

〔総 説〕

日本におけるバイオ後続品の開発状況と承認審査

Development Status and Approval Review of Biosimilar Products in Japan

柳原 玲子 REIKO YANAGIHARA

医薬品医療機器総合機構規格基準部医薬品基準課

Summary : A biosimilar is a medical product which is comparable to a biopharmaceutical product which has already been authorized (the reference product) with respect to quality, clinical safety and efficacy. Ten biosimilar products got marketing authorization in Japan as of April, 2015. Key development concepts of biosimilars are described in 'Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics' (PFSB/ELD Notification No. 0304007/March 4, 2009). Comparability between the proposed biosimilar product and the reference product should be evaluated in a stepwise manner by conducting structural and functional characterization, non-clinical studies, comparative pharmacokinetic studies and comparative efficacy studies. Clinical development strategy for a biosimilar will depend on the available information on the reference product, (e.g. the availability of the clinically relevant PD marker), and the residual uncertainties after analytical and non-clinical studies. Biosimilar development will be further accelerated along with the expiration of re-examination period of many biopharmaceuticals. It is expected that the principle of biosimilar development will be updated as the technology advances and the results of the post-marketing surveillance for approved products are accumulated.

Key words : biopharmaceutical(s), biosimilar(s), comparability

要旨: バイオ後続品は、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。本邦では2015年4月現在、10品目のバイオ後続品が承認されている。本邦におけるバイオ後続品の開発に係る基本的な考え方は、平成21年3月4日付で発出された「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。バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は、品質の特性解析、非臨床試験、薬物動態及び有効性の同等性を検証するための臨床試験を段階的に実施し、それらの成績に基づき評価することとされている。バイオ後続品の臨床開発計画は、臨床効果を反映する薬力学マーカーの利用可能性等、入手可能な情報や品質及び非臨床試験のみでは十分に明らかにされ得なかった品質特性の潜在的な差異による影響を考慮して検討する必要がある。今後バイオ医薬品の再審査期間の満了に伴い、ますますバイオ後続品の開発が加速するものと思われるが、それらの承認品目の製造販売後の調査結果が蓄積し、科学技術が進展していくとともに、バイオ後続品の開発に係る考え方についても、随時見直されていくことが期待される。

キーワード: バイオ医薬品, バイオ後続品, 同等性／同質性

* 〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞ヶ関ビル
TEL : 03-3506-9431 FAX : 03-3506-9440
E-mail : yanagihara-reiko@pmda.go.jp

〔筆者略歴〕

・学歴
2002年3月 大阪大学大学院理学研究科博士課程修了

・職歴
2002年5月 米国 Carnegie Institute of Washington/
Howard Hughes Medical Institute ポス
ドク

2003年10月 京都大学大学院医学研究科 特任助手
2009年4月 医薬品医療機器総合機構入職。再生医療
製品等審査部にてバイオ医薬品及びバ
イオ後続品の承認審査、相談業務を担
当。2013年4月より主任専門員
2014年10月 医薬品医療機器総合機構規格基準部医薬
品基準課主任専門員

・学位
理学博士：大阪大学大学院

・研究分野
分子生物学, 細胞生物学

1. はじめに

本邦においてバイオ後続品の開発指針が平成 21 年に示されてから 6 年が経ち、その間 7 種、10 品目のバイオ後続品が承認されている (Table 1)。最も開発が進んでいる欧州では、2015 年 4 月時点で 19 品目のバイオ後続品が承認され、顆粒球コロニー刺激因子 (以下、「G-CSF」) 製剤のバイオ後続品については先行バイオ医薬品を大きく上回る売り上げとなっている国もある。バイオ後続品を承認するための法制度の策定や評価指針の発出が遅れていた米国においても、2015 年 3 月に米国初のバイオ後続品として G-CSF 製剤のバイオ後続品が承認され、今後、全世界でバイオ後続品の開発がますます加速していくと思われる。本稿では、バイオ後続品の開発状況と、これまでの承認事例を踏まえて本邦におけるバイオ後続品の承認審査における考え方について紹介し、今後のバイオ後続品の開発や普及に向けた課題について考えたい。

2. バイオ後続品とは

本邦において、バイオ後続品とは、国内で新有効成分含有医薬品 (以下、「新医薬品」) 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ている¹⁾。バイオ後続品の開発において、「先行バイオ医薬品と同等／同質の医薬品」であることを示すために、どのような試験が実施され、審査において何が評価されているのか説明する前に、まずバイオ医薬品及びバイオ後続品がどのようなものであるのかを説明したい。

2-1 バイオ医薬品とは

バイオ医薬品とは、一般に遺伝子、タンパク質、細胞や組織など、生体由来の物質または生物の機能を利用して製造された医薬品を指すが、本稿では、その中でもバイオ後続品の開発対象となるタンパク質、ポリペプチド、それらの誘導体及びそれらを構成成分とする医薬品をバイオ医薬品と呼ぶこととする。これらのバイオ医薬品に該当する医薬品として、例えば、インスリン製剤、インターフェロン製剤、酵素製剤、抗体医薬品などがあげられる。バイオ医薬品の製造工程では、微生物や培養細胞のタンパク質発現系を用いているため、多くの場合、医薬品の有効成分となるタンパク質は糖鎖付加などの翻訳後修飾のパターンが様々に異なる分子、そのほ

Table 1 本邦でこれまでに承認されたバイオ後続品 (2015 年 4 月時点)

バイオ後続品		先行バイオ医薬品	
販売名	一般的名称	販売名	一般的名称
ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、同10mg「サンド」	ソマトロピン (遺伝子組換え)*	ジェネトロン®	ソマトロピン (遺伝子組換え)
エボエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」及びエボエチンアルファBS注750「JCR」他	エボエチン カツバ (遺伝子組換え) [エボエチンアルファ後続1]	エスポー注射液750シリンジ及びエスポー注射液750他	エボエチン アルファ (遺伝子組換え)
フィルグラスチムBS注75 µgシリンジ「F」他/フィルグラスチムBS注75 µgシリンジ「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]	グラン®シリンジ75及びグラン®注射液75他	フィルグラスチム (遺伝子組換え)
フィルグラスチムBS注75 µgシリンジ「NK」他/フィルグラスチムBS注75 µgシリンジ「テバ」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2]		
フィルグラスチムBS注75 µgシリンジ「サンド」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3]		
インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」/インフリキシマブBS点滴静注用100mg「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]	レミケード®点滴静注用100	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
インスリン グラルギンBS注カート「リリー」及びインスリン グラルギンBS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]	ランタス®注カート、ランタス®注ソスター®	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)

