

バイオシミラー文献調査結果のまとめ（令和3年4月～令和3年9月）

- 1 問題指摘文献（2文献）  
1-1 品質（該当なし）  
1-1-1 論文（該当なし）

- 1-1-2 学会報告（該当なし）

- 1-2 臨床（該当なし）  
1-2-1 論文（該当なし）

- 1-2-2 学会報告（2文献）

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本バイオシミラー協議会の評価と対応
28-122-01	P16-5 関節リウマチに対しインフリキシマブバイオシミラー製剤を導入後にループス腎炎が生じた一例  G202103852	第65回日本リウマチ学会総会・学術集会  志田原 健太(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学) 他	2021.4	【症例】56歳女性。2017年より手指小関節の疼痛、腫脹が出現し、2018年1月に関節リウマチ(RA)と診断されメトトレキサート(MTX)が開始となった。2018年4月より関節症状が再燃し、MTXを16mg/weekまで増量しても改善せず同年6月よりインフリキシマブバイオシミラー製剤(IFX-BS)を導入した。2018年8月より顕微鏡的血尿、同年11月より蛋白尿が出現し、2019年9月よりIFX-BS点滴中に掻痒感、膨疹、手掌発赤が生じるようになった。2019年12月の腎生検では蛍光抗体法でfull house patternを呈し、光学顕微鏡では過半数の糸球体にメサンギウム細胞の増加を認め一部糸球体に全節性管内増殖性病変を認めた。電子顕微鏡では上皮下にdepositの沈着を認めた。白血球減少、抗核抗体陽性、低補体血症を伴っておりループス腎炎(ISN/RPS分類class IV+V)と診断した。薬剤との関連を考慮してIFX-BSを中止し、2020年2月よりMTXに加えプレドニゾロン(PSL)30mg/day、ヒドロキシクロロキン(HCQ)300mg/day、アバタセプト(ABT)125mg/weekを開始した。寛解導入治療にてループス腎炎は寛解が得られ、PSLを5mg/dayまで漸減しRA、ループス腎炎ともに再燃なく経過している。	＜対象となったバイオシミラー製品＞ インフリキシマブ BS「NK」(インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]) (対象製品記載の根拠：著者に製品名等を照会し回答が得られなかったが、日本バイオシミラー協議会の中で特定できた)  ○1例報告ではあるが、IFX-BSを導入したところ、ループス腎炎を発症したという報告である。  ○企業見解を求めたところ、以下の回答を得た。 【当該企業(日本化薬株式会社)の見解】 IFX-BSの投与により、ループス腎炎を発症した単例報告です。 腎炎は薬剤による抗核抗体産生の延長線上の病態であり、添付文書の「重大な副作用」に「抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群」として注意喚起されていますが、今後とも同様の情報収集に努め、必要に応じて安全対策を講じる所存です。なお、弊社がこれまで出荷した製品は、全ロット承認規格に適合しており品質上問題がないことを確認しております。

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				<p>【考察】IFX等のTNF阻害薬は抗核抗体や抗ds-DNA抗体等の自己抗体を誘導することが知られている。一部ではループス様症候群が生じるが、皮膚症状が主体となることが多く腎症を伴うのは稀とされており、IFX投与下でのループス腎炎発症例は報告がない。本例ではT細胞を標的としたABTに変更しループス腎炎・RAともに寛解維持可能となった。</p>	
28-122-02	<p>胃癌患者に対するトラスツズマブ療法初回導入時における先行バイオ医薬品とバイオ後続品のInfusion Reactionの発現状況の調査</p> <p>G202102890</p>	<p>日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021 仲田 浩成(九州がんセンター)</p>	2021.3	<p>【目的】バイオ後続品は先行バイオ医薬品（以下、先行品）と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として開発されている。2018年8月にトラスツズマブBS点滴静注用「NK」（T-mab後続品）が発売され、2018年11月に当院採用薬となった。T-mab後続品は国際共同第Ⅲ相試験の対象である乳がん患者のデータ外挿により胃癌の適応を取得しているため、胃癌患者での使用経験に関する情報が少ない。そこで、今回トラスツズマブ先行品（T-mab先行品）とT-mab後続品とのInfusion Reaction（IR）発現状況について調査したので報告する。</p> <p>【方法】2017年1月から2020年8月にトラスツズマブの初回導入となったHER2陽性胃癌を対象とし、レトロスペクティブに調査を行った。調査項目は、年齢、性別、併用レジメン、IRの発現の有無およびそのGrade（CTCAE v4.0-JCOG）、前投薬投与の有無とし、初回前投薬を使用した症例は除外した。</p> <p>【結果】対象患者はT-mab先行品;19名(男/女=14/5)、70(35-79)歳であり、T-mab後続品;17名(男/女=12/5)、71(55-88)歳であった。IRの状況としては先行品群Grade1(2例)、Grade2(2例)、後続品群Grade1(2例)、Grade2(7例)であり、主な症状は発熱、悪寒であった。IR発現症例においては、前投薬の使用状況により2回目以降は発現していなかった。</p> <p>【考察】T-mab後続品においてIRが発現した症例が多かったが、統計学的な有意差は見られなかった(p=0.0899)。T-mab後続品のIR症状は軽微なものも多く、投与の一時中断やNSAIDs、抗ヒスタミン</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; トラスツズマブBS「NK」（トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1]） （対象製品記載の根拠：使用製品の記載あり）</p> <p>○統計学的な差はみられなかったもののバイオ後続品においてInfusion Reactionの発現症例が多かったとの報告である。</p> <p>○著者見解を求めたところ、以下の回答を得た。 今回の単施設での限られたデータからは、T-mab後続品がT-mab先行品に比べてInfusion Reactionの発現頻度が高い傾向がみられました。発表スライドにも記載していましたが、発現したInfusion ReactionはGrade2以下の発現であり、臨床上市場におけるT-mab後続品の使用は許容できるものと考えております。また、症例数が少なかったことも今回の結果（頻度）に影響していると考えており、症例数を増やしてさらなる検証が必要と考えております。医療経済の側面からもバイオシミラーが先行品の7割の薬価であり、本調査の結果は使用を抑制するものではなく、臨床上市場内とと考えております。</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				薬等を使用することで IR の発現はコントロール可能と考えられた。今後より多くのデータを集積し、詳細な検討が必要と考える。	
--	--	--	--	---	--

