

[学術大会講演録]

第7回学術大会シンポジウム「バイオシミラーをめぐる最近の動き」より

バイオシミラーに係わるガイドラインと最近の動き

Guidelines and Recent Trends concerning Biosimilar Products

荒戸 照世 TERUYO ARATO

北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門

Summary : Somatropin BS, epoetin alfa BS, and filgrastim BS have been approved by demonstrating biosimilarity through comparisons of their quality attributes with those of the original biologics, and non-clinical and clinical data, according to the guidelines for biosimilars in Japan. Clinical efficacy was basically demonstrated either by a comparative PK study and a comparative Phase III study or a comparative PK study and a comparative PD study. However, the clinical data package and indication of Somatropin BS were different depending on each country. Epoetin alfa BS was approved based on comparative Phase III study data, even though the PK parameters were outside the acceptance range. The clinical data packages of two filgrastim BS products were not essentially the same. Post-marketing surveillance was necessary for all products.

Key words : biosimilar, guideline, clinical data package

要旨 : 日本で承認されたソマトロピン BS, エポエチンアルファ BS, フィルグラスチム BS は, ガイドラインに従い, 品質特性について先行バイオ医薬品との比較を行うとともに, 非臨床試験及び臨床試験のデータも含めて, 同等/同質であることが示されている。臨床の有効性は, 基本的に PK 比較試験及び第Ⅲ相比較臨床試験, あるいは PK 比較試験及び PD 比較試験により評価されていた。しかしながら, ソマトロピン BS の臨床データパッケージと承認効能・効果は国によって異なっていた。エポエチンアルファ BS では, PK パラメータが同等性許容域を満たしていなかったものの, 第Ⅲ相試験で同等性が示されたことを踏まえ承認されていた。フィルグラスチム BS では, それぞれ臨床データパッケージが異なっていた。また, すべての製品において製造販売後調査が要求されていた。

キーワード : バイオ後続品, ガイドライン/指針, 臨床データパッケージ

はじめに

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 (host cell protein, 以下, HCP) 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, 日本では 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¹⁾。指針において, バイオ後続品は「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医薬品 (以下, 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」と定義され, バイオ後続品の開発においては, 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し, 加えて品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要があるとされている。さらに, 原則として, 非臨床試験及び臨床試験のデータも含めて, 同等/同質であることを示す必要があることが記されている (Fig. 1)。このような考えに基づき, 日本では, 2009 年に「ソマトロピン BS 皮下注「サンド」」²⁾ が, 2010 年に「エポエチンアルファ BS 注「JCR」」³⁾ が, 2013 年には「フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」及び「F」」⁴⁾

* 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
TEL & FAX : 011-706-5365
E-mail : arato@med.hokudai.ac.jp

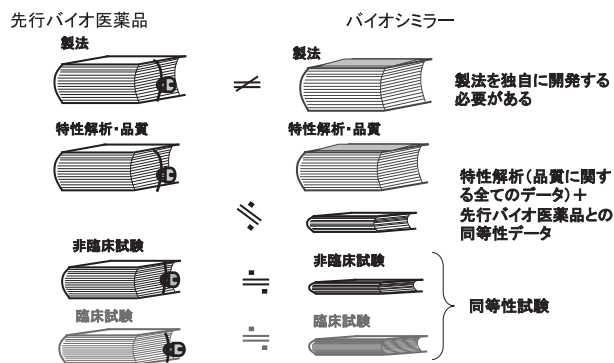


Fig. 1 バイオ後続品に求められるデータ

並びに「フィルグラスチム BS 注シリンジ「NK」及び「テバ」⁵⁾」が、2014 年に「フィルグラスチム BS 注シリンジ「サンド」^{脚注 1)}」がバイオ後続品として承認を取得している。

なお、欧州では、オムニトロップ（日本で承認されたソマトロピン BS 皮下注「サンド」と同じ製品）⁶⁾ の審査過程において、欧州医薬品庁からバイオシミラー承認申請のガイドラインが発出され⁷⁻⁹⁾、既に 10 以上の製品がバイオシミラーとして承認されている。さらに、カナダ¹⁰⁾、韓国¹¹⁾ や WHO¹²⁾ などガイドラインを作成しており、2012 年 2 月には米国においてもガイダンス案¹³⁻¹⁵⁾ が提示された。

