

日・EU・米のバイオシミラーに関するガイドライン等の主な比較

1. 海外で承認されている製品（海外承認品）を対照薬として利用することについて

EU

科学的な事柄として、必要となるブリッジング試験のタイプには三つの製剤（例、提案されたバイオシミラー、欧州経済領域で認可された先発の製剤、欧州経済領域以外の国で認可された比較製剤）の全てを比較する分析試験（例、構造及び機能的なデータ）からのデータが常に含まれ、三つの製剤全てでブリッジングの臨床 PK 及び PD 試験データの両方あるいはいずれかも含まれるかもしれない。

米国

特定の試験で US 以外の国で認可された比較製剤を用いる場合は、以下の試験が必要である。必要でないことが科学的に正当化できなければ、科学的な事柄として、生物学的類似性の立証を支持する意図で、分析試験及び少なくとも一つの臨床 PK 試験、適切な場合少なくとも一つの PD 試験を行い、それには提案されたバイオシミラー製剤と US で認可された先発の製剤の直接的で適切な比較を含む必要がある。

US 以外の国で認可された製剤に対して提案されたバイオシミラー製剤を比較する動物試験あるいは臨床試験からのデータの使用をスポンサーが希望する場合は、以下の試験が必要である。必要となるブリッジング試験のタイプには三つの製剤（例、提案されたバイオシミラー製剤、US で認可された先発の製剤、US 以外の国で認可された比較製剤）の全てを直接比較する分析試験（例、構造及び機能的なデータ）からのデータが常に含まれ、三つの製剤全てでブリッジングの臨床 PK 及び PD 試験データの両方またはいずれか一方も含まれる可能性が高い。

日本

国内承認品と海外承認品の品質比較試験結果等に基づき両者が同一であることを説明する必要がある。

ここでいう同一の製品とは同一の承認を得ている製品を指す。両者の同一性については、各製品の製造所情報等に関する公開情報が参考になる場合もある。

2. 非臨床安全性試験

EU

理化学的及び生物学的な特性のバイオシミラー同等性/同質性の確認及び非臨床 in vitro 試験が十分と考えられ、ヒトへの投与を阻止する例えば以下のような問題が同定されない場合、in vivo の動物試験は通常必要であるとは考慮されない。問題となる例として、先発の製剤で検出されない可能性のある関連する品質特性の存在、バイオシミラーと先発の製剤の間の品質特性において可能性のある関連する定量的な違いの存在、処方において関連する違いがあげられる。

非臨床安全性試験が必要である場合における対応は以下のとおりである。特に非ヒト霊長類のみが適切な種である場合、柔軟なアプローチを考慮する必要がある。非ヒト霊長類における標準的な反復投与毒性試験の実施は通常推奨されない。適切に正当化できる場合は、洗練されたデザイン（例、バイオシミラーと先発の製剤の単一投与レベル、雌雄のどちらか、回復群の動物の設定無しの全てあるいはいずれかを使用）の反復投与毒性試験あるいは安全性パラメーターの生存中の評価（例えば、臨床兆候、体重、生活機能）が考慮されるかもしれない。なお、適切ではない種における毒性試験の実施（すなわち、不純物に基づいた非特異的な毒性のみの評価）は推奨されない。

米国

提案された製剤を用いた比較の構造及び機能的なデータが先発の製剤に対する分析的な類似性の強い支持を提供する場合は、限定された動物毒性デー

タは提案された製剤の最初の臨床使用の支持に十分であるかもしれない。そのような試験は動物を犠牲にしないで生存中のパラメーター、PK 及び PD を測定するエンドポイントが含まれるかもしれない（免疫原性の評価と共に）。構造及び機能的なデータの範囲が限定されるあるいは提案される製剤の品質に関して懸念がある場合、最大限の動物病理学、組織病理学、PD、PK 及び免疫原性の評価を含む一般毒性試験が必要であるかもしれない。動物毒性試験を実施する場合は、提案される製剤と先発の製剤の比較試験（すなわち比較ブリッジング毒性試験）の実施が有用であろう。生物学的製剤に関連する動物毒性試験のデザインに関する詳細な議論については、ICH6(R1)ガイダンスを読むこと。

