

International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations

バイオシミラー

(バイオ後続品、類似バイオ医薬品)

科学のおよび規制上の考察



IFPMA



JPMA

目次

バイオ医薬品とは	1
バイオ医薬品の製造—タンパク合成	
バイオ医薬品の複雑さ	2
バイオ医薬品はどのように作用 するのか？	
類似バイオ医薬品すなわちバイオ シミラー	5
バイオシミラーの類似性（バイオ シミラリティー）を評価する	6
バイオシミラーの類似性の概念を 理解する	7
バイオシミラーを規制する	8
バイオシミラーのための科学的根 拠に基づく明確な規制審査プロセ スに関する考慮事項	9
バイオシミラーの開発と製造	11
まとめ—バイオシミラーに関する キーファクター	14
参考	15
用語集	16

バイオ医薬品とは

バイオ医薬品は生きた細胞等によって生産され、非常に複雑なプロセスを経て製造される医薬品であり、主にホルモン、抗体、サイトカイン、インスリン²などのタンパク質に代表される。その多くは化学合成された低分子医薬より分子量が大きく、より複雑であり細胞等を用いて製造されるため、その特徴および特性は製造プロセスによって影響される。バイオ医薬品は非常に多様な種類の医薬品である – すなわち、がん、糖尿病、関節リウマチなどの慢性疾患、ならびに心筋梗塞や脳卒中などの急性疾患の治療のための革新的な製品が含まれている。

一方、低分子医薬品は数ステップの化学反応からなる合成プロセスによって製造され、バイオ医薬品と比べ、極めて小さい分子サイズと単純な化学構造をもつ。このことにより、低分子医薬品の構造・特性は十分に解析され、より容易に再製造することが可能である。一般的に、化学的に合成された低分子医薬はバイオ医薬品よりもはるかに小さい分子量を有し、構造も複雑ではない。一方、バイオ医薬品は大きく複雑な分子（例えば、モノクローナル抗体は、一般的に数万個の原子が含まれている）で、その構造を十分に特徴付けることは難しい。

バイオ医薬品の製造 –タンパク合成

バイオ医薬品は、通常は生きた細胞（例えば、細菌又は哺乳動物細胞など）を用いて組換えタンパク質を生産することによって製造される。タンパク質生産の最初のステップは、基本的な構成要素であるアミノ酸をつなぎ合わせることである。20種類のアミノ酸が存在し、DNAの特異的配列によってコードされている。DNAを構成する化学的構成単位は、ヌクレオチドと呼ばれ、A、C、G、Tに代表される。このコードは1961年に解読され、タンパク質をコードする遺伝子配列は、コドンとして知られている3つの文字の組み合わせで構成されていることが発見された。



免疫応答とは何か？

免疫システムは、疾患発症の原因ともなる外来からの異物に対して自己を防御する生体メカニズムの総称である。このシステムは、白血球やサイトカイン（白血球から産生される可溶性物質）など様々な種類の細胞等から構成され、外来性の異物（例えば、ウイルスや細菌など）を識別・攻撃することによって、生体を防御するといったように、それぞれが特定の役割を担っている。

免疫応答は、生体がこれら異物を実際に認識して自己を防御する手法である。すべてのバイオ医薬品における重要な懸念材料は予想外の免疫反応のリスクである。すなわち、患者がバイオ医薬品に対してアレルギー反応やアナフィラキシーショックなどの免疫反応を示すことで、その有効性が制限されたり、安全性に影響を与えたりする。

バイオ医薬品の複雑さ

バイオ医薬品の製造プロセスは複雑である。化学的に合成される低分子医薬品は完全に均一に近いレベルで製造することができるが、生きた細胞により製造されるバイオ医薬品は、微細なレベルでは不均一である。すなわち、最終製品は、タンパク分子の混合物として考えられている。この不均一性の特性は、製造プロセスに依存するところが多い。製造プロセスにおける小さな変更は、最終製品組成の違い、ひいては臨床的効果の違いにつながる可能性がある。“プロセスは製品を規定する”というフレーズは、最終製品の同一性を規定するプロセスの重要性を示すために、しばしばバイオ医薬品に用いられる。

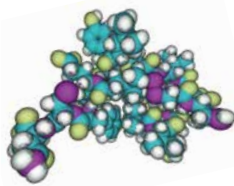
その構造の複雑さ、及び不純物プロファイルのために、バイオ医薬品は、生体内で抗体の形成や免疫応答を誘導する可能性がある。免疫原性、すなわち不要なあるいは予期しない免疫応答や反応を引き起こす物質としての特性は、バイオ医薬品の使用にあつての懸念事項であり、医薬品の開発において、可能な限り対処しなければならない。

バイオ医薬品はどのように作用するのか？

バイオ医薬品は、患者の体内で、タンパク質—タンパク質、細胞—細胞、またはタンパク質—細胞間の複雑な相互作用を、特異的に妨げたり、促進したり、または置き換わって作用するように設計された大きな分子である。糖尿病の場合、組換えDNA技術によって生産されたヒトインスリン - 世界で初めてバイオテクノロジーで製造された医薬品 - は、患者に不足しているタンパク質（インスリン）を補充する。

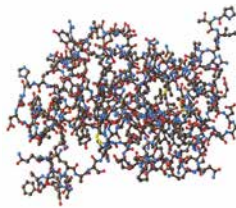
バイオ医薬品は疾病の生物学の非常に深い理解に基づいて開発されており、疾病の特異的要因、または疾患による衰弱症状を標的とすることができる。

インスリン



ヒトインスリンは、51個のアミノ酸からなる2本のペプチド鎖で構成される比較的小さいタンパク質で、炭水化物の代謝に不可欠である。長年にわたり、インスリン依存性糖尿病患者は、動物の膵臓から抽出されたインスリンしか使用することができなかった。動物由来のインスリンは効果があるものの、免疫反応の発生率が高いことから治療の有効性が減少してしまうことが問題であった。1980年には、大腸菌の培養で生産された最初の遺伝子組換え型ヒトインスリンが登場した。動物由来の製品に比して、品質が優れ、市場ニーズを満たす十分な量の供給が可能となった。天然型インスリンのアミノ酸配列の置換により、即効性あるいは持続型の第二世代インスリン、いわゆるインスリン誘導体が登場した。

