

# バイオ医薬品への入門

本教育アクティビティは、Abbvieからの独立した教育資金による支援を得ています。



[www.medscape.org/clinicalupdate/biotherapeutics](http://www.medscape.org/clinicalupdate/biotherapeutics)

この教育プログラムは、特にリウマチ専門医、皮膚科専門医、胃腸科専門医および慢性炎症性疾患患者の治療に携わる他の医療従事者を含むアジア太平洋地域の医療専門家を対象としています。

このプログラムの目標は、バイオシミラーの臨床開発プロセスおよび規制の枠組みについて、さらに慢性炎症性疾患の治療にあたり、先行バイオ医薬品またはバイオシミラーを選ぶ際に考慮すべき問題について知識を深めることです。

このアクティビティを終了すると参加者は以下のことが行えるようになります。

- バイオシミラーとは何か、および先行バイオ医薬品と比較してその背後にある技術について説明する
- 先行バイオ医薬品およびバイオシミラーの承認に必要な臨床データについて論評する
- 米国、ヨーロッパ、日本、カナダおよびオーストラリアにおけるバイオシミラーの規制の枠組みについて説明する
- 慢性炎症性疾患患者に対するケアを最適化するために先行バイオ医薬品またはバイオシミラーを選択する上で考慮の対象となる問題の概要を述べる

### 教授陣と開示の説明

WebMD Global は、教育アクティビティの内容を管理する地位にある関係者各自が過去12ヶ月に生じた利益相反を生じる可能性のあるすべての関係を開示することを求めます。

#### 著者：

ロス・A・マッキノン、薬学士、理学士（優等学位）、博士、フリンダース大学医学部フリンダースがんイノベーションセンターがん研究教授およびディレクター、アデレード、オーストラリア

ロス・A・マッキノン、薬学士、理学士（優等学位）、博士は、以下に示すように、本プログラムとの関連で金銭上の関係があることを開示しました。

AbbVie Inc.; Sanofi Australia & New Zealandのアドバイザーまたはコンサルタントとして就任  
ジェイミソン・ブレッツ、博士、WebMD Global、LLC、サイエンスディレクター

開示の説明：ジェイミソン・ブレッツ、博士は、本プログラムに関連する金銭上の関係がないことを開示しました。

ケイト・オルーク、文学修士、WebMD Global、LLCメディカルライター

ケイト・オルーク、文学修士は、本プログラムに関連する金銭上の関係がないことを開示しました。

## はじめに

過去20年間で、バイオ医薬品は貧血、がん、糖尿病、肝炎、炎症性腸疾患(IBD)や関節リウマチを含む多くの病気の治療に革命を起こしました。現在、これらの先行バイオ医薬品の特許満了に伴い、バイオシミラー——類似した薬理学的特性を持ち、対照バイオ医薬品と同じ病気を治療することを意図している薬品——が入手可能になります。これらの薬品は医療に多大な影響を与えると期待されていますが、これらの薬品には規制機関、医師、支払者および消費者別にそれぞれ異なる課題も存在します。

## バイオシミラーの出現

### バイオ医薬品対低分子医薬品

バイオ医薬品と低分子医薬品の主な違いは、そのサイズ、構造の複雑さ、および製造工程です。臨床医学で使用されている治療薬のほとんどは、主に分子量が1000Da未満である従来型の低分子医薬品です。低分子医薬品はよく規定された化学構造をもち、主に化学合成によって生産されます。これらは定められた工程で特定の化学成分を化合することによって合成されます。低分子医薬品は、検査室で様々な解析技法を用いて完全に特性化することが可能です。<sup>[1]</sup>

バイオ医薬品は比較的新しく、最初のバイオ医薬品、遺伝子組換えインスリンは1982年に米国で発売されました。低分子医薬品とは対照的に、バイオ医薬品は複合分子または分子の混合物であり、そのサイズは大きく、約8 kDa（低分子量ヘパリン）から150 kDa（モノクローナル抗体）とばらつきがあります。<sup>[2]</sup>バイオ医薬品は生物学的プロセスを通して生きた細胞から産生される薬品です。これらはホルモンのような天然の生体物質を模します。<sup>[3]</sup>バイオ医薬品は、微生物、植物細胞、または動物細胞等の生体系から産生されます。製造工程には遺伝子工学、宿主細胞由来のタンパク質発現、バイオリアクターで遺伝子組換え細胞の培養、発酵、および複雑なダウンストリーム処理等のバイオテクノロジー的手法を含みます。<sup>[4]</sup>最終製剤のバイオ医薬品を現在利用可能な分析手法を用いて完全に特性化することは困難です。<sup>[1]</sup>100を超えるバイオ医薬品が様々な病気の治療に使用されているほか、更に多くのバイオ医薬品の開発が進められています。

### ジェネリック医薬品対バイオシミラー

低分子医薬品の特許または独占権が満了すると、他の製造業者はその薬をジェネリック医薬品として製造できます。ジェネリック医薬品は先行低分子医薬品と化学的に同一です。先行医薬品とジェネリック医薬品では異なる製造工程を使用できますが、どちらの最終製剤も十分な分析によって同一であるとされます。

バイオ医薬品の独占権が期限切れになると、他の製造業者によるバイオシミラーの製造が認められます。世界中の様々な地域でバイオシミラーは様々な名前と呼ばれています。<sup>[5]</sup>日本では、バイオシミラーはたびたび「後続タンパク質（follow-on proteins）」と呼ばれています。カナダでは「後続参入バイオ医薬品（subsequent entry biological, SEB）」と名付けられ、中国およびメキシコでは「生物学的同等性・同質性のある医薬品（biocomparables）」と命名されています。インドでは「類似バイオ医薬品（similar biologics）」と呼ばれています。世界保健機関（WHO）によって刊行されたガイドラインでは「類似バイオ治療薬（similar biotherapeutic）」という名称がつけられています。<sup>[6]</sup>世界中で様々な名前と呼ばれているバイオシミラーですが、このプログラムでは一貫性を保つために今後もバイオシミラーと呼ぶことにします。

バイオシミラーはバイオ医薬品で高い類似性を持つように開発されていますが、認可済の対照バイオ医薬品とまったく同じではありません。<sup>[7]</sup>バイオシミラーが先行医薬品と同じ構造に正確に折り畳まれたかを確認することはより困難です。バイオ医薬品は細胞内で、糖質分子がタンパク質のペプチド骨格に結合するなど、変化がもたらされる場合もあります。細胞株、標準業務手順等の要素の僅かな違い、さらにアップストリームやダウンストリーム処理のばらつき等はバイオシミラーと対照医薬品の間には僅かな差異をもたらす場合があります。<sup>[8]</sup>これらの僅かな違いが、先行バイオ医薬品と比較して、臨床的安全性および有効性に有意な影響を及ぼすかを理解するにはバイオシミラーに関して長期にわたる経験が必要となります。

