

## 〔一般論文〕

テリパラチドにおける先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの  
切り替えの影響とバイオシミラー普及の課題Impact of Switching from Originator to Biosimilar in Teriparatide and  
Issues in Spreading Biosimilars関屋 裕史<sup>\*a</sup>, 緒方 豊<sup>b</sup>, 森木 豊栄<sup>c</sup>, 池田 龍二<sup>a</sup>Hiroshi SEKIYA<sup>\*a</sup>, Yutaka OGATA<sup>b</sup>, Toyosaka MORIKI<sup>c</sup>, Ryuji IKEDA<sup>a</sup><sup>a</sup>宮崎大学医学部附属病院薬剤部, <sup>b</sup>株式会社アステム, <sup>c</sup>鴻池メディカル株式会社Received May 17, 2024  
Accepted September 24, 2024

**Summary:** Annual medical expenses are increasing in Japan because of the widespread use of biopharmaceuticals. Biosimilars (BSs) are comparable or homogeneous to originators (ORs) and are cheaper than ORs. Therefore, the spread of BS is expected to optimize medical expenditure. The University of Miyazaki Hospital, in June 2020, completely switched from OR to BS for teriparatide (genetically recombinant), a recombinant human parathyroid hormone analog utilized to treat osteoporosis. BS demonstrated the lowest drug cost per patient among the teriparatide preparations, and thus, drug costs were reduced by 2,095,216 yen over 27 months. However, prescriptions for the original teriparatide acetate autoinjector (TAT\_A) increased after switching to BS, whereas prescriptions for BS decreased. TAT\_A exhibited a higher drug cost per patient than the OR. Moreover, it is less effective than OR in the clinical practice guidelines. However, TAT\_A demonstrates the advantage of being an autoinjector and requires fewer injections than the OR. The drug prices and price differences between OR and BS decreased after the sale of BS, but the drug price of TAT\_A minimally decreased. Issues with the spread of BS include competition with other drugs with the same indications, falling drug prices caused by total price transactions, drug price systems that reflect prevailing market prices, and social security systems that do not incorporate cost-effectiveness. The government must implement rational policies based on evidence and strengthen governance to popularize BS.

**Key words:** drugs with the same indications, National Health Insurance (NHI), total value transactions, cost-effectiveness, governance

**要旨:** 本邦の医療費は、年々増加している。その原因のひとつは、バイオ医薬品である。バイオシミラー (BS) は、先行バイオ医薬品 (OR) と同等/同質であり、OR よりも安価とされている。そのため、BS 普及は、医療費適正化への取り組みとして期待されている。2020年6月、宮崎大学医学部附属病院は、骨粗鬆症治療薬であるヒト副甲状腺ホルモン製剤のテリパラチド (遺伝子組換え) のORをBSへ完全に切り替えた。BSは、テリパラチド製剤の中で1人当たりの治療における薬剤費が最も安価である。結果、薬剤費は、27ヵ月間で2,095,216円削減できた。しかし、BS切り替え後、先発医薬品でテリパラチド酢酸塩のオートインジェクター (TAT\_A) の処方が増加し、BSの処方が減少した。TAT\_Aは、ORよりも1人当たりの治療における薬剤費が高く、診療ガイドラインにおける有効性は低い。しかしながら、TAT\_Aは、剤形がオートインジェクターである点と投与回数が少ない点で製剤優位性がある。また、BS上市后、バイオ医薬品の薬価と薬価差は下落したが、TAT\_Aの薬価は殆ど下落していない。BS普及の課題には、同種同効薬との競合、総価取引や市場実勢価格を反映した薬価制度による薬価の下落、費用対効果が組み込まれていない社会保障制度が示唆された。BS普及には、国によるエビデンスに基づいた合理的な政策の実施とガバナンスの強化が必要である。

**キーワード:** 同種同効薬, 薬価制度, 総価取引, 費用対効果, ガバナンス

\* 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200

TEL: 0985-85-1512 FAX: 0985-84-3361

E-mail: hiroshi\_sekiya@med.miyazaki-u.ac.jp

## 緒 言

本邦の国民医療費は2022年度では46.7兆円となり、年々増加している。一方、国民医療費における薬剤費比率は約20%で推移しているが、薬剤費総額（国民医療費ベース）の年平均伸び率は2.0%強となっており、社会保障制度への薬剤費の影響が懸念されている。薬剤費増加の要因のひとつには、バイオ医薬品がある。バイオ医薬品は1980年頃に登場し、2000年以降に分子標的薬が開発され、がん、リウマチ、ファブリー病などのキードラッグとして優れた治療効果を示す<sup>1)</sup>。しかし、開発や製造には高度な技術や設備を要し、薬価は高額となる。近年、医薬品の労働生産性アウトカムの評価と利活用<sup>2)</sup>が着目されているが、本邦の薬価制度や社会保障制度へは反映されていない。また、1961年より開始された国民皆保険制度は、超少子高齢化の人口構造問題、高額化する医療費などの課題に直面し、財源の確保に困窮している。2007年以降、医療費適正化政策のひとつとして取り組まれている後発医薬品（generic drug：以下GE）は、治療の質を担保しながら、薬剤費を抑制する方法として普及が進められてきたが、2021年以降、GEの数量ベースでの置換率は概ね目標の80%に達している。そのため、次の医療費適正化政策として、バイオ医薬品のGEに該当するバイオシミラー（biosimilar：以下、BS）の普及が図られている。

BSは、先行バイオ医薬品（originator：以下、OR）の後続品である。BSの定義は、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（OR）と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」とされている。原則、ORの7割の薬価が設定され、バイオ後続品とも呼ばれる。2024年4月1日時点で18成分が承認、17成分が上市されている。2020年度の診療報酬改定ではバイオ後続品導入初期加算が新設され、BS普及の促進と医療費適正化効果が期待されている<sup>3)</sup>。また、厚生労働省は「経済財政運営と改革の基本方針2022」に基づき、2023年4月に「2029年度末までに、バイオシミラーに80%以上置き換わった成分数が全体の成分数の60%以上にあること」とBS使用の数値目標を提示した。BSを推奨する診療ガイドラインも増えており、BS普及への環境整備

は進んでいる。しかし、本邦でのBS普及は、開発、認知度、経済的メリットなどの複数の課題が原因で進んでいない<sup>4)</sup>。一方、少子高齢化問題は、刻一刻と深刻化している。BS普及は、医療を含む社会保障制度を存続させるためにも急務である。

宮崎大学医学部附属病院（以下、当院）は、604床、30診療科からなる特定機能病院である。2020年6月、医療費と病院経営の適正化を目的として骨粗鬆症治療薬でヒト副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：以下、PTH）の活性部分であるN端側34個のアミノ酸で構成されたPTH製剤のORであるテリパラチド皮下注キット600  $\mu$ g [teriparatide (genetical recombination) subcutaneous injection kit 600  $\mu$ g：以下、テリパラチドOR]をテリパラチドBS皮下注キット600  $\mu$ g [teriparatide (genetical recombination) bs subcutaneous injection kit 600  $\mu$ g：以下、テリパラチドBS]へ完全に切り替えた。PTHは、間欠投与により骨形成促進作用を発揮する。また、テリパラチドORからテリパラチドBSへの切り替えは治療学的安全性の観点で妥当性があり、薬剤費削減に貢献することが報告されている<sup>5)</sup>。一方、BS普及では、ORとBSの有効性安全性に関する評価が特に重要とされており、これまでにG-CSF製剤、エタネルセプト、リツキシマブ、トラスツズマブなどでORとBSに違いがないことが本邦の臨床データを基に報告されている<sup>6-9)</sup>。BS使用に向けたエビデンスの構築は進んでいるが、ORと同等／同質の品質、安全性、有効性が証明されている場合においてもBS使用が進んでいない状況も認められる。そこで本研究では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査報告書（2019年9月20日）においてテリパラチドORと同等／同質の品質、安全性、有効性が証明され適応が一致しているテリパラチドBSを含むPTH製剤5品目（採用薬）の用法、用量、薬価、患者1人に必要となる薬剤数量と薬剤費、院内でのテリパラチドBSへの切り替え前後での院内と院外の処方数量と薬剤費、テリパラチドBS上市後のテリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差を調査し、テリパラチドにおけるORからBSへの切り替えの影響とBS普及の課題について検討したので報告する。

