

- 45) 能登啓介、奥田茜、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:加齢に伴うラット血清糖タンパク質糖鎖の変化-加齢マーカーとしての糖鎖の可能性. 第 29 回日本糖質学会年会、岐阜(2009.9)
- 46) 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylectosamine-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)
- 47) 木下充弘、能登啓介、奥田茜、渡部沙木絵、早川堯夫、掛樋一晃. 加齢により変動する血清糖タンパク質糖鎖の解析と加齢マーカーとしての可能性の検証. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)
- 48) 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:キャピラリー電気泳動を用いたヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylectosamine-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)
- 49) 川村洋樹、角谷晃司、瀧川義浩、野々村輝雄、松田克礼、豊田秀吉、早川堯夫:ショウジョウバエを用いた各種ポリフェノール化合物の抗加齢効果の検討. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)
- 50) 吉田明寿香、角谷晃司、瀧川義浩、豊田真也、河本有美香、野々村輝雄、松田克礼、豊田秀吉、早川堯夫:トマトに含まれるポリフェノール類の動物細胞に及ぼす影響. 第 59 回日本薬学会近畿支部大会、大阪(2009.10)
- 51) 梶直孝、山田佳太、田中佑樹、岩本竜昇、木下充弘、三善英知、森脇健太、早川堯夫、掛樋一晃:フコシル化を回復させた HCT116 細胞上に観察される糖タンパク質糖鎖. 第 82 回日本生化学会大会、神戸(2009.10)
- 52) 能登啓介、奥田茜、渡部沙木絵、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃:加齢に伴うラット血清糖タンパク質糖鎖の変化. 第 82 回日本生化学会大会、神戸(2009.10)

以上

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
総合分担研究報告書

製薬用水に関する日本薬局方の規定の整備（平成19年度）  
試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方の規定の整備，および  
分析法バリデーションにおける真度・精度の評価方法の検討  
(平成20-21年度)

分担研究者 小嶋茂雄 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

研究要旨 平成19-21年度の3年間に下記のような研究を分担して行い，製薬用水ならびに医薬品の品質試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方（日局）の方針を確立する上での基礎となる重要な研究成果を挙げることができた。

1) 平成19年度：日局では，製薬用水に関する規定の整備は重点課題の一つとされ，製薬用水委員会を中心に検討が進められている。その第1弾として，第十五改正日本薬局方（日局15）に製薬用水の品質確保に関する考え方をまとめた形で示した参考情報「製薬用水の品質管理」が収載された。現在，この成果を踏まえて，製薬用水各条の見直しが進められている。本研究は，この見直し作業を促進するための feasibility study として実施したものであり，①「精製水」ならびに「注射用水」の各条規格を，それぞれバルク水と容器入りの水の2つの規格に分けられないか，②これらの水の純度試験の規格を，現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて，導電率と有機体炭素（TOC）で規定できないか，の2点をキーポイントとして検討することにより，非常にシンプルな規格をもつ各条改正案を策定するのに貢献することができた。

2) 平成20-21年度：わが国では長らく試験結果の信頼性が正面切って問われることがあまりなかったためか，日局にも医薬品の品質試験結果の信頼性確保の考え方は体系的な形で示されてきていない。

そこで，平成20年度の本研究では，試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方の規定の整備することを目的として，試験結果の信頼性確保のための指針について検討を行い，分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方をまとめた。その骨格としたのは，①試験に用いる試験方法が，試験を行う施設の分析システムを使ったとき，目的に合う結果を与えうることを検証すること，②こうして試験の目的に合う結果を与えうることを検証された分析システムが，試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること，の2点である。研究の成果は，日局15第2追補に新しく収載された参考情報「システム適合性」に反映されている。

また，平成21年度には，分析法バリデーションで得られた推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないとの声が聞かれる“真度と精度”の評価方法に関して，鹿庭の提唱したアプローチ<sup>1)</sup>を取り上げ，医薬品の品質試験データに適用して，その有用性を検証した。その結果，分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値を基に，消費者危険と生産者危険の観点に立って統計学の初歩的な手法を適用することにより，分析法の妥当性を明確な形で評価しうることが示された。

## A. 研究目的

〔平成19年度〕 医薬品の製造において，水は最も基本的かつ重要な要素の一つである。医薬品の製造に使われる水（製薬用水）の品質を如何にして適切なレベルに維持・管理するかは，各製薬

企業にとって重大な関心事であり，医薬品の品質保証の上でも極めて重要なことである。

日本薬局方（日局）においても，製薬用水に関する規定の整備は重点課題の一つとされ，製薬用水委員会を中心に検討が進められている。その第1弾として，第十五改正日本薬局方（日局15）に

製薬用水の品質確保に関する考え方をまとめた形で示した参考情報「製薬用水の品質管理」が収載された。現在、この成果を踏まえて、製薬用水各条の見直しが進められている。

本研究は、この見直し作業を促進するための feasibility study として実施した。

〔平成 20-21 年度〕 医薬品の品質を確保するためには、適切な品質をもつ製品を恒常的に製造できるような製造工程を確立するとともに、その製品の品質試験を信頼性のある結果を与えるような試験方法および分析システムを用いて行う必要がある。しかしながら、わが国では長らく試験結果の信頼性が正面切って問われることがあまりなかったためか、日局にも医薬品の品質試験結果の信頼性確保の考え方は体系的な形で示されてきていない。

そこで、平成20年度には、試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方の規定の整備することを目的として、試験結果の信頼性確保のための指針について検討を行い、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方をまとめた。

平成21年度には、分析法バリデーションの具体的な評価方法、特に分析法バリデーションで得られた推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないとの声が聞かれる“真度と精度”の評価方法に関して、真度と精度の推定値に基づいて分析法の妥当性を評価するアプローチの適用を試みた。

## B. 3年間の研究結果の概要

### 1. 平成 19 年度：製薬用水に関する日本薬局方

表 1 製薬用水各条の枠組みの比較

JP15	JP16 改正案	USP31	EP6.4
常水	常水	(Drinking Water)	(Drinking Water)
精製水	精製水	Purified Water	Purified Water in bulk
	精製水 (容器入り)		Purified Water in containers
滅菌精製水	滅菌精製水 (容器入り)	Sterile Purified Water	
注射用水	注射用水	Water for Injection	Water for Injection in bulk
	注射用水 (容器入り)	Sterile Water for Injection	Sterilised Water for Injection

## の規定の整備

### 1-1. 製薬用水各条の見直しにおけるキーポイント

本研究では、①「精製水」ならびに「注射用水」の各条規格を、それぞれバルク水と容器入りの水の2つの規格に分けられないか、②これらの水の純度試験の規格を、現行の無機塩類や過マンガン酸カリウム還元性物質に代えて、導電率と有機体炭素 (TOC) で規定できないか、の2点を製薬用水各条の見直しのキーポイントとして検討を行った。