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 Table 1 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。そこで、各規制当局のガイドラインにおいて要求されている臨床試験の内容や、国内外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比較し、バイオ後続品の開発に必要とされる臨床試験データについて紹介したい。

日本の指針¹⁾ 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いる (Fig. 2)。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／

Table 1 日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージ

	バイオ後続品通知	ソマトロピンBS	エポエチンBS
製造方法	構造決定及び物理的・化学的性質等	○+比	○+比*1
規格及び試験方法	製造方法 規格及び試験方法	○ ○	○ ○
安定性	長期保存試験 苛酷試験 加速試験	○ △ △	○ ○ ○
薬理作用	効力を裏付ける試験 副次的薬理、安全性薬理 その他の薬理	○ — —	比 — —
薬物動態	吸収、分布、代謝、排泄 生物学的同等性 その他の薬物動態	△△△△ — △	比(単回のみ)○○○ — —
毒性	単回投与毒性 反復投与毒性 遺伝毒性 がん原性 生殖発生毒性 局所刺激性 その他の毒性	△ ○ — — — △ △	△*2 ○ — — — 比(変化物のみ) —
臨床試験	臨床試験成績	○	比

*1: 通常の特性解析に加えて、先行バイオ医薬品との品質特性の比較がなされている。

*2: 単回投与毒性は反復毒性試験結果を用いて評価されている。

	バイオ後続品通知	フィルグラスチムBS (富士&特田)	フィルグラスチムBS (日本化薬 & テバ)
製造方法	構造決定及び物理的・化学的性質等	○+比	○+比*1
規格及び試験方法	製造方法 規格及び試験方法	○ ○	○ ○
安定性	長期保存試験 苛酷試験 加速試験	○ △ △	○ 比 比
薬理作用	効力を裏付ける試験 副次的薬理、安全性薬理 その他の薬理	○ — —	比 — 比(副次的薬理)、○
薬物動態	吸収、分布、代謝、排泄 生物学的同等性 その他の薬物動態	△△△△ — △	○— — —
毒性	単回投与毒性 反復投与毒性 遺伝毒性 がん原性 生殖発生毒性 局所刺激性 その他の毒性	△ ○ — — — △ △	○ ○ — — — 比 比
臨床試験	臨床試験成績	○	比

*1: 通常の特性解析に加えて、先行バイオ医薬品との品質特性の比較がなされている。

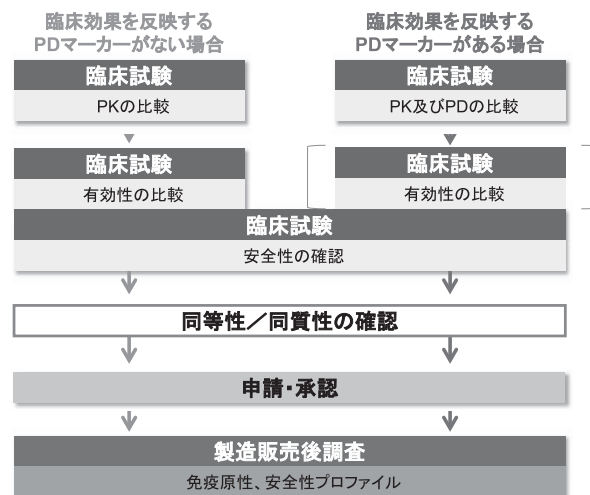


Fig. 2 バイオ後続品の臨床試験の流れ

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ことが示されている。これらは、他の規制当局のガイドラインもほぼ同じ考えである。

脚注 1) 審査報告書未公開のため、今回の検討には含まない

(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ジェノトロピンとのPKを比較した試験のみが評価資料とされ、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海外で実施されたジェノトロピン対照第Ⅲ相試験等は参考資料とされた (Table 2)²⁾。しかしながら、審査報告書では、ジェノトロピン対照第Ⅲ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。一方、EUでは、ガイドラインで「PK比較試験は、同等性評価の重要な一部」とされているにもかかわらず、ジェノトロピンとのPK比較試験はデータパッケージに含まれておらず、成長ホルモン分泌不全症小児患者を対象としたジェノトロピン対照第Ⅲ相試験等の成績をもって、同等性/同質性の評価がなされている⁶⁾。

