

バイオ医薬品・バイオシミラーを 正しく理解していただくために (医療関係者向け)

平成31年2月 厚生労働省医政局経済課

バイオ医薬品とは

バイオ医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品）は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術等を応用し、生物が持つ**タンパク質（ホルモン、酵素、抗体等）**を作る力を利用して製造される医薬品です。元々は、体内で不足する生理活性タンパク質を補う目的で開発が始まりましたが、近年では、標的分子への特異性が高く難治性疾患（がん、血液疾患、自己免疫疾患等）にも優れた治療効果を示す、**抗体医薬品**の開発が進んでいます。

ホルモン、サイトカイン、酵素等

主に足りない生理活性タンパク質を
補う働き（補充療法）

例) インスリン ▶ 糖尿病
 血液凝固因子 ▶ 血友病
 エリスロポエチン ▶ 腎性貧血
 リソソーム酵素 ▶ リソソーム酵素欠乏症

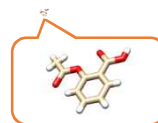
抗体類

主に疾患に関連する分子の機能を
阻害する働き（抗体医薬品等）

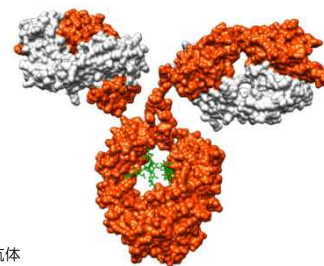
例) 抗TNF抗体 ▶ 関節リウマチ
 抗HER2抗体 ▶ 乳がん
 抗PD-1抗体 ▶ 肺がん

バイオ医薬品の製造・品質管理

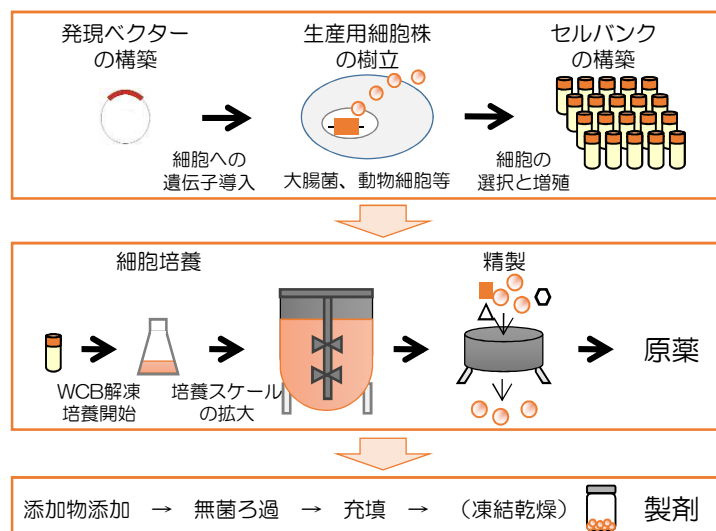
バイオ医薬品の有効成分であるタンパク質は、低分子化合物と比較すると、不安定な高分子物質であり、**不均一性**を有する等、分子構造も複雑です（右図）。また、細胞のタンパク質合成能を用いて生産されるため、培養条件等の僅かな違いが分子構造に影響を与え、糖鎖等の翻訳後修飾構造等に違いが生じる場合があります。



（左）アスピリン （右）抗体



（資料提供）国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部



（出所）石井明子「バイオ医薬品の製造技術」（西島正弘・川崎ナナ編『バイオ医薬品』（株式会社同友、第1版、2013年））p.22より作成

バイオ医薬品は、左図のような流れで製造されます。バイオ医薬品の製造に当たっては、**意図した臨床上の有効性・安全性が確保されるよう、適切な品質管理手法を構築**することが重要であり、その基礎となる品質特性解析は、幅広く行う必要があります。

品質特性のうち、有効性・安全性に影響を与える可能性のあるものについては、目標となる範囲に収まるよう、原材料管理、工程パラメータ管理、工程内試験、規格及び試験方法等、様々な管理方法を組み合わせ、総合的に最終製品の品質を保証できるように、品質管理手法が構築されます。

バイオ医薬品の安全性

バイオ医薬品は、標的分子への特異性が高いことや、代謝によってアミノ酸に分解されることから、標的分子を介さない有害反応は出にくいとされています。一方で、**免疫原性**（※1）に起因する有害反応や**Infusion reaction**（※2）等の有害反応も報告されています。

