

バイオシミラー文献調査結果のまとめ（令和 3 年 10 月～令和 4 年 3 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（2 文献）  
1-2-1 論文（1 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
29-121-01	Drug-induced thrombocytopenia associated with trastuzumab in a patient with HER2-positive recurrent gastric cancer; HER2 陽性の再発胃癌患者におけるトラスツズマブに関連した薬剤性血小板減少症  J202133644	Yuko Takano (Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital)  International Cancer Conference Journal 11(1)67-70/(2022)	2022.1	【要約：症例報告】 HER2 陽性再発胃癌の 57 歳女性患者において、ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体であるトラスツズマブに伴う薬剤性血小板減少症を発症した症例について報告する。S-1（テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムの配合剤）、オキサリプラチン、トラスツズマブの化学療法を開始した直後、患者は重度の血小板減少を呈し、血小板輸血を行ったが効果がなかった。骨髄中の多核巨核球数の増加と血小板関連 IgG（PA-IgG）の上昇という所見から、この患者は薬剤性血小板減少症（DITP）と診断された。血小板数はプレドニゾロン（1mg/kg）の経口投与で急速に回復した。当初はオキサリプラチンが原因として疑われたため、オキサリプラチンを使用せず、S-1 を単剤で再開し、3 週間の間隔においてトラスツズマブを追加投与した。トラスツズマブ追加投与後 2 日目に再び重度の血小板減少が発生したため、トラスツズマブが DITP の原因であることが示唆された。その後の S-1 およびオキサリプラチンによる化学療法では、重度の血小板減少が見られなくなったことから、トラスツズマブが DITP の原因であると考えられた。	<対象となったバイオシミラー製品> 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：企業名の記載あり)  <本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり  ○胃癌患者にトラスツズマブ BS を投与した際、重度の薬剤性血小板減少症を発症した症例報告である。 ○著者見解を求めたが、意見等は入手できなかった。  ○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】 トラスツズマブの投与により、薬剤性血小板減少症を発症した症例報告です。本症例については著者の先生に詳細調査のご協力をいただき、重篤な未知事象の症例報告として、当局報告を行っております。 収集された重篤な血小板減少症は、本症例のみです。今後とも注意深く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。

1-2-2 学会報告 (1 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
29-122-01	S2-06 先発インフリキシマブからインフリキシマブバイオシミラーに変更したクローン病症例の臨床経過  G202148703	第 118 回日本消化器病学会九州支部例会, 第 112 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会  市成 直樹(宮崎大学医学部附属病院 消化器内科) 他	2021.12	<p>【目的】先発インフリキシマブ (IFX) からインフリキシマブバイオシミラー (IFX-BS) に変更したクローン病 (CD) 症例の臨床経過について報告する。</p> <p>【対象・内訳】対象は 2018 年 10 月から 2021 年 6 月までに先発 IFX から IFX-BS に変更した CD58 例、男性：女性=35：23、発症年齢 (中央値) は 22 歳、IFX-BS 投与時年齢 (中央値) は 37 歳、病型は小腸型 6 例、大腸型 2 例、小腸大腸型 50 例であった。IFX-BS 変更時、先発 IFX5 mg/kg/回の 8 週間投与例が 40 例で、18 例では、IFX の増量や期間短縮投与がなされていた。</p> <p>【結果】1、54 週、108 週の IFX-BS 累積治療継続率は 89.7%、74.5%であった。2、経過中 19 例で治療追加がなされており、追加治療なしでの IFX-BS 投与継続率は 54 週、108 週で 77.6%、60%であった。3、先発 IFX5 mg/kg/回の 8 週間投与例において、追加治療なしで IFX-BS 投与継続率は 54 週、108 週で 77.5%、70.3%であった。4、14 例で IFX-BS が中止されており、中止理由は、IFX-BS 二次無効 7 例、皮膚症状 3 例、妊娠 2 例などであった。5、二次無効 7 例は全て先発 IFX 投与時から IFX の増量や期間短縮を行っていた。6、皮膚症状で中止となった 3 例中 2 例は先発 IFX 投与時には皮膚症状は見られていなかった。7、皮膚症状以外に IFX-BS 中止となる有害事象はなかった。</p> <p>【結語】先発 IFX で効果が安定している CD 症例では IFX-BS 変更後も効果が安定していることが多く、そのような症例では IFX-BS への変更を検討すべきと思われた。一方、先発 IFX 投与時にはなかった有害事象も出現しており、特に皮膚症状には注意すべきと考えられた。</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 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])</p> <p>(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ため、製品を特定することはできなかったが、日本バイオシミラー協議会加盟企業の中で納品実績を確認できた製品があったため、その製品が対象である可能性が高いと考えて記載した)</p> <p>○先発インフリキシマブからインフリキシマブバイオシミラーへ変更したところ、先発インフリキシマブ投与時には認められなかった有害事象 (皮膚症状) が発現し、インフリキシマブバイオシミラーの投与を中止した事例である。 ○著者見解を求めたが、意見等は入手できなかった。</p> <p>○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】 FX から IFX-BS に変更した CD58 例の臨床経過報告です。この中で、皮膚症状で中止となった 3 例あり、このうち 2 例は先発 IFX 投与時には皮膚症状は見られていなかったと報告されています。 皮膚障害関連の発現頻度は、添付文書の「その他の副作用」に示し注意喚起していますが、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。</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

