

Fig. 4 LC/MSⁿによって得られたhCGの糖鎖プロファイル

Table 2 糖鎖プロファイリングの分析条件

Sample: Borohydride-reduced *N*-linked oligosaccharides from hCG (6 μ g)

LC:

Column: Hypercarb (0.2 x 150 mm, Thermo Electron)

Instrument: Paradigm MS4 (Michrom BioResources)

Eluent:

A, 5mM NH₄OAc, pH 9.6/ 2% CH₃CN

B, 5 mM NH₄OAc, pH 9.6/ 80% CH₃CN

Gradient: 5-40 % of B in 60 min

MS:

Instrument: LTQ (Thermo Electron)

Scan program:

MS¹: *m/z* 450-2000

Data-dependent MS²⁻⁴

Spray voltage: 1.8 kV

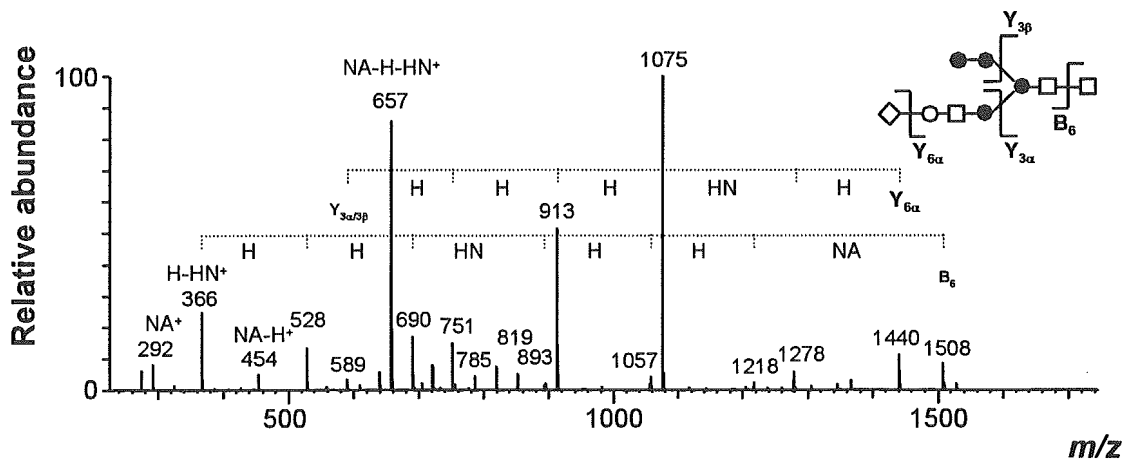


Fig. 5 糖鎖のMS²スペクトル

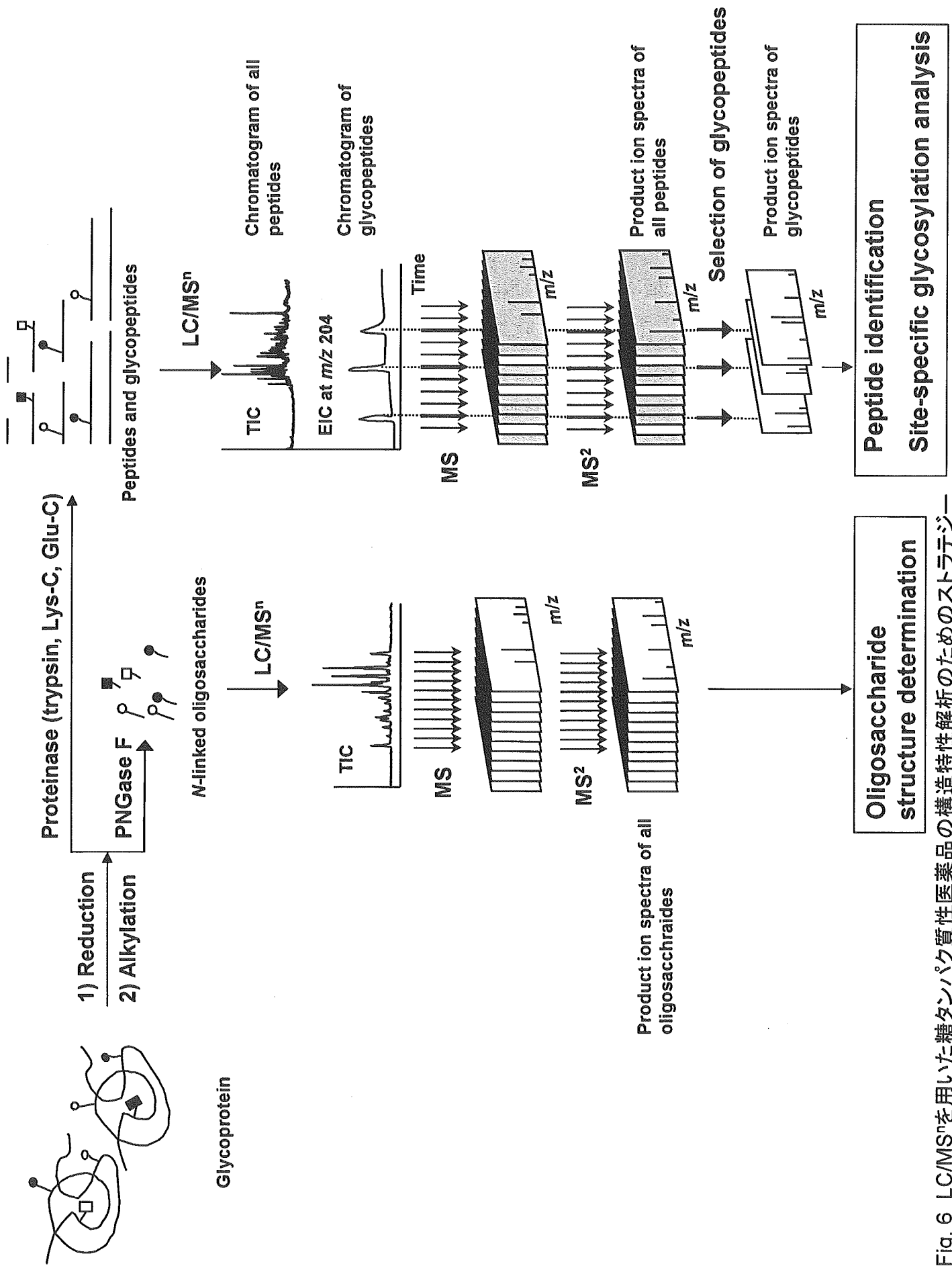


Fig. 6 LC/MSⁿを用いた糖タンパク質医薬品の構造特性解析のためのストラテジー

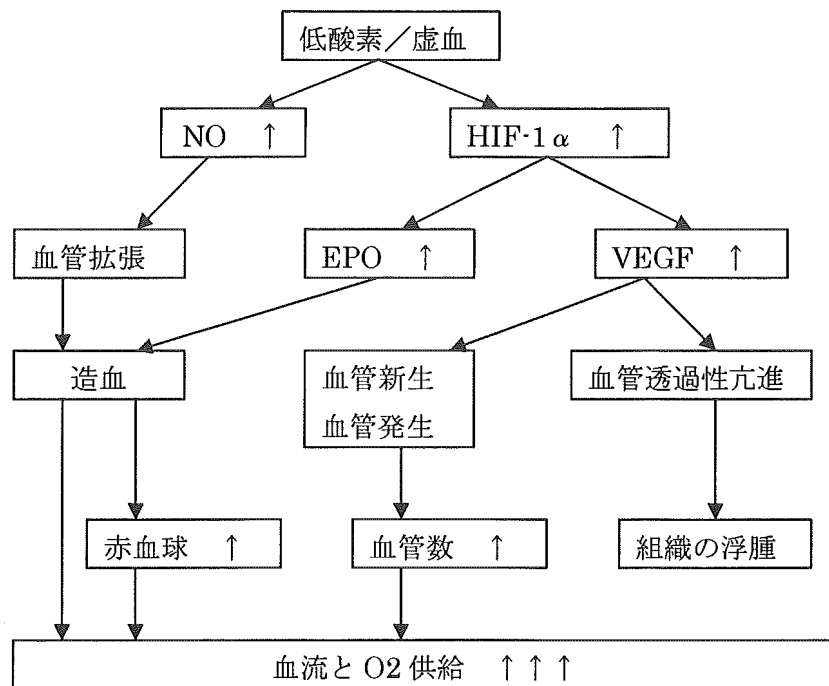


Fig.7 虚血に対する組織の反応
(参考文献3を元に一部改変)

Table 3 増殖因子が neovascularization (血管新生)の各プロセスに及ぼす作用

	血管新生	動脈形成	血管発生
VEGF-A	+	+	+
FGF-2	+	+	+
