

後続品に外挿することが可能となる場合がある。但し、バイオ後続品に認められるのは、先行バイオ医薬品において再審査期間が終了した効能・効果に限られる。再審査期間終了後に、バイオ後続品について、その効能・効果を追加申請することは可能である。また、先行バイオ医薬品に含まれていない効能・効果でも、別途臨床試験を実施した上で追加される可能性がある。

(8) 互換性・代替性

市販開始後の有害事象のトレーサビリティを確保するため、製造販売後調査期間においては、一連の治療期間内で先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを混用又は代替することは避ける必要があるとされている。製造販売調査期間終了後の取扱いについて、指針では言及されていない。

C.2.2 欧州

(1) 法律およびガイドラインの整備

欧州では、2003年に承認申請されたsomatropinの後続品であるOmnitrope[®]に関する審査の過程で、ヒト医薬品に関するEU指令Directive 2001/83/ECにSimilar Biological Medicinal Productsという承認申請カテゴリーが新たに設定された（Directive 2003/63/EC）。この指令には、バイオ後続品の評価に関する考え方の骨子が書かれており、ジェネリック

医薬品の承認申請の際に求められる要件はバイオ後続品には十分でなく、ケースバイケースで、毒性評価等の非臨床試験、及び、適切な臨床試験が必要であることが記載されている。現在のバイオ後続品の規制要件は、ここを起点にして発展してきたと言えるだろう。

Directive 2003/63/ECを受けてEMAは、2005年以降、バイオ後続品に関する総論的ガイドライン、品質に関するガイドライン、及び、非臨床・臨床試験に関するガイドラインを公表した。EMAガイドラインの特徴は、一般原則を示すこれらのガイドラインに加えて、製品群別の非臨床・臨床ガイドラインが整備されていることである（図2）。これまでに、エリスロポエチン、インスリン、ソマトロピン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、モノクローナル抗体、インターフェロン アルファ、低分子量ヘパリンに関するガイドラインが公表され、さらに、インターフェロン ベータ、及び、卵胞刺激ホルモンに関しても、ガイドライン案が公表されている。

欧州では既に、somatropin、epoetin alfa、および、filgrastimに関するバイオ後続品が承認されており（表1）、これまでの開発・審査の経験をもとに、現在、ガイドラインの改訂が進んでいる（図2）。2011年から2012年にかけて、主要な3つのガイドライン（総論、品質、非臨床・臨床ガイドライン）の改訂に関するコンセプトペーパーあるいは改訂版ドラフ

表1 日米欧で承認されたバイオ後続品／バイオシミラー

一般名	参照品 商品名	バイオ後続品／バイオシミラー		承認年		
		商品名	開発企業	欧州	米国	日本
somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	2006	2006	-
somatropin	Humatrope	Valtropin	BioPartners, LG Life	2006	<2007>	-
ソマトロピン	ジェントロピン	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	サンド	-	-	2009
-	Eprex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007	-	-
-	Eprex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	-	-
-	Eprex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Retacrit	Hospira	2007	-	-
エポエチン カップバ (エポエチン アルファ[後続1])	エスポー	エポエチン アルファBS注「JCR」	日本ケミカルリサーチ	-	-	2010
filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Rationpharm	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	-	-
フィルグラステム	グラン	フィルグラステムBS注「モチダ」、同「F」	持田、富士	-	-	2012

トが公表され、バイオ後続品に関する知見の蓄積に応じた見直しが行われている。製品群別ガイドラインについても、エリスロポエチンについてはすでに改訂版が公表され、インスリンおよび低分子量ヘパリンについても、改訂のコンセプトペーパーが公表されている。

参照品とバイオ後続品の比較については、日本と同様、comparabilityの評価によるとされており、ICH Q5Eガイドラインで述べられているcomparabilityの考え方が基本となっている。後述するように、FDAは、参照品との比較について、biosimilarityという用語を用いている。EMAにおいても、2011年に公表された総論ガイドライン改訂に関するコンセプトペーパーでは、ガイドライン改訂の際にはbiosimilarityに関する考え方を明示する予定であることが述べられており、バイオ後続品の評価に特有のcomparabilityの考え方として、製法変更前後での評価とは区別して、biosimilarityという考え方が確立されつつあるのかもしれない。

(2) 適用対象とする製品群

総論ガイドラインでは、バイオ後続品の考え方は、組換えタンパク質医薬品、ワクチン、血液製剤等、全ての生物薬品に適用可能とされている。品質、及び、非臨床・臨床試験に関するガイドラインは、いずれも組換えタンパク質医薬品のみを対象としたものである。品目別ガイドラインは、多糖類を有効成分とする低分子量ヘパリンに関しても作成されており、EMAが組換えタンパク質に限らず、バイオ後続品を審査承認していく方針がみてとれる。

(3) 参照品の要件

これまでのところ、参照品は、欧州で承認された製品に限定されている。しかし、2012年9月に更新されたQ&Aでは、バイオ後続品開発のグローバル化を推進すること、及び、臨床試験の不必要な繰り返しを避けることを目的として、同等性/同質性評価のために行われる非臨床・臨床試験の一部では、海外(European Economic Area外)で承認された製品を参照品として利用することを認める予定であること

が示された。

このQ&Aでは、海外で承認された製品を参照品として利用する条件として、海外承認製品と国内承認製品の同等性/同質性を示す必要があり、特性の十分な比較に加え、PK及びPDに関する比較解析も必要な場合があるだろうとされている。この考え方は、バイオ後続品に関するFDAのガイダンス案と共通しており、米国承認製品を参照品として利用するための要件について、FDAと協力して検討する予定であることも述べられている。海外承認製品の利用が可能となる具体的な時期については、バイオ後続品に関する総論的ガイドラインの改訂以降とされ、2013年にはその案が公表される予定とされている。

(4) 剤形・投与経路・製剤処方

バイオ後続品の剤形、力価、投与経路は参照品と同じであるべきとされている。剤形、投与経路が参照品と異なるバイオ後続品の可能性についても否定されていないが、その実現可能性を議論した上で、次回ガイドライン改訂の際に考え方が示される予定とされている。製剤処方は参照品と同一でなくてもよいとされている。

(5) バイオ後続品の評価

<品質>

先端的な分析技術を用いて、構造・物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、不純物プロファイルについて、参照品との比較を行うことが必要とされ、具体例として、アミノ酸配列、遊離SH基、ジスルフィド結合、糖鎖(全体の糖鎖プロファイル、部位特異的糖鎖パターン、糖鎖付加率)、リガンドあるいは受容体結合、酵素活性、細胞応答性、抗原やFc受容体または補体等との結合親和性の比較等が例示されている。不純物については、定性的および定量的な比較を行うことが求められているが、製造工程由来不純物は参照品と定性的に異なることが予想されるため、同等性/同質性評価に馴染まないとの見解が示されている。

