「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（改正案）」に関する意見募集の結果について

令和２年２月７日
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（改正案）」について、令和元年６月 28 日（金）から令和元年７月 27 日（土）まで電子政府の総合窓口（e-Gov）等を通じて意見募集を行いました。

お寄せいただいた御意見と、それに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、とりまとめの都合上、いただいた御意見のうち、意見募集の対象となる事項のみお示ししています。

今回、御意見をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

別添

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（改正案） に寄せられた御意見

	項目番号	ページ番号	行番号	御意見（質問、コメント、提案等及びその理由を含む）	御意見に対する考え方
1	1.はじめに	1	1	「はじめに」でも書かれているように、一般的に「バイオ後続品」よりも「バイオシミラー」のほうが呼称として認知度が高いと思われるので、タイトルを「バイオ後続品（バイオシミラー）の品質・安全性・有効性確保のための指針」としてはどうか。	他の通知との整合性の観点から、原案のとおりとさせていただきます。
2	1.はじめに	2	16	下記の文章が読みにくいため、修正を提案します。「また、有効成分の不均一性が体内動態や薬理作用にも影響する可能性があることに加え、免疫原性のように品質特性との関係が十分解明されておらず、臨床での評価が必要な課題があるという特徴があるため、バイオ後続品の開発に、先発医薬品と同一の構造を持つ化学合成医薬品の後発医薬品と同様のアプローチは適用できない。」 修正案：また、バイオ後続品は、有効成分の不均一性が体内動態や薬理作用に影響する可能性があることに加え、免疫原性では品質特性との関係が十分解明されていないなど、臨床での評価が必要な課題があるため、その開発では、化学合成医薬品であるために先発医薬品と同一の構造を有することが規定されている後発医薬品と同様のアプローチは適用できない	ご指摘をふまえ、本文を修正しました。
3	3.バイオ後続品開発における一般原則	5	8～9	「製剤設計にあたっては、必要に応じて体内動態等に関する非臨床試験あるいは臨床試験の実施も考慮すべきである」とあるが、「必要に応じて」について、どのような場合にどのような試験の実施が必要となるのか、具体的に明示して頂きたい。	先行バイオ医薬品との処方の違いや、バイオ後続品開発期間中の製剤処方の変更が、体内動態等に影響を及ぼす可能性が否定できない場合に、非臨床・臨床試験の実施を考慮すべきと考えられますが、バイオ後続品特有の内容ではないと考えられるので、当該記載は削除します。
4	5.非臨床試験	9	7	「非臨床試験」で要求される試験デザインについて、具体的に示して頂きたい。バイオ後続品と先行品を用いた比較試験を実施しなければならないのか、明示して頂きたい。	「5. 非臨床試験」に「…バイオ後続品のみを対象として試験を実施する方が合理的な場合と、薬理作用の比較試験のように、先行バイオ医薬品と比較するための試験が適切な場合が…」と記載されており、比較試験は必ずしも必須ではないと考えます。比較試験の実施を含め、非臨床安全性試験を実施する際のデザインについては、個別に判断する必要があるので、適宜機構相談を利用してください。
5	5.非臨床試験	9	10～18	当団体は、現行版に続き、改正案でも動物を用いた非臨床試験を最小限にとどめられていることを歓迎します。引き続きこの方向で改正していただくことを期待します。	ご意見を頂きありがとうございました。
6	5.非臨床試験	9	15～18	「バイオ後続品の非臨床安全性試験は、通常、適切な動物種１種を用いた反復投与毒性試験で評価可能」とあるが、非臨床試験においては、動物種にとって異種タンパクを投与することになるため免疫原性が問題となり、評価が損なわれる場合がある。反復投与試験を要求する理由を明示していただきたい。	バイオ後続品の品質及び薬理試験を踏まえて、先行バイオ医薬品と異なる安全性上の懸念がある場合には、ICH S6ガイドラインを参考に反復投与毒性試験を求めております。 ご指摘の通り、非臨床安全性試験では免疫原性が惹起される可能性がありますが、その場合でも、同ガイドランに基づき、薬理作用や毒性作用が中和されない範囲で、バイオ後続品の非臨床安全性を評価する必要があると考えます。
