



バイオシミラーとバイオベター、 どちらが勝つか？

White Paper

Author: Wendy McNeely, Product Manager, Adis Business Intelligence



バイオ医薬品市場の進化は、次世代を構成する後続品の特性で決まります。

バイオシミラーとバイオベター、どちらが勝つか？

1980年代初期に初めて導入されて以来、複雑な構造を持つバイオ医薬品は、関節リウマチやがんをはじめ、様々な慢性免疫疾患や生命を脅かす疾患治療に変革をもたらしました。第一波バイオ医薬品の多くで特許保護の満了が近づく中、競争が激化するこの市場で医薬品開発企業が勝ち残るには、先行品と同等/同質な後続品を製造すべきでしょうか、それとも改良を加え更に薬効の優れた後続品を開発すべきでしょうか。

バイオ医薬品市場は相対的に新しく、その進化は次世代を構成する後続品の特性によって決定します。バイオ医薬品の開発企業が直面するまさに重要な意思決定の1つが、類似コピー(バイオシミラー)を製造するか、それとも既存のバイオ医薬品を改良した新しい医薬品(バイオベター)を製造するかという問題です。バイオシミラーとバイオベターのいずれが望ましい選択であるかを判断するには、この2種類の後続品の上市に必要な承認経路と開発経路の違いが重要となります。

本白書では、バイオシミラー開発に伴う様々な経路をバイオベターと比較して考察します。また、低分子医薬品のジェネリックが市場に導入された際に得られた教訓と乗り越えるべき困難を確認し、バイオ医薬品の状況に当てはめていきます。

バイオシミラーは、先行バイオ医薬品との間に「安全性、純度および力価に関し臨床的な差異はありません」。

バイオベターは、先行バイオ医薬品と同じタンパク質を標的にしていますが、有効性、安全性、作用時間や投与経路が改良されています。

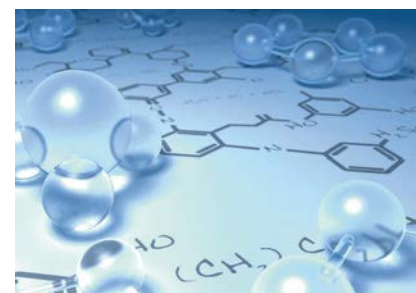
低分子後続医薬品とバイオ後続品の違い

医薬品には大きく分けて低分子医薬品と複雑な高分子からなるバイオ医薬品とがあり、前者の後発品がジェネリック、後者の後発品がバイオシミラーと呼ばれます。この2種類の後発品は、先発品と同じ適応症に対し同等の有効性および安全性プロファイルを持つという点では同じですが、開発経路や規制要件、先行品の特許保護といった様々な点で違いがあります。

ジェネリック医薬品は、化学合成された単分子の先発医薬品と同一の有効成分を含有し、力価や剤形、投与経路も先発品と同じです。これに対し、バイオシミラーは、生体組織や細胞で製造されるタンパク質や核酸含有分子は分子レベルで均一ではないため、投与経路、剤形および力価以外は同一とは言えません。

バイオシミラーは先行バイオ医薬品と同一ではありませんが、分子構造、臨床の有効性、安全性および品質が高度に類似していなければなりません。米国食品医薬品局(FDA)は、バイオシミラーの承認要件として先行バイオ医薬品との間に「安全性、純度および力価に関し臨床的に意義のある差がない」ことを要求しています^[1]。また、欧州医薬品庁(EMA)は、「包括的同等性/同質性評価に基づき、品質特性、生物学的活性、安全性および有効性に関し」先行バイオ医薬品と同等/同質であることを要求しています^[2]。

米国では、バイオシミラーの承認経路は、低分子のジェネリックと同じく、先行品に比べて簡略化されています。簡略生物学的製剤承認申請書(aBLA: abbreviated Biologics License Application)に要求されるエビデンスの多くは、大規模臨床試験ではなく、先行バイオ医薬品とバイオシミラーとの生理化学的および生物学的同等性／同質性を実証するための *in vitro* および *in vivo* 分析試験に主眼が置かれています。短期的安全性および有効性を評価するための最低限の臨床試験は必要ですが、概念実証や作用機序の実証は求められません^{[3][4]}。



