

バイオ後続品とは？ ～その有効性と安全性～



、国際医療福祉大学大学院 教授
武藤正樹



国際医療福祉大学

三田病院



国際医療福祉大学
三田病院

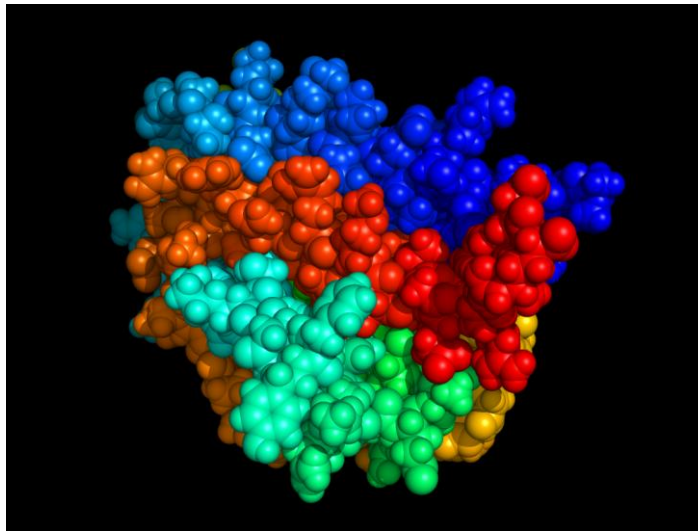
目次

- パート1
 - バイオ医薬品とは？
- パート2
 - バイオ後続品（バイオシミラー）とは？
- パート3
 - エリスロポエチンのバイオシミラー
- パート4
 - わが国の透析医療の現状と
バイオシミラーの今後



パート1

バイオ医薬品とは？



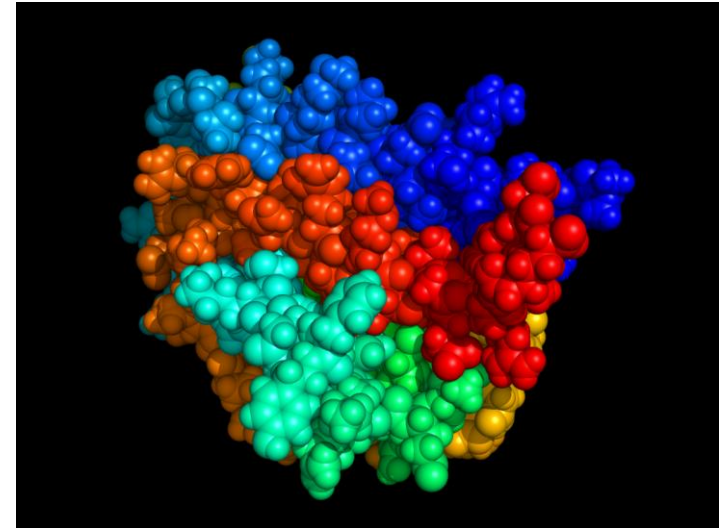
エリスロポエチン

バイオ医薬品

- ・ 遺伝子組換えや細胞培養といったバイオテクノロジーを用いてつくり出された医薬品のこと

<特徴>

- ・ 化学合成された医薬品に比べ、
分子量が非常に大きい
- ・ ヒトの体内にある物と同じ構造のため、
免疫反応が起きず安全性が高い
- ・ 生物由来の材料を用いているため、
完全に同質のものを製造できない



エリスロポエチン

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-α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

臓器抽出物
血液・尿
目的ポリペプ
チド単離生成

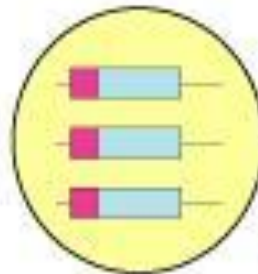
新規分子探索
(生理活性タンパクや抗原の同定)



