

第15回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム
バイオシミラーへの期待と課題
2018年12月14日

バイオシミラーの承認審査に関する現状と課題

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 本田 二葉

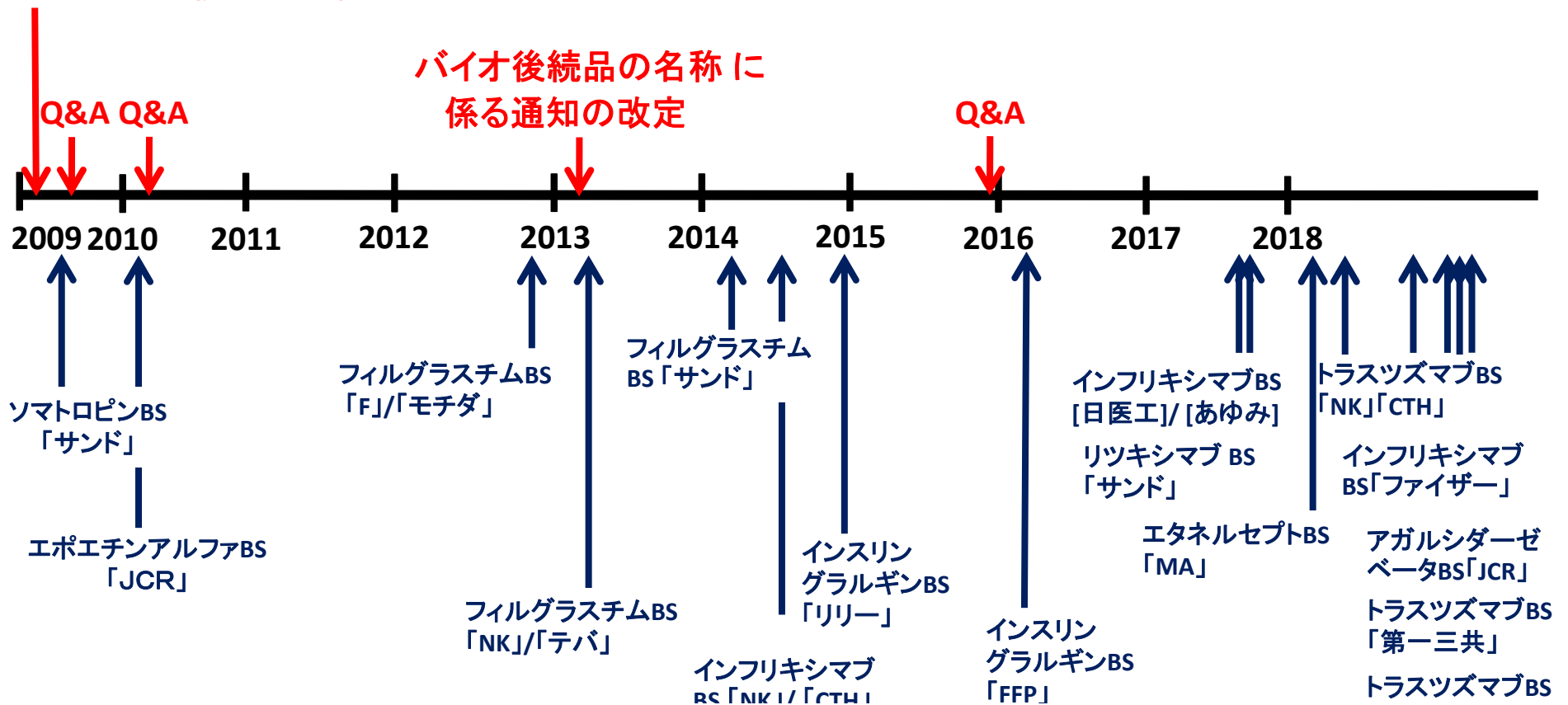
