

Japan Rheumatism Foundation News

# 日本リウマチ財団ニュース

2020年7月号

no. 161

令和2年7月1日発行

発行 公益財団法人 日本リウマチ財団

〒105-0004 東京都港区新橋5丁目8番11号 新橋エンタービル11階

TEL.03-6452-9030 FAX.03-6452-9031

※リウマチ財団ニュースは財団登録医を対象に発行しています。本誌の購読料は、財団登録医の登録料に含まれています。

編集・制作 株式会社ファーマインターナショナル(担当 遠藤昭昭・森れいこ)

日本リウマチ財団ホームページ <http://www.rheuma-net.or.jp/>

161号の主な内容

- 関節リウマチにおけるバイオシミラーの役割と今後の展望
- 生物学的製剤による脊椎関節炎の治療
- リウマチケア看護師、リウマチ財団登録薬剤師のツイート 第1回 長岡赤十字病院
- 皮膚科・歯科とリウマチ性疾患 第11回

## 関節リウマチにおけるバイオシミラーの役割と今後の展望

松野 博明 氏 / 松野リウマチ整形外科 院長 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center

バイオシミラーとは、既に有効医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品で、RP特許満了後に開発承認された医薬品です。細胞培養技術を用いて精製・生産され、一連の分析方法により特性解析ができる遺伝子組換えタンパク質、ポリペプチド及びそれらの誘導体を構成成分としています。今回は、バイオシミラーの役割と今後の展望について解説します。(松野博明)

### バイオシミラー承認までの過程

独自に生産されたバイオシミラー (BS; biosimilar: バイオ後継品) の承認には、バイオテクノロジー応用医薬品 (RP; reference product: 先行バイオ医薬品) と同等/同質であることが求められる。これには①品質特性解析: 物理的・化学的・生物活性等の類似性の解析 (例: アミノ酸配列の一次構造が同じ)、②非臨床試験 (例: 不純物の差異を確認する毒性試験)、③PK (臨床薬物動態試験) / PD (薬理学位試験) (例: 薬剤半減期やヒト抗体産生の発現、クロストッパー試験)、④臨床試験 (例: 第Ⅲ相試験) によるRPとの有効性/安全性の同等性) の①～④の段階的プロセスを立証してBSの承認が得られる。

### バイオシミラーの品質特性

品質試験の同等/同質性試験として①構造: ペプチドマッピング、アミノ酸配列や組成解析、糖組成や糖鎖構造解析等、②物理科学的性質: 分子量、電気泳動、HPLC、アイソフォーム等、③免疫科学的性質: ELISA、ウエスタンブロットティング等、④純度・不純物: ELISA、HPLC、電気泳動等、⑤生物活性: バイオアッセイ、⑥混入物汚染: ウイルス試験、マイコプラズマ試験、無菌試験、微生物限度試験等が臨床試験前に行われ、できる限りRPとBSが類似していることを証明する。

しかし生物学的製剤は混合物であり①有効成分: 目的物質、目的物質関連物質(目的物質変体の中で生物活性を持つ脱アミノ体や酸化体)に加え不純物も構成成分に含まれる。②不純物には目的物質由来不純物(目的物質変体体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質・前駆体や目的物質分解・変性産物等)、製造工程由来不純物(細胞基材、細胞培養液、抽出分離・加工・精製工程に由来する不純物・感染因子等)があり、これら有効成分と不純物全てをBSとRPで同一にすることは不可能であるが、BSは可能な限りRPに近づける必要がある。

### 生物学的製剤の特性による 薬剤間の同一性

RPであっても生産ロットによって全く同じものはない。またRPであっても製造コストの削減や収集率向上等のためこれまで何度も承認後に製法を変更している<sup>1)</sup>。変更には培地の製造業者の変更、新しい精製工程への変更、新しい製造場所への移管等がある。製造方法、場所等を変更すると同じ品質特性のタンパク

