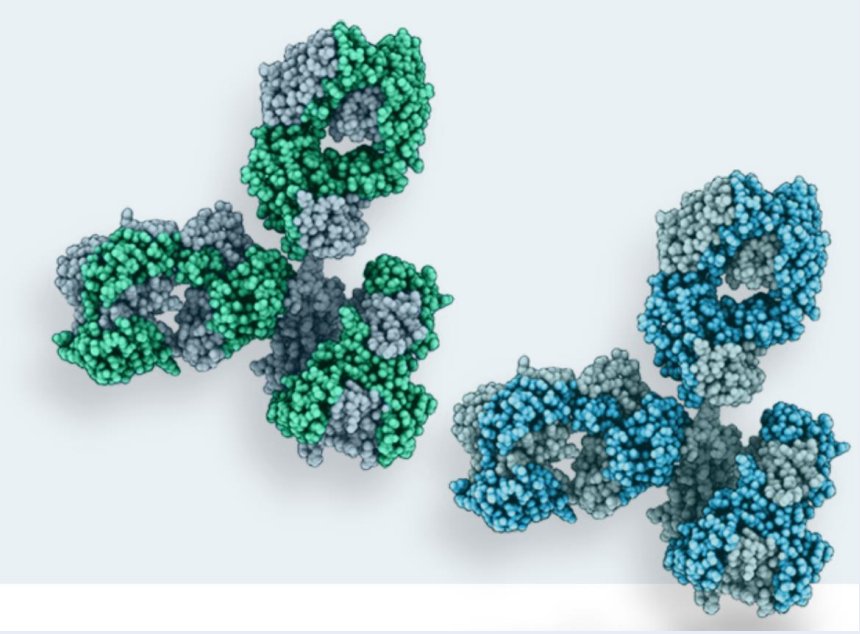
BIOsim

看護師対象トレーナー研修プログラム



モジュール1

（ファイザー社より用途制限
のない助成金の
支援を受けています）

バイオシミラー開発の背景

- このセッションの目的

- このセッションを履修した看護師は、以下を理解することができるようになります。
  - バイオシミラー開発の背景を理解する
  - 生物学活性のプロセスを理解する
  - バイオシミラーに関して使われる「外挿」と「免疫原性」という用語を理解する
  - 患者および医療制度にもたらすメリットを理解する

Q. バイオ医薬品とは？

バイオ医薬品とは

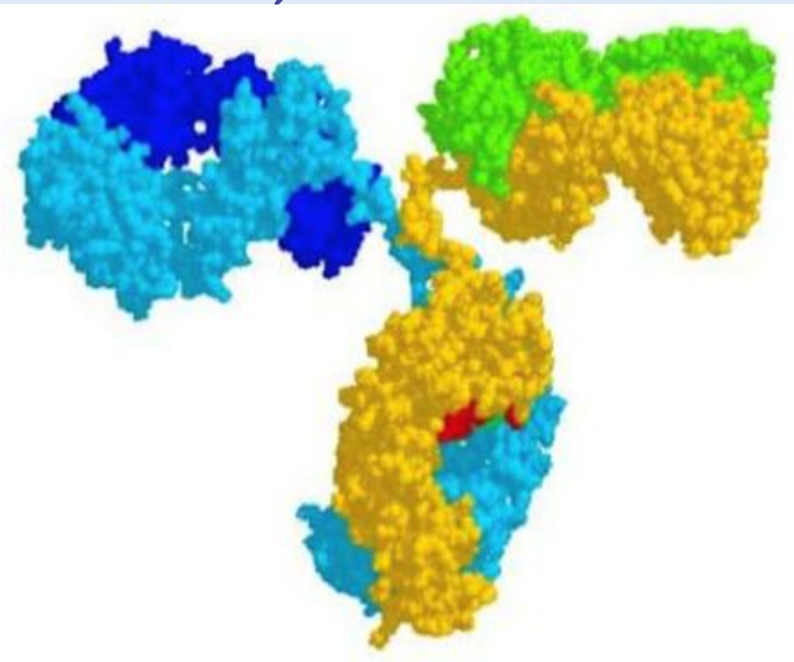
- 生体または生体が作る分子（酵素，ホルモン，抗体）で、がんやその他の疾患の予防、診断または治療に使用されるものです。バイオ医薬品には、抗体薬、インターロイキン製剤、およびワクチンが含まれます。バイオ医薬品は生物由来物質、生物学的製剤とも呼ばれることもあります。

