



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

大分大学医学部附属病院薬剤部

龍田涼佑* / 衛藤大輝 / 田中遼大 / 伊東弘樹

Study of Therapeutic Safety and Health Care Economy Effect of Biosimilar Teriparatide

Ryosuke TATSUTA* / Daiki ETO / Ryota TANAKA / Hiroki ITOH

Department of Pharmacy, University Hospital, School of Medicine, Oita University
1-1, Idaigaoka, Hasama-machi, Yufu-shi, Oita, 879-5593 Japan

● 要旨

大分大学医学部附属病院（以下、当院）にてテリパラチドの先行バイオ医薬品（以下、バイオ先行品）からバイオ後続品（以下、バイオシミラー）へと採用を切替え、その妥当性を探索的に評価するため、有害事象の発現状況ならびに薬剤費削減効果について調査した。バイオ先行品投与歴があり、2020年2月から2020年9月までの間に当院にてバイオシミラーを投与した患者を対象に、電子カルテを用いて後方視的に調査した。副作用の評価項目は、切替え前後の血液検査値、副作用症状ならびに注射部位反応の有無とした。対象症例29例において、いずれの検査値も切替え前後において著明な変動はみられず、その他の副作用症状もみられなかった。また、バイオシミラーへの採用切替えにより、1,086,287円/月の薬剤費削減効果が得られた。以上のことより、バイオ先行品からバイオシミラーへの切替えは、治療学的安全性の観点から妥当であり、医療費削減に資するものであることが示唆された。

キーワード：テリパラチド、バイオシミラー、副作用、薬剤費削減効果

緒 言

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンのN末端フラグメントであり、34個のアミノ酸で構成されている。1日1回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として2つの作用（①前駆細胞から骨芽細胞への分化促進、②骨芽細胞のアポトーシスを抑制）により、骨梁ならびに皮質骨の内膜および

外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される¹⁾²⁾。なお、テリパラチドバイオ先行品は国内第Ⅲ相試験（GHDB試験）あるいは海外第Ⅲ相試験（GHAC試験）において、プラセボに対して骨折発生割合を有意に低下させ、骨密度平均変化率を有意に上昇させた³⁾。

2019年11月に、テリパラチドバイオシミラーが

*連絡先：〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1 E-mail: tatsuta@oita-u.ac.jp

表1 テリパラチドバイオ先行品とバイオシミラーの比較

商品名	フォルテオ®皮下注キット 600 μ g	テリパラチド BS 皮下注キット 600 μ g 「モチダ」
有効成分	テリパラチド (遺伝子組換え) 600 μ g	テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続 1] 600 μ g
添加剤	氷酢酸 0.984 mg 無水酢酸ナトリウム 0.24 mg D-マンニトール 108.96 mg m-クレゾール 7.2 mg pH調節剤 適量	氷酢酸 0.984 mg 酢酸ナトリウム水和物 0.40 mg D-マンニトール 108.96 mg m-クレゾール 7.2 mg pH調節剤 適量
適応	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	
pH	3.8 ~ 4.5	
薬価	36,555 円/キット	25,643 円/キット

2020年11月現在

薬価収載と同時に発売された。バイオシミラーはバイオ先行品と同等/同質の品質、有効性および安全性を有する医薬品と定義されており、バイオシミラーは医療の標準化や医療経済効果に有用であることが報告されている⁴⁾。バイオ医薬品は分子量が非常に大きく複雑な構造をもつため、バイオ先行品と品質特性が完全に一致したバイオシミラーを製造することは極めて困難である⁵⁾。テリパラチドバイオシミラーの承認申請の根拠となった国内第Ⅲ相試験においては、バイオ先行品との有効性の同等性は示されているが、実臨床における有効性・安全性に関する報告は非常に重要である。

テリパラチド製剤の頻度の高い(1~5%)副作用として、起立性低血圧、めまい、悪心、上腹部痛、頭痛等の症状、およびアルカリホスファターゼ(ALP)上昇、血清クレアチニン値(Scr)上昇、血中尿酸値(UA)上昇、血中尿素上昇があり、「1%未満」としては、血中カリウム上昇、白血球数(WBC)増加、肝機能異常(AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇)、「頻度不明」として高カルシウム血症が知られている。また、テリパラチドバイオ先行品の使用経験がある患者に対して、テリパラチドバイオシミラーに切替えた際の安全性については、これまで報告されていない。