2012年に公表された品質に関するガイドラインの

改訂版ドラフトは、参照品、バイオ後続品それぞれに製品のライフサイクルがあることを考慮した記載がみられる。バイオ後続品の開発期間中に参照品の製法変更が行われ、品質特性プロファイルが変化する場合があり得ることから、参照品とバイオ後続品の同等性／同質性評価では、参照品の品質特性の変化が生じる前および後の両方の結果を考慮すべきことが述べられている。しかし、バイオ後続品の承認後には、参照品との比較結果を再度示すことは要求されないとも記載されており、製品の承認後は、バイオ後続品においても、製法変更の実施を含め、製品独自のライフサイクルマネジメントが行われるという認識が示されていると思われる。

また、改訂版ドラフトには、参照品に関するデータや解析結果から、目標製品品質プロファイル（QTPP）を確立し、重要品質特性（CQA）を見出すことの重要性が述べられるなど、クオリティー・バイ・デザインの手法を意識した表記も見られる。リスクマネジメントプロセスを取り入れた医薬品の製法・品質管理戦略構築に関する最近の考え方が、バイオ後続品にも適していることが示唆されていると思われる。

<非臨床試験>

参照品との比較試験として、*in vitro*試験、*in vivo*試験（薬理試験、反復投与毒性試験）を実施することとされ、いずれも比較試験が求められている。安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験は、通例不要であるとされている。

実施すべき薬理試験の内容や、毒性試験の期間は製品に応じて異なるが、非臨床・臨床試験に関する製品群別のガイドラインでは、推奨される試験内容が具体的に示されており、例えば、エリスロポエチンに関しては、*in vitro*薬理試験として、受容体結合性試験、細胞増殖試験、*in vivo*薬理試験として、正常マウスにおける赤血球増加、毒性試験として、4週間以上の反復投与毒性試験、局所刺激性試験があげられている。

非臨床・臨床試験に関するガイドラインについて

は、改訂のコンセプトペーパーが出されており、改訂版では、動物実験の低減を図る3Rの考え方を取り入れる予定であることや、非臨床試験としてどの程度の動物実験を実施すべきかについてrisk-based approachを考慮する予定であること等が述べられている。Risk-based approachにおいて考慮する事項としては、品質特性の比較結果、参照品の有効成分に関して知られている薬理的・毒性学的特性、*in vivo*の反応を予測できる*in vitro*機能評価系の有無、適切な動物種の利用可能性、が挙げられている。これらをリスク源と考えて、参照品と同等／同質の臨床有効性・安全性が確保されないというリスクを低減できるように、非臨床試験の内容を考慮する必要があると思われる。

<臨床試験>

参照品との比較試験として、まず、PKおよびPD試験、次に、有効性および安全性に関する試験を実施する。PK、PK/PD、有効性に関する臨床試験では、あらかじめ同等性／同質性の許容域を設定することが求められている。参照品のPKおよびPDに関する知見が十分あり、用量反応性が十分解析されている場合で、適切なPDマーカーがある場合は、PK/PD試験により、臨床での同等性／同質性を判断できる場合があるとされている。長期投与される製品では、免疫原性の評価が必要であり、現在のガイドラインでは、承認前に1年間の追跡データが求められている。

非臨床・臨床試験に関するガイドライン改訂のコンセプトペーパーでは、改訂版で記載が追加あるいは見直される内容として、臨床試験のデザイン、第Ⅲ相試験における患者の選択、サロゲートマーカーの利用等が挙げられている。臨床試験のデザインに関しては、これまでのところ同等性試験が求められているが、主要な第Ⅲ相試験において非劣性試験を用いる可能性について、考えが示される予定となっている。非劣性試験では、より高い効果が得られた可能性については統計的な判断がなされないが、同等性試験より少ない患者数での試験実施が可能であ

る。バイオ後続品の臨床評価における非劣性試験の採用については、2009年10月に最終版が公表されたWHOガイドラインに詳しい記載があり、それ以降の各国ガイドラインには、非劣性試験の適用可能性に関連する記載がみられる。EMAからも近く見解が示されるものと思われる。また、第Ⅲ相試験の患者の選択に関しては、参照品とバイオ後続品の差を検出しやすい疾患を選択し、均質な患者集団を対象とすることが推奨される予定となっている。サロゲートマーカーについては、有効性の指標となるPDマーカーの利用をさらに推奨する予定であることが述べられている。

製品群別のガイドラインには、臨床試験で評価すべき項目や、同等性の許容域等、具体的な内容が記載されている。欧州で既に複数のバイオ後続品が承認されているエリスロポエチンについては、これまでに一度、ガイドラインの改訂が行われており、投与経路別の臨床試験の必要性、免疫原性評価のための臨床試験期間等について、それまでの開発・審査の経験を踏まえて記載が見直されている。エリスロポエチンに関するガイドライン改訂版では、皮下投与及び静脈投与による比較臨床試験を独立して実施する従来のアプローチに加えて、いずれかの投与経路で有効性の比較臨床試験を実施し、もう1つの投与経路に関しては、PK/PD試験のデータを用いたブリッジングにより有効性の類似性を類推するアプローチが可能であることが記された。免疫原性に関しては、改訂後のガイドラインでも改訂前と同様、承認前に12ヶ月のデータが必要とされた。また、2007年にEMAから公表されたバイオ医薬品の免疫原性評価ガイドラインが引用され、バリデートされた高感度な抗体検出法を用いることが義務づけられた。

(6) 規格及び試験方法の設定

他のバイオ医薬品と同様、ICH Q6Bにしたがって、規格及び試験方法を設定することとされ、非臨床・臨床試験に用いられたロットの分析結果、製造工程の一定性評価に用いられたロットの分析結果、安定性試験結果、参照品との同等性/同質性評価試験が

ら得られたデータに基づいた規格設定が求められている。

(7) 効能・効果の外挿

作用機構が同じ、あるいは効能・効果に関わる受容体が同じ場合は、バイオ後続品の臨床有効性試験が実施されていない効能・効果についても外挿可能であるとされている。効能・効果の外挿に際しては、投与経路の異同も考慮されている。

(8) 互換性・代替性

互換性・代替性の判断については、EMAの権限の範囲外であるため、各国の規制当局に委ねるとされ、ガイドラインの中での具体的な記載はみられない。専門家以外にも分かりやすく書かれているQ&Aでは、EMAの評価は、バイオ後続品と参照品の互換性に関する推奨を含むものではないこと、バイオ医薬品のスイッチングに関しては、医師や薬剤師に相談することと説明されている。