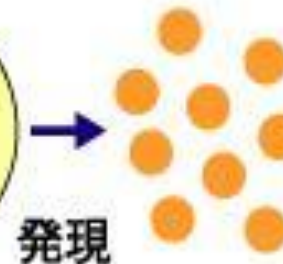
データベース



遺伝子
組換え体



組換え
タンパク

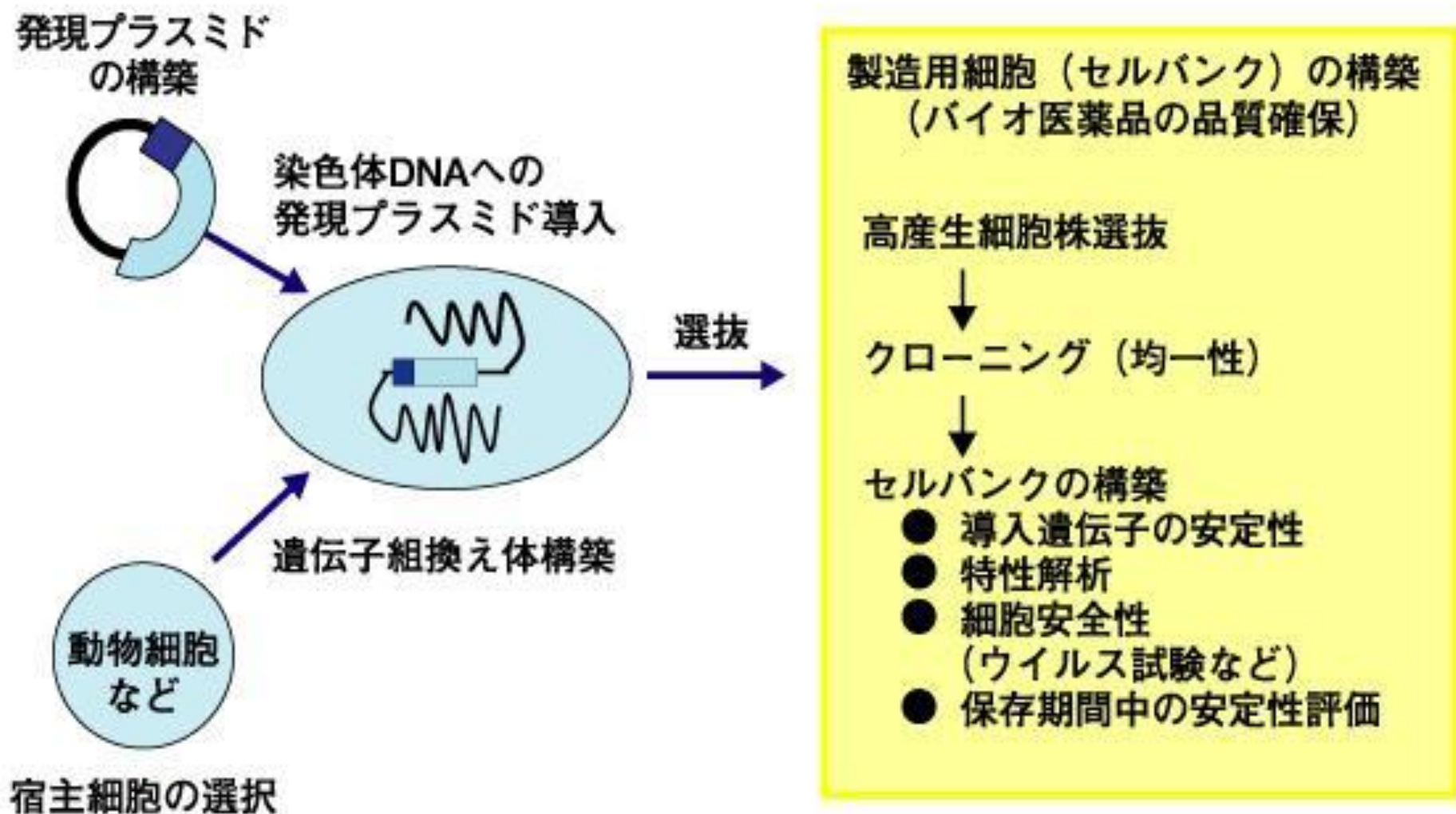


組換えタンパク評価

- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

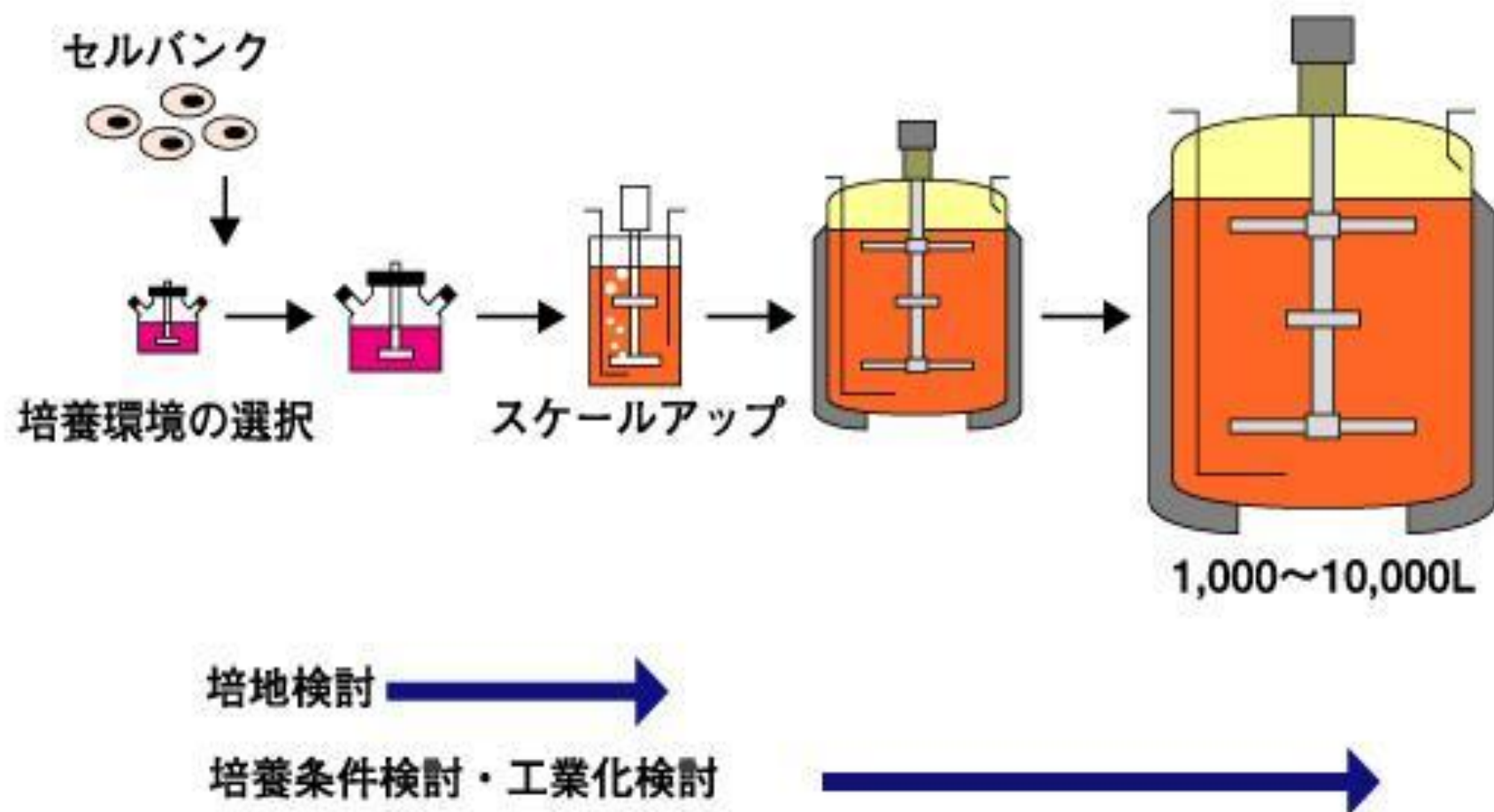
大腸菌、酵母、動物細胞など

遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-1

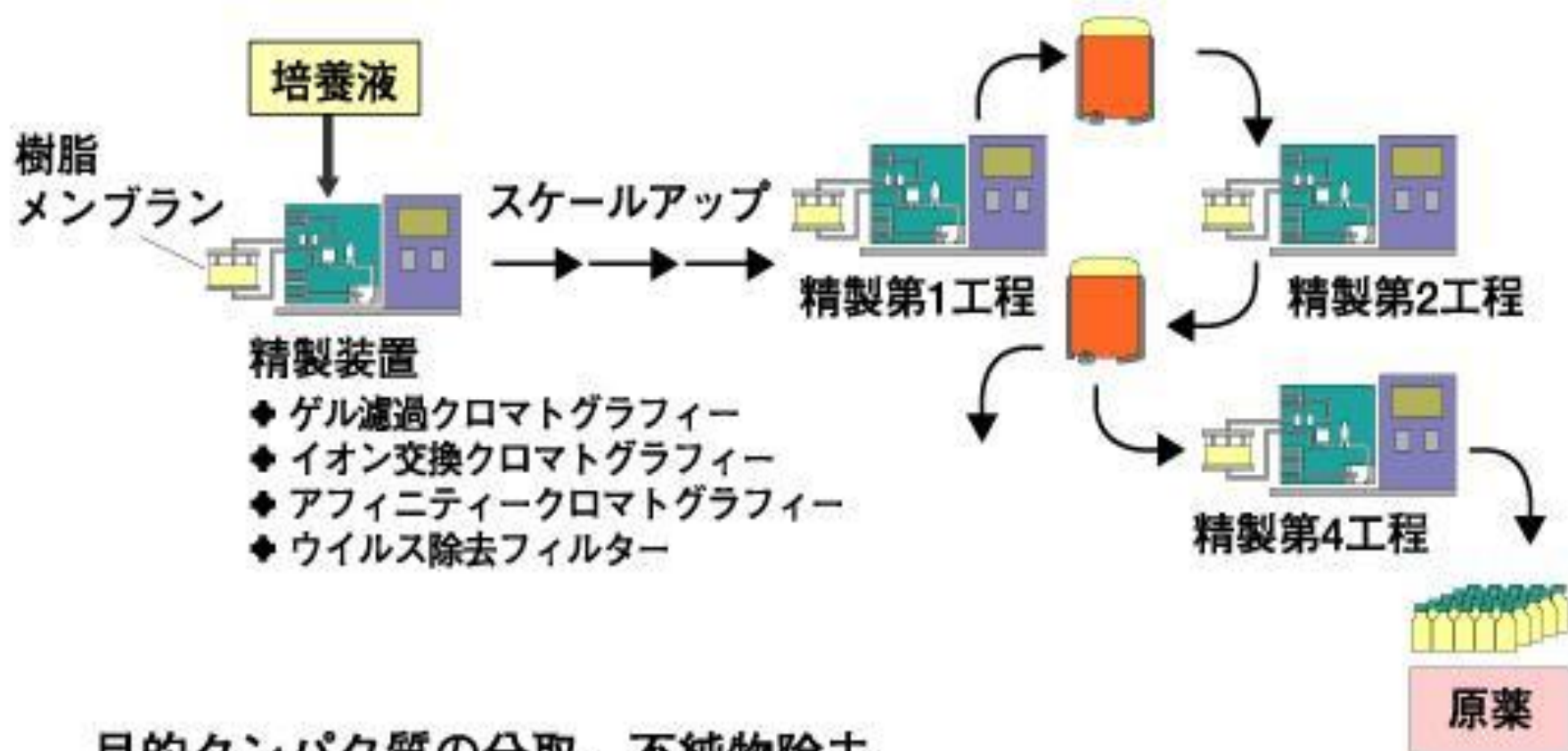


遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-2

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



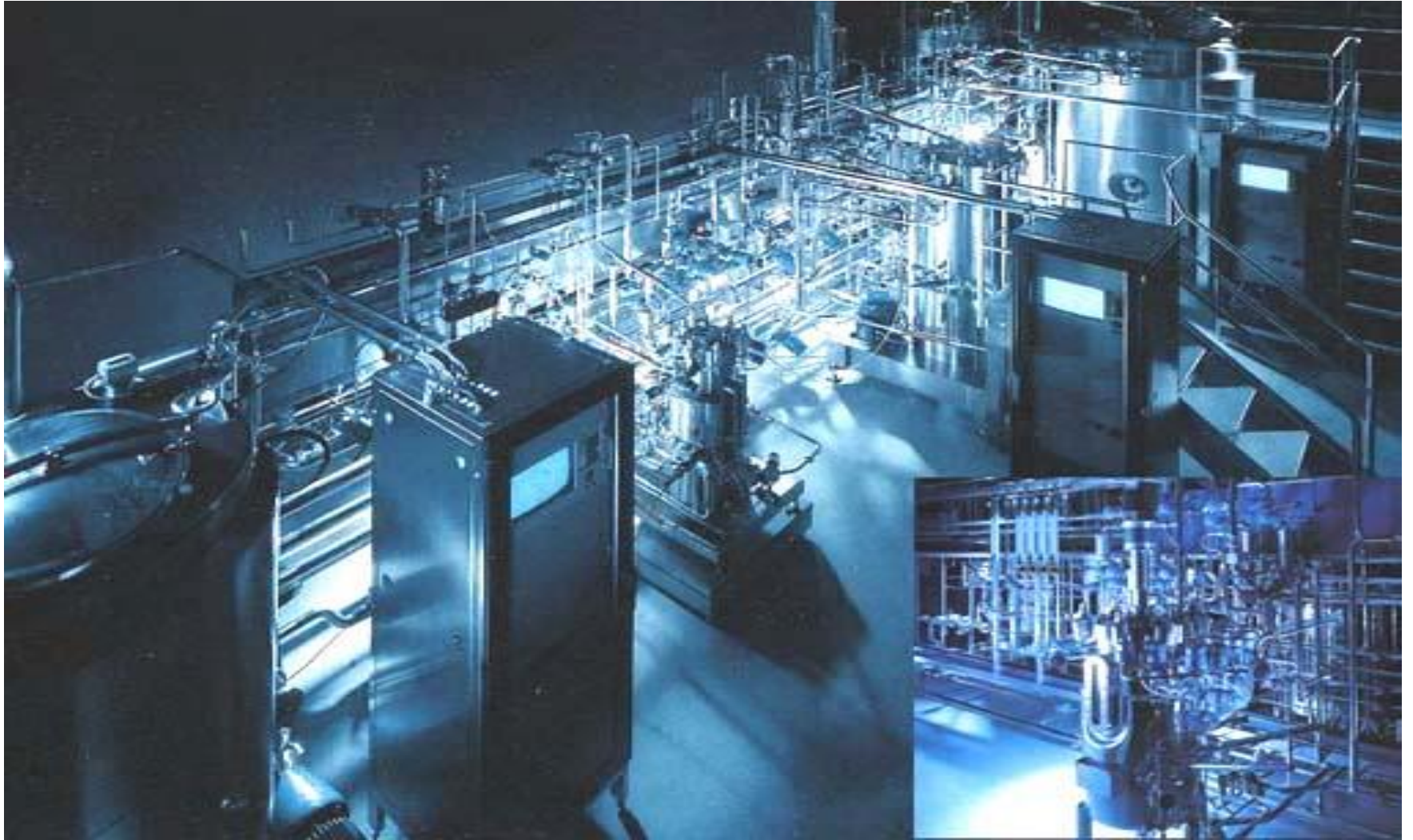
遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-3 精製と不純物の除去



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

バイオリアクター



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

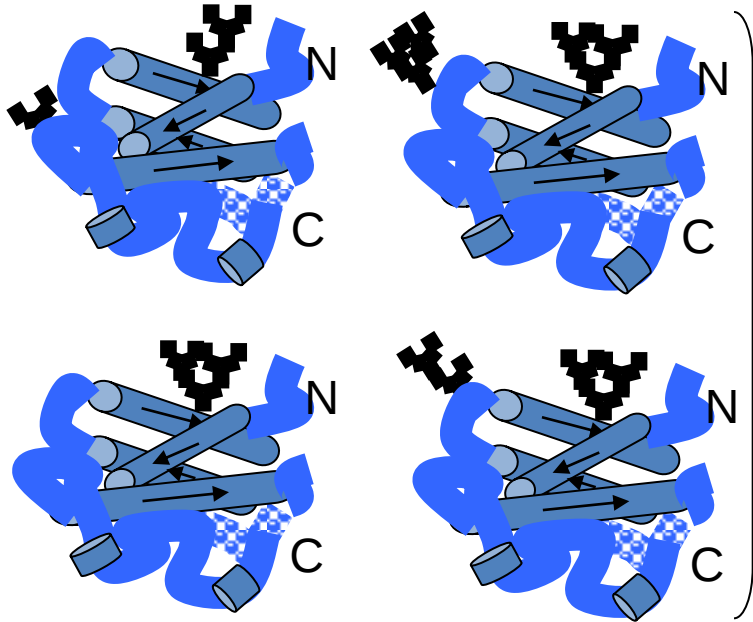
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物
保存中の目的物質分解・変性物も含む

・製造工程由来不純物

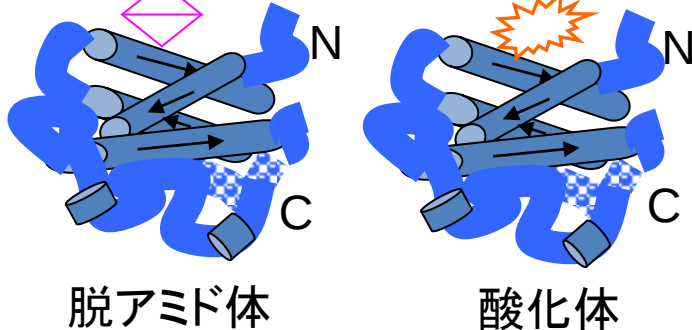
製造工程に由来する不純物。
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

バイオ医薬品の品質特性

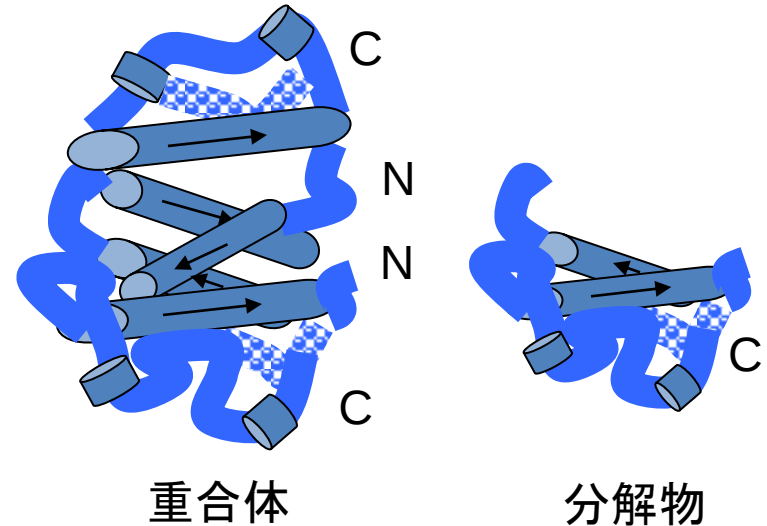
目的物質



目的物質関連物質

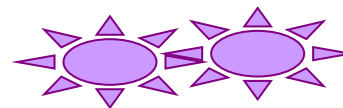
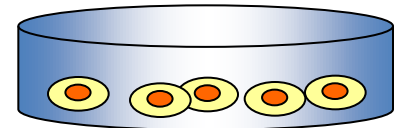


目的物質由来不純物



工場由来不純物

・宿主細胞蛋白質



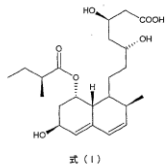
感染因子など

バイオ医薬品はとにかく高価！

高薬価

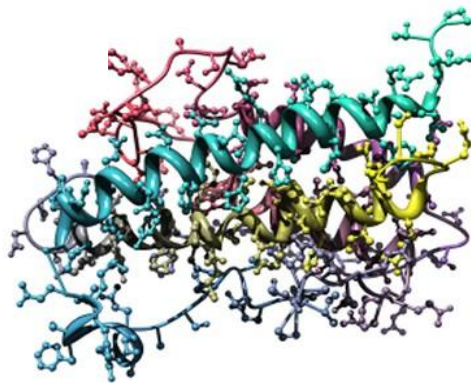


バイオ医薬品の開発製造は ジェット機なみ

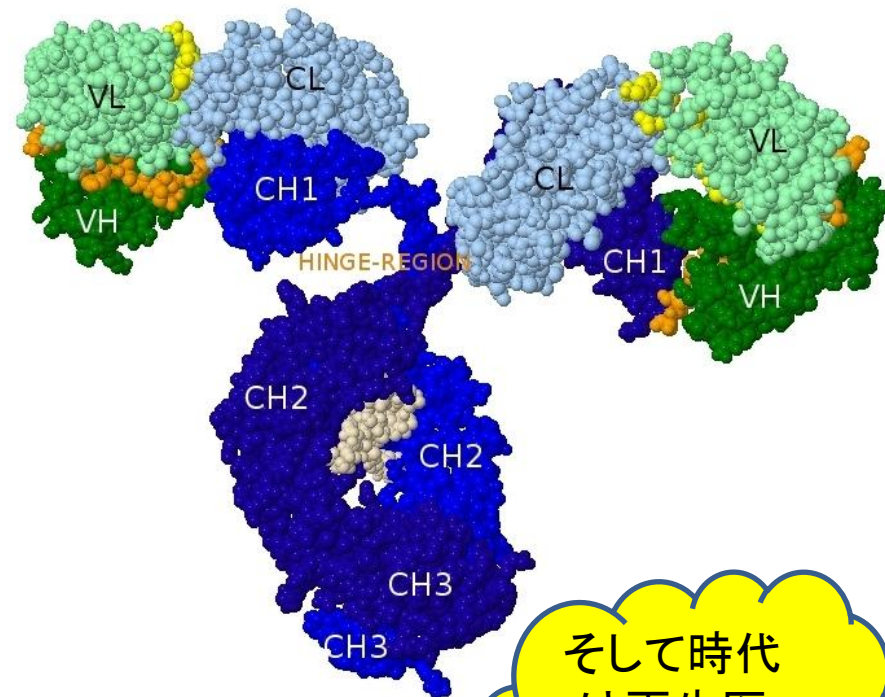


メバロチン

White



ヒト成長ホルモン



そして時代
は再生医
療
へ



バイオ医薬品

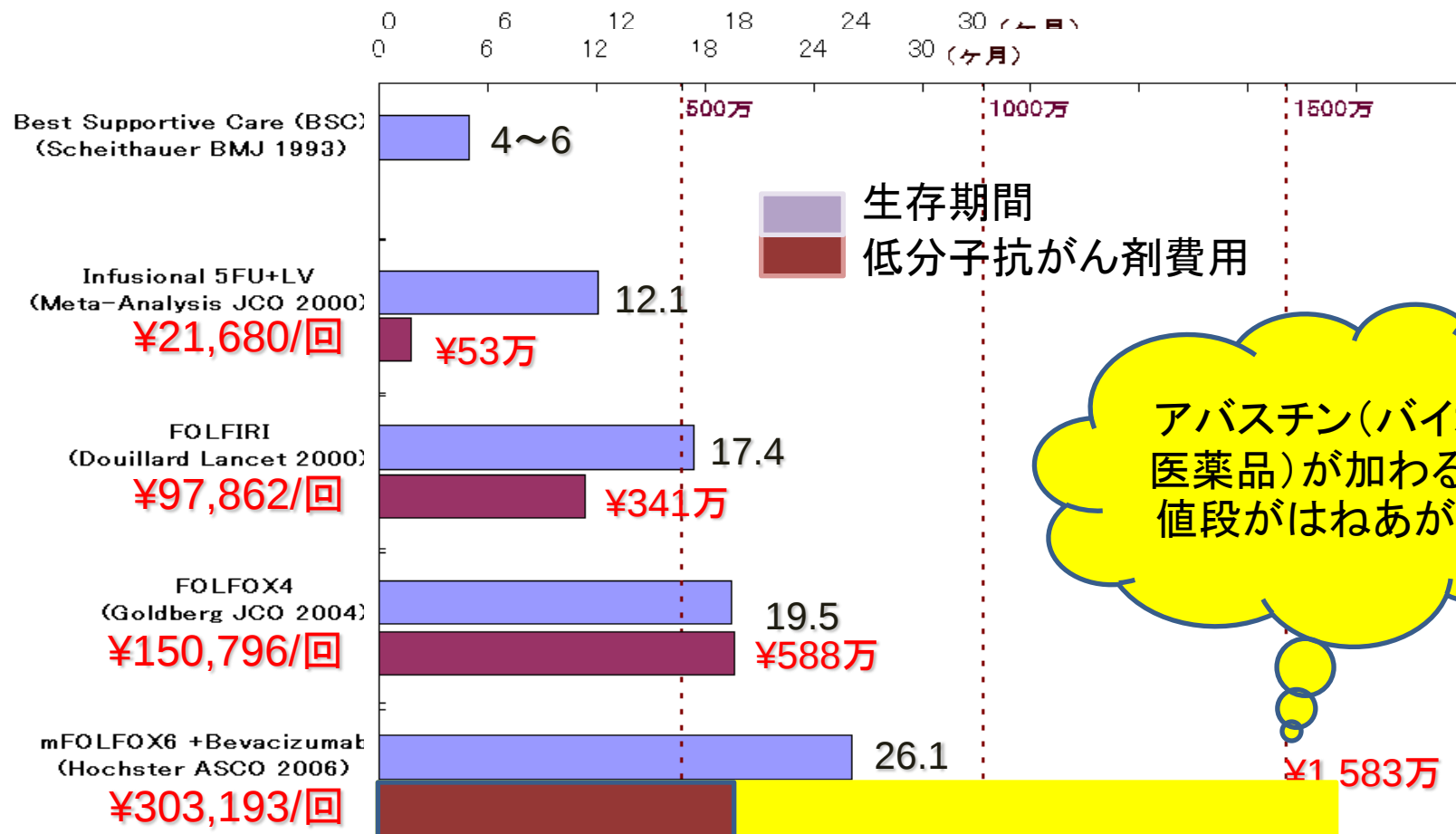
A県立中央病院

医薬品購入額上位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	ソリリス点滴静注300mg	※ 30ml	アレクシオンファーマ合同会社	¥29,362,500
4	ルセンティス硝子体内注射液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

