

National Institute of Health Sciences

- ・ グローバルなバイオ医薬品の開発の進展
 - － 抗体医薬
 - － バイオ希少薬の開発
 - － 改変体
 - － 国産バイオ医薬品開発の低迷(?)
 - － バイオ後続品・バイオシミラーの開発
 - － 製造方法の革新的改良
- ・ 細胞治療薬・再生医療製品の開発
- ・ 遺伝子治療薬
- ・ 核酸医薬

年	導入	自社
1985	1	1
1986	2	0
1987	2	0
1988	4	3
1989	1	1
1990	7	1
1991	6	5
1992	6	6
1993	7	1
1994	4	5
1995	1	6
1996	4	4
1997	6	6
1998	5	3
1999	10	4
2000	10	2
2001	11	1
2002	7	0
2003	10	0
2004	6	0
2005	8	2
2006	10	1

Category	導入 (Introduction)	自社 (Self-company)
新臨床	5	16
臨床準備中	6	4
フェーズ1	12	7
フェーズ2	15	5
フェーズ3	16	1
臨床準備中	4	0
申請中	14	4

薬品名	会社名	開発段階	薬理効能
トロンボモチリンアルファ	○旭化成ファーマ	申請中	DIC治療剤
人血トロンボゲン	○三井物産ファーマ	申請中	血小板・血球治療剤
トリイズマブ	○中外製薬	申請中	関節リウマチ・通達追加
トリイズマブ	○中外製薬	申請中	全身播種性血管性紫癜治療薬・通達追加
注射用乾燥インターフェロンβ	○東レ、第一製薬	フェーズ3	○重症性肝炎治療・併用療法
上皮細胞成長因子 レチン化ES00	○大塚製薬	フェーズ2	角膜炎治療剤
SUN ES001	○LTLバイオファーマ	フェーズ2	活性酸素除去剤
トリイズマブ	○第一アスビオファーマ	フェーズ2	骨粗鬆症治療剤（副甲状腺ホルモン）
エリスロポエチン	○中外製薬	フェーズ2	クローン病・通達追加
	○日本ケミカルリサーチ、キッセイ薬品	フェーズ2	腎性貧血治療剤
Fib22に抗抗体G4H抗体	○三井物産ファーマ	フェーズ2	抗産後血小板・クローン病抗体
完全α-鎖状IgG-1抗体	○小野薬品	フェーズ1	免疫性血小板減少症
ヒト抗HbM/クローン病抗体	○北研研	フェーズ1	抗HbM/クローン病抗体
SUN E7001	○第一アスビオファーマ	フェーズ1	血腫溶解剤
沈降凝集マリアラウケチン	○東大薬研	フェーズ1	脂溶性マリアラの免疫防御
ヒト肝細胞増殖因子	○京都大学・京都府主導治療 アステラス製薬、○化血研	フェーズ1	慢性肝炎治療剤
CG/1195		フェーズ1	ガン細胞増殖阻害作用療法

薬品名	会社名	開発段階	薬理効能
AJW200	○味の素	臨床準備中	血小板凝集抑制剤
KW-0761	○味の素	臨床準備中	白血病治療用抗体医薬
クワテルズマブ	○旭化成	臨床準備中	抗O-15抗体
ディナドキシン	○京大工学部(医薬主専攻)	臨床準備中	急性肺障害/急性呼吸促進治療
BRW-7054	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
BRW-8157	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
BRW-9058	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
BRW-9405	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
BRW-9882	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
KW-2871	○旭化成	前臨床	癌性脳腫瘍治療抗体医薬
変異ヒト化M5モノクローナル抗体	○旭化成・ザル	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
抗肺炎球菌モノクローナル抗体医薬	○キリンビール	前臨床	抗肺炎球菌抗体医薬
抗TRA8変異体モノクローナル抗体	○キリンビール	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
ヒトGFβモノクローナル抗体	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
ヒトGFα抗体	○旭化成	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
NK4	○シグマファーマ	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
イヌロネーネスファタラゼ	○日本ケミカルリサーチ	前臨床	アロペチクス阻害作用抗体医薬
αグロブリンゼンA	○日本ケミカルリサーチ	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
原形細胞株モノ	○日本ケミカルリサーチ、富士薬機	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体
インヒビター	○日本ケミカルリサーチ	前臨床	抗癌性モノクローナル抗体

