

〔総 説〕

日本におけるバイオシミラーの品質・有効性・安全性の同等性／同質性評価 Evaluation of the Comparability in Quality, Efficacy and Safety of Biosimilars in Japan

一般社団法人日本バイオシミラー協議会開発・薬事検討委員会*, 黒川 達夫^aJAPAN BIOSIMILAR ASSOCIATION (JBSA) DEVELOPMENT & REGULATORY COMMITTEE*, TATSUO KUROKAWA^a^a 一般社団法人日本バイオシミラー協議会理事長

Summary : Generally referred to as biosimilars, “follow-on” biologics (hereinafter, “BS”) are products that are comparable to already approved and marketed biologic products (hereinafter, “original biologic”) in regard to quality, safety, and efficacy. As of April 2021, a total of 102 BSs including 15 kinds of active ingredients of original biologics have been approved in Japan. The basic concept of the development of BSs in Japan is described in the “Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics.” “Comparability,” which is essential during the development process, is defined as “the quality attributes of an original biologic and a follow-on biologic are highly similar, and existing knowledge is scientifically predictive to ensure that any differences in quality attributes do not adversely impact the clinical efficacy or safety of the product to be marketed based on the results of non-clinical and clinical studies.” In other words, the comparability of BSs will be evaluated in a stepwise and comprehensive manner. This paper introduces approved cases of BSs and shows the types of comparability data required at each step during BS development to ensure comparability.

Key words : biosimilar(s), comparability

要旨 : 一般的にバイオシミラーと呼ばれているバイオ後続品（以下、「BS」）は、既に承認され、製造販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品である。日本では2021年4月現在15成分の先行バイオ医薬品に対する102製品のBSが承認されている。日本におけるBSの開発に係る基本的な考え方は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において示されている。開発する上で重要となる「同等性／同質性」とは、「先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床の有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること」と定義されている。すなわちBSの同等性／同質性の評価は、段階的かつ包括的になされる。本稿では、承認事例を提示し、BSの開発が各ステップでどのような同等性／同質性に関するデータを求められ、同等性／同質性を担保しているのかについて紹介する。

キーワード : バイオ後続品, 同等性／同質性

1. はじめに

一般的にバイオシミラーと呼ばれているバイオ後続品（以下、「BS」）は、既に承認され、製造販売されているバイオ医薬品〔先行バイオ医薬品（以下、「先行品」）〕と同等／同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品である。2021年4月現在までに15成分の先行品に対する102製品のBSが承認

されている¹⁾ (Table 1)。

日本におけるBSの開発に係る配慮すべき要件及び承認申請に必要なデータは、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」^{2, 3)} 及びそのQ&A⁴⁾ (以下、「BS指針」) において示されている。これは2010年3月に初めて示され²⁾、2020年2月に改正された³⁾。当協議会もAMED医薬品等規制調和・評価研究事業「バイオ医薬品等の安全性・品質評価に関するレギュラトリーサイエンス研究」に参画して、このBS指針改正に携わった。

この中でBSは、先行品との比較から得られた同等性／同質性を示すデータ等に基づき開発できるとあ

* 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-9
渡菊ビル6階
TEL & FAX : 03-3668-3991
E-mail: info@biosimilar.jp

Table 1 日本で承認されている BS 一覧¹⁾

BS 販売名	BS 一般名	承認年月
ソマトロピン BS 皮下注 5 mg「サンド」シュアバル他	ソマトロピン(遺伝子組換え)	2009 年 6 月
エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」, 同シリンジ「JCR」他	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]	2010 年 1 月
フィルグラスチム BS 注 75 µg シリンジ「F」, 同「モチダ」他	フィルグラスチム(遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続 1]	2012 年 11 月
フィルグラスチム BS 注 75 µg シリンジ「テバ」, 同「NK」他	同 [フィルグラスチム後続 2]	2013 年 2 月
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」, 同「CTH」	インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1]	2014 年 7 月
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「あゆみ」, 同「日医工」	同 [インフリキシマブ後続 2]	2017 年 9 月
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「ファイザー」	同 [インフリキシマブ後続 3]	2018 年 7 月
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」, 同注ミリオペン「リリー」	インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1]	2014 年 12 月
インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」	同 [インスリン グラルギン後続 2]	2016 年 3 月
リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg「KHK」他	リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 1]	2017 年 9 月
リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」他	同 [リツキシマブ後続 2]	2019 年 9 月
エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL「MA」他	エタネルセプト(遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1]	2018 年 1 月
エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL「TY」, 同「日医工」他	同 [エタネルセプト後続 2]	2019 年 3 月
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「CTH」, 同「NK」他	トラスツズマブ(遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1]	2018 年 3 月
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「第一三共」他	同 [トラスツズマブ後続 2]	2018 年 9 月
トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg「ファイザー」他	同 [トラスツズマブ後続 3]	2018 年 9 月
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg「JCR」他	アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え) [アガルシダーゼ ベータ後続 1]	2018 年 9 月
ペバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」他	ペバシズマブ(遺伝子組換え) [ペバシズマブ後続 1]	2019 年 6 月
ペバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「第一三共」他	同 [ペバシズマブ後続 2]	2019 年 9 月
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「JCR」他	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続 1]	2019 年 9 月
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「三和」他	同 [ダルベポエチン アルファ後続 2]	2019 年 9 月
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「MYL」他	同 [ダルベポエチン アルファ後続 3]	2019 年 9 月
テリバラチド BS 皮下注キット 600 µg「モチダ」	テリバラチド(遺伝子組換え) [テリバラチド後続 1]	2019 年 9 月
インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」他	インスリン リスプロ(遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1]	2020 年 3 月
アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL「FKB」他	アダリムマブ(遺伝子組換え) [アダリムマブ後続 1]	2020 年 6 月
アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL「第一三共」他	同 [アダリムマブ後続 2]	2021 年 1 月
アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL「MA」他	同 [アダリムマブ後続 3]	2021 年 3 月
インスリン アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」他	インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続 1]	2021 年 3 月

一般社団法人日本バイオシミラー協議会 HP, https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html より抜粋, 改変

り、「同等性／同質性」とは、「先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること」と定義されている。

科学的に妥当かつ合理的な範囲で品質特性に関する比較試験を行った結果、先行品との類似性がどの

程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なる。すなわち BS の同等性／同質性の評価は、段階的かつ包括的になされるものである。また、BS は先行品の開発・承認以降、一定期間を経てから開発することになるため、BS の開発は、最新の科学技術を取り入れ、先行品で蓄積された最新情報についても考慮する必要がある。

本稿では、これまでの承認事例を踏まえ、BSがどのような考え方及びデータを基に先行品との同等性／同質性を評価され、承認されているのかを紹介したい。

2. 品質に関する比較試験

BSの開発では、新有効成分を含有するバイオ医薬品を開発するときと同様に種々の品質特性解析を行う。改正BS指針では、先行品とBSの品質特性の比較試験や品質管理に、ICH Q5, Q6B, Q7, Q8～11ガイドラインを参考に適切な管理戦略を構築する必要があることが示されている³⁾。また、BSの目標製品品質プロファイル（QTPP）は先行品と同じであることから、重要品質特性（CQA）の特定とその許容範囲の設定には、開発するBSのロット分析だけでなく、先行品のロット分析結果が重要であると記載された。

