

バイオ後続品/バイオシミラーの動向

中外製薬株式会社
渉外調査部政策グループマネージャー
松崎 淳一

2009.8.26

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

1. バイオ後続品/バイオシミラーの特徴
2. バイオ後続品ガイドライン
3. バイオ後続品の今後の動向
4. 抗体医薬のバイオ後続品

バイオ後続品/バイオシミラーとは

- ◆ 先行バイオ医薬品（新薬）の特許が満了し、異なる製造販売業者により開発される、同等のバイオ医薬品。
- ◆ バイオ後続品は、低分子薬品の後発品と異なり、科学的に「同一」であることはないため、後発品開発と異なる開発プロセス・要件を要する。
- ◆ 開発方法としては、2つのプロセスが可能。
 - ✓ 新薬開発と同様のフルパッケージの申請データにより承認申請（日本のガイドラインでは本ケースではバイオ後続品に規定していない）
 - ✓ 先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、先行バイオ医薬品との比較から得られたデータに基づき開発できる（開発費用・時間の短縮を期待）

医薬品の分子量と複雑性

Size	Small Molecule Aspirin 21 atoms 	Protein hGH ~ 3000 atoms 	Large Protein IgG Antibody ~ 25,000 atoms 
	Complexity Bike ~ 20 lbs 	Car ~ 3000 lbs 	Business Jet ~ 30,000 lbs (without fuel)  Source: adapted from Genentech

機能を保障するチェックに必要な項目/時間/労力は？

バイオ後続品は先行バイオ品と異なる物質！

Generics（後発医薬品）

Biosimilars: Similar Biological Medical Products

（バイオシミラー）

FOBs: Follow-on biologics（バイオ後続品、後続バイオ医薬品）

SBPs: Similar biotherapeutic products（類似バイオ治療薬）

SEBs: Subsequent entry biologics（後続バイオ医薬品）

Sameness [identical]（同一性） => バイオ医薬品では適用不可

Similarity（同等性/同質性）=> バイオシミラーの比較に適用

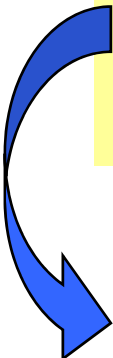
Comparability（同等性/同質性）

=> ICH-Q5Eで同一製造者における軽微変更での比較に適用

（ただし、日本のガイドラインはICH-Q5Eの概念を延長）

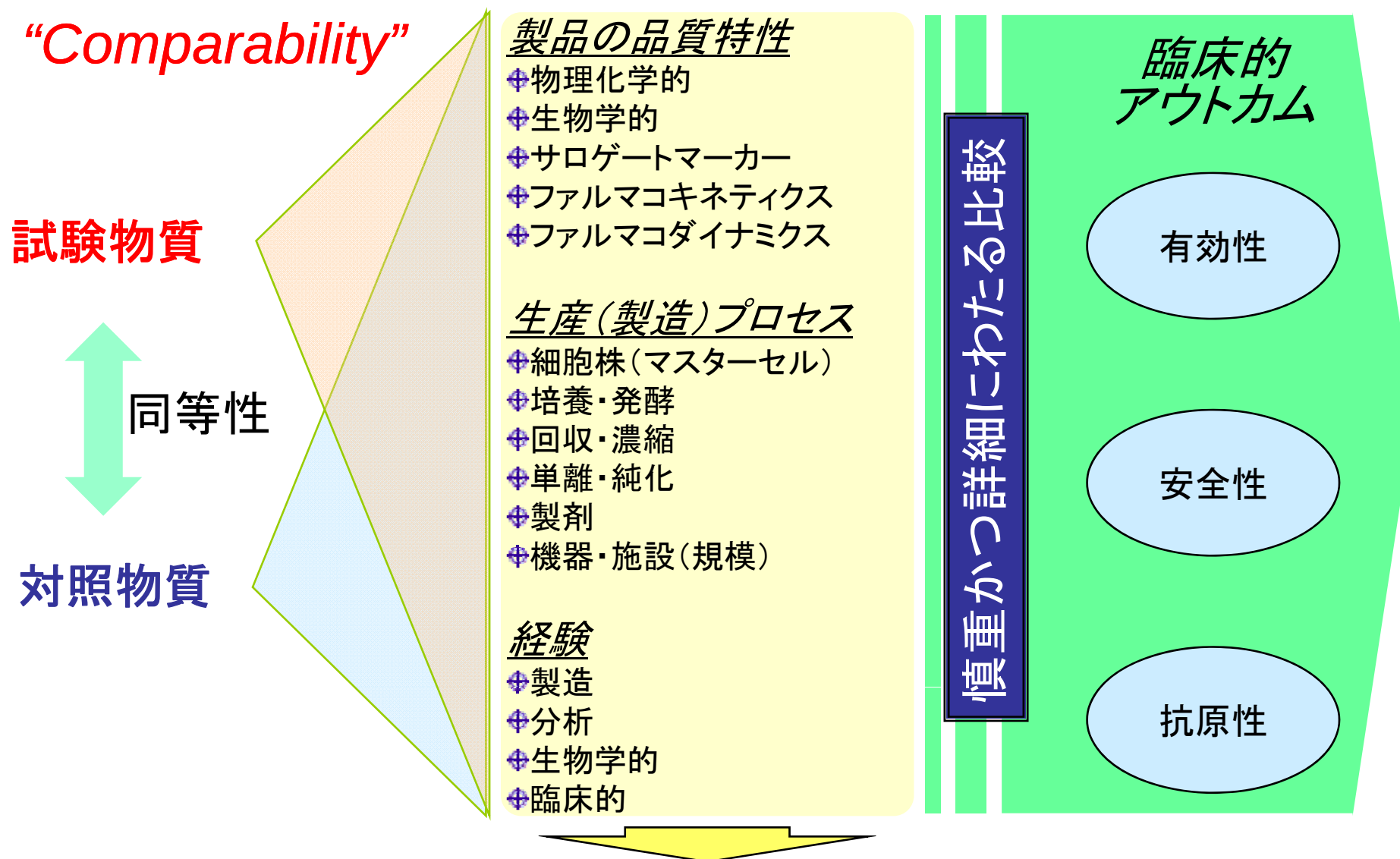
バイオ後続品のハードル

- ・ ハードを含む生産能力・技術力・（人材）
- ・ 複雑で不明瞭な特許関係、ロイヤルティーの存在
- 困難な安全性を含む同等性評価、証明
- ・ 予見できない規制（審査）当局の方向性

- 
- 物質としての複雑さ（不均一性、不純物、高次構造など）
 - 化学的/生物学的同等性評価の科学的手法が不十分
 - 製品ごとの経験に基づく部分が多い
 - 同等性の証明は、膨大なデータセットの比較による（先発メーカーの製法変更やサイトチェンジなど）
 - 後発品メーカーは先発品のフルデータを利用できない
 - 安全性（特に抗原性）を予見することは不可能