質は製造できないことからRPであっても広義のRP類似品を生産していることになる。

### バイオシミラーにおける 適応症の外挿

外挿とは、RPが複数の適応症を有する場合、1つの臨床試験で、ある適応症においてRPと同等/同質であり、他の適応症においても薬理的に同様の作用が期待できる場合、臨床試験を実施せずに、その適応症の追加が認められることを言う(作用機序が異なる場合は、別途、臨床試験が必要)。外挿による適応拡大はRPの特許が満了してからでないこと承認されないためBSとRPの適応症は異なる(例: 2020年現在インフリキシマブBS (IFX-BS) は関節リウマチ (RA) ・潰瘍性大腸炎に承認されているが、強直性脊椎炎の適応はない)。

### 医薬品リスク管理計画 (RMP: risk management plan) と市販後調査

BSでは免疫原性等の安全性を確認する必要があるが、承認申請時にRMP (開発から市販後まで一貫して安全性を評価する計画、これには市販後調査も含まれる) の策定が求められる。

### バイオシミラーの社会における役割

国民総医療費は増加を続け2017年には42兆2,000億円となった(図1-A)。この金額は国防費が年間5.2兆円、東京五輪総予算が約2兆円であることを考えると如何に大きいかかわかる。医療費の中で診療所・歯科の増加は微増であるが、調剤薬局・病院は直線的である。近年調剤薬局医療費の年次増加は抑制され(図1-B)、2017年度に総額10.5兆円超を占めた薬剤費も近年収束傾向にある。その要因として後発医薬品の普及による外来医療費の抑制がある(図1-C)。ただし医療費全体はまだ増加傾向で、この主なものは輸入品である(図1-D)<sup>2)</sup>。この薬剤費抑制政策にBS推奨がある。BSの薬価はRPの7割と定められているが、RPには新薬創出加算として薬価に10%が上乗せされている。BSの薬価は、RPから新薬創出加算を差し引いたRP薬価の90%に70%を掛けるため実際の薬価はRPの70%以下となる(表)。この低薬価のため体重50kgの3割自己負担の患者をIFX-BSやエタネルセプト (ETN-BS) 25mg/週で4週間治療した場合、自己負担額は2万円以下に抑えられる (RPの自己負担額はトシリズマブを除き3万円以上/4週)。ゆえに経済的問題で生物学的製剤 (バイオ) の治療を断

### 医師のバイオシミラーに対する意識

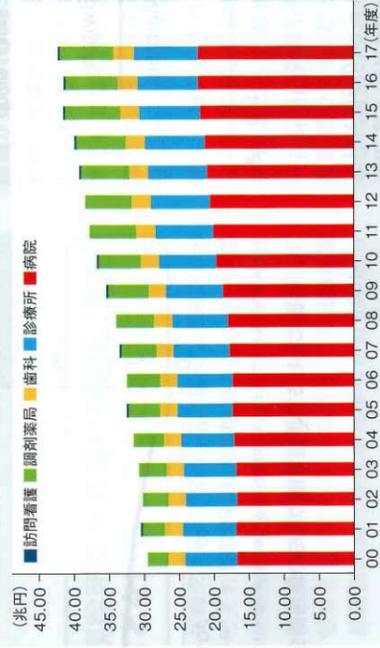
BSを処方する医師の意識調査 (n=105) によれば<sup>3)</sup> 薬の種類により積極的に処方する37%、国内使用実績が多ければ積極的に処方する21%、患者によって積極的に処方する15%、積極的に処方する14%、積極的に処方しない10%となっており、ある条件を満たせばBS処方には前向きである。