## 方 法

### 1. 情報収集

調査対象医薬品は、採用薬のテリパラチドOR

とテリパラチドBS, 先発医薬品でテリパラチド酢酸塩が成分のバイアル製剤 (teriparatide acetate teriparatide vial: 以下, テリパラチド酢酸塩V) とオートインジェクター製剤 (teriparatide acetate teriparatide autoinjector [TAT\_A]: 以下, テリパラチド酢酸塩AT), アバロパラチド酢酸塩が成分のカートリッジ剤 (abaloparatide acetate subcutaneous injection cart: 以下, アバロパラチド) とした。処方数量は医事情報 (レセプト) のEFファイルより, 購入数量は医薬品在庫管理システムより情報収集した。薬価は, 保険薬事典Plus+ (平成30年4月版から令和5年4月版, 株式会社じほう), 「使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部を改訂する件 (令和元年8月19日厚生労働省告示第八十七号)」, 製薬企業の上市時の資料を用い, 単位は円とした。医薬品の販売日, 用法, 用量は, 添付文書 (2023年12月27日参照) から情報収集した。情報収集は後方視的に行った。

## 2. 対象医薬品5品目の患者1人に必要となる薬剤数量と薬剤費

対象医薬品5品目の用法, 用量, 薬価, 患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費を比較した。薬価は, 2023年4月の薬価を用いた。

## 3. 対象医薬品5品目の薬価推移と薬価改定の影響

薬価は, 2018年4月から2023年4月の期間で調査した。BS上市後の薬価改定の影響は, 2019年10月と2019年10月以降に上市された薬剤の上市時の薬価を「100%」として, 2019年10月から2023年4月の期間で調査した。また, 2019年10月から2023年4月の期間でテリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差の推移も調査した。

## 4. 対象医薬品4品目 (アバロパラチドを除く) の院内での処方数量と薬剤費, BS切り替えによる薬剤費削減額

調査期間は, 2019年6月から2022年8月 (39ヵ月) とした。薬剤費は, 処方数量に薬価を掛けて算出した。テリパラチドBSへの切り替えによる薬剤費削減額は, テリパラチドBSの処方数量にテリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差を掛けて算出した。月単位の値は, 平均値±標準偏差とした。なお, 調査期間においてアバロパラチドは上市されていないため除外した。

## 5. 対象医薬品4品目 (テリパラチド酢酸塩Vを除く) の処方数量と薬剤費

自己注射可能な対象医薬品4品目 (テリパラチド酢酸塩Vを除く) の院内と院外の処方数量は, 2020年6月から2023年9月 (40ヵ月) で調査した。薬剤費は, 処方数量に薬価を掛けて算出した。月単位の値は, 平均値±標準偏差とした。

## 6. BS (採用薬) の数量ベースでの成分ごとのBS置換率

調査期間は, 2021年4月から2023年9月 (30ヵ月) とした。調査対象とした成分は, 2023年10月時点で採用薬の15成分とした。6ヵ月単位のBS置換率は,  $BS置換率(\%) = BS購入数量 \div (BS購入数量 + OR購入数量) \times 100$  で算出した。

## 7. 医薬品総購入費におけるバイオ医薬品とBSの購入費割合

調査期間は, 2021年9月から2023年8月 (24ヵ月) とした。購入費割合は,  $バイオ医薬品購入費割合(\%) = バイオ医薬品購入費 \div 医薬品総購入費 \times 100$ ,  $BS購入費割合(\%) = BS購入費 \div 医薬品総購入費 \times 100$  で算出した。購入費は購入数量に薬価を掛けて算出し, 月単位の値は平均値±標準偏差とした。

## 結 果

### 1. 対象医薬品5品目の患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費

対象医薬品5品目の用法, 用量, 薬価, 患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費は, Table 1に示す。患者1人の治療において必要となる薬剤数量は, バイオ医薬品の26筒と比較して, テリパラチド酢酸塩Vは4倍, テリパラチド酢酸塩ATは8倍, アバロパラチドは1.5倍であった。また, 薬剤費は, テリパラチドORと比較して, テリパラチドBSは0.66倍, テリパラチド酢酸塩Vは1.49倍, テリパラチド酢酸塩ATは1.63倍, アバロパラチドは0.82倍であった。

### 2. 対象医薬品5品目の薬価推移と薬価改定の影響

薬価は, Table 2に示す。また, テリパラチドBS上市後の薬価推移は, Fig. 1に示す。テリパラチド酢酸塩V, テリパラチド酢酸塩ATの2019年10月以降の薬価変動は殆どないが, テリパラチドORとテリパラチドBSのテリパラチドBS上市時と比較した2023年4

Table 1 宮崎大学医学部附属病院採用PTH製剤一覧

| 薬品名称<br>(一般名・規格・含量)                                             | 医薬品区分<br>(製剤の特徴)<br>【略語】 <sup>5)</sup>      | 販売日          | 自己<br>注射 | 採用日 <sup>4)</sup>        | 用法及び用量                                                                                   | 薬価 <sup>3)</sup><br>(円) | 包装単位                 | 患者1人の治療に必要な薬剤数量・薬剤費 |            |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|----------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|------------|
|                                                                 |                                             |              |          |                          |                                                                                          |                         |                      | 薬剤<br>数量            | 薬剤費<br>(円) |
| テリパラチド<br>(遺伝子組換え)<br>皮下注キット<br>600 $\mu\text{g}$ <sup>1)</sup> | 先行バイオ医薬品<br>(ベン型コンビネーション製剤)<br>【テリパラチドOR】   | 2010年<br>10月 | 可        | 2011年12月<br>(取消：2020年5月) | 通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)として20 $\mu\text{g}$ を皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること              | 29,412                  | 1 筒                  | 26                  | 764,712    |
|                                                                 | バイオシミラー<br>(ベン型コンビネーション製剤)<br>【テリパラチドBS】    | 2019年<br>11月 | 可        | 2020年5月                  | 通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え) [テリパラチド後続1] として20 $\mu\text{g}$ を皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること | 19,285                  | 1 筒                  | 26                  | 501,410    |
| テリパラチド<br>酢酸塩皮下注用<br>56.5 $\mu\text{g}$<br>(溶解液付)               | 先発医薬品<br>(溶解液付)<br>(バイアル製剤)<br>【テリパラチド酢酸塩V】 | 2011年<br>11月 | 不可       | 2014年2月<br>(取消：2023年6月)  | 通常、成人には、テリパラチドとして56.5 $\mu\text{g}$ を1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月までとすること                   | 10,967                  | 1 バイアル               | 104                 | 1,140,568  |
| テリパラチド<br>酢酸塩皮下注<br>28.2 $\mu\text{g}$ オート<br>インジェクター           | 先発医薬品<br>(オートインジェクター製剤)<br>【テリパラチド酢酸塩AT】    | 2019年<br>12月 | 可        | 2019年12月                 | 通常、成人には、テリパラチドとして28.2 $\mu\text{g}$ を1日1回、週に2回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月までとすること                | 5,995                   | 4 筒                  | 208                 | 1,246,960  |
| アバロバラチド<br>酢酸塩皮下注<br>カートリッジ<br>1.5 mg <sup>2)</sup>             | 先発医薬品<br>(カートリッジ剤)<br>【アバロバラチド】             | 2023年<br>1月  | 可        | 2023年2月                  | 通常、成人には1日1回アバロバラチドとして80 $\mu\text{g}$ を皮下に注射する。なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること                     | 16,128                  | 1 カートリッジ<br>(1.5 mg) | 39                  | 628,992    |

