

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。

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