中医協　総－７－２
８．１１．６

在宅自己注射指導管理料の対象薬剤である医薬品のバイオ後続品の取扱いについて（案）

１．トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続１]

1．背景

○　在宅自己注射の対象薬剤に係る運用基準（令和５年８月23日中医協総会承認）を踏まえ、在宅自己注射の対象薬剤となっている先行バイオ医薬品のバイオ後続品については、先行バイオ医薬品との比較等を踏まえ、個別品目毎に中医協総会において審議することとしている。

○　令和７年９月に薬事承認された、ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体製剤である「トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続１]」は、先行バイオ医薬品「トシリズマブ（遺伝子組換え）」が在宅自己注射指導管理料の対象薬剤となっており、それらの効能効果や薬理作用等は以下のようになっている。

（1）先行バイオ医薬品とバイオ後続品の比較

	先行バイオ医薬品	バイオ後続品
販売名	アクテムラ皮下注 162mg シリンジ アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター	トシリズマブ BS 皮下注 162mg シリンジ「CT」 トシリズマブ BS 皮下注 162mg オートインジェクター「CT」
成分名	トシリズマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続1]
効能 効果	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） ○高安動脈炎、巨細胞性動脈炎	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）
薬理 作用	○作用機序 本薬は *in vitro* において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した。また、本薬は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した。 ○関節炎抑制・改善作用 本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した。 ○IL-6 トランスジェニックマウスでの病態発現抑制作用 抗マウス IL-6 レセプター抗体は、IL-6 トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた。	左に同じ
構造	○分子式 軽鎖（$C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$）	○分子式 H 鎖 C2187 H3405 N585 O673 S15 L 鎖

	先行バイオ医薬品	バイオ後続品
	重鎖（$C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$：主成分） 〇分子量 約 148,000 〇化学構造式 アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質	C1033 H1602 N278 O337 S6 〇分子量 約 148,000 〇化学構造式 449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成 される糖タンパク質
用法 用量	〇関節リウマチ 通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。 〇高安動脈炎、巨細胞性動脈炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162mg を 1 週間隔で皮下注射する。	〇関節リウマチ 通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマ ブ後続 1]として 1 回 162mg を 2 週間隔で皮下注射する。なお、効果不十分な場合には、1 週間まで投与間隔を短縮できる。
主な 副作用	アナフィラキシーショック、感染症、間質性肺炎　等	左に同じ

（2）バイオ後続品の治験成績等

〇トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続1]（本剤）の治験成績

・海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（点滴静注製剤の結果）

中等度から重度の関節リウマチ患者を対象として二重盲検、実薬対照並行群間比較試験を実施した。メトトレキサート（10～25mg/週、経口又は非経口）及び葉酸（≧5mg/週、経口）を併用し、本剤又は先行バイオ医薬品（欧州で承認されたトシリズマブ製剤）8mg/kg（800mg/doseを超えない）をトシリズマ ブとして4週間隔で48週まで投与した。24週以降は、先行バイオ医薬品群を先行バイオ医薬品の継続投与群又は本剤への切り替え群に割付けた。主要評価項目に設定されたベースラインから12週時のDAS28（ESR）（赤血球沈降速度に基づく28関節疾患活動性スコア）の平均変化量の群間差及びその95%信頼区間を算出したところ、95%信頼 区間は事前に規定した同等性許容域の範囲（-0.6～0.6）内であり、臨床的同等性が確認されたと判断した。投与開始から試験終了まで本剤を継続投与した群の副作用 発現頻度は234例中141例（60.3%）であった。主な副作用は、ALT増加39例（16.7%）、好中球減少症25例 （10.7%）、白血球減少症23例（9.8%）、上気道感染22例（9.4%）、潜伏結核16例（6.8%）、AST増加16例（6.8%） であった。

（3）先行バイオ医薬品の製造販売後の使用成績等

1）承認状況

平成17年　キャッスルマン病に対する効能・効果について薬事承認
平成20年　関節リウマチに対する効能・効果について薬事承認
平成25年　在宅自己注射指導管理料の対象薬剤への追加

