

○ バイオ医薬品とバイオ後続品について

近年、遺伝子組換え技術の発達により、多くの有効なバイオ医薬品が市販され、価格が高いことから、医療用医薬品の売上の多くを占めるようになってきています。

そこで、今回バイオ医薬品と、医療費抑制のために注目されているバイオ後続品について以下に紹介します。

1. バイオ医薬品とは

バイオ医薬品は、タンパク質や哺乳類細胞、ウイルス、バクテリアなどの生物によって生産される物質に由来するバイオテクノロジーに基づく医薬品です。

1980年代に、成長ホルモン、インスリンなど、生体内で機能しているタンパク質を医薬品として開発したものが始まりで、その後、酵素製剤では、t-PA(血栓溶解剤)や2016年に承認された難病治療薬のセベリパーゼ アルファ(ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症)など、血液凝固線溶系因子では、血液凝固第Ⅷ因子、アンチトロンビンなど、ホルモン類では、インスリンから2016年承認の絨毛性性腺刺激ホルモンまで、ワクチン類では、B型肝炎ワクチン、HPV感染予防ワクチン(2011年承認)など、インターフェロン類では、インターフェロン α 、 β 、 γ など、エリスロポエチン類、G-CSF(フィルグラスチム)などのサイトカイン類などがあります。

さらに最近では、ヒト化EGF受容体抗体(トラスツズマブ)からヒト抗PD-1抗体(ニボルマブ)などの抗体医薬が自己免疫疾患や抗がん剤などに多く承認されています。

バイオ医薬品は、ヒトのそれぞれの疾患に関する生化学的な研究成果を基に、深い理解に基づいて開発されており、開発が上市に至る成功率も高く、疾病の特異的な要因を標的としたり、疾患の症状を著しく和らげることが可能で、従来の低分子医薬品では治療困難な疾病にも、優れた治療効果を示すことが出来ます。

2. バイオ医薬品の製造方法

低分子医薬品(一般的な医薬品)が主に化学合成で製造されるのに対して、分子量が大きく複雑な構造を有することが多いバイオ医薬品の製造方法は、①「遺伝子組換え技術を用いて目的のタンパク質を作る細胞株を作製」、②「細胞を培養し、目的のタンパク質を作製」、③「抽出・精製」、④「製剤化」、という4つの工程からなります。(図1・表1)

歴史的には、インスリンを例にすると、もともと動物臓器からの抽出物であるブタインスリン、ウシインスリンを用いていましたが、1982年にはヒトの遺伝子を組み込んだ大腸

菌を用いた培養によりヒトインスリンを製造することが可能となり、高純度のものを大量に製造することができるようになりました。最近では、バイオ医薬品は、ほとんどが遺伝子を導入して、株が確立された大腸菌、酵母、動物細胞(昆虫細胞、ヒト細胞も含む)などを培養することによるバイオテクノロジーで製造されています。