### 1-2. バルク水と容器入りの水の規格の切り分け

日局 15 の「注射用水」各条は、製造直後のバルク状態の注射用水 (バルクの注射用水) と容器に充てんされた注射用水 (容器入りの注射用水) を一つの各条規格の中で扱っているため、読みにくく、それぞれの注射用水に対して何処まで要求しているのか分かりにくいところがあるとの認識から、改正案の作成に際して、バルク水 (→「注射用水」) と容器入りの水 (→「注射用水 (容器入り)」) の切り分けを行った。

「精製水」についても同様の切り分けを行ったが、容器入りの精製水の規格としては、使用の実態から見て、滅菌タイプのもの (→「滅菌精製水 (容器入り)」) と“滅菌”を標榜できるまでのバリデーションは行っていないが、微生物限度が一定水準以下となるように管理されたタイプのもの (→「精製水 (容器入り)」) の2つの規格を設定する必要があると考えられた。

日局 15 と改正案における製薬用水の枠組みの比較を表 1 に示した。

## 1-2. 純度試験規格の見直し

平成 18 年度厚生労働科学研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」<sup>2,3)</sup> で得られたバルク水および容器入りの水の導電率と TOC の実測結果に基づいて、これらによる規格設定の可能性を検討した

### 1-2-1. バルク水

バルク水については、実測結果<sup>2,3)</sup> から、無機性の不純物（無機塩類）の総量は導電率を指標として、また、有機性の不純物は有機体炭素（TOC）を指標として管理することが可能と考えられたため、純度試験にこれらによる規格〔限度値：導電率  $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  ( $25^\circ\text{C}$ ) 以下、TOC 500ppb 以下〕を設定する代わりに、従来の古典的な個別化学試験項目を全て削除することとした。これによって、バルクの精製水および注射用水の規格を、非常にシンプルなものとすることができた。

注射用水各条改正案を別添 1 に示す。

### 1-2-2. 容器入りの水

容器入りの水については、実測結果<sup>2,3)</sup> から、導電率による規格設定は可能であるが、TOC による規格設定は難しい状況にあると判断した。

- ①無機性の不純物については、調査結果から、バルク水と同様に、導電率を指標として無機塩類の総量を管理することが可能と判断し、純度試験に導電率の規格を設定する代わりに、従来の無機塩類の個別化学試験項目を全て削除することとした。
- ②有機性の不純物については、調査結果から、容器からの溶出物により TOC レベルがかなり上昇することが認められたため、TOC を指標として管理するのは難しいと判断した。このため、過マンガン酸カリウム還元性物質の項目を日局 15 のまま残すこととした。

導電率の規格の採用により、容器入りの水〔精製水（容器入り）、滅菌精製水（容器入り）および注射用水（容器入り）〕の規格をかなりシンプルなものとすることができた。

## 2. 平成20年度：試験結果の信頼性確保に関する日本薬局方の規定の整備

本研究では、医薬品の品質試験結果の信頼性を確保する上で必要な考え方の骨格となる 2 つのポイントを示すとともに、その考え方を体系的に

示すためには、日局に新しく収載される予定の参考情報「システム適合性」に“試験法適用時の検証”，“システム適合性”，“分析システム変更時の管理”などのコンセプトを盛り込むべきことを提案した。

研究の成果は、日局 15 第 2 追補に新しく収載された参考情報「システム適合性」に反映されている。

## 2-1. 試験結果の信頼性確保のための考え方の骨格とした 2 つのポイント<sup>4)</sup>

① 第 1 に、試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えうることを検証すること（“分析法バリデーション”および“試験法適用時の検証”）

日局 15 第 2 追補で新収載の参考情報「システム適合性」のまえがきには、『日本薬局方などに収載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。』と記載されており、“試験法適用時の検証”の必要性が示されている。

② 第 2 に、こうして試験の目的に合う結果を与えうることが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること（“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”）

参考情報「システム適合性」の 1. システム適合性の意義の項には、『「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に合う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したもの』との記載がある。

また、3. 分析システム変更時の考え方（分析システム変更時の管理）の項には、試験方法と分析システムに変更がなく試験が続けられるときには、“システム適合性”の試験の適合要件が満たされていることを確認していればよいが、分析システムに変更があるときには、“分析システム変更時の管理”のコンセプトに

基づいて、変更前後で同等の結果が得られることを確認する必要がある旨が記載されている。

試験結果の信頼性を確保する上での“分析法バリデーション”，“試験法適用時の検証”，“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の4つのコンセプトの関連性を、図1の医薬品の品質試験結果の信頼性確保のためのフローに示した。

## 2-2. 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のためのフロー 4)

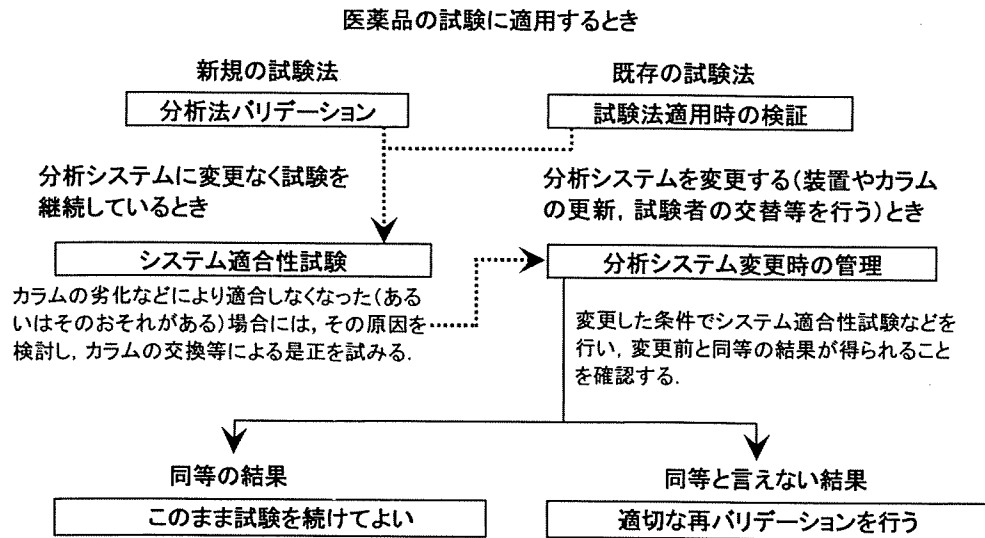


図1 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のためのフロー

## 3. 平成21年度：分析法バリデーションにおける真度・精度の評価方法に関する検討

分析法バリデーションで得られた推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないとの声が聞かれる“真度と精度”の評価方法に関して、鹿庭の提唱したアプローチ<sup>1)</sup>を取り上げ、医薬品の試験データに実際に適用して、その有用性を検証した。

その結果、分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値を基に、消費者危険と生産者危険の観点に立って統計学の初歩的な手法を適用することにより、分析法の妥当性を明確な形で評価しうることが示された。

