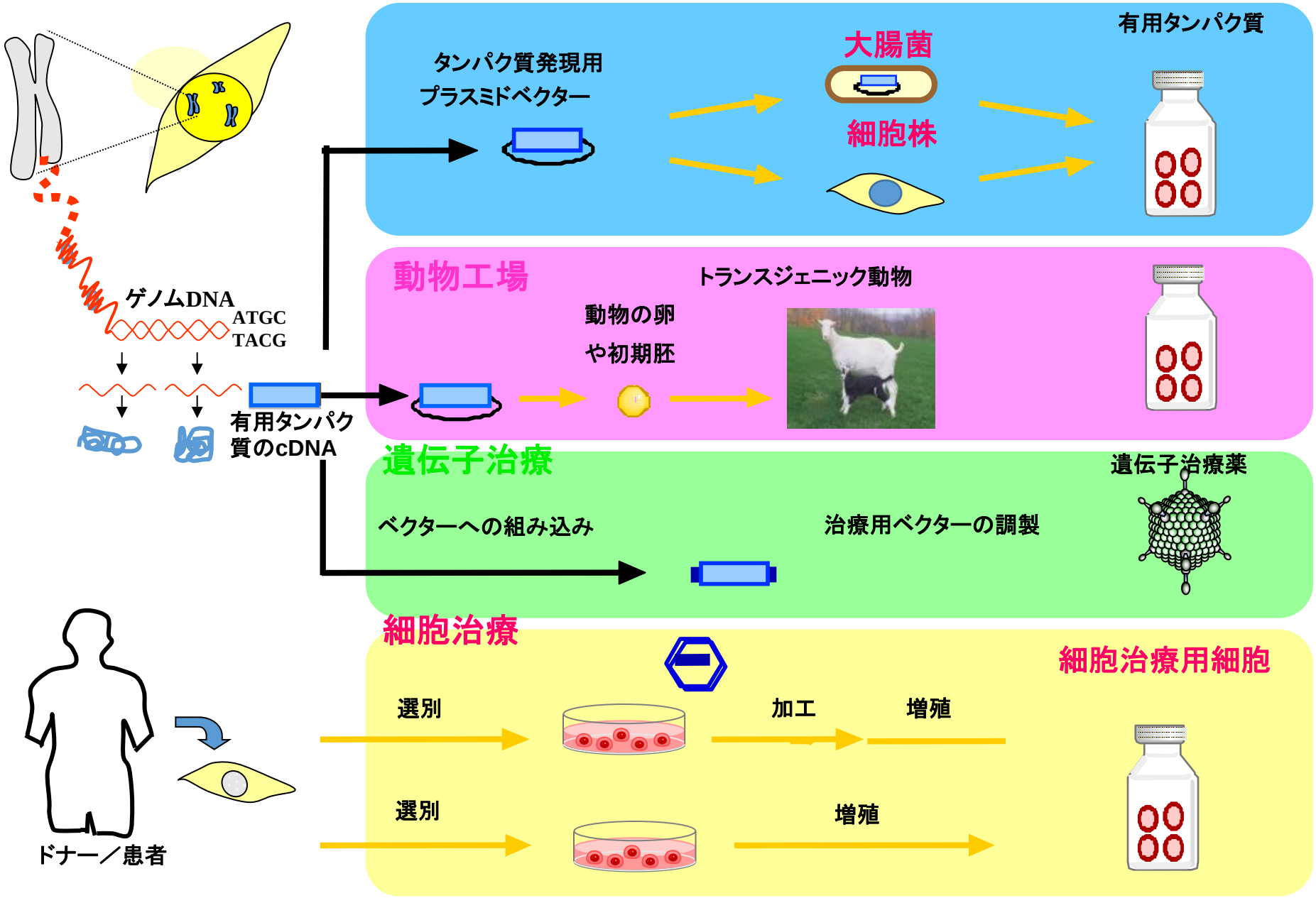
バイオ医薬品の現在に関するオーバービュー

関東薬学会シンポジウム
2018年12月1日
金沢工業大学
国立医薬品食品衛生研究所　山口照英
日本薬科大学

- 組換えDNAテクノロジーとバイオ医薬品
  - バイオ医薬品／先端医薬品（遺伝子治療製品／再生医療製品）
- バイオ医薬品の製造とそのコスト
- バイオシミラー
- バイオ医薬品から先端医薬品へ、その逆も

多様なバイオテクノロジー応用医薬品の実用化



バイオ医薬品：天然型および改変型に分類

	天然型	改変型（非天然型）
生体反応を促進	**血栓溶解酵素** アルテプラーゼ（t-PA） **血液凝固因子** オクトコグ アルファ（第Ⅷ因子） ルリオクトコグ アルファ（第Ⅷ因子） エプタコグ アルファ（第Ⅶ因子） ノナコグアルファ（第Ⅸ因子） **リソソーム酵素** イミグルセラーゼ アガルシダーゼ ラロニダーゼ アルグルコシダーゼ イデュルスルファーゼ ガルスルファーゼ **ホルモン・サイトカイン** インスリン グルカゴン ソマトロピン（GH） メカセルミン（IGF-1） カルペリチド（hANP ） ホリトロピン（FSH） エポエチン （EPO） トラフェルミン（bFGF） フィルグラスチム、レノグラスチム（G-CSF） セルモロイキン、テセロイキン（IL-2） **インターフェロン** インターフェロン　アルファ－2b インターフェロン　ベータ インターフェロン　ベータ－1a インターフェロン　ベータ－1b インターフェロン　ガンマ－1a インターフェロン　ガンマ－n1	**血栓溶解酵素** パミテプラーゼ（t-PA） モンテプラーゼ（t-PA） **融合タンパク質** ロミプロスチム （ペプチド+Fc） **ホルモン・サイトカイン** インスリンリスプロ インスリンアスパルト インスリングラルギン インスリンデテミル ナルトグラスチム（G-CSF） ダルベポエチン アルファ（EPO） **インターフェロン** インターフェロン アルファコン-1 ペグインターフェロンアルファ-2a ペグインターフェロンアルファ-2b
生体反応を抑制		**ホルモン** ペグビソマント **融合タンパク質** エタネルセプト **抗体** イブリツモマブ（マウス） リツキシマブ（キメラ型） インフリキシマブ（キメラ型） バシリキシマブ（キメラ型） セツキシマブ（キメラ型） パリビズマブ（ヒト化） トラスツズマブ（ヒト化） トシリズマブ（ヒト化） ゲムツズマブオゾガマイシン（ヒト化） ベバシズマブ（ヒト化） アダリムマブ（ヒト）

バイオ医薬品による画期的な治療法の開発

医薬品名	適用症	従来の治療法
エリスロポエチン	腎性貧血	輸血等
ヒト成長ホルモン	小人症	脳下垂体抽出製品
組換え第8因子	血友病A	血液製剤
組換え第9因子	血友病B	血液製剤
アルテプラーゼ（tPA）	心筋梗塞／脳梗塞	ウロキナーゼ
抗TNFα抗体医薬品	間接リュウマチ／クローン病等	ステロイド／メトトレキサート
エクリズマブ	発作性夜間血尿症	造血幹細胞移植

- バイオ医薬品の開発により、これまで治療法がないとされた疾患についても画期的な治療法を提供できるようになりつつある。致死性疾患に対しても効果
- 感染症のリスクも低減化
- 一方でバイオ医薬品の開発が進むに従い医療費の高騰が懸念されつつある。このために適用疾患が比較的厳密に管理されている。
- 例えば、医療費を抑制する政策が次々と採られるようになりつつある。（薬価算定に薬の有効性のファクターを導入、バイオシミラーの開発促進策）
- しかし過度の医療費の抑制は画期的な新薬の開発意欲をそぐことにもなる。

バイオ医薬品開発と関連技術開発史

1980-2000年日本のバイオ医薬品開発

- 組換え抗B型肝炎ワクチン
- インターフェロンα, β, γ
- インスリン
- エリスロポエチン（EPO）
- 組織プラズミノーゲン活性化酵素
- ヒト成長ホルモン
- 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF)
- 組換え第8因子、第9因子

生理活性タンパク質のバイオテクノロジーを用いた大量生産

2000年以降の日本のバイオ医薬品開発

- 抗体医薬品／Fc融合タンパク質
- 改変タンパク質（EPO、G-CSF、インスリン）
- ムコ多糖症
- Tg生物利用技術

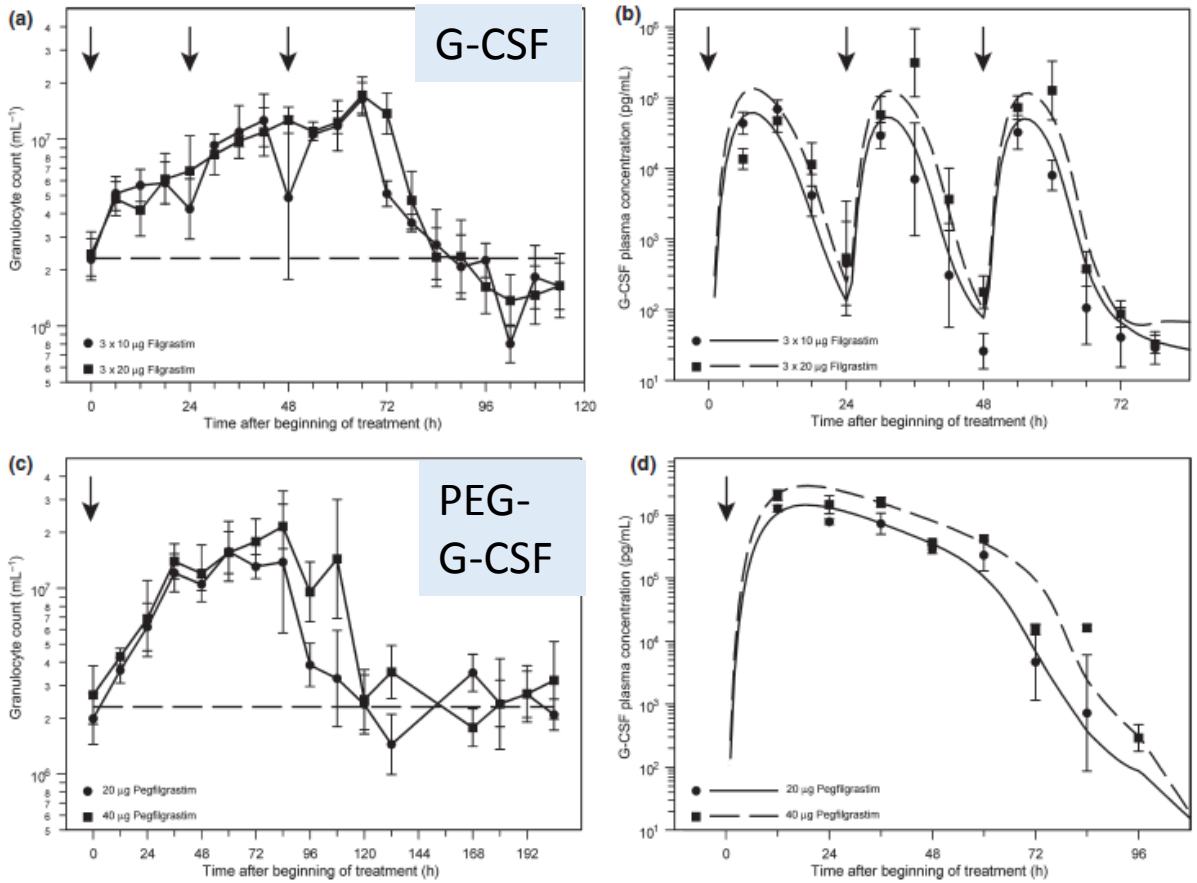
抗体のヒト化技術、細胞内導入技術（M6P）、PEG化技術、Fc融合タンパク質

次の世代のバイオ医薬品は？

さらに進んで

核酸医薬品
再生医療等製品
遺伝子治療

PEG化改変により血中半減期が延長



タンパク質改変技術によるバイオ医薬品の有用性確保

G-CSF　⇒ PEG化による血中半減期の延長

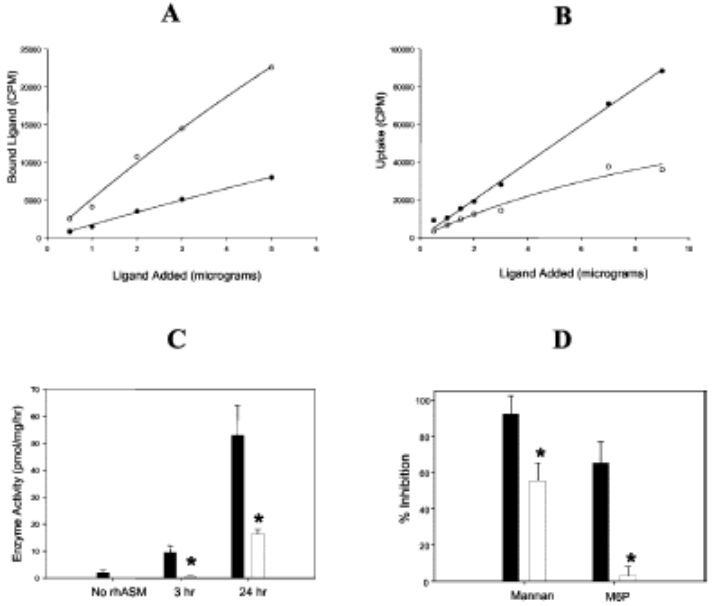
EPO　⇒ 糖鎖結合部位を増加させることによる血中半減期の延長

Fc融合化⇒ FcRnによるサルベージサイクルを利用した血中半減期の延長

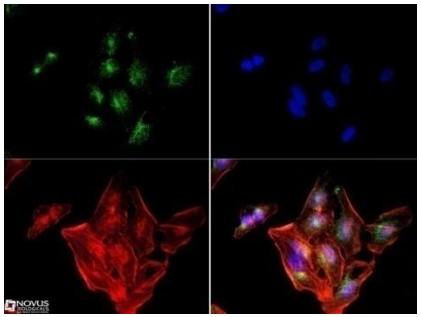
マンノース6リン酸付加による細胞内へのタンパク質取り込み導入

ムコ多糖症ーリソゾーム病

(1)ゴーシェ（Gaucher）病	(2) ニーマン・ピック（Niemann-Pick）病 A型、B型
(3) ニーマン・ピック病C型	(4) GM1ガングリオシドーシス
(5) GM2ガングリオシドーシス テイ・サックス（Tay-Sachs）病、サンドホフ（Sandhoff）病、AB型	(6) クラッベ（Krabbe）病
(7) 異染性白質ジストロフィー	(8) マルチプルサルファターゼ欠損症
(9) ファーバー（Farber）病	(10) ムコ多糖症I型（ハーラー／シェイエ（Hurler/Scheie）症候群）
(11) ムコ多糖症II型（ハンター（Hunter）症候群）	(12) ムコ多糖症III型（サンフィリポ（Sanfilippo）症候群）
(13) ムコ多糖症IV型（モルキオ（Morquio）症候群）	(14) ムコ多糖症VI型（マロトー・ラミー（Maroteaux-Lamy）症候群）
(15) ムコ多糖症VII型（スライ（Sly）病）	(16) ムコ多糖症IX型（ヒアルロニダーゼ欠損症）
(17) シアリドーシス	(18) ガラクトシアリドーシス
(19) ムコリピドーシスII型、III型	(20) α-マンノシドーシス
(21) β-マンノシドーシス	(22) フコシドーシス
(23) アスパルチルグルコサミン尿症	(24) シンドラー（Schindler）病／神崎病
(25) ポンペ（Pompe）病	(26) 酸性リパーゼ欠損症
(27) ダノン（Danon）病	(28) 遊離シアル酸蓄積症
(29) セロイドリポフスチノーシス	(30) ファブリー（Fabry）病
(31) シスチン症	



