

## バイオシミラー協議会 第3回理事長対談

対談日：2019年3月15日

# 関節リウマチにおける バイオシミラーの意義／役割



### 山中 寿 先生

東京女子医科大学  
膠原病リウマチ内科学講座  
教授・講座主任

### 黒川 達夫

バイオシミラー協議会理事長



バイオ医薬品の登場で寛解率が飛躍的に高まり、ここ数年でバイオシミラーが続々と発売されている関節リウマチ。患者数は60万～100万人に上り、バイオシミラーへの切り替えが進むと医療費削減へのインパクトが非常に大きいと言われています。一方で先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えには、医療関係者の理解と協力が、より重要な要因となっています。

今回は、東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター所長で、東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座教授・講座主任の山中寿先生に、実臨床の現場に立たれる医師の立場からみたバイオシミラーの使用状況、患者さんの反応、バイオシミラーへの切り替えに対する課題・問題点、さらに普及に向けた提言をいただきます。

※所属・役職は対談当時のものです。

1. 関節リウマチ治療の進歩とEBM

2. バイオ医薬品の問題点とバイオシミラーの阻害要因

3. バイオシミラー普及促進のために

# 1. 関節リウマチ治療の進歩とEBM

## リウマチ治療を大きく変えたバイオ医薬品

**黒川** 私が関節リウマチ(RA)に少し触れることができたのは、厚生省(現、厚生労働省)勤務時代、慶應大学医学部の教授でいらした本間光夫先生に、医薬品の安全性関係でお世話になっておりましたときのことです。当時は、抗リウマチ薬の金製剤—例えばシオゾールや、痛み止めしかなく、私も十分な知識がないものですから、「先生、リウマチとはそんなに難しい病気ですか」と伺ったところ、「いや、黒川さん、本当に深刻な病気なのですよ。よくなったり悪くなったりして、だんだん患者さんは動けなくなってしまいます」とおっしゃったことを印象深く覚えております。

山中先生は現在、月間外来患者数が11,000人に達する日本最大規模の東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センターの所長を務めておられますが、最初からリウマチを専門とされていたのでしょうか。

**山中** はい、1980年に三重大学を卒業し、すぐにリウマチの世界に入りました。1983年に、当時の東京女子医大のリウマチ痛風センター、今の膠原病リウマチ痛風センターができたときに東京へ参りまして、以来ずっと東京女子医大でリウマチの診療に取り組んでいます。

その頃は、今言われたように、金製剤とD-ペニシラミン製剤の2つしか薬がありませんでした。リウマチは自然に進行していく病気ですので、そういった抗リウマチ薬を使い、少しでも進行を遅らせ、進行してしまったら整形外科の先生に手術していただいております。ですから、内科の先生でリウマチを専門にする人はほとんどおらず、リウマチ患者さんの症状が悪くなるのを待って、整形外科の先生が手術をしていた。そんな状態だったと思います。

そういう中で本間光夫先生は、内科としてリウマチや膠原病に先進的に取り組まれていた非常に偉大な先生です。本間先生のお弟子さんに柏崎禎夫先生がいらっしゃる、その先生がわれわれのセンターの2代目の所長になられ、私は柏崎先生の影響でリウマチの臨床研究を始めました。メトトレキサート製剤を開発しているときも、柏崎先生を中心に、私もお手伝いさせていただき、当時メトトレキサートは2.5mg製剤でしたが、製品としては2mg製剤の方が適切であることが

わかり、治験にも関わって参りました。

メトトレキサート製剤は出てきたけれども、その使い方もまだ十分に熟知されていない。関節リウマチの治療法はまだまだこれからよくなるだろう。そういう期待だけあった時代だと思います。

**黒川** そして、何と言ってもエポックは、20世紀の終わりから21世紀にかけ、バイオ医薬品のインフリキシマブ製剤(抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤)が登場し、標準治療のコースがガラッと変わったことでしょうか。寛解率が50%を超えたという数字を見て、医学の進歩、そして生命科学の進歩を感じた記憶があります。

## EBMもリウマチ治療の前進に寄与

**山中** おっしゃる通り、2002年にインフリキシマブ製剤が発売され、2003年に関節リウマチに適用拡大されて、関節リウマチの治療が大きく変わりました。ただ、インフリキシマブ製剤のような分子標的薬が出てきたのは、基礎研究の進歩が最初にあったわけで、リウマチの症状を悪くしているのがTNF $\alpha$ という分子であることが分かってきて、治療の新しいストラテジーが出てきた。そういう基礎研究の成果が患者さんの利益に結び付いている。トランスレーショナルメディシン(基礎と臨床を結びつける医学)としては、非常に画期的な発見というか、開発ではなかったかと思います。

それと、もう一つ忘れてはいけないのが、機を同じくしてEBM(Evidence Based Medicine:科学的根拠に基づく医療)が発達してきたことです。EBMも、ちょうどリウマチの治療法と同じぐらいのスピードで進歩してきました。インフリキシマブ製剤をはじめバイオ医薬品の開発の経緯、その臨床応用、それからその後の安全性の評価も含め、EBMの概念が非常に役に立ったのです。それで、現在の臨床医、特に若いドクターは、EBMの中で育ってきた人たちで、有効性も安全性もエビデンスベースで考える先生方が非常に増えてきています。

インフリキシマブ製剤の導入時に感染症、特に日本においては結核が増えるのではないかと、という懸念がありました。インフリキシマブの使用は、日本よりもヨーロッパの方が早

