

バイオシミラーに関する情報発信の手法の検討およびテンプレート作成

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	部長
	間宮 弘晃	国際医療福祉大学	成田薬学部	准教授
研究協力者	柴田 寛子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部	室長
	齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所		副所長

研究要旨

バイオシミラーの使用促進に必要な情報を整理し、Web サイトでの情報提供テンプレート作成のための調査研究を行った。まず、欧米におけるバイオシミラー個別製品に関する情報提供、及び国内でのジェネリック医薬品に関する情報提供の現状を整理した。次に、整理した情報をもとに、本邦でのバイオシミラー情報提供テンプレートに記載が必要な事項と各項目の内容を検討した。具体的には、本邦におけるジェネリック医薬品に関する最新品質情報集ブルーブックを参考に、情報提供のためのテンプレートを作成することとし、バイオシミラーの特徴に応じて必要な項目を取捨選択した。各項目の記載は、例えば効能・効果について、臨床試験が行われた適応症、外挿により付与された適応症、先行バイオ医薬品のみが持つ適応症の3つに分類して記載する等、バイオシミラーの状況に合わせた記載内容にすることとした。検討した内容に基づき、データシート記載の手引きを作成し、それに沿ってインフリキシマブを例に、具体的な情報提供データシートの例を作成した。今後、バイオシミラー全品目についてデータシートを作成し、市販後の有効性・安全性に関する分析結果も集約して情報提供を行うことで、バイオシミラーの理解の促進につながることを期待される。

A. 研究目的

バイオ後続品（バイオシミラー）の有効性、安全性について、承認審査時までには得られている先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価に関する情報に加え、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進する上で喫緊の課題になっている。

本研究では、リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法に関する検討と並行して、情報発信の手法を検討し、Web サイトでの情報提供のためのテンプレートを作成することで、医療機関や国民に向けた効果的な情報提供の方法について具体例をもとに整理することを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 情報提供の現状調査

バイオシミラーに関する情報提供の実態として、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の各 Web サイトに掲載されている情報を調査した。また、国内のジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の Web サイトにおいて、ジェネリック医薬品に関して情報提供が行われている医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の内容を調査した。国内でのバイオシミラー情報提供に関して、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、PMDA、バイオシミラー協議会の Web サイトも確認した。

B. 2. 情報提供のためのテンプレート作成

調査結果に基づき、ブルーブック及び FDA が運営しているバイオ医薬品・バイオシミラー関連の情報提供サイト Purple Book を参照して、日本における情報発信のテンプレートとしてバイオシミラー最新情

報集パープルブック（仮称）の整備に向けた案を作成した。また、パープルブックにおける各シートの記載に関する手引きを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、一般公開情報のみを対象にした調査に基づくものであり、特に倫理的に問題はないと考えられた。

C. 研究結果

バイオシミラーに関する理解を促進するための資料として、バイオシミラー個別製品に関する情報に焦点を絞り、情報提供に関する現状の調査・整理と、今後の情報提供に用いるテンプレート作成のための検討を行った。本研究は、有効性・安全性に関する情報提供を行っていくためのテンプレート作成を目的としているが、基本情報として、製品の特徴、品質情報、承認申請時に報告されている臨床試験の概要も情報提供の対象に含めることとした。

C. 1. 欧米及び国内におけるバイオシミラーに関する情報提供の現状調査

EMA の Web サイトでは、医薬品に関する検索サイトの中に Medicine type の 1 つとして Biosimilar のカテゴリーが設けられ、Biosimilar 承認品目全体に関する情報と、個別製品に関する情報抽出が可能となっている（参考 URL 1、図 1）。検索結果としては図 1a のように製品一覧が表示されるのみであるが、各製品について、図 1b に示す項目について解説の記載があり、患者への情報提供も想定した内容が整備されている。

