

バイオシミラー文献調査結果のまとめ（令和 5 年 10 月～令和 6 年 3 月）

- 1 問題指摘文献（3 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（3 文献）
 - 1-2-1 論文（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
33-121-01	バイオシミラー製剤のベバシズマブアレルギーに対し先行バイオ製剤に変更して治療を継続し得た進行大腸癌の 1 例; Successful Continuation of Treatment in Advanced Colorectal Cancer by Switching to a Prior Biologic Agent after Emergence of Bevacizumab Allergy to a Biosimilar Drug-A Case Report J202306237	癌と化学療法 50(13)1603-1605 牛込 充則(東邦大学医療センター大森病院・消化器センター外科)他	2023.12	症例は 66 歳男性。同時性の多発肝転移を伴う切除不能大腸癌に対して原発巣切除後に CapeOX [capecitabine+oxaliplatin(OX)]+bevacizumab (BV)のオリジナル製剤(OR)Avastin を開始した。術後 7 か月目に OX を抜いた治療に移行した。術後 14 か月後、Grade2 の末梢神経障害もみられたことから IRIS(irinotecan+S-1)+BV(バイオシミラー(BS)製剤)を開始したところ口唇の浮腫と口内炎が発生した。BS 製剤に対するアレルギーにより BV の投与は中止、TAS-102+OR 製剤の BV を投与し、アレルギー反応なく約 7 か月投与できた。肝転移は増大したが、BSC に入るまで治療の継続が行えた。副反応や有害事象への回避を目的としたバイオ製剤の switching を行うことで、同効薬の使用がさらに可能となるものと考えられた(第 45 回日本癌局所療法研究会)。	<対象となったバイオシミラー製品> ベバシズマブ BS 点滴静注「第一三共」 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 2] （対象製品記載の根拠：発表者に製品名等を照会し回答が得られた（第 32 回検討会時）） <本論文の投稿先の査読の有無> 査読あり ○ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 2]に関連する論文である。 ○本論文内容については、第 32 回検討会における 32-122-01（学会報告）として検討済みであり、論文において、学会発表された内容以外の問題指摘事項が加わっていなかったことから、第 32 回検討会での調査結果を転記する。 第 32 回ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会（令和 6 年 1 月 25 日） 整理番号 32-122-01 「ベバシズマブアレルギーでバイオシミラー薬を変更して治療を継続した進行大腸癌の 1 例」 第 45 回日本癌局所療法研究会 発表者 牛込充則（東邦大学医療センター大森病院・消化器センター外科）他 第 32 回検討会時に行った調査結果は以下の通りであった。

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

				○著者見解 アレルギー性については、バイオシミラーに限ったことではなく、抗がん剤全般において選択する上で常に考慮している。DLST(薬剤誘発性リンパ球刺激試験：Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test)が完全にアレルギー性を確定するものではないと認識しているが、スイッチングを検討する際の根拠として比較的検査し易いものであると考えている。各癌腫ごとに使用できる抗がん剤の種類は限りがあるのが現状であり、アレルギー回避を目的としたバイオシミラーへのスイッチングが出来れば、治療選択肢のひとつ（同効薬の継続）として貢献できるのではないかと考える。 ○当該企業（第一三共株式会社）の見解 一次構造及び添加剤についてはベバシズマブバイオシミラー（BS）と先行バイオ医薬品に違いはなく、品質特性に類似性は認められていますが、糖鎖部分等に不均一性があると同時に、製剤ロット間にも不均一性が生じます （Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals (europa.eu)）。製剤間の不均一性により、ベバシズマブ BS と先行バイオ医薬品の免疫原性に差異が生じる可能性は原理的にはあると考えます。 薬剤の成分に対する過敏症の既往がある患者について、 【DLST が陰性である事を投薬変更の根拠】として禁忌である薬剤の使用を可とする主旨の記述を、日本アレルギー学会発行「アナフィラキシーガイドライン 2022」、厚生労働省公表「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」、今日の診療等国内のガイドラインや成書に確認することはできません。海外の成書（UpToDate, DynaMed）にもこうした記載を見出すことはできません。 また、DLST の偽陰性の問題を指摘する記述（厚生労働省公表「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性肝障害」、肝臓 57 巻 11 号 571-576 (2016)、肝臓 42 巻 9 号 448-454 (2001) 等）も散見されることから、【DLST が陰性である事を投薬変更の根拠】とすることの妥当性は慎重に検討する必要があると考えます。
--	--	--	--	--

