



バイオ医薬品とバイオシミラー（バイオ後続品）に関するQ&A

1. バイオテクノロジーとは、そしてバイオ医薬品の役割とはどのようなものでしょうか？

バイオテクノロジーとは、製品やサービスを生み出すために生物やその一部による修飾を用いた一連の方法やプロセスです。1970年代のいわゆる”組換えDNA技術”の発展・展開により、”分子レベル”でのバイオテクノロジーという新たな時代が幕を開け、様々な分野で知識革命を引き起こしました。組換えDNA技術により、実験室で治療用タンパク質を作製する際に、生物学的システム中のDNA操作を短時間でできるようになりました。今日のバイオ医薬品は、主にこのような組換えDNA技術を用いて製造されています。この事は、生物の遺伝子を再プログラム化することにより、目的のタンパク質を生産することを意味しています。組換えDNA技術の事例として、インスリンがあげられます。インスリンが必要な糖尿病患者は、長年に渡り動物の膵臓から抽出したインスリンを使用していました。1982年、組換えDNA技術を用いて大腸菌でのヒトインスリンが初めて製造されました。組み換え型ヒトインスリンは動物から抽出したインスリンと比べて高品質で、かつ糖尿病患者の需要を満たす十分な量を製造することができます。

2. バイオ医薬品¹とはどのようなもので、化学合成された低分子医薬品とどのように違うのでしょうか？

バイオ医薬品とは、有効成分が成長ホルモン、インスリン、抗体などのタンパク質由来の医薬品で、細胞、酵母、細菌などの生物から産生されます。それらは、化学合成の低分子医薬品に比べて大きくて複雑であり、その特性や性質は産生する生物の種類や製造工程自体に大きく依存しています。この複雑性がバイオ医薬品の完全な特性解析を難しくしています。一方、化学合成の低分子医薬品は、段階的な化学合成の工程を経て生産されます。また、バイオ医薬品と比べて低分子であり、構造的に単純な化学物質です。

3. バイオ医薬品はどのように製造されるのでしょうか？

¹ バイオ医薬品は、biologics、biological medicine、biopharmaceuticalsなどとも呼ばれる。



バイオ医薬品は生物を用いて製造されます。通常、細菌や動物細胞などの生体の中で目的とするタンパク質を産生させます。バイオ医薬品の特性は製造プロセスの状態に依存するところが大きく、しばしば「プロセスが製品」と喩えられます。事実、製造プロセスにおける小さな変更でも、最終製品の違いにつながる可能性があります。従って、バイオ医薬品の製造プロセスは、十分にデザインされ、頑強で、信頼性があり、十分に制御されたプロセスが必要となります。GMP（医薬品適正製造基準）、バリデーション、明確な仕様書は、長期間に渡って安全性と有効性を保証するために極めて重要となります：バイオ医薬品の製造過程にはおよそ250の工程内試験が実施されています²。つまり製造プロセス自体が、製品固有の特徴を規定するといえます。

4. バイオ医薬品はどのような疾病のとき治療に使われるのでしょうか？

バイオ医薬品は、癌や糖尿病など一般的な疾患のみならず、稀な病気に対しても使用され、世界中で3億5千万人の患者さんに恩恵を与えています³。化学合成された低分子医薬品では治療が困難であったいくつかの症状に対して、バイオ医薬品の有効性が明らかになってきています。過去30年以上にわたって、バイオ医薬品による医療上の進展は、癌、糖尿病、C型肝炎、慢性腎不全などの複雑な慢性疾患の治療や、血友病、ファブリー病、発育不全、多発性硬化症、クローン病などの希少疾患の治療に見ることができず。

5. バイオ医薬品は実際にどのように作用するのでしょうか？

バイオ医薬品は、患者の体内で、タンパク質—タンパク質、細胞—細胞の複雑な相互作用を妨げたり、促進したり、または置き換わって作用するように設計された大きな分子です。糖尿病の場合、組換えDNA技術によって生産されたヒトインスリンは、世界で初めてバイオテクノロジーで製造された医薬品であり、患者に不足しているタンパク質（インスリン）を補充します。バイオ医薬品はヒトの体内で起こっている疾病に関する生物学の非常に深い理解に基づいて開発されており、疾病の特異的要因を標的としたり、疾患の症状を和らげることができます。一方、化学合成された低分子医薬品は、一般的に疾病要因への標的性は低く、作用メカニズムもそれほど複雑ではありません。

