

# 透析医療とバイオシミラー ～2014年診療報酬改定を振り返る～



国際医療福祉大学大学院 教授  
武藤正樹

新宿の関連透析ク  
リニックでエポエチ  
ンアルファBS注JCR  
の治験を行った

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
  - 2014年診療報酬改定～入院病床の機能分化～
- パート2
  - DPC/PDPSの見直しと後発医薬品
- パート3
  - わが国の透析医療と報酬改定
- パート4
  - バイオ後続品(バイオシミラー)
- パート5
  - エリスロポイエチンのバイオシミラー



パート1  
2014年診療報酬改定  
～入院病床の機能分化～

中医協調査専門組織  
入院医療等調査・評価分科会

診療報酬調査専門組織・入院医療等の調査・評価分科会

委員名簿

氏名	所属
あんどう ぶんえい 安藤 文英	医療法人西福岡病院 理事長
いけだ しゅんや 池田 俊也	国際医療福祉大学 薬学部 薬学科 教授
いしかわ ひろみ 石川 広己	社会医療法人社団千葉県勤労者医療協会 理事長
かつき すすむ 香月 進	福岡県 保健医療介護部 医監
かんの まさひろ 神野 正博	社会医療法人財団董仙会 理事長
こうち えいたろう 高智 英太郎	健康保険組合連合会 理事
さなぎ すすむ 佐柳 進	独立行政法人国立病院機構関門医療センター一病院長
しまもり よしこ 嶋森 好子	社団法人東京都看護協会 会長
たけひさ ようぞう 武久 洋三	医療法人平成博愛会 理事長
つつい たかこ 筒井 孝子	国立保健医療科学院 統括研究官
ふじもり けんじ 藤森 研司	北海道大学病院地域医療指導医支援センター一長
むとう まさき 武藤 正樹	国際医療福祉大学大学院 教授

○ : 分科会長

## 平成26年度診療報酬改定の重点課題と対応

### 重点課題

#### 社会保障審議会の「基本方針」

・医療機関の機能分化・強化と連携、在宅医療の充実等



### 重点課題への対応

重点課題 医療機関の機能分化・強化と連携、在宅医療の充実等

#### 1. 入院医療について

- ① 高度急性期と一般急性期を担う病床の機能の明確化とそれらの機能に合わせた評価
- ② 長期療養患者の受け皿の確保、急性期病床と長期療養を担う病床の機能分化
- ③ 急性期後・回復期の病床の充実と機能に応じた評価
- ④ 地域の実情に配慮した評価
- ⑤ 有床診療所における入院医療の評価