主な有害反応のタイプ		例
有効成分の作用に起因する有害反応	有効成分の過剰な薬理作用に起因	t-PAによる出血傾向 インスリンによる低血糖
	有効成分が複数の薬理作用を持つことに起因	インターフェロンによる発熱
	標的分子が複数の生理機能を持つことに起因	抗TNF抗体による結核再燃 抗EGFR抗体による皮膚障害
その他の有害反応	免疫原性に起因	エリスロポエチン製剤による赤芽球癆
	不純物等に対するアレルギー反応	糖鎖 α -gal と IgE との反応 宿主細胞由来タンパク質によるアレルギー
	感染性因子混入	ウイルス、プリオン等の伝播（実例なし）

※1 免疫原性 バイオ医薬品が抗原として作用し、患者の体内で抗体（抗薬物抗体）産生が誘導される場合があります。この性質を免疫原性と呼びます。抗薬物抗体が誘導されても、有効性や安全性に影響しない場合がありますが、活性を打ち消す中和抗体が誘導されると治療効果が低下します。また、抗薬物抗体が患者自身の内在性因子にも作用して、重篤な有害反応（赤芽球癆等）が発生した事例もあります。

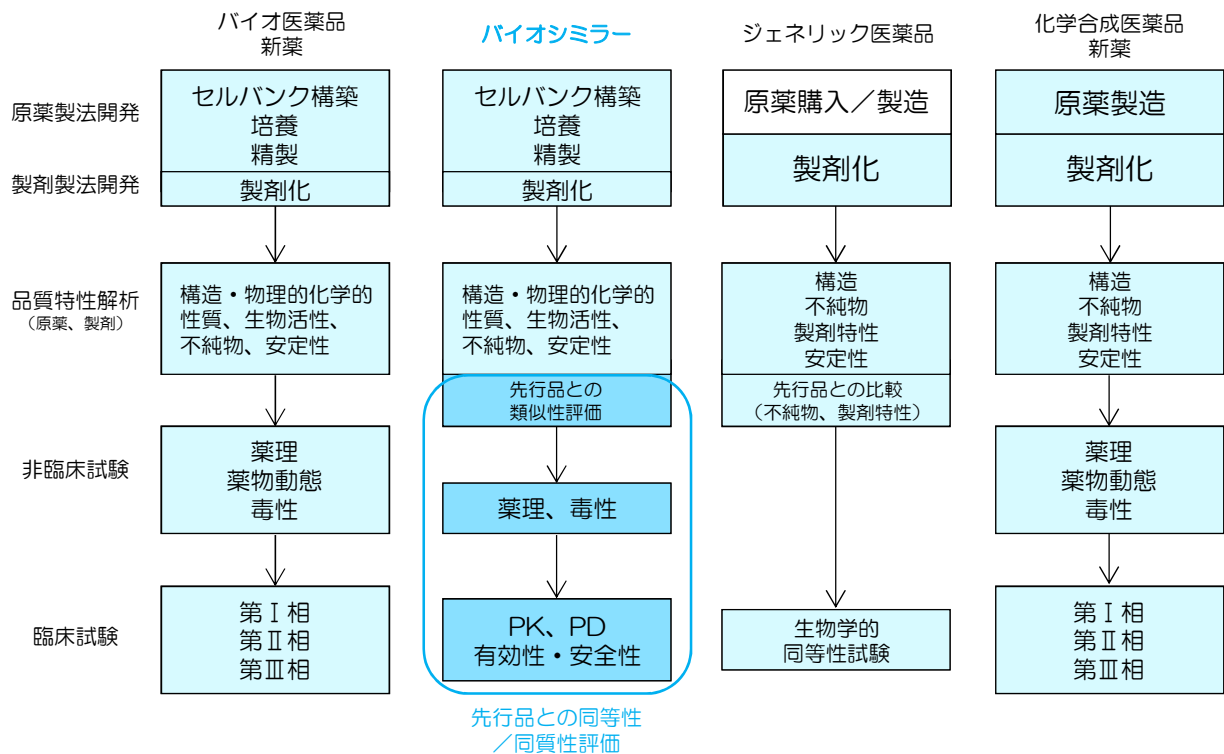
※2 Infusion reaction（急性輸注反応） 医薬品の点滴投与時～24時間以内に生じる急性の過敏性反応を総称したものです。発症機序は明確になっておらず、症状の多くは頭痛や悪心、発熱等ですが、まれに呼吸困難や血圧低下等に至ることがあり、死亡例も報告されています。Infusion reactionの予防のために、ステロイド薬や抗ヒスタミン薬等の前投与や、点滴速度の調節等の対策がとられることがあります。また、投与終了後暫くは、患者の状態を慎重に観察する必要があります。