- https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drugaccessed 2018年9月

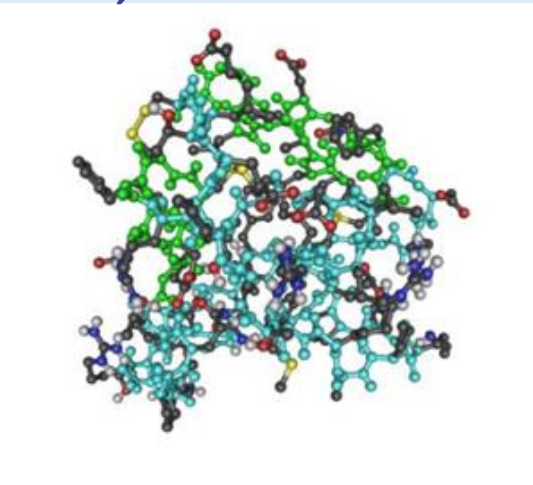
バイオ医薬品とは

- 大多数の医薬品が化学的に合成され、その構造が知られているのに対して、多くのバイオ医薬品は複雑な混合物であり、容易に同定したり、特徴づけができるものではありません[1]。

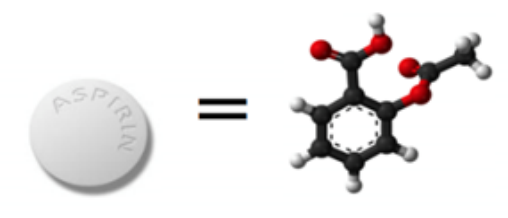
モノクローナル抗体（mAb）
150,000 ダルトン



インスリン
5,700 ダルトン



アスピリン
（アセチルサリチル酸）
180 ダルトン



均一の縮尺ではありません

[1]FDA（アメリカ食品医薬品局）「バイオ医薬品とは何か」Q&A [アクセス日 2014年9月]. http://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm

バイオ医薬品の製造

- バイオ医薬品は、生体が作る物質を使用した薬剤です。

宿主細胞を変換する
（例：細菌、酵母、哺乳類細胞）組換体蛋白質を生成

細胞の培養
管理された状態（発酵、アップストリームプロセス）

抽出、リフォール、精製
製剤原料を生成
（ダウンストリームプロセス）

製剤して安定した医薬品になる
バイアル、シリンジ、カートリッジ

EGAによるバイオシミラー医薬品の手引きより引用（参照：http://www.egagenerics.com/index.php/publications）

http://cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/UK_MKT_SDZ_17_0027d-Vanguard-Introduction-Training-Slide-Set-for-website-FINALii-1.pdf（アクセス日 2018年9月）

https://www.pfizerbiosimilars.com/manufacturing-biosimilars

言葉の定義

先行品（バイオ医薬品）

- 先行品とは、臨床データと非臨床データを含む包括的な製品固有のデータに基づき、公衆衛生事業法の下でFDA（アメリカ食品医薬品局）により承認されたバイオ医薬品を指します。

バイオシミラー

- バイオシミラーとは、臨床効果を発揮しない部分には若干の違いがあるものの、安全性、純度および効力（安全性と効果）において先行品との間に臨床的に有意な違いがなく、先行品にきわめて類似したバイオ医薬品のことを指します。

バイオシミラーとは？

バイオシミラー

バイオシミラーは、バイオ医薬品によく似ているものの、完全な複製ではない医薬品を指します。

製薬メーカーは、バイオシミラーによる治療が先行品によるものと同等の効果と安全性をもたらす事を証明する必要があります。

生物学的製剤（先行品）

- ✓ 効果がある
- ✓ 安全
- ✓ FDA承認済み

先行品
の名称

バイオシミラーの
属性を示す４文字
のアルファベット

バイオシミラー

- ✓ 効果がある
- ✓ 安全
- ✓ FDA承認済み
- ✓ コストが低い場合がある

*JAMA Oncol.*2018;4(7):1023. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0999

