

バイオシミラーについて



、
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



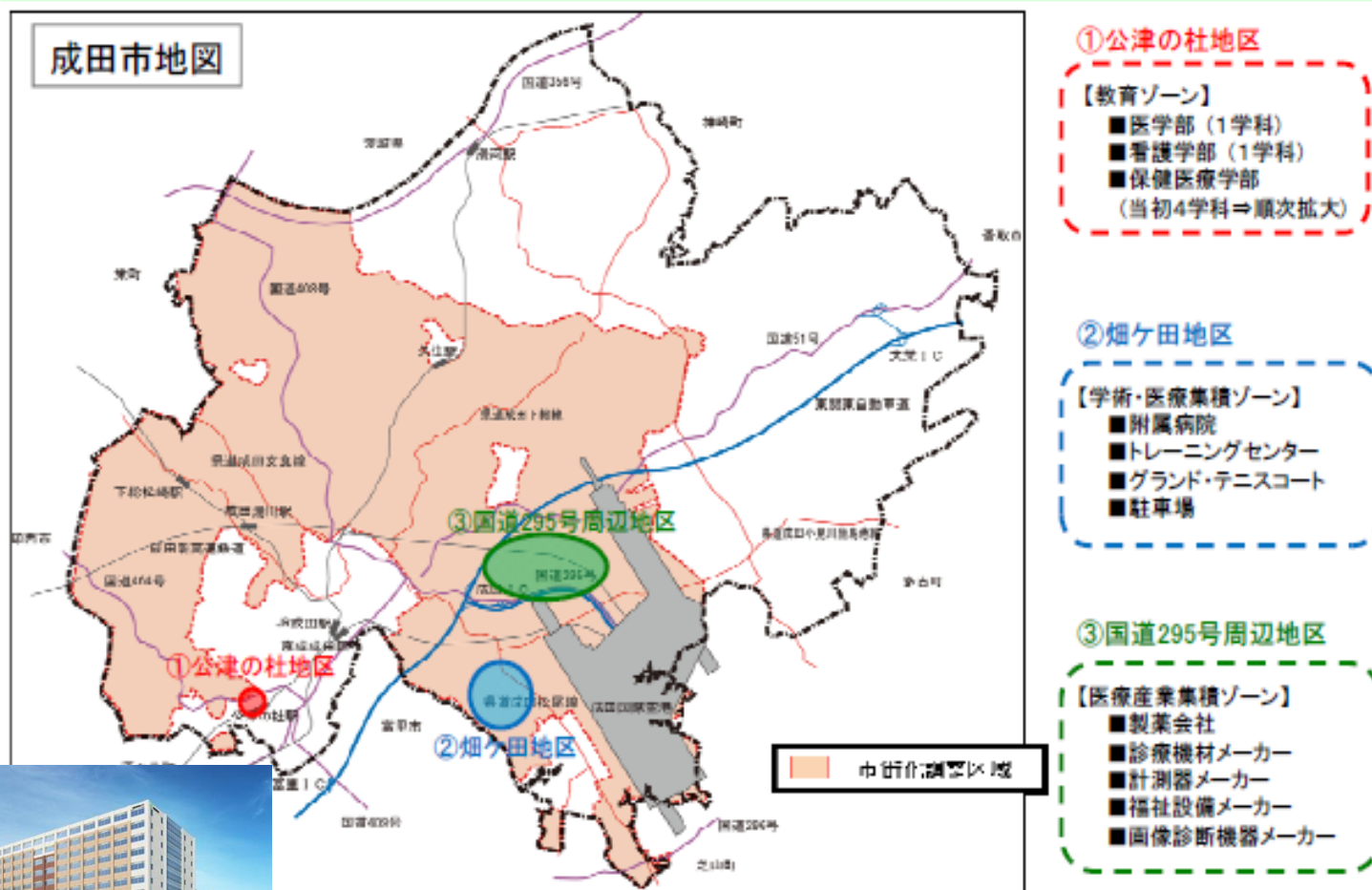
JCI認証取得



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。



A photograph of a large, modern multi-story building, likely a university medical department, taken at dusk. The building has a mix of light-colored upper floors and darker lower floors, with many windows. It is surrounded by trees and a paved walkway. In the foreground, there are some white construction barriers and a bicycle parked on the left. The sky is a deep blue.

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



An aerial photograph of a modern, multi-story building with a white facade and large glass windows, situated in a dense urban environment. The building has a flat roof with two large, rectangular, green-tinted sections. To the right of the building, there is a construction site with various pieces of machinery and materials. The surrounding area is filled with other buildings of varying heights and colors, creating a complex urban landscape.

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）

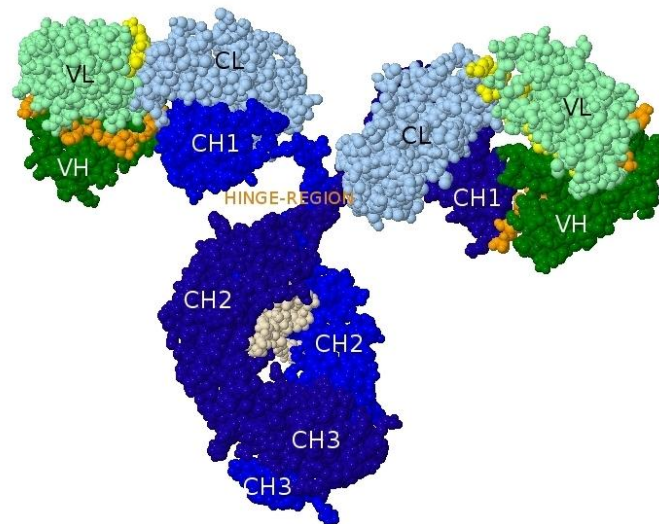
目次

- パート 1
 - バイオ医薬品とは？
- 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
 - 先進各国のバイオシミラー事情
- パート 5
 - バイオシミラー普及推進策



パート1

バイオ医薬品とは？



モノクロナル抗体

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）

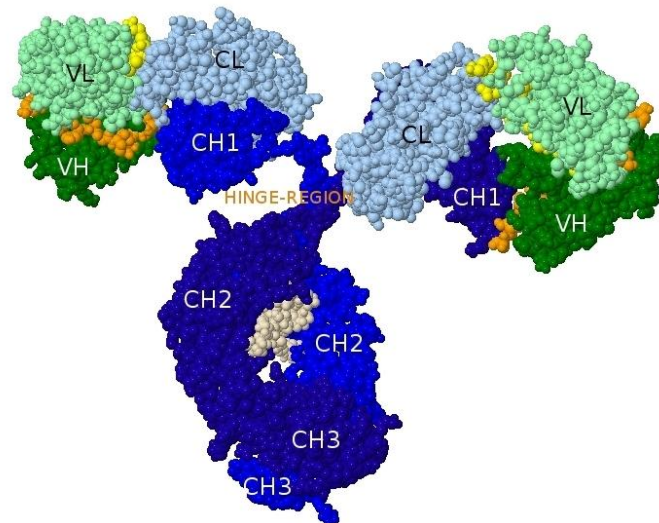
※バイオ医薬品



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。

バイオ医薬品とは？



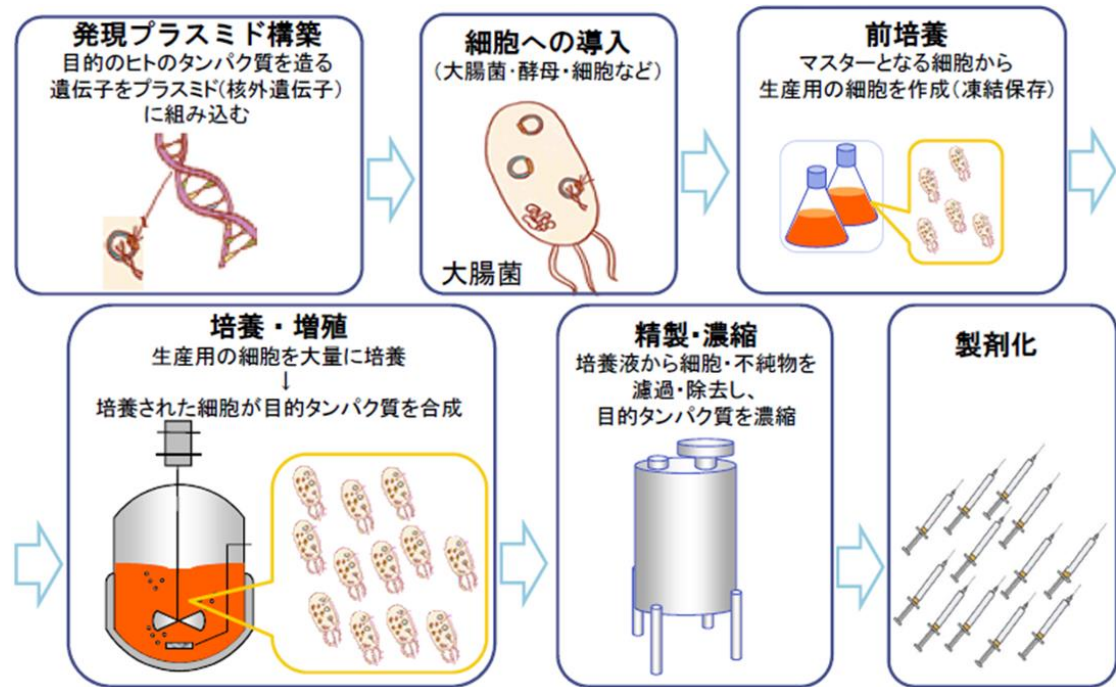
バイオ医薬品とは、生物（細胞）により生産されるタンパク質性医薬品である

<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>

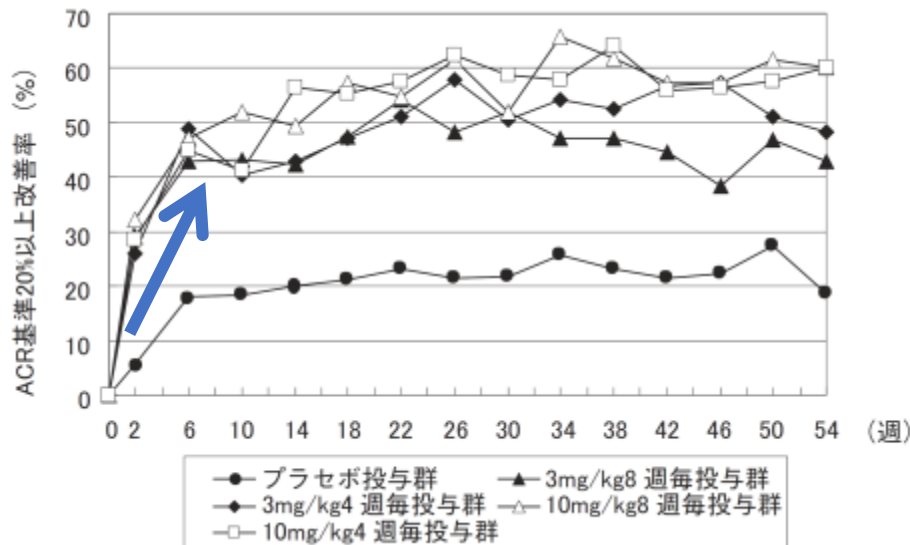
- 分子量が非常に大きく複雑な分子構造を持つ
- 体内にあるホルモンや抗体とほぼ同じ構造のタンパク質である
- 生物由来であるため、完全に同一のものを製造できない
- 開発・製造プロセスが複雑であり、薬価が高額である



H27/9/4厚生労働省：医薬品産業強化総合戦略より

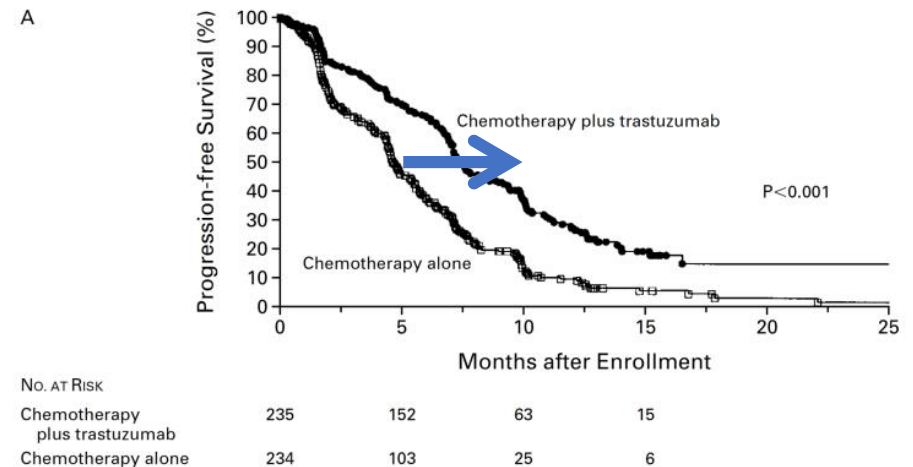
バイオ医薬品の登場により、自己免疫疾患やがんの治療予後が劇的に改善した

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)