これらに加え、先行品とBSの品質比較試験により両者の品質特性が高い類似性を持つことを示す必要がある。試験では、最先端で十分な性能を持つ分析技術を用いて、構造・物理的・化学的性質、生物学的性質、不純物の各種品質分析を行うこととなる。そして、これらの結果から、先行品とBSの品質特性の差異を明らかにし、それらが臨床的有効性・安全性（免疫原性に及ぼす影響を含む）の差異となる可能性について考察する必要がある。先行品とBSの品質特性の比較試験で実施される代表的な評価項目とその分析手法をTable 2に示す⁵⁾。

2.1 構造・物理的・化学的性質

アミノ酸組成、アミノ酸配列、スルフヒドリル基、ジスルフィド結合、酸化、脱アミド化などのタンパク質の構造解析は、LC/MSによるペプチドマップと種々の分析を組み合わせて解析する。イン

Table 2 BSの品質特性の比較試験に用いる評価項目及び分析手法

	評価項目	分析手法
構造・物理的・化学的性質	アミノ酸組成	アミノ酸分析
	アミノ酸配列	ペプチドマップ法(LC/MS)
	N末端アミノ酸	エドマン法、ペプチドマップ法(LC/MS)
	C末端アミノ酸	ペプチドマップ法(LC/MS)
	ジスルフィド結合	ペプチドマップ法(LC/MS)
	スルフヒドリル基	エルマン法
	酸化、脱アミド化	ペプチドマップ法(LC/MS)
	電荷異性体	IEC
	糖鎖プロファイル	誘導体化 HPLC, CE, LC/MS
	糖鎖結合糖鎖および結合部位	ペプチドマップ法(LC/MS)
	シアル酸含量	単糖分析
	グリコフォーム	IEF, CE, HPLC, MS
	分子量	MS
	分子サイズ	SEC, AUC, SDS-PAGE, CE, DLS, SLS
	モル吸光係数	UV, タンパク質定量
	二次構造	CD スペクトル, FT-IR
	立体構造	NMR, X線結晶構造解析, 電子顕微鏡
	熱安定性	DSC, DSF
生物学的性質	結合活性	SPR, ELISA, Cell ELISA, BLI
	酵素活性	発色基質分解, 蛍光基質分解
	細胞応答性	受容体活性化, 細胞増殖, 細胞傷害
不純物	凝集体	SEC, SEC-MALS, FI, AUC
	宿主細胞由来タンパク質	ELISA, LC/MS
	Protein A	ELISA

略語

AUC：超速心分析，BLI：バイオレイヤー干渉，CE：円偏光二色性，CE：キャピラリー電気泳動，DLS：動的光散乱，DSC：示差走査熱量測定，DSF：示差走査傾向定量，ELISA：酵素免疫測定，FI：フローイメージング，FT-IR：フーリエ変換赤外分光光度計，IEC：イオン交換クロマトグラフィー，IEF：等電点電気泳動，MALS：多角度光散乱，MS：質量分析，NMR：核磁気共鳴，SDS-PAGE：SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動，SEC：サイズ排除クロマトグラフィー，SLS：静的光散乱，SPR：表面プラズモン共鳴，UV：紫外可視吸光度測定

M. Kiyoshi et al., バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント, *RSMP*, 2018; 8: 27-33 より引用

フリキシマブ後続 1 と先行品のペプチドマップの結果⁶⁾を Fig. 1 に示す。先行品と一次構造上の違いがある場合には、BS とは判断されない。一方で、翻訳後修飾に起因する不均一性により、先行品と差が認められる場合がある。特に、糖鎖構造の不均一性は製造方法による影響を受けやすく、その差異によって標的細胞に対する生物活性や体内動態、抗原性、安定性に影響することも考えられる。従って、糖鎖構造については糖組成・糖鎖構造、結合部位の解析など詳細な解析が求められる。

物理的・化学的性質としては、吸収スペクトルやモル吸光係数による分光学的性質、等電点電気泳動や IEC による電荷の均一性、質量分析 (MS) や SEC、SDS-PAGE などによる分子サイズの均一性を測定することができる。また、タンパク質の立体構造に関しては CD スペクトルや X 線結晶構造解析などにより解析が可能である。

2.2 生物学的性質

生物学的性質では、生物学的機能、生化学的機能を確認する。酵素の場合は酵素活性、抗体の場合は中和活性や細胞増殖抑制、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性)、補体依存性細胞傷害活性 (CDC 活性) などの評価する。トラスツズマブ後続 3 と先行品の細胞増殖抑制の結果⁷⁾を Fig. 2 に示す。先行品と BS の品質比較試験で、構造・物理的・化学的性質

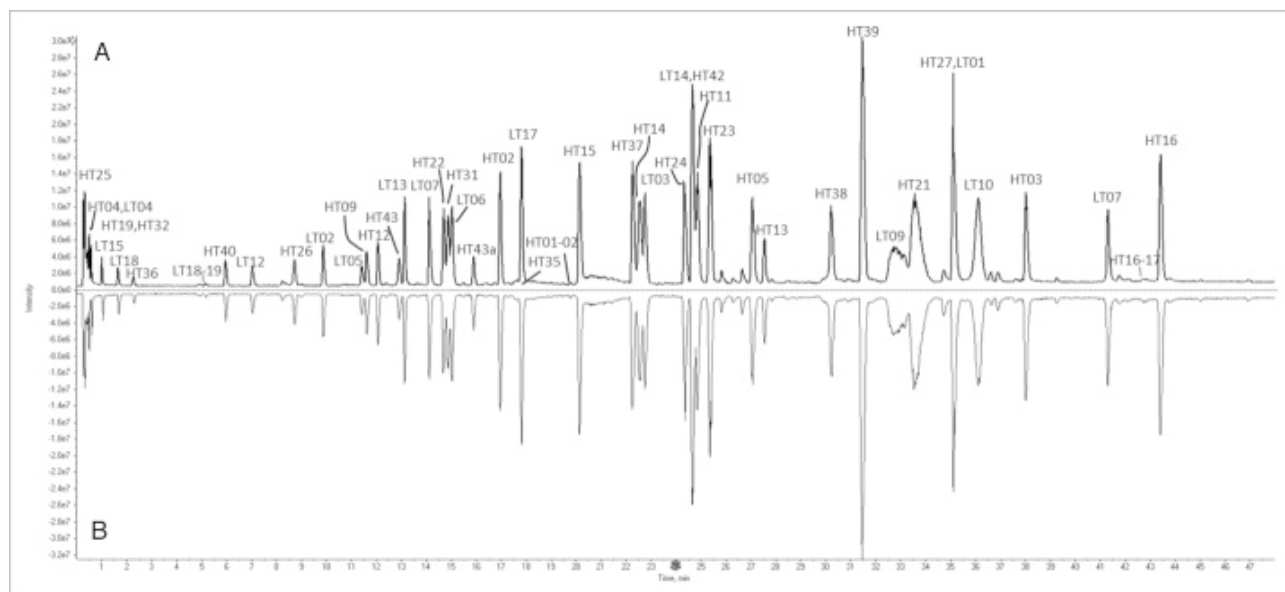
になんらかの差異が確認されたとき、その差異が有効性・安全性へ与える影響を評価するためにも生物学的性質を確認することが重要になる。

