

質問3 ガイドラインにQ&Aは作成されるのでしょうか。

回答 作成する予定です。

質問4 EMEAのように、品目別の個別ガイドラインは作成されることになりますか？

回答 これについては、今後作成の必要性を含めて検討致します。

#### 文 献

1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案)に関する意見募集について、事務連絡、

平成20年9月17日。

- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針、薬食審査発第0304007号、平成21年3月4日、医薬品研究, 40(6), 373~382 (2009).
- 3) Moran, N.: *Nature Biotechnology*, **26**, 5-6 (2008).
- 4) Lundin K, Berger L, Blomberg F, et al.: *Acta Paediatr Scand (Suppl)*, **372**, 167-8 (1991).
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：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/同質性評価について、薬食審査発第0426001号、平成17年4月26日。
- 6) 厚生労働省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長：細胞技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について、薬審第1第10号、昭和63年6月6日。

# バイオ後続品の「指針」について



国立医薬品食品衛生研究所  
生物薬品部 部長  
山口 照英

## 1-はじめに

ヒト成長ホルモン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子等多くのバイオ医薬品の後続品（EUではバイオシミラーと称されている）の開発が世界的レベルで活発化している（表1）。これまで既承認先行バイオ医薬品が存在する一部のケースで、その製品と同一とするいわゆる後発品の承認も行われていたが、非常に例外的であった。それ以外のケースとしては狭い意味での同種・同効医薬品として、品質、非臨床試験、臨床試験の新薬と同じ全てのデータを提出し、承認をされたケースもある。代表的な製品例としてはヒト成長ホルモンがあげられ、わが国では5つの遺伝子組換え応用技術を用いて製造されるヒト成長ホルモンが承認されている。

多くのバイオ医薬品の特許がここ数年の間に消滅するため、これまでと異なる概念としてバイオ後続品/バイオシミラー製品（バイオ後続品と略）の開発が可能とされ、非常に多様なバイオ後続品の開発が模索され始めている。このような開発動向を受けて、日本を含めた各国でガイドライン作成についての議論が行われてきており、既にEMAやわが国ではガイドラインや指針が発出されている。一方、Health Canada、WHO等もバイオ後続品/バイオシミラー開発に関するガイドライン案をすでに提示している。米国ではこれまでガイドライン作成の検討が行われているようであるがガイドラインの策定にまでは至っていない。しかし、政権の交代とともにバイオ後続品関連ガイドライン作成の動きも活発化してくると予想される。

我が国においてもバイオ医薬品開発の機運を受け、2007年から指針案作成に関する専門家会議が作られた。1年半に及ぶ議論を経て、パブリックコメント案の提示を行うとともに寄せられた意見に基づく修正を行った。2009年3月4

日に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（薬食発第0304004）と関連する通知を発出した。

本稿では、わが国のバイオ後続品に関する指針作成での論点や、さらに、指針の中でこれらの論点がどのように反映されたのかについて概説したい。

## 2-バイオ後続品指針作成における議論

バイオ後続品の指針作成に当たって、従来の化学薬品の後発品の考え方の適用の可否や、バイオ後続品特有の問題点について整理を行った。一般に後発品としての審査は、先発薬との同一性評価に力点が置かれているが、これは先発薬の同一性評価に占める特性解析の役割が大きいと考えられる。これに対してバイオ医薬品の品質の恒常性は、特性解析のみによって担保することが困難であり、製法の頑健性・恒常性や製造工程における品質管理等と総合して担保しなければならない。従って、バイオ後続品の開発においても特性解析のみによって品質特性の同等性を示すことは困難であり、製法の恒常性担保が非常に重要と考えられる。

また低分子化学薬品を比較したバイオ医薬品の特徴として、分子量の大きさと複雑な構造を持つことが挙げられる。また、単に巨大な分子であるというだけでなく、バイオ医薬品は様々なドメイン構造を持ち、かつそのドメイン構造に対応する生物活性等の機能を有している。さらに、翻訳後修飾を含めた不均一性や抗原性等を持つことが挙げられる。現在の科学レベルから構造解析手法における限界も指摘されており、高次構造の同等性を評価することが困難な場合が多い。一方、物理化学的手法では高次構造の解析に限界がある場合でも、高次構造と密接に関連する生物活性を比較することにより、高次構造に関する類似性を推定す

表1 欧米でのバイオシミラー製品の承認状況 (2009年1月)

INN	先行品	後続品	EMA	FDA
Somatropin	Genotropin	Omnitrope	2006	2006
Somatropin	Humatrope	Valtropin	2006	2007
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Binocrit	2007	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Epoetin alfa hexal	2007	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Abseamed	2007	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Silapo	2008	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Retacrit	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Biograstim	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim ratiopharm	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Zarzio	2009	—
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	2009	—

ることが可能な場合があるとされている。従って、生物活性を様々な角度から評価することが、バイオ後続品開発において重要な場合が多いと考えられる。

バイオ医薬品の品質特性の不均一性の例として、糖タンパク質医薬品の様に目的有効成分そのものが不均一な集団から構成されている場合が挙げられる。また、デスアミド体や酸化体等の目的物質関連物質と規定できる場合もあり、一方で活性や有効性の観点から目的物質関連物質とはできない分解物等の目的物質由来不純物や工程由来不純物が含まれ、これらを含めて品質特性を明らかにすることが必要となる。

### 1) 抗原性

EUで承認されたバイオ後続品であるオムニトロープの審査レポートでは、臨床開発初期段階での抗hGH抗体が高頻度で発現されたことが報告されている。また、エリスロポエチンの製法変更に伴う抗体産生による有害事象発症等も知られており、抗原性がバイオ後続品開発での大きな懸念である。オムニトロープでは、製法の見直しにより抗原性は十分に制御可能になったことが報告書で示されており、混入していた宿主由来タンパク質によるアジュバント効果が開発初期での抗体産生につながったと推定されている。従って、バイオ医薬品の持つ抗原性について常に念頭に置いておくことが求められる。

バイオ医薬品の抗原性は、目的物質や重合体等の目的物質由来物質による場合と、不純物によるアジュバント効果等様々な要因によって引き起こされる可能性がある。さら

には、生産細胞基材によってはGal α 1-3Galの様に異種糖鎖抗原が製品に含まれる可能性や工程由来不純物に対する抗原性も考慮する必要がある。ただし、ヒトでの抗原性を動物を用いた非臨床試験で予測することは困難であり、抗原性の有無については臨床研究での評価が重要である。しかし、従来の経験から製造細胞由来タンパク質の混入が多い場合や重合体比率等は、抗原性の観点から事前に評価を行っておく必要があると思われる。

### 2) 先行バイオ医薬品が複数の効能

先行バイオ医薬品が複数の効能を持つ場合、先行バイオ医薬品の持つそれぞれの効能をバイオ後続品で承認する要件や必要なデータが大きな論点となっている。先行バイオ医薬品の開発では、それぞれの効能ごとに臨床試験を行い、効能ごとに承認を得ている。しかし、バイオ後続品の開発においても先行バイオ医薬品と同様に、それぞれの効能ごとに臨床試験を行う必要があるのか、あるいは科学的な合理性があれば効能ごとに臨床試験を行わなくてもそれぞれの効能に対する承認が得られるのか、という点である。

### 3) 先行バイオ医薬品との類似性評価—同等性・同質性評価

バイオ後続品の開発において、その品質特性が先行バイオ医薬品と高い類似性を持つことから、通常の新薬で必要となる非臨床試験や臨床試験の一部は、科学的な合理性があれば実際に試験を行わなくとも同等であることを推定することが可能と考えられている。このことが、バイオ後続品においてより少ない費用で開発可能と考えられている根拠となっている。先行バイオ医薬品との同等性・同質性を

評価する手法としては、ICH Q5Eの製法変更における同等性・同質性のアプローチが適用できると主張される場合が多い。

しかし、ICH Q5Eガイドラインは自社において製法を変更した場合に、旧製法の製品と新製法の製品を比較するための技術的要件について書かれたガイダンスである。すなわち、ICH Q5Eガイドラインでは、比較試験では製剤・原薬ばかりでなく中間工程製品についても直接比較することが可能であることを前提としている。

一方、バイオ後続品の開発では、殆どの先行バイオ医薬品の情報は非公開であると想定されることより、これらの情報を得ることなく先行バイオ医薬品との類似性を評価していくことが求められる。さらに、比較に用いる先行バイオ医薬品の原薬の入手は困難である可能性が高い。従って自社製品の製法変更時の試験が必ずしも適用できるというわけではない。また、製剤での比較試験を実施する際には、製剤に添加されている添加剤を除去する必要がある場合も考えられ、そのような除去工程による操作が目的とする先行バイオ医薬品の本来の品質特性に影響を与える可能性も考慮しなければならない。

ただし、現在の科学進歩はめざましく、様々な手法を駆使し、創意工夫を凝らすことにより、製剤を用いても物理化学的性質や生物活性等の解析が可能になりつつある。また、新たな技術開発により、従来の手法とは全く異なるアプローチから先行バイオ医薬品との類似性を評価することも可能になってくることも想定される。

