

**バイオ医薬品：
その市場機会、課題および
後続生物製剤の意味するところ**

本日のテーマ

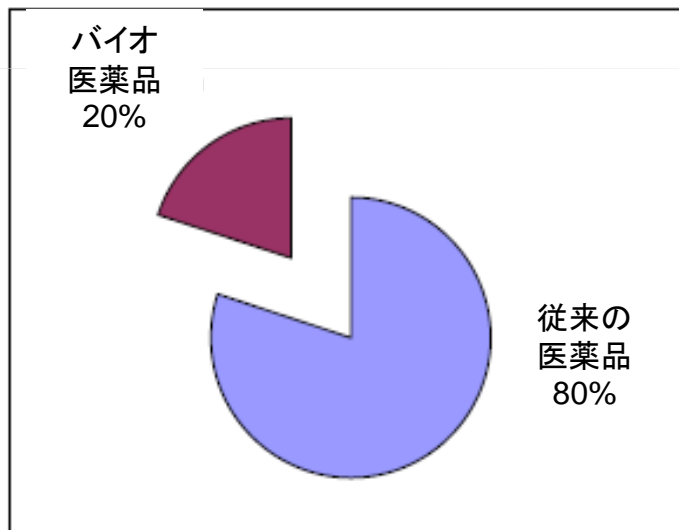
- バイオ医薬品について
 - 強力な医薬品
 - 生物製剤の科学
- 後続生物製剤への影響
 - 科学、患者の安全性、イノベーション

高まるバイオ医薬品の重要性

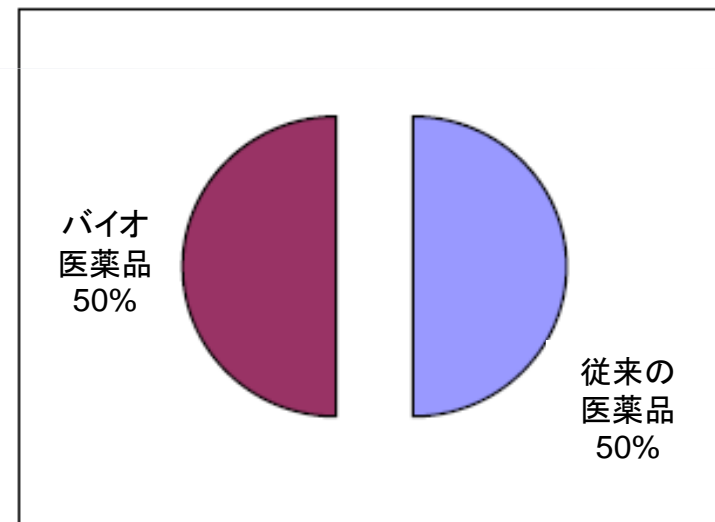
- バイオ医薬品は、優れた患者満足度および安全性データにより安全かつ効果的であることが実証された医薬品
- バイオテクノロジーは、極めて重篤かつ難治性の疾患を対象とした医薬品を生み出している

