



# バイオシミラーとは

## Biosimilar

バイオ医薬品の特徴

バイオシミラーの特徴

バイオシミラーの開発から承認まで

バイオシミラーQ&A

### バイオシミラーの定義

- 既に国内で新薬として承認され、特許期間が満了した先行バイオ医薬品の後続品である
- 先行バイオ医薬品とは異なる製造販売業者が開発する
- 先行バイオ医薬品と同等/同質の品質・安全性・有効性を有する

監修

京都大学医学部附属病院

次世代医療・iPS細胞治療研究センター (Ki-CONNECT) 教授

中島 貴子 先生

# バイオ医薬品の特徴

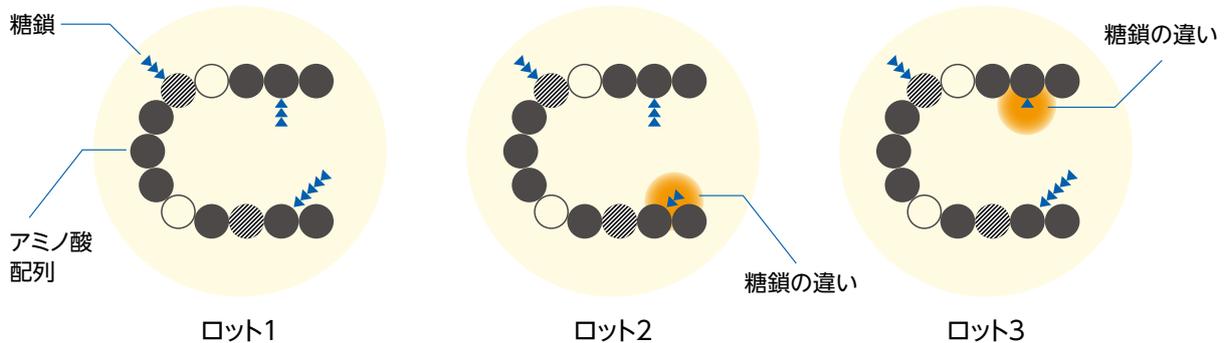
## バイオ医薬品は低分子医薬品とは異なります

バイオ医薬品とは、遺伝子組み換え技術や細胞培養技術などのバイオテクノロジーを駆使して製造された、タンパク質性医薬品(抗体薬等)です。これらは、化学合成の低分子医薬品と比べて分子量が大きく、構造が複雑です。バイオ医薬品は、標的となる分子に作用し、多くの慢性及び急性疾患に特異性の高い治療をもたらしました。低分子医薬品では改善の見られなかった疾患の治療にも効果があるものもあり、医療の発展や治療成績の向上に寄与する医薬品です。

## バイオ医薬品は多様性のある分子の集合体です

バイオ医薬品には分子多様性が存在します。例えば、宿主細胞が同一であっても培養条件など様々な要因によりわずかな違いが生じ、その違いはロット間や製造工程変更前後でも異なることが知られています。そのため、バイオ医薬品の製造は、このわずかな違いが多様性の範囲に収まり、アミノ酸配列とタンパク質の薬理活性が同じになるよう、厳密に管理されています。バイオ医薬品は、このような多様性を有する分子が集まった製剤です。

### バイオ医薬品のロット間の多様性



© European Medicines Agency, 2019.  
European Medicines Agency: Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf), 9/2020.

## バイオ医薬品は同等性/同質性を評価します

バイオ医薬品は開発時や承認取得後において製造工程を変更することがあります。このような製造環境の変化は、バイオ医薬品の多様性に何らかの影響を及ぼす可能性があるため、製造工程変更前後の製剤の同等性/同質性をICH-Q5E\*の基準によって、最終製品の安全性や有効性に影響を及ぼさないことを確認します。

\*生物医薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなる同等性/同質性評価について(ICH-Q5E). 薬食審査発第0426001号(平成17年4月26日)

### バイオ医薬品の製造工程変更



# バイオシミラーの特徴

## 国民医療費の削減に貢献するバイオ医薬品です

国民医療費は高齢化、疾病構造の変化、医療の高度化などにより、年々増加しています。

バイオシミラーは先行バイオ医薬品より安い(原則70%)ため、国民医療費の削減や患者さんの自己負担額の軽減に貢献することが期待されています。

※高額療養費制度の適用の有無や内容、その他の制度の適用等により、自己負担額は患者さんごとに異なります。

### 国民医療費年次推移グラフ



平成29年度国民医療費の概況「国民医療費・対国内総生産・対国民所得比率の年次推移」(厚生労働省)  
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/17/index.html>)を加工して作図

