

独仏にみるバイオシミラー普及策

参議院議員政策担当秘書 岡田 裕二

次なる財源探しへ活発化する政治の動き

今やバイオ医薬品は、がんやリウマチの治療には欠かせない存在だ。さらにここ1～2年で特許期間の満了ラッシュを迎えるとあって、バイオ医薬品の後続品であるバイオシミラーに対する政治的関心が高まっている。そこには、自然増が避けられない医療費の抑制に向けて低分子後発品が普及率80%達成に向けたコンセンサスが得られたいま、次なる財源捻出分野としての期待がある。

現在、日本の市場に出ているバイオシミラーは、成長ホルモン製剤、造血ホルモン製剤のエポエチンアルファ、顆粒球増殖因子製剤のフィルグラスチム、抗リウマチ薬のインフリキシマブ、そしてインスリン製剤など、ごく限られたものであるが、すでに国政レベルでは、このバイオシミラーを巡る動きが活発化している。

2015年3月13日の衆議院財政金融委員会ではこのバイオシミラーについての質疑が交わされたが、安倍晋三・内閣総理大臣は、維新の党の伊東信久議員の質問に答えて、以下のように述べている。「バイオ後続品につきましては、後発医薬品に比べて高度な製造技術が必要であり、価格も高いということもありますから、わが国の医薬品産業の成長という観点からも普及を進めていくことが重要と考えております。今後、医療関係者などの理解と普及を進めまして、さらに使用の促進を図ってまいります」

また3月26日には、超党派の国会議員による「バイオシミラー使用促進議員連盟」が立ち上がった。呼び掛け人は、自民党の松本純・元衆議院厚生労働委員長、公明党の梶屋敬悟・元厚生労働副大臣、

民主党の笠浩史・元文部科学副大臣、維新の党の松野頼久代表、伊東信久氏の衆議院議員5人。

バイオシミラーの普及促進、国内企業の研究開発環境の整備、医師や患者に向けた啓発活動などについて、議員立法の策定も視野に入れながら、今後活動を進める方針だという。

進まないバイオシミラーの普及

バイオシミラーの財政メリットは確かに大きい。厚労省の資料によれば、現在の先行バイオ医薬品の国内市場売上高は、成長ホルモン製剤ジェノトロピンが約600億円、造血ホルモン製剤エスポーが約20億円、顆粒球増殖因子製剤グランシリンジが約125億円、抗リウマチ薬のレミケードが約760億円、そしてインスリン製剤ランタスが約200億円で、これら5製品で約1700億円にのぼる。今後急激に品目数が増加するであろうが、少なくとも現段階でこれらがすべてバイオシミラーに置き換わるだけで、単純計算でその3割、すなわち500億円近い医療費の節減となる。

近年、後発品が着実に普及しつつある一方で、想定したほど医療費が減少していないのも、このバイオシミラーの普及の遅れによるところが大きいという意見が出始めている。高価な先行バイオ医薬品が依然使用され続けていることで、後発品普及の財政効果が帳消しにされてしまっているという見方だ。

バイオシミラーは、先行バイオ医薬品と同様、遺伝子組換え操作によって作られた大腸菌、酵母、ハムスターの卵細胞などにより製造される医薬品。細胞工場から作られるため、細胞ごとに個体差が生じ、先行品と全く同一のものを製造するこ

とはできない。しかし2009年3月4日に厚労省医薬食品局審査管理課長名で通知された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」によれば、バイオシミラーは「国内ですで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」と定義されている。

よってバイオシミラーは、製造販売承認において「同等」を保証するため、低分子後発品より多くのデータが求められることになる。品質特性データや非臨床試験に加えて、先行品と同等、同質であることを示す臨床試験データが必要とされており、さらに安全性にかかわる市販後調査も課せられるなど、承認審査は新薬とほぼ同等レベルだ。

また、同じバイオシミラー内でも品質が完全に同一であることを保証することはできないということは、「実績がない」ということである。市販後調査はその観点から必要とされているが、「実績がない」医薬品への変更は、患者の心理としては不安がつきまとう。医師もそうした患者の反応を見た上では、消極的にならざるを得ない。

さらには、バイオシミラーは専ら注射薬のみである点も大きい。インスリンですら、カートリッジ製剤とペン型注入器はメーカーごとに組み合わせが異なり、間違った組み合わせで使用すると、低血糖や高血糖等の副作用が生じるため、切り替えの意思決定は専ら医師に帰属せざるを得ない。

