

図6. 抗体親和性カラムを用いた抗体医薬品の回収。洗浄バッファーとして、25mM AcONH<sub>4</sub> pH5.0、及びpH7.0を使用した。サンプル (100 $\mu$ g) : (A)、muromonab-CD3 ; (B)、palivizumab ; (C)、omalizumab ; (D)、daclizumab ; (E)、cetuximab ; (F)、trastuzumab ; (G)、adalimumab ; (H)、infliximab。(I)、回収率の要約。溶出バッファー、0.1% (w/v) *n*-オクチルグルコシド添加PBS ; T、未吸着画分 ; W1-W3、洗浄画分 ; E、吸着画分。各フラクションは、300 $\mu$ gずつ分取した。回収率は、未吸着画分、洗浄画分、及び溶出画分のバンドの総体積に対する溶出画分のバンドの体積の比率 (%) として算出した。

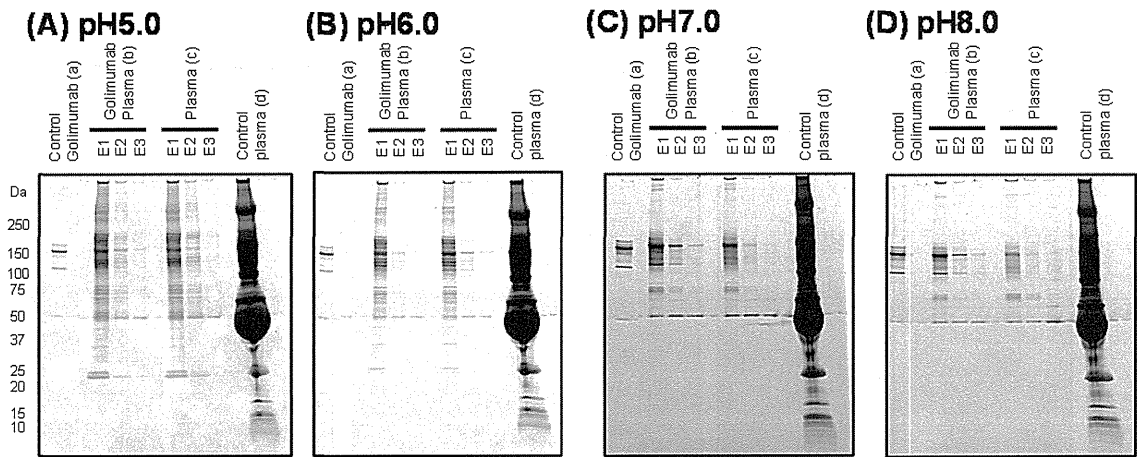


図7. 特異性の確認。洗浄バッファー：25mM AcONH<sub>4</sub> pH5.0 (A) ; pH6.0 (B) ; pH7.0 (C) ; pH8 (D)。サンプル：(a)、golimumab (コントロール)；(b)、golimumab (10 $\mu$ g) を添加した血漿 (100 $\mu$ l) の溶出画分；(c)、血漿のみ (100 $\mu$ l) の溶出画分；(d) 血漿 (コントロール)。溶出バッファー、0.1% (w/v) *n*-オクチルグルコシド添加PBS；T、未吸着画分；W1-W3、洗浄画分；E、吸着画分。各フラクションは、300 $\mu$ lずつ分取した。(a)、コントロールのgolimumab。

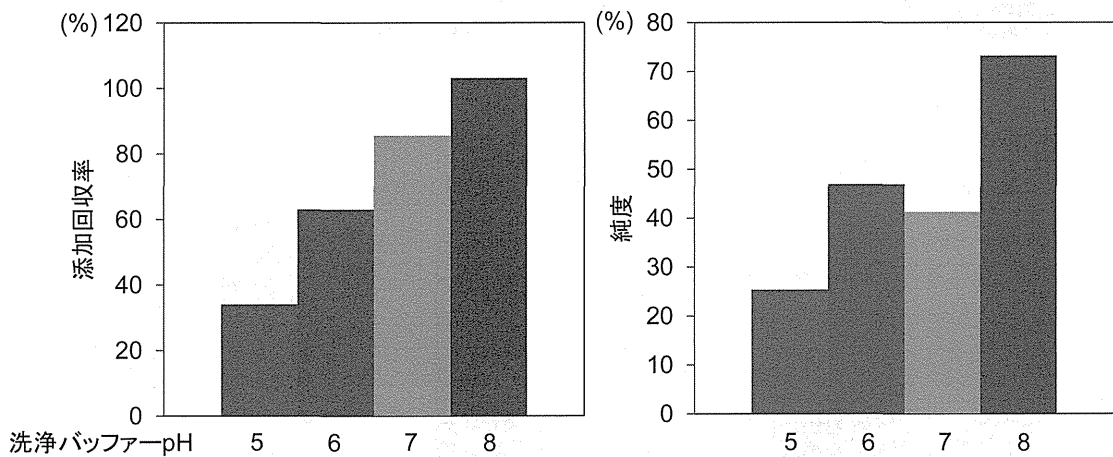


図8. golimumabを血漿に添加したとき (100mg/ml、100ml) の添加回収率及び純度。(A) 添加回収率  $[\{(b) \text{ 抗体バンド体積} - (c) \text{ 抗体バンド体積}\} / (a) \text{ バンド体積} (\%)]$ 、及び (B) 純度  $[\{(b) \text{ 抗体バンド体積} - (c) \text{ 抗体バンド体積}\} / (b) \text{ バンド体積} (\%)]$  は、図7のSDS-PAGEの結果に基づき算出した。