C.2.3 米国

(1) 法律およびガイドラインの整備

米国では、2010年3月に医療保険改革法案H.R.3590が成立し、その中に含まれるBPCI法により、公衆衛生サービス（PHS）法に351条（k）項が新設されて、バイオ後続品の規制要件が確立された。バイオ後続品は、生物製品の規制要件を定めたPHS法の351条（k）項に従い、従来より生物製品の申請に用いられていた351条（a）項とは別の区分として申請、審査承認される。2012年2月に、BPCI法に関するQ&A、biosimilarityの評価、品質評価に関するガイダンス案がそれぞれ公表され、BPCI法の運用に関するFDAの考え方が示された（図2）。

米国バイオ後続品の規制に関する特徴は、biosimilar productとして、参照品と“highly similar（biosimilar）な製品”、及び、参照品と“interchangeableな製品”の2つのカテゴリーが設けられたことである。

BPCI法に従い、biosimilarな医薬品であることを示

すには、①参照品と極めて類似性が高いことを示す品質特性解析、②毒性評価を含む動物実験、③安全性、純度、効力の点で、参照品との間に臨床的に意味のある差がないことを示す臨床試験が必要である。

Interchangeableな医薬品、すなわち参照品と互換性のある医薬品として認められるには、申請製品が参照品とbiosimilarであることを示すことに加えて、④どのような患者に対してもバイオ後続品が参照品と同じ臨床的結果をもたらすと期待されること、⑤複数回投与される製品の場合は、参照品からバイオ後続品への変更により生じるリスクが、参照品を使い続ける場合に生じるリスクより大きくないことを示さなければならない。バイオ後続品の中でも、参照品と互換性のある製品を予め規定して承認するという仕組みは、日本や欧州を含め他にはみられない。

BPCI法およびFDAガイダンス案では、バイオ後続品の評価について、欧州のガイドラインで用いられてきたcomparabilityではなく、biosimilarityという言葉が用いられている点も特徴である。BPCI法においてbiosimilarityは、「バイオ医薬品が参照品と臨床的に意味のないわずかな差があるにしても高い類似性を持ち、安全性、純度、効力に関して臨床的に意味のある差がないこと」と定義されている。ガイダンス案では、製法変更前後の比較はcomparabilityの評

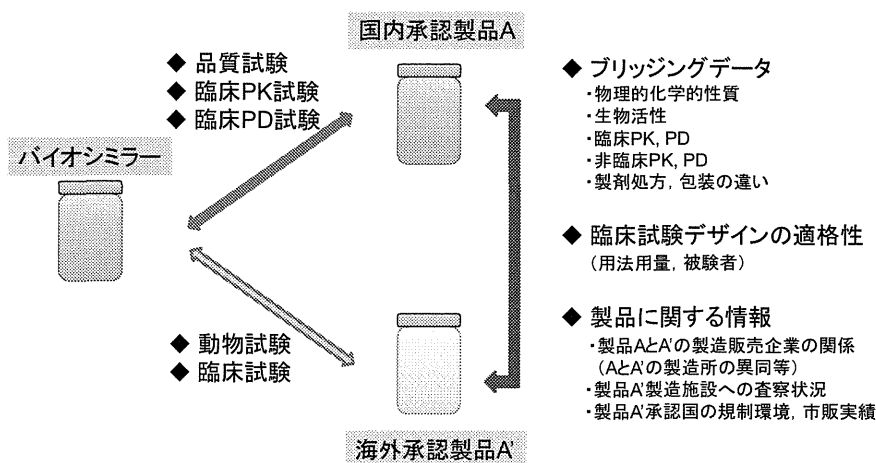
価、参照品とバイオ後続品の比較はbiosimilarityの評価、と使い分けがなされており、参照品とバイオ後続品の比較では、製法変更前後の比較と比べ、より広範かつ詳細データが必要になるという考えに基づく用語の使い分けかと思われる。

(2) 適用対象とする製品群

バイオ後続品に関する規制要件を定めたPHS法351条(k)項は、全ての生物薬品に適用されるが、ガイダンス案は、組換えタンパク質を対象としている。

(3) 参照品の要件

参照品となるのは、FDAにより承認された医薬品であるが、動物実験や臨床試験の一部においては、海外承認製品を参照品として用いることが可能とされている。この場合、特性解析、1件以上のPK試験、及び、1件以上のPD試験において、申請バイオ後続品と米国承認製品の直接比較が行われることが必要である。さらに、米国承認製品と海外承認製品の関連について、図3に示すような比較試験結果および情報に基づいて、海外承認製品を参照品とした試験結果の利用が妥当なものであることを示す必要がある。



石井ら、バイオ後続品／バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価 Pharm Tech Japan 29(1), 23-42 (2013)より一部改変

図3 海外承認製品を参照品として使用する場合の要件 (FDAガイダンス案)

(4) 剤形・投与経路

剤形、投与経路、効力は参照品と同じでなければならないが、参照品が複数の投与経路を持つ場合、全ての投与経路について承認を得ようとする必要はない。

(5) バイオ後続品の評価

Biosimilarityの評価に必要なデータとして、BPCI法において、次の3つが求められている。

- ① 申請製品と参照品の品質特性が高度に類似していることを証明する分析試験
- ② 動物試験（毒性の評価を含む）
- ③ 参照品が承認され、使用目的とされている使用条件で、申請製品が認可を求めている使用条件のうち1つ以上の条件で、安全性、純度、及び効力を十分証明できる臨床試験（免疫原性、及び、PK又はPFの評価を含む）

ガイダンス案においては、biosimilarityを評価するために、まず、①品質特性の比較を十分に行い、その結果をもとに②非臨床試験の内容を決定、さらに、それまでの結果を受けて③臨床試験の内容を決める、という段階的アプローチ (stepwise approach) が推奨されている。申請者は、各段階で、biosimilarityに関して不確かさが残る程度を明らかにし、次の段階を見極めることが求められる。また、ガイダンス案においてFDAは、品質特性解析から臨床試験までの全てのデータを統合的に判断するtotality-of-evidenceアプローチによりbiosimilarityを評価する、としており、stepwise approachおよびtotality-of-evidence approachという2つの言葉が、biosimilarityと合わせて、FDAの考えを示す特徴的な用語となっている。

なお、臨床試験で証明すべきこととして、安全性 (safety)、純度 (purity)、及び効力 (potency) が取り上げられているのは、PHS法において、biological productの要件として、safe、pure、potentであることが求められていることによるものと思われる。

