

バイオシミラー文献調査結果のまとめ（令和4年10月～令和5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（該当なし）
    - 1-2-2 学会報告（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  |
|-----------|--|----------------------------------|---------|--|---|
| 31-122-01 | 滲出型加齢黄斑変性に対するラニズマブのバイオシミラー薬硝子体内注射の短期成績<br><br>G202231806 | 第76回日本臨床眼科学会<br><br>小野江 元（日本大学）他 | 2022.10 | <p>【目的】滲出型加齢黄斑変性（AMD）に対するバイオシミラー抗 VEGF 薬（ラニズマブ BS）の短期成績と安全性を多施設共同研究で明らかにする。</p> <p>【対象と方法】ラニズマブ BS を硝子体内注射した AMD57 例 59 眼、病型：Type1 macular neovascularization（以下、MNV）27 眼、Type2MNV 5 眼、Type3MNV 8 眼、PCV19 眼）。未治療群 13 眼、既治療からの切り替え（switch）群は dry-switch 群（他剤で dry が継続）11 眼、wet-switch 群（他剤で滲出が残存）25 眼、その他群（再発やそれ以外の理由で switch）10 眼に分類した。ラニズマブ BS 硝子体内注射前と初回受診時の視力変化、中心窩網膜厚（CRT）、網膜内液（IRF）、網膜下液（SRF）、網膜色素上皮剥離（PED）の変化、合併症の有無につき検討した。</p> <p>【結果】視力（logMAR）は dry-switch 群でのみ有意に悪化（0.12→0.18 p=0.02）。CRT は未治療群で有意に減少（213 μm→170 μm p=0.005）。SRF は未治療群（85%→44%）、dry-switch 群（0%→45%）、wet-switch 群（84%→80%）、その他群（30%→10%）、IRF は未治療群（69%→23%）、dry-switch 群（0%→8%）、Wet-Switch 群（40%→36%）、その他群（30%→0%）、PED は未治療群（62%→46%）、dry-switch 群（18%→18%）、wet-switch 群（40%→40%）、その他群（30%→10%）。合併症は 2 眼で出血の拡大を認め、眼内炎症、網膜血管閉塞は認めなかった。</p> | <p>＜対象となったバイオシミラー製品＞<br/>ラニズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL<br/>「センジュ」（ラニズマブ（遺伝子組換え）[ラニズマブ後続 1]）</p> <p>（対象製品記載の根拠：市販されている BS は当該企業のためのため）</p> <p>○ラニズマブ（遺伝子組換え）[ラニズマブ後続 1] に関連する学会報告である。</p> <p>○発表者から、追加情報として学会発表資料をご提供いただいた。今回はラニズマブ先行品からのスイッチだけではなく、アフリベルセプトからのスイッチ症例もあり、異なる薬剤でのスイッチ症例も含まれていた。そのため、所見の変化が出現した可能性があり、切り替えには慎重を要するとさせていただいた、との見解であった。</p> <p>○企業見解を求めたところ、以下の回答を得た。<br/>【当該企業（千寿製薬株式会社）の見解】<br/>本文献情報に関して弊社では 2022 年 10 月 4 日に情報入手し、2022 年 10 月 11 日に本研究報告に対する評価を完了しております。弊社としましては、本研究で報告されている有害事象は添付文書の副作用に記載されている内容であり、使用上の注意から予測できる副作用であるため、添付文書改訂等の措置の必要はなく、今後も同様な報告の集積を監視することと結論付けています。</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

|           |  |  |        |   |  |
|-----------|--|--|--------|---|--|
|           |  |  |        | <p>【結論】 ラニビズマブ BS は短期間で合併症は少なく、未治療群で CRT は減少するが dry-switch 群では視力、滲出性変化も悪化するため、切り替えには慎重を要する。</p>   |  |
| 31-122-02 | <p>非小細胞肺癌患者におけるバイオシミラーであるベバシズマブ投与の安全性の検討</p> <p>G202260081</p> | <p>日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2023</p> <p>初山 多恵 (札幌南三条病院) 他</p> | 2023.3 | <p>【目的】 抗悪性腫瘍剤ベバシズマブのバイオシミラー（以下 BS）が製造販売承認された。ベバシズマブは、抗体医薬品であり分子量が大きく構造が複雑であることから先行バイオ医薬品（以下先行品）との同一性を示すことが困難である。そのためベバシズマブの BS においても新規に投与する際には、infusion reaction などが発現する可能性があるため、初回投与時は 90 分かけて投与し、忍容性が良好であれば 2 回目の投与は 60 分、それ以降は 30 分投与とすることができる。しかし先行品からベバシズマブの BS に切り替え、90 分投与したときの安全性の評価を行った報告はない。今回、先行品から BS に切り替えた時の安全性の評価を検討した。</p> <p>【方法】 札幌南三条病院において、先行品を使用し BS に切り替え初回投与時に 90 分投与した進行・再発の非小細胞肺癌患者 92 名について、診療録より後方的に調査をした。対象期間は 2021 年 5 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日で、切り替え前後の infusion reaction など有害事象について調査した。</p> <p>【結果】 BS 投与後 24 時間以内に有害事象が発現したのは 6 例であった。その中で infusion reaction の症状を示したのが 2 例で、30 分投与時に grade1 が 1 例、90 分投与時に grade1 が 1 例出現し、いずれも軽度であり継続投与された。この 2 例中 1 例は、先行品の 90 分投与で症状が出現し、もう 1 例では先行品で症状がなかった。その他有害事象の 4 例は血圧上昇であり、過去の先行品投与で、血圧上昇がみられたのが 2 例で、残りの 2 例は今回が初めてであった。