

〔総 説〕

## バイオシミラー開発に関する国際的動向と品質安全性確保の課題

### International Trends in the Development of Biosimilars and Issues on Ensuring Their Quality and Safety

石井 明子 AKIKO ISHII-WATABE

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

**Summary** : Since the biosimilar somatropin was first approved in Europe in 2006, more than 30 biosimilar products related to 8 kinds of original products have been approved in Japan, the US and Europe to date. In 2016, a total of 7 products have been approved by the end of October in these countries, reaching a record number of approvals per year. The approval of biosimilar monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins is also characteristic of the recent situation. The development of biosimilars, unlike generic drugs, requires the evaluation of efficacy and safety in a clinical study, as well as the conduct of a comparative study of quality. The main reason for this is that only a comparative study of quality and the assessment of pharmacokinetics are considered insufficient to secure the efficacy and safety of biosimilars due to heterogeneity of active ingredients. In a situation where high medical expenses often become an issue, biosimilars with secured quality, efficacy and safety are expected to be developed and widely distributed so that people who need biopharmaceuticals can receive treatment with a smaller economic burden.

**Key words** : biosimilar, comparability, biosimilarity, quality, safety

**要旨** : 2006年に欧州でソマトロピンのバイオシミラーが承認されたのを皮切りに、これまでに、日米欧で8品目の先行品に関する30製品以上のバイオシミラーが承認された。2016年には、10月末までに、日米欧で計7製品のバイオシミラーが承認され、1年間の承認件数は、過去最高となった。抗体医薬品やFc融合タンパク質のバイオシミラーが承認されたことも近年の特徴である。ジェネリックと異なり、バイオシミラーの開発には、品質の比較試験の他、臨床試験での有効性・安全性の評価が必要である。その主な理由は、有効成分に不均一性があり、品質の比較試験や血中濃度推移の評価のみでは、有効性・安全性を担保できないと考えられている点にある。高額な医療費が話題となる中、バイオ医薬品を必要とする人が、より少ない経済的負担で治療を受けられるよう、品質・有効性・安全性の確保されたバイオシミラーの開発と普及が求められている。

**キーワード** : バイオシミラー (バイオ後続品), 同等性/同質性, 品質, 安全性

#### 1. バイオシミラー (バイオ後続品) 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

\* 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1  
TEL : 03-3700-9064 FAX : 03-3700-9084  
E-mail : watabe@nihs.go.jp

2003 年 3 月 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部主任研究官

2005 年 3 月 同研究所生物薬品部第二室室長

2015 年 7 月 同研究所生物薬品部部長

#### 〔筆者略歴〕

##### ・ 学歴

1993 年 3 月 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了

##### ・ 職歴

1996 年 3 月 国立衛生試験所 (現国立医薬品食品衛生研究所) 入所

##### ・ 学位

2001 年 9 月 薬学博士 (京都大学)

##### ・ 研究分野

バイオ医薬品のレギュラトリーサイエンス

##### ・ 学会活動

レギュラトリーサイエンス学会評議員  
日本免疫毒性学会評議員

Table 1 バイオ後続品に関する通知等

| 通 知                                            | タイトル                                            |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 薬食発第 0304004 号<br>(平成 21 年 3 月 4 日)            | バイオ後続品の承認申請について                                 |
| 薬食審査発第 0304007 号<br>(平成 21 年 3 月 4 日)          | 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 0214 第 1 号<br>(平成 25 年 2 月 14 日)         | 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 0304015 号<br>(平成 21 年 3 月 4 日)          | 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                       |
| 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課<br>(平成 21 年 7 月 21 日)     | バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について - 1 |
| 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課<br>(平成 22 年 3 月 31 日)     | バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について - 2 |
| 事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課<br>(平成 27 年 12 月 15 日) | バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について - 3 |

