

バイオシミラー（生物学的製剤後続品）の開発状況

福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター

長嶺 隆二

(2015年 第16回博多リウマチセミナー)

2014年11月、レミケードのバイオシミラーが発売開始となった。まだ、馴染みのない名称であるが、RA治療におけるバイオシミラーの意義や開発状況に関して報告する。

1. 薬剤の名称について

バイオシミラーは、日本語では、生物学的製剤後発品、または、バイオ後続品と称する。近年、各種薬剤の名称も変化しており、従来のMTXなどのDMARDは、csDMARD (conventional synthetic DMARD)、トファシチニブ(ゼルヤンツ)を、tsDMARD (targeted synthetic DMARD)と呼ぶようになった。さらに、生物学的製剤で、インフリキシマブ、エタネルセプトなど、先発品の生物学的製剤の名称は、bDMARD (biological DMARD)となり、生物学的製剤後発品の名称は、bsDMARD (biosimilar DMARD)である。本項では、名称をバイオシミラーで統一している。従来は、DMARDと生物学的製剤とは名称が異なり、生物学的製剤は、disease modifyingとは異なるとの印象があったが、bDMARDと名称が変わると、生物学的製剤が特別なRAの薬剤ではなくなった感がある。その上で、価格等を考慮すると、バイオシミラーの存在意義が増してくると考えられる。

バイオシミラーの名称の由来であるが、いわゆるジェネリックとは、似て非なるものである。医薬品には低分子医薬品と高分子医薬品があり、生物学的製剤は後者である。生物学的製剤は、たんぱく質などの生体分子を培養して作られる比較的副作用の少ない抗体医薬品と定義される。その構造の複雑さから、まったく同じものが作れないため、低分子医薬品の後発品を一般的にジェネリック医薬品と呼ぶのに対して、バイオシミラーという言葉を用い区別する。分子量の違いで述べると、低分子医薬品のシスプラチンの分子量は300ダルトン、G-CSFは18,000ダルトンに対して、抗体医薬品であるインフリキシマブは149,000ダルトンで、生物学的製剤は分子量が大きいことが特徴である(図1)。これだけ巨大だと、まったく同じものが作れないため、高度に類似し、同等効果を持ち、副作用も同等の製剤をバイオシミラーと呼ぶ。まとめると、バイオシミラーとは、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発された医薬品となる(表1)。当然、効果や副作用に関しても、先発品と全く同じではない。仮に今後、先発品より良い製剤が出現した場合、バイオベターと称する可能性もある。

今回、発売されたバイオシミラーの名称は、以下の如くとなる。
 インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「NK」
 (成分) 一般名 + BioSimilar + 剤型 + 含量 (又は濃度) + 会社名 (屋号等)

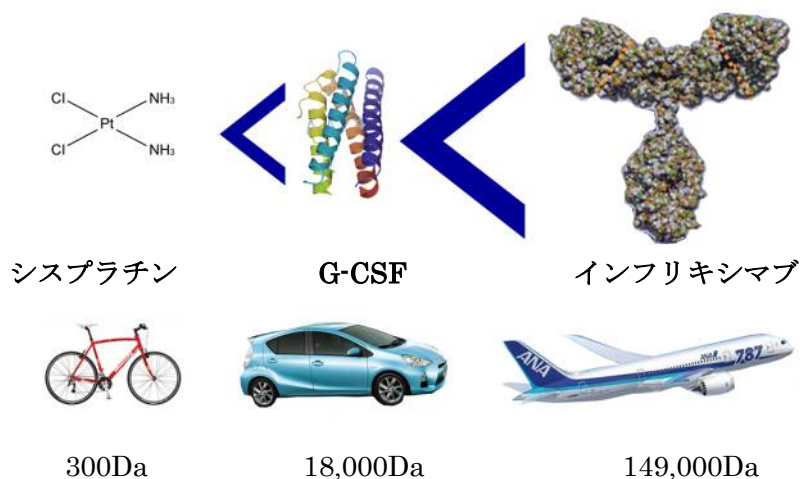


図1 バイオ医薬品と低分子医薬品の分子量の相違のイメージ

表1 ジェネリックとバイオシミラーの相違点

名称	ジェネリック医薬品	バイオシミラー
定義	先発医薬品と、有効成分、投与経路、用法用量、効能・効果が同一の医薬品	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
製品特性	低分子化合物 安定 同一性を示すことが容易	高分子化合物 分子構造が複雑で同一性を示す事が困難 同等性・同質性を示すことが必要
製造	化学合成	細胞培養技術を用いて製造
開発要件	生物学的同等性試験	独自のセルライン・セルバンクを開発 品質特性 (有効成分・不純物等) の同等性・同質性の比較 非臨床試験で薬理作用を比較、安全性確認 臨床試験で同等性・同質性の比較、安全性確認 製造販売後調査 (免疫原性等に留意)
薬価	新規収載後発医薬品 後発品が初めて収載される場合 先発品の 60% 内服薬で 10 品目を超える場合、50% 既収載後発品の薬価は別途定められる	先行バイオ医薬品の 70% 臨床試験が必要であり、10%を上限とした上乘せが相談事項として認められている 先行バイオ医薬品の補正加算の有無により、70%未満になる場合がある

