

バイオシミラーを ご理解いただくために

監修

北海道大学病院臨床研究開発センター 教授

荒戸 照世 先生





バイオシミラー(バイオ後続品)とは何ですか？

A. 先行バイオ医薬品と同等／同質の品質、有効性、安全性が確認され、先行バイオ医薬品と「類似の」ものであるとして承認された医薬品です。

1 近年増加するバイオ医薬品

バイオ医薬品とは、バイオテクノロジーを応用して製造された医薬品のことです。日本では1985年にヒトインスリンが承認されて以来、インターフェロン、ヒト成長ホルモン、エリスロポエチンのほか、抗体医薬品や融合タンパク質など、様々なバイオ医薬品が承認されています。

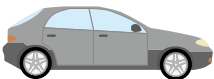
2 バイオシミラーとは

バイオシミラーとは、国内ですでに新薬として承認された先行バイオ医薬品と同等／同質の品質、有効性、安全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た医薬品のことです。ひと言でいうと、「バイオ医薬品の後続品」という意味です。

3 バイオシミラーと先行バイオ医薬品の関係

一般的な化学合成医薬品の先発品と後発医薬品(ジェネリック医薬品)は、成分、品質特性が同一、有効性・安全性が同等です。一方、バイオ医薬品は分子量が非常に大きく、構造も複雑であるため(表1)、先行バイオ医薬品とバイオシミラーは分子レベルで同一とは限りません。そのためバイオシミラーは、先行バイオ医薬品とアミノ酸配列が同一で、品質特性や有効性・安全性が同等／同質(同一とは限らない)であるものと定義されています。

表1 バイオ医薬品の大きさと複雑さ

	一般的な 化学合成医薬品	バイオ医薬品	
		第一世代(ホルモン等)	第二世代(抗体医薬品)
大きさ(分子量)	100~	約1万~	約10万~
大きさ・複雑さの イメージ			



4 バイオシミラーとジェネリック医薬品の承認方法の違い

ジェネリック医薬品は先発医薬品と同一の有効成分を同一量含有していることから、薬物動態が先発医薬品と生物学的に同等であれば有効性・安全性も同等とみなされるため、生物学的同等性試験のみで評価が可能です。一方、バイオシミラーは、先行バイオ医薬品と分子レベルで同一とは限らないため、有効性及び安全性に関する同等性／同質性を検証するための臨床試験を行うことが求められています。承認申請時に必要な資料は、ジェネリック医薬品では最大4種類に対し、バイオシミラーでは臨床試験成績を含む最大20種類に上ります(表2)。

表2 承認申請時に必要な資料

承認申請資料		新薬	バイオシミラー	ジェネリック医薬品
起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	1. 起原又は発見の経緯	○	○	×
	2. 外国における使用状況	○	○	×
	3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	○	×
製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	○	×
	2. 製造方法	○	○	△
	3. 規格及び試験方法	○	○	○
安定性に関する資料	1. 長期保存試験	○	○	×
	2. 苛酷試験	○	△	×
	3. 加速試験	○	△	○
薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験	○	○	×
	2. 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3. その他の薬理	△	×	×
吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄、5. 生物学的同等性、6. その他の薬物動態	○○○○○ × △	△△△△ × △	××××× ○ ×
急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性、2. 反復投与毒性、3. 遺伝毒性、4. がん原性、5. 生殖発生毒性、6. 局所刺激性、7. その他	○○○ △○ △△	△○× ×× △△	××× ×× ××
	臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×

○:添付必要、△:個々に判断、×:添付不要

「薬食発第0304004号 平成21年3月4日 バイオ後続品の承認申請について」
「薬生薬審発0204第1号 令和2年2月4日『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』について」より作表

バイオシミラーの名称

バイオシミラーの一般名は、先行バイオ医薬品の一般名*の末尾に「後続1(2、3、…)」を角カッコ書きで追加します。また、販売名は先行バイオ医薬品の一般名*の末尾に、バイオシミラーであることを示すために「BS」と記載し、その後に剤形、含量、会社名(または屋号等)を付けます。

*「遺伝子組換え」に係わる記載は除く

(例) △△製薬が製造販売する、××××××(遺伝子組換え)のバイオ後続品の注射液

先行バイオ医薬品	一般名	××××××(遺伝子組換え)
バイオシミラー	一般名	××××××(遺伝子組換え)[××××××後続1]
	販売名	××××××BS注射液 含量「△△」

(「薬食審査発0214第1号 平成25年2月14日 バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」)