Mannose 6-Phosphate Receptor-mediated Uptake Is Defective in Acid Sphingomyelinase-deficient Macrophages IMPLICATIONS FOR NIEMANN-PICK DISEASE ENZYME REPLACEMENT THERAPY. JBC 279, 1526-1532. (2004)



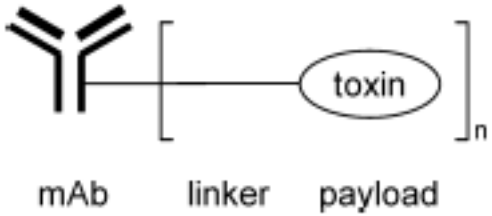
https://www.novusbio.com/antibody-news/antibodies/mannose-6-phosphate-receptor-once-youre-tagged-theres-no-going-back

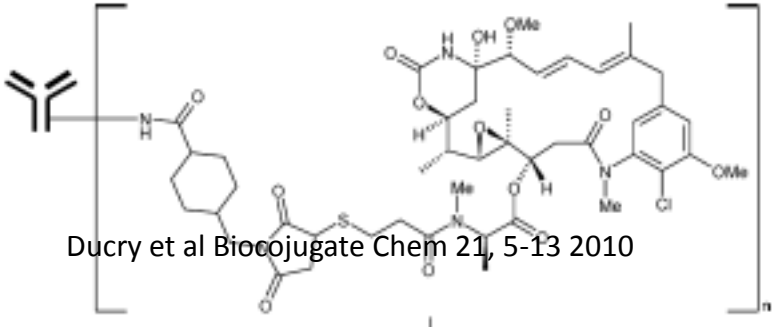
酵素補充療法製品

グルコセレブロシダーゼ	イミグルセラーゼ	セレザイム注	1998
グルコセレブロシダーゼ	ベラグルセラーゼ　アルファ	ビプリブ点滴静注用	2014
αガラクトシダーゼA	アガルシダーゼ　アルファ	リプレガル点滴静注用	2006
αガラクトシダーゼA	アガルシダーゼ　ベータ	ファブラザイム点滴静注用	2004
α-L-イズロニダーゼ	ラロニダーゼ	アウドラザイム点滴静注用	2006
酸性α-グルコシダーゼ	アルグルコシダーゼ　アルファ	マイオザイム点滴静注用	2007
イズロン酸2スルファターゼ	イデュルスルファーゼ	エラプレース点滴静注液	2007
N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ	ガルスルファーゼ	ナグラザイム点滴静注液	2008
N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ	エロスルファーゼ　アルファ	ビミジム点滴静注	2014
尿酸オキシダーゼ	ラスブリカーゼ	ラスリテック点滴静注用	2009
リソソーム酸性リパーゼ	セベリパーゼ　アルファ	カヌマ点滴静注液	2016

Antibody Drug Conjugate (ADC)

- **ミロターグ(Mylotarg)**：オゾガマイシン結合ADC（ファイザー/ワイス）．2010年に撤退。
- **カドサイラ(Kadocyla)**：ヒト化抗体トラズツマブ（ハーセプチン）のエムタンシン結合ADC（非開裂性リンカー）．（2013FDA）（ロシュ社とジェネンテェック社）の共同開発。
- **アドセトリス(Adcetris)**：キメラ抗体ブレンツキシマブの微小管阻害薬モノメチルアウリスタチンE結合ADC（2013）シアトルジェネティクス・ミレニアム社





Ducry et al Biocojugate Chem 21, 5-13 2010

ADCの課題
- 適切な腫瘍抗原　⇒　特異性の高いがん抗原（正常細胞にない）
- 最適なLinker
- 強力な抗腫瘍薬剤

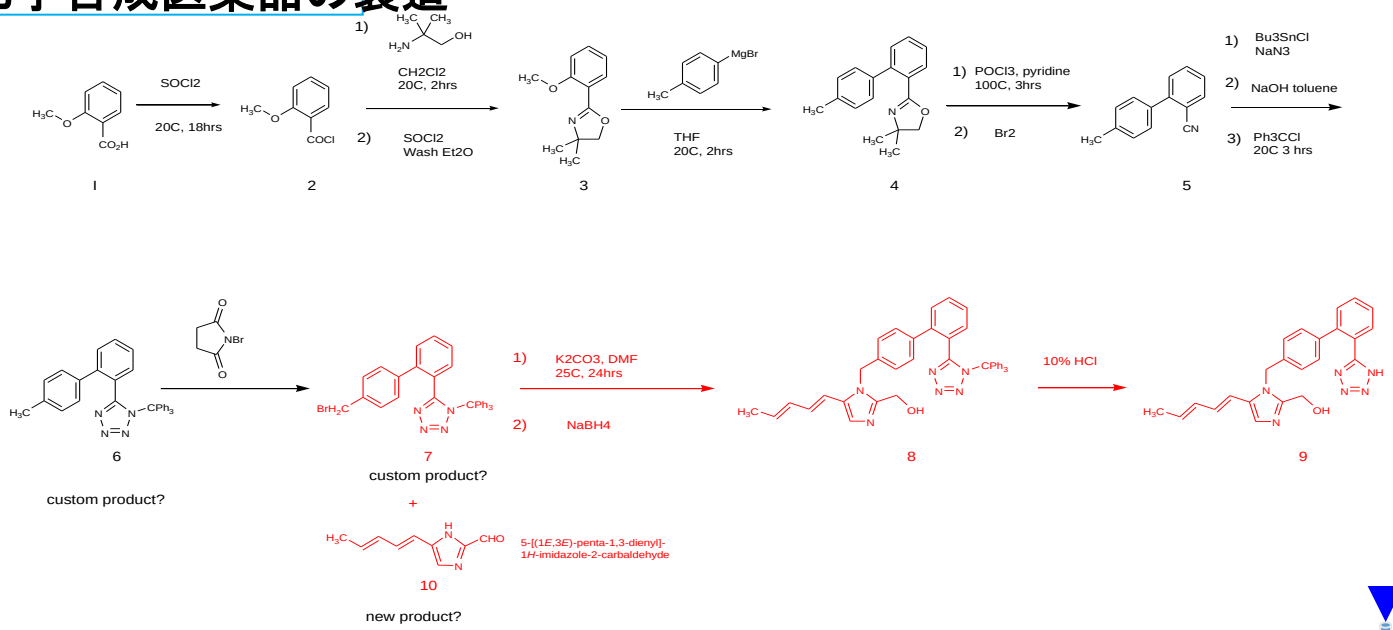
バイオ医薬品開発のトレンド

- 主な開発ターゲット
  - 生理活性物質から抗体医薬品開発へ
  - 同一分子をターゲットにした第2、第3の抗体医薬品の開発（idiotype抗体や抗体の多剤療法）
  - 修飾抗体（RI、抗腫瘍薬剤）⇒ADC（Antibody-Drug Conjugate）
  - がん抗原をターゲットとしない抗体医薬品（免疫チェックポイント抗体）
  - 二重特異性抗体 （**エミシズマブ**）
  - シングルチェイン抗体
  - 脳内DDS抗体技術
  - 細胞内送達技術
- 稀少難病疾患に対するバイオ医薬品開発
  - 血友病からムコ多糖症などのライソゾーム病
  - 先天性酵素欠損症の治療
- がんワクチンや組換えワクチンの開発
- 製法開発
  - Tg動物、Tg植物
- 先端医薬品（再生医療等製品（遺伝子治療））

- 組換えDNAテクノロジーとバイオ医薬品
  - バイオ医薬品／先端医薬品（遺伝子治療製品／再生医療製品）
- バイオ医薬品の製造とそのコスト
- バイオシミラー
- バイオ医薬品から先端医薬品へ、その逆も

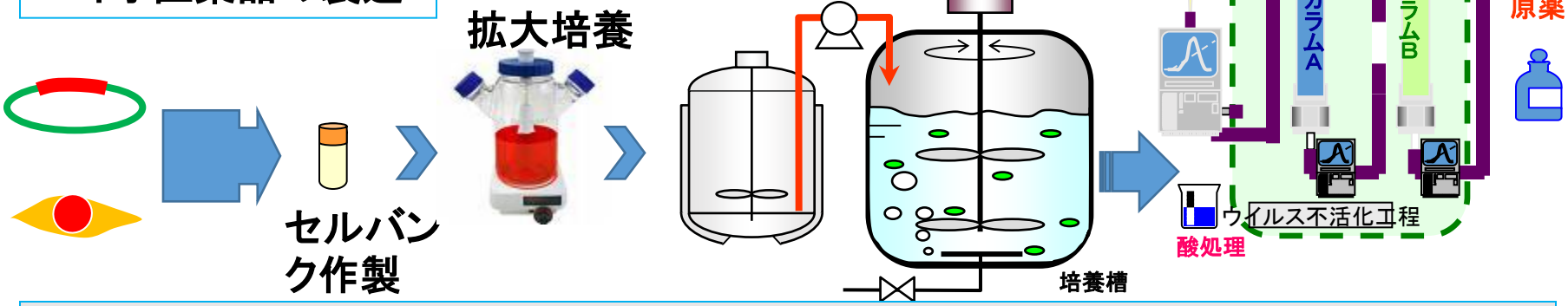
化学合成医薬品とバイオ医薬品の製造工程の比較

化学合成医薬品の製造



◆製造工程を通じて目的物質へと変化していく(最終合成とともに原薬が得られる)
◆最終製品の特性解析により目的物資の特定が可能
◆不純物の安全性を物質レベルで評価可能

バイオ医薬品の製造



◆細胞という不安定な製造手段に依存し(製造管理の重要性)
◆製造工程を通じて目的物質は変化しない(精製工程:目的物質以外の成分の除去)
◆最終製品の特性解析により目的物資の特定が不可能

「オプジーボ」きょう薬価50%引き下げ…薬価制度 改革議論に火 影響は業界全体に

100mg1瓶は73万円から36.5万円に

2017年2月1日、小野薬品工業の免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ」の薬価が、正式に50%引き下げられました。これにより、20mg1瓶の薬価は7万5100円（従来は15万200円）、100mg1瓶は36万4925円（従来は72万9849円）となりました。

「オプジーボ」は2014年9月、悪性黒色腫の適応で発売され、15年12月には非小細胞肺がんへの適応拡大が承認。対象患者数は大幅に拡大しましたが、16年4月の薬価改定では薬価は据え置かれました。薬価改定は通常2年に1回行われるため、本来なら18年4月の薬価改定で薬価が引き下げられるはずでした

ところが、公的医療保険財政への影響を懸念する声が相次ぎ、中央社会保健医療協議会（中医協）は16年11月、次の薬価改定を待たずに「オプジーボ」の薬価を引き下げることを決めました。

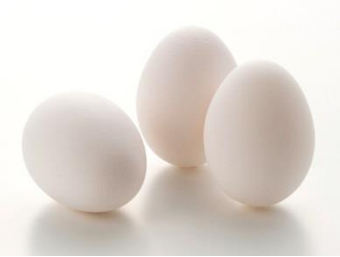
トランスジェニク動物や植物を用いたバイオ医薬品生産

トランスジェニック動植物を用いたバイオ医薬品生産
- 長所：コスト削減、動物ウイルス等の混入排除
- 短所：不純物、特殊な翻訳後修飾（植物）

	CHO細胞	Tg動物	Tg卵（鶏）	Tg植物
推定コスト G原薬当りの	＄150	＄１－２	＄１－２	＄０．０５

ムコ多糖症など多くの先天性疾患やモノクローナル抗体は大量の投与が必要
高コストのため適用疾患が非常に限定されている
⇒　低コストでの生産の要望

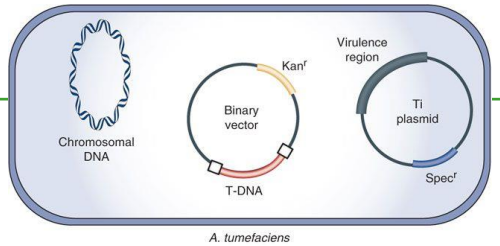
- CBER (FDA), Points to consider in the manufacture and testing of therapeutic products for human use derived from transgenic animals. Docket no. 95D-0131, 22nd August, 1995
- EMA, Guideline on quality of biological active substances produced by transgene expression in animals, 2012