</p> <p>【考察】 Infusion reaction の発現は 2 例であり、1 例目では先行品で症状が見られておらず、血圧上昇に関しても先行品の投与で発現していない 2 例目において BS で発現していることから、先行品から後発品へ切り替える場合には、以前に有害事象が発現していなくても、忍容性が良好な場合の 30 分投与で</p> | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>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] 注）</p> <p>（対象製品記載の根拠：当該 BS を製造販売する企業に照会を行ったところ、納入実績を確認できた企業があったため、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>○ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 2] 注に関連する学会報告である</p> <p>○発表者に見解を求めたが、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。<br/>【当該企業（第一三共株式会社）の見解】<br/>弊社と致しましては添付文書に基づいた適正使用を推進しております。</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

|           |   |                                      |        |   |   |
|-----------|---|--------------------------------------|--------|---|---|
|           |   |                                      |        | はなく、初回は90分投与から開始することがより安全であると考え。  |   |
| 31-122-03 | リツキシマブバイオシミラーによる infusion related reaction に関する実態調査<br><br>G202261410 | 日本薬学会第143年会<br><br>藤本 梨花 (大阪大学薬学部) 他 | 2023.3 | <p>【目的】リツキシマブ(RTX)の特徴的な副作用である infusion related reaction(IRR)について、近年上市されたバイオシミラー(BS)における研究報告はいまだ少なく、より安全かつ経済面を踏まえた RTX 治療の実現に貢献するために、本研究ではリツキシマブ BS (RTX-BS) による IRR の発現率および IRR 発現に関連する因子を調査した。</p> <p>【方法】大阪大学医学部附属病院 (阪大病院) 血液腫瘍内科において 2019 年 1 月から 2021 年 4 月に RTX-BS の初回投与を受けた非ホジキンリンパ腫症例 64 例を対象に、診療録を用いて患者背景、臨床検査値および IRR の発現状況を調査した。連続関数の解析には Wilcoxon の順位検定、二値変数の解析には Pearson のカイ二乗検定、Fisher の正確検定を行い、有意水準は 0.05 とした。なお、本研究は阪大病院観察研究倫理審査委員会および大阪大学薬学研究科・薬学部臨床研究倫理審査委員会の承認のもと行った。</p> <p>【結果・考察】RTX-BS の初回投与において、以前に先発品の投与歴がある患者では 9/29 例(31.0%)、投与歴がない患者では 17/35 例(48.6%)で IRR が発現した。先発品の投与歴がある患者では IRR の発現率が低い傾向があり(p=0.155)、今後先発品を含めた総投回数や先発品と BS 投与の間隔についてより詳細な検証が必要といえる。また、阪大病院における先発品初回投与時の IRR 発現率は約 45% であり、先発品と BS で初回投与における IRR の発現率に差がないことが示唆された。先発品投与における IRR 発現のリスク因子として報告がある女性(p=0.011)や食物アレルギー(p=0.046)などが RTX-BS 投与においても IRR の発現率と有意に関連していた。一方、先発品投与において高腫瘍量の患者で IRR 発現リスクが高いとの報告があるが、RTX-BS の投与においては病期が I または II 期 (p=0.003)、CRP 低値(p=0.038)の患者で IRR 発現率が有意に高かった。これらの結果から、IRR 発現に関連する因子の探索には RTX-BS を適用するに至</p> | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>リツキシマブ BS 点滴静注「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：著者に製品名等を照会し回答が得られた。)</p> <p>○リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 1] に関連する学会報告である。</p> <p>○発表者から、追加情報として学会発表資料をご提供いただいた。RTX-BS と先発品との間で IRR 発現に関連する因子に相違が認められた理由として、RTX-BS を初回投与された症例数が 35 例と少なく、先発品を投与された症例との間で、含まれている病型の割合に差があったことが挙げられると考えている。病型により IRR 発現の頻度や併用化学療法、RTX 初回治療時の疾患の進行度などが異なると考えられる。それらの背景を考慮した上で、先発品との間で IRR に関連する因子に違いがあるか検討する必要があり、現時点では本結果が BS と先発品の品質による違いであるかは判断できないと考えている、との見解であった。</p> <p>○企業見解を求めたところ、以下の回答を得た。<br/>【当該企業 (サンド株式会社) の見解】<br/>・当該情報におけるリツキシマブバイオ後続品は、当施設での採用時期より弊社リツキシマブ BS 点滴静注「KHK」と考えます。<br/>・今回、「先発品投与において高腫瘍量の患者で IRR (Infusion Related Reaction) 発現リスクが高いとの報告があるが、RTX-BS の投与においては病期が I または II 期 (p=0.003)、CRP 低値(p=0.038)の患者で IRR 発現率が有意に高かった」とのご発表ですが、著者のご見解に「リツキシマブバイオ後続品を適用するに至った患者背景も加味する必要があり、先発品との比較も含め更なる検討が求められる。」とございますことから、上記の結果につきまして</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>った患者背景も加味する必要があり、先発品との比較も含めさらなる検討が求められる。</p> | <p>は患者背景が影響を及ぼした可能性も否定できないと考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・弊社リツキシマブ BS 点滴静注「KHK」に関しては、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした特定使用成績調査を実施し情報を集積中ですが、直近までの調査結果において、本剤の有効性及び安全性に関して特段の問題は認められておりません。</li> <li>・今回の発表においては、先発品投与とバイオ後続品の初回投与における IRR の発現率には差がないことが示唆されたともあり、本情報において現時点で新たな安全対策は不要と考えておりますが、引き続き情報収集に努め、その集積状況を踏まえて適切な対策を実施していきます。</li> </ul> |