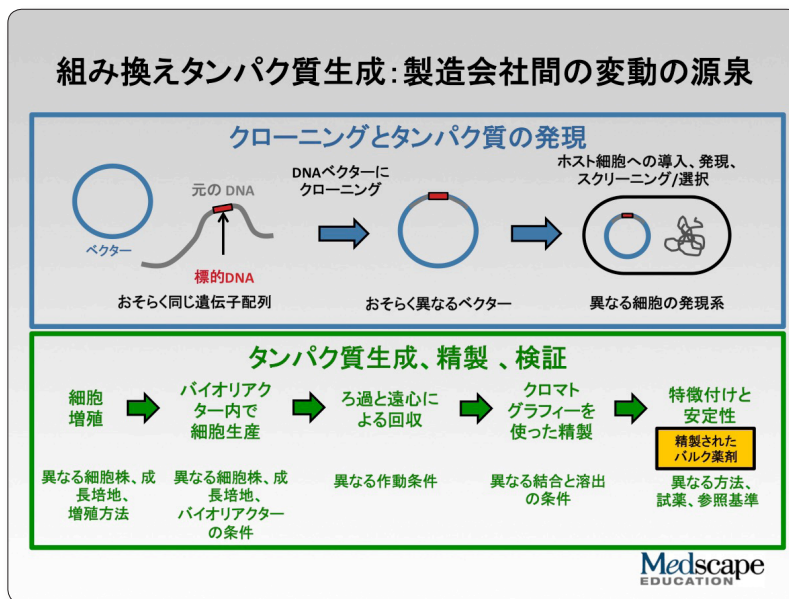


図1：遺伝子組換えタンパク質産生：製造業者によるばらつき要因。出典：Mellstedt H, et al.<sup>[8]</sup>

バイオシミラーにはサイズと複雑性の課題があることから、バイオシミラーの製造はジェネリック医薬品の製造工程と比較して非常に複雑です。バイオシミラーを開発している会社は先行バイオ医薬品の製造工程の詳細な情報を入手する手段がありません。<sup>[9]</sup>現在利用可能な検査方法でバイオシミラーの組成物が先行バイオ医薬品と同一であることを証明することは不可能ですが、検査でバイオシミラーとその対照薬で物理化学的特性、安全性、純度、効力（これらはおそらく臨床的に有意である）の点において、どのような差異も許されません。<sup>[4,5]</sup>バイオシミラーの複雑性を考慮すると、新規バイオシミラーの現実世界での安全性をモニタリングするにはファーマコビジランス（医薬品安全性監視）のプログラムを行う必要があります。

### ファーマコビジランスおよび名前に関する論争

バイオシミラー製造者は承認申請を行う際、ファーマコビジランスの総合計画を提出しなければなりません。これらのプログラムはジェネリック医薬品のプログラムよりも厳格です。これは規制機関が製造の複雑性および臨床的差異に及ぼす影響を考慮する必要があるためです。複雑性は、安全性に影響を与えるおそれがある構造変化がバイオシミラーに生じやすくなる場合があります。<sup>[10]</sup>副作用が疑われる症例報告の対象であるすべてのバイオ医薬品を明確に確認するには、医薬品の名前およびバッチ番号に注意を払うとともに、適切な測定を行わなければなりません。例えばマーケティング担当者は、欧州医薬品庁（EMA）や他の規制機関に提出するファーマコビジランス計画に先行バイオ医薬品からバイオシミラーに切り替える場合の課題などを組み込むよう奨励されています。<sup>[11]</sup>一方、バイオシミラー製造業者は対照バイオ医薬品の薬剤疫学研究への参加が推奨されています。<sup>[11]</sup>

ファーマコビジランスプログラムの重要性は、1980年代のバイオ医薬品であるエポエチンの使用と抗体媒介性の赤芽球癆の増加との関係が物語っています。研究者はこの増加の原因を追跡し、市場にある赤血球生成刺激剤（ESA製剤）の3つのバイオシミラーうちの1つであると判定しましたが、そのうちのどのESAが問題であるかまで正確に特定するプロセスには時間がかかりすぎました。<sup>[8,10,12]</sup>製造工程の些細な改変は、製剤の特性を臨床転帰に多大な影響を及ぼすまでに変質させました。

世界中で個々のバイオシミラーを名付けるかについて多くの論争がありました。<sup>[13]</sup>従来の「低分子」医薬品には、先行医薬品とそのジェネリック医薬品のどちらにおいても同じ国際一般名（INN）を使用しています。一部ではバイオシミラーも命名に関してその例にならうべきだという意見があります。米国では、米国食品医薬品局（FDA）のバイオシミラーガイダンスの書類には、どのようにバイオシミラーを名付けるかに関しては言及されていません、そしてそれぞれのバイオシミラーに特有のINNが必要かどうかに関する論争は未だ続いています。<sup>[14]</sup>論点の1つは、数十ものバージョンの同等効果のある医薬品の名前を医師が覚えなければならず、患者の安全性に支障をきたす可能性があることです。共通の一般名称を使用した場合、患者がどのバージョンの医薬品を服用しているのかわからないことを根拠に、先行医薬品の分子とは同一ではないのでバイオシミラーに特有の名前を与えるべきだという主張があります。

対照医薬品と同一のINNを使用したバイオシミラーは2006年以来ヨーロッパ市場に出回っていますが、現在のところ、トレーサビリティまたはファーマコビジランスが大きな問題であるという証明はありません。<sup>[14]</sup> 2012年に確立した欧州連合の新しい指針には、2011年1月1日以降欧州連合で承認されたバイオシミラーを含むバイオ医薬品の製造販売後の更なる安全性に関するモニタリングの概要が記述されています。<sup>[15]</sup> これらの医薬品には医薬品の製品概要およびパッケージに同封する書類に、モニタリング強化対象であることを示す黒い逆三角形の記載が義務付けられています。副作用が疑われる症例報告の対象であるバイオ医薬品のどれが処方され、調剤または販売されているのかを明確化するには、適切なすべての措置を取らなければなりません。製造販売業者はバッチ番号、ブランド名および有効成分を当該報告書に記載する必要があります。このEUの指針を実践すれば、規制機関は先行バイオ医薬品とバイオシミラーを比較することによって浮上するおそれのある安全性の問題を特定しやすくなるはずで

多数の国でファーマコビジランスに対する懸念が表明されており、命名法によってもたらされるおそれのある問題を解決する処置を取っています。WHOは対応する先行バイオ医薬品と区別するためにバイオシミラーに生物学的なクオリファイアの使用をすることを視野に入れていますが、おそらく、薬品名の語尾に3または4文字のコードが付くことになるでしょう。<sup>[16]</sup> 日本では、バイオシミラーには一般名に続いて「後続」と記される必要があり、先行医薬品のブランド名の後にバイオシミラーを意味する「BS」を付ける必要があります。<sup>[13]</sup> オーストラリアでは、規制機関がバイオシミラー名が次のものから構成されるように要求しています。(1) 対照医薬品のABN、従ってバイオシミラーが同等性/同質性を示した対照医薬品が特定可能、(2) 「sim(a)-」およびWHO INN委員会が発行し、3または4文字で構成されたバイオシミラーの識別名。<sup>[13]</sup>

新規薬の市場参入に伴い、ファーマコビジランスおよびトレーサビリティは非常に重要です。よって、医師は現在世界中で行われている名称に関する論争を認識する必要があります。

### ジェネリック医薬品およびバイオシミラーにおける金銭的負担の軽減

ジェネリック医薬品およびバイオシミラーには先行医薬品と比べて金銭面で利点があり得ます。WHOによると、ジェネリック医薬品は先行医薬品と比較して9%から89%安価になっています。<sup>[17]</sup> 米国では、米国の医療制度でジェネリック医薬品を使用したことから、全体で約2170億円の節約が実現しました。<sup>[18]</sup> 先行医薬品から約15%から30%安くなると推定されるバイオシミラーは、ジェネリック医薬品と比較して穏やかな経費節約になります。<sup>[19,20]</sup> ある解析では、最も普及しているパテントフリーの5つのバイオ医薬品の価格が20%低下すれば、ヨーロッパで年間16億ユーロの節約が可能であると予測されています。<sup>[21]</sup> 欧州委員会による別の解析では、バイオシミラーの普及が医療システムの経費削減につながるとの結論に至っています。<sup>[22]</sup> オーストラリアでは、先行医薬品と比較した場合一社からのバイオシミラーが25%~30%の経費削減につながると予測されています。<sup>[13]</sup>