バイオシミラーには、どのような臨床試験が求められるのですか？

A. 有効性・安全性を証明するために、薬物動態(PK)の同等性を投与経路ごとに確認し、臨床効果を反映する薬力学(PD)マーカーを用いた比較試験や第Ⅲ相試験を行うことが求められます。

1 バイオシミラーと先行バイオ医薬品の同等性／同質性の評価

バイオシミラーと先行バイオ医薬品が同等／同質であることは、品質特性解析、品質特性に関する評価試験(構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験、生物活性に関する比較試験など)、非臨床試験、臨床試験を組み合わせることで評価されます。

バイオシミラーと先行バイオ医薬品が「同等／同質」とであるというのは、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できることを意味しています。

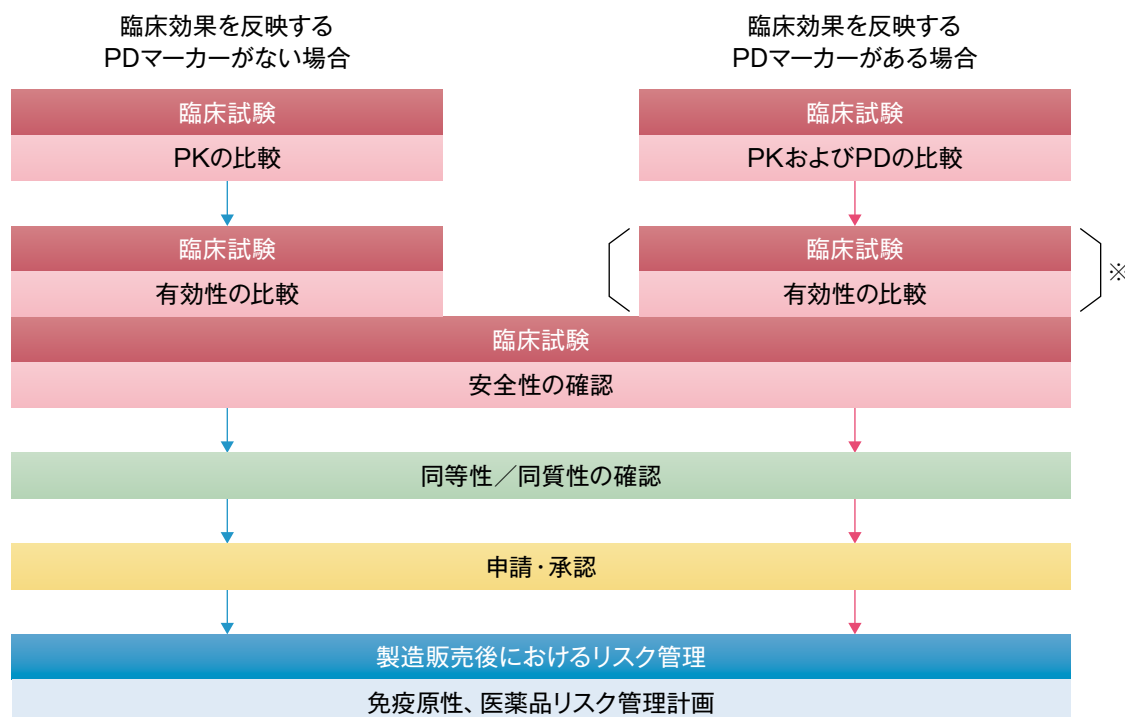
2 バイオシミラーに求められる臨床試験

バイオシミラーと先行バイオ医薬品の同等性／同質性を評価する臨床試験には、臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験、第Ⅲ相臨床試験などがあります(図1)。

- 原則的にはPKの同等性を投与経路ごとに確認することと、可能であれば臨床効果を反映するPDマーカーを指標にした比較を行うことが求められています。
- 品質特性における高い類似性が示されたものの、PK試験、PD試験で有効性の同等性／同質性が示されなかった場合や臨床効果を反映するPDマーカーがない場合には、第Ⅲ相臨床試験を実施して有効性の同等性／同質性を検証します。
- PK試験、PD試験で有効性の同等性／同質性が示された場合には、有効性を比較する目的の第Ⅲ相臨床試験は省略することが可能です。