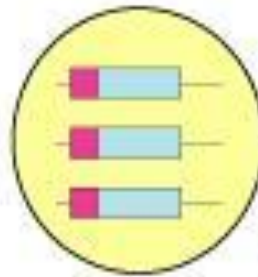
動物薬理実験

データベース

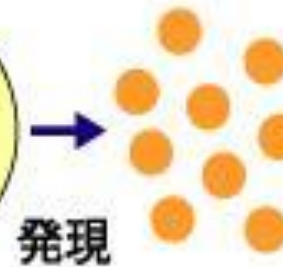


遺伝子

遺伝子
組換え体



組換え
タンパク



発現

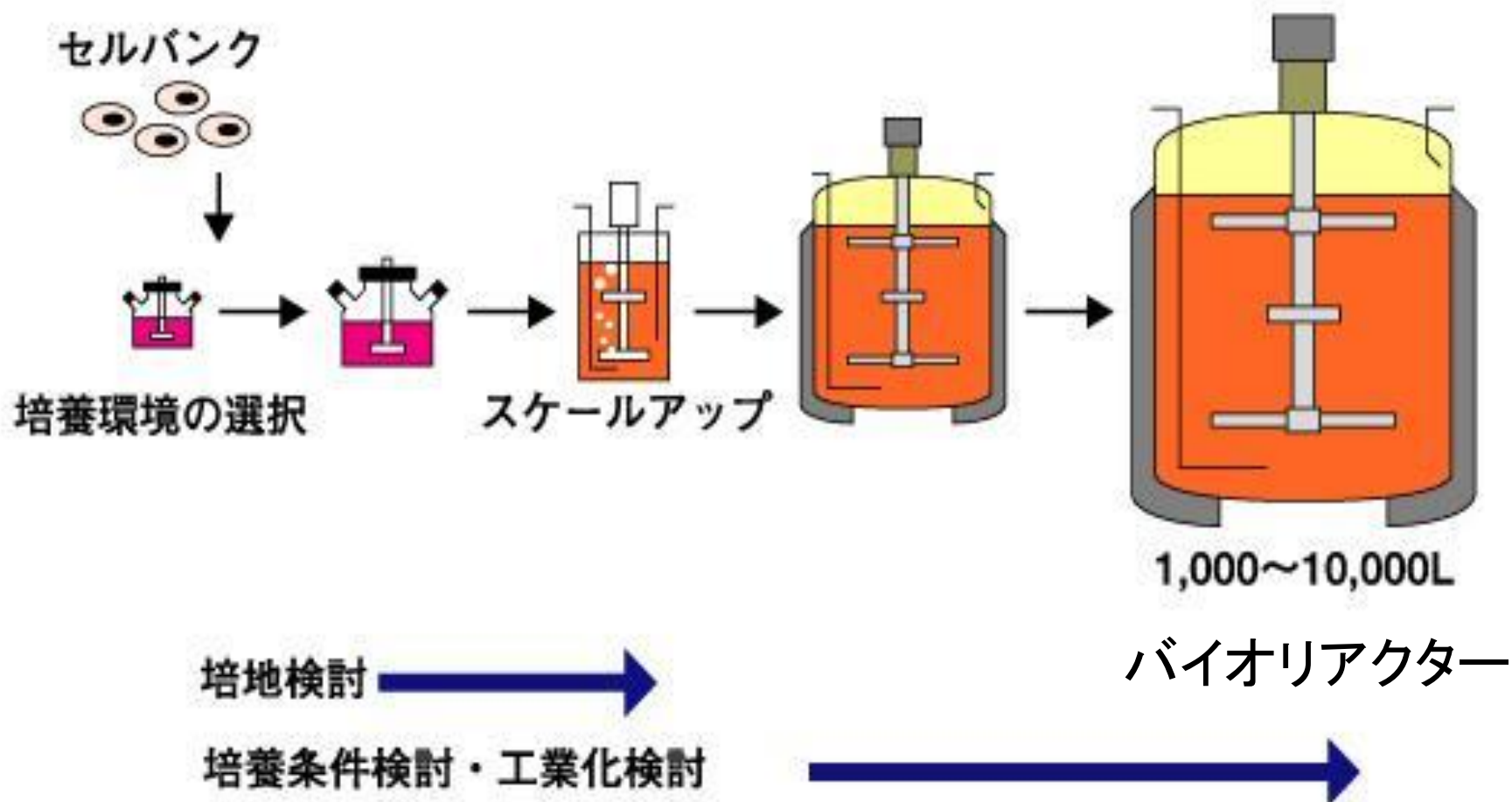
大腸菌、酵母、動物細胞など

組換えタンパク評価

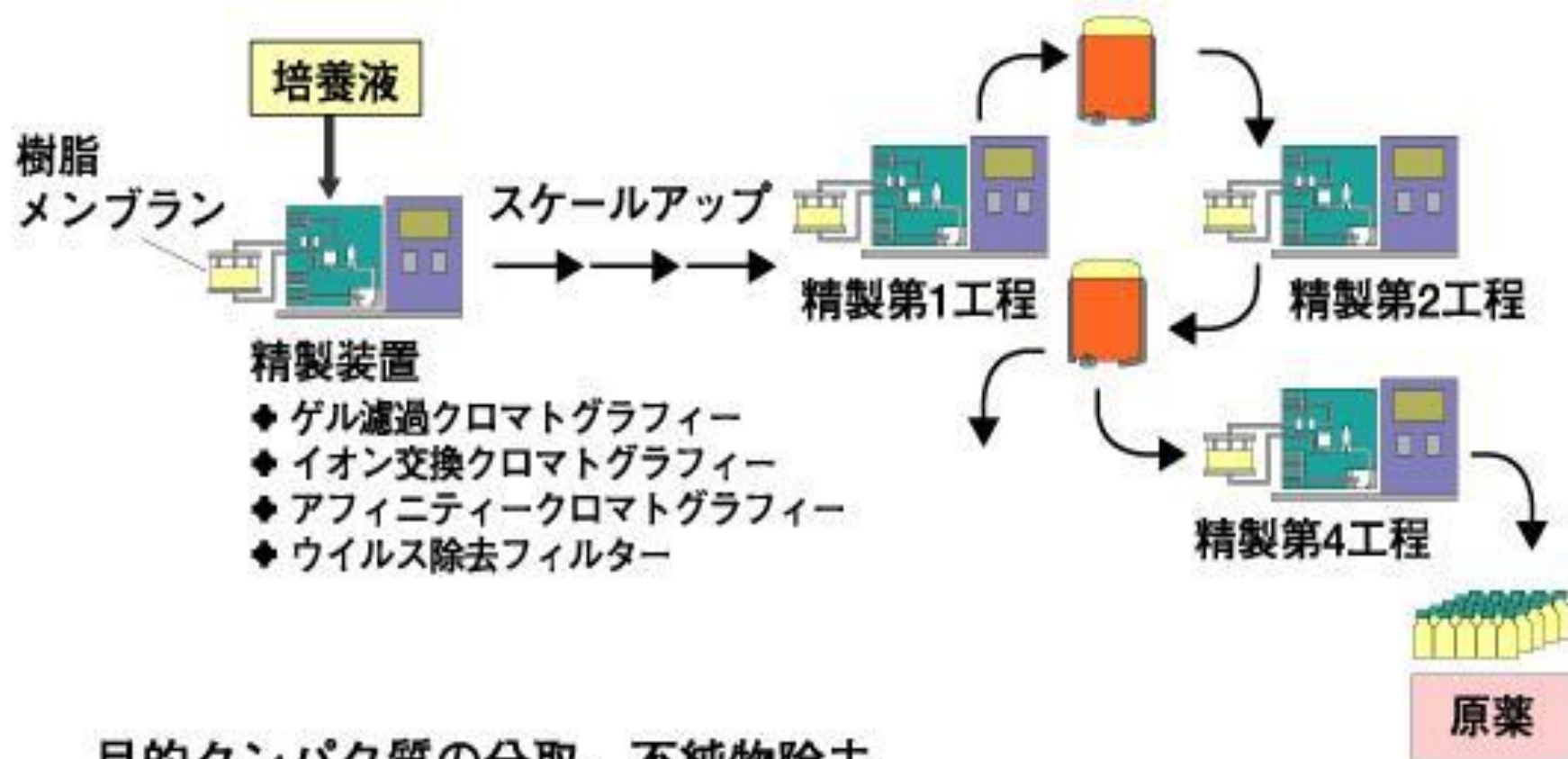
- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

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



Ⅰ 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

中外製薬工業（株） 浮間工場見学

2018年12月19日



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

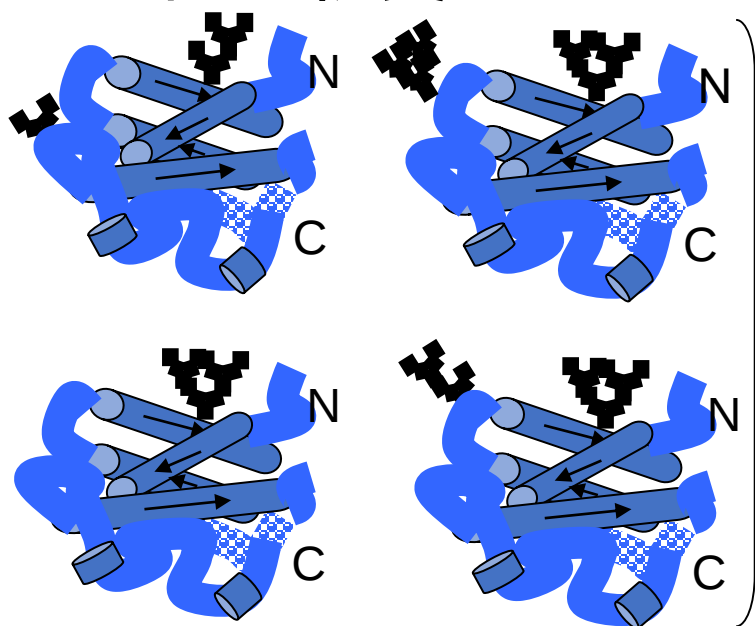
・目的物質由来不純物

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

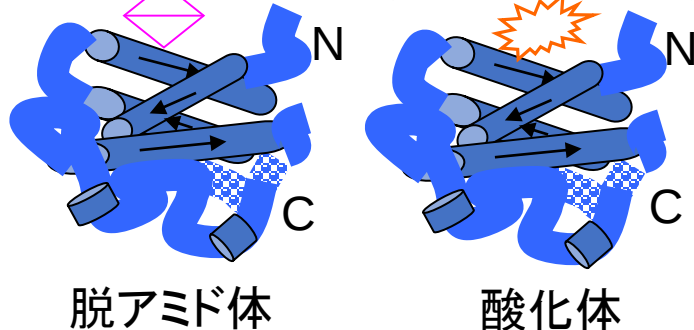
・製造工程由来不純物

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

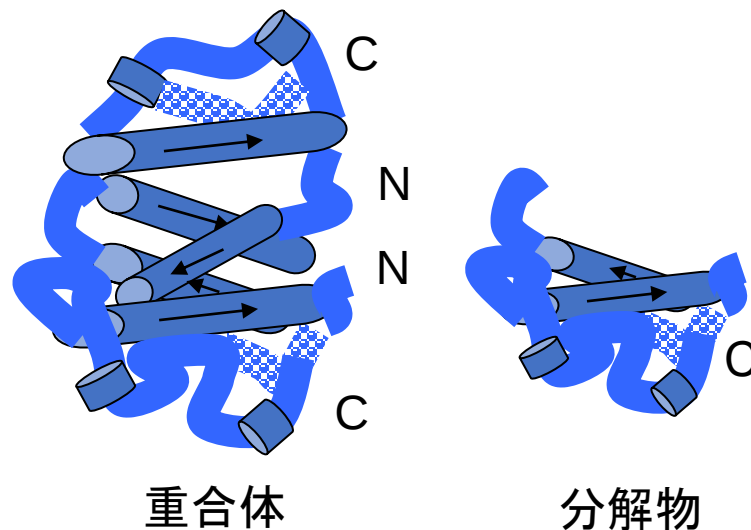
目的物質



目的物質関連物質

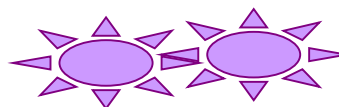
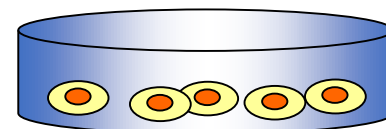


目的物質由来不純物



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

スルフトリル基, ジスルフィド結合

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

免疫アッセイ (ELISA, ECL)

ウェスタンブロットティング

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

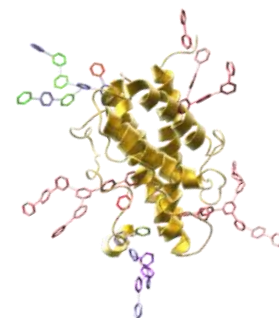
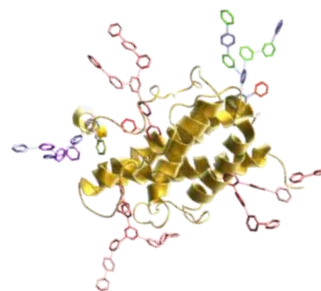
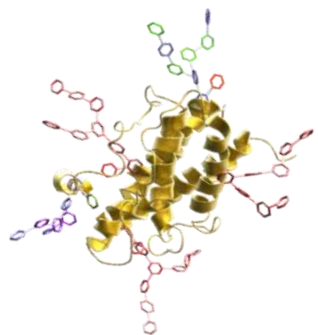
微生物限度試験

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

先行
バイオ医薬品



異なる生産ロット

ロット
1

同一と
限らない

ロット
2

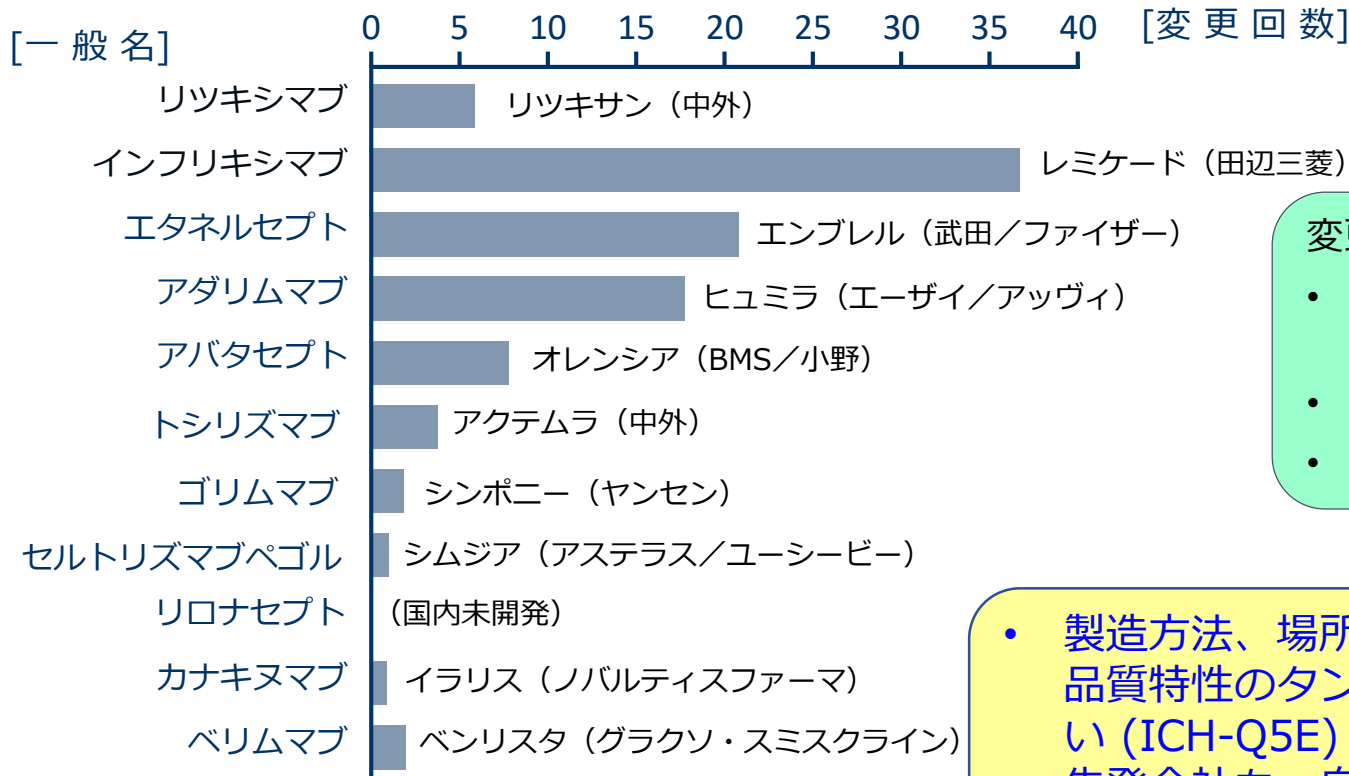
同一と
限らない

ロット
3

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

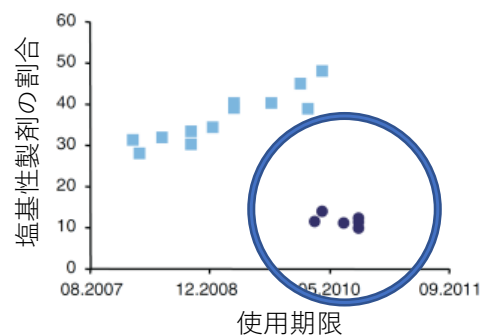


製剤の特性や生物活性に変化が生じる

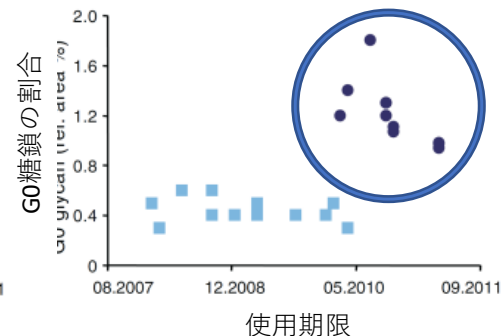
A



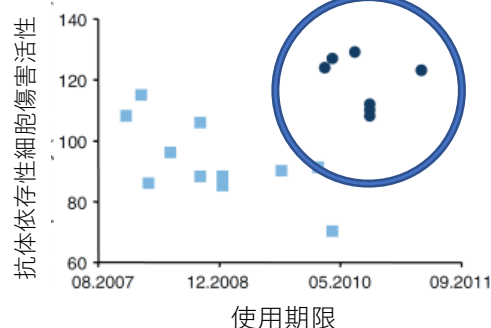
b 塩基性製剤の割合



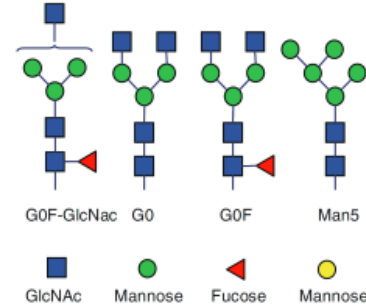
d 糖鎖構造



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

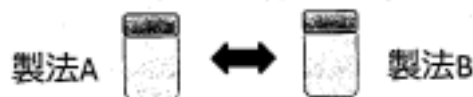
同等性／同質性 = Comparabilityの日本語訳

- ✓ 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ことを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つたとしても、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>)

ということは・・・
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

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、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/imm2134/genicity.html>）後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