### バイオシミラーの開発 (基礎)

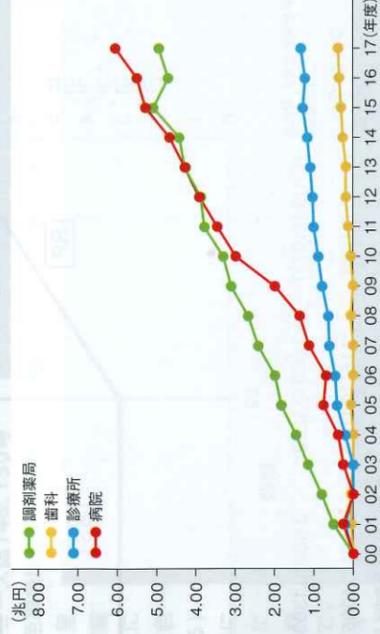
BSの開発経緯を説明するため筆者が開発に間違ったエタネルセプト (ETN)・BSを例に紹介する<sup>4)</sup>。BSを製品化するためには先述した品質特性試験のRPとの同等・同質性比較が必要である。この中でも特に抗原依存性細胞 (ADCC) 活性は重視される。何故ならBSは可能な限りRPと同じアミノ酸構造を持つ製剤として生産されるが、抗体に結合している糖鎖までは同じにできない (糖鎖はRPであっても製造ロット間で異なっ

図1

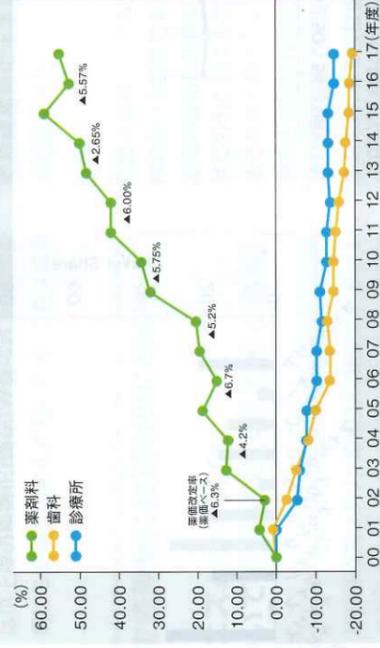
A. 国民総医療費の年次推移 (2000～2017年度)



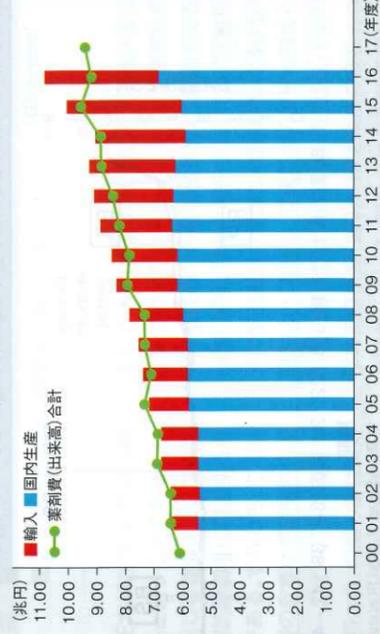
B. 施設別医療費の推移 (2000年度に対する伸び率)



C. 外来医療費の施設別医療費・薬剤費の推移 (2000年度に対する伸び率)



D. 国産と輸入品の薬剤費の推移



全国保険医団体連合: [https://nodanren.docnet.or.jp/news/youso/181115\\_sfn\\_msd.pdf](https://nodanren.docnet.or.jp/news/youso/181115_sfn_msd.pdf)

いる。糖鎖はFcγレセプターを持つエフェクター細胞(NK細胞、マクロファージ、好中球等)と結合することにより、その細胞を活性化し、抗体が標的とするターゲット細胞(TNFを産生し炎症を惹起する細胞)とそれ以外の細胞をエフェクター細胞を介した別のルートから攻撃する(ADCC活性)。ADCC活性はレポータージーンアッセイ等により測定可能で、承認にはADCC活性がRPとBSで差がないことの証明が必須である。また抗体による抗薬物抗体や中和抗体の発現率の同等性も承認時には要求され、これらは電気化学発光法(ECL: electro chemiluminescence)等によりRPと比較される。

### バイオンミラーの開発(臨床)

BSではRPとの有効性・安全性の同等性比較臨床試験が求められる。BSの同等性はサンプルデータをを用い帰無仮説が棄却できるかで判断する。サンプルサイズが大きければ、差は同等性限界に近づくが大サンプルでは時間と経費が膨大となる。そこで目標症例数の設定に

