

CO-U-ME(こうめ)

2024年10月

今月号の内容

○薬剤部 DIファーマ紙 No.158

「バイオ後続品について」

CO-U-MEは2011年より東名古屋病院の薬剤部・臨床検査科・診療放射線科・栄養管理室・リハビリテーション科・臨床工学室のメディカルメンバーによって作成している医療情報誌です！

毎月初めにタメになる情報を皆さんにたくさんお届けしています！



DI ファーマ紙 No.158

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますようお願い致します。

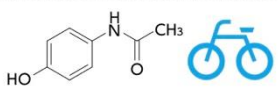



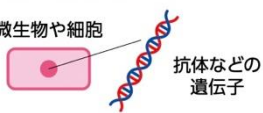
TOPICS バイオ後続品について

【はじめに】

今回のテーマはバイオ後続品（バイオシミラー）についてです。後発医薬品（ジェネリック医薬品）については世の中に浸透してきていますが、まだバイオ後続品の認知度は低いと思われます。バイオ後続品も後発医薬品と同様に、特許が切れた後に他の製薬会社が販売する医薬品ではありますが、バイオ後続品は少し特徴がありますので、詳しくお話をしていきます。

【バイオ医薬品について】

バイオ医薬品は、ホルモン製剤や抗体製剤といった分子量が非常に大きく複雑な構造を持っています。バイオ医薬品は、変化に敏感な微生物や動物細胞などを用いて作られており、これらの状態により生産物が変わってしまう可能性もあるため、厳密な製造工程の管理が求められます。

	一般的な医薬品	バイオ医薬品	
大きさ (分子量)	100~	約1万~(ホルモン等)	約10万~(抗体)
大きさ・複雑さ (イメージ)			
製造法 (イメージ)	化学合成 	微生物や細胞の中で合成  抗体などの遺伝子	
生産	安定	不安定(微生物や細胞の状態で生産物が変わり得る。)	

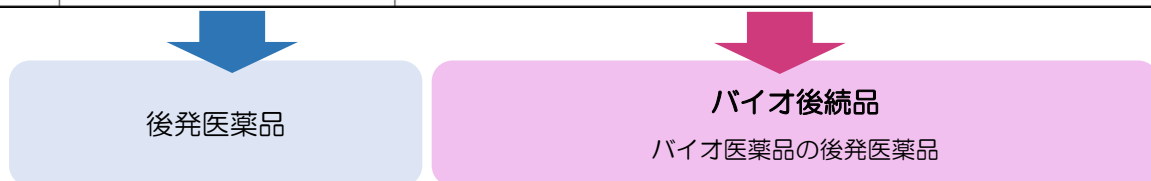


図 1：バイオ医薬品の特徴（日本バイオシミラー協議会 HP より引用）

【バイオ後続品の開発・評価方法について】

図1に示すように、バイオ医薬品の特許が切れて、異なる製造販売業者により開発される医薬品のことを「バイオ後続品」と言います。一般的な医薬品は分子サイズが小さいため、化学合成によって先行品と完全に同一である後発医薬品を製造することが可能です。

一方、バイオ医薬品は、分子サイズが大きく、構造が複雑であり、製造業者が異なることによる製造工程の違いの影響を受けやすく、先行品と完全な同一品を製造することは困難です。そのため、「バイオ後続品」は、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を証明するために、新薬に準ずる様々な試験（品質試験、薬理試験、毒性試験、臨床試験など）が必要とされます。様々な試験の結果、先行バイオ医薬品と品質、効き目や安全性が「同等」であることが検証された医薬品が「バイオ後続品」です。

表1に新薬、バイオ後続品、後発医薬品それぞれの承認申請にどのような資料が必要なのかを示しました。新薬の承認のためには様々な資料が必要です。一般的な後発医薬品においては「生物学的同等性試験」が行われます。生物学的同等性試験とは、試験の趣旨に同意した健常者に、先発医薬品と後発医薬品を同じ量だけ投与し、血中濃度の推移を比較するものです。なぜ、後発医薬品には生物学的同等性が求められるのでしょうか。後発医薬品は先発医薬品と同じ薬効成分を含んでいますが、後発医薬品メーカーはコーティングする成分などを先発医薬品と同じにする必要性はありません。先発品の欠点（味や舌触りなど）をコーティング剤などで改良したり、先発品より小さい錠剤にしたりすることができるのです。その工夫により、薬効成分が人体に効果を発揮するまでの効果が異なってしまうといけないので、生物学的同等性試験が必要になります。

