

上記手順には事務処理にかかわるテクニカルな事項を含め、いくつかの問題があることがロックビル会合で指摘された。即ち、Stage 2でCPが各地域の状況（添加物の品質など）を調査するが、この調査は容易ではなく、他薬局方の協力がある方が良く、Stage 3の段階までは専門家グループ以外には情報公開しないこととされているが、より早期に関係団体からコメントを聴取することが望ましいこと、各段階でパブリックコメントの期間や期限が定められているが、公表時期などに局方間で差が認められ、混乱の原因となっていること、専門家の合意から合意署名までに時間を要することがあることなどが指摘された。

ロックビル会合で改正案を議論し、下記の改正の方針で三薬局方は合意した。

修正案

- ・添加物規格や一般試験法の変更による影響や各地域での情報を把握するため、各薬局方は調和活動の早い段階において、各地域の利害関係者との連絡を図る。
- ・懸案事項を解決するため、調和作業手順において、場合によっては各薬局方の専門家を招聘し、意見や情報の交換を密に行う。
- ・各薬局方におけるStage4案の意見公募の開始時期を調整する。
- ・遅くともStage 4案の段階で意見が提出されるよう利害関係者から働きかける。
- ・対面会議以外においても合意署名の機会を増やす。
- ・PDG調和作業手順について、透明性の向上と関係者の理解を高める。
- ・PDGでの調和作業が開始された項目については、各薬局方はPDG調和作業手順を通じて改正を進める。ただし、PDG関係者はやむをえない変更（法令遵守確保の観点からの変更等）についても配慮する。

（ロックビル会合議事要旨（http://www.pmda.go.jp/kyukuhou/pdf/jpdata/Rockville_Summary_jp.pdf）参照）

より抜本的な解決策として現行の「Harmonization by attribute」から「重要品質特性の調和」の調和を

目指すべきあるいはStage1から積極的に外部専門家や関係組織の専門家を招聘し、迅速な情報収集を実施すべきという議論もなされたが、前者に関しては現行の局方の姿を大きく変えること、後者についても、局方の透明性と公平性の観点から、PDGの独立性は重要な要素であることから、この観点からの修正は見送りとなった。

D. 考 察

D-1 PDGの運営

PDGは類似の組織であるICHと比べて2つの特徴が存在する。一つは加盟団体（局方）の性格の違い、他の一つは委員会のロジスティックである。PDGに属する日局、USPおよびEPはそれぞれ性格の異なる組織である。日本薬局方は大臣告示文書であり、その事務局のPMDAは独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく組織である。一方、USPは政府組織と密接な関係を有しているものの非政府機関であり、EPは欧州域内の各国に対して法的拘束力を有しているが、医薬品の審査の母体となるEMAとは独立した組織であり、原薬および添加物が主な各条の対象である（現在製剤各条もスコープに取り込みつつある）。ICHでは、欧州製薬団体連合会（IFPMA）が事務局機能を担うとともに、各主催者からの代表者で構成される運営委員会がトピックの進行管理やガイドラインの最終決定を含めた管理・運営を行っているのに対して、PDGはその事務局機能が各加盟局方に分散している。そのため、各トピックの進行管理はそれぞれの担当薬局方や専門家の議論に委ねられている部分が多い。このため、時として薬局方あるいは各局方の専門家間でコミュニケーションのギャップが生じ、必要以上に調和に時間を要していると思われる。

PDGは、医薬品各条や一般試験方法の「調和」に関して、「調和された手順で試験された化合物や製剤が同じ結果を与え、合格不合格に関して同じ結論に到達する時、一般試験方法等が「調和」されたとする。即ち、一字一句同じであることを条件とするものではない。」と定義している。「完全調和」された各条や一般試験方法を用いて試験されるときには、

参照した薬局方の種類にかかわらず、同一の合格不合格の判定がなされることになる（互換性「interchangeability」）。もし、各条や一般試験法の「完全調和」が不可能な場合、PDGは「Harmonization by Attribute」の方法論による調和作業を実施することとなる。この場合には、各条あるいは一般試験法で調和されていない事項（非調和事項）の存在を各局方は許容することになる。

D-2 プロスペクティブハーモナイゼーション

現在、PDGは2003年に「調和方針に関する声明」において、「PDGは添加物各条及び一般試験方法を「調和」するために作業を実施し、異なる方法と許容基準で分析操作を実施しなければならない製造業者の負担を軽減する。その際に、公衆衛生の保護にかなう最適の科学水準を保つこととする。」という政策を発表し、各条に関する活動を添加物に集中させた。添加物は汎用性が高く規格の調和の必要性が高いからである。

その結果、原薬に関する「調和」はスコープ外とされており、直接的な進展はない。一方、USPとEPは2008年以降これから収載すべき原薬に関する調和に関して、パイロットプログラム「Prospective Harmonization」に取り組み、Celecoxib、Montelukast Sodium、Rizatriptan Benzoate、Sildenafil Citrateの4原薬の各条を調和した。このプログラムは終了したが、今後このような取り組みが拡大すれば、新たな局方調和の推進が図れることが期待される。

我が国も各条調和の feasibility study として Montelukast Sodium の日局収載作業を進めている（第17改正日本薬局方収載予定）。この原案は不純物標準品が設定されていること、PDGでの国際調和が検討されている一般試験法「クロマトグラフィー」の Stage 3 ドラフトの内容等を先行して取り入れているなど、従来の日局原案とは多くの点で異なった内容

となっており、日局においても欧米の各条規格設定の概念の取り込みが可能であることを示したと考える。

E. 結論

医薬品市場の国際化と複雑化するサプライチェーンという状況下で、適格な品質の医薬品開発、医薬品製造の継続的改善、円滑な流通を促進するとともに、一方では、不良品や欠品リスクにも規制当局や医薬品産業界は対応する必要がある。医薬品製造現場では局方収載されている一般試験法や添加物の規格に基づき出荷試験が実施されるので、局方の製造及び流通の与える影響は極めて大きい。一方で、より強固な医薬品品質保証システムを確立するには、生産活動を監視するPIC/Sや新薬の品質ガイドラインを作成するICHを含めて、国際的な医薬品品質の規制を考えていく必要がある。

現在の調和対象は添加物のみであるが、今後も原薬・製剤の調和はPDGの枠外で行われることとなった。三薬局方の位置づけが異なるため、PDG活動は困難が伴うが、ロジスティックを確立し、さらにスコープの幅を広げることを検討する時期である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○奥田晴宏：国内で流通している医薬品におけるサプライチェーンの国際化と品質保証，薬剤学74(5) 341-344 (2014)
- 2) ○奥田晴宏，檜山行雄：化学薬品の局方収載の現状と課題，レギュラトリーサイエンス学会誌4(2) 139-147 (2014)

2. 学会発表

- 1) ○奥田晴宏，品質管理戦略の国際動向に対応した日局の取り組み，2014，日本薬剤学会 第39回製剤・創剤セミナー

ーバイオ医薬品の工程開発・管理並びに規格及び試験法に関する研究ー

研究分担者：川崎 ナナ（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長）

研究要旨

バイオ医薬品の規格及び試験方法の一つである名称（JAN）は、INNとの整合性を考慮して設定される。INN専門家協議は、新規なタイプのバイオ医薬品の命名には、pre-stemの設定や命名ルールの設定・見直しなどを行うことにより対応している。本年度は、INNの命名ルールの変更について調査し、核酸医薬品に新たなpre-stem「-apt-」及び「-siran」が、また、サブシステムとして受容体に6つ、抗体に「-gr(o)-」、ペプチドに「-glutide」及び「-motide」、融合タンパク質に「alb-」及び「ef-」、並びに、複合体に「-mab&-dotin」及び「-mab&-tansine」が追加されたことを確認するとともに、既存の命名ルールとの違いなどについて考察した。

キーワード：INN、pre-stem、サブシステム

A. 研究目的

医薬品の一般名は、国際保健機関（WHO）の国際医薬品一般名専門家協議（INN専門家協議）が決める国際一般名（international nonproprietary name, INN）に基づいて各国が決める。日本では、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の専門協議の決定に基づいて日本医薬品一般名称（Japanese accepted name, JAN）が決められる。WHOのINN専門家協議は、医薬品の活性本体のINNを決める際に、医薬品を分類するためのステム（stem）を決め、原則としてステムを用いてINNを命名する（“医薬品の名前 ステムを知らばクスリがわかる”、宮田直樹 編著、じほう、東京（2013）より）。

