

GCP レター

今回のテーマ

【バイオ医薬品とバイオ後続品（バイオシミラー）の現状】

第 28 号 2017 年 1 月 4 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部 感染制御センター

4) 浜松医科大学医学部附属病院
臨床研究管理センター

謹んで新春のお慶びを申し上げます。本年もどうぞ宜しくお願いいたします。

アドバイザリーボードメンバーからの新年のご挨拶

弦間昭彦先生

日本医科大学 学長

< 先生からの一言 >

新年明けましておめでとごう御座います。

今年も GCP レターが有用な情報を皆様のもとに正確にお届けできるような心がけます。よろしくお願ひ致します。

新薬開発を取り巻く周囲で多くの問題が生じています。まず、研究倫理体制整備が望まれました。これについては、「臨床研究法案」を含め、種々の改善が試みられています。また、高額薬剤をめぐっては、薬価の見直しとともに「革新的新医薬品の最適使用推進ガイドライン」という新たな方式が採用され、今まで市販後に行われてきた臨床試験の実施する枠組みも変化するかもしれません。

GCP レターの情報はますます広く必要とされると思います。

小林広幸先生

東海大学 大学院医学研究科 研究科長
総合臨床研究センター 所長
医学部 副学部長

< 先生からの一言 >

新年明けましておめでとごうございます。

本年 2017 年の干支は酉年、新年も一番に鳴く鳥のため縁起が良いとされています。

GCP レターで一番時宜に適う有用な情報を皆様にお届けできるよう努力致しますので、よろしくお願ひ申し上げます。

立法化予定の「臨床研究法案」において、特定臨床研究を実施する者に対してはモニタリングの実施が義務づけられ、適切なモニタリングによる研究のコントロールが求められます（未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される医薬品等の臨床研究）。規制が厳しくなりますが、適正な方向に向かう臨床研究においても役立つ情報を発信していきたいと思ひます。

長谷川直樹先生

慶應義塾大学医学部
慶應義塾大学病院 感染制御センター
教授 / 副センター長

< 先生からの一言 >

新年明けましておめでとごうございます。

GCP レターでは毎回、治験の現場を想像しながら、遭遇する頻度が高いと思われる問題点や注意点、疑問をとりあげてきました。読者にとってさらに重要な、意義のある情報をお届けできるように務めてまいります。真に優れた薬剤を、それを必要とする患者さんに自信を持ってお届けできるよう、被験者の献身を最大限に活かすためにも安全を第一に、誰もが納得する進め方で間違いのない、正確なデータを得て治験を進めることが治験の倫理だと考えます。本年度もどうぞよろしくお願ひいたします。

鈴木千恵子先生

浜松医科大学医学部附属病院
臨床研究管理センター
特任助教

< 先生からの一言 >

新年明けましておめでとごうございます。

昨年 6 月より、CRC の立場から担当させていただいておりますが、毎回、タイムリーな話題がテーマとなっており、私自身も学びとなっております。

CRC は治験だけでなく、臨床研究にも活動の場が広がり、GCP だけでなく、倫理指針や個人情報保護法などを理解し、被験者保護やデータの信頼性確保の一翼を担っていくことが求められます。本年も皆さまと一緒に学びながら、現場で役に立つ情報を提供できるよう努めたいと思ひます。どうぞよろしくお願ひいたします。

バイオ医薬品とバイオ後続品（バイオシミラー）の現状

バイオ医薬品の売上高は増加し続けており、医薬品世界売上上位 50 品目に占めるバイオ医薬品の売上比率は、下記グラフに示すように 10 年間で約 3 倍となっています。（2004 年：14.4% 2013 年：45.4%）

また、この傾向は今後も続き、バイオ医薬品の売上比率は 2020 年には 50% を超えると予想されています。



(製薬協 産業ビジョン2025 世界に届ける創薬イノベーション-参考資料集-(2016年1月作成)より引用)

