

調査・研究の名称	バイオ後続品（以下、「BS」）の安全性評価へのMID-NET®利用可能性の検討
調査対象品目	<p>新有効成分含有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（以下、「先行バイオ医薬品」）の下記9成分、及び、当該有効成分のBSのうち2018年12月までに販売が開始された21製品</p> <p>アガルシダーゼベータ（1製品）、インスリングルルギン（2製品）、インフリキシマブ（5製品）、エタネルセプト（1製品）、エポエチンアルファ（1製品）、ソマトロピン（2製品）、トラスツズマブ（3製品）、フィルグラスチム（5製品）、リツキシマブ（1製品）</p>
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>BSについては、免疫原性の問題等、化成品の後発品と異なる要素があることから、製造販売後にも先行バイオ医薬品との安全性プロファイルの差異等について引き続き調査する必要性が高いと考えられている。</li> <li>BSの安全性プロファイルの調査に向けて、MID-NET®におけるBS及び先行バイオ医薬品の処方割合や切替え状況等の使用実態について正しく理解し、MID-NET®の利用可能性を評価することはMID-NET®の今後の応用を考える上で重要である。</li> </ul>
調査目的	MID-NET®におけるBSの使用実態等を検討し、BSの安全性評価へのMID-NET®利用可能性を明らかにする。
MID-NET®の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：MID-NET®の利用可能性を検討するために選択</p> <p>データ期間に利用可能であった全てのMID-NET®協力医療機関（10拠点22病院）<sup>1</sup>のデータを利用</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2018年12月31日</p>
調査方法の概略	<p><b>A) BSの販売開始後の普及率の確認<sup>2</sup></b></p> <p>BSの販売開始後の普及率を確認するために、各有効成分のBS販売後のデータを用いて、各有効成分の処方患者数を確認した上で、有効成分ごとのBSの処方割合の月別推移を評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BSの処方割合（%）＝BSの処方患者数 / 当該有効成分の処方患者数 × 100</li> </ul> <p><b>B) 先行バイオ医薬品処方患者におけるBSへの切替え実態の確認<sup>1</sup></b></p> <p>BS採用後の切替えの実態を検討するために、各有効成分の先行バイオ医薬品販売後のデータを用いて、BS採用前から先行バイオ医薬品が処方されており採用月以降も当該有効成分が処方されている患者を対象に、以下の通り「Ori継続群」及び「Ori→BS切替群」を特定し、各群の患者背景（性別、年齢、処方継続期間<sup>3</sup>等）を確認した。先行バイオ医薬品からBSに切替えた群（Ori→BS切替群）の処方継続期間については、データ期間の設定上、切替え前に比べて切替え後の方が短いことが想定されるものの、先行バイオ医薬品とBSは区別する必要があると考え、切替え前後についてそれぞれ確認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ori継続群：先行バイオ医薬品からBSへの切替えがなかった患者</li> <li>Ori→BS切替群：先行バイオ医薬品からBSに切替えがあった患者</li> </ul> <p><b>C) BS採用後の処方実態の確認<sup>1</sup></b></p> <p>先行バイオ医薬品又はBSの処方選択と患者背景との関連評価に資する知見を得るために、各有効成分のBS採用後のデータを用いて、BS又は先行バイオ医薬品が処方された患者<sup>4</sup>を対象に、以下の通り「Ori継続群」、「BS継続群」、「BS→Ori切替群」及び「Ori→BS切替群」を特定し、各群の患者背景（性別、年齢等）を確認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ori継続群：初回から最後まで先行バイオ医薬品のみが投与された患者</li> <li>BS継続群：初回から最後までBSのみが投与された患者</li> </ul>

<sup>1</sup> 先行バイオ医薬品及びBSの採用状況は病院毎に異なる

<sup>2</sup> 医薬品関連のデータ種別（処方注射オーダ、処方注射実施、レセプト医薬品情報、DPC医薬品情報）のいずれかにデータがあった場合に処方ありとした。データ種別間で先行バイオ医薬品とBSの同日処方が存在した場合は対象外とした。

<sup>3</sup> 来院間隔や投与サイクル等を考慮して設定した期間。処方終了日と次の処方開始日の間隔が事前に規定した期間（Gap period）よりも短い場合は、次の処方終了日までの期間を「処方継続期間」とした

