

厚生労働行政研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)  
バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究

分担研究報告書

バイオシミラーの開発・製造及び承認審査の現状と課題

研究分担者 荒戸照世(北海道大学大学院医学研究科)

日本で承認されたバイオシミラーの臨床データパッケージと効能・効果の外挿性を調査し、承認審査の現状を把握するとともに、バイオシミラーの開発には主として以下の課題があることを明らかにした。

- ・ 第 相比較試験に多くの症例数が必要であり、先行バイオ医薬品の入手を含め開発コストを要する
- ・ 日本人データの必要性の検討とそれに対する臨床現場の理解が必要
- ・ 国内で承認された先行バイオ医薬品の入手が困難
- ・ 更なる効率的な開発の検討とガイドラインへの反映が必要
- ・ 同等性/同質性を評価するために適切な対象の検討
- ・ 国内での原薬製造体制の充実

研究協力者：なし

### A. 研究目的

化学合成品と異なり、バイオ医薬品は、1) 分子量が大きく複雑な構造を有する場合が多いこと、2) 糖タンパク質の糖鎖のように有効成分そのものが不均一で、それらが活性や薬物動態に影響することがあること、3) 宿主細胞由来タンパク質のような不純物によるアレルギーの懸念があることなどから、バイオ後続品の開発においては化学合成品の後発品(以下、ジェネリック)と同様のアプローチは適用できないと考えられ(表1)、日本で2009年3月に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(以下、指針)」等の通知が発出された。以降、2009年に「ソマト

ロピン BS皮下注「サンド」が、2010年に「エゴエチンアルファ BS注「JCR」」が、2013年に「フィルグラスチム BS注シリンジ「F」「モチダ」」及び「フィルグラスチム BS注シリンジ「NK」「テバ」」が、2014年に「フィルグラスチム BS注シリンジ「サンド」」「インフリキシマブ BS点滴静注用「NK」「CTH」」及び「インスリン グラルギン BS注「リリー」」が、2016年に「インスリン グラルギン BS注「FFP」」が、バイオシミラーとして承認を取得している。このように日本でもバイオシミラーの開発経験が蓄積されてきたものの、開発・承認されている品目数が多いとは言えない。そこで、日本で承認されたバイオシミラーのデータパッケージを調査し承認審査の現状を把握するとともに、「公開フォー

ラム 日本のバイオシミラーの現状と論点」での議論を踏まえ、開発に際してどのような課題があるかを明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

日本で承認されているバイオシミラーの審査報告書を医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>), から入手し、臨床データパッケージを EU 及び米国 (必要に応じてカナダ) のデータパッケージと比較した。加えて、審査報告書に記載されている「機構における審査の概略」も踏まえ、開発の課題を抽出した。考察の際には「公開フォーラム 日本のバイオシミラーの現状と論点」でのバイオ医薬品及びバイオシミラーの開発等に関わる団体からの意見も参照した。

## C. 結果

### 1. 臨床データパッケージ

日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージは表 2 のとおりであるが、バイオ後続品の開発においても、臨床試験の占める位置付けは大きい。日本の指針では (図 1) 原則として PK の同等性を確認する必要があり、また、可能であれば、臨床効果を反映する PD マーカーを選択し、比較を行うこととされている。加えて、有効性が同等 / 同質であることを確認するために適切な比較臨床試験をデザインする必要があるが、PK/PD 試験により同等性 / 同質性を保証できるデータが得られた場合には、省略できる場合があるとされている。そこで、国内で既に承認されているバイオ後続品の承認審査に用いられた臨床データパッケージを調査し、開発に必要とされる

臨床試験データの考え方について検討した。

#### (1) ソマトロピン BS「サンド」

日本では、日本人健康成人を対象とし、先行バイオ医薬品であるジェノトロピンとの PK を比較した EP00-106 試験のみが評価資料とされ、外国人健康成人を対象とした PK 試験や海外で成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児患者を対象として実施されたジェノトロピン対照第 Ⅰ 相試験等は参考資料とされた (表 3)。しかしながら、審査報告書では、ジェノトロピン対照第 Ⅰ 相試験は参考資料であるものの、同等性 / 同質性の評価に際して重要視されていた。

#### (2) エポエチンアルファ BS「JCR」

エポエチンアルファ BS「JCR」の先行バイオ医薬品であるエスポー注射液 (シリンジも含む。容れ目は 750、1500、3000) (以下、エスポー) は「透析施行中の腎性貧血」と「未熟児貧血」の 2 つの効能を有し、投与経路はそれぞれ静脈内投与と皮下投与である。したがって、エポエチンアルファ BS「JCR」では、「血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした静脈内投与によるエスポーとの単回投与クロスオーバー試験」及び「健康成人を対象とした皮下投与によるエスポーとの単回投与クロスオーバー試験」によって、エスポーとの薬物動態が比較されていた (表 4)。これらの PK 比較試験では生物学的同等性の判定基準を満たさなかったが、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にエスポーとの有効性及び安全性を比較するために実施された第 Ⅰ / Ⅱ 相比較試験において主要評価項目が予め設定された同等性の許容域の範囲内であることをもって承認された (表 5)。また、第 Ⅰ / Ⅱ 相比較

