

レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会(短期集中型)
2023年度 バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座
2024年1月30日

バイオシミラーの品質確保 (同等性評価)の進め方

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 栗林 亮佑

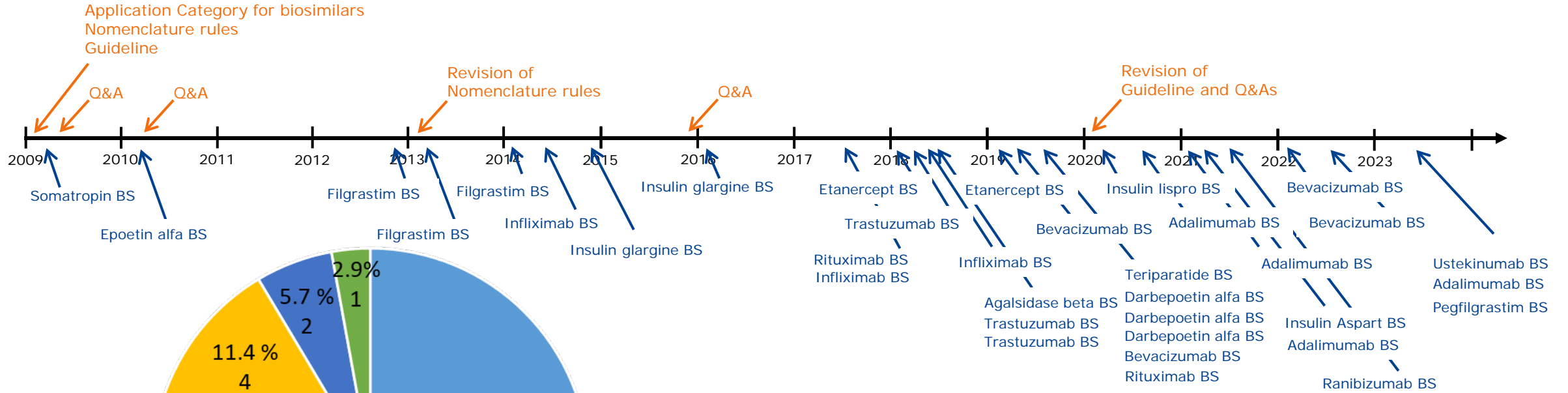
本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではありません

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
- PMDAにおけるバイオ後続品の承認審査体制
- バイオ後続品の開発と承認審査
- バイオ後続品の承認審査における検討点
- バイオ後続品の同等性/同質性評価
- 製造販売後におけるリスク管理
- 最近のトピックス
- 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と承認状況



- 2023年12月現在、35品目
- 18(51.4%)が抗体

■ Monoclonal antibody
 ■ Hormone
 ■ ESAs

■ Cytokine
 ■ Fusion protein
 ■ Enzyme

日本で承認されているバイオ後続品(2023.12)

先行バイオ医薬品 (製販業者)	バイオ後続品	バイオ後続品の 承認取得者	承認年月
ジェントロピンTC注用5.3mg (ファイザー)	ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」	サンド	2009. 05
エスポー注射液750 (協和キリン)	エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」	JCRファーマ	2010. 01
グラン注射液75 (協和キリン)	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	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/武田テバファーマ	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	2014. 03
レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬)	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」/「CTH」	日本化薬/Celltrion	2014. 07
	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」/ 「あゆみ」	日医工/あゆみ製薬	2017. 09
	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	2018. 07
ランタス注カート (サノフィ)	インスリン グラルギンBS注カート「リリー」	日本イーライリリー	2014. 12
	インスリン グラルギンBS注カート「FFP」	富士フイルム富山化学	2016. 03

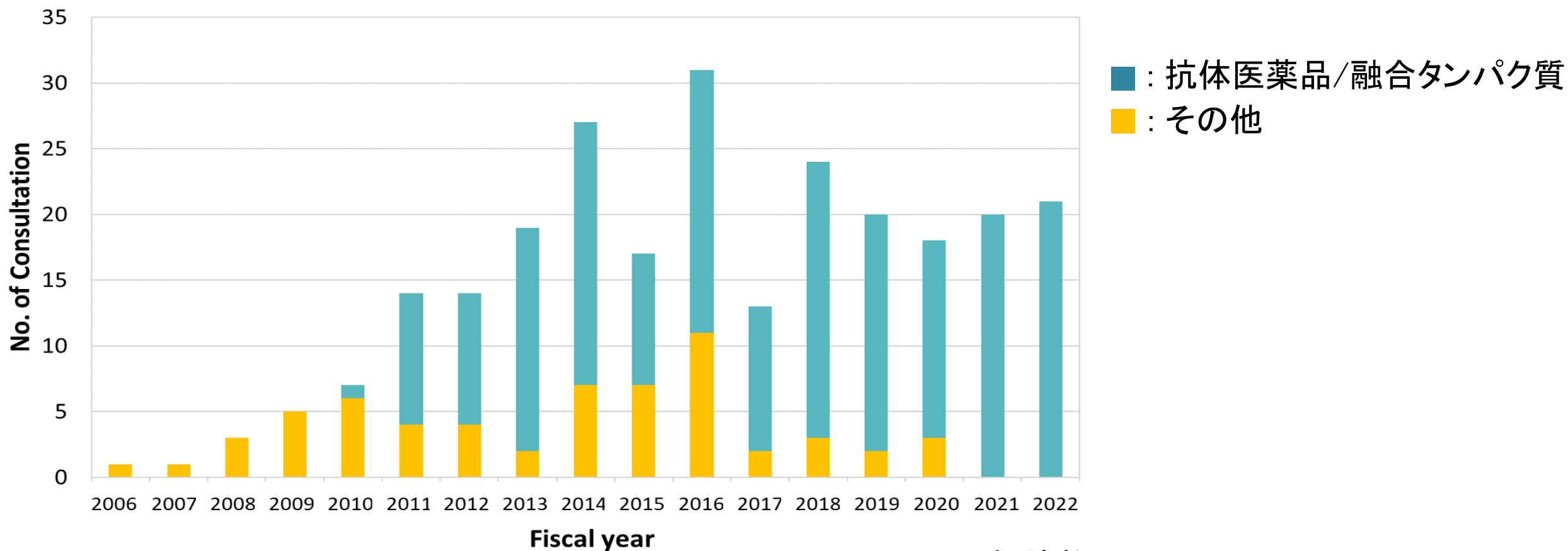
日本で承認されているバイオ後続品(2023.12)