・ PTH; parathyroid hormone

・ 1)：投与期間24ヵ月間を104週間、キット製剤は1筒28日間使用で試算

・ 2)：投与期間18ヵ月間を78週間、1カートリッジ14日間使用で試算

・ 3)：薬価は2023年4月の薬価を使用

・ 4)：採用薬として採用した日(院内と院外に処方可能)

・ 5)：【略語】本文参照

Table 2 宮崎大学医学部附属病院採用PTH製剤の薬価推移

| 薬品名称<br>(一般名・規格・含量)                           | 医薬品区分<br>(製剤の特徴)<br>【略語】 <sup>4)</sup>    | 各年度の薬価(円) |        |                      |        |        |                      |        |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|--------|----------------------|--------|--------|----------------------|--------|
|                                               |                                           | 2018年度    | 2019年度 |                      | 2020年度 | 2021年度 | 2022年度               | 2023年度 |
|                                               |                                           |           | 4月-9月  | 10月-3月               |        |        |                      |        |
| テリパラチド(遺伝子組換え)<br>皮下注キット600 $\mu\text{g}$     | 先行バイオ医薬品<br>(ベン型コンビネーション製剤)<br>【テリパラチドOR】 | 43,334    | 43,334 | 44,136               | 36,555 | 34,590 | 32,253               | 29,412 |
|                                               | バイオシミラー<br>(ベン型コンビネーション製剤)<br>【テリパラチドBS】  |           |        | 26,491 <sup>1)</sup> | 25,643 | 23,746 | 21,577               | 19,285 |
| テリパラチド酢酸塩皮下注用<br>56.5 $\mu\text{g}$ (溶解液付)    | 先発医薬品(溶解液付)<br>(バイアル製剤)<br>【テリパラチド酢酸塩V】   | 10,823    | 10,823 | 11,012               | 10,998 | 10,998 | 10,967               | 10,967 |
| テリパラチド酢酸塩皮下注<br>28.2 $\mu\text{g}$ オートインジェクター | 先発医薬品<br>(オートインジェクター製剤)<br>【テリパラチド酢酸塩AT】  |           |        | 6,018 <sup>2)</sup>  | 6,018  | 6,018  | 5,995                | 5,995  |
| アバロバラチド酢酸塩皮下注<br>カートリッジ1.5 mg                 | 先発医薬品<br>(カートリッジ剤)<br>【アバロバラチド】           |           |        |                      |        |        | 16,128 <sup>3)</sup> | 16,128 |

・ 薬価改定後の各年度の薬価を表示

・ PTH; parathyroid hormone

・ 1)：2019年11月上市時の薬価

・ 2)：2019年12月上市時の薬価

・ 3)：2023年1月上市時の薬価

・ 4)：【略語】本文参照

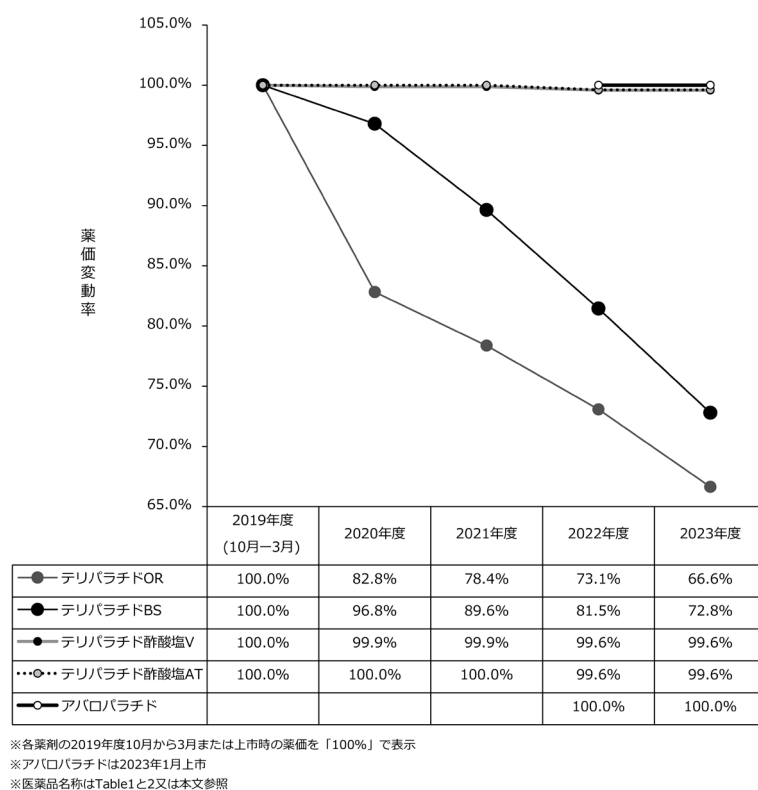


Fig. 1 2019年度10月から3月または上市時の薬価を基準とした対象医薬品5品目の薬価改定ごとの薬価変動の推移

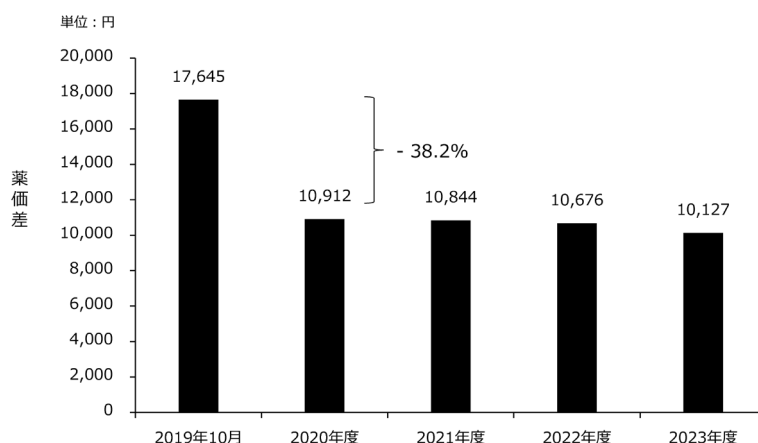


Fig. 2 テリパラチド（遺伝子組換え）皮下注キット600  $\mu$ gの先行バイオ医薬品とバイオシミラーの薬価差の推移

月の薬価は、テリパラチドORで33.4%，テリパラチドBSで27.2%下落していた。また、テリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差の推移は、Fig. 2に示す。テリパラチドBS上市后6ヵ月以内に薬価差は6,733円（38.2%）下落し、その後も下落は継続していた。

- 対象医薬品4品目（アバロパラチドを除く）の院内での処方数量と薬剤費，BS切り替えによる薬剤費削減額  
 院内での処方数量と薬剤費，テリパラチドBS処

方による薬剤費削減額は、Fig. 3に示す。2019年6月から2020年5月，2020年7月から2021年6月，2021年7月から2022年6月のテリパラチドORとテリパラチドBSの月単位での処方数量は $17.0 \pm 4.0$ 筒， $9.3 \pm 3.8$ 筒， $5.3 \pm 2.9$ 筒と減少し，テリパラチド酢酸塩ATの処方数量は2021年8月以降増加した。一方，テリパラチドBSへの切り替え前後の2019年12月から2020年5月，2020年7月から12月，2022年3月から8月の対象医薬品4品目の月単位での総薬剤費は， $72.6 \pm 17.7$ 万円， $28.8 \pm 10.8$ 万円， $42.7 \pm 10.4$ 万円