本日の内容

- 本邦におけるバイオ後続品の開発状況
- バイオ後続品に関する指針
- バイオ後続品の承認審査事例
- 製造販売後調査
- 今後に向けて

本邦におけるバイオ後続品の開発 状況

本邦におけるバイオ後続品の規制の状況

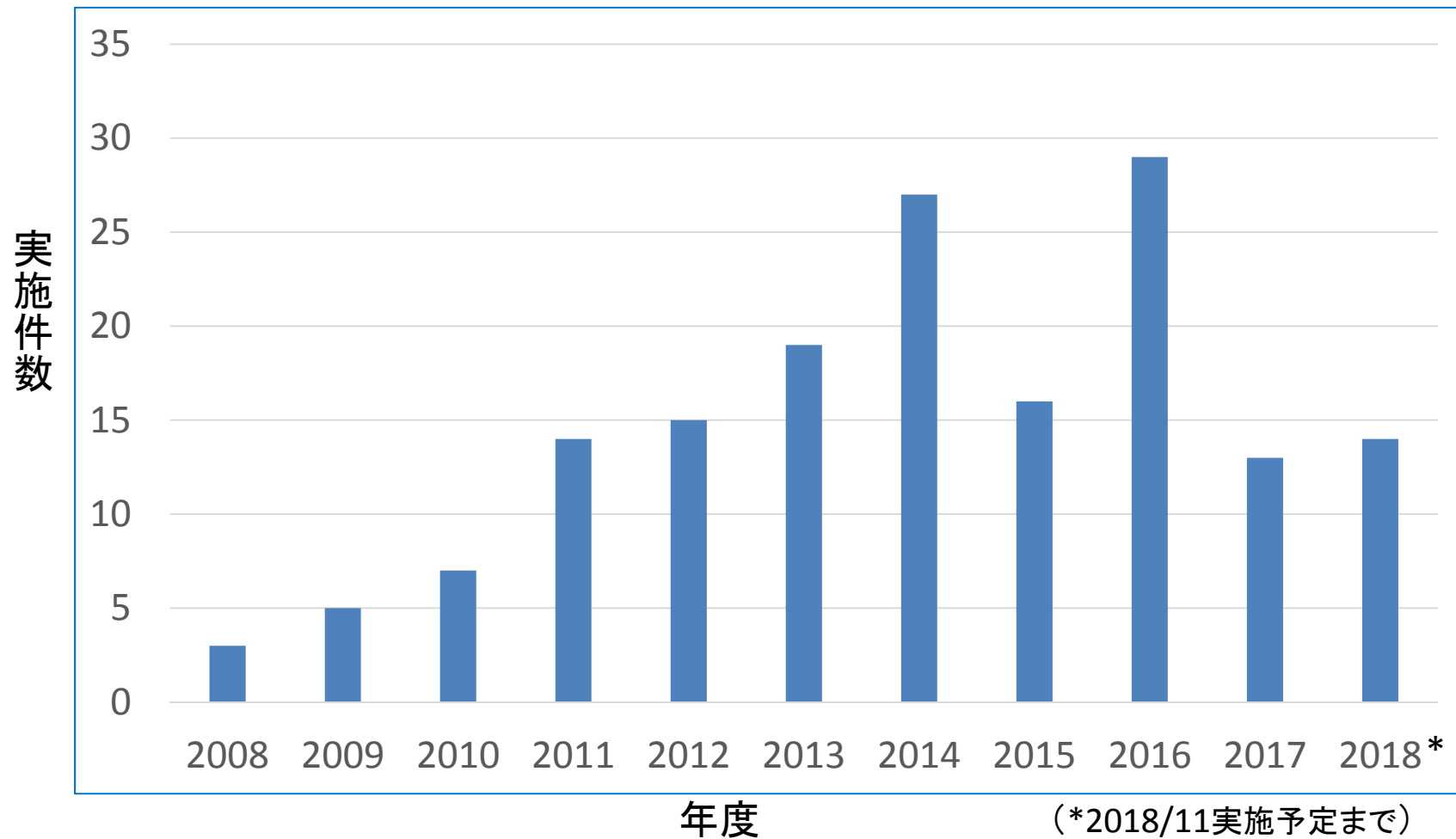
- バイオ後続品ガイドライン
- バイオ後続品の承認申請区分
- バイオ後続品の名称