大腸がん化学療法の実存期間と薬剤費



進行再発転移大腸がんの標準治療の薬剤費は30万～60万円／月になる

抗がん薬治療にかかる医療費

医薬品市場	9兆4,800億円
* 病院	3兆7,000億円
* 抗腫瘍剤	6,250億円 (17%)

出展:IMS医薬品市場統計(2011)より

低分子
抗がん剤を
ジェネリック
に！



- 抗がん剤注射62成分中、11成分に後発品あり
- 低分子の抗がん剤をジェネリック医薬品に！
 - 他の薬効群に比べて、抗がん剤の後発品への切り替えが進まない(それでもなんとか切り替え努力がされている)
- しかし、そんな努力もバイオ医薬品で水の泡

FOLFIRI+ベバシズマブ(アバスチン)

	体表面積 1.6m ²	先発	GE
イリノテカン	240mg	36,495	23,257
レボホリナート	320mg	30,296	19,537
5FU	4,480mg	7,092	7,092
1回		73,883	49,886
1ヶ月(2回)		147,766	99,772
+グラニセトロン(2回)		10,988	4,992
合計		158,754	104,764
+ベバシズマブ(2回)	300mg	299,754	=(299,754)
合計		458,508	404,518

妻は低分子ジェネリックで
朝食代をなんとか節約、
でも亭主はバイオ医薬品で豪華なディナー

朝食



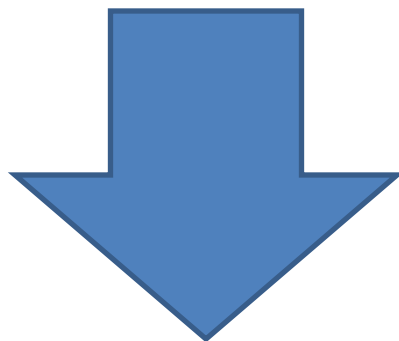
節約



夕食



バイオ医薬品は非常に高価である



今後どのように活用していくか

パート2 バイオ後続品（バイオシミラー）

2015年から続々とバイオ医薬品の
特許が切れる

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

主要バイオ医薬品の特許有効期間

2010年世界市場売上上位20位以内品目

一般名	製品名	主な対象疾患	特許有効期間(年)	
			米国	欧州
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
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	ルセンティス	加齢黄斑変性症	2011-2017	2016-2018
ダルベポエチン α	ネスプ	腎性貧血	2012-2015	2014-2016
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
リツキシマブ	リツキサン	非ホジキンリンパ腫	2013-2019	2013
トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌ほか	2013-2018	2010-2014
ベバシズマブ	アバスチン	結腸/直腸癌ほか	2013-2018	2014
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
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

出典:ジェネリック医薬品業界の国内・海外動向と開発情報。シーエムシー出版, 2011

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ことを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

バイオ後続品開発のハードルも高い

- ・ ハードを含む生産能力・技術力・（人材）
- ・ 複雑で不明瞭な特許関係、ロイヤルティーの存在
- 困難な安全性を含む同等性評価、証明
- ・ 予見できない規制（審査）当局の方向性

- 
- 物質としての複雑さ（不均一性、不純物、高次構造など）
 - 化学的/生物学的同等性評価の科学的手法が不十分
 - 製品ごとの経験に基づく部分が多い
 - 同等性の証明は、膨大なデータセットの比較による（先発メーカーの製法変更やサイトチェンジなど）
 - 後発品メーカーは先発品のフルデータを利用できない
 - 安全性（特に抗原性）を予見することは不可能

後発品の簡易審査には、それを裏付ける科学が不十分
⇒ バイオ後続品のための評価・承認プロセスの検討

バイオ後続品・ガイドライン

- 厚生労働省は、バイオ後続品の製造販売承認申請に関する指針を取りまとめ、2009 年3 月4 日付で通知を出した
- ガイドラインの中で、先発を「先行バイオ医薬品」、後発を化学合成医薬品の後発品とは区別する新たな名称として「バイオ後続品」とした。
 - 欧州:「バイオシミラー(Biosimilar products)」
 - 米国:「バイオ後続品(Follow-on-products)」
 - カナダ:「後続参入製品(Subsequent-entry- products)」

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

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

今、バイオ後続品が注目される背景

- ・バイオテクノロジーの進化によって、バイオ医薬品が数多く開発されている。
- ・治療技術も進歩し患者さまに恩恵をもたらしてはいるが、バイオ医薬品を用い高額な治療費を公的医療保険制度のもとでどのように負担していくかが、日本をはじめ医療先進国の多くでは医療資源の有効利用の観点で重視されるようになってきている。
- ・世界で最もバイオ後続品市場が活発なのが欧州で、2005年以降、14製品が承認され使用されている。
- ・日本においては2009年に指針制定以降、6製品が承認されている。

わが国におけるバイオ後続品に関する指針・通知

発出年月日および通知番号	内容
平成21年(2009年)3月4日 薬食審査発第0304007号	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(2009年)3月4日 薬食発第0304004号	バイオ後続品の承認申請について
平成21年(2009年)3月4日 薬食審査発第0304015号	バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について
平成21年(2009年)3月4日 薬食審査発第0304011号	バイオ後続品に係る一般的名称および販売名の取り扱いについて
平成21年(2009年)3月4日 厚生労働省医薬品局審査管理課	「バイオ後続品の品質・安全性・有効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ご意見について
平成21年(2009年)7月21日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	バイオ後続品の品質・安全性・有効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(2010年)3月31日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について

世界のバイオシミラーの規制状況

国/地域	呼称	状況
EU	Similar Biological Medicinal Products (Biosimilar Medicines)	総論、品質、非臨床・臨床に関するガイドライン 製品別のガイドライン: insulin, somatropin, EPO, G-CSF, 低分子量ヘパリン(2005年～順次公表: 抗体医薬品、IFN α , IFN β , FSHも作成中)
日本	バイオ後続品	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための 指針(2009.03発出) (腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイド ライン(2011. 9))
WHO	Similar Biotherapeutic Products	ガイドラインあり(2009.10公表) 日米欧加独英韓などの協力により作成。グローバ ルスタンダードに位置付けられるが、法的拘束力 は持たない
カナダ	Subsequent Entry Biologics	ガイドラインあり(2010.03公表) 自国外で承認されている製品を参照品とすること も可能
米国	Follow-on Biologics Biosimilar Biological Products Interchangeable Biological Products	以前はFDC法の簡易申請ルートにより承認。その 後、バイオシミラー医薬品の規制に関する法案 (BPCI法)が成立(2010.03)、 現在、FDAがその運用ガイドラインを検討中

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。

製造販売承認申請

- バイオ後続品の製造販売承認申請
 - 品質、安全性、有効性の証明
 - 基本的には化学合成医薬品の後発品と同様のアプローチは適用できない
 - 品質特性データに加えて、非臨床試験及び臨床試験データも含め、同等／同質であることを示す必要があるとされている。
 - 安全性に関わる市販後調査も重要とされた。

承認申請に必要な資料

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。

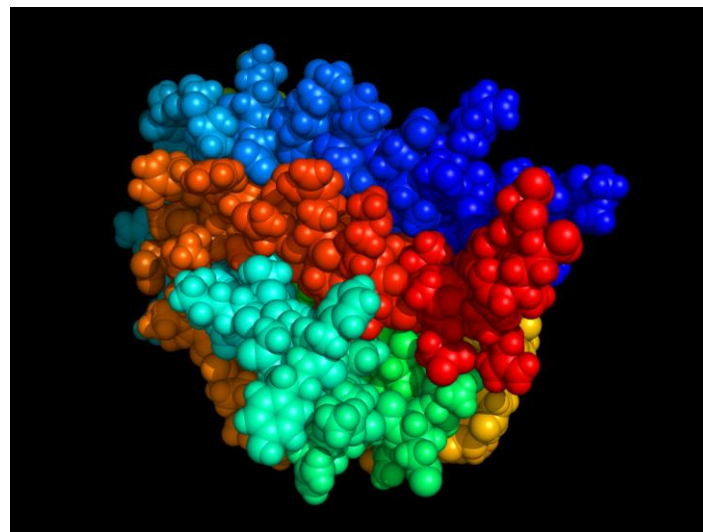
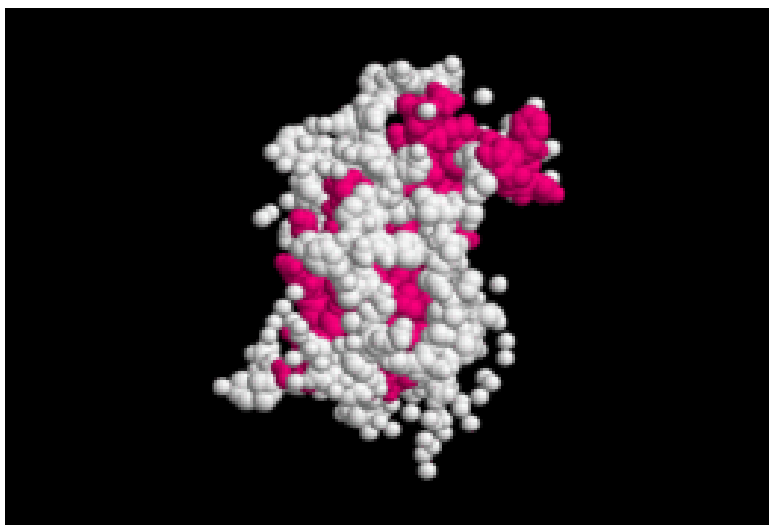
承認申請資料		新有効成分含有医薬品	バイオ後続品	後発医薬品
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○	× △ ○
ハ. 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ○ ○	○ △ △	× × ○
ニ. 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 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

