品をお願いします

バイオ医薬品は高額であるため高額療養費制度の適応となる。

# インフリキシマブ

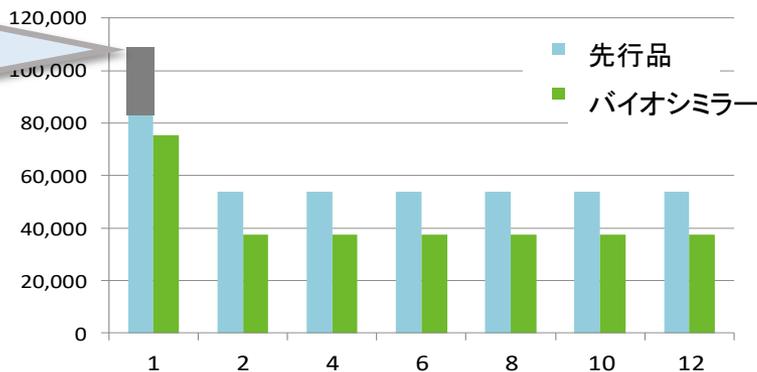
- TNF $\alpha$ モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



# インフリキシマブBS (レミケードバイオシミラー)の事例

リウマチ 体重50kg 2バイアル使用 初回のみ  
月2回投与以降8週毎 所得一般

高額療養費



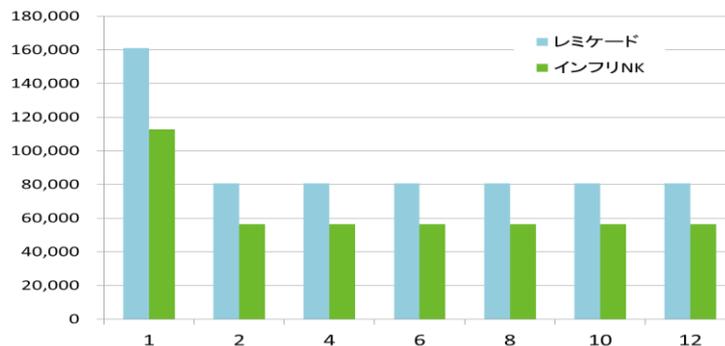
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

薬剤費 年間 43万円削減

患者負担 年間10万円負担減

クローン病・潰瘍性大腸炎 体重50kg 3バイアル使用  
初回のみ月2回投与以降8週毎 所得一般

公費助成



患者へのメリットなし

薬剤費 年間 65万円削減

# 低身長症に使用する ヒト成長ホルモン剤は公費負担

## ご存じですか？ 小児慢性特定疾患対策

### 1. 対象者

18歳未満（**引き続き治療が必要と認められる**場合には、20歳未満）の児童が厚生労働大臣が定める疾患（11疾患群、514疾病が対象※）に罹った場合に対象となります。

