

基礎研 レター

バイオシミラーの普及

薬剤費抑制のためには、どういう取り組みが必要か？

保険研究部 主席研究員 篠原 拓也

(03)3512-1823 tshino@nli-research.co.jp

1—はじめに

バイオ医薬品が、近年急激に拡大している。抗がん剤のオプジーボやキイトルーダをはじめ、さまざまな薬効を持つバイオ医薬品が開発・製造され、臨床医療に用いられている。一方で、バイオ医薬品には高額なものが多く、医療費の増大に拍車をかける要因ともいわれている。

ジェネリック医薬品と同様に、バイオ医薬品にもバイオシミラーという後続の低価格品があり、徐々に市場に出始めている。しかし、ジェネリック医薬品のようにスムーズに普及が進むとは限らない。

本稿では、バイオ医薬品やバイオシミラーの現状と、普及に向けた検討課題をみることにしたい。

2—バイオ医薬品とは

まず、先行品であるバイオ医薬品についてみていこう。

1 | バイオ医薬品の製造には、微生物や動物細胞の機能が利用される

バイオ医薬品は、その名前が示すとおり、製造にバイオテクノロジーが用いられる。具体的には、微生物や動物細胞の機能を用いて、発酵、培養などにより製造したタンパク質を医薬品として用いる。近年、遺伝子組み換えや細胞培養などのバイオテクノロジーが進歩して、製造精度を向上させている。

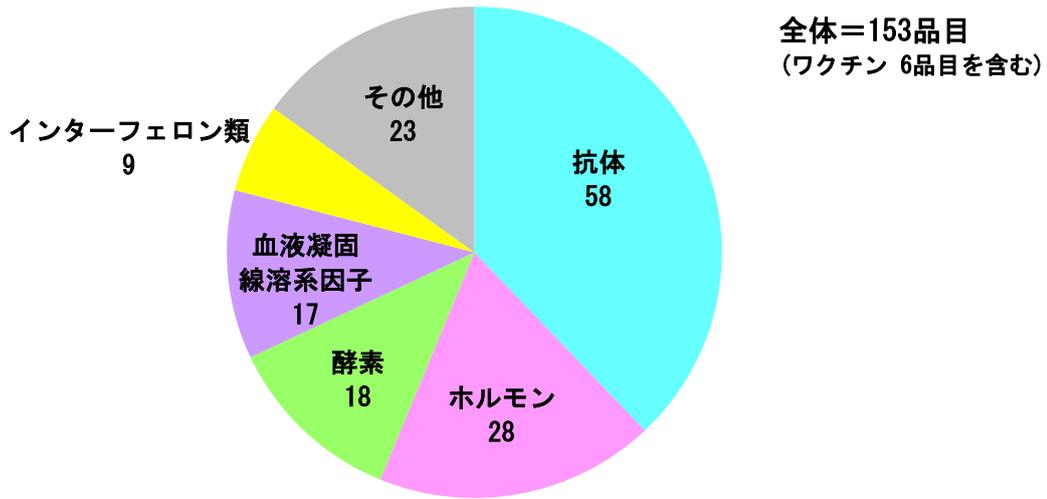
ひとくちにバイオ医薬品といってもさまざまな種類があるが、大きくは、①補充療法に用いられる医薬品、②抗体医薬品、③その他(酵素やワクチンなど)に分けられる。

このうち、①は生体内のタンパク質を複製したり、改変したりしてつくられる薬であり、主に体内で不足する生理活性タンパク質を補う働きをする。たとえば、糖尿病に対するインスリン、血友病に対する血液凝固因子、腎性貧血に対するエリスロポエチンが補充療法の医薬品として挙げられる。

一方、②は免疫機構の抗体の構造を利用してつくられる薬であり、主に、病気に関連する分子の機能を阻害する働きをする。たとえば、抗リウマチ薬や、抗がん剤の免疫チェックポイント阻害薬などが抗体医薬品として挙げられる¹。

¹ 抗リウマチ薬には抗 TNF 抗体。抗がん剤には抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 HER2 抗体などが利用される。

