

第4章

バイオシミラー - 科学的卓越性へのコミットメント

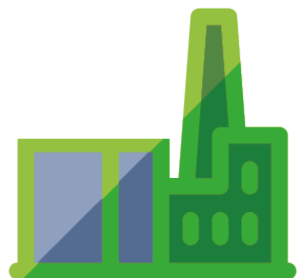
バイオシミラーの使用によって、患者と医療従事者は、高品質で有効な治療選択肢の恩恵を受ける

しかし、どのようにバイオシミラーが開発され、その有効性と安全性はどのように確保されているのだろうか？

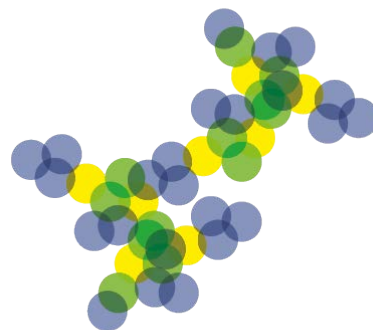
本章では、原文のcomparabilityに対応する訳語をすべて「同等性/同質性」としている

JGA訳：翻訳はあくまで原文の理解を助けるための参考資料です。和訳の正確性は原文をご参照ください。

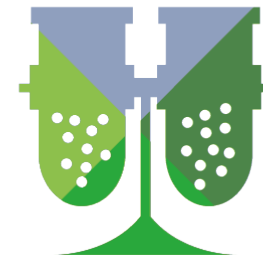
バイオ医薬品は固有の軽微な差異（微細な不均一性）を有しているが、それらは厳密に制御されている¹



バイオ医薬品は細胞を用いて製造され、複雑な工程で精製される²



バイオ医薬品は、分子サイズが比較的大きく、非常に複雑な構造をしていることが多い³



バイオ医薬品は同じ製品のバッチ間であっても微細な不均一性を有している。これは通常の特性であり、厳しく管理されている

バイオ医薬品の不均一性は、これらの分子が本来持つバラツキだけでなく、製造工程でのバラツキをも反映している^{1,3}

バイオ医薬品は製品ライフサイクルを通じて、製造工程の変更が実施される^{1,2}

バイオ医薬品の製造工程の変更はごく一般的に実施され

次の様な工程が含まれる。³

- スケールアップ
- 収率改善
- 新規の精製方法
- 生産細胞の変更
- 製造施設の変更

何らかの変更があった場合、同じバイオ医薬品の

異なるバージョン間での安全性と有効性が確実に

維持されるように、比較試験を実施しなければならない⁴

リスクカテゴリーによるモノクローナル抗体の製造変更件数

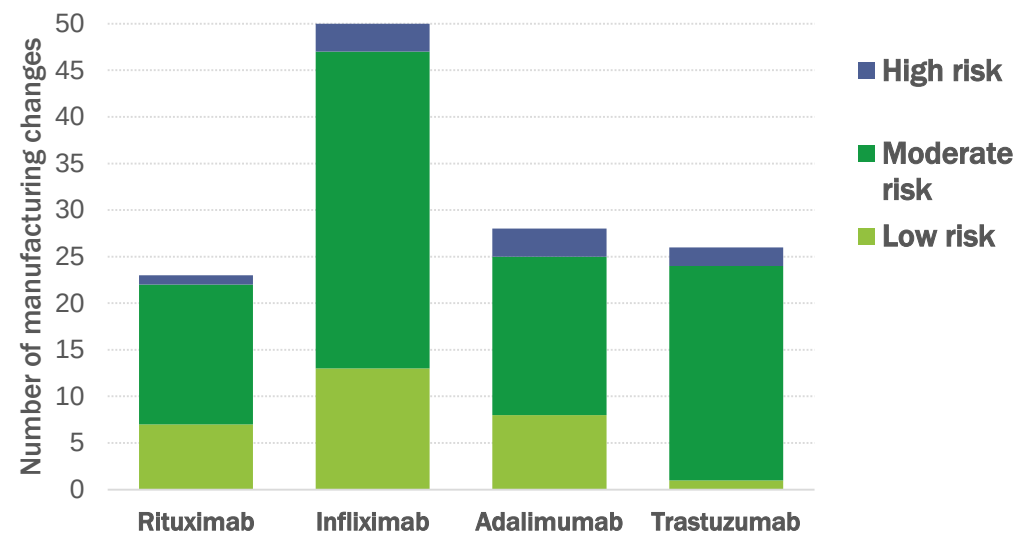


Figure adapted from Vezér et al. 2016²

先行バイオ医薬品の製品ライフサイクル全体で許容されるバラツキの範囲がバイオシミラー開発の目標となる^{5,6}

文献: 1. McCamish M, Woollett G. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:3:405–17; 2. Vezér B, et al. *Curr Med Res Opin* 2016;32:829–34; 3. Schiestl M, et al. *Nat Biotechnol* 2011;29:310–2; 4. ICH Q5E guideline on comparability of biotechnology-derived products after a change in the manufacturing process 2016. Available at: <http://bit.ly/2pSMkfv>. Accessed April 2017; 5. McCamish M, Woollett G. *mAbs* 2011;3:209–17; 6. McCamish M, Woollett G. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:315–7.

