



一般社団法人

日本バイオシミラー協議会

JBSA

Japan Biosimilar Association

第2回日本バイオシミラー協議会主催Web講演会

2022年12月9日開催

眼科領域における バイオシミラーの現状と未来



福岡大学筑紫病院眼科 診療部長・准教授

久富 智朗 先生

<略歴>

1996年九州大学医学部卒業、1999年九州大学大学院修了、医学博士。2005～2008年に米国Harvard大学 Mass Eye & Ear Infirmary研究員を務める。帰国後、2011年国立病院機構九州医療センター 眼科 科長、2016年九州大学病院 講師、2018年同病院 眼病態イメージング講座 准教授を経て、2019年より福岡大学筑紫病院眼科 診療部長・准教授を務められている。

バイオシミラーに対する医療現場での理解が進み、さまざまな領域で使用機会が増加しつつある。これまで承認されているバイオシミラーは内科系、外科系領域の疾患に対するものであったが、2021年に眼科領域においてもバイオシミラーが承認された。そこで、第2回Web講演会では、福岡大学筑紫病院眼科 診療部長・准教授 久富智朗先生をお招きし、眼科領域におけるバイオ医薬品・バイオシミラーの現状、そしてバイオシミラーがもたらす未来への期待について、ご講演いただいた。

眼科領域バイオ医薬品の治療標的「血管内皮細胞増殖因子(VEGF)」

眼科領域のバイオ医薬品において、主な治療標的となっているのは血管内皮細胞増殖因子(VEGF:vascular endothelial growth factor)であり、Millerらのカニクイザルを用いた研究¹⁾に端を発している。この研究においてMillerらは、眼内の血管透過性亢進や血管新生にVEGFが重要な役割を担っていることを高等動物で証明し、後の眼科領域疾患の病態解明や新たな治療法としての抗VEGF抗体薬の開発に大いに貢献した。

今日の抗VEGF抗体薬の適応対象疾患には、加齢黄斑変性、近視性脈絡膜血管新生、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、血管新生緑内障、未熟児網膜症などが挙げられる。なかでも、糖尿病網膜症(黄斑浮腫)と黄斑変性症は、1988年より視覚障害者手帳新規交付の原因疾患上位5位に入っており、成人の視力障害の代表疾患となっている(表1)。

加齢黄斑変性の病態とVEGF

VEGFが関与する疾患の1つであり、先進国を中心に患者数が増加している加齢黄斑変性の病態を解説する。加齢黄斑変性の誘因は、加齢に伴って黄斑部網膜下脈絡膜に生じた新生血管からの出血等の滲出性病変とされる。これにより、視力の最も重要な黄斑部が変性して、視力が低下する。

図1に正常な眼底像と典型的な加齢黄斑変性患者の眼底像を示す。正常眼に観察される黄斑部(中央の輝度の低い部分)は、加齢黄斑変性眼では網膜浮腫により視認しづらく、直下に網膜下出血の貯溜を認める。自覚症状は主に視界中央部にあらわれ、歪んで見える歪視や見えなくなる中心暗点が出現し

表1：日本における視覚障害の原因と年次推移

視覚障害者手帳の新規交付状況							
順位	1988年	割合 (%)	2004年	割合 (%)	2009年	割合 (%)	2016年
1	糖尿病網膜症	18.3	緑内障	20.7	緑内障	19.6	緑内障
2	白内障	15.6	糖尿病網膜症	19.0	糖尿病網膜症	13.4	網膜色素変性症
3	緑内障	14.5	網膜色素変性症	13.7	網膜色素変性症	11.0	糖尿病網膜症
4	網膜色素変性症	12.2	黄斑変性症	9.1	黄斑変性症	8.9	黄斑変性症
5	高度近視	10.7	高度近視	7.8	網膜・脈絡膜萎縮	8.5	脈絡膜萎縮

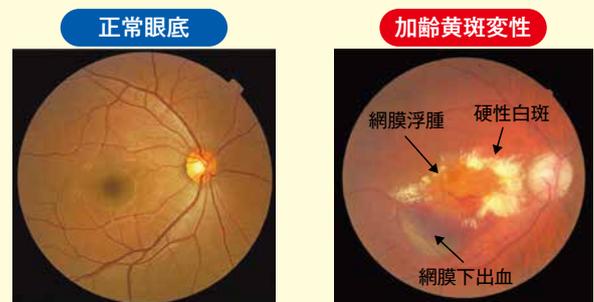
黄斑変性と糖尿病網膜症(黄斑浮腫)は、成人の視力障害を起こす代表疾患である

日本における視覚障害の原因と現状(日眼会誌118巻6号 2014.6.10)
わが国における視覚障害の現状
(厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書)