先行バイオ医薬品 (製販業者)	バイオ後続品	バイオ後続品の 承認取得者	承認年月
リツキシマブ点滴静注100mg (全薬工業)	リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」	サンド	2017.09
	リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」	ファイザー	2019.09
エンブレル皮下注25mg (ファイザー)	エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」	持田製薬	2018.01
	エタネルセプトBS皮下注用25mgシリンジ1.0mL「TY」	YLバイオロジクス/ 共和薬品工業	2019.03
ハーセプチン注射用60 (中外製薬)	トラスツズマブBS点滴静注用60mg「NK」/「GTH」	日本化薬/Celltrion	2018.03
	トラスツズマブBS点滴静注用60mg「第一三共」	第一三共	2018.09
	トラスツズマブBS点滴静注用60mg「ファイザー」	ファイザー	2018.09
ファブラザイム点滴静注用 5mg(サノフィ)	アガルシダーゼ ベータBS点滴静注5 mg「JCR」	JCRファーマ	2018.09
アバスチン点滴静注用 100mg/4mL (中外製薬)	ベバシズマブBS点滴静注100mg「ファイザー」	ファイザー	2019.06
	ベバシズマブBS点滴静注100mg「第一三共」	第一三共	2019.09
	ベバシズマブBS点滴静注100mg「日医工」	日医工	2022.01
	ベバシズマブBS点滴静注100mg「CTNK」	日本化薬	2022.09

日本で承認されているバイオ後続品(2023.12)

先行バイオ医薬品 (製販業者)	バイオ後続品	バイオ後続品の 承認取得者	承認年月
フォルテオ皮下注 (日本イーライリリー)	テリパラチドBS皮下注600 μ g「モチダ」	持田製薬	2019.09
ネスプ注射液 (協和キリン)	ダルベポエチン アルファBS注「JCR」	JCRファーマ	2019.09
	ダルベポエチン アルファBS注「三和」	三和化学	2019.09
	ダルベポエチン アルファBS注射液「MYL」	マイラン	2019.09
ヒューマログ注カート (日本イーライリリー)	インスリン リスプロBS注カートHU「サノフィ」	サノフィ	2020.03
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL (アッヴィ)	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「FKB」	協和キリン富士フィルムバ イオロジクス	2020.06
	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「第一三共」	第一三共	2021.01
	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.4mL「MA」	持田製薬	2021.03
	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.4mL「CTNK」	日本化薬	2023.09
ノボラピッド注300フレックスペン	インスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」	サノフィ	2021.03
ルセンチス硝子体内注射用キット 10mg/mL (ノバルティス)	ラニビズマブBS硝子体内注射用キット10mg/mL 「センジュ」	千寿製薬	2021.09
ジーラスタ皮下注3.6mg(協和キリン)	ペグフィルグラスチムBS皮下注3.6mg「ニプロ」/「モチダ」	ニプロ/持田製薬	2023.09
ステラーラ皮下注45mgシリンジ (ヤンセン)	ウステキヌマブBS皮下注45mgシリンジ「F」	富士製薬工業	2023.09

バイオ後続品の対面助言実施状況



>250: 相談数

>75%: 抗体医薬品/融合タンパク質

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)
 - 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について
(令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1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)