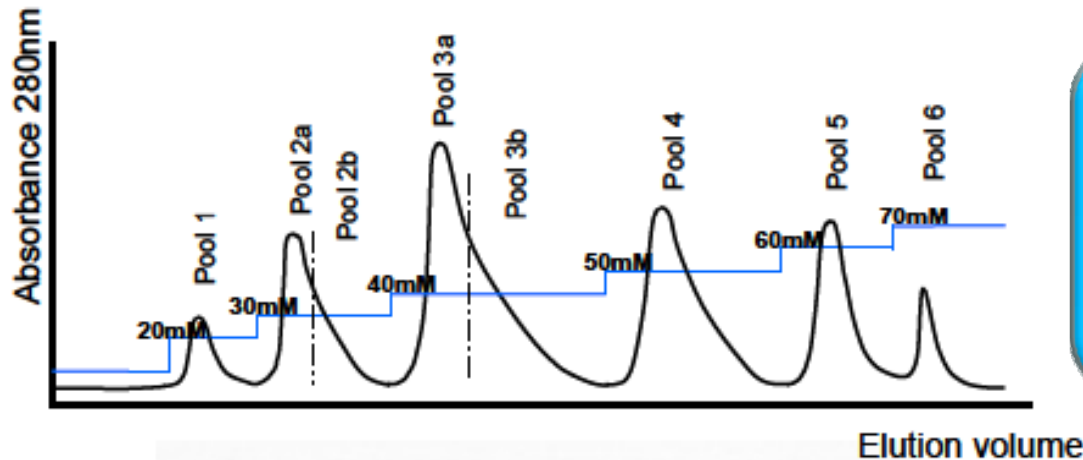
後発品の簡易審査には、それを裏付ける科学が不十分
⇒ バイオ後続品のための評価・承認プロセスの検討

バイオ医薬品における同等性

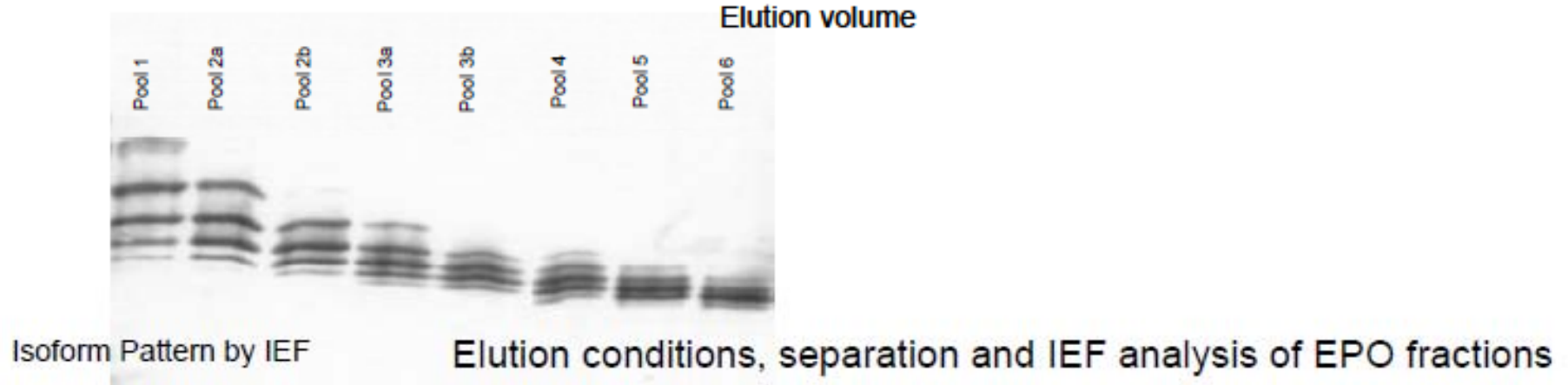


バイオ後続品メーカーは、“品質特性”の一部データのみを利用可能

バイオ医薬品の不均一性 (EP0)



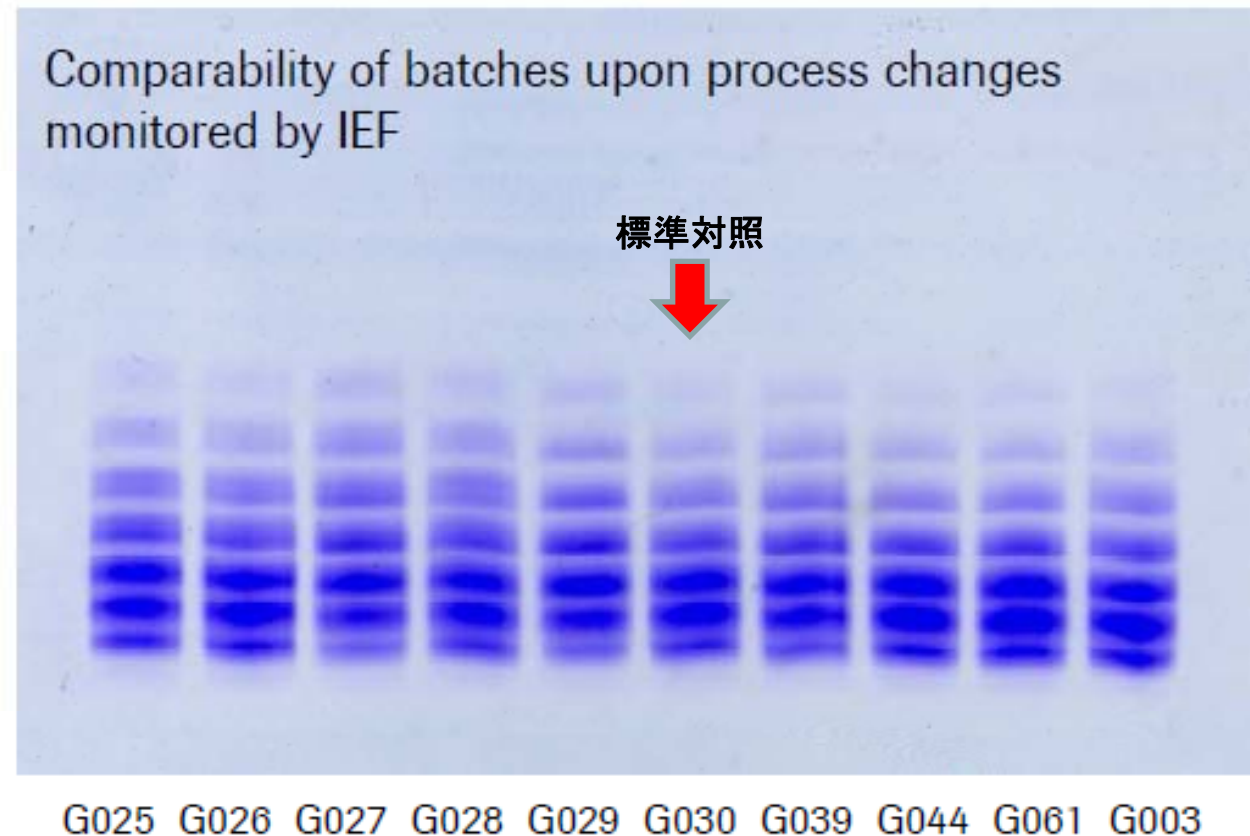
製造プロセスにおける条件設定とプロセス制御が、製品の組成を決める



(Dr. Stephan Fischer, Roche Penzberg)