<sup>4</sup> BS及び先行バイオ医薬品の初回処方が、BSの採用月以降に存在する患者

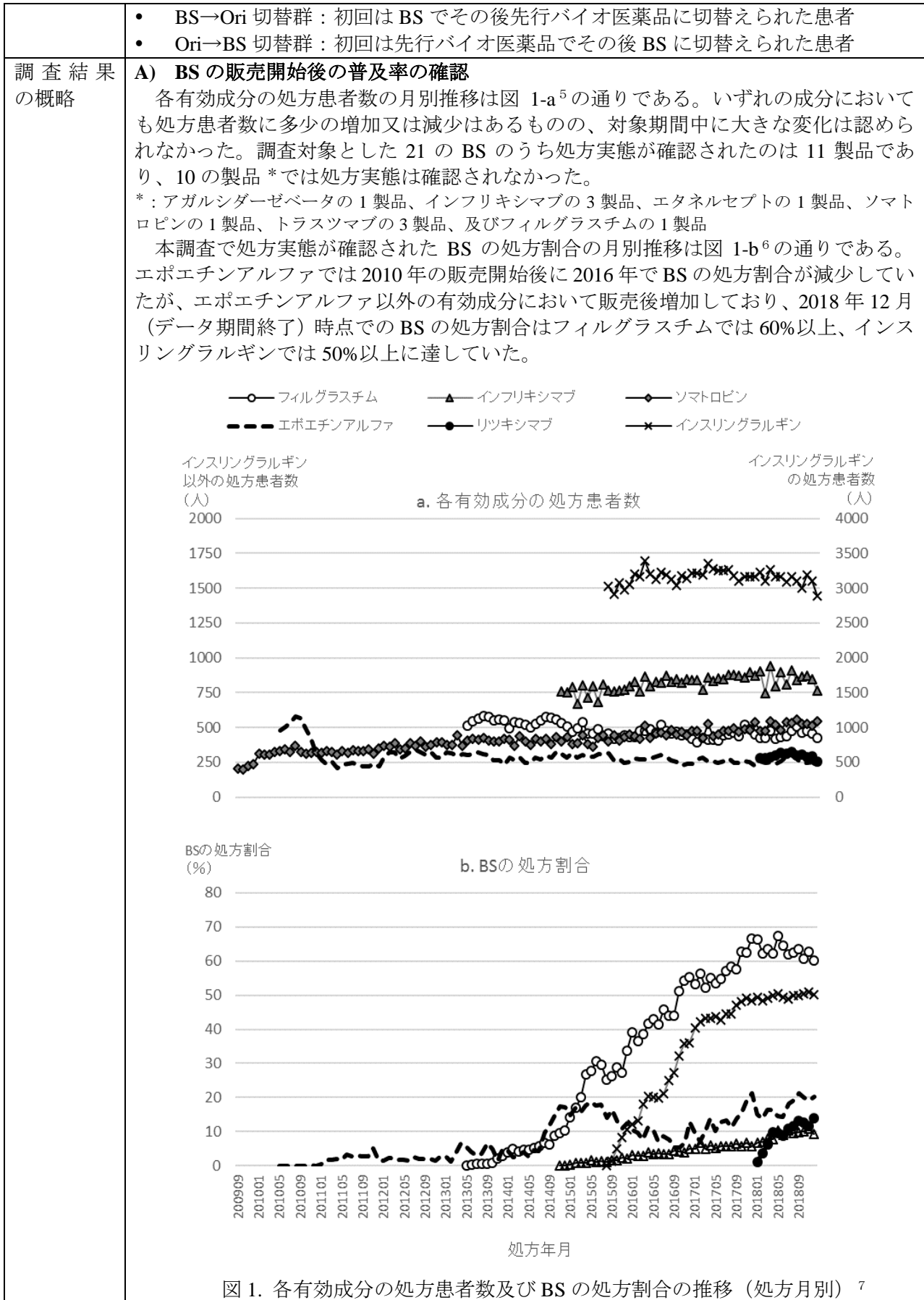


図 1. 各有効成分の処方患者数及びBSの処方割合の推移（処方月別）<sup>7</sup>

<sup>5</sup> アガルシダーゼベータ、エタネルセプト及びトラスツマブについては処方患者数が少なく、BSの処方実態もみられなかったことから描写の対象外とした

<sup>6</sup> ソマトロピンについては処方患者数及び処方割合が低かったことから描写の対象外とした

<sup>7</sup> 描写対象は調査対象であるいずれかの有効成分の最初の処方が認められた時期である 2009 年 9 月以降とした

## B) 先行バイオ医薬品処方患者における BS への切替え実態の確認

BS の販売開始後の普及率の確認において、BS の処方割合が経時的に顕著に増加したインスリングルルギン及びフィルグラスチム、並びに BS の増加傾向は少なかったものの一定の対象患者数が取得できたインフリキシマブについて確認した。