医薬品情報サイト Cima! netでの検索による

日本におけるバイオ医薬品開発

- ・我が国のバイオ開発力
 - 免疫学、増殖因子／サイトカインに関する研究基盤
- ・日本での申請から承認まで時間的要素
 - 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」
(座長:高久文麿自治医大学長)
- ・バイオ医薬品企業数
- ・バイオ医薬品企業の財政基盤
- ・大学等の基礎研究から実用化の道筋
 - 科学技術政策の中核

バイオ医薬品開発の課題 (1)

- ・ **バイオ改変タンパク質**
 - 免疫原性評価
- ・ **トランスジェニック動植物を用いたバイオ医薬品製造**
 - 指針等の整備
- ・ **バイオ後続品**
 - 指針等の整備
- ・ **革新的な製剤設計**
- ・ **臨床適用における緻密な設計**
- ・ (e.g.細胞治療薬や遺伝子治療薬)
 - 投与方法
 - 投与経路

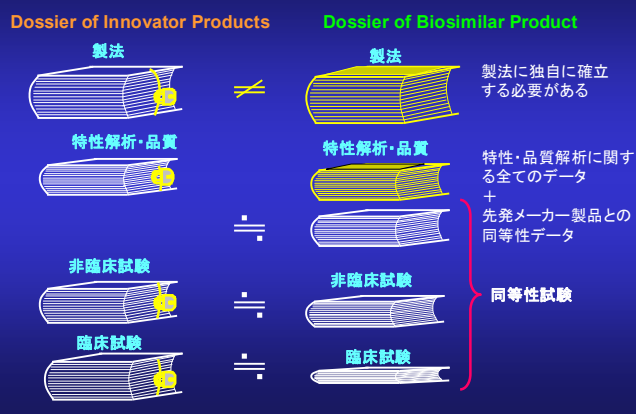
バイオ医薬品開発の課題 (2)

- ・ 第1世代バイオ医薬品の特許期間の終了
- ・ 第2、第3世代のバイオ医薬品の開発
 - 革新的な製剤設計
 - 血中動態の改良
 - 持続的生理活性の改良
 - 新たな効能追加
- ・ **バイオ後続品**
 - hGH、EPO、G-CSF、tPA等
 - グローバルな開発

バイオ後続品 (1)

- ・ Scope (well-characterized proteinsを含む)
- ・ 申請に必要なデータパッケージ
- ・ 効能
- ・ 参照品・先行医薬品
- ・ 局方の役割
- ・ 名称
- ・ Pharmacovigilance

バイオ後続品に求められるデータ



バイオ後続品 (2)

- ・ **単純タンパク質医薬品**
 - 細胞基材の同一性は不要か？
 - コードする遺伝子の同等性は不要か？
(C末metの除去方法、シグナル配列)
- ・ **糖タンパク質医薬品**
 - 細胞基材の同一性の必要性(CHO、NS1/0)
 - コードする遺伝子の同等性の必要性
(cDNA、ゲノムDNA)
 - 糖鎖修飾の同等性/同質性

バイオ後続品 (3)

- Comparability試験はQ5Eの考え方が適用可能
- 行政的枠組み
 - 審査区分
 - バイオ後続品を承認後の対応
- 先発品の保護期間

バイオ医薬品開発の新たな動向

- 免疫制御薬の開発
 - アレルギー疾患や自己免疫疾患の増加
- コスト低減化を目指した取り組み
 - 高発現細胞の開発
 - 最適培養条件の開発
 - トランスジェニック動物医薬品
 - トランスジェニック動物医薬品

抗体医薬品の製造コスト

- 細胞培養 24,000–120,000円/g
 - トランスジェニック動物 ~6,000円/g
 - トランスジェニック植物 ~2,400円/g
 - 感染性因子の伝播の防止
 - ウイルスや異常プリオン
- ↓
- トランスジェニック動植物を用いたバイオ医薬品GLの必要性

