

関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオシミラーから別のバイオシミラーへ切り替えた場合の有効性と安全性

Key words: Rheumatoid arthritis,
biosimilar,
switch,
another biosimilar,
etanercept

松野リウマチ整形外科
聖路加国際病院／リウマチ膠原病センター
松野 博明

要 旨

関節リウマチ治療にバイオシミラーが使われるようになってきている。多くの臨床研究は先発の生物学的製剤からバイオシミラーに切り替えても効果や安全性に問題がないことを立証している。しかし、バイオシミラーから別のバイオシミラーに切り替えた研究は未だない。そこでエタネルセプトBS1 (ETN-BS, 開発コード: LBEC0101) で12週以上治療しDAS28-CRPが寛解した症例102例を対象に、別のETN-BS2 (開発コード: YLB113) に変更し12週以上経過した症例を解析した。その結果ETN-BSを別のETN-BSに変更しても寛解は維持された。しかし、9例で元のETN-BSに再変更を余儀なくされた。理由は針の刺入部痛6例、全身の掻痒感2例、針刺入部局所発赤1例であった。このことからバイオシミラー間で有効性に違いはないが、有害事象の出現に違いがあることが示された。バイオシミラーを他のバイオシミラーに切り替えるには注意が必要である。

はじめに

近年、医療経済面や患者自己負担の問題から関節リウマチ (RA) において生物学的製剤 (バイオ) の治療としてBS (バイオシミラー) による治療が推奨されている。2019 EULARのrecommendationではFDAやEMAの承認があるBSというしぼりはあるもののRP (バイオ先行品: reference product) とBSで使用選択基準に差がないことが示されている¹⁾。またノルウェー政府により行われた大規模なRPからBS

への切り替え研究でもRPからBSへの切り替えは問題ないことが示されている²⁾。国内でRA患者に使用されているBSでも同じようなRPからBSへの切り替え試験は行われており、RPからBSへ切り替えても有効性・安全性に問題はなく、RP切り替え後のBSによる継続治療が可能なが立証されている^{3,4)}。しかしBSからBSへの切り替え研究は今のところ検討されていない。そこで今回、ETN-BSから別のETN-BSに切り替えた後の臨床成績を検討した。

Efficacy and safety of the switch from etanercept biosimilar to another biosimilar in patients with rheumatoid arthritis

Hiroaki Matsuno^{1,2)}

¹⁾ Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases

²⁾ St. Luke's International Hospital, Immuno Rheumatology Center

DOI: 10.14961/cra.32.245

(2020. 4. 20 受付, 2020. 6. 17 受理)

対象と方法

松野リウマチ整形外科に定期的に通院し、ACR/EULARのRA分類基準⁵⁾を満たすRA患者でETN-BS皮下注後続品1 (BS:開発コード:LBEC0101)⁶⁾で治療し、12週以上DAS28-CRPで寛解(2.3<)⁷⁾を維持出来た症例である。

患者の同意は、患者に対してBS-1ならびにBS-2の過去の論文における臨床試験データ^{3,6,8)}から効果と有害事象を提示し、ヘルシンキ宣言をもとにして、本研究が臨床的・社会的意義がある研究であること、プラセボを用いていないため治療による不利益が生じにくい事、患者自身のプライバシーの保護は責任を持って確実にを行う事、もし何がしかの有害事象等が生じた場合申し出れば直ちに試験を中止出来る事、試験期間中に予期せぬ不測の事態が生じた場合ただちに試験そのものを中止する事、得られた結果は公表する予定であるが、協力してもらった患者自身にもフィードバックする事等のインフォームドコンセントを行って患者の賛同同意の得られた102例を対象にBS-1からETN-BS-後続品2 (BS-2:開発コード:YLBI13)⁸⁾に切り替えてから12週以上の経過観察が可能であったRA症例を対象とした。なおBS-1で治療を開始した130例の中でBS-2への切り替えが出来なかった症例は、BS-1治療中に有害事象の出現した2例と寛解に達しなかった28例の計30例であり、寛解の得られた全ての患者からは臨床研究の承諾を得ることが出来た(図-1)。

試験期間は2018年6月から2020年3月までとした。ただし針の太さに起因するかもしれない針刺しの痛みによるノセボ効果を除外するためBS-1とBS-2の針の太さの違いについては説明していない。なおBS-1で治療した症例は132例で全例バイオタイプの症例であったが、この中で有害事象の出現した2例(いずれも局所注射部の発赤)ならびにDAS28-CRPで寛解に到らなかった症例28例は研究対象から除外した(図-1)。