製品バッチの同一性・同質性の確保

確立されたプロセスからの軽微変更の例
("comparability"データの一部)



G025-G029: 5 fermentation runs (basic process)

G030: reference standard

G039: variation, optimized RP-HPLC

G044: variation, sterile filtration

G061: variation, fermentation media constituent

G003: variation, produced in new building

Source: H. Haug, V. Pfeifer, Roche Penzberg

製造者の異なるバイオ製剤の品質の差

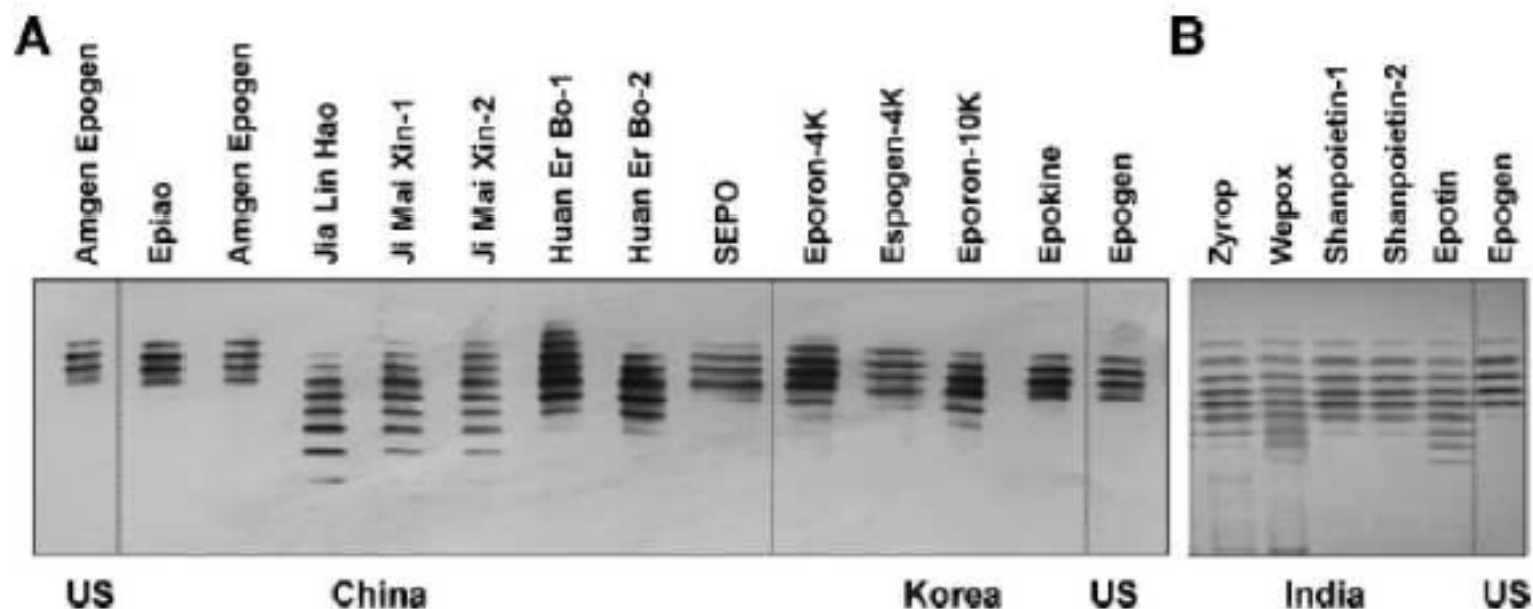


Figure 1. Iso-electro-focus (IEF) Gel with Western blots for isoform detection: (A) samples from China (lanes 2–9) and Korea (lanes 10–13) and (B) samples from India (lanes 1–5).

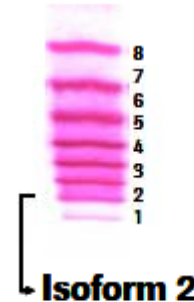
Park et al., J Pharm Sci Sep 2008, <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21546>

(注:これらは、日EUのガイドラインにより正式承認されたものではない)

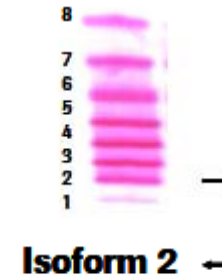
特定のアッセイでは同等性証明は不十分

等電点電気泳動
(IEF)パターン

huEPO-(1)



huEPO-(2)

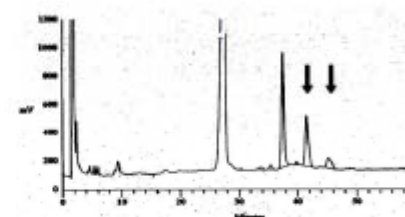
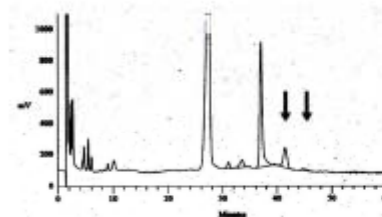


シアル酸含量 (mol/mol)

14.0

14.2

HPLCパターン



in vivo活性 (U/mg)