本邦においては、7 種のバイオ後続品が承認され、製造販売されている。このうち 3 種については 2 社共同開発品目であるため、品目数としては 10 品目となる。

*平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304011 号通知「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」の改訂前に承認された品目であり、当該通知に従い、先行バイオ医薬品と同一の一般的名称とされ、[××後続 1] は付されていない。

か、N 末端欠損体、C 末端欠損体、凝集体、酸化体や脱アミド体といった様々な分子種の集合体として得られる。また、培養条件の違いにより糖鎖修飾のパターンが大きく変わる場合があるなど、製造工程の変動が品質特性に影響を与えやすいこともバイオ医薬品の特徴であり、目的とする品質を確保するためには製造工程の管理が重要な要素となる。さらに、複雑な高次構造を取ること、また中には複数の機能ドメインを有するものもあることから、現在利用可能な科学技術をもってしても、その構造特性を十分に明らかにすることは難しい場合も多い。

以上のような特徴があるため、バイオ医薬品については、同一製品における製法変更前後の品質の比較においても、両者の有効成分の同一性を示すことは困難である。したがって、バイオ医薬品について製法変更前後の製品の品質を比較する際は、品質特性の同一性を示すことを目的として評価を行うのではなく、品質特性に高い類似性が認められており、何らかの差異が認められた場合にも、その差異が医薬品の有効性及び安全性に影響を及ぼさないこと、すなわち「同等性／同質性」を確認することを目的として評価が行われる。同等性／同質性評価において必要となる試験の範囲は、製造方法の変更の大きさや、それまでに得られている知識や経験により異なってくる。製法変更前後の製品間で認められた品質特性の差異について、それまでに得られた知見から有効性及び安全性に大きな影響はないと判断できる場合には、品質の同等性／同質性評価のみで十分であろう。一方で、それまでの知見に基づき、認められた品質特性の差異による有効性及び安全性への影響を判断できない場合には、非臨床試験や臨床試験の実施も考慮する必要がある。バイオ医薬品の同等性／同質性評価に関するさらに詳しい考え方については、ICH ガイドライン Q5E²⁾ に説明されていることから、適宜参照していただきたい。

2-2 バイオ後続品とは

バイオ後続品の開発においても、上述したバイオ医薬品の特徴を考慮した上で、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を評価することが求められるが、同一製品の製法変更時のように一部の製造工程の変更による品質への影響を評価する場合と異なり、バイオ後続品は独自に開発された製造方法を用いて製造されることから、先行バイオ医薬品と品質特性を

比較する際にはより詳細で網羅的な解析が求められる。また、基本的には品質特性解析により特定され得なかった潜在的な差異による有効性及び安全性への影響を評価するために、非臨床試験、臨床試験の実施が求められている。対照製剤と同様の有効性及び安全性が期待されることを示すという目的は、化学合成医薬品の後発品、いわゆるジェネリック医薬品の開発時と同じであるが、バイオ後続品の開発においては、有効成分がある一定の品質の幅を持ったものとして管理されていることや製造工程による品質への影響、解析技術の限界を考慮する必要があるため、有効成分を単一の物質として捉えることができ、品質特性の比較により先行品との有効成分の同一性を立証可能とされる化学合成医薬品の後発品とは、開発戦略が大きく異なっている。

2-3 バイオ後続品の範囲

バイオ後続品開発において、先行バイオ医薬品と位置づけられる医薬品の範囲は、上述したように遺伝子組換えタンパク質、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とされている。抗生物質、合成ペプチド、多糖類、ビタミン、細胞の代謝産物、核酸を有効成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、病原微生物を弱毒化・不活化したものや抽出物等を抗原とした従来型のワクチン、細胞または全血もしくは細胞性血液成分（血球成分）は、バイオ後続品開発における先行バイオ医薬品の範囲に含まれない。また、対象となる医薬品は高度に精製され、一連の適切な分析方法を用いて特性解析が可能なものとされている。

2-4 バイオ後続品の一般的名称及び販売名

バイオ後続品の一般的名称と販売名の取扱いは、平成 25 年 2 月 14 日付薬食審査発 0214 第 1 号³⁾ 及び同日付事務連絡⁴⁾ において示されている。

バイオ後続品の一般的名称は、平成 18 年 3 月 31 日付医薬食品局長通知⁵⁾ 及び同日付薬食審査発第 0331001 号本職通知⁶⁾ に基づき定められた名称に加え、[] 書きで、先行バイオ医薬品の一般的名称の末尾に××後続 1、後続 2 が追加される (Table 2)。後続 1、後続 2 の番号は同一の先行バイオ医薬品に対するバイオ後続品としての承認順を示している。例えば、エスポー注射液 750 シリンジ他のバイオ後続品では、バイオ後続品の国際一般名 (INN) で

Table 2 バイオ後続品の一般的名称及び販売名

	糖タンパク質	単純タンパク質
一般的名称	〇〇〇(遺伝子組換え)[×××後続1,2,・・・]	〇〇〇(遺伝子組換え)[〇〇〇後続1,2,・・・]
販売名	×××BS 剤形 含量「会社名」	

バイオ後続品の一般的名称及び販売名は、バイオ後続品であることを明示するため、先行バイオ医薬品及びその他のバイオ後続品の名称とは容易に区別できるものとされている。「〇〇〇」は平成18年3月31日付医薬食品局長通知⁵⁾及び同日付薬食審査発第0331001号本職通知⁶⁾に基づき定められた名称、「×××」は先行バイオ医薬品の一般的名称から(遺伝子組換え)を除いたものである。バイオ後続品の一般的名称については、Table 1 参照。

ある「エポエチン カップ (遺伝子組換え)」に、先行バイオ医薬品の一般的名称エポエチン アルファ (遺伝子組換え) から (遺伝子組換え) を除き、後続1を「」書きで追加したものとなっている (Table 1)。

一方、販売名については、平成17年9月22日付薬食審査発第0922001号通知⁷⁾に準じ、先行バイオ医薬品の一般的名称 + BS, 剤形, 含量及び会社名を付すことを原則とされている。

3. バイオ後続品の国内外における規制状況

3-1 海外における開発状況

バイオ後続品の開発に対して、最も早くその評価指針を発出したのは欧州規制当局であるEMAである。EMAは2005年～2006年にかけてバイオ後続品に関する一般原則を示すガイドライン、品質に関する要求事項を示すガイドライン、非臨床及び臨床評価に関する要求事項を示すガイドラインを発出し、2014年にこれらの改正ガイドライン⁸⁻¹⁰⁾を発出している。このほか、G-CSF、エリスロポエチン等、品目毎の開発指針を示すガイドラインが発出されている¹¹⁾。欧州においては2015年4月時点で19品目のバイオ後続品が承認されている。なお、欧州では、低分子ヘパリンがバイオ後続品の開発対象となっており、後発品として取扱われている本邦とは取扱いが異なっている。