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

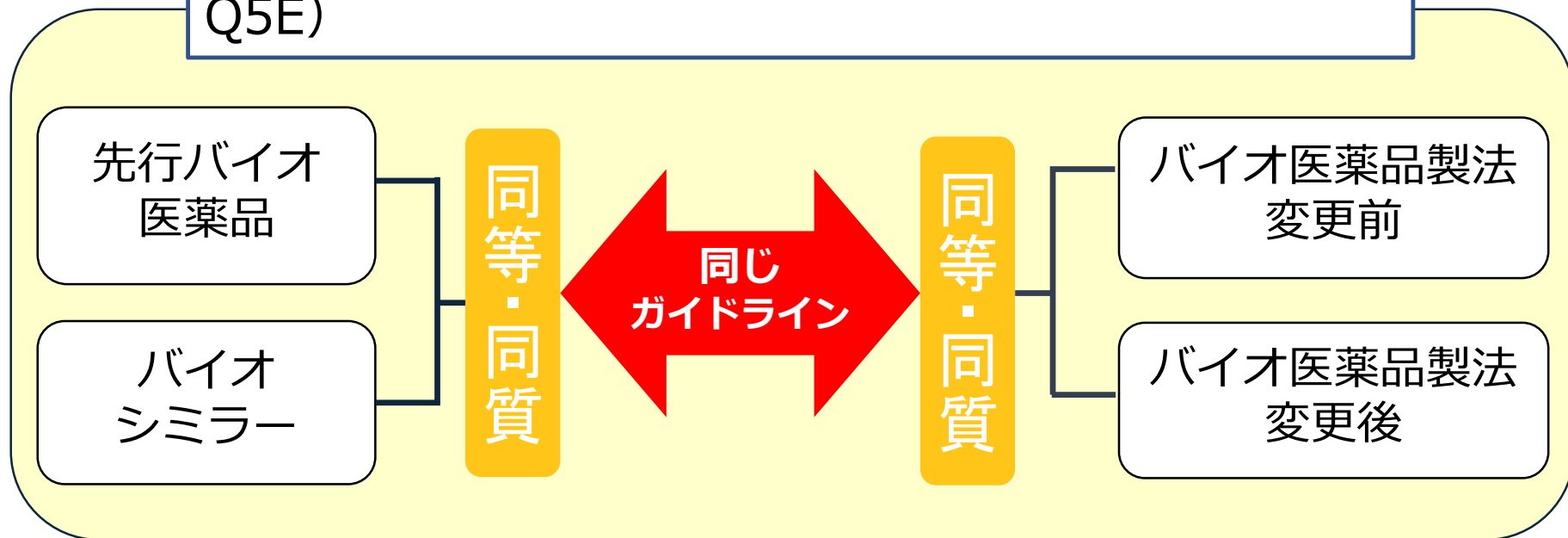
- 同等性・同質性の評価の目標

- 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。

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。

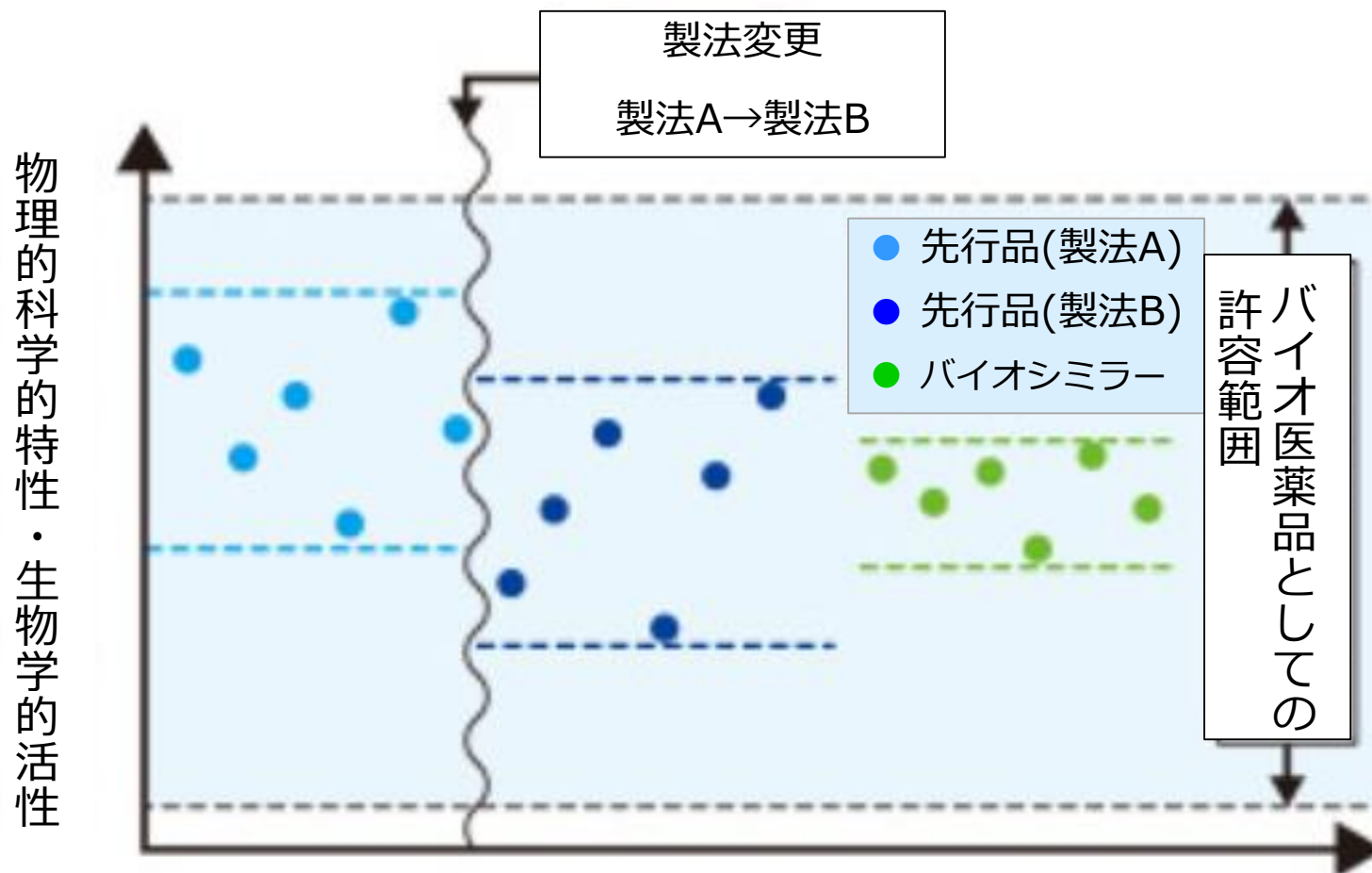
バイオ製剤（応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価（ICH-Q5E）



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。

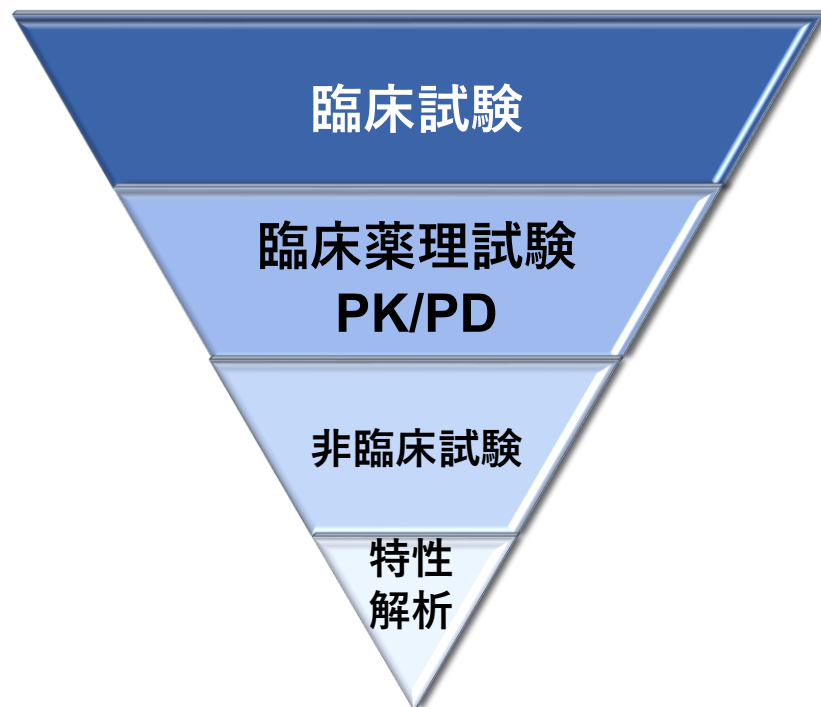
バイオ医薬品の変動性とバイオシミラー

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



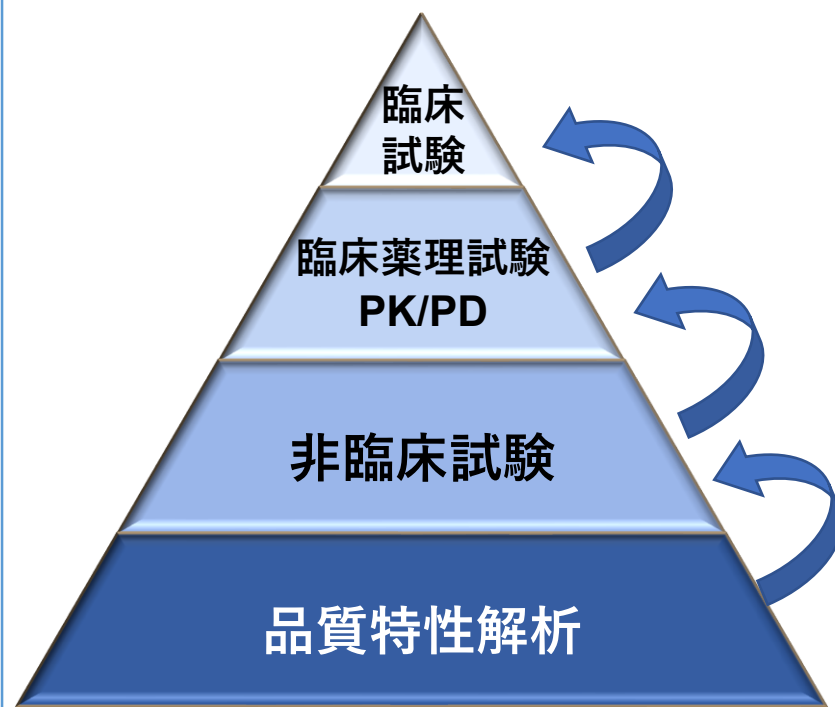
バイオシミラーの同等性／同質性を証明するため、品質特性解析に重点を置いて段階的に評価する

新規バイオ医薬品の開発



- ✓ 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

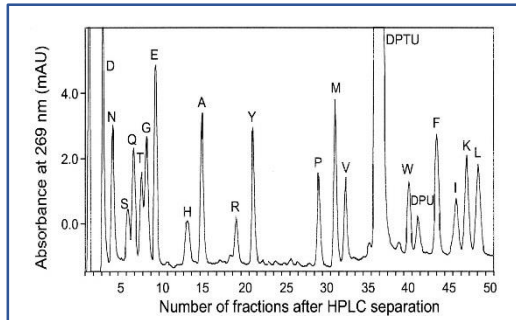
バイオ後続品（バイオシミラー）の開発



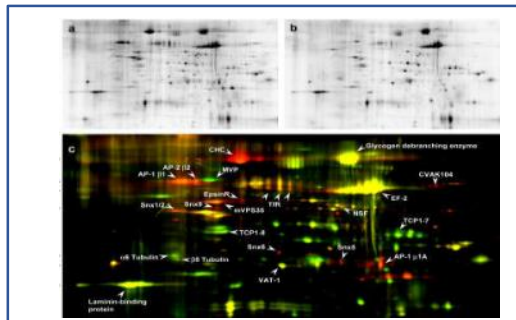
- ✓ バイオシミラーの開発は、新規バイオ医薬品の開発の考え方とは異なる
- ✓ **品質特性解析**に重点が置かれる
- ✓ **有効性や安全性が同等であることを**、薬理試験、臨床試験で段階的に検証する

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

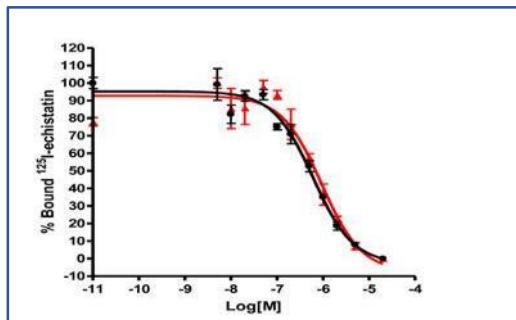
一次配列



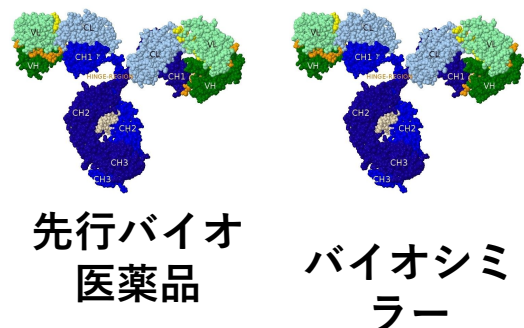
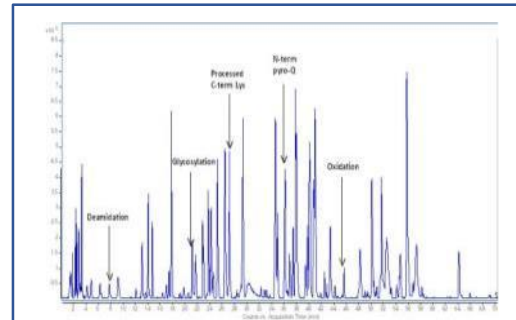
不純物



標的分子への結合



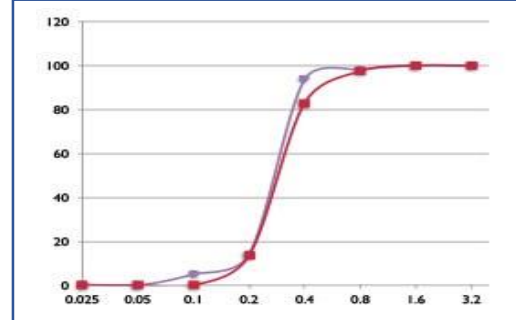
高次構造



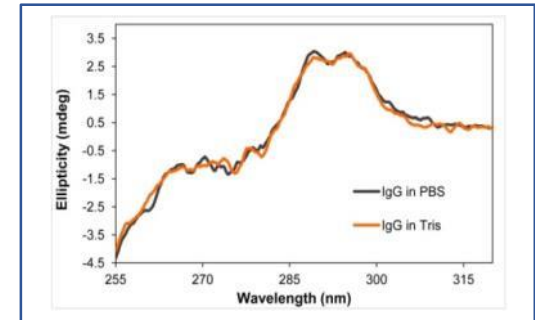
先行バイオ
医薬品

バイオシミ
ラー

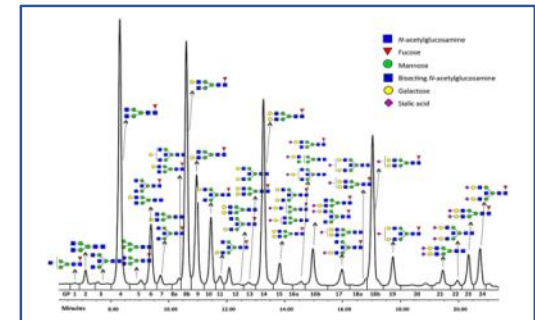
生物活性



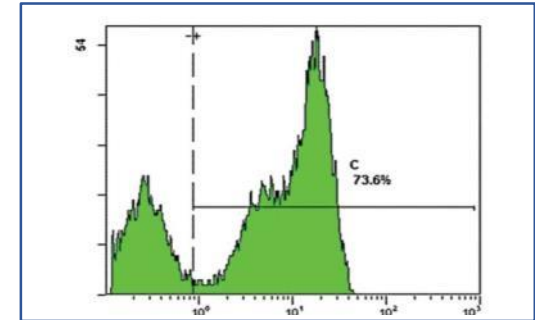
ペプチドマッピング



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

国内で承認済・承認間近のバイオシミラー

*はAG、**は近く承認見込み

一般名	企業名 カッコは承認年	先行品名
インスリングルルギン	日本イーライリリー (2014) 富士フイルムファーマ (2016)	ランタス
ソマトロピン	サンド (2009)	ジェノトロピン
エポエチンアルファ	JCRファーマ (2010)	エスポー
フィルグラスチム	持田製薬、富士製薬工業 (2012) 日本化薬、武田テバ (2013) サンド (2014)	グラン
インフリキシマブ	日本化薬、セルトリオン (2014) あゆみ製薬、日医工 (2017) ファイザー (2018)	レミケード
リツキシマブ	協和発酵キリン (2017)	リツキサン
トラスツズマブ	日本化薬、セルトリオン (2018) 第一三共 (2018) ** ファイザー (2018) **	ハーセプチン
エタネルセプト	持田製薬 (2018)	エンブレル
ダルベポエチンアルファ	協和発酵キリン (2018) *	ネスブ
アガルシダーゼベータ	JCRファーマ (2018) **	ファブラザイム

エタネルセプトBS品薄

- 2018年5月、関節リウマチ薬のバイオ医薬品エタネルセプト（エンブレル®）のバイオシミラー（以下、BS）である「エタネルセプトBS（MA）」が上市。
- そのエタネルセプトBSが品薄
- 理由は、その薬価が、先行品のエンブレル®の薬価の57～58%と安価であり、患者自己負担の軽減につながることから、全国的にエンブレル®からの切り替えが相次いだためだ。
- このようにBSが発売直後から品薄になる例は珍しい。