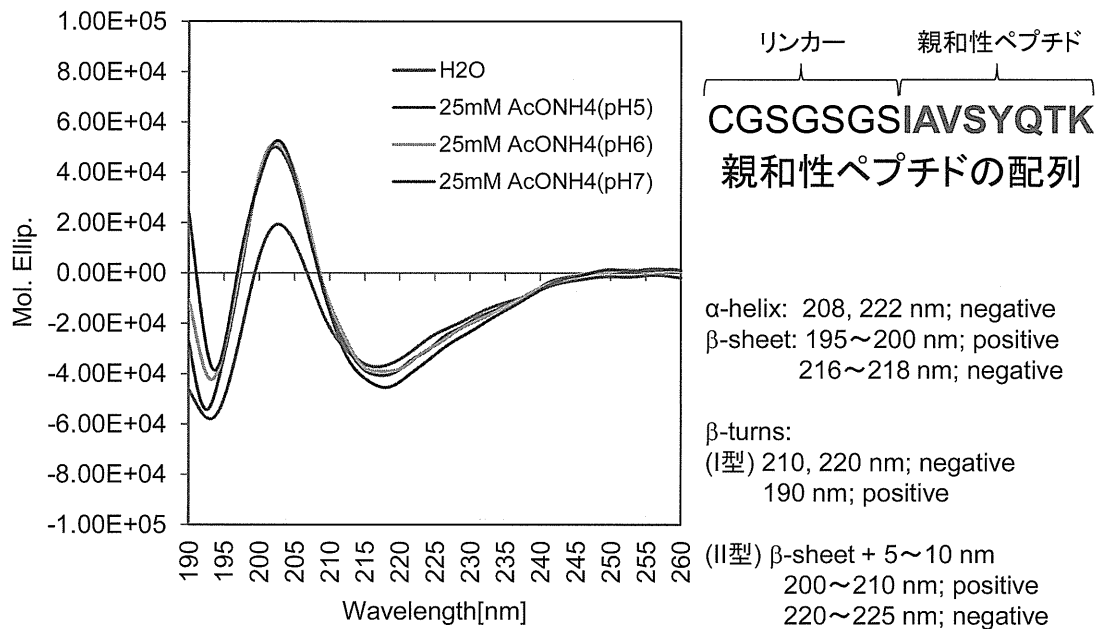


図9. 親和性ペプチドの二次構造の確認

pHの異なる酢酸アンモニウム溶液中における抗体親和性ペプチドのCDスペクトル

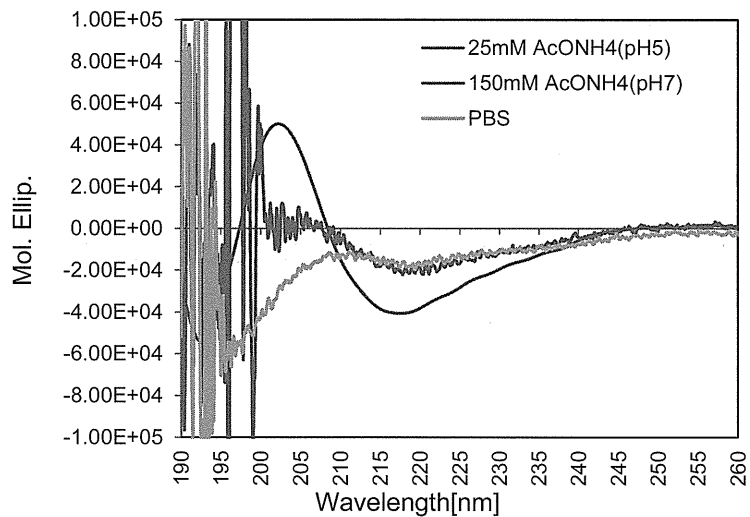


図10. 親和性ペプチドの二次構造の確認

イオン強度の異なる酢酸アンモニウム溶液、及びPBS中における抗体親和性ペプチドのCDスペクトル

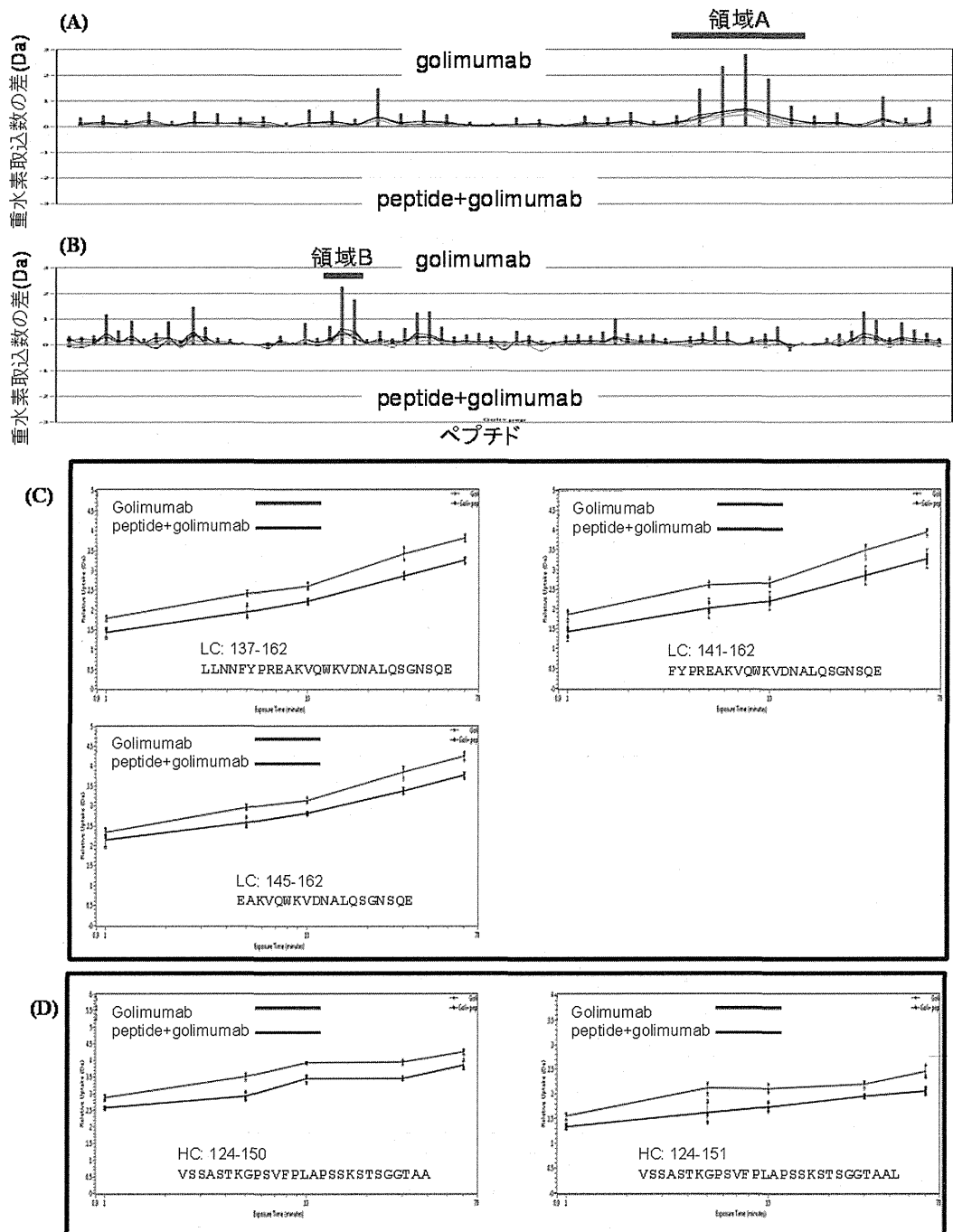


図11. 抗体親和性ペプチド及びgolimumabのHDX/MSによる相互作用解析。(A) L鎖の differential plot、(B) H鎖の differential plot、(C) L鎖の deuterium uptake plot、(D) H鎖の deuterium uptake plot。

