

表2 日本で承認されている抗体医薬品およびFc融合蛋白質医薬品

抗体医薬品

製品承認年	製品名	一般名	標的分子	効能効果の概略	再審査期間	再審査期間終了
1991年	オルソクローン <sup>®</sup> OKT <sup>®</sup> 3注	ムロモナブ-CD3 CD3		腎移植後の急性拒絶反応	10年	2001年3月
2001年	ハーセプチン <sup>®</sup> 注射用	トラスツスマブ	HER2	HER2過剰発現転移性乳癌 HER2過剰発現乳癌における術後補助化学療法 HER2過剰発現進行・再発の胃癌	10年 (残余期間) (残余期間)	2011年4月 2011年4月 2011年4月
2001年	リツキシマン <sup>®</sup> 注	リツキシマブ	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫	10年	2011年6月
2002年	レミケード <sup>®</sup> 点滴静注用	インフリキシマブ	TNF- $\alpha$	クローン病 関節リウマチ	10年 5年10カ月	2012年1月 2009年5月
				関節リウマチ投与量増量・投与間隔短縮	4年	2013年7月
				ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	10年	2017年1月
				乾癬	4年	2014年1月
				強直性脊椎炎	10年	2020年4月
				潰瘍性大腸炎	1年7カ月	2012年1月
2002年	シムレクト <sup>®</sup> 静注用	バシリキシマブ	CD25	腎移植後の急性拒絶反応	10年	2012年1月
2002年	シナジス <sup>®</sup> 筋注用	バリビズマブ	RSV F protein	RSウイルス感染	8年	2010年1月
2005年	マイロターグ <sup>®</sup> 点滴静注用	ゲムツスマブ オゾガマイシン	CD33	CD33陽性の急性骨髄性白血病	10年	2015年7月
2005年	アクテムラ <sup>®</sup> 点滴静注用	トリシズマブ	IL-6R	キャッスルマン病 関節リウマチ 若年性突発性関節炎	10年 5年10カ月 5年10カ月	2015年4月 2014年2月 2014年2月
2007年	アバスタチン <sup>®</sup> 点滴静注用	ベバシズマブ	VEGF	結腸・直腸癌 非小細胞肺癌 乳癌	8年 (残余期間) (残余期間)	2015年4月 2015年4月 2015年4月
2008年	ゼヴァリン <sup>®</sup> イットリウム ( <sup>90</sup> Y) 静注用セット	イブリツモマブ チウキセタン	CD20	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫	10年	2018年1月
	ゼヴァリン <sup>®</sup> インジウム ( <sup>111</sup> In) 静注用セット	イブリツモマブ チウキセタン	CD20	イブリツモマブ チウキセタンの集積部位の確認	10年	2018年1月
2008年	アービタックス <sup>®</sup> 注射液	セツキシマブ	EGFR	EGFR陽性の結腸・直腸癌	8年	2016年7月
2008年	ヒュミラ <sup>®</sup> 皮下注	アダリムマブ	TNF- $\alpha$	関節リウマチ	8年	2016年4月
2009年	ゾレア <sup>®</sup> 皮下注用	オマリズマブ	IgE	気管支喘息	8年	2017年1月
2009年	ルセンティス <sup>®</sup> 硝子体内注射液	ラニビズマブ	VEGF-A	加齢黄斑変性症	10年	2019年1月
2010年	ベクティビックス <sup>®</sup> 点滴静注	パニツムマブ	EGFR	KRAS遺伝子野生型の結腸・直腸癌	8年	2018年4月
2010年	ソリリス <sup>®</sup> 点滴静注	エクリズマブ	C5	発作性夜間血色素尿症	10年	2020年4月
2011年	シンボニー <sup>®</sup> 皮下注	ゴリムマブ	TNF- $\alpha$	関節リウマチ	8年	2019年6月
2011年	ステラーラ <sup>®</sup> 皮下注	ウスチキスマブ	IL-12, IL-23 p40	乾癬	8年	2019年1月
2011年	イラリス <sup>®</sup> 皮下注用	カナキスマブ	IL-1 $\beta$	クリオピリン関連周期性症候群	10年	2021年9月
2012年	ランマーク <sup>®</sup> 皮下注	デノスマブ	RANKL	多発性骨髄腫/固形癌骨転移による骨病変	8年	2020年1月
2012年	ボテリジオ <sup>®</sup> 点滴静注	モガムリズマブ	CCR4	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫	10年	2022年3月

Fc融合蛋白質医薬品

製品承認年	製品名	一般名	標的分子	効能効果の概略	再審査期間	再審査期間終了
2005年	エンブレル <sup>®</sup> 皮下注用	エタネルセプト	TNF- $\alpha$ , LT $\alpha$	関節リウマチ 関節リウマチ用法・用量の追加 若年性突発性関節炎	8年 3年 4年	2013年1月 2013年1月 2013年7月
2010年	オレンシア <sup>®</sup> 点滴静注用	アバタセプト	CD80/CD86	関節リウマチ	8年	2018年7月
2011年	ロミブレート <sup>®</sup> 皮下注	ロミプロステム	TPOR	慢性突発性血小板減少性紫斑病	10年	2021年1月

表3 大型バイオ医薬品の特許満了時期

バイオ医薬品製品	一般名	特許期間満了		日本での関連製品
		欧州	米国	
Avastin <sup>®</sup>	bevacizumab	2022. 1. 12	2019. 2. 26	アバスタチン <sup>®</sup>
Herceptin <sup>®</sup>	trastuzumab	2014. 7. 28	2019. 6. 18	ハーセプチン <sup>®</sup>
Synagis <sup>®</sup>	palivizumab	2015. 8. 9	2015. 10. 20	シナジス <sup>®</sup>
Erbitux <sup>®</sup>	cetuximab	2014. 6. 29	2016. 2. 13	アービタックス <sup>®</sup>
Enbrel <sup>®</sup>	etanercept	2015. 2. 1	2028. 11. 22	エンブレル <sup>®</sup>
Humira <sup>®</sup>	adalimumab	2018. 4. 16	2016. 12. 31	ヒュミラ <sup>®</sup>
Remicade <sup>®</sup>	infliximab	2014. 8. 13	2018. 9. 4	レミケード <sup>®</sup>
Rituxan <sup>®</sup>	rituximab	2013. 11. 12	2016. 9. 22	リツキサン <sup>®</sup>
Aranesp <sup>®</sup>	darbepoetin alfa	2016. 7. 6	2024. 5. 15	ネスプ <sup>®</sup>
Epogen <sup>®</sup>	epoetin alfa	expired	2013. 8. 20	エスポー <sup>®</sup>
Neulasta <sup>®</sup>	pegfilgrastim	2017. 8. 21	2015. 10. 20	なし
Neupogen <sup>®</sup>	filgrastim	expired	2013. 12. 3	グラン <sup>®</sup>

GaBi Online より改変

バイオ医薬品の0.7倍の薬価が基本となると定められた。ただし、有効性等に関する臨床試験を実施した実績等を踏まえて10%までの上乗せが認められる可能性があるため、現在のルールであれば、先発医薬品の70~77%の薬価になる。抗体医薬品は開発コストが高いこと、1回の投与量が多いことから、患者の経済的負担は大きくなる傾向があり、関節リウマチやある種の癌では、年間薬剤費が数百万円単位となることがあるといわれている。抗体医薬品のバイオ後続品の普及は、患者にとっても、経済的負担軽減の一助になると期待されている。

文 献

- 1) バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針。薬食審査発第0304007号, 平成21年3月4日
- 2) バイオ後続品の承認申請について。薬食発第0304004号, 平成21年3月4日
- 3) バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について。薬食審査発第0304015号, 平成21年3月4日
- 4) 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。薬食審査発第0304011号, 平成21年3月4日
- 5) 「バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針」(案)に関する意見公募に対して寄せられた御意見について。厚生労働省医薬食品局審査管理課, 平成21年3月4日
- 6) 生物薬品 (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う同等性/同質性評価について。薬食審査発第0426001号, 平成17年4月26日

- 7) Lonberg N: Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol* 23: 1117-1125, 2005.
- 8) 我が国で承認されたバイオ医薬品 (国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部ホームページ) [http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved\\_biologicals.html](http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html)
- 9) Kishi H, Jin A, Ozawa T *et al.*: Screening of antigen-specific antibody-secreting cells. *Methods Mol Biol* 853: 141-150, 2012.
- 10) Jin A, Ozawa T, Tajiri K *et al.*: A rapid and efficient single-cell manipulation method for screening antigen-specific antibody-secreting cells from human peripheral blood. *Nat Med* 15: 1088-1092, 2009.
- 11) Matsumoto T, Yamada K, Noguchi K *et al.*: Isolation and characterization of novel human monoclonal antibodies possessing neutralizing ability against rabies virus. *Microbiol Immunol* 54: 673-683, 2010.
- 12) Beck A, Reichert JM: Therapeutic Fc-fusion proteins and peptides as successful alternatives to antibodies. *MAbs* 3: 415-416, 2011.
- 13) Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non-clinical and clinical issues. 30 May 2012, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)