かったのですが、スペインでは結核が爆発的に増えたのです。発症が100倍以上になったと言われています。

**黒川** 厚生労働省も非常に危機感があったと思います。特に、日本はスペインと同程度の結核有病率とのことですし、歴史的に見れば、「国民病」と言われた病気でしたから。

**山中** 厚労省はそのことを非常に危惧し、インフリキシマブ製剤が発売される時に、全例の市販後調査(PMS)の実施、つまり全症例を登録して安全性を検証しようという試みが始まったのです。それは関節リウマチ治療薬では前例のないことだったのですが、結果的に見ると、EBMの流れにも乗り、非常に有効に働きました。どうすれば結核を防げるのかということがわかり、スクリーニングをまずしよう、場合によってはISONIAZID(結核化学療法剤)の予防投与をしよう。そういうことでインフリキシマブは、最初の1,000例より次の1,000例、さらに次の1,000例と1,000例ごとに統計を取ると、結核の発症率が急激に減ってきました。PMSを行うことで安全な医療が確立できるのだということがわかったように思います。

それが、次のエタネルセプトにも、その後のアダリムマブ、トシリズマブにも、ずっと受け継がれ、現在の日本のリウマチ診療におけるバイオ医薬品の安全性が担保されてきました。それにより、臨床医も患者さんも安心してバイオ医薬品が使えるような環境ができてきたと言えます。

**黒川** それが関節リウマチ患者を対象とした東京女子医大の前向き大規模コホート調査、「IORRA(Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis)調査」につながるのですね(図1)。

**山中** はい。それで現在、リウマチの患者さんがいい状態で診療できるようになりました。東京女子医大の膠原病リウマチ痛風センターでは、約6,000人のリウマチ患者さんを診ています。日本にリウマチ患者さんは60万人、全国の患者さんの100人に1人はわれわれのところでは診療している。それだけたくさん患者さんをお預かりしている組織の責任として、データをきちんと集め、論文を書き、情報発信しようと考えており、2000年から「J-ARAMIS(Japanese Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System)調査」、今は「IORRA調査」と言いますが、コホート研究を始めました。

6,000人の患者さんに対して、年2回の調査を19年間続けています。約30ページの調査用紙をお渡しして、記入してもらい、郵送で回収しますが、毎回98%以上の患者さんから返答をいただいています。それが19年続いており、奇跡的な回収率と継続期間だと感じております。

**黒川** 素晴らしい回収率ですね。治験よりよいのではないで

しょうか。

**山中** そうなんです。どうして回収率がよいのか。もちろんシステムの問題もありますが、やはり患者さんの「よくなりしたい」という思いでしょう。調査に協力することにより、自分たちの診療がよくなるのではないかと。そういうことを期待されているのだと思います。当然、われわれにも「よくしたい」という強い思いがあるので、今まで140編以上の論文をそのコホート研究から出し、先ほど申し上げたEBMの流れを加速することに貢献できたと思います。

そういった環境の中、バイオ医薬品が浸透してきました。現在では、われわれのところでは25%ぐらいの患者さんが、何らかのバイオ医薬品を使っています。そして、リウマチの寛解率は、2000年の段階では患者さん全体の8%しかなかったのですが、現在は57%ぐらいです。低疾患活動性(病気の進行度や症状、患者さんの機能障害の程度が低い状態)の患者さんも含めると、全体の75%がいい状態でコントロールされている。2000年代の寛解率の向上は、おそらくメトトレキサート製剤が寄与したところが大きいと思いますが、さらに2010年以降、バイオ医薬品が十分に使われるようになってから寛解率はすさまじく伸びました。基礎医学の進歩が薬剤の開発に結び付き、それが臨床応用され、エビデンスが明確になり、使われるようになった。非常にいいプロトタイプになったと思います。ただ、一方でいろいろ問題もあり、その辺りがバイオシミラーの話につながってくると思います。

図1 「IORRA」ウェブサイト

<http://www.twmu.ac.jp/IOR/recruit/iorra.html>



## 2. バイオ医薬品の問題点とバイオシミラーの阻害要因

### バイオシミラー普及への壁の一つが「高額療養費制度」

**黒川** いま先生のお話を伺い、大変難しい病気であるリウマチに対し、先生方が工夫をされ、エビデンスレベルの高い治療法の確立と、それを実現するシステムを患者さんと一緒につくられてこられたことが良く分かりました。8%であった寛解率が今や57%ということで、これこそ本当に世の中が変わったのではないかと思います。

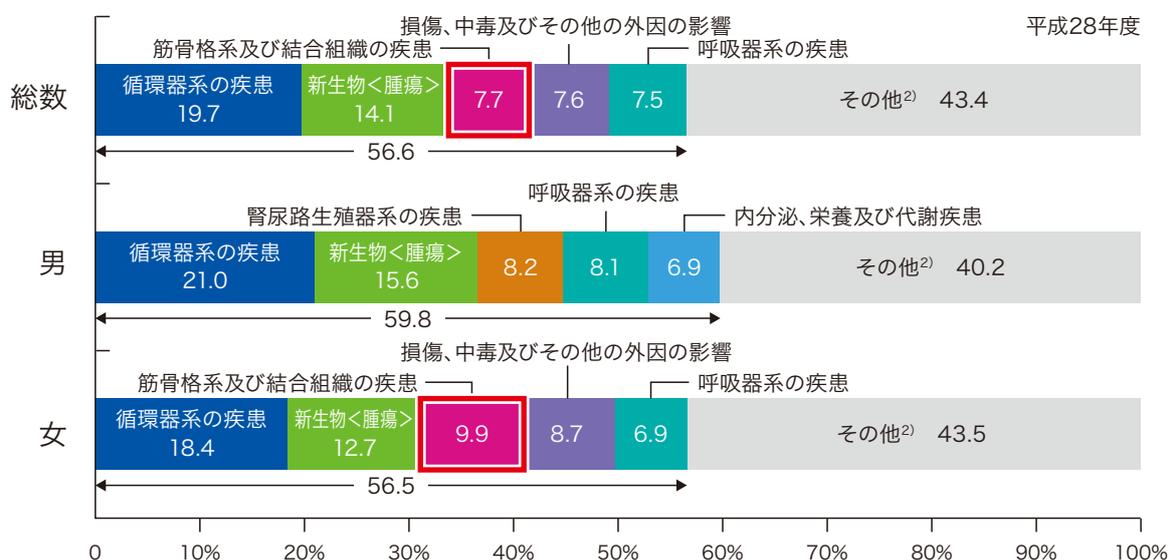
そういう中で、私どもバイオシミラー協議会は、有用な医薬品のアクセシビリティ(利用しやすさ)とかアフォーダビリティ(入手しやすさ)をさらに上げ、基礎科学から第一線の臨床、サイエンスの結晶である製品を今後も社会に提案