BS-1による治療開始後ならびにその後のBS-2の継続治療においてRAの治療効果に影響を与えると考えられる他の治療(メトトレキサート他の経口治療薬等)およびその用量は試験終了まで変更しないこととした。BS-2の投与量は先行した治療に用いたBS-1と変化させず同量とし、途中でBS-2の増量が必要となった場合や治療変更を余儀なくされた症例、ならびに有害事象のためBS-2の継続治療が困難となった症例は脱落例と規定し、BS-2の投与が12週以上可能であった症例を統計解析対象とした(図-1)。これらの症例に対してBS-1, BS-2治療後の赤沈値, 圧痛関節数, 腫脹関節数CRP値, 患者による全般改善度(VAS mm)を測定するとともにDAS28-CRPを算出し比較検討した。研究は前向き介入研究として行い、有意差の検定はBS-2治療変更後の変化について解析し、対応のあるt検定を用いて危険率5%未満を有意差ありと判定した。統計処理ソフトウェアはJMP (SAS Inc. Japan)を用いた。

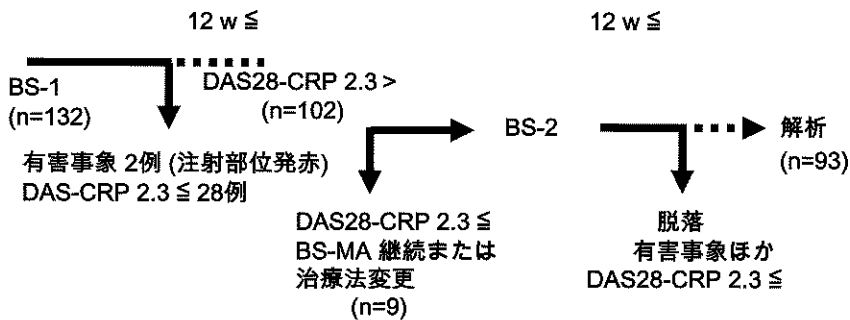


図-1 BS-1からBS-2への切り替えプロトコール

結 果

BS切り替え後の有効性

BS-1治療開始時の患者背景を表-1上段に示す。BS-1治療開始前の平均DAS28-CRPは中疾患活動性であったがBS-1治療により130例中102例に寛解を得られた(図-1)。表-1下段にBS-2への変更試験開始時の患者背景因子を示す。観察は102例で開始したが、この中でBS-1からBS-2に切り替えたことによる増悪例は1例もなく、有効性の指標としたDAS28-CRPの寛解基準は12週間以上維持された。最終観察時のDAS28-CRPの統計解析はBS-2の最終観察

までが可能となった93例で行われ、その結果BS-1とBS-2間で統計学的に有意な差はなく(表-2)、(図-2)、その他の観察項目においてもBS-1投与終了時、BS-2投与最終観察時において統計学的に有意な差は見られなかった。

BS切り替え後の有害事象

しかし観察期間中に有害事象のため再度BS-2からBS-1へ戻した症例は9例(8.8%)存在した(有害事象の重複症例はなし)。有害事象の見られた症例は全てBS-2、25mg/週(BS-1も同用量)治療例であった。その内訳は針刺しの痛み6例、全身の掻痒感2例、注射部位の発

表-1 BS-1, BS-2治療終了時の患者背景

エタネルセプトBS1使用開始時の患者背景 (132例)

DAS28-CRP	2.7 ± 0.5
赤沈 (mm/hr)	30.1 ± 19.7
圧痛関節数 (28関節)	1.6 ± 1.8
腫脹関節数 (28関節)	1.1 ± 1.1
CRP (mg/dl)	0.7 ± 0.8
患者による全般VAS評価 (mm)	23.7 ± 21.2
エタネルセプトBS以外のバイオ治療	0例

エタネルセプトBS-1/BS-2切り替え試験開始時の患者背景 (102例)

性別	男 14 女 88例
平均年齢	62.0 ± 12.8 歳
RA罹病期間	6.2 ± 2.2 年
Stage	I: 9, II 51, III 17, IV 25 例
Class	I: 9, II 82, III 11, IV 0 例
MTX併用率	100 %
平均MTX使用量 (mg/週)	7.4 ± 3.6
ステロイド使用率	0 %