トラスツズマブ[®]BS

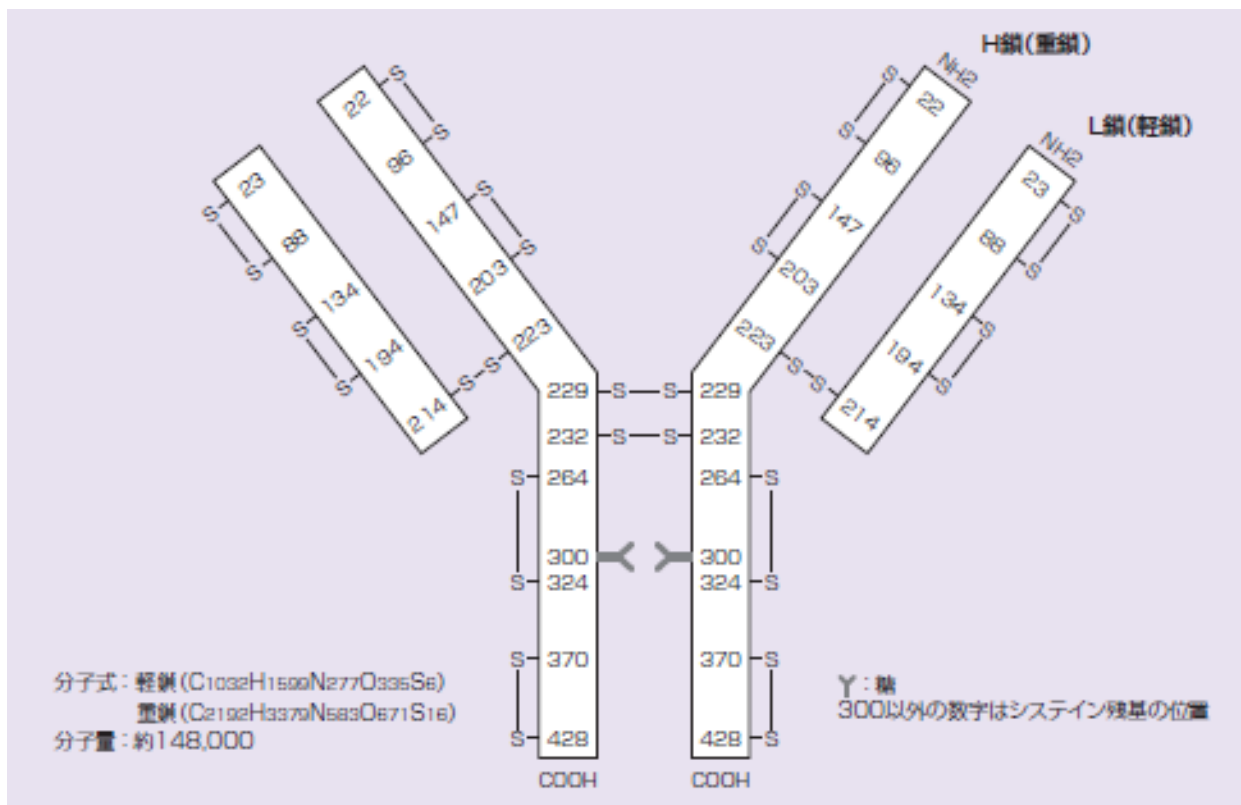


HER2過剰発現が確認された乳癌（A法による用法）及びHER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌（B法による用法）の効能・効果で2018年9月21日に承認された。

品質特性解析

■ トラスツズマブの4本鎖構造模式図

本剤には32個のシステイン残基が存在し、鎖間および鎖内ジスルフィド結合に関与しています。重鎖は449個のアミノ酸残基からなり、4つの鎖内ジスルフィド結合が存在します。軽鎖は214個のアミノ酸残基からなり、2つの鎖内ジスルフィド結合が存在します。重鎖の糖鎖コンセンサス配列である300番目のアスパラギン残基にN結合型糖鎖が付加しています。

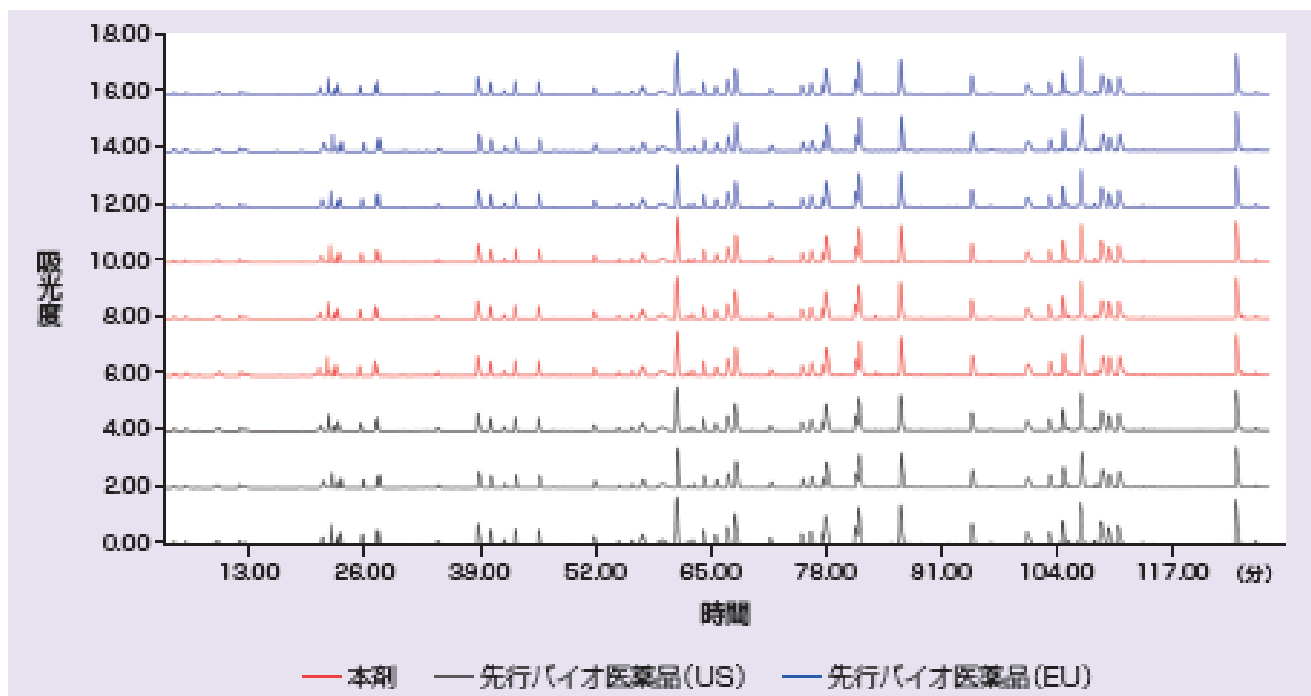


品質特性解析

(1) 一次構造

本剤，先行バイオ医薬品（US），先行バイオ医薬品（EU）について，液体クロマトグラフィー質量分析を用いてペプチドマッピングを行った結果，本剤，先行バイオ医薬品（US），先行バイオ医薬品（EU）のアミノ酸配列の同一性が示されました。

■ ペプチドマップ

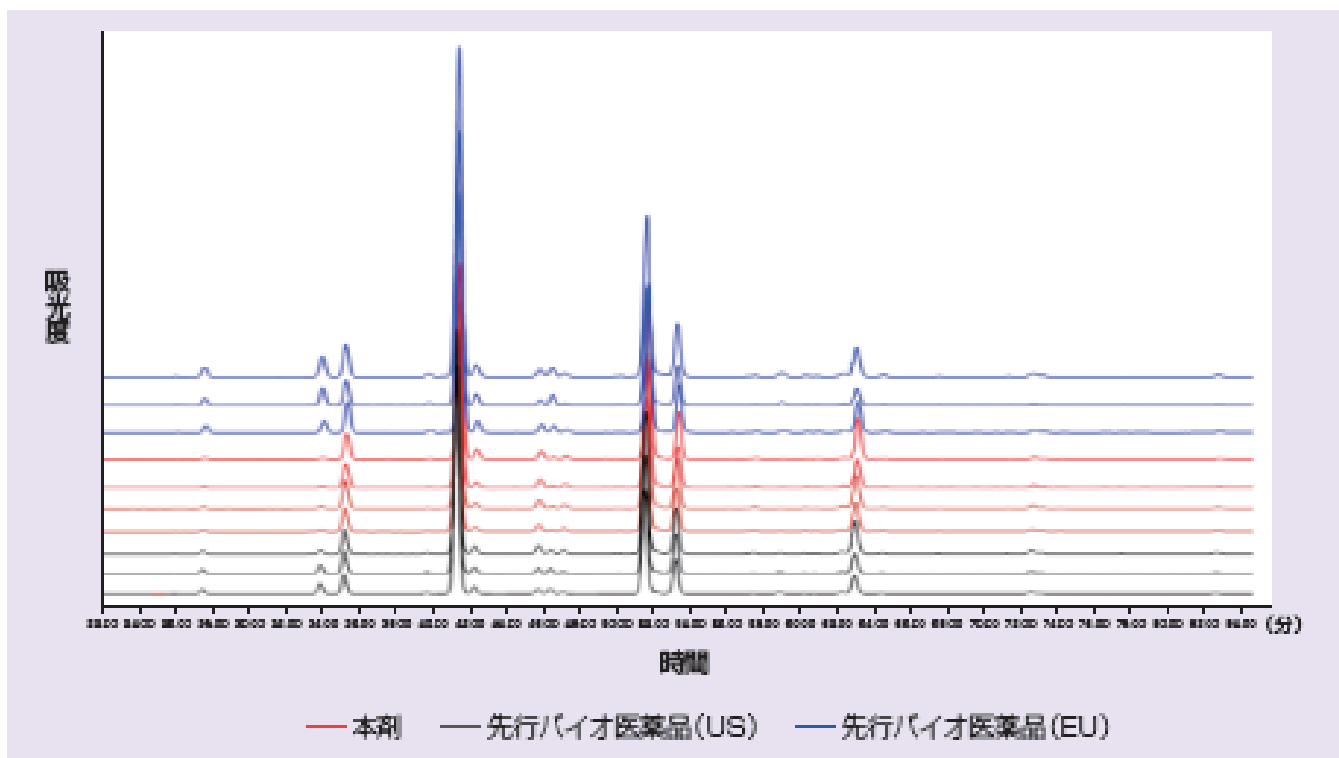


品質特性解析

(1) 一次構造

液体クロマトグラフィーを用いて糖鎖マッピングを行った結果、各糖鎖の量の違いはわずかでした。なお、*in vitro*での生物学的活性試験および*in vivo*での薬効薬理試験により、本剤と先行バイオ医薬品の生物活性は類似していることが示されていることから、当該差異は本剤の有効性および安全性に影響を及ぼすものではないと考えられました。

■糖鎖マップ

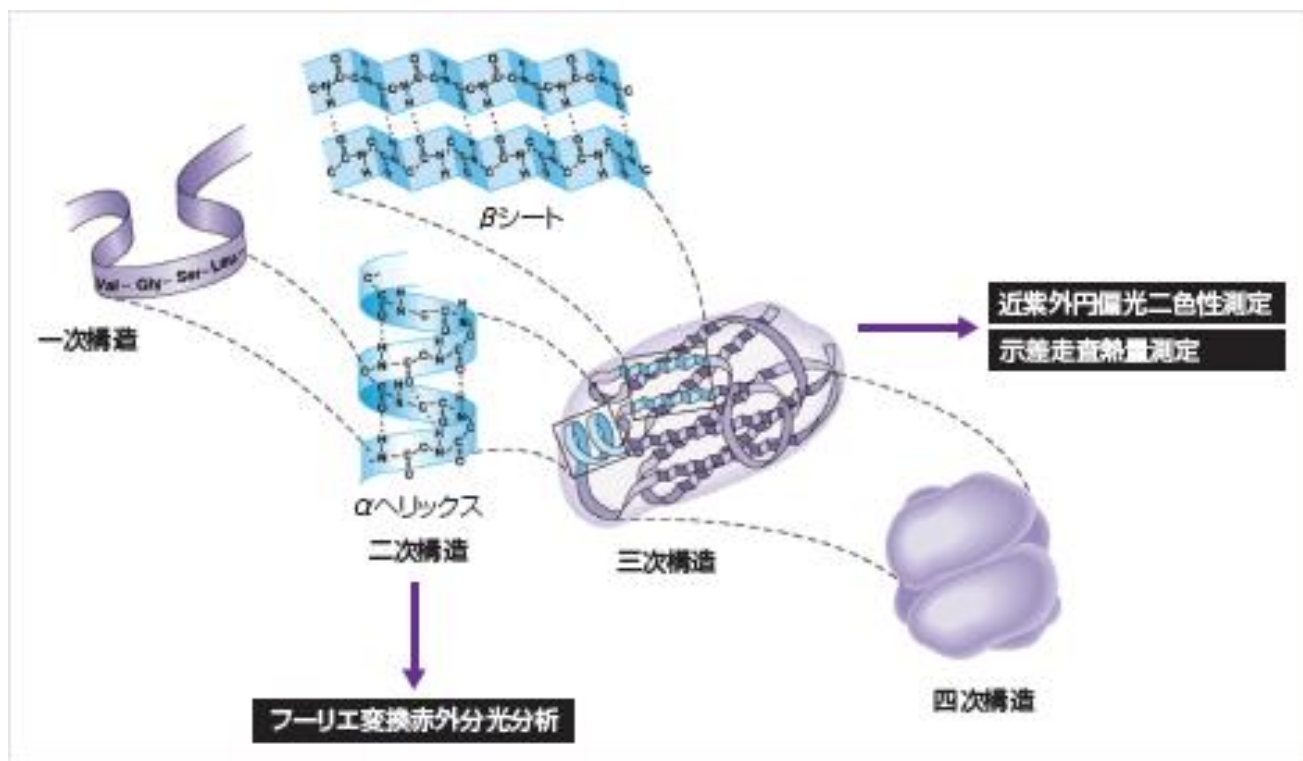


品質特性解析

(2) 高次構造

本剤，先行バイオ医薬品（US），先行バイオ医薬品（EU）について，二次構造解析としてフーリエ変換赤外分光分析，三次構造解析として近紫外円偏光二色性測定，示差走査熱量測定を行いました。

■ 高次構造の解析

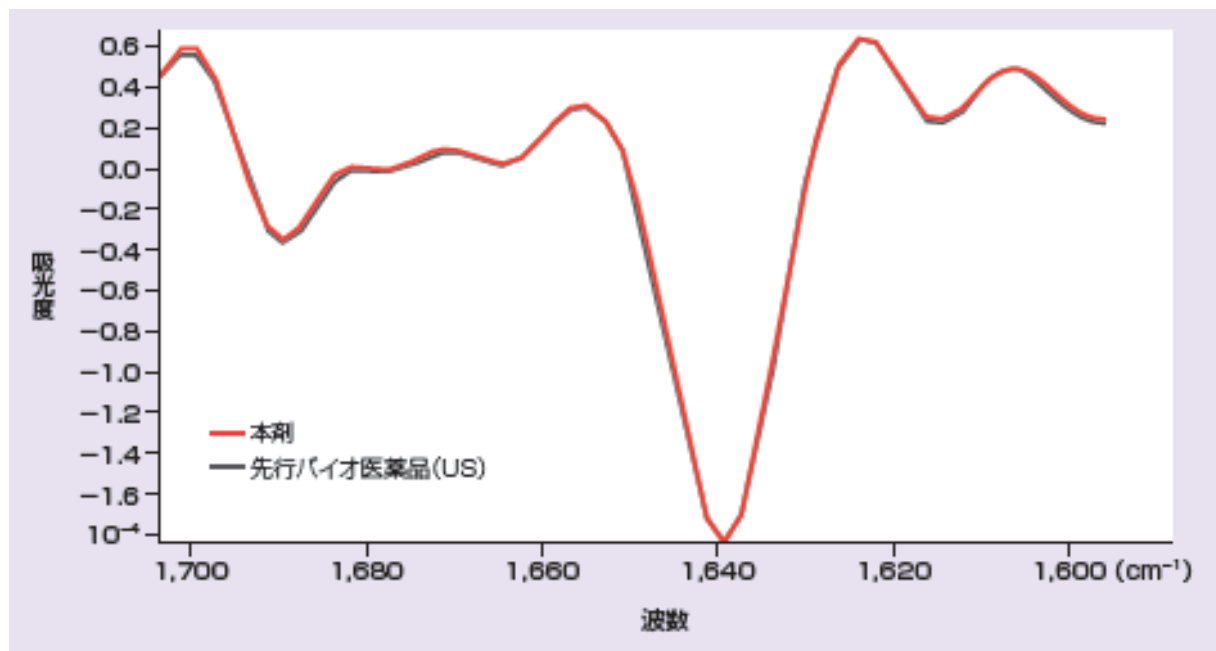


品質特性解析

(2) 高次構造

フーリエ変換赤外分光分析, 近紫外円偏光二色性測定, 示差走査熱量測定を行った結果, 本剤, 先行バイオ医薬品 (US), 先行バイオ医薬品 (EU) の高次構造における高い類似性が示されました。

