

事 務 連 絡  
平成 2 1 年 7 月 2 1 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針  
に関する質疑応答集（Q&A）について

バイオ後続品の品質等の確保に関しては、平成 2 1 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0 3 0 4 0 0 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において取扱いを示しているところですが、今般、当該指針に関する質疑応答集（Q&A）を別添のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

## 医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&amp;A)

No.	指針 該当箇所	質問(Q)	回答(A)
1. 始めに			
1	バイオ後続品とは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(以下「先行バイオ医薬品」という。)と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。	先行バイオ医薬品は、新有効成分含有医薬品として承認されたもの以外は認められないのか。例えば、将来、新有効成分含有医薬品が承認整理された場合等に、十分な臨床使用実績のある後続バイオ医薬品を先行バイオ医薬品として用いることが認められる可能性はないのか。	新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品が存在する限りは、その中から先行バイオ医薬品を選ぶことになるが、将来的には、新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品が承認整理されて市場からなくなることもあり得る。そのような場合、市販後に十分な臨床使用実績のあるバイオ後続品を先行バイオ医薬品とする可能性はある。今後の検討課題としたい。
2	一般にバイオ後続品は品質、安全性及び有効性について、先行バイオ医薬品との比較から得られた同等性/同質性を示すデータ等に基づき開発できる。	データ等と「等」が記載されているのは公知の情報等も比較評価において使用可能と考えてよいか。	データ等とは、公知の情報も含む。但し、公知の情報は評価資料ではなく参考資料の性格が大きいと考えられる。なお、一次構造などは比較試験の必要は無いが、不均一性などに関しては、情報との比較は一般的に困難であり、比較試験の実施が有用と考えられる。
3	その間に、目的とするバイオテクノロジー応用医薬品に関連する製法、解析技術、あるいは評価技術は急速に進歩すると考えられることから、開発に当たってはその間の情報の蓄積や最新の科学技術を十分取り入れることが求められる。また、安全性に関する最新の情報についても十分に考慮した開発が必要となる。	バイオ医薬品に関する科学技術の目覚ましい進歩を踏まえると、バイオ後続品の特性解析や先行バイオ医薬品との比較試験を行う際には、先行品が開発された時期には実施されていなかった方法も含め、最新の分析技術等を取り入れることが妥当ではないか。また、例えば品質特性において、先行バイオ医薬品と差が生じる可能性があったとしても、無血清化等のより安全と考えられる製法を採用することが妥当な場合もありえるのではないか。	科学進歩の取り込みは、先行バイオ医薬品にも求められる事項である。先行バイオ医薬品の再評価や局方への収載においても、承認時の要件だけでなく最新の分析技術等を考慮するように求めている。バイオ後続品の開発においても同様の対応が求められる。バイオ後続品開発に際しても、より安全性が高いと考えられる製法を選択することが望まれる。ただし、新たな製法の導入により、製品の有効性・安全性に悪影響が生じないことを十分に確認する必要がある。
3. バイオ後続品開発における一般原則			
4	適用範囲	組換えDNA技術を用いて製造されている既承認バイオ医薬品と同一有効成分を、化学合成により製造して製品開発を行う場合に、バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針の考え方を参考にすることは可能か。	製品の特性に応じて、ケースバイケースで判断すべきであると考えるが、一般に、本指針は参考となるものとする。
5	これに加えて、実証データ等を用いて品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要がある。	先行バイオ医薬品との品質の比較データをCTDのどこに記載するのか示してほしい。	品質に関する比較試験結果は、CTD 2-3-R(各極の要求資料)に記載することが望ましい。
4. 1. 製法開発			
6	宿主・ベクター系 バイオ後続品を製造するためのセルバンクシステムの構築において、先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らかにされている場合は同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい。	指針では、「…、先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らかにされている場合は同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい。」とあるが、「同一宿主細胞」とは、例えば、どの程度の同一性が考えられるのか。また、「望ましい」とした趣旨は何か。	「同一宿主細胞」とは、例えば、先行バイオ医薬品がCHO細胞で製造されている場合、CHO細胞のことを指すが、CHO細胞の中の亜種まで一致させることができなくてもやむを得ないと考えられる。一方で、先行バイオ医薬品がCHO細胞を用いていることが明らかな場合でも、免疫原性等の観点からCHO細胞からヒト細胞へと変更することも想定される。しかし、翻訳後修飾等が大きく変わる可能性があり、これらの点も踏まえてその妥当性を判断することが求められる。従って望ましいという表現になっている。
7	宿主・ベクター系 あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主細胞由来不純物を含む製造工程由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同一宿主細胞の場合よりも十分に行い、データを提出することが求められる。	「あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主細胞由来不純物を含む製造工程由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同一宿主細胞の場合よりも十分に行い、データを提出することが求められる。」の記載の中にある「異なる種類の宿主細胞」とは、例えば、どのようなことを指すのか。	「異なる種類の宿主細胞」とは、例えば、NS0細胞で先行バイオ医薬品が製造されている場合に、CHO細胞でバイオ後続品を製造する、というように、起源の異なる細胞株を指す。
8	培養・精製工程 このことは、不純物についてすべての安全性試験を実施することを求めるものではなく、製品の特性解析の一環として不純物の評価を行い、不純物の除去状況、不純物に関するこれまでの経験や情報を考慮して、必要かつ合理的な工程管理や規格及び試験方法の設定により安全性を担保することを求めるものである。	「製品の特性解析の一環として不純物の評価を行い、不純物の除去状況、不純物に関するこれまでの経験や情報を考慮」することとは、例えばどのようなことが考えられるのか。	「経験や情報を考慮」については、例えば、特に同一の宿主や培養工程を用いた製品の製造経験がある場合に、工程由来不純物の安全性について、他の製品でのデータを参考とすることも可能と考えられる、ということである。

