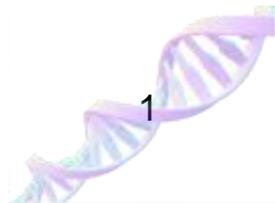


# 産からの提言：開発推進に必要な 社会環境・経済環境・規制環境

---

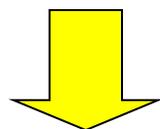
～国産初バイオ後続エリスロポエチン  
製剤の承認を取得して～

2011年2月2日  
日本ケミカルリサーチ(株)  
毛利 善一



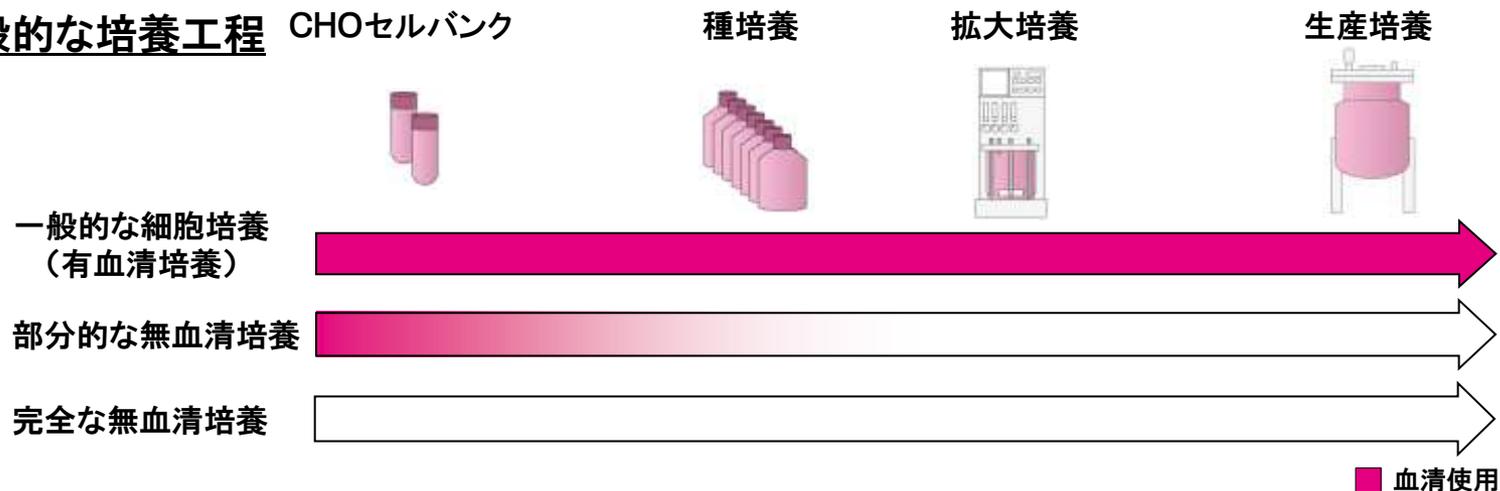
- ・日本ケミカルリサーチ(株) (JCR:1975年創立)  
起業原点：尿由来生理活性タンパク医薬品原体供給と  
研究開発⇒精製ウロキナーゼ等を商品化  
+1993年遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤 (原体  
BTG社) 製造承認取得

CJD、AIDS、BSE、SARS等→生体由来病原体混入  
のリスクのクローズアップ

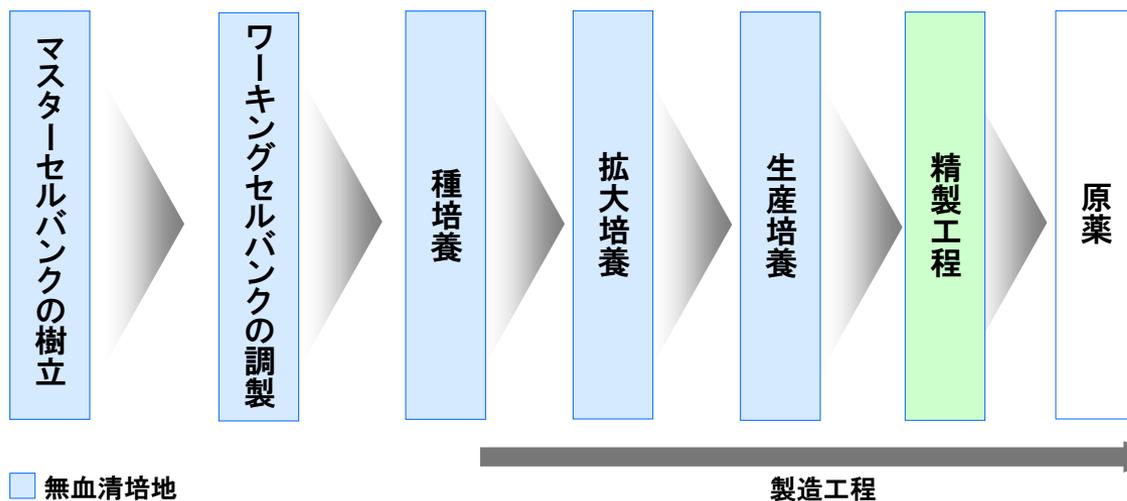


- ・完全無血清培養法による遺伝子組換えタンパク 医薬品の  
研究開発へ転換  
→ Erythropoietin産生CHO細胞株樹立

## 一般的な培養工程



## 本剤製造の流れ



(EUのバイオシミラーガイドライン案公表前)

## JCR: JR-013の開発方針

〔完全無血清培養法による遺伝子組換えエリスロポエチン (JR-013) は新規有効成分含有医薬品として開発する  
⇒第 I 相試験後に治験相談予定〕

## PMDA: 回答

〔JR-013 を新薬申請パッケージとして審査する方針〕

➡ 開発の進め方:

1stステップ: 新薬開発として第 I 相試験を実施し、**良好な結果が得られれば⇒**

2ndステップ: 有用性が確立されている既承認薬との比較において、類似性 (品質特性を含む) を根拠として、合理的かつコンパクトな臨床開発を目指す⇒

**現行用法用量を踏襲**〔透析時貧血治療ガイドラインに従う〕

## ◆キッセイ薬品との共同開発（第Ⅰ相試験後）

## ◆PMDA治験相談

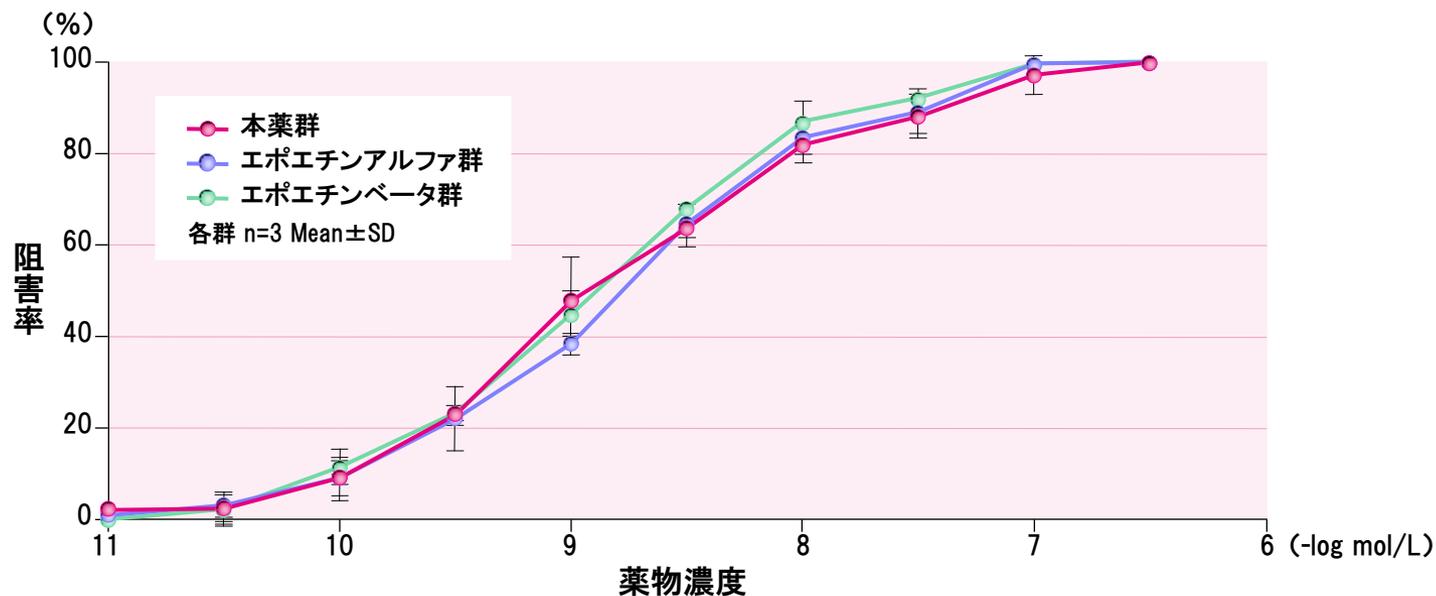
### 〔相談内容〕

1. 既承認薬との比較における類似性の証明
  - ①品質（物化性）
  - ②非臨床試験
2. 用法・用量の設定
3. 二重盲検比較試験計画
  - ①デザイン
  - ②対照薬
4. 申請データパッケージの構成

一般名称	JR-013	EPO $\alpha$
	原薬	製剤
性状	適合	適合
SDS-PAGE (CBB 染色)	単一で幅広泳動帯が見られたが、本薬の泳動帯は、EPO $\alpha$ と比べより高分子量側に認められた	
ウエスタンブロット		
等電点電気泳動	複数本の泳動帯	複数本の泳動帯
ペプチドマップ	糖ペプチドのピークパターンに差が認められ、その他のペプチドは同様であった	
シアロ糖鎖プロファイル	糖鎖の構成比に依存したピーク形状に差が認められた	
質量分析による糖鎖構造解析	各糖鎖結合部位には異なる糖鎖が認められるものの、総合的にはEPO $\alpha$ とほぼ同様の糖鎖が結合していた	
SE-HPLC	適合	適合
RP-HPLC	適合	適合
比活性 (x10 <sup>5</sup> IU/mg)	2.08	2.08
シアル酸 (%)	16.68	16.88

# 非臨床試験 (in vitro)

## ● $^{125}$ I-ラベル体のヒトエリスロポエチン受容体への結合阻害作用



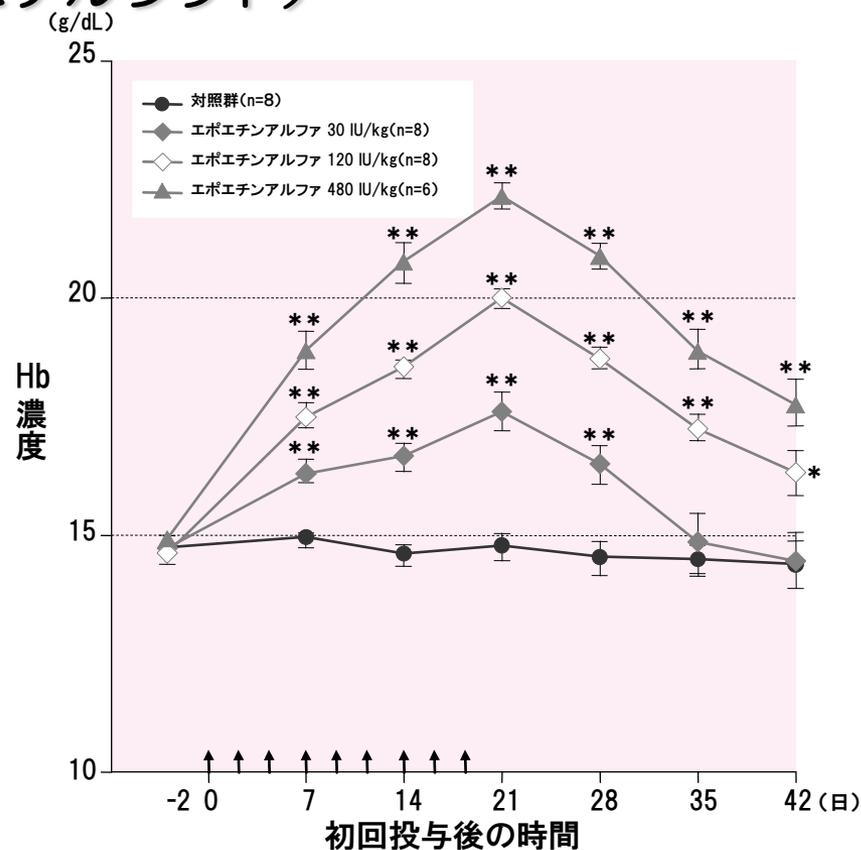
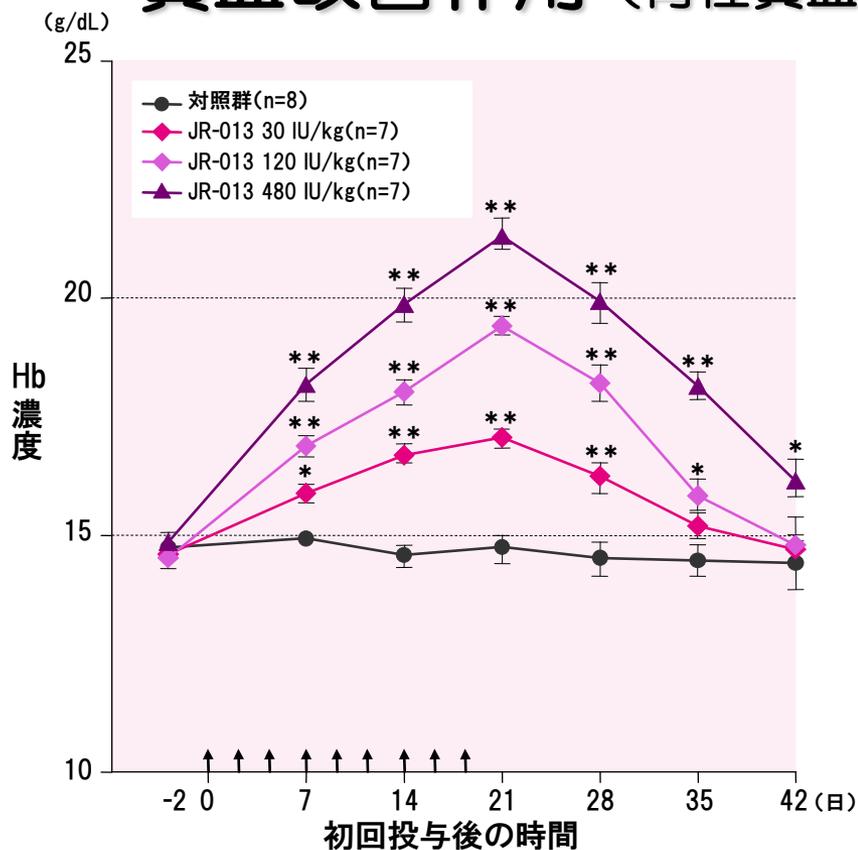
## ● ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性(Ki値)