(A)

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASOSVY SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA  
RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCOO RSNWPPFTFG PGTKVDIKRT VAAPSVFIFP  
PSDEOLKSGT ASVCLLNNE YPREAKVOWK VDNALOSGNS OESVTEQDSK DSTYLSSTL  
TLISKADYEKH KVIACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGEIFS SYAMHWVROA PGNLEWVAF MSYDGSNKKY  
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMSLRAED TAVYYCARDR GIAAGGNYYY YGMDVWGQGT  
TVTSSASTK GPSVFLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP  
AVLQSSGLYS LSSVTVPSL SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA  
PELLGGPSVF LFPPPKDITL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKENWYVDG VEVHNAKTKP  
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL  
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTRPPVLDSD GSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGN VFCSVMHEA LHNHYTOKSL SLSPGK

Blue, strand  
Red, Helix  
Pink, turn  
Purple, CDR

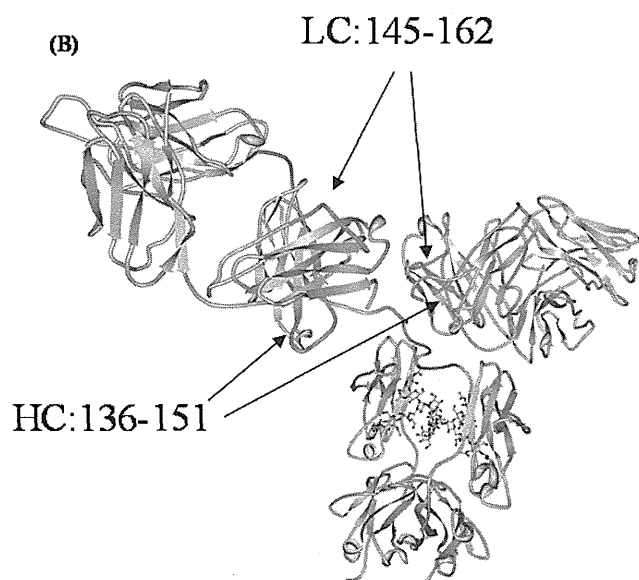


図12. (A) golimumabのアミノ酸配列。上段、L鎖；下段、H鎖。(B) 抗体親和性ペプチドの結合領域 (L鎖145-162、H鎖136-151、緑色)

## －バイオ後続品の評価に関する研究－

研究分担者：石井 明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室）

研究協力者：西村 和子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室）

### 研究要旨

国内外で開発が活発化しているバイオ後続品に関して、日米欧における製品開発とガイドライン整備の動向を調査し、国際的動向を踏まえた日本のバイオ後続品の規制環境整備について考察した。日本のバイオ後続品ガイドラインに関しては、参照品の要件、臨床試験における非劣性試験の適用可能性、免疫原性評価の要件、互換性・代替性に関して、これまでの知見の蓄積をもとに、改定が必要と考えられた。また、バイオ後続品の評価において薬物動態の比較が重要となることを踏まえ、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスの現状と課題に関して調査を行った。ほとんどの品目でリガンド結合法が用いられており、真度、精度等の分析能パラメータは、概ね、バイオアナリシスガイドラインで求められる水準であった。バイオ後続品指針改定で明確化すべき事項の一つに、免疫原性評価の要件があるが、欧米と異なり、日本では、免疫原性評価に関するガイドラインが整備されていないため、バイオ後続品指針の改定と合わせて、早急な対応が必要と考えられる。

キーワード：バイオ後続品、ガイドライン、バイオアナリシス

### A. 研究目的

バイオ後続品は、先行品の独占的販売期間終了後に、先行品と同等／同質の品質・有効性・安全性を有する医薬品であることを示すデータに基づき、承認される。2006年以降、欧州を中心に、ソマトロピン、エポエチン アルファ、フィルグラスチムのバイオ後続品が承認されてきた。バイオ後続品に関するガイドラインも欧州が先行して整備を進め、既に、総論、品質、非臨床・臨床に関する各ガイドラインの改訂版が発出された他、各論ガイドラインの新たな策定が行われている。

バイオ後続品の開発では、新有効成分含有医薬品の開発と同様の品質特性解析に加え、品質の比較試験が必要である。品質比較試験の結果に応じて、非臨床・臨床試験が行われ、先行品との同等性／同質

性が評価される。バイオ後続品の有効性・安全性を確保しつつ、効率的な開発を推進するには、これらの試験の内容や実施方法について、蓄積しつつある知見をもとに、具体的な要件を明らかにしていくことが有用と考えられる。

本研究では、バイオ後続品の製品開発とガイドラインに関する最新の知見をもとに、バイオ後続品の開発に求められる要件を明らかにし、開発や審査の迅速化に資する日本の指針改定に関して考察することを目的とする。まず、日米欧における製品開発とガイドライン整備の国際動向を調査した。また、バイオ後続品の開発において、臨床試験における薬物動態（PK）の比較が必ず実施されていることから、薬物動態試験結果の評価に必要な要件を明らかにするため、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオア

ナリシス（生体試料中薬物濃度分析法）の現状と課題を調査した。

## B. 研究方法

バイオ後続品の承認状況は、医薬品医療機器総合機構、FDA、及び、EMAの医薬品情報提供サイトから情報を収集した。

バイオアナリシスに関しては、医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の承認審査情報サイトに掲載されているペプチドおよびタンパク質医薬品の申請資料概要および審査報告書から情報を収集した。

