

〔短 報〕

インフリキシマブを指標としたバイオシミラー製剤使用促進の 取り組みによる使用量及び薬剤費の変動の評価

Impact on the Use and Drug Costs Due to Promoting the Use of Biosimilar Formulations
Using Infliximab as an Index

大嶺 菜, 山内 祐子, 上原 仁, 石井 岳夫, 諸見 牧子, 潮平 英郎, 中村 克徳*
Sai OHMINE, Sachiko YAMAUCHI, Hitoshi UEHARA, Takeo ISHII, Makiko MOROMI, Hideo SHIOHIRA, Katsunori NAKAMURA*

琉球大学病院薬剤部

〔 Received July 12, 2024
Accepted September 24, 2024 〕

Summary: In Japan, biosimilar (BS) is being promoted at the national level, as evidenced by the development of an additional system for using follow-on biologics in the 2024 medical fee revision. The University of the Ryukyus Hospital stepped up efforts in FY2023 to promote the utilization of BS according to a directive from the hospital's executive committee, and the Department of Pharmacy provided individual explanations of data on BS to departments and prescribing physicians. This study assessed the effect of these efforts in terms of the number of biosimilar, biosimilar use, and drug costs from FY2016 to FY2023, utilizing infliximab, which is the first biosimilar antibody product to be launched in Japan, as an indicator. The proportion of utilized infliximab BS products increased from 15.4% in FY2022, the year before the initiation, to 27.9% in FY2023. The drug price per vial, calculated from the total drug cost of the number of original biologic and BS vials used, decreased from 54,813 yen in FY2022 to 50,408 yen in FY2023, congruent with the increase in BS utilization. Promoting BS utilization as an intention of the hospital management and providing individualized information on the efficacy and safety of BS were considered to increase infliximab BS usage in addition to economic efficiency.

Key words: Promotion of the use of Biosimilar, Drug consumption, Drug costs, Infliximab

要旨: 2024年診療報酬改定においてバイオ後続品使用体制加算が新設されるなど、バイオシミラー (BS) は国レベルで使用が促されている。琉球大学病院では2023年度に病院執行部の号令のもとBS利用促進の取り組み強化を実施し、薬剤部より部局や処方医に対してBSに関する情報の個別説明等を実施してきた。本研究では、その取り組み効果について、BS抗体製剤として初めて上市されたインフリキシマブを指標にし、2016年度から2023年度のバイオ先行品、BS使用本数および薬剤費について検討を行った。2016年度と2022年度におけるインフリキシマブBSの使用割合はそれぞれ0.2%、15.4%であったのに対して、2023年度では27.9%へ上昇した。バイオ先行品およびBSの使用本数から求めた総薬剤費から算出した1本あたりの薬剤費は、BS使用率上昇に伴い2022年度54,813円から2023年度50,408円に低下した。BSの有効性・安全性・経済性に関する情報提供を行うと同時に、病院執行部の意向としてBS使用を促進したことが大幅なBS使用率の上昇に繋がったと考えられ、この取り組み継続による更なるBS普及が期待される。

キーワード: バイオシミラー使用促進, 薬剤使用量, 薬剤費, インフリキシマブ

緒 言

本邦における2024~2029年度の第4期医療費適正化計画¹⁾ではバイオ後続品の新たな目標として「バ

イオ後続品が80%以上置き換わった成分数が全体の60%以上」となるという目標が追加された。さらに2024年度の診療報酬改定²⁾においては、バイオ後続品使用体制加算 (入院初日) が新設されその施設条件として(1)バイオ後続品の使用を促進するための体制が整備されていること、(2)直近1年間にバイオ後続品のある先発バイオ医薬品及びバイオ後続品の使用回数が100回を超えること、(3)当該

* 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207
TEL: 098-895-3331 FAX: 098-895-1487
E-mail: nkatsu@med.u-ryukyu.ac.jp