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

					報告された症状等が過敏症であったとすると、本症例はベ バシズマブに対して過敏症の既往がある症例と理解でき、 先行バイオ医薬品（アバステン）を含む他社ベバシズマブ にとって禁忌（適正使用たる適応の範囲外）となる可能性 があるため、当該医薬品の使用を推奨しません。
33-121- 02	Endocrinological evaluation of dawn phenomenon in patients with diabetes and comparison of insulin glargine U- 100 biosimilar (Insulin Glargine BS Injection “Lilly”) and glargine U- 300(Lantus XR):a randomized controlled study; 糖尿病患者におけ る暁現象の内分泌 学的評価とインス リングラルギン U-100 バイオシミ ラー(インスリン グラルギン BS 注 「リリー」)とグ ラルギン U- 300(ランタス XR) の比較:ランダム 化比較試験	Endocrine Journal70(8)777- 786 Masanori Hasebe(Metabolism Internal Secretion Internal Medicine, Chigasaki Municipal Hospital, Kanagawa)他	2023.8	グラルギン BS 投与群 (BS 群) とランタス XR 投与 群 (XR 群) の、深夜から早朝にかけての血糖や各 種ホルモンの変化を観察することで、より良い血糖 コントロールの実現を目指すとともに、暁現象の病 態について調査を行った。 教育入院予定の 1 型および 2 型糖尿病患者を BS 群 と XR 群の 2 群に分け、0～7 時までの血糖推移、3 時と 7 時に採血を行い、血糖値および暁現象関連ホ ルモンを測定した。 BS 群 43 例、XR 群 40 例について、それぞれの採血 および isCGM（間歇スキャン式持続血糖測定： intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring） データを解析した。0～7 時までの平均血糖値は BS 群で有意に低値 ($p < 0.0001$) だったが、血糖変動 は同程度だった。また BS 群は XR 群より、 Δ ACTH ($p = 0.0215$) および Δ cortisol ($p = 0.0430$) が有意に高値であった。BS 群では Δ Glu は Δ ACTH および Δ cortisol と有意な負の相関を示した ($p =$ 0.0491) が、同様の所見は XR 群では見られなかつ た。これらの結果は、XR はコルチゾール分泌を誘 導しにくいと、長時間作用型インスリンとして、 より良い選択肢である可能性を示唆している。 更に、暁現象群と非暁現象群に分けて解析したとこ ろ、3 時と 7 時の平均 CPR (C-ペプチド：C-Peptide immunoReactivity) 値は、XR 群のほうが有意に高か った ($p = 0.0135$)。これは適切な基礎インスリン補 充療法が暁現象の対処に有用であるというこれまでの 考えを支持する結果だった。	＜対象となったバイオシミラー製品＞ インスリン グラルギン BS 注「リリー」 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続 1] （対象製品記載の根拠：文献内に記載あり） ＜本論文の投稿先の査読の有無＞ 査読あり ○インスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続 1] に関連する論文である。 ○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（日本イーライリリー株式会社）の見解】 当該文献は、ランタス XR とインスリングラルギン BS 注 「リリー」のランダム化比較試験により、深夜から早朝に かけての血糖値の変化がホルモン分泌に及ぼす影響を評価 した報告です。弊社のインスリングラルギン BS 注「リ リー」はランタスとの同等性/同質性が確認されたバイオシ ミラーであり、当該文献で比較されているランタス XR と は有効成分の濃度が異なっており、薬物動態及び薬力学的 プロファイルが異なる製品になります。当該文献の結果 は、先行品と比較してバイオシミラー（インスリングラル ギン BS 注「リリー」）の品質、有効性及び安全性に関す る懸念を示すものではない（バイオシミラーに問題がある ことを指摘したものではない）ことから、現時点で新たな 対応は不要と考えますが、今後も引き続き情報収集に努め ます。
	J202331877				