FDA の Web サイトでは、バイオ医薬品とバイオシミラーに関する情報検索サイト Purple Book が整備されている（参考

URL2、図2)。検索結果はEMAサイトと同様に一覧で示され、各製品の承認申請カテゴリ情報も表示される。続いて、図2aに示すように、米国における規制上の分類

(biosimilars、interchangeables、reference product) 毎に、各製品の剤形(バイアル、シリンジ、ペン)が模式的に表示され、一群の製品の概要について、視認性のよい形で情報が提供されている。各製品については、図2bに示すように添付文書や審査資料のリンクが示されているのみであり、専門家向けの内容である。

日本におけるバイオシミラーに関する情報として、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部のWebサイトにおいて、バイオシミラーに関する概要と共に製品の承認状況を示し、各製品の初回承認時の審査報告書をリンクしている(参考URL3)。PMDA(参考URL4)及びバイオシミラー協議会(参考URL5)のバイオシミラーサイトにおいても、承認品目一覧が詳細に整備されているが、各製品の情報を得るには、あらためてPMDAの審査報告書や添付文書に関する検索サイトで検索する必要がある。

C.2. 国内におけるジェネリック医薬品に関する情報提供の現状調査

国内では、ジェネリック医薬品に関して、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会のWebサイト内に、医療用医薬品品質最新情報集(ブルーブック)が整備され、個別製品に関する情報が提供されている(参考URL6)。ブルーブックでは、図3aに示す項目について情報が整理され、同一有効成分のジェネリック医薬品について、製剤毎にデータシートが作成されている。データシート内の項目のうち、

(5) 効能・効果、(6) 用法・用量、(7) 添

加物については、(一財)日本医薬情報センターのブルーブック連携データベースURLが表示されており、同サイトにて改めて検索する仕組みとなっている。

各データシートの(16)生物学的同等性(BE)試験結果では、一部を除き、血中濃度推移に関するグラフが示されている。製造販売後の品質情報として、(18)溶出試験結果又は純度試験結果では、溶出性又は純度について、先発品と各ジェネリック医薬品を比較した結果、(19)後発医薬品品質確保対策事業検査結果では、承認されている規格及び試験方法への適否の判定結果が、それぞれまとめられている。

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会では、ジェネリック医薬品に関して、国内での品質関連及び臨床関連の文献および学会情報を収集し、先発品との品質の違いが懸念される情報について検討を行っている。(21)参考URLの項において、同検討会において品質等に関し特段の評価が行われた等、特別記載する情報がある場合には、当該欄に記載することとされている。ただし、ブルーブックにおいて、有効性・安全性に関する情報提供を目的とした項目は設けられていない。

C.3. 国内におけるバイオシミラーに関する情報提供に関する検討

欧米では、医療従事者向け、及び患者・一般向けの情報提供がなされているが、バイオシミラーの使用促進においては、処方する医師や薬剤師(特に病院における薬剤師の採用を決める立場の人)の役割が大きいと考えられることから、本研究で作成する個別製品の情報提供テンプレートについては、医師や薬剤師等の医療従事者を主なユーザーと想定して作成することが本研究班

内の議論において合意された。以降、医療従事者を対象とすることを念頭に検討を行った。

また、上記の調査結果をもとに、国内でのユーザーの利便性や情報提供のプラットフォームとしての位置づけを考えた場合に、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の Web サイトで運営されているブルーブックを参照することが適切と考えられたため、これを参考にバイオシミラーに関する情報提供テンプレート作成を行った。情報集の名称としては、FDA を参考にパープルブックと仮称することとした。パープルブックのデータシートにおいて情報提供が必要と考えられる項目について検討した (図 3b)。

C. 3. 1. 効能・効果、用法・用量、添加物

図 3b に示す項目の内容は、概ねブルーブックと同じであるが、(5) 効能・効果、

(6) 用法・用量、(7) 添加物については、パープルブックデータシート内に情報を記載することとした。これにより、改めて検索することなく、必要な情報を得ることが可能となる。

