

ノセボ効果とバイオシミラー

先日、ある保険薬局の薬剤師が「エタネルセプトのバイオシミラーでノセボ効果が無いことが証明されたみたいですよ」と話しかけてきました。「ん、ノセボって何だっけ？」からのお話です。

1) ノセボ効果とは

プラセボ(placebo、プラシーボ)が、なんの**効果も無いはずの物質で効果がでる**現象を意味するのに対して、ノセボ(nocebo、ノシーボ)は、なんの**効果も無いはずの物質で副作用がでる**現象を意味します。これは以前から知られていた現象で私自身は勝手に「**負のプラセボ効果**」と呼んでいましたが、正式名称があることをやっと知ったわけです(かなり以前から存在していた用語だそうで・・・)。

2) バイオシミラーとは (biosimilar ; BSと略される)

本ニュース 170 号でも載せましたが、遺伝子工学を利用して製造する**生物学的製剤(蛋白質製剤)**の後発薬を意味していますが、**アミノ酸組成こそ同じものの糖鎖の違いや高次構造の違い**などが生じる可能性があるため、**臨床試験**が要求されます。そのため後発薬とは呼ばずに**後続薬**と呼び、先発薬は**先行薬**と一般に呼ばれています。今回の話にてでくる薬は一般名**エタネルセプト**という関節リウマチに適応をもつ **TNFα と LTα 受容体制剤**(蛋白質です)になります。ファイザー株式会社が製造販売元で先行薬名は**エンブレル皮下注**で、自己注射も可能なことから取扱いのある保険薬局さんも多いと思います。

3) エタネルセプトBS注の臨床試験

エタネルセプトのBS製剤はどれだけあるか等をちょっと調べてみました。販売会社はいくつかありますが**製造元は3社**のみで、血中濃度比較試験や臨床試験結果の同一性から**②と③は共同開発**をしているとみなせ、エタネルセプトのBS製剤は大きく**2系統に分類**できそうでした。

	製造会社	販売会社	臨床試験結果 ()は 95%信頼区間(95%CI)
①	持田	同左 あゆみ	指標：DAS28-ESR の減少 治療開始からの変化の平均値； 後続薬 -3.01(-3.20,-2.82) 先行薬 -2.86(-3.05,-2.67) 後続薬と先行薬の変化量の差； -0.15(-0.38,0.08) ●差の95%CIが0をまたいでいるので同等(許容域±0.6)
②	共和	日医工	指標：ACR20 改善率 治療開始からの改善率； 後続薬 83.3% 先行薬 88.2% 後続薬と先行薬の改善率の差； -4.8%(-10.81%,1.12%) ●差の95%CIが0をまたいでいるので同等(許容域±15%)
③	YLパナソニック	同左 陽進堂 帝人	治療開始からの改善率； 83.3% 88.2% 後続薬と先行薬の改善率の差； -4.8%(-10.81%,1.12%) ●差の95%CIが0をまたいでいるので同等(許容域±15%)

1. 同等性試験

血中濃度比較試験では同等の条件をクリアし、臨床試験結果も若干数値が偏っている気がしますが同等と判断をせざるを得ない結果がでています。

2. 副作用の頻度

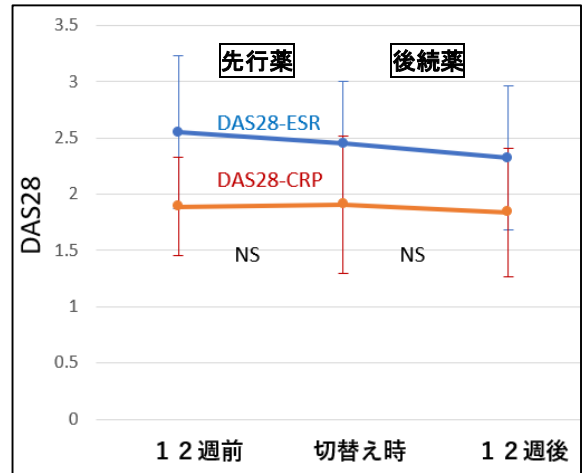
- ① : 全頻度；後続 92.0%、先行 92.5% 因果関係を否定できない頻度；後続 51.3%、先行 62.0%
 ②③ : 全頻度；後続 66.9%、先行 78.0% 因果関係を否定できない頻度；後続 25.9%、先行 42.5%