<品質>

新薬と同様に品質特性解析を実施し、さらに、適切な数のロットについて、参照品との直接比較により、biosimilarityを評価する。Biosimilarityの評価では、構造解析と機能解析を行うことが推奨されており、構造解析では、一次構造、高次構造（二次構造、三次構造、四次構造）、凝集体、翻訳後修飾、脱アミドや酸化による分子変化体、意図的修飾に関して、参照品との比較が求められている。機能解析では、酵素反応速度解析、結合試験、細胞応答性試験等の*in vitro*試験、あるいは*in vivo*試験により、参照品との比較を行う。品質特性解析は、biosimilarityの評価の最初の段階として重要であるとの認識のもと、最先端の分析技術を用いて、参照品とバイオ後続品の品質特性の差異を十分検出できるようにすることの重要性が述べられている。

不純物（目的物質由来不純物および製造工程由来不純物）に関しても、参照品とバイオ後続品での比較が求められており、参照品とは異なる不純物や参照品より含量の高い不純物が見出された場合は、薬理／毒性試験での評価が必要になるが、不純物の評価を行うよりは、それらを除去する精製工程を検討することが推奨されている。

安定性についても、参照品との比較試験の実施が求められ、加速試験、苛酷試験、強制劣化試験による比較が推奨されている。

品質に関するガイダンス案において、最先端の分析技術により参照品とバイオ後続品の品質特性を詳細に明らかにする戦略は、“fingerprint-like analysis”という言葉で象徴的に表現されており、stepwise approachの第一歩となる段階として、参照品とバイオ後続品それぞれの品質特性を明らかにすることの重要性が強調されている。また、製法開発に際して、クオリティー・バイ・デザインの手法を用いることの有用性が述べられており、バイオ後続品の開発においても、医薬品の製造と開発に関する近代的な手法を用いることが推奨されている。

<非臨床>

動物試験では、主に毒性試験が行われる。毒性試験は、比較試験としての実施が推奨されているが、単独の試験が妥当と判断される場合もあるとされている。その他に、PKおよびPD評価、あるいは、免疫原性評価のためにも動物試験が有用な場合があるとされている。PKおよびPD評価は、biosimilarityを証明するデータの一部となることを期待して実施されるが、動物でPK及びPD評価を実施した場合でも、ヒトでのPK及びPDの評価は必要である。動物での免疫原性試験は、ヒトでの免疫原性を予測するものではないが、参照品とバイオ後続品の免疫原性の差に関して情報が得られる可能性があるとして述べられている。特性解析および毒性試験によって、参照品とバイオ後続品の類似性が示された場合、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、癌原性試験は一般に不要である。

<臨床>

参照品とバイオ後続品の安全性、純度、効力について、臨床的に意味がある差がないことを示すデータは必ず必要とされている。実施すべき臨床試験の範囲と程度は、特性解析、及び動物実験の結果から、biosimilarityに関して残る不確かさの程度に依存し、参照品について知られている安全性上の課題等によっても、臨床試験計画は変わり得る。

一般に、biosimilarityの証明には、まず、PK試験およびPD試験を実施し、さらに、少なくとも一つの臨床試験で、参照品とバイオ後続品の免疫原性を直接比較することが推奨されている。品質特性解析、動物実験にこれらの臨床データを加えても、biosimilarityに関して不確かさが残る場合には、有効性・安全性に関する臨床試験が必要とされる。

臨床試験のデザインに関して、有効性・安全性に関する臨床試験は、適切な同等性の限界値を定めた同等性試験によることが推奨されているが、免疫原性やその他の安全性エンドポイントの評価を行う試験では、非劣性試験の適用が可能であろうという考えが示されている。

(6) 規格及び試験方法の設定

規格値の設定は、参照品の品質特性の範囲のみに基づくのではなく、安定性試験結果、非臨床・臨床試験のロット分析結果を含め、申請製品の分析結果全体に基づくべきとされている。

(7) 効能効果外挿の可能性

科学的な妥当性が示されれば外挿が可能とされ、考慮すべきこととして下記の事項が例示されている¹⁵⁾。

- ・各々の用法用量／効能効果における作用機序
- ・各々の患者集団における薬物動態と生体内分布
- ・各々の用法用量／効能効果と患者集団において予想される毒性の違い
- ・各々の用法用量／効能効果と患者集団において製品の安全性又は有効性に影響を及ぼす可能性のある他の全ての要因

(8) 互換性・代替性

バイオ後続品の中でも、参照品との互換性があると認められた製品については、代替調剤が可能であろうと、BPCI法において定められている。互換性が認められるには、上記(1)で述べたような要件を満たすことが必要であるが、interchangeableな製品として承認されるために必要な具体的なデータに関しては、FDAから明示されておらず、2012年に公表されたQ&Aにおいても、検討中であるとされている。

(9) その他

BPCI法の成立によるPHS法の改正、及び、FDAガイダンス案の公表により、米国におけるバイオ後続品の規制環境整備が進んだが、これまでのところ、351(k)を利用して承認されたバイオ後続品はない。2012年に承認されたフィルグラスチム製剤（一般名tbo-filgrastim、販売名Neutroval[®]）は、欧州でフィルグラスチムのバイオ後続品（Tevagrastim[®]）を販売しているTeva Pharmaceuticals社の関連企業の製品であるが、米国では新薬として申請・承認されている。2006年にfollow-on protein product（BPCI法以前にFDAで用いられていたバイオ後続品の呼称）として

承認されたsomatropin (Omnitrope[®]) は、FDC法の簡略申請ルート505 (b) (2)により審査承認されたものである。

D. 考 察

表2に各極におけるバイオ後続品の呼称と定義、及び、主なガイドラインを示す。各極での定義は類似しており、既に製造販売承認を与えられているバイオ医薬品と同等/同質の医薬品であるという考え方に相違はないが、適用対象とする製品群、先行バイオ医薬品(参照品: reference product)の要件、参照品との同等性/同質性を示すために求められる要

件、参照品との互換性あるいは代替に関する考え方に多少の相違がある。

表3に、日本、欧州、米国、カナダ、韓国、インド、及びWHOにおけるバイオ後続品に関するガイドラインの比較を示す。ガイドラインの適用対象は、組換えタンパク質医薬品が中心である。参照品については、日本と欧州では、現在のところ本国での承認製品に限定しているが、その他では、本国承認製品以外の利用も可能であるとしている。ただし、インドおよびWHOでは、本国で参照品となる先行バイオ医薬品が承認されていない場合でも、海外承認製品を参照として開発されたバイオ後続品の承認申請