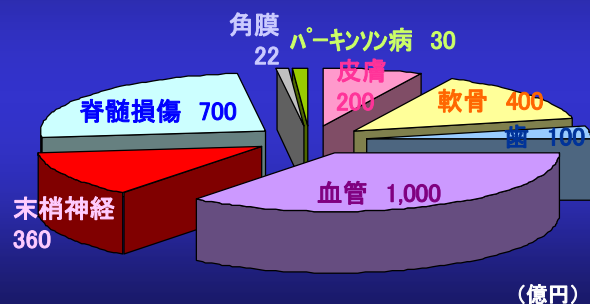
トランスジェニック植物由来製品

- 感染性因子の伝播の防止
 - ウイルスや異常プリオン対策
- 糖鎖を含めた翻訳後修飾の違い
- 利用するアミノ酸コード遺伝子の違い
- 精製法の確立
- 不純物の免疫原性

細胞治療／再生医療の 臨床研究や細胞治療薬の審査

- 細胞治療臨床研究
 - ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会
- 細胞治療薬等
 - PMDAでの審査(専門協議)、生物由来技術部会
- 1314号の見直し
- 高度先進医療

再生医療材料市場の市場規模 ～関西経済連合会資料 2006. 2～



ヨーロッパの先進医療の治験実施状況 細胞治療薬・組織工学製品 (2004.8～2006.10)

治療目的	件数
細胞治療製品	73 trials / 59 original products
癌免疫治療	23
心血管系	17
皮膚/肝臓/肺/糖尿病/腸/骨・軟骨	12
神経系疾患	4
リンパ組織球増多症	1
HIV	1
生殖	1

細胞治療製品の規制の枠組み - 日米欧比較

米国	日本	EU
ヒト細胞製品 (臨床研究も FDAによる規制) : Good human tissue practice	細胞組織利用医薬品 薬事法の規制 細胞組織利用 医療用具 再生医療・細胞治療 臨床研究	細胞治療薬: somatic cell therapy products 組織工学製品: tissue engineering products (医療用具に相当する 製品についても、EMA での中央審査に移行する 予定)

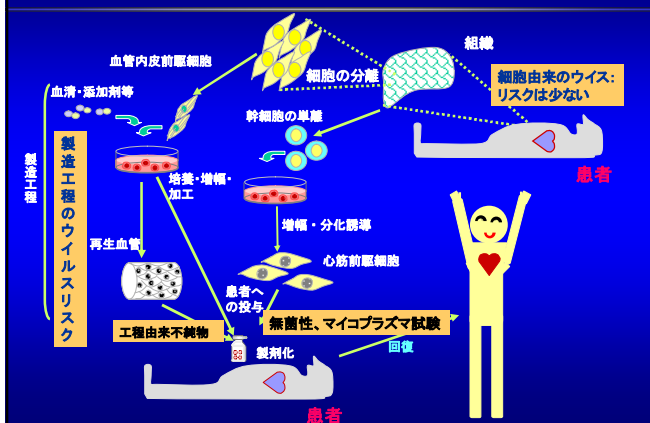
我が国における細胞治療薬(再生医療) に関連する指針や通知

- 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方 (医薬発第1314号)
- ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(医薬発第1314号)
- 生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について(医薬発第052001号)
- 生物由来製品に関する感染症定期報告制度について(医薬発第051508号)
- 細胞という極めて複雑な構造を持ち、かつ生きている細胞というダイナミックな特性を併せ持つことから、従来の医薬品に適用されていた品質管理や、非臨床試験や臨床試験の必要事項は必ずしも適用出来るわけではない

各国指針等の基本的なポイント

- ウイルス等の感染症伝播の防止
 - 患者個人ばかりでなくパブリックヘルスの安全確保
- 規制は画一的に行うのではなく、目的とする細胞・組織ごとにケースバイケース
- 医薬品としての有効性を評価できる指標を開発することが必要(あるいは、代替指標の開発)
- 革新的な医療技術の開発を促進

自己由来細胞を用いた細胞治療・再生医療



細胞組織利用製品の安全性に関わる因子: 自己細胞 vs. 他家細胞

	細胞由来の感染リスク	製造工程由来感染因子	工程由来不純物	細胞の免疫原性	細胞の異常増殖等
自己由来細胞	~ 0	+	+	~ 0	+
他家細胞	+	+	+	+	+
試験	ドナースクリーニング等	工程評価・出荷試験	工程評価・出荷試験	HLA適合PCR	増殖因子依存的増殖能