Table 2 日米欧におけるバイオシミラーの呼称と定義

|    | 名 称                                                                   | 定 義                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 日本 | バイオ後続品<br>(Follow-on<br>Biologics)                                    | 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(以下「先行バイオ医薬品」という。)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である。                                                                                                                                                                                                                                           |
| 米国 | Biosimilar<br>Biological Products<br>(Biosimilars)                    | 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.” |
| 欧州 | Similar Biological<br>Medicinal Products<br>(Biosimilar<br>Medicines) | A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorised.                                                                                                                                                                                                                                                |

売業者により開発される医薬品」である。平成 21 年 3 月 4 日に厚生労働省から発出された薬食審査発第 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」において、バイオ後続品の定義がこのように定められた。また、指針と同時に、バイオ後続品の承認申請等に関する一連の通知が発出され、わが国におけるバイオ後続品に対する考え方が確立されるとともに、新有効成分含有医薬品や後発医薬品とは異なる承認申請区分が新設された (Table 1)。

指針が発出された当時、欧州では既にバイオシミラーに関するガイドラインが策定され、Similar

Biological Medicinal Products (略称 Biosimilar Medicine) という言葉が使われていた。しかし、米国では Follow-on Protein Product という言葉が使われていたこともあり、日本では、バイオ後続品 (Follow-on Biologics) という言葉が採用された。その後、米国においても法律とガイドラインが整備され、欧州と同様に Biosimilar という言葉が用いられたことから、海外では Biosimilar が各極の規制に合致する共通用語となった (Table 2)。最近では、日本でもバイオシミラーという呼び方が一般化しつつあることから、本稿では、指針で示される「バイオ後続品」と同じ意味で、「バイオシミラー」を用いることとする。

## 2. バイオシミラー開発に関する国際的動向

### 2.1 製品開発

2016 年 10 月までに、日米欧で承認されたバイオシミラーを Table 3 に示す<sup>1)</sup>。これまでに、ソマトロピン、エポエチン アルファ、フィルグラスチム、ホリトロピン アルファ、インスリン グラルギン、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、の計 8 品目に対するバイオシミラーが承認されている。欧州では、これらの他、低分子量ヘパリンであるエノキサパリンのバイオシミラーが 2 製品承認されているが、低分子量ヘパリンの扱いは日米欧で異なっており、日本と米国では、バイオシミラーではなく、ジェネリックとしていることから、Table 3 では省略した。

バイオシミラーが承認されている品目の概略を述べる。ソマトロピンは、遺伝子組換え成長ヒトホルモンであり、成長ホルモン分泌不全性低身長症等に用いられる。エポエチン アルファは、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、腎性貧血等に用いられる。フィルグラスチムは、遺伝子組換えヒト G-CSF であり、がん化学療法による好中球減少症等に用いられる。ホリトロピン アルファは、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、排卵誘発等に用いられる。インスリン グラルギンは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、持効型インスリンとして糖尿病に用いられる。インフリキシマブとアダリムマブは、いずれも、遺伝子組換え抗 TNF $\alpha$  抗体であり、関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎等に用いられる。エタネルセプトは、遺伝子組換え TNF 受容体 Fc 融合タンパク質であり、本邦