バイオ医薬品の製造変更は、開発段階ごとの同等性/同質性 検証結果に基づいて承認される



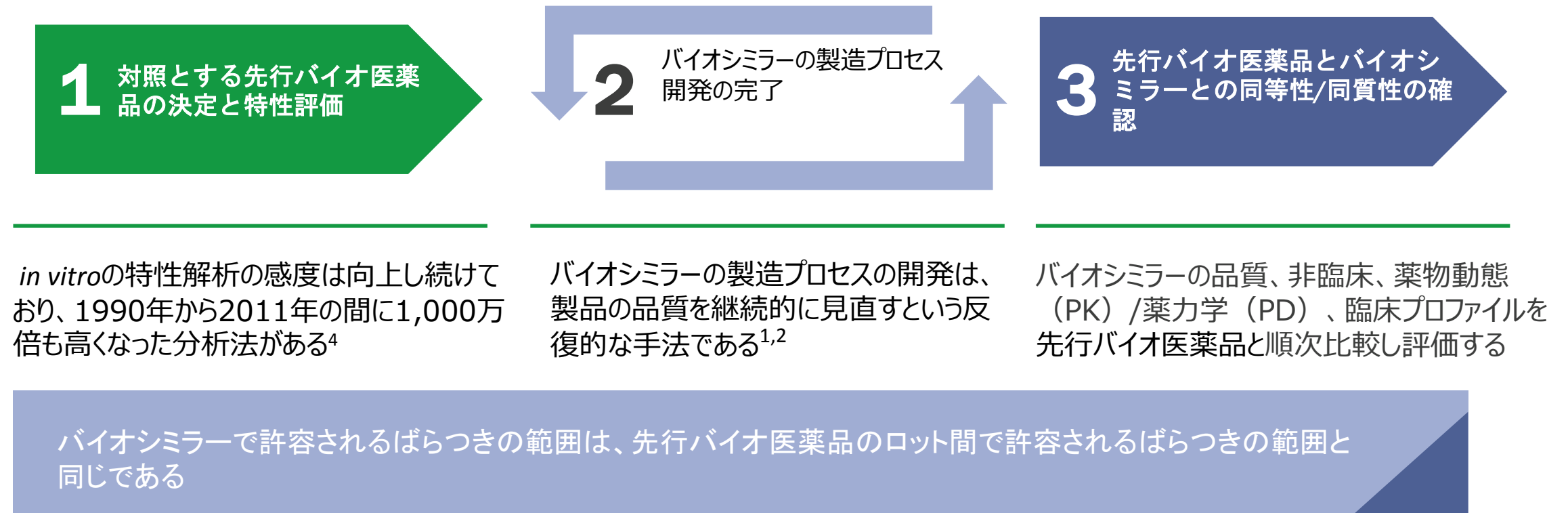
製造工程の変更の性質に応じて、同等性/同質性ブリッジング試験と特定の医薬品安全性規制への準拠が必要な場合がある²



- 先行バイオ医薬品の製造業者は、製造工程の変更に対する承認を得るために、専ら指標の分析と外挿に頼っている
- 規制当局は、国際的に合意された基準に沿った同等性/同質性検証結果に基づいて、これらの製造変更を評価し、承認することに20年以上の経験がある
- 同等性/同質性が検証された場合には、処方者、薬剤師、患者に知らせることなく、新バージョンの製品を市場に導入することができる

バイオシミラーの同等性/同質性を確立するための科学的原則は、すでに承認されたバイオ医薬品の製造工程の変更後の同等性/同質性を示すためのものと同じである^{7,8}

バイオシミラーの開発は先行バイオ医薬品を対照とした 同等性/同質性の検証であり、段階的なアプローチがとられる¹⁻³



文献: 1. FDA. Available at: <http://bit.ly/2qySWih>. Accessed April 2017; 2. EMA. Available at: <http://bit.ly/2pSEBPb>. Accessed March 2017; 3. EMA. Available at: <http://bit.ly/2ckWrzf>. Accessed April 2017; 4. Anthony Mire-Sluis, Presented at 9th Symposium on the Practical Applications of Mass Spectrometry in the Biotechnology Industry; September 11–14, 2012, San Diego, CA USA. Available at: <http://bit.ly/2pSEUCP>. Accessed April 2017.