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

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
33-122-01	トラスツズマブの バイオ後続品のア レルギーが疑われ た 1 例 G202348117	第 33 回日本医療 薬学会年会 松由 幸司(岐阜県 立多治見病院薬剤 部) 他	2023.11	【目的】 バイオ医薬品は遺伝子組換え技術などにより酵母や細菌などから産生されるタンパク質由来の医薬品のことである。バイオ後続品（以下、BS）は先発バイオ医薬品の特許が切れた後に発売されるバイオ医薬品の後発薬である。バイオ医薬品は分子サイズが大きく構造が複雑であるため、先発品と完全な同一品ではないと考えられている。今回、トラスツズマブ（以下、Tmab）の BS を投与された患者のアレルギーが疑われる症例を経験したので報告する。 【症例・経過】 50 代女性の乳癌の患者でアレルギー歴は特になし。202X 年 10 月に乳房切除と腋窩リンパ節郭清、pT2pN0pM0、StageⅡA、ER:90%、PgR:0%、HER2:3+、MIB-1:25%と診断された。202X 年 12 月より術後補助療法としてドセタキセル+Tmab 療法を 4 コース後に Tmab 療法を開始となった。Tmab 療法 1 コースまでは先発品を投与し、2 コースより BS へ変更した。2 コース投与終了後の抜針時に両手の紅斑が発現していることを担当者が発見した。頸部や足関節周囲にも軽度の発赤を確認したが、掻痒感、呼吸苦、体熱感などの訴えはなかった。デキサメタゾン注 3.3 mg を投与し症状は消退した。3 コースは先発品を再投与したが、投与中のアレルギー症状はみられなかった。 【考察】 発赤の発見が投与終了直後であることから、投与中に発現したと考えられる。添加物はトレハロースが BS の方に多く含まれているが、トレハロースは日常ごく当たり前のように食品に含まれている成分であるためこの差が影響したとは考えにくい。2 コース以降の点滴時間は 30 分で実施しており、この影響も排除されると思われる。したがって、BS に含まれる表示されていない物質によってアレルギーが発現したと考えられる。結論としては、BS へ変更したときは、新たに薬剤を投与した時のように注意を払うことが大切だと思われる。	＜対象となったバイオシミラー製品＞ トラスツズマブ BS 点滴静注用「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：発表者に製品名等を照会し回答が得られた。） ○トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔トラスツズマブ後続 1〕に関連する学会報告である。 ○著者見解を求めたところ、「特にありません。ただ、発表の冒頭でも申し上げていますが、私はバイオシミラー製剤の積極的な採用に賛同しています。」との回答であった。 ○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 BS（以下、本剤）の投与により、紅斑を認めアレルギーが疑われた単例報告です。本症例は先行バイオ医薬品により治療を開始し、2 コース目に本剤へ変更し紅斑が認められました。症状に対して、デキサメタゾン注射剤にて処置し重篤化することなく症状は消退しました。その後、3 コース目に先行バイオ医薬品を再投与した際、紅斑は認められませんでした。著者は「BS に含まれる表示されていない物質によってアレルギーが発現したと考えられる」と考察されていますが、弊社がこれまでに出荷した製品は、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。文献からの情報は限られ、原因を特定することは困難です。トラスツズマブの電子添文において、「紅斑」及び「過敏症」は、「その他副作用」に示し注意喚起しており、本症例以外にも複数症例を収集しておりますが、今後も同様な情報収集に注視し、必要に応じて安全対策を講じる所存です。

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

2 問題なし又は同等を認める文献等 (11 文献)

2-1 品質 (0 文献)

2-1-1 論文 (該当なし)

2-1-2 学会報告 (該当なし)

2-2 臨床 (11 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
33-221-01	健康成人男性におけるペグフィルグラスチムバイオ後続品 MD-110 とジールスタとの薬物動態および薬力学的効果の検討-二重盲検ランダム化クロスオーバー試験-; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Pegfilgrastim Biosimilar MD-110 Versus G-LASTA in Healthy Male Volunteers-A Randomized, Double-blind, Crossover Study- J202304252	薬理と治療 51(9)1277-1287 蓮沼 智子(北里大学北里研究所病院研究部臨床試験センター)他	2023.9	【目的】ジールスタ(先行品)を対照とし,バイオ後続品 MD-110 の薬物動態および薬力学の同等性の検証および安全性を検討した。 【方法】二重盲検ランダム化 2 剤 2 期クロスオーバー試験。対象は,健康な日本人男性ボランティア(20-40 才)とした。被験者を 1:1 の割合で,2 つの群(MD-110 に続いて先行品を投与する群:MD-110/先行品,先行品に続いて MD-110 を投与する群:先行品/MD-110)にランダムに割り付けた。MD-110 または先行品は,各投与期の 1 日目にペグフィルグラスチムとして 3.6mg を単回皮下投与した。薬物動態の主要エンドポイントは,血清中ペグフィルグラスチムの最高血清中薬物濃度および投与開始から最終の血液採取時間までの AUC とした。 【結果】薬物動態および薬力学的効果の解析対象集団は 74 例であった。MD-110 および先行品の薬物動態パラメータともに,同等性許容域である $\log 0.80$-$\log 1.25$ の範囲内であり,MD-110 と先行品の薬物動態の同等性が検証された。また,薬力学的効果パラメータも同等性許容域である $\log 0.80$-$\log 1.25$ の範囲内であり,MD-110 と先行品の薬力学的効果の同等性が検証された。MD-110 および先行品の有害事象の発現率は,それぞれ 92.3%および 93.4%であった。副作用の発現率は,それぞれ 91.0%および 92.1%であった。死亡,重篤な有害事象は認められなかった。抗ペグフィルグラスチム抗体陽性は,MD-110 投与時および先行品投与時に 1 例ずつ認められ,同一被験者	<対象となったバイオシミラー製品> ペグフィルグラスチム BS 皮下注「モチダ」 ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) [ペグフィルグラスチム後続 1] (対象製品記載の根拠:論文に開発コードの記載あり) ○バイオシミラーを問題視した文献ではない。