## 2 問題なし又は同等を認める文献等 (13 文献)

### 2-1 品質 (該当なし)

#### 2-1-1 論文 (該当なし)

#### 2-1-2 学会報告 (該当なし)

### 2-2 臨床 (3 文献)

#### 2-2-1 論文 (3 文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本バイオシミラー協議会の評価と対応
28-221-01	原著論文 非ホジキンリンパ腫患者の初回治療におけるリツキシマブバイオ後続品投与時の infusion reaction についての検討とリスク因子解析  J202101488	遠藤 征裕 (大曲厚生医療センター薬剤科)他  日本病院薬剤師会雑誌 57(5) 511-516	2021.5	<p>【目的】2018年1月にリツキシマブのバイオ後続品 (以下、BS) が発売され実臨床においても使用可能となっている。BS は先行バイオ医薬品 (以下、先行品) と同等の有効性および安全性を確認するための臨床試験を基に承認されている。しかし、実臨床におけるデータ不足のため導入を躊躇している施設も存在すると推測される。今回、化学療法未治療の初発 CD20 陽性 B 細胞性悪性リンパ腫患者に対しリツキシマブ BS の治療の初回投与のみを対象とし、infusion reaction (以下、IR) の発現について検討した。また、リツキシマブ BS は先行品と構造上完全には一致していないことから、IR の発現を予測し、回避するための情報を得ることを目的にリツキシマブ BS における IR の発現に影響を与えるリスク因子について検討した。</p> <p>【方法】2018年4月1日～2019年9月30日に、大曲厚生医療センター、秋田厚生医療センター、能代厚生医療センター、由利組合総合病院においてリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」を初めて投与した化学療法未治療の初発 CD20 陽性 B 細胞性悪</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; リツキシマブ BS 「KHK」(リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 1]) (対象製品記載の根拠：使用製品の一般名の記載あり)</p> <p>○化学療法未治療の初発 CD20 陽性 B 細胞性悪性リンパ腫患者に対しリツキシマブ BS の治療の初回投与のみを対象とし、IR の発現率およびリスク因子解析を行った結果、リツキシマブの先行品やほかのリツキシマブ後続品の CT-P10 と比較して同等な結果であり、ステロイドの前投薬は IR の発現を低下させる可能性が示唆された、とされており、バイオシミラーで問題があると指摘した論文ではない。</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				<p>性リンパ腫の患者 81 名を対象とした。評価項目としては、IR の評価として発現率、Grade、発現時期 (IR 発現時の投与速度)、IR の症状について調査した。また、リスク因子の評価を行った。</p> <p>【結果】対象患者 181 人中 IR が発現したのは 27 人 (33.3%) であった。IR の Grade は Grade1 が 11 人、Grade2 が 16 人、Grade3 が 0 人であった。IR の症状としては掻痒感 12 人、発熱 11 人、悪寒 9 人、皮疹 9 人、振戦 3 人、潮紅 1 人、下痢 1 人、呼吸困難 1 人、嘔気 1 人であった (症状が複数発現した症例あり)。</p> <p>発現時期は 50mg/時が 5 人、100mg/時が 9 人、150mg/時が 3 人、200mg/時が 3 人、終了後から 24 時間以内が 7 人であった。</p> <p>リスク因子は前投与のステロイドの投与の有無が抽出された (オッズ比 (odds ratio : OR) : 0.322、95%信頼区間 (95% confidence interval : 95% CI) : (0.112-0.922)、p=0.035)。</p> <p>【結論】今回の研究において、リツキシマブ BS の IR の発現率はリツキシマブの先行品やほかのリツキシマブ後続品の CT-P10 と比較して同等な結果が得られた。また、リスク因子解析より先行品と糖鎖組成割合も完全には一致しない構造のリツキシマブ BS においてもステロイドの前投薬は IR の発現を低下させる可能性が示唆された。</p>	
28-221-02	<p>トラスツズマブの先行バイオ医薬品とバイオ後続品の治療的安全性の比較</p> <p>J202103328</p>	<p>龍田 涼佑 (大分大学医学部附属病院・薬剤部) 他</p> <p>癌と化学療法</p> <p>48(7)945-949</p>	2021.7	<p>大分大学医学部附属病院 (以下、当院) にてトラスツズマブの先行バイオ医薬品からバイオ後続品への採用を切り替え、その妥当性を探索的に評価するため有害事象の発現状況について調査した。2019 年 1 月～2020 年 9 月までの間に、当院にてトラスツズマブまたはトラスツズマブバイオシミラーのいずれかが投与された症例を対象に、電子カルテを用いて後方視的に有害事象発現状況を調査した。評価項目はインフュージョンリアクション (IR)、心障害の発現状況とした。対象症例 14 例のうち、先行品群 6 例、切り替え群 6 例、後続品群が 2 例であった。切り替え群 3 例において先行品投与時に IR が見られたが、その際 IR に対して点滴時間の延長や前投薬の追加など適切に対応することで、後続品切り替</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; トラスツズマブ BS 「NK」 (トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 1]) (対象製品記載の根拠：使用製品の一般名の記載あり)</p> <p>○トラスツズマブまたはトラスツズマブバイオシミラーのいずれかが投与された症例を対象に、電子カルテを用いて後方視的に有害事象発現状況を調査した報告である。対象症例 14 例のうち、先行品群 6 例、切り替え群 6 例、後続品群が 2 例であった。今回の調査結果では後続品への切り替え後、有害事象の発現は認められなかったとの報告であり、バイオシミラーで問題があると指摘した論文ではない。</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				え後に点滴時間を短縮しても安全に投与することができた。今回の調査結果では後続品へ切り替え後、有害事象の発現は認められなかった。このことから先行品から後続品への切り替えは経済学的観点だけでなく、治療学的安全性の観点から妥当であることが示唆された。	
28-221-03	テリパラチドバイオシミラーの治療学的安全性および薬剤費削減効果の検討  J202008441	龍田 涼佑 (大分大学医学部附属病院・薬剤部) 他  診療と新薬 58(1)8-14	2021.1	大分大学医学部附属病院 (以下、当院) にてテリパラチドの先行バイオ医薬品 (以下、バイオ先行品) からバイオ後続品 (以下、バイオシミラー) へと採用を切替え、その妥当性を探索的に評価するため、有害事象の発現状況ならびに薬剤費削減効果について調査した。バイオ先行品投与歴があり、2020年2月から2020年9月までの間に当院にてバイオシミラーを投与した患者を対象に、電子カルテを用いて後方視的に調査した。副作用の評価項目は、切替え前後の血液検査値、副作用症状ならびに注射部位反応の有無とした。対象症例29例において、いずれの検査値も切替え前後において著明な変動はみられず、その他の副作用症状もみられなかった。また、バイオシミラーへの採用切替えにより、1,086,287円/月の薬剤費削減効果が得られた。以上のことより、バイオ先行品からバイオシミラーへの切替えは、治療学的安全性の観点から妥当であり、医療費削減に資するものであることが示唆された。	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; テリパラチドBS「モチダ」(テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続1]) (対象製品記載の根拠：使用製品の一般名の記載あり)</p> <p>○先行バイオ医薬品からバイオシミラーへ切替え前後の血液検査値、副作用症状ならびに注射部位反応の有無を副作用の評価項目とした報告である。対象症例29例において、いずれの検査値も切替え前後において著明な変動はみられず、その他の副作用症状もみられなかったとの報告であり、バイオシミラーで問題があると指摘した論文ではない。</p>