## C. 研究結果

### C.1 バイオ後続品の製品開発とガイドライン整備の国際的動向

#### C.1.1 日米欧におけるバイオ後続品の承認状況

2014年までの、バイオ後続品が承認状況を表1に示す。欧州での承認品目が最も多く、日本がこれに続く。2014年に承認された製品は、insulin glargine (Lantus<sup>®</sup>) のバイオ後続品Abasaglar<sup>®</sup>、filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>) のバイオ後続品Accofil<sup>®</sup>、卵胞刺激ホルモンfollitropin alfa (Gonal-f<sup>®</sup>) のバイオ後続品Bemfola<sup>®</sup>である。日本で承認された製品は、抗TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブ（レミケード<sup>®</sup>）のバイオ後続品インフリキシマブ [インフリキシマブ後続1]（インフリキシマブBS注点滴静注用「NK」<sup>®</sup>）、及び、インスリン グラルギン（ランタス<sup>®</sup>）のバイオ後続品インスリン グラルギン [インスリン グラルギン 後続1]（インスリン グラルギンBS注「リリー」<sup>®</sup>）、フィルグラスチムの後続品フィルグラスチム [フィルグラスチム 後続3]（フィルグラスチムBS注「サンド」<sup>®</sup>）である。米国では、バイオ後続品に関するガイダンス案の公表後、これに沿った製品の承認例はない。

図1に示すとおり、バイオ後続品の承認件数は、2007年に最初のピークがあった後、減少傾向にあったが、2014年は、これまでで最も多く、日欧での承認件数が6件となった。インスリン グラルギンのバイオ後続品が新たに加わったことが特徴である。

フィルグラスチムのバイオ後続品は、2013年まで

に日本では、フィルグラスチム [フィルグラスチム後続1]、及び、フィルグラスチム [フィルグラスチム後続2] が承認されている。いずれも、臨床試験では、健康成人を被験者として、PKの比較、及び、薬力学 (PD) の比較が行われ、患者を対照とした有効性の同等性を検証する試験は行われていない。好中球数増加作用、及び造血幹細胞の末梢血中への動員作用が、臨床有効性を適切に反映するPDマーカーであるとの考えのもと、これらの同等性の評価結果に基づく判断がなされたものと思われる。

#### C.1.2 バイオ後続品に関するガイドライン策定状況

2014年までの日米欧でガイドライン策定・改定の状況を図2に示す。欧州では、2014年に、バイオ後続品に関する主要な3つのガイドライン、すなわち、総論ガイドライン、品質ガイドライン、及び、非臨床・臨床ガイドラインが改訂された。また、インスリン及びインスリンアナログに関する非臨床・臨床ガイドライン改訂案が公表された（図2）。

米国では、2009年にBPCI法が策定され、関連ガイダンス案が発出されていた。2014年には、臨床薬理に関するガイダンス案、及び、先行品の独占期間に関するガイダンス案が新たに公表された。

日本では、2009年にバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保に関する指針が発出され、2012年にバイオ後続品の一般的名称に関する通知が出されたが、バイオ後続品の指針自体は改訂されていない。

### C.2 バイオ後続品に対する各国の規制要件

#### C.2.1 日本

##### (1) 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（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」）により、バイオ後続品の承認申請区分が新設された。バイオ後続品の規制要件を示したこの指針の内容は、既に公表されていた欧州のガイドラインに類似しており、国際的な整合性も考慮されたものとなっている。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が発出され、命名ルールが定められていることである。

## (2) 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。

## (3) 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、日本の特徴と言えるだろう。

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、その中の一つの製品である。

## (4) 剤形・投与経路・製剤成分

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。

## (5) 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、生物学的性質及び不純物）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、その際が有効性・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りとされており、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、及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、及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、又は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。

#### (6) 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。

#### (7) 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。但し、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。

#### (8) 互換性・代替性

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又は代替することは避ける必要があるとされている。製造販売調査期間終了後の取扱いについて、指針では言及されていない。

### C.2.2 欧州

#### (1) 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の後続品である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)。この指令には、バイオ後続品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後続品には十分でなく、ケースバイケースで、毒性評価等の非臨床試験、及び、適切な臨床試験が必要であることが記載されている。現在のバイオ後続品の規制要件は、ここを起点にして発展してきたと言えるだろう。

Directive 2003/63/ECを受けてEMAは、2005年以降、バイオ後続品に関する総論的ガイドライン、品質に関するガイドライン、及び、非臨床・臨床試験に関するガイドラインを公表した。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。

欧州では既に、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2)。2014年に、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)の改訂版が公表され、バイオ後続品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ている。

## (2) 適用対象とする製品群

総論ガイドラインでは、バイオ後続品の考え方は、組換えタンパク質医薬品、ワクチン、血液製剤等、全ての生物製品に適用可能とされている。品質、及び、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、バイオ後続品を審査承認していく方針がみてとれる。

## (3) 参照品の要件

参照品は、当初、欧州で承認された製品に限定されていたが、2014年の改訂により、バイオ後続品開発のグローバル化を推進すること、及び、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。

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及び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、バイオ後続品に関するFDAのガイダンス案と共通しており、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。

## (4) 剤形・投与経路・製剤処方

バイオ後続品の剤形、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後続品の可能性についても否定

されていない。製剤処方参照品と同一でなくてもよいとされている。

## (5) バイオ後続品の評価

### <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/同質性評価に馴染まないとの見解が示されている。

2014年に公表された品質に関するガイドラインの改訂版では、参照品、バイオ後続品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。バイオ後続品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、参照品とバイオ後続品の同等性/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、バイオ後続品の承認後には、参照品との比較結果を再度示すことは要求されないと記載されており、製品の承認後は、バイオ後続品においても、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、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見られる。リスクマネジメントプロセスを取り入れた医薬品の製法・品質管理戦略構築に関する最近の考え方が、

バイオ後続品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>

参照品との比較試験として、*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。

#### <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。

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。欧州で既に複数のバイオ後続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、皮下投与及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ヶ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。

#### (6) 規格及び試験方法の設定

他のバイオ医薬品と同様、ICH Q6Bにしたがって、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づいた規格設定が求められている。

#### (7) 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、バイオ後続品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。

#### (8) 互換性・代替性

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、ガイドラインの中での具体的な記載はみられない。専門家以外にも分かりやすく書かれているQ&Aでは、EMAの評価は、バイオ後続品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。

### C.2.3 米国

#### (1) 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案H.R.3590が成立し、その中に含まれる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、バイオ後続品の規制要件が確立された。バイオ後続品は、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。

米国バイオ後続品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”、及び、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後続品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、参照品からバイオ後続品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。バイオ後続品の中でも、参照品と互換性のある製品を予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、バイオ後続品の評価について、欧州のガイドラインで用いられてきたcomparability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comparabilityの評価、参照品とバイオ後続品の比較はbiosimilarityの評価、と使い分けがなされており、参照品とバイオ後続品の比較では、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。

