

RA 生物学的製剤バイオシミラーの展望 (インフリキシマブ BS、エタネルセプト BS、アダリムマブ BS)

九州大学大学院医学研究院 医学教育学講座

新納 宏昭

(2018年 第19回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ(RA)に対する治療は抗リウマチ薬 (DMARDs)によって行われるが、中でも生物学的製剤の台頭によって、すべての患者で寛解を目標とした治療が可能な時代となった。ただ、高価な生物学的製剤の使用増加に伴い、患者自身の負担のみならず RA の医療費全体が増大し医療経済を圧迫している。今後、医療費削減のための政策として後発医薬品 (ジェネリック) の使用はますます進むと予想されるが、バイオシミラーの使用もこうした時代の流れに沿ったものと思われる。バイオシミラーも生物学的製剤のジェネリックに相当するものであるが、ジェネリックとバイオシミラーには大きな相違点がある。ここでは、バイオシミラーはどのようなものなのか、RA で臨床応用されるバイオシミラーにはどのようなものがあるのか、バイオシミラーの展望等について概説する。

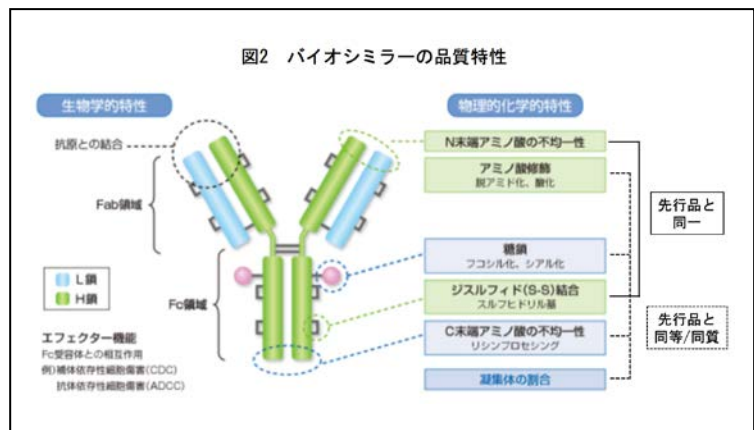
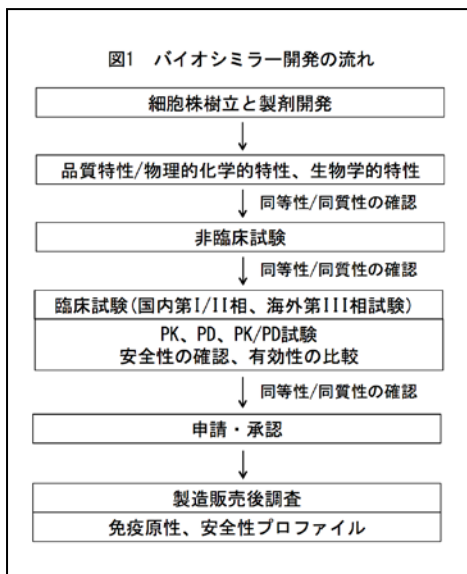
バイオシミラーとは

バイオシミラー (バイオ後続品ともいう) は、「既に国内で新薬として承認され、特許が満了したバイオテクノロジー応用医薬品 (先行バイオ医薬品) の後続品として、先行バイオ医薬品とは異なる製造販売業者が開発したバイオ医薬品」と定義されている¹⁾。バイオシミラーの最大の意義は医療費の抑制に寄与することであり、薬価は基本的に先行バイオ医薬品の約 70%とされている。ジェネリックは先行品と完全に同一な低分子化合物 (例: アスピリン 0.18 kDa) のため臨床試験は不要であるが、一方バイオシミラーは分子量の大きな複合タンパク質製剤 (例: モノクローナル抗体 ~150 kDa) であるため先行品と同一の分子構造の製剤の生産は不可能である。アミノ酸のみで構成される単純タンパク質製剤は大腸菌などで生産されるが、バイオシミラーはアミノ酸以外に糖鎖などの修飾が入った高次構造をとるため動物細胞で産生される。すなわち、アミノ酸翻訳後のわずかな修飾の相違が高次構造に大きな影響を与え、結果的にバイオシミラーの機能発揮に大きな影響を与えることになる。したがって、同一製剤を生産が不可能なバイオシミラーの承認の条件としては先行品との同等性/同質性の証明が非常に重要となる。