（※一定の認定基準があります。）

### 2. 自己負担

右表に記載された金額を限度とする患者一部負担額を医療機関に対して支払うこととなります。

（重症患者に認定された方の自己負担はありません。）

小児慢性特定疾患治療研究事業における自己負担限度額

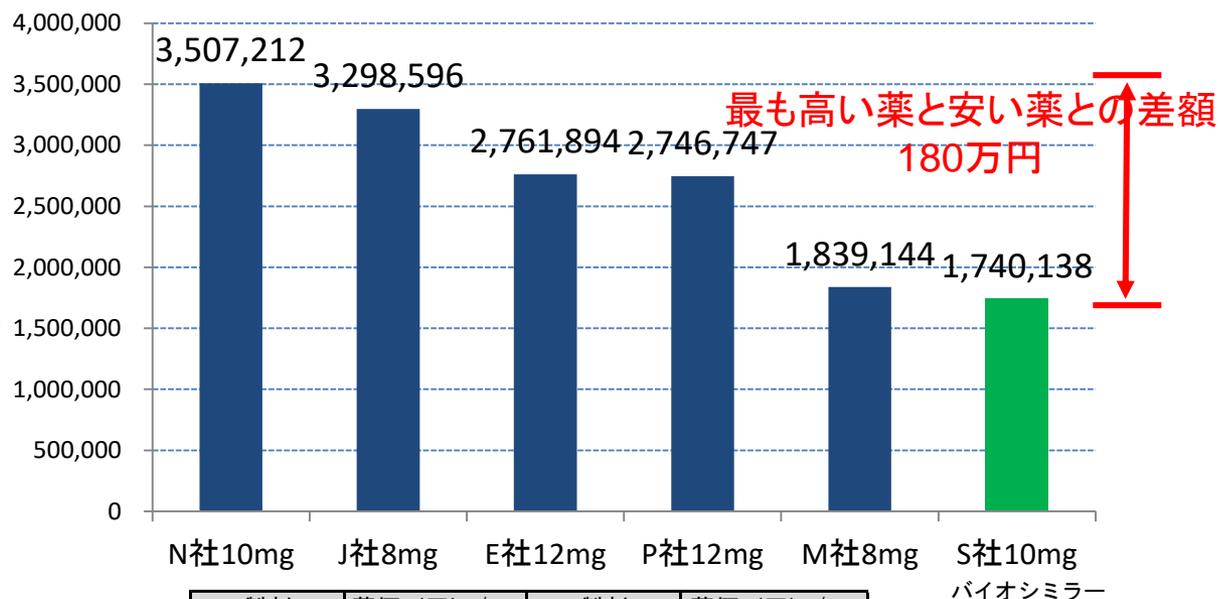
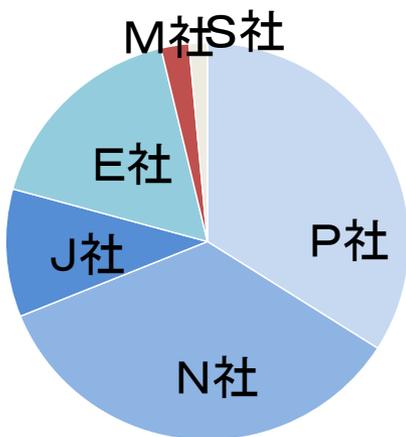
階 層 区 分	自己負担限度額(月額)	
	入院	外来
生活保護法の被保護世帯	0円	0円
市町村民税が非課税の場合	0円	0円
前年の所得税が非課税の場合	2,200円	1,100円
前年の所得税課税年額が5,000円以下	3,400円	1,700円
前年の所得税課税年額が5,001円～15,000円	4,200円	2,100円
前年の所得税課税年額が15,001円～40,000円	5,500円	2,750円
前年の所得税課税年額が40,001円～70,000円	9,300円	4,650円
前年の所得税課税年額が70,001円以上	11,500円	5,750円

※生計中心者の市町村民税及び所得税が対象

# 成長ホルモン製剤

## 体重40kgの患者の年間薬剤費(薬価)比較

成長ホルモンの市場は600億円、そのうちバイオシミラーの市場シェア(数ベース)はなんと1.4%!