|--|--|--|--|---|--|

## 2 問題なし又は同等を認める文献等 (12 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 (12 文献)

#### 2-2-1 論文 (5 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   |
|-----------|---|--|--------|--|--|
| 31-221-01 | Note Factors Affecting Patients' Acceptance of Switching to Biosimilars Are Disease-Dependent:A Cross-Sectional Study; バイオシミラーへの切替え | Asami Funaki(Department of Pharmacy, Kameda General Hospital, Kamogawa, Chiba) 他<br><br>Biological & Pharmaceutical Bulletin<br>46(1)128-132 | 2023.1 | Biosimilars (BS) are promoted worldwide because of the high cost of biologics. However, patients are apprehensive about switching to BS. For some diseases, several factors, which may be disease-dependent, influence patients' acceptance of switching to BS. Herein, we evaluated whether factors influencing acceptance for switching were disease-dependent among Japanese patients with different diseases. This cross-sectional study involved pharmacists' interviews with patients who used or planned to use biologics. Demographic and clinical characteristics were retrospectively investigated using the patients' medical records. Multivariate logistic regression | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>複数の製品について検討しており、製品名不明</p> <p>(対象製品記載の根拠：論文に製品名の記載なし)</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

|           |  |  |         |   |  |
|-----------|--|--|---------|---|--|
|           | <p>の患者許諾に影響を及ぼす因子は疾患依存的である:<br/>横断的研究</p> <p>J202233661</p>  | /(2023)  |         | <p>showed that switch refusal was associated with a history of adverse reactions to biologics (odds ratio [95% confidence interval (CI)] = 3.38 [1.35–8.44]), history of complaints related to disease activity (3.57 [1.53–8.32]), and unacceptability of generic drugs (7.62 [2.70–21.60]). Subgroup analyses suggested that the unacceptability of generic drugs was a common factor, regardless of the disease. Concomitantly, histories of adverse reactions to biologics and complaints related to disease activity were disease-dependent factors. Healthcare professionals should help patients in selecting BS, considering these factors according to the disease.</p>  |  |
| 31-221-02 | <p>[Case Report]<br/>Spontaneous regression of methotrexate-related lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis:reports of three cases followed for up to 5 years; 関節リウマチにおける methotrexate 関連リンパ増殖性疾患の自然消退:最長5年追跡した3例の報告</p> <p>J202206386</p> | <p>Juntaro Maruyama(Departm ent of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University)他<br/>千葉医学<br/>98(5,6)69-78/(2022)</p> | 2022.10 | <p>【概要】methotrexate(MTX)関連リンパ増殖性疾患(LPD)を発症した関節リウマチ(RA)3例を報告した。<br/>【症例1】55歳,女。16歳でRAと診断され,39歳時にMTXを4mg/週で開始。48歳時,コントロール不良のため14mg/週に増量。52歳時に肝障害のため10mg/週に減量したが,手指関節破壊等を認め,53歳時に12mg/週に増量した。55歳時にCTにて両肺の散在性結節影を認めてMTX-LPDを疑い,MTXを中止した。4カ月後に結節は自然退縮し,2年後に寛解した。MTX中止4年後,RAの活動性は低く,LPD再発は認めなかった。維持療法としてprednisolone(PSL), bucillamine (BUC), salazosulfapyridine, iguratimod, denosumabを投与中。