(5) 効能・効果について、バイオシミラーでは、代表的な効能・効果に関して臨床試験が行われ、その他については外挿により付与されるケースがほとんどである点が特徴であることから、「臨床試験が行われた適応症」、「外挿により付与された適応症」、「先行バイオ医薬品のみが持つ適応症」に分類して、表示する案とした。これにより、各効能・効果に関する背景情報の一端を提供可能となり、医療機関におけるバイオシミラーの採用の検討や情報収集の検討に役立つと考えられる。

C. 3. 2. 理化学的特性に関する情報

ブルーブックに記載されている (8) 解離定数、(9) 溶解度、(10) 原薬の安定性、

(11) 膜透過性、(12) BCS・Biowaiver option については、バイオシミラーの特性を考慮すると不要な項目であると考え、掲載しない案とした。一方、バイオシミラーでは、個別に一般的名称が付されていること、各製品の構造情報等は JAN (日本医薬品一般的名称) データベースに収載されていることから、(10) 有効成分に関する情報を追加し、各製品の JAN データベース掲載サイトのリンクを記載する案とした。

C. 3. 3. 臨床試験に関する情報

ブルーブックでは (16) 生物学的同等性試験において、ヒトでの血中濃度推移に関するデータが収載されているが、パープルブックでは、(12) 承認申請時の臨床試験結果の項目を設け、審査報告書に記載されている臨床試験の概要を記載する案とした。

C. 3. 4. 市販製剤の品質に関する情報

ブルーブックにおける (19) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果に対応する項目として、パープルブックでも (13) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果を記載する案とした。ブルーブックにおける (18) 溶出試験結果又は純度試験結果では、先発品と各ジェネリック医薬品の実験的な比較が行われているが、これまでのところ、バイオシミラーについては同様の検討が行われていない。今後は実施が必要と考えられることから、パープルブックにおいても、(16) 品質評価結果の項目を設け、今後の事業で評価が実施され、結果が得られた場合は記載する案とした。

C. 3. 5. 市販製剤の有効性・安全性に関する

情報

パープルブックでは、本研究で作成するテンプレートにおいて最も重要な項目として、(17) 市販後リアルワールドデータを設け、市販後の有効性・安全性に関する情報を提供する案とした。

C. 4. バイオシミラー情報提供テンプレート及び事例の作成

上記の検討結果をもとに、添付資料1に示すとおり、「パープルブック概要」として、記載の手引きを作成した。また、添付資料2として、パープルブックデータシートのイメージ例を作成した。いずれも、ブルーブック概要とその別添に準じた形とした。

ブルーブックでは、製剤毎に1つのPDFファイルとしてデータシートが作成されているが、パープルブックでは、ブルーブックほど製品の種類が多くない一方で、品質のみでなく、有効性・安全性に関する情報を追加して情報提供を行っていく計画であることから、各製品についてシートを3つに分けることとした。すなわち、シート1に製品の概要、シート2に市販後の品質情報、シート3に市販後リアルワールドデータを掲載する形である(図4)。これにより、ユーザーが必要な情報にアクセスしやすく、情報の更新の点でも取扱いやすい形式になっていると考えられる。

これらのテンプレートの整備に加え、作成したテンプレートにおける情報提供の実行可能性を確認するため、インフリキシマブを例として、現時点で記入できる情報を全て盛り込み、具体的なデータシート例を作成した(添付資料3)。

D. 考察

本分担研究における調査結果に基づき、バイオシミラー情報提供のためのテンプレートを作成することができた。市販後のリアルワールドデータについては、本研究班の分担報告書2(日本における既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討)の結果を受けて、今後、収集・解析されるデータを掲載していく予定である。班会議の議論に基づくと、安全性については、添付文書に記載されている重篤な副作用、採血で定義できる副作用(肝機能障害、腎機能障害等)、日本の医療情報データベースで疾患定義がバリデーションされているアウトカム(心筋梗塞、脳卒中、等)などについて、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの間での発現率の差異を解析した結果等を、有効性については、疾患の特徴に応じて、市販後のデータで解析が可能な範囲で情報を収集・提供していくことが想定される。いずれにしても、一定以上の信頼性のあるデータを掲載する必要があると考える。