図1 バイオシミラーの臨床試験の流れ



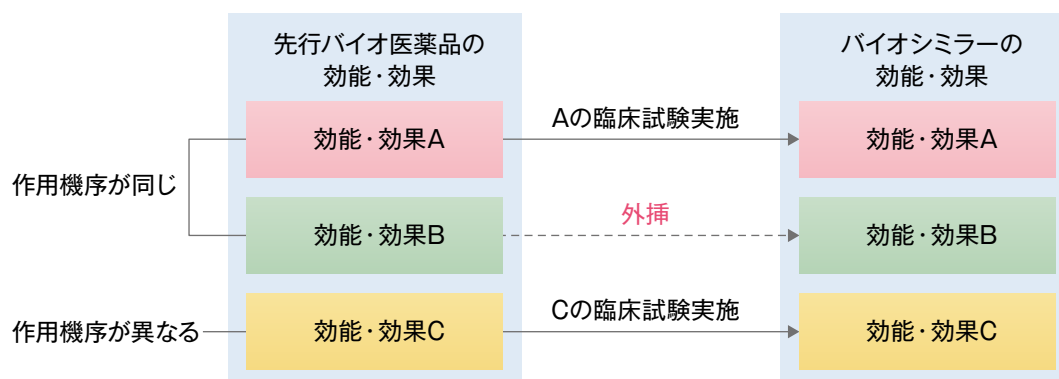
※PK試験、PD試験で有効性の同等性／同質性が示された場合には、有効性を比較する目的の第Ⅲ相臨床試験は省略することが可能
「薬生薬審発0204第1号 令和2年2月4日『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』について」より作図

3 バイオシミラーにおける効能・効果の外挿

先行バイオ医薬品には複数の効能・効果が存在することがあります。その場合、臨床試験を実施していない効能・効果においても、薬理的に先行バイオ医薬品と同様の作用が期待でき、安全性プロファイルにも問題がないことが説明できるのであれば、それぞれの効能・効果での用法・用量や投与期間の異同に関わらず、それらの効能・効果を外挿することが可能です(図2)。ただし、作用機序が異なると考えられる効能・効果については、個別の臨床試験を実施する必要があります。

(「薬生薬審発0204第1号 令和2年2月4日『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』について」)

図2 バイオシミラーにおける効能・効果の外挿



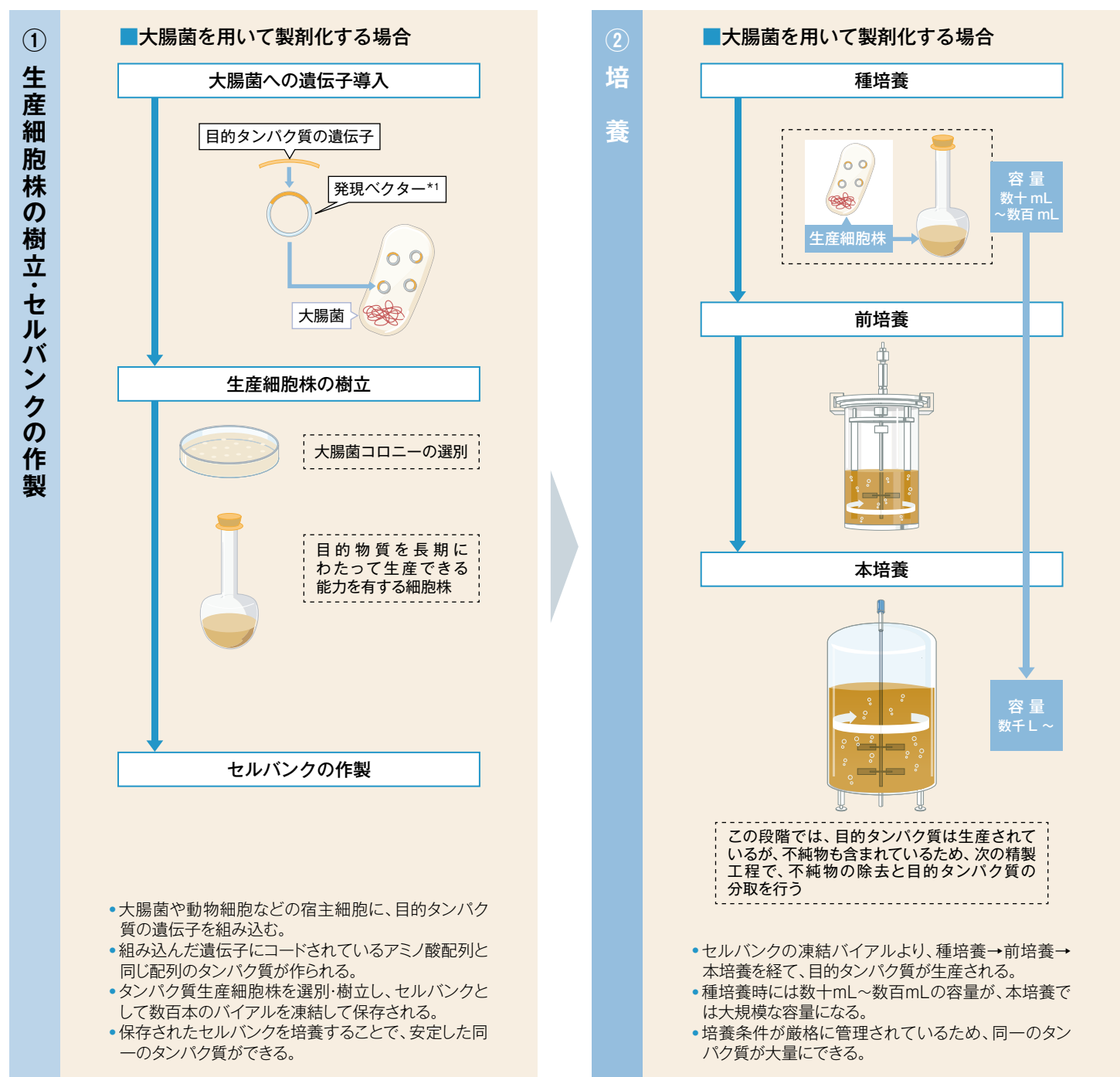
「薬生薬審発0204第1号 令和2年2月4日『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』について」より作図

