

G-CSF バイオ後続品について

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

柳原 玲子

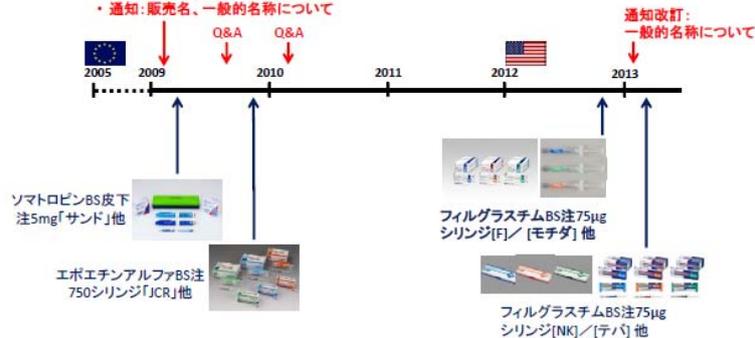
本日の発表

1. 本邦におけるバイオ後続品の規制の状況
2. バイオ後続品の臨床データパッケージ
3. フィルグラスチム後続品の臨床データパッケージ
4. フィルグラスチム後続品の製造販売後調査について
5. フィルグラスチム後続品以外のバイオ後続品の開発における検討課題

1

本邦におけるバイオ後続品の状況

- ・ バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針
- ・ 通知: 承認申請区分について
- ・ 通知: 販売名、一般的名称について



バイオ後続品に関する通知

- ・「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
(平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号)
- ・「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)

- ・「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)(平成22年3月31日付事務連絡)

- ・「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)

3

バイオ後続品の臨床データパッケージについて

4

バイオ後続品の臨床データパッケージ

- PKの同等性を検証するための試験
- PDの同等性を検証するための試験
(臨床効果を反映する適切なPDマーカーがある場合)
- 有効性の同等性を検証するための試験

- 安全性データ

5

PKの同等性を検証するための試験

- 試験デザイン: 原則として、クロスオーバー試験
- 消失半減期が長い薬剤やヒトで抗体産生が起こる医薬品については、特性を考慮した試験デザインを検討(例えば、並行群間試験)
- 対象: 先行バイオ医薬品や対象疾患により適切な対象集団を検討(健康成人又は患者)
- 投与経路: 先行バイオ医薬品が複数の投与経路を有する場合には、原則的として投与経路ごとに同等性を検証。

6

PKの同等性を検証するための試験

- 用量: 原則として、先行バイオ医薬品の推奨用量で検討。
- 先行バイオ医薬品の用量の範囲内で科学的に妥当な用量を選択することも可能。
- 同等性許容域: 事前に規定。妥当性の十分な説明が必要。
- 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に示される同等性許容域は一つの目安と考える。

7

PDの同等性を検証するための試験

- 臨床効果を反映するPDマーカーを選択:
先行バイオ医薬品との同等性を評価するにあたり、当該PDマーカーを用いることが適切であると考えた理由を説明する必要がある。
- 同等性許容域:
臨床的な意義を踏まえて、適切な許容域を事前に設定。
- 両側95%信頼区間を用いて同等性を評価する。
(ICHガイドライン E9 Q&A参照)
- PK試験、PD試験又はPK/PD試験により臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。

8

有効性の同等性を検証するための試験

- 試験デザイン: 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、有効性の同等性を検証するための臨床試験を承認用法・用量により実施する。
- 主要評価項目
 - ・ 臨床的に確立されたエンドポイント
 - ・ 代替エンドポイントを選択することも可能。ただし、先行バイオ医薬品との同等性を評価するにあたり、当該エンドポイントを用いることが適切であると考えた理由を説明する必要がある。
- 同等性許容域:
 - ・ 臨床的な意義を踏まえて、設定した同等性許容域の妥当性を説明する必要がある。
 - ・ 両側95%信頼区間を用いて同等性を評価する(ICHガイドライン E9 Q&A参照)。

9

臨床的安全性の確認

- 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必要がある。
- 有効性の比較試験を実施する際に、安全性を同時に検討するような試験計画でも差し支えない。
- 長期投与されるような医薬品については、繰り返し投与試験の実施を考慮する。
例) インスリン、抗リウマチ薬等

10

フィルグラステム後続品の臨床データパッケージ

11

先行バイオ医薬品(グラン注射液)の効能・効果

<効能・効果>

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員作用
2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
3. がん化学療法による好中球減少症
4. 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
5. 骨髄異形性症候群に伴う好中球減少症
6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症
7. 先天性・特発性好中球減少症

<薬理作用>

- 好中球数増加作用
- 造血幹細胞の末梢血中への動員作用

12

フィルグラステム後続品の臨床データパッケージ

	試験	目的
フィルグラステム BS注75µg[F] / [モチダ]他4品目	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
	単回静注内投与試験	PKの同等性評価
	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
	第Ⅲ相試験	術前又は術後補助療法としてフルオロウラシル、エビルピシン及びシクロホスファミド併用レジメンを施行予定の浸潤性乳癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する
フィルグラステム BS注75µg[INK] / [テバ]他4品目	単回静脈内投与試験	PKの同等性評価
	単回皮下投与試験 (150µg)	PKの同等性評価
	単回皮下投与試験 (300µg)	PKの同等性評価
	単回皮下投与試験	「好中球数増加作用」の同等性評価
	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