## 2-2-2 学会報告 (10文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社又は日本バイオシミラー協議会の評価と対応
28-222-01	リツキシマブバイオシミラーの先行品との切り替え試験による有効性・	日本薬学会第141年会 小林 哲 (国立衛研) 他	2021.3.	【目的】：リツキシマブはCD20を標的としたモノクローナル抗体であり、日本では非ホジキンリンパ腫や顕微鏡的多発血管炎等の効能効果が承認されていて、海外では関節リウマチの効能効果も承認され	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 複数の製品について検討しているため、製品名不明</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

	<p>安全性評価に関する国際動向</p> <p>G202045828</p>		<p>ている。優先的販売期間が終了したリツキシマブについて世界各国でバイオシミラーが承認されている。日本でもバイオシミラーが承認されており、医療費の高騰が問題とされる中、その品質安全性確保と普及が望まれている。バイオシミラーの開発において、先行品との切り替え（スイッチング）試験における臨床有効性・安全性の評価は必須とされていないが、スイッチング試験の情報は先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示す上で有用と考えられる。そこで、本研究では学術文献により、国内外でのリツキシマブバイオシミラーのスイッチング試験について調査した。</p> <p><b>【方法】</b>：リツキシマブバイオシミラーの切り替え試験の同定には、PubMed 及び Google Scholar を使用し、キーワードとしては rituximab, biosimilar, switching, random を設定して、2020 年 3 月 3 日までに出版された文献（雑誌論文および学会抄録）を検索した。</p> <p><b>【結果】</b>：リツキシマブバイオシミラーのスイッチング試験 4 件（製品数としては 3 種類）が同定され、得られた 4 件はいずれも比較対照群を有する移行試験で、関節リウマチ患者を対象としていた。うち 2 件では欧州の先行品と米国の先行品の両方を比較対照群に使用していた。日本の医療機関が参加した試験はなかった。スイッチング後の評価期間は 24～72 週間であった。また、スイッチングを行った被験者数は 20～173 人であった。バイオシミラーの有効性は DAS28-ESR（Disease Activity Score using 28 joint counts combined with erythrocyte sedimentation rate）等の指標で先行品と比較されていた。また、安全性は有害事象や抗薬物抗体の発生率で比較されていた。今回調査した範囲において、バイオシミラーと先行品との間でスイッチングにおける有効性や安全性に違いが認められたとする報告はなかった。</p> <p><b>【考察】</b>：今回同定できたスイッチング試験の中に、関節リウマチ以外の患者を対象とした試験はなかった。バイオシミラーではスイッチング試験が実施されていない効能効果もあることから、リアルワ</p>	<p>—</p>
--	--	--	--	----------

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				<p>ールドにおける先行品との比較データがバイオシミラーの有効性・安全性に関する情報を得る上で有用と考えられる。リアルワールドデータも活用して、切替え後の有効性・安全性に関するデータの蓄積が望まれる。</p>	
28-222-02	<p>悪性リンパ腫患者に対するリツキシマブバイオ後続品の infusion reaction 発現状況調査</p> <p>G202123895</p>	<p>日本病院薬剤師会 関東ブロック第 51 回学術大会 岩本 大紀 (国立病院機構まつもと医療センター薬剤部) 他</p>	2021.8	<p>【背景・目的】当院では、2018 年 6 月にリツキシマブ BS 点滴静注「KHK」(以下、本剤)を採用し、悪性リンパ腫患者に使用している。本剤は GP13-301 試験の結果を基に承認されているが本試験の対象は初発の濾胞性リンパ腫患者のみで安全性と有効性に関する情報は限られている。そこで今回、リツキシマブで頻度の高い副作用である infusion reaction (以下、IR) について本剤での発現状況について調査を行ったので報告する。【方法】2018 年 6 月～2020 年 1 月に当院にて本剤が投与された悪性リンパ腫患者を対象に、患者背景、IR 発現の有無、IR の症状、IR の重症度について電子カルテより後方視的に調査した。なお、IR の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 を用いて評価した。【結果】調査対象 179 例中 IR が発現したのは 56 例 (31.4%) であり、IR の重症度は Grade1 が 13 例、Grade2 が 42 例、Grade3 が 1 例であった。病型分類別の IR 発現率はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が 120 例中 28 例 (23.3%)、濾胞性リンパ腫が 25 例中 10 例、高悪性度 B 細胞リンパ腫が 10 例中 6 例 (60.0%)、その他が 24 例中 12 例 (50.0%) であった。【考察・結論】本調査の IR 発現率は、先行品のリツキサソ®点滴静注 (以下、先行品) と比較して低い傾向であった。一方、薬剤費について本剤の薬価は先行品の約 70% であり、先行品を使用した場合と比べて 283,631 円/人の削減が認められた。以上のことから本剤は先行品と同様に IR 発現に注意は必要であるが、IR の発現率上昇はなく、効果が同等と仮定した場合に本剤は医療経済性に優れていると考えられた。</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; リツキシマブ BS「KHK」(リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 1]) (対象製品記載の根拠：使用製品の一般名の記載あり)</p> <p>—</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

