令和７年度　厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

# 遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究

令和７（2025）年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　石井明子

令和８（２０２６）年　３月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告

遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究 ---------- 1

石井明子、出水庸介、橋井則貴、竹田　寛

II．分担研究報告

１．本邦におけるペプチド医薬品の後発品および後続品の承認審査状況調査 ------ 33

出水庸介、横尾英知、林　雅人

２． 遺伝子組換えペプチドに対する後発合成ペプチド医薬品の承認審査に関する海外の動向調査

２－１　欧米における後発合成ペプチド医薬品に関する規制情報について ---- 41

竹田　寛、髙木和則、市原早紀、後藤かの子、松平紗映

２－２　欧米における後発合成ペプチド医薬品の承認事例について ---------- 48

石井明子、柴田寛子

３．組換えペプチド及び合成ペプチド医薬品の品質特性解析 ---------- 62

橋井則貴、西村仁孝

４．後発ペプチド医薬品の開発戦略と承認申請区分に関する研究 ---------- 72

竹田　寛、髙木和則、市原早紀、後藤かの子、松平紗映

III．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 80

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

総括研究報告書

# 遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究

研究代表者　石井明子　国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部　部長
研究分担者　竹田　寛　独)医薬品医療機器総合機構　ジェネリック医薬品等審査部　審査役
研究分担者　出水庸介　国立医薬品食品衛生研究所　有機化学部　部長
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　第一室長

研究要旨

遺伝子組換えペプチド医薬品を参照して開発された合成ペプチド後発品については、有効成分の一般名が異なること、不純物プロファイル（構造既知又は未知の不純物の種類と量）に差異があったことから、本邦では、後発医薬品ではなく新医薬品に該当するとして承認申請区分を整理し、承認審査等を行ってきた。一方、海外では本邦と異なる整理がなされている場合もある。本研究では、合成ペプチド医薬品に関する最近の欧米での規制動向や製品の承認事例を調査すると共に、既承認品目の品質特性解析を行い、合成ペプチド後発品の承認審査の在り方について検討を行った。その結果、先発品が遺伝子組換え医薬品であっても、有効成分が同一かつ製剤が定性的・定量的に同一と判断される場合に、化学合成により製造された医薬品を後発医薬品として承認申請することは可能と考えられ、今後の承認申請の区分を提案することが妥当との結論が得られた。また、審査の際に論点となるペプチド関連不純物に関して、具体的な基準を提案した。

研究協力者：
髙木和則　独立行政法人医薬品医療機器総合機構　ジェネリック医薬品等審査部
市原早紀　独立行政法人医薬品医療機器総合機構　ジェネリック医薬品等審査部
後藤かの子　独立行政法人医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部
松平紗映　独立行政法人医薬品医療機器総合機構　ジェネリック医薬品等審査部
柴田寛子　国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・第二室長
西村仁孝　国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部・研究員
横尾英知　国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・第二室長
林　雅人　国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・研究員
井上貴雄　国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部・部長
吉田徳幸　国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部・第二室長
内田安則　国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部・主任研究官
齊藤公亮　国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・第二室長

## A. 研究目的

遺伝子組換え医薬品のうち、アミノ酸残基数の少ないペプチドについては、化学合成により同成分を製造できることが知られている。しかし、遺伝子組換え医薬品が既承認の状況で、同成分の医薬品を化学合成により製造した場合は、有効成分の一般名が異なること、不純物プロファイル（構造既知又は未知の不純物の種類と量）に差異があったことから、本邦では、後発医薬品ではなく新医薬品に該当するとして承認申請区分を整理し、承認審査等を行ってきた。一方、米国では、先発医薬品が遺伝子組換え品であっても、行政上の区別として 40 アミノ酸以下であればタンパク質ではなくペプチドと定義し、合成ペプチド後発品を後発医薬品区分で承認申請可能との見解が 2021 年に FDA ガイダンスで示されている。

後発医薬品では、先発医薬品との有効成分の同一性や生物学的同等性を示すことで承認申請が可能となるが、新医薬品では有効性・安全性を個別に評価する必要があり、開発のコストと期間が大きく異なる。そのため、承認申請の枠を予め示しておかなければ企業は開発戦略を立てることが困難となり、日本での開発が大幅に遅延、又は開発そのものを断念することが予想される。これまでに承認された遺伝子組換えペプチド医薬品の再審査期間を考慮すると、合成ペプチド後発品の承認審査の在り方を早急に明確化する必要がある。本研究では、遺伝子組換えペプチド医薬品を参照して開発された合成ペプチド後発品について、本邦における承認申請の区分や審査における考え方を提案することを目的とした。

## B. 研究方法

ペプチド医薬品に関する国内外における最新の規制動向と、特に不純物に着目して既承認品目の実態を明らかにするため、日欧米の規制当局から公表されている情報、及び文献情報を参考に、【1】本邦での製品承認に関する現状調査、及び【2】欧米における規制情報と承認事例の調査を行った。また、【3】組換えペプチド医薬品および合成ペプチド医薬品が承認されているグルカゴン、テリパラチド、及びリラグルチドについて、市販製剤を購入して、液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）による品質特性の比較を行った。これらの結果をもとに、【4】後発合成ペプチド医薬品の承認申請区分と審査における考え方について検討を行い、今後の方針を提案した。

（倫理面への配慮）倫理面への配慮を要する研究内容は含まない。

## C. 研究結果

### C.1. 本邦におけるペプチド医薬品の後発品および後続品の承認状況調査

#### C.1.1. ペプチド医薬品の後発品／後続品の承認状況

**(1) 化学合成ペプチド後発医薬品の承認状況**

化学合成により製造されるペプチド医薬品については、本邦では後発医薬品として承認された事例が存在する。これらの承認においては、先発医薬品との有効成分の同一性、生物学的同等性、ならびに品質特性の同等性が基本的な評価要素となる。とくにペプチド医薬品では、低分子医薬品と比べて構造が複雑である一方、抗体等の高分子タンパク質医薬品ほどの複雑性は有しないことから、一次構造の一致の確認に加え、配列関連不純物、立体異性体、酸化体、脱アミド化体等を含む不純物プロファイルの評価が重要となる。また、必要に応じて生物活性の比較評価も考慮される。このように、ペプチド後発品では、低分子後発品の一般的評価枠組みを基本としつつも、ペプチド特有の品質特性及び不純物管理を重視した評価が求められる。本検討では、本邦で後発医薬品として承認された主な化学合成ペプチド医薬品を調査し、その概要を表1-1に示した。

**(2) 遺伝子組換え由来関連製剤のバイオ後続品承認状況**

遺伝子組換え技術により製造される関連製剤に

ついては、本邦ではバイオ後続品として承認されている品目がある。バイオ後続品の審査においては、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を、品質、非臨床及び臨床の各側面から総合的に評価する枠組みが採られている。本検討では、ペプチド又はこれに近接する領域の代表例として、インスリンアナログ、テリパラチド等を含む関連品目を整理し、その概要を表1-2に示した。

### (3) 遺伝子組換え先行品に対する化学合成後続品の調査における参照事例

テリパラチドについては、化学合成品であるテリボン®を先行品とする後発医薬品及び、遺伝子組換え品であるフォルテオ®を先行品とするバイオ後続品の承認事例がある。このため本検討では、遺伝子組換え品と化学合成品の双方について後続品開発事例がみられる代表例としてテリパラチドを主対象とし、後発医薬品及びバイオ後続品の承認申請における評価項目を比較した。表1-3では、フォルテオ®及びテリボン®について、開発段階における特性解析、規格及び試験方法、不純物管理、安定性評価並びに製造プロセス管理の観点から品質評価項目を整理した。なお、化学合成後続品の一部品目については、現在は市場流通していない。

## C.1.2. テリパラチド関連製剤における品質評価の比較

テリパラチド関連製剤には、遺伝子組換え製剤であるフォルテオ®と、化学合成製剤であるテリボン®が存在する。両製剤は有効成分のアミノ酸配列が共通する一方で、製造方法、剤型、用法・用量は異なる。このため、両者の品質評価項目を比較することは、遺伝子組換えペプチド製剤と化学合成ペプチド製剤における評価上の共通点と相違点を整理する上で有用である。

フォルテオでは、開発段階において、一次構造に加え、高次構造、会合状態及び生物活性について各種分析法を用いた評価が行われている。これに対し、テリボン®では、既承認同成分製剤に関する知見も踏まえつつ、SDS-PAGE、ペプチドマップ及び生物活性試験等により、有効成分の構造及び品質特性が評価されている。すなわち、両製剤ともに有効成分の構造確認及び生物活性の評価が重視されているが、遺伝子組換え製剤では発現系に由来する構造・会合状態まで含めた多面的評価が行われているのに対し、化学合成製剤では一次構造及び類縁物質プロファイルを中心とした評価がより重視されている。

原薬又は製剤の規格及び試験方法に着目すると、フォルテオ®では確認試験としてペプチドマップが設定され、純度試験として塩化物、酢酸塩、類縁物質及び宿主由来不純物等が管理されている。一方、テリボン®では確認試験としてSDS-PAGE及びペプチドマップが用いられ、純度試験として類縁物質等が設定されている。両製剤とも、含量又は力価に関する評価が行われているが、管理上重点が置かれる項目は製造方法の違いに応じて異なる。

また、標準物質についても、両製剤とも常用標準物質が設定され、その品質確認に確認試験、純度試験、含量又は生物活性試験等が用いられている。

安定性評価については、両製剤とも長期保存試験及び加速又は苛酷条件下での試験が行われ、類縁物質、含量、生物活性その他の品質変化が評価されている。テリパラチドでは、保存条件や製造条件に応じて類縁物質の増加や高分子化を含む品質変化が生じ得ることから、安定性試験は有効期間設定のための試験にとどまらず、不純物プロファイルの管理戦略と密接に関係する評価項目と位置づけられる。

さらに、製造プロセス管理の観点からみると、フォルテオ®では発現系の安定性、精製工程及び宿主由来不純物除去能が重要な管理項目となるのに対し、テリボン®では固相合成におけるカップリング効率、脱保護、切り出し及び精製工程が重要な管理項目となる。すなわち、両製剤は同一有効成分を含有するものの、製造方法の違いに応じて、品質確保のために重点的に管理すべき工程は異な

る。

以上より、フォルテオ®とテリボン®では、製造方法に由来する管理項目の差異を有する一方で、確認試験、類縁物質管理、生物活性評価及び安定性評価が重視される点は共通している。とくに化学合成ペプチド製剤では、合成工程に由来する副生成物、立体異性体、残留試薬及び残留溶媒等、遺伝子組換え製剤とは異なる不純物上の論点が存在し得ることから、これらを含めた不純物プロファイルの把握と安全性への影響に関する評価が重要となる。したがって、ペプチド医薬品の品質評価においては、製造方法の特徴を考慮し、最終製品としての有効成分の構造、物理化学的性質、生物活性及び不純物プロファイルを総合的に評価することが重要である。

### C.1.3. テリパラチド関連製剤における不純物プロファイルと管理戦略の比較

テリパラチド関連製剤には、遺伝子組換え製剤であるフォルテオ®と、化学合成製剤であるテリボン®が存在し、両製剤では製造プロセスの相違に応じて不純物プロファイルも異なる。他方で、分解生成物に由来する類縁物質の管理という観点では、両製剤に共通する考え方も認められる。

フォルテオ®では、遺伝子組換え技術を用いることから、生物学的プロセスに由来する不純物の評価が重要となる。公開審査資料では、原薬の規格及び試験方法として大腸菌由来ポリペプチド（HCP）が設定されている。

一方、テリボン®では、化学合成工程に関連する副生成物及び残留試薬の管理が重視される。公開審査資料では、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC）が品質評価項目として設定されている。

また、テリパラチドにおいては、製造方法の違いにかかわらず、酸化体、脱アミド化体及び切断由来断片などの関連不純物が認められ得ることが知られている。品質評価において重要なのは、個々の修飾や変化の発生機序を理解し、最終製品中に存在し得る不純物（分解生成物を含む）プロファイル全体を適切に把握し、管理することである。さらに、保存条件や製造条件に応じて、類縁物質の増加や高分子化を含む品質変化が生じ得ることから、両製剤ともに安定性試験及び不純物管理を通じた評価が重視される。

このように、製造由来の不純物そのものは、生物由来か化学合成由来かという点で異なるものの、両製剤ともに類縁物質管理を品質評価の中心に据えている点は共通している。したがって、最終製品の品質評価においては、製造方法の差異そのものよりも、最終的な不純物プロファイルを適切に把握し、安全性上の懸念がないことを示すことが重要である。とくに化学合成ペプチドでは、配列関連不純物に加え、エピマー化、保護基由来付加体、残留試薬・残留溶媒等、遺伝子組換え製剤には通常みられない不純物が含まれ得るため、その内容に応じた科学的評価が必要となる。

## C.2. 遺伝子組換えペプチドに対する後発合成ペプチド医薬品の承認審査に関する海外の動向調査

### C.2.1. 欧米における後発合成ペプチド医薬品に関する規制情報について

#### C.2.1.1. 米国

**(1) ペプチド医薬品全般に関するガイダンス**

US FDA（Food and Drug Administration、米国食品医薬品局）は、アミノ酸鎖を有効成分とする医薬品をbiological productの位置づけで取り扱う必要性について判断する際の根拠とすることを目的として、BPCI法（Biologics Price Competition and Innovation Act）の対象とされる（すなわちbiological productとして規制される）“protein”を「40アミノ酸を超えるもの」と定義した上で、「40アミノ酸以下のもの」を“peptide”と定義し、FD&C法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act、連邦食品医薬品化粧品法）にて規制している（すなわち“drug”として規制している）[1)]。

FDAは遺伝子組換えペプチド医薬品に対し、合成

ペプチド医薬品を後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請する場合の業界向けガイダンス[2)]を発出しており、当該ガイダンスでは、先発医薬品が40アミノ酸以下の遺伝子組換えペプチド（すなわち、グルカゴン、リラグルチド、ネシリチド、テリパラチド、テデュグルチド）を有効成分とする場合、合成ペプチド医薬品をANDA（Abbreviated New Drug Application、簡略新薬申請；本邦の後発医薬品区分に相当）で申請可能との見解が示されている。

当該ガイダンスでは、ANDAにより申請する際の要件等についても、以下のとおり提示されている。

① 申請製剤の有効成分が先発医薬品の有効成分と「同一」であることを、一次配列及び物理化学的性質、二次構造、オリゴマー／凝集状態、生物活性（*in vitro*又は動物試験による）等の比較評価により確認することが要件である。

② 申請製剤と先発医薬品の間の不純物プロファイル差異は、免疫原性を含めた安全性及び有効性に影響する可能性があることから、申請区分を決定する上で重要な論点となる。

申請製剤及び先発医薬品に共通して認められる不純物については、先発医薬品で認められたレベルを超える不純物を含んではならず、そのために合成経路や精製工程における管理戦略を検討する必要があるとされている。

また、ペプチド関連不純物に関連するリスクを特定し、低減する必要があることから、以下の措置が必要であるとされている。

・申請製剤で新規に特定されたペプチド関連不純物については、免疫原性のリスクを含めた特性を明らかにした上で、先発医薬品との差異が有効性及び安全性に影響を及ぼさないことを確認すること。

・申請製剤が、特に苛酷条件下で、凝集性又は凝集体形成能を増加させず、先発医薬品と比較して、自然免疫活性をより大きく、又は異なる形で刺激する不純物を含まないことを示すこと。

なお、新規に特定されたペプチド関連不純物の含量が、原薬に対して0.5%を超える場合は、臨床試験が必要となる可能性があるため、ANDAによる申請が困難となる可能性があるとされている。

**(2) 規制区分**

米国では、40アミノ酸以下のアミノ酸鎖（遺伝子組換えペプチド及び合成ペプチド）を先発医薬品とした同一有効成分の合成ペプチド医薬品を申請する場合、一定の要件を満たすことを前提にFD&C法505(b)条に基づくNDA（New Drug Application；新薬申請）ではなく、505(j)条に基づくANDAが可能とされている。（図2-1-1）[3)]

**(3) Product Specific Guidance (PSG)**

ペプチド医薬品全般に関するガイダンスは、各製品に対するすべての要求事項を網羅しているわけではないとされており、製品別の要求事項についてはPSGを含むその他のガイダンスを確認するよう求められている。ペプチド医薬品全般に関する中で対象とされたリラグルチド及びテリパラチドのPSG[4)~6)]に加え、ガイダンス公表後に作成されたセマグルチドのPSG[7)]においても、ペプチド医薬品全般に関するガイダンスを適応可能であること、並びに定性的（Qualitatively；Q1）及び定量的（Quantitatively；Q2）に同一である場合には *in vivo* 生物学的同等性試験の提出を免除可能とされている。

なお、グルカゴンのPSG[8)~11)]においては、FDAガイダンスの参照を求める記載はないものの、Q1及びQ2が同一である場合には *in vivo* 生物学的同等性試験の提出を免除可能とされており、他の後発合成ペプチドのPSGと本質的な差異はない。（表2-1-1）

**C.2.1.2.欧州**

**(1) ペプチド医薬品全般に関するガイドライン**

EMA（European Medicines Agency、欧州医薬品庁）においては、アミノ酸、ペプチド、タンパク質を区別する明確な判断基準は提示されていない。

一方で、Directive 2001/83/EC（EU医薬品指令）[12]において、biological medicinal productは生物起源由来であると定義されている。

また、EMAは合成ペプチド医薬品の開発及び製造に関するガイドライン[13]を発出しており、ガイドラインの対象となる合成ペプチドは低分子薬物とタンパク質の境界に位置づけられるとした上で、その構造特性に応じた高度な品質管理を求めている。

ガイドライン中では、遺伝子組換えペプチド医薬品を先発医薬品として合成ペプチド医薬品を開発する際の、原薬の同一性及び純度（不純物）の評価指針についても示されている。

同一性について、一次構造及び高次構造を評価することに加え、オリゴマーの状態についても評価が必要となる場合があるとされている。

また、純度（不純物）の評価について、以下に対応することを推奨している。

・直交法、すなわち、サイズ、電荷及び疎水性に基づく分離技術を用いて行うこと。
・純度試験がペプチドの完全な不純物プロファイルを網羅するという目的に照らして適切であること（追加の純度試験が不要であること）を説明できること。
・必要に応じて、凝集傾向を、チオフラビンT（ThT）アッセイのような原線維凝集体を検出する適切な技術によって調査すること。
・申請製剤に新規に特定された不純物が認められた際には、免疫原性のリスクを確認した上で、1.0%を超える場合には安全性に問題がないことを確認すること。

### (2) 規制区分

遺伝子組換えペプチド医薬品と有効成分を同一とする合成ペプチド医薬品を開発・製造販売承認申請する際の規制区分について、ガイドライン等の公表情報の中に具体的な言及は確認できなかった。既承認の遺伝子組換えペプチド医薬品Forteo（有効成分：テリパラチド）と同一のペプチドを有効成分とする合成ペプチド医薬品の承認実績について調査したところ、指令2001/83/ECに基づく10(1)（一般的な後発医薬品の区分）にて承認されたものと、10(3)（後発医薬品とバイオ後続品の中間的な区分）にて承認されたものが混在していた[14]。これらの事例を踏まえれば、欧州において、合成ペプチド医薬品を後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することは可能と考えられる。（図2-1-2）[3]

### (3) 個別製品に関するガイドライン

欧州では、個別製品に関するガイドラインは作成されていない。

## C.2.2. 欧米における後発合成ペプチド医薬品の承認事例について

### C.2.2.1. 米国の承認品目

#### C.2.2.1.1. グルカゴン

米国では、1998年に承認された遺伝子組換えグルカゴン2品目（NDA 020918：ノボ社 Glucagen、および NDA 020928：リリー社 Glucagon for Injection）が使われてきた[15,16]（表2-2-2）。2015年に承認されたFresenius Kabi社（以下、Kabi社）の合成グルカゴン（NDA 201849）は、FD&C法505(b)(2)に基づくNew Drug Application(NDA)申請により承認された。NDA 505(b)(2)では、類似製品等の情報を活用することで、新有効成分医薬品の申請枠に相当する505(b)(1)に求められるデータの一部を省略することが可能である。

(1) NDA 505(b)(2)申請品目

Kabi社グルカゴン（NDA 201849）は、参照品であるノボ社の組換えグルカゴン（NDA 020918）の有効性・安全性に関する情報を活用し、品質等の必要な項目について直接の比較試験を行うことで、505(b)(2)による承認申請がなされた。2010年に承認申請され、一度拒絶された後、追加データを含む再申請を経て、承認された経緯がある。初回申請後の拒絶理由としては、製造所の不備に加え、

非臨床試験に関しては、毒性試験／トキシコキネティクス試験及び変異原性試験が実施されていなかったこと、さらに、主要な臨床薬理試験における生物学的利用能(BA)評価において、薬力学(PD)マーカーであるグルコース測定に不備があったことが挙げられている。当時は、組換えペプチドを参照品とする後発合成ペプチドの開発において、非臨床試験として実施すべき内容について、申請者と規制側に認識の相違があったことがうかがわれる。

承認に至った2回目の申請の際には、参照品との品質比較、非臨床薬理／毒性に関するブリッジ試験、比較BA試験の結果が提出された。以下に、承認に至った申請に関する公開情報の概要を述べる。

＜品質＞

CMCについては、規格及び試験方法が更新され、USP各条Glucagon for Injectionに適合することが説明されている。品質の比較は、アミノ酸配列、平均分子量、力価、不純物について行われた。ペプチド不純物に関しては、申請者から閾値が示されたが、CDERの基準（identification 0.50%、qualification 1.00%）より高い水準に設定されていた。Chemistry reviewの記載によると、申請者は、USP各条において、1種類の不純物について■%の閾値が設定されていることを論拠としたが、受け入れ不可とされ、薬理・毒性チームの助言を得ることとなった。ある不純物については、肝毒性および変異原性を示す可能性のある構造を有しているとの議論があった。

＜非臨床＞

非臨床試験に関しては、ラットを用いた4週間の毒性試験、及び2種類の変異原性試験（Ames試験およびCHO細胞を用いた染色体異常試験）により参照品との比較が行われ、製剤および不純物の安全性が確認された。具体的な数値は開示されていないが、先発品に含まれない製剤中の不純物について、実施されたラットを用いた4週間の毒性試験により安全性が確認（qualified）されたと説明されている。また、当該毒性試験では、グルカゴンの主な標的組織である心臓と腎臓において、参照品では生じていない所見が見られたが、軽度であり、診断目的での単回投与のみである臨床上の用途を考えると、臨床上の意味がある可能性はないであろうと判断された。この結果に基づき、市販後の要求事項はないとされた。

＜臨床＞

臨床試験では、pivotal studyとして、反復皮下投与により、参照品である遺伝子組換えグルカゴン（Glucagen）とのPK及びPDの比較が行われた。ただし、申請効能効果における投与経路は、筋肉内投与と静脈内投与である。健康成人を被験者とした試験により、$AUC_{inf}$および$C_{max}$ 、PDマーカーであるグルコースについても生物学的同等性に関する基準を満たしたことから、PKおよびPDの同等性が確認された。本PK/PD試験において安全性についても評価され、みられた有害事象はいずれもグルカゴンの既知の副作用であり、安全性に重大な懸念はないとされた。有効性、安全性評価を目的とする臨床試験は行われなかった。

本品は単回投与であるため、免疫原性のリスクはないとされ、免疫原性の評価は行われていないが、既に実施されていた他のグルカゴン製剤で行われた検討に基づき、グルカゴンの免疫原性は低いと判断され、市販後の調査も求められなかった。

なお、参照品である組換えグルカゴンは、皮下、筋肉内、静脈内投与により、低血糖時の救急処置、及び、X線検査時の消化管の運動抑制のための診断補助の効能効果を有していたが、Kabi社の505(b)(2)申請では、筋肉内、静脈内投与による診断補助用途のみで申請された。その後、効能追加され、現在、Kabi社のグルカゴンは、低血糖時の救急処置（severe hypoglycemia）とX線検査時の消化管の運動抑制（diagnostic aid）の効能効果を有し、皮下、筋肉内、静脈内投与が承認されて

いる。

(2) ANDA 505(j)申請品目

その後、米国では2020年に、組換えペプチドを参照品とするAmphastar Pharms社の合成グルカゴンがAbbreviated New Drug Application (ANDA) 505(j)枠で承認された。合成グルカゴンとしては、初めてのジェネリック医薬品と言える[16]。FDAのガイダンス[2]は、2017年にドラフト、2021年に最終版が発出されているが、文献7とした学会抄録はFDAによる発表であり、グルカゴン後発品を巡る一連の検討をもとに、FDAの見解が示される形となったと考えられる。本品目については、審査報告書が公開されていないが、文献16において、有効成分の同一性について、一次構造、二次構造、オリゴマーおよび凝集体の分析、生物活性による評価が可能であり、不純物についても、分析、管理が可能との考えに至ったことが記された。また、参照品に含まれない新規不純物の潜在的な免疫原性については、非臨床試験を用いて評価・比較するとの考えが示されており、当該発表では、自然免疫および獲得免疫を評価する非臨床評価系について議論されたことが記されている[16]。

2020年から2025年までに、ANDA申請により4品目の合成グルカゴンが承認されているが、審査レポートが公開されていないため、申請時に行われた評価の詳細は不明である。また、表2には掲載していないが、FDAの医薬品検索サイトには、Quad Pharms社のグルカゴン(ANDA 071022、ANDA 071023)がdiscontinuedとして掲載されている。本品について承認年等は不明である。

(3) その他の申請品目

米国では上記の他に、後発品の位置づけではないが、合成グルカゴンを有効成分とする点鼻剤と液剤が承認されている。粉末点鼻剤であるBaqsimiは、505(b)(1)申請され、2019年に承認された。また、合成グルカゴンを有効成分とする液剤であるGvokeは、505(b)(2)申請され、2019年に承認された。いずれも、反復投与毒性試験が行われている。

(4) 製品特異的ガイダンス

グルカゴンに関する製品特異的ガイダンスは、既に後発品が承認されている用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤の他、前述の粉末点鼻剤、液体注射剤の計3種類について公表されている。2025年11月に発行されたグルカゴン凍結乾燥注射剤に関する製品特異的ガイダンス案では、有効成分の同一性を支持する比較特性解析試験の実施と、in vivo生物学的同等性試験の免除を求めることを推奨している。粉末点鼻剤についてはin vitroおよびin vivoの生物学的同等性試験の実施を推奨、液体注射剤についてはin vivo生物学的同等性試験の免除を求めることを推奨し、デバイスに応じたin vitro生物学的同等性試験の実施を推奨している。

(5) 米国薬局方　各条

米国薬局方(USP)では、合成グルカゴンの開発動向と連動して、グルカゴン各条の改正が行われ、遺伝子組換え品のみでなく、合成品も各条の対象に含まれることとされた。組換え品と合成品では、試験項目や規格の一部が異なっており、各製品に関する製法の特徴や、承認された規格及び試験方法を反映した内容になっていると考えられる。また、原薬、製剤ともに、製品表示(label)において、遺伝子組換え品か合成品かを明示することとされている。

### C.2.2.1.2　テリパラチド

米国では大腸菌で製造される遺伝子組換えテリパラチドが2002年に新薬の承認申請枠である NDA 505(b)(1) 区分で承認され、その後、*Pseudomonas fluorescens* で製造される組換えテリパラチド2製品がNDA 505(b)(2)区分承認されている。2023年以降、3製品の合成テリパラチドがANDA 505(j)区分で承認されている。 (表2-2-3)

(1) ANDA 505(j)

ANDA 505(j)区分で承認された品目のうち、審査資料が公表されているApotex社のテリパラチドでは、有効成分の同一性、及び、製剤処方について、定性的（Q1）及び定量的（Q2）に同一であることが認められ、生物学的同等性試験は免除された。投与デバイスの機能を比較するための臨床試験（human factor試験）が行われた。以下に、公表された資料の概要を示す。

＜品質＞

原薬はマスターファイルの審査が行われた。品質に関する審査において、原薬についてはマスターファイルについてメジャーな照会、申請者より提出された原薬の規格及び試験方法についてマイナーな不備が指摘された。製剤の審査の結果は、メジャーな不備があるとされ、有効成分の同一性、デバイスに関するデータ、及び加速試験データの不備が指摘された。マイナーな不備として、製剤の規格及び試験方法、容器施栓系、安定性試験データについて指摘されたが、最終的に適切に対応された。

＜非臨床＞

薬理毒性に関する審査において、製造工程で用いる装置と製品の容器施栓系のExtractables/Leachablesに関するリスクアセスメントが行われたことが記載されているが、それ以外の不純物に関する特段の記載は見当たらなかった。

＜臨床＞

本品の審査の段階では製品特異的ガイダンスが発出されていなかったが、5種のペプチドを対象としたドラフトガイダンス[2)]が公表されていた。本品は、参照品と同一の有効成分を同一濃度含み、剤型も同一であるとの資料が提出されており、本品は参照品と定性的（Q1）及び定量的（Q2）に同一であり、pHが参照品の規格の範囲内であることから、in vivo 生物学的同等性試験の免除が認められた。

