

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

「バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで
体系的に評価するシステムの確立」に関する研究

令和6年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩上 将夫

令和7（2025）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立-----	1
岩上 将夫	
II. 分担研究報告	
1. リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出状況の文献調査----	15
熊澤良祐、安富元彦、梶山和浩、駒嶺真希	
(資料1) 文献調査結果の詳細-----	18
2. 日本における既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討-----	25
岩上将夫、酒井良子、熊澤良祐、梶山和浩、駒嶺真希、谷口雄大、小宮山潤	
3. バイオシミラーに関する情報発信の手法の検討およびテンプレート作成-----	52
石井明子、間宮弘晃、柴田寛子、齋藤嘉朗	
(資料1) バイオシミラー情報提供シート作成要領-----	61
(資料2) バイオシミラー情報提供シート作成要領別添イメージ-----	65
(資料3) バイオシミラー情報提供シートインフリキシマブ事例-----	71
4. 日本におけるバイオシミラーの処方トレンドと切り替えの実態-----	80
岩上将夫、酒井良子、熊澤良祐、石井明子、間宮弘晃、松元美奈子、堀口逸子、齋藤嘉朗、	
柴田寛子、安富元彦、谷口雄大、小宮山潤	
(資料1) 英語論文 (Temporal trends in the prescription of biosimilars and the status	
of switching from original biologics to biosimilars at individual and institutional	
levels in Japan) -----	87
5. 病院のバイオシミラー採用に関する質的調査-----	127
松元美奈子、堀口逸子、小澤英里子	
6. クリニックのバイオシミラー採用に関する質的調査-----	136
堀口逸子、松元美奈子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	139

バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立

研究代表者 岩上 将夫 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨

バイオ後続品（バイオシミラー）の有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するうえで喫緊の課題になっている。そこで、本研究では、国内外におけるバイオシミラーに関するリアルワールドデータを用いた有効性及び安全性に係るエビデンスの創出状況を整理するとともに、日本のデータベース利活用環境下において、バイオシミラーの有効性及び安全性情報をどのように創出できるか、成分ごとに検討・整理とした。併せて、情報発信のテンプレートの作成など、医療機関や国民に向けた効果的な情報提供の方法についても整理した。さらに、これらの取り組みを進める中で、日本のバイオシミラーの切り替えの実態および切り替えを促進するための課題抽出を行った。本研究で得られた知見は、今後日本でバイオシミラーの有効性・安全性に関するリアルワールドデータ研究を推進し、その結果をわかりやすく情報発信し、バイオシミラーのエビデンスに基づく普及を促進していく際の土台となる。

研究分担者 酒井 良子 明治薬科大学薬学部 准教授
熊澤 良祐 明治薬科大学薬学部 助教
石井 明子 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長
間宮 弘晃 国際医療福祉大学成田薬学部 准教授
松元 美奈子 慶應義塾大学医学部 助教
堀口 逸子 慶應義塾大学医学部 非常勤講師
研究協力者 齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 副所長
柴田 寛子 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長
安富 元彦 ハーバード大学公衆衛生大学院 博士課程学生
梶山 和浩 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
駒嶺 真希 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
谷口 雄大 筑波大学医学医療系 助教
小宮山 潤 筑波大学医学医療系 特任助教
小澤 英里子 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 修士課程学生
永井 祐子 日本バイオシミラー協議会

A. 研究目的

バイオ後続品（バイオシミラー）は、国内で既に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と比較して、同等性／同質性を示すデータ等に基づき開発される。バイオシミラーについては、2024年度診療報酬改定で「バイオ後続品使用体制加算」が新設され、2024年6月21日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2024（骨太方針2024）」において「バイオシミラーの使用等を促進する」旨が盛り込まれるなど、政府をあげてその使用推進に取り組まれている。薬事規制に関しても「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について

（2020年2月4日付け薬生薬審発0204第1号）を作成し、2024年1月25日にも厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡により「バイオ後続品の品質・有効性・安全性確保のための指針に関する質疑応答集（Q&A）」が改定されるなど、バイオシミラーの製造販売承認に向けた手続きの明確化が進められてきた。

令和4年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（令和5年度調査）「後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査」によると、バイオシミラーの患者認知度は必ずしも高いとは言えない一方で、医療機関に対する調査では「品質や有効性、安全性に疑問がないバイオ後続品は積極的に処方（使用）する」という回答が一定程度存在していることが明らかとなっている。バイオシミラーの有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するう

えで喫緊の課題になっている。海外では、レジストリーデータを活用してバイオシミラー使用における薬剤使用継続性について検討した事例などが出てきている。一方で、日本のデータベース利活用環境下での、こうした取組の実施可能性についてはまだ明らかとなっていない。

バイオシミラーの有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するうえで喫緊の課題になっている。そこで、本研究では、国内外におけるバイオシミラーに関するリアルワールドデータ

（RWD）を用いた有効性及び安全性に係るエビデンスの創出状況を整理するとともに、日本のデータベース利活用環境下において、バイオシミラーの有効性及び安全性情報をどのように創出できるか、成分ごとに検討・整理することを目的とした（目的1）。併せて、情報発信のテンプレートの作成など、医療機関や国民に向けた効果的な情報提供の方法についても整理することを目的とした（目的2）。さらに、これらの取り組みを進める中で、日本のバイオシミラーの切り替えの実態および切り替えを促進するための課題抽出を行うことも副次的な目的とした（目的3）。

B. 研究方法

1. 目的1 ①文献検索（分担研究報告書1に対応）

PubMed (MEDLINE) を用いたレビューを行った。2人（熊澤、安富）が独立してPubMedを検索用語“biosimilar”により検索し、表示された論文をスクリーニングし、バイ

オシミラーと先行バイオ医薬品を比較し、かつRWDを用いて行ったと考えられる論文を同定し、国、データベースの種類（レセプト、電子カルテ、レジストリ等）、時期、医薬品名、対象疾患、比較内容、設定されたアウトカム、結果の要約を抽出した。2人の検索結果を照らし合わせて、最終的に1つにまとめた。また、日本バイオシミラー協議会および日欧米の規制当局が発信している情報をインターネットで探索し、その結果をまとめた。

2. 目的1 ②既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討（分担研究報告書2に対応）

（1）データソースの整理

まず、本分担の担当者達の背景知識をもとに、国内の医療情報データベース（①レセプト基盤、②病院基盤、③レジストリに大別）の長所、短所を整理し、第1回班会議（2024年11月28日）で紹介、ディスカッションし、コンセンサスを得た。

（2）安全性の検討事項の整理

各バイオシミラーの添付文書上で「重大な副作用」として挙げられているもの、採血値で定義できるアウトカム、日本でバリデーション研究が行われた（行われている）アウトカムを洗い出した。その上で、安全性アウトカムをどのように（バイオシミラーと先行品の間で）比較検討するかについての意見を第2回班会議（2025年3月7日）で紹介し、ディスカッションし、コンセンサスを得た。

（3）有効性の検討事項の整理

各バイオシミラーの添付文書上で添付文書に記載されている臨床試験のプライマリエンドポイントとして挙げられているものを洗い出した。その中で、日本のRWD、特

に①レセプト基盤データベースまたは②病院基盤データベースで検討できるものを同定した。①②では検討できないと考えられたバイオシミラーについては、そのバイオシミラーの処方経験がある専門医を探し、日本の③レジストリの利用可能性、および、代替エンドポイントの設定の可能性について、ヒアリングを行った。

（4）JMDC 保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）

JMDC 保険者データベース（大企業および中堅企業の従業員とその被扶養家族の医療請求データを蓄積した大規模データベース、データ期間は2005年1月～2024年5月で累計2000万人）を購入し、バイオシミラーと先行品の新規使用者の人数をカウントし、また、その中でさらに処方医療機関が病院、さらに、その中でDPC病院である人数をカウントした。

3. 目的2 ①情報発信のテンプレート作成および②規制当局からの情報発信の手法の検討（分担研究報告書3に対応）

（1）情報提供の現状調査

バイオシミラーに関する情報提供の実態として、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の各Webサイトに掲載されている情報を調査した。また、国内のジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会のWebサイトにおいて、ジェネリック医薬品に関して情報提供が行われている医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の内容を調査した。国内でのバイオシミラー情報提供に関して、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、PMDA、バイオシミラー協議会のWebサイトも確認した。

（2）情報提供のためのテンプレート作成 調査結果に基づき、ブルーブック及び

FDA が運営しているバイオ医薬品・バイオシミラー関連の情報提供サイト Purple Book を参照して、日本における情報発信のテンプレートとしてバイオシミラー最新情報集パープルブック（仮称）の整備に向けた案を作成した。また、パープルブックにおける各シートの記載に関する手引きを作成した。

4. 目的3①市販のリアルワールドデータを用いた使用実態の解析（分担研究報告書4に対応）

上述の JMDC 保険者データベースの中で、研究期間中に日本で 2024 年までにバイオシミラーが承認・販売されている 17 種類のバイオ医薬品のうち、少なくとも 1 つの処方を受けた患者を同定し、バイオ医薬品ごとに研究対象集団の年齢・性別を要約した後、2005 年 1 月から 2024 年 5 月までの各バイオ医薬品における先行バイオ医薬品（以下、先行品）とバイオシミラーの処方割合の月次傾向を求め図示した。次に、個人レベルで、(i) 先行品のみを処方された患者、(ii) バイオシミラーのみを処方された患者、(iii) 先行品からバイオシミラーへ切り替えた患者、(iv) バイオシミラーから先行品へ切り替えた患者、および (v) 不明を同定した。最後に、医療機関レベルでの検討として、先行品の処方実績が 1 件以上ある医療機関において、研究対象期間中にバイオシミラーの処方を開始した医療機関の割合を医療機関の種類（診療所、大学（関連）病院、公立病院、その他の病院）ごとに求め、17 成分それぞれについて集計し図示した。

5. 目的3②医療従事者へのヒアリングを通じた課題抽出（分担研究報告書5と6に

対応）

（1）病院のバイオシミラー採用に関する質的調査

全国に関連病院を有する厚生労働省所管のグループ病院のうち、バイオシミラーの使用割合が特徴的な地域にある市中病院を対象とした。まずグループ病院の本部へ調査の協力依頼を行い、本部を通じて該地域の病院の薬剤部への協力依頼を 2025 年 2 月 26 日に行った。依頼をした病院のうち、3 月 31 日までにインタビューガイドに回答した病院を調査対象とした。具体的には、疾患 5 領域（腫瘍関連、血液内科、糖尿病、骨粗鬆症、関節リウマチ）を中心に、各バイオシミラーの使用割合について、高い地域と低い地域を各々 2-4 つ選定し、合計 33 つの地域が選定され、結果、選定した地域にあるグループ病院は 16 つであり、最終的に 9 つ選定された。

バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因について、インタビューガイド（分担研究報告書5表1）をもとにメールでの回答を得たのち、対面での半構造化インタビューとした。内容は回答者の属性、バイオ医薬品の採用状況や採用基準、バイオシミラーに対する認識、バイオシミラー使用に際して生じる障壁や普及促進の方策、情報提供の在り方である。次に疾患 5 領域の中でも複数のバイオ医薬品が存在し、バイオシミラーの成分間で使用割合の傾向が異なる 4 領域（腫瘍関連、血液内科、糖尿病、関節リウマチ）については、更に製剤別に詳細な聴取を実施し、使用量が異なる理由や、各薬剤に関して先行品からバイオシミラーへの置き換わりの経緯を聞き取った。対面でのインタビューは、事前に同意を得られた者を対象とし、当日は同意を得て録音を行った。回答の内容を精

査し、追加質問がある場合は再度メールもしくは対面でのインタビュー調査を実施した。

インタビュー内容から逐語録を作成し、得られた全ての逐語録データに対して「バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因」を分析テーマとして帰納的にコーディングを実施した。分析は3名（堀口・松元・小澤）で実施した。分析テーマに関連するテキストに対して、その内容を最もよく表現する「コード」を付与し、具体例には「サブコード」を付与した。生成された複数のコードはKJ法を参考にまとめ、ひとまとまりのコードの特徴を表す「カテゴリ」を付与するとともに「サブカテゴリ」も作成した。信頼性を確保するため、研究者間で一致するまで分析しカテゴリ化を行った。次に抽出したカテゴリ・サブカテゴリ同士の関連を検討し関連図を作成した。

（2）クリニックのバイオシミラー採用に関する質的調査

研究班のメンバーの知人、そしてスノウボウルサンプリングによって調査協力に同意した医師3名（それぞれ腫瘍内科、整形外科領域を専門とし、医療機関において診療科長または部長職に就いている勤務医）に対して、（1）の調査において使用したインタビューガイドを、メールにて送付し、回収した。令和7年3月に実施した。

（倫理面への配慮）

JMDC 保険者データベースの解析については、筑波大学医学医療系倫理委員会（承認番号 2099）および明治薬科大学倫理委員会（承認番号 202462）により承認された。本研究で使用されたデータは、株式会社 JMDC により匿名化され、匿名加工処理が施されていることから、個別の同意は不要と見なされた。

インタビュー調査については、慶應義塾大学医学部の研究倫理委員会の承認を受けて実施した（承認番 20241202）。協力依頼にあたり、研究目的や個人情報の保護について文書を用いて説明し、同意を得て実施した。

C. 研究結果

1. 目的1 ①文献検索（分担研究報告書1に対応）

バイオシミラーと先行品の有効性または（かつ）安全性を比較した文献はPubMed上で75件（日本8件、アジア10件、北米16件、ヨーロッパ41件）が確認され、RWDの種類の内訳はレセプト18件、電子カルテ32件、レジストリ18件、その他9件であった（詳細は、分担報告書1添付資料1参照）。米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）の関連情報を検索したが、規制機関が主導で行なった検証事例は認められなかった。日本の規制当局（PMDA）からは、2022年に「バイオ後続品の安全性評価へのMID-NET[®]利用可能性の検討」が行われ報告されていた

<https://www.pmda.go.jp/files/000246113.pdf>）。

2. 目的1 ②既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討（分担研究報告書2に対応）

（1）データソースの整理

分担研究報告書2表1に示す通り、①レセプト基盤データベース（匿名医療保険等関連情報データベース等）の長所は追跡性の高さ（患者がどの医療機関にかかっても、その処方情報とアウトカム情報を拾うことができる）、短所は採血値や疾患特異的な情報が得られないこと、②病院基盤データベース（MID-NET等）の長所は採血値が

得られること、短所は追跡性が（①に比べて）劣る可能性、③レジストリの長所は疾患特異的な情報が得られること、短所はデータアクセスが容易でない可能性、と整理された。

（2）安全性の検討事項の整理

安全性の検討については、プライマリエンドポイントを1つ設定するよりも、複数あるいは（ある程度）網羅的に安全性アウトカムを設定し比較検討することが望ましいと考えられた。その候補としては、（1）添付文書の「重大な副作用」に挙げられているアウトカム、（2）肝機能障害・腎機能障害・血球障害のような採血によって定義可能なアウトカム（Clin Transl Sci . 2025;18(4):e70208）、（3）急性心筋梗塞、心不全、虚血性脳卒中、重篤な感染症、悪性腫瘍といった日本のRWDで疾患定義のバリデーション研究が行われ公表されたアウトカム

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0050.html>）または現在行われているアウトカムが考慮された（分担研究報告書2表2）。

（3）有効性の検討事項の整理

分担研究報告書2表3に示す通り、17成分の中で、①レセプト基盤データベースで直接設定できるプライマリエンドポイントはなかった。一方、8成分については採血で設定できるプライマリエンドポイント（エリスロポエチン・ダルベポエチンアルファにおけるヘモグロビン濃度、フィルグラスチム・ペグフィルグラスチムにおける好中球数、インスリングルラルギン、インスリンリスプロ・インスリンアスパルトにおけるHbA1c、アガルシダーゼベータにおける血漿中グロボトリアオシルセラミド濃度）であり、この8成分については②病院

基盤データベース（MID-NET等）で検討できる可能性があると考えられた。残りの9成分について、合計11人の専門医にヒアリングを行い、日本の既存の③レジストリの中で設定できる可能性のあるものとして3成分（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブにおける関節リウマチのDASスコア）が挙げられた。最後に残った6成分については日本の既存の③レジストリで設定できるものは存在せず、代わりに①レセプト基盤データベースや②病院基盤データベースで代替エンドポイント（例：テリパラチドにおける骨折発生）を設定する案が挙げられた。そのほか、承認前の臨床試験の対象疾患とはならず外挿（例：肺がんに対して臨床試験が行われ承認となったベバシズマブBSの、乳がんへの外挿）により承認された疾患のエンドポイントの設定についても意見が出された（分担研究報告書2表4参照）。

（4）JMDC保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）

分担研究報告書2表5に示す通り、JMDC保険者データベースで同定された各バイオ医薬品のバイオシミラー・先行品の新規使用者の人数は数百～数万人の単位で確保できることが確認された。また、処方開始となった医療機関の内訳を見てみると、多くのバイオ医薬品では半数以上が（診療所ではなく）病院、そのうちほとんどがDPC病院であることが明らかになった。

3. 目的2①情報発信のテンプレート作成および②規制当局からの情報発信の手法の検討（分担研究報告書3に対応）

バイオシミラーに関する理解を促進するための資料として、バイオシミラー個別製品に関する情報に焦点を絞り、情報提供に

関する現状の調査・整理と、今後の情報提供に用いるテンプレート作成のための検討を行った。本研究は、有効性・安全性に関する情報提供を行っていくためのテンプレート作成を目的としているが、基本情報として、製品の特徴、品質情報、承認申請時に報告されている臨床試験の概要も情報提供の対象に含めることとした。

(1) 欧米及び国内におけるバイオシミラーに関する情報提供の現状調査

EMA の Web サイトでは、医薬品に関する検索サイトの中に Medicine type の 1 つとして Biosimilar のカテゴリーが設けられ、Biosimilar 承認品目全体に関する情報と、個別製品に関する情報抽出が可能となっている（分担研究報告書 3 図 1）。検索結果としては図 1a のように製品一覧が表示されるのみであるが、各製品について、図 1b に示す項目について解説の記載があり、患者への情報提供も想定した内容が整備されている。

FDA の Web サイトでは、バイオ医薬品とバイオシミラーに関する情報検索サイト Purple Book が整備されている（分担研究報告書 3 図 2）。検索結果は EMA サイトと同様に一覧で示され、各製品の承認申請カテゴリー情報も表示される。続いて、図 2a に示すように、米国における規制上の分類

(biosimilars、interchangeables、reference product) 毎に、各製品の剤形（バイアル、シリンジ、ペン）が模式的に表示され、一群の製品の概要について、視認性のよい形で情報が提供されている。各製品については、図 2b に示すように添付文書や審査資料のリンクが示されているのみであり、専門家向けの内容である。

日本におけるバイオシミラーに関する情報として、国立医薬品食品衛生研究所生物

薬品部の Web サイトにおいて、バイオシミラーに関する概要と共に製品の承認状況を示し、各製品の初回承認時の審査報告書をリンクしている。PMDA 及びバイオシミラー協議会のバイオシミラーサイトにおいても、承認品目一覧が詳細に整備されているが、各製品の情報を得るには、あらためて PMDA の審査報告書や添付文書に関する検索サイトで検索する必要がある。

(2) 国内におけるジェネリック医薬品に関する情報提供の現状調査

国内では、ジェネリック医薬品に関して、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の Web サイト内に、医療用医薬品品質最新情報集（ブルーブック）が整備され、個別製品に関する情報が提供されている。ブルーブックでは、分担研究報告書 3 図 3a に示す項目について情報が整理され、同一有効成分のジェネリック医薬品について、製剤毎にデータシートが作成されている。データシート内の項目のうち、

(5) 効能・効果、(6) 用法・用量、(7) 添加物については、(一財)日本医薬情報センターのブルーブック連携データベース URL が表示されており、同サイトにて改めて検索する仕組みとなっている。

各データシートの (16) 生物学的同等性 (BE) 試験結果では、一部を除き、血中濃度推移に関するグラフが示されている。製造販売後の品質情報として、(18) 溶出試験結果又は純度試験結果では、溶出性又は純度について、先行品と各ジェネリック医薬品を比較した結果、(19) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果では、承認されている規格及び試験方法への適否の判定結果が、それぞれまとめられている。

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会では、ジェネリック医薬品に

関して、国内での品質関連及び臨床関連の文献および学会情報を収集し、先行品との品質の違いが懸念される情報について検討を行っている。(21) 参考 URL の項において、同検討会において品質等に関し特段の評価が行われた等、特別記載する情報がある場合には、当該欄に記載することとされている。ただし、ブルーブックにおいて、有効性・安全性に関する情報提供を目的とした項目は設けられていない。

(3) 国内におけるバイオシミラーに関する情報提供に関する検討

欧米では、医療従事者向け、及び患者・一般向けの情報提供がなされているが、バイオシミラーの使用促進においては、処方する医師や薬剤師（特に病院における薬剤の採用を決める立場の人）の役割が大きいと考えられることから、本研究で作成する個別製品の情報提供テンプレートについては、医師や薬剤師等の医療従事者を主なユーザーと想定して作成することが本研究班内の議論において合意された。以降、医療従事者を対象とすることを念頭に検討を行った。

また、上記の調査結果をもとに、国内でのユーザーの利便性や情報提供のプラットフォームとしての位置づけを考えた場合に、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の Web サイトで運営されているブルーブックを参照することが適切と考えられたため、これを参考にバイオシミラーに関する情報提供テンプレート作成を行った。情報集の名称としては、FDA を参考にパープルブックと仮称することとした。パープルブックのデータシートにおいて情報提供が必要と考えられる項目について検討した (図 3b)。

① 効能・効果、用法・用量、添加物

図 3b に示す項目の内容は、概ねブルーブックと同じであるが、(5) 効能・効果、(6) 用法・用量、(7) 添加物については、パープルブックデータシート内に情報を記載することとした。これにより、改めて検索することなく、必要な情報を得ることが可能となる。

(5) 効能・効果について、バイオシミラーでは、代表的な効能・効果に関して臨床試験が行われ、その他については外挿により付与されるケースがほとんどである点が特徴であることから、「臨床試験が行われた適応症」、「外挿により付与された適応症」、「先行バイオ医薬品のみが持つ適応症」に分類して、表示する案とした。これにより、各効能・効果に関する背景情報の一端を提供可能となり、医療機関におけるバイオシミラーの採用の検討や情報収集の検討に役立つと考えられる。

② 理化学的特性に関する情報

ブルーブックに記載されている (8) 解離定数、(9) 溶解度、(10) 原薬の安定性、(11) 膜透過性、(12) BCS・Biowaiver option については、バイオシミラーの特性を考慮すると不要な項目であると考え、掲載しない案とした。一方、バイオシミラーでは、個別に一般的名称が付されていること、各製品の構造情報等は JAN (日本医薬品一般的名称) データベースに収載されていることから、(10) 有効成分に関する情報を追加し、各製品の JAN データベース掲載サイトのリンクを記載する案とした。

③ 臨床試験に関する情報

ブルーブックでは (16) 生物学的同等性試験において、ヒトでの血中濃度推移に関するデータが収載されているが、パープルブックでは、(12) 承認申請時の臨床試験結果の項目を設け、審査報告書に記載されてい

る臨床試験の概要を記載する案とした。

④ 市販製剤の品質に関する情報

ブルーブックにおける(19)後発医薬品品質確保対策事業検査結果に対応する項目として、パープルブックでも(13)後発医薬品品質確保対策事業検査結果を記載する案とした。ブルーブックにおける(18)溶出試験結果又は純度試験結果では、先行品と各ジェネリック医薬品の実験的な比較が行われているが、これまでのところ、バイオシミラーについては同様の検討が行われていない。今後は実施が必要と考えられることから、パープルブックにおいても、

(16)品質評価結果の項目を設け、今後の事業で評価が実施され、結果が得られた場合は記載する案とした。

(市販製剤の有効性・安全性に関する情報
パープルブックでは、本研究で作成するテンプレートにおいて最も重要な項目として、(17)市販後RWDを設け、市販後の有効性・安全性に関する情報を提供する案とした。

(4)バイオシミラー情報提供テンプレート及び事例の作成

上記の検討結果をもとに、分担報告書3添付資料1に示すとおり、「パープルブック概要」として、記載の手引きを作成した。また、分担報告書3添付資料2として、パープルブックデータシートのイメージ例を作成した。いずれも、ブルーブック概要とその別添に準じた形とした。

ブルーブックでは、製剤毎に1つのPDFファイルとしてデータシートが作成されているが、パープルブックでは、ブルーブックほど製品の種類が多くない一方で、品質のみでなく、有効性・安全性に関する情報を追加して情報提供を行っていく計画であることから、各製品についてシートを3つ

に分けることとした。すなわち、シート1に製品の概要、シート2に市販後の品質情報、シート3に市販後RWDを掲載する形である(分担報告書3図4)。これにより、ユーザーが必要な情報にアクセスしやすく、情報の更新の点でも取扱いやすい形式になっていると考えられる。

これらのテンプレートの整備に加え、作成したテンプレートにおける情報提供の実行可能性を確認するため、インフリキシマブを例として、現時点で記入できる情報を全て盛り込み、具体的なデータシート例を作成した(分担報告書3添付資料3)。

4. 目的3①市販のリアルワールドデータを用いた使用実態の解析(分担研究報告書4に対応)

研究対象患者の数(および年齢・性別分布)はバイオ医薬品によってばらつきがあった(分担研究報告書4添付資料1Table 1参照)。

先行品とバイオシミラーの割合の月次傾向は、生物学的製剤の種類によって大きく異なっていた(分担研究報告書4添付資料1Figure 1参照)。フィルグラスチムやトラスツズマブのような一部のバイオ医薬品では、バイオシミラーの割合が発売後急に増加したのに対し、ソマトロピンやインフリキシマブでは緩やかな増加を示した。ダルベポエチンアルファとインスリンリスプロは、当初急な増加を示したが、その後ほぼ横ばいになった。2024年5月時点では、バイオ医薬品全体の処方におけるバイオシミラーの割合は、ソマトロピン13.6%~フィルグラスチムで92.5%とばらつきがあった。

分担研究報告書4添付資料1Figure 2に示す通り、先行品からバイオシミラーに切

り替えた患者の割合は概して低く、エリスロポエチン 1.2%～エタネルセプト 14.0%であった。すべてのバイオ医薬品において、バイオシミラーのみを投与されている患者の割合は、切り替え患者の割合よりもはるかに高かった。これは、切り替えが同一患者内で発生しておらず、より最近のバイオ医薬品の新規使用者ではバイオシミラーから開始している可能性を示唆する。バイオシミラーのみを投与されている患者の割合は、フィルグラスチム (74.4%) が最も高く、次いでダルベポエチンアルファ

(45.4%)、インスリングルルギン (43.9%) の順であった。

最後に、医療機関レベルでは、ほとんどのバイオ医薬品において、研究対象期間中にバイオシミラーを導入した医療機関の割合 (先行品を過去に処方したことがある医療機関が分母) は、大学 (関連) 病院が最も高く、次いで公立病院、その他の病院、診療所の順であった (分担研究報告書 4 添付資料 1 Figure 3 参照)。

5. 目的 3②医療従事者へのヒアリングを通じた課題抽出 (分担研究報告書 5 と 6 に対応)

(1) 病院のバイオシミラー採用に関する質的調査

9 つ全ての病院で DPC 制度を導入しており、医薬品の採用は会議にて決められていた。9 つの病院のうち、8 つの病院について先行品とバイオシミラーの両方の採用状況を確認できた (分担研究報告書 5 表 2)。本研究で抽出された、バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因は、【病院におけるバイオシミラー採用の現状】、【病院の課題】、【薬剤師からみた医師の課題】、【医師以外の医療従事者の課題】、【社会の課題】、

【製剤の課題】、【製薬会社の課題】、【普及の要因】、に大別された。各カテゴリが現状・課題・普及の要因のいずれかに属しているかを示すとともに、それらの関係性を分担研究報告書 5 図 1 に示した。

(2) クリニックのバイオシミラー採用に関する質的調査

調査対象となった医師 3 名は、いずれも経済的困窮者に対してはバイオシミラーを積極的に使用しており、医療経済面での利点も大きいと認識していた。(1) の研究結果と異なる点として、バイオシミラー使用の障壁となるものとして、診療科の合意形成、医療スタッフへの教育、院内処方と院外処方など処方による違い、があげられた。また、製薬企業の医薬情報担当者

(MR) からの情報提供がないとした回答者もいた。医師らは、バイオシミラーは先行品と完全に同一のものではない点に対して懸念していた。しかし、先行品に対するこだわりをもつ医師はいなかった。また、バイオシミラーについて他医療機関の同じ専門分野の医師と話題になることはない、とされた。

D. 考察

1. 目的 1①文献検索 (分担研究報告書 1 に対応)

RWD を用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出については、国内外である程度の実績と経験があることが確認された。一方で、各バイオ医薬品に関わる研究者・臨床家・製薬企業により研究・報告が散発的に行われている可能性もあり、全てのバイオ医薬品について有効性・安全性が網羅的に検討できているわけではないようである。より体系的・網羅的に行っていくことが望ましいと考えられた。

2. 目的1②既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討（分担研究報告書2に対応）

安全性の検討については、RWDを用いる意義としては、自発報告の解析と異なり、処方された人数（分母）が把握できることから安全性アウトカムの発生割合（絶対リスク）が計算可能なこと、そして、対照薬との比較により絶対リスク差や相対リスクが算出できることが挙げられる。この際、多くの医薬品の薬剤疫学研究では比較対照薬の設定に苦労するが、バイオシミラーについては、比較対照薬は（迷う余地がなく）先行品であり、またバイオシミラーと先行品間の比較可能性が高い（適応交絡が少ない）ことが期待できる。一方、RWDに対する一般的な懸念としては、アウトカムの妥当性である。(1)添付文書の「重大な副作用」に挙げられるようなアウトカムが、日本のリアルワールドデータに入力されている傷病名コード・ICD-10コードから妥当に拾えるかは確証がない。一方で、(2)採血によって定義可能なアウトカム（肝機能障害・腎機能障害・血球障害など）、(3)日本でバリデーション研究が行われているアウトカム（急性心筋梗塞、心不全、虚血性脳卒中、重篤な感染症、悪性腫瘍など）は妥当性が高い。(1)と(2)・(3)はオーバーラップしている部分もあるが、オーバーラップしない部分もある。オーバーラップしない部分についてどう考えるか（安全性の検討という観点でどちらを優先するか）という点は課題である。現時点での1つの提案として、採血によって定義可能なアウトカムと日本でバリデーション研究が行われているアウトカムは優先的に比較検討を行い、その結果については（ある程度）妥当

なものとして受け入れることとし、それ以外の（添付文書の「重大な副作用」に挙げられるような）アウトカムについては傷病名コード・ICD-10コードから探索的に比較検討し、その結果に有意差が見られた際には（あらたなバリデーション研究の実施等も考慮した上で）より厳密なアウトカム定義と比較検討に移る、といった段階的なアプローチも提案された。

有効性の検討については、承認前の臨床試験で設定されるプライマリエンドポイントが、日本の既存のRWDで定義できるのかという点が議論のポイントとなった。本研究班のテーマであるバイオ医薬品に関わらず、がんの progression free survival (PFS) や自己免疫疾患における特異的な活動性スコアのようなエンドポイントはレセプトデータや採血データでは定義できない。一方で、このようなデータ内容と十分なサンプルサイズを有するレジストリが日本に存在しないということがしばしばあり、その様子は本研究班の検討（特に専門医へのヒアリング）の中でも見て取れた。今取れる現実的なアプローチとしては、採血によって有効性アウトカムが定義できるバイオ医薬品については病院基盤データベース（MID-NET等）でバイオシミラー vs. 先行品の比較検討を行い、日本の既存のレジストリで有効性アウトカムが設定できるバイオ医薬品については（関連学会の協力のもと）レジストリで比較検討を行い、それ以外のバイオ医薬品についてはレセプトデータ等でも定義できる代替エンドポイントを設定し比較検討を行うことであろう。

なお、同一患者の先行品からバイオシミラーへの切り替えが行われた場合には有効性・安全性の前後比較を行える可能性があるが、そのサンプルサイズについては、目

的3①市販のリアルワールドデータを用いた使用実態の解析（分担研究報告書4に対応）に示した通り、バイオ医薬品使用者全体の中で1.2%~14.0%と多くない。

3. 目的2①情報発信のテンプレート作成および②規制当局からの情報発信の手法の検討（分担研究報告書3に対応）

バイオシミラー情報提供のためのテンプレートを作成することができた。市販後のRWDについては、今後、収集・解析されるデータを掲載していく予定である。一定以上の信頼性のあるデータを掲載する必要があると考える。市販後の品質関連の情報に関しても、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの品質特性の比較について未実施であり、今後、該当するデータを継続的に取得し、品質特性のトレンドを把握し、情報提供することが望まれる。情報提供シート全体、あるいは、各項目について、具体的なデータを蓄積しながら、最適な形に更新していく必要があると考えられる。

4. 目的3①市販のリアルワールドデータを用いた使用実態の解析（分担研究報告書4に対応）

バイオシミラーの導入動向は、バイオ医薬品の種類や医療機関の種類によって大きく異なっていた。同一患者内での切り替えは稀であったが、バイオ医薬品を新規に開始した患者では、バイオシミラーから開始する割合が高かった。医療機関レベルでは、公立病院やその他の医療機関に比べて、大学（関連）病院はバイオシミラーの導入率が高く、診療所は低かった。

バイオ医薬品ごとのバイオシミラーの割合の月次傾向は、製剤間で大きく異なっていた。フィルグラスチム、リツキシマブ、ト

ラスツズマブ、ラニビズマブ、テリパラチドのバイオシミラーは、研究期間中に使用が急速に拡大した。バイオシミラーの割合が急速に増加したバイオ医薬品とそうでないバイオ医薬品の間で、承認時期や基礎疾患など、明らかに異なる一貫した特徴は見つからなかった。例えば、がん治療に用いられるフィルグラスチム、リツキシマブ、トラスツズマブなどのバイオシミラーは使用が急速に拡大したが、同様のがん治療に用いられるベバシズマブは同様の傾向を示してはいない。

エタネルセプト、ダルベポエチンアルファ、フィルグラスチムなど、いくつかのバイオ医薬品において、バイオシミラーの割合の一次的な停滞または減少が観察された。一つの可能性として、日本国内でのバイオシミラーの供給不足が発生したため、一部の医療従事者がバイオシミラーの使用を中止したことが考えられる。エタネルセプトは2018年と2021年、ダルベポエチンアルファは2020年、フィルグラスチムは2020年と2022年、ペグフィルグラスチムは2024年に供給不足が発生した。供給不足の主な原因の一つは、需要が予想を上回ったためと考えられる。バイオシミラーの使用を促進するためには、安定した供給が求められるだろう。

先行品からバイオシミラーへ切り替えた患者の割合は一般的に低かった。同じ患者内での切り替えが稀であることのも理由の一つは、国内ガイドラインにより、製品のトレーサビリティを確保するため、2022年まで先行品からバイオシミラーへの切り替えが推奨されていなかったためと考えられる。また、過去の研究では、一部の医師と患者が、特に先行品からバイオシミラーへの切り替え時に、バイオシミラーの

安全性プロファイルに対する懸念を抱いていることが報告されている。これは、治療におけるネガティブな影響、ノセボ効果を引き起こす可能性がある。バイオシミラーに対する理解を深めることは、処方医と患者のバイオシミラー受け入れを促進するのに役立つことが期待される。

バイオシミラーの導入の実態は医療機関の種類によって異なっていた。診療所でのバイオシミラー導入率は病院に比べて低かった。病院の中では、大学（関連）病院がバイオシミラーの導入率で最も高かった。これは、病院（特に大学（関連）病院）はバイオシミラーの導入により医療費を削減できる可能性があり、または診療所よりも政府のバイオシミラー促進政策に影響を受けやすい可能性があるためと我々は考える。さらに、病院の医師は院内の採用品に準じて使用することが多いのに対し、診療所の医師は医師と患者の好みで薬剤を選択することが多い。バイオシミラーの使用率を向上させるためには、医療従事者や患者のバイオシミラーへの切り替えの受け入れに影響を与える要因をさらに調査する必要がある。

5. 目的3②医療従事者へのヒアリングを通じた課題抽出（分担研究報告書5と6に対応）

病院での調査について、バイオシミラーは同じ薬剤でもその使用割合に地域差があり、直面している各課題の重みも地域で異なっていたが、多くの内容は共通するものであった。本研究により、大きく8つのバイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因が抽出された。とりわけ同じ管轄にある全国規模の市中病院においても、近隣病院のバイオシミラー使用状況に関する情報

を求めていることや、外来でもバイオシミラー使用を促進するために、説明を行う人的資源等の課題を明らかにした意義は大きく、一般へのバイオシミラーの周知とプロモーションの強化が必要であることも示唆された。

クリニックでの調査について、いわゆる医薬品の使用は、医師による処方から始まるが、場合によっては患者からの意見も尊重される。しかしながらバイオシミラーにおいては、患者側の認知度はほとんどないに等しく、使用においてはまず処方する側の裁量が大きいと考えられた。一方、薬剤師が常駐している医療機関においては、その規模に関係なく、関係者の合議によって薬剤の採用が決められていた。入院施設がない場合など医療機関に薬剤師がいない場合には、直接的な情報入手先はMRに限定される。そのため、診療所など小規模の医療機関での使用実態及びその障壁を明らかにするためには、薬剤師の関与（常勤、近隣薬局との連携等）の程度及びMRの関わりを背景情報として明らかにする必要がある。バイオシミラーは、診療科によっては、種類が限定的なことから、使用促進のための策を考えるための調査では、診療科別の量的調査が必要と考えられる。また対象医療機関受診者における院内・院外処方割合や、患者の医療費の支払いに影響を与えるかどうか使用にも影響を与えていたため、患者における生活保護受給者や被ばく者の医療費給付の割合なども、調査において考慮する必要がある。

E. 結論

日本でバイオシミラーの有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価し、効果的に情報発信するための考え方が整理され

た。本研究で得られた知見は、今後バイオシミラーのエビデンスに基づく普及を促進していく際の土台となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Minako Matsumoto, Ryosuke Kumazawa (co-first author), Akiko Ishii-Watabe, Itsuko Horiguchi, Hiroaki Mamiya, Hiroko Shibata, Yoshiro Saito, Motohiko Adomi, Yuta Taniguchi, Jun Komiyama, Ryoko Sakai (co-last author), Masao Iwagami. Temporal trends in the prescription of biosimilars and the status of switching from original biologics to biosimilars at individual and institutional levels in Japan. medRxiv (プレプリントサーバー), 2025, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.06.09.25329307> (分担報告書4添付資料1)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出状況に関する文献調査

研究分担者 熊澤 良祐 明治薬科大学薬学部 助教
研究協力者 安富 元彦 ハーバード大学公衆衛生大学院 博士課程学生
梶山 和浩 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
駒嶺 真希 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