さらに、バイオ後続品を開発する企業が持つ様々な経験をどこまで活用するか等も含め、様々な制限のあるなかで

如何にして、品質・安全性・有効性において対象とする既承認バイオ医薬品との同等性・同質性を明らかにできるかが、バイオ後続品の評価において重要であると考えられる。

### 3-バイオ後続品指針について

指針作成にあたって対象とするバイオ後続品は、「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」と定義した。理論的には全てのバイオ製品について後続品の開発が可能と考えられるが、目的有効成分を明確に規定することが比較的容易で、かつ高度に精製され、十分な品質特性解析が容易な遺伝子組換え技術応用タンパク質（組換えタンパク質と略）医薬品を取り上げることとした。しかし、組換えタンパク質のみならず生体由来製品であっても高度に精製され十分な品質特性解析が可能なバイオ医薬品についても、本指針の適用が可能な場合もあると想定されることから、その適用に当たっては規制当局に相談することを推奨している。

指針案のパブリックコメントでは、適用範囲に関して多くの意見が寄せられた。例えば、血液凝固因子の組換えタンパク質は非常に複雑な構造を持ち、極めて高い不均一性があるために同等性/同質性評価が困難ではないかとする意見や、組換えタンパク質ワクチンではアジュバントとの配合によって有効性や安全性が大きく影響されること等が指摘されていた。しかし、表2に挙げたように、一律に血漿成分の組換えタンパク質や、組換えワクチン、PEG化タ

表2 指針の適用対象について

判断	製品	理由
適用範囲内 指針案：	血漿成分の組換えタンパク質	血液製剤の受給調整との兼ね合いや、非組換え製品を望む患者がいることも考えられること等多くの要素を検討する必要がある。ただし複数製品があることは安定供給の観点からも望ましく、適用範囲外とする理由はない。
	組換えワクチン	健康なヒトに投与されること、品質の一定性確保が難しいこと等、特殊な事情があるが、個別に対応することとし、一律に適用範囲外とはしない。
	PEG化タンパク質	技術的な難易度は高いと思われるが、誘導體についてはQ6Bと同様に適用範囲内。
適用範囲外 指針案：	合成ペプチド	構造解析により有効成分を明確に規定できること、配慮すべき不純物が組換え品と異なることから、本指針の適用範囲外とする。後発品の範疇。
	多糖類	一部の製品について後発品を認めてきた経緯があるので、取扱については今後の検討課題。
その他 指針案：	非組換えタンパク質 (細胞培養あるいは生体試料由来)	適用できる場合があるので、Q&Aを作成。 尿由来タンパク質の後発品を認めてきたケースもあるので、取扱については今後の検討課題。

ンパク質への適用を否定するものではないと考えている。

バイオ後続品の開発に当たって考慮すべき要素として、バイオ後続品の開発は先行バイオ医薬品の特許や再審査期間の終了が必要と考えられることから、先行バイオ医薬品の開発から10～15年の科学の進歩があると想定される。従って、この間の科学進歩を取り入れた安全性対策を模索し、また最新の評価手法を適用することが求められる。具体的には、先行バイオ医薬品がウシ血清等の生物由来原料を用いている場合に、安全性や有効性に影響を与えない範囲で製造工程での生物由来原料の使用を低減化すること等が考えられる。

バイオ後続品の承認申請に当たって必要なデータの概念を図1にまとめてみた。すなわち先行医薬品の全てのデータは公開されておらず、公表されている審査報告書、添付文書、文献情報等の限られた情報の中から先行バイオ医薬品の特徴を推定し、バイオ後続品の開発戦略を模索するものと考えられる。しかし、先行バイオ医薬品の製法についてはブラックボックスの中にあるため、同じ製法を用いることは考えにくい。従って、通常の新規バイオ医薬品と同様に独自に恒常性と頑健性のある製法を確立することが求

められる。さらに、確立した製法で製造されたバイオ後続品について、新薬と同様に品質特性解析を行う必要がある。その上で、先行バイオ医薬品との品質特性の高い類似性を示すことにより、合理的かつ必要と考えられる非臨床試験、臨床試験をデザインすることが有用と考えられる。これらの試験を総合し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、バイオ後続品としての開発が可能と考えられる。従って、非臨床試験や臨床試験について、一部のデータの取得は不要であるとしても、後発品と異なり承認申請資料としてはCTDの第3部までのデータが求められる。

#### 1) バイオ後続品開発における類似性評価と開発戦略

前述した様にバイオ後続品開発においては、新薬同様に独自に製法確立と品質特性の解明が求められるが、先行バイオ医薬品との品質特性の比較試験の結果、品質特性に差異が認められた場合や十分なデータが得られない場合にはいくつかの選択肢が想定される。

例えばクロマトグラムや等電電気泳動（IEF）解析等により糖鎖や目的物質関連物質等の不均一性等に差異が見出され、それが培養工程や精製工程等を工夫することにより品質特性がより類似した製品の開発が可能と予測される

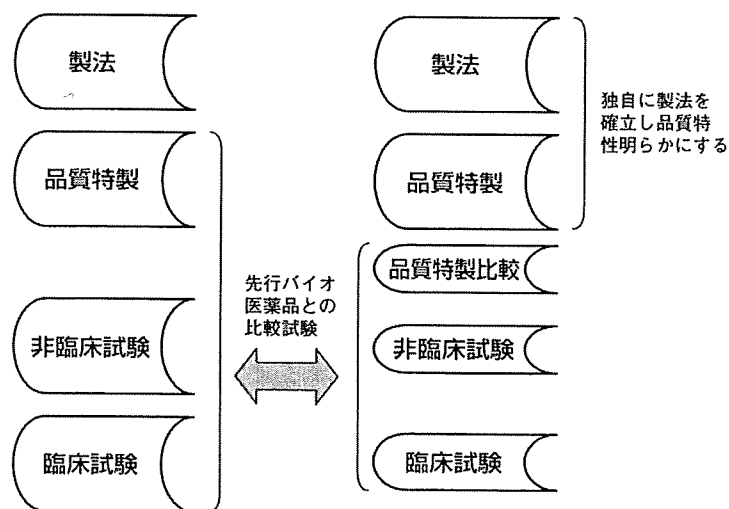


図1 バイオ後続品に求められる承認申請データのイメージ

場合には、製造工程を再デザインし、目的とする先行バイオ医薬品と類似性の高い品質特性を持つバイオ後続品を得られるように製法を最適化していくことが考えられる(図2)。

一方、先行バイオ医薬品との品質特性の差異が大きくないと推定される場合や、品質特性の高い類似性を示すにはデータが不足しているが有効性や安全性に影響を与えないと推定される場合には、非臨床試験や臨床試験での先行バイオ医薬品との比較試験を実施し、同等性/同質性を実証していくことも想定される。品質特性での類似性の比較データに基づいて、必要となる非臨床試験や臨床試験のデータが異なってくると想定される。

バイオ後続品の開発では、試験に用いることのできる先行バイオ医薬品の入手の可能性や試験法の限界等より、実施が困難な試験も想定される。したがって、すべての特性を比較することを求めているのではなく、合理的にアプローチ可能な範囲での比較試験を実施することが求められている。

## 2) 製造方法

バイオ後続品の開発では、新薬と同様に独自に頑健性と恒常性のある製法を確立する必要があり、先行バイオ医薬品と宿主・ベクター系、セルバンクシステム、培養・精製工程を同一にすることは不要とされている。しかし、対照とした先行バイオ医薬品で用いられている生産細胞基材が明らかになっている場合には、同一の細胞基材を用いることが望ましい。ただし、異なる生産細胞基材を用いることを必ずしも否定しているわけではない。もし異なる生産細胞を用いる場合には、宿主由来タンパク質や目的とする細胞基材に用いられる培養液や添加剤等に由来する工程由来不純物が異なってくるとを十分考慮し、製品の安全性等へ

の影響について十分注意を払うことが求められる。

一方で、安全性確保の観点から有効性に影響を与えない範囲でより安全な製法を模索することはむしろ推奨される場合もある。例えばウシ血清を用いた培地よりも無血清培地の開発を行うこと等が挙げられる。しかし、血清の有無は目的とする有効成分が糖タンパク質であった場合に、その糖鎖の不均一性に大きな影響を与える可能性もある。このような製法上の差異が、先行バイオ医薬品との生物活性や体内動態に影響を及ぼすような糖鎖等の違いを引き起こす可能性もあり、同等性/同質性への影響を十分考慮する必要がある。

## 3) 品質特性解析

バイオ後続品の開発においても、最新の科学技術を用いて特性解析を実施し、十分に品質特性を明らかにしておく必要がある。承認申請ではICH Q6Bに準じて、申請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不純物等について得られたデータを提出することが求められる。品質データとして求められるデータは、新薬と同様と考えて良い。

製剤設計に関して、対照バイオ医薬品と剤型や投与経路は同一であることが必要となる。しかし、先行バイオ医薬品が凍結乾燥製剤である場合に、臨床現場での利便性から液剤での開発が妥当とされる場合もあるが、この場合に品質特性や安定性に影響を与えないことを十分に実証することが必要となる。ただ、剤型によっては貯法が大きく異なる場合も想定され、臨床で混乱が起きる可能性も考えられる。