7	6.臨床試験	10	18	6.1 PK試験の主要評価項目として要求されている「血中濃度曲線下面積（AUC）」は、AUC0-tなのかAUC0-∞なのか、明確にして欲しい。理由：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインでは、AUCtが、FDAのバイオシミラーのガイダンス（Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product）ではAUC0-∞がそれぞれ主要評価項目と指定され、要求されるAUC区間が異なる。本指針はどちらのAUC区間が要求されているのか不明で、現場の混乱が予想される。	製品の薬物動態特性や試験デザインによりケースバイケースで判断すべき内容であり、特にいずれかに限定して記載する必要はないと考えます。
8	6.臨床試験	10	27	6.1 「PKの評価と併せて、有効性、安全性、免疫原性の評価が実施可能な場合もある」とあるが、「有効性及び安全性の同等性を確認する臨床試験において、PKの評価が実施可能な場合もある」といった記載はない。後者の記載も必要ではないか。（6.2章でもよい）。理由：単回投与のPK試験において有効性の同等性評価まで行える状況は必ずしも多くはない。一方で、バイオシミラーのPh3有効性・安全性比較試験においてPK評価は一般に実施されている。（例：Chen X, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2019;84(1);83-92.）。	有効性の同等性を検証する試験において、PKの評価が実施可能な場合があることは、バイオ後続品に限った話ではないので、記載する必要はないと考えます。
9	6.臨床試験	10	29	6.1「PDを指標とした比較を行うことが有用である」とあるが、PDを指標とした比較を行う場合の評価項目（すなわち、薬力学パラメータ）、並びに許容域の考え方について明確にして欲しい。理由：評価項目は重要な内容であるが、記載がないため。FDAのバイオシミラーのガイダンス（Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product）ではAUECが指定されている。	薬力学パラメータや許容域は、評価対象の品目や疾患によって異なるため一律の基準を設定できないことから、ケースバイケースで判断すべきものであり、記載は困難と考えます。また本指針は、AUECの利用を否定するものではありません。
10	6.臨床試験	10	31	6.1「PK/PD関係の解析により同等性／同質性の検討を行うことが望ましい」とあるが、具体的な方法について示して欲しい。（Q&Aでもよい） 理由：同等性／同質性の評価方法は重要な内容であるが、記載がないため。	本邦におけるバイオ後続品の開発において該当する具体的な方法は想定されないことから、当該記載は削除します。
11	6.臨床試験	10	34	新薬の治験において、国際共同治験では、全集団と、その治験に組み込まれた日本人集団の結果の一貫性が確認できない場合でも、全集団で統計学的に有意な有用性が検証され、かつ、組み込まれた日本人集団における重大な安全性上の懸念がない場合は、新たな治療選択肢を提供する観点から承認される事例がある。バイオ後続品の開発においては、先行品で日本人の有用性と安全性が十分検証されていることを鑑みると、国際共同治験において、全集団と、症例数の少ない日本人集団の有効性の一貫性を一律に求めるものではなく、安全性に懸念がないことを確認することでも良いのではないか。	現時点では、指針のQ&Aに示しているとおり、国際共同試験においては、日本人集団と全体集団の結果に矛盾がないことを説明できる計画にする必要があると考えております。

12	6.臨床試験	11	8～10	「薬理作用やエンドポイントを考慮して、科学的合理性を十分に説明できる場合は、先行バイオ医薬品に対する非劣性を検証する試験デザインとすることが可能な場合がある」について、“非劣性”でも可能な場合の例示をお願いしたい。	この記載の意図は、現行記載のとおり、薬理作用やエンドポイントを考慮すると、結果として、非劣性の検証となってしまう場合を意図しており、当該内容を記載しているため追記は必要ないと考えます。非劣性による検証の適切性については、適宜機構相談を利用してください。