薬物	Ki値(mol/L)
本薬	$6.31 \times 10^{-10}$
エポエチンアルファ	$6.79 \times 10^{-10}$
エポエチンベータ	$5.01 \times 10^{-10}$

各群 n= 3 Mean

hEPO:ヒトエリスロポエチン

## 貧血改善作用 (腎性貧血モデルラット)



矢印は投与日を示す(0、2、4、7、9、11、14、16、18日)

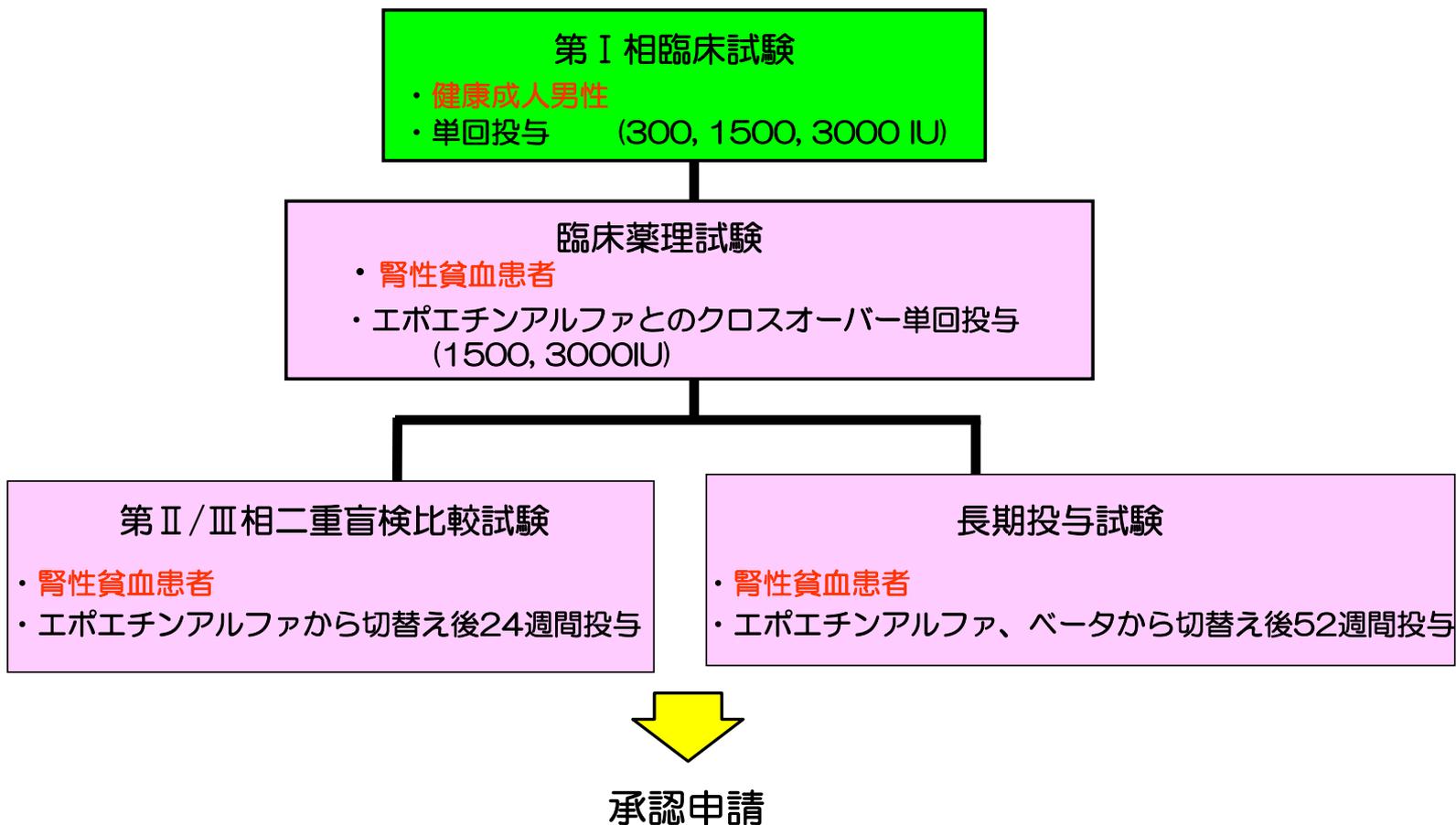
Mean±SE

\* : p<0.05 \*\* : p<0.01(vs 対照群、Dunnettの多重比較検定)

