

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¹⁶⁾。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¹³⁾」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な名称および販売名に関する通知¹⁷⁾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な名称 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ものが対象となっている。指針の適用対象外のものに関しても、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・安全性に豊富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能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と同種・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日薬価に合わせる事となっていたが、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[®]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)¹⁸⁾。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¹⁹⁾、品質に関するガイドライン²⁰⁾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	—	—
—	Eprex/Erypo	Binocrit	Sandoz	—	—	2007
—	Eprex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	—	—	2007
—	Eprex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	—	—	2007
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	—	—	2007
epoetin zeta	Eprex/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
フィルグラステム	グラン	フィルグラステムBS注 「モチダ」, 同「F」	持田製薬, 富士製薬	2012	—	—

バ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²⁴⁾。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²⁵⁾。

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²⁶⁾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²⁷⁾。

(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²⁹⁾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得ることから、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・毒理学的特性、*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えて、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

ける患者の選択、サロゲートマーカーの利用等があげられている。臨床試験のデザインに関しては、これまでのところ同等性試験が求められているが、主要な第Ⅲ相試験において非劣性試験を用いる可能性について、考えが示される予定となっている。非劣性試験では、より高い効果が得られた可能性については統計的な判断がなされないが、同等性試験より少ない患者数での試験実施が可能である。バイオシミラーの臨床評価における非劣性試験の採用については、2009年10月に最終版が公表されたWHOガイドラインに詳しい記載があり、それ以降の各国ガイドラインには、非劣性試験の適用可能性に関連する記載がみられる。EMAからも近く見解が示されるものと思われる。また、第Ⅲ相試験の患者の選択に関しては、参照品とバイオシミラーの差を検出しやすい疾患を選択し、均質な患者集団を対象とすることが推奨される予定となっている。サロゲートマーカーについては、有効性の指標となるPDマーカーの利用をさらに推奨する予定であることが述べられている。

製品群別のガイドラインには、臨床試験で評価すべき項目や、同等性の許容域等、具体的な内容が記載されている。欧州ですでに複数のバイオシミラー製品が承認されているエリスロポエチンについては、これまでに一度、

ガイドラインの改訂が行われており、投与経路別の臨床試験の必要性、免疫原性評価のための臨床試験期間等について、それまでの開発・審査の経験を踏まえて記載が見直されている。エリスロポエチンに関するガイドライン改訂版では、皮下投与および静脈投与による比較臨床試験を独立して実施する従来のアプローチに加えて、いずれかの投与経路で有効性の比較臨床試験を実施し、もう1つの投与経路に関しては、PK/PD試験のデータを用いたブリッジングにより有効性の類似性を類推するアプローチが可能であることが記された。免疫原性に関しては、改訂後のガイドラインでも改訂前と同様、承認前に12カ月のデータが必要とされた。また、2007年にEMAから公表されたバイオ医薬品の免疫原性評価ガイドライン²⁴⁾が引用され、バリデートされた高感度な抗体検出法を用いることが義務づけられた。

(vi)規格及び試験方法の設定


他のバイオ医薬品と同様、ICH Q6Bに従って、規格及び試験方法を設定することとされ、非臨床・臨床試験に用いられたロットの分析結果、製造工程の一定性評価に用いられたロットの分析結果、安定性試験結果、参照品との同等性/同質性評価試験から得られたデータに基

医薬品製造設備をオーダーメイドで提供します!

豊富な実績と経験、提案力、
それがクリーンメカニカルです

提供設備

- 注射剤調製設備
- 蒸留水製造設備
- バイオ関連調製設備
- ピュアスチーム発生設備
- 注射用水製造設備
- ユースポイント冷却器

 クリーンメカニカル株式会社

URL <http://www.clean-m.com/>

本社・工場 〒793-0046 愛媛県西条市港新地100-1
TEL 0897-58-3611 FAX 0897-58-3612
大阪営業所 〒532-0011 大阪市淀川区西中島4-9-28 TAIYOセンタービル3F
TEL 06-4805-6077 FAX 06-4805-6088
関東営業所 〒231-0032 横浜市中区不老町1-1-5 横浜東芝ビル6F
TEL 045-651-2610 FAX 045-228-7427

注射剤調製設備

DM資料請求カードb13

づいた規格設定が求められている。

Ⅷ 効能・効果の外挿

作用機構が同じ、あるいは効能・効果に関わる受容体が同じ場合は、バイオシミラーの臨床有効性試験が実施されていない効能・効果についても外挿可能であるとされている。効能・効果の外挿に際しては、投与経路の異同も考慮されている。