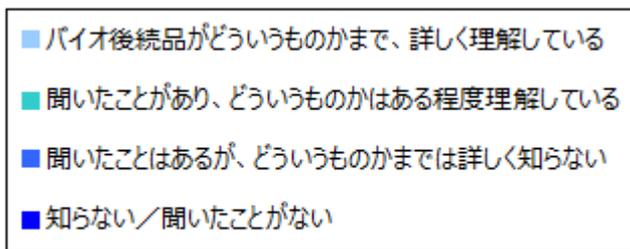
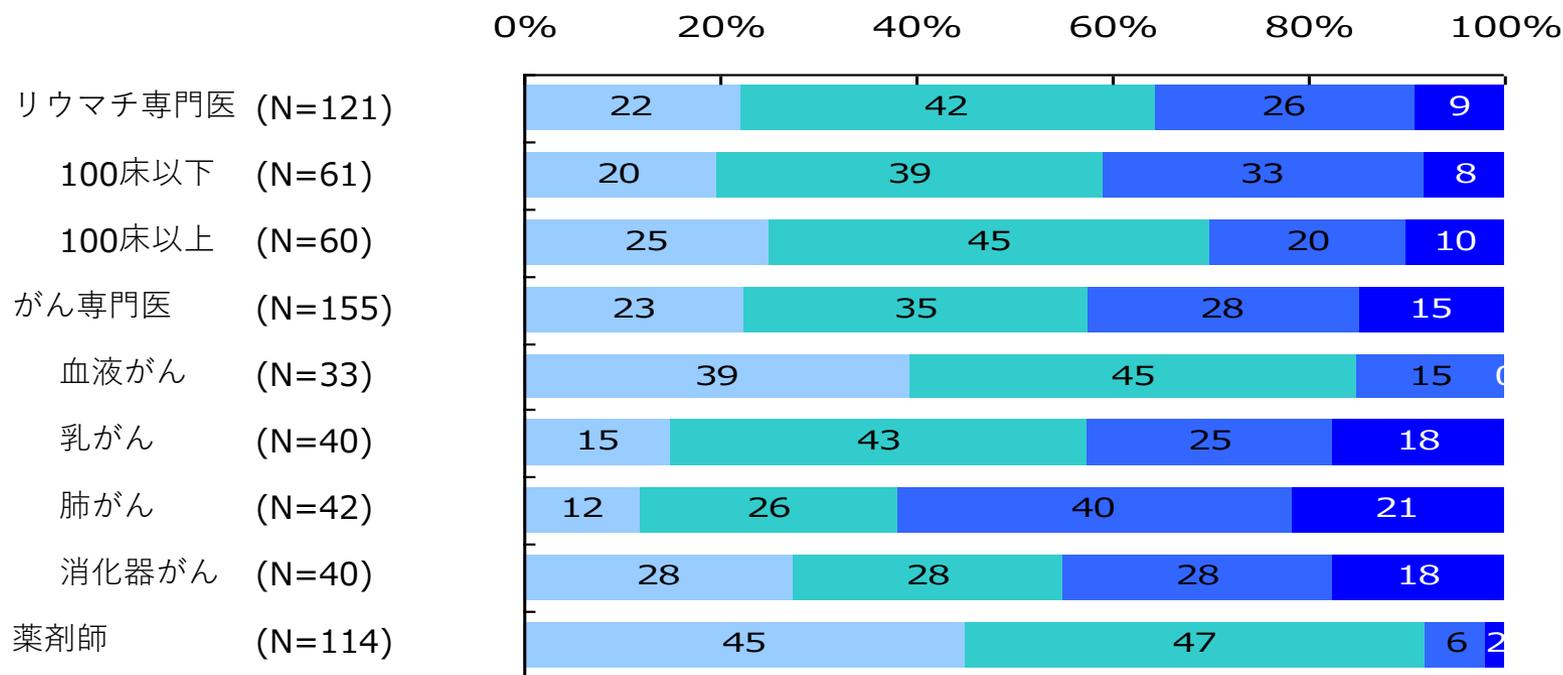
製剤	薬価(円) / m g	製剤	薬価(円) / m g
N社10m g	9,609	P社12m g	7,525
J社8m g	9,037	M社8m g	5,039
E社12m g	7,567	S社10m g	4,768

