
第5回 バイオシミラーフォーラム

2019年7月18日、都内にて第5回目となるバイオシミラーフォーラムが開催された（座長：バイオシミラー協議会 理事長 黒川達夫氏，会長 南部静洋氏）。

バイオシミラー普及の意義と，普及のために解決すべき問題点について，山王メディカルセンター リウマチ・痛風・膠原病センター長の山中 寿氏による講演が行われ，続くシンポジウムでは，よりよいかたちでのバイオシミラーのさらなる普及を目指し，病院薬剤部，患者会，厚生労働省など様々な立場のシンポジストによる活発な意見が交わされた。

（主催：バイオシミラー協議会，於：コンgresクエア日本橋）

講演

進歩した関節リウマチ診療におけるバイオシミラー普及の意義

座長：バイオシミラー協議会 理事長

黒川 達夫氏

演者：医療法人財団順和会 山王メディカルセンター

リウマチ・痛風・膠原病センター長

国際医療福祉大学医学部 教授/東京女子医科大学 客員教授

山中 寿氏

バイオシミラーの意義について，臨床医の立場からお話をさせていただきます。いくら医者が患者さんを的確に診断し，いろいろ説明ができて，治療薬がなければその患者さんのアウトカムは改善しません。薬剤の持つパワー，ポテンシャルは非常に大きなものです。私が臨床医としてやらなければならないことは，進んだ科学技術をいかに社会に対して還元するかということだろうと思っており，この協議会のミッションの1つも同じではないかと思っております。

様々な疾患において，免疫を制御することで治療するという考えが生まれ，その重要なツールとしてバイオ医薬品が使われてきました。バイオ医薬品が現在の医療にもたらした影響に疑うところはなく，様々な分野で広くバイオ医薬品が使われています。中でも関節リウマチにおける生物学的製剤は，リウマチを悪化させるサイトカインを抑えるという点で画期的な働きをしています。

関節リウマチは関節滑膜が増殖し，骨が破壊される疾患です。私が医師になった1980年代は，これらを抑える手段は何もないと言ってよい状態でした。ところが，治療学の進歩によってそれが格段に変化し，特に生物学的製剤の登場でリウマチ診療が変わったとよく言われます。治療は必要だけれどもほぼ治った「寛解」という状態が，現実的な治療目標となりました。患者さんの予後が改善し，将来に対する不安が緩和されたことは非常に大きいと思います。以前に比べ現在の患者さんにそれほど悲壮感はなく，むしろこのような治療に対して非常に積極的で，早くよくなりたいとお薬を望まれる方もたくさんいらっしゃいます。

私がセンター長を務めていた東京女子医科大学の膠原病リウマチ痛風センターには，日本のリウマチ患者さんの1%近く，約6000人が通院されています。2000年からIORRAというコホート研究を実施し，年に2回全患者

調査を行って、診療の経時的な変化を報告しております。

2000年から2018年までのリウマチ患者さんの重症度を見ますと、2000年に20%いらした重症患者さんは、2018年には1.5%です。一方で8%だった寛解の方が50%を超え、低疾患活動性まで含めると全体の約75%の方がよい状態でコントロールできています(図1)。わずか15年あまりで患者さんの状態がこれほど変わったのは、やはり治療学の進歩だと思います。メトトレキサートがよく使われるようになり、さらに現在では約30%の患者さんがなんらかの生物学的製剤を使っています。ステロイドや非ステロイド性抗炎症剤のような症状を抑える薬剤から、生物学的製剤やメトトレキサートといった疾患活動性を抑えて関節破壊の進行を抑える薬剤に軸足が移ってきたことが明らかです。

ただ、生物学的製剤はどの薬剤も高価で、3割負担で月に4万円程度の自己負担が生じます。何十年も支払い続けるということになりますと、その負担はやはり大きな問題だろうと思います。この問題が今日のバイオシミラーの話につながるわけです。

ご存じのとおり国民医療費は増加し続け、現在では年間約42兆円です。いちばん多く使われているのが循環器系疾患で、その次ががん、3番目が筋骨格系および結合組織の疾患です。もちろんこれは関節リウマチだけではありませんが、高齢化社会である上、この分野には生物学的製剤がこれからも参入すると考えられますので、この3番目の比重はますます大きくなると思います。特に関節リウマチを対象としたバイオ医薬品の市場規模は非常に大きく、売上高で世界の薬剤のトップ5のうちの4つを占めるという現状をどのように考えるかということも大事なことかと思ひます。

日本リウマチ友の会の「リウマチ白書」という患者さんのアンケート調査によりますと、2003年に、関節リウマチに対する最初の生

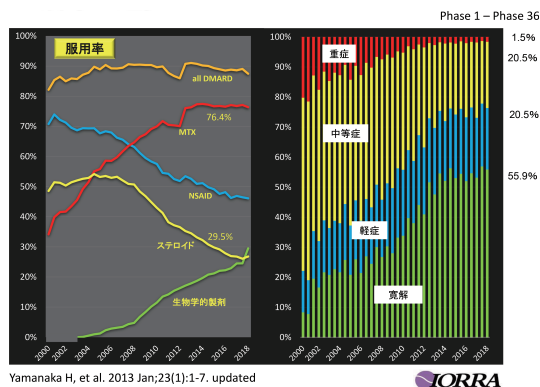


図1 RA治療の進歩 (IORRA 2000~2018)

物学的製剤であるインフリキシマブが発売されて以降、患者さんの経済負担はどんどん増えています。病気の進行・悪化への不安とともに、経済的な不安、生物学的製剤をいつまで使うかという不安を抱えておられる方も多いようです。出費の何を切り詰めているかを尋ねた結果を見てみますと、女性は衣服や娯楽への出費を切り詰め、食費や住宅費、教育費は切り詰めていません。ご自身のいろいろな楽しみを犠牲にして薬剤費に使っているという状況がずっと続くことがよいのかどうか、考えていかなければならないと思います。

昨年、厚生科学審議会のリウマチ等対策委員会が開催され、私も委員として参加させていただきました。生物学的製剤の適正な使用のために、本当に使うべき人に使って必要のない人には使わないこと、有効性が得られた患者さんではいかにして減らし、やめるかということ、そして安価なバイオシミラーを有効に使っていくこと、この3つを考えていくべきではないかと提言させていただきました。サステナブルな薬剤使用が問われる時代になってきており、薬剤費は大きな問題だと思っています。

