

厚生労働科学研究費補助金事業
バイオシミラー（BS）使用促進のための課題解決に向けた調査研究
分担研究報告書

6．日米欧のBS開発・規制研究

研究分担者 川崎 ナナ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

世界的に **BS** 産業はまだ初期段階にあり、市場全体の売上比率は小さい。しかし、世界的な医療費削減の必要性の高まりと、今後予想されている大型バイオ医薬品製の特許失効が、**BS** 産業を急成長させる可能性がある。**BS** の普及には、代替性・互換性などの規制上の曖昧さを整理することや、広く国民に向けて、わかりやすく正しい情報を発信する方策が必要である。

研究協力者

栄木憲和 Eiki Consulting, LLC.

A．研究目的

2006 年にオムニトロープが承認されて以来、EU では 2017 年 4 月現在までに **API8** 品目、20 製品の **BS** が上市されるに至っている。米国でも最近 **BS** に関するガイダンスが発出され、2015 年のフィルグラスチム **BS** 製品の上市を皮切りに、これまでに **API4** 品目 4 製品が上市された。我が国では 2009 年にソマトロピンの **BS** が承認され、現在までに **API5** 品目 8 製品が承認されたところである。

しかし、世界的に、**BS** に対する医療従事者・経営者・患者等における認知度は高まってはならず、**BS** 製品の医療上の価値を最大化するための方策が必要であると指摘されている。そこで本研究では、我が国における **BS** 開発・使用促進、および国民を含む関係者の理解増進と啓発を進めるための対策を講じる上での参考として、**BS** 先行地

域 **EU**、及びこれからの動向が注目される米国を対象として、現状と市場予測、促進に向けた課題、及びパブリックアクセプタンス向上に向けた取り組みについて調査した。

B．研究方法

EMA、**FDA**、業界団体、及びコンサルタント会社等関係者へのインタビュー、及び関係 **Website** の調査を行った。

C．結果と考察

1. **BS** 開発の現状と市場予測

日米欧各国はこれから超高齢化社会を迎え、糖尿病など生活習慣病患者の増加が予想されている。今後の医療用医薬品の売り上げは、世界的に年間成長率+6.3%（2014～2022）と算出されており、並行してバイオ医薬品の売り上げも大きく増加するだろうと予想されている（図1）。バイオ医薬品比率を地域別にみると、米国が世界全体の約60%を占め、欧州17%、日本6%と続く

(図2)。日本は欧米に比べてバイオ医薬品の比率が低いのが特徴である。現在のところ BS の比率は世界医療用医薬品売上高の1%に満たないが、今後、9兆円のバイオ医薬品(11製品)が特許失効を迎えることから、BS市場は2015年の3,000億円から2020年には1~3兆円(全体の1~3%)になると予測されている*。実際、世界的には800製品がパイプラインに並んでいるといわれており、ピックファーマも様々なBS製品を開発中である(表1)。

*BSの販売実績が蓄積しておらず、不確実性が高いことから、市場予測値はデータバンクごとに大きく異なっており、異なった予測も見受けられる。

1.1. 米国における医療制度上の課題と BS 動向

米国では、薬剤費の高騰が医療制度上の重要課題となっている。例えば、多発性硬化症治療における薬剤費は23年間で6倍にもなっている。米国には様々な医療保険会社が存在し、それぞれが独自の処方集を設定している。近年、薬剤費負担軽減策として、使用前事前承認制度(Prior authorization)と段階的治療(step therapy)が導入されるようになってきた。Prior authorizationとは、投与が認められる場合と認められない場合の基準が明確に定められており、患者は予め審査を受け、その規準に基づいた処方を受ける制度である。Step therapyとは、高価な医薬品による治療を受ける前に、安価な医薬品での治療を受けるトライアルステップが組み立てられており、治療効果が認められなかった場合などの条件に該当するとき、段階的により高額な医療や

リスクの高い方法が選択されるしくみである。このステップを受け入れない場合は、より高い治療費を請求されることになる。これらは、コストを抑制しながらリスクを低減することを目的として設定されている。