※薬価は2014年4月薬価改定後

※治療期間は通常5年位続けます。

## ②医療従事者のバイオシミラーに対する理解不足

### バイオシミラーに対する認知度・理解度



# ③病院経営上のインセンティブ不足

DPC病院の医療報酬  
構造

=

## 包括評価対象

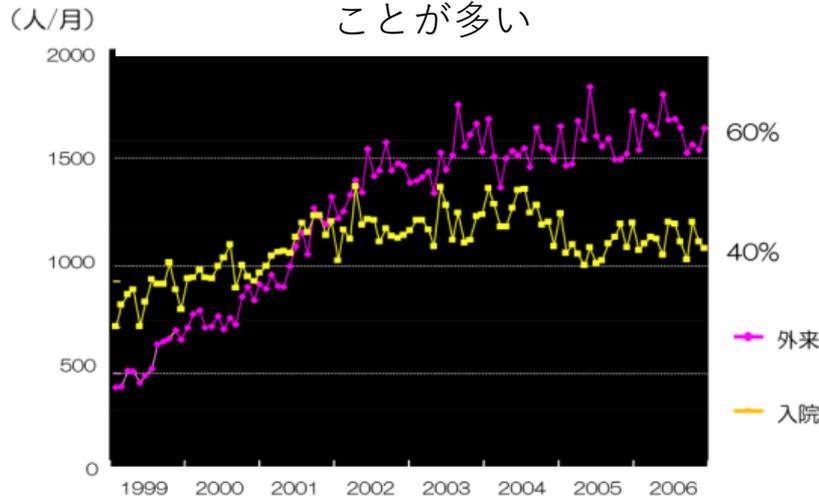
- 診断群分類毎に設定
- ・ 入院基本料
  - ・ 検査
  - ・ 画像診断
  - ・ 投薬
  - ・ 注射
  - ・ 1,000点未満の処置等

+

## 出来高評価対象

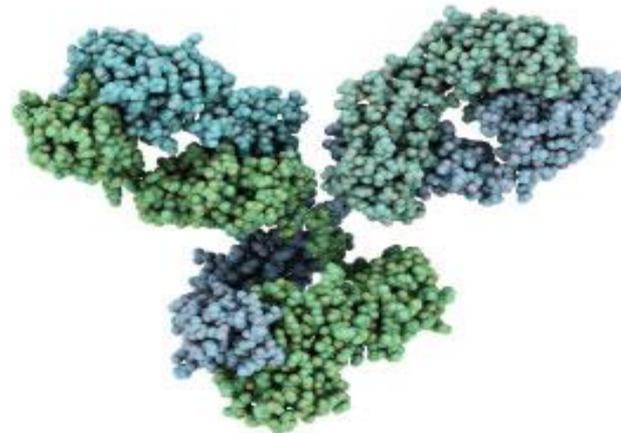
- ・ 医学管理
- ・ 手術
- ・ 麻酔
- ・ 放射線治療
- ・ 1,000点以上の処置等

