

第15回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム
バイオシミラーへの期待と課題

2018年12月14日 日本薬学会長井記念館 B2F

バイオシミラーの使用に関する 現状と課題（がん関連） 医師の視点から

名古屋市立大学大学院医学研究科

血液・腫瘍内科学分野

飯田真介

米国規制当局における バイオシミラー承認のプロセス

各ステップで、FDAはバイオシミラーと先行薬の間に存在する不確定要素を解決するために追加解析（研究）が必要かどうか、エビデンス全体を評価している



比較臨床試験における 生物学的同等性の証明

必要要素	FDAとしての立ち位置
比較PK研究	ヒトでの研究が必要
比較PD研究	臨床的に適切なマーカーがあれば推奨されるが、PK/PD試験として同時に実施してもよい
臨床的同等性試験	先行薬とバイオシミラーの臨床的な差を評価するために、適切な検出力を有する同等性試験が最低一つは必要
安全性	安全性プロファイルの同等性を示すための十分な検出力を有する臨床試験が最低一つは必要
免疫原性	必要

我が国におけるがん患者を対象として販売・開発中の代表的なバイオシミラー薬

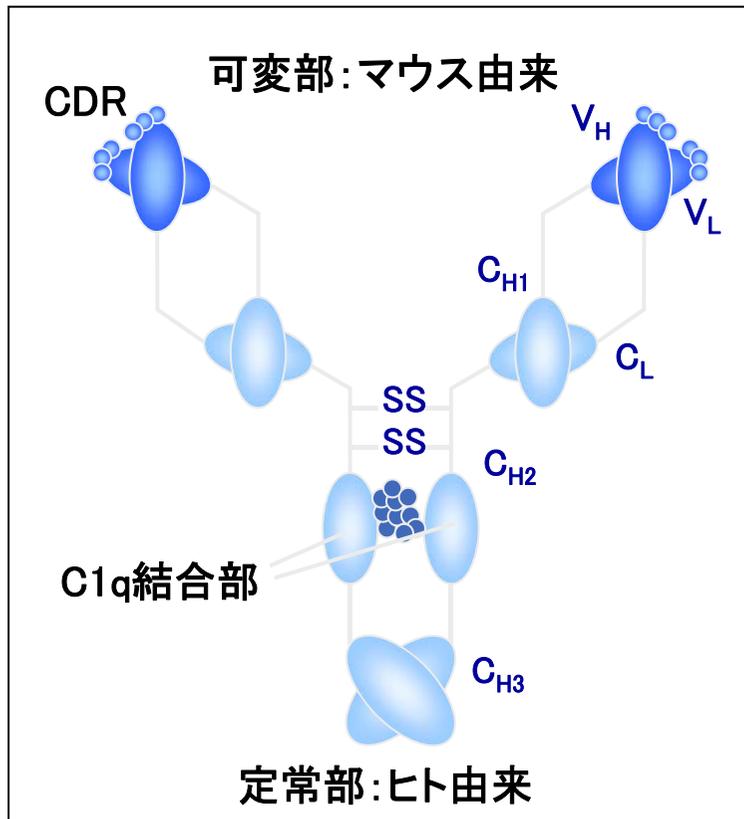
	一般名	先行品	承認年月
G-CSF	フィルグラスチム	グラン	2013年5月
抗CD20抗体	リツキシマブ	リツキサン	2018年1月
抗HER2抗体	トラスツズマブ	ハーセプチン	2018年8月
抗VEGF抗体	ベバシズマブ	アバスチン	未承認

名古屋市立大学病院における バイオシミラー医薬品の使用状況について

	薬品名	薬価	後続品 採用年月	3ヶ月の使用量	
				患者数	使用数
先	グランシリンジ75 μ g	7,536円/シリンジ			
後	フィルグラスチムBS注75シリンジ	4,069円/シリンジ	2016/1	108	838
先	レミケード点滴静注用100mg	80,426円/バイアル		171	1136
後	インフリキシマブBS点滴静注用100mg	50,042円/バイアル	2016/1	4	24
先	ランタス注ソロスター	1,936円/本			
後	インスリングラルギンBS注ミリオペン	1,481円/本	2017/7	40	52
先	リツキサン注500mg	157,855円/バイアル		36	111
	リツキサン注100mg	32,212円/バイアル			130
後	リツキシマブBS点滴静注500mg	110,498円/バイアル	2018/1	9	23
	リツキシマブBS点滴静注100mg	22,553円/バイアル			37
先	エボジン注シリンジ3000	1,301円/シリンジ			
後	エポエチンアルファBS注3000シリンジ	1,186円/シリンジ	2018/7	20	84
※使用量は2018/7/1-9/30の3ヶ月のデータを集計					
※リツキシマブ、インフリキシマブは適応症の関係で先発品と並行採用					
それ以外は後続品に完全切り替え					

名古屋市立大学病院・薬剤部 田代雄祐先生、木村和哲先生よりご提供

抗CD20モノクローナル抗体: Rituximab (リツキシマン)



一般名 : リツキシマブ(遺伝子組換え)
rituximab (genetical recombination)

構造 : マウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体
可変部: マウス型抗CD20抗体(IDEC-2B8)由来
定常部: ヒト免疫グロブリン (IgG1 κ)由来

適応 : CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

標的 : CD20抗原 (細胞内には取り込まれない)



作用機序 : CDC(補体依存性細胞傷害作用)
: ADCC(抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用)
: 標的細胞のアポトーシス促進