HGF	+	+	?
MCP-1	+	+	?
TGF-β	+	+	+
GM-CSF	?	+	+
PDGF-BB	+	+	?

(参考文献3を元に一部改変)

Table 4 血管新生療法としてタンパク質を用いた臨床試験

タンパク質	試験の種類	試験のタイプ	N	デリバリー	結果
FGF-1	フェーズ I OL	CABA 補助療法	20	IM 注射	安全、投与部位における毛細血管紅潮
FGF-2	フェーズ I OL	CABA 補助療法	8	ヘパリン-アールギン酸	安全
FGF-2	フェーズ I / II DBR	CABA 補助療法	24	ヘパリン-アールギン酸	虚血域サイズの低下、3年間効果持続
FGF-2	フェーズ I OL、投与量決定、 ブラセボコントロール	単独療法	25	IC 注入	耐性、低血圧
FGF-2	フェーズ I OL、投与量決定	単独療法	52	IC 注入	安全、高投与量で低血圧 狭心症、心筋かん流の改善
FGF-2	フェーズ II DBR	単独療法, FIRST 試験	337	IC 注入	ETT あるいは SPECT において安全/無効 ブラセボと比較し症状の短期間改善
VEGF-A ₁₆₅	フェーズ I OL	単独療法	15	IC 注入	低投与量で低血圧、SPECT による障害サイズの低下
VEGF-A ₁₆₅	フェーズ I OL	単独療法	14	IV 注入	安全、明らかに効果無し
VEGF-A ₁₆₅	フェーズ II DBR	単独療法 VIVA 試験	178	IC + IV 投与	コントロールと比較し、ETT、症状、SPECT における 改善無し
GM-CSF	フェーズ I / II DBR	単独療法	21	IC + IV 注入 2週間 注入	GM-CSF グループにおいて側副フローインデックス (流 動指数) の改善