一方、バイオ医薬品は 2015 年から相次いで特許期間の満了を迎えてきています。先行バイオ医薬品の市場は大きく、バイオ後続品（バイオシミラー）の普及は、医療経済的にメリットが大きいと考えられます。

今回は、バイオ医薬品とバイオ後続品（バイオシミラー）の現状についてお話ししてゆきましょう。

バイオ医薬品とは？

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技術を応用して製造され、微生物や細胞が産生するタンパク質由来または生物由来の物質を有効成分とする医薬品です。

バイオ医薬品の構造は人体が産生するタンパク質の構造に似ているので、化学合成の低分子医薬品では改善が見られなかった病気に高い治療効果が期待されるとともに、免疫反応が起きにくいと考えられています。

バイオ医薬品は 1980 年代から開発されてきましたが、最近の技術の進歩により、がんや糖尿病だけではなく血友病、ファブリー病、発育不全、多発性硬化症及びクローン病などの希少疾患も対象にもなってきたため、新薬開発が加速し、2015 年の世界医薬品の売上において、上位 10 品目のうち 8 品目をバイオ医薬品が占めました。（表 1 参照）

順位	製品名	一般名	主な薬効	会社名	売上高	製品名	一般名	主な薬効	会社名	売上高
1	ハーボニ/ソバルディ	ソホスビル/レジバスビル	C型肝炎治療薬	ギリアド・サイエンシズ	19,140	ハーボニ/ソバルディ	ソホスビル/レジバスビル	C型肝炎治療薬	ギリアド・サイエンシズ	2,294
2	ヒュミラ	アダリムマブ	抗リウマチ薬	アッヴィ	14,012	ブラビックス	クロピドグレル	抗血小板薬	サノフィ	1,142
3	エンブレル	エタネルセプト	抗リウマチ薬	アムジェン	8,697	ミカルディス	テルミサルタン	降圧剤	アステラス製薬	972
4	レミケード	インフリキシマブ	抗リウマチ薬	ヤンセン/メルク	8,355	アバステン	ペバシズマブ	抗がん剤	中外製薬	938
5	マフテラ/リツキシサン	リツキシマブ	抗がん剤	ロシュ	7,321	オルメテック	オルメサルタン	降圧剤	第一三共	921
6	ランタス	インスリングルルギン	インスリン製剤	サノフィ	7,090	リリカ	プレガバリン	神経性疼痛治療薬	ファイザー	856
7	アバステン	ペバシズマブ	抗がん剤	ロシュ	6,945	ネキシウム	エソメプラゾール	抗潰瘍薬	第一三共	824
8	ハーセプチン	トラスツマブ	抗がん剤	ロシュ	6,794	ジャヌビア	シタグリプチン	糖尿病治療薬	MSD	771
9	プレベナー	肺炎球菌ワクチン	ワクチン	ファイザー	6,245	レミケード	インフリキシマブ	抗リウマチ薬	田辺三菱製薬	694
10	レブラミド	レナリドミド	抗がん剤	セルジーン	5,801	モーラステープ	ケトプロフェン貼付剤	鎮痛消炎薬	久光製薬	643

製品名の網掛けはバイオ医薬品

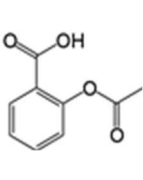
製品名の網掛けはバイオ医薬品

(ミクスOnline 医薬ランキング2016年版より引用)

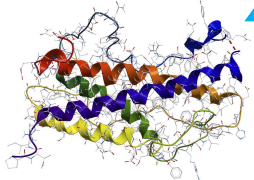
バイオ医薬品は、低分子医薬品の製造に用いられる単純な化学合成工程に比べて、変化に敏感な微生物や細胞を用いて製造されているため、その製造工程は非常に複雑です。

したがって、バイオ医薬品は製造工程における様々な因子の影響を受け、そのわずかな変化によって最終産物が変わってしまうこともあります。製品の安全性及び有効性を常に維持するため、精度の高い製造品質管理基準（GMP）そして定められた規格への高い適合基準が求められます。

