

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) バイオ後続品の品質安全性確保と国際規制調和の推進のためのレギュラトリーサイエンス研究

(英語) Regulatory science research on biosimilars to ensure their quality and safety, and to promote their international regulatory harmonization

研究開発実施期間: 令和4年8月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 斎藤 嘉朗
(英語) Yoshiro Saito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 副所長
(英語) Deputy Director general, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

バイオ後続品の規制環境の整備と国際規制調和を目指し、多面的な評価法の構築及び調査に基づく行政関連文書案の作成を目標とした。具体的には、バイオ後続品の品質評価法として、分光学的手法方法及びProblematic Host Cell Protein (HCP) 評価法を構築すると共に、品質評価に関する標準的方法や留意事項をまとめた。また、臨床評価の簡便化等に用いる薬力学的マーカーに関し、既存指針のQ&A案を作成すると共に、互換性について主要国等の規制制度及び切替試験のエビデンスをまとめた上で、取りまとめ文書を作成することを目標とした。具体的な成果は以下の通りである。

1) バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いられる品質評価手法に関する研究

1-1) 高次構造評価を指向した分光学的手法を用いた品質評価法の構築

先行品とバイオ後続品の同等性／同質性評価に用いられる品質評価手法のうち、分光学的手法を用いた高次構造の評価について、測定方法や解析手法を確立するとともに、流通している先行品及びバイオ後続品の各スペクトルデータを取得することで、方法間の比較を行い、結果の解釈や解析手法について留意点をまとめることを目的とした。分光学的手法としては、最も汎用されている円偏光二色性(CD)の他、フーリエ変換型赤外分光法(FT-IR)及びラマン分光法を対象とした。まず、6種類の医薬品(インフリキシマブ、エタネルセプト、トラストズマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、アダ

リムマブ)の先行品及びバイオ後続品の遠紫外領域(Far)と近紫外領域(Near)のCDスペクトルを取得し、解析方法を検討した。通常、スペクトル間の比較は目視によって定性的に行われるが、評価者の主観的なバイアスが入る可能性が懸念される。そこで、定量的かつ客観的な評価を行うため、スペクトルデータ間の違いをユークリッド距離に変換し、3種類の統計解析手法(Quality Range Approach、同等性検定、Welch's t-検定)を使って比較評価を行った。一部のバイオ後続品で同等と判定されなかったが、殆どのバイオ後続品で同等もしくは差が無いことが認められた。3種類の統計解析手法において、判定結果に大きな違いはなく、いずれの解析方法も先行品とバイオ後続品のスペクトル情報の比較に適用可能と考えられた。同等性が認められなかった一部のバイオ後続品については、先行品とバイオ後続品を同一の緩衝液で透析することで同等と判定されたことから、処方成分の違いが影響する場合もあると考えられ、測定上の留意点と考えられた。FT-IRについては繰り返し精度が良くなるよう測定条件を最適化し、先行品及びバイオシミラーのスペクトルを取得した。主成分分析やユークリッド距離への変換と統計解析を行ったところ、通常測定されるアミド領域に加え、糖鎖情報が反映される領域を含めて測定することで、異なる構造を区別する識別性が高くなることを示した。ラマン分光法についても同様に複数製品のスペクトル情報を取得した。同等性評価に用いる方法は、異なる構造は非類似と判定され、同じ構造は類似と判定されることが望ましいため、上記3種類の分光法の識別性を比較したところ、近紫外CDが最も識別性の高く適切であることを示した。本検討で提案した、スペクトル情報のユークリッド距離への変換と統計解析を組み合わせた解析方法は、スペクトル情報に対して定量的かつ客観的な評価を可能とする有用な手法であると考えられる。