して、もっと広く享受していただきたいと考え活動しております。そういう意味で、今日はぜひ先生に、バイオシミラーの意義、役割について教えていただきたいと思います。

**山中** わかりました。それでやっとバイオシミラーの話になるわけです(笑)。今申し上げたような形で治療は進歩してきたのですが、何事にも光と影はあるわけで、影の部分の話をすると、関節リウマチの治療においてバイオ医薬品には、2つの大きな問題があります。

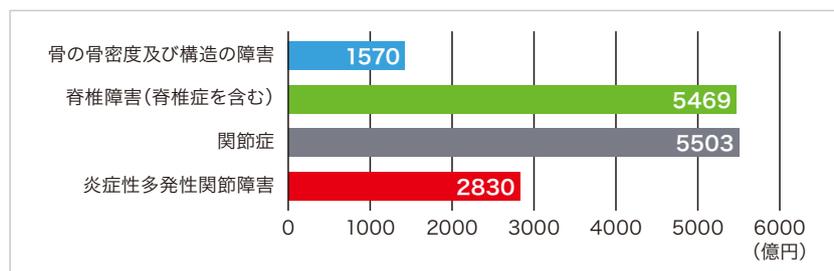
一つは、感染症が増えること。これは先ほどのPMSの話で出てきた結核がありますが、一般的な肺炎をはじめとする感染症はなかなか減りません。しかし、これは純粋に医学的な問題です。

図2 疾患分類別の医療費 性別にみた傷病分類別医科診療医療費構成割合(上位5位)



注: 1) 傷病分類は、ICD-10(2013年版)に準拠した分類による。2) 上位5傷病以外の傷病である。

### 筋骨格系および結合組織の疾患



もう一つは医療費の問題で、どんどん高騰している。現在、国民医療費が42兆円で、平成元年のちょうど倍。平成の30年間で医療費が倍になったわけです。あまり知られていないことですが、筋骨格系の疾患にかなりの医療費が使われています。疾患分類別でいくと、一番使われているのが循環器系、2番目が悪性新生物(腫瘍)、3番目が筋骨格系です(図2)。

もちろん、関節リウマチだけではなく、骨粗鬆症とか脊椎の病気なども入っていますが、それらを含めると、年齢構成が急速に高齢化していく中で、ますます増える可能性がある。バイオ医薬品の全世界のシェアを見ても、全薬剤の中で関節リウマチのバイオ医薬品が上位を占めています(図3)。もちろん、関節リウマチは大変な病気ですが、関節リウマチ治療にそれだけの医療費をかけていいのかということは、もう少し議論されてもいいのではないかと思います。

**黒川** そういったバイオ医薬品の価格が、個人にとっても国家にとってもなかなか大変な負担です。リウマチは特に患者さんの数が非常に多いこともあり、アクセシビリティやアフオーダビリティ、医療制度の持続可能性について、先生のご意見をぜひ伺いたいと考えております。

**山中** バイオ医薬品の価格はもちろん大きな問題なのですが、それがあまり大きなものになって表れてこない原因の一つは、高額療養費制度です。これは医療費が高額になった

場合、自己負担額が一定となる制度で、もちろんそれは、ある意味でバイオ医薬品の使用促進にもなっていますが、逆に、バイオシミラーの参入を阻害する強い要因になっていると思います。

私は、インフリキシマブのバイオシミラーが出たとき、いっぺんに導入しました。われわれのセンターで導入して、患者さんにこういう話をしました。「こういったものが出てきました。今まで使っていたのと同じ薬剤です。自己負担もあまり変わりません。でも、薬剤費が安いので、国庫負担は減ります。国の保険財政に対してはプラスになります」と。「私としては切り替えてほしい」という話もしました。それで切り替えた人が半分、切り替えないといい人が半分。切り替えない患者さんのうち、ある方は「私はちゃんと税金を納めています」とおっしゃった。

**黒川** 患者さんの率直なお気持ちなのですね。

**山中** だから、今までこの薬剤で調子がよかったので、自己負担が変わらないのであれば同じ薬剤を使い続けたいという人が半分ぐらいいるということです。エビデンスがあり、ドクターがバイオシミラーを使うという気持ちがあれば、半分は替わるということ。あとは、患者さんにインセンティブがあれば、もう半分も替わる可能性があるのではないのでしょうか。このことはこの後、もう少し詳しく述べたいと思います。