表2 バイオ後続品/バイオシミラー 各極での呼称、定義、および、ガイドライン

国/地域	呼称	定義	主な法律またはガイドライン
日 本	バイオ後続品 Follow-on Biologics	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(先行バイオ医薬品)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	バイオ後続品の承認申請について 平成21年3月4日 薬食発第0304004号 【2009年】
欧 州	Similar Biological Medicinal Products (Biosimilar Medicines)	A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorised (the 'biological reference medicine').	Directive 2001/83/EC (amended by 2003/63/EC) 【2003年】 Guideline on Similar biological medicinal products CHMP/437/04 【2005年】
米 国	Biosimilar Biological Products	Biosimilar or Biosimilarity means that "the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components," and that "there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product."	Biological Price Competition and Innovation Act 【2010年】 Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (DRAFT) 【2012年】
カナダ	Subsequent Entry Biologics (SEBs)	A biologic drug that enters the market subsequent to a version previously authorized in Canada, and with demonstrated similarity to a reference biologic drug	Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs) 【2010年】
韓 国	Biosimilar Products	A "biosimilar product" is a biological product that is comparable to already marketed reference products in terms of quality, safety and efficacy.	Guideline on the evaluation of biosimilar products 【2010年】
インド	Similar Biologics	A biological product/ drug produced by genetic engineering techniques and claimed to be "similar" in terms of safety, efficacy and quality to a reference biologic, which has been granted a marketing authorization in India by Drug Controller General of India on the basis of a complete dossier, and with a history of safe use in India.	Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India 【2012年】
WHO	Similar Biotherapeutic Products (SBPs)	A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product	Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) 【2009年】

を認める可能性を示しているのに対して、米国、カナダ、韓国では、自国で承認された参照品があることが前提で、一定の条件が満たされる場合にのみ、

一部の試験において、自国承認製品との関連が明らかな海外承認製品を参照品として利用することを認める、としている。

表3 各極のガイドラインの特徴

	適用対象	参照品	剤形・投与経路	臨床試験	効能効果の外挿	互換性・代替性
日本	遺伝子組換えタンパク質・ペプチド及びそれらの誘導体 (*)	・日本承認製品	原則的に参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性に関する試験は省略可能 ・必要に応じて免疫原性を含む臨床安全性試験を実施	可能	少なくとも製造販売後調査の期間は、混用・代替を避ける
欧州	組換えタンパク質医薬品 (*)	・欧州承認製品 ・次回の改訂で、海外承認製品の利用も認める方向	・参照品と同じ ・参照品と異なる場合もあり得る	・必要 ・免疫原性の評価は必須（長期投与される製品では1年間）	可能	各国の規制要件
米国	タンパク質医薬品 (*)	・米国承認製品 ・動物実験や臨床試験の一部において、米国以外で承認された製品を使用することも可能	参照品と同じ（参照品の投与経路全てについて承認を得る必要はない）	・PK、PD試験のみで十分な場合もあり得る ・免疫原性は少なくとも1つの試験で評価（長期投与される製品では1年間） ・非劣性試験が許容される場合もある	可能	互換性があると認められた製品については、代替も可能
カナダ	組換え／細胞培養タンパク質医薬品	・カナダ承認製品 ・カナダ承認製品と同じ企業の海外承認製品の使用も可能	参照品と同じ	・必要 ・免疫原性の評価は必要 ・非劣性試験が許容される場合もあるが、効能効果の外挿は難しくなる	可能	（記載なし）
韓国	タンパク質医薬品 (*)	・韓国承認製品 ・韓国承認製品と同じものを海外から購入して使用することは可能	参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性に関する試験は省略可能 ・全ての被験者について免疫原性を評価 ・同等性試験	可能	（記載なし）
インド	組換えタンパク質医薬品	・インド承認されている先行品 ・先行品がインドで承認されていない場合は、先行品承認国での原則4年以上の市販実績	参照品と同じ	・一定の条件が満たされれば、有効性・安全性の確認のための試験は省略可能 ・免疫原性の評価は必要 ・非劣性試験が許容される場合もある	可能	（記載なし）
WHO	組換えタンパク質医薬品のように、十分に特性解析された生物医薬品	・自国承認製品 ・自国承認製品がない場合、海外承認製品の利用を考慮	参照品と同じ	・必要 ・免疫原性の評価は常に必要 ・同等性試験を推奨	可能	各国の規制要件

(*) これ以外の生物医薬品について、ガイドラインの適用対象ではないものの、バイオ後続品／バイオシミラーとしての開発可能性はありとされている。

これらの調査結果から、バイオ後続品の規制に関する日本の特徴として、以下の点が挙げられる。

- 1) 海外ガイドラインと概ね同じ方向であり、国際的整合性が保たれている。
- 2) 参照品を日本承認製品に限定している。
- 3) 臨床試験における非劣性試験の適用可能性に

関する記載がない。

- 4) 免疫原性評価について、具体的な期間などは明示されていない。
- 5) 代替・混用に関する記載があるが、運用実態が不明である。
- 6) バイオ後続品の命名ルールが確立している。

2) 3) 4) について、指針の運用実態は明らかでないが、今後、これらに関する規制要件を改訂あるいは明確化することが、バイオ後続品の開発及び承認審査の迅速化に有用と思われる。5) について、指針では、「当該(製造販売後)調査期間においては、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、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。」とされている。これまでのところ、バイオ後続品の混用や代替に関する実績は明らかでないが、市販後調査結果をもとに、対応を明確にすることが望ましいと思われる。

米国がガイダンス案において、海外参照品を認める考えを示したこと、欧州もガイドライン改訂により海外参照品を認める考えを示していることから、今後、新薬開発と同様に、バイオ後続品開発においても、グローバル化が進むことが予想される。日本においても、上記2)～5)等について、規制要件をアップデートしていくことが今後の課題と考えられる。

また、今後、特に抗体医薬品のバイオ後続品開発が進むと想定されることから、抗体医薬品の同等性/同質性評価要件を明示していくことも重要な課題と考えられる。

同等性/同質性評価において検討すべき項目の一つに、比活性の比較が挙げられる。比活性の比較には、先行品と後続品の相対力価を測定することが必須であり、その際には、適切な力価試験法の設定、及び、試験成立条件の設定が必要となる。近年、米国薬局方の統計グループの検討により、力価試験法の試験成立条件設定には、従来の分散分析と比べ、equivalence testが適しているとする考え方が示されている。力価試験による相対力価算出には、勾配比法、平行線法、4-パラメータ法等が用いられる。これらについて、適切な試験成立条件の設定に関するケーススタディーを行い、equivalence testの実践法とその有用性を明らかにすることも、バイオ後続品の評価における課題の一つと考えられる。

E. 結 論

バイオ後続品のガイドライン整備の国際的動向を調査し、各極の規制要件の特色を検討した。各国におけるバイオ後続品の呼称は異なっているが定義は類似しており、ガイドラインの記載内容にも共通点が多かった。一方、参照品の要件、先行品との互換性のある製品の指定、一般的名称、臨床試験における非劣性試験の考え方等に関しては、各国ガイドラインでの扱いに違いがあった。日本の特徴は、指針において参照品を自国承認製品に限定していること、バイオ後続品の命名ルールが確立していることであると考えられた。今後、参照品の要件、臨床試験における非劣性試験の適用可能性、免疫原性試験の必要度合い等について、国際的動向を踏まえたアップデートが必要と考えられた。