近年、医療費は増大傾向にあり、2016年度では41.3兆円となっており^{*1)}、その中でも薬剤費は9.37兆円を占めている^{*2)}。当院においても後発品への切替えを積極的に実施しているが、新規作用機序医薬品や抗体医薬品の販売により、年間の医薬品購入額は約40億円となっている。

本研究では、テリパラチドのバイオ先行品からバイオシミラーへ切替えた症例の、安全性および薬剤費削減効果について評価を行ったので報告する。

方 法

1. 調査対象薬

テリパラチド製剤のバイオ先行品はフォルテオ®皮下注キット 600 μ g (日本イーライリリー株式会社)、バイオシミラーはテリパラチド BS 皮下注キット 600 μ g 「モチダ」(テリパラチド後続 1: 持田製薬株式会社)を用いた。なお、両剤の添加物については含量に多少の違いはあるものの成分は同一であり、pHや適応(骨折の危険性の高い骨粗鬆症)も一致している。薬価については、バイオ先行品が36,555円であり、バイオシミラーは25,643円である(表1)。テリパラチドバイオシミラーは2020年1月の薬事委員会において採用し、2月1日より使用を開始(全面切替えを実施)した。

*1) 厚生労働省: プレスリリース「平成28年度 医療費の動向」. 厚生労働省ウェブサイト. <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000177606.pdf> (2020年10月3日参照)

*2) 全国保険医団体連合会: 膨張する医療費の要因は薬剤費にあり-2000年度~2015年度における概算医療費と薬剤費の推移-. https://hodanren.doc-net.or.jp/news/tyousa/161114_yakuzai.pdf (2020年10月29日参照)

表2 患者背景

性別 (男/女)	10 / 19	
年齢 (歳), 中央値 (範囲)	72 (48 ~ 85)	
処方本数, 中央値 (範囲)	(切替え前) バイオ先行品	10 (1 ~ 25)
	(切替え後) バイオシミラー	7.5 (2 ~ 10)

表3 テリパラチド製剤切替え前後における各種血液検査値の比較

	切替え前	切替え後	P 値
AST (IU/L)	20.6 ± 5.0	20.3 ± 5.4	0.88
ALT (IU/L)	17.6 ± 10.0	15.8 ± 8.6	0.65
ALP (IU/L)	306.0 ± 225.9	273.9 ± 122.4	0.19
γ -GTP (IU/L)	23.0 ± 11.4	25.9 ± 16.4	0.77
BUN (mg/dL)	22.7 ± 10.5	22.1 ± 13.0	0.88
Scr (mg/dL)	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.91
UA (mg/dL)	5.8 ± 1.4	6.1 ± 1.2	0.63
K (mmol/L)	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.4	0.81
Ca (mg/dL)	9.3 ± 0.5	9.2 ± 0.6	0.86
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.9 ± 2.2	6.4 ± 2.2	0.65

数値は平均値 ± 標準偏差

2. 調査対象

2020年2月から2020年9月の期間に、当院においてテリパラチドバイオ先行品からバイオシミラーへ切替えた症例を対象とした。なお、切替え後に再来がない患者および切替え前後いずれかに血液検査を実施していない症例は対象から除外した。

3. 調査項目

対象患者の背景として年齢、性別、バイオ先行品およびバイオシミラーの処方本数、副作用の発生状況について電子カルテ (MegaOak : NEC) 情報を基に、後方視的にデータ収集を行った。

副作用の発生状況としては、注射部位反応 (疼痛、搔痒感、腫脹、紅斑等) および起立性低血圧、めまい、悪心、上腹部痛、頭痛の症状について評価した。血液検査値としては、AST, ALT, γ -GTP, ALP, BUN, Scr, UA, Ca, K および WBC を評価した。血液検査値については、バイオシミラー初回処方時以前の直近3回分の平均値を切替え前のデータとして、それ以降の血液検査値直近3回分の平均値を切替え後のデータとしてそれぞれを比較した。