平成21年3月4日バイオ後続品の品質・安全性確保のための指針及び関連通知より作表

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1800
 - 2010年

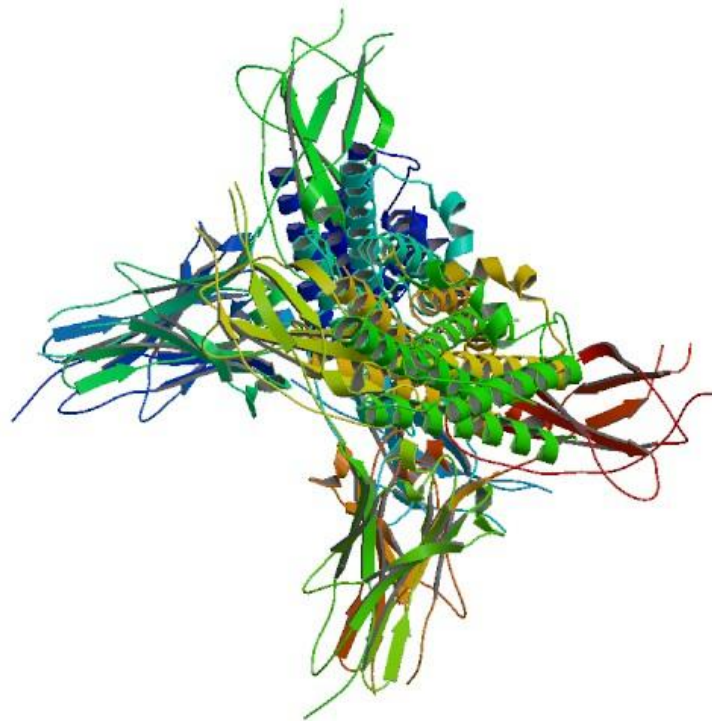


現在市場に出ているバイオ後続品

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



日本におけるバイオシミラー（BS）の薬価算定

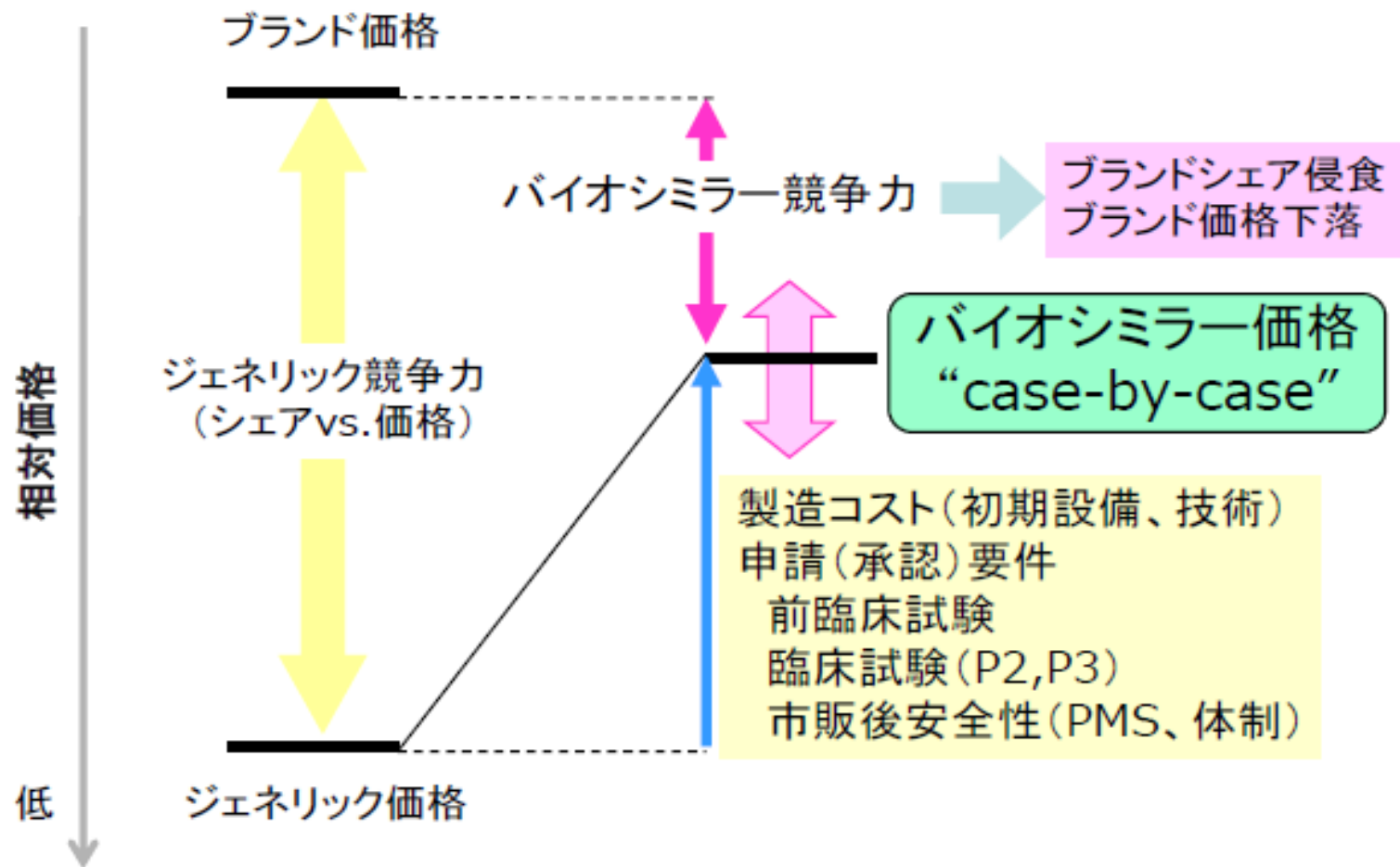
承認申請項目	先発品	BS	後発品
薬物動態	○	○※	同等性試験
臨床試験	○	○※	×
薬価	100%	70~77%	70%

※：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

バイオシミラーの先行品に対する 価格競争力



パート3

エリスロポエチンのバイオ後続品



エポエチンアルファBS

欧州で承認済みのバイオシミラー

一般名	商品名	メーカー	承認
Somatropin	Omnitrope	Sandoz	2006
	Valtropin	Biopartners	2006
Epoetin alfa	Binocrit	Sandoz	2007
	Epoetin alfa Hexal	Hexal	2007
	Abseamed	Medice	2007
Epoetin zeta	Silapo	Stada	2007
	Retacrit	Hospira	2007
Filgrastim	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	2008
	Ratiograstim	Ratiopharm	2008
	Biograstim	CT Arzneimittel	2008
	Tevagrastim	Teva	2008
	Filgrastim Hexal	Hexal	2009
	Zerzio	Sandoz	2009
	Nivestim	Hospira	2010

エリスロポエチンの バイオ後続品の承認過程



国際医療福祉大学グループも治験に参加しました

承認申請に必要な資料-1

(●: 必ず提出 ▲: 医薬品によって判断 ×: 提出不要)

●: 提出資料

承認申請資料		先発品	バイオ シミラー	ジェネ リック	エポエチンアルファ BS注「JCR」	
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	▲	×	×	×

承認申請に必要な資料-2

(●:必ず提出 ▲:医薬品によって判断 ×:提出不要)

●:提出資料

承認申請資料			先発品	バイオ シミラー	ジェネ リック	エポエチンアルファ BS注「JCR」
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	▲	▲	×	×
ハ	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. その他の毒性	▲	▲	×	×
ト	臨床試験の成績に関する資料	臨床試験の成績	●	●	×	●

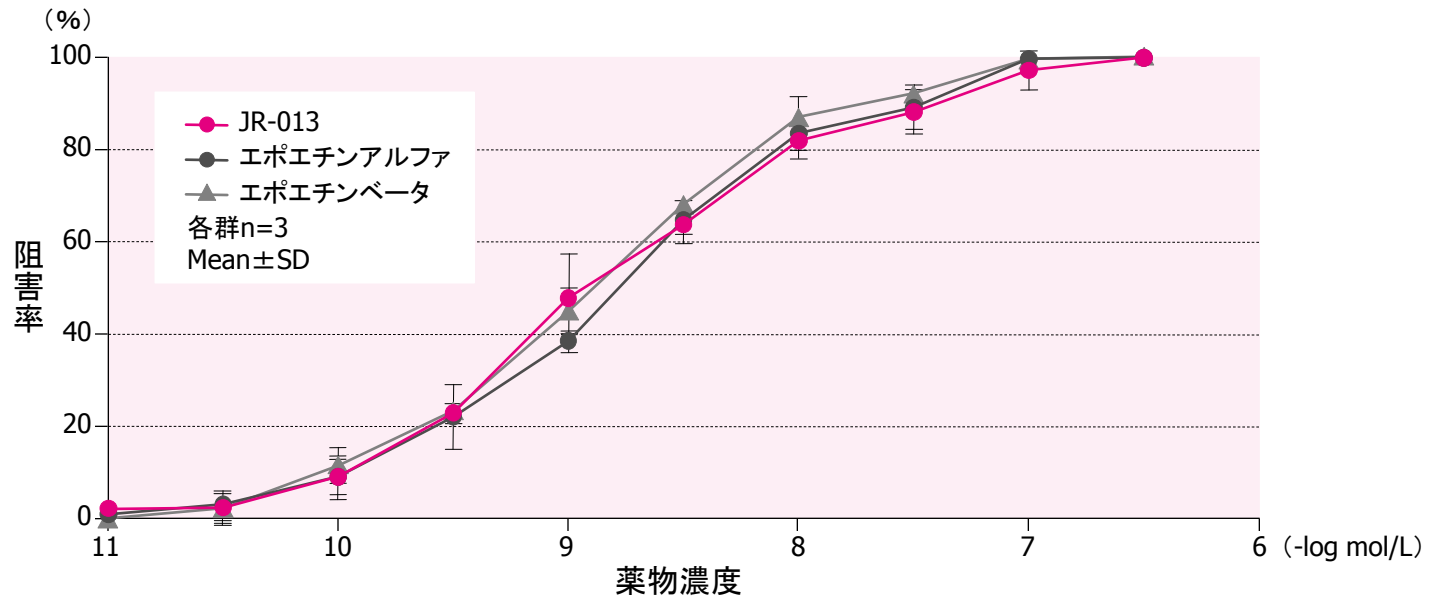
非臨床・臨床試験

- 非臨床試験
 - 受容体結合試験
 - 細胞増殖試験
 - 正常赤血球マウスにおける赤血球増加
- 臨床試験
 - 臨床薬理試験
 - 有効性試験
 - 皮下投与及び静脈投与について比較臨床試験を実施
 - 安全性試験

非臨床試験

ヒトEPO受容体に対する結合親和性

● ^{125}I -JR-013のヒトエリスロポエチン受容体への結合阻害作用



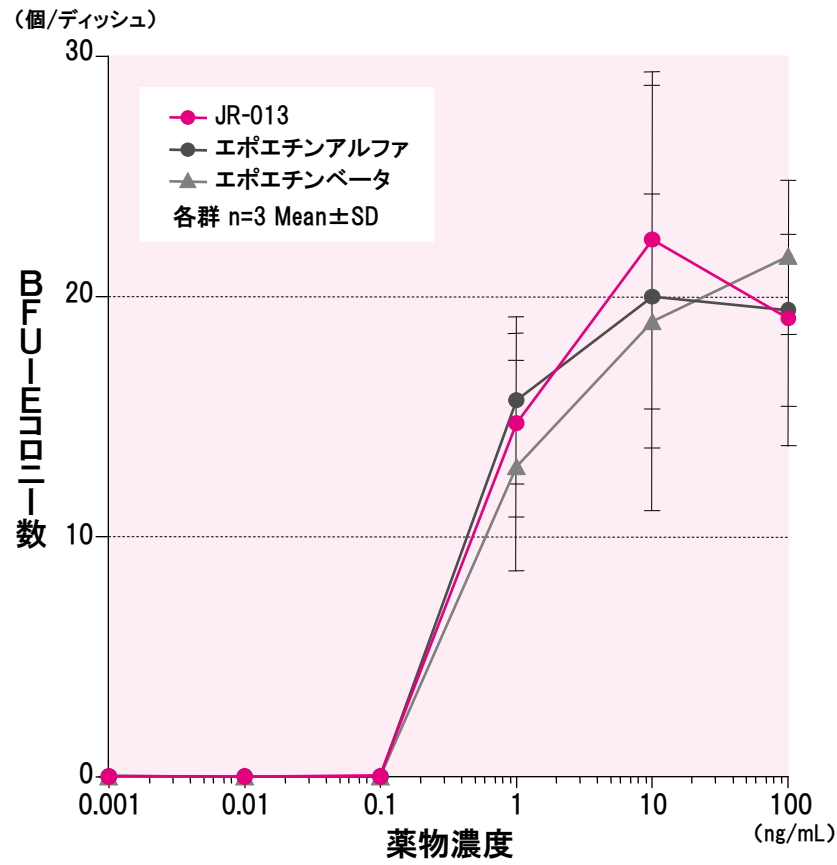
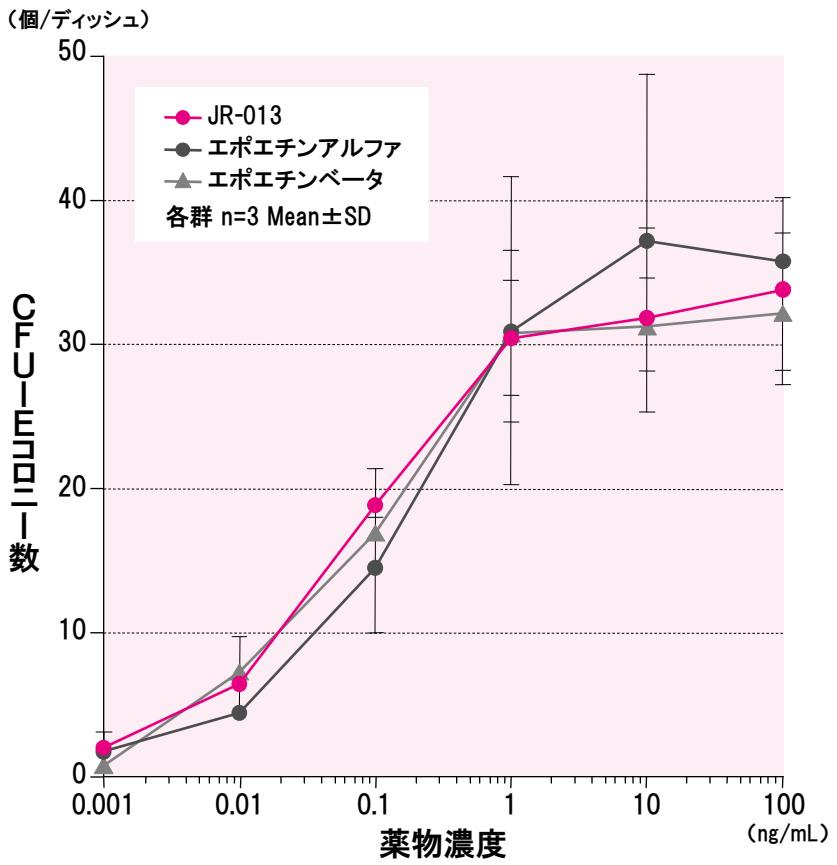
● ヒトエリスロポエチン受容体に対する K_i 値

薬物	K_i 値 (mol/L)
JR-013 (エポエチンカッパ)	6.31×10^{-10}
エポエチンアルファ	6.79×10^{-10}
エポエチンベータ	5.01×10^{-10}

各群 n = 3 Mean

非臨床 ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用

● JR-013、エポエチンアルファおよびエポエチンベータのヒト骨髄単核細胞におけるCFU-EおよびBFU-Eコロニー形成作用



CFU-E:後期赤芽球系前駆細胞
BFU-E:前期赤芽球系前駆細胞

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

JR-013は、ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞において、エポエチンアルファおよびエポエチンベータとほぼ同等の分化・増殖作用を示した

臨床試験デザイン

第 I 相臨床試験

- ・健康成人男性
- ・単回投与 (300, 1500、3, 000IU)

臨床薬理試験

- ・腎性貧血患者
- ・エポエチンアルファとのクロスオーバー単回投与 (1, 500、3, 000IU)