### 《 評価に用いたデータ 》

➤ 実験計画および得られた試験結果  
1濃度(100.0%)の試料について、試験日8日に試験者、装置、カラムの各変動要因をランダム化した形で割り付けた8つの試験条件(下表)で2回ずつ試験を繰り返す実験計画を立てて試験を行い、得られた試験結果から真

度および精度の評価を行う。

試験条件(試験日)	試験者	装置	カラム	試験結果(%、対表示量)	
				1回目	2回目
1	I	A	a	98.9	99.8
2	I	A	b	99.1	99.7
3	I	B	a	99.4	99.3
4	I	B	b	99.4	98.6
5	II	A	a	100.5	100.1
6	II	A	b	98.8	99.0
7	II	B	a	99.6	99.6
8	II	B	b	99.0	99.8

### ➤ 真度・精度評価試験の結果

分析法の室内再現精度の推定値：

$$SIM = 0.513\%$$

真度(差で表す)：  $d = -0.6\%$

### ➤ 目標値

限度品質の基準： 90.0%以下および110.0%

以上は好ましくない  
 消費者危険の基準： 5.0%  
 生産者危険の基準： 5.0%  
 製品の予想される品質（20錠の平均質量）  
 仕込み量から予測したロットの定量値の  
 期待値：  $m = 100.0\%$   
 ばらつき（製造実績ロットのロット間のば  
 らつき）：  $s_p = 1.6\%$   
 規格値： 95.0 ~ 105.0%

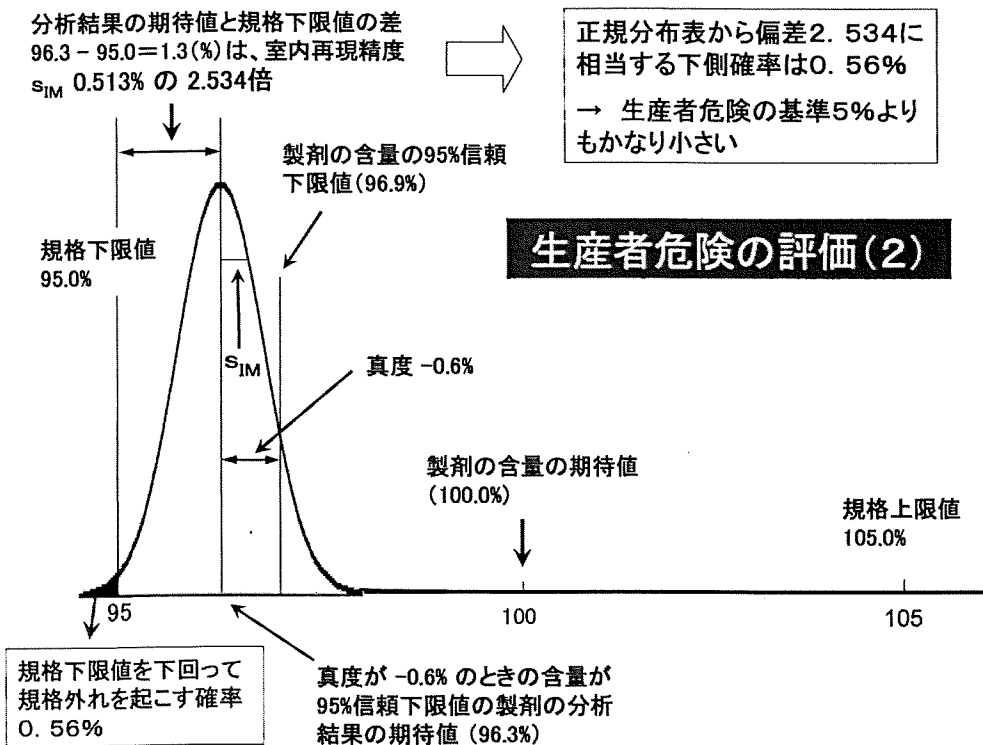
《 生産者危険の評価 》（下図参照）

本製剤の定量値の期待値は100.0%，含量の  
 変動（ $s_p$ ）は1.6%，分析法の室内再現精度の  
 推定値（ $s_{IM}$ ）は0.513%，規格下限値は95.0%  
 である．製剤の含量が正規分布をしていると仮  
 定すると，製剤の含量の95%信頼下限値は  
 $100.0 - z(0.025) \times 1.6 \doteq 96.9\%$ （正規分布の  
 上限確率  $z(0.025) = 1.958$ ）となる．この95%

信頼下限値（96.9%）の含量をもつ製剤に本分  
 析法を適用したとき，分析誤差のために不合  
 格になる確率を計算する．

- ・ 真度が -0.6%（回収率99.4%）のときには，  
 96.9%の含量をもつ製剤の定量の期待値は  
 96.3%となる．
- ・ この期待値と規格下限値95.0%の差1.3%  
 は，本分析法の室内再現精度0.513%の  
 2.534倍に相当し，96.9%の含量をもつ製剤  
 に本分析法を適用したときに規格下限値  
 95.0%以下の値を与えて規格外れとなる確  
 率を正規分布表から求めると0.56%と見積  
 もられる．

この値は，生産者危険の基準である5.0%よ  
 りもかなり小さく，分析誤差のために品質の良  
 い製品が不合格になる確率が低いことが分か  
 る．



《 消費者危険の評価 》（下図参照）

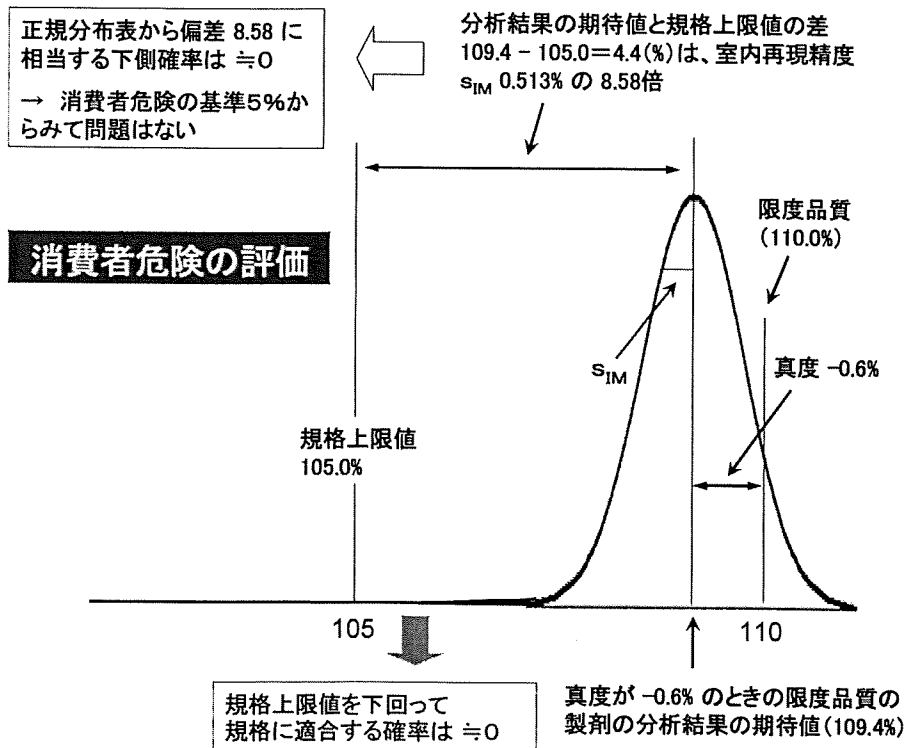
このケースでは，真度が負の値（-0.6%）で  
 あるので，規格の上限値の方で消費者にとって  
 不利が生じるため，規格の上限値について考え  
 る．すなわち，上側の限度品質（110.0%）の  
 含量をもつ製剤に本分析法を適用したとき，分