Q³

バイオシミラーは、 どのように製造されているのですか？

A. バイオシミラーは、通常、先行バイオ医薬品とは異なる工程で製造されます。

バイオ医薬品の製造工程 — 生産細胞株の樹立・セルバンクの作製～培養～精製～



*1 発現ベクター：外来の遺伝子を大腸菌などの生物へ導入する際の運び屋としてのDNAであり、目的のタンパク質が他の生物で発現されるように構築したものの総称。 *2 目的物質由来不純物：目的物質変化体の抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物。 *4 原薬：目的とする効果を示す主成分。原薬については各種試験を実施している。試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、定量法（タンパク質含量）、



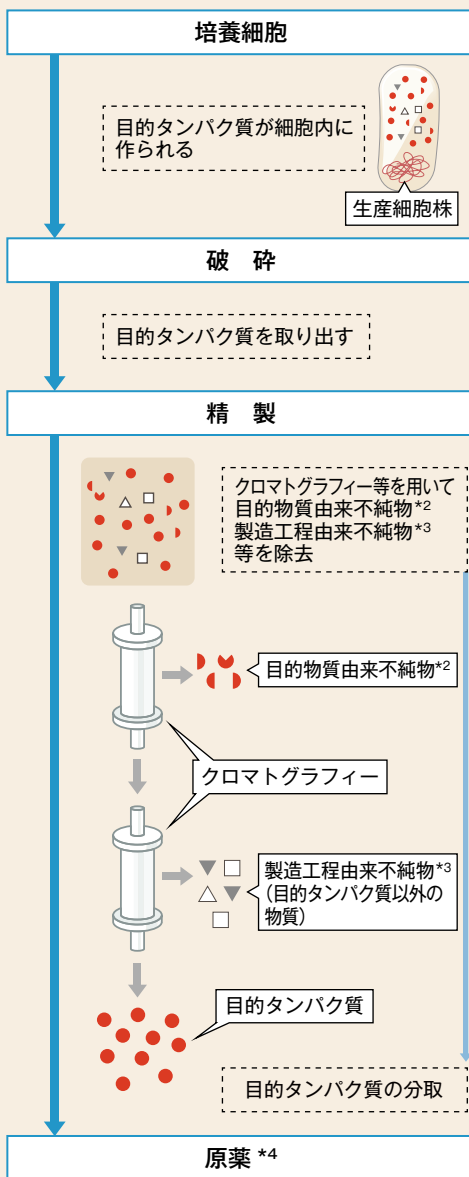
バイオシミラーの製造

先行バイオ医薬品の製法に関する情報や生産細胞そのものを入手することは通常困難であり、このような場合、バイオシミラーは先行バイオ医薬品とは異なる細胞基材または遺伝子発現構成体、培養・精製の工程、製剤化の工程によって製造されます。

