



バイオ後続品／バイオシミラーに 関する国内外の規制動向と開発の課題

石井明子 原園 景 川崎ナナ
国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部
(連携) 北海道大学大学院生命科学院

概要

1. バイオ後続品とは

- ・ バイオテクノロジー応用医薬品
- ・ 同等性／同質性
- ・ ジェネリック医薬品との違い
- ・ 一般的名称

2. バイオ後続品 製品開発と規制の国際動向

3. バイオ後続品 開発の課題

- ・ 製法開発
- ・ 特性解析, 先行品との品質特性の比較 <抜粋>
- ・ 品質管理戦略の構築
- ・ 非臨床・臨床試験, 安全性

原薬の特性解析

目的物質・関連物質・不純物

アミノ酸配列 (N末, C末)
分子変化体 (Met酸化, 脱アミド体, 糖付加体)
ジスルフィド結合
断片体、重合体
高次構造
糖鎖不均一性、糖鎖構造
生物活性
物質質量

製造工程由来不純物

宿主由来タンパク質, DNA
培養液
カラム担体, リガンド
エンドトキシン

先行品との比較試験

先行バイオ医薬品（参照品）の要件

- 国内で承認されている医薬品
- バイオ後続品の開発期間を通じて同一の製品

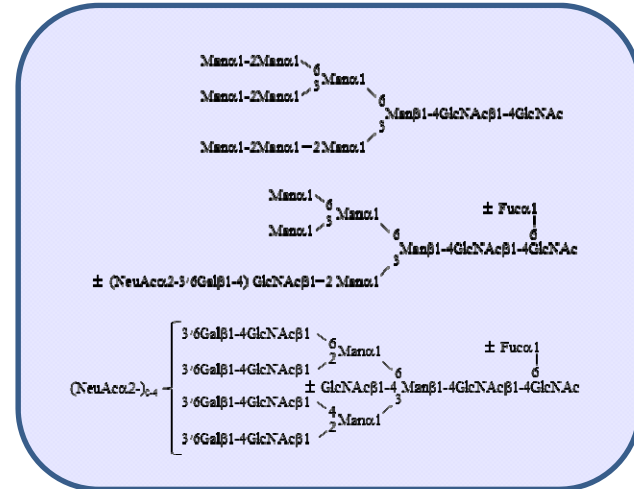
比較試験

- 可能であれば複数ロットを用いる
- 品質上の差異が有効性や安全性に与える影響を考察
- その結果に基づいて非臨床・臨床で実施すべき試験を選択
- 先行バイオ医薬品製剤から成分を抽出するときの抽出法の妥当性を評価
- 市販されている先行バイオ医薬品製剤のばらつきに注意

バイオ後続品開発と糖鎖解析

糖鎖の特徴

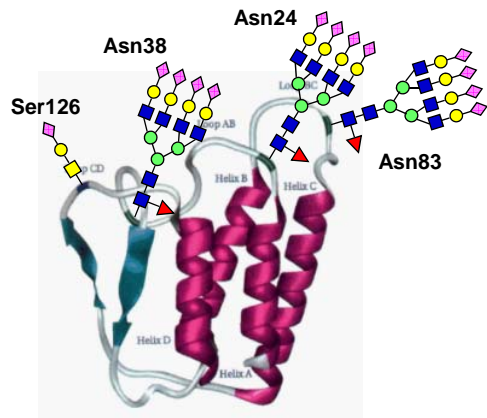
1. 活性・体内動態・安全性・安定性等に影響する
2. 構造は製法に依存して変動する
3. 構造は複雑で構造解析が容易ではない



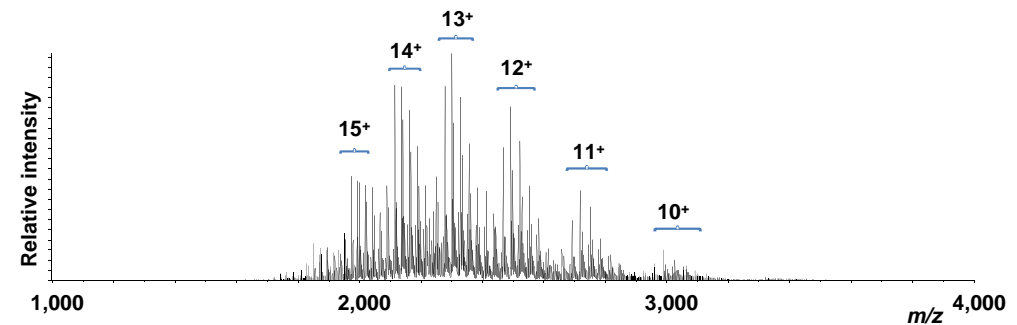
糖鎖解析方法

1. 単糖分析
2AA LC, ABEE LC, 2AP LC, PMP LC, HPAEC/PAD
2. オリゴ糖分析
 - ① 中性糖
2AB HILIC, APTS/CE
 - ② 酸性糖
2AB HILIC, 2AA IEX HILIC, HPAEC/PAD, 2AA CE
3. 糖ペプチド分析
LC/MS
4. **グリコフォーム分析**
MS, LC/MS, CE, IEF

MSによるエポエチングライコフォーム解析



エポエチンのESIマスペクトル



165 個のアミノ酸残基
 (C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅; MW: 18,235.7)