<効能又は効果に関連する使用上の注意の2>

CD20抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

<重大な副作用> : 一部抜粋

Infusion reaction(発熱・悪寒・アナフィラキシー症状・肺障害 等), 腫瘍崩壊症候群、HBV再活性化など

リツキシマブの主な作用機序

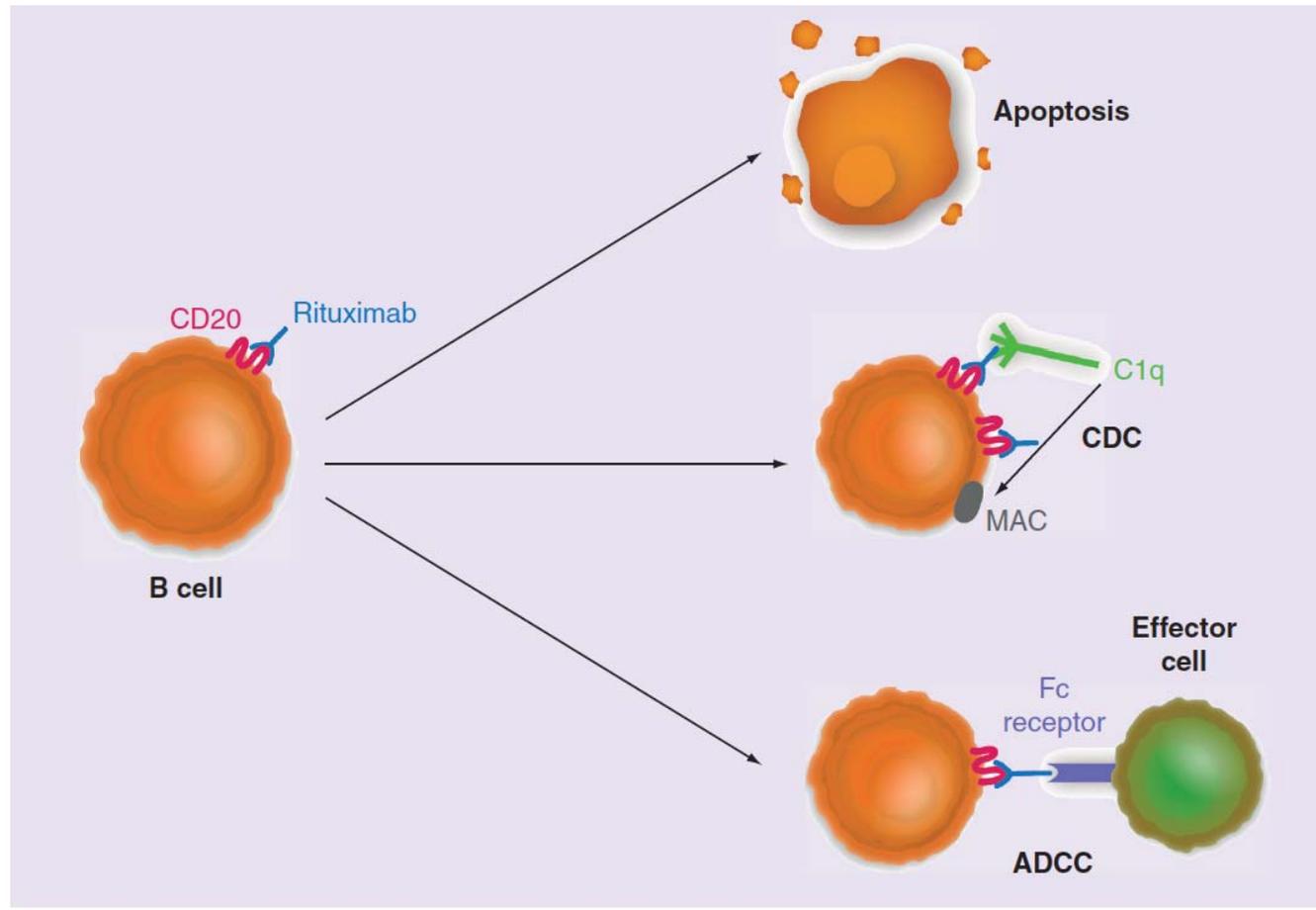
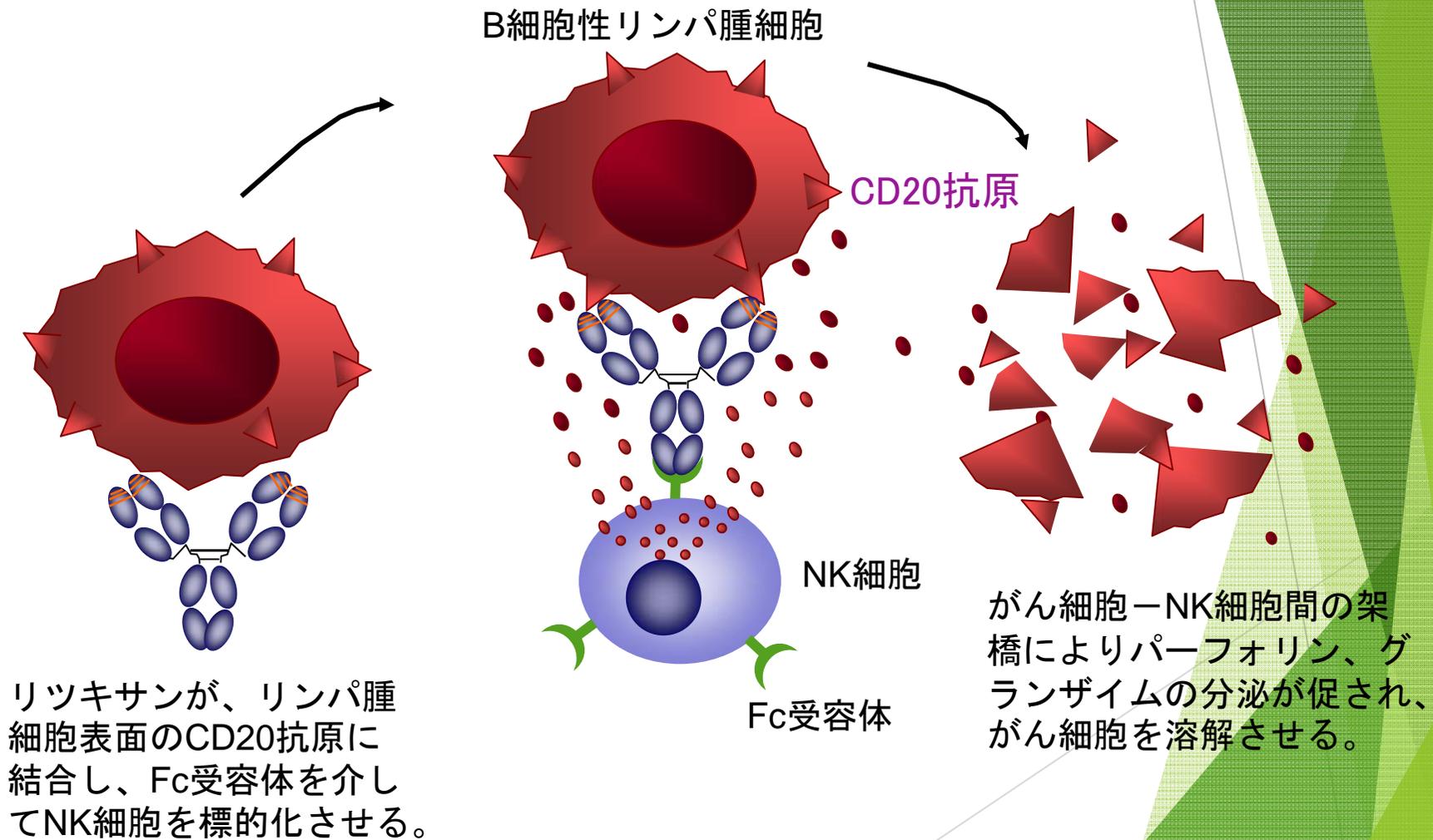


Figure 2. Main mechanisms of action of rituximab. Rituximab can deplete B cells through direct induction of apoptosis and activation of the immune effector mechanisms CDC and ADCC. ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; CDC: Complement-dependent cytotoxicity; MAC: Membrane attack complex.

Rituximab(リツキサン)によるB細胞性リンパ腫の治療

抗体依存性細胞傷害

(ADCC: Antibody dependent cellular cytotoxicity)



リツキサンが、リンパ腫細胞表面のCD20抗原に結合し、Fc受容体を介してNK細胞を標的化させる。

リツキシマブ 先行品とバイオシミラーの比較

*バイオシミラーの薬価は先行品の70%で試算

	先行品 リツキサン	バイオシミラー リツキシマブBS「KHK」
適応	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	
	難治性のネフローゼ症候群	—
	慢性特発性血小板減少性紫斑病	—
	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	—
	インジウム (111In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液 及びイットリウム (90Y) イブリツモ マブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注 射液投与の前投与	—
薬価	100mg10mL : 4万3641円	100mg10mL : 3万548.7円*
	500mg50mL : 21万3815円	500mg50mL : 14万9670.5円*
販売	中外製薬	協和発酵キリン
製造販売	全薬工業	サンド

