

バイオシミラー開発と普及 に関する課題

バイオシミラー協議会
理事長 黒川 達夫

2018年12月14日

第15回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム
日本薬学会

Disclaimer

本発表およびスライドは、演者が理事長を務めるバイオシミラー協議会の活動における経験等を踏まえて作成されていますが、基本的には演者の個人的な考え方や主張に基づくものです。特定の団体や、演者がこれまで所属していたいかなる団体、教育機関、公的機関等の考え方を代表するものではありません。

本日のお話し

- バイオシミラー協議会の紹介（概要）
- 欧州と国内のバイオシミラー製品の承認状況
- 患者さんとバイオ医薬品・バイオシミラー
- 医療の課題とバイオシミラーの現状
- 社会的な観点からバイオシミラーを考える
- 公的機関および米国の動き
- バイオ製品からもたらされる画期的な医療技術を日本社会はどのように活用していくのか



バイオシミラー協議会の紹介

名称： バイオシミラー協議会
The Japan Biosimilar Association （略称：JBSA）
所在地： 東京都中央区日本橋堀留町1-8-9 渡菊ビル6階
設立： 2016年4月

目的

本協議会は、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及び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に寄与する事で医療の発展に貢献することを目的とする。

事業

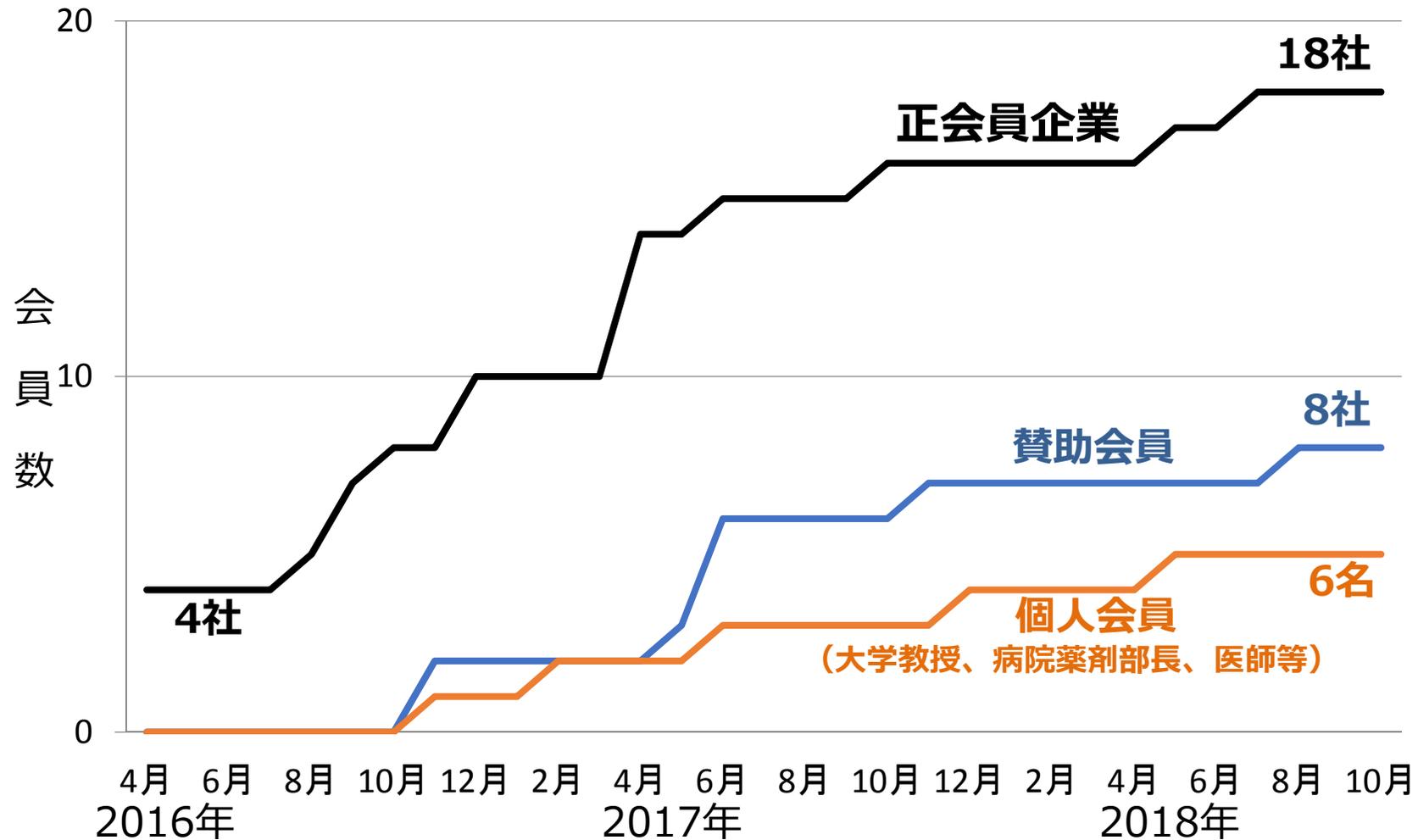
本協議会は、以下の事業を行います。

- 1 バイオシミラーに関する研究会・講演会の開催及び運営委員会による調査研究活動の推進。
- 2 製薬企業、諸団体、行政機関、研究機関など産官学の該当する分野との情報と意見交換及び提言。
- 3 国際的な情報の収集分析及び海外関係団体との情報交換並びに学術的な研究の推進と委託。
- 4 会員相互の必要とされる情報の交換と相互の啓発・向上。
- 5 社会一般および医療関係者へのバイオシミラーに関する情報提供、広報、啓発、それらに関する事業。
- 6 その他本協議会の目的達成に必要な事業。