(図2)、日常生活に多大な支障を来す。加齢黄斑変性の診断には光干渉断層計(OCT)が有用であり、眼底組織の断面を詳細に描出できることから網膜剥離、網膜浮腫、網膜下出血、脈絡膜新生血管の検出が短時間かつreal timeに可能である。また、病変部を経時的に観察することで立体的な拡がりをもって病状の変化を追跡することもできる。

本疾患の病態形成において重要なメカニズムが、血管透過性亢進と血管新生である。加齢に伴い網膜虚血が生じるとVEGFが分泌される。VEGFが豊富な状態になると網膜血管の周皮細胞が脱落、基底膜が傷害されて血管内皮細胞は乖離あるいは変性、血管の構造は破綻する。一方で、VEGFは脆弱で透過性の高い血管を新生する。その結果、血管内容物(白血球、マクロファージ、血漿蛋白、サイトカイン、ケモカイン、アデノシン三リ

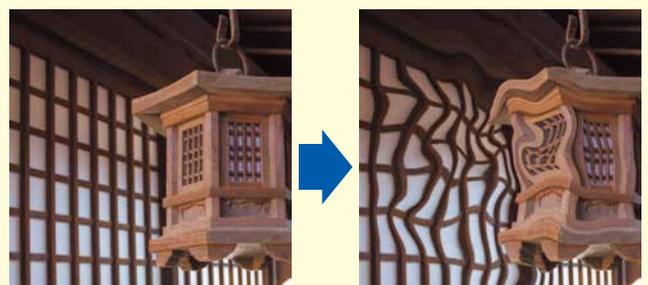
図1：眼底検査



眼底鏡や細隙灯顕微鏡を用いて眼底検査を行う
加齢黄斑変性では、出血や網膜のむくみなど

図2：加齢黄斑変性の自覚症状

見たいところがゆがんで見えます(歪視)



見たいところが暗く見えます(中心暗点)



図 千寿製薬提供

ン酸(ATP)などが血管外へと漏出、加齢黄斑変性の病態が形成される。

また、血管外に漏出した物質自体が病態に関与していることも明らかになっている。我々が注目しているのはATPで、細胞内ではエネルギーとして作用するが、細胞外では神経伝達物質、傷害関連分子群(DAMPs)の一種として作用する²⁾。自己血を網膜下に注入する網膜下出血動物モデルの研究では、視細胞がアポトーシスを起こしていること、ATP受容体の阻害薬であるブリリアントブルーG(BBG)を投与するとアポトーシスが抑制されることが確認され、網膜下出血により漏出したATPが視細胞死を増大させたことが示唆された^{3,4)}。さらに、ATPの関与を明らかにするために、マウスの硝子体内に直接ATPを単独注入したところ、網膜における細胞死はATPの注入量依存性に増大し、カスパーゼ活性化も認められ、またBBG投与によりこれらが抑制されることも認められた^{3,4)}。

以上の知見から、VEGFによる血管透過性亢進に加え、漏出した血液中のATPが2次的に網膜神経細胞死を誘導していることが明らかになっている。

この病態に対して抗VEGF抗体を投与すると、同剤がVEGFをトラップして内皮細胞表面に発現した受容体との結合を阻害、その結果、血管周皮細胞や内皮細胞が再接着するなどして、血管構造が正常化する。これより、血管外漏出が阻止されるとともに、ATPの漏出も抑制されることで網膜神経細胞が保護され、黄斑浮腫の病状は改善すると考えられる。

バイオ医薬品・バイオシミラーの実態・課題

IQVIAジャパンのデータによれば、眼科領域で使用される薬剤の市場規模は2012年から2020年にかけて3,000~3,500億円規模で推移している。その中で抗VEGF抗体薬が占める割合は2012年の約10%から2020年には約30%と大きく上昇、2021年市場規模3,550億円に対して1,160億円となっている。この状況は、抗VEGF抗体薬のインパクトがいかに大きなものであったかを示しているとともに、日本の眼科医療、医療経済にとって薬剤費の増加が重要な課題であることも示しているといえる。

このような中、薬剤費抑制の観点からバイオシミラーに期待が寄せられるが、患者はバイオ医薬品・バイオシミラーについてどのように感じているのか、加齢黄斑変性患者、乾癬患者、関節リウマチ患者、糖尿病患者、各100名を対象にアンケート調査⁵⁾が行われている。“治療継続に関して困っていることは?”という問いに対していずれの疾患患者でも約60~70%が「金銭的な負担が大きい」と最多であった。“高額療養費制度の利用状況”