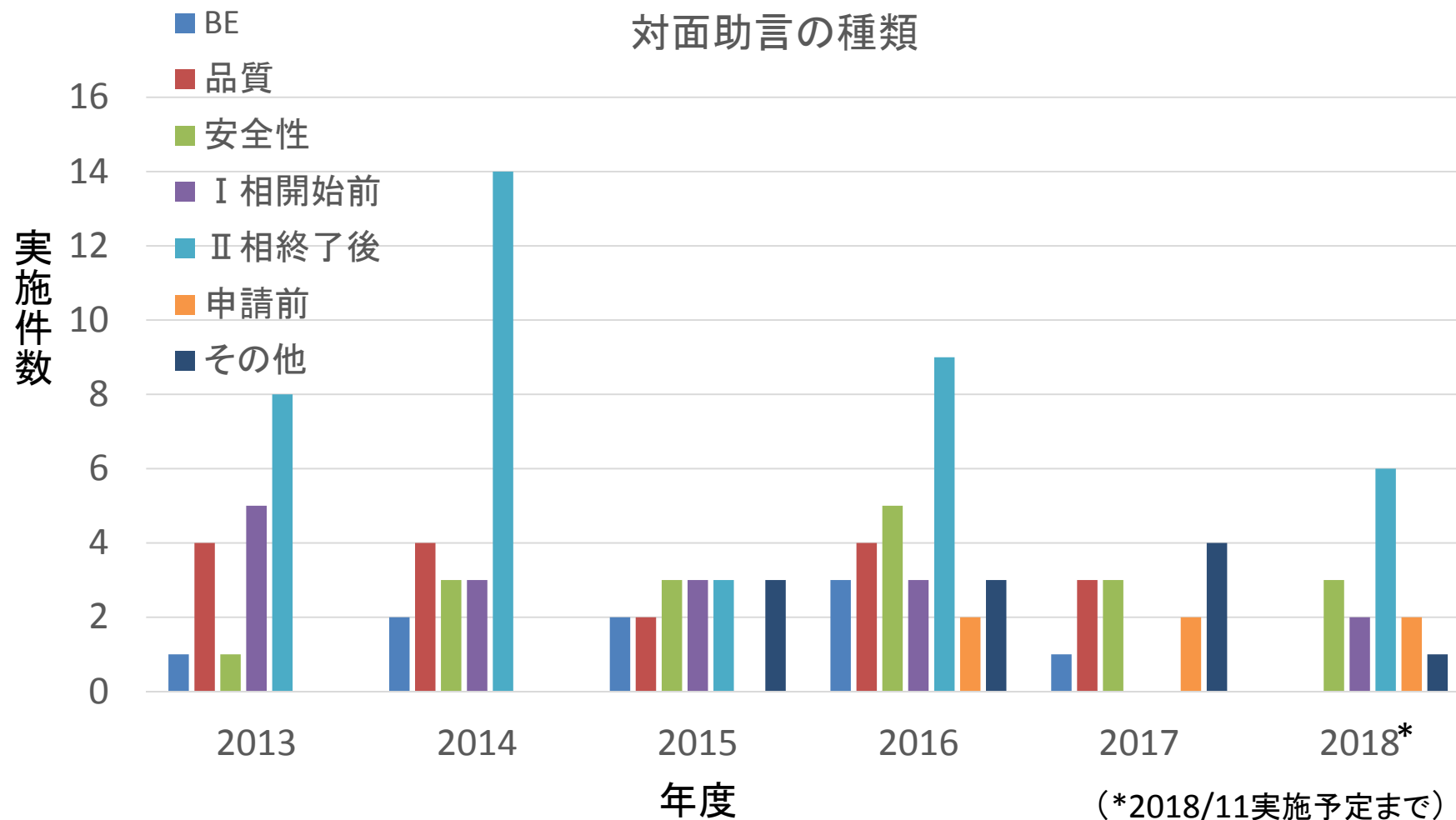
日本で承認されているバイオ後続品(2018.11)