高額療養費制度と公費助成制度

こうした諸々の課題を差し置いても、さらに大きな普及阻害要因が、高額療養費制度と公費助成制度だ。

高額療養費制度とは、バイオ医薬品のような高額な医薬品を使っても、患者自己負担の上限を月額およそ8～9万円程度に留める仕組みである。70歳未満で一般的な所得の人の場合、月額26万7000円を超える部分については、自己負担は3割ではなく1%となる。バイオ医薬品には高額なものが多いため、この26万7000円の壁はすぐ突破さ

れる。しかも4カ月目以降からは自己負担の上限も4万円台まで下がる。

医療費が膨大となっても、保険がその差額分を負担して、所得にかかわらず誰もが安心して医療を受けることができるという、本質的には非常に優れた制度であるが、患者側にとっては、安価なバイオシミラーを使おうが、高額な先行バイオ医薬品を使おうが自己負担限度額はほとんど変わらないので、バイオシミラーを使おうという動機づけを抑制する効果をもたらしてしまっている。

こうした状況を受けて、政府の規制改革会議は2013年8月22日に「革新的医薬品・医療機器の価格算定ルールに関する規制改革会議の意見」というペーパーを作成し、その中の「2. 保険財政の適正化」において、「高額療養費制度等の適用（長期収載品でも後発医薬品でも患者負担額は同じ）により、患者が医薬品選択を行う際に薬価が判断材料とならない場合がある。後発医薬品の普及を進めるため、医療上、後発医薬品が使用できない場合を除き、患者による後発医薬品の選択を促す措置等を講じるべきである」と主張。続く2014年6月24日に閣議決定された「規制改革実施計画」においても、「患者が医薬品選択を行う際に薬価が判断材料とならない場合への対応」として、「高額療養費制度の適用下における後発医薬品のシェアを調査する。その上で、医療用医薬品が保険診療でカバーされていること、およびその価格（薬価）を正しく患者に理解してもらうことを通じて、後発医薬品の普及をさらに推進する」との文言が記載された。高額療養費制度の適用を受ける患者には安価な後発品やバイオシミラーを促してほしい、との政府の強い意向が窺えるが、この問題は高額療養費制度や難病のための公費医療に限らず、生活保護制度などにおいても、長年の政策課題になっていた。

2014年1月1日から施行された改正生活保護法では、第34条第3項に、「後発医薬品を使用することができる」と認められたものについては、被保護者に対し、可能な限り後発医薬品の使用を促すことによりその給付を行うよう努めるものとする」との

文言が盛り込まれ、生活保護受給者は原則後発品を使用することが法制化された。しかし、特定の患者に後発品の使用を半ば強制することになったこの法改正を人権問題と捉える向きもあり、今なお根強い批判がある。

厚労省も「規制改革実施計画」の閣議決定を受け、高額療養費制度の適用下における後発品の普及率を調査しているが、その後高額療養費制度の中で、どのように後発品使用促進策を進めていくかは明らかにしていない。

独仏の参照価格制度

そこで近年、政府内でにわかに注目を集めてきたのが、ドイツやフランスを中心にヨーロッパで採用が広がっている参照価格制度（TFR：tarif forfaitaire de responsabilité）だ。同制度は、成分と効能が同じ薬をグルーピングして「参照価格」を決め、その価格までは保険償還するが、それを超えた分は患者の負担となる制度である。この制度の下では、高い先発品を使うと患者の負担が大きくなるため、安価な後発品の使用が促進される。

ドイツはわが国と同様の社会保険方式による公的医療制度であり、1989年に参照価格制度を導入している。ドイツの特徴は、後発品が存在しないグループにおいても参照価格を設定していることである。また、1993年には総枠予算制度が導入されている。これは国の薬剤費が予算枠を上回った場合、医師の報酬を引き下げる仕組みである。これらの導入によって、後発品市場は飛躍的に拡大している。さらに、州や地域によって独自の使用目標とインセンティブが設定されている。例えばノルトライン＝ヴェストファーレン州リッペ郡では、保険医協会と医師会との協定で、エリスロポエチンの処方割合60%を目標普及率として設定しており、この目標に到達するまでの診療報酬上のインセンティブが制度化されている。

フランスもわが国と同様の皆保険制度であり、2003年にTFRが導入された。後発品リストに掲載されているものを同一成分・規格・パックサイズごとにグルーピングし、税込小売価格のほぼ平

均値で、税込償還限度額を設定。先発品のほぼ6割程度となっている。

TFRへの組み入れは、普及率が上市されてから1年で55%、1年6カ月で60%、2年で65%、3年で80%に満たなかった時点で対象となる。さらに、TFR対象グループにおいて先発品を選択した場合、窓口で薬剤費を全額立て替え払いしなければならない。