一方、本品を使用する患者が骨粗鬆症であることを考慮すると、デバイスの差異が投与に影響する結果、有効性・安全性に影響する可能性が否定できないと判断され、human factor試験として、患者を被験者とする自己注射による比較試験が行われた。本試験は、有効成分の製法の違いによる差異を検証するためのものではなく、デバイスに依存する試験であるが、結果として、承認までにはヒト試験により生物学的同等性が確認された。

(2) NDA 505(b)(2)

米国では、2019年にForteoとは別の商品名のAlvogen社のテリパラチド(Bonsity、NDA 211939)が承認されているが、本品は新しい細胞基材である*Pseudomonas fluorescens*を用いて製造された組換えテリパラチドであり、Forteoの有効性・安全性に関する知見を参照することにより、NDA 505(b)(2)枠により申請された。この製品では、品質試験、薬理、薬物動態、毒性に関する非臨床試験、薬理、薬物動態、安全性、及び免疫原性評価のための臨床試験によりForteoとの比較が行われた。同製品については、Almaject社による別申請（NDA 218771）が承認されており、2製品のうち、参照品リストには、Almaject社の製品が登録されている。

(3) 製品特異的ガイダンス

2025年12月に発行されたテリパラチド製剤に関する製品特異的ガイダンス案では、生物学的同等性試験の免除を求めることが推奨されている。また、有効性・安全性の比較評価のために非臨床評価を用いることができると述べられている。本製品特異的ガイダンス案リストでは、参照品として、2種類の組換えテリパラチド、すなわち大腸菌で製造されるForteoの他、*Pseudomonas fluorescens*を用いて製造されるAlmaject社のテリパラチドが併記されており、細胞基材の特性としては大きく異なるが、同列に取り扱われている。

(4) 米国薬局方　各条

合成テリパラチド開発の動向に連動して、USPでは、グルカゴンと同様に、テリパラチド各条の改正が行われ、遺伝子組換え品のみでなく、合成品も対象に含まれることとされた[17]。組換え品と合成品では、試験項目や規格の一部が異なっており、製法の特徴を反映した内容になっていると考えられる。また、グルカゴンと同様に、原薬、製剤ともに、表示において、遺伝子組換え品か合成品かを明示することとされている。

### C.2.2.1.3.　リラグルチド

米国では、2026年3月までに、糖尿病を適応症とする6品目、及び、肥満症を適応症とする3品目の合成リラグルチド後発品が承認されている（表2-2-4）。そのうち、糖尿病を適応症として2024年12月にANDA 505(j)区分で承認されたHIKMA社の製品について、審査資料及び承認時のレターが公開されている。以下にその概要を述べる。

(1) ANDA 505(j)承認品目

HIKMA社のリラグルチドの製剤処方は参照品と同一であり、審査では、最終的に、有効成分の同一性、及び、製剤処方が定性的（Q1）及び定量的（Q2）に同一であることが認められ、生物学的同等性試験について最終的に免除が認められた。また、投与デバイスの影響についてもヒト試験は最終的に不要とされた。原薬はマスターファイル登録されている。審査資料から、以下の点について、照会回答が行われたことが分かる。

＜品質＞

審査の論点に関する詳細は開示されていないが、品質に関するAssessment summaryにおいて、審査サイクル1およびサイクル2でConcise description of outstanding issuesとして挙げられた項目を表5に示した。これらの照会事項については、審査サイクル3において、全て適切に対応されたとされ、提出されたデータにより、有効成分の同一性、及び、適切な不純物分析法による先発品とcomparativeな不純物プロファイルが示されたと判断された。

＜生物学的同等性＞

生物学的同等性に関する審査において、一部のレビューアーから、有効成分の同一性に関する判断がpendingの状態にあることとデバイスに関する理由により、当初は免除が認められなかったが、最終的には、処方成分が同一であり、pH、浸透圧等の物理化学的特性が参照品とcomparableであることから、in vivo 生物学的同等性試験の免除が認められた。有効成分の同一性の判断がpendingとなっていた理由として、凝集体と不純物が問題となっていたことが記載されている。

(2)製品特異的ガイダンス

2025年12月に発行されたリラグルチド製剤に関する製品特異的ガイダンス案では、生物学的同等性試験の免除を求めることが推奨されている。既に承認されたリラグルチド後発品は糖尿病を効能効果とするものであるが、製品特異的ガイダンス案は、肥満症を対象としたものも同時に整備されている。

(3) 米国薬局方　各条

承認レターにおいて、USPに準拠すべきことが記載されているが、リラグルチド各条はまだ収載されていない。

### C.2.2.2. 欧州の承認品目

欧州では、グルカゴン、テリパラチドについて、後発の合成品が承認されていた。

#### C.2.2.2.1.　グルカゴン

欧州では、これまで30年以上にわたり組換えグルカゴンであるGlucagenが使用されている[6]。EMAの医薬品検索サイトでは、表6に示す2製品（OglucおよびBaqsimi）が確認された。これらはいずれも

合成品である。2019年に承認された粉末点鼻剤であるBaqsimiは、新薬の区分で承認申請された。2021年に承認されたOgluo は液体注射剤であり、Glucagenを参照品として10(3)区分により承認申請された。Ogluoの開発の際には、品質試験、薬理、薬物動態、毒性に関する非臨床試験、PK、PD、有効性・安全性に関する臨床試験が行われている。グルカゴンは古い製品であるため、各国規制当局により承認された製品が他にもある可能性はある。

#### C.2.2.2.2. テリパラチド

表7に示すとおり、欧州では、5種類の組換えテリパラチドがバイオシミラーとして 10(4)区分で承認されている。合成テリパラチドについては、EMA医薬品検索サイトまたは文献により、4製品の承認が確認できた。うち、いわゆるハイブリッド申請である10(3)区分での承認が2製品、一般的な後発品の申請である10(1)区分による承認が2製品である。また、4製品のうち3製品は、Decentralised Procedure (DCP) (各国承認) により承認されている。合成テリパラチド4製品のうち、10(3)区分によりEMAにより審査承認されたTeriparatide Sunについて、審査情報が公開されているので、以下に概要を述べる。

(1) 10(3)承認品目 Teriparatide Sun

Teriparatide Sunの申請では、品質および生物学的同等性試験のデータが提出された。

＜品質＞

品質に関して、存在する可能性のある不純物や検出された不純物について、変異原性／遺伝毒性の可能性も含めて、議論がなされたとされている。規格及び試験方法において、合成品に特異的と考えられる項目として、dimethyl formamide、dimethyl acetamide、trifluoroacetic acid、triethylamineが含まれている。

製剤を用いた参照品との比較試験では、2つのMajor Objectionが示された。1つ目は、生物活性の比較において、試験に用いるバッチ数、試験方法、統計解析について、2つ目は、不純物プロファイルについてである。1つ目については、追加のバッチデータ、力価試験の詳細情報とバリデーションデータの提出により解決され、両者のコンパラビリティが確認された。製剤の規格及び試験方法は、ICH Q6Aガイドラインおよび欧州薬局方に準じて設定された。品質比較により見出された物理化学的および生物学的な差異は、有効性及び安全性に悪影響を及ぼさないと判断された。

＜非臨床＞

非臨床薬理、薬物動態、毒性については、文献をもとに説明され、試験は実施されていない。薬理については、品質に関するin vitro試験による説明、薬物動態については、ヒトで評価するとされ、毒性について、不純物プロファイルに関する説明も受け入れ可能とされた。

＜生物学的同等性＞

生物学的同等性試験は、クロスオーバーデザインにより行われた。無作為、非盲検、絶食、被験者は健康成人、男性35人、単回投与、皮下注射。$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$C_{max}$について、90%信頼区間が比較され、事前に定めた基準である80-125%の範囲内であったことから、PKは同等と判断された。PD試験は行われていない。PK比較試験において、安全性評価が行われ、3人の被験者で4件の副作用が見られたが、いずれも参照品で経験されているものであり、安全性プロファイルの違いを示すものではないと判断された。有効性・安全性の評価を目的とした臨床試験は行われていない。

(2) 10(3)承認品目 Teriparatide Ambio Pharm

Teriparatide Ambio Pharmについて、EMAによる承認ではないが、審査の概要が公表されており、生物学的同等性試験が実施されたことが記載されている。被験者健康成人38人、無作為、非盲検、単回投与、クロスオーバーデザイン、皮下投与、絶

食、により行われ、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、Cmaxについて、90%信頼区間が比較され、事前に定めた基準である80-125%の範囲内であったことから、PKは同等と判断された。

## C.3. 組換えペプチド及び合成ペプチド医薬品の品質特性解析

### C.3.1. リラグルチド製剤のペプチド関連不純物の解析

#### (1) HPLC-UV 分析

ビクトーザ®皮下注 18mg のインタビューフォーム（2025 年 11 月改訂（第 13 版））によると、リラグルチドの溶解度はアルカリ性では高いが、pH が 7 より低い場合は急激に低下し、pH4～5 で最低となる。通常、ペプチドの HPLC 及び LC-MS 分析では、酸性の移動相を用いた逆相クロマトグラフィーが利用されるが、その分析条件はリラグルチドに適さないことになる。そこで複数の HPLC 条件を検討し、最終的に移動相 A に 10 mM 酢酸アンモニウム（pH8.0）、移動相 B にアセトニトリルを使用し、分析カラムとして C4 カラムを用いる条件を採用することとした。ビクトーザ（遺伝子組換え製剤）及び Hikma（合成製剤）を HPLC-UV で分析してクロマトグラムを比較した結果、ビクトーザと比較して Hikma から新規のピークは検出されず、さらに全体的にビクトーザの不純物ピークが大きい傾向がみられた。ビクトーザと Lupin（合成製剤）を比較した結果、ビクトーザには含まれない新規のピークは検出されず、且つ殆どの不純物ピークは Lupin の方が小さく、Hikma と同様の傾向を示した。Hikma と Lupin の比較では、Hikma の不純物ピークの方が全体的に大きく、合成製剤によって不純物の含量が異なることが示された。不純物ピークの面積百分率を比較した結果、合成製剤について、ビクトーザと共通する 0.5%を超えるピークが 1 本、僅かに 0.1%を超えるピークが 4 本（Hikma）及び 3 本（Lupin）検出されたが、新規ピークは検出されなかった。

#### (2) LC-MS 分析

次に HPLC-UV 分析において面積百分率（%）に差異の認められた主なピークの構造推定を LC-MS 分析により行った。図 1(A) は、Hikma 及び Lupin よりもビクトーザの方が高値を示したピーク 16 の解析結果である。ソフトウエアを利用した MS/MS スペクトルの解析により構造推定を行った結果、同ピークには脱アミド化ペプチド及び酸化ペプチドが含まれることが明らかとなった。同様にビクトーザの方が高値を示したピーク 48 及びピーク 35 について解析した結果、末端配列が欠失した切断体が、それぞれ 3 種類ずつ検出された（図 3-1(B), 図 3-1(D)）。また、ビクトーザよりも Hikma の方が僅かに高値を示したピーク 20 及び 50 からも末端配列が異なる切断体が検出された（図 3-1(C)）。

### C.3.2. グルカゴン製剤のペプチド関連不純物の解析

#### (1) HPLC-UV 分析

海外では、グルカゴン（遺伝子組換え）製剤の合成後発品が承認されているが、その入手ができなかったことから、合成製剤については国内に流通する合成後発品（ILS）を使用した。これらは、日本において独立して承認されたものであり、先発品と後発品の関係にあるものではない。HPLC 条件は、日局 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体の条件に準拠した[18]。遺伝子組換え製剤（ノボ）と ILS の HPLC-UV 分析により得られたクロマトグラムを比較した結果、一部のピークは ILS で大きくなる傾向がみられた。不純物ピークの面積百分率を比較した結果、0.1%を超えるピークは、ノボで 8 本、ILS で 10 本検出された一方、0.5%を超えるピークは両製剤ともに検出されなかった。また、ノボと比較して ILS から新規ピークは検出されなかった。

#### (2) LC-MS 分析

HPLC-UV 分析は、不揮発性の塩を使用した条件

を採用しており、LC-MS 分析に適用できない。そこで、差異が認められ且つ分取が可能であった 3 本のピークについて、分担報告書「組換えペプチド及び合成ペプチド医薬品の品質特性解析」に示した LC-MS 条件により分析した。分取に際し、製剤中の不純物ピークは微量であったことから、日局グルカゴン（遺伝子組換え）各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体のシステム適合性システムの性能で使用する加熱劣化処理試料からピークを分取した。ILS で高値を示したピーク 23 及び 31 と保持時間が一致するピーク A 及び B を分取後、LC-MS 分析を行った結果、ピーク A は 1～15 番目のアミノ酸残基、ピーク B は 1～9 番目のアミノ酸残基が欠失した切断体であることが明らかとなった（図 3-2)。また、ノボで高値を示したピーク 37（ピーク C）についても分析した結果、脱水物が主たる分子として含まれることを確認した。

### C.3.3. テリパラチド製剤のペプチド関連不純物の解析

#### (1) HPLC-UV 分析

海外では、フォルテオ（遺伝子組換え製剤）の合成後発品が承認されているが、その入手ができなかったことから、合成製剤については国内に流通する合成先発品（テリボン）を使用した。テリボンは、日本において独立して承認されたものであり、先発品と後発品の関係にあるものではない。分析条件は FDA の研究グループが発表した論文に従った[19]。フォルテオを分析した結果、15 本の不純物ピークが検出された一方、モチダ（フォルテオのバイオ後続品）及びテリボンから一部のピークは検出されなかった。また、フォルテオは、モチダ及びテリボンよりも総じてピークが大きくなる傾向を示した。モチダとテリボンのクロマトグラムは概ね類似していた。不純物ピークの面積百分率を比較した結果、フォルテオのみ 0.5%を超える 4 本のピークが検出された。0.1%を超えたピークは、それぞれ 8 本（フォルテオ）及び 7 本（モチダ及びテリボン）であった。またフォルテオと比較してモチダ及びテリボンから新規ピークは検出されなかった。

#### (2) LC-MS 分析

各ピークに含まれる主な分子の構造推定を LC-MS 分析により行った。まず、15 本のピークの中でピーク 2 及び 3 について、どちらか一方に限定はできなかったものの、酸化体が含まれることが示唆された（図 3-3(A)）。なお、テリパラチドには Met と Trp が含まれるが酸化部位を特定できていない。次に、ピーク 4～6 を解析した結果、それぞれ切断体(ピーク 4)、酸化体と切断体(ピーク 5)、脱水した切断体（ピーク 6）が同定された（図 3-3(B)～(D)）。また、ピーク 9 からはテリパラチドの脱水物が検出された（図 3-3(E)）。0.1%を超えてはいないが、唯一テリボンの方が高値を示したピーク 13 からは脱アンモニア（$NH_3$, 17 Da）を示唆するペプチドが同定された（図 3-3(F)）。修飾部位は 6 及び 19 番目の Gln、又は 10、16 及び 33 番目の Asn が候補となりうるが部位の特定に至ってはいない。

以上の分析結果を表 3-4 に纏めた。リラグルチド、グルカゴン、及びテリパラチドのいずれの合成製剤からも新規ピークは検出されなかった。リラグルチドについては、0.1～0.5%のピーク数は合成製剤の方がやや多かった。3 品目共に差異の認められた主なペプチド関連不純物は切断体であった。リラグルチド合成製剤で 0.5%を超えるピークが検出されたが、遺伝子組換え製剤と共通し、且つ、遺伝子組換え製剤以下であった。ただし、今回評価を行った合成製剤はいずれも、今回評価を行った遺伝子組換え製剤の後発品として承認された製品ではなく、遺伝子組換え製剤と効能効果や用法用量が異なるものもあり、治療学的な同等性の検討の対象外である。リラグルチドについても、本研究で用いた遺伝子組換え製剤は日本での承認製品、合成製剤は米国での承認製品であり、日本と米国の遺伝子組換えリラグルチド製剤の

比較（ブリッジング）データはないため、先発品と後発品としての評価がなされたものではない。

## C.4. 後発ペプチド医薬品の開発戦略と承認申請区分

### C.4.1. 新医薬品への該当性

局長通知において、新有効成分含有医薬品は、「既に製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品」として定義されている。また、特に後発医薬品への該否判断については、「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」（平成23年6月16日付け薬食審査発0616第1号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において、有効成分の一般的名称が異なる場合であっても、化学構造の基本的相違を伴わない場合については、既承認医薬品と同一の有効成分から成る製剤を申請する場合と同様に取扱うと補足されている。

したがって、化学構造の基本的相違を伴わず、有効成分として同一と判断可能な場合については、合成ペプチドは新医薬品には該当しないと判断することができると考えられる。

なお、本邦では遺伝子組換えペプチドの一般的名称に「（遺伝子組換え）」が付されるため、合成ペプチドとは有効成分の一般的名称が同一とはならない。しかしながら、「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」（平成23年6月16日付け薬食審査発0616第1号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を踏まえて、一般的名称が異なる水和物違い品が後発医薬品として取り扱われている実態を踏まえれば、一般的名称が同一ではないことのみを以て新医薬品と判断する必要はないと考えられる。

### C.4.2. 有効成分としての同一性

分子サイズが比較的小さい合成ペプチドについては、抗体医薬品やタンパク質酵素製剤のように複雑な高次構造及び不均一な翻訳後修飾を持たず、現時点でも化学構造の同一性を理化学分析等によって説明・保証することが可能と考えられる。本邦では、AMED研究班により「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン（案）」が作成・公表されており[20]、原薬の特性解析として構造、物理化学的性質、生物活性（高次構造をとることが予測される場合等）、不純物の評価が必要とされ、具体的な特性解析項目についても同文書にて例示されている。

欧米のガイダンス[21]においても、有効成分としての同一性は合成ペプチドを後発医薬品として開発・承認申請する上での要求事項とされている。具体的には、有効成分の同一性評価として、以下の特性解析結果を遺伝子組換えペプチドと比較し、同一性を説明することが求められている。なお、米国においては「40アミノ酸残基を超えるもの」が法律上biological productに分類されている都合、「40アミノ酸残基以下のもの」が後発合成ペプチドとして取り扱われている（分担研究報告書2-1参照）。

・一次配列及び物理化学的性質
・二次構造
・オリゴマー/会合状態
・生物活性（*in vitro*又は動物試験による）

以上より、一次構造及び物理化学的性質、加えて、遺伝子組換えペプチドの構造に基づき該当する場合には高次構造、オリゴマー形成状態、生物活性等の評価に基づき、有効成分としての同一性（sameness）を説明可能な場合、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドは化学構造の基本的相違を伴わないと判断可能であり、有効成分として同等の有効性が期待できると考えられる。

なお、米国では後発合成ペプチドの開発が「40アミノ酸残基以下のもの」に限定されているが、これは米国においてbiological productとそれ以外を規制する法律が異なることに起因したものと

されており、40アミノ酸残基をわずかに超えるペプチドであっても複雑な高次構造や不均一な修飾を持たず、特性解析により有効成分としての同一性を十分に説明可能な場合については、後発医薬品として取り扱うことで差し支えないと考えられる。一方で、40アミノ酸残基以下のペプチドであっても、遺伝子組換えペプチドが複雑な高次構造や不均一な翻訳後修飾を持ち、理化学試験により有効成分としての「同一性」を説明できない場合については、生物活性試験、臨床試験等において同様の薬効が確認されたとしても、有効成分としての「類似性（similarity）」の確認に留まることから、現段階では後発医薬品として取り扱うことは困難である。

### C.4.3. 治療学的同等性の保証

BEガイドラインでは、治療学的に同等であることの確認方法として、血中薬物濃度推移の同等性を薬物動態試験（生物学的同等性試験）により評価する方法が提示されている一方、薬物動態試験では評価が困難又は適切ではない場合、薬力学的試験又は臨床試験により治療学的同等性を説明するよう求められている。遺伝子組換えペプチドに対する合成ペプチドの治療学的同等性、すなわち両者の有効性及び安全性が同等であることを説明する場合、有効成分の同一性を上記2.により説明できること、有効成分の配合量が先発ペプチド医薬品と同一であること、経口製剤、皮下投与製剤等においてはバイオアベイラビリティが同等であることを説明可能であれば、有効性については同等であることが期待されると考えられる。

一方で、安全性については、製剤中に含まれる不純物プロファイルが遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドでは異なる可能性が考えられる。具体的には、ペプチドのN-オキシド体、加水分解体等、有効成分の劣化により生じるペプチド関連不純物については、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドで本質的な差異はないと考えられる一方で、製造工程由来不純物であるアミノ酸欠損体、保護基の除去が不完全なペプチド、ジアステレオマー等のペプチド関連不純物については本質的に異なる可能性があり、以下4.において詳細な検討を行う。なお、宿主細胞由来成分、培地由来成分、合成工程で使用される試薬等、製造工程に由来するその他の不純物についても、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドで異なると考えられるが、いずれも既存の安全性情報、関連するガイドライン（低分子化合物の場合、ICH Q3A/Bガイドライン等）等に基づき、安全性上懸念のない水準で適切に管理される必要がある。

### C.4.4. ペプチド関連不純物に係る検討

「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン（案）」において、ペプチド医薬品はICH Q3A/Bガイドラインの対象外と改めて整理されているものの、ICH Q3A/Bガイドラインに示される閾値を適用して、不純物の評価・管理を行うことが可能な場合は、ガイドラインの閾値（表1）を適用できるとされている。また、「非天然型構造を有する化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン（案）」[22]では、「有効成分と構造が類似した類縁物質であるペプチド関連不純物に関しては、毒性試験に用いる被験物質の不純物プロファイルを明らかにした上で、当該被験物質を用いて毒性試験を実施し、その結果を不純物含量の規格設定の際に参照することが考えられる。」とされている。国内の既存ガイドライン等では、どのような場合にICH Q3A/Bガイドラインに示された閾値を適用可能であるかは特定されていないものの、新規合成ペプチドの開発にあたり留意すべき事項として、最終製剤中に含まれるペプチド関連不純物については非臨床試験及び臨床試験を通じて一定の曝露実績を積み、安全性を確認することが要求されている。以上の国内状況を踏まえて、ペプチド関連不純物の安全性について検討した。

まず、長期保存時に増加する不純物、製造工程由来不純物を問わず、遺伝子組換えペプチドに含

まれるペプチド関連不純物のうち、合成ペプチド中の残留量が遺伝子組換えペプチドを超えないものについては、合成ペプチドへの残留により遺伝子組換えペプチドを超える安全性上の懸念はない。

一方で、遺伝子組換えペプチドに含まれない、又は遺伝子組換えペプチドより残留量の多いペプチド関連不純物が合成ペプチドに含まれる場合の対応については国際的なコンセンサスがなく、欧米のガイダンスでも以下のとおり異なる対応が求められている。

(1)米国：
ペプチド関連不純物が0.5%超含まれ、かつ遺伝子組換えペプチドでの残留量を超える場合（遺伝子組換えペプチドには含まれない場合を含む）は、免疫原性評価のための臨床試験を実施した上で、新医薬品と後発医薬品の中間的な申請区分である505(b)経路による申請を行うよう求められている。一方で、0.5%以下のペプチド関連不純物については、遺伝子組換えペプチド中の残留量を超えた場合であっても、ガイダンスによれば特段の安全性評価は求められていない。

(2) 欧州：
欧州薬局方の「SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE (2034)」に規定されたペプチド関連不純物の考え方（Table 2034.-2）を踏襲しており、ICH Q3A/Bガイドラインと同様に、報告の必要な閾値0.1%／構造決定の必要な閾値0.5%／安全性確認の必要な閾値1.0%の3段階で検討が求められている。合成ペプチド中の各不純物量が1.0%を超えた場合であっても、後発医薬品としての開発・申請が明示的に否定されている事実は確認できず、安全性評価が求められている。なお、1.0%以下のペプチド関連不純物が含まれる場合、安全性確認は不要となるが、遺伝子組換えペプチドとの不純物プロファイルの比較検討は求められており、不純物量は「可能な限り低減すべき」との考え方が示されている。なお、欧州薬局方に記載の閾値は、欧州薬局方収載原薬の規格値に基づき検討されたものであるが（J Pept Sci 2009; 15: 697-710）、各条間で設定された規格値、閾値に開きがあったこと、主に天然型ペプチドの各条に基づき検討されたこと（EDQM Workshop: Impurities control: setting specifications for Peptides, 2006）を踏まえると、合成ペプチドに特有のペプチド関連不純物にそのまま適用することは必ずしも適切ではないと考えられる。

遺伝子組換えペプチドに対して合成ペプチドが後発医薬品として(すなわち、多くの非臨床試験、臨床試験を省略して）承認された事例は欧米においても限られており（分担研究報告書2-2参照）、ペプチド関連不純物のプロファイルの差異が安全性に与える影響について完全に把握されているとはいいがたく、慎重な管理が必要である。リラグルチド、グルカゴン及びテリパラチドの遺伝子組換え品及び化学合成品に対する分析結果（分担研究報告書3参照）を踏まえれば、合成ペプチド中のペプチド関連不純物量を遺伝子組換えペプチド中の不純物量と同等以下の水準で管理することは技術的に十分可能であり、原則として同水準を達成すべきと考える。また、高度精製に技術的課題があり、数種類のペプチド関連不純物が遺伝子組換えペプチド中の残留量を超えてしまう場合、国内で新規ペプチド医薬品を開発する場合の要求水準、並びに欧州及び米国における後発合成ペプチドに対する規制状況を踏まえ、保守的にペプチド関連不純物量の安全性確認を行うことが適切である。

以上をまとめると、以下の①～④の考え方に基づきペプチド関連不純物の管理を行うこと、及び該当する場合、臨床試験等を実施して安全性確認を行うことにより、合成ペプチドの安全性は遺伝子組換えペプチドと同等と説明可能と考えられる。

① 原則として、合成ペプチド中のペプチド関連不純物量が遺伝子組換えペプチド中の不純物量と同等以下の水準となるよう、反応条件及び精

製条件の最適化によりペプチド関連不純物量を低減すること。

② 遺伝子組換えペプチドに含まれない、又は残留量が遺伝子組換えペプチドを超えるペプチド関連不純物がやむを得ず存在する場合については、ICH Q3Bガイドラインを参照し、構造決定及び安全性確認を行う。なお、後発医薬品の位置づけで合成ペプチドの開発を行う開発者は既承認の遺伝子組換えペプチドの原薬を入手できないため、ICH Q3Aガイドラインを参照する必要はない。ただし、0.5%超のペプチド関連不純物については、米国FDAにより免疫原性に関し一定の懸念が示されていることから、安全性確認を行う必要がある（表4-2）。

③ 安全性確認の必要な閾値を超えるペプチド関連不純物については、原則としてヒト試験を実施して安全性を確認する。当該ペプチド関連不純物及び構造類似化合物の既存情報や非臨床試験結果等から特定された標的組織や毒性プロファイル等に基づき、モニタリング項目、投与期間等の試験デザインを検討すること。

④ 安全性確認の必要な閾値を超えないペプチド関連不純物についても、当該不純物及び構造類似化合物の公表文献等を精査し、安全性上の懸念がないことを確認し、可能な限り説明すること。

分担研究報告書「組換えペプチド及び合成ペプチド医薬品の品質特性解析」では、国内外で流通している遺伝子組換え及び化学合成ペプチド（29～34アミノ酸）を対象に分析を行ったところ、残留量0.1%（面積百分率法）のピークは評価可能であったことから、同程度の大きさ、複雑さのペプチドについては、現在の分析技術の観点からも上記①～④の考え方に十分対応可能と考えられる。

なお、当該考え方は現時点での知見に基づくものであり、今後ペプチド関連不純物の安全性等に関する新たな科学的知見が得られた場合には、当該知見も踏まえて説明する必要がある。

### C.4.5. 後発医薬品としての申請の可能性

以上の考え方に基づき、合成ペプチドの有効性及び安全性が既承認の遺伝子組換えペプチドと同等であると説明可能な場合、国内の後発医薬品に関する既存の考え方を踏まえると、国内においても合成ペプチドを新医薬品ではなく、既承認の遺伝子組換えペプチドに対する後発医薬品として開発、製造販売承認申請することは可能と考えられる。

なお、米国では、ペプチド関連不純物が0.5%超含まれ、かつ先発医薬品での残留量を超える場合（先発医薬品には含まれない場合を含む）、新医薬品と後発医薬品の中間的な申請区分である505(b)経路による申請が求められていること、ペプチド関連不純物の安全性についてはバイオ後続品の審査と同様に臨床試験成績等を踏まえた判断が必要になる場合があることを踏まえれば、国内でも将来的には、複雑な後発医薬品を対象として新たな申請区分を設定し、より高度な評価を行えるよう体制・制度整備を進めることも期待される。

## D. 考察

### D.1. 本邦におけるペプチド医薬品の後発品および後続品の承認状況調査

本邦では、医薬品の承認申請区分に関しては「医薬品の承認申請について」により示されており、後発医薬品については一般に、(8の2)剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）又は(10の3)その他の医薬品（再審査期間中でないもの）の区分で承認申請されている。また、バイオ後続品については、(7)バイオ後続品の区分で承認申請され、品質・安全性・有効性確保のための指針により、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を段階的かつ総合的に評価する考え方が示されている。したがって、遺伝子組換え先行ペプチドに対する化学合成後続ペプチドに関する規制上の枠組みはない。