## バイオ後続品

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

川崎 ナナ Nana KAWASAKI 石井 明子 Akiko ISHII

### はじめに

遺伝子組換えインスリン類やインターフェロン類に代表されるように、バイオ医薬品は様々な疾患において標準的治療薬として認められるようになってきた。また、リウマチやある種のがん治療などでも、新たな治療薬として抗体医薬品等への注目や期待は高まっており、新有効成分含有医薬品に占めるバイオ医薬品の割合は年々増加している。一方で、薬価が高いバイオ医薬品の普及は、患者への経済的負担の増大にもつながっており、マスコミ等でも報じられているように、社会的課題として考えられるようになってきた。そのなかで、1990年前後に開発された初期のバイオ医薬品の特許期間・再審査期間が終了し、低コストでの開発が期待できる「バイオ後続品/バイオシミラー」に世界的な注目が集まるようになった。バイオシミラーの製品化は欧州で先行したが、日本でも平成21年3月バイオ後続品に関する一連の通知が発出され、これまでに2製品が上市されている。本稿では、バイオ後続品について、新有効成分含有医薬品、ジェネリック/後発医薬品およびバイオシミラーとの違いを取り上げながら規制要件を整理するとともに、名称、薬価、および現在上市・申請されている製品について概説する。

### バイオ後続品とは

平成21年3月、厚生労働省医薬食品局長通知「バイオ後続品の承認申請について」が発出され、医薬品申請における新たな区分としてバイオ後続品が追加された(薬食発第0304004号)(表1)。これにより、バイオ後続品は「既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の医薬品」と定義され、新有効成分含有医薬品やジェネリック医薬品とは区分して取り扱われることとなった。さらに同日、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が通知され、我が国におけるバイオ後続品の定義、指針の適用範囲、およびバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保に関する考え方などが詳細に示された(薬食審査発第0304007号)(表1)<sup>1)</sup>。本通知では、前述の0304004号通知より具体的に、バイオ後続品とは、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(先行バイオ医薬品)と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」のことと定義されている<sup>2)</sup>。

表1 バイオ後続品に関する指針・通知

発出年月日および通知番号	内容
平成21年3月4日 薬食発第0304004号	バイオ後続品の承認申請について
平成21年3月4日 薬食審査発第0304007号	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針
平成21年3月4日 薬食審査発第0304015号	バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について
平成21年3月4日 薬食審査発第0304011号	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
平成21年3月4日 厚生労働省医薬食品局審査管理課	「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案)に関する意見公募に対して寄せられた御意見について
平成21年7月21日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について
平成22年3月31日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について

## 新有効成分含有医薬品との違い

新有効成分含有医薬品とは、既承認医薬品および日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品のことである。バイオ医薬品は、遺伝子組換え技術および細胞培養技術を応用して製造される医薬品であり、製造工程を特徴づける要素には、宿主・ベクター系、セルバンクシステム、培養・精製工程、製剤化工程がある。バイオ医薬品が新有効成分含有医薬品として申請承認される場合は、通常、特性解析（(1)構造・組成、(2)物理的・化学的性質、(3)生物学的性質、(4)免疫化学的性質、(5)不純物（目的物質由来不純物、宿主細胞や培養液などに由来する製造工程由来不純物、ウイルス等混入汚染物質など）、品質管理方法の構築、安定性評価、並びに非臨床・臨床試験による安全性・有効性の評価が要求される。現在、ホルモン、酵素、血液凝固因子、およびモノクローナル抗体等を中心に、剤形や容量違いを含めると100を超える品目が医療用医薬品として販売・使用されている<sup>3)</sup>。

バイオ後続品は、先行バイオ医薬品開発メーカーとは異なるメーカーにより、先行バイオ医薬品とは異なる宿主・ベクター、セルバンク、培養・精製工程、および製剤化工程が構築されて製造される。新有効成分開発と同様に、上述の(1)～(5)の特性解析を行ったうえで、さらに、参照品とする先行バイオ医薬品との品質の比較試験、非臨床試験（薬理作用の比較試験、毒性試験）、および臨床試験（臨床薬物動態（以下、PK）試験、薬力学（以下、PD）試験、PK/PD、有効性、安全性の比較試験）、により同等性/同質性を検証する。PD試験、PK試験、またはPK/PD試験により、目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。バイオ後続品の剤形と投与経路は、原則的に先行バイオ医薬品と同一である。製剤中の添加物などバイオ後続品の製剤処方については、有効性・安全性に影響がないことが確認されれば、先行バイオ医薬品と異なってもよい。品質管理手段としての規格および試験法、並びに保存条件と有効期間は、特性解析結果、並びに実保存期間・実保存条件での長期保存試験等に基づいて設定されるので、先行バイオ医薬品と同一とは限らない。

先行バイオ医薬品が日本薬局方収載品目であっても、各条規格とバイオ後続品の規格が一致しないことがある。また、先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であり、ほかの効能・効果においても薬理的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得しているほかの効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合がある。ただし、先行バイオ医薬品に含まれていない効能・効果でも、別途臨床試験を実施したうえで追加される可能性がある。

## ジェネリック医薬品との違い

ジェネリック/後発品医薬品とは、すでに承認されている医薬品と有効成分、投与経路、用法・用量、効能・効果が同一の医薬品のことであり、主に化学合成医薬品を対象としている。化学合成医薬品は、既存品との有効成分の同一性を理化学的手法等により、比較的容易に検証することができるからである。投与経路は先発医薬品と同一であるが、医療用の必要性および有用性があれば、先発医薬品が有していない剤形および規格違いが認められる。通常、特性解析結果から非臨床試験により毒性を評価すべき不純物が含まれないことが示され、また、生物学的同等性を示すことができれば、非臨床試験・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要とされない。生物起源由来医薬品のうち、ヘパリンや低分子ヘパリン製剤などの多糖類の後発品は、ジェネリック医薬品として扱われている。

バイオ後続品がジェネリック医薬品と大きく異なる点は、品質、安全性、有効性において、先行バイオ医薬品との同等性/同質性\*を検証することが求められる点である。バイオ医薬品の有効成分は、一般に、分子量が大きく構造が複雑で、かつ分子多様性が存在するために、先行品とバイオ後続品との間で同一性を検証することは容易ではなく、同等性/同質性の検証が要求される。同等性/同質性とは、必ずしも製品の品質特性が全く同じであることを意味するものではなく、製品間の類似性が高いこと、並びに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。理化学試験、生物活性試験、そして場合に

\*：同等性/同質性に関しては、生物薬品（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（平成17年4月26日 薬食審査発第0426001号<sup>4)</sup>）に詳しく記載されている。

よっては、非臨床試験データおよび臨床試験データを組み合わせることで判定される。

具体的には、品質面では、新有効成分含有医薬品開発と同程度以上の品質特性解析に加え、先行バイオ医薬品との比較試験が求められる。比較試験の対象は主に、糖タンパク質における糖鎖プロファイルや、目的物質関連物質および目的物質由来不純物のプロファイル、高次構造などである。非臨床試験としては、主に、薬理試験（*in vitro*もしくは*in vivo*での先行バイオ医薬品とバイオ後続品との直接比較）、および毒性試験（主に動物を用いた反復投与毒性試験）が実施される。一般に、品質比較試験および非臨床試験結果のみによって、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を検証することは困難であるので、基本的には臨床試験により同等性/同質性が評価される。臨床試験として、PK試験、PD試験、またはPK/PD試験が求められる。これらの結果を合わせても、同等性/同質性の結論が下せない場合は、有効性が同等/同質であることを確認するための臨床試験を行う。臨床試験の目標数は、品質面における比較試験において、どの程度類似性が確認されたかによって決められる。

承認後の臨床での使用にあたってバイオ後続品とジェネリック医薬品で大きく異なる点は、ジェネリック医薬品が先発医薬品の代替品としての使用が認められているのに対して、バイオ後続品では代替が好ましくないとされている点である。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において、バイオ後続品の場合は、有害事象のトレーサビリティを確保するため、一連の治療期間内での混用や代替は避ける必要があるとされている。

米国では、biosimilarのなかでも、先行品と代替可能であることが認められる製品をinterchangeableな製品として、一般的なbiosimilarと区別して取り扱うと定められている<sup>5)</sup>。Interchangeableな製品、すなわち先行品と互換性のある製品として認められるには、一般的なbiosimilarと同様に、先行品と同等/同質であることを示すことに加えて、どのような患者に対しても先行品と同じ臨床的結果をもたらすと期待されること、複数回投与される製品の場合は、先行品からbiosimilarへの変更により生じるリスクが、先行品を使い続ける場合に生じるリスクより大きくないことを示すこと、といった高いハードルが設定されている。これまで、interchangeableな医薬品として承認された製品はなく、具体的にどのようなデータがあればinterchangeableと認められるのかは明確でないが、日本での先行品と後続品の混用・代替については、臨床使用実績が蓄積された後、あらた

めて議論が必要と思われる。

## バイオシミラーとの違い

日本、米国、欧州、および世界保健機関（以下、WHO）において、先行品との同等性/同質性が求められるバイオ医薬品の規制上の呼び方は異なっている。欧州では平成15年にDirective 2003/63/ECが、続いて関連ガイドライン<sup>6)</sup>が発出されており、そのなかでsimilar biological medicinal productsという承認申請カテゴリーが用いられている。米国では、同様な医薬品に関する規制環境整備が遅れていたが、平成24年2月に業界向けガイダンス案<sup>7)</sup>が公開され、そのなかでbiosimilarsが用いられている。また、平成21年に公表されたWHOガイドライン<sup>8)</sup>ではsimilar biotherapeutic products (SBPs) が用いられている。このように欧米でbiosimilarが用いられていることもあり、日本国内でもバイオシミラーという呼び方が広まっているようである。しかし、先述したように、日本国内では、規制上はバイオ後続品が正式な呼び名である。