Ⅷ Interchangeability, Substitutability

互換性・代替性の判断については、EMAの権限の範囲外であるため、各国の規制当局に委ねるとされ²⁴⁾、ガイドラインのなかでの具体的な記載はみられない。専門家以外にもわかりやすく書かれているQ&Aでは、EMAの評価は、バイオシミラーと参照品の互換性に関する推奨を含むものではないこと、バイオ医薬品のスイッチングに関しては、医師や薬剤師に相談することと説明されている²⁵⁾。

③ 米国

(i) 法律およびガイドラインの整備

米国では、2010年3月に医療保険改革法H.R.3590が成立し、そのなかに含まれるBPCI法により、公衆衛生サービス (PHS) 法に351条 (k) 項が新設されて、バイオシミラーの規制要件が確立された。バイオシミラーは、生物薬品の規制要件を定めたPHS法の351条 (k) 項に従い、従来より生物薬品の申請に用いられていた351条 (a) 項とは別の区分として申請、審査承認される。2012年2月に、BPCI法に関するQ&A、biosimilarityの評価、品質評価に関するガイダンス案がそれぞれ公表され、BPCI法の運用に関するFDAの考え方が示された。

米国バイオシミラーの規制に関する特徴はbiosimilar productとして、参照品と“highly similar (biosimilar) な製品”、および、参照品と“interchangeableな製品”の2つのカテゴリーが設けられたことである。

BPCI法に従い、biosimilarな医薬品であることを示すには、①参照品と極めて類似性が高いことを示す品質特性解析、②毒性評価を含む動物実験、③安全性、純度、効力の点で、参照品との間に臨床的に意味のある差がないことを示す臨床試験が必要である。

Interchangeableな医薬品、すなわち参照品と互換性のある医薬品として認められるには、申請製品が参照品とbiosimilarであることを示すことに加えて、④どのよ

うな患者に対してもバイオシミラーが参照品と同じ臨床的結果をもたらすと期待されること、⑤複数回投与される製品の場合は、参照品からバイオシミラーへの変更により生じるリスクが、参照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さなければならない。バイオシミラーのなかでも、参照品と互換性のある製品をあらかじめ規定して承認するという仕組みは、日本や欧州を含め他にはみられない。

BPCI法およびFDAガイダンス案では、バイオシミラーの評価について、欧州のガイドラインで用いられてきた同等性／同質性ではなく、biosimilarityという言葉が用いられている点も特徴である。BPCI法においてbiosimilarityは、「バイオ医薬品が参照品と臨床的に意味のないわずかな差があるにしても高い類似性を持ち、安全性、純度、効力に関して臨床的に意味のある差がないこと」と定義されている。ガイダンス案では、製法変更前後の比較は同等性／同質性の評価、参照品とバイオシミラーの比較はbiosimilarityの評価と使い分けがなされており、参照品とバイオシミラーの比較では、製法変更前後の比較と比べ、より広範かつ詳細データが必要になるという考えに基づく用語の使い分けかと思われる。

(ii) 適用対象とする製品群

バイオシミラーに関する規制要件を定めたPHS法351条 (k) 項は、すべての生物薬品に適用されるが、ガイダンス案は、組換えタンパク質を対象としている。

(iii) 参照品の要件

参照品となるのは、FDAにより承認された医薬品であるが、動物実験や臨床試験の一部においては、海外承認製品を参照品として用いることが可能とされている¹⁵⁾。この場合、特性解析、1件以上のPK試験、および、1件以上のPD試験において、申請バイオシミラー製品と米国承認製品の直接比較が行われることが必要である。さらに、米国承認製品と海外承認製品の関連について、図3に示すような比較試験結果および情報に基づいて、海外承認製品を参照品とした試験結果の利用が妥当なものであることを示す必要がある。

(iv) 製剤設計

剤形、投与経路、効力は参照品と同じでなければならないが、参照品が複数の投与経路を持つ場合、すべての投与経路について承認を得ようとする必要はない¹⁵⁾。製

剤処方と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

Biosimilarityの評価に必要な試験として、BPCI法において、次の3つが求められている。

- ・申請製品と参照品の品質特性が高度に類似していることを証明する分析試験
- ・動物試験(毒性の評価を含む)
- ・参照品が承認され、使用目的とされている使用条件で、申請製品が認可を求めている使用条件のうち1つ以上の条件で、安全性、純度および効力を十分証明できる臨床試験(免疫原性およびPKまたはPDの評価を含む)

ガイダンス案においては、biosimilarityを評価するために、まず、①品質特性の比較を十分に行い、その結果をもとに②非臨床試験の内容を決定、さらに、それまでの結果を受けて③臨床試験の内容を決める、という段階的アプローチ(stepwise approach)が推奨されている(図4)。申請者は、各段階で、biosimilarityに関して不確かさが残る程度を明らかにし、次の段階を見極めることが求められる。また、ガイダンス案においてFDAは、品質特性解析から臨床試験までのすべてのデータを統合的に判断するtotality-of-evidenceアプローチによりbiosimilarityを評価するとしており、stepwise approachおよびtotality-of-evidence approachという2つの言葉がbiosimilarityと合わせて、FDAの考えを示す特徴的な用語となっている。