Table 3 日欧米で承認されたバイオシミラー

| 名 称                           | 参照品<br>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               | Lantus      | Abasaglar                | Eli Lilly             | 2014 | —     | —    |
| inslin glargine               | Lantus      | Basaglar                 | Eli Lilly             | —    | 2016* | —    |
| 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        | インスリン グラルギン BS 注「リリー」    | リリー                   | —    | —     | 2014 |
| インスリン グラルギン [インスリン グラルギン後続 2] | ランタス        | インスリン グラルギン BS 注「FFP」    | 富士フイルムファーマ            | —    | —     | 2016 |
| somatropin                    | Genotropin  | Omnitrope                | Sandoz                | 2006 | 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」     | JCR ファーマ              | —    | —     | 2010 |
| filgrastim                    | Neupogen    | Tevagrastim              | Teva Generics         | 2008 | —     | —    |
| filgrastim                    | Neupogen    | Biograstim               | CT Arzneimittel       | 2008 | —     | —    |
| filgrastim                    | Neupogen    | Rationgrastim            | 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 | —     | —    |
| filgrastim-sndz               | Neupogen    | Zarxio                   | Sandoz                | —    | 2015  | —    |
| 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「モチダ」, 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     | Bemfola                  | Merck Serono          | 2014 | —     | —    |
| infliximab                    | Remicade    | Inflectra                | Hospira               | 2013 | —     | —    |
| infliximab                    | Remicade    | Remsima                  | Celltrion             | 2013 | —     | —    |
| infliximab                    | Remicade    | Flexabi                  | Biogen                | 2016 | —     | —    |
| infliximab-dyyb               | Remicade    | Inflectra                | Pfizer/Hospira        | —    | 2016  | —    |
| 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 |
| adalimumab-atto               | Humira      | Amjevita                 | Amgen                 | —    | 2016  | —    |
| etanercept                    | Enbrel      | Benepali                 | Biogen                | 2016 | —     | —    |
| etanercept-szss               | Enbrel      | Erelzi                   | Sandoz                | —    | 2016  | —    |

\*approved under FDC Act 505(b)(2)

では関節リウマチに用いられる。

バイオシミラー承認件数の年次推移を Fig. 1 に示す。2016 年の承認件数は、これまでで最も多い。地域別では、欧州では最も早くからバイオシミラーの開発・承認が進み、これまでに、上記 8 品目のうち、アダリムマブ以外の 7 品目についてバイオシミラーが承認されている。日本では、上記 8 品目のうち、ホリトロピン アルファ、アダリムマブ、エタネルセプトを除く 5 品目に対して、バイオシミラーが承認されている。

米国では、バイオシミラーに関する規制環境整備が最も遅く、これまでの承認は 6 品目 6 製品に留まっているが、2016 年の承認件数は三極の中で米国が最も多く、4 製品となっている。米国でのバ

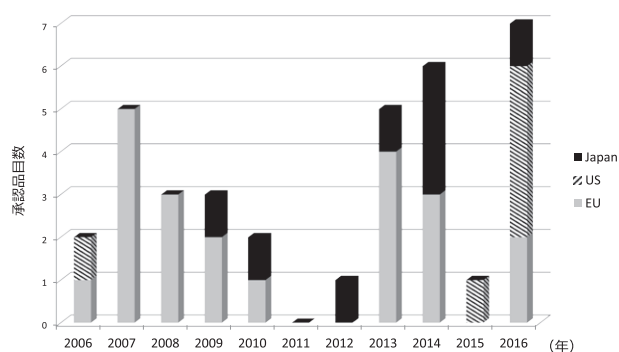


Fig. 1 日欧米におけるバイオシミラーの新規承認品目数の年次推移

イオシミラー開発・承認が本格化したことは、最近のトピックの一つと言えるだろう。米国で承認申請されたバイオシミラーについては、Advisory

committee での議論に用いられた資料が FDA の website に掲載されており、各製品について、同等性／同質性評価の概略が、グラフ化されたデータも含めて公開されている。なお、Table 3 に掲載している米国承認 6 製品のうち、ソマトロピン、及び、インスリン グラルギンに対するバイオシミラーは、後述するバイオシミラーのために新たに整備された承認申請ルートではなく、従来の簡略申請ルート (FDC 法 505 (b) (2)) で承認されているため、バイオシミラーとは区別される場合がある。

全般的な動向として、今後、優先的販売期間が終了する先行バイオ医薬品が増加すること、また、現在開発中の品目に抗体医薬品のバイオシミラーが多いことから、今後は抗体医薬品のバイオシミラーを中心に、申請品目が増えていくと思われる。