(参考文献 1,2 を元に一部改変) IM (intramuscular)(筋肉内)、OL (open label) (非盲検)、DBR (double-blind randomized)(無作為二重盲検)、

IC (intracoronary) (冠動脈内)、IV (intravenous) (静脈内)、SPECT (single photon emission computed tomography) (単光子放出コンピュータ断層撮影)

Table 5 血管新生療法として遺伝子治療を用いた臨床試験

増殖因子	試験の種類	試験のタイプ	N	デリバリー	結果
VEGF	単独療法	フェーズ I	5	プラスミド (VEGF ₁₆₅)、IM	安全、心筋かん流の改善
	単独療法	フェーズ I	20	プラスミド (VEGF ₁₆₅)、IM	安全、症状の改善
	単独療法 NOVA ガイド	フェーズ I	13	プラスミド (VEGF ₁₆₅)、IM	安全、心筋かん流の改善
	単独療法 NOVA ガイド	フェーズ I	6	プラスミド (VEGF-2) IM	安全、実行可能
	単独療法 NOVA ガイド	フェーズ I/II 投与量決定、ブラセコントロール	29	プラスミド (VEGF-2) IM	安全、狭心症のクラスの低下
	CAGB 補助療法/単独療法	フェーズ I	21	アデノウイルス (VEGF ₁₂₁) IM	耐性、
FGF	血管形成術およびステント挿入 KAT 試験に付随して実施	フェーズ II DBR	108	アデノウイルス (VEGF ₁₂₁) あるいはプラスミド リポソーム (VEGF ₁₆₅) 局所 IC	安全、臨床的再狭窄率における違い無し、Ad-VEGF グループにおける心筋かん流の改善
	単独治療 AGENT 1 および 2 試験	フェーズ I DBR、漸増用量、ブラセコントロール	131	アデノウイルス (FGF-4) IC	安全、副作用無し、ETT,かん流改善の傾向

(参考文献 2 を元に一部改変)

Table 6 血管新生療法として細胞を用いた臨床試験

細胞のタイプ	試験の種類	試験のタイプ	患者数	デリバリー	結果
自家未分画 BM 細胞	フェーズ I	CAGB 虚血心筋補助	5	IM	安全
	フェーズ I	選択の無い患者への単独治療	10	IM NOGA 法併用	実行可能
	フェーズ I 無作為コントロールと標準的な MI 治療との比較	単独治療 MI, ステントを用いた PCI BOOST 試験	60	IC	安全 LV 機能の改善
自家 BM 由来単核球細胞 (フィコールにより分画) CD133+, CD34+, CD45+, CD117+ その他の前駆細胞が混合された組成	フェーズ I、MI の標準治療に対する比較	単独治療 MI, PTCA	20	IC	安全、改善
	フェーズ I	単独治療 虚血心筋	8	IM NOGA 法併用	安全
	フェーズ I OL 非無作為コントロール	単独治療 虚血心筋	20	IM NOGA 法併用	安全、心筋かん流改善
	フェーズ I 非無作為コントロール	単独治療 MI、ステント血管形成術	20	IC	安全、改善
自家 BM 由来単核球細胞または循環血液由来前駆細胞	フェーズ I 非無作為コントロール	MI, ステント血管形成術 TOPCARE-AMI 試験	59	IC	安全、前駆細胞グループとの間において差無し
Ac133+BM 細胞	フェーズ I	CABG 補助	6	IM	安全

(参考文献 2 を元に一部改変) MI (myocardial infarction) (心筋梗塞)、PCI (percutaneous coronary intervention) (経皮冠動脈インターベンション)、

PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) (経皮経管冠動脈形成術)、LV (left ventricular) (左心室)