米国では2015年フィルグラスチムのBSが承認され、現在までにインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのBSの合計4品目が承認されている。さらに2017年、5製品の上市が予定されているといわれており、今後、薬剤費削減の具体的解決策として、BSの処方が増加していくことは容易に予想される。一方で、ジェネリック医薬品が浸透するまでに数十年かかったように、BSの普及にも時間と、促進策の導入が不可欠ともいわれている。

1.2. EUにおける薬剤費削減と市場予測

EUにおいても薬剤費の削減は喫緊の課題となっており、その対応は国ごとに大きく異なっている。例えば、フランスでは、インフリキシマブのBSの価格を45%引き下げる交渉が行われた。ノルウェーとデンマークでは、インフリキシマブBSは70%値引きされている。この引き下げにより、先発品の治療費1年分で、BS3年分の治療を受けることが可能になった。ドイツでは、エポエチンとフィルグラスチムのBSが上市されることに伴い、エポエチンとフィルグラスチムの先発品の価格が30~40%引き下げられた。エポエチンBSを使用することで、2007年から2011年の間に€6億以上の医療費削減を達成できた。イギリスでは2015年に、2つのBSによる価格圧力を受けて、先発品インフリキシマブの価格が25%引き下げられた。

EUではBSの普及によって、2020年には8カ国で約€350億の医療費削減が予想されている。特にデンマーク、フランス、イギリスにおいて大きな削減効果が見込まれている。こうした削減額のうち、約€200億はモノクローナル抗体のBSによる効果である。その他のコスト削減予想額は、エポエチンBSで€94億~112億、フィルグラスチムBSで€7億~18億である。BSは欧州医薬品市場に大きな価格変動をもたらす可能性を持つと予想されている。

2. BS 促進に向けた課題 - 代替性と互換性

BSのさらなる発展には、規制の明確化が必須であろう。特に、先行バイオ医薬品とBSの互換性(interchangeability)あるいは代替処方(substitution)の考え方、及びこれらの承認要件を明確にすることが不可欠である。残念ながら互換性と代替性に対する各国の規制は統一されていない。EU領域において、EMAは代替処方に関して規制を設けず各国の対応に委ねており、多くの国で独自の規制が設けられている。FDAは互換性に関する詳細なドラフトガイダンスを公表し、最近まで意見公募を実施していた。一方、日本では、ガイドライン中で代替処方は避けるようにとされているが、切替えに関する説明は特に設けられておらず、医療現場ではガイドラインの解釈に苦慮しているようである。

2.1. EU

EUでは、BSは互換性を保証するものではなく、EU各国は自国の法律で代替に関する規制を行うことができるとされている。

12カ国以上が自動的代替を禁止する法律を定めており、特に、スペイン、イギリス、ドイツでは厳しく制限されている。一方、フランスやポーランドでは条件的に許可されており、フランスは2014年EUで初めて先発品をBSで代替することを許可した。但し、BSが、先行製品とバイオ製品として類似したグループに属すること、薬剤が代替可能な類似バイオ医薬品(低分子タンパク質とペプチドのみ)に登録されていること、新規治療プログラム開始時であり、医師が処方に「代替不可」と記入していないことが条件とされている。

2.2. 米国

米国では、BSの互換性に関するドラフトガイダンスが公開され、3月20日までパブリックコメントが募集されていた。本ガイダンスの特徴は、抗薬物抗体の出現に注意すること、高いレベルの臨床試験が求められること、先行品としてUS承認品を選定すること、及び容器やデバイスの評価を行うことにも言及していることである。製剤に互換性があることを証明するためには、いかなる患者においても対照薬と同じ臨床結果が期待できることを示さなければならない。具体的要件としてドラフトでは、BSと対照薬を2回以上スイッチすることによる安全性と有効性への影響を調べるために、いわゆる「スイッチング試験」を行うことを求めている。また、ガイダンスには、「比較薬は、コントロール(対照群)としてのみ用いられるだけでなく、スイッチング試験においては、能動的スイッチング薬およびコントロール非スイッチング薬の両方として用いられる。バイオ医薬品製品が患者

に2度以上投与される場合は、そのBS製剤と対照薬を交互に服用あるいはスイッチすることによって生じる安全性プロファイルや効能の減退に関するリスクが、対照薬のみを投与する場合のリスクより大きくてはならない。従って、「米国で未承認の比較薬を用いることは、一般的に適当ではない」と記されている。さらに、互換性を証明するためのデータの量と種類を決定する際には、自社製品の「要素全体」を考慮すべきだと述べている。