バイオシミラーについて、ジェネリック医薬品との違いがなかなか理解されないことがあります、一般のジェネリックとは少し考

え方が違うとしてよろしいかと思います。バイオシミラー、バイオ医薬品自体が非常に複雑な構造をしているのに対し、ジェネリックは単純明快で、開発のコストが全然違います。その製造プロセスにかかる設備投資はかなり大きく、企業としても相当な先見性と覚悟を持って開発に携わるような後続薬剤であろうと思います。

厚生労働省はバイオシミラーの定義を、先行バイオ医薬品と同等/同質であることとしています。承認についても、先行のバイオ医薬品を比較対象として物理的・化学的・生物学的な特性が同等/同質であることの検証にいちばん重きを置き、臨床試験まで含めて様々な面から評価した上で承認されるというプロセスを踏んでいます。免疫原性の問題などジェネリックにはない要素がありますので、製造販売後調査が求められています。

バイオシミラーの有効成分は、先行品とは少しずつ違いますがほぼ同じで、同じ効き目であることが臨床試験で確認されています。ほぼ同じ成分、同じ効き目の、安価な生物学的製剤と言ってもよいのではないかと思います。

日本ではすでにたくさんのバイオシミラーが承認されており、特に糖尿病などの非常に大きなマーケットを持つ疾患で使われています。今後バイオシミラーがますます増えることは確実だと思います。

バイオシミラーの価格につきましては、先行品の70%で薬価収載されますが、現在の関節リウマチに使われるバイオシミラーの薬価は先行品の60%程度となっております。バイオ医薬品にかかる自己負担として月に5万円を払っていた患者さんは3万5千円になりますので、長い治療期間を考えた場合、経済的負担の軽減は非常に大きなものになります。また、国民医療費に対するインパクトはさらに大きなものがあり、両面から考えていく必要はあると思います。

ところが、面白い現象があります。バイオ

シミラーの市場占有率は国によっても薬剤によってもずいぶん違うのです。理由の1つは、国の政策の問題と考えられています。バイオシミラーがあまり使われていない国がある一方で、バイオシミラー発売後は、可能な限り全ての先行品をバイオシミラーに切替えるという政策をとっている国もあります。医療費をどのようなかたちで公的に補填するのか、どれだけの比率で個人が支払うのか、そのあたりのことに大きくかかわっているようです。すなわち、バイオシミラーの浸透率が低い国では、やはりその使用に対する有効な施策が打たれていません。一方、浸透率が高い国々は政策的なインセンティブを考えて、バックアップしています。バイオシミラーの使用を促進するためには、このような政策的なバックアップが欠かせないだろうと思います。ノルウェーやデンマークでは、積極的にバイオシミラーを推進しています。先行品から切替えたときの臨床試験が政府の出資で行われ、エビデンスを作ることに対しても国が積極的に支援しています。日本でもそのようなことが行われたら、我々医師側の信頼性が高まると思います。

最後に、バイオシミラーのこれからの課題についてお話しします。

実は関節リウマチでは、バイオシミラーの浸透率は非常に低いことがわかっています。その理由の1つとして、高額療養費制度が大きく関与していると思います。たとえば最初のバイオシミラーであるインフリキシマブBSについては、先行品であってもバイオシミラーであっても2カ月に1回静脈注射をするたびに、ほぼ全ての患者が高額療養費制度の恩恵を受けることができます。したがって患者さんにはバイオシミラーを使うことによる経済的メリットがほとんど生じません。

実際、最近は医療費全体の伸びを高額療養費の伸びがはるかに上回っています。関節リウマチだけでなく、がんにおいても非常に高

価な薬剤が承認され、そのほとんどは高額療養費制度によって補填されています。これに対する見直し、あるいは新しい制度なども考えていかなければならないと思っています。

もう1つ非常に奇異なこととして、高額療養費制度があるために、バイオシミラーを使うと逆に自己負担額が増加する場合があります。安価な薬剤を使っているほうが自己負担が増えてしまうという逆転現象が、いまの制度では起こりうるのです。ごく少数の例ですが生じていないようですが、安価な薬剤であると勧めた結果、患者さんの支払いが多くなるということになれば、我々の立場からすると非常にづらいものがあります。このあたりの整合性もきちんとしていかないといけないと考えています。

バイオシミラーの使用促進のために、どのようなことができるのかをまとめてみました(図2)。いちばん大事なことはやはり安全性の検証です。特に同じ薬剤でも複数のバイオシミラーが出てきた際の互換性、先行品からバイオシミラーに切替えたときの安全性が求められると思います。

もう1つ大事なことは、医療者側の有効性・安全性に対する理解の促進です。バイオシミラーに関して、まだまだ知識が不十分な点を多々見受けます。医療関係者に対する教育が必要だろうと思います。

そしてやはりインセンティブ、経済的メリットの問題があります。1つは患者さんに対してインセンティブがあるかどうか。高額療養費制度が適用されるインフリキシマブでは患者さんにほとんどインセンティブがない状態ですが、高額療養費制度が適用されない薬剤に関しては、大きなインセンティブが生まれています。実際、関節リウマチで2番目に出てきたバイオシミラーであるエタネルセプトBSにおいては患者さんのインセンティブが非常に大きく、発売後、需要に対し供給が滞ってしまったほどです。ですからこの問題が解

1. 安全性の確認を推進する
・より確実な製造販売後調査の実施を推奨する
2. 使用者側の有効性／安全性に対する理解を促進する
・国民の理解を促進するため、公共HPを活用して情報発信を行う
3. 患者にメリットがある施策を進める
・高額療養費制度の更なる合理化を進める(特に高所得者中心)
4. 病院にメリットがある施策を進める
・後発医薬品と同様に使用促進を促す施策を策定
バイオ後続品使用体制加算DPC病院におけるバイオ後続品指数・係数などの設定
5. 製薬企業にメリットがある施策を進める
・バイオ後続品の開発促進に資するPMDAにおける相談体制の充実や審査の合理化

図2 バイオシミラーの使用促進に関する提言案

決されれば、バイオシミラーが爆発的に使われる十分な素地がすでに整っているのではないかと考えています。

さらに医療機関、病院に対してのインセンティブも当然あってしかるべきだろうと思います。ジェネリックが推進されたときには、様々な加算等によりジェネリックが広まったという経緯がありますので、病院側でもインセンティブを享受できるような体制づくりをぜひお願いしたいと思っています。