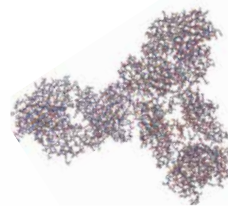
ヒト成長ホルモン



ヒト成長ホルモンは191個のアミノ酸を含有する糖鎖構造を有しないタンパク質(単に特定のアミノ酸配列で構成される)であり、下垂体前葉で産生される。成長ホルモンは、重要な代謝機能を調節し、生体のほぼ全ての器官に影響をもち、生体の発育に必須である。分泌が不十分な場合、小人症や小児の低身長などにつながる。長年にわたり、成長ホルモンが必要な患者には、死体から抽出精製された成長ホルモン製品しか選択肢がなかった。しかし、需要を満たすほど生産が十分ではなく、高価格であった。1982年、クロイツフェルト・ヤコブ病(牛では“狂牛病”と呼ばれる)として知られる変性脳疾患の感染源であるプリオンの発見により、死体由来の材料がこの病気の感染に関連するのではないかと疑念が明らかとなった。1985

年4月、米国食品医薬品局(FDA)は、成長ホルモンによる治療を受けている患者においてクロイツフェルト・ヤコブ病3例を報告し、それ以外の症例は、後に報告された。同年9月に、製薬企業が、大腸菌の培養で生産した最初の遺伝子組換え型ヒト成長ホルモンを上市した。これは、より安全な医薬品の生産によってアンメット・メディカル・ニーズ(満たされていない医療上のニーズ)に対処し、分子レベルでのバイオテクノロジーが果たした多くの偉大な成果の一つである。

モノクローナル抗体



抗体は、免疫系のB細胞(白血球やリンパ球)によって産生される糖タンパク質(糖鎖が結合したタンパク質)である。抗体は、抗原と呼ばれる生体に対して外来性であ

る分子を特異的に検出、認識、結合、不活化する顕著な能力を有する。抗体と抗原の結合は非常に特異的であり、モノクローナル抗体と呼ばれるB細胞由来の単一クローンは、単一抗原成分に対して特異的結合することが可能である。現在では、種々の分子標的に対してモノクローナル抗体を開発することが可能である。モノクローナル抗体を用いることで、様々な種類のがん、心血管疾患、自己免疫疾患、移植片拒絶反応のための革新的な治療法、および診断テストのための高性能の試薬として開発することが可能となった。最初に商業生産されたモノクローナル抗体は、移植拒絶反応の予防適応で、1986年に上市された。初期のモノクローナル抗体は、マウス細胞から生産されたマウス抗体であった。その後、マウスとヒトの混合分子であるキメラ抗体、マウス断片を最小化したヒト化抗体、最終的に完全ヒト抗体が作製され、患者における免疫原性の問題が軽減された。現在、数十のモノクローナル抗体が、様々な疾患の予防、診断、治療のために使われている。

世界保健機関 (WHO) のガイドラインは類似バイオ医薬品を、「すでに認可を取得した対照となるバイオ医薬品に対して、品質、安全性、有効性の面で、類似しているバイオ医薬品」と定義している。



類似バイオ医薬品すなわちバイオシミラー

先行するバイオ医薬品の独占権と特許保護が失効すると、類似バイオ医薬品 (Similar biotherapeutic products, SBPs) すなわちバイオシミラー (既存のバイオ医薬品の後続品) の登録および販売が可能になる³。その名前が示すように、バイオシミラーは、先行するバイオ医薬品と似ているが同一ではない。実際に、バイオシミラーは、低分子ジェネリックとは異なり、先行する低分子医薬と同一であることを示すことができる単純な活性成分を有するものではない⁴。

バイオ医薬品の複雑な性質のため、バイオシミラーの認可には、その独特の性質に対処するための特別の規制審査プロセス、特殊な開発や評価基準が必要となる。いくつかの地域や国の規制当局は、すでにこれらの製品に適した法律やガイドラインを適用し始めている。

例えば、2005年に欧州医薬品庁 (EMA) はバイオシミラーの認可へ向けた最初の規制の枠組みを単独で導入した⁵。数年後、2009年には、世界保健機関 (WHO) がバイオシミラー医薬品の開発・評価のための青写真となるガイドラインを発出した⁶。

それによると、これらの規制やガイドラインは、バイオシミラー医薬品のユニークな特性を理解するための有用な根拠と、化学的に合成された低分子ジェネリック医薬品とどのように異なるかを明示している

- WHOのガイドラインは類似バイオ医薬品 (SBPs) を、「既に認可を取得した対照とするバイオ製品と比較して、品質、安全性、有効性の面で**類似している**バイオ医薬品」と定義している。
- EMAは、「バイオシミラーは、既に認可された先発バイオ医薬品 (対照医薬品) の活性成分と同種の成分を含む生物学的医薬品である。バイオシミラーは、包括的な同等試験に基づいた品質特性、生物学的活性、安全性、有効性の観点から、対照となるバイオ医薬品との**類似性**を示すこと。」と述べている⁷。
- 米国の食品医薬品庁 (FDA) はバイオシミラーについて以下のように説明している。「米国で認可を受けた対照バイオ医薬品に**高い類似性を示す**生物学的な製品で、構成成分に微細な相違があっても臨床的に不活性な成分、あるいは、安全性、純度、効力において、対照バイオ医薬品との間に臨床的に意味のある違いはないこと」⁸。
- 日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) はバイオ後続品について以下のように説明している。「バイオ後続品は、他の企業により既に (日本で) 承認されたバイオテクノロジー応用医薬品に対して、品質、安全性、有効性に関して**同等/同質である**ように開発されたバイオ医薬品」⁹。

WHOの「類似バイオ医薬品の評価に関するガイドライン」では、先発品について、「十分な登録書類に基づいて国の規制当局によって認可された医薬品、すなわち、承認された適応症は、十分な品質、有効性、安全性のデータに基づいて認められている。」と定義している。

