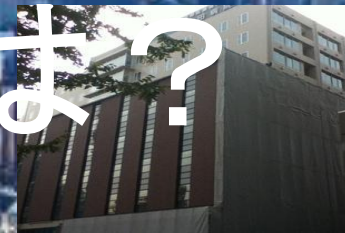


# バイオシミラーとは？

## ～その特徴と課題～



国際医療福祉大学大学院 教授  
武藤正樹

(日本ジェネリック医薬品学会代表理事)



国際医療福祉大学  
三田病院

国際医療福祉大学  
三田病院

国際医療福祉大学三田病院  
2012年2月新装オープン！

# 目次

- パート1
  - ジェネリック医薬品の現状と新たなロードマップ
- パート2
  - 抗がん剤とジェネリック医薬品
- パート3
  - バイオ医薬品とは？
- パート4
  - バイオ後続品(バイオシミラー)とは？
- パート5
  - フィルグラステムのバイオ後続品



# パート1

## ジェネリック医薬品の現状と 新たなロードマップ



# 2012年までに ジェネリック医薬品の数量シェア30%に！

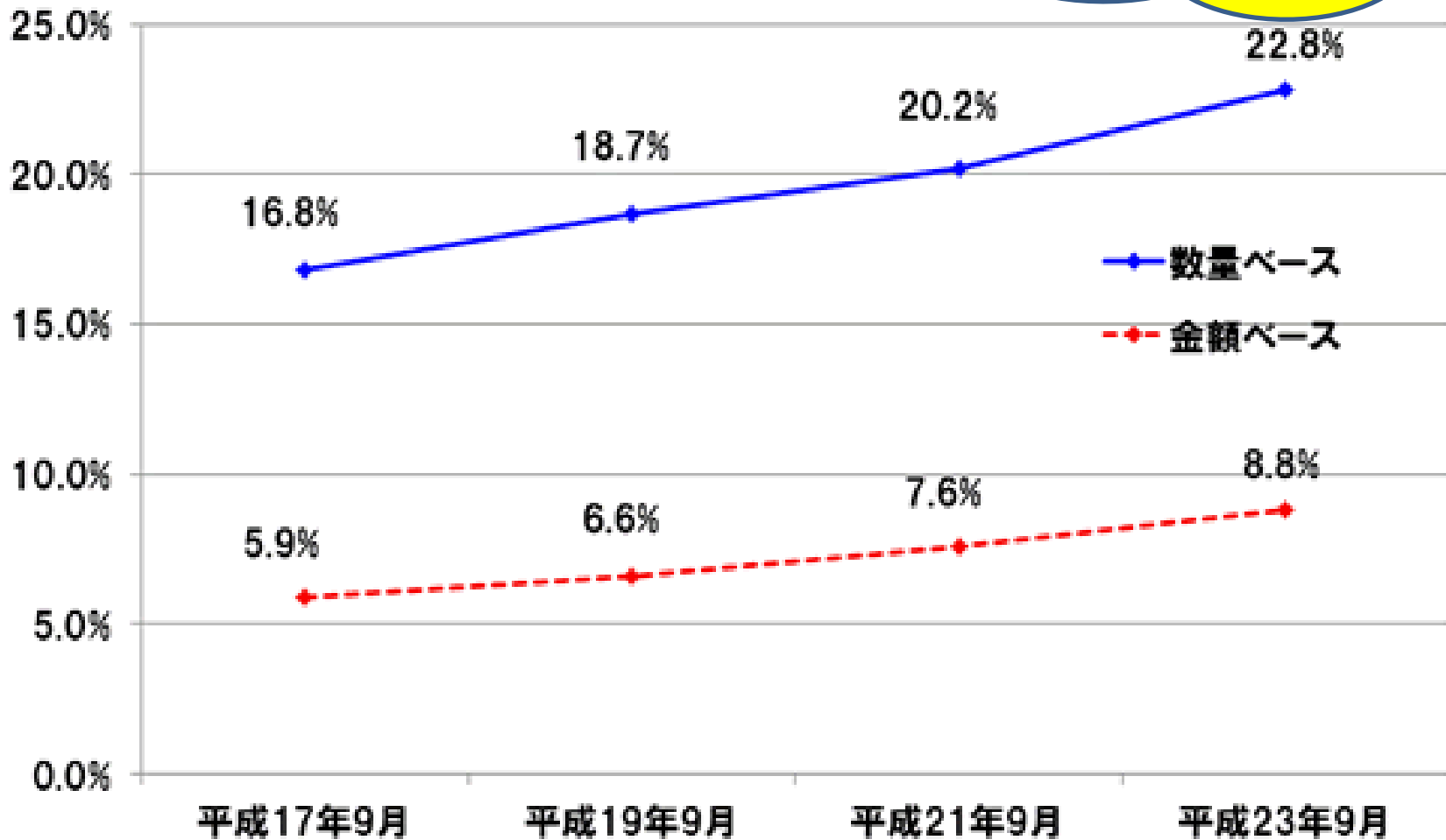
- 経済財政諮問会議  
(2007年5月15日)
  - 後発医薬品の数量シェアを2012年までに30%に、5000億円削減
  - 現在の市場シェア20%を30%までに！



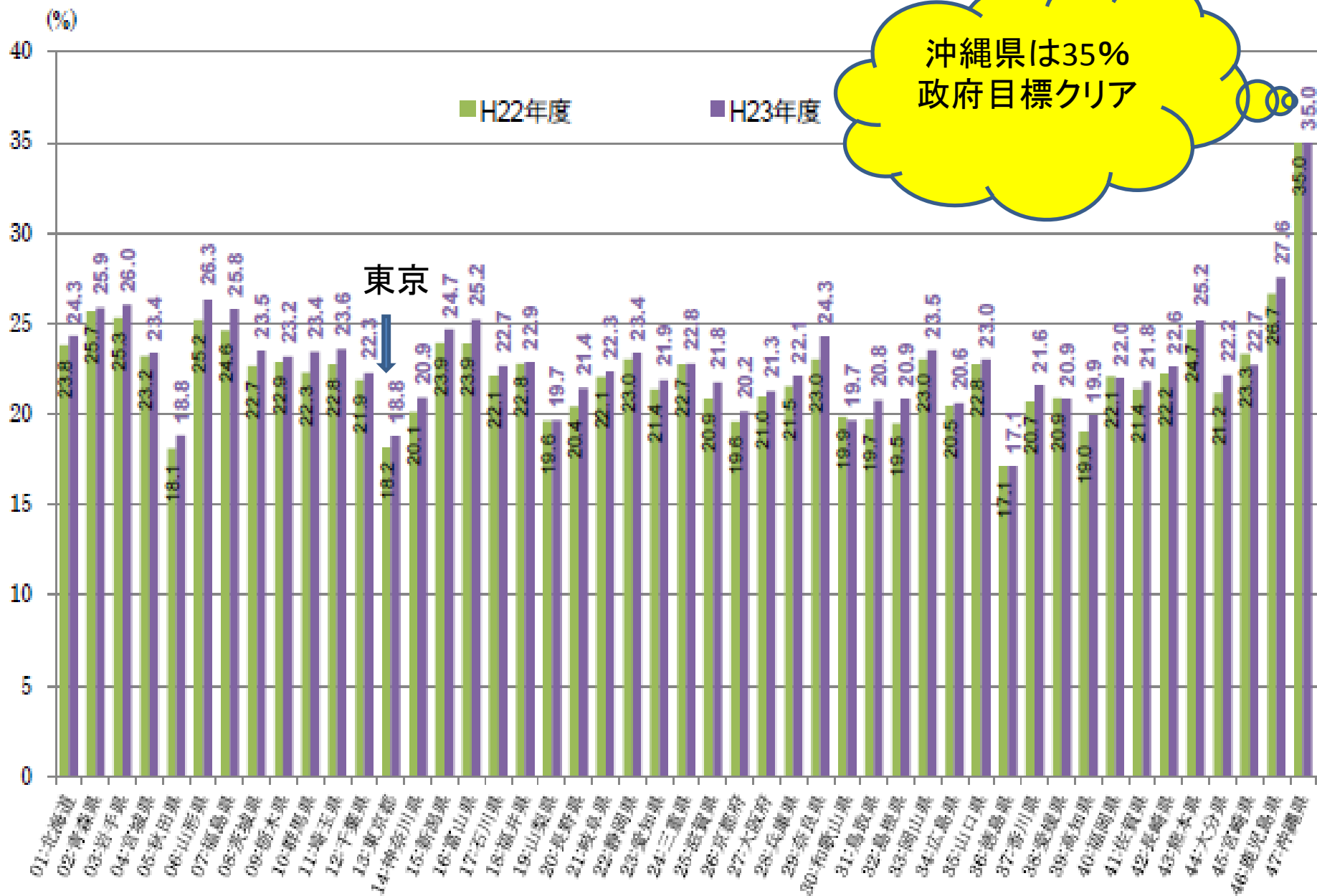
経済財政諮問会議

## 後発医薬品の市場シェアの推移

現状(2013年3月)推計  
24.8~26.3%



参考：都道府県別にみた後発医薬品の普及（数量ベース）状況（22年度と23年度の比較）



## 世界のジェネリックシェア

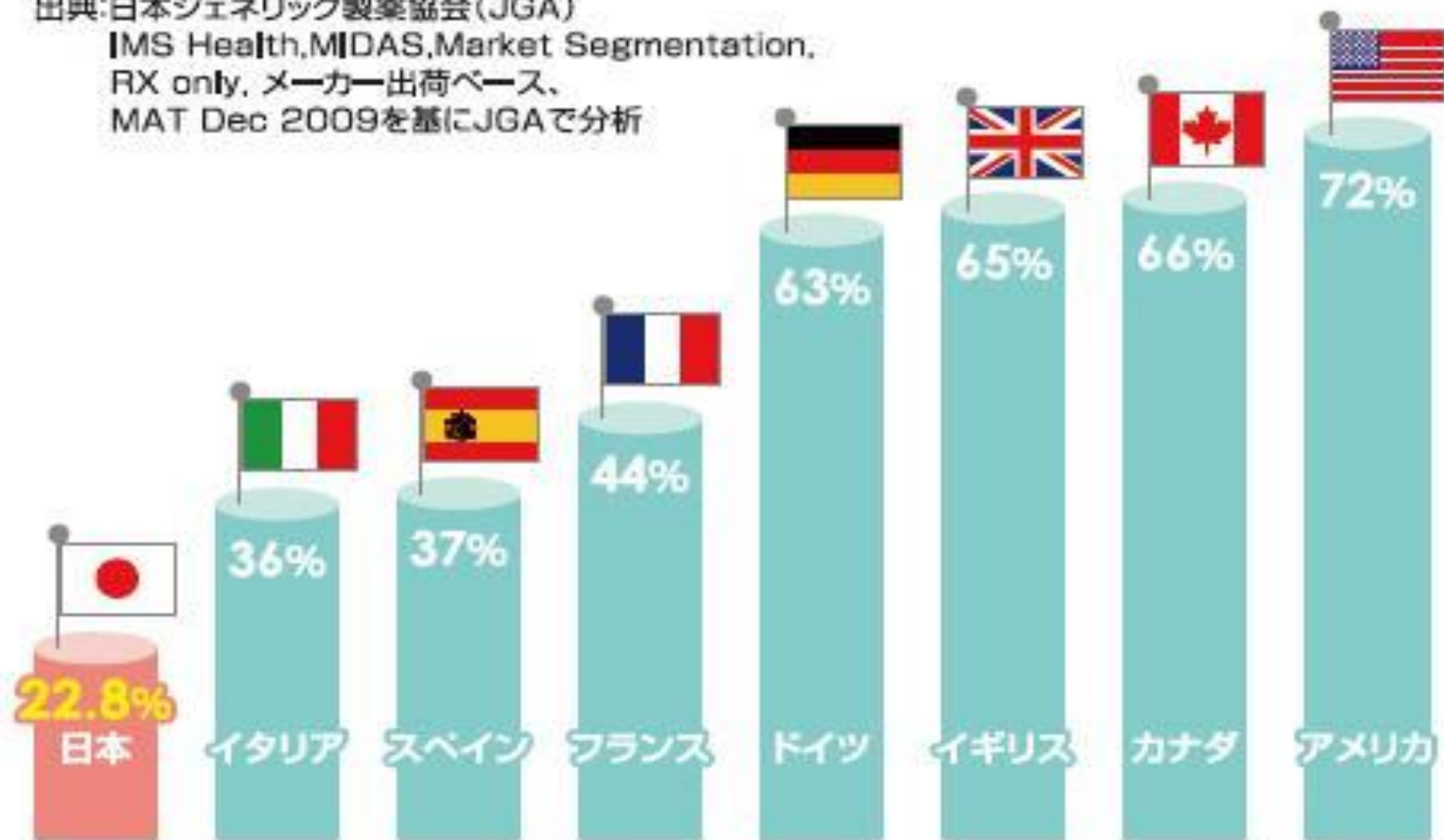
日本は2011年、他は2009年のデータ

出典:日本ジェネリック製薬協会(JGA)

IMS Health, MIDAS, Market Segmentation,

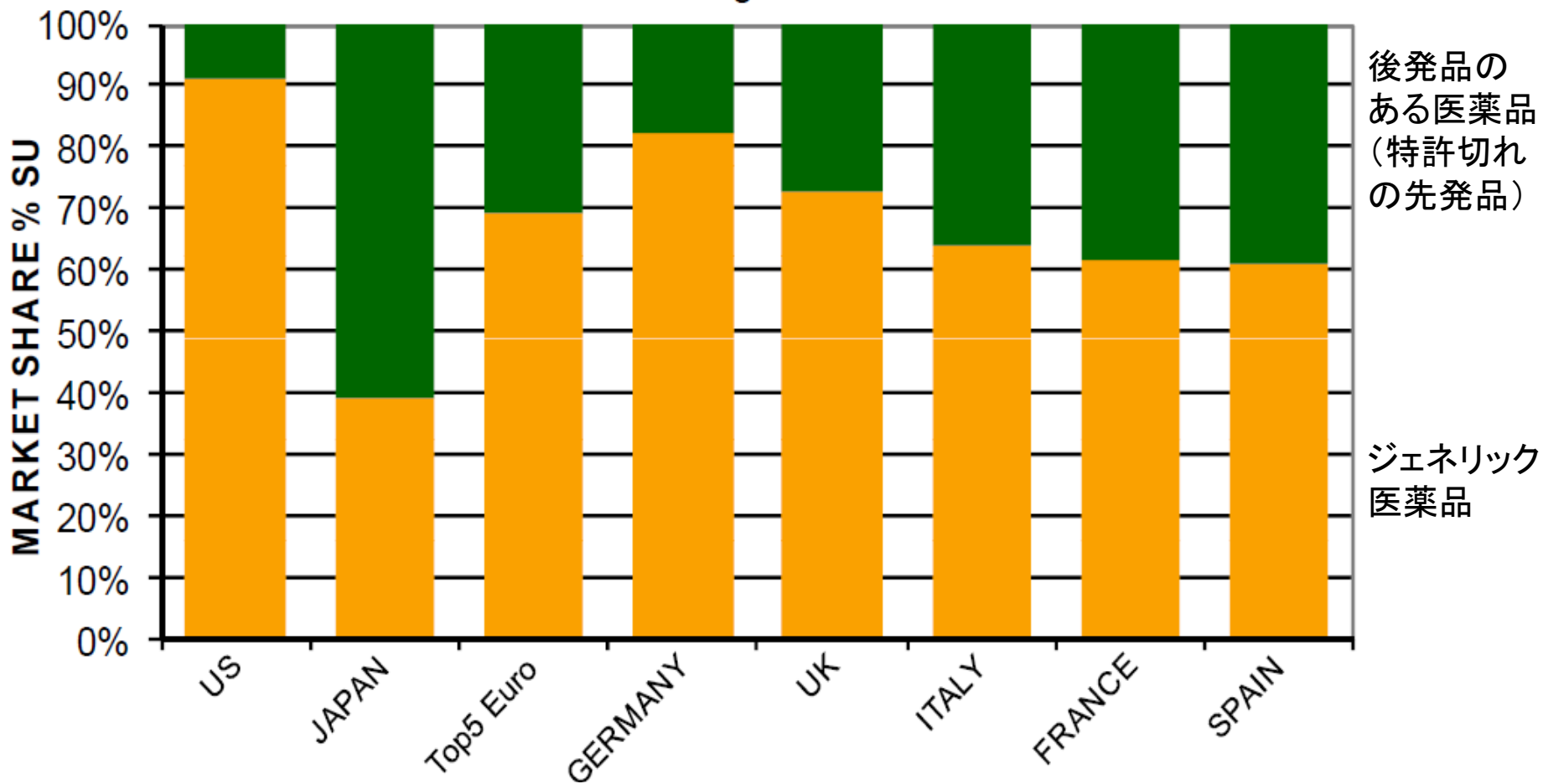
RX only, メーカー出荷ベース、

MAT Dec 2009を基にJGAで分析





# 後発品のある医薬品に占める ジェネリック医薬品の割合（置き換え率）の国際比較



(1)Source: Central Social Insurance Medical Council 2012

(2)Source: IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, MAT 2010

# ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ



# 後発品のさらなる使用促進 (社会保障・税一体改革大綱)

- 後発品のさらなる使用促進、医薬品の患者負担の見直し等
  - 後発医薬品推進のロードマップを作成し、診療報酬上の評価、患者への情報提供、処方せん様式の変更、医療関係者の信頼性向上のための品質確保等、総合的な使用促進を図る。また、イノベーションの観点にも配慮しつつ、後発医薬品のある先発医薬品の薬価を引き下げる。