図表1. 種類別のバイオ医薬品数



※「日本で承認されたバイオ医薬品（バイオ後続品を除く）」（国立医薬品食品衛生研究所，2019年5月1日現在）より、筆者作成

2 | バイオ医薬品は分子量が大きく、消化器で分解されるのを避けて注射剤となることが多い

バイオ医薬品の特徴として、化学合成医薬品と比べて、分子量が非常に大きいことが挙げられる。同じ製法で製造しても、タンパク質の糖鎖構造などが完全に同じになるとは限らず、品質特性が不均一となる可能性がある。

また通常、バイオ医薬品は経口投与しても、体内の消化酵素の作用により分解されてしまう。すなわち、タンパク質構造が維持できず、薬効が発揮できない。そのため一般的に、注射剤として静脈、筋肉、皮下などに直接投与するか、もしくは点滴として静脈に投与する²。注射剤は、一般の人が用いる一般用医薬品としては適当ではないとされる。このため、バイオ医薬品はすべて、医師や歯科医師の処方箋が必要な医療用医薬品となっている。

図表 2. バイオ医薬品と化学合成医薬品の比較（一般的な特徴の比較）

	バイオ医薬品	化学合成医薬品
製造方法	微生物や動物細胞の機能を用いて製造	試験管内などで化学合成により製造
製造過程	管理や分析が難しく、多くのデータが必要となる	一定の管理・分析のもとで安定した製造が可能
製造コスト	多額のコストを要する	低額のコストで済む
薬価	高額	低額
製品数	製品数は限られている（200種類以下）	製品数が多い（1万種類以上）
剤形	主に注射剤	注射剤以外にも錠剤、貼付剤など種類が豊富
分子量	大きい（数千～15万程度）	小さい（多くは500以下）
構造	糖鎖構造等の違いによる不均一性がある	安定した均一な化学構造
後続品	バイオシミラー	ジェネリック医薬品

※「バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」（厚生労働省主催講習会資料，講習会「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」，2019年3月10日（九州大学医学部百年講堂）等をもとに、筆者作成

3 | バイオ医薬品の製造には多額のコストがかかる

バイオ医薬品は、微生物や動物細胞の機能を用いて、発酵、培養などにより製造されるため、培養

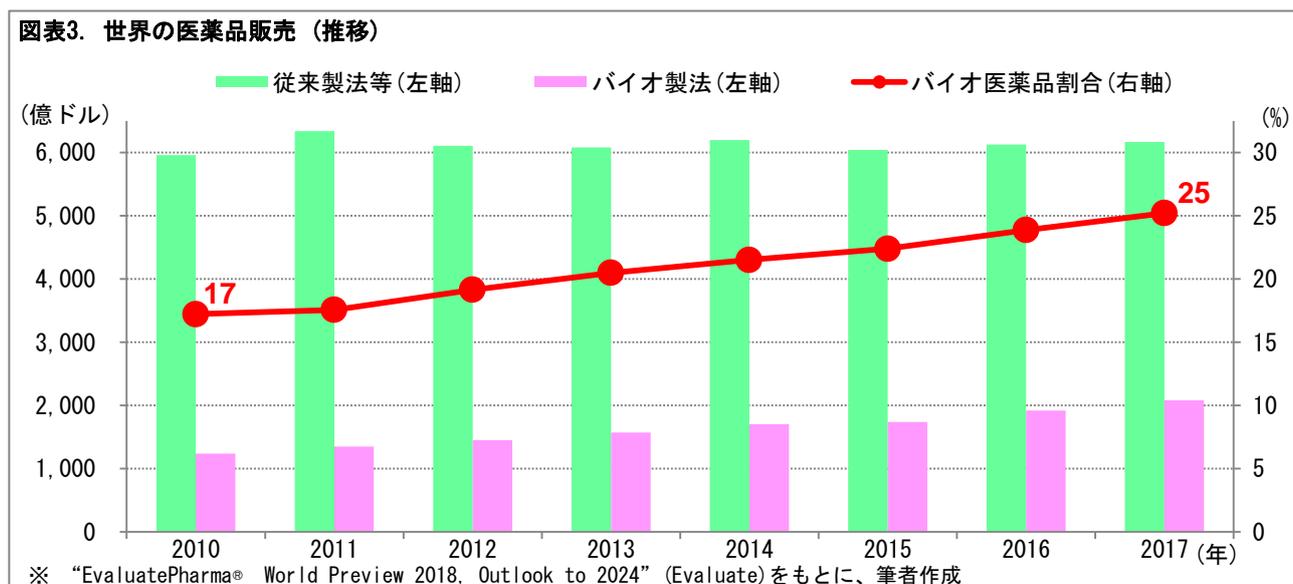
² 現在のところ、注射剤ではないバイオ医薬品は、トラフェルミン噴霧剤（褥瘡（じょくそう）の薬）、トラフェルミン歯科溶液、ドルナーゼアルファ吸入液（嚢胞性線維症の肺機能改善薬）のみ。