研究要旨

リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出可能に関する検討のために、初めに国内外の文献調査を行った。バイオシミラーと先行品の有効性または（かつ）安全性を比較した文献はPubMed（および補足として日本バイオシミラー協議会のウェブサイト）上で75件（日本8件、アジア10件、北米16件、ヨーロッパ41件）が確認され、リアルワールドデータの種類の内訳はレセプト18件、電子カルテ32件、レジストリ18件、その他9件であった。追加で、米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）の関連情報を検索したが、規制機関が主導で行なった検証事例は認められなかった。日本の規制当局（PMDA）からは、2022年に「バイオ後続品の安全性評価へのMID-NET®利用可能性の検討」が行われ報告されていた。以上から、リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出については、国内外である程度の実績と経験があるものの、より体系的・網羅的に行っていくことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

バイオ後続品（バイオシミラー）の有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するうえで喫緊の課題になっている。

そこで、本研究では、リアルワールドデータ（RWD）を用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出可能に関する検討の最初の段階として、国内外におけるバイオシミラーに関するRWDを用いた有効性及び安全性に係るエビデンスの創出状況を整理することを目的とした。

B. 研究方法

PubMed (MEDLINE)を用いたレビューを行った。2人（熊澤、安富）が独立してPubMedを検索用語“biosimilar”により検索し、表示された論文をスクリーニングし、バイオシミラーと先行バイオ医薬品を比較し、かつRWDを用いて行ったと考えられる論文を同定し、国、データベースの種類（レセプト、電子カルテ、レジストリ等）、時期、医薬品名、対象疾患、比較内容、設定されたアウトカム、結果の要約を抽出した。2人の検索結果を照らし合わせて、最終的に1つにまとめた。

PubMedに加えて、日本バイオシミラー協議会および日欧米の規制当局が発信している情報をインターネットで探索し、その結果をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究は、一般公開情報のみを対象にした文献検索であり、特に倫理的に問題ないと考えられた。

C. 研究結果

バイオシミラーと先行品の有効性または（かつ）安全性を比較した文献はPubMed（および補足として日本バイオシミラー協議会のウェブサイト）上で75件（日本8件、アジア10件、北米16件、ヨーロッパ41件）が確認され、RWDの種類の内訳はレセプト18件、電子カルテ32件、レジストリ18件、その他9件であった。添付資料1に各研究の詳細を示す。

ヨーロッパや北米では、関節リウマチ、炎症性腸疾患、乳がんなどを対象とした有効性・安全性を比較する研究が実施されていた。ヨーロッパは、レジストリを用いた研究が多く、北米は、レセプトと電子カルテを用いた研究が多く行われていた。日本を含めアジアでは、近年、バイオシミラー導入に伴い関連研究が増加傾向であった。特に日本では、インフリキシマブ、エタネルセプト、トラスツズマブ、テリパラチドを対象とした報告が見られた。

評価されたアウトカムは、有効性については治療継続率、再発率、重症度スコア、検査値（腫瘍マーカー、好中球数など）の変化であり、安全性については、有害事象の発現頻度や中止率が多く設定されていた。

米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）の関連情報を検索したが、規制機関が主導で行なった検証事例は認められなかった。

一方、日本の規制当局（PMDA）からは、2022年に「バイオ後続品の安全性評価へのMID-NET®利用可能性の検討」が行われ報告されていた

<https://www.pmda.go.jp/files/000246113.pdf>。PMDAでは、MID-NETを用いたバイ

オ後続品の調査を実施し、2009年～2018年のデータをもとに、9成分21製品の使用実態を分析した。フィルグラスチムやインスリングルゲンにおいては2018年末時点で処方割合が50%を超え、また切替患者は高齢者の割合が高く、小児の割合が少ない傾向が示された。MID-NETを用いた使用実態および患者背景の分析を通じて、RWDによる政策的評価の可能性が提示された。

D. 考察

RWDを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出については、国内外である程度の実績と経験があることが確認された。特に欧米では、レジストリ、レセプト、電子カルテを用いた研究が、日本を含むアジアよりも早い時期から行われていた。また、RWDのデータソースごとに評価可能なアウトカムや適用疾患の特性が異なり、レセプトは医療資源利用評価に、電子カルテは検査値や重症度評価に、レジストリは疾患特異的アウトカムの分析に適していた。

日本では、MID-NETやNDBといった公的データベースの整備が進みつつあり、今後のエビデンス創出の基盤が強化されることが期待される。MID-NETを用いたPMDAの調査では、使用実態、安全性、患者背景、薬剤切替えなど多様な視点からの解析可能性が示されており、行政主導によるエビデンス創出の好例といえる。

一方で、各バイオ医薬品に関わる研究者・臨床家・製薬企業により研究・報告が散発的に行われている可能性もあり、全てのバイオ医薬品について有効性・安全性が網羅的に検討できているわけではないようである。

今後は、対象薬剤・疾患の拡大と標準化された研究手法による継続的な検証が求め

られる。また、医療経済指標や患者アウトカム（QOL等）を含めた包括的な評価も重要であり、アカデミア・行政・企業の連携による研究体制の整備が課題である。

E. 結論

RWDを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出について進めていくための第一段階として、文献調査を行った。国内外である程度のエビデンスがあることが確認されたが、各バイオ医薬品に関わる研究者・臨床家・製薬企業により研究・報告が散発的に行っている可能性もあり、より体系的・網羅的に行っていくことが望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

文献調査結果の詳細

研究分担者 熊澤良祐 明治薬科大学薬学部 助教

研究協力者 安富元彦 ハーバード大学公衆衛生大学院 博士課程学生

文献調査結果 75件

内訳

PubMed:72件

日本BS協議会：3件

使用DB	件数
レセプトデータ	18
レジストリ	18
カルテデータ	32
その他	9

※件数に重複あり

品目	件数
ソマトロピン	0
エポエチンアルファ	3
フィルグラスチム	4
インフリキシマブ	26
インスリングルルギン	1
リツキシマブ	6
エタネルセプト	21
トラスツズマブ	3
アガルシダーゼベータ	0
ベバシズマブ	1
ダルボポエチンアルファ	0
テリパラチド	1
インスリンリスプロ	0
アダリムマブ	14
インスリンアスパルト	0
ラニビズマブ	3
ペグフィルグラスチム	2
ウステキヌマブ	0
アフリベルセプト	0
その他	2

規制機関	リアルワールドデータを用いたバイオシミラーの効果検証状況
FDA	FDAはバイオシミラーを「生物学的製剤と互換性のある医薬品」と定義している。この互換性の検証のためにリアルワールドエビデンスをどのように用いるか、現在BsUFA Research Pilot Programを通して検証・ガイダンス作成を行なっている。
EMA	バイオシミラーの検証にリアルワールドデータをどのように用いるのかについての言及を見つけれなかった。

※EMA、FDAともに、規制機関が主導で行なったリアルワールドデータを用いたバイオシミラーの有効性・安全性検証の事例は見つけれなかった。

文献調査結果 日本 8件

Year	国	使用DB	対象薬剤	対象疾患	対象患者数	設定されたアウトカム
2024	日本	DeSCデータベース	テリパラチド	骨粗鬆症	N=45,861	新規骨折の発症率, 骨肉腫の発症率
2024	日本	MDVデータ/WHOのVigiBase	トラスツズマブ	HER2陽性乳がん	MDV : N=31,661, VigiBase : N=58,799	有効性 : 乳がん再発 安全性 : 心不全, 肝障害, インフュージョンリアクション その他 : 医療費
2024	日本	KURAMAコホート	エタネルセプト	関節リウマチ	N=62	有効性 : 疾患活動性, 治療継続率, 安全性 : 有害事象
2023	日本	3件の製造販売後調査	インフリキシマブ	関節リウマチ, クローン病, 潰瘍性大腸炎, 乾癬	N=1,816	治療維持率, 有害事象
2023	日本	市販後調査データ (日本化薬)	インフリキシマブ	関節リウマチ, クローン病, 潰瘍性大腸炎, 乾癬	N=1,816	効果 : 疾患活動性, 寛解率, 非奏功のための中断 安全性 : infusion reaction, 感染症
2022	日本	市販後調査データ (日本化薬)	インフリキシマブ	関節リウマチ	N=794	寛解率, 疾患活動性
2021	日本	レセプトデータ(MDV)	インフリキシマブ	限定せず	N=9,735	インフリキシマブ先発品, バイオシミラーの使用状況
2021	日本	市販後調査とレセプトデータ(MDV)	インフリキシマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=4,753	結核, 肝障害

文献調査結果 アジアその他 10件

Year	国	使用DB	対象薬剤	対象疾患	対象患者数	設定されたアウトカム
2023	インド	三次妊娠補助施設データ	ホリトロピンアルファ	生殖補助医療	N=364	有効性：妊娠率, 出生率 安全性：流産率
2023	インド	多施設カルテデータ	ラニビズマブ	滲出型加齢黄斑変性症	N=164	有効性：最高矯正視力 安全性：有害事象
2022	インド	多施設カルテデータ	ラニビズマブ	糖尿病黄斑浮腫	N=333	有効性：最高矯正視力 安全性：有害事象
2022	インド	1眼科病院のカルテデータ	ラニビズマブ	ポリープ状脈絡膜血管症	N=41	有効性：最高矯正視力 安全性：有害事象
2022	中国	単施設カルテデータ	リツキシマブ	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	N=33	有効性：奏功率 安全性：有害事象
2020	韓国	レジストリ	インフリキシマブ	強直性脊椎炎	N=248	治療薬継続
2020	韓国	レジストリ	インフリキシマブ	関節リウマチ	N=199	治療薬継続, 疾患活動性, 有害事象
2020	WHO	自発報告データベース(VigiBase)	フィルグラスチム	指定なし	N=11,183	報告された医薬品関連有害事象の比較
2018	トルコ	保険データベース	インフリキシマブ	関節リウマチ	N=697	治療中断, 他の生物学的製剤への切り替え
2017	韓国	レジストリ	インフリキシマブ	関節リウマチ	N=100	治療薬継続率, 疾患活動性

文献調査結果 北米 16件

Year	国	使用DB	対象薬剤	対象疾患	対象患者数	設定されたアウトカム
2024	カナダ	電子カルテデータ	インフリキシマブ	炎症性腸疾患	N=364	有効性：切替後の治療継続率, 安全性：奏功消失, 有害事象
2024	カナダ	オンタリオ州医療データ	ベバシズマブ	転移性大腸がん	N=3,692	有効性：質調整生存年, その他：増分純金銭便益, 増分純健康便益
2024	カナダ	オンタリオ州医療データ	トラスツズマブ	HER2陽性乳がん	N=5,071	有効性：全生存期間, 安全性：最終投与日からの30日以内の死亡
2024	カナダ	レセプトデータ	インフリキシマブ, エタネルセプト	指定なし	N=13,785	入院を要する重篤な感染症
2023	アメリカ	2019 IBM MarketScan データベース	ベグフィルグラスチム	がん（化学療法中）	N=2,045	有効性：発熱性好中球減少症関連の入院
2022	アメリカ	HealthCore Integrated Research Environment (HIRE) のデータ	インスリンラルギン	2型糖尿病	N=7,440	有効性：HbA1cの変化, 安全性：有害事象, その他：アドヒアランス, 医療費
2022	カナダ	単施設	フィルグラスチム	乳がん, 悪性リンパ腫	N=275	発熱性無顆粒球症(FN)発生, 投与量減少・遅延
2022	アメリカ	レセプトデータベース (MarketScan)	インフリキシマブ	関節リウマチ, 乾癬, 乾癬性関節炎, 潰瘍性大腸炎, クローン病	N=13,438	6, 12, 18ヶ月時点アドヒアランス (PDCを用いて計算)
2022	カナダ	単施設	ベグフィルグラスチム	補助化学療法を受ける乳がん患者	N=174	発熱性無顆粒球症(FN)発生, 投与量減少・遅延, 疼痛
2022	アメリカ, カナダ	多施設	インフリキシマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=115	疾患活動性, 患者報告アウトカム
2022	カナダ, オーストラリア	多施設	エタネルセプト	関節リウマチ	N=163	疾患活動性
2022	カナダ	レセプトデータ	エタネルセプト	炎症性関節炎	N=3,657	外来・入院サービスの利用, 薬剤リフィル
2021	アメリカ	電子カルテ (Keiser Permanente)	インフリキシマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=3,206	有効性：IBD関連外科手術, 救急外来受診, 入院 安全性：感染症, 悪性腫瘍, 急性肝障害, 結核
2021	アメリカ	分散データベース (FDA Sentinel)	TNF阻害薬	炎症性疾患全般	N=90,360	それぞれのTNF阻害薬の使用状況
2021	カナダ	2施設	フィルグラスチム	自家造血幹細胞移植	N=203	好中球, 血小板の生着までの時間
2017	アメリカ	Humana Research Database	フィルグラスチム	化学療法誘発性好中球減少症	N=189	有効性：発熱性好中球減少症発症率, 安全性：有害事象

文献調査結果 ヨーロッパ (1) 41件

Year	国	使用DB	対象薬剤	対象疾患	対象患者数	設定されたアウトカム
2024	ノルウェー	5施設のカルテデータ	エタネルセプト	乾癬性関節炎	N=1,138	疾患活動性, 薬剤継続性
2024	スペイン	レジストリ	エタネルセプト, アダリムマブ	膠原病	N=4,162	非奏功のための治療薬中断
2024	イタリア	多施設	アダリムマブ, エタネルセプト	関節リウマチ	N=1,598	48ヶ月の疾患活動性
2024	フランス	レセプトデータベース (SNDS)	インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ	炎症性疾患	N=86,776	治療継続, 重篤な感染症, 入院・死亡
2024	イギリス, フランス, スペイン	レジストリ, レセプトデータ	アダリムマブ	乾癬	N=11,041	治療薬中止, 重篤な有害事象
2023	ヨーロッパ5カ国	医療記録データ (24施設)	リツキシマブ	びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫	N=389	有効性: 全生存期間, 無増悪生存期間, 最良効果, 安全性: 有害事象
2023	ノルウェー	5施設の患者データ	エタネルセプト	関節リウマチ	N=1,455	有効性: 疾患活動性, 薬剤継続性, 安全性: 有害事象
2023	イタリア	9つの病院のデータ	アダリムマブ, エタネルセプト	関節リウマチ	N=672	1年後アドヒアランス
2023	イギリス	単施設	インフリキシマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=297	臨床的寛解, 血液検査上の寛解, 糞便検査上の寛解
2023	ノルウェー	単施設	リツキシマブ	関節リウマチ	N=110	疾患活動性, 患者報告アウトカム
2023	イギリス	レジストリ	エタネルセプト	関節リウマチ	N=1,806	疾患活動性, 治療薬変更
2023	ヨーロッパ	自発報告データベース (EudraVigilance)	悪性腫瘍に用いる先発品 vs. バイオシミラー	悪性腫瘍患者	N=13,306	報告される有害事象
2023	イギリス	レジストリ	エタネルセプト	関節リウマチ	N=1,806	DAS28寛解, EULAR応答, 最小臨床重要差(MCID)
2022	ルーマニア	リウマチ性疾患レジス トリ	アダリムマブ	関節リウマチ	N=441	有効性: 疾患活動性, 安全性: 有害事象
2022	イタリア	9つのIBD施設のカルテ データ	アダリムマブ	炎症性腸疾患 (IBD)	N=134	有効性: 寛解率, 安全性: 有害事象
2022	フランス, ドイツ, イギリス	複数病院のデータ	インフリキシマブ・アダリムマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=1,004	First lineとしてどの治療薬を選択するか
2022	イタリア	多施設	アダリムマブ, エタネルセプト	若年性特発性関節炎	N=59	寛解, 有害事象
2022	ポルトガル	レジストリ	エタネルセプト	関節リウマチ, 乾癬性関節炎, 脊椎関節炎	N=1,693	治療継続率, 寛解率, 有害事象
2022	スウェーデン	レジストリ	アダリムマブ, リツキシマブ, エタネルセプト, インフリキシマブ	膠原病	N=21,443	治療薬継続率
2022	イタリア	多施設	インフリキシマブ, アダリムマブ, ゴリムマブ, ベドリズマブ	潰瘍性大腸炎	N=416	持続的な臨床的寛解

文献調査結果 ヨーロッパ (2) 41件

Year	国	使用DB	対象薬剤	対象疾患	対象患者数	設定されたアウトカム
2021	イギリス	複数病院のデータ	リツキシマブ	関節リウマチ	N=803	DAS28-CPR, リツキシマブによる治療継続
2021	スペイン	単施設	エタネルセプト	関節リウマチ, 脊椎関節炎, 乾癬性関節炎	N=138	治療薬継続期間, 寛解, 有害事象
2021	イタリア	単施設	インフリキシマブ	高安病	N=23	寛解率, 有害事象, 疾患活動性 (ITAS-2020, ITAS_ESR, ITAS_CRP), 画像評価
2021	スペイン	多施設	インフリキシマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=239	用量変更, 治療継続率, 重篤な有害事象
2021	ドイツ	レジストリ	エタネルセプト	若年性特発性関節炎	N=348	14, 54週にそれぞれ評価
2021	デンマーク	レジストリ	アダリムマブ	乾癬	N=348	疾患活動性, 有害事象
2021	イギリス	単施設	アダリムマブ	潰瘍性大腸炎, クローン病	N=481	一年後治療薬継続
2021	イタリア	副作用報告システム	トラスツズマブ	HER2陽性乳がん	N=354	治療薬継続, 臨床的寛解, 糞便検査上の寛解, アダリムマブトラフ値
2020	イタリア	単施設	リツキシマブ	シェーグレン症候群	N=17	有害事象, 薬剤費
2019	イタリア	イタリア地域医療データベース	エポエチンアルファ	慢性腎臓病	N=14,400	疾患活動性, 有害事象
2019	フランス	レセプトデータベース(SNDS)	インフリキシマブ	慢性腎臓病	N=5,050	有効性: 輸血や貧血の有無, 安全性: 主要心血管イベント, 悪液質, 過敏反応
2019	ルーマニア	レジストリ	エタネルセプト	関節リウマチ	N=242	死亡, クローン病関連外科手術, 入院, 他の生物学的製剤の使用
2019	ポーランド	単施設	アダリムマブ	クローン病	N=286	疾患活動性, 有害事象
2019	デンマーク	レジストリ	セルトリズマブ, アバタセプト, インフリキシマブ	クローン病	N=766	疾患活動性
2019	デンマーク	レジストリ	エタネルセプト	関節リウマチ, 乾癬性関節炎, 体軸性脊椎関節炎	N=1,621	疾患活動性, 治療薬継続
2019	北欧	レジストリ	インフリキシマブ, エタネルセプト	脊椎関節炎	N=2,334	治療薬継続率
2018	イタリア	複数病院のデータ	エポエチン	血液透析患者	N=867	以下の複合アウトカム 1. 透析装置関連の問題 2. 感染症 3. 循環器関連の事象
2018	デンマーク	レジストリ	エタネルセプト, インフリキシマブ	尋常性乾癬	N=2,161	治療継続率
2018	イギリス	患者調査	インフリキシマブ	小児潰瘍性大腸炎, クローン病	N=278	治療導入に伴う疾患活動性, 有害事象
2017	ポーランド	単施設	インフリキシマブ	潰瘍性大腸炎	N=83	疾患重症度, 寛解率
2016	イタリア	イタリア地域医療データベース	エポエチンアルファ, エポエチンベータ等	慢性腎臓病, がん	N=1,003	ヘモグロビン濃度変化

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書2

日本における既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討

研究代表者	岩上 将夫	筑波大学医学医療系	教授
研究分担者	酒井 良子	明治薬科大学薬学部	准教授
	熊澤 良祐	明治薬科大学薬学部	助教
研究協力者	梶山 和浩	医薬品医療機器総合機構（PMDA）	
	駒嶺 真希	医薬品医療機器総合機構（PMDA）	
	谷口 雄大	筑波大学医学医療系	助教
	小宮山 潤	筑波大学医学医療系	特任助教

研究要旨

日本のデータベース利活用環境下において、バイオシミラーの有効性及び安全性情報をどのように創出できるか、成分ごとに検討・整理することを目的とした。本分担の担当者内での知識の整理と書き出し、研究班会議におけるディスカッション、各バイオシミラーを処方する専門医へのヒアリング、パイロット解析（サンプルサイズ計算）を行った。まず、日本の医療情報データベース（レセプト基盤、病院基盤、レジストリに大別）の長所・短所（例：得られる情報、追跡性など）を整理した。安全性については、各バイオシミラーについてプライマリエンドポイント指標を1つ設定するよりも、(1)添付文書上で「重大な副作用」のリスト、(2)採血値で定義できる指標、(3)疾患定義がバリデーションされているアウトカムといった切り口で、複数あるいは（ある程度）網羅的に設定し、先行品との間で頻度を比較することが望ましいと考えられた。一方、有効性については、まず添付文書に記載されている臨床試験のプライマリエンドポイントがリアルワールドデータから得られるかどうか議論となった。現バイオシミラー17成分のうち、臨床試験のプライマリエンドポイントが採血値となっていたものは8成分あり、これらの多くは病院基盤データベースで比較できることが想定された。それ以外の成分については、計11人の専門医にヒアリングを行い、一部の成分のプライマリエンドポイント（例：関節リウマチのDASスコア）は既存のレジストリで収集されていることからレジストリを用いて比較できる可能性が挙げられた。それ以外については、レセプト基盤データベースまたは病院基盤データベースでも検討可能な代替エンドポイントの提案がなされた。最後に、レセプト基盤データベースの1つであるJMDC保険者データベースをパイロット解析（サンプルサイズ計算）し、多くのバイオ医薬品（バイオシミラーまたは先行品）の新規処方患者が数百～数万の単位で同定できることを確認した。

A. 研究目的

バイオ後続品（バイオシミラー）は、国内で既に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と比較して、同等性／同質性を示すデータ等に基づき開発される。令和4年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（令和5年度調査）「後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査」によると、バイオシミラーの患者認知度は必ずしも高いとは言えない一方で、医療機関に対する調査では「品質や有効性、安全性に疑問がないバイオ後続品は積極的に処方（使用）する」という回答が一定程度存在していることが明らかとなっている。バイオシミラーの有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するうえで喫緊の課題になっている。

分担報告書1（リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出状況に関する文献調査）では、国内外のリアルワールドデータを用いたバイオシミラーの有効性、安全性の研究についてレビューを行い、日本を含むアジアでは欧米に比して研究の数が少ないことが示唆された。また、国内外ともにバイオシミラーの研究は散発的に行われており、網羅的、体系的な検討体制が構築されているとは言い難い状況であった。

そこで、本研究パートでは、日本のデータベース利活用環境下において、バイオシミラーの有効性及び安全性情報をどのように創出できるか、バイオシミラーの既承認18成分中、2024年の調査開始時点で市販が

認められた17成分（ソマトロピン、エリスロポエチン（エポエチンアルファとエポエチンベータを含む）、フィルグラスチム、インフリキシマブ、インスリングラルギン、リツキシマブ、エタネルセプト、トラスツズマブ、アガルシダーゼベータ、ベバシズマブ、ダルベポエチンアルファ、テリパラチド、インスリンリスプロ、アダリムマブ、インスリンアスパルト、ラニビズマブ、およびペグフィルグラスチム）を対象に、安全性・有効性の検討事項について整理を行った。

B. 研究方法

1. データソースの整理

まず、本分担の担当者達の背景知識をもとに、国内の医療情報データベース（①レセプト基盤データベース、②病院基盤データベース、③レジストリに大別）の長所、短所をあらためて整理し、第1回班会議（2024年11月28日）で紹介、ディスカッションし、コンセンサスを得た。

2. 安全性の検討事項の整理

まず、安全性アウトカムの候補として、各バイオシミラーの添付文書上で「重大な副作用」として挙げられているもの、採血値で定義できるアウトカム（Clin Transl Sci. 2025;18(4):e70208）、日本でバリデーション研究が行われ公表されたアウトカム（<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0050.html>）または行われているアウトカムを洗い出した。

その上で、安全性アウトカムをどのように（バイオシミラーと先行品の間で）比較検討するかについての意見を第2回班会議（2025年3月7日）で紹介し、ディスカッションし、コンセンサスを得た。

3. 有効性の検討事項の整理

まず、各バイオシミラーの添付文書に記載されている臨床試験のプライマリエンドポイントとして挙げられているものを洗い出した。その中で、日本のリアルワールドデータ、特に①レセプト基盤データベース（NDB等）または②病院基盤データベース

（MID-NET等）で検討できるものを同定した。①②では検討できないと考えられたバイオシミラーについては、そのバイオシミラーの処方経験がある専門医を探し、日本の（関連学会などが構築している）③レジストリの利用可能性、および、（①レセプト基盤データベースや②病院基盤データベースにおける）代替エンドポイントの設定の可能性について、ヒアリングを行った。

4. JMDC 保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）

最後に、実際に有効性・安全性の比較研究を行う場合のイメージを共有することを目指して、実際のリアルワールドデータのパイロット解析（サンプルサイズ計算）として、単年度研究である本研究プロジェクトの短期間の中でも入手・解析が可能な JMDC 保険者データベース（大企業および中堅企業の従業員とその被扶養家族の医療請求データを蓄積した大規模データベース、データ期間は 2005 年 1 月～2024 年 5 月で累計 2000 万人）を購入し、バイオシミラーと先行品の新規使用者（その定義は、JMDC 保険者データベースの台帳に登録後、半年間は該当バイオ医薬品の処方がなく、その後初めてバイオシミラーまたは先行品を処方）の人数（つまり、有効性・安全性の検討を行うときの分母）をカウントし、また、その中でさらに処方医療機関が（診療

所ではなく）病院、さらに、その中で DPC 病院である人数をカウントした。その理由は、（②病院基盤データベースである）MID-NET を今後用いる場合、その対象は DPC 病院（の一部）であるため、どの程度の数・割合の新規使用者が DPC 病院で開始されているか把握しておくことは参考になると考えられたからである。

なお、同一患者の先行品からバイオシミラーへの切り替えが行われた場合には有効性・安全性の前後比較を行える可能性があるが、そのサンプルサイズについては、分担報告書 4（日本におけるバイオシミラーの処方トレンドと切り替えの実態）に解析方法と結果を示している。

分析は、STATA バージョン 17（Stata Corp, College Station, TX, USA）および Microsoft SQL Server 2022（Microsoft Corp, WA, USA）を使用して実施された。

（倫理面への配慮）

JMDC の解析部分については、筑波大学医学医療系倫理委員会（承認番号 2099）および明治薬科大学倫理委員会（承認番号 202462）により承認された。本研究で使用されたデータは、株式会社 JMDC により匿名化され、匿名加工処理が施されていることから、個別の同意は不要と見なされた。

C. 研究結果

1. データソースの整理

表 1 に示す通り、一般に（バイオ医薬品の処方を含む）処方情報およびアウトカム情報が逐次入手できるリアルワールドデータは、①レセプト基盤データベース、②病院基盤データベース、③レジストリに大別される。日本において、①②に該当するデータベースについては日本薬剤疫学会の「日

本における薬剤疫学に応用可能なデータベース調査]

(<https://www.jspe.jp/committee/kenkou-iryuu/>) に (おおよそ) 網羅的にデータベース名および詳細が掲載されており、一方③に該当するデータベースについてはクリニカル・イノベーション・ネットワークの「患者レジストリ検索システム」

(<https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G002-ubg.php>) に (おおよそ) 網羅的にデータベース名および詳細が掲載されている。

同じく表1に示す通り、長所については、①レセプト基盤データベース (NDB等) は追跡性の高さ (患者がどの医療機関にかかっても、その処方情報とアウトカム情報を拾うことができる)、②病院基盤データベース (MID-NET等) は採血値が得られること、③レジストリは疾患特異的な情報が得られること (例: 関節リウマチのレジストリにおける DAS スコア) が挙げられた。

逆に、短所については、①レセプト基盤データベースは採血値や疾患特異的な情報が得られないこと、②病院基盤データベースは追跡性が (①に比べて) 劣る可能性、③レジストリはデータアクセスが (関連学会の関係者に限定されるなどの理由で) 容易でない可能性が挙げられた。

2. 安全性の検討事項の整理

医薬品の安全性に関する検討の一般的な慣習 (承認前の臨床試験や自発報告において、ある程度網羅的に安全性情報を収集していること) を鑑みると、有効性について行われているような、プライマリエンドポイントを1つ設定するよりも、複数あるいは (ある程度) 網羅的に安全性アウトカムを設定し比較検討することが望ましいと考

えられた。その理由は、仮にプライマリエンドポイントを1つ設定してその同等性が示されたとしても、安全性全般の同等性の傍証にはなりにくいからである。

複数あるいは (ある程度) 網羅的な安全性アウトカムの候補としては、(1) 添付文書の「重大な副作用」に挙げられているアウトカム、(2) 肝機能障害・腎機能障害・血球障害のような採血によって定義可能なアウトカム (Clin Transl Sci . 2025;18(4):e70208)、(3) 急性心筋梗塞、心不全、虚血性脳卒中、重篤な感染症、悪性腫瘍といった日本のリアルワールドデータで疾患定義のバリデーション研究が行われ公表されたアウトカム

(<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0050.html>) または行われているアウトカムが考慮された。なお、(1) と (2)・(3) はオーバーラップしている部分がある。

表2に、17成分のバイオ医薬品について、添付文書から洗い出した「重大な副作用」の一覧、および、それが (2)・(3) にも当てはまるかチェックしたものを示す。

留意すべき点としては、(1) 添付文書の「重大な副作用」の多くは、①レセプト基盤データベースや②病院基盤データベースに記録されている傷病名コードや ICD-10 コードで定義することは可能であるが、その傷病名コード・ICD-10 コードの妥当性 (陽性的中度、感度や特異度) が検討されているわけではない。一般に、傷病名コード・ICD-10 コードのみで定義したアウトカムは、感度は高いが、特異度が低い (つまり多くのアウトカムは拾えるが、拾えたアウトカムが本物とは限らない) ことが問題になりうることが指摘された。

3. 有効性の検討事項の整理

表3に、17成分のバイオ医薬品について、添付文書から洗い出した承認前臨床試験のプライマリエンドポイント（および対象疾患）の一覧を示す。17成分の中で、①レセプト基盤データベースで直接設定できるプライマリエンドポイントはなかった。一方、8成分については採血で設定できるプライマリエンドポイント（エリスロポエチン・ダルベポエチンアルファにおけるヘモグロビン濃度、フィルグラスチム・ペグフィルグラスチムにおける好中球数、インスリンラリジン、インスリンリスプロ・インスリンアスパルトにおけるHbA1c、アガルシダーゼベータにおける血漿中グロボトリアオシルセラミド濃度）であり、この8成分については②病院基盤データベース

（MID-NET等）で検討できる可能性があると考えられた（ただし、アガルシダーゼベータはサンプルサイズの観点で難しいと考えられた）。

残りの9成分について、（本報告書の謝辞に示す）合計11人の専門医にヒアリングを行い、その結果についても表3に示した。日本の既存の③レジストリの中で設定できる可能性のあるものとして3成分（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブにおける関節リウマチのDASスコア）が挙げられた。

最後に残った6成分については日本の既存の③レジストリで設定できるものは存在せず、代わりに①レセプト基盤データベースや②病院基盤データベースで代替エンドポイント（例：テリパラチドにおける骨折発生）を設定する案が挙げられた。

そのほか、承認前の臨床試験の対象疾患とはならず外挿（例：肺がんに対して臨

床試験が行われ承認となったベバシズマブBSの、乳がんへの外挿）により承認された疾患のエンドポイントの設定についても意見が出された（表4）。

4. JMDC 保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）

表5に、JMDC 保険者データベースで同定された各バイオ医薬品のバイオシミラー・先行品の新規使用者の人数について示す。使用者数が少ないバイオ医薬品では、例えばソマトロピンの先行品の使用者999人 vs. バイオシミラーの新規使用者446人、使用者数が多いバイオ医薬品では、例えばインスリンリスプロの先行品の使用者24417人 vs. バイオシミラーの新規使用者7007人が認められた。

また、処方開始となった医療機関の内訳を見てみると、多くのバイオ医薬品では半数以上が（診療所ではなく）病院、そのうちほとんどがDPC病院であることが明らかになった。

D. 考察

日本における既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討として、まず日本で利用可能なリアルワールドデータを分類し、その長所・短所を確認した。次に、安全性および有効性の検討事項の整理を行った。最後に、JMDC 保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）を行った。

安全性の検討については、本研究班のテーマであるバイオ医薬品に関わらず、様々な医薬品の安全性の検証のために近年リアルワールドデータの利活用が期待されている。リアルワールドデータを用いる意義としては、自発報告の解析と異なり、処方さ

れた人数（分母）が把握できることから安全性アウトカムの発生割合（絶対リスク）が計算可能なこと、そして、対照薬との比較により絶対リスク差や相対リスクが算出できることが挙げられる。この際、多くの医薬品の薬剤疫学研究では比較対照薬の設定に苦勞するが、バイオシミラーについては、比較対照薬は（迷う余地がなく）先行品であり、またバイオシミラーと先行品間の比較可能性が高い（適応交絡が少ない）ことが期待できる。

一方、リアルワールドデータに対する一般的な懸念としては、アウトカムの妥当性である。(1)添付文書の「重大な副作用」に挙げられるようなアウトカムが、日本のリアルワールドデータに入力されている傷病名コード・ICD-10コードから妥当に拾えるかは確証がない。一方で、(2)採血によって定義可能なアウトカム（肝機能障害・腎機能障害・血球障害など）、(3)日本でバリデーション研究が行われているアウトカム（急性心筋梗塞、心不全、虚血性脳卒中、重篤な感染症、悪性腫瘍など）は妥当性が高い。(1)と(2)・(3)はオーバーラップしている部分もあるが、オーバーラップしない部分もある。オーバーラップしない部分についてどう考えるか（安全性の検討という観点でどちらを優先するか）という点は課題である。

現時点での1つの提案として、採血によって定義可能なアウトカムと日本でバリデーション研究が行われているアウトカムは優先的に比較検討を行い、その結果については（ある程度）妥当なものとして受け入れることとし、それ以外の（添付文書の「重大な副作用」に挙げられるような）アウトカムについては傷病名コード・ICD-10コードから探索的に比較検討し、その結果

に有意差が見られた際には（あらたなバリデーション研究の実施等も考慮した上で）より厳密なアウトカム定義と比較検討に移る、といった段階的なアプローチも提案された。

有効性の検討については、承認前の臨床試験で設定されるプライマリエンドポイントが、日本の既存のリアルワールドデータで定義できるのかという点が議論のポイントとなった。本研究班のテーマであるバイオ医薬品に関わらず、がんの progression free survival (PFS) や自己免疫疾患における特異的な活動性スコアのようなエンドポイントはレセプトデータや採血データでは定義できない。一方で、このようなデータ内容と十分なサンプルサイズを有するレジストリが日本に存在しないということがしばしばあり、その様子は本研究班の検討（特に専門医へのヒアリング）の中でも見て取れた。日本において、まだまだリアルワールドデータ構築の改善・発展の余地があると言える。

今取れる現実的なアプローチとしては、採血によって有効性アウトカムが定義できるバイオ医薬品については病院基盤データベース（MID-NET等）でバイオシミラーvs.先行品の比較検討を行い、日本の既存のレジストリで有効性アウトカムが設定できるバイオ医薬品については（関連学会の協力のもと）レジストリで比較検討を行い、それ以外のバイオ医薬品についてはレセプトデータ等でも定義できる代替エンドポイントを設定し比較検討を行うことであろう。

JMDC 保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）では、多くのバイオ医薬品について、安全性・有効性アウトカムの比較に足るサンプルサイズが（ある程度）確保できることを確認できた。ま

た、多くのバイオ医薬品について、診療所よりも病院、その多くがDPC病院で開始されていることが確認できたことは、病院基盤データベース、特にMID-NETでの検討可能性が現実的であることを意味する。ただし、MID-NETにデータを提供しているDPC病院は、DPC病院の一部に限られることに注意が必要である。一方、MID-NETでは、今回解析したJMDC保険者データベースの対象である健保だけでなく、国保・後期高齢者保険による受診者も拾えることから、その分のサンプルサイズ増加は期待できる。

一方、ほぼ国全体のレセプトに当たるNDBを（安全性アウトカムの検討に）用いた場合、JMDC保険者データベースの10倍以上のサンプルサイズが見込める。ただし、それでも、例えば分母が10000人で、ある（重篤な）安全性アウトカムの発生頻度が0.1%未満の場合、そのアウトカムの発生人数は10人未満となる。現状のNDBのルールでは結果をマスクしなければならない、すなわち、正確な絶対リスクや相対リスクを算出することはできないことに留意が必要である。

なお、MID-NETを用いる場合にも、やはりアウトカムの発生人数が10人未満の場合にはマスクする必要があり、正確な絶対リスクや相対リスクを算出することはできない。このため、添付文書の「重大な副作用」に挙げられるような安全性アウトカムについては、多くが「算出不能（なぐらい発生件数が少ない）」という結果・結論になる可能性がありえる。

なお、同一患者の先行品からバイオシミラーへの切り替えが行われた場合には有効性・安全性の前後比較を行える可能性があるが、そのサンプルサイズについては、分担報告書4（日本におけるバイオシミラー

の処方トレンドと切り替えの実態）に示した通り、バイオ医薬品使用者全体の中で1.2%～14.0%と多くない。

E. 結論

本分担では、日本における既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討として、まず日本で利用可能なリアルワールドデータを分類し、その長所・短所を確認した。次に、安全性および有効性の検討事項の整理を行った。最後に、JMDC保険者データベースのパイロット解析（サンプルサイズ計算）を行った。本研究分担で得られた知見（表1～5含む）は、今後日本でバイオシミラーの有効性・安全性に関するリアルワールドデータ研究を行う際の土台となりうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

謝辞：ヒアリングに御協力いただいた以下

の先生方に感謝申し上げます。

田中裕之先生 東京大学小児科

矢嶋宣幸先生 昭和大学医学部内科学講座

リウマチ膠原病内科学部門

佐田憲映先生 高知大学臨床疫学

鈴木達也先生 国立がん研究センター 中央
病院 血液腫瘍科

新家裕朗先生 福井大学医学部附属病院
血液・腫瘍内科

相良安昭先生 社会医療法人博愛会 相良病
院

下井辰徳先生 国立がん研究センター中央
病院 腫瘍内科

生島弘彬先生 東京大学医学部附属病院呼
吸器内科

新野祐樹先生 国立がん研究センター中央
病院 呼吸器内科

富永亮司先生 医療法人財団 岩井医療財
団 岩井整形外科病院

羽入田明子先生 慶應義塾大学医学部眼科
学教室

表1. 国内の医療情報データベースの種類と長所・短所

データベースの種類	① レセプト基盤 (claim-based) データベース	② 病院基盤 (hospital-based) データベース	③ レジストリ
公的なデータベースの例	匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/resepoto/index.html	MID-NET https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html	指定難病の臨床調査個人票情報・医療意見書情報の研究等への利用、指定難病患者データベース等 https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html
民間企業・アカデミアのデータベースの例	JMDC 保険者データベース DeSC ヘルスケアデータベース等	Medical Data Vision (MDV) JMDC 医療機関データベース等	アカデミアの構築しているレジストリ
データベースのリストの情報源	日本薬剤疫学会「日本における薬剤疫学に応用可能なデータベース調査」 https://www.jspe.jp/committee/kenkou-iryuu/		クリニカル・イノベーション・ネットワークの「患者レジストリ検索システム」
長所の例	追跡が網羅的 (いずれの病院・診療所・調剤薬局にかかった場合の記録がある)	日常診療の検査値 (採血値) が得られる	日常診療の検査値や身体所見、疾患特異的な所見 (例: DAS スコアなど) が得られる
短所の例	日常診療の検査値 (採血値) が得られない	他の医療機関に受診した場合、その記録が得られない	申請・利用の実現性が不明 (先行経験が少ない可能性)
検討に適しているアウトカムの例	レセプトで定義できる安全性アウトカム (心血管イベントや発がん等) 補足: 疾患の急性増悪による入院などは検討可能かもしれない	採血で定義できるアウトカム (腎・肝機能・血球異常) およびバリデーション研究が行われ公表されたアウトカム*または現在行われているアウトカム	原疾患に対する有効性 (例: DAS スコアの変化量など) が検討可能かもしれない