析誤差のために合格してしまう確率を計算す  
 る．

- ・ 限度品質110.0%の製品に真度 -0.6%の分  
 析法を適用すると，分析結果の期待値は  
 109.4%である．

- 分析結果の期待値と規格上限値の差4.4%は、本分析法の室内再現精度0.513%の8.58倍に相当し、非常に大きい。

したがって、消費者危険（限度品質のような好ましからざる品質をもつ製品が誤って試験に合格してしまう確率）は、限りなく0（ゼロ）に近いことになる。



### C. 結語

本分担研究において取り上げた製薬用水に関する日局の規定の整備（平成19年度）および試験結果の信頼性確保に関する日局の規定の整備（平成20年度）の課題は、いずれも日局における規定が未整備な課題であり、本研究の成果は、それぞれ日局製薬用水各条の改正案（日局16収載予定）および参考情報「システム適合性」（日局15第2追補収載）に反映されている。

また、分析法バリデーションにおける真度・精度の評価方法の検討（平成21年度）の課題は、分析法バリデーションで得られた“真度と精度”の推定値の妥当性をどうやって評価したらよいか分からないとの声が聞かれるのに答えるために行ったものであり、鹿庭の提唱した評価のためのアプローチを取り上げ、医薬品の試験データに実際に適用して、その有用性を検証した。その結果、分析法バリデーションで得られた真度と精度の推定値を基

に、消費者危険と生産者危険の観点に立って統計学の初歩的な手法を適用することにより、分析法の妥当性を明確な形で評価しうることを示すことができた。

本研究の成果は、製薬用水ならびに医薬品の品質試験結果の信頼性確保に関する日局の方針を確立する上での基礎となる重要なものと思われる。

### 引用文献

- 鹿庭なほ子：医薬品の分析法バリデーション，林純薬工業（大阪）（2003）
- 平成18年度厚生労働科学研究（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「日本薬局方等医薬品基準の国際ハーモナイゼーションに関する研究」（主任研究者：川西徹国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）／分担研究「容器入りの精製水及び注射用水の水質実態調査」（分担研究者：小嶋茂雄（独）医薬品医療機器総合機構顧問）報告書

- 3) 美濃部敏, 大久保恒夫, 森田収, 岡田敏史, 小嶋茂雄, 日局「精製水」及び「注射用水」の導電率及び有機体炭素 (TOC) による水質評価, 医薬品研究, 39, 223-241(2008)
- 4) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 1 日局 15 第 2 追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方, ファームテクジャパン, 24, 1051-1059(2008)

#### D. 研究発表

(平成20年度)

- i) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 1 日局 15 第 2 追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方, ファームテクジャパン, 24, 1051-1059(2008)
- ii) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 2 日局 15 第 1 追補で HPLC/GC 法に追加された「システム適合性」の規定について, ファームテクジャパン, 24, 1209-1219 (2008)
- iii) 小嶋茂雄, 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 3 USP および EP に規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方, ファームテクジャパン, 24, 1547-1556 (2008)
- iv) 小嶋茂雄, 液体クロマトグラフィー並びにガスクロマトグラフィーの改正 –システム適合性に関する規定の整備–, 医薬品研究, 39, 522-537 (2008)

#### E. 知的所有権の取得状況

なし



## 注射用水 Water for Injection

本品は、「常水」にイオン交換、逆浸透等による適切な前処理を行った水又は「精製水」の、蒸留又は超ろ過により製したものである。

本品を超ろ過法（逆浸透膜、分子量約 6000 以上の物質を除去できる限外ろ過膜、又はこれらの膜を組み合わせた製造システムにより水を精製する方法）により製する場合、微生物による製造システムの汚染に特に注意し、蒸留法により製したものと同等の水質をもつものとする。

本品は、製造後、速やかに用いる。ただし、高温循環させるなど、微生物の増殖が抑制されるシステムが構築されている場合、一時的にこれを保存することができる。

**性 状** 本品は無色澄明の液で、においはない。

**純度試験** 有機体炭素 (2.59) 試験を行うとき、0.50 mg/L 以下である。

**導電率** (2.51) 次の方法により試験を行うとき、本品の導電率 (25℃) は  $2.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下である。

本品の適当量をビーカーにとり、かき混ぜる。温度を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  に調節し、かき混ぜながら、一定時間ごとにこの液の導電率の測定を行う。5 分当たりの導電率変化が  $0.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  以下となったときの導電率を本品の導電率 (25℃) とする。

なお、導電率の測定が 25℃ではなく、15 ~ 30℃の範囲にある温度  $T$  で行われた場合は、次の補正式を用いて 25℃における導電率  $\kappa_{25}$  ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ) に換算する。

$$\kappa_{25} = \kappa_T \times \{1 + 0.021 (25 - T)\}$$

$\kappa_T$ : 温度  $T$  (°C) における導電率の実測値 ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

$T$ : 測定温度 (°C)

**エンドトキシン** (4.01) 0.25 EU/mL 未満。

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担総合研究報告書

バイオ後続品の局方収載における留意点と局方国際調和

分担研究者： 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部

わが国においてバイオ後続品開発時に開発企業が明らかにすべき情報やデータについて、さらにバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための要件を明らかにする目的で研究を実施した。まず、バイオシミラー／バイオ後続品の開発に関する諸外国の規制情報あるいは開発動向を調査した。その結果、規制的枠組みや必要とされるデータに関して、いくつかの点で差異があるものの、多くの点で国際的にコンセンサスが得られつつあることが明らかとなった。すなわち、品質特性に関しては、独自に新薬と同等の恒常性と頑健性を確立し、その上で、目的とする既承認バイオ医薬品との同等性／同質性の比較試験を求めている。また、非臨床試験での安全性や薬理作用に関して、比較試験を要求しているが、不純物についての安全性に関しては必ずしも比較試験が必要ではないであろう。一方、臨床試験では、基本的にはPK、PDあるいはPK/PDでの先発品との同等性／同質性の比較試験が必要とされている。さらに、PK、PD試験及び品質特性でのデータ等から有効性に関して同等性／同質性が充分推察される場合には、有効性の比較臨床試験の実施が不要の場合もあるとされている。しかし、こういった場合でも安全性に関しては、担保されているわけではないので、必要に応じて臨床試験や市販後調査での綿密な調査が必要となるであろう。以上の検討を参考にしながら、我が国の国内事情を勘案しながら、日本におけるバイオ後続品ガイドライン案を作成した。この作成案を基本として作成されたバイオ後続品の指針が平成21年3月4日に発出され、既に2品目のバイオ後続品が承認されている。

