

## 日本バイオシミラー協議会主催Web講演会

2022年2月24日開催

# 腫瘍内科医の立場から考える バイオシミラーの必要性



国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 外来医長  
**後藤 悌** 先生

<略歴>

2003年東京大学医学部医学科卒業後、東京大学医学部附属病院内科入局。その後、複数の病院の勤務を経て、2009年より東京大学医学部附属病院 呼吸器内科に勤務。同病院検査部 特任臨床医、呼吸器内科 助教を務め、2014年より国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科に勤務。現在は、同病院希少がん対策室員(呼吸器腫瘍担当)、呼吸器内科 外来医長、および国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター情報統合室 室員(情報統合調整担当)、東京大学医学部医学科呼吸器内科 非常勤講師を務められている。

がん領域における薬物療法においても、バイオ医薬品は欠かせない存在となっている。一方で、バイオ医薬品は高薬価であるが故、極めて高額な費用がかかる薬物療法レジメンも存在する。これを抑制すべくバイオシミラーの導入が進められているが、欧米に比べて日本では普及が伸び悩んでいる。今回のWeb講演会では、国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 外来医長 後藤悌先生をお招きし、肺がんを例に、薬物療法の現状、バイオ医薬品の位置づけと医療経済的問題、そしてバイオシミラーの意義と普及促進について概説いただいた。

## 肺がん薬物治療の現状とバイオ医薬品

肺がん領域における抗がん剤の開発は年々盛んになり、2000年以降になるとバイオ医薬品が発売されるようになった(表1中の赤字表記)。当初は血管新生阻害薬のベバシズマブのみであったが、2015年のニボルマブ以降に発売されたほとんどのバイオ医薬品はがん免疫療法薬であり、薬価ベースの年間売上額は1,000億円を上回るものもある。また、治療レジメンの月あたりの薬剤費をみると、バイオ医薬品を含むレジメンでは200万円を超えるものもあり、極めて高額な費用をかけて治療を行っている現状がある(図1)。

薬剤費高騰の主要な要因となっているバイオ医薬品は、「遺伝子組換え技術や細胞培養技術等を用い、微生物や細胞が持つタンパク質(ホルモン、酵素、抗体等)を作る力を利用して製造される医薬品<sup>1)</sup>と定義されており、従来の化学合成では実現できない極めて複雑な構造を有する医薬品であり(表2)<sup>2)</sup>、その開発・製造は複雑で高コストである。このような背景からバイオ医薬品は高薬価で、市場規模は年々増加しており、日本の医薬品市場におけるバイオ医薬品の比率は、2001年は約6%であったものが2016年には約14%にまで拡大し、当然の帰結として患者個人レベルでも国家レベルでも医療費支出が増加している。また、われわれが行った薬剤の処方数と金額の関係についての検討では、処方数量順でみると低分子医薬品が上位を

表1 肺がん：抗がん剤の販売開始年

|                |          |        |
|----------------|----------|--------|
| 2001：ノギテカン     |          |        |
| 2002：ゲフィチニブ    | アムルピシニブ  |        |
| 2007：ベバシズマブ    | エルロチニブ   |        |
| 2009：ペメトレキセド   |          |        |
| 2012：クリゾチニブ    |          |        |
| 2013：ナブパクリタキセル |          |        |
| 2014：アレクチニブ    | アフアチニブ   |        |
| 2015：ニボルマブ     |          |        |
| 2016：オシメルチニブ   | セリチニブ    | ラムシルマブ |
| 2017：ペムプロリスマブ  |          |        |
| 2018：アテゾリスマブ   | デュルバルマブ  |        |
| ダブラフェニブ        | トラメチニブ   | ロルラチニブ |
| 2019：ネツシムマブ    | エヌトレクチニブ | ダコミチニブ |
| 2020：テボチニブ     | カブマチニブ   |        |
| 2021：イピリムマブ    | セルベルカチニブ |        |
| 2022：ソトラシブ     |          |        |