抗体医薬品は外来で使用されることが多い



**バイオ医薬品（抗体医薬品）は外来で使われる場合が多く、比較的安価な薬剤に切り替えるインセンティブが存在しない**

# パート4 バイオシミラー使用推進策



# 三原じゅん子議員質問 2016年10月13日参院予算委員会

三原じゅん子議員が  
バイオシミラー使用促進を  
訴える。  
塩崎厚労大臣も  
保険者機能強化をもとに  
普及に努めたいと述べた



# バイオシミラー使用促進に向けた政策提言

	名称	内容	目的	期待される効果	想定されるリスク
①	バイオシミラー独自の使用目標値の設定	<ul style="list-style-type: none"> <li>ジェネリックと切り離して、バイオシミラー「独自の」目標値設定</li> <li>数量ベースと金額ベースの2つの指標を採用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用を促進させ、医療保険財政を改善する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> <li>使用率向上による医療保険財政の改善</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行バイオ医薬品の選択が制限される可能性への慎重意見が生じる</li> </ul>
②	高額療養費制度等の改正	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーと先行バイオ医薬品の薬価の差額を自己負担とする</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者がバイオシミラーを選択するインセンティブを付与することで、バイオシミラーの使用を促進する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> <li>使用率向上による医療保険財政の改善</li> <li>医療機関における医療費抑制文化の浸透</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切替えに対する慎重意見が生じる</li> </ul>
③	バイオシミラー使用体制加算	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用割合の高い医療機関に対して、診療報酬点数で評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関へのインセンティブを付与し、バイオシミラーの使用を促進する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関におけるバイオシミラーへの切替意識の向上</li> </ul>	
④	保険者機能の強化	<ul style="list-style-type: none"> <li>健保組合加入者がバイオシミラーを使用した場合に、還付金を付与する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者がバイオシミラーを選択するインセンティブを付与する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> </ul>	
⑤	入院外での包支払い制度導入	<ul style="list-style-type: none"> <li>入院だけでなく、入院外においても包括支払い制度を導入する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用を促進させ、医療保険財政を改善する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> <li>使用率向上による医療保険財政の改善</li> </ul>	

「ジェネリック医薬品」の健全な育成と普及を目指して

# 日本ジェネリック医薬品学会



ご質問・お問い合わせ・  
各種登録内容のご変更はこちら

日本ジェネリック医薬品学会について

開催学術大会

推奨マーク

学会誌

入会案内

ジェネリック関連リンク集

▶ 平成28年7月  
第10回学会学術大会

▶ 平成27年6月  
第9回学会学術大会

▶ 平成26年7月  
第8回学会学術大会

▶ 平成25年7月  
第7回学会学術大会

▶ 平成24年6月  
第6回学会学術大会

▶ 平成23年6月  
第5回学会学術大会

▶ 平成22年6月  
第4回学会学術大会

▶ 平成21年6月  
第3回学会学術大会

▶ 平成20年6月  
第2回学会学術大会

▶ 平成19年5月  
第1回学会学術大会

以下、旧研究会時代学術大会

▶ 平成18年9月  
第6回学術大会

▶ 平成18年2月  
第5回学術大会

▶ 平成17年7月  
第4回学術大会

▶ 平成16年11月  
第3回学術大会

## ■ バイオシミラー使用推進に関する議員立法制定の要望書の提出



でも、伊東さんは落選！

11月8日バイオシミラーの使用を促進するための議員立法制定の要望書を昨年、超党派議員によって立ち上げた「バイオシミラー使用推進議連」に所属する議員を中心に提出いたしましたのでご報告申し上げます。

写真はバイオシミラー使用推進議連事務局長の伊東信久衆議院議員(右)と日本ジェネリック医薬品学会事務局長の細川修平(左)

# 経済財政運営と改革の基本方針 2017（2017年6月9日）

2020年（平成32年）9月までに、後発医薬品の使用割合を80%とし、できる限り早期に達成できるよう、更なる使用促進策を検討する。バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ、**バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに、2020年度（平成32年度）末までにバイオシミラーの品目数倍増（成分数ベース）を目指す。**

# 当局が発出している バイオシミラーに対する現在の方針

- ✓ 将来的にはイノベーションが高く評価される革新的なバイオ医薬品の製造販売を目指し、バイオシミラーの製造はその一里塚として捉えることが望ましい。
- ✓ バイオシミラーの開発促進に資するよう、PMDAにおける相談の充実や審査の合理化について検討する。
- ✓ バイオシミラーの薬価については、研究開発や製造に要する費用が大きいため、引き続き化学合成品の後発医薬品よりも高い水準とすることについて検討する。

医薬品産業強化総合戦略（厚生労働省：2015年9月）

- ✓ 我が国において、バイオ医薬品が競争力のある産業として継続的な成長を果たすためには、
  - ① 高い製造技術など我が国の有する強みを発揮するとともに（供給サイドの視点）
  - ② 財政的観点や医療サービスの利用者である患者のニーズ（利用サイドの視点）を十分に取り込むことで、より適切な開発の方向性を検討することが必要。