開発に伴う作業は一見簡易化されるように見えますが、先行品との同等性の実証には、まず、生細胞からバイオシミラーを作らなくてはなりません。バイオシミラーの製造者が先行品を入手できても、製造工程は非開示であるため、バイオシミラーの製造者が同等の臨床効果を有する製品を製造するためには、先行品を慎重かつ広範に調べ上げ、リバースエンジニアリングを適用しなければなりません^[5]。

バイオシミラーがバイオシミラーとみなされない場合とは？

先行バイオ医薬品のコピーがバイオシミラーとみなされない状況は、少なくとも2つ考えられます。

- 正式な承認手続きや厳格な同等性／同質性評価が行われていない国において、いわゆる“intended copies”または biomimics と呼ばれる化合物が製造された場合、または正式な手続きが行われる前に製造された場合^[6]。
- 先行バイオ医薬品の製造工程に一定の変更が行われたのちに製造された製品（例：スケーリング、新しい装置、工程の効率化）。この場合、規制当局は当該製品が一貫した品質、安全性および有効性を有することを保証するため、変更前後におけるバイオ医薬品の品質変化の検出に最も適した工程段階の関係データを用い、同等性／同質性評価を行うことを要求します^{[7][8]}。変更後の製品は変更前と同一ではないかもしれませんが、これは言わば元の工程のバッチ変動のようなものであり、バイオシミラーとはみなされません。なぜなら、総体的な製造工程が元の工程に酷似しているからです。これに対し、バイオシミラーの製造工程は先行品の工程とは大きく異なる可能性があります。

[1] <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm444661.pdf>

[2] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

[3] <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf>

[4] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

[5] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048039/>

[6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839048/>

[7] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073476.pdf>

[8] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf



Bio-equalは存在するか?

バイオシミラーが承認された後、一定の条件が揃えば、米国FDAは当該バイオシミラーが先行バイオ医薬品と『互換性がある』ことを宣言する権限を持っています。2017年1月にFDAが発行したガイダンス案^[9]によれば、当該バイオシミラーが先行品との間に互換性を有するためには、「いずれの患者にも[先行]バイオ医薬品と同じ臨床結果が期待されます」。また、当該医薬品が個人に対し2回以上投与されることが予測される場合、先行品からバイオシミラーに切り替えることで、切り替えなければ起こらなかったと考えられる有効性や安全性に関わるリスクを生じさせてはなりません。

互換性があるかどうかの判断は、先行バイオ医薬品に対する生物学的同等性以上のことを実証する追加データに基づいて行われます。FDAは、互換性を実証するエビデンスに関し「要因の総合性」(totality of factors)の考慮を推奨しています。これには薬物動態/薬力学試験および切り替え試験を含めるべきであり、場合によっては先行品とバイオシミラーの両方の市販後調査データを必要とします^[9]。

このため、互換性の申請を行う場合、研究開発費や期間は増加しますが、報酬もあります。

- 互換性が認められた製品の最も大きなメリットは、処方者の介入なしに先行品を当該バイオシミラーに置き換えられることです^[9]。
- また、あるの先行品につき互換性が認められた最初のバイオシミラーは、最低1年間の市場独占期間を付与され、この期間、FDAはこの先行品に対して他のバイオシミラーの互換性を承認することはありません^[9]。

目下、EUはバイオシミラーの互換性の判定と付与に同一の方法を採用しておらず、互換性に関する意思決定はEMA / ヒト用医薬品委員会(CHMP)ではなく、各国の関係当局に委ねられています^[10]。

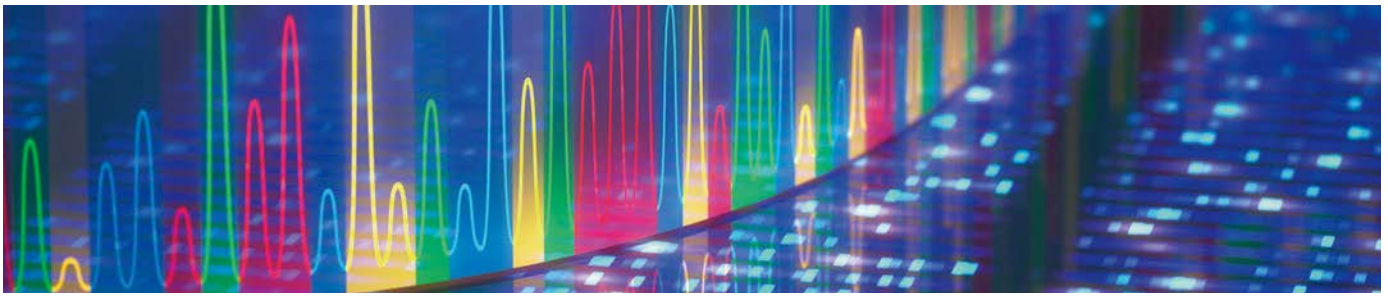
バイオベターとは何か – なぜバイオシミラーではないのか?