呼び名は異なっても、バイオ後続品も海外のバイオシミラーも、すでに販売承認を与えられているバイオ医薬品と同等/同質の医薬品であるという考え方に相違はない。また、ジェネリック医薬品の要件とは異なり、臨床試験により、PK、PD、有効性および安全性に関して参照品との比較が必要であるという認識も共通している。ただし、適用対象とする製品群、参照品の要件、参照品との同等性/同質性を示すために求められる要件、効能・効果外挿の可能性（参照品が複数の効能・効果をもつ場合で、後続品の臨床試験がそのうちの特定の効能・効果に関して行われた場合に、臨床試験を実施していない効能・効果を後続品にも認める可能性）、参照品との互換性あるいは代替に関する考え方に多少の相違がある場合がある。バイオ後続品とバイオシミラーはイコールでないことに留意する。

## バイオ後続品の一般的名称

新有効成分にはWHOより国際一般名（International Nonproprietary Name：以下、INN）が与えられる。INNは世界中の誰もが自由に使うことができる世界共通の医薬品の名前で、欧州ではINNで処方される。INNは、原則として化学的に新規と判断された有効成分に対して命名される。バイオ後続品/バイオシミラーは、化学的同一性ではなく、品質・有効性・安全性に関する同等性/

同質性データに基づいて総合的に判断されるものであり、同等/同質か否かの判断は、参照医薬品や各国の規制要件によって変わり得るものである。INN委員会は、基原や構造に関する特性を基に新規か否かの判断はしても、有効性・安全性の評価を含む同等/同質か否かの判断はしない。従って、先行品と異なるINNが付与されていても、各国の規制当局がバイオ後続品/バイオシミラーと判断する場合がある。同様に、同一INNであっても、各国でバイオ後続品/バイオシミラーか新有効成分かの判断が分かれることもあり得る。

日本では、新有効成分には、厚生労働省が一般的名称 (Japanese Accepted Name: 以下、JAN) を定め、審査管理課長通知として発出される。JANはINNとの整合性を最優先として決められるので、JANとINNを介して、新有効成分に関する有効性・安全性情報を世界中で共有することができる。バイオ後続品の一般的名称および販売名は、先行バイオ医薬品、および同一品を先行バイオ医薬品とするほかのバイオ後続品と容易に区別できるようなルールが設けられている (平成21年3月4日付け薬食審査発第0304011号「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」(表1))。すなわち、個別品目の承認審査によってバイオ後続品と判断された時点で、バイオ後続品のJANは、先行バイオ医薬品の一般的名称 (遺伝子組換えに係る記載を除く) の末尾に「後続1 (2, 3 …)」を括弧書きで追加したものとなる。例えば、エポエチン アルファ後続品として国内で初めて承認された製品の場合、当初、INNは *epoetin kappa*、JANはエポエチン カッパと定められていたが、後続品として審査されたのち、JANはエポエチン カッパ (遺伝子組換え) [エポエチン アルファ後続1] と変更されている。これは日本独自のルールである。医薬品の使用者が、先行品とバイオ後続品を容易に識別できるようにするために設けられたラベル付けシステムであり、免疫原性等の安全性評価を目的として、市販後安全調査の効率的な実施に寄与している。なお、成長ホルモンやインスリンのように、糖鎖などの修飾構造をもたないタンパク質 (単純タンパク質) を有効成分とする場合は、新たに一般的名称を付すことなく、先行バイオ医薬品の一般的名称とすることとされている。

販売名については、平成17年9月22日付け薬食審査発第0922001号審査管理課長通知に準じ、一般的名称 (名称中の遺伝子組換え等に係る記載は省略し、また、「後続1 (2, 3, …)」の代わりに「BS」と記載) に剤形、含量および会社名 (屋号等) を付すことが原則とされている。

〈例示〉

△△製薬が○○○ (遺伝子組換え) を×× (遺伝子組換え) の後続品として10mg含有注射剤として販売する場合  
 一般的名称: ○○○ (遺伝子組換え) [××後続1]  
 販売名: ×× BS 注射液 10mg 「△△」

## バイオ後続品の薬価

薬価基準は、医療保険から保険医療機関や保険薬局 (保険医療機関等) に支払われる際の医薬品の価格を定めたものであり、平成22年2月12日に中央社会保険医療協議会がとりまとめた「薬価算定の基準について」に基づき、厚生労働大臣が告示する。薬価基準で定められた価格は、医療機関や薬局に対する実際の販売価格 (市場実勢価格) を調査 (薬価調査) し、その結果に基づき定期的に改定される。現在の薬価算定のルールでは、同じ効果をもつ類似薬がある場合には、市場での公正な競争を確保する観点から、新薬の1日薬価を既存類似薬の1日薬価に合わせる。バイオ後続品が新たに承認され、薬価収載される場合、後発医薬品と同様に、先行バイオ医薬品の0.7倍の薬価が基本となる。ただし、有効性等に関する臨床試験を実施した実績等を踏まえて10%までの上乘せが認められる可能性があるため、現在のルールであれば、先発医薬品の70~77%の薬価になる。バイオ医薬品は非常に高額で、関節リウマチやある種のがんでは、年間薬剤費が数百万円単位となることが問題とされており、バイオ後続品の普及は患者負担の軽減や医療費削減の一助になるものと期待されている。

## ソマトロピン後続品

ソマトロピンはヒト成長ホルモンであり、191個のアミノ酸残基からなる分子量約22,000のタンパク質である。ヒト成長ホルモンは、下垂体前葉で産生・分泌され、組織への直接作用および肝臓でのインスリン様成長因子-1の産生を介して、身体の成長促進作用 (軟骨形成促進、タンパク質同化促進等) や体組成改善作用を示す。日本ではソマトロピン製剤として、グロウジェクト® (JCR)、サイゼン® (メルクセローノ)、ジェノロトピン® (ファイザー)、ノルディトロピン® (ノボノルディスクファーマ)、ヒューマトロブ® (日本イーライリリー) およびソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」(サンド) ほかが発売されている。

ソマトロピンBS皮下注 5 mg「サンド」および同 10mg「サンド」は、ジェノトロピン®を先行品としたバイオ後続品である。単純タンパク質であるので、JANはジェノトロピン®と同じソマトロピンである。国内ではいずれも、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）、および成人の重症成長ホルモン分泌不全症の治療薬として用いられる。プラダーウィリー症候群並びにsmall-for-gestational age（以下、SGA）については、ジェノトロピン®の効能・効果に含まれているが、ソマトロピンBS皮下注「サンド」には含まれていない（表2）。

ソマトロピンBS皮下注「サンド」の効能・効果のうち、「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」は、ジェノトロピン®との比較臨床試験結果に基づいて認められたものであり、「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」は、薬理作用からジェノトロピン®と同等の有効性が期待できると判断され、承認申請時に認められたものである。ジェノトロピン®の効能・効果のうち、成人の重症成長ホルモン分泌不全症、プラダーウィリー症候群、およびSGAは、ソマトロピンBS皮下注の承認時には再審査

期間が終了しておらず、ジェノトロピン®の後続品に認められる効能・効果の対象となっていなかった。成人の重症成長ホルモン分泌不全症については、平成22年にジェノトロピン®の再審査期間が終了し、平成23年にソマトロピンBS皮下注「サンド」の効能・追加が承認された。

ソマトロピンBS皮下注「サンド」は、欧米ではOmnitrope®の製品名で承認されている。欧米では別に、Humatrope®を参照としたValtropin®が承認されているが、日本では承認されていない。

### エポエチン アルファ後続品

エポエチンは、ヒトエリスロポエチンと同じアミノ酸配列をもつ糖タンパク質であり、主に腎性貧血等の治療薬として使用されている。JANのなかでエポエチンに続くアルファ、ベータ、およびカッパは、糖鎖の違いを表している\*\*。エポエチンには3本のN結合型糖鎖と1本のO結合型糖鎖が結合しており、糖鎖は分子全体の30～40%を占めている。主なN結合型糖鎖の構造は非還元末端にシアル酸が結合した3または4本鎖糖鎖であり、シアル酸は、エポエチンの血中半減期に大きく影響してい

表2 ソマトロピン製剤の効能・効果

	製品名	一般名	効能・効果						
			骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	ターナー症候群	慢性腎不全	プラダーウィリー症候群	軟骨異常症	成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症
先行品	ジェノトロピン®皮下注用 0.6mg, 1.0mg, 1.4mg 5.3mg, 12mg,	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○	○	○		○	○
バイオ後続品	ソマトロピンBS皮下注 「サンド」 5 mg, 10mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○	○			○	
その他	ノルディトロピン®注 5 mg, 10mg, 15mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○			○	○	○
	グロウジェクト®注射用 1.33mg, 8 mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○				○	
	ヒューマトローブ®注射用 6 mg, 12mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○			○	○	
	サイゼン®注 1.33mg, 8 mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○						

(製品名に含まれる剤形は代表的なものを記載した)

\*\* : INNリストには糖鎖が異なるepoetinとして、epoetin alfa, beta, gamma, delta, epsilon, kappa, theta, iota, omega, zetaが記載されている。このうちJAN記載はエポエチン アルファ、ベータ、ガンマ、イプシロンおよびカッパである。darbepoetin alfa (JAN: ダルベポエチン アルファ) は5アミノ酸残基が置換された改変型エリスロポエチンである。エポエチンベータペゴルはpolyethylene glycol (以下、PEG) 化エポエチンであり、INNリストに記載されていない。