最後に、製薬会社のメリットも考えていかないといけないのではないかと考えています。大きな設備投資が必要ですからそれをサポートするような仕組み、相談窓口などもあったほうがよいと思います。

これらのいくつかは短期間でできる可能性があります。それぞれの役割を担っている方々が、自分たちのできるところからやっていくことがいちばん大事なのではないかと考えていますので、本日ご参集の方々の、それぞれの領域におけるお力添えを期待したいと思っています。

最後にバイオシミラーの意義と可能性についてまとめました(図3)。安価であるということは、その裏返しとして、バイオ医薬品による治療へのアクセスが向上するということです。バイオ医薬品を使いたければ「高

いからうちでは駄目です」と言う患者さんが非常に多いという状況は、明らかに改善できるでしょう。それによって多くの患者さんを救う、たとえば関節リウマチでは関節破壊を防ぐことができるようになります。その意味からも、バイオシミラーの意義は非常に大きいと思います。

そして何よりも、限られた医療資源の再配分の上で、バイオシミラーの使用促進は避けては通れないと考えています。ぜひそれを可能にするような活動を、ここにお集まりの方々のお力を得て進めていきたいと思っています。本日の私の講演が、バイオシミラーの推進



1. バイオシミラーは薬価が安価であり、医療費低減に期待されている
2. バイオ医薬品治療へのアクセスの向上の可能性がある
3. 早期からのバイオ治療へのアクセス向上の可能性がある
4. 早期バイオ治療による治療効果改善の可能性がある
5. 医療費低減による新たな医療システムの構築への寄与が期待されている

1) Uhlig T, Goll GL. Rheumatology. 2017;56:iv49-iv62. 2) Gulacsi L et al. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(suppl 1):S43-S52. 3) Kim WS et al. Future Oncol. 2017;13(15):17-29. 4) Bocca R et al. Cancer Manag Res. 2017;9:197-205.

図3 バイオシミラーの意義と可能性

に少しでもプラスになればよいなと思っておりま。ご清聴ありがとうございました。

シンポジウム バイオシミラーの普及への期待と課題

座長：バイオシミラー協議会 会長

南部 静 洋氏

シンポジスト：

医療法人財団順和会 山王メディカルセンター

リウマチ・痛風・膠原病センター長

国際医療福祉大学医学部 教授/東京女子医科大学 客員教授

医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 薬剤部長

公益社団法人日本リウマチ友の会 会長

神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科 教授

厚生労働省 医政局経済課 ベンチャー等支援戦略室長/課長補佐

山中 寿氏

舟越 亮 寛氏

長谷川 三枝子氏

坂 巻 弘 之氏

田 中 大 平氏

◆バイオシミラー使用促進における課題

舟越亮寛氏

バイオシミラーの使用促進について、現場での課題を病院薬剤師の立場でお話します。

バイオシミラーが市場として未成熟であることの原因として、やはりインセンティブの問題と、有効性・安全性への不安、認知度が低いこと、適応症の網羅性が先行品と合っていないことや、先行品からの切替えの方法について共通の認識がなされていないことが考えられます。患者の視点としても、有効性・安全性への不安、認知度が低いことが挙げられるかと思ひます。また、日本ではバイオシ

ミラーが入っていない臨牀のガイドラインが多く、薬剤師と医師で薬の採用を決める時点で、医師の理解が得られないこともあります。

高額バイオ医薬品が続々と出てきたため、病院は経営面で逼迫しています。国民負担の軽減と医療の質の向上に対する取り組みとしても、バイオシミラーは有用ではないかと思っています。

一方で、各病院で先行品と後続品の取り違え事故がいくつか報告されています。その際、リスクと患者対応について、また外観や名称の類似性など取り違えリスクについて議論しています。名称が類似しているために取り

違いが起きていることも周知したい課題として挙げられています。

ジェネリックに関しては基本的にはリスク管理計画（RMP）の作成義務はありませんが、バイオシミラーに関しては平成25年からの承認以降のものに関してはRMPが義務付けられています。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」には、安全性対策として有害事象のトレーサビリティを確保することが重要で、一連の治療期間内で先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品との代替や混用を基本的に避けることとされています。

適応症の網羅性については、基本的にリスクに関する表示も標準化されていないため、切替えるときにリスク管理の評価にひと手間がかかります。潜在的リスクについても、RMPを評価しなければなりません。基本的に薬事委員会、薬剤部、薬剤師のDI室で評価しますが、このようなことも課題に挙げられています。

RMPの中でも、医薬品との因果関係が疑われるもののその根拠が十分示されていない有害事象として、たとえばインスリン グラルギンのバイオシミラーでは「重要な潜在的リスク」として「投与過誤」が挙げられています。このような部分にどのようなかたちで安全性対策をとっていくかということも、企業間ではなく、後続品全体の取り組みとして評価が必要ではないでしょうか。

エリスロポエチンに関しては病院経営的にも効率性がよいので切替えましたが、日本独自の保険制度による弊害として、IBD領域に関しては難治性疾患の助成があるので患者の動機付けがありません。糖尿病領域では1～3割負担の方が過半数を超えていますので、動機付けが非常に働きやすく、インスリン グラルギンに関してはバイオシミラーにすぐに切替われました。疾患によって切替えの進み具合が異なっており、いまの保険制度では医師、患者への動機付けのための個別対応に時間や人的資源がより必要となっているということ

を知っておいていただきたいと思います。

さらに、たとえばニボルマブの副作用として起きる大腸炎に対して、日本肺癌学会等では厚生労働省に副作用対策としてインフリキシマブの保険償還を求めています。いまはこのような副作用対策にもバイオシミラーを含めバイオ医薬品が使われていることを知っておいていただきたいですし、何かしらの対応をいただかないとこの部分も進まないと思っています。

また当院では神経内科で抗NMDA受容体脳炎が年間に数例起きます。ガイドライン同様、1stでステロイドパルスや免疫グロブリン大量療法を、2ndでリツキシマブ、シクロホスファミドを使うケースが散見されますが、このような場合も、バイオシミラーを使うべきかどうかで医師が躊躇するケースがあります。当院では臨床研究審査委員会を通してバイオシミラーを使えるようにはしていますが、患者への対応や評価が必要となります。

医療従事者の認知度に関しては、病院薬剤師会で受託している薬剤師を対象としたジェネリック、バイオシミラー関係の普及啓発活動が昨年も行われており、認知度は上がってきています。当院では患者のみならず地域の市民にもバイオシミラーの啓発を行っています。このような啓発事業を、各医療現場で進めていかなければならないと思います。