試験に加え、長期投与試験も実施されていた。

### (3) フィルグラスチム BS

フィルグラスチム BS の先行バイオ医薬品であるグランは、静脈内投与と皮下投与の投与経路を有することから、フィルグラスチム BS「F」<sup>1)</sup>「モチダ」<sup>2)</sup>、フィルグラスチム BS「NK」<sup>3)</sup>「テバ」<sup>4)</sup>、フィルグラスチム BS「サンド」とともに、PK の同等性は静脈内投与及び皮下投与における PK 比較試験により確認されている（表 6）。加えて、グランが有する効能・効果は G-CSF の「好中球増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」に基づくものであることから、これらを反映する PD マーカーである好中球数絶対数及び CD34 陽性細胞数を指標とした比較試験により有効性の同等性が検討され、有効性の同等性を検証するための比較臨床試験は実施されていない。

更に、フィルグラスチム BS「F」<sup>1)</sup>「モチダ」<sup>2)</sup>では、乳がん患者を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（対照群なし）において安全性及び有効性の検討がなされている（表 7）。一方、フィルグラスチム BS「NK」<sup>3)</sup>「テバ」<sup>4)</sup>では、同一の原薬から製造された製剤処方異なる製品を用いたがん患者対象の海外第 Ⅲ 相比較試験（3 試験）成績が、フィルグラスチム BS「サンド」<sup>5)</sup>では乳がん患者対象の海外第 Ⅲ 相試験（非盲検オープン試験 1 試験）成績が、参考資料とされているが、これら試験については審査報告書では安全性のみの評価に止まっている。

なお、欧州で承認されているフィルグラスチムのバイオシミラーにおいても、健康成人を対象に静脈内と皮下の両投与経路において先行バイオ医薬品との PK / PD 比較試験が実施されている。さらに、第 Ⅲ 相比較試験も実施されているが、製品によって先行バイオ医

薬品との比較試験が実施されているケースと単群のみの試験であるケースがあり、PK/PD 試験で有効性の同等性評価が可能な場合の第 Ⅲ 相試験デザインの考え方は日本と同様であることが伺えた。

米国で初めてバイオシミラーとして承認された filgrastim snda（販売名：Zarzio）のデータパッケージには 4 つの PK/PD 比較試験が含まれているが、いずれも健康成人を対象にした皮下投与試験であり、両投与経路での検討は行われていなかった。また、先行バイオ医薬品として欧州で承認された Neupogen に加えて、米国で承認された Neupogen を用いた試験が実施されていた（PK/PD 試験 1 試験、第 Ⅲ 相比較試験 1 試験）。

### (4) インフリキシマブ BS「NK」

インフリキシマブは、臨床効果を反映した PD マーカーが確立されているとは言えない。そこで、EU 及びカナダでは、関節リウマチ患者を対象に先行バイオ医薬品であるレミケードとの PK 比較試験（パイロット試験）、強直性脊椎炎患者を対象とした PK 比較試験及び関節リウマチ患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験の成績をもって、同等性 / 同質性の評価がなされていた（表 8）。日本では、国内の関節リウマチ患者を対象とした PK 比較試験と海外の関節リウマチ患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験が評価資料とされ、強直性脊椎炎患者を対象とした PK 比較試験等は参考資料とされた。米国では、これらの試験に加えて、健康成人を対象としたレミケード（EU 承認品、米国承認品）との PK 比較試験及び Local Registration Study の結果がデータパッケージに含まれていた。

#### (5) インスリン グラルギン BS

インスリン グラルギン BS「リリー」、インスリン グラルギン BS「FFP」ともに、健康成人を対象としたグルコースクランプ法による PK/PD 比較試験が評価資料として提出されていたが、インスリン グラルギン BS「リリー」の PK/PD 試験には日本人は含まれていなかった(表 9)。加えて、両製品ともに、評価資料として、1 型糖尿病患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試験が含まれていたが、インスリン グラルギン BS「リリー」の第 Ⅲ 相試験は日本人を含む国際共同治験で、非劣性試験であった。一方、インスリン グラルギン BS「FFP」の第 Ⅲ 相試験は日本人を対象とした同等性試験であった。