今後も拡大するバイオ医薬品の開発

市販中の医薬品



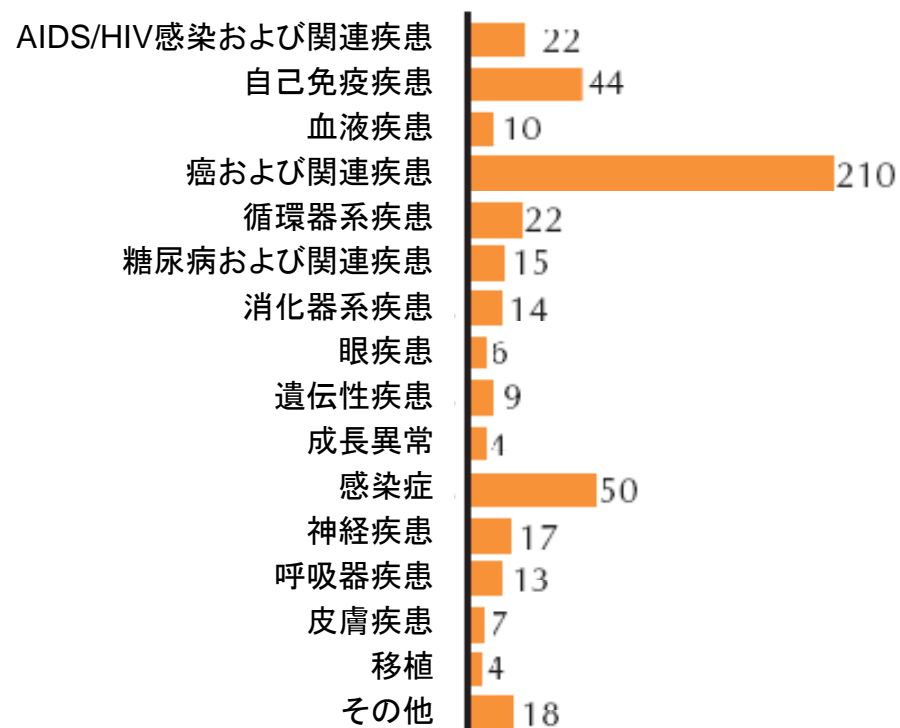
開発中の新薬



出典: 欧州委員会

効果的な治療法のない多くの疾患のために開発中のバイオ医薬品

開発中のバイオ医薬品—薬効分類別*



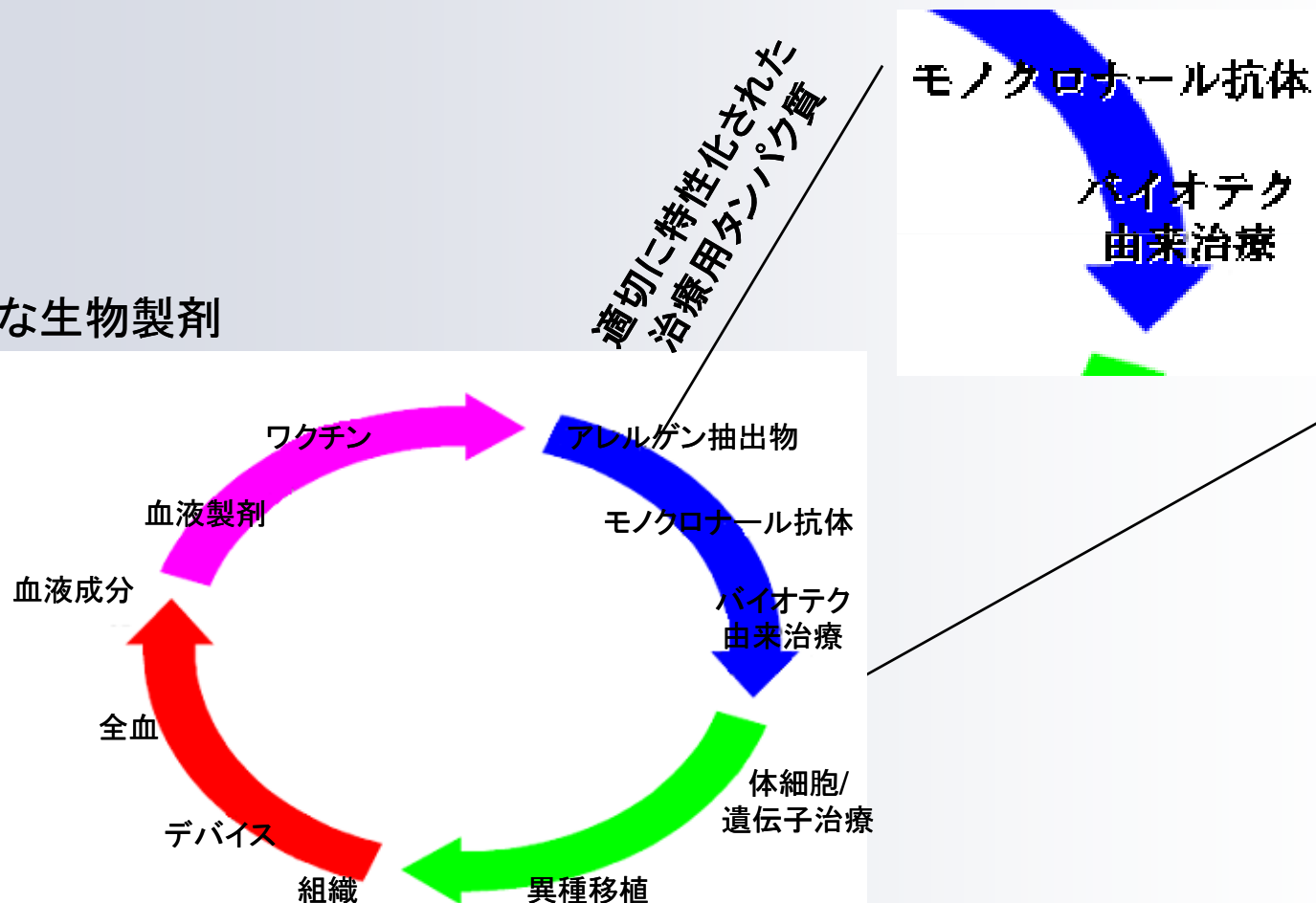
*一部の医薬品は複数の分類に含まれる。

生物製剤とは...

- (植物、動物、微生物など)
生物材料に由来する
- 自然源またはその組み換えに由来する
- 通常、タンパク質または核酸が用いられる