両剤の添付文書などをもとに作成

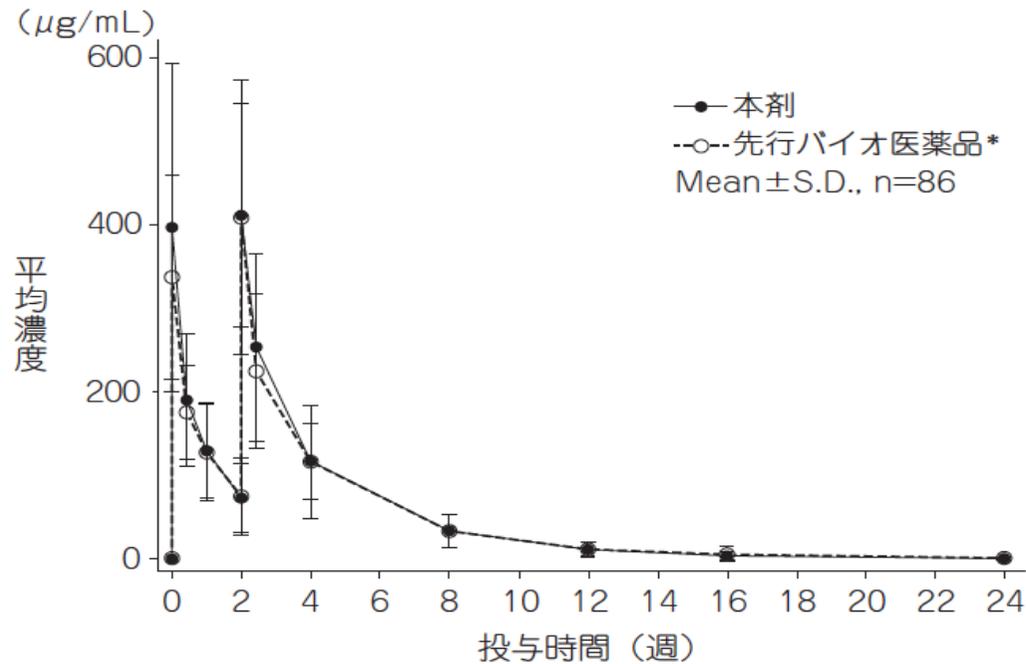
身長170cm, 体重60kgの患者 :
1回あたり8万円の薬剤費減少

高額療養費制度の下では、
支払額は同様

薬物動態

関節リウマチ患者(国内未承認)を対象とした外国第Ⅱ相試験(GP13-201試験)³⁾

標準的な疾患修飾性抗リウマチ薬及び1種類ないし最大3種類の抗TNF療法に効果不十分又は不耐容の関節リウマチ患者173例に、メトトレキサート併用下(7.5~25mg/週)、本剤又は先行バイオ医薬品*1000mgを2週間間隔で2回点滴静注した。24週後までの血清中濃度のAUC_{0-inf}の幾何平均値の比(本剤/先行バイオ医薬品*)は1.064であり、その90%信頼区間[0.968, 1.169]は生物学的同等性許容域[0.8, 1.25]の範囲内であったことから、両剤の同等性が確認された。



2週間間隔で2回点滴静注したときの血清中濃度推移

リツキシマブBS点滴静注「KHK」添付文書より引用

薬物動態

本剤又は先行バイオ医薬品*を2週間間隔で2回点滴静注したときの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-inf} (day・μg/mL)	C _{max1} (μg/mL)	C _{max2} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)
本剤	8005.04 ±2653.76 [n=75]	395.14 ±191.60 [n=79]	428.18 ±135.13 [n=76]	385.74 ±158.58 [n=77]
先行バイオ 医薬品*	7563.06 ±3000.58 [n=70]	339.73 ±120.48 [n=77]	418.12 ±159.92 [n=75]	385.06 ±108.26 [n=72]

平均値±標準偏差

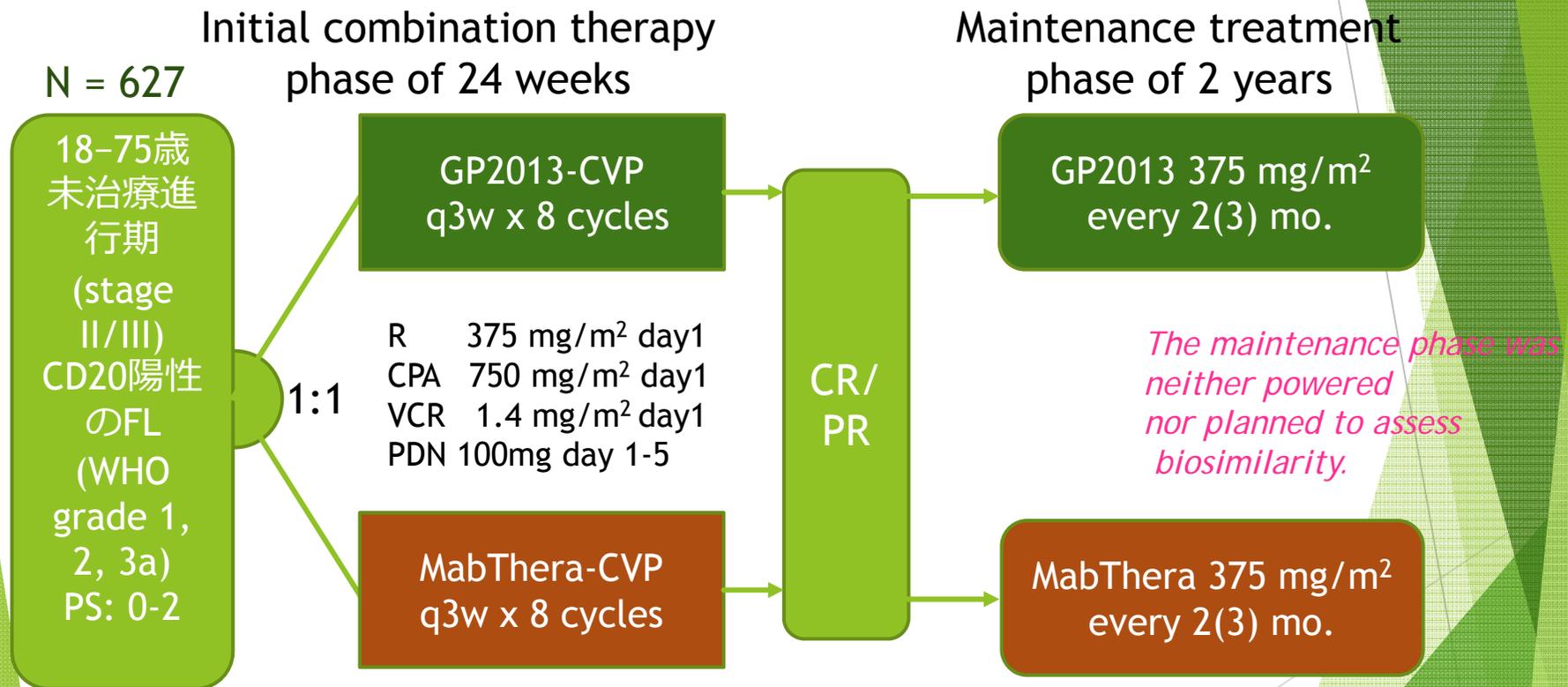
C_{max1}: 注入1回目後の最大血清中濃度

C_{max2}: 注入2回目後の最大血清中濃度

*先行バイオ医薬品: MabThera[®] (欧州で承認されているリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

未治療進行期の濾胞性リンパ腫患者を対象にRituximab BS(GP2013-CVP)と先行品Rituximabを比較した二重盲検、ランダム化第III相試験 (ASSIST-FL)

26カ国、174施設 (日本を含む)



R stratified by low/intermediate vs high FLIPI score and by geographic region

Every 3 mo just in Italy

Primary endpoint: equivalence of GP2013 and MabThera in ORR during the combination phase

Jurczak W et al. Lancet Haematol 2017; 4: e350-61.