製剤化まで—（監修：大阪大学大学院工学研究科 教授 大政健史先生）

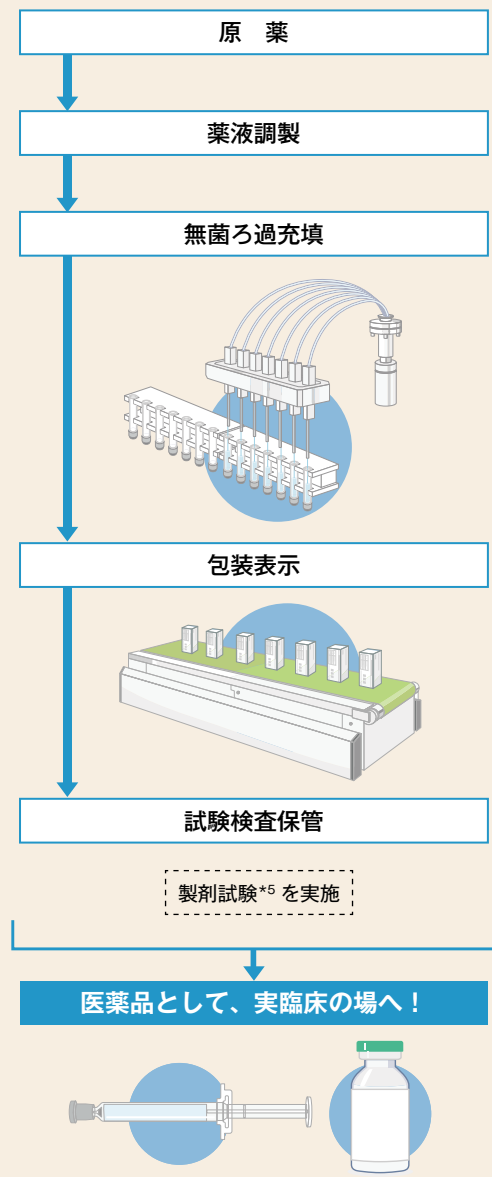
③ 精製

■大腸菌を用いて製剤化する場合



- 培養細胞もしくは培養液からクロマトグラフィー等を用いて、目的タンパク質が分離・精製される。
- 純度を高め、各種試験に適合したものが、原薬となる。

④ 製剤化



- 原薬に安定化剤等を添加し、薬液を調製する。
- 無菌ろ過の後、容器に充填され、包装、表示を行う。
- 各種製剤として、実臨床の場へ提供される。

うち、目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物、保存中の目的物質分解・変性物も含む。 *3 製造工程由来不純物：製造工程に由来する不純物。細胞基材、細胞培養液、生物活性 *5 製剤試験：製剤についても各種試験を実施している。試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、エンドキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（タンパク質含量）、生物活性



バイオシミラーの安全性は、 どのようにして確認されているのですか？

A. 開発段階の臨床試験および製造販売後における医薬品リスク管理計画の実施により、安全性を確認しています。

1 臨床試験における安全性の確認

バイオシミラーは、先行バイオ医薬品と有効性が同等／同質であることに加え、安全性プロファイルが異なることを確認する必要があります。そのため、第Ⅲ相臨床試験において安全性の評価も行っています。また、有効性を比較するための第Ⅲ相臨床試験を実施しない場合であっても、安全性を確認するための臨床試験を実施することがあります。

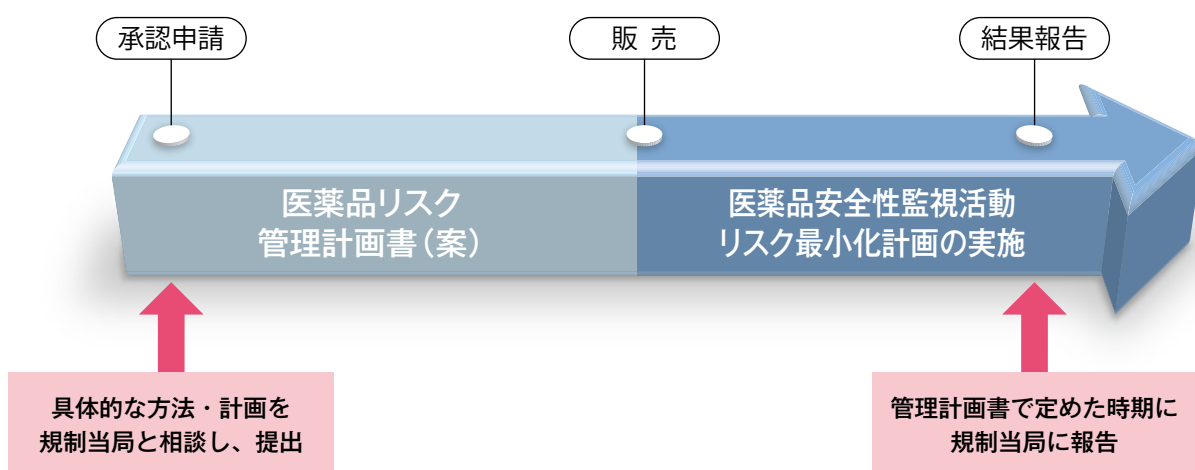
2 製造販売後における安全性の確認

臨床試験を行った場合でも入手できるデータには限界があり、免疫原性の問題もあるため、バイオシミラーでは製造販売後調査で引き続き安全性を調査することになっています。

製薬会社は、医薬品リスク管理計画書(案)を承認申請に際して規制当局に提出し、承認後、事前に医薬品リスク管理計画書で定めた時期に調査結果を規制当局に報告することになっています(図3)。