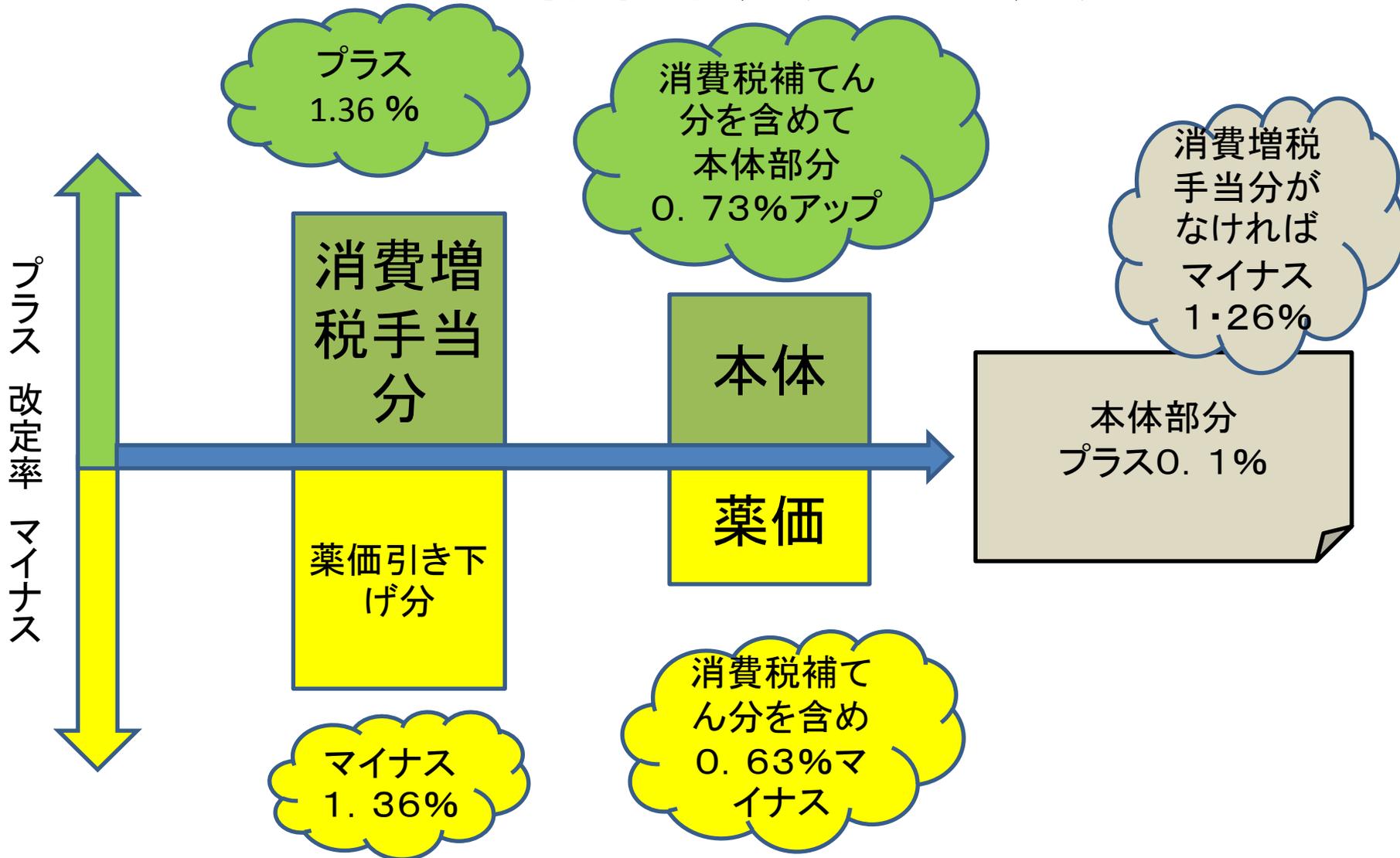
#### 2. 外来医療の機能分化・連携の推進について

- ① 主治医機能の評価
- ② 紹介率・逆紹介率の低い大病院における処方料等の適正化

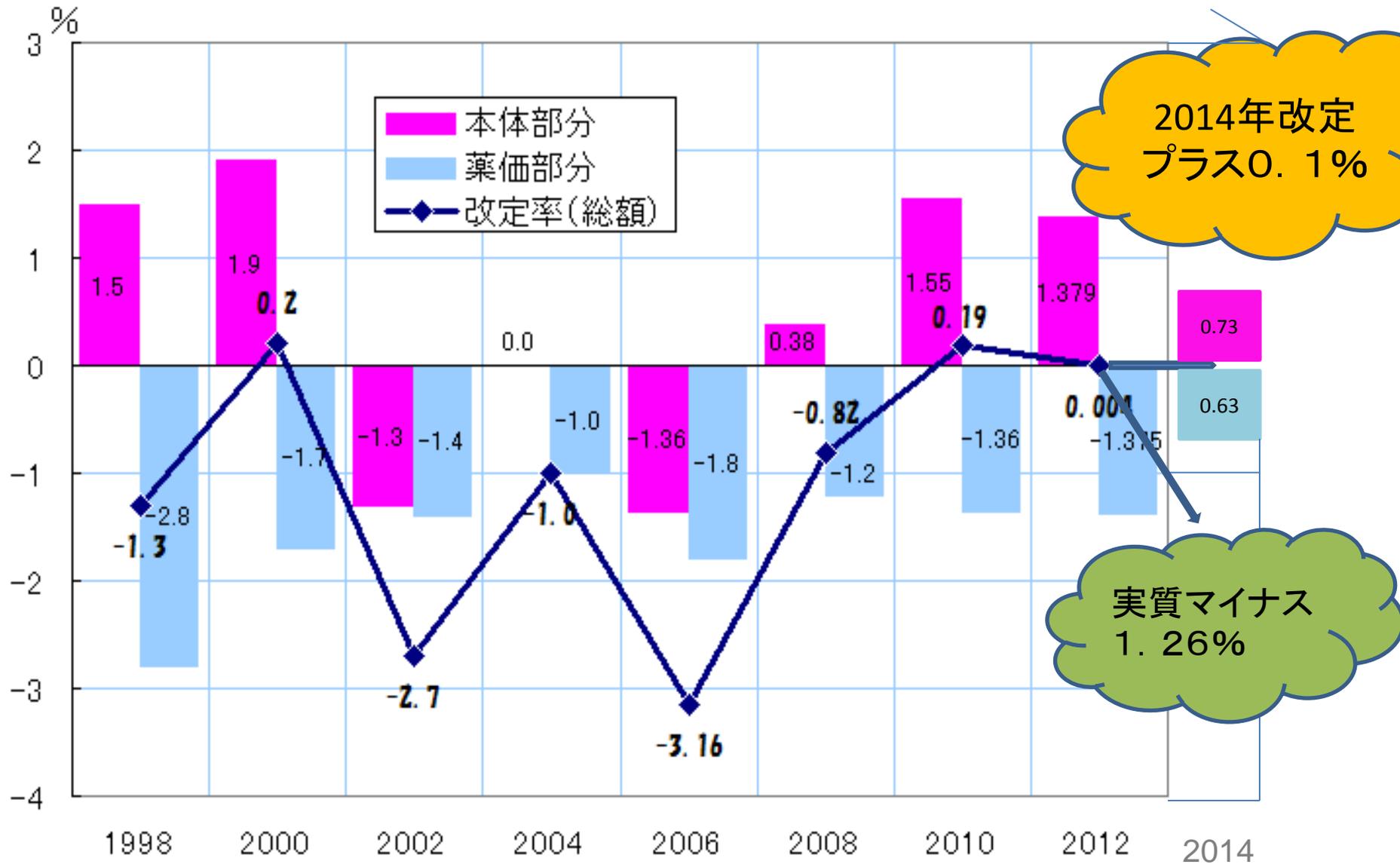
#### 3. 在宅医療を担う医療機関の確保と質の高い在宅医療の推進について

#### 4. 医療機関相互の連携や医療・介護の連携の評価について

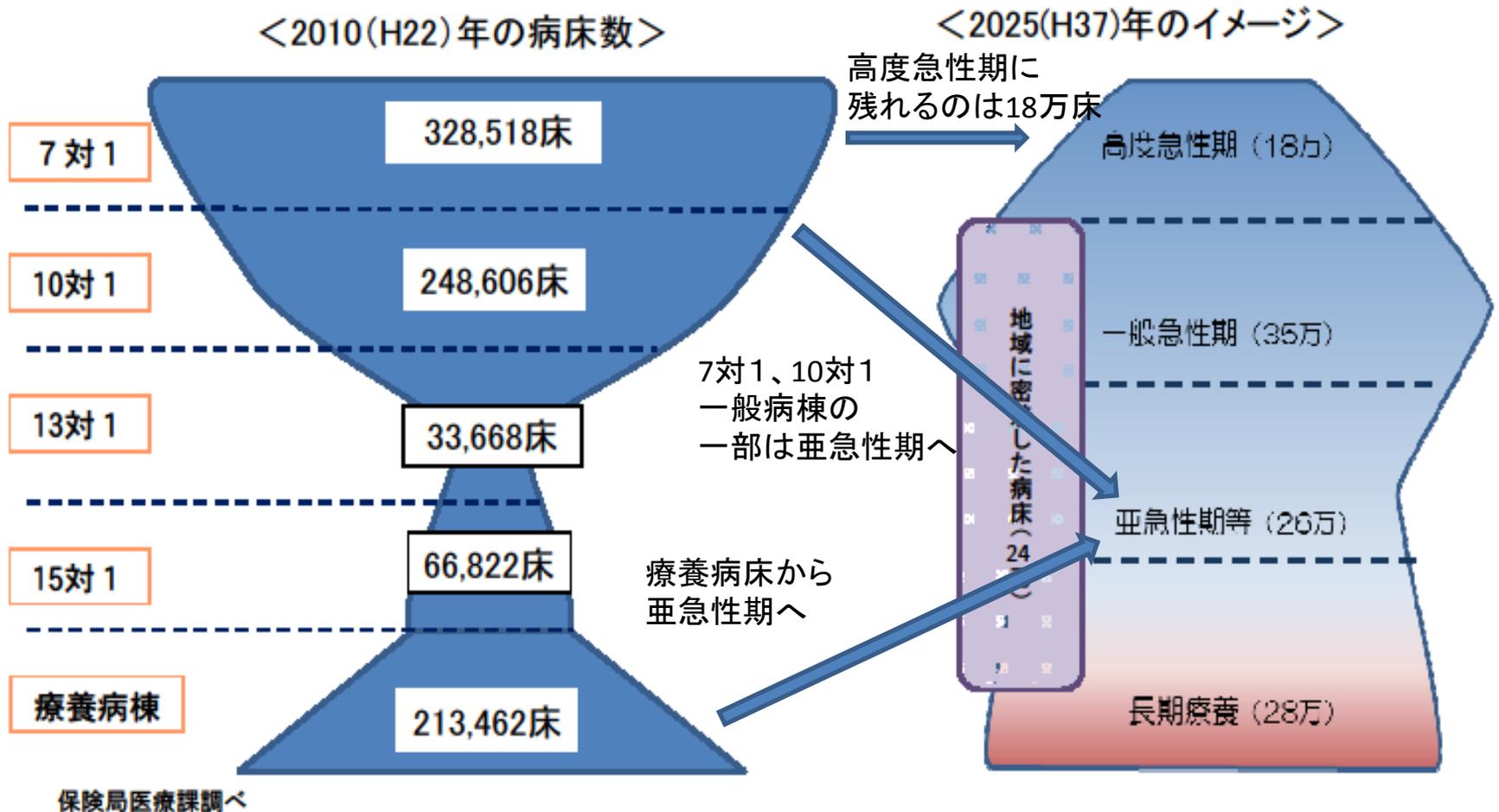
# 2014年診療報酬改定の改定率



# 診療報酬の改定率の推移



# 診療報酬による機能分化 ～杯型から砲弾型へ～

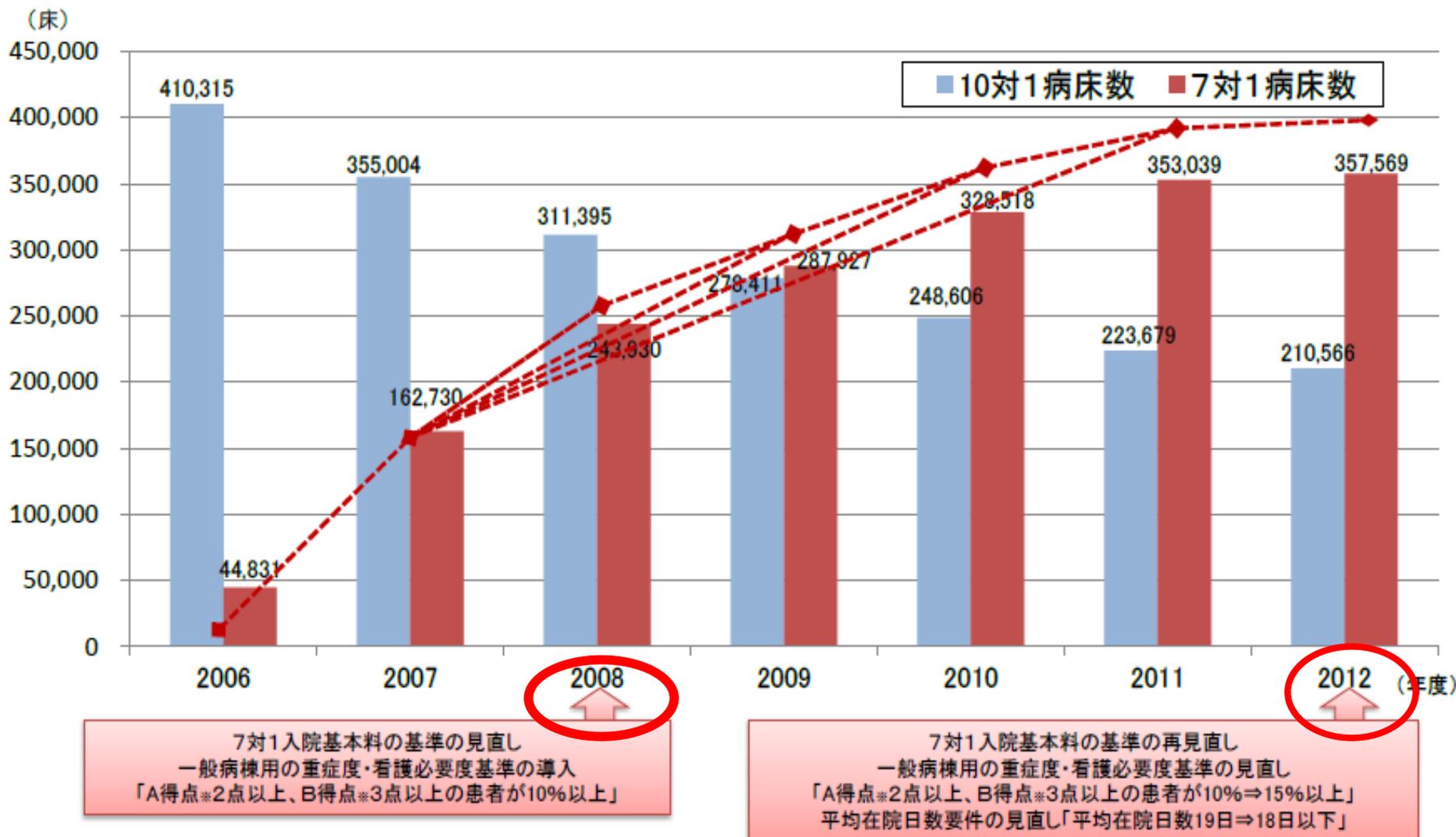


○ 届出医療機関数で見ると10対1入院基本料が最も多いが、病床数で見ると7対1入院基本料が最も多く、2025年に向けた医療機能の再編の方向性とは形が異なっている。