Table 7 日米EUで承認されている改変型タンパク質医薬品

分類	一般名	承認年	適応疾患	改変目的	改変部位	付加された主な機能
アミノ酸配列改変型						
インスリン	Insulin Lispro	1996	糖尿病	PK	B28Pro→Lys, B29Lys→Pro	速効性(多量体形成抑制、血中移行促進)
インスリン	Insulin Aspart	2000	糖尿病	PK	B28Pro→Asp	速効性(多量体形成抑制、血中移行促進)
インスリン	insulin Glulisine	2004	糖尿病	PK	B3Asn→Lys, B29Lys→Glu	速効性(多量体形成抑制、血中移行促進)
インスリン	Insulin Glargin	2000	糖尿病	PK	A鎖のC末端のAsn→Gly, B鎖のC末端にArg ² 個付加	持続性(中性pHでの溶解性低下による徐放化)
インスリン	insulin Detemir	2005	糖尿病	PK	B30Thr欠損, B29LysにC14脂肪酸結合	持続性(アルブミンとの結合による)
t-PA	Retepase	1996	急性心筋梗塞	PK	FDメイン, EGFDメイン, K1ドメイン欠損, 糖鎖なし	血中半減期延長(3分→90分)、血栓溶解速度上昇
t-PA	Tenecteplase	2000	急性心筋梗塞	PK	PDメインとK1ドメインの3アミノ酸置換	ファイブリン結合特異性上昇、PAI-1抵抗性上昇
t-PA	Pamiteplase	-	急性心筋梗塞	PK	K1ドメイン欠損, Arg275→Glu	血中半減期延長
インターフェロンα	Interferon alfacon-1	1997	C型肝炎	PD	各サブタイプで出現頻度の高いアミノ酸に置換	比活性上昇
G-CSF	Nartograstim	-	好中球減少症	PD	N末端付近5アミノ酸置換	比活性上昇
糖鎖改変型						
グルコセレブロシダーゼ	Imiglicerase	1994	ゴーシェ病	PK	シアル酸を酵素的に除去し、糖鎖末端をマンノースに	標的細胞(マクロファージ)への取り込み促進
エリスロポエチン	Darbepoetin alfa	2001	貧血	PK	アミノ酸置換によりN型糖鎖付加部位を2箇所追加	血中半減期延長
PEG結合型						
インターフェロンα	Peginterferon alfa-2a	2002	C型肝炎	PK	PEG修飾(40kDaの分岐型PEG, 1箇所, Lys)	血中半減期延長
インターフェロンα	Peginterferon alfa-2b	2001	C型肝炎	PK	PEG修飾(12kDaのPEG, 1箇所, Lys他)	血中半減期延長
G-CSF	Pegfilgrastim	2002	好中球減少症	PK	PEG修飾(20kDaのPEG, 1箇所, N末端)	血中半減期延長
成長ホルモン誘導体	Pegvisomant	2003	先端巨大症	PD+PK	9アミノ酸置換+PEG修飾(5kDaのPEG, 4-6箇所, Lys)	GHアンタゴニストとしての作用+血中半減期延長
融合タンパク質						
サイトカイン+毒素	Denileukin Diftitox	1999	皮膚T細胞リンパ腫	PD+PK	IL2 + Diphtheria toxin	IL2受容体に結合
膜タンパク質細胞外ドメイン+Fc	Etanercept	1998	関節リウマチ	PD+PK	TNFR + Fc	TNFに結合+血中濃度持続
膜タンパク質細胞外ドメイン+Fc	Alefacept	2003	尋常性乾癬	PD+PK	LFA3 + Fc	CD2に結合+血中濃度持続
膜タンパク質細胞外ドメイン+Fc	Abatacept	2005	関節リウマチ	PD+PK	CTLA4 + Fc	CD80/CD86に結合+血中濃度持続

PD=pharmacodynamics: 薬効に関わる機能を改変

PK=pharmacokinetics: 体内動態を改変

Table 8 遺伝子治療用医薬品の生殖細胞 への意図しない移行リスクを最小にするための方策

1. 緒言
2. 一般的原則
3. 遺伝子治療用医薬品の生殖細胞への意図しない移行リスクを最小にするために考慮すべき事項
 - 1) 生体内分布試験
 - 2) 対象患者層
 - 3) ベクター
 - レトロウイルスベクター
 - レンチウイルスベクター
 - アデノウイルスベクター
 - アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター
 - 単純ヘルペスウイルス (HSV-1) ベクター
 - ポックスウイルスベクター
 - パラミクソウイルスベクター
 - 4) 投与量
 - 5) 投与経路
4. 生体内分布試験で遺伝子治療用医薬品の生殖腺への分布が認められた場合における生殖細胞への移行リスクの評価
5. 精子への移行に影響を与える要素
6. 卵子への移行に影響を与える要素

Pharmaceutical Development Approach

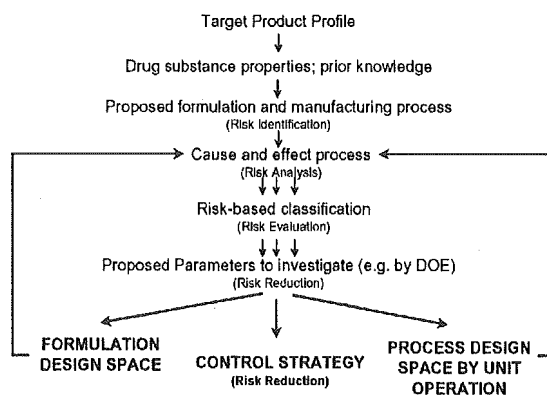


Fig.8 Pharmaceutical Development Approach

バイオテクノロジー医薬品の製造法の変更時の品質確保の考え方
— バイオ医薬品の同等性／同質性評価法の動向 —

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
研究協力者 石井明子 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部室長

要 旨

ICH-Q5E ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価」が国際調和に至り、国内通知も出された。同等性／同質性評価における今後の課題はバイオ後発品の同等性／同質性評価と考えられる。欧米では、バイオ後発品の承認申請が行われるようになり、規制の枠組みの整備がなされつつある。評価の基本原則については、ICH-Q5E と同様であると考えられるが、（１）比較の対象とすべき標準物質（先発品）が特に原薬において入手しにくい、（２）したがって非臨床・臨床評価、なかでも臨床評価の重要性が増す、（３）安全性については、市販後調査にゆだねられる部分が多い、など実際の評価においては、先発メーカーの製法変更の場合と異なる点が予想される。我が国では、バイオ後発品を受け入れる規制の枠組みの議論は未だなされておらず、また同等性／同質性評価における臨床試験の原則に関する議論が不足しており、早急な対応が望まれる。