### バイオ医薬品新しい薬効分類の出現

バイオ医薬品の開発は急成長している産業分野といえます。最初の遺伝子組換えバイオ医薬品は、米国では1980年初頭まで市場に出ていませんでしたが、2011年までには市場全体のバイオ医薬品の7.5%、研究開発パイプラインでの医薬品の32%を占めていました。<sup>[23]</sup> バイオ医薬品の市場は、年20%の割合で急拡大すると期待されており、適応症の拡大や新規薬剤の市場参入がその起爆剤となっています。<sup>[23]</sup>

バイオシミラーの市場は急激に拡大しています。EMAは2006年4月に初めてバイオシミラー医薬品を承認しました。<sup>[24,25]</sup> これまで、EMAでは21のバイオシミラーが承認されていますが、うち2つは商業的理由で撤退しています。薬品はヒト成長ホルモン、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン、インスリン、腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬の医薬品クラスに当てはまります (表1)。<sup>[24]</sup> 2009年に、日本でも市場に最初のバイオシミラーが参入し、その後更に5つが承認されました (表2)。<sup>[26,27]</sup> オーストラリアでは、2010年に最初のバイオシミラーが承認され、その後更に7つ承認されました (表3)。<sup>[28]</sup> バイオシミラー市場の急成長が続くと予測されています。

表1：ヨーロッパで承認されたバイオシミラー

商品名	有効成分	治療分野
Abasria	インスリングルルギン	糖尿病
Abseamed	エポエチンアルファ	貧血、がん、慢性腎臓病
Bemfola	ホリトロピンアルファ	無排卵
Binocrit	エポエチンアルファ	貧血、慢性腎不全
Biograstim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
EpoetinalfaHexal	エポエチンアルファ	貧血、がん、慢性腎臓病
FilgrastimHexal	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Grastofil	フィルグラスチム	好中球減少症
Inflectra	インフリキシマブ	強直性脊椎炎、クローン病、乾癬性関節炎、乾癬、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
Nivestim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Omnitrope	ソマトロピン	成長ホルモン分泌不全性低身長症、Prader-Willi 症候群、ターナー症候群
Ovaleap	ホリトロピンアルファ	無排卵
Ratiograstim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Remsima	インフリキシマブ	強直性脊椎炎、クローン病、乾癬性関節炎、乾癬、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
Retacrit	エポエチンゼータ	貧血、自己血輸血、がん、慢性腎不全
Silapo	エポエチンゼータ	貧血、自己血輸血、がん、慢性腎不全
SomatropinBiopartners	ソマトロピン	成長ホルモン分泌不全症
Tevagrastim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植
Zarzio	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症

出典：Generics and Biosimilars Initiative.<sup>[28]</sup>

表2：日本で承認されたバイオシミラー

商品名	有効成分	治療分野
エポエチンアルファ BS (Epoetinalfabiosimilar)	エポエチンアルファ	貧血、腎性貧血
フィルグラスチムBS (Filgrastimbiosimilar) (複数製造業者から)	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Remsima	インフリキシマブ	クローン病、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
ソマトロピンBS (Somatropinbiosimilar)	ソマトロピン	成長ホルモン分泌不全症、ターナー症候群

出典：Generics and Biosimilars Initiative.<sup>[26]</sup>

表3：オーストラリアで承認されたバイオシミラー

商品名	有効成分	治療分野
Aczicrit	エポエチンラムダ（エポエチンアルファのバイオシミラーとして容認）	貧血、がん、慢性腎不全
Grandicrit	エポエチンラムダ（エポエチンアルファのバイオシミラーとして容認）	貧血、がん、慢性腎不全
Nivestim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Novicrit	エポエチンラムダ	貧血、がん、慢性腎不全
Omnitrope	ソマトロピン	慢性腎不全による成長障害成長ホルモン分泌不全性低身長症 ターナー症候群
SciTropin A	ソマトロピン	慢性腎不全による成長障害、成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群
Tevagrastim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Zarzio	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症

出典：Generics and Biosimilars Initiative.<sup>[28]</sup>

## 世界でのバイオシミラーに対する規制

バイオシミラーの開発に関する製造者へのアドバイスを記したガイドラインは多数存在します。製品特有のガイドラインが入手可能な場合もあります。<sup>[6,29-53]</sup>

### 世界保健機関（WHO）

2009年、WHOはバイオシミラーの承認、並びに表示における科学的な検討および基本方針について言及した「Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products（類似バイオ治療薬の評価のためのガイドライン）」を発行しました。<sup>[6]</sup>これは、品質、非臨床評価、ファーマコビジランスおよび各国の規制機関の責任と役割に関連する問題を網羅しています。WHOは各国にこのガイドラインを採用またはこれを見本に各国のバイオシミラーに対する規制の枠組みを定めるよう推奨しています。

### 欧州医薬品庁（EMA）

2005年にEMAは最初のガイドラインを発行しました。それ以降、さらなるガイドラインおよびガイドラインの改訂版が発行されています。ガイドラインは品質問題、非臨床および臨床問題、免疫原性評価を網羅し、バイオシミラーの承認を目指している会社のための「ハウツー」ガイドとして役立ちます。<sup>[35-50]</sup>

EMAはまた遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、モノクローナル抗体、遺伝子組換えエリスロポエチン、低分子量ヘパリン、遺伝子組換え顆粒球コロニー刺激因子、ソマトロピン、遺伝子組換えヒトインスリン、およびインスリンアナログを含む薬品の製品特有のガイドラインを多数を発行しました。

## 米国食品医薬品局（FDA）

FDAはバイオシミラーのガイドラインのドラフトを5冊発行しました。これらは対照薬品との生物学的近似性の実証における科学的な検討、生物学的同等性の確立のための統計学的検討、品質検討、対照医薬品の独占権および臨床薬理学データを網羅しています。<sup>[29-34]</sup>

## 日本、オーストラリア、カナダおよび他の国々でのガイドライン

オーストラリアおよび日本を含む多数の国々のガイドラインはEMAガイドラインに沿っています。2009年3月には「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が日本で発行されました。<sup>[53]</sup>2008年、オーストラリアでは欧州連合の類似バイオ医薬品のガイドラインを複数採用しました。<sup>[52]</sup>カナダ、インド、メキシコ、韓国およびタイ等の他多数の国々でもバイオシミラーのガイドラインが作成されています。<sup>[3,4,51]</sup>一部の国のガイドラインは特定のバイオシミラー承認プロセスを使用しています。また別の国々では、単純化された新規薬の承認プロセスを使用しており、その他は未だにジェネリック医薬品の承認プロセスを使用しています。<sup>[54]</sup>

## 生物学的近似性の実証

それぞれのバイオシミラーには、品質、安全性および有効性の観点から類似性を実証するための厳格な対照医薬品との直接比較を実施することが義務付けられています。多くの論争は生物学的近似性の確立にはどれくらいの情報が必要であるかに重点を置いています。<sup>[55]</sup>EMAおよびFDAは開発にあたり、特性解析から始め、製品の品質特性の評価、そして非臨床および臨床試験に続く、段階的アプローチを推奨しています。認可に必要な情報量はバイオ医薬品によって異なります。品質プロファイルの結果は非臨床および臨床試験の厳密性に影響を与えます。高い類似性を証明する品質プロファイルを持つ薬品の場合、臨床および非臨床の条件を軽減できる場合があります。