つきETN-BSを例に説明する<sup>4)</sup>。同等性(2群の平均の差)を求めるために必要な最少症例数Nは $N=2X(Z\alpha+Z\beta)^2 \times SD^2/\Delta^2$ より求められる(a:有意水準5%、今回は片側水準のため0.025、 $\beta$ :有意差を見逃す確率10%、Z $\alpha$ とZ $\beta$ :標準正規分布の%、SDは過去の文献によるパラメータ $\beta$ ならびに誤差 $\epsilon$ より算出できるため $y=X\beta+\epsilon$ の式を用いた。Xには過去のcsDMARD使用歴、国籍、DAS28の治療前の値、bDMARD使用歴の4つの説明変数を設定し、XI~X4のn行、n列の積と逆行列からパラメータ $X\beta$ をコンピュータソフトウェアSASにより計算した。この値に $\epsilon$ を加えBS、RPそれぞれのyBS、yRPを算出し

### RPからBSへの切り替え試験とバイオ後続品導入初期加算

多くのBSは承認時あるいは承認後にRPからの切り替え試験を行っている<sup>5)</sup>。国内で承認されたBSでも同様にRPからの切り替え試験が行われ<sup>6,7)</sup>、有効性・安全性においてRPからBSへ切り替えても問題ないことが示されている(図2-B、C)。

2020年4月から皮下注射バイオのBSを処方した場合、BS初回処方月から起算して、3月の間、

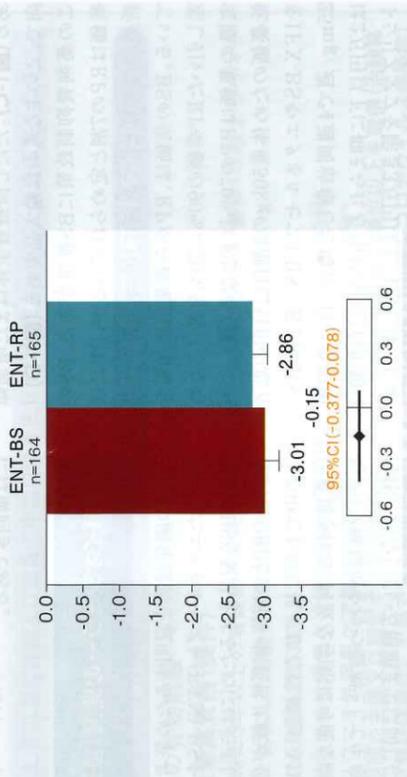
表 RAに承認されているBSの薬価(2020年4月現在)

BS薬剤名	BS薬価	RP薬価	対RP薬価比
エタネルセプト BS 25mg [MA]	8,598	13,658	63.0%
エタネルセプト BS 25mg [MA] [TY] [日医工]シリンジ	8,657	12,739	68.0
エタネルセプト BS 25mg [MA] ペン	8,657	12,861	67.3
エタネルセプト BS 50mg [MA] [TY] [日医工]シリンジ	16,796	25,317	66.3
エタネルセプト BS 50mg [MA] [TY] [日医工] ペン	17,025	25,171	67.6
エタネルセプト BS 10mg [MA]	3,425	5,608	61.1
エタネルセプト BS 10mg [TY] [日医工]シリンジ	3,557	-	-
インフリキシマブ BS 100mg [CTH]	35,715	75,009	47.6
インフリキシマブ BS 100mg [NK] [あゆみ] [日医工] [ファイザー]	43,229	75,009	57.6