ジェネリック医薬品とバイオシミラー医薬品の違いとは？

バイオシミラー医薬品はジェネリック医薬品とどのように異なるのか？

ジェネリック医薬品とは、特定のブランド製剤の正確なコピー製品のことを指します。医薬品の成分が低分子化合物である場合は、製薬メーカーは同一の医薬品の別バージョンを製造することができます。しかし、ワクチンや成長因子、がん治療で使用されるモノクローナル抗体などを含む一部の医薬品成分は生体細胞から作られており複雑すぎるため、ジェネリック製品を製造することはできません。これらの複雑な医薬品はバイオ医薬品と呼ばれています。このようなバイオ医薬品に非常に類似しているものの、正確なコピー製品ではないものをバイオシミラーと呼びます。バイオシミラーのベースとなるバイオ医薬品は、*先行品*と呼ばれています。

バイオシミラーが「類似製品」であり、「同一製品」ではない理由とは？

- **微少不均一性**
  - 製造に使用される生体システム固有の変動性の影響。
  - 結果として生成される製剤は、同じタンパク質の異なる形態のものから成る混合物です。

- **翻訳後修飾 (PTM)**

  糖鎖修飾、メチル化、酸化、脱アミノ化
  - 細胞株または製造工程における変化後に発生する場合があります。
  - 結果として生成される製剤は先行品に極めて類似するものとなりますが、完全に同一のものではありません。
  - モノクローナル抗体や受容体類（–cept）融合タンパク質などの複合分子の製造は特に複製が困難です。

ただし、先行品にもばらつきが生じる可能性はあります。

(Weise M, et al. Nat Biotechnol 2011;29:690-3, European Commission.バイオシミラーの医薬品製品について知っておくべきこと。A consensus information document. [アクセス日 2014年9月]. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf, Dörner T, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:322-8. 4.Schneider CK.Ann Rheum Dis 2013;72:315-8.)

同じ成分、同じレシピ

どちらも食べられるケーキです

モノクローナル抗体（mAb）のフィンガープリント（指紋）：構造的/機能的関連性に関する分析/生物学的な評価手段

一次構造例：
LC-MS インタクト蛋白質質量
LC-MS subunit 抗体
ペプチドマッピング

高次構造例：
NMR
CD spectroscopy
FT-IR

不純物例：
CEX、cIEF 酸性、基本的バリアント
LC グリコシル化
ペプチドマッピングの脱アミド、酸化、変異、
グリコシル化 SEC法/FFF法/AUC法の集約

PTM（翻訳後修飾）抗体例：
NP-HPLC-(MS) N-結合型糖鎖
AEX N-結合型糖鎖
MALDI-TOF N-結合型糖鎖
HPAEC-PAD N-結合型糖鎖
MALDI-TOF O-結合型糖鎖
HPAEC-PAD シアル酸
RP-HPLC シアル酸

生物活性例：
バインディングアッセイ
抗体依存性細胞傷害（ADCC）アッセイ
補体依存性細胞毒性（CDC）アッセイ

属性の組み合わせ例：
MVDA、数学的アルゴリズム

構造/機能における関連性を明らかにする直交解析法の包括的な組み合わせにより、コンパラビリティに関する詳しい情報の特定と測定されない属性への外挿が可能になります。

FDAガイドラインをダウンロード：バイオシミラー - 新たな情報：http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMarterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf

生物学
化学
物理学
微生物学
重要な品質特性

製品品質の一貫性を徹底するため、バッチ間（一束間）における重要な品質特性のばらつき（変動）を査定し、管理する必要があります。

許容可能な変動	• 使用目的に影響が生じない限り、一定レベルの変動は許容可能
変動性の管理	• 各バッチの出荷承認時に評価が行われる製造工程を理解、制御、検証することにより、厳格なコントロールを実施
仕様の定義	• 工程および適切な評価基準系を分析するための検査参照値のリストとして定義（範囲や制限など）
仕様の基準	• 薬剤が製造工程のいずれの段階においても準拠すべき条件のリスト
バッチ出荷承認仕様	• 薬剤の品質保持期間を通しての安全性と有効性を確実にする目的でFDAによる提案/正当性証明が行われた品質水準