輸注反応（Infusion reaction）の比較

	GP2013-CVP (n=312)	R-CVP (n=315)
Any potential infusion-related reaction* adverse event (occurring in $\geq 2\%$ of all patients)	154 (49%)	152 (48%)
Infusion-related reaction	41 (13%)	37 (12%)
Nausea	34 (11%)	35 (11%)
Fatigue	26 (8%)	18 (6%)
Asthenia	21 (7%)	22 (7%)
Vomiting	16 (5%)	14 (4%)
Pyrexia	11 (4%)	16 (5%)
Diarrhoea	12 (4%)	14 (4%)
Myalgia	11 (4%)	11 (3%)
Abdominal pain	12 (4%)	9 (3%)
Headache	9 (3%)	11 (3%)
Pruritus	9 (3%)	10 (3%)
Abdominal pain, upper	9 (3%)	8 (3%)
Dyspnoea	10 (3%)	7 (2%)
Rash	8 (3%)	7 (2%)
Dyspepsia	6 (2%)	7 (2%)

Data are n (%). Preferred terms were sorted by descending frequency. A patient with multiple occurrences of an adverse event for a preferred term under one treatment was counted only once. For patients who did not enter the maintenance phase, adverse events occurring more than 30 days after the study discontinuation are not summarised. GP2013-CVP=GP2013 plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. R-CVP=rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Infusion-related reactions were defined using the program case retrieval strategy.

Table 6: Infusion-related reaction adverse events during combination therapy phase (safety dataset)

CVP療法との併用療法施行中の有害事象

	GP2013-CVP (n=312)			R-CVP (n=315)		
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
Any primary system organ class	280 (90%)	127 (41%)	39 (13%)	277 (88%)	132 (42%)	47 (15%)
Gastrointestinal disorders	171 (55%)	14 (4%)	2 (1%)	151 (48%)	23 (7%)	3 (1%)
Nervous system disorders	132 (42%)	11 (4%)	1 (<1%)	128 (41%)	6 (2%)	1 (<1%)
Infections and infestations	115 (37%)	21 (7%)	6 (2%)	125 (40%)	18 (6%)	5 (2%)
General disorders and administration site conditions	112 (36%)	6 (2%)	1 (<1%)	124 (39%)	10 (3%)	1 (<1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	95 (30%)	3 (1%)	N/A	101 (32%)	4 (1%)	N/A
Blood and lymphatic system disorders	75 (24%)	64 (21%)	27 (9%)	93 (30%)	70 (22%)	36 (11%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	81 (26%)	9 (3%)	3 (1%)	85 (27%)	14 (4%)	3 (1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	79 (25%)	5 (2%)	0 (0%)	64 (20%)	4 (1%)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	58 (19%)	14 (4%)	4 (1%)	79 (25%)	22 (7%)	2 (1%)
Investigations (laboratory tests and other procedures)	48 (15%)	14 (4%)	4 (1%)	54 (17%)	13 (4%)	2 (1%)
Injury, poisoning, and procedural complications	50 (16%)	7 (2%)	N/A	49 (16%)	4 (1%)	N/A
Psychiatric disorders	31 (10%)	1 (<1%)	N/A	39 (12%)	3 (1%)	N/A
Vascular disorders	31 (10%)	7 (2%)	1 (<1%)	29 (9%)	7 (2%)	0 (0)
Renal and urinary disorders	23 (7%)	3 (1%)	N/A	29 (9%)	2 (1%)	N/A
Cardiac disorders	27 (9%)	5 (2%)	1 (<1%)	12 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)
Eye disorders	14 (4%)	N/A	0 (0)	15 (5%)	N/A	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	13 (4%)	N/A	0 (0)	9 (3%)	N/A	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	9 (3%)	0 (0)	0 (0)	9 (3%)	0 (0)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	10 (3%)	4 (1%)	0 (0)	6 (2%)	3 (1%)	0 (0)
Immune system disorders	7 (2%)	1 (<1%)	N/A	9 (3%)	2 (1%)	N/A
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	4 (1%)	N/A	0 (0)	6 (2%)	N/A	0 (0)
Endocrine disorders	3 (1%)	N/A	0 (0)	3 (1%)	N/A	0 (0)
Congenital, familial, and genetic disorders	1 (<1%)	N/A	0 (0)	1 (<1%)	N/A	0 (0)

Data are n (%). Primary system organ classes are presented numerically according to incidence of grade 1 or 2 adverse events in all patients. N/A denotes cells where the imbalance of adverse events between the two treatment groups would potentially allow unblinding of patients in this ongoing study. A patient with multiple occurrences of an adverse event under one treatment is counted only once in the adverse event category for that treatment. A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row. For patients that do not go into the maintenance phase, adverse events occurring more than 30 days after the discontinuation of study drug are not summarised. GP2013-CVP=GP2013 plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. R-CVP=rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone.

Table 5: Adverse events occurring during the combination phase

GP13-301試験における主要評価項目 (全奏効割合)

	GP2013-CVP (n=311)	R-CVP (n=313)	Difference (95% CI)
Overall response	271 (87%)	274 (88%)	-0.4% (-5.94 to 5.14*)
Complete response	46 (15%)	42 (13%)	..
Partial response	225 (72%)	232 (74%)	..
Stable disease	20 (6%)	20 (6%)	..
Progressive disease	1 (<1%)	3 (1%)	..
Unknown	10 (3%)	6 (2%)	..
Missing	9 (3%)	10 (3%)	..

Data are n (%), unless otherwise specified. GP2013-CVP-GP2013 plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. R-CVP-rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Predefined equivalence interval -12% to 12%.

Table 2: Best overall response based on central blinded review at end of combination phase (per-protocol dataset)

GP13-301試験における主要評価項目 (全奏効割合)

1. 本剤の臨床成績

進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (GP13-301試験)⁴⁾

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者627例 (日本人29例を含む) に本剤又は先行バイオ医薬品* (R-CVPレジメン: 本剤又は先行バイオ医薬品*、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン [国内未承認] 又はプレドニゾン) が投与された。主要評価項目である中央盲検判定による奏効率 (完全奏効又は部分奏効) は、本剤群87.1%、先行バイオ医薬品*群87.5% であり、奏効率の差の95%信頼区間は事前に定めた同等性許容域 [-12%、+12%] の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品*の治療効果の同等性が確認された。

悪性リンパ腫の治療効果規準改訂版に基づく奏効率

本剤 (N=311) n (%)	先行バイオ医薬品* (N=313) n (%)	本剤-先行バイオ医薬品*	
		奏効率の差	[95%信頼区間]
271 (87.1)	274 (87.5)	-0.40	[-5.94, 5.14]

治験実施計画書に適合した対象集団

*先行バイオ医薬品: MabThera[®] (欧州で承認されているリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

リツキシマブBS点滴静注「KHK」添付文書より引用

無増悪生存期間

Progression-free survival by treatment based on investigator assessment (FAS)

	GP2013-CVP (n=312)	R-CVP (n=315)	HR (90% CI)*
Progression-free survival			
Events	94 (30%)	76 (24%)	1.31 (1.02-1.69)
Censored events	218 (70%)	239 (76%)	..
Median Kaplan-Meier estimate	Not reached	Not reached	..
Overall survival			
Events	23 (7%)	29 (9%)	0.77 (0.49-1.22)
Censored events	289 (93%)	286 (91%)	..
Median Kaplan-Meier estimate	Not reached	Not reached	..