品質の同等性/同質性とは、物理化学的特性および生物活性における高い類似性を立証することである^{1,2}

- 分析および機能面での同等性/同質性試験は、バイオシミラー開発の基礎である^{1,2}
- 分析試験は、臨床試験よりも差異を検出する感度の高い手段となる^{1,2}
- バイオシミラーと先行バイオ医薬品は分子レベルで高度に類似していなければならない^{1,3}
 - 一次構造（アミノ酸配列）は同一
 - 高次構造は差が認められない
- 不純物、生物活性、および翻訳後修飾も比較検討される^{1,2}
- 品質の類似性の程度によって、臨床における差がないと判断されるのに必要な非臨床および臨床データの範囲と幅が決定される^{1,2}



非臨床試験での同等性/同質性とは、バイオシミラーと先行バイオ医薬品が機能的に類似していることを立証することである

- バイオシミラーは先行バイオ医薬品との高度に類似した機能性を示さなければならない。
- 標的抗原または受容体へのバイオシミラーの結合を測定するために、複数の *in vitro*（及び例外的に *in vivo*）アッセイが使用される



PK / PDの同等性/同質性とは、バイオシミラーと先行バイオ医薬品の生体内分布が類似していることを立証することである

- ヒトにおける薬物動態(PK)及び/又は薬力学(PD)の比較試験は、同等性/同質性データをさらに裏付けるために、あるいはバイオシミラーと先行バイオ医薬品との間の潜在的な差を検出するためにデザインされる¹
- 特定のケースでは、比較分析、非臨床、ヒトPK/PD(臨床免疫原性)試験結果が、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を明確に確認するのに十分であることも^{ある1,2}



略語: PD, 薬物動態; PK, 薬動力学.

文献: 1. EMA. Available at: <http://bit.ly/1liuZfS>. Last accessed March 2017; 2. Ventola CL. *PT* 2013;38:270–4,277, 287.

臨床試験での同等性/同質性とは、これまでのステップ (品質、非臨床、PK/PD) で示された同等性/同質性を補完し、確認することである



- 臨床的同等性/同質性とは分子構造上の同等性/同質性を臨床成績に置き換えて確認することであり、安全性と有効性における臨床的差異を排除するようデザインされている¹
- 比較臨床試験は、僅かな差異を検出できる科学的に正当化された「臨床モデル」で実施されている²⁻⁶
- 臨床上の安全性(免疫原性を含む)は、臨床開発プログラムを通じて重要である。安全性データは、最初の薬物動態学的(PK)および/または薬物力学的(PD)試験および必要に応じて比較臨床試験の中で取得される

バイオシミラーは、先行バイオ医薬品と比較して臨床的に有意な差異がない場合にのみ承認される



バイオシミラーの全てにおける適応症の承認は、総合的なエビデンスに基づいている

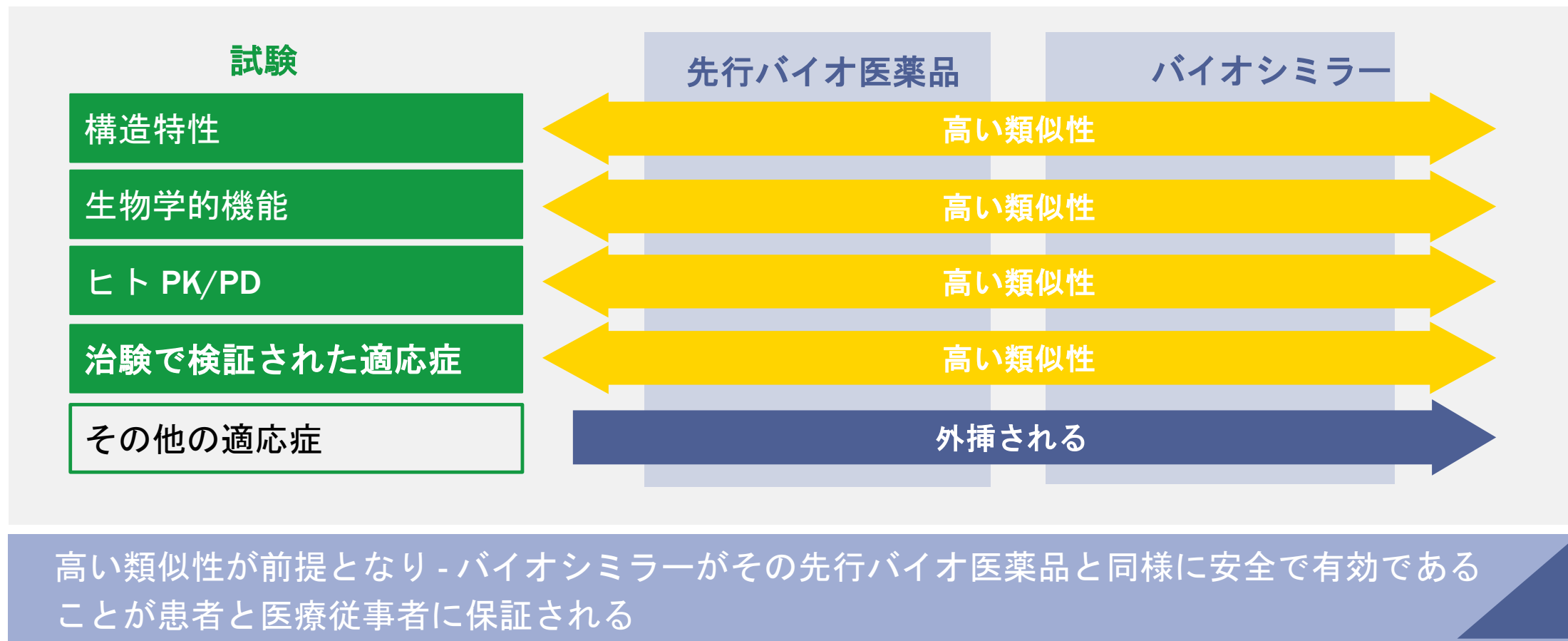
- バイオシミラーでは、先行バイオ医薬品で承認されているが、直接臨床比較していない一つまたは複数の適応症についても承認されることがある
- これらの適応症は健全な科学に基づいて個別に評価される
- 承認は、確立された規制および科学的原則に準拠したデータの外挿に基づいている。このアプローチは、先行バイオ医薬品の製造工程の変更の承認や、すべてのバイオ医薬品の開発においても規制当局によって用いられる



