

事 務 連 絡
平成 2 2 年 3 月 3 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。

(別添)

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)

No.	指針 該当箇所 ページ(行)	質問(Q)	回答(A)
1. 始めに			
1	バイオ後続品の申請は、先行バイオ医薬品の再審査期間の満了等をもって可能となると考えられる。 (1ページ 1項19行目)	バイオ後続品の承認申請時点で、再審査期間が満了となっておらず申請対象とならなかった効能について、再審査期間満了後、効能追加申請をする場合、申請区分は、「1-(4) 新効能医薬品」となるのか。	効能追加申請をする場合、申請区分は「1-(7) バイオ後続品」となります。
3. バイオ後続品開発における一般原則			
2	先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間(品質、非臨床、臨床の全開発期間)を通じて同一の製品である必要がある。 (2ページ 3項5行目)	「同一の製品」の定義とは、何を指すのか。 例えば、バイオ後続品開発期間中に先行バイオ医薬品の製法、処方等に変更があった場合でも原則として同一の一般名称であれば「同一の製品」とみなしてもよいか。	一般名称が同一でも異なる承認品もある。すなわちここでいう同一の製品とは同一の承認を得ている製品を指す。ただし、同一製品を複数の社が別の販売名で市販していることもあるが、この場合にはどちらの製品を用いてもよい可能性がある。 また、開発途中で先行バイオ医薬品の製法が変更されることもあるが、製法の変更前のものを先行バイオ医薬品として、バイオ後続品を開発、承認申請することは可能である。 可能であれば、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性/同質性評価にあたっては、比較に用いた先行バイオ医薬品が変更前の製品であるのか変更後の製品であるのかを明らかにする必要がある。
3	すなわち適宜先行バイオ医薬品を比較対照とし、物理化学的試験、生物活性試験、さらに非臨床・臨床試験データを組み合わせることで、同等性/同質性を評価する。 (2ページ 3項10行目)	バイオ後続品の同等性/同質性評価に関して詳細な基準あるいは許容域があるのであれば、ご教示いただきたい。また、許容域の設定について、当局と議論/合意するのに適切な時期があれば、示されたい。	バイオ後続品の同等性/同質性評価に関して、その基準あるいは許容域については製品の特性等によって異なることから、一律に定めることは適切ではないと考える。許容域の妥当性等については、対面助言等を通じ、個別に相談いただきたい。
4. 1. 製法開発			
4	(宿主・ベクター系に関しては、)同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい。 (4ページ 4.1 宿主・ベクター系の項 2行目)	本指針においては、「宿主・ベクター系に関しては、同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい」との記載があるが、安全性等の観点から、先行バイオ医薬品とは別の宿主細胞へと変更し、安全性を高めることは、最新の知見、技術で製造した医薬品を患者さんへ提供することにつながると考えるため、一概に同一宿主細胞を用いて開発を進めることが、適切であるとは思えない。生産細胞の変更に関して、指針あるいは基本的な考え方があれば、示されたい。	「4.1 製法変更」に記載のとおり、より安全性の高い製造方法を模索することがむしろ妥当と考えられる場合もある。安全性の観点から、異なる宿主細胞を用いるのが適切であると判断される場合は、有効性に影響しない範囲において、異なる宿主細胞を用いることがむしろ望ましい場合もある。その場合、工程由来不純物のみならず目的物質等の不均一性等のプロファイルが先行バイオ医薬品と異なる可能性があることを念頭におく必要がある。個別に規制当局に相談いただきたい。
4. 2. 特性解析(構造解析、物理化学的性質、生物活性等)			
5	不純物プロファイルが先行バイオ医薬品と同等/同質であることを証明することは困難である。 (5ページ 4.2項 6行目)	バイオ後続品の目的物質由来不純物のプロファイルについては、先行バイオ医薬品と同等/同質であることを証明することは困難であるとの記載があるが、この場合、先行バイオ医薬品の規格と異なっても差し支えないことを確認したい。	先行バイオ医薬品の規格に関する情報は通常入手不可能である。バイオ後続品の規格は、独自の製造方法から得られた品質特性解析結果やロット分析結果等に基づいて設定する必要があるため、目的物質由来不純物等に関して先行バイオ医薬品の規格と同一であることは必須ではない。 しかし、既存の情報等により先行バイオ医薬品と同一と考えられる不純物については、先行バイオ医薬品と同等以下であることが望ましい。 なお、先行バイオ医薬品が局方等の公定書に記載されており、目的物質由来不純物等の規格が設定されている場合についての対応に関しては今後の課題とする。

