

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究
(英語) Study for promoting efficient development and use of biosimilars

研究開発実施期間: 令和元年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 石井明子
(英語) Akiko Ishii-Watabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・部長
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Biological Chemistry and Biologicals,
Director

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

自己免疫疾患やがんの治療に用いられるバイオ医薬品の開発が進み、臨床における有用性が高まる一方で、薬剤費の高騰が問題となり、薬価が先行品の原則7割となるバイオ後続品の開発と普及が期待されている。しかし、バイオ後続品に関する品質及び臨床試験情報が限定的であり、普及が進まない品目もあることから、普及推進の根拠となる具体的なデータの提供が必要とされている。日米欧に加え、アジア各国においてもバイオ後続品の普及が期待されているが、規制環境情報や民族差に関する知見が少なく、積極的に国際共同治験を推進する環境整備が必要である。本研究では、これらの課題を解決し、バイオ後続品の品質安全性確保と開発・普及を推進することを目的に、(1) バイオ後続品の同等性/同質性評価に用いられる品質評価手法とバイオ後続品製剤の品質評価に関する研究、(2) バイオ後続品の臨床有効性・安全性及び関連する品質特性に関する研究、(3) バイオ後続品の国内外の規制と安全情報等に基づく国際共同治験の推進に関する研究、(4) バイオ後続品に対する薬剤師の意識に関するアンケート調査を行った。

(1) バイオ後続品の同等性/同質性評価

1-1 バイオ後続品の同等性/同質性評価に用いられる品質評価手法

抗体医薬品を含むバイオ医薬品の開発において、生物活性を評価するためのバイオアッセイは不可欠であり、特に、バイオシミラーの開発においてはバイオアッセイを含めた品質評価系による先行品との同等性/同質性評価が重要である。Fc 領域を介した免疫細胞の活性化は抗体医薬品の有効性・安全性に関わる重要な生物活性の一つであり、抗体医薬品のバイオシミラーの開発では、様々なバイオアッセイを用いて Fc 領域の介在する生物活性について先行バイオ医薬品との同等性/同等性評価が実施される。抗体 Fc 領域と結合する Fc γ 受容体には遺伝子多型が存在しており、抗体との結合、及び、抗体による免疫細胞の活性化に影響を及ぼすことが知られている一方で、抗体医薬品の生物活性評価においてこれらの遺伝子多型が考慮されることは少なく、Fc γ 受容体の遺伝子多型がバイオアッセイの性能に及ぼす影響については明らかになっていない。本研究では抗体依存性細胞傷害活性等の発揮に関与する Fc γ RIIIa に着目し、Fc γ RIIIa の遺伝子多型 (158V/F) がバイオアッセイの性能に及ぼす影響を評価した。Fc γ RIIIa 活性化能が異なる試料について、リコンビナントタンパク質を用いた Fc γ RIIIa 結合能、レポーター細胞を用いた Fc γ RIIIa 活性化能、ヒト末梢血単核細胞 (hPBMC) を用いた抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を評価した結果、リコンビナントタンパク質やレポーター細胞を用いたバイオアッセイでは 158F variant が 158V variant よりも優れた生物活性の識別能を示した。以上の結果から、Fc γ RIIIa の遺伝子多型 (158V/F) はバイオアッセイの性能に影響を与えることが明らかとなり、抗体医薬品のバイオシミラーの同等性/同質性評価においては各バイオアッセイの生物活性の識別能を考慮することが重要であることが示された。

1-2 バイオ後続品製剤の品質評価に関する研究

バイオ後続品の同等性/同質性評価において、品質比較試験の対象となる重要な品質特性のうち凝集体および不溶性微粒子に着目し、各種分析手法の性能に関する情報や、製品ライフサイクルステージでの利用状況を整理した。その結果、製剤の規格及び試験方法に用いられる従来の手法、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) による純度試験と光遮蔽法 (LO) による不溶性微粒子試験に加えて、フローイメージング法 (FI) による評価が適していると判断された。インフリキシマブ、エタネルセプト、トラスツズマブ、リツキシマブ、ベバシズマブの先行品及び後続品について、定期的に製品を購入し、SEC、LO 及び FI を使った凝集体及び不溶性微粒子の測定その他、糖鎖プロファイル、電荷不均一性、抗原及び Fc γ レセプターへの結合活性について、ロット分析を行った。各製品について複数ロットを分析することで、製品間の特性を把握することが可能となり、いくつかの製品で、ロット間差やトレンドが観察された。例えば SEC による純度試験では、ロット間差の他、先行品の方が多量体量の多いケース、逆に後続品の方が多量体量の多いケースなどが確認された。抗原への結合活性では、一部、後続品の方がロット内変動が大きい傾向が認められた。ただし、全体的に殆どの評価項目で、品質に著しく影響するロット内変動は認められなかった。このようなロット分析を実施することで、日本国内で流通する BS 製品の品質に関する網羅的な情報を集積でき、トレンドを把握しておくことで、高品質なバイオ医薬品及びバイオシミラーの恒常的な供給体制の維持に繋がると考えられた。