以上のように、PK/PD 試験により同等性/同質性を保証できるデータが得られる可能性のある事例として、臨床効果を反映する PD マーカーが存在するインスリン グラルギンやフィルグラスチムなどの医薬品が考えられる。一方、エポエチンアルファ BS「JCR」のように PK 試験が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったものの、エスポーとの第 Ⅲ 相比較試験において主要評価項目が同等性の許容域の範囲内であることをもって承認されている事例、臨床効果を反映する PD マーカーが確立していないインフリキシマブのように大規模な第 Ⅲ 相比較試験が実施された事例も認められた。

## 2. 効能・効果の外挿可能性

日本の指針では、先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、治験を実施した効能においてバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性が同等であり、治験を実施した効

能と他の効能において薬理的に同等の作用が期待できるのであれば、先行バイオ医薬品が有する他の効能をバイオ後続品に外挿することが可能とされていることから、既承認のバイオ後続品の効能の外挿状況を調査した。

#### (1) ソマトロピン BS「サンド」

ソマトロピン BS「サンド」(オムニトロップ)の各国における効能・効果を比較したところ(表 10)、日本では、第 Ⅲ 相試験(参考資料)の対象は「成長ホルモン分泌不全性低身長症」のみであったにもかかわらず、薬理作用を踏まえ、他の効能・効果に対しても有効性が期待できるものと判断された結果、先行バイオ医薬品であるジェノトロピンの再審査期間が満了したすべての効能・効果で承認されていた。その後 2011 年 4 月には、ジェノトロピンの「成人成長ホルモン分泌不全症」の再審査期間の満了に伴い、2013 年 8 月には「プラダーウィリー症候群」及び「SGA 性低身長症」の再審査期間の満了に伴い、これらの効能も取得した。

#### (2) エポエチンアルファ BS「JCR」

エポエチンアルファ BS「JCR」の臨床試験の対象は血液透析施行中の腎性貧血患者のみであったが、薬理作用を踏まえ、他の効能・効果に対しても有効性が期待できるものと判断された結果、先行バイオ医薬品であるエスポーの有する「透析施行中の腎性貧血」及び「未熟児貧血」の二つの効能・効果で承認されている(表 11)。EU でも、Abseamed や Retacrit において、臨床試験の対象であった「血液透析施行中の腎性貧血」や「がん化学療法による貧血」の効能・効果のみならず、先行バイオ医薬品である Eprex/Erypo の有す

る「透析導入前の腎性貧血」等の効能・効果も取得している。

### (3) フィルグラスチム BS

フィルグラスチム BS「F」「モチダ」、フィルグラスチム BS「NK」「テバ」、フィルグラスチム BS「サンド」のいずれにおいても、PK 比較試験に加え、先行バイオ医薬品であるグランが有する効能・効果を反映する PD マーカーを指標とした比較試験により有効性の同等性が検討されていること、グランが有するすべての効能・効果は再審査期間を満了していることから、グランが有するすべての効能・効果で承認されている（表 12）。カナダのガイドラインでは、PK/PD 試験で十分な場合には、他の効能を取得できると明示されており、この考え方に該当する事例と言えよう。

### (4) インフリキシマブ BS「NK」

日本では、評価資料（国内 PK 試験及び海外第 Ⅲ 相試験）の対象は「関節リウマチ」のみであったが、先行バイオ医薬品であるレミケードの再審査期間が満了したクローン病及び潰瘍性大腸炎についても「過剰に産生された TNF $\alpha$  による炎症反応と組織破壊を抑制するというインフリキシマブの作用メカニズムは、関節リウマチとクローン病及び潰瘍性大腸炎で共通する」という考えのもと、これらの効能についても併せて承認されている（表 13）。EU 及び米国でも、申請データパッケージには「関節リウマチ」及び「強直性脊椎炎」患者を対象とした試験しか含まれていなかったが、レミケードの有する全ての効能・効果で承認されている。一方、カナダでは、アフコシル化、Fc $\gamma$ R 2a 受容体結合、*in vitro* の ADCC 活性に差が認められたことを踏まえ、

ADCC は IBD においてインフリキシマブの作用の活性機構である可能性があるとの考えに基づき、クローン病及び潰瘍性大腸炎の効能は付されていない。このように効能・効果の外挿についての考え方は必ずしも各規制当局で一致していなかった。

## D. 考察

以上のように、日本でもバイオシミラーの開発経験が蓄積されてきた一方で、以下のような新たな開発の課題が浮き彫りになってきた。

### (1) 多くの症例数が必要とされる - 費用

モノクローナル抗体であるレミケードのバイオシミラーの臨床データパッケージには、臨床試験 3 試験が含まれ、強直性脊椎炎患者を対象としたレミケードとの PK 比較試験の症例数は各群 125 例であり、関節リウマチ患者を対象としたレミケードとの第 Ⅲ 相比較試験の症例数は各群約 300 例であった（表 13）。また、アバスチンのバイオシミラーの検証試験でも 600 例超の被験者数が必要とされている<sup>1)</sup>。このように臨床試験に多くの症例数が必要とされる場合、被験者の確保とともに対照薬となる先行バイオ医薬品の調達費用（数 10 億円）を含め開発コストがかかる（100 億円前後）といった問題がある（表 1）<sup>1)</sup>。