バイオシミラーの類似性 (バイオシミラリティー) を評価する

化学的に合成された低分子後発医薬品とは異なり、バイオシミラーは対照バイオ医薬品(Reference Biotherapeutic Product, RBP)の正確なコピーではない¹⁰。複雑な性質のため、低分子後発医薬品とは異なる規制審査プロセスが必要である。この必要性は、WHOやいくつかの地域や国の規制当局によって認識されており、患者の安全を守り、確保・保護しようと行動している。

低分子とは異なる規制審査の肝要な部分は、バイオシミラーは、実際に患者の安全を損なうことなく、期待される結果を達成できることを確認するために必要とされる高い類似性を明らかにすることである。高い類似性は、WHOが規定している特異的な同等性/同質性試験により決定される。すなわちこの試験とは、“品質、安全性、有効性の類似性を確立することを目的として、バイオ医薬品として承認された先発品とバイオシミラーの直接比較”による試験である¹¹。

このバイオシミラーの類似性試験の目的は、開発中のバイオシミラーとRBPは、最終製品のレベルで類似していることを実証することである。すなわち、患者にとって2つの薬剤の間に同等の臨床的プロファイルが期待できることを意味する。臨床的プロファイルに影響がないことが実証されている場合、2つの製品間の僅かな差異は、科学的に正当化されるであろう。

このため、WHOガイドラインは「検討されている影響力のあるパラメーターで関連のある違いが存在しないこと」として類似性を定義している¹²。米国FDAは「品質、安全性、有効性の点で臨床的に意味のある違いが存在しないこと」として、この概念を定義している。

バイオシミラーとRBP間の分子構造や製造プロセスに関連した相違は、バイオシミラーの有効性と安全性に関する臨床的な影響につながる可能性がある。これは特に、より複雑なバイオ医薬品の場合に起こり、例えば、モノクローナル抗体では、医薬品としてすでに開発に成功している場合でも、関連する作用メカニズムが未だ十分に解明されていないために、臨床上で違いが起こるかもしれない。同様に、同じバイオ医薬品であっても、患者の年齢、性別、併発疾患、治療歴や併用薬剤に違いのある患者集団に対する反応も異なるかも知れない。従って、有効性、安全性および免疫原性の類似性に関する適切な評価は、これらパラメーターの違いに最も敏感な患者集団で実施されるべきである¹³。有効性の違いに最も敏感な患者集団は、例えば、免疫原性や安全性の潜在的差異を検出するための最適な患者集団と同じではないかもしれない。

低分子の後発医薬品は、対照となる化学的に合成された低分子医薬品の有効成分 (API) と全く一致する成分が含まれる。これら同一のコピー製品は先発品と生物学的同等性が証明されれば、その承認は、先発品の安全性と有効性に基づいて行われる。





バイオシミラーの類似性の概念を理解する

国際的なガイドラインや基準と調和した科学的根拠に基づくバイオシミラーの規制審査を実行するためには、バイオシミラーの類似性の概念を理解することが重要である。WHOはバイオシミラーの類似性を以下のように示している。「バイオシミラーの承認において、非臨床および臨床データを減らすための要件は、適切なRBPとの同等性/同質性試験によって証明された類似性に依存する」。バイオシミラーが承認されるためには、RBPとの品質特性の比較試験から始めて、段階的な同等性/同質性試験を行うことが基本である。これらの試験の主な目的は、同等/同質な臨床プロファイルを実証す

ることである。この重要な要素は、非臨床及び臨床データの削減のために必要な前提条件となる。バイオシミラーが「高い類似性」を有するためには、品質（分子構造の類似性の実証など）、安全性、有効性に関連する相違があってはならない。品質に関して「高い類似性」を試験で証明できれば、非臨床および臨床試験は簡略化することが可能である。しかし、WHOが示しているように、品質、安全性及び有効性の試験の結果に関連する違いがある場合は「製品はバイオシミラーとして認められない」、あるいは、承認を裏付けるためのさらなる臨床試験が必要となるであろう。

バイオシミラーを規制する

これまで述べてきたように、医薬品の科学的視点に立った規制基準は患者の安全性を確保するために必須である。バイオ医薬品の複雑な性質とその特性を解析する際に生じる課題を考えると、バイオシミラーは、低分子後発医薬品に適用されるものとは異なる審査を経て規制されるべきで、安全性と有効性を確保するために専門的な試験が必要である。

すべてのバイオ医薬品と同様に、バイオシミラーは、承認されたRBPに対して品質、安全性、有効性の点で高い類似性を実証するための適切な要件および健全な科学的原理を確保するための厳格な規制プロセスに基づいて評価されなければならない。

バイオシミラーの開発と評価のための堅牢な科学に基づいたプロセスは、バイオシミラー候補と適切な対照バイオ医薬品 (RBP) との、徹底的な比較分析特性評価が必要である。比較分析特性評価の目的は、バイオシミラー候補とRBPが、分子レベルで非常に類似していることを実証することである。比較分析特性評価がバイオシミラーの類似性評価の基盤となるが、最先端の分析技術でも、バイオシミラー候補とRBPの間のすべての相違点を特定できない場合がある。バイオシミラー候補の堅牢かつ包括的な分析特性評価でも、臨床的意義の差異とバイオシミラーの類似性に関する不確実性が残り、非臨床および臨床試験を含む追加の比較試験を行う必要がある。堅牢な分析プログラムによって、分子レベルでバイオシミラー候補とRBPの間に高い類似性が示された時点で、非臨床および臨床試験の手順を計画し、開発を進めるべきである。(ステップバイステップ (段階的) アプローチ)

さらに、バイオ医薬品の複雑さと、製造者が異なれば製品は似ているものの同一ではない可能性を考えると、堅牢な医薬品安全性監視 (ファーマコビジランス) 体制は、バイオシミラーを含むすべてのバイオ医薬品についての科学的根拠に基づく規制審査の中で重要な位置づけとなる。