改訂指針

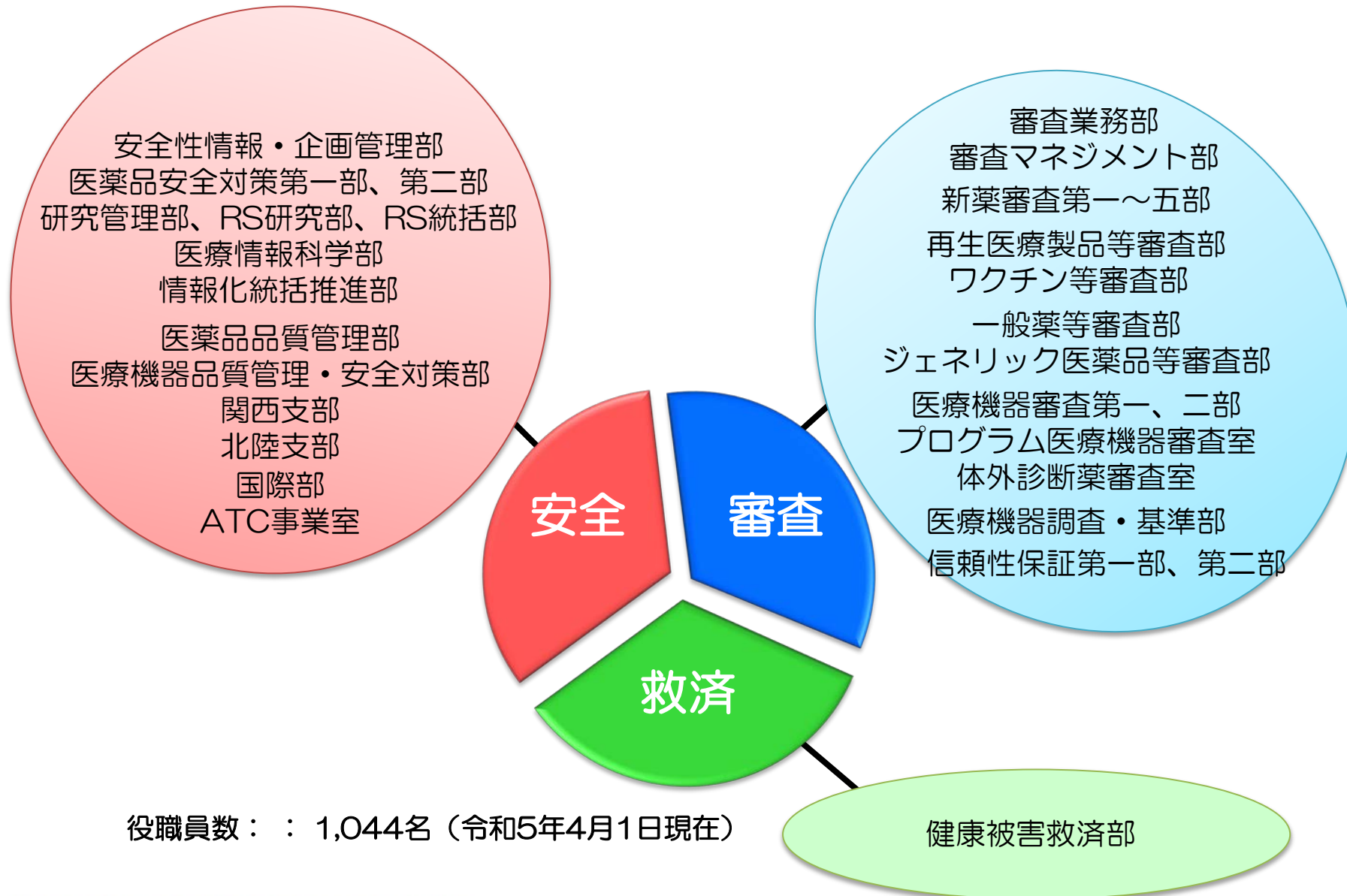
バイオ後続品に関する通知

- 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」
(令和2年2月4日付事務連絡)

改訂指針
QA

PMDAにおけるバイオ後続品の 承認審査体制

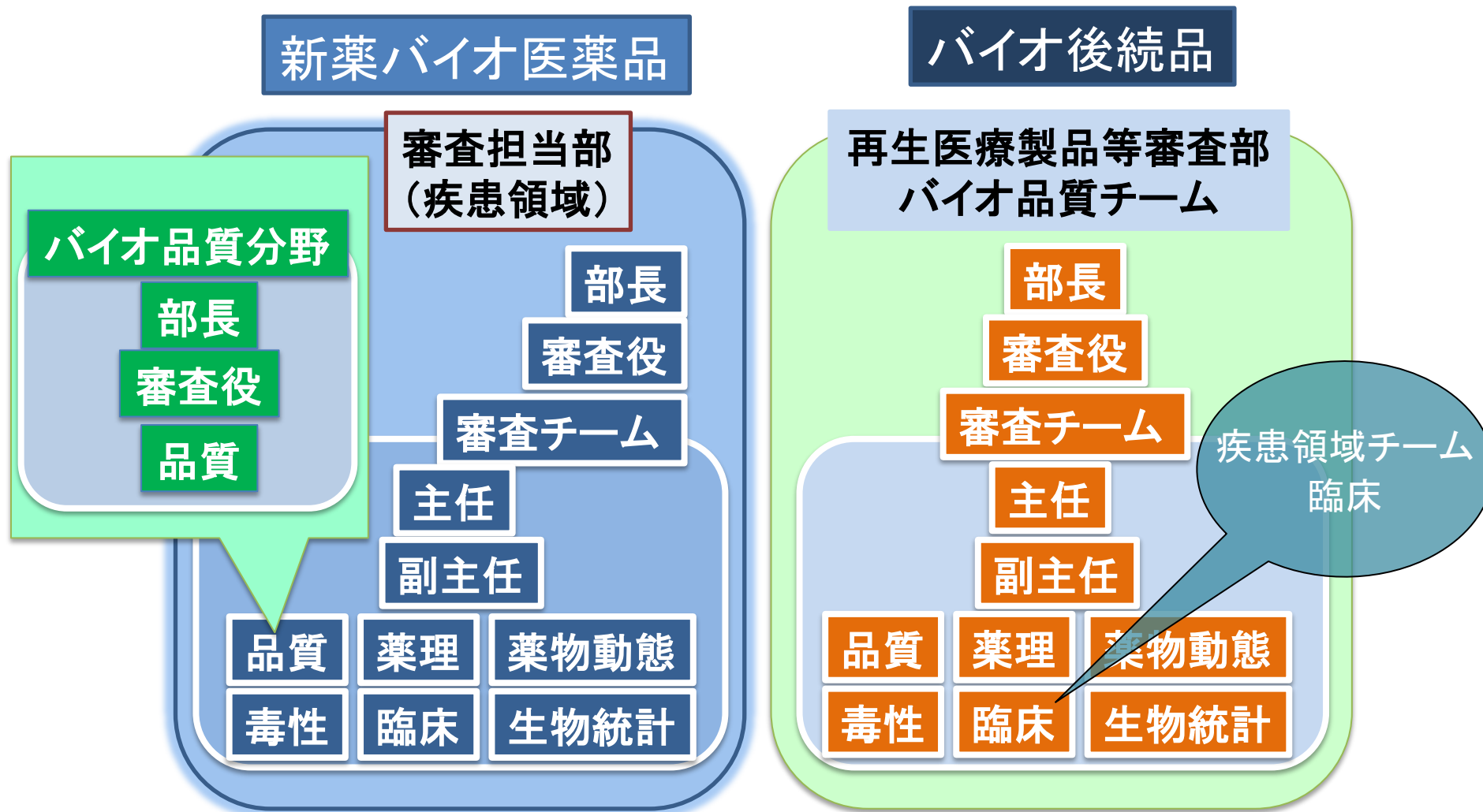
業務実施体制



新薬審査部の業務分担

審査部	審査チーム	主な担当領域
新薬審査第一部	第1分野 第6-2分野	消化器官用薬、外皮用剤、その他 ホルモン剤、代謝性疾患用薬
新薬審査第二部	第2分野 第5分野 体内診・放射性	循環器用薬、抗パーキンソン病薬 泌尿器・生殖器官用薬 体内診断薬、放射性医薬品
新薬審査第三部	第3-1分野 第3-2分野	中枢・末梢神経系用薬 麻酔用薬、感覚器官用薬
新薬審査第四部	第4分野・エイズ 第6-1分野	抗菌薬、抗エイズ薬 呼吸器官用薬、自己免疫疾患用薬
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍薬分野-1 抗悪性腫瘍薬分野-2	主に固形癌用薬 主に血液がん用薬
再生医療製品等 審査部	再生医療製品分野 バイオ品質分野 生物由来機器分野	再生医療等製品(細胞組織・遺伝子) バイオ医薬品の品質・ バイオ後続品 生物由来機器の品質
ワクチン等審査部	血液製剤分野 ワクチン分野	血液製剤 ワクチン、抗毒素