13	6.臨床試験	11	8、9、10	非劣性試験は一般的に、同等性試験よりもサンプル数が相当程度少なくなることから、現状における臨床的有効性の同等性に関する臨床医の懸念を必ずしも十分に払しょくできないおそれがある。そこで、臨床的有効性の同等性の確認の質を確保あるいは向上させるために、非劣性試験を認める場合には市販後に一定症例数の全例調査を義務化あるいは強く推奨することを明示してはどうか。	非劣性試験の実施が妥当であるかを検討する段階で、残る不確かさの程度やその臨床的影響については十分に検討がなされると共に、懸念がある場合には、製造販売後において医薬品リスク管理計画書に記載し、評価を行うことが求められることから、特に市販後の全例調査を一律に求める必要はないと考えます。
14	6.臨床試験	11	8、9、10	非劣性試験は、同等性試験よりもサンプル数が少なくなるため、データが少ないことによる臨床医の懸念は払しょくできないのではないか。また、臨床試験の削減は、臨床現場におけるバイオ後続品の受け入れ阻害につながる可能性もあると考える。よって、非劣性試験を認める場合、市販後に一定症例数の全例調査を義務化してはどうか。	同上
15	6.臨床試験	11	6.2項目	患者の安全性を確保するため、非劣性試験を生物学的同等性試験の代替とするべきではないと考えます。非劣性試験を認める場合には、市販後に全例調査、または少なくとも一定症例数の調査を義務化することを提案します。	同上
16	6.臨床試験	11，12	34，35，36，1，2，3	臨床試験をせずに取得した効能に関しては、実臨床では事実上、市販後臨床試験的な使用になるのではと懸念する医師の声も聞く。臨床医が安心して使用できるよう、（少例数でもいいので）適応症ごとに臨床試験で同等性・同質性を示すことを原則とするか、外挿を認める場合には市販後に一定症例数の全例調査を義務化あるいは強く推奨することとしてはどうか。	他の効能・効果においても薬理学的に先行バイオ医薬品と同様の作用が期待でき、安全性プロファイルにも問題がないことが説明できる場合に、外挿を認めることは、他極でも同様であります。従って、現行の記載で問題ないと考えます。また、外挿を行う適応症に関し、臨床試験を行うことに関して否定する記載でもございません。
17	6.臨床試験	11、12	34、35、36、1、2、3	臨床試験をせずに効能を取得していることに対し、市販後臨床試験的な使用になると懸念を示している医師が多い。外挿を認めず、例数は少なくてもよいので、適応症ごとに臨床試験で同等性・同質性を示すことを原則としてはどうか。もしくは、外挿を認めるとしても、市販後に一定例数の全例調査を義務付けてはどうか。	同上
18	6.臨床試験	12	6.4項目	患者の安全性を確保するための適応症ごとの臨床試験において同等性・同質性を示すために必要であるため、外挿を認めたり、少ない症例に限定したりすべきではありません。 仮に外挿を認めるとしても、市販後に全例調査、または少なくとも一定症例数の調査を義務づけることを提案します。	同上
19	6.臨床試験	11	33～	6.4 有効性・安全性に差異が無い事の前提として外挿を考慮する場合、品質特性の比較評価において高い類似性が認められることが大前提であることを書き加えるべき。 理由：外挿される効能・効果においても、品質特性の差異が、有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことの説明が必要。	ご指摘をふまえ、本文を修正しました。
20	7.製造販売後におけるリスク管理	12	項目全体	患者の安全性を確保するため、3.1と一貫性を保持すべく、先行バイオ医薬品とバイオ後続品およびバイオ後続品同士の同等性・同質性の評価は承認前の切り替えに関する安全性のデータにより示されなければならないと考えます。	バイオ後続品の承認に関しては、先行バイオ医薬品との品質、有効性、安全性の点から総合的に同等性／同質性を評価することが重要であります。切替試験は重要な情報を与える試験であり、任意で行うことは否定するものではありませんが、必須とするものでもないと考えます。
21	7.製造販売後におけるリスク管理	13	4	現行指針における「製造販売後調査」の項では、『当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティーを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効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避ける必要がある。』と記載されているが、改正案では同内容の記載が見当たらない。同記載を削除した理由をお示しください。	製造販売後調査におけるトレーサビリティの確保は、GPSP省令に則って行う上で基本的な点であり、特にバイオ後続品の使用に限ったことではなく、本指針にのみ特記することは適切でないことから削除が妥当と考えます。