米国におけるバイオ後続品に関する基本的な評価方針は、2012年に発出されたガイダンス案において示された。当該ガイダンスは本年4月28日付で最終化されたところである¹²⁾。このほか、2013年には臨床薬理試験に関するガイダンス案¹²⁾が発出されている。また、2015年3月に米国で初めてのバイオ後続品としてG-CSF製剤のバイオ後続品 (ZARXIO™ Injection, Sandoz Inc.) が承認されている。

欧米以外では、カナダ、韓国、オーストラリア、

ブラジル、インド、中国、メキシコ、ナイジェリア等、これまでに多くの国がバイオ後続品に関するガイドラインを発出している。

現在、国際的に調和されたガイドラインはないが、バイオ後続品の開発に係る基本方針について、少なくとも日米欧で大きな考え方の違いはないと考える。

3-2 日本における開発状況

本邦においては、これまでに7種、10品目のバイオ後続品が承認されており、その内訳は、ヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピン、エリスロポエチン製剤、G-CSF製剤、抗TNF α 製剤及び持効型溶解インスリンアナログ製剤となっている (Table 1)。医薬品医療機器総合機構におけるバイオ後続品の開発相談の件数は年々増加しており、2015年4月までに90件近い相談が実施されている。最近の傾向として、抗体医薬品のバイオ後続品、グローバル開発品目に関する相談が多くなっていることが挙げられる。

本邦におけるバイオ後続品の開発及び評価に関す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」(平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号)(以下、「指針」)¹⁾において示されている。この指針に示される考え方は、その後2回にわたって発出された質疑応答集において補足説明されている^{13,14)}。また、指針発出時に募集したパブリックコメントに対する回答(「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案)に関する意見募集に対して寄せられた御意見について(平成21年3月4日 厚生労働省医薬食品局審査管理課))¹⁵⁾においても、指針における考え方が説明されているので、適宜参照されたい。

4. バイオ後続品の承認審査

バイオ後続品の製造販売承認申請に必要な資料のイメージは、Fig. 1 のとおりである。バイオ後続品の開発においては、申請製剤について改めて医薬品として有効性及び安全性を示すことが求められているのではなく、先行バイオ医薬品と同等／同質の医薬品として各適応症に対して使用できることを、根拠データを踏まえて説明することが求められている。したがって、バイオ後続品について非臨床試験及び臨床試験に関する資料は、新医薬品と比較して少なくなると考えられるが、一方で、製造方法については独自に確立し、製品の品質を管理するため、製造方法及び品質の管理方法に関する資料は新医薬品と同程度に必要となる。

先行バイオ医薬品と開発製剤の同等性／同質性については、上述したように基本的に品質特性解析、非臨床、臨床試験の試験成績に基づき評価することとされている。以下に示す考え方に従い、品質特性解析、非臨床薬理試験、毒性試験、臨床試験を順に実施し、前段階までの評価で十分に評価され得なかった潜在的な差異による影響を、次段階の試験において評価することが可能となるよう開発計画を検討することが基本である。

4-1 品質特性解析による評価

先行バイオ医薬品と開発製剤の品質特性に高い類似性が認められることは、開発製剤をバイオ後続品として開発を進める上で大前提となる。したがっ

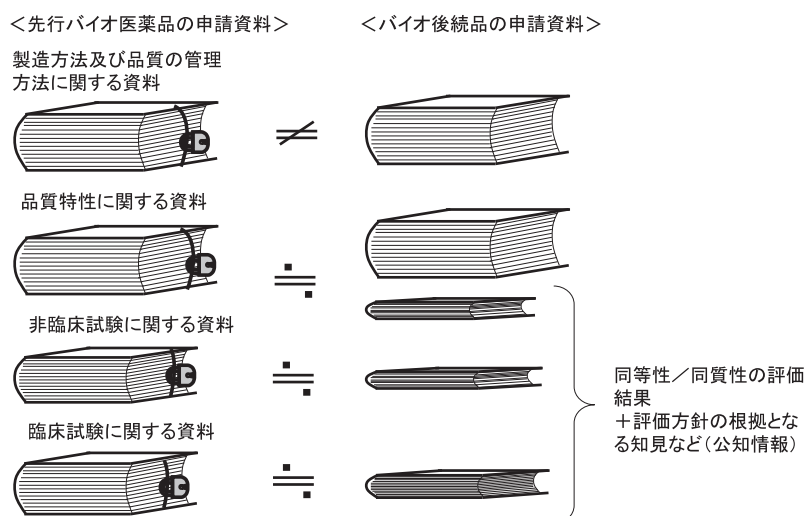
て、品質特性に関する同等性評価を行う上では、潜在的な差異を検出するために適切な感度を有する分析方法を用いる必要がある。また、個々の分析手法の特徴も考慮し、可能な場合には特定の品質特性に対して多面的な解析手法を用いて同等性／同質性評価を行うことが望ましい。

構造特性及び機能特性について詳細かつ網羅的な評価を行うためには、タンパク質性製剤の特性として、翻訳後修飾などによる不均一性や高次構造を考慮して、適切な解析手法を選択する必要がある。また複数の機能ドメインを有するタンパク質性製剤については、個々の機能ドメインの生物活性についても評価することも重要である。

抗体医薬品は、高分子量で構造特性の評価がより難しく、複数の機能ドメインを有するタンパク質性製剤の代表であろう。抗体医薬品のバイオ後続品の品質特性の同等性／同質性評価においては、標的タンパク質に対する結合活性や薬理作用に関連した生物活性（中和活性等）のほか、各種Fcγレセプター及びFcRnに対する結合活性、補体結合活性、ADCC活性やCDC活性の評価を実施することを基本的に求めている。主要な薬理作用にADCC活性やCDC活性が寄与していると考えられていない場合であっても、構造特性の潜在的な差異を反映する指標として、これらの生物活性を比較評価することは有用であると考ええる。

4-2 非臨床試験による評価

非臨床試験による同等性評価は、品質特性の同等



山口照英 バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保の観点 Pharm Tech Japan, 2009; 25:1243-1250より改変