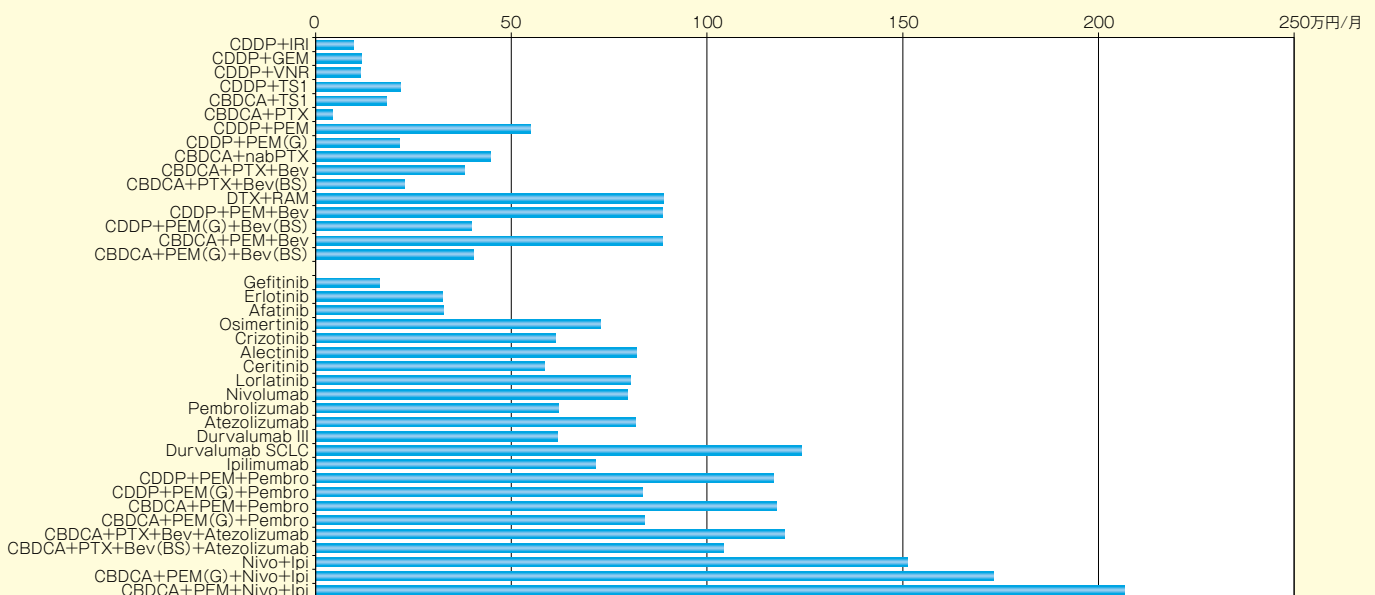
2022年2月各製剤の添付文書より

表2 バイオ医薬品と低分子医薬品の違い

| 特性        | バイオ医薬品                                    | 低分子医薬品                                   |
|-----------|---|--|
| 合成        | 細胞の発現系が必要<br>(遺伝子組み換え技術を利用)               | 標準的な化学反応                                 |
| 最終製品の複製   | 生合成・精製条件の正確な再現は不可能                        | 正確な複製が可能                                 |
| 最終製品のバラツキ | 生産プロセスに関連したバラツキの発生                        | ほとんどまたは全く生じない                            |
| 分子構造      | 複雑な構造の高分子で、一次～四次構造を有する                    | 単純な構造の低分子                                |
| 主薬成分の特性   | ・製剤中に複数アイソフォームが存在しうる<br>・特性を十分に解明することは不可能 | ・分子構造が十分に解明されている<br>・精製により均質性を持たせることができる |
| 製造技術の再現性  | 正確な複製は不可能<br>生産プロセスが知的所有権で保護              | 知的所有権で保護されていない技術で正確な複製が可能                |

田邊 康祐, ほか. 新薬と臨牀. 2016;65(1):29-43.より改変

図1 抗がん剤の薬価・2022年1月



※男性の標準体格として、65kg(体表面積1.62m<sup>2</sup>)、途中の減量・休業はないと仮定して、月当たりの薬価を概算で算出した

占める一方で、薬剤金額順でみるとバイオ医薬品が上位を占めていた(図2)<sup>3)</sup>。つまり、低分子医薬品は処方数が多くても薬剤費は大して高くならないのに対し、バイオ医薬品は僅かな処方数の増加が薬剤費の大幅な増加につながることを示している。