2）アクテムラ（先行バイオ医薬品）における製造販売後の安全性

安全性解析対象 1,003 例のうち、223 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 22.2%（223/1,003 例）であった。本調査での副作用発現割合は、皮下注製剤（本剤）の承認時までの臨床試験（国内第Ⅰ／Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 96.3%（364/378 例）及びトシリズマブ（遺伝子組換え）の静注製剤の使用成績調査における副作用発現割合 38.5%（3,043/7,908例）と比べて高くなかった。また、本調査で認められた主な副作用（基本語別で５例以上）は表２のとおりであり、静注製剤と同様に「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」の副作用が多い傾向であった。なお、安全性解析対象症例のうち、一度でも自己投与を行った症例562例における副作用発現割合は 21.4%（120/562 例）であった。注射部位反応については、本調査における発現割合が静注製剤の使用成績調査における注射部位反応の発現割合 0.1%（4/7,908 例）と比べて高かったが、これは皮下注製剤による局所反応が多く発現した結果と考え

る。その他に静注製剤の使用成績調査における発現割合と比べて高い項目はなく、本調査結果から新たな対応が必要な問題点は認められなかった。
再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は720例930件、予測できない重篤な副作用は534例718件、予測できない非重篤な副作用は870例1,110件であった。なお、感染症報告はなかった。
再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10 件以上収集された副作用は表４のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2. 対応案

以上から、トシリズマブ（遺伝子組換え）[トシリズマブ後続1]については、先行品と比較して、効能効果や用法・用量等は同等であり、先行品の使用状況等にも特段の問題はないと考えられることから、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に追加してはどうか。

（参考）関連する告示及び通知等（抜粋）

◎　保険医療機関及び保険医療養担当規則（昭和 32 年厚生省令第 15 号）（抄）

第二十条　　医師である保険医の診療の具体的方針は、前十二条の規定によるほか、次に掲げるところによるものとする。

一　（略）

二　投薬

イ～ヘ　（略）

ト　注射薬は、患者に療養上必要な事項について適切な注意及び指導を行い、厚生労働大臣の定める注射薬に限り投与することができることとし、その投与量は、症状の経過に応じたものでなければならず、厚生労働大臣が定めるものについては当該厚生労働大臣が定めるものごとに一回十四日分、三十日分又は九十日分を限度とする。

三～七　（略）

◎　高齢者の医療の確保に関する法律の規定による療養の給付等の取扱い及び担当に関する基準（昭和 58 年厚生省告示第 14 号）（抄）

第二十条　医師である保険医の診療の具体的方針は、第十二条から前条までの規定によるほか、次に掲げるところによるものとする。

一・二　（略）

三　投薬

イ～ヘ　（略）

ト　注射薬は、患者に療養上必要な事項について適切な注意及び指導を行い、別に厚生労働大臣の定める注射薬に限り投与することができることとし、その投与量は、症状の経過に応じたものでなければならず、別に厚生労働大臣が定めるものについては当該別に厚生労働大臣が定めるものごとに一回十四日分、三十日分又は九十日分を限度とする。

四～八　（略）

◎　療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）（抄）

第十　厚生労働大臣が定める注射薬等

一　療担規則第二十条第二号ト及び療担基準第二十条第三号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬

インスリン製剤、ヒト成長ホルモン剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ｘ因子加活性化第Ⅶ因子製剤、乾燥人血液凝固第Ⅷ因子製剤、遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子製剤、遺伝子組換え型血液凝固第Ⅸ因子製剤、活性化プロトロンビン複合体、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、性腺刺激ホルモン放出ホルモン剤、性腺刺激ホルモン製剤、ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体、ソマトスタチンアナログ、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤、自己連続携行式腹膜灌流用灌流液、在宅中心静脈栄養法用輸液、インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤、ブプレノルフィン製剤、抗悪性腫瘍剤、グルカゴン製剤、グルカゴン様ペプチド―1受容体アゴニスト、ヒトソマトメジンC製剤、人工腎臓用透析液（在宅血液透析を行っている患者（以下「在宅血液透析患者」という。）に対して使用する場合に限る。）、血液凝固阻止剤（在宅血液透析患者に対して使用する場合に限る。）、生理食塩水（在宅血液透析患者に対して使用する場合及び本号に掲げる注射薬を投与するに当たりその溶解又は希釈に用いる場合に限る。）、プロスタグランジンI_2製剤、モルヒネ塩酸塩製剤、エタネルセプト製剤、注射用水（本号に掲げる注射薬を投与するに当たりその溶解又は希釈に用いる場合に限る。）、ペグビソマント製剤、スマトリプタン製剤、フェンタニルクエン酸塩製剤、複方オキシコドン製剤、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム製剤、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム製剤、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム製剤、プロトンポンプ阻害剤、H_2遮断剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤、トラネキサム酸製剤、フルルビプロフェンアキセチル製剤、メトクロプラミド製剤、プロクロルペラジン製剤、ブチルスコポラミン臭化物製剤、グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L―システイン塩酸塩配合剤、アダリムマブ製剤、エリスロポエチン（在宅血液透析又は在宅腹膜灌流を行っている患者のうち腎性貧血状態にあるものに対して使用する場合に限る。）、ダルベポエチン（在宅血液透析又は在宅腹膜灌流を行っている患者のうち腎性貧血状態にあるものに対して使用する場合に限る。）、テリパラチド製剤、アドレナリン製剤、ヘパリンカルシウム製剤、オキシコドン塩酸