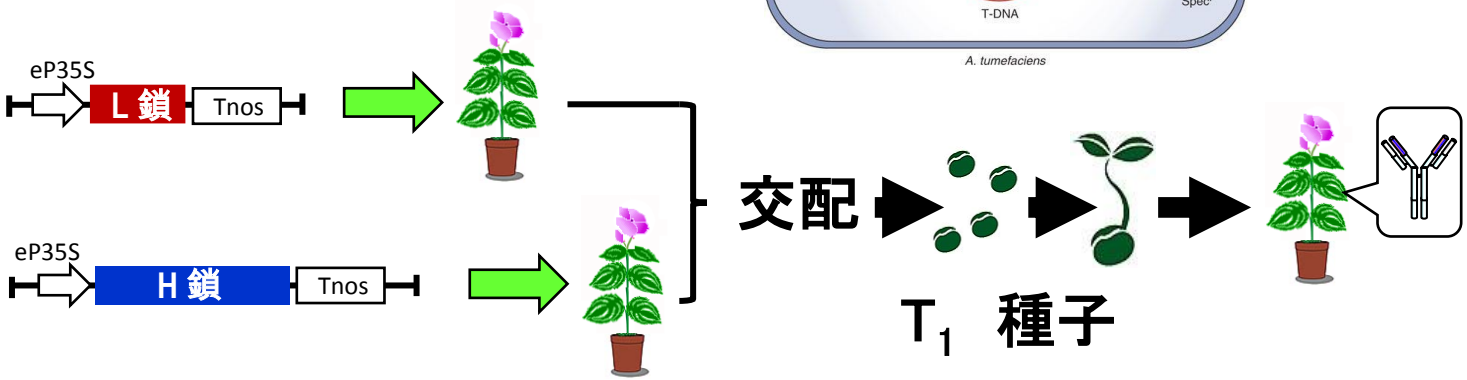
トランスジェニック植物でのヒトモノクローナル抗体産生

Tg植物でのタンパク質発現用遺伝子の基本構造

Agrobacterium vector

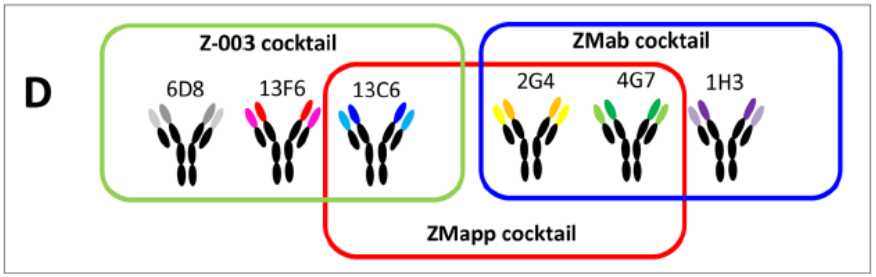


H鎖とL鎖を同時に同量発現させる必要がある



植物由来糖鎖修飾の改変
植物由来原料の除去技術

eP35S：カリフラワーモザイクウイルス由来35S promoter
Tnos：Nos Terminator を使用
Plant Biotechnology Journal (2010)



3種類の抗エボラウイルス抗体カクテルが効果

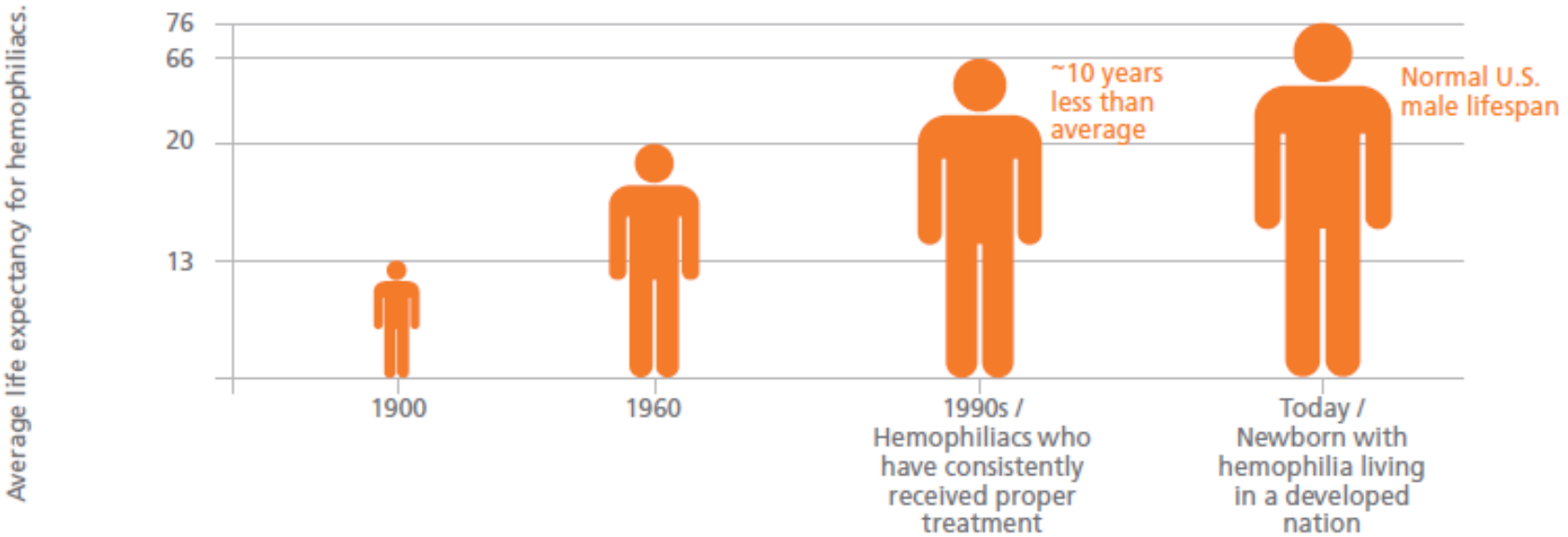
González-González et al: Anti-Ebola therapies based on monoclonal antibodies: Current state and challenges ahead. Crit Rev Biotechnol. 2017 Feb; 37(1): 53–68.

血友病治療薬開発と患者の延命効果

血液製剤やバイオ医薬品開発の努力により現在では健常人に近い人生が送れるようになってきている

Costs will rise as growing numbers of patients live longer and develop additional complications (e.g., obesity, low bone density).

Better treatments have increased Hemophiliac life expectancy



National Hemophilia Foundation. History of Bleeding Disorders. Accessed at: https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders on 01.13.2015.
National Haemophilia Council. What is the life expectancy of someone with haemophilia? Accessed at: http://www.nationalhaemophiliacouncil.ie/home/faqs/what_is_the_life_expectancy_of_someone_with_haemophilia/ on 01.13.2015.

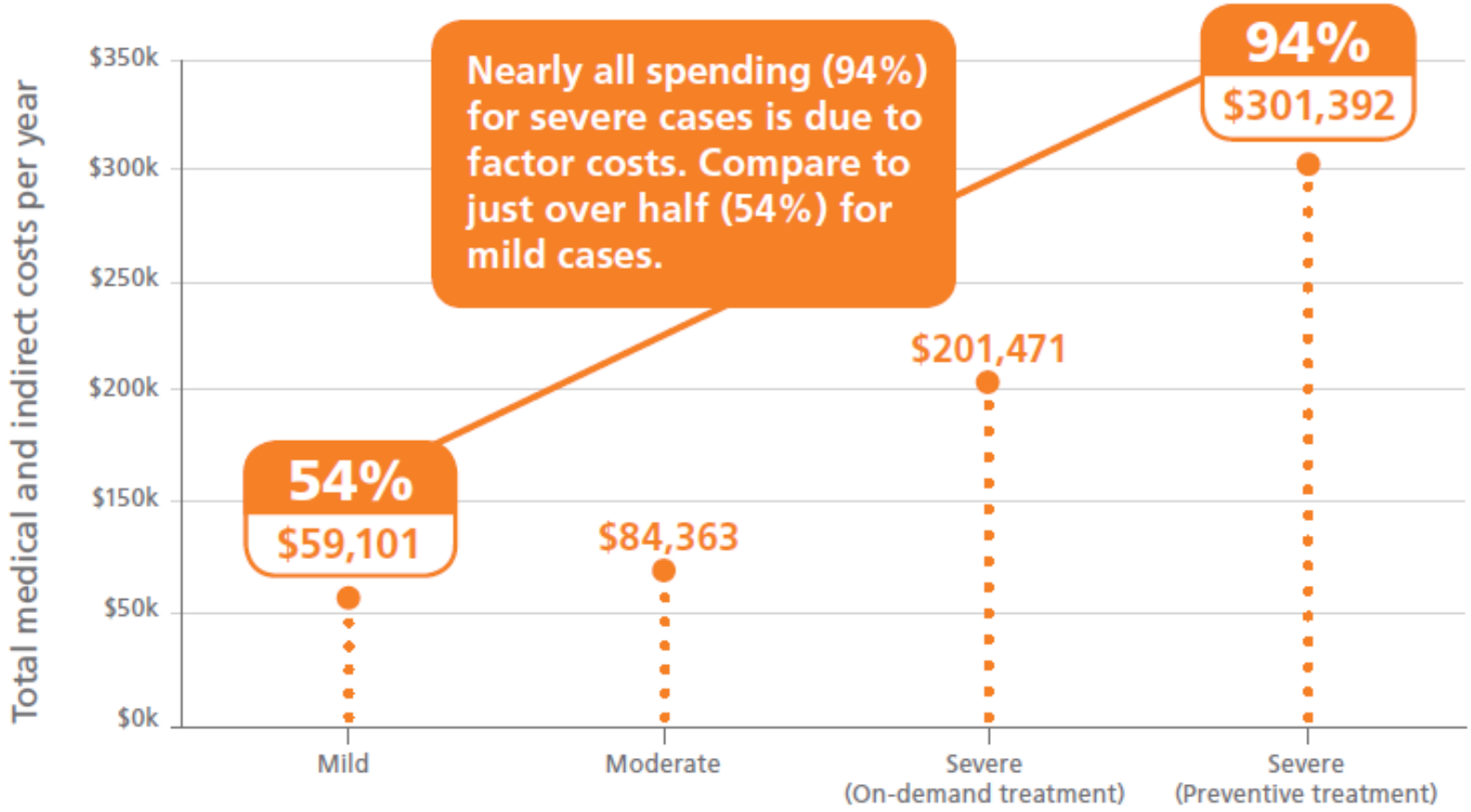
我が国では血漿由来製品と組換えDNA製品の2つが承認

米国でのヘモフィリアのコスト

重篤な場合には年間3000万円以上の医療費がかかる。また重篤でない場合でも600万円以上の医療費が必要

Clotting factor costs

One key cost variable is how much replacement clotting factor a patient needs. Mild and moderate cases require relatively little replacement factor, while severe cases need much more. Patients on preventive therapy use the most replacement factor but also show fewer bleeding episodes and ER visits.



Journal of Medical Economics. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. Mar 9, 2015. [Epub ahead of print.] Accesses at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660324 on 04.20.2015.

ヘモフィリア治療：インヒビターとの戦い

ヘモフィリアA/B
（F-VIII，F-IX欠損）

→ 高用量のF-VIII、F-IXの投与

→ バイパス製剤

先天性疾患では補充するF-VIIIやF-IXは異種タンパク質として認識され中和抗体（インヒビター）ができてしまう。製剤量やバイパス製剤を活用しながら出血を制御する必要がある。

バイパス製剤としては、血液凝固第Ⅹ(10)因子加活性化第Ⅶ（7）因子（FⅦa/FX）、血液凝固因子抗体迂回活性複合体（aPCC）、遺伝子組換え活性化第Ⅶ（7）因子（rFⅦa）などが用いられる

化血研、業務停止処分へ　「薬事制度揺るがす」

2015/12/25 日本経済新聞

化血研は処分期間中、医薬品の出荷ができなくなる。ただ、代替がきかない一部の血液製剤やワクチンなどは患者への影響が大きいため処分対象から外す

患者ごとに製剤特性に合わせた治療が行われており、異なるF-VIII製品では出血コントロールが難しい

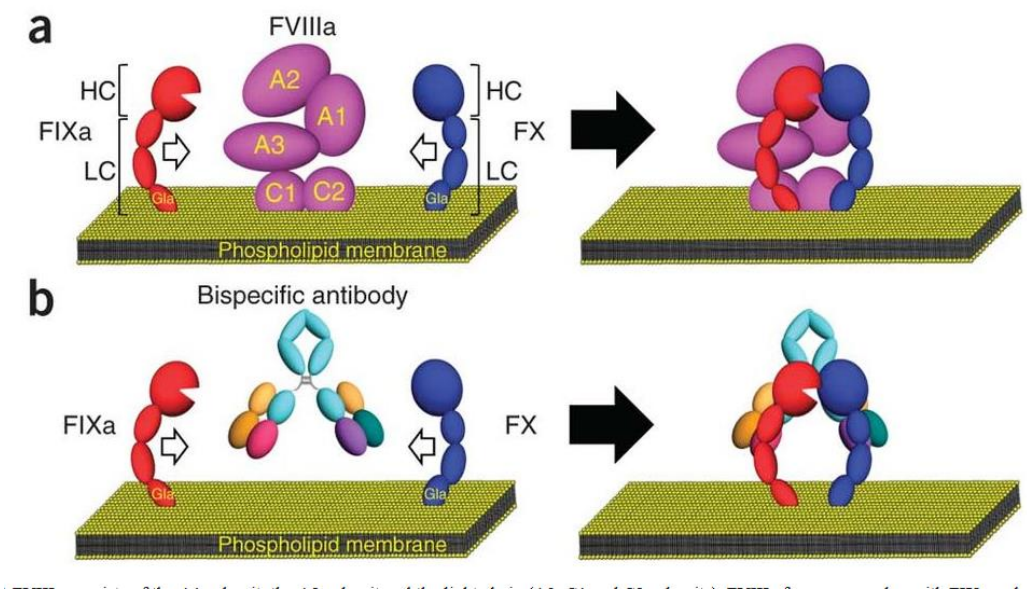
エミシズマブ

エミシズマブ（バイスペシフィック抗体）が米FDAよりインヒビター保有の血友病A治療薬として承認された

F-VIII中和抗体があっても2価架橋抗体エミシズマブによりF-IxaとF-Xをつなぐことにより凝固因子カスケードが機能する

ヘモフィリア患者のF VIII/F IXは非自己タンパク質であり、ヘモフィリア治療ではインヒビター（中和抗体）をどのように制御するかが課題

従来のバイパス療法より優れた効果
課題はコスト



井川智之 – 薬学雑誌 137(7) 831—836 (2017)

ヘモフィリアA及びBを対象とした遺伝子治療薬の開発

The fifth participant, the first at the highest dose level, was treated in June and achieved therapeutic levels of factor VIII activity, meaning an increase of at least 12 percent in factor VIII activity, the level associated with substantial reduction or elimination of spontaneous bleeding and factor usage.
Importantly, researchers found a dose-dependent response in participants, with patients in the second dose group reporting reduced use of factor replacement therapy.
"We have made good progress with dose escalation in this study and are encouraged by the safety and tolerability profile to date and by the attainment of therapeutic factor VIII activity levels in the first patient in the third dose cohort," Edward Conner, MD, chief medical officer of Sangamo, said in a press release.

