



日本におけるバイオシミラー 一規制

Attitude, Skills, and Knowledge
in Oncology Biosimilars

この文書は、日本におけるバイオ後続品（バイオシミラー）に関する国内規制ガイダンスをまとめたものです。バイオ後続品の規制と承認に関する主要なガイダンスを簡潔にまとめたもので、ダウンロードして多職種のチームと共有することができます。この文書は、カナダ、EU、日本、英国をカバーする学習プログラムの一部です。より詳細な情報および追加資料は、<https://ask-biosimilars.com/> をご覧ください。

1 はじめに

規制当局：医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）

- 日本では、バイオシミラーは「バイオ後続品」と呼ばれている。、自然発
- PMDA ガイドラインは、高度に精製され、十分に特性評価が可能な組換え発現系（微生物または培養細胞）由来のタンパク質およびポリペプチド（タンパク質および糖タンパク質など）、それらの誘導体および製品（抗体薬物複合体など）を対象とし、非組換え培養細胞または組織や体液から分離したタンパク質およびポリペプチドなど、その他の製品にも適用される。¹

バイオ後続品の定義：バイオ後続品とは、既に承認されたバイオテクノロジーに由来する製品（先行バイオ医薬品）と品質、安全性、有効性に関して同等であることを目的に開発された、バイオテクノロジーに基づく医薬品である。

- 従来のジェネリック医薬品（化学的に合成された製品の完全な複製等）の開発および承認は、比較的単純なバイオアベイラビリティ試験による生物学的同等性の証明に依存する。

- バイオ後続品は分子が複雑であり、このアプローチは、承認には不十分である。

同等性とは、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性における高度な類似性と定義され、品質特性のいかなる違いも臨床的有效性および安全性に影響を及ぼさないことが、非臨床試験と臨床試験の結果に基づき、科学的に判断することができる。

先行バイオ医薬品に関連する要件：バイオ後続品は、一般的に、日本国内で承認された先行バイオ医薬品の再審査期間満了後、これと比較される。

- 開発期間中、同じ先行バイオ医薬品を使用しなければならない
- 海外で承認された先行バイオ医薬品の使用は、分析試験データにより日本の同等品と同一であることが証明されれば、認められる
- 非臨床試験および臨床試験の両方を通じて、先行バイオ医薬品との同等性を実証する必要がある¹

2 製造

バイオ後続品の製造者は、一般的に、先行バイオ医薬品の正確な複製を可能にするすべての情報にアクセスすることはできない

- 新しい製造工程は、先行バイオ医薬品に存在しない変動をもたらす可能性がある
 - 分子の修飾（グリコシル化など）
 - 製品関連物質（アイソフォームなど）
 - 不純物
- こうした変動は、品質、有効性または安全性に大きな影響を与えてはならない

先行バイオ医薬品との差異は、分子の構造に影響を与える望ましくない結果（非定型グリコシル化など）につながる可能性がある

- 発現系の違い
- 安定化のために使用される賦形剤の違い
- 保存に使用される容器の違い

PMDA の推奨事項：無血清培地の使用など、有効性に悪影響を及ぼさない限り、先行バイオ医薬品の開発以降に更新された安全対策を採用すること。¹

宿主細胞やベクターシステムの使用、セルバンクシステム、細胞の培養・精製工程などについて、PMDA から具体的な製造ガイダンスが提供されている。

バイオ後続品を開発するためには、品質特性を徹底的に明らかにし、先行バイオ医薬品との高い類似性を実証する必要がある。

用法・用量および投与経路：

- 先行バイオ医薬品と同一でなければならない
- 剤形は同一である必要はない² (例えば、先行バイオ医薬品は凍結乾燥製剤であるが、バイオ後続品は液剤など)。

安定性試験：長期、実際の期間、実際の条件で少なくとも 6 ヶ月の安定性試験が必要。

- 理想的には、加速試験やストレス条件下での安定性試験の実施が望ましい。

製造方法の変更：開発途上で変更する場合、変更前後の製品の同等性評価が必要。³

3 同等性試験

先行バイオ医薬品とバイオ後続品の差異 (グリコシル化、製品関連物質、不純物プロファイル等) の影響を評価、非臨床試験と臨床試験をデザイン、実施する必要がある。

バイオ後続品の品質プロファイル：

評価内容：

- 高次構造のばらつきの影響
- 翻訳後修飾における不均一性の影響
- 生物活性
- 薬物動態
- 免疫化学的性質

非臨床薬物動態試験は、通常、比較試験の一部である。場合によっては、臨床効果と密接に関連する *in vitro* の生物活性試験 (細胞培養試験や受容体結合活性等) が、薬理試験として機能することがある。*in vitro* の生物活性が臨床効果とあまり相関しない場合 (例えば、いくつかの糖タンパク質)、*in vivo* 薬理試験による先行バイオ医薬品との治療効果や薬理作用の比較が必要である。