28-222-03	<p>トラスツズマブの先行バイオ医薬品とバイオ後続品における infusion reaction 発現頻度の比較</p> <p>G202114352</p>	<p>日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 15 回学術大会 in 東京 川上 達也 (東邦大学医療センター大森病院薬剤部) 他</p>	<p>2021.6</p> <p>【目的】トラスツズマブは胃がん・乳がんにおいて有効性が認められている薬剤であるが、代表的な副作用の一つとして infusion reaction (以下、IR) の発現が知られている。トラスツズマブのバイオ後続品 (以下、後続品) の発売を受け、トラスツズマブの先行バイオ医薬品 (以下、先行品) と後続品の IR の発現頻度について比較することを目的とした。</p> <p>【方法】2018 年 10 月～2021 年 2 月の期間に東邦大学医療センター大森病院にて胃がん、乳がんに対して、トラスツズマブ先行品及び後続品を投与した症例を対象とした。投与量は全例で B 法に従い投与を行った。投与した前投薬は、乳がんではヒドロキシジンパモ酸塩 25mg とフルルビプロフェンアキセチル 50mg、胃がんでは d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mg を投与した。調査項目として、患者背景、投与回数、臨床検査値等を後方視的に調査し、IR の発現頻度について比較した。IR については有害事象共通用語規準 v5.0 に基づき評価した。</p> <p>【結果】調査期間内に対象となった症例は 76 例で、うち先行品群患者 51 例、後続品群 25 例であった。両群の患者背景には、転移の有無のみ後続品群で有意に多かった (p=0.01)。IR が発現した症例は全て、トラスツズマブ初回の投与中であった。発現頻度は、先行品群で 19.6% (10/51 例)、後続品群で 8.0% (2/25 例) であり両群間に差はみられなかった。Grade3 の IR の発現頻度は先行品群で 5.9% (3/51 例)、後続品群では 4.0% (1/25 例) であった。Grade3 の IR の発現した患者の 2 回目以降の投与は、全ての例において再度 IR を発現することなく投与を行うことができた。Grade2 以下の IR の発現頻度は先行品群で 13.7% (7/51 例)、後続品群では 4.0% (1/25 例) であった。</p> <p>【考察】本研究では、患者背景の比較に関して転移の有無で有意差を認めたが、トラスツズマブに関して転移の有無がリスク因子と報告している先行研究はない。先行品群と後続品群の IR の発現頻度は両群間で有意差がなかった。また、Grade3 の IR の発現した患者の 2 回目以降の投与は、全ての例において再度 IR を発現することなく投与を行うことがで</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明 (対象製品記載の根拠：学会要旨に記載なし)</p> <p>—</p>
-----------	--	--	--	---

