



Matsuno Hiroaki
松野 博明^{1,2)}

5. バイオシミラー普及の現状

¹⁾松野リウマチ整形外科 ²⁾聖路加国際病院Immuno Rheumatology Center

●●● バイオシミラーとは

バイオシミラー(biosimilar: BS, バイオ後続品)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(reference product: RP, 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で, RP特許満了後に開発承認された医薬品である。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, ポリペプチドおよびそれらの誘導体とそれを構成成分とする医薬品(例えば抱合体)である¹⁾。

●●● 国内で承認されているBSと外挿の考え方

現在国内では数種のBSが臨床応用されている²⁾。ソマトロピン(成長ホルモン), エポエチンアルファ・ダルベオアチンアルファ(腎性貧血), フィルグラスチム(好中球減少症), インスリン(糖尿病), リツキシマブ(非ホジキンリンパ腫), トラスツズマブ(転移性乳がん), テリパラチド(骨粗鬆症), インフリキシマブ(IFX)・エタネルセプト(関節リウマチ: RA)が市販され, アダリムマブ(RA)は2020年10月現在, 製造承認を受けている。なおBSが承認されるためには後で述べる臨床試験が必須であるが, RPが複数の効能効果をもつ場合において, 薬理学的にBSでも同様の作用が期待でき, 安全性プロファイルにも問題がないことが説明できるのであれば, それぞれの効能・効果での用法・用量や投与期間の異同にかかわらず, それらの効能・効果をBSに付与することが可能となる(外挿)。一方, そ

れぞれの効能・効果で作用機序が異なっている場合, またはその作用機序が明確になっていない場合には, 他の効能・効果を付与することはできず, 別途臨床試験が必要となる。例えば, 有効成分が複数のドメインからなるバイオ医薬品で, 複数の標的分子や受容体を介して作用し, 各効能・効果でその寄与の度合いが異なる場合がこれに該当する。またRPの追加承認された適応の特許が残っている場合, BSの外挿適応は特許が切れるまで待たねばならない。例えばIFXはRP, BSいずれも2020年10月時点でRA, ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎, 強直性脊椎炎, 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, クローン病の適応を有するが, 腸管型ベーチェット病, 神経型ベーチェット病, 血管型ベーチェット病, 川崎病の急性期の適応はRPしか有していない。

●●● 日本におけるBSの取り組み

日本政府も高騰化する医療費を抑制する政策としてBSの推進に取り組んでいる³⁾。経済財政諮問会議において, 長期収載品に依存するモデルから, より高い創薬力をもつ産業構造に転換するため, 革新的バイオ医薬品およびBSの研究開発支援方策などの拡充を検討するとともに, ベンチャー企業への支援, 後発医薬品企業の市場での競争促進を検討している。バイオ医薬品およびBSの研究開発支援方策などを拡充しつつ, BSの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに, 平成32年度(2020年)末までにBSの品目数倍増(成分数ベース)を目指すことを公表している(表1)。

表1 バイオ医薬品・バイオシミラーに関する政府の方針

平成27年9月 (2015年)	医薬品産業強化総合戦略	厚生労働省	将来的にはイノベーションが高く評価される革新的バイオ医薬品の製造販売を目指し、バイオシミラーの製造はその一里塚として捉えることが望ましい。
平成28年12月 (2016年)	薬価制度の抜本改革に向けた基本方針	内閣府 経済財政諮問会議	わが国の製薬産業について、より高い創薬力をもつ産業構造に転換するため、革新的バイオ医薬品およびバイオシミラーの研究開発支援方策などの拡充を検討する。
平成29年6月 (2017年)	経済財政運営と改革の基本方針2017	内閣府閣議	バイオ医薬品およびバイオシミラーの研究開発支援方策などを拡充しつつ、バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに、2020年度末までにバイオシミラーの品目倍増(成分数ベース)を目指す。

BS承認までの過程

独自に生産されたBSの承認にはRPと同等/同質であることが求められる^{1,4,5)}。BSの同等/同質性はRPとまったく同一であるということの意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性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と科学的に判断できることを意味する。これには①品質特性解析(物理的・化学的特性、生物活性などの類似性の解析(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)、③臨床薬物動態試験(PK)/薬理学試験(PD)(例:薬剤半減期やヒト抗体産生の発現、クロスオーバー試験)、④臨床試験(例:第Ⅲ相臨床試験によるRPとの有効性/安全性の同等性の比較)、この①~④の段階のプロセスを立証してはじめてBSの承認が得られる。