例えば、抗体医薬品は Fc 領域の N-結合型糖鎖のフコース付加の有無により ADCC 活性に影響が生じることが知られている^{8,9)}。また、N-結合型糖鎖に付加するガラクトースの含量が、Fc 領域を介した補体 C1q との結合及び CDC 活性に影響することが知られている¹⁰⁾。そのため、先行品と BS の品質比較試験において糖鎖構造に違いがみられた場合、その違いが ADCC 活性や CDC 活性などの生物学的性質へ影響するのかが確認する必要がある。

2.3 不純物

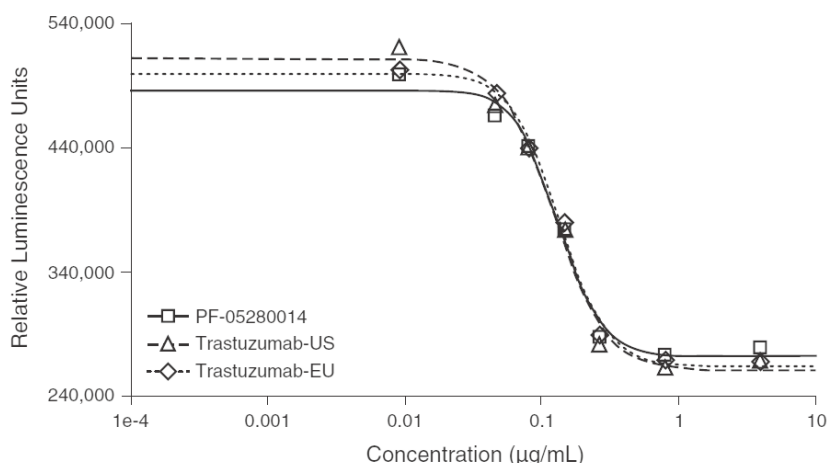
バイオ医薬品の製造中や保存中に生成される分子変異体であってかつ生物活性、有効性及び安全性の観点で目的物質に匹敵する特性を持たないものを目的物質由来不純物という。凝集体や切断体などがこれに該当する。凝集体については免疫原性との関連性も示唆される¹¹⁾ことから原理の異なる複数の分析手法による比較が有用とされている。

一方、宿主細胞由来タンパク質や核酸、抗体医薬品の精製工程で使用するプロテイン A カラムから遊離したフリーのプロテイン A などの培養・精製工程に由来する不純物を製造工程由来不純物という。製造工程由来不純物は製造工程により異なるた



Jung, S. K. et al., Physicochemical characterization of Remsima®, *MAbs.*, 2014; 6: 1163-77 より引用

Fig. 1 トリプシン処理したインフリキシマブ後続 1 (A) と先行品 (B) の LC-ESI-MS ペプチドマップの比較



Susan Hurst et al., Comparative nonclinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280014 and Trastuzumab (Herceptin®). *BioDrugs*, 2014; 28: 451-9 より引用

Fig. 2 トラスツマブ後続3及び先行品のSKBR-3細胞を用いた*in vitro*細胞増殖抑制試験の結果

め、先行品との比較は必ずしも必要ではない。また、不純物を構成する分子種が先行品とBSで異なることもあり、適切な分析及び評価を行い、管理することが求められる。

2.4 免疫原性

免疫原性は、非臨床試験による評価が困難であり、臨床試験での評価が必要となる。そのため宿主細胞由来タンパク質、凝集体、非ヒト型糖鎖の付加といった免疫原性に影響を及ぼす可能性がある品質特性については十分な評価が必要である。

2.5 品質特性に関する定量的及び定性的なデータ解析

品質特性に関する定量的及び定性的なデータ解析の方法及び基準のガイダンスなどは日本及び欧州では公表されていない。一方、米国（FDA）では、2019年3月に「Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations」と題する企業向けのドラフトガイダンスが公表された¹²⁾。このドラフトガイダンスでは、データ解析に対する一つのアプローチとして、高リスク及び中リスクの定量可能な品質特性の評価の際に実測に基づく品質範囲を用いること、並びに低リスクの品質特性あるいは定量できない品質特性（例えば一次構造）には生データまたはグラフによる比較を用いることを挙げている。申請者は、先行品における品質特性の解析

結果に基づき、比較評価の品質範囲の許容基準を設定する。品質範囲を $\hat{\mu}_R - X\sigma_R$, $\hat{\mu}_R + X\sigma_R$ （ $\hat{\mu}_R$ はサンプル平均、 σ_R は先行品ロットに基づいたサンプルの標準偏差、 X は乗数）と定義し、 X の具体的な値について、品目に応じた特性から科学的な妥当性を示し、規制当局と議論すべきとしている。

2.6 インフリキシマブBS開発時の品質比較試験

BSは開発時に十分な品質特性の評価と先行品との比較試験を実施する。インフリキシマブ後続1、後続2、後続3の審査報告書¹³⁻¹⁷⁾によると、後続品はそれぞれ、指針で示された構造・物理化学的性質（一次／高次構造、物理化学的性質、糖鎖構造）及び生物学的性質について評価を行い、品質が類似していることが示された。全ての後続品で、一部の品質特性に差異が認められたが、その差異が有効性及び安全性に影響を与えるものではないことを考察し、非臨床、臨床の評価を踏まえて先行品と同等／同質であるとされた（Table 3）。

3. 非臨床試験

BSの承認申請時には、少なくとも薬理作用の評価として効力を裏付ける試験に関する資料、及び毒性の評価として反復投与毒性に関する資料が求められる。実態としては、BSの同等性／同質性評価の一環として、薬理作用、薬物動態、毒性に関する先行品との比較試験が実施されていることが多いが、先行品とBSとの品質特性の比較結果、類似した製