## 2.2 規制環境整備

バイオシミラーに関する法律やガイドラインの整備には、欧州が最も早く着手し、2005 年に最初のガイドラインが発出された。日本では 2009 年に指針が発出された。米国でも、欧州や日本と同時期にバイオシミラーに関する議論がなされていたが、規制の方針が決定するまでの議論に時間を要し、2012 年になってガイダンス案が公表された<sup>2)</sup>。以下に、ガイドライン整備、一般的名称、互換性・代替性に関して、各極の特徴を述べる。

### 2.2.1 欧州

#### 1) 法律とガイドラインの整備

欧州では、ソマトロピンのバイオシミラーに関する審査の過程で、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、ジェネリック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、毒性評価等の非臨床試験、及び、適切な臨床試験が必要な場合があることが記載されており、現在のバイオシミラーの規制要件のもととなる、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いる。

この EU 指令に基づき、EMA では、2005 年以降、バイオシミラーに関する総論、品質、非臨床・臨床試験に関するガイドラインが策定された<sup>3)</sup>。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、品目別の非臨床・臨床評価に

関するガイドラインが整備されていることであり、遺伝子組換えエリスロポエチン、遺伝子組換えインスリン及びインスリン類縁体、ソマトロピン、遺伝子組換え顆粒球コロニー刺激因子、モノクローナル抗体、遺伝子組換えインターフェロン アルファ、インターフェロン ベータ、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン、及び、低分子量ヘパリンに関するガイドラインが公表されている。組換えタンパク質のみでなく、多糖類である低分子量ヘパリンをバイオシミラーに含めている点が、特徴の一つである。

#### 2) 一般的名称

欧州では、バイオシミラーに独自の一般的名称を付与する仕組みはなく、先行品と同じ一般的名称が用いられている (Table 4)。ただし、エリスロポエチン類のように、予め一般的名称を得ていたものが、バイオシミラーとして開発・承認された場合には、先行品と異なる一般的名称となる場合がある。

#### 3) 互換性 (interchangeability) と代替性 (substitutability)

先行品との互換性・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、EMA ガイドラインには具体的な記載はない。一般向けの 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。

### 2.2.2 日本

#### 1) ガイドラインの整備

日本では、バイオシミラーに関する規制環境整備に際して、薬事法の改正は行われず、局長通知により、医薬品の申請区分の中に、新たにバイオ後続品の承認申請区分が設定された。指針の発出後、これまでに質疑応答集が 3 回発出されている (Table 1)。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

Table 4 日米欧におけるバイオシミラーの一般的名称 (インフリキシマブを例に)

|    | 先行バイオ医薬品             | バイオシミラー                            |
|----|----------------------|------------------------------------|
| 日本 | インフリキシマブ<br>(遺伝子組換え) | インフリキシマブ(遺伝子組換え)<br>[インフリキシマブ後続 1] |
| 欧州 | infliximab           | infliximab                         |
| 米国 | infliximab           | infliximab-dyyb                    |

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。

## 2) 一般的名称

日本では、バイオ後続品の名称に関する通知が発出されており(Table 1)、バイオ後続品には、先行品が何であるかを示しながら、バイオ後続品として承認されたことが分かるような一般的名称が付与される(Table 4)。

## 3) 互換性と代替性

日本の指針には、互換性に関する明確な記載はない。関連する記載として、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、「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」との記載がある。この文言は、トレーサビリティの確保を求めることを目的に書かれており、先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えを制限することを意図したものではない。現在、ソマトロピンのバイオシミラーを除いて、先行バイオ医薬品とバイオシミラーでは一般名が異なっているので、一般名処方による代替調剤は、通常は行われないと考えられる。

### 2.2.3 米国

#### 1) 法律と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、その中に含まれる BPCI 法 (Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009) により、生物製品の規制要件を定めた公衆衛生サービス法 (Public Health Service Act) 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、従来より生物製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 年に、バイオシミラーに関するガイダンス案が公表され、BPCI 法の運用に関する FDA の考え方が示された<sup>4)</sup>。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、すべての生物製品に適用されるが、FDA ガ

