

バイオシミラーの位置付け

東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科

田中 榮一

(2023年 第22回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis, RA) では、関節破壊の進行に伴って関節の変形、身体機能の悪化をもたらし、Quality of Life (QOL) の大幅な低下をきたす。近年の RA 治療の飛躍的な進歩に伴い臨床的寛解が現実的な治療目標となり大きく発展したが、さらなる医療費の高騰が懸念され、社会的にも重要な問題となっている。RA 領域においては、特に抗 TNF 阻害薬に対するバイオ後発品 (バイオシミラー) の開発が進んでおり、2022年11月現在、インフリキシマブ・エタネルセプト及びアダリムマブのバイオシミラーが欧州や米国のみならず本邦でも使用可能となっている。高騰する RA 治療の薬剤費に対し、これらのバイオシミラーの開発・普及は RA 医療費にどのようなインパクトをもたらす可能性があるのかにつき、本稿では述べていきたい。

1. 医療費の成り立ち

RA の医療費は、RA に関連して実際に支払が発生する直接費用 (direct cost) と、RA によって働けなくなることから生じる間接費用 (indirect cost) もしくは生産性損失 (productivity loss) からなる (表1)。直接費用はさらに、投薬・検査・手術などのため、病院や薬局などへ支払う直接医療費 (外来医療費・入院医療費・代替医療費など) と、本人や家族が支払う医療以外の費用、すなわち病院への交通費・自助具・介護費用・家の改修などの直接非医療費に分けられる。また間接費用は、1) RA 治療の通院や入院のために、仕事を休むことによる生産性損失、2) RA の病状が悪化したため、仕事を減らしたり辞めたりすることによる生産性損失に大別される。罹病期間が長期にわたる慢性疾患であり、身体機能低下を伴う疾患である RA では、直接医療費のみならず、間接費用における疾病負担も大きな問題になる。

表1. 医療費の分類

- 直接費用 (direct cost)
 - ◆ 直接医療費 (direct medical cost)
 - 疾病の診断や治療のために支払う費用
 - 外来医療費 (投薬料・注射料・検査料・診察料・指導料など)
 - 入院医療費 (入院基本料・手術料・食事料など)
 - 代替医療費
 - ◆ 直接非医療費 (direct non-medical cost)
 - 本人や家族が支払う医療以外の費用 (交通費・自助具・介護費用など)
- 間接費用 (indirect cost)
 - (本人や介護者の生産性・労働性の低下などによる社会的損失)

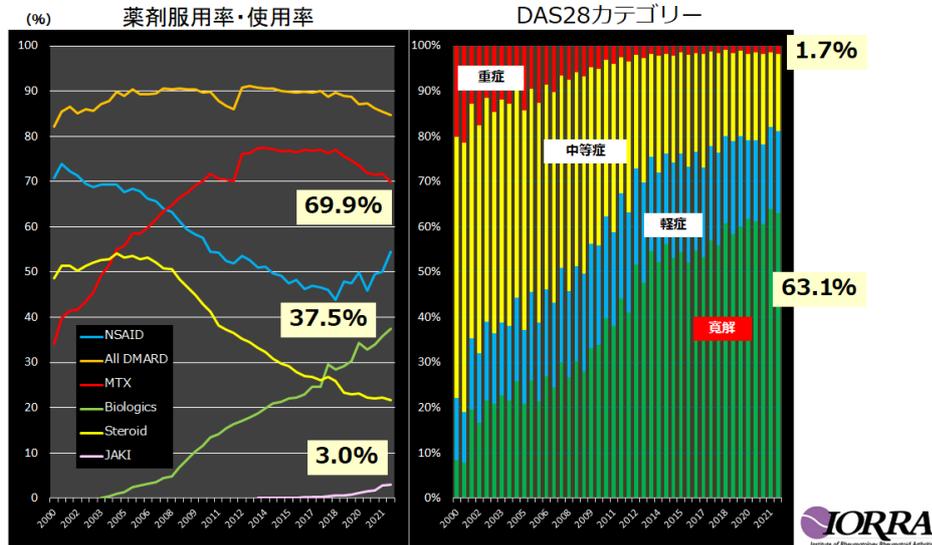
2. 関節リウマチ治療の進歩と医療費の高騰

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおける IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) コホートをを用いた約 3,000~5,000 名における RA 疾患活動性や薬剤服用頻度の推移に関する調査では、2000年から2022年にかけて、疾患活動性を表す DAS28 (Disease Activity Score