バイオシミラーの承認のための科学に基づく規制審査が施行される以前に、いくつかのバイオ医薬品が一部の国で上市されている。適切なRBPとの比較試験と承認申請への基本原理の妥当性が不明瞭であるため、これらの製品はRBPと同等/同質ではないバイオ医薬品と呼んで区別することがよいと考えられる。世界中の規制当局は、バイオシミラーのための明確な、科学的根拠に基づく規制審査の実施を模索しており、国際的に認知されたバイオシミラーの基準に照らして評価されていない同等/同質でないバイオ医薬品の適切な規制が必要であり、その対応を同時に進めている。

WHOは医薬品安全性監視 (ファーマコビジランス) 体制を、副作用またはその他の薬物関連事象の検出、評価、理解、予防に関わる科学と活動として定義している。



バイオシミラーのための科学的根拠に基づく明確な規制審査プロセスに関する考慮事項:

- 1 化学的に合成された低分子後発医薬品とは区別される規制の枠組みを確立する。
- 2 バイオシミラーの開発者は、十分な申請書類に基づいて承認された適切なRBPを選択し、比較試験で使用する必要がある。
- 3 開発されるバイオシミラーとRBPについて、同じ作用機序(わかる範囲で)、剤形、力価、および投与経路で試験を実施することが必要である。
- 4 バイオシミラーの開発者は、徹底した比較分析試験を通じてバイオシミラーとRBPの物理化学的および生物学的特性の包括的な解釈を示す必要がある。
- 5 バイオシミラーの開発者は、適切に計画された非臨床及び臨床試験を通じて安全性と有効性の観点から、バイオシミラー候補とRBPに高い類似性を確認することが必要である。
- 6 バイオシミラー候補の免疫原性については、RBPとの比較において、上市前での適切な評価(例えば、免疫原性イベントの種類や発生率の違いの検出を可能にするために適切な患者数を用いた試験)を行うとともに、上市後においても適切な評価をすることが必要である。
- 7 上市にあたっては、バイオシミラーの明確な処方、調剤、使用、および医薬品安全性監視(ファーマコビジランス)を確実に実施するための体制を準備しなければならない(例えば、明確な医薬品表示、独自の識別名、患者と医師の教育、適切な医薬品安全性監視計画)。



対照バイオ医薬 (RBP)

WHOは対照バイオ医薬品 (RBP) を「品質、安全性と有効性の面での類似性を示すため類似バイオ医薬品 (SBP) と直接比較する対照品」と定義している。十分な登録書類に基づいて (新薬として) 認可された先発品のみがRBPとして使用できる。RBPはまた、用量設定及び投与経路決定のための基準となる。RBPの選択のための論理的根拠は、国の登録機関へ提出の際、バイオシミラーの製造業者によって提供される必要がある。

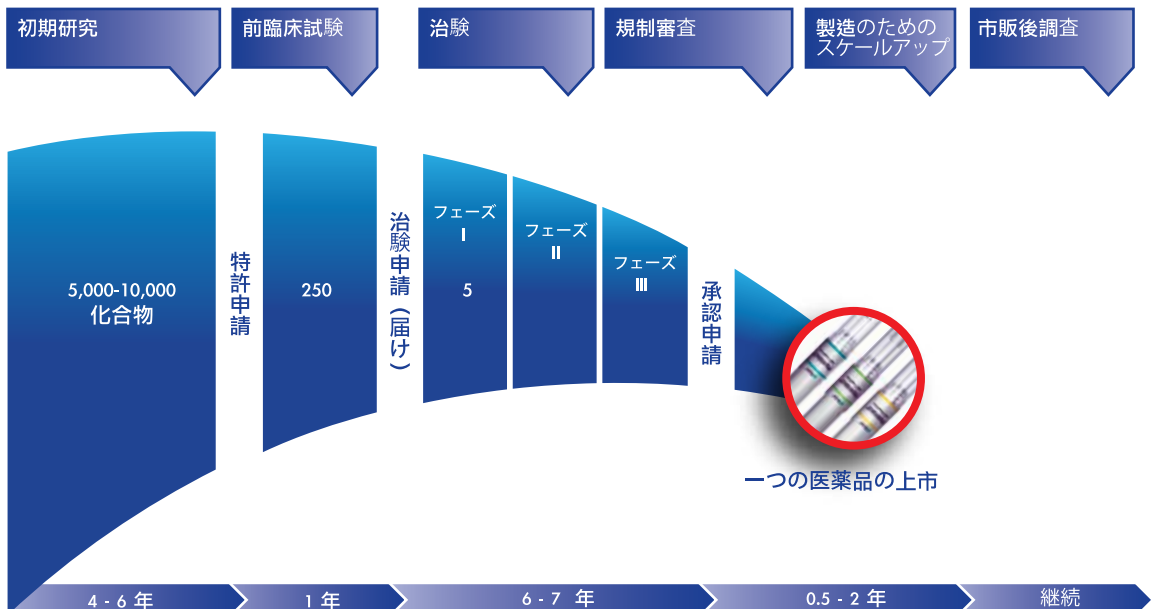


バイオシミラーの開発と製造

類似バイオ医薬品の製造業者は、適切なコントロールの下で、独自のプロセスおよびその製造方法を確立する必要がある。RBPと開発されるバイオシミラー候補間の類似性の実証は、承認された製品の製造プロセスの変更前/変更後の比較試験よりも、より広範かつ包括的なデータが必要になる。確立され承認された製造工程を変更する製造業者は、製品と既存の製造プロセスの両方に関して、製品の臨床開発の経験に関連して確立されたプロセス管理、パラメーターの許容範囲、広範な分析データ・ベースを含む幅広い知識と情報を持つことになる。これは、例えば、製造方法変更の前後で製品の安全性と有効性に関して高い類似性を示していることを実証するなどの分析比較の確立を容易にしている。

バイオシミラー候補の製造業者は、先発品メーカーの開発と製造のデータにアクセスできないため、RBPを製造するために使用される製造プロセスとは異なるプロセス（異なる細胞株、原材料、装置、プロセス、