<br/>【症例3】44歳,女。20歳でRAと診断され,PSL,BUCを投与されていた。38歳時に左骨盤,右膝の関節形成術を施行し,関節破壊の進行防止のため,MTXを6mg/週から開始,8mg/週に増量し,インフリキシマブ(IFX)を併用した。42歳時に臨床的寛解に達し,IFX静注からgolimumab皮下注に変更した。44歳時に生物学的製剤を中止したところ,2カ月後に再発した。MTXを12mg/週に増量し,IFXをバイオ後続品で再導入したところ,2回目の投与中にアナフィラキシーショックを発現してステロイド投与及び入院加療を要した。胸部CTにて両肺リンパ節腫脹を認め,MTX-LPDを疑いMTXを中止した。6カ月でリンパ節腫脹は消失し,関節痛には</p> | <p>&lt;対象となったバイオラー製品&gt;<br/>インフリキシマブ BS (製品名不明)</p> <p>(対象製品記載の根拠:文献に製品名の記載なし)</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

|           |   |   |         |  |  |
|-----------|---|---|---------|--|--|
|           |   |   |         | tocilizumab(TLZ)を開始して臨床的寛解を得た。2年後に TLZ 投与間隔を3週間に延長したところ,RA再燃を認めた。TLZ 増量は無効であり,baricitinib を開始した。MTX 中止5年後,RA 寛解は維持し,LPD再発は認めていない。その他1例(63歳,女)の提示あり   |  |
| 31-221-03 | Safety,efficacy,and drug survival of the infliximab biosimilar CT-P13 in post-marketing surveillance of Japanese patients with psoriasis; 日本人乾癬患者を対象とした市販後調査におけるインフリキシマブのバイオ後続品 CT-P13 の安全性,有効性および薬物生存率<br>J202205092 | Akimichi Morita(Department of Geriatric and Environmental Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya)他<br><br>The Journal of Dermatology/ 49(10)957-969/(2022) | 2022.10 | <p>【目的】日本人の乾癬疾患患者を対象に,CT-P13 の安全性,有効性および薬物生存率を評価する市販後調査を行った。</p> <p>【方法】2014年7月-2019年12月に当該患者165例を登録し,CT-P13 開始から1年の経過観察期間の安全性,有効性および薬物生存率を評価した。薬物生存率は,Kaplan-Meier 法で評価し,単変量解析および多変量解析は,ロジスティック回帰モデルを用いて危険因子を調べた。</p> <p>【結果】乾癬の内訳は,尋常乾癬,乾癬性関節炎,膿疱性乾癬および乾癬性紅皮症が各55例,104例,20例および2例であった。各疾患群とも男が約70%で平均年齢は50歳半ばであった。165例の内訳は,生物学的薬剤(BD)未治療が44例,先行品のインフリキシマブ(IFX)で治療されCT-P13 に切り替えた105例,他BD で治療されCT-P13 に切り替えた16例であった。調査開始時の薬剤使用歴は,シクロスポリン,局所ステロイドおよび局所ビタミンD,光線療法などであった。各疾患群のCT-P13 の平均用量は5.2-5.8mg/kg で,併用薬はメトトレキサート,局所ステロイドおよび局所ビタミンD,光線療法などであった。CT-P13 による副作用は29例(17.6%)で発生し,最も高頻度の副作用はinfusion reaction (6.7%)であり,軽度の肺炎が唯一の感染例として報告された。重篤な副作用は急性胆嚢炎が1例,間質性肺炎が3例であった。2例の間質性肺炎はCT-P13 中止で治療なしで回復したが,1例は乾癬性関節症が未治療の患者で,メトトレキサートを12日間服用後,,CT-P13 の初回投与12日後に重篤な間質性肺炎を発症し,ステロイド,シクロホスファミドによるパルス療法を繰り返したが,呼吸不全で死亡した。BD 未治療患者では,CT-P13 開始後,乾癬面積重篤指数(PASI)は速やかに低下し,55%が30週間後にPASI が1未満に達し</p> | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>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:論文に市販後調査の実施会社の記載有)</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

|           |  |  |         |  |   |
|-----------|--|--|---------|--|---|
|           |  |  |         | <p>た。IFX から CT-P13 へ切り替えた 105 例の 57%は既に IFX で PASI が 1 未満に達しており、副作用の発生率は低く、1 年後の薬物生存率は 74%で、BD 未治療患者の薬物生存率(47%)より有意に高かった。</p> <p>【結論】 CT-P13 は一次治療として優れた有効性を示し、IFX に代わる費用対効果の高い代替品になる可能性がある。</p>   |   |
| 31-221-04 | <p>経験と考察 エタネルセプト投与関節リウマチ患者における同薬バイオシミラーの疾患活動性維持効果；Maintenance effect of efficacy and safety with switching to etanercept biosimilar in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept</p> <p>J202205615</p> | <p>若林 弘樹(三重大学大学院整形外科)他</p> <p>整形外科 /73(13)1346-1349/(2022)</p> | 2022.12 | <p>【目的】 エタネルセプト(ETN)先行品を投与された関節リウマチ(RA)患者において、エタネルセプトバイオシミラー(ETN-BS)に切り替えた時の、疾患活動性維持効果と安全性を検討した。</p> <p>【方法】 ETN 治療中に効果維持目的で ETN-BS へ切り替えた RA 患者のうち 1 年以上の経過観察が可能だった 17 例(男 2,女 15,43-78 歳)を対象として、切り替えによる合併症の有無、切り替え後 52 週以上の治療継続率および治療効果を検討した。