## 先行バイオ医薬品との同等性/同質性を検証します

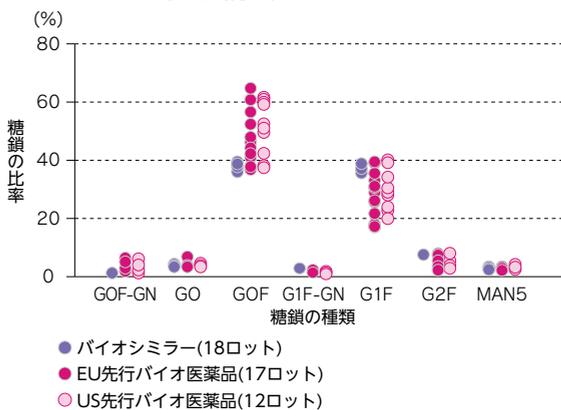
抗体製剤のバイオシミラーは、アミノ酸配列と主な糖鎖の種類は先行バイオ医薬品と同一ですが、分子多様性の影響でわずかに異なる部分があります。

そのため、バイオシミラーはICH-Q5Eガイドラインのコンセプトに基づいて、先行バイオ医薬品と品質・安全性・有効性が比較されます。多数の試験項目で品質特性解析と品質評価を行い、さらに非臨床・臨床試験を実施して、先行バイオ医薬品との同等性/同質性が検証されます。