# 新たなジェネリック医薬品普及の ロードマップ

新目標は新指標で

**2017年度末までに60%**

4月5日厚生労働省発表

# ジェネリック医薬品市場 シェア率の指標を変えた

- 旧指標

- $(\text{GE品目数}) / (\text{全医療用医薬品品目数})$

- 新指標

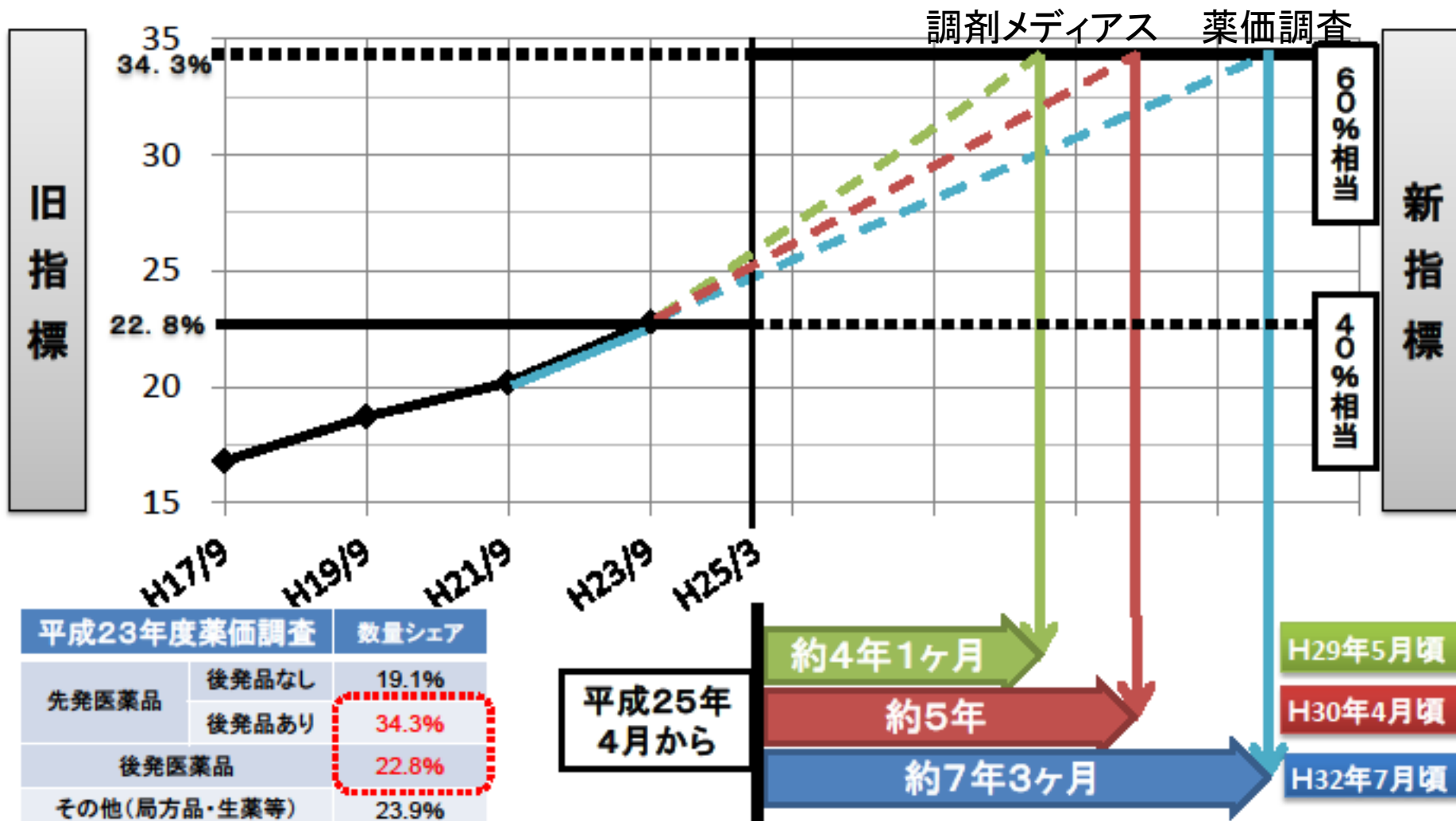
- $(\text{GE品目数}) / (\text{GE品目数} + \text{GEのある医薬品品目数})$

- 新指標では全医療用医薬品からGEのない医薬品(特許切れ前の医薬品)とその他医薬品を除いた

- 国際比較を容易とするため

# 後発品置換え率の将来推計に基づく到達期間

数量ベース後発医薬品割合(%)



平成23年度薬価調査		数量シェア
先発医薬品	後発品なし	19.1%
	後発品あり	34.3%
後発医薬品		22.8%
その他(局方品・生薬等)		23.9%

平成25年  
4月から

約4年1ヶ月

約5年

約7年3ヶ月

H29年5月頃

H30年4月頃

H32年7月頃

## 新旧指標の相対性

○平成23年の薬価調査から、後発品の数量シェアが22.8%(旧指標)は、下式1のとおり、新指標では新指標で40%に相当し、新指標における60%は、下式2のとおり、旧指標の34.3%に相当する。

[式1]  $22.8\% \times 100 / (22.8\% + 34.3\%) = 39.9\%$

[式2]  $34.3\% \times 100 / (22.8\% + 34.3\%) = 60.1\%$

## 後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ（概要）

- 後発医薬品の数量シェアを平成30年3月末までに60%以上にする。  
また、達成状況をモニタリングし、その結果や諸外国の動向を踏まえ、適宜見直す。  
※ 数量シェアについては、国際的な比較が容易にできることも踏まえ、後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベースとした数量シェアとする。
- 後発医薬品のさらなる使用促進のための取組についてもモニタリングを行い、その結果を踏まえ必要な促進策を適宜追加する。

### — 主な取組内容 —

- ① 安定供給
- ② 品質に対する信頼性の確保
- ③ 情報提供の方策
- ④ 使用促進に係る環境整備
- ⑤ 医療保険制度上の事項
- ⑥ ロードマップの実施状況のモニタリング

# パート2

## 抗がん剤とジェネリック医薬品





# 三田病院のDPC導入と 抗がん剤のジェネリック医薬品



国際医療福祉大  
三田病

～08年7月からDPC突入～

# 2014年診療報酬改定 DPC/PDPSに後発医薬品指数導入

DPC評価分科会

# 機能評価係数Ⅱの見直し

## 2-2. 機能評価係数Ⅱ

### (1) 見直しの概要

- 現行6項目によって評価されている機能評価係数Ⅱについては、下記のとおり見直すこととする。

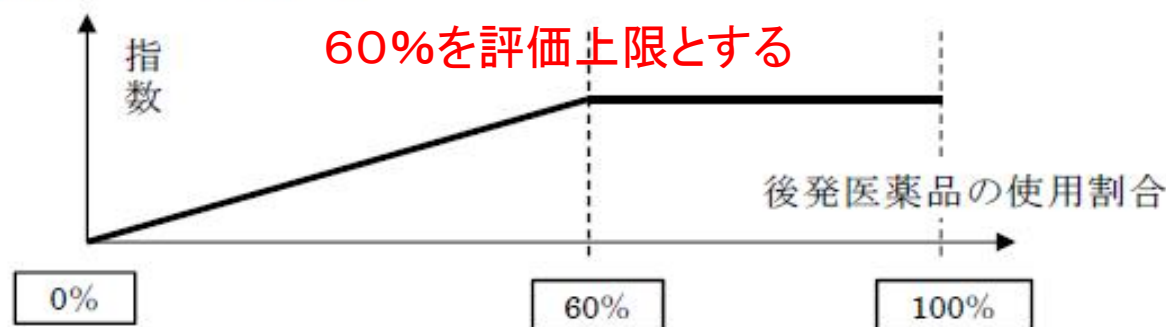
現行		平成26年改定
① データ提出指数	→見直し	① <u>保険診療指数(仮)</u>
② 効率性指数	現行通り	② 効率性指数
③ 複雑性指数	現行通り	③ 複雑性指数
④ カバー率指数	現行通り	④ カバー率指数
⑤ 救急医療指数	→見直し	⑤ 救急医療指数
⑥ 地域医療指数	→見直し	⑥ 地域医療指数
	新設	⑦ <u>後発医薬品指数(仮)</u>

# ⑦後発医薬品指数

## ⑦ 後発医薬品指数

- 後発医薬品の使用割合による評価方法を、7項目の新たな指数として導入する。
- 評価対象となる薬剤の範囲は、ヒアリング調査等に基づき、当該医療機関の入院医療で使用される全薬剤（包括部分+出来高部分(※)）とする。  
(※出来高部分:DPC 包括対象外となる退院時処方、手術中に使用される薬剤等。)
- DPC データを活用した「係数」という連続性のある数値により評価ができるという特徴を生かし、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」の目標値である60%（新指標）を評価上限とし、連続値で評価する。

〔評価のイメージ（案）〕



# 三田病院での ジェネリック医薬品への置き換え



注射薬65品目の一斉置き換え

抗がん剤では**カルボプラチン、パクリタキセル**を  
置き換えた

# 三田病院におけるジェネリック医薬品 切り替え方針

- 入院における注射薬について2008年7月1日から切り替え、一段落したら次に内服外用薬を切り替え
- ジェネリック医薬品の選定方針
  - 国際医療福祉大学グループ3病院で使用している注射薬600品目のうちジェネリック医薬品が存在するのが300品目
  - 流通上の問題のあるもの、先発品と比較してコスト差があまりないもの等の整理を行い、約150品目に絞込み
  - 入院中心で使用されると想定される薬剤および造影剤に、更に絞って整理し65品目とした。
  - 流通に関しては、直納品ではなく大手卸会社経由のものにて選定。

# 三田病院後発品置き換え品目

	先発薬品名	規格・単位	会社名
1	アデラベン 9号	1mL 1A	三和化学
2	アネキセート注射液 0.5mg	0.5mg 5mL 1A	アステラス
3	アミレハン ソフトバッグ	500mL 1B	大塚
4	イノパン注 100mg	100mg 5mL 1A	協和
5	イントラリス 20% ソフトバッグ	20% 100mL 1B	大塚
6	ヴィーンF 注	500mL 1バイアル	興和
7	エフォーワイ注射用 100	100mg 1バイアル	小野
8	塩酸トパミン注キット 200	0.1% 200mL 1 バッグ	持田
9	塩酸トパミン注キット 600	0.3% 200mL 1 バッグ	持田
10	塩酸バンコマイシン点滴静注用	0.5g 1バイアル	塩野義
11	キサンホン注射用 20mg	20mg 1バイアル	キッセイ
12	グリセオール注 バッグ	200mL 1バッグ	中外
13	シグマート注 2mg	2mg 1バイアル	中外
14	シグマート注 48mg	48mg 1バイアル	中外
15	スルペラゾン静注用 1g	1g 1バイアル	ファイザー
16	セファメジンα 点滴用 1g キット	1g 1キット	アステラス
17	セファメジンα 注射用 1g	1g 1バイアル	アステラス
18	セフメタゾール キット点滴静注用 1g	1g 1キット	第一三共
19	セフメタゾール静注用 1g	1g 1バイアル	第一三共
20	セルシン注射液 10mg	10mg 1A	武田

	後発薬品名	規格・単位	会社名
	リバレス注	1mL 1A	日医工
	フルマゼニル注射液0.5mg「F」	0.5mg 5mL 1A	富士
	ヒカリレハン	500mL 1B	光製薬
	トパミン塩酸塩点滴静注用100mg「アイロム」	100mg 5mL 1A	アイロム
	イントラファット注20%	20% 100mL 1B	武田
	ソリュウケンF	500mL 1V	アイロム
	注射用フロピトール100mg	100mg 1バイアル	日医工
	塩酸トパミン注キット 200	0.1% 200mL 1バ ッグ	アイロム
	塩酸トパミン注キット 600	0.3% 200mL 1バ ッグ	アイロム
	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g「TX」	0.5g 1バイアル	光製薬
	キサクロツ点滴静注20mg	20mg 1mL 1アン プ ル	アイロム
	グリセレブ	200mL 1バッグ	テルモ
	ニコランジール点滴静注用2mg「サワイ」	2mg 1バイアル	沢井
	ニコランジール点滴静注用48mg「サワイ」	48mg 1バイアル	沢井
	バクフォーゼ静注用1g	1g 1バイアル	サント
	ラセナゾリン注射用 1g	1g 1バイアル	日医工
	ラセナゾリン注射用 1g	1g 1バイアル	日医工
	セフメタゾールNa静注用1g「NP」	1g 1バイアル	ニプロ
	セフメタゾールNa静注用1g「NP」	1g 1バイアル	ニプロ
	シアセハム注射液10mg「タイヨー」	10mg 1A	大洋

# 三田病院後発品置き換え品目

21	ゾビラックス点滴静注用 250	250mg 1ﾊﾞｲｱﾙ	GSK
22	ソリターT 3号	200mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	味の素
23	ソリターT 3号	500mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	味の素
24	ソル・メドロール 125mg	125mg 1ﾊﾞｲｱﾙ	ファイザー
25	ソル・メドロール 500mg	500mg 1ﾊﾞｲｱﾙ	ファイザー
26	ソルダクトン 100mg	100mg 1A	ファイザー
27	タキソール注射液 30mg	30mg 5mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	プリストル
28	タキソール注射液 100mg	100mg 16.7mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	プリストル
29	タラシン S注射液 600mg	600mg 1A	ファイザー
30	テカドロン注射液 4mg	3.3mg 1mL 1A	万有
31	トブトレックス注射液 100mg	100mg 1A	塩野義
32	トランサミン注 10%	10% 10mL 1A	第一三共
33	トルミカム注射液 10mg	10mg 2mL 1A	アステラス
34	ハベカシン注射液 100mg	100mg 2mL 1A	明治
35	パラプラチン注射液 50mg	50mg 5mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	プリストル
36	パラプラチン注射液 150mg	150mg 15mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	プリストル
37	パラプラチン注射液 450mg	450mg 45mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	プリストル
38	パンスホリン静注用 1g ﾊﾞｯｸﾞS	1g 1ｷｯﾄ	武田
39	パントール注射液 100mg	100mg 1A	トーアエイ
40	パントール注射液 500mg	500mg 1A	トーアエイ
41	ヒルトニン 0.5mg 注射液	0.5mg 1A	武田

アシクロビル注250mg「科薬」	250mg 1ﾊﾞｲｱﾙ	ホーラ
ヒシナルク3号輸液	200mL 1ﾊﾞｯｸﾞ	ニフロ
ヒシナルク3号輸液	500mL 1ﾊﾞｯｸﾞ	ニフロ
注射用ソル・メルコート125	125mg 1ﾊﾞｲｱﾙ	富士
注射用ソル・メルコート500	500mg 1ﾊﾞｲｱﾙ	富士
ベネトミン静注用100mg	100mg 1A	大洋
ﾊﾟｸﾘﾀｷセル注射液30mg「NK」	30mg 5mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	日本化薬
ﾊﾟｸﾘﾀｷセル注射液100mg「NK」	100mg 16.7mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	日本化薬
クリダマシン注600mg	600mg 1A	ニフロ
デキサート注射液	3.3mg 1mL 1A	富士
トブタミン点滴静注用100mg「アイロム」	100mg 1A	アイロム
トランサホン注1g	10% 10mL 1A	ニフロ
ミダゾラム注10mg「サント」	10mg 2mL 1A	サント
テコンタシン注射液100mg	100mg 2mL 1A	大洋
カルボプラチン点滴静注用50mg「サント」	50mg 5mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	サント
カルボプラチン点滴静注用150mg「サント」	150mg 15mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	サント
カルボプラチン点滴静注用450mg「サント」	450mg 45mL 1ﾊﾞｲｱﾙ	サント
ﾊﾟｰセトｸｰﾙ静注用1g	1g 1ﾊﾞｲｱﾙ	ニフロ
パンテニール注100mg	100mg 1A	アイロム
パンテニール注500mg	500mg 1A	アイロム
ヒシタリン注0.5mg	0.5mg 1A	ニフロ