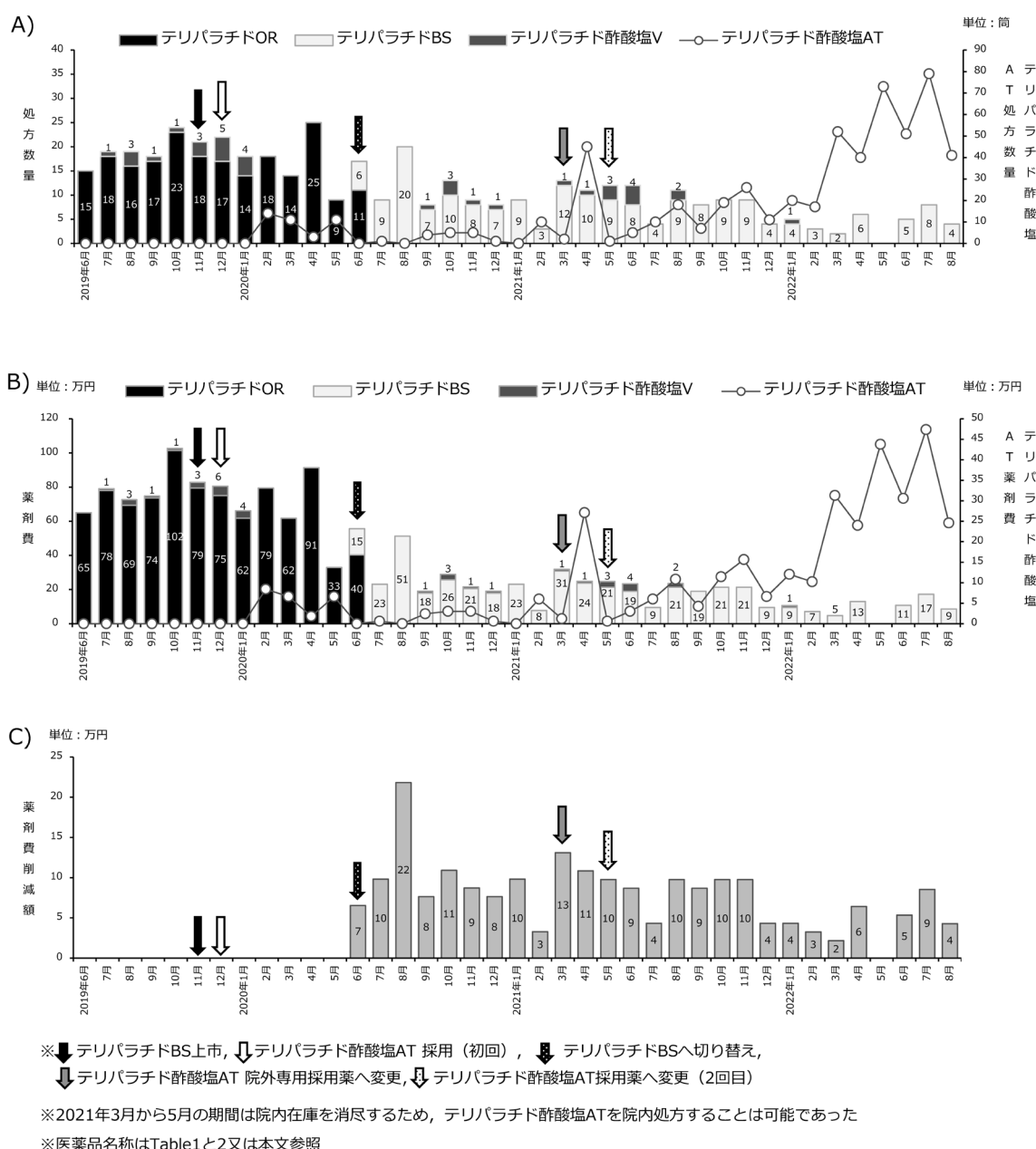


Fig. 3 テリパラチド製剤4品目の院内での処方数量、薬剤費、バイオシミラー切り替えによる薬剤費削減額の推移

A：処方数量の推移  
 B：薬剤費の推移  
 C：バイオシミラー切り替えによる薬剤費削減額の推移

であった。2020年6月から2022年8月(27ヵ月)のテリパラチドBSへの切り替えによる薬剤費削減額は209.5万円(7.8±4.1万円/月)であった。

#### 4. 対象医薬品4品目(テリパラチド酢酸塩Vを除く)の処方数量と薬剤費

2020年6月から2023年9月(40ヵ月)の院内と院外の処方数量と薬剤費の推移は、Fig. 4に示す。テリパラチドORとテリパラチドBS、テリパラチド酢酸塩ATの月単位の処方数量と薬剤費は、2020年6月か

ら2021年3月(10ヵ月)で、院内が1.1±3.3筒、9.1±4.3筒、2.8±3.1筒と4.0±12.1万円、23.3±11.0万円、1.7±1.8万円、院外が10.5±6.1筒、3.1±2.4筒、10.3±10.6筒と38.4±22.3万円、7.9±6.1万円、6.2±6.4万円であった。同期間の処方数量と薬剤費におけるテリパラチド酢酸塩ATの割合は、院内が21.5%と5.8%、院外が43.1%と11.8%であった。また、2021年4月から2022年1月(10ヵ月)における月単位の処方数量と薬剤費は、院内が0筒、7.4±2.3筒、16.2±12.1筒と0円、17.6±5.4万円、9.7±7.3万円、院外が1.9±1.4筒、