日本

品質試験及び薬理試験における比較検討の結果、先行バイオ医薬品と高い類似性を有し、臨床試験実施に当たり安全性上の懸念がないことが十分説明できる場合には、省略することが可能である。一方、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、当該情報に基づき、ICH6 ガイドライン等を参考に、非臨床安全性試験を実施する必要がある。その際、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 種を用いた反復毒性試験で評価可能であり、その試験デザイン（動物種、投与期間、投与量等）については、先行バイオ医薬品の毒性プロファイル及び対象疾患等を考慮して設定する必要がある。

3. PK 及び PD 臨床試験（投与経路）

EU

先発の製剤が静脈内と皮下投与できる場合、皮下投与は吸収と消失の両方をカバーするので、皮下投与の評価で通常十分であろう。したがって、吸収と消失の両方におけるバイオシミラーの同等性が皮下投与経路で示されている場合は、静脈内投与の評価を行わないことが可能である。静脈内投与の PK 試験

を省略する場合は、例えば、分子の吸収定数が消失定数よりもはるかに遅い場合（フリップフロップキネティクス）のように正当化する必要がある。

米国

臨床 PK 及び PD 試験は、提案する生物学的製剤と先発の製剤で同じ投与経路を用いて実施する必要がある。先発の製剤が複数の投与経路（例、静脈内投与と皮下投与の両方）で承認されている場合、PK と PD の類似性評価のために選択される経路は、臨床的に意味のある違いの検出に最も感度が高い経路とする必要がある。ほとんどの場合、最も感度の高い経路は、皮下あるいは他の血管外投与経路の可能性が高い。その理由は、血管外経路は分布と消失相に加えて吸収相の間の可能性のある PK の違いに知見を提供できるからである。さらに、血管外投与経路は免疫原性の違いについてより高感度な評価を提供するかもしれない。

日本

先行バイオ医薬品の目的とする効能・効果における投与経路と同一の投与経路で検討を行う必要があり、複数の投与経路を有する場合には原則的にはそれぞれについて検討する必要がある。ただし、全ての投与経路での検討までは必要ない場合もあり、例えば、先行バイオ医薬品が同一の剤型で静脈内投与と皮下投与の用法を有しており、皮下投与時の評価により静脈内投与時の消失過程を検討することが可能と考えられる場合には、皮下投与での試験のみで差し支えない。

4. PK 及び PD 臨床試験（用量）

EU

健康被験者における単一用量 PK バイオシミラー同等性試験の用量は、推奨される治療用量より低いかもしれない。

米国

先発の製剤とバイオシミラー間の PK 及び PD プロファイルの違いを検出及び評価するためには、最

も感度の高い用量を選択する必要がある。選択した用量により、臨床的に意味のあるそして解釈可能なデータが提供される可能性が最も高い。試験を患者群で実施する場合、先発の製剤で承認された用量を選択することは適切である。その理由は、臨床の設定において承認された用量は薬理学的な効果を最大限に示すからである。しかし、曝露-反応性カーブの急勾配部分のより低い用量は、PD を測定する場合あるいは健康被験者を評価に選択する場合、一般的に適切である。

場合によっては、様々な用量から選択した用量が臨床の PK 及び PD の類似性評価に有用である。例えば、先発の製剤の濃度-効果の関係が非常に変動するか非直線的であることが知られている場合、用量依存性の評価のため様々な用量を用いることができる。

製剤を患者のみに投与する場合、慢性適応症のための単一用量のような別の投与計画あるいは承認よりも低い用量は以下の場合、違いの検出の感度を増加させるために推奨されるかもしれない。その場合とは、承認された用量では非直線的な PK になる場合あるいは最大の PD 効果に必要な用量を超える場合である。別の投与計画の妥当性は、特定の因子に依存するであろう。その因子とは、例えば、承認された用量と同じ効果がより低い用量で得られることが知られているか、そして、効果に違いがあっても低用量を用いることが倫理的に適切かどうかである。別の投与計画の選択は適切に正当化する必要がある。