また、保存条件及び有効期間が対照バイオ医薬品と同一であることは必ずしも必須条件ではない。また、対照バイオ医薬品と異なる添加剤を用いることが可能な場合もある。

各カラムクロマトグラフィーからの溶出画分について品質特性の類似性を解析

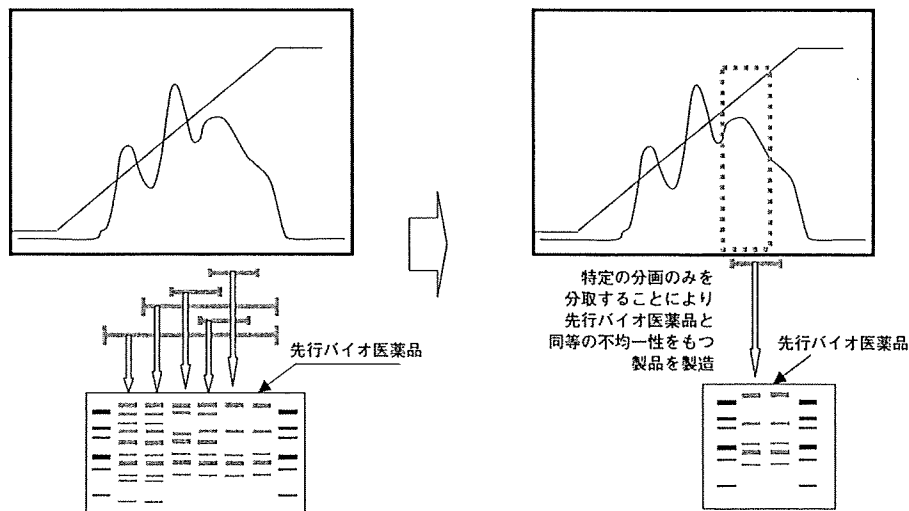


図2 品質特性の比較試験結果に基づいて製法を最適化

特に安全性の観点から、異なる添加剤の選択が有用な場合もありえる。

保存条件及び有効期間が対照とする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、安定性について対照バイオ医薬品と必ずしも比較する必要はないと考えられる。また、加速試験及び苛酷試験により、最終的な保存期間の推定や、想定される分解物についての有用な情報を得られることもある。また、このような加速試験及び苛酷試験での分解物の産生を先行バイオ医薬品と比較することを同等性評価の手法とすることも可能であるが、製剤処方等の差異が影響することも考慮する必要がある。

#### 4) 品質特性に関する同等性/同質性の評価試験

先行バイオ医薬品との品質特性に関する比較試験では、可能かつ合理的な範囲で、有効成分の高次構造を含む物理化学的性質や、生物活性構造について検討を行うことが求められる。また免疫学的性質等に関して比較検討することにより有用なデータが得られることもある。さらに品質特性について、目的物質関連物質、目的物質由来不純物、工程由来不純物を含めて比較することが望ましい。ただし、工程由来不純物については製法そのものが異なると想定されることから、差異があることを前提とした対応が有用である。すなわち、工程由来不純物については類似性を評価するというよりも、どのような差異があるのかを明らかにし、その差異が臨床上的安全性や有効性に及ぼすインパクトを評価することが有用であろう。

一般に品質特性の解析では原薬を用いて試験を行うが、バイオ後続品と先行バイオ医薬品との品質特性の比較では原薬の入手は困難な場合が多いと推定され、特別な配慮が

必要と考えられる。すなわち、多くの場合先行バイオ医薬品の製剤を比較試験に用いることが多いと考えられるが、場合によっては製剤から原薬に相当する検体を抽出し、比較試験に用いることも考えられる。しかし、製剤から抽出精製を行う場合にはその抽出法の有用性や妥当性を評価しておく必要がある(図3)。

製剤を市場から入手する場合、可能であれば複数ロットを用いて品質特性に関する比較試験を行うことが有用と考えられる。例えば、市販されている先行バイオ医薬品製剤に品質特性のばらつきがあることも想定され、先行バイオ医薬品の品質特性をどのように捉えるかについての判断材料ともなる。しかし、市場での入手には限界があり、必ずしも代表的なロットが得られるわけでもないことに注意を払う必要がある。

生物活性の比較は、製剤でも十分適用可能であり、かつ高次構造の差異の検出にも有用であることから、可能な限り複数の方法を用いて生物活性の比較試験を実施することが望ましい。多様な生物活性をもつバイオ医薬品についてバイオ後続品を開発する場合には、それぞれの生物活性を比較評価することにより、それぞれの生物活性に関連する構造上の類似性についても評価できる可能性もある。

品質特性解析の比較試験を通じて認められた先行バイオ医薬品との差異が、有効性や安全性にどのような影響があるかを評価し、その結果に基づいて非臨床・臨床で実施すべき試験をデザインすることが求められる。

#### 5) 規格試験法

規格及び試験方法の設定では、ICH Q6Bガイドラインを参考に独自に実施した品質特性解析結果に加え、対照とし

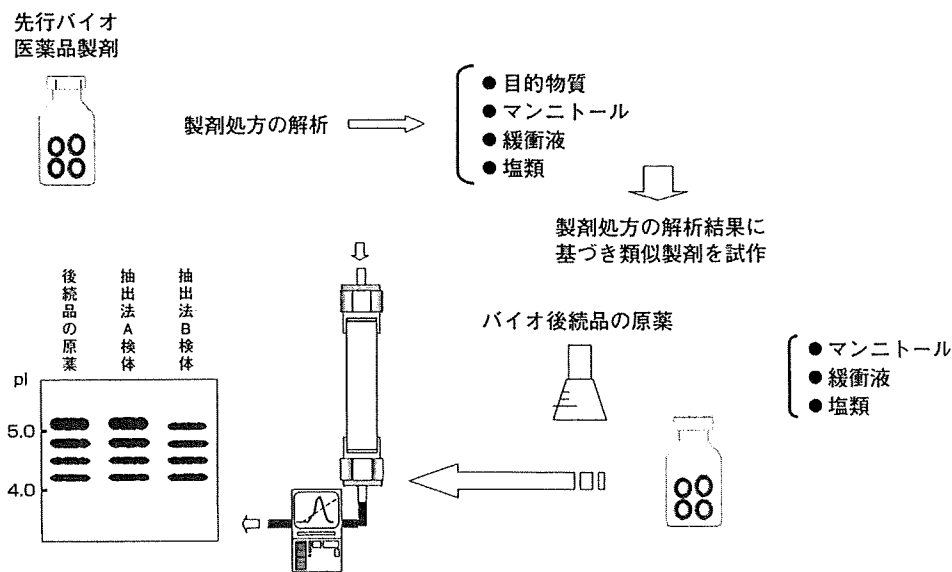


図3 先行バイオ医薬品との比較試験のために製剤から原薬に相当する検体を抽出する場合の抽出方法の妥当性

た先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価データも考慮することが求められる。先行バイオ医薬品が局方等に収載されている場合には、公定書を準用することが望ましいが、バイオ医薬品の局方収載では必要とされる全ての規格が設定されているわけではなく、適宜必要な規格の設定を考慮することが求められるであろう。規格試験法は、製造工程管理試験との相互補完性にも考慮し、合理的な設定を行うことが有用である。

#### 6) 非臨床試験

非臨床試験の薬理学試験では、対照バイオ医薬品と比較評価をすることが適切と考えられる。一方、目的物質関連不純物や工程由来不純物に関しては、製造工程の違い等により不純物プロファイルも異なっていると考えられ、不純物の安全性評価ではバイオ後続品のみを対象として試験を行うのが合理的と考えられる場合が多い。確立した製法の特徴を考慮するとともに、対照とする先行バイオ医薬品との不純物プロファイルの差異を明らかにした上で、独自に安全性評価を行うことが合理的と考えられる。

ただし、不純物プロファイルに差異があることを前提として、対照バイオ医薬品との安全性を比較するというアプローチを選択することも開発戦略としてはありえる。

#### 7) 臨床試験

バイオ後続品は、品質特性及び非臨床試験結果のみによって、対照バイオ医薬品との同等性/同質性を評価することは困難と考えられ、原則的には、臨床試験により同等性/同質性を評価することが必要となる。また臨床試験の実施に当たっては、品質特性、非臨床試験結果、並びに対照バイオ医薬品との比較データ等に基づき、さらに対照とするバイオ医薬品に関する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することが有用である。

臨床試験では、薬力学的試験（PK試験）、薬物動態試験（PD試験）又はPK/PD試験を、原則的に対照とする先行バイオ医薬品との薬物動態の同等性/同質性を適切にデザインされたクロスオーバー試験により確認することが必要になると思われる。しかし、長い半減期を持つバイオ医薬品や抗体産生の懸念があるバイオ後続品ではクロスオーバー試験が不適切である可能性もある。このような場合には、健常人ではなく患者を対象とする方が適切な場合もありえる。PK/PD試験等により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、それ以上の臨床試験を省略できる場合もありえる。

ただし、臨床上の安全性についてのデータが不十分と考えられる場合や、不純物等に先行バイオ医薬品と大きな差異があり、安全性上の懸念がある場合には、安全性を確認するための臨床試験をデザインすることも考慮するべきであろう。また、長期投与するバイオ後続品では抗体産生の有無を確認するとともに、抗体産生が見られた場合には産

生された抗体の特徴や中和抗体の有無についても解析することが必要となる。

有効性に関する比較臨床試験を実施する場合には、必要かつ妥当な症例数を設定するとともに、臨床的に確立されたエンドポイントを用い、どの程度の差異の範囲であれば同等/同質と判断するのかを判断する許容域をあらかじめ規定しておく必要がある。適切な代替エンドポイントがある場合には、必ずしも真のエンドポイントを用いる必要はないが、その妥当性を裏付けるデータや文献等により十分な説明が必要とされる。