BSに求められる品質特性

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など)、②物理科学的性質(分子量、電気泳動、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、アイソフォームなど)、③免疫科学的性質(enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)、Western blotなど)、④純度・不純物(ELISA、HPLC、電気泳動など)、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、微生物限度試験など)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必要がある。

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(目的物質変化体の中で生物

活性をも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④目的物質由来不純物(目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性をもたない物質、前駆体や目的物質分解・変性産物など)、⑤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・感染因子など)がある。これら有効成分と不純物すべてを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。

ところで、生物学的製剤はたとえRPであっても生産ロットによって全く同じものはない。RPにおいても製造コストの削減や収集率向上などのため、これまで何度も承認後に製法を変更している(図1)⁶⁾。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などがある。製造方法、場所などを変更すると、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ということになる。

医薬品リスク管理計画と市販後調査

BSでは免疫原性などの安全性を確認する必要があるが、承認申請時に医薬品リスク管理計画(risk management plan: 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。

BSの社会における役割

国民医療費は増加を続け、平成29年度(2017年)では43兆710億円である⁷⁾。この金額は国防費が年間5.2兆円、東京五輪の総予算が関連経費を含めて約3兆円であることを考えるといかに大きいかかわかる。医療費

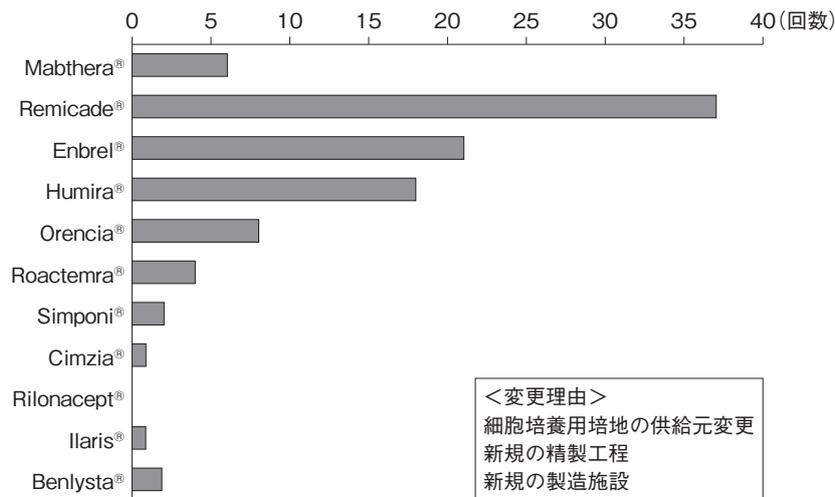


図1 RPの市販後における製造工程変更回数

(文献6より引用)

の約20%を占めるといわれる薬剤費は2017年度に総額10.5兆円超であったが、バイオ医薬品以外は近年収束傾向にある(図2A, B)¹⁾。この要因として国をあげた後発医薬品の普及推奨による薬剤費の抑制がある(図2C)¹⁾。ただし、輸入薬剤費はまだ増加を続け、その一役に、ほとんどが輸入品であるバイオ医薬品の市場拡大もあると考えられる(図2A, D)¹⁾。BSも多くが輸入品であり⁸⁾、国が国産BSの開発を後押ししているにもかかわらず残念な現状ではあるが、それでもRPと比較して薬価が70%以下に定められているBSの使用は国民薬剤費の抑制に有用である。ほぼすべてのBSの市場薬価がRPの70%以下である理由は、RPは本来新薬創出加算として薬価に10%が上乘せされているが、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。この低薬価のため、RA患者に用いられるバイオ医薬品では、体重50 kgで3割自己負担患者をIFX-BSやエタネルセプトBS(ETN-BS)25 mg/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、サリルマブを除き3万円以上/4週)。ゆえに経済的問題でバイオ医薬品治療を断念していた多くの患者がバイオ医薬品治療の恩恵を受けることが可能となる。

医師のBSに対する意識

BSを処方する医師の意識調査(n = 105)⁹⁾によれば、「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

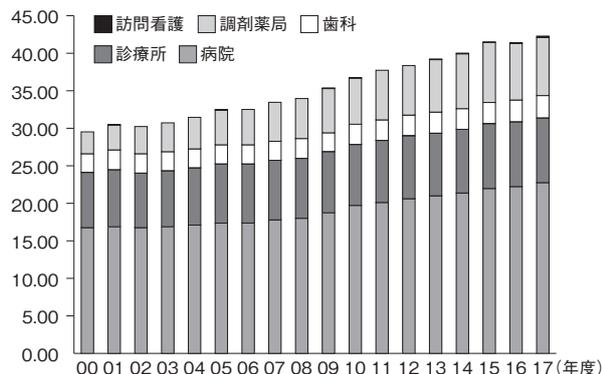
て積極的に処方する」15%、「積極的に処方する」14%、「積極的に処方しない」10%となっており、一定の条件を満たせばBS処方には前向きであることがわかる。