副作用の頻度の違いに関する統計学的解析は残念ながら掲載されていませんでした(本ニュース 287号でも言及)。ただし①のグループではプラセボ群、10mg 群、25mg 群の二重盲検試験が実施されており、その時の副作用発生率はそれぞれ 54%、69%、61%でした。

プラセボとは言え半数以上の方が副作用を経験していることになり、通常の二重盲検試験でもノセボ効果の存在がうかがえます。

4) 第34回日本臨床リウマチ学会の発表から(下記②の報告)

①Hetland M et.al. Ann Rheum Dis 2019;78:192-200(PMID:30396903)ではエタネルセプト先行薬から後続薬に切替えると継続率が有意に低く患者評価によるノセボ効果が出たという報告がされ、それを受けて、②松原司氏らの医師グループが14施設でエタネルセプトの先行薬から後続薬への切り替えに同意した90例をDAS28-ESRと-CRPを指標として追跡調査した結果(右図;読み取りで実データとは若干違います)、後続薬に切替えた後も低疾患活動性が維持されていたとしています。つまり①の論文で見られたようなノセボ効果は日本人では見られず後続薬の有用性はあると結論づけています(これが今回の話の発端でした)。



5) ノセボ効果やプラセボ効果は主治医の言葉次第か?

1. エタネルセプトの後続薬は先行薬と効果は同等か?

これは試験背景に不正が無い限り、二重盲検試験の実施によって効果や副作用は同等と言ってよいでしょう。二重盲検法はプラセボ効果やノセボ効果を相殺してくれるはずだからです。

2. Hetland らと松原らの結果をどう評価するのか?

詳細は分かりませんが、二つの報告ともに背景となる患者さんには先行薬から後続薬に同意をしてもらった上での使用であり、いわゆるオープン試験になります。Hetland らや松原氏らの対象とした患者さんへの説明はどのようなものだったのでしょうか?

仮に Hetland らはある程度、強引に後続薬に切替えましようと言い、松原氏らは自分たちを信頼してくれる患者さんだけに同じ効果の薬であることを強調して、かつ患者さんも十分に納得した上で切替えたとしたらどうでしょうか? Hetland らの患者さんは後続薬への不信感を拭えないままに利用した可能性があり、松原氏らの患者さんは絶対効くはずという信心のもとに利用していた可能性があります。出てくる結果はどうなるのでしょうか? Hetland らの結果は後続薬の継続率が悪くなり、ノセボ効果が出やすく、松原氏らの結果は後続薬の継続率は不変でノセボ効果は出にくいという結果になっても何の不思議も無いような気がします。そんな仮にの疑いを持ってしまうのも臨床試験がオープン試験だからでしょう。開発段階での二重盲検試験の同等性評価と Hetland らと松原氏らの結果を合せて考えると、患者自身が信頼する主治医からの説得しただけで後発薬や後続薬の効果は先発(行)薬と同じで副作用は出にくいと言えるのではないのでしょうか?

3. 結局・・・

医師の同意が前提とはいえ保険薬局での後発薬の切替えを推奨しているのが今の国の方針ですが、今回の報告は主治医の「後発(続)薬でも効果はありますよ」の一言が保険薬局で行う薬剤師のどのような多弁・熱弁よりよほど効果があるという証拠を示しているのではないかと同時に、薬剤師が切替えに際して補佐役に徹するのも大事ではないかと思うのでした。(終わり)