棟など大がかりな製造設備を要する。また、製法の管理や、生成された成分の分析には、多くのデータが必要となる。このため、バイオ医薬品の製造には多額のコストがかかる。一方、つくられた医薬品は顕著な薬効を示すことが多い。こうしたことから、バイオ医薬品は薬価が高額となる傾向がある。

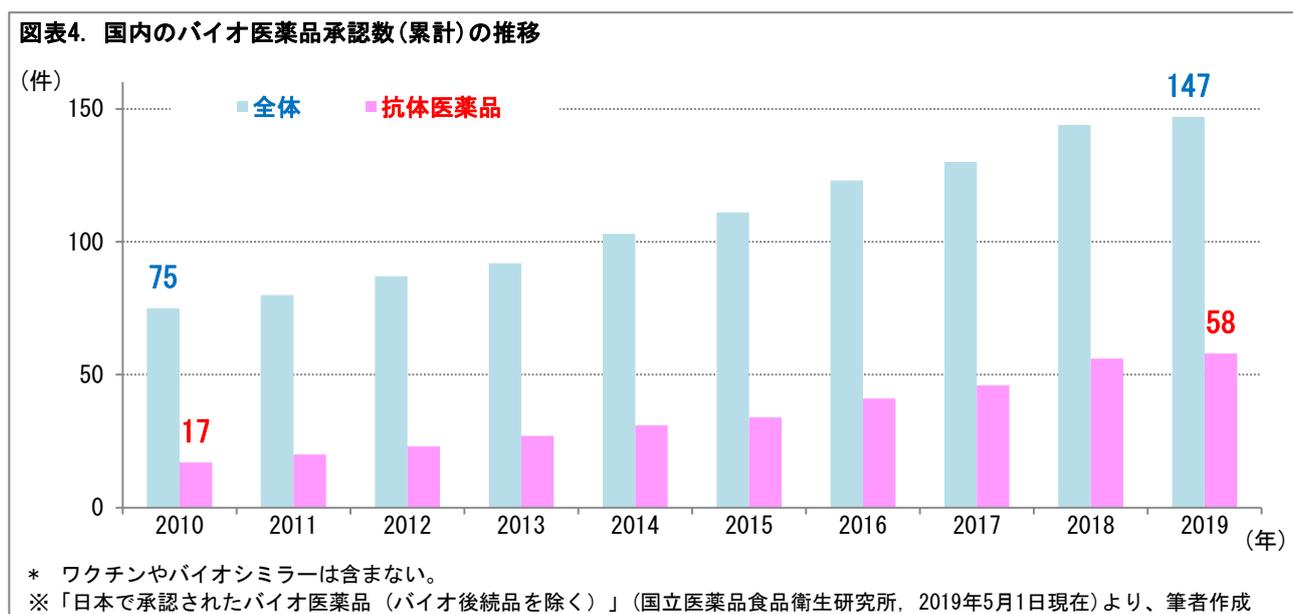
4 | バイオ医薬品は近年急激に拡大している

バイオ医薬品の先駆けとしては、1980年代に承認された、ヒトインスリン、インターフェロン、B型肝炎ワクチンなどが有名である。近年、抗体医薬品を中心に、製造や販売が急激に拡大している。

世界での医薬品売上の推移をみると、2010年から2017年にかけて従来製法等によるものがほぼ横這いなのに対して、バイオ医薬品は7割近い伸びを示している。この結果、バイオ医薬品の占率は、2010年の17%から、2017年の25%へと高まっている。



