

バイオシミラーの総論について教えてください

バイオシミラー (biosimilar ; BS, バイオ後続品) は、すで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の特許満了後に開発・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である。

生産されたBSの承認にはRPと比較して同等/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RPと

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)、薬力学試験 (PD) (例：薬剤半減期やヒト抗体産生の発現検証、同等性/同質性の検証のためのクロスオーバー試験)、④臨床試験 (例：第Ⅲ相試験によるRPとの有効性、安全性の同等性の証明)、この①～④の段階的プロセスを立証してBSの承認が得られる。

品質試験の同等性/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物理的・化学的性質：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免疫化学的性質：ELISA、ウエスタンブロットリングなど、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、マイコプラズマ否定試験、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。

BS薬価の基準はRPの7割であるが、RPの薬価はRPの新薬創出・適応外薬解消等促進加算にある1割が省かれるため、実勢価格はRPの47.6～68%である。BSは今後、患者自己負担額の少ないバイオ医薬品として市場の拡大が期待される。

Answerer

松野博明

松野リウマチ整形外科 院長

インフリキシマブのバイオシミラーについて教えてください

韓国セルトリオン社で開発されたインフリキシマブのBS (IFX-BS) が欧州で認可されたのは2013年のことである。この薬剤は関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) に認可された世界初のBSであり、同年に改訂されたEULAR recommendations (欧州リウマチ学会の治療推奨) にも記載され、欧州医薬品庁 (EMA) または米国食品医薬品局 (FDA) で初めて承認された、品質の面で国際的に確実な保証がなされたBSである。そして、この薬剤は日本でも国内臨床試験 (いわゆる治験) を経て、2014年11月28日、IFX-BSとして日本初のRAのBSとして市販が開始された。注目された点は、当時、次から次へと出てくるRAの生物学的製剤が高額であることが一部の患者さんで問題となっていた状況のなか、日本での薬価は100mg 1瓶当たり、INF-RP

(レミケード®) が8万9,536円に対し、IFX-BSは5万9,814円と、おおむねRPの7割となった点である。

市販開始当時、名古屋医療センターでは2015年春にRPとIFX-BSを同時に採用し、RPの継続投与を受けているRA患者を対象に、担当医、薬剤部ならびに事務でRPとIFX-BSとの患者自己負担額の差をあらかじめ算出し、来院時に担当医がインフォームドコンセントを行い、RPとIFX-BSを選択できる体制を整えた。そこで筆者は、RPを長年継続投与していたRA患者を対象に、RPとIFX-BSを患者ごとにそれぞれ選択させ、大部分にIFX-BSを導入した。さらに、RPを使用していたRA患者に加え、新規でIFX-BSを開始した症例を加えた19例で薬剤継続率を算出した。開始後1年で83.6%、2年で78.0%と、IFX-BSの臨床成績はお

おむね良好であったと評価した。実際、ノルウェーでは、RPからIFX-BSへの切り替えと、RPから継続と比べて安全性と有効性を評価するための臨床試験 (NOR-SWITCH試験)¹⁾ が実施され、RPからBSへの変更 (interchangeability) で非劣性が証明され、IFX-BSとRPの同等性/同質性は問題なしということが証明された。今後は、RAの皮下注射製剤のBSも随時発売される。医師と患者で生物学的製剤の費用対効果を相談しながら、治療の選択の幅が広がっていくことを希望する。

References

1) Jørgensen KK, et al. Lancet. 2017 ; 389 : 2304-16.

Answerer

金子敦史

名古屋医療センター整形外科 医長