6. バイオ医薬品の品質、安全性、有効性はどのように評価されるのでしょうか？

² バイオ医薬品に関する欧州バイオ産業協会手引書：バイオシミラー特集

http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf

³ バイオ医薬品に関する欧州バイオ産業協会手引書：バイオシミラー特集

http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf



全ての医薬品は製品ライフサイクルにおいて、品質、安全性、有効性を証明・評価・モニタリングすることは重要です。規制当局からは、承認前および承認後も、これら事項についての評価を要求されます。企業もまた、品質、安全性、有効性が保証された医薬品だけが市場で使用されるよう、SOP（標準作業手順書）とGMP（医薬品適正製造基準）の環境を整備しています。バイオ医薬品については、申請前段階で品質、安全性、有効性を証明するために、低分子医薬品ではないような、極めて最先端の機器や技術が必要となります。これはバイオ医薬品の複雑性、生産に必要なプロセス、好ましくない免疫反応の潜在リスクによるものです。臨床試験に参加する患者数は限られているため、市販後安全性調査（ファーマコビジランス体制の一環として）は、当局によって許可された医薬品のライフサイクルを通してリスク/ベネフィット評価を継続する基本的な手段であり、製造承認前には確認できなかった稀で重篤な有害事象を検出できる可能性があります。

ファーマコビジランス（医薬品安全性監視）体制は、製品の品質や使用方法やと処方様式の変化に関連する新たな安全性シグナルを検出することができます。世界保健機関（WHO）は各国のファーマコビジランス体制を”将来の公衆衛生領域において義務としてなすべき投資”と位置づけています⁴。しっかりしたファーマコビジランス体制の継続は、有害事象情報データの首尾一貫した正確な取得、統合、分析に依存します⁵。そのような強力な基盤がないと、重要な安全性シグナルは隠され、混乱し、希釈されるでしょう。この強力なシステムの必要性は全ての薬に共通して当てはまりますが、バイオ医薬品においては特に重要です⁶。

7. バイオシミラーとはどのようなものなのでしょうか？ そして化学合成された低分子ジェネリックとはどう違うのでしょうか？

バイオシミラー（バイオ後続品）は、既に認可された先発バイオ医薬品と、直接（あるいは1対1）比較により品質特性、有効性、安全性の観点から類似性を示すことにより、先発品と類似した製品と定義されています⁷。

従って、バイオシミラーは先発バイオ医薬品（対照医薬品）と似ているが同一ではありません。バイオ医薬品の複雑な分子構造と特有な製造プロセスのため、バイオシミラ

⁴世界保健機関(2006)公衆衛生プログラムにおける薬剤の安全性：必須の手段であるファーマコビジランス

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf

⁵世界保健機関が作成したファーマコビジランス体制のガイドラインについては下記リンク先を参照

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf

⁶Giezen et al. (2008) Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. JAMA; 300(16): 1887

⁷類似バイオ医薬品（SBPs）の評価のための世界保健機関ガイドライン、バイオシミラーは”品質、安全性、有効性の観点から、認可を受けた対照バイオ医薬品に類似している”



ーが先発品の完全なコピーとなることは不可能です。このことは、化学合成された低分子のジェネリック医薬品では当てはまらず、これらは、先発低分子医薬品と同一であると証明できる単一の構造を有する安定した分子であり、先発薬の有効成分（API）と全く同一な成分が含まれています。バイオシミラーは、類似バイオ医薬品（similar biotherapeutic products）、バイオ後続品（follow-on biologics、subsequent entry biologics）とも呼ばれています。

8. バイオシミラー候補品が、先発バイオ医薬品と類似しているかどうかの評価はどのように可能でしょうか？

バイオ医薬品の複雑な性質のために、バイオシミラーには低分子ジェネリックとは異なる規制審査プロセスが必要です。低分子ジェネリックの規制審査プロセスはかなり単純で複雑ではありません。先発品の有効成分（API）と同一であることと、先発品との生物学的同等性が証明されることだけが要求されます。このアプローチはバイオシミラーの類似性を証明する場合には不適切です。バイオシミラーが承認されるためには、品質、効果、安全性に関して対照バイオ医薬品(Reference Biotherapeutic Product, RBP)との高い類似性が、すなわち、それらの試験パラメーターに意味ある相違がないことを証明することが必須となります。この評価は段階的な試験で進められ、試験の主な目的はバイオシミラーの類似性を証明することです。これら試験は、バイオシミラー候補とRBPとの品質特性の比較試験から始められます。品質レベルで高い類似性が証明されれば、安全性（免疫原性を含む）と有効性のプロファイルに意味のある違いがないことを確認するため、非臨床及び臨床においてバイオシミラーとRBPの比較試験を継続します。これらの評価によって、二つの薬剤は同等/同質な臨床プロファイルを患者にもたすことができます。