なお、臨床試験で証明すべきこととして、安全性(safety)、純度(purity)および効力(potency)が取り上げられているのは、PHS法において、biological productの要件として、safe, pure, potentであることが求められていることによるものと思われる。

<品質>

新薬と同様に品質特性解析を実施し、さらに適切な数のロットについて、参照品との直接比較により、biosimilarityを評価する。Biosimilarityの評価では、構造解析と機能解析を行うことが推奨されており、構造解析では、一次構造、高次構造(二次構造、三次構造、四次構造)、凝集体、翻訳後修飾、脱アミドや酸化による

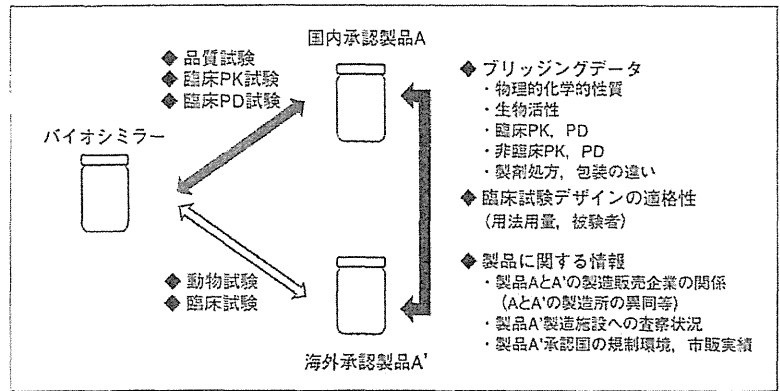


図3 海外承認製品を参照品として使用する場合の要件(FDAガイダンス案)

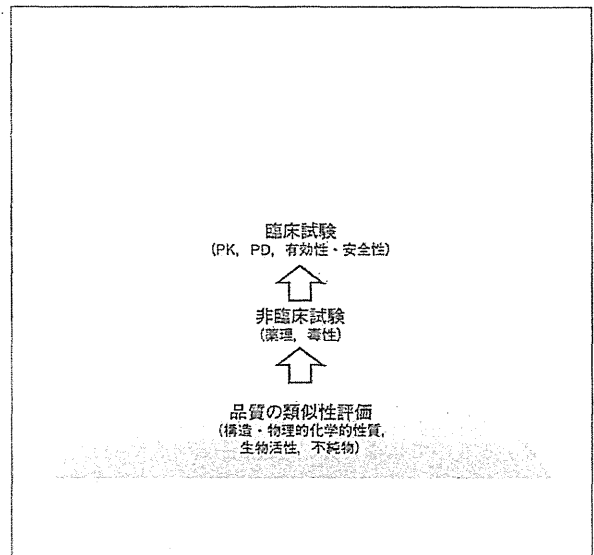


図4 バイオシミラーの評価

分子変体、意図的修飾等に関して、参照品との比較が求められている。機能解析では、酵素反応速度解析、結合試験、細胞応答性試験等のin vitro試験、あるいはin vivo試験により、参照品との比較を行う。品質特性解析は、biosimilarityの評価の最初の段階として重要であるとの認識のもと(図4)、最先端の分析技術を用いて、参照品とバイオシミラーの品質特性の差異を十分検出できるようにすることの重要性が述べられている。

不純物(目的物質由来不純物および製造工程由来不純物)に関しても、参照品とバイオシミラーでの比較が求められており、参照品と異なる不純物や参照品より含量の高い不純物が見出された場合は、薬理/毒性試験での評価が必要になるが、不純物の評価を行うよりは、それらを除去する精製工程を検討することが推奨されている。

安定性についても、参照品との比較試験の実施が求められ、加速試験、苛酷試験、強制劣化試験による比較が

推奨されている。

品質に関するガイダンス案において、最先端の分析技術により参照品とバイオシミラーの品質特性を詳細に明らかにする戦略は、“fingerprint-like analysis”という言葉で象徴的に表現されており、stepwise approachの第一歩となる段階として、参照品とバイオシミラーそれぞれの品質特性を明らかにすることの重要性が強調されている。また、製法開発に際して、クオリティー・バイ・デザインの手法を用いることの有用性が述べられており、バイオシミラーの開発においても、医薬品の製造と開発に関する近代的な手法を用いることが推奨されている。