F. 参考文献

- 1) 石井明子, 原園 景, 川崎ナナ: バイオ後続品/バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価 Pharm Tech Japan 29(1), 23-42 (2013)

G. 研究発表

学会発表

- 1) Akiko Ishii, Takuo Suzuki, Noritaka Hashii, Yukari Nakagawa, Tomoko Takahashi, Akiko Ebisawa, Seiichi Nishi, Naho Fujita, Aya Bando, Yuko Sekimoto, Kazuyoshi Miyata, Toshio Endo, Takuma Otsu, Shiori Sugimoto, Tadashi Kondou, Yuji Fujita, Naoyuki Miyanaga, Masahiro Mashimo, Norihiko Shimada, Hikaru Yoden, Hideo Shimamura, Yasunori Kurata, Nana Kawasaki: Current Status toward Revision of the Potency Assay in the JP Heparin Sodium Monograph, 5th Workshop on the Characterization of Heparin Products. Aug. 14-15th, 2012 (Rockville)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
平成24年度分担研究報告書

－ 遺伝毒性不純物に関する研究 －

研究分担者：本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）
阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所・薬品部）
研究協力者：澤田 繁樹（エーザイ（株）・安全性研究部）
井越 伸和（ヤンセンサプライチェーン）
福津 直人（第一三共株式会社・分析評価研究所）
小松 一聖（塩野義製薬株式会社・CMC技術研究所）
柘 寿珠（（独）医薬品医療機器総合機構）
福地 準一（（独）医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。特にそれら不純物に遺伝毒性が疑われた場合は、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による健康影響は否定できず、何らかのリスク評価と管理が必要である。これを受けて遺伝毒性不純物に関する国際的ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が2010年11月の福岡会議から開始された。その後、シンシナティ会議（2011年6月）、セビリア会議（2011年11月）、福岡会議（2012年6月）を経て、2012年11月にサンティエゴ会議を行った。サンディエゴ会議では主に、①本ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用、②添加剤の適用範囲、③既存市販製品への本ガイドラインの適用条件、④（Q）SARの予測手法、⑤臨床開発初期のリスク評価法、⑥複数の不純物の許容レベル、⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件、が議論され、最終的には各局で合意が得られ、Step2ガイドラインの策定に至った。

キーワード：ICHガイドライン、遺伝毒性不純物、変異原性、リスク管理

A. 研究目的

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、それら不純物

に遺伝毒性が疑われた場合はやっかいである。一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による突然変異や染色体異常等の影響は否定できない。従って、ICH-Q3ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が開始された。2010年11月の福岡会議、2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビア会議までの対面会議では、本ガイドラインの原則、適用範囲の明確化、構造活性相関（(Q) SAR）の利用、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step1文書を完成させた。その後、2012年6月の福岡会議でプレStep2文書の作成を行い、2012年11月にサンティエゴ会議を行った。サインディエゴ会議では主に、①本ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用、②添加剤の適用範囲、③既存市販製品への本ガイドラインの適用条件、④（Q）SARの予測手法、⑤臨床開発初期のリスク評価法、⑥複数の不純物の許容レベル、⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件、が議論され、最終的には各局で合意が得られ、Step2ガイダンスの策定に至った。

B. 研究方法

平成24年度の本研究は規制側として国立衛研の本間、阿曾、PMDAの終、福地が、企業側からはJPMAの澤田、小松、福津、井越がICH-M7の専門家会議（EWG）に参画すると共に、国内での調査研究を行い、ガイドラインの策定に携わった。

C. 研究結果

2012年6月の福岡会議後には、①M7ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用、②添加剤の適用範囲、③既存市販製品への本ガイドラインの適用条件、④（Q）SARの予測手法、⑤臨床開発初期のリスク評価法、⑥複数の不純物の許容レベル、⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件、について各局で調査研究を行い、11月にサンティエゴ会議で議論を行い、以下の結論を得た。

①M7ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用

本ガイドラインでは、不純物が遺伝子突然変異を引き起こす可能性を評価するための最新の手法が示され、そのような不純物が安全なレベルに管理できることを確実にしているため、安全性確認の必要な閾値よりも低いか高いかを問わず、変異原性に関するさらなる安全性評価を行う必要はない。これには、細菌による変異原性の予測として初めに（Q）SARツールを使用することが含まれる。長期投与において1日あたりの不純物の量が1 mgを超える場合はICH Q3A/Q3Bで推奨されている遺伝毒性評価を考慮することができる。

②添加剤の適用範囲

香料及び既存の市販製品で使用される医薬品添加物は本ガイドラインの対象外である。製剤の包装に関連する溶出物は、本ガイドラインの適用対象ではないが、本ガイドラインで示す潜在的発がんリスクを低減するための安全性リスク評価の原則は、必要に応じて適用可能である。本ガイドラインの安全性リスク評価の原則は、製剤に始めて使用され、かつ化学合成された医薬品添加物中の不純物に対し、必要に応じて適用される。

③既存市販製品への本ガイドラインの適用条件

本ガイドラインは回顧的適用（すなわち、本ガイドラインの発出前に上市された製品に対する適用）を意図していないが、一部の承認取得後の変更については変異原性不純物に関する安全性の再評価を実施する必要がある。

原薬の化学、製造及び管理に関する承認後の申請（合成ルート、試薬、溶媒、工程条件などに対する変更）には、変異原性不純物に関連する潜在的リスクの影響に関する評価を含めるものとする。特に、新たな変異原性不純物、又は既存の変異原性不純物に対する従来よりも高い判定基準が変更の結果として生じるかどうかを判定するために、変更の評価を行うべきである。変更による影響を受けない不純物の再評価は不要である。製造場所の変更に関しては、

通常、変異原性不純物のリスクの再評価は不要である。新たな原薬供給業者を申請する場合、その供給業者の製造する原薬が（同じ合成ルートで）評価者の地域で販売されている既存薬として承認されていることの証明があれば、変異原性不純物の許容できるリスク／ベネフィットの十分な根拠とみなされ、本ガイドラインに従った評価は不要である。

製剤に関する承認後の申請（組成、製造工程、剤形の変更など）には、新たな変異原性分解物、又は既存の変異原性分解物に対する従来よりも高い判定基準に関する潜在的リスクの評価を含めるべきである。適切な場合には、規制当局への申請の際、新たな管理戦略を提出する。原薬に対する変更がない場合は、製剤に使用されるその原薬の再評価は不要であるか、又は実施を求められない。製造場所の変更に関しては、通常、変異原性不純物のリスクの再評価は不要である。