4. 3. 製剤設計			
9	バイオ後続品は、原則的に先行バイオ医薬品と剤形や投与経路が同一である必要がある。	臨床的に、より利便性の高い剤形での開発は認められないのか。	妥当性があれば、先行バイオ医薬品と異なる剤形とすることも可能である。(例えば、凍結乾燥製剤から液剤へ)
10	製剤設計に関して有効性や安全性に影響を与えない限り、製剤処方が先行バイオ医薬品と同一であることは必須ではない。	安全性を考慮して、生物由来原料となるような添加剤を使用せず、あらたな製剤処方を開発することは可能か。	より安全性の高い添加剤を用いることも可能である。(例えば、ヒト血清アルブミンを用いずに、代替品を検討することなど)
4. 4. 安定性試験			
11	原則として苛酷試験・加速試験の実施が望まれる。	先行バイオ医薬品と苛酷・加速試験の比較を行い、分解等の変化の類似性を示すデータとすることは可能か。	独自に実施すべき長期保存試験とは別に、苛酷・加速試験を先行バイオ医薬品との比較試験として実施し、品質特性の比較に用いることが可能な場合もある(得られたデータをどのような評価資料とするのかは申請者の開発戦略の一環と考えられる)。
5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験			
5. ② 生物活性に関する比較試験			
12	生物活性の比較試験では、標準品が入手可能ならば、これに対して校正した値を求めておくことが望ましい。	生物活性の比較試験で、標準品を用いた試験も同時に実施すべきなのか。	生物活性の比較試験において標準品を用いた試験を必ずしも求めているわけではない。しかし多くのバイオ医薬品では、生物活性の定量等に標準品を用いており、定量値を得るために標準品が必要となることが多いと考えられる。また標準品を用いて活性値を校正しておくことにより、公知の情報との比較も可能となる。従って、標準品を用い校正した生物活性値を求めておくことが望ましい。
13		標準品を生物活性の校正に用いる以外にも、構造比較の参考データとすることも考えられるのではないか。	指針の用語集にもあるように、各標準品について定められた用途以外で標準品を使用することは適切ではない。力価の標準品として頒布されている標準品を対照として構造や物理的・化学的性質の比較試験を行っても、得られるデータに意味はない。
14	例えば、細胞の増殖や分化、受容体結合活性、酵素活性等の臨床効果と密接に関連する <i>in vitro</i> の生物活性について比較試験を行うことが有用である。	特性解析における生物活性試験と薬理試験とが重複するのではないか。	生物活性の比較は同等性／同質性試験として重要である。また、糖鎖や不均一性の影響評価も含めて比較を実施する必要がある。したがって、薬理試験のデータと重複するとしても、品質特性の比較の項にもデータを記載することが望ましい。
5. ③ 免疫原性等に関する比較試験			
15	動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることもある。	「動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることもある」との記載があるが、「免疫反応性」は、免疫原性とどのように区別しているのか、また、例えばどのような「有用な情報」が得られる可能性があるのか。	免疫反応性の試験は、ヒトでの免疫原性を予測するためのものではなく、品質特性解析の一環として、動物で生じる免疫学的な反応を試験することを想定している。例えば、目的タンパク質の遺伝子を導入することにより目的タンパク質を異種タンパク質と認識しない状態にしたトランスジェニック動物を用いて製品に含まれる凝集体等による抗体産生を比較することや、正常動物を用いた抗体産生試験における経時的な変化の差異から不純物の差異も含めた評価をすることが可能な場合がある。
7. 非臨床試験			
16	非臨床試験	非臨床試験は製剤を用いて行うと考えてよいのか。	非臨床試験は原則として製剤を用いて実施するが、高用量や開発初期の場合は製剤以外を用いることも考えられる。
7. 2. 薬理試験			
17	ある種の糖タンパク質のように <i>in vitro</i> の活性が臨床効果と相関しない場合には、 <i>in vivo</i> 薬理試験によって薬効や薬力学における先行バイオ医薬品との同等性／同質性を確認することが必要となる。	<i>in vivo</i> 薬理試験の必要なケースを例示してほしい。	例えば、エポエチン等では、シアル酸の量が多いほど血中半減期が長く <i>in vivo</i> 薬理活性が高くなるが、 <i>in vitro</i> 試験で評価される受容体結合能は逆に低下することが知られている。このようなケースでは、 <i>in vivo</i> 薬理試験による同等性／同質性評価が必要と考えられる。