# 三田病院後発品置き換え品目

42	ブスコパン注射液	2% 1mL 1A	N・B・I
43	プロスタルモン・F注射液 1000	1mg 1mL 1A	小野
44	1% フロホ°フォル注「マルイシ」	200mg 20mL 1A	丸石
45	ヘルシピン注射液 2mg	2mg 2mL 1A	アステラス
46	ヘルシピン注射液 10mg	10mg 10mL 1A	アステラス
47	ヘルベッサー注射用 10mg	10mg 1A	田辺三菱
48	ヘルベッサー注射用 50mg	50mg 1A	田辺三菱
49	ペントシリン注射用 1g	1g 1ハリアル	大正富山
50	ペントシリン静注用 2g バック	2g 1キット	大正富山
51	ミネリン注	2mL 1A	日薬
52	セパ°シン静注用	1g 1ハリアル	GSK
53	ラシックス注 20mg	20mg 1A	サノフィ
54	硫酸アミカシン注射液「萬有」	100mg 1A	万有
55	リンデロン注 2mg (0.4%)	2mg 0.5mL 1A	塩野義
56	ロセフィン静注用 1g	1g 1ハリアル	中外
57	オムニパーク 300	64.71% 20mL 1V	第一三共
58	オムニパーク 300	64.71% 50mL 1V	第一三共
59	オムニパーク 300	64.71% 100mL 1V	第一三共
60	オムニパーク 300 シリンジ	64.71% 100mL 1 シリンジ	第一三共
61	オムニパーク 350	75.49% 50mL 1V	第一三共
63	オムニパーク 350	75.49% 100mL 1V	第一三共
64	オムニパーク 350 シリンジ	75.49% 100mL 1 シリンジ	第一三共

ブスコパン注射液	2% 1mL 1A	キョーリン
プロモン注1000	1mg 1mL 1A	富士
1% フロホ°フォル注「マイラン」	200mg 20mL 1A	マイラン
サリベックス注0.1%	2mg 2mL 1A	日医工
サリベックス注0.1%	10mg 10mL 1A	日医工
塩酸ジメチルアセム注射用10「日医工」	10mg 1A	日医工
塩酸ジメチルアセム注射用50「日医工」	50mg 1A	日医工
ピクフェン注射用1g	1g 1ハリアル	日医工
ピクフェン注射用2g	2g 1ハリアル	日医工
メレニック注	2mL 1A	大洋
セパ°シン静注用1g	1g 1ハリアル	光製薬
フロセミド注「ミタ」	20mg 1A	キョーリン
ベルマトン注100mg	100mg 1A	日医工
リロサル注射液2mg (0.4%)	2mg 1A	わかもと
セフィローム静注用1g	1g 1ハリアル	日医工
イオパーク 300	64.71% 20mL 1V	コニカ
イオパーク 300	64.71% 50mL 1V	コニカ
イオパーク 300	64.71% 100mL 1V	コニカ
イオパーク 300 シリンジ	64.71% 100mL 1 シリンジ	コニカ
イオパーク 350	75.49% 50mL 1V	コニカ
イオパーク 350	75.49% 100mL 1V	コニカ
イオパーク 350 シリンジ	75.49% 100mL 1 シリンジ	コニカ

タゴシッド200mg  
シプロキサシ注 300mg  
プロスタンディン 20

アステラス  
バイエル  
小野

テイコプラニン点滴静注用200mg  
シプロフロキサシン点滴静注液300mg  
タンデトロン注射用20

日医工  
日本ケミファ  
高田

置き換えに当たって医師の意見を  
聞きました



# 後発品切り替えに対する医師意見 「抗がん剤」

- 外科医師

- 抗がん剤の後発薬は安全性や有効性が保障されているのか？合併症発生時や緊急時の情報提供体制は大丈夫か？

- メーカーの説明会を実施

- タキソール→パクリタキセル(日本化薬)
- パラプラチン→カルボプラチン(サンド)

# 入院患者さんへジェネリック 医薬品のお知らせ

- 当院ではジェネリック医薬品を使用することがあります。
- ジェネリック医薬品に対するご質問がありましたら担当医や薬剤師にお聞きください。
- 患者クレームは2件
  - 医師の入院患者からのクレーム1件のみ「ゾロは使ってもらいたくない！」
  - VIP患者さんから「**抗がん剤のジェネリックはいやだ**」
  - 抗菌剤アレルギー体質の患者から、抗菌剤のジェネリックを使って欲しくないという要望

ジェネリックのある主な抗がん剤の薬価(2010年10月現在)

一般名	規格・単位	先発医薬品	最安値のジェネリック
ゲムシタビン	1g1瓶	2万5179円	1万6770円
エビルピシン	50mg1瓶	2万5052円	1万5118円
ドキシソルピシン	10mg1瓶	2326円	1628円
エトポシド	100mg1瓶	6192円	4499円
イリノテカン	100mg1瓶	1万5600円/1万4895円	9530円
ピノレルピン	10mg1瓶	6085円	4415円
パクリタキセル	100mg1瓶	3万4996円	2万2974円
カルボプラチン	150mg1瓶	1万6352円	9286円
シスプラチン	50mg1瓶	1万3845円/1万3513円	5492円

# 抗がん剤には バイオ医薬品が多い

バイオ医薬品は  
とにかく高い！

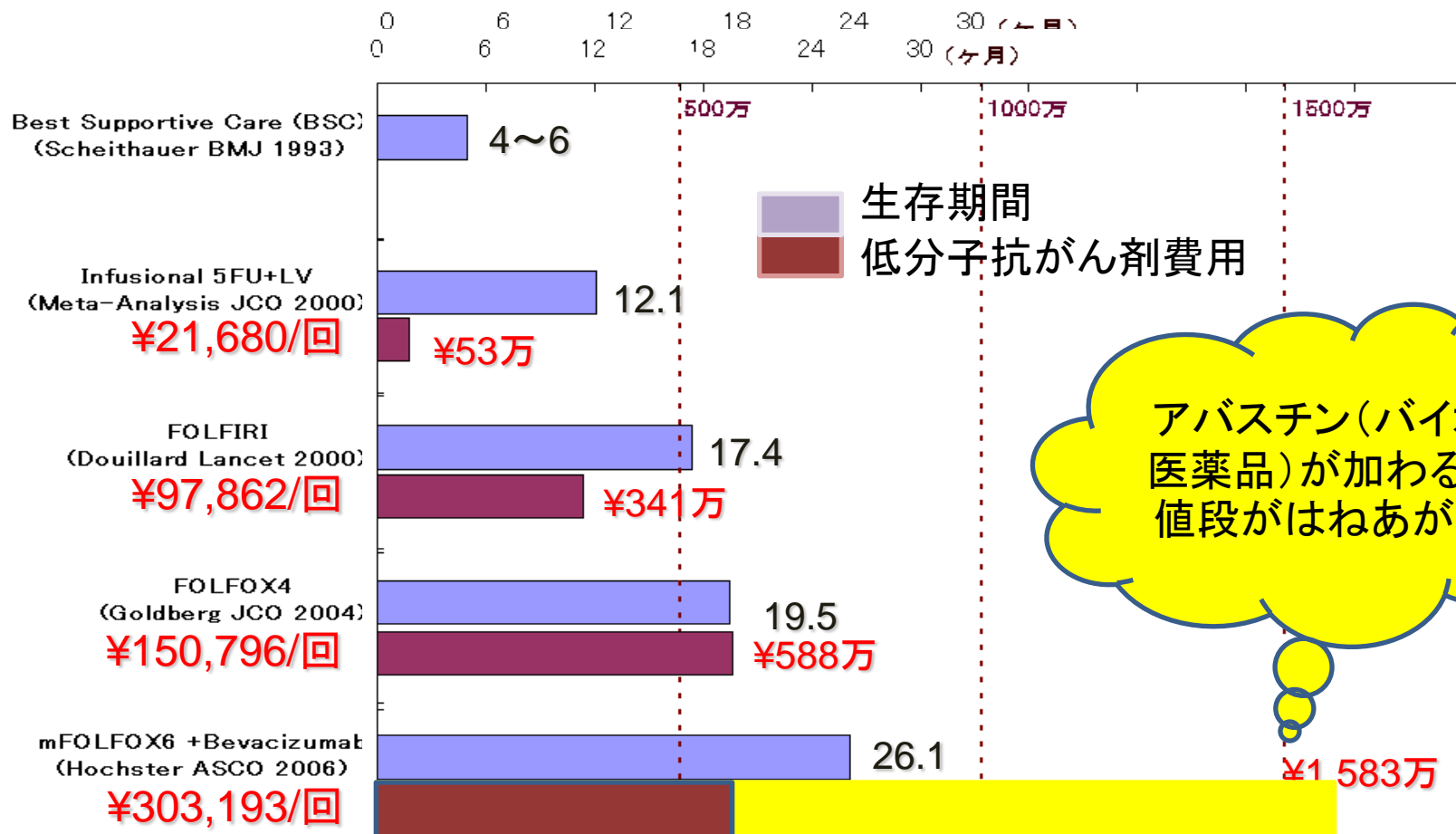


# A県立中央病院 医薬品購入額上位10

購入額のトップ10位  
のうち7つまでバイオ  
医薬品

順位	物品名	規格	メーカー	購入金額
1	レミケード点滴静注用100	100mg	田辺三菱製薬	¥53,103,000
2	アバスチン点滴静注用400mg	16ml 1V	中外製薬	¥51,147,950
3	ソリリス点滴静注300mg	※ 30ml	アレクシオンファーマ合同会社	¥29,362,500
4	ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23ml	専用フィルター付採液針添付	ノバルティスファーマ	¥29,103,000
5	リツキサン注10mg/mL	500mg 50ml×1	全薬工業	¥26,468,400
6	エルプラット点滴静注射液100mg	100mg	ヤクルト	¥21,889,280
7	アリムタ注射用 500mg	1V	日本イーライリリー	¥19,409,700
8	アバスチン点滴静注用100mg	4ml 1V	中外製薬	¥18,515,690
9	シナジス筋注用100mg	※	アッヴィ合同会社	¥13,860,140
10	アービタックス注射液100mg	20ml	メルク	¥12,948,480

# 大腸がん化学療法の生存期間と薬剤費



進行再発転移大腸がんの標準治療の薬剤費は30万~60万円/月になる



# 抗がん薬治療にかかる医療費

医薬品市場	9兆4,800億円
* 病院	3兆7,000億円
* 抗腫瘍剤	6,250億円 (17%)

低分子  
抗がん剤を  
ジェネリック  
に！

出展：IMS医薬品市場統計(2011)より



- 抗がん剤注射62成分中、11成分に後発品あり
- 低分子の抗がん剤をジェネリック医薬品に！
  - 他の薬効群に比べて、抗がん剤の後発品への切り替えが進まない(それでもなんとか切り替え努力がされている)
- しかし、そんな努力もバイオ医薬品で水の泡

# FOLFIRI+ベバシズマブ(アバステン)

	体表面積 1.6m <sup>2</sup>	先発	GE
イリノテカン	240mg	36,495	23,257
レボホリナート	320mg	30,296	19,537
5FU	4,480mg	7,092	7,092
1回		73,883	49,886
1ヶ月(2回)		147,766	99,772
+グラニセトロン(2回)		10,988	4,992
合計		158,754	104,764
+ベバシズマブ(2回)	300mg	299,754	=(299,754)
合計		458,508	404,518

# 妻は低分子ジェネリックで 朝食代をなんとか節約、 でも亭主はバイオ医薬品で豪華なディナー

## 朝食



節約



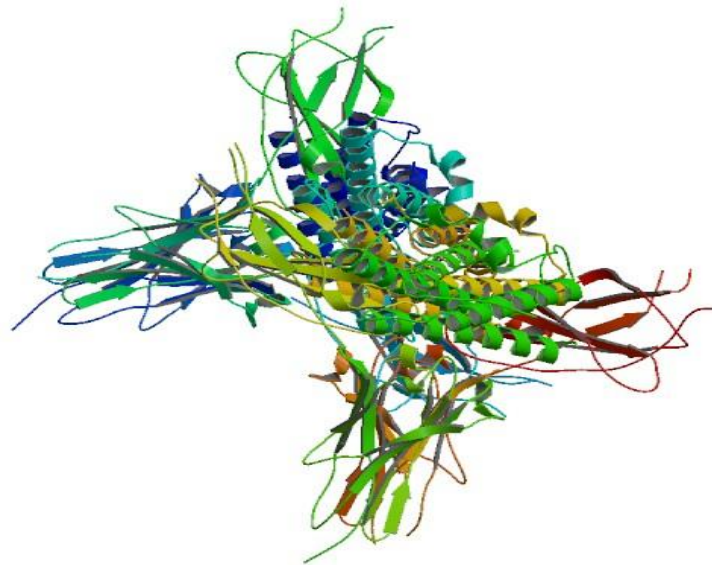
## 夕食



がん研有明病院 薬剤部 濱 敏弘氏資料より

# パート3

## バイオ医薬品とは？



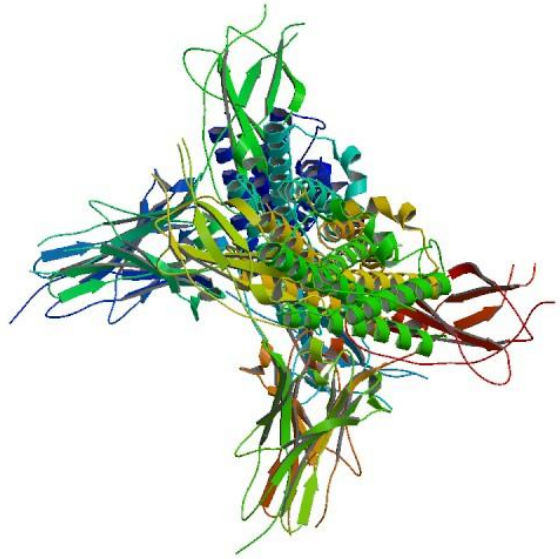
フィルグラスチム

# バイオ医薬品

- ・ 遺伝子組換えや細胞培養といったバイオテクノロジーを用いてつくり出された医薬品のこと

## <特徴>

- ・ 化学合成された医薬品に比べ、  
分子量が非常に大きい
- ・ ヒトの体内にある物と同じ構造のため、  
免疫反応が起きず安全性が高い
- ・ 生物由来の材料を用いているため、  
完全に同質のものを製造できない



フィルグラスチム  
分子量1万9千

# バイオ医薬品の種類

すでに日本でバイオ後続品が承認されているバイオ医薬品

種類	分類	主な対象疾患
ホルモン	インスリン	糖尿病
	成長ホルモン	成長ホルモン分泌不全症性低身長症
	グルカゴン	低血糖
	ナトリウム利尿ペプチド	急性心不全
酵素	組織プラスミノゲン活性化因子	急性心筋梗塞、脳梗塞
血液凝固線溶系因子	血液凝固第Ⅷ因子	血友病A
	血液凝固第Ⅸ因子	血友病B
サイトカイン類	エリスロポエチン	腎性貧血
	インターフェロン	肝炎
	インターロイキン2	腎臓癌、血管肉腫
	G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)	癌化学療法による好中球減少症
抗体	抗CD20抗体	B細胞性非ホジキンリンパ腫
	抗EGF受容体抗体	乳癌、進行・再発の胃癌
	抗TNF-α抗体	関節リウマチなど
ワクチン	HPV感染予防ワクチン	子宮頸癌

# バイオ医薬品

臓器抽出物  
血液・尿  
目的ポリペプ  
チド単離生成

新規分子探索  
(生理活性タンパクや抗原の同定)