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

				であった。 【結論】健康成人男性を対象に先行品を対照とした二重盲検ランダム化 2 剤 2 期クロスオーバー試験を実施した結果,MD-110 とジーラスタの薬物動態および薬力学的効果の同等性が検証された。また,免疫原性を含む安全性プロファイルは両薬剤で大きく異ならなかった。	
33-221-02	関節リウマチ患者を対象としたエタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続 1]の特定使用成績調査; Specified Drug Use Results Survey of Etanercept(Genetic al Recombination) [Etanercept Biosimilar 1] in Patients with Rheumatoid Arthritis J202303890	診療と新薬 60(8)505-522 漆田 玲子 (持田製薬株式会社) 他	2023.8	【目的】エタネルセプトバイオ後続品エタネルセプト BS「MA」(本剤)の関節リウマチ(RA)患者に対する日常診療下での長期使用時の安全性と有効性を評価した。 【方法】新たに本剤を投与開始した RA 症例を対象とし、2018 年 6 月-22 年 5 月に特定使用成績調査を中央登録方式で実施した。観察期間は投与開始日から 52 週間とした。 【結果】安全性解析対象 539 例(男 91、女 448、19-90 歳)の副作用発現率は 11.87%で、肝機能異常、発疹、咳嗽等であった。重篤なものは 12 例(2.23%)に認め、死亡(詳細不明)の 1 例以外本剤休薬又は中止後軽快又は回復した。「前治療に生物学的製剤の使用なし」(群 1)、「先行バイオ医薬品からの切替え」(群 2)、「他の生物学的製剤からの切換え」(群 3)の副作用発現率は各 15、20(31/204)、7.42(17/229)、27.59%(8/29 例)であった。DAS28-4/ESR スコアの投与開始前から 52 週時までの変化量は、群 1(91 例)では-1.69±1.299 と有意に低下し、群 2(93 例)では-0.04±1.080 とほぼ維持され、群 3(11 例)では-0.53±0.930 と低下傾向であった。担当医師による 52 週時の全般改善度の「有効」以上の割合は各 85.6(172/201)、89.0(203/228)、69.0%(20/29 例)であった。 【結論】本調査で本剤の安全性、有効性について臨床懸念となる事項は認められず、本剤の RA 治療におけるバイオ後続品としての有用性が示唆された。	<対象となったバイオシミラー製品> エタネルセプト BS「MA」(エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1]) (対象製品記載の根拠：文献内に記載あり)
					○バイオシミラーを問題視した文献ではない。
33-221-03	Case Report	Modern Rheumatology Case	2024.1	We present a case of microhematuria, proteinuria and hypocomplementemia which developed in a 55-year-old	<対象となったバイオシミラー製品> インフリキシマブ BS (製品名不明)

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

	Infliximab biosimilar-induced lupus nephritis:A case report; インフリキシマブのバイオシミラー誘発性ループス腎炎:症例報告 J202333342	Reports 8(1)74-76 Kenta Shidahara (Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama) 他		female who was being treated with an infliximab biosimilar for rheumatoid arthritis. Renal biopsy showed lupus nephritis (ISN/RPS classification class IV + V). Treatment with the infliximab biosimilar was discontinued, and treatment with prednisolone, hydroxychloroquine and abatacept was started, resulting in clinical remission of lupus nephritis and RA. Although tumour necrosis factor- α inhibitors are known to induce production of autoantibodies, symptoms are usually limited to skin involvement or arthritis, and renal complications are rare. Physicians should be aware of the risk of lupus nephritis and carefully monitor patients for the development of renal involvement during treatment with tumour necrosis factor- α inhibitors.	(対象製品記載の根拠：文献内に記載なし)
					○バイオシミラーを問題視した文献ではない。