一方、国内で承認されたバイオ医薬品累計の推移をみると、2010年には75件だったが、2019年5月時点で147件へと、ほぼ倍増している（ワクチンやバイオシミラーは含まない）。このうち、抗体医薬品は、2010年の17件から2019年5月の58件へと、3倍を超える増加となっている。



3—バイオシミラーとジェネリック医薬品の相違点

バイオシミラーはバイオ医薬品の後続品である。先行品の特許が切れた後に、低価格で販売されるという点で、ジェネリック医薬品と同じ特徴を持っている。しかし、バイオシミラーをジェネリック医薬品と同じものとしてとらえることは適切ではない。両者の相違点をみていこう。

1 | バイオシミラーは、先行品と有効性・安全性が全く同じというわけではない

バイオシミラーはバイオ医薬品と同様、微生物や動物細胞の機能を用いて、発酵、培養などにより製造される。一般に、発酵や培養の進み方は、気温、湿度、気圧などの条件によって影響を受ける。このため、先行品と同じ製法で製造しても、できあがるタンパク質が完全に同じとは限らない。つまり、バイオ医薬品は、先行品と品質特性や、有効性・安全性が全く同じというわけではない。これは、先行品と化学組成が完全に同じで、品質特性、有効性・安全性が先行品と変わらないとされる、ジェネリック医薬品とは異なる点である。

この結果、バイオシミラーは、開発時に先行品と同等・同質の有効性・安全性を持つことを臨床試験により確認しなくてはならないとされている。

2 | 初収載時のバイオシミラーの薬価は、原則として、先行品の7割水準

薬価基準に初めて収載される場合、バイオシミラーは先行品の薬価の7割、ジェネリックは5割(内用薬で10品目を超えるものについては、それぞれ6割、4割)が原則とされている。バイオシミラーには、承認申請に当たって実施した臨床試験の充実度に応じて、最大1割分の上乗せがなされることもある。バイオシミラーは、先行品からの割引幅がジェネリック医薬品よりも小さく設定されている。

図表5. バイオシミラーとジェネリック医薬品の比較

	バイオシミラー	ジェネリック医薬品
分子構造	巨大で複雑	小さくて単純
有効性・安全性	バイオ医薬品と、ほぼ同じ	化学合成医薬品と同じ
製造時の臨床試験	有効性・安全性評価のための試験が必要	不要
開発・製造設備費用	高額(数百億円)	低額(数億円)
薬価 (薬価基準初収載時)	先行品の7割 (内用薬で10品目を超えるものについては6割) (臨床試験の充実度に応じて、最大1割分の上乗せがなされることもある)	先行品の5割 (内用薬で10品目を超えるものについては4割)
承認された品目数	10成分18品目	品目数が多い(9,016品目*)

* 先発医薬品と同額又は薬価が高い67品目を含む。なお全品目数は16,510で、ジェネリック医薬品の品目数はその半数以上を占める。

※『『経済財政運営と改革の基本方針2018』、『未来投資戦略2018』及び『規制改革実施計画』について(参考資料)』(第63回社会保障審議会医療部会、参考資料2、平成30年7月27日)、「日米欧で承認されたバイオ後続品」(国立医薬品食品衛生研究所、2019年6月22日)、「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について(令和元年10月1日適用)」(厚生労働省ホームページ)より、筆者作成

3 | 現在までに日本で承認されたバイオシミラーは、10成分18品目

バイオシミラーは、ジェネリック医薬品とは、製造にかかるコストが異なる。また、開発時には、臨床試験も必要となる。そのため、現在までに日本で承認されたバイオシミラーは、10成分18品目に限られている。これは、EUの14成分49品目、アメリカの12成分23品目の承認と比べて、少ない状況にある³。日本では、現在はバイオシミラー開発の黎明期にあるといえる。