第 II / III 相二重盲検比較試験

- ・腎性貧血患者
- ・エポエチンアルファから切り替え後 24週間投与

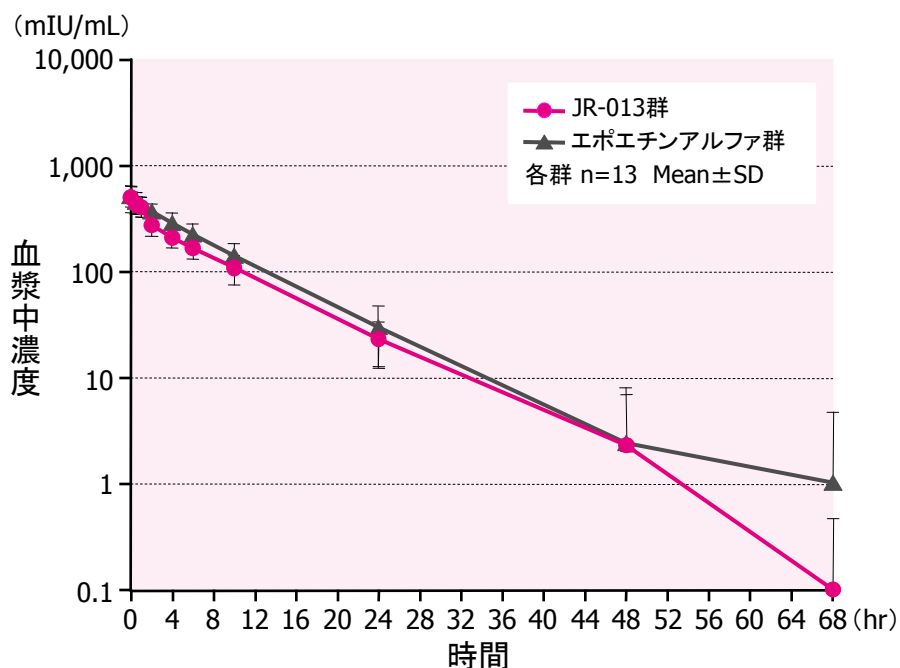
長期投与試験

- ・腎性貧血患者
- ・エポエチンアルファ、ベータから切り替え後52週間投与

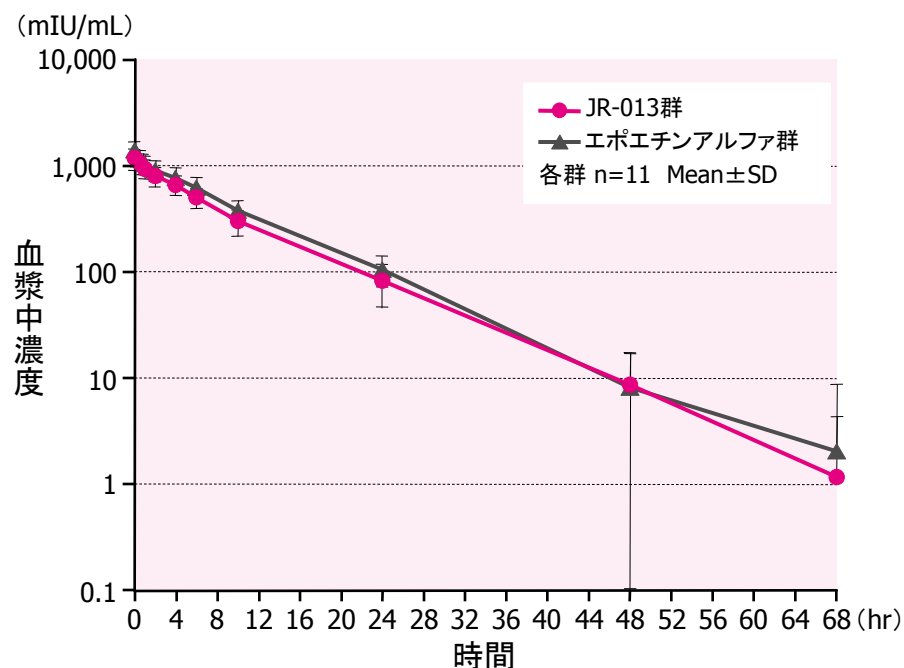
承認申請

臨床薬理試験(血漿中薬物濃度) 血液透析施行中の腎性貧血患者(単回静注)

血漿中薬物濃度の推移(1500IU)



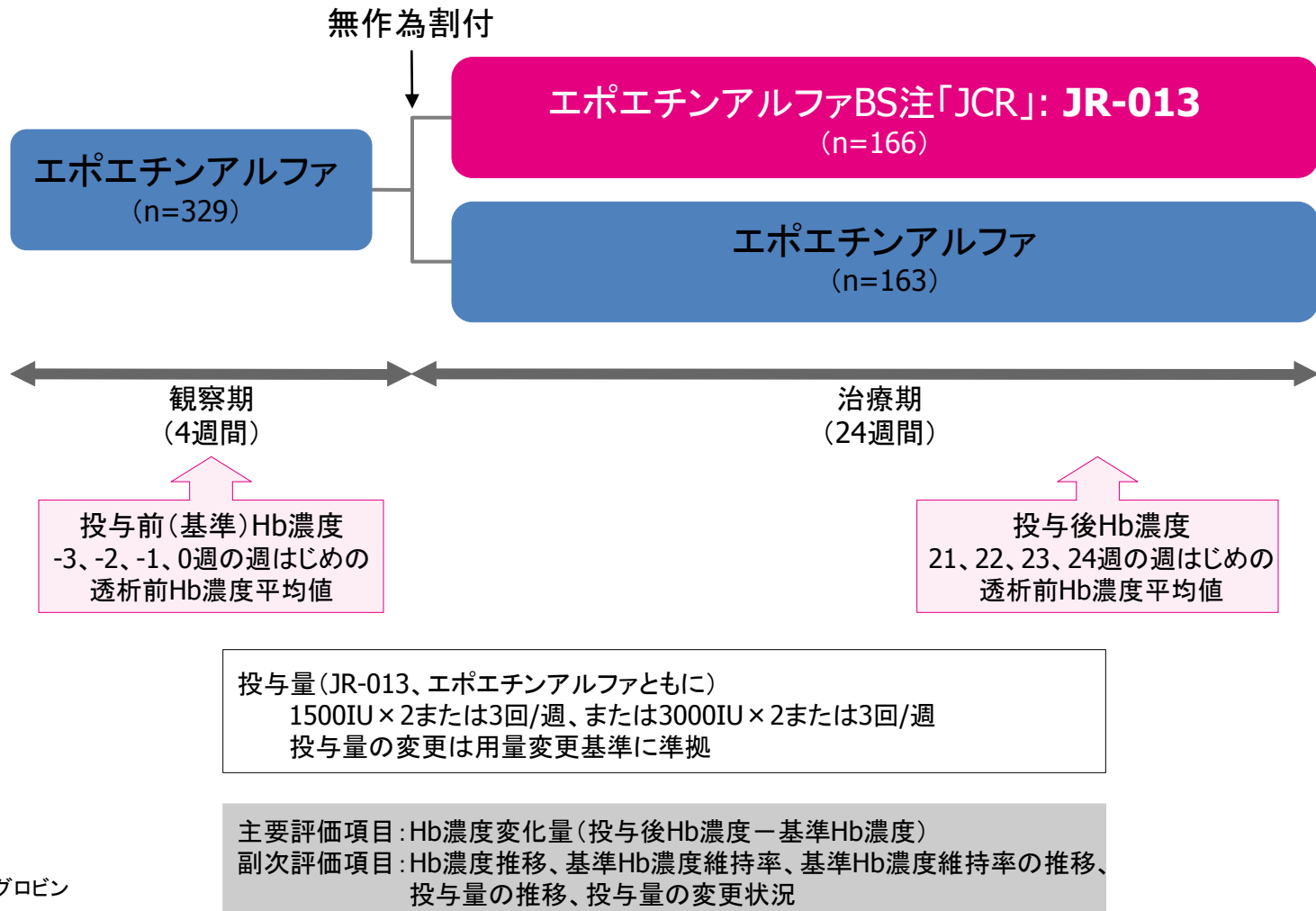
血漿中薬物濃度の推移(3000IU)



※投与前(内因性エリスロポエチン濃度)からの変化量にて解析

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験の概要



Hb: ヘモグロビン

患者背景

項目	全症例 (n=325)	JR-013群 (n=165)	エポエチンアル ファ群 (n=160)
性別（男/女）（%）	67.7/32.3	69.1/30.9	66.3/33.8
年齢（歳）	61.2±11.8	61.5±11.3	61.0±12.4
透析施行期間（月）	93.6±81.0	93.1±77.3	94.1±85.0
観察期rHuEPO投与量（IU/ 週）	4,948±1,990	4,873±1,970	5,025±2,013
ドライウエイト（kg）	55.65±10.82	56.41±11.37	54.87±10.18
基準Hb濃度（g/dL）	10.65±0.62	10.66±0.60	10.64±0.64
0週時Ht（%）	33.10±2.45※1	33.16±2.36	33.04±2.54※2
0週時フェリチン （ng/mL）	201.51±124.87	199.79±125.07	203.28±125.02
0週時TSAT（%）	28.31±9.65	28.12±8.79	28.51±10.48

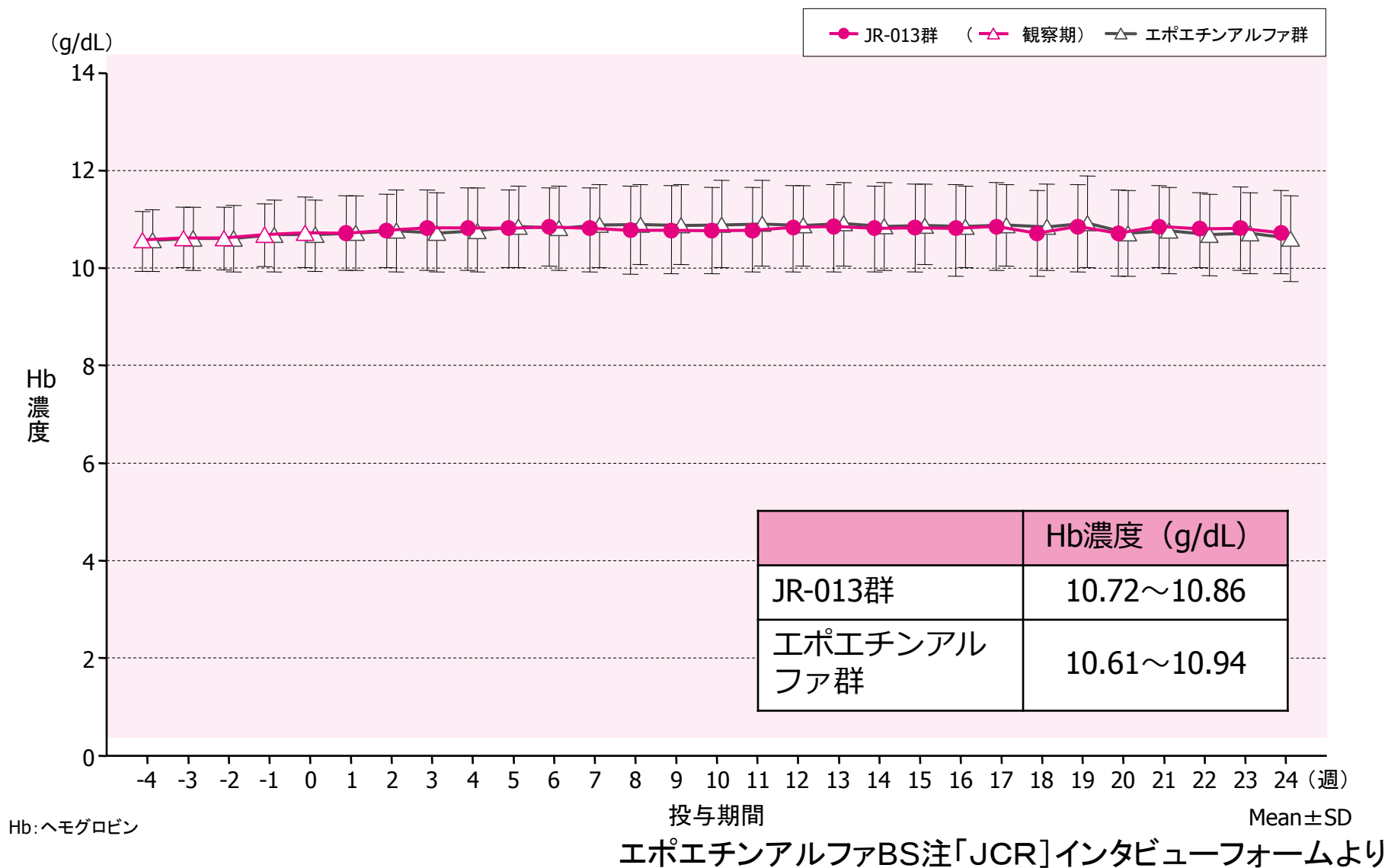
rHuEPO: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
Hb: ヘモグロビン

Ht: ヘマトクリット
TSAT: トランスフェリン飽和度

※1: n=324
※2: n=159

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

ヘモグロビン濃度の推移(比較試験)



ヘモグロビン濃度変化量(主要評価項目)

(g/dL)

		n	平均	SD
投与前Hb濃度 (g/dL)	JR-013群	165	10.66	0.60
	エポエチンアルファ群	160	10.64	0.64
投与後Hb濃度 (g/dL)	JR-013群	165	10.79	0.84
	エポエチンアルファ群	160	10.72	0.90
Hb濃度変化量	JR-013群	165	0.13	0.73
	エポエチンアルファ群	160	0.08	0.81