保険医療機関において調剤したバイオ後続品のある先発バイオ医薬品及びバイオ後続品について、当該薬剤を合算した規格単位数量に占めるバイオ後続品の規格単位数量の割合が、エポエチン等4成分は80%以上、また、ソマトロピン等を含む9成分は50%以上であることが求められ、国策としてバイオシミラー（BS）使用が推進されている。琉球大学病院（当院）では、2015年11月のフィルグラスチムBS採用以降、順次BSへの採用切り替えを進めて来た。7年経過後の2022年時点において、当院ではBSが上市されている16成分のうち6成分において先行品との適応不一致が要因で先行品とBSが並行採用されており、うち2成分でBSに適応のある疾患について完全に切り替えが進んでいなかった。また、抗体製剤として初めてBSが上市されたインフリキシマブ製剤は、2016年に薬価差シミュレーション等の結果をもとに経済的優位性からBSへの採用切り替えが進められたが、並行採用のためBSの使用は低調なまま推移していた。このような状況に対して、BS使用促進を図るべく、2023年度に当院執行部の号令のもとBS利用促進の取り組み強化を実施し、薬剤部より部局や処方医に対してBSに関する情報の個別説明等を実施した。情報提供内容については、これまでに我々が報告した、医師が必要とするBSに関する医薬品情報を参考とした³⁾。

これまでに、BSの有効性、安全性、同等性や経済性に関する報告⁴⁻⁷⁾はあるものの、使用促進の取り組みとその効果についての報告はほとんど無い。今回我々は、インフリキシマブBSを指標として、病院主導で実施したBS利用促進の取り組み実施による効果の検討を行った。

方 法

1. 調査方法

インフリキシマブ使用量は電子カルテデータウェアハウス（MegaOakDWH. NEC Co.）より抽出した薬剤処方本数を用いた。

2. バイオシミラー使用促進の取り組み

2022年12月時点の当院BS採用および使用実績から、山内らが2021年に実施した医師および薬剤師に対するBS使用の認識に関するアンケート調査結果³⁾をもとに、以下の通り利用促進の対策を立案した。①病院：病院としてBSの利用促進の提示（未

切替製品の切替採用、並行採用品において後続品に適応のある疾患での後続品の使用促進を病院運営委員会や医局長会議において周知）、同意書作成、先行品使用理由書の運用開始、②医薬品情報室：製薬企業からの先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切替を含む臨床試験データ等の医薬品情報収集、医師、病棟薬剤師への情報提供、③薬剤師：医師に対する医薬品情報提供（先行品との有効性、安全性における同等性や日本での使用実績（市販後調査等）。これらの取り組みを2023年度6月より実施した。

3. インフリキシマブを用いたバイオシミラー切り替えによる薬剤費の検討

平成27年（2015年）10月～平成28年（2016年）9月のインフリキシマブ使用実績数に、平成28年度（2016年度）改訂後の薬価を掛けることにより、バイオ先行品とBS双方で使用された場合の金額を算出した。

4. インフリキシマブ使用量と金額の検討

インフリキシマブ使用量について、2016年1月1日～2023年12月31日を調査対象とし、処方された本数について、バイオ先行品、BSそれぞれの数量に薬価を掛けた金額を算出した。

5. 倫理的配慮

本研究の実施にあたり、倫理的配慮を必要とする個人情報の取扱いや介入は行っていない。

結 果

1. インフリキシマブを用いたバイオシミラー切り替えによる薬剤費の検討

集計したインフリキシマブ使用数量および計算された薬剤費をTable 1に示す。インフリキシマブBS採用直前1年間の平成27年（2015年）10月～平成28年（2016年）9月におけるインフリキシマブ製剤の使用実績数は2,270本であった。全数がバイオ先行品で使用された場合の薬剤費は188,961,610円であり、BSを使用した場合の金額は127,987,140円と、その差額は60,974,470円と計算された。

Table 1 バイオシミラー切り替え時の推定薬価差額

| | 薬価 (円) | 入院使用数(V) | | 外来使用数 (V) | 使用数合計 (V) | 薬価×実績計 (円) |
|-----------------|-----------|----------|-----|--------------|--------------|---------------|
| | | 入院包括 | 出来高 | | | |
| レミケード®点滴静注用100 | 83,243 | 65 | 45 | 2,225 | 2,270 | 188,961,610 |
| インフリキシマブBS点滴静注用 | 56,382 | 65 | 45 | 2,225 | 2,270 | 127,987,140 |
| 差額 | 26,861 | — | — | — | — | 60,974,470 |

平成27年10月～平成28年9月の使用実績をもとに、平成28年度(2016年度)改訂後の薬価を用いて全数がバイオ先行品とバイオシミラーで使用された場合の金額を算出した。