研究協力者

川西 徹 (国立医薬品食品衛生研究所)

川崎ナナ (同上)

内田恵理子 (同上)

石井明子 (同上)

新見伸吾 (同上)

荒戸照世 (医薬品医療機器総合機構)

井口豊崇様 (同上)

安藤 剛 (同上)

横谷 進(成育医療センター)

安藤 潔 (東海大学)

A. はじめに

多くの第一世代のバイオ医薬品の特許期間の消滅あるいは、ここ数年のうちの消滅を控え、これらの医薬品の後発品開発が現実のものとなりつつある。また、各国の新規医薬品の課せられる再審査期間の満了をむかえることもこのようなバイオ後続品開発の動きを加速させている。

化学合成医薬品と異なり、バイオ医薬品は非常に複雑な構造と不安定性という特性

を持っている。さらに、インスリンやヒト成長ホルモンのような単純タンパク質であっても、デスアミド体や酸化体、あるいは重合体などさまざまな分子多様性を含んでいることから、最終製品での構造解析を含む特性解析のみで先発医薬品との同等性を判断することが困難である。また、多くの糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が大きく、不均一性の類似性を実証するための技術が未だ十分なレベルに達していないこともあり、試験法の開発が必要とされている。このような糖タンパク質を有効成分とするバイオ後続品の開発においてどのようなアプローチが可能化についても大きな課題である。一方、既承認バイオ医薬品と同一の製法を採用することが現実には困難であることから、用いる細胞基材や製造工程に依存した工程由来不純物については異なってくる可能性が高い。さらに、不純物の種類によっては測定法上の限界もあり、差異の有無そのものを明らかにすることが困難な可能性がある。また、品質特性の中でも不均一性に関して製法の違いにより大きく異なってくる可能性が高い。

本研究では、このように世界レベルで開発が進んでいるバイオシミラーに関して、各国の規制状況、あるいは考え方などの解析結果に基づき、我が国での指針策定に向けた要件を明らかにすることと試みた。さらに、バイオ後続品の規格試験法の設定における局方の役割についても調査研究の対象とした。

## B. 研究方法

EMA、WHO、ヘルスカナダ、その他各国のバイオ後続品に関する規制文書や文献

等を対象に調査をいった。また、バイオ後続品に規制や評価方法の科学的な側面についての国際会議において、各国の規制当局や開発メーカー、さらには学会等との意見交換を行い、得られた情報も調査対象とした。

## C. 結果

### C-1 世界的なバイオシミラー／バイオ後続品の規制動向および開発動向

既に、ヨーロッパ医薬品庁 (EMA) ではバイオシミラーという新たなカテゴリーを設け、その開発のための上位指針、品質、非臨床試験と臨床試験、及びヒト成長ホルモン (hGH) や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) などの製品ごと臨床開発指針が出されている。EMA の「バイオシミラー医薬品に関するガイドライン」(CHMP/437/04) では、規制的枠組みについて概説すると共に、基本的には全てのバイオ医薬品に対してバイオシミラー製品を開発することが可能としている。一方、「品質」及び「非臨床・臨床試験」に関する指針では、組換えタンパク質医薬品のバイオシミラー製品に限定して解説している。このような EU でのバイオシミラーに関するドライブフォースにより、ヒト成長ホルモンやエリスロポエチンのバイオシミラー製品の承認へとつながっていると考えられる。

また、WHO では 2006 年から、バイオシミラーに関する国際一般名称 (INN) に関する専門家会議やバイオシミラー指針の策定に是非を議論するために専門家会議を開催し、それぞれ議論についてレポートを公開してきている。日米欧の先進国と発展途上国ではバイオシミラー／バイオ後続品に

対する考え方には大きな隔たりがあり、バイオシミラー製品開発における技術的ガイドラインがWHOのもとでまとまるかについては、若干不透明な所があるが、ガイドライン作成に向けた取り組みが続けられることになっている。

このような規制側の動きばかりでなく、Natureなどの学術雑誌にもバイオシミラーの開発についての動向が掲載されてきている。特に、EUでのバイオシミラー開発が先行していることを受け、世界レベルでのバイオシミラー／バイオ後続品開発に向けた産業界の動向と、開発企業の考え方が取材されている。企業側からも、バイオ医薬品はその物性の複雑さと不安定性、故に化学薬品のような後発品としての開発は困難であるとの認識が表明されている。一方で、製法や品質特性解析を新薬レベルで実施したうえで、既承認の参照医薬品との同等性、同質性を示すことにより、非臨床試験や臨床試験のかなりを省くことができるのではないかと考えられはじめており、現在出されているガイドラインやガイドライン案からもそのような共通のコンセンサスが生まれつつある。特に、開発企業側からは、臨床での既承認の参照医薬品との同等性、同質性を明らかにしていく必要性は当然あるが、試験が必須要求事項というわけではなくケースバイケースで判断すべき事項に考えとされている。すなわち、製品によっては臨床比較試験を実施しなくてもその有効性・安全性が担保できるのではないかと主張である。

米国でのバイオ後続品のガイドライン作成等については、様々な取り組みがなされているものの、その考え方については未だ

明らかにされていない。議会も巻き込んだ形でのサイエンス討論会は開催されたり、先発医薬品メーカーと後発メーカーの激しいやり取りが行われている。

一方、カナダ医薬品庁は、2008年1月30日に後続バイオ医薬品のガイドライン案を発表した。これから産業界などの意見を集約して最終的にガイドライン化されていくものと思われる。このカナダ医薬品庁から出された後続バイオ医薬品のガイドラインでは、品質・特性解析として新薬と同等のデータを要求するとともに、物理化学的特性、生物活性、免疫学的特性、純度、不純物、混入物質に関して同等性・同質性試験として、先行品との比較試験の実施を求めている。また、比較試験に用いる分析法の妥当性を明らかにするように求めている。

非臨床試験では、目的とする後続バイオ医薬品の受容体との結合活性や、細胞を用いた生物活性などについて先行品との比較試験を求めている。また、動物を用いた薬力学的試験、単回投与におけるトキシコキネティクス試験などを先行品との比較試験として実施することを求めている。しかし、安全性薬理試験、生殖毒性試験、変異原性試験、がん原性試験などの毒性試験は一般的に不要とされている。

