

バイオ医薬品のこれから— バイオ後続品(バイオシミラー)への期待と役割

大阪大学医学部附属病院

薬剤部長 三輪 芳弘

●バイオ医薬品からバイオ後続品へ開発の歴史●

本日は、「バイオ医薬品のこれから—バイオ後続品(バイオシミラー)への期待と役割」について述べさせていただきます。

まず、バイオ医薬品を開発の歴史から見ますと、科学の進歩により、1980年代に、それまで生体からわずしか得られなかった有用なたんぱく質を、大腸菌や酵母に大量生産させることが可能になりました。一部は医薬品に応用され、バイオテクノロジーを用いて作り出された医薬品、すなわち「バイオ医薬品」という新たな領域をもたらしました。

わが国では現在200品目を超えるバイオ医薬品が承認されています。ここ数年、毎年承認される新有効成分含有医薬品のうち、バイオ医薬品は3分の1から4分の1を占めています。そのなかで、多くの抗体医薬品が開発され、発売されています。抗体医薬品躍進の鍵は、マウスの遺伝子をヒト型に置き換える、キメラ、ヒト化、ヒトの抗体技術と、CHO(チャイニーズハムスターの卵巣)細胞を利用してヒト免疫グロブリンを作らせる技術の開発にありました。

2001年、特許権の存続期間が満了するバイオ医薬品が出始め、その数は年々増加し、2003年、欧州でソマトロピンの後続品が申請され、その審査過程において「バイオシミラー」という承認申請区分が追加されました。欧州では、バイオシミラーが先行品と全く同一であることを実証するのは不可能とされ、そのため「similar:類似の」という概念を用います。日本ではバイオ後続品、慣用的にはバイオシミラーと呼ばれます。

バイオ後続品に関するガイドラインなどは各国で整備され、薬価が高く設定されていることと、医療費高騰や開発コストの関係で、今後、世界的に見てバイオ後続品開発の加速が予想されます。また、規制状況は各国で微妙に違いがあり、統一されているわけではありません。しかし、国際的な整合性がそれぞれ考慮されています。

●日本におけるバイオ後続品への対応●

日本におけるバイオ後続品の関連通知ですが、2009年3月4日付で、厚生労働省医薬食品局は「バイオ後続品の承認申請について」を発出し、さらに「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」をまとめ、各都道府県に通知しました。これら一連の通知が、バイオ後続品開発の手引となりました。

指針では、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を「先行バイオ医薬品」とし、「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で、異なる製造販売業者によって開発される医薬品」から、血液製剤、ワクチンなどを除いた製品を「バイオ後続品」と定義付けました。また、バイオ後続品の開発では複雑な構造、生物活性、不安定性、免疫原性等の品質特性から、化学合成医薬品と同様のアプローチは適用できませんので、後発品、いわゆるジェネリック医薬品とは異なる新たな製造販売承認申請区分「バイオ後続品」で申請することとしました。

さらに、バイオ後続品の開発においては独自に製法を確立するとともに、「同等性／同質性」を示すことを求めました。「同等性／同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、品質特性がまったく同一ではなくても、品質特性において類似性が高く、何らかの差異があっても、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します。つまり、化学的に同等でなくても、医薬品として同じ効果、同等の安全性であることが求められるということです。

バイオ後続品の同等性や同質性評価に当たっては、日米欧医薬品規制調和国际会議（ICH）のQ5Eガイドラインをもって評価されます。すなわち、適宜、先行バイオ医薬品を比較対照とし、物理的・化学的試験、生物活性試験、さらに非臨床・臨床試験データを組み合わせることにより、同等性／同質性を評価します。

また、バイオ後続品には、短い臨床試験の期間では確認できない免疫原性などの安全性確認が、発売後も求められます。そのため発売後調査が義務付けられ、開発段階で予見しきれない安全性の確認が必要になります。また、「医薬品リスク管理計画」策定の対象にもなっています。

バイオ後続品の必要性ですが、2015年3月にバイオシミラーの使用促進が重要と、安倍首相が国会で答弁し、超党派の国会議員で構成する「バイオシミラー使用促進議員連盟」が発足しました。

製薬企業から見ますと、新規医薬品の開発が難しく、日米欧にて特許期限の切れるバイオ医薬品が増加していること、先行バイオ医薬品の薬価が高く、成功率も高いことがあげられます。