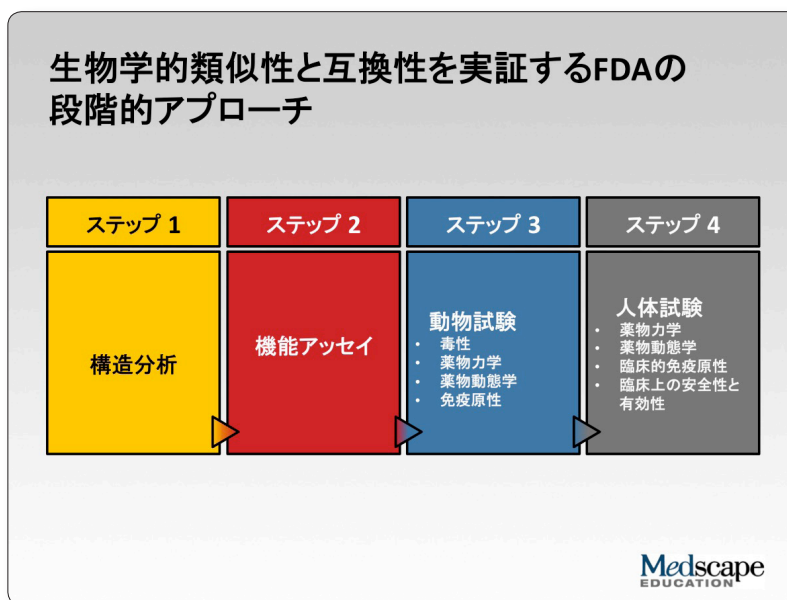


図2：生物学的近似性および相互互換性を実証するためのFDAの段階的アプローチ出典：US Food and Drug Administration.<sup>[32]</sup>



## 品質評価

EMAガイドラインでは、品質の同等性/同質性評価で2つの異なる分野を網羅することの必要性が重視されています。<sup>[37]</sup> 標的製品プロファイルの分子特性および品質特性は対照医薬品に匹敵するものでなければなりません。バイオシミラーの製造工程それ自体の成績および一貫性を評価し、検査では医薬品のバッチを複数使用する必要があります。

バイオシミラーは、類似性と違いを調べる総合分析により、類似性の高い品質プロファイルを示す必要があります。<sup>[37]</sup> さらに最新の広範な特性解析、物理化学および生物活性の比較試験がバイオシミラーおよび対照医薬品と並行して実施されなければなりません。試験の対象範囲は、発現系、製造工程、物理化学性質、機能活性、受容体結合アッセイ、免疫化学的性質、安定性および不純物等の分野とします。<sup>[6,37]</sup>

分子量、生物学的分子の分布および他の品質を測定するため、製品特有のELISA法、サイズ排除クロマトグラフィーを含む様々な試験を同等性/同質性評価に使用します。<sup>[53]</sup> ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動、逆相高速液体クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、質量分析、または炭水化物分析等の解析方法は純度または不純物プロファイルの評価に役立ちます。<sup>[56-58]</sup> 製造工程で派生する不純物は先行医薬品とバイオシミラーでは異なる場合があります。しかしながら、この差は最小限で臨床的で有意ではないはずで

規制機関はバイオシミラーの標的アミノ酸配列がその対照バイオ医薬品と同じであるよう求めています。バイオシミラーの開発者はどのような変化またはトランケーションも定量化し、内在性または発現系関連の多様性を説明する必要があります。<sup>[37]</sup> 同一性を確認するための他の手法には、アイソフォームのパターン、級数係数の定量化、タンパク質または炭水素分解後の電気泳動パターン、液体クロマトグラフィー中の流動性の変化および分光プロファイルが含まれます。<sup>[59]</sup> 免疫原性試験には動物モデルの使用が可能です。<sup>[56]</sup>

同一の一次構造を持つにも関わらず、糖残基の付加および他の翻訳後修飾（アセチル化、リン酸化、メチル化、SUMO化）、宿主細胞由来タンパク質の不純物、免疫原性および他の製品特質が異なる場合があります。<sup>[9]</sup> こうした避けがたい違いの一部は製造工程（出発物質、発現系、発酵条件、精製プロセス、製剤、パッケージ）に原因があると考えられます。<sup>[9]</sup>

バイオシミラー開発者はまたモノクローナル抗体および関連物質の免疫機能を徹底して比較する必要があります。<sup>[36]</sup> 比較の対象として、医薬品の標的への親和性の比較、関連受容体へのFcの結合親和性、およびFab-およびFc-関連のエフェクター機能を誘発する能力が含まれます。<sup>[58]</sup> 免疫原性を測定する試験は一般的に定性であり、定性分析を基に類似性/同等性/同質性を証明することは非常に困難です。<sup>[60]</sup>

バイオシミラーの製造業者は特定したいかなる些細な違いも、製造している医薬品が、似せようとしている先行医薬品と比較して、薬物動態、薬力学、有効性および安全性に有意的な影響を与えないことを証明しなければなりません。関連性のある品質の差が確認され、この違いが臨床的に意義のある影響を与えるか明確でない場合、その医薬品はバイオシミラーの販売承認に適さないことを意味します。<sup>[37]</sup>

## 非臨床および臨床評価

バイオシミラーの承認に必要な非臨床in vivo試験および臨床試験の範囲は、他の同等性/同質性評価から得られるエビデンスレベルによって異なります。これには、物理化学、生物学および非臨床のin vitroデータの厳密性が含まれます。

EMAのバイオシミラー開発において非臨床評価アプローチに基づく第一段階は複数のin vitro比較試験のデータを解析することです。<sup>[11]</sup> 先程述べたように、これには標的への結合、シグナル伝達、および対照医薬品の薬理毒理学的な影響との関連を示す、細胞の機能活性/生存率を検査するアッセイの使用が含まれます。第二段階は非臨床in vivo試験が必要であるかを見極めることです。こうした試験が必要でない場合もあります。考慮すべき要因は、対照医薬品では認められなかった品質特性の存在（例：新しい翻訳後修飾による構造）、並びにバイオシミラー候補と対照医薬品間の品質特性の有意的で定量的な差、および精製による関連した差（例：バイオテクノロジー応用タンパク質では医薬品添加物は一般的にあまり使用されていません）です。in vivo評価が必要であるとされる場合、製造業者は知識のギャップがあるため安全性、薬力学、薬物動態またはこれらの要因のいくつかを組み合わせたものに重点を置きます。

臨床的な同等性/同質性評価もまた段階的手順で行います。これは、薬物動態および薬力学試験から始まり、次に臨床的有効性・安全性試験、また、場合によっては臨床的同等性/同質性を実証するために薬物動態/薬力学の確認試験を行います。

通常、同等性・同質性の有効性を証明するために、十分な検出力の、ランダム化並行群比較臨床試験が必要とされます。非劣性試験デザインよりも同等性試験デザインの使用が望まれます。開発者は実施する試験で最も感度の高いエンドポイントを最も感度の高い集団（EMA）に用いる必要があります。有効性試験の唯一の目的は、臨床的有意差が対照医薬品とバイオシミラー間で存在するかを調べることです。エンドポイントは対照の先行バイオ医薬品が承認時に使用したものと違っていても構いません。<sup>[11,32,35]</sup>薬力学的評価指標等の特定のエンドポイントは臨床的エンドポイントよりも感受性が高くなります。<sup>[32]</sup>特定疾患および特定医薬品クラスのガイドラインはどの臨床試験のエンドポイントが容認されるかについてのガイダンスを提供しています。