プロセス制御、および受け入れ基準を意味する) を利用することになる。一見無視できる製造プロセスの変化でもバイオ医薬品に影響することを考えると、バイオシミラーとRBP間での小さな構造の違いが予想される。定量的及び/または質的な違いが検出される場合、そのような違いはバイオシミラーの臨床成績について関連性を持たないことが実証されるべきであり、それらは臨床的に意味がない場合にのみ受け入れられる。安全性と有効性に関するこれらの違いの潜在的な影響については、分析的評価単独では予測できないので、段階的な開発アプローチが常に必要とされる。すなわち、品質分析の比較評価の結果により必要とされる非臨床および臨床の比較試験、およびその後実施する強力な市販後安全性調査（ファーマコビジランス）である。強力な市販後安全性調査体制は、販売された際に、バイオシミラーの明確な処方、調剤、使用、販売されたバイオシミラーの追跡を確保するものでなければならない¹⁴。



ここまで我々が理解してきたように、バイオシミラーがRBPと比べて品質、安全性、および有効性の面で高い類似性を有している場合に、バイオシミラーの類似性が実証される。それでは、バイオシミラーの開発中にどのような評価が行われるか考えてみよう。

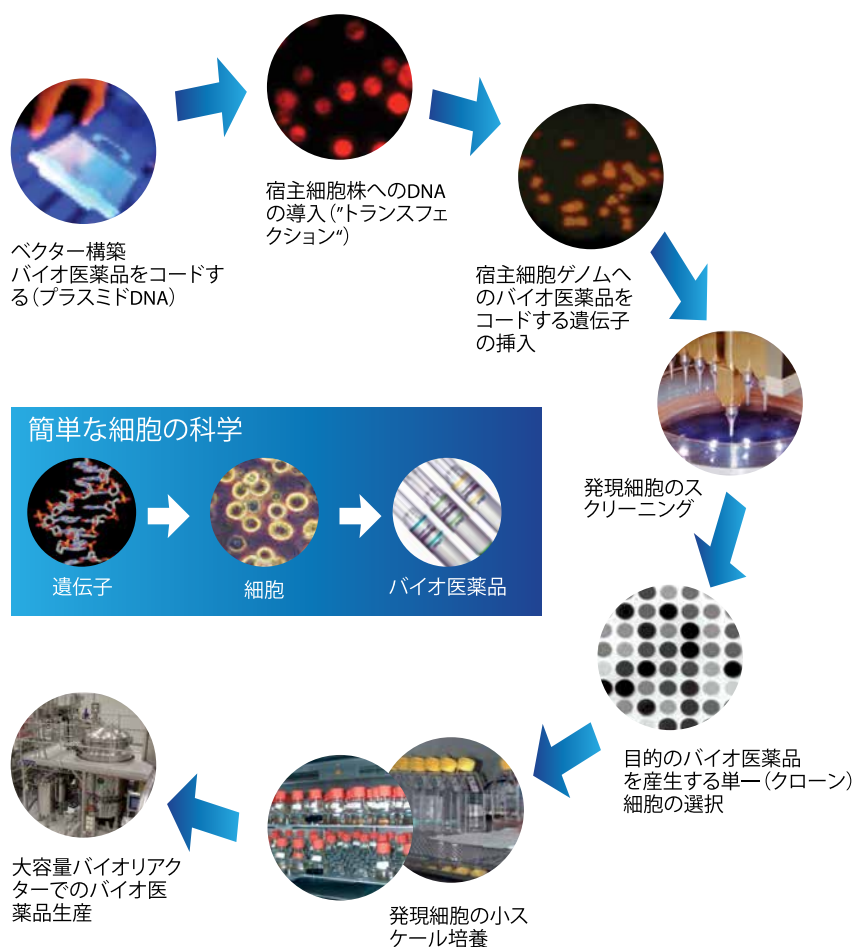
1 品質に関する考察

原薬¹⁵及び製剤¹⁶の両方に関連する十分な品質の関係書類は、RBPとバイオシミラー候補の広範な構造的及び機能的特性の比較とともに、先発薬に対して国の規制当局が要求する基準に準拠して提出されなければならない。バイオシミラーは、一般に、RBPと同じアミノ酸配列をコードする遺伝子構成物に基づいているが、異なる独立したマスターセルバンクを用い、そして独立したプロセスおよび制御システムを用いて製造される。これら一連の製造プロセスは、製品の類似性に対して要求される基準を満たすように選択・設計されるべきである。分析的に(“Chemistry, Manufacturing and Control (CMC)”と呼ばれる)同等性/同質性を評価するために、製造業者はRBPと直接比較試験をして、バイオシミラー候補の総合的な物理化学的および生物学的特性評価を実施しなければならない。バイオシミラーの開発は、RBPの多くの代表的なロットについて徹底した特性解析を行い、次いで、主に臨床成績に影響を与える可能性がある製品特性(“critical quality attributes”)の観点で、RBPに対して高い類似性を示すような製造プロセスを開発することになる。

2 有効性に関する考察

製品によってもたらされる患者の利益については、先発メーカーが用量反応試験によりすでに確立しているため、バイオシミラーの製造業者は実施する必要はない。しかしながら、安全性と有効性に関してバイオシミラーとRBPの高い類似性を確認するために、目的に沿った臨床試験プログラムを設計しなければならない。併用薬、疾患、用量の選択、患者の層別、免疫状態などの特定の要因が、臨床的に重要な相違を検出する能力に影響を与える可能性がある場合は、臨床プログラムはこれを検出できる、あるいはこれに対する潜在的な違いを検出できる感度を持って行

どのようにバイオテクノロジーのプロセスが機能するのか?