(薬生薬審発0204第1号 令和2年2月4日「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について)

図3 製造販売後調査の流れ



「薬生薬審発0204第1号 令和2年2月4日『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』について」より作図



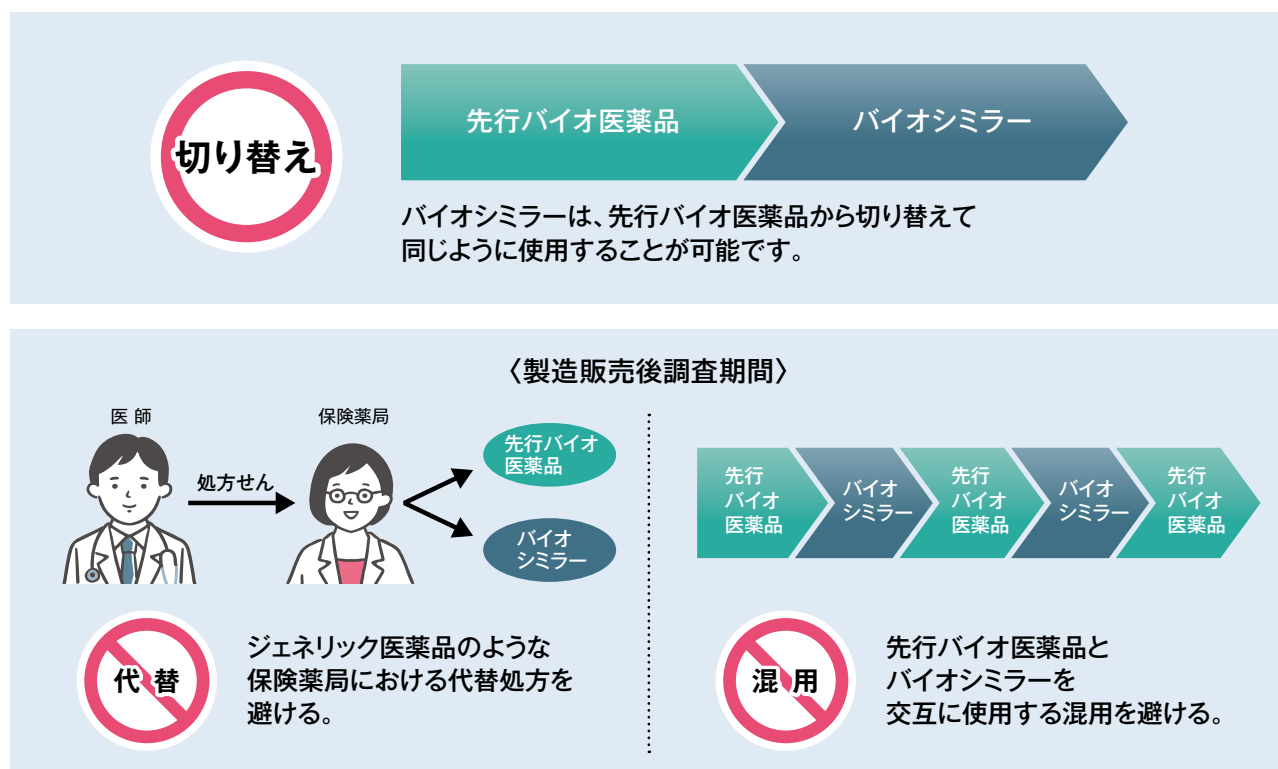
Q⁵ 先行バイオ医薬品から バイオシミラーへの切り替えはできますか？

A. 先行バイオ医薬品とバイオシミラーの切り替えは認められています。

1 先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替え

バイオシミラーを使用する際には、先行バイオ医薬品から切り替えて、先行バイオ医薬品と同じように使用することが可能です。ただし、バイオシミラーの製造販売後調査期間においては有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であるため、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオシミラーの代替・混用は避ける必要があります(図4)。