導入が進まないことの対策として、当院ではバイオシミラーに対する理解が不足している点に関して医師・薬剤師合同の勉強会、研修会を進めています。また、バイオシミラーの使用にあたって切替えのポリシーが不明確なところは、院内のコンセンサスを得た上で、拠点病院や連携施設とも合わせていきます。さらに、薬剤師の役割を明確にするため、患者選択基準、患者への説明・同意、その後のモニタリングについても、医師と薬剤師で役割分担をした上で進めています（図4）。たとえばリツキシマブのバイオシミラー導入の

基本方針としては、原則的に混用はせず、添付文書の適応に準拠して使用し、導入時の患者・家族への説明は薬剤師が行うというかたちで進めています。医師の薬事委員会で一方的に採用しても、処方先行品のままでバイオシミラーは処方されません。薬剤師が途中から入り、選択の提案と説明、モニタリングをすることで、バイオシミラーに全例切替わっていきました。当院では有効性・安全性を担保した上でリツキシマブを全例バイオシミラーに切替え、年間薬品購入費が2000万円ほど軽減しました。

日本病院薬剤師会では後発医薬品使用体制加算にバイオシミラーの使用体制に関する評価の加算を新設するよう、令和2年の診療報酬改定要望として出しています。切替えによる有効性・安全性の担保は今の時代、医師の

- **BSに対する理解が不足。医師・薬剤師**
→医師・薬剤師合同の説明会を開催。
- **BS使用に関するポリシーが不明確。**
→院内のコンセンサスを得る必要がある
⇒同時に拠点病院、連携施設とのポリシーを合わせる必要がある
- **薬剤師の役割を明確にする必要性。**
→患者選択(混用の防止、適正使用)
→患者への説明・同意。モニタリング。



図4 導入が進まない理由と対策

みではできません。市販後の調査と採用時の評価に関しても薬剤師が行っている部分がありますので、このようなことへの加算も日本病院薬剤師会として要望をあげているところです。

私からの発表は以上です。

◆リウマチと薬

—『2015年リウマチ白書』より—

長谷川三枝子氏

私どもではいま、5000通近くのアンケートを基に2020年の実態調査をまとめているところですので、少し古い資料ですが2015年の白書で患者の立場からお話しさせていただきます。

来年は、私どもの会が60周年を迎えます。この間のリウマチ医療には、とても大きな変遷がございました。2000年の白書では「寛解」という言葉はなく、2003年から日本でバイオ医薬品が使われるようになって、2005年の白書で初めて「寛解」という言葉が出てきたのです。

60年前に多く処方されていたのは痛み止めとステロイドホルモン剤でしたが、いまは抗リウマチ薬がいちばん多くなっています。そして2015年の白書でいちばん大きかった変化は、生物学的製剤とステロイド剤の処方割合が入れ替わったことです。

バイオ医薬品の処方が多くなった結果、寛

解、よくなった人、変わらない人の割合がどのようにになっているかということも見ています。ただ、私どもの会も高齢化の中で年齢が上がってきております。若い早期の方はたまたに入ってきてても、「1年経ってとてもいい感じで安定してコントロールできるようになりました」、「職場復帰できました」と辞めていきますから、今回、私どもの会として患者のよくなった状態のデータをどこまで取れるかという問題があります。

それと同時に今回は、高齢発症の患者の姿が見えてきています。60～70歳代で発症してまだ3年くらいの方が専門医にかかり、どのような薬が処方されているかと言いますと、バイオ医薬品や抗リウマチ薬の中でもあまり強くない薬が処方されています。それでも手帳も持たず、日常生活に差し障りがないような高齢患者も今回の調査で見受けられます。

バイオ医薬品が出て寛解を目指せるようになり、治療に期待することとして社会生活も日常生活も普通にできることが当然の望みというような回答が多く見られます。何年も診

断が出ず、病院を転々としているうちに寝たきりとなるというのが60年前に私どもが会を立ち上げた頃の患者の姿でしたが、いまは病気の受け入れ方がひと頃とは全く違って、「自立と社会参加」が患者にとって1つの目標という時代になってきております。

また、バイオ医薬品がまだ国内で使われていない時代には薬価の相談を受けたことはありませんでしたが、バイオ医薬品が使われるようになって、薬価の相談が大変多くなりました（図5）。先行バイオ医薬品なのかバイオシミラーなのか、そこまでの調査はしていませんが、提示されたものの「経済的な問題で断りました」というような回答もあります。

本当にわずかですが、バイオ医薬品を始めるときに、本人と家族、さらに医師、病院のケースワーカーも立ち会って、経済的背景も併せて説明する医療施設もあります。ただ、バイオ医薬品の中でも価格の違うものがあり、安全で有効で、同じような効果の薬ですよ、といった説明がどこまでなされているかということは、まだ見えていません。施設によっては、経口薬は全てジェネリック、バイオ医薬品は全てバイオシミラーを使うと伺っていますので、そのような情報が私たちとの関係の中で、これからどのように展開されていくのかということも1つの課題としてあるかと思っています。

医療への要望として、いちばん多かった「原因解明と治療法の確立」というのはどの難病でも同じですが、3番目に多い「生物学的製剤を必要な人が使えるように」という要望は未だに課題です。所得制限をかけてもいいから、本当に必要であるのに経済的背景が厳しくてバイオ医薬品を選べない人のために何か手立てを考えてほしいということです。以前、私どもでも全国的に署名活動をして、学会と要望を内閣に出しましたが、その後立ち消えになってしまっています。