## バイオシミラーの信頼性

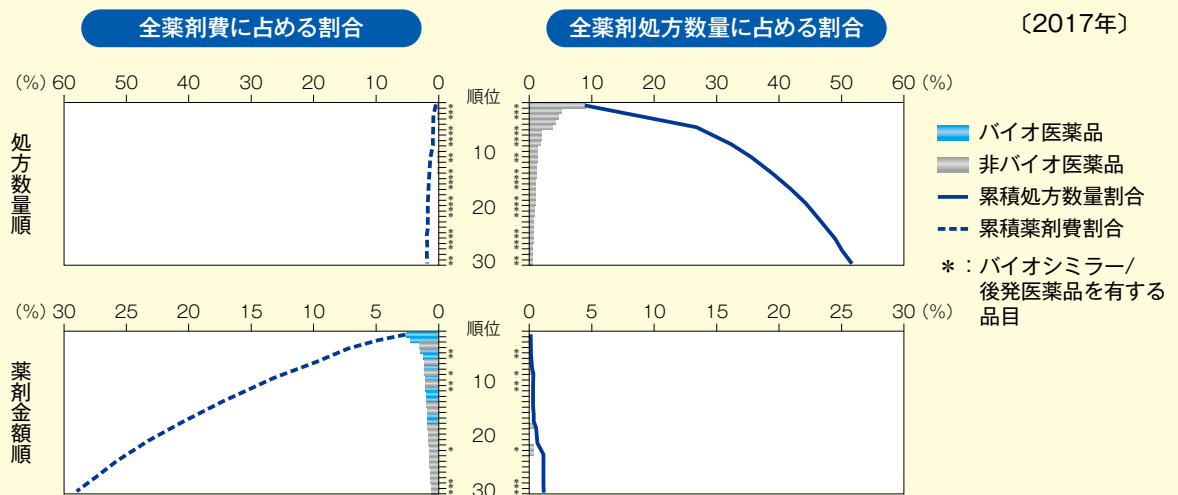
国民医療費の増加が問題視されている国は日本に限らず、今ややかに医療費を抑制するかが世界各国共通の課題となっている。この高騰の一途を辿る国民医療費を薬剤費の面から抑制する手段として導入されたのがジェネリック医薬品である。

当然のことながら高薬価のバイオ医薬品にもこの手法が用いられているが、その製造には上述した複雑な工程を要し正確な

複製は不可能であることから、低分子医薬品と同列には扱えず、特許の切れたバイオ医薬品(先行バイオ医薬品)と同等性/同質性が認められたものを「バイオシミラー(バイオ後続品)」と定義し、ジェネリック医薬品とは一線を画している。

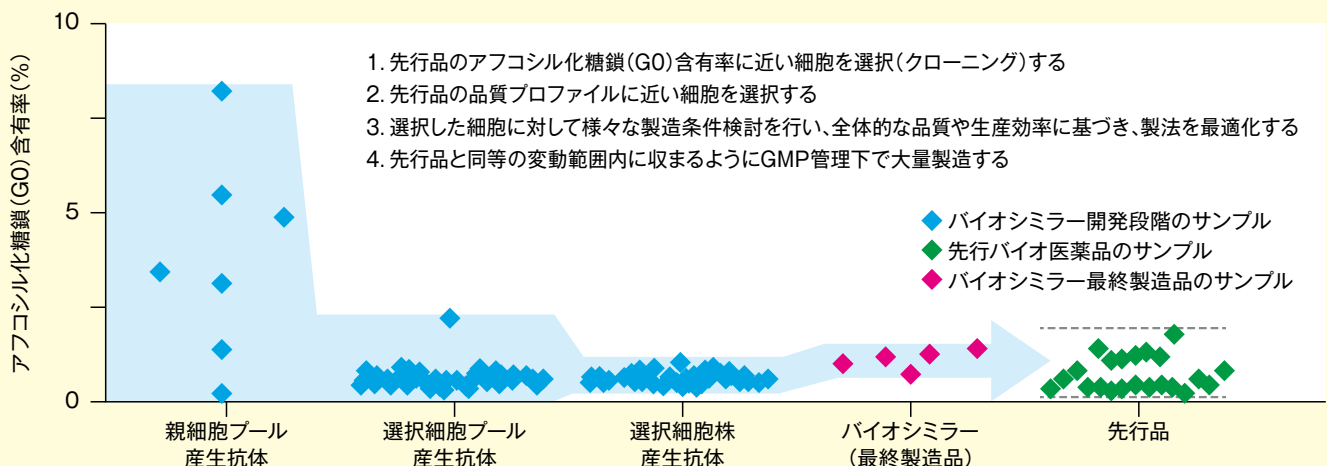
同等性/同質性とは、バイオ医薬品の製造工程変更に関するガイドラインである医薬品規制調和国際会議(ICH) Q5E「生物製品の製造工程の変更ともなう同等性/同質性(comparability)評価について」に定められている、変更前後の製品の同等性/同質性の評価と同様のコンセプトであり、「先行バイオ医薬品と品質特性において類似性が高く、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさない」とこととされている。類似性の高さについての例を図3に示すが<sup>4)</sup>、親細胞に目的物質を産生する遺伝子を導入しても産生物質の品質には大きなバラツキが認められる。この中から先行バイオ医薬品の品質プロファイルに近い細