化学合成後続ペプチドの評価において、ペプチド合成化学の観点からは、化学合成ペプチドに特

有の品質特性として、どのような不純物が想定され、当該不純物が安全性及び有効性にどのような影響を及ぼし得るかを、化学的実体に即して検討することが重要である。合成ペプチド製剤には、欠失体、付加体、配列ずれ、D-アミノ酸エピマー、酸化体、脱アミド化体、切断断片などのペプチド関連不純物に加え、保護基由来付加体、残留試薬、残留溶媒等、遺伝子組換え製剤には通常みられない不純物が含まれ得る。これらは、受容体結合性や生物活性の変化、凝集性の変化に伴う免疫原性リスク、あるいは一般毒性上の懸念に繋がり得る。したがって、不純物の安全性評価においては、まず高感度分析法により不純物の構造及び含量を十分に把握し、その上で必要に応じて受容体結合試験等の生化学的試験や、細胞応答試験等のin vitro評価を行い、なお懸念が残る場合に追加の非臨床試験及び臨床試験を検討するという、段階的かつリスクベースの考え方が適切と考えられる。今後は、こうした観点から国内事例を蓄積し、どの範囲の不純物差異が許容され得るか、また追加評価を要する条件は何かを、より明確化していくことが望まれる。

## D.2. 遺伝子組換えペプチドに対する後発合成ペプチド医薬品の承認審査に関する海外の動向調査

### D.2.1. 欧米における後発合成ペプチド医薬品に関する規制情報について

米国及び欧州においては、一定の要件（遺伝子組換えペプチドとの有効成分の同一性、遺伝子組換えペプチドとの不純物プロファイルの相違に対し適切な説明がされること）を満たすことを前提に、合成ペプチド医薬品を遺伝子組換えペプチド医薬品に対する後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することが可能な制度が採られていることが分かった。

規制区分について、US FDAはペプチド医薬品全般に関するガイダンス及び複数のPSGにおいて、40アミノ酸以下の遺伝子組換えペプチド医薬品（既承認）と有効成分を同一とする合成ペプチド医薬品の申請・製造販売承認申請においては、後発医薬品の位置づけでの取扱い（ANDA）が可能とされているのに対し、EMAにおいては、後発医薬品の位置づけでの承認実績はあるものの、10(1)又は(3)の申請区分に関する判断基準は提示されていない。したがって、ペプチド医薬品を規制上生物製剤として取扱うか否かの判断基準について、国際的なコンセンサスは得られていないと考えられる。

調査結果を踏まえると、本邦において後発医薬品として申請を認める可能性を検討する場合には、後発医薬品として取り扱う対象範囲や規制区分、要求事項について検討する必要があると考える。

### D.2.2. 欧米における後発合成ペプチド医薬品の承認事例について

遺伝子組換えペプチドを参照品とする後発の合成ペプチドの承認事例に関し、グルカゴン、テリパラチド、リラグルチドについて欧米での承認事例について調査を行った。米国では、FDAによる5種類のペプチドに関するガイダンスの最終化に加え、製品特異的ガイダンス案の整備が進められており、ANDA 505(j)区分での承認事例が増えていることが確認できた。製品特異的ガイダンス案の中で505(j)区分での申請を推奨していることから、今後も505(j)区分での承認審査が進むものと見込まれる。

前述のとおり、米国で最初に承認された合成グルカゴン（Fresenius Kabi社 NDA 201849）が505(b)(2)区分により承認されたのは2015年である。5種類のペプチドに関するFDAガイダンス案が公表されたのは2017年であり、Kabi社の合成グルカゴンの審査を通じた議論がガイダンス作成の背景にあったと考えて、時期的な矛盾はない。Kabi社の合成グルカゴンの品質特性について詳細は不明であるが、品質特性と非臨床および臨床試験の結果を得られた点は、FDA内での既存の知識としても活用され、ガイダンス作成や後の審査にも役立ったであろうことがうかがわれる。また、米国で

は、組換えグルカゴンやその後発品と同じく、低血糖を効能効果とし、点鼻剤および液剤であることを特徴とする合成グルカゴン製剤が、2019年に505(b)(1)および505(b)(2)申請により、それぞれ承認されている。これら品目の開発過程では、非臨床試験、臨床試験が行われているが、合成工程に由来する不純物について、更に知見が蓄積されたと見ることもできるだろう。

米国では、前述の合成ペプチドガイダンスに記載のあるとおり、ANDA 505(j)申請を推奨しているが、品質特性の比較結果から、簡略申請では対応できない場合に、先のグルカゴンのように505(b)(2)区分での申請によることも記載されており、個々の製品に応じた審査が可能な体制がとられていると考えることができる。

一方、欧州では、組換えペプチドに対する後発の合成ペプチドが承認されていたテリパラチドに関して、10(1)と10(3)による承認が混在していた。各品目の承認申請時に申請が受け付けられる区分や、中央審査と各国審査の区別がどのように判断されているのか、入手できた資料からは明確でなかった。資料を確認できたこれまでの承認品目では、いずれもヒトでのPK比較が行われている点は、米国と異なる特徴と考えられる。

＜不純物の安全性、免疫原性について＞

製品特異的ガイダンス案は、順次改訂が行われているが、2025年11月以降に公表されたグルカゴン、テリパラチド、リラグルチドに関するガイダンス案において、各ペプチド製剤に共通して、有効性・安全性に関する参照品との比較評価に非臨床評価を用いることができることが追加された点は、特筆すべき点であると考えられる。

既承認品目に関して公開された審査報告書において、品質比較試験の結果、不純物等に関連した安全性の懸念により、臨床試験の実施が求められた事例は確認できなかった。しかし、今後、長期に投与される製品で、免疫原性の懸念がある例が出てくる可能性を考えると、in vitroでの安全性や免疫原性予測等の重要性は増すと考えられ、技術開発や知見の蓄積が必要と考えられる。

＜バイオシミラーの評価に関する国際動向の影響＞

バイオシミラーの評価に関しては、2025年より、ICH M18「バイオシミラー開発プログラムにおける有効性比較試験の有用性決定の枠組み」に関する議論が開始されている。これまで、品質比較試験に加えて、臨床試験による有効性・安全性の比較が求められていたバイオシミラーについて、既承認品目に関する知見をもとに、有効性比較試験は必須ではないとして議論が行われている。FDA及びEMAにおけるバイオシミラーの臨床試験に関する議論では、PK試験の実施時に、PDマーカーや免疫原性を評価する方法についても検討されていることから、複雑な合成後発ペプチドについても、同様のアプローチを利用することが可能な場合があるかもしれない。

＜製法に関する情報提供について＞

USP各条では、原薬、製剤ともに、表示において、遺伝子組換え品か合成品かを明示することとされており、製品添付文書では、DESCRIPTIONの項に由来（組換え、合成）が記載されている。EMA承認品目に関しては、添付文書において組換え品であることが記載されている。本邦では、一般的名称により合成と組換えが識別されているため、製品添付文書においても明示され、由来をより明確に区別できる仕組みは備わっていると言える。

以上、欧米における承認品目の調査結果から、遺伝子組換えと合成という異なる方法により製造された製品であっても、構造、物理化学的性質、不純物、生物活性等の適切な比較評価により、有効成分の同一性を示すことが可能と考えられた事例が蓄積されてきていることが明らかになった。今後、組換えペプチドに対する後発合成ペプチドのみならず、新たに開発される中分子の合成ペプ

チドに対する後発合成ペプチドが開発される可能性も考慮すると、本邦においても、製品の特性に応じたデータを求めることのできる申請枠を整備しておくことで、製品の特性や品質比較データに応じて、柔軟な対応が可能になると考えられる。

### D.3. 組換えペプチド及び合成ペプチド医薬品の品質特性解析

今回分析した試料には、治療学的な同等性が検証された遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドの組合せは含まれていないが、現在、日本あるいは米国で上市されているペプチド製剤の不純物プロファイルを比較評価した結果を示すことができた。本成果は、今後、本邦において、遺伝子組換えペプチドを先発品とする合成ペプチド後発品の開発・承認審査の在り方を考える上で、極めて重要な知見になると考える。

遺伝子組換えと共通するピークの中に僅かに合成製剤の方が大きいピークが検出されたが、有意な差か否かは複数ロットの評価を踏まえて判断することが重要と思われる。HPLC-UV のピーク面積に基づき差異解析を行ったが、各ピークに複数成分が含まれる場合があり、不純物ごとの差異解析結果ではないことに留意が必要である。また、今回の構造解析では、構造中のアミノ酸残基が欠失した不純物の同定は実施できなかった。今後は、それらの解析に適切なデータベースを再構築した上で、再解析を行う予定である。

本研究では差異の認められた主なペプチド関連不純物は切断体であることを明らかにした一方で、これらが生じた原因を特定できていない。今後は加熱処理等をした劣化試料の分析を行い、不純物プロファイルの変化から、製造工程と保存中のどちらで生じるのかを考察することが肝要である。また、本研究では合成製剤で特異的に生じる可能性のある鏡像異性体を評価していないことから、今後はD/L-アミノ酸等の含量測定を検討することも重要である。

### D.4. 後発ペプチド医薬品の開発戦略と承認申請区分

本研究では、国内の後発医薬品に関連する既存制度、欧米の規制動向を踏まえて、遺伝子組換え医薬品に対して合成ペプチドを後発医薬品として開発、製造販売承認申請する可能性について検討を行った。

有効成分としての同一性については、本報告書C.2.のとおり、一般的に必要と考えられる評価項目の概要を提示することができた。一方で、各後発合成ペプチドの同一性の確認にあたり評価対象とすべき分析法・試験法については、後発合成ペプチドの特性等を踏まえて複数の分析法・試験法を組み合わせる必要があるが、選択の考え方を一般化して示すことは困難であり、個別品目ごとに選択の妥当性を議論する必要がある。また、生物活性等については、後発医薬品において通例行われる製剤学的同等性評価と同様に、同等性判定基準を設定する必要があると考えられるが、生物活性試験は試験系によってはばらつきが大きいこと、個別品目によって期待される有効性の厳密さは異なると考えられることから、個別品目ごとに妥当性を議論する必要がある。後発医薬品の開発促進の観点からは、今後、引き続き検討を行い、一定の考え方を示すことが期待される。

また、不純物プロファイルに差異がある場合の安全性への影響評価について、現時点では保護基の除去が不完全なペプチド等、合成ペプチド特有の不純物の安全性について体系的な評価は行われていないこと、特に国内では遺伝子組換えペプチドを先発医薬品と位置付けた合成ペプチドの製造販売承認申請の経験がないことから、新医薬品として合成ペプチドを開発する場合の閾値及び欧米のガイダンスを参考に考え方を取りまとめたが、今後、後発合成ペプチドの開発について一定の情報・経験が集積された段階で、必要に応じて当該閾値は見直すことが適切である。

## E. 結論

先発品が遺伝子組換えペプチドであっても、有効成分が同一かつ製剤が治療学的に同等と考えられる場合に、化学合成ペプチドを後発医薬品として承認することは可能と考えられ、今後の承認申請の区分を提案することが妥当との結論が得られた。また、審査の際に論点となるペプチド関連不純物に関して、具体的な基準を提案した。

本成果は、本邦において遺伝子組換えペプチドを先発品とする合成ペプチド後発品の承認審査の新たな枠組みを提案するものであり、今後、厚生労働省から後発医薬品として承認申請が可能である旨を通達することにつながる。本報告書において、ペプチド関連不純物に関する具体的な基準を提案しており、提示した基準値が審査において重要な参考資料として活用されることが期待される。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

1. 論文発表　該当なし
2. 学会発表　該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他　該当なし

## 参考資料・文献


1) US FDA. Definition of the Term “Biological Product”. 2018.
2) US FDA. Guidance for Industry: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin. 2021.
3) Hussaarts, L., Mühlebach, S., Shah, V. P., McNeil, S., Borchard, G., Flühmann, B., Weinstein, V., Neervannan, S., Griffiths, E., Jiang, W., Wolff-Holz, E., Crommelin, D. J. A., & de Vlieger, J. S. B. (2017). Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. Annals of the New York Academy of Sciences, 1407(1), 39-49. doi.org
4) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Liraglutide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_206321（最終確認日：2026年3月16日）
5) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Liraglutide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_022341（最終確認日：2026年3月16日）
6) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Teriparatide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_021318（最終確認日：2026年3月16日）
7) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Semaglutide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_215256 (最終確認日：2026年3月16日）
8) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Injectable, Injection).2025. PSG_020928（最終確認日：2026年3月16日）
9) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Powder, Subcutaneous).2025. PSG_210134（最終確

認日：2026年3月16日）
10) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Solution, Intravenous, Subcutaneous) .2025. PSG_212097（最終確認日：2026年3月16日）
11) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Solution, Subcutaneous) .2025. PSG_214231（最終確認日：2026年3月16日）
12) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [2001] OJ L311/67.
13) EMA. Guidance on the Development and Manufacture of Synthetic Peptide. EMA/CHMP/CVMP/QWP/367182/2025. (2025).
14) Lucas, F., & Al-Hassany, L. (2024). Synthetic polypeptides using a biologic as a reference medicinal product - the European landscape of regulatory approvals. GaBI Journal, 13(1), 16-23. doi.org
15) FDA Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/
16) Pang E, Chong W, Luke MC, Scientific and Regulatory Considerations for the Approval of the First Generic Glucagon. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1):A324-A325. doi: 10.1210/jendso/bvab048.662
17) Teriparatide Revision Bulletin (Official April 1, 2024) https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/teriparatide-rb-notice-20240329.pdf
18) 第十八改正日本薬局方 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体.
19) Daniel A Weisz, et al., *J Pharm. Biomed. Anal.* 2025:255:116654. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116654.
20) https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495230272&Mode=0
21) 米国：Guidance for Industry: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin. US FDA, 2021.
欧州：Guidance on the Development and Manufacture of Synthetic Peptide. EMA/CHMP/CVMP/QWP/367182/2025
22) https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495230214

表 1-1　本邦における化学合成ペプチド後発医薬品の承認状況

| 成分名 | 先発品名 | 先発品<br>承認年 | 後発品<br>承認年 | 主な適応症 | アミノ酸<br>残基数 | 剤型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| エルカトニン | エルシトニン® | 1982 年 | 1992 年 | 高カルシウム血症、骨粗鬆症に伴う疼痛 | 32 | 注射剤 |
| オキシトシン | アトニン® | 1954 年 | 1986 年 | 分娩誘発・陣痛促進 | 9 | 注射剤 |
| シクロスポリン | ネオーラル® | 2000 年 | 2000 年以降 | 免疫抑制（移植領域）、自己免疫疾患・炎症性疾患 | 11 | カプセル剤／内用剤／注射剤 |
| リュープロレリン酢酸塩 | リュープリン® | 1992 年 | 2014 年 | 前立腺癌、乳癌、子宮内膜症等 | 9 | 注射剤 |
| オクトレオチド酢酸塩 | サンドスタチン® | 1989 年 | 2016 年 | 先端巨大症、消化管腫瘍 | 8 | 注射剤 |
| デスモプレシン酢酸塩 | ミニリンメルト® | 1999 年 | 2015 年 | 中枢性尿崩症、夜尿症 | 8 | 点鼻剤 |
| ブセレリン酢酸塩 | スプレキュア® | 1988 年 | 2002 年 | 子宮内膜症等 | 9 | 点鼻剤 |
| ダプトマイシン | キュビシン® | 2011 年 | 2022 年 | 感染症（グラム陽性菌） | 13 | 注射剤 |
| テリパラチド | テリボン® | 2011 年 | 2022 年 | 骨粗鬆症 | 34 | 注射剤 |

表 1-2　本邦における遺伝子組換えペプチドのバイオ後続品の承認状況

| 成分名 | 先行品名 | 先行品<br>承認年 | バイオ後続品<br>承認年 | 主な適応症 | アミノ酸<br>残基数 | 剤型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ソマトロピン | ジェノトロピン® | 1998 年 | 2009 年 | 成長ホルモン分泌不全症 | 191 | 注射剤 |
| フィルグラスチム | グラン® | 1991 年 | 2012 年 | 好中球減少症 | 175 | 注射剤 |
| インスリン グラルギン | ランタス® | 2003 年 | 2014 年 | 糖尿病 | 53 | 注射剤 |
| テリパラチド | フォルテオ® | 2010 年 | 2019 年 | 骨粗鬆症 | 34 | 注射剤 |
| インスリン リスプロ | ヒューマログ® | 2001 年 | 2020 年 | 糖尿病 | 51 | 注射剤 |
| インスリン アスパルト | ノボラピッド® | 2008 年 | 2021 年 | 糖尿病 | 51 | 注射剤 |
| ペグフィルグラスチム | ジーラスタ® | 2014 年 | 2023 年 | 好中球減少症の発症抑制 | 175 | 注射剤 |

表 1-3　フォルテオ®及びテリボン®の品質評価項目の比較

| 区分 | 評価項目 | 遺伝子組換え製剤<br>（フォルテオ®） | 化学合成製剤<br>（テリボン®） |
|---|---|---|---|
| 基本情報 | 製造方法 | 大腸菌を用いた遺伝子組換え発現・精製 | 固相合成法（Fmoc 法）による化学合成・液相法によるフラグメント縮合・精製 |
| | 有効成分 | テリパラチド（rHPTH1-34） | テリパラチド酢酸塩 |
| | アミノ酸数 | 34 | 34 |
| | 剤型・用法 | 注射剤（1 日 1 回皮下投与） | 注射剤（週 1 回皮下投与） |
| | 確認試験 | ペプチドマップ | SDS-PAGE、ペプチドマップ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 原薬又は製剤の規格及び試験方法 | 純度試験 | 塩化物、酢酸塩、類縁物質、大腸菌由来ポリペプチド等 | 類縁物質等 |
| | 不純物管理 | 宿主由来不純物、工程関連不純物、類縁物質を管理 | |
| | 含量又は力価 | 含量試験が設定される | 含量試験が設定される |
| | 定量法 | 生物活性試験を規格として設定 | HPLC 法との相関確認後、含量測定を HPLC 法で代替可（「精度・特異性の観点から HPLC 法が優れる」と結論） |
| 標準物質 | 標準物質の位置づけ | 常用標準物質を設定 | 常用標準物質を設定 |
| | 標準物質の確認項目 | ペプチドマップ、生物活性、純度試験等 | ペプチドマップ、含量、純度試験等 |
| 主な不純物の考え方 | 製造由来不純物 | 宿主細胞由来成分、発酵・精製工程関連不純物 | 合成工程由来副生成物、保護基関連不純物、残留試薬、残留溶媒 |
| | 製造以外で共通して問題となる関連不純物 | 酸化体、脱アミド化体、切断断片等 | 酸化体、脱アミド化体、切断断片等 |
| 安定性評価 | 長期保存試験 | 類縁物質、含量、生物活性等を評価 | 類縁物質、含量、確認試験、微生物学的項目等を評価 |
| | 加速試験・苛酷試験 | 類縁物質、含量、生物活性等を評価 | 類縁物質増加を評価 |
| 製造プロセス管理 | 重要管理点 | 発現系、精製工程、宿主由来不純物除去 | |
| | 原料・試薬管理 | 細胞バンク、培地成分等の管理 | |

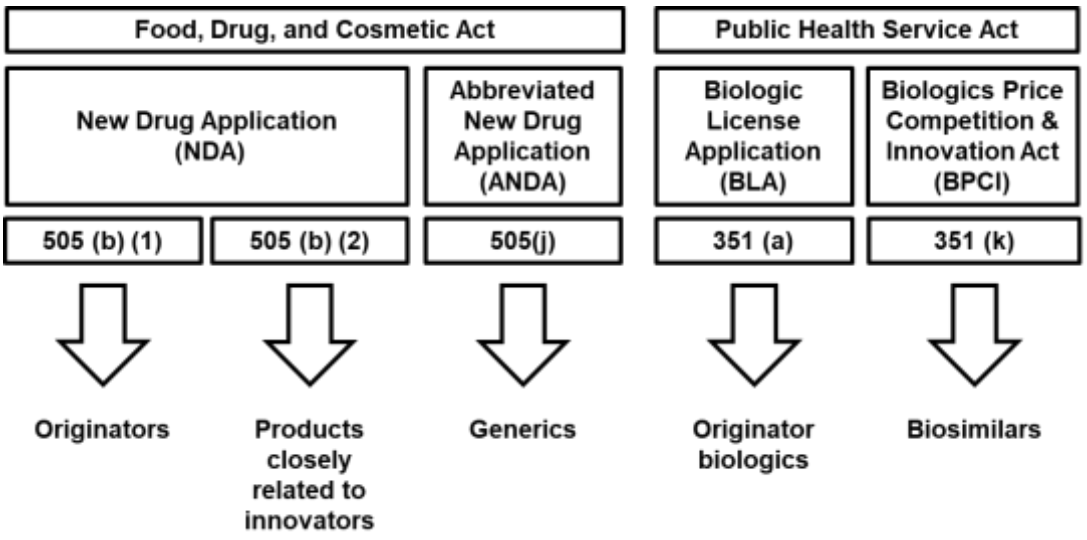



図 2-1-1　米国における医薬品の承認申請区分 [3)]

表 2-1-1　米国における Product Specific Guidance (PSG)

| | | |
|---|---|---|
| ネシリチド<br>テデュグルチド | PSG なし | |
| グルカゴン | PSG_210134<br>PSG_212097<br>PSG_020928<br>PSG_214231 | Q1 及び Q2 が同一である場合には *in vivo* 生物学的同等性試験の提出を免除可能 |
| リラグルチド | PSG_022341<br>PSG_206321 | FDA の業界向けガイダンスを適応可能であること、及び Q1 及び Q2 が同一である場合には in vivo 生物学的同等性試験の提出を免除可能 |
| テリパラチド | PSG_021318 | |
| セマグルチド | PSG_215256 | |

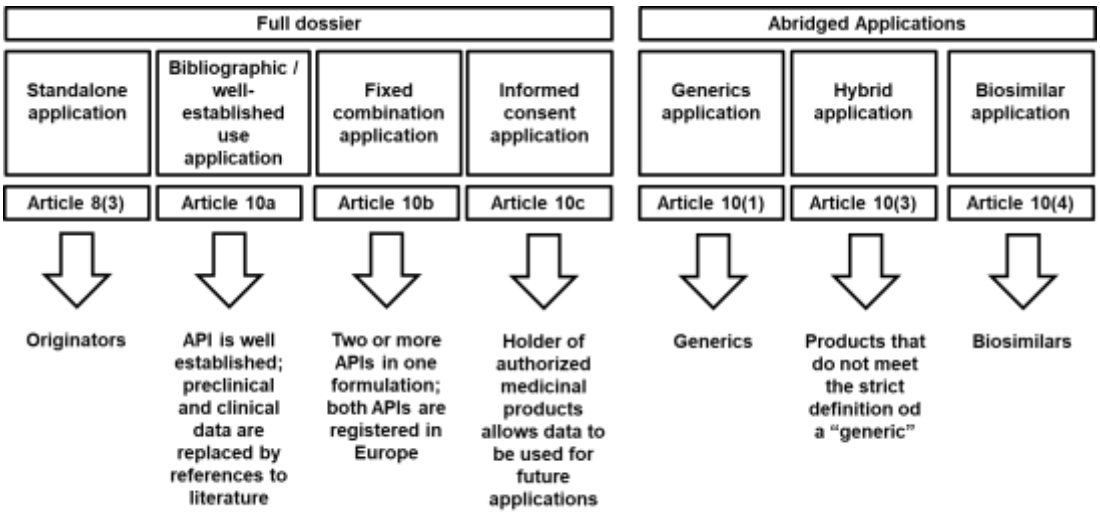



図 2-1-2　欧州における医薬品の承認申請区分 [3)]

表2-2-1　調査対象としたペプチド医薬品

| | アミノ酸残基数 | 主な遺伝子組換え品 | 製剤の性状 | 主な効能効果 | 主な投与経路 |
|---|---|---|---|---|---|
| グルカゴン | 29 | Glucagen® | 白色の粉末 | X線画像診断時の消化管運動抑制<br>低血糖時の救急処置 | 筋肉内、静脈内 |
| テリパラチド | 34 | Forteo® | 無色澄明の液 | 骨粗鬆症 | 皮下 |
| リラグルチド | 31＋側鎖修飾 | Victosa®<br>Saxenda® | 無色澄明の液 | 2型糖尿病<br>肥満症（海外） | 皮下 |

表2-2-2　米国で承認された遺伝子組換えおよび合成グルカゴン

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒト PK試験等 | 参照品 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GLUCAGON | Yes 販売中止 | NDA | 012122 | LILLY | 11/14/1960 | n.a. | n.a. | 不明 | ー | |
| 組換え | GLUCAGEN | Yes 販売中止 | NDA 505(b)(2) | 020918 | NOVO NORDISK | 06/22/1998 | ○ | ○ | ○ | ー | |
| 組換え | GLUCAGON | Yes 販売中止 | NDA 505(b)(2) | 020928 | LILLY | 09/11/1998 | ○ | ○ | ○ | ー | |
| 合成 | GLUCAGON | Yes | NDA 505(b)(2) | 201849 | FRESENIUS KABI | 05/08/2015 | ○ | ○ | ○ | 020918 NOVO | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA 505(j) | 208086 | AMPHASTAR PHARMS | 12/28/2020 | ○ | n.a. | 不明 | LILLY | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA | 204468 | MYLAN LABS | 12/12/2024 | n.a. | n.a. | 不明 | | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA | 214457 | LUPIN | 07/22/2025 | n.a. | n.a. | 不明 | | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA | 218813 | CIPLA | 09/15/2025 | n.a. | n.a. | 不明 | | |
| 合成 | Baqsimi | Yes | NDA 505(b)(1) | 210134 | LILLY | 07/24/2019 | ○ | ○ | ○ | ー | 点鼻用粉末 |
| 合成 | Gvoke | Yes | NDA 505(b)(2) | 212097 | XERIS | 09/10/2019 | ○ | ○ | ○ | 020928 LILLY | 液剤 |

表2-2-3　米国で承認された遺伝子組換えおよび合成テリパラチド

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒト PK試験等 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | FORTEO | Yes | NDA 505(b) | 021318 | LILLY | 11/26/2002 | ○ | ○ | ○ | |
| 組換え | BONSITY | No | NDA 505(b)(2) | 211939 | ALVOGEN | 10/04/2019 | ○ | ○ | Pk、PD、有効性 安全性 免疫原性 | *Pseudomonas fluorescens*を用いた製造 |
| 組換え | TERIPARATIDE | Yes | NDA 505(b)(2) | 218771 | ALMAJECT | 06/04/2024 | ○ | ○ | BONSITY データ利用 | BONSITY のAG |
| 合成 | TERIPARATIDE | No | ANDA 505(j) | 211097 | APOTEX | 11/16/2023 | ○ | ○ | Human factor 試験 | |
| 合成 | TERIPARATIDE | No | ANDA 505(j) | 208569 | TEVA PHARMS | 11/16/2023 | ○ | n.a. | 不明 | |
| 合成 | TERIPARATIDE | No | ANDA | 213641 | AMPHASTAR PHARMS | 12/12/2025 | n.a. | n.a. | 不明 | |

表2-2-4　米国で承認された遺伝子組換えおよび合成リラグルチド

糖尿病

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒトPK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | VICTOZA | Yes | NDA 505(b) | 22341 | NOVO NORDISK | 01/25/2010 | ○ | ○ | ○ |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA 505(j) | 215503 | HIKMA | 12/23/2024 | ○ | ○ | − |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 218115 | NANJING KING FRIEND | 04/02/2025 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 215421 | LUPIN | 07/22/2025 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 217590 | ORBICULAR | 01/14/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 215245 | BIOCON PHARMA | 03/11/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 212552 | FRESENIUS KABI | 03/30/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |

肥満

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒトPK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | SAXENDA | Yes | NDA 505(b) | 206321 | NOVO | 12/23/2014 | ○ | ○ | ○ |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 214568 | TEVA PHARMS | 08/27/2025 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 217063 | BIOCON PHARMA | 02/24/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 217234 | ORBICULAR | 02/24/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |

表 2-2-5　HIKMA 社のリラグルチド Assessment summary において、Concise description of outstanding issues として挙げられている事項

| | 原薬 | 製剤 |
|---|---|---|
| レビューサイクル1 | ・DMF is inadequate<br>・Module 3.2.S.1.1 was not updated as stated in the applicant's response<br>・Storage condition for sameness study and acknowledge that sameness study will be performed at the endo of shelf life<br>・Resolution of ■ not acceptable for ■<br>・The DS impurities method is not acceptable<br>・■ | ・6件の非開示事項 |
| レビューサイクル2 | ・Method deficiency (regarding impurities method)<br>・Clarification for SEC-MALS test data; potential typo<br>・The DS impurities method system suitability acceptable pending method verification | ・Limit for ■ is not acceptable in stability specification<br>・Impurity test method is not acceptable<br>・Missing reference standards |