その前に、実は私は、ジェネリック導入のときはあまり賛同していませんでした。というのは、ジェネリック医薬品の開発は設備投資が少なくすむため、企業の参入障壁が低く、さまざまなメーカーが参入することになります。そのことから、すべてのジェネリック医薬品が本当に信頼できるのかという疑問がありました。

一方でバイオシミラーは開発コストが大きいので、企業の参入障壁が高く、会社も相当な覚悟で取り組む必要があることから、その辺りの信頼性への疑問は生じませんでした。

図3 世界医薬品売上 上位10製品

2001年				2016年			
製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高(百万ドル)	製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高(百万ドル)
1 ソコール(リボバス)	脂質異常症	メルク	6,670	1 ヒュミラ	関節リウマチ等	アッヴィ/エーザイ	16,501
2 リビトール	脂質異常症	ファイザー	6,449	2 エンブレル	関節リウマチ等	アムジェン/ファイザー/武田	9,248
3 オメプラール/プリロゼック	抗潰瘍剤 PPI	アストラゼネカ	5,684	3 ハーボニー	慢性C型肝炎	ギリアド・サイエンズ	9,081
4 ノルバスク	降圧剤 Ca拮抗剤	ファイザー	3,582	4 レミケード	関節リウマチ等	J&J/メルク/田辺三菱	8,852
5 メバロチン/プラバコール	脂質異常症	三共/BMS	3,509	5 リツキサン	抗がん剤	ロシュ/バイオジェン	8,718
6 フロクリット/エブレックス	腎性貧血	J&J	3,430	6 レプリミド/レプラミド	多発性骨髄腫	セルジーン	6,974
7 タケプロン	抗潰瘍剤 PPI	武田薬品/TAP	3,212	7 アバスタチン	転移性結腸がん	ロシュ/中外製薬	6,879
8 クラリチン/D	抗ヒスタミン剤	シェリング・プラウ	3,159	8 ハーセプチン	HER2陽性乳がん	ロシュ/中外製薬	6,878
9 セレブレックス	COX2阻害剤	ファルマシア	3,114	9 ジャヌビア	2型糖尿病/DDP-4阻害	メルク/小野薬品/アルミラル	6,419
10 ジブレキサ	統合失調症	イーライ・リリー	3,087	10 ランタス	糖尿病/インスリンアナログ	サノフィ	6,317

※網掛けはバイオ医薬品

財務省：平成30年度予算の編成等に関する建議(平成29年11月29日 財政制度等審議会)改変

## エビデンスの不足と インセンティブの問題も大きな障壁

**山中** ところが、バイオシミラーの使用量はまだそれほど増えていない。その要因は、大きく分けて3つあると私自身は思っています。

1つは、先ほど言いましたように、バイオ医薬品の利用が今までエビデンスに基づいて進んできた背景があるので、いろいろな臨床医が、エビデンスのあることに関しては取りつきが早いけれども、それが不足しているところにおいては腰が引けてしまう面があることです。もちろん、バイオシミラーは臨床試験でエビデンスが出ているわけですが、市販後のエビデンスに関してはまだまだ十分出していない。先行バイオ医薬品のような全例のPMSはなかったわけなので、その辺りに対する違和感も、ドクターの間にはまだ少しあると思います。

2つ目が、インセンティブの問題です。まず、高額療養費制度があるので、インフリキシマブ製剤のように2カ月に1回投与する薬剤では、バイオシミラーに切り替えても、患者さんにメリットが発生しない。そして、当然ドクター側にも何のインセンティブもない。病院側にも何のインセンティブもない。ですから、「替えてどうなるの?」になってしまいます。もちろん、医療費を国庫負担の面から見ると、非常に大きなメリットがありますが、患者さんもドクターも病院も薬剤師も誰も自分の問題として把握することができない。そういう状況が生まれていて現状になっているということだと思えます。

**黒川** そのことについては、他の疾患領域でもそういった声が多く、私どもとしても、重点取り組み事項としてるところです。そのことに関連するかと思いますが、最近のエタネルセプトのバイオシミラー登場については、いかがでしょうか。

**山中** これはバイオシミラーに切り替わる可能性が大いにあります。というのは、エタネルセプトのバイオシミラーは、高額療養費制度に該当しません。患者さんの負担も4割程度下がります。すると、ものすごい数が使われ始めました。そして、あっという間に製品が供給不足に陥ってしまったのです。このことで分かるように、実際の医療を行っている医療者、または患者さんに何らかのインセンティブが生じれば、バイオシミラーはすぐに使われる状況になる。それだけの下地はできているのではないのでしょうか。

さらに言うと、医療従事者と病院側にはまだインセンティ

ブはあまり生じていなくても、患者さんの医療費が安くなることをドクターたちがすごく大事に思っていることの表れではないかと思います。患者さんにインセンティブがないのであれば、「今まで使っていて問題がなかった薬剤の方がいいよね」と考える。インフリキシマブのときはそうでした。エタネルセプトになって、医療費の部分で患者さんのメリットが生まれることが分かると、バイオシミラーの使用が進むわけです。

**黒川** 医師の方々の患者さんに対する思いには、私も胸が熱くなります。患者さんにメリットが生まれることが、医師の大きな原動力になるのですね。

**山中** これまでは自己負担額が大きかったので、使いたくても使えない患者さんが相当数いました。われわれも、処方したくて、「ぜひ使いましょうよ」と言っても、「いや、駄目です」と言う患者さんが多かったのが事実です。関節リウマチの患者さんは8割が女性で、関節リウマチがあるために働けない方もたくさんいらっしゃいます。ご主人の働きに家計を全部委ねている患者さんが大多数で、すごく肩身の狭い思いをされている。「自分の医療費で夫に迷惑をかけたくない」との思いが強いのです。「リウマチ友の会」の調査を見ても、家計を、特に衣服や娯楽費を切り詰めているのですね(図4)。女性としてお金を使いたい部分をすごく節約していて、その代わりに、子どもの教育費や食費は切り詰めていない。これには本当に涙が出ます。ですから、日々そういう患者さんと接している身としては、そういう状況を改善したいと切に思います。

