

## 特集 | バイオシミラーの基礎と臨床

# エタネルセプトバイオシミラーの基礎と臨床\*

松野 博明\*\*

**Key Words :** rheumatoid arthritis, etanercept, bio-similar, medical economy

## はじめに

生物学的製剤(bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drug)の登場により関節リウマチ(RA)の治療予後は劇的に進歩し、現在では寛解を目指せるまでになった。しかし bDMARD は高額ですべての患者がその恩恵にあずかるわけではない。RA 実施医会の調査によれば、ほとんどの患者が月額 2 万円以下の自己負担を限界と考えているのに対し<sup>1)</sup>、国内で販売されている bDMARD の大半が 3 割負担で月額 3~4 万の自己負担を必要とし(図 1)、JAK 阻害薬にいたっては 4 万円以上であることから患者の希望する医療自己負担費と実勢価格の間には大きな隔たりがある。bDMARD の高薬価は国際的にみても問題で、世界の全医薬品売り上げベースで上位 5 品目の中 RA 治療に用いられる bDMARD が 4 品目を占めているが、世界の RA 患者の有病率は 0.4~0.6% であり、この決して多くない患者群が薬剤費の大半を消費することは問題である<sup>1)</sup>。最新の EULAR recommendation でも症状が安定化した後の治療に薬剤の減量や投与間隔延長が示されているのはこの薬剤費を抑える目的にあると思われる。

国内においても医療費の高騰化は大きな問題とされ、高齢化社会を迎えるにあたりますますこの問題に拍車がかかると予想される。2015 年度の国内の国民医療費は 42 兆円を越え、このうち薬剤費は 2016 年に 10 兆円を超えた(ちなみに国防費は 5.1 兆円)。薬剤費も国民医療費同様毎年右肩上がりに増加していたが、2016 年は前年より減少した。これには国によるジェネリック医薬品(GE: generic medicine, 後発医薬品)への切り替え推奨方針政策が大きく関与していると思われる(診療所における一般名処方加算、病院や薬局における外来後発品使用体制加算)。

近年世界的に低分子化合物に対して使用が推奨されている GE は、特許の切れた医薬品を他の製薬会社が製造・販売する有効成分の同じ医薬品であり、生産工程は原材料を化学反応させ結晶化させた化学合成品であるため基本的に GE は先発品と同じもので(図 2)、むしろ添加物を変えることにより飲みやすくしたものもある。これに対して高分子化合物である bDMARD のバイオ後続品(BS: biosimilar)は蛋白をコードした遺伝子をベクターに組み込み、これを宿主細胞に入れてセルバンクを作り保存する(図 3)。この過程においてまったく同一のものを製造することは困難であり、糖鎖や不純物の種類や混入割合も同じではない。そもそも先行バイオ医薬品(RP: reference product, cf. GE の場合は先発医薬品と呼

\* Basic and clinical study on etanercept biosimilar for rheumatoid arthritis.

\*\* Hiroaki MATSUNO, M.D., Ph.D.: 松野リウマチ整形外科[〒930-0138 富山県富山市呉羽町 7187-2]; Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases, Toyama 930-0138, JAPAN