### (2) 国際共同治験 - 日本人データの必要性

モノクローナル抗体のバイオシミラーのように臨床試験に多くの症例数が必要とされる場合、国際共同治験により開発がなされることが想定される。その際、議論の俎上にのぼるものの一つとして日本人症例数が挙げられる。

新医薬品の開発において、国際共同試験を実施する場合、一番の目的は「日本人を含む全体集団において新医薬品の有効性及び安全性をプラセボ（あるいは対照薬）と比較すること」であり、その際、日本人での有効性及び安全性を確認するという観点から、日本人の症例数確保が重要となる。一方、バイオシミラーの開発においては、バイオシミラーと先行バイオ医薬品の有効性及び安全性の同等性を示すことが目的であり、日本人での有効性及び安全性は既に先行バイオ医薬品で証明されていることから、日本人の症例数そのものよりもむしろ評価に影響を与える要因（例えば、人種差がある場合の日本人の症例数等）が均等に割り付けられていることが重要と考える。とはいえ、現場の安心感を得る上では日本人データの意義は大きいという現状がある<sup>1)</sup>。

真にバイオシミラーを普及するには、臨床現場の安心感のみならず科学的な理解を深めることが大きな課題と考える。欧州医薬品庁（EMA）のスタッフはバイオシミラーの臨床現場での理解向上のために論文などを通じて情報発信を行っており、日本においてもこうした活動が望まれる<sup>1)</sup>。

### （3）先行バイオ医薬品

国際共同治験を行う場合（例：インスリン グラルギン BS「リリー」）や国内で先行バイオ医薬品の入手が困難な場合（例：インフリキシマブ BS、インスリン グラルギン BS「FFP」）に、日本以外で承認された先行バイオ医薬品が用いられている。日本の指針では、同等性/同質性評価に用いる先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品で、バイオシミラーの開発期間を通じて同一の製品

である必要があるとされているが、これらの品目では『バイオシミラー 日本以外で承認された先行バイオ医薬品 日本で承認されている先行バイオ医薬品』の品質の比較結果により、日本以外で承認された先行バイオ医薬品と日本で承認されている先行バイオ医薬品との橋かけができることを説明している。

2015年に出された指針のQ&Aでは、主に品質の比較により国内外で承認された先行バイオ医薬品が同じであることが説明できるのであれば、日本以外で承認された先行バイオ医薬品も用いることができると述べられている。

欧州では、欧州で承認されていない先行バイオ医薬品を用いる場合、申請者は欧州で承認されている先行バイオ医薬品と橋かけができることを説明できるデータあるいは情報を準備する必要があるとされ、必要とされるブリッジングデータとして『バイオシミラー

欧州で承認されている先行バイオ医薬品 欧州で承認されていない先行バイオ医薬品』の分析結果に加え、これら3製品の臨床PK/PD試験が含まれることが挙げられている。

米国のバイオシミラーに関するQ&AでもEUと同様の考え方が示されている。事実、米国のインフリキシマブ BSの臨床データパッケージには、EU及び日本で実施された試験に加えて、健康成人を対象としたバイオシミラーとレミケード（EU承認品、米国承認品）とのPK比較試験が含まれていた（表8）。また、filgrastim sndaでは、先行バイオ医薬品として欧州で承認されたNeupogenに加えて、米国で承認されたNeupogenを用いた試験が実施されていた（PK/PD試験1試験、第相比較試験1試験）。

このように国内で承認されていない先行バ

イオ医薬品を用いる場合の要求レベルは、日本と欧米で異なっており、日本では必ずしも PK 試験は求められていない。

#### (4) PK 試験

エポエチンアルファ BS「JCR」は PK 試験が生物学的同等性の判定基準を満たさなかったものの、エスポーとの第 1 相比較試験において主要評価項目が同等性の許容域の範囲内であることをもって承認されている。欧州でも、Abseamed や Retacrit において、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった PK パラメータがあることから、Schellekens らは PK 試験の位置づけについて疑問を呈している。一方、バイオシミラーにおける PK 試験の役割は、糖タンパク質における糖鎖の違いが物動態に与える影響を把握することや投与したタンパク質医薬品に対する抗体がクリアランスに与える影響を把握することだと考えられ、PK 試験の省略の可能性については議論のあるところである。

日本の指針では、原則として PK の同等性を確認する必要があるが、先行バイオ医薬品が複数の投与経路を有する場合にはそれぞれについて検討する必要があることが示されており、エポエチンアルファ BS やファイルグラスチム BS では静脈内投与と皮下投与の両投与経路で PK 比較試験が実施されていた。しかしながら、2015 年の Q&A では、先行バイオ医薬品が静脈内投与と皮下投与の投与経路を有する場合、皮下投与時の評価により消失過程を検討することが可能な場合には、皮下投与での試験のみで可能はことが示された。米国では PK/PD 試験の投与経路は皮下投与のみであり、両投与経路での検討は行われていなかった。また、EU のガイドライン（改