28)が平均 4.2 から 2.4 と経時的に著しく改善した。2022 年現在、通院されている 63.1%の RA 患者が、DAS28 による臨床的寛解を達成できており、この 20 年の間に RA の治療は著しく進歩した¹⁾。この間の薬剤服用率の推移においても、非ステロイド系抗炎症薬やステロイドの服用割合が徐々に減少しているが、一方、抗リウマチ薬や生物学的製剤は増加傾向にある(図1)。

図1. RA治療の進歩 IORRA2000~2022

Yamanaka H, Tanaka E et al., Mod Rheumatol. 2019 Oct 1:1-6 より改変



IORRA コホートをを用いた直接医療費に関する調査では、DAS28 にて評価した疾患活動性の悪化、J-HAQ (Japanese version of health assessment questionnaire)にて評価した身体機能障害の悪化、QOL の指標である EQ-5D の悪化とともに直接医療費は高額となった(図2)²⁾。このことは RA に関わる費用は特に RA 治療が不十分な場合、高額になるということを示しており、すなわち、RA を発症早期から積極的にコントロールをすることにより疾患活動性が抑制できれば、身体機能障害も進まず、結果的に生涯の医療費が軽減する可能性が示唆された。また、使用される薬剤の臨床的効果と経済的効率の両面を評価し、薬剤費用に見合った価値があるかどうかを分析するのが薬剤経済評価であるが、薬剤経済学的評価においても、活動性の高い RA 患者において生物学的製剤を使用することは、長期的には妥当である可能性が示されている³⁾。このような状況の中、さらなる患者の経済的負担軽減や医療保険財政の改善を期待され、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) を標的分子とする抗 TNF 阻害薬に対するバイオ後発品 (バイオシミラー) が開発された。

図2. 各指標別にみた 関節リウマチ患者の直接医療費

IORRA



Tanaka et al. Mod Rheumatol 2013;20:742-51

3. バイオシミラー製剤の市場への登場

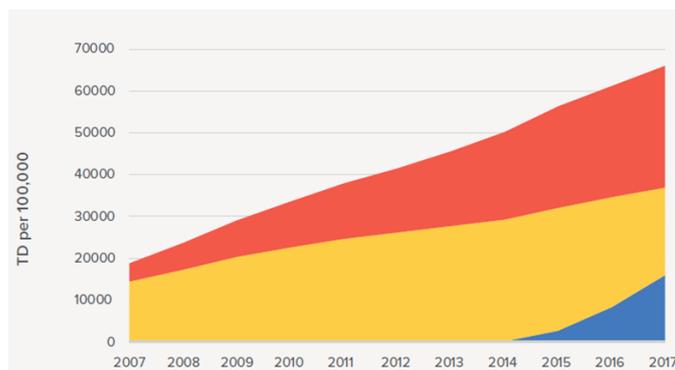
バイオシミラーはすでに使用許可を得た先行バイオ医薬品と類似した生物学的製剤である。すなわち、バイオシミラーは先行バイオ医薬品との比較試験で、品質、有効性、安全性においてバイオシミュラリティ（同等性・同質性）が示された場合にのみ承認され、承認されたバイオシミラーは、先行バイオ医薬品と同じ方法で適切な患者に使用することができる製剤である。

インフリキシマブ BS は先行バイオ医薬品であるインフリキシマブ（レミケード®）と同じ一次配列を持つバイオ後発品である。各種の試験において薬物動態及び有効性や安全性の検討にて、先行バイオ医薬品との同等性、同質性が確認されたという結果を受け、本邦でも 2014 年より RA に対して使用可能となった。インフリキシマブ BS 投与の適応となる疾患は関節リウマチのみでなく、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎など、先行バイオ医薬品における適応疾患と同等である。国内における先行バイオ医薬品からインフリキシマブ BS への切り替え試験やインフリキシマブ BS の継続試験の結果からも、その有効性、安全性の先行バイオ医薬品に対する非劣性が示されている⁴⁾。次いで、エタネルセプト（エンブレル®）・アダリムマブ（ヒュミラ®）のバイオシミラーであるエタネルセプト BS・アダリムマブ BS もそれぞれ 2018 年、2020 年より RA に対して使用可能となった。薬価は先行バイオ医薬品の約 50-60% 程度の薬価であり、こちらも医療経済学的なインパクトは大きいことが予想される。

4. バイオシミラー製剤の市場への拡がり

ヨーロッパにおいては 2013 年よりインフリキシマブ BS が、2016 年よりエタネルセプト BS が、日本よりも先行して発売されていた。2017 年の時点での欧州における抗 TNF α 抗体製剤のバイオシミラー作成が許可されていない製剤（ヒュミラ®、シンボニー®、シムジア®）、先行バイオ医薬品（レミケード®、エンブレル®）、バイオシミラー（インフリキシマブ BS、エタネルセプト BS）の処方日数の推移を図 3 に示す。近年、急速にバイオシミラーの処方が増えていることが分かる⁵⁾。