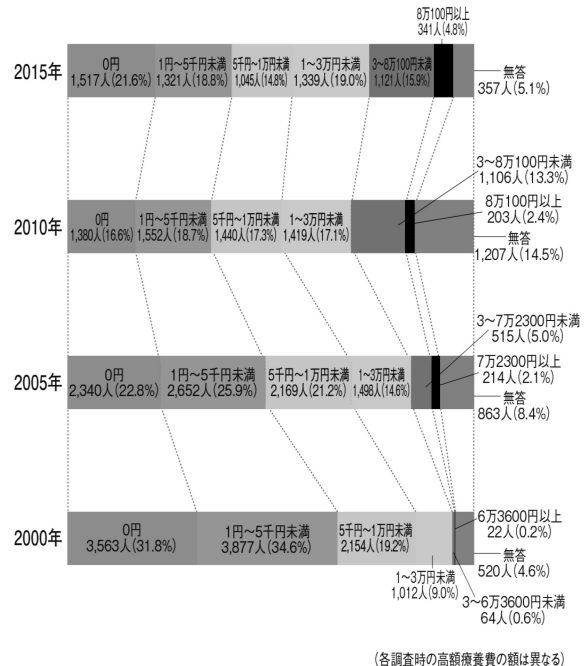


図5 医療費の自己負担（1カ月平均）

患者としましては、ここまで治療が進んでいろいろな薬を自分たちが選べるようになってきて、治らなかった病気がいずれは治癒に向かっていくのではないかという希望を持っています。これからバイオシミラーがどのような役割を果たしていくのか、「有効で安全で、それでも患者が使いやすい価格の薬」というような位置付けができればいいなと思っています。ただ私は、最初に「安価」ということを持ってこないほうがよいと思っています。患者には高いものが効くのではないかというイメージがあるのです。日本人の生活感覚の中にも「安かろう悪かろう」という言葉があります。ですから、この薬の評価を、価格ではなく普通の1つの選択肢として位置付けていくことが、バイオシミラーの背景をきちんと説明していく上でとても大切なことだと思っています。

◆バイオシミラーと診療報酬の一考察

坂巻弘之氏

私からは診療報酬についてお話ししたいと思います。

医療費と薬剤費の推移を見た厚生労働省のデータによりますと、薬剤費を除いた医療費に比べて薬剤費の伸び率が高いことがわかります。薬剤費をコントロールするためにはジェネリック医薬品やバイオシミラーの使用促進が重要で、特に近年は高額なバイオ医薬品の普及が進んでいますので、バイオシミラーの役割がより重要になっていると言えます。

先行品は薬価が高く、売上げも大きいことが多いので、安価なバイオシミラーの普及により様々な経済的メリットがあり、それらに関連した研究も多くあります。バイオシミラーの使用で薬剤費がどの程度下がったかという研究もありますし、医療機関の経営に対するメリットも研究されています。

バイオシミラーの使用にあたっては、患者への説明、製造販売後調査、在庫管理など、人的な負担や設備などが余計にかかる面があります。しかしそのような負担を含めても経営的なメリットがあるという研究報告があります。また、患者自己負担が減ることで、これまで使えなかった高額なバイオ医薬品へのアクセスが向上した、選択肢が増え、医療の質の向上につながったという研究論文もあります。

日本ではこの4月から本格的に費用対効果の評価が導入されましたが、バイオシミラーのメリットには費用対効果の向上もあります。費用対効果に関しては、イギリスではNICEが費用対効果の分析結果をもとに公的制度のもとでの使用可否の判断を行っています。欧州でバイオシミラーが発売される以前は、費用対効果がよくないので公的制度では使えなかったバイオ医薬品が、バイオシミラーが出たことで使えるようになったものもあります。

さらにバイオシミラーには、研究開発が進むことによる産業活性化というメリットもあり

ります。こうした経済効果もあり、その使用促進が重要と言えますが、そのためのインセンティブをどのようにするかという議論も必要かと思います。

10年以上に及ぶバイオシミラーの経験がある欧州では、使用促進のための重要な要素の1つに「関係者の理解」があるとしています。バイオシミラーを正しく理解するためには、そもそもバイオ医薬品とは何かということを理解し、それらの理解のもとに、同質性、トラッキングシステムといったことが理解できるとされています。

次に重要な要素としては、先行品からバイオシミラーに変更することについて十分経験し、「受け入れ可能」であるということです。また受け入れ可能な背景にも、様々な研究の存在があります。

さらに、バイオシミラーの普及には政策担当者の意思も非常に重要とされています。バイオシミラー、あるいはバイオ医薬品について、いちばん多くのデータを持っているPMDAのような規制当局が、バイオシミラーに対する情報をきちんと国民や関係者に示すことが、使用促進にかかわる国の意思を示すことになるということです。他のバイオシミラー普及に影響を与える要因としては、入札制度などの購入システムがあることも指摘されています。

ここから、診療報酬に関する考察をお話ししますが、今年の1月に、『国際医薬品情報』にバイオシミラー使用促進のための診療報酬に関する考察を書かせていただきました。これからの話は、その文章をベースにしています。

厚生労働省のナショナルデータベースでバイオ医薬品の使用状況、成分ごとのシェアを見てみますと、品目によってかなりバラつきのあることがわかります。さらに全体の約8割は外来で使われていることもわかりました。

一方で診療報酬上の加算は、直接的な加算ではないものの、入院にはDPC/PDPS制度

や後発医薬品使用体制加算などがあるのに対し、外来部門が薄いように感じます。さらに外来部門でも、医師や薬剤師などへの技術料の部分と、在庫管理などの施設体制に分けて見ますと、技術料に関する報酬があまりないと言えます。実際の使用の場面に比べ、加算の制度がやや偏っているのではないかと思います（図6）。

バイオ医薬品は単価が高く、ものによっては数百億円のマーケットシェアがありますので、バイオシミラーの使用割合が増えていけば薬剤費の節約額も大きくなります。診療報酬の設計によってその使用促進につながれば、薬剤費適正化の効果も大きくなることが期待できます。ただ実際には、バイオシミラーの診療報酬に関してはいろいろな課題があり、具体的な制度設計は難しい面も多いだろうと思っています。

まずはバイオシミラーの使用促進によって、どの程度の財政影響がもたらされるのかということを考えないといけません。目標値をどのように設定するのか。すでにかなり使用が進んでいるところに対して、またさらに点数制をつける必要があるのかということも含め、品目による使用割合のバラつきも考慮してどのように設計するのかという課題があると思います。

具体的な診療報酬の設計について、後発医薬品に関しては中央社会保険医療協議会の診療報酬結果検証部会で毎年調査を行っています。今年はバイオシミラーに特化した調査も、初めてその調査に含めて実施することになりました。今後、診療報酬の中で、バイオシミラーの使用にどのようなインセンティブ

		処方・調剤に対する制度	施設体制に対する制度
入院		DPC/PDPS制度	後発医薬品使用体制加算
外来	病院	(透折における包括評価)	後発医薬品使用体制加算
	診療所	(透折における包括評価)	外来後発医薬品使用体制加算 (注射は除く)
院外処方箋		一般名処方加算 (BSIは一般名処方加算の対象外) ^注	
薬局		薬剤服用歴管理指導料 分割調剤(BSIは対象外)	後発医薬品調剤体制加算 地域支援体制加算