さらに、対照バイオ医薬品が複数の効能・効果を持つ場合、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照バイオ医薬品の他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合もあると考えられる。

#### 8) 製造販売後調査

Eバイオ後続品の開発では、臨床試験を含めて全ての情報が得られるわけではないと想定される。特に、バイオ後続品は不純物プロファイルの差異や免疫原性の差異がある可能性があり、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査することが必要と考えられる。

また、このために有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、対照バイオ医薬品や有効成分を同じにするいわゆる同種・同効医薬品をバイオ後続品に変更は可能とされるが、一連の治療期間内に混用することは基本的に避けることが望ましいと考えられる。

#### 4-バイオ後続品開発の今後

バイオ医薬品の開発及び関連技術は急速に進歩することが予測される。現時点では非常に困難と考えられている詳細な構造解析の比較試験がより簡便に適用可能になる可能性もある。従って、将来的には最新の科学レベルで指針を見直す必要も考えられる。さらにバイオ後続品の開発メーカーが、新たな評価法を開発し、それに基づいた申請を行ってくることも想定される。

従って、指針で求められている要件等も将来的には見直していく必要がある。また、先行バイオ医薬品が承認整理するような事態もありえることから、指針の見直しに付随して、先行バイオ医薬品の要件についても見直していく必要があるかもしれない。

山口 照英 やまぐち、てるひで  
国立医薬品食品衛生研究所  
生物薬品部  
部長  
兵庫県生まれ  
神戸大学 理学部卒  
神戸大学大学院 理学研究科修士課程修了  
理学博士  
専門は生物化学、バイオ医薬品



PHARM TECH  
ファームテックジャパン JAPAN

〔別刷〕

平成 年 月 Vol. No.



# バイオ後続品の 品質・安全性・有効性確保の観点

## Quality, Safety and Efficacy of Follow-on Biologics

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

山口照英

TERUHIDE YAMAGUCHI

National Institute of Health Sciences, Division of Biological Chemistry and Biologics

### はじめに

1990年代に承認された多くのバイオ医薬品が、ここ数年のうちに特許が切れる(表1)ことを受けて、バイオ後続品/バイオシミラー開発の機運が高まってきている。すなわち、化学薬品の後発品と同様に、特許の消滅した先行バイオ医薬品のコピーを製造可能とする考えから、バイオジェネリック医薬品と提唱されていた。しかし、後述するように化学薬品とバイオ医薬品の本質的な特性の違いから、先発品のコピー(同一製品)を製造するという発想は妥当ではなく、むしろ先発品と類似性の高い医薬品を開発すると考えるのがコンセンサスとなってきた。したがって、バイオ医薬品では「後発品」という言葉を用いるよりも、バイオ後続品/バイオシミラーと表記す

るようになっている。

現在先進国では、エリスロポエチンやヒト成長ホルモン、顆粒球コロニー刺激因子などのバイオ後続品/バイオシミラー(バイオ後続品と略)が承認(表2)されており、わが国でも複数のバイオ後続品が承認申請中である。開発途上国では、さらに多様なバイオ後続品が承認されているといわれるが、本稿で取り上げる概念に合致しているのかは不明であり、開発途上国でのバイオ後続品の開発状況については本稿では触れない。将来的には抗体医薬品やさらに複雑なタンパク質医薬品のバイオ後続品も開発が進められてくる可能性もあると考えられる。バイオ後続品に関しては、先進国と開発途上国では、それぞれのバイオ医薬品開発状況が異なっており、どのような要件を求めるかに違いが見られる。それぞれ必要とされるデータ類や基本的考え方については、微妙な差異はか

表1 バイオ医薬品の特許終了状況

製品	商品名	EUでの特許有効期間	米国での特許有効期間
エポエチン $\alpha$	エポジン	消滅	2012年
エポエチン $\beta$	Neo Recormon	消滅	消滅
インターフェロン- $\beta$ -1a	Avonex	2012年	2008, 2013年
インターフェロン- $\beta$ -1b	ベタフェロン	消滅	消滅
G-CSF	Neopogen	消滅	2013年
インターフェロン- $\alpha$ -2b	イントロン	消滅	消滅
インターフェロン- $\alpha$ -2a	Roferon-A	消滅	NA
IL-2	Proleukin	消滅(2007)	2012年
可溶性TNF- $\alpha$ 受容体	エンブレル	2010年	2009年
抗TNF- $\alpha$ 抗体	レミケード	2010, 2011, 2012年	2011年
抗CD20抗体	リツキシサン	2013年	2015年
抗ErbB2受容体抗体	ハーセプチン	2014年	2014年
抗EGF受容体抗体	Erbbitux	2010年	2015年
抗VEGF抗体	アバスタチン	2019年	2017年

Thomson Database of all Pharmaceutical Invention, August 2007

表2 欧米でのバイオシミラー製品の承認状況(2009年1月)

INN	先行品	後続品	EMEA	FDA
Somatropin	Genotropin	Omnitrope	2006	2006
Somatropin	Humatrope	Valtropin	2006	2007
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Binocrit	2007	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Epoetin alfa hexal	2007	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Abseamed	2007	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Silapo	2008	—
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Retacrit	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Biograstim	2008	—
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim ratiopharm	2008	—

りではなく、先行バイオ医薬品との比較の必要性など、重要な点においても違いがあるように思える。さらには呼称についても、バイオ後続品、バイオシミラー、後続バイオ医薬品などさまざまな言葉が使われているが、どのようなデータを承認時に求めるか、あるいはバイオ後続品開発をどのようにとらえるかにより、その違いがあらわれているように思える。しかし、バイオ後続品開発が可能であるということで、各国の規制当局の認識は共通している。

EUをはじめとして、Health Canada、WHOなどもバイオ後続品開発に関するガイドラインを発出、あるいは案をすでに提示している。米国はこれまでガイドライン作成の検討が行われているようであるが策定にまでは至っていない。しかし、政権の交代とともにバイオ後続品関連ガイドライン作成の動きも活発化してくると予想される。特にEMEAは、バイオシミラーの指針に関して、品質、非臨床・臨床試験、複数の製品について臨床開発に関するガイドラインを発出しており、バイオシミラーを積極的に推進しようとしていると考えられる。

わが国においてもバイオ医薬品開発の機運を受け、2007年から指針案作成に関する専門家会議が組織された。1年半に及ぶ議論を経て案を提示し、パブリックコメントでの意見に基づく修正を行い、2009年3月4日に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食発第0304004号)と関連する通知を発出した。

本稿では、わが国のバイオ後続品に関する指針作成での論点や、さらに、指針の中でこれらの論点がどのように反映されたのかについて概説する。

## 1. バイオ後続品指針の論点

EUでエリスロポエチン、ヒト成長ホルモン(hGH)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)などのバイオシミラー(EUではバイオシミラーと称している)がすでに承認されており、先進国の中で最もバイオ後続品の実用化が進んでいる。わが国でも前述したように、バイオ後続品に関する指針案作成のための専門家会議が立ち上げられ、ガイドライン策定に当たってバイオ後続品開発における論点の整理を行った。特にバイオ後続品をどのように捉えるかが最も重要なポイントであった。

EUではバイオ後続品をEU内ですでに承認されている参照バイオ医薬品と類似性(similarity)を持つ医薬品と規定し、類似性を実証するデータとともに承認申請することができるとしている。この類似性を実証するために、品質、非臨床試験、臨床試験を通じて参照バイオ医薬品との比較試験を実施することが求められている。カナダやWHOのバイオシミラー(バイオ後続品)ガイドライン作成においても、国内ですでに承認されている医薬品に対してのみバイオ後続品が開発可能か、既承認バイオ医薬品がなくても開発が可能かが大きな論点となっている。ただ基本的なコンセプトとしては、すでに市場にて十分な経験のある既承認バイオ医薬品に対して品質特性等で類似性のあることを示し、そのデータを利用することにより非臨床試験や臨床試験が簡略化できていることは共通している。また類似性の実証方法としては、製法変更に関するICH Q5Eガイドラインが有用であると考えられているが、自社の製法変更と異なる製造メーカーがICH Q5Eガイドラインの手法を十分に利用できるのかについて疑問も出されている。

### (1) バイオ後続品と後発品の違い

バイオ後続品に求められる要件や評価のポイントとして、まず化学薬品の後発品との違いについて整理してみた(表3)。バイオ医薬品の特徴として、低分子化学薬品と比較して分子量が大きく複雑な構造を持つことがあげられる。さらに、構造の複雑さゆえに、解析に用いる測定技術にも大きな違いと解析技術上の限界が存在している。また、バイオ医薬品の特徴として、翻訳後修飾を含めた不均一性(heterogeneity)や高次構造を持つことや抗原性などを持つことがあげられる。

さらに単に巨大な分子であるというだけでなく、バイ

表3 バイオ医薬品の特徴

- 構造的に複雑
- 不均一性(heterogeneity)や高次構造
- ドメイン構造とそのドメイン構造に特有の生物機能
- 品質特性が非常に複雑な構成要素からなる
- 最終製品で品質特性をとらえることが困難
- 製造工程により品質の恒常性を担保する必要
- 免疫学的特性-抗原性