臨床試験では、PK、PD試験、薬効試験、安全性臨床試験などを考慮することとしているが、必ずしも全ての試験が必須というわけではない。

重要な点として、後続バイオ医薬品では、必ずしも承認時まで全ての安全性が担保されるとは限らないことから、市販後調査のあり方、安全監視の要件などが詳しく紹介されている。

市販後調査に関しては、わが国でバイオ後続品が承認される際にも重要な点になると考えられる。特に、どれほどの期間、どれほどの患者数に対して調査を行うのか。また、市販後に、市場にどのように提供されるのかとも密接に関連する。

## C-2 バイオ後続品指針について

上記バイオ後続品の規制動向あるいは開発動向調査に基づき、以下のバイオ後続品指針案を作成した。

このバイオ後続品指針案では、バイオ後続品を「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」と定義し、その開発は「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。」とした。すなわち、バイオ後続品は国内で既に承認を受けている先行バイオ医薬品が市販されており、独自に実施すべき試験に加えて、先行バイオ医薬品を参照しながら、品質のみならず、非臨床試験や臨床試験を通じて、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を示すことにより開発が可能であると結論した。

以下に指針案を示す。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」

### 1. はじめに

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。一般にバイオ後続品は品質、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。

指針で記載している、「同等性/同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

バイオ後続品の開発では、複数の機能部位から構成されるといった複雑な構造、生物活性、不安定性、免疫原性等の品質特性から、化学合成医薬品と異なり先行バイオ医薬品との有効成分の同一性を実証することが困難な場合が少なくなく、基本的には化学合成医薬品の後発品(以下、後発品という。)と同様のアプローチは適用できないと考えられる。そこで、バイオ後続品では後発品とは異なる新たな評価の指針が必要である。また、後発品とは異なる新たな製造販売承認申請区分で申請することとする。

指針では、新たな申請区分に分類されるバイオ後続品の開発を行う際に配慮すべき要件を示すとともに、承認申請に必要なデータについて明らかにしたものである。

バイオ後続品の申請は、先行バイオ医薬品の再審査期間の満了等をもって可能となると考えられる。したがって、バイオ後続品は、

先行バイオ医薬品の開発・承認以降、一定期間の製造販売実績及び臨床使用期間を経てから開発することになると考えられる。その間に、目的とするバイオテクノロジー応用医薬品に関連する製法、解析技術、あるいは評価技術は急速に進歩すると考えられることから、開発に当たってはその間の情報の蓄積や最新の科学技術を十分取り入れることが求められる。また、安全性に関する最新の情報についても十分に考慮した開発が必要となる。

## 2. 適用範囲（対象）

本指針では、微生物や培養細胞を用いて生産され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析ができる遺伝子組換えタンパク質（単純タンパク質及び糖タンパク質を含む）、ポリペプチド及びそれらの誘導體並びにそれらを構成成分とする医薬品（例えば、抱合体）を対象とする。

本指針で示す基本的な考え方は、細胞培養技術を用いて生産される非組換えタンパク質医薬品、あるいは組織及び体液から分離されるタンパク質やポリペプチドのような上記の範疇以外の医薬品であっても、高度に精製され、品質特性解析可能な医薬品には適用できる場合がある。なお、適用できるかどうかについては、個々の製品ごとに規制当局に相談することが望まれる。

本文書は、抗生物質、合成ペプチド及び合成ポリペプチド、多糖類、ビタミン、細胞の代謝産物、核酸を有効成分とする医薬品、アレルギー抽出物、病原微生物を弱毒化・不活化したものや抽出物等を抗原とした従来型のワクチン、細胞又は全血若しくは細胞性血液成分（血球成分）には適用されない。

## 3. バイオ後続品開発における一般原則

バイオ後続品の開発においては、独自に製法を確立するとともに、新規遺伝子組換えタンパク質医薬品と同様に、その品質特性を詳細に明らかにすることが必要である。これに加えて、実証データ等を用いて品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要がある。さらに、原則として非臨床試験及び臨床試験のデータも含め、同等／同質であることを示す必要がある。また、先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間（品質、非臨床、臨床の全開発期間）を通じて同一の製品である必要がある。

バイオ後続品の同等性／同質性評価においては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」に記載されているコンセプトに基づいた適切な試験の実施の方策が考えられる。すなわち適宜先行バイオ医薬品を比較対照とし、物理的・化学的試験、生物活性試験、さらに非臨床・臨床試験データを組み合わせることにより、同等性／同質性を評価する。

バイオ後続品に関する同等性／同質性評価の目標は、先行バイオ医薬品と品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさないことを示すことである。品質特性に関する同等性／同質性評価試験において、先行バイオ医薬品の原薬が入手可能な場合は、原薬を用いた試験の実施が求められる。しかし、一般的に先

行バイオ医薬品の原薬を入手することは困難な場合が多く、そのような場合には製剤を用いた検討を行なわざるを得ないであろう。

したがって、現在の科学技術の限界や、製剤を用いて得られるデータでは品質特性に関する同等性／同質性を評価することに限界があるものの、科学的に妥当性の示された手法を用いて可能な範囲で解析を行い、得られたデータを提出する必要がある。なお、製品によっては、文献等の情報を品質特性に関する一部の同等性／同質性評価の参考とすることも可能である。

科学的に妥当かつ合理的な範囲で品質特性に関する同等性／同質性評価を行った結果、先行バイオ医薬品との同等性／同質性がどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なる。

非臨床試験は、バイオ後続品の特性解析を十分行なった上で実施すべきであり、バイオ後続品そのものの品質特性解析の結果や先行バイオ医薬品との品質特性の比較に基づいた同等性／同質性の評価結果を考慮して、どのような試験を実施するか適切に判断することが求められる。

臨床試験の実施に際しては、開発しようとしているバイオ後続品の品質特性、並びに先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性及び非臨床試験結果の比較に基づく同等性／同質性評価結果を考慮すべきである。また先行バイオ医薬品に関する文献等を含む種々の知見も考慮して、必要かつ合理的な試験をデザインし、先行バイオ医薬品と有効性及び安全性が同等／同質であるかを評価しなければならない。

#### 4. バイオ後続品の製法・品質特性解析

バイオ後続品の開発にあたっては、恒常性・頑健性の高い製造方法を独自に確立することが必要である。さらに、得られた製品について、新規組換えタンパク質性医薬品と同様に十分な特性解析を実施し、データを提出することが求められる。開発しようとするバイオ後続品の有効成分の特徴や適宜先行バイオ医薬品との品質特性に係る同等性／同質性評価結果に基づき、製法を最適化するとともに、適切な規格及び試験方法のほか、工程管理法を設定する必要がある。

また、バイオ後続品であっても開発途上で製法変更があった場合には必要に応じてICH Q5Eガイドラインにしたがって同等性／同質性を評価する。

##### 4. 1. 製法開発

バイオ後続品の開発にあたっては、先行バイオ医薬品について、製剤処方を始めさまざまな角度から分析を行うことが想定される。しかし、他社が開発した先行バイオ医薬品の製法に関する情報や原薬そのものを入手することは通常困難であろう。