4. バイオシミラー切替え後の薬剤費削減効果

バイオシミラー導入前後のバイオ先行品およびバイオシミラーの使用本数、ならびにバイオシミラー

切替え後のバイオシミラー使用本数に、バイオ先行品とバイオシミラーの薬価差を掛けた削減額を調査した。調査対象期間は、全面切替えを実施した2020年2月の前3カ月間 (2019年11月~2020年1月) と後3カ月間 (2020年3月~2020年5月) とした。

5. 統計解析

切替え前後の各種検査値の比較は Wilcoxon の符号付順位検定による統計解析を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

本調査は、大分大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号 : 1778) を得た後に実施した。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表2に示す。調査対象期間において、バイオ先行品からバイオシミラーへ切替えた症例は52例であった。除外症例は23例 (6例 : バイオ先行品投与時の血液検査なし, 17例 : バイオシミラー投与後の血液検査なし) であり、解析対象症例は29例であった。年齢の中央値 (範囲) は72 (48 ~ 85) 歳であり、男性10例、女性19例であった。バイオ先行品およびバイオシミラーの処方本数の中

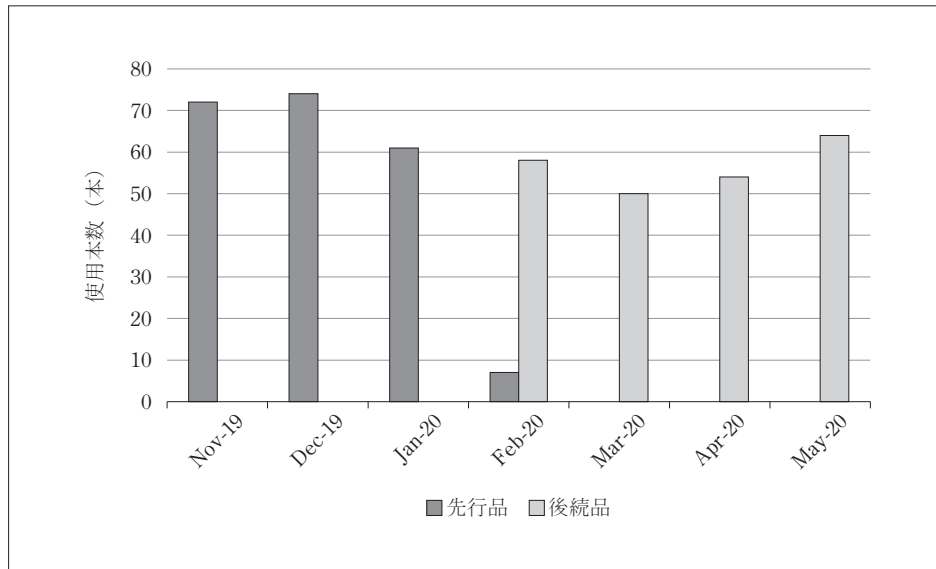


図1 当院におけるテリパラチド製剤使用量推移 (2019年11月～2020年5月)

中央値(範囲)は、それぞれ10(1～25)本と7.5(2～10)本であった。

2. バイオシミラー切替え後の安全性評価

表3に切替え前後の血液検査値の比較を示す。いずれの検査値においても、切替え前後において著明な変動はみられなかった(すべて $p > 0.05$)。また、カルテの診察記事・看護記録からも注射部位反応(疼痛、掻痒感、腫脹、紅斑等)、および起立性低血圧、めまい、悪心、上腹部痛、頭痛症状はみられなかった。

3. バイオシミラー切替え後の薬剤費削減効果

図1に切替え前後のバイオ先行品およびバイオシミラーの使用本数推移を示す。バイオ先行品であるフォルテオ®皮下注キット600 μ gの使用量は、2019年11月～2020年1月において207本であり、使用量ベースの金額は7,566,885円となる。一方、バイオシミラーであるテリパラチドBS皮下注キット600 μ g「モチダ」の使用量は、2020年3月～2020年5月において168本であり、使用量ベースの金額は4,308,024円であった。したがって、テリパラチドのバイオシミラーへの切替えにより、1カ月あたり1,086,287円の薬剤費が削減された。