</p> <p>【結果】 対象の RA 罹病期間は平均 12.1(1.5-30)年,Steinbrocker 分類は stage I/II/III/IV が各々 2/6/5/4,class 1/2/3/4 が各々 8/6/3/0 例で,ETN 投与期間は平均 40.5 カ月(4 カ月-10 年)だった。併用薬はメトトレキサート(MTX:平均 8.2mg/週)15 例,タクロリムス 3 例(うち 2 例は MTX 非併用),サラゾスルファピリジン 1 例(MTX 併用)だった。ETN-BS は,1 例が注射部位反応のため切り替え後 12 週で中止となった。本例は ETN でも注射部位反応を呈しており,MTX 増量で対処した。他 16 例は継続中止となる合併症なく,52 週までの投与継続率は 94.1%だった。切り替え時/切り替え後 12/24/52 週の疾患活動性は,平均 DAS28-ESR が各 2.66/2.49/2.57/2.58,SDAI が各々 4.52/4.28/4.41/4.63,CDAI が各々 4.13/3.88/4.12/4.23 と,いずれも維持されていた。また,疾患活動性が中等度以上だった症例は中等度疾患活動性を,低疾患活動性以下だった症例は低疾患活動性以下を維持していた。</p> <p>【結論】 ETN 投与 RA 患者に対して ETN-BS への切り替えは有用と考えられた。</p> | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>エタネルセプト BS</p> <p>(対象製品記載の根拠：文献に製品名の記載なし)</p> <p>○バイオシミラーを問題視した文献ではない。</p> |
| 31-221-05 | A case of adrenocortical   | Daisuke Aono(Department  | 2022.12 | Adrenocortical carcinoma (ACC) is an uncommon cause of adrenal incidentaloma (AI). ACCs generally occur in   | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>アダリムマブ BS (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>carcinoma diagnosed 9 years after the discovery of adrenal incidentaloma;<br/>副腎偶発腫瘍の発見から9年後に副腎皮質癌と診断された1例</p> <p>J202233530</p> | <p>of Health Promotion and Medicine of the Future, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, (Ishikawa)</p> <p>Endocrine Journal/69(12)1415-1421/(2022)</p> | <p>large sizes, &gt;4 cm in diameter, at initial presentation and grow rapidly. Therefore, there have been few reports of cases with long-term follow-up with imaging before ACC was diagnosed. Herein, we present a case of an adrenal mass that had remained small and unchanged for 5 years but later grew rapidly and was finally diagnosed as ACC. A 77-year-old hypertensive woman was referred to our hospital for the examination of a 5.4-cm left adrenal mass. Upon reviewing her previous unenhanced computed tomography (CT) scan, a 1.6-cm and 30 Hounsfield units (HU), homogeneous, round, left adrenal mass was incidentally detected 9 years ago. This mass remained unchanged until 4 years ago. One year ago, the mass enlarged to 3.0-cm and changed into an irregular form with heterogeneous density. The hormonal evaluation during the 9 years from the discovery of the AI was inadequate. The present examination diagnosed this case as ACC with subclinical Cushing's syndrome. The patient underwent laparoscopic left adrenalectomy, and a histological diagnosis of high-grade ACC was made. The resected tumor had the CTNNB1 gene mutation. High unenhanced CT attenuation values (&gt;10 HU) are one of the findings that raise suspicion of malignancy. This case suggests that patients with findings atypical of adenomas on an initial unenhanced CT might be carefully followed up given the possibility of development of ACCs, even if the initial tumor size is small.</p> | <p>(対象製品記載の根拠：文献に製品名の記載なし)</p> <p>○バイオシミラーを問題視した文献ではない。</p> |
|--|---|---|--|---|

2-2-2 学会報告 (7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   |
|-----------|---|---|--------|--|--|