バイオ後続品の審査体制



バイオ後続品の開発と承認審査

バイオ後続品の定義

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

令和2年2月4日付け薬生薬審発0204第1号

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知

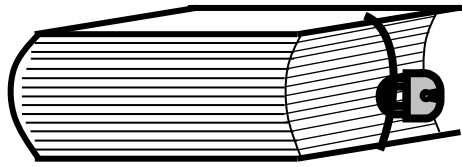
バイオ後続品とは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（以下「先行バイオ医薬品」という。）と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。バイオ後続品は、一般的に**バイオシミラー**と言われており、**品質、安全性及び有効性**について、先行バイオ医薬品との比較から得られた**同等性／同質性を示すデータ等に基づき開発**できる。

バイオ後続品に求められるデータ

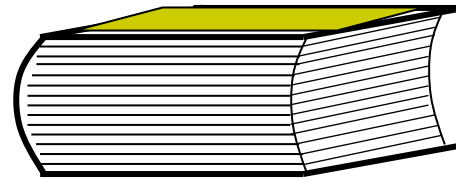
先行バイオ医薬品の申請資料

バイオ後続品の申請資料

製法

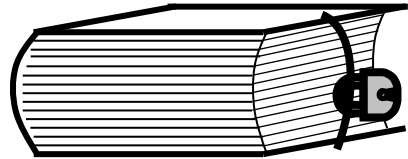


製法

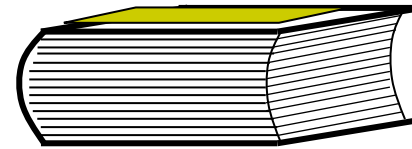


製法を独自に確立
する必要がある

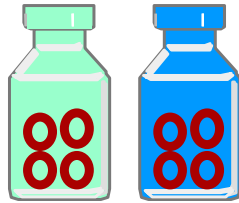
特性解析・品質



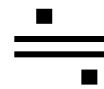
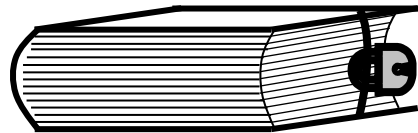
特性解析・品質



特性・品質解析に関
する全てのデータ



非臨床試験

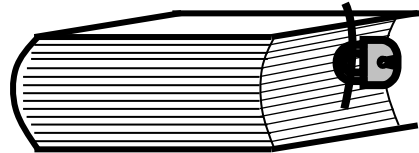


非臨床試験



同等性試験
+
独自の試験
+
公知情報

臨床試験



臨床試験



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

先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見いだされたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること

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

バイオ後続品開発における一般原則 ～対照とする先行バイオ医薬品～

Q

先行バイオ医薬品について、国内承認品と同一と考えられる製品が海外で承認されている場合は、**海外承認品**を品質、非臨床及び国内外で実施される臨床試験の対照薬として用いることは可能か。

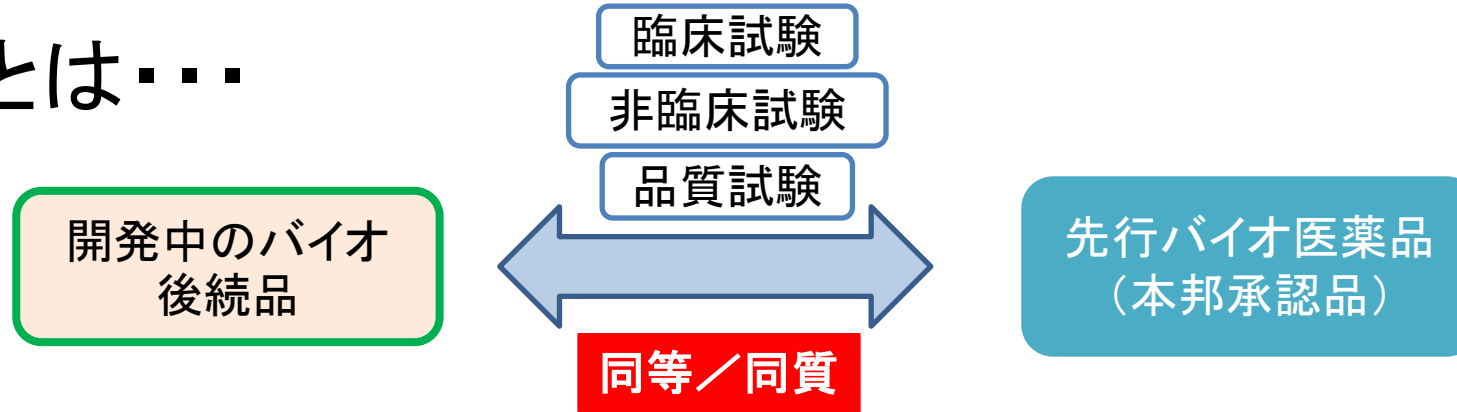
A

原則として、国内承認品を対照薬とする必要がある。ただし、**国内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可能な場合には、**海外承認品を対照薬とすることは受入れ可能**である。