Fig. 1 バイオ後続品の製造販売承認申請に必要な資料（イメージ）

性／同質性評価を行った上で、その中で検出し得なかった潜在的な差異を検出するために実施することになる。その目的を踏まえると、一般により感度の高い *in vitro* 薬理試験による評価を行うことが適切な場合が多いが、エリスロポエチン製剤のように *in vitro* の活性と *in vivo* の活性が相関しない場合など、必要に応じて *in vivo* 薬理試験の実施を考慮する。

毒性試験については、品質特性解析による不純物を含めた同等性／同質性評価の限界も考慮し、臨床試験の開始までに実施し、非臨床安全性を評価することを求めている。投与量、投与期間等、毒性試験のデザインについては、ICH S6 ガイドライン¹⁶⁾ や先行バイオ医薬品の毒性プロファイル、臨床試験の実施期間などを踏まえて検討する。品質特性に何らかの差異が認められ、安全性への影響が不明な場合には、それらの差異による影響を評価可能となるよう毒性試験における評価項目を検討すべきである。実施された反復投与毒性試験の結果や先行バイオ医薬品の有効成分に関する情報に基づき、特に必要と判断される場合を除き、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験等の実施は求められていない。

4-3 臨床試験による評価

臨床試験による同等性評価は、基本的には薬物動態（以下、「PK」）の同等性を検証するための臨床試験、有効性の同等性を検証するための臨床試験を実施することにより行うことが求められる。臨床効果を反映する適切な薬力学（以下、「PD」）マーカーが利用可能な場合には、有効性の同等性を検証するための臨床試験に代えて、PD の同等性を検証するための臨床試験を実施することでもよい。臨床効果を反映する PD マーカーの適切性については、臨床試験の開始前に機構の開発相談を利用して確認することが望ましい。

PK の同等性を検証するための臨床試験については、原則としてクロスオーバー試験により実施するものとされているが、製品の特性により、例えば消失半減期の長い薬剤では並行群間比較試験を計画する方が適切な場合もある。被験者集団については、PK の潜在的な差異を検出するという目的を勘案すれば、均一な背景を有する集団であることが望ましい。可能な場合には健康成人を対象とした試験を計画すべきであるが、薬剤による細胞毒性や抗体

産生の可能性等を考慮し、適切な被験者集団を選択する。また、被験者間変動が大きいことが予想される場合には、まず被験者間変動に影響を及ぼしうる要因を可能な限り排除することを検討する必要がある。投与経路については、先行バイオ医薬品が複数の投与経路を有する場合には、原則として投与経路ごとに同等性を検証する必要がある。用量については、原則として先行バイオ医薬品の推奨用量で検討すべきであるものの、妥当性を科学的に説明可能な場合には、先行バイオ医薬品の用量の範囲で、適切な用量を選択することも可能である。同等性許容域については、指針に事前に設定する必要がある旨記載されているが、具体的にどのような許容域を設定すべきであるかについては記載されていない。バイオ後続品を含め、バイオ医薬品について、確立された PK の同等性許容域というものはないが、後発医薬品と先発品の生物学的同等性を評価する際に用いられる評価基準（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」参照¹⁷⁾）については受入れ可能と考えている。

上述したように、臨床効果を反映する適切な PD マーカーを利用可能な場合には、PD の同等性評価結果に基づき有効性の同等性を説明することが可能である。既承認品目では、フィルグラスチム後続品及びインスリン グラルギン後続品がこのケースに該当する。選択した PD マーカーについては、臨床効果を反映するマーカーとして適切であると考えられること、また先行バイオ医薬品との潜在的な差異を検出する上で適切な感度を有すると考えられることを説明する必要がある。PD の同等性を評価する際の統計的な考え方については、ICH ガイドライン E9, Q&A 2¹⁸⁾ に示されるとおりである。また、同等性許容域については、先行バイオ医薬品に関する知見等を踏まえ、先行バイオ医薬品と比較して臨床的に意味のある差異はないと考えられる範囲を設定する。

有効性の同等性を検証するための臨床試験は、原則として先行バイオ医薬品が本邦で有する効能・効果において、本邦における承認用法・用量により実施する必要がある。先行バイオ医薬品との潜在的な差異を検出する上では、可能な限り均一な患者集団を対象として、有効性の同等性を評価することが望ましい。また、同等性を評価するための主要評価項目について、指針では確立されたエンドポイントま

たは代替エンドポイントを用いるとされているが、主要評価項目の選択にあたっては、そのエンドポイントが先行バイオ医薬品との同等性を評価する上で適切な感度を有すると考えられるか検討する必要がある。臨床的に確立されたエンドポイントについては、これまでに先行バイオ医薬品に関する試験成績を入手しやすいと考えられるが、一方で潜在的な差異を検出する上での感度という面で適切でない場合もありうる。例えば、新薬として開発される抗悪性腫瘍薬については、生存期間や生存率等を指標として検証試験が実施されているが¹⁹⁾、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する上では、奏効率を主要評価項目とすることも受入れ可能と考える。同等性の評価方法及び同等性許容域に関する考え方は、PDの同等性評価時と同様である。

安全性に関しては、特に必要と考えられる場合を除き、PK及び有効性の同等性を検証するための試験において、安全性を同時に評価するよう計画し、データを取得することでよいとされているが、必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討することが求められている。また、インスリン製剤や抗リウマチ薬のように長期投与が想定される薬剤については、新薬として開発される場合と同様に、対応する臨床評価ガイドライン^{20, 21)}に従い、長期投与時の安全性及び有効性を評価することが求められる。

4-4 製造販売後調査

承認時までには得られる臨床試験の情報は一般に限られていること、またバイオ後続品の免疫原性が先行バイオ医薬品と異なる可能性もあることから、製造販売後に引き続き安全性に係る情報を収集することが求められる。製造販売後調査計画の立案にあたっては、臨床試験を実施しなかった適応も含め、全ての効能・効果における安全性情報を一定数以上収集すること、また先行バイオ医薬品で認められている有害事象に関する情報の収集、免疫原性に起因する有害事象に関する情報収集が求められる。対象となるバイオ後続品の情報を適切に収集するため、安全性情報の調査期間中は、一連の治療期間においてバイオ後続品と先行バイオ医薬品を混用することは避けることとされている。