ステークホルダーらはFDAのドラフトを楽観的、好意的に受け止めているようである。米国リウマチ学会連合の連邦支持団体などは、FDAの考え方を支持している。一方で、中にはスイッチング試験に関するFDAの提案は微調整が必要と考える者もあるようだ。パブコメが反映されたガイダンスの内容の公開が待たれるところである。

3. 認知度の向上に向けた取り組み

BSの普及には、医療従事者や患者に受け入れてもらうことが不可欠であり、認知度を向上させるための促進策、及びBSを正確に理解してもらうための教育プログラムが必要であろう。実際、BS先進国であるEUの規制関係者に、BS普及に向けてどのような取り組みが必要かを質問したとき、BS普及の障害はmisunderstandingであり、インフォメーションキャンペーンが重要であるとの回答が返ってきた。EUでは、BS関連団体が普及活動をしており、EMAもシンポジウムで協力しているとのことであった。また、FDAも優れた教育プログラムを持っており、エデュケーションサイトで公開していることを教えてくれた。

3.1. EU

欧州の業界団体 Medicines for Europe は、Biosimilar Medicines Group を持ち、BS促進に向けた活動を展開している。彼らは動画を通じて、BSに関する正しい情報を発信している。視覚に訴える画像や、分かりやすいイラストを用いて、バイオ医薬品とは何か、コンパラビリティ（同等/同質）とは何か、BSとはどのようなものか、どのようなプロセスを経てBSが製造されるか（品質、非臨床、臨床評価）が説明されている。URLは以下である。

<http://www.medicinesforeurope.com/2015/11/06/biosimilar-medicines-an-opportunity-for-healthcare-video-playlist/>

この中で報告者が強く印象付けられた場面は、バイオ医薬品には製法の違いによってばらつきが生じること、そのばらつきの範囲内にBSのばらつきがあることを、わずか数枚のイラストで分かりやすく解説しているところである。日本国内において多くの医療関係者がmisunderstandingしている「バイオシミラリティ」の概念を分かりやすく伝えている。また、品質だけでなく、非臨床や臨床評価が行われていることや、BSは臨床的に有害な差がないことが検証されていることも伝えている。

EMAは同団体が開催する公開シンポジウムに参加し、BSに関する新しい情報を発表しているようである。また、EMAウェブサイトの中にBSのページが設けられており、Q&Aをはじめ、BSに関する規制情報が集約されている。

3.2. 米国

FDA も BS について動画を使って解説する教育サイト CDERLearn niFDA Overview on Biosimilar Product を公開している。バイオ医薬品とは何か、バイオ医薬品が複雑であること、BS 製品とは何か、どのように FDA 承認に至るかを以下のように解説している。

BS に関する FDA 教育プログラムの内容

Select a module to begin.

Module 1: Introduction

Module 2: Biologics Price Competition and Innovation (BPCI) Act of 2009

Module 3: What Is a Biological Product?

Module 4: Complexity of Biological Product Manufacturing

Module 5: What Is a Biosimilar Product?

Module 6: Abbreviated Approval Pathway for Biosimilar Products

Module 7: Standards for Approval

Module 8: Conclusion

対象は医師、助手、看護師、上級看護職、薬剤師である。URL を以下に示す。

<https://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/default.htm>

<http://fdabiosimilars.e-paga.com/>

<http://fdabiosimilars.e-paga.com/course/framework/index.html>

さらに米国では、FDA による教育キャンペーンだけでなく、医療従事者、政府、保険者、生産者レベルで様々な BS 使用促進対策が行われている。代表的な活動を図 3 に示す。

3.3. 日本

日本には BS に対する公的な促進プログラムはなく、業界団体の情報発信も欧米と比較すると弱い印象をもつ。日本では BS について、どこがどのように解説しているだろうか。Google 検索では上位に公的研究機関が挙げられた。確かに BS のウェブページが設けられており、「BS 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」とガイドラインの一部を示して解説している。バイオ医薬品品質専門家向けのサイトであるので、関係者以外がこの解説を読んで BS を理解することは困難だろう。

