

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