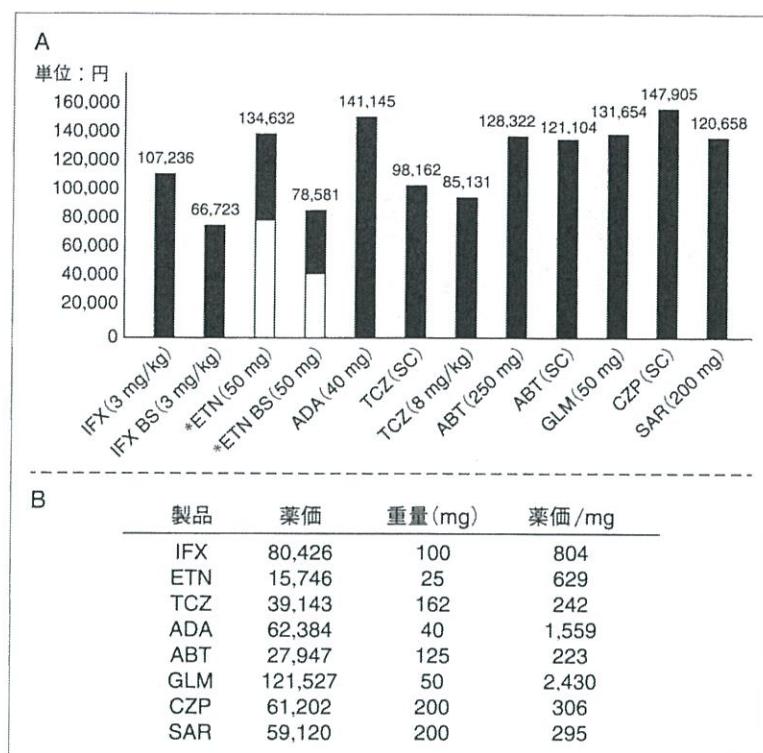


図1 体重を55kgとしたときの標準使用量における各種bDMARDの1か月薬価(A)と単位重量(mg)あたりの薬価(B)

IFX(infliximab)：インフリキシマブ、ETN(etanercept)：エタネルセプト、ADA(adalimumab)：アダリムマブ、TCZ(tocilizumab)：トリシリズマブ、ABT(abatacept)：アバタセプト、GLM(golimumab)：ゴリムマブ、CZP(certolizumab pegol)：セルトリズマブペゴル、SAR(sarilumab)：サリルマブ。\*半量投与で使われた場合のETNならびにETN-BSの薬価は白色バーで示す(2018年8月現在の薬価)。

ぶ)であってもロット間でばらつきがあり、これらはすべて一致しない。ゆえにBSはRPと比較して同等・同質の品質、安全性、有効性が担保された薬剤といえる。同等・同質とは品質特性において類似性が高く、それになんらかの差異があったとしても最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないものとされる。したがってBSの開発にはGEと異なり、多くの薬理や毒性試験に加え同等・同質性を証明する臨床試験が必須とされる。筆者はエタネルセプトBS(ETN-BS)開発にかかわりPMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、医薬品医療機器総合機構)との折衝の機会を得たことからその経験も踏まえてBSについて概説したい。

### BS承認手続きについて(品質、非臨床)

BS承認においていくつかの申請書類が必要となる。非臨床試験/品質試験として①製造方法と規格試験、②安定性、③薬理作用(GEは不要)、④薬物動態等があり、これに加えてGEでは求められない毒性試験と臨床試験が必要となる。規格試験として提出させられるものに①含量、②性状、③確認試験(等電点電気泳動、ペプチドマップ、クロマトグラフィー等)、④PH、⑤純度試験(クロマトグラフィー、宿主蛋白質等)、⑥エンドトキシン、⑦生物活性、⑧定量法(UV法)、⑨不溶性異物/不溶性微粒子、⑩微生物限度試験/無菌試験、⑪糖鎖含量等がある。また、規格試験以外にも、糖鎖構造のRPとの異同(マ