#### (2) 適用対象とする製品群

バイオ後続品に関する規制要件を定めたPHS法351条（k）項は、全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。

#### (3) 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。この場合、特性解析、1件以上のPK試験、及び、1件以上のPD試験において、申請バイオ後続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。

#### (4) 剤形・投与経路

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、全ての投与経路について承認を得ようとする必要はない。

#### (5) バイオ後続品の評価

Biosimilarityの評価に必要なデータとして、BPCI法において、次の3つが求められている。

- ① 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

- ② 動物試験（毒性の評価を含む）
- ③ 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、及び効力を十分証明できる臨床試験（免疫原性、及び、PK又はPF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。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全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**）、及び効力（**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分子変化体、意図的修飾に関して、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、最先端の分析技術を用いて、参照品とバイオ後続品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、参照品とバイオ後続品での比較が求められており、参照品とは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後続品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、参照品とバイオ後続品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、バイオ後続品の開発においても、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及びPD評価を実施した場合でも、ヒトでのPK及び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、参照品とバイオ後続品の免疫原性に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、参照品とバイオ後続品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、癌原性試験は一般に不要である。

#### <臨床>

参照品とバイオ後続品の安全性、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、及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、少なくとも一つの臨床試験で、参照品とバイオ後続品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。

#### (6) 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べきとされている。

#### (7) 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。

- ・各々の用法用量／効能効果における作用機序
- ・各々の患者集団における薬物動態と生体内分布
- ・各々の用法用量／効能効果と患者集団において予想される毒性の違い

- ・各々の用法用量／効能効果と患者集団において製品の安全性又は有効性に影響を及ぼす可能性のある他の全ての要因

#### (8) 互換性・代替性

バイオ後続品の中でも、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、上記(1)で述べたような要件を満たすことが必要であるが、interchangeableな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。

#### (9) その他

BPCI法の成立によるPHS法の改正、及び、FDAガイダンス案の公表により、米国におけるバイオ後続品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後続品はない。2012年に承認されたフィルグラスチム製剤（一般名tbo-filgrastim、販売名Neutroval<sup>®</sup>）は、欧州でフィルグラスチムのバイオ後続品（Tevagrastim<sup>®</sup>）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後続品の呼称）として承認されたsomatropin（Omnitrope<sup>®</sup>）は、FDC法の簡略申請ルート505(b)(2)により審査承認されたものである。

### C.3 ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス

バイオ後続品の臨床試験では、PKの比較が必ず行われている。PKの比較においては、血中薬物濃度の経時的推移の比較が行われるため、薬物濃度測定結果の信頼性が、PKの適切な比較には必須である。近年、日米欧において、バイオアナリシス分析法バリデーションに関するガイドライン策定が進み、日本でも2013年7月にはクロマトグラフィーを用いるバイオアナリシスを対象としたガイドラインが公表さ

れた。これらの背景のもと、バイオ後続品のPK試験の要件に関連して、日本におけるペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスに関する現状と課題を調査した。

### C.3.1 調査対象資料

2013年6月までに国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品103品目のうち、2001年以降の申請資料概要および審査報告書に生体試料中薬物濃度分析法に関する記載があった76品目を調査対象とした。

調査対象とした資料の申請区分は、(1)新有効成分含有医薬品、(2)新医療用配合剤、(3)新投与経路医薬品、(4)新効能医薬品、(5)新剤形医薬品、(6)新用量医薬品、(7)バイオ後続品、7つの区分であった。

### C.3.2 分析法

76品目の生体試料中薬物濃度は、延べ85件の分析方法で測定されていた。抗体に結合した放射性核種の放射能を測定した1件(イブリツモマブ チウセキタン)と生物活性を測定した9件(ペプチド1件、酵素4件、血液凝固因子類2件、インターフェロン類2件)以外は、リガンド結合法(Ligand Binding Assay : LBA)を利用したバイオアナリシスによる分析がなされていた。

最も多く使用されたのはELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) で44件あった。抗体、サイトカイン、エリスロポエチン、融合タンパク質のほとんどがELISAによる分析がなされていた。ペプチドやホルモン類ではRIA (radio immunoassay : 放射免疫測定法) が多く使用されていた。そのほかECLIA (electrochemiluminescence immunoassay : 電気化学発光免疫測定法)、TRFIA (time-resolved fluorescence immunoassay : 時間分解蛍光免疫測定法)、SPR (surface plasmon resonance : 表面プラズモン共鳴)、抗体捕獲バイオアナリシス、免疫抗体法が使用されていた(図3)。

76品目の中には、臨床試験の途中で、薬物濃度分析法を改良・変更したものもあった。インフリキシ

マブのELISAによる測定では、固相に用いた抗体をウサギ・ポリクローナル抗体からマウス・モノクローナル抗体に変更することにより定量限界値を低くしていた。バシリキシマブの場合、当初RIAで測定したが、RIAは内因性可溶性IL-2レセプターにより測定値が影響されるので、影響を受けにくいELISAに変更されていた。

リキシセナチドのように国際ガイドラインに従って、マトリックスを臨床試験となるべく類似したものに変更した例もあった。また、リキシセナチドでは初期の臨床第I相の1試験でLC/MSによる測定も試みられたが、必要な感度が得られず、それ以降は使用されなかった。

そのほか、次のような問題点も指摘されている。ペグインターフェロン アルファ-2aで、標準試料中のPEG化位置異性体組成の相違による測定値への影響が認められた。ラニビズマブでは、臨床検体をELISAで測定時、連続希釈で直線性が認められない例があったが、ECLIA法を開発し、バリデーションを実施して解決していた。

また、溶血の影響が問題となる例があった。例えば、インスリン デテミルでは溶血試料では赤血球からインスリン分解酵素が放出され、薬物濃度が低下することが報告されていた。

インスリン類では、赤血球由来の酵素により、薬物の分解が生じる可能性が指摘されている。インスリン デグルデグの測定では、溶血が測定結果に影響することを踏まえ、溶血の程度が高い試料は欠損値として処理するという対応がなされ、さらに、ISR (Incurred samples reanalysis) として、実試料の再分析が行われていた。リラグルチドでも溶血した試料は高値が認められるため、測定値を除外するという対応がとられていた。

これらの他、アダリムマブ、オマリズマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ等、いくつかの抗体では、ADA (抗薬物抗体) の存在が測定値を過小評価させる可能性も示唆されていた。