BSの開発(基礎)

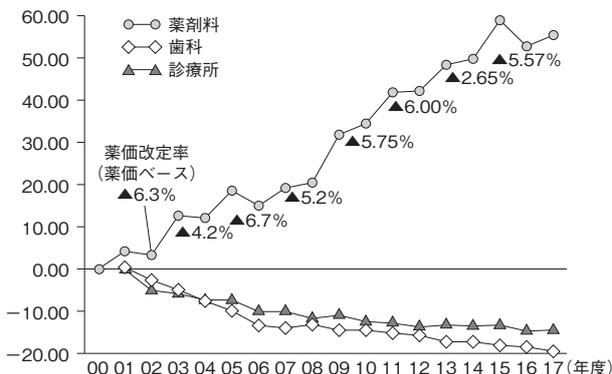
BSの開発経緯を説明するため著者が開発に関わったETN-BSを例に紹介する¹⁰⁾。BSを製品化するためには先述した品質特性試験のRPとの同等・同質性比較が必要である。この中でも特に抗原依存性細胞(ADCC)活性が重視される。なぜならBSは、可能な限りRPと同じアミノ酸構造をもつ製剤として生産されるが、抗体に結合している糖鎖までは同じにできない(糖鎖はRPであっても製造ロット間で異なっている)。糖鎖はFcγ受容体をもつエフェクター細胞(ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、好中球など)と結合することにより、その細胞を活性化し、抗体が標的とするターゲット細胞(腫瘍壊死因子(TNF)製剤の場合、TNFを産生して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活性はレポーター遺伝子アッセイなどにより測定可能で、承認にはADCC活性がRPとBSで差がないことの証明が必須とされる。

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(electro chemiluminescence : ECL)などによりRPと比較される。

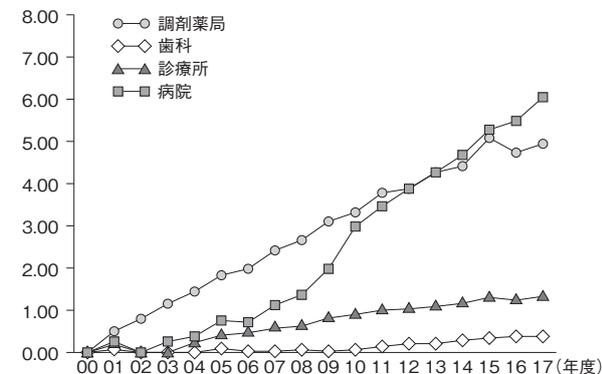
A. バイオ製剤を含む薬剤売上高の年次推移 (兆円)



B. 2000年度に対する外来医療費の施設別薬剤費の伸び率 (%)



C. 2000年度に対するジェネリック医薬品の施設別薬剤費の伸び率 (兆円)



D. 薬剤費と医薬品生産・輸入金額の推移 (兆円)

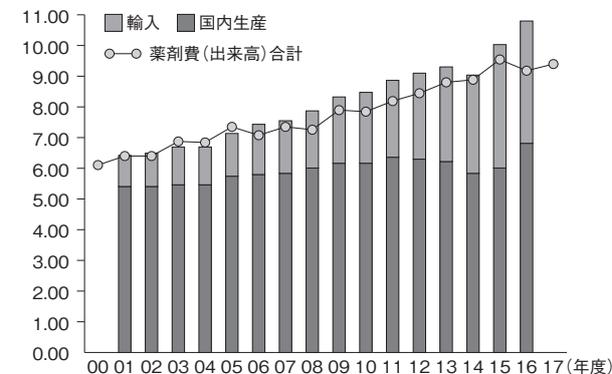


図2 BSならびに薬剤費の年次推移

(文献1より引用)