同等性/同質性

同等性/同質性 (Comparability) とは、品質が同一であるわけではないが、品質特性に類似性が高く、たとえ差異があっても最終製品の安全性や有効性に有害な影響を与えないということになる。したがって、これを証明するためには、物理的・化学的特性、生物学的特性、免疫化学的特性、純度/不純物などの品質試験、薬理試験、毒性試験、非臨床試験、さらにはヒトでの薬物動態 (PK) 試験、安全性・有効性の同等性試験などの臨床試験などを行うことが必要になる²⁾ (図 1)。前述したように、バイオ医薬品が動物細胞で産生されるため、先行品においても製造工程変更前後やロット間にて変化することがあり、同等性/同質性の評価においては同じといえる。例として、インフリキシマブバイオシミラーの品質特性を挙げる³⁾ (図 2)。物理的・化学的特性として、アミノ酸配列やジスルフィド (S-S) 結合の位置は先行品と同一であるが、糖鎖プロファイル、C 末端リシンプロセシングの割合、凝集体の割合では同等性/同質性が証明され、加えて、抗体製剤の機能発揮として重要な補体依

存性細胞傷害 (CDC)、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)などの生物学的特性においても同等性/同質性が証明されている。



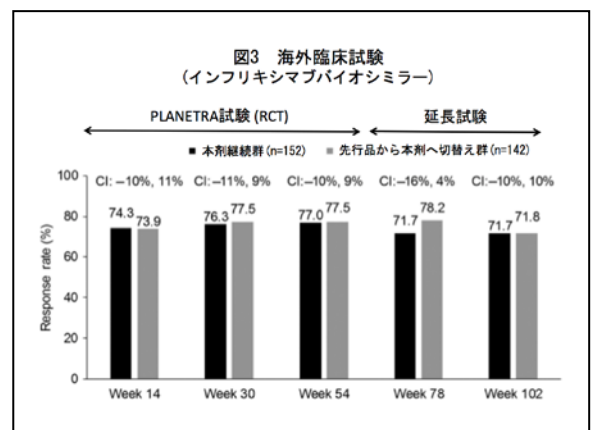
適応症(効能・効果)の外挿

先行品が複数の効能・効果を有する場合、疾患 X を対象とした臨床試験で先行品とバイオシミラーとの同等性/同質性が認められ、疾患 Y において同様の作用機序が期待できれば、疾患 Y への適応が認められることがあり、これを効能・効果の外挿と呼ぶ。ただ、異なる作用機序による疾患 Z を外挿するには、個別の臨床試験を実施する必要がある。

RA に臨床応用されるバイオシミラー

(1) インフリキシマブのバイオシミラー

抗ヒト TNF- α モノクローナルキメラ抗体インフリキシマブのバイオシミラーである CT-P13 は韓国セルトリオン社が開発した。海外第 III 相試験 (PLANETRA 試験) では活動性 RA 患者を対象に、本剤または先行品を 54 週間投与され、30 週時点での ACR20 改善率は、本剤群および先行品群でそれぞれ 60.9% 及び 58.6% であり、両剤の治療効果の同等性が検証された⁴⁾。また、PLANETRA 試験 (54 週間) を完遂した本剤群、先行品群の患者に本剤 48 週間追加投与した結果、ACR20 改善率は 102 週目でも本剤群 71.7%、先行品群 71.8% と改善率は維持され、本剤継続群と先行品から本剤切替え群での差は認めなかった⁵⁾ (図 3)。国内でも活動性 RA 患者を対象に、本剤と先行品との比較臨床試験が行われた⁶⁾。薬物動態試験でも同等性が検証され、54 週までの有害事象については両群間に差はなく、54 週時点までの疾患活動性 (図 4)、関節破壊進行抑制効果、身体機能評価でも同等であることが示された。本試験では、54 週後に本剤の継続、先行品からの切替えを行い、104 週まで両剤の有効性と安全性のプロファイルは同等だった⁷⁾。以上の臨床試験の結果にもとづき、本邦では平成 26 年に CT-P13 は商品名インフリキシマブ BS 「NK」として RA に対する初めてのバイオシミラーとして上市された。前述したように、適応疾患も RA 以外に外挿され、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、クローン病、潰瘍性大



腸炎に使用が認められている。平成 29 年 11 月には、他の製造販売業者からインフリキシマブ BS「あゆみ」とインフリキシマブ BS「日医工」が発売された。

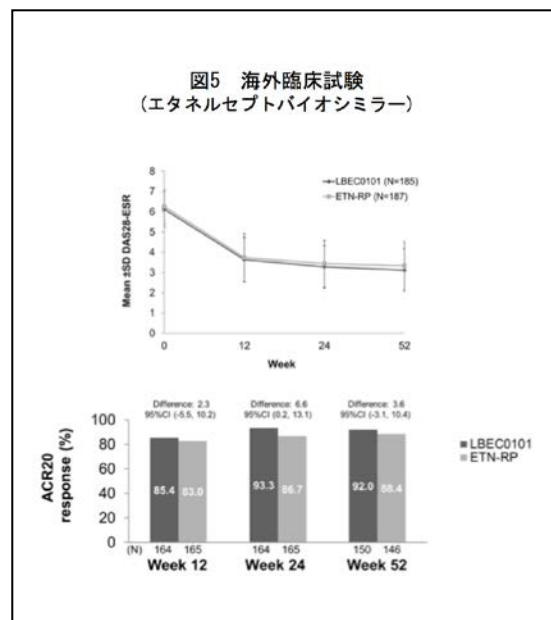
図4 国内臨床試験
(インフリキシマブバイオシミラー)