つぎに、中立的立場と思われる民間のウェブサイトに移る。その中には、バイオ医薬品に詳しくないユーザーに誤解を与えかねない表現が用いられているケースがあることに気づく。例えば、ある医薬品情報サイトでは、BS を「先行品と全く同じではなく、似ている成分である」と説明している。間違えではない。しかし、欧州と米国の画像による解説を見てから、この「同一ではなく似ているもの」を目にしたとき、多くの国内ユーザーが BS を misunderstand する原因が理解できた気がした。「同等/同質（コンパラビリティ）」と「同一ではなく似ているもの」はイコールではない。同等/同質の概念を省略して、同一ではなく似ているものと説明すると、効き目や安全性に差があるような印象を与えてしまうだろう。BS の理解には、同等/同質の概念を理解することが重要であるが、医師、薬剤師、看護師、

経営者にその用語と概念は浸透していないのではないだろうか。実際、本研究班が実施したアンケート調査においても、設問に用いられた用語は同等/同質ではなく、同等性であった。筆者は同等/同質を使用しないことに懸念を感じたが、この用語の普及状況を考慮し、同等性の使用はやむを得ないと考えた。

情報とはただ流すだけでなく、相手に正しく伝える工夫が必要である。例えば、遺伝子組換え食品やジェネリック医薬品を検索すると、政府機関が公開している解説ページが上位に挙げられ、そこでは、イラスト付きの簡易なことばで、分かりやすい説明を受けることができる。BS製品の医療上の価値を最大化するためのパブリックアクセプタンス向上にも、公的もしくは中立的立場の機関による、わかりやすく正しい情報提供が必要である。

D．結論

世界的に見て、BS産業はまだ初期段階にあり（特に米国において）、市場全体の売上比率は小さい（1-3%）。しかし、世界的な医療費削減への必要性の高まりと、今後予想されている11製品の特許失効が、BS産業を急成長させる可能性がある。また、BSの普及には、代替性・互換性などの規制上