2 問題なし又は同等を認める文献等 (7 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 (7 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
29-221-01	Long-term outcomes of endoscopic balloon dilation for intestinal strictures in patients with Crohn's disease during maintenance treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibodies; 抗腫瘍壊死因子- $\alpha$ 抗体による維持療法中のクローン病患者の腸狭窄に対する内視鏡バルーン拡張術の長期転帰  J202200117	Teruyuki Takeda (IBD Center, Fukuoka University Chikushi Hospital) 他  Digestive Endoscopy 34(3)517-525 (2022)	2022.3	<p>【目的】抗腫瘍壊死因子<math>\alpha</math>抗体 (抗 TNF) による維持療法中のクローン病 (CD) 患者における腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術 (EBD) の有効性は不明である。抗 TNF を受けている CD 患者の腸管狭窄に対する EBD の長期有効性と安全性を検討した。</p> <p>【方法】2008 年から 2017 年に抗 TNF (インフリキシマブ、インフリキシマブバイオシミラー、アダリムマブ) による維持療法を受け、EBD を施行し 6 ヶ月以上追跡調査が行われた CD 患者のデータを後ろ向きに解析した。主要評価項目は累積無手術率とした。主な副次評価項目は、技術的成功、EBD 再施行率、手術転帰に影響するリスク因子、及び安全性とした。</p> <p>【結果】CD 患者 72 例を対象とした。EBD 後の観察期間中央値は 50 か月であった。技術的成功率は 67%であった。3 年及び 5 年累積無手術率はそれぞれ 81.1%及び 73.5%であった。EBD 再施行率は 74%であった。多変量解析の結果、手術結果に影響するリスク因子として疾患発症年齢<math>\leq 16</math> 歳が示唆された (ハザード比 3.69、95%信頼区間 1.36~10.01、<math>P=0.011</math>)。手術を必要とする重篤な合併症は 3 名の患者に認められた。</p> <p>【結論】内視鏡的バルーン拡張術は、抗 TNF による維持療法中の腸管狭窄を有する CD 患者にとって有効かつ安全な短期的治療であり、有用な長期的治療であった。</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明</p> <p>(対象製品記載の根拠：論文に記載なし)</p> <p>○バイオシミラーを問題視した文献ではない。</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