表-2 BS-2治療後の有害事象

	BS-1 (n=102)	BS-2 (n=93)	p
BS治療期間 (週)	12.6 ± 1.6	14.8 ± 3.1	0.999
赤沈 (mm/hr)	18.6 ± 16.1	18.5 ± 16.8	0.992
圧痛関節数(28関節)	1.4 ± 2.0	1.3 ± 2.6	0.855
腫脹関節数(28関節)	0.4 ± 2.0	0.1 ± 0.3	0.150
CRP (mg/ml)	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.267
患者による全般評価VAS (mm)	20.8 ± 12.2	20.6 ± 0.4	0.951
BS用量	25mg/週: 94	50mg/週: 8例	

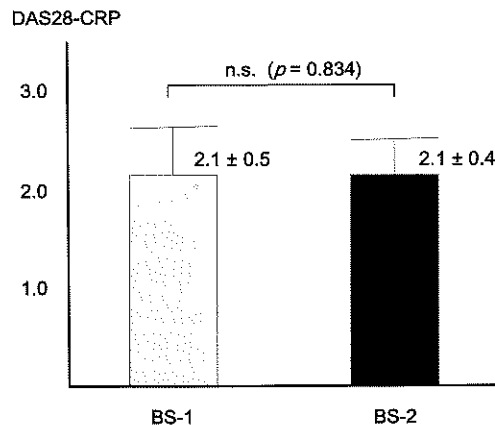


図-2 DAS28-CRP: BS-1治療後とBS-2治療後でDAS28-CRPに有意差は見られなかった。P=0.834

表3

有害事象	症例数
針刺の痛み	6
全身の掻痒感	2
注射部局所の発赤	1

赤1例であった(表-3)。切り替え戻しの時期は全例在宅自己注射の症例であったため、外来再診時のBS-2投与後4週目にBS-1へ再切り替えを行った。なおこの9例全て再切り替え後4週の経過観察が可能であったが、BS-1にしてから有害事象は見られなくなった。

考 察

BSはRPと比較して同等/同質の品質の安全性・有効性を有する医薬品で、RP特許満了後に開発承認される医薬品である。前臨床試験としてアミノ酸配列一次構造やその組成・不純物混入等による毒性・PK(臨床薬物動態試験)/PD(薬理学試験)・抗体製剤の場合抗原依存性細胞(ADCC)活性・免疫学的性質・生物活性等がRPと比較して差がないことが要求される。しかしRA治療に用いられる抗体製剤BSの分

子量は14-15万g/molと巨大であり、先発品と同じ薬剤として生産承認されているジェネリック医薬品である経口の低分子化合物(300-500g/mol)と比較して分子量は著しく大きい。このため精製されたBSがRPと全く同じ製剤となることはない。そこでBS開発では精製されたBSは可能な限りRPと類似していることが必要とされ前臨床試験で証明しておく必要がある。また承認にはRPとの比較臨床試験が必須で、RPとBS間で有効性・安全性に差がないことを証明しておかなければならない⁶⁾。加えてこれまで開発されてきた幾つかのBSはRPからの切り替え試験においてRPの有効性を維持し安全性にも問題がないことが示されている²⁻⁴⁾。すなわちRP≒BSが証明されていることから高騰化する医療費抑制のためRPからBSへの切り替えが推奨される²⁾。しかし、RP≒BS-1、

RP ≡ BS-2の式が成り立っても、なんの証明もなくしてBS-1 ≡ BS-2の式は成立しない。そこで今回2剤のBS (BS-1とBS-2) を用いてBSから別のBSへの切り替え研究を行った。