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				きたことから、後続品も先行品と同様に使用することができる事が示唆された。しかし、後続品群が25例と少数の検討のため、今後症例数を増やして再度検討したい。※本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理委員会の承認を受け実施した。	
28-222-04	トラスツズマブバイオシミラー製剤の安全性に関する検討  G202102917	日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021 三浦 宏真 (岩手県立中部病院)	2021.3	<p>【目的】岩手県立中部病院では2019年10月よりトラスツズマブ (T-mab) を先行品のハーセプチン (HER) からバイオシミラー (BS) 製剤へ全面切り替えを行った。切り替え後、下痢や腹部膨満感が生じBS製剤との関係性が疑われ、HERを投与することとなった症例を3例経験したため、BS製剤の安全性について調査した。</p> <p>【方法】2019年10月から2020年7月の期間で、BS製剤を使用した乳がん患者50名(治療経過中の切り替え30例;A群、BS製剤による治療開始20例;B群)を対象に、年齢、性別、治療レジメン、BS製剤使用時の有害事象の発現状況について後方視的に調査した。有害事象はCTCAE v5.0 に準じて評価した。</p> <p>【結果】対象50例の年齢中央値は59歳(35-84)、性別は全例女性、主な使用レジメンはT-mab単独療法12例(A群9例、B群3例)、T-mab+PER療法9例(A群6例、B群3例)、T-mab+DTX療法5例(B群5例)、T-mab+PTX療法3例(B群3例)、T-mab+PER+TAM療法6例(A群4例、B群2例)、T-mab+PER+AI療法3例(A群3例)、T-mab+PER+DTX療法7例(A群3例、B群4例)であった。BS製剤からHERへ切り替えた症例は、T-mab単独療法2例(A群1例、B群1例)、T-mab+PER+TAM療法1例(A群1例)であった。有害事象はA群30例中9例(30.0%)、B群20例中10例(50.0%)で認められた。そのうちGrade3以上の有害事象はA群で3例(下痢、心筋炎、食欲不振)、B群で1例(心筋炎)認められた。</p> <p>【考察】今回の症例におけるBS製剤の有害事象の発現率は、添付文書上の発現率と相違なかったこと</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明 (対象製品記載の根拠：学会要旨に記載なし)</p> <p>—</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				から、安全性に問題はみられなかった。有害事象を認めBS製剤からHERへ切り替えを行った症例は、全例治療継続が可能であった。1例は併用療法であったため、他剤による有害事象であった可能性も否定できないが、BS製剤による副作用が疑われた際は、先行品であるHERへの切り替えも選択肢の一つとなりえる可能性が示唆された。	
28-222-05	エタネルセプトのバイオシミラーの使用経験  G202128592	日本リウマチ学会中部支部学術集会第32回中部リウマチ学会 須藤 真則（新潟県立リウマチセンターリウマチ科） 他	2021.9	【目的】当院でエタネルセプトのバイオシミラー（ETN-BS）を開始した関節リウマチ（RA）症例の臨床経過を調査する。【方法】ETNの先発品（ETN-OR）からRTN-BSへ変更したRA13症例（男性5例、女性8例、平均年齢61±12歳）で0、12、24週時のCRP、RF、MMP-3、DAS28-ESR、CDAI、HAQ、PSL量、MTX量を調べ、RTN-BSによる有害事象を調べた。【結果】ETN-ORから平均93±57ヶ月でETN-BSに変更し、変更時DAS28-ESRは有意に低下していた（5.7 vs 2.7、p=0.004）。ETN-BS開始0、12、24週時でCRP（0.13 vs 0.04 vs 0.07、p=0.176）、RF（43 vs 48 vs 52、p=0.929）、MMP-3（86 vs 67 vs 75、p=0.905）、DAS28-ESR（2.7 vs 2.8 vs 2.1、p=0.388）、CDAI（7.3 vs 6.4 vs 4.7、p=0.542）、HAQ（0.3 vs 0.3 vs 0.3、p=0.584）、MTX量（7 vs 7 vs 7、p=0.368）に有意差はなくPSL量は有意に減量されていた（0.5 vs 0.5 vs 0.0、p=0.036）。2例で針の不具合による液漏れが見られた。【結論】ETN-BSはRA症例の疾患活動性を再燃させず、安全に治療継続が可能である。	<対象となったバイオシミラー製品> 製品名不明 （対象製品記載の根拠：学会要旨に記載なし）  —
28-222-06	エタネルセプトバイオシミラー使用の小経験	日本リウマチ学会中部支部学術集会第32回中部リウマチ学会 小山賢介（山梨大学医学部整形外科、山梨大学リウマチ膠原病センター）	2021.9	【目的】当科におけるエタネルセプトバイオシミラー（ETN-BS）使用患者の背景とその臨床効果について検討すること。【対象と方法】当科通院中の関節リウマチ（RA）でETN-BSを使用し24週以上経過した15例を対象とした。患者背景、疾患活動性（DAS28、CDAI）の推移、安全性について調査した。【結果】患者背景は平均年齢53.4歳、RA罹患期間9.5年、バイオナインブ9例、ETNから変更6例であり、ETN 25mgからETN-BS 50mgに変更かつ増量した症例が2例あった。バイオナインブのDAS28-CRPは開始前平均4.53が24週時平均	<対象となったバイオシミラー製品> 製品名不明 （対象製品記載の根拠：学会要旨に記載なし）  —