（出所）一般社団法人くすりの適正使用協議会『これだけは知っておきたいバイオ医薬品』（https://www.rad-ar.or.jp/bio/pdf/whats_bio_pro.pdf）p.9より作成

バイオシミラーとは

バイオシミラー（バイオ後続品）は、国内で既に承認・販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）の特許期間・再審査期間満了後に、異なるメーカーから販売される、先行バイオ医薬品と**同等／同質**の製品です。薬価は原則として先行バイオ医薬品の**70%**に設定されるため、患者アクセスの向上や医療費の軽減につながることが期待されています。また、保険診療上は、後発医薬品として後発医薬品使用体制加算等の対象となります。

一方で、バイオシミラーは、薬事承認上は新薬ともジェネリック医薬品とも異なる取扱いを受けます。ジェネリック医薬品は、品質特性解析による先発医薬品との有効成分の同一性の確認と、生物学的同等性試験による血中濃度推移に関する評価が行われますが、バイオシミラーは、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、先行バイオ医薬品との有効成分の同一性の検証が困難です。そのため、品質特性解析によって品質特性に高い類似性を持つことを十分に検証した上で、さらに非臨床・臨床試験によって、**先行バイオ医薬品と同じ効能・効果、用法・用量で使える（＝同等／同質である）**ことを検証することとしています。



(出所) 石井明子・原園景・川崎ナナ「バイオ後続品の開発と品質評価」(川西徹監修・川崎ナナ監著『有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略』(関じほう、第1版、2015年)) p.185を転載

バイオシミラーの製造販売後のリスク管理

バイオシミラーは、免疫原性を有する等、ジェネリック医薬品と異なる点もあります。そのような違いにより生じるおそれのあるリスクを適切に管理するために、承認申請時に「**医薬品リスク管理計画**」(**RMP**)の策定が求められています。RMPは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページで公表され、重要な特定されたリスク、潜在的リスク、不足情報等を閲覧することができます。

国はバイオシミラーを製造販売する企業に対して、このRMPに従い、日常診療下における安全性等について、製造販売後もモニタリングを行う等、必要な対策を講ずるよう求めています。

ジェネリック医薬品とバイオシミラーの比較

ジェネリック医薬品とバイオシミラーを比較すると、下表のようにまとめることができます。ジェネリック医薬品では、原薬製造業者から原薬を調達し、その品質を確認した上で独自に製剤化が行われる場合が多いため、製剤特性の評価が重要となります。一方、バイオシミラーでは、原薬の製造方法が最終製品の品質に大きく影響するため、**原薬の開発**に重点が置かれています。

項目	ジェネリック医薬品	バイオシミラー
先発／先行医薬品	化学合成医薬品	バイオ医薬品
後発／後続医薬品に求められる条件	先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一の用法・用量で、同一の効能・効果を示す	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
先発／先行医薬品との有効成分（品質特性）の比較	同一であること	同等性／同質性（類似性）
剤形	多様	注射剤
製法開発における重要ポイント	主に製剤	主に原薬
臨床試験	（使用時に水溶液である静脈注射用製剤以外について、）基本的に生物学的同等性試験による評価が必要	先行バイオ医薬品との同等性／同質性を評価する試験が必要
製造販売後調査	原則として実施しない	原則として実施する

バイオ医薬品・バイオシミラーをより詳しく知りたい方は以下もご覧ください

■厚生労働省 バイオ医薬品・バイオシミラー講習会ページ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html
（医療関係者向け・患者向け講習会資料等）

■国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

<http://www.nihs.go.jp/dbcb/>
（バイオ医薬品・バイオシミラーに関する研究成果等）

■独立行政法人医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp>
（バイオ医薬品に関する規制・安全情報、審査報告書、RMP等）

■日本製薬工業協会

<http://www.jpma.or.jp>
（バイオ医薬品・バイオシミラーの紹介等）

■バイオシミラー協議会

<https://www.biosimilar.jp>
（バイオシミラーの紹介等）

■一般社団法人くすりの適正使用協議会

<http://www.rad-ar.or.jp>
（医療関係者向け・患者向け説明資材等）

※個別の製品の情報は、各メーカーにお問い合わせください。