- ヒトの疾患治療に使用される

生物製剤の一部は 後続生物製剤の応用に適する： 適切に特性化された治療用タンパク質

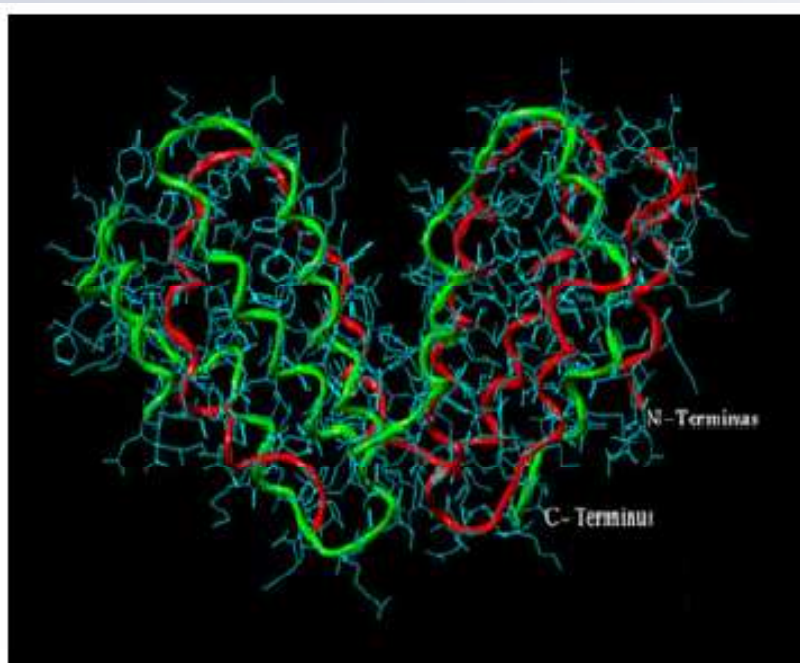
多様な生物製剤



小分子(化学)製剤とは異なる生物製剤

- 組成、サイズ、構造
 - (生物製剤は)より大きく、より複雑、より不均一
- 製造
 - 遺伝子工学vs.有機化学
 - 生きた細胞/微生物による合成
- 臨床的安全性
 - 種特異性があるため、安全性試験の標準前臨床モデルに制約がある
 - 通常は注射薬
 - 免疫原性