一つ一つの情報では同等性/同質性を示すために十分ではないが、まとめてみるとそれらの証拠は、全ての承認条件における包括的なイメージを形成する

適応症の外挿は、先行バイオ医薬品での臨床知見と全体的な類似性の検証結果に基づいている

類似性の領域



略語: PK,薬物動態; PD,薬力学

文献: Windisch J. The Science of Biosimilars. Sandoz Training Workshop, London, April 2015 [Data on file].

Figure adapted from Windisch J.

バイオシミラーの開発には、多額の投資と最先端の技術が必要

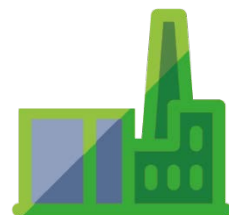
- 適切な類似性検討を達成するためには、開発に1億～3億米ドルの費用と最大8年の年月が必要となる
- 高度に洗練された分析ツールによって、バイオシミラーと先行バイオ医薬品の詳細な特性解析が可能となる^{3,4}
- 技術的進歩によって、バイオシミラーでは、10年や20年も前の承認時に分析された先行バイオ医薬品と比べてより詳細な特性解析が通常されている
- バイオシミラーは他の医薬品と同じ基準で製造、流通、監視され、規制当局は製造施設の定期査察を実施する²

バイオシミラーは他の医薬品と同じ規制に基づき、同様の高い基準に従って承認されているため、患者と医療従事者の信頼が得られる

要約: バイオシミラー — 科学的卓越性へのコミットメント



バイオ医薬品は、固有の軽微な差異を示すが、厳密に制御されている¹



ライフサイクルを通じて、バイオ医薬品は製造工程の変更が実施される^{1,2}



同等性／同質性試験は製造工程の変更が臨床的な影響を製品に及ぼさないことを確認するために実施する³



バイオシミラーとしての同等性/同質性を確立するための科学的な原則は製造変更後の同等性/同質性検証のための科学的な原則と同じである⁴



段階的な同等性/同質性検証試験はバイオシミラーと先行バイオ医薬品との間で臨床的に有意な差異がないことを保証する

バイオシミラーの開発には、多額の投資と最先端技術が必要⁴



EMA/欧州, FDA/米国, HC/カナダ, PMDA/日本, TGA/オーストラリア等の当局はすべて、バイオシミラーが先行バイオ医薬品と非常に類似性が高く、有意差もないという詳細な証拠を要求する

文献: 1. Schneider C. *Ann Rheum Dis* 2013;72:315–8; 2. McCamish M, Woollett G. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:315–7; 3. Chirino AJ, Mire-Sluis A. *Nature Biotechnol* 2004;22:1383–91; 4. Biosimilar Medicines Group handbook 2016; 5. FDA. Available at: <http://bit.ly/2qySWih>. Accessed March 2017; 6. EMA. Available at: <http://bit.ly/1liuZfs>. Accessed March 2017; 7. Weise M, et al. *Blood* 2014;124:3191–6.