No.	指針 該当箇所 ページ(行)	質問(Q)	回答(A)
4. 3. 製剤設計			
6	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。 (6ページ 4.3項 2行目)	処方中の有効成分の濃度は、先行バイオ医薬品と同じである必要はないと考えてよいか。	有効成分濃度は同じであることが望ましいが、先行バイオ医薬品の用法・用量を用いた場合に同一の生物活性量もしくはタンパク質量を投与することが可能であるならば、有効成分の濃度が同一であることは必須ではない。
4. 4. 安定性試験			
7	保存条件及び有効期間が先行バイオ医薬品と同一であることは必須条件でないことから、先行バイオ医薬品との比較は必ずしも必要ではない。 (6ページ 4.4項 3行目)	先行バイオ医薬品とバイオ後続品で安定性プロファイルが異なる場合、 1. 添加剤等の差異により、先行バイオ医薬品と比較して短い有効期間のバイオ後続品の開発は認められるのか。 2. バイオ後続品で安定性が向上した場合、先行バイオ医薬品より長い有効期間の設定は認められるのか。	バイオ後続品の有効期間が先行バイオ医薬品と同一であることは承認条件ではないが、有効期間が極端に先行バイオ医薬品と異なる場合、医療現場で混乱を引き起こす可能性があるため別途規制当局と協議をされたい。一方、実保存条件での実保存データに基づいている場合には、バイオ後続品の有効期間が先行バイオ医薬品より長く設定することも認められる。
5. 品質特性に関する同等性/同質性の評価試験			
8	可能であれば複数ロットを用いた品質特性に関する同等性/同質性の評価によって認められた差異が有効性や安全性に対してどのような影響があるか考察し、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することが求められる。 (6ページ 5項 6行目)	「可能であれば複数ロットを用いる」とあるが、先行バイオ医薬品についても複数ロットから抽出し、評価することが求められるか。この場合、製剤ロットが異なっても、使用されている原薬ロットは同一である可能性もあるが、考慮すべきか。	当該バイオ後続品の特性を踏まえて先行バイオ医薬品についても複数ロットを用いて品質特性の評価を行うことが望ましい場合がある。但し、入手した先行バイオ医薬品製剤の原薬ロットが同一か否かを知ることは一般に困難と考えられるため、製剤として複数ロットを用いることで差し支えない。
9	先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価において、先行バイオ医薬品原薬の入手は困難であると想定されることから、先行バイオ医薬品製剤そのまま、または製剤から抽出・精製した目的物質に相当する検体を用いて試験を実施することも想定される。 (6ページ 5項 13行目)	先行バイオ医薬品の製剤から原薬を抽出して比較する場合、留意すべき事項は何か。	先行バイオ医薬品の品質特性を十分に反映できる抽出・精製法であることの確認が求められる。それぞれ申請者が工夫をされることが必要である。例えば、開発中のバイオ後続品の原薬を先行バイオ医薬品の製剤処方により製剤化し、使用する同じ抽出・精製法により原薬を抽出し、その妥当性を確認する手法も考えられるが、その実施を求めているわけではない。
10	比活性に差異がある場合、その差が認容可能かどうか評価し、先行バイオ医薬品と同様の投与量を用いることの妥当性を説明することが求められる。 (8ページ 5.②項 3行目)	先行バイオ医薬品と比活性に差異がある場合が想定される。こういった場合、力価として先行バイオ医薬品と同じ用量であれば、バイオ後続品として承認されると考えてよいか。	糖タンパク質などの場合、糖鎖の違いに起因して比活性が変化することはありうる。差異の程度にもよるが、差異が認められた場合に、適切な非臨床試験・臨床試験により有効性や安全性に対して影響がないと判断された際には、バイオ後続品として承認されることも考えられる。
6. 規格及び試験方法			
11	バイオ後続品の開発においても、製品の恒常性を担保するために、特性解析結果やロット分析結果等に基づいて、独自に規格及び試験方法を設定する必要がある。 (8ページ 6項 1行目)	先行バイオ医薬品で用いられていた生物試験について、より精度の高い試験法への代替は認められるのか。	既存の生物試験との相関性や、試験法の妥当性が確認されるならば代替は認められる。
12	また、先行バイオ医薬品が日本薬局方等の公定書に記載されている場合には、原則的には公定書に記載された規格及び試験方法に準じて規格設定することが望ましい。 (8ページ 6項 9行目)	局方収載品のバイオ後続品は同様に局方品となるのか。その場合、先行バイオ医薬品の項目に記載されている試験方法についてはバリデーションする必要はないと考えてよいか。	原則的に局方品と考えられるため、今後の課題としたいが、規制当局と相談されたい。局方収載の試験方法はバリデーションされていると考えられるため、新たに試験方法をバリデーションする必要はない。不純物などが異なる場合には、規格試験そのものが異なることもあり、その場合バリデーションを含む新たな検討を行う必要がある。