*医療情報データベース推進コンソーシアム: バリデーション研究一覧 (<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0050.html>)

表2. バイオシミラーの安全性アウトカムに関する整理

No.	バイオシミラー	(1) 添付文書上の「重篤な副作用」に挙げられているアウトカム	(2) 採血で定義できるアウトカム	(3) 疾患定義がバリデーションされた* (または現在行われている) アウトカム
1	ソマトロピン BS 後続品 1:「サンド」	痙攣		
		甲状腺機能亢進症	○	
		ネフローゼ症候群	△ (要尿検査結果)	
		糖尿病	○	
2	エポエチンアルファ BS 後続品 1:「JCR」	ショック、アナフィラキシー		
		高血圧性脳症、脳出血		△ (脳出血のみ)
		心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞		○
		赤芽球癆		
		肝機能障害、黄疸	△ (肝機能障害のみ)	
3	フィルグラスチム BS 後続品 1:「モチダ」,「F」 後続品 2:「NK」,「NIG」 後続品 3:「サンド」	ショック、アナフィラキシー		
		間質性肺炎		○
		急性呼吸窮迫症候群		
		芽球の増加	○	
		毛細血管漏出症候群		
		大型血管炎		
		脾腫、脾破裂		
4	インフリキシマブ BS 後続品 1:「NK」,「CTH」 後続品 2:「あゆみ」「日医工」 後続品 3:「ファイザー」	感染症		△ (重篤な感染症)
		結核		
		重篤な infusion reaction		
		脱髄疾患		

		間質性肺炎		○
		肝機能障害	○	
		遅発性過敏症		
		抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群		
		重篤な血液障害	○ (肝機能障害のみ)	
		横紋筋融解症		
5	インスリングルルギン BS 後続品 1:「リリー」 後続品 2:「FFP」	低血糖	○	
		ショック、アナフィラキシー		
6	リツキシマブ BS 後続品 1:「KHK」 後続品 2:「ファイザー」	Infusion reaction		
		腫瘍崩壊症候群		
		B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪		
		肝機能障害、黄疸	△ (肝機能障害のみ)	
		皮膚粘膜症状		
		血球減少	○	
		感染症		△ (重篤な感染症)
		進行性多巣性白質脳症 (PML)		
		間質性肺炎		○
		心障害		
		腎障害	○	
		消化管穿孔・閉塞		△ (消化管穿孔のみ)
		血圧下降		
		可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状		
7	エタネルセプト BS 後続品 1:「MA」	重篤な感染症		○
		結核		

	後続品 2 : 「TY」 , 「日医工」	重篤なアレルギー反応		
		重篤な血液障害	○	
		脱髄疾患		
		間質性肺炎		○
		抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群		
		肝機能障害	○	
		中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑		
		抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性血管炎		
		急性腎障害、ネフローゼ症候群	△ (ネフローゼ症候群は要尿検査結果)	
		心不全		○
8	トラスツマブ BS 後続品 1 : 「NK」 , 「CTH」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「ファイザー」	心障害		
		Infusion reaction		
		間質性肺炎・肺障害		△ (間質性肺炎のみ)
		白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血	○	
		肝不全、黄疸、肝炎、肝障害	△ (肝障害のみ)	
		腎障害	○	
		昏睡、脳血管障害、脳浮腫		△ (脳血管障害のみ)
		敗血症		
		腫瘍崩壊症候群		
9	アガルシダーゼベータ BS 後続品 1 : 「JCR」	Infusion reaction (本剤投与当日に発現する反応)		
10	ベバシズマブ BS 後続品 1 : 「ファイザー」	ショック、アナフィラキシー		
		消化管穿孔		○

	後続品 2 : 「第一三共」	瘻孔		
	後続品 3 : 「日医工」	創傷治癒遅延		
	後続品 4 : 「CTNK」	出血		
		血栓塞栓症		△ (急性肺血栓塞栓症のみ)
		高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ		
		可逆性後白質脳症症候群		
		ネフローゼ症候群	△ (要尿検査結果)	
		骨髄抑制		
		感染症		△ (重篤な感染症)
		うっ血性心不全		○
		間質性肺炎		○
		血栓性微小血管症		
		動脈解離		○
11	ダルベポエチンアルファ BS	脳梗塞		○
	後続品 1 : 「JCR」	脳出血		○
	後続品 2 : 「三和」	肝機能障害、黄疸	△ (肝機能障害のみ)	
	後続品 3 : 「MYL」	高血圧性脳症		
		ショック、アナフィラキシー		
		赤芽球癆		
		心筋梗塞、肺梗塞		○
12	テリパラチド BS	アナフィラキシー		
	後続品 1 : 「モチダ」	ショック、意識消失		
13	インスリンリスプロ BS	低血糖	○	
	後続品 1 : 「サノフィ」	アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫		

14	アダリムマブ BS 後続品 1 : 「FKB」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「MA」 後続品 4 : 「CTNK」	重篤な感染症		○
		結核		
		ループス様症候群		
		脱髄疾患		
		重篤なアレルギー反応		
		重篤な血液障害	○	
		間質性肺炎		○
15	インスリンアスパルト BS 後続品 1 : 「サノフィ」	低血糖	○	
		アナフィラキシーショック		
16	ラニビズマブ BS 後続品 1 : 「センジュ」	眼障害		
		脳卒中		○
17	ペフィルグラスチム BS 後続品 1 : 「モチダ」 後続品 2 : 「ニプロ」	ショック、アナフィラキシー		
		間質性肺疾患		○
		急呼吸窮迫症候群		
		芽球の増加	○	
		脾腫・脾破裂		
		毛細血管漏出症候群		
		Sweet 症候群		
		皮膚血管炎		
		大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）		

*医療情報データベース推進コンソーシアム：バリデーション研究一覧 (<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0050.html>)

表3. バイオシミラーの有効性アウトカムに関する整理

No	バイオシミラー	添付文書に示されている臨床試験で設定された有効性の指標	添付文書に示されている臨床試験の対象疾患	①レセプト基盤データベースでの検討可能性	②病院基盤データベースでの検討可能性	③レジストリの可能性 (専門医にヒアリングの結果)	①②でも設定できる代替エンドポイントの可能性 (専門医にヒアリングの結果)
1	ソマトロピン BS 後続品 1:「サンド」	身長	成長ホルモン分泌不全症・ターナー症候群	×	×	×	採血 IGF-1 (最低 3 か月後～最長 5 年以上)
2	エポエチンアルファ BS 後続品 1:「JCR」	ヘモグロビン濃度	血液透析施行中の腎性貧血	×	○	n/a	n/a
3	フィルグラスチム BS 後続品 1:「モチダ」, 「F」 後続品 2:「NK」, 「NIG」 後続品 3:「サンド」	好中球数	健常人 (がん化学療法、HIV、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血に伴う好中球減少症に対しては単群試験)	×	○	n/a	n/a
4	インフリキシマブ BS 後続品 1:「NK」, 「CTH」 後続品 2:「あゆみ」 「日医工」 後続品 3:「ファイザー」	関節リウマチ ACR20%改善率、 関節リウマチ DAS28-ESR	関節リウマチ	×	×	National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa) コホート (その他、IORRA コホート、KURAMA コホート、ANSWER コホートなども可能性あり)	治療継続率や併用薬の変化 (ステロイドの減量、MTX の減量、生物学的製剤・JAK 阻害薬の使用状況など) (1～2 年)、CRP・ESR・MMP3 などの採血値 (半年以上)

5	インスリングルルギン BS 後続品 1:「リリー」 後続品 2:「FFP」	HbA1c	1 型糖尿病	×	○	n/a	n/a
6	リツキシマブ BS 後続品 1:「KHK」 後続品 2:「ファイザー」	中央判定による奏 効率 (26 週)	CD20 陽性の B 細 胞性非ホジキン リンパ腫	×	×	×	生存期間 (5 年以上、 高悪性度であれば 2~ 3 年程度)、Time to next treatment (初回 治療開始から化学療法 等の二次治療開始まで の期間)、可溶性 IL-2 受容体 (治療前後)
7	エタネルセプト BS 後続品 1:「MA」 後続品 2:「TY」,「日医工」	関節リウマチ ACR20%改善率、 関節リウマチ DAS28-ESR	関節リウマチ	×	×	National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa) コホート (その他、IORRA コホ ート、KURAMA コホ ート、ANSWER コホ ートなども可能性あり)	治療継続率や併用薬の 変化 (ステロイドの減 量、MTX の減量、生物 学的製剤・JAK 阻害薬 の使用状況など) (1~ 2 年)、CRP・ESR・ MMP3 などの採血値 (半年以上)
8	トラスツマブ BS 後続品 1:「NK」,「CTH」 後続品 2:「第一三共」 後続品 3:「ファイザー」	病理学的完全奏効 (pCR)	HER2 過剰発現 が確認された乳 癌	×	×	× (National Clinical Database (NCD) や JBCRG の行っている ABCD プロジェクトで 薬剤分類や種類を追加 収集すれば可能性あり)	転移再発の time to next treatment (1 年、理想 的には PFS 中央値の期 間+2 年程度)、time to discontinuation 、 overall survival

9	アガルシダーゼベータ BS 後続品 1 : 「JCR」	血漿中グロボトリ アオシルセラミド (GL-3) 濃度	ファブリー病	×	○	n/a	n/a
10	ベバシズマブ BS 後続品 1 : 「ファイザー」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「日医工」 後続品 4 : 「CTNK」	RECISTVer.1.1 に基づく最良総合 効果、客観的奏効 率 (第 25 週時点)	非小細胞肺癌	×	○	×	time to treatment failure の代替指標 (初 回ベバシズマブ投与か ら最終ベバシズマブ投 与までの期間、ベバシ ズマブを含むレジメン が最初に投与された時 からベバシズマブを含 まないレジメンが最初 に投与された時までの 間隔、ベバシズマブ投 与の回数、半年後時点 でベバシズマブ投与が 継続されている割合、 など) (半年～1年以 上)
11	ダルベポエチンアルファ BS 後続品 1 : 「JCR」 後続品 2 : 「三和」 後続品 3 : 「MYL」	ヘモグロビン濃度	血液透析患者	×	○	n/a	n/a
12	テリパラチド BS 後続品 1 : 「モチダ」	腰椎 (L2～L4) 骨 密度変化率 (平均	骨折の危険性の 高い骨粗鬆症患者	×	×	CSP-A- TOP(Comprehensive	骨代謝マーカー (P1NP、BAP など)

		値±標準偏差)	者			Support Project for Adequate Treatment of Osteoporosis : 骨粗鬆症至適療法研究支援事業)の利用可能性はありえる	を測定し、骨形成の初期抑制効果を評価(3~6ヶ月)、BMDの変化や骨折発生率(短期)を評価し、早期治療効果や薬剤の継続率を分析(1年)、骨折発生率を評価し、骨折抑制効果の本格的な解析(2年) その他、処方が一定期間継続された割合(MPR)や、治療を中断せずに続けられた期間(Persistence)
13	インスリンリスプロ BS 後続品 1 : 「サノフィ」	HbA1c	1 型糖尿病	×	○	n/a	n/a
14	アダリムマブ BS 後続品 1 : 「FKB」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「MA」 後続品 4 : 「CTNK」	24 週時点における ACR20 (ACR コアセットの 20% の改善) の反応率および疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白 (DAS28-CRP)	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者	×	×	National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa) コホート (その他、IORRA コホート、KURAMA コホート、ANSWER コホートなども可能性あり)	治療継続率や併用薬の変化 (ステロイドの減量、MTX の減量、生物学的製剤・JAK 阻害薬の使用状況など) (1~2 年)、CRP・ESR・MMP3 などの採血値 (半年以上)

15	インスリンアスパルト BS 後続品 1 : 「サノフィ」	HbA1c	成人 1 型及び 2 型 糖尿病	×	○	n/a	n/a
16	ラニビズマブ BS 後続品 1 : 「センジュ」	最高矯正視力	中心窩下脈絡膜 新生血管を伴う 滲出型加齢黄斑 変性	×	×	× (現在、眼科の網膜硝 子体学会主導で、 Japan Clinical Retina Study (group) : J-CREST を 立ち上げ中)	抗 VEGF 薬の硝子体 注射の頻度 (黄斑浮腫 が安定していなければ、注射頻度短く、回 数は多くなるため)、硝 子体手術 (注射で奏功 得られなければ手術せ ざる得ない)、眼科受診 回数など (1 年～ 2 年)
17	ペフィルグラスチム BS 後続品 1 : 「モチダ」 後続品 2 : 「ニプロ」	好中球数	健常人 (乳癌患者 に対しては単群 試験)	×	○	n/a	n/a

表4. バイオシミラーの外挿により承認された疾患のエンドポイントに関する整理

No	バイオシミラー	添付文書に示されている臨床試験で設定された有効性の指標	添付文書に示されている臨床試験の対象疾患	外挿により承認された疾患	外挿により承認された疾患のエンドポイントに関する意見（専門医にヒアリングの結果）
1	ソマトロピン BS 後続品 1:「サンド」	身長	成長ホルモン分泌不全症・ターナー症候群	骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（・慢性腎不全・プラダー・ウィリ症候群）、成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）、骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症	既存のデータを使用して適切に有効性を評価することは困難、適切に評価するにはやはり市販後調査のようなシステムでの成長データの収集が必要
4	インフリキシマブ BS 後続品 1:「NK」、 「CTH」 後続品 2:「あゆみ」 「日医工」 後続品 3:「ファイザー」	関節リウマチ ACR20 % 改善率、関節リウマチ DAS28-ESR	関節リウマチ	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、クローン病、中等症から重症の潰瘍性大腸炎、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎：外来での評価となりますので治療継続率や安全性ぐらいは評価できるかもしれませんが、交絡などの調整ができないため患者レジストリなどでのアウトカムの評価が望ましい クローン病、中等症から重症の潰瘍性大腸炎、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎：再燃した場合には再入院する可能性が高いので DPC データなどで評価できるかもしれない 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、ループス腎炎：レセプトデータ・DPC データによる死亡、透析導入、再燃（治療強化で評価） 慢性特発性血小板減少性紫斑病：外来レセプトデータでの併用薬の減量、再燃（治療強化で評価）

				<p>後天性血栓性血小板減少性紫斑病：DPC での生存、原疾患治療のための再入院</p> <p>【乾癬性関節炎・強直性脊椎炎】</p> <p>NSAIDs の使用量：治療として第一選択薬であり、使用量は一つの指標になる可能性があります。</p> <p>血液検査項目：CRP、血沈</p> <p>データソース：国内では乾癬性関節炎・強直性脊椎炎の大きなレジストリデータが存在しない</p> <p>【クローン病、潰瘍性大腸炎】</p> <p>データソース：日本炎症性腸疾患学会が行っている患者中心型レジストリを活用した潰瘍性大腸炎アウトカム研究潰瘍性大腸炎における患者中心型レジストリ (YOURS)研究が 2000 程度の症例がいるとのこと</p> <p>https://www.jsibd.jp/clinical/clinical_research/registry/</p> <p>【ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】</p> <p>ステロイドの使用量：ステロイド減量効果は一つの指標になる可能性</p> <p>免疫抑制剤の使用量：免疫抑制剤追加や減量は一つの活動性指標になる可能性</p> <p>血液検査項目：CRP、血沈</p> <p>データソース：横浜市立大学が AMED および厚労省難病班で行っているレジストリ</p> <p>【多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎】</p> <p>ステロイドの使用量：ステロイド減量効果は一つの指標になる可能性</p>
--	--	--	--	--

					<p>血液検査項目：CRP、血沈、血清 Cr 値</p> <p>データソース：J-CANVAS（上記二疾患に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を含め収取し、現在 1000 例ほど）</p> <p>【ループス腎炎】</p> <p>ステロイド、免疫抑制剤の使用量（レセプト）：ステロイド・免疫抑制剤減量効果は一つの指標になる可能性</p> <p>血液尿検査：血清 Cr、尿蛋白定性、尿タンパク/尿クレアチニン比</p> <p>データソース：国内での最大レジストリは SLE として 2000-2500 例程度（ループス腎炎はその 3-4 割程度）であり、リツキシサンはまだ使用者も多くないために解析は困難</p>
6	<p>リツキシマブ BS</p> <p>後続品 1：「KHK」</p> <p>後続品 2：「ファイザー」</p>	<p>中央判定による奏効率（26 週）</p>	<p>CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p>	<p>CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、ループス腎炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、 111In イブリツモマブ チウキセタン注射液及び 90Y イブリツモマブ チウキセタン注射液投与前投与</p>	<p><u>免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</u></p> <p>①CD20 陽性の悪性リンパ腫と同様に考えられる可能性がある、つまり化学療法のインターバルの治療前後の腫瘍マーカー（可溶性 IL-2 受容体：保険病名で悪性リンパ腫との確定診断）など</p> <p>②レセプトデータで、ICD-10 の D477 と、リツキシマブの投与歴を組み合わせれば、本症例をある程度正確に抽出可能。</p> <p><u>慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）</u></p> <p>①血小板値が指標になり得る、難病のデータベースや厚労科研研究班（血液凝固異常症等に関する研究班）の可能性</p> <p>②検査値（血小板数）で評価することが望ましい、MID-NET や販売されている検査値が含まれた病院データベースなどを用いて、ITP 病名とリツキシマブ投与歴で患者を抽出し、リンパ腫病名がある患者は除外して、治療後 24 週間後の血小板数 5 万/μL 以上（臨床試験の評価項目 DOI: 10.1007/s12185-015-1887-9）を解析できるとよい</p> <p><u>後天性血栓性血小板減少性紫斑病</u></p>

					<p>①検査値が含まれたデータベースを用いて、ITP 病名と血漿交換+リツキシマブ投与歴で患者を抽出し（リツキシマブは血漿交換不応の患者が保険適応のため）、治療後 4 週間後の血小板数 15 万/μL 以上（臨床試験の評価項目 DOI: 10.1007/s12185-016-2019-x）を解析できるとよい（ただ、希少疾患ですので症例数は限られる）</p> <p>②血小板値、炎症系マーカーや血管性溶血の所見（網状赤血球数、LDH 等）、腎機能検査、ADAMTS13 活性がデータソースに含まれていれば有用</p> <p>慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病については、難病のデータベースや厚労科研究班（血液凝固異常症等に関する研究班）が利用できる可能性</p>
8	<p>トラスツマブ BS 後続品 1:「NK」, 「CTH」 後続品 2:「第一三共」 後続品 3:「ファイザー」</p>	<p>病理学的完全奏効 (pCR)</p>	<p>HER2 過剰発現が確認された乳癌</p>	<p>HER2 過剰発現が確認された胃癌、HER2 陽性の結腸・直腸癌</p>	<p>(胃癌、結腸・直腸癌の専門医には今回ヒアリングできていない)</p>
10	<p>ベバシズマブ BS 後続品 1:「ファイザー」 後続品 2:「第一三共」 後続品 3:「日医工」</p>	<p>RECISTVer.1.1 に基づく最良総合効果、客観的奏効率(第 25 週時点)</p>	<p>非小細胞肺癌</p>	<p>結腸・直腸癌、乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌</p>	<p>アバスチンの乳がん適応について、MID-NET、DPC データ、MDV などで Time to next treatment, OS を見るというのはいずれあり得る バイオシミラーの試験は比較的小規模で行われるため、外挿による適応が認められた疾患は勿論、臨床試験が行われた疾患においても RWD 等にてその使用状況や効果の検討することが望ましい。ベバシズマブの効果を検討する際には、上記の TTNT と TTD、生存期間</p>

	後続品 4 : 「CTNK」				(Antoine et al. JNCI 2023) が用いられている。データソースとしては、レセプトデータ (TTNT と TTD) と ABCD project (TTNT と TTD、生存期間) などが挙げられる。ABCD project を使用する場合には臨床研究を研究者にご提案して頂き、アバスチンを使用している症例を抽出し、薬剤の情報等を各施設に追加してもらう可能性 g ある (ABCDproject でアバスチンを使用されているのが 480 症例以上登録されているので、比較検討はできる可能性はある)
14	アダリムマブ BS 後続品 1 : 「FKB」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「MA」 後続品 4 : 「CTNK」	24 週時点における ACR20 (ACR コアセットの 20% の改善) の反応率および疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白 (DAS28-CRP)	メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎	(インフリキシマブ BS の外挿についてのヒアリング結果と同)
16	ラニビズマブ BS 後続品 1 : 「センジュ」	最高矯正視力	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性	網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫	現状の NDB などでは、 -抗 VEGF 薬の硝子体注射の頻度 (黄斑浮腫が安定していなければ、注射頻度短く、回数は多くなる) -硝子体手術 (注射で奏功得られなければ手術せざる得ない) -眼科受診回数

表5. JMDC 保険者データベースのパイロット解析 (サンプルサイズ計算)

No	バイオシミラー	先行品の 新規使用者*の人数 JMDC 全体 (100%) 病院で開始(%) DPC 病院で開始 (%)	後続品の新規使用者*の人数			
			後続品 1 JMDC 全体 (100%) 病院で開始(%) DPC 病院で開始 (%)	後続品 2 JMDC 全体 (100%) 病院で開始(%) DPC 病院で開始 (%)	後続品 3 JMDC 全体 (100%) 病院で開始(%) DPC 病院で開始 (%)	後続品 4 JMDC 全体 (100%) 病院で開始(%) DPC 病院で開始 (%)
1	ソマトロピン BS 後続品 1:「サンド」	999 750 (75%) 708 (71%)	446 156 (35%) 142 (32%)			
2	エポエチンアルファ BS 後続品 1:「JCR」	4582 4374 (95%) 3897 (85%)	1214 910 (75%) 803 (66%)			
3	フィルグラスチム BS 後続品 1:「モチダ」, 「F」 後続品 2:「NK」, 「NIG」 後続品 3:「サンド」	4319 4189 (97%) 3927 (91%)	12947 12748 (98%) 12564 (97%)	4089 4028 (99%) 3975 (97%)	197 195 (99%) 193 (98%)	
4	インフリキシマブ BS 後続品 1:「NK」, 「CTH」 後続品 2:「あゆみ」 「日医工」 後続品 3:「ファイザー」	3348 3086 (92%) 2694 (80%)	739 653 (88%) 619 (84%)	58 37 (64%) 31 (53%)	45 27 (60%) 21 (47%)	
5	インスリンラルギン BS 後続品 1:「リリー」 後続品 2:「FFP」	9944 7622 (77%) 6634 (67%)	18806 15980 (85%) 14732 (78%)	735 454 (62%) 373 (51%)		
6	リツキシマブ BS 後続品 1:「KHK」	3716 3709 (99.8%)	2653 2652 (99.9%)	268 268 (100%)		

	後続品 2 : 「ファイザー」	3629 (98%)	2637 (99%)	265 (99%)		
7	エタネルセプト BS 後続品 1 : 「MA」 後続品 2 : 「TY」 , 「日医工」	1650 931 (56%) 782 (47%)	1455 655 (45%) 567 (39%)	304 107 (35%) 92 (30%)		
8	トラスツマブ BS 後続品 1 : 「NK」 , 「CTH」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「ファイザー」	4090 3870 (95%) 3570 (87%)	2321 2141 (92%) 2073 (89%)	44 44 (100%) 40 (91%)	193 178 (92%) 177 (92%)	
9	アガルシダーゼベータ BS 後続品 1 : 「JCR」	32 31 (97%) 28 (88%)	9 9 (100%) 9 (100%)			
10	ベバシズマブ BS 後続品 1 : 「ファイザー」 後続品 2 : 「第一三共」 後続品 3 : 「日医工」 後続品 4 : 「CTNK」	9537 9348 (98%) 8941 (94%)	496 490 (99%) 479 (97%)	934 930 (99.5%) 914 (98%)	23 23 (100%) 18 (78%)	174 168 (97%) 160 (92%)
11	ダルベポエチンアルファ BS 後続品 1 : 「JCR」 後続品 2 : 「三和」 後続品 3 : 「MYL」	4849 4294 (89%) 3992 (82%)	429 318 (74%) 276 (64%)	254 189 (74%) 166 (65%)	114 97 (85%) 82 (72%)	
12	テリパラチド BS 後続品 1 : 「モチダ」	2952 1905 (65%) 1325 (45%)	1067 540 (51%) 389 (36%)			
13	インスリンリスプロ BS 後続品 1 : 「サノフィ」	24417 22029 (90%)	7007 6457 (92%)			

		20511 (84%)	6289 (90%)			
14	アダリムマブ BS	4865	392	247	199	26
	後続品 1 : 「FKB」	4207 (86%)	240 (61%)	124 (50%)	117 (59%)	19 (73%)
	後続品 2 : 「第一三共」	3820 (79%)	215 (55%)	105 (43%)	108 (54%)	17 (65%)
	後続品 3 : 「MA」					
	後続品 4 : 「CTNK」					
15	インスリンアスパルト BS	22136	1905			
	後続品 1 : 「サノフィ」	19271 (87%)	1716 (90%)			
		17234 (78%)	1613 (85%)			
16	ラニビズマブ BS	5703	1016			
	後続品 1 : 「センジュ」	3587 (63%)	501 (49%)			
		3051 (53%)	427 (42%)			
17	ペフィルグラスチム BS	17307	281			
	後続品 1 : 「モチダ」	16656 (96%)	277 (99%)			
	後続品 2 : 「ニプロ」	16032 (93%)	270 (96%)			

*新規使用の定義：JMDC 保険者データベースの台帳に登録後、半年間は該当バイオ医薬品の処方がなく、その後に初めてバイオシミラーまた先行品を処方

バイオシミラーに関する情報発信の手法の検討およびテンプレート作成

研究分担者	石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部	部長
	間宮 弘晃	国際医療福祉大学	成田薬学部	准教授
研究協力者	柴田 寛子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部	室長
	齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所		副所長

研究要旨

バイオシミラーの使用促進に必要な情報を整理し、Web サイトでの情報提供テンプレート作成のための調査研究を行った。まず、欧米におけるバイオシミラー個別製品に関する情報提供、及び国内でのジェネリック医薬品に関する情報提供の現状を整理した。次に、整理した情報をもとに、本邦でのバイオシミラー情報提供テンプレートに記載が必要な事項と各項目の内容を検討した。具体的には、本邦におけるジェネリック医薬品に関する最新品質情報集ブルーブックを参考に、情報提供のためのテンプレートを作成することとし、バイオシミラーの特徴に応じて必要な項目を取捨選択した。各項目の記載は、例えば効能・効果について、臨床試験が行われた適応症、外挿により付与された適応症、先行バイオ医薬品のみが持つ適応症の3つに分類して記載する等、バイオシミラーの状況に合わせた記載内容にすることとした。検討した内容に基づき、データシート記載の手引きを作成し、それに沿ってインフリキシマブを例に、具体的な情報提供データシートの例を作成した。今後、バイオシミラー全品目についてデータシートを作成し、市販後の有効性・安全性に関する分析結果も集約して情報提供を行うことで、バイオシミラーの理解の促進につながることを期待される。

A. 研究目的

バイオ後続品（バイオシミラー）の有効性、安全性について、承認審査時までには得られている先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価に関する情報に加え、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進する上で喫緊の課題になっている。

本研究では、リアルワールドデータを用いた既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法に関する検討と並行して、情報発信の手法を検討し、Web サイトでの情報提供のためのテンプレートを作成することで、医療機関や国民に向けた効果的な情報提供の方法について具体例をもとに整理することを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 情報提供の現状調査

バイオシミラーに関する情報提供の実態として、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の各 Web サイトに掲載されている情報を調査した。また、国内のジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の Web サイトにおいて、ジェネリック医薬品に関して情報提供が行われている医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の内容を調査した。国内でのバイオシミラー情報提供に関して、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、PMDA、バイオシミラー協議会の Web サイトも確認した。

B. 2. 情報提供のためのテンプレート作成

調査結果に基づき、ブルーブック及び FDA が運営しているバイオ医薬品・バイオシミラー関連の情報提供サイト Purple Book を参照して、日本における情報発信のテンプレートとしてバイオシミラー最新情

報集パープルブック（仮称）の整備に向けた案を作成した。また、パープルブックにおける各シートの記載に関する手引きを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、一般公開情報のみを対象にした調査に基づくものであり、特に倫理的に問題はないと考えられた。

C. 研究結果

バイオシミラーに関する理解を促進するための資料として、バイオシミラー個別製品に関する情報に焦点を絞り、情報提供に関する現状の調査・整理と、今後の情報提供に用いるテンプレート作成のための検討を行った。本研究は、有効性・安全性に関する情報提供を行っていくためのテンプレート作成を目的としているが、基本情報として、製品の特徴、品質情報、承認申請時に報告されている臨床試験の概要も情報提供の対象に含めることとした。

C. 1. 欧米及び国内におけるバイオシミラーに関する情報提供の現状調査

EMA の Web サイトでは、医薬品に関する検索サイトの中に Medicine type の 1 つとして Biosimilar のカテゴリーが設けられ、Biosimilar 承認品目全体に関する情報と、個別製品に関する情報抽出が可能となっている（参考 URL 1、図 1）。検索結果としては図 1a のように製品一覧が表示されるのみであるが、各製品について、図 1b に示す項目について解説の記載があり、患者への情報提供も想定した内容が整備されている。

FDA の Web サイトでは、バイオ医薬品とバイオシミラーに関する情報検索サイト Purple Book が整備されている（参考

URL2、図2)。検索結果はEMAサイトと同様に一覧で示され、各製品の承認申請カテゴリ情報も表示される。続いて、図2aに示すように、米国における規制上の分類

(biosimilars、interchangeables、reference product) 毎に、各製品の剤形(バイアル、シリンジ、ペン)が模式的に表示され、一群の製品の概要について、視認性のよい形で情報が提供されている。各製品については、図2bに示すように添付文書や審査資料のリンクが示されているのみであり、専門家向けの内容である。

日本におけるバイオシミラーに関する情報として、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部のWebサイトにおいて、バイオシミラーに関する概要と共に製品の承認状況を示し、各製品の初回承認時の審査報告書をリンクしている(参考URL3)。PMDA(参考URL4)及びバイオシミラー協議会(参考URL5)のバイオシミラーサイトにおいても、承認品目一覧が詳細に整備されているが、各製品の情報を得るには、あらためてPMDAの審査報告書や添付文書に関する検索サイトで検索する必要がある。

C.2. 国内におけるジェネリック医薬品に関する情報提供の現状調査

国内では、ジェネリック医薬品に関して、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会のWebサイト内に、医療用医薬品品質最新情報集(ブルーブック)が整備され、個別製品に関する情報が提供されている(参考URL6)。ブルーブックでは、図3aに示す項目について情報が整理され、同一有効成分のジェネリック医薬品について、製剤毎にデータシートが作成されている。データシート内の項目のうち、

(5) 効能・効果、(6) 用法・用量、(7) 添

加物については、(一財)日本医薬情報センターのブルーブック連携データベースURLが表示されており、同サイトにて改めて検索する仕組みとなっている。

各データシートの(16)生物学的同等性(BE)試験結果では、一部を除き、血中濃度推移に関するグラフが示されている。製造販売後の品質情報として、(18)溶出試験結果又は純度試験結果では、溶出性又は純度について、先発品と各ジェネリック医薬品を比較した結果、(19)後発医薬品品質確保対策事業検査結果では、承認されている規格及び試験方法への適否の判定結果が、それぞれまとめられている。

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会では、ジェネリック医薬品に関して、国内での品質関連及び臨床関連の文献および学会情報を収集し、先発品との品質の違いが懸念される情報について検討を行っている。(21)参考URLの項において、同検討会において品質等に関し特段の評価が行われた等、特別記載する情報がある場合には、当該欄に記載することとされている。ただし、ブルーブックにおいて、有効性・安全性に関する情報提供を目的とした項目は設けられていない。

C.3. 国内におけるバイオシミラーに関する情報提供に関する検討

欧米では、医療従事者向け、及び患者・一般向けの情報提供がなされているが、バイオシミラーの使用促進においては、処方する医師や薬剤師(特に病院における薬剤師の採用を決める立場の人)の役割が大きいと考えられることから、本研究で作成する個別製品の情報提供テンプレートについては、医師や薬剤師等の医療従事者を主なユーザーと想定して作成することが本研究班

内の議論において合意された。以降、医療従事者を対象とすることを念頭に検討を行った。

また、上記の調査結果をもとに、国内でのユーザーの利便性や情報提供のプラットフォームとしての位置づけを考えた場合に、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の Web サイトで運営されているブルーブックを参照することが適切と考えられたため、これを参考にバイオシミラーに関する情報提供テンプレート作成を行った。情報集の名称としては、FDA を参考にパープルブックと仮称することとした。パープルブックのデータシートにおいて情報提供が必要と考えられる項目について検討した (図 3b)。

C. 3. 1. 効能・効果、用法・用量、添加物

図 3b に示す項目の内容は、概ねブルーブックと同じであるが、(5) 効能・効果、

(6) 用法・用量、(7) 添加物については、パープルブックデータシート内に情報を記載することとした。これにより、改めて検索することなく、必要な情報を得ることが可能となる。

(5) 効能・効果について、バイオシミラーでは、代表的な効能・効果に関して臨床試験が行われ、その他については外挿により付与されるケースがほとんどである点が特徴であることから、「臨床試験が行われた適応症」、「外挿により付与された適応症」、「先行バイオ医薬品のみが持つ適応症」に分類して、表示する案とした。これにより、各効能・効果に関する背景情報の一端を提供可能となり、医療機関におけるバイオシミラーの採用の検討や情報収集の検討に役立つと考えられる。

C. 3. 2. 理化学的特性に関する情報

ブルーブックに記載されている (8) 解離定数、(9) 溶解度、(10) 原薬の安定性、(11) 膜透過性、(12) BCS・Biowaiver option については、バイオシミラーの特性を考慮すると不要な項目であると考え、掲載しない案とした。一方、バイオシミラーでは、個別に一般的名称が付されていること、各製品の構造情報等は JAN (日本医薬品一般的名称) データベースに収載されていることから、(10) 有効成分に関する情報を追加し、各製品の JAN データベース掲載サイトのリンクを記載する案とした。

C. 3. 3. 臨床試験に関する情報

ブルーブックでは (16) 生物学的同等性試験において、ヒトでの血中濃度推移に関するデータが収載されているが、パープルブックでは、(12) 承認申請時の臨床試験結果の項目を設け、審査報告書に記載されている臨床試験の概要を記載する案とした。

C. 3. 4. 市販製剤の品質に関する情報

ブルーブックにおける (19) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果に対応する項目として、パープルブックでも (13) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果を記載する案とした。ブルーブックにおける (18) 溶出試験結果又は純度試験結果では、先発品と各ジェネリック医薬品の実験的な比較が行われているが、これまでのところ、バイオシミラーについては同様の検討が行われていない。今後は実施が必要と考えられることから、パープルブックにおいても、(16) 品質評価結果の項目を設け、今後の事業で評価が実施され、結果が得られた場合は記載する案とした。

C. 3. 5. 市販製剤の有効性・安全性に関する

情報

パープルブックでは、本研究で作成するテンプレートにおいて最も重要な項目として、(17) 市販後リアルワールドデータを設け、市販後の有効性・安全性に関する情報を提供する案とした。

C. 4. バイオシミラー情報提供テンプレート及び事例の作成

上記の検討結果をもとに、添付資料1に示すとおり、「パープルブック概要」として、記載の手引きを作成した。また、添付資料2として、パープルブックデータシートのイメージ例を作成した。いずれも、ブルーブック概要とその別添に準じた形とした。

ブルーブックでは、製剤毎に1つのPDFファイルとしてデータシートが作成されているが、パープルブックでは、ブルーブックほど製品の種類が多くない一方で、品質のみでなく、有効性・安全性に関する情報を追加して情報提供を行っていく計画であることから、各製品についてシートを3つに分けることとした。すなわち、シート1に製品の概要、シート2に市販後の品質情報、シート3に市販後リアルワールドデータを掲載する形である(図4)。これにより、ユーザーが必要な情報にアクセスしやすく、情報の更新の点でも取扱いやすい形式になっていると考えられる。

これらのテンプレートの整備に加え、作成したテンプレートにおける情報提供の実行可能性を確認するため、インフリキシマブを例として、現時点で記入できる情報を全て盛り込み、具体的なデータシート例を作成した(添付資料3)。

D. 考察

本分担研究における調査結果に基づき、バイオシミラー情報提供のためのテンプレートを作成することができた。市販後のリアルワールドデータについては、本研究班の分担報告書2(日本における既承認バイオシミラーのエビデンス創出方法の検討)の結果を受けて、今後、収集・解析されるデータを掲載していく予定である。班会議の議論に基づくと、安全性については、添付文書に記載されている重篤な副作用、採血で定義できる副作用(肝機能障害、腎機能障害等)、日本の医療情報データベースで疾患定義がバリデーションされているアウトカム(心筋梗塞、脳卒中、等)などについて、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの間での発現率の差異を解析した結果等を、有効性については、疾患の特徴に応じて、市販後のデータで解析が可能な範囲で情報を収集・提供していくことが想定される。いずれにしても、一定以上の信頼性のあるデータを掲載する必要があると考える。

市販後の品質関連の情報に関しても、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの品質特性の比較について未実施であり、今後、該当するデータを継続的に取得し、品質特性のトレンドを把握し、情報提供することが望まれる。

情報提供シート全体、あるいは、各項目について、具体的なデータを蓄積しながら、最適な形に更新していく必要があると考えられる。

E. 結論

海外におけるバイオシミラー個別製品に関する情報提供、及び国内でのジェネリック医薬品に関する情報提供の現状を整理し、本邦でのバイオシミラー情報提供テンプレートに記載が必要な内容を検討した。また、各項目の内容について記載の手引き

を作成し、それに沿ってインフリキシマブを例に、具体的なデータシートの例を作成した。今後、その他のバイオシミラーについてもデータシートを作成し、市販後の有効性・安全性に関する分析結果も集約して情報提供を行うことで、バイオシミラーの理解の促進につながることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 石井明子：バイオシミラー（バイオ後続品）の基礎と最近の話題～バイオシミラーの普及推進・活用において重要な薬剤師の役割～. 第26回近畿薬剤師学会学術大会（2024. 11. 10）
- 2) 石井明子：教育講演 バイオシミラーの基礎. 第45回日本臨床薬理学会学術総会（2024. 12. 13）
- 3) 斎藤嘉朗：教育講演 バイオシミラーの治験と国際規制動向. 第45回日本臨床薬理学会学術総会（2024. 12. 13）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考 URL