その他の非臨床安全性試験 (安全性薬理試験、生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性など) は要求していない。

3.1 薬物動態試験

PMDA の要件：類似性を示すために使用された臨床データが、日本人を全く含まない試験から得られたものである場合、ICH ガイドライン E5 (R1) に従い、これらのデータが日本人集団に外挿できるか証明する必要がある。³

デザイン：各試験データに基づく段階的アプローチ

- クロスオーバー試験 (差異を検出する感度がより高い) が望ましい
 - 半減期が長い製品、免疫反応が顕著な製品では不可能な場合がある
- 以下に依拠して、健康なボランティアまたは患者を対象とすることが可能
 - 先行バイオ医薬品
 - 標的とする疾患
- 長期投与の場合は、繰り返し投与試験を検討する必要がある
- 臨床的同等性を定義するマージンは、試験開始前に、すべてのエンドポイントについて規定すべきである。
- 可能であれば、薬力学的マーカーを使用して同等性を確認すべきである。

結果：主要な薬物動態パラメータ、通常はピーク及び曲線下面積 (C_{max} 及び AUC) の同等性の実証。

3.2 有効性・安全性試験

薬物動態試験及び薬力学試験で、目的とする臨床エンドポイントにおける同等性を保証するのに十分となる場合がある。

デザイン：

- 同等性を証明するために、適切にデザインされ、検出力がある
- 科学的に正当な代替のエンドポイントが存在する場合、プライマリーエンドポイントの使用は、必ずしも必要ではない
- 有効性を比較する研究は、安全性 (例えば、免疫原性を含むなど) を評価するように設計されている場合がある。

免疫原性：抗体産生やその他の免疫原性の兆候を評価するための試験を、実施する必要がある。抗体が検出された場合：

- 生物活性の中和抗体の解析
- 抗体の種類、親和性、特異性の解析

不純物に対する抗体産生や、特定の糖鎖抗原に対する免疫反応については、慎重に検討する必要がある。

3.3 ファーマコビジランス

リスク管理計画 (RMP)：バイオ後続品の承認申請には、提出が義務付けられている。

- 内容は、ケースバイケースで設定される

市販後調査：バイオ後続品の臨床安全性をモニターする。市販後調査で得られたデータを規制当局に報告する。

トレーサビリティ：調査中に発生した有害事象は、完全に追跡可能でなければならない。

3.4 ある治療適応症から別の治療適応症への外挿

ある適応症で後続バイオ医薬品の同等性が示された後、薬理学的に同等の効果が期待できる場合、先行バイオ医薬品の他の適応症に外挿できる可能性がある。

- 適応症の外挿は、先行バイオ医薬品の適応症に限定され、類似の適応症を持つ他の承認済みバイオ医薬品の適応症は含まれない。

各適応症で作用機序が異なる場合、または作用機序が不明確な場合は、各適応症について、有効性の同等性を示す必要がある。

4 互換性

日本では互換性に関する規制はなく、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の切り替えは、一般的に認められている。^{4,5} しかし、バイオ後続品は、治療期間中、同種類の同じ適応症向け先行バイオ医薬品または他のバイオ後続品と自動的に切り替えたり、交互に使用したりしてはならない。これは、多くの場合非実用的であり、ファーマコビジランス目的でのトレーサビリティを困難にするためである。^{1,4,5}

参考文献

1. Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics. Provisional Translation (as of April 19, 2013). Available at www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf [Accessed December 2021].
2. Derbyshire. Biosimilar development and regulation in Japan. *GaBI Journal* 2013;2(4):207-208.
3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. 2004. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf> [Accessed December 2021].
4. Yamaguchi & Arato. Quality, Safety and Efficacy of Follow-on Biologics in Japan. *Biologicals* 2011;39(5):328-332. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2011.06.015>.
5. Nagai. Current situation of oncology biosimilars in Japan. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e82.