V: vial

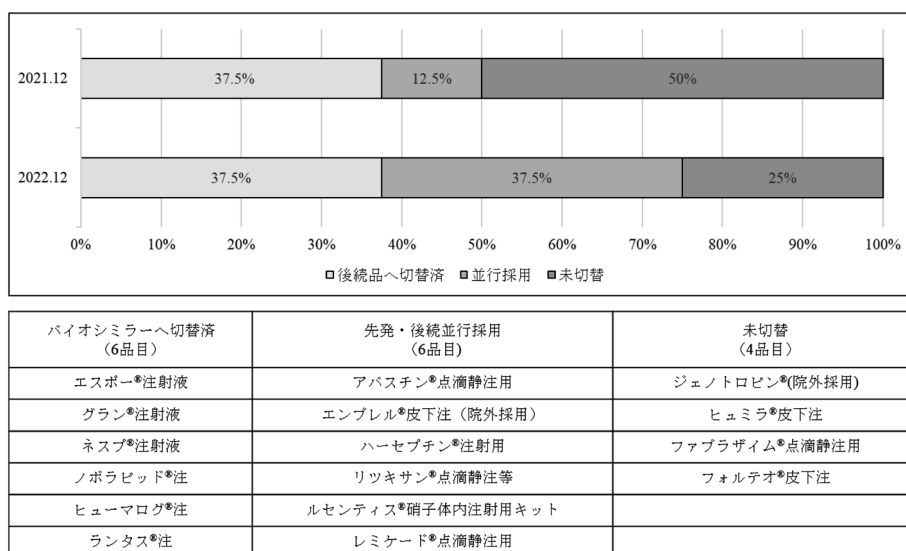


Fig. 1 国内で発売されているバイオシミラー 16 製品の当院における切替状況 (2022 年 12 月時点)

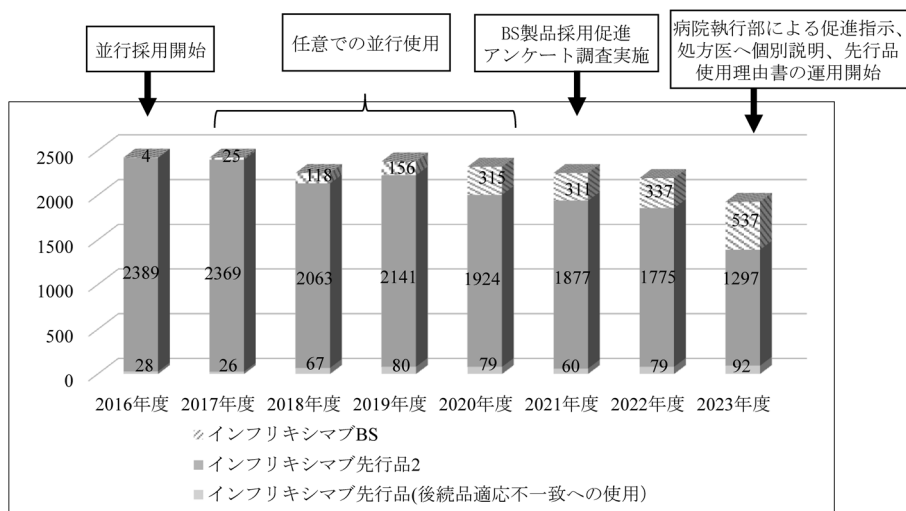


Fig. 2 インフリキシマブのバイオ先行品およびバイオシミラー年間使用量推移

2. バイオシミラー使用促進の取り組みがインフリキシマブバイオ先行品と後続品使用割合に与えた影響の検討

Fig. 1に2022年12月時点における国内で発売されているバイオ後続品16製品の当院での切り替え状況を示す。当院においてはインフリキシマブバイオ

先行品(レミケード®)のBSは採用となっていたものの、先発・後続並行採用の状態であり、両者使用可能な状態であった。Fig. 2に2016年度から2023年度におけるインフリキシマブバイオ先行品およびBS使用数量を示す。インフリキシマブバイオ先行品およびBS並行作用開始後の2016年におけるBS使

Table 2 インフリキシマブバイオシミラー使用比率増加による薬価の変動

| | 薬価 (円) | 2022年度 | | 2023年度 | | 差額 |
|------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 使用本数 (V) | 合計金額 (円) | 使用本数 (V) | 合計金額 (円) | 金額 (円) |
| 先行品 | 60,233 | 1,854 | 111,671,982 | 1,389 | 83,663,637 | -28,008,345 |
| BS製品 | 24,994 | 337 | 8,422,978 | 537 | 13,421,778 | +4,998,800 |
| 合計 | | 2,191 | 120,094,960 | 1,926 | 97,085,415 | -23,009,545 |