2-2-2 学会報告 (8 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
33-222-01	インフリキシマブバイオ後続品のリアルワールドにおける適応症別の使用実態 G202357004	第 44 回日本臨床薬理学会学術総会 佐井 君江(国立医薬品食品衛生研究所) 他	2023.12	【目的】抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ (IFX) は、種々の自己免疫疾患等の治療に用いられ、近年は IFX バイオ後続品 (IFX-BS) が複数開発されている。IFX 先行品 (IFX-R) との同等性については、市販後の臨床研究でも示唆されているが、本邦における一部の BS の普及率は低く、リアルワールドにおける適応症別の同等性に関するデータの蓄積は十分にはない。本研究では、日本の医療情報データベースを用いて、IFX-BS の使用状況と共に、主な適応症別に、治療継続期間や有害事象の発現について、IFX-BS1 と IFX-R との間で比較し、臨床上の差の有無について考察することを目的とした。 【方法】JMDC 医療機関データベース (2014 年 4 月～2022 年 10 月) より、IFX 処方症例データ (全 6340 例) を抽出し、製剤別の処方総数の年次推移を調査した。次に、IFX-BS1 単独群 (651 例) を対象に、主な適応症別に、2 年間までの治療継続期間について、背景 (年齢層、性別、合併症) で調整し	<対象となったバイオシミラー製品> インフリキシマブ BS (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

				た比例ハザードモデルを用いて IFX-R 単独群（4976 例）と比較し、処方開始から最終処方後 14 日までの主な有害事象については、ロジスティック回帰分析にて評価した。 【結果・考察】 IFX-BS（BS1～BS3）の処方総数は、2015 年（0.5%）から 2022 年（23.7%）にかけて徐々に増加していた。治療継続期間は、関節リウマチ（1430 例）及びクローン病（2287 例）の症例では、IFX-BS1 単独群は IFX-R 単独群より短期であったが、新規（60 日以上の IFX 前処方無し）の症例では有意差は無かった。アナフィラキシーの発現は潰瘍性大腸炎（1659 例）で有意に高かったが、主要な有害事象である感染症及び呼吸器疾患の発現は、関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎で、IFX-BS1 単独群の方が IFX-R 単独群より低い傾向にあり、新規症例において、これらの傾向はより顕著であった。 【結論】 本結果より、IFX-BS の普及はなおも限定的であるが、IFX-R と比較して、適応症ごとに治療継続性や有害事象の発現割合に違いが見られる場合があり、その要因の一つに治療歴の有無が寄与している可能性も示唆された。さらに症例数を蓄積し、適応症ごとの治療継続性や有害事象の発現に影響する要因について、より詳細な分析が必要である。	
33-222-02	医薬品副作用データベースを利用したインフリキシマブ先行品とバイオシミラーの有害事象の比較 G202356614	第 88 回日本健康学会総会 細畑 圭子(大阪医科大学薬学部臨床薬学教育研究センター)他	2023.12	【背景】 近年、革新的なバイオ医薬品が開発され、医療の発展に大きく貢献している。その一方で高額なものが多く医療費の高騰が課題となる。バイオシミラー（バイオ後続品）への関心が高まっているが、市販後の有害事象プロファイルに関する情報は十分ではない。そこで本研究では、医薬品副作用データベースを用いてインフリキシマブ（IFX）の先行品とバイオシミラーによる有害事象について検討した。 【方法】 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が集積している国内の医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER）を用いて、IFX 先行品とバイオシミラーによる有害事象を抽出し、2x2 の分割表を	<対象となったバイオシミラー製品> インフリキシマブ BS（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