バイオシミラー協議会の紹介

会員の推移



欧州と国内のバイオシミラー承認状況

名称	参照商品名	薬効	初承認年			国内開発企業
			日本	EU	米国	
ソマトロピン	ジェノトロピン	成長ホルモン	2009	2006	2006	サンド
エポエチンアルファ	エスポー	腎性貧血治療薬	2010	2007	2018	JCRファーマ
フィルグラスチム	グラン	G-CSF	2012	2008	2015	持田製薬、富士製薬、他
インフリキシマブ	レミケード	抗TNFα抗体	2014	2013	2016	日本化薬、セルトリオン、他
インスリングルルギン	ランタス	糖尿病治療薬	2014	2014	2016	日本イーライリリー、他
リツキシマブ	リツキサン	抗CD20抗体	2017	2017	-	サンド
エタネルセプト	エンブレル	TNFα阻害薬	2018	2017	2016	持田製薬
トラスツズマブ	ハーセプチン	抗HER2抗体	2018	2017	2017	日本化薬、セルトリオン、他
アガルシダーゼベータ	ファブラザイム	α-ガラクトシダーゼA製剤	2018	-	-	JCRファーマ
インスリンリスプロ	ヒューマログ	抗糖尿病剤	-	2017	2017	-
テリパラチド	フォルテオ	骨粗鬆症治療剤	-	2017	-	-
ホリトロピンアルファ	ゴナールエフ	FSH製剤	-	2013	-	-
アダリムマブ	ヒュミラ	抗TNFα抗体	-	2017	2016	-
ベバシズマブ	アバスチン	抗VEGF抗体	-	2018	2017	-
ペグフィルグラスチム	ジースタ	PEG化G-CSF	-	2018	2018	-

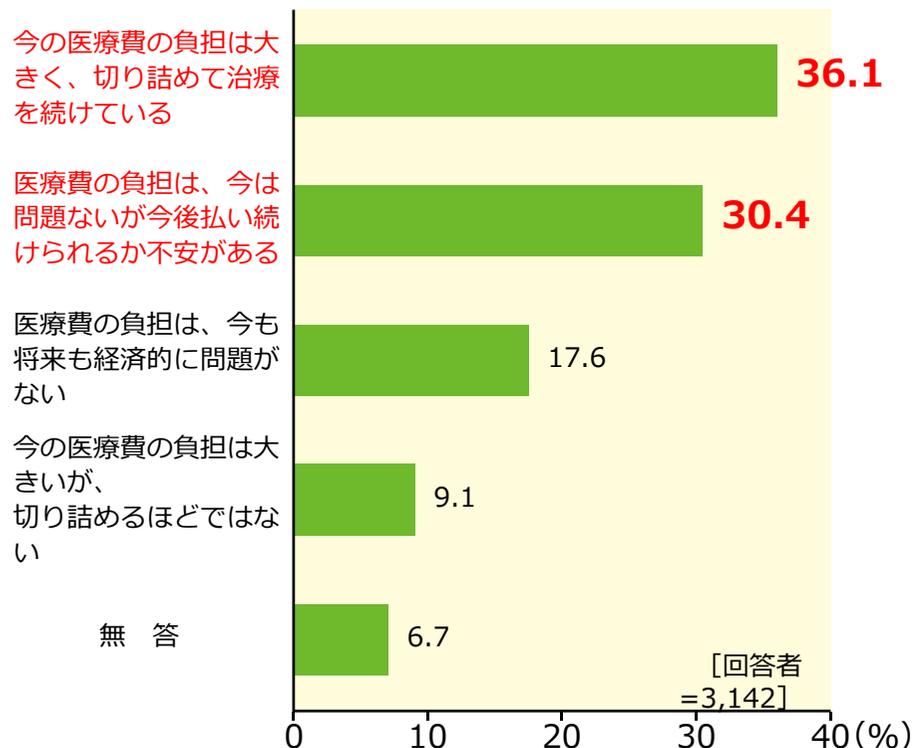
「日米欧で承認されているバイオ後続品」国立医薬品食品衛生研究所ホームページ より改変

抗体・レセプター製剤

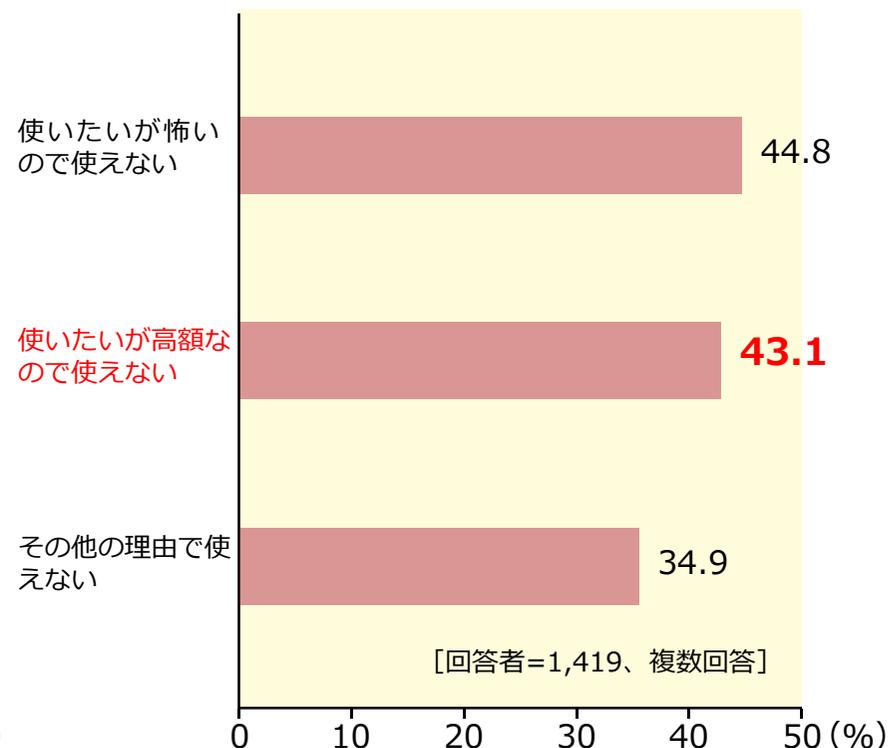
- 欧州では、多くの品目でバイオシミラーの占有率が先行品を超えている
- 欧州各国は医療関係者・患者・国民に対してバイオシミラーの使用・切替えに向けたポジションペーパーを作成（2006～）
- 欧州では約700万人が使用、数千億円規模の医療費削減