29-221-02	<p>Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis; 関節リウマチ管理のための日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2020 改正にむけた関節リウマチ治療におけるバイオシミラーのシステマティックレビューとメタアナリシス</p> <p>J202108215</p>	<p>Eiichi Tanaka (Department of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine) 他</p> <p>Modern Rheumatology 32(1)74-86/(2022)</p>	2022.1	<p>【目的】日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン 2020 年版の改正にあたり、関節リウマチ患者におけるバイオシミラー（以下、BS）の有効性と安全性を、先行バイオ医薬品である抗リウマチ薬の生物学的製剤（bDMARDs）（以下、先行品）と比較して評価すること。</p> <p>【方法】PubMed、Cochrane Library、Japan Centra Revuo Medicina を検索し、システマティックレビュー（SR）を実施するために論文を検索した。エビデンスの質は Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system を使用して評価した。</p> <p>【結果】20 件の無作為化比較試験を対象とした（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの BS）。メタ解析の結果、先行品と比較した BS の 24 週目の ACR50（米国リウマチ学会 50%奏効）と重篤な有害事象（SAE）におけるリスク比（RR）及び 95%信頼区間（CLs）は、それぞれ 1.04（0.98-1.10）と 0.84（0.61-1.18）だった。BS にスイッチした患者では、24 週目の ACR50 と SAE における RR はそれぞれ 0.93（0.69-1.26）と 2.15（0.55-8.35）、先行品を継続投与した患者では 0.92（0.76-1.12）および 1.41（0.32-6.15）であった。</p> <p>【結論】BS と先行品は関節リウマチの治療において同様に有用であった。</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; インフリキシマブ BS エタネルセプト BS アダリムマブ BS</p> <p>（対象製品記載の根拠：システマティックレビューのため製品名不明）</p> <p>○関節リウマチの治療において、BS と先行品の有効性と安全性をシステマティックレビューで比較評価し、同様に有用であったことを報告しており、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>
29-221-03	<p>炎症性腸疾患におけるインフリキシマブバイオシミラー切り替え後の有</p>	<p>戸村 和希（昭和大学藤が丘病院薬剤部）他</p>	2021.12	<p>【要旨】本調査は、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：以下、IBD）患者におけるインフリキシマブバイオシミラー（infliximab biosimilar：以下、IFX-BS）切り替え後の有効性と安全性を検討</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明</p> <p>（対象製品記載の根拠：論文に記載なし）</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

J202107021	効性と安全性に関する調査; Investigation of Efficacy and Safety after Switching from an Originator Brand to a Biosimilar of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease	日本病院薬剤師会雑誌 57(12)1355-1359 (2021)	した。対象は、IFX 先行品から IFX-BS に切り替えた IBD 患者 30 例（潰瘍性大腸炎 11 例、クローン病 19 例）とし、患者背景、重症度、血色素量（hemoglobin：以下、Hb）、C 反応性蛋白（C-reactive protein：以下、CRP）、副作用等を後ろ向きに調査した。有効性は IFX-BS 切り替え後のイベント（中止、再燃）フリーの症例数で評価し、投与継続率を算出した（SPSS Ver.25）。患者背景は 43.4±12.7 歳、男性が 70.0%を占め、約 80%以上で寛解を示していた。中止は 5 例、再燃は 7 例で認め、52 週投与継続率は 82.8%、52 週非再燃率は 79.7%であった。切り替え前後で重症度、Hb および CRP に変動はなく（ $p > 0.05$ ）、副作用による中止は 1 例のみであった。本調査は、既報と比較して高い 52 週投与継続率と非再燃率が得られた。	○本調査において、IBD 患者に対し有効かつ安全に IFX-BS へ切り替えることができた、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。
------------	--	--------------------------------------	--	--