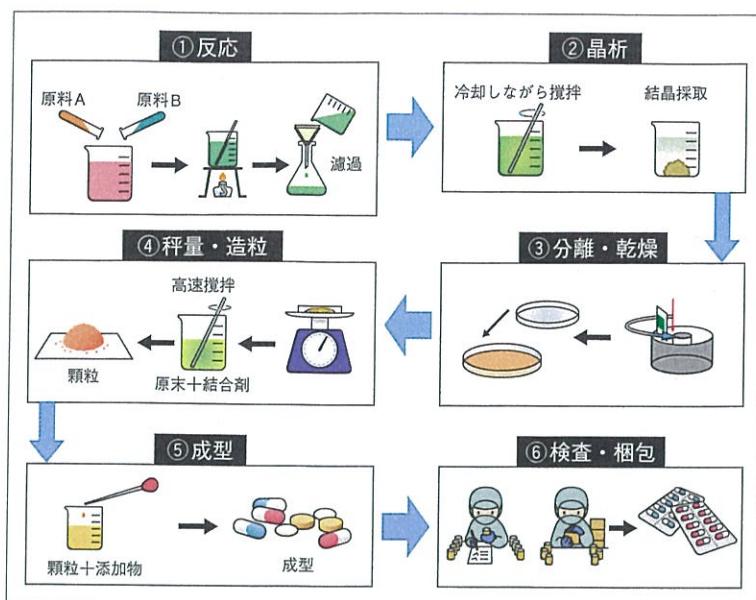


図2 化学合成によるGEの製造工程

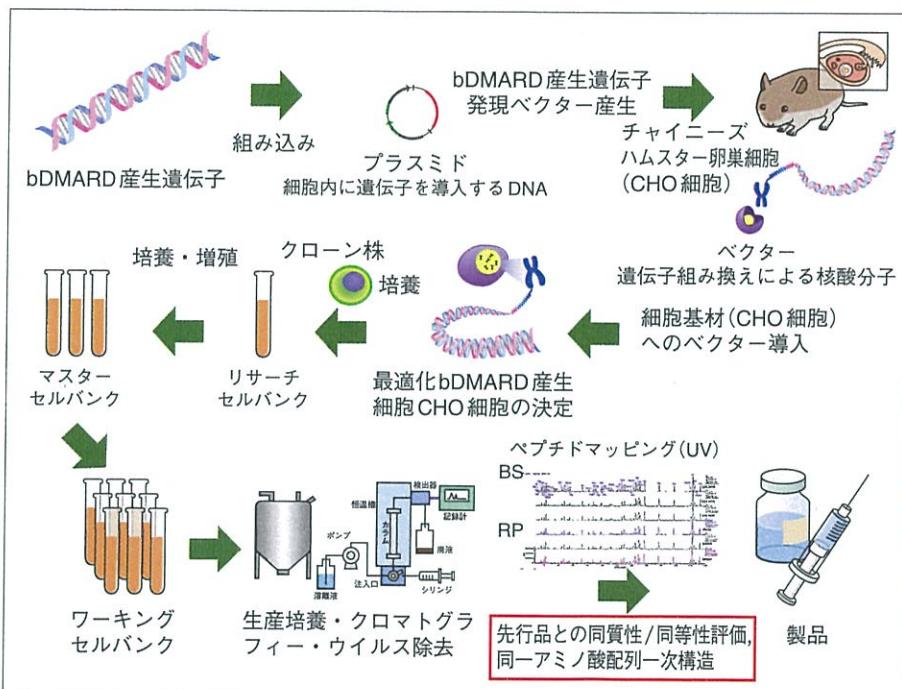


図3 培養技術を用いたBSの製造工程

スペクトロメトリー), ADCC(抗体依存性細胞傷害, antibody dependent cellular cytotoxicity)活性やFc $\gamma$ Rとの結合能のRPとの違い(SPR法, レポータージーンアッセイ), 免疫原性(薬物抗

体・中和抗体, 電気化学発光法)の評価結果が求められ, このうちのいくつかはRPでも調べられないものがあり, 科学の進歩による試験方法の一般化が寄与していると考えられる。これらの中

で重要なのはペプチドマップによるアミノ酸配列で、BSである以上アミノ酸配列の一次構造はRPと同一でなければならない。またBSがゆえに必要となるデータにRPとの異同の証明がある。