バイオベターは、本質的に先行バイオ医薬品と同じタンパク質を標的とする生物学的化合物ですが、有効性、安全性、作用時間や投与経路が改良されている「次世代」のバイオ医薬品です。この改良は、剤形変更や化合物の分子構造または機能を変化させることで得られます。このように先行品とは異なるため、当該分子は新規化合物とみなされ、簡略化された承認経路ではなく、完全な承認経路をたどらなければなりません、データ保護および市場独占期間が付与されます^[11]。

[9] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>

[10] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f

[11] <https://www.thebalance.com/biobetter-definition-3895896>



バイオ医薬品 – 「独占排他的権利」に支えられる特許保護

低分子医薬品の特許請求は、化学名と構造を保護する物質特許です。しかし、バイオ医薬品の分子構造は複雑であり、生物学的に製造したコピー（バイオシミラー）はオリジナルと同一にはならないため、この種の特許のみで請求される保護の効力に問題が生じる可能性があります。また、バイオ医薬品の研究開発期間は低分子医薬品に比べて長いので、標準的な20年の特許期間で上市後に残された保護期間ではコストを回収できない可能性があります^[12]。

米国では、バイオ医薬品は最初の認可発行日から12年の市場独占期間が付与されることで保護されています。最初の認可発行日とは、通常、当該製品が米国で最初に認可された日を意味します。何をもって最初の認可発行とするかは、明確なガイドラインによって定められています^[13]。とりわけ先行品と同じメーカーが申請する場合、新適応症、投与スケジュール、剤形、力価、投与経路またはデリバリーシステム/デバイスの変更は、最初の認可発行とはみなしません。低分子医薬品では、後続特許を繰返し申請することで特許保護期間を延長する「エバーグリーン」戦略がとられ、実質的に競合他社の市場参入が妨げられてきましたが、この規定によりエバーグリーン戦略を防ぐことができます^{[14][15]}。

先行バイオ医薬品の最初の認可発行日から12年の市場独占期間が開始されます。さらに、最初の4年間はデータ保護が適用され、この間FDAは当該先行品のバイオシミラーの申請を受理しません。

また、低分子医薬品同様、小児臨床試験やオーファン指定によって独占期間が追加されることもあり、場合によっては、米国の12年の市場独占期間が延長される可能性があります^{[16][17]}。

バイオ後続品としてのバイオシミラーとバイオベターの間には明白な違いがあり、その開発努力と市場機会にもそれぞれメリットとデメリットがあります（12ページ サマリーテーブル参照）。第一世代（先行）バイオ医薬品メーカーは、分子組成と製造工程の両方を把握しているという強みがあるため、バイオシミラーとバイオベターのいずれかに投資するにせよ、他社より少ない開発努力で後続品を開発することができます。

権利の保護は発明と進化を促進する

[12] <https://aiplafda.wordpress.com/2016/03/28/data-exclusivity-for-drugs-in-canada-the-u-s-and-europe/>
 [13] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf>
 [14] <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2014/08/04/19945/FDA-Sets-Policy-for-Granting-New-Biologic-Medicines-Extensive-Market-Exclusivity/>
 [15] <https://www.pinsentmasons.com/PDF/pageturner/CompetitionLaw/LevelPEGingCompetitionLawConsideration/#2/z>
 [16] <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/ucm079031.htm#howlongexclusivity>
 [17] <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm447307.pdf>



敷かれた道を進むか、新しい道を切り開くか?

