

[学術大会講演録]

第18回学術大会シンポジウム2「バイオシミラーに係る政府方針とその実現に向けた課題」より

## バイオシミラーの規制について

### Regulation of Biosimilars in Japan

針生 彩\*, 栗林 亮佑

Aya HARIU\*, Ryosuke KURIBAYASHI

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

**Summary:** The spread of biosimilars is expected to reduce the burden of medical costs on patients, making it increasingly important to sustain Japan's modern health insurance system amid an aging population. This article discusses the current status of biosimilar developments, the basic contents of approval reviews, notification revisions, and recent topics.

**Key words:** biosimilar, biologics, marketing authorization

**要旨:** バイオシミラーの普及は医療費の面で患者負担の軽減に寄与し、高齢化が進む本邦において、将来にわたって安定的に医療保険制度を維持する上でも、ますます重要な役割を果たすようになってきている。本稿では、バイオシミラーの開発状況、承認審査の基本的な内容、通知等の改訂、最近のトピックスについてご紹介したい。

**キーワード:** バイオシミラー, バイオ医薬品, 承認申請

本日は、「バイオシミラーの規制について」と題し、バイオシミラーの開発における基本的な内容から、最近のトピックスについて、ご紹介いたします。

#### バイオシミラーの開発状況について

バイオ医薬品は医薬品市場にて大きな役割を担っており、2023年度の国内及び海外の医薬品売上のうち、売上げ上位の多くがバイオ医薬品となっています<sup>1,2)</sup>。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」<sup>3)</sup> (以下、「指針」)において、バイオシミラーは、以下のように定義されています。

- ・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、異なる製造販売業者により開発される医薬品

バイオシミラーの品質、安全性及び有効性は、先行バイオ医薬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評価されます。

バイオシミラーについては、Fig. 1に示すとおり、ジェネリック医薬品との違いがいくつか挙げられます。まず定義について、ジェネリック医薬品では有効成分が「同一」となっておりますが、バイオシミラーの場合は、先行バイオ医薬品自体の構造が不均一性を有し、その複雑さから、同一ではなく「同等/同質」との定義がされています。製造方法も、ジェネリック医薬品は主に化学合成ですが、バイオシミラーは細胞培養技術を用いて製造されます。また、製造販売承認申請に必要な主な資料について、ジェネリック医薬品は品質、生物学的同等性試験が求められるところ、バイオシミラーでは、品質、非臨床、臨床試験の結果、及び製造販売後調査等の計画についての資料が求められます。

また、バイオシミラーの開発には、より多くのコストと時間がかかり、開発期間はジェネリック医薬品で2年、バイオシミラーで5~9年、コストはジェネリック医薬品で100~200万米ドル、バイオシミ

\* 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル  
TEL: 03-3506-9471 FAX: 03-3506-9495  
E-mail: hariu-aya@pmda.go.jp

	ジェネリック医薬品	バイオシミラー
定義	先発医薬品と有効成分、投与経路、用法・用量、効能・効果が同一	先行バイオ医薬品と投与経路、用法・用量、効能・効果が同一有効成分が同等/同質
製品の特性	低分子量 構造が単純である 同一性を示すことが容易	高分子量 構造が複雑である 同等性/同質性を示すことが必要
製造方法	主に化学合成	細胞培養技術を用いる
承認申請に必要な主な資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>品質（規格試験、製造方法、安定性）</li> <li>生物学的同等性試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>品質（特性解析、製造方法、規格試験、安定性）</li> <li>品質・非臨床試験における比較</li> <li>臨床試験における比較（PK、PD/有効性、安全性の確認）</li> <li>製造販売後調査等の計画</li> </ul>

Fig. 1 バイオシミラーとジェネリック医薬品の違い



Fig. 2 本邦におけるバイオシミラーの承認状況

ラーで1億米ドルを超える、との報告があります<sup>4)</sup>。  
国内では2024年5月現在で35品目のバイオシミラーが承認され、そのうち約半数の18品目が抗体医薬品です (Fig. 2)。

私が所属する医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）再生医療製品等審査部では、バイオシミラーの開発に際して助言を行う相談業務（対面助言）を行っており、同等性/同質性評価の適切性や、製造販売承認申請にあたり必要な臨床試験について、開発企業より申し込みがあった場合、相談対応を行っています。バイオシミラーに関する対面助言の相談数は年々増加傾向にあり、特に、抗体医薬品や融合タンパク質のバイオシミラーに関する相談が増えています。

### バイオシミラーの開発と承認審査について

バイオシミラーに関する主な通知等を Fig. 3 にまとめました。指針及びそのQ&Aは、平成21年に発出され、指針は令和2年、Q&Aは令和6年1月付けで再度改訂がされております。バイオシミラーの開発における基本的な考え方をまとめた重要なものであり、英語版も発出されております。