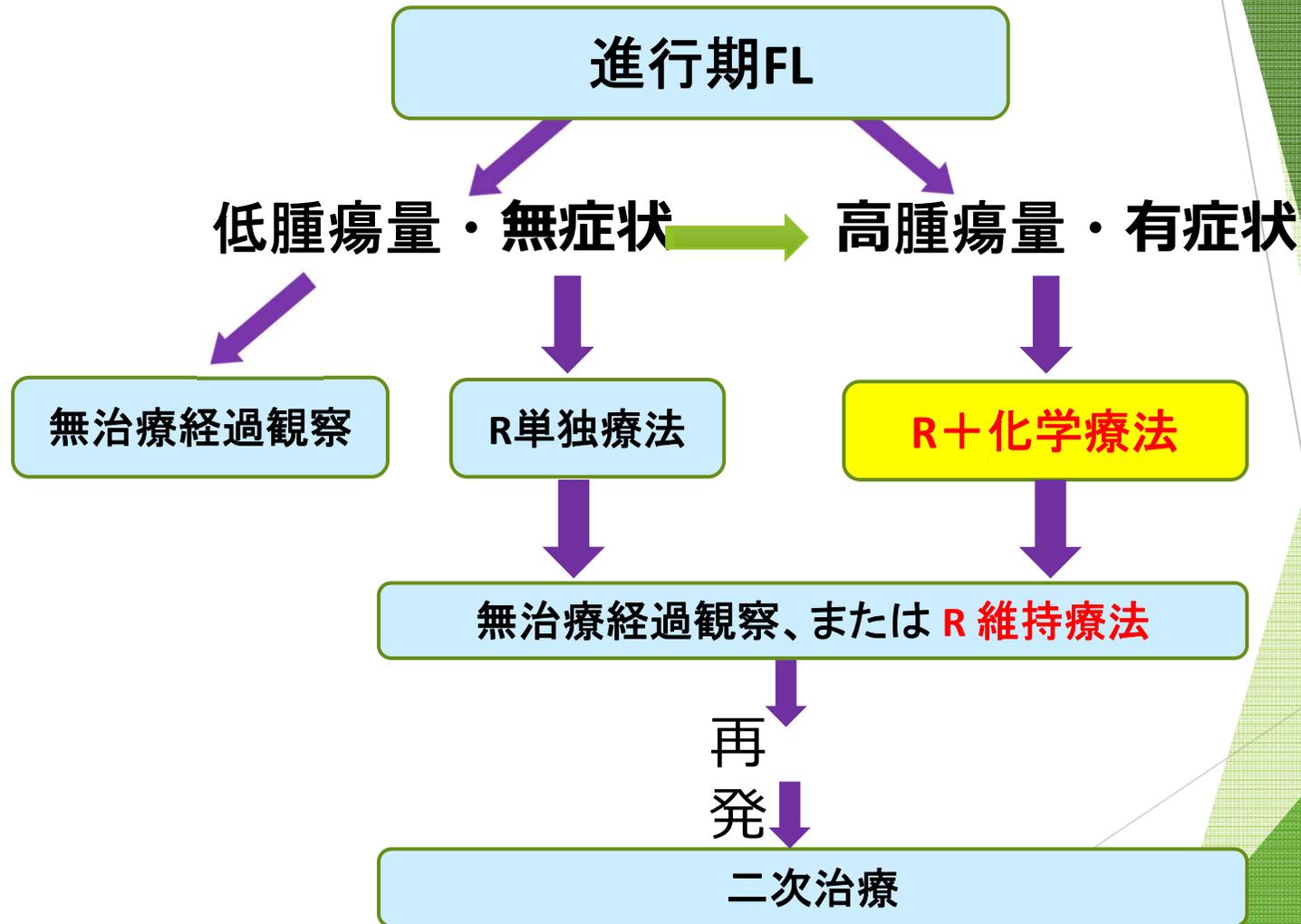
Data are n (%) or median, unless otherwise specified. Follow-up period median 23.8 months (IQR 11.6-30.5). GP2013-CVP-GP2013 plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. R-CVP-rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. HR-hazard ratio. FLIPI-Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *HR estimate and 90% CI are obtained by fitting Cox regression model with treatment allocation as covariate and FLIPI score as stratification factor; this study is not powered for any hypothesis testing, hence, the HR and its associated 90% CI are presented for descriptive purposes only.

Table 3: Progression-free survival and overall survival (full-analysis dataset)

名古屋市立大学病院における先行品と リツキシマブBS注のレジメン毎の使い分け

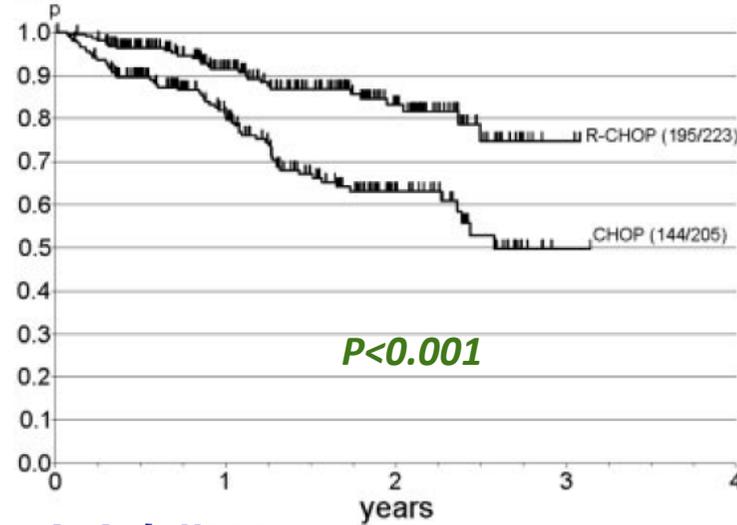
悪性度	代表的なB細胞リンパ腫病型	治癒の可能性	抗CD20抗体含有レジメン
低悪性度 Indolent	濾胞性リンパ腫 びまん性小細胞型リンパ腫 リンパ形質細胞リンパ腫 辺縁層リンパ腫	低い	R(BS)-CVP R(BS)-B (Bendamustine) R(BS)-2CdA (Cladribine) R(BS)-Flu (Fludarabine)
中等度悪性度 Aggressive	びまん性大細胞型リンパ腫	高い	R-CHOP 救援療法 R-DEVIC R-CHASE R-DA-EPOCH
高悪性度 Highly Aggressive	バーキットリンパ腫	高い	R-CODOX-M/IVAC