先行バイオ医薬品から作成された試験データはその医薬品特有のものであり、バイオシミラーにもそれが適用されると仮定すべきではないことに注意してください。特に注入に伴う反応および免疫原性の場合、バイオシミラーが異なる安全性プロファイルを示す場合があります。免疫原性の上昇によって医薬品が真にバイオシミラーであるか疑われることがありますが、免疫原性の低下は承認を妨げる要因にはならないとされています。<sup>[11]</sup>

### ガイドライン間の違い

ほとんどの国では、先行バイオ医薬品の承認に安全性および広範な臨床試験データによる詳細な報告書が義務付けられています。バイオシミラーについては先行医薬品との高い類似性を示し、臨床的に意義のある差がないことを実証しなければなりません。バイオシミラーの承認手続きはヨーロッパ諸国、米国、カナダ、日本およびオーストラリアでほぼ同じです（表4）<sup>[11,35-38,51-53,61]</sup>バイオシミラーのFDAおよびEMAガイドラインは多くの面で同じですが、臨床試験の面では、FDAが僅かながらより厳格です。FDAは少なくとも1つ以上の十分な検出力の同等性試験を義務付けていますが、代替オプションとして非劣性試験を1つ実施しても良い場合があります。EMAガイドラインでは、感受性が高く用量比較の薬物動態試験が十分であれば製造業者は臨床試験を行わなくとも良いとしています。<sup>[29,32,35,37]</sup>

表4：選択地域でのバイオシミラーの評価基準の比較

基準	欧州連合	オーストラリア	カナダ	日本
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>同等性または非劣性デザイン試験、しかしガイドラインでは感受性が高く、用量比較の薬物動態試験が十分であれば、製造業者はこの試験を行わなくてもよい。</li> </ul>			臨床試験に必要な範囲についてはケースバイケースで決定される。
安定性	<ul style="list-style-type: none"> <li>加速劣化試験</li> <li>苛酷な諸条件下での試験</li> </ul>			
純度	製造工程由来または目的物質由来不純物			
製造	<ul style="list-style-type: none"> <li>NRAによる先行バイオ医薬品と同一の基準が必要</li> <li>全ての化学および製造のデータパッケージ</li> </ul>			
物理化学	<ul style="list-style-type: none"> <li>一次および高次構造</li> <li>翻訳後修飾</li> </ul>			
生物活性	<ul style="list-style-type: none"> <li>作用の定性分析</li> <li>定量分析（例：）酵素分析法または結合アッセイ</li> </ul>			
非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>In vitro（例：受容体結合アッセイ、セルベースアッセイ）</li> <li>In vivo（薬物動態、少なくとも1件以上の反復投与毒性試験、抗体測定法、局所刺激性試験）</li> </ul>			
PKデザインおよび基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>単回投与、定常状態の試験またはPKの検討試験の反復</li> <li>クロスオーバーまたは並行</li> <li>吸収特性および除去特性を含む</li> <li>従来80%~125%と同等の範囲を使用</li> </ul>			
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬力学マーカーを選択する必要がある、PK/PD比較試験を行うことが適切な場合もある</li> </ul>			
外挿	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床比較データが示す適応症が1つのみの場合でも、適切に正当化されれば、対照医薬品が承認を取得している適応症すべてをバイオシミラーに外挿することができる。</li> </ul>			

NRA = 各国の規制機関; PD = 薬力学; PK = 薬物動態出典: European Medicines Agency<sup>[11,35-38]</sup>; Canada Minister of Health<sup>[51]</sup>; Australian Government, Department of Health<sup>[52]</sup>; Japan Ministry of Health, Labour and Welfare<sup>[53]</sup>; Wang J, et al.<sup>[61]</sup>

## 複数の適応症を有する医薬品のバイオシミラー

現在、バイオシミラー導入に関する規制の枠組みでは、承認された全ての適応症に対して先行バイオ医薬品の代わりとしてバイオシミラーを無差別に使用しないように医師に指示しています。WHO、EMA、FDA、カナダ、オーストラリアおよび日本のガイドラインには、有効性および安全性データを別の臨床的狀態に外挿する状況についての概要が記載されています。<sup>[6,11,35-38,51-53,61]</sup>

WHOガイドラインでは外挿が認められる4つの状況を概説しています。<sup>[6]</sup> これらの状況は試験の結果を外挿される適応症に適用可能であること、精度の高い臨床試験モデルが使用されていること、臨床的に関連のある作用機序または関連する受容体が同じであること、外挿された適応症に特化した安全性の問題がないことであり、説得力のある説明が必要です。例えば、低用量を用いたある適応症の非劣性試験の結果を高用量使用する別の適応症に外挿することは難しい場合があります。

EMAガイドラインでは、臨床比較データが示す適応症が1つのみの場合でも、適切に正当化されれば、対照医薬品が承認を取得している適応症すべてをバイオシミラーに外挿することができるとしています。<sup>[37]</sup> 正当化が可能かは臨床試験、入手可能な文献データ、各適応症に対する対照医薬品の既知作用機序等の要因によります。製造業者は、例えば別の適応症には目的細胞の別の受容体が巻き込まれる場合や治療疾患次第で安全性プロファイルにばらつきがある場合等に、更なる試験を提供するように求められる場合もあります。ある適応症の承認を得るために使用される患者コホートは別の適応症のそれとは、併存症プロファイルおよび併用療法の面で違う場合があります。オーストラリアでは外挿に関してEMAガイドラインを模しています。<sup>[52]</sup>

日本のガイドラインでは、バイオシミラーの有効性および薬理効果が、ある適応症において対照の先行バイオ医薬品と同等/同質であり、他の適応症においても薬理効果の同等性/同質性が期待できるのであれば、他の適応症を先行医薬品からバイオシミラーに外挿することが可能となる場合もあるとしています。<sup>[53]</sup>

FDAはまた、治験依頼者は、販売免許を求めている各使用条件に対する生物学的近似性の検討に役立てるために、外挿する臨床データによる科学的正当化が必要であるとしています。その対象として、他の要因とともに標的受容体の情報、用量/濃度反応関係、標的/受容体の位置および発現、異なる患者集団における医薬品の薬物動態および生体分布、および安全性が含まれます。<sup>[32]</sup>

バイオシミラーにおける外挿のコンセプトは多くの論争のテーマになっています。一部の医師がファーマコビジランスの強化プログラムと同時に使用される外挿を擁護していますが、もう一方では外挿が認められるべきではないと主張しています。<sup>[62-64]</sup> 多数の医薬品クラスには、EMA製品特有ガイドラインで、外挿が認められるための臨床的手続における明確なガイダンスが提供されています。モノクローナル抗体のバイオシミラーの外挿は更なる論争を巻き起こしました。ある論点では、例えば、異なる適応症次第で、インフリキシマブにおけるそれぞれの作用機序、作用部位、薬物動態、免疫原性リスク、安全性プロファイルが違うこと、または違う可能性があることが強調されました。<sup>[65]</sup> 標的のモノクローナル抗体が同じであっても、異なる製品ではその有効性が異なる適応症によってばらつきがあるかもしれません。<sup>[66]</sup> リウマチ性疾患のエビデンスがIBDにそのまま通用するものではないことを示す研究もあります。<sup>[64]</sup>

医師はヨーロッパおよびカナダのCT-P13の承認データを調べることで適応症の外挿プロセスにまつわる問題を理解することができます。インフリキシマブのバイオシミラーであるこの薬はヨーロッパで、関節リウマチおよび強直性脊椎炎の患者を対象にしたランダム化試験のみに基づき、強直性脊椎炎、クローン病、乾癬性関節炎、関節リウマチ、および潰瘍性大腸炎に対して承認されました。<sup>[67-69]</sup> 比較試験のデータには文献からのデータ、in vitroデータ、関節リウマチおよび強直性脊椎炎以外の疾患の患者少数を対象にした予備観察データも追加されました。