生物薬品のステムは、化学構造、由来、薬理作用や効能・効果、及び標的とする生体分子すべてを考慮して設定される。現在、生物薬品には20種類のステムと、5つ（アンチトロンビン類、遺伝子治療用医薬、インスリン類、インターフェロン類、下垂体ホルモン類の命名ルール）の命名スキームが設定されている。しかし、バイオテクノロジーの進展は、

新規なタイプのバイオ医薬品の創成を可能とし、既存のステムや命名スキームでは命名が困難なケースも生じている。INN専門家協議は、そのような新規なバイオ医薬品に対して、pre-stemの設定や命名ルールの設定・見直しなどを通じて、医薬品の特徴を医療関係者に正確に伝えられるよう取り組んでいる。しかし、これらの設定・変更は必ずしも国内関連機関に十分に浸透されていないようである。そこで、本年度は、JAN整備の一環として、biologicals and biotechnological substances（生物薬品及び核酸医薬品）について、最近設定・変更されたpre-stemや命名ルールについて調査した。

B. 方法

WHOのINN専門家協議が発行しているInternational Nonproprietary Names（INN）for biologicals and biotechnological substances（a review）2014.1版、及びr-INN情報（<http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/index.html>より入手可能）、“医薬品の名前 ステムを知らばクスリがわかる”、宮田直樹 編著、じほう、

東京（2013）を調査した。

（倫理面への配慮）

該当しない

C. 結果と考察

1. 核酸医薬品

核酸医薬品に2つのpre-stemが追加された。アプタマーを示す「-apt-」、及びsmall interfering RNAの「-siran-」である。これまで核酸医薬品のステムとしてはアンチセンス「-rsen」しか設定されておらず、アンチセンス以外の核酸医薬品は他のステムを用いて命名されてきた。たとえば、日本で唯一承認されている核酸医薬品であるペガプタニブpegaptanibは、結果的に名称の中にaptを含んではいるが、命名の基本となるステムは、血管新生阻害の「-anib」である。今後は「-rsen」に加え、新たに2つのpre-stemが正式に適用されることになり、名称から、作用機序だけでなく、骨格が核酸であることも読み取れるようになる。尚、核酸医薬品の中にはToll like receptorのアゴニスト作用を持ち、アジュバントとして利用される医薬品が「-tolimod」を用いて命名されているが、このサブシステムから核酸医薬品であることを読み取るのは難しいと思われる。現在、「-apt」、「-siran」、「-tolimod」を用いて命名されている医薬品として、以下の品目がある。

-apt:

egaptivon pegol, emapticap pegol, lexaptrepid pegol, olaptised pegol, pegaptanib

-siran:

asvasiran, bamosiran, bevasiranib, patisiran, revusiran

-tolimod:

agatolimode, entolimod, rintatolimod

2. 抗体医薬品

「-mab」はモノクローナル抗体（monoclonal antibody）を表すステムである。モノクローナル抗体

は、接頭辞、サブシステムA、サブシステムB及びシステム「-mab」を用いて命名される。サブシステムAは標的分子を表す（表1）。2009年にサブシステムAが見直され、細菌類「-b(a)-」、心臓血管系「-c(i)-」菌類「-f(u)-」、インターロイキン類「-k(i)-」、免疫調整分子「-l(i)-」、神経系分子「-n(e)-」、骨「-s(o)-」、腫瘍「-t(u)-」、トキシシン「-tox(a)-」及びウイルス「-v(i)-」が設定されたところであるが、2014年版には、骨格筋量に関する成長因子及び受容体を表すサブシステムとして「-gr(o)-」が設定されている。このサブシステムは抗悪性腫瘍治療などを目的とした抗成長因子抗体には使用されない。「-gr(o)」を持つ抗体として、アクチビンタイプII受容体を標的としたbimagrumabが収載された。

表1 サブシステムAが示す標的部位等

| | ～2009年 | 2009年 | 2014年 |
|-------------------|---------|----------|----------|
| 細菌類 | -ba(c)- | -b(a)- | -b(a)- |
| 心臓血管系 | -ci(r)- | -c(i)- | -c(i)- |
| 菌類 | | -f(u)- | -f(u)- |
| 骨格筋量に関する成長因子及び受容体 | | | -gr(o)- |
| IL類 | | -k(i)- | -k(i)- |
| 免疫調節分子 | -li(m)- | -l(i)- | -l(i)- |
| 神経系分子 | | -n(e)- | -n(e)- |
| 骨 | -os- | -s(o)- | -s(o)- |
| トキシシン | | -tox(a)- | -tox(a)- |
| 腫瘍 | -tu(m)- | -t(u)- | -t(u)- |
| ウイルス | -vi(r)- | -v(i)- | -v(i)- |
| 炎症性病変 | -le(s)- | | |

3. 受容体

「-cept」は、受容体分子（receptor molecule）に共通のステムである。受容体のターゲット分子を示すサブシステムを接中辞として「-cept」の前に挿入する。これまで設定されていた接中辞は表2の(1)から(6)に示す6つであったが、新たに表2の(7)～(12)が追加された。多様な分子をターゲットとする医薬品が開発されていることが窺える。現在21品目が収載されているが、5品目（*oncept, pegsunercept, mirococept,*

表2 受容体由来医薬品のステムと由来

| | stem | 受容体の由来 | 医薬品INN |
|----|--------|---|--|
| 1 | -ner- | TNF- α 阻害薬 | <i>baminercept, etanercept, lenercept, onercept*</i> , <i>pegsunercept*</i> |
| 2 | -lefa- | リンパ球機能関連抗原3 (LFA-3) | <i>alefacept</i> |
| 3 | -co- | 補体受容体 | <i>mirococept*</i> |
| 4 | -far- | インターフェロン受容体 | <i>Bifarcept*</i> |
| 5 | -vir- | 抗ウイルス受容体 | <i>alvircept sudotox*</i> |
| 6 | -ber- | 血管内皮成長因子受容体 | <i>aflibercept, conbercept</i> |
| 7 | -ba- | B細胞活性化因子受容体 | <i>abriobacept</i> |
| 8 | -fri- | frizzled受容体 | <i>ipafricept</i> |
| 9 | -na- | インターロイキン-1受容体 | <i>rilonacept</i> |
| 10 | -ta- | CTLA-4受容体 | <i>abatacept, belatacept</i> |
| 11 | -taci- | transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor | <i>atacept</i> |
| 12 | -ter- | TGF受容体 | <i>dalantercept, luspatercept, ramatercept, sotatercept</i> |

*Fc融合タンパク質ではない

bifarcept, alvircept sudotox) 以外の品目は、いずれも体内安定性を延長させるため、IgGのFc部分との融合タンパク質として開発されている。

4. ペプチド

ペプチドを示すステム「-tide」は様々な品目に用いられているが、サブステムが明確に示されているものは多くない。その中で、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 類縁体に「-glutide」が、また、免疫化剤(ワクチン)に「-motide」が設定された。「-glutide」及び「-motide」を持つ医薬品として、以下のものが収載されている。

-glutide :

albiglutide, dulaglutide, elsigliptide, liraglutide, semaglutide, taspoglutide, teduglutide

-motide:

abecomotide, alicdamotide, amilomotide, asudemotide, disomotide, elpamotide, latromotide, ovemotide, pradimotide, tanurmotide, tecemotide, tertomotide, tiplimotide, trempamotide, zastumotide

5. 融合タンパク質

遺伝子組換え技術や免疫原性予測技術の進展は、ターゲット分子が異なる2つのタンパク質を融合し、複数の薬理的特徴をもつ医薬品を創り出すことを可能とした。また、抗体医薬品で得られた臨床実績は、細胞毒性が強いなどの安全性上の問題により開発が中断されていた低分子化合物を、抗体薬物複合体という形で新たに展開させることも可能にした。このような融合タンパク質及び抗体薬物複合体の開発動向に合わせて、命名ルールがいくつか見直されている。

(1) アルブミン融合タンパク質

血中半減期の延長を目的として、アルブミンと他のタンパク質を融合させた医薬品が開発されており、これらはアルブミンを表す接頭辞「alb-」とそのタンパク質のステムを用いて命名される。現在までに以下の5品目がこのルールに基づいて命名されている。

alb- & -cog

albutrepenonacog alfa : 血液凝固第IX因子アナログとの融合

alb & -interferon

albinterferon alfa-2b: インターフェロン アルファ
-2bとの融合

alb & -tide

albenatide: エキセナチドアナログとの融合
albiglutide: GLP-1アナログとの融合

Others (-al- & -grastim)

balugrastim: G-CSFアナログとの融合

(2) Fc融合タンパク質

初期のFc融合タンパク質は、エタネルセプトのように、主に受容体タンパク質にFc部分を融合させたものであった。当時は、受容体「-cept」を用いて命名されていたが、Fcとの融合は受容体タンパク質に留まらず、表3のように様々な親和性ペプチドとFcを融合させた人工タンパク質が開発された。その都度、親和性ペプチドの特性を考慮したシステムを用いて命名されてきたが、名称からはFc融合タンパク質であることが読み取れなかった。Fc部分の重要性を考慮し、INN専門家協議は、Fc融合タンパク質には