進行期(III, IV期) 濾胞性リンパ腫 (FL) の標準治療

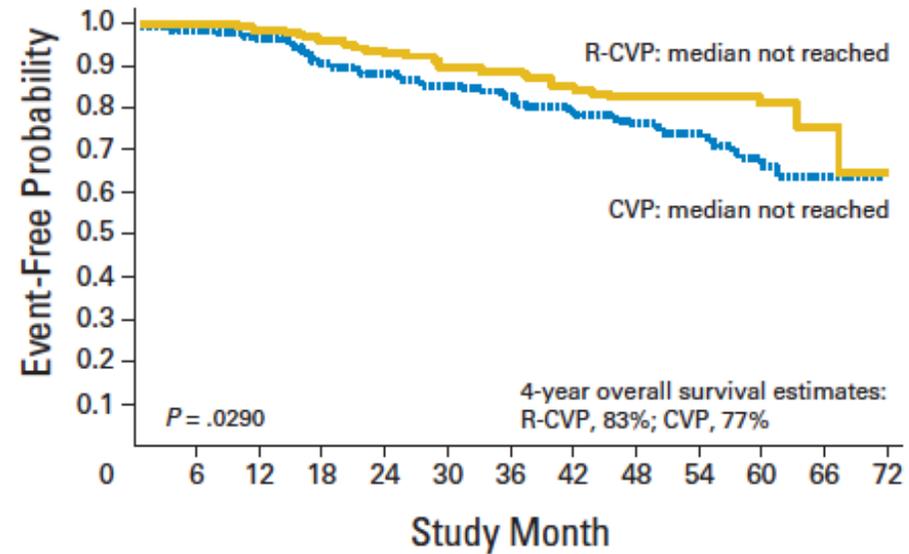
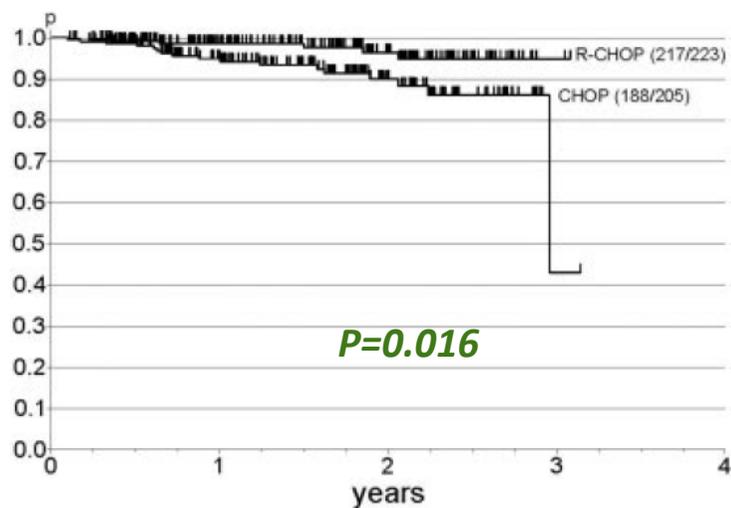


未治療進行期濾胞性リンパ腫患者に対するR-CHOP療法 / R-CVP療法のCHOP療法 / CVP療法に対する効果

治療成功期間



全生存期間



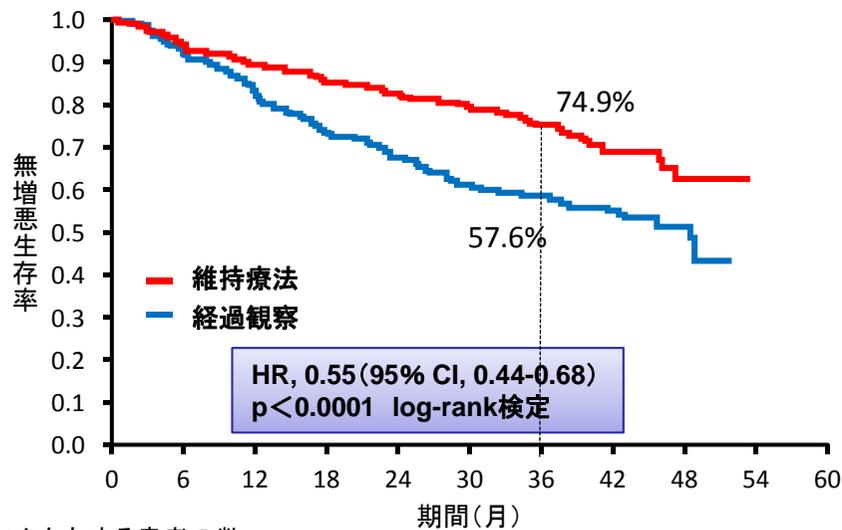
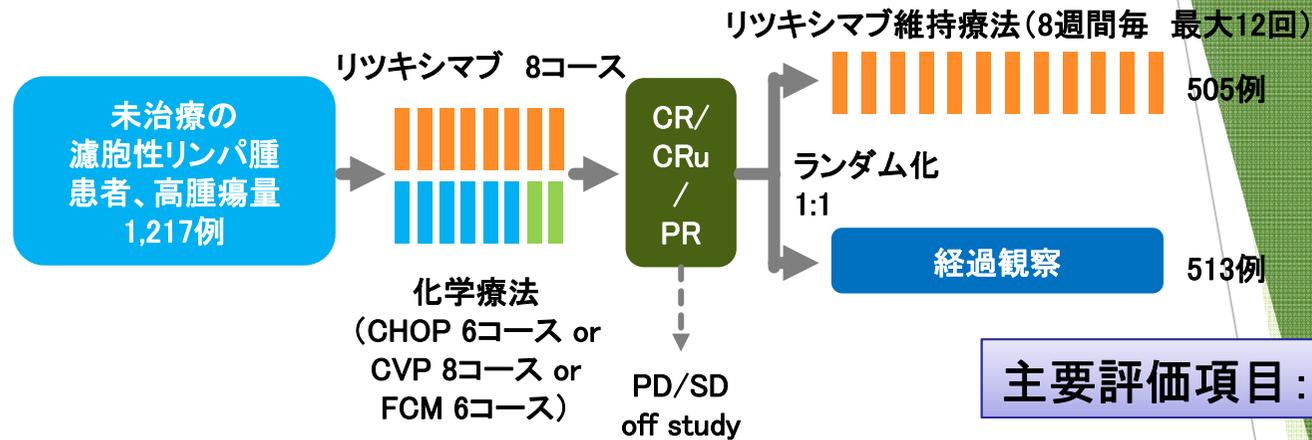
Patients at risk

CVP	159	155	151	141	136	132	125	120	111	67	30	8	0
R-CVP	162	162	160	155	150	144	142	132	124	81	40	7	0

**4-yr OS in R-CVP and CVP:
83% vs 77% ($P=0.029$)**

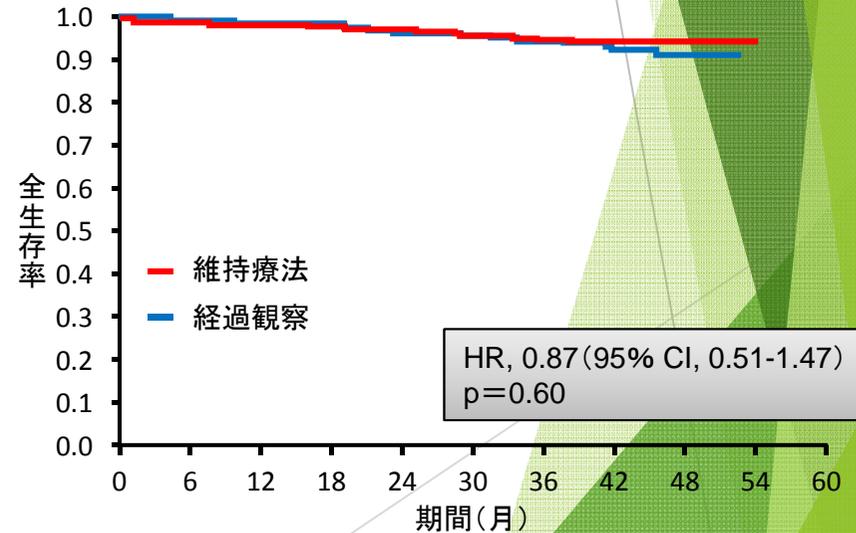
Hiddemann W et al. *Blood* 2005;106: 3725-32.
Marcus R et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4579-86.