- 多くの患者さんが医療費を負担と感じています

現在負担している医療費について



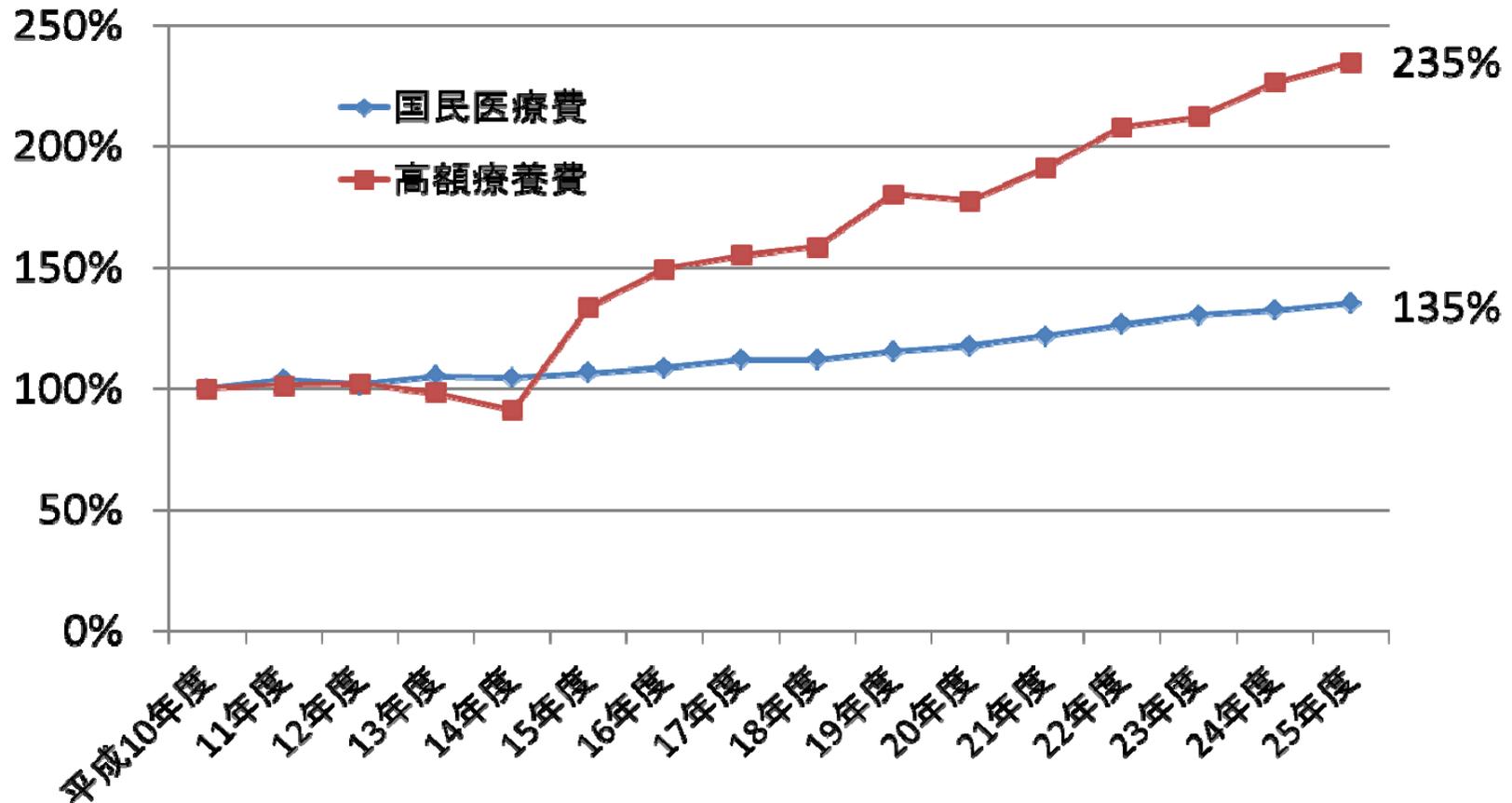
生物学的製剤を主治医からすすめられたが断った理由



国民医療費、高額療養費の伸び

医療費・高額療養費は20年間増加し続けている

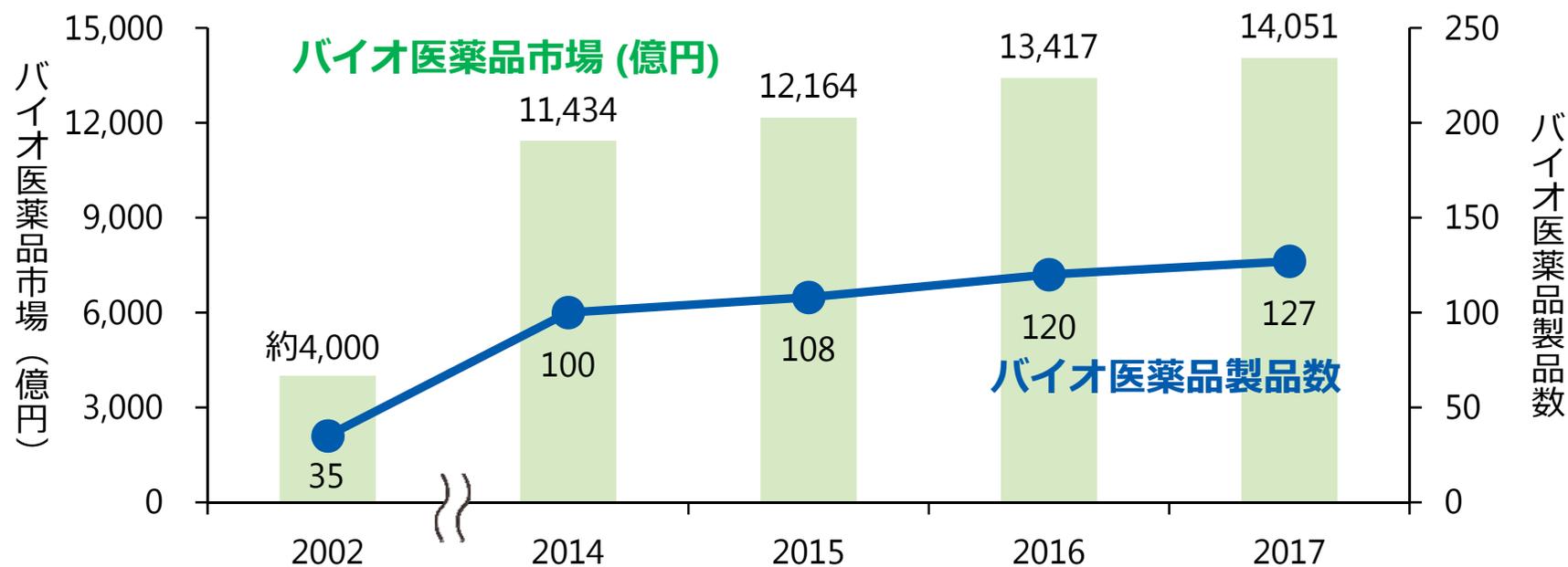
平成10年を100%とした場合の増加率





バイオ医薬品は増加を続けており、 薬剤費の高騰に拍車をかけています

- バイオ医薬品市場は拡大している。
- バイオ医薬品の上市製品数も増加しており、バイオ医薬品等の高額な薬剤は薬剤費の増加の一因となっている。



*バイオ医薬品数はバイオ後続品およびワクチンは除外した。

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部: 日本で承認された組み換え医薬品・細胞培養医薬品

(http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html)

日経BP社: 日経バイオテク. 国内バイオ市場 2015~2017年

9 松崎 淳一.: バイオ医薬品産業の現状と課題. 生物工学会誌.; 91(9): 495-8 より作図



ではどれくらい普及しているのか

バイオシミラー製品

普及率(数量ベース)

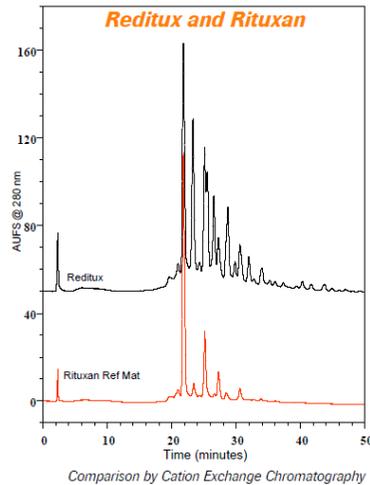
- **エポエチン：** **約 90%**