バイオ後続品の今後については様々な議論があります。多くの人は、バイオシミラーやバイオベターには大きな将来性があると考えていますが、とりわけ特定の試験が行われていない患者や適応症(外挿等)に対する有効性や安全性に生物学的同等性/同質性を付与することへの妥当性を疑問視する向きもあり、バイオシミラーがバイオベターに打ち負かされ、実質的に市場から閉め出される可能性があると考えられる人もいます^[15] [18] [19] [20] [21] [22]。

こうした見解や予測はバイオ医薬品メーカーの意思決定に影響を与え、ひいては全世界の生物薬理学や疾患管理の未来にも影響を及ぼす可能性があります。

外挿により適応症の拡大が可能

ここでの‘外挿’とは、先行バイオ医薬品の1つの適応症において示された同等性/同質性を裏付けるエビデンスや証明を、当該先行品が承認されている他の適応症へ外挿することを指します。実際バイオシミラーは、

- a) 先行品と同一ではなく、
 - b) 外挿適応症での治療有効性を示す試験は行われていない
- という点で、やや懸念があります。

しかし、バイオ医薬品(先行品または後続品にかかわらず)の製造の性質を考慮すると、先行品のバッチ間にも固有差が存在すると考えられるため、規制当局は当該バイオ後続品が先行品と「高度に類似している」ことを示す判断基準として、エビデンスの総合性(totality of evidence)を採用していると考えられています。

現にEUで承認された多くのバイオシミラーが、先行バイオ医薬品の全適応症について外挿承認を受けています^[23]。いずれの場合も、こうした判断を裏付けるのに妥当な科学的根拠が提供されており、これらのエビデンスは包括的な同等性/同質性を考慮するEMAのガイドラインに基づいて収集されています^[24]。

重要な要件として、バイオシミラーと先行品の分子構造、機能および生理化学的性質を明らかにしなければなりません。また、曝露量、薬力学および薬理学的効果を臨床的に示さなければなりません。患者集団は先行品が承認されている全ての適応症を代表する必要はありません。

リツキシマブの最初のバイオシミラーであるCT-P10(Truxima™)に関する近年の出版物には、リツキシマブと同じ適応症へのCT-P10の承認に用いられた生物学的同等性/同質性データの種類が簡潔に記述されており、先行品と同じ臨床試験は要求されていません。これは、エビデンスの総合性として要求されるのは切り詰められた情報(truncated information)であることを示しています^[24]。

[18] <http://gabi-journal.net/biosimilars-versus-biobetters-a-regulators-perspective.html>

[19] <https://fas.org/sgp/crs/misc/R41483.pdf>

[20] <https://www.financierworldwide.com/competitive-strategies-in-life-sciences-biobetters-versus-biosimilars/#.WQglPLfr3cs>

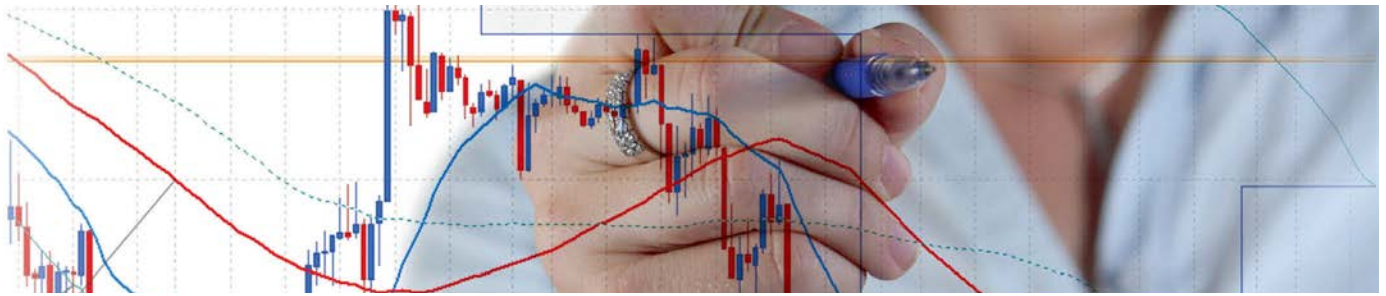
[21] <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-biosimilars-whitepaper-final.pdf>

[22] <http://www.biopharma-reporter.com/Bio-Developments/Generation-of-biobetters-could-push-out-biosimilar-development-says-expert>

[23] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25298038>

[24] <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-017-0226-5>

[25] <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggeneric-drugs/ucm167991.htm>