バイオ医薬品はさまざまなドメイン構造を持ち、かつそのドメイン構造に対応する生物活性等の機能を有している。したがって、1つの生物活性だけでバイオ医薬品の機能をとらえることが難しい場合も多く、生物活性をさまざまな角度から評価することがバイオ後続品開発において必要であることが多いと考えられる。

バイオ医薬品の品質特性に関しても、化学薬品に比べて非常に複雑な要素から構成されている。例えば、目的とする有効成分(desired product)そのものが糖タンパク質医薬品のように不均一な集団から構成されている場合がある。また、アスアミド体や酸化体などの目的物質関連物質(Product-related substances)と規定できる場合もあり、一方で活性や有効性の観点から目的物質関連物質と考えることのできない分解物などの目的物質由来不純物(Product-related impurities)や工程由来不純物が含まれ、これらを含めた品質特性を明らかにすることが求められる。

一般的に、バイオ医薬品の持つ不均一性や構造の複雑さゆえに、最終製品の特性解析のみによってその品質特性やその恒常性を立証することが困難であるという特徴を持ち、バイオ医薬品の開発においては、恒常性と頑健性のある製法を確立しておくことが製品の品質恒常性確保に重要と考えられている。バイオ後続品の開発においても、1次構造や物理的特性などについて、目的物質との同一性の立証が可能な場合であっても、多様な要素からなるバイオ後続品の品質特性全体について参照する先行バイオ医薬品との「同一性」を示すことは非常に困難である。さらには、品質特性に関する比較では、類似性、さらに言えば高い類似性を示すことが現実的であろうと考えられる。したがって、バイオ後続品開発においては、このような複雑な品質特性をどのように評価し、かつ目的とする先行バイオ医薬品との類似性(similarity)を明らかにしていくかが重要とされた。

## (2) 抗原性

抗原性に関連して、EUで承認されたバイオ後続品で

あるオムニトロープの臨床開発初期段階での抗hGH抗体が、高頻度で発現されたことが注目されている。また、エリスロポエチンの製法変更に伴う抗体産生による有害事象発症などもあり、抗原性がバイオ後続品開発での大きな懸念である。オムニトロープの開発では、製法の見直しにより抗原性は十分にコントロールできるようになったことが審査報告書で示されており、混入していた宿主タンパク質によるアジュバント効果が開発初期での抗体産生につながったと推定されている。したがって、バイオ後続品開発では、抗原性についての懸念を常に念頭に置いておくことが求められる。

バイオ医薬品の抗原性は、目的物質や重合体等の目的物質由来物質による場合と、不純物によるアジュバント効果などさまざまな要因によって引き起こされる可能性がある。エリスロポエチンの事例のように、容器等の基材が抗原性に影響を与えることも念頭に置く必要がある。さらには、生産細胞基材によってはGal $\alpha$ 1-3Galのように異種糖鎖抗原が製品に含まれる可能性や工程由来不純物に対する抗原性も考慮する必要がある。しかしヒトでの抗原性を、動物を用いた非臨床試験で予測することは困難であり、抗原性の有無については臨床研究で評価せざるを得ない場合も多いと考えられる。しかし、従来の経験から製造細胞由来タンパク質の混入が多い場合や重合体比率などは抗原性の観点から事前に評価を行う必要があると思われる。

## (3) 製造用細胞基材や製造工程

バイオ後続品開発において、先行バイオ医薬品に用いられている生産基材である宿主細胞や遺伝子発現構成体、組換え体の選択方法などの情報は公開されていないと想定される。CHO細胞やSP1細胞などを用いていることが明らかになっている場合もあるが、サブストレインまでの情報が公開されることはないと思われる。

一般に、生産基材である細胞が異なれば、宿主由来不純物のプロファイルや翻訳後修飾に伴う不均一性などが異なってくる可能性が高いと想定される。また、それぞれ用いる細胞の特性に応じて培養液や血清等の要求性が異なり、このような培養条件の差異が製品における不純物の差異につながる可能性もある。一般に、糖タンパク質バイオ医薬品の開発においても、宿主細胞の選択によって糖鎖等の不均一性が大きく異なることがよく知られており、バイオ後続品の開発においても同様の差異が生じることが想定される。

さらに宿主細胞選択や培養条件等の製造方法ばかりでなく、精製工程が製品の品質特性に大きく影響することが知られている。例えば、カラムクロマトグラフィー工程で分取方法によっては、特定の不均一性を持つ製品を製造することも可能である。したがって、先行バイオ医薬品と高い類似性を持つバイオ後続品を開発するために、先行バイオ医薬品の採用している生産細胞基材、培養方法、精製工程を通じての違いによる不均一性もバイオ後続品開発の大きな課題と考えられる。

#### (4) 先行バイオ医薬品が持つ複数の効能

バイオ後続品の開発において、先行バイオ医薬品が複数の効能を持つ場合、それぞれの効能について承認を得るにはどのようなデータが求められるのかが大きな論点の1つとなった。先行バイオ医薬品の開発では、それぞれの効能ごとに臨床試験を行い、効能ごとの承認を得ている。しかし、バイオ後続品の開発においても、先行バイオ医薬品と同様にそれぞれの効能ごとに臨床試験を行うべきか、科学的な合理性があれば効能ごとに臨床試験を行わなくてもそれぞれの効能に対する承認が得られるかということが議論された。わが国では、5つのヒト成長ホルモン製品(ソマトロピン)が承認されているが、それぞれ複数の効能を持っており、また、その効能は製品ごとに異なっている。バイオ後続品の位置づけは、先行バイオ医薬品と高い類似性を持つことが前提であり、高い類似性があれば先行バイオ医薬品と同じ効能を持つことが期待されるという側面がある。これは複数の承認品目がある製品の取り扱いを含め十分な議論が必要とされた点である。また対照とする先行バイオ医薬品にない効能に関して、他の同種同効医薬品において認められている効能が取得できるかという点も大きな論点であった。

#### (5) 先行バイオ医薬品との類似性評価—同等性・同質性評価

前述したようにバイオ後続品の開発において、その品質特性が先行バイオ医薬品と高い類似性を持つことを前提として、安全性や有効性に関する試験の一部を省略できるのではないかとされている。EMAのバイオシミラーガイドラインにおいても、この先行バイオ医薬品との同等性・同質性を評価する手法としては、ICH Q5Eの製法変更における同等性・同質性のアプローチが適用できるとしている。

しかし、ICH Q5Eガイドラインは自社において製法

を変更した場合に、旧製法の製品と新製法の製品を比較するための技術的要件について書かれたガイドラインである。すなわち、ICH Q5Eガイドラインでは、比較する旧製法の製品のすべての情報にアクセス可能であり、比較試験においても製剤・原薬ばかりでなく中間工程製品についても直接比較することが可能であることを前提に書かれている。したがって製法変更の場合には、現在の最先端の科学技術を駆使すれば、品質特性について両製品の類似性を評価することはそれほど困難でないと思定される。

一方、バイオ後続品の開発では、ほとんどの先行バイオ医薬品の情報は非公開であると想定されることより、これらの情報を得ることなく先行バイオ医薬品との類似性を評価していくことが求められる。さらに、比較に用いる先行バイオ医薬品の原薬の入手は困難である可能性が高い。したがって自社製品の製法変更時の試験が必ずしも適用できるというわけではない。また、製剤での比較試験を実施する際には、製剤に添加されている添加剤を除去する必要がある場合も考えられ、そのような除去工程による操作が、目的とする先行バイオ医薬品の本来の品質特性に影響を与える可能性も考慮しなければならない。

ただし、現在の科学の進歩はめざましく、さまざまな手法を駆使し、創意工夫を凝らすことにより製剤を用いても物理化学的性質や生物活性などの解析が可能になりつつある。また、新たな技術開発により、従来の手法とはまったく異なるアプローチから先行バイオ医薬品との類似性を評価することも可能になってくることもありえる。

さらに、バイオ後続品開発を開発する企業が持つさまざまな経験をどこまで活用するかなども含め、さまざまな制限のある中でいかにして、品質・安全性・有効性において対照とする既承認バイオ医薬品との同等性・同質性を明らかにできるかが、バイオ後続品の評価において重要であると考えられる。

## 2. バイオ後続品指針について

バイオ後続品指針案作成のための専門家会議では前述の論点について議論を重ね、指針に盛り込むべき観点を整理した。まずバイオ後続品をどのような医薬品として規制するかについて議論を行った。

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針では、「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。」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すでに承認を受けている先行バイオ医薬品があり, 独自に実施する試験に加えて, 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含めて合理的な比較試験を実施し, 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。

バイオ後続品に関する指針としては, 現時点でわが国でのバイオ後続品の審査に関する経験がほとんどないことから, 品質から非臨床開発, 臨床開発, 市販後調査を含めた包括的な指針とすることとした(表4)。より詳細な指針や個々の製品ごとの評価指針の作成の可能性については将来的な課題とした。また, バイオ後続品指針の対象としては, 理論的にはすべてのバイオ製品について後続品の開発が可能と考えられるが, 目的有効成分を明確に規定することが比較的容易で, かつ高度に精製され十分な品質特性解析が容易な組換えタンパク質を取り上げることとした。