表2-2-6　欧州で承認された遺伝子組換えおよび合成グルカゴン

| | Drug Name | Active Ingredients | Application | Company | approval date | ヒト PK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | Glucagen | glucagon | 各国承認 | Novo Nordisk | 1989/12/7 デンマーク | 不明 |
| 合成 | Baqsimi | glucagon | 8.3 complete and independent | Eli Lilly | 16/12/2019 | ○ |
| 合成 | Ogluo | glucagon | 10(3) hybrid | Xeris | 11/2/2021 | ○ |

表2-2-7　欧州で承認された遺伝子組換えおよび合成テリパラチド

| | Drug Name | Active Ingredients | Application | Company | approval date | ヒトPK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | Forsteo | teriparatide | 新薬 | Eli Lilly | 10/06/2003 | ○ |
| 組換え | Terrosa | teriparatide | 10(4) BS | Gedeon Richter | 4/1/2017 | ○ |
| 組換え | Movymia | teriparatide | 10(4) BS | STADA Arzneimittel AG | 11/1/2017 | ○ |
| 組換え | Livogiva | teriparatide | 10(4) BS | Theramex Ireland | 27/8/2020 | ○ |
| 組換え | Sondelbay | teriparatide | 10(4) BS | Accord Healthcare S.L.U. | 24/3/2022 | ○ |
| 組換え | Kauliv | teriparatide | 10(4) BS | Strides Pharma (Cyprus) | 12/1/2023 | ○ |
| 合成 | Teriparatide Sun | teriparatide | 10(3) hybrid | Sun Pharmaceutical Industries Europe | 18/11/2022 | ○ |
| 合成 | Teriparatide Teva | teriparatide | 10(3) hybrid (DCP) | Teva (Germany) | 2017 | 不明 |
| 合成 | Teriparatide Welding | teriparatide | 10(1) generic (DCP) | GP-Pharma (Germany) | 2021 | 不明 |
| 合成 | Teriparatide Ambio Pharma | teriparatide | 10(1) generic (DCP) | Viatris Sante (Netherland) | 2022 | ○ |

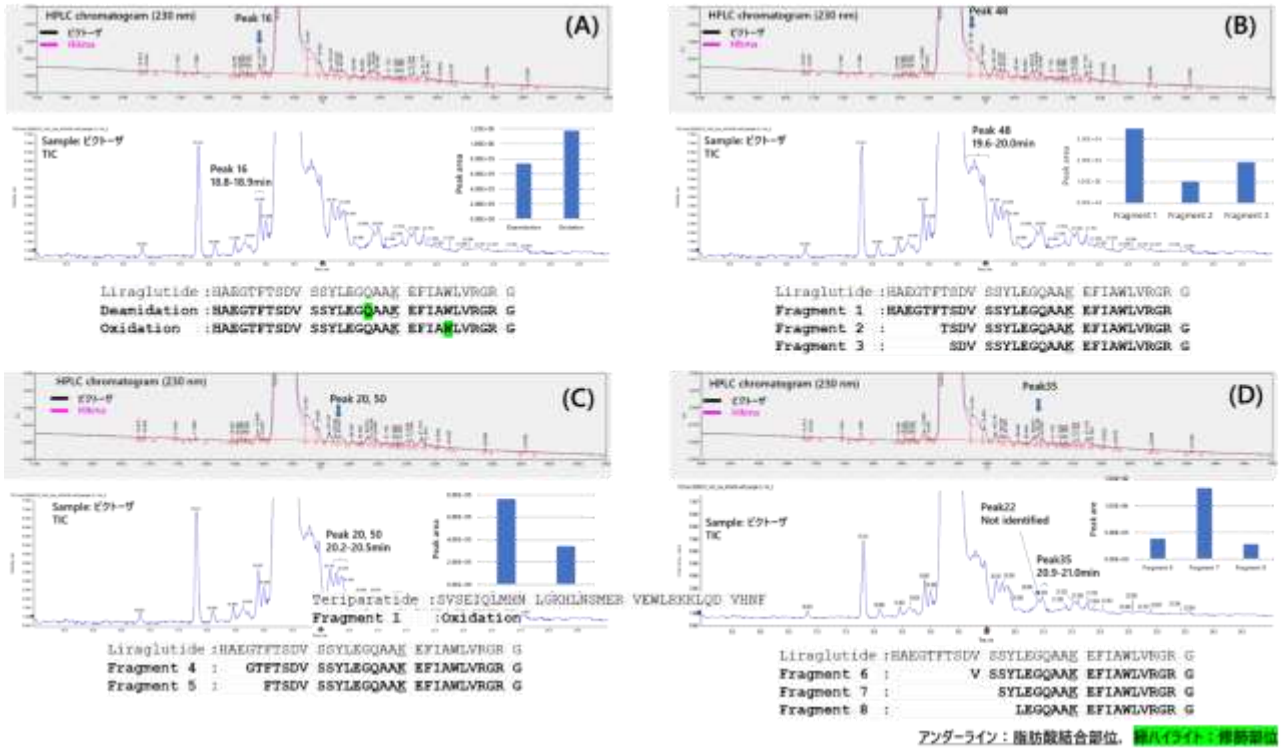



図 3-1 リラグルチド製剤のペプチド関連不純物の構造推定．ピーク 16(A)，ピーク 48(B)，ピーク 20,50(C)，ピーク 35(D)

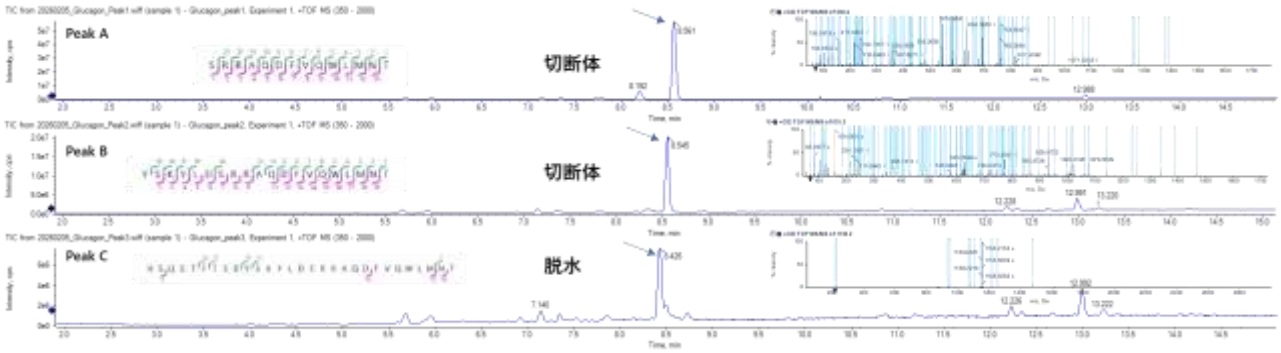



図 3-2 LC-MS 解析によるグルカゴン製剤由来不純物ピーク A-C の構造推定

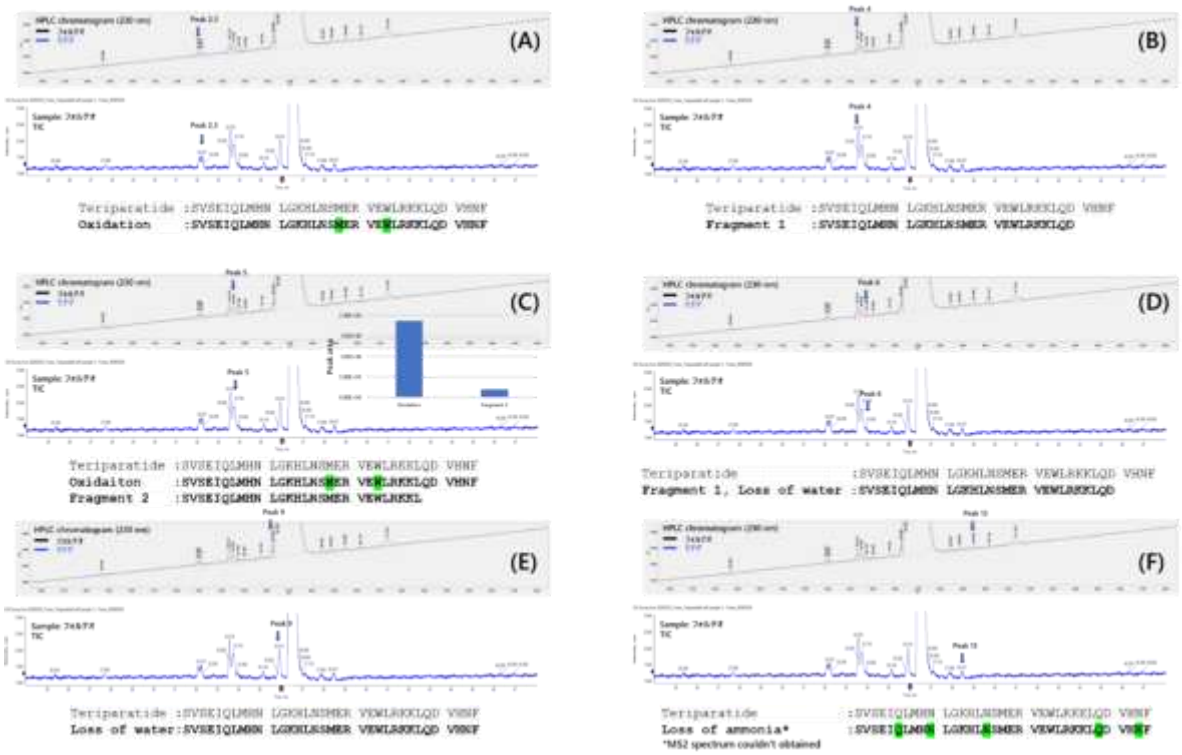



図 3-3 テリパラチド製剤のペプチド関連不純物の構造推定．ピーク 2,3(A)，ピーク 4(B)，ピーク 5(C)，ピーク 6(D)，ピーク 9(E)，ピーク 13(F)

表 3-1 本研究で使用したペプチド製剤

リラグルチド製剤：6 mg/mL

| 遺伝子組換え・合成 | 製品名 | 試料名 | 製造販売元 | 製造番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遺伝子組換え | ビクトーザ皮下注 18mg | ビクトーザ | ノボ ノルディスク ファーマ | PP5M599 | 2026 年 8 月 |
| 合成 | Liraglutide Injection 18 mg/3 mL | Hikma* | Hikma Pharmacetuicals | 3058240809 | 2027 年 1 月 |
| 合成 | Liraglutide Injection 18 mg/3 mL | Lupin* | Lupin Pharmacetuicals | WB00094 | 2027 年 7 月 |

*米国で承認されている遺伝子組換えリラグルチドに対する後発品

グルカゴン製剤：0.5 mg/mL in 0.01 mol/L HCl, 1.1 単位/1 mL (PMDRS, 54(5),428-438 (2023)参照)

| 遺伝子組換え・合成 | 製品名 | 試料名 | 製造販売元 | 製造番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遺伝子組換え | グルカゴン G ノボ注射用 1 mg | ノボ | ノボ ノルディスク ファーマ | RJG8838 | 2027 年 11 月 |
| 合成 | グルカゴン注射用 1 単位「ILS」 | ILS* | ILS | G25051 | 2027 年 4 月 |

*国内で承認されている後発品であるが、先発品は既に販売中止

テリパラチド製剤：250 µg/mL(遺伝子組み換え)，141 µg/mL(合成)

| 遺伝子組換え・合成 | 製品名 | 試料名 | 製造販売元 | 製造番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遺伝子組換え | フォルテオ皮下注キット 600µg | フォルテオ | イーライリリー | D729482CE | 2026 年 3 月 |
| 遺伝子組換え | テリパラチド BS 皮下注キット 600µg「モチダ」 | モチダ* | 持田製薬 | 1682 | 2027 年 5 月 |
| 合成 | テリボン皮下注 28.2µg オートインジェクター | テリボン** | 旭化成ファーマ | TEA124W | 2026 年 8 月 |

*遺伝子組換えテリパラチド（フォルテオ）に対するバイオ後続品

**新薬として開発承認された製品

表 3-2 液体クロマトグラフィー-紫外可視分光検出（HPLC-UV）条件

| リラグルチド製剤 | グルカゴン製剤 [2)] | テリパラチド製剤 [3)] |
|---|---|---|
| LC: H-Class (Waters)<br>Column: Accura Triart Bio C4, 1.9 μm, 2.1×100 mm (YMC)<br>Buffer A: 10 mM 酢酸アンモニウム (pH8.0)<br>Buffer B: アセトニトリル<br>Gradient: 2%B (0-2 min)，2-90%B (2-37 min)<br>Frow rate: 0.3 ml/min<br>UV: 230 nm<br>Injection, 1.6 μL (10 μg) | LC: H-Class (Waters)<br>Column: L-column C18, 3 μm, 3×150 mm (CERI)<br>Buffer A: 120 mM リン酸緩衝液 (pH2.7)<br>Buffer B: 40%アセトニトリル<br>Gradient: 39%B (0-25 min)，39-88%B (25-29 min)，29-30%B (29-30 min)<br>Frow rate: 0.5 ml/min<br>UV: 214 nm<br>Injection, 15 μL (7.5 μg) | LC: AQUITY Premier (Waters)<br>Column: ACQUITY Peptide BEH C18 Column,1.7 μm, 130Å，2.1×150 mm (Waters)<br>Buffer A: 0.1%ギ酸水<br>Buffer B: 0.1%ギ酸アセトニトリル<br>Gradient: 10%B (0-10 min)，10-30%B (10-50 min)<br>Frow rate: 0.3 ml/min<br>UV: 230 nm<br>Injection, 20 μL (遺伝子組み換え, 5 μg), 35.5 μL (合成, 5 μg) |

2) 第十八改正日本薬局方 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体参照

3) J Pharm Biomed Anal. 2025 Mar 15:255:116654. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116654.参照

表 3-3 液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）条件

| リラグルチド製剤 | グルカゴン製剤 | テリパラチド製剤 |
|---|---|---|
| LC 条件: HPLC-UV と同様 | LC: H-Class (Waters)<br>Column: ACQUITY Peptide BEH C18 Column,1.7 μm, 130Å，2.1×150 mm (Waters)<br>Buffer A: 0.1%ギ酸水<br>Buffer B: 0.1%ギ酸アセトニトリル<br>Gradient: 2%B (0-1 min)，2-45%B (1-30 min)<br>Frow rate: 0.3 ml/min<br>Injection, 50 μL (分画ピーク溶液) | LC: H-Class (Waters)<br>*その他は HPLC-UV と同一条件<br>Injection, 2 μL (遺伝子組み換え, 0.5 μg), 3.6 μL (合成, 0.5 μg) |
| MS: TripleTOF 6600+ (SCIEX)，Spray voltage: 4500V（Positive ion mode），*m/z* range: 350-2000<br>MS データ解析ソフトウエア: Molecule Profiler (SCIEX) | | |

表 3-4 不純物プロファイルの差異解析結果要約

リラグルチド製剤

| 製剤 | New peak | 0.1-0.5% | >0.5% |
|---|---|---|---|
| ビクトーザ | – | 1 | 1 |
| Hikma | 0 | 4 | 1 |
| Lupin | 0 | 3 | 1 |

| 製剤 | Synthesis>rDNA 0.1-0.5% | Synthesis>rDNA >0.5% |
|---|---|---|
| Hikma | 3 | 0 |
| Lupin | 3 | 0 |
| 備考 | 増加したピークはHikmaとLupinで共通（切断体を含む） | – |

グルカゴン製剤

| 製剤 | New peak | 0.1-0.5% | >0.5% |
|---|---|---|---|
| ノボ | – | 8 | 0 |
| ILS | 0 | 10 | 0 |

| 製剤 | Synthesis>rDNA 0.1-0.5% | Synthesis>rDNA >0.5% |
|---|---|---|
| ILS | 3 | 0 |
| 備考 | 切断体を含む | – |

テリパラチド製剤

| 製剤 | New peak | 0.1-0.5% | >0.5% |
|---|---|---|---|
| フォルテオ | – | 8 | 4 |
| モチダ | 0 | 7 | 0 |
| テリボン | 0 | 7 | 0 |

| 製剤 | Synthesis>rDNA 0.1-0.5% | Synthesis>rDNA >0.5% |
|---|---|---|
| テリボン | 1 | 0 |
| 備考 | pGlu | – |

表4-1　ICH Q3A/Bガイドラインに示される閾値

| | 1 日最大投与量 | 報告の必要な閾値 | 構造決定の必要な閾値 | 安全性確認の必要な閾値 |
|---|---|---|---|---|
| 原薬 | ≤2 g/日 | 0.05% | 0.10%又は 1 日摂取量 1.0 mg（いずれか低い方） | 0.15%又は 1 日摂取量 1.0 mg（いずれか低い方） |
| | >2 g/日 | 0.03% | 0.05% | 0.05% |
| 製剤 | <1 mg | 0.1% | 1.0%又は 1 日総摂取量 5 μg（いずれか低い方） | 1.0%又は 1 日総摂取量 50 μg（いずれか低い方） |
| | 1 mg～<10 mg | | 0.5%又は 1 日総摂取量 20 μg（いずれか低い方） | |
| | 10 mg | | | 0.5%又は 1 日総摂取量 200 μg（いずれか低い方） |
| | >10 mg～100 mg | | 0.2%又は 1 日総摂取量 2 mg（いずれか低い方） | |
| | >100 mg～1 g | | | 0.2%又は 1 日総摂取量 3 mg（いずれか低い方） |
| | >1 g～2 g | 0.05% | | |
| | >2 g | | 0.10% | 0.15% |

表4-2　提案するペプチド関連不純物の管理閾値

| | 1 日最大投与量 | 報告の必要な閾値 | 構造決定の必要な閾値 | 安全性確認の必要な閾値 |
|---|---|---|---|---|
| 製剤 | <1 mg | 0.1% | 0.5% | 0.5% |
| | 1 mg～<10 mg | | 0.5%又は 1 日総摂取量 20 μg（いずれか低い方） | |
| | 10 mg | | | 0.5%又は 1 日総摂取量 200 μg（いずれか低い方） |
| | >10 mg～100 mg | | 0.2%又は 1 日総摂取量 2 mg（いずれか低い方） | |
| | >100 mg～1 g | | | 0.2%又は 1 日総摂取量 3 mg（いずれか低い方） |
| | >1 g～2 g | 0.05% | | |
| | >2 g | | 0.10% | 0.15% |

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

# 本邦におけるペプチド医薬品の後発品および後続品の承認審査状況調査

研究分担者　出水　庸介　国立医薬品食品衛生研究所　有機化学部　部長
研究協力者　横尾　英知　国立医薬品食品衛生研究所　有機化学部　第二室長
林　雅人　　国立医薬品食品衛生研究所　有機化学部　研究員

研究要旨

本研究では、遺伝子組換えペプチド製剤を先発医薬品とする場合に、これと同一の有効成分を有する化学合成ペプチド製剤を後発医薬品として開発し、製造販売承認申請し得るかについて、国内制度及び欧米の規制動向を踏まえて検討した。その結果、（i）有効成分の同一性（一次構造、物理化学的性質、ならびに必要に応じて二次構造及び生物活性）が確認され、（ii）不純物プロファイルの差異に安全性上の懸念が認められない場合には、先発の遺伝子組換えペプチド製剤と後発の化学合成ペプチド製剤は治療学的に同等と判断し得る可能性があると考えられた。従って、国内においても、後発医薬品として開発・製造販売承認申請し得る可能性が示唆された。

## A．研究目的

本邦では、遺伝子組換え技術により製造されるペプチド医薬品を有効成分とする製剤が先発医薬品として承認されている場合、これと同一のアミノ酸配列を有する化学合成ペプチド製剤の承認申請区分は新医薬品に分類されている。一方、近年の合成技術及び高感度分析法の進歩を背景として、米国では rDNA 由来既承認ペプチドを参照する高純度合成ペプチドについてANDA申請の考え方が示され、欧州でも合成ペプチドの品質評価及びジェネリック/ハイブリッド申請に関する整理が進められている。そこで本調査では、国内のペプチド医薬品の承認事例を整理し、それを基に、遺伝子組換え先行ペプチド製剤に対する化学合成後続ペプチド製剤が、後発医薬品として開発・申請し得るかを検討することを目的とした。

本調査における主な検討課題は、以下のとおりである。

・遺伝子組換えペプチド医薬品及び化学合成ペプチド医薬品について、バイオ後続品あるいは後発医薬品の承認事例及び承認申請に関する制度を整理して示すこと。

・遺伝子組換えペプチド医薬品及び化学合成ペプチド医薬品について、承認申請までに行われた評価の内容を調査すること。

・不純物プロファイルの差異が品質、安全性の判断に及ぼす影響について、承認情報及び公表文献に基づいて検討すること。

## B．研究方法

本邦における制度及び承認実務を整理するため、厚生労働省通知、PMDAの承認情報データベース、審査報告書及び公表文献を調査対象とした。特に、遺伝子組換え品に対するバイオ後続品及び化学合成品に対する後発医薬品の

承認事例があるテリパラチドを主たる検討対象とし、各申請区分における評価項目を比較検討した。主な根拠資料は、各国審査報告書、FDAの2021年ガイダンス、EMAの合成ペプチド品質ガイドライン、厚生労働省通知、AMED研究班によるガイドライン案、ICH Q3A/Bガイドライン及び欧州薬局方一般モノグラフSubstances for Pharmaceutical Use（Ph. Eur. general monograph 2034）である。

## C．研究結果

### 1. 本邦におけるペプチド医薬品の後発品／後続品の承認状況

#### (1) 化学合成ペプチド後発医薬品の承認状況と審査上の基本的考え方

化学合成により製造されるペプチド医薬品については、本邦では後発医薬品として承認された事例が存在する。これらの承認においては、先発医薬品との有効成分の同一性、生物学的同等性、ならびに品質特性の同等性が基本的な評価要素となる。とくにペプチド医薬品では、低分子医薬品と比べて構造が複雑である一方、抗体等の高分子タンパク質医薬品ほどの複雑性は有しないことから、一次構造の一致の確認に加え、配列関連不純物、立体異性体、酸化体、脱アミド化体等を含む不純物プロファイルの評価が重要となる。また、必要に応じて生物活性の比較評価も考慮される。このように、ペプチド後発品では、低分子後発品の一般的評価枠組みを基本としつつも、ペプチド特有の品質特性及び不純物管理を重視した評価が求められる。本検討では、本邦で後発医薬品として承認された主な化学合成ペプチド医薬品を調査し、その概要を表1に示した。

#### (2) 遺伝子組換え由来関連製剤のバイオ後続品承認状況

遺伝子組換え技術により製造される関連製剤については、本邦ではバイオ後続品として承認されている品目がある。バイオ後続品の審査においては、先行バイオ医薬品との同等性・同質性を、品質、非臨床及び臨床の各側面から総合的に評価する枠組みが採られている。本検討では、ペプチド又はこれに近接する領域の代表例として、インスリンアナログ、テリパラチド等を含む関連品目を整理し、その概要を表2に示した。

#### (3) 遺伝子組換え先行品に対する化学合成後続品の調査における参照事例

テリパラチドについては、化学合成品であるテリボン®を先行品とする後発医薬品及び、遺伝子組換え品であるフォルテオ®を先行品とするバイオ後続品の承認事例がある。このため本検討では、遺伝子組換え品と化学合成品の双方について後続品開発事例がみられる代表例としてテリパラチドを主対象とし、後発医薬品及びバイオ後続品の承認申請における評価項目を比較した。表3では、フォルテオ®及びテリボン®について、開発段階における特性解析、規格及び試験方法、不純物管理、安定性評価並びに製造プロセス管理の観点から品質評価項目を整理した。なお、化学合成後続品の一部品目については、現在は市場流通していない。

### 2. テリパラチド関連製剤における品質評価の比較

テリパラチド関連製剤には、遺伝子組換え製剤であるフォルテオ®と、化学合成製剤であるテリボン®が存在する。両製剤は有効成分のアミノ酸配列が共通する一方で、製造方法、剤型、用法・用量は異なる。このため、両者の品質評価項目を比較することは、遺伝子組換えペプチド製剤と化学合成ペプチド製剤における評価上の共通点と相違点を整理する上で有用である。

フォルテオでは、開発段階において、一次構造に加え、高次構造、会合状態及び生物活性について各種分析法を用いた評価が行われている。これに対し、テリボン®では、既承認同成分製剤に関する知見も踏まえつつ、SDS-PAGE、ペプチドマップ及び生物活性試験等により、有効成分の構造及び品質特性が評価されている。すなわち、両製剤ともに有効成分の構造確認及び生物活性の評価が重視されているが、遺伝子組換え製剤では発現系に由来する構造・会合状態まで含めた多面的評価が行われているのに対し、化学合成製剤では一次構造及び類縁物質プロファイルを中心とした評価がより重視されている。

原薬又は製剤の規格及び試験方法に着目すると、フォルテオ®では確認試験としてペプチドマップが設定され、純度試験として塩化物、酢酸塩、類縁物質及び宿主由来不純物等が管理されている。一方、テリボン®では確認試験としてSDS-PAGE及びペプチドマップが用いられ、純度試験として類縁物質等が設定されている。両製剤とも、含量又は力価に関する評価が行われているが、管理上重点が置かれる項目は製造方法の違いに応じて異なる。

また、標準物質についても、両製剤とも常用標準物質が設定され、その品質確認に確認試験、純度試験、含量又は生物活性試験等が用いられている。

安定性評価については、両製剤とも長期保存試験及び加速又は苛酷条件下での試験が行われ、類縁物質、含量、生物活性その他の品質変化が評価されている。テリパラチドでは、保存条件や製造条件に応じて類縁物質の増加や高分子化を含む品質変化が生じ得ることから、安定性試験は有効期間設定のための試験にとどまらず、不純物プロファイルの管理戦略と密接に関係する評価項目と位置づけられる。

さらに、製造プロセス管理の観点からみると、フォルテオ®では発現系の安定性、精製工程及び宿主由来不純物除去能が重要な管理項目となるのに対し、テリボン®では固相合成におけるカップリング効率、脱保護、切り出し及び精製工程が重要な管理項目となる。すなわち、両製剤は同一有効成分を含有するものの、製造方法の違いに応じて、品質確保のために重点的に管理すべき工程は異なる。

以上より、フォルテオ®とテリボン®では、製造方法に由来する管理項目の差異を有する一方で、確認試験、類縁物質管理、生物活性評価及び安定性評価が重視される点は共通している。とくに化学合成ペプチド製剤では、合成工程に由来する副生成物、立体異性体、残留試薬及び残留溶媒等、遺伝子組換え製剤とは異なる不純物上の論点が存在し得ることから、これらを含めた不純物プロファイルの把握と安全性への影響に関する評価が重要となる。したがって、ペプチド医薬品の品質評価においては、製造方法の特徴を考慮し、最終製品としての有効成分の構造、物理化学的性質、生物活性及び不純物プロファイルを総合的に評価することが重要である。

## 3. テリパラチド関連製剤における不純物プロファイルと管理戦略の比較

テリパラチド関連製剤には、遺伝子組換え製剤であるフォルテオ®と、化学合成製剤であるテリボン®が存在し、両製剤では製造プロセスの相違に応じて不純物プロファイルも異なる。他方で、分解生成物に由来する類縁物質の管理という観点では、両製剤に共通する考え方も認められる。

フォルテオ®では、遺伝子組換え技術を用いることから、生物学的プロセスに由来する不純物の評価が重要となる。公開審査資料では、原薬の規格及び試験方法として大腸菌由来ポリペプチド（HCP）が設定されている。

一方、テリボン®では、化学合成工程に関連する副生成物及び残留試薬の管理が重視される。公開審査資料では、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC）が品質評価項目として設定されている。

また、テリパラチドにおいては、製造方法の違いにかかわらず、酸化体、脱アミド化体及び切断由来断片などの関連不純物が認められ得ることが知られている。品質評価において重要なのは、個々の修飾や変化の発生機序を理解し、最終製品中に存在し得る不純物（分解生成物を含む）プロファイル全体を適切に把握し、管理することである。さらに、保存条件や製造条件に応じて、類縁物質の増加や高分子化を含む品質変化が生じ得ることから、両製剤ともに安定性試験及び不純物管理を通じた評価が重視される。

このように、製造由来の不純物そのものは、生物由来か化学合成由来かという点で異なるものの、両製剤ともに類縁物質管理を品質評価の中心に据えている点は共通している。したがって、最終製品の品質評価においては、製造方法の差異そのものよりも、最終的な不純物プロファイルを適切に把握し、安全性上の懸念がないことを示すことが重要である。とくに化学合成ペプチドでは、配列関連不純物に加え、エピマー化、保護基由来付加体、残留試薬・残留溶媒等、遺伝子組換え製剤には通常みられない不純物が含まれ得るため、その内容に応じた科学的評価が必要となる。

**D．考察**

米国FDAは、2021年ガイダンスにおいて、rDNA由来の既承認ペプチドを参照する高純度合成ペプチドについて、glucagon、liraglutide、nesiritide、teriparatide及びteduglutideの5品目を対象に、ANDA申請の適否判断に関する考え方を示している。

FDAの考え方の中心は、製造方法が遺伝子組換えか化学合成かという差異それ自体ではなく、最終的に得られる有効成分の同一性及び不純物プロファイルの差異を、分析的かつ科学的に十分説明できるかにある。とくに同ガイダンスでは、新規の特定されたペプチド関連不純物が0.5%を超えないこと、また0.10～0.5%の不純物については構造を同定した上で、安全性、有効性及び免疫原性リスクに影響しないことを示す適切な根拠を提出することが求められている。もっとも、これらの数値はFDAが当該5品目に関して示した考え方であり、そのまま日本における明文化要件とみなすことは適切ではない。