Table 3 インフリキシマブ BS 開発時の品質比較試験の審査概要

	インフリキシマブ後続 1 ^{13, 14)}	インフリキシマブ後続 2 ^{15, 16)}	インフリキシマブ後続 3 ¹⁷⁾
比較対象	Remicade (EU 承認品) (レミケード(国内承認品)との同一性が説明されている)	レミケード(国内承認品)及び Remicade (韓国承認品, 米国承認品)	レミケード(国内承認品)及び Remicade (EU 承認品)
先行品との差異が認められた品質特性	・ IEC-HPLC における主要ピークの相対比 ・ CE-SDS(非還元)における 4 本鎖構造体含量が低い ・ オリゴ糖プロファイルにおけるアフコシル糖鎖である Man5 及び G0 並びにその合計量が低い ・ shTNFα に対する結合親和性 ・ FcγRI に対する結合親和性 ・ FcγRIIIa に対する結合親和性が低い ・ CDC 活性	・ N 結合型糖鎖プロファイルによるガラクトシル化糖鎖及びフコシル化糖鎖の存在比 ・ FcγRIIIa 結合活性が先発薬に比べ低い ・ Clq 結合活性が先発薬に比べ高い ・ ADCC 活性が、 細胞(NK 細胞株)では先発薬に比べ低い、ヒト PBMC 由来の NK 細胞では同等	・ N 結合型糖鎖プロファイルによる、酸性細胞株の違いに起因すると考えられる微量の糖鎖分子種の有無及び少量の糖鎖分子種のプロファイル、シアル酸分子種のプロファイル ・ 電荷不均一性において C 末端 Lys を有する分子種の割合が少ない ・ 断片化体の含量がわずかに高く、H 鎖及び L 鎖の含量がわずかに低い
差異に対する考察	・ IEC-HPLC における主要ピークの相対比は C 末端 Lys 残基の不均一性に起因するものであることを確認し、これが shTNFα 中和活性、FcRn 及び FcγRIIIa の結合親和性に影響を及ぼさないことを確認した ・ CE-SDS(非還元)においてみられた 4 本鎖構造体含量の差異は、H2L 体含量の差異によるものであったが、これらの差異が shTNFα 結合親和性及び shTNFα 中和活性に影響を及ぼさないことを確認した ・ 還元末端の N-アセチルグルコサミン残基にフコース残基が付加した糖鎖の割合が多いことにより FcγRIIIa に対する結合親和性が低くなったことが考えられたが、DCC 活性に類似性が確認されたことから FcγRIIIa に対する結合親和性の差異は生物活性に影響を及ぼす程のものではないと考えられた ・ shTNFα 及び FcγRI に対する結合親和性並びに CDC 活性で、異なるロットを用いて複数回の試験を行った結果、一貫して差異が認められているわけではないことから、意義のあるものではない	・ 先行品と比較し、フコシル化糖鎖の存在比が高く、FcγRIIIa 結合活性が低く、 細胞(NK 細胞株)では先発薬に比べ低かったことから品質特性の差異と考えられるが、ヒト PBMC 由来の NK 細胞では同等であったこと、Clq 結合活性については、CDC 活性の評価で同等の結果が得られていることから、臨床使用上の有効性及び安全性において意義のある差異とまで言えない	・ 微量な糖鎖分子種の多くは LC/MS 分析法の検出限界付近であり、少量の糖鎖分子種は共通しており、存在比のわずかな差異は有効性及び安全性に影響するものではない、シアル酸分子種の差異は、抗体の有効性及び安全性に影響しないという報告(<i>Nat Biotechnol</i> 2010; 28: 863-7, <i>J Immunol</i> 1998; 160: 3393-402)がある。 ・ 電荷不均一性による C 末端 Lys の有無は標的抗原との結合及び血中薬物動態に影響を及ぼさないことが知られている(<i>Nat. Biotechnol</i> 2011; 29: 310-2) ・ 断片化体並びに H 鎖及び L 鎖の含量の差について、生物活性試験で差異は認められておらず、強制劣化試験において断片化体の含量が 5% を超えても生物活性は十分維持されることが確認されていることから、有効性及び安全性に影響を与えないと考える

 : 審査報告書において黒塗りのため不明

品の使用実績や文献情報などにより、先行品との比較試験を省略できる場合や BS のみ独立して試験できる場合もある。

3.1 非臨床薬理試験

非臨床薬理試験では、薬物の作用機序に基づき生物学的特性(受容体結合活性, ADCC 活性, CDC 活性など)について、先行品と BS を同一試験系で比較評価することによって、薬理作用の類似性を確認する。非臨床薬理試験で差異が認められた場合、臨床試験における結果も踏まえて考察する必要がある。

Table 4 に示す通り、インフリキシマブでは、その作用機序に基づき、可溶性 TNF α に対する結合

活性/中和活性、膜結合型 TNF α に対する結合活性、アポトーシス誘導活性、CDC 活性及び ADCC 活性などの項目について比較評価し、先行品と BS が類似した薬理作用を有していることを確認している¹³⁻¹⁷⁾。

一般的に、品質特性の比較試験(品質試験)において、生物学的特性の比較試験が実施されることから、これらの結果を非臨床薬理試験として準用している。また、品質試験や *in vitro* 薬理試験の結果から、*in vivo* 薬理試験を省略できる場合もある。Table 5 に示す通り、同じ先行品に対する BS であっても、*in vitro* 薬理試験と *in vivo* 薬理試験を実施している場合もあれば、*in vitro* 薬理試験のみを実施

Table 4 インフリキシマブ BS における非臨床薬理試験の比較評価結果 (一部)