22	7.製造販売後におけるリスク管理	13	4	製造販売後調査期間における有害事象のトレーサビリティ確保についての文章（当該調査機関においては、有害事象のトレーサビリティーを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効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避ける必要がある）が、改正案では削除されている。適正使用・安全性確保のために本記載を残すべきではないか。	同上
23	7.製造販売後におけるリスク管理	13	4	2009年ガイドラインに明記されていた下記文言を、安全性の確実な担保の観点から改定ガイドラインにも明記することを提案します。 「当該調査期間においては、有害事象のトレーサビティーを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効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避ける必要がある。」	同上
24	7.製造販売後におけるリスク管理	12	16	現行のガイドラインの　９．製造販売後調査のなかの下記の最後の一文が削除されています。 「当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティーを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効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避ける必要がある。」 この文章の解釈を巡っては、バイオシミラーへの変更ができないなどの誤解を生じるなどの問題がありましたが、今回の改正で、この文が削除されることで、調剤変更が可能という解釈にまで行きつかないか懸念されます。現実に、一部薬局において、皮下注射のバイオシミラーでは、処方箋に変更不可のチェックが入っていないことで、何ら疑問に思うことなく後発医薬品と同様にバイオシミラーへ変更されている事実もあり、我が国においてどのような対応をすべきなのか明確にするべきと思います。このガイドラインの中でなくとも、処方箋の欄を区別するか、バイオシミラーのあるバイオ医薬品では必ず変更不可とするなど、具体的な対応が必要と思われます。	ご指摘の箇所は、調査の適切な実施の観点から記載していたもので、変更調剤の可否とは関係ありません。 変更調剤については、、医学・薬学的な妥当性を考慮していただくとともに、診療報酬上のルール等に沿ってご対応いただく必要があると考えます。

25	7.製造販売後におけるリスク管理	12	項目全体	患者の安全性を確保するため、調剤薬局による変更調剤の要件が明確になっていないことをガイドラインに記載すべきであると考えます。	同上
26	7.製造販売後におけるリスク管理	12	21	「バイオ後続品の特性を考慮した適切なリスク管理及び情報提供が求められる。」を「バイオ後続品の特性を考慮した適切なリスク管理が求められ、情報提供が必要となることもある。」とするべきでないか。（提案理由：バイオシミラーが先行バイオ医薬品と異なる点を有することで、必要以上にリスクが高い印象を与えているため）	バイオ後続品の使用促進には、同等性／同質性に関する適切な情報提供による医療関係者や患者の理解の促進が重要でありますので、情報提供は常に求められます。
27	7.製造販売後におけるリスク管理	12	21～23	「開発段階において先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価で十分に評価できなかった事項を考慮し、」とあるが、ここには、有効性及び安全性評価も含まれていると考えてよいか確認したい。	ご理解の通りです。
28	7.製造販売後におけるリスク管理	12	25	「製品の品質特性、臨床試験により得られた情報及びその限界、並びに評価が十分に行えなかった事項、」を「バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性を比較し、バイオ医薬品で得られている情報、及びバイオ後続品の臨床試験により得られた情報（有効性、安全性、免疫原性及び薬物濃度等）及びその限界を考察し、評価が十分に行えなかった事項、」とするべきでないか。（提案理由：検討すべき内容の具体化、及び「臨床試験で得られた情報」をより具体的かつ明確にするため）	バイオ後続品の同等性／同質性評価は、先行バイオ医薬品との比較により行うこと及びその内容は、指針の前項までに記載されておりますので、ご提案の追記は不要と考えます。