BS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用いて帰無仮説が棄却できるかで判断される。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かかる。そこで目標症例数の設定につきETN-BS¹⁰⁾を例に説明する。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「 $N = 2 \times (Z\alpha + Z\beta)^2 \times SD^2 / \Delta^2$ 」より求められる(α : 有意水準5%, 今回は片側水準のため2.5%, β : 有意差を見逃す確率10%, $Z\alpha$ と $Z\beta$: 標準正規分布の%, SD: 過去の文献によるバラツキ, Δ : 予想される群間の差・後述する同等性marginの値, 0.6)。この計算式から最少目標症例数115例を算出し、過去の文献を参考に許容範囲を含めてETNの疑似データBS, RPそれぞれ100~200例を作成し、90%以上が同等となる症例数の最少値を再度計算し、これに20%の脱落症例数を加えた各群187例による臨床試験を計画した。

また、実臨床では患者背景が個々に異なるため、最

初に推定し得る数の説明変数を決めて差の検定を行った。効果の推定値 y は説明変数 x とパラメーター β ならびに誤差 ε より算出できるため「 $y = x\beta + \varepsilon$ 」の式を用いた。 x には過去の従来型抗リウマチ薬(csDMARD)使用歴, 国籍, DAS28の治療前の値, 生物学的製剤(bDMARD)使用歴の4つの説明変数を設定し, $x_1 \sim x_4$ の n 行, n 列の積と逆行列からパラメーター $x\beta$ をコンピュータソフトウェアSAS[®]で計算した。この値に ε を加え, BS, RPそれぞれの y_{BS} , y_{RP} を算出し, 投与群間差の推定値 $\hat{Y} = y_{BS} - y_{RP}$ を算出した。95%信頼区間(confidence interval: CI)は「 $95\%CI_{\hat{Y}} = \hat{Y} \pm t_{(n-1, 0.975)} \times \text{標準誤差}$ 」で算出した。このCIがあらかじめ定めたmargin内にあり, かつ0をまたげばBSとRPの同等性が証明できる。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ごとにgood, moderate, no responseに変化することからmarginは ± 0.6 とした。算出された95%CIは $-0.377 \sim 0.078$ であり, これによりBSとRPの同等性が証明された(図3A)¹⁰⁾。