- 1) EMA バイオシミラー情報検索サイト

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

- 2) FDA バイオシミラー情報検索サイト

Purple Book

<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>

- 3) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部
バイオ後続品

<https://www.nihs.go.jp/dbcb/biosimilar.html>

- 4) PMDA バイオ後続品

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0034.html>

- 5) バイオシミラー協議会バイオシミラー一覧

https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html

- 6) ジェネリック医薬品ブルーブック

<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>



図1 EMAにおけるバイオシミラー製品に関するWebサイトでの情報提供
a) 製品検索サイトの結果の例、b) 各製品について提供されている情報の項目

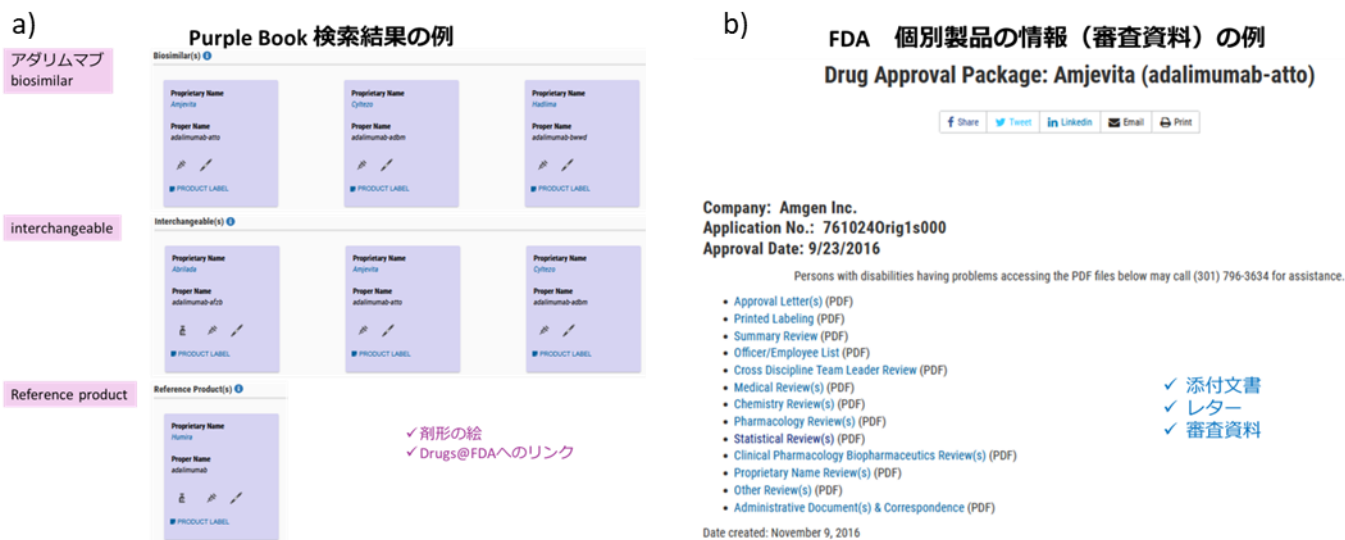


図2 FDAにおけるバイオシミラー製品に関するWebサイト (Purple Book) での情報提供
a) 製品検索サイトの結果の例、b) 各製品について提供されている情報の項目

バイオシミラー情報提供テンプレートに必要な項目（案）
ブルーブックを参考にした検討結果

<p>a) ジェネリック ブルーブック</p> <p>(1) 作成年月日</p> <p>(2) 有効成分</p> <p>(3) 品目名（後発医薬品） 剤形ごとにシート作成</p> <p>(4) 品目名（先発医薬品）</p> <p>(5) 効能・効果</p> <p>(6) 用法・用量</p> <p>(7) 添加物</p> <p>(8) 解離定数</p> <p>(9) 溶解度</p> <p>(10) 原薬の安定性</p> <p>(11) 膜透過性</p> <p>(12) BCS・Biowaiver option</p> <p>(13) 薬効分類</p> <p>(14) 規格単位</p> <p>(15) 記載データ一覧</p> <p>(16) 生物学的同等性（BE）試験結果</p> <p>(17) 品質再評価 (医療用医薬品品質情報 (オレンジブック))</p> <p>(18) 溶出試験結果又は純度試験結果</p> <p>(19) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果</p> <p>(20) 分析法（溶出試験、純度試験等）</p> <p>(21) 関連情報</p> <p>(22) 引用情報</p>	<p>b) バイオシミラー パープルブック</p> <p>(1) 作成年月日 【シート1】</p> <p>(2) 有効成分</p> <p>(3) 品目名（バイオ後続品） 同一の先行品に対するBSをまとめて作成</p> <p>(4) 品目名（先行バイオ医薬品）</p> <p>(5) 効能・効果 (臨床試験が実施された適応症、 外挿による適応症、先行品との違い)</p> <p>(6) 用法・用量</p> <p>(7) 添加物</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>(8) 薬効分類</p> <p>(9) 規格単位</p> <p>(10) 有効成分に関する情報（JAN本質記載など）</p> <p>(11) 記載データ一覧</p> <p>(12) 承認申請時の臨床試験結果</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <hr/> <p>(13) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果</p> <p>(14) 関連情報</p> <p>(15) 引用情報 【シート2】</p> <p>(16) 品質評価結果 分析法</p> <hr/> <p>(17) 市販後RWD 【シート3】 (適応症ごとの有効性・安全性)</p>
---	---

(5)(6)(7)は、ブルーブックデータベースにリンク。

(5)(6)(7)についても、シート内に情報を記載。

図3 日本におけるバイオシミラー情報提供サイト（パープルブック仮称）において、各製品について提供する情報に関する検討

バイオシミラー 情報提供サイト (案)

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会

バイオ医薬品・バイオシミラー最新情報集 (仮称：パープルブック) データシート一覧

パープルブック (仮称) について

バイオシミラー (バイオ後続品) に対する更なる信頼性向上を図るため、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会での検査結果等を踏まえて、有効成分毎に品質・有効性・安全性に関する情報を体系的にとりまとめたバイオ医薬品・バイオシミラー最新品質情報集 (通称：パープルブック (仮)) を作成し、医療関係者向けに情報提供しております。パープルブックでは、有効成分毎に、品目名、効能・効果、用法・用量、薬効分類、規格単位、添加物、臨床試験結果、後発医薬品品質確保対策事業検査結果、市販後安全性等の情報が掲載されております。パープルブックの記載内容と活用方法については、「パープルブック概説」と別添をご覧ください。

先行バイオ医薬品 一般名 ¹⁾	バイオシミラー			データシート		
	一般名 ²⁾	商品名 ³⁾	承認年	概要	市販後 品質	市販後 RWD
ソマトロピン	後続1	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	2009	□	□	□
インスリン グラルギン	後続1	インスリン グラルギンBS注「リリー」	2014	□	□	□
	後続2	インスリン グラルギンBS注「FFP」	2016			
インスリン リスプロ	後続1	インスリン リスプロBS注「サノフィ」	2020	□	□	□
インスリン アスパルart	後続1	インスリン アスパルartBS注「サノフィ」	2021	□	□	□
フィルグラスチム	後続1	フィルグラスチムBS注「モチダ」, 「F」	2012	□	□	□
	後続2	フィルグラスチムBS注「NK」, 「NIG」 *経承「デバ」→「NIG」(2021年)	2013			
	後続3	フィルグラスチムBS注「サンド」 *販売中止 (2020年)	2014			
ベグフィルグラスチム	後続1	ベグフィルグラスチムBS皮下注「モチダ」, 「ニプロ」	2023	□	□	□
テリバラチド	後続1	テリバラチドBS皮下注「モチダ」	2019	□	□	□
エポエチン アルファ	後続1	エポエチン アルファBS注「JCR」	2010	□	□	□
ダルベポエチン アルファ	後続1	ダルベポエチンアルファBS注「JCR」	2019	□	□	□
	後続2	ダルベポエチン アルファBS注「三和」	2019			
	後続3	ダルベポエチン アルファBS注射液「MYL」	2019			
アガルシダーゼ ベータ	後続1	アガルシダーゼ ベータBS点滴静注「JCR」	2018	□	□	□
インフリキシマブ	後続1	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」, 「CTH」	2014	□	□	□
	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用「あゆみ」 「日医工」	2017			
	後続3	インフリキシマブBS点滴静注用「ファイザー」	2018			
アダリムマブ	後続1	アダリムマブBS皮下注「FKB」	2020	□	□	□
	後続2	アダリムマブBS皮下注「第一三共」	2021			
	後続3	アダリムマブBS皮下注「MA」	2021			
	後続4	アダリムマブBS皮下注「CTNK」	2023			
リツキシマブ	後続1	リツキシマブBS点滴静注「KHK」	2017	□	□	□
	後続2	リツキシマブBS点滴静注「ファイザー」	2019			
トラスツズマブ	後続1	トラスツズマブBS点滴静注用「NK」, 「CTH」	2018	□	□	□
	後続2	トラスツズマブBS点滴静注用「第一三共」	2018			
	後続3	トラスツズマブBS点滴静注用「ファイザー」	2018			
ペバシズマブ	後続1	ペバシズマブBS点滴静注「ファイザー」	2019	□	□	□
	後続2	ペバシズマブBS点滴静注「第一三共」	2019			
	後続3	ペバシズマブBS点滴静注「日医工」	2022			
	後続4	ペバシズマブBS点滴静注「CTNK」	2022			
ウステキヌマブ	後続1	ウステキヌマブBS皮下注「F」	2023	□	□	□
	後続2	ウステキヌマブBS皮下注「YD」	2024			
ラニビズマブ	後続1	ラニビズマブBS硝子体内注射用「センジュ」	2021	□	□	□
エタネルセプト	後続1	エタネルセプトBS皮下注, 皮下注用「MA」	2018	□	□	□
	後続2	エタネルセプトBS皮下注「TY」, 「日医工」	2019			
アフリベルセプト	後続1	アフリベルセプトBS硝子体内注射液「GRP」	2024	□	□	□

1) (遺伝子組換え) を省略して記載
2) 番号のみを抽出して記載
3) 含量は省略して記載

図4 情報提供 Web サイトのイメージ図

バイオシミラー最新情報集（パープルブック：仮称） 概説（案）

令和6年度 厚生労働科学特別研究事業 報告書版

1. 掲載対象品目

○原則として、薬価基準に掲載されているバイオシミラー（バイオ後続品）を対象とする。

2. データシート単位

○原則として、1つの先行バイオ医薬品に対するバイオシミラーを1つのデータシートにまとめて作成する。

○データシートは3部構成とし、シート1には概要、シート2には品質情報、シート3は市販後のリアルワールドデータ（RWD）を掲載する。

3. 記載項目

（1）作成年月日

初版及び最新の改訂版のホームページ公表年月日を記載。

（2）先行バイオ医薬品一般名

添付文書、審査報告書等の情報に基づき記載。

（3）品目名（バイオシミラー）

○原則として、一般的名称に含まれる番号順に商品名を掲載。承認後に品目名が変更となった場合には、その情報を記載。

（4）品目名（先行バイオ医薬品）

（5）効能・効果

臨床試験が実施された適応症、外挿による適応症、先行バイオ医薬品のみが持つ適応症の3つに分けた効能・効果の記載とする。

（6）用法・用量

添付文書の情報に基づき記載。

(7) 添加物

添付文書の情報に基づき記載。

(8) 薬効分類

添付文書等の情報源から記載する。

(9) 規格単位

薬価基準収載品目リストに基づき、規格単位の小さいものから順に記載する。

(10) 有効成分に関する情報

JANの本質を記載し、JANの検索結果のURLを記載する。

(11) 記載データ一覧

<共通>

○記載データ一覧のページ以降に具体的なデータの有無を一覧で示している。各項目は以下の通り。データがある場合に、該当欄に「○」を付けている。

「承認時臨床試験」；(12) 承認申請までに実施された臨床試験情報

「品質検査」；(13) 後発医薬品品質確保対策事業検査結果

「品質比較」；(14) ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会での当該試験結果

「RWD」；(17) 市販後RWDの結果

○一覧表の下に、各項目の注釈を記載し、末尾の【 】中にデータ記載のシート番号を掲載。

<個別①；「承認時臨床試験」>

○審査報告書に記載されている臨床試験情報を掲載している場合に「○」を付す。

<個別②；「品質検査」>

令和元年度より厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課が実施している「後発医薬品品質確保対策事業」により、承認規格への適合に関して、検査が行われた品目に「○」を付す。

<個別③；「品質評価」>

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会での検討により、先行バイオ医薬品との比較を含む品質評価が行われた品目に「○」を付す。

(事業未実施、将来計画)

<個別④；「RWD」>

市販後にRWDの収集が行われ、分析が実施された品目に「○」を付す。

(事業未実施、将来計画)

(12) 臨床試験結果

○原則として、バイオシミラーの初回承認時の審査報告書へのリンクを記載し、試験の概要を掲載する。

【シート2】

(13) 品質検査結果（後発医薬品品質確保対策事業検査結果）

「後発医薬品品質確保対策事業検査結果報告書」（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課；令和元年度～）に基づき、年度毎の調査結果の適否及び実施した試験方法を掲載する。

(14) 関連情報

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会において品質等に関して特段の評価が行われた等、特別記載する情報がある場合に、当該欄に記載する。

(15) 引用情報

パープルブック中に引用した添付文書、薬価基準収載リスト以外の情報源については、該当箇所に注釈番号を挿入し、当該項目に記載する。ただし、各項目で出典を明記している場合は、当該本項目では引用元を記載しない。

(16) 品質比較結果（ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討

会)

○ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会で実施した先行バイオ医薬品とバイオシミラーの品質の比較に関する試験の結果を掲載する。

○試験に用いた分析法の概要を記載する。

(事業未実施、将来計画)

【シート3】

(17) 市販後RWD (適応症ごとの有効性・安全性)

○安全性：添付文書に記載のある重篤な副作用等に関する市販後RWDについて記載する。

○有効性：情報の収集解析が可能な疾患の場合は記載する。

バイオシミラー最新情報集（パープルブック：仮称） 別添イメージ例（案）

パープルブック シート1 概要

3 (1) 参照

20〇.〇.〇初版（20〇.〇.〇第〇版）

3 (2) 参照

先行バイオ医薬品一般名			
品目名（製造販売業者） 【バイオシミラー】	1	後続○	
	2	後続○	
	3	後続○	
	4	後続○	・・・☆
	5	後続○	(・・・)《販売中止》
品目名（製造販売業者） 【先行バイオ医薬品】	①		
効能・効果	臨床試験が行われた 適応症	外挿により付与された 適応症	先発品のみが持つ 適応症
用法・用量	3 (6) 参照		
添加物	先行品		
	後続○	3 (7) 参照	
	後続○		
	後続○		
薬効分類			
規格単位	3 (8) 参照		
有効成分に関する情報	先行バイオ 医薬品	3 (9) 参照	
	後続○		
	後続○		
	後続○		

3 (3) 参照

3 (4) 参照

3 (5) 参照

3 (6) 参照

3 (7) 参照

3 (8) 参照

3 (9) 参照

3 (10) 参照

☆ ○○に名称変更（○年○月目途で薬価収載予定）

赤字の箇所は該当がある場合のみ記載

		品目名	製造販売業者	シート1	シート2		シート3
				承認時 臨床試験	品質検査	品質比較 将来計画	RWD
0	先行品						
1	後続○						
2	後続○						
3	後続○						
4	後続○						
5	後続○						

注)「臨床試験」は、バイオシミラーの初回承認時の試験概要を示し、○印がついているものは本情報集に情報を掲載している。【シート1】

注)「品質検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。【シート2】

注)「品質比較」は、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会で実施された試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、本情報集の該当項目の試験結果中の番号と対応している。【シート2】

(事業未実施 将来計画)

注)「RWD」の項目に○印がついているものは、市販後にRWDの収集が行われ、分析が実施されている品目である。【シート3】

【臨床試験概要】

0	先行品		
1	後続○		
2	後続○		
3	後続○		
4	後続○		
5	後続○		

パープルブック シート2 品質比較および検査

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

3 (13) 参照

		試験実施年度	試験項目	試験結果
後続○				
後続○				
後続○				
後続○				
後続○				

各試験は、承認申請書に記載のある試験法に準じて実施した。

【関連情報】

3 (14) 参照

なし

【引用情報】

3 (15) 参照

- 1) ○○（規格）／（規格）（製造販売元：○○会社）医薬品インタビューフォーム（○○年○月改訂、第○版）
- 2) 第○回ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会 資料○-○
- 3) 令和○年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（令和○年○月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 4) 第○改正日本薬局方（令和○年○月○日厚生労働省告示第 238 号）

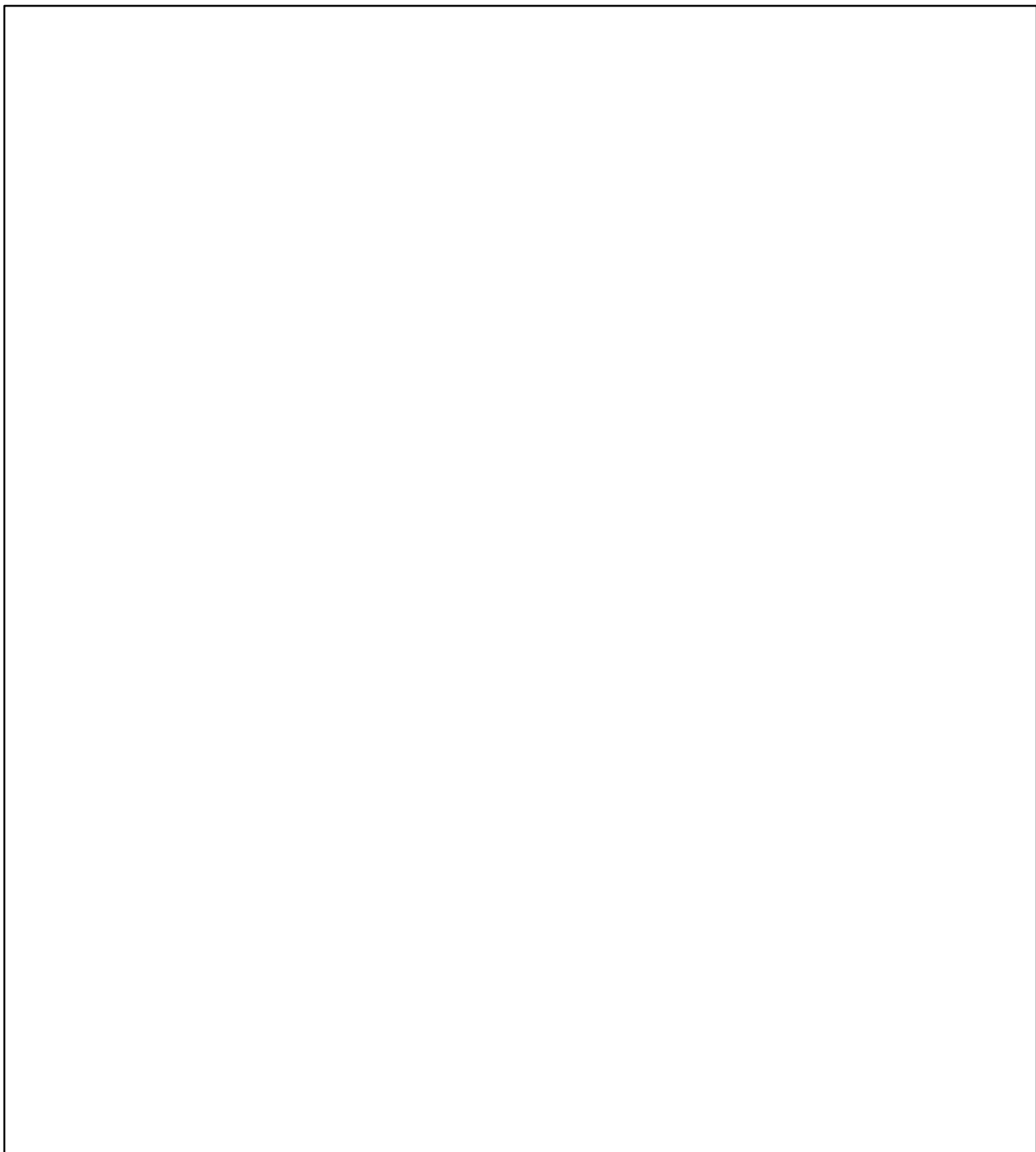
試験製剤

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No.0					先行品
No.1					
No.2					承認整理済み
No.3					承継し、製品名・製造販売元変更
No.4					製品名変更
No.5					製造販売元変更
No.6					

【分析法】

事業未実施 将来計画

【市販後RWD】



バイオシミラー最新情報集（パープルブック：仮称）

2025. 3. 26初版

先行バイオ医薬品一般名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）			
品目名（製造販売業者） 【バイオシミラー】	1	後続1	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」	日本化薬
	2	後続1	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」	セルトリオン
	3	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「あゆみ」	あゆみ製薬
	4	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」	日医工
	5	後続3	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」	ファイザー
品目名（製造販売業者） 【先行バイオ医薬品】	①	レミケード点滴静注用100mg		田辺三菱製薬
効能・効果	臨床試験が行われた 適応症		外挿により付与された 適応症	先行バイオ医薬品 のみが持つ適応症
	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p>		<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 ○ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ○尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○強直性脊椎炎</p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ・中等度から重度の活動期にある患者 ・外瘻を有する患者</p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 ○腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 ○川崎病の急性期</p>
用法・用量	<p>https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2399402F1026_1_46/?view=frame&style=XML&lang=ja（レミケード）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・〈関節リウマチ〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ・〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行う 			

	<p>こと。</p> <ul style="list-style-type: none"> 〈乾癬〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。 〈強直性脊椎炎〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。 〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。 〈川崎病の急性期〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。 〈クローン病〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。 〈潰瘍性大腸炎〉 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 〈効能共通〉 なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 	
添加物	先行バイオ医薬品	精製白糖 500mg (1バイアル中) ポリソルベート80 0.5mg (1バイアル中) リン酸二水素ナトリウム一水和物 2.2mg (1バイアル中) リン酸水素二ナトリウム二水和物 6.1mg (1バイアル中) その他の添加物としてpH調整剤を含有する
	後続1	精製白糖 500mg ポリソルベート80 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 6.1mg
	後続2	精製白糖 500mg ポリソルベート80 0.5mg リン酸二水素ナトリウム 2.65mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 5.89mg
	後続3	精製白糖：256mg ポリソルベート80：0.5mg

		コハク酸：0.6mg コハク酸二ナトリウム六水和物：12.4mg
薬効分類	抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤	
規格単位	100mg 1瓶	
有効成分に関する情報	先行 バイオ 医薬品	インフリキシマブ（遺伝子組換え） Infliximab (Genetical Recombination) 日本医薬品一般の名称（JAN）データベース
	後続1	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】 Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 1] 日本医薬品一般の名称（JAN）データベース
	後続2	インフリキシマブ（遺伝子組換え）【インフリキシマブ後続2】 Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 2] 日本医薬品一般の名称（JAN）データベース
	後続3	インフリキシマブ（遺伝子組換え）【インフリキシマブ後続3】 Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 3] 日本医薬品一般の名称（JAN）データベース

【記載データ一覧】

		品目名	製造販売業者	シート1	シート2		シート3
				承認時 臨床試験	品質検査	品質比較 (未実施)	RWD
0	先行 バイオ 医薬品	レミケード	田辺三菱	○	—		
1	後続1	インフリキシマブBS点滴静注用 100mg「NK」	日本化薬	○	○		
2	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用 100mg「CTH」	セルトリオン	○			
3	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用 100mg「あゆみ」	あゆみ製薬	○			
4	後続3	インフリキシマブBS点滴静注用 100mg「日医工」	日医工	○	○		
5	後続3	インフリキシマブBS点滴静注用 100mg「ファイザー」	ファイザー	○	○		

注)「臨床試験」は、バイオシミラーの初回承認時の試験概要を示し、○印がついているものは本情報集に情報を掲載している。【シート1】

注)「品質検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。【シート2】

注)「品質比較」は、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会で実施された試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、本情報集の該当項目の試験結果中の番号と対応している。【シート2】

注)「RWD」の項目に○印がついているものは、市販後にRWDの収集が行われ、分析が実施されている品目である。【シート3】

【臨床試験概要】

0	先行 バイオ 医薬品	レミケード点滴 静注用100mg	<p>Infliximab.pdf</p> <p>(1) 提出された資料の概略</p> <p>欧米で実施された 14 件の臨床試験成績及び国内で実施された 2 件の第II相試験成績に基づき本薬の有効性・安全性が検討された。</p> <p>本薬の海外臨床試験は以下の通りである。第 I 相試験は、英国にて健常人ボランティアに対して実施された（健常被験者での第 I/II相試験 1 件）。その後、欧米において、本薬のクローン病に対する有効性及び安全性に関する検討として、クローン病患者を対象とした 4 件の臨床試験（第 I 相試験 1 件；第II相試験 1 件；第II/III相試験 1 件、第III相試験 1 件）が実施された。さらに、クローン病患者以外を対象とした 9 件の臨床試験（慢性関節リウマチ患者での第 I 相試験 1 件、第 I/II相試験 1 件、第II相試験 3 件；潰瘍性大腸炎患者での第II相試験 1 件；自己免疫疾患の少数例に対する compassionate 使用の第 I 相試験 1 件；患者での第 I/II相試験 1 件、第II/III相試験 1 件）が実施されており、これらの試験成績も本薬の安全性の検討に使用した。なお、患者に対する試験成績及び compassionate 使用における試験成績は、参考資料として提出されたものである。</p> <p>国内臨床試験は、クローン病患者を対象に第II相試験が実施されている。欧米での臨床試験と同様に、活動期のクローン病患者に本薬 1~10mg/kg を投与したときの血中濃度推移、有効性及び安全性を検討した。また悪性関節リウマチ患者に対しては、本薬 1mg/kg あるいは 5mg/kg を投与したときの安全性を検討した。本薬の有効性はクローン病での臨床試験結果に基づいて検討し、安全性は悪性関節リウマチに対する試験を含めて検討した。</p> <p>国内外の臨床試験の実施症例数は、クローン病に対しては 258 例（海外 233 例、国内 25 例）であり、その他の疾患（ を除く）を含めると 551 例（海外 524 例、国内 27 例）であった。なお、症例を含めると、664 例（海外 637 例、国内 27 例）であった。</p> <p>現在継続中あるいは総括報告書作成中の臨床試験は、海外ではクローン病の 3 試験（小児クローン病試験、過去に治験に参加したクローン病患者を対象とした再投与試験 [試験は終了]、寛解導入後の維持療法試験）及び慢性関節リウマチの第III相試験があり、国内では慢性関節リウマチの第II相試験及びベーチェット病を対象とした第II相試験がある。</p> <p>なお、過去に治験に参加した症例を対象としたクローン病再投与試験（C0168T ）において、重篤な遅発性の過敏症状が認められた。また、臨床試験以外にも、医療施設からの依頼を受けてセントコア社より 及び</p> <p>に本薬の臨床サンプルが提供され、それぞれ HIV/AIDS 罹患患者及び慢性関節リウマチ患者に投与が行われた。これらについては添付資料として含めていないが、海外の HIV/AIDS 罹患患者に対する試験において悪性リンパ腫 1 例が発現している。市販後安全性情報として、 年 月 日までのすべての重篤な有害事象についても検討された。</p>
1	後続1	インフリキシマ ブBS点滴静注用 100mg「NK」	<p>infliximab_BS1.pdf</p> <p>4. 臨床試験に関する資料</p> <p><臨床データパッケージについて></p> <p>本申請における臨床データパッケージでは、PK については国内反復静脈内投与 PK 試験である B1P13101 試験が、有効性については海外第III相試験である CT-P13 3.1 試験が、本剤と先行バイオ医薬品の同等性評価のための検証的試験として位置付けられている。なお、参考資料として、強直性脊椎炎患者を対象とした PK の同等性評価のための検証的試験である海外反復静脈内投与 PK 試験（CT-P13 1.1 試験）、並びに RA 患者を対象とした予備的な PK、有効性及び安全性の比較のための海外反復静脈内投与 PK 試験（CT-P13 1.2 試験）の試験成績が提出されている。</p>

2	後続1	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」	infliximab_BS1.pdf 4. 臨床試験に関する資料 <臨床データパッケージについて> 本申請における臨床データパッケージでは、PK については国内反復静脈内投与 PK 試験である B1P13101 試験が、有効性については海外第Ⅲ相試験である CT-P13 3.1 試験が、本剤と先行バイオ医薬品の同等性評価のための検証的試験として位置付けられている。なお、参考資料として、強直性脊椎炎患者を対象とした PK の同等性評価のための検証的試験である海外反復静脈内投与 PK 試験 (CT-P13 1.1 試験)、並びに RA 患者を対象とした予備的な PK、有効性及び安全性の比較のための海外反復静脈内投与 PK 試験 (CT-P13 1.2 試験) の試験成績が提出されている。																								
3	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「あゆみ」	infliximab_BS2.pdf 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 本申請における臨床データパッケージは、PK については 071A1 試験が、有効性については NI071F1 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験として位置づけられている。その他に、関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (NI071C1 試験) が評価資料として、関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (PCS071-01 試験) の試験成績が参考資料として、それぞれ提出されている (表7)。 <p style="text-align: center;">表7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>資料区分</th> <th>実施地域</th> <th>試験名</th> <th>主な目的</th> <th>対象</th> <th>試験デザイン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">評価</td> <td rowspan="3">国内</td> <td>NI071C1</td> <td>安全性の比較検討</td> <td>関節リウマチ患者</td> <td>無作為化二重盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>071A1</td> <td>PK の同等性検証及び安全性の比較検討</td> <td>健康成人</td> <td>無作為化非盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>NI071F1</td> <td>有効性の同等性検証、安全性の比較検討</td> <td rowspan="2">関節リウマチ患者</td> <td rowspan="2">無作為化二重盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>参考</td> <td>海外</td> <td>PCS071-01</td> <td>安全性及びPKの比較検討</td> </tr> </tbody> </table>	資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	評価	国内	NI071C1	安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	071A1	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検並行群間比較試験	NI071F1	有効性の同等性検証、安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	参考	海外	PCS071-01	安全性及びPKの比較検討
資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン																						
評価	国内	NI071C1	安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
		071A1	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検並行群間比較試験																						
		NI071F1	有効性の同等性検証、安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
参考	海外	PCS071-01	安全性及びPKの比較検討																								
4	後続2	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」	infliximab_BS2.pdf 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 本申請における臨床データパッケージは、PK については 071A1 試験が、有効性については NI071F1 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験として位置づけられている。その他に、関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (NI071C1 試験) が評価資料として、関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (PCS071-01 試験) の試験成績が参考資料として、それぞれ提出されている (表7)。 <p style="text-align: center;">表7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>資料区分</th> <th>実施地域</th> <th>試験名</th> <th>主な目的</th> <th>対象</th> <th>試験デザイン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">評価</td> <td rowspan="3">国内</td> <td>NI071C1</td> <td>安全性の比較検討</td> <td>関節リウマチ患者</td> <td>無作為化二重盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>071A1</td> <td>PK の同等性検証及び安全性の比較検討</td> <td>健康成人</td> <td>無作為化非盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>NI071F1</td> <td>有効性の同等性検証、安全性の比較検討</td> <td rowspan="2">関節リウマチ患者</td> <td rowspan="2">無作為化二重盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>参考</td> <td>海外</td> <td>PCS071-01</td> <td>安全性及びPKの比較検討</td> </tr> </tbody> </table>	資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	評価	国内	NI071C1	安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	071A1	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検並行群間比較試験	NI071F1	有効性の同等性検証、安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	参考	海外	PCS071-01	安全性及びPKの比較検討
資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン																						
評価	国内	NI071C1	安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
		071A1	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検並行群間比較試験																						
		NI071F1	有効性の同等性検証、安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
参考	海外	PCS071-01	安全性及びPKの比較検討																								
5	後続3	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」	infliximab_BS3.pdf 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 本申請における臨床データパッケージでは、PK については B5371001 試験が、有効性については B5371002 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験と位置づけられている (表8)。 <p style="text-align: center;">表8 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>資料区分</th> <th>実施地域</th> <th>試験名</th> <th>主な目的</th> <th>対象者</th> <th>試験デザイン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">評価</td> <td>海外</td> <td>B5371001</td> <td>PK の同等性検証及び安全性の比較検討</td> <td>健康被験者</td> <td>3群無作為化二重盲検並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>国際共同</td> <td>B5371002</td> <td>有効性の同等性検証並びにPK及び安全性の比較検討</td> <td>RA患者</td> <td>無作為化二重盲検並行群間比較試験</td> </tr> </tbody> </table>	資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象者	試験デザイン	評価	海外	B5371001	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康被験者	3群無作為化二重盲検並行群間比較試験	国際共同	B5371002	有効性の同等性検証並びにPK及び安全性の比較検討	RA患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験							
資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象者	試験デザイン																						
評価	海外	B5371001	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康被験者	3群無作為化二重盲検並行群間比較試験																						
	国際共同	B5371002	有効性の同等性検証並びにPK及び安全性の比較検討	RA患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験																						

パープルブック シート2 品質情報

【品質検査結果（後発医薬品品質確保対策事業）】

	品目名	試験実施年度	試験項目	試験結果
後続1	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」	令和元年度	生物活性試験	適
後続1	インフリキシマブBS点滴静注用「CTH」			
後続2	インフリキシマブBS点滴静注用「あゆみ」			
後続2	インフリキシマブBS点滴静注用「日医工」	令和元年度 令和3年度	生物活性試験 不溶性微粒子試験	適 適
後続3	インフリキシマブBS点滴静注用「ファイザー」	令和2年度	生物活性試験	適

各試験は、承認申請書に記載のある試験法に準じて実施した。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 令和元年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（令和2年10月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 令和2年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（令和4年3月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 3) 令和3年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（令和5年3月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）

【品質評価結果（ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会）】

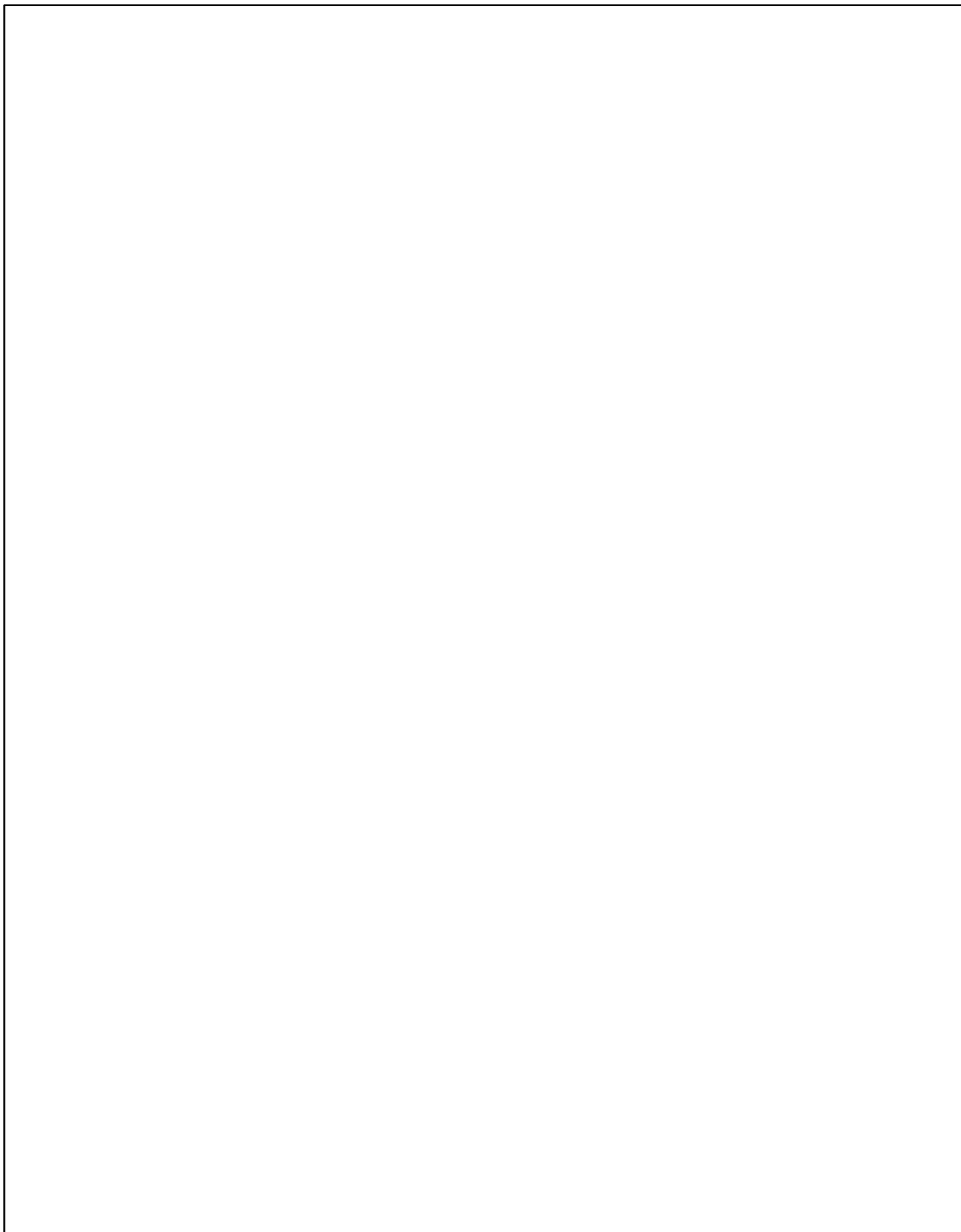
事業 未実施 将来計画

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No.1					先行バイオ医薬品
No.2					
No.3					承認整理済み
No.4					承継し、製品名・製造販売元変更
No.5					製品名変更
No.6					製造販売元変更
No.7					
No.8					
No.9					
No.10					

【分析法】

品質比較試験に用いる分析法
（事業 未実施 将来計画）

【市販後RWD】



厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書 4

日本におけるバイオシミラーの処方トレンドと切り替えの実態

研究代表者	岩上 将夫	筑波大学医学医療系	教授
研究分担者	酒井 良子	明治薬科大学薬学部	准教授
	熊澤 良祐	明治薬科大学薬学部	助教
	石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 部長
	間宮 弘晃	立命館大学薬学部	准教授
	松元 美奈子	慶應義塾大学医学部	助教
	堀口 逸子	慶應義塾大学医学部	非常勤講師
研究協力者	齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所	副所長
	柴田 寛子	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部 室長
	安富 元彦	ハーバード大学公衆衛生大学院	博士課程学生
	谷口 雄大	筑波大学医学医療系	助教
	小宮山 潤	筑波大学医学医療系	特任助教