評価項目	インフリキシマブ後続 1 ^{13,14)}	インフリキシマブ後続 2 ^{15,16)}	インフリキシマブ後続 3 ¹⁷⁾
可溶性 hTNF α (shTNF α) に対する結合親和性または結合活性	shTNF α に対する相対結合親和性の平均値 (ELISA) ● 103% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 95% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 95% (n=3, 先行品) 表面プラズモン共鳴法 (SPR 法) ● 100% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 99% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 106% (n=3, 先行品)	shTNF α に対する結合活性: 自家常用標準物質に対する相対結合活性 (ELISA) ● 98~99% (n=3, 本剤) ● 96~110% (n=3, 先行品) shTNF α に対する結合親和性: 解離定数 ● $5.8 \sim 9.7 \times 10^{-11}$ mol/L (n=3, 本剤) ● $5.6 \sim 10.5 \times 10^{-11}$ mol/L (n=3, 先行品)	shTNF α に対する結合親和性 (SPR 法): 解離定数 ● $9.01 \sim 42.1$ pmol/L (n=11, 本剤) ● $7.93 \sim 40.9$ pmol/L (n=11, EU 承認品)
可溶性 hTNF α (shTNF α) に対する中和活性	shTNF α に対する相対的中和活性の平均値 ● 107% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 101% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 105% (n=3, 先行品)	shTNF α に対する中和活性: 自家常用標準物質に対する相対中和活性 ● 85~98% (n=3, 本剤) ● 92~100% (n=3, 先行品)	自家標準物質に対する相対活性 ● 87~108% (n=15, 本剤) ● 98~111% (n=10, 国内承認品) ● 77~122% (n=60, EU 承認品)
膜結合型 hTNF α (tmhTNF α) に対する結合親和性または結合活性	tmhTNF α に対する相対結合親和性の平均値 ● 103% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 93% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 97% (n=3, 先行品)	tmhTNF α に対する結合活性が, tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞を用いた FCM 法により検討された。本剤と先行品の蛍光強度は同様であった (各 n=3)。	tmhTNF α に対する結合活性: 自家標準物質に対する相対活性 (フローサイトメトリー法) ● 89~116% (n=11, 本剤) ● 112% (n=1, 国内承認品) ● 93~133% (n=16, EU 承認品)
アポトーシス誘導活性	アポトーシス細胞の割合は経時的に増加し, 本剤(製法 A 原薬由来, 本剤(製法 B 原薬由来)及び先行品のアポトーシス細胞の割合は刺激後 6, 12 及び 24 時間で同様であった。	アポトーシスが誘導された細胞の割合 ● 28.0~34.6% (n=3, 本剤) ● 28.6~35.9% (n=3, 先行品)	自家標準物質に対する相対活性 ● 96~112% (n=10, 本剤) ● 108~113% (n=3, 国内承認品) ● 97~115% (n=10, EU 承認品)
CDC 活性	ヒト血清を用いた tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞に対する CDC 活性: 相対 CDC 活性の平均値 ● 102% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 97% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 90% (n=3, 先行品)	ラット血清を用いた tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞に対する CDC 活性: EC ₅₀ ● 0.30~0.50 μ g/mL (n=3, 本剤) ● 0.31~0.52 μ g/mL (n=3, 先行品)	ヒト血清を用いた膜結合型 TNF α 発現 NS0 細胞に対する CDC 活性: 自家標準物質に対する相対活性 ● 97~106% (n=10, 本剤) ● 92% (n=1, 国内承認品) ● 86~123% (n=10, EU 承認品)
ADCC 活性	エフエクター細胞: ヒト末梢血単核細胞 ターゲット細胞: tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞 相対 ADCC 活性の平均値 ● 109% (n=2, 本剤(製法 A 原薬由来)) ● 105% (n=5, 本剤(製法 B 原薬由来)) ● 110% (n=3, 先行品)	エフエクター細胞: XX ¹⁾ 細胞 (Fc γ RIII 発現 NK 細胞株) ターゲット細胞: tmhTNF α 発現 CHO 細胞 自家常用標準物質に対する相対活性 (6ng/mL 濃度) ● 97~117% (n=9, 本剤) ● 119~156% (n=9, 先行品) 自家常用標準物質に対する相対活性 (10ng/mL 濃度) ● 97~119% (n=9, 本剤) ● 107~148% (n=9, 先行品) 自家常用標準物質に対する相対活性 (17ng/mL 濃度) ● 94~128% (n=9, 本剤) ● 107~136% (n=9, 先行品) 自家常用標準物質に対する相対活性 (25ng/mL 濃度) ● 96~134% (n=9, 本剤) ● 101~137% (n=9, 先行品)	エフエクター細胞: Fc γ RIIIa の遺伝子型が 158V/F である健康ドナーに由来する PBMC 由来 NK 細胞 ターゲット細胞: 膜結合型 TNF α 発現 CHO 細胞 自家標準物質に対する相対活性 ● 65~110% (n=10, 本剤) ● 121% (n=1, 国内承認品) ● 50~139% (n=9, EU 承認品)

Table 5 BS の非臨床試験一覧

BS	後続	非臨床薬理試験			非臨床薬物動態試験			非臨床安全性試験	
		<i>in vitro</i> 薬理試験 ^{a)}	<i>in vivo</i> 薬理試験	単回投与試験	反復投与試験	単回投与試験	反復投与試験	単回投与試験	反復投与試験
BS	ソマトロピン BS	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	未実施	未実施	比較試験 (1 動物種)	未実施	未実施	BS のみの試験 (1 動物種)
	エポエチンアルファ BS	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	BS のみの試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)	BS のみの試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)
フィルグラスチム BS	後続 1	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	未実施	未実施	未実施	未実施	BS のみの試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (1 動物種)
	後続 2 ^{c)}	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	BS のみの試験 (1 評価項目)	BS のみの試験 (2 動物種)	比較試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)
	後続 1	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (2 動物種)	比較試験 (2 動物種)	比較試験 (2 動物種)	比較試験 (2 動物種)	比較試験 (2 動物種)
インフリキシマブ BS	後続 3	比較試験	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (1 動物種)
	後続 1	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	未実施	比較試験 (1 動物種)	未実施	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (3 評価項目)	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (2 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
リツキシマブ BS	後続 1 ^{a)}	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 1	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	未実施	比較試験 (1 動物種)	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
エタネルセプト BS	後続 1	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	BS のみの試験 (4 試験)	比較試験 (2 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
トラスツズマブ BS	後続 1 ^{e)}	比較試験	未実施	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2 ^{h)}	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (2 動物種)	比較試験 (2 動物種)
	後続 3	比較試験	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 1	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
ベバシズマブ BS	後続 1	比較試験	未実施	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
ダルベポエチン アルファ BS	後続 1	比較試験	比較試験 (3 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 3	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
テリパラチド BS	後続 1	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (2 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
インスリン リスプロ BS	後続 1	比較試験	未実施	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
アダリムマブ BS	後続 1	比較試験	比較試験 (1 評価項目)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)
	後続 2 ^{g)}	比較試験	未実施	未実施	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)	比較試験 (1 動物種)

^{a)}作用機序に基づき各種試験を実施, ^{b)}安全性薬理試験も実施 (3 評価項目), ^{c)}副次的薬理試験 (比較試験 (1 評価項目)), 安全性薬理試験 (BS のみの試験 (3 評価項目)) 及び免疫原性試験 (比較試験 (1 試験)) も実施,

^{d)}免疫原性試験 (比較試験 (1 試験)) 及び組織交差反応性試験 (BS のみの試験 (1 試験)), ^{e)}復帰突然変異試験 (BS のみの試験 (1 試験)) も実施, ^{f)}ヒト組織交差反応性試験 (比較試験 (1 試験)) も実施, ^{g)}*ex vivo* 試験 (比較試験 (3 評価項目)) も実施

している場合もある（インフリキシマブ BS, リツキシマブ BS, トラスツズマブ BS, ベバシズマブ BS, アダリムマブ BS）。一方, *in vitro* 生物学的特性が臨床効果と関連しない場合や適切な *in vitro* 評価系がない場合は, *in vivo* 薬理試験を実施する必要がある。

3.2 非臨床薬物動態試験

非臨床薬物動態試験では, 先行品と BS を直接比較し, 薬物動態 (PK) の類似性を評価する。一般的に, 単回投与試験及び／または反復投与試験が実施されるが, 反復投与試験としてトキシコキネティクス試験を実施している場合が多い。また, 非臨床薬理試験と同様に, 品質試験や *in vitro* 薬理試験の結果から, BS の PK に懸念がないことを説明できれば, PK 試験を省略することができる。Table 5 においても, いくつかの製品では, PK 試験を実施していないことが確認できる（ソマトロピン BS 後続 1, フィルグラスチム BS 後続 1, ダルベポエチンアルファ BS 後続 2）。