## 医療提供体制改革④(診療報酬の有効性)

(参考4)

- 「7対1入院基本料」を算定する病床数は、2006年度の新設以来、一貫して増加。一方で、報酬の低い「10対1入院基本料」の病床は一貫して減少。
  - 2008年度、2012年度の診療報酬改定では、「7対1入院基本料」の要件を厳格化したが、この傾向は継続。
- ⇒ 診療報酬では、病床の数のコントロールができないことが実証されている。



※「A得点」:心電図モニターモニタリングや輸血等の処置の必要性により付加される得点。「B得点」:寝返りや食事摂取ができない等、患者の状況により付加される得点。

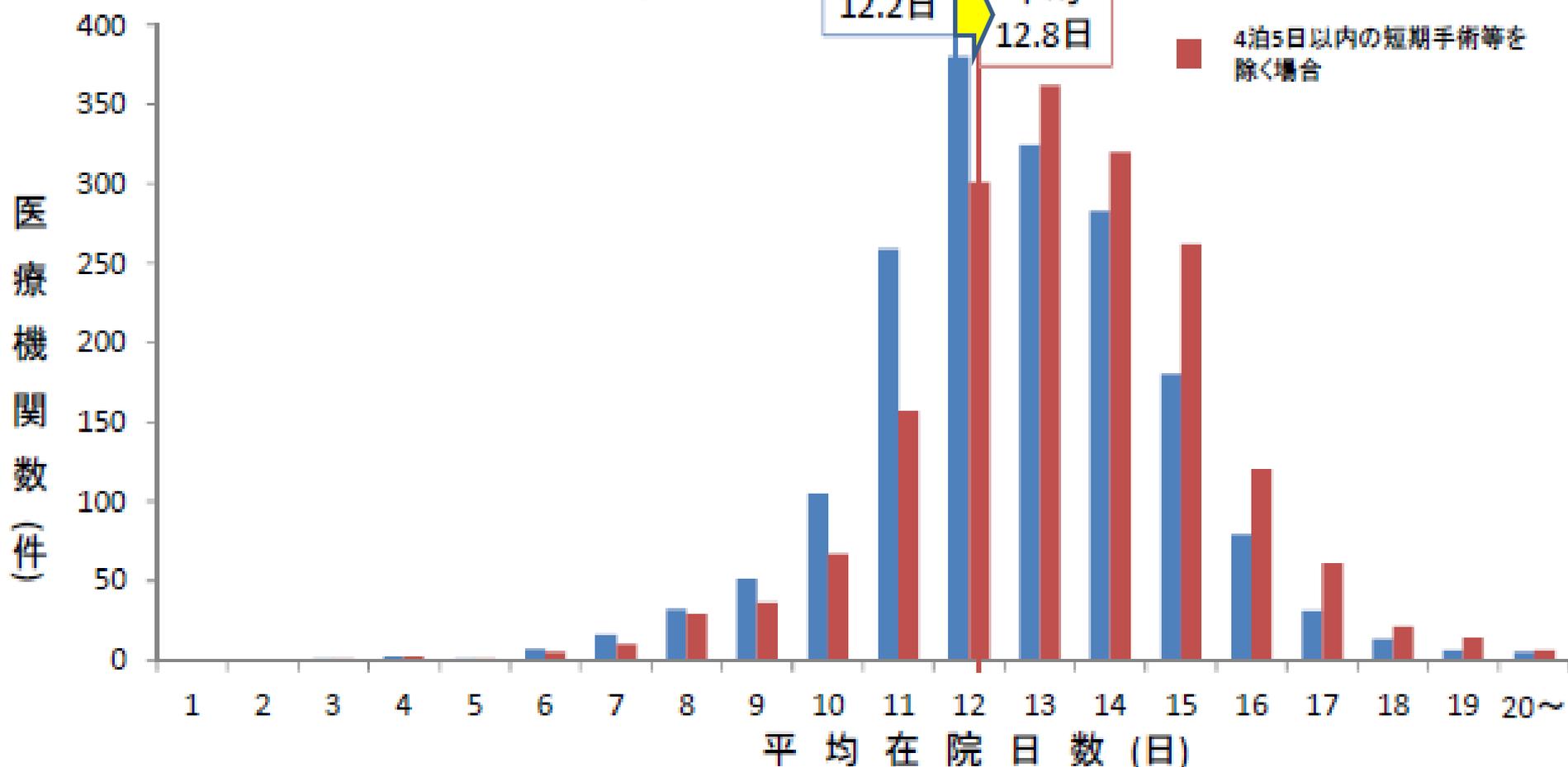
出所:平成25年7月17日 中央社会保険医療協議会診療報酬調査専門組織(入院医療等の調査・評価分科会)資料