糖鎖構造はRPと完全に一致することはないためADCC活性にも違いが生じうる。今回新しく承認されたETN-BSもFcγRIIIaの結合親和性においてRPとの違いを認めたが、生理的条件下と考えられるIgG存在下においてADCC活性が認められなくなることから臨床使用に影響する可能性は低いと考えられた。また抗薬物抗体にも差がみられたが、中和抗体は両剤とともにみられなかったことから同等の薬剤であると判断された<sup>2)</sup>。

### BS 製造コストと薬価

市販されているbDMARDを単位重量(mg)あたりで表すと図1のようになり、一部の高額製品を除いて金額にあまり大きな隔たりがないように思われる。bDMARDを生産するには培養と精製工程コスト合計で500～700万円が必要とされる<sup>3)</sup>。生産培養に用いられるタンクは各社によりばらつき500～10,000lまでさまざまである(近年では複数回のタンクの洗浄再利用によるcontaminationを防ぐ目的でdisposableの小さなタンクを利用する会社が増えている)。抗体の生産量を3 g/lとするとタンクが11の場合1,000 lのタンクから生産される抗体量は3 g/l×1,000 l/タンク=3 kgとなるが収量は70%ぐらいのため1ロットあたり3 kg×0.7=2.1 kgが得られることになる。この収量の比率は最終抗体量に大きく影響するため各社生産細胞に工夫を凝らしている[Sp2/0:IFX(infliximab), GOL(golimumab), *E. coli*: CZP(certolizumab pegol), CHO: ETN(etanercept), ADA(adalimumab), TCZ(tocilizumab), IFX-BS etc. このなかで生産効率のよいCHOが最も使われている]。原材料生産費を600万円と仮定すると(600万円+タンク費用50万円)÷2.1 kg/ロット=3,095円/gとなるが、実際にはこれに減価償却費・人件費・電気光熱費・管理費が必要なためbDMARDの生産コストからみた価格は1～2万円/g(10～20円/mg)となる。さらに注射用デバイス費用・流

通コストなどが加わるため実勢生産価格は500円/mgが妥当と判断される。

またbDMARDには製剤ごとに使用期限があり、2年:GOL, CZP, ADA, TCZ SC(subcutaneous injection), ABT(abatacept) SC, 2.5年:TCZ IV (intravenous injection), ETN-BS, 3年:IFX, ETN, ABT IV, 4年:IFX-BSと決まっている。このこともありbDMARDの卸値製造価格は使用期限・薬品保存管理料・純利益を考慮して販売価格の10%以下が適正と考えられる<sup>3)</sup>。BS事業の場合RPと比較して販売価格は低下するが生産コストを大きく抑えることができないため、大量生産や大量販売によるコストダウンが必須となることが問題である。

### BS 承認手続きについて(臨床)

BSとGEの承認条件の最大の違いはBSでは基本的には臨床試験によるRPとの同等性/同質性評価が必須なことである。この試験においてBSはRPに負けることはもちろん勝ってもいいない。今回ETN-BSの開発にかかわった経緯から、これを例にとり概説する<sup>2)</sup>。

BSとRPを投与された患者の投与群間の差の推定値はANCOVAモデル  $y = X\beta + \epsilon$  により効果判定の推定値として計算した。目的変数yはDAS28-ESRの変化量であり、Xは説明変数で、X1=投与群(BS=1, RP=0), X2=国(日本=1, 韓国=0; この試験は日韓2国の試験のため説明変数に国が加えられる), X3=DAS28のベースライン値, X4=bDMARD使用歴(有=1, 無=0; 本試験は1剤までのETN以外の先行bDMARDによる前治療は許可したため)である。βは説明変数の効果を表すパラメータで、変数X1～X4の行列の積や逆行列等を統計ソフトウェアSASで計算して求め、BSの効果判定の推定値  $y_{BS}$ , RPの効果判定の推定値  $y_{RP}$  を計算し各治療薬剤投与間の差の推定値  $\hat{a} = y_{BS} - y_{RP}$  を求めた。 $\hat{a}$  の95%信頼区間は、 $\hat{a} \pm \kappa(t\text{ 分布 }2.5\% \text{ の } \% ) \times SE$ (標準誤差)として算出した。同等性試験で同等性を証明するには $\hat{a} \pm \kappa \times SE$ のintervalがあらかじめ設定されたmargin内となる必要がある。すなわちこの試験においてはmarginの決め方が重要なキーとなる。参考と