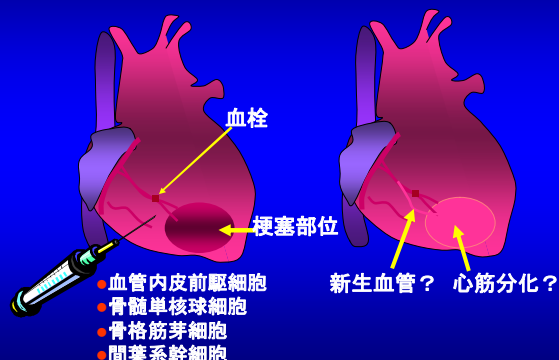
欧米のGL: 細胞由来のウイルスリスクが自己由来細胞と同種細胞(他家細胞)で異なる。培養に用いる血清や添加剤由来の感染性因子や不純物による免疫原性についてのリスク評価の必要性。適切な試験の必要性。

米国における細胞組織利用医薬品の開発状況

細胞	名称	供給源	対象疾患	2002年までに承認	2002年	2004年
培養軟骨細胞	Carticel	自己	大腸骨関節痛	1997年承認	—	—
軟骨細胞	NeoCart	自己	膝関節痛	—	—	フェーズ I
培養皮膚(表皮)	Epilcel	自己	顔面皮膚病	1988年承認	—	—
培養皮膚(真皮)	TransCyte	非自己	やけど	1997年承認	—	—
培養皮膚	Apilgraf	非自己(新生児包皮)	糖尿病性下脚潰瘍、糖尿病性下脚潰瘍	1998年承認	—	—
培養皮膚(真皮)	Dermagraft	非自己(新生児包皮)	糖尿病性下脚潰瘍、慢性潰瘍	2001年承認	—	—
培養皮膚	OrCel	非自己	皮膚水腫症、移植用皮膚採取部位	2001年承認	—	—
培養皮膚	OCS	非自己(新生児包皮)	やけど(皮膚提供部位の創傷治療)	—	市販前申請	?
培養皮膚	VITROX	自己	糖尿病性下脚潰瘍	—	治験準備中	?
樹状細胞	Provenge	自己	前立腺がん	—	フェーズ II	?
樹状細胞	Mylovene	自己	多発性骨髄腫	—	フェーズ II	?
樹状細胞	APC024	自己	乳がん、肺癌がん、大腸がん	—	フェーズ I	?
神経細胞	NeuroCell-PD	非自己(ブタ胎児)	パーキンソン病	—	フェーズ II	有効性見せず
神経幹細胞	ReN001	非自己(胎児)	脳卒中	—	—	—
ドーパミン産生細胞	Spheramine	ヒト網膜色素上皮細胞	パーキンソン病	—	—	—
間葉系幹細胞	CardoCel	非自己(ヒト)	心筋梗塞	—	—	IND提出予定
間葉系幹細胞	Chondrogen	非自己(ヒト)	骨関節修復	—	—	IND提出予定
間葉系幹細胞	OsteoCel	非自己(ヒト)	骨修復	—	—	—
造血幹細胞	StemEx	胎盤血(ex vivo増殖)	血液がん	—	—	—

IND=新薬臨床試験開始届

心筋梗塞の細胞治療治療



何が効いているのか?

投与した細胞が血管内皮細胞に分化

- 血管内皮前駆細胞
- 他の細胞が血管内皮細胞へ分化

有用性指標: 血管内皮細胞への分化能を持つ細胞の含量、増殖能

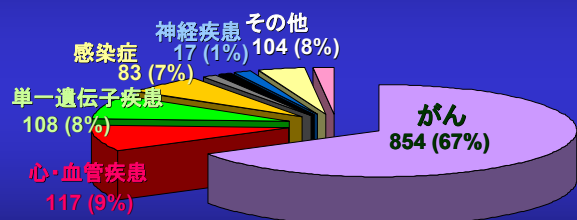
投与した細胞由来の増殖因子等の作用により心筋あるいは血管内皮細胞の分化が誘導された

有用性指標: 血管内皮細胞への分化誘導因子の産生能

細胞治療薬の有用性評価

- 効力を裏付ける試験
 - *in vivo*, *in vitro* モデル
 - 生物活性を示す適切なマーカー
- 細胞治療薬の主作用
 - 短期的作用・長期的生着
 - エンドポイントの設定
 - 適切なサロゲートマーカーの設定
- 臨床効能に密接に関連する力価の設定

遺伝子治療の現状 —対象疾患—



2007.1現在(Wiley社のデータより)