注：一般名処方加算は、一般名処方マスタに掲載されている医薬品が対象となるが、BSIは掲載されていない。

BSの使用場面(外来)を考慮すると、診療報酬上の加算をより充実させるべきではないかと。

バイオシミラー使用促進のための診療報酬制度についての調査
国際医薬品情報第1121号 2019年1月14日
COPYRIGHT © Hiroyuki SAKAMAKI

図6 ジェネリック使用促進にかかわる診療報酬・調剤報酬の主な加算

を作るかという議論が本格的に始まるのではないかと考えています。

一方で、バイオシミラーの使用促進については、単に医療費のコントロールだけではなく、質の高い医療を提供する視点も重要です。良質な医療の提供においては、患者がバイオシミラーについても正しく理解して治療を受けたり、自己注射を正しく行うことも必要です。また、バイオシミラーに特有の製造販売後調査をしっかりと行うことも必要で、単に使用促進するだけではなく、医療機関や医療システムの中で、バイオシミラーが適切に使用される体制づくりをしていくことも必要です。

その意味で、先ほど舟越先生のお話にもありましたように、バイオシミラーの使用促進にあたって薬剤師や看護師のかかわりも求められます。そのような関係者のかかわりを、診療報酬の設計の中でどのように考えていくのかということも議論していくべきポイントだろうと思っています。

◆バイオシミラーの普及推進について

田中大平氏

バイオシミラーの普及推進について、関連政策も含めてご紹介させていただきます。

日本の人口はいま減少の局面を迎えてお

り、2025年には全人口の約18%が75歳以上、2065年には人口が9000万人を割り込むと推計されています。また、高齢化等に伴い、一般歳出のうち社会保障関係費が約6割と大きく伸びてきています。

これらのことを見据えて2040年を展望してみますと、現役世代が急減しますので、「総就業者数の増加」と「より少ない人手で回る医療・福祉の現場の実現」が必要となります。そこで、厚生労働省では今後、①多様な就労・社会参加の環境整備②健康寿命の延伸③医療・福祉サービスの改革という3つの柱でプランを立てて計画を進めることとしています。

製薬産業の状況を見ると、2001年時点では、バイオ医薬品はそれほど存在感がなかったのですが、2017年には医薬品の世界売り上げ上位10品目のうち9品目をバイオ医薬品が占め、しかもベンチャー・オリジンのものが主流となっています。上位30品目を見てもバイオ医薬品が上位に目立っています。

市場としても大きく伸び、国民医療費約42兆円のうちの薬剤費約9.6兆円に占めるバイオ医薬品の比率は着実に伸びてきています。今年の7月1日現在で、薬価収載されている薬の数は17,000を超えており、そのうちバイオ医薬品は433品目、バイオシミラーは50品目です。現在保険適用され、収載されているバイオシミラーは9成分ですが、今後も順次増えていくものと思います。

薬価収載のルールでは、バイオシミラーについては先行品の0.7掛け、低分子の通常のジェネリックについては0.5掛けの薬価で収載されることとなっています。また、「バイオセイム」と呼ばれる有効成分、原薬、添加物、製法などが先行品と全く同じ後発のバイオ医薬品については、暫定的にバイオシミラーと同じ0.7掛けを適用し、秋以降の次期診療報酬・薬価改定に向けて議論するという条件で了承されました。今後議論が進むものと思われる。

政府の目標として、2017年の「骨太の方針」(経済財政運営と改革の基本方針)にも2020年度末までにバイオシミラーの品目を成分数ベースで倍増させることを目指すと明記されています。これを受けるかたちで、2018年

と今年の「骨太の方針」にも、バイオ医薬品の研究開発の推進を図るとともに、バイオシミラーについては、「有効性・安全性等への理解を得ながら研究開発・普及を推進する」と明記されています。

現在のバイオシミラーの普及状況は、シェアとしては16.6%、約190億円と、着実に伸びてきていると理解しております。バイオシミラーへの置換えによる医療費適正効果額は年間推計約87億円で、当然、薬剤費は軽減されます。

成分によって普及しているもの、していないものに分かれています。その原因の1つは、DPCに入っているかないかではないかと考察されています。バイオシミラーは病院の約54%、薬局の約30%で備蓄されており、DPC対象病院では相対的に備蓄している割合が高いというデータもあります。

医師の方のバイオシミラーの処方に関する考え方について、坂巻先生に中心となって調査研究をしていただきました。7割近い方が「積極的に処方する」と回答されている一方で、「実績が多くなれば処方する」あるいは「積極的に採用していない」という回答が合わせて約3割という状況です。処方しない理由でいちばん多いのが、「品質(効果や副作用を含む)に疑問があるから」というものでした。

次に薬剤師の方の採用に関する考え方については、「薬の種類によっては積極的に採用する」という回答がある一方で、「積極的に採用していない」が13.6%ありました。やはり医師の回答と類似していますが、「品質に疑問がある」という回答が約4割を占めています。

さらに一般の方と患者の方で調査したところ、使用の「意向がある」という回答がある一方で、「わからない」と答えた方が一般、患者ともに約4割となり、認知されていないという課題のあることがわかります。

製薬企業の方々に、今後バイオシミラーに参入しない・検討しない理由を伺ったところ

ろ、「新たな投資リスクが大きい/不明確」が5割を超えました。先行投資として数百億円が必要ということで、そのあたりが不安とのこと。さらに詳しく伺いますと、「製造設備、研究開発のコストが大きい」という点に不安を感じて参入に二の足を踏まれているという状況です。

このような状況を踏まえ、厚生労働省としては、バイオ医薬品の開発推進事業ということで、バイオシミラーを含めたバイオ医薬品の製造技術、開発手法に関する研修プログラムのモデル開発、併せて医療関係者の方、一般の国民の方に正しく理解していただくための講習会、技術的研修の事業を行っているところです。昨年度は主に病院薬剤師の方を中心に、全国で12回の講習会を開催しました。今年は薬剤師の方だけでなく、医師の方に向けた講習会も実施していきたいと考えています。併せて、講習の受けやすさという観点からeラーニングプログラムも作成できればと