科学者達の間でバイオシミラーに関する批判や現在進行中の論争を反映し<sup>[63]</sup>、カナダでのCT-P13の状況は異なっています。ヨーロッパの規制機関に提出されたものと同じデータに基づき、カナダではインフリキシマブのバイオシミラーを関節リウマチ、強直性脊椎炎および乾癬に対して承認しましたが、クローン病や潰瘍性大腸炎については承認しませんでした。<sup>[70]</sup> カナダの保健省は、治験依頼者によって提供された科学的論拠は乾癬性関節炎および尋常性乾癬に関する効果・効能および使用を外挿する根拠としては十分であるが、クローン病および潰瘍性大腸炎における効果・効能および使用の外挿には、これらの効果・効能の臨床的安全性および有効性に影響を与えるおそれのあるバイオシミラーと対照薬の間に差異があるため、推奨できないとしています。

外挿に関する様々な意見が存在するため、医師はそれぞれの地域で各規制機関の意見を検討する必要があります。

## バイオシミラーが先行医薬品かの決定に影響を与える要因

先行医薬品よりもバイオシミラーの使用を優先するという医師の決定には、有効性、安全性、製造性の考慮、経済および患者指導等を含む様々な要因が絡んできます。

### 有効性および安全性の問題

これまで、先行バイオ医薬品の代わりにバイオシミラーを使用することによる安全性の懸念に対する証拠はありませんが、多数のバイオシミラーの使用に関する経験は限られています。<sup>[71,72]</sup>先程示したように、現在に至るまでこの懸念を支持する臨床研究がないにも関わらず、論争は外挿を通して承認された適応症におけるバイオシミラーの有効性を巡って起こっています。<sup>[63,73]</sup>

バイオシミラーが販売に必要な安全性の比較試験を通過し、免疫原性の懸念への対処（例：抗薬物抗体の生産）がなされている場合、医師がバイオシミラーの長期的安全性に関する疑いを持つ理由はないと多数が信じています。<sup>[66]</sup>新規または変更された有効成分を含むバイオ医薬品比べ、認可後の新しい重篤な有害事象に対する懸念はそれほどありません。<sup>[74]</sup>一部の専門家は医師がバイオシミラーの免疫原性について懸念することはもっともであると主張しています。免疫原性は患者、疾患および製造がもたらす要因に影響されます。構造変化および不純物/混入物質が比較試験を通して似ていると判断されていても、例えば些細な違いであっても免疫原性に影響を及ぼす場合があります。<sup>[74]</sup>

バイオ医薬品を含む多数の症例研究では、製造上および精製上の些細な違いが死亡を含む悪い結果を招く可能性があることを示しています。<sup>[75]</sup>例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病の懸念から、製造業者はエポエチンアルファの安定剤をヒト血清アルブミンからポリソルベート80に変更しました。<sup>[75]</sup>この製造変更は赤芽球癆を急増させ、その結果輸血依存または死にいたるケースを招きました。この免疫原性の増強の背後にある正確な機序は未だに不明です。<sup>[76]</sup>

バイオシミラーの使用が一般的になるにつれ、さまざまな研究および臨床経験が行われるため、先行バイオ医薬品と比較したこれらの有効性および安全性はより明確になると予測されます。

### 患者指導および医師の教育

リウマチ専門医、がん専門医、皮膚科専門医を含むヨーロッパの医師470人を対象とした近年のアンケートでは、わずか22%がバイオシミラーについて熟知しており、定義できますが、24%はバイオシミラーを聞いたこともないことが明らかになりました。<sup>[77]</sup>

ジェネリック医薬品が非常に安価に手に入るにも関わらず、医師や患者がより効果的な先行医薬品を選ぶことを調査結果が示しています。この証拠は日本の中央社会保険医療協議会によって行われた2007年のアンケート調査で確認されています。<sup>[78]</sup>アンケート「後発医薬品の使用状況調査」には薬局583施設、診療所688施設および病院408施設が参加しました。ジェネリック医薬品に代えることを医師が認めているケースのうち9.2%では、患者が先行医薬品の服用を選択していました。最も一般的な理由は、先行医薬品からジェネリック医薬品に切り替えるほど自己負担額の差額がないこと(31.7%)、ならびにジェネリック医薬品の品質に対する不安(30%)でした。また、患者がバイオシミラーの使用を警戒している場合もあります。患者や医師に、インフォームド・チョイスを提供する前に、先行医薬品およびバイオシミラーの潜在的な違いに関する情報を十分に提供する必要があります。

## 慢性炎症性疾患におけるバイオシミラー

開発中である多数のバイオ医薬品は、関節リウマチ、乾癬、およびIBD等の慢性炎症性疾患患者に使用されます。特許および独占権が満了になり次第、製造業者はインフリキシマブ、リツキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ等といったバイオシミラーを早急に市場に投入すると考えられます。国によっては既にこれらのうちの複数が診療所で入手可能です。他の一部のバイオシミラーは開発の最終段階まで行きましたが、中断されました。<sup>[79]</sup>

### インフリキシマブ

多数の市場でインフリキシマブのバイオシミラーが入手可能になっています。先行医薬品のインフリキシマブは、乾癬、クローン病、乾癬性関節炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、および強直性脊椎炎を含む様々な自己免疫疾患患者に使用されています。

インフリキシマブのバイオシミラーは、in vitro薬物動態および薬力学アッセイさらに2件の臨床試験に基づき、これらすべての適応症に対して韓国、欧州連合で承認を受けています。PLANETRA試験は関節リウマチ患者606人を対象に実施されました。主要評価項目は30週目での米国リウマチ学会（ACR）スコア20%の反応率です。<sup>[67,68]</sup>PLANETAS試験は強直性脊椎炎患者250人を対象に実施されました。<sup>[69]</sup> 主要評価項目は定常状態の濃度時間曲線下面積であり、定常状態の血清濃度の最大値は第22週と第30週の間に観測されました。国際脊椎関節炎評価学会改善基準20%または40%の改善反応率（ASAS20およびASAS40）を含む更なる薬物動態および有効性の評価項目および安全性のアウトカムもまた評価されました。臨床試験データには、文献データ並びにin vitroデータおよび関節リウマチおよび強直性脊椎炎以外の疾患の患者少数を対象にした予備観察データも追加されました。PLANETRA試験の新しい結果では、放射線写真の測定が関節リウマチにおけるインフリキシマブの生物学的近似性を示し続けています。<sup>[68]</sup>

医療集団および医師の一部は、インフリキシマブ等のリウマチ性疾患患者に対するモノクローナル抗体試験の結果をIBDへの外挿はすべきでなく、<sup>[64,80]</sup>代替策としてバイオシミラーにそれぞれの適応症候補に対する更なる非劣性または同等性試験を行うべきだと主張しています。リウマチ額において抗TNFバイオ医薬品の用量にはばらつきがあります。<sup>[64]</sup> これまでの研究または臨床観察でインフリキシマブのバイオシミラーの外挿された適応症にはどのような問題も未だ確認されていませんが、このバイオシミラーには先行バイオ医薬品ほど広範な長期的安全性データはありません。