欧州においては、EMAの2025年採択ガイドラインが、合成ペプチドの製造工程、特性解析、規格及び分析管理に関する品質面の考え方を整理している。この文書は、合成ペプチドを対象としているが、遺伝子組換え先行品を参照する合成後続ペプチドについても、評価における考え方が示されており、欧州では、遺伝子組換え先行品を参照して、合成ペプチド後発品の承認申請が可能であることが明確に示されている。

一方、本邦では、医薬品の承認申請区分に関しては「医薬品の承認申請について」により示されており、後発医薬品については一般に、(8の2)剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）又は(10の3)その他の医薬品（再審査期間中でないもの）の区分で承認申請されている。また、バイオ後続品については、(7)バイオ後続品の区分で承認申請され、品質・安全性・有効性確保のための指針により、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を段階的かつ総合的に評価する考え方が示されている。遺伝子組換え先行ペプチドに対する化学合成後続ペプチドに関する規制上の枠組みはない。以上を踏まえると、本邦においても、遺伝子組換え先行ペプチ

ド製剤に対する化学合成後続ペプチド製剤について、(i) 有効成分の同一性が一次構造、物理化学的性質、ならびに必要に応じて二次構造及び生物活性の観点から十分に説明できること、(ii) 先発品との不純物プロファイルの差異について、安全性及び免疫原性の観点から合理的説明が可能であること、(iii) 後発医薬品として求められる治療学的同等性を説明できることが満たされる場合には、後発医薬品として申請し得る可能性があると考えられる。ただし、個別品目の取扱いは、最終的には品目ごとの科学的評価及び当局の判断に委ねられる。これに加えて、ペプチド合成化学の観点からは、遺伝子組換え先行品を参照する化学合成後続ペプチドの評価において、化学合成ペプチドに特有の品質特性として、どのような不純物が想定され、当該不純物が安全性及び有効性にどのような影響を及ぼし得るかを、化学的実体に即して検討することが重要である。合成ペプチド製剤には、欠失体、付加体、配列ずれ、D-アミノ酸エピマー、酸化体、脱アミド化体、切断断片などのペプチド関連不純物に加え、保護基由来付加体、残留試薬、残留溶媒等、遺伝子組換え製剤には通常みられない不純物が含まれ得る。これらは、受容体結合性や生物活性の変化、凝集性の変化に伴う免疫原性リスク、あるいは一般毒性上の懸念に繋がり得る。したがって、不純物の安全性評価においては、まず高感度分析法により不純物の構造及び含量を十分に把握し、その上で必要に応じて受容体結合試験等の生化学的試験や、細胞応答試験等のin vitro評価を行い、なお懸念が残る場合に追加の非臨床試験及び臨床試験を検討するという、段階的かつリスクベースの考え方が適切と考えられる。今後は、こうした観点から国内事例を蓄積し、どの範囲の不純物差異が許容され得るか、また追加評価を要する条件は何かを、より明確化していくことが望まれる。

## E．結論

遺伝子組換えペプチド医薬品及び化学合成ペプチド医薬品について、バイオ後続品あるいは後発医薬品の承認事例と承認申請に関する制度を整理した。各製品の承認申請までの評価において、それぞれ製造方法を考慮した品質評価が行われていることを確認した。不純物プロファイルの具体的な差異については公開情報が得られなかったが、関連するガイドライン等を参照して類縁物質の安全性に関する評価が行われたことが類推され、原薬の純度試験として類縁物質が管理されていることが確認できた。

本調査の結果、遺伝子組換え先行ペプチド製剤に対する化学合成後続ペプチド製剤については、有効成分の同一性を分析的に十分示すことができ、かつ先発品との不純物プロファイルの差異について安全性及び免疫原性上の懸念がないことを合理的に説明できる場合には、後発医薬品として申請し得る可能性があると考えられる。他方で、本邦においては、当該類型を横断的に明示した専用の制度文書はなく、実際の取扱いは個別品目の科学的特性を踏まえて判断されると考えられる。 今後は、事例の蓄積を通じて、遺伝子組換え先行品を参照する化学合成後続ペプチドの評価の考え方をさらに明確化していくことが望まれる。とくに、合成工程に特有の不純物類型を踏まえた分析的評価、安全性評価及び必要に応じた追加的非臨床試験及び臨床試験の整理が重要である。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

1. 特許取得　該当なし

2. 学会発表

該当なし

2. 実用新案登録　該当なし

3. その他　該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

表 1　本邦における化学合成ペプチド後発医薬品の承認状況

| 成分名 | 先発品名 | 先発品 承認年 | 先発品 開発企業 | GE 承認年 | GE 開発企業 | 主な適応症 | AA 数 | 剤型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| エルカトニン | エルシトニン® | 1982 年 | 旭化成ファーマ | 1992 年 | 日医工; 沢井製薬; 東和薬品; ニプロ | 高カルシウム血症、骨粗鬆症に伴う疼痛 | 32 | 注射剤 |
| オキシトシン | アトニン® | 1954 年 | 持田製薬（武田→あすか製薬へ売却） | 1986 年 | あすか製薬; 扶桑薬品 | 分娩誘発・陣痛促進 | 9 | 注射剤 |
| シクロスポリン | ネオーラル® | 2000 年 | ノバルティス | 2000 年以降 | サンド; 日医工; 東和薬品; 沢井製薬 | 免疫抑制（移植領域）、自己免疫疾患・炎症性疾患 | 11 | カプセル剤/内用剤/注射剤 |
| リュープロレリン酢酸塩 | リュープリン® | 1992 年 | 武田薬品工業 | 2014 年 | 沢井製薬; 日医工; あすか製薬 | 前立腺癌、乳癌、子宮内膜症等 | 9 | 注射剤 |
| オクトレオチド酢酸塩 | サンドスタチン® | 1989 年 | ノバルティス | 2016 年 | あすか製薬 | 先端巨大症、消化管腫瘍 | 8 | 注射剤 |
| デスモプレシン酢酸塩 | ミニリンメルト® | 1999 年 | フェリング | 2015 年 | ILS | 中枢性尿崩症、夜尿症 | 8 | 点鼻剤 |
| ブセレリン酢酸塩 | スプレキュア® | 1988 年 | 持田製薬（開発はサノフィ） | 2002 年 | 日医工; ILS | 子宮内膜症等 | 9 | 点鼻剤 |
| ダプトマイシン | キュビシン® | 2011 年 | MSD | 2022 年 | 東和薬品; 沢井製薬 | 感染症（グラム陽性菌） | 13 | 注射剤 |
| テリパラチド（化学合成） | テリボン® | 2011 年 | 旭化成ファーマ | 2022 年 | 沢井製薬 | 骨粗鬆症（週 1 回型） | 34 | 注射剤 |

表 2　本邦における遺伝子組換えペプチドのバイオ後続品の承認状況

| 成分名 | 先行品名 | 先行品 承認年 | 先行品 開発企業 | BS 承認年 | BS 開発企業 | 主な適応症 | AA 数 | 剤型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ソマトロピン | ジェノトロピン® | 1998 年 | ファイザー | 2009 年 | Sandoz | 成長ホルモン分泌不全症 | 191 | 注射剤 |
| フィルグラスチム | グラン® | 1991 年 | 協和発酵工業 | 2012 年 | 富士製薬、日本化薬 | 好中球減少症 | 175 | 注射剤 |
| インスリン グラルギン | ランタス® | 2003 年 | ノボノルディスクファーマ | 2014 年 | イーライリリー | 糖尿病 | 53 | 注射剤 |
| テリパラチド | フォルテオ® | 2010 年 | イーライリリー | 2019 年 | 持田製薬 | 重症骨粗鬆症 | 34 | 注射剤 |
| インスリン リスプロ | ヒューマログ® | 2001 年 | イーライリリー | 2020 年 | サノフィ | 糖尿病 | 51 | 注射剤 |
| インスリン アスパルト | ノボラピッド® | 2008 年 | ノボノルディスクファーマ | 2021 年 | サノフィ | 糖尿病 | 51 | 注射剤 |
| ペグフィルグラスチム | ジーラスタ® | 2014 年 | 協和発酵キリン | 2023 年 | 持田製薬 | 持続型 G-CSF（好中球減少症予防） | 175 | 注射剤 |

表 3　フォルテオ®及びテリボン®の品質評価項目の比較

| 区分 | 評価項目 | 遺伝子組換え製剤（フォルテオ®） | 化学合成製剤（テリボン®） |
|---|---|---|---|
| 基本情報 | 製造方法 | 大腸菌を用いた遺伝子組換え発現・精製 | 固相合成法（Fmoc 法）による化学合成・液相法によるフラグメント縮合・精製 |
| | 有効成分 | テリパラチド（rHPTH1-34） | テリパラチド酢酸塩 |
| | アミノ酸数 | 34 | 34 |
| | 剤型・用法 | 注射剤（1 日 1 回皮下投与） | 注射剤（週 1 回皮下投与） |
| 原薬又は製剤の規格及び試験方法 | 確認試験 | ペプチドマップ | SDS-PAGE、ペプチドマップ |
| | 純度試験 | 塩化物、酢酸塩、類縁物質、大腸菌由来ポリペプチド等 | 類縁物質等 |
| | 不純物管理 | 宿主由来不純物、工程関連不純物、類縁物質を管理 | |
| | 含量又は力価 | 含量試験が設定される | 含量試験が設定される |
| | 定量法 | 生物活性試験を規格として設定 | HPLC 法との相関確認後、含量測定を HPLC 法で代替可（「精度・特異性の観点から HPLC 法が優れる」と結論） |
| 標準物質 | 標準物質の位置づけ | 常用標準物質を設定 | 常用標準物質を設定 |
| | 標準物質の確認項目 | ペプチドマップ、生物活性、純度試験等 | ペプチドマップ、含量、純度試験等 |
| 主な不純物の考え方 | 製造由来不純物 | 宿主細胞由来成分、発酵・精製工程関連不純物 | 合成工程由来副生成物、保護基関連不純物、残留試薬、残留溶媒 |
| | 製造以外で共通して問題となる関連不純物 | 酸化体、脱アミド化体、切断断片等 | 酸化体、脱アミド化体、切断断片等 |
| 安定性評価 | 長期保存試験 | 類縁物質、含量、生物活性等を評価 | 類縁物質、含量、確認試験、微生物学的項目等を評価 |
| | 加速試験・苛酷試験 | 類縁物質、含量、生物活性等を評価 | 類縁物質増加を評価 |
| 製造プロセス管理 | 重要管理点 | 発現系、精製工程、宿主由来不純物除去 | |
| | 原料・試薬管理 | 細胞バンク、培地成分等の管理 | |

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

# 遺伝子組換えペプチドに対する後発合成ペプチド医薬品の承認審査に関する海外の動向調査
## （2-1）欧米における後発合成ペプチド医薬品に関する規制情報について

研究分担者　竹田　寛[*1]
研究協力者　髙木　和則[*1]、市原　早紀[*1]、後藤　かの子[*2]、松平　紗映[*1]
*1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　ジェネリック医薬品等審査部
*2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　再生医療製品等審査部

研究要旨
比較的短いペプチド製剤（遺伝子組換え品）において、後発医薬品として化学合成品を開発したいとの相談が複数社から寄せられている現状を考慮し、遺伝子組換えペプチドを先発医薬品として、合成ペプチドを後発医薬品として承認する可能性について検討することを目的に、米国及び欧州の規制情報を調査した。調査の結果、米国及び欧州においては、一定の要件を満たすことで後発医薬品として承認取得可能な状況にあることが分かった。本邦において、同様の開発を容認する場合、要求事項（有効成分の同一性、不純物の管理）について整理する必要があるほか、その規制区分についても検討する必要がある。

## A．研究目的

本邦では、遺伝子組換え技術を用いて製造されるペプチド(以下､「遺伝子組換えペプチド」)を有効成分とする製剤に対して、化学合成により製造される同一のペプチド（以下、「合成ペプチド」）を有効成分とする製剤を開発する場合、不純物プロファイルが異なること等の理由から、当該製剤は新医薬品に分類されている。一方、近年の合成ペプチドの製造技術の向上、分析法の検出感度向上等の背景から、合成ペプチドを含有する製剤を、遺伝子組換えペプチドを含有する製剤に対する後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することの可否に関する相談が一定数申し込まれている状況を勘案し、要件検討の参考とすることを目的として、米国及び欧州の規制当局の動向を公表情報に基づき調査した。

## B．研究方法

米国及び欧州における、既承認の遺伝子組換えペプチド医薬品と有効成分を同一とする合成ペプチド医薬品の規制上の取扱いを調査する目的で、各規制当局のペプチド医薬品全般に関するガイダンス及び個別の合成ペプチド医薬品に関連する規制情報を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面の配慮を必要とする内容は含まれない。

## C．研究結果

1.　米国

（1）　ペプチド医薬品全般に関するガイダンス

US FDA（Food and Drug Administration、米国食品医薬品局）は、アミノ酸鎖を有効成分とする医薬品をbiological productの位置づけで取り扱う必要性について判断する際の根拠

とすることを目的として、BPCI法（Biologics Price Competition and Innovation Act）の対象とされる（すなわちbiological productとして規制される）“protein”を「40アミノ酸を超えるもの」と定義した上で、「40アミノ酸以下のもの」を“peptide”と定義し、FD&C法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act、連邦食品医薬品化粧品法）にて規制している（すなわち“drug”として規制している）[1]。

FDAは遺伝子組換えペプチド医薬品に対し、合成ペプチド医薬品を後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請する場合の業界向けガイダンス[2]を発出しており、当該ガイダンスでは、先発医薬品が40アミノ酸以下の遺伝子組換えペプチド（すなわち、グルカゴン、リラグルチド、ネシリチド、テリパラチド、テデュグルチド）を有効成分とする場合、合成ペプチド医薬品をANDA（Abbreviated New Drug Application、簡略新薬申請；本邦の後発医薬品区分に相当）で申請可能との見解が示されている。

当該ガイダンスでは、ANDAにより申請する際の要件等についても、以下のとおり提示されている。

① 申請製剤の有効成分が先発医薬品の有効成分と「同一」であることを、一次配列及び物理化学的性質、二次構造、オリゴマー／凝集状態、生物活性（*in vitro*又は動物試験による）等の比較評価により確認することが要件である。

② 申請製剤と先発医薬品の間の不純物プロファイル差異は、免疫原性を含めた安全性及び有効性に影響する可能性があることから、申請区分を決定する上で重要な論点となる。

申請製剤及び先発医薬品に共通して認められる不純物については、先発医薬品で認められたレベルを超える不純物を含んではならず、そのために合成経路や精製工程における管理戦略を検討する必要があるとされている。

また、ペプチド関連不純物に関連するリスクを特定し、低減する必要があることから、以下の措置が必要であるとされている。

- 申請製剤で新規に特定されたペプチド関連不純物については、免疫原性のリスクを含めた特性を明らかにした上で、先発医薬品との差異が有効性及び安全性に影響を及ぼさないことを確認すること。
- 申請製剤が、特に苛酷条件下で、凝集性又は凝集体形成能を増加させず、先発医薬品と比較して、自然免疫活性をより大きく、又は異なる形で刺激する不純物を含まないことを示すこと。

なお、新規に特定されたペプチド関連不純物の含量が、原薬に対して0.5%を超える場合は、臨床試験が必要となる可能性があるため、ANDAによる申請が困難となる可能性があるとされている。

### (2) 規制区分

米国では、40アミノ酸以下のアミノ酸鎖（遺伝子組換えペプチド及び合成ペプチド）を先発医薬品とした同一有効成分の合成ペプチド医薬品を申請する場合、一定の要件を満たすことを前提にFD&C法505(b)条に基づくNDA（New Drug Application；新薬申請）ではなく、505(j)条に基づくANDAが可能とされている。（図1）[3]

### (3) Product Specific Guidance（PSG）

ペプチド医薬品全般に関するガイダンスは、各製品に対するすべての要求事項を網羅しているわけではないとされており、製品別の要求事項についてはPSGを含むその他のガイダンスを確認するよう求められている。ペプチド医薬品全般に関する中で対象とされたリラグルチド及びテリパラチドのPSG[4)~6)]に加え、ガイダンス公表後に作成されたセマグルチドのPSG

[7]においても、ペプチド医薬品全般に関するガイダンスを適応可能であること、並びに定性的（Qualitatively；Q1）及び定量的（Quantitatively；Q2）に同一である場合には *in vivo* 生物学的同等性試験の提出を免除可能とされている。

なお、グルカゴンのPSG [8)~11)] においては、FDAガイダンスの参照を求める記載はないものの、Q1及びQ2が同一である場合には *in vivo* 生物学的同等性試験の提出を免除可能とされており、他の後発合成ペプチドのPSGと本質的な差異はない。（表1）

2. 欧州

（1） ペプチド医薬品全般に関するガイドライン

EMA（European Medicines Agency、欧州医薬品庁）においては、アミノ酸、ペプチド、タンパク質を区別する明確な判断基準は提示されていない。一方で、Directive 2001/83/EC（EU医薬品指令）[12)] において、biological medicinal productは生物起源由来であると定義されている。

また、EMAは合成ペプチド医薬品の開発及び製造に関するガイドライン[13)] を発出しており、ガイドラインの対象となる合成ペプチドは低分子薬物とタンパク質の境界に位置づけられるとした上で、その構造特性に応じた高度な品質管理を求めている。

ガイドライン中では、遺伝子組換えペプチド医薬品を先発医薬品として合成ペプチド医薬品を開発する際の、原薬の同一性及び純度（不純物）の評価指針についても示されている。

同一性について、一次構造及び高次構造を評価することに加え、オリゴマーの状態についても評価が必要となる場合があるとされている。

また、純度（不純物）の評価について、以下に対応することを推奨している。

- 直交法、すなわち、サイズ、電荷及び疎水性に基づく分離技術を用いて行うこと。
- 純度試験がペプチドの完全な不純物プロファイルを網羅するという目的に照らして適切であること（追加の純度試験が不要であること）を説明できること。
- 必要に応じて、凝集傾向を、チオフラビンT（ThT）アッセイのような原線維凝集体を検出する適切な技術によって調査すること。
- 申請製剤に新規に特定された不純物が認められた際には、免疫原性のリスクを確認した上で、1.0%を超える場合には安全性に問題がないことを確認すること。

（2） 規制区分

遺伝子組換えペプチド医薬品と有効成分を同一とする合成ペプチド医薬品を開発・製造販売承認申請する際の規制区分について、ガイドライン等の公表情報の中に具体的な言及は確認できなかった。既承認の遺伝子組換えペプチド医薬品Fersteo（有効成分：テリパラチド）と同一のペプチドを有効成分とする合成ペプチド医薬品の承認実績について調査したところ、指令2001/83/ECに基づく10(1)（一般的な後発医薬品の区分）にて承認されたものと、10(3)（後発医薬品とバイオ後続品の中間的な区分）にて承認されたものが混在していた[14)]。これらの事例を踏まえれば、欧州において、合成ペプチド医薬品を後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することは可能と考えられる。（図2）[3)]

（3） 個別製品に関するガイドライン

欧州では、個別製品に関するガイドラインは作成されていない。

## D．考察

米国及び欧州においては、一定の要件（遺伝子組換えペプチドとの有効成分の同一性、遺伝子組換えペプチドとの不純物プロファイルの相違に対し適切な説明がされること）を満たすことを前提に、合成ペプチド医薬品を遺伝子組換えペプチド医薬品に対する後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することが可能な制度が採られていることが分かった。

規制区分について、US FDAはペプチド医薬品全般に関するガイダンス及び複数のPSGにおいて、40アミノ酸以下の遺伝子組換えペプチド医薬品（既承認）と有効成分を同一とする合成ペプチド医薬品の申請・製造販売承認申請においては、後発医薬品の位置づけでの取扱い(ANDA)が可能とされているのに対し、EMAにおいては、後発医薬品の位置づけでの承認実績はあるものの、10(1)又は(3)の申請区分に関する判断基準は提示されていない。したがって、ペプチド医薬品を規制上生物製剤として取扱うか否かの判断基準について、国際的なコンセンサスは得られていないと考えられる。

調査結果を踏まえると、本邦において後発医薬品として申請を認める可能性を検討する場合には、後発医薬品として取り扱う対象範囲や規制区分、要求事項について検討する必要があると考える。

## Ｅ．結論

既承認の遺伝子組換えペプチド医薬品と同一のペプチドを有効成分とする合成ペプチド医薬品の規制上の取扱いについて改めて検討することを目的に、米国及び欧州の規制当局の動向を調査した。調査結果を踏まえると、US FDA及びEMAにおいては、一定の要件を満たすことを前提に、合成ペプチド医薬品を後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請可能な制度が採られていることが分かった。

## Ｆ．健康危険情報

なし

## Ｇ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

## Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

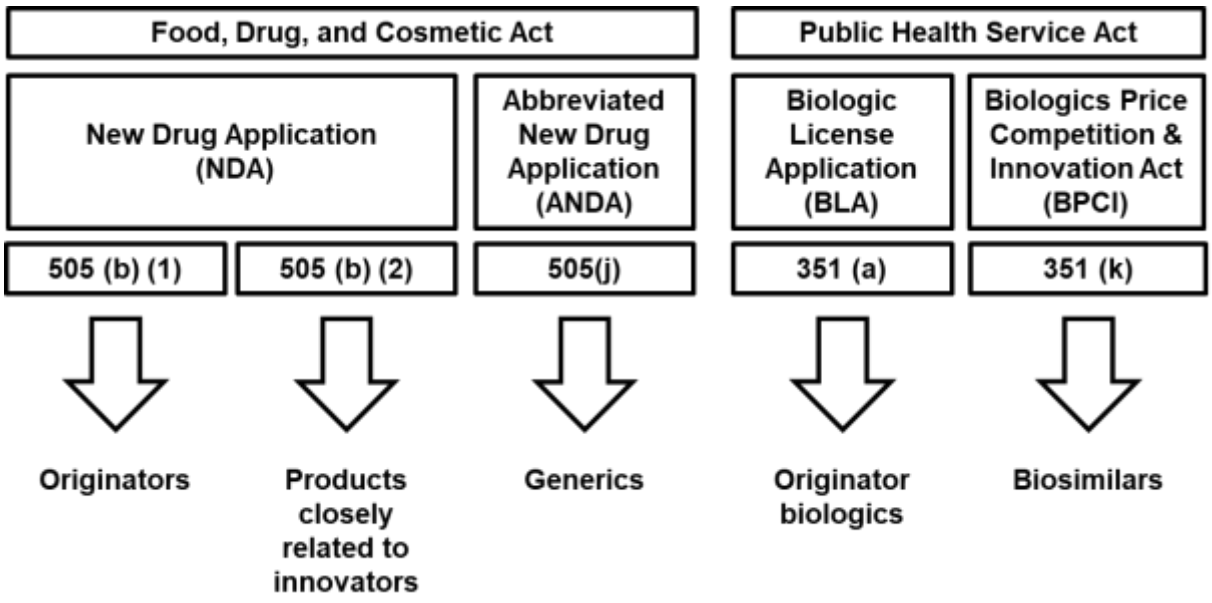



図1　米国における医薬品の承認申請区分 [3)]

表 1　米国における Product Specific Guidance (PSG)

| | | |
|---|---|---|
| ネシリチド<br>テデュグルチド | PSGなし | |
| グルカゴン | PSG_210134<br>PSG_212097<br>PSG_020928<br>PSG_214231 | Q1及びQ2が同一である場合には*in vivo*生物学的同等性試験の提出を免除可能 |
| リラグルチド | PSG_022341<br>PSG_206321 | FDAの業界向けガイダンスを適応可能であること、及びQ1及びQ2が同一である場合にはin vivo生物学的同等性試験の提出を免除可能 |
| テリパラチド | PSG_021318 | |
| セマグルチド | PSG_215256 | |

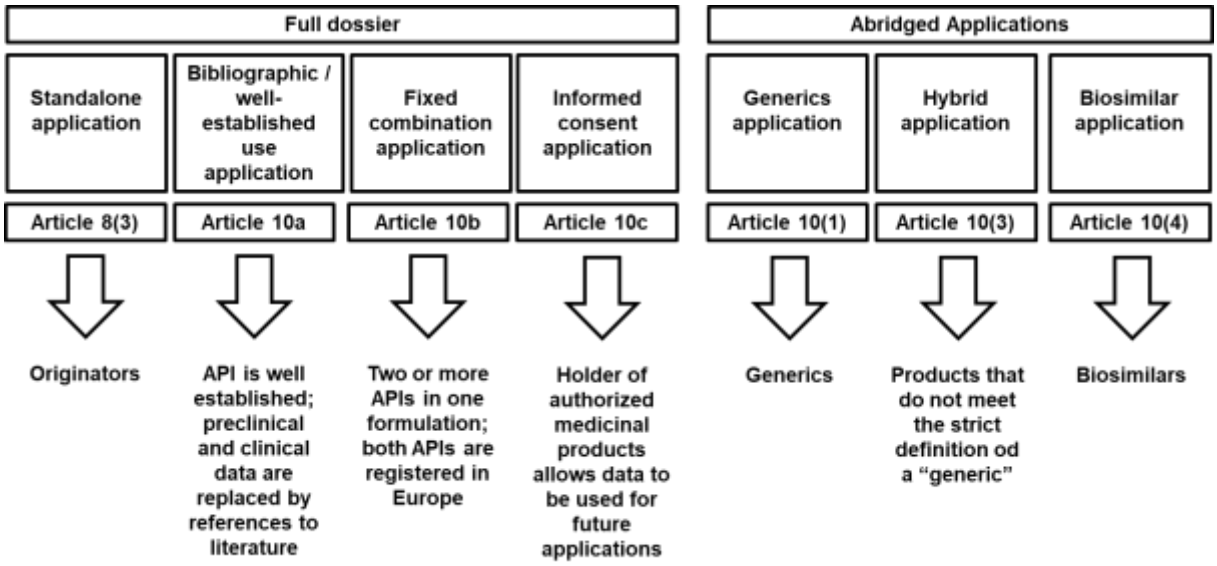



図2　欧州における医薬品の承認申請区分[3)]

（参考資料）


1) US FDA. Definition of the Term “Biological Product”. 2018.

2) US FDA. Guidance for Industry: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin. 2021.