2022年度～2023年度の使用実績をもとに、令和5年度（2023年度）改訂後の薬価を用いて金額を算出した。
V: vial

用率は0.2%であった。2017年から2022年にかけてその比率は1.0%から15.4%へ上昇していた。方法に示したBS使用促進の取り組みの結果、2023年度におけるインフリキシマブBSの使用比率は27.9%に上昇した (Fig. 2)。

3. バイオシミラー使用促進の取り組みによるインフリキシマブBS使用増加による薬剤費の検討

2022年度と2023年度のインフリキシマブバイオ先行品およびBS使用本数と薬価を掛けた合計金額をTable 2に示す。2023年度にかけてバイオ先行品使用本数は465本減少し、28,008,345円の薬剤費減少となった。BSは197本増加し、4,998,800円の薬剤費増加となったが、バイオ先行品との差し引きで全体としては23,009,545円の減少となった。インフリキシマブ全体の使用本数も同時に265本の減少であった。バイオ先行品およびBS全体の金額を用いたインフリキシマブ1本あたりの薬剤費は2022年度が54,813円、2023年度が50,408円と4,405円(8%)の減少であった。

考 察

BS利用促進の取り組みによるインフリキシマブ使用量及び薬剤費の変動について検討を行った。当院においては、2022年末時点において16品目あるBSの中で、完全切り替えは6品目に留まり、6品目が先発・後続並行採用、4品目が未切り替えであった (Table 1)。インフリキシマブBSは本邦において2014年7月に最初の製造承認が認められ⁸⁾、抗体製剤としては最も長く使用されているBSである。当院においても2016年から採用となっていた (Fig. 2) が、先行品との並行採用であったことから2016年に0.2%であったBS使用比率は2022年度に15.4%と6年間で約15%の使用比率増に留まっていた。この状況のなか、我々は2023年6月以降に病院執行部か

らの号令のもと、先行研究³⁾で得られたBS使用促進に求められる対策を実施した。その結果、年度途中からの対策実施であったにも関わらず、インフリキシマブBS使用率は27.9%と上昇した。

2012年から2018年までの英国、フランス、韓国および日本におけるインフリキシマブBS製剤の販売量市場シェア比較では日本は最も低く、2012年10月を起点とした13四半期後の販売量市場シェアは6%であったとされる⁹⁾。当院における2017年度の使用本数におけるインフリキシマブBS使用比率が0.1%であったことから、本邦の実態以上にBS使用促進の遅れがあったと考えられた。本邦におけるインフリキシマブBSの発売後の処方率上昇は遅く^{10, 11)}、2018年度時点における処方月あたりの報告は10%程度であった¹¹⁾ことが報告されている一方で、年度あたりのインフリキシマブ使用患者におけるBS使用割合は、2013年度に0%から2018年度には22.5%に上昇しており、国内普及は進展していることが報告されている。比較する年度は遅れるものの、本研究においても、年度毎にBS使用割合の増加が認められており (Fig. 2)、国内の実態に沿った動きが認められた。

BS使用促進にはいくつかの課題が提起されているが、その一つとして、効能効果の適応不一致問題が報告されている³⁾。インフリキシマブバイオ先行品にはBS発売後に、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期¹²⁾が適応承認されており、現在もBSには適応が無い⁸⁾。当院における適応不一致の割合は2023年度において全使用本数1,926本に対して92本(4.8%)であり (Fig. 2) 全体に占める割合は低かった。このことから、適応不一致がインフリキシマブBS使用促進に及ぼす影響は僅かであることが示唆された。一方で、本研究では院内における薬剤費の減少のみを比較検討した結果、2022年から2023年