一方で、バイオ医薬品はもともと同一の成分を作ることが困難な医薬品です。そのため、バイオ医薬品の申請においては、同一性ではなく、同等性や同質性を証明するための様々な資料が必要となります。

表1. 承認申請に必要な資料（参考文献2より抜粋）

承認申請資料		新有効成分含有医薬品	バイオ後続品	後発医薬品
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	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	○	○	×
ロ 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	○	○	○
ハ 安全性に関する資料	1 長期保存試験	○	○	×
	2 苛酷試験	○	△	×
	3 加速試験	○	△	○
ニ 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	○	×	×
ホ 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	△	△	×
ヘ 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	△	△	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×

先行バイオ医薬品とバイオ後続品は共に「臨床試験」の資料が必要です。非臨床試験は動物で薬の効果と安全性を確認する試験であり、この非臨床試験を経て、臨床試験において初めてヒトで薬の効果や安全性が確認されます。臨床試験には約3 - 7年を要します。先行バイオ医薬品に関しては成分の有用性の検証を目的とした複数の臨床試験が必要です。第1相試験では健康な成人に少量ずつ薬を投与して、安全性を調べます。第2相試験では対象の患者に対して病気を治す効果や、どのような効き方をするのか、副作用はどの程度かなどを調べます。第3相試験は対象患者に対して大規模な試験を行います。一方で、バイオ後続品に関しては、図2に示すように先行バイオ医薬品とは臨床試験までの流れが異なります。バイオ後続品は同一の成分を作ることが困難なので、品質でわずかな差が認められることがあります。このわずかな差があったとしても、臨床的に影響を及ぼさないことを確認するための臨床試験が行われ、差がないことが証明されるとバイオ後続品として承認されます。

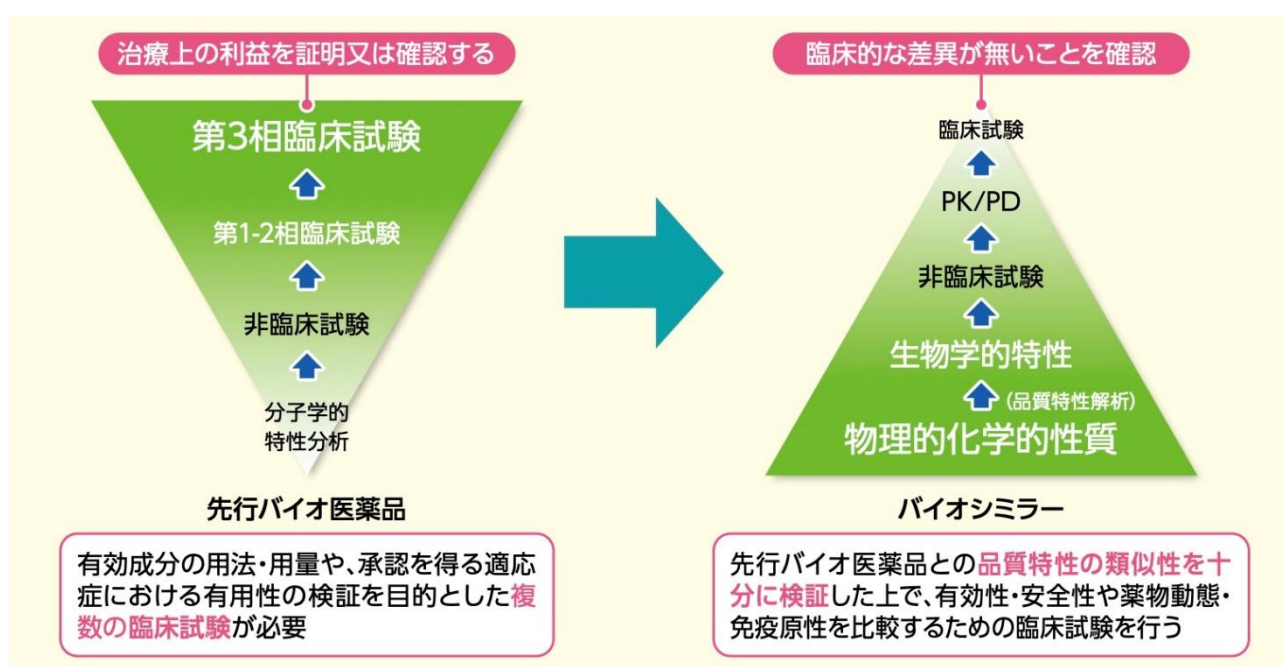


図2. バイオ後続品と先行バイオ医薬品の承認データ・臨床試験の位置付けの違い
(参考文献 1 より抜粋)