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				2.30、CDAIは20.7が7.18と改善した。変更例のDAS28-CRPは変更前平均1.83が24週平均1.95、CDAIは7.75が6.25と再燃を認めなかった。変更かつ増量例は、DAS28-CRP変更前平均2.49が24週平均1.71、CDAIは8が1.25と改善した。合併症は認めなかった。【考察・結論】少数かつ短期間の経過観察であるが、初回導入、スイッチとも有効性を認め、スイッチかつ増量というオプションも効果的と考えられた。	
28-222-07	アダリムマブバイオ後続品 「FKB327」の薬物動態および注射部位疼痛に関する評価  G202114350	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第15回学術大会 in 東京  神蔵 巧 (マイラン EPD 合同会社 メディカルアフェアーズ) 他	2021.6	【目的】FKB327 (本剤) は本邦において2021年2月に上市されたアダリムマブのバイオ後続品である。今回、本剤の臨床使用される投与デバイスを用いて皮下投与した際の薬物動態 (PK) が投与デバイスにかかわらず、同等であるかを検討した。また、バイオ後続品は先行品とは異なる製剤添加剤を使用しており、皮下注射に伴って先行品とは異なる注射部位疼痛が報告されている。そこで、本剤と先行品、および本剤の各投与デバイスを用いて投与した際の注射部位疼痛の程度を、臨床試験から得られた併合データを用いて検討した。 【方法】①海外第I相試験 (FKB327-005) では、健康成人195例を対象とし、本剤40mgをプレフィルドシリンジ (PFS)、オートインジェクター (AI)、バイアルシリンジ (Vial) 1:1:1で単回皮下投与した。主要PKパラメータとして、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ を比較し、各製剤間の幾何最小二乗平均の比の90%信頼区間 (CI) が同等性基準の範囲 (0.80~1.25) 内にある場合、同等性が確認されたとした。また、安全性および抗薬物抗体 (ADA) 発現率を評価した。②注射部位疼痛の評価は、海外第I相試験 (FKB327-001) および国内第I相試験 (FKB327-004)、関節リウマチ患者を対象とした海外第III相試験 (FKB327-002) および海外第III相継続試験 (FKB327-003) の4つの臨床試験から得られた計1001名 (評価回数2007回) の併合データを用いて、本剤と先行品 (クエン酸含有製剤、40mg/0.8mL) を皮下投与した際の注射部位疼痛を視覚的アナログ尺度 (VASスコア) を用いて比較した。なお、本剤の投与には各デバイスを用い	<対象となったバイオシミラー製品> アダリムマブ BS 「FKB」 (アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続1]) (対象製品記載の根拠: 使用製品の一般名の記載あり)