## 総説

る。

日米欧では、表3の通りのエポエチン製剤が承認されている。日本では、エポエチン アルファ（販売名：エスポー<sup>®</sup>、協和発酵キリン）、エポエチン ベータ（販売名：エボジン<sup>®</sup>、中外製薬）およびエポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチン アルファ後続1]（販売名：エポエチン アルファ BS注750/シリンジ「JCR」ほか、日

本ケミカルリサーチ）（以下、エポエチンBS）が上市されており、このうちエポエチンBSは、エスポー<sup>®</sup>の後続品として承認された製剤である。エポエチンBSの効能・効果は、先行品エスポー<sup>®</sup>注射液と同様、透析施行中の腎性貧血および未熟児貧血治療である（表4）。

エポエチンBSは、エスポー<sup>®</sup>の後続品であるが、シアル酸結合糖鎖のプロファイルにおいて、両者には差異が

表3 日米欧で承認されているエポエチン製剤

〈文献2〉より改変

INN	製品名（開発会社）			先行品/参照品
	日本	米国	欧州	
epoetin alfa	エスポー <sup>®</sup> (協和発酵キリン)	Epogen <sup>®</sup> /Procrit <sup>®</sup> (Amgen) Eprex <sup>®</sup> (Ortho Biologics)	Eprex <sup>®</sup> /Erypo <sup>®</sup> (Janssen-cilag)	(新有効成分)
epoetin beta	エボジン <sup>®</sup> (中外製薬)		NeoRecormon <sup>®</sup> (Roche)	(新有効成分)
epoetin delta			Dynapo (Shire Pharmaceutical Development) 承認後取り下げ	(新有効成分)
epoetin kappa	エポエチン アルファ BS注「JCR」 (日本ケミカルリサーチ)			エスポー <sup>®</sup>
epoetin zeta			Silapo <sup>®</sup> (Stada Arzneimittel) Retacrit <sup>®</sup> (Hospira)	Eprex <sup>®</sup> /Erypo <sup>®</sup>
epoetin theta			Biopoin <sup>®</sup> (Merckle Biotec) Eporatio <sup>®</sup> (ratiopharm)	(新有効成分)
			Abseamed <sup>®</sup> (Medice Arzneimittel) Binocrit <sup>®</sup> (Sandoz) Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup> (Hexal Biotech)	Eprex <sup>®</sup> /Erypo <sup>®</sup>

アミノ酸配列が異なるダルベポエチン、およびPEG化されているエポエチン ベータ ヘゴルを除く

表4 エポエチン製剤の効能・効果

	製品名	一般名	効能・効果						
			腎性貧血	透析施行中の腎性貧血	連続換流式腹膜灌流施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	手術施行患者の自己血貯血	未熟児貧血	
先行品	エスポー <sup>®</sup> 注射液 750, 1500, 3000	エポエチン アルファ (遺伝子組換え)		○ iv				○ sc	
バイオ後続品	エポエチン アルファ BS注「JCR」 750, 1500, 3000	エポエチン カッパ (遺伝子組換え) [エポエチン アルファ後続1]		○ iv				○ sc	
その他	エスポー <sup>®</sup> 皮下用 6000, 9000, 12000, 24000	エポエチン アルファ (遺伝子組換え)	○ sc				○ sc		
	エボジン <sup>®</sup> 注 750	エポエチン ベータ (遺伝子組換え)		○ iv		○ iv		○ sc	
	エボジン <sup>®</sup> 注 1500, 3000			○ iv, sc		○ iv, sc	○ iv	○ sc	
	エボジン <sup>®</sup> 注 6000				○ sc		○ iv, sc	○ iv	
	エボジン <sup>®</sup> 皮下注 9000, 12000				○ sc		○ sc		
	エボジン <sup>®</sup> 皮下注 24000							○ sc	

iv：静脈内投与，sc：皮下投与  
(製品名に含まれる剤形は代表的なものを記載した)



認められている（独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査報告書より）<sup>9)</sup>。糖鎖に差異が認められても、非臨床試験および臨床試験成績により先行品と類似した薬理学的、薬物動態学および毒性学的性質を有することが認められたことから、有効性および安全性に影響を与えないと最終判断がなされ、エスポー<sup>®</sup>の後続品として承認されている。今後、有効性・安全性情報を集積するために、5年間500例以上の製造販売後調査が計画されている。現在、欧州では、平成19年に、INNを取得していない1品目3製品が、平成20年にはepoetin zeta 2製品が、いずれもEprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup>（Janssen-cilag）を参照品としたバイオシミラーとして承認されている（表3）。

### フィルグラスチム後続品

フィルグラスチムは、顆粒球コロニー刺激因子類<sup>\*\*\*</sup>で、175個のアミノ酸残基からなる一本鎖タンパク質である。N末端がメチオニル化されており、糖鎖は結合していない。好中球前駆細胞に作用して、その分化・増殖を促進させ、骨髄からの好中球の放出を促し、機能を亢進させる。フィルグラスチム製剤は、造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨

髄異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症に適用されている。日本ではグラン<sup>®</sup>、欧米ではNeupogen<sup>®</sup>の販売名で上市されている。日本薬局方第16改正第一追補より、医薬品各条にフィルグラスチム（遺伝子組換え）並びにフィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液が記載される予定である。

欧州では、平成20年にNeupogen<sup>®</sup>のバイオシミラーが次々に承認され、現在6製品が承認されている（表5）。日本国内では、平成23年12月に富士製薬と持田製薬が共同で、また、平成24年3月に興和テバ、大洋薬品、および日本化薬が共同で、医薬品製造販売承認申請を行っている。いずれも先行バイオ医薬品との同等性/同質性にかかわる臨床試験を終了しているため、バイオ後続品として申請されたものと思われる。なお、後者は、欧州各国でテバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド（本社：イスラエル）が販売しているバイオシミラーと同じ原薬を使用する製剤である。

### さいごに

多くのバイオ医薬品が特許切れを迎え、日本はもとより、欧米およびアジア各国においてバイオ後続品/バイオシミラー開発への関心が高まっている。特許切れの近

表5 日米欧で承認されているフィルグラスチム製剤

日本		米国		欧州	
製品名（開発会社）	先行品	製品名（開発会社）	先行品	製品名（開発会社）	先行品
グラン <sup>®</sup> （協和発酵キリン）	（新有効成分）	Neupogen <sup>®</sup> （Amgen）	（新有効成分）	Neupogen <sup>®</sup> （Amgen）	（新有効成分）
開発コード： FSK0808 <sup>*1</sup>	平成23年12月申請			Tevagrastim <sup>®</sup> （Teva Generics）	Neupogen <sup>®</sup>
開発コード： TKN732 <sup>*2</sup>	平成24年3月申請			Ratiograstim <sup>®</sup> （Ratiopharm）	Neupogen <sup>®</sup>
				Biograstim <sup>®</sup> （CT Arzneimittel）	Neupogen <sup>®</sup>
				Zarzio <sup>®</sup> （Sandoz）	Neupogen <sup>®</sup>
				Filgrastim Hexal <sup>®</sup> （Hexal）	Neupogen <sup>®</sup>
				Nivestim <sup>TM</sup> （Hospira）	Neupogen <sup>®</sup>

\*1：富士製薬工業株式会社および持田製薬株式会社

\*2：興和テバ株式会社、大洋薬品工業株式会社、および日本化薬株式会社

\*\*\*：日本国内では類似薬として、レノグラスチムおよびナルトグラスチムが上市されている。前者はメチオニル化されていないヒト顆粒球コロニー刺激因子（以下、G-CSF）で、O糖鎖が結合している。後者は改変型G-CSFである。欧米ではフィルグラスチムがPEG化されたpegfilgrastimも承認されている。

い医薬品のなかには、リツキシマブ、トラスツズマブ、インフリキシマブ、およびエタネルセプトなど売上上位を占める大型商品が含まれており、すでに多くの企業がバイオ後続品開発に参入していることが報道・発表されている。前述したように、バイオ医薬品は薬価が高く設定されており、患者負担が大きいことから、70~77%の薬価で販売されるバイオ後続品の普及は、高額医療費を回避する方策の1つとして効果的かもしれない。しかし一方で、Omnitrope<sup>®</sup>開発過程<sup>10)</sup>や、海外の*Depoetin alfa*バイオシミラー製剤<sup>11)</sup>で免疫原性が問題となったように、品質に問題が認められたケースもある。バイオ後続品開発企業には新薬開発と同程度以上の品質管理と十分な市販後安全性調査を、また、使用者側にも、トレーサビリティ確保への協力を望みたい。

#### 引用文献

- 1) 川崎ナナ：バイオ後続品の品質・安全性、有効性確保の指針について、*医薬ジャーナル*, 45, 75-80 (2009).
- 2) 川崎ナナ：バイオシミラーとは、“透析療法ネクストXI 新しい腎性貧血治療薬-EPOバイオシミラー”, 医学図書出版, 東京, 2011, pp. 13-21.
- 3) 国立医薬品食品衛生研究所：我が国で承認されたバイオ医薬品。  
[http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved\\_biologicals.html](http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html)
- 4) 厚生労働省：生物薬品（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う同等性/同質性評価、薬食審査発第0426001号, 平成17年4月26日。  
[http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5e\\_05\\_4\\_26.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5e_05_4_26.pdf)
- 5) 石井明子：バイオシミラー医薬品の各国ガイドラインについて—日本におけるバイオ後続品の位置付け及び海外との比較, “透析療法ネクストXI 新しい腎性貧血治療薬-EPOバイオシミラー”, 医学図書出版, 東京, 2011, pp. 22-36.
- 6) European Medicines Agency : Biosimilar guidelines.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC-0b01ac058002958c&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC-0b01ac058002958c&jsenabled=true)
- 7) U.S. Food and Drug Administration : Biosimilar draft guidances.  
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>
- 8) World Health Organization : Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs).  
[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
- 9) 医薬品医療機器総合機構：エポエチン アルファ BS注「JCR」審査報告書。  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900068/530210000\\_22200AMX00238000\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900068/530210000_22200AMX00238000_A100_1.pdf)
- 10) European Medicines Agency : Omnitrope EPAR-Scientific Discussion.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf)
- 11) K. Praditpornsilpa *et al.* : Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney international*, 80, 88-92 (2011).