接頭辞として「ef-」を用いることとした。表4は「ef-」を用いて命名されたINNである。「-grastim」、「-octocog」、「-nonacog」など由来を示すシステムと組み合わせ命名されているので、由来や構造が理解しやすくなっている。

表3 受容体以外のFc融合タンパク質

(-efが設定される以前にINNに収載された品目)

| INN | タンパク質の由来 |
|---------------|------------------------|
| asfotase alfa | 組織非特異性アルカリホスファターゼ |
| blisibimod | B細胞活性化因子 (BAFF) 結合ペプチド |
| dulaglutide | GLP-1 |
| romiplostim | トロンボポエチン受容体結合ペプチド |
| toripal | Pセレクチン糖タンパク質リガンド |
| trebananib | アンジオポエチン2結合ペプチド |

表4 受容体以外のFc融合タンパク質

(-efが設定後にINNに収載された品目)

| INN | タンパク質の由来 |
|-------------------|-------------|
| eflapegrastim | G-CSF |
| efmoroctocog alfa | 血液凝固第VIII因子 |
| eftrenonacog alfa | 血液凝固第IX因子 |

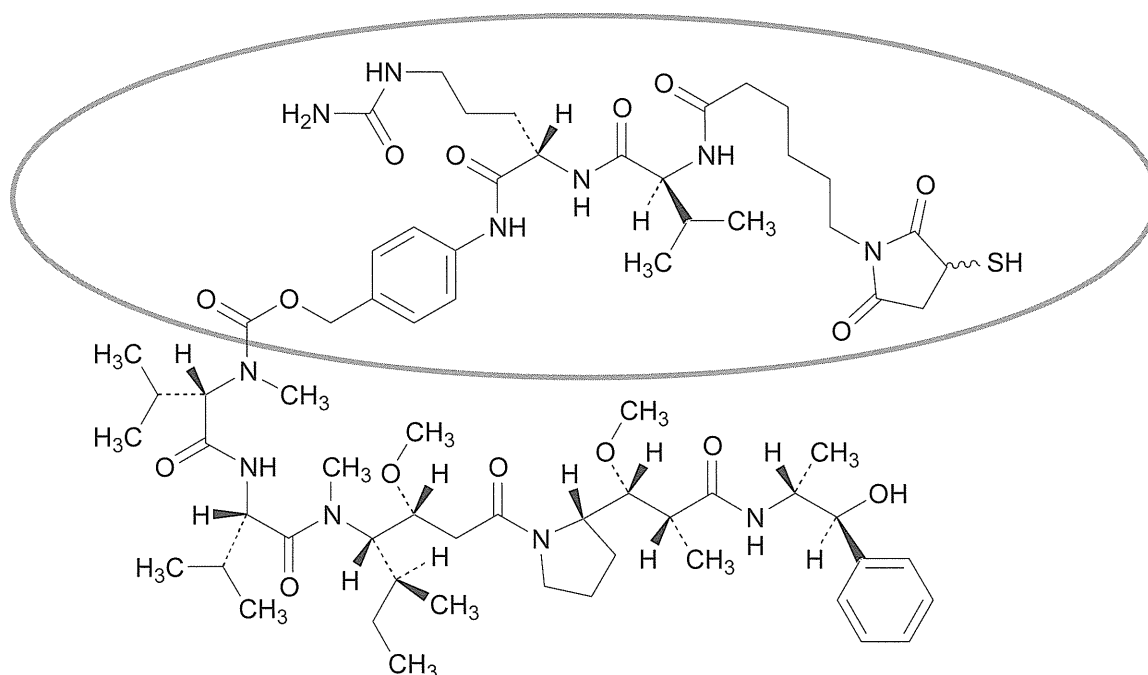


図1 ベドチンとモノメチルアウリスタチンE

図全体、ベドチン; だ円内、リンカー; 残りの部分、モノメチルアウリスタチンE

(3) 抗体薬物複合体

抗体薬物複合体は2語式で命名される。一語目は抗体で、抗体命名ルールに基づく。二語目は薬物で、2014年現在、「-dotin」及び「-tansine」をステムとする薬物が収載されている。「-dotin」は、有糸分裂阻害作用を有するモノメチルアウリスタチンEをもつ

薬物に用いられ、抗体薬物複合体として収載されている薬物はベドチン*vedotin*のみである(図1)。

「-tansine」は*maitansine*誘導体を用いられ、リンカーの異なる*mertansine*、*ravtansine*及びエムタンシン*emtansine*が収載されている(図2)。「-dotin」及び「-tansine」を持つ抗体薬物複合体は以下の通りである。

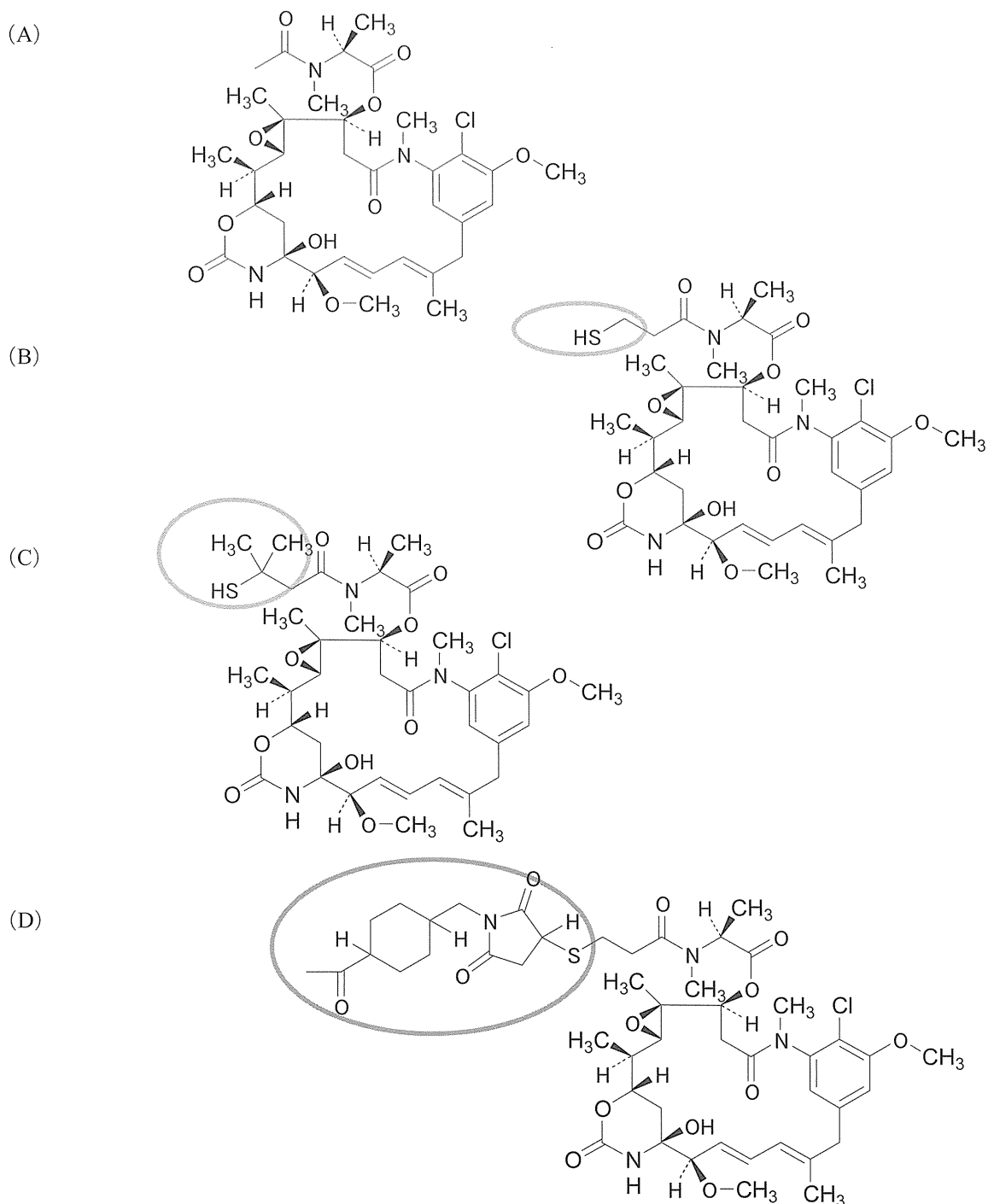


図2 (A) *maitansin*, (B) *mertansin*, (C) *ravtansine*, (D) エムタンシン*emtansine*の構造 (リンカー部分をだ円で囲む)