研究要旨

日本におけるバイオシミラーの処方の経時的変化を記述し、個人レベルおよび医療機関レベルでの先行バイオ医薬品（以下、先行品）からバイオシミラーへの切り替えの実態を明らかにすることを目的とした。2005年1月から2024年5月までのJMDC保険者データベースを用いて、17種類のバイオ医薬品（先行品またはバイオシミラー）を少なくとも1回処方された患者を同定した。月ごとに先行品とバイオシミラーの処方割合を示した。また、研究期間中に先行品のみを投与された患者、バイオシミラーのみを投与された患者、先行品からバイオシミラーに切り替えされた患者（およびその逆）の割合を推定した。最後に、調査期間中にバイオシミラーの処方を開始した医療機関の割合を医療機関の種類別に推計した。先行品とバイオシミラーの使用割合の時間的推移は、バイオ医薬品によって大きく異なっていた。2024年5月時点でのバイオシミラーの処方割合は、ソマトロピンの13.6%からフィルグラスチムの92.5%まで大きく異なっていた。個人レベルでは、先行品からバイオシミラーへの切り替えの割合は低く（1.2%～14.0%）、つまり同一患者内での切り替えが起こりにくいことが示唆され、最近のバイオ医薬品の新規使用者がバイオシミラーを最初から開始している可能性が示唆された。医療機関レベルでは、公立病院やその他の病院に比して、大学（関連）病院はバイオシミラーの導入率が高く、診療所は低かった。結論として、バイオシミラーの処方トレンドや切り替えの割合は、バイオ医薬品によって異なっていた。バイオシミラーの評価や使用促進の際には、医療機関の種類も考慮する必要がある。

A. 研究目的

近年、医療費の増加は世界的な社会問題となっている。処方薬は医療費の相当な部分を占めており、そのため、そのコスト削減の可能性に注目が集まっている。ジェネリック医薬品は、医薬品予算のコスト削減を推進する重要な役割を果たしてきた。

現在、生物学的製剤（バイオ医薬品）は医薬品市場においてトップ支出項目を占めている。バイオ医薬品は、構造的多様性を持つ高分子かつ複雑な分子であり、希少疾患を含む多様な疾患の治療のために開発されてきた。最近、高コストのバイオ医薬品の代替となり得る「バイオシミラー」と呼ばれるバイオ医薬品が開発されている。バイオシミラーは、既に承認されたバイオ医薬品（先行バイオ医薬品、以下先行品）と品質、有効性、安全性において同等であると期待されるものである。

政府と企業の努力により、バイオシミラーのグローバル市場シェアは着実に増加している。しかし、医療従事者や患者がリアルワールドにおける有効性や安全性に関する懸念を抱えている可能性もあり、バイオシミラーはバイオ医薬品市場に完全に浸透しているとは言えない。米国と欧州を対象とした先行の系統的レビューでは、バイオシミラーの受け入れ状況は治療領域によって異なることが報告されている。

世界、特にアジアにおけるバイオシミラーの使用を拡大するための第一歩として、先行品とバイオシミラーの処方の実態を確認することは重要である。さらに、研究者や政策立案者は、個人レベルと医療機関レベルで先行品からバイオシミラーへの切り替えがどのように発生するかを理解する必要がある。特定のセッティングにおいて、特定の先行品がバイオシミラーに十分に置

き換えられていないことが判明した場合、改善の余地があることを示唆する可能性がある。我々の知る限り、アジアにおいて、様々なバイオ医薬品を対象に、先行品からバイオシミラーへの処方傾向と切り替えの実態を体系的に評価した研究は存在しない。

そこで、本研究では、日本における先行品とバイオシミラーの処方傾向を時系列的に記述し、個人レベルと医療機関レベルでの先行品からバイオシミラーへの切り替えに焦点を当てた分析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. データソース

JMDC 保険者データベースは、大企業および中堅企業の従業員とその被扶養家族（75歳未満）の医療請求データを蓄積した大規模データベースである。2005年以降、JMDCデータベースに含まれる人数は継続的に増加し、2024年末時点で累計2,000万人を超えている。JMDCデータベースには、外来および入院診療の診断・処置に関するすべての月次請求データ、ならびに日本国内の医薬品コードと製品名で記録された薬剤の処方・調剤データが含まれる。また、世界保健機関（WHO）の解剖治療化学分類（ATC分類）も含まれている。さらに、医療機関の匿名化されたIDが含まれており、これにより、どの医療機関がどの薬剤を処方したかを特定できるほか、医療機関の種類（診療所[入院ベッド数20床未満の医療機関]、大学（関連）病院、公立病院、その他の病院）が区別可能である。本研究では、2024年11月に抽出された最新のデータセットを使用し、2005年1月から2024年5月までのデータを含んでいる。

また、比較のため、2022年4月から2023年3月までのNDBオープンデータも使用した。これは、政府が作成した薬剤使用量の総計をまとめた集計表であり、生活保護等の公費単独レセプト請求がなされる者を除いたすべての日本住民を対象としている。

2. 研究対象集団

研究期間中に日本で2024年までにバイオシミラーが承認・販売されている17種類のバイオ医薬品のうち、少なくとも1つの処方を受けた患者を同定した。対象のバイオ医薬品には、ソマトロピン、エリスロポエチン（エポエチンアルファとエポエチンベータを含む）、フィルグラスチム、インフリキシマブ、インスリングラルギン、リツキシマブ、エタネルセプト、トラスツズマブ、アガルシダーゼベータ、ベバシズマブ、ダルベポエチンアルファ、テリパラチド、インスリンリスプロ、アダリムマブ、インスリンアスパルト、ラニビズマブ、およびペグフィルグラスチムが含まれた。これらの17バイオ医薬品それぞれについて、JMDCデータベースにおける研究期間中の処方記録が少なくとも1件以上ある製品名を対象に、ATC分類を用いて製品名の一覧を作成し、先行品とバイオシミラーを分類した

（添付資料1のSupplementary Table S1参照）。主解析では、これらのすべてのバイオ医薬品を分析対象に含めた。ただし、いくつかのバイオ医薬品（ソマトロピン、エリスロポエチン、インスリングラルギン、ダルベポエチンアルファ、インスリンリスプロ、およびインスリンアスパルト）については、バイオシミラーの参照製品

（reference product）以外の先行品が承認されていたため、感度分析として、解析対象をバイオシミラーとその参照製品に限定

した。さらに、ダルベポエチンアルファには日本において1つ、オーソライズドジェネリック（AG）が存在し、商品名が異なるものの、先行品と同一の医薬品である。このAGは主解析ではバイオシミラーに含めたが、感度分析では除外した。

3. 統計解析

バイオ医薬品ごとに研究対象集団の年齢・性別を要約した後、2005年1月から2024年5月までの各バイオ医薬品における先行品とバイオシミラーの処方割合（総処方数に対する割合）の月次傾向を求め図示した。さらに、JMDC保険者データベースにおける結果（各バイオシミラーの処方数と総処方数に対するバイオシミラーの割合）を、2022年4月から2023年3月までの直近1年間について、NDBオープンデータの統計データと比較した。

次に、個人レベルで、(i) 先行品のみを処方された患者、(ii) バイオシミラーのみを処方された患者、(iii) 先行品からバイオシミラーへ切り替えた患者、(iv) バイオシミラーから先行品へ切り替えた患者、および (v) 不明（同一月に先行品とバイオシミラーが処方され、月次請求データのみではどちらが先に処方されたかを特定できなかったため）を同定した。主解析は、全期間（2005年1月から2024年5月まで）を対象とし、追加分析として、各バイオシミラーが日本市場に導入された時点から2024年5月までの期間に分析を限定した。

最後に、医療機関レベルでの検討として、先行品の処方実績が1件以上ある医療機関において、研究対象期間中にバイオシミラーの処方を開始した医療機関の割合を医療機関の種類（診療所、大学（関連）病院、公立病院、その他の病院）ごとに求

め、17 品目それぞれについて集計し図示した。

すべての分析は、STATA バージョン 17 (Stata Corp, College Station, TX, USA) および Microsoft SQL Server2022 (Microsoft Corp, WA, USA) を使用して実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、筑波大学医学医療系倫理委員会 (承認番号 2099) および明治薬科大学倫理委員会 (承認番号 202462) により承認された。本研究で使用されたデータは、JMDC 株式会社により匿名化され、匿名加工処理が施されていることから、個別の同意は不要と見なされた。

C. 研究結果

研究対象患者の数 (および年齢・性別分布) はバイオ医薬品によって異なり、アガルシダーゼベータの 102 例 (平均年齢 38.3 ± 15.4 歳、男性 56.9%) ~ インスリン グラルギンの 62,038 例 (平均年齢 52.0 ± 12.8 歳、男性 66.6%) までばらつきがあった (添付資料 1 の Table 1 参照)。処方総数では、インスリンが最も多く処方されていた (インスリン グラルギン:1,340,426 回、アスパルト:1,173,924 回、リスプロ:1,151,886 回)、次いでフィルグラスチム (306,931 回) が続いた。バイオシミラー (AG を除く) とその参照製品に限定した感度分析では、処方総数が減少した。特にソマトロピンとダルベポエチンアルファで顕著であった。

先行品とバイオシミラーの割合の月次傾向は、バイオ医薬品の種類によって大きく異なっていた (添付資料 1 の Figure 1 参照)。フィルグラスチムやトラスツズマブの

ような一部のバイオ医薬品では、バイオシミラーの割合が発売後急に増加したのに対し、ソマトロピンやインフリキシマブでは緩やかな増加を示した。ダルベポエチンアルファとインスリンリスプロは、当初急な増加を示したが、その後ほぼ横ばいになった。2024 年 5 月時点では、バイオ医薬品全体の処方におけるバイオシミラーの割合は、ソマトロピン 13.6%~ フィルグラスチムで 92.5% とばらつきがあった。

JMDC 保険者データベースと NDB オープンデータ (2022 年 4 月から 2023 年 3 月) の結果は大まかに類似していた (添付資料 1 Supplementary Table S2 参照)。

添付資料 1 の Figure 2 および Supplementary Table S3 は、先行品のみ、バイオシミラーのみ、先行品からバイオシミラーへの切り替えまたはその逆が行われた患者の分布を示している。先行品からバイオシミラーに切り替えた患者の割合は概して低く、エリスロポエチン 1.2%~ エタネルセプト 14.0% であった。すべてのバイオ医薬品において、バイオシミラーのみを投与されている患者の割合は、切り替え患者の割合よりもはるかに高かった。これは、切り替えが同一患者内で発生しておらず、より最近のバイオ医薬品の新規使用者ではバイオシミラーから開始している可能性を示唆する。バイオシミラーのみを投与されている患者の割合は、フィルグラスチム (74.4%) が最も高く、次いでダルベポエチンアルファ (45.4%)、インスリン グラルギン (43.9%) の順であった。追加分析 (各バイオシミラーの発売時から 2024 年 5 月までの期間に限定) では、先行品からバイオシミラーへの切り替え患者の割合は変わらず低かったが、バイオシミラーのみを投与されている患者の割合は増加傾向を示した

(添付資料1のSupplementary Table S3参照)。

最後に、医療機関レベルでは、ほとんどのバイオ医薬品において、研究対象期間中にバイオシミラーを導入した医療機関の割合(先行品を過去に処方したことがある医療機関が分母)は、大学(関連)病院が最も高く、次いで公立病院、その他の病院、診療所の順であった(添付資料1のFigure 3参照)。ただし、インスリングルゲンとダルベポエチンアルファは、他のバイオ医薬品と比べて、すべての種類の医療機関で比較的多く処方されていた。

D. 考察

本研究では、JMDC 保険者データベース(企業従業員とその被扶養家族を対象)を用いて、バイオシミラーの処方のトレンドを記述し、個人および医療機関レベルでの先行品からバイオシミラーへの切り替えの実態を明らかにした。バイオシミラーの導入動向は、バイオ医薬品の種類や医療機関の種類によって大きく異なっていた。同一患者内での切り替えは稀であったが、バイオ医薬品を新規に開始した患者では、バイオシミラーから開始する割合が高かった。医療機関レベルでは、公立病院やその他の医療機関に比べて、大学(関連)病院はバイオシミラーの導入率が高く、診療所は低かった。

最も頻繁に処方されたバイオ医薬品はインスリン(グルゲン、アスパルト、リスプロ)で、これは糖尿病が(比較的)有病率の高い疾患であるためと考えられる。インスリンとフィルグラスチムの処方数は患者数に比例していたが、エリスロポエチンやペグフィルグラスチムなどの一部のバイオ医薬品ではそうとは言えなかった。これ

は、バイオ医薬品の種類や関連する基礎疾患によって、個々の患者の使用頻度や期間が異なることを示唆している。分析をバイオシミラー(AG 生物学的製剤を除く)とその参照製品に限定すると、ソマトロピンとダルベポエチンアルファの処方数が減少した。これは、ソマトロピンを使用する患者の大多数が参照製品ではない先行品を使用し、ダルベポエチンアルファを使用する患者の大多数がAGを使用していたことを示唆する。

バイオ医薬品ごとのバイオシミラーの割合の月次傾向は、製剤間で大きく異なっていた。フィルグラスチム、リツキシマブ、トラスツズマブ、ラニビズマブ、テリパラチドのバイオシミラーは、研究期間中に使用が急速に拡大した。バイオシミラーの割合が急速に増加したバイオ医薬品とそうでないバイオ医薬品の間で、承認時期や基礎疾患など、明らかに異なる一貫した特徴は見つからなかった。例えば、がん治療に用いられるフィルグラスチム、リツキシマブ、トラスツズマブなどのバイオシミラーは使用が急速に拡大したが、同様のがん治療に用いられるベバシズマブは同様の傾向を示してはいない。

エタネルセプト、ダルベポエチンアルファ、フィルグラスチムなど、いくつかのバイオ医薬品において、バイオシミラーの割合の一次的な停滞または減少が観察された。一つの可能性として、日本国内でのバイオシミラーの供給不足が発生したため、一部の医療従事者がバイオシミラーの使用を中止したことが考えられる。エタネルセプトは2018年と2021年、ダルベポエチンアルファは2020年、フィルグラスチムは2020年と2022年、ペグフィルグラスチムは2024年に供給不足が発生した。供給不足

の主な原因の一つは、需要が予想を上回ったためと考えられる。バイオシミラーの使用を促進するためには、安定した供給が求められるだろう。

先行品からバイオシミラーへ切り替えた患者の割合は一般的に低かった。同じ患者内での切り替えが稀であることの一つの主な理由の一つは、国内ガイドラインにより、製品のトレーサビリティを確保するため、2022年まで先行品からバイオシミラーへの切り替えが推奨されていなかったためと考えられる。また、過去の研究では、一部の医師と患者が、特に先行品からバイオシミラーへの切り替え時に、バイオシミラーの安全性プロファイルに対する懸念を抱いていることが報告されている。これは、治療におけるネガティブな影響、ノセボ効果を引き起こす可能性がある。バイオシミラーに対する理解を深めることは、処方医と患者のバイオシミラー受け入れを促進するのに役立つことが期待される。

バイオシミラーの導入の実態は医療機関の種類によって異なっていた。診療所でのバイオシミラー導入率は病院に比べて低かった。病院の中では、大学（関連）病院がバイオシミラーの導入率で最も高かった。これは、病院（特に大学（関連）病院）はバイオシミラーの導入により医療費を削減できる可能性があり、または診療所よりも政府のバイオシミラー促進政策に影響を受けやすい可能性があるためと我々は考える。さらに、病院の医師は院内の採用品に準じて使用することが多いのに対し、診療所の医師は医師と患者の好みで薬剤を選択することが多い。バイオシミラーの使用率を向上させるためには、医療従事者や患者のバイオシミラーへの切り替えの受け入れに影響を与える要因をさらに調査する必要

がある。

本研究には限界がある。まず、JMDC 保険者データベースは大手・中堅企業の従業員とその扶養家族を対象としているため、本研究の対象人口は日本の平均よりも若く、所得が高い傾向にある。ただし、バイオ医薬品の多くは65歳未満の患者に処方されており、実際、JMDC 保険者データベースの統計は、全国代表的な統計であるNDBオープンデータから得られた統計と概ね一致していた。最後に、JMDC 保険者データベースでは医療機関IDと医療機関の種類情報が得られることが貴重であったが、医療機関の場所（地域）やその地域の社会経済状況に関する情報は取得できなかった。

E. 結論

バイオシミラーの処方・切り替えの傾向は、バイオ医薬品と医療機関の種類によって大きく異なっていた。実際の医療現場における先行品とバイオシミラーの利用状況を捉えた本結果は、バイオシミラーの効率的かつ効果的な利用を促進する将来の政策立案に資する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Minako Matsumoto, Ryosuke Kumazawa (co-first author), Akiko Ishii-Watabe, Itsuko Horiguchi, Hiroaki Mamiya, Hiroko Shibata, Yoshiro Saito, Motohiko Adomi, Yuta Taniguchi, Jun Komiyama, Ryoko Sakai (co-last author), Masao Iwagami. Temporal trends in the prescription of biosimilars and the

status of switching from original biologics to biosimilars at individual and institutional levels in Japan. medRxiv (プレプリントサーバー), 2025, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.06.09.25329307> (添付資料1)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

謝辞：バイオシミラーと先行品の分類について過去の経験から助言いただきました、坂巻弘之先生（一般社団法人 医薬政策企画 P-Cubed 代表理事、神奈川県立保健福祉大学 シニアフェロー）に感謝申し上げます。

1 **Temporal trends in the prescription of biosimilars and the status of switching from**
2 **original biologics to biosimilars at individual and institutional levels in Japan**

3

4 **Running head:** Temporal trends in biosimilar prescriptions in Japan

5

6 Minako Matsumoto^{1, a}, Ryosuke Kumazawa^{2, a}, Akiko Ishii-Watabe³, Itsuko Horiguchi¹,
7 Hiroaki Mamiya⁴, Hiroko Shibata³, Yoshiro Saito⁵, Motohiko Adomi⁶, Yuta Taniguchi^{7, 8}, Jun
8 Komiyama^{7, 8}, Ryoko Sakai^{2, b}, Masao Iwagami^{8, 9, 10, 11, b*}

9

10 ¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University,
11 Tokyo, Japan

12 ² Department of Public Health and Epidemiology, Meiji Pharmaceutical University, Tokyo,
13 Japan

14 ³ Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences,
15 Kanagawa, Japan

16 ⁴ College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

17 ⁵ National Institute of Health Sciences, Kanagawa, Japan

18 ⁶ Department of Epidemiology, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

19 ⁷ Department of Health Services Research, Institute of Medicine, University of Tsukuba,

20 Ibaraki, Japan.

21 ⁸ Health Services Research and Development Center, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

22 ⁹ Department of Digital Health, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

23 ¹⁰ Digital Society Division, Center for Cyber Medicine Research, University of Tsukuba,

24 Ibaraki, Japan.

25 ¹¹ Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and

26 Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United

27 Kingdom.

28 ^a Co-first authors (contributed equally)

29 ^b Co-last authors (contributed equally)

30

31 ***Corresponding author:**

32 Masao Iwagami, MD, MPH, MSc, PhD

33 Department of Digital Health, University of Tsukuba 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-

34 8575, Japan

35 Tel (Fax): +81-(0)29-853-8849

36 Email: iwagami@md.tsukuba.ac.jp

37

38 **Keywords:** biological products, biosimilar pharmaceuticals, pharmacoepidemiology, drug

39 utilization, administrative claims

40

41 **Abstract**

42 **Purpose:** To describe the temporal trends in the prescription of biologics in Japan, with
43 additional analysis focusing on switching from original biologics to biosimilars at the
44 individual and institutional levels.

45 **Methods:** Using the JMDC claims database from January 2005 to May 2024, we identified
46 patients who received at least one prescription for 17 biologics (original biologics or
47 biosimilars). We elucidated the monthly trends in the proportions of original biologics and
48 biosimilars. We also estimated the proportion of patients receiving original biologics only,
49 those receiving biosimilars only, and those switching from original biologics to biosimilars
50 (and vice versa) during the study period. Finally, we estimated the proportion of medical
51 institutions that started prescribing biosimilars during the study period based on the type of
52 medical institution.

53 **Results:** Temporal trends in the proportions of original biologics and biosimilars varied widely.
54 In May 2024, the proportion of biosimilar prescriptions was 13.6% for somatropin and 92.5%
55 for filgrastim. At the individual level, the proportion of patients switching from original
56 biologics to biosimilars was low (1.2–14.0%), indicating that switches do not often occur
57 within the same patient, while more recent new users of biologics start biosimilars. At the
58 institutional level, university-related hospitals and clinics were more and less likely,
59 respectively to introduce biosimilars than public and other types of hospitals.

60 **Conclusion:** Temporal trends in the prescription of biosimilars and switching patterns varied
61 widely by the type of biologics. The type of medical institution should be considered when
62 assessing and promoting the use of biosimilars.

63

64 **Introduction**

65 Increasing medical costs has become a global social concern. Prescribed drugs, which account
66 for a considerable part of medical costs, have received attention for potentially reducing its
67 costs [1]. Generic drugs play a pivotal role in reducing drug costs and easing drug budgets [2].

68 Biologics currently occupy the top positions in drug sales [3]. Biologics are large and
69 complex molecules with structural heterogeneity that have been developed for managing
70 various diseases, including rare diseases [4]. Recently, a group of biologics known as
71 “biosimilars” have been developed to potentially replace high-cost biologics [5]. Biosimilars
72 are biotechnological products that are expected to be comparable to an already approved
73 biotechnological product (referred to as “original biologics”) in terms of quality, efficacy, and
74 safety [6].

75 Although the global market share of biosimilars is steadily increasing with efforts of
76 governments and industries [7,8], biosimilars have not fully penetrated the biologic market,
77 probably due to concerns of healthcare professionals’ and patients’ regarding their real-world
78 effectiveness and safety [9,10]. A previous systematic review targeting the US and Europe
79 reported that the acceptance of biosimilars varied according to the therapeutic classes [11].

80 Understanding the trends in the prescription of original biologics and biosimilars is
81 crucial and can be considered the first step towards increasing the use of biosimilars worldwide,
82 including Asia. In addition, researchers and policymakers should understand switches from

83 original biologics to biosimilars at the individual and institutional levels. Replacement of
84 certain original biologics by biosimilars in certain situations or settings, suggesting potential
85 areas for improvement. To our knowledge, no Asian study has systematically assessed the
86 temporal trends and switching patterns from original biologics to biosimilars, covering a
87 variety of biologics [12].

88 In the present study, we aimed to describe the temporal trends in the prescription of
89 original biologics and biosimilars in Japan, and performed an additional analysis focusing on
90 switching from original biologics to biosimilars at individual and institutional levels.

91

92 **Methods**

93 *Data Source*

94 We used data from the JMDC claims database, which has been previously described in detail
95 [13]. Briefly, the JMDC claims database is a large-scale database containing medical claims of
96 large- and medium-sized company employees and their dependent family members aged <75
97 years. Since 2005, the number of individuals in the JMDC database has increased consistently,
98 reaching a cumulative total of more than 20 million by the end of 2024. The JMDC database
99 includes all the monthly claims for outpatient and inpatient diagnoses and procedures,
100 prescriptions, and dispensations of drugs recorded as the Japanese original drug codes and
101 product names, and the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)

102 classification [14]. In addition, the data included the anonymized IDs of medical institutions,
103 with which we could discern which drug was prescribed by the medical institution, as well as
104 the type of medical institution: clinics (defined in Japan as medical institutions with no or <20
105 beds for hospitalization), university-related hospitals, public hospitals, and other hospitals
106 (including private hospitals receiving reimbursement from the health insurance system in
107 Japan). We employed the most recent dataset, extracted in December 2024, which included
108 data from January 2005 to May 2024. The data used in this study were anonymized and
109 processed anonymously by JMDC, Inc.

110 For comparison, we also used the National Database (NDB) Open Data of Health
111 Insurance Claims from April 2022 to March 2023, which is a summary table of the total use of
112 drugs compiled by the government [15] and covers all Japanese citizens except those living
113 with public financial assistance.

114 This study was approved by the Ethics Committees of the University of Tsukuba,
115 Ibaraki, Japan (approval number 2099) and Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan
116 (approval number 202462). The analyses were conducted independently at each study location
117 to verify and obtain similar results.

118

119 ***Study population***

120 We identified patients receiving at least one prescription of all 17 biologics (for which

121 biosimilars were approved and marketed by 2024) available in Japan during the study period,
122 including somatropin, erythropoietin (including both epoetin alfa and epoetin beta), filgrastim,
123 infliximab, insulin glargine, rituximab, etanercept, trastuzumab, agalsidase beta, bevacizumab,
124 darbepoetin alfa, teriparatide, insulin lispro, adalimumab, insulin aspart, ranibizumab, and
125 pegfilgrastim. For each of the 17 biologics, we created a list of product names (based on at
126 least one prescription record in the JMDC database during the study period) using the ATC
127 classification system, classifying them as original biologics or biosimilars (**Supplementary**
128 **Table S1**). In the main analysis, we included all these biologics for our analysis. However, for
129 several biologics (somatropin, erythropoietin, insulin glargine, darbepoetin alfa, insulin lispro,
130 and insulin aspart), the original biologics other than the reference product of the biosimilar
131 were approved (**Supplementary Table S1**). Thus, in the sensitivity analysis, we restricted the
132 analysis to biologics and their reference products. In addition, there is one authorized generic
133 (AG) biologic drug for darbepoetin alfa in Japan, which does not have a brand name on its
134 label but is composed of the same drug component as the original biologics [16]. We included
135 this AG biological drug in the biosimilars in the main analysis, but excluded it from our
136 sensitivity analysis.

137

138 ***Data analysis***

139 After summarizing the demographics (age and sex) of the study population by biologics, we

140 estimated and illustrated the monthly trends in the proportion of prescriptions of original
141 biologics and biosimilars (among the total prescriptions for each biologic) from January 2005
142 to May 2024. In addition, we compared the statistics (i.e., the number and proportion of
143 biosimilars among the total prescriptions for each biologic) in the JMDC database with those
144 estimated from the NDB Open Data of Health Insurance Claims from April 2022 to March
145 2023 [15].

146 Next, at the individual level, we estimated the proportions of (i) patients receiving
147 original biologics only, (ii) those receiving biosimilars only, (iii) those switching from original
148 biologics to biosimilars, (iv) those switching from biosimilars to original biologics, and (v)
149 unknown (because both original biologics and biosimilars were prescribed in the same month,
150 we could not determine which was prescribed earlier from the monthly claims alone) during
151 the study period from January 2005 to May 2024 in the main analysis. Additionally, we
152 restricted the period of the analysis from the time each biosimilar entered the Japanese market
153 to May 2024.

154 Finally, at the institutional level, among medical institutions with at least one
155 prescription of original biologics, we estimated the proportion of medical institutions starting
156 the prescription of biosimilars during the study period by the type of medical institution (clinics,
157 university-related hospitals, public hospitals, and other hospitals) and 17 biologics.

158 All the analyses were performed using STATA version 17 software (StataCorp,

159 College Station, TX, USA).

160

161 **Results**

162 The number of study patients and their demographics varied by biologics, from 102 for
163 agalsidase beta (mean age 38.3 ± 15.4 years, male 56.9%) to 62,038 for insulin glargine (mean
164 age 52.0 ± 12.8 years, male 66.6%) (**Table 1**). In terms of the total number of prescriptions,
165 insulin was most commonly prescribed (insulin glargine, 1,340,426 times; aspart, 1,173,924
166 times; and lispro, 1,151,886 times), followed by filgrastim (306,931 times). In the sensitivity
167 analyses restricted to biosimilars (excluding AG biologic drugs) and their reference products,
168 the total number of prescriptions decreased, especially for somatropin and darbepoetin alfa.

169 The monthly trends in the proportion of original biologics and biosimilars varied
170 widely among biologics (**Fig 1**). Some biologics, such as filgrastim and trastuzumab,
171 demonstrated a steep increase in the proportion of biosimilars since their launch, whereas
172 biologics, such as somatropin and infliximab, demonstrated a slow increase. Darbepoetin alpha
173 and insulin lispro initially demonstrated a steep increase, which became nearly flat. In May
174 2024, the proportion of biosimilar prescriptions (among all prescriptions of biologics) ranged
175 from 13.6% for somatropin to 92.5% for filgrastim.

176 The statistics in the JMDC claims database and the NDB Open Data from April 2022
177 to March 2023 were mostly similar (**Supplementary Table S2**), suggesting the generalizability

178 of the findings in the present study.

179 **Supplementary Table S3** and **Fig 2** illustrate the distribution of patients receiving
180 original biologics only, biosimilars only, and those switching from original biologics to
181 biosimilars, or vice versa. The proportion of patients switching from the original biologics to
182 biosimilars was generally low, varying from 1.2% for erythropoietin to 14.0% for etanercept.
183 The proportion of patients receiving biosimilars only was much higher than that of the patients
184 switching for all biologics, implying that switches do not often occur within the same patient,
185 whereas more recent new users of biologics start with biosimilars. The proportion of patients
186 receiving biosimilars only was the highest for filgrastim (74.4%), followed by darbepoetin alfa
187 (45.4%) and insulin glargine (43.9%). In the additional analysis, restricting the analysis period
188 from when each biologic was launched (to May 2024), the proportion of switchers from the
189 original biologics to biosimilars did not change significantly and remained low, whereas the
190 proportion of patients receiving only biosimilars tended to increase (**Supplementary Table**
191 **S3**).

192 Finally, at the institutional level, for most biologics, the proportion of medical
193 institutions introducing biosimilars during the study period (among those once prescribing
194 original biologics as the denominator) was the highest in university-related hospitals, followed
195 by public hospitals, other hospitals, and clinics (**Fig 3**). However, insulin glargine and
196 darbepoetin alfa were relatively commonly prescribed in all types of medical institutions

197 compared with other biologics.

198

199 **Discussion**

200 This study comprehensively investigated the temporal trends in the prescription of biosimilars,
201 with an additional analysis focusing on switching from the original biologics to biosimilars at
202 the individual and institutional levels, using the JMDC claims database for company employees
203 and their dependent family members. The introduction of biosimilars varied widely by the type
204 of biologics as well as by the type of medical institution. Switching within the same individual
205 was uncommon, whereas more recent new biologics users started using biosimilars only. At the
206 institutional level, university-related hospitals and clinics were more and less likely,
207 respectively, to introduce biosimilars than public and other types of hospitals.

208 The most frequently prescribed biologics were insulin (glargine, aspart, and lispro)
209 merely because diabetes is a common disease, with an estimated 11 million patients in Japan
210 in 2021 [17]. The number of prescriptions of insulin and filgrastim was proportional to the
211 number of patients, while some biologics, such as erythropoietin and pegfilgrastim, were not,
212 suggesting that the frequency and duration of use in individuals vary according to the biologics
213 and related underlying diseases. Restricting our analysis to biosimilars (excluding AG
214 biological drugs) and their reference products, the levels of somatropin and darbepoetin alfa
215 decreased. This suggests that most of the patients treated with somatropin used the original

216 biologics, which were not the reference products, whereas most of the patients treated with
217 darbepoetin alfa used AG biologic drugs.

218 The monthly trends in the proportion of biosimilars varied widely according to the
219 biologics. The use of biosimilars filgrastim, rituximab, trastuzumab, ranibizumab, and
220 teriparatide demonstrated rapid increase during the study period. We did not find consistent
221 characteristics that were obviously different between biologics with and without a rapid
222 increase in the proportion of biosimilars, such as the timing of approval and underlying diseases.
223 For example, biosimilars used in cancer treatment, such as filgrastim, rituximab, and
224 trastuzumab, have demonstrated a rapid increase in use; however, bevacizumab (also used in
225 cancer treatment) did not demonstrate a similar trend.

226 We found some temporal stagnation or a decrease in the proportion of several
227 biologics, such as etanercept, darbepoetin alfa, and filgrastim. One possible explanation is that
228 some practitioners may have stopped using biosimilars owing to a shortage of biosimilars in
229 Japan. Drug shortages occurred for etanercept in 2018 and 2021, darbepoetin alfa in 2020,
230 filgrastim in 2020 and 2022, and pegfilgrastim in 2024. One of the major reasons for drug
231 shortages is that the demand exceeds expectations. A stable supply of biosimilars is necessary
232 to promote their use.

233 The proportion of switchers from original biologics to biosimilars was generally small.
234 One obvious reason for the low switching proportion within the same individual is that

235 switching from an original biologic to a biosimilar over the course of treatment was not
236 recommended in Japan until 2022 to ensure the traceability of the products as per domestic
237 guidelines. In addition, a previous study reported that some physicians [18] and patients [19]
238 may be concerned about the safety profiles of biosimilars, especially when they switch from
239 the original biologics to biosimilars, which can lead to negative expectations and nocebo effects
240 [20]. A better understanding of biosimilars could help encourage their acceptance by
241 prescribers and patients.

242 The introduction of biosimilars varies according to the type of medical institution. The
243 proportion of clinics that introduced biosimilars was lower than that of the hospitals.
244 University-related hospitals demonstrated the highest proportion of biosimilars. We speculate
245 that hospitals (especially university-related hospitals) may be able to reduce medical costs by
246 introducing biosimilars, or may be more likely to be influenced by the government policy of
247 promoting biosimilars than clinics. As opposed to physicians in hospitals who follow the
248 hospital formulary, physicians in clinics can select any drug based on the preferences of the
249 physician and patient. To increase biosimilar usage, we need to further explore the factors
250 affecting healthcare providers' and patients' acceptance of switching to biosimilars.

251 This study has certain limitations. First, the database comprised large and medium-
252 sized company employees and their family members; thus, the population of this study is
253 expected to be younger and more affluent than the average Japanese population. However, most

254 biologics are prescribed for patients aged <65 years, and we confirmed that the statistics in the
255 JMDC claims database was generally similar to that obtained from the NDB Open data, which
256 are nationally representative statistics. Second, the present findings from Japan would be
257 informative to, but may not be directly applicable to, other countries because biosimilar usage
258 and switching patterns are affected by various factors such as healthcare policies and
259 reimbursement systems. Finally, although the medical institution IDs and types of medical
260 institutions were variable information in the JMDC claims database, we were unable to obtain
261 other information, such as the area (region) of the medical institutions and the socioeconomic
262 status of the area.

263

264 **Conclusions**

265 Trends in biologics utilization varied widely between biologics and medical institutions. Data
266 capturing the current use of original biologics and biosimilars in a real-world setting provided
267 the characteristics of biologics, which may contribute to the development of targeted
268 interventions, thus promoting efficient and effective use of biosimilars in the future.

269

270 **Acknowledgment**

271 The authors would like to thank the contribution of Hiroyuki Sakamaki (Kanagawa University
272 of Human Services, as well as Pharma Policy Planning P-cubed) to advice on the classification

273 of original biologics and biosimilars.

274

275 **Funding statement:** This study was supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare
276 Policy Research Grants, Japan (grant number: 202406039A).

277

278 **Conflict of interest statement:** HM received consulting fees from GlaxoSmithKline K.K.,
279 Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., Novartis Pharma K.K., Janssen Pharmaceutical K.K.,
280 Biogen Japan Ltd., Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., TEIJIN Pharma Ltd., Hisamitsu
281 Pharmaceutical Co., Inc., and Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. MI's Department of Digital
282 Health, Institute of Medicine, University of Tsukuba, is conducting joint research with JMDC
283 Inc., with funding from JMDC Inc. The funders played no role to conduct the present study.

284

285 **Author Contributions**

286 MI planned the study and obtained the data. MI, YT, JK, RK, and RS conducted the analysis
287 and created the tables and figures. MM wrote the first draft of the manuscript. AIW, IH, HM,
288 HS, YS, and MA provided critical comments for improving the methods and discussion. All
289 authors have read the final version of the manuscript and have agreed to its submission.

290

291 **References**

- 292 1. Annual Health, Labour and Welfare Report 2021. <https://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp->
293 [hw14/dl/02e.pdf](https://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw14/dl/02e.pdf)
- 294 2. Kleinstauber M. The Role of Generic Medicines in Reducing Healthcare Costs. *J Adv Pract*
295 *Nurs.* 2024;09:4-5.
- 296 3. Rieger C, Dean JA, Hall L, et al. Barriers and Enablers Affecting the Uptake of Biosimilar
297 Medicines Viewed Through the Lens of Actor Network Theory: A Systematic Review.
298 *BioDrugs.* 2024;38:541–555.
- 299 4. Liu Y, Yang M, Garg V, et al. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator
300 Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2019;36:1851–1877.
- 301 5. Mirjalili SZ, Sabourian R, Sadeghalvad M, et al. Therapeutic applications of biosimilar
302 monoclonal antibodies: Systematic review of the efficacy, safety, and immunogenicity in
303 autoimmune disorders. *Int Immunopharmacol.* 2021;101:108305.
- 304 6. Ishii-Watabe A, Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal
305 antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;34:64–70.
- 306 7. The Impact of Biosimilar Competition. Available from:
307 [https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Impact-of-](https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Impact-of-Biosimilar-Competition-2015.pdf)
308 [Biosimilar-Competition-2015.pdf](https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Impact-of-Biosimilar-Competition-2015.pdf)
- 309 8. Kim Y, Kwon H, Godman B, et al. Uptake of Biosimilar In fl iximab in the UK, France,

- 310 Japan, and Korea : Budget Savings or Market Expansion Across Countries ? *Front Pharmacol.*
311 2020;11:1–12.
- 312 9. Sarnola K, Merikoski M, Jyrkkä J, et al. Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars :
313 a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10:e034183.
- 314 10. Wu Q, Wang Z, Wang X, et al. Patients' Perceptions of Biosimilars : A Systematic Review.
315 *BioDrugs.* 2023;37:829–841.
- 316 11. Leonard E. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of
317 Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:102–112.
- 318 12. Roth JA, Rahshenas M, Nowacki G, et al. A descriptive analysis of real-world oncology
319 biosimilar use in Japan. *Futur Oncol.* 2024;20:1837–1850.
- 320 13. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, et al. Data resource profile: JMDC claims databases sourced
321 from Medical Institutions. *J Gen Fam Med.* 2020;21:211–218.
- 322 14. WHO. Guideline for ATC classification and DDD assignment 2024.
- 323 15. Yasunaga H. Updated Information on NDB. *Ann Clin Epidemiol.* 2024;6:73–76.
- 324 16. Gulsen Oner Z, Polli JE. Authorized Generic Drugs: an Overview. *AAPS PharmSciTech.*
325 2018;19:2450–2458.
- 326 17. International Diabetes Federation. Available from: [https://diabetesatlas.org/data-by-](https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/japan/)
327 [location/country/japan/](https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/japan/)
- 328 18. Cohen H, Beydoun D, Chien D, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of

- 329 Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017;33:2160–2172.
- 330 19. Jacobs I, Singh E, Sewell KL. Patient attitudes and understanding about biosimilars: An
331 international cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:937–948.
- 332 20. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect.
333 *Rheumatol Ther.* 2017;4:209–218.

334 **Figure legends**

335 **Fig 1. Monthly trend in the proportion of prescriptions of original biologics (colored gray)**
336 **or biosimilars (colored black) among the total prescriptions for each biologic during the**
337 **study period**

338 Note: Although all original biologics or biosimilars available in Japan were included in the
339 main analysis, the sensitivity analysis made the following changes (Supplementary Table S1):

- 340 ● For somatropin, we considered Genotropin vs. Somatropin BS.
- 341 ● For erythropoietin, we considered Espo vs. Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa).
- 342 ● For insulin glargine, we considered Lantus (not including Lantus XR) vs. Insulin Glargine
343 BS.
- 344 ● For darbepoetin alfa, we considered Nesp vs. Darbepoetin Alfa BS (not including
345 Darbepoetin Alfa authorized generic).
- 346 ● For insulin lispro, we considered Humalog (not including Humalog Mix and Humalog N)
347 vs. Insulin Lispro BS.
- 348 ● For insulin aspart, we considered NovoRapid (not including NovoRapid Mix) vs. Insulin
349 Aspart BS.