2. 各生物学的製剤が持つ特許

各製剤とも、製剤の製造工程などに関して特許を有している。しかし、多くの製薬会社で、“社外に出せる情報は一切有りません”と、その情報管理には非常に神経をとがらせている。情報が漏れる程、バイオシミラーの作成が容易になるためである。一方で、特許が切れる薬剤も出てきている。インフリキシマブは、米国で2018年ヨーロッパで2015年に特許満了となる。アダリムマブは、それぞれ2016年と2018年、エタネルセプトは2019年と2015年に特許満了となる。これらの製剤ではバイオシミラーの発売が間近となっている。

3. なぜ、バイオシミラーが必要か？

バイオシミラーが必要である、大きな二つの理由が存在する。第一に、バイオ医薬品は高価な薬剤が多く、医療財政を圧迫しているのは事実である。診療報酬改定および薬価改定も医療費の増大を抑制するには至っていない。主要な国内医療用医薬品30品目の売上高とその伸び率を見た場合、バイオ医薬品と非バイオ医薬品の成長率はそれぞれ、+17.5%、-0.7%であり、バイオ医薬品の拡大が薬剤費増大の要因になっている。ちなみに、平成24年度の国民医療費は39兆2,117億円（対前年度比、6,267億円、1.6%増加）である。平成3年度以降、医療費の伸びはGDPの伸びを上回るようになり、また、平成19年度以降の伸び率が高く、年間1兆円を超える年度がほとんどである。その中で、特徴的なのが、薬剤費の伸びが医療費の伸びを上回っている事である。

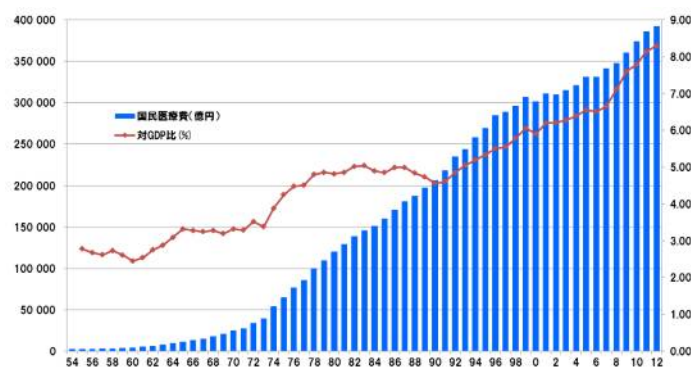


図2 国民医療費の伸びと、対GDP比

平成13年度から平成21年度の薬剤費比率の伸びは2.4%ポイントであるが、この間の医療費の伸びが14.8%に対し、薬剤費の伸びは28.3%である。やはり、薬剤費を抑制する事は必要である。

第二に、患者さんの立場からもRA治療に対する非常に強い要望がある事である。高額療養費制度があるものの、1ヶ月数万円の自己負担金は非常に大きい。経済的負担から、バイオ医薬品の投薬を諦めている患者さんが非常に多い。リウマチ友の会 機関誌「流れ」による患者さん3,142名へのアンケート結果によると、医療費の負担が大きいと答えた患者さんが36.1%、今は問題ないが今後の支払いが不安と答えた患者さんが30.4%であり、

バイオ製剤を使用したいが、高額で諦めた患者さんは 43.1%に達した。

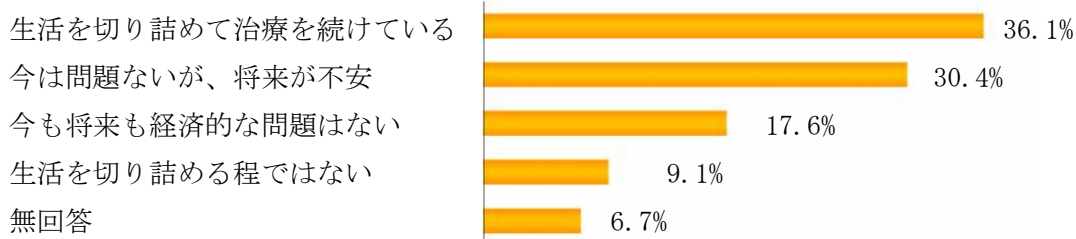


図3 RA患者さんへの医療費に関するアンケート結果



図4 RA患者さんへの生物学的製剤に対するアンケート結果

その他のバイオシミラー出現の背景として、製薬メーカーの思惑がある。薬剤費の伸びは、製薬会社から見ると巨大な市場を意味する。2013年医薬品世界市場を見た場合、1位ヒュミラ、2位レミケード、3位リツキサン、4位エンブレルとバイオ製剤が上位を独占、さらに、ベスト10内にはRA以外のバイオ製剤が3剤ランクインしている。世界的に見ても、バイオ製剤全盛期であり、この先数年にわたり、大型バイオ医薬品の特許満了が数多く控えている事もあり、バイオシミラーの開発競争が繰り広げられることになる。