Hb:ヘモグロビン

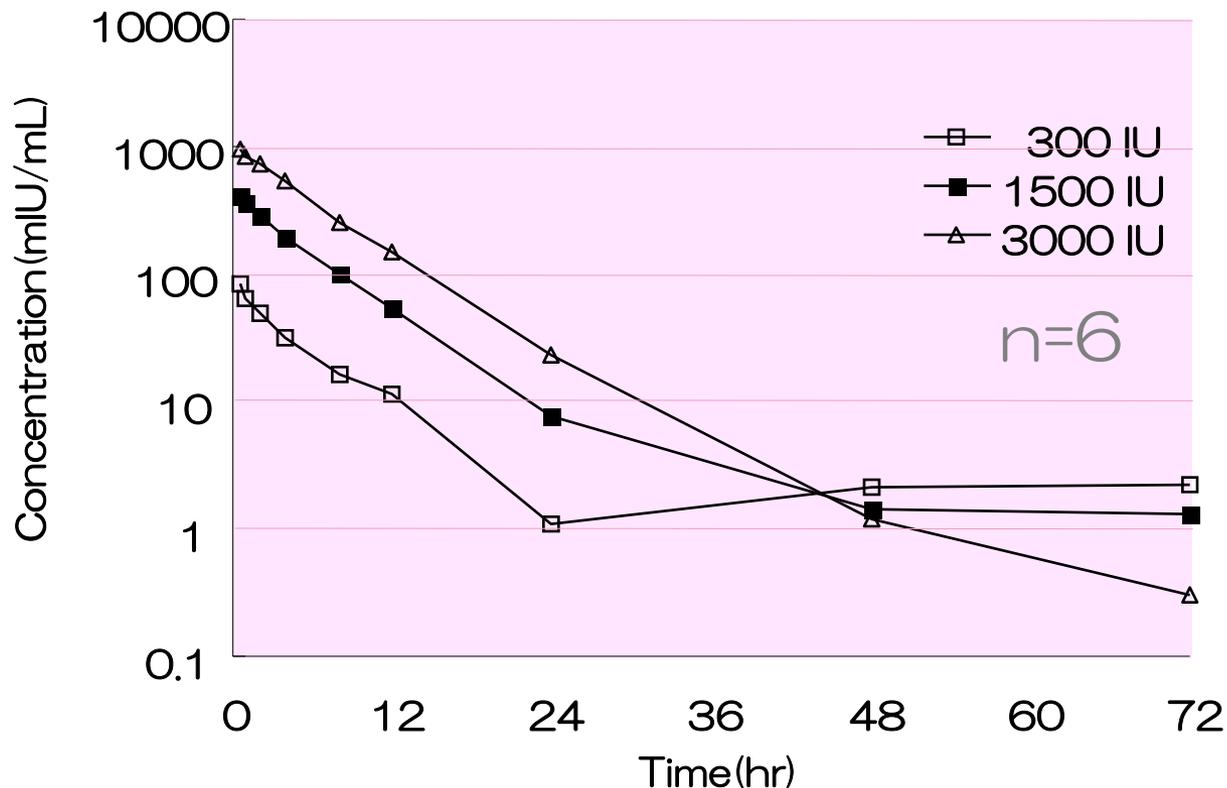
腎性貧血モデルラットのHbに対するJR-013およびエポエチンアルファの反復静脈内投与の作用

## 臨床試験パッケージ



# 第 I 相試験

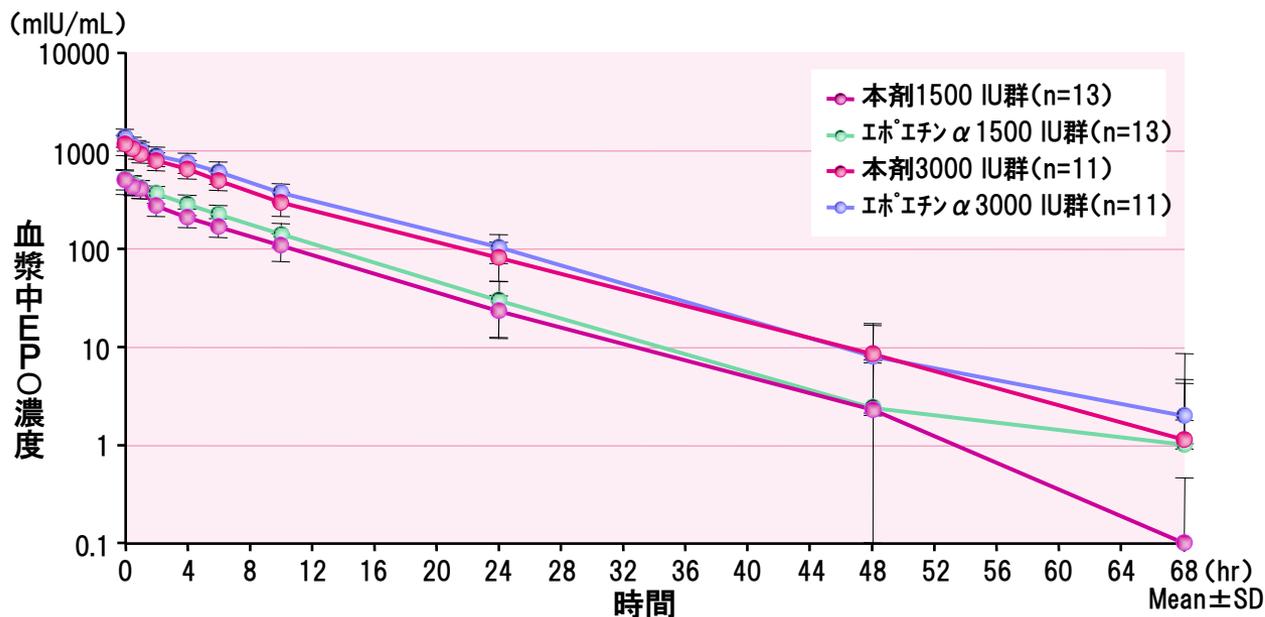
血漿中薬物動態 (単回静注・健康成人男性)