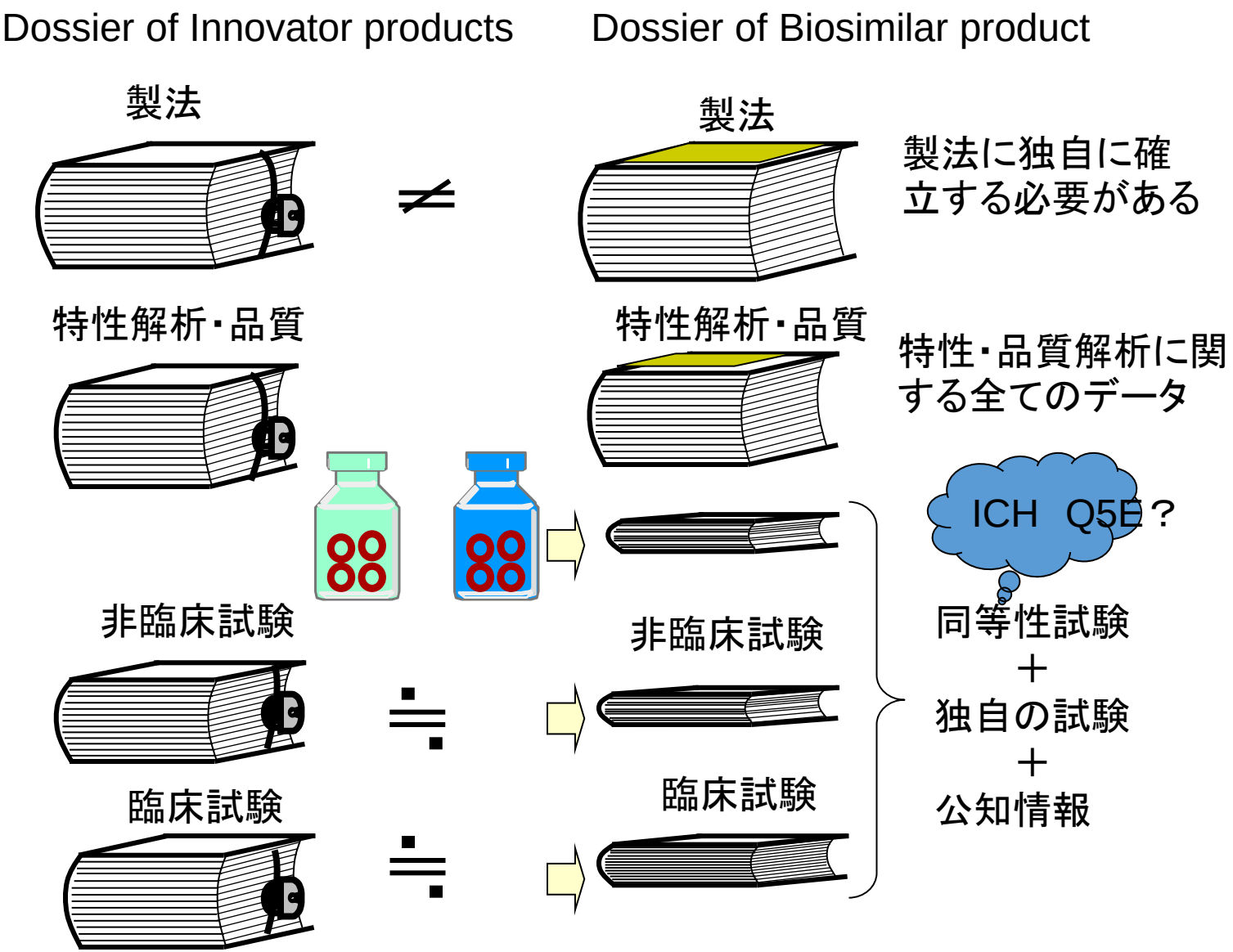
Hemophilia A
Pfizer/Sangamo: SB-525 is a gene therapy that uses an AAV vector to deliver a new therapeutic copy of the Factor 8 gene to the patient's liver cells, designed to enable the liver to produce and secrete functionally active Factor VIII protein into the bloodstream.

遺伝子治療によるヘモフィリア治療の長所と欠点

- 新たしい技術であり、長期に亘る有効性や安全性が課題
- 挿入変異のリスク
- 継続したF-VIIIやF-IXの産生が期待され1回の投与により何年にも亘って効果が持続
- 単回での薬剤費は高いと想定されるが生涯にわたる医療費は抑制可能う
- 幼少期（乳児期）に投与することにより免疫応答が抑えられインヒビター発生が抑制

- 組換えDNAテクノロジーとバイオ医薬品
  - バイオ医薬品／先端医薬品（遺伝子治療製品／再生医療製品）
- バイオ医薬品の製造とそのコスト
- バイオシミラー
- バイオ医薬品から先端医薬品へ、その逆も

バイオ後続品に求められるデータ



日欧米で承認されたバイオ後続品

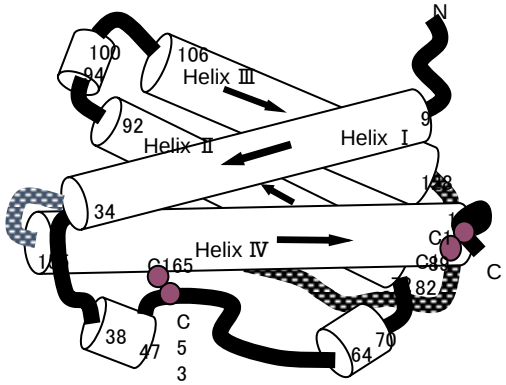
2018年10月6日 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

名称	参照品 商品名	バイオシミラー 商品名	開発企業	承認年 欧州	米国	日本
inslin glargine	Lantus	Abasaglar	Eli Lilly	2014	-	-
inslin glargine	Lantus	Lusduna	MSD	2017	-	-
inslin glargine	Lantus	Semglee	Mylan	2018	-	-
inslin glargine	Lantus	Basaglar	Eli Lilly	-	2016*	-
インスリン グラルギン［インスリン グラルギン後続1］	ランタス	インスリン グラルギンBS注「リリー」	リリー	-	-	2014
インスリン グラルギン［インスリン グラルギン後続2］	ランタス	インスリン グラルギンBS注「FFP」	富士フイルムファーマ	-	-	2016
insulin lispro	Humalog	Insulin lispro Sanofi	sanofi-aventis	2017	-	-
insulin lispro	Humalog	Admelog	sanofi-aventis	-	2017*	-
somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	2006	2006*	-
ソマトロピン	ジェノトロピン	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	サンド	-	-	2009
teriparatide	Forsteo	Movymia	Stada Arzneimittel	2017	-	-
teriparatide	Foresteo	Terrosa	Gedeon Richter Plc.	2017	-	-
-	Eprex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007	-	-
-	Eprex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	-	-
-	Eprex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	-	-
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Retacrit	Hospira	2007	-	-
epoetin alfa-epbx	Epogen/Procrit	Retacrit	Pfizer	-	2018	-
エポエチン カッパ［エポエチン アルファ後続1］	エスポー	エポエチン アルファBS注「JCR」	JCRファーマ	-	-	2010
filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Ratiopharm	2008	-	-
filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	-	-
filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	-	-
filgrastim	Neupogen	Grastofil	Apotex Europe	2013	-	-
filgrastim	Neupogen	Accofil	Accord	2014	-	-
filgrastim-sndz	Neupogen	Zarxio	Sandoz	-	2015	-
filgrastim-aafi	Neupogen	Nivestym	Pfizer	-	2018	-
フィルグラスチム［フィルグラスチム後続1］	グラン	フィルグラスチムBS注「モチダ」，同「F」	持田，富士	-	-	2012
フィルグラスチム［フィルグラスチム後続2］	グラン	フィルグラスチムBS注「NK」，同「テバ」	日本化薬，テバ	-	-	2013
フィルグラスチム［フィルグラスチム後続3］	グラン	フィルグラスチムBS注「サンド」	サンド	-	-	2014

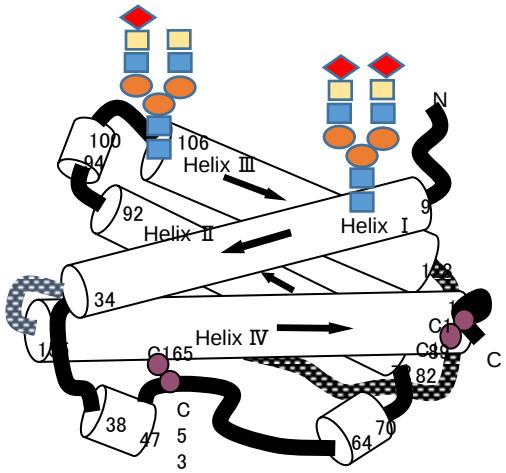
pegfilgrastim-jmdb	Neulasta	Fulphila	Mylan	-	2018	-
pegfilgrastim	Neulasta	Fulphila	Mylan	2018	-	-
pegfilgrastim	Neulasta	Pelmeg	Cinfa Biotech	2018	-	-
pegfilgrastim	Neulasta	Ziextenzo	Sandoz	2018	-	-
pegfilgrastim	Neulasta	Udenyca	Coherus	2018	-	-
follitropin alfa	Gonal-f	Ovaleap	Teva Pharma	2013	-	-
follitropin alfa	Gonal-f	Bemfola	Merck Serono	2014	-	-
agalsidase beta	ファブラザイム	アガルシダーゼ　ベータBS点滴静注「JCR」	JCRファーマ	-	-	2018
infliximab	Remicade	Inflectra	Hospira	2013	-	-
infliximab	Remicade	Remsima	Celltrion	2013	-	-
infliximab	Remicade	Flixabi	Biogen	2016	-	-
infliximab	Remicade	Zessly	Sandoz	2018	-	-
infliximab-dyyb	Remicade	Inflectra	Pfizer/Hospira	-	2016	-
infliximab-abda	Remicade	Renflexis	Samsung Bioepis	-	2017	-
infliximab-qbtx	Remicade	Ixifi	Pfizer	-	2017	-
インフリキシマブ［インフリキシマブ後続1］	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」「CTH」	日本化薬，セルトリオン	-	-	2014
インフリキシマブ［インフリキシマブ後続2］	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「あゆみ」「日医工」	あゆみ製薬，日医工	-	-	2017
インフリキシマブ［インフリキシマブ後続3］	レミケード	インフリキシマブBS点滴静注用「ファイザー」	ファイザー	-	-	2018
adalimumab	Humira	Amjevita, Solymbic	Amgen	2017	-	-
adalimumab	Humira	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	2017	-	-
adalimumab	Humira	Imraldi	Samsung Bioepis	2017	-	-
adalimumab	Humira	Hefiya, Halimatoz	Sandoz	2018	-	-
adalimumab	Humira	Hurio	Mylan/Fujifilm Kowa Kirin Biologics	2018	-	-
adalimumab-atto	Humira	Amjevita	Amgen	-	2016	-
adalimumab-adbm	Humira	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	-	2017	-
rituximab	MabThera	Truxima, Blitzima, Ritemvia, Rituzena	Celltrion	2017	-	-
rituximab	MabThera	Riximyo, Rixathon	Sandoz	2017	-	-
リツキシマブ［リツキシマブ後続1］	リツキサン	リツキシマブBS点滴静注「KHK」	協和発酵キリン	-	-	2017
bevacizumab	Avastin	Mvasi	Amgen	2018	-	-
bevacizumab-awwb	Avastin	Mvasi	Amgen	-	2017	-
trastuzumab	Herceptin	Ontruzant	MSD	2017	-	-
trastuzumab	Herceptin	Herzuma	Celltrion	2018	-	-
trastuzumab	Herceptin	Kanjinti	Amgen	2018	-	-
trastuzumab	Herceptin	Trazimera	Pfizer	2018	-	-
trastuzumab-dkst	Herceptin	Ogivri	Mylan	-	2017	-
トラスツズマブ［トラスツズマブ後続1］	ハーセプチン	トラスツズマブBS点滴静注用「NK」「CTH」	日本化薬，セルトリオン	-	-	2018
トラスツズマブ［トラスツズマブ後続2］	ハーセプチン	トラスツズマブBS点滴静注用「第一三共」	第一三共	-	-	2018
トラスツズマブ［トラスツズマブ後続3］	ハーセプチン	トラスツズマブBS点滴静注用「ファイザー」	ファイザー	-	-	2018