- **フィルグラスチム：** **約 50%**
- **ソマトロピン：** **約 9%**
- **インフリキシマブ：** **約 2%**

- 日本製薬工業協会政策研ニュース記事などから発表者が推察している数字（数量ベース）

現在の日本のバイオシミラーの特色

- ほとんどが輸入品
- “輸入品であること”から来る戦略的課題
 - 医薬品供給の安全保障
 - 高度な教育・訓練を受けた人の雇用機会拡大になっているか
 - 製造・品質管理のノウハウや技術の蓄積機会になっているか・・・バイオ新薬にむけて
- 日本で開発や製造が行われるとすればどうか

• いわゆるバイオコピー製品

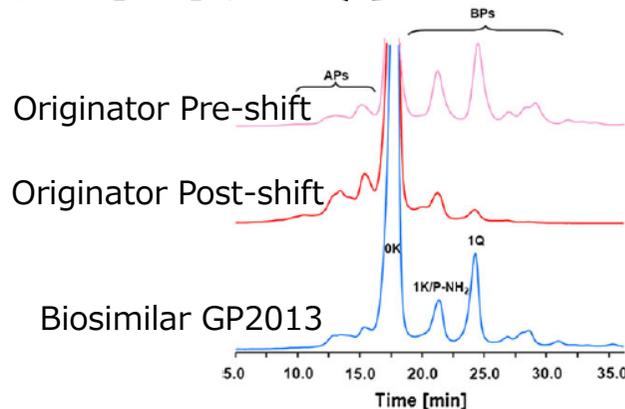


- アミノ酸配列は同じ
- 宿主細胞のタンパク質含有量は非常に高い
- 凝集体の含有量は比較していない
- グリコシル化は比較していない
- エフェクター機能は比較していない
- 電荷分布は比較していない
- 臨床データ：17人のPK / PD試験だけ

Source : Mike Doherty, Global Head Regulatory Affairs, Roche Pharmaceuticals, at Roche Investor Day 2010, March 18, 2010, see

http://www.roche.com/investors/ir_agenda/rid_2010.htm?track=8 and www.roche.com/irp100318.md.pdf