226,000

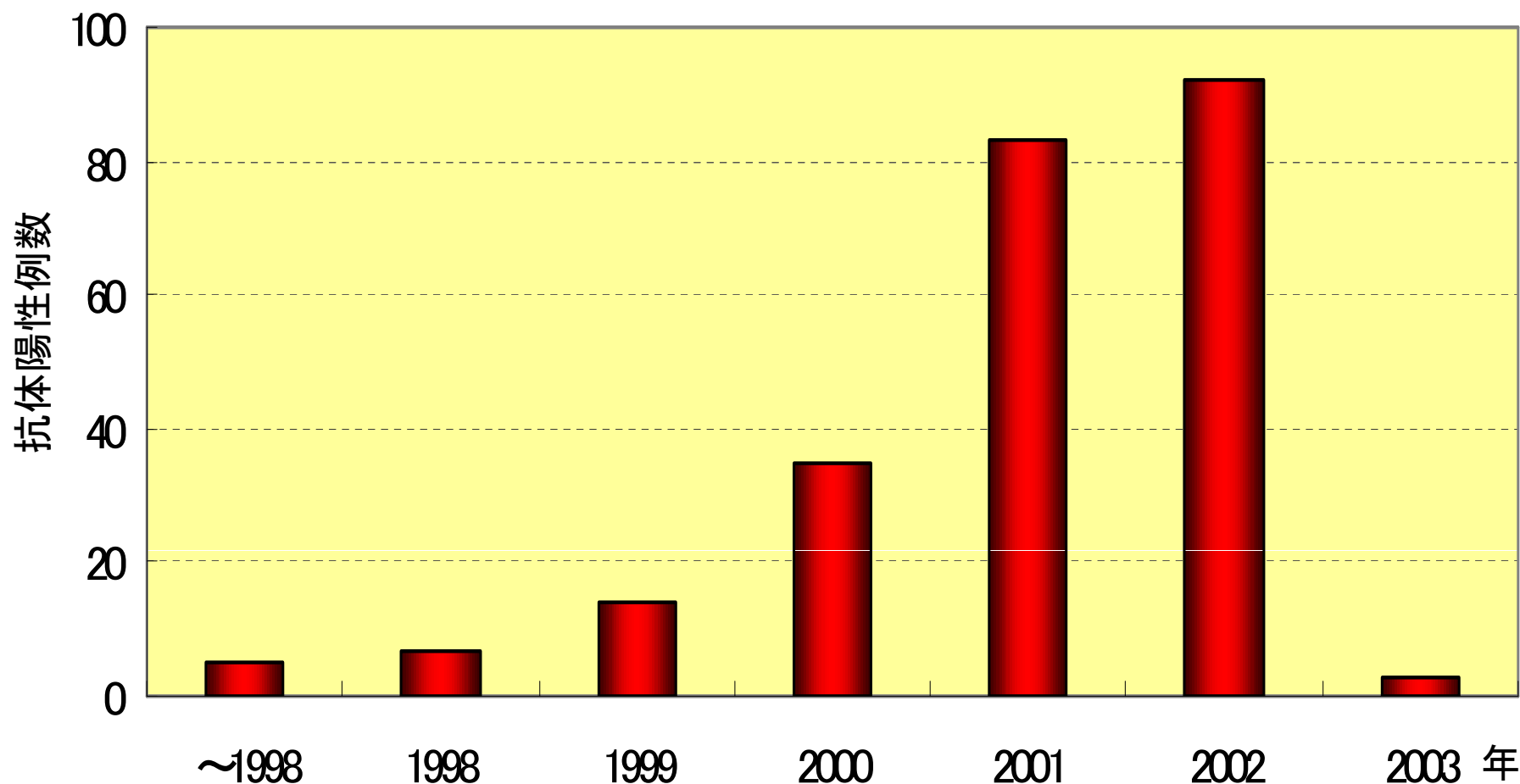
400,000

測定可能なアッセイ結果が類似していても、生物活性が異なることがある。微量の成分変化が全体の生物学的性質に影響。

(Dr. Stephan Fischer, Roche Penzberg)

EPREXによる抗EPO抗体出現（PRCA）

同じ製造者が、規制に従いサイトチェンジを行った場合でも、製品の抗原性に予期せぬ影響が出現した



1. バイオ後続品/バイオシミラーの特徴
2. バイオ後続品ガイドライン
3. バイオ後続品の今後の動向
4. 抗体医薬のバイオ後続品

欧州におけるバイオシミラーガイドライン

現状



今後の課題

製造販売後調査、EPO製剤の補足改訂、
免疫原性に関する検証、抗体医薬の開発

欧州におけるバイオシミラーの承認状況

Brand name	Generic name	Company	Approval
Omnitrope [®]	Somatropin	Sandoz	Apr, 2006
Valtropin [®]	Somatropin	BioPartners	Apr, 2006
Binocrit [®]	epoetin alfa	Sandoz	Aug, 2007
Epoietin alfa-Hexal [®]	epoetin alfa	Hexal	Aug, 2007
Absamead [®]	epoetin alfa	Medice Arzneimittel	Aug, 2007
Silapo [®]	epoetin zeta	Stada Arzneimittel	Dec, 2007
Retacrit [®]	epoetin zeta	Hospira Enterprises	Dec, 2007
Tevagrastim [®]	filgrastim	Teva Generics	Sep, 2008
Ratiograstim [®]	filgrastim	Ratiopharm	Sep, 2008
Biograstim [®]	filgrastim	CT Arzneimittel	Sep, 2008
Filgrastim ratiopham [®]	filgrastim	Ratiopharm	Sep, 2008
Filgrastim Hecal [®]	filgrastim	Hexal	Feb, 2009
Zarzio [®]	filgrastim	Sandoz	Feb, 2009

(Insulin Marvel: 申請取下げ、Alpheon (IFN-a) : 不認可)

日本のバイオ後続品ガイドライン

2009年3月4日

- ◆ **バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針**
- ◆ バイオ後続品に関わる一般的名称および販売名の取り扱いについて
- ◆ バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について
- ◆ バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（案）に関する意見募集に対して寄せられたご意見について