■ フーリエ変換赤外分光分析

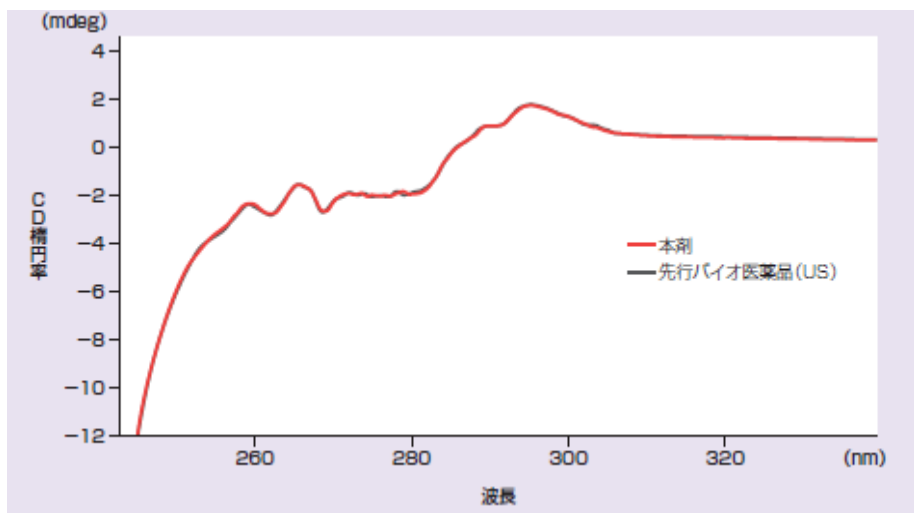


品質特性解析

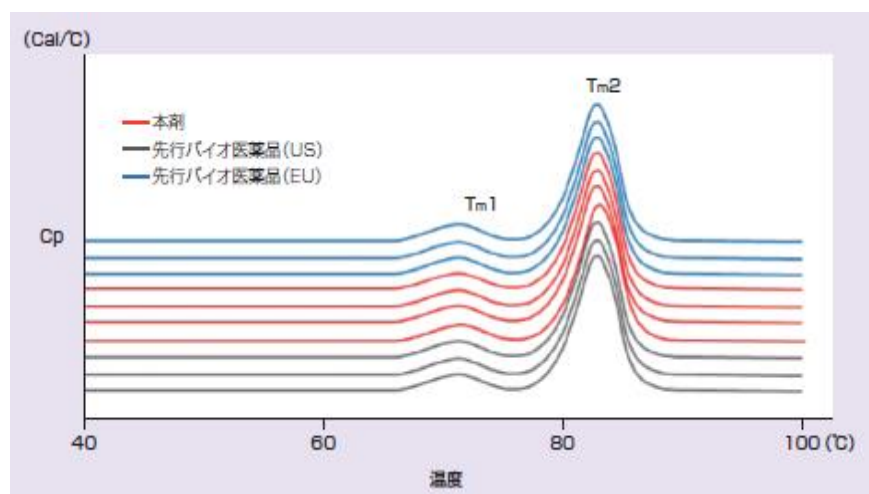
(2) 高次構造

以下は近紫外円偏光二色性測定，示差走査熱量測定の結果です。

■ 近紫外円偏光二色性測定



■ 示差走査熱量測定



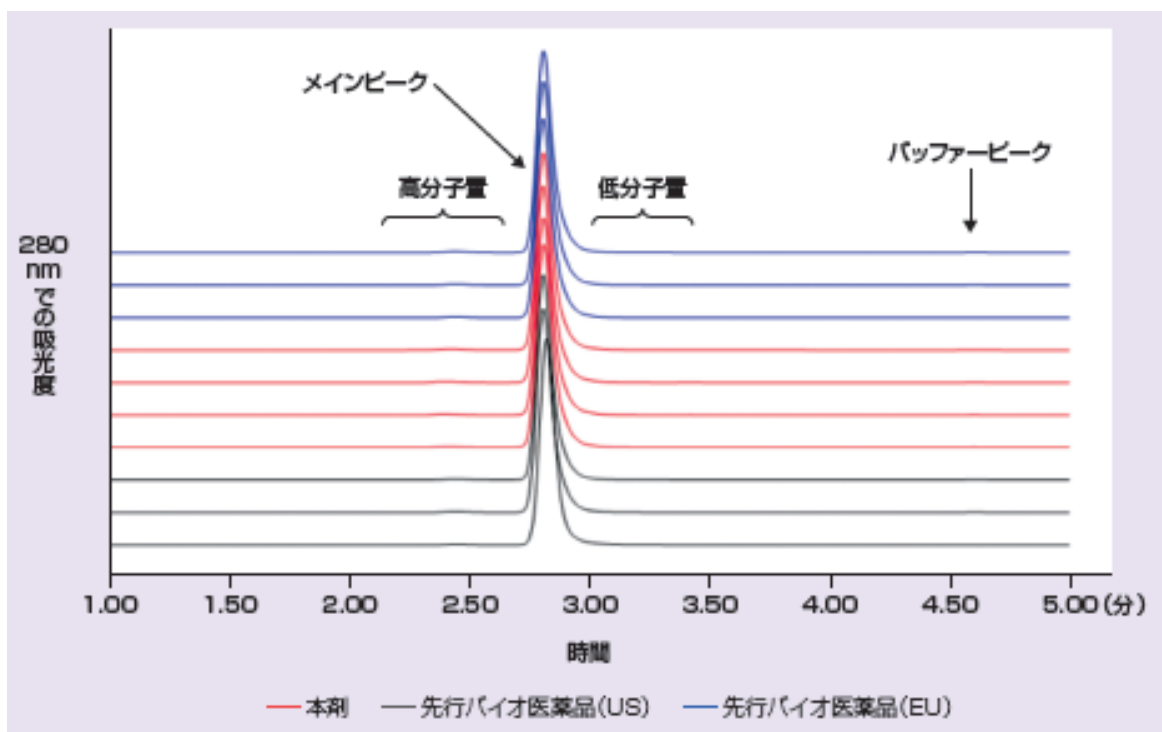
品質特性解析

(3) 目的物質関連物質および目的物質由来不純物

本剤，先行バイオ医薬品（US），先行バイオ医薬品（EU）について，サイズ排除クロマトグラフィー，キャピラリー電気泳動（還元下/非還元下）を用いて純度の評価を行いました。

サイズ排除クロマトグラフィーのプロファイルは，製剤間で高分子量領域および低分子量領域におけるわずかな違いはあったものの，ほぼ同等でした。

■ サイズ排除クロマトグラフィー

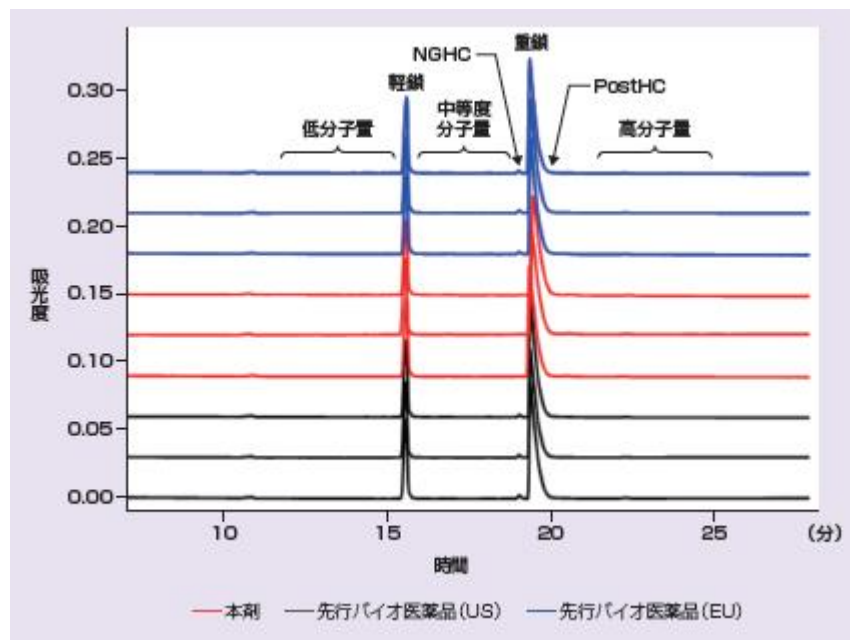


品質特性解析

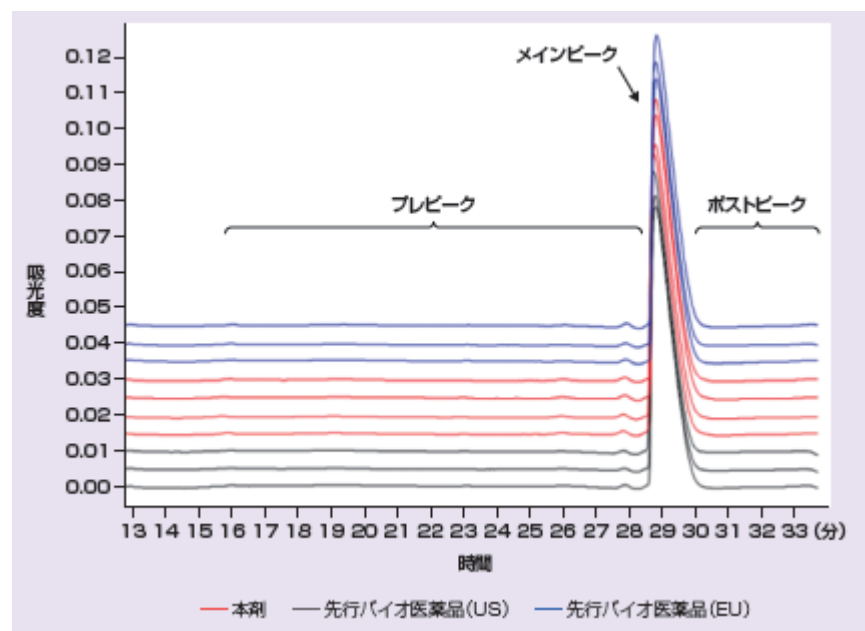
(3) 目的物質関連物質および目的物質由来不純物

還元下および非還元下でのキャピラリー電気泳動のプロファイルは、本剤と先行バイオ医薬品ではほぼ同等であり、新たなピークや欠落したピークは認められませんでした。還元下での低分子量領域と中等分子量領域におけるフラグメントのプロファイル、および軽鎖と重鎖の純度はほぼ同等でした。また、非還元下でのプレピークとメインピークの位置と大きさは類似していました。

■ キャピラリー電気泳動（還元下）



■ キャピラリー電気泳動（非還元下）



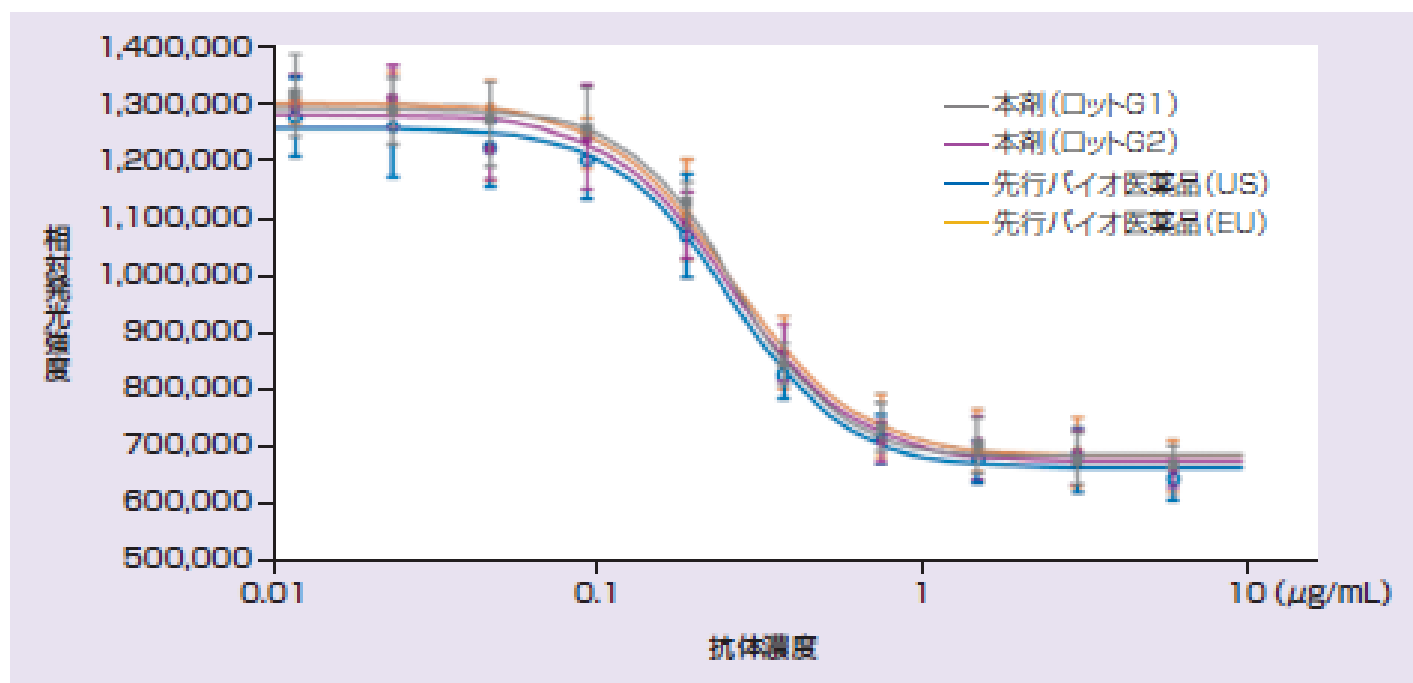
品質特性解析

(4) Fab領域を介する生物学的活性

1) リガンド非依存的増殖阻害アッセイ

本剤，先行バイオ医薬品（US），先行バイオ医薬品（EU）について，HER2を高発現するBT-474ヒト乳癌細胞に対する増殖阻害活性を測定したところ，増殖阻害に関する用量-反応曲線は各製剤で同等でした。

■ BT-474ヒト乳癌細胞に対する増殖阻害活性



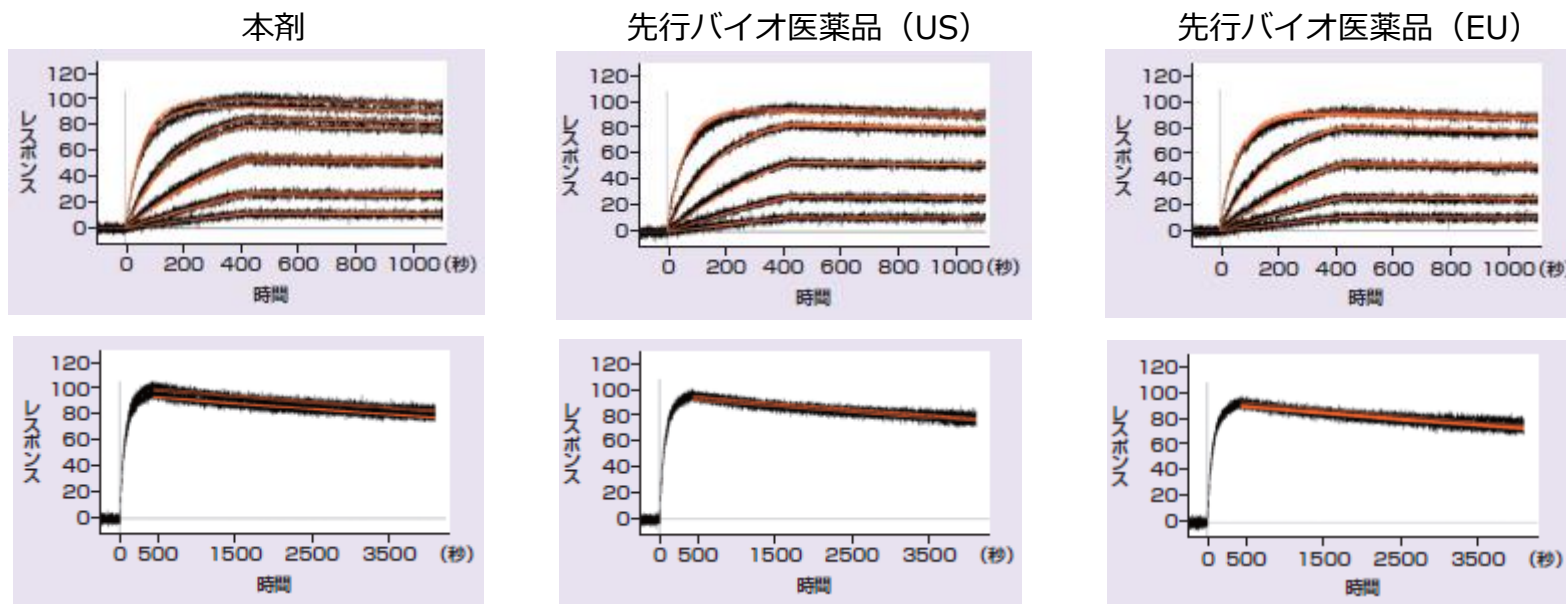
品質特性解析

(4) Fab領域を介する生物学的活性

2) HER2に対する結合キネティクス

本剤，先行バイオ医薬品（US），先行バイオ医薬品（EU）について，表面プラズモン共鳴を用いてHER2に対する結合キネティクスを解析した結果，各製剤のHER2に対する結合親和性は同等であることが示されました。固定化した各製剤に対し25nMの組換えHER2（アミノ酸23～653位）を添加し，3600秒の解離相データから算出したHER2に対する解離定数は，本剤で74.9～78.7pM，先行バイオ医薬品（US）で67.1～79.5pM，先行バイオ医薬品（EU）で63.0～91.6pMでした。