〔結果〕 薬物動態 : 300 IUから3000 IUの範囲で線形性が確認された  
 安全性 : 3000 IUまでの忍容性が確認された

## 血漿中薬物動態（単回静注・血液透析施行中の腎性貧血患者）

本剤の単回静脈内投与による 血漿中EPO濃度は、対照製剤と同様の推移を示した



薬物動態パラメータ

	Co(mIU/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (mIU·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL(L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)
本剤1500 IU群(n=13)	501.65±141.02	3398.1±799.0	6.65±1.76	0.46±0.10	3.78±1.03
エポエチンα 1500 IU群(n=13)	522.18±117.04	4377.9±1237.6	8.08±6.42	0.37±0.09	3.18±0.78
本剤3000 IU群(n=11)	1110.70±250.97	9575.1±2627.0	7.45±1.83	0.34±0.10	2.98±0.54
エポエチンα 3000 IU群(n=11)	1338.31±275.39	11576.1±2759.7	7.36±1.37	0.27±0.07	2.57±0.50

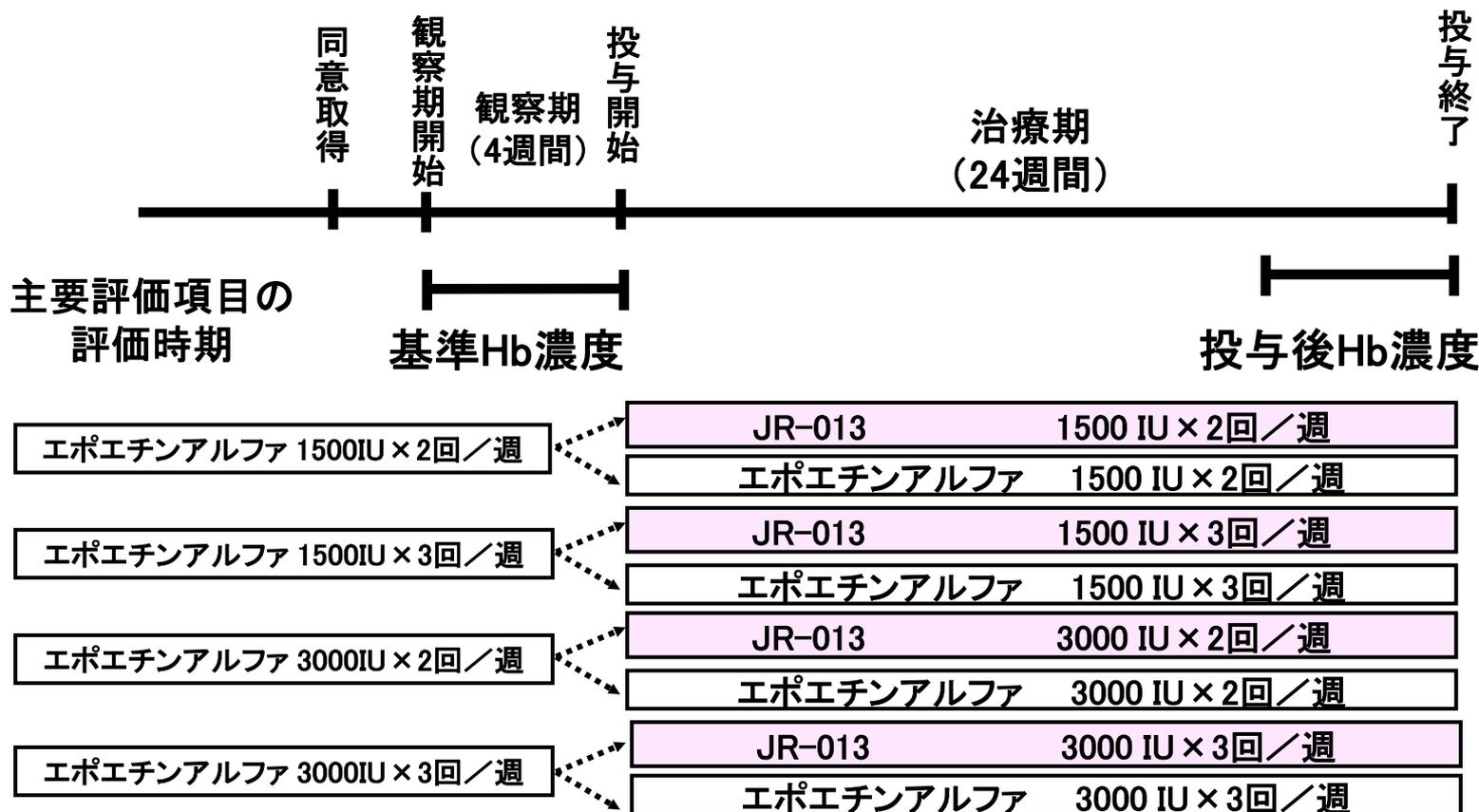
Mean±SD

## 第II/III相二重盲検比較試験計画について

- 1 「選択基準における既存EPO製剤の投与量について」  
⇒実態調査（1500IU製剤/3000IU製剤）
- 2 「用量変更基準について」  
⇒固定用量～用量変更許容域
- 3 「第II/III相臨床試験における盲検化の方法について」  
⇒市販薬の盲検化における中立性の担保
- 4 「対照薬を市場から購入した場合の治験薬の品質担保について」  
⇒品質担保の確認方法