へのBS比率の増加(15.4%から27.9%)によりインフリキシマブ1本あたり薬剤費4,405円(8%)削減効果を得られることを明らかにした。2023年度における適応不一致使用を除くインフリキシマブ全体の使用本数は1,834本であったことから、12.5%のBS使用率向上により約808万円の薬剤費抑制効果が得られたことが示された。インフリキシマブBSは未だ70%以上の切り替え余地を残しており、更なる使用率向上により数千万円規模の院内薬剤費削減効果を期待し得ることが示唆された。一方で、インフリキシマブBSで治療を行った場合、難病の医療費助成制度では患者負担は不変であること、高額療養費制度を利用する患者においては自己負担額が先行バイオ医薬品のそれを上回るという“自己負担額の逆転現象”が生じることが知られている^{13,14)}。この問題について、丸山らは、全国推計患者数および年間治療費に占めるインフリキシマブの年間薬剤量の観点から、“逆転現象”が起これると推計された患者数はインフリキシマブで治療する関節リウマチ患者全体の約8%であり、65%の患者群については経済的負担を軽減できると報告¹⁴⁾している。BS使用促進にあたっては、少数ではあるものの、経済的メリットについて考慮が必要な患者の存在を念頭に組み込む必要性が考えられた。

BS使用促進には処方権を有する医師の理解が重要である。BSにかかわる課題とその解決に向けた調査研究班「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究班」(平成28年度厚生労働科学特別研究事業)が実施したアンケート調査では、9割近い医師は後発医薬品やBSについて医療経済学的観点から使用に前向きであると報告しているが、「BSの品質(効果や副作用を含む)に疑問があるから」「安全性情報の提供などメーカーに対して不安があるから」などの意見も得られたと報告されている¹⁵⁾。我々が行った当院医師・薬剤師向けのアンケート調査においても、医師から得られたバイオ後続品を積極的に処方しない理由として「バイオ後続品の品質(効果や副作用を含む)に疑問がある」、「先行品とバイオ後続品間のスイッチングの可否について不安がある」が全体の73%を占め、先に他施設にて先行品を使用していた場合には当院での治療時に後続品への切り替えに対し抵抗があり先行品での治療を望まれるとの意見が得られていた³⁾。鎌田らの医師への聞き取り¹³⁾からも、インフリキ

シマブBSの選択あたり、「開始直後や病勢が変化している症例での切り替えは避けたい」、「現行の薬物療法で安定している症例の切り替えに必然性がない」といった意見が報告されている。現在ではインフリキシマブBSの切り替えに関する有効性・安全性については大規模なエビデンスが確立されている⁴⁻⁷⁾。我々は、これらに臨床試験データや市販後調査結果を加えて、処方医への情報提供実施により理解促進を図ってきた。直接的な評価が行えていないため今後の検討が必要であるが、この取り組みも本研究で認められたBS使用率上昇への寄与したものと考えられた。医師のBS使用に対する不安がある中、当院ではインフリキシマブBS採用と同時にバイオ先行品の並行採用の形態を採ってきた。並行採用はバイオ先行品が常時使用可能な採用薬としての位置付けであることから、BS選択の機会を損ねていた可能性が考えられる。今後の取り組みとして、インフリキシマブ製剤の正式採用品のBS一本化や、適応上やむを得ずバイオ先行品を使用する場合における特定(少数)の患者のための臨時採用運用¹⁶⁾などの実施が、さらなるインフリキシマブBS使用促進に繋がると考えられる。

2024年6月現在、国内では19成分のBSが上市されており、当院では2023年度時点で16成分(品目)のBSが発売されている製品の先行品およびBSが使用されていた。本研究ではインフリキシマブ製剤のみを指標に検討を行ったが、2023年度27.9%の使用率を90%へ約62%上昇させた試算の結果、薬剤費は27.9%では約9,709万円から90%で約5,492万円と4,200万円程度の薬剤費削減効果が期待される。また、2023年4月~2024年4月の間、並行採用されていたバイオ製剤は8成分(アガルシダーゼベータ、アダリブマブ、テリパラチド、エタネルセプト、ラニビズマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ)、11製剤であり、そのBS使用率は60.1%であった。これらの薬剤の使用比率を90%に上昇させた場合のシミュレーションでは、薬価比較で薬剤費が約3,060万円削減されると予測された(data not shown)。これらの試算より、当院で使用される16成分全てのBSの使用促進を図ることで今後更に7,000万円以上の薬剤費削減効果が期待される。国民医療費増加が問題となる中、BS使用促進は医療費抑制に貢献する一つの方法と考えられる。