Weiseら^[23]が指摘したように、健常レシピエントにおける幹細胞動員を目的としたフィラグラスチムのバイオシミラーの外挿使用が承認されたことにより、CHMPによる同等性/同質性の判断基準が「エビデンスの総合性」であることが実証されました。この意思決定は、健常ボランティアと患者の薬力学、安全性および免疫原性プロファイルの比較に基づいており、この母集団に特化した有効性および安全性試験は実施されていないにもかかわらず、外挿使用が承認されました。

また、化学療法誘発性貧血(エポエチンの承認済み適応症)の患者では赤芽球癆(PRCA)を発症するリスクがより高いことを鑑みて、腎性貧血(もう1つのエポエチンの承認済み適応症)患者でバイオシミラー・エポエチンの免疫原性を比較する決定が行われたことから、最も適切な試験母集団を選択することが重要であることが分かります。このケースでは、ハイリスク集団からローリスク集団への安全性データの外挿がEMAによって承認されました^[23]。

いずれの場合も、外挿適応症におけるバイオシミラーの有効性および安全性は市販後モニタリングによって確認されています。

市販後モニタリングが重要

あらゆる医薬品同様、継続的なベネフィット・リスク評価を行うためには、有効性および安全性に関するリアルワールドのエビデンスを収集することが最も重要です。

バイオ医薬品においては、承認プロセスは後続品の普及を推進している一方、有効性および安全性プロファイルの連続性に関して不確実性を感じる人もおり、これは試験で証明された適応症と外挿適応症の両方で先行品とその後続品に関連しています。この不確実性は、低分子医薬品のジェネリックとは異なり、バイオ後続品が先行品と同一のレシピに従い、同一の厳密な工程に従って製造することができないという事実と潜在的な変化が有害な影響を及ぼす可能性に起因しています。

経験から学ぶ

バイオ医薬品市場は、低分子医薬品に比べ相対的に新しい市場です。後続医薬品の導入と継続使用はこの拡大し続ける市場を更に複雑にしますが、後続医薬品の臨床実地での評価が認知されることで市場が繁栄し、ひいては世界中の患者に手頃な価格で医療を提供することが可能になります。

低分子医薬品のジェネリックに必要なのは、許容差80%~125%の範囲内で先発品との生物学的同等性を実証することだけです。ジェネリック医薬品は別のジェネリックとの間に生物学的同等性を実証する必要はなく、2つのジェネリックのバイオアベイラビリティ(生物学的利用率)が合法的に45%の差を示す可能性も示唆されるなか、FDAは12年間に及ぶ生物学的同等性データの分析から、薬物吸収において先発医薬品とジェネリックとの間に概ね3.5%の差が認められたことを報告しています^[25]。



それにもかかわらず、先発医薬品の有効性や安全性と一致しないジェネリックの事例がいくつか報告されています^[26]。多くの場合、こうした事例を見つける手がかりは市販後調査です。近年、FDAはメチルフェニデート塩酸塩徐放製剤のジェネリックに関し懸念を表明しました。ある2つのジェネリックが上市後まもなく、FDA有害事象報告システム (FAERS: FDA Adverse Events Reporting System) のデータベースによって収集された情報が高まる懸念に対して大きな役割を果たしました。FDAは、この事例(有効性の欠如)の報告数はこれらの薬全体の使用と比べると少なかったものの、先発品と比較して、この2つのジェネリック医薬品に対する苦情の件数が多かったため注意を引き、介入に至ったことを説明しています^[27]。

ジェネリック市場で得られた経験は、こうした後続医薬品の有効性や安全性に関する問題がガイドラインや規制当局の業務によって効果的にモニタリング、管理することが可能なことを示しており、バイオ後続品の安全かつ効果的な使用にも同様の包括的アプローチをとることが望ましいとされています。

シミラーかベターか – 市販後監視は全ての医薬品に当てはまる

バイオシミラーの承認に先んじて要求される臨床試験は、総じて潜在的ないし稀な有害事象を明らかにするには不十分であり、実際には、市場に参入するほとんどの医薬品やバイオ医薬品にも同じことが言えます。このため医薬品メーカーは承認後の安全性監視とリスク管理の計画を作成、提出、遵守することが義務づけられており、各医薬品の使用による安全性関連問題を検出する、科学文献の定期的なモニタリング等はその一環です^{[28] [29] [30] [31]}。