(2) エポエチンアルファ BS

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（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」³⁾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の比較がなされている (Table 3)。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

Table 2 ソマトロピン BS 皮下注「サンド」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製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	日本人健康成人男子54例	○			
EP00-104	5mg製剤、凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人36例	△		○	
EP00-105	10mg製剤、凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人36例	△		○	
EP2K-99-Ph I SUSA	凍結乾燥5.8mg旧製剤のプラセボ対照無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人12例	△	○	○	○
EP2K-99-Ph I USA	凍結乾燥5.8mg旧製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人24例	△	△		○
EP2K-00-Ph I ^{a)}	5mg製剤及び凍結乾燥5.8mg旧製剤の無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人24例	△	○	○	○
試験番号	試験内容	対象	日本	EU	カナダ	米国
EP2K-99-Ph III / EP2K-00-Ph III Fo	ジェノトロピン対照海外第Ⅲ相試験 (凍結乾燥5.8mg旧製剤)	GHD小児患者89例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph III ^{a)} (Part A)	海外第Ⅲ相同等性確認試験 (凍結乾燥5.8mg製剤、5mg製剤)	GHD小児患者86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph III ^{a)} (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-Ph III b-E	長期投与試験 (5mg製剤)	未治療のGHD小児患者70例	△		○	
EP2K-02-Ph III Lyo	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	△	○	○	

○:評価資料, △:参考資料

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Ⅱ/Ⅲ相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た。

また、欧州で承認されているエポエチンアルファのバイオシミラーである Abseamed, Binocrit 及び Epoetin alfa Hexal（以下、Abseamed. 3者は同じデータパッケージ¹⁶⁾）や Retacrit 及び Silapo（以下、Retacrit. 両者は同じデータパッケージ¹⁷⁾）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である Eprex / Erypo との薬物動態の比較がなされている (Table 3)。加えて、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした Eprex / Erypo との第Ⅲ相比較試験が実施されている他、がん化学療法による貧血の患者を対象とした試験が実施されていた。

(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」及び「モチダ」⁴⁾、フィルグラスチム BS「NK」及び「テ

Table 3 エポエチンアルファのバイオ後続品の臨床データパッケージ

PK/PD試験		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	
第Ⅲ相試験	出 産 後 児 科	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	パイロット試験 (PK & PD) ・静注 & 皮下 ・健康成人6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 ・反復静注 ・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

第Ⅲ相試験他

		エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
腎性貧血 (IV)	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併行群間試験 (+ 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併行群間試験(投与初期) ・血液透析患者541例
	長期／早期試験			国際共同無作為化二重盲検併行群間試験(維持期) ・血液透析患者239例
がん化学療法による貧血 (SV)	比較試験	有効性及び安全性を検討する長期投与試験 (多施設共同非盲検試験) ・血液透析患者143例		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
	長期／早期試験		有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検試験(比較試験ではない) ・固形癌患者60例	安全性試験(血塗抹の事象の発生情報) ・癌患者216例

バ」⁵⁾ 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 (Table 4)。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。

しかしながら、フィルグラスチムBS「F」及び「モチダ」⁴⁾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た。一方、フィルグラスチムBS「NK」及び「テバ」⁵⁾では、同一の原薬から製造された製品を用いたがん患者対象の海外第Ⅲ相試験（3試験）成績も参考資料とされているが、審査報告書では安全性のみの評価に止まっていた。

2. バイオ後続品に特徴的な安全性の懸念

バイオ後続品の開発において、先行バイオ医薬品との安全性プロファイルの比較評価は重要な要素であり、ジェネリックと異なる懸念事項の一つは抗

Table 4 フィルグラスチムのバイオ後続品の臨床データパッケージ

	PK/PD	富士&特田	日本化薬&テバ
静注	PK	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験* ・健康成人♂24例 ・PKの同等性検証	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験 ・健康成人♂20例 ・PKの同等性検証
		国内第Ⅰ相単回点滴静脈内投与試験 ・健康成人♂24例 ・PKの同等性検証	
皮下	PK		国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PKの同等性検証 (150μg投与)
		国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PK & PD (ANC) の同等性検証	国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PKの同等性検証 (300μg投与)
	ANC		国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PD (ANC) の同等性検証
	CD34	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 ・健康成人♂42例 ・PD (CD34) の同等性検証	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 ・健康成人♂60例 ・PD (CD34) の同等性検証