				作成したのち Reporting Odds Ratio (ROR) を算出した。ROR の 95%信頼区間 (CI : Confidence Interval) を有害事象発症リスクの指標年、ROR の 95%CI の下限値が 1 を超える時をシグナルありとした。 【結果・考察】報告された有害事象は、IFX 先行品では 2,771 件、バイオシミラーでは 402 件であった。このうち、感染に関する有害事象について IFX 先行品とバイオシミラーのいずれも、肺炎、間質性肺疾患、結核、敗血症が上位を占めシグナルが検出された。IFX 先行品でシグナル検出された感染症は、バイオシミラーではシグナル検出されなかった。 【結論】本研究により、IFX 先行品とバイオシミラーによる有害事象プロファイルを確認した。本研究で得られた知見は IFX 先行品とバイオシミラーの適正使用のための有用な情報になると考えられる。	
33-222-03	炎症性腸疾患患者における非医学的なインフリキシマブバイオシミラーへのスイッチに関する臨床効果と安全性 G202353801	第 14 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 武田 輝之(福岡大学筑紫病院消化器内科)他	2023.12	【背景と目的】抗 TNF-α 抗体は IBD 治療にパラダイムシフトをもたらした一方、医療費増大の一因となっており、国はバイオシミラー (BS) の使用を推奨している。当科でもインフリキシマブオリジナル (IFX-O) 維持投与中のクローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC) 患者に対して 2019 年から非医学的理由 (Non-medical reasons, NMR) でインフリキシマブ BS (IFX-BS) へのスイッチを導入した。本邦では NMR スイッチに関する検討は無く、その臨床経過と安全性を明らかにすることを目的とした。 【方法】IC の結果、同意が得られ、IFX-O から IFX-BS へ NMR スイッチした CD、UC 患者を前向きに観察した。観察期間はスイッチから 56 週までとし、56 週時の継続率、臨床的寛解率および安全性を検討した (IRB 承認番号 : C21-01-001)。 【結果】解析対象は 167 例で、CD 患者 136 例、UC 患者 31 例 (男女比は 123 : 44、年齢中央値 : 43 歳、罹患期間中央値 : 16 年、免疫調整薬併用 : 97 例) であった。切り替え時の投与法は、5mg/kg が 132 例、10mg/kg が 21 例、期間短縮が 14 例であつ	<対象となったバイオシミラー製品> インフリキシマブ BS (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

				た。ベースライン時の寛解率は、ストーマ術後 16 例を除く CD 患者（CDAI<150 と定義）では、88.3%（106/120）、UC 患者（Partial-Mayo$\leq$2 と定義）は 93.5%（29/31）であった。56 週時の継続率は CD 患者 94.7%、UC 患者 100%で、寛解維持率は、CD 患者 86.8%（92/106）、UC 患者 86.2%（25/29）であった。副作用は、22.8%（38/167）に認めたが、中止例は投与時反応の 1 例のみであった。 【結語】本邦の IBD 患者における NMR スイッチは寛解維持率や投与継続率が高く、安全性も許容されることが示唆された。	
33-222-04	トラスツズマブバイオ先行品からバイオシミラーへ切り替え治療を継続した場合の Infusion Reaction および心機能への影響について G202348792	第 33 回日本医療薬学会年会 安部 智哉(埼玉県立がんセンター薬剤部)他	2023.11	【目的】昨今、医療費適正化の観点からバイオシミラーの使用が推進されている。臨床現場では、1) バイオ先行品による治療、2) バイオ先行品からバイオシミラーへ切り替えて治療（Switching）、3) バイオシミラーによる治療といったケースが想定される。バイオ先行品と比較したバイオシミラーの有効性・安全性に関する報告は数多く発表されているが、Switching に関する報告は極めて少ない。そこで、バイオ医薬品のトラスツズマブに着目し、Switching における Infusion Reaction（IR）の発現状況と、心機能への影響について後ろ向きカルテ調査を行った。 【方法】2018 年 4 月～2022 年 3 月の期間に埼玉県立がんセンターにおいて HER2 陽性化学療法未治療の乳癌患者に対し、トラスツズマブ+パクリタキセル治療を実施した患者を対象に、バイオ先行品のハーセプチン®（中外製薬）からバイオシミラーのトラスツズマブ-NK（日本化薬）に切り替えて治療を継続した場合（Switching）の IR 発現状況および心機能（Left Ventricle Ejection Fraction：LVEF）への影響を調査した。 【結果】IR 発現の有無についてハーセプチン® 群（n=21）とトラスツズマブ-NK 群（n=7）の 2 群を比較した結果、有意な差はなかった（p=0.8011）。また、Switching における IR を確認したところ、対象患者全例（n=9）で切り替えに伴う IR は起こらなかった。心機能への影響を確認した結果、いずれの	<対象となったバイオシミラー製品> トラスツズマブ BS 点滴静注用「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：学会要旨に記載あり） —