## 厚労省は「高額療養費制度」の見直しを

**黒川** 自分のことよりも家族のことを大切に考える患者さんの思いには、私も感動して涙が出そうです。ところで3番目のポイントをお聞きしていませんでしたので、お願いいたします。

**山中** 3つ目は、やはり体制、システムです。これは医療全体の体制の問題だろうと思います。一番手っ取り早いのは、先ほども少し触れた高額療養費の制度です。高額療養費制度を利用することにより、先行バイオ医薬品を使った方がバイオシミラーを使うより医療費が安くなる、という逆転現象が起こっています。実際、それが起きているのは8%ぐらいという話もありますが、バイオシミラーを使うから逆に自己負担が増えてしまうことも起こりうるわけです。実際は8%であっ

でも、そういう可能性があることを聞いて、「何でバイオシミラーを使わなければいけないのだ」と思っている方々が非常に多いと思うので、厚労省にも、そういった体制・制度の見直しをお願いしたいと思っています。

ジェネリック医薬品に関しても、例えば薬局や病院側にインセンティブを付けることにより爆発的に増えたという経緯があるので、バイオシミラーを使うことにより、何らかのインセンティブが生じるのだということを、明らかな体制・制度として加算等を認めていただくことが、すごく大事なのではないのでしょうか。バイオシミラー協議会でも、ぜひ取り組んでいただきたいと思います。

**黒川** はい。山中先生のお話は一つ一つ、大変エビデンスレベルの高い、根拠に基づいた説得力のある展開で、本当にスーッと腑に落ち、誠にその通りだと、思わず心の中で喝采いたしました。

私は医薬品開発の国際学会をしばらく担当したことがあり、海外の患者さんの意見を伺う機会が多くありましたが、皆さん異口同音に、経済的な困難さをおっしゃいます。保険制度があまり発達していないところだと、例えば乳がんになり、バイオ医薬品を使いたいけれども、お子さんが高校から大学へ行く時期で、自分の治療のために進学をあきらめてくれとは言えない、と大変深刻な状況を吐露されたことが、いまま脳裏から離れません。

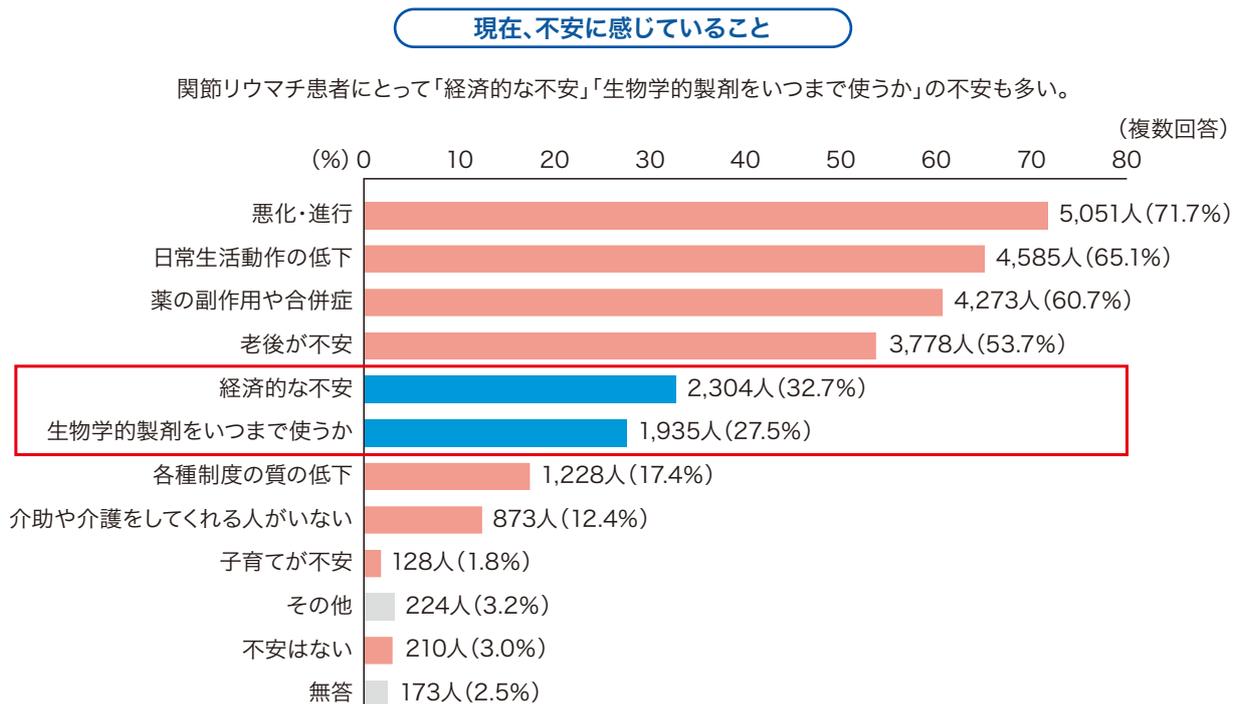
そういう点では、日本は恵まれていると思いますが、一方で、全体から見ると、日本の国家予算の3割が社会保障費で、社会保障費の3分の1が医療費です。42兆円の医療費が減っていく要因がない中で、この優れた皆保険制度をどうやって維持していくのか。どうやってエビデンスに支えられたバイオ医薬品による関節リウマチの治療をあまねく享受してもらうのか。ここがやはり重要です。