表2 2013年医薬品市場売上上位10品目

	日本市場(単位:億円) ¹⁾		世界市場(単位:百万米ドル) ²⁾	
	製品名	売上高	製品名	売上高
1	ブラビックス	1168	ヒュミラ	11,024
2	プロプレス	1055	レミケード	9,727
3	ディオパン	943	リツキサン	8,906
4	レミケード	931	エンブレル	8,791
5	アリセプト	903	アドエア	8,756
6	アバスチン	901	ランタス	7,867
7	オルメテック	898	アバスチン	7,023
8	モーラステープ群	888	ハーセプチン	6,827
9	ジャヌビア	827	クレストール	6,718
10	リュープリン	759	ジャヌビア/ジャヌメット	6,263

黄色は、バイオ医薬品を示す。
ヒュミラの売り上げは1兆円を超えた。

4. バイオシミラーの開発状況

日米EU 医薬品規制調査国際会議：ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) という組織が存在する。本組織は、日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成され、他にオブザーバーとして3組織が参加している。優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るために組織されたもので、品質、安全性及び有効性の3分野で協調を図る活動が行われている。バイオ医薬品の製造は、ICHのガイドラインに基づいて行われる。本ガイドラインにあるQ5Eは製造工程の変更に伴う同等性評

価に関わる項目であり大変重要とされている。バイオ医薬品では、製造技術の進歩等に伴い品質向上やコスト削減を目的に製造工程の変更が望まれる場合があり、製造工程変更時には変更前後の製品の同等性／同質性の評価を行う。その評価方法は、本 Q5E に定められている。Q5E は、同一の製造業者において、製造工程の変更が製剤の品質・安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証するには、どのようなデータや情報を収集すればよいかを助言することを意図して作成されたもので、特に品質面の視点から記述されている。これらのガイドラインに従い、バイオシミラーの同等性／同質性は、先行バイオ医薬品同様、①品質特性 ②非臨床試験 ③臨床試験、で評価される。

したがって、独自のセルラインを持つなど、ある程度以上の設備を備えた会社しか、バイオシミラーの開発には携えられない。現在、世界的に見ると、アダリムマブの 16 剤、インフリキシマブの 9 剤、エタネルセプトの 21 剤、バイオシミラーの開発が進行中である。日本では、日本化薬がインフリキシマブを発売開始、協和発酵キリンがアダリムマブを開発中、第一三共がエタネルセプトを発売予定、日医工がインフリキシマブを開発中である。

5. バイオシミラーの問題点

前述した ICH Q5E では、製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について、以下のように定義する。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。その上で、バイオシミラーは、先行バイオ製剤に対して、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た製剤である。表 3 に、バイオシミラーとジェネリックに関して、承認申請に伴い、要求される事項の相違を示す。ジェネリックと異なり、バイオシミラーでは、薬理作用および付随する症状等の分野以外では、先発品と同程度の申請事項が必要になることがわかる。

したがって、開発費用も膨大なものとなり、さらに、臨床試験も費用がかかる試験が必要になる。一般的に低分子の後発品は開発期間は 1 年程度、開発コストも 1 億円程度とされている。一方、バイオシミラーでは、開発期間は 5 年もしくはそれ以上、開発コストも 50～100 億円に達する。また、抗体製造タンクも必要となり、もし設備がなければ、さらに 100 億円規模の投資が必要となる。したがって、バイオシミラーの発売元としても、バイオ医薬品を製造できる会社と提携する事が一般的となっており、また、臨床治験のノウハウが必要で、さらに販売力も必要となる。

臨床治験などを経て発売されるバイオシミラーであるため、大きな合併症が発生する可能性は低いと考えられる。しかし、長期的な有効性や安全性に関してはデータがないのが現状となる。ヨーロッパでは、米国よりも早期からバイオシミラーの使用が進んでおり、EULAR などでの発表から情報を得る事が今後必要になると考える。

表3 バイオシミラーとジェネリックに要求される事項の相違

承認申請資料		新有効成分 含有医薬品	バイオ シミラー	ジェネリック 医薬品
起源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 起源又は発見の経緯	○	○	×
	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	○	○	×
製造方法並びに規格及び試験方法に関する資料	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	○	○	○
安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	○	×
	2 過酷試験	○	△	×
	3 加速試験	○	△	○
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	△	×	×
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	△	△	×
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 局所毒性、7 その他	△△	△△	××
臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×

文献・参考サイト

- 1) www.mhlw.go.jp/toukei/list/37-21.html 国民医療費に関して
- 2) http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_until2014/pdf/2012_152_11.pdf 薬剤費に関して
- 3) <http://www.nihs.go.jp> バイオ医薬品に関して
- 4) <http://nk.jiho.jp/servlet/nk/top.html> 各種バイオ医薬品の最新情報に関して
- 5) 「流」 No. 281: 4-22, 2011 RA 患者さんへのアンケート結果
- 6) <http://www.nihs.go.jp/index-j.html> バイオシミラーに関する通知等
- 7) <http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0214-1.pdf> バイオシミラーの名称について
- 8) <http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0304007.pdf> バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

* バイオシミラーに関する書籍はほとんどなく、今後、ネットにて、バイオシミラーで検索の方がより新しい情報を入手できる可能性があります。