バイオ医薬品は非常に複雑な構造を持つ

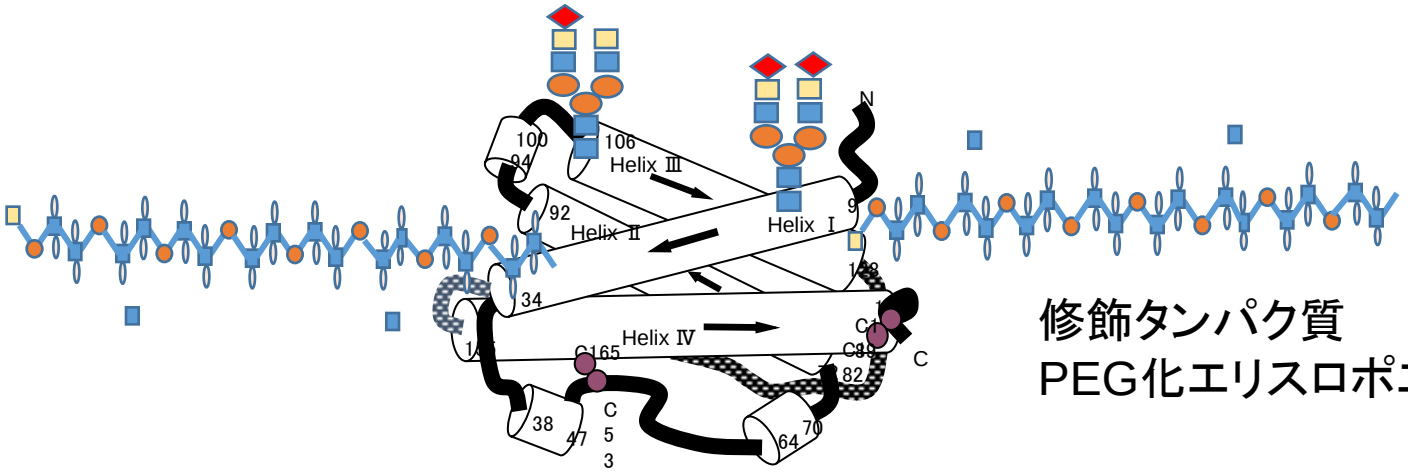
単純タンパク質
ヒト成長ホルモン



単純タンパク質
エリスロポエチン（EPO）

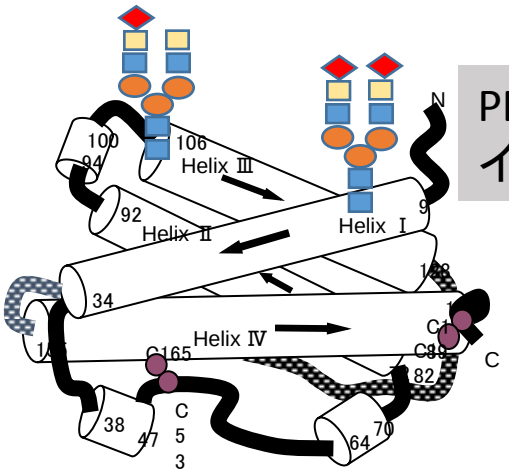


- 一次構造/二次構造
  三次構造/四次構造
- 不均一性
- 分子サイズ、チャージ
- 糖鎖等の翻訳後修飾
- PEG等による改変による不均一性
- 生物活性

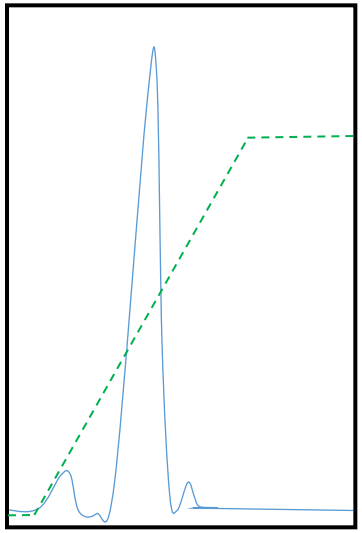


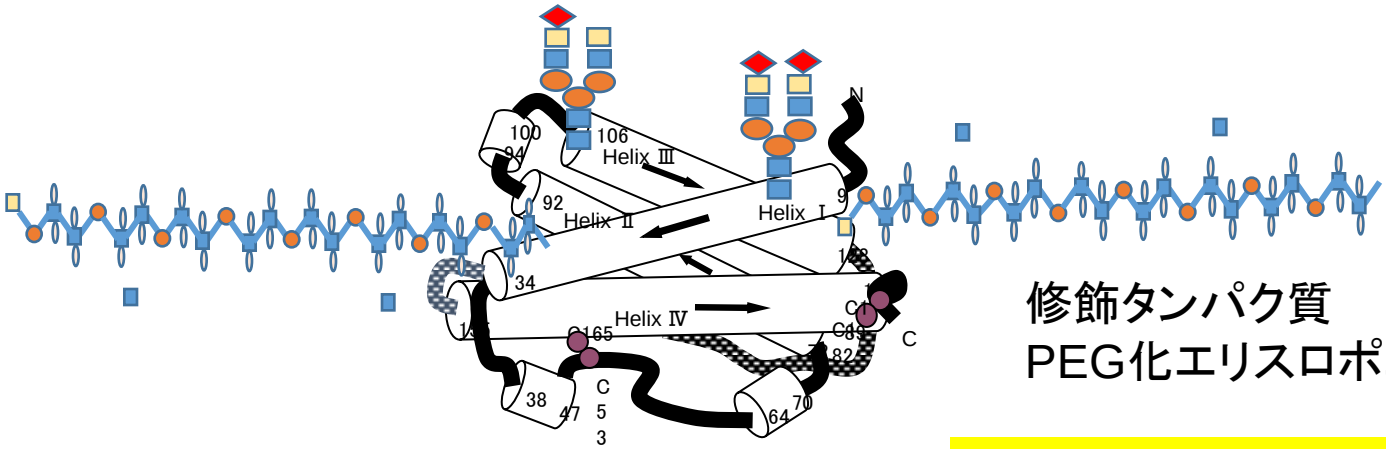
修飾タンパク質
PEG化エリスロポエチン

モデルケーススタディ　バイオ医薬品の品質相談



PEG化前ではチャージアイソマーの解析が可能





修飾タンパク質
PEG化エリスロポエチン

PEG化により不均一性が増大
チャージアイソマーの解析が困難

(糖鎖の不均一性）x（PEGの不均一性）x（PEG化の不均一性）= 膨大な不均一性

バイオ後続品の構造が複雑になると類似性の実証に大きなハードル

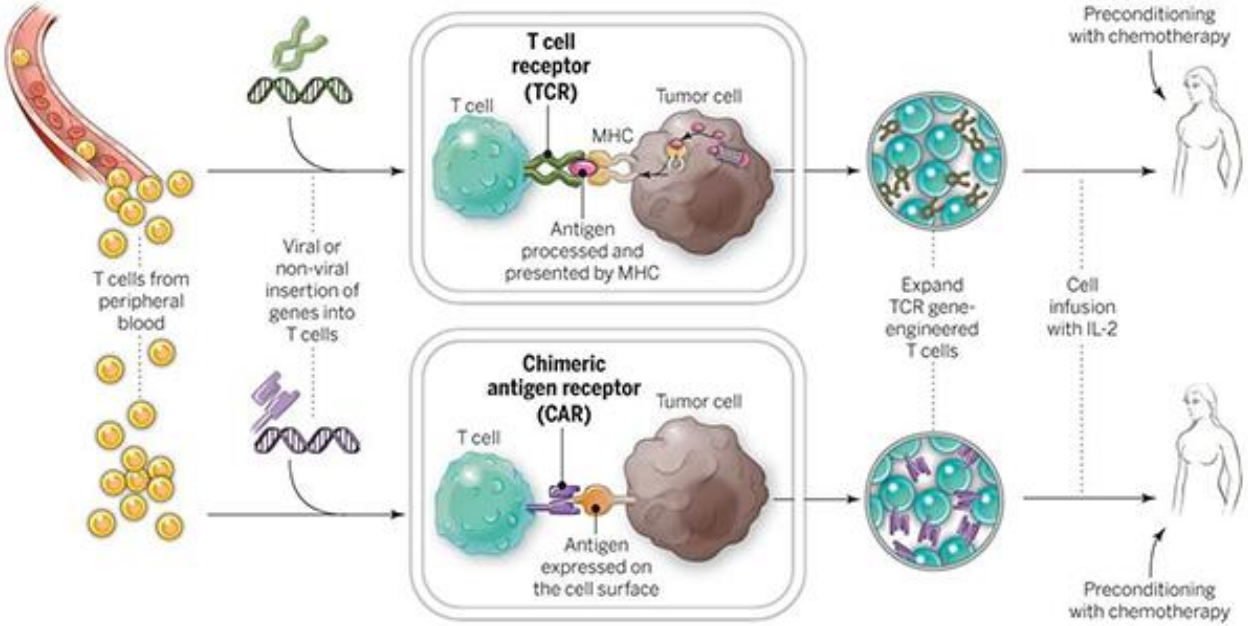
- FDA：Coherus BioSciences社のPEG G-CSFのバイオシミラーを承認せず（2017）
- FDA：Sandoz's のPEG G-CSF（Neulasta）バイオシミラーを承認せず（2016）
- MylanのPEG G-CSFバイオシミラーを承認せず（2017）
- Hurdles for Neulasta Biosimilars
  - A number of biosimilar makers have tried to obtain approval for proposed biosimilar versions of Amgen's Neulasta (pegfilgrastim), a long-acting version of Amgen's Neupogen (filgrastim), but have encountered hurdles so far both in the U.S. and Europe.
- EMA：Sandoz, Cinfa, Mylanの pegfilgrastim バイオシミラーを承認（2018）

- 組換えDNAテクノロジーとバイオ医薬品
  - バイオ医薬品／先端医薬品（遺伝子治療製品／再生医療製品）
- バイオ医薬品の製造とそのコスト
- バイオシミラー
- バイオ医薬品から先端医薬品へ、その逆も

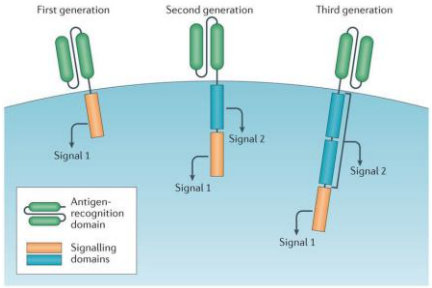
細胞傷害性T細胞によるがん治療

- TCR-CTL
- CAR（chimeric antigen receptor）T細胞

FDAはノバルティス社の白血病治療のCART-19細胞製品をBreakthrough Therapyに指定



CART19：CD19 を発現してる白血病リンパ球を攻撃できるように細胞傷害性T細胞にCD19を認識する抗体Fabと細胞内シグナルドメインを結合した受容体を導入した遺伝子組換え療法



Nature Reviews | Clinical Oncology

遺伝子改変したCTL（CART019）による画期的な効果

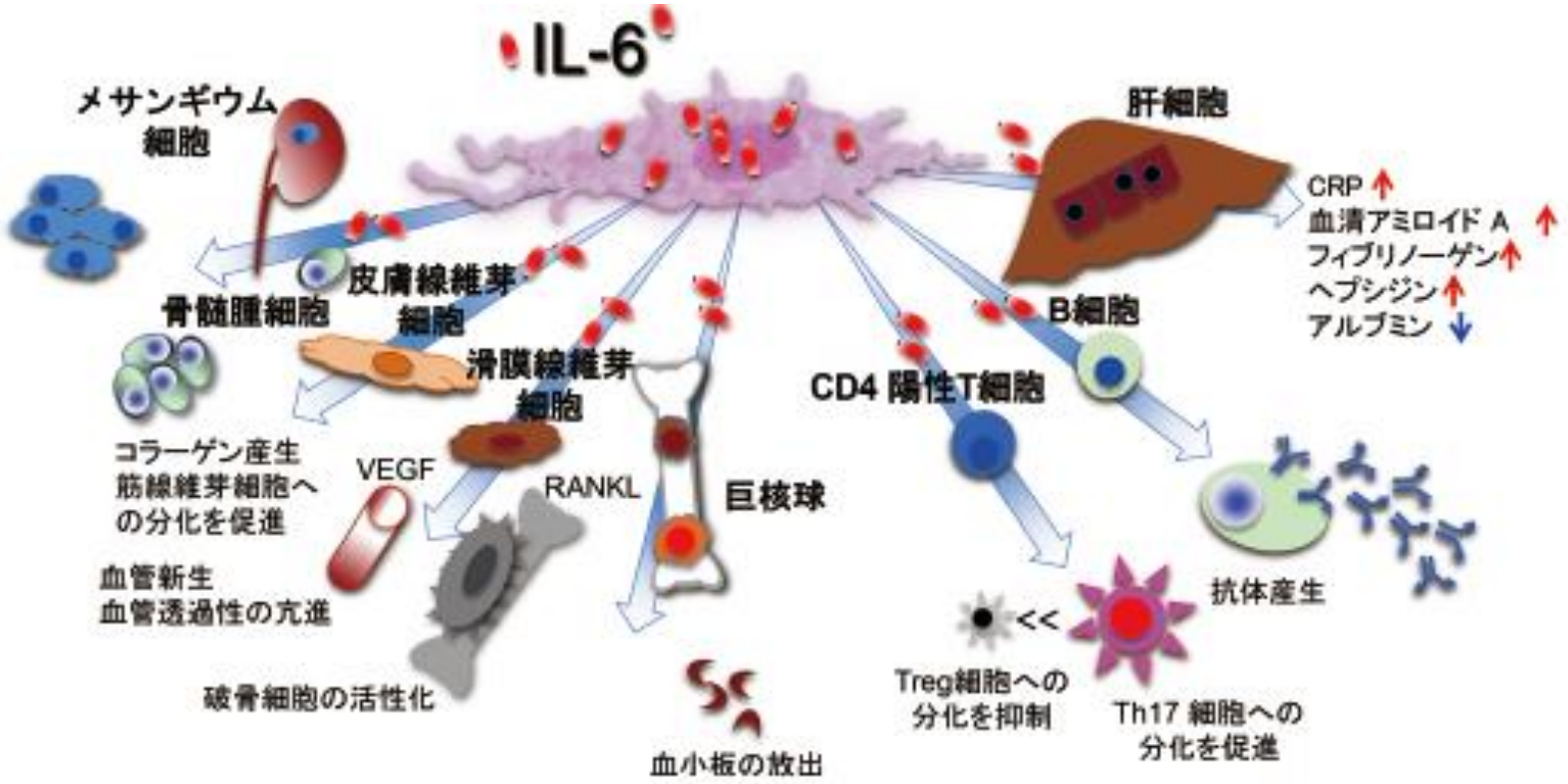
Emma Whitehead は2010年に急性白血病になり、抗がん剤治療も効かず余命半年と宣告されCART療法に最後の望みを託す。CART療法では重篤な副作用も出たが白血病細胞が駆除され、現在もALLサーバイバーとして元気に生活している。