■ 表面プラズモン共鳴を用いたHER2結合親和性の解析



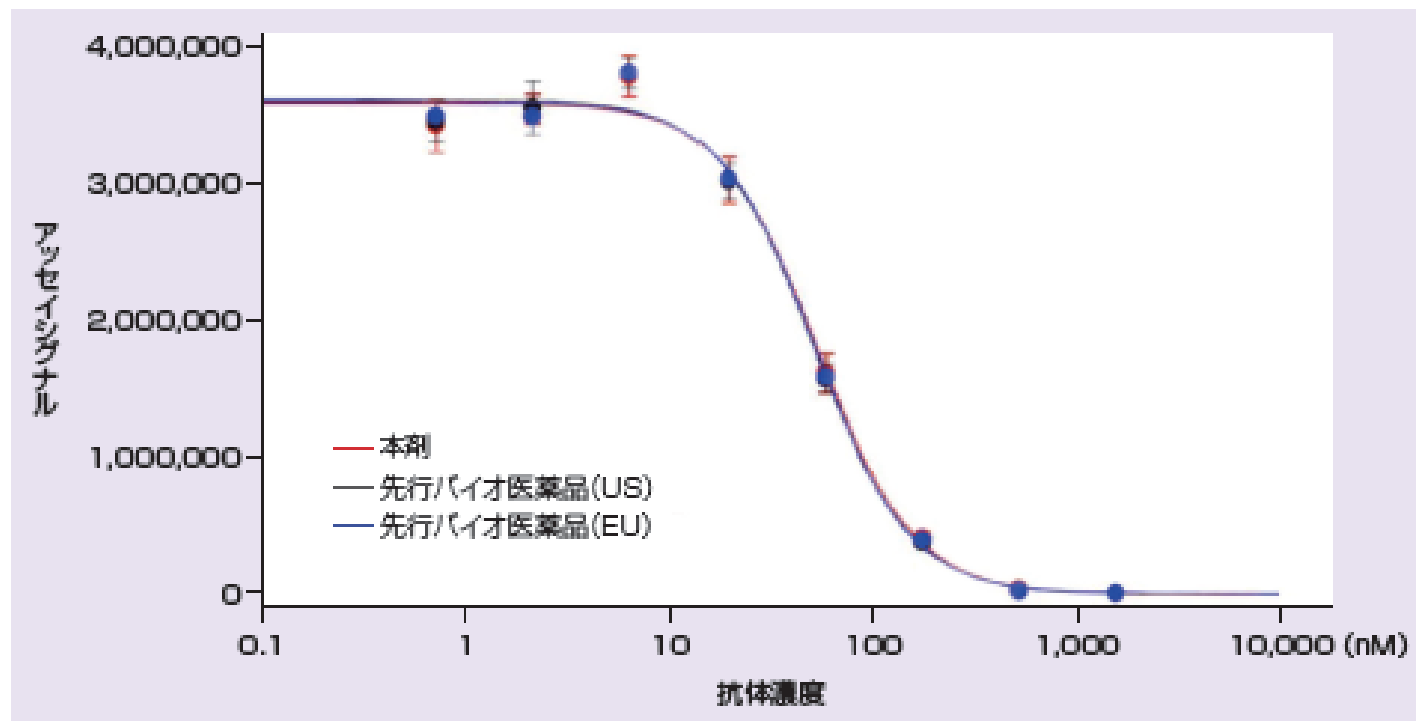
上：固定化した各製剤に対し0.309～25nMの5段階の組換えHER2を添加して得られたセンサーグラム（黒）と，それらを1：1結合モデルで理論曲線にグローバルフィッティングした結果（赤）。下：25nMの組換えHER2の添加により得られた3600秒の解離相のセンサーグラム（黒）と，そのグローバルフィッティングの結果（赤）。

品質特性解析

(5) Fc領域を介する生物学的活性

本剤と先行バイオ医薬品の、FcγRⅢa（158V）に対する結合親和性は同等でした。

■ FcγRⅢa（158V）結合アッセイ

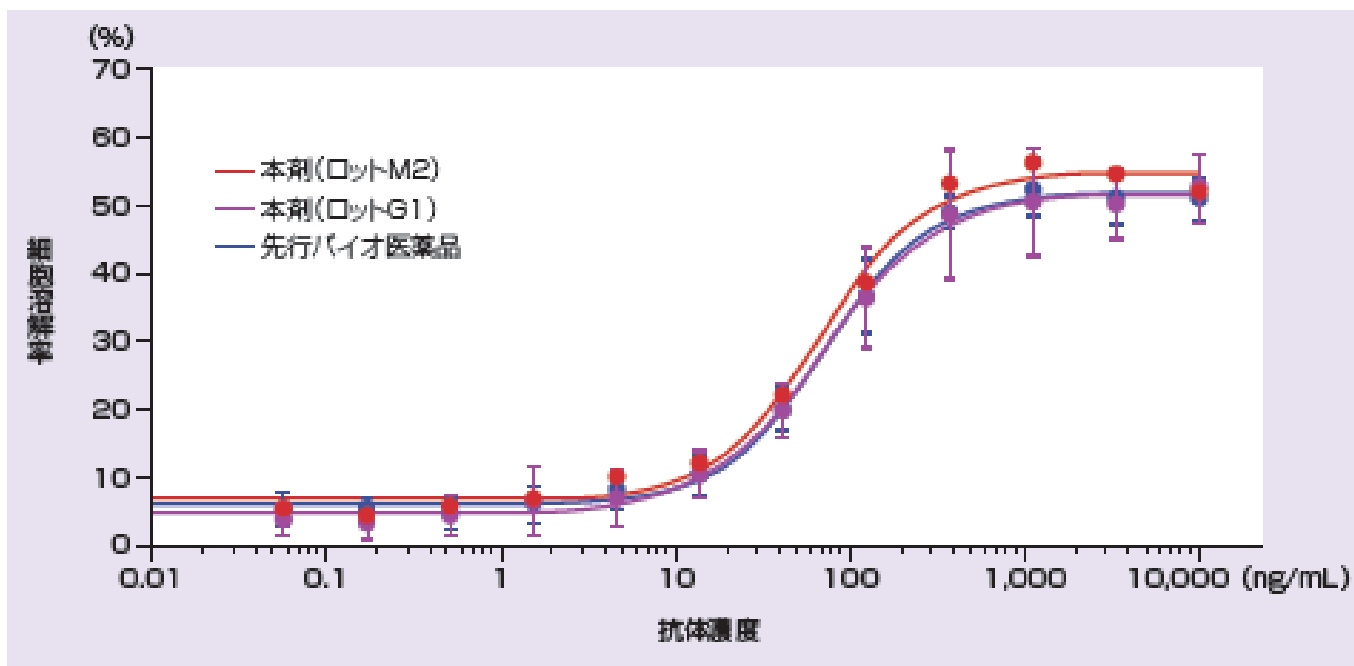


品質特性解析

(5) Fc領域を介する生物学的活性

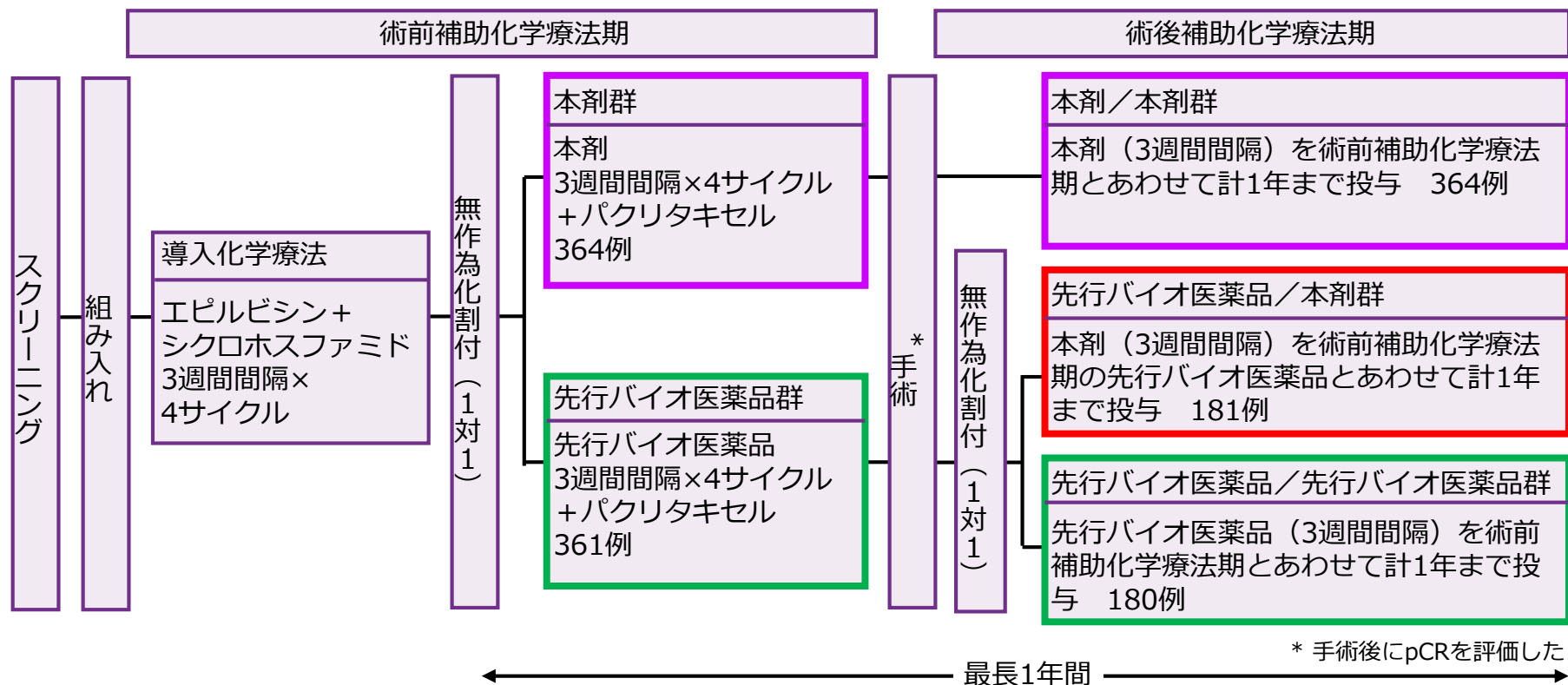
また、本剤、先行バイオ医薬品（US）、先行バイオ医薬品（EU）について、HER2を高発現するHCC2218ヒト乳癌細胞を標的細胞、FcγRⅢa（158V）を高発現させたNK92-M1細胞をエフェクター細胞としてADCC活性を測定したところ、ADCCに関する用量-反応曲線は各製剤で同等であり、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が示されました。

■ 遺伝子組換えNK92-M1エフェクター細胞を用いたADCCバイオアッセイ



手術可能なHER2陽性の乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（LILAC試験）（海外データ） 試験デザイン

試験デザイン	国際，無作為化，多施設共同，第Ⅲ相，二重盲検，実薬対照試験
対象	手術可能なHER2陽性の乳癌を有する女性患者827例
評価項目	【有効性の主要評価項目】 乳房組織および腋窩リンパ節のpCRのリスク差 【安全性評価項目】 治験薬投与下で発現した有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、LVEFの変化、試験期間中の無イベント生存状況、抗薬物抗体（ADA）の発現



手術可能なHER2陽性の乳癌患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（LILAC試験）（海外データ） 主要評価項目としてのpCRの意義

pCR（pathologic complete response：病理学的完全奏効）

- LILAC試験の主要評価項目『**乳房組織および腋窩リンパ節のpCRのリスク差**』
pCRの定義は残存非浸潤性乳管癌〔ductal carcinoma in situ：DCIS〕の有無にかかわらず、乳房組織および腋窩リンパ節に浸潤性腫瘍細胞がないこととしている。
- pCRは、おもに術前補助化学療法の有効性を評価する際に用いられる。
- 欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のガイドラインでは、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの比較に適したエンドポイントとして、全奏効率（overall response rate：ORR）や完全奏効率（complete response rate：CR）を用いるよう推奨している。

Cortés J, et al. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014 ; 144 : 233-9.

- 術前補助化学療法後にpCRとなった症例は、そうでない症例に比較して予後良好であることが複数の研究から示されており、さらにその差は、ホルモン受容体陽性・HER2陰性乳癌よりも、HER2陽性乳癌のほうが大きい可能性がある。

日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2018年版. 東京：金原出版；2018年.

Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer : the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 ; 384 : 164-72.

第Ⅲ相臨床試験：LILAC試験（海外データ）【主要評価項目】

乳房組織および腋窩リンパ節のpCRのリスク差

<乳房組織および腋窩リンパ節のpCRのリスク差>

有効性解析の結果から本剤の先行バイオ医薬品に対する非劣性*¹が示されましたが、非優越性*²は検証されませんでした。（*¹ 同等性の基準範囲の下限との比較、*² 同等性の基準範囲の上限との比較）

pCR率において、群間差の95%信頼区間の上限は事前に設定された同等性の基準範囲（-13%,13%）の上限を上回りましたが、本剤と先行バイオ医薬品において認められた有効性の当該差異は臨床的に許容可能であり、同等の有効性が期待されると考えられました。

■ 乳房組織および腋窩リンパ節のpCRのリスク差【主要評価項目】

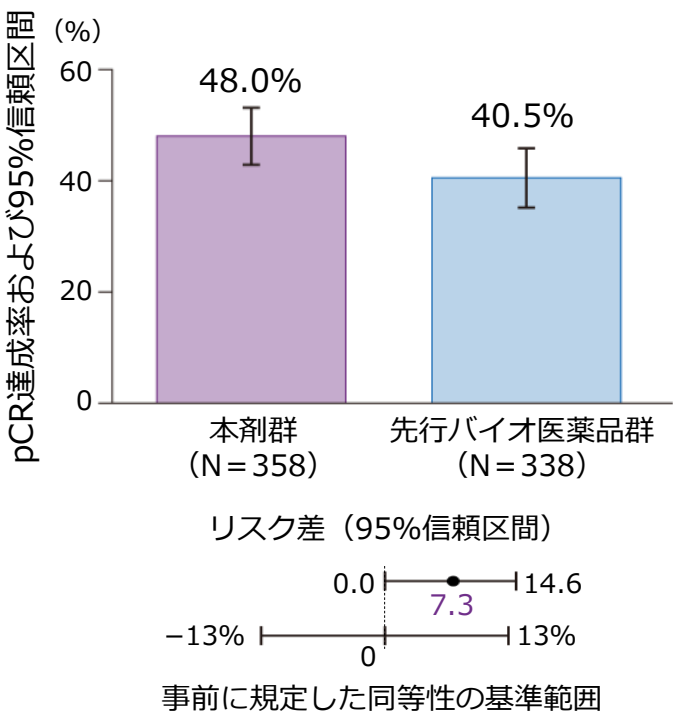
	本剤群 (N = 358)	先行バイオ 医薬品群 (N = 338)
乳房組織および腋窩リンパ節のpCR 達成被験者 n(%) ^a	172 (48.0)	137 (40.5)
リスク差（本剤－先行バイオ医薬品）(%) ^b リスク差の95%信頼区間 ^b	7.3 (0.0, 14.6)	

DCIS：非浸潤性乳管癌，pCR：病理学的完全奏効

注：主要評価項目の主要解析は、pCR評価可能集団を対象に、腫瘍検体を各施設検査室で評価したデータを用いて実施した。

^a pCRは、残存DCISの有無にかかわらず、乳房組織および腋窩リンパ節に浸潤性腫瘍細胞が認められないことと定義した。

^b 点推定値、信頼区間、およびP値を、無作為化時の層別因子（T分類、結節状態、ホルモン受容体の状態、パクリタキセル投与計画、および地域）で補整した一般化線形モデルを用いて推定した。



【用法・用量（一部抜粋）】HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）【トラスツズマブ後続2】として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

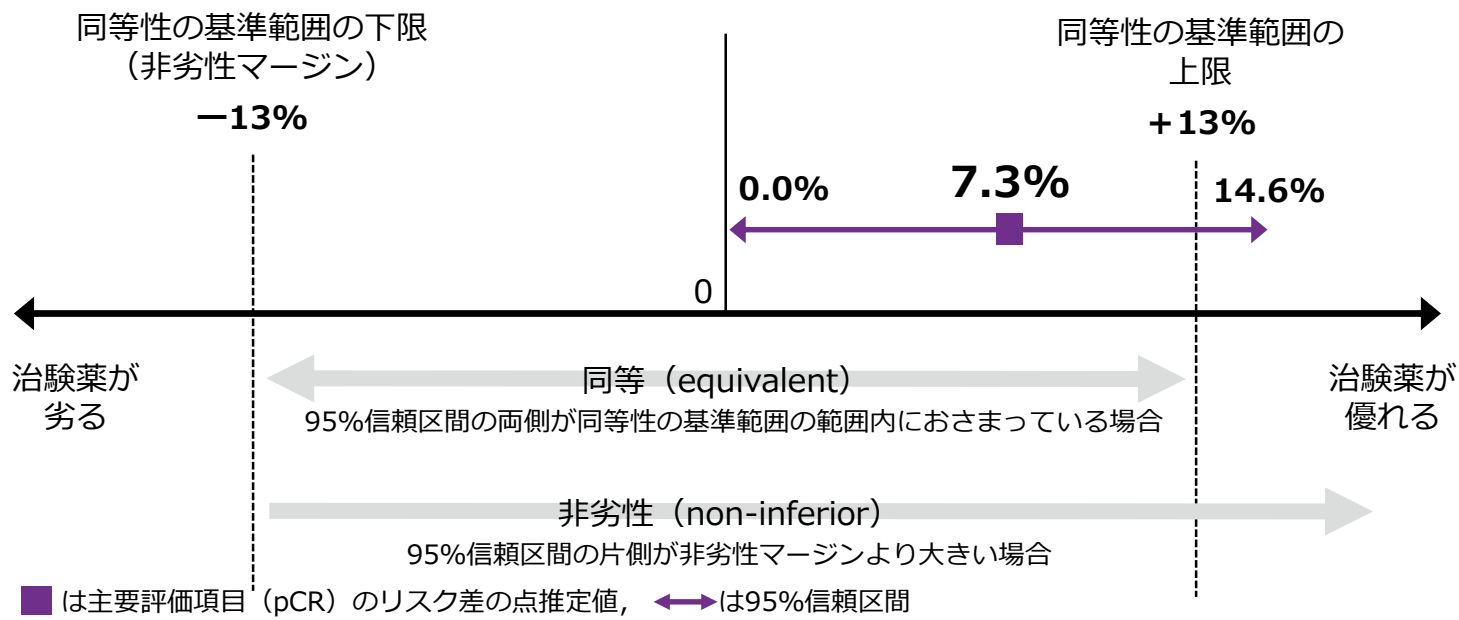
なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