<非臨床>

動物試験では、主に毒性試験が行われる。毒性試験は、比較試験としての実施が推奨されているが、単独の試験が妥当と判断される場合もあるとされている。その他に、PKおよびPD評価、あるいは、免疫原性評価のためにも動物試験が有用な場合があるとされている。PKおよびPD評価は、biosimilarityを証明するデータの一部となることを期待して実施されるが、動物でPKおよびPD評価を実施した場合でも、ヒトでのPKおよびPDの評価は必要である。動物での免疫原性試験は、ヒトでの免疫原性を予測するものではないが、参照品とバイオシミラーの免疫原性の差に関して情報が得られる可能性があるとして述べられている。特性解析および毒性試験によって、参照品とバイオシミラーの類似性が示された場合、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験は一般に不要である。

<臨床>

参照品とバイオシミラーの安全性、純度、効力について、臨床的に意味がある差がないことを示すデータは必ず必要とされている。実施すべき臨床試験の範囲と程度は、特性解析および動物実験の結果から、biosimilarityに関して残る不確かさの程度に依存し、参照品について知られている安全性上の課題等によっても、臨床試験計画は変わり得る。

一般に、biosimilarityの証明には、まずPK試験およびPD試験を実施し、さらに少なくとも1つの臨床試験で、参照品とバイオシミラーの免疫原性を直接比較することが推奨されている。品質特性解析、動物実験にこれらの臨床データを加えても、biosimilarityに関して不確かさが残る場合には、有効性・安全性に関する臨床試験が必

要とされる。

臨床試験のデザインに関して、有効性・安全性に関する臨床試験は、適切な同等性の限界値を定めた同等性試験によることが推奨されているが、免疫原性やその他の安全性エンドポイントの評価を行う試験では、非劣性試験の適用が可能であろうという考えが示されている。

(vi)規格及び試験方法の設定

規格値の設定は、参照品の品質特性の範囲のみに基づくのではなく、安定性試験結果、非臨床・臨床試験のロット分析結果を含め、申請製品の分析結果全体に基づくとされている。

(vii)効能・効果外挿の可能性

科学的な妥当性が示されれば外挿が可能とされ、考慮すべきこととして下記の事項が例示されている¹⁵⁾。

- ・おのおのの用法用量/効能効果における作用機序
- ・おのおのの患者集団における薬物動態と生体内分布
- ・おのおのの用法用量/効能効果と患者集団において予想される毒性の違い
- ・おのおのの用法用量/効能効果と患者集団において製品の安全性または有効性に影響を及ぼす可能性のある他のすべての要因

(viii)Interchangeability, Substitutability

バイオシミラー製品のなかでも、参照品との互換性があると認められた製品については、代替調剤が可能であろうと、BPCI法において定められている。

互換性が認められるには、2.(2).③(i)で述べたような要件を満たすことが必要であるが、参照品と互換性のある製品として承認されるために必要な具体的なデータに関しては、FDAから明示されておらず、2012年に公表されたQ&Aにおいても、検討中であるとされている¹⁶⁾。

(ix)その他

BPCI法は、生物薬品の規制に関するPHS法に改正を加えるものであるが、BPCI法により、バイオシミラーに関する承認申請枠の新設とともに、biological productの定義および、バイオシミラー以外のバイオ医薬品の承認申請に関しても、規制環境が整理されることになった(図5)。

米国においてバイオ医薬品は、食品医薬品化粧品法(FDC法)およびPHS法による規制を受けている。これ

まで、バイオ医薬品のなかでもインスリン、成長ホルモン等の一部の医薬品はFDC法の下、New Drug Application (NDA) により承認申請され、その他の多くのバイオ医薬品は、PHS法の下、Biological license Application (BLA) により承認申請されていた。しかし、これまでのPHS法では、biological productは、"virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or analogous product" と定義され、proteinが含まれていなかった。

BPCI法の成立により、biological productの定義のなかにprotein (except any chemically synthesized polypeptide) が加えられ、タンパク質が公式にbiological productに含められることになった。ペプチドとタンパク質の規制上の区別については、FDAガイダンス案の中で見解が示され、40アミノ酸残基以上のポリペプチドをタンパク質とすることと定義された。2020年までを猶予期間として、今後、すべてのbiological productは、PHS法の下、BLA申請されることになる。

BPCI法の成立によるPHS法の改正および、FDAガイダンス案の公表により、米国におけるバイオシミラーの規制環境整備が進んだが、これまでのところ、351(k)を利用して承認されたバイオシミラー製品はない。2012年に承認されたフィルグラスチム製剤(一般名tbofilgrastim、販売名Neutroval[®])は、欧州でフィルグラスチムのバイオシミラー製品(Tevagrastim[®])を販売しているTeva Pharmaceuticals社の関連企業の製品であるが、米国では新薬として申請・承認されている。2006年にfollow-on protein product (BPCI法以前にFDAで用いられていたバイオシミラーの呼称)として承認されたsomatropin (Omnitrope[®])は、FDC法の簡略申請ルート505(b)(2)(図5)により審査承認されたものである²⁹⁾。