# 7対1入院基本料のあり方

- 7対1入院基本料を算定している医療機関は、長期療養を提供することや、特定の領域に特化し標準化された短期間の医療を提供するのではなく、主に「複雑な病態をもつ急性期の患者に対し、高度な医療を提供すること」と考えられる。
- 7対1入院基本料を算定している医療機関のあり方を踏まえ、平均在院日数の算出において、治療や検査の方法等が標準化され、短期間で退院可能な手術や検査は平均在院日数の計算対象から外す
- 退院支援の強化と受け皿となる病棟の評価を検討することを前提に、特定除外制度については13対1・15対1と同様の取り扱いとする

# DPCデータ提出病院における短期手術等に係る平均在院日数の影響

N=1,775  
(10対1病院を含む全DPCデータ提出病院)



4泊5日以内の短期手術等の症例を除いた場合、平均在院日数の差は全体で約0.6日 (+4.9%)程度

## 短期滞在手術基本料の見直し

➤一定程度治療法が標準化し、短期間で退院可能な検査・手術が存在していることを踏まえて、短期滞在手術基本料3の対象を21種類に拡大するとともに、包括範囲を全診療報酬点数とする。

### <対象検査>

- D237 終夜睡眠ポリグラフィー1 携帯用装置を使用した場合
- D237 終夜睡眠ポリグラフィー2 多点感圧センサーを有する睡眠評価装置を使用した場合
- D237 終夜睡眠ポリグラフィー3 1及び2以外の場合
- D291-2 小児食物アレルギー負荷検査
- D413 前立腺針生検法

### <対象手術>

- K008 腋臭症手術2皮膚有毛部切除術
- K093-2 関節鏡下手根管開放手術
- K196-2 胸腔鏡下交感神経節切除術(両側)
- K282 水晶体再建術1 眼内レンズを挿入する場合 口その他のもの
- K282 水晶体再建術2 眼内レンズを挿入しない場合
- K474 乳腺腫瘍摘出術1長径5cm未満
- K617 下肢静脈瘤手術1抜去切除術
- K617 下肢静脈瘤手術2硬化療法
- K617 下肢静脈瘤手術3高位結紮術
- K633 ヘルニア手術5鼠径ヘルニア
- K634 腹腔鏡下鼠径ヘルニア手術
- K721 内視鏡的結腸ポリープ・粘膜切除術1長径2cm未満
- K721 内視鏡的結腸ポリープ・粘膜切除術2長径2cm以上
- K743 痔核手術 2硬化療法(四段階注射法)
- K867 子宮頸部(腔部)切除術
- K873 子宮鏡下子宮筋腫摘出術

短期滞在手術・検査は  
1入院包括になる！

※ 入院5日目までに該当手術・検査を実施した患者については、他に手術を実施した場合を除き、本点数を算定する。また、本点数のみを算定した患者は平均在院日数の計算対象から除く。

# 特定除外制度

90日越えの特定入院基本料から  
さらに平均在院日数の  
計算対象から除外する患者

## 90日超患者のうちの特定除外患者割合

	全体	入院期間90日超		うち 特定除外患者に該当する	
		人数	割合	人数	割合
7対1一般病棟入院基本料	3,810	223	5.9%	142	3.7%
10対1一般病棟入院基本料	1,727	147	8.5%	112	6.5%
療養病棟入院基本料1	1,703	1,374	80.7%	-	-
療養病棟入院基本料2	1,080	800	74.1%	-	-

○ 7対1、10対1一般病棟入院基本料を届出している医療機関においても90日を超えて長期入院する患者がある程度存在した。

# 特定除外患者の内訳(平成24年度調査)

		7対1 一般病棟入院基本料		10対1 一般病棟入院基本料	
		件数	割合	件数	割合
全体		142	100.0%	112	100.0%
特定除外患者該当状況	[01] 難病患者等入院診療加算を算定する患者	4	2.8%	3	2.7%
	[02] 重症者等療養環境特別加算を算定する患者	—	—	3	2.7%
	[03] 重度の肢体不自由者、脊髄損傷等の重度障害者、重度の意識障害者、筋ジストロフィー患者および難病患者等	7	4.9%	10	8.9%
	[04] 悪性新生物に対する治療を実施している状態	37	26.1%	16	14.3%
	[05] 観血的動脈圧測定を実施している状態	—	—	—	—
	[06] リハビリテーションを実施している状態(入院日から起算して180日間に限る)	45	31.7%	20	17.9%
	[07] ドレーン法もしくは胸腔または腹腔の洗浄を実施している状態	4	2.8%	3	2.7%
	[08] 頻回に喀痰吸引・排出を実施している状態	13	9.2%	6	5.4%
	[09] 人工呼吸器を使用している状態	11	7.7%	6	5.4%
	[10] 人工腎臓、持続緩徐式血液濾過または血漿交換療法を実施している状態	6	4.2%	36	32.1%
	[11] 全身麻酔その他これに準ずる麻酔を用いる手術を実施し、当該疾病に係る治療を継続している状態(当該手術日から30日間に限る)	4	2.8%	—	—
	[12] 上記 [1]～[11] に掲げる状態に準ずる状態にある患者	9	6.3%	—	—
[99] 未記入	2	1.4%	—	—	

10対1には  
透析患者が  
32%もいる!

## 長期療養患者の受け皿の確保等について

### 療養病棟における透析患者及び超重症児(者)等の受入の促進

- 慢性維持透析を実施している患者についての評価を新設する。

**(新) 慢性維持透析管理加算 100点(1日につき)**

[算定要件]

- ・療養病棟入院基本料1を届け出ていること。
- ・自院で透析を行っている患者について算定する。

- 療養病棟における超重症児(者)等の受入を促進するため、超重症児(者)・準超重症児(者)加算の対象を15歳を超えて障害を受けた者にも拡大する。また、病床の機能分化を進めるため、平成27年4月1日以降、一部を除き一般病棟の算定日数を90日までとする。

### 療養病棟における在宅復帰機能の評価

- 一定の在宅復帰率等の実績を有する病棟に対する評価を新設する。

**(新) 在宅復帰機能強化加算 10点(1日につき)**

[算定要件]

- ・療養病棟入院基本料1を届け出ていること。
- ・在宅に退院した患者(1ヶ月以上入院していた患者に限る)が50%以上であること。
- ・退院患者の在宅生活が1ヶ月以上(医療区分3は14日以上)継続することを確認していること。等