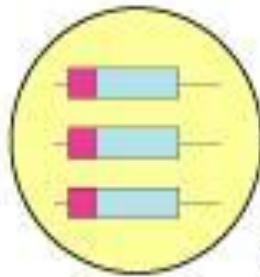
動物薬理実験

データベース



遺伝子

遺伝子  
組換え体



発現

組換え  
タンパク



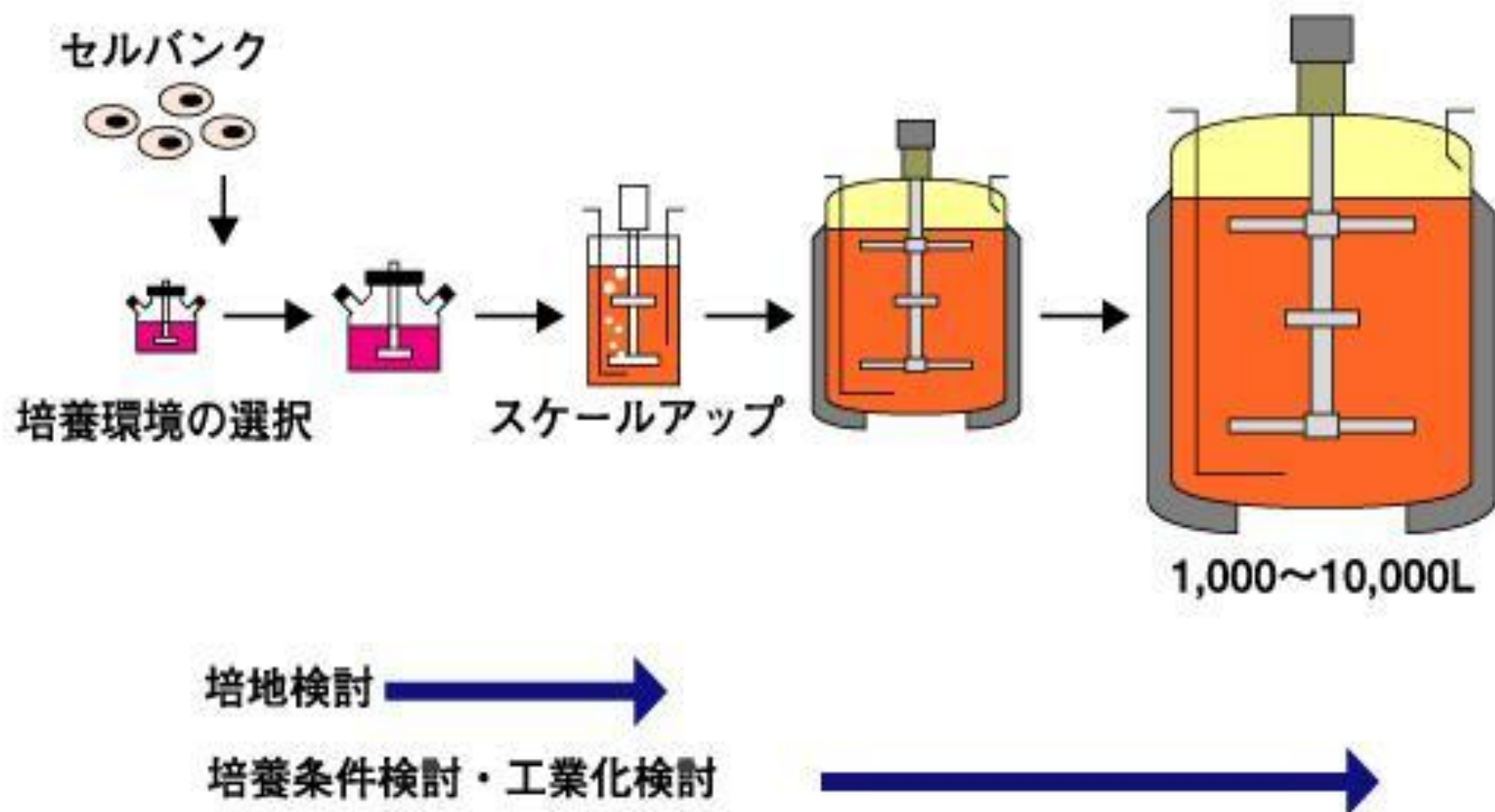
組換えタンパク評価

- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

大腸菌、酵母、動物細胞など

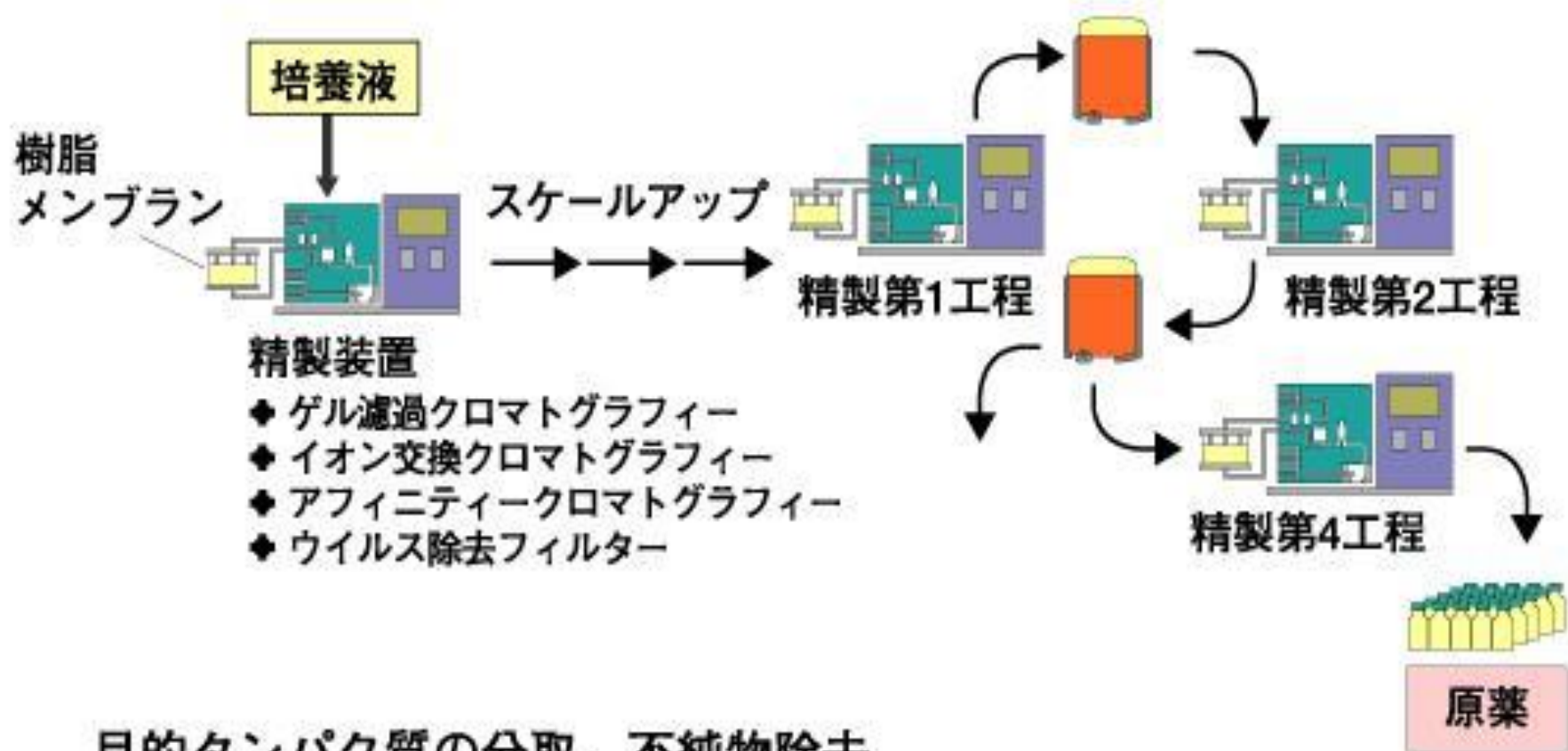
# 遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-2

## 医薬品生産のための動物細胞培養条件の検討とスケールアップ





# 遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-3 精製と不純物の除去



目的タンパク質の分取、不純物除去

精製条件検討、工業化検討

# バイオリアクター



# バイオ医薬品の品質特性

バイオ医薬品は混合物であるため、不純物も構成成分

## 有効成分

- 目的物質
- 目的物質関連物質

目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持つ物質(生物活性あり)

## 不純物

### 目的物質由来不純物

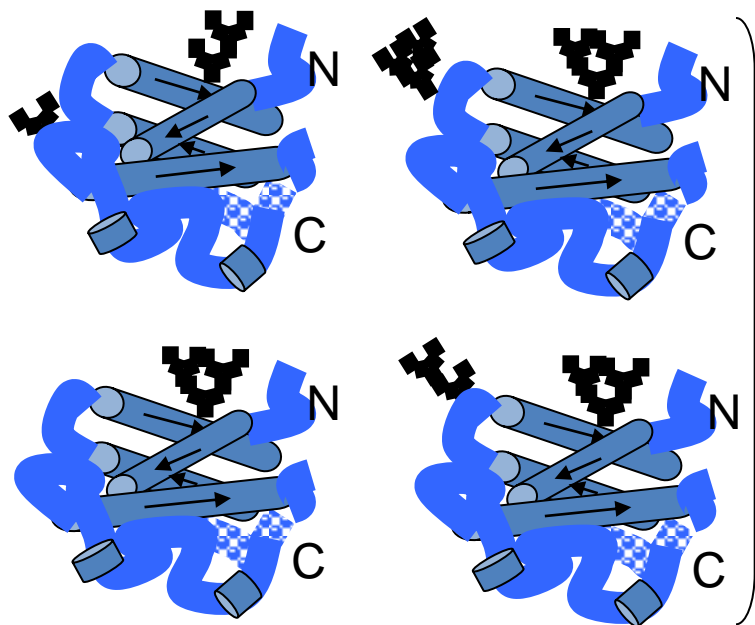
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物  
保存中の目的物質分解・変性物も含む

### 製造工程由来不純物

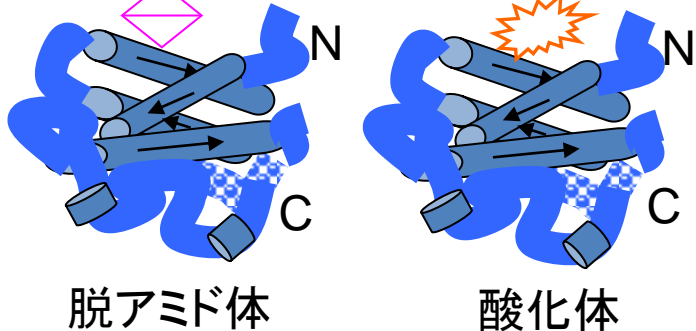
製造工程に由来する不純物。  
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

# バイオ医薬品の品質特性

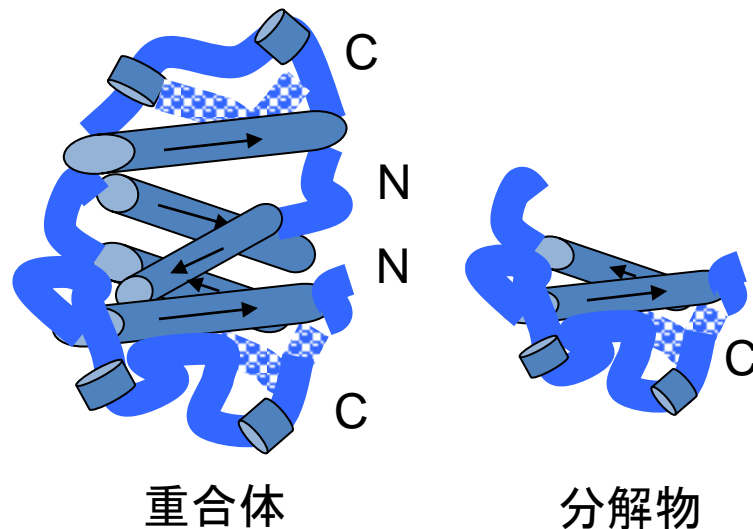
## 目的物質



## 目的物質関連物質

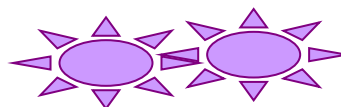
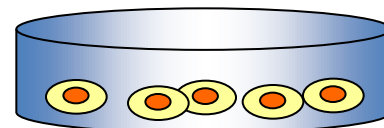


## 目的物質由来不純物



## 工場由来不純物

・宿主細胞蛋白質



感染因子など

## パート4

# バイオ後続品（バイオシミラー）とは？

2015年から続々とバイオ医薬品の  
特許が切れる

# 2015年から、バイオ医薬品が 続々と特許切れを迎える



2015年問題

# 主要バイオ医薬品の特許有効期間

2010年世界市場売上上位20位以内品目

一般名	製品名	主な対象疾患	特許有効期間(年)	
			米国	欧州
エポエチンアルファ	エポジェン	腎性貧血	2012-2015	失効
フィルグラスチム	ニューポジェン	好中球減少症ほか	2010-2017	失効
エタネルセプト	エンブレル	関節リウマチほか	2011-2019	2015
ラニビズマブ	ルセンチス	加齢黄斑変性症	2011-2017	2016-2018
ダルベポエチン $\alpha$	ネस्प	腎性貧血	2012-2015	2014-2016
インターフェロンb-1a	アボネックス	多発性硬化症	2011-2015	失効
リツキシマブ	リツキサン	非ホジキンリンパ腫	2013-2019	2013
トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌ほか	2013-2018	2010-2014
ベバシズマブ	アバスチン	結腸/直腸癌ほか	2013-2018	2014
インフリキシマブ	レミケード	関節リウマチ/クローン病ほか	2014	2014
アダリムマブ	ヒュミラ	関節リウマチ/クローン病ほか	2017	2018
セツキシマブ	アービタックス	結腸/直腸癌	2015	2016

出典: ジェネリック医薬品業界の国内・海外動向と開発情報。シーエムシー出版, 2011

# バイオ後続品(バイオシミラー)とは

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(先行バイオ医薬品)と同等／同質※の品質、安全性及び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である

※先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であることを意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

- 低分子の化学合成医薬品で用いられる「後発医薬品(ジェネリック医薬品)」と区別され、「バイオ後続品」という名称が用いられる
- 欧州では、「類似の」という意味の「シミラー(Similar)」をつけて、「バイオシミラー」と呼ばれる



# バイオ後続品ガイドライン

- 厚生労働省は、バイオ後続品の製造販売承認申請に関する指針(ガイドライン)を取りまとめ、2009年3月4日付で通知を出した
- ガイドラインの中で、先発を「先行バイオ医薬品」、後発を化学合成医薬品の後発医薬品(ジェネリック医薬品)とは区別する新たな名称として「バイオ後続品」とした。
  - 欧州:「バイオシミラー(Biosimilar products)」
  - 米国:「バイオ後続品(Follow-on-products)」
  - カナダ:「後続参入製品(Subsequent-entry-products)」

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

### バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

バイオテクノロジー応用医薬品については、化学合成医薬品と異なり既存薬との有効成分の同一性を実証することが困難である。

一方、バイオテクノロジー応用医薬品に関する製法及び解析技術等の進歩にともない、諸外国においても、バイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品としてバイオ後続品の開発が進められている。

このような技術の進歩等を踏まえ、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」（主任研究者 川西徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において検討を行ってきたところである。

今般、研究結果を踏まえ、別添のとおり「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（以下「本指針」という。）をとりまとめたので、下記

# バイオ後続品の同等性・同質性

- 同等性、同質性

- バイオ後続品は、生体由来の医薬品であり、有効成分の特性、分析手法の限界等により、既存薬との有効成分の同一性等を実証することは困難

- そのため、指針においても「先行バイオ医薬品」と品質特性が全く同じものではないとされる

- 同等性・同質性の評価の目標

- 品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないことを示すことと明記されている。

# 承認申請に必要な資料

バイオ後続品とは、既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品をいう。

承認申請資料		新有効成分含有医薬品	バイオ後続品	後発医薬品
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○	× △ ○
ハ. 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ○ ○	○ △ △	× × ○
ニ. 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理	○ ○ △	○ × ×	× × ×
ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄、 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	○○○○○ × △	△△△△△ × △	××××× ○ ×
ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性、2. 反復投与毒性、 3. 遺伝毒性、4. がん原性、5. 生殖発生毒性、 6. 局所刺激性、7. その他	○○ ○△○ △△	△○ ××× △△	×× ××× ××
ト. 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×

○: 添付 ×: 添付不要 △: 個々の医薬品により判断

# 製造販売承認申請

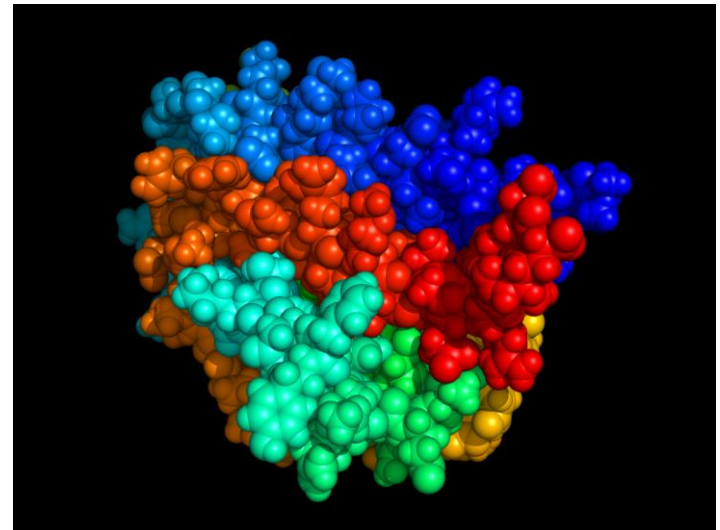
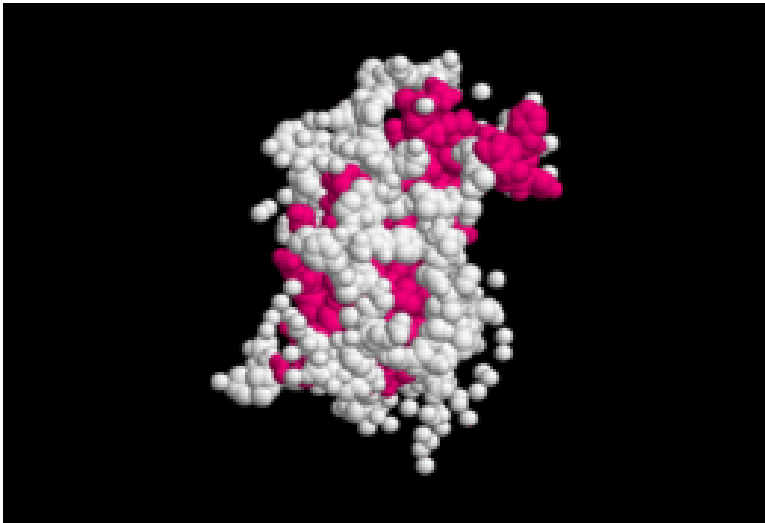
- バイオ後続品の製造販売承認申請