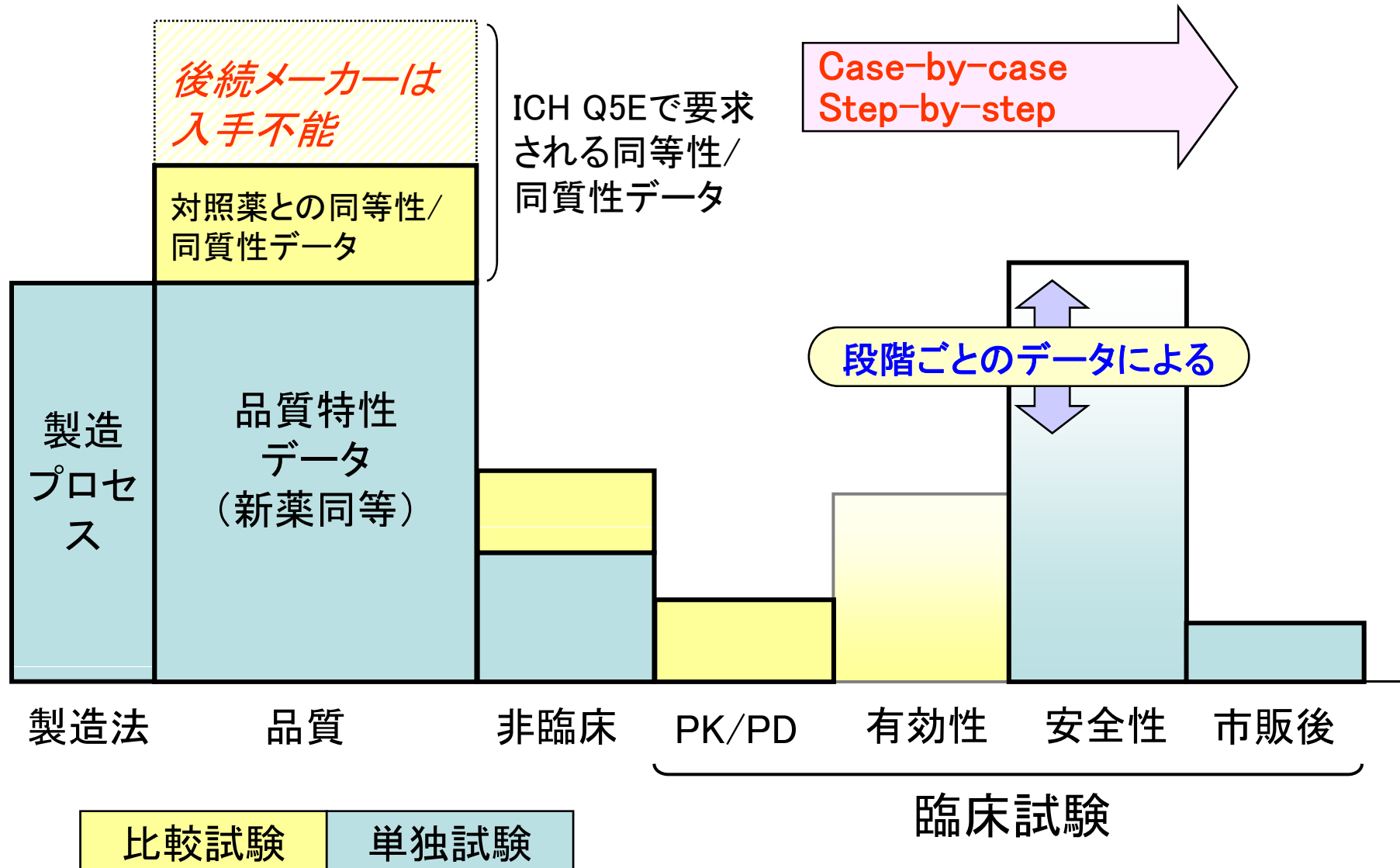
2009年7月21日

- ◆ 指針に関する質疑応答集

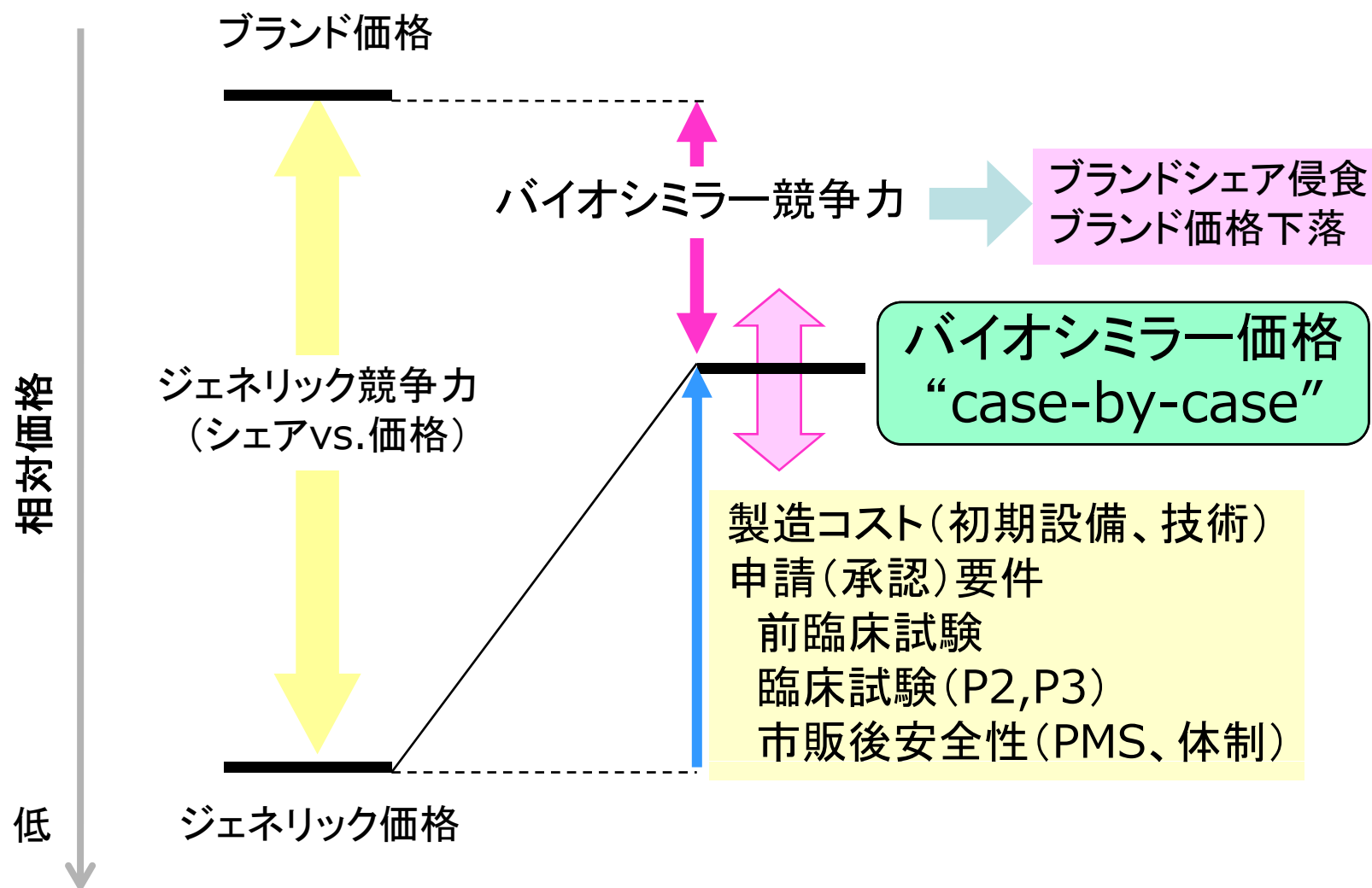
日欧ガイドラインの特徴・相違

	日本	EMA(欧州)
構成	<u>単一のガイドライン</u> ですべてのタンパク性バイオ医薬品をカバー(インスリンから抗体医薬まで)	包括的ガイドライン及び <u>個別製品ごとのガイドライン</u>
基本コンセプト	品質特性に係る「 <u>同等性/同質性 (comparability)</u> 」試験(ICH Q5E)とPK/PDプロファイルの比較試験をもとに、そのデータを補完するための臨床試験を組み合わせ、最終的な「同等性/同質性」を評価(case-by-case及びstep-by-stepアプローチ)	「 <u>類似性(similarity)</u> 」を比較試験を基本に、品質、非臨床、臨床試験データにより証明(case-by-case)
製販後	承認申請に際し、市販後調査ならびにリスクマネジメントの計画を策定し提出	
名称	一般名、ブランド名ともに、 <u>対照バイオ医薬品および他のバイオ後続品と識別</u> する	INN: <u>対照バイオ医薬品と同じ</u>

日欧で求められる申請データのイメージ



バイオシミラーの価格競争力



(欧州でのバイオシミラー価格はブランドの10~40%オフ)