# バイオ後続品／バイオシミラーに関する 国内外の規制動向と品質評価

## Current international regulatory trends and quality evaluation of follow-on biologics/biosimilars

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

石井明子, 原園 景, 川崎ナナ

AKIKO ISHII, AKIRA HARAZONO, NANA KAWASAKI

Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences

### はじめに

1985年ヒトインスリンが承認されて四半世紀が経過し、わが国で承認された遺伝子組換え／培養細胞由来タンパク質・ペプチド医薬品の数は、80品目を超えるまでに増えている。一方で、バイオ医薬品の薬価は高く設定されていることから、バイオ医薬品の普及は患者への経済的負担の増大にもつながっており、バイオ医薬品の薬価の問題は社会的課題として考えられるようになってきた。そのなかで、1990年前後に開発された初期のバイオ医薬品の特許期間・再審査期間が終了し、非臨床および臨床試験を簡略化することにより、低コストでの開発と低価格での提供が期待できるバイオ後続品／バイオシミラーに世界的な注目が集まるようになった。2013年以降は大型抗体医薬品の特許存続期間が相次いで終了することから、抗体医薬品のバイオ後続品／バイオシミラーへの関

心が高まっている。

### 1. バイオ後続品／バイオシミラーとは

バイオ後続品とは、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質<sup>注)</sup>の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売者により開発される医薬品」のことである。平成21年3月に厚生労働省よりバイオ後続品に関する一連の通知が発出され（表1）、わが国におけるバイオ後続品に対する考え方が示されるとともに、新有効成分含有医薬品やジェネリック医薬品とは区分して取り扱われることとなった<sup>1-3)</sup>。

注)

「同等性／同質性」は、バイオ医薬品の製法変更に関して確立された考え方である。同等性／同質性は、comparabilityの日本

表1 バイオ後続品に関する指針・通知

発出年月日および通知番号	内容
平成21年3月4日 薬食審査発第0304007号	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針
平成21年3月4日 薬食発第0304004号	バイオ後続品の承認申請について
平成21年3月4日 薬食審査発第0304015号	バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について
平成21年3月4日 薬食審査発第0304011号	バイオ後続品に係る一般的名称および販売名の取扱いについて
平成21年3月4日 厚生労働省医薬食品局審査管理課	「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案)に関する意見公募に対して寄せられた御意見について
平成21年7月21日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について
平成22年3月31日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について

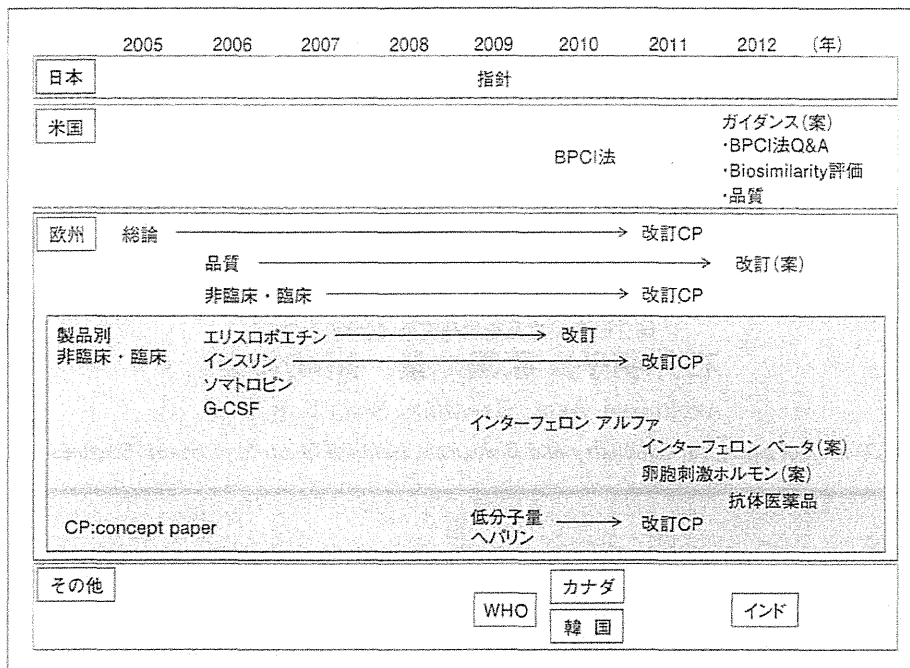


図1 バイオ後続品／バイオシミラーに関するガイドラインの整備状況

語訳であり、量的／質的に同じという意味を持つ。バイオ医薬品の品質特性は製造方法により変動し得るため、開発過程あるいは市販開始後に製造方法の変更が行われる場合、品質・有効性・安全性への影響を評価する必要がある。バイオ医薬品の製法変更に関するICH Q5Eガイドラインでは、「同等性／同質性とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。」と定義されている。

バイオ後続品に関する指針では、「同等性／同質性とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。」と述べられている。バイオ後続品は、参照品とは異なるセルバンクを出発点とし、参照品とは独立して開発された製造工程により生産されるため、製法変更前後で製品の比較をする場合と比べて、同等／同質であることを示すためには、より多くのデータが求められると考えられる。しかし、品質特性に高い類似性があり、有効性・安全性には悪影響が生じないことを示す、という考え方は、製法変更前後での評価とバイオ後続品の評価で共通しているため、「同等性／同質性」の評価が、バイオ後続品の評価に関する考え方の基本とされてきた。

諸外国においても、わが国におけるバイオ後続品と同様、先行バイオ医薬品と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品(バイオシミラー)の申請・審査のためのガイドラインや体制の整備が進められている(図1)。

これまで、EMAが先導的にガイドライン整備を進め、2005年以降、総論的ガイドラインに加えて、品質に関するガイドライン、非臨床・臨床試験に関するガイドライン、および、製品群別の非臨床・臨床試験に関するガイドラインを継続的に公表している<sup>4)</sup>。2009年にはWHO<sup>5)</sup>、2010年にカナダ<sup>6)</sup>および韓国<sup>7)</sup>、2012年にはインド<sup>8)</sup>でもガイドラインが公表された。米国では、2010年にバイオシミラーの規制要件を定めた法律(Biological Price Competition and Innovation Act of 2009: BPCI法)が成立したことを受けて、2012年2月にFDAからガイダンス案が公開されており<sup>9)</sup>、今後、世界的にバイオシミラー開発が加速することが予想される。

表2に各極におけるバイオ後続品／バイオシミラーの呼称と定義、および、主なガイドラインを示す。各極での定義は類似しており、すでに製造販売承認を与えられているバイオ医薬品と同等／同質の医薬品であるという考え方に相違はないが、適用対象とする製品群、先行バイオ医薬品(参照品: reference product)の要件、参照品との同等性／同質性を示すために求められる要件、参照品との互換性あるいは代替に関する考え方に多少の相違がある場合があるので、わが国のバイオ後続品と海外のバイオシミラーはイコールではないことに留意する。

一部の国では、後から開発された製品を、参照品との

表2 バイオ後続品／バイオシミラー 各極での呼称、定義、および、ガイドライン

国／地域	呼称	定義	法律または主なガイドライン
日本	バイオ後続品 Follow-on Biologics	国内ですでに新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(先行バイオ医薬品)と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品	バイオ後続品の承認申請について 平成21年3月4日 薬食発第0304004号 【2009年】
欧州	Similar Biological Medicinal Products (Biosimilar Medicines)	A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorised (the 'biological reference medicine').	Directive 2001/83/EC (amended by 2003/63/EC) 【2003年】 Guideline on Similar biological medicinal products CHMP/437/04 【2005年】
米国	Biosimilar Biological Products	Biosimilar or Biosimilarity means that "the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components," and that "there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product."	Biological Price Competition and Innovation Act 【2010年】 Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (DRAFT) 【2012年】
カナダ	Subsequent Entry Biologics (SEBs)	A biologic drug that enters the market subsequent to a version previously authorized in Canada, and with demonstrated similarity to a reference biologic drug	Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs) 【2010年】
韓国	Biosimilar Products	A "biosimilar product" is a biological product that is comparable to already marketed reference products in terms of quality, safety and efficacy.	Guideline on the evaluation of biosimilar products 【2010年】
インド	Similar Biologics	A biological product/ drug produced by genetic engineering techniques and claimed to be "similar" in terms of safety, efficacy and quality to a reference biologic, which has been granted a marketing authorization in India by Drug Controller General of India on the basis of a complete dossier, and with a history of safe use in India.	Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India 【2012年】
WHO	Similar Biotherapeutic Products (SBPs)	A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product	Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) 【2009年】