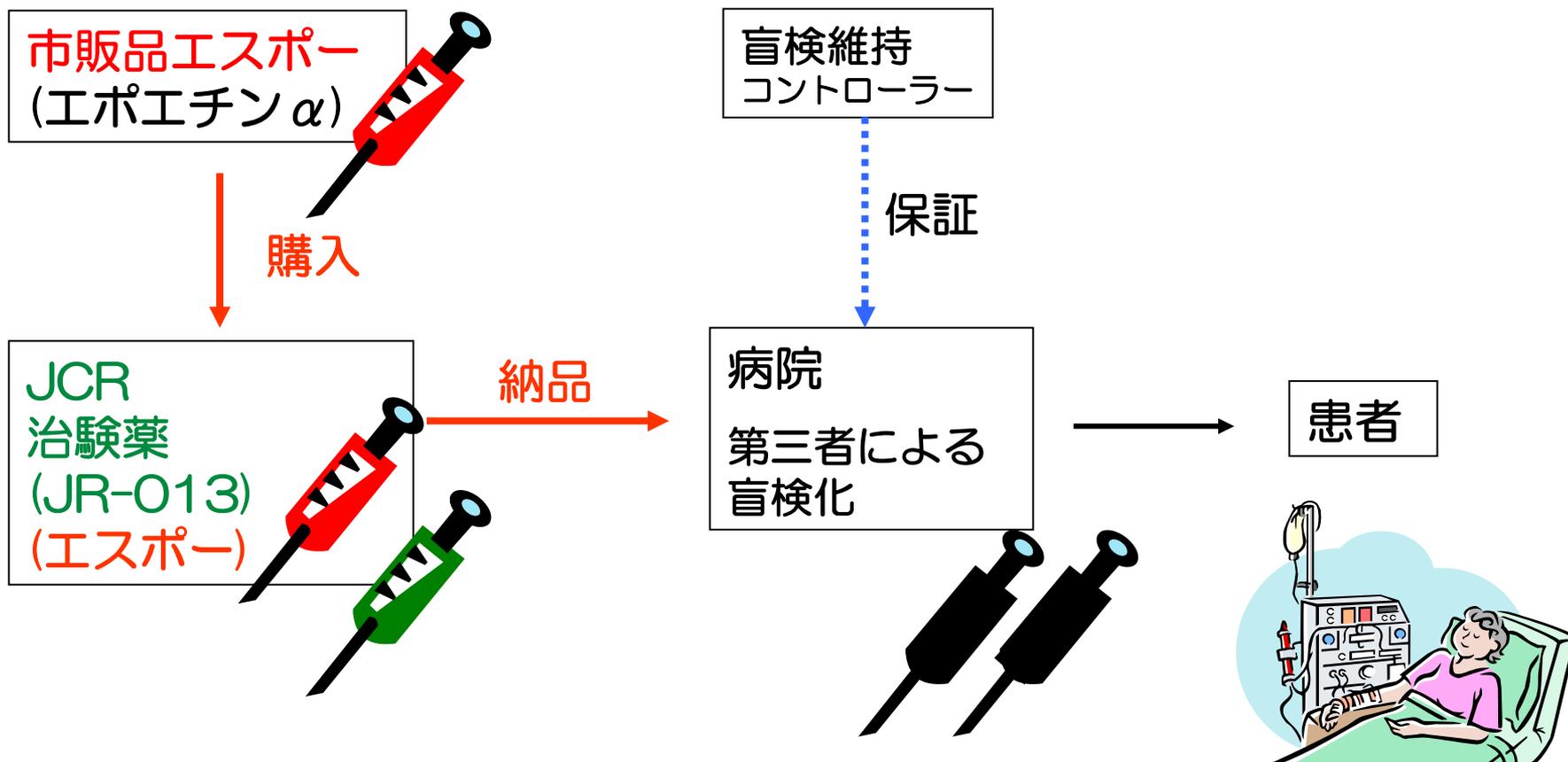
# 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験

主要評価項目：**Hb濃度変化量** (投与後Hb濃度－基準Hb濃度)



目標症例数：**300例** (JR-013群 150例/エポエチンアルファ群 150例)