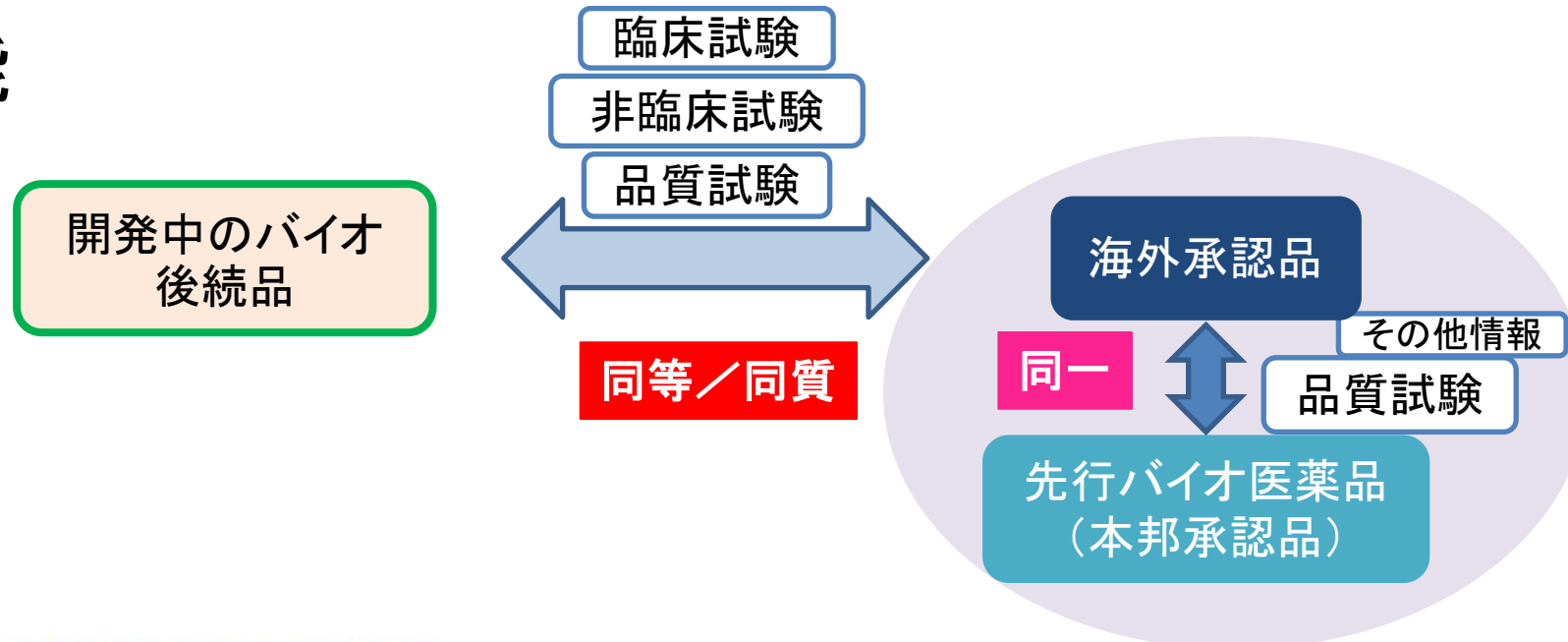
バイオ後続品開発における一般原則

～先行バイオ医薬品～

- 必要なことは・・・

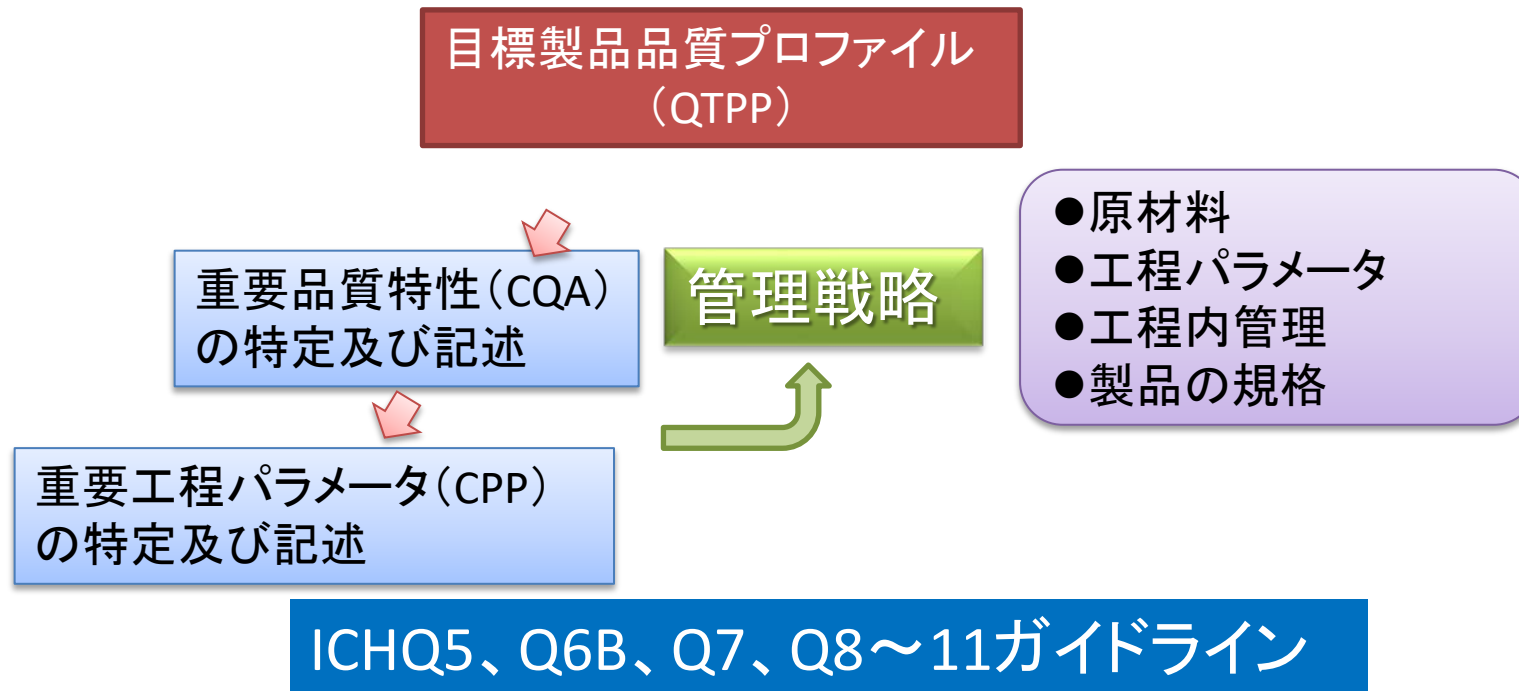


- 許容可能



バイオ後続品開発における一般原則 ～品質管理戦略の構築～

- 独自に製法開発、品質特性解析、製剤設計等を行い、目的とする製品品質プロファイルを満たす製品を製品ライフサイクル全期間にわたって恒常的に製造することが可能となるように、適切な管理戦略を構築する必要がある。