市販後の品質関連の情報に関しても、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの品質特性の比較について未実施であり、今後、該当するデータを継続的に取得し、品質特性のトレンドを把握し、情報提供することが望まれる。

情報提供シート全体、あるいは、各項目について、具体的なデータを蓄積しながら、最適な形に更新していく必要があると考えられる。

E. 結論

海外におけるバイオシミラー個別製品に関する情報提供、及び国内でのジェネリック医薬品に関する情報提供の現状を整理し、本邦でのバイオシミラー情報提供テンプレートに記載が必要な内容を検討した。また、各項目の内容について記載の手引き

を作成し、それに沿ってインフリキシマブを例に、具体的なデータシートの例を作成した。今後、その他のバイオシミラーについてもデータシートを作成し、市販後の有効性・安全性に関する分析結果も集約して情報提供を行うことで、バイオシミラーの理解の促進につながることを期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 石井明子：バイオシミラー（バイオ後続品）の基礎と最近の話題～バイオシミラーの普及推進・活用において重要な薬剤師の役割～. 第26回近畿薬剤師学会学術大会（2024. 11. 10）
- 2) 石井明子：教育講演 バイオシミラーの基礎. 第45回日本臨床薬理学会学術総会（2024. 12. 13）
- 3) 斎藤嘉朗：教育講演 バイオシミラーの治験と国際規制動向. 第45回日本臨床薬理学会学術総会（2024. 12. 13）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考 URL