| 31-222-01 | <p>関節リウマチ治療におけるエタネルセプトバイオ後続品の有効性と安全性の評価</p> <p>G202241934</p> | <p>第32回日本医療薬学会年会</p> <p>抱 恵子(公益財団法人天理よろづ相談所病院薬剤部) 他</p> | 2022.9 | <p>【目的】生物学的製剤(Bio)の誕生により、関節リウマチ(RA)治療は飛躍的な進歩を遂げたが、これらの治療薬は高額であり、患者の経済的負担や医療財政悪化は大きな懸念事項となっている。近年、バイオ後続品(BS)の普及により、これらの問題改善が期待されるが Bio においては、実臨床における有効性、安全性に関する同等性のデータ不足のため低分子医</p> | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;</p> <p>エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」 (エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1])</p> <p>(対象製品記載の根拠：学会要旨に記載有)</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>薬品である後発医薬品に比較し、その使用は進んでいない。そこで本検討では、エンブレル皮下注 50 mgペン(OR)からエタネルセプト BS 皮下注ペン 50 mg「MA」(BS)に切り替えた RA 患者を対象にその有効性と安全性について後方視的に調査したので報告する。</p> <p>【方法】2019年9月から2021年7月までにORとBSを投与した23症例を対象に、切り替え前後24週間における有効性、安全性について診療記録を調査した。有効性はSDAI、CDAI、DAS28-ESR、DAS28-CRP、MMP-3、RF、CRPの7項目、安全性は、血球数、腎機能、肝機能、電解質等11の検査項目を評価項目とした。なお、有効性と安全性の比較にはWilcoxon符号付順位検定を用い、有意水準は5%未満とし、P値がこれを下回った際、統計学的に有意差ありとした。</p> <p>【結果】有効性の主要評価項目であるSDAI、CDAI、DAS28-ESR、DAS28-CRPでは、OR投与時8.5±5.8、8.3±5.8、2.8±1.0、2.2±0.7、BS投与時11.1±6.5、10.5±6.3、3.2±1.2、2.6±1.0と切り替え前後で有意差を認めず、その他3項目についても同様の結果を示した。また、安全性に関する項目についても有意な変動はなく、調査期間中、特異的な有害事象の発現も観察されなかった。</p> <p>【考察】エタネルセプトBSは、ORと同等の有効性と安全性を示したことから、BSは、RAの薬物治療に対し有用な薬剤であることが明らかとなった。BSの使用は、患者の経済的負担と医療費軽減に繋がるため、経済的理由でBio導入が困難な患者に対する薬物治療の選択肢拡大に寄与することが期待される。</p> |   |
| 31-222-02 | トラスツズマブ先発品とバイオシミラーにおけるinfusion reactionの発現状況の調査<br><br>G202261603 | 近畿薬剤師会同学術大会2023、第25回近畿薬剤師会学術大会、第44回日本病院薬剤師会近畿学術大会<br><br>橋本 雅之(地方独 | 2023.2 | <p>【目的】HER-2陽性の乳癌および胃癌に対する標準的な治療薬の一つであるトラスツズマブ(以下、Tmab)は、市立東大阪医療センター(以下、当院)で、2020年9月よりTmab先発品からバイオシミラー(以下、BS)であるトラスツズマブBS点滴静注用「NK」に採用を変更した。Tmabの主な副作用としてinfusion reaction(以下、IR)があるが、Tmab先発品とBSの間で、IRの発現について比較</p>   | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>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])<br/><br/>(対象製品記載の根拠：学会要旨に記載有)</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

|           |   |  |        |  |   |
|-----------|---|--|--------|--|---|
|           |   | 立行政法人市立東大阪医療センター薬剤部)他                        |        | <p>した報告は少ない。</p> <p>【方法】2019年9月～2021年8月で、当院で投与した Tmab 先発品と BS の症例を対象とし後方視的に調査を行った。患者背景は、年齢、使用レジメン、BMI、がん種、病期分類、前投薬の有無を比較検討し、主要評価項目を IR 発現の有無、副次的評価項目を重症度とした。重症度の判定には CTCAE ver.5.0-JCOG を用いた。解析ソフトとして EZR ver.1.55 を使用し、IR 発現について、先発品群、BS 群の 2 群間で Fisher の正確確率検定を用いて評価した。</p> <p>【結果】対象症例は 40 名（先発品群 20 名、BS 群 20 名）であった。年齢中央値は先発品群 65.5 歳（49-78 歳）、BS 群 66 歳（43-79 歳）で、背景因子に差はなかった。IR は、先発品群 8 名（40.0%）、BS 群 10 名（50.0%）の発現あり、2 群間で有意差は認めなかった（<math>p=0.751</math>）。がん種別の IR 発現は、乳がんは先発品群で 7 例/16 例（43.8%）、BS 群で 7 例/14 例（50.0%）、胃がんは先発品群で 1 例/4 例（25.0%）、BS 群で 3 例/6 例（50.0%）であった。IR の重症度は、先発品群では Grade1（6 例）、Grade2（2 例）、BS 群では Grade1（6 例）、Grade2（4 例）であり、2 群間で有意差は認めなかった（Grade1（<math>p=1.000</math>）、Grade2（<math>p=0.661</math>））。IR の主な症状は発熱、悪寒であった。</p> <p>【考察】2 群間で、IR 発現に統計学的な有意差は認めなかった。BS 群で投与中止症例が 1 例あったが、先発品群、BS 群共に IR は軽微なものが多く、投与の一時中断や NSAIDs、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイドなどを使用することで、IR 発現は概ねコントロール可能であった。</p> |   |
| 31-222-03 | トラスツズマブ先行バイオ医薬品とバイオ後続品の infusion reaction 発現率およびリスク因子に関する検討 | 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2023<br>伊賀 久美(愛媛大学医学部附属病院薬剤部)他 | 2023.3 | <p>【目的】抗がん剤のバイオ後続品はリツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブなどが上市され、バイオ後続品（BS）への切り替えにより患者さんの経済的負担軽減のみならず、医療費削減も期待できる。本邦では 2018 年 8 月にトラスツズマブ BS が承認され、愛媛大学医学部附属病院（当院）では 2020 年 4 月に先行バイオ医薬品からトラスツズマブ BS へ切り替えた。トラスツズマブの重大な副作用</p>  | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>トラスツズマブ BS</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