考 察

テリパラチド製剤のバイオシミラーは2019年に本邦で発売された。しかしながら、実臨床におけるバイオシミラーの使用報告はまだない。今回我々はテリパラチドのバイオ先行品からバイオシミラーへと切替えた症例の、安全性および薬剤費削減効果について評価を行った。

上市されるバイオ医薬品^{※3}は年々増加しており、医療費増加の原因の一つとなっている⁶⁾⁷⁾。一方、バイオシミラーはバイオ先行品の約7割の薬価^{※4}となっており、通常の後発医薬品が先発医薬品の約4～5割の薬価であることと比較すると割高ではあるが、導入による薬剤費削減効果は大きい。バイオ医薬品使用時には、薬価が高額であることが原因で投与中断を余儀なくされるケースもあるが、バイオシミラーの使用により経済的な面を理由とする投与中断を回避できる患者があることも考えられる。しかし、バイオシミラーについてはエビデンスが少なく、後発医薬品使用体制加算への影響が小さいことやインセンティブに寄与しないこと⁸⁾等が要因となり、バイオシミラーの導入が進まない現状もあ

※3 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部：承認されたバイオ医薬品。国立医薬品食品衛生研究所ウェブページ。 http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html (2020年10月29日参照)

※4 厚生労働省：バイオ医薬品・バイオシミラーを正しく理解していただくために(医療関係者向け)。厚生労働省ウェブページ。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496081.pdf> (2020年10月29日参照)

る⁹⁾。バイオシミラー導入の取組みとして、病院執行部による院内ガバナンスに基づいて導入することで推進されたことが報告されている¹⁰⁾。

バイオ先行品については、バイオシミラーに完全に切替えることができず、併採用せざるを得ない場合もある。その主たる理由はバイオ先行品だけに適応があり、バイオシミラーには適応がない疾患があるため、それにより管理が複雑になり、医療安全上常に注意を払う必要があるのが現状である。加えて、薬価差だけで経済効果を評価しバイオシミラーを推進することは、患者の不利益につながる恐れがある。インフリキシマブでは、これまでの報告¹⁴⁾¹⁵⁾にあるように、本邦の高額療養費制度との兼ね合いから、バイオシミラー導入により、患者の自己負担額に逆転現象が生じ、かえって負担増となる場合があることがある。

このような可能性も考慮して、切替えを実施するに当たっては、事前に医事課や診療科との連携も必要と考えられる。また、バイオシミラーを導入し、継続的に使用する体制を整えるには、情報収集・情報管理における薬剤部の役割を強化し、バイオ医薬品を使用する診療科と薬剤部の間で科学的根拠に基づく議論を進める必要があるだろう。今回、当院ではテリパラチド製剤のバイオ先行品の、バイオシミラーへの完全切替えを実施したが、特に大きな問題なくバイオシミラーを導入することができた。

本検討では、テリパラチドバイオシミラーの安全性についての評価として、添付文書上に記載のある10項目の血液検査値^{*5)}に着目し、これらの検査値をテリパラチドバイオ先行品からバイオシミラーへの切替え前後で比較した。その結果、切替え後に検査値異常を認めた症例はなく、またカルテからも特に注射部位反応の増強等患者からの症状の訴えはなく、バイオシミラー切替え後も問題なく使用継続できていた。

自己注射製剤においては、時にデバイスの違いから使用困難感を訴え、元の製剤に戻してほしいと訴える患者もいるが、今回の調査においてはそのようなケースもみられなかった。また、これまでの報告において、各バイオシミラー導入後の臨床現場での安全性を評価した結果、中和抗体の産生等免疫原性


に関連する有害事象は認められていない^{11)~13)}。今回我々が調査したテリパラチドにおいても、調査期間内において免疫原性に起因する重篤な有害事象は認められなかった。

テリパラチド製剤の投与期間は24カ月間までとされている。これにより今回の調査期間においては、バイオ先行品の処方本数は10(1~25)本、バイオシミラーは7.5(2~10)本と、切替えの前後で使用量が変化(減少)してはいるが、バイオシミラーの薬価はバイオ先行品の約70%であり、今回の調査期間においては、切替えの前後で1カ月あたり1,086,287円の薬剤費削減効果がみられた。