定版）でも、1) 同様の考えに基づき、投与経路が静脈内投与と皮下投与の場合、皮下投与のみで評価可能であること、2) 静脈内投与の主要評価パラメータは AUC のみでよいこと、3) PD マーカーを PK 試験に上乘せして評価することを推奨しており、こうした開発の効率化に繋がる取り組みも重要と考える。

#### (5) バイオシミラーの評価に適切な対象

バイオシミラーが先行バイオ医薬品と同等 / 同質であることを説明するためには、適切な対象で比較試験を実施する必要があることは言うまでもない。

- PK 試験に関しては、例えばモノクローナル抗体の PK は抗原の発現量により影響を受けることが考えられることから、健康成人を対象とすることが適切な場合も考えられる。インフリキシマブ BS の EU 及び日本で実施された PK 比較試験の対象は患者であるが、米国で追加実施された PK 試験の対象は健康成人であった。
- 有効性評価の観点から、併用薬の投与を必要としない効能・効果が望ましいことは言うまでもない。しかしながら、インフリキシマブ BS の第 1 相比較試験はメトトレキセート併用下で行われているという現実もある。なお、サンド社の Martin Schiestl 博士はプラセボによる反応率が一定である効能・効果を選ぶべきとの見解を述べている。
- 安全性（免疫原性）の評価に関しては、欧州におけるエポエチンアルファのバイオシミラーの審査の際に、がん化学療法をうけた患者のような免疫抑制状態である患者は望ましくないことに加え、抗体

の発現しやすい投与経路での検討が必要と述べられている。

可能な限り、こうした点も考慮して対象を検討する必要がある。

#### (6) 国内での製造・開発の可能性

日本で承認されたバイオシミラーのうち国内で原薬製造を行っているのは2品目(エボエチンアルファBS、フィルグラスチムBS「F」「モチダ」)のみであった。バイオシミラーの開発においては、先行バイオ医薬品同様、独自に製造方法を確立した上で、その品質特性を明らかにする必要がある。佐藤は、公開フォーラムにおいて、「バイオシミラー製造には1) 複雑なバイオロジクスを詳細に評価する分析基盤、2) 高生産細胞系の構築、3) 高生産かつ安定した生産プロセスの構築が必要であり、これらの基盤はバイオシミラーのみならずバイオ医薬品の開発にシナジーを発揮するもので、さらに今後のバイオ医薬品を国産化するための基盤となり得る」ことを述べている<sup>1)</sup>。こうした基盤整備を行うこともバイオシミラーのみならずバイオ医薬品開発促進に必要と考える。

#### E . 結論

日本で承認されたバイオシミラーの臨床データパッケージと効能・効果の外挿性を調査し、バイオシミラーの開発には主として以下の課題があることを明らかにした。

- ・第 相比較試験に多くの症例数が必要であり、先行バイオ医薬品の入手を含め開発コストを要する
- ・国際共同試験を実施する場合や海外開発品を国内に導入する場合の日本人データの必要性(それに対する臨床現場の理解)

- ・国内で承認された先行バイオ医薬品の入手の困難さ(と国内で承認されていない先行バイオ医薬品を用いる場合の規制要件)
- ・効率的な開発(成功例:複数の投与経路を有する場合のPK試験の要求事項の変更)
- ・同等性/同質性を評価するために適切な対象の検討
- ・バイオシミラーのみならずバイオ医薬品産業の振興に国内での原薬製造体制の充実が望まれる

#### F . 健康危険情報

該当しない

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1) Arato T : Japanese regulation of biosimilar products: past experience and current challenges .Br J Clin Pharmacol , 82 : 30-40 , 2016

##### 2 . 学会発表

1) 荒戸照世 : バイオシミラー製剤の現状と展望 ,第 20 回オンコロジーセミナー ,東京 ,平成 28 年 5 月 21 日

2) 荒戸照世 : バイオシミラーの規制と現状 ,第 33 回日本 TDM 学会 ,宇都宮 ,平成 28 年 5 月 28 日

3) 荒戸照世 : Current status of Biosimilars in Japan ,第 13 回 DIA 日本年会 ,東京 ,平成 28 年 11 月 15 日