日本

原則的には、先行バイオ医薬品の推奨用量で検討すべきであるが、科学的に妥当と考えられた場合には、それ以外の用量を選択することも可能である。

5. PK の臨床試験（同等性評価に用いられる信頼区間）

EU

主要な PK パラメーターについてバイオシミラー

の同等性限度値は、試験を実施する前に規定し正当化する必要がある。化学合成の経口投与製剤で最初に開発された、標準的な臨床の生物学的同等性試験に用いる基準は、特定の基準がない状態での生物学的製剤の比較 PK 試験計画の妥当な根拠となるかもしれない。しかし、生物学的製剤の生物学的同等性の解釈は低分子ほど単純ではない。低分子の場合、分子は同一と考えられる。一方、生物学的製剤では、先発の製剤とバイオシミラーの間の生体との相互作用の可能性のある違いを検出するために PK は使用される。これは、予め規定され正当化された許容範囲内で先発の製剤に対するバイオシミラーの比の 90%信頼区間が観察された場合、それ自体十分ではないかもしれないことを意味する。信頼区間の位置と広さも類似性の解釈に考慮する必要がある。例えば、関連する PK パラメーターに関して正当化した許容範囲内で 90%信頼区間内に統計的に有意な差がある場合、生物学的類似性を除外するものではないことを説明し正当化する必要がある。他方、90%信頼区間が予め規定した境界と交差する場合、申請者はそのような差を説明し根本的な原因を調査する必要がある。試験及び先発の製剤のアッセイからの結果がプロトコールに含まれ、あらかじめ規定され適切に正当化される場合、ケースバイケースでタンパク質含量の補正は許容可能であるかもしれない。

米国

曝露の測定は統計解析する前に対数変換することを推奨する。スポンサーは、繰り返し及び非繰り返し試験計画の両方で PK パラメーターの比較には average equivalence の統計アプローチを使用する必要がある。average equivalence のアプローチは提案されたバイオシミラー製剤と先発の製剤のパラメーターの幾何平均値間の比の 90%信頼区間の計算が含まれる。PK の類似性を確立するために、計算された信頼区間は許容可能な限度値以内にあることが必要である。信頼区間の選択と許容可能な限度値は製剤間で異なる。その比の信頼区間の許容限度の適切な基準の出発点は 80-125%である。他の限度を提案す

る場合、スポンサーは提案されたバイオシミラー製剤で選択された限度値を正当化する必要がある。PK試験の結果が予め規定した限度値を外れる状況がある。そのような結果は提案されたバイオシミラー製剤と先発の製剤の間に 351(k)経路の元での開発を妨げる根本的な違いが存在することを示唆する。そのため、そのような知見を解析及び説明し、開発プログラムの次のステップに移行する前に相談することを奨励する。

日本

許容域は、個々の製品の特性を踏まえ検討する必要があり、設定した許容域の妥当性について十分な説明が必要であるが、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の PK の評価パラメーターの対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、PK が同等と判定することは一般に受け入れ可能である。

6. 有効性の臨床試験の省略

EU

個別の状況では、確認の臨床試験は必要ではないかもしれない。これには、バイオシミラーと先発の製剤の物理的・化学的特徴、生物活性/力価、PK 及び PD プロファイルの両方あるいはいずれかの類似性から、同様な有効性及び安全性が明確に推定できることが必要である。さらに、バイオシミラーそれ自体の不純物プロファイル及び賦形剤の性質が懸念を与えないことが必要である。そのような単純化されたアプローチについては規制当局と議論することを推奨する。

場合によっては、バイオシミラーと先発の製剤の臨床における同等性を立証するためには、次の条件が満たされる比較 PK/PD 試験で十分であるかもしれない。

・選択された PD マーカー/バイオマーカーは、許容可能なサロゲートマーカーであり、PD マーカーの同様な効果の立証により臨床帰結における同様な効果が保障される程度まで患者の転帰と関連付けること

