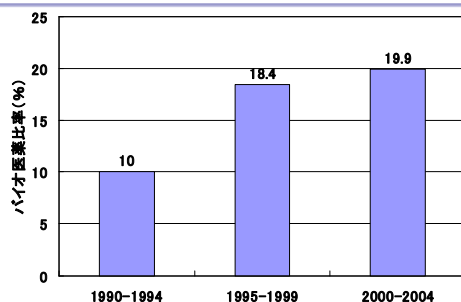


バイオ医薬品の開発 — 開発企業より — JPMA

第1回 医薬品評価フォーラム
— 画期的新薬を目指して:基礎から臨床へ —
平成19年8月10日

承認された新有効成分(全世界)に占める バイオ医薬品の割合



出所: EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures 2006 / 製薬協・医薬産業政策研究所
第1回 医薬品評価フォーラム (2007/8/10)

2

日米欧5か国におけるバイオ系開発品目数と比較

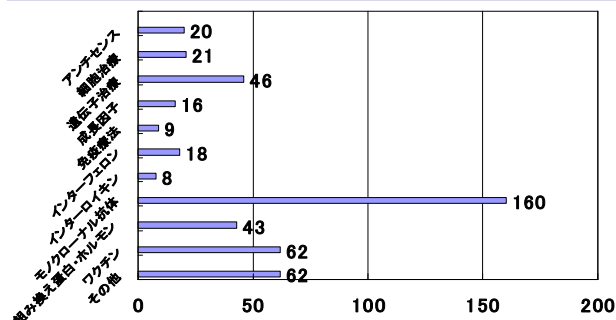
	日本	米国	イギリス	フランス	ドイツ
全開発品目数(A)	349	1884	678	454	441
うちバイオ系(B)	40	400	135	78	92
B/A	11.5 %	21.2 %	19.9 %	17.2 %	20.9 %