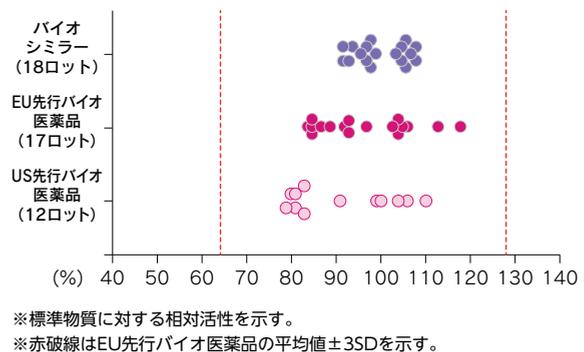
### バイオシミラーの同等性評価



### 糖鎖構成比のイメージ図



### 薬理活性相対値の分散イメージ図



※標準物質に対する相対活性を示す。  
※赤破線はEU先行バイオ医薬品の平均値±3SDを示す。

日本化薬株式会社 社内資料

バイオシミラーは

承認の範囲内で、オリジナルとなる先行バイオ医薬品と臨床的に同様の用法・用量で使うことのできるバイオ医薬品です

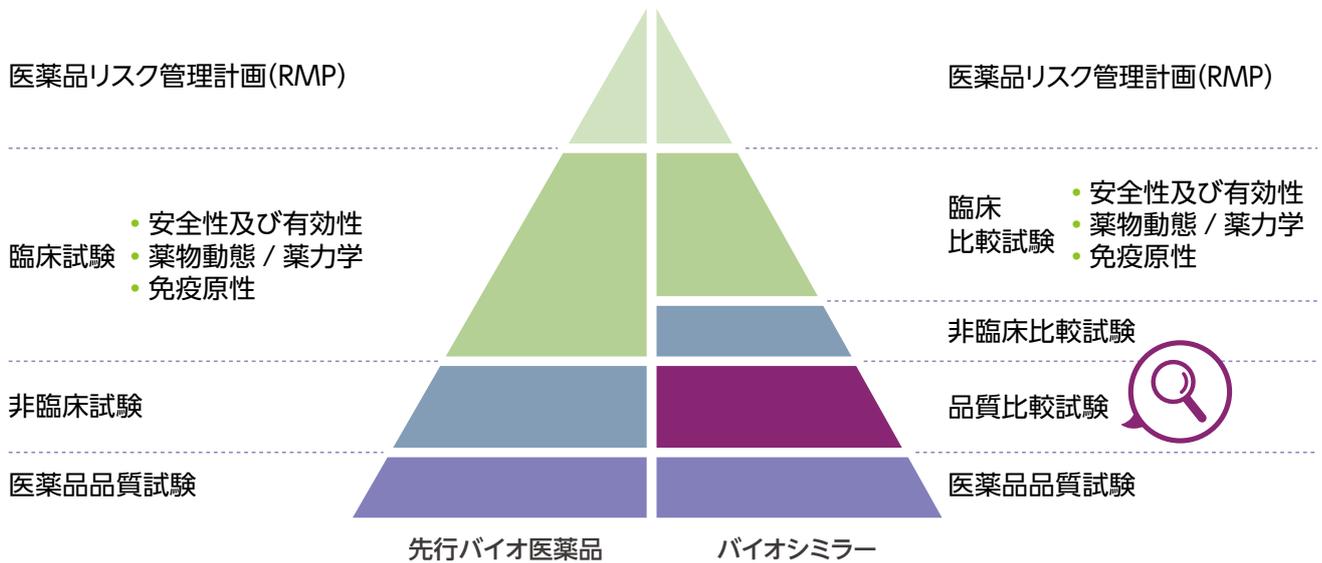
## バイオシミラーの開発

日本では、欧州とほぼ同様の考え方でバイオシミラーの開発が行われます。下図に、欧州のバイオシミラーの承認に必要なデータを示します。

バイオシミラーの開発は原則として、

- 1 原薬及び製剤の製造方法を開発する
  - 2 先行バイオ医薬品と同様の品質特性解析を行い、構造、生物活性などの品質特性を明らかにしたうえで、先行バイオ医薬品との品質比較試験により品質特性が高い類似性をもつことを示す
  - 3 非臨床試験により、薬効・薬理作用(結合親和性等)と毒性に関して同等/同質であることを示す
  - 4 臨床試験により、先行バイオ医薬品と有効性が同等で、安全性が認容可能であることを示す
- という順で行われ、先行バイオ医薬品との同等性/同質性が担保され承認されます。

### 先行バイオ医薬品とバイオシミラーの承認に必要なデータの比較



© European Medicines Agency, 2019.

European Medicines Agency: Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf), 9/2020.



### バイオ医薬品の主な品質比較項目

先行バイオ医薬品の製造工程変更に必要な  
品質比較項目

バイオシミラーの同等性評価に必要な  
品質比較項目

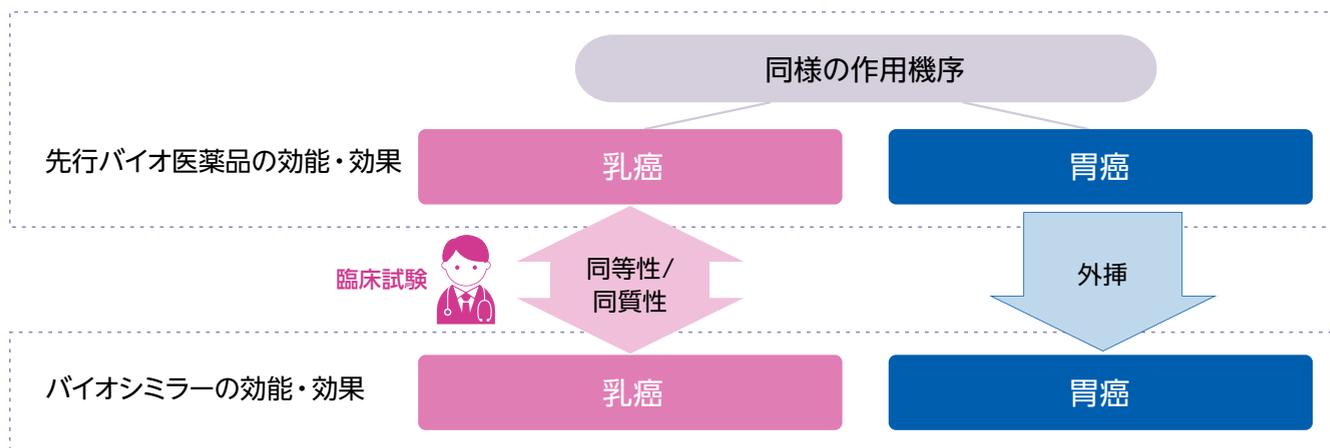
<b>構造</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● アミノ酸配列</li> <li>● アミノ酸組成</li> <li>● N/C末端アミノ酸配列</li> <li>● ペプチドマップ</li> <li>● スルフヒドリル基、ジスルフィド結合</li> <li>● 糖組成</li> <li>● 糖鎖構造</li> </ul>	<b>物理的・化学的性質</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 分子量</li> <li>● アイソフォーム</li> <li>● 電気泳動</li> <li>● HPLC</li> <li>● 分光学的性質</li> </ul>	<b>生物活性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 動物を用いたバイオアッセイ</li> <li>● 細胞を用いたバイオアッセイ</li> </ul>	<b>純度、不純物</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ELISA</li> <li>● HPLC</li> <li>● 電気泳動</li> </ul>
		<b>免疫化学的性質</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● イムノアッセイ (ELISA, ECL)</li> <li>● ウェスタンブロットティング</li> <li>● 表面プラズモン共鳴</li> </ul>	
<b>混入汚染物質</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ウイルス試験</li> <li>● マイコプラズマ否定試験</li> <li>● 無菌試験</li> <li>● 微生物限度試験</li> </ul>			

## 効能・効果の外挿

バイオシミラーは、臨床試験が実施された疾患と異なる疾患でも、薬理的に同様の作用が期待されることが説明できれば、適応が認められる場合があります。これは「効能・効果の外挿」と呼ばれます。