同等性／同質性評価を実施することなく、新薬の承認申請に際して求められるデータパッケージより少ないデータで承認するシステムがあり<sup>10)</sup>、そのような製品がバイオシミラーと呼ばれることもある<sup>11)</sup>。しかし、バイオシミラーという言葉が最初に提唱したEMAは、EMAガイドラインの定義に合わないものをバイオシミラーと呼ぶことについて、強い懸念を示している<sup>12)</sup>。バイオシミラーに関する各国ガイドラインの定義を見ると、同等性／同質性評価を経ずに開発・承認された製品をバイオシミラーと呼ぶことは、やはり適切ではないだろう。バイオシミラーを取り上げた文献等では、どのようなデータにより

承認された製品であるかが明確でない場合もあるので、バイオシミラーと書かれていても、開発過程で参照品との同等性／同質性評価が行われたものとは限らないことにも注意が必要である。

## 2. バイオ後続品／バイオシミラー に対する各国の規制要件

### (1) バイオ後続品／バイオシミラーの開発および評価の特徴

図2に示すように、バイオ後続品／バイオシミラーの

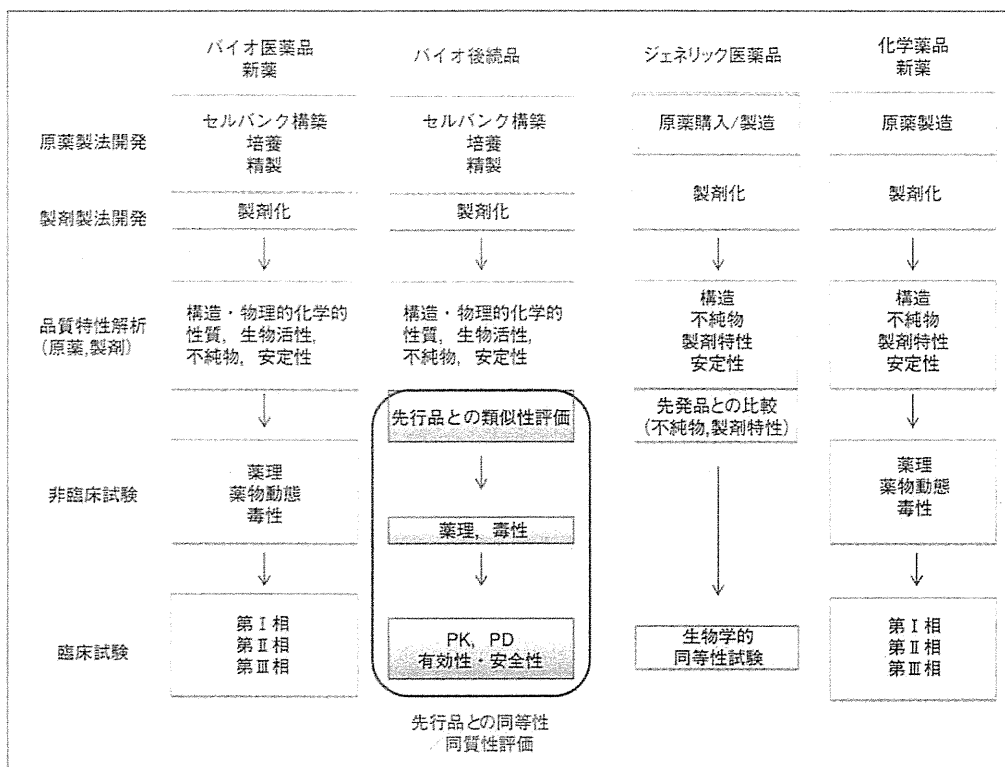


図2 医薬品の開発過程(典型的な例)

開発過程は、新有効成分含有医薬品や化学薬品後発品(ジェネリック医薬品)とは異なっている。バイオ後続品／バイオシミラーの開発では、原則として、①新薬と同様に、原薬および製剤の製造方法を開発すること、②新薬と同様の品質特性解析に加えて、参照品との品質比較試験により、バイオ後続品／バイオシミラーと参照品の品質特性が高い類似性を持つことを示すこと、③非臨床・臨床試験により、バイオ後続品／バイオシミラーが参照品と同等／同質の有効性・安全性を有することを示すこと、が必要である。

新有効成分含有医薬品の開発と比較すると、バイオ後続品／バイオシミラーの開発では、品質特性解析において、参照品との比較試験が必要となる一方、臨床での有効性・安全性が確立された参照品と品質特性に関して高い類似性を持つことを根拠として、必要とされる非臨床・臨床試験は軽減される。わが国の指針では臨床試験の内容は、その時点までの同等性／同質性の評価結果に依存し、品質特性の比較試験、非臨床試験、ならびに、薬物動態(PK)、薬力学(PD)、およびPK/PDに関する臨床試験の結果から、バイオ後続品／バイオシミラーが参照品と同等／同質の有効性・安全性を有することが十分説明できる場合は、有効性を比較するための臨床試験を省

略できることがあるとされている。

ジェネリック医薬品の開発と対比して考えると、バイオ後続品／バイオシミラーの開発では、限定的ではあるものの通例、非臨床試験、ならびに、薬物動態(PK)、薬力学(PD)等に関する臨床試験が必要とされる点が特徴である。ジェネリック医薬品では、品質特性解析により、有効成分が先発品と化学的に同一であることが確認され、生物学的同等性試験により、先発品と同一の用法用量において有効成分の血中濃度推移が先発品と同等であることが確認できれば、臨床において先発品と同じ作用が期待できると考えられる。これに対して、有効成分が不均一性に富む複雑な高分子であるバイオ医薬品(5.品質評価参照)では、先行品と有効成分が同一であることを証明することは現実的ではないので、品質特性の相違が臨床的に意味のある差を生じるものではないことについての検証が必要となる。不純物に関しても、バイオ医薬品では、目的物質由来不純物や宿主細胞由来タンパク質のように、製法に依存した分子が含まれることから、先行品との不純物プロファイルの比較による安全性の検証や特性解析結果のみから安全性への影響を評価することは現実的ではない。さらに、免疫原性のように、品質特性解析や非臨床試験では、先行品との違いを十分に検

証できないと考えられている安全性上の懸念があることも、臨床試験が必要とされる一因である。

このような特徴を踏まえ、バイオ後続品／バイオシミラーの開発を考える上で重要な点として、以下の2点があげられる。1つは、参照品との「同等性／同質性」を検証する方策である。バイオ後続品／バイオシミラーに関する各極のガイドラインには、申請製品が参照品と同等／同質の医薬品であるための前提や、同等／同質であることを示すために必要なデータについて、それぞれの規制当局が議論を重ねた結果が記載されている。2つ目は、品質管理戦略の構築である。製造工程と品質の理解・管理に関しては、新有効成分含有医薬品と同じレベルの内容が求められるため、バイオ後続品／バイオシミラーの製造販売企業には、組換えタンパク質生産・品質管理に関する高い技術力が必要である。バイオ後続品／バイオシミラーの開発においても、新薬開発と同様に、頑健性のある製造工程を構築し、独自に実施する非臨床・臨床試験に限られたなかにおいても、有効性・安全性と品質特性および工程や試験法の関連に関する理解に基づき、適切な品質管理戦略を構築する必要がある。

## (2) バイオ後続品／バイオシミラーに関するガイドライン

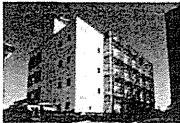
表3に、日本<sup>13)</sup>、欧州<sup>14)</sup>、米国<sup>15)</sup>、カナダ<sup>6)</sup>、韓国<sup>7)</sup>、インド<sup>8)</sup>、およびWHO<sup>9)</sup>におけるバイオ後続品／バイオシミラーに関するガイドラインの比較を示す。ガイドラインの適用対象は、組換えタンパク質医薬品が中心である。参照品については、日本と欧州では、現在のところ自国での承認製品に限定しているが、その他では、自国承認製品以外の利用も可能であるとしている。ただし、インドおよびWHOでは、自国で参照品となる先行バイオ医薬品が承認されていない場合でも、海外承認製品を参照として開発されたバイオシミラーの承認申請を認める可能性を示しているのに対して、米国、カナダ、韓国では、自国で承認された参照品があることが前提で、一定の条件が満たされる場合にのみ、一部の試験において、自国承認製品との関連が明らかな海外承認製品を参照品として利用することを認める、としている。

以下に、日本、欧州、および米国におけるバイオ後続品／バイオシミラーの規制要件について、各極のガイドラインの記載をもとに概説する。



STC

Stability Testing Center




彩都STSS

## Dual Storage 安定性試験検体二重保存


それは、貴社のビジネスリスク、検体保存リスクを確実に低減します。

サービスご提供前(貴社のみでの保存の時)

貴社

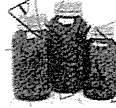


安定性試験保存開始




災害発生!