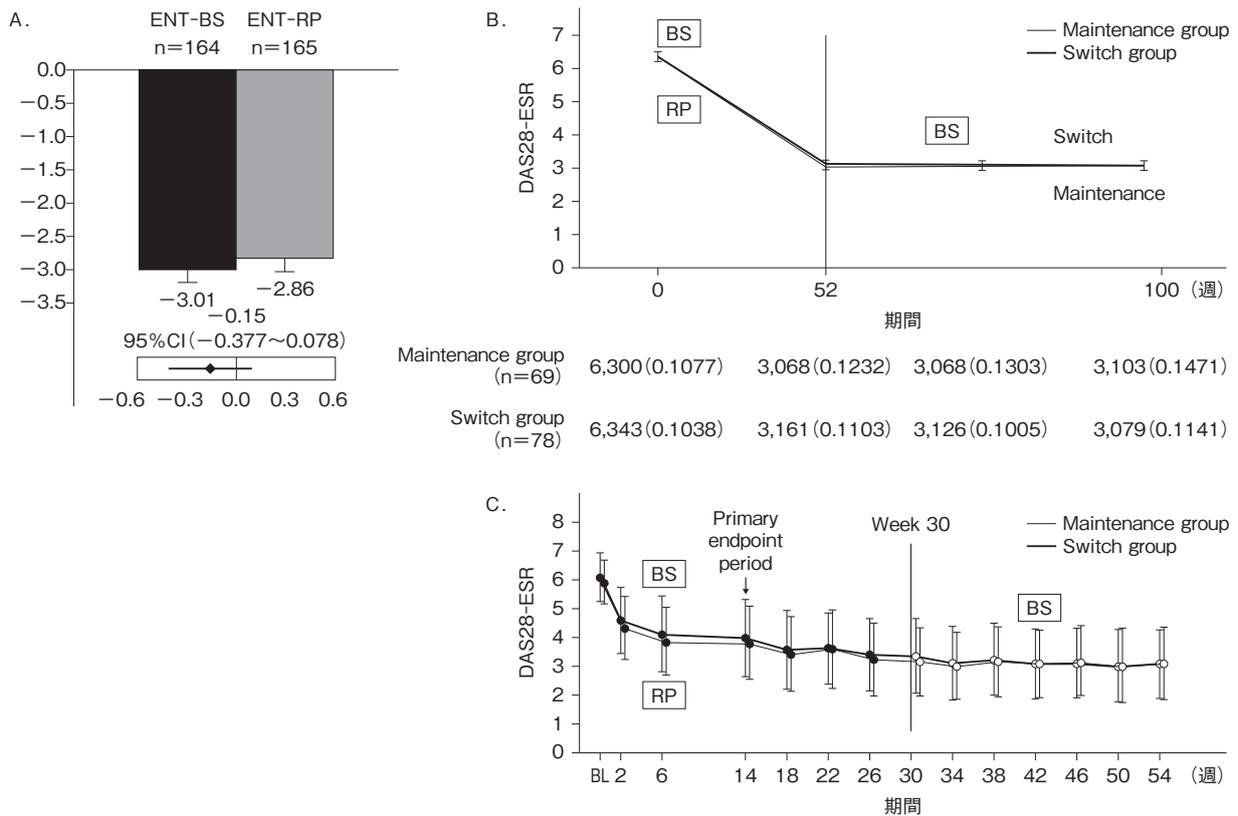


図3 RPからBSへの切り替え

A : ETN-RPとETN-BSはDAS28-ESRにおいて同等の有効性がある¹⁰⁾。 B : ETN-RPからETN-BSへ切り替えても効果に差がない¹²⁾。 C : IFX-RPからIFX-BSへ切り替えても効果に差がない¹³⁾。

● RPからBS, BSから別の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¹¹⁾。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、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3 B, C)^{12, 13)}。しかし、BSから別のBSへの切り替え試験はこれまで行われていなかった。そこでRA患者を対象に、BSから別のBSへの切り替え試験を行ったところ効果面で差はなかったが、有害事象の発生に差があった。その理由としてシリンジ針の太さや添加される緩衝液の差による違いが考えられた¹⁴⁾。BSから別のBSへの切り替えには注意が必要と考えられた。

2020年4月から皮下注射バイオ医薬品のBSを処方した場合、BS初回処方月から起算して、3カ月間、月1回のバイオ後続品導入初期加算の算定が可能になった。このバイオ後続品導入初期加算はRPからBSへの切り替え例においても算定可能である(BSから別の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として販売されているものは、IFX-BSが3剤、ETN-BSが2剤ある。しかし市場におけるBSの占有率はわずか10%程度であり(図4 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¹⁵⁾。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、診療群分類包括評価(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バイオ医薬品のような、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、ETN-BSは発売直後に在庫不足の欠品を生じ、薬剤の信用を失ったことなどがある。

- of change. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 315-318.
- 7) 厚生労働省：平成29年度国民医療費の概況. 令和元年9月26日. (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/17/dl/data.pdf>) (2020年11月16日参照)
 - 8) 戸田雄三：日本における国産バイオシミラーの充実と新興国展開について. 富士フィルム株式会社, 2017年12月6日. (http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/kokusaitenkai/kokusaiiyaku_wg_dail/siryou3-2.pdf) (2020年11月16日参照)
 - 9) 金子敦史：バイオシミラーに対する医師の意識と理解—関節リウマチにおけるバイオシミラーの現状と問題点—. 平成28年度総括・分担研究報告書, バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究 (代表：豊島 聡), 2017.
 - 10) 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 : 488-494.
 - 11) Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al : Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions : considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* 2017 ; 19 : 37.
 - 12) 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* 2019 ; 21 : 122.
 - 13) 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* 2019 ; 29 : 919-927.
 - 14) 松野博明：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. *臨床リウマチ* 2020 ; 32 : 245-250.
 - 15) 厚生労働省：第4回NDBオープンデータ, 令和元年8月. (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00003.html) (2020年11月16日参照)
 - 16) 赤羽宏友：日本と海外のバイオシミラー市場占有率. *レギュラトリーサイエンス会誌* 2018 ; 8 : 35-43.
 - 17) 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 ; 79 : 685-699.
 - 18) National Health Service : Prescribed Services CQUIN Scheme : GE3 Hospital Medicines Optimisation. updated May 2018. (<https://www.england.nhs.uk/publication/ge3-hospital-medicines-optimisation/>) (2020年11月16日参照)
 - 19) National Health Service : Commissioning for Quality and Innovation (CQUIN) Guidance for 2017-2019. updated Apr 2018. (<https://www.england.nhs.uk/publication/commissioning-for-quality-and-innovation-cquin-guidance-for-2017-2019/>) (2020年11月16日参照)
 - 20) Payer's price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market, Simon Kucher & Partners, Deutschland, 2016 Sep. (<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report-for-publication.pdf>) (2020年11月16日参照)
 - 21) Nytt Om Legemidler, Statens Legemiddelverk, 2017 Aug. (https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/R%C3%A5d%20til%20helsepersonell/NYL/2017/2017_NYL%20nr%207-8_lavoppl%C3%B8slig.pdf) (2020年11月16日参照)