評価方法	評価ポイント	CT-P13 (N = 50)	IFX (N = 51)	P value
ACR20 response	14 W	37 (74.0)	36 (70.6)	0.825
	30 W	39 (78.0)	33 (64.7)	0.187
	54 W	32 (64.0)	25 (49.0)	0.161
ACR50 response	14 W	23 (46.0)	26 (51.0)	0.692
	30 W	27 (54.0)	24 (47.1)	0.553
	54 W	25 (50.0)	16 (31.4)	0.070
ACR70 response	14 W	14 (28.0)	12 (23.5)	0.654
	30 W	16 (32.0)	14 (27.5)	0.667
	54 W	21 (42.0)	7 (13.7)	0.002

(2) エタネルセプトのバイオシミラー

TNF 受容体 Ig 融合蛋白エタネルセプトのバイオシミラーである LBEC0101 は韓国 LG ライフサイエンス社が開発した。海外第 III 相試験は韓国(30 施設)と本邦(48 施設)との共同で行われ、活動性 RA 患者を対象に本剤または先行品が 54 週間にわたり投与された。24 週におけるベースラインからの DAS28-ESR の低下は、本剤群が 3.01、先行品群が 2.86 であり、ACR20 改善率でも 93.3%、86.7% と、両群の有効性で同等性が検証された⁸⁾ (図 5)。54 週までの有害事象についても両群間に差はなく、免疫原性(抗薬物抗体)の出現については本剤群で少ない傾向が見られた。これらの国内での臨床試験データをもとに、持田製薬は製造販売承認を申請している。販売はあゆみ製薬が行う予定である(エタネルセプト BS「MA」)。

図5 海外臨床試験
(エタネルセプトバイオシミラー)



(3) アダリムマブのバイオシミラー

抗ヒト TNF- α モノクローナルヒト型抗体アダリムマブのバイオシミラーである ABP501 は Amgen 社が開発した。海外第 III 相試験では、活動性 RA 患者を対象に本剤または先行品が 26 週間にわたり投与された。24 週におけるベースラインからの DAS28-CRP の低下は両群で 2.32 で、ACR20 改善率でも本剤群で 74.6%、先行品群で 72.4% と有効性で両群の同等性が検証された⁹⁾ (図 6)。有害事象についても両群間に差はなく、免疫原性(抗薬物抗体)の出現についても本剤で 38.3%、先行品で 38.2% と同等であった。また、韓国 LG ライフサイエンス社の LBAL についても薬物動態、免疫原性などについての報告では先行品と同等であり¹⁰⁾、本剤は現在第 III 相臨床試験中で、今後持田製薬にて製造販売承認が申請される可能性がある。

バイオシミラー使用に対する EULAR 推奨

リウマチ学領域の専門家や薬理学者、患者などが参加した国際タスクフォースが、リウマチ性疾患の治療におけるバイオシミラー使用に関する推奨を発表した¹¹⁾ (表 1)。内容は 5 つの包括的原則と 8 つの推奨で構成さ

れており、臨床試験、免疫原性、適応症の外挿、先行品とバイオシミラーの切替え、薬剤費に関し、論文、学会発表要旨がシステマティックレビューに充てられ、エビデンスに基づき、各推奨のエビデンスレベルとグレードが決定されている。