出所: Pharmaprojects (2007.2.14 現在) / 製薬協・医薬産業政策研究所

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

3

米国で開発中のバイオ医薬

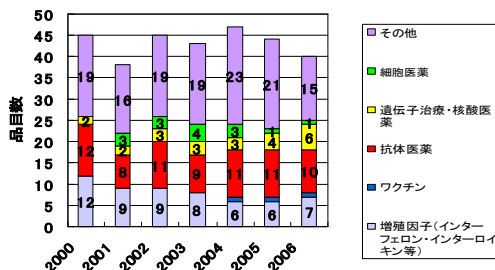


出所: PhRMA Medicines in Development Biotechnology 2006 / 製薬協・医薬産業政策研究所

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

4

日本における主なバイオ系開発品目数の推移



出所: Pharmaprojects (2007.2.14 現在) / 製薬協・医薬産業政策研究所

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

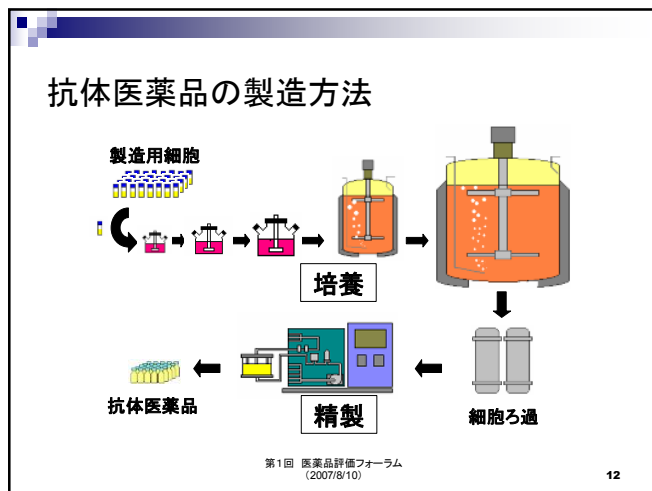
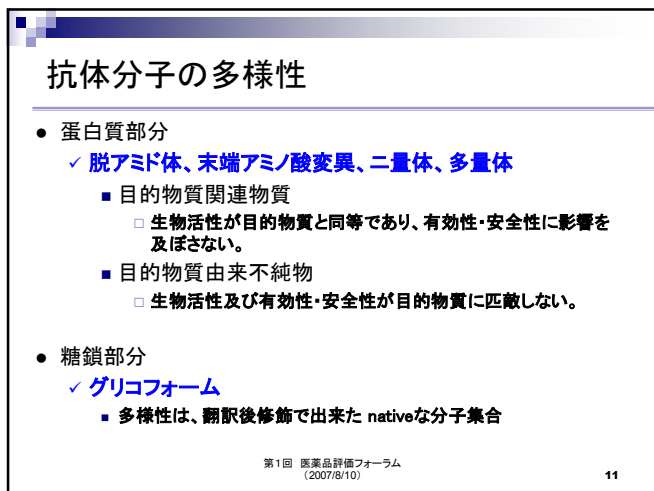
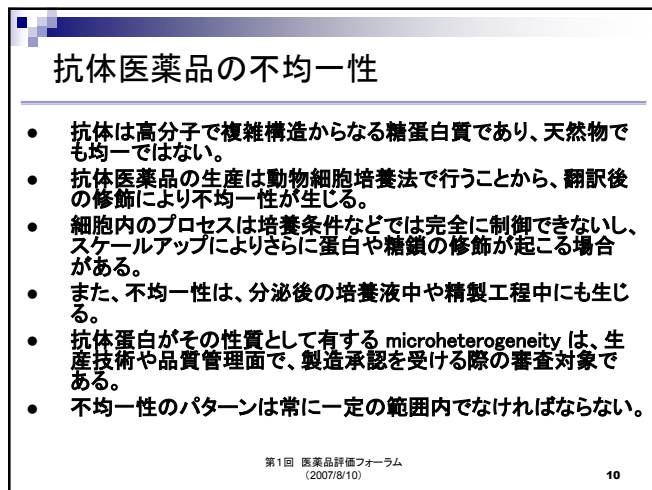
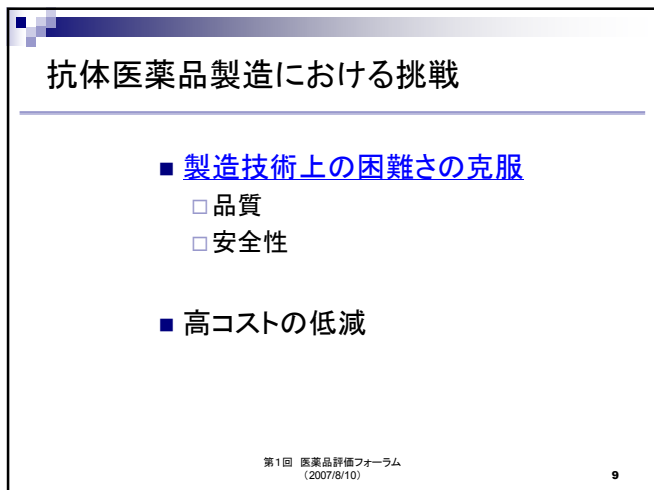
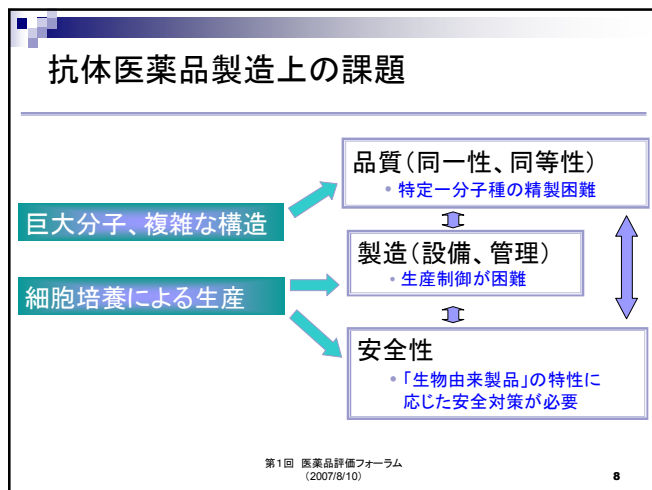
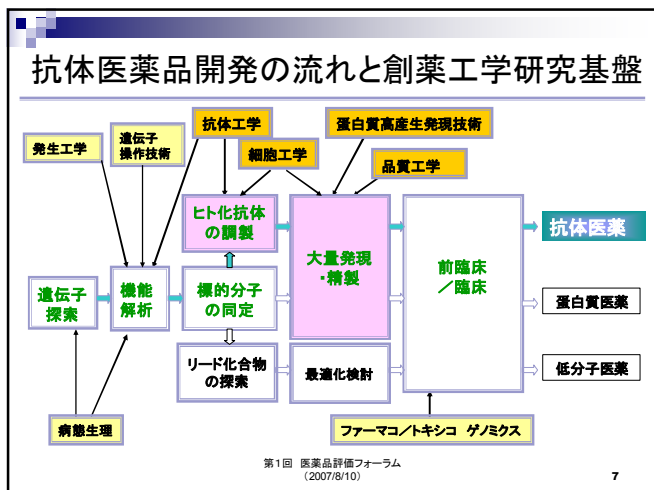
5