言い換えると、バイオシミラーのような革命的、と言ったら言い過ぎかもしれませんが、医療費削減に大きなインパクトをもたらす医薬品を、社会がどうやって受け止め、どういう仕組みをもって活用していくのか。その結果として、患者さんのQOL(生活の質)が向上し、日本に生まれてよかったとか、世界レベルで考えれば世界全体がそうなる。そういうことを目指したいと考えています。

あらためてインセンティブの話になるわけですが、インセンティブが少しでもあると、医療者は患者さんのために思い、躊躇なくそちらを選ぶという話でしたので、これはぜひバイオシミラー協議会としても、優先順位のトップに掲げ、関係者のご理解とお力添えをいただくように働きかけていきたいと思っています。

**山中** ぜひともお願いしたいですね。

図4 関節リウマチ患者の約3割は経済的不安を抱えている



『2015年リウマチ白書』リウマチ患者の実態(総合編)(公社)日本リウマチ友の会

### 3. バイオシミラー普及促進のために

**医師に正しく認識してほしい、  
「バイオシミラーは“ほぼ同じ薬剤、同じ効き目”」**

**黒川** また、その一方で、バイオ医薬品の性質上、バイオシミラーも単一な分子構造ではなく、完全に同じものは作れません。そういう中で、臨床試験で先行バイオ医薬品との同等性を確認しているわけです。こういったことを踏まえ、バイオシミラーの使用について先生方あるいは患者さんに、どのようなことを説明すれば、さらにご理解いただけるようになるのでしょうか。

**山中** 私は、「ジェネリック医薬品は『同じ薬剤で同じ効き目』ではなく、『同じ薬剤、多分同じ効き目』」といつも申し上げています。なぜなら、ジェネリック医薬品はヒトでの薬効を確かめていないからです。臨床試験をしていないので、同じ効き目かどうか確かめていない。それに比べ、バイオシミラーは、きちんと臨床試験を実施し、同じ効き目ということが確認されているため、「ほぼ同じ薬剤で、同じ効き目」と言えると思います。ここの違いを理解していただくことが、非常に大事ではないかと思えます。

加えて、医療関係者が理解しておかなければいけないのは、先行バイオ医薬品でも、バッチごとに少しずつ、いろいろな分子特性や生物学的特性は一定の範囲でバラつきがあるということです。もともと単一なものができているわけではなく、例えば製造のやり方を少し変えたりすることは、今まで、例えばインフリキシマブ(レミケード)の例でも何十回とやっているわけで、そのたびに少しずつ違うレミケードができています。

ですから、それとバイオシミラーと何が違うのかと言われると、何も違わない。そのことを医療者に理解してもらうべきです。バイオシミラーは信用できないとか、危ないとか、アレルギーが出るとか、そういったことがいろいろ言われるけれど、そういうエビデンスは全然ないのです。だから、正しい知識を流布することにより、医療者の考え方も当然変わるだろうと思います。

ここからは私の個人的な考えになりますが、今のEBMの世の中で育ってきた若い医師たちは、本当にエビデンスを出せば納得する、そういう傾向があります。大学や病院には皆で勉強して新しいことをやろうという機運があります。まず、

そういった医師たちにエビデンスを示し、理論的なアプローチで、バイオシミラーを使うことの意義を伝えていくのが、とてもよいのではないかと考えます。

**黒川** 医師・薬剤師への普及啓発のための活動は、しっかりやり続けていきたいと思えます。最終的には患者さんにも、バイオシミラーを正しく認知していただきたいと思っています。

**バイオシミラー協議会は、学会への働きかけとエビデンスづくりに尽力すべき**

**山中** もちろん、そこが目標ですが、実際にどこから手をつけるかということ、私はやはり病院の医師ではないかと思っています。そのためには学会への働きかけが重要になります。学会、そしてガイドライン、その辺りがバイオシミラーを取り上げ、バイオシミラーを促進するような方向に動くことが第一ではないでしょうか。

若い世代の医師に、バイオシミラーのことをわかってもらおうとする方が話は早いです。総括的に考えると、そのような気がします。若い人たちの方がEBMを根拠として動きやすいと思うので、そちらの方に力を入れていただく。例えばバイオシミラー協議会が学会に働きかけ、できたらガイドラインの中に入れ込んでもらうことも大事ではないかと思えます。

さらには、エビデンスをつくることに関しても、ぜひぜひご尽力いただきたい。臨床試験で、先行品からバイオシミラーに切り替えたときの安全性は、ほぼ確立したと私は思います。ところが、それを元の先行品へ戻したらどうなるかということ。それから、バイオシミラーが後続1、後続2、後続3という形で出てきた場合に、その間でどんどん替えていった場合にどうなるのかということの不安が、まだ少しあります。

実際の問題としてあるのは、例えばインフリキシマブの場合、先行品と後続1、2、3の計4種類があるわけです。先行バイオ医薬品との同質/同等性は全部一緒です。でも、例えばある病院では先行バイオ医薬品を採用している、ある病院ではバイオシミラー後続1、ここは後続2、ここは後続3を採用している場合があります。患者さんがずっと一つの施設で治療されているとは限らないわけで、例えばご主人の転勤にともない、東京から札幌へ行ったり福岡へ行ったりされる。そう