化学製剤よりも複雑な生物製剤



インターフェロンβ
MW 19'000D



アスピリン:
MW 180D

生物製剤製造プロセスの特徴

- 製品は生細胞から作られる
- 製造に数週間ではなく、数ヶ月を要する
- 均一な製剤を製造するためには、厳密な管理を要する

免疫原性—小分子製剤にはない 生物製剤の臨床上の懸念

- 小分子製剤が免疫反応を引き起こすことは稀有
- タンパク質(生物製剤)には免疫反応を引き起こす可能性があり、以下のような様々な影響をもたらす：
 - 効果の低下
 - まれではあるが、生命に関わる反応
- 生物製剤の免疫原性は予測/予見不能
- 生体分子に生じた些細な変化が、免疫原性プロフィールを完全に変化させてしまう可能性がある

つまり、 以下の重大な事実を意味する...

- 生物製剤は、小分子製剤と比較して桁違いに複雑
- 最終製品の安全性や効果は、製造プロセスにおける些細な変化に非常に敏感に反応する
- こうした些細な変化に起因する影響を予測することは殆ど不可能
— 経験がものを言う
- 健康に有害な影響を与える可能性がある

後続生物製剤 承認の科学的根拠

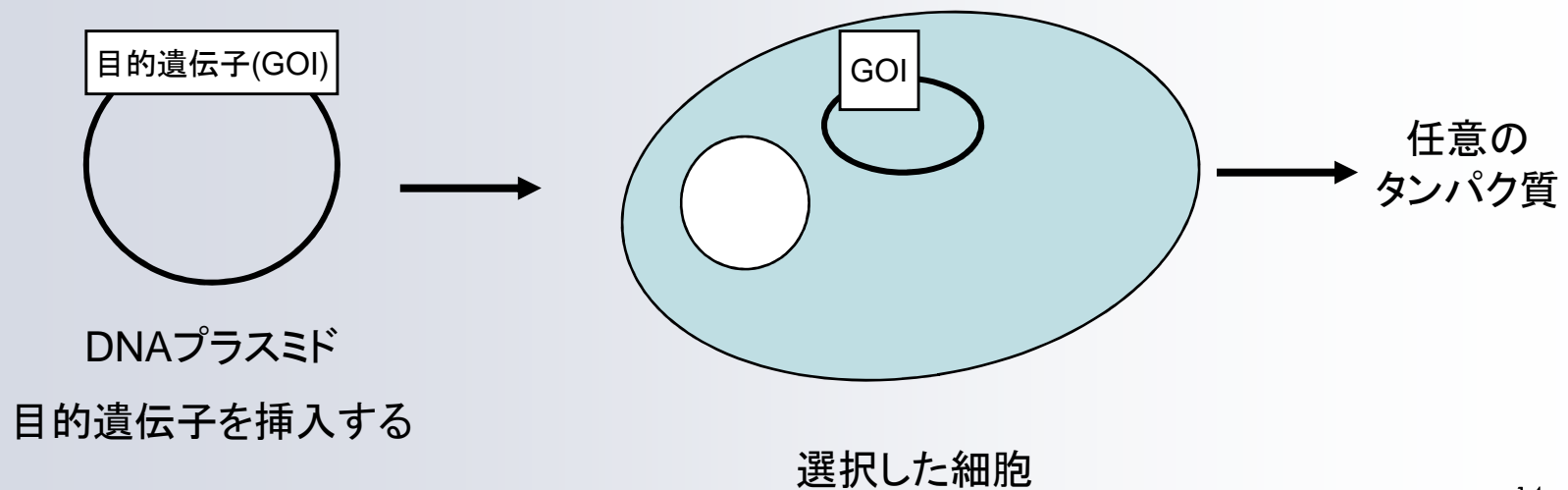
- 類似≠同一

- ここから他のすべての問題が派生する:

- 臨床試験の必要性
 - 異なる名称
 - 代替/互換性に対する科学的根拠が存在しない

分子生物学のセントラルドグマ --バイオテクノロジー革命

- DNAがRNAを作り、RNAがタンパク質を作る
 - 細胞内部
- DNAを操作する;細胞を操作する;
任意のタンパク質を作る



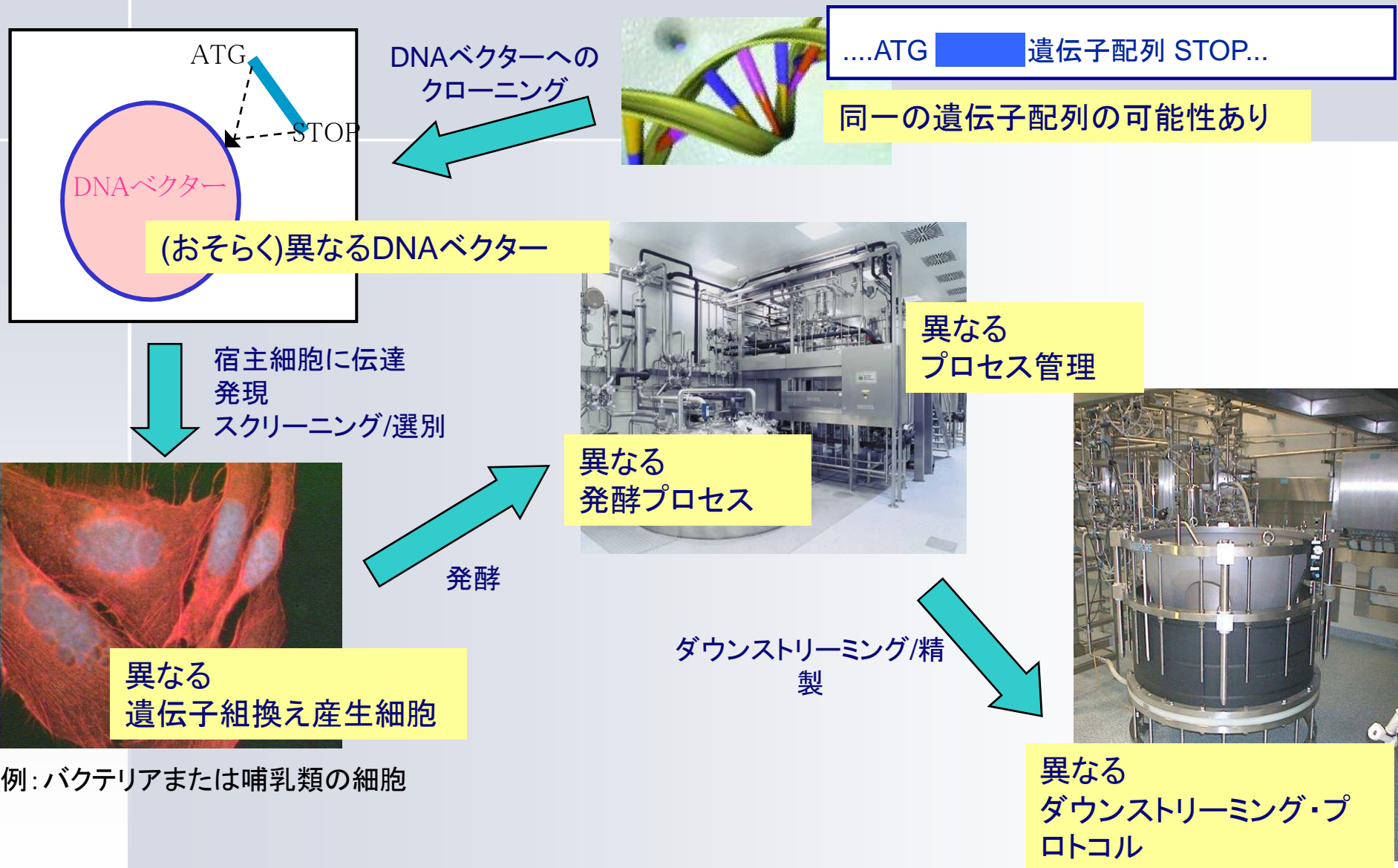
細胞が異なれば、 微妙に異なるタンパク質が作られる

GOIが挿入された細胞

目的タンパク質



タンパク質メーカーによって異なるプロセス...



同一、相違、類似

- ジェネリック薬の承認パスウェイは、先発薬と同一のジェネリック薬を製造する能力とその同一性を実証する能力を前提としている
- 異なるメーカーの生物製剤は、似通っていても、同一にはならない
- 従って、ジェネリック薬とは異なる科学的基準に基づいた、異なる規制パスウェイをたどる必要がある
- 後続生物製剤はジェネリック薬ではない
 - 規制パスウェイは、承認基準の厳格性にこの事実を反映すべき

現在の科学： 後続生物製剤承認のための臨床試の 重要性

- 類似のタンパク質は、類似の特性を有する
 - 例えば、EPOはRBCを増加させる
- 分子の構造的類似性の正確な測定は、恐らく不可能
- 構造的類似性を踏まえて臨床特性の相違を予測することは不可能
- ある特定のEPOのRBC増加作用やその安全性を実証するためには、個々のEPO毎に臨床的安全性/効果を示すデータが必要となる

免疫原性—後続生物製剤(FOB) 規制パスウェイへの影響

- 動物試験では免疫原性は予測不能
- 重大な品質/安全性の問題を排除するため、承認前臨床試験が必要
- 通常、有害事象は稀有—大きなサンプルサイズでの確認が必要
 - 一般的な承認前治験では確認できないことが多い