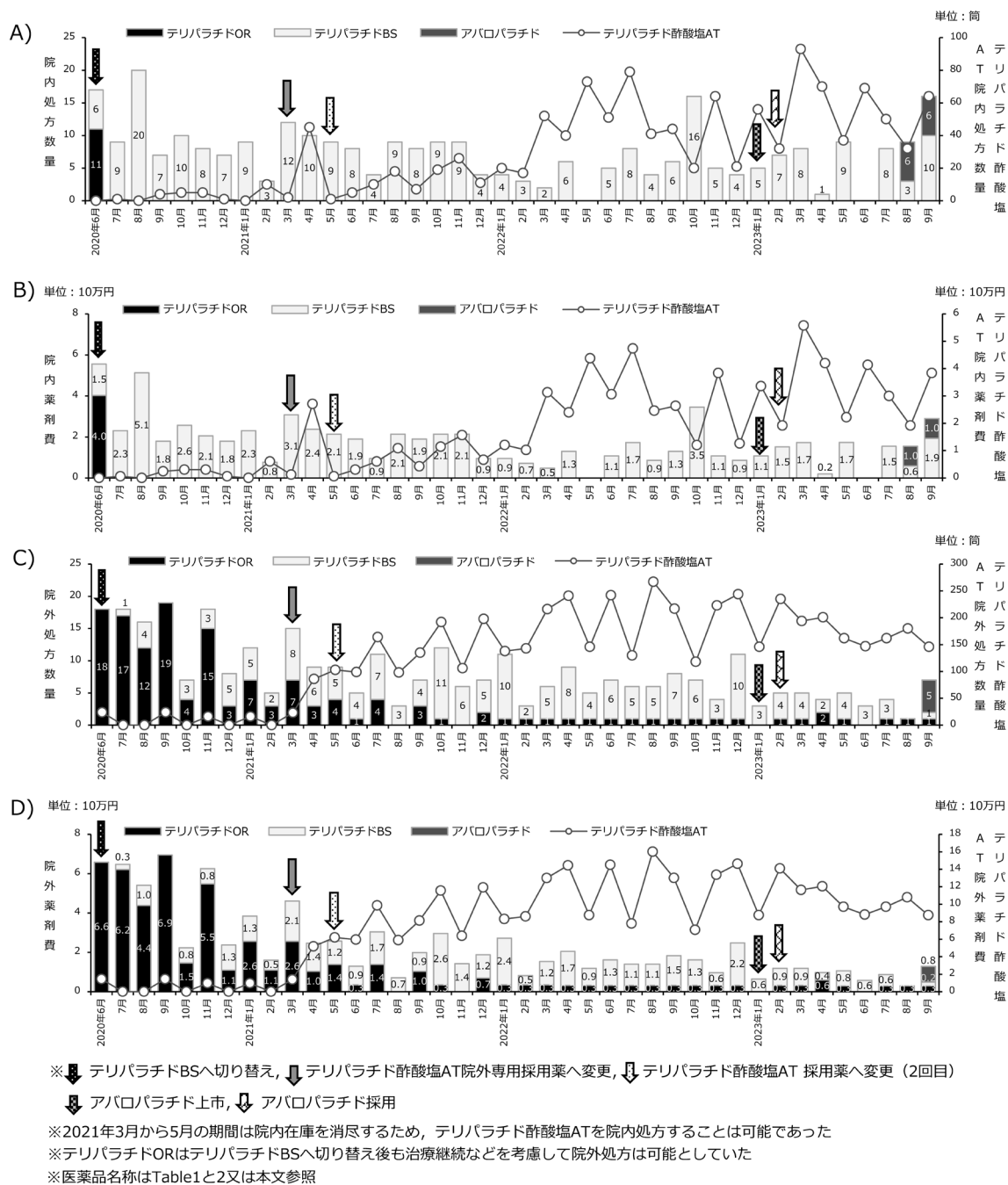


Fig. 4 テリパラチド製剤（自己注射剤）の院内および院外での処方数量と薬剤費の推移

- A: 院内処方数量の推移  
 B: 院内の薬剤費の推移  
 C: 院外処方数量の推移  
 D: 院外の薬剤費の推移

6.1±2.5筒, 131.9±38.6筒と6.6±5.0万円, 14.5±5.9万円, 79.4±23.2万円であった。同期間の処方数量と薬剤費におけるテリパラチド酢酸塩ATの割合は、院内が68.6%と35.7%, 院外が94.3%と79.0%であった。アバロパラチドの処方数量は、2023年2月（採用）から9月（8ヵ月）で院内12カートリッジ, 院外5カートリッジの計17カートリッジであった。

## 5. BS（採用薬）の成分ごとの数量ベースでのBS置換率

結果は、Fig. 5に示す。BS全体の置換率は、2021年度上期から2023年度上期で43.5%から50.3%に増加した。BS置換率では、80%以上が6成分、25%以下が9成分であった。

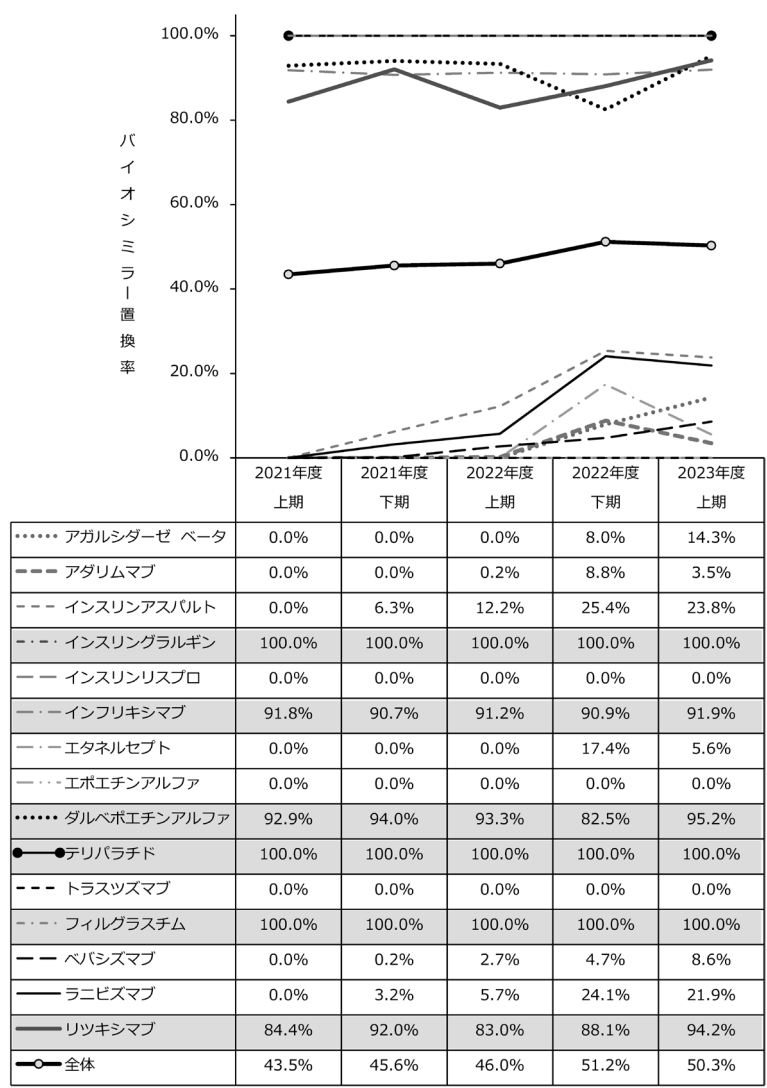


Fig. 5 成分ごとのバイオシミラー置換率（数量ベース）

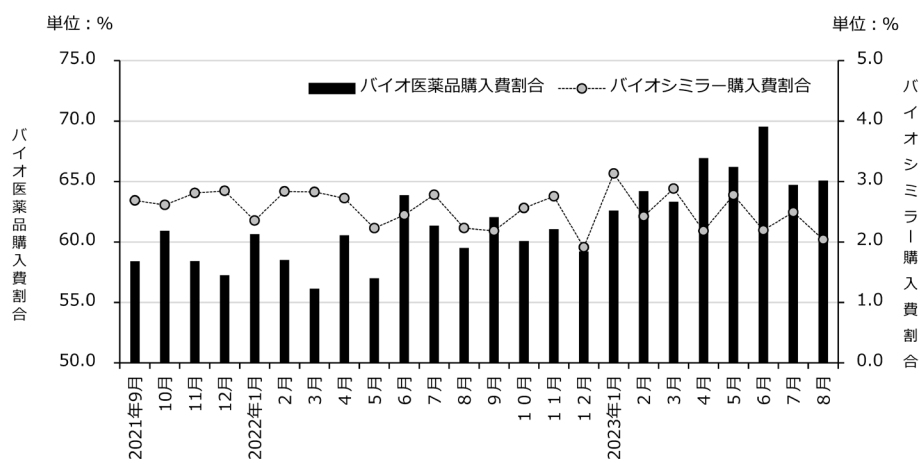


Fig. 6 医薬品総購入費におけるバイオ医薬品とバイオシミラーの購入費割合

6. 医薬品総購入費におけるバイオ医薬品とBSの購入費割合  
結果は、Fig. 6に示す。バイオ医薬品購入費割合

は56.1%から69.5% ( $61.6 \pm 3.3\%$ ) と高く、増加傾向を示した。BSの購入費割合は1.9%から3.1% ( $2.5 \pm 0.3\%$ ) であった。