1. バイオ後続品/バイオシミラーの特徴
2. バイオ後続品ガイドライン
3. バイオ後続品の今後の動向
4. 抗体医薬のバイオ後続品

米国の状況（1）

米国の医薬品の承認審査

Food Drug and Cosmetic Act

低分子医薬品、ホルモン（インスリン、hGH）等

=>NDA 505 (b) 1 新薬（フルデータ）

=>NDA 505 (b) 2 新薬（一部外部データ活用可）＊

=>ANDA 505 (j) ジェネリック医薬品（簡易審査）

Public Health Service Act

バイオ医薬品（サイトカイン、抗体、血液凝固因子等）

=>BLA 新薬（フルデータ）

FOBsの簡易審査には新たな法律が必要

（＊Omnitropeは承認されたが、FDAはFOBsとは認めていない）

米国の状況 (2)

	Interchangeability	Biosimilar exclusivity	Brand exclusivity
Access to Life Saving Medicines Act (Feb 07)	yes	180 days	none
Patient Protection & Innovative Biologic Medicine Act (Apr 07)	no	none	12 years
Biologics Price Competition & Innovation Act (June 07)	yes	1 year	12 years
Pathway for Biosimilars Act (March 08)	yes	2 years	12-14 years
Promoting Innovation & Access to Life-saving Medicines Act (March 09)	yes	180 days	5 years
Affordable Health Choice Act (July 09)	yes	1 year	12 years

Legislative stage → Scientific stage => Guideline

米国でのバイオ後続品の登場

Anticipated Biosimilar Entry Dates for Selected Biologic Brands			
Biologic Class	Branded Biologic	USA	Europe
		Biosimilar Entry	Biosimilar Entry
hGH	Genotropin, Humatrope	2006	2006
ESA	Epogen, Procrit/Epex	2013	2007
	Aranesp	post-2015	post-2015
G-CSF	Neupogen	2013	2009
	Neulasta	2015	2013
Insulin	Humalog	2013	2013
	Lantus	2015	2014
	Levemir	2019	2014
TNF-alpha inhibitor	Enbrel	2014	2014
	Remicade	NE	NE
	Humira	2016	2018
Interferon beta	Betaseron/Betaferon	2014	2015
	Avonex	2014	2015
	Rebif	2014	2015
MAB (oncology)	Rituxan/MabThera	2015	2013
	Erbitux	post-2015	2014
	Herceptin	post-2017	2013
Notes: a = Sandoz filed Omnitrope via the 505(b)(2) pathway in the United States; an abbreviated BLA pathway (ABLA, "biosimilars pathway") will not be available until 2010. Date reflects the launch of agents filed via an ABLA pathway. hGH = human growth hormone, ESP = erythropoiesis stimulating protein, G-CSF = granulocyte colony stimulating factor, TNF = tumor necrosis factor, MAb = monoclonal antibody, NE = None expected.			
© Decision Resources, Inc., 2009			
Source: Decision Resources, Inc.			

◆ 米国での主なバイオ医薬品の特許失効は、2013年以降(左表)

◆ バイオ医薬品での簡易審査 (ABLA) が整備できるのは、2010年以降
(Decision Resource, 2009)

◆ 2008年米国の処方薬のうち、450億ドルがバイオ医薬品

◆ 新薬の25%がバイオ医薬品
(Washington Post, July 2009)

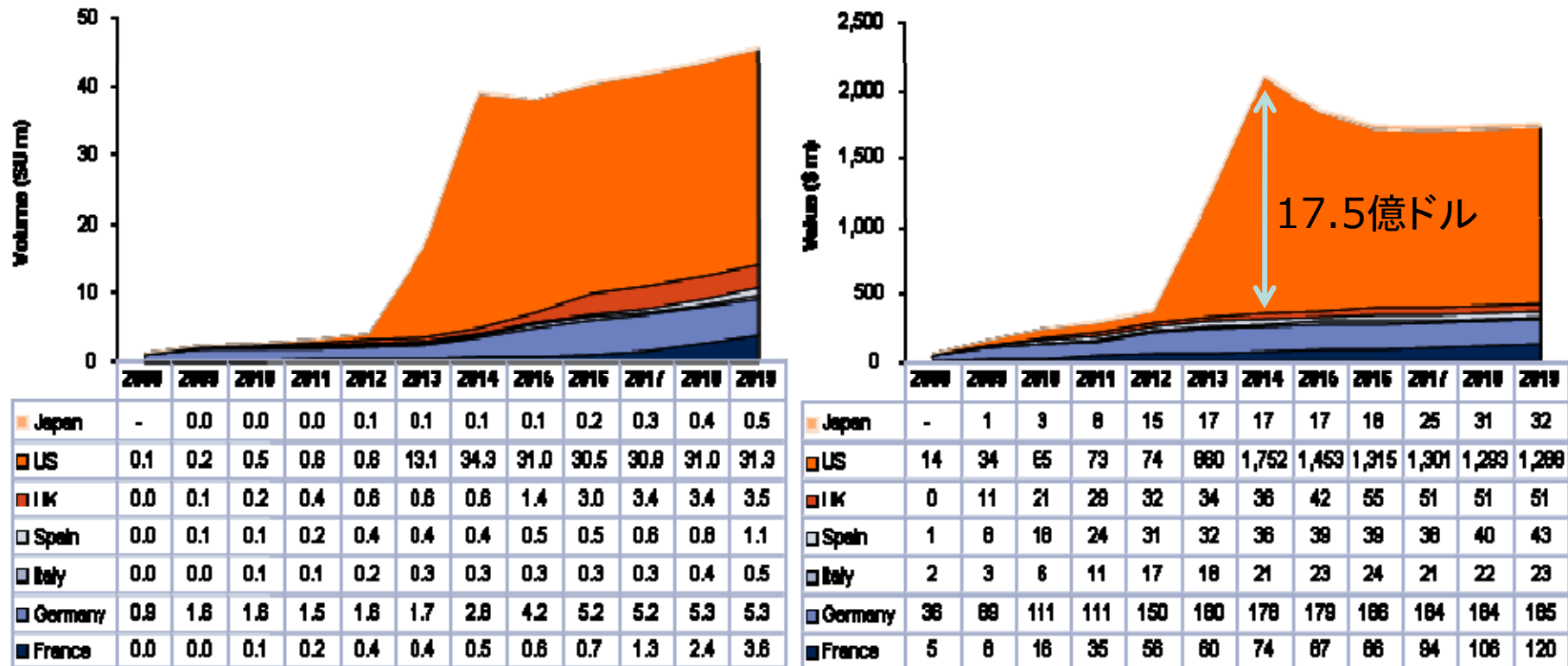
◆ 27トップバイオ医薬品*の多くは2015年直後に特許失効が起こる

◆ グローバルバイオ医薬品市場は1,120億ドル。そのうち、27トップ製品は87%のシェアを占める
(FTC report, June 2009)