イダンス案は、組換えタンパク質を対象としている。

#### 2) 一般的名称

米国では、先行品の名称の後に、ハイフンでつないでアルファベット 4 文字を付ける命名ルールが定められ、先行品とは区別されている (Table 4)。

#### 3) 互換性と代替性

米国では、BPCI 法において、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ており、この点は、欧州や日本と異なる点である。Interchangeable な製品、すなわち参照品と互換性のある製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、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、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。これまでのところ、interchangeable と認めるための具体的な要件は示されておらず、interchangeable として承認された製品はない。バイオシミラーの中でも、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。

### 3. バイオシミラーの品質安全性確保の課題

#### 3.1 同等性／同質性とは

バイオシミラーは、先行品とは異なる企業により製造される医薬品である。バイオ医薬品では、従来より、製造方法を変更する際には、製法変更前後での品質確保が重要であると認識されてきた。同一企業内においても、製法変更が決して容易ではないことは、糖タンパク質医薬品のスケールアップに際して、品質特性の変化が臨床有効性・安全性に影響する可能性が指摘され、製法変更後の製品での臨床試験の実施、及び、別ブランドでの販売を求められた海外の事例からも明らかである<sup>5)</sup>。

平成 17 年に策定された ICH Q5E ガイドライン「生物製品 (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とりあう同等性／同質性評価について」には、同一企業における製法変更前後の品質の比較と有効性・安全性確保の

考え方が示されている。「同等性／同質性」は、このQ5Eガイドラインにおいて、comparabilityの日本語訳として考えられた言葉であり、量的／質的に類似しているという意味が含まれる。

バイオ後続品指針では、Q5Eガイドラインと同様、「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全く同一であることを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。」と説明されており、Q5Eで確立された考え方が、そのまま取り込まれた形となっている。

バイオシミラーに関するFDAのガイダンス、あるいは、EMAのガイドラインの一部では、biosimilarityという言葉が用いられている。欧米の規制文書においてもcomparabilityとbiosimilarityの使い分けは明確ではないが、comparabilityがもともと、同一企業内での製法変更の際に類似性評価の考え方を述べるために用いられているのに対して、異なる企業が製造するバイオシミラーの類似性評価に関することをbiosimilarityと表現することに変遷していく過程と見ることもできるだろう。今後、同一企業内での製法変更時の比較の際にはcomparability、バイオシミラーと先行品の比較の際にはbiosimilarityという言葉の使い分けがなされていくように思われるが、「品質特性に差異が認められたとしても、臨床有効性・安全性には悪影響がない」という基本の考え方は共通であるので、日本語での表記は、どちらも、同等性／同質性とする事で、特段の問題はないと考えられる。

### 3.2 バイオシミラーの開発及び評価の特徴

バイオシミラーが参照品と同等／同質であることを示すために、バイオシミラーの開発では、原則として、新薬と同様に、原薬及び製剤の製造方法を開発することに加えて、①新薬と同様の品質特性解析の他、参照品との品質比較試験により、参照品と高い類似性を持つことを示すこと、②非臨床・臨床試験により、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。

非臨床毒性試験については、平成27年に発出されたバイオ後続品指針に関する質疑応答集3 (Table 1) において、「バイオ後続品は、その特性の把握とともに品質及び薬理試験において先行バイオ医薬品との比較検討を行う必要がある。その結果、先行バイオ医薬品と高い類似性を有しヒトに投与する際の安全性に懸念がないことを十分な根拠をもって説明できる場合、毒性試験を実施しなくてもよいこともある。」とされており、実施が必要とされない場合もあり得る。