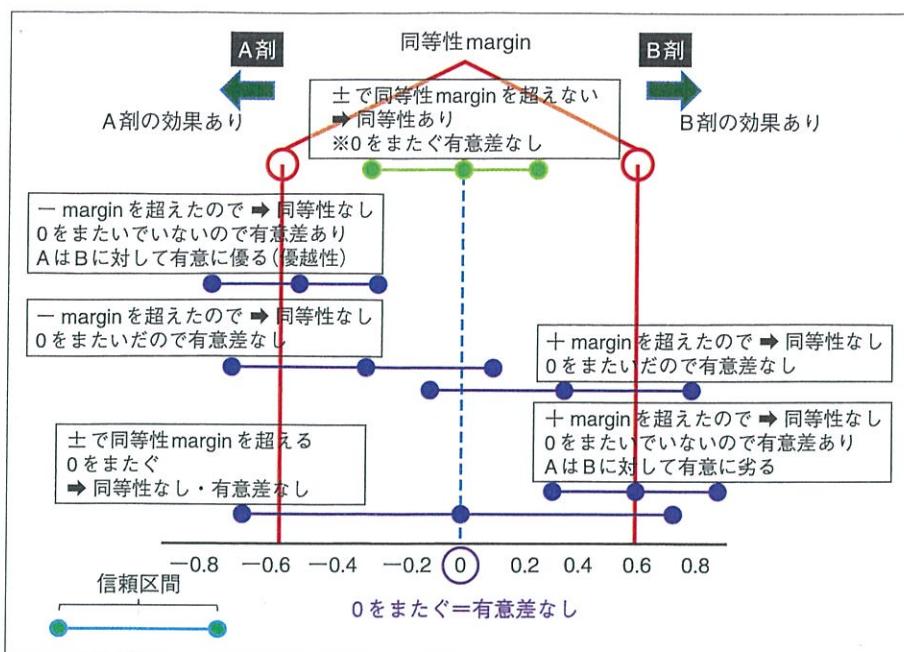


図4 同等性試験  
2剤の差の推定値  $\pm \kappa$ (t分布 2.5%の%値)  $\times SE$ (標準誤差)があらかじめ設定された margin を越えなければ2剤は同等と判断され、0をまたけば統計学的に2剤は有意差がないとなる。

したのはEULARの改善基準で、DAS28-ESRにおける改善はgood, moderate, lowそれぞれのresponseが0.6ずつの変化で区分されていることからmarginを0.6に設定した(図4)。

BS開発において臨床試験の同等性証明は必須項目であるが、発売されても低薬価となるため必要以上に症例数が増えることによる高額な臨床開発費は抑えねばならない。ここではETN-BSの開発の経緯を例にとり説明する<sup>2)</sup>。統計学的に同等性を証明する症例数は、 $N = 2x(Z\alpha + Z\beta)^2 \times SD^2 / \Delta^2$ により算出される。 $\alpha$ は有意水準5%(実際は片側検定のため2.5%)、 $\beta$ は有意水準を見逃す確率10%， $Z\alpha$ と $Z\beta$ は標準正規分布の%，SDは過去の文献によるばらつき(1.3~1.5)， $\Delta$ は予想される群間差-同等性marginにより計算される。ETN-BSでこの計算式より導かれた目標症例数は1群115例であった。そこで過去の論文を参考し、ETNによる治療後DAS28-ESRの平均低下値2.8、SD 1.4を仮定した正規分布による疑似データを基準となる115例を参考にBS、RPの症例数をそれぞれ100例から200例まで変化させることに決めコンピュー