低分子医薬品とバイオ医薬品



アスピリン



ヒト成長ホルモン

ちなみに・・・

ヒト成長ホルモンはバイオ医薬品のなかでも比較的単純な構造をしています。

バイオ後続品（バイオシミラー）とは？

バイオ後続品（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、安全性及び有効性を有する医薬品として、先行バイオ医薬品とは異なる製造販売業者により開発された医薬品のことを言います。この『同等／同質』とは、先行バイオ医薬品に比べて、バイオ後続品（バイオシミラー）の品質特性がまったく同一であることを意味するものではありません。

先行バイオ医薬品と『類似の（＝シミラー：Similar）』ものであるとして承認される医薬品になります。

バイオ後続品（バイオシミラー）は、複雑な構造、生物活性、不安定性、免疫原性等の品質特性から、化学合成医薬品とは異なり、有効成分の先行バイオ医薬品との同一性等を実証することは困難であり、指針⁽¹⁾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ています。同等性・同質性の評価の目標としては、『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』と指針で規定されています。（注：『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：薬食審発0304007号））

また、バイオ後続品（バイオシミラー）の承認申請は、先行バイオ医薬品の特許期間、再審査期間終了後に可能となります。



（保険適用されているバイオ後続品（バイオシミラー）の一覧）

日本で承認されたバイオ後続品（バイオシミラー）は以下のとおりです。また、市場独占期間の終了を迎えようとしているネスプ、リッキサン、ハーセプチン、アバスチン、ヒュミラ、エンブレル及びアイリーアについても、現在、バイオ後続品（バイオシミラー）の開発が進められています。

種類	先行バイオ医薬品		バイオ後続品（バイオシミラー）	
	販売名（製造販売元） 薬価	発売年月日	販売名（製造販売元） 薬価	発売年月日
成長ホルモン製剤 （先天性の低身長症 の治療）	ジェントロピンTC注 （ファイザー） 5.33mg:36,410円	1988.11.16 （薬価基準収載）	ソマトロピンBS （サンド） 5mg:24,930円	2009.9.24
造血ホルモン製剤 （透析施行中の 腎性貧血の改善）	エスポー注射液 （協和発酵キリン） 3,000IU:3,292円	1990.4.23（バイアル） 2003.4.7（シリンジ）	エポエチンアルファBS注 （JCRファーマ） 3,000IU:3,071円	2010.6.30（バイアル） 2010.5.27（シリンジ）
顆粒球増殖因子製剤 （がん化学療法による 好中球減少症）	グランシリンジ （協和発酵キリン） 75mg:9,481円	2002.8.2	フィルグラスチムBS注 （持田製薬ほか） 75mg:6,143円	2013.5.31 持田製薬、富士製薬工業 日本化薬、テバ製薬 2014.11.28 サンド
抗ヒトTNF モノクローナル抗体製剤 （関節リウマチの治療）	レミケード点滴静注 （田辺三菱製薬） 100mg:89,536円	2002.5.31	インフリキシマブBS点滴静注 （日本化薬） 100mg:59,814円	2014.11.28
インスリン製剤 （糖尿病の治療）	ランタス注ソロスター （サノフィ） 300単位1キット:2,525円	2008.6.20 （カート製剤） 2003.12.12	インスリングラルギンBS注ミリ オペン（日本イーライリー） 300単位1キット:1,696円 （富士フィルムファーマ） 300単位1キット:1,528円	2015.8.3 2016.7.15

（『バイオシミラーの現状について』（平成27年7月23日 厚生労働省）より一部改変）

バイオ後続品（バイオシミラー）の承認申請

バイオ医薬品は、分子量が大きく、構造が複雑な高分子医薬品です。このため、バイオ後続品（バイオシミラー）と先行バイオ医薬品との有効成分の同一性等を証明することは大変困難です。バイオ後続品（バイオシミラー）が医薬品として承認されるためには、品質特性において先行バイオ医薬品と類似性が高く、品質特性に何らかの差異があっても最終製品の有効性・安全性に有意差がないことを証明する必要があります。そのため、バイオ後続品（バイオシミラー）の承認申請には、次頁の表に示すとおり、先行バイオ医薬品に近い水準の承認申請資料が要求されます。