### C.3.3 バリデーション

76品目、85件の分析方法のほとんどで分析方法に関する詳細なバリデーション結果が報告されていた。同じ測定法であっても、捕捉抗体や検出抗体の組み合わせを変えることにより、測定感度が大きく異なるものがあった。そのような場合、測定間でクロスバリデーションが行われていた。分析法の性能については、分析内・分析間ともに、概ね真度は±20%以内、精度は20%以内であり、一般的にバイオアナリシスに求められる水準をみたしていた。

ホルモン類が分析対象物質となるバイオアナリシスのバリデーションにおいて、特異性の評価を調べた例として、インスリン アスパルト、インスリン グラルギン、リラグルチド、メトレプレチンでは、目的物質と、天然型の内因性タンパク質が識別されず、薬物と内因性物質の総和を測定する分析法が用いられていた。リラグルチドでは、前処理により内因性物質を分解することにより、薬物のみを測定する方法がとられていた。

## D. 考 察

### D.1 バイオ後続品ガイドラインについて

表2に各極におけるバイオ後続品の呼称と定義、及び、主なガイドラインを示す。各極での定義は類似しており、既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。

表3に、日本、欧州、米国、カナダ、韓国、インド、及びWHOにおけるバイオ後続品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後続品の承認申請を認める可能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。

これらの調査結果から、バイオ後続品の規制に関する日本の特徴として、以下の点が挙げられる。

- 1) 海外ガイドラインと概ね同じ方向であり、国際的整合性が保たれている。
- 2) 参照品を日本承認製品に限定している。
- 3) 臨床試験における非劣性試験の適用可能性に関する記載がない。
- 4) 免疫原性評価について、具体的な期間などは明示されていない。
- 5) 代替・混用に関する記載があるが、運用実態が不明である。
- 6) バイオ後続品の命名ルールが確立している。

2) 3) 4) について、指針の運用実態は明らかでないが、今後、これらに関する規制要件を改訂あるいは明確化することが、バイオ後続品の開発及び承認審査の迅速化に有用と思われる。5) について、指針では、「当該(製造販売後)調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、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、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。」とされている。これまでのところ、バイオ後続品の混用や代替に関する実績は明らかでないが、市販後調査結果をもとに、対応を明確にすることが望ましい。また、日本では、免疫原性評価に関するガイドラインが整備されていないため、早急な対応が必要と思われる。

米国がガイダンス案において、海外参照品を認める考えを示したこと、欧州もガイドライン改訂により海外参照品を認める考えを示していることから、今後、新薬開発と同様に、バイオ後続品開発においても、グローバル化が進むことが予想される。日本



においても、上記2)～5)等について、規制要件をアップデートしていくことが今後の課題と考えられる。

## D.2 バイオアナリシスについて

国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品の申請資料概要および審査報告書中に記載されているバイオアナリシスについての情報を得て、測定上問題となった点やその解決法について考察した。併せて、薬物動態データを収集し、実際の測定データとの関連について考察した。

リガンド結合法を使った測定では、不均一性の高い薬物では、ロットにより薬物濃度分析に用いる結合試薬との結合性が異なる場合があり、注意が必要である。マトリックス中の妨害物質の影響を考慮し、平行性の評価が必要となる場合がある。また、インスリン等では試料の溶血の影響に留意する必要がある。内因性物質と構造が類似している医薬品では、内因性タンパク質との交叉反応性が認められる場合も多くある。内因性タンパク質との総濃度も必要な情報ではあるが、薬物のみ濃度の測定を可能にするためには、より特異性の高い分析法(LC/MSとのハイブリッド法など)の開発が望まれる。

## E. 結論

1. 本邦のバイオ後続品ガイドライン「バイオ後続品の品質・安全性・有効性に関する指針」は、公表後6年を経過した。ガイドライン策定当時と比較し、バイオ後続品に関する国内外の知見の蓄積や開発環境の変化は極めて大きく、日本のガイドラインも、今後、参照品の要件、臨床試験における非劣性試験の適用可能性、免疫原性評価の要件、互換性・代替性に関する考え方等について、国際的動向を踏まえた改訂が必要である。

2. バイオ後続品の臨床試験でも重要となる薬物動態試験に用いられるバイオアナリシスについては、概ね、信頼性が確保されていることを示すバリデーション結果が示されていた。しかし、目的物質と類似物質の識別が困難な場合があること、一部の医薬

品では溶血の影響が生じる場合があること等から、生体試料中の薬物濃度測定結果を正しく評価するためには、分析法の特徴を十分に理解しておくことが重要である。また、免疫原性評価のためのガイドライン整備が、今後の課題の一つである。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表(総説等)

#### (1) 書籍

1) ○石井明子:第4章 生体試料薬物濃度分析(リガンド結合法)におけるバリデーションのガイドラインのポイントおよび実施の注意点 医薬品開発における生体試料薬物濃度分析手法 p.43-56 技術情報協会, 東京 (2014)

#### (2) 雑誌

1) ○石井明子, 原園 景, 川崎ナナ: 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 Pharm Tech Japan 29(1), 23-42 (2013)

2) ○川崎ナナ, 石井明子: バイオ後続品の今後の動向 医薬ジャーナル 50, S-1, 36-42 (2014) 新薬展望 2014

3) ○石井明子: リガンド結合法を用いた生体試料中薬物濃度分析法に関するガイドラインの策定状況 Chromatography 4(3), 151-156 (2013)

4) ○ Stevenson L, Amaravadi L, Myler H, Salazar-Fontana L, Gorovits B, Kirshner S, Xue L, Garofolo F, Alley SC, Thway T, Joyce A, Bansal S, Beaver C, Bergeron A, Cai XY, Cojocararu L, DeSilva B, Dumont I, Fluhler E, Fraser S, Gouty D, Gupta S, Haidar S, Hayes R, Ingelse B, Ishii-Watabe A, Kaur S, King L, Laterza O, Leung S, Lévesque A, Ma M, Petit-Frere C, Pillutla R, Rose M, Schultz G, Smeraglia J, Swanson S, Torri A, Vazvaei F, Wakelin-Smith J, Wilson A, Woolf E, Yang TY. 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 - LBA and immunogenicity). *Bioanalysis* 6(24) 3355-3368 (2014)