- 品質、安全性、有効性の証明

- 基本的には化学合成医薬品の後発品と同様のアプローチは適用できない
    - 品質特性データに加えて、非臨床試験及び臨床試験データも含め、同等／同質であることを示す必要があるとされている。
    - 安全性に関わる市販後調査も重要とされた。

# 現在市場に出ているバイオ後続品

- ヒト成長ホルモン
  - 191アミノ酸、分子量2200
  - 2009年
- エリスロポエチン
  - 166アミノ酸 分子量34000
  - 2010年

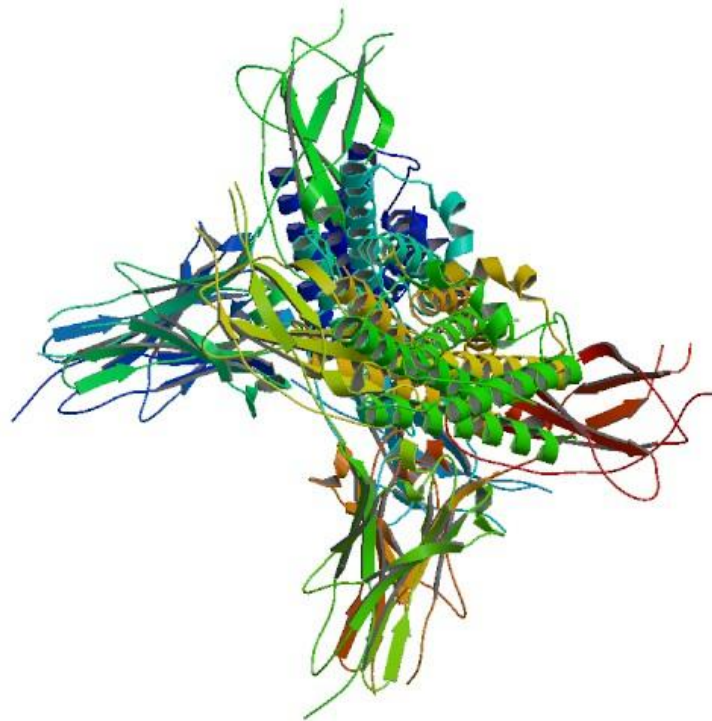


# 現在市場に出ているバイオ後続品

フィルグラスチム(顆粒球コロニー刺激因子)

175個のアミノ酸、分子量:約18,799

2013年



# 日本におけるバイオシミラー（BS）の薬価算定

承認申請項目	先発品	BS	後発品
薬物動態	○	○※	同等性試験
臨床試験	○	○※	×
薬価	100%	70~77%	70%

※：一部不要

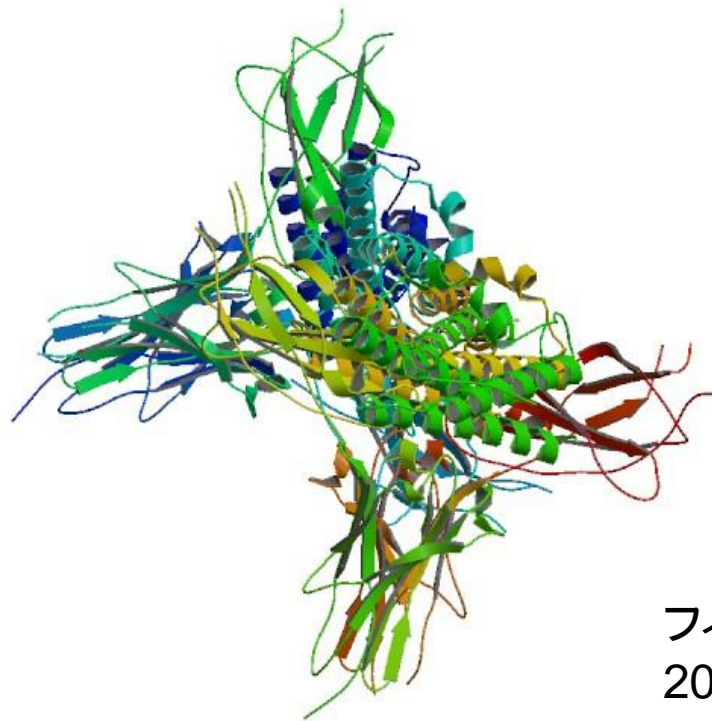
## バイオシミラーの薬価算定

先行バイオ医薬品の0.7倍を基本として、患者を対象に実施した臨床試験の充実度に応じて、10%を上限として加算する



# パート5

## フィルグラスチムのバイオ後続品



フィルグラスチムBS注モチダ  
2012年11月承認  
2013年5月薬価収載

# フィルグラスチムの承認申請資料

バイオ後続品名:簡略に記載

承認申請資料		指針	フィルグラスチム
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○
ハ. 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ △ △	○ ○ ○
ニ. 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理	○ × ×	○ × ×
ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄、 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	△△△△ × △	×××× × ×
ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性、2. 反復投与毒性、 3. 遺伝毒性、4. がん原性、5. 生殖発生毒性、 6. 局所刺激性、7. その他の毒性	△○ ××× △△	○○ ××× ○×
ト. 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○

○:添付    ×:添付不要    △:個々の医薬品により判断

図1 バイオシミラーに求められるデータ

[新薬の申請書類]

[バイオシミラーの申請書類]

①製法

独自に開発する  
必要がある

製法



≠

製法



②特性解析・品質:

- 構造・組成
- 物理的・化学的性質
- 生物活性
- 免疫化学的性質
- 不純物 等

特性解析・品質



≡

特性解析・品質



特性解析・品質  
に関するすべての  
データ

③非臨床試験

非臨床試験



≡

非臨床試験



④臨床試験

臨床試験



≡

臨床試験



先行バイオ医薬品  
との同等性／同質性を  
比較する。

# フィルグラスチムBS1: 品質特性の同等性/同質性が証明

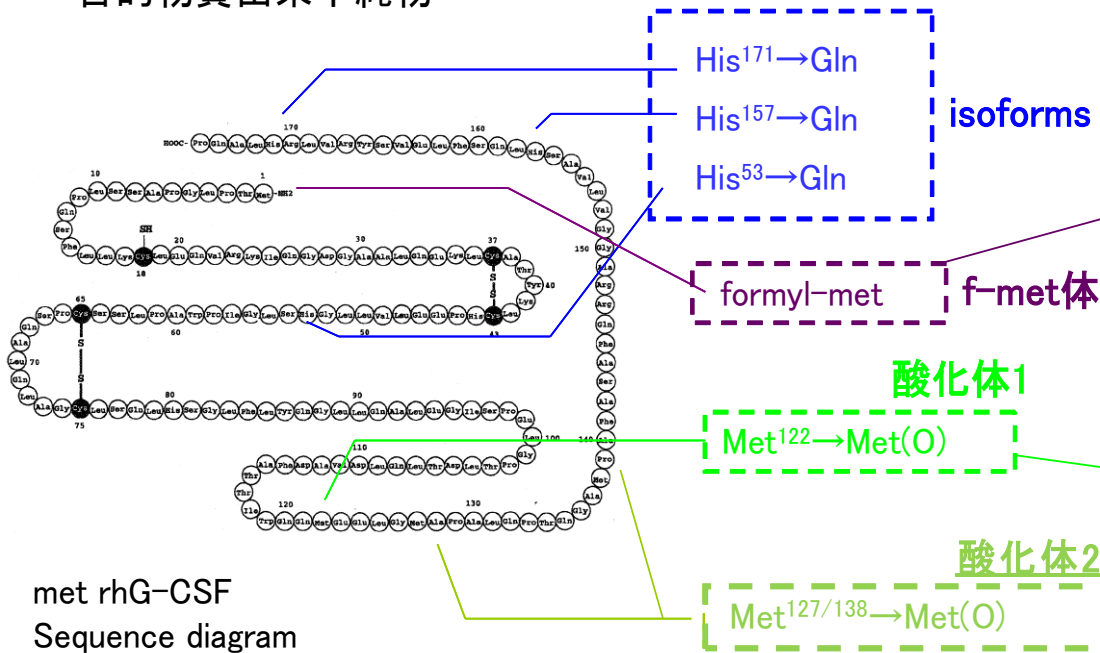
試験項目	本剤 原薬	本剤 製剤	グラン 製剤	試験項目	本剤 原薬	本剤 製剤	グラン 製剤
<b>構造・組成</b>				<b>免疫学的性質</b>			
アミノ酸組成	●	—	公知情報	EIA	●	—	●
アミノ酸配列	●	—	公知情報	ウエスタン・プロット	●	—	●
N末端アミノ酸配列	●	—	公知情報	<b>生物学的性質</b>			
C末端アミノ酸配列	●	—	公知情報	生物活性(NFS-60細胞増殖)	●	●	●
ジスルフィド結合	●	—	公知情報	<b>不純物</b>			
ペプチドマッピング	●	—	●	サイズ排除HPLC	●	●	●
CDスペクトル	●	—	●	イオン交換HPLC	●	●	●
<b>物理的・化学的性質</b>				逆相HPLC	●	●	●
MALDI-TOF/MS	●	—	●	宿主細胞由来タンパク質	●	—	●
SDS-PAGE(還元、非還元)	●	●	●	宿主細胞由来DNA	●	—	●
等電点電気泳動	●	●	●	エンドキシン	●	●	●
Native-PAGE	●	—	●	<b>安定性試験</b>			
UVスペクトル	●	—	●	加速試験	—	●	●
サイズ排除HPLC	●	●	●	苛酷試験	—	●	●
イオン交換HPLC	●	●	●	● 評価を行った項目			
逆相HPLC	●	●	●				

# 品質特性：構造・組成の確認結果

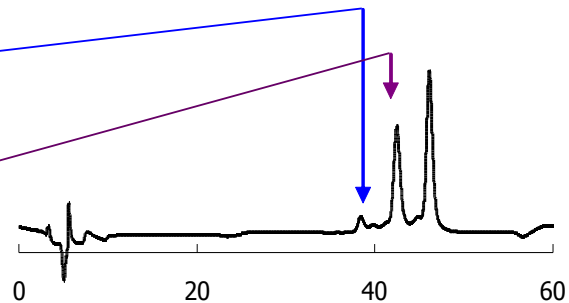
試験項目	結果概要
アミノ酸組成	DNA配列から予測されるアミノ酸組成及び文献値と一致した。
アミノ酸配列	DNA配列から予測されるアミノ酸配列及び文献値と一致した。
N末端アミノ酸配列	N末端アミノ酸配列は、Met-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Pheであり、DNA配列から予測されたN末端アミノ酸配列及び文献値と一致した。
C末端アミノ酸配列	C末端アミノ酸配列は、Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Proで、DNA配列から予測されたC末端アミノ酸配列及び文献値と一致した。
ジスルフィド結合	37残基目と43残基目のシステイン及び65残基目と75残基目のシステインの2つのジスルフィド結合、18残基目のシステインに遊離スルフヒドリル基の存在を確認し、文献値と一致した。

# 不純物の評価方法

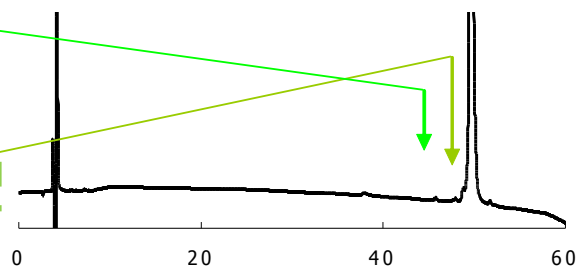
目的物質由来不純物



イオン交換HPLC



逆相HPLC



製造工程由来不純物

宿主由来たん白質  
宿主由来DNA  
エンドキシン

会合体

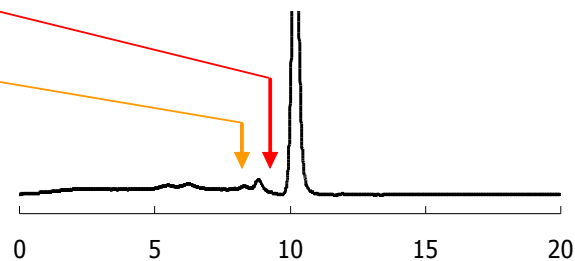
Dimer

Multimer

製法・分析手法の進歩

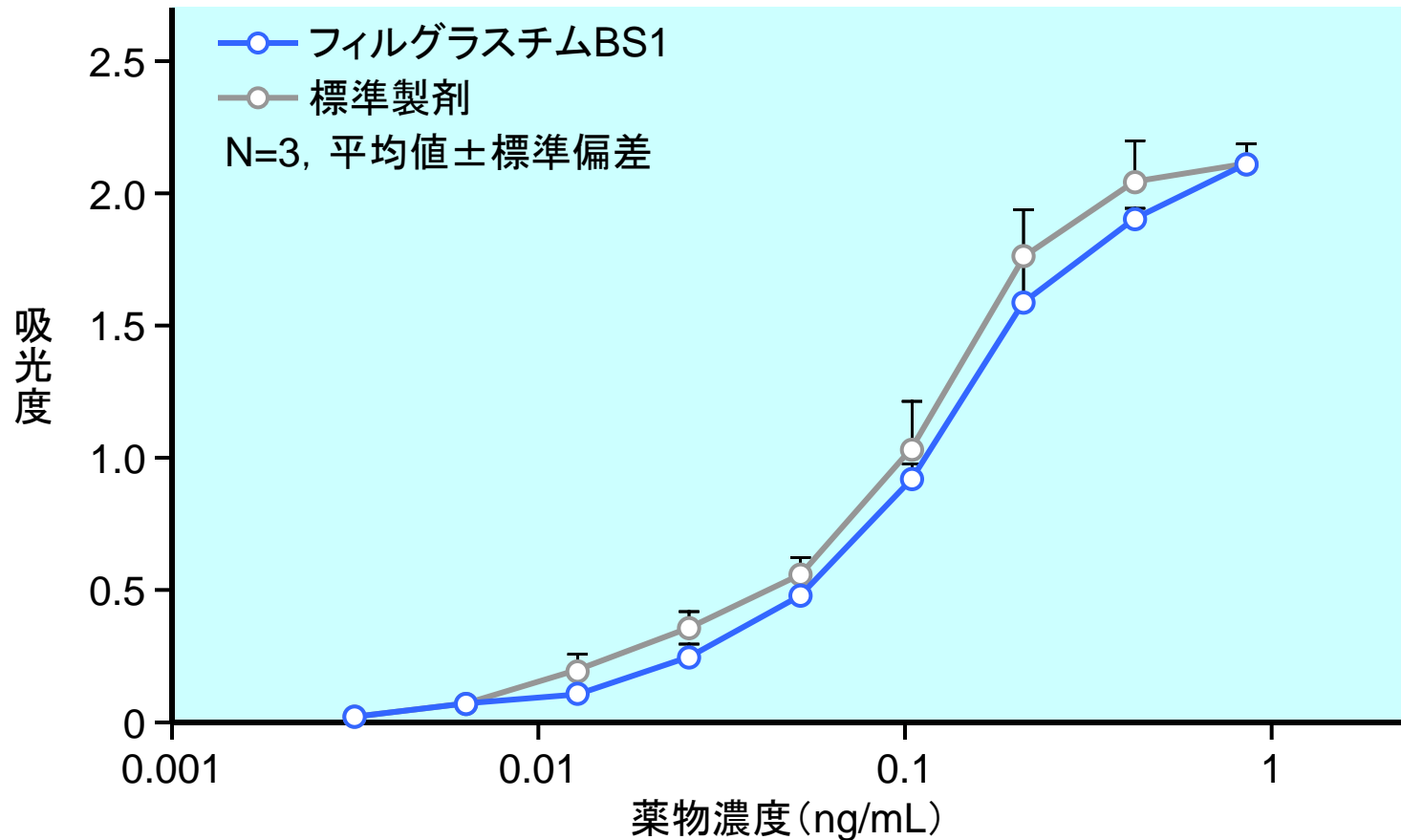
↓  
恒常性と頑健性のある  
高品質の製品

ゲルろ過HPLC



# 生物学的性質：生物活性

〈試験方法〉 G-CSF依存性増殖を示すNFS-60細胞株(マウス骨髄性白血病細胞株)を用いて検討した。NFS-60細胞を $3 \times 10^4$  cells/well播種したプレートにフィルグラスチムBSあるいは標準製剤を各種濃度で添加して48時間培養した。その後、Cell Counting Kit-8を用い、2時間培養後に吸光度(450nm)を測定した。