3.3 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験は, 品質試験及び薬理試験の成績を踏まえて実施の要否を検討する。品質試験及び非臨床薬理試験における比較結果において, 先行品と BS との間で高い類似性が確認され, 臨床試験実施にあたり安全性上の懸念がないことが十分説明できる場合, 省略することができる。一方, 非臨床安全性試験を実施する場合, ICH S6 ガイドライン¹⁸⁾等を参考に, 通常, 適切な動物種 1 種を用いて反復投与毒性試験で先行品と BS を直接比較し, 毒性プロファイルの類似性を評価する必要があるが, 反復投与毒性試験に加えて単回投与毒性試験を実施している製品もある。多くの場合, 反復投与毒性試験において局所刺激性が評価され, 先行品と比較して, BS の投与部位に特異的な刺激性が認められないことを確認している。通常, 遺伝毒性試験, がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

また, 品質特性の評価において先行品と BS との間で不純物プロファイルが異なっている場合などは, BS のみを対象とした毒性試験を実施する必要がある。

4. 臨床試験

BS と先行品の同等性／同質性を品質特性解析及び非臨床試験の結果のみで検証することは困難である。したがって, 基本的には臨床試験による同等性／同質性の評価が必要である。BS の開発ガイドラインは, 日本だけではなく, 欧州や米国でも公表されており^{19, 20)}, これらのガイドラインが求めている臨床データの種類や範囲は類似している²¹⁾。しかし, 日本では, PK の同等性を検証する臨床試験または有効性 [薬力学 (PD) の場合を含む] の同等性を検証する臨床試験の少なくともいずれか一方に日本人症例を組入れることを求めており, その臨床試験を国際共同治験として実施する場合には, 日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性が得られる日本人症例数を設定することを推奨している。

なお, 臨床試験による同等性／同質性の評価は, 得られたデータに基づき次の試験をデザインし, ステップ・バイ・ステップで実施すべきであり, 必要とされる臨床試験の種類と内容は先行品に関する情報やその特性により大きく異なる。しかし, 基本的には先行品との PK の同等性を検証する臨床 PK 試験と有効性の同等性を検証する第 3 相臨床試験が必要である。しかしながら, 臨床効果を反映する PD マーカーがあり, PD の同等性を検証する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, 有効性における同等性／同質性を検証する臨床試験を省略できる場合もある。そのような PD マーカーの例として, エリスロポエチンのヘモグロビン濃度, G-CSF の好中球の絶対数, CD34 陽性細胞数があげられる。

4.1 PK の同等性を検証する臨床試験 (臨床 PK 試験)

BS と先行品の PK の同等性は, 適切にデザインされた試験により確認する必要がある。先行品の特性を考慮した試験デザインを検討する必要がある。BS 指針では, クロスオーバーデザインでの実施が望ましいとしているが, 消失半減期の長い抗体や免疫原性 (抗薬物抗体産生) のリスクが高い薬剤では並行群間比較試験の方が適切である。また, 先行品の薬理作用や効能・効果により, 健康人を対象とすることが適切な場合と, 患者を対象とすることが適切な場合がある。

PKの同等性評価は、血中濃度曲線下面積（AUC）と最高血中濃度（ C_{max} ）を指標に行われ、BSと先行品のPKパラメータの幾何平均値の比の90%信頼区間（CI）が0.8～1.25の範囲にあれば、PKは同等であると判定される。インフリキシマブとトラスツマブを例に、BSと先行品のPKの同等性を評価した結果をTable 6に示す。

4.2 臨床的有効性の同等性を検証する臨床試験

BS指針では、品質特性解析や非臨床試験において高い類似性が示され、臨床PK／PD試験の結果をあわせても、臨床的有効性の同等性の結論が下せない場合には、BSと先行品の臨床的有効性の同等性を検証する臨床試験の実施が必要であると明記されている。したがって、BSの第3相臨床試験の目的は、新薬の臨床試験で求められている患者に対する有効性と安全性の検証ではなく、有効性における先行品に対する同等性／同質性を検証することである。有効性の比較を目的とした臨床試験を適切にデザインするために、必要かつ妥当な症例数が設定されていること、臨床的に確立された評価項目を用いていること、同等性許容域（同等性マージン）を事前に設定することに留意する必要がある。

同等性許容域は、ICH E10 ガイドライン²²⁾を参考とし、臨床的に受け入れることのできるある一定の大きさの効果が保持されていることを保証する観点から、一般的には先行品の臨床効果をメタアナリシスなどで推定し設定される。したがって、統計学的な観点からだけでなく、臨床的な意義と関連付けて設定する必要がある。

同等性の検定は、有意水準（ α ）の片側検定で非劣性と非優越性の検証を行う。有意水準と同等性許容域の設定については規制当局と議論し、合意された内容に基づき症例数を決定する。なお、同等性の評価は、日本（PMDA）では、原則、両側95% CIを用いることを求めている。しかし、米国（FDA）は90% CIを用いることを許容しており、欧州（EMA）は95% CIを用いることを求めているが、同等性許容域の設定には柔軟な対応を認めている。

また、臨床試験は、承認を得ようとする効能・効果及び用法・用量の範囲内で実施しなければならず、BSと先行品の有効性の差異が検出されやすい集団を試験対象とすることが推奨されている。エタネルセプト、アダリムマブ、リツキシマブ、ベバシ

ズマブを例に、BSと先行品の有効性（主要評価項目）の同等性を評価した結果をTable 7に示す。

4.3 臨床的安全性の確認

臨床的安全性は、通常、有効性の同等性を検証する臨床試験において同時に評価される。不純物プロファイルや糖鎖構造の解析の結果などから安全性について懸念がある場合や、長期投与される場合には、安全性プロファイル（抗薬物抗体・中和抗体の産生を含む）を適切に評価できるよう臨床試験をデザインしなければならない。

4.4 効能・効果の外挿

先行品が複数の効能・効果を有する場合、BSの臨床試験で直接評価されていない効能・効果についても、先行品と同様の薬理作用が期待でき、安全性プロファイルにも問題がないことが説明できれば、それぞれの効能・効果での用法・用量や投与期間の異同に関わらず、先行品が承認取得しているその他の効能・効果を付与することが可能となる（外挿）。この効能・効果の外挿が認められた例を以下に示す。

・インフリキシマブ BS：

治療標的（TNF α ）が関節リウマチ（RA）とその他の効能・効果〔クローン病（CD）や潰瘍性大腸炎（UC）など〕で共通していることから、RA患者を対象とした臨床試験で確認された臨床効果と安全性は、その他の効能・効果にも期待できると評価され、臨床試験を実施していないその他の効能・効果についても承認を取得した。

・トラスツマブ BS：

腫瘍細胞の増殖抑制に対する作用機序は、HER2陽性乳癌とHER2陽性胃癌で共通していることから、HER2陽性乳癌患者を対象とした臨床試験で確認された臨床効果と安全性は、HER2陽性胃癌患者にも期待できると評価され、臨床試験を実施していないHER2陽性胃癌についても効能・効果の承認を取得した。