9. バイオシミラーと先発バイオ医薬品の製造プロセスに違いはあるのでしょうか？

バイオ医薬品の生産は複雑でわずかな変化でも影響を受けやすい特徴があります。バイオシミラー候補の製造業者は、先発品メーカーの開発と製造のデータにアクセスできないため、先発バイオ医薬品を製造するために使用される製造プロセスとは異なるプロセス（異なる細胞株、原材料、装置、プロセス、プロセス管理）を利用することになります。バイオシミラーの製造業者は、適切な管理の下で、独自のプロセスおよびその製造方法を確立する必要があります。同じ科学的原理に基づいているにもかかわらず、RBPと開発されるバイオシミラー候補間の類似性を証明するためには、すでに承認された製品の製造プロセスの変更前/変更後の同等性試験よりも、より広範かつ包括的なデータが必要になります。



10. 類似バイオ医薬品（SBP）の規制の流れはどのようなものでしょうか？

患者の安全性を担保するためには科学に基づく医薬品の規制基準が必須です。バイオ医薬品の複雑な性質のため、類似バイオ医薬品には低分子ジェネリックとは異なる規制基準が要求されます。この規制基準には、対照となる先発バイオ医薬品との品質、安全性、有効性の観点での高い類似性を示すために、完全な分析的特性づけと品質試験に加え、非臨床試験と臨床試験が必要とされます。

科学的に厳密なバイオシミラーの規制審査プロセスは、バイオシミラーと先発バイオ医薬品との間で品質、安全性、有効性に関して意味のある臨床的差異がないことを保証しなければなりません。こうすることにより、バイオシミラーが先発バイオ医薬品と同等の臨床結果を生み出すことが期待されるのです。2005年に欧州医薬品庁（EMA）は類似バイオ医薬品の承認のための最初の規制の枠組みを施行しました⁸。加えて2009年にWHOは類似バイオ医薬品の開発と評価のための青写真として各国へ提供するためのガイドラインを策定しました⁹。WHOガイドラインに概説されている類似バイオ医薬品の最小限の基準は、品質、安全性、有効性の基準を保ちながら、専門の審査プロセスを促進するために開発されました。

11. 堅牢な科学に基づいたバイオシミラーの審査プロセスにおいて鍵となる考慮すべき事柄がどのようなものでしょうか？

- 化学的に合成された低分子ジェネリック医薬品とは区別される規制の枠組みを確立すること。
- バイオシミラーの開発者は、十分な申請書類に基づいて承認された適切なRBPを選択し、比較試験で使用する必要がある。
- 開発されるバイオシミラーとRBPについて、作用機序（わかる範囲で）、剤形、力価、および投与経路が同じであること。

⁸類似バイオ医薬品に関するEMAガイドライン(2005)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

⁹類似バイオ医薬品（SBP）の評価に関するWHOガイドライン(2009)

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf



- バイオシミラーの開発者は、徹底した比較分析試験を通じてバイオシミラーとRBPの物理化学的および生物学的特性の包括的な解釈を示すことが必要。
- バイオシミラーの開発者は、適切に計画された非臨床及び臨床試験を通じて安全性と有効性の観点から、バイオシミラー候補とRBPに高い類似性を確認することが必要。
- バイオシミラー候補の免疫原性については、RBPとの比較において、市販前での適切な評価（例えば、免疫原性イベントの種類や発生率の違いの検出を可能にするために適切な患者数を用いた試験）を行うとともに、市販後も適切な評価をすることが必要。
- 上市にあたっては、バイオシミラーの明確な処方、調剤、使用、およびファーマコビジランスを確実に実施するための体制を用意しなければならない（例えば、明確なラベリング、独自の識別名、患者と医師の教育、適切なファーマコビジランス計画）。

12. ひとつの適応症から他の適応症へ臨床データを外挿することの科学的妥当性について評価するときどのようなことを考慮すべきでしょうか？

バイオシミラーが、すでに先発品が承認を受けた一つの適応症の承認要件を満たしている場合、それにより自動的に異なる疾患へ臨床データを外挿することが適切であるとは考えられません。先発品における他の適応症への臨床データの外挿には、健全な科学的根拠が必要です。この根拠には以下についての適切な検討を必要とします。

- 作用機序は同一で、十分に理解されているという事実
- 比較臨床試験は、安全性、有効性および免疫原性の潜在的差異に最も感度の高い条件で行われているという事実
- 試験された適応症と未試験の適応症の間でリスク・ベネフィット・バランスの違い
- 同一適応疾患および適応疾患間での患者集団での違い

バイオシミラーの適応症の外挿を取り巻く複雑な問題は、バイオシミラーの類似性の試験とバイオシミラーの承認審査が、技術的、分析的な試験にまで簡略化できないこと



を意味しています。上記の原則に関する深い理解と検討、そして、それらの結果を特定の製品へどのように適用するかが外挿性を担保するためには必要です。外挿の正当性を評価する際に患者の安全性に対する潜在的なリスクを考慮しなくてはなりません。