- 1) EMA バイオシミラー情報検索サイト

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

- 2) FDA バイオシミラー情報検索サイト

Purple Book

<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>

- 3) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部
バイオ後続品

<https://www.nihs.go.jp/dbcb/biosimilar.html>

- 4) PMDA バイオ後続品

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0034.html>

- 5) バイオシミラー協議会バイオシミラー一覧

https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html

- 6) ジェネリック医薬品ブルーブック

<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>



図1 EMAにおけるバイオシミラー製品に関するWebサイトでの情報提供
a) 製品検索サイトの結果の例、b) 各製品について提供されている情報の項目

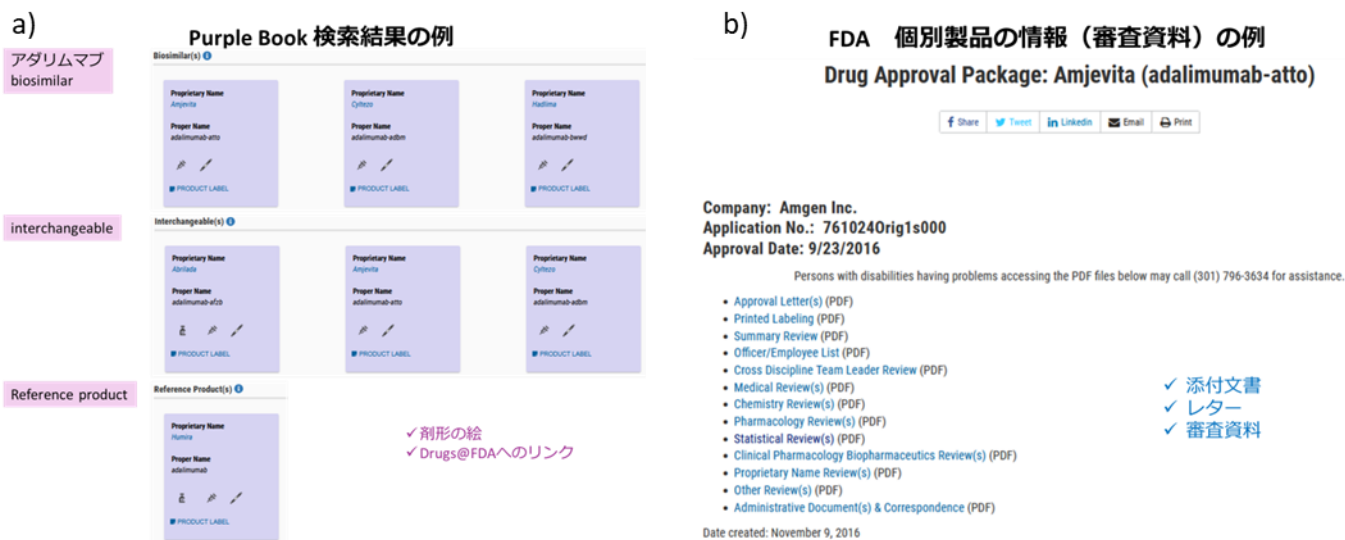


図2 FDAにおけるバイオシミラー製品に関するWebサイト (Purple Book) での情報提供
a) 製品検索サイトの結果の例、b) 各製品について提供されている情報の項目

バイオシミラー情報提供テンプレートに必要な項目（案）
ブルーブックを参考にした検討結果

<p>a) ジェネリック ブルーブック</p> <p>(1) 作成年月日</p> <p>(2) 有効成分</p> <p>(3) 品目名（後発医薬品） 剤形ごとにシート作成</p> <p>(4) 品目名（先発医薬品）</p> <p>(5) 効能・効果</p> <p>(6) 用法・用量</p> <p>(7) 添加物</p> <p>(8) 解離定数</p> <p>(9) 溶解度</p> <p>(10) 原薬の安定性</p> <p>(11) 膜透過性</p> <p>(12) BCS・Biowaiver option</p> <p>(13) 薬効分類</p> <p>(14) 規格単位</p> <p>(15) 記載データ一覧</p> <p>(16) 生物学的同等性（BE）試験結果</p> <p>(17) 品質再評価 (医療用医薬品品質情報 (オレンジブック))</p> <p>(18) 溶出試験結果又は純度試験結果</p> <p>(19) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果</p> <p>(20) 分析法（溶出試験、純度試験等）</p> <p>(21) 関連情報</p> <p>(22) 引用情報</p>	<p>b) バイオシミラー パープルブック</p> <p>(1) 作成年月日 【シート1】</p> <p>(2) 有効成分</p> <p>(3) 品目名（バイオ後続品） 同一の先行品に対するBSをまとめて作成</p> <p>(4) 品目名（先行バイオ医薬品）</p> <p>(5) 効能・効果 (臨床試験が実施された適応症、 外挿による適応症、先行品との違い)</p> <p>(6) 用法・用量</p> <p>(7) 添加物</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>(8) 薬効分類</p> <p>(9) 規格単位</p> <p>(10) 有効成分に関する情報（JAN本質記載など）</p> <p>(11) 記載データ一覧</p> <p>(12) 承認申請時の臨床試験結果</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <hr/> <p>(13) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果</p> <p>(14) 関連情報</p> <p>(15) 引用情報 【シート2】</p> <p>(16) 品質評価結果 分析法</p> <hr/> <p>(17) 市販後RWD 【シート3】 (適応症ごとの有効性・安全性)</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(5)(6)(7)は、ブルーブックデータベースにリンク。

(5)(6)(7)についても、シート内に情報を記載。

図3 日本におけるバイオシミラー情報提供サイト（パープルブック仮称）において、各製品について提供する情報に関する検討

バイオシミラー 情報提供サイト (案)

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会

バイオ医薬品・バイオシミラー最新情報集 (仮称：パープルブック) データシート一覧

パープルブック (仮称) について

バイオシミラー (バイオ後続品) に対する更なる信頼性向上を図るため、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会での検査結果等を踏まえて、有効成分毎に品質・有効性・安全性に関する情報を体系的にとりまとめたバイオ医薬品・バイオシミラー最新品質情報集 (通称：パープルブック (仮)) を作成し、医療関係者向けに情報提供しております。パープルブックでは、有効成分毎に、品目名、効能・効果、用法・用量、薬効分類、規格単位、添加物、臨床試験結果、後発医薬品品質確保対策事業検査結果、市販後安全性等の情報が掲載されております。パープルブックの記載内容と活用方法については、「パープルブック概説」と別添をご覧ください。