A. 研究目的

バイオ医薬品は開発に通常 10 年単位の時間を必要とする。一方、分子生物学、生化学、タンパク質化学、分析化学、細胞生物学領域の技術革新は目覚しく、バイオ医薬品の製造技術においても医薬品開発期間中に様々な新技術が開発、導入される。したがって一度設定した製造方法についても、規制当局から承認を受け市販された後、（あるいは開発期間中においても）製造方法の変更が望まれることが少なくない。しかしながら、販売承認は、申請用のデータを得た時の製造方法によって製造された製品に

関して得られたデータに基づいて評価した結果であり、製造方法の変更後の医薬品の有効性および安全性について保証するものではなく、新しい製法による製品の有効性、安全性に関する検討が必要と考えられる。とはいえ、製造方法を変更した製品の有効性および安全性を評価するために、新薬と同様のデータを求めることは、医薬品の安定的供給を図る意味からも、また社会的な資源の節約という意味からも合理的とはいえない。また、製造方法の変更は、生産コストの削減のみならず、医薬品の品質の改善に結びつくケースも多く、安全性の観点か

らも好ましいケースが少なくないが、変更の際し、その影響を評価する上で重要でないデータを求めることは、好ましい製造方法の変更の阻害要因にもなりうる。そのため、これら医薬品の製法変更時の評価法について、妥当な方法の確立が求められてきた。

バイオテクノロジー応用医薬品のほとんどは有効成分である目的物質において本質的に分子多様性 heterogeneity があり、同一性の定義・判定法を定めることは難しい。また製造技術が多様であるため、それに応じた不純物、混入物等の解析が必要である。したがって、製造工程の変更が医薬品の安全性、有効性に及ぼす影響を評価するためには、製品の特徴を考慮しつつ合理的に評価する必要がある。

本研究は以上のような現状を踏まえ、この分野の国際動向を調査し、製法の異なるバイオテクノロジー医薬品の同等性・同質性の評価法を確立するための基礎資料を提供するために行った。昨年度、懸案であった ICH-Q5E「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価」ガイドラインの国内通知が発出され、開発企業による製法変更に伴い実施される同等性/同質性評価については、今後上記ガイドラインを参考として実施することとなり、大きな前進をみた。そこで今年度は、残された大きな課題である、異なる製造業者間の製品(バイオ後発品)の同等性/同質性評価について調査、考察する。

B. 研究方法

バイオテクノロジー医薬品の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文、米国 FDA の関連文書、EMEA CHMP の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国および欧州の関連情報、また遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品の品質、

有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見、さらに ICH 文書の関連部分等を参考に、製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価法について調査した。

C. 研究結果および考察

(1) バイオ後発品、登場間際

バイオ医薬品は 1982 年に米国でヒトインスリンを第一号として認可され、その後様々な製品が開発され、世界各国で認可されている。現在、バイオ後発品開発の動きが話題となっている一番の理由は、2001 年から特許切れの製品がでてきたことであり、その数は序々に増えている(平成 16 年度川西分担研究報告書、表 1 参照)。タンパク質性医薬品の場合、化学薬品のように構造が判っていれば製造は比較的容易という訳ではないので、多くのメーカーが後発品の開発をめざすとは思われない。しかしながら、主として欧米の後発品メーカー、あるいはアジア諸国の製薬企業を中心に、バイオ後発品開発の機運が高まっている。またバイオ医薬品の製造技術を有している先発メーカーにおいても、余剰の生産設備を利用した後発品の製造を始めようとする動きがある。

バイオ後発品の開発の機運が高まっている第 2 の理由としては、先進国における医療費高騰があげられる。先進国においては、高齢化も相まって医療費の高騰が社会経済的に大きな負担となっており、医療費の中で大きな割合を占める薬剤費の節約は医療費削減に向けて大きな目標となっている。

我が国においては、バイオ後発品について今現在具体的な承認申請の動きはないが、いくつかの製薬企業がその期を伺っているようである。一方世界的にみると、ヒト成長ホルモンは少なくとも 9 業者、エリスロポエチンは 11、インターフェロンは 10、インスリンは少なく

とも 5 業者が後発品の開発を計画しているという情報がある。

(2) 欧州におけるバイオ後発品の承認申請の動き

実際に承認申請までに至っているケースとしては、1993 年サンド社がヒト成長ホルモン製剤 (Genotropin) の後発品であるオムニトロープの申請を行い、EMA (欧州医薬品審査庁) の科学委員会である CPMP が承認を勧告したにもかかわらず欧州委員会が認めなかったという複雑な動きが明らかとなっている。その背景としては、先発メーカーと後発メーカー間の利害関係の対立があったことが推測されるが、それ以外にバイオ後発品の規制上の扱い、および評価法が明確になっていなかったことによると思われる。

当初 EMA が 2002 年に施行した同等性/同質性評価ガイドラインの適用対象には、先発メーカーが製造工程を変更した場合ばかりでなく、後発メーカーが先発品と同等と主張して承認申請する場合も含まれていた (平成 13 年度川西分担研究報告書参照)。即ち同等性・同質性評価の基本原則は、先発メーカー内の製法変更であろうと、後発メーカーが先発品と同等と主張して後発品を承認申請した場合でも同じであり、同一ガイドラインの対象範囲とされていた。しかし、後発品の場合、品質特性の比較のみでは同等性・同質性を示すことが困難な場合が多く、そのため非臨床・臨床試験関係に関して考慮すべきポイントを扱った補遺ドラフトを作成し、補強を図った。しかしそれでも不十分であり、バイオ後発品を切り離すような方針の転換が図られたものと推測される。