【バイオ医薬品の種類と特徴】

バイオ医薬品は遺伝子組み換え技術や細胞培養技術を用いて製造されたタンパク質を有効成分とする医薬品であり、酵素、ホルモン、サイトカイン、インターフェロン、抗体製剤などがあります。元々は、生体内で分泌されるタンパク質を医薬品にすることを目的に開発が進められました。現在では、がんや自己免疫疾患などに関連する分子と特異的に結合する抗体医薬品も多く開発されています。バイオ医薬品の有効成分であるタンパク質が胃や小腸の消化酵素により分解されるため、経口剤にすることが難しく、ほとんどが注射剤です。また、バイオ医薬品をはじめとするタンパク質製剤では温度、光や性質に影響を与える可能性があるため、多くのバイオ医薬品の保存条件は「凍結を避け冷所保存」、「2～8℃」、「遮光」となっているものが多いです。

200種類近くあるバイオ医薬品の中で、2024年1月現在、18成分のバイオ後続品が発売されています。そのうち東名古屋病院では6製剤を採用しています。(表2参照)

表 2. バイオ後続品一覧（東名古屋病院採用品のみ）

先行バイオ医薬品	薬効	バイオ後続品商品名
ランタス®	インスリン製剤	インスリン グラルギン BS 注「リリー」
ノボラピッド®	インスリン製剤	インスリン アスパルト BS 注「サノフィ」
フォルテオ®	骨粗鬆症治療剤	テリパラチド BS 皮下注「モチダ」
グラン®	G-CSF 製剤	フィルグラスチム BS 注「F」
ネスプ®	赤血球造血刺激因子製剤	ダルベポエチン アルファ BS 注「KKF」
レミケード®	抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体製剤	インフリキシマブ BS 点滴静注用「CTH」

バイオ後続品に関する Q & A

Q. バイオ後続品の商品名はどのように付けられているのでしょうか？

A. バイオ後続品の製品名は、先行バイオ医薬品の一般名（「遺伝子組換え」は除く）の末尾にバイオシミラーの略語である BS という言葉を付け、剤形、含量、「会社名」を付けます。1 つの先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品が 1 社しか発売されていない薬剤もありますが、多いものでは 4 社から発売されているバイオ後続品もあります。

Q. バイオ後続品の薬価はどのように決められているのでしょうか？

A. 一般的な後発医薬品の薬価は先発品の約 50% です。（後発品の銘柄が 10 を超える場合には 40% になります。）一方でバイオ後続品の薬価は先行バイオ医薬品の約 70% ですが、臨床試験の充実度に応じて 10% を上限に上乗せされる場合があります。

【おわりに】

バイオ後続品の中には抗がん剤もあり、抗がん剤は高額療養費の対象となることが多いため、実質自己負担は変わらないことがあります。しかし、骨粗鬆症治療薬のテリパラチド、インスリン製剤、抗リウマチ薬のバイオ後続品は患者さんの医療費負担の軽減につながると思われます。バイオ後続品に関する不安などがあれば薬剤師までお声がけください。

<文責 薬剤部>

参考文献

- 1) 日本バイオシミラー協議会 協議会案内パンフレット
https://www.biosimilar.jp/pdf/association_profile.pdf 2024.9.9
- 2) 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/finder/knowledge/whats_bio_pro.pdf 2024.9.9
- 3) 厚生労働省 令和6年度診療報酬改定の概要 令和6年3月5日版
<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/001238900.pdf> 2024.9.9
- 4) 厚生労働省 疑義解釈資料の送付について（その1） 令和4年3月31日
https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/shikoku/iryo_shido/000235070.pdf 2024.9.11

【副作用報告件数】9月 0件

【輸血副作用報告件数】7月 0件、8月 0件、9月 0件