|           |   |   |        |  |   |
|-----------|---|---|--------|--|---|
|           | G202260067  |   |        | <p>用として特に、初回投与時の infusion reaction (IR) が知られている。そこで今回、トラスツズマブ先行バイオ医薬品と BS の初回投与時における IR 発現率を調査した。さらに、IR 発現のリスク因子について検討した。</p> <p>【方法】2018年5月から2022年4月までに当院でハーセプチン® (先行バイオ医薬品) またはトラスツズマブ BS が投与された患者 110 名を対象に、がん種、Stage、レジメン、投与量、BMI、アレルギー既往歴、併用薬、前治療歴、IR 発現有無などを電子カルテ (IBM) から後方視的に調査し、IR 発現のリスク因子について解析した。</p> <p>【結果】ハーセプチン®投与患者の 33% (20/68 人)、トラスツズマブ BS 投与患者の 44% (19/42 人) で IR が発現したが、両群で有意な差は認められなかった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、BMI が有意なリスク因子であることが示唆された (オッズ比 1.10、95%CI 1.00~1.22、<math>p &lt; 0.05</math>)。</p> <p>【考察】IR の発現に関し、トラスツズマブ先行バイオ医薬品と BS で差は認められなかった。また、BMI が IR の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。肥満患者 (BMI <math>\geq 30</math>) では IR の発現が増加するとの報告があり、我々も同様の結果であったが、詳細は不明であるため更なる検討が必要である。今後、上市されるバイオ後続品は増加することが予想されるため、安全性のみならず有効性も含めた検討が必要である。</p> |   |
| 31-222-04 | トラスツズマブバイオシミラーとパクリタキセル投与後に間質性肺炎が生じた 1 例<br><br>G202248477 | 第 23 回乳癌最新情報カンファレンス<br><br>松本 築(亀田総合病院乳腺科)他 | 2022.8 | <p>【背景】薬物療法において間質性肺炎は重要な副作用であり、トラスツズマブにおける間質性肺炎の合併頻度は 0.2-0.5% と報告されている。バイオ後続品では添付文書上 0.2% と記載されている。バイオ後続品使用後に間質性肺炎を生じた症例を経験したので報告する。</p> <p>【症例】72 歳女性。左乳癌 Stage I ALuminalHER2type と診断され、左乳房部分切除術とセンチネルリンパ節生検を施行した。術後トラスツズマブ後続 2 とパクリタキセルを 4 コース投与した。放射線計画 CT において間質性肺炎を疑われたため、本人に確認すると 2 コース終了後に呼吸苦が</p>  | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>トラスツズマブ BS 点滴静注用「第一三共」(トラスツズマブ (遺伝子組換え) [トラスツズマブ後続 2])</p> <p>(対象製品記載の根拠：学会要旨に「トラスツズマブ後続 2」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>あったとのことであった。現在間質性肺炎の診断で呼吸器内科に通院加療中である。</p> <p>【考察】 バイオ後続品が開発され使用頻度が増加しているが、合併症などの知識を持って治療する必要がある。</p> <p>【結語】 今回使用した2剤のどちらが原因かは不明であるが、頻度が低くても間質性肺炎の可能性を念頭において診察することが重要である。</p>   |  |
| 31-222-05 | <p>トラスツズマブ先行品からバイオシミラーへの切り替えにおける infusion reaction 発現率の調査</p> <p>G202241932</p> | <p>第32回日本医療薬学会年会</p> <p>草野 泰輝(長崎みなとメディカルセンター薬剤部)他</p> | 2022.9 | <p>【背景】 バイオシミラーは「先行バイオ医薬品と同等・同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品」と定義される。先行バイオ医薬品とまったく同一でないことから、有害事象の発現頻度が異なる可能性がある。長崎みなとメディカルセンター（以下、当院）では、2021年9月にトラスツズマブ先行品（以下、先行品）からトラスツズマブ後続3（以下、後続3）へ切り替えた。トラスツズマブは初回に infusion reaction を発現する頻度が高く、投与時間は初回90分間と設定され、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降は30分間まで短縮できる。しかし、先行品から後続3へ切り替える際の投与時間について検討された報告はない。今回、先行品から後続3へ投与時間30分間そのまま切り替えた症例において、infusion reaction の発現状況を調査した。</p> <p>【方法】 2021年9月に、当院にて先行品から後続3へ投与時間30分間そのまま切り替えた症例を対象に、電子カルテを用いて後方視的に infusion reaction の発現状況を調査した。【結果】 乳がん患者29名を調査した結果、infusion reaction の発現率は0%であった。</p> <p>【考察】 先行品から後続3へ投与時間を30分間に短縮したまま切り替えても、infusion reaction の発現率が上昇しない可能性が示唆された。</p> | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>トラスツズマブ BS 点滴静注用「ファイザー」（トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続3]）</p> <p>（対象製品記載の根拠：学会要旨に「トラスツズマブ後続3」の記載あり）</p> <p>—</p> |