弊社



試験中断

一部検体お預かり




試験継続

→ 計画通りの申請・承認販売開始

→ 一部は引き続きお預かりし保存を継続

- ・ オーディット受け入れ実績多数
- ・ リスクベースに基づく保存プロセス
- ・ メーカーならではの安心のバリデート空間



### NAGANO SCIENCE

ナガノサイエンス株式会社  
医薬品安定性試験プロセス開発センター (STC)

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 千里ライフサイエンスセンタービル17F  
TEL: 06-6836-2650 FAX: 06-6836-2654  
URL: <http://www.naganoscience.co.jp> Mail: [info@naganoscience.co.jp](mailto:info@naganoscience.co.jp)



表3 各極のガイドラインの特徴

	適用対象	参照品	剤形・投与経路	臨床試験	効能効果の外挿	互換性・代替性
日本	遺伝子組換えタンパク質・ペプチドおよびそれらの誘導体(*)	・日本承認製品	原則的に参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性に関する試験は省略可能 ・必要に応じて免疫原性を含む臨床安全性試験を実施	可能	少なくとも製造販売後調査の期間は、混用・代替を避ける
欧州	組換えタンパク質医薬品(*)	・欧州承認製品 ・次回の改訂で、海外承認製品の利用も認める方向	・参照品と同じ ・参照品と異なる場合もあり得る	・必要 ・免疫原性の評価は必須(長期投与される製品では1年間)	可能	各国の規制要件
米国	タンパク質医薬品(*)	・米国承認製品 ・動物実験や臨床試験の一部において、米国以外で承認された製品を使用することも可能	参照品と同じ(参照品の投与経路すべてについて承認を得る必要はない)	・PK, PD試験のみで十分な場合もあり得る ・免疫原性は少なくとも1つの試験で評価(長期投与される製品では1年間) ・非劣性試験が許容される場合もある	可能	互換性があると認められた製品については、代替も可能
カナダ	組換え/細胞培養タンパク質医薬品	・カナダ承認製品 ・カナダ承認製品と同じ企業の海外承認製品の使用も可能	参照品と同じ	・必要 ・免疫原性の評価は必要 ・非劣性試験が許容される場合もあるが、効能効果の外挿は難しくなる	可能	(記載なし)
韓国	タンパク質医薬品(*)	・韓国承認製品 ・韓国承認製品と同じものを海外から購入して使用することは可能	参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性に関する試験は省略可能 ・すべての被験者について免疫原性を評価 ・同等性試験	可能	(記載なし)
インド	組換えタンパク質医薬品	・インドで承認されている先行品 ・先行品がインドで承認されていない場合は、先行品承認国での原則4年以上の市販実績	参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性、安全性の確認のための試験は省略可能 ・免疫原性の評価は必要 ・非劣性試験が許容される場合もある	可能	(記載なし)
WHO	組換えタンパク質医薬品のように、十分に特性解析された生物薬品	・自国承認製品 ・自国承認製品がない場合、海外承認製品の利用を考慮	参照品と同じ	・必要 ・免疫原性の評価は常に必要 ・同等性試験を推奨	可能	各国の規制要件

(\*)これ以外の生物薬品について、ガイドラインの適用対象ではないものの、バイオ後続品／バイオシミラーとしての開発可能性はあるとされている。

①日本

(i)法律およびガイドラインの整備

日本では、バイオ後続品の規制環境整備に際して薬事法の改正は行われず、厚生労働省からの通知により、バイオ後続品の承認申請区分が新設された<sup>16)</sup>。バイオ後続品の規制要件を示した「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針<sup>13)</sup>」の内容は、すでに公表されていた欧州のガイドラインとも共通点が多く、国際的な

整合性も考慮されたことが伺われる。欧州ガイドラインとの相違点は、安定性試験、および、非臨床毒性試験において、参照品との比較が必須とされていない点である。また、他国にない日本の特徴は、バイオ後続品の一般的名称および販売名に関する通知<sup>17)</sup>が発出され、命名ルールが定められていることである(3. バイオ後続品の一般的名称参照)。

### (ii) 指針の適用対象

指針の適用範囲は、「微生物や培養細胞を用いて生産され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析ができる遺伝子組換えタンパク質(単純タンパク質及び糖タンパク質を含む)、ポリペプチド及びそれらの誘導体並びにそれらを構成成分とする医薬品(例えば、抱合体)」とされ、組換えタンパク質医薬品が主な対象となっている。この適用範囲は、バイオ医薬品の規格及び試験方法に関するICH Q6Bガイドラインの適用対象を参考に定められており、十分な品質特性解析が可能で、品質面での類似性評価が可能なのが対象となっている。指針の適用対象外のものについても、指針の考え方を適用し、バイオ後続品として開発できる可能性が記されており、組換えタンパク質以外のバイオ後続品の開発も可能である。

### (iii) 先行バイオ医薬品(参照品)の要件

バイオ後続品の開発に際して比較対象となる参照品は、日本で承認された製品に限定されている。これまで、日本と欧州において、参照品を国内承認製品に限定していたが、後述するように、欧州では海外承認製品の使用も認めるとするガイドラインの改訂が予定されており、自国承認製品に限るのは、日本の特徴となるかもしれない。

同じ一般名の複数の先行バイオ医薬品がある場合、比較の対照とするのは、そのなかの1つの製品である。

### (iv) 製剤設計

バイオ後続品の剤形と投与経路は、原則的に先行バイオ医薬品と同一である。製剤中の添加物などバイオ後続品の製剤処方については、有効性・安全性に影響がないことが確認できれば、先行バイオ医薬品と異なってもよい。

### (v) バイオ後続品の評価

#### <品質>

新有効成分開発と同様に、特性(構造、物理的・化学的性質、生物学的性質および不純物)解析を行った上で、さらに、参照品とする先行バイオ医薬品との品質の比較試験を実施する。比較試験の際、先行バイオ医薬品についても、複数ロットについて解析することが推奨されている。先行バイオ医薬品の原薬が入手困難で、製剤から目的物質を抽出して試験に用いる場合は、抽出・精製方法の妥当性を示すことが求められる。

構造・物理的・化学的性質の解析により、目的物質において、一次構造上の違いがあった場合は、バイオ後続品とは判断されない。N末端やC末端アミノ酸にプロセッシング等による差異が認められる場合には、その差異が有効性・安全性に有害な影響を与えないことを担保する必要がある。臨床投与量が重量単位で設定されている場合には、特に比活性の比較が重要である。安定性の評価は、参照品との比較によらず、独自に実施することによってされており、貯法や有効期間は、独自に設定することになる。

#### <非臨床試験>

薬理作用の比較試験、および毒性試験を実施する。薬理作用の比較試験については、*in vitro*の生物活性試験で十分な評価が可能な場合は、必ずしも*in vivo*の比較試験は求められない。毒性試験については、反復投与毒性試験が推奨されている。毒性試験は、先行バイオ医薬品との比較試験である必要は必ずしもなく、独立した試験であってもよいとされ、この点は欧州のガイドラインと異なる点である。安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験等、その他の非臨床安全性試験の必要性は低いとされている。

#### <臨床試験>

臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験、PK/PD、有効性・安全性の比較試験により同等性/同質性を検証する。PKの比較は、原則として、クロスオーバー試験によることが推奨されている。承認を得ようとする効果効果と同じ投与経路で試験を行う必要があり、複数の投与経路がある場合には、原則的にはそれぞれについて検討する。可能であれば、臨床有効性を反映するPDマーカーを選択し、PDを指標にした比較を行うこと。さらに、PK/PD関係の解析により同等性/同質性の検討を行うことが推奨されている。PD、PK、PK/PD、および有効性に関する臨床試験では、いずれも、あらかじめ同等性/同質性の許容域を設定することが求められているが、具体的な数値は示されていない。

PD試験、PK試験、またはPK/PD試験により、目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。臨床安全性の確認は、有効性を比較するための臨床試験を実施する際に、同時に検討する試験計画としても差し支えない。有効性

を比較するための臨床試験を実施しない場合は、必要に応じて、免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討する必要がある。

(vi)規格及び試験方法の設定

規格及び試験方法は、新薬の場合と同様、特性解析結果、製造工程の評価結果、非臨床・臨床試験結果、安定性試験結果、ならびに、先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価の結果を考慮して設定する。設定された規格及び試験方法は、先行バイオ医薬品と同一とは限らない。先行バイオ医薬品が日本薬局方収載品目であっても、各条規格とバイオ後続品の規格が一致しないことがある。

(vii)効能・効果の外挿

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等／同質であり、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合がある。ただし、バイオ後続品に認められるのは、先行バイオ医薬品において再審査期間が終了した効能・効果に限られる。再審査期間終了後に、バイオ後続品について、その効能・効果を追加申請することは可能である。また、先行バイオ医薬品に含まれていない効能・効果でも、別途臨床試験を実施した上で追加される可能性がある。

(viii)Interchangeability, Substitutability

指針には、互換性に関する明確な記載はないが、市販開始後の有害事象のトレーサビリティを確保するため、製造販売後調査期間においては、一連の治療期間内で先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを混用または代替することは避ける必要があるとされている。製造販売後調査期間終了後の取り扱いについて、指針では言及されていない。

(ix)薬価

現在の薬価算定のルールでは、同じ効果を持つ類似薬がある場合には、市場での公正な競争を確保する観点から、新薬の1日薬価を既存類似薬の1日薬価に合わせるようになっていたが、バイオ後続品が新たに承認され、薬価収載される場合は、後発医薬品と同様に、先行バイ

オ医薬品の0.7倍の薬価が基本となると定められた。ただし、有効性等に関する臨床試験を実施した実績等を踏まえて10%までの上乘せが認められる可能性があるため、現在のルールであれば、先行バイオ医薬品の70～77%の薬価になる。

②欧州

(i)法律およびガイドラインの整備

欧州では、2003年に承認申請されたsomatropinのバイオシミラー製品であるOmnitrope<sup>®</sup>に関する審査の過程で、ヒト医薬品に関するEU指令Directive 2001/83/ECに Similar Biological Medicinal Products という承認申請カテゴリーが新たに設定された (Directive 2003/63/EC)<sup>18)</sup>。この指令には、バイオシミラーの評価に関する考え方の骨子が書かれており、ジェネリック医薬品の承認申請の際に求められる要件はバイオシミラーには十分でなく、ケースバイケースで、毒性評価等の非臨床試験、および、適切な臨床試験が必要であることが記載されている。現在のバイオシミラー／バイオ後続品の規制要件は、ここを起点にして発展してきたといえるだろう。