製品名	製販業者	先行バイオ医薬品	承認年月
ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」	サンド	ジェノトロピン(ファイザー)	2009. 05
エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」	JCRファーマ	エスポー(協和発酵キリン)	2010. 01
フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「F」/「モチダ」	富士製薬工業/持田製薬	グラン(協和発酵キリン)	2012. 11
フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「NK」/「テバ」	日本化薬/テバ製薬	グラン(協和発酵キリン)	2013. 02
フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「サンド」	サンド	グラン(協和発酵キリン)	2014. 03
インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」/「CTH」	日本化薬/Celltrion	レミケード(田辺三菱)	2014. 07
インスリングルルギンBS注「リリー」	日本イーライリリー	ランタス(サノフィ)	2014. 12
インスリングルルギンBS注「FFP」	富士フイルムファーマ	ランタス(サノフィ)	2016. 03
インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」/「あゆみ」	日医工/ヤクハン	レミケード(田辺三菱)	2017. 09
リツキシマブBS点滴静注500mg「KHK」	サンド	リツキサン(全薬工業)	2017. 09
エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」	持田製薬	エンブレル(ファイザー)	2018. 01
トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」/「CTH」	日本化薬/Celltrion	ハーセプチン(中外製薬)	2018. 03
インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」	ファイザー	レミケード(田辺三菱)	2018. 07
アガルシダーゼ ベータBS点滴静注5 mg「JCR」	JCRファーマ	ファブラザイム(サノフィ)	2018. 09
トラスツズマブBS点滴静注用60mg「第一三共」	第一三共	ハーセプチン(中外製薬)	2018. 09
トラスツズマブBS点滴静注用「ファイザー」	ファイザー	ハーセプチン(中外製薬)	2018. 09

バイオ後続品の対面助言実施状況



バイオ後続の対面助言の実施状況



バイオ後続品に関する指針

バイオ後続品に関する通知

● 申請、指針関係

- 「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)
- 「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)

● 名称関係

- 「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」
(平成21年3月4日付薬食審査発第0304011号)
- 「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」
(平成25年2月14日付薬食審査発0214第1号)
- 「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」
(平成25年2月14日付事務連絡)

バイオ後続品に関する通知

- Q&A等
 - 「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ご意見について
(平成21年3月4日付審査管理課)
 - 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について」
(平成21年7月21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関する質疑応答集(Q&A)について」
(平成22年3月31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関する質疑応答集(Q&A)について」
(平成27年12月15日付事務連絡)

バイオ後続品の同等性/同質性評価

バイオ後続品における同等性/同質性とは

先行バイオ医薬品に対して、**バイオ後続品の品質特性**がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する

バイオ医薬品の品質特性

複数の機能部位から構成される複雑な構造、
生物活性、不安定性、免疫原性

バイオ後続品の承認審査事例

Q & A 4 (平成27年12月15日付事務連絡)

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

Q

モノクローナル抗体のバイオ後続品の開発において、先行バイオ医薬品との生物活性の比較検討に関して共通の留意事項があれば、示されたい。

A

一般に、抗原との結合活性に加え、中和活性(例えば、細胞増殖を促進するサイトカイン又はその受容体を抗原とする場合は、サイトカインによる細胞増殖を抑制する活性)、Fc γ 受容体、胎児性Fc受容体及び補体C1qとの結合親和性、ADCC活性、CDC活性等について、先行バイオ医薬品と比較評価する必要がある。なお、先行バイオ医薬品がFc領域の機能特性を有しない場合であっても、高次構造の類似性に関する有用な情報となると考えられるため、Fc領域の機能特性について先行バイオ医薬品と比較評価することが推奨される。