医薬品の安全性を確保するための取り組みとして、平成25年4月1日以降に製造販売承認申請さ

れる新医薬品とバイオ後続品については、開発段階から市販後までの医薬品のリスクを一貫して管理するための文書、「医薬品リスク管理計画」(案)(以下、「RMP」)を提出することが求められており²²⁾、RMPの策定は医薬品の承認条件となっている。上記の製造販売後調査計画(案)はRMPの医薬品の安全性監視計画の一部として提出され、承認審査における検討を経て、承認後に最終的なものが提出されるが、市販後に新たに有効性及び安全性に関する情報が得られれば、これに基づき見直されることになる。それぞれの医薬品について現時点でどのようなリスクがあり、これに対してどのような安全対策が実施されているかは、医薬品医療機器総合機構のHPにて公表されたRMPより把握することができるようになっていることから、バイオ後続品についても、これらの情報が適正使用のために医療関係者により活用されることが望まれる。

4-5 効能・効果の外挿

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を取得している場合、再審査期間及び特許期間が満了した全ての効能を取得する必要がある。関連する特許の状況については、バイオ後続品の製造販売業者が、承認申請にあたり確認し、特許に関する係争により承認後の安定供給に支障を来すことがないことを確認しておくことが求められる。

指針において、先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果のうち、ある効能・効果において開発製剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であり、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、臨床試験により先行バイオ医薬品との有効性の同等性を評価していないその他の効能・効果を取得すること(効能・効果の外挿)が可能な場合もあることが説明されている。「他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できること」については、公表文献及び取得済みの試験成績に基づき、以下の点について適切に説明することが求められる。

一つ目のポイントは、外挿しようとする効能・効果における薬剤の作用機序を踏まえ、薬効に寄与すると考えられる生物活性や関連する品質特性についても大きな差異がないことである。二つ目のポイントは、有効性の同等性を検証するための臨床試験における対象患者が、先行バイオ医薬品に関する知見

から、安全性及び有効性の潜在的な差異を検出する上で適切な対象集団であると考えられ、当該集団における安全性プロファイルから、外挿しようとする効能・効果における対象患者の安全性プロファイルを十分推測可能と考えられることである。その上で、実施した臨床試験において、先行バイオ医薬品と開発製剤で有効性が同等であることが検証され、安全性プロファイルに臨床試験の実施期間において大きな差異がないことが確認されることが三つ目のポイントとなる。以上の点を踏まえ、臨床試験により有効性の同等性が検証されていない効能・効果を付与することが適切であるか、審査で判断されることになる。

5. 本邦におけるバイオ後続品の承認審査

3項で述べたように、本邦においては、これまでに7種、10品目のバイオ後続品が承認されている。現在バイオ後続品の承認審査は、指針に基づいて行われていることから、以下では、指針発出後に開発された5種、8品目のバイオ後続品が、どのような臨床試験成績に基づき評価されたのか概説したい。

5-1 フィルグラスチム後続品

本邦においてこれまでに承認された3種のフィルグラスチム後続品は、本邦で承認されたG-CSF製剤、「グラン[®] シリンジ75」他（協和発酵キリン株

式会社）（以下、「グラン[®]」）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された。

Table 3にフィルグラスチム後続品について実施された主な臨床試験を示す。グラン[®]の効能・効果はTable 4に示すとおりである。

グラン[®]が有する効能・効果は、G-CSFの「好中球数増加作用」または「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」のいずれかの薬理作用に基づくものであるとされている。これらの薬理作用は、それぞれ末梢血中の好中球絶対数（以下、「ANC」）及びCD34陽性細胞数（以下、「CD34+細胞数」）を指標として評価可能であり、いずれも臨床効果を反映するPDマーカーとして確立されていることから、これらのPDマーカーを用いたPDの同等性評価結果に基づき、臨床上的有効性の同等性が確認された。

Table 3に示す臨床試験が実施された結果、グラン[®]の有する2つの投与経路のいずれにおいてもPKの同等性が検証されたこと、上記のPDマーカーを指標としてPDの同等性が検証されたことより、開発製剤とグラン[®]の臨床上的有効性の同等性は確認されたと判断されている²³⁻²⁵⁾。

開発製剤の安全性については、PK及びPDの同等性評価を行うために実施された健康成人を対象とした臨床試験の結果に加え、乳癌患者を対象とした海外臨床試験（フィルグラスチムBS注「サンド」）、乳癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を対象とした

Table 3 本邦でこれまでに承認されたフィルグラスチム後続品について実施された主な臨床試験

	試験	主要目的	症例数
フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「F」他／フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」他	国内第Ⅰ相単回皮下投与試験	PK及び「好中球数増加作用」の同等性評価	健康成人男性39例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験	PKの同等性評価	健康成人男性23例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験	「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価	健康成人男性36例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅲ相試験	有効性及び安全性評価。非対照試験であり、有効性の同等性評価を目的としたものではない	浸潤性乳癌患者104例
フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「NK」他／フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「テバ」他	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験	単回静脈内投与時のPKの同等性評価	健康成人男性19例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相単回皮下投与試験	単回皮下投与時のPKの同等性評価	健康成人男性28例（150 μ g投与）（2剤2期クロスオーバー試験）
		単回皮下投与時のPKの同等性評価	健康成人男性29例（300 μ g投与）（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相単回皮下投与試験	「好中球数増加作用」の同等性評価	健康成人男性35例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験	「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価	健康成人男性56例（2剤2期クロスオーバー試験）
フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「サンド」他	国内第Ⅰ相単回皮下投与試験	PK及び「好中球数増加作用」の同等性評価	健康成人男性23例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験	PK及び「好中球増加作用」の評価	健康成人男性21例（2剤2期クロスオーバー試験）
	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験	「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」の同等性評価	健康成人男性62例（2剤2期クロスオーバー試験）

海外臨床試験（フィルグラスチム BS 注「テバ」／「日本化薬」）、乳癌患者を対象とした国内臨床試験（フィルグラスチム BS 注「富士」／「モチダ」）の結果がそれぞれ利用され、評価が行われた。3 種のフィルグラスチム後続品について、いずれもグラン[®]と比較して、新たに留意すべき安全性上の問題は無いと判断されている。製造販売後調査の概要は Table 5 に示すとおりである。グラン[®]で報告されている主な副作用に加え、開発製剤自身の免疫原性に起因する有害事象については引き続き確認する必要があるとして、薬効低下、過敏症反応等が設定されている。フィルグラスチム BS 注「テバ」／「日本化薬」については、失神及び心筋梗塞が重点調査項目に追加されている。これは、同一の原薬から製造された XM02 の海外臨床試験において因果関係が否定できない重篤な有害事象として失神及び心筋梗塞が各 1 例認められていること、骨髓移植時にグラン[®]が投与された症例及び末梢血幹細胞動員のためにグラン[®]が使用された健康成人で失神及び心筋梗塞が各 1 件報告されており、グラン[®]投与との明