CAR T細胞療法製剤の開発

- FDA 2017年に2つの抗CD19 CARを発現する自己CTL細胞を承認
- Novartis社のCART製品KymriahがFDAから承認.小児・若年r/r B-ALL適応. 2017年10月9日
- 米Kite Pharma社の**CART製品である**Yescarta （axicabtagene ciloleucel） が**FDAから承認**. 2種以上の全身療法でも有効性が得られなかった再発/難治性の大細胞型B細胞性リンパ腫の成人患者. 2017年10月18日
- がん治療を受けた患者ではCARTの製造が困難なことが多い
- ユニバーサルCART製品の開発（FDAが同種由来CARTの治験を承認.2018）
- サイトカインストーム症、毛細管漏出症、脳症などの致死的副作用

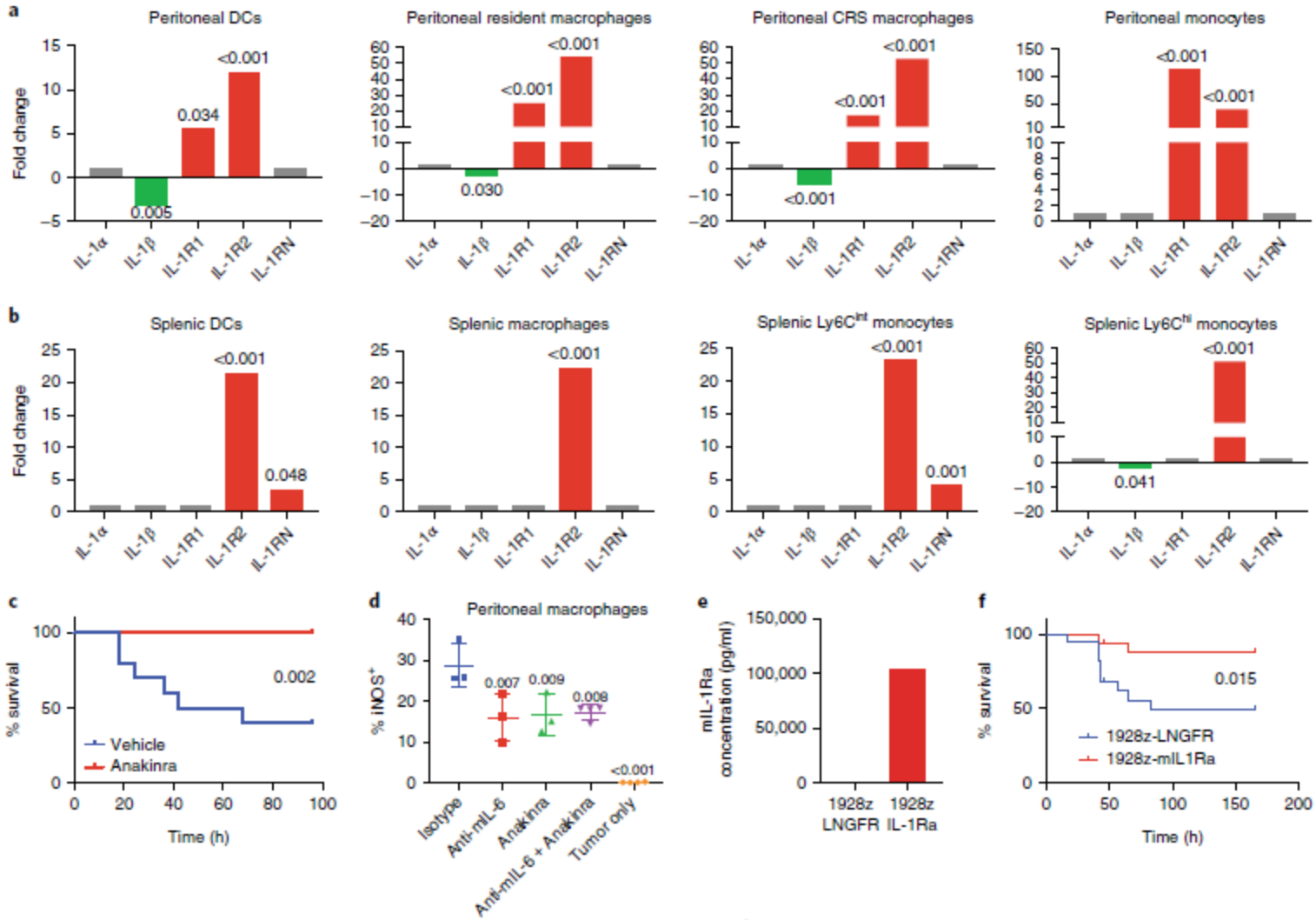
CART開発とバイオ医薬品

- ***Roche Press Release*** Basel, 30 August 2017
- DA approves Roche's Actemra/RoActemra (tocilizumab) for the treatment of CAR T cell-induced cytokine release syndrome



CART治療におけるCRSは抗IL-6受容体抗体により制御可能
CART治療での致死的脳症は高ステロイド治療以外の対策がなかった

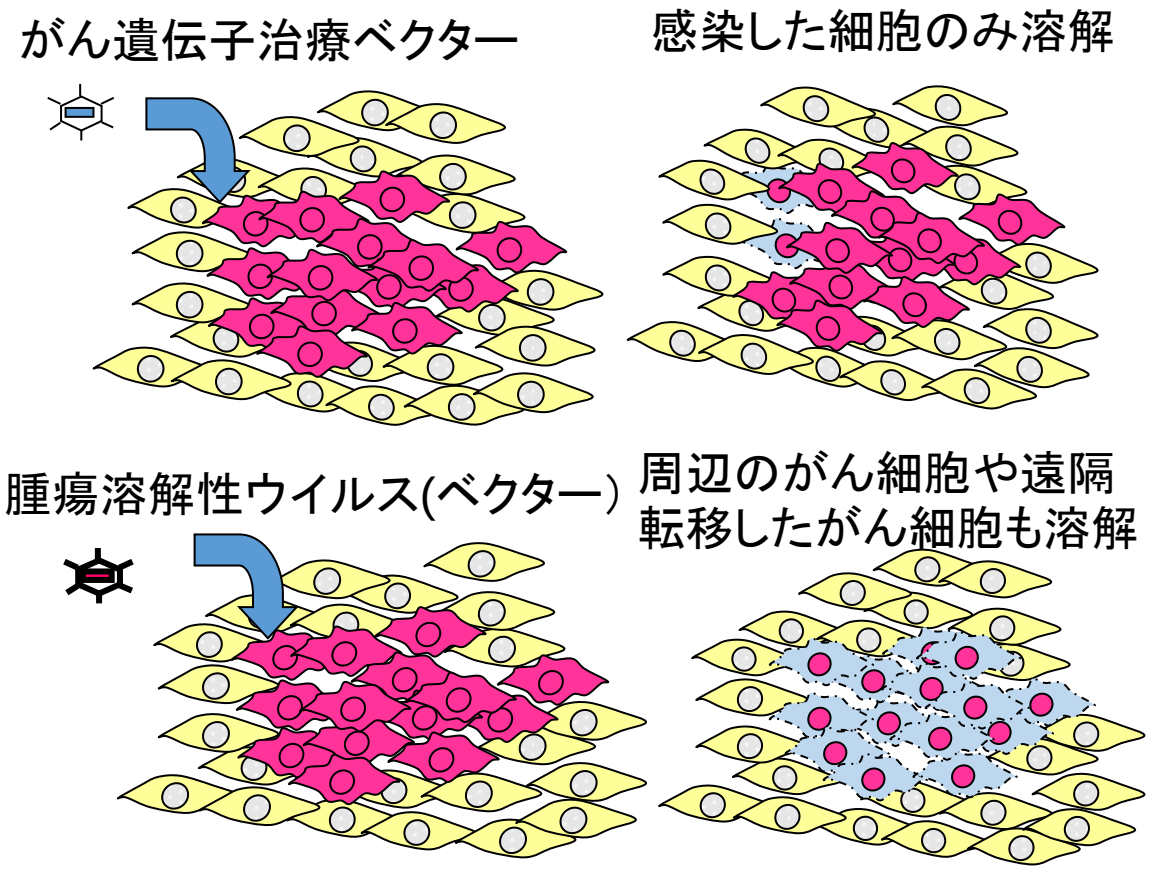
CART開発とバイオ医薬品



抗IL-1受容体アンタゴニストが致死的脳症に効果がある可能性

CARTのような尖端医薬品の実用化がバイオ医薬品によって支えられている
⇒　バイオ医薬品の新たな領域

腫瘍溶解性ウイルス：
正常細胞内では増殖できず、標的とするがん細胞内で選択的に増殖可能な制限増殖型ウイルス



- 野生型ウイルス
- 自然弱毒変異株
- 遺伝子改変ウイルス
  - 正常細胞におけるウイルス増殖に必要な遺伝子の欠失
  - 腫瘍細胞に特異的なプロモーターの組み込み
  - 細胞親和性や細胞への侵入過程に関与するウイルス遺伝子の変異
  - ウイルスへの遺伝子導入：受容体蛋白，サイトカインなど

- **増殖性**を持つウイルスベクターを利用することにより高い薬効が期待
- がん細胞の溶解による免疫活性化(バイスタンダード効果）
- Armed Virus (Talimogene)

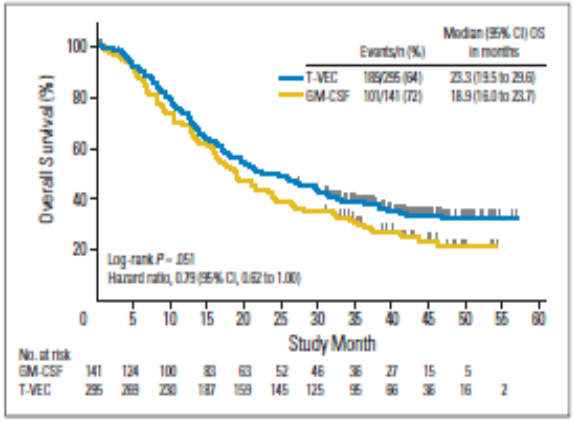
FDA：メラノーマの治療に対し、初めて腫瘍溶解性ウイルス療法薬talimogene laherparepvecを承認 (2015-11-7)