1-2) 製造工程由来不純物である宿主細胞由来タンパク質(HCP)の新規評価法の開発

まず、文献情報等に基づき、免疫原性を示すHCP、及び目的物質や製剤成分の分解を引き起こすHCP等を含むProblematic HCPのリストを作成した。また、それらのHCPの中からリコンビナントタンパク質の入手が可能であったphospholipase B-like 2 (PLBL2)やカテプシン類を含む11種類のProblematic HCPを測定対象として選択した。次に、Problematic HCPのリコンビナントタンパク質のペプチドマッピングを行い、各Problematic HCPを多重反応モニタリング(MRM)法を利用したLC/MS(MRM-LC/MS)で定量する為のサロゲートペプチドを選定するとともに、MRM測定におけるQ1/Q3トランジションの m/z 値を決定した。さらに、リコンビナントタンパク質の混合消化物を用いて、サロゲートペプチドのLC分離条件の最適化を行った。また、抗体製剤中に含まれる数ppm程度のHCPの定量に適用することを考慮して前処理条件を最適化した。定量分析で使用する検量線標準試料を調製する為に、マトリックスとしてHCPを含まない抗体を準備する必要があるが、タンパク質と特異的かつ網羅的に結合するペプチドライブラリーを利用した市販のタンパク質濃縮キットを活用することで、HCPが殆ど残存しない抗体の調製が可能となった。次にHCPフリーの抗体医薬品をマトリックスとして、分析法バリデーションを実施した結果、良好な感度、直線性、真度及び精度が得られることを確認した。最適化した方法により、様々な抗体医薬品の先行品及び後続品を比較分析した結果、一部の品目で先行品及び後続品に共通してproblematic HCPが含まれることが明らかとなった。次にMRM-LC/MS及びプロテオーム解析を補完的に併用し、11種類以外のproblematic HCPが含まれる可能性を検証した。その結果、ある種の抗体先行品には、Cathepsin L1が含まれることが明らかとなった。その他の製剤についても分析した結果、一部の後続品からProblematic HCPが同定された。以上、本研究で開発した分析手法は、problematic HCPに対する高精度・高感度一斉定量法として有用であることが実証するとともに、一部の抗体医薬品では、先行品と後続品でproblematic HCPの含量に差異が認められることを明らかにした。

1-3) バイオ後続品に関する品質評価法についてのQ&Aやトレーニング文書案作成

バイオ後続品の開発過程では、同等性／同質性評価の一環として高度な分析技術を用いた先行品との品質特性の比較評価が重要であるが、評価法選択やデータ解析法に関する指針がなく解釈・説明が難しいとされており、経験の少ないバイオ後続品開発企業や医療従事者から、バイオ後続品の品質情報の提供に関する高いニーズがある。そこで、品質比較評価項目や許容範囲設定に関する国内外の動向調査等に関する調査と、国内に流通するバイオ後続品と先行品の品質比較評価結果をもとに、品質情報の有効活用のためのトレーニング資材の作成を行った。

まず、本邦で承認されたバイオ後続品の品質情報を収集するため、抗体医薬品類のバイオ後続品計 21 製品に関して審査報告書の記載内容を調査し、比較評価が行われた品質特性、及び先行品との差異が検出された品質特性を抽出し、一覧として整理した。全ての品目で、一次構造、高次構造、物理的・化学的性質、糖鎖構造、生物学的性質の比較が行われており、電荷不均一性、サイズバリエーション、糖鎖プロファイル、Fc γ R 結合活性等において、先行品との差異が検出される例が多いことが明らかになった。次に、欧米の動向調査を行い、品質特性の比較評価の考え方に関するガイダンス文書において、先行品のロット分析結果に基づき許容幅を設定する **Quality Range** アプローチ等が推奨されていることや、各製品の審査レポートから、先行品との差異が認められた品質特性、評価に用いられたロット数等の情報を得ることができた。日本で承認されたバイオ後続品の品質に関して、欧米と比較すると公開されている情報が少なく、許容範囲設定についても情報が得られなかったことから、具体的な品質データを取得するため、国内に流通している抗体医薬品類のバイオ後続品と先行品の市販製剤をそれぞれ複数ロット購入し、実際に比較試験を行った。先行品と後続品の類似性の判定には、先行品のデータに基づく **Quality Range** アプローチを用いた。その結果、アフコシル糖鎖、高マンノース型糖鎖、チャージバリエーション、高分子量体では、**Quality Range** を大幅に逸脱する例があった一方、高次構造について差異は認められなかった。評価結果の詳細は原著論文として公表した (Shibata H. et al. BioDrugs 2025)。この他、欧米規制当局のサイトで公開されているバイオシミラーの理解促進のための資材を調査し、それらも参考に、バイオ後続品の品質に関するトレーニング資材を作成した。