については疾患により差があるが加齢黄斑変性患者では約60%が「利用している」と回答、通院頻度についてはいずれの疾患患者も「1~3カ月に1回程度」が多くを占め、通院が負担になっている実態が示されている。

“バイオシミラーの使用意向”については約50%が「使用したい」という結果(図3-A)であったが、“BSの認知度”についてはいずれの疾患患者も60%以上が「知らない」と回答しており、加齢黄斑変性患者においては84%と他の疾患より多い結果であった。これは、眼科領域においてバイオシミラーが新しい医薬品であることが一因であると考えられる。一方、“疾患およびバイオシミラーに関する情報源”については、88%が「医師」と最多であった(図3-B)。そして、“バイオシミラーの使用経緯”については82%が「医師から勧められた」と回答している(図3-C)。

これらの知見の示唆するところは、抗VEGF抗体薬は眼科領域の薬剤市場の3割を占めるほど有用な薬剤ではあるものの、患者にとっては費用負担が問題となっていることである。実際に、費用を危惧して注射間隔を延長することになったり、適切な医薬品への変更を拒否したりする症例を経験している。この問題の解決手段としてバイオシミラーが期待されるが、その認知度は低く、最大の情報源として患者が信頼する医師の果たすべき役割が重要であるといえる。

眼科領域初の バイオシミラー「ラニビズマブBS」

バイオシミラーは、先行バイオ医薬品(以下、先行品)と類似性は高いものの同一ではないことから、種々の試験で差がないことを立証することが要求される(図4:次々頁)。眼科領域初のバイオシミラーであるラニビズマブBS「センジュ」(以下、BS)においても、非臨床試験および臨床試験により先行品との比較検証がされている。

非臨床試験では、生物学的性質(*in vitro*)でVEGF-Aに対する50%有効濃度(EC₅₀値)および結合親和性に差がないこと、毒性ではサルを対象とした26週間間歇硝子体内投与においても毒性所見を認めなかったこと、薬物動態ではウサギ単回硝子体内投与により差を認めなかったことが確認されている。

臨床試験では、国内第Ⅲ相試験が行われ、滲出型の加齢黄斑変性患者337例を対象に、最高矯正視力、中心窩網膜厚の変化量、安全性などについての比較検討が行われた。その結果、両群の患者背景および投与回数に差はなく、投与12週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量は先行品とBSで同等性が示され、ともに同様の改善および改善の維持が確認され(図5:次々頁)、中心窩網膜厚についても両群同様の改善が

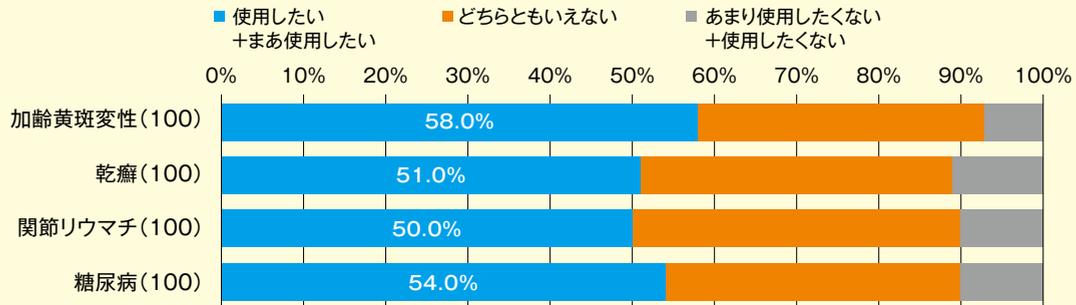
認められた。BSに認められた副作用の種類と頻度等の副作用プロファイルは、先行品と同様であった。