## 考 察

同種同効薬を含む対象医薬品5品目において、患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費が最も抑えられているのはテリパラチドBSであり、テリパラチドBSは医療費適正化に貢献することが示唆された。しかし、テリパラチドBS上市直後（6ヵ月後）の薬価改定で、BS上市時の薬価と比較してテリパラチドORは7,581円、テリパラチドBSは848円、テリパラチドBSとテリパラチドORの薬価差は6,733円（38.2%）下落していた。当院のGE普及における過去の取り組みにおいて、GE導入の促進剤としてオーソライズド・ジェネリック（authorized generic：以下、AG）を用いて成功した事例を参考にバイオセიმ（以下、バイオAG）のダルベポエチン アルファを導入した際、導入前後で処方数量に違いは認められなかったが、導入前にシミュレーションした薬剤費削減額を下回る結果となった。その原因は、バイオAG上市直後（6ヵ月後）の薬価改定で、バイオAGよりもORの薬価下落率が大きくなり、ORとバイオAGの薬価差が38.1%縮小したことによるものであった<sup>10)</sup>。バイオAGとBSの違いはあるが、バイオAGと同様にBS上市後のBSとORの薬価差の大幅な縮小は、医療機関のBS導入における経済的メリットとBSへ切り替える意義を減少させる。2020年6月から2022年8月（27ヵ月）におけるテリパラチドBSへの切り替えによる薬剤費削減額は209.5万円（7.8±4.1万円／月）であったが、仮に同期間でBS上市時のBSとORの薬価が維持されていた場合の薬剤費削減額は340.5万円（12.6±6.7万円／月）となる。また、2020年以降に頻発している医薬品安定供給問題（特にGE）の原因には、2021年度からの毎年薬価改定、総価取引による不採算価格での契約など、経済的課題が指摘されている。特に総価取引では、薬価と市場実勢価格の乖離率が小さい新薬、高額薬、一社流通品の補填を他の契約薬剤で調整せざるを得ないため、結果として不採算契約の薬剤が増加する。不採算契約は、製薬企業や卸の経営において損失となる。また、BSは薬事承認上でGEと区別されているが、後発医薬品使用体制加算ではGE区分であり、総価取引の対象となる場合もある。既にエポエチンアルファ注射液750瓶のORの薬価は、BSの上市から約2年後にBSを下回っている。医薬品の安定供給問題における経済的課題

は、BSでも危惧される。一方、テリパラチドBSへ切り替え後に処方が増加したGEを有しない先発医薬品のテリパラチド酢酸塩ATと2022年9月にGEが上市された先発医薬品のテリパラチド酢酸塩Vの薬価は、薬価改定の影響を殆ど受けていなかった。また、2019年、テリパラチド酢酸塩ATの製造販売元がテリパラチド酢酸塩のAGの承認を取得したが、2024年4月時点で上市の予定はない。薬価制度と総価取引は、見直しが必要である。

BSを導入する際、導入するBSの同種同効薬における処方優先順位は重要である。テリパラチドBSは、対象医薬品5品目の中で、患者1人の治療に必要な薬剤費が最も安価で、テリパラチドORとの同等／同質が証明されている。また、骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは、テリパラチドORの有効性はテリパラチド酢酸塩より高い評価であり<sup>11)</sup>、テリパラチドBSも同等である。そのため、テリパラチドBSは、同種同効薬の中で処方の優先順位は高い。しかし、院内でテリパラチドBSへ切り替え後に医師や患者などから治療上での問題に関する意見は特に挙がらなかったが、テリパラチド酢酸塩ATの処方が増加した。テリパラチド酢酸塩ATは、テリパラチドBSと比較してオートインジェクター機能を有し、投与回数が週2回と少ない特徴を有している。医師や患者へのアンケート調査を実施していないためテリパラチド酢酸塩ATの処方が増加した原因分析には限界があるが、テリパラチドORよりも有効性安全性において特筆すべき優位性がないため、製剤優位性が優先された結果と考える。一方、処方マネジメントを目的として、テリパラチド酢酸塩ATを採用しないことや採用を取り下げてBS使用を促進する方法もあるが、有効性や製剤性に他剤よりひとつでも優位性を有していれば、その優位性を必要とする医師や患者がいるため、採用薬の選定は慎重に対応する必要がある。また、患者を限定して採用薬を管理する方法としては、電子カルテのマスタ管理システムを利用することが挙げられるが、円滑に運用するには新規処方度に人での登録が必要になることから新規処方前の事前申請の徹底が求められる。特に不特定多数の患者へ処方される薬剤の場合は、外来において院内院外の両方に対応する必要があるため実際の運用は難しくなる。そのため、医療機関における処方マネジメントは、総合的な判断が求められ容易ではない。一方、

骨粗鬆症性椎体骨折のballoon kyphoplasty (BKP) 周術期におけるテリパラチド剤形選択に関する報告では、医師が薬剤の特徴（投与方法、投与回数、副作用発現率、費用、効果）を画一的に説明後、患者または家族が選択した場合、連日製剤 [テリパラチドOR] 39%、週2回製剤 [テリパラチド酢酸塩AT] 35%、週1回製剤 [テリパラチド酢酸塩V] 26%で選択され、副作用が少ない連日製剤の継続率が高かったことが示されている<sup>12)</sup>。この結果は、患者または家族が薬剤を選択する場合、製剤優位性が必ずしも第一選択肢とならないことを示唆している。また、近年、患者の経済負担が健康面に与える影響を経済毒性 (financial toxicity) と表現し、日本のがん患者においても経済毒性による生活の質 (quality of life: 以下、QOL) の低下が指摘されている。経済毒性とは「高額な治療費を負担しきれず、治療を継続できなくなり、病態が悪化する」ことだけでなく、副次的な影響として「ギリギリ治療費は負担でき、治療を続けられる。しかし、金銭負担が精神的な重みとなり、結果的にQOLを低下させる」といわれる概念である<sup>13)</sup>。BSはORと同等／同質の治療を可能とし、経済毒性を軽減できる選択肢のひとつである。しかしながら、本邦で患者が医師を含む医療従事者へ経済的負担を相談している割合は3割程度とされ<sup>14)</sup>、医療従事者と患者間での経済的ニーズを考慮したコミュニケーションの必要性が報告されている<sup>15)</sup>。患者の薬剤選択への意向や経済毒性に配慮した医療体制の構築は、BS使用を後押しするだけでなく、今後の医療のあり方を検討する上でも重要と考える。

BS導入では、同種同効薬の処方の変動に注意する必要がある。テリパラチドBSの院内切り替え後にテリパラチド酢酸塩ATの院内と院外での処方数量に変動を認めた。テリパラチド酢酸塩ATは、2019年12月採用後に院内の処方数量が乏しく、2021年3月から院外専用薬へ変更となった。しかし、2021年5月に診療科より採用薬申請願いが再提出され採用薬となった。2021年3月のテリパラチド酢酸塩AT採用区分変更前後におけるテリパラチドORとテリパラチドBS、テリパラチド酢酸塩ATの処方数量と薬剤費におけるテリパラチド酢酸塩ATの割合は、2020年6月から2021年3月（10ヵ月）の期間では院内が21.5%と5.8%、院外が43.1%と11.8%であったが、2021年4月から2022年1月（10ヵ月）

の期間では院内が68.6%と35.7%、院外が94.3%と79.0%と増加していた。2019年12月に販売されたテリパラチド酢酸塩ATの処方が、院内では2021年8月以降に、院外では2021年4月以降に増加した理由は不明であるが、同種同効薬間での処方のシフトが示唆され、院内よりも先に院外でテリパラチド酢酸塩ATの処方が増加していた。これまでに当院でG-CSF製剤であるフィルグラスチムのORをBSへ完全に切り替えた際、同種同効薬の他成分の先行バイオ医薬品へ処方がシフトしたことがあり、ORからBSへの切り替え時にはORよりも高額な同種同効薬への処方のシフトを懸念していた<sup>16)</sup>。院内でテリパラチドのORからBSへ切り替え後に処方が増加したテリパラチド酢酸塩ATの1人あたりの治療に必要な薬剤費は、テリパラチドORの1.63倍、テリパラチドBSの2.49倍となり、懸念していた処方のシフトと考えられ、当院でのテリパラチドBSへの切り替えはBSの医療費適正化の観点からは不適正化に転じた結果となった。