350

351 **Fig 2. Distribution of patients receiving only original biologics or biosimilars during the**
352 **study period or switchers**

353 Note: For switchers, only the first switch was assessed and counted (i.e., some patients
354 switched twice or more).

355 Note: Although all original biologics or biosimilars available in Japan were included in the
356 main analysis, the sensitivity analysis made the following changes (Supplementary Table S1):

- 357 ● For somatropin, we considered Genotropin vs. Somatropin BS.
- 358 ● For erythropoietin, we considered Espo vs. Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa).
- 359 ● For insulin glargine, we considered Lantus (not including Lantus XR) vs. Insulin Glargine
360 BS.
- 361 ● For darbepoetin alfa, we considered Nesp vs. Darbepoetin Alfa BS (not including
362 Darbepoetin Alfa authorized generic).
- 363 ● For insulin lispro, we considered Humalog (not including Humalog Mix and Humalog N)
364 vs. Insulin Lispro BS.
- 365 ● For insulin aspart, we considered NovoRapid (not including NovoRapid Mix) vs. Insulin
366 Aspart BS.

367

368 **Fig 3. Distribution of medical institutions prescribing only original biologics (colored**
369 **gray) or original biologics and biosimilars (colored black) during the study period**

370 Note: Although all original biologics or biosimilars available in Japan were included in the
371 main analysis, the sensitivity analysis made the following changes (Supplementary Table S1):

- 372 ● For somatropin, we considered Genotropin vs. Somatropin BS.
- 373 ● For erythropoietin, we considered Espo vs. Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa).
- 374 ● For insulin glargine, we considered Lantus (not including Lantus XR) vs. Insulin Glargine
375 BS.
- 376 ● For darbepoetin alfa, we considered Nesp vs. Darbepoetin Alfa BS (not including
377 Darbepoetin Alfa authorized generic).
- 378 ● For insulin lispro, we considered Humalog (not including Humalog Mix and Humalog N)
379 vs. Insulin Lispro BS.
- 380 ● For insulin aspart, we considered NovoRapid (not including NovoRapid Mix) vs. Insulin
381 Aspart BS.

Table 1. Characteristics of studied drugs and study participants

Name	ATC code	When the original drug was approved in Japan	When the biosimilar was approved in Japan	Total no. of prescriptions during the study period**	No. of patients with ≥1 prescription	Age**, mean ± standard deviation	Sex: no. of male patients (%)
(1) Somatropin	H01AC01	Nov, 1988	Jun, 2009	277238	11264	12.4±11.3	6557 (58.2)
Sensitivity analysis***				80791	3709	11.2±8.9	2185 (58.9)
(2) Erythropoietin	B03XA01	Jan, 1990	Jan, 2010	159167	20175	30.7±27.9	8754 (43.4)
Sensitivity analysis***				112325	14344	27.1±28.1	6312 (44.0)
(3) Filgrastim	L03AA02	Oct, 1991	Nov, 2012	306931	25727	52.1±15.6	12627 (49.1)
(4) Infliximab	L04AB02	Jan, 2002	Jul, 2014	198800	10136	37.3±15.8	6400 (63.1)
(5) Insulin glargine	A10AE04	Oct, 2003	Dec, 2014	1340426	62038	52.0±12.8	41289 (66.6)
Sensitivity analysis***				1017736	51381	52.3±12.6	34487 (67.1)
(6) Rituximab	L01FA01	Jun, 2001	Sep, 2017	87361	8252	51.5±16.2	4868 (59.0)
(7) Etanercept	L04AB01	Jan, 2005	Jan, 2018	192029	7521	49.2±12.0	1203 (16.0)
(8) Trastuzumab	L01FD01	Apr, 2001	Mar, 2018	227537	9136	52.4±9.2	523 (5.7)
(9) Agalsidase beta	A16AB04	Jan, 2004	Sep, 2018	11869	102	38.3±15.4	58 (56.9)
(10) Bevacizumab	L01FG01	Apr, 2007	Jun, 2019	268449	14261	55.0±10.6	5691 (39.9)
(11) Darbepoetin alfa	B03XA02	Apr, 2007	Sep, 2019	131241	13083	55.2±12.6	8480 (64.8)
Sensitivity analysis***				81572	8491	55.0±12.6	5440 (64.1)
(12) Teriparatide	H05AA02	Jul, 2010	Sep, 2019	74155	5345	62.3±8.6	938 (17.6)
(13) Insulin lispro	A10AB04	Aug, 2001	Mar, 2020	1151886	55511	49.8±13.9	32012 (57.7)
	A10AC04						
	A10AD04						
Sensitivity analysis***				932485	48537	49.6±14.0	27663 (57.0)
(14) Adalimumab	L04AB04	Apr, 2008	Jun, 2020	196998	10558	40.3±15.1	5655 (53.6)
(15) Insulin aspart	A10AB05	Apr, 2008	Mar, 2021	1173924	49859	49.7±14.7	28693 (57.6)

		A10AD05					
Sensitivity analysis***				971582	44243	49.3±14.8	25123 (56.8)
(16) Ranibizumab	S01LA04	Jan, 2009	Sep, 2021	23925	8160	56.0±12.8	4846 (59.4)
(17) Pegfilgrastim	L03AA13	Sep, 2014	Sep, 2023	93019	19921	53.0±11.0	5367 (26.9)

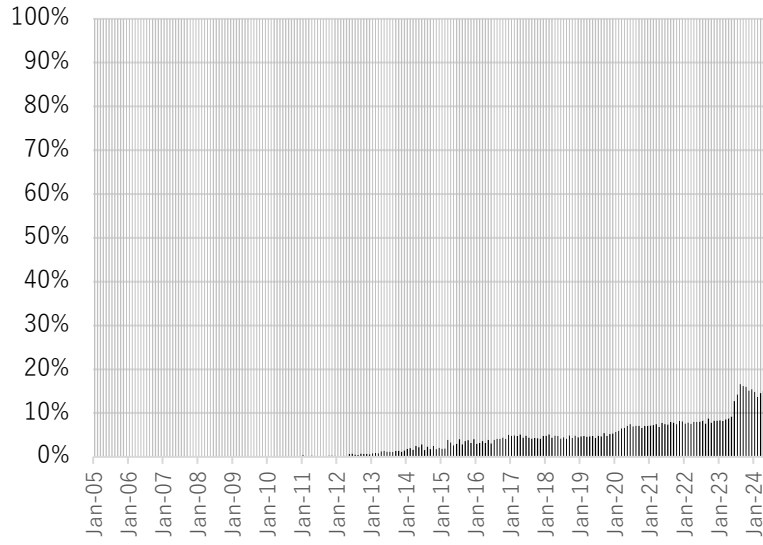
*Age at the time of first prescription in the JMDC claims database.

**From January 2005 to May 2024

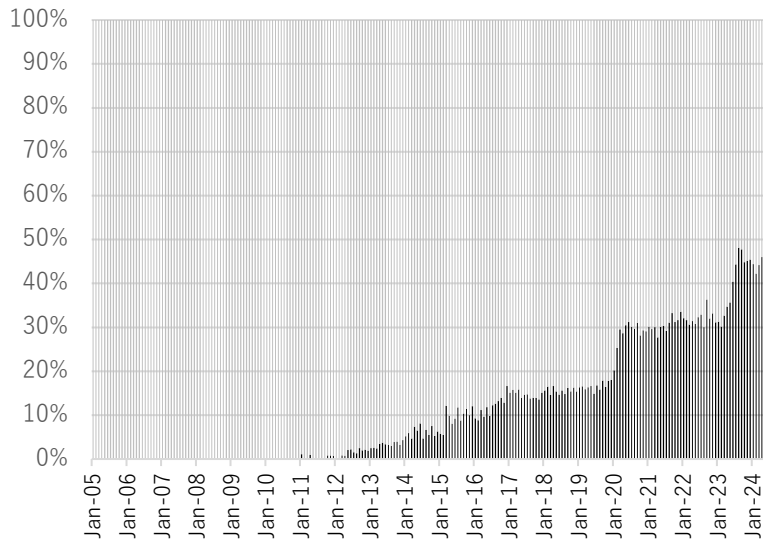
***While all the original biologics or biosimilars available in Japan were included in the main analysis, the sensitivity analysis made the changes below (corresponding to Supplementary Table S1):

- For somatropin, we restricted to Genotropin vs. Somatropin BS.
- For erythropoietin, we restricted to Espo vs. Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa).
- For insulin glargine, we restricted to Lantus (not including Lantus XR) vs. Insulin Glargine BS.
- For darbepoetin alfa, we restricted to Nesp vs. Darbepoetin Alfa BS (not including Darbepoetin Alfa authorized generic).
- For insulin lispro, we restricted to Humalog (not including Humalog Mix and Humalog N) vs. Insulin Lispro BS.
- For insulin aspart, we restricted to NovoRapid (not including NovoRapid Mix) vs. Insulin Aspart BS.

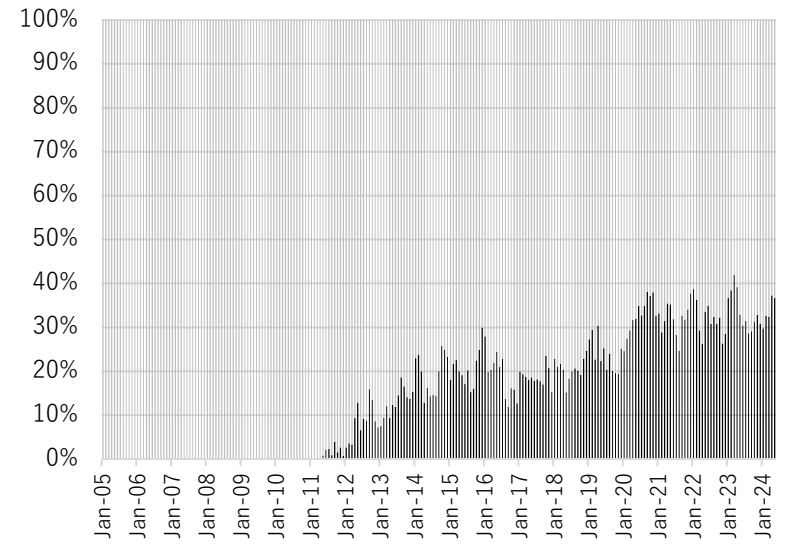
(1) Somatropin



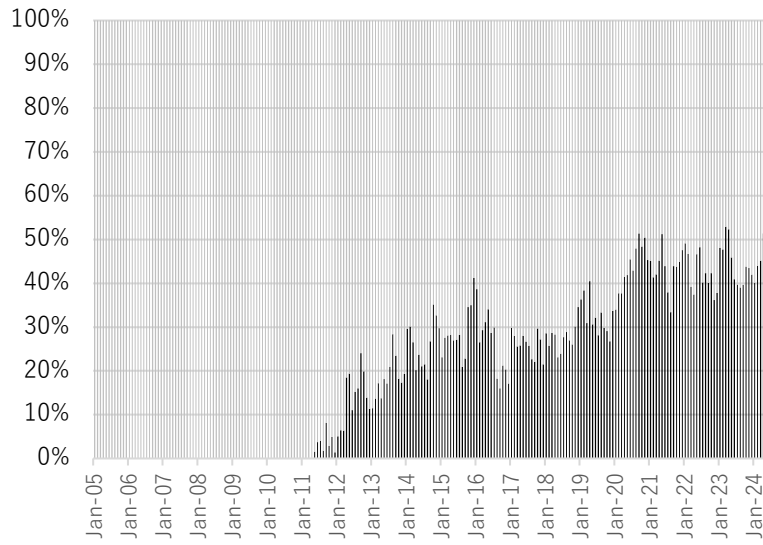
(1) Somatropin: sensitivity analysis



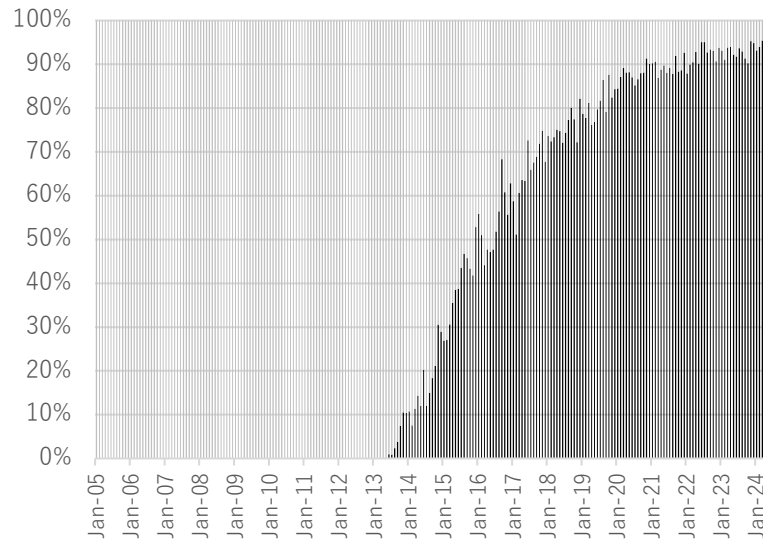
(2) Erythropoietin



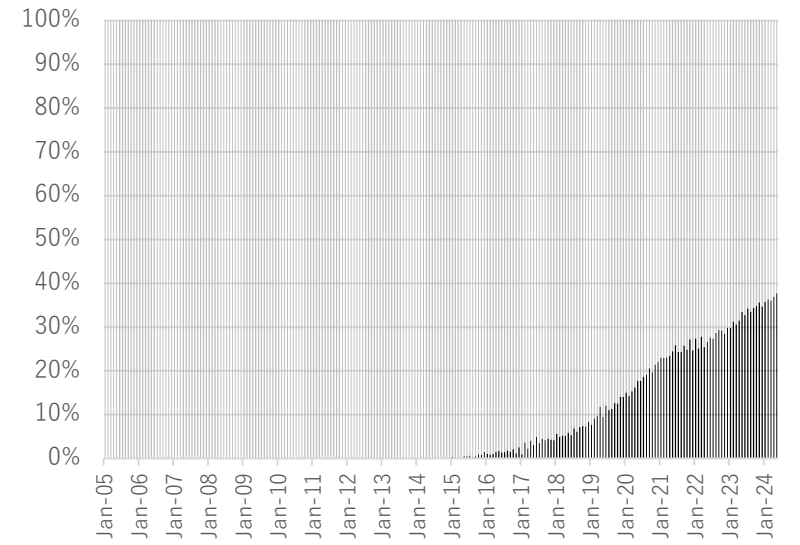
(2) Erythropoietin: sensitivity analysis



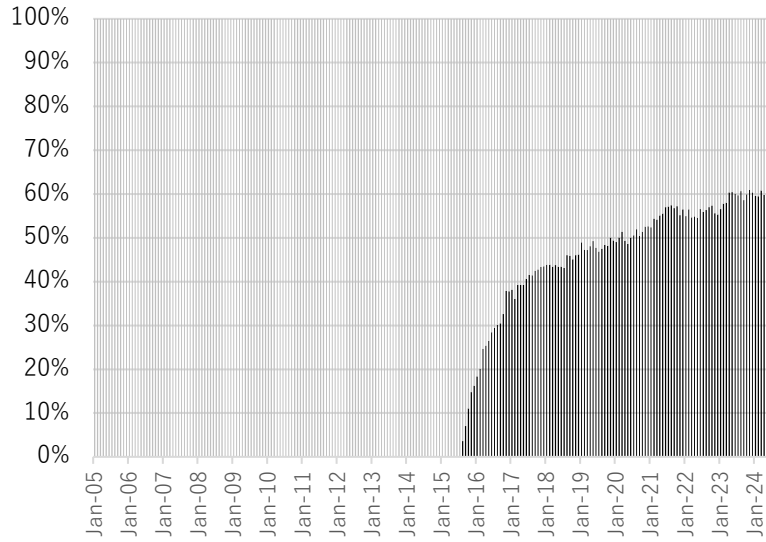
(3) Filgrastim



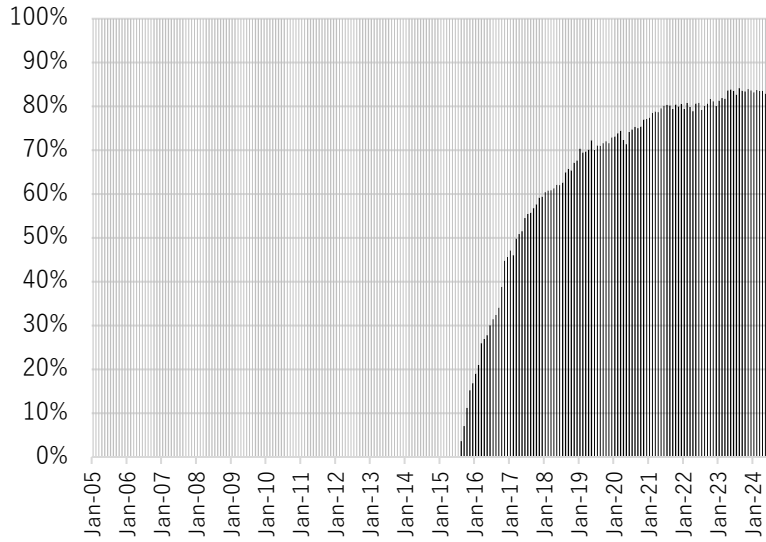
(4) Infliximab



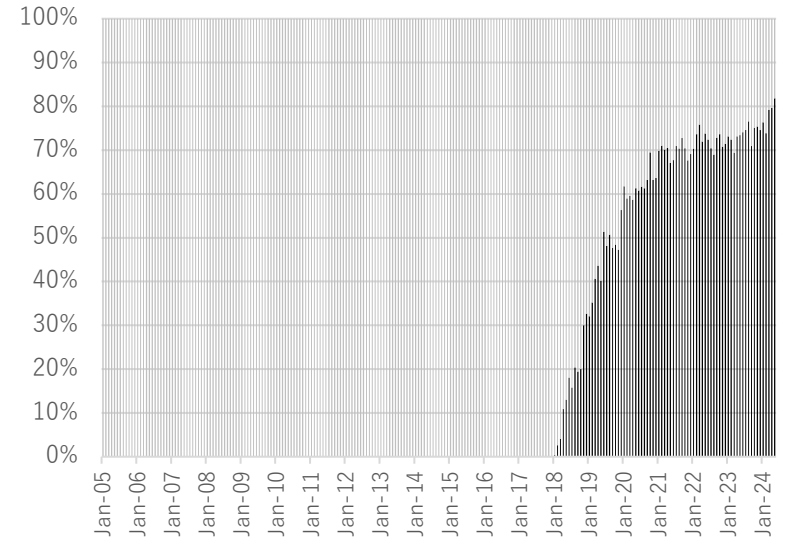
(5) Insulin glargine



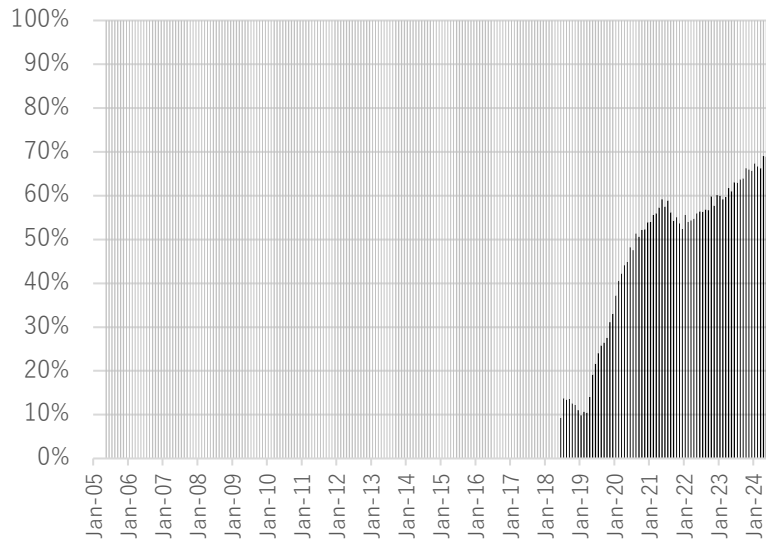
(5) Insulin glargine: sensitivity analysis



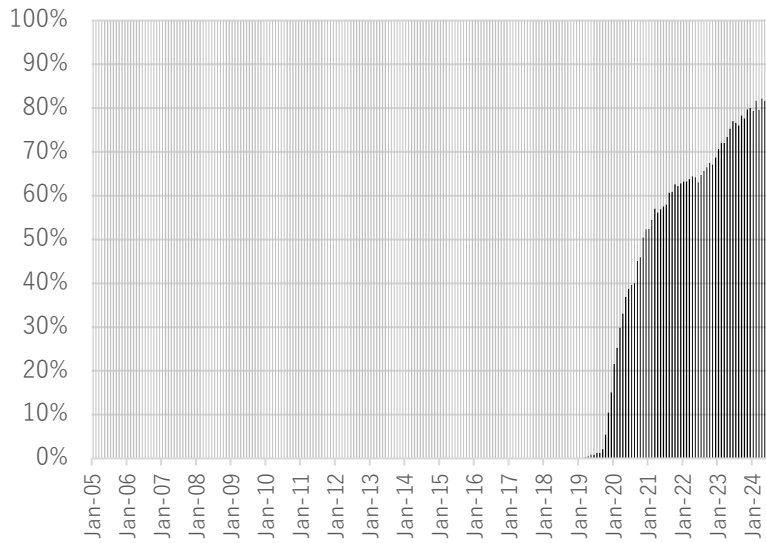
(6) Rituximab



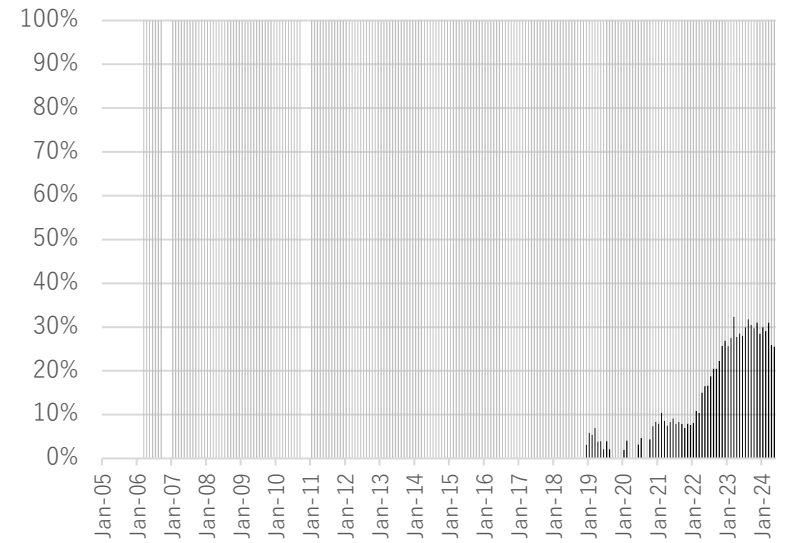
(7) Etanercept



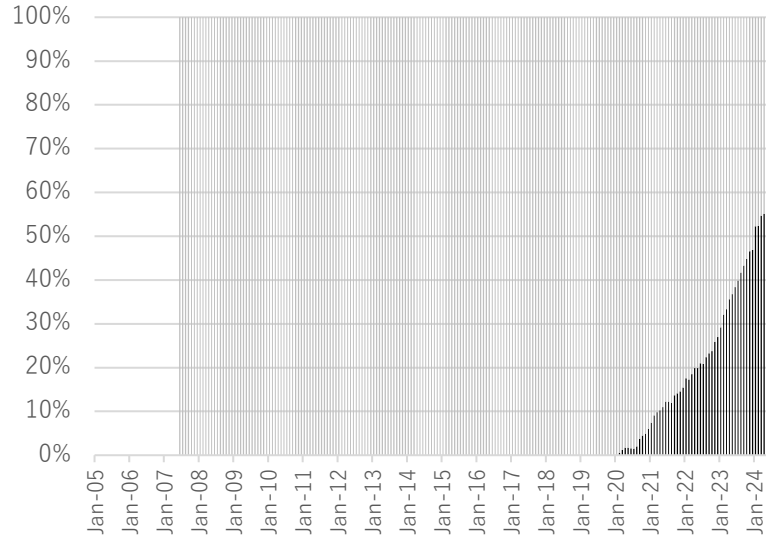
(8) Trastuzumab



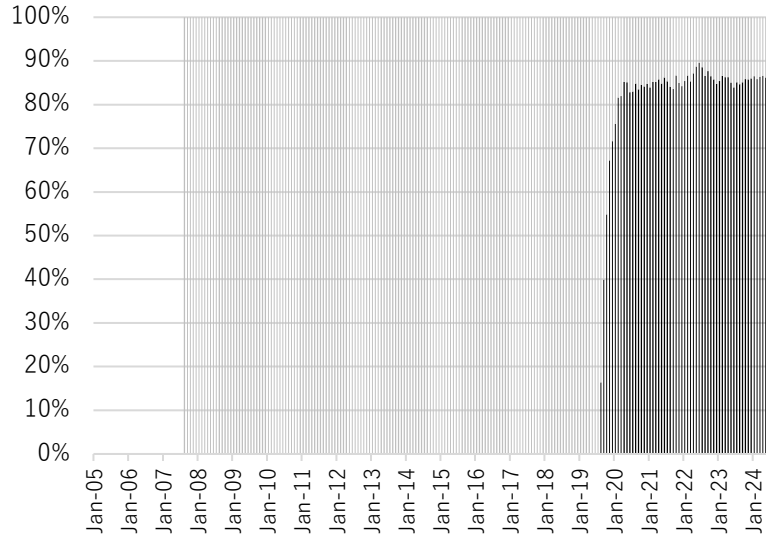
(9) Agalsidase beta



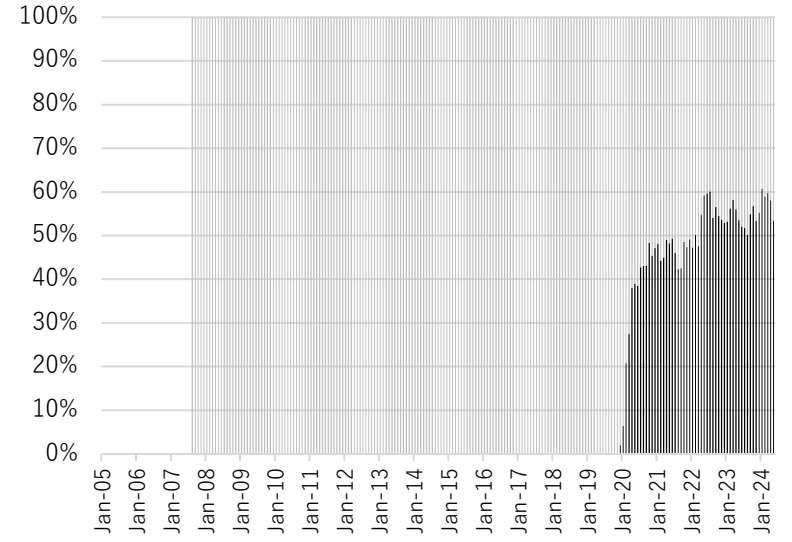
(10) Bevacizumab



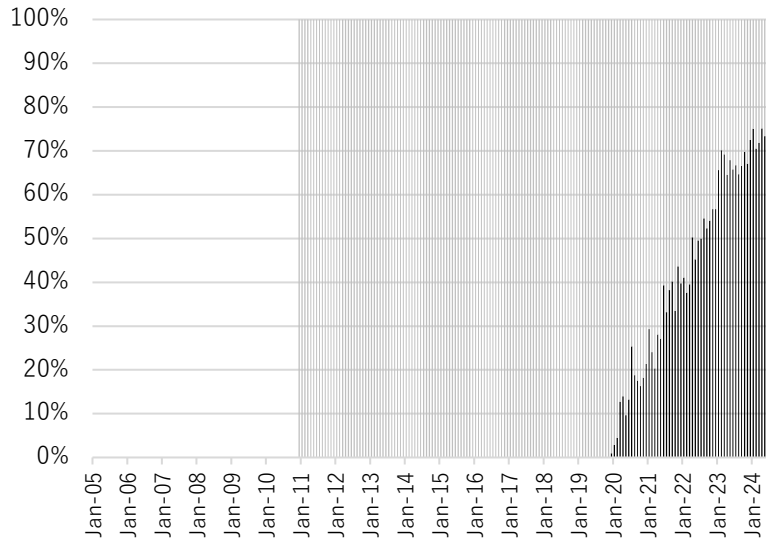
(11) Darbepoetin alfa



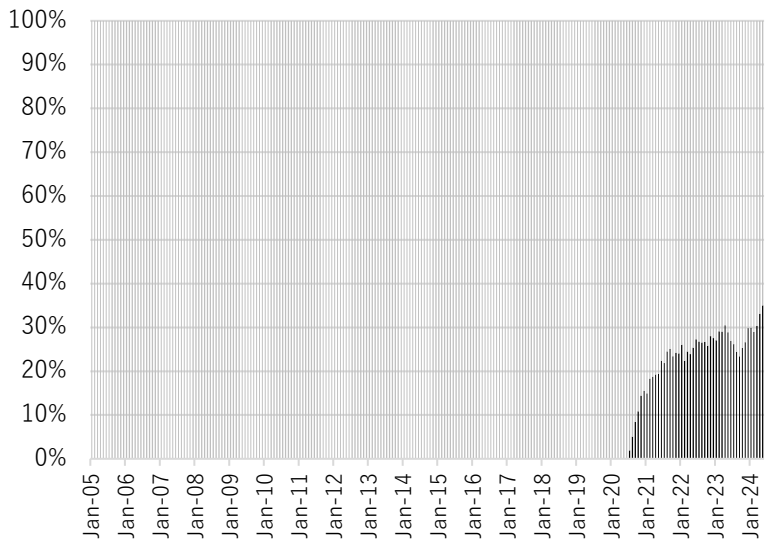
(11) Darbepoetin alfa: sensitivity analysis



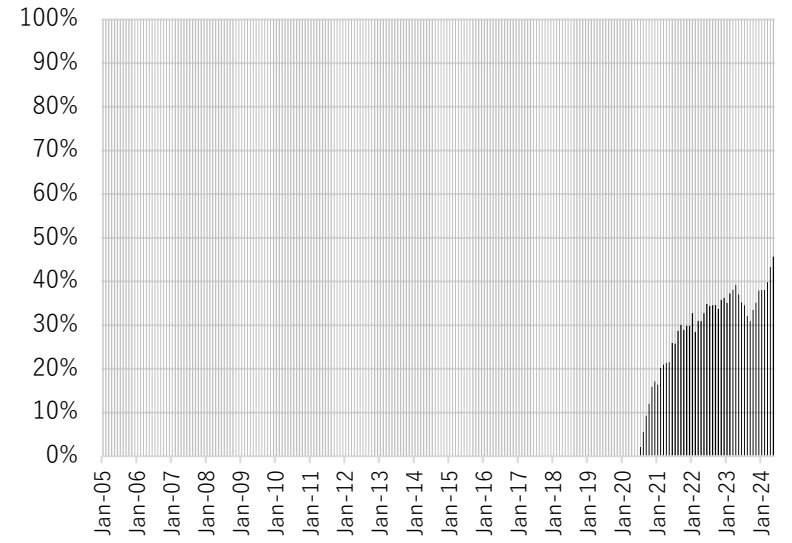
(12) Teriparatide



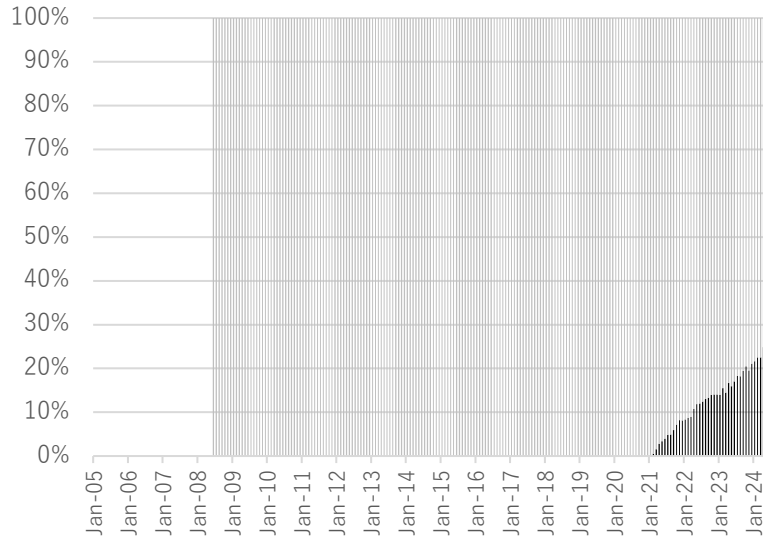
(13) Insulin lispro



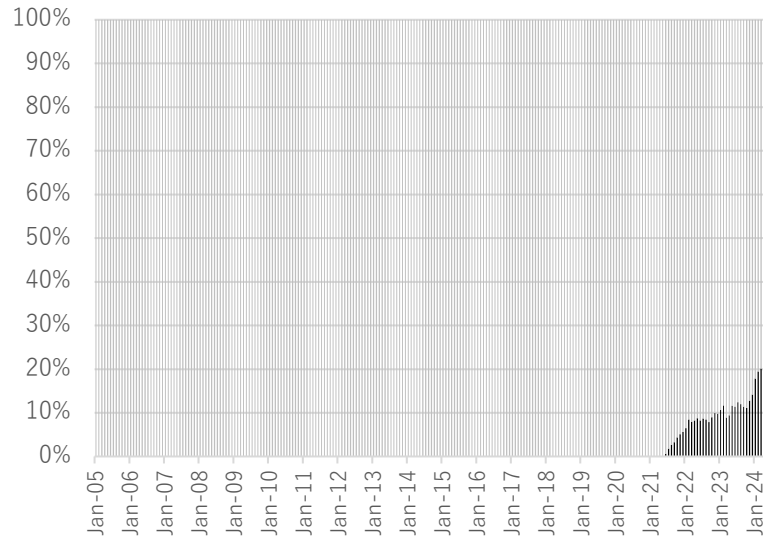
(13) Insulin lispro: sensitivity analysis



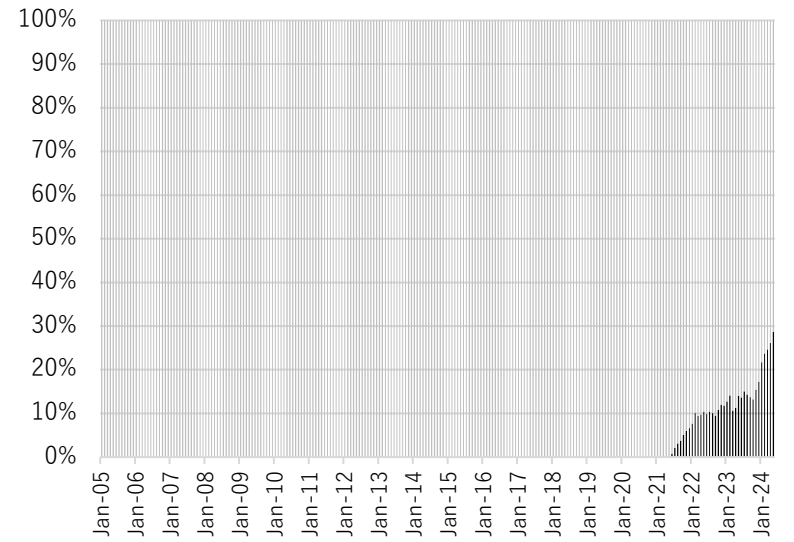
(14) Adalimumab



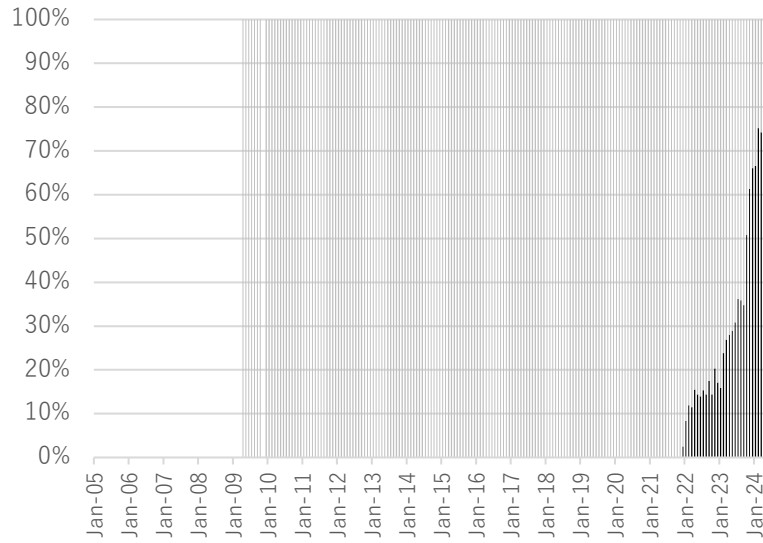
(15) Insulin aspart



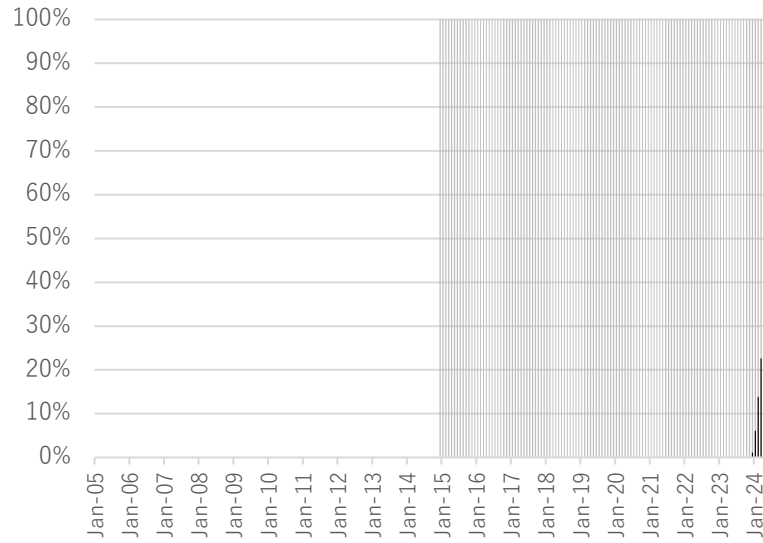
(15) Insulin aspart: sensitivity analysis