*: 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Ⅰ期中止

	富士&特田	日本化薬&テバ
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) ・フルオロウラシル、エピドキシジ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減少期間)・安全性を評価	
参考資料*	海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較対照試験** ・ドセタキセル/ドキシソルビシン施行乳癌患者348例	海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較対照試験** ・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 ・単盲検比較対照試験** ・CHOP療法施行 非ホジキンリンパ腫92例

*: 安全性のみ評価

** : 対照薬Neupogen, 被験薬の製剤処方方は日本で開発された製剤と異なる

体産生である。ソマトロピンBS「サンド」²⁾では、ジェノトロピン対照海外第Ⅲ相試験において、バイオ後続品群で抗成長ホルモン (growth hormone, 以下, GH) 抗体及び抗HCP抗体の発現率が高かったことが報告されている。その理由として、製剤中のHCPの含有量が高かったことが考えられ、精製工程を追加しHCPを低減した製剤が開発された。改良製剤に切り替え後、抗GH抗体の発現率は減少した。このような検討の結果、抗GH抗体発現の原因と考えられているHCPは問題のない量に管理されているとの判断がなされているが、これは臨床試験により安全性を確認することの重要性を示す事例であると言えよう。

3. 効能・効果の外挿可能性

日本の指針において、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ついて薬理学的に同等の作用が期待できるのであれば、先行バイオ医薬品の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。これは、他の規制当局のガイドラインもほぼ同じ考えである。

(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 (Table 5)、第Ⅲ相試験の対象は「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、日本では、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る²⁾。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、当該効能も取得した。EUでは、申請

Table 5 ソマトロピンBS皮下注「サンド」の承認効能・効果

効能・効果	ジェノトロピン (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	○	○	○	○	○
ターナー症候群	○	○	○		
次の疾患における低身長	○	○	○		
慢性腎不全					
軟骨異常症					
ブラザーウィーリー症候群	○		○		2010/04
成人成長ホルモン分泌不全症	○	2011/04	○	○	○
SGA性低身長症	○		○		2010/04
特発性低身長					2010/08

データパッケージには「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の患者を対象とした試験しか含まれていなかったが、ジェノトロピンの有する全ての効能・効果で承認されている⁶⁾。一方、カナダ¹⁸⁾及び米国¹⁹⁾では、初回承認時に取得した効能・効果は、臨床試験の対象疾患である「成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「成人成長ホルモン分泌不全症」のみであった。なお、米国でも、2010年4月に「プラダーウィリー症候群」と「SGA性低身長症」、8月に「特発性低身長」の効能が追加された²⁰⁾。

(2) エポエチンアルファ BS

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るが、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2つの効能・効果で承認されている (Table 6)³⁾。Abseamed¹⁶⁾やRetacrit¹⁷⁾においても、臨床試験の対象であった

Table 6 エポエチンアルファのバイオ後続品の承認効能・効果

	エポエチンアルファBS			Retacrit			Abseamed		
	先行バイオ医薬品 ^{*1}	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	先行バイオ医薬品 ^{*2}	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	先行バイオ医薬品 ^{*2}	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果
透析施行中の腎性貧血	血液透析	○		○			○		
	腹膜透析	○		○		○(iv,sc)	○		○(iv)
	維持期		○(iv)	○		○		○	
	投与初期			○					
透析導入前の腎性貧血				○		○(iv,sc)	○		○(iv)
未熟児貧血	○		○(sc)						
自己血貯血				○		○(iv)	○		2008追加(iv)
がん化学療法による貧血				○	○	○(sc)	○	○	○(sc)
造形手術				○		2013追加(SC)	○		○(SC)

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

Table 7 フィルグラスチムのバイオ後続品の承認効能・効果

	先行品		富士&持田			日本化薬&テバ		
	効能・効果	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	取得効能・効果
造血幹細胞の末梢血中への移行	○	CD34 Cmax CD34 tmax		○	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	急性白血病	○		○				○
	悪性リンパ腫 他	○		○		△		○
	その他のがん腫	○	ANC Cmax	○	ANC AUEC ANC Cmax	△		○
HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症	○	ANC tmax		○				○
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・特発性好中球減少症	○			○				○