4) 荒戸照世 : バイオシミラーとは何か? ~

規制と現状～ ,第 38 回日本病院薬剤会近畿  
学術大会 , 大阪 , 平成 29 年 2 月 25 日

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

- 1 . 特許取得 : なし
  
- 2 . 実用新案登録 : なし
  
- 3 . その他 : なし

#### 参考資料

- 1) 公開フォーラム 日本のバイオシミラー  
の現状と論点 . Br J Clin Pharmacol ,  
33 : 100-123 , 2017

図表

表1 バイオ後続品とジェネリック医薬品

	バイオ後続品	ジェネリック医薬品
定義	先行バイオ医薬品と 用法・用量・効能・効果 が同一 品質・安全性・有効性 が同等・同等	先医薬品と 有効成分・投与経路 用法・用量・効能・効果 が同一
製剤の特性	・高分子量 ・構造が複雑である ・同一性を示すには困難であり、同等性/同等性を示すことが容易	・低分子量 ・構造が単純である ・同一性を示すことが容易
製造方法	細胞培養技術を用いる	主に化学合成
承認申請に必要な 主な資料	・品質(製造方法、特性解析、規格試験、安定性) ・品質特性の比較 ・非臨床試験における比較(毒性試験、 臨床試験における比較(PK、PD/有効性)、 安全性の確認)	・品質(規格試験、安定性) ・生物学同等性
薬機法上の申請区分	区分7	区分10の3
開発期間	4~6年	~2年
開発費	50~100億円	~5億円
製造販売後調査	~1,000例規模が必要	不要
薬価	発売時・原則 新薬の1/2 以降2年に一度改定	発売時・原則 新薬の5~4割(注1則)は5割 以降2年に一度改定
製造原価	高い	低い

「臨床医薬 33-107-108, 2016 表1」と「臨床医薬 33-116-120, 2016 表5」を統合

表4 エポエチンアルファBSの臨床データパッケージ(PK/PD)

	エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
安全性及び薬物動態を検討する プラセボ対照単盲検試験	・単回皮下 ・健康成人n=24例	PKの補足的データ ・反復皮下 ・健康成人6例	
		PK試験 ・単回反復皮下 ・健康成人72例	
安全性及び薬物動態を検討する 多施設共同非盲検2群2期 クロスオーバー試験 ・単回静注 ・血液透析患者24例		PK及びPDを比較するための 無作為化並行群間試験 ・反復静注 ・健康成人76例	薬物動態を比較する 2期クロスオーバー試験 ・単回静注 ・健康成人24例
	安全性及び薬物動態を検討する 多施設共同非盲検2群2期 クロスオーバー試験 ・単回皮下 ・健康成人n=32例	PK及びPDを比較するための 無作為化並行群間試験 ・反復皮下 ・健康成人74例	薬物動態を比較する 3期クロスオーバー試験 ・単回皮下+単回皮下+静注 ・健康成人48例

表5 エポエチンアルファBSの臨床データパッケージ(第Ⅲ相)

	エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
腎臓系血(N) 比較試験	有効性及び安全性を比較する 第Ⅱ/Ⅲ相試験(多施設共同 二重盲検比較試験) ・血液透析患者329例	有効性及び安全性を比較する 多施設共同無作為化二重盲検 並行群間試験 (+28週以降の安全性評価) ・血液透析患者403例	多施設共同無作為化二重盲検 並行群間試験(投与初期) ・血液透析患者541例
	有効性及び安全性を比較する 長期投与試験(多施設共同 非盲検試験) ・血液透析患者143例		国際共同無作為化二重盲検並行 群間試験(維持期) ・血液透析患者239例
がん患者に対する 安全性試験(S)		有効性及び安全性を比較する多 施設共同無作為化二重盲検比較 試験(比較試験ではない) ・固形癌患者60例	抗EPO抗体の発現に焦点をあてた 安全性試験 ・上記試験を終了した患者745例

表2 日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージ

	バイオ 類似品	バイオ 類似品 BS	1.1.1 7.1.1 BS						
品質	物理化学的性質等 製造方法 規格及び試験方法	○	○	○	○	○	○	○	○
安定性	長期安定試験 特異試験 加速試験	○	○	○	○	○	○	○	○
薬理	効力を裏付ける試験 安全性薬理 その他の薬理	○	○	○	○	○	○	○	○
薬物 動態	ADME 生物学的同等性(ト) その他の薬理	△	△	△	△	△	△	△	△
毒性	単回投与毒性 反復投与毒性 遺伝毒性 がん毒性 生殖発生毒性 長期毒性 その他の毒性	△	△	△	△	△	△	△	△
臨床 試験	臨床試験成績	○	○	○	○	○	○	○	○