Q & A 4

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

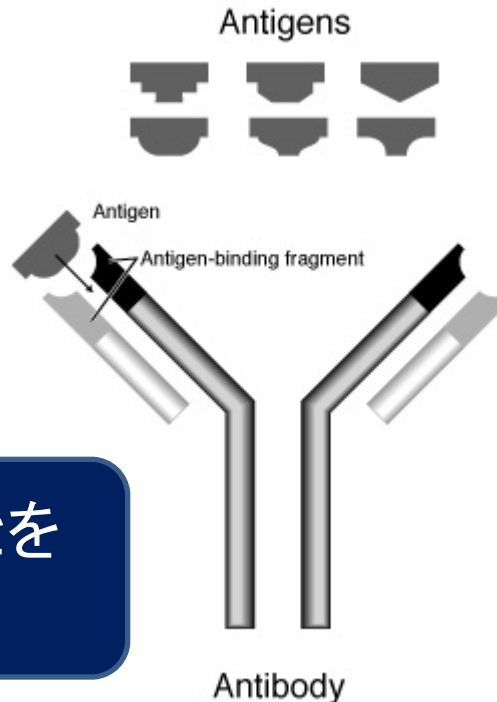
体内動態への影響

どのような作用機序により
効能・効果に対する有効性を
発揮するか

類似性が高いことを
詳細に比較

●試験系の適格性

- 先行バイオ医薬品との差の有無を比較検討するために適切な性能を持った試験であること
- 適切なバリデーションの実施
- 結果の再現性



●相補性決定部位

抗原結合活性
抗原親和性

●Fc部位

エフェクター機能
Fcγ受容体、補体との結合
抗体依存性細胞傷害活性
補体依存性細胞傷害活性
FcRn結合活性

●糖鎖構造

●目的物質関連物質

●目的物質由来不純物

Q & A 4

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

- 同等性／同質性評価方法
 - 評価方法 統計的アプローチの必要性
 - 全く同等でなければならないのか？
- 差異が認められた場合
 - 複数の項目の関係から、測定結果における差異の「質」と「程度」を考察
 - 毒性、臨床のデータ
 - 臨床上与える影響の大きさについて検討
 - 効能・効果の外挿性

Q & A 4

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

●トラスツズマブBS注で実施された生物活性試験

トラスツズマブ後続1	トラスツズマブ後続2	トラスツズマブ後続3
HER2結合活性 (溶解型、膜結合型)	HER2結合活性 (溶解型)	HER2結合活性 (溶解型、膜結合型)
FcγR I	FcγR I	FcγR I
FcγR II a	FcγR II a	FcγR II a (131H,131R)
FcγR II b	FcγR II b	FcγR II b
FcγR III a	FcγR III a	FcγR III a (158F,158V)
FcγR III b	FcγR III b	FcγR III b
FcγRn	FcγRn	FcγRn
C1q	C1q	C1q
細胞増殖阻害	細胞増殖阻害	細胞増殖阻害
細胞周期への影響	AKTリン酸化阻害	細胞周期への影響
HER3リン酸化阻害	ADCC	アポトーシス誘導
VEGF分泌抑制	ADCP	HER2リン酸化亢進
ADCC	CDC	HER3リン酸化阻害
ADCP	腫瘍増殖抑制 (<i>in vivo</i>)	ADCC

Q & A 4

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

●インフリキシマブBS注「日医工」/「あゆみ」品質審査の概略より抜粋

申請者の説明

本剤では先行バイオ医薬品と比較して、①フコシル化糖鎖の存在比が高い、②FcγRⅢa 結合活性が低い、③██████細胞（NK 細胞株）をエフェクター細胞とした試験系で ADCC 活性が低い結果であった。したがって、██████細胞（NK 細胞株）をエフェクター細胞とする試験系で認められた両剤間の ADCC 活性の差異は、糖鎖構造及び FcγRⅢa 結合活性の差異から説明可能な一貫した品質特性の差異と考えられる。しかしながら、ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞に用いた場合には、本剤と先行バイオ医薬品とで同様な結果であったことから、認められた品質特性の差異はヒトにおける臨床使用上の有効性及び安全性において意義のある差異とまではいえないと考える。

機構の判断

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部に差異が認められるものの、糖鎖構造、FcγRⅢa 結合活性及び ADCC 活性については、ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞とした ADCC 活性試験で同様な結果が得られていること、C1q 結合活性については、CDC 活性の評価において同等の結果が得られていることを踏まえ、臨床上の有効性及び安全性に影響を及ぼすほどの差異とまではいえないとする申請者の説明は受入れ可能であり、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると判断した。