日本で上市されている抗体医薬(2007年)

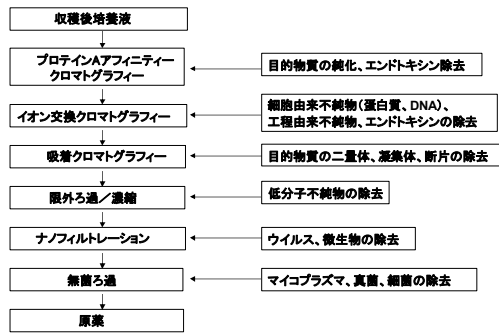
一般名(商品名)	販売企業	オリジネーター	上市時期	適応
トラスツマブ(ハーセプチン)	中外	ジェネンテック	2001年	転移性乳がん
リツキシマブ(リツキサン)	全薬/中外	ジェネンテック	2001年	悪性リンパ腫
パリキマブ(シムレクト)	ノバルティス	ノバルティス	2002年	腎移植後の拒絶反応
パリビズマブ(シナジス)	アボット	メディミューン	2002年	RSウイルスによる下気道感染症
インフリキシマブ(レミケード)	田辺	セントコア	2002年	関節リウマチなど
トシリズマブ(アクテムラ)	中外	中外	2005年	キャスルマン病
エタネルセプト(エンブレル)	ワイス	ワイス	2005年	関節リウマチ
ゲムツズマブ(マイロターグ)	ワイス	ワイス	2005年	急性骨髄性白血病
ペバシズマブ(アバステン)	中外	ジェネンテック	2007年	大腸がん

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

6



IgG抗体蛋白質の精製法の構築



第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

13

抗体医薬品の規格試験

- 不均一性のパターンは常に一定でなければならない → 製品規格
- 規格試験
 - クロマトグラフ法 (IE-HPLC、SE-HPLC、etc.)
 - 電気泳動法 (SDS-PAGE、IEF)
 - 活性測定系
 - Receptor binding and down-regulation
 - BIACORE
 - to assess antibody/antigen binding affinity (association/dissociation rates in real time under native conditions)
 - Antiproliferative and proapoptotic effects
 - Target cell antiproliferation assay
 - Immune effects by Fc receptor interaction
 - Antibody-dependent Cell Mediated Cytotoxicity assay (ADCC)
 - Complement-dependent Cytotoxicity assay (CDC)