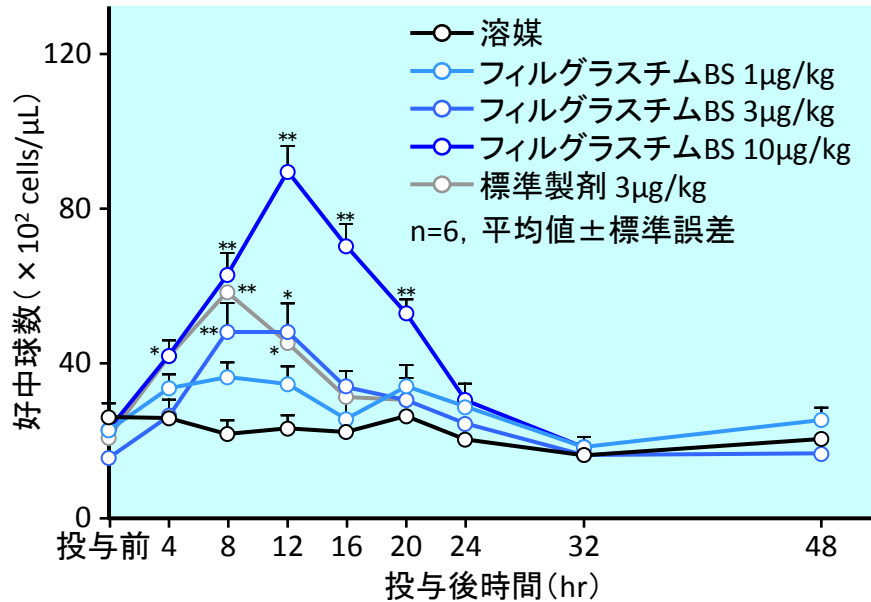


標準製剤: グラン製剤

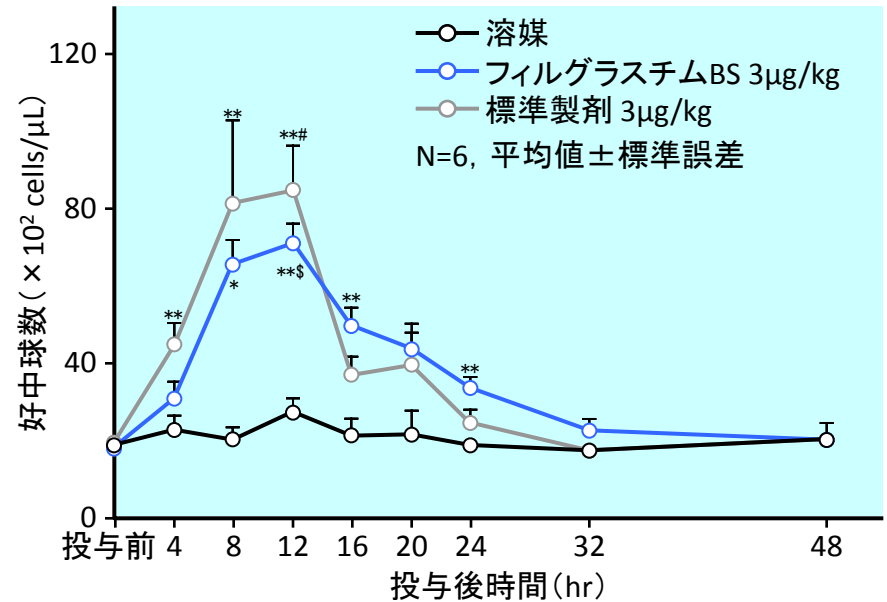
# 好中球数増加作用: 正常ラット

〈試験方法〉 CrI: CD (SD) 雄性ラット (1群6例) に溶媒, フィルグラスチムBSあるいは標準製剤を単回静脈内または単回皮下投与し, 末梢血球数 (白血球, 好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球, 赤血球および血小板) を測定した。

【静脈内投与】



【皮下投与】



\*および\*\*: 溶媒投与群に対する統計学的有意差を示す (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , Dunnettの多重比較検定)。

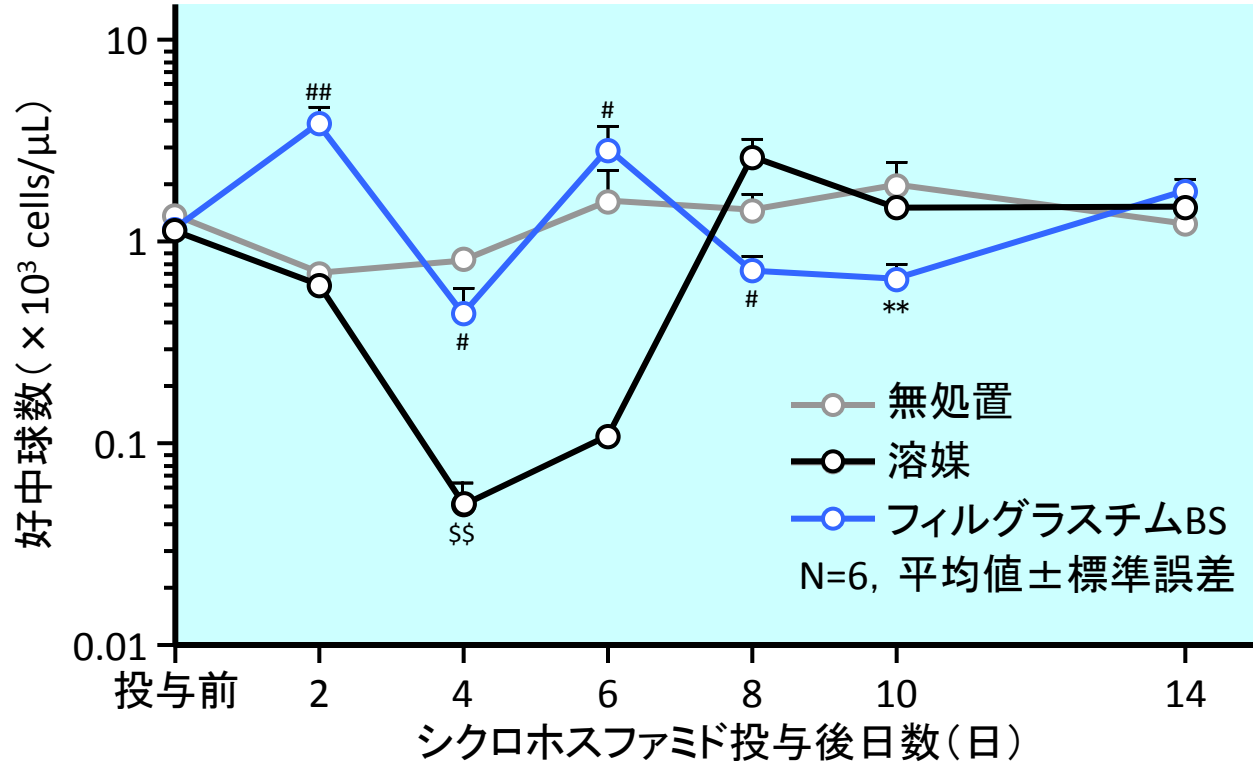
\$: フィルグラスチムBS 3μg/kg静脈内投与群に対するフィルグラスチムBS 3μg/kg皮下投与群の統計学的有意差を示す ( $\$: p < 0.05$ , Studentのt検定)。

#: 標準製剤 3μg/kg静脈内投与群に対する標準製剤 3μg/kg皮下投与群の統計学的有意差を示す (#:  $p < 0.05$ , Aspin-Welchのt検定)。



# 好中球数増加作用：マウス好中球減少症モデル

〈試験方法〉ICR系雄性マウス(1群6例)にシクロホスファミドを単回腹腔内投与し、好中球減少症モデルを作製した。溶媒またはフィルグラスチムBS(50 $\mu$ g/kg)を1日1回、シクロホスファミド投与翌日から4日間反復皮下投与し、末梢血好中球数を測定した。



\$\$: 無処置群に対する統計学的有意差を示す(\$\$:  $p < 0.01$ , Aspin-Welchのt検定)。

\*\* : 溶媒投与群に対する統計学的有意差を示す(\*\*:  $p < 0.01$ , Studentのt検定)。

#および##: 溶媒投与群に対する統計学的有意差を示す(#:  $p < 0.05$ , ##:  $p < 0.01$ , Aspin-Welchのt検定)。

# 単回皮下投与比較試験の概要

試験デザイン	ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー
対 象	日本人健康成人男性40例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・20歳以上40歳未満の者</li><li>・体重が50kg以上80kg以下で、BMI[体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>]が18.5以上25.0未満の者</li><li>・第Ⅰ期の投与前検査において、白血球数が3,300～8,000/mm<sup>3</sup>の者</li><li>・第Ⅰ期および第Ⅱ期のDay1(入所日)に実施するG-CSFプリック試験が陰性の者</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・本治験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血(献血等)を行った者</li><li>・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者</li><li>・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者</li></ul>
試験方法	8泊9日(投薬前宿泊を含む)及び外来日1日×2期とし、各期とも10時間以上の絶食後、本剤又は標準製剤400µg/m <sup>2</sup> を単回皮下投与した。 投与後4時間までは絶食とし、休薬期間は投与後21日間以上とした。
主要評価項目	薬物動態パラメータ : AUC <sub>0-48</sub> 、C <sub>max</sub> 薬力学的パラメータ : 最大好中球絶対数(ANC C <sub>max</sub> )、最大好中球絶対数到達時間(ANC T <sub>max</sub> ) 最大CD34陽性細胞数(CD34 <sup>+</sup> C <sub>max</sub> )、最大CD34陽性細胞数到達時間(CD34 <sup>+</sup> T <sub>max</sub> )
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

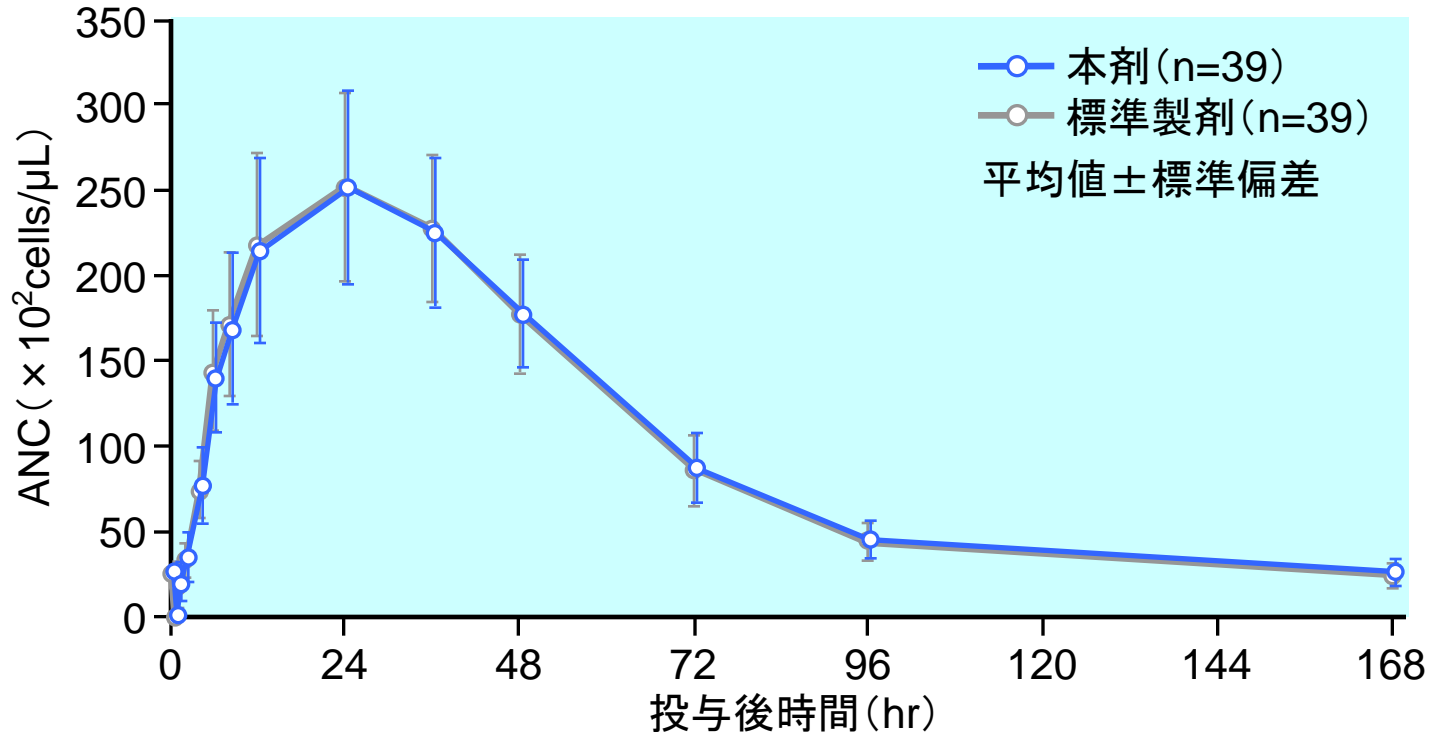
G-CSF(Granulocyte-colony stimulating factor) : 顆粒球コロニー形成刺激因子

ANC (Absolute neutrophil count) : 好中球絶対数

CD34<sup>+</sup> (Cluster of differentiation antigen 34 positive cell count) : 造血前駆細胞数

# 単回皮下投与：好中球数増加作用

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回皮下投与比較試験、ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー



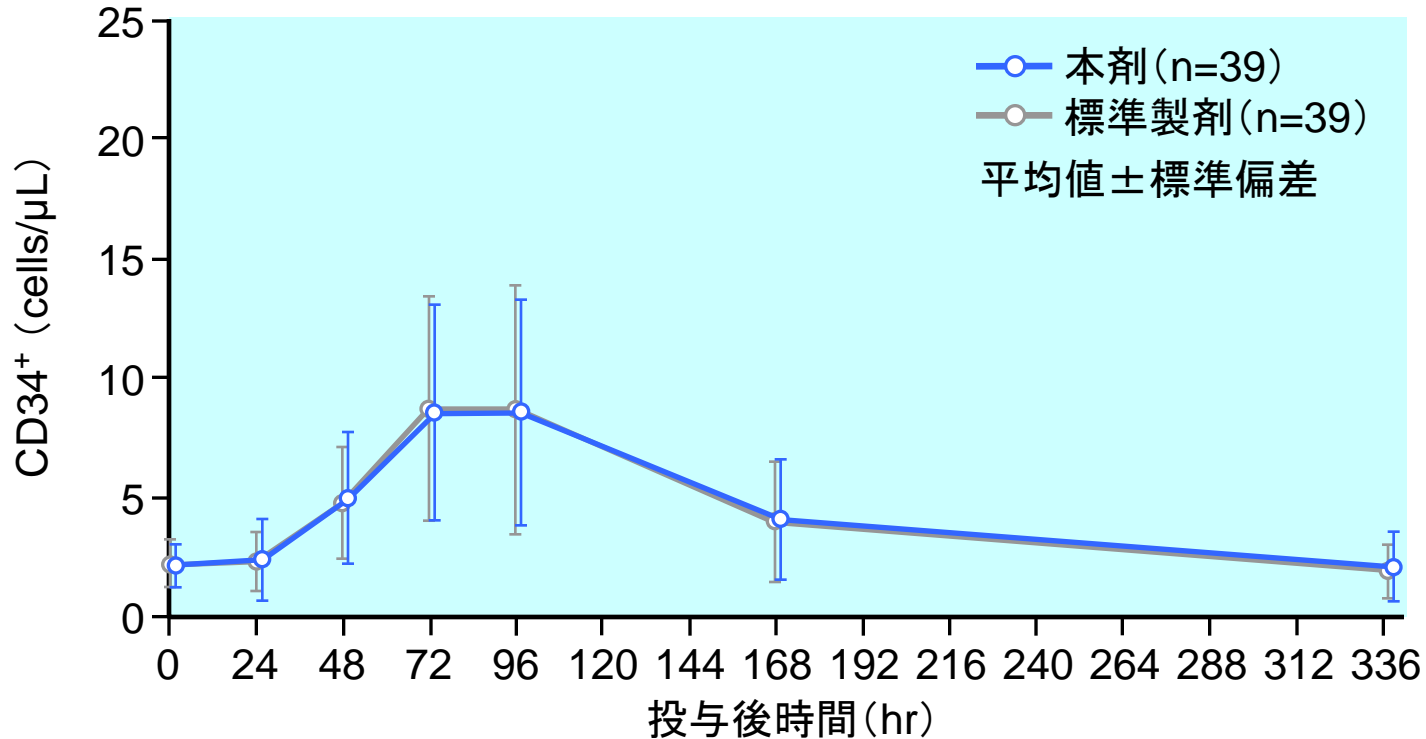
薬力学的パラメータ	ANC C <sub>max</sub> ( $\times 10^2$ cells/ $\mu$ L)	ANC T <sub>max</sub> (hr)	ANC AUC <sub>0-168</sub> ( $\times 10^2$ cells·hr/ $\mu$ L)
本 剤	252.06 $\pm$ 56.00	25.2 $\pm$ 4.6	16,386.95 $\pm$ 3,204.67
標準製剤	252.68 $\pm$ 54.10	26.5 $\pm$ 4.9	16,808.18 $\pm$ 3,223.29

平均値  $\pm$  標準偏差 (39例)

ANC (Absolute neutrophil count): 好中球絶対数

# 単回皮下投与：造血幹細胞の末梢血への動員

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回皮下投与比較試験、ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー



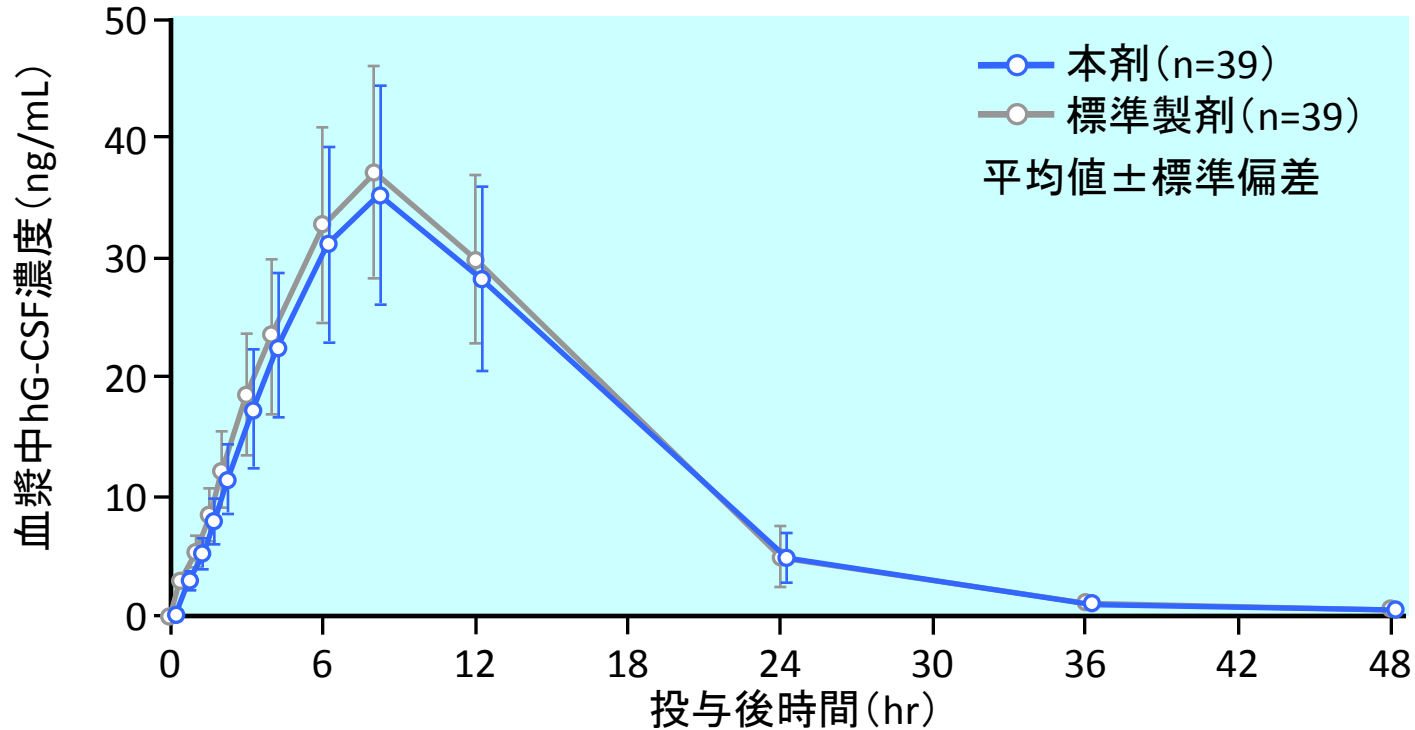
薬力学的パラメータ	CD34 <sup>+</sup> C <sub>max</sub> (cells/μL)	CD34 <sup>+</sup> T <sub>max</sub> (hr)	CD34 <sup>+</sup> AUC <sub>0-338</sub> (cells·hr/μL)
本 剤	9.323 ± 4.835	81.8 ± 14.3	1,498.91 ± 771.48
標準製剤	9.580 ± 5.299	83.7 ± 13.3	1,475.29 ± 769.83

平均値 ± 標準偏差 (39例)

CD34<sup>+</sup> (Cluster of differentiation antigen 34 positive cell count): 造血前駆細胞数

# 単回皮下投与：血漿中hG-CSF濃度推移

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回皮下投与比較試験、ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー



薬物動態パラメータ	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)
本 剤	534.59 ± 120.91	35.48 ± 9.08	7.9 ± 1.2	6.58 ± 1.42	11.48 ± 1.09
標準製剤	562.02 ± 116.33	37.49 ± 8.69	8.2 ± 1.2	7.02 ± 1.64	11.43 ± 1.05

平均値 ± 標準偏差 (39例) MRT (Mean residence time) : 平均滞留時間

hG-CSF (Human Granulocyte-colony stimulating factor) : ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子

# 単回皮下投与：副作用発現率・結果

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回皮下投与比較試験、ランダム化、非盲検、二期クロスオーバー

副作用 <sup>a</sup>	本剤投与時(39例)		標準製剤投与時(40例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
副作用発現例数(合計)	29	74.4	32	80.0
背部痛	17	43.6	21	52.5
頭痛	10	25.6	16	40.0
血中尿酸増加	10	25.6	6	15.0
網状赤血球数増加	6	15.4	9	22.5
倦怠感	3	7.7	4	10.0
関節痛	1	2.6	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	2.6	0	0.0
発熱	0	0.0	2	5.0
好中球数減少	0	0.0	1	2.5

a: MedDRA/J Ver.14.0

**【結果】**  
○臨床検査値の異常変動の発現率に大きな違いは認められなかった。  
○抗G-CSF抗体は検出されなかった。  
○バイタルサインに大きな変化はなかった。  
以上より、本剤投与時と標準製剤投与時の副作用発現率に大きな差はないと考えられ、その種類は類似していた。

# 反復皮下投与比較試験の概要

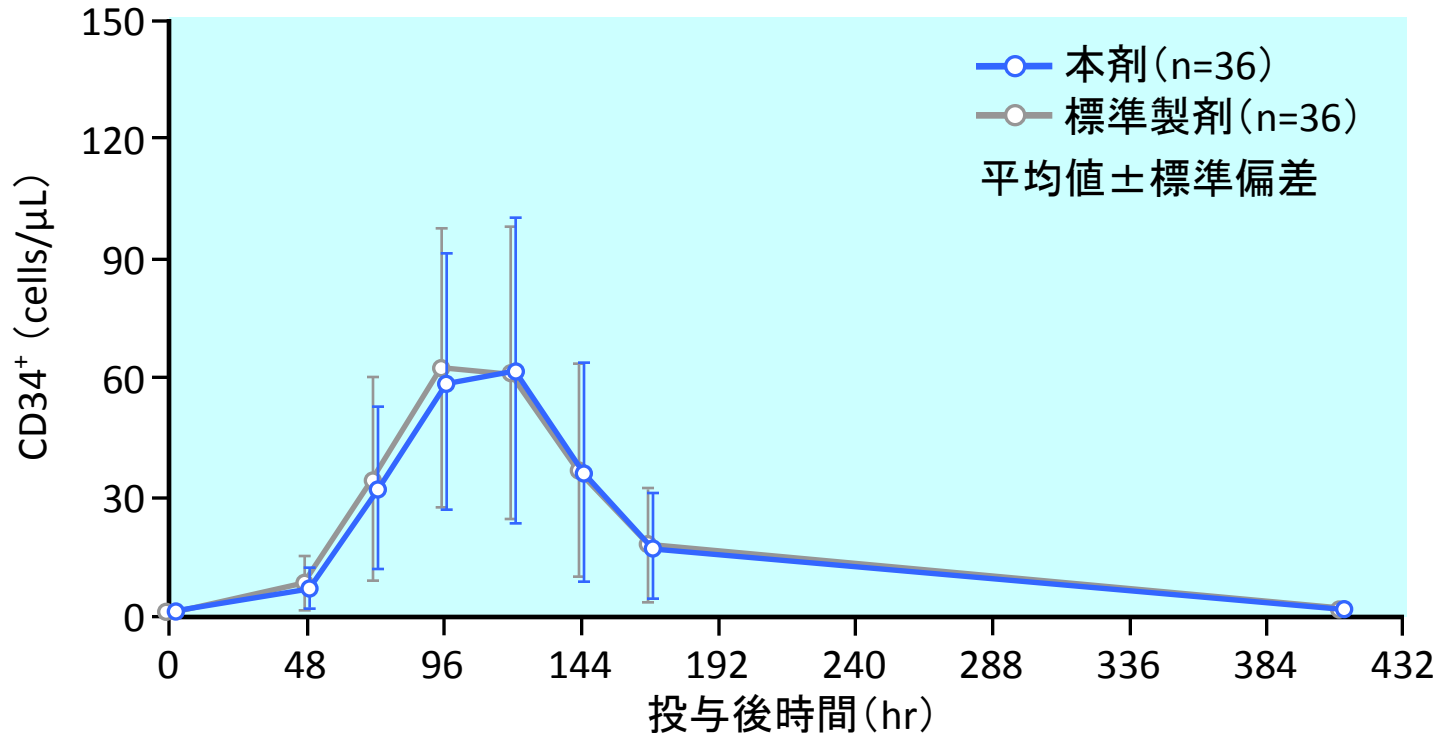
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
対 象	日本人健康成人男性42例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・20歳以上40歳未満の者</li><li>・体重が50kg以上80kg以下で、BMI[体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>]が18.5以上25.0未満の者</li><li>・第I期の投与前検査において、白血球数が3,300~7,500/mm<sup>3</sup>の者</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・過去にG-CSF製剤の投与を受けたことがある者</li><li>・本試験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血(献血等)を行った者</li><li>・本試験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者</li><li>・本試験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者</li></ul>
試験方法	8泊9日(投薬前宿泊を含む)及び外来日1日×2期とし、各期とも本剤又は標準製剤400µg/m <sup>2</sup> を1日1回、反復皮下投与した(Day1~Day5)。 ただし、Day1及びDay5の投与は10時間以上の絶食後に実施し、投与後4時間までは絶食とした。 なお、骨痛等の予防のために、アセトアミノフェンの錠剤を1回400mg、1日3回投与(Day1~Day5)した。 休薬期間は第I期の試験薬投与終了(Day5)後28日間以上とした。
主要評価項目	薬力学的パラメータ: CD34 <sup>+</sup> C <sub>max</sub> 、CD34 <sup>+</sup> T <sub>max</sub>
副次的評価項目	薬力学的パラメータ、薬物動態パラメータ、安全性

G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) : 顆粒球コロニー形成刺激因子

CD34<sup>+</sup> (Cluster of differentiation antigen 34 positive cell count) : 造血前駆細胞数

# 反復皮下投与：造血幹細胞の末梢血への動員

〈試験概要〉日本人健康成人男性、反復皮下投与比較試験(5日間投与)、ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー



薬力学的パラメータ	CD34 <sup>+</sup> C <sub>max</sub> (cells/μL)	CD34 <sup>+</sup> T <sub>max</sub> (hr)	CD34 <sup>+</sup> AUC <sub>0-410</sub> (cells·hr/μL)
本 剤	68.333±36.724	108.0±13.5	7,751.13±4,172.68
標準製剤	69.945±37.684	108.0±12.2	7,977.11±4,525.13

平均値±標準偏差(36例)

CD34<sup>+</sup> (Cluster of differentiation antigen 34 positive cell count) : 造血前駆細胞数



# 反復皮下投与：副作用発現率

〈試験概要〉日本人健康成人男性、反復皮下投与比較試験(5日間投与)、ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー

副作用 <sup>a</sup>	本剤投与時(38例)		標準製剤投与時(40例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
副作用発現例数(合計)	38	100.0	40	100.0
血中アルカリホスファターゼ増加	37	97.4	39	97.5
血中乳酸脱水素酵素増加	35	92.1	36	90.0
血中尿酸増加	28	73.7	29	72.5
背部痛	22	57.9	24	60.0
網状赤血球数増加	17	44.7	18	45.0
C-反応性蛋白増加	14	36.8	18	45.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13	34.2	14	35.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	34.2	10	25.0
血中コレステロール減少	12	31.6	12	30.0
頭痛	9	23.7	9	22.5
尿中血陽性	4	10.5	3	7.5
好中球数減少	3	7.9	4	10.0
血小板数増加	3	7.9	2	5.0
関節痛	3	7.9	0	0.0
白血球数減少	2	5.3	5	12.5
倦怠感	2	5.3	4	10.0
血小板数減少	1	2.6	2	5.0
尿沈渣陽性	1	2.6	2	5.0
食欲減退	1	2.6	2	5.0
腹部不快感	1	2.6	1	2.5
四肢痛	1	2.6	0	0.0
悪心	0	0.0	2	5.0
発熱	0	0.0	1	2.5
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	2.5

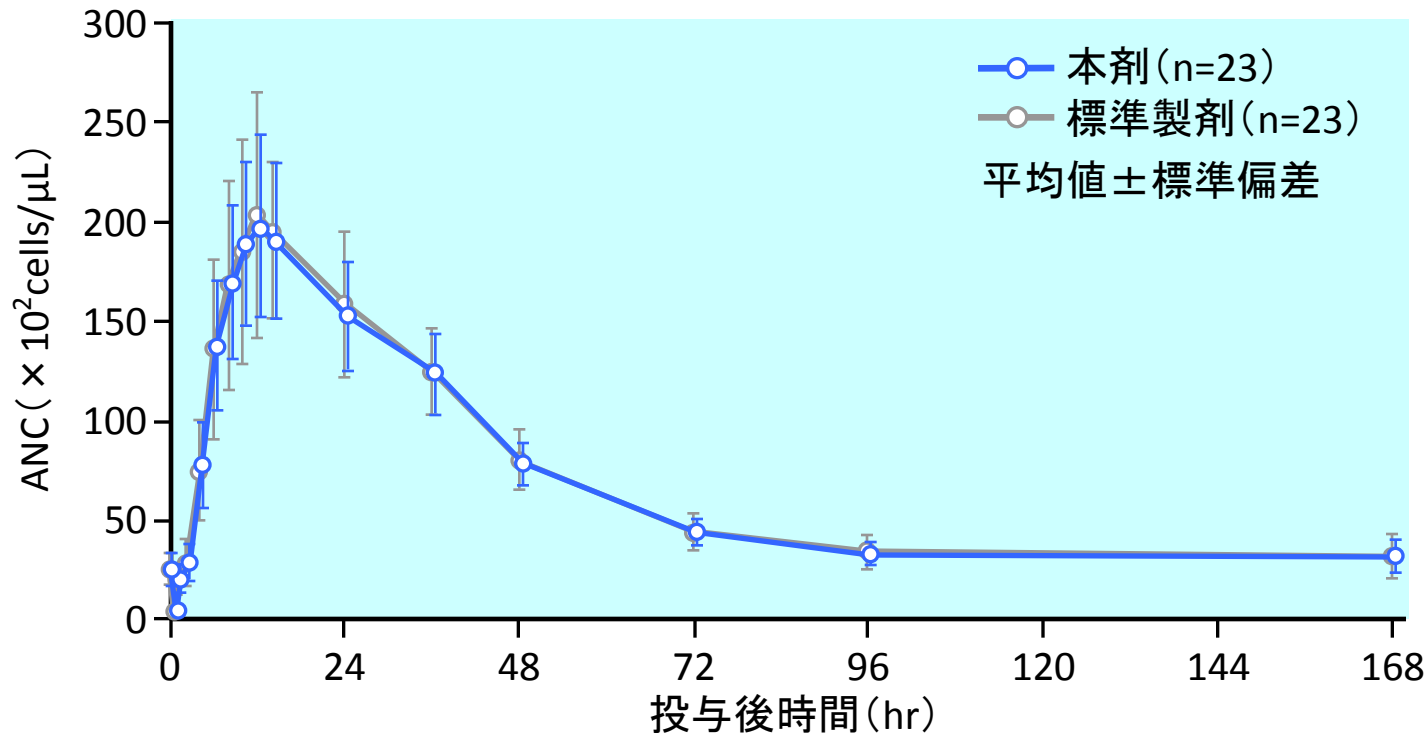
# 単回点滴静注比較試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
対 象	日本人健康成人男性24例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・20歳以上40歳未満の者</li><li>・体重が50kg以上80kg以下で、BMI[体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>]が18.5以上25.0未満の者</li><li>・第Ⅰ期の投与前検査において、白血球数が3,300~8,000/mm<sup>3</sup>の者</li><li>・第Ⅰ期及び第Ⅱ期のDay1(入所日)に実施するG-CSFプリック試験が陰性の者</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・過去にG-CSF製剤の投与を受けたことがある者</li><li>・本治験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血(献血等)を行った者</li><li>・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者</li><li>・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者</li></ul>
試験方法	8泊9日(投薬前宿泊を含む)×2期及び外来日1日(第Ⅱ期のみ実施)とし、各期とも投与開始前10時間以上の絶食後、本剤又は標準製剤200µg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴静注した。投与開始後4時間は絶食とし、休薬期間は第Ⅰ期の治験薬投与後21日間以上とした。
主要評価項目	薬物動態パラメータ: AUC <sub>0-48</sub>
副次的評価項目	薬物動態パラメータ、薬力学的パラメータ、安全性