BS導入において医療機関の処方マネジメントは重要であり、医療機関の規模も考慮する必要があるが、電子カルテの利活用は院内のガバナンスを強化する上でも重要である。電子カルテが導入されている医療機関では、注射抗がん剤オーダーリングシステム（以下、レジメンオーダーシステム）を活用し、診療科や医師の同意の上で抗がん剤などの一部の医薬品の処方をシステム管理している<sup>17)</sup>。しかし、その他のBSを含む薬剤（自己注射薬など）は、処方管理を目的とした制御システムが開発されていないため人での管理となる。当院ではテリパラチドBS、テリパラチドOR、テリパラチド酢酸塩V、テリパラチド酢酸塩AT、アバロパラチドは、レジメンオーダーシステムを用いた管理は行っていない。BSはORと適応が揃っていない成分もあり、適応ごとに処方管理できる制御システムが無い場合は、処方ごとに適応の確認や医師への処方変更依頼が必要となるなど処方マネジメントに多くの時間と労力を費やすことになる。レジメンオーダーシステムを応用する方法もあるが、 Medikation エラーの原因にもなり得るため、利用目的別にシステムは区別して運用することが適切と考える。また、すべてのBSを適応ごとに処方マネジメントできる制御システムの開発は遅れており、BS普及を進める上で解決すべき課題である。厚生労働省による第1回

標準型電子カルテ検討ワーキンググループ資料（令和5年12月14日）では、令和2年の時点で医療機関における電子カルテ導入率はすべての病院規模別で100%に未到達であり、特に200床未満の一般病院、診療所での導入率は50%未満にとどまっていることが示されている。そのため、医療機関でのBS普及には、電子カルテの普及とすべてのBSを非労力的かつ効率的に処方マネジメントできる制御システムの開発と電子カルテへの制御システムの実装が重要になると考える。

2020年以降、本邦では医薬品の供給不安が続いている。BS普及において、BSの安定供給は重要である。テリパラチドBSはハンガリーで製造され、本邦で承認後も承認国は増加しているが、安定供給問題は起こっていない。しかし、世界的な需要増により2023年11月に供給制限に至ったGLP-1受容体作動薬では、製薬企業が代替薬としたBSも供給量不足となり、当院ではBSの新規契約ができなかった。また、2024年度の診療報酬改定で新設されたバイオ後続品使用体制加算の取得に向けて、持続型G-CSF製剤のペグフィルグラスチムのBS（2023年11月上市）を2024年3月に採用薬として新規契約したが、供給量不足により2024年5月時点で納品に至っていない。本邦の医薬品の大部分は海外からの輸入に依存しているため<sup>18)</sup>、世界での急激な需要増<sup>19)</sup>や新型コロナウイルスのパンデミック、災害、軍事衝突などが原因で、供給危機に陥り易い。BSの安定供給問題は、患者や診療に影響するだけでなく、診療報酬の制度自体の不成立を招く。また、BSは医療機関における総価取引の対象となる場合もあるため、薬価改定による薬価下落が安定供給や品質管理に影響する可能性も否定できない。国は、BSが供給できない場合は、バイオAGの販売や承認期間を短縮するなど、国民の健康を確保するための医療基盤を担保するための踏み込んだ事業継続計画を用意する責任がある。

BS普及に向けた政策では、2023年4月に厚生労働省がBS使用の数値目標を示し、2024年度の診療報酬改定ではバイオ後続品使用体制加算が新設された。2023年10月時点における当院のBSの採用成分数は15成分（17成分の88.2%）であり、2023年度上期において、数量ベースでのBS置換率が80%以上は6成分（40.0%）、26%未満が9成分（60.0%）と2極化していた。BS置換率が26%未満であった9成分

は、バイオ後続品使用体制加算で使用促進が明記されている成分に該当するため、国策がBS普及へ与える影響について注意深くモニタリングしていくことが必要となる。一方、当院のテリパラチドBSのように、BSへの置換率が高いが、上市後の薬価改定による薬剤費削減効果や採用後の処方数量が減少し、ORよりも高額な同種同効薬へ処方がシフトした場合には、BS導入による医療費適正化効果は減少し、エビデンスや患者の利益に基づかない医療が展開される可能性もある。そのため、BS普及の評価は、BS置換率だけではなく医療機関の規模や機能に見合った総合的判断が必要である。また、厚生労働省が提示した「2029年度末までに、バイオシミラーに80%以上置き換わった成分数が全体の成分数の60%以上にすること」の目標値とその説明は、後発医薬品使用体制加算の後発医薬品数量シェアやカットオフ値と同じく、曖昧な表現や条件が多く、医療機関の負担は大きい。2020年度に新設されたバイオ後続品導入初期加算の2020年12月から2022年5月（18ヵ月）における当院の算定件数は22件であり、テリパラチドBSの算定は無かった。原因は、加算に必要な情報を効率的に収集解析し診療につなげるシステムが無く、多職種が連携する必要もあり、加算に対する労力対効果が見合わないと判断されたことによるものと考えられる。バイオ後続品使用体制加算などの政策では、国が専用のアプリケーションやソフトを提供し、医療機関における算出と評価の効率化や負担軽減を図ることが望まれる。国へのアプリケーションやソフトの要望は、BS導入に向けた患者自己負担額のシミュレーションでも提案されている<sup>20)</sup>。

BS普及において、BSの医療費適正化効果に対する評価は重要である。BSはGEと比較して、成分数や品目数は少ないが、導入による医療費適正化効果は大きいとされている。当院における月単位での医薬品総購入費に占めるBS購入費は2%から3%であり、適応を除外してBSがあるORをすべてBSへ切り替えた場合でも4%から6%である。テリパラチドORからテリパラチドBSへの完全切り替え後から27ヵ月間の薬剤費削減額は209.5万円であったが、医療機関としての医薬品総購入費における薬剤費の削減額や削減割合としてのインパクトは小さい。また、BSは、医療費全体および一部の患者負担は減額するが、高額療養費制度の適用により患者の自己

負担額に影響しない成分もある。GEと同様に国や保険組合が期待する医療費適正化政策のひとつであるが、患者、介護者、医療機関、医師などの評価者や疾患によってBSへの評価が異なるため、医療費適正化効果の共有が難しい側面も有している。そのため、BSにおける医療費適正化効果の評価は、ORとBSの薬価比較だけでなく、多角的に議論を重ねて慎重に進めていくことが重要である。

政策の柱となるBSなどの特定の薬剤では、同種同効薬間での処方優先順位とそのガバナンスが重要となる。特にBSは同種同効薬の影響を受けやすいと考えられ、政策や保険制度に費用対効果の評価を組み込んだ運用が必要と考える。処方薬の選択を医師の判断（任意）とした場合、当院採用薬の抗インフルエンザ薬の処方動向を調査した結果では、同種同効薬の中で単位薬価が最も高く、用法の回数が少なく、GEが上市されていないラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤の処方率と薬剤費率が年度ごとに段階的に高くなる傾向が認められ、新規医薬品の上市が処方薬の選択と処方数量、薬剤費に影響を与えることを確認している<sup>21)</sup>。化学合成医薬品とバイオ医薬品の違いはあるが、BSの競争相手はORだけではなく、時間が経過すれば新規医薬品の上市にともない既存のBSの需要が著しく低下する可能性もある。そのため、同種同効薬があるBSの普及や医療費適正化を目標とする場合は、医療機関による処方マネジメントも重要であるが、医療機関におけるマネジメントは院内の処方体制やガバナンスの影響を受けるため、政策の目標を達成するには時間を要し、期待する効果が得られないことも予測される。また、2015年と2018年に実施されたBSの認知度に関する医師へのアンケート調査結果では、医師のBSへの認知度が高まっているとの報告<sup>22)</sup>もあるが、2022年に実施された医師へのアンケート調査結果ではORとの有効性安全性に関する同等性や日本人での臨床試験結果などの情報の不足を理由にBSの処方が進まないことが報告されている<sup>23)</sup>。これらのアンケート調査結果は、医師のBSへの認知度が高まるのが処方に反映されとは限らないこと、国が同等／同質を認めた医薬品を医師が信用していないことを示唆している。そのため、さらなるBSの普及には、リアルワールドデータなども利活用し、新規医薬品の上市や上市予定も考慮した評価を踏まえて処方薬の優先順位を制度化することや医師が処方に反映できるエビデ