遺伝子治療の光と影

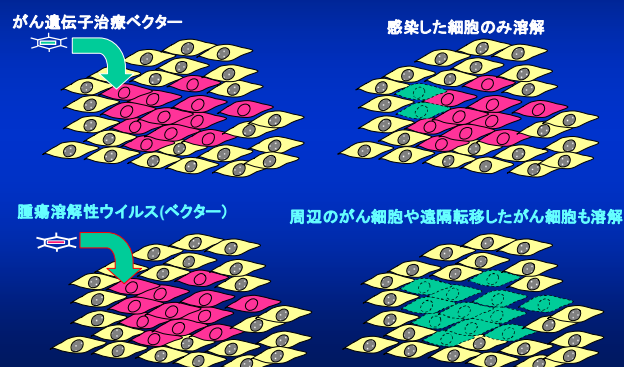
成功例

- X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)に対する造血幹細胞遺伝子治療により10人中9人に著効
- アデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)の造血幹細胞遺伝子治療で有効
- 慢性肉芽腫症(CGD)の造血幹細胞遺伝子治療で有望な結果
- パーキンソン病の遺伝子治療(AAVベクター)で一定の効果

重篤な副作用

- アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡(米・1999年)
- X-SCID遺伝子治療でレトロウイルスベクターによる遺伝子の染色体挿入が原因となり、9名中4名にT細胞白血病様症状発症(仏・2002年～)

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



遺伝子治療薬開発で望まれるもの

- 先天性疾患治療では画期的な成果
 - 安全性確保が最重要課題
- 画期的な癌遺伝子治療薬の開発
 - 腫瘍溶解性ウイルスベクター
 - 膵臓癌治療など従来有用な治療法のない癌での選択肢の開発
- パーキンソン病やアルツハイマー病等の治療薬開発

核酸医薬品開発

- パラエティーに富む製品
 - アプタマー、siRNA、アンチセンス、リボザイム
- DDS
- 品質に関しては合成ペプチドの準じた評価
- 有効性指標の確立
- 安全性確保
 - 動物試験の限界

今後のバイオ医薬品開発

- 有用なバイオ医薬品をいち早く国民に届けること
- ゲノム・ポストゲノム創薬の推進と画期的な医薬品シーズの開発
- 効率的な製造方法の開発等を通じた医療費の抑制
- 先端技術医薬品の安全性確保

細胞治療薬の特性解析と品質管理

- 回収率や生存率
- 同質性の確認
- 細胞由来生理活性物質(必要に応じて)
- ウイルス試験、無菌試験、マイコプラズマ試験
- エンドトキシン試験
- 製造工程由来不純物試験
- 細胞の純度試験
- 細胞由来目的外生理活性物質
- 生物活性／力価

各国指針等の基本的なポイント

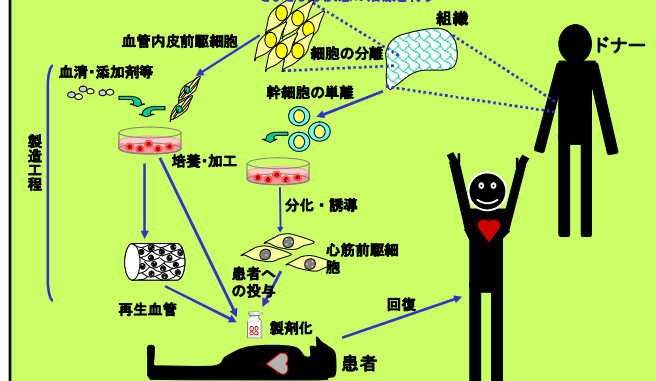
- ウイルス等の感染症伝播の防止
 - 患者個人ばかりでなくパブリックヘルスの安全確保
- 規制は画一的に行うのではなく目的とする細胞・組織ごとにケースバイケース
- 医薬品としての有効性を評価できる指標を開発することが必要(あるいは、代替指標の開発)
- 革新的な医療技術の開発を促進

感染性物質に対する安全性確保

- 細胞組織利用医薬品等の安全性確保においては感染性因子の伝播の防止が重要課題
- 細胞組織利用医薬品等はウイルス等の不活化・除去が困難
- 感染性因子に汚染されていない原材料を用いた製造
- 自己由来であっても、製造従事者やクロスコンタミネーション防止が重要