エタネルセプト BS 10mg は小児用

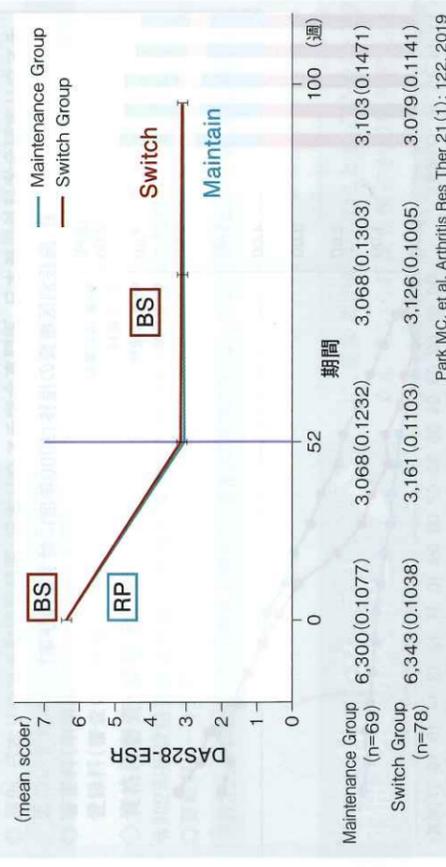
図2

A. ETN-RPとETN-BSはDAS28-ESRに於いて同等の有効性である

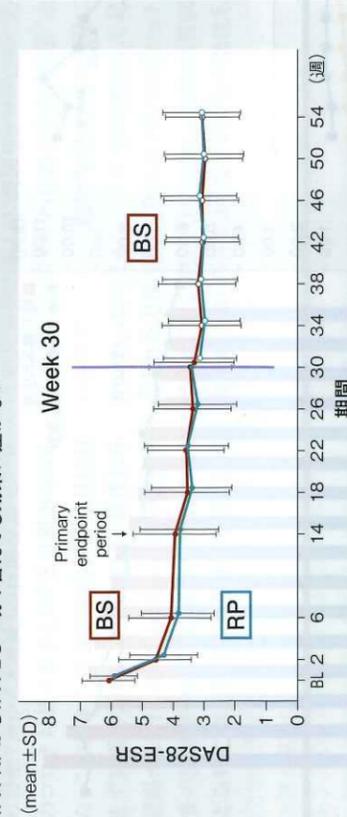


Matsuno H, et al. Ann Rheum Dis 77(4): 488-494, 2018

B. ETN-RPからETN-BSへ切り替えても効果に差がない



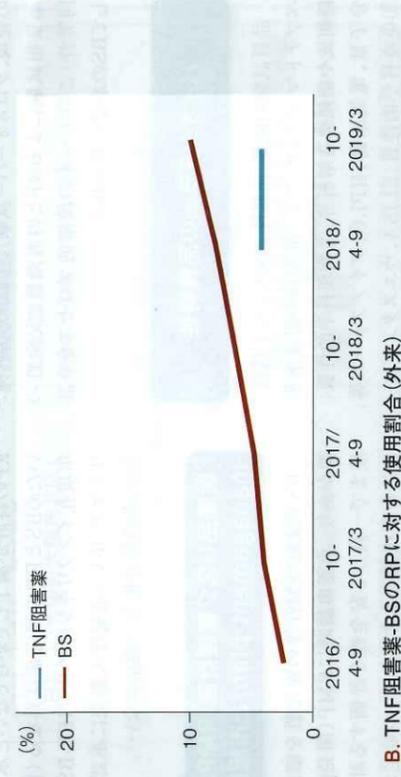
C. IFX-RPからIFX-BSへ切り替えても効果に差がない



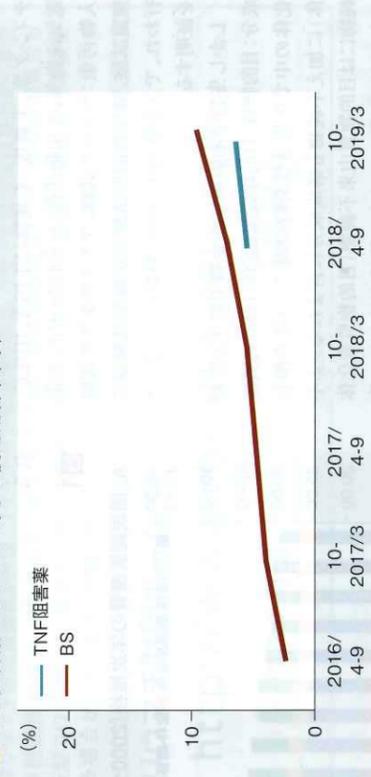
Matsuno H, et al. Mod Rheumatol 29(6): 919-927, 2019

