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

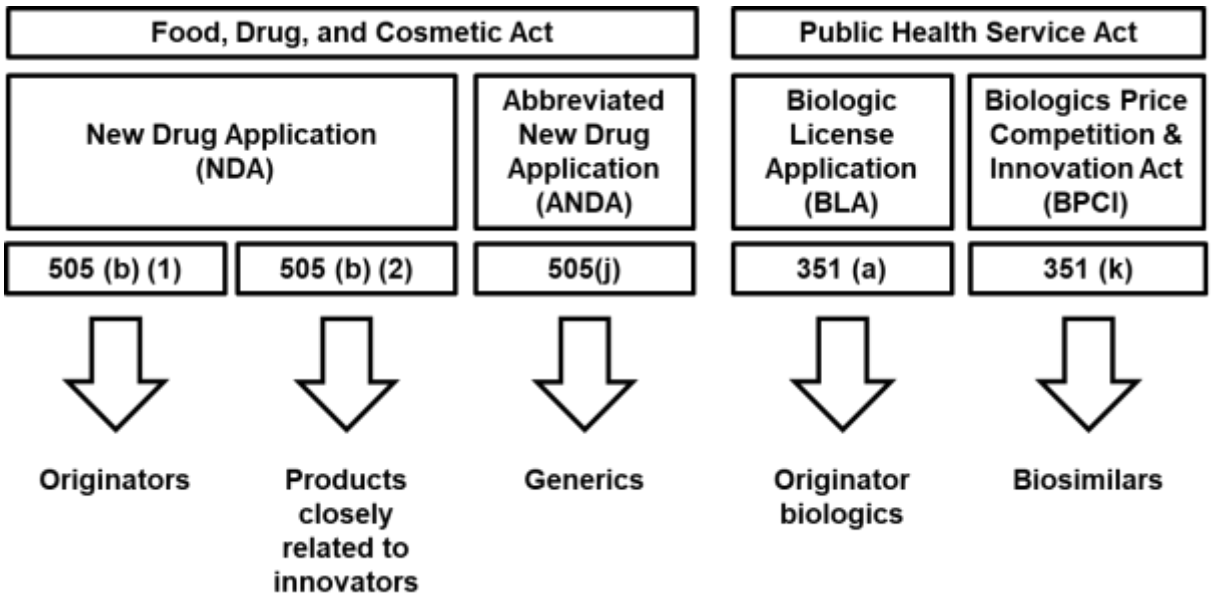


図1　米国における医薬品の承認申請区分 [3)]

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

ネシリチド テデュグルチド	PSGなし	
グルカゴン	PSG_210134 PSG_212097 PSG_020928 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 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	

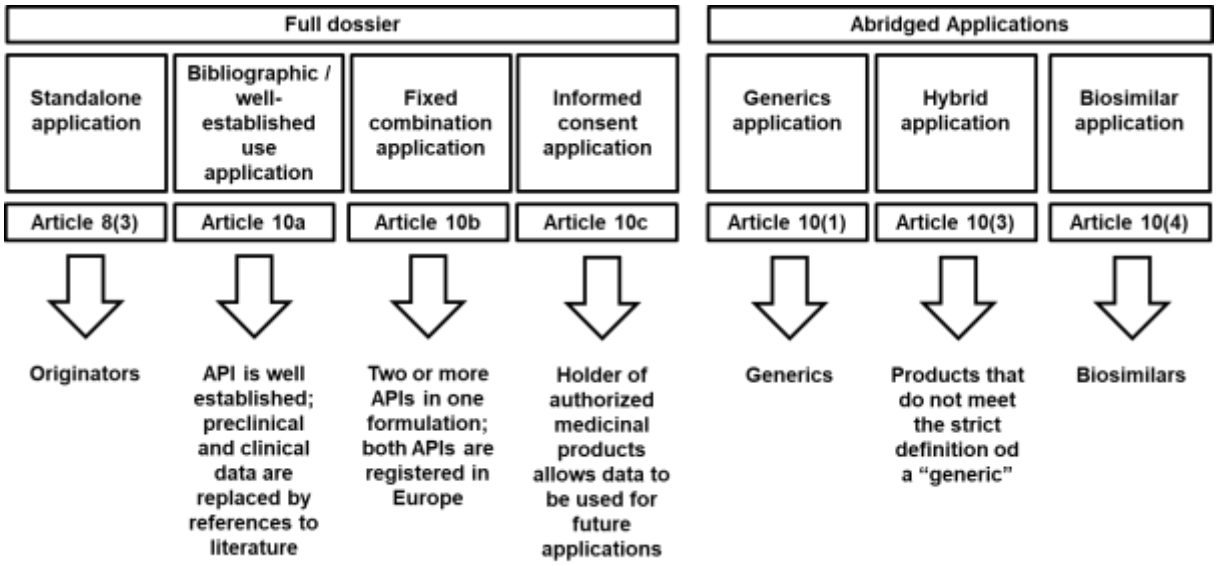


図2　欧州における医薬品の承認申請区分[3)]

（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