図3: 欧州における抗TNF α 抗体製剤のバイオシミラー作成が許可されていない製剤、バイオ製剤先行品、バイオシミラー製剤の処方日数の推移



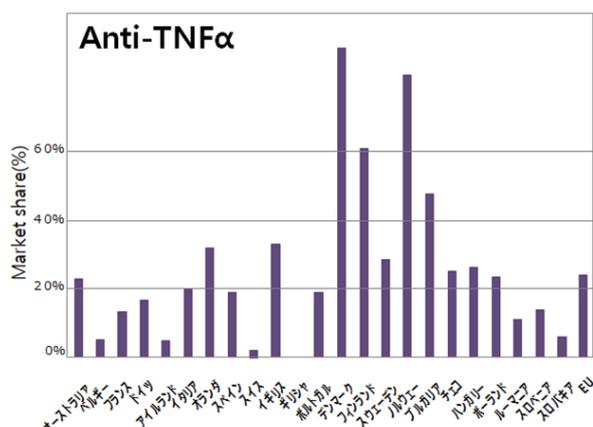
縦軸は treatment day で処方日数を表す。赤部分は 2017 年時点でバイオシミラー作成が許可されていない抗 TNF α 抗体製剤（ヒュミラ®、シンボニー®、シムジア®）、黄部分は先行バイオ医薬品（レミケード®、エンブレル®）、青部分はバイオシミラー製剤を表す。近年、急速にバイオシミラー製剤の処方が増えていることが分かる。

IMS Health. The impact of biosimilar competition in Europe. London, UK: IMS Health Inc., 2018より
<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31642/attachments/1/translations/en/renditions/native>

2016 年の欧州におけるバイオシミラーの市場占有率をみると、欧州内でも各国によりバイオシミラー製剤の市場占有率はばらつきがある（図 4）。欧州全体では、先行バイオ医薬品（レミケード®、エンブレル®）が 75% であるのに対し、バイオシミラー（インフリキシマブ BS、エタネルセプト BS）は 25% のシェ

アである。特に北欧の各国においてバイオシミラーの占有率は高いことが分かる⁶⁾。特にノルウェーやデンマークなど北欧においては、国策として先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えが積極的に行われており、急速にそのシェアが拡大している⁷⁾ (図5)。

図4: 欧州におけるバイオシミラー製剤の市場占有率 (2016年)



EU内でも各国によりバイオシミラー製剤の市場占有率はばらつきがある。特に北欧の各国においてバイオシミラー製剤の占有率は高い。

IMS Health. The impact of biosimilar competition in Europe. London, UK: IMS Health Inc., 2017より
https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf

図5: ノルウェーにおける抗TNF α 先行品(レミケード®)からバイオシミラー製剤(Remsuma®)への切替による市場占有率の推移



ノルウェーでは、2014年1月～2015年4月の短期間に急速にオリジナルの製剤からバイオシミラー製剤(Remsuma®)へ切り替わり、バイオシミラー製剤のシェアが増大している。同時に薬価のdiscount(割引)も急速に進んでいることが分かる。

A Mack: Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal) 4(2): 90-2, 2015

デンマークの DANBIO レジストリでの切り替えによる有効性、安全性が全体としては示されているものの、一部の症例では、切り替えにより RA が悪化すると報告された^{8,9)}。DANBIO レジストリに登録されたエタネルセプト使用中の RA 患者に対する、エタネルセプト BS への切り替えの報告では、RA 患者 933 例に対し (先行バイオ医薬品の使用期間中央値 6.0 年)、バイオシミラーへの切り替え前後 3 か月間で、疾患活動性はほとんど変わらず、再燃割合も有意差を認めなかった⁹⁾。切り替え後の観察期間中央値 401 日で、バイオシミラーの投与中止は 299 例 (18.0%) で認め、そのうち RA に対する効果の消失が 137 例 (46%)、副作用 77 例 (26%) であった。効果の消失例の一部にはノーシーボ効果 (nocebo effect : この薬は効かないと思ひ込むことで薬の効果がなくなること、またはなくなるよう感じること) のかわりが示唆されている。バイオシミラー投与中止した 120 例はその後、先行バイオ医薬品のエタネルセプトを再