令和2年度の診療報酬改定においては、在宅自己注射指導管理料について、バイオシミラーに関する情報を患者に提供した上で、当該患者の同意を得て、バイオシミラーを導入した場合の評価として、「バイオ後続品導入初期加算150点(月1回)」が新設された。この加算の算定要件としては、バイオシミラーに係る説明を行い、バイオシミラーを処方した場合に、バイオ後続品導入初期加算として、当該バイオシミラーの初回の処方日の属する月から起算して3月を限度として、150点を所定点数に加算するというものである。対象薬剤としては、インスリン製剤、ヒト成長ホルモン剤、エタネルセプト製剤、テリパラチド製剤となっている。病院経営の点からも、継続的にこの加算を算定していくことが重要だと考えられる。

テリパラチド製剤のバイオシミラー採用においても、上記加算が算定可能となる。ただし、バイオシミラーの導入時や切替え時の患者への説明や同意および副作用の説明は、医師の大きな負担となる。インフリキシマブのバイオシミラー導入に関して、バイオシミラーへの切替えに同意した患者が、バイオシミラーへの切替え後に臨床的に病態が悪化していないにもかかわらずバイオ先行品への再切替えを希望され、そのことが治療継続率や治療効果に対する主観に影響を与えることが報告されている¹⁶⁾。その原因として、バイオシミラーに対する患者の不安や不信感、偏見の有無等が挙げられている。バイオシミラー導入前には、多職種で対応を議論し、情報共有や役割分担を行い、患者や医師が安心して治療や

*5) 持田製薬株式会社：テリパラチドBS皮下注キット600 μ g「モチダ」添付文書(2019年9月作成：第1版)




テリパラチドBS皮下注キット600μg「モチダ」を使用される患者さんへ



○テリパラチドってどなんくすり？

テリパラチドを1日1回投与すると、主に以下のような2つの働きをします。

①骨をつくる細胞を増やす 

②骨をつくる細胞を長生きさせる

☆これらの働きにより、骨の量が増え、骨折のリスクを低下させます。

副作用：じん麻疹、低血圧、動悸、息苦しさ、顔や舌などの腫れ、吐き気、頭痛、食欲不振、筋肉痛、筋肉のピクつき


☆下線_____の副作用が出た場合は、投与をやめ、医師または薬剤師にご相談ください。

○テリパラチドBS皮下注キット600μg「モチダ」はバイオ医薬品です

バイオ医薬品とは？

- 細胞や微生物によってつくられたタンパク質を成分とした薬です。そのため、高額な薬が多いです。
- バイオ医薬品は、従来の薬と比べて非常に大きくて複雑な構造をしています。


従来のくすり



自転車のような簡単な構造

<

バイオ医薬品




飛行機のような複雑な構造

○テリパラチドBSの「BS」って？

BSは「バイオ後続品（バイオシミラー）」の意味です。

- バイオ医薬品は複雑な構造を持つため、ジェネリック医薬品のように完全に同じ薬をつくることはできません。
- バイオ後続品は特許の切れたバイオ医薬品（バイオ先行品）と極めて類似した構造の成分をもつ薬です。


バイオ後続品
(バイオシミラー)



≡

ほとんど同じ成分


バイオ先行品
(特許切れバイオ医薬品)



○バイオ後続品は安い？

■高額な薬の多いバイオ医薬品ですが、バイオ後続品の価格はバイオ先行品の約70%※ほどになります。


バイオ後続品
(バイオシミラー)



<

約30%off

バイオ先行品
(特許切れバイオ医薬品)



※：高額療養費制度の関係により、必ずしも安くなるわけではありません。詳細は医師または薬剤師にご確認ください。

○バイオ後続品は安全？効き目は？

■バイオ後続品の製造には非常に多くの試験が必要であり、バイオ先行品と同等・同質の品質、有効性、安全性が担保されています。

大分大学医学部附属病院

図2 バイオシミラー患者向け説明書

診療ができる環境・体制を構築しておく必要がある。

当院薬剤部では、医師が簡便にバイオシミラーに係る説明が実施できるよう、「バイオシミラー患者向け説明書」を作成した(図2)。バイオシミラーのスムーズな導入や継続のための患者説明において、薬剤部(薬剤師)のこのような関わりは必要不可欠であると考え。