ができる。関連する例には、G-CSF の効果を評価するための好中球の絶対カウント、インターフェロンアルファの効果の評価するための慢性 C 型肝炎における初期のウイルス負荷の減少、そして二つのインスリンを比較するための正常血糖クランプが含まれる。疾患病変の MRI は多発性硬化症において二つのインターフェロン ベータの比較に用いることができる。

・有効性の確立されたサロゲートではないが活性物質の薬理学的作用に関連しており、明確な用量-反応性あるいは濃度-反応性が立証されている PD マーカーがあるかもしれない。この場合、二つ以上の用量レベルでの単一あるいは複数の用量-曝露-反応性試験は、臨床試験を差し控えるのに十分であるかもしれない。このデザインにより、バイオシミラーと先発の製剤の用量反応性カーブの急勾配の部分での比較が可能であることが確保されるであろう（アッセイの感度、ICH トピック E10 を見よ）。

・例外的な場合、物理的・化学的、構造及び *in vitro* の生物学的解析及びヒト PK 試験と、活性物質の薬理学的な作用及び濃度を反映する PD マーカーを組み合わせることにより、バイオシミラーの同等性/同質性の頑健な証拠が提供できる場合、確認の臨床試験は差し控えられるかもしれない。

臨床におけるバイオシミラーの同等性を確立するための証拠が、非サロゲート PD/バイオマーカーを用いた試験により支持される PK 試験から得られる場合、そのような（フィンガープリンティング）アプローチを規制当局と議論することを推奨する。そのプランには比較安全性プロファイルの立証のための測定及び臨床試験の正当化の同等性マージンの大きさの提案を含める必要がある。

一方、有効性のサロゲートマーカーがない場合は、バイオシミラーと先発の製剤の同等な臨床における有効性を立証することが通常必要である。

米国

PK 及び PD 結果と臨床の有効性の間に意味のある相関がある場合、説得力のある PK 及び PD 結果

により、比較有効性試験は不必要になるかもしれない。例えば、関連する PD 測定において提案された製剤と先発の製剤で同様な用量-依存的なカーブが得られ、それに加えて同様なヒト PK プロファイルと臨床の免疫原性プロファイルが得られた場合、臨床的に意味のある違いがないという結論を支持するのに十分な証拠が提供できることもあり得る。PK と PD の結果に基づいた生物学的類似性にまだ不確実性がある場合でも、同様なヒトの PK と PD プロファイルを確立することにより、その後の臨床試験に対する選択的であり、的を絞ったアプローチの科学的根拠が提供されるかもしれない。

日本

PK 試験又は PD 試験により目的とする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。

7. 有効性の臨床試験（非劣性の試験デザイン）

EU

非劣性デザインの使用は強力な科学的妥当性に基づいて正当化され、例えば、安全性プロファイル/忍容性、用量範囲、用量反応関係のような先発の製剤の特性を考慮に入れる場合、許容可能かもしれない。有効性に関して有意で臨床的に関連のある増加の可能性が科学的及びメカニズムの見地から除外できる場合のみ、非劣性試験は許容できるかもしれない。しかし、同等性試験のように、アッセイの感度は考慮する必要がある。非劣性デザインの使用については規制当局と議論することを推奨する。

米国

場合によっては、試験群とエンドポイントに依存して、提案された製剤と先発の製剤の間に臨床的に意味のある違いがないことを確立するために、劣性のみを除外することが適切であるかもしれない。例えば、先発の製剤の用量が臨床用量レベルで標的を薬動学的に飽和していることが十分確立されてお

り、臨床的に承認された用量よりも低い用量を用いることが非倫理的である場合、非劣性のデザインは十分かもしれない。

日本

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。本記載は、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いる。

