

事務連絡
平成 27 年 12 月 15 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・生活衛生局審査管理課

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 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発
第 0304007 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	質問 (Q)	回答 (A)
	ページ (行)		
3. バイオ後続品開発における一般原則			
1	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。	先行バイオ医薬品について、国内で承認されている製品（以下「国内承認品」という。）と同一と考えられる製品が海外で承認されている場合は、海外で承認されている製品（以下「海外承認品」という。）を品質、非臨床及び国内外で実施される臨床試験の対照薬として用いることは可能か。	原則として、国内承認品を対照薬とする必要がある。ただし、国内承認品と海外承認品が同一とみなせることを、両者の品質比較試験結果等に基づき説明可能な場合には、海外承認品を対照薬とすることは受入れ可能である。その際、国内承認品と海外承認品の同一性については、各製品の製造所情報等に関する公開情報が参考になる場合もあるので、情報を収集しておくことが望ましい。
	(2 ページ 3 項 5 行目)		
2	臨床試験の実施に際しては、開発しようとしているバイオ後続品の品質特性、並びに先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性及び非臨床試験結果の比較に基づく同等性／同質性評価結果を考慮すべきである。	バイオ後続品の初回治験届出時に添付する資料において提示すべき品質に関する情報としては何が必要か。	「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答集 (Q&A) についての改訂について」(平成 27 年 12 月 14 日付け事務連絡) の Q11 の回答で示された資料のほか、治験で用いる対照薬との品質特性の比較試験結果の概要を参考資料として添付すること。なお、初回治験届出前に、品質の同等性／同質性評価に関して機構の相談を利用することを勧める。
		日本人データの取得について基本的な考え方があれば示されたい。	先行バイオ医薬品との PK の同等性を検証する臨床試験又は有効性 (PD の場合を含む。) の同等性を検証する臨床試験の少なくともいずれか一方を、日本人を組み入れた臨床試験とする必要がある。なお、日本人を組み入れた国際共同治験として実施する場合の日本人症例数について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号) に示されている方法 1 及び方法 2 を直接適用することはできないが、日本人集団の結果と全体集団の結果に矛盾がないことを説明できるような計画とすることが必要である。
3			
	(3 ページ 3 項 15 行目)		

No.	指針 該当箇所	質問 (Q)	回答 (A)
	ページ (行)		
5. 質特性に関する同等性/同質性の評価試験			
4	可能な限り複数の方法を用いて、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との生物活性を比較する。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> での生物活性について比較試験を行うことが有用である。	モノクローナル抗体のバイオ後続品の開発において、先行バイオ医薬品との生物活性の比較検討に関して共通の留意事項があれば、示されたい。	一般に、抗原との結合活性に加え、中和活性 (例えば、細胞増殖を促進するサイトカイン又はその受容体を抗原とする場合は、サイトカインによる細胞増殖を抑制する活性)、Fc γ 受容体、胎児性 Fc 受容体及び補体 C1q との結合親和性、ADCC 活性、CDC 活性等について、先行バイオ医薬品と比較評価する必要がある。なお、先行バイオ医薬品が Fc 領域の機能特性を有しない場合であっても、高次構造の類似性に関する有用な情報となると考えられるため、Fc 領域の機能特性について先行バイオ医薬品と比較評価することが推奨される。
	(7 ページ 5.②項 10 行目)		
6. 規格及び試験方法			
5	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。	先行バイオ医薬品を開発品の標準物質として用いることは可能か。	開発初期には先行バイオ医薬品を標準物質とすることがやむを得ない場合もあると考える。しかし、先行バイオ医薬品の品質に関する情報を全て入手することは一般的に困難であり、標準物質と位置づけたとしてもその品質を自ら管理することには限界があるため、自家の標準物質を可能な限り早期に確立する必要がある。
	(8 ページ 6 項 1 行目)		
7.1. 毒性試験			
6	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。また、単回投与毒性のみならず局所刺激性についても反復投与毒性試験において評価することが可能である。	品質及び薬理試験における検討の結果、先行バイオ医薬品との差異が認められない場合には、毒性試験を実施しないことは受け入れられるか。	バイオ後続品は、その特性の把握とともに品質及び薬理試験において先行バイオ医薬品との比較検討を行う必要がある。その結果、先行バイオ医薬品と高い類似性を有しヒトに投与する際の安全性に懸念がないことを十分な根拠をもって説明できる場合、毒性試験を実施しなくてもよいこともある。このため、対面助言等を通じ、個別に相談いただきたい。
	(9 ページ 7.1 項 1 行目)		