リツキシマブ維持療法 海外第Ⅲ相臨床試験：PRIMA試験



リスクを有する患者の数

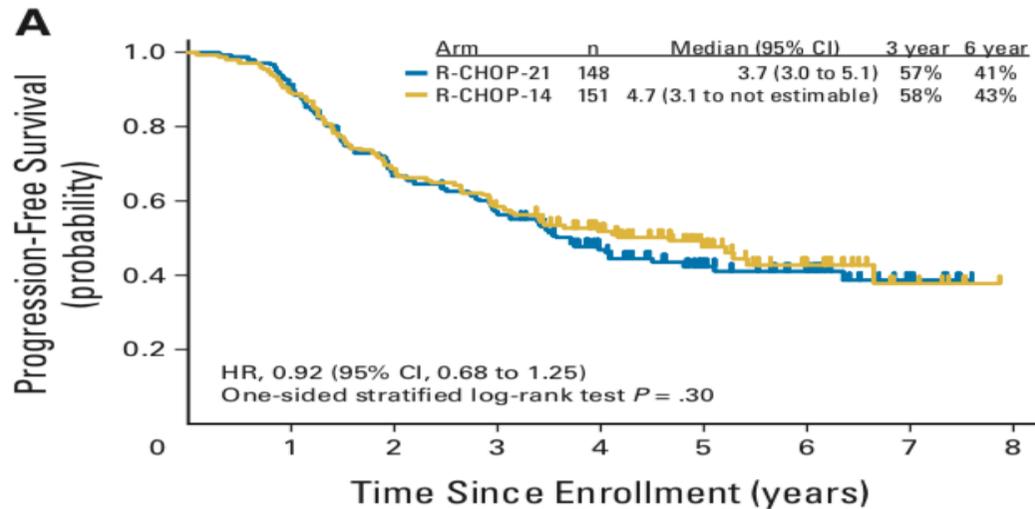
維持療法	505	472	445	423	404	307	207	84	17	0
経過観察	513	469	415	367	334	247	161	70	16	0



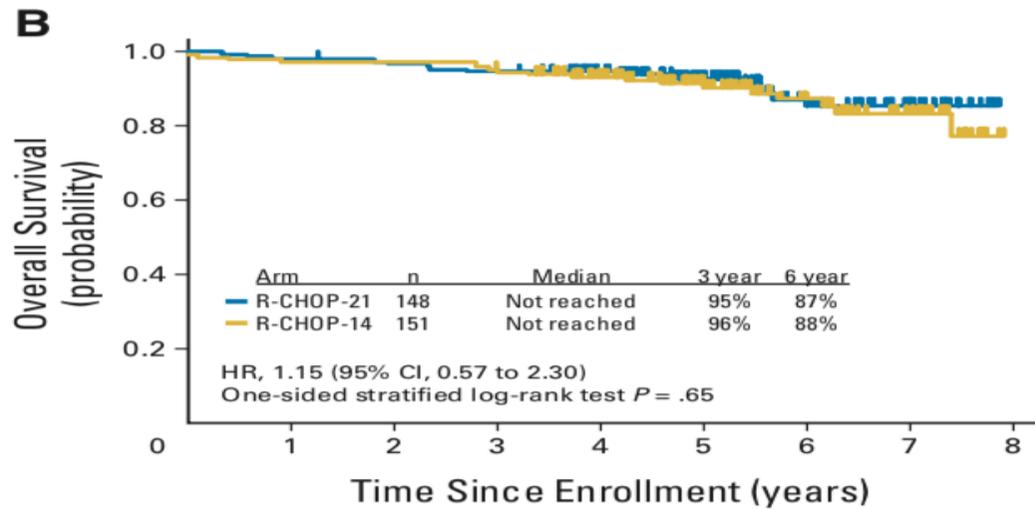
リスクを有する患者の数

維持療法	505	499	492	483	474	365	246	108	22	1
経過観察	513	507	501	492	472	381	243	97	26	0

進行期濾胞性リンパ腫に対するR-CHOP-21療法とR-CHOP-14療法のランダム化第II/III相試験 (JCOG0203)



No. at risk		1	2	3	4	5	6	7	8
R-CHOP-21	148	135	98	83	56	34	23	9	
R-CHOP-14	151	135	104	87	65	34	18	6	

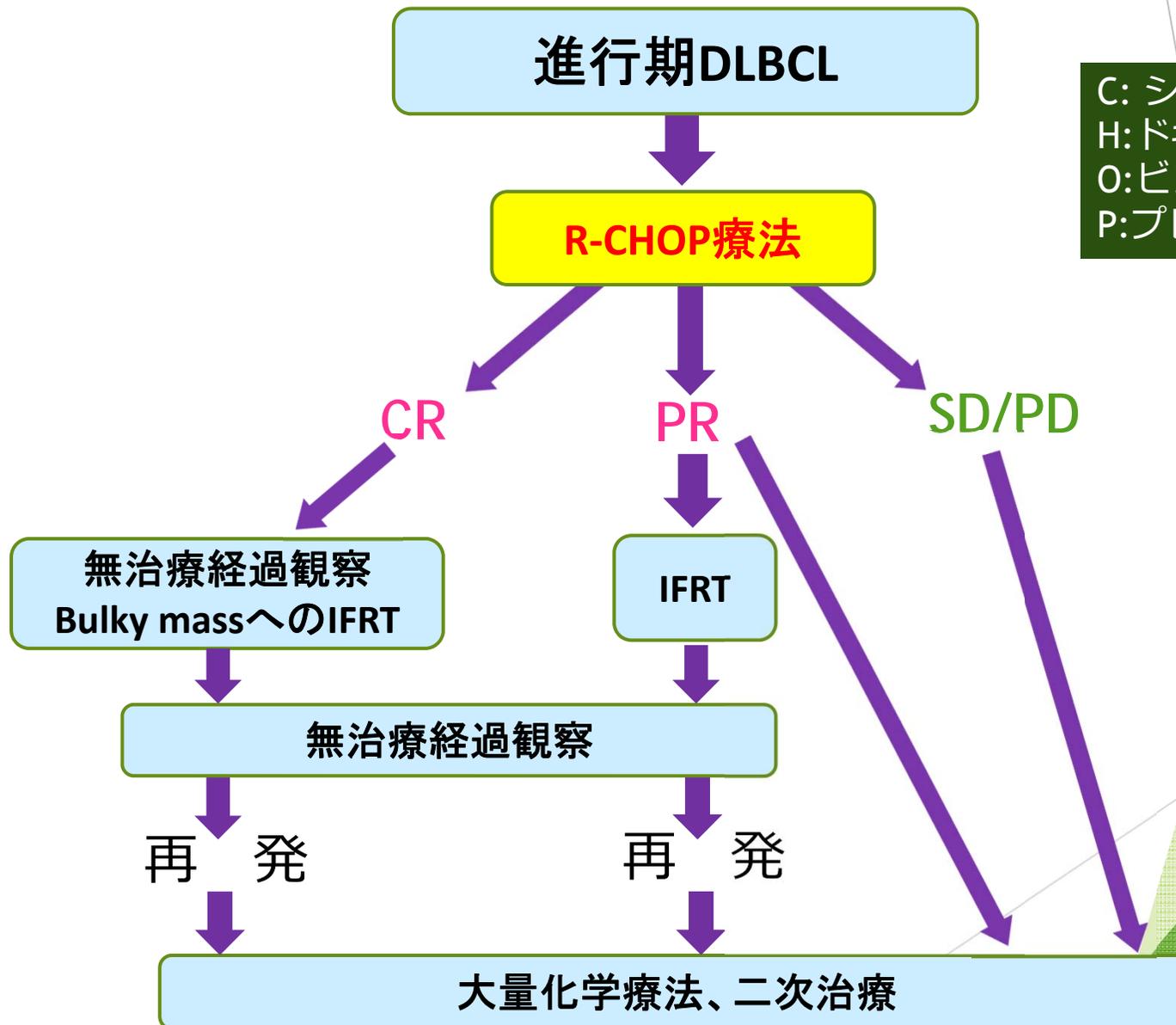


No. at risk		1	2	3	4	5	6	7	8
R-CHOP-21	148	145	142	139	120	86	51	26	
R-CHOP-14	151	148	148	144	122	79	49	27	