低分子医薬品のジェネリックとは異なり、バイオ医薬品(先行品または後続品にかかわらず)の製造工程はバッチ製造に固有差が生じるのみならず、ある種の「経時的変化」も生じる可能性があります。皮肉にも製造工程の改良に伴い、製造するバイオ医薬品自体にも変化が生じる可能性があり、バイオ医薬品の「進化」とこれが有効性や安全性に及ぼす影響について懸念が提起されています^[32]。工程変更の前後でバイオ医薬品に生化学的レベルの変化がないことを示す比較試験が要求されますが、試験期間は短く安全性に対する潜在的なリスクを明らかにするには不十分であり、製造工程が改良されたバイオ医薬品はより多くの患者に使用されて初めて安全性の問題が検出されることが考えられます。一般的に古いバイオ医薬品ほどそのバイオシミラーは多く、製造工程には多くの改良が加えられていると考えられるため、必然的に先行品から逸脱して行く確率が高くなります。

したがって、バイオ医薬品のメーカーは、市販後期間において安全性問題が報告されていないか追跡することが重要です。目下、バイオシミラーは全て先行品の一般名で扱われているため、同一先行品に対し複数のバイオシミラーが導入されると、特定のバイオシミラーの追跡が困難になるおそれがあります。

[26] <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm153270.htm>

[27] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm422569.htm>

[28] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c76

[29] <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-013-0121-z#Sec10>

[30] <https://www.tga.gov.au/book-page/pharmacovigilance-biosimilars>

[31] <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>

[32] <http://www.bmj.com/content/357/bmj.j1707>



名称を区別できない複数の医薬品の市販後安全性監視に伴う困難は、低分子医薬品のジェネリックでも見られる問題です。処方薬の90%以上がジェネリックであるという事実にもかかわらず、一部の抗精神病薬に関して収集されたFAERSデータのサブセットの解析から、レビューを行った報告2,500件のうち約84%で被疑薬の種類(先発品かジェネリックか)を判定することができなかつたことが分かりました^{[33][34]}。この解析から「より詳細な報告基準」の必要性が示唆され、今後は報告に各製品のメーカーを明確に特定する情報が求められると思われます。

2012年、WHOはバイオシミラーにジェネリックと異なる命名規則を適用するよう提言しました。以来、バイオシミラーと先行品との間には固有差があることが一般的に認識されているにもかかわらず、バイオシミラーに先行品と異なる名称を付与することの必要性や、むしろその的確性についての議論がなされています。具体的な懸念としては、低分子医薬品とジェネリックで行われている慣行からの逸脱、処方や調剤レベルで起こり得る混乱、複数の製品名を把握しなければならない医師や薬剤師が直面する負担の増加等が挙げられています^{[35][36]}。

こうした議論の一方、WHOおよびFDAは、それぞれ2016年^[37]および2017年^[38]に、核となる名称に4文字の接尾辞を付記するという同じ基本原則に従った命名ガイドラインを発表しました。使用できる接尾辞の組み合わせに関する追加ガイダンスも作成されています。

従来の医薬品/ジェネリックの命名法と決別し、この命名規則によってバイオシミラーをある程度個別化しようとする提案により、各メーカーのバイオ医薬品を迅速かつ正確に識別し、各々の有害事象を追跡し、安全性問題に適切に対応することが可能になると思われます。この命名規則は、世界の主要な規制当局によって作成された厳格なガイドラインとともに、バイオシミラーの安全かつ有効な使用を保証する一助となると思われます。決定の中心には患者の福祉があり、自社の販売する製品に責任を持つことを促すこうした決定は、きわめて望ましいと言えるでしょう。

[33] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670505?dopt=Abstract>

[34] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2016/12/WC500218557.pdf

[35] <http://www.gphaonline.org/gpha-media/gpha-resources/1naming-biosimilars#>

[36] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-naming-of-biosimilars>

[37] http://www.who.int/medicines/services/inn/inn_bio_bq/en/

[38] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM459987.pdf>



医療システムにおけるジェネリックのプラスの財政的影響

FDAのジェネリック医薬品局(OGD)は、ジェネリックの導入により米国の医療システムにプラスの財政的影響をもたらされ、ここ10年間で推定1兆6,800万ドルの費用が削減されたことを明らかにしました。2016年に過去最高となる800製品を超えるジェネリック医薬品が完全または暫定承認されたことを考慮すると、このプラスの影響は今後も続く予想されます^[39]。