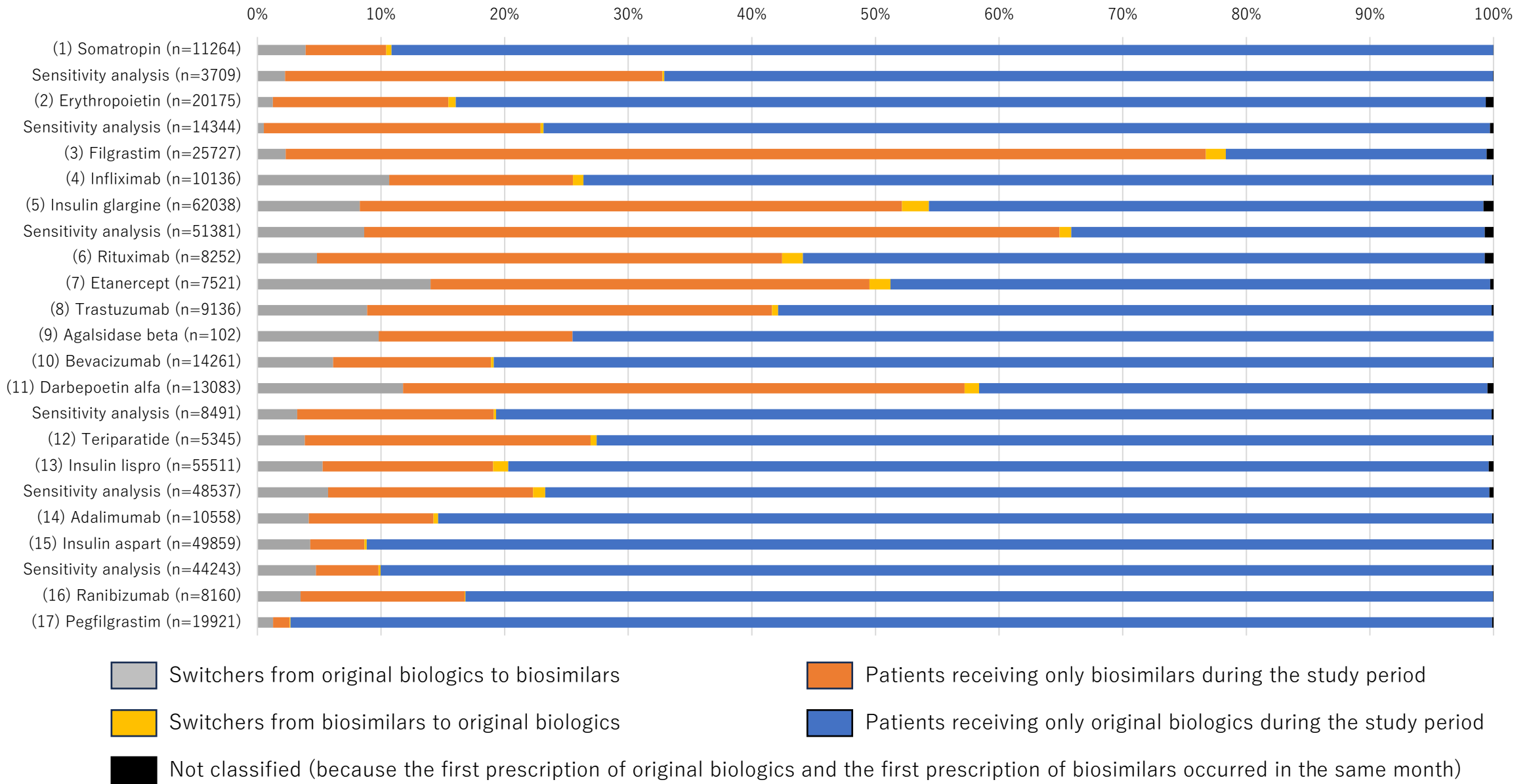


(16) Ranibizumab

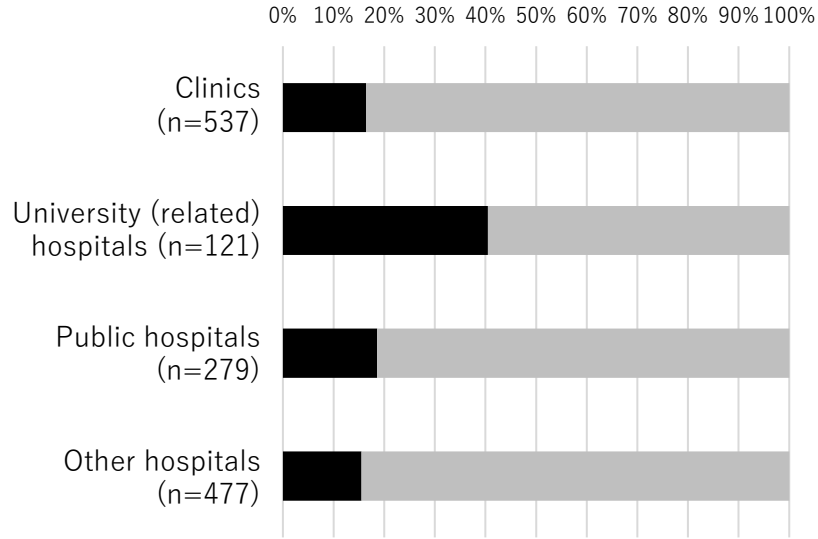


(17) Pegfilgrastim

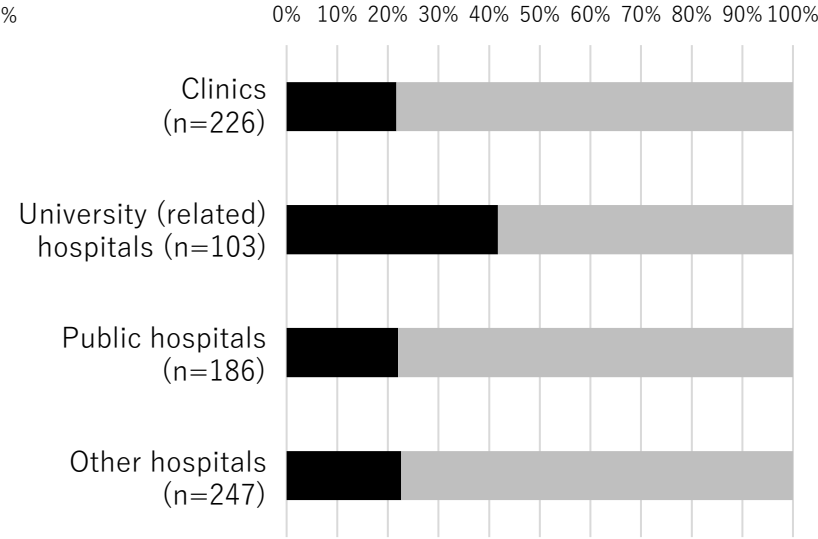




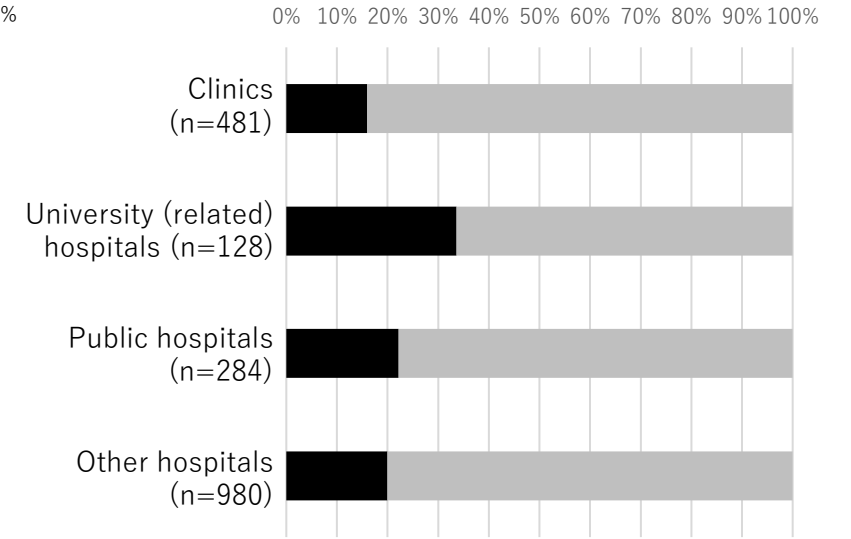
(1) Somatropin



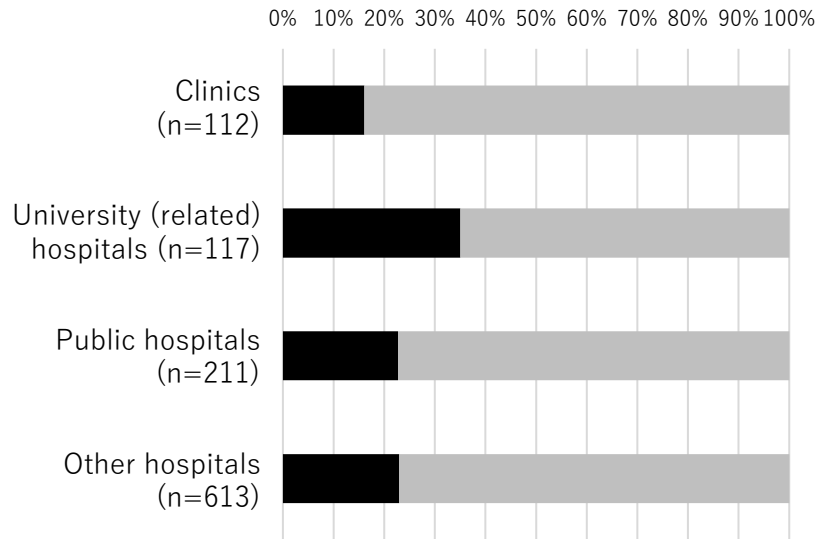
(1) Somatropin: sensitivity analysis



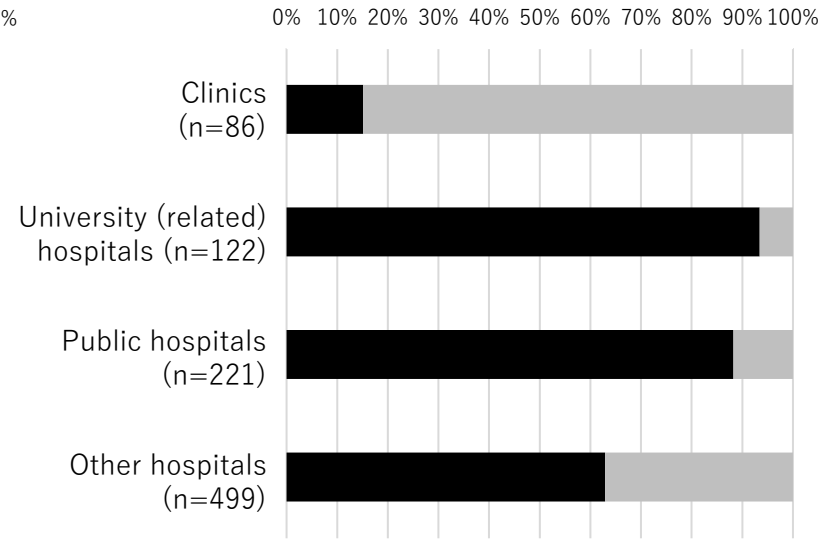
(2) Erythropoietin



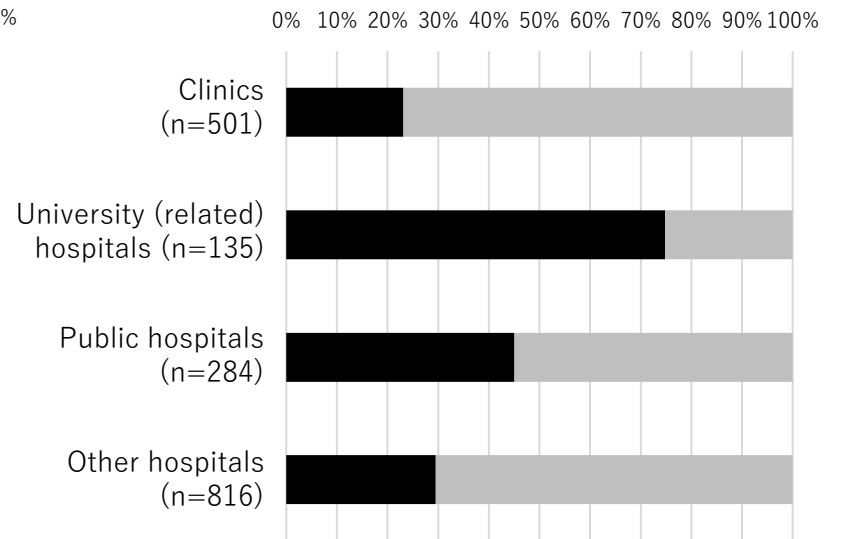
(2) Erythropoietin: sensitivity analysis



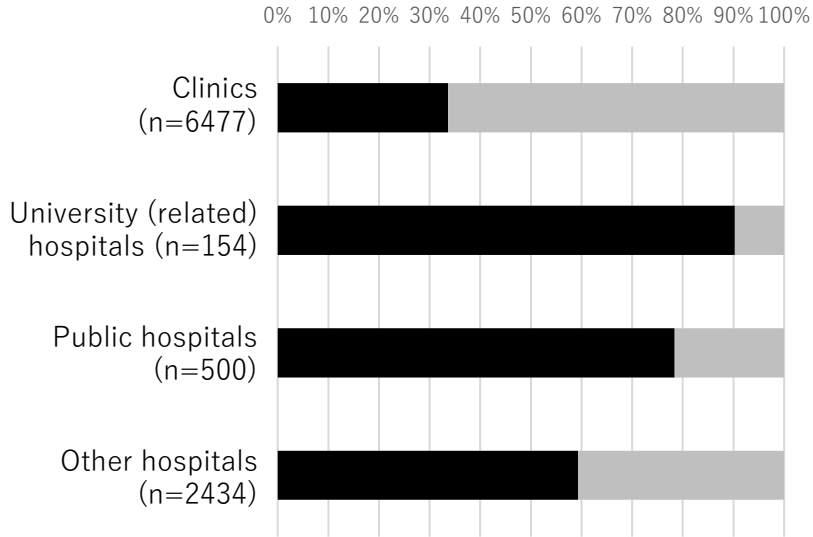
(3) Filgrastim



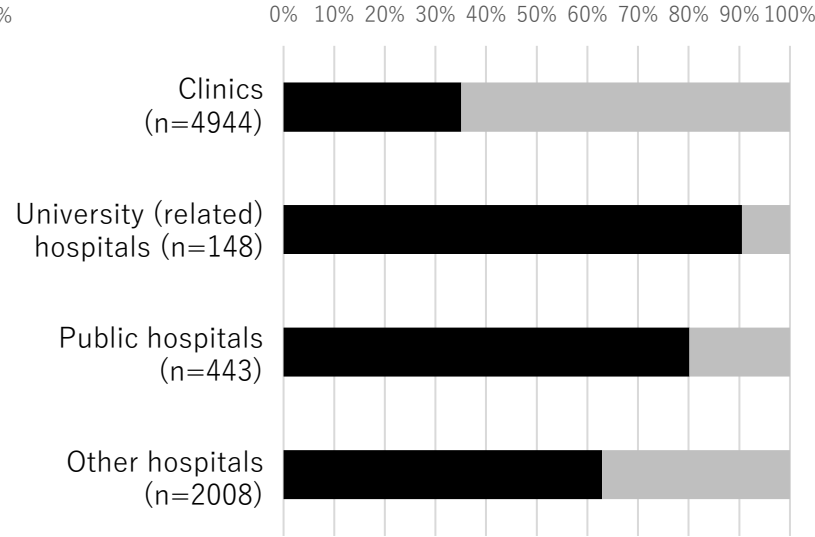
(4) Infliximab



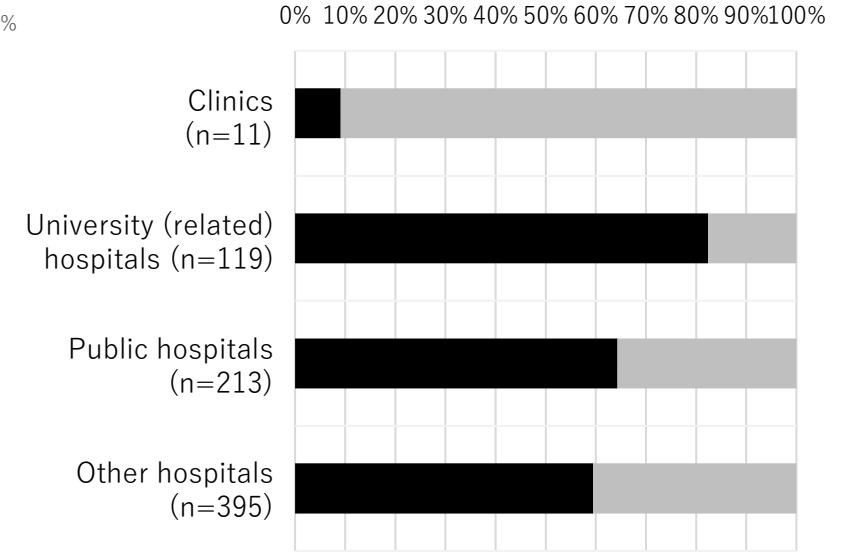
(5) Insulin glargine



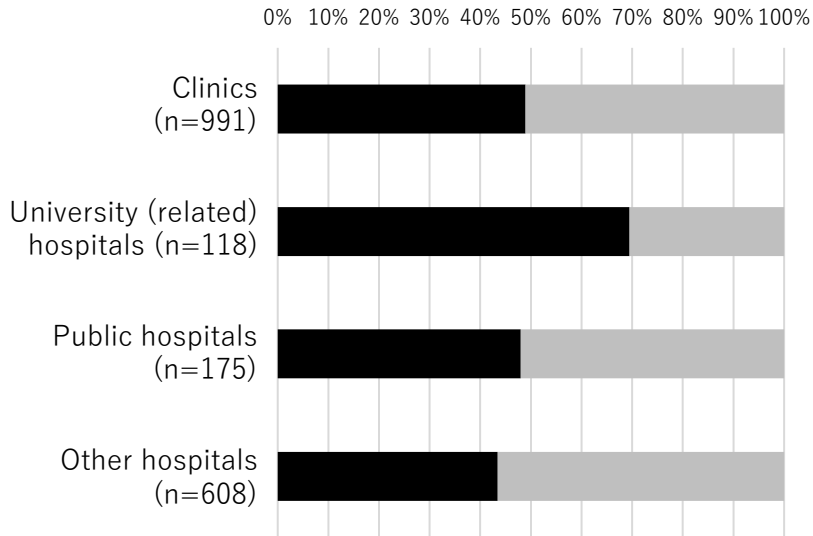
(5) Insulin glargine: sensitivity analysis



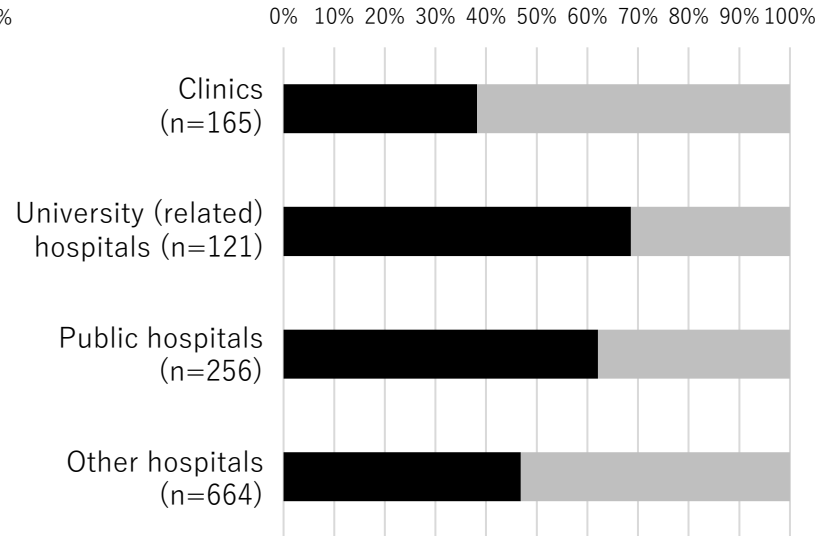
(6) Rituximab



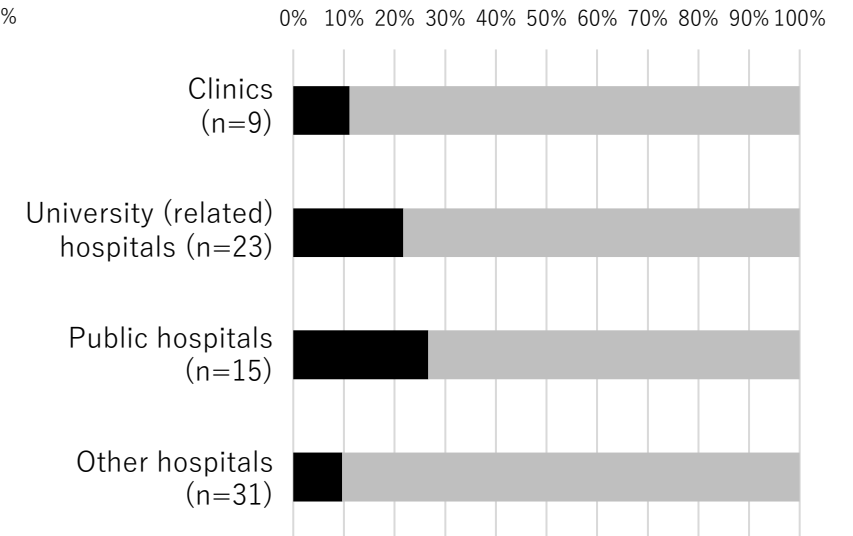
(7) Etanercept



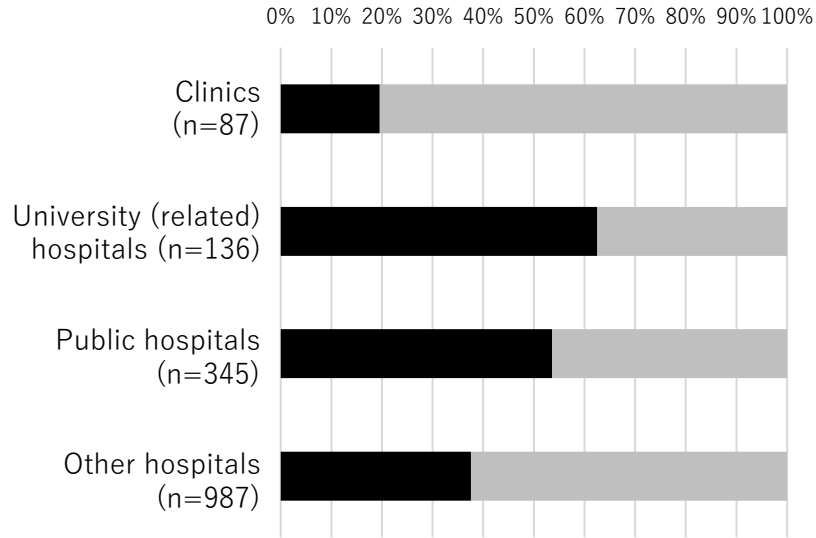
(8) Trastuzumab



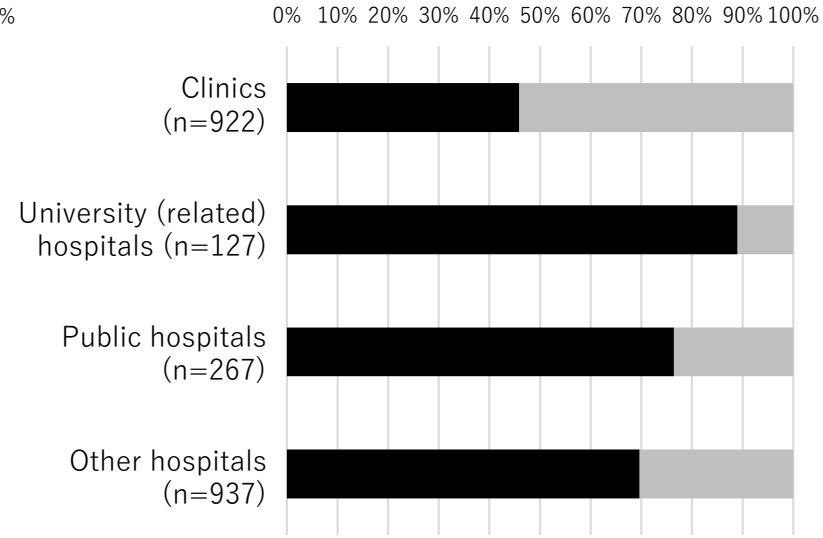
(9) Agalsidase beta



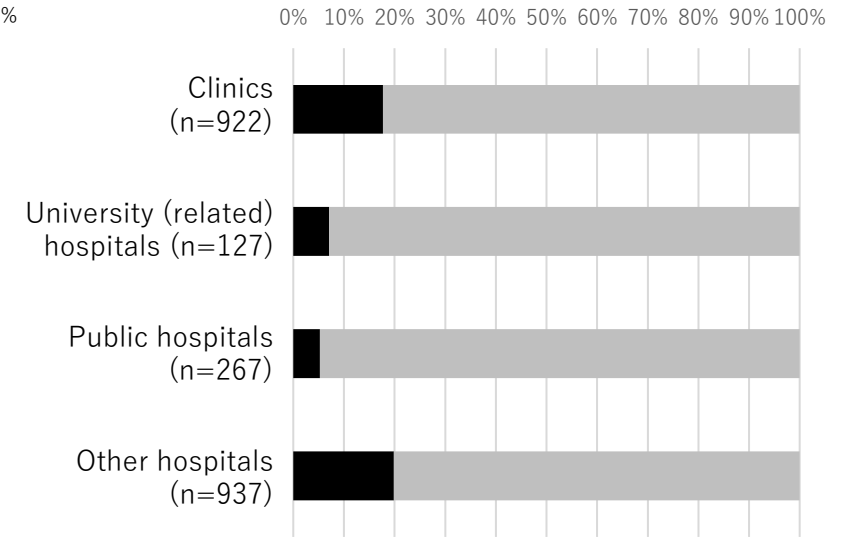
(10) Bevacizumab



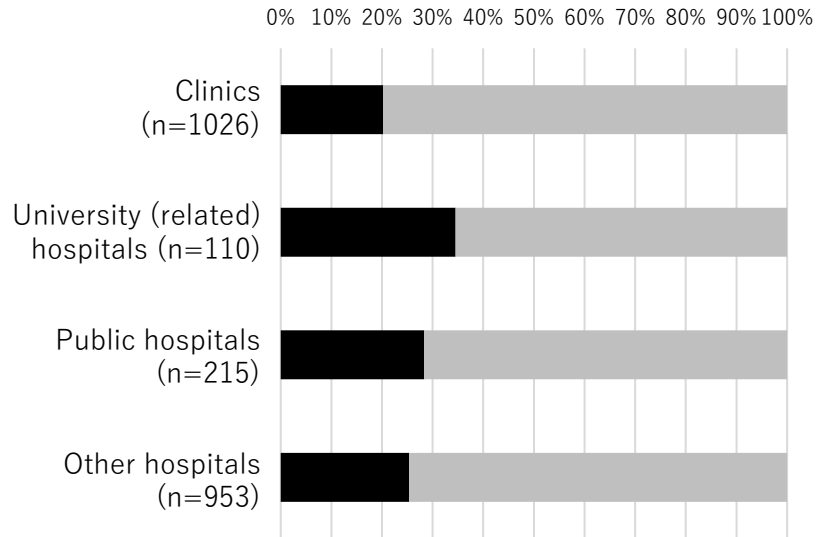
(11) Darbepoetin alfa



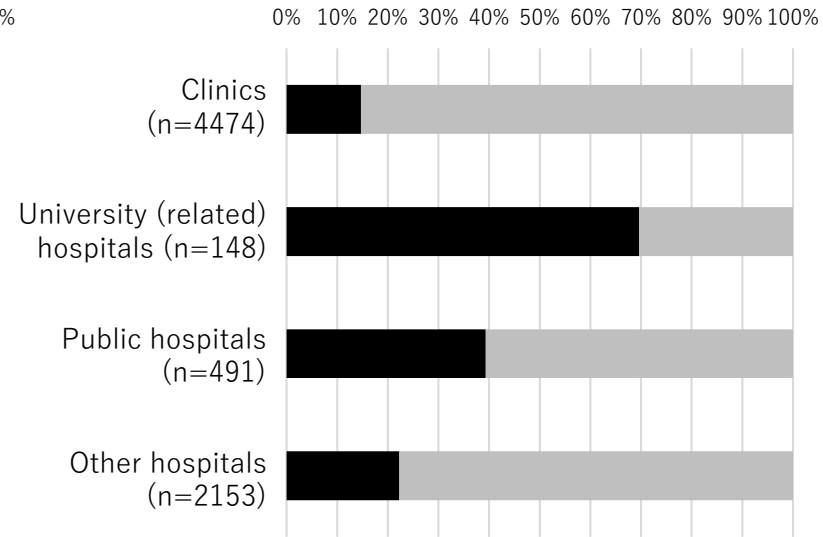
(11) Darbepoetin alfa: sensitivity analysis



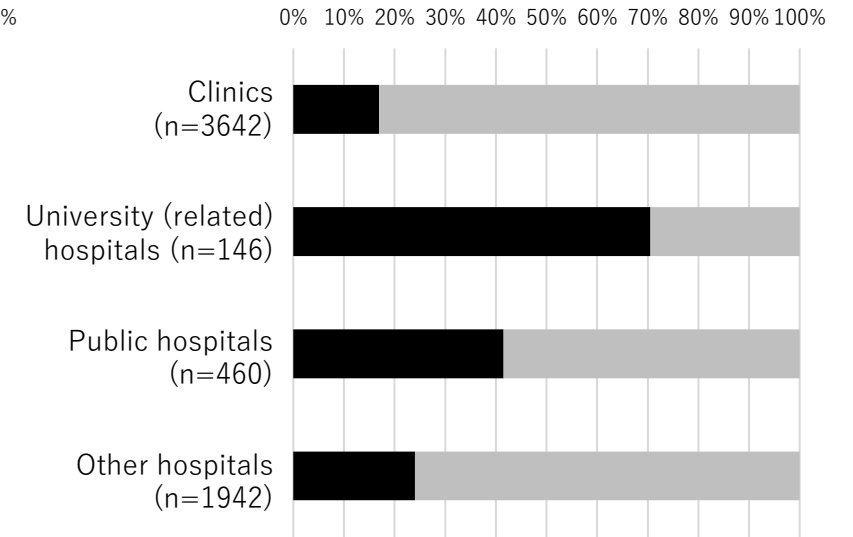
(12) Teriparatide



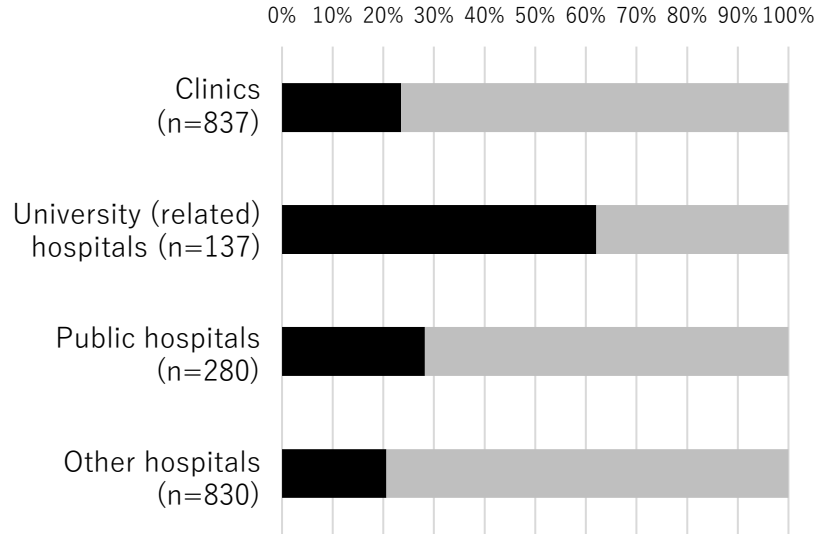
(13) Insulin lispro



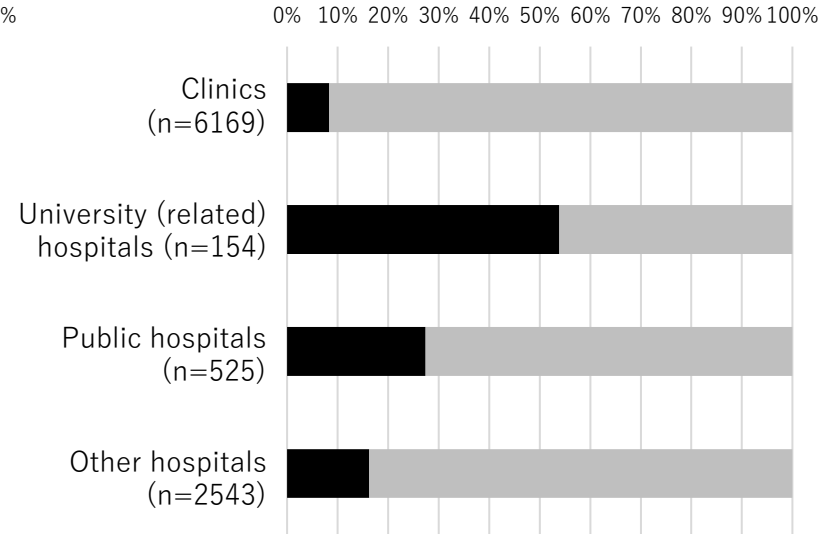
(13) Insulin lispro: sensitivity analysis



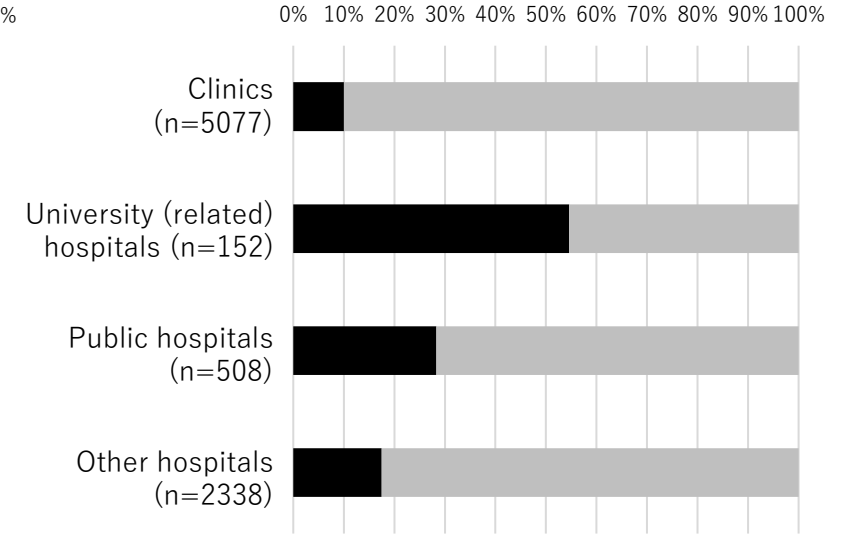
(14) Adalimumab



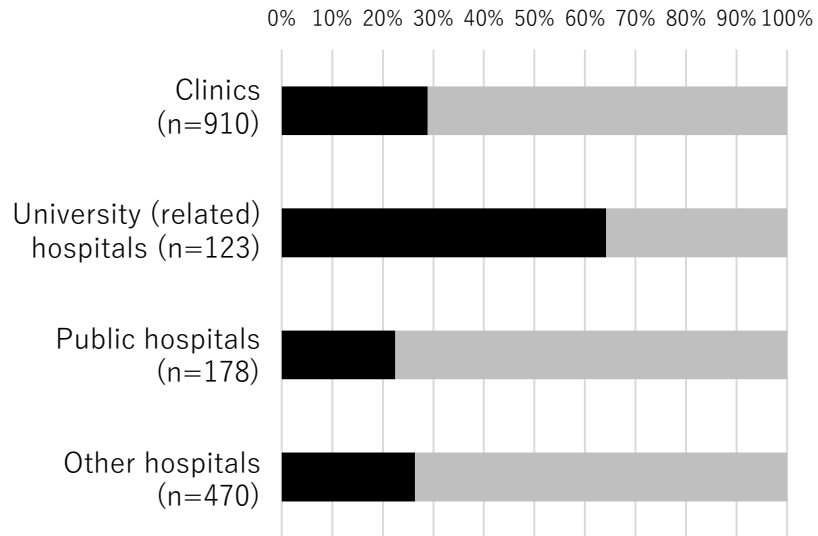
(15) Insulin aspart



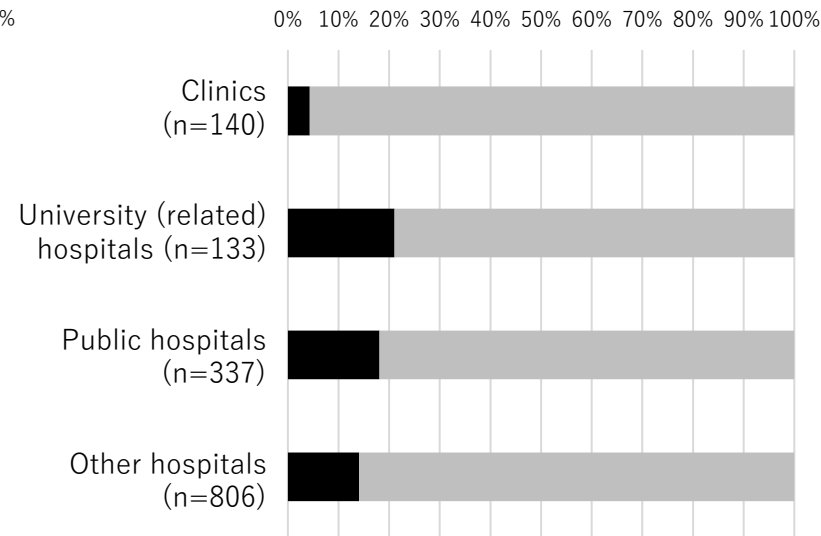
(15) Insulin aspart: sensitivity analysis



(16) Ranibizumab



(17) Pegfilgrastim



Supplementary Table S1. List of product names and classifications

Name	ATC code	Original biologic	Biosimilar
1. Somatropin	H01AC01	Genotropin*	Somatropin BS
		Growject	–
		Saizen	–
		Norditropin	–
		Humatrope	–
2. Erythropoietin***	B03XA01	Espo*	Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa)
		Epogin	
3. Filgrastim	L03AA02	Gran*	Filgrastim BS
4. Infliximab	L04AB02	Remicade*	Infliximab BS
5. Insulin glargine	A10AE04	Lantus*	Insulin Glargine BS
		Lantus XR	–
6. Rituximab	L01FA01	Rituxan*	Rituximab BS
7. Etanercept	L04AB01	Enbrel*	Etanercept BS
8. Trastuzumab	L01FD01	Herceptin*	Trastuzumab BS
9. Agalsidase beta	A16AB04	Fabrazyme*	Agalsidase Beta BS
10. Bevacizumab	L01FG01	Avastin*	Bevacizumab BS
11. Darbepoetin alfa	B03XA02	Nesp*	Darbepoetin Alfa BS
			Darbepoetin Alfa**
12. Teriparatide	H05AA02	Forteo*	Teriparatide BS
13. Insulin lispro	A10AB04	Humalog*	Insulin Lispro BS
	A10AC04	Humalog Mix	–
	A10AD04	Humalog N	–
		Lyumjev	–
14. Adalimumab	L04AB04	Humira*	Adalimumab BS
15. Insulin aspart	A10AB05	NovoRapid*	Insulin Aspart BS
	A10AD05	NovoRapid Mix	–
		Fiasp	–
16. Ranibizumab	S01LA04	Lucentis*	Ranibizumab BS
17. Pegfilgrastim	L03AA13	G-lasta*	Pegfilgrastim BS

* Reference product of biosimilar.