# パート2

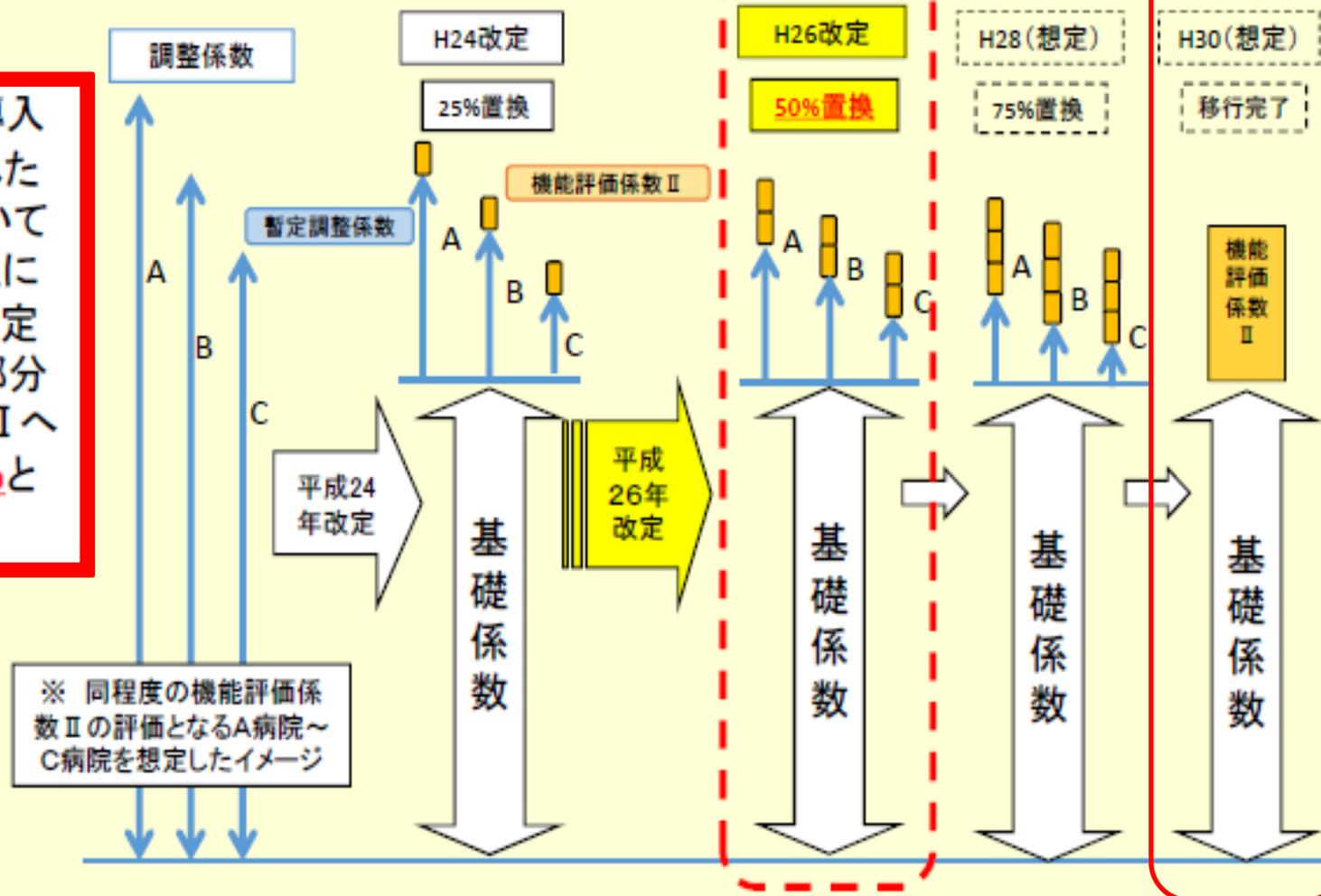
## DPC/PDPSの見直しと後発医薬品

DPC評価分科会

# DPC制度(急性期入院医療の定額報酬算定制度)の見直し等①

## 調整係数の置き換えの実施

DPC制度の円滑導入のために設定された「調整係数」については、段階的な廃止に向けて、今回の改定においては調整部分の機能評価係数Ⅱへ置き換え率を50%とする。



また、調整係数の置き換え等に伴う激変緩和の観点から、推計診療報酬変動率(出来高部分も含む)が2%を超えて変動しない範囲となるよう暫定調整係数を調整する措置も併せて講ずる。

# 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。

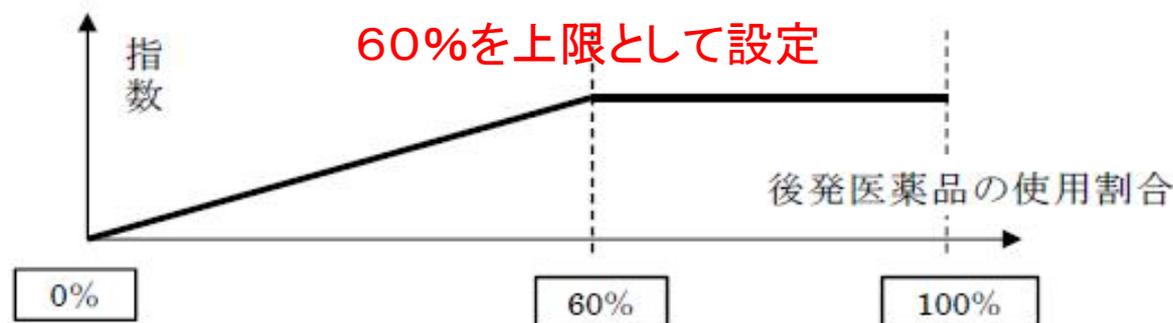
現行		平成26年改定
① データ提出指数	→見直し	① <u>保険診療指数(仮)</u>
② 効率性指数	現行通り	② 効率性指数
③ 複雑性指数	現行通り	③ 複雑性指数
④ カバー率指数	現行通り	④ カバー率指数
⑤ 救急医療指数	→見直し	⑤ 救急医療指数
⑥ 地域医療指数	→見直し	⑥ 地域医療指数
	新設	⑦ <u>後発医薬品指数(仮)</u>

# 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）〕



# 後発医薬品数量シェア

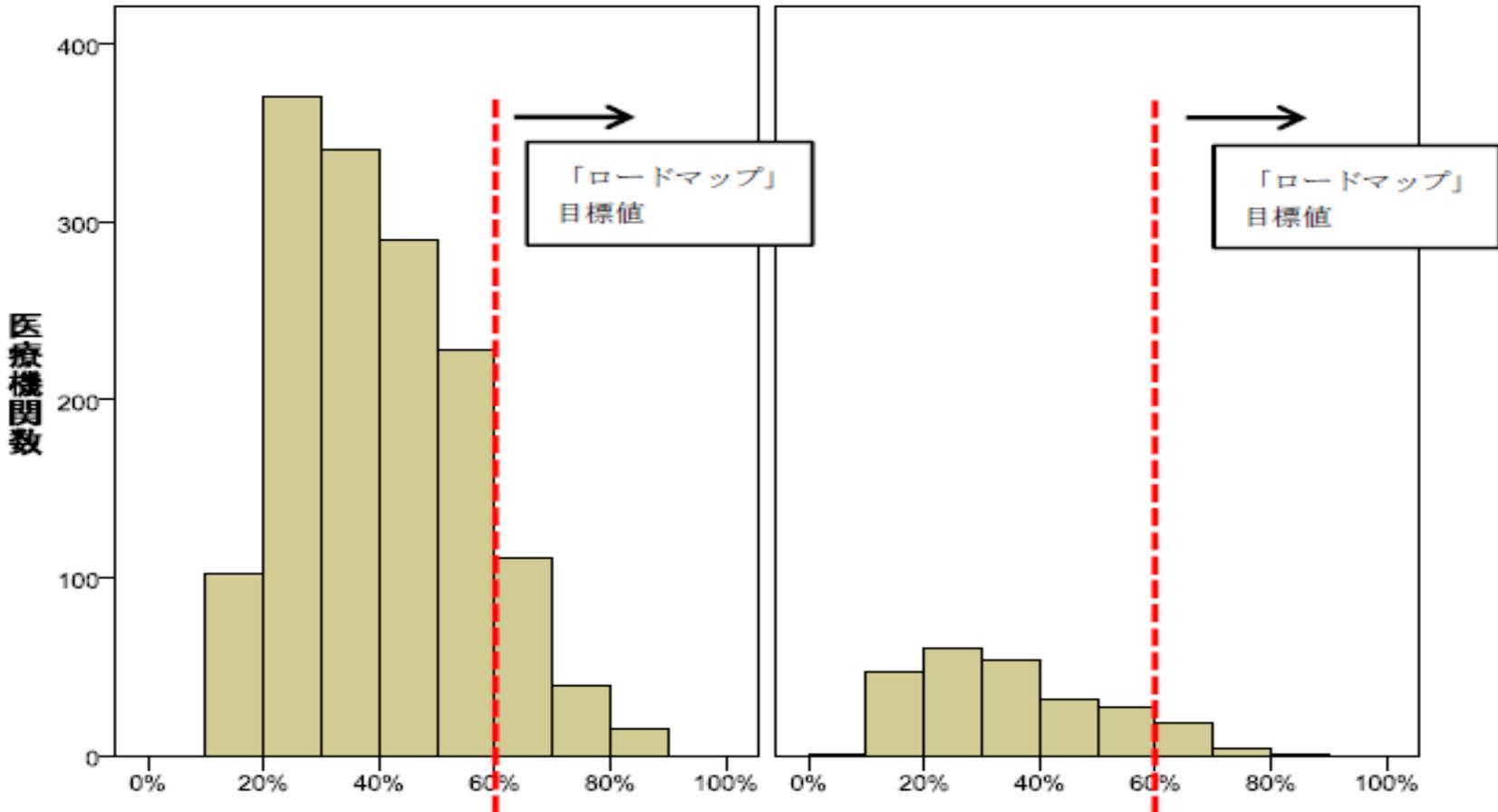
- 後発医薬品の数量シェア計算方式
  - 後発医薬品の数量 / 後発医薬品のある先発医薬品の数量 + 後発医薬品の数量
- 対象となる薬剤
  - 入院医療に使用される後発品のあるすべての薬剤(包括部分 + 出来高部分)
- 数量ベース
  - 「薬価基準告示」上の規格単位ごとに数えた数量を指す。
  - 例 ピシリバクタ静注用1.5g(449円)(後発品) を1瓶使用 ユナシンーS静注用0.75g(586円)(先発品) を4瓶使用 上記2種類使用の場合、規格単位は瓶なので数量シェア  $1/(1+4) = 20\%$
- ※グラムで計算  $1.5/(1.5+0.75 \times 4) = 33.3\%$  ではない。
- ※種類数で計算  $1/2 = 50\%$  ではない。