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

				群においても治療によって有意に LVEF が低下した患者はいなかった。 【考察】Switching 時の IR 発現頻度や LVEF への影響は、ハーセプチン® のみで治療した場合やトラスズマブ-NK のみで治療した場合と同程度であり、Switching による影響は小さい可能性が示唆された。	
33-222-05	ベバシズマブの先行バイオ医薬品とバイオ後続品の治療学的安全性の比較 G202348118	第 33 回日本医療薬学会年会 小原 直紘(NHO 京都医療センター薬剤部)他	2023.11	【目的】バイオ後続品の普及は、患者の負担軽減及び医療財政の改善に寄与することから、国全体をあげて積極的な使用促進が求められている。今回、当院にてベバシズマブの先行バイオ医薬品からバイオ後続品への採用切替えを実施し、有害事象の発現状況の調査を行い、その妥当性を評価することを目的とする。 【方法】調査対象はベバシズマブ先行品（アバスタチン点滴静注）および後続品（ベバシズマブ BS 点滴静注「ファイザー」）にて 2022 年 5 月から 2023 年 2 月までの 10 ヶ月間に先行品から後続品へ切替えられた扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌および大腸がん患者の全症例を対象とした。治療学的安全性評価の指標として血圧変動、蛋白尿および出血の有無等の発現状況を切替え前後で後方視的に比較した。なお、本調査は京都医療センター倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：22-073）。 【結果】切替症例は 29 例（男性 11 例/ 女性 18 例）、平均年齢は 58.3 歳（41-77 歳）であった。病型は肺がん/ 大腸がん=6/23 例、併用レジメンは 10 種類と多岐に渡っていた。切替による投与前後の血圧変動幅（収縮期/ 拡張期）は先行品群で平均変動幅（3.6/3.6）、後続品群で平均変動幅（3.6/2.3）であり、ほとんど変化は見られなかった。また、蛋白尿・出血の有無への影響も切替前後で変化はなかった。 【考察】今回の調査では、ベバシズマブの先行品から後続品に切り替えた際の有害事象の発現に差異は認められなかった。以上のことから先行品から後続品への切替えは経済学的観点だけではなく、治療学的安全性の観点からも妥当であることが示唆された。抗悪性腫瘍薬は後続品の治療学的安全性を比較	＜対象となったバイオシミラー製品＞ ベバシズマブ BS 点滴静注「ファイザー」 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1] （対象製品記載の根拠：学会要旨に記載あり）
					—

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

				した報告は他剤に比較し少なく、高額薬剤のバイオ医薬品はより安価な後続品の使用を求められる現状において本調査結果は今後のバイオ後続品の普及に向けて寄与できると考えられる。	
33-222-06	当院における関節リウマチ患者へのアダリムマブバイオシミラー(後続3)使用経験 G202357785	第38回日本臨床リウマチ学会 三橋 尚志(万波整形外科)他	2023.11	【目的】アダリムマブバイオシミラー（以下、ADA-後続3）の有効性、安全性の検討を行う。 【方法】2021年12月以降当院でADA-後続3を使用した33例（男性3例、女性30例）、平均年齢70.5歳、平均罹病期間17.8年、MTX併用率は、33.3%（平均4.6mg/週）、イグラチモド併用率72.7%についてDAS28、SDAI、CDAIの推移を検討した。 【結果】ADA-BS投与開始時（0週）のDAS28-CRP、SDAI、CDAIは、それぞれ3.6、12.5、11.3であり、継続症例における6カ月後のDAS-28CRP、SDAI、CDAIは、それぞれ1.6、2.3、2.0であった。本剤中止は、無効中止8例、副作用3例（発疹）、転医2例であった。 ADA-後続3導入前の治療実態としては、他生物学的製剤からの切り替え15例（アダリムマブ先行品からの切替：4例）、生物学的製剤未使用18例、であった。 【結論】今後継続して観察する必要があるが、ADA-後続3療法のDAS28-CRP、SDAI、CDAI評価で13症例が寛解導入できていた。寛解例は、生物学的製剤未使用例で多くみられた。ADAは投与開始から効果発現までの期間が短く、早期からのBio導入において、バイオシミラー製剤は医療経済的に貢献できる治療オプションと考えられる。	<対象となったバイオシミラー製品> アダリムマブ BS 皮下注「MA」（アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続3]） （対象製品記載の根拠：学会要旨に後続3の記載あり）
					—
33-222-07	既存抗血管内皮増殖因子薬からラニビズマブバイオシミラーへの切り替え効果; The effect of switching to Ranibizumab biosimilars from other anti-VEGF	第77回日本臨床眼科学会 太田 光(名古屋大)他	2023.10	【目的】滲出型加齢黄斑変性（AMD）眼において既存抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬からラニビズマブバイオシミラー（BS）への切替による治療効果を検討した。 【対象と方法】既存抗VEGF薬によるTreat and Extend法にて治療中のAMD眼34例34眼（アフリベルセプト25眼、ラニビズマブ9眼）をラニビズマブBSへ切り替え、前向きに研究した。切り替え前後の注射間隔は一定とした。切り替え前後の滲出	<対象となったバイオシミラー製品> ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット「センジュ」（ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1]） （対象製品記載の根拠：ラニビズマブBS製品は当該品目のみのため）
					—