8. 有効性の臨床試験（用量）

EU

該当する記載はない。

米国

該当する記載はない。

日本

原則として先行バイオ医薬品の承認された用量の範囲内で実施する必要がある。

9. 臨床試験（エンドポイント）

EU

CHMP は先端的な医薬品の開発のための疾患特異的なガイドラインを公表している。バイオシミラー医薬品の開発において、臨床における有効性に関するエンドポイントの選択とエンドポイント解析のタイムポイントは、新しい活性物質ではガイダンスから逸脱するかもしれない。したがって、CHMP は特定の領域のバイオシミラー医薬品の開発を指導するために、製剤のクラス特異的なガイドラインを公表している。そのようなガイドラインがない場合、適切な感度の臨床モデルと試験条件で同等性を示す必要がある。選択されたモデルが有効性と安全性に関して可能性のある違いの検出に妥当であり高感度であることを、申請者は正当化する必要がある。それでもなお疾患特異的なガイドラインで勧告されているエ

ンドポイントから逸脱する場合は、科学的に正当化する必要がある。

新しい活性物質のガイドラインで推奨されている信頼できる臨床のエンドポイントと臨床的に意味のある違いを検出できる感度がより高い他の臨床/PD エンドポイントの間の相関が、先発の製剤の過去の臨床試験で示されているかもしれない。この場合、先発の製剤の製造販売承認申請で使用されたのと同じ主要有効性エンドポイントを必ずしも使用する必要はない。しかし、先発の製剤で実施された臨床試験との比較を容易にするため、いくつかの共通のエンドポイント（例えば、副次エンドポイントのような）を含めることが望ましい。

米国

スポンサーは比較臨床試験において提案された製剤と先発の製剤の間の臨床的に意味のある違いを評価できるエンドポイントを使用する必要がある。エンドポイントは科学的に支持されるならば、先発の製剤の臨床試験において主要なエンドポイントとして使用されるものと異なるかもしれない。特定のエンドポイント（PD 測定のような）は臨床のエンドポイントよりも感度が高い。したがって、関連する治療効果のより正確な評価が可能になるかもしれない。比較臨床試験における複数の PD 測定の評価が試験の感度を高める状況があるかもしれない。エンドポイントの妥当性は、PD 測定が臨床帰結と相関する程度、生物学的同等性のための構造及び機能的なデータの支持の程度、作用機序の理解、影響をうける帰結の性状あるいは重篤度に依存する。

日本

有効性の比較を目的とした臨床試験の評価に用いるエンドポイントは、必ずしも真のエンドポイントである必要はなく、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の差異を検出するために適切なものを選択する。例えば、一部の抗悪性腫瘍薬では奏効率を指標とすることが想定される。

10. 臨床試験（国内試験データの必要性）

EU

該当する記載無し

米国

該当する記載無し

日本

先行バイオ医薬品とのPKの同等性を検証する臨床試験又は有効性（PDの場合を含む）の同等性を検証する臨床試験は、先行バイオ医薬品との同等性を検証することを目的とした試験であることを踏まえ、被験者の民族的要因が試験結果に影響しないと考えられる場合には、海外で外国人を対象に実施された臨床試験データを使用することができ、日本人を組み入れた臨床試験を実施しないことで差し支えない。なお、被験者の民族的要因が試験結果に影響すると考えられる場合に、日本人を組み入れた国際共同治験として実施する際は、日本人症例数について、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第 0928010 号）に示されている方法1及び方法2を直接適用することはできないが、日本人集団の結果と全体集団の結果に矛盾がないことを説明できるような計画とすることが必要である。

「被験者の民族的要因が試験結果に影響しないと考えられる場合」とは、例えば、先行バイオ医薬品における民族的要因及びその影響を確認することや、先行バイオ医薬品の臨床試験のサブグループ解析により確認することが考えられる。また、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の品質特性に差が認められた場合には、当該差異に着目して、民族的要因及びその影響を評価することが重要である。