エポエチンアル  
ファBSも後発医  
薬品カウント

# DPC関連病院における ジェネリック医薬品ロードマップ達成状況(60%以上)

DPC対象病院

DPC準備病院



## パート3

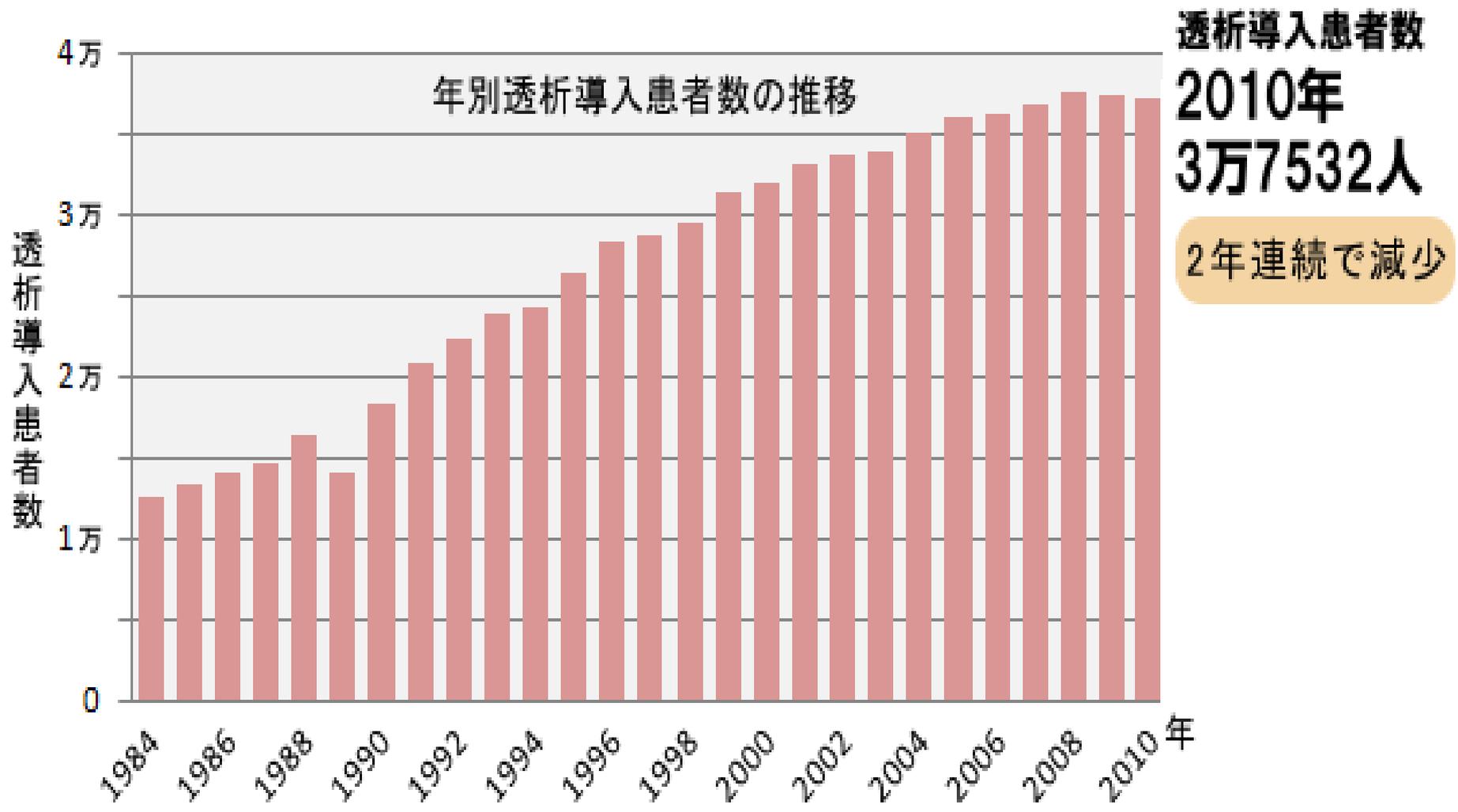
# わが国の透析医療と報酬改定

# 日本の透析医療の課題

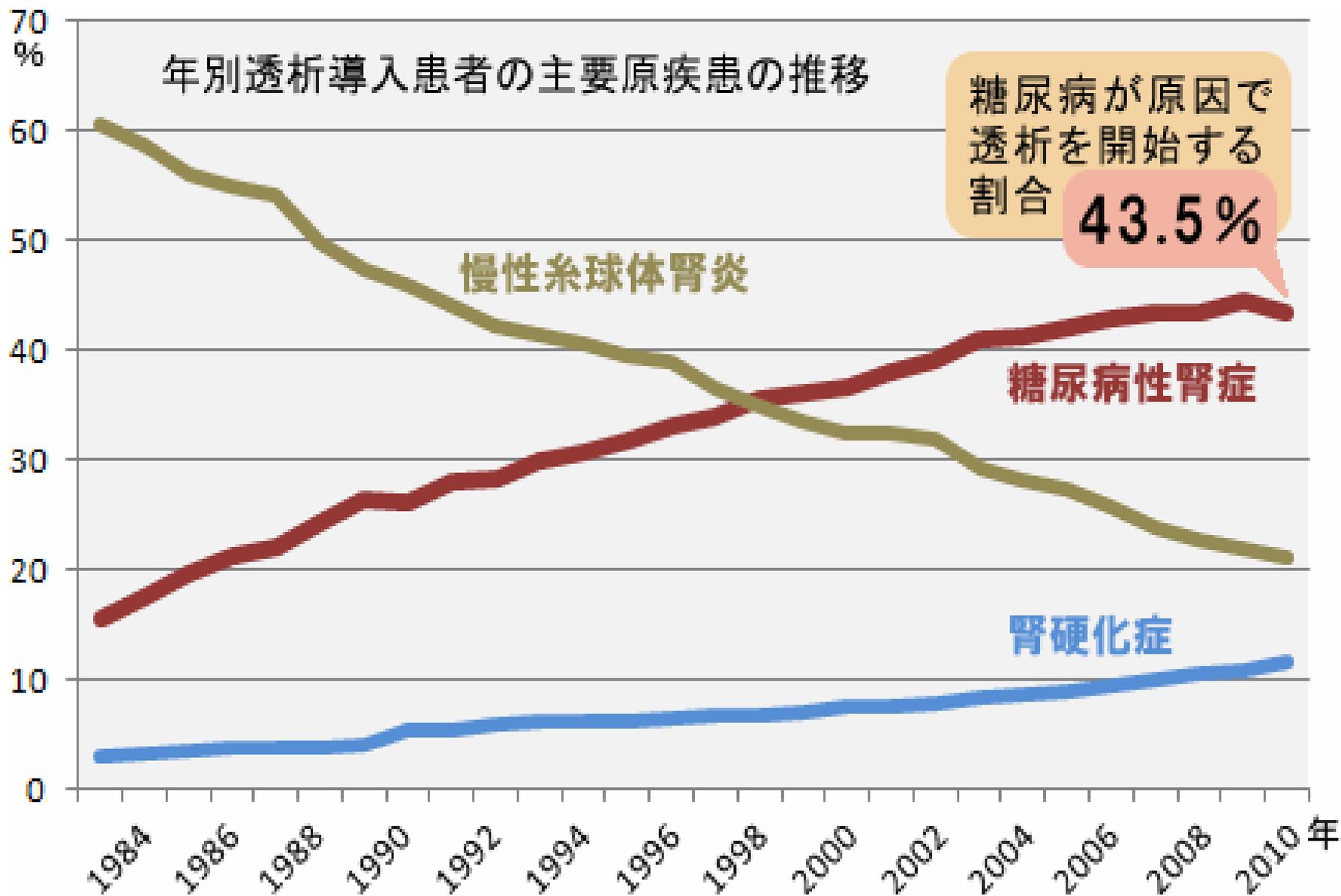
- 透析医療の課題

- 日本の透析患者は約30万人
- 糖尿病症腎症による透析導入が増えている。
- ダイアライザーの進歩、透析液や水処理、ブラッドアクセスなどの透析技術の進歩によって、透析患者の生命予後は延長。
  - 30年以上も長期にわたって透析患者もまれではない。
- 高齢者の新規透析導入が増えている。

# 年別透析新規導入患者数推移



# 糖尿病性腎症による透析導入は増加



# 糖尿病性腎症

- 透析医療費 1兆円
  - 糖尿病性腎症による透析7万人
  - 毎年1万人増えている
  - 一人当たり年間550万円
- 糖尿病性腎症による累積透析患者数
  - 10万2788人(2010年末)
  - 糖尿病性腎症による透析医療費は年間、およそ5600億円

# 2012年診療報酬改定

- 血液透析関連改定項目
  - 新しい血液透析濾過（オンライン血液透析濾過）  
についての評価
  - 低価格で同様の効果を持つエリスロポエチンの  
バイオ後続品製剤使用を踏まえた包括点数の見  
直しが行われた。

# 透析医療等に係る評価の適正化

## 透析医療に係る評価の適正化

### <慢性維持透析患者外来医学管理料>

- 前回適正化を行った平成18年以降、当該管理料に包括されている検体検査実施料等が実勢価格を踏まえて見直されてきたことを踏まえ、当該管理料の評価についても適正化を行う。

**-55点**

慢性維持透析患者外来医学管理料	2,305点
-----------------	--------



慢性維持透析患者外来医学管理料	2,250点
-----------------	--------

- また、慢性維持透析患者におけるHbA1cの測定について、学会のガイドラインにおいて参考程度に用いられるべきとされていることから、当該管理料と併せて算定できないこととする。

HbA1cの測定頻度減少が考えられる

### <人工腎臓>

- 包括薬剤の価格やエリスロポエチン製剤の使用実態に応じた点数の見直しを行う。

**-10点**

1 慢性維持透析を行った場合	
イ 4時間未満の場合	2,040点
ロ 4時間以上5時間未満の場合	2,205点
ハ 5時間以上の場合	2,340点
2 慢性維持透析濾過(複雑なもの)を行った場合	2,255点



1 慢性維持透析を行った場合	
イ 4時間未満の場合	2,030点
ロ 4時間以上5時間未満の場合	2,195点
ハ 5時間以上の場合	2,330点
2 慢性維持透析濾過(複雑なもの)を行った場合	2,245点