図3

A. TNF阻害薬-BSのRPに対する使用割合(入院)



B. TNF阻害薬-BSのRPに対する使用割合(外来)



第4回NDBオープンデータ: [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221\\_000003.htm](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_000003.htm) より改変

C. 各国におけるTNF阻害薬の-BSの使用割合



赤羽富夫: RSM8(1): 35-43, 2018

投与群間の差の推定値 $\mu = yBS - yRP$ を算出した。95%信頼区間(CI: confidence interval)は95%CI $\mu = \mu \pm \epsilon$ (分布2.5%の%値)X標準誤差で算出した。このCIが予め定めたmargin内にあり、かつ0を含まなければBSとRPの同等性が証明出来る。本試験はDAS28-ESRを臨床評価に用いたが、DASによるEULARの反応性は0.6毎にgood, moderate, no responseに変化することからmarginは $\pm 0.6$ とした。算出された95%CIは-0.377~0.078でありこれによりBSとRPの同等性が証明された(図2-A)。

月1回バイオ後続品導入初期加算が可能になった。このバイオ後続品導入初期加算はRPからBSへの切り替え症例においても算定可能である(BSからBSへの切り替えは算定不可)。

### 国内におけるBS普及の現状

現在国内RA患者対象のBSは、IFX-BSが3剤、ETN-BSが2剤ある。しかし市場におけるBSの占有率は僅か10%程度であり(図3-A、B)、これは市場の約80%を占めるBS占有率の高い

造血製剤(フィルグラスチムやエポエチンアルファ)・インスリン(インスリン グラルギン)と比較して低い数字である<sup>8)</sup>。高い占有率を示すBSの理由は、造血製剤は入院で使われることが多くDPCの関係で薬価の安いBSが好まれるため、インスリンは患者の自己負担軽減のためと考えられる。しかしRAバイオのような副作用のリスクが懸念される薬剤ではBSの有効性や安全性がまだ周知徹底されていないこと、IFXの対象疾患には特定疾患が多く実際の患者自己負担がない患者には恩恵がないこと、

BSの命名法/バイオ一般名/BS・用量・メーカー名	開発メーカー	販売メーカー
インフリキシマブBS点滴注射100mg "NK"	日本化薬	日本化薬
インフリキシマブBS点滴注射100mg "日医工"	日医工	日医工
インフリキシマブBS点滴注射100mg "あゆみ"	ファイザー	あゆみ製薬
インフリキシマブBS点滴注射100mg "ファイザー"	セルトリオン	ファイザー
エタネルセプトBS皮下注射100mg "セルトリオン"	持田製薬	セルトリオン
エタネルセプトBS皮下注射10mg "MA"	持田製薬	あゆみ製薬
エタネルセプトBS皮下注射25mg "MA"	持田製薬	あゆみ製薬
エタネルセプトBS皮下注射25mgシリンジ0.5ml "MA"	持田製薬	あゆみ製薬
エタネルセプトBS皮下注射50mgシリンジ1.0ml "MA"	持田製薬	あゆみ製薬
エタネルセプトBS皮下注射10mgシリンジ0.5ml "日医工"	YLBaiorogジックス	帝人・陽進堂・日医工
エタネルセプトBS皮下注射25mgシリンジ0.5ml "TY" "日医工"	YLBaiorogジックス	帝人・陽進堂・日医工
エタネルセプトBS皮下注射50mgシリンジ1.0ml "TY" "日医工"	YLBaiorogジックス	帝人・陽進堂・日医工

作成/松野博明氏