ンスを国として提供および構築する仕組みを整備することが必要である。諸外国では、医薬品の費用対効果の情報を基に保険給付の可否や価格調整を行う医療技術評価（health technology assessment：以下、HTA）が用いられている。HTAの評価には、既存介入と比較した費用の増分を効果の増分で割り算した増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio：以下、ICER）や様々な疾患領域の介入を横断的に評価できる質調整生存年（quality-adjusted life year：以下、QALY、生存年にQOLで重み付けをした指標）がある<sup>24)</sup>。近年、本邦では健康保険組合・国民健康保険組合・後期高齢者医療制度より提供されたDeSCデータベース（レセプト情報を含む）を活用したBSの医療費分析結果<sup>25)</sup>が報告されるなど、医薬品の新しいアウトカム評価の検証が行われている。地域における医療資源の偏在や疾病の偏り、医療の個別化などが処方の標準化や制度化を困難にする原因とされているが、本邦には医師、歯科医師の専門制度があり、診療ガイドラインや添付文書を基盤とした保険診療もある。客観的エビデンスに基づいてBSを政策や保険制度に組み込むことは、多様なステークホルダーに左右されることなく、医療費適正化とBS産業の活性化を合理的に進めることができる手段のひとつと考える。

2023年4月、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は、「ジェネリック医薬品の品質・安定供給の新たなステージを目指して」を公表し、ジェネリック医薬品使用促進のロードマップにBS使用促進ロードマップの新たなチャプターを追加することや病院外来への包括支払い制度の拡大、参照価格制度の導入などを提言した。これらの学会提言は、我々が提示した課題への対策としても有用である。

今回、単施設の取り組みとデータであり、得られた結果の一般化には限界がある。しかし、当院のテリパラチドBS導入への取り組みの結果より、BS普及を促進するためには、政策と整合性が取れない薬価制度の見直し、BS以外の同種同効薬への処方のシフト、薬剤選択における経済性と製剤優位性などを考慮した処方薬の優先順位の制度化、医師の処方につながるエビデンスの構築、医療機関における電子カルテなどを利活用した処方マネジメントの強化、医薬品の安定供給の強化に向けた対策を講じることが重要である。特に同種同効薬との競合、総価取引や市場実勢価格を反映した薬価制度、費用対効

果が組み込まれていない社会保障制度への対策が急務であり、BS普及には国によるエビデンスに基づいた合理的で一貫性のある政策の実施とガバナンスの強化が必要と考える。

## 利益相反 (COI) の開示

本研究に開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 藤本陽子. バイオシミラー：国内外の現状と神経疾患における展望. *神経治療*, 2017; 34: 399–404.
- 2) 中野陽介, 廣寛万里子, 五十嵐中. 医薬品における労働生産性アウトカムの評価と利活用の現状. *政策研ニュース*, 2020; 61: 34–40.
- 3) 坂巻弘之, 伊藤央樹, 湯浅晃. 日本におけるバイオ医薬品市場の将来推計とバイオシミラーによる医療費適正化効果の検討. *薬理と治療*, 2021; 49: 691–700.
- 4) 豊島聰. バイオシミラーにかかわる課題とその解決に向けた提言. *Regulatory Science of Medical Products*, 2018; 8: 19–25.
- 5) 龍田涼佑, 衛藤大輝, 田中遼大ほか. テリパラチドバイオシミラーの治療学的安全性および薬剤費削減効果の検討. *診療と新薬*, 2021; 58: 8–14.
- 6) Izumi K, Yasumasa S, Tadahi S, et al. Evaluation of the clinical benefit of a G-CSF biosimilar. *Regulatory Science of Medical Products*, 2017; 7: 3–15.
- 7) 雪矢良輔, 梶田貴司, 抱恵子ほか. 関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオ後続品切り替え後の有効性と安全性に関する評価. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2024; 60: 254–9.
- 8) 伊勢崎竜也, 宮川慧子, 平田一耕ほか. 日本人悪性リンパ腫患者におけるリツキシマブの先行バイオ医薬品とバイオ後続品の有効性・安全性の評価. *医療薬学*, 2020; 46: 126–37.
- 9) 奥田泰考, 三瓶祐貴, 品田誠ほか. 胃癌におけるトラスツズマブバイオ後続品の有効性と副作用の評価. *癌と化学療法*, 2020; 47: 1341–4.
- 10) 関屋裕史, 緒方豊, 森木豊栄ほか. バイオセイム製剤導入が使用量と薬剤費へ与える影響の検討. *ジェネリック研究*, 2022; 16: 22–33.
- 11) 宗圓聰. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインの概要. *日本臨床*, 2023; 81: 36–41.
- 12) 佐藤史列, 上野正喜, 吉田美香ほか. BKP周術期におけるテリパラチドの剤形選択傾向とその背景に関する患者アンケート調査. *The Journal of Japan Osteoporosis Society*, 2022; 8: 387–98.
- 13) 五十嵐中. 命とオカネ? 命かオカネ? —がん高額薬剤の費用対効果とは—, *癌と化学療法*. 2023; 50: 421–7.
- 14) 田島健太郎, 松本亜美. バイオシミラーおよび医療費に関する患者意識調査. *Progress in Medicine*, 2020; 40: 651–60.
- 15) 坂巻弘之, 舟越亮寛, 宮原克明ほか. 薬局来局患者のバイオシミラーに関する意識調査. *新薬と臨牀*, 2021; 70: 1354–61.
- 16) 関屋裕史, 緒方豊, 梶原隆広ほか. バイオシミラー導入への取り組みと薬剤費削減効果. *ジェネリック研究*, 2020; 14: 25–33.
- 17) 網野祥子, 大井隆広, 福田裕子ほか. 電子カルテでの化学療法レジメンの運用について. *癌と化学療法*, 2014; 41: 1135–8.
- 18) 伊豆津健一, 阿部康弘, 栗田麻里ほか. 医療用医薬品の品質問題と安定供給. *Yakugaku Zasshi*, 2023; 143: 139–52.
- 19) 赤羽宏友. 日本と海外のバイオシミラー市場占有率. *Regulatory Science of Medical Products*, 2018; 8: 35–43.
- 20) 青木良子, 佐井君江, 藤田由紀子ほか. 本邦における抗体及び抗体関連医薬品のバイオシミラー採用及び処方に関する医師の意識調査. *Yakugaku Zasshi*, 2022; 142: 547–60.
- 21) 関屋裕史, 緒方豊, 森木豊栄ほか. 病院負担となる抗インフルエンザ薬の院内フォーミュラリ導入に向けた検討. *九州薬学会雑誌*, 2023; 77: 27–33.
- 22) 平野陽子, 田邊康祐. 医師および薬剤師のバイオシミラーに対する認知度と使用意向に関する実態調査2018—2015年調査との比較—. *Progress in Medicine*, 2019; 39: 221–32.
- 23) 山内祐子, 鈴木毅, 田中馨日ほか. 医師および薬剤師に対するバイオ後続品 (バイオシミラー) 使用の認識に関するアンケート調査. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2023; 59: 381–6.
- 24) 五十嵐中. 日本におけるフォーミュラリーの現状と医薬品の多面的な価値の評価. *Yakugaku Zasshi*, 2022; 142: 1379–90.
- 25) 金子大樹, 藤原杏奈, 坂巻弘之. DeSCデータベースのレセプトデータを用いたバイオ医薬品およびバイオシミラー使用による医療費分析. *新薬と臨牀*, 2023; 72: 563–75.