その結果、有効性はBSを変更しても全く変わらなかった(図-2)。しかし有害事象には差が見られた(表-2)。まず一番多かった針刺し痛みの原因であるが、製剤のPHはBS-1が6.0-6.6, BS-2が6.1-6.5であり両製剤間に差がないことから痛みの差は製剤のPHによるものではないと考えられた。しかしBS-1の組成にクエン酸緩衝液は入っていないが、BS-2では組成に加えられている。皮下注射製剤の場合クエン酸緩衝液の濃度は7.3mM以下でないと痛みが出現するが⁹⁾、BS-2の濃度は15.3mMでこれを上回っている。もう一つ針刺しの痛みに関連すると思われる要因に針の太さがある。注射器の針の太さはBS-1が29G, BS-TYが27GでありBS-TYが太い。このこともBS-2で針刺しの痛みが出現した要因と考えられる。次に全身掻痒感と注射部の発赤についてであるが、バイオ製剤はタンパク製剤であり、これらの反応はタンパクや添加物の違いによって引き起こされた過敏反応が原因とも考えられる⁶⁾。BS-1とBS-2は製造工程も製造方法も全く同一ではないことから、その違いにより過敏反応の出現に違いが生じた可能性がある。

今後BSは医療費の問題や国の政策の取り組みもあり同一効能を有するBSでも複数製剤が上市される可能性がある。今回はETN-BSのみのBS切り替えにおける検証であるが、同一効能を有するBSであっても全く同じものではなく、それぞれの製剤により違いがあるはずである。可能な限り上市されたBSにおいてBSが適応となる全ての疾患別切り替え検証や場合によっては点的BS製剤においてもBS切り替え研究が行われることが望まれる。治療する医師はこれら複数の製剤の中から統合的に判断し患者に最も適したBSを選択すべきである。

結 論

RAのBS治療においてBSから他のBSへの

変更は有効性において問題ないが、有害事象までBS間で同一でないことが示され、同一効能BSであってもBSを変更するには製品特性を考えたうえでの切り替えが必要であることが示された。

研究 限界

本試験はBS-1からBS-2への切り替え研究であり、反対のBS-2からBS-1への切り替え研究をしていないこと、盲検試験により行われていないこと、コントロール群を設けていないことが研究限界である。

COI: 本研究において開示すべきCOIはない

文 献

- 1) Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis With Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update Ann Rheum Dis 2020 Jan 22 [Online ahead of print]
- 2) Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching From Originator Infliximab to Biosimilar CT-P13 Compared With Maintained Treatment With Originator Infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. Lancet 389 (10086): 2304-2316. 2017.
- 3) Park MC, Matsuno H, Kim J, et al. Long-term Efficacy, Safety and Immunogenicity in Patients With Rheumatoid Arthritis Continuing on an Etanercept Biosimilar (LBEC0101) or Switching From Reference Etanercept to LBEC0101: An Open-Label Extension of a Phase III Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Study. Arthritis Res Ther. 21; 21 (1): 122. 2019.
- 4) Matsuno H, Matsubara T. A Randomized

- Double-Blind Parallel-Group Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of NI-071 and Infliximab Reference Product in Japanese Patients With Active Rheumatoid Arthritis Refractory to Methotrexate. *Mod Rheumatol.* 29 (6): 919-927. 2019.
- 5) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 62 (9): 2569-81. 2010.
 - 6) 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.* 77 (4): 488-494. 2018.
 - 7) Inoue E, Yamanaka H, Hara M, et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS) 28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 66: 407-409. 2007.
 - 8) Yamanaka H, Kamatani N, Tanaka Y, et al. A Comparative Study to Assess the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of YLB113 and the Etanercept Reference Product for the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 7 (1): 149-163. 2020.
 - 9) Usach I, Martinez R, Festini T, et al. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther.* 36 (11): 2986-2996. 2019.

ABSTRACT

Efficacy and safety of the switch from etanercept biosimilar to another biosimilar in patients with rheumatoid arthritis

Hiroaki Matsuno^{1,2)}

¹⁾ Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases

²⁾ St. Luke's International Hospital, Immuno Rheumatology Center

Recently, biosimilars (BS) have been used for the treatment of rheumatoid arthritis. Many clinical studies have demonstrated that switching from reference product biologics to BSs present no problems with efficacy or safety. However, no clinical study has switched from one BS to another. Therefore, 102 patients who had been treated with etanercept BS (ETN-BS, LBEC0101) for more than 12 weeks and had a remission of DAS28-CRP were analyzed after switching to another ETN-BS (YLB113) for 12 weeks or longer. Remission was maintained after the ETN-BS was changed to another ETN-BS. However, 9 cases returned to the previous BS. The reasons were subcutaneous injection pain in 6 cases, itchy skin in 2 cases, and redness at the injection site in 1 case. There was no difference in efficacy between the BSs but adverse events were different. Therefore, switching between BSs is possible but should be done carefully.