各群における患者背景（性別、年齢）の結果は表 1 の通りである。男性の割合は、フィルグラスチム及びインフリキシマブにおいて両群で差異がみられたが、インスリングルルギンでは両群で大きな差異は認められなかった。年齢に関しては、有効成分により程度の違いはあるものの、いずれの有効成分においても、0～15 歳の患者数の割合は Ori 継続群よりも先行バイオ医薬品から BS に切替えた群（Ori→BS 切替群）で低く、65 歳以上の患者数の割合は逆に先行バイオ医薬品から BS に切替えた群（Ori→BS 切替群）で高かった。

表 1.各群における患者背景（性別、年齢）

	Ori 継続群	Ori→BS 切替群	
	先行バイオ医薬品初回処方時点	先行バイオ医薬品初回処方時点	BS への切替え時点
インスリングルルギン	n=3,101	n=2,673	
男性, n (%)	1,769 (57.0%)	1,596 (59.7%)	1,596 (59.7%)
女性, n (%)	1,332 (43.0%)	1,077 (40.3%)	1,077 (40.3%)
年齢, n (%)			
0～15 歳	70 (2.3%)	27 (1.0%)	17 (0.6%)
16 歳～64 歳	1,674 (54.0%)	1,410 (52.7%)	1,038 (38.8%)
65 歳以上	1,357 (43.8%)	1,236 (46.2%)	1,618 (60.5%)
フィルグラスチム	n=256	n=292	
男性, n (%)	117 (45.7%)	160 (54.8%)	160 (54.8%)
女性, n (%)	139 (54.3%)	132 (45.2%)	132 (45.2%)
年齢, n (%)			
0～15 歳	13 (5.1%)	<10(<3.4%) <sup>†</sup>	<10(<3.4%) <sup>†</sup>
16 歳～64 歳	141 (55.1%)	152 (52.1%)	<120 (<41.1%) <sup>†</sup>
65 歳以上	102 (39.8%)	<140 (<47.9%) <sup>†</sup>	173 (59.2%)
インフリキシマブ	n=1,131	n=99	
男性, n (%)	701 (62.0%)	44 (44.4%)	44 (44.4%)
女性, n (%)	430 (38.0%)	55 (55.6%)	55 (55.6%)
年齢, n (%)			
0～15 歳	29 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
16 歳～64 歳	1,026 (90.7%)	86 (86.9%)	77 (77.8%)
65 歳以上	76 (6.7%)	13 (13.1%)	22 (22.2%)

Ori 継続群：先行バイオ医薬品の継続群、Ori→BS 切替群：先行バイオ医薬品から BS への切替群、  
<sup>†</sup> MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の集計値が特定できないようマスクしている。

先行バイオ医薬品から BS に切替えた群（Ori→BS 切替群）における処方継続期間について、インスリングルルギン及びインフリキシマブでは、データ期間内での BS 販売開始以降の期間が比較的短かったこともあり、切替え前に比べて切替え後の方が短かったものの、切替え後の BS 処方においても一定期間継続していた（インスリングルルギン：切替え前平均 648.2 日、切替え後平均 284.7 日、インフリキシマブ：切替え前平均 1171.6 日、切替え後平均 315.4 日）。フィルグラスチムではその治療用途から、切替え前後で処方継続期間は同程度であった（切替え前平均 3.6 日、切替え後平均 3.5 日）。

## C) BS 採用後の処方実態の確認

BS 販売後の普及率の確認において、BS の処方割合が経時的に顕著に増加したインスリングルルギン及びフィルグラスチムについて確認した。

BS 採用後に初めて BS 又は先行バイオ医薬品が処方された患者を対象とした、BS 又は先行バイオ医薬品の各継続群及び切替群における患者背景（性別、年齢）の結果は表 2 の通りである。いずれの有効成分においても、BS 継続群の人数が最も多かったが、BS から先行バイオ医薬品に切替えた症例も認められた（BS→Ori 切替群）。男性の割合

については、いずれの有効成分においても、群間での大きな差異は認められなかった。一方で、年齢に関しては、有効成分により程度は異なるものの、0～15歳の患者数の割合はBS継続群が他の3群に比べて低く、65歳以上の患者数の割合はBS継続群で高く、次いで先行バイオ医薬品からBSに切替えた群（Ori→BS切替群）で高かった。