確な因果関係が示されていないことを踏まえ、製造販売後に引き続き発現状況について調査を行うことが適切と考えられたことによる。

以上の検討に基づき、いずれのフィルグラスチム後続品についても、グラン[®]の有する全ての効能・効果が付与された。なお、造血幹細胞動員・採取を目的としたフィルグラスチム後続品の投与に関して、日本造血細胞移植学会は、投与対象が健康成人であることに鑑み、血縁ドナーにおいて中長期の安全性が確認されてから非血縁ドナーへの投与を行うべきであるとの見解を示し、グラン[®]と同様の安全性確認の実施を求めている²⁶⁾。

5-2 インフリキシマブ後続品

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「CTH」（以下、「インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」」）は、本邦で承認された抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤、「レミケード[®]点滴静注用 100」（田辺三菱製薬株式会社）（以下、「レミケード」）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された。本剤は、国内外で初めて承認された抗体医薬品のバイオ後続品である。当該品目の承認審査において各国の承認審査で最も問題になったのは、おそらく効能・効果の外挿の可否についてであろう。レミケード及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」の効能・

Table 4 グラン[®]の効能・効果

造血幹細胞の末梢血中への動員作用
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
がん化学療法による好中球減少症
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症
骨髓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

Table 5 本邦でこれまでに承認されたフィルグラスチム後続品の製造販売後調査

	フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「F」／「モチダ」他		フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「NK」／「テバ」他		フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「サント」他	
	使用成績調査	特定使用成績調査	使用成績調査	特定使用成績調査	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	使用実態下における主な副作用の発現状況及び有効性の確認	使用実態下における長期使用例における安全性及び有効性の確認	安全性、有効性及びその他の適正使用情報の把握	長期投与症例における安全性、有効性及びその他の適正使用情報の把握	使用実態下における副作用の発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を与える要因を把握する	長期使用実態下における副作用の発現状況、及び有効性を把握する
調査方法	中央登録方式					
対象患者	<使用成績調査> ・造血幹細胞の末梢血中への動員 ・造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 ・がん化学療法による好中球減少症 ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症		<特定使用成績調査> ・骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症 ・再生不良貧血に伴う好中球減少症 ・先天性・特発性好中球減少症			
重点調査項目	・造血幹細胞の末梢血中への動員作用:薬効低下、過敏性反応(蕁麻疹、ショック等)、腰痛、頭痛、関節痛、発熱 ・好中球数増加作用:薬効低下、過敏性反応(蕁麻疹、ショック等)、腰痛、発熱、骨痛		・造血幹細胞の末梢血中への動員作用:失神*、心筋梗塞*、薬効低下、過敏性反応(ショック等)、腰痛、頭痛、関節痛、発熱 ・好中球数増加作用:失神*、心筋梗塞*、薬効低下、過敏性反応(ショック等)、骨痛、発熱、腰痛		・造血幹細胞の末梢血中への動員作用:薬効低下、過敏性反応(ショック等)、腰痛、頭痛、関節痛 ・好中球数増加作用:薬効低下、過敏性反応(ショック等)、腰痛、骨痛、発熱	

調査実施期間、予定症例数は非公開。

* 本文参照

効果は Table 6 に示すとおりである。インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」は本邦のほか、韓国、欧州、カナダ等でも承認されているが、カナダでは潰瘍性大腸炎及びクローン病の効能・効果は認められておらず、各規制当局で効能・効果の外挿に関する判断が異なっている。

本邦においても、潰瘍性大腸炎及びクローン病の効能・効果の付与は、審査の論点となったが、以下の検討結果を踏まえ、両効能・効果が付与されることとなった²⁷⁾。

関節リウマチ、潰瘍性大腸炎及びクローン病においては、炎症部位においてインフリキシマブの標的分子である TNF α の産生が亢進しており、TNF α が炎症反応及び組織破壊に関与し、病態形成において重要な役割を果たしているとされている。TNF α は膜結合型 TNF α 及び膜結合型 TNF α が酵素により切断されリリースされた可溶性 TNF α として組織において存在しており、いずれも生物学的な活性があるとされている。抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブは、可溶性 TNF α 及び膜結合型 TNF α に対する結合を介して TNF α の生理活性を中和するとともに、膜結合型 TNF α 発現細胞に対する抗体依存性または補体依存性の細胞傷害作用やアポトーシス誘導作用などにより、臨床効果を発揮するとされて

いる。一方、TNF α 阻害剤であるエタネルセプトは関節リウマチに対する有効性はあるが、炎症性腸疾患に対する有効性はなく、*in vitro* で膜結合型 TNF α を介した生物活性（ADCC 活性、CDC 活性、アポトーシス誘導活性）が低いことなどから、炎症性腸疾患に対しては膜結合型 TNF α への結合を介した薬理作用が、より重要な役割を果たしているのではないかとされている²⁸⁾。したがって、現時点では関節リウマチと炎症性腸疾患に対するインフリキシマブの作用機序が異なる可能性は否定できないが、本邦においては、いずれの疾患においても TNF α が炎症反応及び組織破壊に関与していること、品質特性解析及び非臨床試験においてインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」と先行バイオ医薬品の高い類似性が確認されており、膜結合型 TNF α を介した生物活性についても両剤で同様の結果が得られていることより、関節リウマチに対する有効性の同等性評価結果に基づき、クローン病及び潰瘍性大腸炎に対しても本剤が先行バイオ医薬品と同等の有効性が期待できると判断されている。

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」について実施された主な臨床試験を Table 7 に示す。これらの臨床試験の結果に基づき、PK の

Table 6 レミケード[®] 点滴静注用 100 の効能・効果とインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」の承認効能・効果

レミケード [®] 点滴静注用 100		インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「CTH」の効能・効果
効能・効果	再審査期間	
既存治療で効果不十分な下記疾患		既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	満了	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	平成 29 年 1 月まで	—
尋常性乾癬、関節症性乾癬、滲胞性乾癬、乾癬性紅皮症	満了	—（承認申請時点で再審査期間が満了していなかったため）
強直性脊椎炎	平成 32 年 4 月まで	—
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者	満了	次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	満了	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

Table 7 インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」／「CTH」について実施された主な臨床試験

試験	主要目的	対象	症例数
国内反復静脈内投与薬物動態試験	PK の同等性評価	MTX で効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者	104 例 （後続品群 51 例、先行バイオ医薬品群 53 例）
海外第 III 相試験*	有効性の同等性評価	MTX で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者	602 例 （後続品群 302 例、先行バイオ医薬品群 300 例）