また, 先行バイオ医薬品が国内で承認されていない場

表4 バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針の構成

1. 始めに
2. 適用範囲(対象)
3. バイオ後続品開発における一般原則
4. バイオ後続品の製法・品質特性解析
4.1. 製法開発
宿主・ベクター系
セルバンクシステム
培養・精製工程
4.2. 特性解析(構造解析, 物理的・化学的性質, 生物活性等)
4.3. 製剤設計
4.4. 安定性試験
5. 品質特性に関する同等性/同質性の評価試験
①構造解析, 物理的・化学的性質に関する比較試験
②生物活性に関する比較試験
③免疫原性等に関する比較試験
6. 規格及び試験方法
7. 非臨床試験
7.1. 毒性試験
7.2. 薬理試験
8. 臨床試験
8.1. 臨床薬物動態(PK)試験, 薬力学(PD)試験及びPK/PD試験
8.2. 臨床の有効性の比較
8.3. 臨床的安全性の確認
9. 製造販売後調査
用語集・定義

合にはバイオ後続品の開発は認められないとした。開発途上国では国内市場の大きさや経済的な理由から先行バイオ医薬品の開発が行われていない製品も多く, 自国内で承認されていないバイオ医薬品に対するバイオ後続品が承認されている製品もあることが報告されている。指針の開始に当たってもわが国で承認されていないバイオ医薬品に対するバイオ後続品が可能かについて議論を行った。その結果, わが国で治験が行われておらず, バイオ医薬品に対する審査の経験もない製品に対するバイオ後続品を十分評価可能であるか不明なことなどから現時点では認められないとした。

バイオ後続品の開発に当たって考慮すべきこととして, バイオ後続品は先行バイオ医薬品の開発から10~15年の科学の進歩があることから, その進歩を取り入れた安全性対策を模索し, また最新の評価手法を適用することが求められると考えられる。

図1に, バイオ後続品の承認申請に当たって必要なデータについての概念をまとめてみた。すなわち先行医薬品のすべてのデータは公開されておらず, 得られる情報は限られていることを前提とすることから, 通常の新規バイオ医薬品と同様に独自に恒常性と頑健性のある製法を確立することが求められる。さらに, 確立した製法で製造されたバイオ後続品について新薬と同様に品質特性解析データを取得し, これらのデータを提出することが求められる。その上で, 先行バイオ医薬品との品質特性の高い類似性を示し, さらに合理的かつ必要と考えられる非臨床試験, 臨床試験をデザインし, これらの試験を総合し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バイオ後続品としての開発が可能と考えられる。したがって, 非臨床試験や臨床試験については, 一部のデータの取得は不要であるとしても, 後発品と異なり承認申請資料としてはCTDの第3部までのデータが求められる。

理論的には, すべてのバイオ後続品が開発可能と考えられるが, バイオ医薬品には組換えタンパク質性医薬品から生体由来製品やワクチンなど多様な製品が含まれ, すべての製品に対する指針を作成することは現実的ではないと考えられた。したがって, バイオ後続品指針の適用範囲としては高度に精製され, 十分な特性解析が可能な組換えDNAタンパク質性医薬品/ポリペプチドとした。ただ, ICH Q6Bで書かれているように, 細胞培養由来/組織・体液から分離されるタンパク質性医薬品で, 高度に精製され, 特性解析可能な医薬品にも本指針で示

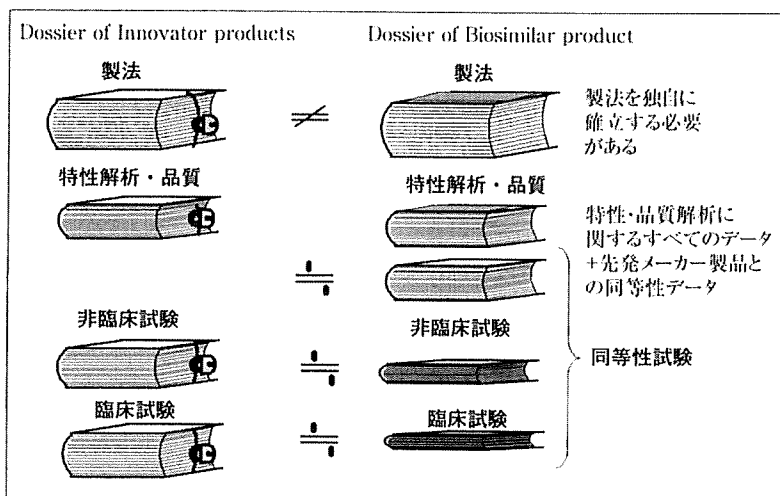


図1 バイオ後続品に求められるデータ

す基本原則が適用可能な場合があるとしている。

上述したようにバイオ後続品開発においては、新規遺伝子組換えタンパク質性医薬品と同様に、独自に確立した頑健性と恒常性のある製法により製造したバイオ後続品候補品について、新規バイオ医薬品と同様に徹底した品質特性解析を実施し、品質特性を明らかにすることが求められる。その上で、対照とする先行バイオ医薬品と品質特性における類似性を示す必要がある。

製法と品質特性に関しては、まず新薬同様に開発を行っていくことが必要となるが、先行バイオ医薬品との品質特性の比較試験の結果、品質特性に差異が認められた場合には2つの選択肢が想定される。

1つには、明らかに不均一性等に差異がある場合に、それが培養工程や精製工程等を工夫することにより品質特性がより類似した製品の開発が可能と予測される場合には、製造工程を再デザインし、目的とする先行バイオ医薬品と類似性の高い品質特性を持つバイオ後続品を得られるように製法を最適化していくことである。

一方、先行バイオ医薬品との品質特性の差異が大きくない場合や、品質特性の高い類似性を示すためにはデータが不足しているものの有効性や安全性に影響を与えないと推定される場合には、非臨床試験や臨床試験での先行バイオ医薬品との比較試験を実施し、同等性・同質性を実証していくことも考えられる。品質特性での類似性をどの程度立証できたかにより、必要となる非臨床試験や臨床試験のデータが異なってくると想定される。

対照とする先行バイオ医薬品とバイオ後続品との比較試験の意義や実証方法については次のように考えることができるであろう。先行バイオ医薬品との類似性を実証

するということは、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ことを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。

しかし、バイオ後続品の開発では、ほとんどの先行バイオ医薬品の承認申請に関連するデータがブラックボックスの中にあることから、手法的にはさまざまな工夫が必要となるであろう。また、試験に用いることのできる先行バイオ医薬品の入手の可能性や試験法の限界などにより、実施が困難な試験も想定される。したがって、すべての特性を比較することを求めているのではなく、合理的にアプローチ可能な範囲での比較試験を実施することが求められている。

### (1) 製造方法

バイオ後続品の製法開発では、対照とする先行バイオ医薬品の製法に関しては限定的な情報しか得られないと考えられることを前提とせざるを得ず、宿主・ベクター系、セルバンクシステム、培養・精製工程を同一とすることは不要とされている。しかし、対照とした先行バイオ医薬品で用いられている生産細胞基材が明らかになっている場合には、同一の細胞基材を用いることが望ましいと考えられる。この場合でも、CHO細胞やBHK細胞を用いているといった情報が得られても、そのサブタイプまでは不明の場合が多いと想定される。したがって、細胞のサブタイプまでの一致を望ましいとしているわけではない。一方、異なる生産細胞基材を用いることを否

定しているわけではないが、異なる生産細胞を用いる場合には、宿主由来タンパク質や目的とする細胞基材に用いられる培養液や添加剤などに由来する工程由来不純物が異なってくると想定され、このような工程由来不純物が異なっていることを前提に不純物の安全性評価を行うことが求められる。

樹立した細胞の特性解析、ウイルス安全性評価、遺伝的安定性評価については、ICH Q5D、Q5A、Q5Bガイドラインに従って評価を行うことが求められる。

一方で、安全性確保の観点から有効性に影響を与えない範囲でより安全な製法を模索することはむしろ推奨される場合もある。特に、先行バイオ医薬品や関連するバイオ医薬品に関するさまざまな安全情報に基づき、適切な製法をデザインしていくことは有用と考えられ、例えばウシ血清を用いた培地よりも無血清培地の開発を行うことなどがあげられる。しかし、目的とする有効成分が糖タンパク質であった場合に、血清の有無はその糖鎖の不均一性に大きな影響を与える可能性もあり、ひいては糖鎖の違いによる生物活性や体内動態の大きな差異になる可能性もあるため、品質に対する影響も十分考慮する必要がある。

## (2) 品質特性解析

特性解析では、新規組換えタンパク質医薬品と同様に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なデータを得る必要がある。この特性解析の結果に基づき、ICH Q6Bに準じて規格及び試験方法の設定を行うことが求められる。

製剤設計に当たっては、原則的に対照バイオ医薬品と剤形や投与経路は同一であることが必要となるが、臨床での利便性から対照バイオ医薬品と異なる剤形を選択することが可能な場合も想定される。例えば、先行バイオ医薬品が凍結乾燥製剤であったとしても、品質特性や安定性に影響を与えないことが実証された液剤での開発はむしろ臨床現場での利便性が増す可能性もある。ただ、剤形によっては貯法が大きく異なる場合も想定され、臨床で混乱が起きる可能性も考えられるので、総合的に判断する必要もある。