8. 臨床試験		
18	後述する臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験又はPK/PD試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。	「PK試験、PD試験又はPK/PD試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には有効性に関する臨床試験を省略できる場合があるとする」のは、安全性の試験も省略できる場合があると理解しても良いか。
指針に記載のとおり、有効性について同等・同質と推定される可能性を示しているのであって、安全性については言及しているわけではない。安全性に関しては、別途考える必要がある。		
8. 1. 臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験及びPK/PD試験		
19	主要な薬物動態パラメータとしては血中濃度曲線下面積(AUC)、最高血中濃度(Cmax)等が考えられるが、事前に同等性/同質性の許容域(同等性/同質性のマージン)を規定しておく必要がある。	臨床薬物動態試験における薬物動態パラメータの許容域の範囲を具体的に示してほしい。
製品により許容域は異なると考えられることから、化学合成医薬品のような一律の範囲を設定することはできない。開発するバイオ後続品の特性を十分理解し、適切な許容域を設定することが求められる。妥当性を裏付けるデータや文献等により十分な説明が必要となる。		
8. 2. 臨床的有効性の比較		
20	適切な代替エンドポイントがある場合には、必ずしも真のエンドポイントを用いる必要はないが、その妥当性を裏付けるデータや文献等により十分な説明が必要とされる。	臨床的有効性の比較試験における代替エンドポイントについてどのようなものが想定されるのか例示してほしい。
例えば、Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) ではヘモグロビン濃度の増加などを指標とすることが想定される。		
21	効能・効果の外挿が可能となるのは、対照薬として用いた先行バイオ医薬品の効能に限られ、先行バイオ医薬品以外の同種・同効の他の既承認組換えタンパク質医薬品の効能・効果は含まれない。	先行バイオ医薬品で承認されていないが他の既承認バイオ医薬品で承認されている効能・効果あるいは、新規の効能・効果について、新たに臨床試験を行った場合には効能追加の申請が可能か。
先行バイオ医薬品に含まれない効能について、別途臨床試験を実施すれば追加の申請を行うことは可能であると考えられる。		
8. 3. 臨床的安全性の確認		
22	必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討する必要がある。	臨床的安全性の確認において、「免疫原性の検討を含む」と、免疫原性試験を特記している理由は何か。
免疫原性については、経験的にバイオ医薬品で免疫原性の懸念が知られている場合があることから、特に検討の必要性が高いものとして例示している。したがって、治験段階から、免疫原性についての情報を収集する必要がある。また、非常に頻度の低い安全性上の問題を治験のみで明らかにすることは、先行バイオ医薬品でも非常に困難であるため、市販後にも引き続き、免疫原性の検討を含む安全性に関する調査を実施する必要がある。		