また、欧州でもジェネリック医薬品の市場参入によって価格が約60%低下し、2014年の医薬品の総支出額が推定1,000億ユーロ低減したことが報告されています^[40]。

医薬品の支出額に総合的/直接的な低減が認められなかったとしても、ジェネリック医薬品は少なくとも同額またはほぼ同額で使用患者数を増やすことができるため、とりわけ高齢人口を反映して有病率が増加しつつある一般的な慢性疾患に関しては、全体的な費用の削減につながります。

バイオ医薬品は、ある種の慢性炎症性疾患や生命を脅かす疾患治療に有効なことが証明されています。しかし、バイオ医薬品の1日当たりの治療費用は最大で低分子医薬品の約20倍に及ぶことが報告されています^[41]。

バイオシミラーはジェネリックほど大きな財政的影響をもたらすでしょうか？

バイオシミラーの導入もジェネリックの導入同様、治療費用にプラスの財政的影響をもたらすと期待されていますが、あまり大きな効果は期待できないでしょう。なぜなら、低分子医薬品のジェネリックは費用を50%～90%節減できるのに対し、バイオシミラーはバイオ医薬品に比べ15%～30%しか節減できないからです。ジェネリックと比べたバイオシミラーの費用節減効果の少なさは、開発費用が相対的に高いことを反映していると思われます。通常、ジェネリック医薬品の開発費用は100万～400万ドルであるのに対し、バイオシミラーの開発には1億～2億5千万ドルかかると予測されています^[42]。

欧州では2005年にバイオシミラーの最初の承認ガイドラインが導入されて以来、28製品のバイオシミラーが承認されており、このうち最新の6製品は2017年の第1四半期に承認されています^[43]。

米国では少し遅れてバイオシミラーの承認が始まり、2015年3月に最初のバイオシミラーが導入され、その後2017年4月までの2年間で、さらに4製品のバイオシミラーが承認されています^[44]。

我々は現在、2013年に始まり2020年まで続くバイオ医薬品のパテントクリフのまただ中におり、あるソースによれば、2020年には世界売上670億米ドルに相当する12製品のバイオ医薬品の特許期限が切れるため、バイオシミラーの競争が激化すると予想されています^[45]。

[39] <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/tag/generic-drugs/>

[40] https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/IIHI_Generics_Healthcare_Brief.pdf

[41] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Opportunities-for-biosimilar-development>

[42] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/#R6>

[43] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars

[44] <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM549201.pdf>

[45] <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>

レースはすでに始まっている…

バイオ後続品市場は、バイオシミラーが主流になると予測されています。しかし、2020年のパテントクリフが迫っていることを考えれば、短期的にはそうであってもその後はどうなるでしょうか？現在のパテントクリフに関連するバイオ医薬品のグループは、第二波バイオシミラーと呼ばれる製品に置き換えられて行くでしょう。また、2020年以降に特許が失効する先行品に置き換わることを目的とした、第三波バイオシミラーの第一号になるためのレースはすでに始まっています^[46]。果たして2020年以降のバイオ後続品の波はバイオシミラーが主流になるのでしょうか？それとも「シミラー」ではなく「ベター」を選択する要因がほかにあるのでしょうか？^[20]



結果を左右する要因は何か？

先行バイオ医薬品、バイオベターおよびバイオシミラーの開発タイムラインは、それぞれ15年、10年、8年、開発費用はそれぞれ12億米ドル、5億米ドル、2億5千万米ドルであることが示唆されています^[47]。

これらを考慮すると、バイオシミラーよりバイオベターを製造する方が魅力的な選択であるように思われます。これには次のような理由があります。

- バイオシミラーよりも早く市場に投入できる(独占権の失効を待つ必要がない)
- 特許/独占権保護によってもたらされるメリットがある
- 割引価格ではなくプレミアム価格を請求することができる
- 「ベター」な医薬品であるという含みがある