11. 効能・効果の外挿

EU

許容可能であるが、科学的妥当性が必要である。一つの適応症で確認された安全性と有効性が他の適応症と関連しているかどうか不明確な場合、追加の

データが必要とされるであろう。外挿は網羅的検証の観点（例、品質、非臨床及び臨床データ）で考慮する必要がある。一つの治療適応症における臨床データ（すなわち、有効性と安全性そして PK/PD データの両方あるいはいずれか）で補完された in vitro 機能試験及び徹底的な物理的・化学的及び構造解析によりバイオシミラーの同等性/同質性が示された場合に、安全性及び有効性は外挿できることが期待される。例えば以下のような特定の条件では追加のデータが必要である。

1. 先発の製剤の活性物質が試験された及び試験されていない治療の適応症で異なる影響を持つかもしれないいくつかの受容体と相互作用する。
2. 活性物質自体が複数の活性部位を有し、その部位が異なる治療適応症で異なる影響を持つかもしれない。
3. 試験した治療の適応症が有効性あるいは安全性の観点で他の適応症と関連していない。すなわち、有効性と安全性の全ての関連した観点で違いの検出感が十分ではない。

免疫原性は、投与経路、投薬計画、患者及び疾患に関連した因子（例、他の薬の併用、疾患のタイプ、免疫状態）を含む複数の因子と関連している。したがって、免疫原性は適応の間で異なる可能性がある。試験された適応症/投与経路からの先発の製剤の他の使用に対する免疫原性の外挿は正当化する必要がある。

米国

臨床データの外挿に十分な科学的根拠を示すには、例えば、試験及び外挿される使用条件のために次の問題に対処する必要がある。

- ・承認を求める各使用条件における作用機構：これには以下が含まれるかもしれない。
 - 製剤の各関連する活性/機能の標的/受容体
 - 結合、用量/濃度反応性及び標的/受容体の関与を伴う分子シグナリングのパターン
 - 製剤の構造と標的/受容体相互作用の間の関係
 - 標的/受容体の局在と発現
- ・異なる患者群における製剤の PK と生体内分布

（関連する PD 測定は作用機構に関する重要な情報も提供するかもしれない。）

- ・異なった患者群における製剤の免疫原性
- ・各使用条件と患者群において予測される毒性の違い（予測される毒性は製剤の薬理学的活性あるいはオフターゲット活性に関与しているかどうかを含む）
- ・承認を求める各使用条件と患者群における製剤の安全性あるいは有効性に影響を与えるかもしれない他の要因

上記の因子に関して使用条件間の違いは必ずしも外挿を除外するものではない。科学的妥当性は、生物学的類似性の立証を支持する網羅的検証の観点で、これらの違いに対処する必要がある。

他の使用条件に対して臨床データのその後の外挿を認める試験の使用条件の選択において、二つの製剤間の臨床的に意味のある違いの検出に適切な感度である使用条件の選択をスポンサーが考慮することを FDA は勧告する。提案した製剤のスポンサーは先発の製剤で過去に承認された使用条件のみで承認を獲得するかもしれない。FDC&C Act の 506(c)及び 21 CFR part 601、 subpart E（迅速承認）の元で承認された使用条件を先発の製剤が有し、この使用条件における先発の製剤の臨床における恩恵が市販後調査でまだ確認されていない場合、使用条件での先発の製剤の臨床における恩恵を市販後調査で確認できない事象において可能性のある合併症を避けるために、提案された製剤のスポンサーは先発の製剤が承認された使用条件と別の使用条件を考慮する必要があるかもしれない。

日本

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のであれば可能となる。一方、それぞれの効能・効果で作用機序が異なっている場合、又は作用機序が明確になっていない場合には、別途臨床試験が必要となる場合もある。例えば、有効性成分が複数のドメインからなるバイオ医薬品で、複数の標的分子