3) Hussaarts, L., Mühlebach, S., Shah, V. P., McNeil, S., Borchard, G., Flühmann, B., Weinstein, V., Neervannan, S., Griffiths, E., Jiang, W., Wolff-Holz, E., Crommelin, D. J. A., & de Vlieger, J. S. B. (2017). Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. Annals of the New York Academy of Sciences, 1407(1), 39-49. doi.org

4) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Liraglutide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_206321（最終確認日：2026年3月16日）

5) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Liraglutide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_022341（最終確認日：2026年3月16日）

6) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Teriparatide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_021318（最終確認日：2026年3月16日）

7) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Semaglutide (Solution, Subcutaneous).2025. PSG_215256（最終確認日：2026年3月16日）

8) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Injectable, Injection).2025. PSG_020928（最終確認日：2026年3月16日）

9) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Powder, Subcutaneous).2025. PSG_210134（最終確認日：2026年3月16日）

10) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon (Solution, Intravenous, Subcutaneous).2025. PSG_212097（最終確認日：2026

年3月16日）
11) US FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Draft Guidance on Glucagon （Solution, Subcutaneous）.2025. PSG_214231（最終確認日：2026年3月16日）
12) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [2001] OJ L311/67.
13) EMA. Guidance on the Development and Manufacture of Synthetic Peptide. EMA/CHMP/CVMP/QWP/367182/2025. (2025).
14) Lucas, F., & Al-Hassany, L. (2024). Synthetic polypeptides using a biologic as a reference medicinal product - the European landscape of regulatory approvals. GaBI Journal, 13(1), 16-23. doi.org

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

# 遺伝子組換えペプチドに対する後発合成ペプチド医薬品の承認審査に関する海外の動向調査
## (2-2) 欧米における後発合成ペプチド医薬品の承認事例について

研究代表者　石井明子　国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部　部長
研究協力者　柴田寛子　国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部　第二室長

研究要旨

遺伝子組換えペプチド医薬品を参照品とする後発合成ペプチド医薬品の承認審査の在り方を検討する一環として、欧米での承認事例を調査した。2026年3月までに米国では、グルカゴン、テリパラチド、リラグルチドについて、一般的な後発医薬品の申請区分（ANDA 505(j)）での承認事例があり、製品特異的ガイダンスの整備と合わせて、遺伝子組換えペプチドを参照品として開発された後発合成ペプチド医薬品について、簡略申請枠での承認事例が増えていることが確認された。欧州では、グルカゴン、テリパラチドについて承認事例があったが、一般的な後発医薬品の申請区分（10(1)）で承認された品目と、後発医薬品とバイオ後続品の中間的な申請区分（10(3)）で承認されている品目があることや、品目により、EMAによる中央審査または各国規制当局による審査が行われており、個々に異なる状況が見られた。遺伝子組換えペプチド医薬品に対する後発合成ペプチド医薬品の規制は、現在、国際的にも過渡期にあると考えられ、今後、日本における承認審査の在り方を考える上で、欧米での承認審査の事例は既存の知識として参考にできる重要な情報になると考えられた。

## A. 研究目的

遺伝子組換えペプチド医薬品を参照して開発される後発の合成ペプチド医薬品の承認申請については、本研究分担報告書2-1で示されているとおり、米国食品医薬局（FDA）より、5種類のペプチド（グルカゴン、リラグルチド、ネシリチド、テリパラチド、テデュグルチド）を対象としたガイダンス（ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin）[1)] が発出されている他、欧州医薬品庁（EMA）の合成ペプチド医薬品に関するガイドラインにおいても、遺伝子組換えペプチドを参照品とする合成ペプチドの開発に関する章が独立して設けられ、欧州薬局方を引用して不純物の閾値が示される等、開発における留意事項が記載されている[2)]。また、米国ではジェネリック医薬品について多数の製品特異的ガイダンス（Product Specific Guidance）[3)] が公表されているが、その中には、参照品（Reference Listed Drugs）となるペプチド医薬品が遺伝子組換えにより製造されているグルカゴン、テリパラチド、リラグルチド、セマグルチドに関するガイダンスも含まれている。

このように欧米では、遺伝子組換えペプチド医薬品を参照品とする後発の合成ペプチドについて、新薬の枠組みではなく、既に承認されている遺伝子組換えペプチド医薬品との比較

評価に基づく簡略申請を可能とする規制環境が整備されてきている。そこで、本課題では、今後日本において、遺伝子組換えペプチド医薬品を参照品とする後発合成ペプチド医薬品の開発と承認審査の在り方を考える上での参考として、欧米での組換えペプチド医薬品および合成ペプチド医薬品の承認状況、及び、遺伝子組換えペプチド医薬品を参照品とする後発合成ペプチド医薬品の承認申請に際して評価された内容や審査における論点について調査を行った。

## B. 研究方法

FDA、EMAの医薬品情報検索サイト[4,5]において、承認されている遺伝子組換えペプチド医薬品、及び合成ペプチド医薬品について調査した。また、各品目の承認審査における評価項目と評価の概要について、Webサイトでの公開情報および関連する学術論文[6]をもとに調査した。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面の配慮を必要とする内容は含まれない。

## C. 研究結果

米国あるいは欧州において、2026年3月までに、同じ一般名の有効成分を有する遺伝子組換えペプチド医薬品と合成ペプチド医薬品が承認されている品目として、グルカゴン、テリパラチド、リラグルチドの3種類が抽出された（表1）。いずれも、米国において行政上のペプチドの定義に該当する40アミノ酸残基以下のペプチドであり、2021年に最終化されたFDAガイダンス[1]の適用対象として明記されているペプチドである。

### C.1. 米国の承認品目

#### C.1.1 グルカゴン

米国では、1998年に承認された遺伝子組換えグルカゴン2品目（NDA 020918：ノボ社Glucagen、および NDA 020928：リリー社Glucagon for Injection）が使われてきた[4,7]（表2）。2015年に承認されたFresenius Kabi社（以下、Kabi社）の合成グルカゴン（NDA 201849）は、FDC法505(b)(2)に基づくNew Drug Application(NDA)申請により承認された。NDA 505(b)(2)では、類似製品等の情報を活用することで、新有効成分医薬品の申請枠に相当する505(b)(1)に求められるデータの一部を省略することが可能である。

(1) NDA 505(b)(2)申請品目

Kabi社グルカゴン（NDA 201849）は、参照品であるノボ社の組換えグルカゴン（NDA 020918）の有効性・安全性に関する情報を活用し、品質等の必要な項目について直接の比較試験を行うことで、505(b)(2)による承認申請がなされた。2010年に承認申請され、一度拒絶された後、追加データを含む再申請を経て、承認された経緯がある。初回申請後の拒絶理由としては、製造所の不備に加え、非臨床試験に関しては、毒性試験／トキシコキネティクス試験及び変異原性試験が実施されていなかったこと、さらに、主要な臨床薬理試験における生物学的利用能（BA）評価において、薬力学（PD）マーカーであるグルコース測定に不備があったことが挙げられている。当時は、組換えペプチドを参照品とする後発合成ペプチドの開発において、非臨床試験として実施すべき内容について、申請者と規制側に認識の相違があったことがうかがわれる。

承認に至った2回目の申請の際には、参照品との品質比較、非臨床薬理／毒性に関するブリッジ試験、比較BA試験の結果が提出された。以

下に、承認に至った申請に関する公開情報の概要を述べる。

＜品質＞

CMCについては、規格及び試験方法が更新され、USP各条Glucagon for Injectionに適合することが説明されている。品質の比較は、アミノ酸配列、平均分子量、力価、不純物について行われた。ペプチド不純物に関しては、申請者から閾値が示されたが、CDERの基準（identification 0.50%、qualification 1.00%）より高い水準に設定されていた。Chemistry reviewの記載によると、申請者は、USP各条において、1種類の不純物について■%の閾値が設定されていることを論拠としたが、受け入れ不可とされ、薬理・毒性チームの助言を得ることとなった。ある不純物については、肝毒性および変異原性を示す可能性のある構造を有しているとの議論があった。

＜非臨床＞

非臨床試験に関しては、ラットを用いた4週間の毒性試験、及び2種類の変異原性試験（Ames試験およびCHO細胞を用いた染色体異常試験）により参照品との比較が行われ、製剤および不純物の安全性が確認された。具体的な数値は開示されていないが、先発品に含まれない製剤中の不純物について、実施されたラットを用いた4週間の毒性試験により安全性が確認（qualified）されたと説明されている。また、当該毒性試験では、グルカゴンの主な標的組織である心臓と腎臓において、参照品では生じていない所見が見られたが、軽度であり、診断目的での単回投与のみである臨床上の用途を考えると、臨床上の意味がある可能性はないであろうと判断された。この結果に基づき、市販後の要求事項はないとされた。

＜臨床＞

臨床試験では、pivotal studyとして、反復皮下投与により、参照品である遺伝子組換えグルカゴン（Glucagen）とのPK及びPDの比較が行われた。ただし、申請効能効果における投与経路は、筋肉内投与と静脈内投与である。健康成人を被験者とした試験により、$AUC_{inf}$および$C_{max}$、PDマーカーであるグルコースについても生物学的同等性に関する基準を満たしたことから、PKおよびPDの同等性が確認された。本PK/PD試験において安全性についても評価され、みられた有害事象はいずれもグルカゴンの既知の副作用であり、安全性に重大な懸念はないとされた。有効性、安全性評価を目的とする臨床試験は行われなかった。

本品は単回投与であるため、免疫原性のリスクはないとされ、免疫原性の評価は行われていないが、既に実施されていた他のグルカゴン製剤で行われた検討に基づき、グルカゴンの免疫原性は低いと判断され、市販後の調査も求められなかった。

なお、参照品である組換えグルカゴンは、皮下、筋肉内、静脈内投与により、低血糖時の救急処置、及び、X線検査時の消化管の運動抑制のための診断補助の効能効果を有していたが、Kabi社の505(b)(2)申請では、筋肉内、静脈内投与による診断補助用途のみで申請された。その後、効能追加され、現在、Kabi社のグルカゴンは、低血糖時の救急処置（severe hypoglycemia）とX線検査時の消化管の運動抑制（diagnostic aid）の効能効果を有し、皮下、筋肉内、静脈内投与が承認されている。

(2) ANDA 505(j)申請品目

その後、米国では2020年に、組換えペプチドを参照品とするAmphastar Pharms社の合成グルカゴンがAbbreviated New Drug Application

(ANDA) 505(j)枠で承認された。合成グルカゴンとしては、初めてのジェネリック医薬品と言える[7]。FDAのガイダンス[1]は、2017年にドラフト、2021年に最終版が発出されているが、文献7とした学会抄録はFDAによる発表であり、グルカゴン後発品を巡る一連の検討をもとに、FDAの見解が示される形となったと考えられる。本品目については、審査報告書が公開されていないが、文献7において、有効成分の同一性について、一次構造、二次構造、オリゴマーおよび凝集体の分析、生物活性による評価が可能であり、不純物についても、分析、管理が可能との考えに至ったことが記された。また、参照品に含まれない新規不純物の潜在的な免疫原性については、非臨床試験を用いて評価・比較するとの考えが示されており、当該発表では、自然免疫および獲得免疫を評価する非臨床評価系について議論されたことが記されている[7]。

2020年から2025年までに、ANDA申請により4品目の合成グルカゴンが承認されているが、審査レポートが公開されていないため、申請時に行われた評価の詳細は不明である。また、表2には掲載していないが、FDAの医薬品検索サイトには、Quad Pharms社のグルカゴン(ANDA 071022、ANDA 071023)がdiscontinuedとして掲載されている。本品について承認年等は不明である。

(3) その他の申請品目

米国では上記の他に、後発品の位置づけではないが、合成グルカゴンを有効成分とする点鼻剤と液剤が承認されている。粉末点鼻剤であるBaqsimiは、505(b)(1)申請され、2019年に承認された。また、合成グルカゴンを有効成分とする液剤であるGvokeは、505(b)(2)申請され、2019年に承認された。いずれも、反復投与毒性試験が行われている。

(4) 製品特異的ガイダンス

グルカゴンに関する製品特異的ガイダンスは、既に後発品が承認されている用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤の他、前述の粉末点鼻剤、液体注射剤の計3種類について公表されている。2025年11月に発行されたグルカゴン凍結乾燥注射剤に関する製品特異的ガイダンス案では、有効成分の同一性を支持する比較特性解析試験の実施と、in vivo生物学的同等性試験の免除を求めることを推奨している。粉末点鼻剤についてはin vitroおよびin vivoの生物学的同等性試験の実施を推奨、液体注射剤についてはin vivo生物学的同等性試験の免除を求めることを推奨し、デバイスに応じたin vitro生物学的同等性試験の実施を推奨している。

(5) 米国薬局方　各条

米国薬局方(USP)では、合成グルカゴンの開発動向と連動して、グルカゴン各条の改正が行われ、遺伝子組換え品のみでなく、合成品も各条の対象に含まれることとされた。組換え品と合成品では、試験項目や規格の一部が異なっており、各製品に関する製法の特徴や、承認された規格及び試験方法を反映した内容になっていると考えられる。また、原薬、製剤ともに、製品表示(label)において、遺伝子組換え品か合成品かを明示することとされている。

### C.1.2　テリパラチド

米国では大腸菌で製造される遺伝子組換えテリパラチドが2002年に新薬の承認申請枠である NDA 505(b)(1) 区分で承認され、その後、*Pseudomonas fluorescens* で製造される組換えテリパラチド2製品がNDA 505(b)(2)区分承認されている。2023年以降、3製品の合成テリパラチドがANDA 505(j)区分で承認されている。(表3)

(1) ANDA 505(j)

ANDA 505(j)区分で承認された品目のうち、審査資料が公表されているApotex社のテリパラチドでは、有効成分の同一性、及び、製剤処方について、定性的（Q1）及び定量的（Q2）に同一であることが認められ、生物学的同等性試験は免除された。投与デバイスの機能を比較するための臨床試験（human factor試験）が行われた。以下に、公表された資料の概要を示す。

＜品質＞

原薬はマスターファイルの審査が行われた。品質に関する審査において、原薬についてはマスターファイルについてメジャーな照会、申請者より提出された原薬の規格及び試験方法についてマイナーな不備が指摘された。製剤の審査の結果は、メジャーな不備があるとされ、有効成分の同一性、デバイスに関するデータ、及び加速試験データの不備が指摘された。マイナーな不備として、製剤の規格及び試験方法、容器施栓系、安定性試験データについて指摘されたが、最終的に適切に対応された。

＜非臨床＞

薬理毒性に関する審査において、製造工程で用いる装置と製品の容器施栓系のExtractables/Leachablesに関するリスクアセスメントが行われたことが記載されているが、それ以外の不純物に関する特段の記載は見当たらなかった。

＜臨床＞

本品の審査の段階では製品特異的ガイダンスが発出されていなかったが、5種のペプチドを対象としたドラフトガイダンス[1)]が公表されていた。本品は、参照品と同一の有効成分を同一濃度含み、剤型も同一であるとの資料が提出されており、本品は参照品と定性的（Q1）及び定量的（Q2）に同一であり、pHが参照品の規格の範囲内であることから、in vivo 生物学的同等性試験の免除が認められた。

一方、本品を使用する患者が骨粗鬆症であることを考慮すると、デバイスの差異が投与に影響する結果、有効性・安全性に影響する可能性が否定できないと判断され、human factor試験として、患者を被験者とする自己注射による比較試験が行われた。本試験は、有効成分の製法の違いによる差異を検証するためのものではなく、デバイスに依存する試験であるが、結果として、承認までにはヒト試験により生物学的同等性が確認された。

(2) NDA 505(b)(2)

米国では、2019年にForteoとは別の商品名のAlvogen社のテリパラチド（Bonsity、NDA 211939）が承認されているが、本品は新しい細胞基材である*Pseudomonas fluorescens*を用いて製造された組換えテリパラチドであり、Forteoの有効性・安全性に関する知見を参照することにより、NDA 505(b)(2)枠により申請された。この製品では、品質試験、薬理、薬物動態、毒性に関する非臨床試験、薬理、薬物動態、安全性、及び免疫原性評価のための臨床試験によりForteoとの比較が行われた。同製品については、Almaject社による別申請（NDA 218771）が承認されており、2製品のうち、参照品リストには、Almaject社の製品が登録されている。

(3) 製品特異的ガイダンス

2025年12月に発行されたテリパラチド製剤に関する製品特異的ガイダンス案では、生物学的同等性試験の免除を求めることが推奨されている。また、有効性・安全性の比較評価のために非臨床評価を用いることができると述べられている。本製品特異的ガイダンス案リストでは、参照品として、2種類の組換えテリパラチド、すなわち大腸菌で製造されるForteoの他、

*Pseudomonas fluorescens*を用いて製造されるAlmaject社のテリパラチドが併記されており、細胞基材の特性としては大きく異なるが、同列に取り扱われている。

(4) 米国薬局方　各条

合成テリパラチド開発の動向に連動して、USPでは、グルカゴンと同様に、テリパラチド各条の改正が行われ、遺伝子組換え品のみでなく、合成品も対象に含まれることとされた[8]。組換え品と合成品では、試験項目や規格の一部が異なっており、製法の特徴を反映した内容になっていると考えられる。また、グルカゴンと同様に、原薬、製剤ともに、表示において、遺伝子組換え品か合成品かを明示することとされている。

### C.1.3　リラグルチド

米国では、2026年3月までに、糖尿病を適応症とする6品目、及び、肥満症を適応症とする3品目の合成リラグルチド後発品が承認されている(表4)。そのうち、糖尿病を適応症として2024年12月にANDA 505(j)区分で承認されたHIKMA社の製品について、審査資料及び承認時のレターが公開されている。以下にその概要を述べる。

(1) ANDA 505(j)承認品目

HIKMA社のリラグルチドの製剤処方は参照品と同一であり、審査では、最終的に、有効成分の同一性、及び、製剤処方が定性的（Q1）及び定量的（Q2）に同一であることが認められ、生物学的同等性試験について最終的に免除が認められた。また、投与デバイスの影響についてもヒト試験は最終的に不要とされた。原薬はマスターファイル登録されている。審査資料から、以下の点について、照会回答が行われたことが分かる。

＜品質＞

審査の論点に関する詳細は開示されていないが、品質に関するAssessment summaryにおいて、審査サイクル1およびサイクル2でConcise description of outstanding issuesとして挙げられた項目を表5に示した。これらの照会事項については、審査サイクル3において、全て適切に対応されたとされ、提出されたデータにより、有効成分の同一性、及び、適切な不純物分析法による先発品とcomparativeな不純物プロファイルが示されたと判断された。

＜生物学的同等性＞

生物学的同等性に関する審査において、一部のレビューアーから、有効成分の同一性に関する判断がpendingの状態にあることとデバイスに関する理由により、当初は免除が認められなかったが、最終的には、処方成分が同一であり、pH、浸透圧等の物理化学的特性が参照品とcomparableであることから、in vivo 生物学的同等性試験の免除が認められた。有効成分の同一性の判断がpendingとなっていた理由として、凝集体と不純物が問題となっていたことが記載されている。

(2)製品特異的ガイダンス

2025年12月に発行されたリラグルチド製剤に関する製品特異的ガイダンス案では、生物学的同等性試験の免除を求めることが推奨されている。既に承認されたリラグルチド後発品は糖尿病を効能効果とするものであるが、製品特異的ガイダンス案は、肥満症を対象としたものも同時に整備されている。

(3) 米国薬局方　各条

承認レターにおいて、USPに準拠すべきことが記載されているが、リラグルチド各条はまだ収載されていない。

## C.2.欧州の承認品目

欧州では、グルカゴン、テリパラチドについて、後発の合成品が承認されていた。

### C.2.1　グルカゴン

欧州では、これまで30年以上にわたり組換えグルカゴンであるGlucagenが使用されている[6)]。EMAの医薬品検索サイトでは、表6に示す2製品（OgluoおよびBaqsimi）が確認された。これらはいずれも合成品である。2019年に承認された粉末点鼻剤であるBaqsimiは、新薬の区分で承認申請された。2021年に承認されたOgluo は液体注射剤であり、Glucagenを参照品として10(3)区分により承認申請された。Ogluoの開発の際には、品質試験、薬理、薬物動態、毒性に関する非臨床試験、PK、PD、有効性・安全性に関する臨床試験が行われている。グルカゴンは古い製品であるため、各国規制当局により承認された製品が他にもある可能性はある。

### C.2.2　テリパラチド

表7に示すとおり、欧州では、5種類の組換えテリパラチドがバイオシミラーとして 10(4)区分で承認されている。合成テリパラチドについては、EMA医薬品検索サイトまたは文献により、4製品の承認が確認できた。うち、いわゆるハイブリッド申請である10(3)区分での承認が2製品、一般的な後発品の申請である10(1)区分による承認が2製品である。また、4製品のうち3製品は、Decentralised Procedure（DCP）（各国承認）により承認されている。合成テリパラチド4製品のうち、10(3)区分によりEMAにより審査承認されたTeriparatide Sunについて、審査情報が公開されているので、以下に概要を述べる。

(1) 10(3)承認品目　Teriparatide Sun

Teriparatide Sunの申請では、品質および生物学的同等性試験のデータが提出された。

＜品質＞

品質に関して、存在する可能性のある不純物や検出された不純物について、変異原性／遺伝毒性の可能性も含めて、議論がなされたとされている。規格及び試験方法において、合成品に特異的と考えられる項目として、dimethyl formamide 、 dimethyl acetamide 、 trifluoroacetic acid、triethylamineが含まれている。

製剤を用いた参照品との比較試験では、2つのMajor Objectionが示された。1つ目は、生物活性の比較において、試験に用いるバッチ数、試験方法、統計解析について、2つ目は、不純物プロファイルについてである。1つ目については、追加のバッチデータ、力価試験の詳細情報とバリデーションデータの提出により解決され、両者のコンパラビリティが確認された。製剤の規格及び試験方法は、ICH Q6Aガイドラインおよび欧州薬局方に準じて設定された。品質比較により見出された物理化学的および生物学的な差異は、有効性及び安全性に悪影響を及ぼさないと判断された。

＜非臨床＞

非臨床薬理、薬物動態、毒性については、文献をもとに説明され、試験は実施されていない。薬理については、品質に関するin vitro試験による説明、薬物動態については、ヒトで評価するとされ、毒性について、不純物プロファイルに関する説明も受け入れ可能とされた。

＜生物学的同等性＞

生物学的同等性試験は、クロスオーバーデザインにより行われた。無作為、非盲検、絶食、被験者は健康成人、男性35人、単回投与、皮下

注射。$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$C_{max}$について、90%信頼区間が比較され、事前に定めた基準である80-125%の範囲内であったことから、PKは同等と判断された。PD試験は行われていない。PK比較試験において、安全性評価が行われ、3人の被験者で4件の副作用が見られたが、いずれも参照品で経験されているものであり、安全性プロファイルの違いを示すものではないと判断された。有効性・安全性の評価を目的とした臨床試験は行われていない。

（2） 10(3)承認品目　Teriparatide Ambio Pharm

Teriparatide Ambio Pharmについて、EMAによる承認ではないが、審査の概要が公表されており、生物学的同等性試験が実施されたことが記載されている。被験者健康成人38人、無作為、非盲検、単回投与、クロスオーバーデザイン、皮下投与、絶食、により行われ、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、Cmaxについて、90%信頼区間が比較され、事前に定めた基準である80-125%の範囲内であったことから、PKは同等と判断された。

**D. 考察**

遺伝子組換えペプチドを参照品とする後発の合成ペプチドの承認事例に関し、グルカゴン、テリパラチド、リラグルチドについて欧米での承認事例について調査を行った。米国では、FDAによる5種類のペプチドに関するガイダンスの最終化に加え、製品特異的ガイダンス案の整備が進められており、ANDA 505(j)区分での承認事例が増えていることが確認できた。製品特異的ガイダンス案の中で505(j)区分での申請を推奨していることから、今後も505(j)区分での承認審査が進むものと見込まれる。

前述のとおり、米国で最初に承認された合成グルカゴン（Fresenius Kabi社 NDA 201849）が505(b)(2)区分により承認されたのは2015年である。5種類のペプチドに関するFDAガイダンス案が公表されたのは2017年であり、Kabi社の合成グルカゴンの審査を通じた議論がガイダンス作成の背景にあったと考えて、時期的な矛盾はない。Kabi社の合成グルカゴンの品質特性について詳細は不明であるが、品質特性と非臨床および臨床試験の結果を得られた点は、FDA内での既存の知識としても活用され、ガイダンス作成や後の審査にも役立ったであろうことがうかがわれる。また、米国では、組換えグルカゴンやその後発品と同じく、低血糖を効能効果とし、点鼻剤および液剤であることを特徴とする合成グルカゴン製剤が、2019年に505(b)(1)および505(b)(2)申請により、それぞれ承認されている。これら品目の開発過程では、非臨床試験、臨床試験が行われているが、合成工程に由来する不純物について、更に知見が蓄積されたと見ることもできるだろう。

米国では、前述の合成ペプチドガイダンスに記載のあるとおり、ANDA 505(j)申請を推奨しているが、品質特性の比較結果から、簡略申請では対応できない場合に、先のグルカゴンのように505(b)(2)区分での申請によることも記載されており、個々の製品に応じた審査が可能な体制がとられていると考えることができる。

一方、欧州では、組換えペプチドに対する後発の合成ペプチドが承認されていたテリパラチドに関して、10(1)と10(3)による承認が混在していた。各品目の承認申請時に申請が受け付けられる区分や、中央審査と各国審査の区別がどのように判断されているのか、入手できた資料からは明確でなかった。資料を確認できたこれまでの承認品目では、いずれもヒトでのPK比較が行われている点は、米国と異なる特徴と考えられる。

＜不純物の安全性、免疫原性について＞

製品特異的ガイダンス案は、順次改訂が行わ

れているが、2025年11月以降に公表されたグルカゴン、テリパラチド、リラグルチドに関するガイダンス案において、各ペプチド製剤に共通して、有効性・安全性に関する参照品との比較評価に非臨床評価を用いることができることが追加された点は、特筆すべき点であると考えられる。

既承認品目に関して公開された審査報告書において、品質比較試験の結果、不純物等に関連した安全性の懸念により、臨床試験の実施が求められた事例は確認できなかった。しかし、今後、長期に投与される製品で、免疫原性の懸念がある例が出てくる可能性を考えると、in vitroでの安全性や免疫原性予測等の重要性は増すと考えられ、技術開発や知見の蓄積が必要と考えられる。

＜バイオシミラーの評価に関する国際動向の影響＞

バイオシミラーの評価に関しては、2025年より、ICH M18「バイオシミラー開発プログラムにおける有効性比較試験の有用性決定の枠組み」に関する議論が開始されている。これまで、品質比較試験に加えて、臨床試験による有効性・安全性の比較が求められていたバイオシミラーについて、既承認品目に関する知見をもとに、有効性比較試験は必須ではないとして議論が行われている。FDA及びEMAにおけるバイオシミラーの臨床試験に関する議論では、PK試験の実施時に、PDマーカーや免疫原性を評価する方法についても検討されていることから、複雑な合成後発ペプチドについても、同様のアプローチを利用することが可能な場合があるかもしれない。

＜製法に関する情報提供について＞

USP各条では、原薬、製剤ともに、表示において、遺伝子組換え品か合成品かを明示することとされており、製品添付文書では、DESCRIPTIONの項に由来(組換え、合成)が記載されている。EMA承認品目に関しては、添付文書において組換え品であることが記載されている。本邦では、一般的名称により合成と組換えが識別されているため、製品添付文書においても明示され、由来をより明確に区別できる仕組みは備わっていると言える。

以上、欧米における承認品目の調査結果から、遺伝子組換えと合成という異なる方法により製造された製品であっても、構造、物理化学的性質、不純物、生物活性等の適切な比較評価により、有効成分の同一性を示すことが可能と考えられた事例が蓄積されてきていることが明らかになった。今後、組換えペプチドに対する後発合成ペプチドのみならず、新たに開発される中分子の合成ペプチドに対する後発合成ペプチドが開発される可能性も考慮すると、本邦においても、製品の特性に応じたデータを求めることのできる申請枠を整備しておくことで、製品の特性や品質比較データに応じて、柔軟な対応が可能になると考えられる。

## E. 結論

欧米での合成ペプチドの承認事例を調査し、承認申請時に実施された評価と審査における論点の概要を明らかにした。本結果は、今後、本邦において遺伝子組換えペプチドを参照品とする後発合成ペプチドの開発と承認審査において参考になると考えられる。本邦でも欧米と同様に、新有効成分含有医薬品とは異なる後発品等の区分で合成ペプチドの申請を受けることは可能と考えられ、欧米と同様に、各製品の特性や提出された品質データに応じて、非臨床・臨床評価の要否を検討できる枠組みの構築が望ましいと考えられた。

## F．健康危険情報

該当なし

## G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

## H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

## 参考文献


1) FDA Guidance for Industry: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin, May 2021 Generics
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin

2) EMA Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Peptides EMA/CHMP/CVMP/QWP/367182/2025
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-manufacture-synthetic-peptides_en.pdf

3) FDA Product-Specific Guidances for Generic Drug Development
https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances-generic-drug-development

4) FDA Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/

5) EMA Medicines for human use
https://www.ema.europa.eu/en/medicines

6) Klein K, Heisterberg J and Stolk P (2024) Synthetic polypeptides using a biologic as a reference medicinal product - the European landscape of regulatory approvals. Front. Med. 11:1335928. doi: 10.3389/fmed.2024.1335928

7) Pang E, Chong W, Luke MC, Scientific and Regulatory Considerations for the Approval of the First Generic Glucagon. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1):A324-A325. doi: 10.1210/jendso/bvab048.662

8) Teriparatide Revision Bulletin (Official April 1, 2024)
https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/teriparatide-rb-notice-20240329.pdf

欧米における承認品目に関する審査報告　一覧

| | 品目 | 審査報告 |
|---|---|---|
| FDA | Glucagon | NDA 201849 Glucagon (Fresenius Kabi) review report<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/201849Orig1s000SumR.pdf |
| FDA | Teriparatide | ANDA 211097 Teriparatide (Apotex) review report<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/211097Orig1s000.pdf |
| FDA | Liraglutide | ANDA 215503 Liraglutide (HIKMA) review report<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/215503Orig1s000edt.pdf |
| EMA | Teriparatide | Teriparatide Sun Assessment report<br>https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/teriparatide-sun-epar-assessment-report_en.pdf |
| オランダ | Teriparatide | Teriparatide Ambio Public assessment report<br>https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h125669.pdf |

FDA　製品特異的ガイダンス

| | 品目 | 製品特異的ガイダンス案 |
|---|---|---|
| FDA | Glucagon | RLD 020928 Draft Guidance on Glucagon November 2025<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020928.pdf　(用時溶解注射剤)<br>RLD 212097 Draft Guidance on Glucagon December 2025<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_212097.pdf　(液体注射剤、静脈内投与、皮下投与)<br>RLD 210134 Draft Guidance on Glucagon December 2025<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_210134.pdf　(粉末点鼻剤) |
| FDA | Teriparatide | RLD 021318 218771 Draft Guidance on Teriparatide December 2025<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021318.pdf |
| FDA | Liraglutide | RLD 206321 Draft Guidance on Liraglutide December 2025<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_206321.pdf<br>RLD 022341 Draft Guidance on Liraglutide December 2025<br>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022341.pdf |

表1　調査対象としたペプチド医薬品

| | アミノ酸残基数 | 主な遺伝子組換え品 | 製剤の性状 | 主な効能効果 | 主な投与経路 |
|---|---|---|---|---|---|
| グルカゴン | 29 | Glucagen® | 白色の粉末 | X線画像診断時の消化管運動抑制、低血糖時の救急処置 | 筋肉内、静脈内 |
| テリパラチド | 34 | Forteo® | 無色澄明の液 | 骨粗鬆症 | 皮下 |
| リラグルチド | 31＋側鎖修飾 | Victosa®<br>Saxenda® | 無色澄明の液 | 2型糖尿病<br>肥満症（海外） | 皮下 |