の曖昧さを整理する必要があり、さらに、広く国民に向けて、わかりやすく正しい情報を発信する努力が不可欠である。

E．健康危険情報

なし

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

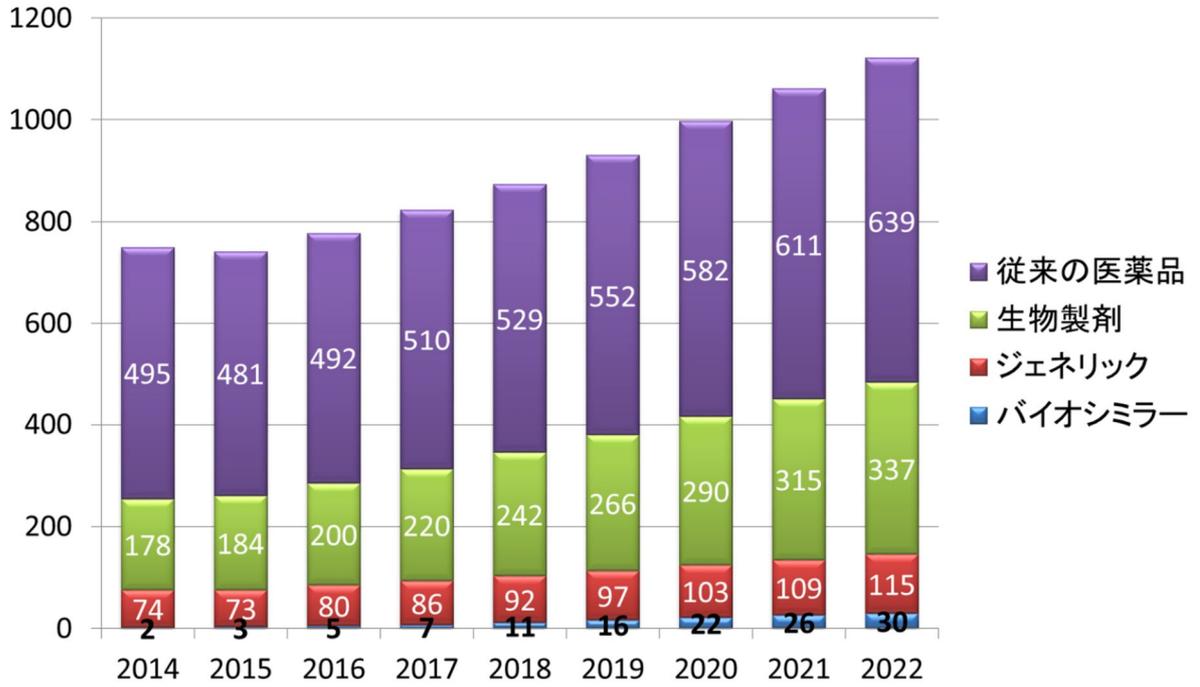


図1 2022年世界医療用医薬品売上高

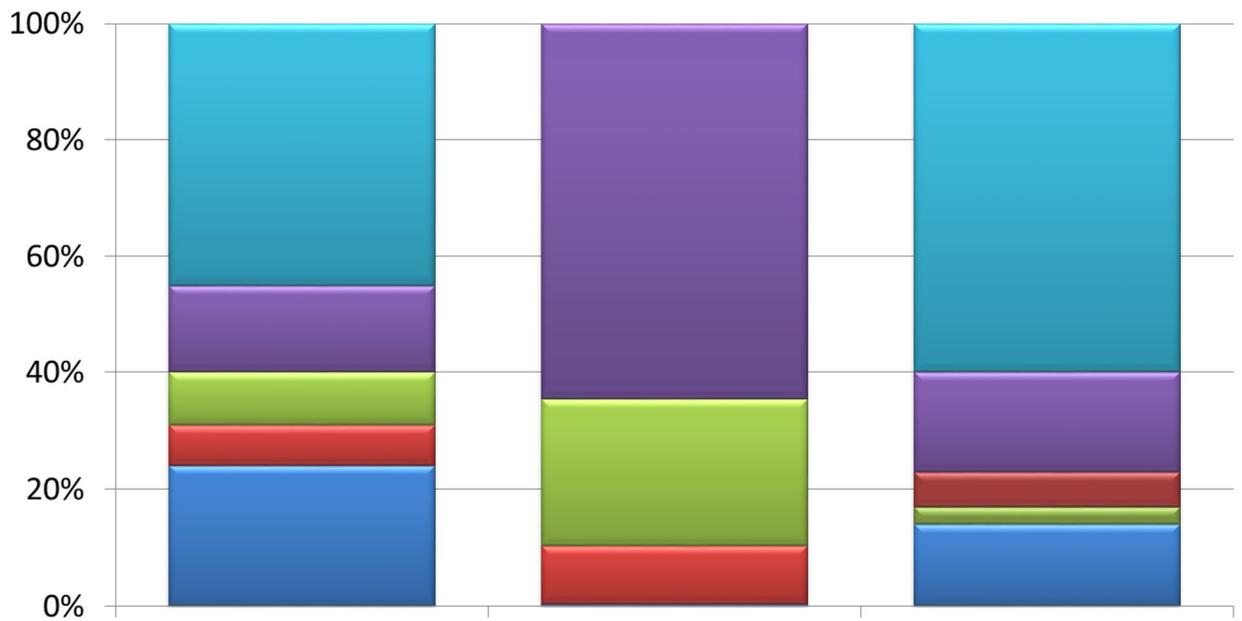


図2 地域別バイオ医薬品比率

表1 ビッグファーマが開発中のBS製品

Drug 2014 US Sales (\$B)	Humira \$7.22	Enbrel \$5.51	Remicade \$4.50	Lantus \$4.47	Neulasta \$3.83	Neupogen \$0.84
Company	AbbVie	Amgen	J&J	Sanofi	Amgen	Amgen
Treats	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis	Diabetes	Infections during chemo- therapy	Infections during chemo- therapy
Rivals Developing Biosimilars	Amgen, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Samsung	Baxter, Novartis, Samsung	Hospia, Pfizer, Samsung	Eli Lilly, Merck & Co./Samsung, Mylan	Apotex, Novartis, Hospira, Merck KGaA, Mylan, Teva	Apotex, Novartis*



ジェネリック医薬品の使用促進に学ぶ

図3 米国におけるBSの使用促進