表 2. 各継続群及び切替群における患者背景（性別、年齢）

	BS 継続群	Ori 継続群	BS→Ori 切替群	Ori→BS 切替群
	初回処方時点	初回処方時点	切替え時点	切替え時点
インスリングルルギン	n=6,687	n=4,059	n=260	n=572
男性, n (%)	4,212 (63.0%)	2,548 (62.8%)	160 (61.5%)	394 (68.9%)
女性, n (%)	2,475 (37.0%)	1,511 (37.2%)	100 (38.5%)	178 (31.1%)
年齢, n (%)				
0～15歳	12 (0.2%)	38 (0.9%)	<10 (<3.8%) <sup>†</sup>	<10 (<1.7%) <sup>†</sup>
16歳～64歳	2,444 (36.5%)	1,602 (39.5%)	<110 (<42.3%) <sup>†</sup>	<220 (<38.5%) <sup>†</sup>
65歳以上	4,231 (63.3%)	2,419 (59.6%)	157 (60.4%)	351 (61.4%)
フィルグラスチム	n=4,197	n=1,286	n=94	n=228
男性, n (%)	2,382 (56.8%)	733 (57.0%)	54 (57.4%)	135 (59.2%)
女性, n (%)	1,815 (43.2%)	553 (43.0%)	40 (42.6%)	93 (40.8%)
年齢, n (%)				
0～15歳	66 (1.6%)	113 (8.8%)	<10 (<10.6%) <sup>†</sup>	12 (5.3%)
16歳～64歳	1,600 (38.1%)	643 (50.0%)	70 (74.5%)	99 (43.4%)
65歳以上	2,531 (60.3%)	530 (41.2%)	<30 (<31.9%) <sup>†</sup>	117 (51.3%)

BS 継続群：BS を継続した群、Ori 継続群：先行バイオ医薬品を継続した群、BS→Ori 切替群：BS から先行バイオ医薬品へ切替えた群、Ori→BS 切替群：先行バイオ医薬品からBSへ切替えた群  
<sup>†</sup> MID-NET<sup>®</sup>の公表基準に基づき10未満の集計値が特定できないようマスクしている。

#### ■ 結果を踏まえた考察

- BS の処方割合は、有効成分によって程度は異なるものの、販売開始後に経時的に増加していたことから、BS の使用が普及していることが確認できた。また、インスリングルルギン、フィルグラスチム、インフリキシマブ等の一部の有効成分については、データ種別が異なるため厳密な比較はできないものの厚生労働省保険局が保有する匿名レセプト情報・匿名特定健診等データベースを用いた集計<sup>8</sup>でのBSの処方割合やその増加傾向とある程度一貫していたことから、MID-NET<sup>®</sup>におけるBSの処方傾向は一般化可能性があると考えられた。
- エポエチンアルファにおいて2010年の販売開始後に2016年でBSの処方割合が減少した点については、エポエチンベータ等の他の薬剤への切替えが生じている症例の存在が確認できたことから、例えば、他剤への切替えが影響した可能性が考えられた。
- 対象としたBSの一部においては、MID-NET<sup>®</sup>における使用実態が確認されなかったが、当該有効成分の販売開始時期とデータ期間終了時期が近かったこと等が影響しているものと考えられた。
- BSの処方実態に関しては、先行バイオ医薬品からBSに切替えた患者に加えて、初回からBSを継続して使用している患者についても一定数存在することが確認された。
- ただし、0～15歳の割合等の一部の患者背景について群間で差異が見られたことから、処方選択や切替えの選択には年齢等の患者背景が影響している可能性があり、その影響の程度は有効成分により異なる可能性が示唆された。
- 先行バイオ医薬品からBSに切替えた患者における処方継続期間については、データ期間内でのBS販売開始以降の期間が比較的短かったこともあり、切替え前に比べて、BSへ切替えた後で短かったが、一定の期間が取得できていたことから、切替え後のBS処方患者についても、今後さらにデータ期間が確保され、データ期間を適切に設定することで追跡は可能であることが示唆された。

<sup>8</sup> 厚生労働省、中央社会保険医療協議会第423回総会資料。https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000548711.pdf

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• なお、限られた有効成分の結果のみに基づく知見であること、医療機関毎のBSの採用状況や採用時期が結果に影響を与えている可能性も否定できないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。</li></ul> |
|--|--|