* 本試験において、長期投与時（54 週まで）の安全性及び有効性が併せて評価されている

同等性及び関節リウマチに対する有効性の同等性、並びに長期投与時の有効性及び安全性に特段の差異はないことが確認されている。

有効性の同等性に関する審査の概要は以下のとおりである。

主要評価項目を「投与開始30週後時点のACR 20%改善率」とすることについては、試験デザインを検討にあたり参考とした臨床試験を含め、抗リウマチ薬の有効性を評価するための臨床試験において評価指標として広く使用されていること、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」¹⁷⁾においても有効性の評価指標として例示されていることも参考として、受入れ可能と判断されている。ただし、レミケードの添付文書において投与開始後14週時に治療反応性を確認し、治療継続の要否を判断することが推奨されていること、また治療反応性の指標であるACR 20%改善率が最大値付近に達する前の時点において、有効性に関する潜在的な差異がより感度よく検出される可能性も考慮し、14週時点のACR 20%改善率についても評価が行われた。さらに、ACR 50%改善率及びACR 70%改善率による治療反応性の評価結果、DAS28 (ESR) 及びDAS28 (CRP) による疾患活動性の評価結果も踏まえた総合的な評価が行われ、レミケードとインフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」の有効性は同等であると判断された。

製造販売後調査はTable 8に示す計画に従って実

施され、関節リウマチ患者を対象とした使用成績調査により、1000例の安全性、有効性に関する情報が収集される。臨床試験において活動性結核がレミケードと比較してインフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」で多く認められていることから、レミケードで報告されている主な副作用に加え、結核が重点調査項目とされている。さらに、臨床試験が実施されなかったクローン病及び潰瘍性大腸炎患については、有効性を評価するための評価項目を設定した上で、観察期間2年で各100例以上、合計300例を対象として全例調査を行うこととされた。収集された安全性及び有効性の情報は企業ホームページ上で公開され、医療関係者向け資料により速やかに情報提供されることとされており、これらの計画が、医薬品リスク最小化活動としてRMPに盛り込まれている。

5-3 インスリン グラルギン後続品

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」（以下、「インスリン グラルギンBS注」）は、本邦で承認された持効型溶解インスリンアナログ製剤、「ランタス®注カート」及び「ランタス®注ソロスター®」（サノフィ株式会社）（以下、「ランタス注」）を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された。

インスリン グラルギンBS注について実施された主な臨床試験をTable 9に示す。これらの臨床試

Table 8 インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」／「CTH」の製造販売後調査

	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	日常診療下にて使用された症例における安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する	日常診療下にて長期に使用された症例における安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する
調査方法	中央登録方式	中央登録方式の全例調査
調査実施期間	4年間（登録期間：3年）	4年間（登録期間：2年）
対象患者	関節リウマチ患者	クローン病患者、潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	1000例	300例（クローン病、潰瘍性大腸炎各100例以上）
重点調査項目	重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液傷害、悪性腫瘍、結核	

Table 9 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」について実施された主な臨床試験

試験	主要目的	対象	症例数
臨床薬理試験	PKの同等性評価	外国人健康被験者	80例 （2剤4期反復クロスオーバー試験）
国際共同第III相試験	有効性及び安全性の比較検討	日本人及び外国人1型糖尿病患者	535例 （後続品群268例（うち日本人49例）、先行バイオ医薬品群267例（うち日本人51例））

験の結果に基づき、PK 及び PD の同等性、長期投与時の有効性に特段の差異はないこと、先行バイオ医薬品と比較して有害事象の発現状況に大きな差異は認められないことが確認されている²⁹⁾。

臨床効果の同等性に関する審査の概要は以下のとおりである。

ランタス注の効能・効果は、「インスリン療法が適応となる糖尿病」であるが、ランタス注などのインスリンアナログ製剤及びインスリン製剤は、体内で不足するインスリンを補うものであり、その必要量は患者の病態や生活等により変わりうるものである。このため、患者ごとに適切な用量が異なり、また医師の指導に基づき、患者自身が用量を調整することも必要となる。さらに良好な血糖コントロールを実現させるために、異なる血糖降下プロファイルを有する複数の製剤が併用されることも多い。これらの背景を踏まえ、新有効成分として開発されるインスリン製剤については、臨床試験における有効性評価において、安定した血糖コントロールの指標としてグリコヘモグロビン（以下、「HbA1c」）が主な指標として用いられており、長期投与時の安全性及び有効性を検討するための臨床試験においては、有効性評価への影響を可能な限り排除するよう事前に基準が設定されるものの、投与量調整や他の血糖降下薬の併用が許容されている²⁰⁾。一方、バイオ後続品の開発において、先行バイオ医薬品との臨床効果の同等性を厳密に評価するためには、単位量あたりの血糖降下作用を製剤間で比較することが適切と考えられる。新薬の開発時に主要評価項目として用いられる HbA1c は、過去 1～2 ヶ月の平均血糖値を反映する指標であることから、投与量あたりの血糖降下作用を厳密に比較するという目的において適切

な指標とはいえない。また、被験者毎の投与量の違いや併用薬による影響については、可能な限り排除することが適切である。グルコースクランプは、インスリンの効きの良さを調べるために医療現場でも行われている検査であり、インスリンを持続的に投与し、体の中のインスリン濃度を一定に保った上で、血糖値を一定に保つようにグルコースを投与する方法である。この方法を用いると、インスリン製剤の投与量あたりのグルコースの消費量を、血糖値を一定に保つために注入されるグルコースの量として求めることができる。また、血糖値を一定に保つことにより、理論上、肝臓や筋肉でのグルコースの取り込みをゼロにできることから、投与したインスリン製剤による血糖降下作用をより正確に測定できるとされている。以上の検討を踏まえ、ランタス注とインスリン グラルギン BS 注の臨床効果の同等性評価においては、グルコースクランプ施行下でのグルコース注入量を指標として、PD の同等性を評価することが適切と判断された。

製造販売後調査は Table 10 に示す計画に従って実施され、1 型糖尿病及び 2 型糖尿病を含む糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査により 1000 例の長期投与時の安全性情報が収集される。当該調査計画においては、ランタス注で報告されている低血糖及び過敏症反応に加え、インスリン製剤において重要な事象と考えられている「注射部位反応」が重点調査項目とされている。

6. 今後の検討課題

今後の検討課題の一つは、バイオ後続品開発における毒性試験の必要性であろう。バイオ後続品の開発を進める上では、先行バイオ医薬品と品質特性が

Table 10 インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、同注ミリオベン「リリー」の製造販売後調査