-mab & -dotin :

*brentuximab vedotin, enfortumab vedotin,
lifastuzumab vedotin, pinatuzumab vedotin,
polatuzumab vedotin, softuzumab vedotin,
denintuzumab vedotin*

-mab & -tansine:

*anatumab ravtansine, cantuzumab ravtansine,
coltuximab ravtansine, indatuximab ravtansine,
cantuzumab mertansine,
lorvotuzumab mertansine,
trastuzumab emtansine,*

D. 結 論

INNの命名ルールに以下のpre-stem及びサブシステムが追加されたことが確認された。最近のバイオ医薬品開発動向を反映したものと思われる。

➤ pre-stemの設定

- ・ 「-apt」 アプタマー
- ・ 「-siran」 siRNA

➤ サブシステムの追加

- ・ 「-ba-」 B細胞活性化因子受容体
- ・ 「-fri-」 frizzled受容体
- ・ 「-na-」 インターロイキン-1 受容体
- ・ 「-ta-」 CTLA-4 受容体
- ・ 「-taci-」 transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor
- ・ 「-ter-」 TGF受容体
- ・ 「-gr(o)-」 抗体医薬品の標的、
- ・ 「-glutide」 GLP-1 類縁ペプチド、
- ・ 「-motide」 がんワクチン、
- ・ 「-alb-」 アルブミン融合タンパク質、「ef-」 Fc融合タンパク質
- ・ 「-mab & -dotin」 抗体薬物複合体（モノメチルアウリスタチンE類）
- ・ 「-mab & -tansine」 抗体薬物複合体（マイタンシン類）

E. 健康危惧情報

なし

F. 研究発表

1 論文発表（○本研究班に関連する報告）

- 1) ○川崎ナナ:生物薬品の局方収載の現状と課題 (Current Status and Issues of Biologicals in Japanese Pharmacopoeia), レギュラトリーサイエンス学会誌, 2014, 4 (2): 149-154.
- 2) ○川崎ナナ: 8. バイオ後続品の品質評価の現状と課題, 特集1 バイオシミラーの今後のあるべき姿〜ジェネリック医薬品も視野に〜, 医薬ジャーナル, 2014, 50(5): 91(1375)-96(1380).
- 3) ○奥田晴宏, 川崎ナナ: “16.7その他の医薬品と関連物質”, IV編 有機・高分子化学品/材料, 16章医薬品, 編集委員長 辰巳 敬, 第7版化学便覧応用化学編, 公益社団法人日本化学会, 丸善出版株式会社, 東京, 2014, pp.1079-1084
- 4) ○石井明子, 川崎ナナ: “2節 バイオ医薬品(組換えタンパク質医薬品)の品質関連規制と対応の留意点”, 第13章 細胞培養製品の品質に関わる規制・ガイドラインへの対応, 《最新》動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術, 株式会社技術情報協会, 東京, 2014, pp.523-532

2 学会発表（○本研究班に関連する報告）

- 1) ○川崎ナナ: バイオ医薬品のQbDアプローチ開発, 2014, 製材機械技術学会第24回大会
- 2) ○川崎ナナ: 躍進する抗体医薬品—現状と課題, 2014, 第58回日本薬学会関東支部大会
- 3) ○川崎ナナ: バイオ医薬品の開発・製造と質量分析, 2014, 第11回日本質量分析学会 北海道 談話会・講演会
- 4) ○川崎ナナ: バイオ後続品の現状と課題, 2014, 日本ジェネリック医薬品学会第8回学術大会
- 5) ○川崎ナナ: バイオシミラーの類似性評価における課題, 2014, 第3回DIA CMCフォーラム

G. 知的財産権の出願・登録状況

1 特許所得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

3 その他

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究
ー バイオ医薬品の品質特性評価手法に関する研究 ー

研究分担者：橋井 則貴（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長）

研究要旨

抗体は付加糖鎖の構造の違いにより、血中のクリアランス速度が異なることが示唆されている。抗体医薬品の血中における糖鎖不均一性と血中安定性の関係性を解明することは、管理すべき糖鎖の特定、及びその糖鎖の管理基準／許容範囲を設定のための有益な科学的根拠となる。本年度は、血中抗体医薬品の糖鎖不均一性解析技術を開発する一環として、これまでに開発した抗体親和性ペプチドの構造的特徴を明らかにすることを目的として、二次構造解析、及び抗体との相互作用解析を行った。

キーワード：抗体医薬品、糖鎖不均一性、抗体親和性ペプチド

A. 研究目的

抗体医薬品の糖鎖は、血中安定性に関係することが示唆されている。糖鎖不均一性と血中安定性の関係性を解明することは、管理すべき糖鎖の特定、及びその糖鎖の管理基準／許容範囲を設定のための有益な科学的根拠になると考えられる。

本研究では、血中抗体医薬品の糖鎖不均一性解析技術を開発する一環として、これまでに、独自に開発した抗体親和性ペプチドを用いて、抗体精製用スピンカラムを作製し、血漿試料から抗体医薬品を回収するためのカラムとして応用可能であることを実証してきた。本年度は、抗体親和性ペプチドの構造的特徴を明らかにすることを目的として、二次構造解析、及び抗体との相互作用解析を行うとともに、既存の抗体親和性分子との差異について考察した。

B. 研究方法

B.1. 抗体

抗体親和性ペプチドとの相互作用解析のために、市販抗体医薬品golimumab（Johnson & Johnson）を使用した。

B.2. 抗体親和性ペプチド

これまでに報告したTNF- α 由来ペプチド（アミノ酸配列: CGSGSGSIIVSYQTK、東レリサーチセンター）を抗体親和性ペプチドとして使用した。

B.3. 円二色性（CD）スペクトル

下記の装置及び条件により、CDスペクトルを測定した。

装置：日本分光J720

波長：190–260 nm

Scanning：20 nm/min

Response time：1sec., Width：1.0 nm

B.4. 水素重水素交換反応／質量分析（HDX/MS）

① サンプル溶液

抗体親和性ペプチド（1mg/mL）、及びgolimumab（1mg/mL）を含む25mM酢酸アンモニウム溶液（pH 7.0）をサンプル溶液とした。

② コントロール溶液

Golimumab（1mg/mL）の25mM酢酸アンモニウム溶液（pH 7.0）をコントロール溶液とした。

③ クエンチバッファー

予冷（4℃）した100mM Tris（2-carboxyethyl）phosphine hydrochloride（TCEP-HCl, Sigma-aldrich）及び4M guanidine-HCl（Thermo Fisher Scientific）を含む溶液をクエンチバッファーとして使用した。なお、クエンチバッファーのpHは、HDX反応溶液と等量混合したときに2.5となるように調整した。

④ HDX反応

サンプル溶液及びコントロール溶液の各3μLに57μLの25mM酢酸アンモニウム重水溶液（pD 6.6）を加えて混和した後、1、5、10、30及び60分間、15℃でインキュベートした。所定時間インキュベートした後、CTC PAL sample manager（LEAP Technologies）を用いて、50μLの反応溶液と50μLのクエンチバッファーを混合することで反応を停止させた。なお、0時間のHDX反応には、25mM酢酸アンモニウム水溶液（pH 7.0）を用いた。

⑤ LC/MSによるオンラインペプシン消化

クエンチ後、CTC PAL sample managerを用いて50μLの溶液をLC/MSに注入した。LC/MSは以下の装置及び条件で行った。

MS：SynaptG2-S Q-ToF mass spectrometer（Waters）

LC：nanoACQUITY UPLC system（Waters）

ペプシンカラム：Poroszyme Immobilized Pepsin Cartridge（2.1×30 mm, Applied Biosystems）

オンラインペプシン消化：ギ酸溶液（pH2.5）を移動相とし、流速100μL/minで、15℃、2分間、サンプル溶液またはコントロール溶液を通過させることによりペプシン消化を行った。