No.	指針 該当箇所	質問 (Q)	回答 (A)
	ページ (行)		
8.1. 臨床薬物動態 (PK) 試験、薬力学 (PD) 試験 及び PK/PD 試験			
7	<p>先行バイオ医薬品の目的とする効能における投与経路と同様の投与経路で検討を行う必要があり、複数の投与経路を有する場合には原則的にはそれぞれについて検討する必要がある。</p>	<p>全ての投与経路について、PK の同等性を検討しなくてもよい場合があれば、示されたい。</p>	<p>例えば、先行バイオ医薬品が静脈内投与と皮下投与の用法を有している場合、皮下投与時の評価により消失過程を検討することが可能と考えられる場合には、皮下投与での試験のみで差し支えない。</p>
	(11 ページ 8.1 項 6 行目)		
8	<p>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 (C_{max}) 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。</p>	<p>PK の同等性許容域の設定にあたり留意すべき事項があれば示されたい。</p>	<p>個々の製品の特性を踏まえ同等性許容域を検討する必要があるが、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の PK の評価パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、$\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、PK が同等と判定することは一般に受入れ可能である。</p>
	(11 ページ 8.1 項 10 行目)		

No.	指針 該当箇所	質問 (Q)	回答 (A)
	ページ (行)		
8.2. 臨床的有効性の比較			
9	臨床試験の実施に際しては、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性に関する同等性/同質性を確認するために、適切な比較試験をデザインし、その妥当性を説明する必要がある。具体的には、必要かつ妥当な症例数を設定するとともに、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。	同等性評価にあたり留意すべき事項があれば示されたい。	同等性許容域は、統計学的な観点だけではなく、臨床的な意義との関連付けも重要であり、先行バイオ医薬品の情報等が参考になると考える。同等性の評価にあたっては、「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答(平成10年11月30日付け医薬審第1047号)を踏まえ、原則、95%信頼区間を用いる必要がある。
10		有効性の同等性を検証する臨床試験における対象及び用法・用量の設定にあたり留意すべき事項があれば示されたい。	有効性の同等性を検証する臨床試験は、原則として先行バイオ医薬品の承認された効能・効果及び用法・用量の範囲内で実施する必要がある。仮にバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性に差異があった場合に当該差異が検出されやすい集団を対象として実施することが推奨される。
11		先行バイオ医薬品の再審査期間が満了していない効能・効果及び用法・用量で有効性の同等性を検証した場合、当該臨床試験成績を以て、再審査期間が満了している効能・効果、用法・用量を対象とした承認申請を行うことは可能か。	当該臨床試験成績がバイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性検証に適した効能・効果及び用法・用量を対象としたものであって、それにより、承認申請を行う効能・効果及び用法・用量におけるバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性が同等で安全性プロファイルが同様であると推察されることを説明できる場合には、当該臨床試験成績を以て、承認申請を行うことは可能である。ただし、初回承認時に、同等性の検証的試験が実施された効能・効果及び用法・用量を取得することはできないため、先行バイオ医薬品の再審査期間満了に伴い、改めて一部変更承認申請を行う必要があることに留意すること。
	(11 ページ 8.2 項 5 行目)		

No.	指針 該当箇所 ページ (行)	質問 (Q)	回答 (A)
12	<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。(中略)</p> <p>一方、それぞれの効能・効果で作用機序が異なっている場合、又はその作用機序が明確になっていない場合には、効能・効果ごとに先行バイオ医薬品と有効性が同等/同質であることを示すべきである。</p> <p>(11 ページ 8.2 項 12 行目)</p>	<p>モノクローナル抗体医薬品では、いずれの効能・効果においても抗原との結合という作用機序は共通しているため、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であれば、効能・効果毎に臨床試験を実施せずに、全ての効能・効果を外挿することは可能と考えて良いか。</p>	<p>モノクローナル抗体医薬品は、抗原に対する中和活性のほか、ADCC 活性、CDC 活性、アポトーシス誘導活性等、様々な作用を有しており、当該モノクローナル抗体医薬品の各効能・効果において、どの作用が各効能・効果に対する有効性に寄与しているのかを整理しておく必要がある。その上で、品質及び非臨床試験において構造、物理的・化学的性質、生物学的性質に関する広範な検討を実施した結果、先行バイオ医薬品との高い類似性が確認され、かつ、先行バイオ医薬品の情報や実施された臨床試験成績等から臨床試験を実施しなかった効能・効果においても同等の有効性及び同様の安全性が期待できることを説明できる場合には、必ずしも効能・効果毎に臨床試験を実施しなくても、その他の効能・効果を取得できる場合もある。</p>
9. 製造販売後調査			
13	<p>製造販売後調査の結果については、バイオ後続品の承認後の適切な時期までに規制当局に報告する必要がある。</p> <p>(12 ページ 9 項 6 行目)</p>	<p>製造販売後調査の経過は、調査終了時のみ報告することによいか。</p>	<p>事前に計画で定めた時期に報告すること。</p> <p>なお、承認時までには得られる情報は限られており、バイオ後続品については医薬品リスク管理計画の策定が求められていることを踏まえ、得られた情報を速やかに確認することが可能となるように、調査実施中も定期的に報告するよう、承認時に製造販売業者に求めている。</p>