図2 全薬剤費/全処方数量に占める上位30品目の数量および薬剤費の割合



後藤 梯, ほか. 医学と薬学. 2019;76(2):193-207.

図3 バイオシミラーの開発工程例



1. 先行品のアフコシル化糖鎖(G0)含有率に近い細胞を選択(クローニング)する
2. 先行品の品質プロファイルに近い細胞を選択する
3. 選択した細胞に対して様々な製造条件検討を行い、全体的な品質や生産効率に基づき、製法を最適化する
4. 先行品と同等の変動範囲内に収まるようにGMP管理下で大量製造する

da Silva A, et al. Leuk Lymphoma. 2014;55(7):1609-17. 改変  
バイオシミラー協議会資料より改変

胞を選択し、さらに製造条件等を最適化することで、先行バイオ医薬品と高い類似性を示す物質のみを産生できるようにしてバイオシミラーは開発される。

そして、バイオシミラーと先行バイオ医薬品との臨床比較試験を行うことで、たとえ品質特性に何らかの差異があったとしても、臨床的には問題ないことを検証する。例えば、ベバズマブのバイオシミラーと先行バイオ医薬品の同等性を検討した臨床試験<sup>5)</sup>では、先行品群161例とバイオシミラー群162例の完全もしくは部分奏効割合のリスク比について同等性マージンを0.729-1.371と事前に設定し、検討の結果、両剤のリスク比は1.0146(95%信頼区間 0.8628-1.1933)であったことから同等性が検証されている。

バイオシミラーは先行バイオ医薬品とは同一ではないことから有効性・安全性を懸念する声も聞かれるが、このようにバイオシミラーに課せられた要件には高いハードルがあり、その要件を満たし承認されたバイオシミラーは信頼に足るものと言える。その証拠に、ベバズマブの先行品とバイオシミラーの有効性(客観的奏効割合、無増悪生存)を比較した31本の研究に関するメタ解析<sup>6)</sup>では、がん種(非小細胞肺癌、転移性大腸がん)を問わず、両者間に統計学的有意差がないことが示されている。

## 欧米における バイオシミラー導入の意義

日本の場合、バイオシミラーの導入の主目的は薬剤費<sup>7,8)</sup>の減額を介した医療費の抑制にあるが、諸外国はこれにバイオ医薬品を用いた治療へのアクセスの向上<sup>7,8)</sup>、その早期導入を介したアウトカムの向上<sup>7,9)</sup>、節約できた医療コストの再配分<sup>10)</sup>もバイオシミラー導入の重要な意義と考えられている。

実際、イギリスにおける短時間作用型G-CSFと長時間作用型G-CSFの処方数の動向をみると、短時間作用型G-CSFのバイオシミラー承認後、長時間作用型G-CSFの処方数は減少しているのに対し、短時間作用型G-CSFは増加の一途を辿っている。これは、バイオシミラーの登場により、それまで高額な故に処方できなかったような患者に対してもG-CSFが処方できるようになり、薬剤へのアクセスが改善されたことを示している。