• バイオシミラー



Cation exchange chromatograms

- 30項目以上の特性解析比較試験
- 臨床データ：PK及び有効性評価913人

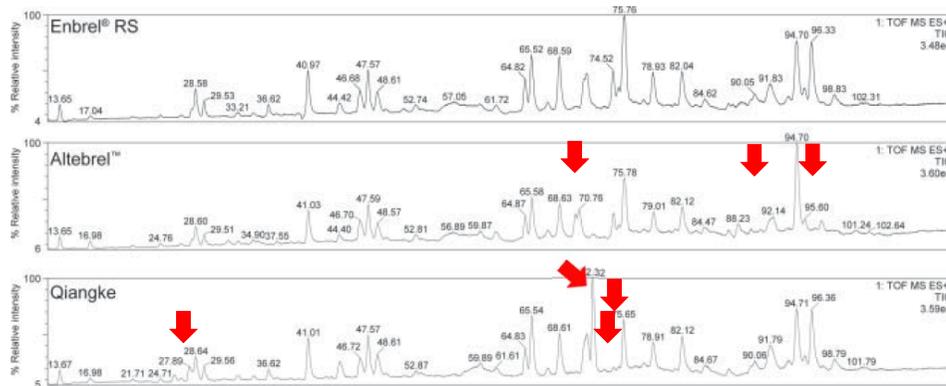
Source : Jan Visser et al., Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab, *BioDrugs*. 27(5):495-507 (2013), see

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775154/>



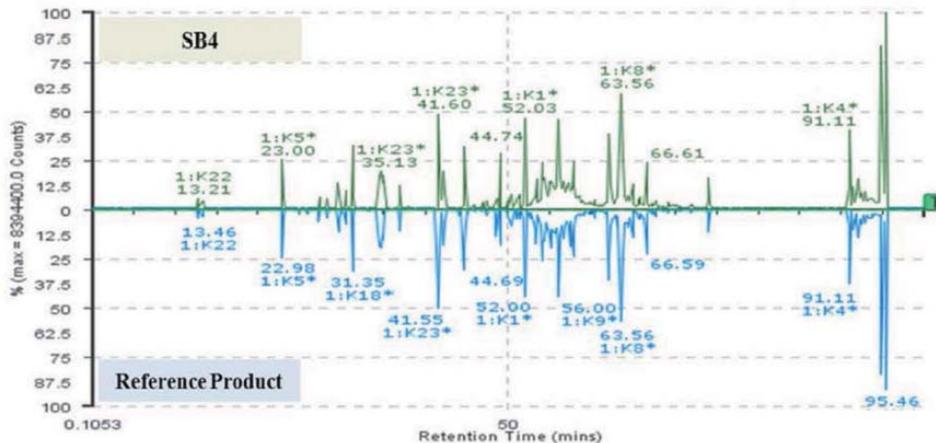
バイオシミラーとバイオコピー

• いわゆるバイオコピー製品



Peptide map

• バイオシミラー



Peptide map

- ペプチドマップで先行品に存在するピークがなかったり、先行品に存在しないピークがある
- バイオコピーの臨床データ
 - Altebrel : 34人のPK試験だけ
 - Qiangke : 216人(計画)のP3試験だけ

Source : Brian Hassett et al., Variability of intended copies for etanercept (Enbrel®): Data on multiple batches of seven products. MAbs. 10(1);166-76 (2018), see <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800383/pdf/kmab-10-01-1387346.pdf>

- SB4のペプチドマップはミラーイメージで高い類似性
- エタネルセプトBSの臨床データ (安全性解析対象集団)
 - SB4 (Benepali) : PK及び有効性試験734人
 - エタネルセプトBS「MA」 : PK及び有効性試験511人
 - GP2015 (Erelzi) : PK及び有効性試験693人

Source : Ick Hyun Cho et al., Evaluation of the structural, physicochemical, and biological characteristics of SB4, a biosimilar of etanercept, MAbs. 8(6):1136-55 (2016), see <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968139/pdf/kmab-08-06-1193659.pdf>

「バイオ医薬品」は特に要注意

「遺伝子組み換え技術によって作る薬を『バイオ医薬品』と呼び、この領域のジェネリックを特別に『バイオ後続品』と呼んでいます。インフリキシマブの製造にはマウス由来とヒト由来のたんぱくを使うのですが、もし主成分とは異なるたんぱくの残留が多いと、全身に激しいアレルギー反応が出るアナフィラキシーショックを起こす危険性があります。バイオ医薬品は品質を一定に保つのが難しいので、バイオ後続品だとアナフィラキシーショックが増えないとも限りません」