EMA はバイオ後発品のみを対象として、"Biosimilar" の概念を導入し、その評価に関する以下の基本ガイドラインドラフト 3 つ、およびさらに申請が予想される製品別に非臨床、臨床評価についての 4 つの補遺ガイドラ

フトを 2004 年 11 月～2005 年 6 月に公表して、パブリックコメントを求めた。

1. **GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS: CHMP/437/04**
(2004年11月) (資料 1)
2. **GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: QUALITY ISSUES: EMA/CHMP/BWP/49348/2005** (2005年3月) (資料 2)
3. **GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES: EMA/CHMP/42832/2005** (2005年5月) (資料 3)
4. **ANNEX 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: EMA/CHMP/32775/2005** (2005年5月) (資料 4)
5. **ANNEX GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING SOMATROPIN: EMA/CHMP/94528/2005** (2005年6月) (資料 5)

6 . ANNEX 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: EMEA/CHMP /31329/2005 (2005年6月) (資料6)

7 . ANNEX 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 ERYTHROPOIETINS: EMEA/CHMP/94526/2005 (2005年6月) (資料7)

さらに2005年12月にこれら7つのガイドラインドラフトについての公開ワークショップが開催され、関係者間の意見交換が行われた。

EMA/CHMPとしては、パブリックコメントおよび公開討論会での意見交換を参考に、最終ガイドラインを作成、合意が得られれば、3月を目途に公表の予定である。

以上のような規制当局の動きと連動するように、2006年1月にOmnitropeが、標準薬であるGenotropinとの同等性/同質性が示され、CHMPからは承認に肯定的な意見があったことが報道され(資料8)、さらに同3月にはソマトロピン後発品であるValtropinの承認についても肯定的な結論が間近に出されるとの発表がなされている(資料9)。したがって、欧州では近日中にバイオ後発品が承認されるこ

とが確実視されている。ちなみに、Omnitropeは豪州では2004年9月にすでに承認されており、現在先発品にくらべて、約20%安い価格で販売されている。

(3) 米国におけるバイオ後発品の承認申請の動き

一方 Omnitrope は米国でも2003年7月にFDAに承認申請され、2004年8月にはFDAから審査は終了しており追加コメントはないが、承認の可否について決定するには至らなかった旨、申請者に告げられたと報道されている。その理由としては、米国においてバイオ後発品を認可する上での、規制上の枠組みが明確でないことが指摘されている。この経過を不服として、サンド社は2005年9月にFDAを提訴した(資料10)。

米国におけるバイオ後発品の評価法ガイドラインについては、一昨年までにその作成を目指すためのFDA主催のワークショップが2回開催された。しかしその後評価法ガイドラインの作成作業は中断しているようである。背景としては、バイオ後発品の認可に対して、先発メーカーからの強い反対があるものと推測される。FDAはそれまでバイオ後発品に関するワークショップを主催し、ガイドライン作成の姿勢を示していたが、2005年12月の3回目のワークショップは、タンパク質性医薬品の同等性/同質性評価のための特性解析技術に関する討論を中心としたものとなり、バイオ後発品評価ガイドラインの中味に関する具体的な討論は行われなかった(資料11)。

(4) 欧米におけるバイオ後発品の規制の枠組み

(4-1) 欧州の場合

欧州では、サンド社による Omnitrope の簡易医薬品申請をうけて、バイオ後発品の承認審査を、どの規制ルートにあてはめるかの議論が

開始された。その結果、欧州におけるヒト医薬品の申請に関する法律 (Directive 2001/83/EC) 中のジェネリック (Article 10(1)(a)(iii)) の承認申請のために必要とされる評価資料では十分でない場合があるとし、2003年6月に当該法律を改正し、SBMP(Similar Biological Medicinal Product) というカテゴリーを追加した (Directive 2003/63/EC)。SBMPでは、品質特性、および生物学的同等性評価のみからでは同等と結論できない場合は、さらに毒性学的プロファイルおよび臨床プロファイルデータが必要であり、それらの試験で必要とされるデータの程度はケースバイケースであること、またその判断については関連ガイドラインを参照することとした。SBMPの承認申請にあたっては、通常の Module1、Module2、およびフルの Module3に加えて、品質特性に関する同等性/同一性評価データ、および略式非臨床、臨床データ、それに加えて同等性/同質性非臨床、臨床評価データが必要となる場合がある。

同等性/同質性評価を行う上で参照すべき関連ガイドラインは、先発メーカーによる製法変更時ではICH-Q5Eガイドライン、SBMPの場合では(2)であげた7つのガイドラインである。SBMPの関連ガイドラインとしては、非臨床/臨床評価 (EMA/CHMP/42832/ 2005) の補遺として、さらにインターフェロンあるいはモノクローナル抗体の非臨床、臨床試験ガイドラインが更なる検討対象とされているようである。