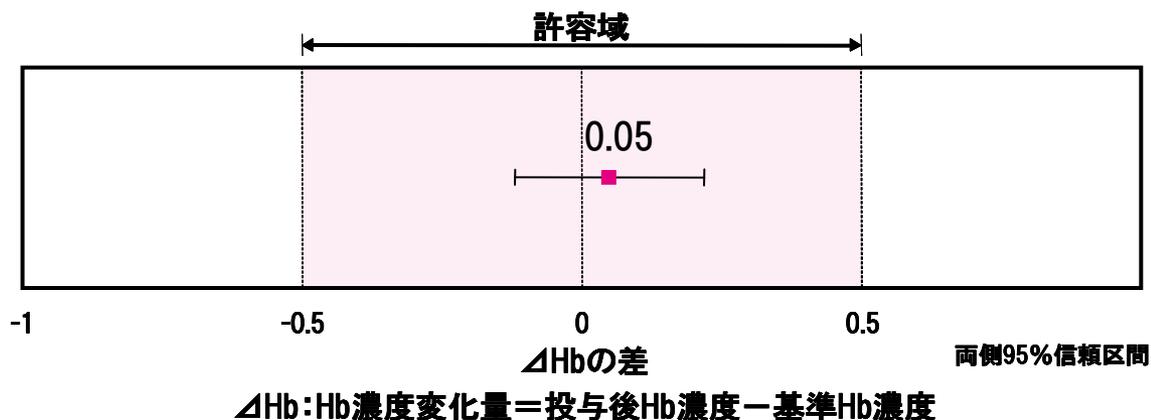
# 盲検化



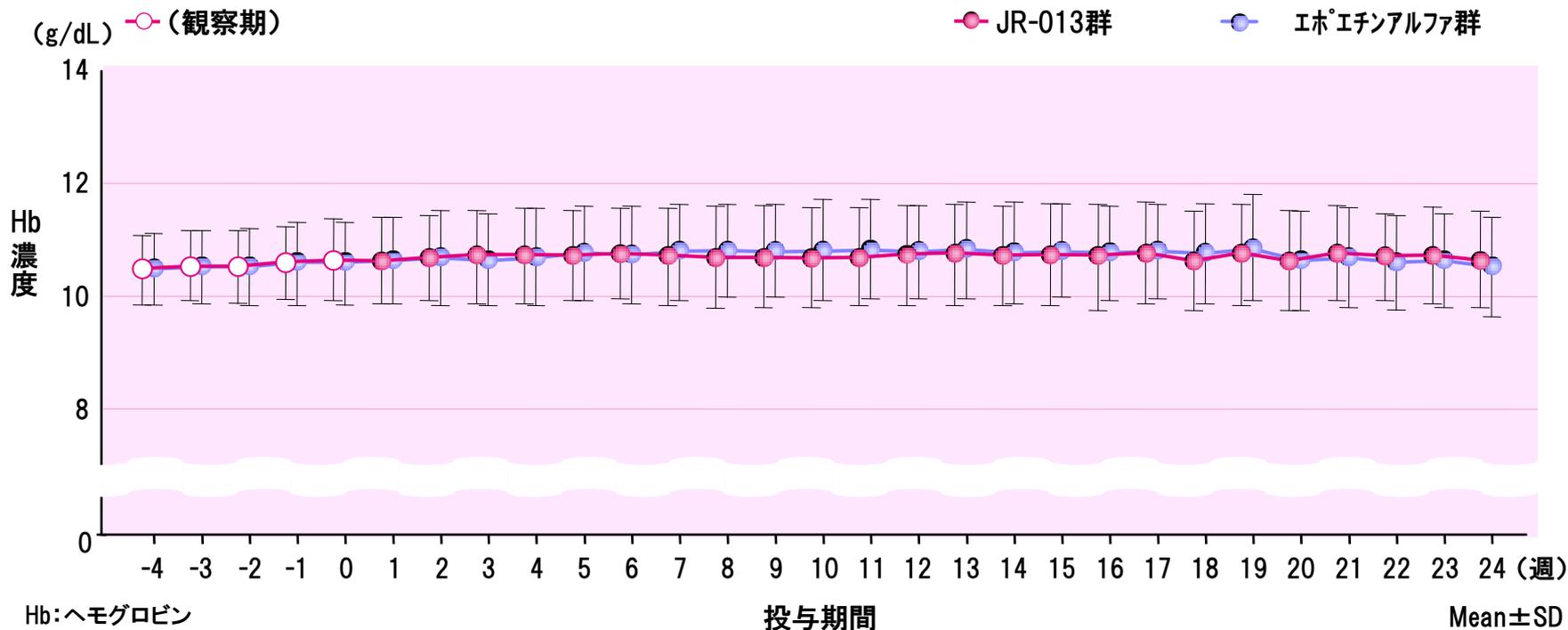
## 主要評価Hb濃度変化量の比較

	JR-013 (N=165)	エポエチンアルファ (N=160)
投与前	10.66 ± 0.60	10.64 ± 0.64
投与後	10.79 ± 0.84	10.72 ± 0.90
変化量	0.13 ± 0.73	0.08 ± 0.81

(単位：g/dL)



## Hb濃度推移（比較）



	Hb濃度(g/dL)
本剤群	10.72～10.86
エポエチンアルファ群	10.61～10.94

## 副作用

いずれかの群で複数例にみられた事象

	JR-013 (N=166)	エボエチンアルファ (N=163)
全体	39 (23.5%)	25 (15.3%)
頭痛	3 (1.8%)	2 (1.2%)
鼻咽頭炎	2 (1.2%)	3 (1.8%)
感覚鈍麻	2 (1.2%)	0 (0.0%)
便秘	2 (1.2%)	0 (0.0%)
下痢	2 (1.2%)	0 (0.0%)
発疹	2 (1.2%)	0 (0.0%)
高血圧	0 (0.0%)	4 (2.5%)

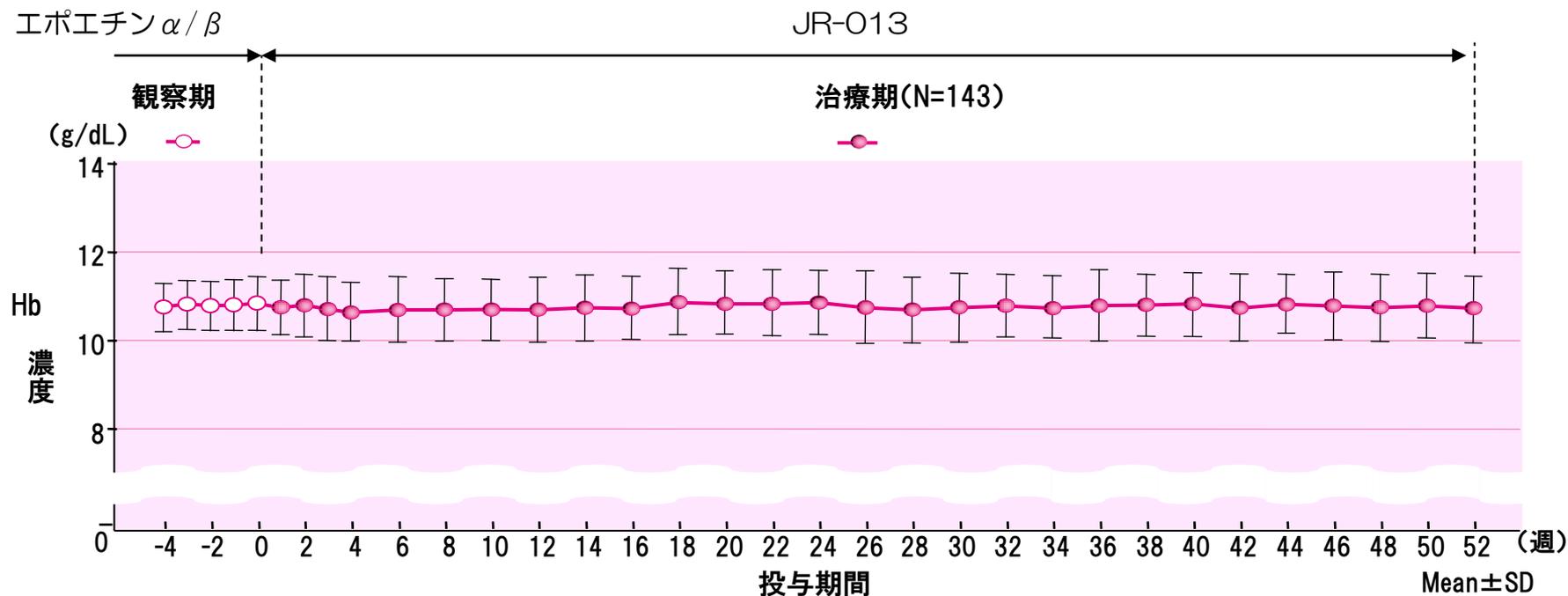
## 臨床検査値異常

いずれかの群で複数例にみられた事象

血圧上昇	6 (3.6%)	2 (1.2%)
好酸球百分率増加	4 (2.4%)	1 (0.6%)
γ-GTP増加	3 (1.8%)	0 (0.0%)
網状赤血球数増加	3 (1.8%)	1 (0.6%)
AST増加	2 (1.2%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン増加	2 (1.2%)	0 (0.0%)
血中フィブリノゲン増加	2 (1.2%)	2 (1.2%)
白血球数減少	2 (1.2%)	1 (0.6%)
白血球数増加	2 (1.2%)	1 (0.6%)

# 長期投与試験（Hb濃度の推移）

Hb濃度は、治療期間において10.69～10.93g/dLの範囲で推移した



Hb:ヘモグロビン

## Hb濃度の分布

Hb濃度(g/dL)	割合(%)
$10.0 \leq \text{Hb} < 12.0$	62.5～96.3

## 副作用

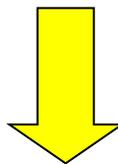
	N=143
全体	34 (23.8%)
血圧上昇	8 (5.6%)
頭痛	3 (2.1%)
高血圧	3 (2.1%)
掻痒症	3 (2.1%)
心室性期外収縮	2 (1.4%)

複数例に見られた事象

- 新有効成分含有医薬品（Epoetin Kappa：INN）として製造販売承認申請（2008年11月21日）
- バイオ後続品ガイドライン制定（2009年3月）