 - 市販後のモニタリングで確認する
- 製品間の切替えは免疫反応の確率を増大するというエビデンスがある
- 異なる製品が同じ名称を有すると追跡が複雑になる

後続生物製剤の場合、自動的な代替は行われるべきでない

- ジェネリック薬は先発薬と『同一』であるため、先発薬の代替となりうる
- 後続生物製剤は、先発薬に類似する『別物』である
- 異なる製品の代替として用いる科学的根拠がない

類似製品の代替という一部の議論は、患者の安全性を脅かす恐れがある

- 十分に似ている
 - 『類似のタンパク質だから、同一の臨床効果があるはず』
- 『同一』の臨床効果
 - 例：アスピリンとアセトアミノフェン
 - 一つの薬効群としてのスタチン系
- 医師はそれらの製品を『交互』に使用している

異なるものは異なる名称を持つべき

- ジェネリック薬は、その先発薬と有効成分が同一であるため、同じ名称を持っている
- 後続生物製剤は、その先発製品と類似している (つまり、同一ではない)

後続生物製剤に関しては国際的に統一された規制の枠組みが存在しない

- 小分子ジェネリック薬をモデルとするのは不適切
- 多くの地域では、規制プロセスが限定的、もしくは、全く存在していない
- 最低限の規制基準の欠如は患者にリスクをもたらす—なぜなら、明確な要件がないまま開発/承認された後続生物製剤には、品質、有効性、安全性に潜在的な問題があるため

後続生物製剤--まとめ

- 後続生物製剤の問題とその科学は複雑で多面的
- 患者の安全と論理的な科学が基本;生物製剤には、その製造プロセスと臨床特性の間に密接な関係があるため、独自の懸念が存在している
- 患者ニーズに新しい生物製剤を通じて応えるイノベーションを促進するためには、知的所有権の強力な保護が不可欠
- 厳格かつ透明なプロセスによる広範な実態調査が必要