なお、薬剤費の低減だけでなく、欧州医薬品庁(EMA)や欧州がん研究治療機関(EORTC)、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)、米国臨床腫瘍学会(ASCO)など世界各国の規制当局や学術団体からガイドラインやステートメントが示され、医療者・患者に対してバイオシミラーの普及が促されていることもアクセス改善の大きな要因である。

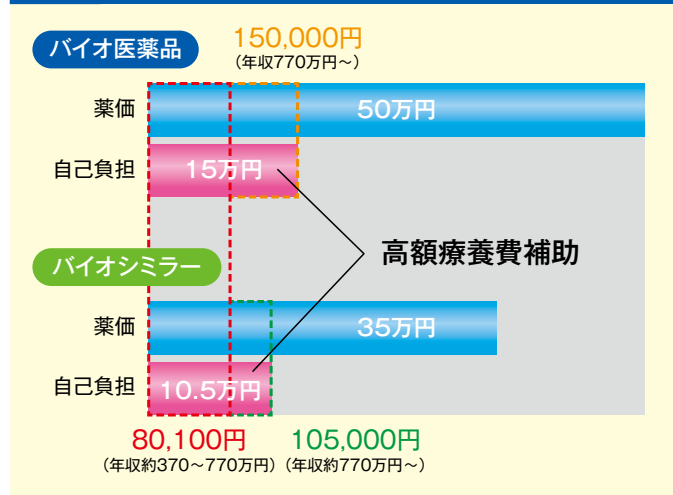
## 日本における バイオシミラー導入の課題

一方、日本においては、いち早く積極的な導入を進めていた欧州はもとより、導入が遅れていた米国にもバイオシミラーの品目数で追い抜かれてしまうなど、普及が伸び悩んでいる。その最大の原因は、日本特有の医療費患者自己負担の減額制度である「高額療養費制度」にあると考えている。

高額療養費制度とは、患者の年齢や収入に応じて定められた上限金額までを自己負担とする制度である。本制度を利用した先行バイオ医薬品とバイオシミラーの自己負担額の比較を図4のようにイメージで示すと、年収約770万円以上の方では4万円弱の差があるものの、年収約370万~770万円の方などはほぼ差がない。このように、一見、患者にとって極めて優しいシステムに思える高額療養費制度は、バイオシミラーの使用については患者にさほど大きな恩恵を与えていないことがわかる。

また、原則として初めて薬価収載されるバイオシミラーの価格は先行バイオ医薬品の7割に設定されることから、図4の例では先行バイオ医薬品に代えてバイオシミラーを使うことで薬剤費が15万円節約できることになる。この社会的メリットと言える節約分はどこに行くのかというと、医療機関の収益にならないことは明白であり、上述したように患者の直接的な負担減には殆どつながらない。すなわち、このバイオシミラーの使用によって生み出された社会的メリットを、医療の主要なステークホルダーである患者も医療機関も享受できなくしているというのが高額療養費制度のもう1つの側面なのである。本気でバイオシミラーの普及を介した国民医療費の抑制に取り組むのであれば、この制度を見直すか、ステークホルダーにとってのインセンティブにつながる何らかのシステムを加える必要があると考える。(注: 令和4年診療報酬改定で、外来腫瘍化学療法診療料にバイオ後続品導入初期加算が新設されている)

図4 バイオ医薬品と高額療養費制度(イメージ図)