薬局のマージン（調剤報酬）についてもインセンティブが付与されている。マージンは基本的には税込出荷価格に定率を乗じたものであり、税込出荷価格が高ければ高いほどマージンも高くなる仕組みになっている。しかしTFRに組み込まれた後は、マージンの額もTFRに定率を乗じた定額に設定されるため、大きく減額される。そのため薬局としても、TFRに組み込まれないように後発品の調剤に励むインセンティブが生まれる。

フランス後発医薬品協会（GEMME）の調べでは、参照価格制度の導入によって、後発品の使用率は、変更可能な薬剤のうち、それまでの40%前後から一気に60%へと拡大し、2013年で67.6%へと到達した。

一方バイオシミラーについては、後発品リストには収載されず、区別されたバイオシミラーリストを医薬品・保健製品安全庁（ANSM）が策定している。薬剤師による代替調剤も認められていない。未だバイオシミラーを製造している製薬企業も少ないため、価格決定にも統一された基準がなく、製薬企業との個別交渉となっている。

参照価格制度導入の是非

この独仏の参照価格制度に、近年とみに関心を寄せているのが財務省だ。しかし、わが国における参照価格制度導入の議論は、実は遡れば90年代後半に、ドイツで参照価格制度が導入されたのを受けて、旧厚生省の一部ですでに始まっていた。

しかし、患者の負担増やグルーピングの問題で行き詰まり、当時は次期尚早と結論付けられたが、その後も何年かに一度のペースで議論の俎上に載せられている。

2012年にも中医協薬価専門部会において参照価格制度が議論されているが、そこでは(1)参照価格の対象外となった医薬品への殺到が起こる(2)参照価格を下回る薬価引き下げインセンティブを削ぐ(3)後発医薬品が上市された時点で、先発品の保険給付額が急激に引き下げられ、製薬企業への影響が大きい(4)ドイツ等の先行国で、医療費削減効果がそれほど見られない、などの点が指摘され、総体として参照価格制度はあまりメリットがないものと結論付けられた。

一方、2014年5月30日に財務省財政制度等審議会財政制度分科会で取りまとめられた「財政健全化に向けた基本的考え方」では、「わが国の後発医薬品シェアが主要先進国と比較して最低の水準であることを踏まえ、特許の切れた医薬品の保険償還額を後発医薬品に基づいて設定し、それを上回る部分は患者負担とする制度の導入を図るべきである」との提案が行われている。

2015年5月15日の行政改革推進会議重要課題検証サブ・グループでは、この提案について、(1)過去の参照価格の議論では特許の切れていない先発品も含めていたが、今回は特許の切れた先発品(長期収載品)のみを対象としている(2)今回は、長期収載品の保険償還額について、後発医薬品の価格とする考え方となっているので、価格の安い後発医薬品が参照価格につられて値段が上がってしまうようなおそれはないなどとして、過去否定された参照価格制度とは異なると主張している。

同年10月29日経済財政諮問会議社会保障ワーキング・グループでは、この「先発医薬品価格のうち後発医薬品に係る保険給付額を超える部分の患者負担化」制度の検討・実施時期について、「29年央における後発医薬品の数量シェア目標の進捗評価の時期を目途に、具体化の方策を取りまとめる」ことを提案している。

後発品、バイオシミラー普及策の切り札としての参照価格制度の議論は、鎮火するどころか近年ますます燃え盛っているとも言える。

医薬研究の発展によりバイオ医薬品の地平線が日々開拓され、医療現場にとってバイオ医薬品が

ますます身近になることで、逆に医薬品業界が恐れる参照価格制度の議論をいざなっているのは皮肉な結果なのかもしれない。

高額療養費制度や公費助成制度は、治療を受けたくても経済的負担のために受けられない患者にとってはなくてはならない制度であり、安易にこの制度に穴を開けることは避けなければならない。

しかし、今後高価なバイオ医薬品の普及により、高額療養費制度、公費助成制度が破たんするようなことがあれば、ひいては国民皆保険の崩壊にもつながる。皆保険と安全、安心、平等の医療を守るためにも、参照価格制度のような「劇薬」の検討も、避けては通れないのかもしれない。

ほかに普及策はあるか

参照価格制度を回避したければ、それに代わるバイオシミラー普及策を検討しなければならない。そこで、バイオ医薬品限定の定額負担制度を導入することも一考に値する。投薬される医薬品にバイオシミラーが存在するにもかかわらず先行品を選択した場合は、医療費の数%を上乗せするのである。