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

	drugs G202336542			性変化の有無、最高矯正視力（BCVA）、中心網膜厚（CRT）、中心脈絡膜厚（CCT）を評価した。ラニビズマブ BS の使用感について医師・看護師へアンケートを行った。 【結果】アフリベルセプトからの切り替えは 25 眼で、切り替え時に滲出性変化がなかった 24 眼中 23 眼は切り替え後も滲出性変化は無い状態が維持された。切り替え前後で平均 BCVA（log MAR）は 0.16 ± 0.15 から 0.17 ± 0.16 へ、平均 CRT は $196 \pm 38 \mu\text{m}$ から $195 \pm 36 \mu\text{m}$ へ、平均 CCT は $181 \pm 95 \mu\text{m}$ から $177 \pm 95 \mu\text{m}$ へ変化し、何も有意差はなかった。ラニビズマブからの切り替えは 9 眼で、切り替え時に滲出性変化がなかった 6 眼中切り替え後も滲出性変化がなかったのは 5 眼だった。切り替え前後で平均 BCVA（log MAR）は 0.46 ± 0.29 から 0.48 ± 0.28 へ、平均 CRT は $229 \pm 89 \mu\text{m}$ から $231 \pm 83 \mu\text{m}$ へ、平均 CCT は $142 \pm 95 \mu\text{m}$ から $143 \pm 108 \mu\text{m}$ へ変化し、何も有意差はなかった。 【結論】AMD 患者においてラニビズマブ BS への切り替え後臨床経過は安定していた。	
33-222-08	滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブバイオシミラーへの切り替え例の早期経過 S202301305	第 453 回大阪眼科集談会 石濱 慈子(大阪公立大)他	2023.4	【目的】滲出性加齢黄斑変性（AMD）に対するラニビズマブバイオシミラー硝子体内注射（IVRBS）の他治療からの切り替え後の早期治療経過について後ろ向きに検討した。 【対象と方法】対象は 2022 年 3 月から 2022 年 7 月までに当科で IVRBS で治療を行い 3 カ月以上経過を追えた AMD12 例 14 眼、男性 7 例 9 眼、女性 5 例 5 眼、年齢は 41～89 歳（平均 68.5 歳）、病型は典型 AMD4 眼、ポリープ状脈絡膜血管症 6 眼、網膜血管腫状増殖 3 眼、Pachychoroid neovascularization2 眼であった。直前の治療はラニビズマブ（IVR）が 4 眼、アフリベルセプト（IVA）が 9 眼、光線力学的療法（PDT）および PDT 併用 IVR がそれぞれ 1 眼であった。IVRBS の投与方法は切替前と同様の方針を採用した（Pro re nata 法 3 眼、Treat&extend 法 12 眼）、治療前後での最高矯正視力（BCVA）（少数視力を log MAR に換算）、中心窩網膜厚（CMT）の変化、滲出性病変の変化（dry macular 率）について検討した。	＜対象となったバイオシミラー製品＞ ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット「センジュ」（ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続 1]） （対象製品記載の根拠：ラニビズマブ BS 製品は当該品目のみのため） —

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

				【結果】初回治療から IVRBS 切替までの期間は 5～152 カ月（中央値 30 カ月）であった。平均 BCVA は治療前 0.44、治療後 0.40 で治療後有意に改善していた（$p<0.05$）。平均 CMT は治療前 $187.9\ \mu\text{m}$、3 か月後 $190.1\ \mu\text{m}$ で有意差はみられなかった（$p=0.53$）。dray macular 率は、治療前 47%、治療後 60% で有意差はみられなかった（$p=0.36$）。 【結論】IVRBS は AMD に対し、切替で短絡的には視機能・解剖学的に維持が得られていた。	
--	--	--	--	---	--

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