さらに、先行バイオ医薬品の製剤を用いた解析だけでは製法に関しては限定的な情報しか得られないことが多いと考えられる。例えば、添付文書等より、セルバンク作製時や培養工程で血清や生体由来成分が用いられているか、あるいは精製工程で目的とする有効成分に対する抗体カラム等が用いられているか等についての情報を得られる可能性があるが、これらの情報も非常に限定的であると考えられる。したがって、バイオ後続品の開発では独自に恒常性と頑健性が担保された製法を開発・確立する必要がある。また、このような

製法上の違いがあることを十分に考慮した上で、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との同等性／同質性を明らかにしていくことが求められる。

バイオ後続品の開発は先行バイオ医薬品の承認からかなりの期間を経た後に行われることから、バイオ後続品の製法開発にあたっては、その時点における最新の知見に基づいた安全対策等が適用可能な場合には、それを積極的に採用することが推奨される。すなわち、バイオ後続品の開発にあたっては、有効性に影響しない範囲において、最新の安全対策等を積極的に採用することが求められる。したがって、無血清培養を採用する等、より安全性の高い製造方法を模索することがむしろ妥当と考えられる場合もある。

#### 宿主・ベクター系

バイオ後続品を製造するためのセルバンクシステムの構築において、先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らかにされている場合は同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい。あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主細胞由来不純物を含む製造工程由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同一宿主細胞の場合よりも十分に行い、データを提出することが求められる。

糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が大きく、構造解析によるデータからはその同等性／同質性を示すことが困難な場合が多い。さらに糖鎖の不均一性は、宿主細胞が同一であっても遺伝子発現構成体の挿入部位や培養条件等、さまざまな要因によって大きく変動することが知られている。糖鎖の不均一性の

高い製品を開発する場合、現実的には先行バイオ医薬品とバイオ後続品の糖鎖構造において高い類似性を有するように製造条件を設定することは極めて困難であることから、糖鎖の違いが安全性・有効性に及ぼす影響を評価できるような非臨床試験・臨床試験を通して最適な戦略を模索することが必要となるであろう。

宿主細胞は、新有効成分を含有する医薬品の場合と同様に、細胞の由来や履歴を明確にするため、これらの情報は可能な限り樹立した研究機関から得ることが望ましい。これらの情報が入手できない場合には、文献等の情報でもやむを得ない。培養履歴ばかりでなく、セルバンクシステムの構築、細胞基材の特性解析等についても新有効成分含有医薬品と同様の要件が求められる。

先行バイオ医薬品について、利用可能な情報が不足していることから、同一のベクター系を用いた開発は困難と考えられる。特に、プロモータやエンハンサー、シグナル配列等については独自の戦略をもって開発することになるであろう。ICH Q5B ガイドライン「組換え DNA を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」に従い、生産細胞中の遺伝子発現構成体の分析を実施するとともに、製造工程を通じた遺伝子発現構成体の安定性についての試験を実施することが必要である。

#### セルバンクシステム

セルバンクシステムの構築、すなわちマスターセルバンクやワーキングセルバンク調製時の細胞培養方法、血清や添加剤の有無、さ



らには目的遺伝子の増幅方法等については先行バイオ医薬品の情報が得られないと考えられるので、独自に確立する必要がある。セルバンクシステムの構築やその特性解析、管理方法に関しては、ICH Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」、ICH Q5B ガイドライン及び Q5D ガイドライン「生物製品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」に従う。

#### 培養・精製工程

培養・精製工程を含めた製造工程についても、先行バイオ医薬品と同一の方法を採用することは困難であることから、製造工程を独自に確立する必要がある。したがって、血清等の培養・精製工程で用いられる原材料も先行バイオ医薬品とは異なると考えられることから、培養工程由来不純物や精製工程由来不純物等が先行バイオ医薬品と異なることが想定される。

目的物質由来不純物や製造工程由来不純物によっては安全性に大きく影響するものがあることも想定される。また、測定法上の限界等により不純物プロフィールについて先行バイオ医薬品とバイオ後続品との類似性を明らかにすることが必ずしも容易でない場合が多い。こうした場合には、単に不純物の異同を評価するだけでなく、独自に確立した製法や製品の特性解析の結果に基づいて製品の安全性への影響を評価することの方が合理的であろう。このことは、不純物についてすべての安全性試験を実施することを求めるものではなく、製品の特性解析の一環として不純物の評価を行い、不純物の除去状況、不純物に

関するこれまでの経験や情報を考慮して、必要かつ合理的な工程管理や規格及び試験方法の設定により安全性を担保することを求めるものである。

#### 4. 2 特性解析（構造解析、物理的・化学的性質、生物活性等）

特性解析では、確立された製造方法により製造された製品について、新規組換えタンパク質医薬品と同様のデータが求められることになる。

特性解析では、最新の科学技術を用いて、①構造・組成、②物理的・化学的性質、③生物活性、④免疫化学的性質、⑤不純物等について十分に解明する必要がある。

不純物に関しては、目的物質由来不純物、及び製造工程由来不純物について解析を行うとともに、精製工程での除去状況も踏まえた評価を行っておくことが求められる。不純物プロフィールが先行バイオ医薬品と同等／同質であることを証明することは困難である。しかし、免疫原性等の問題が生じる懸念があることから、必要に応じて非臨床・臨床開発の段階で適切な試験を実施することを考慮すべきである。

#### 4. 3 製剤設計

バイオ後続品は、原則的に先行バイオ医薬品と剤形や投与経路が同一である必要がある。製剤設計に関して有効性や安全性に影響を与えない限り、製剤処方が先行バイオ医薬品と同一であることは必須ではない。異なる添加剤を選択することが妥当な場合もある。また、必要に応じて体内動態等に関する非臨床試験あるいは臨床試験の実施も考慮すべきである。

#### 4. 4 安定性試験

バイオ後続品の開発においても、実保存期間・実保存条件での長期保存試験が必要となる。有効期間は長期保存試験データに基づき設定する。ただし、承認申請時には6ヶ月以上の試験データを提出することで差し支えない。また、保存条件及び有効期間が先行バイオ医薬品と同一であることは必須条件でないことから、先行バイオ医薬品との比較は必ずしも必要ではない。また、バイオ後続品の原薬・製剤の特性を評価する上で有用な情報が得られることから、原則として苛酷試験・加速試験の実施が望まれる。これらの安定性試験については、ICH Q5C ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験」にしたがって実施することが求められる。