・ベバシズマブ BS：

抗腫瘍作用の作用機序は、VEGFを介した血管内皮細胞の遊走・増殖抑制と血管新生抑制であること

Table 6 BS と先行品の PK の同等性の評価結果

BS	試験対象	投与群 (PK 評価例数)	パラメータ	幾何平均値				出典
				BS	先行品	群間比 (%)	90%信頼区間 (%)	
インフリキシマブ後続 1	MTX で効果不十分な RA 患者	BS 群 (n=39) 先行品群 (n=39)	$C_{\max}^*$ ($\mu\text{g/mL}$)	115	111	104.09	[92.12, 117.61]	13)
			AUC_t^{**} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	27,600	24,700	111.62	[100.24, 124.29]	14)
インフリキシマブ後続 2	健康成人男子	BS 品群 (n=48) 先行品 (US 承認品群) (n=48)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均の常用対数変換値		群間差	[log(0.885), log(1.033)]	15) 16)
				log(13,876.1)	log(14,516.2)			
インフリキシマブ後続 3	健康成人	BS 群 (n=41) 先行品 (EU 承認品群) (n=45) 先行品 (US 承認品群) (n=44)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	217.4	(EU 承認品) 197.6 (US 承認品) 203.1	110.03 107.05	[101.32, 119.49] [98.53, 116.31]	17)
			AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	55,600	(EU 承認品) 49,650 (US 承認品) 51,640	111.98 107.67	[102.85, 121.92] [98.85, 117.28]	
			AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	59,750	(EU 承認品) 54,080 (US 承認品) 55,810	110.49 107.06	[100.67, 121.28] [97.49, 117.58]	
			$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	127.95	(US 承認品) 132.48	96.58	[90.93, 102.59]	
トラスツズマブ後続 1	健康成人男子	BS 群 (n=35) 先行品 (US 承認品群) (n=35)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	18,183.73	(US 承認品) 18,312.53	99.30	[92.85, 106.20]	23) 24)
			AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	19,523.05	(US 承認品) 19,709.36	99.05	[93.00, 105.51]	
トラスツズマブ後続 2	健康成人男子	BS 群 (n=50) 先行品 (EU 承認品群) (n=54) 先行品 (US 承認品群) (n=52)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)			(EU 品) 99.0 (US 品) 104.0	[95.40, 103.38] [99.48, 107.87]	25)
			AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)			(EU 品) 100.0 (US 品) 106.0	[94.76, 106.24] [99.74, 111.69]	
トラスツズマブ後続 3	健康成人男子	BS 群 (n=34) 先行品 (EU 承認品群) (n=35) 先行品 (US 承認品群) (n=32)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)			(EU 品) 91.49 (US 品) 97.41	[85.32, 98.09] [90.71, 104.62]	26)
			AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)			(EU 品) 92.66 (US 品) 99.94	[86.44, 99.34] [93.08, 107.31]	

MTX：メトトレキサート，RA：関節リウマチ， $C_{\max}$ ：最高血清中濃度， AUC_t ：0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積， AUC_{inf} ：0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積，
EU：欧州連合，US：アメリカ合衆国
*： $C_{\max}$ (6 週)，**： AUC_t (6-14 週)

Table 7 BS と先行品の有効性（主要評価項目）の同等性の評価結果

BS	試験対象	投与群（有効性評価例数）	同等性 許容域	主要評価項目			出典
				BS	先行品	群間差 or リスク比	
エタネルセプト後続 1	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=164) 先行品 (韓国承認品) + MTX (n=165)	-0.6~0.6	投与開始後 24 週時の DAS28-ESR の ベースラインからの変化量	群間差 -0.15	95% CI [-0.38, 0.08]	27)
				-3.01	-2.86		
エタネルセプト後続 2	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=263) 先行品 (EU 承認品) + MTX (n=254)	-15%~15%	投与開始後 24 週時の ACR20 改善率	群間差 -4.8%	95% CI [-10.81, 1.12]	28) 29)
				83.3%	88.2%		
アダリムマブ後続 1	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=363) 先行品 + MTX (n=358)	-13%~13%	投与開始後 24 週時の ACR20 改善率	群間差 -1.6%	95% CI [-7.9, 4.7]	30)
				74.1%	75.7%		
アダリムマブ後続 2	MTX で効果不十分な RA 患者	BS + MTX (n=260) 先行品 + MTX (n=261)	0.738~1.355	投与開始後 24 週時の ACR20 改善率	リスク比 1.039	90% CI [0.954, 1.133]	31)
				74.6%	72.4%		
リツキシマブ後続 1	未治療の進行期 FL 患者	BS + CVP (n=311) 先行品 (EU 承認品) + CVP (n=313)	-12%~12%	投与開始後 24 週時の DAS28-CRP の ベースラインからの変化量	群間差 -0.01	95% CI [-0.22, 0.20]	32)
				-2.32	-2.32		
リツキシマブ後続 2	化学療法歴のない低腫瘍量の FL 患者	BS (n=196) 先行品 (EU 承認品) (n=198)	-14.9%~14.9%	中央判定による全奏効 (CR+PR) 割合	群間差 -0.40%	95% CI [-5.94, 5.14]	33)
				87.1%	87.5%		
ベバシズマブ後続 1	化学療法歴のない切除不能な進 行・再発 non-SQ NSCLC 患者	BS + PTX + CBDCA (n=358) 先行品 (EU 承認品) + PTX + CBDCA (n=361)	0.729~1.371	26 週時点における中央判定による Lugano 基準に基づく奏効 (CR+PR) 率	群間差 4.66%	95% CI [-4.16, 13.47]	34)
				75.5%	70.7%		
ベバシズマブ後続 2	化学療法歴のない切除不能な進 行・再発 non-SQ NSCLC 患者	BS + PTX + CBDCA (n=328) 先行品 + PTX + CBDCA (n=314)	-12.5%~12.5%	主治医判定による奏効率 (第 19 週まで に CR または PR を達成し、第 25 週ま でに確定された患者の割合)	リスク比 1.015	95% CI [0.863, 1.193]	35)
				45.3%	44.6%		
				39.0%	41.7%		

MTX：メトトレキサート，RA：関節リウマチ，FL：濾胞性リンパ腫，non-SQ NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺癌，EU：欧州連合，CVP：シクロホスファミド・ビンクリスチン・ブレドニゾン／ブレドニゾン，PTX：パクリタキセル，CBDCA：カルボプラチン，DAS28-ESR：Disease Activity Score 28-ESR，ACR20 改善率：American College of Rheumatology 20 改善率（アメリカリウマチ学会で定義された 20%以上の改善），DAS28-CRP：Disease Activity Score 28-CRP，Lugano 基準：リンパ腫の病期診断・治療効果判定のための国際基準，CR：完全奏効，PR：部分奏効，CI：信頼区間

から、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験成績から、結腸・直腸癌の効能・効果の承認を取得した。

一方、それぞれの効能・効果で作用機序が異なる場合や、作用機序が明確になっていない場合には、別途臨床試験が必要となる可能性がある。

なお、承認取得が可能となる効能・効果は、先行品の製造販売業者等が保有する物質特許、用途特許及び製剤特許だけでなく、他のバイオ医薬品（BSを含む）開発会社が保有する特許の制限を受ける場合もあるので、BSを承認申請する際には、効能・効果及び用法・用量に関する各種特許に注意する必要がある。