G-CSF(Granulocyte-colony stimulating factor): 顆粒球コロニー形成刺激因子

# 単回点滴静注：好中球数増加作用

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回点滴静注比較試験、ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー



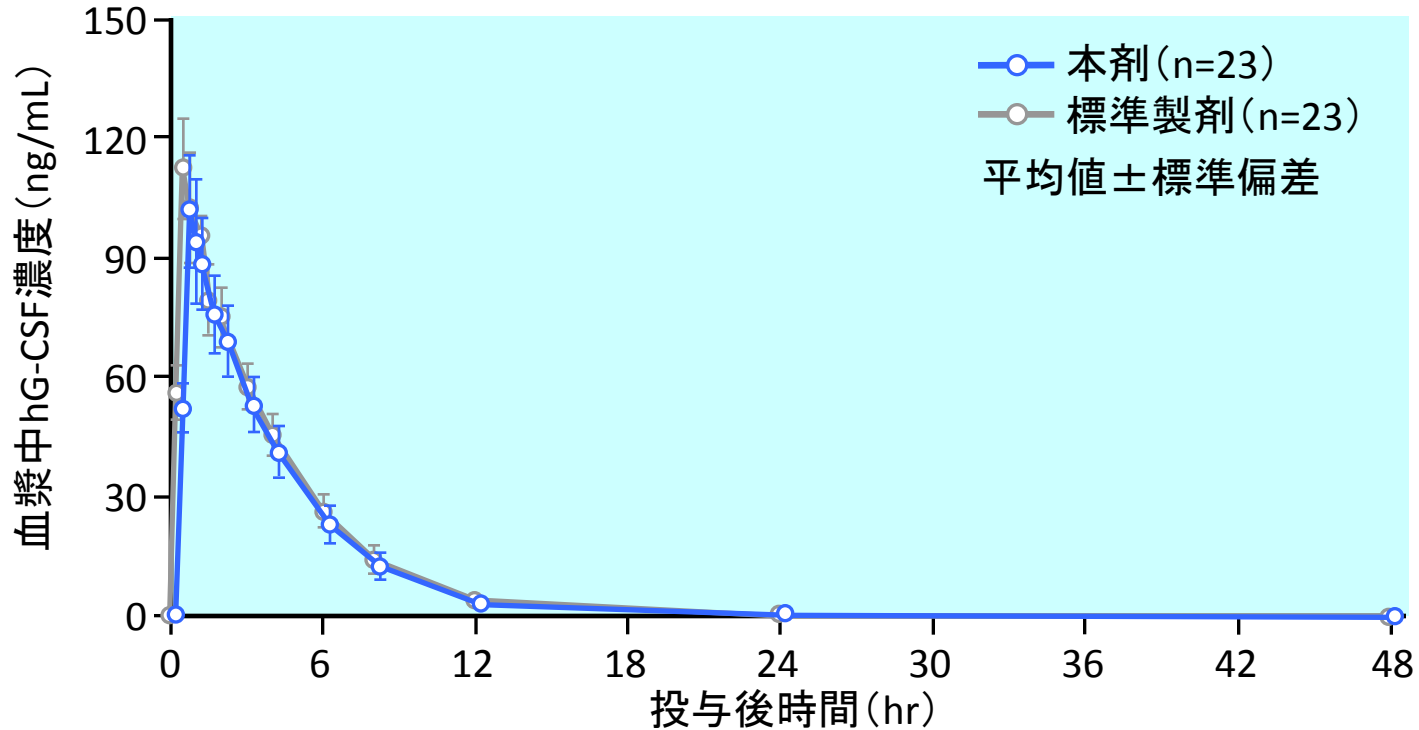
薬力学的パラメータ	ANC C <sub>max</sub> (× 10 <sup>2</sup> cells/μL)	ANC T <sub>max</sub> (hr)	ANC AUC <sub>0-168</sub> (× 10 <sup>2</sup> cells·hr/μL)
本 剤	206.77 ± 39.66	12.3 ± 1.1	11,017.21 ± 1,625.73
標準製剤	203.60 ± 61.01	12.2 ± 0.8	11,219.75 ± 2,324.71

平均値 ± 標準偏差 (23例)

ANC (Absolute neutrophil count) : 好中球絶対数

# 単回点滴静注：血漿中hG-CSF濃度推移

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回点滴静注比較試験、ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー



薬物動態パラメータ	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)
本 剤	420.64 ± 61.77	101.99 ± 13.30	4.99 ± 2.30	3.94 ± 0.51
標準製剤	463.54 ± 55.08	112.11 ± 12.48	4.87 ± 1.98	4.12 ± 0.75

平均値 ± 標準偏差 (23例) MRT (Mean residence time) : 平均滞留時間

hG-CSF (Human Granulocyte-colony stimulating factor) : ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子

# 単回点滴静注：副作用発現率

〈試験概要〉日本人健康成人男性、単回点滴静注比較試験、ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー

副作用 <sup>a</sup>	本剤投与時(23例)		標準製剤投与時(24例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
副作用発現例数(合計)	9	39.1	10	41.7
頭痛	4	17.4	4	16.7
網状赤血球数増加	3	13.0	1	4.2
関節痛	2	8.7	1	4.2
背部痛	1	4.3	2	8.3
倦怠感	1	4.3	1	4.2
悪心	1	4.3	0	0.0
熱感	0	0.0	1	4.2
血中コレステロール減少	0	0.0	1	4.2
血中尿酸増加	0	0.0	1	4.2
C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	4.2
尿中血陽性	0	0.0	1	4.2
尿沈渣陽性	0	0.0	1	4.2
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	4.2

a: MedDRA/J Ver.14.0

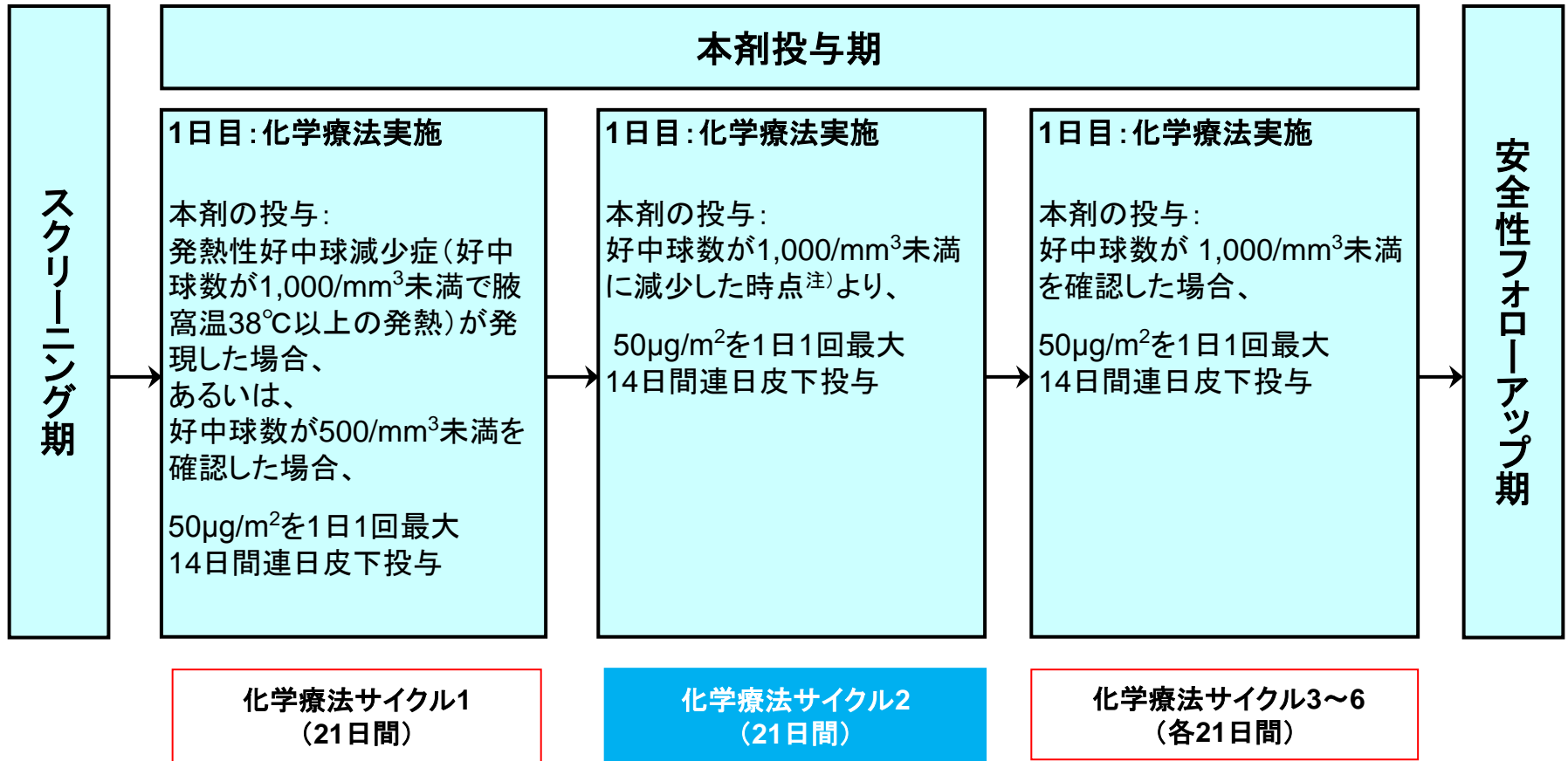
添付文書、インタビューフォームより作表

# 乳癌患者対象試験の概要

試験デザイン	非ランダム化、多施設共同、非盲検、非対照
対 象	乳癌患者104例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・20歳以上70歳未満の者</li><li>・組織学的に浸潤性乳癌（浸潤性乳管癌、小葉癌、特殊型）と診断された女性患者</li><li>・臨床病期（日本乳癌学会 乳癌取扱い規約 第16版2008年）Ⅰ期、Ⅱ期又はⅢ期の患者</li><li>・フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド併用療法（3週サイクルの併用レジメンに限り、dose-dense化学療法を除く）を術前あるいは術後時補助療法として4サイクル又は6サイクル施行予定の患者（エピルビシンの投与量は100mg/m<sup>2</sup>で、かつ、シクロホスファミドの投与量は500mg/m<sup>2</sup>以上）。</li><li>・前化学療法を施行されていない患者</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・化学療法開始時登録前4週間以内に造血能を有する骨髄（骨盤、胸骨、椎体等）の全体のうち20%以上に放射線療法を受けた患者</li><li>・化学療法開始時登録前7日以内に造血因子（G-CSF、EPO、GM-CSF製剤）、白血球減少症治療薬、免疫療法剤、ステロイド系薬剤、ホルモン製剤、全身性の抗生剤/抗菌剤、解熱剤が投与された、あるいは輸血が行われた患者</li><li>・ペントスタチン投与中の患者</li><li>・テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者</li><li>・過去にG-CSF製剤（本剤を含む）、GM-CSF製剤、EPO製剤による治療歴のある患者</li><li>・同時性重複癌を有する患者（局所治療により治癒と判断される上皮内癌（Carcinoma in situ）又は粘膜内癌に相当する病変は含めない）</li></ul>
主要評価項目	サイクル2における好中球減少（ANC < 1,000/mm <sup>3</sup> ）期間
副次的評価項目	発熱性好中球減少症の発現率、本剤投与後の抗G-CSF抗体産生の発現状況
安全性評価項目	有害事象及び副作用の発現状況、臨床検査値の推移、血圧、脈拍数の推移

ANC（Absolute neutrophil count）：好中球絶対数

# 乳癌患者対象試験：治験スケジュール

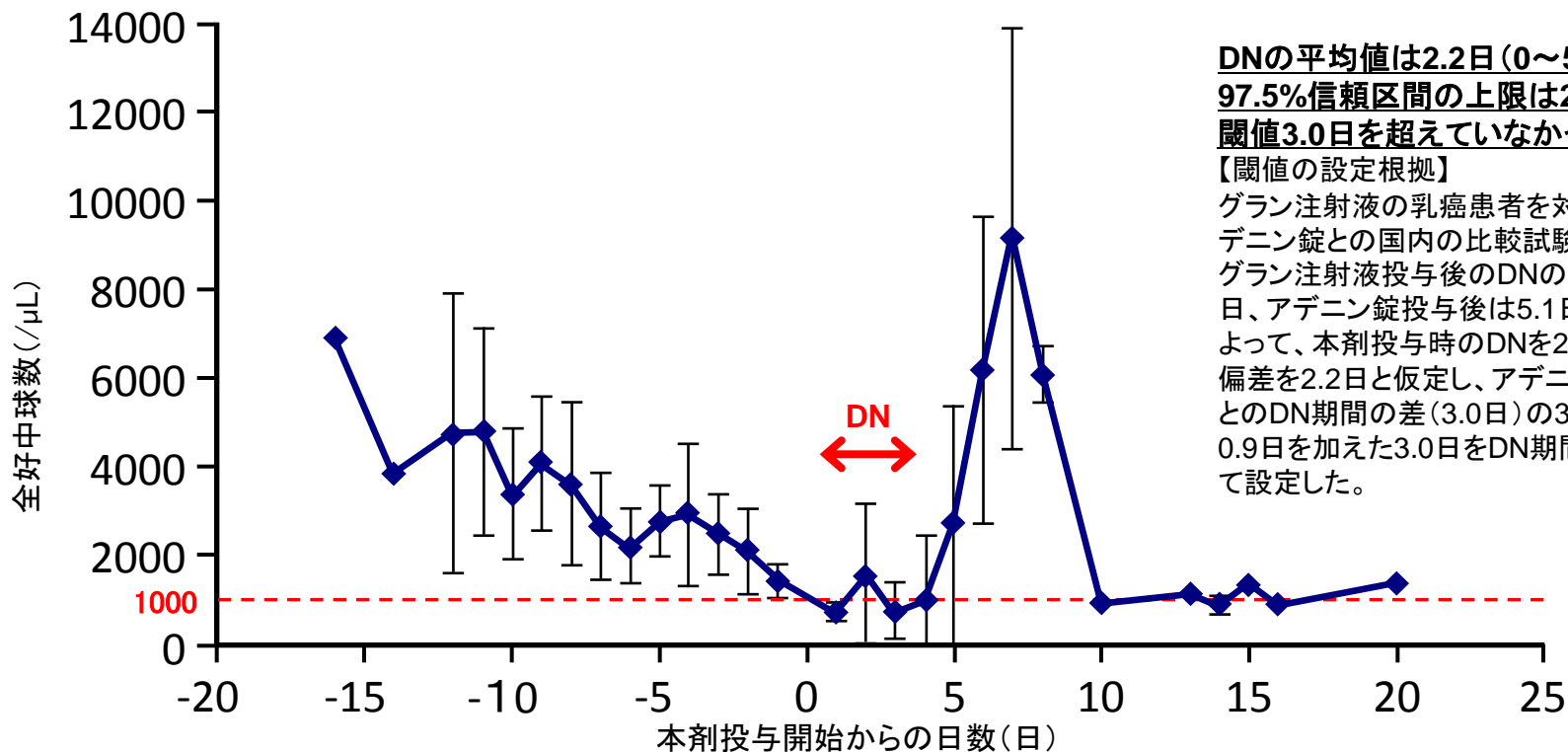


【化学療法】FEC療法：フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド  
注) 化学療法開始後8日目(±5日)より連日好中球数を観察

# 有効性の評価：サイクル2の好中球減少期間

〈試験概要〉 化学療法施行後の乳癌患者における反復皮下投与の有効性、安全性試験

(4又は6サイクル、各サイクル最長14日間投与)、非ランダム化、多施設共同、非盲検、非対照



	n	平均値	片側97.5% 信頼区間上限値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
サイクル2の好中球減少 (ANC<1,000/mm <sup>3</sup> ) 期間(日)	84	2.2	2.5	1.5	5	3.0	0

ANC: 好中球絶対数 DN: 好中球減少期間



# 乳癌患者対象試験：抗G-CSF抗体の産生

本剤が投与された104例のうち、同意撤回により抗G-CSF抗体検査が未実施であった2例を除く102例で、投与開始前後（投与開始前：スクリーニング時、投与開始後：中止時又は安全性フォローアップ時）の抗G-CSF抗体を測定しました。

その結果、治験期間中に抗G-CSF抗体の産生が確認された症例は認められませんでした。

## まとめと提言

■国民皆保険を堅持していくために、ジェネリック医薬品やバイオシミラーの役割は極めて大きい！

■バイオシミラーの薬価問題も考えて行くべき！

■日本の産業育成の観点からもバイオシミラー問題は大切

# ご清聴ありがとうございました



フェイスブックの  
お友達申請をお  
待ちしています

国際医療福祉大学クリニック <http://www.iuhw.ac.jp/clinic/>  
で月・木外来をしております。患者さんをご紹介ください

本日の講演資料は武藤正樹のウェブサイト  
に公開しております。ご覧ください。

武藤正樹

検索



クリック

ご質問お問い合わせは以下のメールアドレスで

[gt2m-mtu@asahi-net.or.jp](mailto:gt2m-mtu@asahi-net.or.jp)