#### 2-2-2 学会報告（4 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
29-222-01	O14-2 炎症性腸疾患に対するインフリキシマブバイオシミラースイッチの治療成績  G202145214	第 12 回日本炎症性腸疾患学会学術集会  西俣 伸亮（医療法人潤愛会鮫島病院）他	2021.11	<p>【目的】当院の IBD 症例でインフリキシマブ先発品（IFX）からインフリキシマブバイオシミラー（IFX-BS）へスイッチした症例の治療成績・有害事象について検証した。</p> <p>【方法】対象は当院で IFX から IFX-BS へスイッチした IBD77 例（UC41 例、CD36 例）。IFX-BS へスイッチ時の臨床的背景及び 8 週時、24 週時の投与継続率や臨床的疾患活動性の評価及び有害事象の発生率について検討した。臨床的疾患活動性の再燃の定義について UC は partial Mayo score（PMS）でベースラインより 3 点以上悪化、CD においては Crohn's Activity Index（CDAI）が 150 以上かつベースラインから 70 以上悪化したものとした。</p> <p>【結果】UC は男女比 23：18 で IFX-BS スイッチ時の年齢は中央値 40 歳（17-77 歳）。先発品の平均投与期間は 55 ヶ月。8 週時及び 24 週時の累積投与継続率は 97.6%、再燃例は 1 例で有害事象は認めなかった。CD は男女比 29：7 で IFX-BS スイッチ時の</p>	<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

				<p>年齢は中央値 35.5 歳 (18-69 歳)。先発品の平均投与期間は 106 ヶ月。8 週時の累積投与継続率は 100%、再燃例はなし。24 週時の累積投与継続率は 94.3%、再燃例は 1 例であった。UC の再燃例は IFX-BS 導入時が PMS7 の臨床的活動性でのスイッチであり、病勢によるものかスイッチによるものかの判定は困難だった。また、CD の 1 例で IFX-BS 初回及び 2 回目投与の翌日に中等度の筋肉痛が出現し副作用と考え中止としたが、IFX でも infusion reaction で慎重投与をされていた例であった。</p> <p>【結論】 UC、CD とともに IFX から IFX-BS へのスイッチの累積投与継続率は高く再燃例も少数であった。IBD 診療において IFX から IFX-BS へのスイッチは医療費削減の観点からも有用と思われた。</p>	
29-222-02	<p>P16-02 B 細胞リンパ腫患者におけるリツキシマブ先発品とバイオ後続品の infusion reaction の比較</p> <p>G202132193</p>	<p>第 31 回日本医療薬学会年会</p> <p>上田 哲也 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院薬剤部) 他</p>	2021.10	<p>【背景】 バイオ後続品(biosimilar: BS)は先発品との同等性を臨床試験により確認することが重要である。リツキシマブ BS 開発時の臨床試験では効果に関する同等性は示されているが、特徴的な副作用である infusion reaction (IR)に関する詳細な比較は行われていない。本研究では、リツキシマブ BS と先発品の IR 発現特性を比較するため、IR の発現状況について調査した。</p> <p>【方法】 2018 年 2 月から 2020 年 1 月に国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科にて、リツキシマブ先発品(先発品群)又はリツキシマブ[後続 1] (BS 群)を初回導入した成人 B 細胞リンパ腫患者を対象に、後方視的に調査した。調査項目は患者背景、リツキシマブ 1 回目、2 回目及び 3 回目投与時の IR の発現頻度、重症度、発現時投与速度及び症状に関する情報とした。2 群間の IR 発現率の比較は Fisher's exact test 又は Chi-square test を用いて統計解析を行った。</p> <p>【結果】 対象患者は先発品群 125 人、BS 群 103 人。1 回目投与時の IR 発現は先発品群で 68 人 (54.4%)に認められ、grade1 は 29 人(23.2%)、grade2 は 39 人(31.2%) であった。BS 群では IR 発現は 59 人(57.3%) に認められ、grade1 は 25 人(24.3%)、grade2 は 34 人(33.0%) であった。Grade3 以上の IR は認められなかった。IR 発現は 2 群間で有意な差</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])</p> <p>(対象製品記載の根拠：使用製品名の記載あり)</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