〇〇大学薬学部 〇〇 教授

臨床医から見たバイオシミラー

1. バイオシミラーの受け入れ

受け入れ度が高い：短期的な使用、補助的な治療

受け入れ度が低い：長期・反復使用、治療の基本薬

2. 治療の安定期での切り替えに慎重

患者さんからの希望の有無、特定疾患（公費負担）

（ジェネリックでは安定期でも切り替え）

インセンティブ（患者、医療機関）

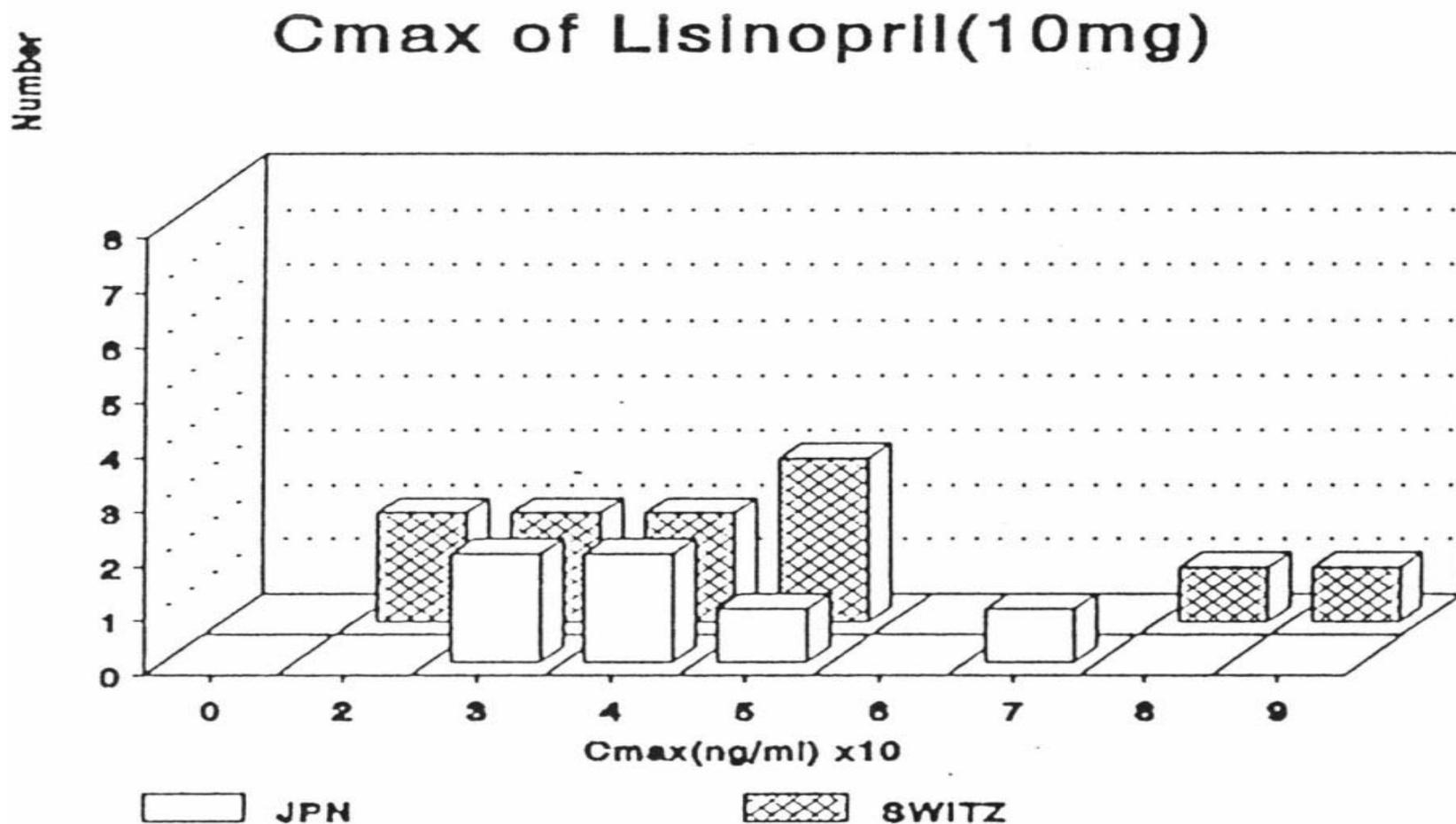
医療施策の方向性

3. 臨床試験データ、製造販売後調査成績の充足

4. ジェネリック医薬品とバイオシミラーの違い

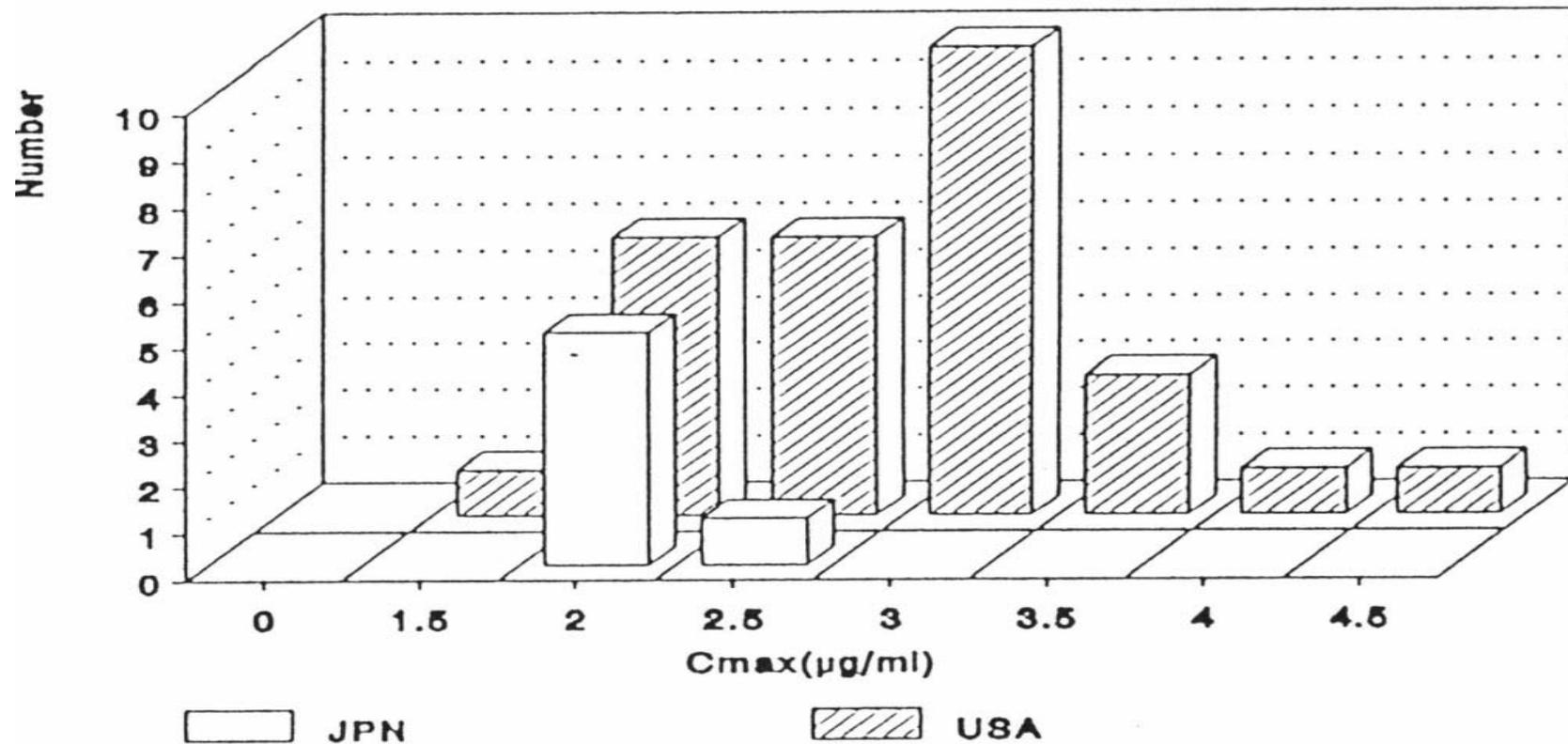
最高血中濃度の違いで見る人種差と個人差の例 (1)