有効性の同等性を検証するための臨床試験は実施されていない。

日本造血細胞移植学会の見解

2013年1月
日本造血細胞移植学会

適応の中には健康人ドナーを対象とした試験が行われなかったにもかかわらず末梢血幹細胞採取目的での健康人ドナーへの投与も含まれているとことである。日本造血細胞移植学会としては先行製剤が同様の目的に適応拡大されるに際して採用したステップをBS3剤においても採用することが望ましい。

1. 健康人からの同種末梢血幹細胞の動員に際しては、先ず血縁ドナーにおいて開始し、日本造血細胞移植学会ドナー事前登録・フォローアップ事業に全例登録すること(登録に当たっては、使用製剤名が明らかになるようなシステムを構築する必要がある)。
2. 非血縁ボランティアドナーへの投与は、血縁ドナーにおける短期、中長期安全性が確認されるまでは保留すること。

本邦において承認されたフィルグラステム後続品については、健康成人を対象として造血幹細胞の末梢血中への動員作用の同等性が評価されている。

14

フィルグラスチム後続品の製造販売後調査について

15

バイオ後続品の製造販売後調査

- 指針
- ・ 臨床試験の情報は一般に限られており、バイオ後続品にあつては、特に、免疫原性の問題等、後発品と異なる要素があることから、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要がある。
- ・ その際、開発段階に十分評価できなかったリスクをあらかじめ想定し、それを踏まえ適切にデザインされた製造販売後調査計画を立案する必要がある。
- ・ 当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先行医薬品や同種・同行医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的にさける必要がある。
- 医薬品リスク管理計画の提出：「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日付薬食審査発0411第2号)

16

承認時まで提出されたG-CSF後続品の安全性データについて

<フィルグラスチムBS注75 μ g[F]／[モチダ]他4品目>

- ・ 健康成人及び浸潤性乳癌を対象とした国内臨床試験成績
- ・ 先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比較して、新たに注意すべき事象はないと判断された。

<フィルグラスチムBS注75 μ g[NK]／[テバ]他4品目>

- ・ 健康成人を対象とした実施された国内第I相試験の成績
- ・ 同一の原薬を用いて製造された製剤であるXM02 (Neupogenを先行バイオ医薬品として海外で開発されたバイオ後続品であり、本剤とは製剤処方が異なる)を用い、海外でがん患者を対象として実施された臨床試験成績も参考情報として利用された。
- ・ XM02の試験において失神及び心筋梗塞が各1例認められており、当該事象に関する注意喚起が必要と考えるものの、その他先行バイオ医薬品と比較して新たに注意すべき事象はないと判断された。

17

フィルグラステム後続品の製造販売後調査

<審査報告書より>

予定される効能・効果には臨床試験を実施していない適応も含まれること、及び効能・効果により用法・用量が異なることから、すべての効能・効果における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報を一定数以上収集することが可能となるよう、症例数、実施体制等を検討することが適切である。

<重点調査項目の設定>

- ・ バイオ後続品であることから、免疫原性に起因する有害事象を設定することが適切とされた。→薬効低下、過敏症反応等
- ・ 先行バイオ医薬品で報告されている主な副作用：腰痛、頭痛、関節痛及び発熱（造血幹細胞の末梢血中への動員作用）、並びに腰痛、発熱及び骨痛（好中球数増加作用）

18

フィルグラステム後続品の製造販売後調査

	フィルグラステムBS注「モチダ」/「F」	フィルグラステムBS注「NK」/「テバ」
目的	使用実態下における安全性及び安全性の確認、長期使用例における安全性及び有効性の確認。	フィルグラステムBS注「モチダ」/「F」と同様
症例数及び対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての効能・効果に該当する患者を一定数以上 ・ 長期使用を行う患者群を特性使用成績調査の対象として、使用成績調査とは別に情報を収集することは妥当と判断された。 	フィルグラステムBS注「モチダ」/「F」と同様
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造血幹細胞の末梢血中への動員：薬効低下、過敏性反応、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、腰痛、発熱、骨痛 	XM02の臨床試験において認められた失神、心筋梗塞が追加されている他、フィルグラステムBS注「モチダ」/「F」と同様

19

フィルグラステム後続品以外の バイオ後続品の開発における検討課題

20

① 効能・効果の外挿について

< 指針 >

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等／同質であり、他の効能・効果においても薬理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、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合もある。

< 効能・効果の外挿に係る考え方 >

有効性の同等性を検証した効能・効果以外の効能・効果を取得しようとする場合には、公表文献及び取得済みのデータに基づき、以下の点について説明した上で、その妥当性を説明する必要がある。

- ① 各疾患の発症メカニズム及び各疾患に対する先行バイオ医薬品／本剤の薬理作用について
- ② 外挿する効能・効果における本剤の安全性：先行バイオ医薬品の各効能・効果における安全性プロファイルの比較、開発製剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルの比較結果

21

② バイオ後続品のグローバル開発について

- 外国臨床試験データの受け入れに関する考え方
ICH ガイドライン E5 (R1)参照
- 国際共同治験について
- 日本人集団の結果と全体集団の結果の一貫性の評価方法 について説明する必要がある
- 「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号)参照

22

② バイオ後続品のグローバル開発について

- 対照薬として先行バイオ医薬品の海外流通品を用いることについて

< 指針 >

先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間(品質、非臨床、臨床の全開発期間)を通じて同一の製品である必要がある。

< 考え方 >

- 本邦で承認された先行バイオ医薬品と開発製剤の同等性／同質性を示す必要がある。
- ただし、海外流通品と国内流通品が同一の製剤と見なせることを、公開情報及び品質の比較評価結果に基づき説明できる場合には、海外流通品を対照薬として用いて実施した試験の成績を承認申請に利用することは可能。

23