また、バイオ後続品（バイオシミラー）については、製造販売後も製品の安全性について引き続き調査しなければいけません。その場合には、開発段階の同等性／同質性評価では十分に評価できないリスクを予め想定し、それを踏まえて適切にデザインされた製造販売後調査計画を立案する必要があります。

(承認申請資料の比較)

承認申請資料	: 添付必要 : 個々に判断 × : 添付不要		
	先行バイオ医薬品	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			× ×
製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料			×
安全性に関する資料			× ×
薬理作用に関する資料		×	× ×
吸収、分布、代謝、排泄に関する資料		×	×
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	×	×	× × × ×
臨床試験の成績に関する資料			×

「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:薬食審発0304007号)より作成

バイオ後続品(バイオシミラー)普及における課題

増加する一方である国民医療費を少しでも抑制するためには、バイオ後続品(バイオシミラー)の使用促進が望ましいですが、実際には、バイオ後続品(バイオシミラー)全体の使用量は伸び悩んでいます。バイオ後続品(バイオシミラー)普及に対する課題として以下が考えられます。

(医療機関における課題)

- ◆ 先行バイオ医薬品と完全に同一でないことに関連する安全性や有効性
- ◆ 製剤の安定性
- ◆ 変更前後の情報不足(先行バイオ医薬品からの切り替え基準含む)
- ◆ 供給の安定性
- ◆ 患者にとっての負担軽減効果が少ないため、推奨しにくい 等

(患者における課題)

- ◆ バイオ後続品(バイオシミラー)への変更に伴う安全性や有効性への不安
- ◆ 高額療養費制度で医療費自己負担分の上限が定められているため、バイオ後続品(バイオシミラー)へ変更しても自己負担額が変わらず、患者にとって負担軽減効果がない 等

バイオ後続品(バイオシミラー)の促進に向けて

現在、国会ではバイオ後続品(バイオシミラー)の使用促進を巡る議論がなされており、「バイオシミラー使用促進議員連盟」が2015年3月に発足し、議員立法も視野に推進策の打ち出しに向けて動き始めています。これに連動して、日本ジェネリック医薬品学会は2016年11月8日に議員立法を求める要望書を提出し、バイオ後続品(バイオシミラー)の浸透、普及を加速しようとしています。一方、医療系議員によるバイオ後続品(バイオシミラー)慎重派の「バイオ医薬品勉強会」は2016年11月24日に初会合を開き、バイオ後続品(バイオシミラー)はあくまでも類似品であり、財源論を根拠として現時点でバイオ後続品(バイオシミラー)の使用を積極的に促しても良いのかと問題提議しています。ただし、両者の主張は必ずしも相反するものばかりではなく、バイオ医薬品の薬価が高いことへの問題意識や、長期的にはバイオ後続品(バイオシミラー)使用へ向かうであろうと考えている点では一致しています。

バイオ後続品(バイオシミラー)は、処方する医師や管理する薬剤師、そして患者に信頼を得るまで、もうしばらく時間がかかるかもしれませんが、学会等での報告を通じて、今後、普及していくと考えられます。

アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ

今回のGCPレターはいかがでしたか。
GCPレターに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com

GCPレターのバックナンバー：
http://www.j-smo.com/gcpl_archive/



【次回の発行予定】

あけましておめでとうございます
本年もよろしくお願ひいたします



今回のGCPレターは
2017年2月28日発行予定です。
楽しみにしていて下さいね。


サイトサポート・インスティテュート(株)

東京都港区芝浦1-1-1

浜松町ビルディング

TEL: 03-6779-8160(代表)

URL: <http://www.j-smo.com/>

 サイトサポート・インスティテュート株式会社
シミックグループ