I C H資料：昭和大学医学部安原一教授による



最高血中濃度の違いで見る人種差と個人差の例 (2)

Cefpodoxime Proxetil
Cmax 200mg Fasting



学会講演

- 第1回バイオシミラーフォーラム 2015/3/15 臨床医薬掲載
- 第2回バイオシミラーフォーラム 2015/8/24 //
- 第3回バイオシミラーフォーラム 2017/5/16 //
- 第4回バイオシミラーフォーラム 2018/7/10 //
- 第11回日本ジェネリック医薬品バイオシミラー学会 2017/5/20
- 第12回日本ジェネリック医薬品バイオシミラー学会 2018/8/26
- 第15回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム 2018/12/14

論文執筆

- 月刊『細胞 The CELL』"特集 バイオシミラー" 掲載 2017/8
- Progress in Medicine 「日本におけるバイオシミラーの使用状況と今後の課題」 掲載 2018/3
- ファルマシア"ミニ特集 これからどうなる？バイオシミラー" 掲載 2018/4

対談

- ゲスト：日本ジェネリック医薬品バイオシミラー学会代表理事 武藤教授 2017年9月13日
- ゲスト：千葉大学医学部附属病院薬剤部 石井教授 2018年9月20日

ブース展示

- 第27回日本医療薬学会 2017/11/3~5
- バイオファーマジャパン2018 2018/4/18~20
- 第12回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 2018/8/25・26



日本におけるバイオシミラーの浸透 に向けた課題

使用環境が未整備

政府 厚労省 PMDA

品目数が少ない（政策誘導できない）
滑らかで無い制度（公費助成、高額療養費制度）
GE80%におけるBSの位置づけ
安全性等データ蓄積・情報不足
臨床ガイドラインの整備

市場が未成熟

病院 医師 薬剤師

使用インセンティブ
有効性・安全性への不安
適応症の網羅性
先行品からの切り替え方法

患者

公費助成がある中での使用インセンティブ
有効性・安全性に対する不安
認知度が低い



公的な活動への協力 -バイオシミラー産業の育成に向けて-

厚生労働科学特別研究への協力

平成28（2016）年度

バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究
豊島 聡(武蔵野大学)

平成29（2017）年度

バイオ医薬品の開発に関する経済効果分析を目的とした調査研究
坂巻 弘之(東京理科大学)

厚生労働省事業への協力

平成30（2018）年度

「バイオシミラーの科学的評価、品質等について、医療従事者及び国民に対して適切な情報発信を行う」ための厚生労働省「バイオ医薬品開発促進事業」

平成29（2017）年5月17日 バイオシミラー協議会

バイオ後続品の開発・促進に対するバイオ AG（仮称）が与える影響について（具申）

- **日本における研究開発の課題のまとめ**
バイオシミラーフォーラム（第1～3回、臨床医薬）
- **薬事課題解決への要望**
- **国際共同試験の促進**
欧米のバイオシミラー開発状況・薬事制度
- **日本国内での独自の開発・国内産業の育成**
開発の規模・スピード
特許・再審査期間など日本独自の環境

バイオシミラー協議会 第2回理事長対談

「医療機関におけるバイオシミラーの理解・使用促進と 病院薬剤師の役割」

その1) 医療機関におけるバイオ医薬品とバイオシミラーの現状



石井 伊都子 先生

(千葉大学医学部附属病院
薬剤部教授 薬事部長/
同大学薬学研究院
医療薬学研究室教授)

黒川 達夫

(バイオシミラー協議会理事長)



お知らせ

- 2018年11月15日 第2回理事長対談「医療機関におけるバイオシミラーの理解・使用促進と病院薬剤師の役割」（その1）を公開しました。
-
- 2018年10月31日 第4回バイオシミラーフォーラムの[開催報告](#)を掲載しました。
また、講演内容の詳細が「臨床医薬10月号」に掲載されます。
-
- 2018年10月1日 [「バイオシミラー行動計画に関するFDA長官の所感（日本語訳）」](#)を掲載しました。
-
- 2018年9月25日 バイオシミラー説明用スライド解説動画を掲載しました。
-
- 2018年9月13日 講習会「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」の開催案内が厚生労働省のHPにアップされました。
・ [報道発表](#)
・ [講習会案内](#)
-
- 2018年8月31日 丸紅ケミックス株式会社が賛助会員として入会いたしました。



第4回 バイオシミラーフォーラム 2018.7.10

厚生労働省医政局経済課 飯村 康夫 氏

- バイオ医薬品の振興策

厚生労働科学特別研究班班長

東京理科大学経営学部 坂巻 弘之 氏

- バイオ医薬品とバイオシミラー開発の状況
- バイオシミラーと医療経済・市場

千葉大学医学部附属病院薬剤部 鈴木 貴明 氏

- 大学病院におけるバイオシミラー導入
- バイオシミラーへの期待

井上病院 井上 誠 氏

- バイオシミラーの使用経験
- バイオ先行品からバイオシミラーへの切替え

日本リウマチ友の会 長谷川 三枝子 氏

- 患者会からみたバイオ医薬品とバイオシミラー
- 医療費負担

バイオシミラー協議会 今後の重点活動

- バイオシミラー（BS）に関する有効性・安全性を含めた正確な理解を促進するための普及啓発活動
- BSの品目数倍増、適切な普及促進目標値を検討、国民皆保険制度の安定的な維持への貢献
- BSの開発促進並びに更なる安全性確保の推進、関係する薬事制度の一層の整備推進の要請
- バイオ医薬品の生産技術・研究開発に係る人材育成・供給及び新規技術開発の拠点形成と国内産業の育成