このように欧州ではバイオ後発品申請にあたっての規制ルートの整備は最終段階にある。

(4-2) 米国の場合

米国においては、生物製品の承認申請の規制上のルートとしては、

(A)「遺伝子および細胞治療薬、血液製剤、ワクチン、抗毒素およびアレルギーならびにその抗体、製法においてまた試薬として使用さ

れるタンパク質」を対象とするPHS法(Public Health Service Act: 公衆衛生サービス法)

(B)「モノクローナル抗体、サイトカイン、成長因子、タンパク質、インターフェロン、動物または微生物から抽出される医療および免疫療法用タンパク質などの生物製品、および化学合成医薬品」を対象とするFDC法 (Food, Drug, Cosmetic Service Act: 食品医薬品化粧品法) の二つがある。

(A) においては、BLA(Biologic License Application: 生物製剤申請)にあたって、申請者によって示された品質、有効性、安全性を明らかにするデータが必要とされ、臨床試験を省略するような略式申請はない。このことが、Biogenericは規制上ありえない理由となっており、米国ではバイオ後発品をBiogenericと呼ぶ。通常 Follow-on biologics と呼ぶ。

化学合成医薬品の Generic (既存の製品のコピーとして製造された製品) は (B) の規制下で ANDA申請 (21USC§505(j)) の対象として分類され、製剤学的同等性および生物学的同等性からなる治療上同等性 (Therapeutic equivalent) が明らかにされているのなら、それ以外の非臨床、臨床データなしに承認申請できる。

(B) においては上記ANDA申請以外に、ペーパーNDA申請と呼ばれるもう一つの略式申請のルートがあり (21USC§505(b)(2))、従来からもモノクローナル抗体、サイトカイン、成長因子、タンパク質、インターフェロン、動物または微生物から抽出される医療および免疫療法用タンパク質に、このルートで承認された製品がある。この申請では、有効性、安全性を示す臨床データについては、申請者以外によるデータを引用することが可能である。したがって、バイオ後発品の申請にあたってこのルートを経る可能性が大きい。実際サンド社の Omnitrope はペーパーNDA申請されている。今現在は司法の判断を待つ状態となっているよ

うであるが、今後の承認審査の行方が注目される。

FDAのバイオ後発品の同等性/同質性評価における科学的側面の基本原則は、上記ワークショップでのFDAの専門家の発表によると、既に公表されている先発メーカーによる製法変更時の同等性/同質性評価に関するガイダンス、およびICH-Q5Eの基本原則と同様のものである。ただし、後発品の同等性/同質性評価は、先発メーカーによる同等性/同質性評価に求められる要件を下回ることはないとしている。また後発品については、臨床試験が求められるケースが増えるので、臨床試験に関する基本原則を扱うガイドラインの整備は必要、というのが、FDAの専門家の基本的な考え方と思われる。

(5) バイオ後発品の同等性評価

以上のように、欧米でのバイオ後発品の評価の基本原則は、科学的には先発メーカーの製法変更時の同等性/同質性評価と同じということが共通認識になりつつある。しかしながら、科学的には同様の扱いとはいえ、バイオ後発品の同等性評価においては

- 1) 比較すべき標準物質（先発品）、特に原薬の入手が困難な場合が少なくないこと、および入手できても関連情報が圧倒的に少ない。
- 2) したがって、品質特性の評価では同等性/同質性を示すことができないケースが増え、非臨床、臨床評価の比重が高まる。
- 3) 特に安全性については、市販後の調査に委ねられる部分が多い。

という違いがあり、現実には同等性/同質性評価の内容はかなり異なったものになることが予想される。

とりわけ、我が国においては、臨床試験による同等性/同質性評価の議論が不足しており、コンセンサスの確立が早急に必要になると思

われる。

D. 結論

バイオ後発品の承認申請が欧米で行われており、我が国においても申請は間近と考えられる。これらの製品の同等性/同質性評価については、科学的には先発メーカーにおける製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価と同じ原則の適用が可能と考えられる。しかし後発メーカーの場合、比較すべき標準物質を手に入れることには困難が伴い、関連情報も少ない。したがって同等性/同質性評価における特に臨床試験の重要性が増すものと思われる。同等性/同質性評価における臨床試験の原則について、国内的な議論はなされておらず、早急な対応が望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shingo NIIMI, Mizuho HARASHIMNA, Masaru GAMOU, Masashi HYUGA, Taiichiro SEKI, Toyohiko ARIGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Expression of Annexin A# in Primary Cultured Parenchymal Rat Hepatocytes and Inhibition of DNA Synthesis by Suppression of Annexin A# Expression Using RNA Intereference, *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 4242-428 (2005)
- 2) Akira HARAZONO, Nana KAWASAKI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-perormance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Glycobiology*. **15**, 447-462 (2005)
- 3) Hiroshi. Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Haruna Sakurai, Hisayuki Ohata,