本研究は単施設のカルテ調査による後ろ向き解析であり、29症例という限定的な集団を対象としていたこと、安全性の評価が短期間であったことが限界点として挙げられる。なお、本研究は日本人におけるテリパラチドのバイオ先行品からバイオシミラーへの切替え後の安全性の調査を実施した初の試みであるが、今後はより大規模かつ長期での前向き検討によって、骨密度変化率や骨折の発生状況および安全性の情報が集積されることを期待する。

当院の後発医薬品数量シェアは80～85%を推移

しているが、今後はバイオシミラーの普及を積極的に検討・推進していく必要がある。後発医薬品と同様にバイオシミラーの普及が進むと推察されるが、バイオシミラー導入においても継続的な評価と改善を図り、医療の質を担保していくことが重要である。その中で、薬剤師は医薬品の適正使用、医療の標準化、医療経済効果への貢献について常に意識して取り組んでいく必要があると考える。

まとめ

本研究において、テリパラチドのバイオ先行品からバイオシミラーへ切替えた際の安全性、薬剤費削減効果を検証した。その結果、実臨床においてテリパラチドバイオシミラーはバイオ先行品と同様に使用可能であることが示唆され、薬剤費削減効果も確認された。今回のバイオシミラーへの切替えについては病院全体として採用切替えが実施され、妥当なものであったと考えられるが、バイオ先行品からバ

イオシミラーへの切替えに当たっては、事前に多職種で対応を議論し、情報共有や役割分担を行って、患者や医師が安心して治療や診療ができる環境・体制を構築しておくことが必要である。

利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Hock JM : Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, **2**, 33-47 (2001).
- 2) Jilka RL : Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*, **40**, 1434-46 (2007).
- 3) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, et al : Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study : 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*, **47**, 493-502 (2010).
- 4) Iino M, Yamamoto T : Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim for Cord Blood Transplantation : A Single-Institution Retrospective Analysis. *Transplant Proc*, **50**, 3804-10 (2018).
- 5) 厚生労働省 : バイオ後続品の品質・安全性・有効性の確保のための指針, 審査発第 0304007 号, 2009 年 3 月 4 日 参照 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T20200206I0010.pdf>, 2020 年 9 月 29 日参照
- 6) 赤羽宏友 : 日本と海外のバイオシミラー市場占有. *レギュラトリーサイエンス会誌*, **8**, 35-43 (2018).
- 7) 後藤 悌, 土屋孝範, 田邊康祐 : 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*, **76**, 193-207 (2019).
- 8) 黒川達夫, 南部静洋 : 日本におけるバイオシミラーの使用状況と今後の課題. *Prog Med*, **38** : 281-4 (2018).
- 9) 坂巻弘之 : バイオ医薬品産業の現状とバイオシミラー. *臨床医薬*, **34**, 670-85 (2018).
- 10) 関屋裕史, 緒方 豊, 梶原隆広, 鮫島 浩, 原 博文, 池田龍二 : 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*, **14**, 025-033 (2020).
- 11) 伊勢崎竜也, 宮川慧子, 平田一耕, 成田健太郎, 舟越亮寛 : 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*, **46**, 126-137 (2020).
- 12) 伊勢崎竜也, 中川雄介, 福間英祐, 舟越亮寛 : 乳がん患者の好中球減少症治療におけるフィルグラスチム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. *日病薬誌*, **54**, 857-863 (2018).
- 13) Yoshimura H, Hotta M, Nakanishi T, et al : Evaluation of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim XM02) for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation : a single center experience in Japan. *J Blood Med*, **8**, 5-12 (2017).
- 14) 南部静洋 : バイオシミラーの現状と課題. *臨床医薬*, **33**, 102-6 (2017).
- 15) 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*, **42**, 499-511 (2016).
- 16) Scherlinger M, Germain V, Labadie C, et al : Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life : The weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine*, **85**, 561-567 (2018).