この定額負担も古くて新しい問題であり、わが国の医療史においても過去何度も提案されてきたが、その都度医師会等の反対により葬り去られてきた。直近では2015年4月27日の財務省財政制度等審議会財政制度分科会においても、「限られた医療資源の中で、疾病等に伴う大きなリスクをカバーするという観点から、保険の基本機能は大事にしながら国民皆保険を維持していくことが必要」との観点から、「現行の定率負担に加えて、小額の定額負担を導入すべき」との取りまとめがなされている。

ここでいう「小額の定額負担」とは、高額療養や公費医療に限定しないあらゆる保険医療全般に課す「受診時定額負担」であるが、医師会等の反対の論拠は、この一律な定額負担により必要な医療を控える受診抑制が働き、かえって病気の長期化や重症化を招き、医療費の増大化をもたらすというものである。

そうであるならば、高額療養や公費医療の中で、さらにバイオシミラーが存在する場合のみに限定すれば、財政効果と受診抑制の回避という二つの要点は同時に満たすことができるのではないか。

さらに言えば、バイオシミラー普及のためには、目標値をより精緻化することも重要だ。現在は目標値が数量ベースで設定され、それが診療報酬や調剤報酬などのインセンティブに連動するように設計されているため、降圧薬など、処方量の多い医薬品が特許切れを迎えると、医療機関や保険薬局では切り替えが殺到するという現状がある。

それに伴い後発品メーカーは数十社が軒並み同じ有効成分の製品を競って発売し、結果保険薬局などでは膨大な種類の同成分の後発品の在庫を抱えなければならなくなるという、奇妙なジレンマと非効率とを生みだしている。目標値に数量ベースだけでなく、金額ベースも加味することで改善が可能だ。

また、これまで述べてきたとおり、バイオシミラーが普及しない要因は、低分子後発品と異なる要因が多く、それに応じて薬価算定方式も両者は区分されているのだから、目標も分けて設定する必要がある。バイオシミラー単独の目標普及率を設定し、その上でバイオシミラー個別の診療報酬インセンティブ等を設定すべきではないか。

世界と競争できる土壌整備を

医療関係者の中には、未だバイオ先行品とバイオシミラーとでは品質が異なると信じている人が多い。20年ほど前の、後発品導入の際と同じ光景だ。

2013年1月にフランス後発医薬品協会(GEMME)所属の後発品メーカー14社は、地下鉄駅構内での広告や新聞広告等で、後発品への信頼獲得と使用促進へ向けた一般向け広報キャンペーンを実施した。そのキャッチフレーズの一つに「病気は後発医薬品と先発医薬品を区別しない」というものがある。なるほど、ブランドにこだわっているのは医師と患者の「頭」だけであり、「身体」は別なのかもしれない。

日本は米国に次ぐ世界第2位の製薬大国だとされている。ノーベル賞受賞者を多数輩出する基礎研究能力、そして特許数、論文数などにおいても、そのことが実証されているのだと言う。しかし日本はバイオ医薬品開発においてはすでに世界に大きく後れを取っており、そのしわ寄せがバイオシミラーの分野にも及んでいる。

かたや、「バイオシミラー後進国」であった米国の巻き返しは激しい。米ファイザーは米ホスピーラを買収し、貧血症治療薬「エポジン」(一般名:エポエジンβ)の欧州展開に社のリソースを集中させている。米イーライリリーは2015年8月、独ベーリンガーインゲルハイムと共同で開発した糖尿病治療薬「ランタス」(一般名:インスリングルルギン)のバイオシミラーを開発し、イギリスや日本で販売を開始している。

わが国のバイオベンチャー、ジーンテクノサイエンスはリウマチ治療薬の世界最大シェアを誇る、米アッヴィ社の「ヒュミラ」(一般名:アダリムマブ)のバイオシミラーに社運を懸ける。ヒュミラは品目別の世界売上高で2012年以降世界第一位の座を独占し続け、単品で約140億ドルもの売上高にのぼる、世界で最も有名なブロックバスターだ。

2015年9月4日に厚労省が発表した「医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～」の中では、「創薬を巡る国際競争は厳しさを増す一方であり、わが国として産業構造やイノベーションを生み出す力が現状のままでは、日本の創薬産業は生き残りが困難」と記され、続いて「医療費の効率化」と「医薬品の安定供給」、「産業の競争力強化」は三位一体の関係にある、とも謳われている。1品目を開発するのに、臨床試験で20億円、生産設備で50億円の投資が必要とされるバイオシミラーの分野で、わが国内のベンチャー企業が世界との競争に挑戦できる環境をしっかりと確保することができるのか。「医療費の効率化」と「医薬品の安定供給」、「産業の競争力強化」の三兎を得ることを目指す安倍政権と厚労省の、本気度が問われている。