(2) バイオ後続品の臨床有効性・安全性及び関連する品質特性に関する研究

2-1 エタネルセプト及びインフリキシマブの先行品、バイオ後続品の比較研究

京大病院が保有する関節リウマチ患者における KURAMA (Kyoto University Rheumatoid Arthritis Management Alliance) コホートを用いて、実臨床におけるエタネルセプト後続品の有効性、体内動態の比較検討を行った。エタネルセプトの先行品もしくはバイオ後続品新規導入患者では、全ての患者で有効性が確認され、効果に関する同等性が確認された。また、先行品からバイオ後続品へ切り替えを行った患者においても、有効性の変化や血中濃度の変化は観察されなかった。したがって、実臨床でもエタネルセプトバイオ後続品の同等性が確認された。さらに本研究で、エタネルセプトの N 末端が生体内で切断されることを新たに発見し、バイオ後続品においても同質性が確認された。また、インフリキシマブを使用する患者においても、バイオ後

続品群の血中濃度は先行品の血中濃度範囲内で同質性が確認された。また、関節リウマチ患者においては、インフリキシマブ血中濃度が2次無効を反映するマーカーとなることが明らかとなった。

2-2 先行品、バイオ後続品の生体内における糖鎖プロファイルの比較

構造特性として糖鎖等に着目し、インフリキシマブ先行品及び後続品を分析対象として、抗インフリキシマブ抗体を用いたアフィニティ精製方法を確認し、液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) を用いたペプチドマッピング法と組み合わせて、生体内抗体医薬品の糖鎖プロファイル等を評価するための手法を構築した。本評価手法を用いて複数のインフリキシマブ投与患血清からインフリキシマブを回収後、糖ペプチド解析を行った結果、投与前の製剤と比較して、投与後のインフリキシマブではある種の糖鎖に変化がみられること、その糖鎖変化の傾向は先行品と後続品で同様であることが明らかとなった。また、相補性決定領域 (CDR) の脱アミド化を比較した結果、TNF- α との結合活性に関係することが知られているアスパラギン残基の脱アミド化が投与後に著しく増加すること、先行品と後続品で脱アミド化の程度に差異は認められないことが明らかとなった。一方、酸化については、投与前後で変化は認められなかった。本研究の結果、比較検討したインフリキシマブ先行品及び後続品に関しては、生体における糖鎖プロファイル及び CDR の脱アミド化の変化は類似していることを確認した。

(3) バイオ後続品の国内外の規制と安全情報等に基づく国際共同治験の推進に関する研究

3-1 バイオ後続品に関する国内外の規制状況調査

米国、欧州、英国、カナダ、中国、韓国、WHO (フィリピンが採用)、タイ、マレーシア、シンガポール、インド、インドネシア及び日本のガイドライン/ガイダンスを入手し、記載内容の比較を行った。概ね、各国/機関の臨床試験及び市販後調査に関するガイドラインの記載内容は同様であった。相違点としては、非臨床試験に関し、英国では薬力学試験及び安全性試験について、動物実験が原則求められていなかった。また臨床的有効性試験に関しても、英国では、薬物動態試験や薬力学試験等の結果に基づき科学的根拠により支持されるなら、ほとんどのケースで有効性の比較臨床試験は必要ないとの記載があった。臨床評価に関して、マレーシアでは有効性試験において非劣性でなく同等性を評価すべきとされ、非劣性試験の実施に否定的な見解が示されていた。市販後におけるリスク管理に関しては、WHO、マレーシア、シンガポール、英国、欧州、及びタイにおいて、トレーサビリティ確保 (販売名とロット番号の確認) に関する記述があった。以上の結果を基に、今後の国際規制調和における課題とその解決のため、臨床的有効性の簡便な評価方法の開発、動物実験の削減実現のための過去の動物実験知見の有用性検討、市販後におけるトレーサビリティ確保 (特にロット番号の追跡) の必要性検討 (過去に有用であった事例の調査等) が、必要と考えられた。