#### 5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

恒常性・頑健性のある製造方法により製造されたバイオ後続品の品質特性を十分に解析するとともに、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性に関して必要かつ可能な項目について同等性／同質性評価を実施する。異なる製法により製造されるバイオ後続品と先行バイオ医薬品との間には、糖タンパク質における糖鎖の違いのような有効成分そのものはもとより、目的物質関連物質や不純物プロファイルを含めてその品質特性に違いが存在する可能性が高い。したがって、先行バイオ医薬品（可能であれば複数ロット）との品質特性に関する同等性／同質性の評価によって認められた差異が有効性や安全性に対してどのような影響があるかできるだけ考察し、

その結果に基づいて非臨床・臨床で実施すべき試験を選択することが求められる。

許容される品質特性の差異の範囲については、製品の特徴や医療の現場における使用目的、使用方法等によって大きく異なる。また、先行バイオ医薬品について得られている知見や文献上の情報も考慮する。

先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価において、先行バイオ医薬品原薬の入手は困難であると想定されることから、先行バイオ医薬品製剤そのまま、または製剤から抽出・精製した目的物質に相当する検体を用いて試験を実施することも想定される。同等性／同質性評価のために、市場から入手可能な製剤から抽出・精製し原薬に相当する検体を調製する場合には、妥当性が評価された抽出・精製法を用いるとともに、抽出・精製法が先行バイオ医薬品の品質特性を十分に反映できる方法であることを確認しておくことが求められる。なお、先行バイオ医薬品によっては、公的な標準品が入手可能な場合があるが、標準品は構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験の対照とはなりえない。

品質特性に関する同等性／同質性評価にあたっては、①構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験及び②生物活性に関する比較試験を必要に応じて実施すると共に、③免疫原性等に関する比較試験等も検討する。

#### ① 構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験

先行バイオ医薬品との構造・物理的・化学的性質等の差異について、必要に応じて比較試験を行う。目的物質について先行バイオ医薬

品と一次構造上の違いがある場合には、バイオ後続品とは判断されない。N末端やC末端アミノ酸のプロセッシング等による不均一性について、先行バイオ医薬品と差異が認められる場合には、その差異が有効性・安全性に有害な影響を与えないことを担保する必要がある。

バイオ医薬品では構造・物理的・化学的性質等に関する比較試験のみをもって、品質特性の類似性を論じることは困難な場合が多く、高次構造や翻訳後修飾による不均一性の差異に基づく影響については、生物活性、体内動態、免疫学的特性等についての解析結果とあわせて評価を行う必要がある。

## ② 生物活性に関する比較試験

一次構造だけではなく、高次構造に関しても先行バイオ医薬品との同等性／同質性を評価することが重要であるが、試料の入手可能性や測定用検体の調製の困難さから必ずしも高次構造に関する試験法が適用できない場合がある。一方、高次構造は生物活性に反映されると考えられ、高次構造の同等性／同質性を評価する上からも生物活性の測定は重要である。したがって、生物活性は、立体構造や翻訳後修飾の不均一性の同等性／同質性評価の観点からも重要なデータと位置づけられる。使用する試験法としては先行バイオ医薬品との差異を有効性・安全性の観点から評価し得る精度を有する方法を用いる。生物活性の比較試験では、標準品が入手可能ならば、これに対して校正した値を求めておくことが望ましい。

可能な限り複数の方法を用いて、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との生物活性を比較する。例えば、細胞の増殖や分化、受容体結合活性、酵素活性等の臨床効果と密接に関連

する *in vitro* での生物活性について比較試験を行うことが有用である。

一方、糖鎖構造等が体内動態に大きく影響するために、*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。

先行バイオ医薬品の臨床用量が重量単位で設定されている場合には特に比活性について比較し、その同等性／同質性を確認する。比活性に差異がある場合、その差が認容可能かどうかを評価し、先行バイオ医薬品と同様の投与量を用いることの妥当性を説明することが求められる。

## ③ 免疫原性等に関する比較試験

免疫原性に影響を与える因子には、製造工程由来不純物のみならず、翻訳後修飾や目的物質由来不純物等が含まれる。また、不純物によっては免疫原性を増加させる（アジュバント効果）ばかりでなく、むしろ抑制する場合も知られている。動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることもある。

## 6. 規格及び試験方法

バイオ後続品の開発においても、製品の恒常性を担保するために、特性解析結果やロット分析結果等に基づいて、独自に規格及び試験方法を設定する必要がある。バイオ医薬品においては、原薬及び製剤の規格試験に加えて、製造工程管理試験によって品質管理を行うことが合理的な場合も多く、製造工程管理試験を含めた規格設定の科学的妥当性を説明することが求められる。また、必要に応じて先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価の

結果も適切に反映させる。規格及び試験方法の設定に当たっては、ICH Q6B 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）の規格及び試験方法の設定」に従う。

また、先行バイオ医薬品が日本薬局方等の公定書に記載されている場合には、原則的には公定書に記載された規格及び試験方法に準じて規格設定することが望ましい。しかし、バイオ医薬品の場合、公定書では必要なすべての規格が設定されているとは限らないことから、目的とするバイオ後続品の特性解析の結果や臨床試験結果等を考慮して、不純物プロファイルや生物活性等を含めて追加の規格及び試験方法を設定することが必要な場合もある。

## 7. 非臨床試験

バイオ後続品の開発においても、臨床試験を開始する前までに、少なくともヒトに投与するための安全性が確認されている必要がある。すなわち、安全性に関するデータの取得を含め、臨床試験を実施するために必要とされる非臨床試験が終了している必要がある。これら非臨床試験には、先行バイオ医薬品と不純物プロファイルが異なるバイオ後続品の安全性確認のための試験のように、バイオ後続品のみを対象として試験を実施する方が合理的な場合と、薬理作用の同等性確認試験のように先行バイオ医薬品と比較するための試験が適切な場合が含まれる。なお、不純物プロファイルが異なっている場合においても、安全性確認のために先行バイオ医薬品との比較試験が妥当な場合もある。これらの非臨床試験については、必要に応じて ICH S6 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の

非臨床における安全性評価」を参考にして実施することが適当である。

糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が体内動態に大きく影響する場合もあり、バイオ後続品の同等性／同質性評価の一環として非臨床での薬物動態を比較することが有用な場合もある。

なお、非臨床試験の実施に当たっては、十分な品質特性解析が行われていることが前提になる。また、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性における同等性／同質性の評価結果のみならず、同じ目的物質を有効成分とする他の製剤の使用実績や文献情報が安全性評価において重要な役割を果たすことがある。

### 7. 1. 毒性試験

バイオ後続品の単回投与毒性及び反復投与毒性を確認するためには、適切な動物種における反復投与毒性試験が有益であり、タンパク質医薬品であることを考慮してトキシコキネティクスについても検討することが有用である。また、単回投与毒性のみならず局所刺激性に関しても反復投与毒性試験において評価することが可能である。

培養工程や精製工程等製造工程の違いにより不純物プロファイルが異なる場合においても、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との毒性プロファイルを直接比較することは必ずしも必要ではない。一方、不純物プロファイルの違いが存在することを考慮した上で、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との毒性プロファイルを直接比較する方法もある。