また、保存条件および有効期間が対照バイオ医薬品と同一であることは必ずしも必須条件ではないが、極端に有効期間が短い場合には臨床での誤用も考えられることから、妥当とされない場合もありえる。対照バイオ医薬

品と異なる添加剤を用いることが可能な場合もある。特に安全性の観点から、異なる添加剤の選択が有用な場合もありえる。

安定性試験では、ICH Q5Cに準じて実保存条件・実時間での長期保存試験の実施が求められており、この試験結果に基づき有効期間を設定することが必要となる。ただし、承認申請時には少なくとも6カ月以上の試験データを提出することでよいとされている。

保存条件および有効期間が対照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、安定性について対照バイオ医薬品と必ずしも比較する必要はないと考えられる。加速試験および苛酷試験により、最終的な保存期間の推定や、想定される分解物についての有用な情報を得られることもある。

## (3) 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

可能かつ合理的な範囲で、目的物質、目的物質関連物質、目的物質由来不純物、工程由来不純物を含めた品質特性に関して、対照とするバイオ医薬品とバイオ後続品との類似性の評価を行うことが求められる。ただし、工程由来不純物については製法そのものが異なると想定されることから、差異があることが前提とした対応が必要となるであろう。したがって、工程由来不純物については類似性を評価するというよりも、どのような差異があるのかを明らかにし、その差異が臨床上の安全性や有効性に及ぼすインパクトを評価するためのデータとも考えられる。

構造解析では一般に原薬を用いた試験が行われるが、原薬の入手は困難な場合が多く、多くの場合、製剤そのものを用いて試験を行うか、あるいは製剤から抽出した検体を原薬の代わりに用いることが想定され、抽出精製を行う場合にはその抽出法の有用性を評価しておく必要がある。

製剤を市場から入手する場合、可能であれば複数ロットを用いて品質特性に関する比較試験を行うことが有用と考えられるが、市場での入手には限界があり、必ずしも代表的なロットが得られるわけでもないことに注意を払う必要がある。

原薬の入手の困難さや製剤ではすべての試験が適用できるわけではないと考えられることから、物理的・化学的な比較試験の実施には限界があると想定される。物理化学的試験と異なり生物活性は、製剤でも十分適用可能であり、かつ高次構造の差異の検出にも有用であることか



ら可能なかぎり複数の方法を用いて生物活性の比較試験を実施することが望ましい。特にドメインごとに機能の異なる生物活性を持つ製品では、それぞれの生物活性を比較評価することにより、構造上の類似性を評価できる可能性もある。

また、免疫反応性の比較を行うことにより構造的差異(重合体や分解の差異)についての情報やアジュバント効果のある不純物の評価に有用な情報が得られることもある。

品質特性解析の比較試験を通じて認められた先行バイオ医薬品との差異が、有効性や安全性にどのような影響があるかを評価し、その結果に基づいて非臨床・臨床で実施すべき試験をデザインすることが求められる。

#### (4) 規格試験法

規格及び試験方法は、ICH Q6Bガイドラインを参考に、特性解析結果および対照とした先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価データに基づき、適切に設定することが求められる。規格試験法の設定では、製造工程管理試験との相互補完性にも考慮し、合理的に試験を設定することが有用である。

#### (5) 非臨床試験

臨床試験の開始に先立って、安全性についての非臨床試験は終了しておく必要がある。非臨床試験では、対照バイオ医薬品と比較評価することが適切と考えられる薬理学試験と、不純物の安全性評価のようにバイオ後続品のみを対象として試験を行うのが合理的な場合がある。すなわち、目的物質関連不純物や工程由来不純物に関しては、製造工程が異なっていることから不純物プロファイルも異なっていると考えられ、対照バイオ医薬品との比較を行うことよりも、確立した製法の特徴を考慮し、不純物そのものの特性を評価した上で独自に安全性評価を行うことが合理的と考えられる。

ただし、不純物プロファイルに差異があることを前提として、対照バイオ医薬品との安全性を比較するというアプローチを選択することも開発戦略としては考えられる。

#### (6) 臨床試験

バイオ後続品は、品質特性および非臨床試験結果のみによって、対照バイオ医薬品との同等性/同質性を評価することは困難と考えられ、原則的には、臨床試験により同等性/同質性を評価することが必要となる。また臨床試験の実施に当たっては、品質特性、非臨床試験結果、

ならびに対照バイオ医薬品との比較データ等に基づき、さらに対照とするバイオ医薬品に関する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することが適切である。

臨床試験では、まず、薬力学的試験(PK試験)、薬物動態試験(PD試験)またはPK/PD試験を対照とする先行バイオ医薬品と比較して行うことになる。原則的に、対照とする先行バイオ医薬品との薬物動態の同等性/同質性を適切にデザインされたクロスオーバー試験により確認することが必要になると思われるが、長半減期あるいは抗体産生が起こる可能性のあるバイオ後続品ではクロスオーバー試験が不適切である場合もある。したがって、健常人ではなく患者を対象とするほうが適切な場合もありえる。

このような試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、それ以上の臨床試験を省略できる場合もありえる。

有効性に関する比較臨床試験を実施する場合には、必要かつ妥当な症例数を設定するとともに、臨床的に確立されたエンドポイントを用い、どの程度の差異の範囲であれば同等/同質とするのかについての許容域をあらかじめ規定しておく必要がある。適切な代替エンドポイントがある場合には、必ずしも真のエンドポイントを用いる必要はないが、その妥当性を裏付けるデータや文献等により十分な説明が必要とされる。

さらに、対照バイオ医薬品が複数の効能・効果を持つ場合、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照バイオ医薬品の他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合もあると考えられる。

#### (7) 製造販売後調査

バイオ後続品の開発では、臨床試験を含めてすべての情報が得られるわけではないと想定される。特に、バイオ後続品は不純物プロファイルの差異や免疫原性の差異がある可能性があり、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査することが必要と考えられる。

また、このために有害事象のトレーサビリティを確保することが重要である。対照とする先行バイオ医薬品やそれと同一の有効成分を持ついわゆる同種・同効医薬品をバイオ後続品に変更することは可能とされるが、一連の治療期間内に混用することは基本的に避けることが望ましいと考えられる。

# 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保

山口 照英, 内田 恵理子 国立医薬品食品衛生研究所

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 Tel: 03-3700-9064 Fax: 03-3700-9084

E-mail: yamaguchi@nihs.go.jp

## 1 はじめに

ヒトゲノム解析の成果や遺伝子発現制御に関する知見, さらには RNA interference (RNAi) やマイクロ RNA (miRNA) などのタンパク質をコードしない non-coding RNA によるタンパク質発現制御機構の発見やその機能解析の集積を受け, 核酸, あるいは核酸と他の物質との複合製品を用いたいわゆる核酸医薬品の開発が急速に進展している。アンチセンス核酸医薬品やリボザイム医薬品をはじめとして, RNAi を利用した遺伝子発現抑制 siRNA (small interfering RNA) による遺伝子発現制御機構を応用した製品や, 標的タンパク質との特異的な結合能を持つ人工核酸分子 (アプタマー) など多様な製品の開発が試みられている。既に, 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 165 の特異的阻害剤であるアプタマー製品 (ペガブタニブ) が加齢黄斑変性症を適用として日米欧で相次いで承認を受けている。また, EMEA では 6 つのアンチセンス核酸医薬品及び 2 つのアプタマー製品などがオーファン医薬品の指定を受けている。このように開発が進む核酸医薬品に関してその品質・安全性・有効性評価に当たっての要件について再考してみることは, 今後の核酸医薬品の発展に寄与するものと思われる。

現在, 表 1 にリストしたような各種核酸医薬品の開発が進められている。アンチセンス核酸はターゲットとするメッセンジャー RNA (mRNA) への結合による抑制作用を利用したもので, 古くから基礎研究での種々のタンパク質の発現抑制に利用されてきている。アンチセンス核酸医薬品の開発は, 抗がん剤やウイルス感染症などの治療薬の開発が進められている。

その他の核酸医薬品を含め以下に具体的な核酸医薬品ごとの特徴を概説する。

表 1 多様な核酸医薬品開発

- ・ 遺伝子発現の制御
  - － RNA との相互作用
    - ・ アンチセンス核酸医薬品
    - ・ リボザイム医薬品
    - ・ siRNA 医薬品
- ・ 転写因子との相互作用
  - － デコイ核酸医薬品
- ・ タンパク質との結合/機能阻害等
  - － アプタマー医薬品

## 2 多様な核酸医薬品

### 2.1 アンチセンス核酸医薬品<sup>1,2)</sup>

サイトメガロウイルス (CMV) の前初期遺伝子 IE2 を標的とした, エイズ患者の CMV 性網膜炎眼部への局所投与を行う CMV 増殖抑制アンチセンス核酸医薬品が 1998 年 FDA により世界で初の核酸医薬品の承認を受けている。ただ欧州でも 1999 年に承認を受けたが 2002 年に欧州での販売は取り下げられている。これ以外には承認を受けている製品はないが, 臨床開発に入っている製品が数多くある。たとえば, EMEA のオーファンドラッグ指定を受けたアンチセンス核酸は 6 品目あり, 抗がん剤として TGFβ2 や apoptosis 抑制因子の発現阻害などを行うものが開発中である。指定を受けた製品が全て承認されるとは考えられないが, 多くの臨床試験が進行していることが理解できる。アンチセンス核酸医薬品は 13-25 塩基ほどの短いオリゴヌクレオチドであり, mRNA の相補的な配列に結合し, その翻訳を抑制すると考えられている (図 1)。オリゴヌクレオチドとして DNA を用いた場合には, 内在性のリボヌクレアー