工程の変更

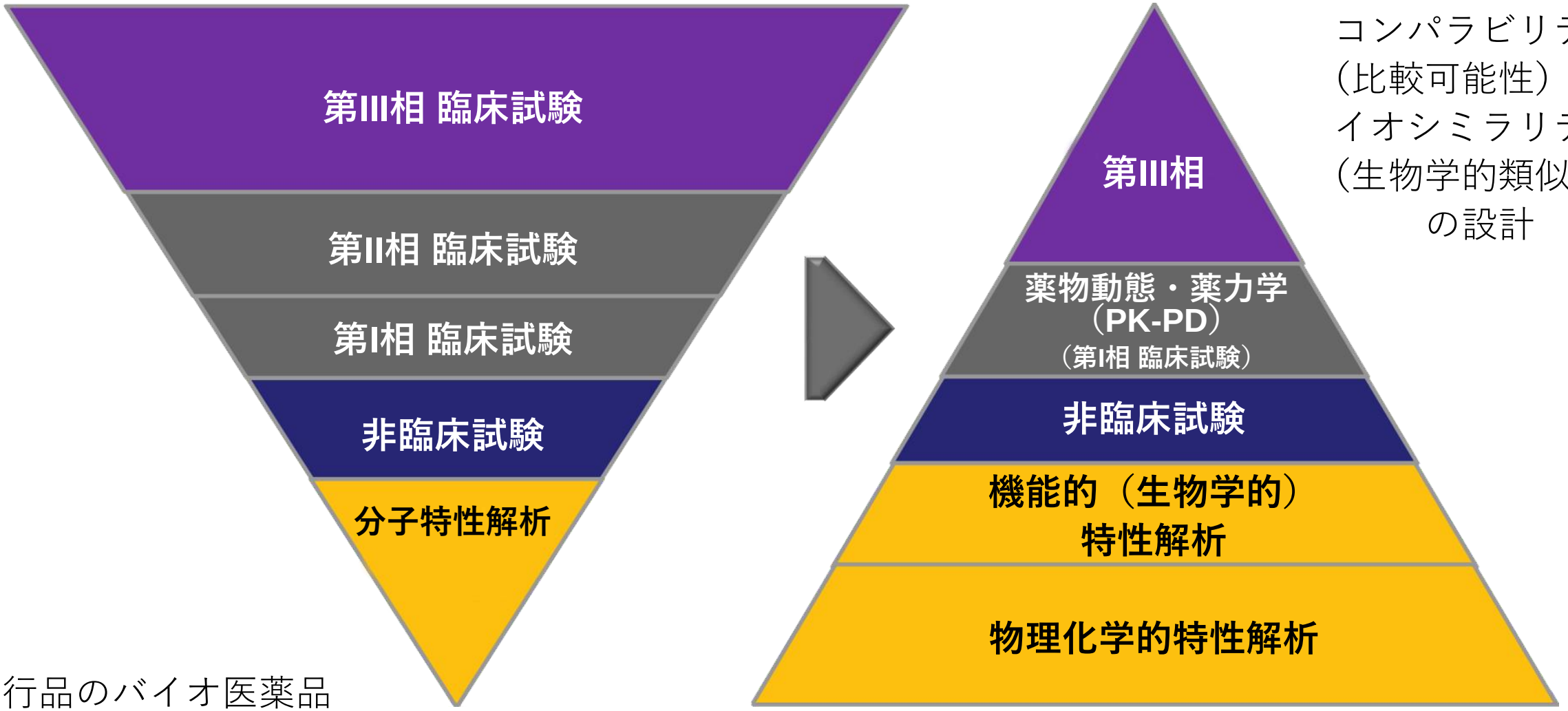
- バイオ医薬品メーカーの多くは、ある時点で製造システムに変更を加える必要性に直面します。こういった変更には、原材料の供給者の変更や、機器の置き換えが含まれます。
- 製造システムに変更が加えられる前後のバッチ（一束）出荷承認仕様や同等性／同質性分析などの指標は、バイオ医薬品の変動（ばらつき）が許容可能な限度内にあることを確認するために必要な検証事項です。
- したがって、バイオ医薬品ではバッチ間およびロット間の内在的変動があるものの、その差異に対し効果的に評価・管理を実施することが可能です。