患者側から見ますと、患者さんが希望すれば、薬価の安いバイオ後続品を処方することによって経済面での患者負担が軽減され、治療の継続性が保てます。

行政側から見ますと、国民医療費の削減となります。

以上のように、バイオ医薬品は高い治療効果が望める一方で高価であることから、比較的安価なバイオ後続品に医療費削減への期待があります。

バイオ後続品の薬価は、現在の制度では先行バイオ医薬品の70%で、さらに開発時に臨床試験を実施するため、別途10%を上限とした上乘せが認められています。また、開発時に対照品とした先行バイオ医薬品の効能・効果を1つ獲得すると、条件を満たせば、臨床試験を行わなくても、その他の効能・効果を獲得することが可能な場合があります。また、このことが医師の不安につながります。

●バイオ後続品の現状と今後への期待●

日本でのバイオ後続品の現状は、2009年9月に、日本で初めてソマトロピンのバイオ後続品が販売され、現在、国内では5種類7品目の製品が承認を受け、販売されています。

医療現場での評価を見ますと、2009年に初めて発売されたソマトロピンのバイオ後続品はまだ医療現場への浸透は浅く、その理由の1つに対象疾患の医療費が公費で補助されるため薬価が安いという経済的なメリットが生かせないことがあります。

エポエチンアルファのバイオ後続品は、透析治療が包括化されていますので、徐々に売上を伸ばしています。

価格が安く先行バイオ医薬品との同等性が認められて承認されたバイオ後続品も、処方する医師、管理する薬剤師の信頼を得るまでにはしばらく時間がかかります。しかし、学会等での使用成績発表等を通じて少しずつ浸透してきています。

今後登場予定のバイオ後続品ですが、特許期限切れを見越して、たとえば関節リウマチに適応のある抗体医薬品の開発が進んでおり、既に1品目が発売済みで、今後、複数のバイオ後続品の登場が予定されています。

また、開発内容を公表していない製薬企業もあります。開発企業も、単独、複数の企業の組み合わせ、外国の製薬企業との提携を含めて多岐にわたり、異業種の参入もみられます。

当院でのバイオ後続品の採用方法を例として示しますと、当初は医師などから、先行バイオ医薬品が直ちに削除される不安とバイオ後続品の信頼性に疑問がありました。そこで、当院ではバイオ後続品を新規医薬品扱いとし、採用を希望する医師からの依頼で採用の審議をします。また先行バイオ医薬品は、比較のためと、使用している患者さんがおられるため、削除はしません。医療安全の立場から、類似薬を複数採用しますので、薬品名の類似性の対策として、バイオ後続品の名称の前に製薬企業の名前をつけています。

今後の役割と期待ですが、バイオ医薬品の構造は複雑ですが、基本は菌や細胞の培養ですので、一度培養系を組めば他のバイオ医薬品に応用できます。

またバイオ後続品に対抗して、先行バイオ医薬品の製薬企業が、さらに活性の高い改良製品をバイオベターとして、製造することも考えられます。たとえば、ペグ化（ポリエチレングリコール修飾）され、血中濃度を長くした改良型エリスロポエチン製剤があります。

抗体に手を加え糖鎖の根元部分へのフコース付加を制御した、高ADCC活性（抗体依存性細胞障害活性）を持った抗がん剤、たとえばモガムリズマブの抗体作製技術や、有機化学とバイオロジーが融合した新しいがん抗体医薬として注目の、抗体薬物複合体（ADC）も開発されています。

既存製品のADCC活性を高め、抗体をキメラ抗体などから完全ヒト抗体へ転換した抗がん剤が提供される可能性もあります。

このように、多くの企業が開発に参加することで製剤技術が進歩し、新薬の創出、開発費の低下が期待できます。

●まとめ●

最後にまとめです。

- ① 先行バイオ医薬品の特許切れ、厚生労働省の関係通知の整備で、今後、販売されるバイオ後続品が増えることが予想されますので、各施設で採用のルールを決める必要があります。
- ② バイオ医薬品の品目数は多くありませんが、薬品単価が高いためバイオ後続品の採用で、経済効果が期待できます。
- ③ 今後安全性などが確認され、バイオ後続品が医療現場に根付いていくかが注目されます。