ターシミュレーション解析し90%以上の確率で2剤の治療効果が同等となる最小症例数を算出したところ1群148例であった。そこで20%は試験期間中脱落するものと仮定し試験はBS、RP各群187例で行うこととした。

### 臨床的同等性の結果

BSは完全にRPと一致する薬剤ではないため治験により臨床的にBSとRPの効果や副作用に差がないことを証明する必要がある。ETN-BSの臨床試験において、投与開始後24週時のDAS28-ESR変化量の投与群間の差の点推定値[95%信頼区間]は-0.150[-0.377~0.078]であり、margin内であることからBSとRPは同等の効果を示すと判断された(図5)<sup>2)</sup>。ちなみにこの治験における副作用の発現はBS、RPに差がみられなかつたが、注射部位反応や抗薬物抗体の出現頻度はBSのほうが低かった<sup>2)</sup>。この理由については不明であるが、凝集体、RPの頃と比べて精製技術が向上し不純物の混入が少なくなったこと、直接容器の違い等が考えられる<sup>4)</sup>。

また今回示したETN-BS以外のBSにおいても

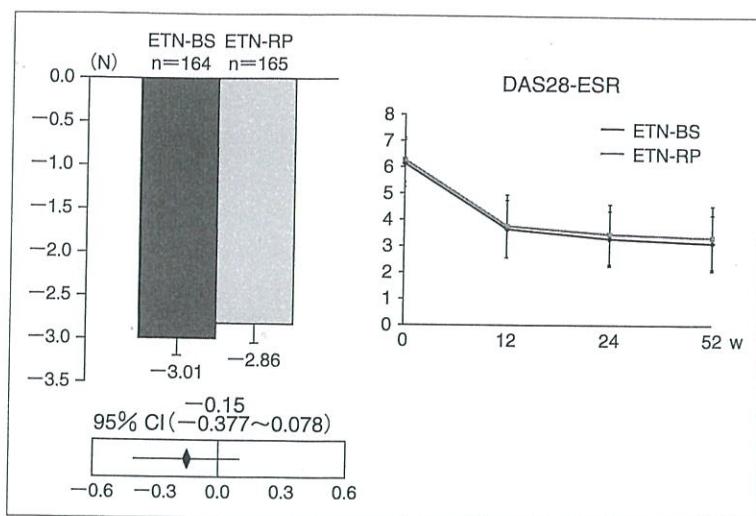


図5 ETN-BSとETN-RPの比較

ETN-BSの臨床試験結果より、最終観察時のBSとRPの効果(DAS28-ESRの変化)は同等と判断できる。また継時に観察したDAS28-ESRの変化においても2剤の効果に差はみられなかった。CI: confidence interval, 信頼区間(文献<sup>2</sup>)より引用)