2) 国際規制調和の推進のための国内外調査と行政関連文書案作成に関する研究

2-1) 薬力学的マーカーに関する承認事例・文献等の調査とガイドライン補遺案の作成

まず、薬力学的マーカーの利用促進による臨床試験の簡略化推進を謳っている米国 FDA の動向を調査し、FDA が求める薬力学的マーカーの 5 要素の内容、及び FDA が公表した薬理学的マーカー利用に関する 3 種の研究 (パイロット試験データの投与量設定への利用、Modeling & Simulation の用量反応性評価への利用、異なるシグナル伝達経路のマーカー評価への利用) について、その概要をまとめた。次に、日本でバイオ後続品が承認されている 13 種の医薬品を対象に、日米欧の審査報告書を調査して、審査されている薬力学的マーカーについて、種類、特性、評価結果をまとめた。臨床的有効性評価試験の代替となっている薬力学的マーカーの臨床薬理試験があるが、Mode of Action が比較的単純であり、臨床的有効性試験のエンドポイントと近い薬力学的マーカーを選択できた場合が該当すると考えられた。また欧州では、抗体医薬品等において探索的に薬理学的マーカーを検討している事例が多かった。次に、バイオ医薬品にて評価されている薬力学的マーカーに関し、14 種の医薬品 (群) を対象に日米欧の審査報告書等を調査して、FDA が推奨する薬力学的マーカーとしての基準への合致状況をまとめた。ペグバリアーゼにおける血漿中フェニルアラニン濃度等の 3 医薬品 5 マーカーは、同基準を満たすものと考えられた。さらに、薬力学的マーカーに関する各国及び WHO のガイドラインを調査した後、今後の国際的な規制動向も考慮しつつ、これまでの日本における審査事例等を基に、現行の「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の Q&A 案として、薬力

学的マーカー評価に関する3項目の案を作成した。また、関連事項として、薬物動態の民族差について21種のバイオ医薬品に関し、東アジア人（日本人等）とそれ以外（白人等）の薬物動態パラメータを比較した。いずれも2倍以下で大きな人種差とは言えず、日本人における薬物動態試験を第Ⅰ相で一律求めないのは妥当と考えられた。

2-2) Interchangeability（互換性）に関する規制制度調査と課題整理、及び切替試験事例の調査に関する研究

互換性に関しては、欧米における互換性の規制動向の調査、及び承認済みのバイオ後続品と先行品との品質分析的及び臨床的な有効性、安全性、免疫原性の比較試験の結果から、互換性を支持する科学的エビデンスが蓄積し、各国の規制にも変化のあることが明らかとなった。既に、欧州医薬品庁 - 欧州医薬品規制首脳会議は、EU で承認されたバイオ後続品は互換性有とみなすとの共同声明を発表しており、米国食品医薬品局においても、互換性に関する承認要件から、切替試験の実施を除く方向へ進んでいる。こうした国際状況も踏まえ、本邦で承認されたバイオ後続品と先行品との互換性について、実データに基づいて評価する必要があると考えられ、文献等を対象に調査研究を実施した。その結果、調査対象とした切替事例では、一部を除いて、有効性・安全性に影響がないことが報告されており、互換性を明確に否定するエビデンスはなかった。よって、本邦においても、バイオ後続品の承認品に関しては、互換性有りとみなして差し支えないとの方向で、その承認要件を明確化することが重要と考えられる。互換性の承認要件には、信頼性の高い品質分析データを重視するものとし、なお、臨床試験における切替試験の実施は望ましいものの、その要求は、欧米の動向から困難と考える。よって、バイオ後続品の特性を十分評価しうる品質試験や臨床試験等の結果により、切替試験を課さずとも互換性は有るとし、その上で、市販後の海外ならびに日本人の切替事例における有効性、安全性に関して、リアルワールドデータによるエビデンスの蓄積と評価を継続的に実施し、その情報提供を随時進めることが重要である。なお、製品ごとに互換性の有無を判断する制度は運用上煩雑であり、バイオ後続品全体で統一した対応が必要と考えられる。また、互換性有とみなされた場合には、安定供給の観点も考慮し、先行品及び各バイオ後続品の間での薬局における変更調剤を可とすることが望ましいが、そのためには、さらなる情報収集と段階的な導入方針に関する議論が必要と考えられる。