3-2 バイオ後続品に関する国内外の安全性情報調査

バイオ後続品の安全性確保と開発・普及の促進を目的として、バイオ先行品および BS の市販後安全性情報からデータを収集・調査した。WHO の副作用自発報告データベース (VigiBase) および PMDA の副作用自発報告データベース (JADER) を使用し、バイオ後続品に関する医薬品有害反応 (ADR) プロファイルを国ごとに先行品と比較解析し、報告の多かった ADR についてはシグナル値 (ROR 値) を計算した。インスリン グラルギンは、バイオ医薬品の中でも比較的分子量が小さく糖鎖構造を有しないため均一性が高いと考えられることから、最初の検討に用いた。ADR プロファイルの比較では、日本で「低血糖」と「抗インスリン抗体産生」の報告割合が高く、海外で「投薬過誤」の報告割合が高いなど、国による違いがみられたが、バイオ後続品と先行品とに大きな違いはみられず、安全性において同等と考えられた。インフリキシマブも、インスリン グラルギンと同様、ADR プロファイルに国ごとの特徴がみられたものの、主要な ADR に関して同一国内で比較すると先行品とバイオ後続品の報告割合に大きな違いはみられず、安全性において同等と考えられた。最後にリツキシマブ

では、国ごと・製品ごとに承認された適応が異なることから、報告症例の適応症の違いによると思われる国ごとのADRプロファイルの特徴がみられた。リツキシマブの主な副作用について見ると、「薬効欠如」、「感染症および寄生虫症」はバイオ後続品の方が先行品よりも報告割合が低かったが、「注入に伴う反応」は、一部のバイオ後続品で先行品よりも報告割合が高かった。しかしながら、この差は顕著ではないため、実臨床でのバイオ後続品使用によって大きな問題は生じていないと考えられた。

(4) バイオ後続品に対する薬剤師等の意識に関するアンケート調査

現在、抗体医薬品のバイオ後続品が販売されている疾患領域（関節リウマチ、炎症性腸疾患、血液内科、腫瘍関連）の医師を対象に、本邦におけるバイオ後続品普及の阻害要因等の本研究に反映しうる事項を質問に組み入れたアンケートを立案し、医師に直接送付して2020年1月～4月に回答記入を依頼した。1,024通の回答（回答率26.7%）を得た。病院でのバイオ後続品採用や患者への使用説明に際して、医師からは「バイオ後続品と先行品の品質特性や第III相臨床試験の比較結果」「先行品からバイオ後続品への切替に関する臨床試験の結果」「先行品からバイオ後続品への切替時の患者の推定費用負担の比較」等の情報が求められた。優先項目は疾患領域によって異なっていた。患者への説明については、国によるバイオ後続品と先行品との同等性/同質性に関する一般的な資料や、特定の品目に関する臨床試験での有効性や安全性の同等性に関する資料が求められた。市販後の情報としては、臨床試験で評価された適応疾患の市販後における情報、先行品からバイオ後続品への切替に関する臨床研究結果、有効性と安全性に関するデータベース解析結果、臨床試験が行われた適応疾患から外挿された適応に関する臨床研究結果など様々な要望が出された。バイオ後続品の選択、採用、処方に関して、全疾患領域において、バイオ後続品と先行品の有効性（次いで安全性、品質）の同等性/同質性について懸念を示された。これらの懸念を払拭するため、バイオ後続品と先行品の同等性/同質性（4疾患領域全て）、及び患者負担の軽減（関節リウマチ等）についての実質的な情報が必要であることが明らかとなった。

以上より、今後の研究が必要と考えられる点は、1)切替に関する臨床研究結果の情報をわかりやすく提供する知識ベースやデータベースの構築、2)有効性・安全性に加え、品質に関する同等性/同質性評価方法のリスト化と得られた情報をわかりやすく医師に提供する資材の開発、3)様々なシナリオ（投与量、投与期間、医療費の支払いシステムなど）において、バイオ後続品の利用による患者の薬剤費用負担軽減を計算できるウェブサイト、モバイルアプリ、ソフトウェア等、と考察された。

英文：

We conducted a regulatory science study on biosimilars to ensure the quality, safety and efficacy as well as to promote their development and clinical use.