腫瘍溶解性ウイルスの臨床有効性の概念の変更：腫瘍溶解によるバイスタンダー効果の重要性

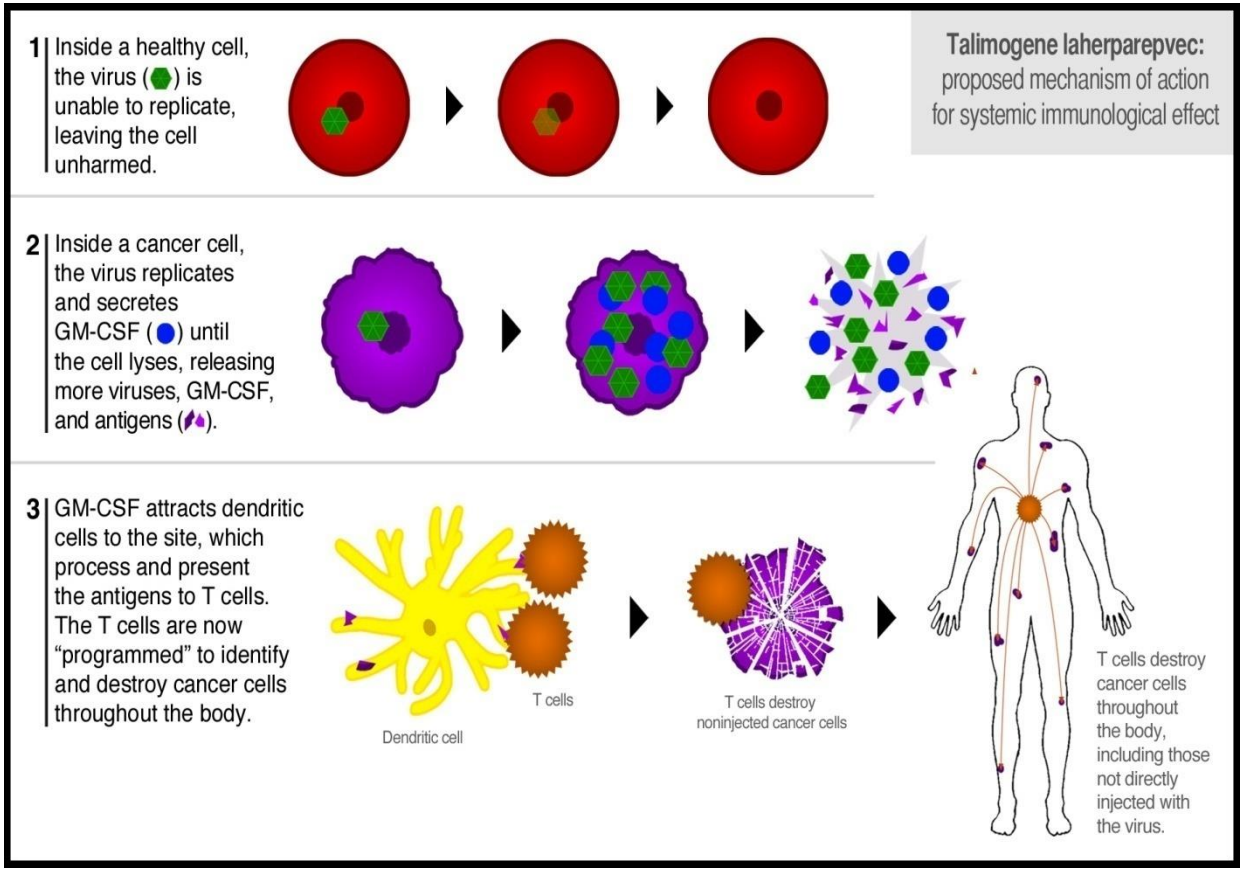
Oncolytic virotherapy

↓

oncolytic immunotherapy



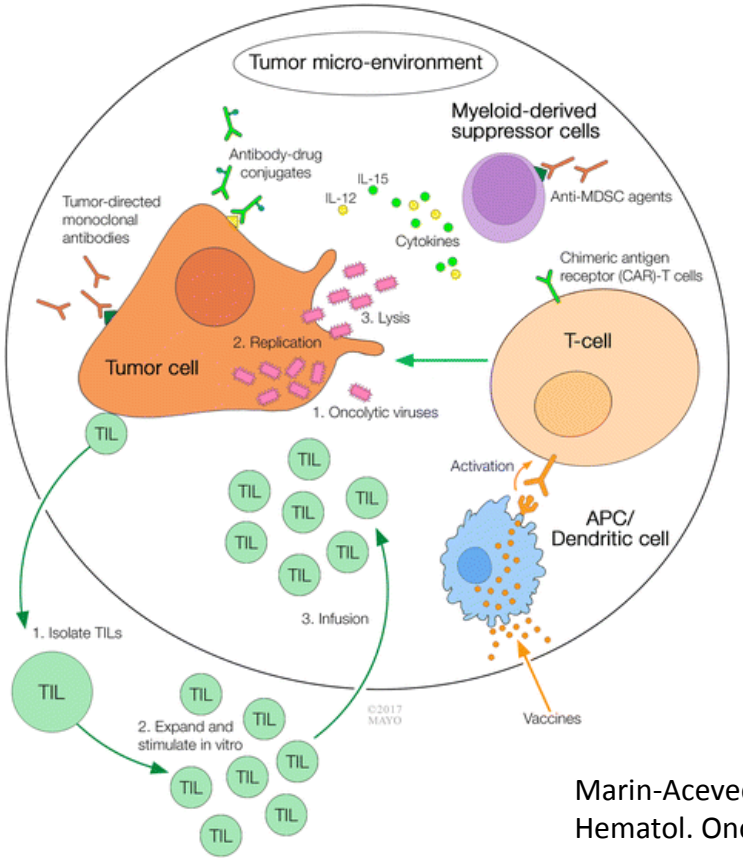
遅延型の有効性：免疫応答が認められるまで時間を要する



がん効率的に死滅させる機能以上に宿主免疫応答に重要な役割が期待

腫瘍溶解性ウイルスと免疫チェックポイント抗体

- **腫瘍溶解ウイルス製剤と抗PD-1抗体薬を用いた医師主導治験開始**
  2018年3月2日　国立研究開発法人国立がん研究センター Telomelysinと抗PD-1抗体（ペムブロリズマブ）の併用
- 腫瘍溶解性ウイルスHF10とイピリムマブ静脈内投与との併用
  HF10は非組換えOV

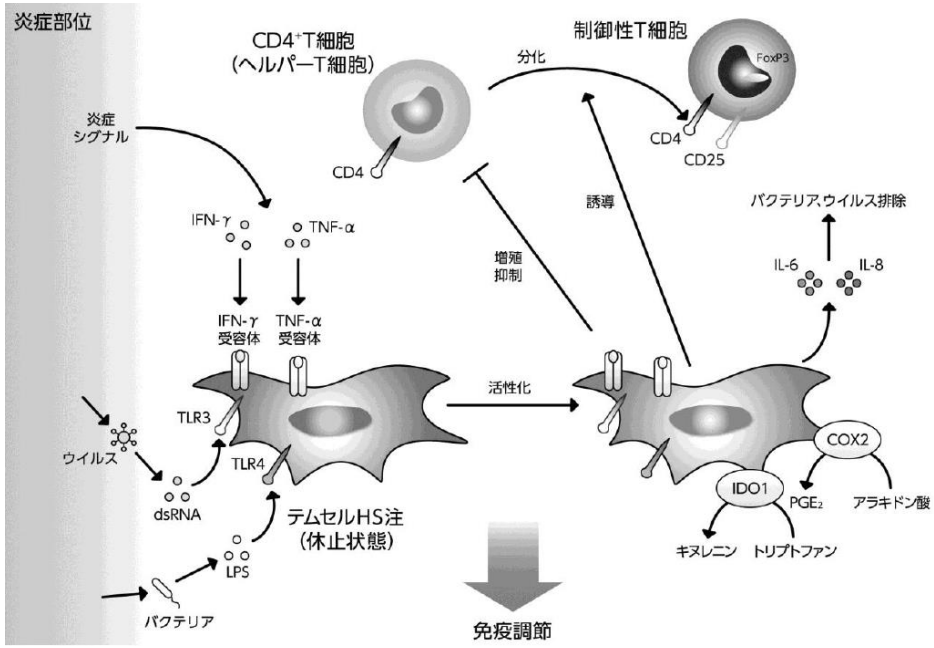


腫瘍溶解性ウイルスによる腫瘍細胞の崩壊によりバイスタンダー効果として抗腫瘍免疫活性化が引き起こされる
免疫チェックポイント分子がその効果を減弱させる
抗免疫チェックポイント抗体との併用により腫瘍溶解性ウイルスの抗腫瘍効果が増強

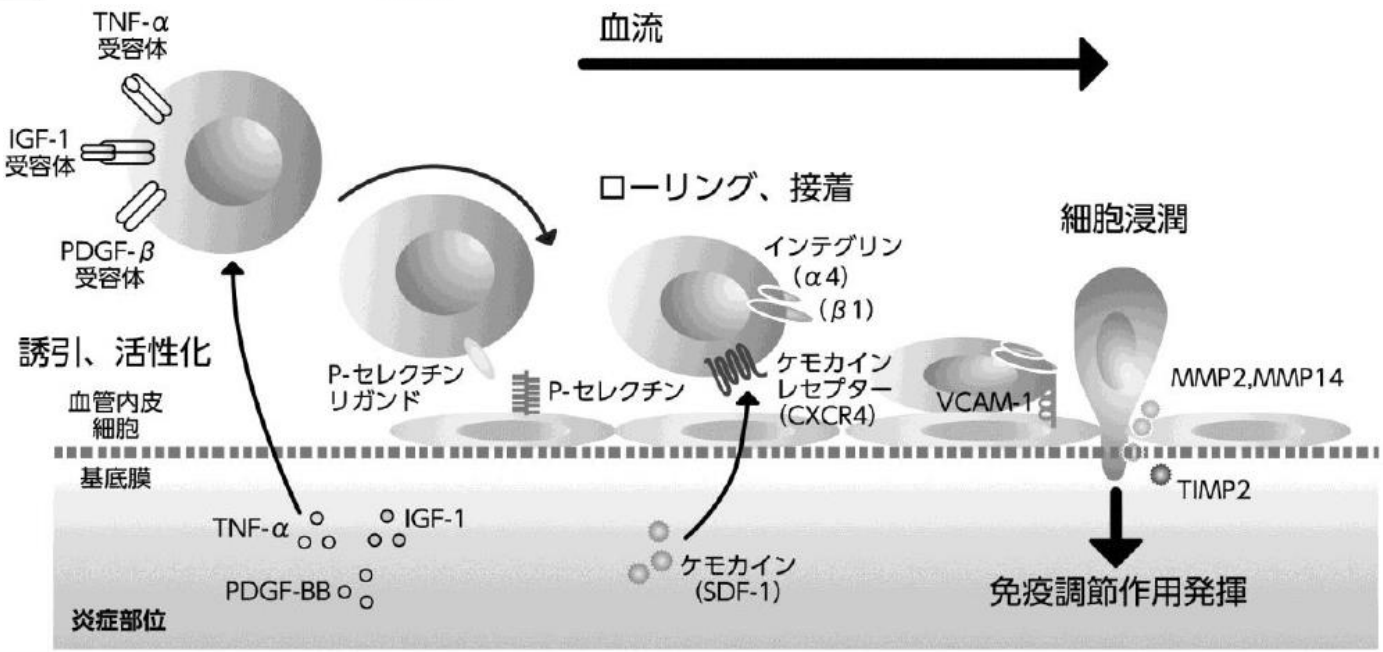
の新たバイオ医薬品なフィールド

Marin-Acevedo; Cancer Immunotherapu beyond immune checkpoint inhibitors. J Hematol. Onco. 11, 5 (2015)

テムセル:JCR　造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（GVHD）

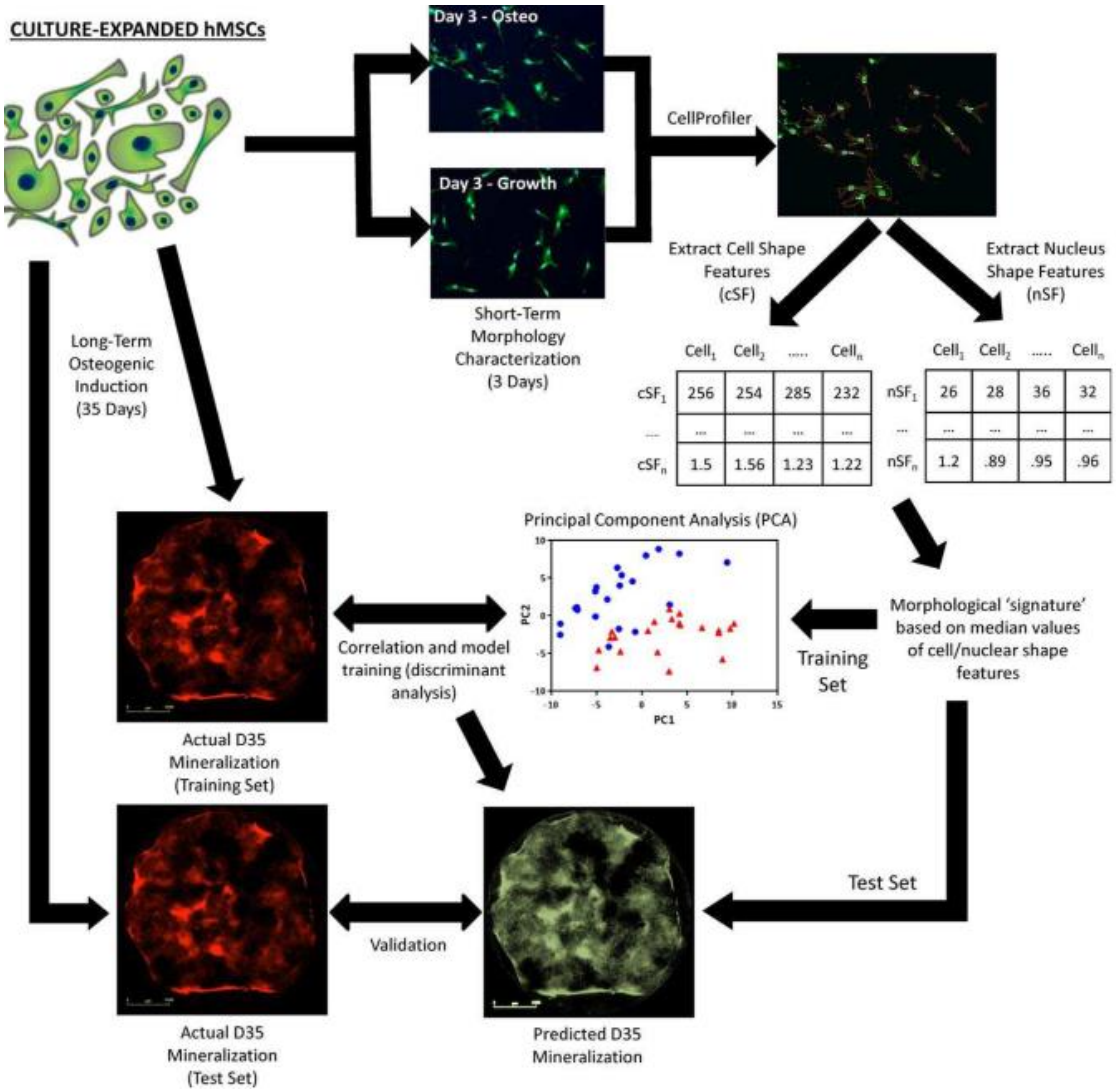


造血幹細胞移植における急性GVHDを効能とする。
MSCが免疫抑制機能を持つことは広く知られているが、投与された全ての細胞が同じ機能を持つのかという課題
例えば将来的に製法変更をした時に、MOAを担う細胞が製法変更前後で同等であるか。



FDA MSC Consortium

- Development of strategies to improve cell therapy product characterization



FDAはMSC Consortiumを立ち上げ開発が進むMSCの品質特性解析を進めている。その一つとして、MSCの文化機能を予測する指標を開発

MSCを用いた再生医療の開発が進むが、培養条件、培養経緯、由来等を含めてMSCと総称できる均一な機能を持つ細胞ではない

Marklein et al (2016) Size and shape of human mesenchymal stem cells may predict future biochemical behavior potentially linked to supporting bone growth, Stem cells, 34:935–947

FDA MSC Consortium　MSCの特性指標：

Cell Surface Marker Characterization Proposed in MSC-Based Product INDs

Table 1MSC-Based Product Phenotypic Marker Expression Proposed in MSC-Based Product INDs

Usage RANK	Common Product Marker Name	% Usage	Range Described RANK	% with Range Described	Av. Min. % ± SD	Av. Max. % ± SD
1	CD45	91	2	58	0 ± 0	7 ± 6.84
2	CD105	73	1	67	88 ± 7.54	100 ± 0
3	CD90	61	3	36	87 ± 7.17	100 ± 0
4	CD73	52	4	29	86 ± 7.24	100 ± 0
5	CD34	48	7	21	0 ± 0	9 ± 6.56
6	CD14	47	6	24	0 ± 0	7 ± 7.00
7	HLA Class II	44	5	27	0 ± 0	9 ± 7.15
8	CD44	30	—	—	—	—
9	HLA Class I	26	10	14	74 ± 18.60	100 ± 0
10	CD29	24	—	—	—	—
11	CD106	23	—	—	—	—
12	CD19	21	—	—	—	—
13	CD80	21	—	—	—	—
14	CD86	21	—	—	—	—
15	CD166	20	8	18	92 ± 4.52	100 ± 0
16	CD10	18	—	—		
17	CD146	15	9	15	67 ± 4.83	100 ± 0
18	CD40	15	—	—	—	—
19	CD11b	14	—	—	—	—
20	CD200	12	—	—	—	—

FDA MSC Consortium　MSCの特性指標：

Cell Surface Marker Characterization Proposed in MSC-Based Product INDs

Table 1MSC-Based Product Phenotypic Marker Expression Proposed in MSC-Based Product INDs