バイオ後続品開発における一般原則

～品質管理戦略の構築～

- 先行バイオ医薬品のロットを可能な限り多く入手し、それらを用いて先行バイオ医薬品の品質特性を明らかにした上で、開発品と比較検討し、類似性を判断することが望まれる。
 - 先行バイオ医薬品も品質の揺らぎがあること
 - 経時変化
 - 複数の国由来の先行バイオ医薬品を用いる場合、各国由来の製品でそれぞれ同一性を示す必要があること

- 重要な品質特性に差異があった場合
 - 含まれる分子種の分布に大きな偏りがある
 - 先行バイオ医薬品に含まれていない分子種が認められる
 - 薬物動態や受容体との結合に影響を与える糖鎖構造・糖鎖含量に差異が認められる
 - 凝集体の含量に差異が認められる
 - *In vitro*生物活性試験において差異が認められる etc.

非臨床、臨床試験によりそれらの差異が臨床上どのような影響をもたらすか検討する

類似性が高くなるよう、製造方法を見直す

バイオ後続品開発における一般原則 ～治験届～

Q

バイオ後続品の初回治験届出時に添付する資料において提示すべき品質に関する情報としては何が必要か。

A

「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q&A)の改訂について」(令和4年8月31日事務連絡)のQ27の回答で示された資料のほか、治験で用いる対照薬との品質特性の比較試験結果の概要を参考資料として添付すること。なお、初回治験届出前に、品質の同等性／同質性評価に関して機構の相談を利用することを勧める。

「先行バイオ医薬品と品質特性において高い類似性がある」ことを前提に治験計画の調査を行います

「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答(Q&A)の改訂について」(令和4年8月31日事務連絡)

Q

治験計画届書等の届出事項のうち、「**国内における承認状況**」の欄において、どの様な場合に「未承認」や「適用外」を選択するのか。

A



有効成分が国内未承認の場合、「未承認」を選択すること。なお、バイオ後続品を開発する目的で実施される治験において、**海外で承認された先行バイオ医薬品を対照薬に用いる場合も、「未承認」**を選択すること。有効成分が国内既承認であるが、**適応外の使用**になる場合、「適応外」を選択すること。

審査関連業務
▶ 審査関連業務の概要
▣ 相談業務
▣ 治験関連業務
▣ 治験計画届出制度
▶ 治験計画届書等の受付業務について
▶ 医薬品(薬物)
▶ 医療機器(機械器具等)
▶ 再生医療等製品(加工細胞等)
▣ 治験中の副作用及び不具合等報告制度
▣ 人道的見地から実施される治験(拡大治験)制度

30日調査照会事項チェックリスト

30日調査照会事項チェックリストは、PMDAが実施する薬物に係る30日調査において、PMDAによる照会事項作成及び届出者による照会事項に対する回答作成の負担を軽減する目的で作成しました。

該当する届出の添付資料を作成する際に参照してください。なお、30日調査は本チェックリストに記載された項目に限らず対象品目への全般的な調査が行われること、届出内容に応じた照会事項(本チェックリストの照会事項に関連する内容を含む)が伝達されることに留意してください。

- ▶ [30日調査照会事項チェックリスト\(抗悪性腫瘍剤分野\)](#)  2023年3月27日掲載
- ▶ [30日調査照会事項チェックリスト\(バイオ品質分野\)](#)  2023年3月27日掲載

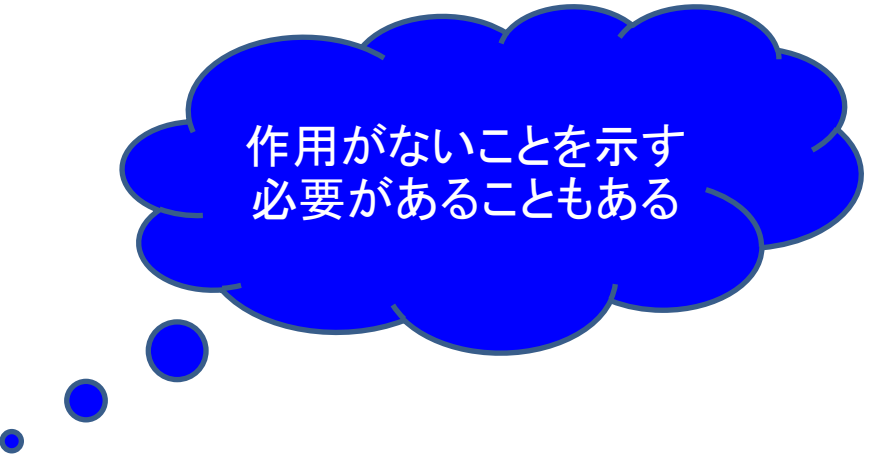
30日調査照会事項チェックリスト(バイオ品質分野)
2023年3月27日掲載



バイオ後続品の承認審査における検討点

承認審査での検討点(品質)

- 対照薬
 - － 国内承認品の情報
- 分子種の解析
 - － 解析の方法
- 不純物
 - － 製造工程由来不純物の解析
- 生物活性
 - － 主要な生物活性の確認
 - － 主要でない生物活性の確認
- 標準物質
 - － 自家標準物質の設定と更新管理



作用がないことを示す
必要があることもある

承認審査での検討点(品質)