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、及び、適切な薬力学 (PD) マーカーの利用可能性に依存し、品質特性の比較試験、非臨床試験、並びに、薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、及びPK/PDに関する臨床試験の結果から、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。これまでに承認されたバイオシミラーにおいても、PDマーカーを活用した事例があり、一例として、フィルグラスチムのバイオシミラーの開発過程では、好中球数、CD34陽性細胞数がPDマーカーとして用いられている<sup>6)</sup>。

#### 3.2.1 ジェネリックとの違い

ジェネリックでは、「有効成分が先発品と同一」であり、生物学的同等性試験において「血中濃度推移の同等性」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、という考えに基づき、評価スキームが確立されている。これに対して、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、並びに、臨床試験での薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、有効性、安全性に関する評価が必要とされる (Table 5)。ジェネリックとバイオシミラーの開発に際して求められる評価項目の相違のうち、2つの観点について以下に考察する。

1) 何故、バイオシミラーでは、有効成分が先行品と「同一」と言えないのか？

最も簡単な回答は、有効成分に不均一性 (分子多様性) が存在するから、であろう。化学薬品では、通例、有効成分の構造は一つに決まり、化学構造が明らかであるのに対して、バイオ医薬品では、有効

Table 5 ジェネリックとバイオシミラーの比較

|                             | ジェネリック                                                            | バイオシミラー                                                                           |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 先発／<br>先行医薬品                | 化学合成医薬品                                                           | バイオ医薬品                                                                            |
| 後発品／<br>後続品に求<br>められる条<br>件 | 先発品と同一の有効成分<br>先発品と同一用法・用量<br>で同一の効能・効果を示<br>す                    | 先行品と同等／同質の品<br>質・安全性・有効性を有<br>する                                                  |
| 先発薬との<br>有効成分の<br>比較        | 同一性                                                               | 同等性／同質性(類似性)                                                                      |
| 剤形                          | 多様                                                                | 注射剤                                                                               |
| 製法開発に<br>おける重要<br>ポイント      | 主に製剤                                                              | 主に原薬                                                                              |
| 不純物                         | 構造決定、安全性確認の<br>閾値が定められ、先発品<br>との比較結果に基づき、<br>開発を進める手法が確立<br>されている | 許容域は定められていな<br>い<br>分子多様性を持つ不純物<br>がある(宿主細胞由来タン<br>パク質、DNA等)<br>生物由来原料への配慮が<br>必要 |
| 臨床試験                        | 生物学的同等性試験のみ<br>(許容域はガイドラインに<br>より、定められている)                        | 先行品との同等性／同質<br>性を評価する試験が必要<br>・PK, PD, PK/PD<br>・有効性<br>・安全性                      |

ジェネリック  
先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一経路から投与する製剤で、効能・  
効果、用法・用量が原則的に同一であり、先発医薬品と同等の臨床効果・作用  
が得られる医薬品。

成分が不均一性に富む複雑な高分子である。不均一性を生じる原因としては、N末端やC末端のプロセシング、糖鎖のようにタンパク質が細胞内で生成される過程で生じる翻訳後修飾の他、保存中にも生じ得る酸化、脱アミド等の修飾があり、様々な分子変化体の存在がある。また、個々の分子種について、有効成分であるか、不純物であるかを明確に区別することが難しい場合も多く、例えば、イオン交換クロマトグラフィーで複数のピークが得られる場合には、そのプロファイルの一定性を確認することが、規格及び試験方法の一つに含まれることが少なくない。

このようなバイオ医薬品において、異なるロットにおける有効成分の同一性を証明することは、困難であり、同一企業内の製法変更に際しても、同一性の確保は求められていない。したがって、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、品質特性が高い類似性を持つことを示すことが、バイオシミラー開発における評価要件となっている。また、有効成分が同一であるとは言えないことは、品質特性の差異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、臨床試験を含めた検証が求められる理由にもなっている。

