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 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/201849Orig1s000SumR.pdf
FDA	Teriparatide	ANDA 211097 Teriparatide (Apotex) review report https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/211097Orig1s000.pdf
FDA	Liraglutide	ANDA 215503 Liraglutide (HIKMA) review report https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/215503Orig1s000edt.pdf
EMA	Teriparatide	Teriparatide Sun Assessment report 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 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 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020928.pdf　(用時溶解注射剤) RLD 212097 Draft Guidance on Glucagon December 2025 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) RLD 210134 Draft Guidance on Glucagon December 2025 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 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021318.pdf
FDA	Liraglutide	RLD 206321 Draft Guidance on Liraglutide December 2025 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_206321.pdf RLD 022341 Draft Guidance on Liraglutide December 2025 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® Saxenda®	無色澄明の液	2型糖尿病 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 ・Module 3.2.S.1.1 was not updated as stated in the applicant's response ・Storage condition for sameness study and acknowledge that sameness study will be performed at the endo of shelf life ・Resolution of ■ not acceptable for ■ ・The DS impurities method is not acceptable ・■	・6件の非開示事項
レビューサイクル2	・Method deficiency (regarding impurities method) ・Clarification for SEC-MALS test data; potential typo ・The DS impurities method system suitability acceptable pending method verification	・Limit for ■ is not acceptable in stability specification ・Impurity test method is not acceptable ・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	○