- 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

承認審査での検討点（非臨床）

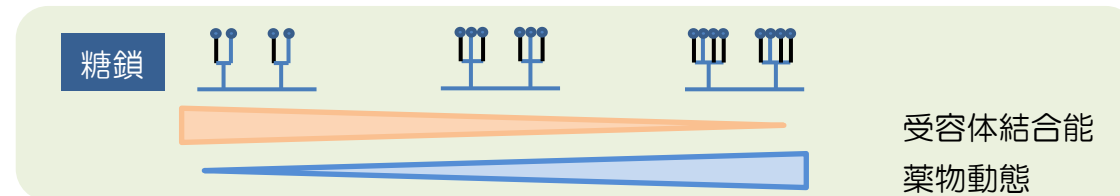
- 毒性試験の要否

どのような考察が必要なのか？ 例えば・・・

- 品質上の高い類似性が確認されているか
- *In vitro*、*in vivo*薬理（生物活性）試験結果から、安全性に差異が生じる可能性はないか
- 不純物等に由来してoff targetの毒性が生じる懸念はないか

承認審査での検討点（非臨床）

- バイオ後続品単独で行うことに合理性がある試験
 - 不純物の違いに着目した安全性確認
- 先行バイオ医薬品との比較試験が必要な試験
 - 薬理作用～*in vitro*活性と*in vivo*活性が相関しない場合等
 - 適切な*in vitro*評価系がない場合
 - 薬物動態～糖鎖の不均一性が薬物動態に影響する場合等



承認審査での検討点(臨床)

- 薬物動態試験及び薬力学試験
 - 原則、本邦承認用法・用量で実施
 - 適切にバリデートされた試験法で測定
- 有効性の同等性検証試験
 - 対象疾患の選択
 - 本邦承認効能、用法・用量の範囲で実施

承認審査での検討点(臨床)

- 主要なエンドポイント
 - 先行バイオ医薬品との差を検出するために適切なエンドポイントを選択
- 有効性の同等性の許容域
 - 統計的観点・臨床的意義
- 安全性
 - 安全性プロファイル、特に注目すべき事象
 - 免疫原性
 - 適切にバリデートされた測定系による抗薬物抗体の評価

承認審査での検討点（製販後）

- 安全性、有効性の類似性の医療現場での確認
- 臨床試験を実施していない効能に対する安全性と有効性
- その他～剤形ラインナップ
 - 基本は先行バイオ医薬品と同じ
 - 利便性の考慮
 - 全ての効能に対し、臨床使用に支障を来さないこと

バイオ後続品の同等性/同質性評価

品質特性に関する比較試験

～留意事項～

目的物質由来
不純物

● 同等性／同質性評価方法

- 先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の差異を検出するために、十分な性能を持つ分析手法を用いる
- 原理の異なる複数の分析手法により、多面的な評価を行うことを推奨

目的物質
関連物質

含まれる分子種を
詳細に解析

● 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
- 臨床与える影響の大きさについて検討
- 効能・効果の外挿性

サイズ、電荷、高次構造、
親和性、結合活性

分子種毎の生物活
性、薬物動態への影
響を検討、考慮

品質特性に関する比較試験 ～抗体医薬品の場合～

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は何か。

A

一般に、抗体医薬品のバイオ後続品においては、抗原との結合活性に加え、中和活性、Fcγ受容体、胎児性Fc受容体及び補体C1qとの結合活性、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性、補体依存性細胞傷害(CDC)活性等について、先行バイオ医薬品と比較する必要がある。一方、糖鎖構造等が体内動態に大きく影響するため、*in vitro*の活性が臨床効果と相関しない場合もあり、その場合には*in vivo*での生物活性試験の実施が必要と考えられる。

品質特性に関する比較試験 ～抗体医薬品の場合～

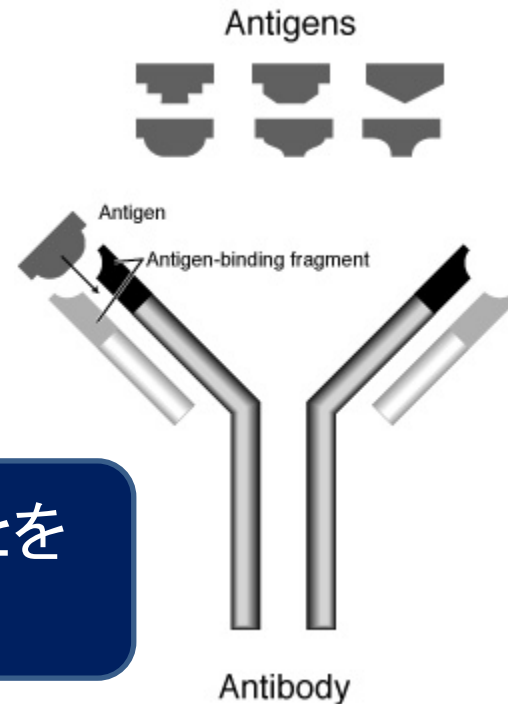
体内動態への影響

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

臨床的有効性の比較

Q

有効性の同等性評価にあたり留意すべき事項は何か

A

有効性の比較を目的とした臨床試験の実施に際しては、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性を確認するために、適切な比較試験をデザインし、その妥当性を説明する必要がある。具体的には、必要かつ妥当な症例数を設定すると共に、**臨床的に確立されたエンドポイント**を用い、事前に**同等性の許容域**(同等性のマージン)を規定しておく必要がある。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。

臨床的有効性の比較

● 同等性検証試験の例

品目名	対象患者	主要評価項目
フィルグラスチム後続	健康成人	好中球数絶対数 CD34陽性細胞数
インフリキシマブ後続	関節リウマチ	ACR20改善率 DAS28-ESR
インスリン グラルギン後続	健康成人	グルコースクランプ施行下でのグルコース注入量
エタネルセプト後続	関節リウマチ	DAS28-ESR ACR20改善率
リツキシマブ後続	進行期ろ胞性リンパ腫 CD20陽性低腫瘍量ろ胞性リンパ腫	奏効率
ベバシズマブ後続	切除不能な進行・再発の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌	奏効率
テリパラチド後続	骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症	腰椎骨密度
ダルベポエチン アルファ後続	血液透析施行中の腎性貧血	Hb濃度変化量