3. 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: INN)が与えられる。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

これまで			
法律	項目	申請区分の種類	製品の例
FDC法	505(b)(1)	NDA	insulin, somatropin
	505(b)(2)	NDA <abbreviated approval pathway>	somatropin (Omnitrope [®])
PHS法	351(a)	BLA	成長因子類, インターフェロン類, モノクローナル抗体等
BPCI法成立			
✓ PHS法にバイオシミラーの規制要件を記載した351(k)項を新設			
✓ PHS法におけるbiological productの定義にproteinを追加			
今後			
申請区分を整理			
法律	項目	申請区分の種類	対象となる製品
PHS法	351(a)	BLA	新薬
	351(k)	BLA <abbreviated approval pathway>	バイオシミラー
NDA:New Drug Application, BLA:Biological License Application			

図5 FDAにおける組換えタンパク質医薬品の承認申請区分

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うる。現在のところ、INN委員会は、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という姿勢をとっている。したがって、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可能性がある。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²⁷⁾。

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: JAN)を定め、審査管理課長通知として発出される。JANはINNとの整合性を考慮して決められる。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他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。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もの、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持たないタンパク質(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。

4. わが国で承認されたバイオ後続品と期待されるバイオ後続品

(1) ソマトロピン後続品

ソマトロピンはヒト成長ホルモンと同じアミノ酸配列をもつタンパク質であり、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)、ジェノトロピン(ファイザー)、ノルデイトロピン(ノボノルディスタファーマ)、ヒューマトロップ(日本イーライリリー)およびソマトロ

ピンBS皮下注「サンド」(サンド)他が販売されている。ソマトロピンBS皮下注「サンド」は2009年、ジェノトロピンを先行品としたバイオ後続品として、承認された。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(表5)。プラダグーウィリー症候群ならびにSGA (small-for-gestational age)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。ソマトロピンBS皮下注「サンド」の効能効果のうち、成人成長ホルモン分泌不全症は、ジェノトロピンでの再審査期間が終了した後、平成23年に承認されたものである。ソマトロピンBS皮下注は、欧米ではOmnitropeの製品名で承認されている(表4)。欧州では別に、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。

(2) エポエチン アルファ後続品

エポエチン アルファは、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。名称のなかでエポエチンの後に続くアルファ、ベータおよびガンマは、糖鎖の違いを表している。エポエチンにはN結合型糖鎖3

表5 ソマトロピン製剤の効能効果

	販売名	一般名	効能効果					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
			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	プラダグーウィリー症候群	軟骨異常症		
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」 5mg, 10mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○	○			○	
その他	ノルデイトロピン注 5mg, 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, 8mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○				○	○
	ヒューマトロップ 注射用 6mg, 12mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○	○			○	○	
	サイゼン注 1.33mg, 8mg	ソマトロピン (遺伝子組換え)	○						

本およびO結合型糖鎖1本が結合しており、非還元末端に結合しているシアル酸の数は、エポエチンの血中半減期に関係があることが知られている。

日本では、エポエチン アルファ(販売名: エスポー, 協和発酵キリン), エポエチン ベータ(販売名: エポジン, 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」他, 日本ケミカルリサーチ)(以後エポエチンBSと省略)が上市されており、このうちエポエチンBSは、エスポー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6)。

現在、ヨーロッパでは、2007年に、INNを取得していない1品目3製品が、2008年にはepoetin zeta 2製品が、いずれもEprex/Erypo(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4)。

(3) フィルグラスチム後続品

フィルグラスチムは、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)アナログで、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。G-CSFには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、機能を亢進させる作用があり、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應されている。日本ではグラン、欧米ではNeupogenの販売名で上市されている。ヨーロッパでは、2008年にNeupogen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4)。日本国内では、2011年12月に富士製薬と持田製薬が共同で、また、興和テバ、大洋薬品および日本化薬が共同で2012年3月14日に、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/同質性に関わる臨床試験を終了しているので、バイオ後続品として申請されたものと思われる。富士製薬と持田製薬の製品は2012年11月に承認された。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。

(4) 抗体医薬品

2012年12月末現在、わが国では23品目の抗体医薬品、ならびに4品目の抗体関連医薬品(Fc融合タンパク質医薬品)が上市されている。表7は、欧州および米国別に世界の医薬品市場で売上上位を占める大型バイオ医薬品が特許期間の満了を迎える時期をまとめたものである。