Hb濃度変化量
= 投与後Hb濃度 - 投与前Hb濃度

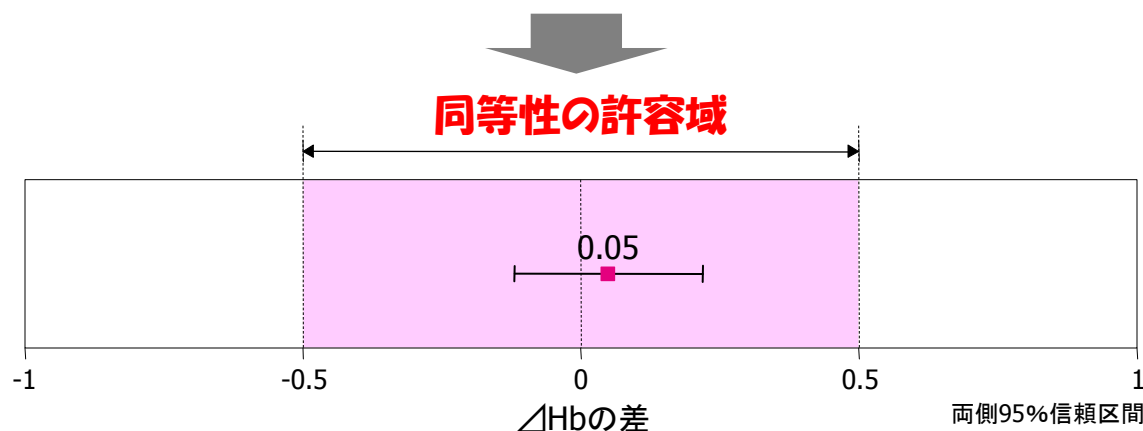
変化量の群間差 両側95%信頼区間

0.05

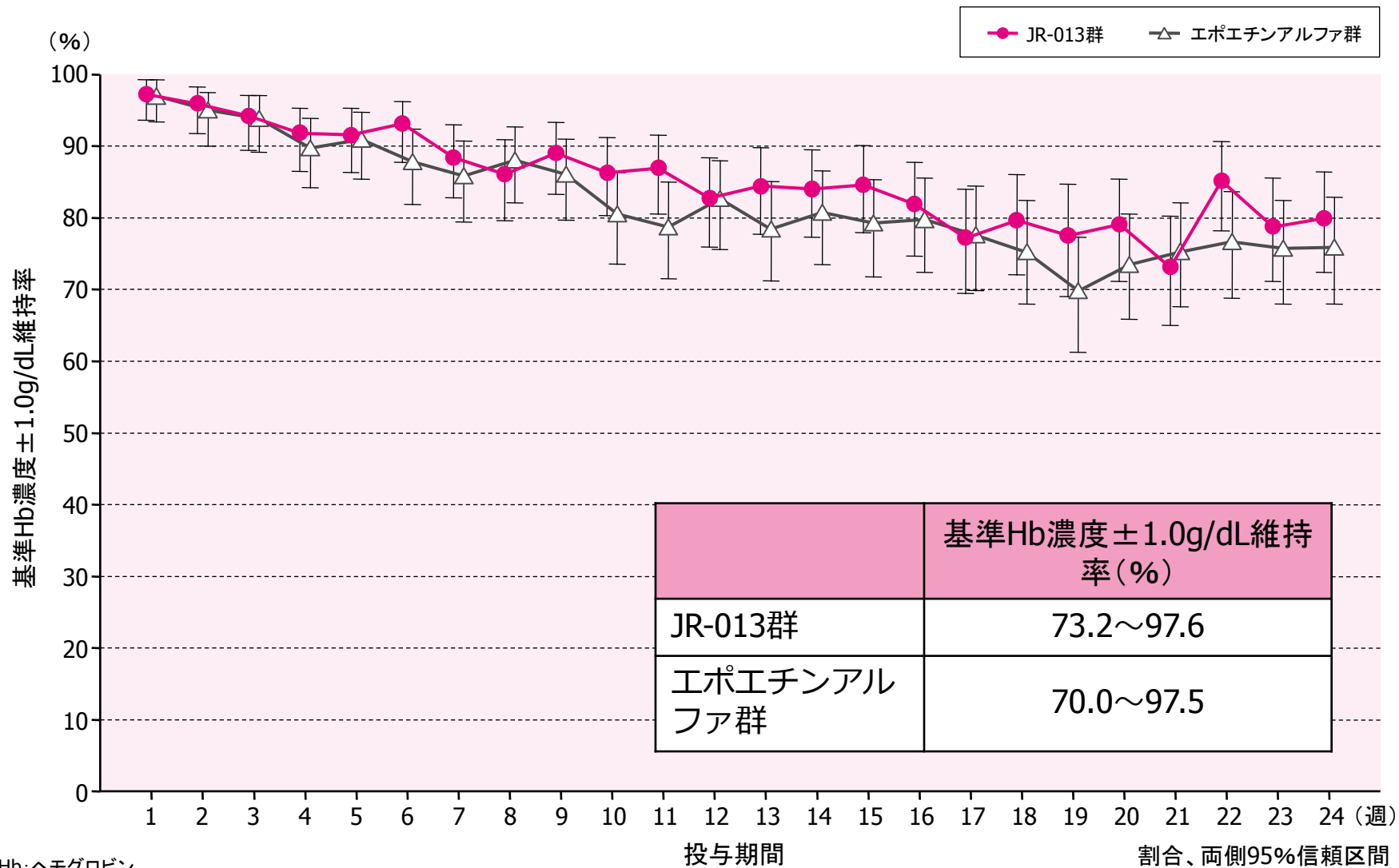
-0.12

0.22

Hb濃度変化量群間差の
両側95%信頼区間が
-0.5 ~ 0.5 g/dL の範囲
(変動幅: 1.0 g/dL) に収まる
場合、同等性が検証され
たものと判断



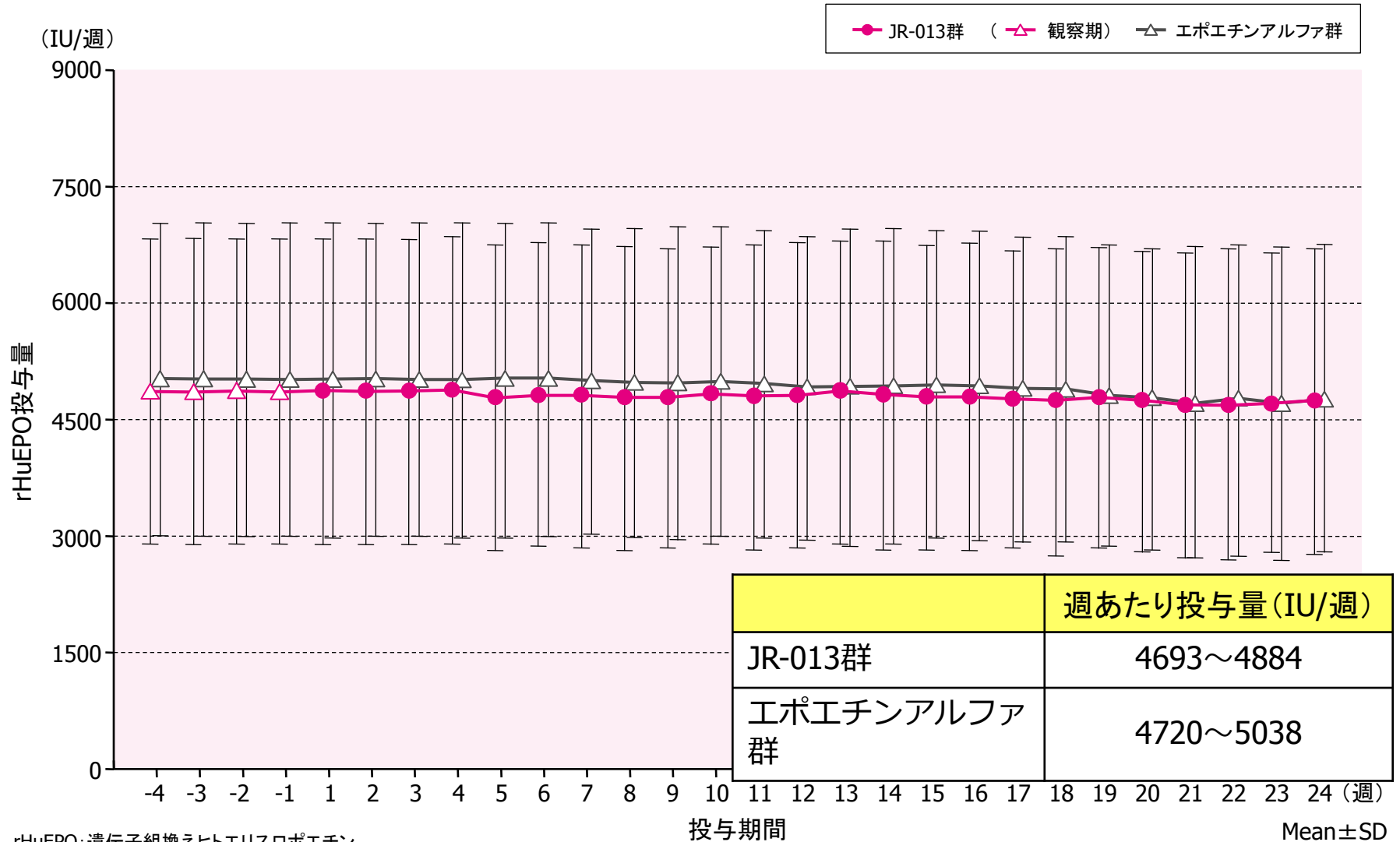
基準ヘモグロビン濃度±1.0g/dL維持率の推移



Hb: ヘモグロビン

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

週あたり投与量の推移(比較試験)



rHuEPO: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

副作用：第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験

	エポエチンアルファBS注 「JCR」群 (N=166)	エポエチンアルファ群 (N=163)
副作用発現例数*(%)	39 例 (23.5%)	25例 (15.3%)

* 臨床検査異常値を含む

主な副作用(いずれかの群で発現率2%以上)

副作用の種類	エポエチンアルファBS注 「JCR」群	エポエチンアルファ群
高血圧	0 (0.0%)	4 (2.5%)
血圧上昇	6 (3.6%)	2 (1.2%)
好酸球百分率増加	4 (2.4%)	1 (0.6%)

いずれの群も抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった

長期投与試験の概要

- エポエチンアルファ
- エポエチンベータ
(9000IU/週以下、週1~3回)

エポエチンアルファBS注「JCR」: **JR-013**

投与量: $750 \leq \text{週あたり投与量 (IU)} \leq 9000$ 、 $750 \leq 1\text{回量 (IU)} \leq 3000$

観察期
(4週間)

治療期
(52週間)

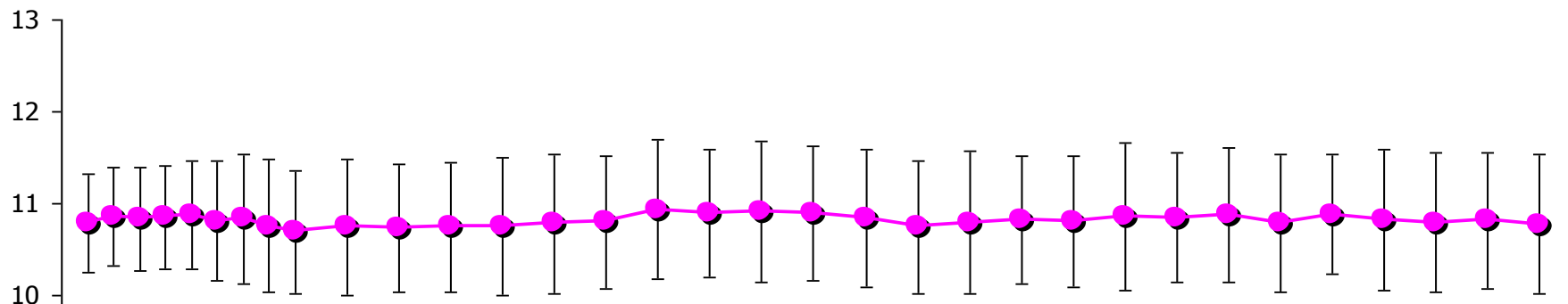
(n=143)

- 評価項目: 目標Hb濃度(10.0~12.0g/dL)維持率、Hb濃度の推移、投与量の推移
- 投与量変更基準
目標Hb 濃度(10.0~12.0 g/dL)の範囲内に維持されるよう、投与量及び投与回数を調整する。なお、変更後2週間以内は、再変更は行わないこととする
- 患者背景

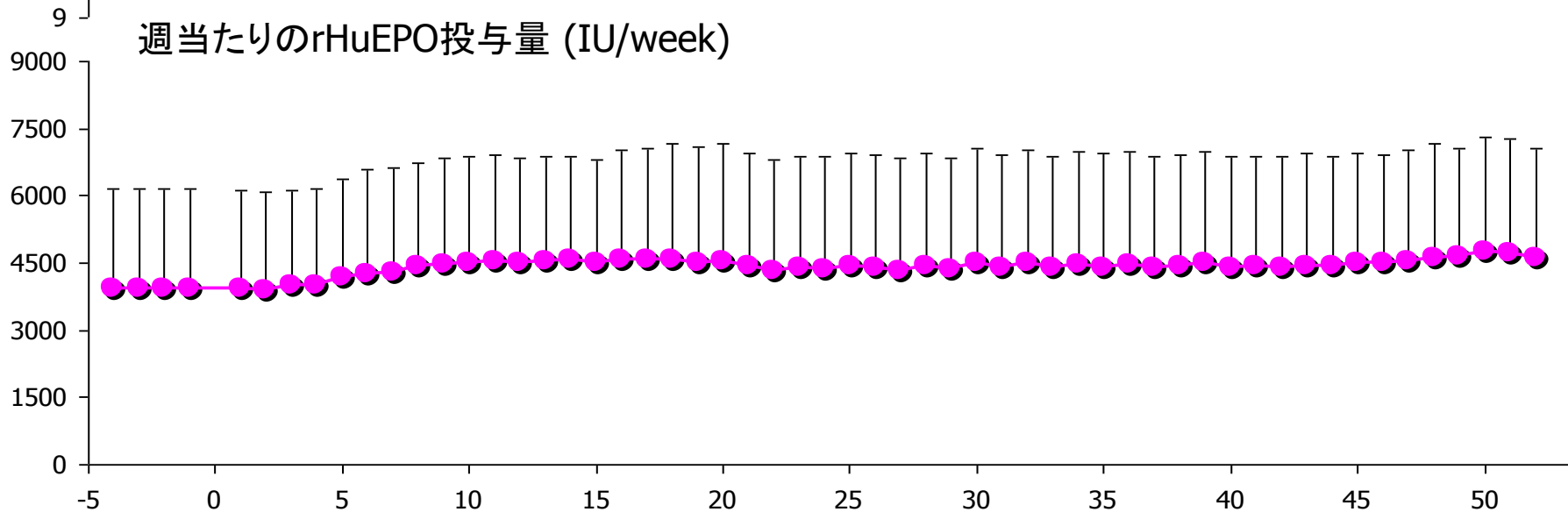
性別 (男/女) (%)	72.7/27.3	基準Hb濃度 (g/dL)	10.85±0.49
年齢 (歳)	60.6±11.8	0週時Ht (%)	33.35±1.96
透析施行期間 (月)	68.9±57.0	0週時フェリチン (ng/mL)	164.19±132.42
観察期rHuEPO投与量 (IU/週)	3,934±2,217	0週時TSAT (%)	27.86±10.56
ドライウエイト (kg)	57.81±10.44		

ヘモグロビン濃度と投与量の推移

ヘモグロビン濃度 (g/dL)