表2　米国で承認された遺伝子組換えおよび合成グルカゴン

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒト PK試験等 | 参照品 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GLUCAGON | Yes 販売中止 | NDA | 012122 | LILLY | 11/14/1960 | n.a. | n.a. | 不明 | ー | |
| 組換え | GLUCAGEN | Yes 販売中止 | NDA 505(b)(2) | 020918 | NOVO NORDISK | 06/22/1998 | ○ | ○ | ○ | ー | |
| 組換え | GLUCAGON | Yes 販売中止 | NDA 505(b)(2) | 020928 | LILLY | 09/11/1998 | ○ | ○ | ○ | ー | |
| 合成 | GLUCAGON | Yes | NDA 505(b)(2) | 201849 | FRESENIUS KABI | 05/08/2015 | ○ | ○ | ○ | 020918 NOVO | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA 505(j) | 208086 | AMPHASTAR PHARMS | 12/28/2020 | ○ | n.a. | 不明 | LILLY | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA | 204468 | MYLAN LABS | 12/12/2024 | n.a. | n.a. | 不明 | | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA | 214457 | LUPIN | 07/22/2025 | n.a. | n.a. | 不明 | | |
| 合成 | GLUCAGON | No | ANDA | 218813 | CIPLA | 09/15/2025 | n.a. | n.a. | 不明 | | |
| 合成 | Baqsimi | Yes | NDA 505(b)(1) | 210134 | LILLY | 07/24/2019 | ○ | ○ | ○ | ー | 点鼻用粉末 |
| 合成 | Gvoke | Yes | NDA 505(b)(2) | 212097 | XERIS | 09/10/2019 | ○ | ○ | ○ | 020928 LILLY | 液剤 |

表3　米国で承認された遺伝子組換えおよび合成テリパラチド

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒト PK試験等 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | FORTEO | Yes | NDA 505(b) | 021318 | LILLY | 11/26/2002 | ○ | ○ | ○ | |
| 組換え | BONSITY | No | NDA 505(b)(2) | 211939 | ALVOGEN | 10/04/2019 | ○ | ○ | Pk、PD、有効性 安全性 免疫原性 | *Pseudomonas fluorescens*を用いた製造 |
| 組換え | TERIPARATIDE | Yes | NDA 505(b)(2) | 218771 | ALMAJECT | 06/04/2024 | ○ | ○ | BONSITY データ利用 | BONSITY のAG |
| 合成 | TERIPARATIDE | No | ANDA 505(j) | 211097 | APOTEX | 11/16/2023 | ○ | ○ | Human factor 試験 | |
| 合成 | TERIPARATIDE | No | ANDA 505(j) | 208569 | TEVA PHARMS | 11/16/2023 | ○ | n.a. | 不明 | |
| 合成 | TERIPARATIDE | No | ANDA | 213641 | AMPHASTAR PHARMS | 12/12/2025 | n.a. | n.a. | 不明 | |

表4　米国で承認された遺伝子組換えおよび合成リラグルチド

糖尿病

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒトPK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | VICTOZA | Yes | NDA 505(b) | 22341 | NOVO NORDISK | 01/25/2010 | ○ | ○ | ○ |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA 505(j) | 215503 | HIKMA | 12/23/2024 | ○ | ○ | − |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 218115 | NANJING KING FRIEND | 04/02/2025 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 215421 | LUPIN | 07/22/2025 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 217590 | ORBICULAR | 01/14/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 215245 | BIOCON PHARMA | 03/11/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 212552 | FRESENIUS KABI | 03/30/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |

肥満

| | Drug Name | RLD | Application | Application No. | Company | approval date | approval letter | review | ヒトPK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | SAXENDA | Yes | NDA 505(b) | 206321 | NOVO | 12/23/2014 | ○ | ○ | ○ |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 214568 | TEVA PHARMS | 08/27/2025 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 217063 | BIOCON PHARMA | 02/24/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |
| 合成 | LIRAGLUTIDE | No | ANDA | 217234 | ORBICULAR | 02/24/2026 | n.a. | n.a. | 不明 |

表 5　HIKMA 社のリラグルチド Assessment summary において、Concise description of outstanding issues として挙げられている事項

| | 原薬 | 製剤 |
|---|---|---|
| レビューサイクル1 | ・DMF is inadequate<br>・Module 3.2.S.1.1 was not updated as stated in the applicant's response<br>・Storage condition for sameness study and acknowledge that sameness study will be performed at the endo of shelf life<br>・Resolution of ■ not acceptable for ■<br>・The DS impurities method is not acceptable<br>・■ | ・6件の非開示事項 |
| レビューサイクル2 | ・Method deficiency (regarding impurities method)<br>・Clarification for SEC-MALS test data; potential typo<br>・The DS impurities method system suitability acceptable pending method verification | ・Limit for ■ is not acceptable in stability specification<br>・Impurity test method is not acceptable<br>・Missing reference standards |

表6　欧州で承認された遺伝子組換えおよび合成グルカゴン

| | Drug Name | Active Ingredients | Application | Company | approval date | ヒト PK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | Glucagen | glucagon | 各国承認 | Novo Nordisk | 1989/12/7 デンマーク | 不明 |
| 合成 | Baqsimi | glucagon | 8.3 complete and independent | Eli Lilly | 16/12/2019 | ○ |
| 合成 | Ogluo | glucagon | 10(3) hybrid | Xeris | 11/2/2021 | ○ |

表7　欧州で承認された遺伝子組換えおよび合成テリパラチド

| | Drug Name | Active Ingredients | Application | Company | approval date | ヒトPK試験等 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 組換え | Forsteo | teriparatide | 新薬 | Eli Lilly | 10/06/2003 | ○ |
| 組換え | Terrosa | teriparatide | 10(4) BS | Gedeon Richter | 4/1/2017 | ○ |
| 組換え | Movymia | teriparatide | 10(4) BS | STADA Arzneimittel AG | 11/1/2017 | ○ |
| 組換え | Livogiva | teriparatide | 10(4) BS | Theramex Ireland | 27/8/2020 | ○ |
| 組換え | Sondelbay | teriparatide | 10(4) BS | Accord Healthcare S.L.U. | 24/3/2022 | ○ |
| 組換え | Kauliv | teriparatide | 10(4) BS | Strides Pharma (Cyprus) | 12/1/2023 | ○ |
| 合成 | Teriparatide Sun | teriparatide | 10(3) hybrid | Sun Pharmaceutical Industries Europe | 18/11/2022 | ○ |
| 合成 | Teriparatide Teva | teriparatide | 10(3) hybrid (DCP) | Teva (Germany) | 2017 | 不明 |
| 合成 | Teriparatide Welding | teriparatide | 10(1) generic (DCP) | GP-Pharma (Germany) | 2021 | 不明 |
| 合成 | Teriparatide Ambio Pharma | teriparatide | 10(1) generic (DCP) | Viatris Sante (Netherland) | 2022 | ○ |

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

# 組換えペプチド及び合成ペプチド医薬品の品質特性解析

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　第一室長
研究協力者　西村仁孝　国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部　研究員

研究要旨
本研究では、ペプチド医薬品の品質特性の比較評価において重要なペプチド関連不純物のプロファイルの差異を明らかにする一環として、リラグルチド、グルカゴン及びテリパラチドを対象として既承認の遺伝子組換え製剤及び合成製剤のペプチド関連不純物の差異解析を行った。後発品、先発品、いずれの合成製剤からも、遺伝子組換え製剤に含まれない新規不純物ピークは検出されなかった。リラグルチドについては、0.1～0.5%のピーク数は合成製剤の方がやや多かった。また遺伝子組換え及び合成に関わらず、製品間で差異の認められた主なペプチド関連不純物は切断体であった。合成リラグルチド製剤で 0.5%を超えるピークが検出されたが遺伝子組換え製剤と共通し、且つ、遺伝子組換え製剤以下であった。

## A.　研究目的

本邦では、遺伝子組換え技術を用いて製造されるペプチド（以下、「遺伝子組換えペプチド」）を有効成分とする製剤に対して、化学合成により製造される同一のペプチド（以下、「合成ペプチド」）を有効成分とする製剤を開発する場合、一般名が異なることに加え、不純物プロファイルが異なる等の理由から、当該製剤は新医薬品に分類されている。一方、近年の合成ペプチドの製造技術の向上、分析法の検出感度向上等の背景から、合成ペプチドを含有する製剤（合成製剤）を、遺伝子組換えペプチドを含有する製剤（遺伝子組換え製剤）に対する後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することの可否に関する相談が一定数申し込まれている状況にある。米国ではグルカゴン、リラグルチド、ネシリチド、テリパラチド、及びテデュグルチドを対象として、遺伝子組換え製剤を参照品とする合成製剤の簡略化申請が可能か否かの判断基準がガイダンスで示され[1)]、既に複数品目の合成ペプチドが後発品として承認されている。同ガイダンスでは、共通するペプチド関連不純物は参照品となる遺伝子組換えペプチド製剤以下であること、新規ペプチド関連不純物については 0.5%を超える場合は後発品の承認申請枠に該当する ANDA（505(j)申請）を認めず、更に 0.5%以下であっても構造を同定するとともに、安全性及び有効性への影響が無いことを適切に説明することを後発品として承認申請するための条件としている。米国では具体的な数値基準を提示して不純物含量に関する判断基準を示している一方、本邦ではこれまでに議論が十分なされていない。そこで本研究では、遺伝子組換え製剤と同一の構造を有するペプチドを有効成分とする後発の合成製剤の承認審査の在り方を検討する一環として、遺伝子組換え製剤及び合成製剤を対象として、安全性の観点から、治療学的な同等性の判断基準の一つとなり得るペプチド関連不純物の差異解析を行ったので報告する。

## B.　研究方法

B.1.　ペプチド製剤

リラグルチド、グルカゴン及びテリパラチドの市販製剤を使用した。遺伝子組換え製剤は全て国内流通品を使用した。リラグルチドの合成製剤は、米国において遺伝子組換え製剤の後発品として承認された 2 製剤を使用した。グルカゴン及びテリパラチドの合成製剤は、本邦で先発品として承認された製品を用いた。詳細については表 1 のとおりである。

B.2.　分析条件

各製剤の液体クロマトグラフィー-紫外可視分光検出（HPLC-UV）の分析条件は表 2 のとおりであった。また、液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）は表 3 に従い行った。

B.3.　グルカゴン製剤の劣化試料の調製

不純物ピークを分取する為に、第十八改正日本薬局方 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体のシステム適合性システムの性能に従って劣化試料を調製した。具体的には、グルカゴン製剤を 0.01 mol/L 塩酸試液に溶かし、1 mL 中にグルカゴン 0.5 mg を含む液となるように調製した後、50℃で 48 時間加熱した。

C.　研究結果

1.　リラグルチド製剤のペプチド関連不純物の解析

(1)　HPLC-UV 分析

ビクトーザ®皮下注 18mg のインタビューフォーム（2025 年 11 月改訂（第 13 版））によると、リラグルチドの溶解度はアルカリ性では高いが、pH が 7 より低い場合は急激に低下し、pH4～5 で最低となる。通常、ペプチドの HPLC 及び LC-MS 分析では、酸性の移動相を用いた逆相クロマトグラフィーが利用されるが、その分析条件はリラグルチドに適さないことになる。そこで複数の HPLC 条件を検討し、最終的に移動相 A に 10 mM 酢酸アンモニウム（pH8.0）、移動相 B にアセトニトリルを使用し、分析カラムとして C4 カラムを用いる条件を採用することとした。ビクトーザ（遺伝子組換え製剤）及び Hikma（合成製剤）を HPLC-UV で分析してクロマトグラムを比較した結果、ビクトーザと比較して Hikma から新規のピークは検出されず、さらに全体的にビクトーザの不純物ピークが大きい傾向がみられた。ビクトーザと Lupin（合成製剤）を比較した結果、ビクトーザには含まれない新規のピークは検出されず、且つ殆どの不純物ピークは Lupin の方が小さく、Hikma と同様の傾向を示した。Hikma と Lupin の比較では、Hikma の不純物ピークの方が全体的に大きく、合成製剤によって不純物の含量が異なることが示された。不純物ピークの面積百分率を比較した結果、合成製剤について、ビクトーザと共通する 0.5%を超えるピークが 1 本、僅かに 0.1%を超えるピークが 4 本（Hikma）及び 3 本（Lupin）検出されたが、新規ピークは検出されなかった。

(2)　LC-MS 分析

次に HPLC-UV 分析において面積百分率（%）に差異の認められた主なピークの構造推定を LC-MS 分析により行った。図 1(A) は、Hikma 及び Lupin よりもビクトーザの方が高値を示したピーク 16 の解析結果である。ソフトウエアを利用した MS/MS スペクトルの解析により構造推定を行った結果、同ピークには脱アミド化ペプチド及び酸化ペプチドが含まれることが明らかとなった。同様にビクトーザの方が高値を示したピーク 48 及びピーク 35 について解析した結果、末端配列が欠失した切断体が、それぞれ 3 種類ずつ検出された（図 1(B), 図 1(D)）。また、ビクトーザよりも Hikma の方が僅かに高値を示したピーク 20 及び 50 からも末端配列が異なる切断体が検出された（図 1(C)）。

2.　グルカゴン製剤のペプチド関連不純物の解析

(1) HPLC-UV 分析

海外では、グルカゴン（遺伝子組換え）製剤の合成後発品が承認されているが、その入手ができなかったことから、合成製剤については国内に流通する合成後発品（ILS）を使用した。これらは、日本において独立して承認されたものであり、先発品と後発品の関係にあるものではない。HPLC 条件は、日局 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体の条件に準拠した[2]。遺伝子組換え製剤（ノボ）と ILS の HPLC-UV 分析により得られたクロマトグラムを比較した結果、一部のピークは ILS で大きくなる傾向がみられた。不純物ピークの面積百分率を比較した結果、0.1%を超えるピークは、ノボで 8 本、ILS で 10 本検出された一方、0.5%を超えるピークは両製剤ともに検出されなかった。また、ノボと比較して ILS から新規ピークは検出されなかった。

(2) LC-MS 分析

HPLC-UV 分析は、不揮発性の塩を使用した条件を採用しており、LC-MS 分析に適用できない。そこで、差異が認められ且つ分取が可能であった 3 本のピークについて、B.2.に示した LC-MS 条件により分析した。分取に際し、製剤中の不純物ピークは微量であったことから、日局グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体のシステム適合性システムの性能で使用する加熱劣化処理試料からピークを分取した。ILS で高値を示したピーク 23 及び 31 と保持時間が一致するピーク A 及び B を分取後、LC-MS 分析を行った結果、ピーク A は 1～15 番目のアミノ酸残基、ピーク B は 1～9 番目のアミノ酸残基が欠失した切断体であることが明らかとなった（図 2）。また、ノボで高値を示したピーク 37（ピーク C）についても分析した結果、脱水物が主たる分子として含まれることを確認した。

3. テリパラチド製剤のペプチド関連不純物の解析

(1) HPLC-UV 分析

海外では、フォルテオ（遺伝子組換え製剤）の合成後発品が承認されているが、その入手ができなかったことから、合成製剤については国内に流通する合成先発品（テリボン）を使用した。テリボンは、日本において独立して承認されたものであり、先発品と後発品の関係にあるものではない。分析条件は FDA の研究グループが発表した論文に従った[3]。フォルテオを分析した結果、15 本の不純物ピークが検出された一方、モチダ（フォルテオのバイオ後続品）及びテリボンから一部のピークは検出されなかった。また、フォルテオは、モチダ及びテリボンよりも総じてピークが大きくなる傾向を示した。モチダとテリボンのクロマトグラムは概ね類似していた。不純物ピークの面積百分率を比較した結果、フォルテオのみ 0.5%を超える 4 本のピークが検出された。0.1%を超えたピークは、それぞれ 8 本（フォルテオ）及び 7 本（モチダ及びテリボン）であった。またフォルテオと比較してモチダ及びテリボンから新規ピークは検出されなかった。

(2) LC-MS 分析

各ピークに含まれる主な分子の構造推定を LC-MS 分析により行った。まず、15 本のピークの中でピーク 2 及び 3 について、どちらか一方に限定はできなかったものの、酸化体が含まれることが示唆された（図 3(A)）。なお、テリパラチドには Met と Trp が含まれるが酸化部位を特定できていない。次に、ピーク 4～6 を解析した結果、それぞれ切断体（ピーク 4）、酸化体と切断体（ピーク 5）、脱水した切断体（ピーク 6）が同定された（図 3(B)～(D)）。また、ピーク 9 からはテリパラチドの脱水物が検出された（図 3(E)）。0.1%を超えてはいないが、唯一テリボンの方が高値を示したピーク 13 からは脱アンモニア ($NH_3$, 17 Da) を示唆するペプチドが同定された（図 3(F)）。修飾部位は 6 及び 19 番目の Gln、又は 10、16 及び 33 番目の Asn が候補となりうるが部位の特定に至ってはいない。

以上の分析結果を表4に纏めた。リラグルチド、グルカゴン、及びテリパラチドのいずれの合成製剤からも新規ピークは検出されなかった。リラグルチドについては、0.1～0.5%のピーク数は合成製剤の方がやや多かった。3 品目共に差異の認められた主なペプチド関連不純物は切断体であった。リラグルチド合成製剤で 0.5%を超えるピークが検出されたが、遺伝子組換え製剤と共通し、且つ、遺伝子組換え製剤以下であった。ただし、今回評価を行った合成製剤はいずれも、今回評価を行った遺伝子組換え製剤の後発品として承認された製品ではなく、遺伝子組換え製剤と効能効果や用法用量が異なるものもあり、治療学的な同等性の検討の対象外である。リラグルチドについても、本研究で用いた遺伝子組換え製剤は日本での承認製品、合成製剤は米国での承認製品であり、日本と米国の遺伝子組換えリラグルチド製剤の比較（ブリッジング）データはないため、先発品と後発品としての評価がなされたものではない。

D.　考察

今回分析した試料には、治療学的な同等性が検証された遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドの組合せは含まれていないが、現在、日本あるいは米国で上市されているペプチド製剤の不純物プロファイルを比較評価した結果を示すことができた。本成果は、今後、本邦において、遺伝子組換えペプチドを先発品とする合成ペプチド後発品の開発・承認審査の在り方を考える上で、極めて重要な知見になると考える。

遺伝子組換えと共通するピークの中に僅かに合成製剤の方が大きいピークが検出されたが、有意な差か否かは複数ロットの評価を踏まえて判断することが重要と思われる。HPLC-UV のピーク面積に基づき差異解析を行ったが、各ピークに複数成分が含まれる場合があり、不純物ごとの差異解析結果ではないことに留意が必要である。また、今回の構造解析では、構造中のアミノ酸残基が欠失した不純物の同定は実施できなかった。今後は、それらの解析に適切なデータベースを再構築した上で、再解析を行う予定である。

本研究では差異の認められた主なペプチド関連不純物は切断体であることを明らかにした一方で、これらが生じた原因を特定できていない。今後は加熱処理等をした劣化試料の分析を行い、不純物プロファイルの変化から、製造工程と保存中のどちらで生じるのかを考察することが肝要である。また、本研究では合成製剤で特異的に生じる可能性のある鏡像異性体を評価していないことから、今後は D/L-アミノ酸等の含量測定を検討することも重要である。

E.　結論

本研究では、3 品目のペプチド製剤について、遺伝子組換え製剤と合成製剤のペプチド関連不純物のプロファイルの特徴を明らかにした。後発品、先発品に関わらず、いずれの合成製剤からも遺伝子組換え製剤に含まれない新規不純物は検出されなかった。また合成製剤の方が遺伝子組換え製剤よりも不純物量が少ない傾向がみられた。今後は、複数ロットの分析、一部の不純物で差異が生じた原因の特定、及び D/L-アミノ酸等を含む構造異性体の評価を実施することが重要である。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

H.　知的財産権の出願・登録状況

1.　特許取得

なし

2.　実用新案登録

なし

3.　その他

なし

（参考資料）

1） US FDA. Guidance for Industry: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin. 2021.

2） 第十八改正日本薬局方 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体.

3） Daniel A Weisz, et al., *J Pharm. Biomed. Anal.* 2025:255:116654. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116654.

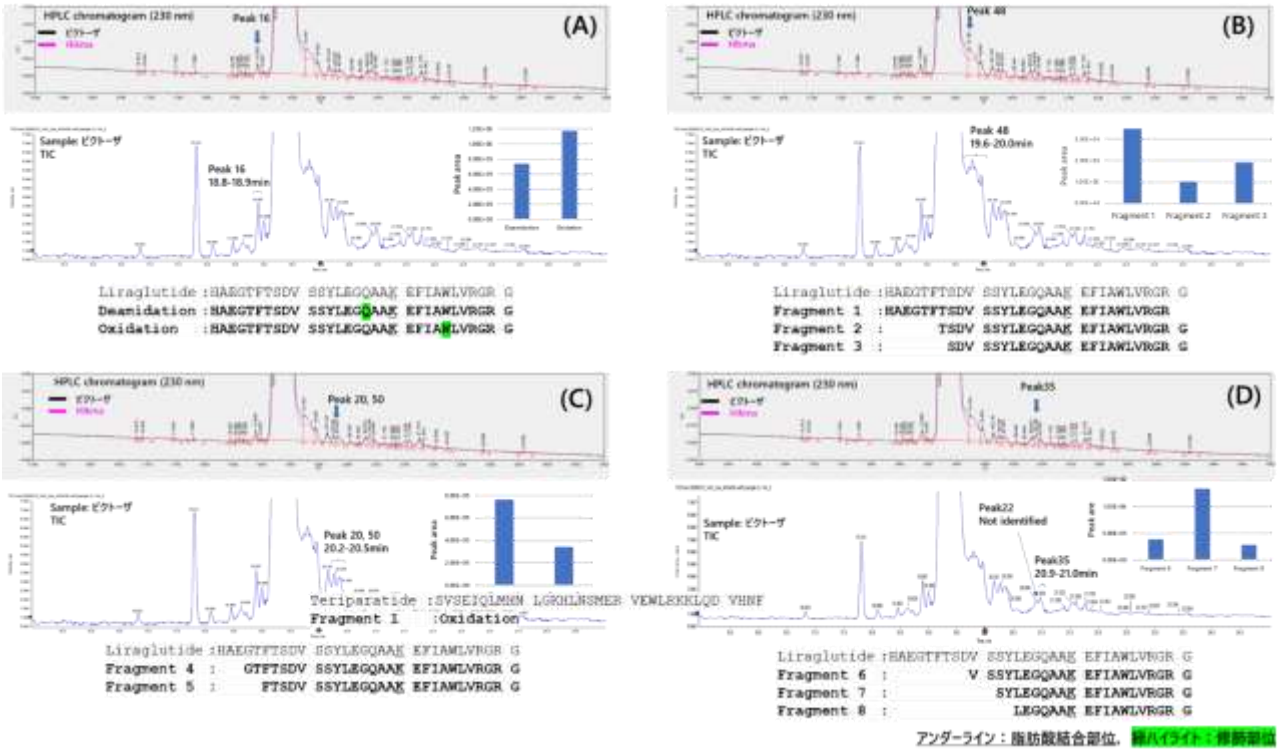



図 1. リラグルチド製剤のペプチド関連不純物の構造推定. ピーク 16(A), ピーク 48(B), ピーク 20,50(C), ピーク 35(D).

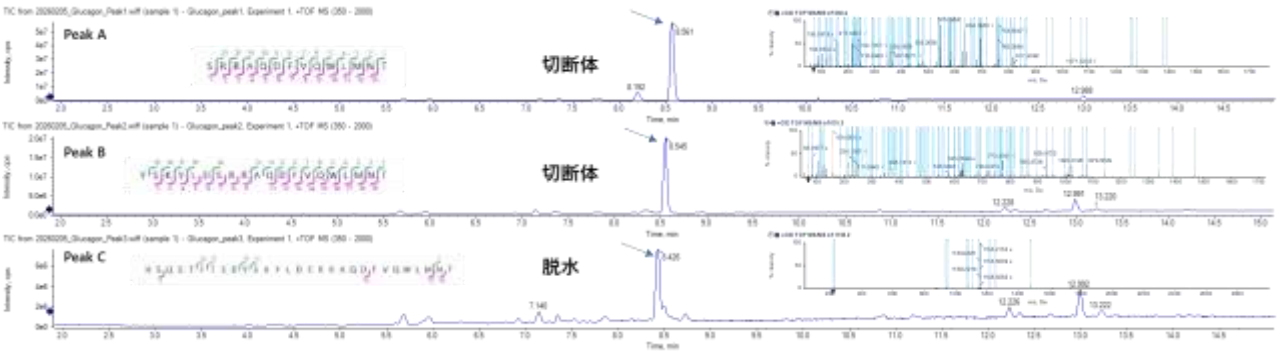



図 2. LC-MS 解析によるグルカゴン製剤由来不純物ピーク A-C の構造推定.

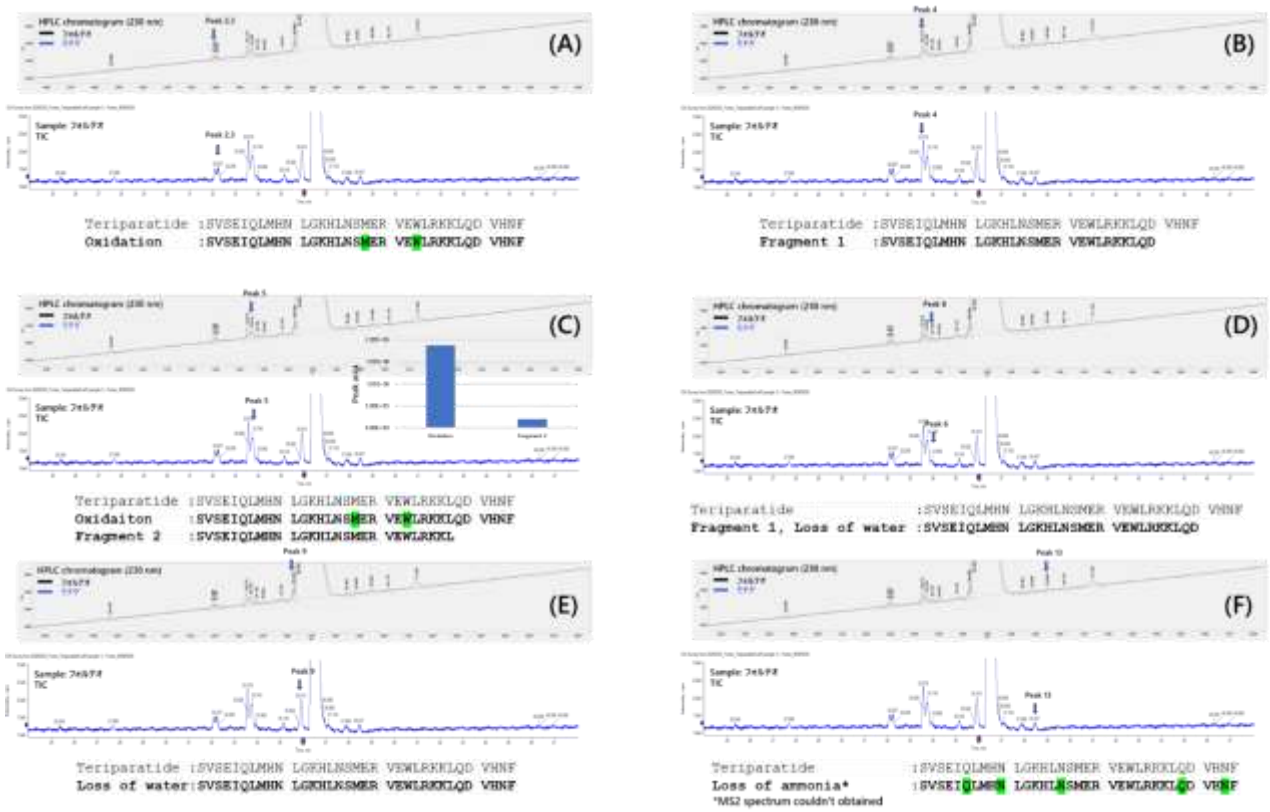



図 3. テリパラチド製剤のペプチド関連不純物の構造推定. ピーク 2,3(A), ピーク 4(B), ピーク 5(C), ピーク 6(D), ピーク 9(E), ピーク 13(F).