投与し、良好な有効性を得たと報告された⁹⁾。

5. バイオシミラーの今後の展望と課題

RA 治療は生物学的製剤の出現に伴い、寛解が現実的な治療目標となり大きく発展した。RA 領域においては、特に抗 TNF 阻害薬に対するバイオシミラーの開発が進んでいる。これらのバイオシミラーの開発、普及に伴い、バイオシミラーの包括的原則とコンセンサス・リコメンデーションが発表された¹⁰⁾。この中でも触れられているように、「バイオシミラーの利用は、関節リウマチ疾患の個々の患者の治療コストを大幅に下げ、すべての患者にとって最適な治療へのアクセスを高める」ということが、このバイオシミラー出現の大きな目的であり、意義であると思われる。バイオシミラーがさらに安価な製剤となることで、これまで経済的に導入が困難であった患者においても使用可能になり、また、患者の RA 治療に対するアドヒアランスの向上も期待できる。

2021 年に発刊された「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」の中でも、バイオシミラーの関する推奨文が 2 つ作成された¹¹⁾。1 つは、「RA に対し、バイオ後続品は先行バイオ医薬品と比して、同様に有用か？」という CQ に対し、「既存治療で効果不十分の中または高疾患活動性を有する RA 患者に、先行バイオ医薬品と同様にバイオ後続品投与を推奨する。」という推奨文であり、推奨の強さは「強い」、エビデンスレベルも「高い」、推奨の同意度も 8.24 と高い。2 つ目は、「先行バイオ医薬品を使用中の RA 患者に、バイオ後続品への切り替えは、切り替えない場合と比して、同様に有用か？」という CQ に対し、「先行バイオ医薬品を使用中の RA 患者において、バイオ後続品投与への切り替えを推奨する（条件付き）」という推奨文であり、推奨の強さは「弱い」、エビデンスレベルも「非常に低い」、推奨の同意度も 7.59 やや低くなっている。先行バイオ医薬品の使用により RA の疾患活動性が寛解または低疾患活動性と安定しており、かつ、RA 患者の切り替え希望があるという条件を満たしたときに、切り替えを考慮してよいと考えられる。

図6 バイオ後続品に関する推奨

項目	CQ	推奨	推奨の強さ	エビデンスレベル	推奨の同意度
バイオ後続品 1	RA に対し、バイオ後続品は先行バイオ医薬品と比して、同様に有用か？	既存治療で効果不十分の中または高疾患活動性を有する RA 患者に、先行バイオ医薬品と同様にバイオ後続品投与を推奨する。	強い	A (高)	8.24
バイオ後続品 2	先行バイオ医薬品を使用中の RA 患者に、バイオ後続品への切り替えは、切り替えない場合と比して、同様に有用か？	先行バイオ医薬品を使用中の RA 患者において、バイオ後続品投与への切り替えを推奨する (条件付き)。	弱い	D (非常に低)	7.59

安価なバイオシミラーの開発・普及は、RA 医療費にとって良い影響を及ぼす可能性は高い。しかし、診療報酬加算の改定などによりジェネリック製剤のシェアが本邦において急速に拡大したのに対し、バイオシミラーに対する診療報酬加算はまだ十分なものであるとは言えず、日本におけるバイオシミラーの使用

やバイオシミラーへの切り替えは十分であるとは言えない状況である。さらに、どのような患者に先行品からバイオシミラーに切り替えても問題ないのか、バイオシミラー同士の切り替えはどうか、バイオシミラーの長期の安全性なども含め、バイオシミラーに関するエビデンスはまだまだ十分であるとはいえず、より最適に個々の症例に使用していくために、今後もエビデンスを蓄積していく必要があると思われる。

文献

- 1) Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima A et al. A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA: Providing context for today's treatment options. *Mod Rheumatol* 2020;30:1-6.
- 2) Tanaka E, Hoshi D, Igarashi A et al. Analysis of direct medical and nonmedical costs for care of rheumatoid arthritis patients using the large cohort database, IORRA. *Mod Rheumatol* 2013;23:742-751.
- 3) Tanaka E, Inoue E, Yamaguchi R et al. Pharmacoeconomic analysis of biological disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis based on real-world data from the IORRA observational cohort study in Japan. Analysis of direct medical and nonmedical costs for care of rheumatoid arthritis patients using the large cohort database, IORRA. *Mod Rheumatol* 2017;27:227-236.
- 4) Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol* 2017;27:237-245.
- 5) IMS Health. The impact of biosimilar competition in Europe. London, UK: IMS Health Inc., 2018
<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31642/attachments/1/translations/en/renditions/native>
- 6) IMS Health. The impact of biosimilar competition in Europe. London, UK: IMS Health Inc., 2017
https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf
- 7) A Mack. Norway, biosimilars in different funding systems. What works? *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 2015;4:90-92.
- 8) Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1426-1431.
- 9) Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2019;78:192-200.
- 10) Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018;77:165-174.
- 11) 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.