5) Dufield D, Neubert H, Garofolo F, Kirkovsky L,

Stevenson L, Dumont I, Kaur S, Xu K, Alley SC, Szapacs M, Arnold M, Bansal S, Haidar S, Welink J, Le Blaye O, Wakelin-Smith J, Whale E, Ishii-Watabe A, Bustard M, Katori N, Amaravadi L, Aubry AF, Beaver C, Bergeron A, Cai XY, Cojocaru L, DeSilva B, Duggan J, Fluhler E, Gorovits B, Gupta S, Hayes R, Ho S, Ingelse B, King L, Lévesque A, Lowes S, Ma M, Musuku A, Myler H, Olah T, Patel S, Rose M, Schultz G, Smeraglia J, Swanson S, Torri A, Vazvaei F, Wilson A, Woolf E, Xue L, Yang TY. 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 2 - hybrid LBA/LCMS, ELN & regulatory agencies' input) *Bioanalysis* 6(23), 3237-3249 (2014)

## 2. 学会発表

- 1) Akiko Ishii, Takuo Suzuki, Noritaka Hashii, Yukari Nakagawa, Tomoko Takahashi, Akiko Ebisawa, Seiichi Nishi, Naho Fujita, Aya Bando, Yuko Sekimoto, Kazuyoshi Miyata, Toshio Endo, Takuma Otsu, Shiori Sugimoto, Tadashi Kondou, Yuji Fujita, Naoyuki Miyanaga, Masahiro Mashimo, Norihiko Shimada, Hikaru Yoden, Hideo Shimamura, Yasunori Kurata, Nana Kawasaki: Current Status toward Revision of the Potency Assay in the JP Heparin Sodium Monograph, 5th Workshop on the Characterization of Heparin Products. Aug. 14-15th, 2012 (Rockville)
- 2) ○石井明子：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開発の課題 代々木会特別講演会 (2013.5.29) 東京

- 3) 石井明子：日本のBMV（リガンド結合法）ガイドライン策定状況 第20回クロマトグラフィーシンポジウムワークショップ (2013.6.5) 神戸
- 4) 石井明子, 西村和子, 鈴木琢雄, 多田 稔, 川崎ナナ：ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス 日本薬物動態学会 第28回年会 (2013.10) (東京)
- 5) ○Akiko Ishii-Watabe, Kazuko Nishimura, Nana Kawasaki: Regulated bioanalysis of therapeutic peptides and proteins in Japan, Immunogenicity summit 2013 (2013.11) (Washington DC)
- 6) ○Akiko Ishii Japanese LBA guideline 8<sup>th</sup> Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2014.3.11-13) LA Universal City
- 7) 石井明子：「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」策定の背景と論点, 日本薬物動態学会 第8回ショートコース ～バイオ医薬品開発を促進する技術基盤～, (2014.5.8) 東京 学術総合センター中会議場
- 8) ○石井明子：バイオシミラーの世界における現状, 第3回DIA CMCフォーラム (2014.6.30) 東京
- 9) ○Akiko Ishii : Japanese BMV guideline for ligand binding assay 7<sup>th</sup> European Bioanalysis Forum Open symposium (2014.11.21) Barcelona

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 日米欧におけるバイオ後続品の開発動向

名称	参照品 商品名	バイオシミラー		承認年		
		商品名	開発企業	欧州	米国	日本
inslin glargine インスリン グラルギン [インスリン グラルギン 後続1] ランタス	Lantus	Abasaglar インスリン グラルギンBS注「リリー」	Sanofi-Aventis リリー	2014	-	-
somatropin ソマトロピン	Genotropin ジェトロピン	Omnitrope ソマトロピンBS皮下注「サンド」	Sandoz サンド	2006	<2006>	-
-	Epex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007	-	-
-	Epex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	-	-
-	Epex/Erypo	Abseamed	Medione Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Epex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Epex/Erypo	Retacrit	Hospira	2007	-	-
エポエチン カッパ [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	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Rationpharm	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	-	-
filgrastim	Neupogen	Grastofil	Apotex Europe	2013	-	-
filgrastim	Neupogen	Accofil	Accord	2014	-	-
フィルグラスチム [フィルグラスチム後続1]	グラン	フィルグラスチムBS注「モナダ」、同「F」	持田、富士	-	-	2012
フィルグラスチム [フィルグラスチム後続2]	グラン	フィルグラスチムBS注「NK」、同「テバ」	日本化薬、テバ	-	-	2013
フィルグラスチム [フィルグラスチム後続3]	グラン	フィルグラスチムBS注「サンド」	サンド	-	-	2014
folitropin alfa	Gonal-f	Ovaleap	Teva Pharma	2013	-	-
folitropin alfa	Gonal-f	Benfola	Merck Serono	2014	-	-
infliximab	Remicade	Inflectra	Hospira	2013	-	-
infliximab	Remicade	Remsima	Cellnion	2013	-	-
インフリキシマブ [インフリキシマブ後続1]	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」	日本化薬	-	-	2014