例えば、トラスツマブBS「NK」は、HER2過剰発現が確認された乳癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で先行バイオ医薬品との同等性/同質性が検証され、薬理的に同様の作用が期待できる胃癌への適応が認められました。

効能・効果の外挿 例：トラスツマブ BS「NK」

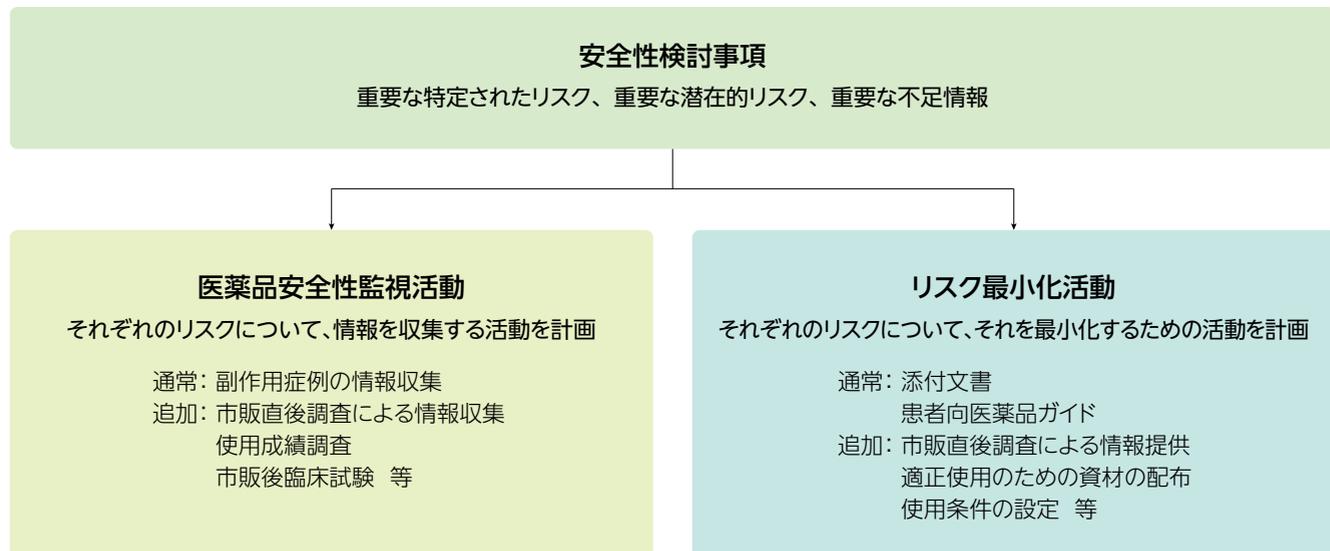


※特許期間中や再審査期間中など、外挿が可能であっても承認と同時に適応が認められない場合があります。

## 製造販売後のリスク管理

バイオシミラーは先行バイオ医薬品と同様、医薬品の安全性を確保するため、「医薬品リスク管理計画(RMP)」策定が義務付けられており、製造販売後調査を含むモニタリングが行われます。日常診療下における長期使用の安全性などについて、製造販売後もしっかり監視するシステムが要求されます。

### 医薬品リスク管理計画(RMP)



# バイオシミラーQ&A



**Q** バイオシミラーは先行バイオ医薬品と違うもの？

**A** バイオシミラーは先行バイオ医薬品とアミノ酸配列は同一ですが、糖鎖の構成比などはわずかに異なります。しかし、多数の試験を行い先行バイオ医薬品と同等性/同質性が検証されているため、承認された範囲内で臨床的には同様に使えます。

**Q** バイオシミラー開発における臨床試験とはどのようなもの？

**A** 例えば、先行バイオ医薬品を比較対照として、安全性・有効性・薬物動態等から同等性を検証する試験です。

**Q** 先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えは可能？

**A** 先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えが認められています。ただし、製造販売後調査の期間は、副作用等のトレーサビリティ(追跡管理)確保のため、一連の治療期間内に、調剤薬局で代替処方を行ったり、意味なく交互に切り替える混用を避ける必要があります。同一治療期間(1クール)内では同一製品を使用するようにしてください。

**Q** 臨床試験を実施していない疾患にも適応が認められる？

**A** 臨床試験が実施された疾患とは異なる疾患であっても、先行バイオ医薬品で承認されている効能・効果や用法・用量について、薬理的に同様の作用が期待できることを説明できれば、バイオシミラーにも適応が認められる場合があります。

**Q** バイオシミラーの安全性対策はどのように実施される？

**A** 副作用や免疫原性などの安全性は、開発段階の臨床試験だけでなく、製造販売後も長期に渡って評価していきます。