No.	指針 該当箇所 ページ(行)	質問(Q)	回答(A)
7. 1. 毒性試験			
13	<p>バイオ後続品の単回投与毒性及び反復投与毒性を確認するためには、適切な動物種における反復投与毒性試験が有益であり、タンパク質医薬品であることを考慮してトキシコキネティクスについても検討することが有用である。</p> <p>(9ページ 7.1項 1行目)</p>	<p>反復投与毒性試験の投与期間は、通常のバイオ医薬品と同じく臨床投与期間に依存した投与期間と考えてよいか。</p>	<p>先行バイオ医薬品の非臨床試験結果も踏まえた上で、臨床投与期間および対象疾患を考慮して、当該ガイドラインに従って判断することで差し支えない。</p>
8. 2. 臨床的有効性の比較			
14	<p>臨床的に確立されたエンドポイントを用い、事前に同等性/同質性の許容域(同等/同質性のマージン)を規定しておく必要がある。</p> <p>(11ページ 8.2項 7行目)</p>	<p>同等性/同質性の許容域(同等性/同質性マージン)について、非劣性の証明、非劣性マージンの設定を求めていることではないことを確認したい。</p>	<p>同等性/同質性を確認することを目的としているので、非劣性の証明を求めているものではない。</p>
15	<p>先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であり、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合もある。</p> <p>(11ページ 8.2項 12行目)</p>	<p>先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果において、それぞれの用法・用量や投与される期間等が異なる場合でも、作用機序が同じであれば、他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能と考えてよいか。</p> <p>また、逆に先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果のうち、再審査期間や特許期間が切れた後も、バイオ後続品がそのうちのいくつかの効能・効果を取得しないという状況が発生するが、許容されるか。</p>	<p>薬力学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、外挿することが可能となる場合もある。ただし、先行バイオ医薬品と用法・用量や投与期間が大きく異なり、作用機序が異なることが想定される場合には、他の効能・効果を外挿することは適切でなく、別途臨床試験が必要とされる場合もある。</p> <p>原則として、先行バイオ医薬品が有する複数の効能・効果のうち、再審査期間が満了した全ての効能を取得すること。</p>
8. 3. 臨床的安全性の確認			
16	<p>長期投与される医薬品においては、繰り返し投与試験の実施を考慮する。</p> <p>(12ページ 8.3項 9行目)</p>	<p>インスリンなどは単純たんぱく質であるため、品質試験、非臨床試験及びPK/PD試験によって同等性/同質性が示される場合もあると考えられる。この場合、临床上、長期投与される可能性が高いインスリンであっても安全性に関する比較臨床試験を実施しなくてもよいか。</p> <p>長期投与される医薬品の繰り返し投与試験期間の考え方を示されたい。</p>	<p>临床上、長期投与が考えられるバイオ後続品であっても、有効性に関して同等性/同質性が示されている場合は、比較臨床試験によらず、非対照試験により抗体産生を含む安全性を確認することで差し支えない場合がある。</p> <p>必要に応じ市販後の調査で安全性データの取得が求められることもある。</p> <p>安全性プロファイルを確認できる期間が必要であり、一律に定めることは適切ではないと考える。抗体産生などに関して、公知の知見等より必要な試験期間を設定することも可能である。対面助言等を通じ、個別に相談いただきたい。</p>
9. 製造販売後調査			
17	<p>製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画については、規制当局と相談し、承認申請に際して提出することが求められる。</p> <p>(12ページ 9項 5行目)</p>	<p>詳細な製造販売後調査計画を承認申請時に提出する必要があるか。</p>	<p>承認申請時には得られているデータ等を勘案した上で具体的な計画を示し、その後の審査過程で問題点を精査した上で再検討することで差し支えない。</p>