1 Biosimilarity assessment

1-1 Analytical performance of methods used for biosimilarity assessment

In biosimilarity assessment, bioassay related clinical efficacy is indispensable. In this study, we evaluated the impact of FcγRIIIa-158V/F polymorphism on assay performance in distinguishing differences in the biological activities of therapeutic mAbs. The results showed that different bioassay methods produced different assessments of biological activities of mAbs, and that the FcγRIIIa-158V/F polymorphism clearly affected the performance of the FcγRIIIa-binding assay using recombinant proteins and FcγRIIIa-expressing reporter assays. That is, the assays using the FcγRIIIa-

158F variant were superior to those using the FcγRIIIa-158V variant in distinguishing the difference in FcγRIIIa-binding and -activation properties. These results indicate that we should evaluate the comparability of biosimilars by considering the impacts of FcγRIIIa-158V/F polymorphism on bioassay performance.

1-2 Quality evaluation of biosimilar products

Information regarding the performance of various analytical methods to evaluate protein aggregates and subvisible particles, which are important quality attributes in the biosimilarity assessment, was summarized, and the usage status of each method was organized depending on lifecycle stage. A multi lot analysis of infliximab, etanercept, trastuzumab, rituximab, bevacizumab was conducted on glycan profile, charge heterogeneity, binding affinity for antigens and FcγR in addition to protein aggregates and subvisible particles. By analyzing multiple lots for each product, it was able to understand the characteristics between products, and differences and trends between lots were observed for some products.

2 Efficacy, safety and related quality attributes of biosimilars

2-1 Clinical evaluation of biosimilars

Using the KURAMA cohort in patients with rheumatoid arthritis, we compared the efficacy and pharmacokinetics of originator and biosimilar in clinical practice. An efficacy was confirmed in all patients who started to use etanercept originator or biosimilar. Moreover, no change in efficacy and blood concentration was observed in patients who switched from originator to biosimilar. Furthermore, it was found that the N-terminal of etanercept was cleaved in the body, and the similarity was confirmed in biosimilars. The blood concentration of Infliximab biosimilar was also confirmed to be within the range of originator. Comparability of biosimilars were confirmed in clinical practice.

2-2 Comparison of glycan profiles between biosimilars and reference products

The affinity purification method for infliximab in human serum was optimized using anti-infliximab antibody. The glycan profiling method was established by combination with the affinity purification and mass spectrometric peptide mapping. Glycopeptide analysis of infliximab from individual human serum samples was showed that certain glycans were changed after administration, and the change levels were similar between biosimilars and reference products. Additionally, it was observed that deamidation level of an asparagine residue in complementarity-determining regions was increased remarkably, and the change was common to biosimilar and reference products.

3 International regulatory trends and safety of biosimilars

3-1 Survey of guidelines/guidance on biosimilar development and approval

Guidelines/guidance of Japan, the United States, Europe, the United Kingdom, Canada, 7 Asian countries, and WHO (adopted by the Philippines) were compared. Based on the results, it was considered necessary to develop a simple evaluation method for clinical efficacy, to examine the usefulness of past animal studies to reduce animal testing, and to examine the necessity of post-marketing traceability, for future international regulatory harmonization.

3-2 Post-approval Safety information of biosimilars

To ensure the safety of biosimilars, we collected data from Vigibase (the WHO global database of individual case safety reports) and JADER (Japanese adverse drug event report database), and analyzed the adverse drug reaction (ADR) profiles of biosimilars in comparison with those of the originators in each country. For insulin glargine, infliximab, and rituximab, no significant difference in ADR was seen between biosimilars and the originators, thus they were considered as equivalent in safety. No major problems were expected to arise from biosimilar use in the practical clinical settings.

4. Questionnaire survey on physicians' and pharmacists' concerns on biosimilars

A questionnaire survey was conducted for physicians in the 4 therapeutic areas where antibody biosimilars were marketed. We received 1,024 responses (response rate: 26.7%). Based on the survey results, the necessary future researches were development of a knowledge base that provides information on the switching studies, comparative information on quality that is provided to physicians, and websites and mobile applications that can calculate patients' cost burden under various scenarios when switching from originators to biosimilars.