分離カラム：ACQUITY UPLC BEH C18 column（1.0×100 mm, 1.7μm, Waters）

ペプチドの分離：0.1%ギ酸溶液（移動相A）及び90%アセトニトリルを含むギ酸溶液（移動相B）を用いて、流速40μL/min、8～50%移動相Bのリニアグラジュエント（10分間）で、重水素交換したペプチドを分離・溶出させた。

MS条件：以下のとおりであった。

Electrospray voltage: 2.5 kV（positive ion mode）

Trap collision energy: 4.0 V

Sampling cone: 40 V

Source temperature: 80℃,

Desolation temperature: 175℃

Mass range: m/z 100-2500

MS^E collision energies ramping : 15～45 V

⑥ ペプチドの同定及び重水素化率の算出

ペプチドは、golimumabのH鎖及びL鎖のアミノ酸配列を含むin-houseのデータベースを用いて、ProteinLynx Global Server 2.5.2（Waters）により同定した。重水素化率の計算は、DynamX 2.0 software（Waters）で行った。

⑦ X線結晶構造との重ね合わせ

HDX/MS解析によりサンプルとコントロールで差のみられた領域について、Protein Workshop software（RCSB Protein Data Bank）を用いて、IgGのX線結晶構造との重ね合わせを行った。IgGのX線結晶構造として、RCSB Protein Data Bankに登録されている1hzhを使用した。

（倫理面への配慮）

市販の抗体医薬品を試料として用いているため、特には配慮を必要としない。

C. 結果と考察

C.1 抗体親和性ペプチドの二次構造の解析

本研究で使用する抗体親和性ペプチドはTNF- α の83～90番目のアミノ酸配列（IAVSYQTK）にリンカー配列（CGSGSGS）を結合させたペプチドである。TNF- α は、A、A'、B、B'、C～Gまでの10本の β -strand構造を有しており、IAVSYQTKの配列は、C-D loopに相当する。C-D loopは、一部の抗TNF- α 抗体のconformational epitopeの一つであること、またTNF- α 受容体の相互作用部位であることが報告されており、結合に重要な配列であることが示唆されている。そこで、抗体親和性ペプチドの高次構造を明らかにするために、CDスペクトル測定により、二次構造の解析を行った。一般に、 α -helixが構造中に存在するとき、208及び222nmにネガティブピークが検出される。 β -sheetを有する場合は、195～200nm付近にポジティブピーク、216～218nm付近にネガティブピークが検出される。また、 β -turn（I型）が構造中に存在する

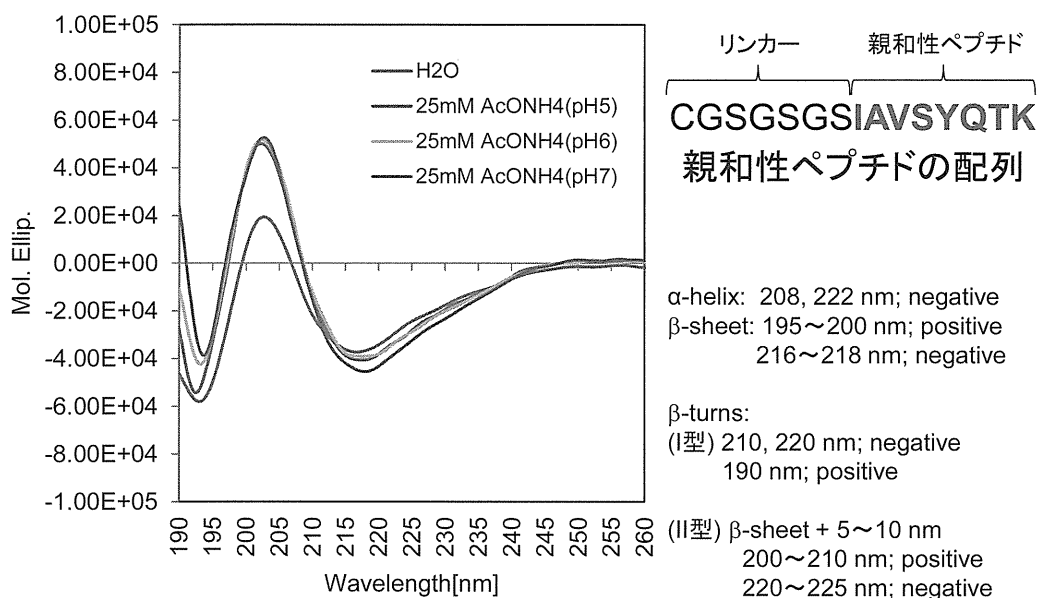


図 1. 親和性ペプチドの二次構造の確認

pHの異なる酢酸アンモニウム溶液中における抗体親和性ペプチドのCDスペクトル

ときは210及び220nmにネガティブピーク、また190nm付近にポジティブピークが検出され、β-turn (II型) が構造中に存在するときは200~210nm付近にポジティブピーク、220~225nm付近にネガティブピークが検出される。図1には、pH5~7の25μM酢酸アンモニウム溶液を用いて調製した100μM抗体親和性ペプチド溶液のCDスペクトルを示した。いずれのスペクトルも205nm付近にポジティブピーク、220nm付近にネガティブピークが観測され、構造中にβ-turn (II型) が存在する可能性が示唆された。β-turn (II型) 構造は4つのアミノ酸残基で構成され、ほとんどの場合、その配列中にグリシンが含まれる。抗体親和性ペプチドのリンカー部分には、3個のグリシン残基が存在することから、リンカー部分を含めてβ-turn構造を形成していることが示唆された。抗体親和性ペプチド中のIAVSYQTK配列は、抗TNF-α抗体やTNF-α受容体との特異的な相互作用に関係する配列であるが、昨年度報告したように、本親和性ペプチドは、抗TNF-α抗体以外の抗体とも結合するペプチドである。すなわち、本ペプチドが抗TNF-α抗体の相補性決定領域 (CDR) 領域と相互作用しているとは考えにくい。この特異性の変化は、リンカーを結合させたことによる高次構造の変化に起因しているものと考えられる。また、pH7のバッファ

を用いたとき、ポジティブピークが減少することが明らかとなった。このことから、抗体親和性ペプチドは、pH5及び6よりもpH7のバッファを用いたとき、ゆらぎが大きくなることが示唆された。昨年度pH5~7の25mM酢酸アンモニウムバッファを用いて抗体の回収率を検討した際に、pH5のバッファを使用したときに最も回収率が良好であったことを考慮すると、抗体との相互作用には、溶液中で安定してβ-turn (II型) 構造が形成されることが重要であるものと考えられる。図2には、バッファとして、25mM酢酸アンモニウム (pH5.0)、150mM酢酸アンモニウム (pH7.0)、及びPBSを用いたときのCDスペクトルを示した。バッファ中のイオン強度が高くなるとゆらぎが大きくなることが示唆された。

以上の結果、抗体親和性ペプチドと抗体との相互作用では、バッファのpHを下げる、及びイオン強度を低くすることが重要であることが明らかとなった。

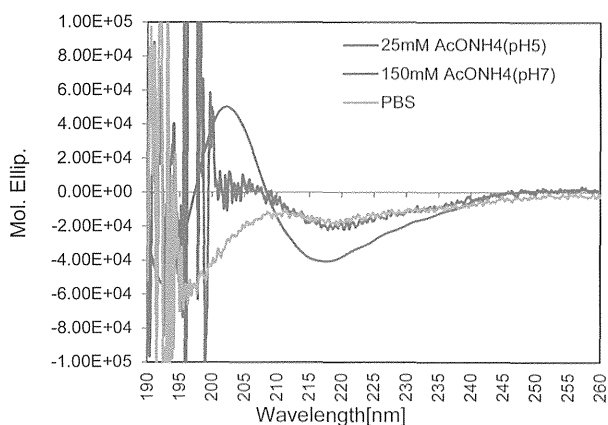


図2. 親和性ペプチドの二次構造の確認

イオン郷土の異なる酢酸アンモニウム溶液、及びPBS中における抗体親和性ペプチドのCDスペクトル

C.2 抗体親和性ペプチド結合部位の特定

抗体親和性ペプチドのIAVSYQTK配列は、ある種の抗TNF- α 抗体のepitopeと部分的に一致するが、前述したようにCDR以外の領域で抗体と相互作用しているものと考えられる。そこで、HDX/MSにより、抗体のモデルとしてgolimumabを用いて、抗体親和性ペプチドの結合部位の特定を試みた。図3 (A)及び3 (B)は、それぞれL鎖及びH鎖のdifferential plotである。Differential plotは、サンプル間の重水素取込数の差を可視化したグラフであり、縦軸はコントロール (golimumab) とサンプル (peptide+golimumab) 間のペプチド毎の重水素取込数の差 (Da) をあらわす。また、横軸は同定されたペプチドであり、左側がN末端に近いペプチド、右側がC末端に近いペプチドである。重水素取込数の差が正值のときは、抗体親和性ペプチドとの相互作用により重水素取込数が減少した領域であることを示している。解析の結果、領域A及びBで重水素取込数に顕著な減少がみられ