** Authorized generic (AG) biologic drug.

***Different from other biologics, “Erythropoietin” is not a generic name but used here because multiple active ingredients exist for original biologics, including epoetin alfa (Espo) and epoetin beta (Epogin).

Supplementary Table S2. Comparison of number of prescriptions and propotion of biosimilars between the JMDC claims database and the NDB Open Data from April 2022 to March 2023

Name	JMDC claims database from April 2022 to March 2023		NDB Open Data from April 2022 to March 2023	
	Total no. of prescriptions for both original biologics and biosimilars	No. of prescriptions for biosimilars (%)	Total no. of prescriptions for both original biologics and biosimilars	Total no. of prescriptions for both original biologics and biosimilars
(1) Somatropin	34,931	2,859 (8.2)	1087,245	84,386 (7.8)
Sensitivity analysis*	8,943	2,859 (32.0)	285,465	84,386 (29.6)
(2) Erythropoietin	16,083	5,278 (32.8)	337,188	121,294 (36.0)
Sensitivity analysis*	12,140	5,278 (43.5)	186,132	121,294 (65.2)
(3) Filgrastim	39,343	36,552 (92.9)	907,989	861,176 (94.8)
(4) Infliximab	25,590	7,349 (28.7)	937,777	272,924 (29.1)
(5) Insulin glargine	162,849	91,755 (56.3)	6070,213	3267,121 (53.8)
Sensitivity analysis*	113,707	91,755 (80.7)	4446,768	3267,121 (73.5)
(6) Rituximab	11,134	7,986 (71.7)	357,789	282,047 (78.8)
(7) Etanercept	23,607	13,654 (57.8)	1925,756	898,041 (46.6)
(8) Trastuzumab	29,597	19,915 (67.3)	918,232	602,321 (65.6)
(9) Agalsidase beta	1,808	411 (22.7)	45,713	8,063 (17.6)
(10) Bevacizumab	37,689	9,426 (25.0)	1577,373	425,443 (27.0)
(11) Darbepoetin alfa	14,436	12,550 (86.9)	1518,781	1198,118 (78.9)
Sensitivity analysis*	4,293	2,407 (56.1)	522,992	201,751 (38.6)
(12) Teriparatide	9,071	5,082 (56.0)	754,299	329,326 (43.7)
(13) Insulin lispro	156,459	42,161 (26.9)	9079,238	1824,060 (20.1)
Sensitivity analysis*	120,711	42,161 (34.9)	6552,217	1824,060 (27.8)
(14) Adalimumab	29,496	3,926 (13.3)	1090,901	136,087 (12.5)
(15) Insulin aspart	132,168	12,139 (9.2)	8663,964	535,289 (6.2)
Sensitivity analysis*	110,409	12,139 (11.0)	6693,072	535,289 (8.0)
(16) Ranibizumab	3,464	603 (17.4)	168,422	26,819 (15.9)
(17) Pegfilgrastim	16,297	0 (0.0)	306,436	0 (0.0)

NDB, National Database.

*While all the original biologics or biosimilars available in Japan were included in the main analysis, the sensitivity analysis made the changes below (corresponding to Supplementary Table S1):

- For somatropin, we considered Genotropin vs. Somatropin BS.
- For erythropoietin, we considered Espo vs. Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa).
- For insulin glargine, we considered Lantus (not including Lantus XR) vs. Insulin Glargine BS.
- For darbepoetin alfa, we considered Nesp vs. Darbepoetin Alfa BS (not including Darbepoetin Alfa authorized generic).
- For insulin lispro, we considered Humalog (not including Humalog Mix and Humalog N) vs. Insulin Lispro BS.
- For insulin aspart, we considered NovoRapid (not including NovoRapid Mix) vs. Insulin Aspart BS.

Supplementary Table S3. Distribution of patients using only original biologics or biosimilars or switchers during the study period

Drug	Main analysis from Jan, 2005 to May, 2024						Additional analysis restricting to patients using drugs only during the period from when each biosimilar was approved to May, 2024						
	Switchers from original biologics to biosimilars	Patients using only biosimilars	Switchers from biosimilars to original biologics	Patients using only original biologics	Not classified*	Total no. of patients	When each biosimilar was approved	Switchers from original biologics to biosimilars	Patients using only biosimilars	Switchers from biosimilars to original biologics	Patients using only original biologics	Not classified*	Total no. of patients
(1) Somatropin	440 (3.9%)	734 (6.5%)	47 (0.4%)	10,042 (89.2%)	1 (<0.1%)	11,264 (100%)	Jun, 2009	439 (4.0%)	734 (6.6%)	47 (0.4%)	9,835 (89.0%)	1 (<0.1%)	11,056 (100%)
Sensitivity analysis**	83 (2.2%)	1,132 (30.5%)	6 (0.2%)	2,487 (67.1%)	1 (<0.1%)	3,709 (100%)		82 (2.3%)	1,132 (31.2%)	6 (0.2%)	2,404 (66.3%)	1 (<0.1%)	3,625 (100%)
(2) Erythropoietin	252 (1.2%)	2,864 (14.2%)	122 (0.6%)	16,812 (83.3%)	125 (0.6%)	20,175 (100%)	Jan, 2010	234 (1.2%)	2,864 (14.7%)	122 (0.6%)	16,102 (82.8%)	125 (0.6%)	19,447 (100%)
Sensitivity analysis**	74 (0.5%)	3,211 (22.4%)	36 (0.3%)	10,981 (76.6%)	42 (0.3%)	14,344 (100%)		68 (0.5%)	3,211 (23.2%)	36 (0.3%)	10,509 (75.8%)	42 (0.3%)	13,866 (100%)
(3) Filgrastim	590 (2.3%)	19,151 (74.4%)	415 (1.6%)	5,427 (21.1%)	144 (0.6%)	25,727 (100%)	Nov, 2012	558 (2.3%)	19,151 (78.5%)	415 (1.7%)	4,129 (16.9%)	144 (0.6%)	24,397 (100%)
(4) Infliximab	1,080 (10.7%)	1,507 (14.9%)	86 (0.8%)	7,451 (73.5%)	12 (0.1%)	10,136 (100%)	Jul, 2014	918 (10.7%)	1,507 (17.5%)	86 (1.0%)	6,090 (70.7%)	12 (0.1%)	8,613 (100%)
(5) Insulin glargine	5,142 (8.3%)	27,208 (43.9%)	1,350 (2.2%)	27,838 (44.9%)	500 (0.8%)	62,038 (100%)	Dec, 2014	3,603 (6.7%)	27,208 (50.4%)	1,350 (2.5%)	21,361 (39.5%)	500 (0.9%)	54,022 (100%)
Sensitivity analysis**	4,440 (8.6%)	28,903 (56.3%)	489 (1.0%)	17,181 (33.4%)	368 (0.7%)	51,381 (100%)		2,901 (6.7%)	28,903 (66.7%)	489 (1.1%)	10,704 (24.7%)	368 (0.9%)	43,365 (100%)
(6) Rituximab	398 (4.8%)	3,105 (37.6%)	138 (1.7%)	4,552 (55.2%)	59 (0.7%)	8,252 (100%)	Sep, 2017	279 (4.5%)	3,105 (49.5%)	138 (2.2%)	2,693 (42.9%)	59 (0.9%)	6,274 (100%)
(7) Etanercept	1,053 (14.0%)	2,671 (35.5%)	128 (1.7%)	3,649 (48.5%)	20 (0.3%)	7,521 (100%)	Jan, 2018	529 (10.5%)	2,671 (53.0%)	128 (2.5%)	1,695 (33.6%)	20 (0.4%)	5,043 (100%)

(8) Trastuzumab	811 (8.9%)	2,992 (32.7%)	45 (0.5%)	5,275 (57.7%)	13 (0.1%)	9,136 (100%)	Mar, 2018	687 (11.1%)	2,992 (48.3%)	45 (0.7%)	2,463 (39.7%)	13 (0.2%)	6,200 (100%)
(9) Agalsidase beta	10 (9.8%)	16 (15.7%)	0 (0%)	76 (74.5%)	0 (0%)	102 (100%)	Sep, 2018	4 (5.7%)	16 (22.9%)	0 (0%)	50 (71.4%)	0 (0%)	70 (100%)
(10) Bevacizumab	873 (6.1%)	1,823 (12.8%)	31 (0.2%)	11,525 (80.8%)	9 (0.1%)	14,261 (100%)	Jun, 2019	747 (8.8%)	1,823 (21.5%)	31 (0.4%)	5,881 (69.3%)	9 (0.1%)	8,491 (100%)
(11) Darbepoetin alfa	1,542 (11.8%)	5,942 (45.4%)	153 (1.2%)	5,382 (41.1%)	64 (0.5%)	13,083 (100%)	Sep, 2019	216 (3.1%)	5,927 (85.8%)	153 (2.2%)	557 (8.1%)	57 (0.8%)	6,910 (100%)
Sensitivity analysis**	273 (3.2%)	1,350 (5.9%)	16 (0.2%)	6,839 (80.5%)	13 (0.2%)	8,491 (100%)		65 (2.8%)	1,350 (57.9%)	16 (0.7%)	889 (38.1%)	13 (0.6%)	2,333 (100%)
(12) Teriparatide	205 (3.8%)	1,236 (23.1%)	26 (0.5%)	3,872 (72.4%)	6 (0.1%)	5,345 (100%)	Sep, 2019	162 (5.9%)	1,236 (45.1%)	26 (1.0%)	1,311 (47.8%)	6 (0.2%)	2,741 (100%)
(13) Insulin lispro	2,924 (5.3%)	7,663 (13.8%)	679 (1.2%)	44,033 (79.3%)	212 (0.4%)	55,511 (100%)	Mar, 2020	1,099 (3.7%)	7,663 (26.0%)	679 (2.3%)	19,817 (67.2%)	212 (0.7%)	29,470 (100%)
Sensitivity analysis**	2,780 (5.7%)	8,052 (16.6%)	483 (1.0%)	37,059 (76.4%)	163 (0.3%)	48,537 (100%)		1,021 (4.0%)	8,052 (31.5%)	483 (1.9%)	15,875 (62.0%)	163 (0.6%)	25,594 (100%)
(14) Adalimumab	438 (4.2%)	1,066 (10.1%)	40 (0.4%)	9,002 (85.3%)	12 (0.1%)	10,558 (100%)	Jun, 2020	219 (4.2%)	1,066 (20.6%)	40 (0.8%)	3,845 (74.2%)	12 (0.2%)	5,182 (100%)
(15) Insulin aspart	2,132 (4.3%)	2,182 (4.4%)	91 (0.2%)	45,392 (91.0%)	62 (0.1%)	49,859 (100%)	Mar, 2021	769 (4.6%)	2,182 (13.1%)	91 (0.6%)	13,561 (81.4%)	62 (0.4%)	16,665 (100%)
Sensitivity analysis**	2,090 (4.7%)	2,241 (5.1%)	81 (0.2%)	39,776 (89.9%)	55 (0.1%)	44,243 (100%)		758 (5.1%)	2,241 (15.0%)	81 (0.5%)	11,837 (79.1%)	55 (0.4%)	14,972 (100%)
(16) Ranibizumab	285 (3.5%)	1,083 (13.3%)	5 (0.1%)	6,784 (83.1%)	3 (<0.1%)	8,160 (100%)	Sep, 2021	182 (6.0%)	1,083 (35.5%)	5 (0.2%)	1,780 (58.3%)	3 (0.1%)	3,053 (100%)
(17) Pegfilgrastim	252 (1.3%)	269 (1.4%)	13 (0.1%)	19,365 (97.2%)	22 (0.1%)	19,921 (100%)	Sep, 2023	172 (6.7%)	269 (10.5%)	13 (0.5%)	2,090 (81.5%)	22 (0.9%)	2,566 (100%)

Note: For switchers, only the first switch was assessed and counted (i.e., there were some patients who switched twice or more times)

*The first prescription of original biologics and the first prescription of biosimilars occurred in the same month, so that the researchers could not differentiate which was started first.

**While all the original biologics or biosimilars available in Japan were included in the main analysis, the sensitivity analysis made the changes below (corresponding to Supplementary Table S1):

- For somatropin, we considered Genotropin vs. Somatropin BS.
- For erythropoietin, we considered Espo vs. Epoetin Alfa BS (Epoetin Kappa).
- For insulin glargine, we considered Lantus (not including Lantus XR) vs. Insulin Glargine BS.
- For darbepoetin alfa, we considered Nesp vs. Darbepoetin Alfa BS (not including Darbepoetin Alfa authorized generic).
- For insulin lispro, we considered Humalog (not including Humalog Mix and Humalog N) vs. Insulin Lispro BS.
- For insulin aspart, we considered NovoRapid (not including NovoRapid Mix) vs. Insulin Aspart BS.

病院のバイオシミラー採用に関する質的調査

研究分担者 松元 美奈子 慶應義塾大学医学部 助教

堀口 逸子 慶應義塾大学医学部 非常勤講師

研究協力者 小澤 英里子 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 修士課程学生

研究要旨

エビデンスの情報発信方法の検討にあたり、医療現場でのバイオシミラーに対する認識や懸念点、課題を把握することが必要である。そこで、バイオシミラーは同じ薬剤でもその使用割合に地域差があることより、全国に関連病院を有し、DPCを導入している9つの市中病院の薬剤部を対象に半構造化インタビュー調査を実施した。インタビュー逐語録データをもとに、KJ法に基づいてコーディングおよびカテゴリ化を行い、課題を抽出した。結果、バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因として【病院におけるバイオシミラー採用の現状】、【病院の課題】、【薬剤師からみた医師の課題】、【医師以外の医療従事者の課題】、【社会の課題】、【製剤の課題】、【製薬会社の課題】、【普及の要因】が抽出された。【病院におけるバイオシミラー採用の現状】では、DPC導入病院では高い経済効果を見込んでバイオシミラーの採用を進めているため、バイオシミラーの使用対象となる入院患者は自動的に院内で採用しているバイオシミラーを使用することになる一方で、外来患者に対してバイオシミラーについて説明する場合は、資料を用いた説明は限定的で口頭での説明が主であり、時間の制約もあるため医療従事者の負担感が大きいこと、患者へのバイオシミラーの説明には人的資源が必要といった意見も抽出され、一般へのバイオシミラーの周知とプロモーションの強化が必要であることが示唆された。とりわけ【病院の課題】においては、「市中病院では先人を切ってバイオシミラーを使う怖さがある」ため、「近隣の大学病院の使用実績」があると採用しやすいといった意見が抽出された。バイオシミラーの有効性・安全性についての情報を十分に提供した上で、現場に寄り添った体制を整えるとともに、バイオシミラーの使用促進に向けて医師や薬剤師、看護師だけでなく地域単位での関わり合いも重要であると考えられた。

A. 研究目的

バイオシミラーの有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するうえで喫緊の課題になっている。

そこで、本研究では、医療機関や国民に向けた効果的な情報提供の方法についてもヒアリング調査を実施することで、整理することを目的とした。

B. 研究方法

1. 調査対象と調査期間

地域によりバイオシミラーの使用割合には差があることより（参照：2. 地域別バイオシミラー使用実態の調査）、インタビュー調査の対象病院は、全国に関連病院を有する厚生労働省所管のグループ病院のうち、バイオシミラーの使用割合が特徴的な地域にある市中病院を対象とした。まずグループ病院の本部へ調査の協力依頼を行い、本部を通じて該当地域の病院の薬剤部への協力依頼を2025年2月26日に行った。依頼をした病院のうち、3月31日までにインタビューガイドに回答した病院を調査対象とした。回答の内容を精査し、追加質問がある場合は再度メールもしくは対面でのインタビュー調査を実施した。

2. 地域別バイオシミラー使用実態の調査

第9回NDBオープンデータ（2022年度）の入院・外来（院内）における注射薬の処方数量から、各バイオ医薬品の処方数量の総計（先行バイオ医薬品（以下、先行品と記す）とバイオシミラーを含む全処方数量）を算出し、総計に占めるバイオシミラー処

方数量の割合をバイオシミラーの使用割合として地域別に算出した。使用実態は大きく疾患5領域（腫瘍関連、血液内科、糖尿病、骨粗鬆症、関節リウマチ）に分けて検討することとし、2022年度時点にて日本で販売されていたバイオ医薬品を先行品またはバイオシミラーとして取り扱った。本研究では臨床現場における実際の医薬品使用に即し、地域別バイオシミラー使用実態の調査においては、参照製剤以外のバイオ医薬品（エポジン、ノボラピッドミックス、フィアスプ、ランタスXR、ヒューマログミックス、ルムジェブ）も先行品として分類した。またバイオAG（オーソライズド・ジェネリック）の医薬品に関してはバイオシミラーとして分類した。疾患5領域のうち、複数のバイオ医薬品が存在する4領域（腫瘍関連、血液内科、糖尿病、関節リウマチ）においては、バイオシミラーの使用割合がその中で最も大きい薬剤（フィルグラスチム、ダルベポエチン アルファ、インスリングルルギン、エタネルセプト）を中心に検討し、各バイオシミラーの使用割合が特徴的な地域を選定した。

3. インタビューの調査項目

バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因について、インタビューガイド（表1）をもとにメールでの回答を得たのち、対面での半構造化インタビューとした。内容は回答者の属性、バイオ医薬品の採用状況や採用基準、バイオシミラーに対する認識、バイオシミラー使用に際して生じる障壁や普及促進の方策、情報提供の在り方である。次に疾患5領域の中でも複数のバイオ医薬品が存在し、バイオシミラーの成分間で使用割合の傾向が異なる4領域（腫瘍関連、血液内科、糖尿病、関節リウマチ）

については、更に製剤別に詳細な聴取を実施し、使用量が異なる理由や、各薬剤に関して先行品からバイオシミラーへの置き換わりの経緯を聞き取った。対面でのインタビューは、事前に同意を得られた者を対象とし、当日は同意を得て録音を行った。

4. データ解析

インタビュー内容から逐語録を作成し、得られた全ての逐語録データに対して「バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因」を分析テーマとして帰納的にコーディングを実施した。分析は3名（堀口・松元・小澤）で実施した。分析テーマに関連するテキストに対して、その内容を最もよく表現する「コード」を付与し、具体例には「サブコード」を付与した。生成された複数のコードはKJ法を参考にまとめ、ひとまとまりのコードの特徴を表す「カテゴリ」を付与するとともに「サブカテゴリ」も作成した。信頼性を確保するため、研究者間で一致するまで分析しカテゴリ化を行った。次に抽出したカテゴリ・サブカテゴリ同士の関連を検討し関連図を作成した。

（倫理面への配慮）

インタビュー調査への協力依頼にあたり、研究目的や個人情報の保護について文書を用いて説明し、同意を得て実施した。本研究は、慶應義塾大学医学部の研究倫理委員会の承認を受けて実施した（承認番 20241202）。

C. 研究結果

疾患5領域（腫瘍関連、血液内科、糖尿病、骨粗鬆症、関節リウマチ）を中心に、各バイオシミラーの使用割合について、高い地域と低い地域を各々2-4つ選定し、合計33つの地域が選定された。結果、選定し

た地域にあるグループ病院は16つであり、調査対象となった病院は最終的に9つであった。特にその中の3つの病院に関しては、メールでのインタビューだけでなく、対面による掘り下げたインタビューを実施した。いずれもインタビューに応じた対象者は薬剤部長であり、そのうち2つの病院は副薬剤部長、薬剤部医薬品情報室主任も調査対象者に含まれた。病床数は155-520と幅広い規模の施設が含まれていた。全ての病院でDPC制度を導入しており、医薬品の採用は会議にて決められていた。9つの病院のうち、8つの病院について先行品とバイオシミラーの両方の採用状況を確認できた（表2）。本研究で抽出された、バイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因は、【病院におけるバイオシミラー採用の現状】、【病院の課題】、【薬剤師からみた医師の課題】、【医師以外の医療従事者の課題】、【社会の課題】、【製剤の課題】、【製薬会社の課題】、【普及の要因】、に大別された。各カテゴリが現状・課題・普及の要因のいずれかに属しているかを示すとともに、それらの関係性を図1に示した。

【病院におけるバイオシミラー採用の現状】では、DPC導入病院では高い経済効果を見込んでバイオシミラーの採用を進めているため、バイオシミラーの使用対象となる入院患者は自動的に院内で採用しているバイオシミラーを使用することになる一方で、外来患者に対してバイオシミラーについて説明する場合は、資料を用いた説明は限定的で口頭での説明が主であり、時間の制約もあるため医療従事者の負担感が大きいこと、患者へのバイオシミラーの説明には人的資源が必要といった意見も抽出された。

【病院の課題】では、とりわけ「市中病

院では先人を切ってバイオシミラーを使う怖さがある」ため、「近隣の大学病院の使用実績」があると採用しやすいといった意見が抽出された。

【薬剤師からみた医師の課題】では、医師側の先行品へのこだわりはみられないと感じているものの、過去に問題を生じたジェネリック医薬品のように「バイオシミラーをジェネリック医薬品と同様のイメージを医師が持っている」などバイオシミラーへのイメージがあること、バイオシミラーへの不安や安心感がないことを感じていた。またバイオシミラーの使用に際し、患者の医療費負担を考えていることから、「薬価の関係で先行品からバイオシミラーに変更すると高額療養費の適応から外れることがあり、医師がバイオシミラーの使用をためらうことがある」ことの課題も抽出された。

【医師以外の医療従事者の課題】では、薬剤師はバイオシミラーへの理解があると思う一方で、「先行品とバイオシミラーの有効性は全く同じものではないため」、バイオシミラーの使用に若干不安はあると感じていた。また「バイオシミラーのプロモーションを行うのは医師とも密に連絡を取れる病院薬剤師が望ましいと思う」という認識もあるものの、それを実行するためにも「病院薬剤師の人数の適正化も検討して欲しい」という政策に対する意見も挙げられた。

【社会の課題】に、「バイオシミラーへの認知度」が一般に広く認知されていないことが挙げられた。患者の「バイオシミラーに対する抵抗感」や「バイオシミラーのデバイス変更による抵抗感」はばらつきがあるものの、「バイオシミラーに対するイメージが悪い」患者への改善策や、高額療養費

の適応から外れる場合の「先行品からバイオシミラー変更時の金銭的負担」について、今後これらが改善されることを望んでいた。

【製剤の課題】として、「先行品とバイオシミラーのデバイスが異なる製品がある」ことがバイオシミラー採用への影響をもたらしていることが挙げられた。

【製薬会社の課題】として、バイオシミラーに関する製薬会社からの情報提供については「製薬会社は自社製品を採用して欲しいため、情報提供が不足することはない」と感じていた。

【普及の要因】として、バイオシミラーの促進要因と考えられるものに、エビデンス構築や海外の使用例が挙げられ、阻害要因と考えられるものに、「大学病院によっては院内処方が続いており、値引き率が高く、先行品の仕入れ価格がバイオシミラーを下回ることがあると聞いている」といった現状から仕入れ値が課題としても挙げられた。他にも適応の不一致や適応外使用についても課題として挙げられた。

D. 考察

バイオシミラーは同じ薬剤でもその使用割合に地域差があり、直面している各課題の重みも地域で異なっていたが、多くの内容は共通するものであった。本研究により、大きく8つのバイオシミラーに関する現状・課題・普及の要因が抽出された。とりわけ同じ管轄にある全国規模の市中病院においても、近隣病院のバイオシミラー使用状況に関する情報を求めていることや、外来でもバイオシミラー使用を促進するために、説明を行う人的資源等の課題を明らかにした意義は大きく、一般へのバイオシミラーの周知とプロモーションの強化が必要

であることも示唆された。

E. 結論

本研究により、市中病院におけるバイオシミラーに関する現状・課題・普及要因として、【病院におけるバイオシミラー採用の現状】、【病院の課題】、【薬剤師からみた医師の課題】、【医師以外の医療従事者の課題】、【社会の課題】、【製剤の課題】、【製薬会社の課題】、【普及の要因】、が存在することが明らかとなった。バイオシミラーの有効性・安全性についての情報を十分に提供した上で、現場に寄り添った体制を整えるとともに、バイオシミラーの使用促進に向けて医師や薬剤師、看護師だけでなく、地域単位での関わり合いも重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿予定

2. 学会発表

発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. インタビューガイド

【事前質問】

問1 ご自身の働いている医療機関についてお伺いいたします。

医師数（常勤） 病床数

問2 ご自身についてお伺いいたします。

職位 専門医資格

問3 貴医療機関では、医薬品の採用はどのようにして決められていますか。

1) 医師個人 2) 科長・部長・院長 3) 会議 4) その他

【共通項目】

問1 あなたの診療科において、バイオ後続品（バイオシミラー）とバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）の採用状況について教えてください。

問2 あなたの診療科において、バイオシミラーの置き換えについて教えてください。

問3 あなたの診療科において、複数あるバイオシミラーの中から、製品を選択する際の基準などあれば教えてください。

問4 あなたの診療科において、外挿された適応に対するバイオシミラーの使用状況について、また適応の外挿に対して、あなたの考えをおきかせください。

問5 あなたの診療科において、積極的に使用するまたは使用を避けている患者はどのような人ですか。

問6 バイオシミラーを採用するために、何が必要と考えていますか。

問7 バイオシミラーの採用に対して障壁となっているのは何だと考えていますか。

1) 処方の際の懸念は何ですか。

2) 院内処方／院外処方など処方する際の障壁は何ですか。

問8 患者への情報提供はどのようにしていますか。

問9 これまで患者さんからバイオシミラーに対する質問はありましたか。それはどのような内容ですか。

問10 製薬会社の医療情報担当者（Medical Representatives, MR）からのバイオシミラーに対する情報提供はありますか、またどのような内容ですか。

表1. インタビューガイド (続き)

【製剤別の項目】

インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリムマブ

問1 関節リウマチ以外に適応がある疾患に治療で用いている場合、インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリムマブが各々のバイオシミラー使用の中で占める割合について教えてください。

問2 使用率は成分により異なりますか。異なる場合は、インフリキシマブ・エタネルセプト・アダリムマブの使用率の差の理由について考えを教えてください。

問3 同一規格・タイプの製品がある場合の選択方法について教えてください。

インスリン製剤 (インスリングルラルギン・インスリンリスプロ・インスリンアスパルト)

問1 使用率は成分により異なりますか。異なる場合は、インスリングルラルギン・インスリンリスプロ・インスリンアスパルトの使用率の差が異なる理由について考えを教えてください。

エポエチンアルファ・ダルベポエチン

問1 これまでにどのように置き換わってきましたか

フィルグラスチム・リツキシマブ・トラスツズマブ・ベバシズマブ・ペグフィルグラスチム

問1 これまでにどのように置き換わってきましたか

表 2.8 つの病院における先行バイオ医薬品とバイオシミラーの採用状況

バイオシミラー (BS)	採用病院数	先行バイオ医薬品	採用病院数	バイオシミラーと 先行バイオ医薬品を 併せて採用している病院数
〈腫瘍関連領域〉				
トラスツズマブ BS	8	ハーセプチン	-	-
ベバシズマブ BS	8	アバスタチン	3	3
リツキシマブ BS	4	リツキサン	6	4
フィルグラスチム BS	7	グラン	-	-
ペグフィルグラスチム BS	5	ジーラスタ	4	3
〈血液内科領域〉				
エポエチン アルファ BS	1	エスポー	1	-
ダルベポエチン アルファ BS	7	ネस्प	4	4
〈糖尿病領域〉				
インスリン アスパルト BS	3	ノボラピッド	4	2
インスリン グラルギン BS	7	ランタス	-	-
インスリン リスプロ BS	5	ヒューマログ	5	3
〈関節リウマチ領域〉				
アダリムマブ BS	4	ヒュミラ	6	2
インフリキシマブ BS	6	レミケード	6	4
エタネルセプト BS	6	エンブレル	1	-
〈骨粗鬆症領域〉				
テリパラチド BS	5	フォルテオ	-	-
〈その他〉				
ラニビズマブ BS	5	ルセンティス	4	3
アフリベルセプト BS	-	アイリーア	1	-
ソマトロピン BS	-	ジェノトロピン	1	-
ウステキヌマブ BS	-	ステラーラ	1	-

該当医薬品に関して、採用の報告がない場合は「-」にて示した。

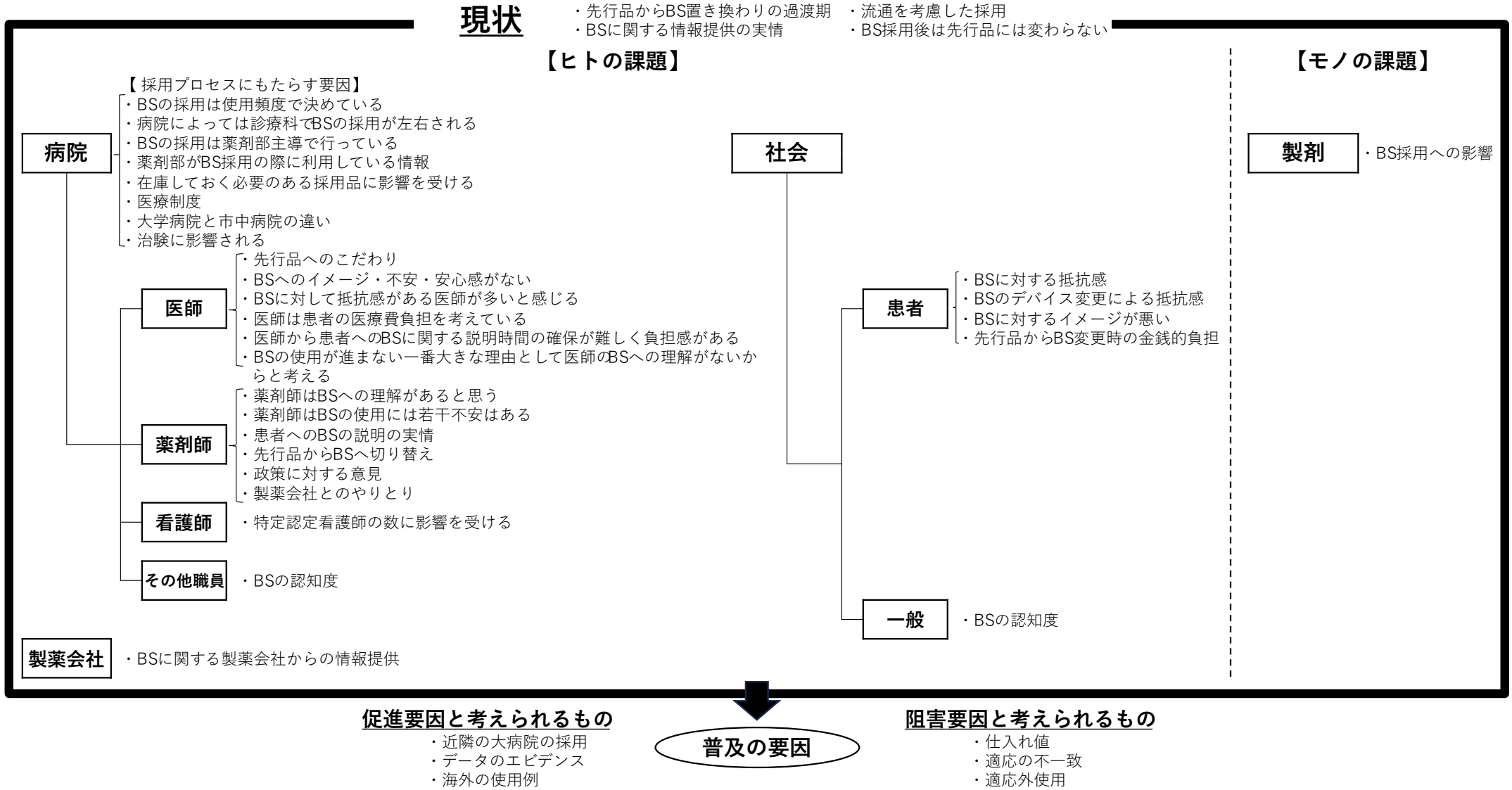


図1. バイオシミラー（BS）に関する現状・課題・普及要因についてのカテゴリ・サブカテゴリの関係性

図は、各カテゴリ・サブカテゴリが現状・課題・普及の要因のいずれかに属しているかを示すとともに、それらの関係性を示す。

厚生労働行政調査事業費補助金（厚生労働特別科学研究事業）
分担研究報告書 6

クリニックのバイオシミラー採用に関する質的調査

研究分担者 堀口逸子 慶應義塾大学医学部衛生学・公衆衛生学教室
松元美奈子 同上

研究要旨

バイオ後続品（バイオシミラー）の使用促進には、医療機関における専門職の認識や懸念など心理的、経済的な要素も無視できない。本研究では、専門職の心理的要素が大きく影響を与えると考えられた小規模病院及び診療所、診療科の違いによる使用実態を明らかにするための調査の前提として、質的調査によって、基礎的資料を収集することを目的とした。スノウボウルサンプリングによって選定した3名の医師を対象に、自由回答形式の質問票をメールにて送付回収した。バイオシミラー使用の障壁となるものとして、診療科の合意形成、医療スタッフへの教育、院内処方と院外処方など処方による違い、があげられた。また、製薬企業の医薬情報担当者（MR）からの情報提供がないとした回答者もいた。医師らは、バイオシミラーは先行品と完全に同一のものをではない点に対して懸念を抱いていたが、先行品に対するこだわりはなかった。また、量的調査等においては、薬剤師やMRの関与、対象医療機関受診者における院内・院外処方割合や生活保護受給者や被ばく者の医療費給付の割合なども、調査において考慮する必要がある。

A. 研究目的

バイオ後続品（バイオシミラー）の有効性、安全性について、単に承認審査時に同等性／同質性が確認されていることだけでなく、臨床使用実態下で有効かつ安全に使用可能であるというエビデンスを収集し、医療現場に周知していくことがバイオシミラーの使用を促進するうえで喫緊の課題になっている。一方、医療現場でのバイオシミラーに対する認識や懸念など心理的、経済的要素も無視できない。使用実態やその課題として、研究班における岩上、松元らの調査から、地域差、医療機関の規模（病院と診療所）、また診療科による違いがあることが予測された。

本研究では、比較的規模の小さい病院または診療所におけるバイオシミラーの使用について、今後の研究の発展のために、医師のバイオシミラーに対する認識や懸念点、課題等、基礎的資料を収集することを目的に、調査を実施した。

B. 研究方法

対象は、研究班のメンバーの知人、そしてスノウボウルサンプリングによって調査協力に同意した医師3名である。方法は、松元らの調査において使用したインタビューガイドを、メールにて送付し、回収した。

調査期間は令和7年3月に実施した。

(倫理面への配慮)

インタビュー調査への協力依頼にあたり、研究目的や個人情報の保護について文書を用いて説明し、同意を得て実施した。本研究は、慶應義塾大学医学部の研究倫理委員会の承認を受けて実施した(承認番20241202)。

C. 研究結果

調査対象となった医師3名は、それぞれ腫瘍内科、整形外科領域を専門とし、医療機関において診療科長または部長職に就いている勤務医である。

いずれも経済的困窮者に対してはバイオシミラーを積極的に使用しており、医療経済面での利点も大きいと認識していた。

松元らの研究結果と異なる点を列挙する。バイオシミラー使用の障壁となるものとして、診療科の合意形成、医療スタッフへの教育、院内処方と院外処方など処方による違い、があげられた。また、製薬企業の医薬情報担当者(MR)からの情報提供がないとした回答者もいた。医師らは、バイオシミラーは先行品と完全に同一のものをではない点に対して懸念していた。しかし、先行品に対するこだわりをもつ医師はいなかった。また、バイオシミラーについて他医療機関の同じ専門分野の医師と話題になることはない、とされた。

D. 考察

いわゆる医薬品の使用は、医師による処方から始まるが、場合によっては患者からの意見も尊重される。しかしながらバイオシミラーにおいては、患者側の認知度はほとんどないに等しく、使用においてはまず処方する側の裁量が大きいと考えられた。一方、薬剤師が常駐している医療機関においては、その規模に関係なく、関係

者の合議によって薬剤の採用が決められていた。入院施設がない場合など医療機関に薬剤師がいない場合には、直接的な情報入手先はMRに限定される。そのため、診療所など小規模の医療機関での使用実態及びその障壁を明らかにするためには、薬剤師の関与(常勤、近隣薬局との連携等)の程度及びMRの関わりを背景情報として明らかにする必要がある。

バイオシミラーは、診療科によっては、種類が限定的なことから、使用促進のための策を考えるための調査では、診療科別の量的調査が必要と考えられる。

また対象医療機関受診者における院内・院外処方割合や、患者の医療費の支払いに影響を与えるかどうかの使用にも影響を与えていたため、患者における生活保護受給者や被ばく者の医療費給付の割合なども、調査において考慮する必要がある。

E. 結論

バイオシミラーの普及啓発のためには、小規模の医療機関での実態の把握は必要であるが、背景など状況が多岐にわたっており、対象となる医療機関の体系化が困難と思われ、調査実施が困難であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minako Matsumoto, Ryosuke Kumazawa, Akiko Ishii-Watabe, Itsuko Horiguchi, Hiroaki Mamiya, Hiroko Shibata, Yoshiro Saito, Motohiko Adomi, Yuta Taniguchi, Jun Komiya, Ryoko Sakai, Masao Iwagami	Temporal trends in the prescription of biosimilars and the status of switching from original biologics to biosimilars at individual and institutional levels in Japan	medRxiv (プレプリントサーバー) doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.09.25329307	n/a	n/a	2025

2025年 5月 8日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永田 恭介

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立
(24CA2039)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・教授
(氏名・フリガナ) 岩上将夫・イワガミマサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	筑波大学医学医療系	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月31日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立医薬品食品衛生研
所属研究機関長 職名 所長

氏名 本間 正充

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立
3. 研究者名 (所属部署・職名) 生物薬品部・部長
(氏名・フリガナ) 石井 明子・イシイ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年 5 月 7日

厚生労働大臣 殿

機関名 明治薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越前 宏俊

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立
(24CA2039)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・准教授
(氏名・フリガナ) 酒井良子・サカイリョウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	明治薬科大学研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・非常勤講師(氏名・フリガナ) 堀口 逸子・ホリグチ イツコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・助教
(氏名・フリガナ) 松元 美奈子・マツモト ミナコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年 3月 6日

厚生労働大臣 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 康裕

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立

3. 研究者名 (所属部署・職名) 成田薬学部薬学科 准教授

(氏名・フリガナ) 間宮 弘晃 (マミヤ ヒロアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年 5 月 7日

厚生労働大臣 殿

機関名 明治薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越前 宏俊_____

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 バイオ後続品の有効性・安全性をリアルワールドで体系的に評価するシステムの確立
(24CA2039)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・助教
(氏名・フリガナ) 熊澤良祐・クマザワリョウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	明治薬科大学研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。