バイオシミラーとバイオベターの研究開発経路は先行バイオ医薬品に比べて短く、いずれの場合も標的が分かっており、バリデーションも行われています。バイオシミラーの場合、全ての臨床試験を行う必要はなく、先行バイオ医薬品の適応症が外挿によって承認される可能性があります。マイナス面の1つは、少なくとも米国では、先行バイオ医薬品が先に米国内で承認されていることをFDAが要求しているということです^[3]。目下、米国で承認されているバイオ医薬品のうち、5製品に対しバイオシミラーが製造されています。しかし今後は、上述の制限が適用されないバイオベターの開発を選択するメーカーが多くなる可能性があります。

バイオベターの場合、先行品の標的と臨床実地での評価が把握されているため、研究開発投資を節減することができます。これは、必要な臨床試験を先行品の既知の安全性問題と関連させてデザインすることができるためです。また、バイオベターであることを主張する重要な基準として安全性と有効性が先行品よりも優れていることを示すため、既知のバイオマーカーを用いてエビデンスを収集することも可能です。

バイオ後続品の開発に関する賛否を理解すると、ある疑問が浮かびます。「バイオシミラーの開発は、プレミアム価格で市場独占権が得られる可能性のあるバイオベターの開発に追い抜かれるのでしょうか？」

ベターかシミラーか...
それが問題だ

[46] <http://www.formycon.com/en/press-release/formycon-announces-details-of-further-pipeline-product-fyb202-is-a-biosimilar-candidate-for-stelara-ustekinumab/>

[47] <https://www.slideshare.net/LizNerad/ibm-biobetter-presentation>



最後に…

シミラーでも、ベターでも、成功の尺度は有効なバイオ医薬品の製造ではなく、市場の受け入れと取り込みにかかっています。

- バイオシミラーの場合、市場取り込みに対する主な抵抗要因は、とりわけ外挿適応症に対する有効性と安全性に関し、先行品とどれだけ同質／同等であるかという信頼性の問題であるように思われます。
- バイオベターの場合、主な抵抗要因は有効性と安全性が向上する結果として消費者コストが増大することであると考えられます。

抵抗は変化に対する一般的な反応ですが、打ち勝てないものではなく、これによってイノベーションや進化を止めてはなりません。医療の意思決定に消費者が及ぼす影響は増大しつつあり、とりわけ消費者は支払う金額に見合うだけの価値を求めることから、治療の選択肢が増えることは有益であると思われます。なぜなら、バイオシミラーの数が増加することで、長期的に見れば治療コストが削減される可能性が高まるからです。また、バイオベターによって達成される改良は、とりわけがんや慢性免疫疾患領域において、よりのを絞ったバイオ医療 (biological medicine) を可能にすると思われます。これらを実現させるためには、変化と進化が不可欠です。

「向上とは変化することであり、完璧とは変化し続けることである」

ウインストン・チャーチル

サマリーテーブル

Consideration	バイオシミラー	バイオベター
承認申請	簡略BLA	BLA
先行品の独占権保護の影響	先行品の独占権の喪失を待たなければならない	先行品の独占権に妨げられることはない
独占権保護	なし - 先行品と互換性のある最初のバイオシミラーでない限り	4年間のデータ保護 & 12年間の市場独占期間 (適切な小児臨床試験を実施した場合は6ヵ月間の延長が可能)
研究開発期間	先行品に比べて短い - 同等性 / 同質性の実証が必須 (総合的) - 適応症の外挿が可能	先行品に比べて短い (ただしバイオシミラーほど短くはない) - 標的が分かっており、バリデーション済み - 先行品の安全性問題が分かっている - バイオマーカーが分かっている
研究開発費	先行品に比べて安価 - 臨床試験の費用	先行品に比べて安価 - より効率的な製造工程 - より適切に的を絞った / デザインされた臨床試験の費用
外挿	特定の臨床試験を行わなくても、先行品の適応症の外挿による承認が可能	外挿はできない
市場の受け入れ	若干不安あり: - 先行品と同一ではない - 低分子のジェネリックほど大きな値引きはない	若干不安あり: - バイオシミラーに比べて高価 - 臨床的有益性の向上に伴う消費者コストの増加
その他	バイオシミラーが上市される前に同一の適応症に対しバイオベターが上市される可能性があり、市場参入に影響を及ぼす可能性がある	ブランド薬としての市場独占権とともにプレミアム価格を請求することができる