た。図3 (C)はL鎖で差のみられた3種類のペプチド (137-162、141-162及び145-162) のdeuterium uptake plotである。いずれのペプチドも抗体親和性ペプチドの添加により重水素取込数が減少していることが確認された。これらの3種類のペプチドとオーバーラップするペプチドについて重水素取込数を確認した結果、137-144のペプチドでは有意差が認められなかった。従ってL鎖における抗体親和性ペプチドとの相互作用領域は、145-162 (EAKVQWKVDNALQSGNSQE)の領域であると考えられた。同様に、H鎖についても解析を行った。その結果、図3 (D)に示した124-150及び124-150のペプチドで重水素取込数が有意に減少していた。オーバーラップするペプチド (124-135)では有意差が認められなかったことから、H鎖における抗体親和性ペプチドとの相互作用領域として、136-151 (PLAPSSKSTSGGTAAL)の領域を特定した。これらの相互作用領域について、X線結晶構造との重ね合わせを行った。L鎖145-162及びH鎖136-151は、それぞれCL領域及びCH1領域に位置すること、また、いずれも β -strand構造を一部含むことが明らかとなった (図4)。

本研究の結果、抗体親和性ペプチドは、抗体の含む可変領域、CH2及びCH3領域とは相互作用していないことが示唆された。抗体のアフィニティー精製等に用いられるプロテインAはCH2領域に結合することから、本研究で検討した抗体親和性ペプチドは、プロテインAとは異なる相互作用により抗体と結合することが明らかとなった。

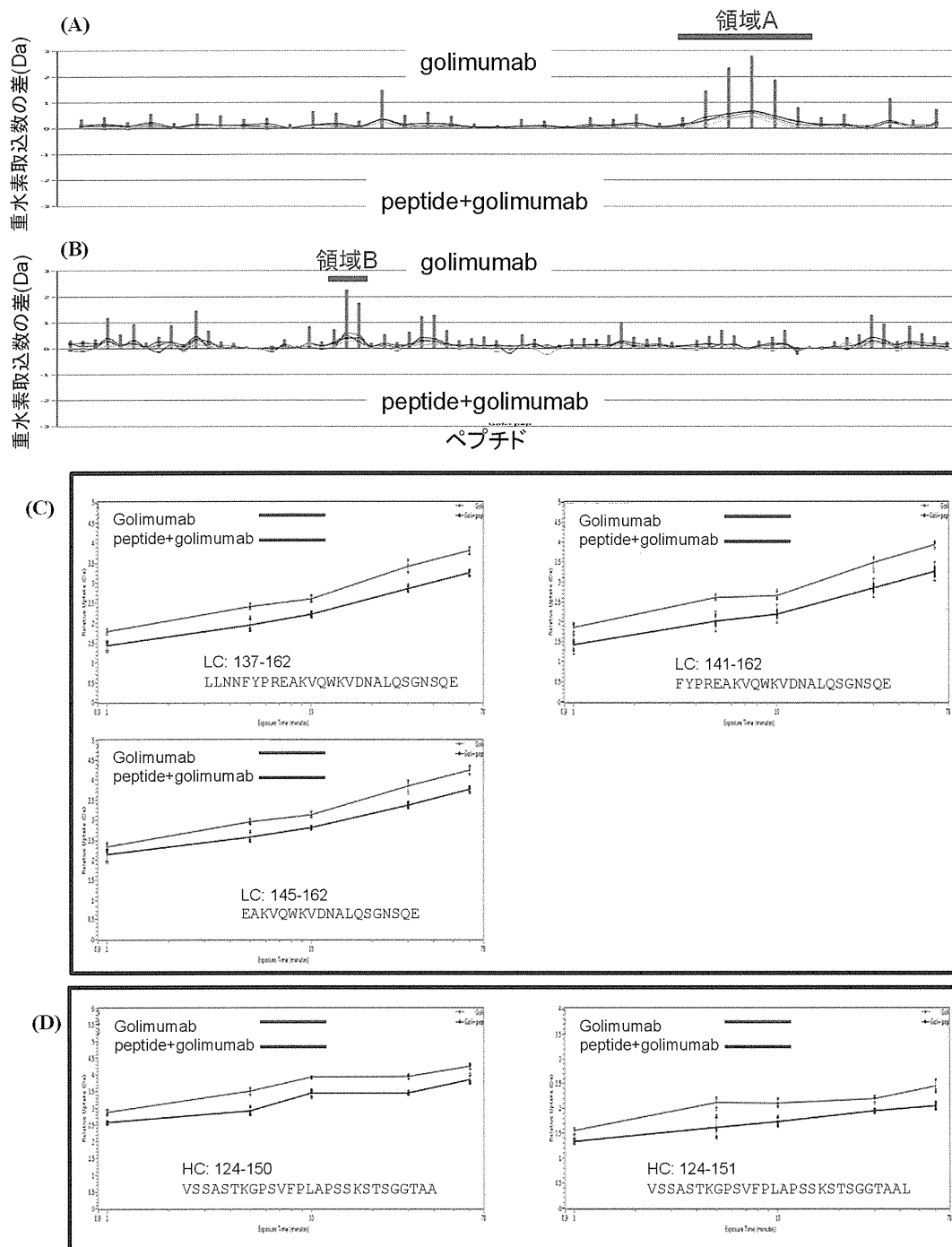


図3. 抗体親和性ペプチド及びgolimumabのHDX/MSによる相互作用解析。(A) L鎖のdifferential plot、(B) H鎖のdifferential plot、(C) L鎖のdeuterium uptake plot、(D) H鎖のdeuterium uptake plot