**図6 海外臨床試験
(アダリムマブバイオシミラー)**

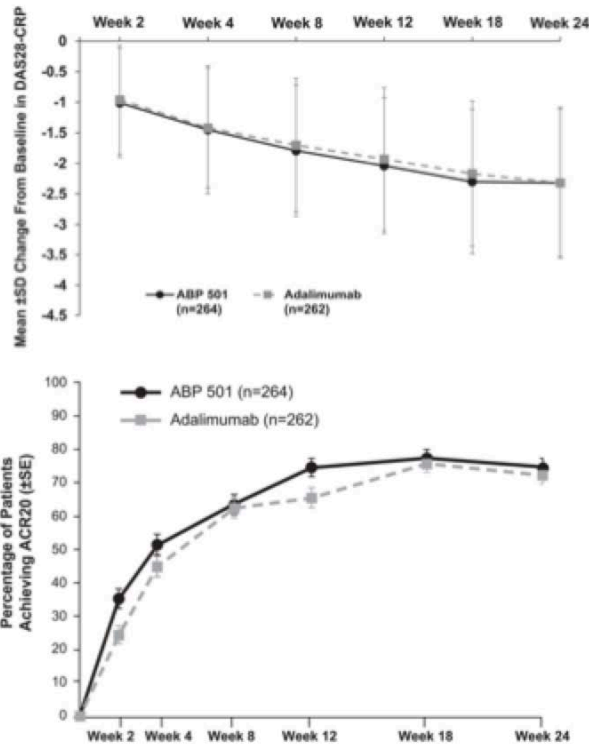


表1 バイオシミラー使用に対するEULAR推奨

包括的原則

- A 関節リウマチでは、患者とリウマチ医が共同して治療法の決定を行うべきである。
- B 治療法決定の際には、医療制度の側面にも十分な考慮を払うべきである。
- C 厳密な分野の権威によって承認されたバイオシミラーは、先行品に対して、有効性と安全性ともに同等である。
- D 患者と医療供給者は、バイオシミラーの特性、承認過程、そして安全性と有効性について知っておくべきである。
- E バイオシミラーと先行品については、データの透明性を含め信頼性ある安全性監視を適切に行うべきである。

推奨

- 1. バイオシミラーの使用は、患者個人の治療費を優位に下げるとともに、全てのリウマチ性疾患患者が最適な治療を受ける可能性を優位に上げる。
- 2. 承認されたバイオシミラーは先行品と同様な適応患者への投与が可能である。
- 3. バイオシミラーと先行品には臨床的に優位な免疫原性の相違はないため、バイオシミラーに対する抗薬物抗体の測定は実臨床では必要ない。
- 4. バイオシミラーの第3相試験データが公表された時、前臨床試験や第1相試験のデータも開示される。
- 5. バイオシミラーは物理化学的、機能的、薬物動態的特性において先行品と同等のため、1つの適応疾患での有効性と安全性の確認によって、先行品で承認されている他の適応疾患へ外挿ができる。
- 6. 現時点でエビデンスでは、先行品からそれに対するバイオシミラーへの単回スイッチは安全で効果はある。バイオシミラー間でのスイッチが異なる臨床的結果をもたらすという科学的根拠はないが、患者の状況によって考慮される。
- 7. バイオシミラーと先行品あるいは他のバイオシミラーとの複数回スイッチについてはレジストリーにて評価が必要である。
- 8. バイオシミラーへ、あるいはそれら間でのスイッチは、患者と医療供給者の事前の認識のもとで行うべきである。

バイオシミラーの展望

前述したように、RA 患者の治療に生物学的製剤が使用されることは、有効性、安全性の面で蓄積されてエビデンスがあり費用対効果を有するものである。しかし、一方で長期間にわたり高価な薬剤を使用し続けることは患者には大きな負担となるため、こうした負担軽減のための選択肢としてバイオシミラーの導入がある。ただ、以下のような理由から、現時点では十分に使用されているとはいえない。① 患者そして医療従事者のバイオシミラーに対する理解が不十分 ② 施設側の在庫スペースなどの問題による採用の上での障壁 ③ 医療制度の関係で、患者の自己負担軽減（メリット）が不明瞭 ④ 先行品からの切替えに対する患者の抵抗 ⑤先行品との薬価差益、などがある。

おわりに

医療品として品質が保証されたバイオシミラーの使用によって、限られた医療財源の中で多くの RA 患者が公平に最新治療の恩恵を得ることが可能になる。そのためには、患者・医療従事者のバイオシミラーの正しい理解、適切な使用を促す体制づくりも重要と思われる。

文献

- 1) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針. 薬食審査発 第 0304007 号 (平成 21 年 3 月 4 日)
- 2) 田中良哉. バイオシミラーの現状. *Mebio* 2017;34:54-61.
- 3) インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」承認審査資料
- 4) Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-1620.
- 5) Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J. et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:355-363.
- 6) Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2015;25:817-824.
- 7) Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol* 2017;27:237-245.
- 8) Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A. et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluated 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* [Epub ahead of print]
- 9) Cohen S, Genovese MC, Choy E. et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-1687.
- 10) Park KR, Chung H, Yang SM. et al. A randomized, double-blind, single-dose, two-arm, parallel study comparing pharmacokinetics, immunogenicity and tolerability of branded adalimumab and its biosimilar LBL in healthy male volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:619-624.
- 11) Kay J, Schoels MM, Dorner T. et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77:165-174.