われるべきである。試験デザインとは無関係に、臨床試験から得られた結果により、バイオシミラーとRBPが臨床的に類似していると考えられるかどうかを判定できることもある。臨床的に差が検出された場合、バイオシミラー候補はRBPと類似であると判断されるべきではなく、独立した医薬品として開発されるべきであるかも知れない。しかしながら、場合によっては、有効性を確立するための最も敏感な指標は、必ずしも免疫原性の差を確立するための最も敏感な指標ではないかもしれないことも留意すべきである。免疫原性についての考察は次項でさらに述べる。

3 安全性に関する考察

非臨床評価は、インビトロ（生体外での実験）、あるいは必要に応じてインビボ（動物モデル実験）モデルでバイオシミラーとRBPを比較することであり、ヒトにおける臨床試験を行う前に必要である。これらのデータが容認できる場合には、販売承認に先立ち、関連する患者集団においてバイオシミラーにとって必要とされる安全性データを収集するための臨床試験を始めることができる。いくつかのまれな有害事象は臨床試験中には検出されないかも知れないため、バイオシミラーの臨床的安全性の緊密なモニタリングと適切な市販後調査は、患者の安全性を確保するために必要である。

患者に広く利用可能になる前に、バイオシミラーが免疫反応を引き起こす可能性を開発段階で評価しなければならない。実際には、承認前の臨床開発期間中、バイオ医薬品の免疫原性は、最も敏感な患者集団に対して試験・検討すべきである。理想的には免疫機能を損なっていない患者に、繰り返し投与する治療計画の場合はその治療期間を超えて調査することが求められる。

バイオシミラーとRBPの有効性と安全性が、ある患者集団において類似しているように見える場合でも、免疫原性は、別の患者集団では異なる可能性があり、薬物動態、安全性と有効性に大きな影響を与える可能性もある。このことは、どのバイオ医薬品でも免疫原性に特定した評価がおこなわれていない場合は同様である。特に、市販前の段階で検出されることのないような稀な抗体関連の重篤な有害事象の発生については、承認以前では免疫原性データは限られたものであるため、免疫原性プロファイルのさらなる検討が市販後に必要である。

RBPとバイオシミラーの類似した薬物動態と有効性が、潜在的な違いに最も敏感な患者集団で実証されている場合は、これらのデータはRBPの他の適応症（その違いを検出できるほどの感度がなく、バイオシミラーを用いた臨床試験が行われていない適応症）へ特定の状況下で外挿可能である。例えば、臨床的に関連する作用メカニズムが同一であると知られている適応症間の場合であり、また、新しい適応症でも製品の潜在的な違いが検出されるほど感度が高いとは考えられないような場合である。

複数の適応症に関する考察 – ひとつの適応症から他の適応症へ臨床データの外挿

バイオシミラーが、すでに先発品が承認を受けた一つの適応症の承認要件を満たしている場合、それにより自動的に異なる疾患へ臨床データを外挿することが適切であるとは考えられない。先発品における他の適応症への臨床データの外挿には、健全な科学的根拠が必要である^{17,18,19}。この根拠には以下について適切な検討を必要とする。

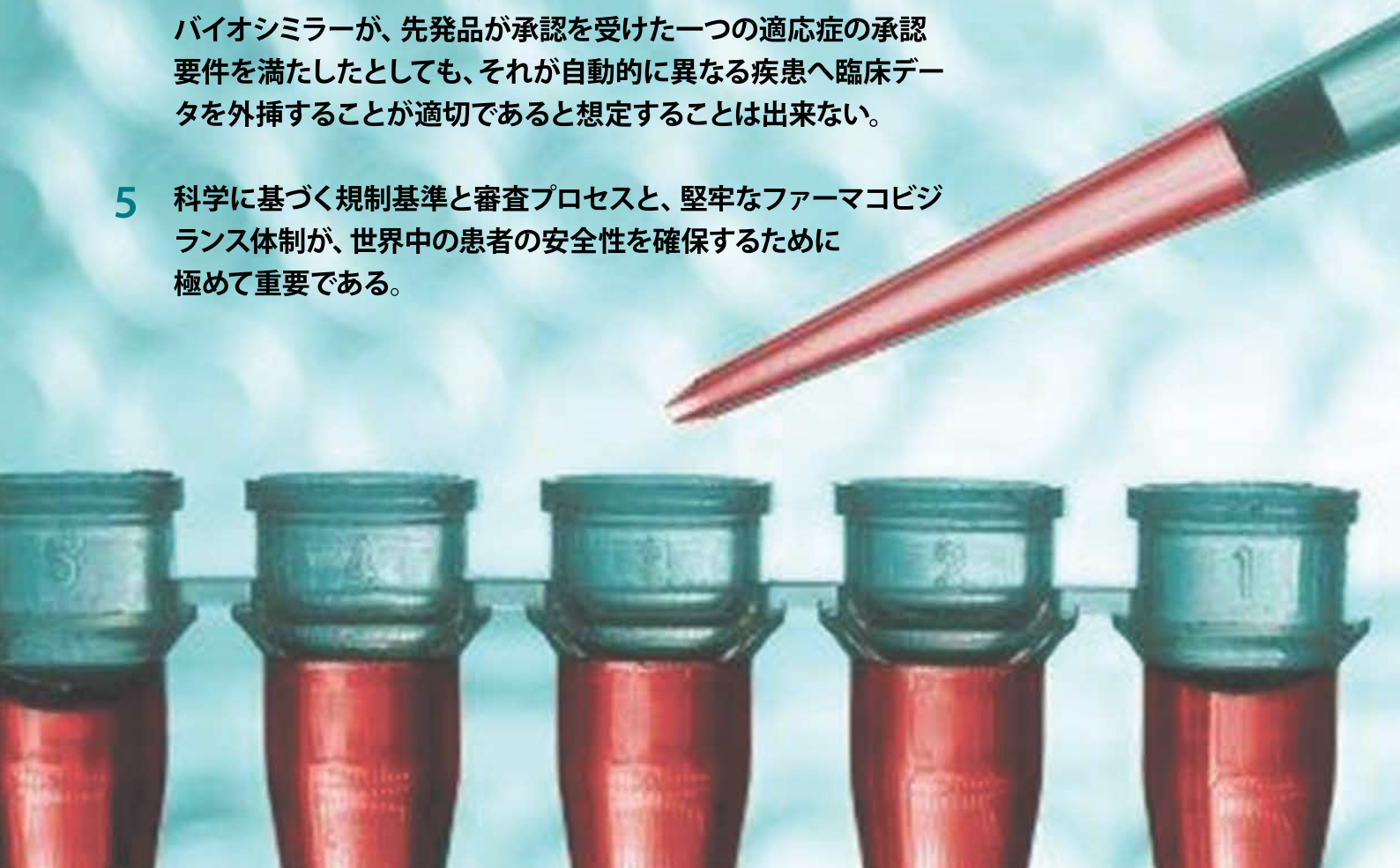
- 作用機序は同一で、十分に理解されているという事実
- 比較臨床試験は、安全性、有効性および免疫原性の潜在的差異に最も敏感な条件で行われているという事実