\*: 比較試験が実施されている

表3 ソマトロピンBSの臨床データパッケージ

試験番号	試験内容	対象	日本	EU	カナダ	米国
EP00-106	5mg製剤、10mg製剤及びジェノロピンの 単作二重盲検3期クロスオーバー試験	日本人健康成人 n=541例	○			
EP00-104	5mg製剤、凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノロピンの 単作二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人 361例	△		○	
EP00-105	10mg製剤、凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノロピンの 単作二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人 361例	△		○	
EP2K-99-Ph1 USA	凍結乾燥5.8mg製剤のプラセボ対照 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人 121例	△	○	○	○
EP2K-99-Ph1 USA	凍結乾燥5.8mg製剤のプラセボ対照 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人 141例	△			○
EP2K-00-Ph1 <sup>1)</sup>	5mg製剤及び凍結乾燥5.8mg製剤の 単作二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人 241例	△	○	○	○
試験番号	試験内容	対象	日本	EU	カナダ	米国
EP2K-99-Ph2 / EP2K-00-Ph2 <sup>2)</sup>	ジェノロピン対照海外第Ⅲ相試験 (凍結乾燥5.8mg製剤)	GHD小児患者 86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph2 <sup>2)</sup> (Part A)	海外第Ⅲ相同等性確認試験 (凍結乾燥5.8mg製剤)	GHD小児患者 86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph2 <sup>2)</sup> (Part B)	海外第Ⅲ相長期投与試験(5mg製剤)	GHD小児患者 86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph2 b-E	長期投与試験(5mg製剤)	未治療のGHD小児患者 70例	△			○
EP2K-02-Ph2 <sup>1)</sup> (yo)	長期投与試験(凍結乾燥5.8mg製剤)	未治療のGHD小児患者 51例	△	○	○	

表6 フィルグラスチムBSの臨床データパッケージ(PK/PD)

PK/PD	富士&持田	日本化薬&テバ	サンド
特注	PK 国内第1相単回静脈内* ・健康成人n=24例(PK)	国内第1相単回静脈内 ・健康成人n=20例(PK)	
	ANC 国内第1相単回点滴静脈内 ・健康成人n=24例(PK)		国内第1相単回点滴静脈内 ・健康成人n=21例(目標24例) ・PK&PD(ANC)
皮下	PK 国内第1相単回皮下 ・健康成人n=40例 ・PK&PD(ANC)	国内第1相単回皮下 ・健康成人n=30例(PK, 150µg)	
	ANC 国内第1相単回皮下 ・健康成人n=30例 PD(ANC)	国内第1相単回皮下 ・健康成人n=30例 PD(ANC)	国内第1相単回皮下 ・健康成人n=23例(目標24例) ・PK&PD(ANC)
CD34	国内第1相反復皮下 ・健康成人n=42例 PD(CD34)	国内第1相反復皮下 ・健康成人n=60例 PD(CD34)	国内第1相反復皮下** ・健康成人n=24例(目標34例) ・PD(CD34)

\*: 1例に重度のアナフィラキシー様反応が認められたため、第1期中で中止

\*\*：同等性許容域の範囲を逸脱

表7 フィルグラスチムBSの臨床データパッケージ(第Ⅲ相)

	富士&持田	日本化薬&テバ	サンド
評価 資料	国内第Ⅲ相試験 ・無作為化非盲検試験(対照群なし) ・フィルグラスチム、エポリチン及び シクロホスファミド併用レジメンの 乳癌患者 104例 ・有効性(ANC減少抑制)・安全性を評価		
参考 資料*		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・ドセキセル/トキソール/ドキシ ン施行乳癌患者 348例	海外第Ⅲ相試験 ・非盲検オープン試験** ・ドセキセル/トキソール/ドキシ ン施行乳癌患者 170例
		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・白金系化学療法施行 非小細胞肺癌患者 237例	
		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・CHOP療法施行 非ホジキンリンパ腫 92例	

\*: 安全性のみ評価

\*\*：被験者の製剤処方方は日本で開発された製剤と異なる。対照薬Neupogen

表8 インフリキシマブBSの臨床データパッケージ

試験デザイン	主要評価項目	投与対象	投与回数経路	症例数	日本	EU	カナダ	米国***
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC Cmax	健康成人	単回 IV	CT-P13-71 EU6-07-1:71 USI-07-1:71				○
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC (Week 6-14) Cmax (Week 6)	関節リウマチ患者 (日本人)	反応 IV	CT-P13+MTX: 39 EU6-07-1+MTX: 39	○			○
第1相 (バイロット)	Cmax	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 9 EU6-07-1+MTX: 10	△*	○	○*	
第1相	AUC & Cmax (Week 22-30)	強直性脊椎炎	反応 IV	CT-P13: 125 EU6-07-1: 125	△*	○	○	○**
第Ⅲ相	有効性: ACR20 (Week 30)	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 302 EU6-07-1+MTX: 304	○	○	○	○**
Local Registration Study	有効性	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 8 EU6-07-1+MTX: 9				○

\*: 安全性のみ評価  
 \*\*: 継続/切替試験成績も含まれる  
 \*\*\*: CDを対象とした無作為化二重盲検試験の中間解析結果(免疫原性)についても触れられている