治癒困難であるが、
長期生存可能な疾患

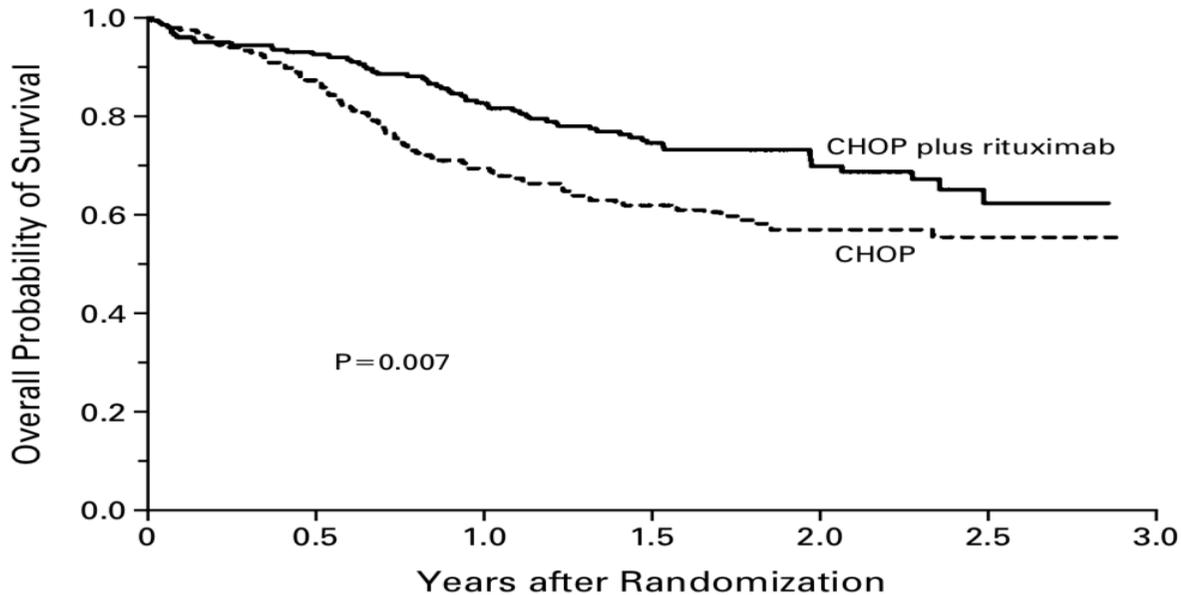
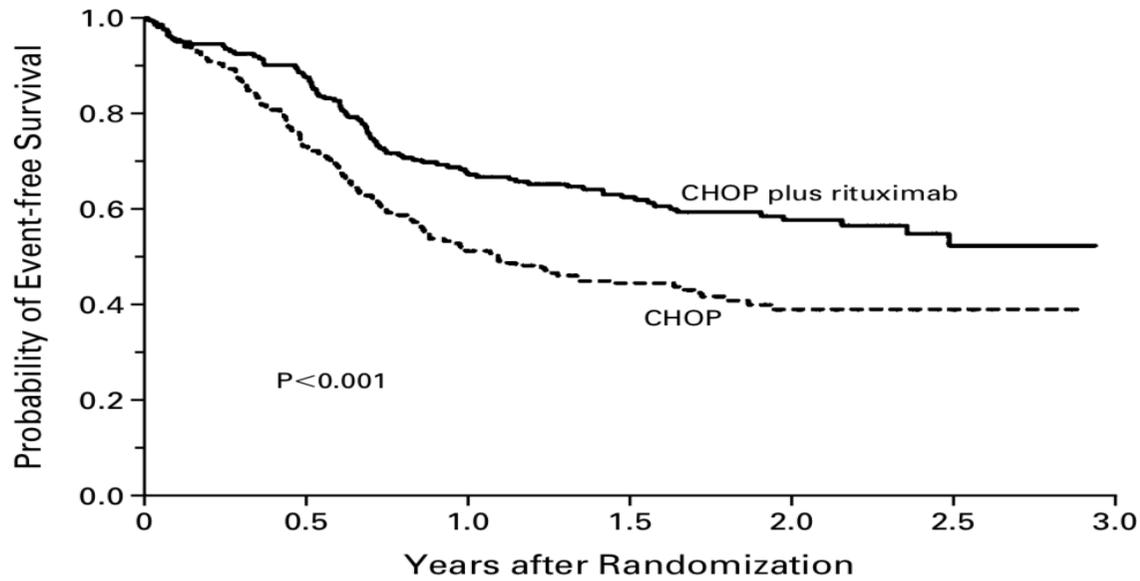
Watanabe T, et al.
J Clin Oncol 29; 3990-98, 2011.

進行期(III, IV期) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の標準治療



C: シクロホスファミド
H: ドキソルビシン
O: ビンクリスチン
P: プレドニゾン

高齢者(60-80歳)の進行期びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対するR-CHOP療法とCHOP療法のランダム化第III相試験 (GELA)



Median age 69 yo.

免疫化学療法により
治癒可能な疾患

Coiffier B, et al.
N Engl J Med. 346; 235-42, 2002.

名古屋市立大学病院における バイオシミラー医薬品の使用状況について

	薬品名	薬価	後続品 採用年月	3ヶ月の使用量	
				患者数	使用数
先	リツキサン注500mg	157,855円/バイアル		36	111
	リツキサン注100mg	32,212円/バイアル		(80%)	130
後	リツキシマブBS 点滴静注500mg	110,498円/バイアル	2018/1	9	23
	リツキシマブBS 点滴静注100mg	22,553円/バイアル		(20%)	37
※使用量は2018/7/1~9/30の3ヶ月のデータを集計					
※リツキシマブは適応症の関係で先発品と並行採用					

バイオシミラーの使用に関する課題(がん関連) 医師の視点から

- ▶ 研究コスト軽減のために臨床的同等性試験の主要評価項目として奏効割合を用いることは理解できるが、悪性腫瘍分野での疾患の微妙な特性により臨床家の求める評価項目とズレていることがある。
 - ▶ ~臨床家のジレンマ~
- ▶ DPC病院においては、BS製剤の使用による医業費用の削減は経営の観点からも重要であり、国民の医療費負担軽減にもつながる。しかし、BS製剤の薬価7割への統一は、高額療養費制度の下では患者さんに受け入れられない場合もある。
 - ▶ ~薬価収載後に一定年数を経て、さらに低価格にする必要があるのでは~
- ▶ 適応症の関係で一病院に複数の同効製剤を配置するのは、非効率である。
 - ▶ ~BS製剤の稀少疾患への適応拡大も促す対策が必要~