| 31-222-06 | <p>ベバシズマブ バイオ後続品導入後の薬剤費の変化について</p>  | <p>日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2023</p> <p>屋敷 大輔(霧島市立医師会医療セン</p>    | 2023.3 | <p>【背景】 当院の薬剤費は年々増加し、5～6割を抗がん剤が占めている。近年の抗がん剤開発は、バイオ医薬品が中心的だが、開発製造が複雑で高コストであるため、高い薬価が付けられている。当院は消化器がん、肺がん、造血器腫瘍を中心に婦人科がん</p>   | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>ベバシズマブ BS（製品名不明）</p> <p>（対象製品記載の根拠：文献に製品名の記載なし）</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

|           |                                  |                                 |         |   |   |
|-----------|----------------------------------|---------------------------------|---------|---|---|
|           | G202260177                       | ター薬剤部)他                         |         | <p>や脳腫瘍など多くのがん種の化学療法を行ない、ベバシズマブ (Bev) の使用頻度が高い医療機関である。2022年10月現在、ベバシズマブのバイオ後続品が承認されている。当院は、増加する薬剤費の抑制を目的に2020年8月に Bev バイオ後続品 (BS) 製剤を導入した。今回、BevBS 導入後の薬剤費に関する調査を報告する。</p> <p>【調査内容】BS 製剤導入後の2020年度以降</p> <p>①BS 製剤を導入しない場合の抗がん剤薬剤費に対する Bev 製剤薬剤費の割合</p> <p>②BS 製剤を導入した場合の抗がん剤薬剤費に対する Bev 製剤薬剤費の割合</p> <p>③BS 製剤を導入後に削減した Bev 薬剤費と削減割合</p> <p>【結果】①BS 製剤を導入しない場合の抗がん剤薬剤費に対する Bev 製剤薬剤費の割合は2020年度で8.89%、2021年度で9.29%。</p> <p>②BS 製剤を導入した場合の抗がん剤薬剤費に対する Bev 製剤薬剤費の割合は2020年度で6.95%、2021年度で5.91%。</p> <p>③BS 製剤を導入後、削減された Bev 製剤の薬剤費は2020年度は約923万円、2021年度は1783万円。</p> <p>BS 製剤を導入しない場合と比較し Bev 製剤の薬剤費は23.47%、38.7%を削減。</p> <p>また、抗がん剤薬剤費に対する Bev 薬剤費は2020年度-1.94%、2021年度は-3.38%減少。</p> <p>【考察】BS 製剤を導入し目的とした薬剤に抑制を実現し、減額した薬剤費を他剤の薬剤費へ再配分を行うことが出来たと考える。BS 製剤を導入し削減した薬剤費を高価な多剤や新薬に配分することで、薬剤費予算の範囲内での薬剤購入を実現させる一因になると考える。</p> |   |
| 31-222-07 | ベバシズマブのバイオ後続品採用時に実施した対応と採用後の処方動向 | 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部 | 2022.11 | <p>【目的】バイオ後続品 (BS) は、先行バイオ医薬品 (先行品) と同等・同質の安全性や有効性を有することが認められた医薬品であり、先行品と比較して安価であることから、高騰する医療費削減のため</p>   | <p>&lt;対象となったバイオシミラー製品&gt;<br/>ベバシズマブ BS (製品名不明)</p> <p>(対象製品記載の根拠：文献に製品名の記載なし)</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

|  |   |   |  |          |
|--|---|---|--|----------|
|  | <p>の評価および先行品から後続品への切り替え使用症例について</p> <p>G202247006</p> | <p>学術大会</p> <p>吉川 藍乃(島根大学医学部付属病院薬剤部)他</p> | <p>に BS の開発や使用が推進されている。本発表では、島根大学医学部附属病院においてベバシズマブ BS を採用する際に実施した対応や処方動向に着目して評価すると共に、先行品から BS へ切り替えて使用された症例について報告する。</p> <p>【方法】当院では 2020 年 11 月にベバシズマブ BS を採用した。その際、BS が効能・効果を有しない疾患では先行品を使用すること、先行品で治療中の患者では当該レジメン終了まで先行品の継続使用を可能とすること、新規にベバシズマブの治療を開始する患者では BS を使用することを院内取り決めとして策定した。加えて、先行品を新規患者に処方オーダーする際には薬剤部への連絡を必須とする制限を設けた。それらの運用開始後における先行品と BS の施行レジメン件数や動向、使用の状況の評価した。</p> <p>【結果・考察】ベバシズマブ BS の採用 1 か月後 2020 年 12 月の全ベバシズマブの施行数は 68 件であり、BS が 12 件 (17%)、先行品が 56 件 (83%) であった。そのうち BS が適応を有しない疾患における先行品の使用は 25 件であった。1 年後 2021 年 12 月の全ベバシズマブの施行数は 49 件であり、BS が 25 件 (51%)、先行品が 24 件 (49%) と BS の使用割合が増加した。特に大腸がんでは、BS の採用 1 か月後における BS の使用数は 8 件 (22%)、先行品は 29 件 (78%) であったが、4 か月後の 2021 年 3 月には BS と先行品は各 17 件と同数になり、それ以降は BS の使用数が先行品を上回った。また、ベバシズマブ BS の採用や院内取り決めの運用に関して、医師や患者からのクレームやトラブルの報告はなかったことから、ベバシズマブ BS の導入は円滑に実施されたことが示された。</p> <p>一方、先行品で治療中の患者において、先行品から BS に切り替えて使用された症例も散見されたが、医師の判断に基づくものだと考えられた。同切り替え症例では、BS への切り替え初日の BS 投与後に鼻出血を認めた症例や、先行品投与時に高血圧があり BS へ切り替え後も降圧薬での血圧コントロールを要した症例があった。先行品と BS のいずれにおい</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

|  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
|  |  |  |  | でも、ベバシズマブの使用に際しては出血や高血圧といった副作用の発現に注意する必要があり、患者の指導やモニタリング、定期的な検査の実施が必須であることが考えられた。 |  |
|--|--|--|--|---|--|