目的	
①	バイオ医薬品の製造技術、開発ノウハウ等に関する研修プログラムのモデルの開発
②	医学的知識のある医療関係者や一般の患者等を対象としたバイオ医薬品及びバイオシミラーに対する理解の促進
②について、	
2018年度取組事項	
○	日本病院薬剤師会の協力の下、講習会を全国で開催 ・医療関係者（主に病院薬剤師中心）向け・・・12回（開催地：札幌、仙台、東京、名古屋、金沢、大阪、京都、広島、徳島、福岡、鹿児島） ・一般の方や患者等向け・・・2回（開催地：東京、奈良）
○	医療関係者向け、一般向けのリーフレットを作成 ※講習会で使用した資料とリーフレットは、下記の厚生労働省ホームページで公開しています。 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html
2019年度取組予定	
○	病院薬剤師、一般・患者向けに加えて、医師向けの講習会を全国で開催
○	eラーニングプログラムを作成

図7 バイオ医薬品開発促進事業について

準備を進めているところです（図7）。

薬事規制におけるバイオシミラーに関する取り組みとしては、「バイオシミラーの有効性・安全性等に関する指針の見直し」のために、いままさにパブリックコメントを実施中と承知しております（7月27日終了）。

私からは以上でございます。

◆ディスカッション

南部 それでは、先生方のご講演をもとにバイオシミラーの普及に必要な要素、インセンティブ等について議論を進めたいと思います。その前に、私から論文資料を紹介させていただきます。

バイオシミラーの使用にあたって、有効性や安全性に懸念があるとのこと指摘を受けますが、実際にバイオシミラーを使用されている230名の医師の方に、使用前後のバイオシミラーに対する考え方を尋ねたアンケート結果があります（図8）。

使用前は有効性・安全性・品質を「非常に懸念していた」と「全く懸念していなかった」がそれぞれ1割程度、「やや懸念していた」と「あまり懸念していなかった」がそれぞれ4割前後と拮抗していましたが、使用後は「非常に懸念している」がかなり少なくなり、約3割の方が「全く懸念していない」となっ

て、「あまり懸念していない」と合わせると懸念していない方が8割程度になっています。現状では、使っていただいていない先生からバイオシミラーの安全性・品質に対する懸念が続いているということです。

使用後に考え方が変化した理由は多い順に「先行品と同等の有効性が実感できた」、「先行品に比べて安全性に特段の懸念が見られなかった」、「先行品と比べて品質に特段の懸念が見られなかった」、「患者さんの受け入れが良好であった」となっています。実際に先生方に使っていただかないと、このような有効性・安全性に対する懸念のデータも取れませんし、患者さんにも十分な説明ができませんから、この点も含めて議論いただけましたらと思います。

実際にバイオシミラーを使った先生から駄目だったとはお聞きしないのですが、使っていない先生から「あれは危ない」とよく言わ

れます。そのあたりの医師の方の意識について、山中先生、いかがでしょうか。

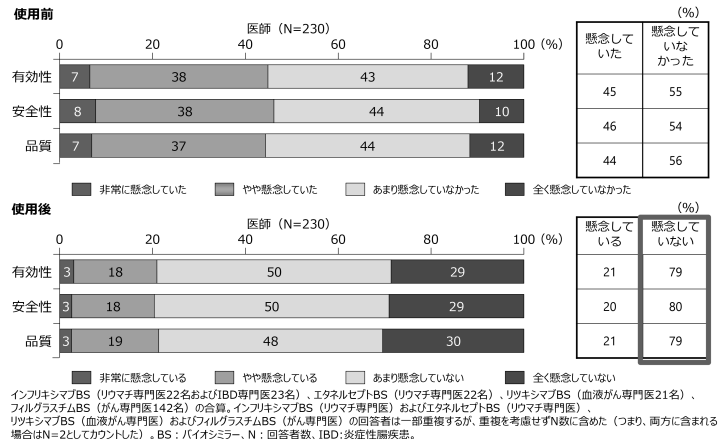
山中 バイオシミラーが出たときに、変えることを勧めるというかたちで患者さんにお話ししました。「やってみましょう」と言う人と「嫌です」という人に分かれたんですが、「やったけれど元に戻してください」という人は1人もいらっしゃいませんでした。使ってみ

て問題はなかったというのが私の実感です。

最初の生物学的製剤であるレミケードが発売されたときも、最初は「あれは危ない」、「あんな薬を使ってよいのか」と言われましたが、エビデンスがいろいろと出てきて使用経験も増えることによって定着しましたから、バイオシミラーも同じような経過を辿るのではないかと考えています。有効性・安全性に対しては確固としたエビデンスができることが大事ですが、使われるようになってくれば、だんだん広まってくるのではないかと思います。

先ほど舟越先生からバイオシミラーが入っていないガイドラインが多いというお話がありましたが、最近ではガイドラインのハードルが非常に高くなっており、エビデンスレベルが高くないと記載できません。残念ながらバイオシミラーは先行品に比べるとエビデンスの数が少なく、大規模なRCT（無作為化比較対照臨床試験）も多くないという点もかなり大きく作用していると思います。

南部 バイオシミラーは、採用されても医師の方に使用経験がないとなかなか使われにくいのですが、舟越先生のところではどのように医師に勧めていかれたのでしょうか。また



平野 陽子ほか: Progress in Medicine 39 (2): 233-243, 2019

バイオシミラー協議会
JBBSA The Japan Biosimilar Association

図8 使用前後のバイオシミラーに対する考えの変化

実際使い始めたあと、有効性・安全性の懸念がなくスムーズに切替えが進んだのでしょうか。

舟越 使ったあとで問題があったことは今まで経験がないです。採用するときは、ジェネリックと違って有効性が全く同じものではないということ、ただ、バイオ医薬品自体がロット間でバラつきがあることやそのマージンがどうなのかということなど、基本的な知識をもう一度医師に説明します。そのような部分で理解を促し、病院や患者負担がどれだけ減るかということをご理解いただいた上で使っていただくかたちをとっています。

また、患者さんやご家族に誰が説明するのかという問題については、専門性を持っている薬剤師や疾患についてある程度医師と話し合える薬剤師が増えてきていますので、医師から依頼を受けてこちらで説明し、理解を促した上で、もう一度医師の診察・同意を受けていただくようにしています。

南部 山中先生、リウマチの領域とがん領域とで先生方の意識の違いはあるのでしょうか。

山中 関節リウマチに関しては治療経過が非常に長く、特に生物学的製剤を長く使っているような患者さんと医師はコミュニケーションがうまく取れていますから、バイオシミ

ラーに切替えるのに高いハードルはあまりないように思います。何回か来られているうちにお話をして、そういう雰囲気や醸成していった変えることができるのが、このような慢性疾患の、逆に言うとしんどいかもしれません。