				<p>は認められなかった(p=0.76)。2 回目及び3 回目投与時の IR 発現は両群共に 5%未満であり、それぞれ 2 群間で有意な差は認められなかった(2 回目: p=0.72、3 回目: p=1.00)。1 回目投与時のリツキシマブの投与速度別 IR 発現は、両群共に 100mg/hr で最も多く、先発品群で 40 人(32.0%) に、BS 群で 33 人(32.0%) に認められた。投与速度別の IR 発現は 2 群間で有意な差は認められなかった(p=0.91)。1 回目投与時の IR の症状は両群共に咽頭違和感、発熱、掻痒感の症状が高頻度で認められた。</p> <p>【結論】日本人悪性リンパ腫患者において、リツキシマブ BS と先発品との間で IR 発現特性に有意な差は認められなかった。</p>	
29-222-03	<p>O14-4 経済的理由にてエタネルセプトバイオシミラー50mg の隔週投与を行った関節リウマチの 6 症例</p> <p>G202147087</p>	<p>第 36 回日本臨床リウマチ学会</p> <p>大野 祐輔 (豊橋市民病院リウマチ科) 他</p>	2021.12	<p>【はじめに】生物学的製剤(BIO)や JAK 阻害剤(JAKi)は関節リウマチ(RA)治療において非常に有効であるが、実臨床では経済的理由で BIO/JAKi を使用できないことも、しばしば経験する。そのような症例に対して、当科では患者さんと相談の上、希望があればエタネルセプト BS50mg 隔週投与(ETN-BS ハーフ)を試みている (患者自己負担約 1 万円/月)。</p> <p>【症例】2019 年 12 月から 2021 年 3 月に経済的理由により ETN-BS ハーフを開始した RA6 例。ETN-BS ハーフ開始時患者背景は、年齢は 42-67 歳、性別は女性 5 例、男性 1 例、RA 罹病期間は 5 ヶ月-9 年、MTX 併用例は 6 例、SDAI は 6.5-17.5、MMP-3 は 41.3-351.6ng/ml。最終調査時において 4 例では低疾患活動性および寛解を得られ、隔週投与が継続されていた。2 例では隔週投与で効果不十分のため、ETN-BS50mg 毎週投与に増量された。いずれも有害事象は認めなかった。</p> <p>【結語】ETN-BS ハーフは比較的良好な疾患活動性抑制効果が得られたが、一部の症例では毎週投与への増量を必要とした。経済的理由で BIO/JAKi 標準使用困難症例に対しては、ETN-BS ハーフは治療選択の一つとなりうることを示唆されたが、関節破壊抑制効果については慎重に経過観察する必要がある。</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明</p> <p>(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

29-222-04	<p>P79-2 ベバシズマブ大腸癌維持投与における先発品からバイオ後続品への切り替えの臨床的安全性評価</p> <p>G202152005</p>	<p>第19回日本臨床腫瘍学会学術集会</p> <p>井上 靖隆（市立札幌病院薬剤部） 他</p>	<p>2022.2</p> <p>【目的】当院ではベバシズマブ（Bev）について2021年1月よりバイオ後続品（BS-Bev）を採用し、大腸がん治療において先発品（Ref-Bev）から切り替えている。当院ではBevは輸注反応（IRR）を認めない場合、段階的に投与時間を30分に短縮しているが、BS-Bevへの切り替えに際し、投与時間を変更せずに投与することの安全性についてはエビデンスが乏しい。そこで、切り替えの際にははじめから30分に短縮した投与法の臨床的安全性を評価した。</p> <p>【方法】2021年1月～3月に30分で投与していたRef-Bevから、同じく30分投与でBS-Bevに切り替えた大腸癌患者を対象とし、診療録より後方視的に調査した。主要評価項目は切り替え時のIRR発現率とし、副次的評価項目は切り替え前後でのその他の有害事象の発現状況とした。</p> <p>【結果】対象は12名。男性4名／女性8名、年齢中央値71歳。切り替えまでのRef-Bev投与期間中央値は9ヶ月（2-30）。併用化学療法はFOLFOX:1名、CapeOX:1名、FOLFIRI:1名、IRIS:5名、FL:2名、Capecitabine:1名、TAS102:1名であった。IRR発現はなく、有害事象の発現状況に異なる傾向は認めなかった。</p> <p>【結論】少数例の検討だがBev30分維持投与におけるRef-BevからBS-Bevへの切り替えについて臨床的安全性が確認できた。</p>	<p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt; 製品名不明</p> <p>（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