「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 シリンジ

フィルグラスチム BS「F」及び「モチダ」⁴⁾、フィルグラスチム BS「NK」及び「テバ」⁵⁾ともに、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 (Table 7)。カナダのガイドライン¹⁰⁾には、PK / PD 試験で十分な場合には、他の効能を取得できるとされており、これに該当する事例と言えよう。

4. 製造販売後調査等

臨床試験から得られる情報には限界があり、バイオ後続品では免疫原性の問題等、化学合成品である後発品とは異なる要素があることから、製造販売後も安全性プロファイル等について引き続き調査をすることが必要とされている。その際、開発段階には十分に評価できなかったリスクを想定し、適切な製造販売後調査計画を立案する必要があるが、特に臨床試験が実施されなかった効能・効果における有効性及び安全性を確認することや、抗体の発現とその影響について情報収集することがこれに該当するであろう。

また、有害事象のトレーサビリティの確保の観点からも、先行バイオ医薬品との代替や混用を避ける必要があるとされている。

引用文献

- 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号)。 <http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0304007.pdf> (参照 2014-04-24)
- ソマトロピン BS「サンド」 審査報告書。 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900093/270428000_22100AMX01031000_A100_2.pdf (参照 2014-04-24)
- エポエチンアルファ BS「JCR」 審査報告書。 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r09/1106/53>

- 0210000_22200AMX00238000_A100_1.pdf.pdf (参照 2014-04-24)
- 4) フィルグラスチム BS「F」, 同「モチダ」審査報告書. http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200149/790005000_22400AMX01419000_A100_2.pdf (参照 2014-04-24)
 - 5) フィルグラスチム BS「NK」, 同「テバ」審査報告書. http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P20130017/530191000_22500AMX00855_A100_1.pdf (参照 2014-04-24)
 - 6) Scientific Discussion: Omnitrope. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf (参照 2014-04-24)
 - 7) Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 (30 Oct. 2005). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (参照 2014-04-24)
 - 8) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BMWP/49348/2005 (22 Feb.2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (参照 2014-04-24)
 - 9) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 (22 Feb. 2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (参照 2014-04-24)
 - 10) Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). Health Canada (2010/03/05). http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf (参照 2014-04-24)
 - 11) Guidelines on the Evaluation of Biosimilar Products. KFDA (Sep, 2010). [http://www.kfda.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*1*B5%BF%B5%EE%BB%FD%B9%B0%C0%C7%BE%E0%C7%B0%20%C6%F2%B0%A1%20%B0%A1%C0%CC%B5%E5%B6%F3%C0%CE%20\(%BF%B5%B9%AE\).pdf*c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*pdf/files/upload/1/TB_N_GUIDE/388/c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*265676*2010:12:30%2013:47:09](http://www.kfda.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*1*B5%BF%B5%EE%BB%FD%B9%B0%C0%C7%BE%E0%C7%B0%20%C6%F2%B0%A1%20%B0%A1%C0%CC%B5%E5%B6%F3%C0%CE%20(%BF%B5%B9%AE).pdf*c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*pdf/files/upload/1/TB_N_GUIDE/388/c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*265676*2010:12:30%2013:47:09) (参照 2014-04-24)
 - 12) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). WHO (Oct 2009). http://www.biosimilars.ca/docs/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (参照 2014-04-24)
 - 13) Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product DRAFT GUIDANCE (Feb, 2012). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (参照 2014-04-24)
 - 14) Guidance for Industry: Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product DRAFT GUIDANCE (Feb, 2012). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> (参照 2014-04-24)
 - 15) Guidance for Industry: Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 DRAFT GUIDANCE (Feb, 2012). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf> (参照 2014-04-24)
 - 16) Scientific Discussion: Abseamed. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf (参照 2014-04-24)
 - 17) Scientific Discussion: Retacric. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf (参照 2014-04-24)
 - 18) Summary Basis of decision: Omnitrope. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2009_omnitrope_113380-eng.pdf (参照 2014-04-24)
 - 19) Labelling: Omnitrope. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021426s000TOC.cfm (参照 2014-04-24)
 - 20) Highlights of prescribing information: Omnitrope. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021426s015lbl.pdf (参照 2014-04-24)