バイオシミラーの規制プロセスは他の医薬品と異なるものの、その厳格さは変わりません。

では、エビデンスについてはどうでしょうか？

- 有効性が同一であることを実証するため、大規模な臨床試験を実施する必要があるのでしょうか？

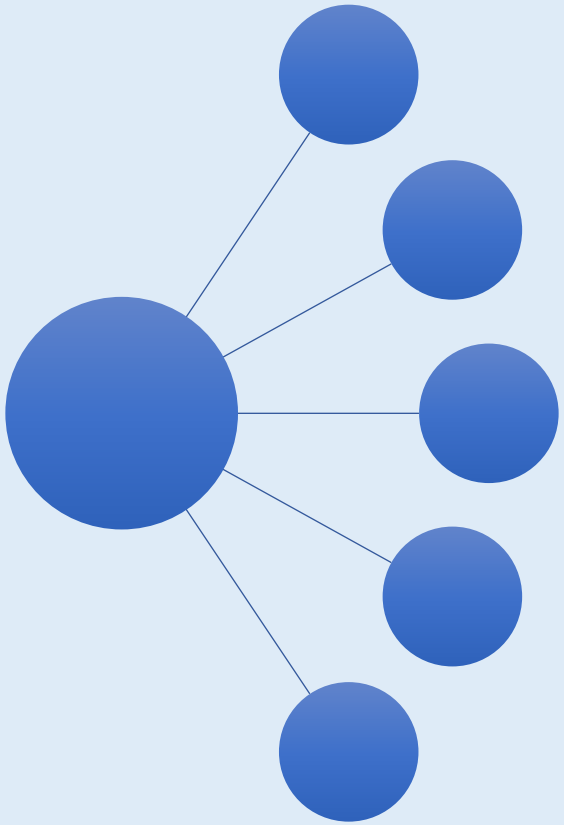
生物学的製剤の特有性を実証する科学的エビデンス
バイオシミラーの抗体



コンパラビリティ
（比較可能性）とバ
イオシミラリティ
（生物学的類似性）
の設計

先行品のバイオ医薬品

つまり、小規模の適切な患者集団でバイオシミラーの安全性が検証されている場合、その製剤を他の（より大規模な）集団に外挿することができます。



外挿（Extrapolation）

- 外挿とは、先行品ではすでに承認されているが、バイオシミラーでは臨床試験で直接検証されていない適応症に対して、バイオシミラーが承認されることを指す科学的および規制上の原則です。
- ある適応症から別の適応症への有効性および安全性データの外挿が考慮される可能性があるのは、臨床において潜在的関連性のある差異を検出するのに適した主要な適応症における安全性、有効性および免疫原性を含め、先行品に対応する類似性が包括的な比較可能性プログラムにより実証されており、外挿のための十分な科学的正当化の根拠がある場合となります。
- データの外挿は、長年にわたり実践されてきた、確立された科学的および規制上の原則です。

- バイオシミラーがある患者集団内において検証済みで、かつ製薬メーカーがより小規模の患者集団における安全性および厳格な製造工程を実証することができる場合、エビデンスを他の患者集団に*適用*することができます。

- したがって、追加の第III相試験は必要とされません。

適応症の外挿の実際

iIFX 適応症	CT-P13 適応症
強直性脊椎炎（AS）	第I相、250名の患者を対象とした無作為かつ二重盲式の臨床試験：薬物動態、安全性、有効性のプロファイルがすべて iIFX と同程度である
関節リウマチ（RA）	第III相、606名の患者を対象とした無作為かつ二重盲式の臨床試験：有効性の非劣性、 iIFXと同程度の免疫原性と安全性
乾癬性関節炎	
乾癬	
クローン病	
潰瘍性大腸炎	

ASとRAに関する優れたデータに基づき外挿された適応症、**分子類似性**に関する詳しい証拠、および現存のiIFX適応症すべてにおいて**保存された病理生態学的見解**の認知

従来の臨床試験プログラムを通した適応症の承認 - コストと時間がかかるバイオシミラーでの繰り返しは実行可能ではない

生物学的製剤：規制に関する見解

特性	351(a) 先行品	351(k) バイオシミラー	351(k)(4) 互換性のある バイオシミラー	351(a) 非先行品 生物学的製剤	351(a) 次世代の 「バイオベター」
説明	市場初の生体分子：先行品となる可能性が高い	先行品と「非常に似ている5」：バイオシミラー手続により承認済み	処方者の許可なく先行品の代替品として採用できるバイオシミラー製剤	すでに承認済みの生物学的製剤の「別のブランド名」	臨床結果の改善に向けて調整された生物学的製剤
FDAに提出されたデータの詳細	「標準」データパッケージ：有効性と安全性	比較可能性の検証を目的とした「省略型」データパッケージ	互換性のあるバイオシミラーは先行品の適応として承認されているすべての疾患に対し同等の臨床効果をもたらすという予測をサポートする、より広範な比較可能性のデータパッケージ	「標準」データパッケージ：有効性と安全性	「標準」データパッケージ：有効性と安全性
先行品との比較	該当なし	はい	はい	はい または いいえ	可能性がある （標準治療）