一般に変異原性不純物の限度値の再評価を必要とする可能性がある市販製品の臨床使用における変更には、臨床用量の著しい増量、投与期間の延長（特に、変異原性不純物が増量前の適応症では生涯許容摂取量を上回る量で管理されていたものが、新たな適応症に伴う投与期間の延長により、もはや適切ではなくなる場合）、又は適応症が高い許容摂取量が正当化されている重篤、又は生命を脅かす疾患から既存の不純物の許容摂取量がもはや適切ではない重篤度が低い疾患に対する適応症に変更される場合がある。1日量又は投与期間に変更がないと仮定すれば、新たな投与経路、又は妊婦及び／又は小児を含む患者集団への適応症拡大に伴う市販製品の臨床使用における変更については、一般に再評価は必要とはならない。

特に懸念する原因がある場合には、市販製品に対して本ガイドラインの適用を必要とする場合がある。“cohort of concern”に分類される構造でない限り、不純物に警告構造が認められるだけでは追加措置を開始するには不十分と考えられる。しかしながら、製造販売承認申請のための全般的な管理戦略及び規格の確立後に得られた新たな関連のある不純物のハザードデータは特別な懸念の原因となる。この新た

な関連のある不純物のハザードデータは、関連する規制上の試験ガイドラインに適合する質の高い科学研究によって得られたものであり、製造販売承認申請者がデータ記録又は報告書を容易に入手できるものである。申請者がこの新たな関連のある不純物のハザードデータの存在を知ったときには評価を行わなければならない、許容可能な発がんリスク／ベネフィットに影響を与えるとの結論に申請者が至った場合、最新の管理戦略案を添えて規制当局に届出を行う。

④ (Q) SARの予測手法

コンピュータによる毒性評価は、細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する (Q) SAR法を用いて実施すべきである。互いに相補的な2種類の (Q) SAR予測法を利用すべきである。一つは、専門的な経験に基づくルールベースの方法、二つ目は統計ベースの方法である。これらの予測法を用いる (Q) SARモデルは、OECDによって定められたバリデーションの原則 (18) に従う必要がある。

コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は、陽性又は陰性の予測の妥当性を支持するさらなる根拠を示すために、また矛盾する結果が生じた場合には根本的原因を明らかにするため、専門的知識に基づいたレビューが必要である。

相補的な二つの (Q) SAR法（専門的な経験に基づくルールベース及び統計）において警告構造のないことが示された場合は、その不純物には懸念がないと十分に結論され、さらなる試験は必要とされない。

⑤臨床開発初期のリスク評価法

14日以内の第I相臨床試験については、変異原性不純物に対する補正された許容摂取量を厳密に適用せず、代替アプローチも適用できる。既知の変異原性発がん物質（クラス1）、発がん性が不明の既知の変異原物質（クラス2）、及び“cohort of concern”に分類される不純物のみを、許容限度値で管理する。これ以外のすべての不純物は、非変異原性不純物として取り扱う。これには警告構造を持つ不純物（ク

ラス3)が含まれており、このように短期間の第I相試験においては警告構造が認められるだけでは評価を実施することにはつながらない。

⑥複数の不純物の許容レベル

複数の不純物に対してもTTCに基づく許容摂取量を個々の不純物に適用する。原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合、臨床開発及び市販製品について、変異原性不純物の合計は以下の表に従った限度とする。

投与期間	≤1ヵ月	>1~12ヵ月	>1~10年	>10年、 一生にわたる
1日摂取量 (µg/day)	120	20	10	1.5

原薬の規格で管理される不純物のみを合計の算定に用いる。製剤中に生成される分解物は、個別に管理し、合計の許容限度値は適用されない。上記の対応は、化合物クラスが類似する又は異なる複数の不純物が存在する場合の影響の詳細な解析、TTCには慎重な仮定を取り入れていること、及び極めて低い変異原性不純物レベルで相乗的な発がん作用が認められる可能性が低いこと、により支持される。

⑦不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件

原薬の管理戦略を構築するためには、4つのオプションが可能である。このオプションには、試験を規格に含めることが推奨されるが、すべてのバッチの出荷に際して所定の試験が必要とされない場合も含まれる。この方法は、ICH Q6Aで定期的試験又はスキップ試験と呼ばれる。この方法は、不純物の生成/導入の後に行われる処理によって、不純物が除去されることを実証できる場合には適切である。スキップ試験が許容されるためには、管理された状態にある工程の使用が前提となることに留意する（すなわち、一貫して規格を満たし、適切に確立された設備、装置、工程及び操作管理計画に従い、高品質な製品を生産すること）。試験において、原薬又は製剤が確立された規格に不適合となる場合、医薬品の製造業者は、直ちに完全な試験（すべてのバッチについて規定された項目を試験すること）に戻し、不適合の原因が明確になり、是正措置が実施され、工

程が再び管理状態にあることが実証されるまで、完全な試験を継続しなければならない。ICH Q6Aに示されているように、定期的確認試験において不適合となった場合には、試験が実施されなかった出荷済みのバッチについてのリスク/ベネフィットを評価するために、規制当局に届出を行う。

D. 考 察

ICH-M7ガイドラインの基本原則は以下に集約される。

- 本ガイドラインは、低レベルでDNAに直接損傷を与え突然変異を引き起こす可能性があり、それによってがんを誘発する可能性があるDNA反応性物質に焦点を当てる。
- このタイプの変異原性発がん物質は、通常、細菌を用いる復帰突然変異（変異原性）試験により検出される。
- 復帰突然変異（変異原性）試験の結果の予測には（Q）SARが適用できる。
- 遺伝毒性、発がん性が疑われる不純物は1.5 µg/dayのTTC（threshold of toxicological concern）レベルで管理されなければならない。これは、理論上の生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する。
- 一生涯よりも短い期間の曝露の場合は、開発及び製造販売のいずれにおいても、不純物の高い摂取量が許容され、同等のリスクレベルを維持できる。
- ある不純物に関して潜在的リスクが確認された場合、変異原性不純物が発がんリスクの許容レベル以下となることを保証するため、製造工程の理解及び/又は分析管理を活用した適切な管理戦略を構築すべきである。
- 不純物が原薬の代謝物である場合、原薬に関する適切な非臨床試験における当該代謝物の曝露量が投与される原薬中の不純物による曝露量よりも高いと予測されるならば、その不純物は安全性が確認されたものと考えられる。

以上のような基本原則が合意され、Step2ガイダンスが2012年11月のサンディエゴ会議で策定された。Step2ガイドラインをAppendixとして添付する。

E. 結 論

2010年10月から福岡会議から策定作業が開始された遺伝毒性不純物に関するICH-M7ガイドラインは5回の対面会議と、数回の電話会議を経て、2012年11月にStep2に到達した。2013年1月に6局で合意のポスタルサインオフがなされ、その後、パブコメ対応を行う。2013年の6月のブラッセル会議でパブコメ対応、2013年11月の大阪会議でStep4を目指す。尚、日本は翻訳作業後にパブコメ対応を行う予定である。

本ガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる遺伝毒性不純物に暴露された場合の治験者・患者の生涯発がんリスクの特徴を明らかにし、そのリスクの軽減と管理のために、最新の手法が取り入れられている。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ono A, Takahashi M, Hirose A, Kamata E, Kawamura T, Yamazaki T, Sato K, Yamada M, Fukumoto T, Okamura H, Mirokuji Y, Honma M. Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals. *Food Chem Toxicol.* 50, 1536-1546 (2012)

2. Mekenyan OG, Petkov P, Kotov S, Stoeva S, Kamenska VB, Dimitrov S, Honma M, Hayashi M, Benigni R, Donner M, Patlewicz GY. Investigating the relationship between *in vitro* - *in vivo* genotoxicity: Derivation of mechanistic QSAR models for *in vivo* liver genotoxicity and *in vivo* bone marrow micronucleus formation which encompass metabolism. *Chem Res Toxicol.* 25, 277-296 (2012)

2. 学会発表

1. 本間 正充 ; RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF GENOTOXIC IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS ; 2012年遺伝毒性国際ワークショップ (中国・上海 2012.8)
2. 本間 正充 ; 医薬品の遺伝毒性評価 ; リカレント講座 (大阪 2012.9)
3. 本間 正充 ; RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF GENOTOXIC IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS ; 第3回アジア環境変異原学会 (中国・杭州 2012.10)
4. 本間 正充 ; 遺伝毒性を如何に評価、解釈するのか? ; 第41回日本環境変異原学会 (静岡 2012.11)

H. 知的所有権の取得状況

なし

DRAFT CONSENSUS GUIDELINE

**ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL
CARCINOGENIC RISK**

M7

Current *Step 2* version

dated 6 February 2013

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Steering Committee to the regulatory authorities of the three ICH regions (the European Union, Japan and the USA) for internal and external consultation, according to national or regional procedures.

M7
Document History
Current *Step 2* version

Code	History	Date
M7	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	6 February 2013

Legal Notice: *This document is protected by copyright and may be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.*

The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK

Draft ICH Consensus Guideline

Released for Consultation on 6 February 2013, at *Step 2* of the ICH Process

TABLE OF CONTENTS

1.	INTRODUCTION	1
2.	SCOPE OF GUIDELINE	1
3.	GENERAL PRINCIPLES	2
4.	CONSIDERATIONS FOR MARKETED PRODUCTS	3
4.1	Post Approval Changes to the Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls	3
4.2	Post Approval Changes to the Drug Product Chemistry, Manufacturing, and Controls	4
4.3	Changes to the Clinical Use of Marketed Products	4
4.4	Alternative Considerations for Marketed Products	4
5.	DRUG SUBSTANCE AND DRUG PRODUCT IMPURITY ASSESSMENT	4
5.1	Synthetic Impurities	5
5.2	Degradants	5
5.3	Considerations for Clinical Development	5
6.	HAZARD ASSESSMENT ELEMENTS	6
7.	RISK CHARACTERIZATION	7
7.1	Generic TTC-based Acceptable Intakes	7
7.2	Acceptable Intakes Based on Compound-Specific Risk Assessments	7
	7.2.1 <i>Mutagenic Impurities with Positive Carcinogenicity Data (Class 1 in Table 1)</i>	7
	7.2.2 <i>Mutagenic Impurities with Evidence for a Practical Threshold</i>	8
7.3	Acceptable Intakes in Relation to LTL Exposure	8
	7.3.1 <i>Clinical Development</i>	8
	7.3.2 <i>Marketed Products</i>	9
7.4	Acceptable Intakes for Multiple Mutagenic Impurities	9
7.5	Exceptions and Flexibility in Approaches	9

8.	CONTROL	10
8.1	Control of Process Related Impurities.....	10
8.2	Discussion of Control Approaches	11
8.3	Considerations for Periodic Testing.....	12
8.4	Control of Degradants	12
8.5	Lifecycle Management.....	13
8.6	Considerations for Clinical Development.....	13
9.	DOCUMENTATION	14
9.1	Clinical Development Trial Applications	14
9.2	Common Technical Document (Marketing Application)	14
	NOTES	14
	GLOSSARY	19
	REFERENCES	21
	APPENDICES	24

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK

1. INTRODUCTION

The synthesis of drug substances involves the use of reactive chemicals, reagents, solvents, catalysts, and other processing aids. As a result of chemical synthesis or subsequent degradation, impurities reside in all drug substances and associated drug products. While ICH Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances and Q3B(R2): Impurities in New Drug Products (1, 2) provides guidance for qualification and control for the majority of the impurities, limited guidance is provided for those impurities that are DNA reactive. The purpose of this guideline is to provide a practical framework that can be applied for the identification, categorization, qualification, and control of these mutagenic impurities to limit potential carcinogenic risk. This guideline is intended to complement ICH Q3A(R2), Q3B(R2) (Note 1), and ICH M3(R2): Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorizations for Pharmaceuticals. (3)

This guideline emphasizes considerations of both safety and quality risk management in establishing levels of mutagenic impurities that are expected to pose negligible carcinogenic risk. It outlines recommendations for assessment and control of mutagenic impurities that reside or are reasonably expected to reside in final drug substance or product, taking into consideration the intended conditions of human use.

2. SCOPE OF GUIDELINE

This document is intended to provide guidance for new drug substances and new drug products during their clinical development and subsequent applications for marketing. It also applies to new marketing applications and post approval submissions for marketed products, in both cases only where:

- Changes to the drug substance synthesis result in new impurities or increased acceptance criteria for existing impurities;
- Changes in the formulation, composition or manufacturing process result in new degradants or increased acceptance criteria for existing degradants;
- Changes in indication or dosing regimen are made which significantly affect the acceptable cancer risk level.

The following types of drug substances are not covered in this guideline: biological/biotechnological, peptide, oligonucleotide, radiopharmaceutical, fermentation products, herbal products, and crude products of animal or plant origin. Exceptions would be when products such as biologicals and peptides are chemically synthesized or modified (e.g., addition of organic chemical linkers, semi-synthetic products). In such cases an assessment of potential mutagenicity is warranted for chemicals likely to exist as impurities/degradants in the drug product.

This guideline does not apply to drug substances and drug products intended for advanced cancer indications as defined in the scope of ICH S9. (4) Additionally, there may be some cases where a drug substance intended for other indications is itself genotoxic at therapeutic concentrations and may be expected to be associated with an increased cancer risk. Exposure to a mutagenic impurity in these cases would not