Q & A 4

5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

●エタネルセプトBS注「モチダ」審査報告書より

機構は、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品の比較検討に用いられたレポータージーンアッセイによる ADCC 活性試験系について、ヒト血清又はヒト IgG を添加した場合に陽性対照であるアダリムマブ（遺伝子組換え）についても ADCC 活性の顕著な減弱が認められていることから、この試験成績のみを以て、必ずしも、ヒト血清又はヒト IgG 非存在下で認められた ADCC 活性の差異が、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する上で問題にはならないとはいえないと考える。しかしながら、申請者が考察しているとおり、ADCC 活性は本剤の申請効能・効果（RA 及び多関節に活動性を有する JIA）において主たる作用ではないと考えられること、また、仮に、生体内で本剤が先行バイオ医薬品より高い ADCC 活性を示したとしても、それ自体が本剤の臨床的有効性に対して悪影響を及ぼすわけではないことを踏まえると、本剤の有効性が先行バイオ医薬品と著しく異ならず、安全性プロファイルも同様であることが臨床試験において確認できた場合には、品質の比較評価で認められた ADCC 活性の差異は、臨床的に許容される差異であると判断することは可能と考える。したがって、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異については、臨床における評価も踏まえて考察することとする（7.R.4 参照）。

なお、本剤の ADCC 活性を適切に管理するため、ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を規格及び試験方法で管理することを申請者に求め、申請者が適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

Q & A 9 (平成27年12月15日付事務連絡)

8.2. 臨床的有効性の比較

Q

同等性評価にあたり留意すべき事項があれば示されたい。

A

同等性許容域は、統計学的な観点だけではなく、臨床的な意義との関連づけも重要であり、先行バイオ医薬品の情報等が参考になると考える。同等性の評価にあたっては、「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答(平成 年11月30日付け医薬審第1047号)を踏まえ、原則、95%信頼区間を用いる必要がある。

Q & A 9

8.2. 臨床的有効性の比較

●トラスツズマブBS点滴静注用

効能：HER2陽性乳癌、HER2陽性切除不能胃癌

用法・用量：乳癌はA法、胃癌はB法

品目名	対象患者	主要評価項目	主な副次評価項目	用法・用量
トラスツズマブ 後続1	早期乳癌	病理学的完全奏効率	奏効率 PFS OS	サイクル1～4：本剤又は 先行品とドセタキセルを Q3W サイクル5～8：本剤又は 先行品とFU+EP+CYを Q3W
トラスツズマブ 後続2	手術可能な乳癌	病理学的完全奏効率	EFS OS	サイクル1～4：EP+CYを Q3W サイクル5～8：本剤又は 先行品とパクリタキセル をQ3W
トラスツズマブ 後続3	化学療法歴のない 遠隔転移を有する 乳癌	第25週までに完全奏 効又は部分奏効を達 成し、第33週までに 確定された奏効率	第33及び第53週時 点の奏効率 PFS OS	本剤又は先行品とパクリ タキセルをQW

Q & A 9

8.2. 臨床的有効性の比較

●トラスツズマブBS点滴静注用

品目名	同等性許容域			結果 [95%信頼区間]
トラスツズマブ 後続1	トラスツズマブ併用又は非併用の術前補助療法によるpCR率に関する文献情報	メタアナリシスによるpCR率は併用時54%[38%,70%]、非併用時16%[13%,20%]より、信頼区間の下限と上限を確実に確保できる値として設定	群間差 ±15%	-3.62% [-12.38%, 5.16%]
トラスツズマブ 後続2	トラスツズマブ併用又は非併用の術前補助療法によるpCR率に関する文献情報	臨床的に意味のある差を検出できる値として設定	群間差 ±13%	7.3% [0.0%, 14.6%]
トラスツズマブ 後続3	化学療法とトラスツズマブ併用療法、化学療法単独に関する文献情報	併用時60%、単独時35%と推定群間比の対数変換値の片側90%信頼区間の上限に基づいて設定	群間比 0.80～1.25	0.94 [0.842, 1.049]

製造販売後調査

Q & A 13 (平成27年12月15日付事務連絡)

9. 製造販売後調査

Q

製造販売後調査の経過は、調査終了時にのみ報告することによいか。

A

事前に計画で定めた時期に報告すること。なお、承認時までには得られる情報は限られており、バイオ後続品については医薬品リスク管理計画の策定が求められていることを踏まえ、得られた情報を速やかに確認することが可能となるように、調査実施中も定期的に報告するよう、承認時に製造販売業者に求めている。