Directive 2003/63/ECを受けてEMAは、2005年以降、バイオシミラーに関する総論的ガイドライン<sup>19)</sup>、品質に関するガイドライン<sup>19)</sup>、および、非臨床・臨床試験に関するガイドライン<sup>20)</sup>を公表した。EMAガイドラインの特徴は、一般原則を示すこれらのガイドラインに加えて、製品群別の非臨床・臨床ガイドラインが整備されていることである(図1)。これまでに、erythropoietin, insulin, somatropin, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), monoclonal antibody, interferon alfa, low molecular weight heparinに関するガイドラインが公表され、さらに、interferon betaおよびfollicle stimulating hormoneに関しても、ガイドライン案が公表されている。

欧州ではすでに、somatropin, epoetin alfa、および、filgrastimに関するバイオシミラー製品が承認されており(表4)、これまでの開発・審査の経験をもとに、現在、ガイドラインの改訂が進んでいる(図1)。2011年から2012年にかけて、主要な3つのガイドライン(総論、品質、非臨床・臨床ガイドライン)の改訂に関するコンセプトペーパーあるいは改訂版ドラフトが公表され、バイオシミラーに関する知見の蓄積に応じた見直しが行われている。製品群別ガイドラインについても、エリスロポエチンについてはすでに改訂版が公表され、インスリンおよび低分子量ヘパリンについても、改訂のコンセプトペー

表4 日米欧で承認されたバイオ後続品/バイオシミラー

一般名	参照品 販売名	バイオ後続品/バイオシミラー		承認年		
		販売名	開発企業	日本	米国	欧州
somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	—	2006	2006
somatropin	Humatrope	Valtropin	BioPartners, LG Life	—	<2007>	2006
ソマトロピン	ジェノトロピン	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	サンド	2009	—	—
—	Epex/Erypo	Binocrit	Sandoz	—	—	2007
—	Epex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	—	—	2007
—	Epex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	—	—	2007
epoetin zeta	Epex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	—	—	2007
epoetin zeta	Epex/Erypo	Retacrit	Hospira	—	—	2007
エポエチン カップ (エポエチン アルファ[後続1])	エスポー	エポエチン アルファBS注「JCR」	日本ケミカルリサーチ	2010	—	—
filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	—	—	2008
filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Ratiopharm	—	—	2008
filgrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	—	—	2008
filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	—	—	2009
filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	—	—	2009
filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	—	—	2010
フィルグラスチム	グラン	フィルグラスチムBS注 「モチダ」, 同「F」	持田製薬, 富士製薬	2012	—	—

パーが公表されている。

参照品とバイオシミラーの比較については、日本と同様、同等性/同質性の評価によるとされており、ICH Q5Eガイドラインで述べられている同等性/同質性の考え方が基本となっている。後述するように、FDAは参照品との比較について、biosimilarityという用語を用いている。EMAにおいても、2011年に公表された総論ガイドライン改訂に関するコンセプトペーパーでは、ガイドライン改訂の際にはbiosimilarityに関する考え方を明示する予定であることが述べられており、バイオシミラーの評価に特有の同等性/同質性の考え方として、製法変更前後での評価とは区別して、biosimilarityという考え方が確立されつつあるのかもしれない。

(ii)適用対象とする製品群

総論ガイドラインでは、バイオシミラーの考え方は、組換えタンパク質医薬品、ワクチン、血液製剤等、すべての生物薬品に適用可能とされている。品質および、非臨床・臨床試験に関するガイドラインは、いずれも組換えタンパク質医薬品のみを対象としたものである。品目別ガイドラインは、多糖類を有効成分とする低分子量ヘパリンに関しても作成されており、EMAが組換えタンパク質に限らず、バイオシミラー製品を審査承認していく方針がみてとれる。

(iii)参照品の要件

これまでのところ、参照品は、欧州で承認された製品に限定されている<sup>14)</sup>。しかし、2012年9月に更新されたQ&Aではバイオシミラー開発のグローバル化を推進すること、および臨床試験の不必要な繰り返しを避けることを目的として、同等性/同質性評価のために行われる非臨床・臨床試験の一部では海外(European Economic Area外)で承認された製品を参照品として利用することを認める予定であることが示された<sup>21)</sup>。

このQ&Aでは、海外で承認された製品を参照品として利用する条件として、海外承認製品と国内承認製品の同等性/同質性を示す必要があり、特性の十分な比較に加え、PKおよびPDに関する比較解析も必要な場合があるだろうとされている。この考え方は、バイオシミラーに関するFDAのガイダンス案<sup>15)</sup>と共通しており、米国承認製品を参照品として利用するための要件について、FDAと協力して検討する予定であることも述べられている。海外承認製品の利用が可能となる具体的な時期については、バイオシミラーに関する総論的ガイドラインの改訂以降とされ、2013年にはその案が公表される予定とされている<sup>22)</sup>。

(iv)製剤設計

バイオシミラーの剤形、力価、投与経路は参照品と同じであるべきとされている。剤形、投与経路が参照品と

異なるバイオシミラーの可能性についても否定されていないが、その実現の可能性を議論した上で、次回ガイドライン改訂の際に考え方が示される予定とされている。製剤処方では参照品と同一でなくてもよいとされている。

#### (v) バイオシミラーの評価

##### <品質>

先端的な分析技術を用いて、構造・物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、不純物プロファイルについて、参照品との比較を行うことが必要とされ、具体例として、アミノ酸配列、遊離SH基、ジスルフィド結合、糖鎖(全体の糖鎖プロファイル、部位特異的糖鎖パターン、糖鎖付加率)、リガンドあるいは受容体結合、酵素活性、細胞応答性、抗原やFc受容体または補体等との結合親和性の比較等が例示されている。不純物については、定性的および定量的な比較を行うことが求められているが、製造工程由来不純物は参照品と定性的に異なることが予想されるため、同等性／同質性評価になじまないとの見解が示されている。

2012年に公表された品質に関するガイドラインの改訂版ドラフト<sup>23)</sup>では、参照品、バイオシミラーそれぞれに製品のライフサイクルがあることを考慮した記載がみられる。バイオシミラーの開発期間中に参照品の製法変更が行われ、品質特性プロファイルが変化する場合がありますことから、参照品とバイオシミラーの同等性／同質性評価では、参照品の品質特性の変化が生じる前および後の両方の結果を考慮すべきことが述べられている。しかし、バイオシミラーの承認後には、参照品との比較結果を再度示すことは要求されないとも記載されており、製品の承認後は、バイオシミラーにおいても、製法変更の実施を含め、製品独自のライフサイクルマネジメントが行われるという認識が示されていると思われる。

また、改訂版ドラフトには、参照品に関するデータや解析結果から、目標製品品質プロファイル(QTPP)を確立し、バイオシミラーの重要品質特性(CQA)を見出すことの重要性が述べられるなど、クオリティー・バイ・デザインの手法を意識した表記もみられる。リスクマネジメントプロセスを取り入れた医薬品の製造・品質管理戦略構築に関する最近の考え方が、バイオシミラーにも適していることが示唆されていると思われる。

##### <非臨床試験>

*in vitro*試験、*in vivo*試験(薬理試験、反復投与毒性試

験)を実施することとされ、いずれも参照品との比較試験が求められている。安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験は、通例不要であるとされている。

実施すべき薬理試験の内容や、毒性試験の期間は製品に応じて異なるが、非臨床・臨床試験に関する製品群別のガイドラインでは、推奨される試験内容が具体的に示されており、例えば、エリスロポエチンに関しては、*in vitro*薬理試験として、受容体結合性試験、細胞増殖試験、*in vivo*薬理試験として、正常マウスにおける赤血球増加、毒性試験として、4週間以上の反復投与毒性試験、局所刺激性試験があげられている。

非臨床・臨床試験に関するガイドラインについては、改訂のコンセプトペーパーが出されており、改訂版では、動物実験の低減を図る3Rの考え方を取り入れる予定であることや、非臨床試験としてどの程度の動物実験を実施すべきかについてrisk-based approachを考慮する予定であること等が述べられている。Risk-based approachにおいて考慮する事項としては、品質特性の比較結果、参照品の有効成分に関して知られている薬理学的・一毒性学的特性、*in vivo*の反応を予測できる*in vitro*機能評価系の有無、適切な動物種の利用の可能性があげられている。これらをリスク源と考慮して、参照品と同等／同質の臨床有効性・安全性が確保されないというリスクを低減できるよう、非臨床試験の内容を考慮する必要があると思われる。

##### <臨床試験>

参照品との比較試験として、まず、PKおよびPD試験、次に、有効性および安全性に関する試験を実施する。PK、PK/PD、有効性に関する臨床試験では、あらかじめ同等性／同質性の許容域を設定することが求められている。参照品のPKおよびPDに関する知見が十分あり、用量反応性が十分解析されている場合で、適切なPDマーカーがある場合は、PK/PD試験により、臨床での同等性／同質性を判断できる場合があるとされている。長期投与される製品では、免疫原性の評価が必要であり、現在のガイドラインでは、承認前に1年間の追跡データが求められている。

非臨床・臨床試験に関するガイドライン改訂のコンセプトペーパーでは、改訂版で記載が追加あるいは見直される内容として、臨床試験のデザイン、第Ⅲ相試験にお