2) 何故、臨床試験におけるPKの比較だけでは不十分なのか？

上記で述べた有効成分の不均一性とも関連するが、これに対する最も簡単な回答は、測定された血中薬物濃度推移が同等でも、有効性・安全性に差異が生じる場合があり得るから、であろう。バイオ医薬品の薬物濃度測定には、通例、ELISAのような免疫化学的方法が用いられている。有効成分の構造のうち、抗体に認識される構造(エピトープ)部分の存在をよりどころに、血中濃度が求められており、有効成分の不均一性プロファイルまでは評価できていない。また、免疫原性のように、品質の比較や非臨床試験のみでは評価が不十分であり、臨床試験で評価しなければ分からない問題があることも、臨床での安全性評価が求められる理由の一つと言える。これらについては、今後、有効性や、免疫原性を含めた安全性に影響する品質特性に関する知見が蓄積していくことで、科学的には、臨床試験の規模を小さくしていくことは、可能と思われる。

### 3.3 承認後の品質管理

バイオシミラーの開発過程では、臨床試験を含めた参照品との比較が求められ、新薬として開発されるバイオ医薬品とは、評価要件が異なっている。しかし、承認後、規制上は、参照品との品質の比較は求められておらず、独自に構築された品質管理戦略に基づき、ライフサイクルを通じて、独自にバイオシミラーの品質の恒常性を確保する必要がある。バイオシミラーにおいても、承認後に製法変更が行われることはあり得るので、開発早期からこの点を認識し、有効性・安全性の確保の観点から、管理すべき重要な品質特性とその許容範囲に関する知見を得ておくことは、製品ライフサイクルマネジメントの観点から、極めて重要と思われる。承認までに実施される臨床試験が限定的であるということは、臨床データの付随するロット分析結果が少ないことを意味し、その中で、承認後の長期にわたる品質保証の戦略を構築することは容易ではないと思われるが、既存の知識も十分に活用することが、解決策の一つと思われる。

#### 4. おわりに

Biosimilar という言葉が定着する以前には、いわゆる Biogeneric というような表記がなされることもあった。ジェネリックとは評価要件が異なることを明確にする意味で、バイオジェネリックという言葉は適当でないと考えられ、規制文書のとおり、“Biosimilar” が定着した。Biosimilar という言葉自体、造語であるが、当初は Biosimilar Medicine というように、形容詞として使われていた。その後、徐々に名詞として使われるようになり、今では、名詞として定着して、Biosimilars と複数形でも用いられている。バイオシミラーの開発と規制に関する一連の流れを見てみると、新しい概念に合わせて、新しい言葉が生み出され、変貌していく様子も興味深い。今日では、Biosimilar として、名実ともに一つのカテゴリーが形成されたと言えるだろう。バイオシミラーの開発には、有効性・安全性と関連づけながら、複雑な品質特性を十分に理解し、製品ライフサイクルを通じて、適切な製造・品質管理を行う高度な技術が求められる。将来的に、バイオシミラー開発の際に必要なとされる臨床試験をどこまで削減できるかは、大きな課題であるが、バイオシミラーの開発と普及に注目が集まる今、その推進には、データに裏付けられた安全・安心が重要と思われる。

#### 利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省バイオ後続品関連通知等. 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部ウェブページ  
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/biosimilar.html#b07> (参照 2016-11-5)
- 2) 石井明子, 原園景, 川崎ナナ: 有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理 第6章 バイオ後続品. 東京: じほう; 2015. p.179-210
- 3) EMA バイオシミラー関連ガイドライン, EMA ウェブページ  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp) (参照 2016-11-5)
- 4) FDA バイオシミラー関連ガイダンス. FDA ウェブページ  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm> (参照 2016-11-5)
- 5) Mack G. FDA balks at Myozyme scale-up. *Nat Biotechnol.*, 2008; 26: 592
- 6) フィルグラスチム後続品 審査報告書. PMDA ウェブページ  
[http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300017/530191000\\_22500AMX00855\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300017/530191000_22500AMX00855_A100_1.pdf) (参照 2016-11-5)