や受容体を介して作用し、各効能・効果でその寄与の度合いが異なる場合等がこれに該当すると考えられる。

例えば、モノクローナル抗体医薬品は、抗原に対する中和活性のほか、ADCC 活性、CDC 活性、アポトーシス誘導活性等、様々な作用を有しており、当該モノクローナル抗体医薬品の各効能・効果において、どの作用が各効能・効果に対する有効性に寄与しているのかを整理しておく必要がある。その上で、品質及び非臨床試験において構造、物理的・化学的性質、生物学的性質に関する広範な検討を実施した結果、先行バイオ医薬品との高い類似性が確認され、かつ、先行バイオ医薬品の情報や実施された臨床試験等から臨床試験を実施しなかった効能・効果においても同等の有効性及び安全性が期待できることを説明できる場合には、必ずしも効能・効果毎に臨床試験を実施しなくても、その他の効能・効果を取得できる場合もある。

なお、臨床試験を実施していない効能・効果の付与が可能となるのは、対照薬として用いた先行バイオ医薬品の持つ効能・効果に限られ、先行バイオ医薬品以外の同種・同効の他の既承認バイオ医薬品の効能・効果は含まれない。

12. 薬局レベルにおける先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの変更

EU

一旦バイオシミラーが EU で承認されると、そのバイオシミラーは“interchangeable”であると考えられる。それは、バイオシミラーは先発の製剤の代わりに（あるいはその逆に）用いることができるか、あるいはバイオシミラーは先発の製剤が同じである他のバイオシミラーと“replace”できることを意味する。“substitution”に関する決定（処方医に相談しないで、ある医薬品の代わりに他の医薬品を調剤すること）は、EMA に権限が付託されているのではなく EU の各加盟国が対処する。

追記： 日・EU・米のガイドライン等の 11 には、上記のステートメントだけでなくそれが公表された背景及び科学的根拠についても記載されています。ご参照ください。

米国

2019 年 2 月の時点で、45 の州とプエルトリコは、処方された生物学的製剤と“interchangeable”であると FDA により承認されたバイオシミラーを薬剤師が自動的に変更できる法律を通過させている。その承認に必要なデータについては、「先発の製剤との“interchangeable”を立証する際に考慮すべき事項」と題する企業向けのガイダンスが 2019 年 5 月に FDA から公表された。その後、「Biosimilarity と Interchangeability: バイオシミラー開発と生物学的製剤価格競争・イノベーション法に関する追加のドラフト Q&A」と題する企業向けのガイダンスが 2020 年 11 月に FDA から公表された。持効型溶解インスリンアナログ製剤である Lantus (insulin glargine) のバイオシミラーである Semglee (insulin glargine-yfgn) が Lantus と“interchangeable”として 2021 年 7 月 28 日 FDA により承認された。

日本

禁止はされていない。変更調剤については、医学・薬学的な妥当性を考慮するとともに、診療報酬上のルール等に沿って対応する必要がある。

日・EU・米のガイドライン等

- 1) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 (2020)
(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T20200206I0010.pdf>)
- 2) 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 (2024)
(<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T240129I0010.pdf>)

- 3) 「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（2020）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
(https://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/public_comment_0204_1.pdf)
- 4) Biosimilarity and Interchangeability: Additional Draft Q&As on Biosimilar Development and the BPCI Act (2020)
(<https://www.fda.gov/media/143847/download>)
- 5) Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry (2019)
(<https://www.fda.gov/media/124907/download>)
- 6) Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry. (2016)
(<https://www.fda.gov/media/88622/download>)
- 7) Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference product Guidance for Industry. (2015)
(<https://www.fda.gov/media/82647/download>)
- 8) Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry. (2015)
(<https://patentdocs.typepad.com/files/ucm444661.pdf>)
- 9) Guideline on similar biological medicinal products. (2014)
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf)
- 10) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. (2014)
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf)
- 11) Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf)

本文書に関する注記：本内容は、2024年1月25日に日・EU・米のガイドライン等の各項目に該当する箇所について、英文の場合は和訳してまとめたものであり、原文の内容を必ずしも正確に反映したものではありません。適宜、原文をご参照ください。なお、日本の指針等を引用する場合は「先行バイオ医薬品」及び「バイオ後続品」の用語を使用し、その他の場合では「先発の製剤」及び「バイオシミラー」の用語を使用しています。