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm.2013;70:2004-2017.FDA（アメリカ食品医薬品局）先行品との互換性を実証する際の検討事項：業界向けガイドライン2017年1月

互換性

- 医薬品は、様々な理由により医師や薬剤師により他の製品に交換されることが多くあります。
  - ◆より安価な別のブランド製品が使用可能
  - ◆副作用が発生
  - ◆購買における契約上の条件がある

- これはジェネリック医薬品ではよくあることです。
- ただしバイオ医薬品の互換性には懸念事項もあります。

互換性

- 互換性とは、バイオシミラーを交互に使用したり、バイオシミラーと先行品を切り替えたりした場合に、安全性や有効性に影響を与えずにバイオシミラーを使用することを指します。
- バイオシミラーと先行品の互換性評価の指標として、FDAからガイドラインが発行されています。
  - 互換性のあるバイオシミラーで承認済みのものはありません。
- 処方した医師の許可なしに薬剤師が代用薬の処方を実施するためには、医薬品は「互換性あり」との指定を受ける必要があります。
  - 代用薬処方に関するルールや規制は、州レベル（日本では国レベル）で決定されます。
  - バイオシミラーが互換性ありと表示されている場合でも、必ずしも代用薬の処方が可能だとは限りません。

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm.2013;70:2004-2017.FDA（アメリカ食品医薬品局）先行品との互換性を実証する際の検討事項：業界向けガイドライン2017年1月

最後に、バイオシミラーに対する免疫反応についてはどうでしょうか？

免疫原性

ある物質が免疫応答や反応を引き起こす能力

モノクローナル抗体などの複合タンパク質の免疫原性は予測しにくいと言えます。2種類の類似する複合タンパク質製剤でも、免疫原性が患者によって異なる場合があります。

明らかな点

- バイオシミラーを含むすべてのモノクローナル抗体（mAb）薬は、抗体の産生に依存する
- 免疫原性は多数の要素による影響を受ける（薬剤の性質、不純物、賦形剤、安定性、投与経路、投与計画、患者特性、バイアル、プランジャーストッパー）
- 抗体を産生する患者は、インフュージョンリアクション（輸注反応）を発症する可能性がより高い

明らかでない点

- バイオシミラーの長期的な有害事象プロファイル（一覧）はどのようなものか？
- バイオシミラーに対する抗体の産生は、有効性と安全性に影響を及ぼすか？

Cancer Vanguard

バイオシミラーは新しい技術ではありません

- 2006年には、バイオシミラーが英国で初めて使用可能となる。
- 以降、バイオシミラーの安全性プロファイルは先行品およびその製品クラスと同等のレベルを保っています。[1,2,3]
- 現在、バイオシミラーは特にリウマチ科と消化器科では、NHSで日常的に採用されています。

1. Gascon P et al Support Care Cancer.2013; 21(10):2925—2932
2. Romer et al Horm Res 2009; 72(6):359-369.
3. 有害事象プロファイルの全情報については、次のURLよりZarzio and Omnitrope SPCを参照して下さい。www.medicines.org.uk/emc