南部 長谷川会長、そのような情報が先生方から選択肢として挙がっていないというのが実情でしょうか。

長谷川 年間7000件くらい受ける相談の中で、「バイオシミラーを提示されたのですが、どうしたらよいのでしょうか」というような相談は何件かありますが、はっきり申し上げまして、先生方がバイオシミラーをあまり提示されていないのではないかと思います。

南部 私どもも患者さんに情報が届くように努力していかなければいけないということで、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会と一緒に、日本薬剤師会をはじめ厚生労働省などの後援をいただき、『ご存知ですか？ バイオシミラー』というポスター*を作りました。さらに昨年は厚生労働省の事業として病院薬剤師会を中心に全国で普及啓発活動を、また、患者さんに対しても市民公開講座を実施していただきました。病院薬剤師会の普及啓発活動に関しては舟越先生、いかがでしょうか。

舟越 基礎の知識レベルから現場での実践レベルまでが紹介されていたので、非常に勉強になったという意見を多くいただきました。

南部 ありがとうございます。ただ、遠方からの参加が難しいという方もおられまして、田中室長からご意見をいただければと思います。

田中 単独で開催しても集まりがよくない傾向があるようでしたので、学会などのひと枠をお借りして講習会をできればと思っています。講習自体はだいたい3時間ですが、長くて参加できない方が結構いたと伺っていますので、eラーニングも考えています。ぜひ

積極的に参加いただければと思います。

南部 次に、バイオシミラーの普及をもう少し加速させるという観点で、山中先生からご助言をいただけますでしょうか。

山中 リウマチの領域だけの話かもしれませんが、バイオシミラーが最初に入ったインフリキシマブは、患者さんへのインセンティブがあまり働かない薬剤でした。ところが次のエタネルセプトでは、自己負担が6割になって4割浮くわけです。そうすると、バイオシミラーを投与する医療機関と投与しない医療機関に差が出ると思います。つまり、患者さんがバイオシミラーを入れているところを選ぶ。いまは患者さんたちがSNSなどで横の連絡を取って、情報が飛び交っています。医療機関側が患者さんに対するサービスの一環といった視点を持っていかないと時代に取り残されます。そのような力も働いて、普及はここ1年ぐらいでかなりスピードアップするのではないかとみています。

南部 東京では病院を選べるのですが、地方では市民病院が1つしかなくてそこで採用されていないと処方してもらえない、ということもあります。個々の病院で患者さんがバイオシミラーにアクセスする機会を、どのように増やしていけばよいでしょうか。適応症が違くと2つ置くのが大変だと言われますが、患者さんにとって病名は1つですから、バイオシミラーにアクセスする機会はあるのです。舟越先生、そのあたりはどのように考えればよいでしょうか。

舟越 まず、供給が不安定な状態では採用はできません。ジェネリックやバイオシミラーの安定供給は企業に課せられたものとして、きちんとしていただかないとブレーキがかかってしまいます。

もう1つは再三言っていますが、たとえばトラスツマブは先行品と用法・用量に違い

* : https://www.biosimilar.jp/pdf/BS_A2poster.pdf 参照

があり（注：フォーラム開催当時）、そこがずれたままで、一気に加速が進まない理由になっています。

患者さんに関しては、この方は何割負担か、どのような保険かということを医事課と確認しながら進めています。バイオシミラーに関しては費用の部分のインパクトが強いので、医事課との連携も、もう少し増やしていかなければいけないかと思っています。

南部 患者さんの医療費は大きな問題ですが、一方で、バイオシミラーの導入には病院側の負担も大きいと考えてよろしいでしょうか。

舟越 ジェネリックのときもそうでしたが、診療報酬のhospital feeやdoctor fee以前の問題として、高額な薬を買うことは病院としては負債を抱えるようなもので、それを使わない限りずっと在庫になってしまいますから、安価であるほうが病院経営的な負担は軽いのです。現場はバイオ医薬品でほとんど占められていますので、バイオシミラーに切替えることで在庫金額が軽減されますし、それが最終的に患者さんを含めての国民医療費の負担軽減となるのであれば、病院経営的にもいちばん効率的だと思います。

さらに昨年、銀行からの医療法人の会計監査規則が変わり、第三者の会計監査が入るようになります。ジェネリックやバイオシミラーを進めているか、そのような点で効率性を推進している病院かどうかが見られると思います。

南部 普及のスピードを上げるために、医療の制度・政策面で坂巻先生から追加でご提言はありますでしょうか。

坂巻 やはり必要なのは、医師や一般の方の理解を進めるということで、これがいちばんの出発点です。その上で診療報酬についてどうするか、いま話題のフォーミュラリの中でバイオシミラーをどう取り扱うか。フォーミュラリに対する評価の仕方も今後の議論になると思います。

南部 田中室長からはいかがでしょうか。

田中 坂巻先生のご発言の繰り返しになりますが、診療報酬の議論以前に、バイオシミラーとは何かということがまだまだ浸透していないというのが正直なところだと思います。診療報酬だけでなく、薬事上のガイドラインを整備することなどが重要になってくる気があります。まず国としては、普及啓発を地道に進めていきたいと考えています。私が15年前に経済課にいたときのジェネリックのシェアは2割か3割ぐらいだったと思います。それがいまでは8割を目指すところまで来ています。当時は反発も抵抗感も強い先生方が多かったと記憶しているのですが、地道に普及啓発を進めました。あのときの状況に似ているのではないかという気がしています。

バイオシミラーについて、実際に使っただけで抵抗感がなくなるのであれば、我々としては講習会を進めていきたい。いまはその参加自体に二の足を踏まれているような状況ですので、そこも含めて改善していきたいと考えています。

山中 いまのことに关してですが、我々臨床医としては、厚生労働省がバイオシミラーを推進しているというインフォメーション自体に非常に大きなインパクトがあると思っています。「バイオシミラーを使ってください」と企業の方に来られると、自社の利益のために使えと言われてるように、どうしても我々は思うのです。ホームページ等を通してでも結構ですので、厚生労働省がバイオシミラーを推進していることを明確に示していただくと、臨床医の理解はうんと変わると思っています。

南部 先生方のご議論を踏まえて、バイオシミラー協議会もしっかり活動を進めていきたいと思っています。本日は長時間にわたり、ありがとうございました。

（了）