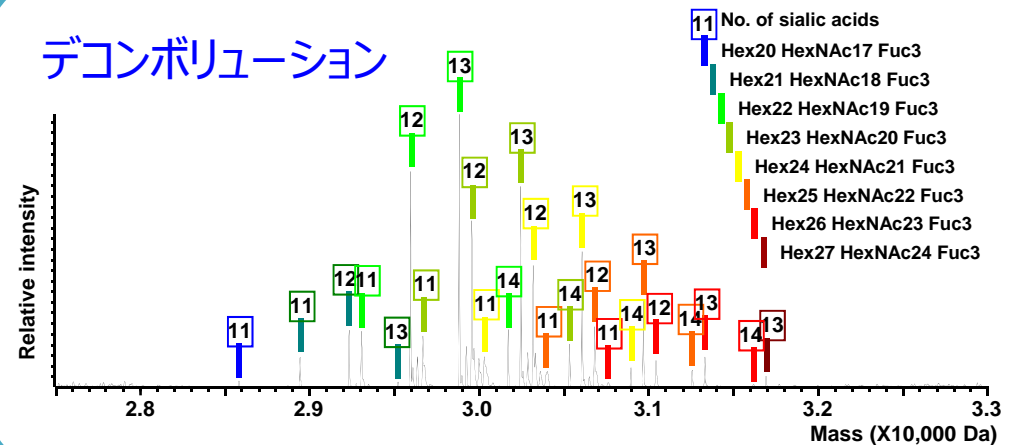
N-結合糖鎖: 3 sites

O-結合糖鎖: 1 site

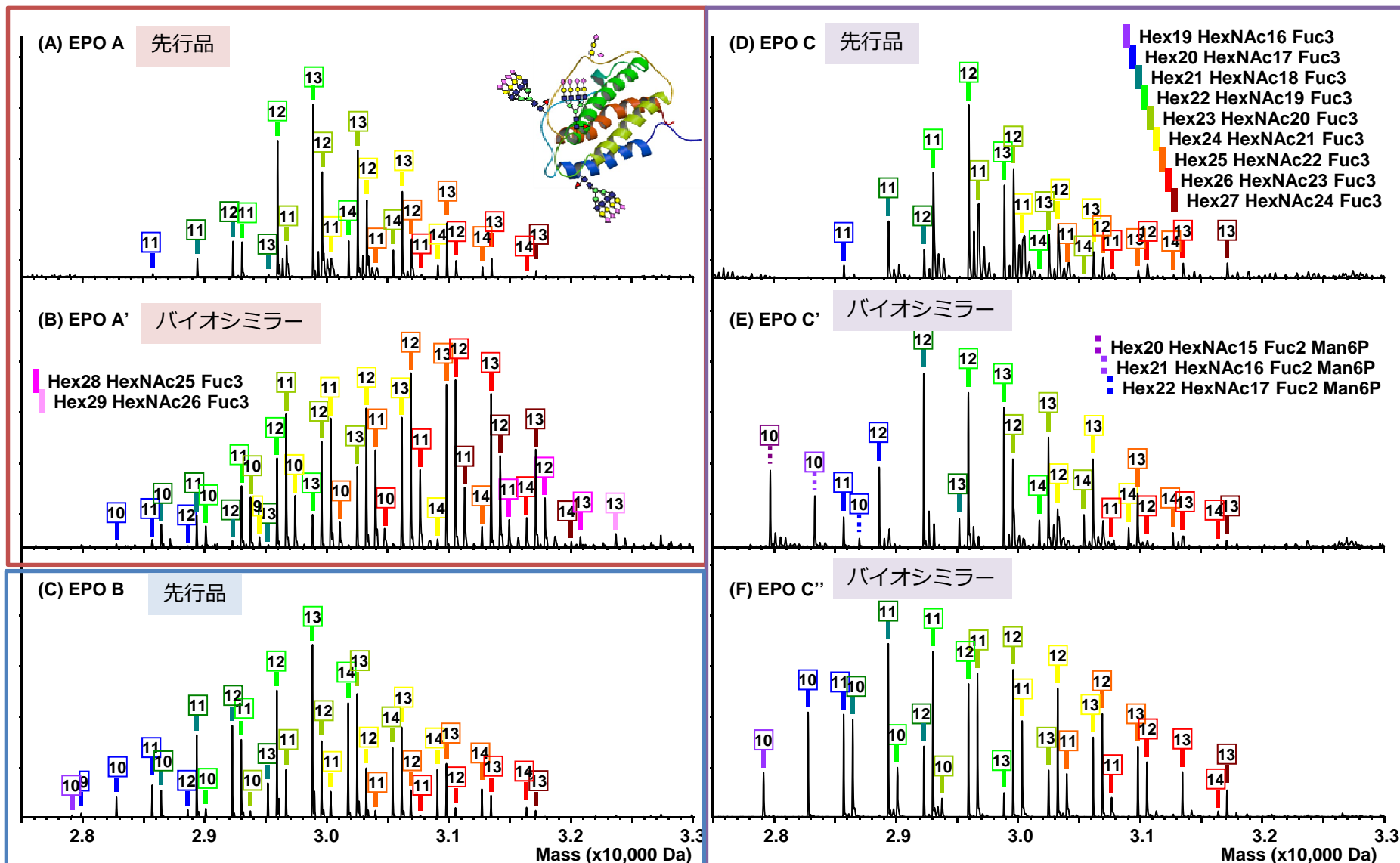
1 分子あたり最大 1 4 個の
 シアル酸が結合

→ 血中濃度に影響

デコンボリューション



エポエチンのグリコフォームの比較



糖鎖の違いは臨床試験計画に影響する

参考文献：Harazono A et al. J Pharm Biomed Anal. 83, 65, 2013