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

14

精製法において考慮すべき点

- 精製法の妥当性
- 品質の一定性
 - 目的物質の均質な品質
 - 有害因子や不純物の不活性化や除去効率
 - 工程の恒常性
 - 目的物質の収率や品質に影響するパラメーターと適切な測定方法
 - 適切な許容範囲を設定したパラメーターによる工程内管理
- 精製工程上の安全性
 - 外来性微生物の汚染防止
 - 湿度、温度、空気清浄が制御されたクリーンエア、閉鎖系、エリアの環境モニタリング、使用する容器、樹脂、緩衝液等の無菌化、エンドキシン、バイオバーデンの工程内試験

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

15

抗体医薬品精製工程でのプロセスバリデーション

- 実製造プロセスにおける検証
 - 工程の恒常性
 - カラム寿命
 - リプロセス等
 - 工程の堅牢性
- 精製ステップでの保持の妥当性
 - 負荷試料・溶出液の安定性試験
- 有害因子あるいは不純物の除去効率
 - 細胞由来の不純物除去 (DNA、蛋白質)
 - 製造工程に由来する不純物の除去
 - 培地添加物 (抗生物質、インシュリン等)
 - 細胞保護剤
 - アフィニティカラムの担体 (抗体、Protein A等)
 - ウイルススクリアランス

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

16

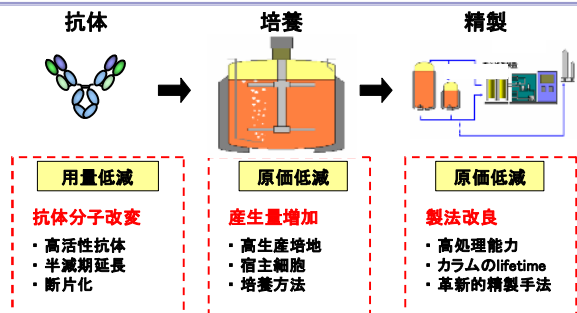
抗体医薬品製造における挑戦

- 製造技術上の困難さの克服
 - 品質
 - 安全性
- 高コストの低減

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

17

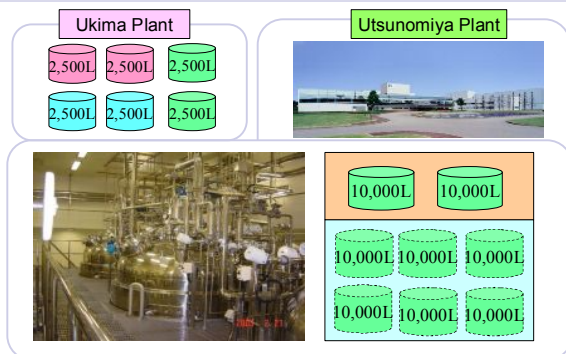
抗体医薬品の低コスト化の課題



第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

18

中外製薬の培養設備



第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

19

Discussion in Informal Working Group

"Manufacture of Biotechnological / Biological Drug Substances"

June, 2006

ICH EWG Yokohama meeting

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

20

Type of Harmonisation Proposed

- Title:
 - Manufacture of Biotechnological/Biological Drug Substances
- Harmonisation of scientific and technical principles relating to the manufacturing process as part of a total control strategy designed to ensure quality and consistency
 - CTD sections 2.2 to 2.6
 - Biotechnological/Biological Drug Substance as per Q6B definition
 - Principles might apply to other types of Drug Substances
 - Opportunities for consolidation of drug substance manufacturing guidelines and biotechnology and NCE may be considered at a future point in time independent of the work on this guideline

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

21

Issues to be Resolved

- Selection of materials and components for manufacture of the Drug Substance.
- Identification and justification of key and critical manufacturing steps, process controls, process parameters, choice of analytical procedures and acceptance criteria in terms of elements of a total control strategy designed to ensure product quality and consistency.
- The capacity of processes to remove impurities and product-related substances such as host cell protein, DNA, product aggregates etc..
- Evaluation of process robustness.
- Identification and control of critical intermediates.

第1回 医薬品評価フォーラム
(2007/8/10)

22