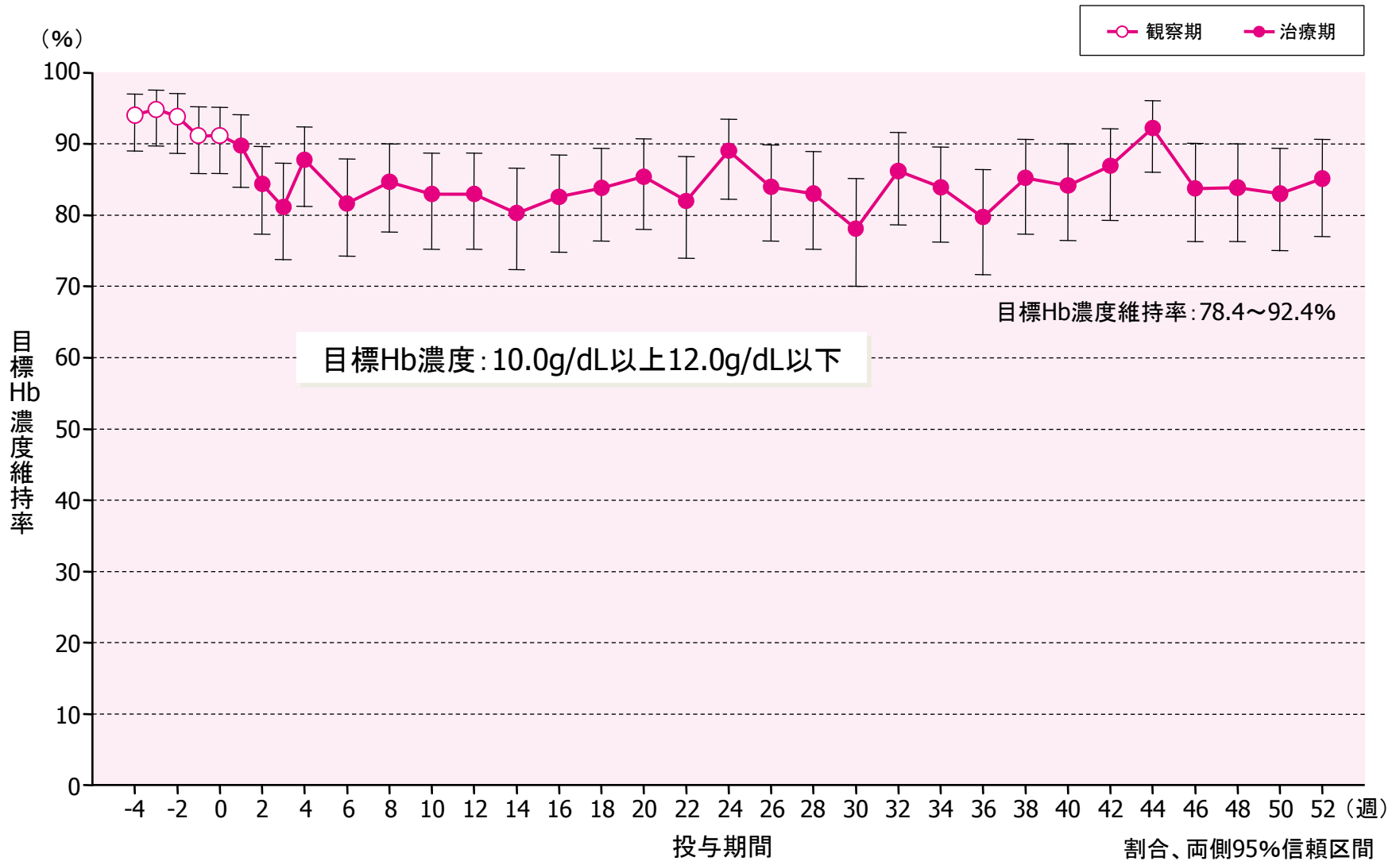
週当たりのrHuEPO投与量 (IU/week)



(週)

mean±SD

目標ヘモグロビン濃度維持率



副作用：長期投与試験

評価症例数	N=143
副作用及び臨床検査値異常	全体 34 (23.8%)
血圧上昇	8 (5.6%)
頭痛	3 (2.1%)
高血圧	3 (2.1%)
そう痒症	3 (2.1%)
心室性期外収縮	2 (1.4%)

複数例に見られた事象

※抗EPO抗体陽性例、赤芽球癆は認めらなかった。

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

まとめ

- エポエチンアルファBS注は、基礎および臨床での品質、有効性および安全性の検証を行い、日本のガイドラインに則って、承認された本邦初のrHuEPOバイオシミラー。
- 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験においてエポエチンアルファBS注は、エポエチンアルファと同等の有効性が検証され、安全性プロファイルの類似性が確認された。
- 長期投与試験において、長期にわたり安定した貧血改善維持効果が実証され、長期投与により重大な副作用は認められなかった。

エポエチンアルファBS注「JCR」のまとめ

- 国内初、エリスロポエチン製剤のバイオシミラー。
- 治療期間を通じて副作用の発現頻度はほぼ一定であり、長期投与によっても臨床上問題となる副作用は認められなかった。
- 目標Hb濃度維持率は、治療期間を通じて大きな変動はなく、ガイドラインで推奨されている範囲に良好に維持された。
- 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床試験において安全性および安定した貧血改善効果が検証された。

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

製品名

エポエチンアルファBS_注 750シリンジ「JCR」
エポエチンアルファBS_注 1500シリンジ「JCR」
エポエチンアルファBS_注 3000シリンジ「JCR」
エポエチンアルファBS_注 750「JCR」
エポエチンアルファBS_注 1500「JCR」
エポエチンアルファBS_注 3000「JCR」

一般名：エポエチン カッパ(遺伝子組換え)[エポエチンアルファ後続1]

開発コード： **JR-013**

効能・効果および用法・用量

●透析施行中の腎性貧血

投与初期は、エポエチンアルファ(遺伝子組換え)[後続1]として、通常、成人、1回3000国際単位を週3回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、維持量として、通常、成人、1回1500国際単位を週2～3回、あるいは1回3000国際単位を週2回投与する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)前後とする。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1回3000国際単位、週3回投与とする。

●未熟児貧血

通常、エポエチンアルファ(遺伝子組換え)[後続1]として、1回200国際単位/kgを週2回皮下投与する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が10g/dL(ヘマトクリット値で30%)前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。なお、貧血症状の程度により適宜増減する。

包括化医療におけるバイオ後続品

- エポエチンアルファBSは、基礎および臨床での品質、有効性および安全性の検証を行い、日本のガイドラインに則って、承認された本邦初のrHuEPOバイオ後続品
- 臨床二重盲検比較試験においてエポエチンアルファBSは、エポエチンアルファと同等の有効性が検証され、安全性プロファイルの類似性が確認された
- 長期臨床試験において、安定した貧血改善維持効果が実証され、重大な副作用認められない

包括化医療においては低薬価のメリット

薬価

規格	単位	エポエチンアルファBS注	エスポー注射液	エポジン注
		薬価	薬価	薬価
シリンジ	750	¥704	¥773	¥865
	1500	¥1,177	¥1,287	¥1,392
	3000	¥2,063	¥2,243	¥2,540

2012年度薬価

パート4

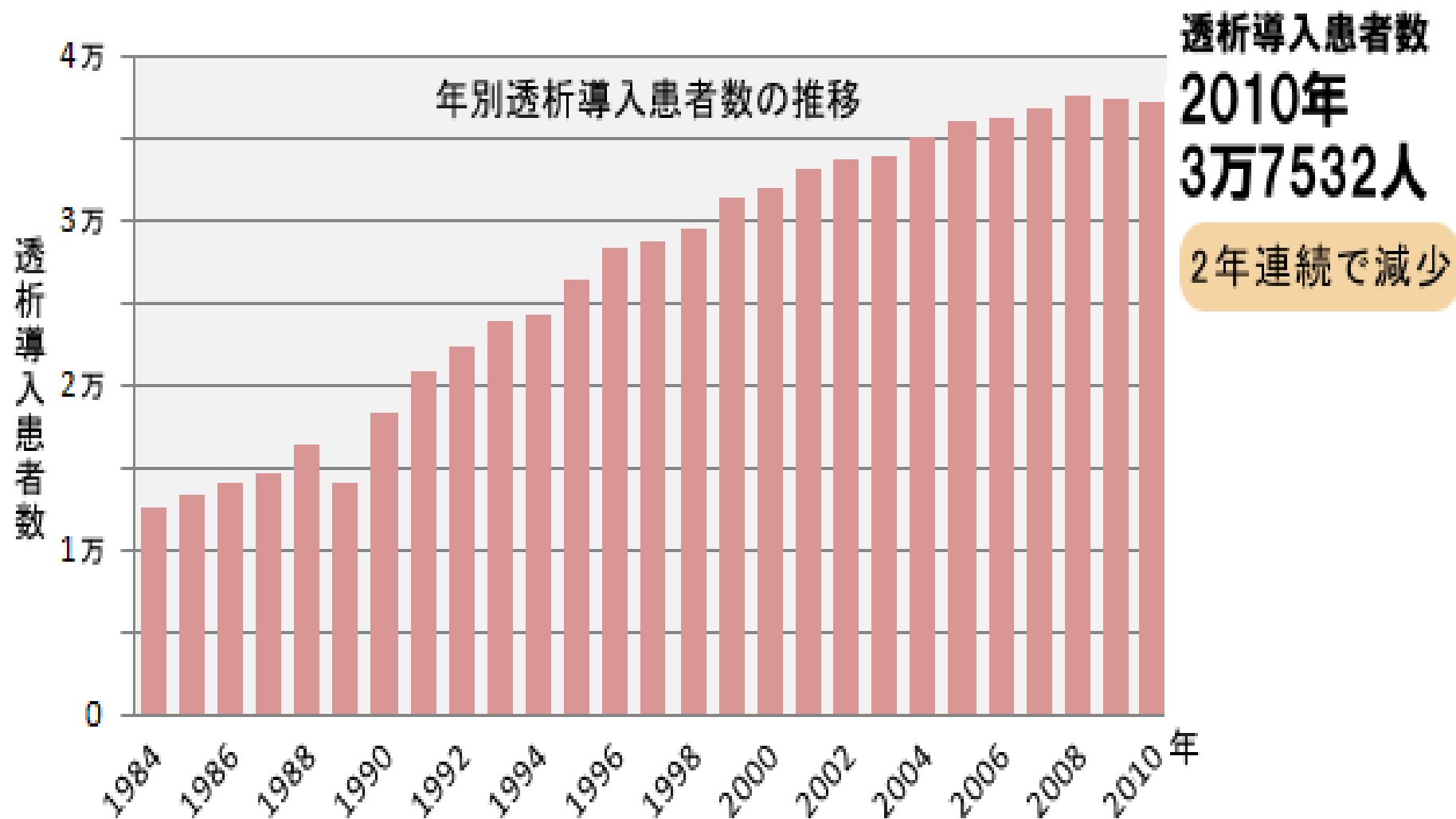
わが国の透析医療と バイオ後続品の今後

日本の透析医療の課題

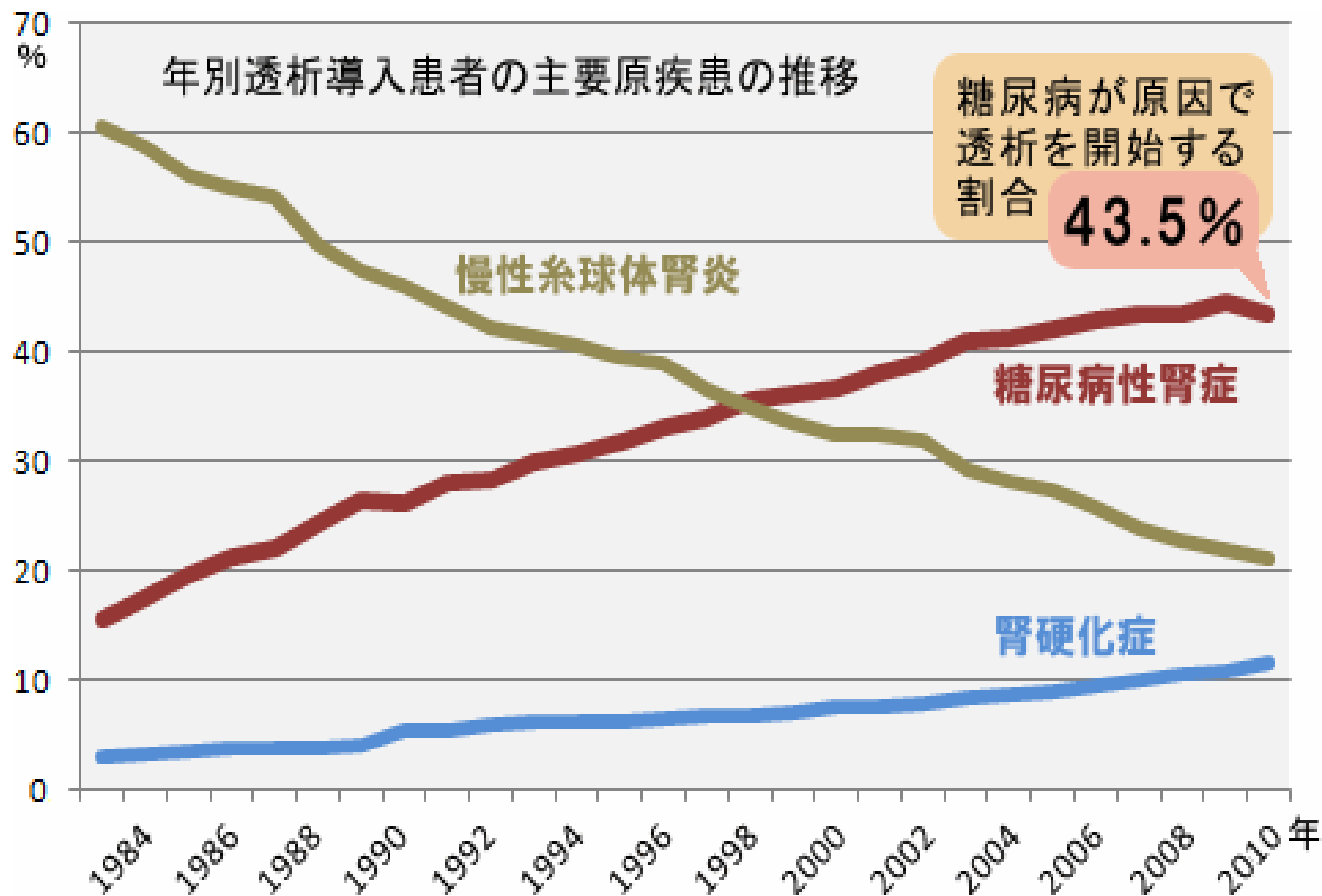
- 透析医療の課題

- 日本の透析患者は約30万人
- 糖尿病症腎症による透析導入が増えている。
- ダイアライザーの進歩、透析液や水処理、ブラッドアクセスなどの透析技術の進歩によって、透析患者の生命予後は延長。
 - 30年以上も長期にわたって透析患者もまれではない。
- 高齢者の新規透析導入が増えている。