29	7.製造販売後におけるリスク管理	12	25	バイオ後続品の開発中に得られる情報には限界があるため、医薬品リスク管理計画書（案）の作成や追加の医薬品安全性監視活動の検討に苦慮することが考えられる。適切な安全性監視活動の方策が立てにくい場合などは、一定期間の使用成績調査を推奨することを提示してはどうか。	バイオ後続品の医薬品リスク管理計画書（案）の作成や追加の医薬品安全性監視活動の検討の際には、先行バイオ医薬品の当該情報を参考にできるため、特に立案しにくいとは考えられません。また必要な場合は、使用成績調査を行っていただくことに関し、否定する記載にもなっておりません。
30	適宜参考とすべき主なガイドライン等	15	14	日本薬局方の一般試験法と同じ取り扱いで参考情報が記載されていますが、参考情報には何ら法的拘束力はないものなので、同じ取り扱いにされていることに違和感を覚えます。その他の参考に参考にできる情報などの項目をもうけてはいかがでしょう？	ご指摘を踏まえ、通知のみを引用することと致します。
31				指針改正案の3.2では、「海外で承認されている製品(海外承認品)を対照薬として用いた試験成績を、国内でのバイオ後続品の承認申請に利用する場合には、日本承認品と海外承認品が同一 とみなせることを、両者の品質比較試験結果等に基づき説明する必要がある」とされておりますが、「グローバル比較品アプローチ」を完全に採用するという方針の反映を提案させていただきます。理由として、一定の基準を満たしていれば品質比較試験を実施する必要が無くなることが挙げられます。グローバル比較品アプローチは、サイエンスと薬事規制の原則に則ったものであり、バイオ後続品の開発各社がブリッジング試験(品質比較試験)を行うことなく、既知の情報を用いて、日本で承認された標準品と海外で承認された標準品をブリッジするというアプローチです。ブリッジング試験(品質比較試験)が求められると、バイオ後続品の開発に多大なコストと時間がかかります。 多くの場合、異なる使用期限の複数のバッチが必要となりますが、それらを調達するのは困難です。ブリッジング試験を実施してもさらなる科学的価値に貢献することはありません。 現行の指針では、バイオ後統品の承認申請における当該国での臨床試験の必要性について対応できておりません。WHOの提言を鑑み、弊社はWHOの見解に沿った内容を今回の改正案に盛り込んでいただきたく提案させていただきます。そうすることで、バイオ後続品の開発会社にとっても方向性が明確になり、当該国の患者を対象とした重複・不必要な臨床試験を実施する必要が無くなります。 この文書の目的は、バイオ後続品の開発段階で検討すべき点を特定することですが、改正案において、安全な切替え/スイッチの可否に関する当局の見解を示していただければ、疾患を管理する医師にとっても参考になると考えます。科学的観点から見て、生物学的類似性、同等性または高い類似性といった主要概念は、標準品の製造方法変更において十分に確立されておりますので、一度同等性が確立されると、変更前と変更後の標準品は切替え可能なものと考えられます。	日本人データの必要性、切替試験に関する記載については、コメント番号11及び20をご参照下さい。その他のご意見は、今後の参考とさせて頂きます。
32				複合語作成のセンスが無いな、と担当厚生労働省官僚について苦々しく思うのであるが、名称について、「バイオ後続品」ではなく、医薬品であるのであれば、「バイオ後発医薬品」等の方が適切ではなかろうか。 名詞・単語について、その文字列からどういう意味を読み取れるのか、というアフォーダンスについて少し気にしていただきたく思う。（略記として「バイオ後」「バ後」等の記述がなされるのはよいのであるが、しかし「後続品」と書かれても、事情を知らない人には誰もピンと来ないであろう。そういう名称を付けるのは止めていただきたい。）	本指針は，厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認審査について」（平成 26年 11月 21日薬食発 1121 第2号）において示される承認申請区分(7)バイオ後続品，の品質・有効性・安全性の確保に関する推奨事項を示したもので，呼称については，本改正案の検討対象外ですが、今後の参考とさせていただきます。