## SDGsの観点に立った バイオシミラー普及の意義

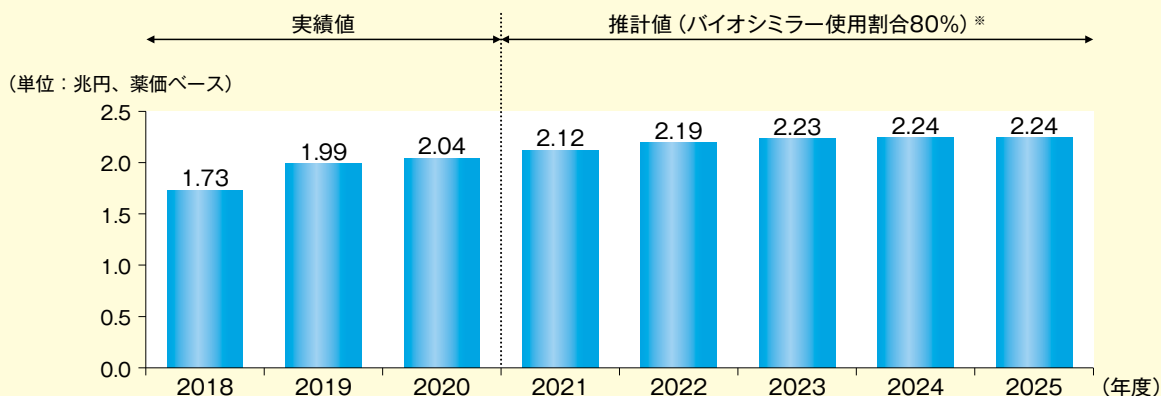
日本の公的医療保険制度は国民皆保険に支えられ、患者はどの医療機関のどの医師にも特別に制限されることなく診てもらえるフリーアクセス権を保有し、その費用を窓口で一部負担するだけで現物支給を受けられるという世界に冠たるシステムである。また、日本の患者は世界的にみて少ない自己負担で最先端の薬剤の投与を受けられ、医師は経済的な問題を考慮せずにevidence based medicineを実践できるが、政策決定者は喫緊の課題の克服が精一杯で、将来の問題への対応が遅れていることは否めない。

一方で、周知のように日本の国民医療費は年々増加し、それを補うべく社会保険料も増加しているものの賄いきれず、1/4強を国庫からの拠出で補う状況にあり、COVID-19の流行がこの状況に拍車をかけている。しかも、国庫からの拠出分は医療を提供されているわれわれが返済するわけではなく、子どもの

世代へついでを回している状況にある。少子化の流れも止まらない状況にあって子どもの世代の負担を考えれば、日本の公的医療保険制度が崩壊する日はそれほど遠くないと予想され、少なくとも、このままでは日本で有効なバイオ医薬品にアクセスすることは難しくなる恐れがある。翻って諸外国の状況に目を転じれば、日本で保険適用されている薬が全額を自己負担しなければならない国、保険適用となる年齢が制限されている国があり、韓国ですら日本では使える肺がん領域のバイオ医薬品がすべて使える状況にはない。

「すべての人に健康と福祉を」というSDGsの理念を画餅にしないためにも、日常的に高額な医療を目の前の患者に提供し続けている腫瘍内科医として、この現実から目を逸らしてはならないこと、日本の公的医療保険制度を健全に維持するためにバイオシミラーを積極的に活用しなければならないことを肝に銘じておきたい。バイオシミラーが普及すればバイオ医薬品市場の規模拡大を抑えることができ(図5)<sup>11)</sup>、公的医療保険制度を維持する一助になると考えられる。

図5 バイオ医薬品全体の市場規模の推計(薬価ベース)(2021年)



|                              | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| バイオシミラーが上市していない<br>先行バイオ医薬品数 | 129  | 135  | 138  | 164  | 174  | 183  | 198  | 198  |
| バイオシミラーが上市している<br>先行バイオ医薬品数  | 9    | 12   | 14   | 16   | 16   | 18   | 18   | 18   |

※2025年度にバイオシミラーの使用割合が80%に到達すると仮定した場合。

坂巻 弘之ほか. 薬理と治療. 2021;49(5):691-700.

### 参考文献

- 厚生労働省. バイオ医薬品について (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000207737.pdf>)
- 田邊 康祐, ほか. 新薬と臨牀. 2016;65(1):29-43.
- 後藤 悌, ほか. 医学と薬学. 2019;76(2):193-207.
- da Silva A, et al. Leuk Lymphoma. 2014;55(7):1609-17.
- ファイザー株式会社. B7391003試験
- Bloomfield D, et al. JAMA Oncol. 2022; e217230.
- Uhlig T, et al. Rheumatology 2017;56(suppl 4):iv49-iv62.
- Kim WS, et al. Future Oncol 2017;13(15s):17-29.
- Boccia R, et al. Cancer Manag Res 2017;9:197-205.
- Gulácsi L, et al. Expert Rev Clin Immunol 2015;11(suppl 1):S43-S52.
- 坂巻 弘之ほか. 薬理と治療. 2021;49(5):691-700.