バイオ医薬品関連政策の視点（経済産業省：2013年5月）

# 複数の学会、協議会や企業がバイオシミラー推進に向けて活動を開始している

団体	設立時期	目的
日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会	2004年	2017年4月より、学会名を「日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会」に変更することを発表した。改名によるバイオシミラーの認知度の向上と、当学会との連携による国内産業の活性化を目指す。
バイオシミラー協議会	2016年4月	2016年4月に黒川達夫氏（元厚労省大臣官房審議官）と国内企業4社で設立された。バイオシミラーの諸問題についての調査・研究に務め、製薬企業、行政機関、医療機関など産官学の関係者による情報交換、討論の場を設け必要な提言を行い、バイオシミラーの振興と発展を目指す。
バイオシミラー使用促進議員連盟	2015年	バイオシミラーの普及促進や国内企業の研究開発力向上を目指し、環境整備に向けた議員立法の提出を目指す。会長には自民党の松本純氏が就任。事務局長は維新の党の伊東信久氏が務める。
次世代バイオ医薬品製造技術研究組合	2013年9月	現在、企業26社、4国立大学法人、国立研究開発法人産業技術総合研究所等が加入している。大学や公的研究機関などで行っている基礎研究と、企業が独自に行ってきた様々な技術開発の融合を進め、世界に通用するバイオ医薬品製造技術の創出を目指す。

国内企業も積極的な活動を発表している

- **日本化薬、三菱ガス化学**：新潟市に抗体医薬品製造工場を設け、2年以内に稼働
- **第一三共**：アムジェン社（米）と9種類のバイオシミラーに関する独占契約を締結
- **日医工**：中期経営計画でバイオシミラーを成長戦略の柱にすると発表

パート5  
先進各国の  
バイオシミラー事情



# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ① ドイツ



- バイオシミラーの安全性について、医療関係者に早い段階から情報提供を実施
  - 保険者、保険医協会、連邦医薬品医療機器庁
- エリスロポエチンは参照価格に組み込まれている
- 保険医協会と医師会との協定で、バイオシミラーの目標普及率を設定
  - エリスロポエチンのバイオシミラー処方割合60%を目標普及率と設定し、達成インセンティブを制度化
  - ソマトロピンのバイオシミラー（新規投与患者）の処方割合は25%以上

# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ②イギリス



### ●国立医療技術評価機構(NICE)による推奨

- インフリキシマブのバイオシミラーを先行品に優先して使用すべきとする見解を示している。バイオシミラーの使用により約10%のコストダウンにつながり、国民保健サービス(NHS)の費用削減に貢献すると主張している。
- 生物学的製剤を使用している関節リウマチ患者に対しては、「最も低価格な薬剤で治療を開始すること」とされているため、必然的にバイオシミラーの使用者数が増加している。

# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ③その他のEU

### ●フランス

- 参照価格制度を導入しているが、バイオシミラーは後発品リストには入らず、  
区別されたバイオシミラーリストを医薬品・保険製品安全庁(ANSM)が策定している。

### ●オランダ

- 医薬品評価委員会(MEB)は、バイオシミラーが品質、有効性、安全性において先行品とほとんど差がないことを示して、患者団体や専門機関がもつ懸念の払拭に努めている。MEBは、適切なモニタリングと十分な患者情報の収集を行えば、先行品からBSへの切替えは可能であると説明している。

### ●欧州医薬品庁(EMA)

- 独自のバイオシミラーガイドライン改訂に向けたconcept paperを発表

# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ④アメリカ



- FDAは米国内の医師や看護師、薬剤師などを対象としたバイオシミラーに関する教育コンテンツ「Overview of Biosimilar Products」を公表している
- FDAの医薬品評価研究センター（CDER）長のJanet Woodcock氏は、「バイオシミラーは、FDAの厳格な基準に適合した高品質な医薬品である。バイオ医薬品を必要とする患者にとって、重要な治療選択肢となるだろう」とコメントしている。
- IMS社の試算では米国のバイオシミラー市場は最大20兆円／年あり、薬剤給付管理会社の試算では最初の10年で患者、保険者の負担は2.3兆円削減できると見込まれている。