(A)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASOSVY SYLAWYQQKP GOAPRLLIYD ASNRATGIPA
RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCOO RSNWPPFTFG PGTKVDIKRT VAAPSVFIFP
PSDFOLKSGT ASVVCLLNNE YPREAKVOWK VDNALOSGNS OESVTEQDSK DSTYLSSTL
TLISKADYEKH KVIACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFIFS SYAMHWVRQA PNGLEWVAF MSYDGSNKKY
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR GIAAGGNYYY YGMDVWGQGT
TVTSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP
AVLOSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KHTCCPPCPA
PELLGGPSVF LEPPKPKDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVKENWYVDG VEVHNAKTKP
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG OPREPOVYTL
PPSRDELTKN OVSLTCLVKG FYPSDIAVEV ESNGOPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSKLT
VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTOKSL SLSPGK
```

Blue, strand
Red, Helix
Pink, turn
Purple, CDR

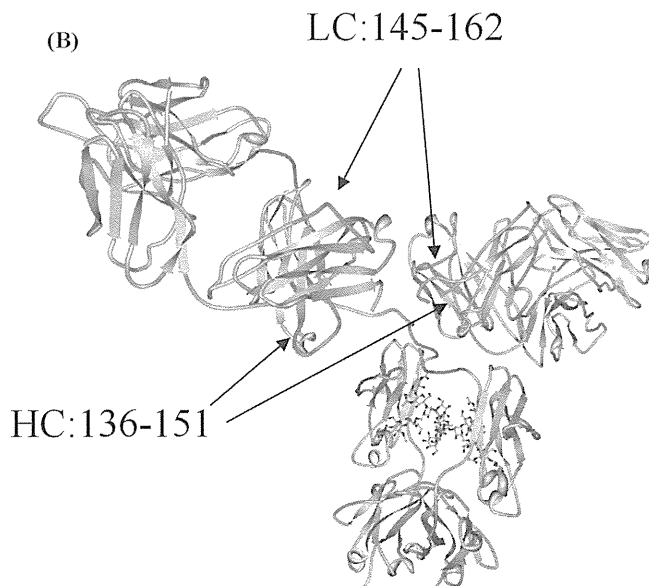


図4. (A) golimumabのアミノ酸配列。上段、L鎖；下段、H鎖。(B) 抗体親和性ペプチドの結合領域 (L鎖145-162、H鎖136-151)

D. 結 論

抗体親和性ペプチドは、バッファー中で、 β -turn構造をとることが明らかとなった。また、pHが5~6のとき安定であること、イオン強度が高いと構造が不安定となり、抗体との相互作用が弱くなることが示唆された。さらに、抗体親和性ペプチドは、抗体のCL領域及びCH1領域に結合することが明らかとなった。抗体親和性ペプチドは、既存の抗体親和性分子とは異なる相互作用により抗体と結合することが実証された。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashii N, Harazono A, Kuribayashi R, Takakura D, Kawasaki N: Characterizations of N-Glycan Heterogeneities of Erythropoietin Products by Liquid Chromatography/Mass Spectrometry and Multivariate Analysis. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 30;28(8), 921-932 (2014)

2. 学会発表

- 1) 橋井則貴. 高分子LC/MSバイオアナリシスの現状と課題について. 第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム帝京大学(2014.8)(板橋)

G. 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（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

ーバイオ後続品の評価に関する研究ー

研究分担者：石井 明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室）

研究要旨

国内外で開発が活発化しているバイオ後続品に関して、日米欧における製品開発とガイドライン整備の動向を調査し、日本のバイオ後続品指針改定の必要性について考察した。2014年は、世界で初めて、インスリン グラルギンのバイオ後続品が欧州および日本で承認された他、欧州に続いて日本でも、抗体医薬品のバイオ後続品としては初めて、インフリキシマブのバイオ後続品が承認された。また、EMAから、総論、品質、非臨床・臨床に関する各ガイドラインの改訂版、ならびに、インスリン類バイオシミラーに関するガイドラインの改訂案が発出された。FDAからは、バイオシミラーの臨床薬理評価に関するガイダンス案、及び、先行品の独占期間に関するガイダンス案が新たに発出された。欧米において、バイオ後続品開発のグローバル化に対応した規制環境整備が進んでいる現状を踏まえ、日本においても、バイオ後続品の指針を改定し、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、免疫原性評価の要件、代替・混用に関する推奨事項等を明確化することが有用と考えられた。

キーワード：バイオ後続品、バイオシミラー、ガイドライン

A. 研究目的

バイオ後続品は、先行品の独占的販売期間終了後に、先行品と同等／同質の品質・有効性・安全性を有する医薬品であることを示すデータに基づき、承認される。2006年以降、欧州を中心に、ソマトロピン、エポエチン アルファ、フィルグラスチムのバイオ後続品が承認されてきた。バイオ後続品に関するガイドラインも欧州が先行して整備を進めており、これまでのバイオ後続品開発・承認に際して得られた知見をもとに、関連ガイドラインの新規策定・改訂作業が進められている。

バイオ後続品の開発では、新有効成分含有医薬品の開発と同様の品質特性解析に加え、先行品との品質の比較試験が必要である。品質比較試験の結果に応じて、非臨床・臨床試験が行われ、先行品との同等性／同質性が評価される。バイオ後続品の品質特

性の管理範囲は、先行品のロット分析結果等に基づいて定められ、臨床試験でその妥当性が確認される。バイオ後続品の有効性・安全性を確保しつつ、効率的な開発を推進するには、これらの試験の内容や実施方法について、蓄積しつつある知見をもとに、具体的な要件を明らかにしていくことが有用と考えられる。

本研究では、バイオ後続品の製品開発とガイドライン策定に関する最新の国際的動向をもとに、バイオ後続品の開発に求められる要件を明らかにし、バイオ後続品の開発や審査の迅速化に資する日本の指針改定に関して考察することを目的とする。今年度は、国内外での製品開発・承認の動向を調査すると共に、新たに策定・改訂された欧米のガイドラインの記載内容について調査した。また、日本のバイオ後続品指針に関して、国際的動向をふまえて改訂が

必要と考えられる事項を考察した。なお、バイオ後続品の呼称は各国で異なるが、本報告書では、バイオ後続品に統一して表記する。

B. 研究方法

バイオ後続品の承認状況は、医薬品医療機器総合機構、FDA、及び、EMAの医薬品情報提供サイトから情報を収集した。

C. 研究結果

C.1 バイオ後続品の製品開発とガイドライン整備の国際的動向

C.1.1 日米欧におけるバイオ後続品の承認状況

2014年には、欧州および日本でそれぞれ3製品のバイオ後続品が承認された(表1)。欧州で承認された製品は、insulin glargine (Lantus®)のバイオ後続品Abasaglar®、filgrastim (Neupogen®)のバイオ後続品Accofil®、卵胞刺激ホルモンfollitropin alfa (Gonal-f®)のバイオ後続品Bemfola®である。日本で承認された製品は、抗TNF α 抗体インフリキシマブ(レミケード®)のバイオ後続品インフリキシマブ[インフリキシマブ後続1](インフリキシマブBS注点滴静注用「NK」®)、及び、インスリン グラルギン(ランタス®)のバイオ後続品インスリン グラルギン [インスリン グラルギン 後続1](インスリン グラルギンBS注「リリー」®)、フィルグラスチムの後続品フィルグラスチム [フィルグラスチム 後続3](フィルグラスチムBS注「サンド」®)である。米国では、バイオ後続品に関するガイダンス案の公表後、これに沿った製品の承認例はない。

図1に示すとおり、バイオ後続品の承認件数は、2007年に最初のピークがあった後、減少傾向にあったが、2014年は、これまでで最も多く、日欧での承認件数が6件となった。インスリン グラルギンのバイオ後続品が新たに加わったことが特徴である。

現在開発中とされるバイオ後続品には、リツキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トラスツマブ、ベバシズマブ、ダルベポエチンを参照品とするものがあり、それぞれ、複数のバイオ後続品の開発が進んでいるとされている。

表1 日米欧におけるバイオ後続品の開発動向

| 名称 | 製薬品 | | 開発企業 | 承認年 | | |
|--|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|------|--------|------|
| | 商品名 | 商品名 | | 欧州 | 米国 | 日本 |
| insulin glargine インスリン グラルギン [インスリン グラルギン 後続1] (ランタス) | Lantus | Abasaglar インスリン グラルギン BS注「リリー」 | Sandoz-Aventis リリー | 2014 | - | 2014 |
| somatropin ソマトロピン | Genotropin ジェトロピン | Omnitrope ソマトロピンBS注「サンド」 | Sandoz サンド | 2006 | <2006> | 2009 |
| - | Eprex/Enpro | Binocrit | Sandoz | 2007 | - | - |
| - | Eprex/Enpro | Epotein alfa Hexal | Hexal Biotech | 2007 | - | - |
| - | Eprex/Enpro | Absamed | Medione Arzneimittel | 2007 | - | - |
| epoetin zeta epoetin zeta | Eprex/Enpro | Silapo | Stada Arzneimittel | 2007 | - | - |
| - | Eprex/Enpro | Retacrit | Hospira | 2007 | - | - |
| エポエチン カップ (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」 | 日本タカカリサーズ | - | - | 2010 |
| filgrastim | Neupogen | Tevgrastim | Teva Generics | 2008 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Biogastim | CT Arzneimittel | 2008 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Ratigrastim | Ratiopharm | 2008 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Zarzio | Sandoz | 2009 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Filgrastim Hexal | Hexal Biotech | 2009 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Nvestim | Hospira | 2010 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Grastofil | Apotex Europe | 2013 | - | - |