英文：

The goal of this project was to develop an unmet quality evaluation methods and draft regulatory documents, aiming to improve the regulatory environment and international regulatory harmonization for biosimilar products.

Regarding analytical procedures using spectroscopic techniques for higher order structure evaluation, 3 techniques (circular dichroism (CD), Fourier-transform infrared (FT-IR) and Raman spectroscopies) was developed, and then points to consider were identified. Regarding CD spectra, combining the conversion of spectra into distance and statistical tests was an effective approach for quantitatively and objectively evaluating the spectral similarity between reference and biosimilar products. As for FT-IR, the usefulness of measuring regions that reflect glycan information was demonstrated. Principal component analysis revealed the highest discriminatory ability of near-UV CD spectra on structural differences.

In the study of a new quantification method for problematic host cell proteins (HCPs), a list of them including those involving immunogenicity and protein degradation was prepared. Next, a simultaneous quantification method for eleven problematic HCPs was successfully established by using LC/MS. The sufficient sensitivity, linearity, accuracy and precision of our method was confirmed by a method validation using prepared HCP-free antibody. A comparative analysis of problematic HCPs in monoclonal antibody products (mAbs) showed some differences in the content of problematic HCPs between reference products and biosimilars of mAbs. It was demonstrated that our method was useful as a high-precision, sensitive and simultaneous quantification method for problematic HCPs.

In order to summarize and provide the basic information about quality attributes of biosimilars, review reports from initial marketing authorization of biosimilars approved in Japan, EU or US were surveyed. Because the data of biosimilars approved in Japan were limited, comparative quality assessment of biosimilars and their reference products were conducted. The differences over the quality range that was set based on the data of reference products were detected in some quality attributes in some biosimilars, which correspond to real world quality data in post-approval phase. Details of the evaluation results were published as an original paper (Shibata H. et al. BioDrugs 2025). Considering these research results, training materials on the quality of biosimilars were prepared.

Regarding the preparation of the pharmacodynamic marker document, we surveyed national/regional (US, EU, United Kingdom and Japan) and WHO guidelines on pharmacodynamic markers, and usage of pharmacodynamic markers in the past review process of approved biosimilars in Japan, US and EU. Then, taking into account of international regulatory trends, we prepared a draft Q&A for the current “Guideline for Ensuring Quality, Safety, and Efficacy of Biosimilars,” specifically three items related to the evaluation of pharmacodynamic markers and their usage on biosimilar application.

For biosimilar interchangeability, approved biosimilars are considered interchangeable and switching studies are not required in the EU. In the U.S., the requirement for interchangeability approval is shifting toward omitting switching studies. Considering these international trends and the accumulating evidence of interchangeability, it would

be desirable for biosimilars approved in Japan to be considered interchangeable, with clarification of approval requirements. The introduction of substitution dispensing at the pharmacy level still requires careful discussion. Furthermore, it is important to continuously accumulate real-world evidence on the efficacy and safety of post-marketing switching cases and provide information as needed.