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				<p>た。</p> <p>【結果】①本剤の単回皮下投与後、PFS と Vial における主要 PK パラメータは、すべて同等性基準の範囲内であった。AI と PFS、および AI と Vial では AUC<sub>0-t</sub>のみわずかに基準範囲を外れたが、BMI または投与前抗体価を共変量とした事後解析では、全ての主要 PK パラメータが同等性基準の範囲内であった。有害事象の発現率は、Vial、PFS、AI でそれぞれ 60.6%、58.7%、72.7%で殆どが軽度であった。ADA および中和抗体発現率もデバイス間で同等であった。②先行品と本剤の注射部位疼痛の VAS スコア (mm) 平均値の比較において、本剤は 12.6 ポイント有意に低かった [95% CI : -14.3~-10.8 ; P&lt;0.001]。本剤のデバイス間で注射部位疼痛に有意な差は認められなかった。</p> <p>【結論】本剤は投与デバイス間で PK 特性に差が認められず、安全性プロファイルおよび免疫原性にも差は認められなかった。また、先行品と比較して本剤は注射部位疼痛が有意に低かった。</p>	
28-222-08	<p>アダリムマブバイオシミラーの先行品との切り替え試験による有効性・安全性評価に関する国際動向</p> <p>G202127144</p>	<p>第 11 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 小林 哲 (国立衛研) 他</p>	2021.9	<p>【目的】優先的販売期間が終了したバイオ医薬品について世界各国でバイオシミラーが承認されている。バイオシミラーの開発において、先行品との切り替え (スイッチング) 試験における臨床有効性・安全性の評価は必須とされていないが、スイッチング試験の情報は有効性・安全性を示す上で有用と考えられ、製販後にランダム化臨床試験 (RCT) の OLE (open label extension) を組んで調べられることも多い。スイッチング試験は関節リウマチ等の治療に用いられる抗 TNF 薬で多く報告されている。昨年、日本においても、代表的な抗 TNF 薬であるアダリムマブのバイオシミラーが承認された。そこで本研究では学術文献の検索により、国内外でのアダリムマブバイオシミラーのスイッチング試験の報告について調査した。【方法】データベースとしては PubMed および Google Scholar を使用し、キーワードとしては、adalimumab、biosimilar、switching、randam を設定して、2021 年 3 月 3 日までに出版された雑誌論文および学会要旨を検索した。【結果】検索によって 8 件のアダリムマブバイオシミラーの</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 複数の製品について検討しているため、製品名不明</p> <p>—</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				<p>スイッチング試験を同定した。8件のスイッチング試験のうち6件は単回切り替えの移行試験、1件は複数回切り替え移行試験で、残る1件は複数回切り替えの interchangeability study であった。いずれも国際共同試験であったが、日本を含むものではなかった。今回調査した範囲において、バイオシミラーと先行品との間でスイッチングにおける有効性や安全性に違いが認められたとする報告はなかった。</p> <p>【考察】本研究では、アダリムマブのバイオシミラーに関する複数回切り替えの試験を2件同定することができた。米国FDAは interchangeability に関するガイダンスを発出しており、 interchangeability を示すためには複数回切り替えの試験が必要としている。今回同定した2件は複数回切り替えを行っているため、他の試験よりも有用であると考えられる。なお、これまでに演者は抗TNF薬のエタネルセプトやCD20抗原に結合するリツキシマブのバイオシミラーのスイッチング試験についてまとめているが、アダリムマブのバイオシミラーのスイッチング試験における評価期間や被験者数は、エタネルセプトやリツキシマブの場合と同程度以上であった。</p> <p>【結論】医療従事者に対してバイオシミラーを採用するかどうかの判断材料を提供するためには、十分な検出力を持った臨床試験が有用であると思われる。</p>	