RMPの作成

製造販売後調査

● バイオ後続品の製造販売後調査を計画する際に必要なことは？

➤ 承認取得時点で不足している情報

例えば・・・

- ・ 外挿する効能における有効性・安全性
- ・ 臨床試験から安全性上懸念される事項
- ・ 免疫原性

➤ 医療現場での使用にあたって有用な情報

例えば・・・

- ・ キット製剤の使用に関する情報

Q & A 13

9. 製造販売後調査

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」	有効成分	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]
製造販売業者	日本化薬株式会社	薬効分類	239 (その他の消化器官用薬)
提出年月		平成 28 年 9 月	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	15
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報の収集、評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
関節リウマチを対象とした使用成績調査	15
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	17
乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	20
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
関節リウマチを対象とした使用成績調査	23
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	23
乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	24
添付文書による情報提供 初回納品前の医療機関に対する調査 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	24
医療関係者向け資料	24

今後に向けて

医療現場での使用に向けて

同等ということは同じではないのでは？

外挿された効能での使用が心配

効能がそろっていないので使いにくい

審査の観点からみた現在～今後の課題

- 同等性/同質性評価のあり方
 - 同等性判断の項目、基準
 - 差異に対する考え方
- 効能追加のあり方、手続き
 - 効能の外挿の考え方
 - 薬事手続き
- RMP、製造販売後の調査のあり方
 - 改正GPSP省令（平成30年4月施行）
 - 製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について（平成30年1月23日）

製造販売後調査等

製造販売後調査

- 医薬品リスク管理計画指針について

平成24年4月11日付け 薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号
平成25年4月施行

バイオ後続品のRMP策定

- 製造販売後調査等の
実施計画の策定に関する
検討の進め方について

平成30年1月23日
医薬品医療機器総合機構

改正GPSP省令を踏まえた追加の安全性監視活動に関する考え方の整理

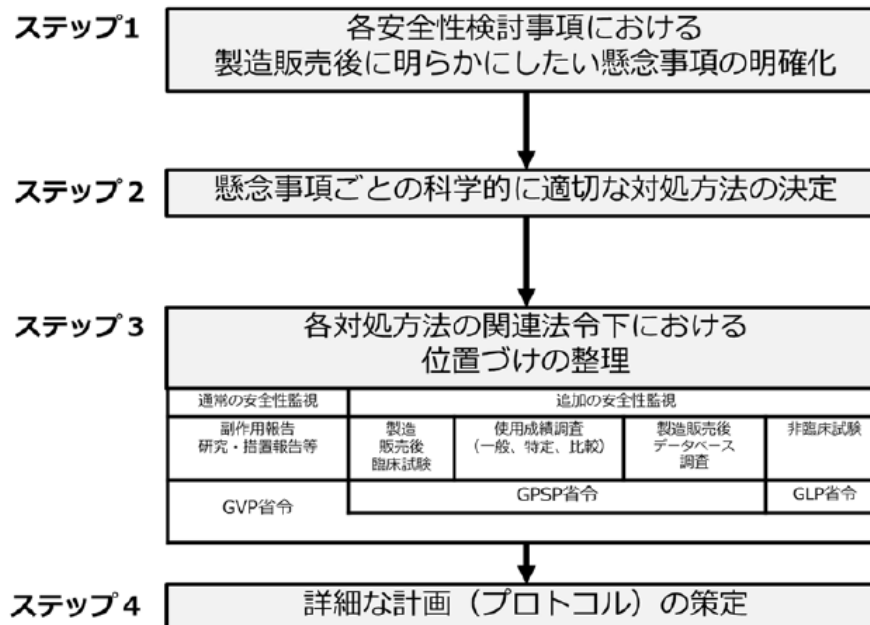


図. 安全性監視計画策定の検討の進め方

そして最後に

● 品質保証の重要性

短い開発期間

海外からの導入品

バイオ医薬品としての
製造管理の困難さ



製造管理に対する
早期からの計画的
な取組み

製造販売後の安定供給と
継続的な品質保証

ご清聴ありがとうございました



<http://www.pmda.go.jp/> (日本語)

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html> (英語)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