効能・効果の外挿

- 先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、臨床試験を実施していない効能・効果も、バイオ後続品に付与することが可能
 - 薬理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
 - 初回承認後も再審査期間終了後等に効能等追加を行うことが可能

製造販売後におけるリスク管理

製造販売後調査

Q

バイオ後続品は先行バイオ医薬品の再審査期間満了後に製造販売されるため、**製造販売後調査**は実施する必要はないと考えて良いか

A

バイオ後続品は、バイオ医薬品であるため、免疫原性等、後発医薬品と異なる要素があり、**製造販売後には、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**。そのため、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、**製造販売後に収集すべき情報の有無とその内容を明確にする**と共に、適切な**医薬品リスク管理計画**を立案する必要がある。

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？

- ICH E2E ガイドラインに示された方法等の様々な手法の中から、目的に応じて効率的かつ効果的な手法を選択する

- 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

製造販売後調査の例

トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg/150mg 「第一三共」に係る

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	トラスツズマブ BS 点滴静注用 60mg 「第一三共」 トラスツズマブ BS 点滴静注用 150mg 「第一三共」	有効成分	トラスツズマブ（遺伝子組換え） [トラスツズマブ後続 2]
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87429
提出年月		平成 31 年 3 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	13
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔心障害〕	13
製造販売後データベース調査〔Infusion reaction〕	14
製造販売後データベース調査〔間質性肺炎・肺障害、血液毒性、肝不全・肝障害、昏睡・脳血管障害・脳浮腫、腎障害、感染症〕	15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
胃癌患者に対する長期特定使用成績調査	18

↓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	18
追加のリスク最小化活動	
なし	18

最近のトピックス

Q

RMPは、総合機構における確認期間を考慮して、対象となる医薬品の承認に係る審議又は報告が行われる薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会又は第二部会の終了後速やかに提出し、特段の理由により、RMP及び添付資料の提出に時間を要する場合は、遅くとも販売開始予定時期の1か月前までに提出することとされている。一変承認の場合には、いつまでに総合機構に提出すればよいか。

A

RMP及び追加のリスク最小化活動として医療従事者及び患者向けに作成・提供する資材を一変承認時に公表できるよう、総合機構における確認期間を考慮して、対象となる医薬品の承認に係る審議又は報告が行われる薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会又は第二部会の終了後速やかに提出すること。なお、バイオ後続品のうち、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会又は第二部会を経ない一変承認の場合は、当該品目の審査終了後速やかに提出すること。



Q

バイオ後続品のRMPの承認条件を解除するための手続きはどのように行えばよいか。

A

追加の医薬品安全性監視活動が行われた品目については当該活動が終了した後に、又は当該活動の開始から一定期間経過後に、追加の医薬品安全性監視活動が行われていない品目については販売開始から一定期間経過後に、それまでに実施された追加の医薬品安全性監視活動等の結果を「医薬品リスク管理計画の実施に基づく再審査期間終了後の評価報告について」(平成25年12月20日付け薬食安発1220第14号)に基づき報告書にとりまとめ、総合機構に相談すること。総合機構の確認を経て、医薬品審査管理課において承認条件の解除が可能と判断された場合は、製造販売業者宛に承認条件解除に係る事務連絡が発出される。…。なお、個別の承認条件の解除に係る手続き、及び報告書とりまとめの時期について判断に迷う場合は、必要に応じて総合機構又は医薬品審査管理課に相談すること。

バイオ後続品のRMPの承認条件解除の例

テリパラチド BS 皮下注キット 600 μ g「モチダ」	持田製薬株式会社	テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド 後続1]	承認条件解除時 RMP 
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「NK」	日本化薬株式会社	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]	承認条件解除時 RMP 

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>

「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について(令和4年11月29日事務連絡)

Q

公知申請は、いつ頃までに行うのか。

A

公知申請については、開発要請から6ヶ月以内に行うこととされているが、薬事・食品衛生審議会における事前評価後1ヶ月以内を目途に行うことが望ましいこと。先発品と同時期の承認申請を行う後発品についても、薬事・食品衛生審議会における事前評価後1ヶ月以内を目途に承認申請を行うことが望ましい。

なお、**バイオ後続品**に関しては、薬事・食品衛生審議会における**事前評価後2ヶ月以内**を目途に承認申請を行うことが望ましい。また、**承認申請1ヶ月前までに審査予定事前面談**を通じ、添付資料の過不足がないか確認すること。

バイオ後続品関連の国際活動

International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP) –Biosimilars Working

- IPRP BWGワークショップが令和5年9月23日に行われた。
- 有効性の同等性検証試験の要否に関する議論が行われた。

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/increasing-efficiency-biosimilar-development-programs-reevaluating-need-comparative-clinical>

Biosimilar Cluster (EMA-FDA-HC-PMDA-Swissmedic)

- バイオシミラー個別品目の科学的評価の一貫性確保
- バイオシミラーガイドラインや承認情報の情報共有

バイオ後続品関連の国際活動

有効性の同等性検証試験の要否関連の論文

1. Schiestl M, Ranganna G, Watson K, Jung B, Roth K, Capsius B, et al. The Path Towards a Tailored Clinical Biosimilar Development. *BioDrugs*. 2020; 34(3): 297–306.
2. Cohen HP, Turner M, McCabe D, Woollett GR. Future Evolution of Biosimilar Development by Application of Current Science and Available Evidence: The Developer's Perspective. *BioDrugs*. 2023; 37(5): 583–93.
3. Guillen E, Ekman N, Barry S, Weise M, Wolff-Holz E. A Data Driven Approach to Support Tailored Clinical Programs for Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacol Ther*. 2023; 113(1): 108–23.

今後に向けて

医療現場での使用に向けて

同等／同質という
ことは同じではない
のでは？

外挿された効能で
の臨床使用成績が
ない

効能がそろって
いないので使いにくい

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)