## エタネルセプト

今日、エタネルセプトのバイオシミラーは中国、インドおよびメキシコで入手可能であり、27個のエタネルセプトのバイオシミラーの開発が進められています。<sup>[25]</sup> 先行医薬品のエタネルセプトは関節リウマチ、乾癬性関節炎、尋常性乾癬および強直性脊椎炎の患者の治療に使用されています。第3相試験は現在進行中で、ヨーロッパ、米国およびアジア太平洋地域にバイオシミラーをもたらすことが期待されています。<sup>[81]</sup> 関節リウマチ患者294人を対象とした第3相試験ではバイオシミラーエタネルセプトHD203および対照先行薬において同等性が実証されました。<sup>[82]</sup> 主要エンドポイントは24週目のACR-20スコアでした。慢性尋常性乾癬患者を対象としたエタネルセプトのバイオシミラーの第3相試験が始まっています。<sup>[83]</sup> 主要評価項目は12週目の乾癬の重症度をあらゆる指標（Psoriasis Area and Severity Index、PASI）スコアの改善した割合です。乾癬および関節リウマチにおける他の複数の試験が進行中です。

## リツキシマブ

リツキシマブの先行医薬品は、複数の白血病、リンパ腫、並びに関節リウマチを対象に承認されています。CD20陽性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした試験に基づき、リツキシマブのバイオシミラーはロシア、インド、ラテンアメリカで承認されています。<sup>[84]</sup> 最後に数えた時点では、35個のリツキシマブのバイオシミラーの開発が進められており、近年のデータは薬物動態および安全プロファイルが先行医薬品のリツキシマブと類似していることを示しています。<sup>[25,85-87]</sup>

## アダリムマブおよびセルトリズマブ

アダリムマブおよびセルトリズマブの独占権は今後5年間で期限切れとなります。こうしたバイオシミラーは開発パイプラインであり、13個のバイオシミラーがアダリムマブのパイプラインです。<sup>[25]</sup> 先行医薬品のアダリムマブは関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、若年性慢性関節炎および他の適応症の患者の治療に使用されています。中度から重症の尋常性乾癬患者を対象としたセルトリズマブのバイオシミラーの第3相試験では、先行バイオ医薬品と比較して有効性および安全性が非劣性であることが明らかになりました。<sup>[88]</sup> セルトリズマブの先行医薬品は関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎患者において有効でした。

## 結論

バイオシミラーには、医療システムおよび患者の金銭的負担を軽減させるといったメリットがあります。バイオシミラーの認可条件として通常、ランダム化試験を含む総合的な同等性/同質性評価を実施する必要があります。規制機関の承認に必要な手順書を製造業者に提供するための各国のガイドラインがあり、入手可能です。バイオシミラーは先行バイオ医薬品の代替品になる可能性があります。先行医薬品の代わりに無差別に処方したり、先行医薬品から切り替えたりする前に、医師は全ての適応症に対して全データを考慮する必要があります。さらに、治療に関して共同で意思決定する傾向が顕著になってきています。医師は可能なオプションを患者と話し合い、バイオシミラーが何か、そしてどのように先行バイオ医薬品と違うのかを理解してもらうことで、治療のインフォームド・チョイスを推奨することができます。

### 免責条項

本文献は教育を目的とするものです。本文献の内容を読んだことに寄る医学の生涯教育（CME）の単位は与えられません。本アクティビティへの参加については [www.medscape.org/clinicalupdate/biotherapeutics](http://www.medscape.org/clinicalupdate/biotherapeutics) をご参照ください。

本アクティビティの内容についてのご質問は、本教育アクティビティのプロバイダCME@webmd.netまでお寄せ下さい。

技術的なサポートについてはCME@medscape.netまでご連絡ください。

上記で示した教育活動は、模擬の症例に基づいたシナリオが含まれる可能性があります。これらのシナリオで取り上げられる患者は架空のものであって、実際の患者との関連性を意図するものではなく、またそれを示唆するものでもありません。

ここに示す資料は必ずしも、WebMD Global, LLC、またはmedscape.orgで教育プログラムをサポートする会社の意見を反映するものではありません。これらの資料では、欧州医薬品庁が欧州内での使用を承認していない治療製品や、承認製品の認可外使用が考察される場合があります。考察された治療製品を使用する前に、資格のある医療従業者に相談する必要があります。読者の方は、患者の治療に先駆けて、本書の教育的活動にて取り上げる治療を実施するため、すべての情報やデータを確認してください。

Medscape Education c 2014 WebMD Global, LLC

## 参照

1. Biotechnology Industry Organization. How do drugs and biologics work? November 10, 2010. <http://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ> Accessed September 18, 2014.
2. Zhao L, Ren TH, Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(11):1339-1347.
3. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: current status. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014;4(2):63-66.
4. Ibarra-Cabrera R, Mena-Pérez SC, Bondani-Guasti A, García-Arrazola R. Review on the worldwide regulatory framework for biosimilars focusing on the Mexican case as an emerging market in Latin America. *Biotechnol Adv.* 2013;31(8):1333-1343.
5. Thorpe R, Wadhaw M. Terminology for biosimilars -- a confusing minefield. *GaBI J.* 2012;1(3-4):132-134.
6. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). October 2009. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1) Accessed December 8, 2014.
7. Bui LA, Taylor C. Developing clinical trials for biosimilars. *Semin Oncol.* 2014;41(Suppl 1):S15-S25.
8. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol.* 2008;19(3):411-419.
9. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs.* 2013;27(3):203-211.
10. Camacho LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med.* 2014;3(4):889-899.
11. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. June 3, 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf) Accessed September 11, 2014.
12. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs, and challenges. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(7):1039-1047.
13. Ramachandra S. What's in a name? The importance of biosimilar nonproprietary names for healthcare innovation. Hospira White Paper. 2013. [http://www.hospira.com/Images/What's%20In%20a%20Name%20-%20Hospira%20Policy%20Paper%20-%20Oct%202013\\_81-92092\\_1.pdf](http://www.hospira.com/Images/What's%20In%20a%20Name%20-%20Hospira%20Policy%20Paper%20-%20Oct%202013_81-92092_1.pdf) Accessed December 8, 2014.
14. Generics and Biosimilars Initiative. Fight continues over biosimilar naming standards. September 27, 2013. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Fight-continues-over-biosimilar-naming-standards> Accessed September 11, 2014.
15. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module VI—management and reporting of adverse reactions to medicinal products. June 22, 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129135.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf) Accessed September 25, 2014.
16. Generics and Biosimilars Initiative. WHO investigates use of a biological qualifier for biosimilars. April 11, 2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-investigates-use-of-a-biological-qualifier-for-biosimilars> Accessed October 30, 2014.
17. Cameron A, Laing R. Cost savings of switching private sector consumption from originator brand medicines to generic equivalents. World Health Report (2010) background paper, 35. Geneva: World Health Organization; 2010. <http://www.who.int/healthsystems/worlds/financing/healthreport/35MedicineCostSavings.pdf> Accessed September 12, 2014.
18. Generic Pharmaceutical Association. Generic drug savings in the U.S. Fifth annual edition. 2013. [http://www.gphaonline.org/media/cms/2013\\_Savings\\_Study\\_12.19.2013\\_FINAL.pdf#sthash.qc9WDSyC.dpuf](http://www.gphaonline.org/media/cms/2013_Savings_Study_12.19.2013_FINAL.pdf#sthash.qc9WDSyC.dpuf) Accessed December 8, 2014.
19. Declerk P, Simoens S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. *Biosimilars.* 2012;2:33-40.
20. Haustein R, de Millas C, Hoer A, Haussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *GaBI J.* 2012;1(3-4):120-126.
21. Oldham T. Strategies for entering the biosimilar market. In: *Biosimilars – Evolution or Revolution?* London, UK: Biopharm Knowledge Publishing; 2006.
22. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products: a consensus information document. 2013. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf) Accessed September 11, 2014.
23. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:29-36.
24. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Europe. July 8, 2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe> Accessed September 11, 2014.
25. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars on the horizon. May 23, 2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-on-the-horizon> Accessed September 30, 2014.
26. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Japan. March 7, 2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Japan> Accessed September 11, 2014.
27. Generics and Biosimilars Initiative. Approval of first biosimilar G-CSF in Japan. November 30, 2012. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Approval-of-first-biosimilar-G-CSF-in-Japan> Accessed September 11, 2014.
28. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Australia. February 21, 2014. [http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Australia/\(highlight\)/biosimilars%20approved%20in%20australia](http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Australia/(highlight)/biosimilars%20approved%20in%20australia) Accessed September 11, 2014.
29. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product. May 2014. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf> Accessed September 11, 2014.
30. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference protein product. February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> Accessed September 11, 2014.
31. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Reference product exclusivity for biological products filed under Section 351 (a) of the PHS Act. August 2014. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf> Accessed September 11, 2014.
32. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> Accessed September 11, 2014.

33. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence. January 2001. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf> Accessed September 23, 2014.
34. US Food and Drug Administration. Generic drugs: questions and answers. September 3, 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm> Accessed September 20, 2014.
35. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. May 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500142978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf) Accessed September 11, 2014.
36. European Medicines Agency. Concept paper on the revision of the guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (CHMP/BMWP/42832/2005). February 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/03/WC500163623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/03/WC500163623.pdf) Accessed September 11, 2014.
37. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). May 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf) Accessed on September 11, 2014.
38. European Medicines Agency. EMA procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. October 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500125166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf) Accessed September 11, 2014.
39. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c). Accessed September 11, 2014.
40. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing interferon beta. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
41. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
42. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
43. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
44. European Medicines Agency. Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
45. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
46. European Medicines Agency. Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
47. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
48. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatotropin. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
49. European Medicines Agency. Revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
50. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c) Accessed September 11, 2014.
51. Minister of Health. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). March 5, 2010. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu\\_2010-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu_2010-eng.php) Accessed October 30, 2014.
52. Australian Government, Department of Health. Evaluation of biosimilars. Version 1.0. July 2013. <http://www.tga.gov.au/pdf/pm-argpm-biosimilars.pdf> Accessed September 11, 2014.
53. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare. Guidelines for the quality, safety, and efficacy assurance of follow-on biologics. April 2013. <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/PFSB-ELD-0304007.pdf>. Accessed September 11, 2014.
54. JHL Biotech. Regulations of biosimilars. October 2013. <http://www.china-pharm.net/download/ispe2013web/pdf-download/1030-2e.pdf> Accessed September 11, 2014.
55. McCamish M, Woollett G. The continuum of comparability extends to biosimilarity: how much is enough and what clinical data are necessary? *ClinPharmacolTher.* 2013;93(4):315-317.
56. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(Suppl 5):v13-v16.



57. Beck A, Wagner-Rousset E, Ayoub D, Van Dorsselaer A, Sanglier-Cianferani S. Characterization of therapeutic antibodies and related products. *Anal Chem*. 2013;85(2):715-736.
58. Beck A, Diemer H, Ayoub D, et al. Analytical characterization of biosimilar antibodies and Fc-fusion proteins. *Trends Anal Chem*. 2013;48:81-95.
59. Strand V, Cronstein B. Biosimilars: how similar? *Intern Med J*. 2014;44(3):218-223.
60. Cai XY, Thomas J, Cullen C, Gouty D. Challenges of developing and validating immunogenicity assays to support comparability studies for biosimilar drug development. *Bioanalysis*. 2012;4(17):2169-2177.
61. Wang J, Chow S. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5(4):353-368.
62. Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1589-1593.
63. American College of Rheumatology. Position statement: biosimilars. [http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Position/Position\\_Statements/](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Position/Position_Statements/) Accessed December 8, 2014.
64. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDEmaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):751-755.
65. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals*. 2014;42(4):177-183.
66. Ebberts HC. Biosimilars: in support of extrapolation of indications. *J Crohns Colitis*. 2014;8(5):431-435.
67. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomized double blind, parallel group to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-1620.
68. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase 3 randomised controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the PLANETRA study. Program and abstracts of the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2014; June 11-14, 2014; Paris, France. Abstract OP0068.
69. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-1612.
70. Health Canada. Remsima. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_remsima\\_160195-eng.php#sbd](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php#sbd) Accessed October 30, 2014.
71. Yoo DH. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13. Program and abstracts of the ACR Annual Meeting; October 25-30, 2013; San Diego, California. Abstract L1.
72. Ebberts HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(11):1473-1485.
73. Strober BE, Armour K, Romiti R, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):317-322.
74. Weise M, Bielsky MC, DeSmet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111-5117.
75. Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *BJVDV*. 2010;10(2):90-97.
76. Bennett CL. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1403-1408.
77. Yoo DH. The rise of biosimilars: potential benefits and drawbacks in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(8):981-983.
78. Thompson Reuters. *The Japanese Generic Drug Market: Opportunities and Strategies for Success*. London, UK: Thomas Reuters; 2009.
79. McBride R. Updated: Roche sees another Rituxan biosimilar trial bite the dust. *Fierce Biotech*. April 18, 2013. <http://www.fiercebiotech.com/story/roches-sees-another-rituxan-biosimilar-bite-dust/2013-04-18> Accessed December 8, 2014.
80. Geese KB, Khanna R, van den Brink GR, et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut*. 2013;62(6):803-807.
81. Generics and Biosimilars Initiative. Coherus starts phase III biosimilar etanercept trial. August 14, 2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Coherus-starts-phase-III-biosimilar-etanercept-trial> Accessed Sept. 30, 2014.
82. Bae SC, Kim JS, Choe JY, et al; on behalf of Hera Study Investigators. A randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial comparing the etanercept biosimilar, HD203, with Enbrel, in combination with methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis (RA). Program and abstracts of the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2014; June 11-14, 2014; Paris, France. Abstract OP0011.
83. Coherus Biosciences. Coherus announces initiation of phase 3 trial of CHS-0214 in chronic plaque psoriasis. Press release. July 16, 2014. <http://www.coherus.com/press-releases/coherus-announces-initiation-of-phase-3-trial-of-chs-0214-investigational-etanercept-biosimilar-in-chronic-plaque-psoriasis-rapsody> Accessed on September 23, 2014.
84. Qureshi ZP, Magwood JS, Singh S, Bennett CL. Rituximab and biosimilars—equivalence and reciprocity. *Biosimilars*. 2013;2013(3):19-25.
85. Yin D, Becker JC, Melia LA, et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis with active disease in TNF failures (REFLECTIONS B328-01). Program and abstracts of the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2014; June 11-14, 2014; Paris, France. Abstract FRI00309.
86. Thakrai P, Single S, Yadav MP, et al. An approach for conjugation of (177) Lu- DOTA-SCN- Rituximab (BioSim) & its evaluation for radioimmunotherapy of relapsed & refractory B-cell non Hodgkins lymphoma patients. *Indian J Med*. 2014;139(4):544-554.
87. Da Silva A, Kronthaler U, Koppenburg V. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1609-1617.
88. Born T, Velayudhan J, Mathur A, et al. An evaluation of functional equivalence of proposed biosimilar ABP 501 to adalimumab. Program and abstracts of 2014 European Academy of Dermatology and Venereology Congress; October 8-12, 2014; Amsterdam, The Netherlands. Poster 337.