本研究はインフリキシマブBSの使用量および薬

剤費のみを比較検討していることから、処方医や患者背景の変化について検討できていない点が限界として挙げられる。インフリキシマブBS使用率の上昇には、BSの登場後、様々な有効性・安全性を示すエビデンスが蓄積されていること⁴⁻⁷⁾、関節リウマチ診療ガイドライン2020¹⁷⁾ではBSに関する項目が設けられるなど、本研究で示した取り組み以外に処方する医師の意識や処方行動変容を促す環境変化の寄与も考えられる。また、鎌田らは、インフリキシマブBSの導入にあたり、医師の意識改革を促す要因として、医療機関における管理者の明確な意思決定の必要性¹³⁾も論じており、本研究で実施された病院執行部の号令によるBS使用促進が大きく寄与したと考えられた。

本研究で実施したBS使用促進の取り組み評価により、インフリキシマブBSの切り替え促進と薬剤費削減効果が示された。薬剤部単独の取り組みだけでなく、病院執行部の号令のもと取り組むことによる切り替えの促進効果が示唆されたことから、今後のBS使用・切り替え促進には施設全体として意思を統一することが重要と考えられる。一方で、BS切り替えにあたっては、患者負担に関わる医療費制度や効果効果の適応一致など、薬剤費に留まらない事柄について、多職種での情報共有や確認、対応体制構築を図ることで医薬品適正使用に繋げることも必要と考えられた。

利益相反 (COI) の開示

本論文の筆者に開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 医療費適正化基本方針. 第四期医療費適正化計画 (2024~2029年度) について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000190705_00001.html (参照2024-07-01).
- 2) 厚生労働省. 令和6年度診療報酬改定について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00045.html (参照2024-07-01).
- 3) 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: 381-86.
- 4) Morita A, Nishikawa K, Yamada F, et al. Safety, efficacy,

- and drug survival of the infliximab biosimilar CT-P13 in post-marketing surveillance of Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol*, 2022; 49: 957-69.
- 5) Tanaka E, Kawahito Y, Kohno M, et al. Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 2022; 32: 74-86.
 - 6) Shimizu M, Mizutani E, Shiga T, et al. Comparison of clinical equivalence of infliximab and its biosimilar combinations with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*, 2022; 53: 15-24.
 - 7) 戸村和希, 島本一志, 黒木優一郎ほか. 炎症性腸疾患におけるインフリキシマブバイオシミラー切り替え後の有効性と安全性に関する調査. 日本病院薬剤師会雑誌, 2021; 57: 1355-9.
 - 8) 日本化薬株式会社. インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」インタビューフォーム. https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530191_2399403F1039_1_011_1F.pdf (参照2024-07-01).
 - 9) Kim Y, Kwon HY, Godman B, et al. Uptake of biosimilar infliximab in the UK, France, Japan, and Korea: budget savings or market expansion across countries? *Front Pharmacol*, 2020; 11: 970.
 - 10) 後藤悌, 土屋孝範, 田鍋康祐ほか. リアルワールドデータを用いたバイオ医薬品を取り巻く環境とバイオシミラーの使用が薬剤費に与える影響に関する調査報告. 医学と薬学, 2019; 76: 193-207.
 - 11) 駒嶺真希, 長谷川知章, 安藤孝ほか. MID—NET®データに基づく適切な医薬品安全性評価のためのデータ特性把握—肺高血圧症治療薬による肝機能検査値異常発現割合やバイオ後続品の処方実態の検討を通じて—. 薬剤疫学, 2023; 28: 1-12.
 - 12) 田辺三菱製薬株式会社. レミケード®点滴静注用100インタビューフォーム. https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400315_2399402F1026_1_300_1F.pdf (参照2024-07-01).
 - 13) 鎌田泉, 豊島聰. 三宿病院におけるバイオ後続品使用状況—インフリキシマブBSの症例が増えない理由—. ジェネリック研究, 2017; 11: 49-55.
 - 14) 丸山穂高, 三宅真二, 黒川達夫. 患者負担から見たバイオシミラー使用における得失とその問題点の克服に向けた調査研究. 医療薬学, 2016; 42: 499-511.
 - 15) 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. レギュラトリーサイエンス会誌, 2018; 8: 19-25.
 - 16) 此村恵子, 金井紀仁, 上田彩ほか. 医療機関における医薬品の採用と適正使用に関する調査2015. 臨床薬理, 2016; 47: 189-99.
 - 17) 一般社団法人日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン2020. 東京: 診断と治療社; 2021. p. 81-86.