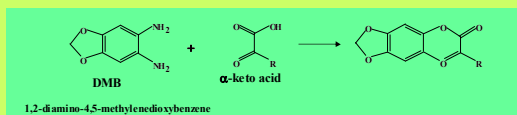
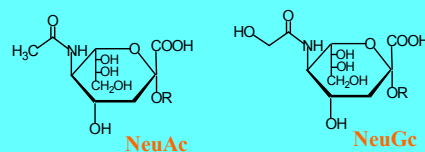
同種細胞を用いた細胞治療・再生医療

ヒトまたは動物より分離した細胞や組織を培養、加工し、直接患者に投与することによりさまざまな疾患の治療を行う



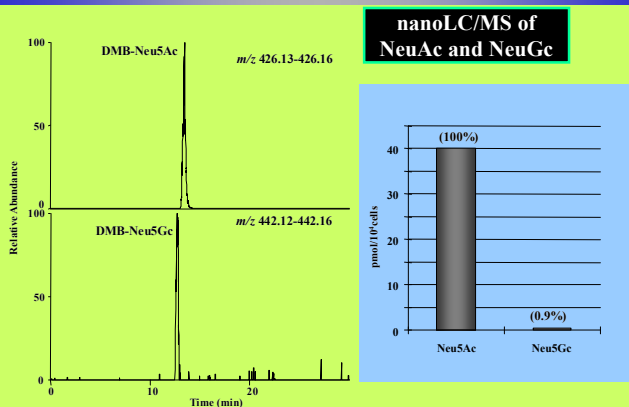
製造工程由来不純物: グリコシルノイロミン酸

シアル酸分析

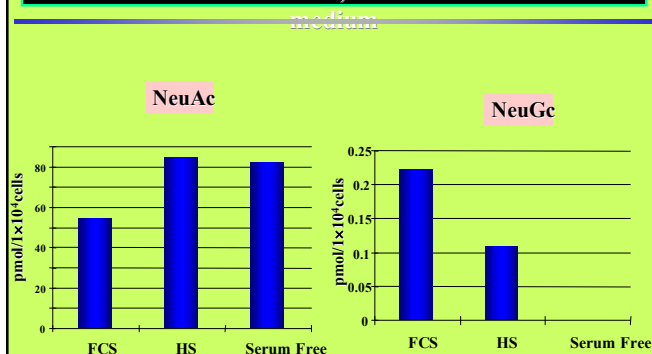


nanoLC/MSの利用: 高感度・高選択性・定量性・再現性・情報量

Quantitative analysis of NeuAc and NeuGc in HL-60 cells



Quantitative analysis of Neu5Ac and Neu5Gc in HL-60 cells cultured in 10%FCS, 10%HS and serum free medium



製造工程評価(同質性の確認)

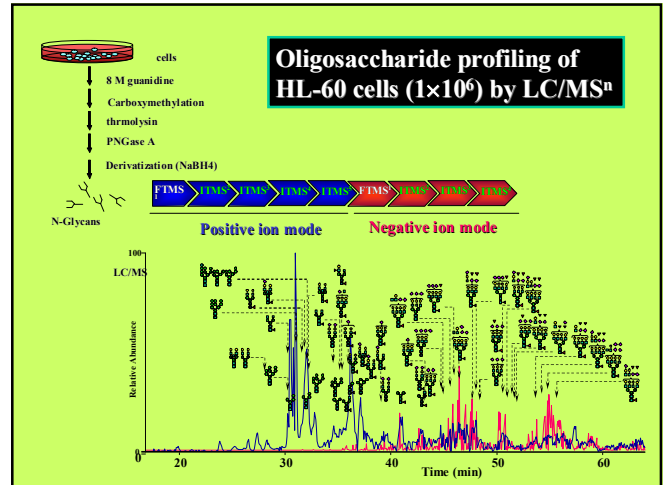
- 製品の恒常性を担保できる製造条件
- 細胞の安定性
(表現型・遺伝形質・機能特性・細胞活性)
- 他の細胞の混入の否定
- 細胞の異常増殖やがん化の否定

形態

染色体解析

(遺伝子発現解析, タンパク質発現解析)

糖鎖解析 ?



High-mannose type and complex type oligosaccharide profiles of HL-60 cells (1×10^6) cultured in 10% human serum and serum free medium