すると、インフリキシマブの治療を受けるたびに、薬剤が少し違う。それに対する不安があり、それへの回答を誰も持っていない。

アメリカのメリーランド州にあるマサチューセッツ大学メモリアルメディカルセンターリウマチ臨床研究部長のジョナサン・ケイ (Jonathan Kay) 先生は、親しい友人なのですが、「インターチェンジャビリティ (互換性) というものが課題として最後まで残るだろう」といつも話しています。ただ、これもエビデンスができれば、それに対応する方法は当然出てくると思うので、そういった方面のエビデンスの創出に関しても、バイオシミラー協議会として取り組んでいただきたいと思います。

**黒川** ありがとうございます。今、ビッグデータとか、さまざまなデータベースが急速に発展していますので、そういったテクノロジーの進歩をうまく取り入れながら進めて参ります。

**山中** ぜひともお願いします。その中で一番期待されるのはナショナルデータベース (NDB) です。これは厚労省が全部管理しているわけですが、その中で、バイオシミラーの後続1、2、3のデータも当然出てくるわけです。少ない例であっても、そういうものがフォローできるので、それをうまく使っていただく。バイオシミラー協議会で厚労省に申請を上げていただき、どなたかを主任研究者にして、そのインターチェンジャビリティ (互換性) をNDBでやる。医療データベースはほかにもいろいろありますが、やはりそれぞれ欠点があります。患者さんが転院したときの追跡機能ということからいくと、NDBが一番いいと思うので、それはぜひそこで解決していただきたいと思います。

**黒川** はい。先ほども申し上げましたが、国も、日本の医療の中でしっかり役割を果たしてほしいという趣旨で、バイオシミラーに研究費や制度を用意してござっており、平成30年度は2,000名ほどの病院薬剤師の方々にバイオシミラーの講習会を受けていただきました。平成31年度は医療機関の医師に対し、バイオシミラーをご理解いただく機会を設定して頂くことになっています。

今日いただいたご提案は、それをまさにエビデンスをともなった説得力のあるものにするために努力しなさい、というお話なので、国とも相談して力を合わせてやれるようにいたします。よいアイデアをいただきました。

### バイオシミラーが必要不可欠になるのは、世界的潮流

**山中** 当然ご存じのことですが、ヨーロッパ各国はどんどんバイオシミラーに切り替えています。スウェーデンとかイギリスでは、インフリキシマブのバイオシミラーへのスイッチが増えている。さらに世界的に見ると、バイオシミラーの開発ガイドラインをさまざまな国でつくっています。特に南アメリカとかアフリカとか東南アジアの国が圧倒的に多い。なぜかといったら、それだけ医療費が問題になる国々です。ニーズがあるのは目に見えている。財政的にバイオ医薬品を定着させるためにはバイオシミラーが必要不可欠であることは世界的な認識だと私は見えています。

バイオシミラーに替わっていく流れには誰も反対できない時代が来ると、私は思います。ジェネリック医薬品のときは当初はそれほど賛成しなかったのですが、バイオシミラーに関しては最初からやるべきだと直感してやっているのは、そういう時代の流れがあるとの認識だからです。

**黒川** 先ほど、エタネルセプトの供給不足についてお話がありましたが、医薬品産業の大きな責任として、優れた品質の製品を繰り返し安定的に、必要とされる場所に滞りなくお届けし、使っていただく。これは最低ラインです。ですから、例えば欠品などは、基本的にはあってはならないことだと考えています。協議会としてもそこには責任を感じています。

**山中** 近年、バイオシミラー製造販売に向け、多くの製薬会社が動かれていることは非常に歓迎すべき状況ですが、一つ申し上げたいのは、その疾患と疾患を取り巻く状況をよく知った上で、よく勉強した上で参入していただきたい、ということです。該当する疾患領域をまったく知らない会社が入ってきた場合に、欠品などが起こるのではないかと考えます。

ただ、今、関節リウマチに関しては潮目が変わろうとしています。関節リウマチの世界に、昔からずっとコミットしてきた製薬会社がバイオシミラーを出しました。社内に関節リウマチの部隊がいる。そういったところが真剣に取り組んでくるのは、バイオシミラーを扱う企業全体のレベルアップにもつながり、影響がかなり大きいと見えています。

関節リウマチだけでなく、糖尿病もそうです。糖尿病を熟知している会社の参入により、今、インスリンのバイオシミラーがどんどん売れています。それから、ホルモン補充療法に関しても、やはりその疾患領域のことを十分に理解して参入していただきたいというのが、私からのお願いです。

特に関節リウマチは慢性疾患です。医療関係者と患者さんとの関係が非常に強い。急性疾患のように、付いて離れて付いて離れてということではありません。私も20年、30年診ている患者さんが大勢います。われわれドクターの心情としたら、少しでもその患者さんのプラスになるようなことをして差し上げたい。それは単に病気をよくするだけではなく、20年、30年と毎月顔を見ていたら、その人の環境もある程度知っているわけですから、そういう気持ちが常に心にあります。患者さんのメリットになるかどうかをすごく考えている領域だと思うので、繰り返しになりますが、新たに参入する企業は、そのことを理解して入ってきてほしいと思います。

### 夢を持てば、必ず解決する —バイオシミラーをどう社会に 受け入れていくのか前向きに議論を

**黒川** バイオシミラー協議会への期待と申しますか、ご注意くださいだけでなく励ましのお言葉もいただき、身に染みるものがありました。私どもはあらゆる方法で、さらにアフォーダビリティ、アクセシビリティのよいお薬を社会に提案していると思っているわけですが、そういった中で、山中先生の描く関節リウマチ治療の将来について、治療の発展や患者さんのQOLの向上への見通しを、教えていただけますでしょうか。