図4 切り替え、代替と混用



「薬食審発0304007号 平成21年3月4日 バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」より作図

2 後発品使用体制加算・バイオ後続品導入初期加算について

バイオシミラーは、薬事申請上、新薬ともジェネリック医薬品とも異なる新しい区分として分類されていますが、「診療報酬における加算等の対象となる後発医薬品」に該当するため、後発医薬品使用体制加算の対象となります。また、在宅自己注射指導管理料、外来腫瘍化学療法診療料、外来化学療法加算を算定する患者に対してバイオシミラーを使用する場合に、バイオ後続品導入初期加算が算定できます。



今、なぜバイオシミラーの普及が求められているのですか？

A. バイオシミラーが普及することで、患者自己負担額の軽減や医療保険財政の改善に貢献すると考えられるからです。

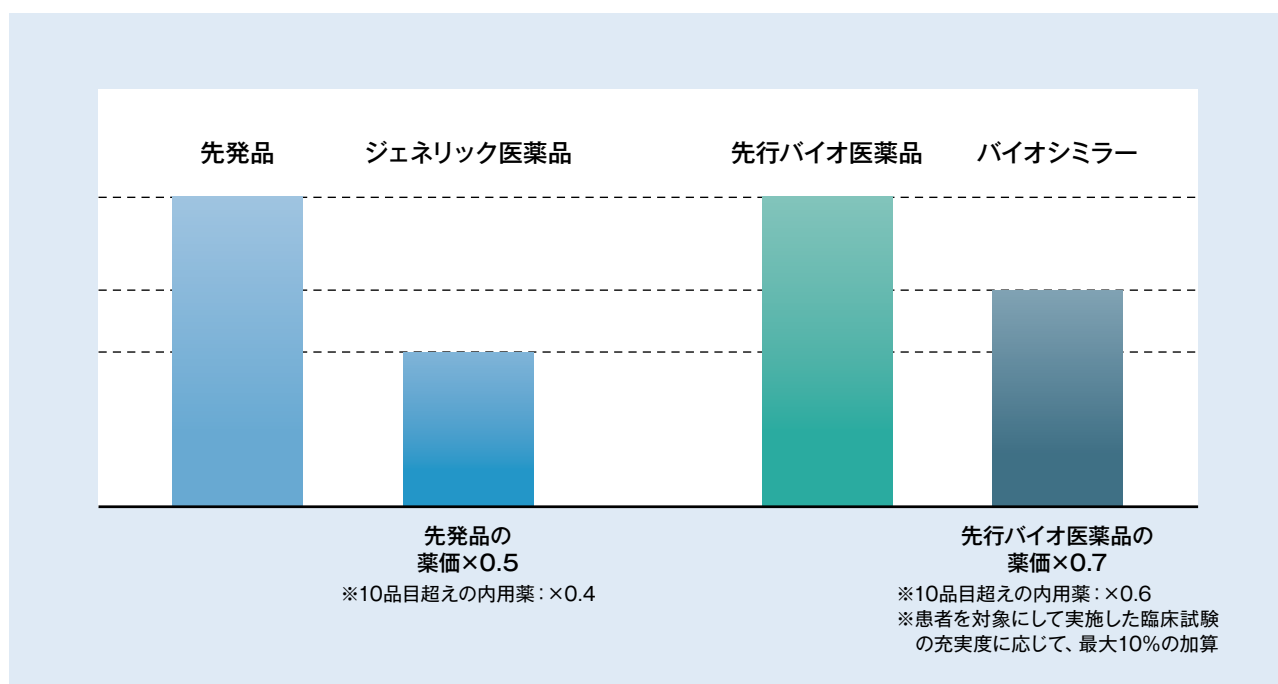
1 バイオ医薬品が医療経済に与える影響

近年、医療費の高騰が大きな問題となっており、医療費の抑制が喫緊の課題となっています。そうした中、バイオ医薬品は年々増加しており、バイオ医薬品が医薬品売上の上位を占めるようになっていきます。抗体医薬品などのバイオ医薬品は高額であることから医療費増加の一因となっています。バイオ医薬品は今後もさらに増えていくことが予想されるため、ますます医療保険財政を圧迫するものと考えられます。

2 バイオシミラーの薬価

バイオシミラーの薬価は、先行バイオ医薬品の70～77%（注射剤の場合）に設定されており、ジェネリック医薬品（先発医薬品の40～50%）と比べると高い薬価設定になります（図5）。しかし、バイオ医薬品の薬価は一般的な化学合成医薬品に比べて高額であり、バイオシミラーに切り替えることで大きな医療費削減効果が得られることになります。