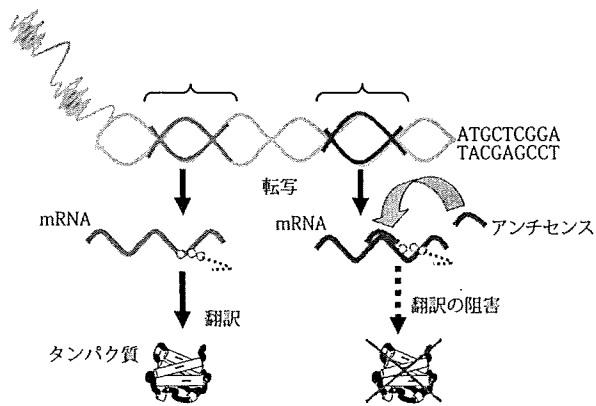


図1 アンチセンス核酸の作用機構

ゼ (RNase) H により結合した RNA が分解される。また、オリゴヌクレオチドとして RNA を用いる場合には翻訳のステップが阻害されると考えられている。また、スプライシングやリボソームとの結合などが阻害されることなどにより、翻訳が阻害されると考えられている。オリゴヌクレオチドは通常ヌクレアーゼに分解されないようにホスホロチオエート化などの化学修飾されたものが用いられる。

アンチセンス核酸医薬品はその効果を発揮するためには mRNA との結合が必要であり、細胞への送達をどのように行うかがポイントとなる。アンチセンス核酸医薬

品のみならず siRNA 等を含めた核酸医薬品の実用化では DDS の開発が最も重要である。DDS 開発では、いかに目的細胞にのみアンチセンス核酸を導入し、また目的外の細胞への送達を避けるかということである。例えば、リボソームの外部に目的細胞と特異的に結合する分子をコートするなど様々な試みがなされている。また、リボソームによる肝障害なども開発課題となっている。

アンチセンス核酸が目的外の mRNA と結合し、そのタンパク質の発現を抑制してしまう非特異的抑制効果も課題となっている。

## 2.2 siRNA 医薬品<sup>3-5)</sup>

1998 年に最初に線虫で報告された RNAi は、アンチセンス核酸よりもはるかに新しい生命現象である。ターゲットとなる mRNA に特異的な 2 本鎖 RNA に依存した機構により mRNA が分解され、その翻訳が阻害されるというものである (図 2)。RNAi では、まず Dicer と呼ばれる酵素により 2 本鎖 RNA が 20 塩基ほどの長さの RNA (siRNA) に分解されることで始まる。医薬品として用いられる場合には、最適な siRNA を設計することから開発がスタートする。siRNA が RNA 誘導型遺伝子不活性化複合体 (RISC) を切断対象部位に導き、い

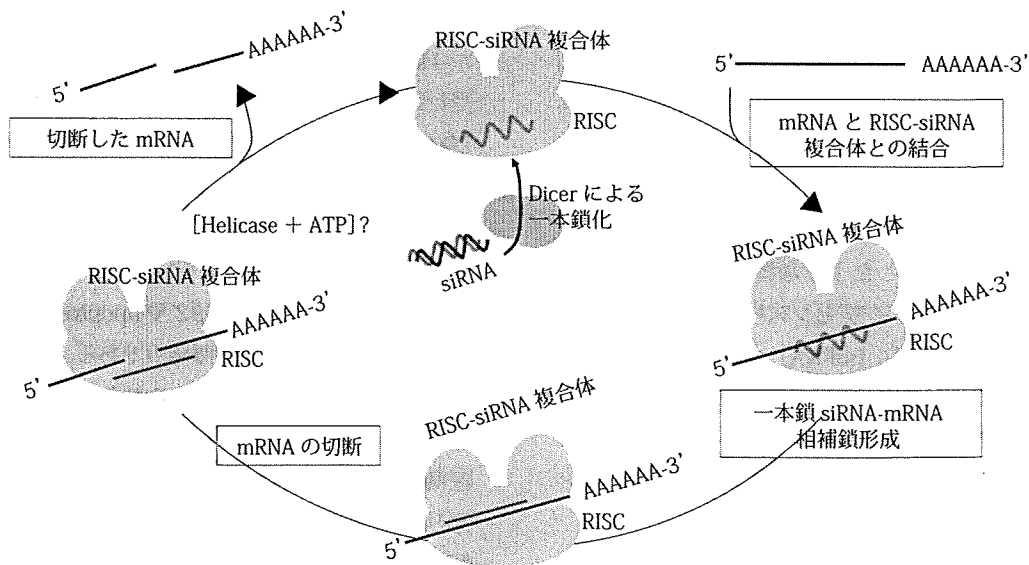


図2 siRNA の作用機構

わばガイドの役割を果たす。その後ターゲットとする mRNA と RISC 上で結合し、引き続いて mRNA の切断が行われる。

RNAi の生命現象はおそらくウイルス感染に対する感染防御機構として発達してきたものと推定されている。このような RNAi を医薬品として利用するために、20-25 塩基対の短い 2 本鎖 RNA (siRNA) を合成し、最も効率よく mRNA を分解する基本構造の解析が行われている。現在、加齢黄斑変性症を対象とした血管新生の抑制、抗がん剤、ウイルス疾患治療薬などの開発が進んでいる。

RNAi 医薬品の開発では、アンチセンスと同様に目的細胞への送達をいかに行うかという DDS が最も重要な課題となっている。加齢黄斑変性症のように眼内投与により治療が行えるケースを除いて、全身投与ではリポソームや他のベクターが必要とされる。また、siRNA を AAV ベクターに搭載した遺伝子治療薬としての開発も行われている。

EMA のオーファンドラッグ指定を受けた siRNA 製品はなく、アンチセンス核酸医薬品と比較して開発が遅れているようにも見える。しかし、図 2 に示したように、siRNA はいわば酵素の補酵素のように働くと考えてもよく、アンチセンス核酸に比べてより低濃度で効果を発揮する。そのために、最適な siRNA の設計ができればアンチセンス核酸より優れた翻訳抑制効果が期待でき、発見はアンチセンス核酸よりも遅れたにもかかわらず、その開発スピードはアンチセンス核酸よりもむしろ早いといえる。

### 2.3 リボザイム医薬品の開発

1980 年代に、それまでの RNA の常識を打ち破る発見として、RNA が酵素として働くことが発見された<sup>6)</sup>。酵素としての触媒能力を持つ RNA ということでリボザイムと命名された。最初の発見は、RNA がタンパク質の非存在下に自己触媒活性としてスプライシングが起こることにより見出されたが、その後、リボヌクレアーゼ活性を持つもの、自己スプライシングを行うもの、さらには RNA-タンパク質複合体の活性中心を RNA が担っ

ているタイプなど様々なタイプの触媒活性を持つリボザイムがあると考えられている。

核酸医薬品としてのリボザイムの開発は、アンチセンス核酸や siRNA ほど進んではいない。その大きな要因は、酵素活性を担うためにアンチセンス核酸や siRNA に比べて比較的大きな分子であり、細胞内への送達がより困難なためと考えられる。いくつかの遺伝子治療用ベクターにリボザイムを搭載した製品の開発も行われているが、今後、DDS 技術が飛躍的に改良されれば新たに脚光を浴びてくる可能性はあると思われる。

### 2.4 デコイ核酸医薬品

デコイ (おとり) 核酸医薬品は、その名のおとりターゲット分子に自らおとりとなって結合し、その機能を抑制することによって薬効を発揮させようとするものである。多くは転写因子がターゲットとされる。すなわち、転写因子は遺伝子のプロモーター領域の特定塩基配列に結合し、目的遺伝子の発現を制御する。転写因子が結合する特定塩基配列を持つ核酸を細胞に導入し、目的とする転写因子と結合させることにより、その転写因子としての機能を抑制しようとするのがデコイ核酸医薬品である (図 3)。

これまで、炎症性シグナルに中心的な役割を担っているとされる NF $\kappa$ B をターゲットとしたデコイ核酸医薬品の開発が先行しているが、理論的には様々な転写因子の抑制・制御に適用可能と考えられる<sup>7)</sup>。基礎研究レベルでは GC ボックスと呼ばれる塩基配列に結合する基本

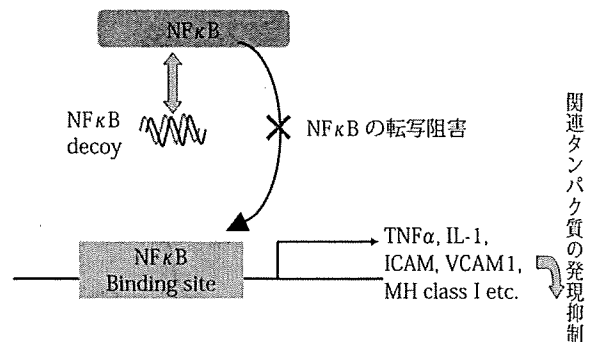


図 3 デコイ核酸による遺伝子発現制御

関連タンパク質の発現抑制