- Kahzuo Honda, Kazutaka Momose, I Namekata, Hikaru Tanaka, Koki Shigenobu, Ryu. Nakamura, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi; Simultaneous real-time detection of initiator- and effector-caspase activation by double FRET analysis. *J. Pharmacol.Sci.* **97**: 361-368 (2005)
- 4) J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, **1067**, 145-152 (2005)
- 5) Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T. and Hayakawa, T: Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells, *J Biochem (Tokyo)*, **137**, 579-586 (2005)
- 6) 新見伸吾、原島瑞、川西徹 早川堯夫、抗体医薬の現状と展望 医薬品研究 **36**, 163-193 (2005)
- 7) Takuo Suzuki, Tomoko Nishimaki-Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi: Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using GFP derivatives, *Phytomedicine* (in press)
- 8) Akira Harazono, Nana Kawanishi, Satsuki Itoh, Noritake Hashii, Akiko Ishii-watabe, Toru KAWANISHI, and Takao Hayakawa: Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Anal. Biochem.*, **348**, 259-268 (2995)
- 9) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritake Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/multiple tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, *J. Chromatogr A*, **1094**, 105-117 (2005)
- 10) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritake Hashii, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: N-linked oligosaccharide analysis by liquid chromatography with graphitized carbon column/linear ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes, *J. Chromatogr A*, **1103**, 296-305 (2006)
- 11) Noritake Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi: Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **19**, 3315-3321 (2005)
- 12) Noritake Hashii, Nana Kawasaki Satsuki Itoh, Masashi Hyuga, Toru Kawanishi and Takao Hayakawa: Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structure alteration in the cells. *Proteomics*, **5**, 4665-4672 (2005)
- 13) 川西 徹: バイオロジクスのトランスレーショナルリサーチ(1) 日薬理誌 **126**, 427 (2005)
- 14) Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Akira

HARAZONO, Noritaka HASHII, Yukari
MATSUISHI, Takao HAYAKAWA, and Toru
KAWANISHI: Mass spectrometry of
glycoprotein, Trends in Glyco sci. Glycotech.
2005, in press

- 15) 川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、原園 景、
川西 徹:LC/MS を用いたグライコーム解析、
臨床化学, **34**, 309-318 (2005)
- 16) 川西 徹: バイオロジクスのトランスレーショ
ナルリサーチ(2) 日薬理誌 **127** (in press)
- 17) Kawanishi, T., Regulatory perspectives from
Japan - Comparability of biopharmaceuticals,
Biologicals, **34**, 65-68 (2006)



CHMP/437/04
London, 16 November 2004

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON
SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS**

DISCUSSION AT THE CHMP	JUNE 2004
ADOPTION BY CHMP	NOVEMBER 2004
RELEASE FOR CONSULTATION	NOVEMBER 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	FEBRUARY 2005

Note:

Any comments to this Guideline should be sent to the EMEA Comparability Working Party Secretariat (Fax: +44 20 74 18 86 13 or E-mail: susana.soobhujhun@emea.eu.int) by end of February 2005

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION	3
1.1 Regulatory framework.....	3
1.2 Scope	3
1.3 Need to issue guidance on this emerging issue	3
1.4 Purpose	3
2. BASIC PRINCIPLES	4
2.1 Application of 'biosimilar' approach	4
2.2 Choice of Reference Product.....	5
3. RELEVANT GUIDELINES	5
3.1 Guidelines applicable to all similar biological medicinal products	5
3.2 Biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance.....	6
3.3 Immunologicals such as vaccines and allergens	6
3.4 Blood or plasma-derived products and their recombinant alternatives.....	7
3.5 Other Biological Medicinal Products.....	8

1. INTRODUCTION

1.1 Regulatory framework

A company may choose to develop a new biological medicinal product claimed to be “similar” to an original reference medicinal product which has been granted a marketing authorisation in the Community. For this scenario, within the legal basis of Article 10(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC, as amended, Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended¹, lays down the requirements for the Marketing Authorisation Applications (MAA) based on the demonstration of the similar nature of the two biological medicinal products. Comparability studies are needed to generate evidence substantiating the similar nature, in terms of quality, safety and efficacy, of the new similar biological medicinal product and the reference medicinal product.

1.2 Scope

The CHMP issues specific guidelines concerning the scientific data to be provided to substantiate the claim of similarity used as the basis for an MAA for any biological medicinal product, e.g.: medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance, immunologicals such as vaccines, blood-derived products, monoclonal antibodies, etc.

The CHMP guidelines addressing the planning and conduct of comparability studies should always be read in conjunction with relevant legislative and administrative provisions in force in the EU.

1.3 Need to issue guidance on this emerging issue

The applicants of similar biological medicinal products, who have applied for scientific advice from the CHMP, expressed the need for specific guidance.

The advances as well as the limitations of methods and techniques available today for the full characterization of such medicinal products have already prompted the CHMP to initiate a number of specific guidelines relevant to quality, non-clinical and clinical issues, to be addressed within the development programs of similar biological medicinal products.

1.4 Purpose

Section 4, Part II, Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended¹, states that *‘the general principles to be applied [for similar biological medicinal products] are addressed in a guideline taking into account the characteristics of the concerned biological medicinal product published by the Agency’*.

The purpose of this guideline is:

- To introduce the concept of similar biological medicinal products;
- To outline the basic principles to be applied;
- To provide applicants with a ‘user guide’, showing where to find relevant scientific information in the various CHMP guidelines, in order to substantiate the claim of similarity.

In any case, companies developing similar biological medicinal products are invited to contact the Agency to obtain further advice on their development.

¹ Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003; see section 4, Part II, Annex I.

Also note legal base for Similar Biological Medicinal Product in future (November, 2005) implementation of Directive 2004/27/EC.