*27製品: Avastin, Enbrel, Remicade, Humira, Rituxan, Herceptin, Lantus, Epogen/Procrit, Neulasta, Novolog, Erbitux, Aranesp, Recombinate, Lucentis, Avonex, Novolin, Humalog, Pegasys, Rebif, Crezyme, Tysabri, NovoSeven, Synagis, Neupogen, Betaseron, Humulin Kognate FS

バイオ後続品市場の成長性

The biosimilars market, seven major markets, 2008–19



SU standard units; * historical data; - product unlaunched

(Source: Datamonitor)

“FOBと先行バイオ品の競合は、ブランド対ブランドの競合により近いものになると思われる” (FTC Report, June 2009)

1. バイオ後続品/バイオシミラーの特徴
2. バイオ後続品ガイドライン
3. バイオ後続品の今後の動向
4. 抗体医薬のバイオ後続品

抗体医薬品のバイオ後続品の可能性は？



nature biotechnology volume 26 number 9 September 2008

Toward biosimilar monoclonal antibodies

Christian K Schneider & Ulrich Kalinke

To what extent is the existing framework for biosimilars in Europe likely to be applicable to monoclonal antibodies?

© 2008 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturebiotechnology>



可能かもしれないが、非常にチャレンジング!!
分析技術の進歩で、抗体バイオシミラーに企業は挑戦?
綿密な当局からのアドバイスが必要。

RedituxとMabThera (Rituxan) の比較

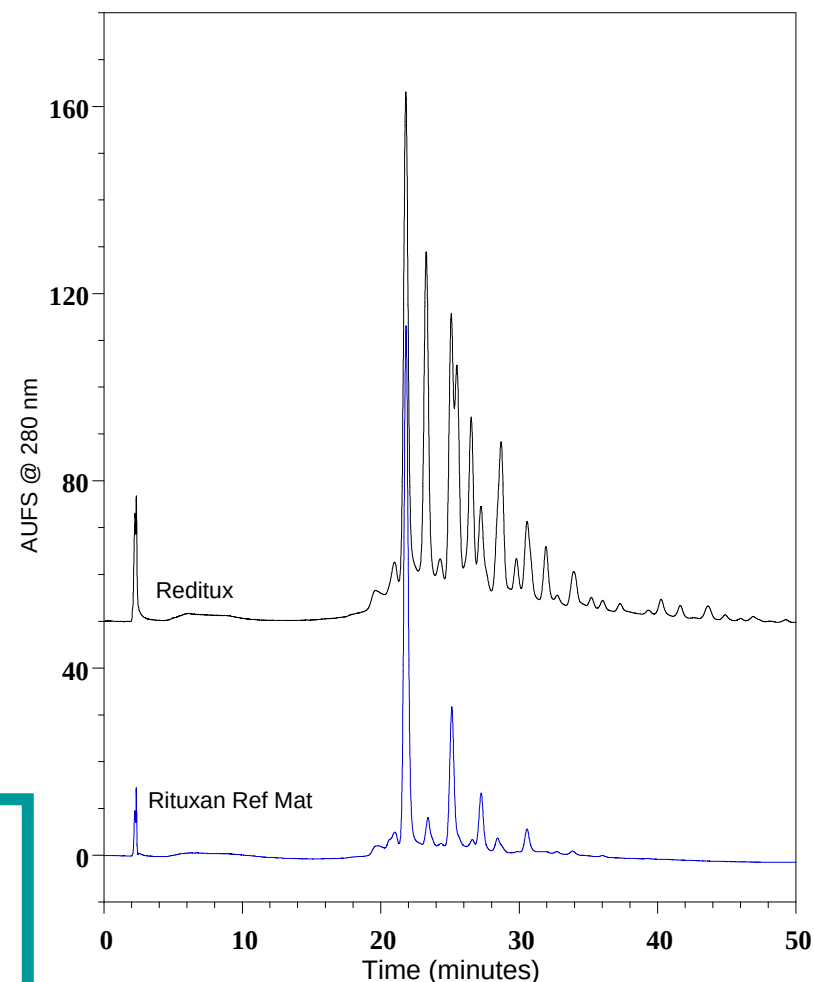


Reditux (Dr. Reddy)

インドで承認
April 30, 2007

- ◆ 同じアミノ酸配列
- ◆ 宿主細胞由来の蛋白質が多い
- ◆ 凝集物の含量が異なる
- ◆ 糖鎖構造が異なる
- ◆ エフェクター作用が異なる
- ◆ 電荷分布が異なる
- ◆ 公表されたRedituxのNHLを対象にした臨床データはわずか17人の患者による

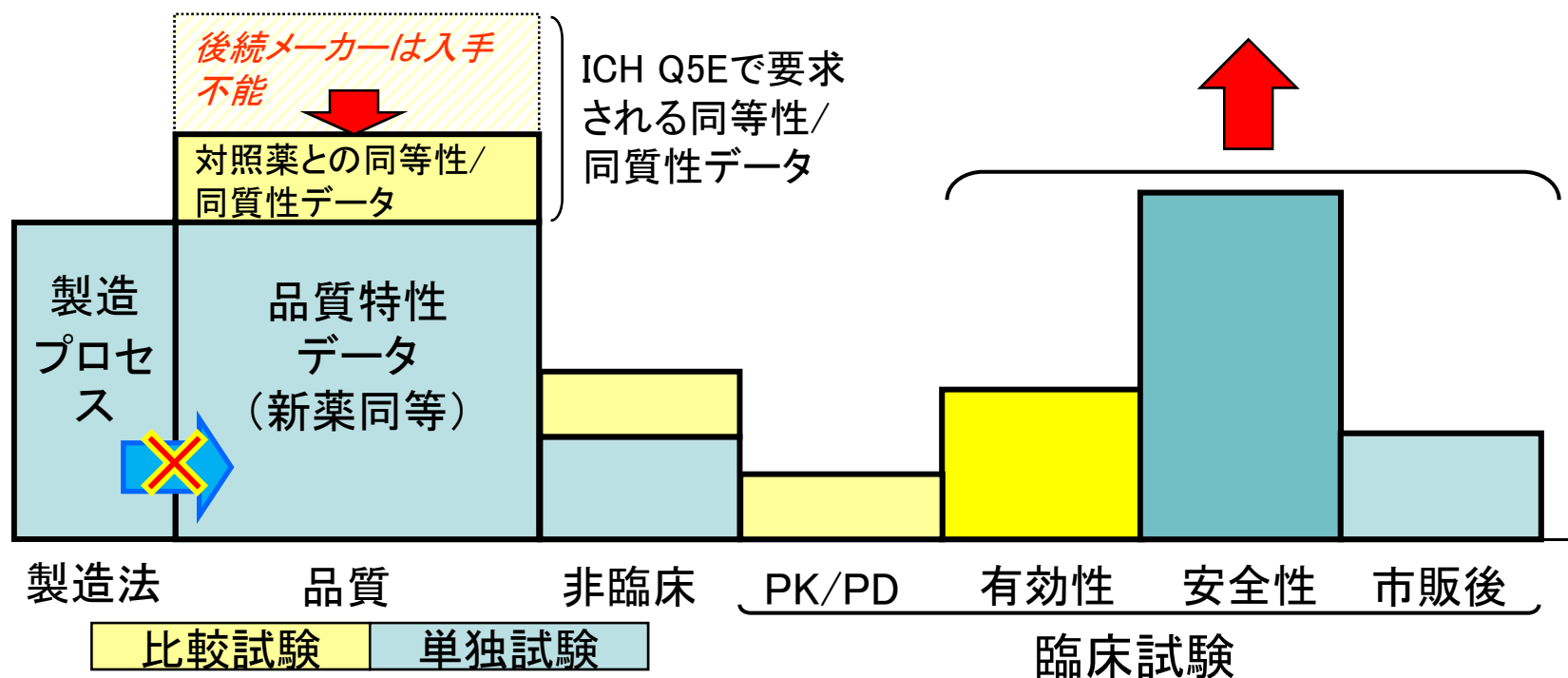
異なる製造プロセス(製造者)
異なる薬剤
異なる有効性/安全性プロファイル!?