先行バイオ医薬品 一般名 ¹⁾	バイオシミラー			データシート		
	一般名 ²⁾	商品名 ³⁾	承認年	概要	市販後 品質	市販後 RWD
ソマトロピン	後続1	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	2009	□	□	□
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」	2014	□	□	□
	後続2	インスリン グラルギンBS注「FFP」	2016			
インスリン リスプロ	後続1	インスリン リスプロBS注「サノフィ」	2020	□	□	□
インスリン アスパルト	後続1	インスリン アスパルトBS注「サノフィ」	2021	□	□	□
フィルグラスチム	後続1	フィルグラスチムBS注「モチダ」, 「F」	2012	□	□	□
	後続2	フィルグラスチムBS注「NK」, 「NIG」 *経承「デバ」→「NIG」(2021年)	2013			
	後続3	フィルグラスチムBS注「サンド」 *販売中止 (2020年)	2014			
ベグフィルグラスチム	後続1	ベグフィルグラスチムBS皮下注「モチダ」, 「ニプロ」	2023	□	□	□
テリバラチド	後続1	テリバラチドBS皮下注「モチダ」	2019	□	□	□
エポエチン アルファ	後続1	エポエチン アルファBS注「JCR」	2010	□	□	□
ダルベポエチン アルファ	後続1	ダルベポエチンアルファBS注「JCR」	2019	□	□	□
	後続2	ダルベポエチン アルファBS注「三和」	2019			
	後続3	ダルベポエチン アルファBS注射液「MYL」	2019			
アガルシダーゼ ベータ	後続1	アガルシダーゼ ベータBS点滴静注「JCR」	2018	□	□	□
インフリキシマブ	後続1	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」, 「CTH」	2014	□	□	□
	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用「あゆみ」 「日医工」	2017			
	後続3	インフリキシマブBS点滴静注用「ファイザー」	2018			
アダリムマブ	後続1	アダリムマブBS皮下注「FKB」	2020	□	□	□
	後続2	アダリムマブBS皮下注「第一三共」	2021			
	後続3	アダリムマブBS皮下注「MA」	2021			
	後続4	アダリムマブBS皮下注「CTNK」	2023			
リツキシマブ	後続1	リツキシマブBS点滴静注「KHK」	2017	□	□	□
	後続2	リツキシマブBS点滴静注「ファイザー」	2019			
トラスツズマブ	後続1	トラスツズマブBS点滴静注用「NK」, 「CTH」	2018	□	□	□
	後続2	トラスツズマブBS点滴静注用「第一三共」	2018			
	後続3	トラスツズマブBS点滴静注用「ファイザー」	2018			
ペバシズマブ	後続1	ペバシズマブBS点滴静注「ファイザー」	2019	□	□	□
	後続2	ペバシズマブBS点滴静注「第一三共」	2019			
	後続3	ペバシズマブBS点滴静注「日医工」	2022			
	後続4	ペバシズマブBS点滴静注「CTNK」	2022			
ウステキヌマブ	後続1	ウステキヌマブBS皮下注「F」	2023	□	□	□
	後続2	ウステキヌマブBS皮下注「YD」	2024			
ラニビズマブ	後続1	ラニビズマブBS硝子体内注射用「センジュ」	2021	□	□	□
エタネルセプト	後続1	エタネルセプトBS皮下注, 皮下注用「MA」	2018	□	□	□
	後続2	エタネルセプトBS皮下注「TY」, 「日医工」	2019			
アフリベルセプト	後続1	アフリベルセプトBS硝子体内注射液「GRP」	2024	□	□	□

- 1) (遺伝子組換え) を省略して記載
- 2) 番号のみを抽出して記載
- 3) 含量は省略して記載

2

図4 情報提供 Web サイトのイメージ図