米国規制官庁の動き

BIOSIMILARS ACTION PLAN: Balancing Innovation and Competition

July 2018

1

FDA's Biosimilar Action Plan (BAP)

Introduction and Overview: Balancing Innovation and Competition



FDA Biosimilars Action Plan

-4つの基本戦略-

2018年7月「バイオシミラーアクションプラン」がFDAにより発表された。
バイオシミラーアクションプランは、ジェネリック医薬品で学習した多くの経験を踏まえて、
バイオシミラーの市場競争を加速させるため、4つの主要戦略を提示している。

- 1. Improving the efficiency of the biosimilar and interchangeable product development and approval process.**
バイオシミラーや互換性のある製品の開発と承認プロセスの効率を改善する。
- 2. Maximizing scientific and regulatory clarity for the biosimilar product development community.**
バイオシミラー製品の開発に関与するコミュニティに対して、科学のおよび規制上の透明性を最大化する。
- 3. Developing effective communications to improve understanding of biosimilars among patients, providers and payors.**
バイオシミラーに関する患者・医療従事者・保険者の理解をより深めるために、効果的なコミュニケーションを行う。
- 4. Supporting market competition by reducing gaming of FDA requirements or other attempts to unfairly delay market competition to follow-on products.**
FDA法令や規制の恣意的な解釈を始め、不正にバイオシミラーの市場競争を遅らせようとする様々な行為を減らし、バイオシミラーの市場競争を促す。

(出典：FDA, Scott Gottlieb speech of 'Biosimilar Action Plan', July 18th, 2018)

* 英語の原文と翻訳内容に齟齬がある場合には、原文が優先されます。



30年度バイオ医薬品の使用促進に係る 普及啓発等事業

厚生労働省医政局経済課 30年度予算に係る事業

背景

1. 近年、がんや難病の領域を中心に、これまで有効な治療法のなかった疾患に対して、抗体医薬品に代表されるバイオ医薬品が革新的な治療効果をもたらし、医療現場で広く使われるようになった。

30年度バイオ医薬品の使用促進に係る 普及啓発等事業

2. 平成28年には、医薬品の世界的な売り上げ上位10品目のうち8品目をバイオ医薬品が占め、その重要性は増している。
3. これらの革新的なバイオ医薬品の特許期間が終了した後には、先行するバイオ医薬品と同等/同質の安価なバイオ後続品（バイオシミラー）が上市されるようになる。今後、その使用を促進することは、医療保険制度を維持する上で重要である。



30年度バイオ医薬品の使用促進に係る 普及啓発等事業

事業内容

目的	事業内容
バイオシミラーを含めたバイオ医薬品の製造技術や周辺技術等の確立及びレベルアップ。	製薬企業の社員等に対し、製造技術、開発ノウハウ等に関する研修を効果的に実施するプログラム開発。
バイオ医薬品に関する知識の普及啓発。	医療関係者や患者等を対象とした講習を実施。
バイオシミラーの使用促進に必要な施策を検討する。	日本病院薬剤師会 運営 2,400人を対象

改めてバイオシミラーを考える

- **世界の動き FDAはどう動いたか？**
- **わが国における課題**
 - 医療へのインパクト
 - 患者、標準的な治療と医療経済
 - 産業としてのバイオ・バイオシミラー
- **社会的な観点からバイオシミラーを考える**
- **どのように、バイオ医薬品そのものや、
バイオ製品からもたらされる画期的な
医療を、日本の社会に整合させていくのか**

バイオ医薬品について

- バイオ医薬品は、従来の標準的な治療法や医療そのものを変える力量を備えている : 患者
- 産業的には、2000年前後の参入機会を逸しており、研究者、技術者は散逸 : 製造・品質管理
- 2015年以降の知的所有権の消滅から、バイオシミラーへの参画が世界的な関心 : 競争
- 医療費への影響や、“Financial Toxicity” など
- 薬価や承認制度、普及啓発は不可欠な要素だが、バイオ医薬品全体を見据えて、さらに大きな観点からの設計図が必要 : 雇用やsecurity

● 部分最適のアプローチだけではうまく行かない

バイオシミラーが果たす役割

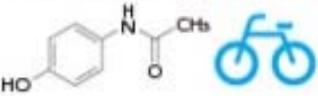
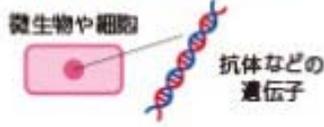
- バイオ医薬品への患者アクセスが向上する
- 医療費の削減による国民皆保険の維持に貢献する
- バイオ医薬品の技術が国内で培われ、本邦発のイノベーションに繋がる

バイオシミラー協議会は

- 産官学の連携を通じて、バイオシミラーの振興と発展に寄与する事で、医療の発展に貢献していきたい

ご静聴有り難うございました。

<バイオ医薬品の特徴>

	一般的な医薬品	バイオ医薬品	
大きさ (分子量)	100~	約1万~(ホルモン等)	約10万~(抗体)
大きさ・複雑さ (イメージ)			
製造法 (イメージ)	化学合成 	微生物や細胞の中で合成  抗体などの遺伝子	
生産	安定	不安定(微生物や細胞の状態で生産物が変わり得る。)	

ジェネリック医薬品
(後発医薬品)

バイオシミラー
(バイオ後続品)

バイオ医薬品のジェネリックで、先行バイオ医薬品
と同じように使えることが確認されています

後発・後続医薬品