表6 エリスロポエチン製剤の効能効果

	販売名	一般名	効能効果					
			腎性貧血	透析施行中の腎性貧血	連続携行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	
	エポジン注 750	エポエチン ベータ (遺伝子組換え)		○ iv		○ iv		○ sc
	エポジン注 1500, 3000			○ iv, sc	○ iv, sc	○ iv	○ sc	
	エポジン注 6000				○ sc	○ iv, sc	○ iv	
	エポジン注 9000, 12000				○ sc	○ sc		
	エポジン皮下注 24000						○ sc	

iv: 静注内注射 sc: 皮下注射

Herceptin, Synagis, Erbitux, Enbrel, Humira, RemicadeおよびRituxanの特許が、欧州または米国において数年以内に切れることが示されている(日本では関連製品がそれぞれ、ハーセプチン、シナジス、アービタックス、エンブレル、ヒュミラ、レミケードおよびリツキサンとして販売されている)。実際、2012年4月Celltrion社は、EMA

に、Remicade (infiximab) の biosimilarの販売承認申請を行っている。Infiximabは、キメラ型抗ヒトTNF α 抗体であり、関節リウマチ治療薬として用いられている。ヨーロッパでは1999年に承認され、2014年8月に特許が切れることになっている。日欧米で申請された抗体医薬品のバイオ後続品／biosimilarは、現在のところinfiximabのみであるが、報道や各社のプレス発表の状況から、今後数年の間に、抗体医薬品バイオ後続品の申請が増えるものと予想される。

5. バイオ後続品／バイオシミラーの品質評価

前述したように、バイオ後続品製造販売承認申請では、当該先行品の承認申請以上に品質に関するデータが求められる。すなわち、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データを提出する必要がある。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、高次構造などになると思われる。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が、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。

先行品と後続品を比較した具体的な例として、エポエチンを示す。エポエチンに結合した糖鎖は体内動態に影響を及ぼすことが知られている。シアル酸が付加されて

表7 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(一般的名称)
		欧州	米国	
Avastin	bevacizumab	2022. 1. 12	2019. 2. 26	アバスタチン(ベバシズマブ)
Herceptin	trastuzumab	2014. 7. 28	2019. 6. 18	ハーセプチン(トラスツズマブ)
Synagis	palivizumab	2015. 8. 9	2015. 10. 20	シナジス(パリーブズマブ)
Erbitux	cetuximab	2014. 6. 29	2016. 2. 13	アービタックス(セツキシマブ)
Enbrel	etanercept	2015. 2. 1	2028. 11. 22	エンブレル(エタネルセプト)
Humira	adalimumab	2018. 4. 16	2016. 12. 31	ヒュミラ(アダリムマブ)
Remicade	infiximab	2014. 8. 13	2018. 9. 4	レミケード(インフリキシマブ)
Rituxan	rituximab	2013. 11. 12	2016. 9. 22	リツキサン(リツキシマブ)
Aranesp	darbepoetin alfa	2016. 7. 6	2024. 5. 15	ネスプ(ダルベポエチン アルファ)
Epogen	epoetin alfa	expired	2013. 8. 20	エスポー(エポエチン アルファ)
Neulasta	pegfilgrastim	2017. 8. 21	2015. 10. 20	なし
Neupogen	filgrastim	expired	2013. 12. 3	グラン(フィルグラスチム)

GaBi Onlineより改

いないガラクトースは肝臓からのクリアランスに関与し、さらにテトラシアロ四本鎖糖鎖は腎臓からのクリアランスを防ぐために必要である。また、シアル酸付加数だけでは生体内活性との相関は十分ではないということも報告されている。そこで、後続品の開発において糖鎖結合の比較が必須である。質量分析によりグライコフォームを詳細に分析できるようになってきたことから、日本および欧州で販売されているエポエチン先発品および後発品について、LC/ESI/MSによりグライコフォームを比較した。図6は、エポエチン溶出範囲を積算したマススペクトルをデコンボリューションしたものである。質量約28,000~32,000Daにピークが認められ、各ピークの質量から、ペプチド骨格(C₂₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅: 18,235.7Da)に、主に組成がNeuAc_{10~14}Hex_{n+3}HexNAc_nFuc₃(n=16~24)に相当する糖鎖が結合していることが推測された。このことは、エポエチンに結合するN-結合型糖鎖は、シアル酸が付加したコアフコシル化された2~4本鎖の複合型糖鎖で、N-アセチルラクトサミン構造を持つ場合があること、ならびにO-結合型糖鎖は、GalGalNAcからなる二糖にNeuAcが1または2個結合した糖鎖であることと一致する。ここに示したエポエチンはいずれの品目もCHO細胞により産生されるが、シアル酸結合数および糖鎖のサイズの分布ならびにシアル酸のO-アセチル化の程度が異なっており、それぞれ特徴的なグライコフォームプロファイルを示した。これらの品目は、糖鎖のパターンに違いが認められるものの非臨床および臨床試験の結果から、同等/同質の有効性および安全性を有していると認められたことにより承認されたと思われる。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に記載されているように、糖鎖の不均一性の高い製