また、最近の通知の改訂等を Fig. 4 にまとめております。令和4年に、バイオシミラーの承認条件解除に関する事務連絡が発出されました。バイオシミラーの多くは承認条件として「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」といった条件が付されて承認されますが、その解除方法について不明確であったことから、取扱いが明確化されました。また、公知申請について、事務連絡が改訂され、先行バイオ医薬品が公知申請に関する事前評価を受けた際のバイオシミラーの対応が記載されました。また、コンパニオン診断薬について、例えば、先行バイオ医薬品の適応判定の補助を目的に承認されているコンパニオン診断薬について、バイオ後続品の適応判定の補助に使用してよい、といった内容の通知が令和6年に発出されました。

バイオシミラーの製造販売承認申請時に求められるデータを Fig. 5 に示します。先行バイオ医薬品の製造販売承認申請時には、製法や特性解析などの品質の情報、非臨床試験の結果、臨床試験の結果が提出されます。一方で、バイオシミラーの製造販売承認申請時には、製法は独自に確立される必要があり、品質特性に加え、先行バイオ医薬品との同等性

<承認審査・開発>

- ✓ バイオ後続品の承認申請について  
(平成21年3月4日付薬食発第0304004号)
- ✓ バイオ医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について  
(平成21年3月4日付薬食審査発第0304015号)
- ✓ バイオ後続品に係る一般名称及び販売名の取扱いについて  
(平成25年2月14日付薬食審査発第14第1号)
- ✓ バイオ後続品の一般名称及び販売名の取扱いについて  
(平成25年2月14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」について  
(令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号) 英語版あり
- ✓ 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) について (令和6年1月25日付事務連絡) 英語版あり

改訂指針

改訂指針 Q&A

Fig. 3 バイオシミラーに関する通知等

<承認条件解除>

- ✓ 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q&A) の一部改訂について  
(令和4年9月30日事務連絡)
- ✓ 「バイオ後続品の承認条件解除時におけるRMP掲載のための資料提出について」  
(令和4年9月30日事務連絡)

<公知申請>

- ✓ 「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について  
(令和4年11月29日事務連絡)

<コンパニオン診断薬>

- ✓ バイオ後続品におけるコンパニオン診断薬等の取扱いについて  
(令和6年5月1日医薬薬審発0501第1号、医薬機審発0501第1号)

Fig. 4 最近のバイオシミラーに関する通知等の改訂

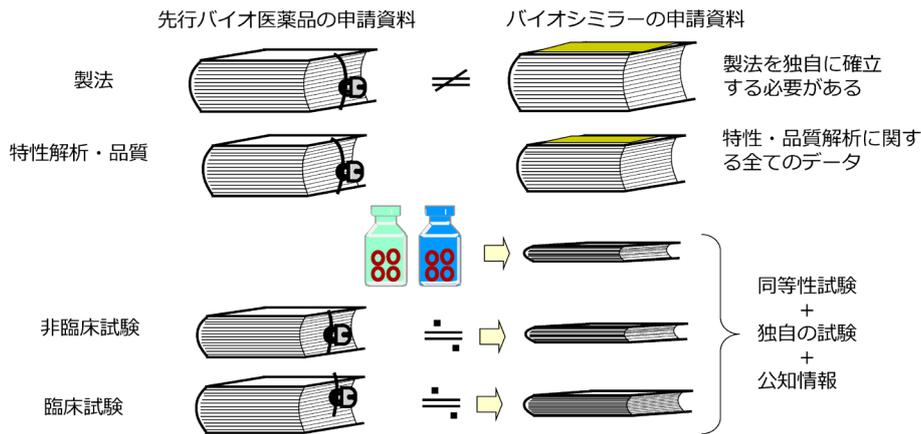


Fig. 5 バイオシミラーの承認申請時に求められるデータ

／同質性評価のデータの提出が求められます。一方で非臨床試験・臨床試験については、先行バイオ医薬品の製造販売承認時に必要な試験結果と比較すると比較的省略できる部分があります。同等性／同質性とは、指針では「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」と定義されており、品質特性の比較試験や臨床試験等の結果に基づき、説明を行う必要があります。

バイオシミラーは初回承認時に審査報告書が作成され、公開されており、PMDAのwebページにて検索できます<sup>5)</sup>。

最近のトピックス

令和6年1月の指針のQ&A改訂についてご説明します。指針の「臨床試験の実施に際しては、バイオ後続品の品質特性、並びに先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性及び非臨床試験結果の比較に