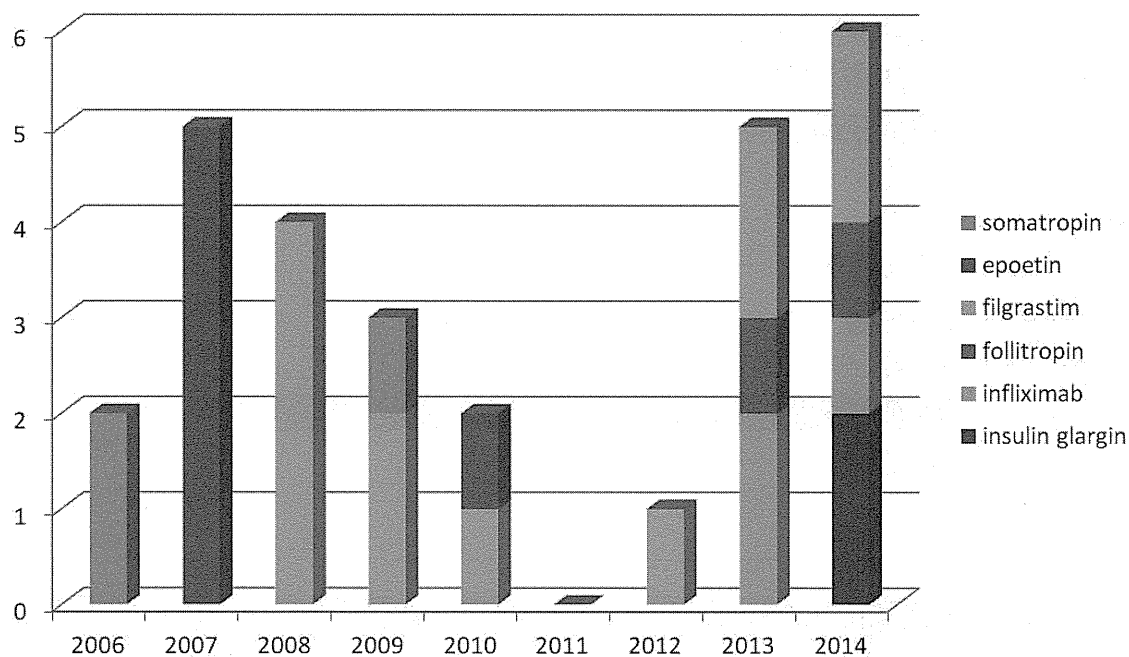


図1 日米欧におけるバイオ後続品の承認件数の推移

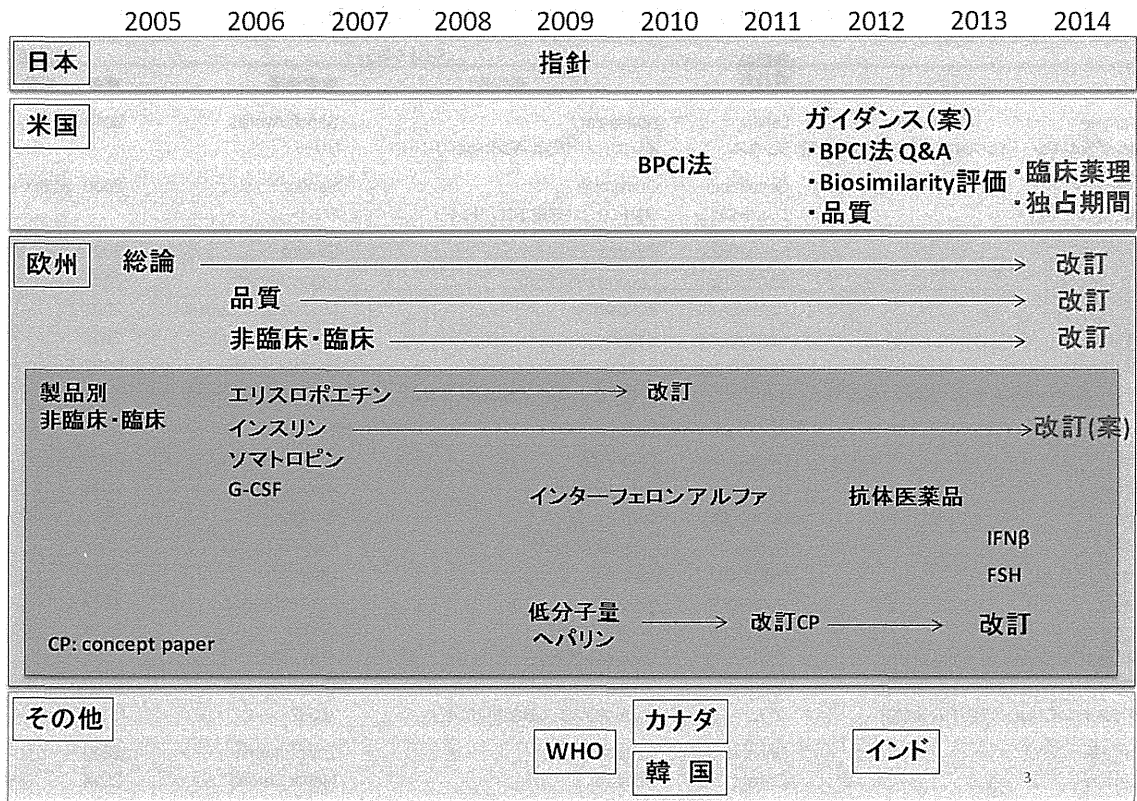


図2 バイオシミラーに関するガイドラインの策定・改定の国際動向

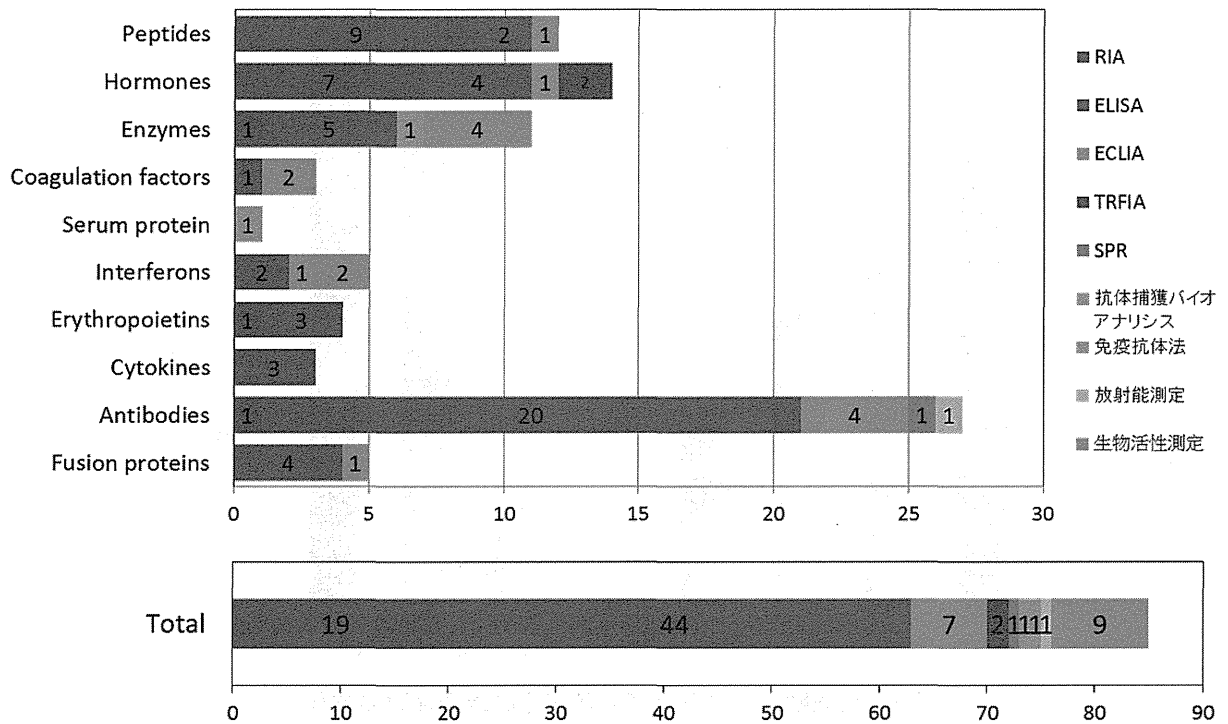


図3 ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスに用いられた分析法