第Ⅲ相臨床試験：LILAC試験（海外データ）【主要評価項目】

主要評価項目の結果とその解釈

LILAC試験では、pCRのリスク差の95%信頼区間の下限は、事前に定められた同等性の基準範囲の範囲内でした。このことから、有効性に関して、本剤の先行バイオ医薬品に対する非劣性が示されました。一方、非優越性については、リスク差の95%信頼区間の上限は同等性の基準範囲の上限を超えていましたが、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられました。

■ LILAC試験における主要評価項目（pCR率のリスク差）の結果とその解釈



【用法・用量（一部抜粋）】HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法を使用する。
A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）【トラスツズマブ後続2】として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

第Ⅲ相臨床試験：LILAC試験（海外データ）【安全性評価項目】

有害事象概要（術前および術後補助化学療法期）

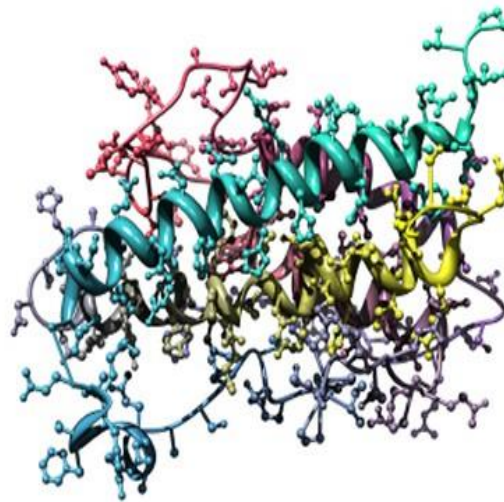
■ 有害事象の概要－術前および術後補助化学療法期別（安全性解析対象集団）【安全性評価項目】

有害事象のカテゴリ	術前補助化学療法期		術後補助化学療法期		
	本剤群 (N=364) n (%)	先行バイオ医薬品群 (N=361) n (%)	本剤／本剤群 (N=349) n (%)	先行バイオ医薬品／先行バイオ医薬品群 (N=171) n (%)	先行バイオ医薬品／本剤群 (N=171) n (%)
有害事象	292 (80.2)	287 (79.5)	215 (61.6)	96 (56.1)	108 (63.2)
グレード3以上の有害事象	54 (14.8)	51 (14.1)	30 (8.6)	11 (6.4)	13 (7.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	61 (16.8)	60 (16.6)	59 (16.9)	24 (14.0)	26 (15.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
重篤な有害事象	18 (4.9)	5 (1.4)	18 (5.2)	6 (3.5)	6 (3.5)
注目すべき有害事象	157 (43.1)	148 (41.0)	114 (32.7)	43 (25.1)	51 (29.8)
治験薬投与中止に至った有害事象	3 (0.8)	2 (0.6)	7 (2.0)	3 (1.8)	4 (2.3)
パクリタキセル投与中止に至った有害事象	8 (2.2)	15 (4.2)	NA	NA	NA
試験中止に至った有害事象	4 (1.1)	2 (0.6)	7 (2.0)	2 (1.2)	2 (1.2)
治験薬投与延期に至った有害事象	19 (5.2)	23 (6.4)	16 (4.6)	6 (3.5)	8 (4.7)
パクリタキセル投与延期に至った有害事象	45 (12.4)	40 (11.1)	NA	NA	NA
パクリタキセルの投与量変更に至った有害事象	21 (5.8)	23 (6.4)	NA	NA	NA

NA：該当せず，N，n：被験者数，注：有害事象を要約した。

パート 3

バイオシミラー普及を阻む3つのカベ

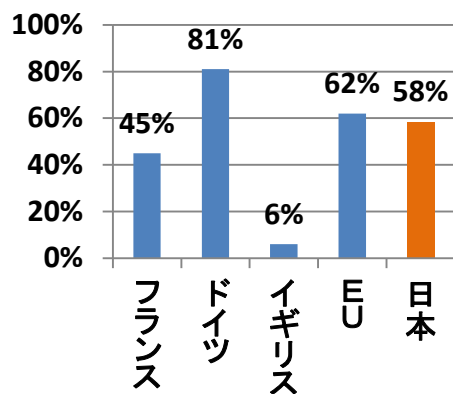


成長ホルモン

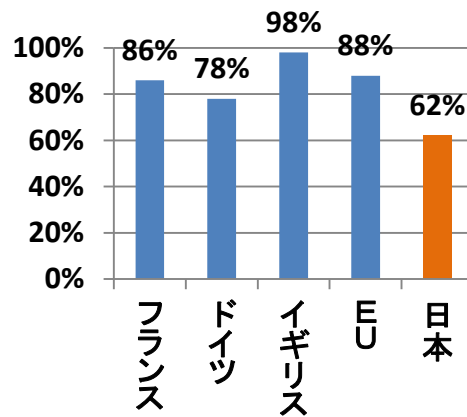
バイオシミラー浸透率の日欧比較

(2016年 / 数量ベース)

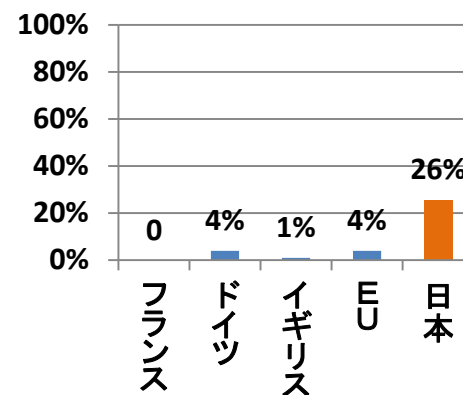
エポエチンアルファBS



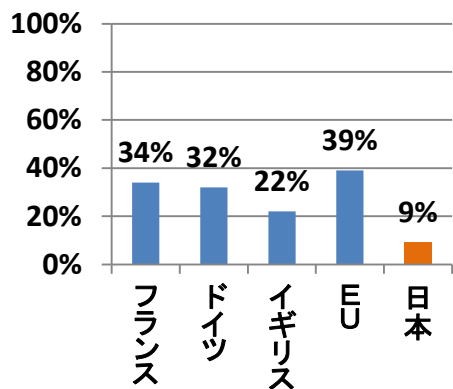
フィルグラスチムBS



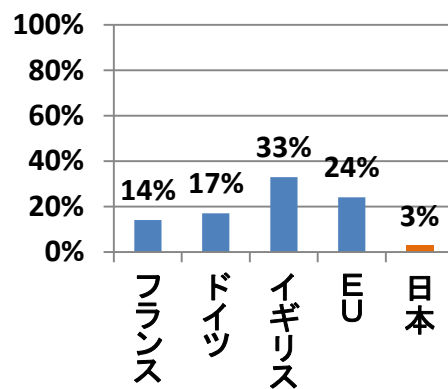
インスリングルルギンBS



ソマトロピンBS

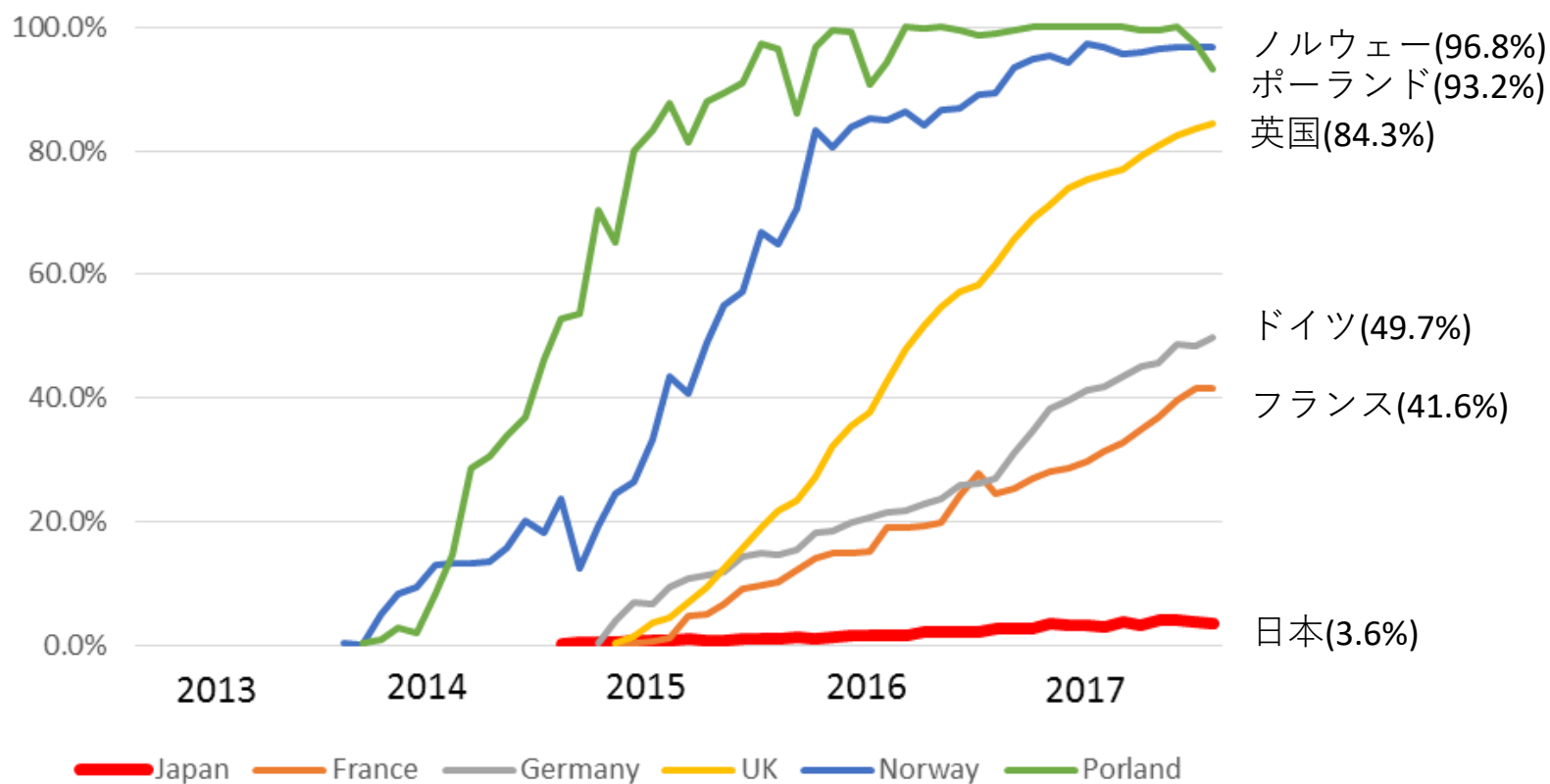


インフリキシマブBS



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】

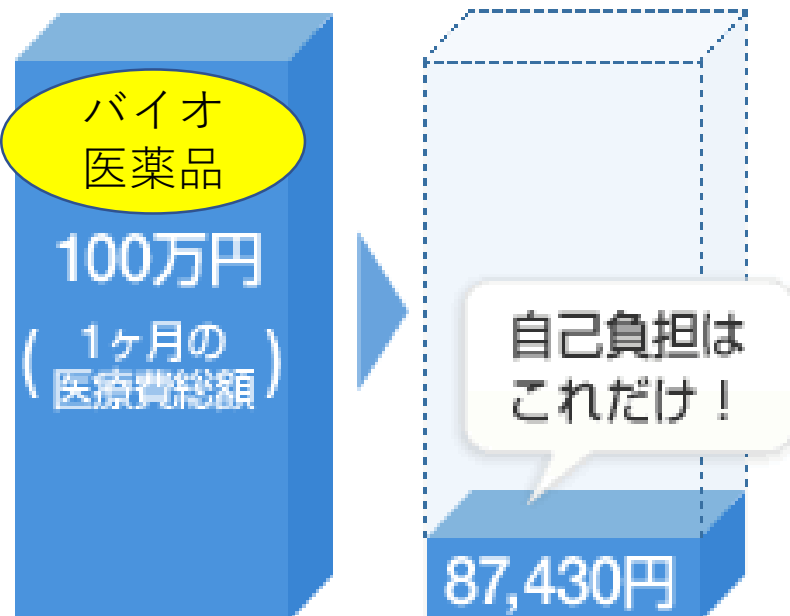


バイオシミラーの普及を阻む3つの課題

- 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



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

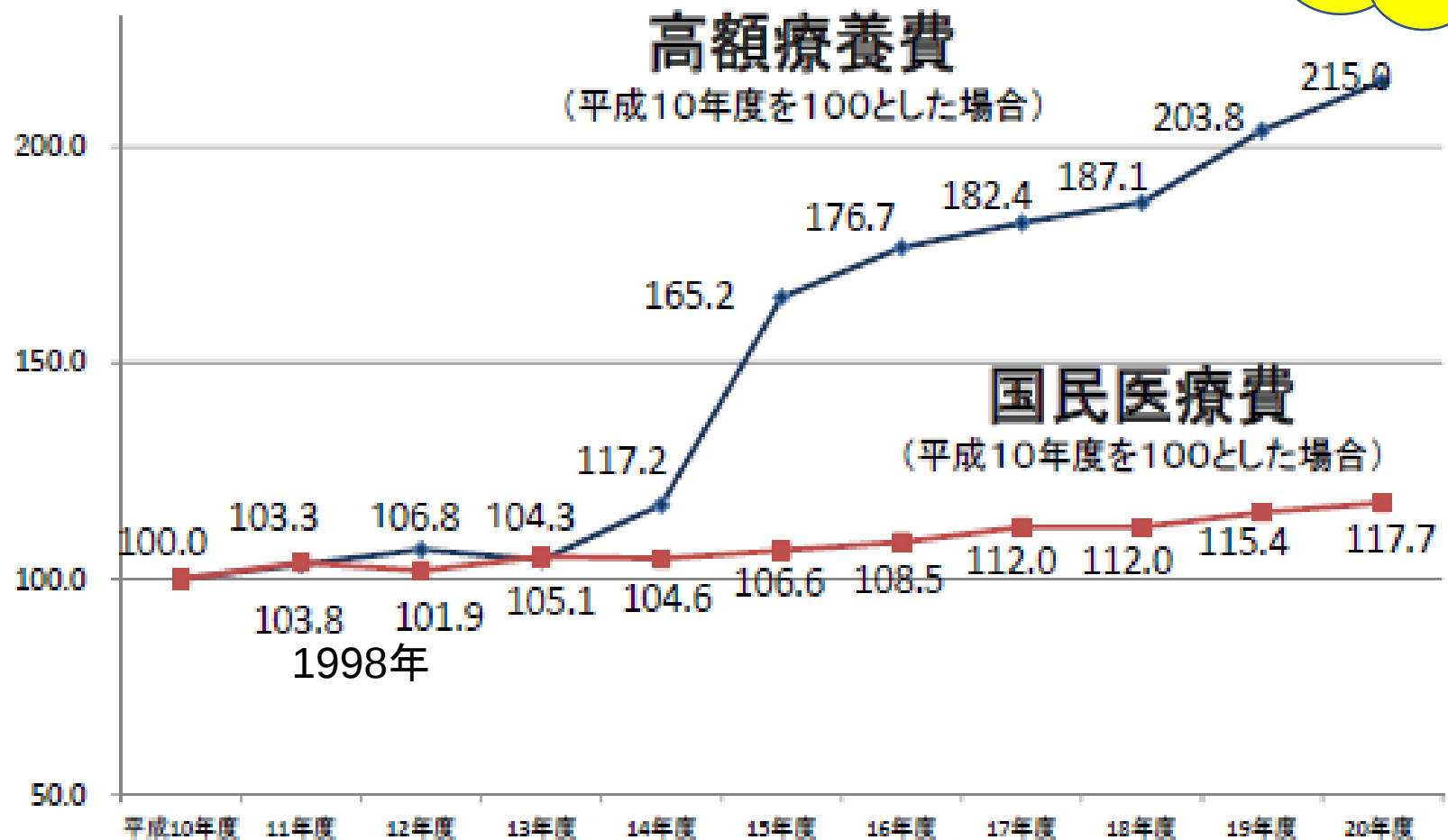
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※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