Comparison by Cation Exchange Chromatography

R. Harris (2008) presentation at „Biogenerics 2008“ Data source: Genentech (Matt Field, Susan Gruerman)

抗体バイオ後続品の開発

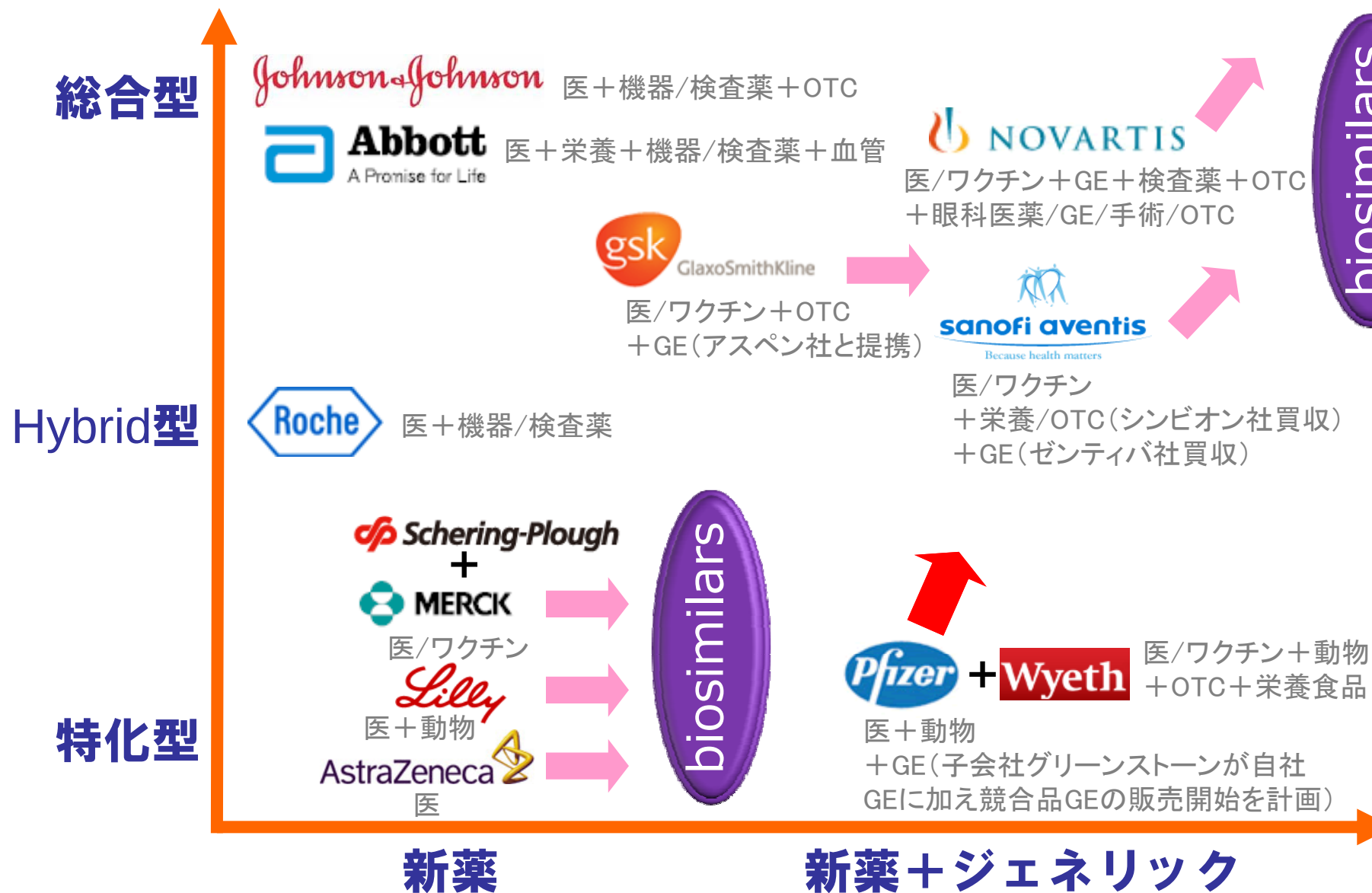


- ◆分析技術の進歩等で品質特性の比較は可能かもしれない
- ◆異なる製造プロセスから同等の製品を製造することは困難
- ◆臨床試験による有効性/安全性の確認が必要(スタンドアローン)



- ◆同じ抗原に対する次世代抗体として開発
- ◆高発現化によるコスト削減

世界大手各社のバイオシミラー戦略



バイオ後続品/バイオシミラーまとめ

- ◆ バイオ医薬品のブランドと後続品は物質的に異なるもの
- ◆ バイオ製品は、不均一かつ不純物も含めた混合物からなり、最終製品のプロファイルは、製造プロセスから管理される
- ◆ ブランド製品の特許失効後開発される、後続品について、従来の後発品簡易審査は適用できないため、バイオ後続品のための開発申請ガイドラインを各国が整備
- ◆ 最大市場の米国のバイオ医薬品の特許失効は2013年から
- ◆ 米国ガイドラインは2010年以降の発効が見込まれるが、内容は不明（バイオ後続品のハードルの高さは不明）
- ◆ 抗体後続品は、日欧の既存ガイドラインによると、相当の臨床試験による有効性・安全性評価が要求される
- ◆ バイオ後続品の将来の主戦場は、抗体医薬市場。そのプレイヤーは、現在のブランドメーカーおよび同レベルの企業に限定される可能性が高い

患者さんのベネフィット（薬効/安全性）が最優先

お問い合わせ先

広報IR部 IRグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当：内田、前田、清水、時田