図 1) バイオ医薬品の主な製造工程

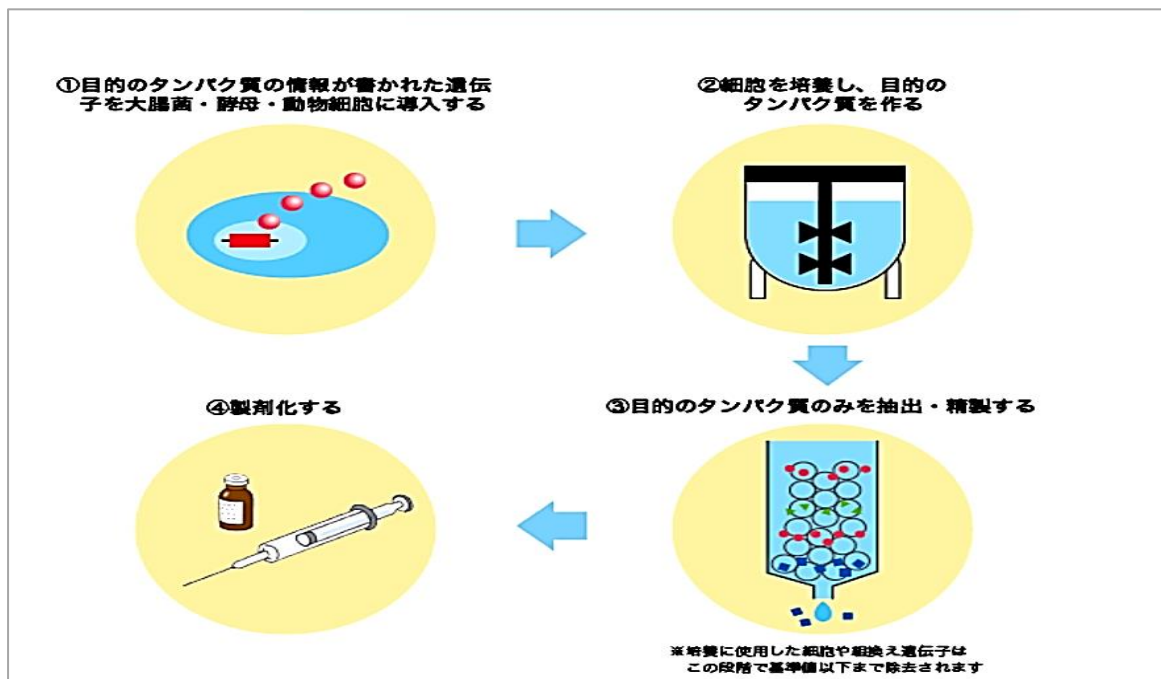


表 1) バイオ医薬品と低分子医薬品との違い

	バイオ医薬品	低分子医薬品
分子の大きさ (分子量)	非常に大きい (数千～150,000 程度)	小さい (多くは 500 以下)
製造方法	細胞で生産	主に化学合成
剤型	主に注射剤	錠剤など多種類

3. バイオ後続品について

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医薬品と同等／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のことをバイオ後続品(バイオシミラー)と称します。ここで、同等／同質とは、生物薬品の製造工程の変更にもともなう同等性／同質性評価についてのガイドライン中で、バイオ後続品の品質特性が先行バイオ医薬品と全く同一であることを意味しておらず、類似性が高く、品質特性にわずかな差があっても、有効性・安全性に有害な影響がないことを意味しています。なお、我が国のガイドラインではバイオ後続品という用語を用いていますが、その後、諸外国ではバイオシミラーが一般的となったため、最近ではバイオシミラーが良く使われています。

また、バイオ後続品の指針が適用されるバイオ医薬品は、遺伝子組み換えタンパク質(単純タンパク質及び糖タンパク質を含む)、ポリペプチド及びそれらの誘導体並びにそれらを構成成分とする医薬品(たとえば抱合体)とされ、高度に生成され、品質特性が十分に解析可能なものに限定されています。従って、従来型ワクチン、多糖類などではバイオ後続品は申請できません。

4. バイオ後続品とジェネリック医薬品との違い

バイオ後続品はバイオ医薬品であるために、新薬の製造に匹敵する高度の生産技術が必要である上に、先発品との同等/同質を示すためにも多くの労力が必要となります。さらにジェネリック医薬品では臨床試験を求められずに生物学的同等性試験を示すことが求められますが、バイオ後続品では、PK、PD、さらにPDパラメーターが明らかでないなどの場合には必要に応じて臨床試験も求められます。そのため、開発期間は倍以上、開発費は10倍以上になるとされています。また、バイオ後続品では、個別に臨床試験も求められる医薬品であることから、新薬と同様に市販後調査が義務付けられており、ジェネリック医薬品とは取り扱いが異なっています。薬価では、承認時の価格はジェネリック医薬品では当初5割ですが、バイオ後続品では7割と高く設定されています。しかし、開発費が高額で、製造原価を考えると、必ずしも開発のインセンティブが高いとは言えない状況であります。(表2)

表2) バイオ後続品とジェネリック医薬品との違い

	バイオ後続品	ジェネリック医薬品
開発期間	4～6年	～2年
開発費	50～100億円	～5億円
有効成分の先発品との比較	同等/同質	同一
有効性の保証	PK、PD、臨床試験	生物学的同等性試験
市販後調査	1000例規模で必要	不要
承認時薬価	原則、新薬の7割	新薬の5割
製造原価	高い	低い

バイオ医薬品の登場で、我が国の高額医療費は急激に増加し、2013年には1998年時の235%に上がっています。医療費全体の伸びが135%であることと比較して格段に増加しており、高額なバイオ医薬品の影響と考えられます。今後、2025年までには、バイオ医薬品の6割の特許が切れることが知られており、続々とバイオ医薬品のバイオ後続品化が進むと予想されます。