³ 「日米欧で承認されたバイオ後続品」(国立医薬品食品衛生研究所、2019年6月22日)より。

先行品と同等・同質の有効性・安全性があり、先行品よりも安価であるというバイオシミラーの有益性を踏まえると、その開発・普及を進めていくことが必要な状況といえる。

4—バイオシミラーの普及のための検討ポイント

バイオシミラーを医療現場で用いることは、患者の病状改善の面からも、医療費抑制の面からも重要といえる。しかし日本では、その普及が十分に進んでいない。考えられる原因をみていこう。

1 | 高額療養費制度や医療費助成制度により、患者がバイオシミラーを選択するインセンティブが乏しい

高額療養費制度により、患者の毎月の自己負担額には上限がある。そのため、先行品のバイオ医薬品でも、バイオシミラーでも、患者にとって自己負担額は変わらないという状態が生じる。

また、クローン病や潰瘍(かいよう)性大腸炎などの指定難病の患者に対しては、国の医療費助成制度が設けられている。患者の毎月の自己負担額の上限は1~2万円、上位所得者でも3万円となっている。この制度も、バイオシミラーを選択する患者のインセンティブを薄める要因となっている。

2 | 医療関係者がバイオシミラーの有効性・安全性に不安をもつケースがある

バイオシミラーは、先行品のバイオ医薬品と品質特性や、有効性・安全性が全く同じというわけではない。その確保のために、臨床試験を行い、パスしたものが市場で販売されている。しかし、医療関係者の有効性・安全性に対する不安は、完全には拭いきれていないのが現状といえる。

特に、バイオシミラーには、「適応症の外挿」という開発時の承認ルールがある。

図表 6. バイオシミラー開発における「適応症の外挿」

- ・ 先行バイオ医薬品が複数の適応症を有する場合、1つの臨床試験で、ある適応症において先行バイオ医薬品と同等・同質であり、他の適応症においても薬理学的に同様の作用が期待できることを説明できれば、臨床試験を実施せずに、その適応症の追加が認められる
- ・ 作用機序が異なる場合は、別途、臨床試験データの取得が必要

※「バイオシミラーを評価するポイントと病院での導入事例」(厚生労働省主催 講習会「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」(九州大学医学部百年講堂), 2019年3月10日)をもとに、筆者作成

たとえば、「レミケード」という医薬品のバイオシミラーである「インフリキシマブ」は、関節リウマチについて、先行品と臨床薬物動態や有効性が同等であることを臨床試験で検証した。そして、作用機序の類似性などの外挿の正当性を確認⁴したうえで、臨床試験は実施せずに、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬(かんせん)についても、適応症として承認されている。しかし、この外挿のルールが医師等に十分に理解されておらず、バイオシミラーの処方が進まない一因となっているとの見方もある。

3 | 政府は、バイオシミラー開発を通じた創薬イノベーションを模索している段階にある

これまで、バイオシミラーの開発・製造は、欧米のメーカーが先行している。現在日本で販売されているバイオシミラーは、ほとんどが輸入品である。このため、このままバイオシミラーの普及を拡大しても、国内で製造・品質管理のノウハウや技術の蓄積は進まないとみられる。政府は、日本の医薬品メーカーによるバイオシミラーの製造に向けて、創薬イノベーションを模索している段階にある。

⁴ 具体的には、腫瘍壊死因子 TNF- α の病態形成における役割と作用機序の類似性、品質試験及び非臨床試験における高い類似性、関節リウマチ患者における臨床薬物動態・有効性の同等性、安全性プロファイルの差異に関する特段の懸念がないことの確認を指す。(図表 6 と同じ出典資料をもとに、筆者がまとめた)

5—おわりに（私見）

本稿では、バイオ医薬品とバイオシミラーの特徴を概観した。その上で、バイオシミラーの普及に向けた検討ポイントをみていった。

バイオ医薬品は、抗がん剤における免疫チェックポイント阻害薬にみられるように、従来の医療を劇的に変化させる可能性を有している。これから、バイオ医薬品の特許は、次々と満了の時期を迎える。特許満了後には、ジェネリック医薬品と同様に、バイオシミラーによる低価格化が進められていくものと思われる。その普及のためには、有効性・安全性に関する医療従事者の不安の緩和と、一般の人々の認知度を高めることが必要となろう。

引き続き、バイオ医薬品と、バイオシミラーを巡る各種の取り組みに、注目していきたい。