基づく同等性／同質性評価結果を考慮するべきである。」との記載に対するQ10「外国人で実施された臨床試験データを使用することができるか」について、改訂前のQ&Aでは、PKの同等性を検証する臨床試験又は有効性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を、日本人を組み入れた臨床試験とする必要がある、とされていました。しかし、今回の改訂により、被験者の民族的要因が試験結果に影響しないと考えられる場合には、海外で外国人を対象に実施された臨床試験データを使用することができ、日本人を組み入れた臨床試験を実施しないことで差し支えない、とされました。この改訂は、バイオシミラーの臨床試験が先行バイオ医薬品との同等性を検証することを目的とした試験であること、諸外国での規制や、本邦のジェネリック医薬品の規制を参考に、日本人データが必ずしも必要ではないとの取扱いに改訂されたものです。また、Q&A11が新たに追加され、外国人対象の臨床試験データを利用する際の評価方法について例示されています。なお、バイオシミラーの開発において、日本人を組み入れない計画とする場合、その要否について事前

にPMDAに相談されることをお勧めいたします。

バイオシミラーの開発について、今後の課題として認識をしておきたい内容として、海外の報告ではありますが、2027年以降、1分子あたりの開発中のバイオシミラーの平均数が減少見込みとなると報告されています<sup>6)</sup>。例えば、オンコロジー領域について、1分子あたりの開発バイオシミラー数が4.3であるものが、1.2に減少するとのこと。その背景には、開発コスト、試験で比較対照として使用する先行バイオ医薬品の費用の高さ、臨床試験等で求められる規制要件の厳しさ、等があるとされています。

また、もう一つ今後の課題として、バイオシミラーの有効性比較試験について、バイオシミラーの開発費用に占める割合が高い一方<sup>7)</sup>、当該試験での品質の差異の検出には限界があるのではとの報告<sup>8)</sup>もあり、近年、有効性比較試験の必要性が各国規制当局で議論されています。EMAからは、2023年11月に有効性比較試験の省略についてコンセプトペーパーが出されました<sup>9)</sup>。

最後に、PMDAの取組みとして、令和6年3月に、PMDAのホームページに「バイオ後続品」のページを新設いたしました<sup>10)</sup>。バイオシミラーの開発や製造販売承認申請に関連する通知をまとめるとともに、学会発表スライドや論文等も紹介していますので、ぜひご活用いただけると幸いです。webページは英語版もあります<sup>11)</sup>。

以上、バイオシミラーの規制について、最新のトピックスも交えてご説明いたしました。本稿が、医薬品開発会社や医療従事者のバイオシミラーの理解促進に繋がれば幸いです。

#### お断り書き

本稿は、筆者らの個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

#### 利益相反 (COI) の開示

利益相反なし。

#### 引用文献

- 1) AnswersNews. 【2023年国内医薬品売り上げトップ10】前年に続きオプジーボが首位、イミフィンジやフォシーガなど急成長. <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/27126/> (参照2024-07-29).
- 2) Verdin P. Top companies and drugs by sales in 2023. *Nat Rev Drug Discov*, 2024; 23: 240.
- 3) 厚生労働省. 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について」(令和2年2月4日付け薬生薬審発0204第1号). <https://www.pmda.go.jp/files/000266866.pdf> (参照2024-07-29).
- 4) Pfizer. <https://www.pfizerbiosimilars.com/biosimilars-development> (参照2024-07-29).
- 5) 医療用医薬品 情報検索. 医薬品医療機器総合機構 ウェブページ. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (参照2024-07-29).
- 6) IQVIA INSITUTE REPORT 「Assessing the Biosimilar Void」 Oct 26, 2023. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/assessing-the-biosimilar-void> (参照2024-07-29).
- 7) McKinsey & Company. Three imperatives for R&D in biosimilars. 2022. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/three-imperatives-for-r-and-d-in-biosimilars> (参照2024-8-30).
- 8) Guillen E, Ekman N, Barry S, et al. A data driven approach to support tailored clinical programs for biosimilar monoclonal antibodies. *Clin Pharmacol Ther*, 2023; 113: 108-23.
- 9) Concept paper for the development of a Reflection Paper on a tailored clinical approach in Biosimilar development. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-evelopment/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/multidisciplinary-biosimilar/concept-paper-evelopment-reflection-paper-tailored-clinical-approach-biosimilar-development> (参照2024-07-29).
- 10) バイオ後続品. 医薬品医療機器総合機構 ウェブページ (日本語版). <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0034.html> (参照2024-07-29).
- 11) Biosimilar. 医薬品医療機器総合機構 ウェブページ (英語版). <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0005.html> (参照2024-07-29).