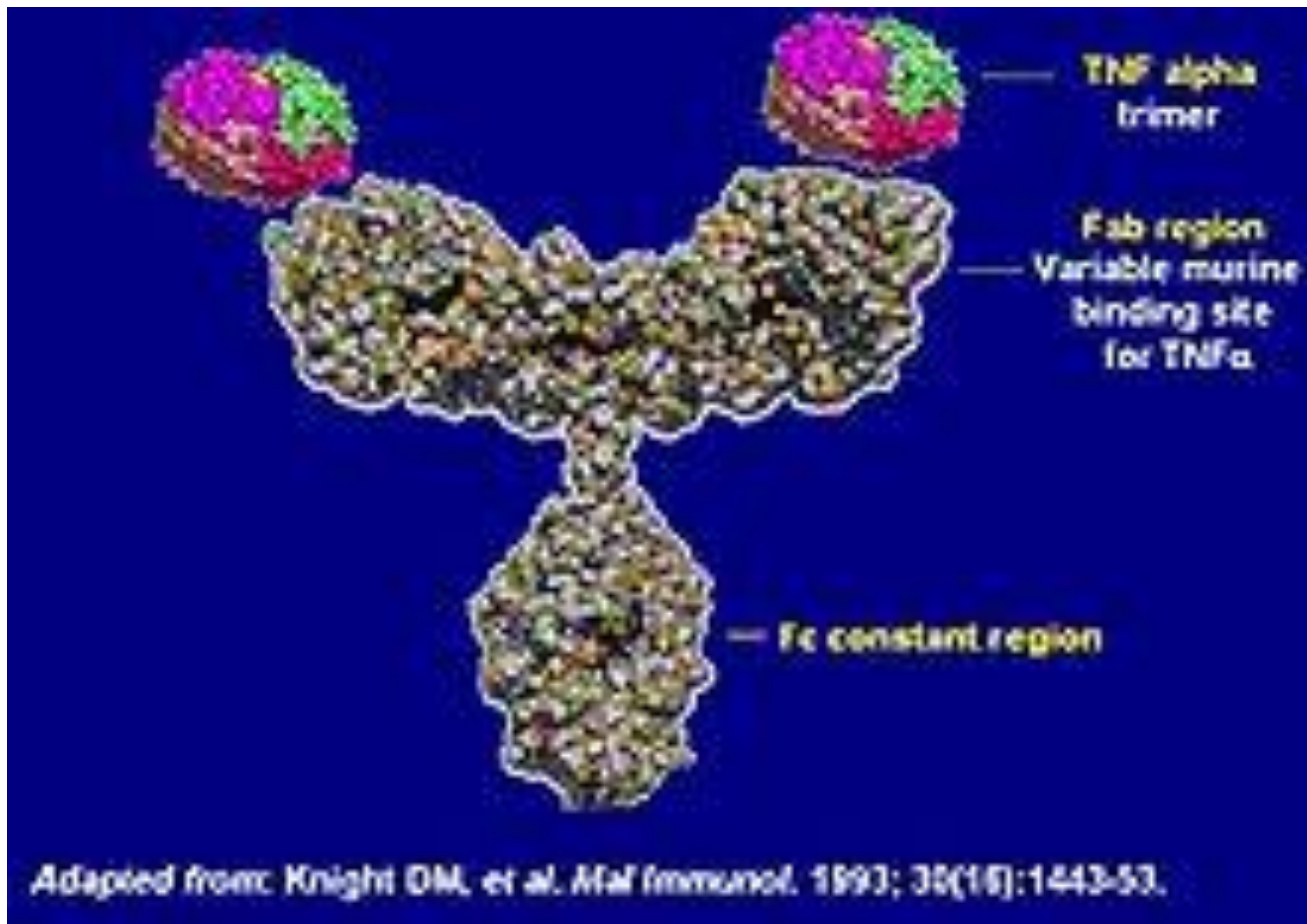
- (注1) 平成13年度の支給額の減少の理由は、13年1月から医療保険の自己負担限度額に上位所得者の区分を設けたこと等による。
(注2) 平成15年度の大幅な支給額の増加は、14年10月から老人保健制度に1割負担(すべての医療機関)を導入したこと、15年4月から健保本人の自己負担割合を2割負担から3割負担に引き上げたこと等による。

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・・・



インフリキシマブ

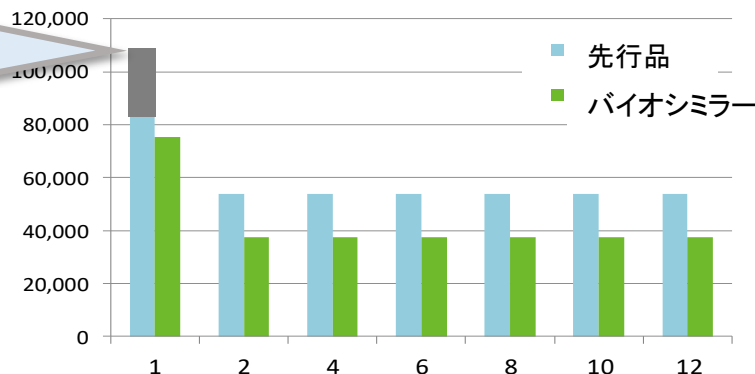
- TNF α モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



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



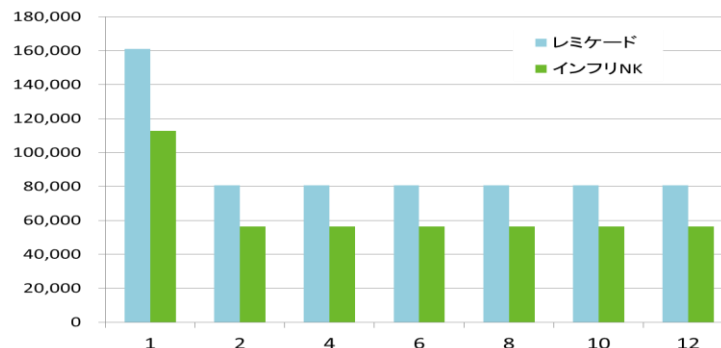
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

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になります。

（重症患者に認定された方の自己負担はありません。）

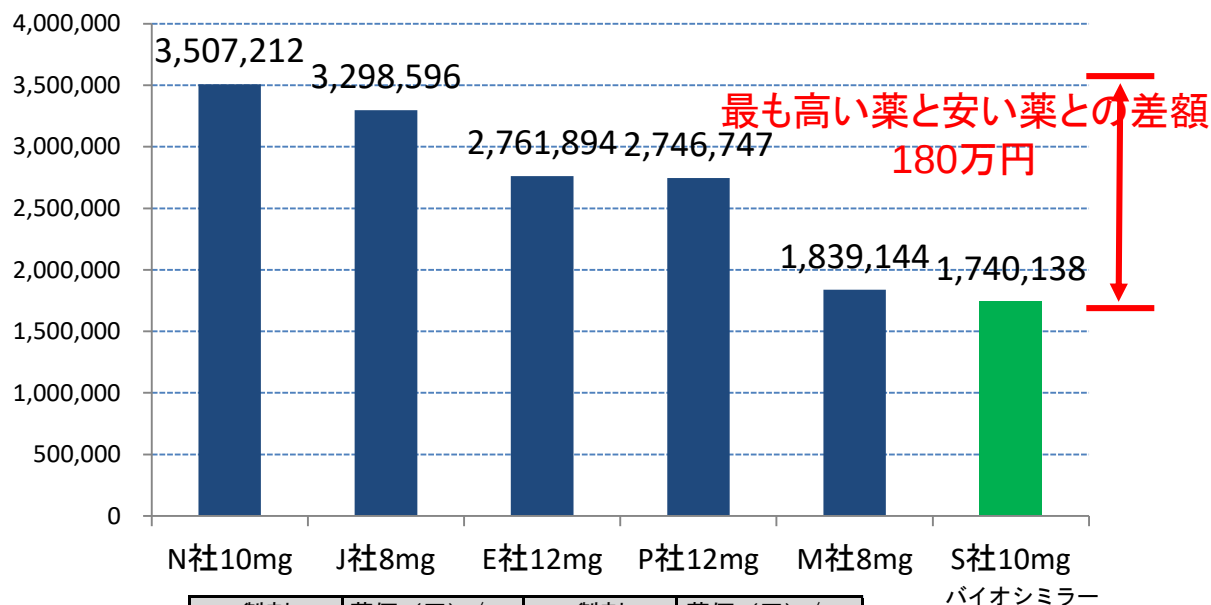
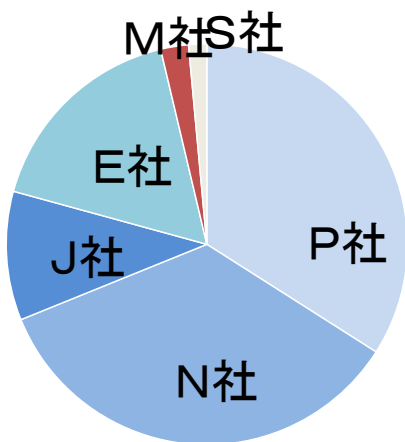
小児慢性特定疾患治療研究事業における自己負担限度額

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%！



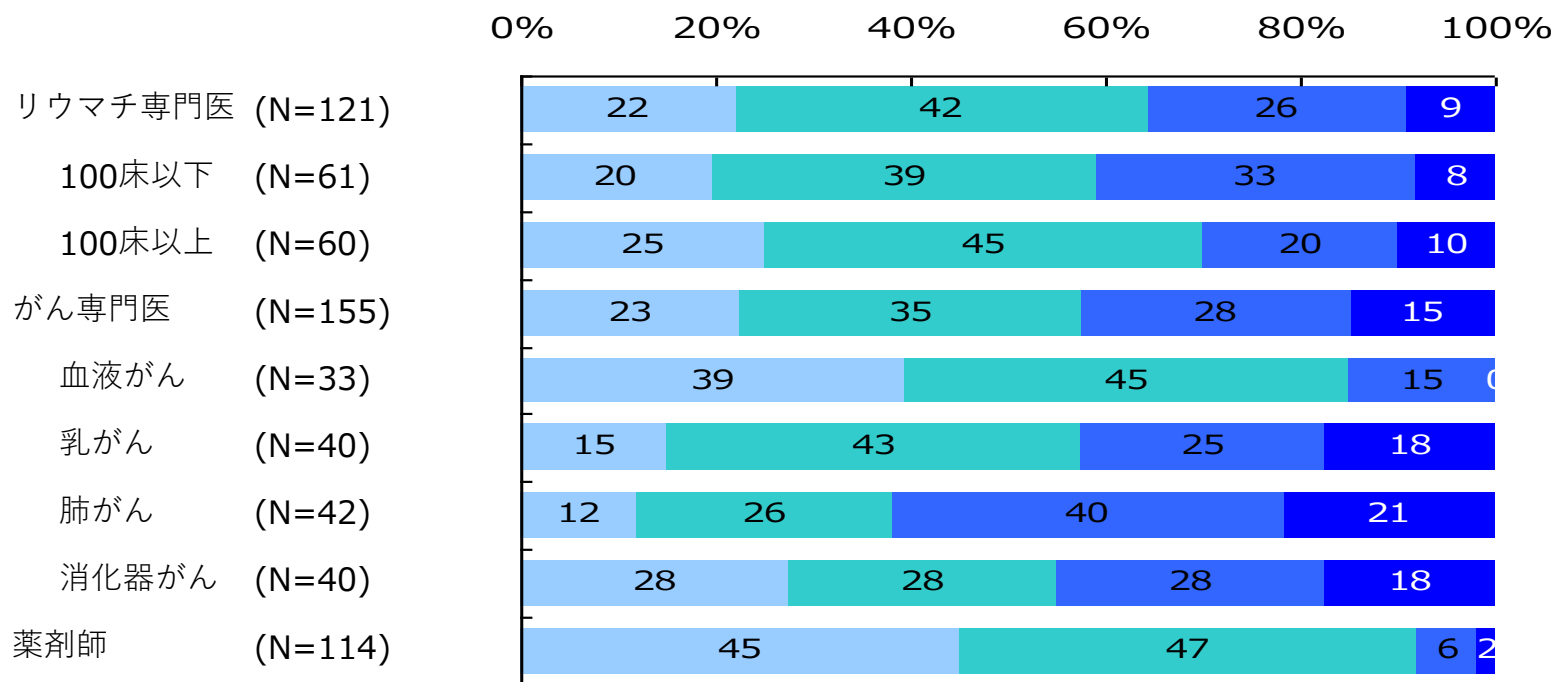
製剤	薬価 (円) /m g	製剤	薬価 (円) /m g
N 社10m g	9,609	P 社12m g	7,525
J 社8m g	9,037	M 社8m g	5,039
E 社12m g	7,567	S 社10m g	4,768

※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



- バイオ後続品がどういうものかまで、詳しく理解している
- 聞いたことがあり、どういうものかはある程度理解している
- 聞いたことはあるが、どういうものかまでは詳しく知らない
- 知らない／聞いたことがない

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

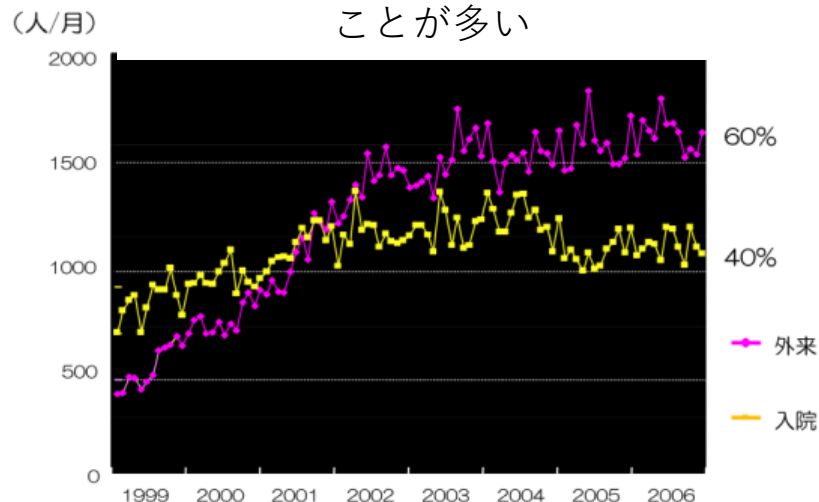
- 診断群分類毎に設定
- ・ 入院基本料
 - ・ 検査
 - ・ 画像診断
 - ・ 投薬
 - ・ 注射
 - ・ 1,000 点未満の処置等

+

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
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



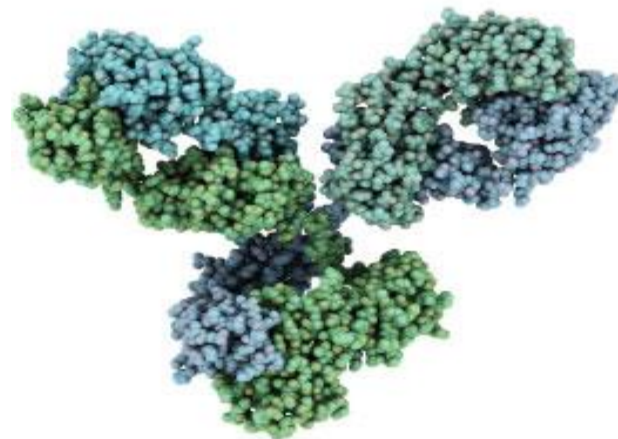
- FDAは米国内の医師や看護師、薬剤師などを対象としたバイオシミラーに関する教育コンテンツ「Overview of Biosimilar Products」を公表している
- FDAの医薬品評価研究センター（CDER）長のJanet Woodcock氏は、「バイオシミラーは、FDAの厳格な基準に適合した高品質な医薬品である。バイオ医薬品を必要とする患者にとって、重要な治療選択肢となるだろう」とコメントしている。
- IMS社の試算では米国のバイオシミラー市場は最大20兆円／年あり、薬剤給付管理会社の試算では最初の10年で患者、保険者の負担は2.3兆円削減できると見込まれている。

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。

パート5 バイオシミラー普及推進策



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	- 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 - 数量ベースと金額ベースの2つの指標を採用	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	- バイオシミラーの使用促進 - 使用率向上による医療保険財政の改善	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
②	高額療養費制度等の改正	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	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	- バイオシミラーの使用促進 - 使用率向上による医療保険財政の改善 - 医療機関における医療費抑制文化の浸透	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
③	バイオシミラー使用体制加算	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	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	医療機関におけるバイオシミラーへの切替意識の向上	
④	保険者機能の強化	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	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	バイオシミラーの使用促進	
⑤	入院外での包支払い制度導入	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	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	- バイオシミラーの使用促進 - 使用率向上による医療保険財政の改善	

BSを使った場合は、
高額療養費の自己負担額の減額を！

「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。**

2017年の5成分は2018年で10成分、倍増目標前倒し達成次なる目標を！

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

まとめと提言

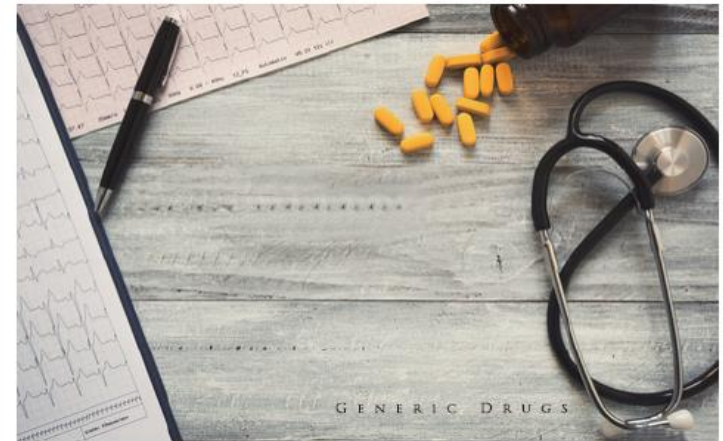
- ・ バイオシミラーの普及は国民皆保険を守るためのため必須
- ・ バイオシミラーの普及を阻害する三つのカベ
制度のカベ、医療従事者のカベ、医療機関のカベ
- ・ バイオシミラー普及の新たな促進策を
2019年の骨太の方針に！
- ・ 国内のバイオシミラー産業育成はバイオ医薬品
開発・製造への一里塚

「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

007
[40]

- 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）

バイオシミラー
についても述べ
ています



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

国薬品医療品大学大学院 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



フェースブックで「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