	特定使用成績調査
目的	1型糖尿病及び2型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し、長期投与時の安全性プロファイルを日常診療下で検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	3年間(登録期間:2年)
対象患者	糖尿病患者
予定症例数	1000例(1型糖尿病患者は少なくとも100例以上、2型糖尿病患者は少なくとも500例以上を収集)
重点調査項目	低血糖、過敏症反応、注射部位反応

高度に類似していることが前提であることから、毒性試験では、基本的には品質特性解析により特定し得なかった、潜在的な品質特性の差異に起因した安全性上の問題が生じる可能性を評価することになる。しかしながら、一般に *in vivo*、すなわち動物等を用いた評価系の検出感度は、*in vitro* の試験系の検出感度より劣ると考えられるため、動物を用いた毒性試験を実施した場合にも、*in vitro* 試験により特定できなかった潜在的な差異に起因する毒性を評価できない場合もありうるであろう。欧州規制当局は、2014年に改正されたガイドライン¹⁰⁾において、ヒト以外の霊長類を使用した毒性試験及び不純物に起因する非特異的な毒性評価のために、薬理作用を示さない動物種での毒性試験の実施を推奨しないという立場を明確にしている。他方、米国規制当局は先行バイオ医薬品及び開発製剤について得られている情報、両者の品質特性の差異により、毒性試験の内容を要否も含めて判断するという立場である。本邦においては、これまで分析技術の限界を踏まえ、同等性評価の観点からだけではなく、安全性評価の観点からも毒性試験の実施を推奨してきたが、今後事例の蓄積や科学技術の進展に伴い、毒性試験が不要と判断される場合もありうるだろう。

7. おわりに

最後にバイオ後続品の本邦における普及について考えてみたい。欧州では、バイオ後続品がG-CSF製剤の市場のほとんどを占めている国もある³⁰⁾。一方、本邦では先行バイオ医薬品に取って代わるほど、市場のシェアを占めているものはないと思われる。先行バイオ医薬品と比較して低薬価でバイオ医薬品を利用できることに対する期待感がある一方で、欧州ほどバイオ後続品が医療現場に浸透していないと言われている理由としては、バイオ後続品がどのような評価を受けて承認されているのかわからないことや、先行バイオ医薬品と同等の有効性及び安全性が本当に担保されているのかという不安や懸念があるのではないか。

欧州では、医薬品分野において必要な情報提供を行い、医薬品の普及や適切な患者アクセスを促進するための薬事規制外の取り組みとして、欧州委員会(The European Commission)が2010年にバイオ後続品の普及を促進するためのプロジェクトグループ(Project Group on Market Access and Uptake of

Biosimilars)を設立し、同プロジェクトグループにより、患者、医師や看護師といった医療従事者に向けてバイオ後続品に関する解説書³²⁾が作成されている。本邦におけるバイオ後続品の普及にあたっては、薬事規制の側からバイオ後続品の評価指針をより明確化し、開発の迅速化・効率化に対応するとともに、市販後に新たに得られた有効性及び安全性に関する情報を速やかに医療現場に情報提供することや、欧州のようにバイオ後続品に関する患者や医療従事者の理解を助けるような取り組みも必要となってくると思われる。

なお、本内容は著者の個人的な見解であり、医薬品医療機器総合機構としての見解ではないことを申し添える。

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し。

引用文献

- 1) 平成21年3月4日付薬食審発第0304007号通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
- 2) 平成17年4月26日付薬食審査発第0426001号通知「生物薬品(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まなう同等性/同質性評価について」
- 3) 平成25年2月14日付薬食審査発0214第1号通知「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」
- 4) 平成25年2月14日付厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡「バイオ後続品の一般的名称及び販売名の取扱いについて」
- 5) 平成18年3月31日付薬食発第0331001号通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」
- 6) 平成18年3月31日付薬食審査発第0331001号通知「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続き等について」
- 7) 平成17年9月22日付薬食審査発第0922001号通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」
- 8) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Guideline on similar biological medicinal products (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (参照 2015-05-08)
- 9) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) (参照 2015-

- 05-08)
- 10) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf) (参照 2015-05-08)
 - 11) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Productspecificbiosimilarguidelines (参照 2015-05-08)
 - 12) Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm> (参照 2015-05-08)
 - 13) 平成 21 年 7 月 21 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課 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) について」
 - 14) 平成 22 年 3 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課 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) について」
 - 15) 平成 21 年 3 月 4 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課, 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案) に関する意見募集に対して寄せられた御意見について
 - 16) 平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 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」
 - 17) 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」, 別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
 - 18) 平成 10 年 11 月 30 日付医薬審 第 1047 号通知「「臨床試験のための統計的原則」について」
 - 19) 平成 17 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101001 号通知「「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について」
 - 20) 平成 26 年 5 月 19 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン (改訂案)」及び「「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン (改訂案)」に関する Q&A (案)」に係る意見の募集について
 - 21) 平成 18 年 2 月 17 日付薬食審査発第 0217001 号通知「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」
 - 22) 平成 24 年 4 月 11 日付薬食審査発 0411 第 2 号通知「医薬品リスク管理計画指針について」
 - 23) 平成 24 年 10 月 16 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ①フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」, 同注 150 μ g シリンジ「F」, 同注 300 μ g シリンジ「F」, ②フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」, 同注 150 μ g シリンジ「モチダ」, 同注 300 μ g シリンジ「モチダ」 審査報告書
 - 24) 平成 25 年 1 月 16 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ①フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「NK」, 同注 150 μ g シリンジ「NK」, 同注 300 μ g シリンジ「NK」, ②フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「テバ」, 同注 150 μ g シリンジ「テバ」, 同注 300 μ g シリンジ「テバ」 審査報告書
 - 25) 平成 26 年 1 月 17 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構 フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「サンド」, 同注 150 μ g シリンジ「サンド」, 同注 300 μ g シリンジ「サンド」 審査報告書
 - 26) 2013 年 1 月 日本造血細胞移植学会 「G-CSF のバイオシミラー (BS) を, 健康人からの末梢血幹細胞動員・採取に用いるに当たっての, 日本造血細胞移植学会の見解」, http://www.jshct.com/pdf/201301_gakkai_kenkai.pdf (参照 2015-05-08)
 - 27) 平成 26 年 5 月 8 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」, ②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「CTH」 審査報告書
 - 28) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*, 2008; 117: 244-79
 - 29) 平成 26 年 10 月 10 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構 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」 審査報告書
 - 30) IMS INSITUTE for HEALTHCARE INFORMATICS, October 2014 Assessing biosimilar uptake and competition in European markets
 - 31) European Commission, What you need to know about biosimilar medicinal products