| filgrastim | Neupogen | Accofil | Accord | 2014 | - | - |
| フィルグラスチム [フィルグラスチム後続1] | グワン | フィルグラスチムBS注「モナダ」, 同「F」 | 特約, 富士 | - | - | 2012 |
| フィルグラスチム [フィルグラスチム後続2] | グワン | フィルグラスチムBS注「NK」, 同「F」 | 日本化薬, ナバ | - | - | 2013 |
| フィルグラスチム [フィルグラスチム後続3] | グワン | フィルグラスチムBS注「サンド」 | サンド | - | - | 2014 |
| follitropin alfa | Gonal-f | Onkap | Teva Pharma | 2013 | - | - |
| follitropin alfa | Gonal-f | Bemfola | Merck Serono | 2014 | - | - |
| infliximab | Remicade | Inflexis | Hospira | 2013 | - | - |
| infliximab | Remicade | Remama | Celgene | 2013 | - | - |
| インフリキシマブ [インフリキシマブ後続1] | レミケード | インフリキシマブBS注静注用「NK」 | 日本化薬 | - | - | 2014 |

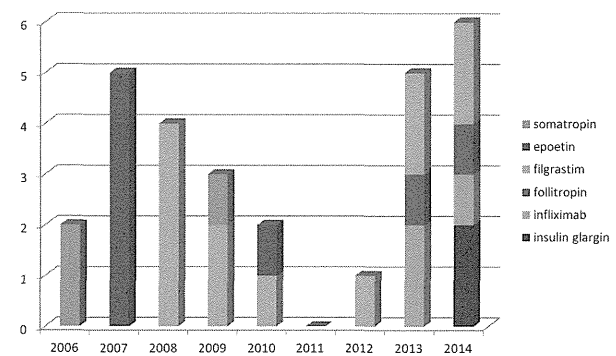


図1 日米欧におけるバイオ後続品の承認件数の推移

C.1.2 バイオ後続品に関する海外でのガイドライン策定状況

欧州では、2014年に、バイオ後続品に関する主要な3つのガイドライン、すなわち、総論ガイドライン、品質ガイドライン、及び、非臨床・臨床ガイドラインが改訂された。また、インスリン及びインスリンアナログに関する非臨床・臨床ガイドライン改訂案が公表された(図2)。

米国では、2009年にBPCI法が策定され、関連ガイダンス案が発出されていた。2014年には、臨床薬理に関するガイダンス案、及び、先行品の独占期間に関するガイダンス案が新たに公表された。

日本では、2009年にバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保に関する指針が発出され、2012年にバイオ後続品の一般的名称に関する通知が出されたが、バイオ後続品の指針自体は改訂されていない。

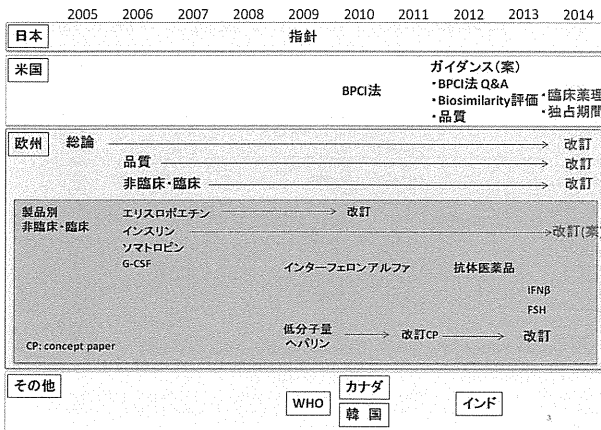


図2 バイオシミラーに関するガイドラインの策定・改定の国際動向

日本、EMA、FDAの他、カナダ、韓国、インド、WHOのガイドラインで示されている主要事項の中から、参照品の要件、及び、互換性・代替性に関する記載を表2、3に示す。参照品については、海外承認品の利用を条件付きで認めるところが多くなっている。互換性・代替性については、FDAが互換性に関する規定を明記している点が特徴である。

表2 各国ガイドラインにおける参照品の要件

| Country | Innovator product licensed in the country | Innovator product licensed in other country | Innovator product licensed in other country (no innovator product licensed in the country) |
|---------|---|---|--|
| Japan | ◎ | not mentioned in the guideline | — |
| EU | ◎ | not mentioned in the guideline | — |
| US | ◎ | ○ can be used for animal or clinical studies. Bridging data is necessary. <guidance draft 2012> | — |
| Canada | ◎ | ○ Product of same innovator company or corporate entity | — |
| Korea | ◎ | ○ Same product purchased from overseas markets | — |
| India | ◎ | — | ○ Product marketed for 4 years post approval in well established regulatory framework |
| WHO | ◎ | — | ○ need to consider |

表3 互換性と代替性

| Country | Interchangeability and substitutability |
|---------|--|
| Japan | Interchangeability...not mentioned Substitution...should be avoided * Unique nonproprietary name → No substitutable product |
| EU | Rely on national competent authorities |
| US | Interchangeability...Determined as a result of product review Substitutability...Interchangeable biological products may be substitutable for the reference product without the intervention of the prescribing provider. |
| Canada | not mentioned Q&A: Interchangeability... physicians make decisions Substitution... not supported by the regulatory agency |
| Korea | not mentioned |
| India | not mentioned |
| WHO | Defined by the national authorities |

C. 1.3 EMAガイドライン

C. 1.3.1 総論ガイドライン : Guideline on similar biological medicinal products.

2014年10月に公表された総論ガイドライン改訂版には、バイオシミラーに関する初回のガイドラインが策定された後に、審査承認されたバイオシミラーに関連して議論されてきた事項について、EMAの考え方が明記されている。新たに明記された主要な内容は、以下の点である。

- 参照品については、EEA内で承認されたものを原則とするが、バイオ後続品のグローバル開発を推進し、不要な試験の繰り返しを避けるため、いくつかの臨床試験や動物を用いた非臨床試験については、EEA外での承認品を用いることが可能である。ただし、参照品となる海外承認品は、EMAと同様の水準の規制環境が整備された国での承認を受けたものでなければならない。品質に関する直接の比較試験には、EEA内承認品を参照品として用いる必要がある。QTPPの確立には、EEA外承認品とEEA内承認品の両方を用いてもよい。
- 臨床試験や非臨床試験でEEA外承認品を参照品として用いる場合は、バイオ後続品、EEA内承認参照品、EEA外承認参照品の3者について、品質特性の比較が必須であり、必要に応じて、臨床PKあるいはPDブリッジング試験が必要である。
- 品質特性、臨床PK、PD試験により、参照品と同等の有効性・安全性が予測される場合は、確認のための臨床試験が必要でないこともありえる。バ

イオ後続品の不純物プロファイルや添加物の特性を考慮して、懸念がないことが前提となる。このような簡略なアプローチについては、当局への相談が推奨される。

- EMAによるバイオ後続品承認のための評価は、バイオ後続品と参照品との互換性 (interchangeable) を判断するものではない。また、代替については、EU加盟各国の権限により決められる。
- 有効性の向上を目的に改良されたものは、バイオシミラーの範疇に入らない。
- バイオシミラーの承認後は、製法変更が行われても、biosimilarityを示すための試験を再度実施する必要はない。
- 一つの効能効果でbiosimilarityが確認されれば、他の効能効果への外挿は受け入れ可能である。

C. 1. 3. 2 品質ガイドライン : **Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)** .

2014年5月に公表された品質ガイドライン改訂版では、バイオシミラーのQTPPは、参照品に関して公開されている情報、及び、参照品の特性解析を実施した結果に基づくべきであることが明記された。このガイドラインで示された他の主な点を以下に記す。

- 製法開発の際、翻訳後修飾への影響等を考慮して、組換えタンパク質発現系は慎重に選択すべきである。
- 製剤処方では参照品と同一である必要はないが、異なる製剤処方や容器施栓系を用いる場合は、有効性安全性との関連を考慮して、その妥当性を示す必要がある。
- 安定性試験はQ5Cに従った実施が必要であり、その他の品質特性の類似性からの予測は認められない。
- バイオシミラーには独自のライフサイクルがある。バイオシミラー開発中の製法変更の際には、Q5Eにしたがった同等性/同質性評価が必要である。
- 品質の比較に用いる参照品は、複数のバッチのもの

を用いる。

- 目標プロファイルの設定には、参照品の有効期限までの期間も考慮する必要がある。
- 実時間、実保存による安定性の試験では、参照品との比較は不要である。

C. 1. 3. 3 非臨床・臨床ガイドライン : **Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues** .

2014年12月に公表された非臨床・臨床ガイドライン改訂版では、臨床試験のデザインは、同等性試験が用いられるべきであるが、参照品の安全性プロファイル/認容性、用量の範囲、用量反応等に関する特性を考慮して、妥当性が示されれば、比劣勢試験も受け入れ可能とされた。理論的に、有効性の上昇が排除できる必要がある。

臨床安全性に関して、先行品との製造工程の違いから生じる安全性上の懸念の例として、infusion-related reactionと免疫原性が挙げられている。臨床安全性に関する具体的な記載は、全て免疫原性に関するものとなっている。免疫原性評価に関して述べられた主な点を以下に記す。

- 免疫原性の評価は、参照品との比較試験としての実施が必要であり、サンプリング計画を統一し、同じ抗薬物抗体測定法を用いる必要がある。
- 抗薬物抗体は、盲検とし、参照品と同時に分析する。バイオ後続品に対する抗薬物抗体と参照品に対する抗薬物抗体の両方を検出できる系であることが望ましいが、少なくともバイオ後続品に対する抗薬物抗体の全てを検出できる必要がある。通例、抗薬物抗体の陽性率、特性 (交差反応性、標的エピトープ、中和活性)、タイターを明らかにし、臨床有効性・安全性への影響を評価する。
- 免疫原性の評価は、承認前に1年のフォローアップが必要である。承認前に6か月のフォローアップデータを取り、承認後に1年までのデータを提出することも可能である。