以上の非臨床および臨床試験の結果から、ラニビズマブBS

「センジュ」は先行品に対する同等性/同質性が確認され、眼科領域初のバイオシミラーとして承認に至っている。

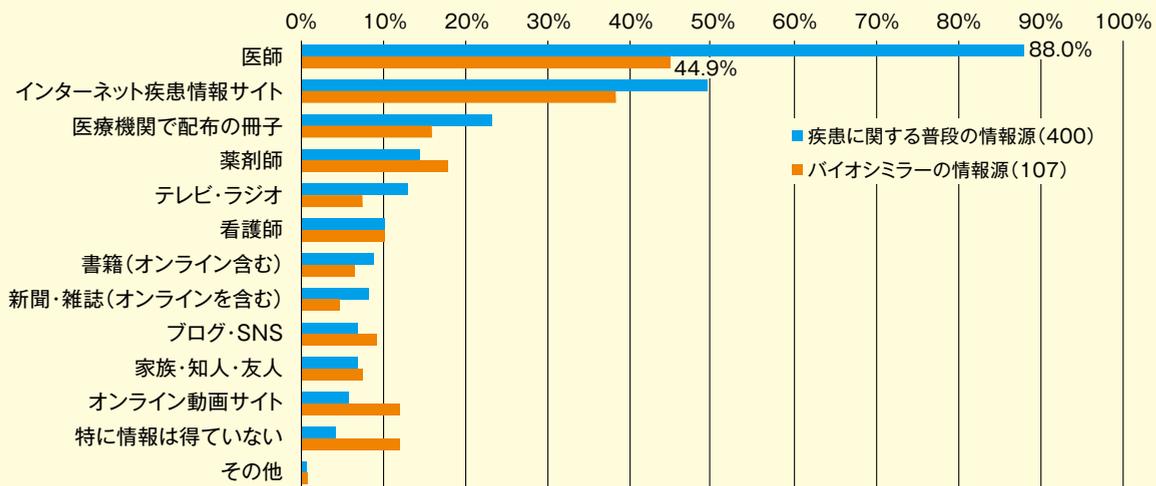
図3：バイオ医薬品患者アンケート

A バイオシミラーの使用意向



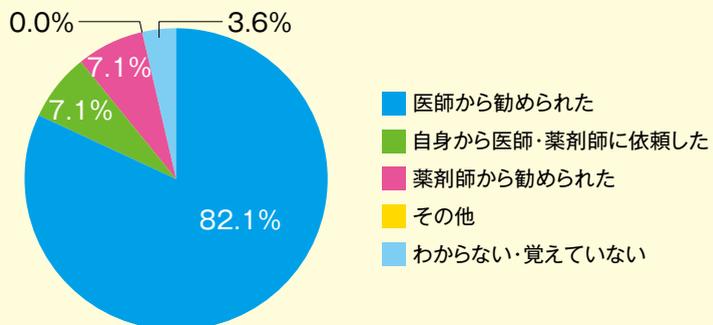
いずれの疾患でもバイオシミラーの使用意向は5割強

B 疾患およびバイオシミラーの情報源 (全体) (複数回答)



疾患に関する情報、バイオシミラーの情報の両方とも多くが医師から入手している

C バイオシミラーを使用している患者のバイオシミラー使用の経緯 (全体)



バイオシミラーの使用のきっかけとして医師からの勧めが最も高い

方法：バイオ医薬品で治療中の患者の現状の治療課題とバイオシミラーの認知や使用状況を明らかにするため、2022年3月にインターネット調査を実施した。
対象：バイオ医薬品を使用して加齢黄斑変性、乾癬、関節リウマチ、糖尿病を治療中の患者 各100名(日経リサーチ社提携会社の登録モニター)

眼科領域における バイオシミラーの課題と期待

現時点のランビズマブBSの適応症は、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症と病的近視における脈絡膜新生血管に限られている。したがって、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫と糖尿病黄斑浮腫は先行品のみの適応症ということになる。上述したアンケート調査の結果を考慮すれば、適応症について

も早期に先行品とBSの差をなくすことが患者にとって望ましいと言える。特に、糖尿病黄斑浮腫は患者平均年齢が64歳と加齢黄斑変性の76歳に比較して低く、それ故自己負担も高額となることから、そのニーズは高いと考えられる。他方、医師にはBSについて正しく認識し、少なくともその存在を伝えることで、患者が経済的な点で躊躇することなく有用な治療を受けられる体制を整備するという行動が求められている。