- 試験された適応症と未試験の適応症の間でリスク・ベネフィット・バランスの違い
- 同一適応疾患の患者集団内での違いや適応疾患間での患者集団での違い

バイオシミラーの適応症の外挿を取り巻く複雑な問題は、バイオシミラーの類似性の試験とバイオシミラーの承認審査が、技術的、分析的な試験にまで簡略化できないことを意味している。上記の原則に関する深い理解と検討、そして、それらの結果を特定の製品へどのように適用するかが外挿性を担保するためには必要である。外挿の正当性を評価する際に患者の安全性に対する潜在的なリスクを考慮しなくてはならない。

まとめーバイオシミラーに関するキーファクター

- 1 バイオシミラーは、先発の対照バイオ医薬品 (RBP) と類似であるが、同一ではない。
- 2 バイオシミラーは、化学合成された低分子後発医薬品とは異なる。低分子後発医薬品は、単純な化学構造を持ち、活性成分は、対照となる先発品と同一である。
- 3 バイオシミラーは、分子量が大きく複雑な分子であるがゆえ、低分子後発医薬品に適用されるものとは異なる規制審査プロセスを必要とする。
- 4 バイオシミラーの類似性という言葉は、規制面での評価の一つとして生まれた。バイオシミラーとして承認を受けるためには、品質、安全性、有効性の観点からそのRBPに高い類似性を有していることが証明されなければならない。この高い類似性は、開発されるバイオシミラーとRBPの間での直接比較試験を通じて、すべての3つのレベル (品質分析、非臨床、臨床の各試験) において特定のバイオシミラーの類似性の検証により決定される。バイオシミラーが、先発品が承認を受けた一つの適応症の承認要件を満たしたとしても、それが自動的に異なる疾患へ臨床データを外挿することが適切であると想定することは出来ない。
- 5 科学に基づく規制基準と審査プロセスと、堅牢なファーマコビジランス体制が、世界中の患者の安全性を確保するために極めて重要である。



参考

- 1 バイオ医薬品は、biologics、biological medicine、biopharmaceuticalsなどとも呼ばれる。
- 2 IFPMA (2012) バイオ医薬品: 医療の新しい時代を切り開く、ジュネーブ: 国際製薬団体連合: http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/IFPMA_BiotherapeuticsWeb4.pdf
- 3 新規に開発されたバイオ医薬品は、適切な知的財産より一定期間、独占権の対象となる。これは、通常、特定の製品に集約あるいは関連した発明を保護する特許と、製造販売承認のために提出した、臨床試験およびその他のデータを保護する規制上のデータ保護の組みあわせからなる。
- 4 EMA (2005) 類似バイオ医薬品に関するガイドライン: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
- 5 上に同じ
- 6 WHO (2009) 類似バイオ医薬品 (SBPs) の評価に関するガイドライン: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 7 EMA類似バイオ医薬品に関する新ガイドライン案 (2013年3月)
- 8 米国FDA (2009) バイオリジックス価格競合とイノベーション法: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf>
- 9 日本PMDA (2009) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針: <http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0304007.pdf>
- 10 WHOの類似バイオ医薬品 (SBPs) の評価に関するガイドラインは対照バイオ医薬品について以下のとおり定義している。「対照バイオ医薬品は、品質、安全性と有効性の面での類似性を示すため類似バイオ医薬品 (SBP) と直接比較ため対照品として使用される。十分な登録書類に基づいて (新薬として) 認可された先発品のみがRBPとして使用できる。国際標準品、局法品、各国基準品、比較基準品などの測定基準品を用いることはできない」と定義している。
- 11 WHO (2009) 類似バイオ医薬品 (SBPs) の評価に関するガイドライン: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 12 上に同じ
- 13 EU (2013) バイオテクノロジー由来のタンパク質を有効成分として含有する類似バイオ医薬品に関するガイドライン: 非臨床および臨床の課題 (案): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- 14 バイオ医薬品のファーマコビジランスに関する情報は、IFPMAポジションペーパー「バイオ医薬品のファーマコビジランスの原則」を参照されたい: http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Innovation/Biotherapeutics/Pharmacovigilance_Principles_vF.pdf
- 15 WHOの類似バイオ医薬品 (SBPs) の評価に関するガイドラインは、医薬品成分について以下のように定義している。「医薬品有効成分と関連する分子群、例えば、医薬品を製造するために添加剤とともにさらに製剤化される物質からなる。これは、目的物質、目的物質関連成分、および目的物由来/プロセス由来不純物から構成されていることもある。さらに、緩衝液などの成分を含むこともある。」
- 16 WHOの類似バイオ医薬品 (SBPs) の評価に関するガイドラインは、医薬品について「薬剤成分と一般的に添加物を伴う薬剤製品」としている。
- 17 EU (2013) バイオテクノロジー由来のタンパク質を有効成分として含有する類似バイオ医薬品に関するガイドライン: 非臨床および臨床の課題 (案): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
- 18 WHO (2009) 類似バイオ医薬品 (SBPs) の評価に関するガイドライン: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- 19 米国FDAガイダンス(案)「バイオシミラー: バイオリジックス価格競合とイノベーション法(2009)を施行に関する質問と回答」

用語集

有効成分: 医薬品の薬理効果を示す成分。多くの医薬品にはいくつかの有効成分が含有されているが、これらの成分間の相互作用が医薬品の効能に影響を与える可能性がある。

バイオシミラーあるいは類似バイオ医薬品 (SBP) : 先行のバイオ医薬品に類似している医薬品のことを指す。品質、安全性及び有効性に関する直接的な比較評価を通して先行品に対する類似性を示す。