英国での一例

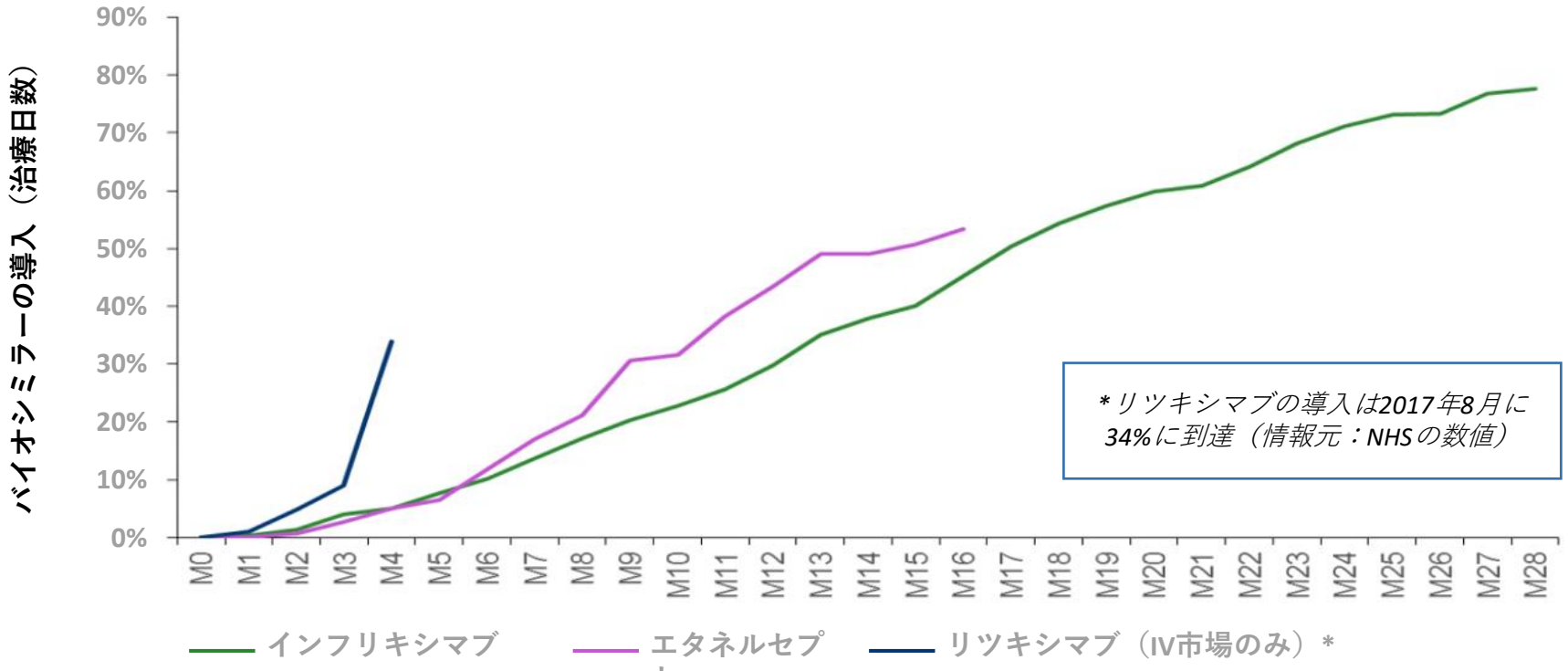
- バイオシミラーのリツキシマブ

RMH および UCLHによる初期の体験

- 7月17日 －全患者に対してバイオシミラーのリツキシマブへ完全に移行
- 2017年9月末、RMH および UCLH では
  - 317名の患者をバイオシミラーのリツキシマブで治療した
  - 796件の投与
  - 先行品と同じ、主にグレード1・グレード2程度の副作用
- 実際的な問題は検知されず

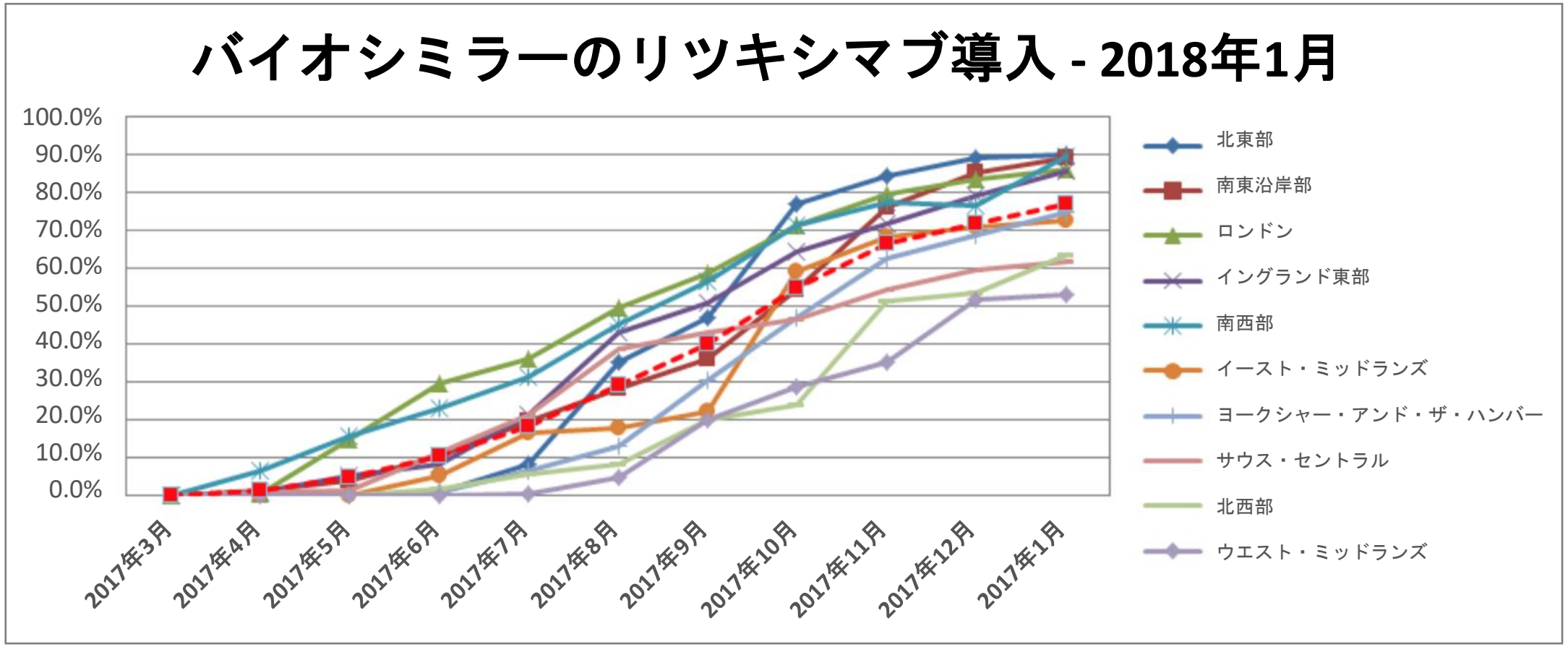
＊RMH（The Royal Marsden）
＊UCLH（University College London Hospitals ）