Usage RANK	Common Product Marker Name	% Usage	Range Described RANK	% with Range Described	Av. Min. % ± SD	Av. Max. % ± SD
1	CD45	91	2	58	0 ± 0	7 ± 6.84
2	CD105	73	1	67	88 ± 7.54	100 ± 0
3	CD90	61	3	36	87 ± 7.17	100 ± 0
4	CD73	52	4	29	86 ± 7.24	100 ± 0
5	CD34	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0 ± 0	9 ± 6.56
6	CD14	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0	7 ± 7.00
7	HLA Cla[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0	9 ± 7.15
8	CD44	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—
9	HLA Cla[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	8.60	100 ± 0
10	CD29	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—
11	CD10[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—
12	CD19	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—
13	CD80	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—
14	CD86	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	—
15	CD166	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4.52	100 ± 0
16	CD10	18	—	—		
17	CD146	15	9	15	67 ± 4.83	100 ± 0
18	CD40	15	—	—	—	—
19	CD11b	14	—	—	—	—
20	CD200	12	—	—	—	—

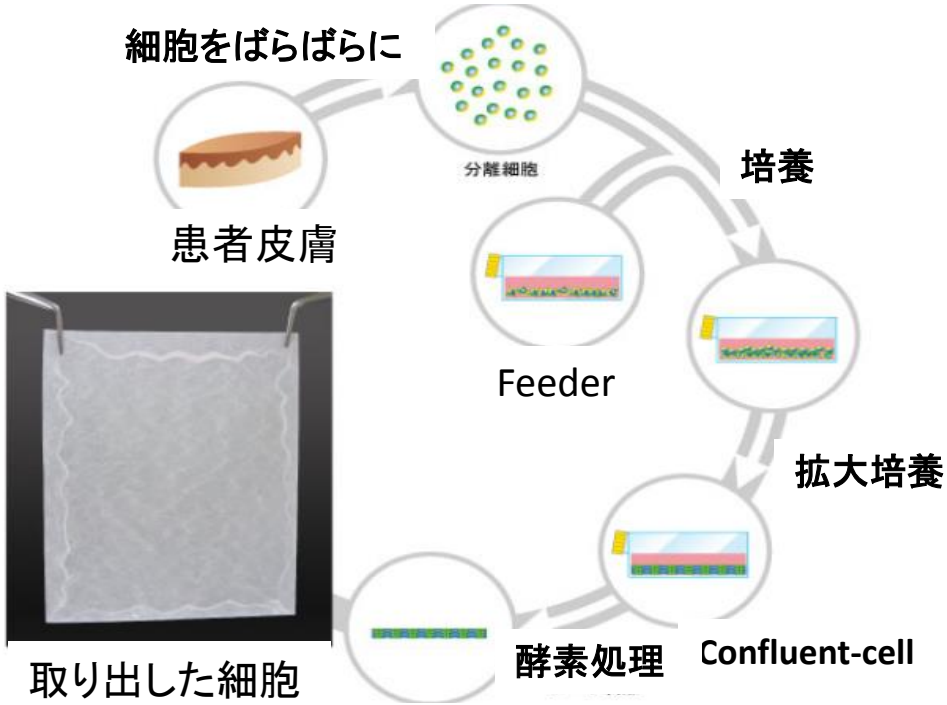
MSCを定義づける言語

CD105∩CD90 ∩CD73・・・・

言語による定義　ムーアノート　ヴィトケンシュタイン

自家培養皮膚ジェイス（JACE）

- 米国グリーン教授の方法に準じて製造された自家培養表皮
- 適用疾患：自家植皮のための恵皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷。体表面積の30%以上の熱傷を適応対象。先天性巨大色素性母斑
- 採取皮膚組織：最低1cm^{2}以上
- 移植された自家培養表皮は、通常、1週間程度で生着し、3～4週で基底膜が完成、移植してから1年後には真皮と表皮の境界に緩やかな波状の表皮突起が形成されと考えられている



From J-TEC

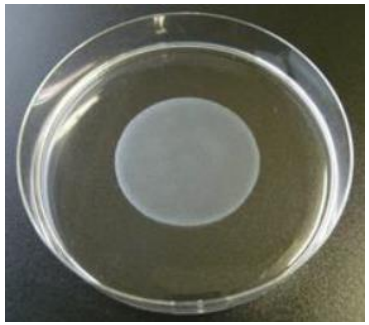
従来の治療法

- やけどをしていない皮膚をはがして熱傷部位に移植：広範なやけどではできない
- 死体皮膚移植：ドナー不足。他人の皮膚であるために生着しないで一次的に覆うだけ（感染症の防止、体液漏出の保護）

ヒト（自己）骨格筋由来 細胞シート（ハートシート）

虚血性心疾患による重症心不全患者を対象とした再生医療製品
患者自身の大腿部から骨格筋芽細胞（骨格筋のもとになる幹細胞）を採取し、試験管ないで培養増幅させる（細胞を増やす）。
できた細胞をシート状にして患者の心筋の表面に貼り付ける
貼り付けた細胞シートが心筋細胞になるわけではない（分泌された因子が心不全を回復させると考えている）

再生医療に用いる細胞は、患者自身の細胞を用いる自家細胞製品と他人の細胞を用いる他家細胞製品に分類することができる。自家細胞製品は拒絶反応がないという反面、完全オーダーメイド製品なので高コストになると予想され、また疾病を持つ患者さんからの細胞を摂取するために身体的負担が掛かる。さらに製造している間に感受の病状が進行することもある

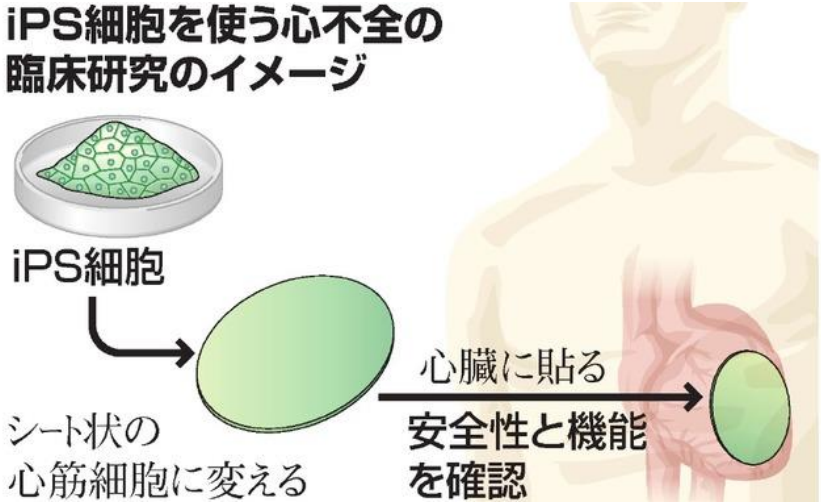


骨格筋芽細胞シート

患者の心筋に貼り付ける

From Terumo Co.

ｉＰＳ細胞の心筋シート移植、臨床研究を国が大筋了承



朝日新聞2018-5-16

主要評価項目は安全性、副次評価項目で有効性
対象患者は3人

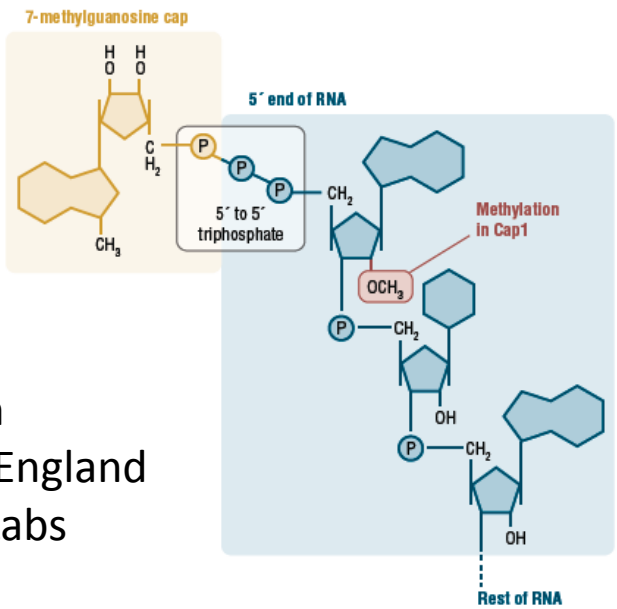
心筋細胞としての生着はない
一ヶ月ほどの間に放出される因子による心筋リモデリング
その因子を投与することによりリモデリングを惹起できる可能性⇒バイオ医薬品へ

- 骨格筋芽細胞シートと異なる点：
  - iPS細胞から製造した心筋細胞シートを用いる点
- 想定されているMOA：
  - 投与したiPS由来心筋細胞はいずれ消失していくが、産生されるサイトカイン等により心筋のリモデリングがおこる

将来的な課題として心筋シートを構成するどの細胞がリモデリングなどの有効に寄与するのか？
製法変更した場合にどのように旧製法との同等性を担保するか

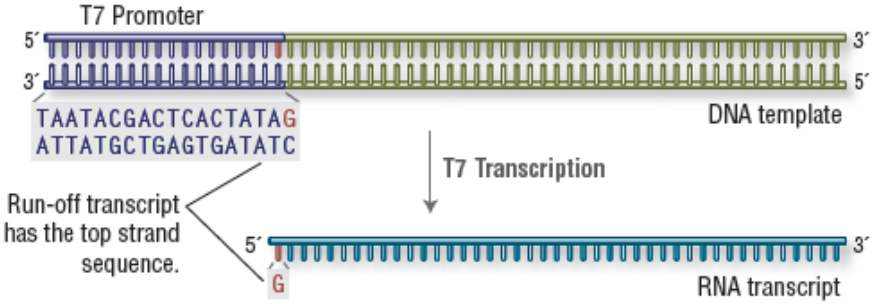
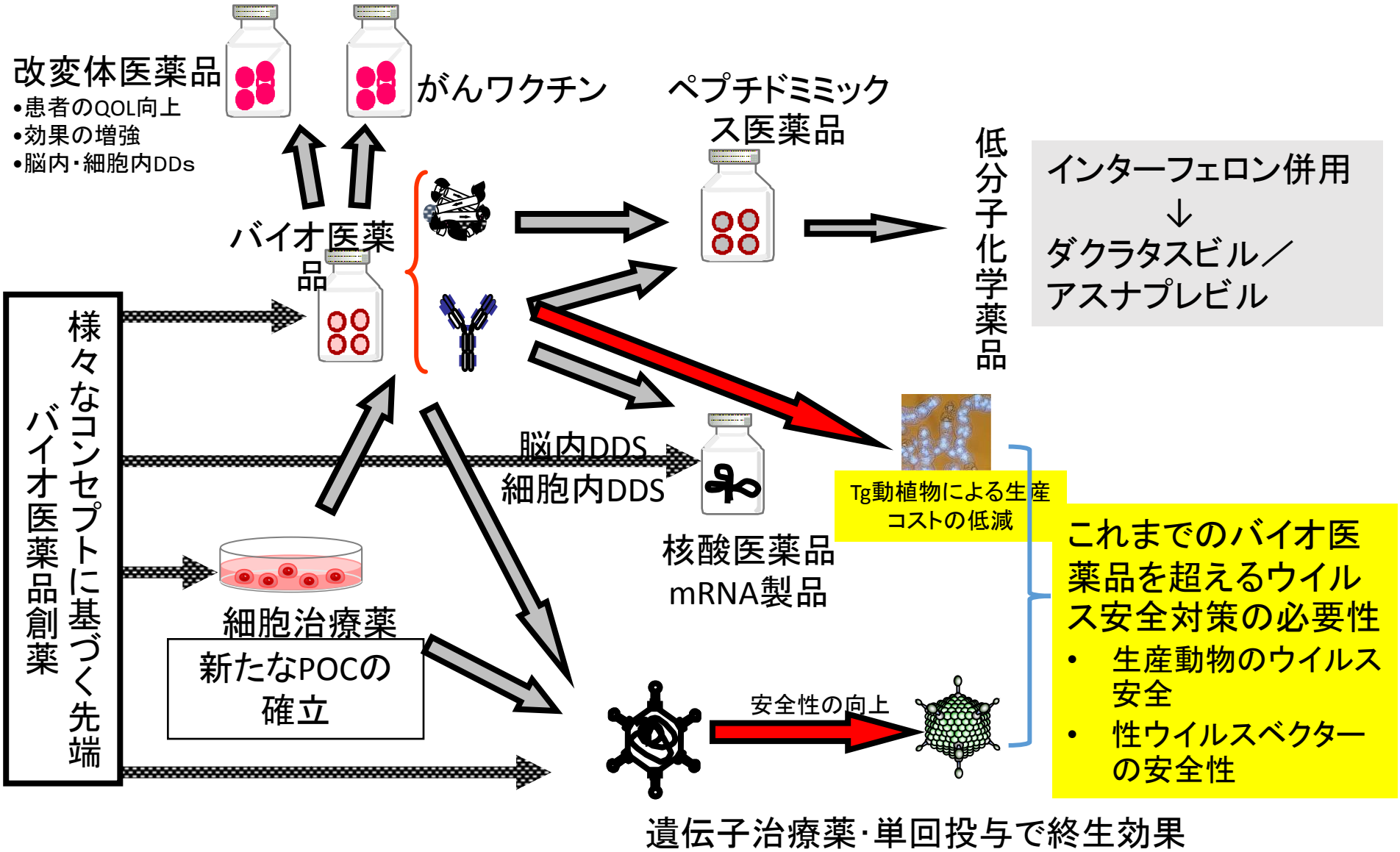
mRNA医薬品

- mRNA医薬品（in vivo）
  - ワクチン／がんワクチン／タンパク質一過性発現
  - mRNA単独投与 vs. DDS
- Ex vivo mRNA導入細胞
  - がんワクチン(樹状細胞）
  - 再生医療等製品（分化/増殖誘導、血管新生等）
- ゲノム編集
  - CRISPR/CAS9
  - in vivo vs. in vitro



From NewEngland Bio-Labs

- 工程由来不純物
  - 酵素や修飾核酸原料
- 目的関連物質＋目的関連不純物
  - ポリAの長さの違い



先端バイオ医薬品の開発戦略の予想される変化