5. 製造販売後におけるリスク管理

BSの製造販売後について、改正前のBS指針²⁾では、「製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要がある」とされていた。インフリキシマブやエタネルセプトでは、臨床試験が行われた効能・効果でも使用成績調査が実施され、安全性に加え有効性も確認する市販後調査が実施されている^{13-17, 27-29)}。トラスツマブでは、臨床試験が行われた適応症では使用成績調査を実施せず、外挿により付与された効能・効果について製造販売後調査が実施されている²³⁻²⁶⁾。

改正後のBS指針³⁾では、「製造販売後に収集すべき情報の有無とその内容を明確にすると共に、適切な医薬品リスク管理計画を立案する必要がある」、「医薬品安全性監視の方法として（中略）目的に応じて効率的かつ効果的な手法を選択すべきである」とされた。インフリキシマブ後続3、トラスツマブ後続2、リツキシマブ後続2、ペバシマブ後続1及び2、アダリムマブ後続1では、2018年のGPSP省令改正で実施可能となった製造販売後データベース調査を追加の医薬品安全性監視活動として実施している。製造販売後調査の手法やリスク最小化活動は各社各様である。

厚生労働省では、後発医薬品の品質に対する更なる信頼性の確保のため、国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質情報検討会を設置している。年2回、有識者の協力を得て、ジェネリック医薬品の品質を学術的観点から検討する会議であるが、BSについても、近年承認品目数が増加して

いることや品質に対する信頼性を向上させるため、2019年度より検討対象となった。当協議会は本検討会からの文献調査・検討依頼に協力し、先行品との同等性／同質性に問題がないかを検討し、その検討結果を報告している。これまでのところ、バイオシミラーで品質や安全性に問題があると判断された事例はない。

6. おわりに

本稿では、BSの開発における各ステップでどのような同等性／同質性に関するデータを求められ、同等性／同質性を担保しているかを述べてきた。各項でBSの承認申請資料とした品質特性試験の評価項目や非臨床試験内容と臨床試験の評価結果を例示した。これらの事例は、各社が合理的な開発を実施すべく検討した結果の成果と考えられる。

BSは、たとえ品質特性において一部差異が認められても、これらの差異が生物学的活性と臨床の有効性・安全性（免疫原性を含む）に影響を及ぼすものではないことを示すことができれば承認される^{36, 37)}。したがって、BSの同等性／同質性の評価は、段階的かつ包括的になされるものであることを念頭に置き、BSの承認申請資料は、既知の知見や進歩する分析技術などを踏まえ、必要かつ十分なエビデンスに基づき科学的かつ論理的に記載しなければならない。

先行品の長年にわたる臨床での使用経験に基づいて蓄積された有効性及び安全性に関する多くの情報と長足の進歩を遂げる科学技術を取り入れて開発されるBSは、この3年で承認された品目が急増している¹⁾。今後も品目の充実とともに使用状況、臨床知見について注目する必要がある。

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。

引用文献

- 1) 一般社団法人日本バイオシミラー協議会、日本で承認されているバイオシミラー一覧、(https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html)（参照 2021-04-05）
- 2) 平成21年3月4日付薬食審査発第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」
- 3) 令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号「バイ

- 4) オ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」令和2年2月4日付事務連絡「バイオ後続品の品質・安全性有効性確保のための指針に関する質疑応答集 (Q&A)」
- 5) M. Kiyoshi et al., バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント, *RSMP*, 2018; 8: 27-33.
- 6) Jung, S. K. et al., Physicochemical characterization of Remsima[®], *MAbs.*, 2014; 6: 1163-77.
- 7) Susan Hurst et al., Comparative nonclinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280014 and Trastuzumab (Herceptin[®]). *BioDrugs*, 2014; 28: 451-9.
- 8) Shields RL, et al., Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcγRIII and antibody-dependent cellular toxicity. *J Biol Chem.*, 2002; 277: 26733-40.
- 9) Shinkawa T, et al., The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem.*, 2003; 278: 3466-73.
- 10) Raju TS, Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. *Curr Opin Immunol.*, 2008; 20: 471-8.
- 11) Rosenberg AS; Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J*, 2006; 8: E501-7.
- 12) US Food and Drug Administration, Development of therapeutic protein biosimilars: Comparative analytical assessment and other quality-related considerations guidance for industry, *DRAFT GUIDANCE* May 2019 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-therapeutic-protein-biosimilars-comparative-analytical-assessment-and-other-quality>) (参照 2021-04-15)
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「NK」 審査報告書
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「CTH」 審査報告書
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「日医工」 審査報告書
- 16) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「あゆみ」 審査報告書
- 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」 審査報告書
- 18) 平成 24 年 3 月 23 日付薬食審発 0323 第 1 号通知「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」
- 19) European Medicines Agency, Guidance on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues-revision 1 (<https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non>) (参照 2021-04-05)
- 20) US Food and Drug Administration, Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>) (参照 2021-04-05)
- 21) 一般社団法人バイオシミラー協議会, 日・EU・米のバイオシミラーに関するガイドライン等の主な比較. (https://www.biosimilar.jp/pdf/Comparison_of_the_Guidelines.pdf) (参照 2021-04-05)
- 22) 平成 13 年 2 月 27 日付医薬審発第 136 号通知「「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について」
- 23) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「NK」, 同 150 mg 「NK」 審査報告書
- 24) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「CTH」, 同 150 mg 「CTH」 審査報告書
- 25) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「第一三共」, 同 150 mg 「第一三共」 審査報告書
- 26) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, トラスツズマブ BS 点滴静注用 60 mg 「ファイザー」, 同 150 mg 「ファイザー」 審査報告書
- 27) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」, 同 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」, 同 25 mg ペン 0.5 mL 「MA」, 同 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」 審査報告書
- 28) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」, 同 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」, 同 50 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」, 同 50 mg ペン 1.0 mL 「TY」 審査報告書
- 29) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」, 同 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」, 同 50 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」, 同 50 mg ペン 1.0 mL 「日医工」 審査報告書
- 30) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」, 同 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」, 同皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」 審査報告書
- 31) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「第一三共」, 同 40 mg シリンジ 0.8 mL 「第一三共」, 同 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」 審査報告書
- 32) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「KHK」, 同 500 mg 「KHK」 審査報告書
- 33) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」, 同点滴静注 500 mg 「ファイザー」 審査報告書
- 34) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」, 同点滴静注 400 mg 「ファイザー」 審査報告書
- 35) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「第一三共」, 同点滴静注 400 mg 「第一三共」 審査報告書

36) Shingo Niimi, 抗体医薬品のバイオ後続品／バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ—インフリキシマブのバイオ後続品／バイオシミラーである CT-P13 のケーススタディー【前編】, *PMDRS.*, 2016; 47: 824-41.

37) Shingo Niimi, 抗体医薬品のバイオ後続品／バイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ—インフリキシマブのバイオ後続品／バイオシミラーである CT-P13 のケーススタディー【後編】, *PMDRS.*, 2017; 48: 19-23.