表8 インフリキシマブBSの臨床データパッケージ

試験デザイン	主要評価項目	投与対象	投与回数経路	症例数	日本	EU	カナダ	米国***
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC Cmax	健康成人	単回 IV	CT-P13-71 EU6-07-1:71 USI-07-1:71				○
薬作効化二重盲検並行期間比較試験	AUC (Week 6-14) Cmax (Week 6)	関節リウマチ患者 (日本人)	反応 IV	CT-P13+MTX: 39 EU6-07-1+MTX: 39	○			○
第1相 (バイロット)	Cmax	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 9 EU6-07-1+MTX: 10	△*	○	○*	
第1相	AUC & Cmax (Week 22-30)	強直性脊椎炎	反応 IV	CT-P13: 125 EU6-07-1: 125	△*	○	○	○**
第Ⅲ相	有効性: ACR20 (Week 30)	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 302 EU6-07-1+MTX: 304	○	○	○	○**
Local Registration Study	有効性	関節リウマチ患者	反応 IV	CT-P13+MTX: 8 EU6-07-1+MTX: 9				○

\*: 安全性のみ評価  
 \*\*: 継続/切替試験成績も含まれる  
 \*\*\*: CDを対象とした無作為化二重盲検試験の中間解析結果(免疫原性)についても触れられている

表10 ソマトロピンBSの取得効能・効果

効能・効果	ジェトロピン (日本)	日本	EU	カナダ	米国
成長ホルモン分泌不全性低身長症	○	○	○	○	○
次の疾患における低身長	ターナー症候群	○	○	○	
	慢性腎不全	○	○	○	
	ブラダーウィー症候群	○	2013/08	○	2010/04
成人成長ホルモン分泌不全症	○	2011/04	○	○	○
SGA性低身長症	○	2013/08	○		2010/04
特異性低身長					2010/08

表11 エポエチンアルファBSの取得効能・効果

	エポエチンアルファBS		Retacrit	Aseamed	
	先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象		先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象
透析施行中の腎性貧血	血液透析	○	○	○	○
	腹膜透析	○	○	○	○
	維持期	○	○	○	○
	投与初期	○	○	○	○
透析導入前の腎性貧血			○	○	○
未熟児貧血	○	○			
自己血貯血			○	○	○
がん化学療法による貧血			○	○	○
整形手術			○	○	○

\*1: エスポー750、1500、3000  
 \*2: Eprex英国の添付文書より

表12 フィルグラステムBSの取得効能・効果

効能・効果	先行品	富士と特田		日本化薬&チバ		サンド	
		臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験
造血幹細胞の末梢血中への動員	○	CD34 Cmax CD34 tmax		CD34 AUEC CD34 Cmax		CD34 AUEC CD34 Cmax	
造血幹細胞移植時の好中球の増加促進	○						
がん化学療法による好中球減少症	○						
急性白血血	○						
悪性リンパ腫	○						
その他のがん腫	○						
HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症	○	ANC Cmax ANC tmax	評価資料	ANC AUEC ANC Cmax	評価資料	ANC AUEC ANC Cmax	評価資料
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・特異性好中球減少症	○						

表13 インフリキシマブBSの取得効能・効果

臨床試験	レミケード (日本)	日本	レミケード (EU、米国)	EU 米国	レミケード (カナダ)	カナダ
関節リウマチ PK(日本) PK(海外/ロト試験) 第Ⅲ相試験(海外)	○	○	○	○	○	○
クローン病	○	○	○	○	○	×
潰瘍性大腸炎	○	○	○	○	○	×
強直性脊椎炎	PK(海外)	○*	○	○	○	○
乾癬性関節炎		○*	2015/07	○	○	○
乾癬		○*	2015/07	○	○	○
ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎		○*	-	-	-	-

\*: BS初回承認時、再審査期間中

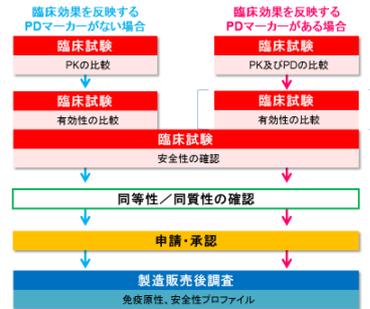


図1 バイオシミラーの臨床開発の流れ

表11 エポエチンアルファBSの取得効能・効果

	エポエチンアルファBS		Retacrit	Aseamed	
	先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象		先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象
透析施行中の腎性貧血	血液透析	○	○	○	○
	腹膜透析	○	○	○	○
	維持期	○	○	○	○
	投与初期	○	○	○	○
透析導入前の腎性貧血			○	○	○
未熟児貧血	○	○			
自己血貯血			○	○	○
がん化学療法による貧血			○	○	○
整形手術			○	○	○

\*1: エスポー750、1500、3000  
 \*2: Eprex英国の添付文書より