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。効能・効果の外挿が可能となるのは、対照薬として用いた先行バイオ医薬品の効能に限られ、先行バイオ医薬品以外の同種/同効の他の既承認組換えタンパク質医薬品の効能・効果は含まれない。

- 未熟児貧血効能追加



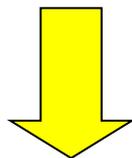
2010年1月20日バイオ後続品として  
製造販売承認取得

# JR-013の薬価算定

- バイオ後続品の薬価算定方式

「先行バイオ医薬品薬価  $\times 0.7 + \alpha$ 」

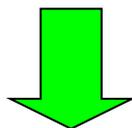
$\alpha$  : 臨床試験の充実度に応じて最大10%の加算



- JR-013の薬価 (2010年4月23日付け)

〔厚労省〕 :  $\alpha$  : 10% (最大)

「もともと新薬として開発されたものであり、国内治験の充実度は新薬並みにあり、これ以上の充実度はない」



薬価 : 先行バイオ医薬品薬価 (エスポー)  $\times 0.77$

## 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

生物由来製品／劇薬／処方せん医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

# エポエチンアルファBS<sup>注</sup>

750 シリンジ「JCR」  
1500 「JCR」  
3000 「JCR」

## Epoetin Alfa BS Injection

エポエチン カッパ(遺伝子組換え)[エポエチンアルファ後続1]製剤

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること。

一般名：エポエチン カッパ(遺伝子組換え)[エポエチンアルファ後続1]  
Epoetin Kappa (Genetical Recombination) [Epoetin Alfa Biosimilar 1]

## ● 社会環境・経済環境

### 1. 遺伝子組換え技術の汎用化と進展

- ① 初期バイオ開発品の特許終了件数増大→バイオ後続品対象増加
- ② 無血清培養法を用いた生産技術（人的資源含む）  
⇒動物成分由来病原体混入リスクの低減化  
ex. JCR-EPO、JCR-FSH、JCR-ライソゾーム酵素〔安全な品質〕
- ③ 多様な糖タンパク産生宿主細胞（多彩な糖鎖修飾機能）  
ex. ヒト細胞、CHO細胞、昆虫細胞、（酵母）、（ニンジン細胞）等  
〔課題：宿主由来不純物〕 ➡ JCR/CHO 高発現ベクター
- ④ 糖鎖改変細胞株の構築  
ex. JCR/CHO高発現株→高マンノース型糖鎖構造へ変換（GBA酵素）  
〔ねらい：安全性実績豊富な細胞の高発現株→高マンノース型糖鎖構造へ  
改変→製造コスト低減化〕
- ⑤ バイオベクターへの展開（多様なタンパク工学）  
ex. 持続性製剤、新DDS（BBB透過脳内移行、骨組織中発現）



バイオ技術の蓄積→新たな改変・改良技術を編み出すチャンスあり

## 2. 後発薬市場拡大

- ・ 国内：医療費（高齢化等による増大）抑制→薬剤費低減化
- ・ 海外：経済発展の新興国における巨大マーケット

➡〔高薬価先行バイオ医薬品→低薬価バイオ後続品〕の開発推進  
⇒ 国内外ともに社会的要請大

〔ねらい〕

海外大手企業：

- ・ 自社品特許切れ後の後発薬化（高生産効率株への製法変更、自社技術による同等性評価等の利点）
- ・ 新興国の巨大マーケットへの進出（ワクチン、後発薬）

中堅企業：共同開発提携〔課題：臨床開発コストが高い〕

- ・ コストシェアリング：JCR-EPO/キッセイ、JCR-FSH/あすか、
- ・ 海外展開：JCR-EPO/GSK、日医工/外資等

オーファン疾患：高薬価先発品による高額治療費低減化

- ・ JCR-ライソゾーム病用酵素薬/GSK

JR-401A (遺伝子組換えソマトロピン)	平成21年7月 製造販売承認効能追加取得	成人成長ホルモン分泌不全症
		グロウジェクト効能追加 自社開発
JR-401S (遺伝子組換えソマトロピン)	臨床 第Ⅲ相試験	子宮内発育遅延性低身長
		グロウジェクト効能追加 自社開発
JR-013 (遺伝子組換えエリスロポエチン)	平成22年1月20日 製造販売承認取得	透析施行中の腎性貧血 未熟児貧血
		完全無血清培養技術による生産 キッセイ薬品工業㈱と共同開発 製品名：エポエチンアルファBS注JCR
JR-041 (遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン)	前臨床	不妊治療
		完全無血清培養技術による生産 あすか製薬㈱へ導出
JR-032 (遺伝子組換え イズロネート-2-スルファターゼ)	前臨床	ハンター症候群(ライソゾーム病)
		酵素補充療法 完全無血清培養技術による生産 グラクソ・スミスクライングループと共同開発
JR-051 (遺伝子組換え α-ガラクトシダーゼA)	前臨床	ファブリー病(ライソゾーム病)
		酵素補充療法 完全無血清培養技術による生産 グラクソ・スミスクライングループと共同開発
JR-101 (遺伝子組換え グルコセレブロシダーゼ)	前臨床	ゴーシェ病(ライソゾーム病)
		酵素補充療法 完全無血清培養技術による生産 グラクソ・スミスクライングループと共同開発
JR-031 (ヒト間葉系幹細胞)	臨床 第Ⅰ/Ⅱ相試験	造血幹細胞移植時の移植片対宿主病(GVHD)の抑制
		米国オサイリス社より技術導入 他家由来ヒト間葉系幹細胞の利用 持田製薬株式会社と共同開発

## ● 規制環境

- ・ バイオ後続品ガイドライン制定(2009年3月)：前進的評価

エリスロポエチン：糖タンパクであり、糖鎖分布は類似しているが、同一構造ではない。

→エポエチン $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\dots$ 、 $\kappa$  (INN登録)

⇒臨床的比較 (PK/PD、比較臨床試験) が必要

「対照薬入手の困難」⇒対照薬提供につき製薬協協定はあるが、諾否決定までに時間を要したり、提供不可の場合に多大な時間ロス。  
また、治験薬として提供する場合先発メーカーの負担も大である

方策⇒

- ・ 対照薬は市販薬購入を前提とする
- ・ 先発メーカーと安全性情報の取り扱い契約を締結
- ・ 盲検管理業務〔盲検化工程の中立性と品質保証の担保〕  
→第三者機関に委託可能とする

〔現状：バイオ後続品開発を推進する上で好条件であり、バイオ事業を構築するチャンス〕

# ご清聴ありがとうございました

---

Contributing to people's healthcare through pharmaceutical products