インフリキシマブ，エタネルセプトを導入した後の影響



情報元：QI MIDAS Restricted MTH 2017年6月：各製品により治療日数は各患者およびアクセス可能な市場に基づいて計算されています。

「Cancer Vanguard」は、Greater Manchester Cancer Vanguard Innovation、RM Partners、UCLH Cancer Collaborativeの間で成立したパートナーシップです。



年間を通し80%のコスト削減 = 8000万ポンド

バイオシミラーは、様々な利害関係者に多くの潜在的なメリットをもたらす可能性があります。

バイオシミラーが、患者、保険者、医療提供者にもたらす潜在的メリット

バイオ医薬品の使用拡大

医療制度へのコスト負担を抑えた治療選択肢の拡大

薬剤へのアクセスと成果の改善

バイオ医薬品へのアクセスの拡大（これにより全体的な医療成果の改善に繋がる可能性）

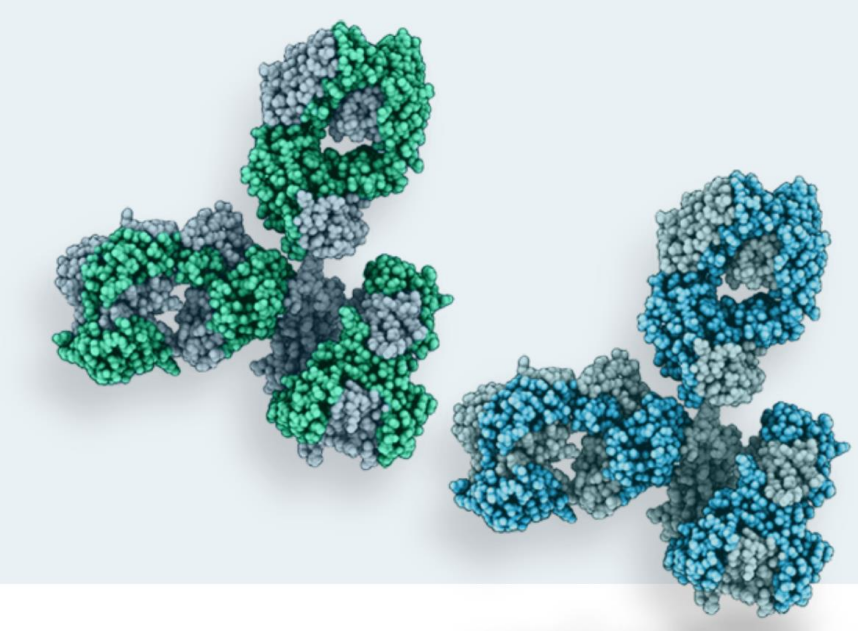
医療システムの効率化

医療制度におけるコスト削減と効率性改善の可能性

患者の選択肢拡大

様々な治療選択肢を提供

https://www.pfizerbiosimilars.com/health-care-system-benefits アクセス日 2018年7月

BIOsim

質問はありますか？