

バイオ後続品に関する指針について

バイオ技術センター 小笠原 順子 (おがさわら よりこ)

1 はじめに

2009年3月4日付で厚生労働省より、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第0304007号）」が公表されました。本指針には新たな申請区分に分類されるバイオ後続品を開発する際に配慮すべき要件と、承認申請に必要なデータについて記載されています。

バイオ後続品の開発では、化学合成医薬品と異なり、先発品との同一性を実証することが困難な場合が多く、化学合成医薬品と同様のアプローチは適用できないことを考慮して、新たな評価の指針、製造販売承認申請区分が制定されました。また、バイオ後続品は審議会における部会報告品目と決められました。

2 定義

バイオ後続品とは、既に新有効成分含有医薬品として販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等／同質の医薬品として開発される医薬品であり、先行バイオ医薬品に関して公表されている情報等を利用して異なる製造販売業者により開発される医薬品です。

「同等／同質」とは、特定の先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということの意味ではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味するとされています。

3 必要とされるデータ

バイオ後続品として開発が可能かどうかは、品質特性解析データの結果により判断されます。このため、バイオ後続品としての開発可否が不明な場合は非臨床試験の計画・着手前の段階で医薬品医療機器総合機構（PMDA）に「品質相談」することが推奨されています。

先行バイオ医薬品との同等性／同質性が科学的に妥当かつ合理的にどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータ及びその範囲は異なるとされています。原則的には表1に示すとおりです。

有効性を評価するための臨床試験を省略できる場合であっても、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ります。

したがって、開発医薬品ごとに、そして、

臨床試験のステージ毎に必要とされる臨床試験の範囲についてPMDAと相談することが望ましいとされました。

4 製造販売後調査

免疫原性の問題等、安全性プロファイルについて製造販売後調査は必須とされており、新有効成分含有医薬品と同様、申請に当たって製造販売後調査計画の骨子を提出する必要があります。調査期間中は有害事象のトレサビリティーを確保する必要があります。

5 参照すべきガイドライン等

参照すべきガイドラインとして、ICH Q5Eガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価」等、ICH Q5シリーズのほか各種のICHガイドラインが挙げられています。欧州医薬品審査庁（EMA）のガイドラインは参考とされましたが、直接的な参照ガイドラインとして位置付けることは適当ではないとの見解が示されています。

同時に発出された「承認申請について（薬食発第0304004号）」、「販売名等の取扱い（薬食審査発第0304011号）」、「留意すべき事項（薬食審査発第0304015号）」の通知も承認申請時には参照されるべきとされました。

6 製造法の確立について

臨床試験で用いる製剤は、確立された製法で製造されたものを用いることが基本的に求められています。開発途上で製法変更があった場合には必要に応じてICH Q5E ガイドラインにしたがって同等性／同質性を評価する必要があります。

米国では同じ会社が別の製造所で製造した酵素製剤が、糖鎖構造の違いを理由に「同等／同質」と認めるには不十分とされ、新たに申請を求められた事例があり、バイオ医薬品の製造法を固定化することの重要性を示唆しています。

7 おわりに

これまでに欧州で承認されたバイオ後続品は13製品です。米国では、制度について過去数年にわたって議会で審議されてきましたが、新薬メーカーと後発品メーカーの利害が対立し、決着していません。しかし、オバマ政権はバイオ後続品に積極的と伝えられてお

り、いずれ米国にも登場すると考えられています。

日本では、バイオ後続品の開発は化学合成医薬品の後発品より費用がかかるうえに、国内にはバイオ医薬品の製造設備そのものが少ないといわれており、国内メーカーにはバイオ後続品の開発は難しいとの予測があります。本指針に則って初めて承認（2009年3月）されたソマトロピン皮下注の薬価が公示（2009年9月）されましたが、先行バイオ医薬品の7割に設定されました。これを受けて、バイオ後続品に対して薬価面での配慮を求める声が出ています。

（欧州ではバイオシミュラー、米国ではフォローオンバイオロジクスと呼ばれ、内容も微妙に異なっていますが、本稿ではバイオ後続品に統一しました。）

表1 承認申請書に添付すべき資料

		(1) 新有効成分含有医薬品	(7) バイオ後続品
イ：起原等	1：起原	○	○
	2：外国での使用状況	○	○
	3：特性	○	○
ロ：製造・規格等	1：構造・物化性	○	○
	2：製造方法	○	○
	3：規格、試験方法	○	○
ハ：安定性	1：長期保存	○	○
	2：苛酷	○	△
	3：加速	○	△
ニ：薬理	1：効力	○	○
	2：安全性薬理	○	×
	3：その他薬理	△	×
ホ：薬物動態	1：吸収	○	△
	2：分布	○	△
	3：代謝	○	△
	4：排泄	○	△
	5：生物学的同等性	×	×
	6：その他薬物動態	△	△
ヘ：毒性	1：単回投与	○	△
	2：反復投与	○	○
	3：遺伝	○	×
	4：がん原性	△	×
	5：生殖・発生	○	×
	6：局所刺激性	△	△
	7：その他毒性	△	△
ト：臨床試験成績		○	○

○：添付する

△：個々の医薬品ごとに判断

×：添付不要

参考資料

文中に明記した通知のほか、日経バイオテック誌の記事（2008年5月19日号、2009年3月16日号など）を参考にしました。