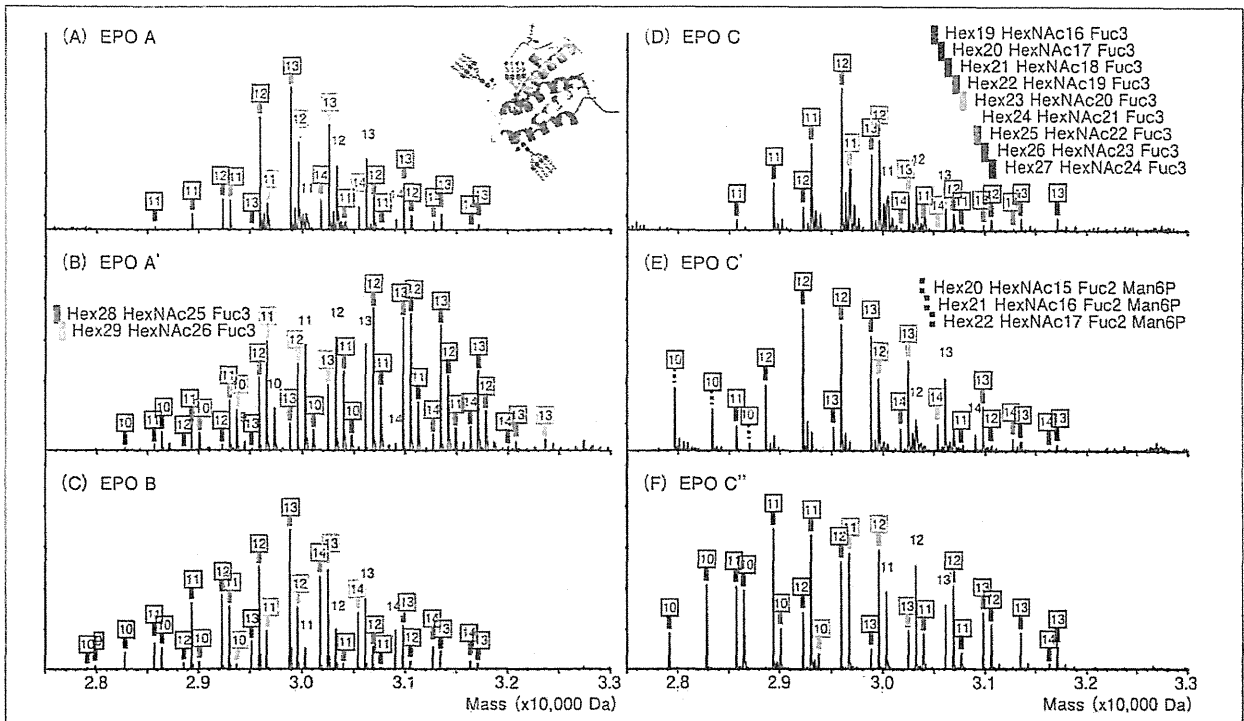


図6 LC/ESI/MSによるエポエチン先行品および後続品のグリコフォームプロファイルの比較
 それぞれ、先行品A(A)、先行品Aを参照として開発された後続品A'(B)、先行品B(C)、ならびに先行品Cを参照として開発された後続品C'(E)および後続品C''(F)のグリコフォームプロファイルである。各ピークの糖鎖組成を、数字(シアル酸数)およびカラー(その他の単糖の組成)にて示した。各品目は、シアル酸結合数および糖鎖のサイズの分布が異なる。また、先行品A、先行品Cおよび後続品C'では、シアル酸のO-アセチル化(+42Daや+84Da)のピークが観測されている。また、後続品C''では、マンノース-6-リン酸を含むグリコフォームが観測されている。