※2016年中にInterchangeabilityに関するガイドラインが発出される予定

# 米国のバイオシミラー 最近の話題



- 最近、FDAはバイオシミラーのInterchangeableガイドラインを発出した。
- バイオ医薬品とバイオシミラーのスイッチング試験で同等性が認められた場合、薬剤師による変更調剤が可能となる。

# バイオシミラーの代替調剤に関する各国の規制

- フランス
  - 新規患者へのバイオシミラー代替調剤を承認する法律が可決
- ドイツ
  - 法律で明確に許可されたものはないが、薬剤師は特定の製品分についてはジェネリック代替調剤に準じた代替を行う場合がある
- 英国・イタリア
  - 規制では自動代替を推奨していない（厳密な法律ではない）
- アメリカ
  - 低分子医薬品には強制的な代替処方ルールがあるが、バイオシミラー自動代替調剤はガイドラインが規制している⇒今回、interchangeable がガイドラインができた
- カナダ
  - カナダ保険者は自動代替を推奨していないが、各種に決定を委ねている
- スペイン
  - 自動的なバイオシミラー代替調剤を規制する厳密な法律あり

# まとめと提言

- ・バイオシミラーの普及は国民皆保険を守るためのため必須
- ・バイオシミラーの普及を阻害する三つのカベ  
制度のカベ、医療従事者のカベ、医療機関のカベ
- ・バイオシミラー普及へ向けての環境整備を進めよう
- ・国内のバイオシミラー産業育成はバイオ医薬品開発・製造への一里塚

# 「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

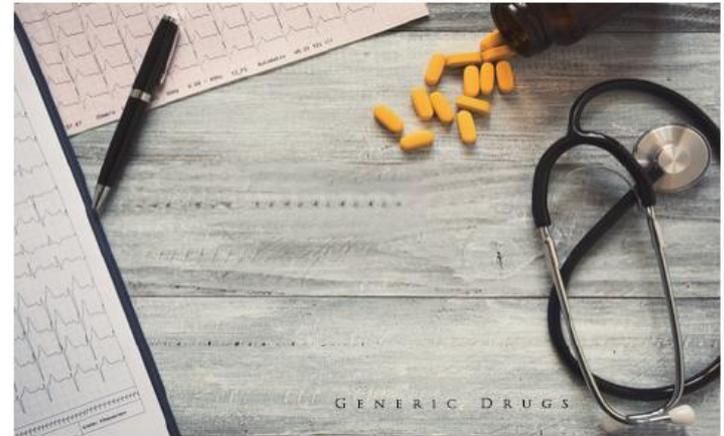
007  
5403

## • 武藤正樹

- なぜ後発医薬品の使用が推進され、いかに普及が図られているか？
- なぜ医師や薬剤師は不信を抱き、いかにその不信を払拭するか？
- 2020年、ジェネリック医薬品80%時代へナビゲートする！

## • 2016年7月1日に

医学通信社より発刊（1200円）



## ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ

2020年、ジェネリック医薬品80%時代に向けて

京都府立医科大学 教授  
日本ジェネリック医薬品協会 代表理事 武藤正樹 MASAKI MUTO

医学通信社

# ご清聴ありがとうございました



フェイスブックで「お友達募集」をしています

国際医療福祉大学クリニック <http://www.iuhw.ac.jp/clinic/>  
で月・木外来をしております。患者さんをご紹介ください

本日の講演資料は武藤正樹のウェブサイトに公開しております。ご覧ください。

武藤正樹

検索



クリック

ご質問お問い合わせは以下のメールアドレスで  
[mutoma@iuhw.ac.jp](mailto:mutoma@iuhw.ac.jp)