28-222-09	<p>医薬品副作用データベース (JADER)を用いた Bevacizumab 先発/BSの副作用発現の比較</p> <p>G202114351</p>	<p>日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第15回学術大会 in 東京</p> <p>中山 晋作 (日本大学医学部附属板橋病院薬剤部)他</p>	2021.6	<p>【目的】バイオシミラーの「同等・同質」とは、先行バイオ医薬品と品質特性の類似性が高く、安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できると定義されている。一方で、「類似性」に対して臨床的に評価・比較することは安全な薬物治療において重要である。本研究では、医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database ; JADER) を用いて、 bevacizumab の先行バイオ医薬品とバイオシミラーにおける副作用発現の特徴を検討した。</p> <p>【方法】JADERにおける2004年4月1日から2020年12月31日までの副作用報告を解析対象とした。対象薬剤をアバスチン® (先行バイオ)、ベバシズマブ BS® (バイオシミラー) とし、有害事象は血圧</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明 (対象製品記載の根拠：学会要旨に記載なし)</p> <p>—</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				<p>上昇、出血とした。両薬剤による有害事象の Reporting Odds Ratio (ROR) を算出した。</p> <p>【結果】全副作用報告件数は 37536 件であり、アバステン® (先行バイオ) は 37391 件、ベバシズマブ BS® (バイオシミラー) は 145 件であった。アバステン® (先行バイオ) において高血圧 (ROR : 12.79,95%CI : 11.82-13.83)、出血 (ROR : 1.79、95%CI : 1.68-1.90) でシグナルが検出された。</p> <p>【考察】アバステン® (先行バイオ) においてシグナル検出がされた一方、ベバシズマブ BS® (バイオシミラー) では未検出であった。その背景としてベバシズマブ BS® (バイオシミラー) の報告数が明らかに少なかったことが強く影響されていると考える。今後は報告数を集積しより客観的な評価・指標を提示することが必要である。</p>	
28-222-10	<p>骨粗鬆症患者におけるテリパラチドバイオシミラー変更時のアンケート調査</p> <p>G202046659</p>	<p>第 136 回中部日本整形外科学会・学術集会</p> <p>多和田 兼章 (小牧市民病院整形外科) 他</p>	2021.4	<p>【目的】骨粗鬆症患者におけるバイオシミラー (BS) 製剤への切り替えは、患者負担だけでなく、医療費削減の点からも有意義である。しかしながら、効能や使用法など BS 製剤への切り替えは患者にとっても不安な側面も有している。本研究の目的は BS 製剤への変更に関するアンケート調査を行うことである。【方法】当院にてフォルテオ (日本イーライリリー社) 使用中、テリパラチド BS (持田製薬) に変更した骨粗鬆患者 16 例 (平均年齢 76.1 歳、男性 5 例、女性 11 例) を対象とした。フォルテオ導入前の骨密度 (YAM 値) は腰椎平均 83.4%、大腿骨頸部平均 63.4% であり、BS 製剤変更までの使用期間は平均 10.9 ヶ月であった。BS 製剤変更後、導入の難易度 (10 : 最も難しい)、BS 製剤変更前と比べた使用感、注射時の疼痛、他の骨粗鬆症患者への推奨を評価項目として VAS スケールに準じて (0 : 変更前がよい、5 : 同等、10 : 変更後がよい) アンケートの記載を依頼した。【結果】アンケートの各項目の平均は導入の難易度 0.5、使用感 5.3、疼痛 5.3、推奨 5.4 であった。【考察】本研究の結果から自己注射を行っている患者では、BS 製剤への変更は比較的容易であったが、使用感、疼痛は変更前とほぼ同様であり、他の患者への推奨は 5.4</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;</p> <p>テリパラチド BS 「モチダ」 (テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1])</p> <p>(対象製品記載の根拠：使用製品の一般名の記載あり)</p> <p>—</p>

用語は文献に準じて記載し、成分名は一部簡略記載している

				と低かった。BS 製剤への変更は医療経済面において有用な option と考えられた。	
--	--	--	--	---	--