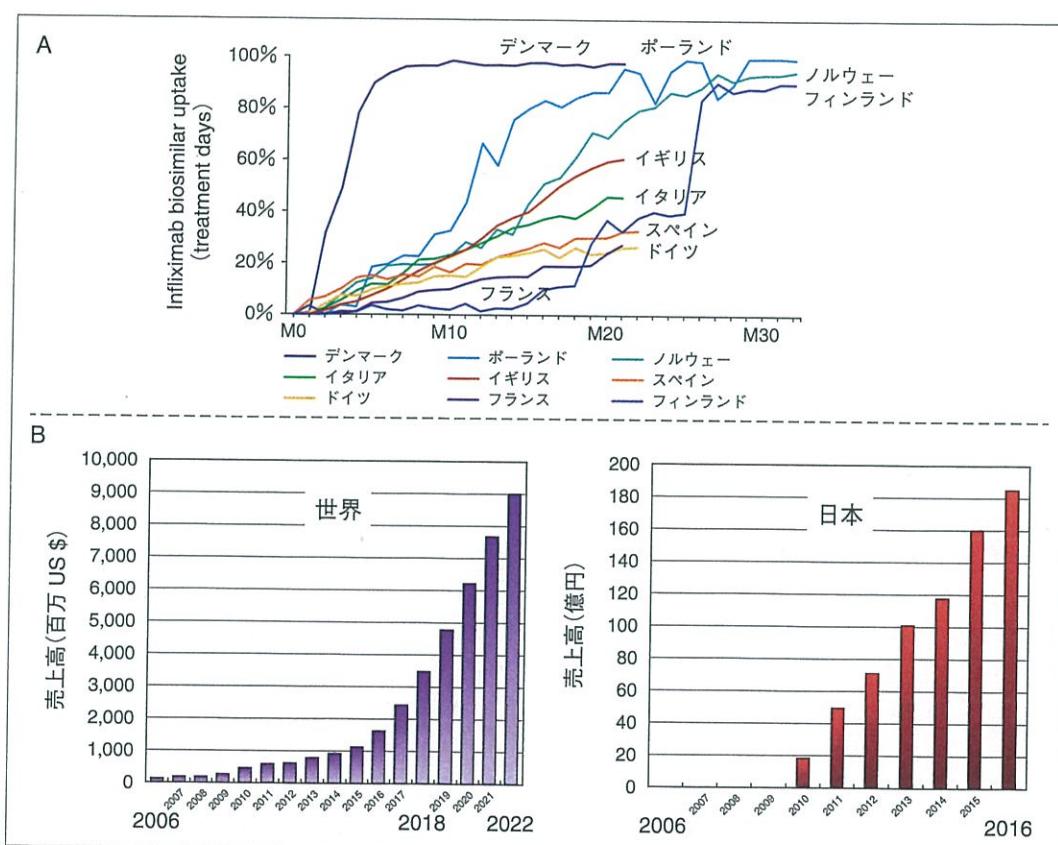


図6 BSの売り上げ(欧州における占拠率と世界と日本の売り上げ推移)

A: 欧州におけるinfliximabのBS占拠率。(文献<sup>6</sup>)より引用)

B: 世界におけるBSの年度別売り上げと国内BSの売り上げ推移。(文献<sup>7</sup>)より引用)

BSの効果はRPと差がなく、RPを途中からBSに切り替えるとRP治療を継続した場合と効果に差がないことが証明されているばかりでなく、RP治療により生じた二次抗体の出現はBSにおいても同様に認められることが報告されている<sup>5)</sup>。

### BSの現状と今後

近年、欧州各国においてRPの多くがBSに切り替えられている(図6-A)<sup>6)</sup>。世界的にBSが登場して約10年が経過したが、近年のBS開発はすさまじく、それに伴い市場での売り上げも急成長し今後も増加が予想されている(図6-B)<sup>7)</sup>。わが国においてもBSの売り上げは毎年増加している。今後は新たなBSの開発により、さらなる売り上げ増加が見込まれるが、これにはBSの有効性と安全性が認知されつつあることが関係していると思われる。

### 文 献

- 1) 松野博明. 患者医療負担費を考慮した関節リウマチの治療—安価なconventional DMARDsによる治療. リウマチ科 2017; 58: 600.
- 2) Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, et al. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. Ann Rheum Dis 2018; 77: 488.
- 3) 蒲池信一. コスト構造から見たBSとGEの相違(BS事業化の課題). 臨床医薬 2015; 31: 29.
- 4) Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis 2017; 76: 51.
- 5) Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. Ann Rheum Dis 2018; 77: 234.
- 6) Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). OM Claus B, Lundahl B, van Gelder T. Pharmacovigilance, traceability and building trust in biosimilar medicines. Available from: <http://gabi-journal.net/pharmacovigilance-traceability-and-building-trust-in-biosimilar-medicines.html>.
- 7) 赤羽宏友. バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言. リサーチペーパーシリーズ 2018; 71: 1.

\* \* \*