## 血漿交換療法

- 血漿交換療法の対称疾患の中で、算定要件が記載されていない溶血性尿毒症症候群について、ガイドライン等に基づき要件を規定する。

現行
—



改定後
当該療法の対象となる溶血性尿毒症症候群の実施回数は一連につき21回を限度として算定する。

# パート4 バイオ後続品（バイオシミラー）

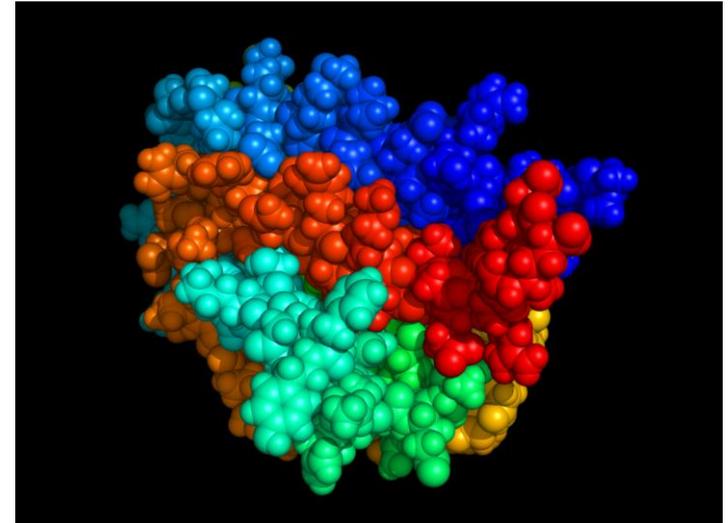
2015年から続々とバイオ医薬品の  
特許が切れる

# 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



エリスロポエチン  
分子量3万4千

# 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

バイオ医薬品はとにかく高価！

高薬価



# 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

# 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

# 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。

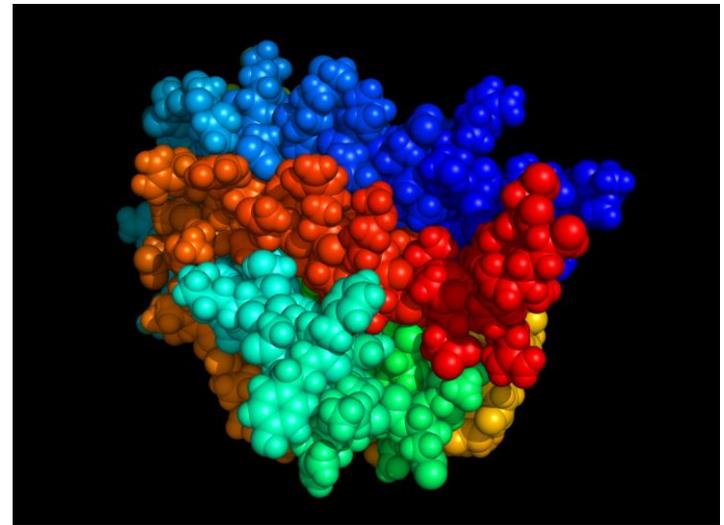
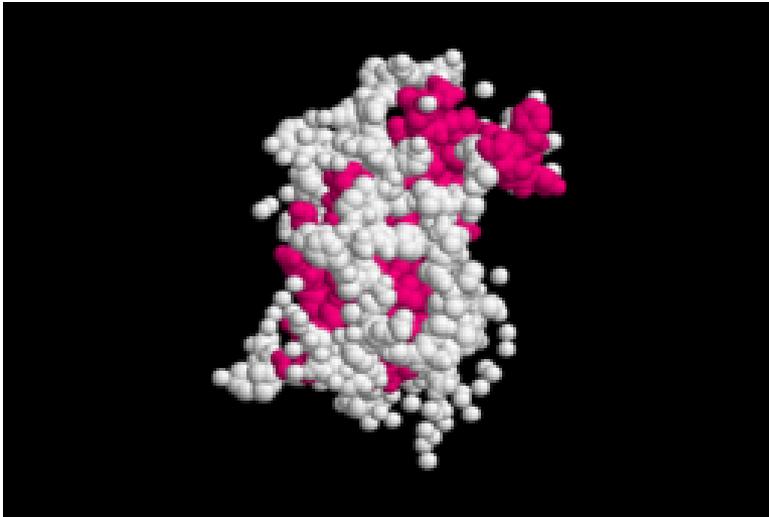
# 現在市場に出ているバイオ後続品

- 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

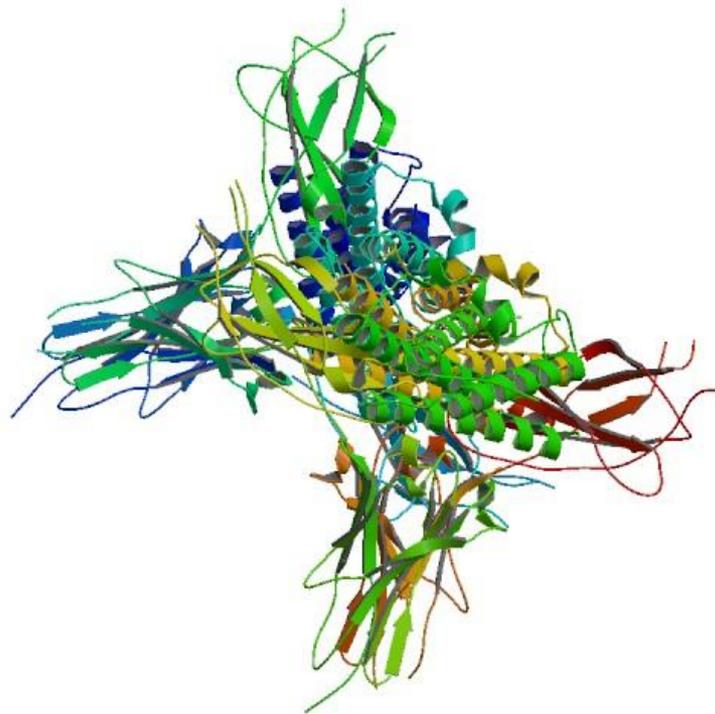


# 現在市場に出ているバイオ後続品

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

## エリスロポエチンのバイオ後続品



エポエチンアルファBS

# エリスロポエチンの バイオ後続品の承認過程



国際医療福祉大学グループも治験に参加しました

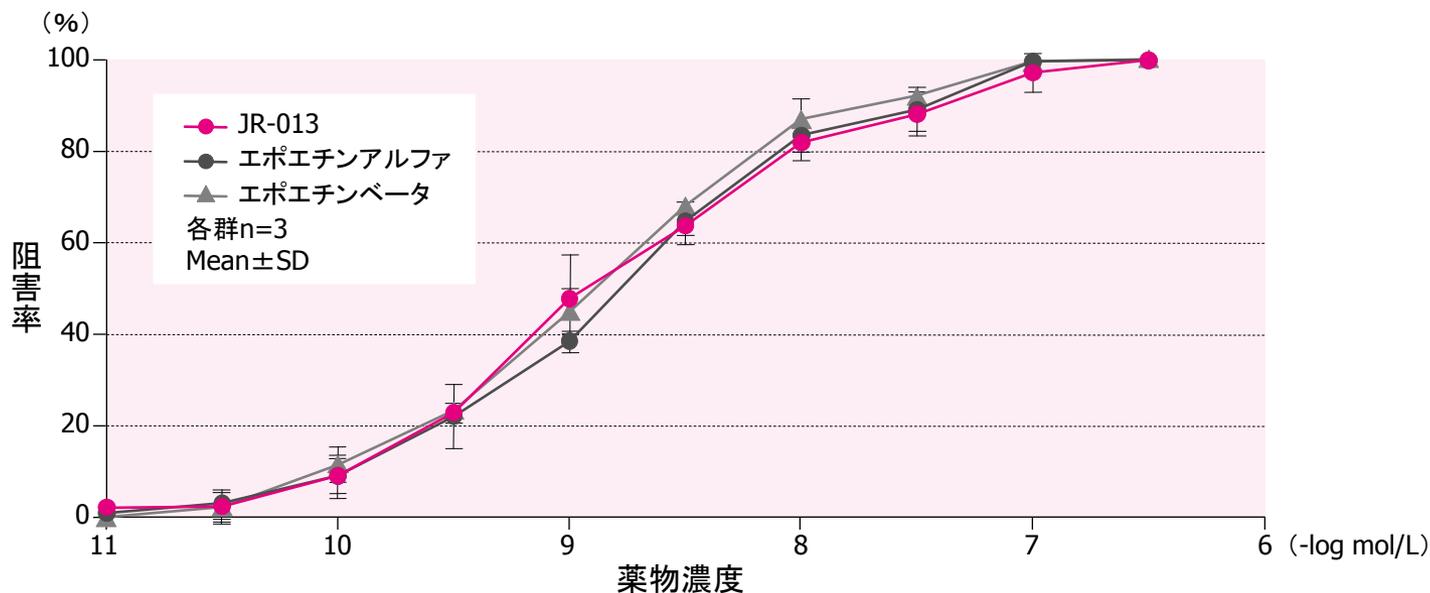
# 非臨床・臨床試験

- 非臨床試験
  - 受容体結合試験
  - 細胞増殖試験
  - 正常赤血球マウスにおける赤血球増加
- 臨床試験
  - 臨床薬理試験
  - 有効性試験
    - 皮下投与及び静脈投与について比較臨床試験を実施
  - 安全性試験

# 非臨床試験

## ヒトEPO受容体に対する結合親和性

- $^{125}\text{I}$ -JR-013のヒトエリスロポエチン受容体への結合阻害作用



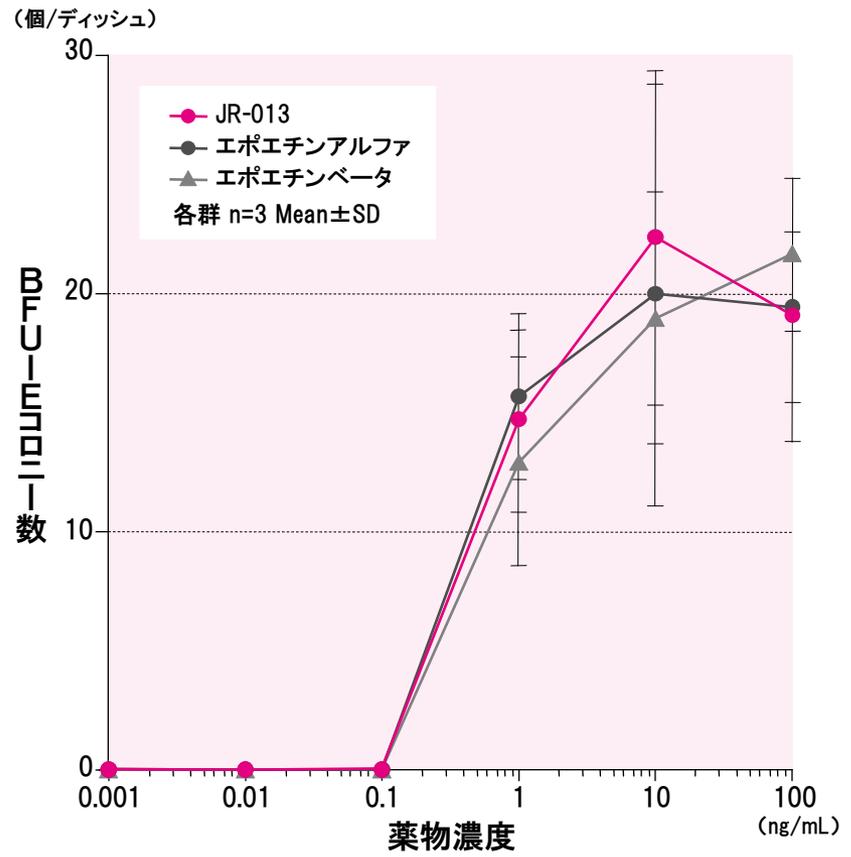
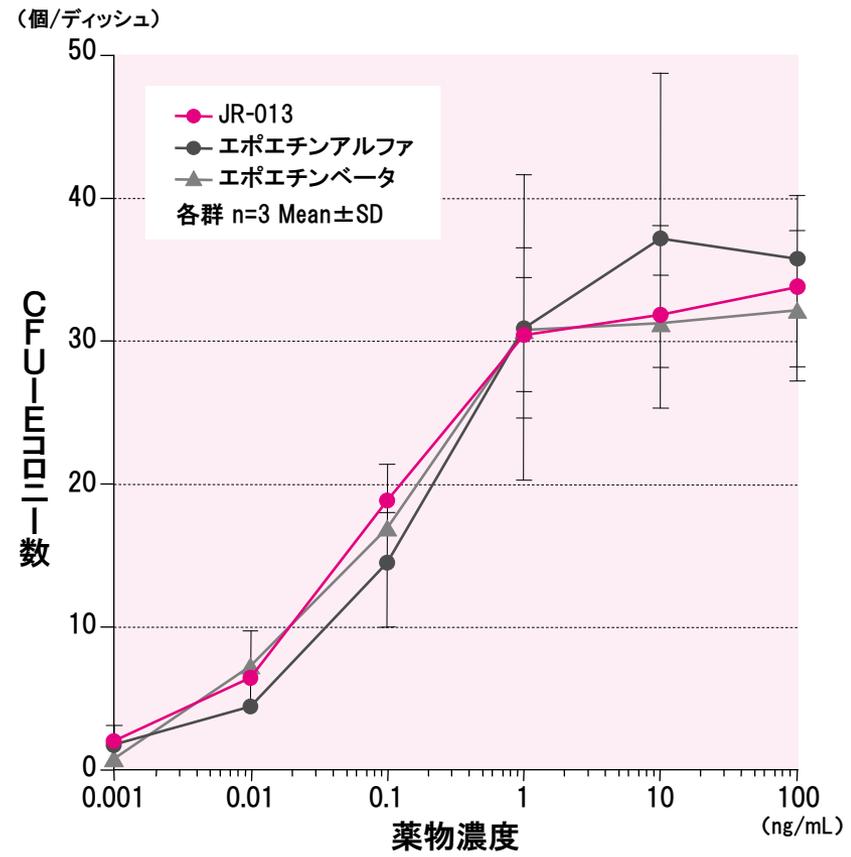
- ヒトエリスロポエチン受容体に対する $K_i$ 値