図5 新規収載されるジェネリック医薬品／バイオシミラーの薬価



「保発0215第2号 令和5年2月15日 薬価算定の基準について」より作図

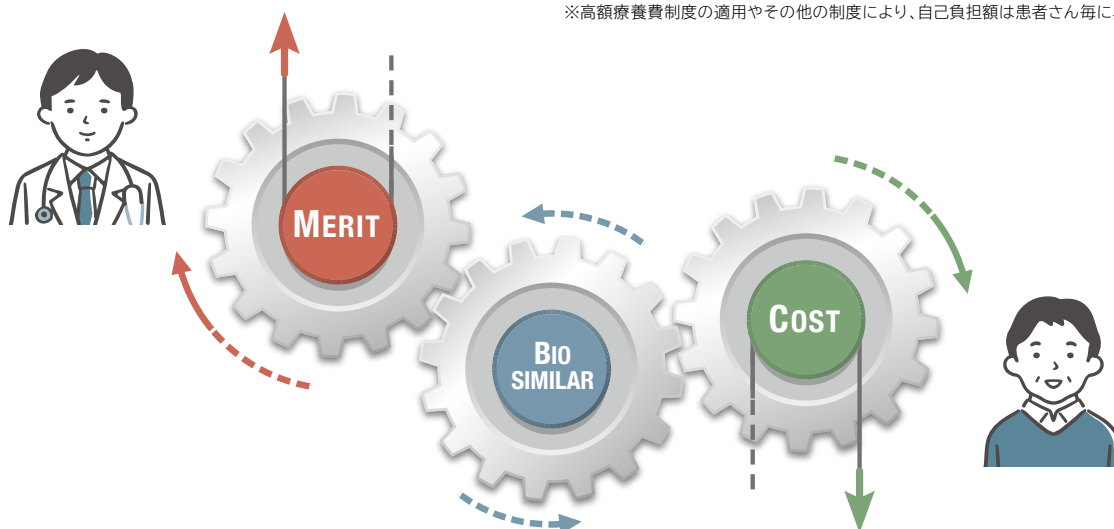


3 バイオシミラー使用のメリット

バイオシミラーの使用は、患者さんの自己負担額の軽減に繋がります※。高額なためバイオ医薬品を使用できなかった患者さんにとっては治療の幅が広がります。

また、これから多くの先行バイオ医薬品が特許期間・再審査期間の満了を迎え、使用できるバイオシミラーの種類も増えていくことが想定されます。バイオシミラーを使用する医療経済的なメリットはますます大きくなり、医療保険財政の改善によりわが国の医療の質を守ることにもつながると考えられます。本冊子で紹介したように、バイオシミラーは先行バイオ医薬品とは同等／同質(同一とは限らない)なものであり、製造販売開始後も引き続き安全性が調査されることなども踏まえて使用を検討してください。

※高額療養費制度の適用やその他の制度により、自己負担額は患者さん毎に異なります。



4 バイオシミラーのさらなる普及に向けて

2015年3月には「バイオシミラー使用促進議員連盟」が立ち上げられ、2016年4月にはバイオシミラー製造会社の4社(設立時)により「バイオシミラー協議会(現在、一般社団法人日本バイオシミラー協議会)」が設立されました。また、「日本ジェネリック医薬品学会」の名称が「日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会」に変更されることになるなど、バイオシミラーのさらなる普及・浸透に向けた動きが活発化しています。2018年度から厚生労働省ではバイオ医薬品やバイオシミラーの理解を促進し、普及を図ることを目的に「バイオ医薬品・バイオシミラー講習会」を開催しています。

今後、バイオシミラーがさらに普及・浸透し、患者負担の軽減や医療保険財政の改善に貢献することが期待されます。

荒戸 照世 北海道大学病院臨床研究開発センター 教授

バイオ医薬品は現在の医療になくてはならないものになっていますが、一般的に高価であるため、国民医療費の上昇とも相俟って、安価な後続品であるバイオシミラーに対する注目が集まっています。すでに多くの臨床現場で先行バイオ医薬品と同じように使用されていると思われますが、日本ではまだ使用できるバイオシミラーの種類も限られています。今後、さまざまな種類のバイオシミラーが登場することで、自己負担額を軽減できる患者さんが増え、さらには医療保険財政の改善に貢献していくことを期待しています。



to understand BIOSIMILARS

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号
<https://www.nipro.co.jp/>

2023年11月作成(GT)
ペグフィルグラスチムBS 101 (2311)
[審2311136906]