品を開発する場合、糖鎖の違いが安全性・有効性に及ぼす影響を評価できるような非臨床試験・臨床試験を通して最適な戦略を模索することが必要となるであろう。

おわりに

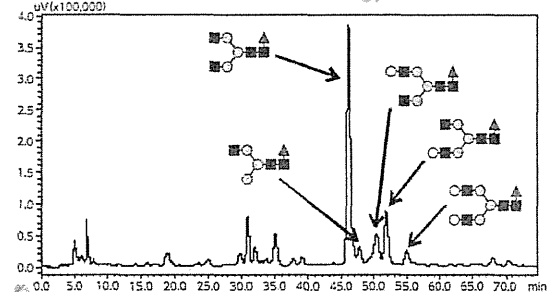
バイオ医薬品は薬価が高く設定されており、患者負担が大きいため、70~77%の薬価で販売されるバイオ後続品の普及は、高額医療費を回避する方策の1つとして効果的かもしれない。しかし一方で、Omnitrope開発過程²⁸⁾や、海外のepoetin alfaバイオシミラー製剤²⁹⁾で免疫原性が問題となったように、品質に問題が認められたケースもある。品質特性と有効性・安全性の関連に関する科学的理解に基づき、リスクマネジメントプロセスを取り入れて品質管理戦略を構築していくクオリティー・バイ・デザインの手法は、先行品の臨床での経験をもとに目標製品品質プロファイルが確立しているバイオ後続品/バイオシミラーの開発に適した手法といえるだろう。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

研究開発・生産を支援する総合技術力 医薬品のCMC関連分析はTRCにお任せ下さい。

申請資料の信頼性の基準(薬事法施行規則第43条)での

バイオ医薬品の糖鎖構造解析

- 糖組成分析—中性糖、アミノ糖、シアル酸
- N-グリコシド型糖鎖のHPLC分析
(逆相、陰イオン交換、アミド)による糖鎖マップの作成
- 糖鎖マップ及び質量分析によるN-グリコシド型糖鎖の構造解析
- O-グリコシド型糖鎖の構造解析
- N-及びO-グリコシド型糖鎖の結合位置の解析
- メチル化分析、NMR測定 Technology & Trust



株式会社東リサーチセンター・医薬営業部
<http://www.toray-research.co.jp>
 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町3-1-8
 TEL:03-3245-5666 FAX:03-3245-5804

DM資料請求カードNo.34

トレーサビリティ確保への協力を望みたい。

参考文献・資料

- 1) 川崎ナナ：バイオシミラーとは、*透析療法ネクスト* XI, 13-21, 2011
- 2) 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, 22-36, 2011
- 3) 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、*医療ジャーナル*, 45, 75-80, 2009
- 4) EMA Biosimilar guidelines
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
- 5) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)
http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 6) Guidance for sponsors: Information and Submission requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applc-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf
- 7) Guidelines on the evaluation of biosimilar products
[http://kfda.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S1%B5%B0%B5%EE%BB%FD%B9%B0%0C%07%BE%E0%07%B0%20%06%F2%B0%A1%20%B0%A1%0C%0C%B5%E5%B6%F3%0C%CE%20%BF%B5%B9%AE\).pdf?c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*pdf/files/upload/1/TB_N_GUIDE/388/c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*265676*2010.12.30%2013.4.7.09](http://kfda.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S1%B5%B0%B5%EE%BB%FD%B9%B0%0C%07%BE%E0%07%B0%20%06%F2%B0%A1%20%B0%A1%0C%0C%B5%E5%B6%F3%0C%CE%20%BF%B5%B9%AE).pdf?c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*pdf/files/upload/1/TB_N_GUIDE/388/c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*265676*2010.12.30%2013.4.7.09)
- 8) Guidelines on similar biologics : Regulatory requirements for marketing authorization in India
<http://www.cdsc.nic.in/Bio%20Similar%20Guideline.pdf>
- 9) FDA Biosimilar draft guidances
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>
- 10) Malhotra H. : Biosimilars and non-innovator biotherapeutics in India: an overview of the current situation, *Biologicals*, 39(5), 321-324, 2011
- 11) Terminology for biosimilars-a confusing minefield
<http://gabi-journal.net/terminology-for-biosimilars%E2%80%95a-confusing-minefield.html>
- 12) Weise M. et al. : Biosimilars-why terminology matters, *Nat. Biotechnol.*, 29(8), 690-693, 2011
- 13) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0304007.pdf>
- 14) Guideline on similar biological medicinal products
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
- 15) Guidance for Industry: Biosimilars: Questions and Answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (DRAFT)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>
- 16) バイオ後続品の承認申請について
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokuharu-0304004.pdf>
- 17) 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
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0304011.pdf>
- 18) COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF>
- 19) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality Issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
- 20) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf
- 21) EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal Products applications EMA/940451/2011
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf
- 22) European Medicines Agency to accept biosimilar reference medicines sourced outside European Economic Area
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001615.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 23) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) Draft EMA/CHMP/BWP/247713/2012
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf
- 24) Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
- 25) Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
- 26) Assessing the impact of a safe and equitable biosimilar policy in the United States
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm154017.htm>
- 27) 川崎ナナ, 石井明子：バイオ後続品、*日本病院薬剤師会雑誌*, 48(9), 1079-86, 2012
- 28) Omnitrope EPAR - Scientific Discussion
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf
- 29) Praditpornsilpa K., et al. : Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies, *Kidney International*, 80(1), 88-92, 2011