バイオテクノロジー: 生物系の使用を含む工程の集まり。いくつかの産業では、本工程に遺伝子組換え生物を使用する。

バイオ医薬品: 有効成分がタンパク質由来（成長ホルモン、インスリン、抗体など）である薬、あるいは細胞、ウイルス、バクテリアなどの生物から産生される物質に由来する薬。化学合成の低分子医薬品に比べて大きくて複雑であり、一般的に各バイオ医薬品の特性や性質は製造工程自体に依存している。

化学合成の低分子医薬品: 段階的な化学合成の工程を経て生産される薬。低分子であり、ごくわずかな機能的分子集団を含む比較的単純な有機化合物。

同等性/同質性試験: 品質、安全性と有効性の面での類似性を示すため、認可された先発品との直接比較試験。

製剤: 原薬を含む医薬品類。通常、添加物を含む。

原薬: 医薬品有効成分および関連分子で、賦形剤とともに製剤化される。原薬は、求められる製品、製品に関連する物質、製品あるいは製造関連の不純物で構成され、緩衝液のような他の成分も含まれることがある。

後発医薬品: 対照となる化学合成の先発低分子医薬品と同一の医薬品有効成分を含む医薬品。先発品と生物学的同等性が証明されれば、それらの承認は、先発品の安全性、有効性に基づいて行われる。

成長ホルモン: ヒト成長ホルモンはアミノ酸191個から構成される糖鎖構造を有しない蛋白質（特定のアミノ酸配列から単純に構成される）で、下垂体前葉で産生される。重要な代謝機能を制御し、ほとんど全ての臓器に影響し、身体の発達に必須である。不十分な分泌は小児においては小人症や他の低身長外見を招く。

免疫応答: 異物に対して生体が認識して自ら防御する仕組み。

免疫原性: 望まれないあるいは予期せぬ免疫反応を惹起する物質の性質。

インスリン: アミノ酸51個から構成される2本のペプチド鎖が結合した構造で、比較的小さい分子量の蛋白質。炭水化物の代謝に重要なホルモン。

モノクローナル抗体: 1972年に発見されたこれらの治療抗体は、ある分子に特異的に結合することにより、病気を引き起こすのを防ぐことができる。また、体内の免疫系を誘導し、伝染病、乳癌、及び関節リウマチのような病気を引き起こす原因物質を攻撃目標にするのを手助けする。

同等/同質でないバイオ医薬品: バイオシミラーの承認のための科学に基づく規制審査が施行される以前に、一部の国で上市されたいくつかのバイオ医薬品。

非臨床評価: バイオシミラーと対照バイオ医薬品の、インビトロ（生体外での実験）、あるいは必要に応じてインビボ（動物モデル実験）モデルでの比較試験。ヒトにおけるいかなる臨床試験に進む前に必要とされる。

先発品: 十分な登録書類に基づいて国の規制当局により認可された医薬品。即ち、その承認された適応は十分な品質、有効性、安全性のデータに基づいて保証されている。

医薬品安全性監視 (ファーマコビジランス) : 副作用または他の薬物関連問題の検出、評価、理解、予防に関する科学および活動。

対照バイオ医薬品(RBP): 品質、安全性と有効性の面での類似性を示すため類似バイオ医薬品との直接比較試験に用いられる比較品。十分な登録書類に基づいて新薬として認可された先発品のみがRBPとして使用できる。

類似性: 検討されている影響力のあるパラメーターで関連のある違いが存在しないこと。

国際製薬団体連合会 (IFPMA) について:

IFPMAは、研究を基礎とする世界中の製薬会社とその協会を代表しています。研究開発型製薬企業の130万人の従業員が、世界中の患者の生活を改善するため、医薬品やワクチンを研究・開発し提供しています。IFPMAは、ジュネーブを拠点として、国連と公式な関係を持ち、世界の健康コミュニティが健康に関する課題を解決できるように、業界の専門的技術・知識で貢献しています。

IFPMAは以下のような世界的活動を率先して行っています。:

IFPMA開発途上地域の健康推進パートナーシップ（発展途上国の人々の健康を改善するための、研究開発型製薬企業の長期パートナーシッププログラムを調査し、動向を見極める活動）；IFPMAコード・オブ・プラクティス（薬の販売促進における倫理基準）；IFPMA 臨床試験ポータル（患者や医療専門家に向けた進行中の臨床試験と試験結果の公開）

www.ifpma.org

日本製薬工業協会 (製薬協) について:

製薬協は、研究開発志向型の製薬企業70社（2013年8月現在）が加盟する任意団体です。

1968年に設立された製薬協は、「患者参加型医療の実現」をモットーとして、医療用医薬品を対象とした画期的な新薬の開発を通じて、世界の医療に貢献してきました。

製薬協では、製薬産業に共通する諸問題の解決や医薬品に対する理念を深めるための活動、国際的な連携など多面的な事業を展開しています。また、特に政策策定と提言活動の強化、国際化への対応、広報体制の強化を通じて、製薬産業の健全な発展に取り組んでいます。

併せて、製薬協（英文略名:JPMA）は、米国研究製薬工業協会（PhRMA）や欧州製薬団体連合会（EFPIA）とともに、「日・米・欧」という世界の医薬品市場における3極の製薬団体として活動を展開し、医薬品規制の国際的な調和をめざす日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の主要メンバーとして活動中です。

さらに製薬協は、国際製薬団体連合会（IFPMA）の加盟協会として、地球規模で蔓延する疾患対策や発展途上国などにおける伝染病対策、医薬品アクセス問題と知的財産権、さらには「ニセ薬」の問題など世界の医療・医薬に関わる諸問題に対応しています。

各加盟団体と相互に情報交換と連携を図りながら、世界の患者さんの治療に貢献するためにグローバルな活動を展開しています。

www.jpma.or.jp/

**International Federation
of Pharmaceutical
Manufacturers & Associations**

Chemin Louis-Dunant 15
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
Switzerland

Tel: +41 22 338 32 00
Fax: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org



IFPMA



JPMA

ISBN 978-2-940498-22-2



9 782940 498222 >