年別透析新規導入患者数推移



糖尿病性腎症による透析導入は増加



糖尿病性腎症

- 透析医療費 1兆円
 - 糖尿病性腎症による透析7万人
 - 毎年1万人増えている
 - 一人当たり年間550万円
- 糖尿病性腎症による累積透析患者数
 - 10万2788人(2010年末)
 - 糖尿病性腎症による透析医療費は年間、およそ5600億円

2012年診療報酬改定

- 血液透析関連改定項目
 - 新しい血液透析濾過（オンライン血液透析濾過）についての評価
 - 低価格で同様の効果を持つエリスロポエチンのバイオ後続品製剤使用を踏まえた包括点数の見直しが行われた。

2012年 診療報酬改定 人工腎臓

現 行

改 定

1 慢性維持透析を行った場合

イ	4 時間未満の場合	2,075 点
ロ	4 時間以上 5 時間未満の場合	2,235 点
ハ	5 時間以上の場合	2,370 点



1 慢性維持透析を行った場合

イ	4 時間未満の場合	<u>2,040点</u>
ロ	4 時間以上 5 時間未満の場合	<u>2,205点</u>
ハ	5 時間以上の場合	<u>2,340点</u>

2 慢性維持透析濾過(複雑なもの)を行った場合

2,255点

3 その他の場合

1,580点

2の新設について

慢性維持透析における合併症防止の観点から、近年有効性が明らかとなりつつある新しい血液透析濾過(オンライン血液透析濾過)についての評価等を行う。また、包括薬剤の価格や、より低価格で同様の効果を持つエリスロポエチン製剤使用の実態を踏まえた包括点数の見直しを行う

次回診療報酬改定での注目点

7対1, 10対1における
特定除外患者制度の廃止

次回診療報酬改定の注目点 ～特定除外制度の廃止～

90日越えの特定入院基本料から
さらに平均在院日数の
計算対象から除外する患者

90日超患者のうちの特定除外患者割合

	全体	入院期間90日超		うち 特定除外患者に該当する	
7対1一般病棟入院基本料	3,810	223	5.9%	142	3.7%
10対1一般病棟入院基本料	1,727	147	8.5%	112	6.5%
療養病棟入院基本料1	1,703	1,374	80.7%	-	-
療養病棟入院基本料2	1,080	800	74.1%	-	-

○ 7対1、10対1一般病棟入院基本料を届出している医療機関においても90日を超えて長期入院する患者がある程度存在した。

特定除外患者の内訳(平成24年度調査)

		7対1 一般病棟入院基本料		10対1 一般病棟入院基本料	
		件数	割合	件数	割合
全体		142	100.0%	112	100.0%
特定除外患者該当状況	[01] 難病患者等入院診療加算を算定する患者	4	2.8%	3	2.7%
	[02] 重症者等療養環境特別加算を算定する患者	—	—	3	2.7%
	[03] 重度の肢体不自由者、脊髄損傷等の重度障害者、重度の意識障害者、筋ジストロフィー患者および難病患者等	7	4.9%	10	8.9%
	[04] 悪性新生物に対する治療を実施している状態	37	26.1%	16	14.3%
	[05] 観血的動脈圧測定を実施している状態	—	—	—	—
	[06] リハビリテーションを実施している状態(入院日から起算して180日間に限る)	45	31.7%	20	17.9%
	[07] ドレーン法もしくは胸腔または腹腔の洗浄を実施している状態	4	2.8%	3	2.7%
	[08] 頻回に喀痰吸引・排出を実施している状態	13	9.2%	6	5.4%
	[09] 人工呼吸器を使用している状態	11	7.7%	6	5.4%
	[10] 人工腎臓、持続緩徐式血液濾過または血漿交換療法を実施している状態	6	4.2%	36	32.1%
	[11] 全身麻酔その他これに準ずる麻酔を用いる手術を実施し、当該疾病に係る治療を継続している状態(当該手術日から30日間に限る)	4	2.8%	—	—
	[12] 上記 [1]～[11] に掲げる状態に準ずる状態にある患者	9	6.3%	—	—
[99] 未記入		2	1.4%	—	—

10対1には
透析患者が
32%もいる！

特定除外患者を含めて計算した場合の平均在院日数*

*調査票における入院日から調査日までの入院期間を元に算出しているため診療報酬上の基準とは異なる

(単位:日)

	7対1一般病棟入院基本料		10対1一般病棟入院基本料	
	(N=1,826)	特定除外患者を 含めない場合 (N=1,799)	(N=763)	特定除外患者を 含めない場合 (N=745)
全体	22.5	21.0	25.2	22.0
	← 1.5日延長		← 3.2日延長	

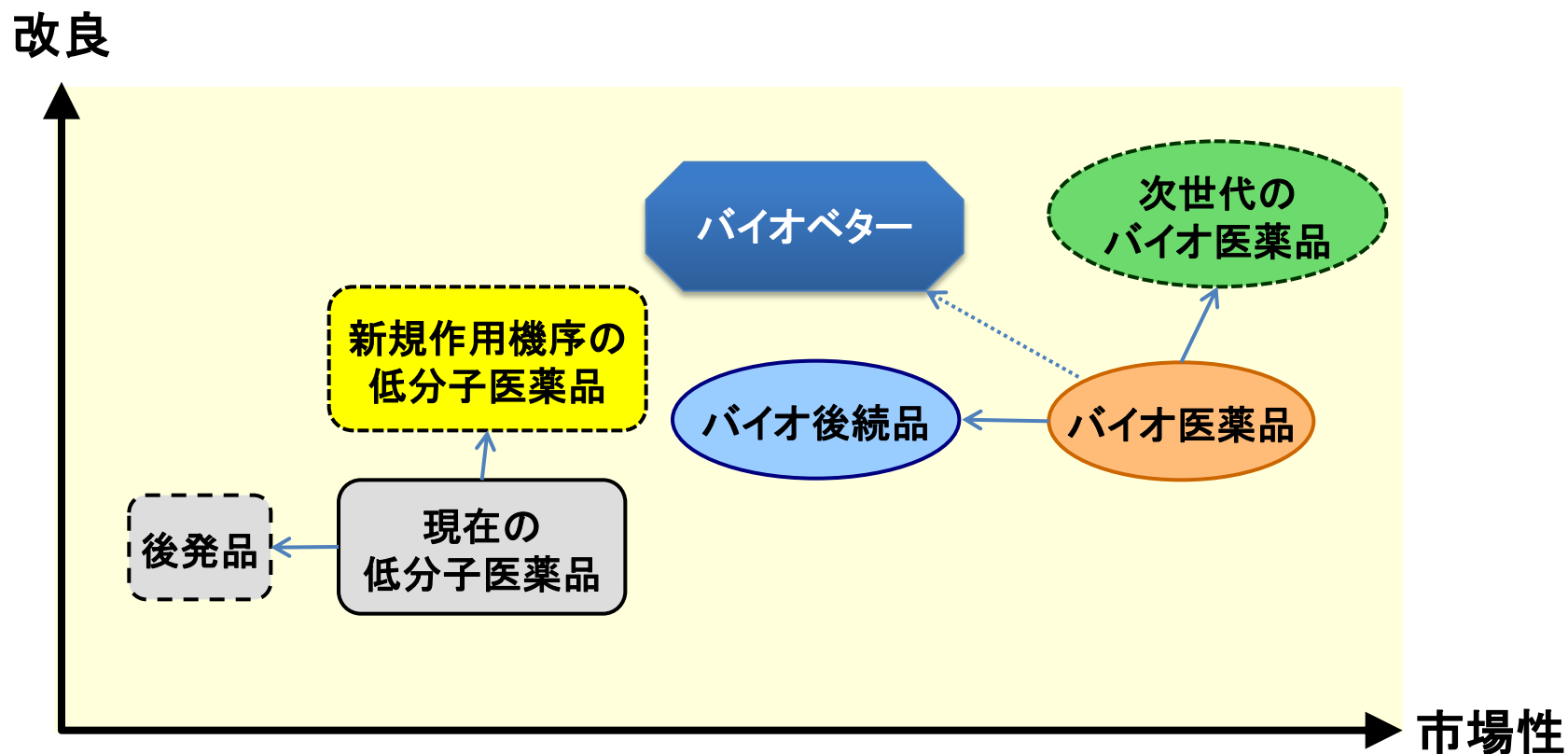
バイオ後続品（バイオシミラー）の 今後の動向



バイオ後続品の今後の動向

- バイオ医薬品の売上額は年々増加
- 売上上位20製品のうち、バイオ医薬品は8製品（2010年度世界市場）
- 2015年から大型バイオ医薬品の特許切れが始まる
- バイオ後続品の開発には低分子のジェネリック医薬品とは比較にならないコストと時間がかかる
- しかし、バイオ後続品は先行品より相対的に安価
- 高額なバイオ医薬品の先行品に手が届かない患者さんにも提供が可能になることが期待される
- バイオ後続品の導入により国民医療費が軽減され、包括化医療においては薬剤費負担が軽減される

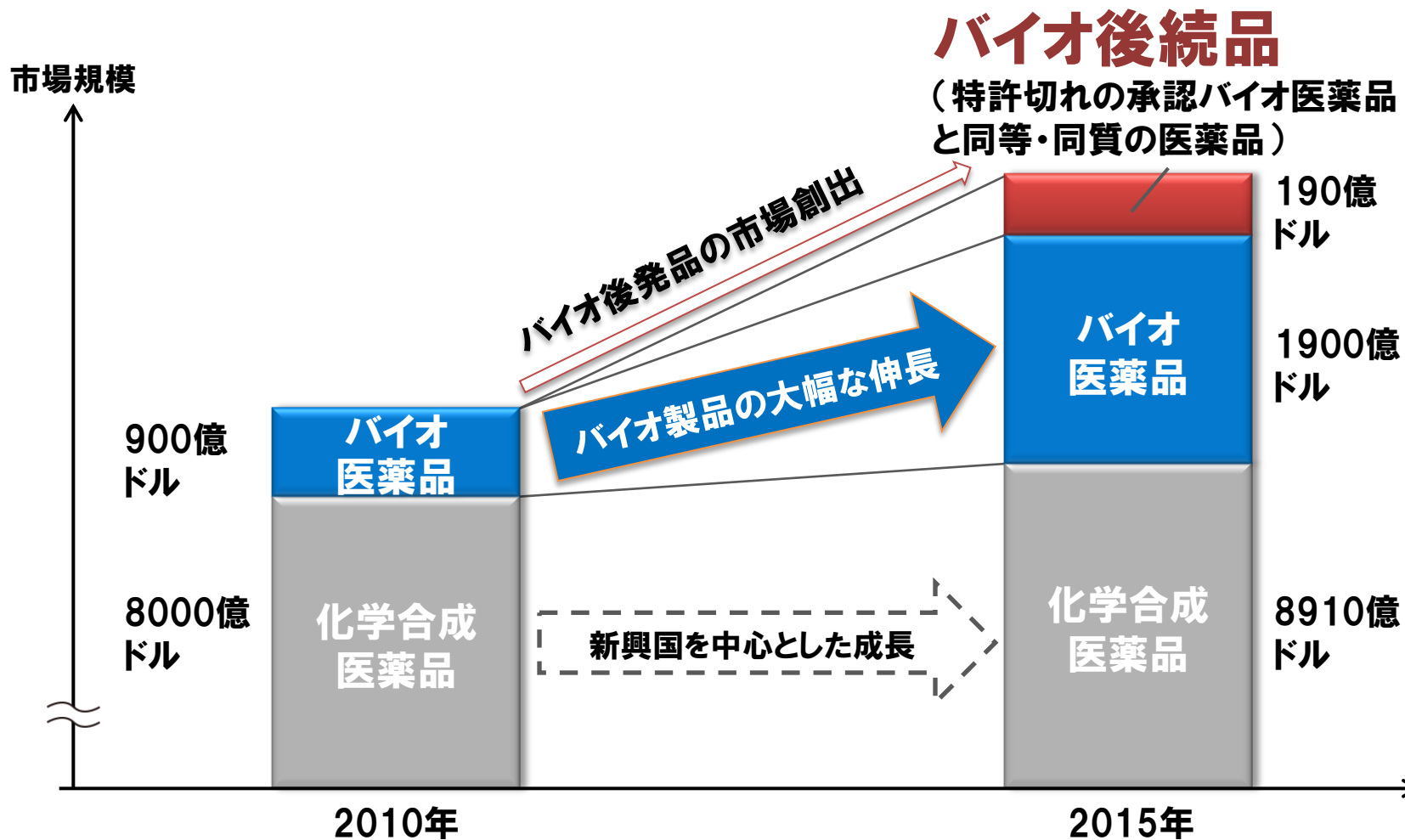
ジェネリック医薬品、バイオ後続品の今後の動向



バイオベター (biobetter)
既存のバイオ医薬品に改良を加えたもので、既存製品と類似しているものの、新たなバイオ医薬品として承認申請できるほど既存品とは異なるもののこと。安全性や有効性を改良しつつも物性を劇的に変更していない生物製剤。

世界の医薬品市場の推移

世界の医薬品市場の推移(2010-2015年)



まとめと提言

■国民皆保険を堅持していくために、ジェネリック医薬品やバイオ後続品の役割は極めて大きい！

■バイオ後続品の薬価問題も考えて行くべき！

■日本の産業育成の観点からもバイオ後続品問題は大切

2025年へのロードマップ

～医療計画と医療連携最前線～

- 武藤正樹著
- 医学通信社
- A5判 220頁、2600円
- 地域包括ケア、医療計画、診療報酬改定と連携、2025年へ向けての医療・介護トピックスetc
- **4月9日発刊**
- <http://www.igakutushin.co.jp/index1.php?contenturl=book1.php?id=615>



ご清聴ありがとうございました



フェイスブックの
お友達申請をお
待ちしています

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
gt2m-mtu@asahi-net.or.jp