**山中** はい。私は2019年4月の日本リウマチ学会で、会長を務めさせていただきますが、「夢を語ろう」をテーマにし、それを中心に、会長講演をはじめいろいろなことを企画しました。

なぜ「夢を語ろう」なのかと申し上げますと、EBMとともに歩んできた関節リウマチですが、さまざまな関節リウマチの臨床研究が、寛解率とか安全性とか、非常に短期間の目先のアウトカムばかり追いかけているような気がしています。確かに、寛解になって患者さんは喜ぶますが、患者さんが病気から逃れられたわけではない、治ったわけではないのです。私自身としては、患者さんの本当の思いというのは、病気から逃れられること、治ること、であると捉えています。また、ある程度遺伝性があるので、お子さんが自分と同じ病気にならないかどうか。実際、私は親子で診ている例もずいぶんあるので、親としての患者さんにはそういった心配もあるわけです。

ですから、リウマチ患者さんとしての夢は、病気の完治、それから発症の予防だと思います。そここのところの視点を失わないでいただきたいというのが、私のメッセージです。

例えば、キング牧師が「I have a dream」という有名な演説

をしたのは何年頃か、ご存じですか。

**黒川** 1960年代だったでしょうか。

**山中** そう、1963年のことです。奴隷の子孫と奴隷の主人だった人の子孫が同じテーブルで語り合えることが、その時代の夢だった。今から50年前の話です。今、その夢は実現しています。私が医者になった1980年、関節リウマチの寛解など、まったく夢だったのです。それが、いま半分以上の人が寛解になっています。夢を持てば必ず叶う。現在は達成不可能と思われる夢でも、持つことがすごく大事なのです。夢を持てば、いずれは解決、実現します。

そしてこれも私の持論ですが、意見とか政策とか政治と云ったことは、右に左に振れます。しかし、科学技術だけは絶対、真っすぐにしか進まない。後ろに下がりません。ですから、それを社会がどのように受け入れていくかということが、非常に大事です。右往左往している社会とかシステムが、科学技術のように真っすぐに進むものをどうやって受け入れるかということだと思のです。

例えば人工知能(AI)などでもそうですね。これからAIが進んでいくのを社会がどのように受容するのかということが問題になっています。そういう意味からすると、バイオシミラーも科学の進歩であることは間違いないので、それを社会がどのように受け入れていくか、社会全体がもっと前向きに考えなければならないと思っている次第です。

### バイオシミラー普及も「三方良し」の精神で

**黒川** 夢を持つこと、そして、先生から以前、「三方良し」(「売り手良し・買い手良し・世間良し」)というお言葉を伺いました。本日のお話もそこにより着地点があるように感じています。

**山中** ありがとうございます。私は滋賀県、つまり近江の出身なのですが、この「三方良し」が近江商人の一つの理念なわけです。近江商人は行商ですから、A地のものをB地に持って行って売り、B地のものを仕入れてA地に持って帰ってきて売り、という形で、そこはWin-Winがあればよかったわけです。彼らの考えは、A地がもっと大きくなり、B地がもっと大きくなれば、自分たちの商売はもっとうまくいくということだった。私はそう理解しています。ですから、利害関係者だけではなく第三者にもプラスになるようなこと、Win-Win-Winができれば、その事業は非常にうまくいく。企業の社会的責任(CSR)はそういったことを目指していると思いますし、近江商人を起源に持つような企業が、CSRを一生懸命やって

いるのは、そういう背景があるのだと思います。

私は東京女子医大のIORRA調査を始めたときに、「三方良し」ということも考えました。医者と患者を二辺として考えた場合に、三辺目は何か。三角形は面白いもので、2点を固定すれば3つ目は何でもできるのです。無限にあります。三辺目は、病院かもしれない、家族かもしれない、厚労省かもしれない、製薬会社かもしれない、薬剤師さんかもしれない。いろいろなものがあります。ですから、そういった関係を構築していくことがすごく大事だと思います。

バイオシミラーの例で言えば、例えば製薬企業と患者さん

を考えた場合に、3点目に誰の利益を考えるべきか。医療関係者であったり、国民全体であったり、厚労省であったり、そういう形でいろいろな第三者が想定できると思います。だから、皆がよいような世界、Win-Win-Winが構築できたら素晴らしいと思うし、自分たちの利益だけを考えるのではなく、そういったことができたらいいと私自身は願っています。

**黒川** バイオシミラー協議会としてもWin-Win-Winはどこにあるのか、「三方良し」とは何かということを実際に考え、行動して行きたいと思います。重要な課題をいただきました。本日は本当にありがとうございました。



#### 山中 寿(やまなか ひさし)

1980年三重大学医学部卒業、同大学第三内科入局。1983年より東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに勤務。2003年同センター教授、2008年同センター所長に就任。その間の1985～1988年米国スクリプス・クリニック研究所研究員。2019年5月に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、国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授および東京女子医科大学客員教授に就任。2000年「日本痛風・核酸代謝学会賞」、2012年には2000年から取り組んでいる関節リウマチ患者を対象とした前向き大規模コホート調査「IORRA」の実績により、2012年度「日本リウマチ学会賞」を受賞。

#### 黒川 達夫(くろかわ たつお)

1973年千葉大学薬学部卒業後、厚生省(当時)入省。薬務局 監視指導課等を経て、WHO職員。その後、科学技術庁、厚生省大臣官房国際課、医薬品審査、安全対策課長、大臣官房審議官等を歴任。2008年より千葉大学大学院薬学研究院特任教授、2011年から2016年慶應義塾大学薬学部大学院薬学研究科教授。2016年よりバイオシミラー協議会理事長。薬学博士。