塩製剤、アポモルヒネ塩酸塩製剤、セルトリズマブペゴル製剤、トシリズマブ製剤、メトレレプチン製剤、アバタセプト製剤、pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)製剤、電解質製剤、注射用抗菌薬、エダラボン製剤(筋萎縮性側索硬化症患者に対して使用する場合に限る。)、アスホターゼ　アルファ製剤、グラチラマー酢酸塩製剤、脂肪乳剤、セクキヌマブ製剤、エボロクマブ製剤、ブロダルマブ製剤、アリロクマブ製剤、ベリムマブ製剤、イキセキズマブ製剤、ゴリムマブ製剤、エミシズマブ製剤、イカチバント製剤、サリルマブ製剤、デュピルマブ製剤、ヒドロモルフォン塩酸塩製剤、インスリン・グルカゴン様ペプチド―1受容体アゴニスト配合剤、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤、遺伝子組換えヒトvon Willebrand因子製剤、ブロスマブ製剤、アガルシダーゼ　アルファ製剤、アガルシダーゼ　ベータ製剤、アルグルコシダーゼ　アルファ製剤、イデュルスルファーゼ製剤、イミグルセラーゼ製剤、エロスルファーゼ　アルファ製剤、ガルスルファーゼ製剤、セベリパーゼ　アルファ製剤、ベラグルセラーゼ　アルファ製剤、ラロニダーゼ製剤、メポリズマブ製剤、オマリズマブ製剤(季節性アレルギー性鼻炎の治療のために使用する場合を除く。)、テデュグルチド製剤、サトラリズマブ製剤、ビルトラルセン製剤、レムデシビル製剤、ガルカネズマブ製剤、オファツムマブ製剤、ボソリチド製剤、エレヌマブ製剤、アバロパラチド酢酸塩製剤、カプラシズマブ製剤、乾燥濃縮人C1―インアクチベーター製剤、フレマネズマブ製剤(四週間に一回投与する場合に限る。)、メトトレキサート製剤、チルゼパチド製剤、ビメキズマブ製剤(四週間を超える間隔で投与する場合を除く。)、ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤、ペグバリアーゼ製剤、パビナフスプアルファ製剤、アバルグルコシダーゼ　アルファ製剤、ラナデルマブ製剤、ネモリズマブ製剤、ペグセタコプラン製剤、ジルコプランナトリウム製剤、コンシズマブ製剤、テゼペルマブ製剤、オゾラリズマブ製剤、トラロキヌマブ製剤、エフガルチギモド アルファ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤、ドブタミン塩酸塩製剤、ドパミン塩酸塩製剤、ノルアドレナリン製剤、ベドリズマブ製剤、ミリキズマブ製剤、乾燥濃縮人プロテインC製剤、メコバラミン製剤、ベンラリズマブ製剤（四週間を超える間隔で投与する場合を除く。）、マルスタシマブ製剤、ロザノリキシズマブ製剤、レブリキズマブ製剤、クロバリマブ製剤、シパグルコシダーゼ　アルファ製剤、パロペグテリパラチド製剤、アパダムターゼ　アルファ・シナキサダムターゼ　アルファ製剤、オリプダーゼ　アルファ製剤、アニフロルマブ製剤、ガラダシマブ製剤、グセルクマブ製剤（四週間を超える間隔で投与する場合を除く。）、pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ製剤、アナキンラ製剤、イサツキシマブ製剤、セトメラノチド酢酸塩製剤及びベピロビルセンナトリウム製剤
二　（略）

◎ 特掲診療料の施設基準等（平成20年厚生労働省告示第63号）（抄）

第四　在宅医療

六　在宅自己注射指導管理料、間歇注入シリンジポンプ加算、持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬

別表第九に掲げる注射薬

六の七の四　注入器加算に規定する注射薬

別表第九の一の三に掲げる注射薬

六の十　注入ポンプ加算に規定する注射薬

別表第九の一の五に掲げる注射薬

別表第九　在宅自己注射指導管理料、間歇注入シリンジポンプ加算、持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬

インスリン製剤
性腺刺激ホルモン製剤
ヒト成長ホルモン剤
遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤
遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤
遺伝子組換え型血液凝固第Ⅸ因子製剤
乾燥濃縮人血液凝固第Ｘ因子加活性化第Ⅶ因子製剤

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子製剤
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子製剤
顆粒球コロニー形成刺激因子製剤
性腺刺激ホルモン放出ホルモン剤
ソマトスタチンアナログ
ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体
グルカゴン製剤
グルカゴン様ペプチド―1受容体アゴニスト
ヒトソマトメジンC製剤
インターフェロンアルファ製剤
インターフェロンベータ製剤
エタネルセプト製剤
ペグビソマント製剤
スマトリプタン製剤
グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L―システイン塩酸塩配合剤
アダリムマブ製剤
テリパラチド製剤
アドレナリン製剤
ヘパリンカルシウム製剤
アポモルヒネ塩酸塩製剤
セルトリズマブペゴル製剤
トシリズマブ製剤
メトレレプチン製剤
アバタセプト製剤
ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)製剤
アスホターゼ　アルファ製剤
グラチラマー酢酸塩製剤
セクキヌマブ製剤
エボロクマブ製剤
ブロダルマブ製剤
アリロクマブ製剤
ベリムマブ製剤
イキセキズマブ製剤
ゴリムマブ製剤
エミシズマブ製剤
イカチバント製剤
サリルマブ製剤
デュピルマブ製剤
インスリン・グルカゴン様ペプチド―1受容体アゴニスト配合剤
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤
遺伝子組換えヒトvon Willebrand因子製剤
ブロスマブ製剤
メポリズマブ製剤
オマリズマブ製剤
テデュグルチド製剤
サトラリズマブ製剤
ガルカネズマブ製剤

オファツムマブ製剤
ボソリチド製剤
エレヌマブ製剤
アバロパラチド酢酸塩製剤
カプラシズマブ製剤
乾燥濃縮人Ｃ１―インアクチベーター製剤
フレマネズマブ製剤
メトトレキサート製剤
チルゼパチド製剤
ビメキズマブ製剤
ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤
ペグバリアーゼ製剤
ラナデルマブ製剤
ネモリズマブ製剤
ペグセタコプラン製剤
ジルコプランナトリウム製剤
コンシズマブ製剤
テゼペルマブ製剤
オゾラリズマブ製剤
トラロキヌマブ製剤
エフガルチギモド アルファ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤
ベドリズマブ製剤
ミリキズマブ製剤
乾燥濃縮人プロテインＣ製剤
メコバラミン製剤
ベンラリズマブ製剤
マルスタシマブ製剤
ロザノリキシズマブ製剤
レブリキズマブ製剤
クロバリマブ製剤
パロペグテリパラチド製剤
アパダムターゼ アルファ・シナキサダムターゼ アルファ製剤
アニフロルマブ製剤
ガラダシマブ製剤
グセルクマブ製剤
ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ製剤
アナキンラ製剤
セトメラノチド酢酸塩製剤
ベピロビルセンナトリウム製剤

別表第九の一の三　注入器加算に規定する注射薬

別表第九に規定する注射薬のうち、ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）製剤、ペグセタコプラン製剤、ロザノリキシズマブ製剤及びｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ製剤以外のもの

別表第九の一の五　注入ポンプ加算に規定する注射薬

ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）製剤
ペグセタコプラン製剤

ロザノリキシズマブ製剤
ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ製剤

◎　在宅自己注射を実施するに当たっての留意事項（保医発第0427002号 平成17年４月27日）

患者に対する注射は、医師等の有資格者が実施することが原則であるが、在宅自己注射を実施するに当たっては、以下の点に留意すること。

（１）在宅自己注射に係る指導管理は、当該在宅自己注射指導管理料の算定の対象である注射薬の適応となる疾患の患者に対する診療を日常の診療において行っており、十分な経験を有する医師が行うこと。
（２） 在宅自己注射の導入前には、入院又は週２回若しくは３回以上の外来、往診若しくは訪問診療により、医師による十分な教育期間を取り、十分な指導を行うこと。
（３）かかりつけ医師と異なる医師が在宅自己注射に係る指導管理を行う場合には、緊急時の対応等について当該かかりつけ医師とも十分な連携を図ること。
（４）在宅自己注射の実施に伴う廃棄物の適切な処理方法等についても、併せて指導を行うこと。