図4：バイオシミラー(BS)に求められる要件・試験

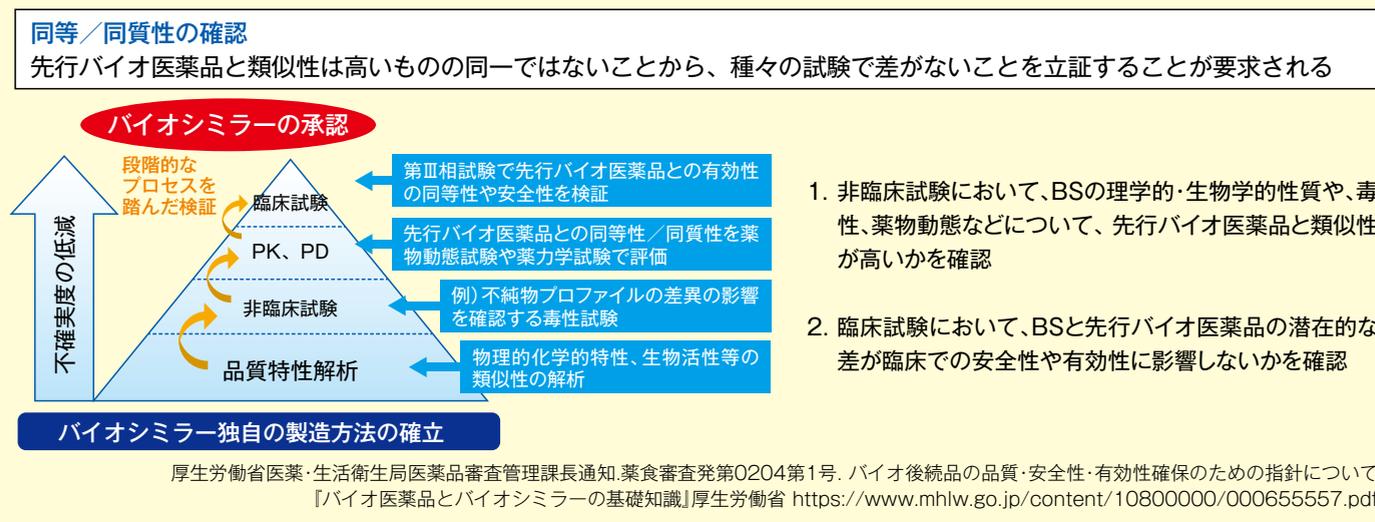
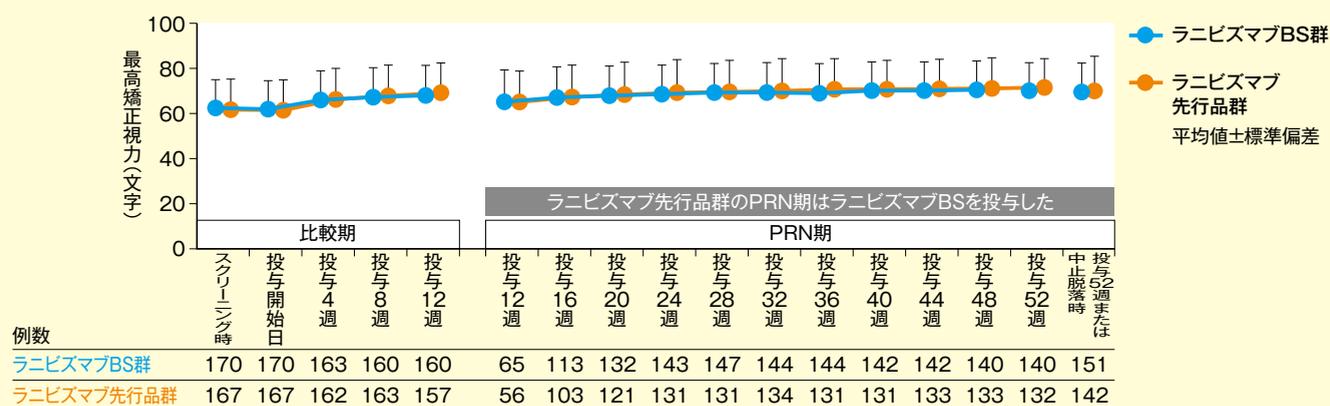


図5：最高矯正視力(実測値)の推移<ランビズマブBS硝子体内注射用キット10mg/mL「センジュ」国内第Ⅲ相試験(同等性試験)>



両剤ともに、投与開始日より12週で増加し、52週まで維持した

目的：滲出型加齢黄斑変性 (AMD) を対象に、ランビズマブBSの有効性および安全性について、先行品バイオ医薬品を対照として検討した。

対象：滲出型AMDに起因した中心窩下脈絡膜新生血管を認めた、同意取得時の年齢が満50歳以上の日本人外来患者337例

試験デザイン：多施設共同、無作為化、単遮蔽(評価者遮蔽)、並行群間比較試験

承認審査時評価資料 千寿製薬社内資料：国内第Ⅲ相比較試験

引用文献

- 1) Miller JM, et al. Am J Pathol 1994; 145(3): 574-584
- 2) Gordon JL. Biochem J 1986; 233(2): 309-319
- 3) Notomi S, Hisatomi T, et al. Am J Pathol 2011; 179(6): 2798-2809
- 4) 久富 智朗, 他. 日本眼科学会雑誌 2021; 125(3): 266-284
- 5) 日経リサーチ. 調査レポート「患者視点から見たバイオシミラー普及のカギは？」(https://service.nikkei-r.co.jp/report/healthcare_id114)