表 1. 本研究で使用したペプチド製剤

リラグルチド製剤：6 mg/mL

| 遺伝子組換え・合成 | 製品名 | 試料名 | 製造販売元 | 製造番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遺伝子組換え | ビクトーザ皮下注 18mg | ビクトーザ | ノボ ノルディスク ファーマ | PP5M599 | 2026 年 8 月 |
| 合成 | Liraglutide Injection 18 mg/3 mL | Hikma* | Hikma Pharmacetuicals | 3058240809 | 2027 年 1 月 |
| 合成 | Liraglutide Injection 18 mg/3 mL | Lupin* | Lupin Pharmacetuicals | WB00094 | 2027 年 7 月 |

*米国で承認されている遺伝子組換えリラグルチドに対する後発品

グルカゴン製剤：0.5 mg/mL in 0.01 mol/L HCl, 1.1 単位/1 mL (PMDRS, 54(5),428-438 (2023)参照)

| 遺伝子組換え・合成 | 製品名 | 試料名 | 製造販売元 | 製造番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遺伝子組換え | グルカゴン G ノボ注射用 1 mg | ノボ | ノボ ノルディスク ファーマ | RJG8838 | 2027 年 11 月 |
| 合成 | グルカゴン注射用 1 単位「ILS」 | ILS* | ILS | G25051 | 2027 年 4 月 |

*国内で承認されている後発品であるが、先発品は既に販売中止

テリパラチド製剤：250 µg/mL(遺伝子組み換え)，141 µg/mL(合成)

| 遺伝子組換え・合成 | 製品名 | 試料名 | 製造販売元 | 製造番号 | 使用期限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 遺伝子組換え | フォルテオ皮下注キット 600µg | フォルテオ | イーライリリー | D729482CE | 2026 年 3 月 |
| 遺伝子組換え | テリパラチド BS 皮下注キット 600µg「モチダ」 | モチダ* | 持田製薬 | 1682 | 2027 年 5 月 |
| 合成 | テリボン皮下注 28.2µg オートインジェクター | テリボン** | 旭化成ファーマ | TEA124W | 2026 年 8 月 |

*遺伝子組換えテリパラチド（フォルテオ）に対するバイオ後続品

**新薬として開発承認された製品

表 2. 液体クロマトグラフィー-紫外可視分光検出（HPLC-UV）条件

| リラグルチド製剤 | グルカゴン製剤 [2)] | テリパラチド製剤 [3)] |
|---|---|---|
| LC: H-Class (Waters)<br>Column: Accura Triart Bio C4, 1.9 µm, 2.1×100 mm (YMC)<br>Buffer A: 10 mM 酢酸アンモニウム (pH8.0)<br>Buffer B: アセトニトリル<br>Gradient: 2%B (0-2 min)，2-90%B (2-37 min)<br>Frow rate: 0.3 ml/min<br>UV: 230 nm<br>Injection, 1.6 µL (10 µg) | LC: H-Class (Waters)<br>Column: L-column C18, 3 µm, 3×150 mm (CERI)<br>Buffer A: 120 mM リン酸緩衝液 (pH2.7)<br>Buffer B: 40%アセトニトリル<br>Gradient: 39%B (0-25 min)，39-88%B (25-29 min)，29-30%B (29-30 min)<br>Frow rate: 0.5 ml/min<br>UV: 214 nm<br>Injection, 15 µL (7.5 µg) | LC: AQUITY Premier (Waters)<br>Column: ACQUITY Peptide BEH C18 Column,1.7 µm, 130Å，2.1×150 mm (Waters)<br>Buffer A: 0.1%ギ酸水<br>Buffer B: 0.1%ギ酸アセトニトリル<br>Gradient: 10%B (0-10 min)，10-30%B (10-50 min)<br>Frow rate: 0.3 ml/min<br>UV: 230 nm<br>Injection, 20 µL (遺伝子組み換え, 5 µg), 35.5 µL (合成, 5 µg) |

2) 第十八改正日本薬局方 グルカゴン(遺伝子組換え) 各条 純度試験 類縁物質及びデスアミド体参照

3) J Pharm Biomed Anal. 2025 Mar 15:255:116654. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116654.参照

表 3. 液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）条件

| リラグルチド製剤 | グルカゴン製剤 | テリパラチド製剤 |
|---|---|---|
| LC 条件: HPLC-UV と同様 | LC: H-Class (Waters)<br>Column: ACQUITY Peptide BEH C18 Column,1.7 µm, 130Å，2.1×150 mm (Waters)<br>Buffer A: 0.1%ギ酸水<br>Buffer B: 0.1%ギ酸アセトニトリル<br>Gradient: 2%B (0-1 min)，2-45%B (1-30 min)<br>Frow rate: 0.3 ml/min<br>Injection, 50 µL (分画ピーク溶液) | LC: H-Class (Waters)<br>*その他は HPLC-UV と同一条件<br>Injection, 2 µL (遺伝子組み換え, 0.5 µg), 3.6 µL (合成, 0.5 µg) |
| MS: TripleTOF 6600+ (SCIEX)，Spray voltage: 4500V（Positive ion mode），*m/z* range: 350-2000<br>MS データ解析ソフトウエア: Molecule Profiler (SCIEX) | | |

表 4. 不純物プロファイルの差異解析結果要約

**リラグルチド製剤**

| 製剤 | New peak | 0.1-0.5% | >0.5% |
|---|---|---|---|
| ビクトーザ | – | 1 | 1 |
| Hikma | 0 | 4 | 1 |
| Lupin | 0 | 3 | 1 |

| 製剤 | Synthesis>rDNA 0.1-0.5% | Synthesis>rDNA >0.5% |
|---|---|---|
| Hikma | 3 | 0 |
| Lupin | 3 | 0 |
| 備考 | 増加したピークはHikmaとLupinで共通（切断体を含む） | – |

**グルカゴン製剤**

| 製剤 | New peak | 0.1-0.5% | >0.5% |
|---|---|---|---|
| ノボ | – | 8 | 0 |
| ILS | 0 | 10 | 0 |

| 製剤 | Synthesis>rDNA 0.1-0.5% | Synthesis>rDNA >0.5% |
|---|---|---|
| ILS | 3 | 0 |
| 備考 | 切断体を含む | – |

**テリパラチド製剤**

| 製剤 | New peak | 0.1-0.5% | >0.5% |
|---|---|---|---|
| フォルテオ | – | 8 | 4 |
| モチダ | 0 | 7 | 0 |
| テリボン | 0 | 7 | 0 |

| 製剤 | Synthesis>rDNA 0.1-0.5% | Synthesis>rDNA >0.5% |
|---|---|---|
| テリボン | 1 | 0 |
| 備考 | pGlu | – |

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

# 後発ペプチド医薬品の開発戦略と承認申請区分に関する研究

研究分担者　竹田　寛[*1]
研究協力者　髙木　和則[*1]、市原　早紀[*1]、後藤　かの子[*2]、松平　紗映[*1]
*1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　ジェネリック医薬品等審査部
*2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構　再生医療製品等審査部

研究要旨
本研究では、遺伝子組換えペプチドを有効成分とする製剤に対して、合成ペプチドを後発医薬品として開発・製造販売承認申請することが可能か、国内制度及び欧米の規制動向を基に検討を行った。（i）有効成分の同一性（一次構造及び物理化学的性質、並びに該当する場合は二次構造及び生物活性）、及び（ii）不純物プロファイルの差異に安全性上の懸念がない場合、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドは治療学的に同等と判断できる可能性があり、国内でも後発医薬品として開発・製造販売承認申請することは可能と考えられた。

## A．研究目的

本邦では、遺伝子組換え技術を用いて製造されるペプチド（以下、「遺伝子組換えペプチド」）を有効成分とする製剤に対して、化学合成により製造される同一のペプチド（以下、「合成ペプチド」）を有効成分とする製剤を開発する場合、不純物プロファイルが異なること等の理由から、当該製剤は新医薬品に分類されている。一方で、近年の合成ペプチドの製造技術の向上、分析法の検出感度向上等の背景から、合成ペプチドを含有する製剤を、遺伝子組換えペプチドを含有する製剤に対する後発医薬品の位置づけで開発・製造販売承認申請することの可否に関する相談が一定数申し込まれている状況を踏まえ、国内の既存の規制情報及び欧米の規制当局の動向を踏まえて、以下の点について検討・考察する。

- 遺伝子組換えペプチド医薬品を有効成分とする製剤に対して、合成ペプチド医薬品を後発医薬品と位置付けて開発することの是非について
- 合成ペプチド医薬品を後発医薬品として開発する上で必要と考えられるデータの概要について

## B．研究方法

本邦では、後発医薬品を定義した法令等はないが、新規申請の場合、「医薬品の承認申請について」（平成26年11月21日付け薬食1121第2号、厚生労働省医薬食品局長通知。以下「局長通知」という。）別表２－（１）に示された新医薬品に相当する新規申請区分[1)]及びバイオ後続品のいずれにも該当しない場合、後発医薬品として製造販売承認申請がなされ、審査等が行われている。また、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和2年3月19日付け薬生薬審発0319第1号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1) （1）新有効成分含有医薬品～（3）新投与経路医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）、（9）及び（9 の 2）類似処方医療用配合剤並びに（10）及び（10 の 2）その他の医薬品（再審査期間中のもの）

長通知。以下「BEガイドライン」という。）に示された考え方に基づき、一般的な化学合成医薬品の場合、品質、有効性及び安全性の観点から、先発医薬品との治療学的な同等性の保証が後発医薬品としての承認申請にあたり要求されている。

したがって、本研究では、国内外の最新の規制情報並びに現在の製造技術及び分析技術を踏まえて、局長通知における新医薬品への該当性及びBEガイドラインにおける治療学的同等性の観点から、一定の要件を満たした場合に、合成ペプチド医薬品を遺伝子組換え技術により製造される既承認のペプチド医薬品に対する後発医薬品とみなすことができるか検討を行う。

なお、本邦においてバイオ後続品は先行医薬品と同様に遺伝子組換え技術を用いて製造される医薬品とされているため、合成ペプチドはバイオ後続品には該当しない。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面の配慮を必要とする内容は含まれない。

## C．研究結果

1.　新医薬品への該当性

局長通知において、新有効成分含有医薬品は、「既に製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品」として定義されている。また、特に後発医薬品への該否判断については、「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」（平成23年6月16日付け薬食審査発0616第1号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において、有効成分の一般的名称が異なる場合であっても、化学構造の基本的相違を伴わない場合については、既承認医薬品と同一の有効成分から成る製剤を申請する場合と同様に取扱うと補足されている。

したがって、化学構造の基本的相違を伴わず、有効成分として同一と判断可能な場合については、合成ペプチドは新医薬品には該当しないと判断することができると考えられる。

なお、本邦では遺伝子組換えペプチドの一般的名称に「（遺伝子組換え）」が付されるため、合成ペプチドとは有効成分の一般的名称が同一とはならない。しかしながら、「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」（平成23年6月16日付け薬食審査発0616第1号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を踏まえて、一般的名称が異なる水和物違い品が後発医薬品として取り扱われている実態を踏まえれば、一般的名称が同一ではないことのみを以て新医薬品と判断する必要はないと考えられる。

2.　有効成分としての同一性

分子サイズが比較的小さい合成ペプチドについては、抗体医薬品やタンパク質酵素製剤のように複雑な高次構造及び不均一な翻訳後修飾を持たず、現時点でも化学構造の同一性を理化学分析等によって説明・保証することが可能と考えられる。本邦では、AMED研究班により「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン（案）」が作成・公表されており[2)]、原薬の特性解析として構造、物理化学的性質、生物活性（高次構造をとることが予測される場合等）、不純物の評価が必要とされ、具体的な特性解析項目についても同文書にて例示されている。

---

2) https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495230272&Mode=0

欧米のガイダンス[3)]においても、有効成分としての同一性は合成ペプチドを後発医薬品として開発・承認申請する上での要求事項とされている。具体的には、有効成分の同一性評価として、以下の特性解析結果を遺伝子組換えペプチドと比較し、同一性を説明することが求められている。なお、米国においては「40アミノ酸残基を超えるもの」が法律上biological productに分類されている都合、「40アミノ酸残基以下のもの」が後発合成ペプチドとして取り扱われている（分担研究報告書2-1参照）。

・一次配列及び物理化学的性質
・二次構造
・オリゴマー/会合状態
・生物活性（*in vitro*又は動物試験による）

以上より、一次構造及び物理化学的性質、加えて、遺伝子組換えペプチドの構造に基づき該当する場合には高次構造、オリゴマー形成状態、生物活性等の評価に基づき、有効成分としての同一性（sameness）を説明可能な場合、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドは化学構造の基本的相違を伴わないと判断可能であり、有効成分として同等の有効性が期待できると考えられる。

なお、米国では後発合成ペプチドの開発が「40アミノ酸残基以下のもの」に限定されているが、これは米国においてbiological productとそれ以外を規制する法律が異なることに起因したものとされており、40アミノ酸残基をわずかに超えるペプチドであっても複雑な高次構造や不均一な修飾を持たず、特性解析により有効成分としての同一性を十分に説明可能な場合については、後発医薬品として取り扱うことで差し支えないと考えられる。一方で、40アミノ酸残基以下のペプチドであっても、遺伝子組換えペプチドが複雑な高次構造や不均一な翻訳後修飾を持ち、理化学試験により有効成分としての「同一性」を説明できない場合については、生物活性試験、臨床試験等において同様の薬効が確認されたとしても、有効成分としての「類似性（similarity）」の確認に留まることから、現段階では後発医薬品として取り扱うことは困難である。

3.　治療学的同等性の保証

BEガイドラインでは、治療学的に同等であることの確認方法として、血中薬物濃度推移の同等性を薬物動態試験（生物学的同等性試験）により評価する方法が提示されている一方、薬物動態試験では評価が困難又は適切ではない場合、薬力学的試験又は臨床試験により治療学的同等性を説明するよう求められている。遺伝子組換えペプチドに対する合成ペプチドの治療学的同等性、すなわち両者の有効性及び安全性が同等であることを説明する場合、有効成分の同一性を上記2.により説明できること、有効成分の配合量が先発ペプチド医薬品と同一であること、経口製剤、皮下投与製剤等においてはバイオアベイラビリティが同等であることを説明可能であれば、有効性については同等であることが期待されると考えられる。

一方で、安全性については、製剤中に含まれる不純物プロファイルが遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドでは異なる可能性が考えられる。具体的には、ペプチドの*N*-オキシド体、加水分解体等、有効成分の劣化により生じるペプチド関連不純物については、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドで本質的な差異はない

3) 米国：Guidance for Industry: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin. US FDA, 2021.
欧州：Guidance on the Development and Manufacture of Synthetic Peptide. EMA/CHMP/CVMP/QWP/367182/2025

と考えられる一方で、製造工程由来不純物であるアミノ酸欠損体、保護基の除去が不完全なペプチド、ジアステレオマー等のペプチド関連不純物については本質的に異なる可能性があり、以下4.において詳細な検討を行う。なお、宿主細胞由来成分、培地由来成分、合成工程で使用される試薬等、製造工程に由来するその他の不純物についても、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドで異なると考えられるが、いずれも既存の安全性情報、関連するガイドライン（低分子化合物の場合、ICH Q3A/Bガイドライン等）等に基づき、安全性上懸念のない水準で適切に管理される必要がある。

4. ペプチド関連不純物に係る検討

「化学合成ペプチド医薬品の品質評価に関するガイドライン（案）」において、ペプチド医薬品はICH Q3A/Bガイドラインの対象外と改めて整理されているものの、ICH Q3A/Bガイドラインに示される閾値を適用して、不純物の評価・管理を行うことが可能な場合は、ガイドラインの閾値(表1)を適用できるとされている。また、「非天然型構造を有する化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン（案）」[4)]では、「有効成分と構造が類似した類縁物質であるペプチド関連不純物に関しては、毒性試験に用いる被験物質の不純物プロファイルを明らかにした上で、当該被験物質を用いて毒性試験を実施し、その結果を不純物含量の規格設定の際に参照することが考えられる。」とされている。国内の既存ガイドライン等では、どのような場合にICH Q3A/Bガイドラインに示された閾値を適用可能であるかは特定されていないものの、新規合成ペプチドの開発にあたり留意すべき事項として、最終製剤中に含まれるペプチド関連不純物については非臨床試験及び臨床試験を通じて一定の曝露実績を積み、安全性を確認することが要求されている。以上の国内状況を踏まえて、ペプチド関連不純物の安全性について検討した。

まず、長期保存時に増加する不純物、製造工程由来不純物を問わず、遺伝子組換えペプチドに含まれるペプチド関連不純物のうち、合成ペプチド中の残留量が遺伝子組換えペプチドを超えないものについては、合成ペプチドへの残留により遺伝子組換えペプチドを超える安全性上の懸念はない。

一方で、遺伝子組換えペプチドに含まれない、又は遺伝子組換えペプチドより残留量の多いペプチド関連不純物が合成ペプチドに含まれる場合の対応については国際的なコンセンサスがなく、欧米のガイダンスでも以下のとおり異なる対応が求められている。

(1) 米国：

ペプチド関連不純物が0.5%超含まれ、かつ遺伝子組換えペプチドでの残留量を超える場合（遺伝子組換えペプチドには含まれない場合を含む）は、免疫原性評価のための臨床試験を実施した上で、新医薬品と後発医薬品の中間的な申請区分である505(b)経路による申請を行うよう求められている。一方で、0.5%以下のペプチド関連不純物については、遺伝子組換えペプチド中の残留量を超えた場合であっても、ガイダンスによれば特段の安全性評価は求められていない。

(2) 欧州：

欧州薬局方の「SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE（2034）」に規定されたペプチド関連不純物の考え方（Table 2034.-2）を踏襲しており、ICH Q3A/Bガイ

[4)] https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495230214

ドラインと同様に、報告の必要な閾値0.1%／構造決定の必要な閾値0.5%／安全性確認の必要な閾値1.0%の3段階で検討が求められている。合成ペプチド中の各不純物量が1.0%を超えた場合であっても、後発医薬品としての開発・申請が明示的に否定されている事実は確認できず、安全性評価が求められている。なお、1.0%以下のペプチド関連不純物が含まれる場合、安全性確認は不要となるが、遺伝子組換えペプチドとの不純物プロファイルの比較検討は求められており、不純物量は「可能な限り低減すべき」との考え方が示されている。なお、欧州薬局方に記載の閾値は、欧州薬局方収載原薬の規格値に基づき検討されたものであるが（J Pept Sci 2009; 15: 697-710）、各条間で設定された規格値、閾値に開きがあったこと、主に天然型ペプチドの各条に基づき検討されたこと（EDQM Workshop: Impurities control: setting specifications for Peptides, 2006）を踏まえると、合成ペプチドに特有のペプチド関連不純物にそのまま適用することは必ずしも適切ではないと考えられる。

遺伝子組換えペプチドに対して合成ペプチドが後発医薬品として（すなわち、多くの非臨床試験、臨床試験を省略して）承認された事例は欧米においても限られており（分担研究報告書2-2参照）、ペプチド関連不純物のプロファイルの差異が安全性に与える影響について完全に把握されているとはいいがたく、慎重な管理が必要である。リラグルチド、グルカゴン及びテリパラチドの遺伝子組換え品及び化学合成品に対する分析結果（分担研究報告書3参照）を踏まえれば、合成ペプチド中のペプチド関連不純物量を遺伝子組換えペプチド中の不純物量と同等以下の水準で管理することは技術的に十分可能であり、原則として同水準を達成すべきと考える。また、高度精製に技術的課題があり、数種類のペプチド関連不純物が遺伝子組換えペプチド中の残留量を超えてしまう場合、国内で新規ペプチド医薬品を開発する場合の要求水準、並びに欧州及び米国における後発合成ペプチドに対する規制状況を踏まえ、保守的にペプチド関連不純物量の安全性確認を行うことが適切である。

以上をまとめると、以下の①～④の考え方に基づきペプチド関連不純物の管理を行うこと、及び該当する場合、臨床試験等を実施して安全性確認を行うことにより、合成ペプチドの安全性は遺伝子組換えペプチドと同等と説明可能と考えられる。

① 原則として、合成ペプチド中のペプチド関連不純物量が遺伝子組換えペプチド中の不純物量と同等以下の水準となるよう、反応条件及び精製条件の最適化によりペプチド関連不純物量を低減すること。
② 遺伝子組換えペプチドに含まれない、又は残留量が遺伝子組換えペプチドを超えるペプチド関連不純物がやむを得ず存在する場合については、ICH Q3Bガイドラインを参照し、構造決定及び安全性確認を行う。なお、後発医薬品の位置づけで合成ペプチドの開発を行う開発者は既承認の遺伝子組換えペプチドの原薬を入手できないため、ICH Q3Aガイドラインを参照する必要はない。ただし、0.5%超のペプチド関連不純物については、米国FDAにより免疫原性に関し一定の懸念が示されていることから、安全性確認を行う必要がある（表2）。
③ 安全性確認の必要な閾値を超えるペプチド関連不純物については、原則としてヒト試験を実施して安全性を確認する。当該ペプチド関連不純物及び構造類似化合物の

既存情報や非臨床試験結果等から特定された標的組織や毒性プロファイル等に基づき、モニタリング項目、投与期間等の試験デザインを検討すること。

④ 安全性確認の必要な閾値を超えないペプチド関連不純物についても、当該不純物及び構造類似化合物の公表文献等を精査し、安全性上の懸念がないことを確認し、可能な限り説明すること。

分担研究報告書3では、国内外で流通している遺伝子組換え及び化学合成ペプチド（29～34アミノ酸）を対象に分析を行ったところ、残留量0.1%（面積百分率法）のピークは評価可能であったことから、同程度の大きさ、複雑さのペプチドについては、現在の分析技術の観点からも上記①～④の考え方に十分対応可能と考えられる。

なお、当該考え方は現時点での知見に基づくものであり、今後ペプチド関連不純物の安全性等に関する新たな科学的知見が得られた場合には、当該知見も踏まえて説明する必要がある。

5. 後発医薬品としての申請の可能性

以上の考え方に基づき、合成ペプチドの有効性及び安全性が既承認の遺伝子組換えペプチドと同等であると説明可能な場合、国内の後発医薬品に関する既存の考え方を踏まえると、国内においても合成ペプチドを新医薬品ではなく、既承認の遺伝子組換えペプチドに対する後発医薬品として開発、製造販売承認申請することは可能と考えられる。

なお、米国では、ペプチド関連不純物が0.5%超含まれ、かつ先発医薬品での残留量を超える場合（先発医薬品には含まれない場合を含む）、新医薬品と後発医薬品の中間的な申請区分である505(b)経路による申請が求められていること、ペプチド関連不純物の安全性についてはバイオ後続品の審査と同様に臨床試験成績等を踏まえた判断が必要になる場合があることを踏まえれば、国内でも将来的には、複雑な後発医薬品を対象として新たな申請区分を設定し、より高度な評価を行えるよう体制・制度整備を進めることも期待される。

## D．考察

本研究では、国内の後発医薬品に関連する既存制度、欧米の規制動向を踏まえて、遺伝子組換え医薬品に対して合成ペプチドを後発医薬品として開発、製造販売承認申請する可能性について検討を行った。

有効成分としての同一性については、C.2.のとおり、一般的に必要と考えられる評価項目の概要を提示することができた。一方で、各後発合成ペプチドの同一性の確認にあたり評価対象とすべき分析法・試験法については、後発合成ペプチドの特性等を踏まえて複数の分析法・試験法を組み合わせる必要があるが、選択の考え方を一般化して示すことは困難であり、個別品目ごとに選択の妥当性を議論する必要がある。また、生物活性等については、後発医薬品において通例行われる製剤学的同等性評価と同様に、同等性判定基準を設定する必要があると考えられるが、生物活性試験は試験系によってはばらつきが大きいこと、個別品目によって期待される有効性の厳密さは異なると考えられることから、個別品目ごとに妥当性を議論する必要がある。後発医薬品の開発促進の観点からは、今後、引き続き検討を行い、一定の考え方を示すことが期待される。

また、不純物プロファイルに差異がある場合の安全性への影響評価について、現時点では保護基の除去が不完全なペプチド等、合成ペプチド特有の不純物の安全性について体系的な評価は行われていないこと、特に国内では遺伝子組換えペプチドを先発医薬品と位置付けた合成ペプチドの製造販売承認申請の経験がない

ことから、新医薬品として合成ペプチドを開発する場合の閾値及び欧米のガイダンスを参考に考え方を取りまとめたが、今後、後発合成ペプチドの開発について一定の情報・経験が集積された段階で、必要に応じて当該閾値は見直すことが適切である。

## E．結論

国内の既存の規制情報及び欧米の規制当局の動向に基づく検討の結果、(i) 有効成分としての同一性及び (ii) 不純物プロファイルの差異に安全性上の懸念がないことを説明可能な場合、遺伝子組換えペプチドと合成ペプチドは治療学的に同等と判断できる可能性があり、遺伝子組換えペプチドに対する後発医薬品として後発合成ペプチドを開発及び製造販売承認申請することは可能と考えられる。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

## H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1　ICH Q3A/Bガイドラインに示される閾値

| | 1 日最大投与量 | 報告の必要な閾値 | 構造決定の必要な閾値 | 安全性確認の必要な閾値 |
|---|---|---|---|---|
| 原薬 | ≤2 g/日 | 0.05% | 0.10%又は 1 日摂取量 1.0 mg（いずれか低い方） | 0.15%又は 1 日摂取量 1.0 mg（いずれか低い方） |
| | >2 g/日 | 0.03% | 0.05% | 0.05% |
| 製剤 | <1 mg | 0.1% | 1.0%又は 1 日総摂取量 5 µg（いずれか低い方） | 1.0%又は 1 日総摂取量 50 µg（いずれか低い方） |
| | 1 mg～<10 mg | | 0.5%又は 1 日総摂取量 20 µg（いずれか低い方） | |
| | 10 mg | | | 0.5%又は 1 日総摂取量 200 µg（いずれか低い方） |
| | >10 mg～100 mg | | 0.2%又は 1 日総摂取量 2 mg（いずれか低い方） | |
| | >100 mg～1 g | | | 0.2%又は 1 日総摂取量 3 mg（いずれか低い方） |
| | >1 g～2 g | 0.05% | | |
| | >2 g | | 0.10% | 0.15% |

表2　提案するペプチド関連不純物の管理閾値

| | 1 日最大投与量 | 報告の必要な閾値 | 構造決定の必要な閾値 | 安全性確認の必要な閾値 |
|---|---|---|---|---|
| 製剤 | <1 mg | 0.1% | **0.5%** | **0.5%** |
| | 1 mg～<10 mg | | 0.5%又は 1 日総摂取量 20 µg（いずれか低い方） | |
| | 10 mg | | | 0.5%又は 1 日総摂取量 200 µg（いずれか低い方） |
| | >10 mg～100 mg | | 0.2%又は 1 日総摂取量 2 mg（いずれか低い方） | |
| | >100 mg～1 g | | | 0.2%又は 1 日総摂取量 3 mg（いずれか低い方） |
| | >1 g～2 g | 0.05% | | |
| | >2 g | | 0.10% | 0.15% |

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 該当なし | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 該当なし | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

令和８年３月３０日

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~　殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　生物薬品部・部長

（氏名・フリガナ）　石井　明子・イシイ　アキコ

４．倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|---|---|---|---|---|
| | 有　無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| 人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3） | □　☑ | □ | | □ |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | □　☑ | □ | | □ |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | □　☑ | □ | | □ |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　） | □　☑ | □ | | □ |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|---|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 ☑　未受講 □ |

６．利益相反の管理

| | |
|---|---|
| 当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定 | 有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　） |
| 当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無 | 有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　） |
| 当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無 | 有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　） |
| 当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無 | 有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　） |

令和８年３月３０日

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　有機化学部・部長

（氏名・フリガナ）　出水 庸介・デミズ　ヨウスケ

４．倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|---|---|---|---|---|
| | 有　無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3） | □　☑ | □ | | □ |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | □　☑ | □ | | □ |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | □　☑ | □ | | □ |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　） | □　☑ | □ | | □ |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|---|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 ☑　未受講 □ |

６．利益相反の管理

| | |
|---|---|
| 当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定 | 有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　） |
| 当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無 | 有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　） |
| 当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無 | 有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　） |
| 当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無 | 有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　） |

令和８年３月３０日

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名　遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　生物薬品部・室長

（氏名・フリガナ）　橋井　則貴・ハシイ　ノリタカ

４．倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|---|---|---|---|---|
| | 有　無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3） | □　☑ | □ | | □ |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | □　☑ | □ | | □ |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | □　☑ | □ | | □ |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　） | □　☑ | □ | | □ |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|---|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 ☑　未受講 □ |

６．利益相反の管理

| | |
|---|---|
| 当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定 | 有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　） |
| 当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無 | 有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　） |
| 当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無 | 有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　） |
| 当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無 | 有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　） |

令和８年 ３月 16日

厚生労働大臣
~~（国立医薬品食品衛生研究所長）~~ 殿
~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 （独）医薬品医療機器総合機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 藤原 康弘

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

２．研究課題名 遺伝子組換え医薬品（先発医薬品）に対する、化学合成品たる後発医薬品の承認申請の検討のための調査研究

３．研究者名 （所属部署・職名） ジェネリック医薬品等審査部 ・審査役

（氏名・フリガナ） 竹田 寛 ・ タケダ ヒロシ

４．倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|---|---|---|---|---|
| | 有 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3） | □ ■ | □ | | □ |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | □ ■ | □ | | □ |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | □ ■ | □ | | □ |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ） | □ ■ | □ | | □ |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|---|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 ■ 未受講 □ |

６．利益相反の管理

| | |
|---|---|
| 当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定 | 有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ） |
| 当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無 | 有 ■ 無 □（無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無 | 有 ■ 無 □（無の場合はその理由： ） |
| 当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無 | 有 □ 無 ■（有の場合はその内容： ） |