薬物	$K_i$ 値 (mol/L)
JR-013 (エポエチンカッパ)	$6.31 \times 10^{-10}$
エポエチンアルファ	$6.79 \times 10^{-10}$
エポエチンベータ	$5.01 \times 10^{-10}$

各群 n = 3 Mean

# 非臨床 ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用

- JR-013、エポエチンアルファおよびエポエチンベータのヒト骨髄単核細胞におけるCFU-EおよびBFU-Eコロニー形成作用



CFU-E: 後期赤芽球系前駆細胞  
 BFU-E: 前期赤芽球系前駆細胞

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

JR-013は、ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞において、エポエチンアルファおよびエポエチンベータとほぼ同等の分化・増殖作用を示した

# 臨床試験デザイン

## 第 I 相臨床試験

- ・健康成人男性
- ・単回投与 (300, 1500, 3, 000IU)

## 臨床薬理試験

- ・腎性貧血患者
- ・エポエチンアルファとのクロスオーバー単回投与 (1, 500, 3, 000IU)

## 第 II / III 相二重盲検比較試験

- ・腎性貧血患者
- ・エポエチンアルファから切り替え後 24週間投与

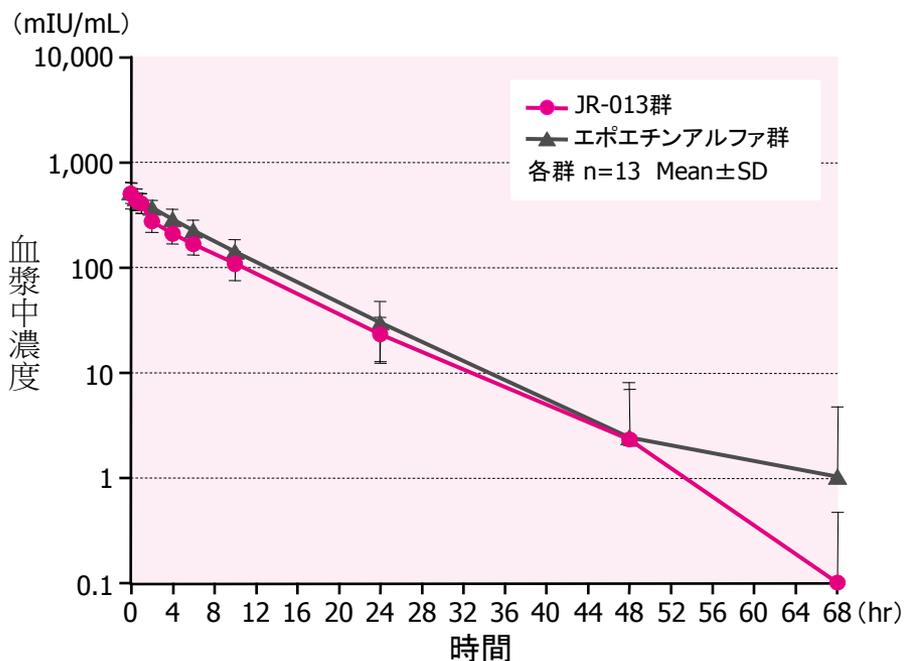
## 長期投与試験

- ・腎性貧血患者
- ・エポエチンアルファ、ベータから切り替え後52週間投与

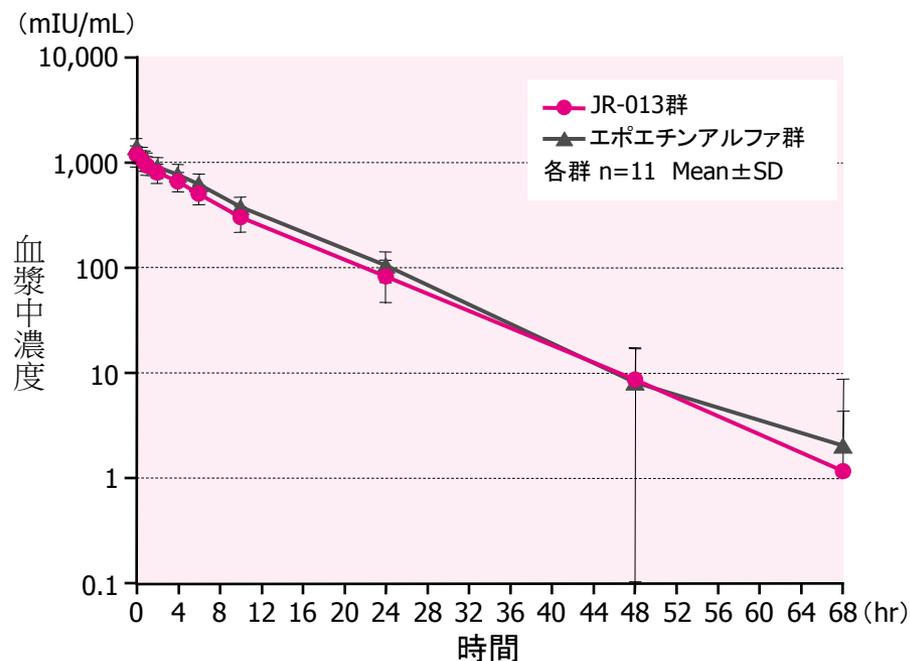
承認申請

# 臨床薬理試験(血漿中薬物濃度) 血液透析施行中の腎性貧血患者(単回静注)

## 血漿中薬物濃度の推移(1500IU)

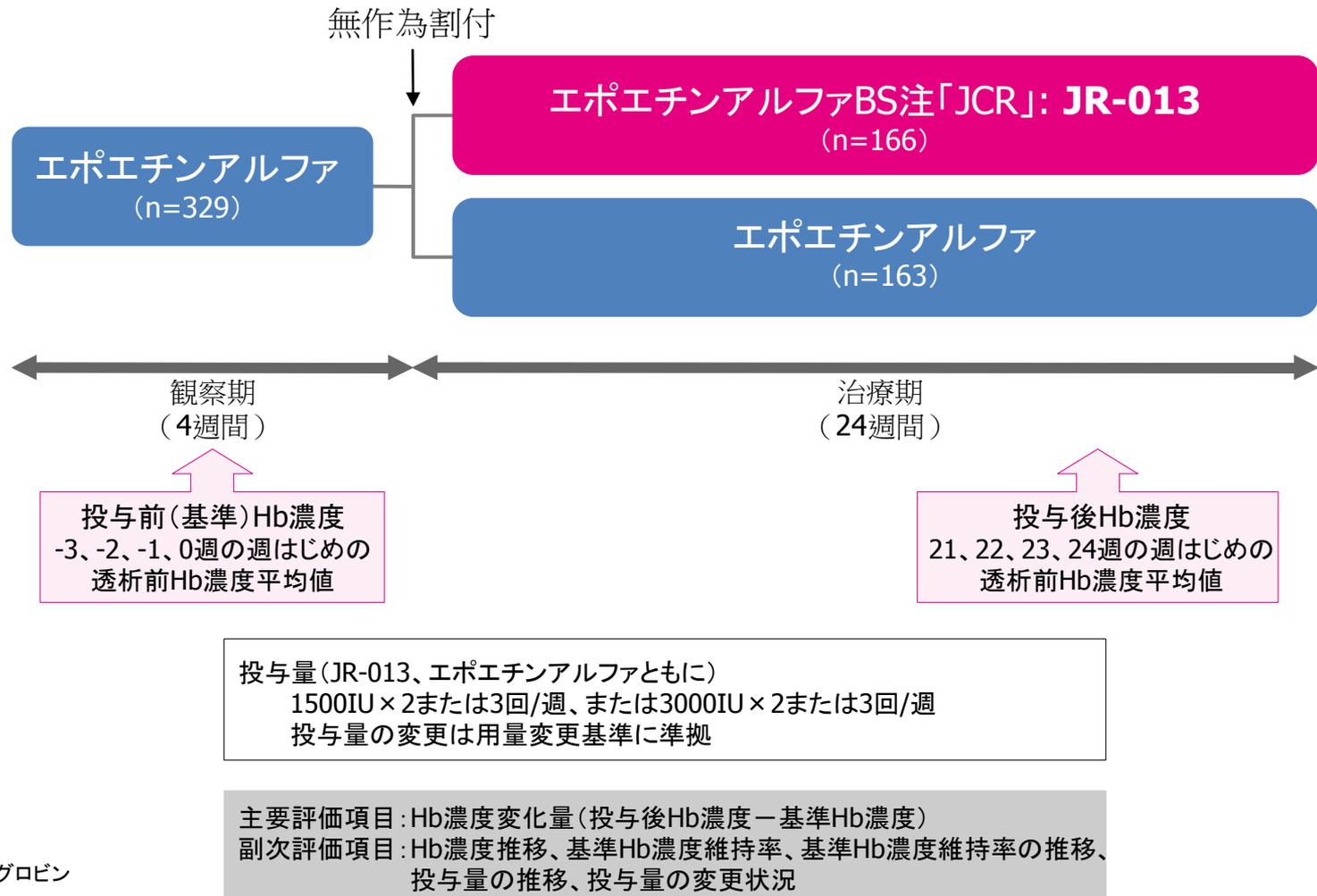


## 血漿中薬物濃度の推移(3000IU)



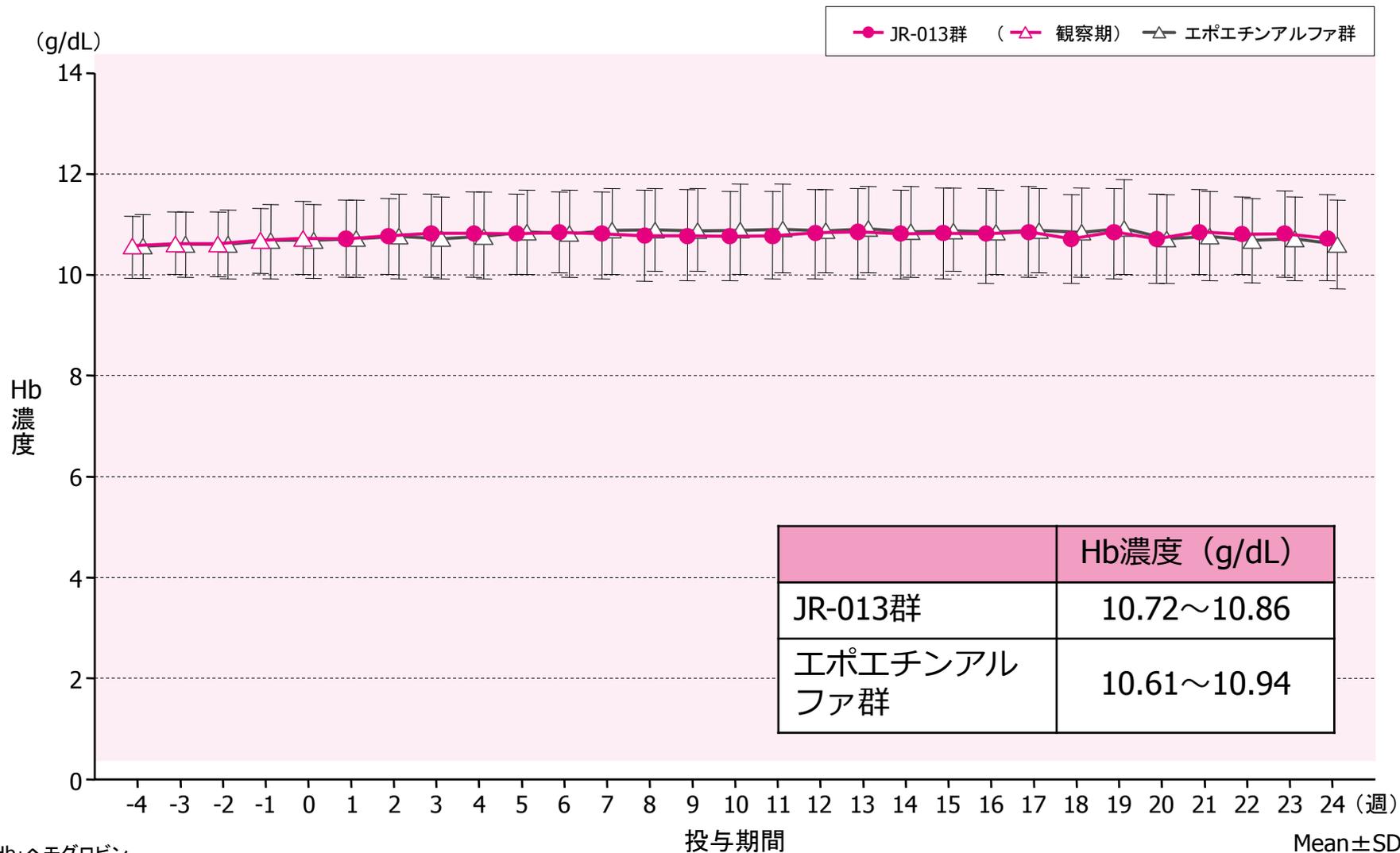
※投与前(内因性エリスロポエチン濃度)からの変化量にて解析

# 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験の概要



Hb: ヘモグロビン

# ヘモグロビン濃度の推移(比較試験)



Hb: ヘモグロビン

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

# ヘモグロビン濃度変化量(主要評価項目)

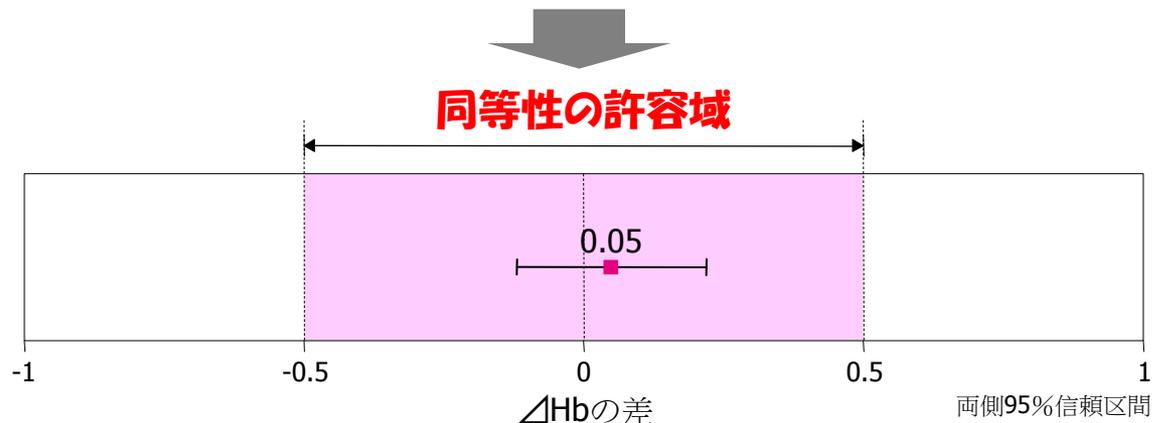
(g/dL)

		n	平均	SD
投与前Hb濃度 (g/dL)	JR-013群	165	10.66	0.60
	エポエチンアルファ群	160	10.64	0.64
投与後Hb濃度 (g/dL)	JR-013群	165	10.79	0.84
	エポエチンアルファ群	160	10.72	0.90
Hb濃度変化量	JR-013群	165	0.13	0.73
	エポエチンアルファ群	160	0.08	0.81

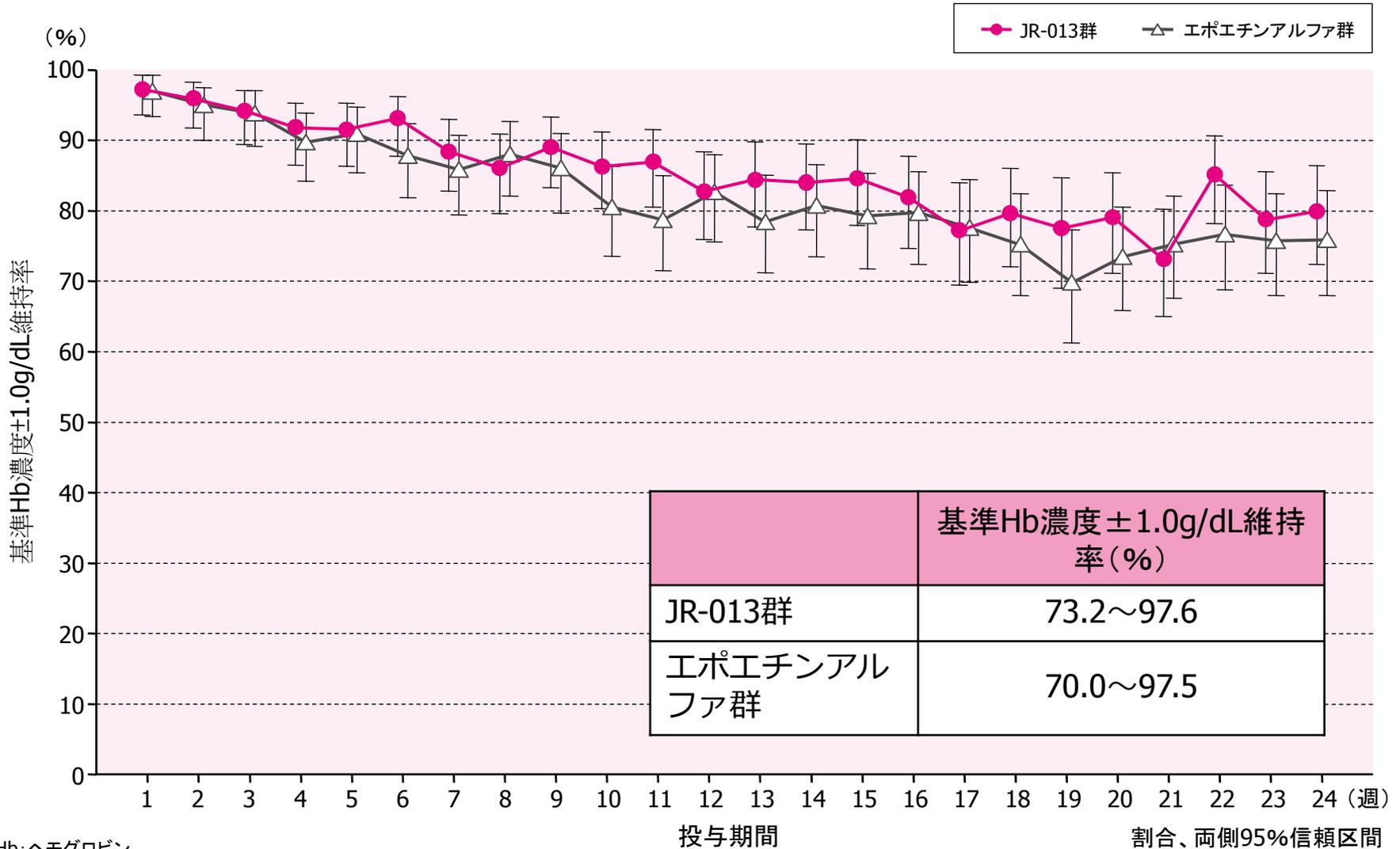
Hb濃度変化量  
= 投与後Hb濃度 - 投与前Hb濃度

変化量の群間差	両側95%信頼区間	
0.05	-0.12	0.22

Hb濃度変化量群間差の両側95%信頼区間が-0.5 ~ 0.5 g/dLの範囲(変動幅: 1.0 g/dL)に収まる場合、同等性が検証されたものと判断



# 基準ヘモグロビン濃度±1.0g/dL維持率の推移

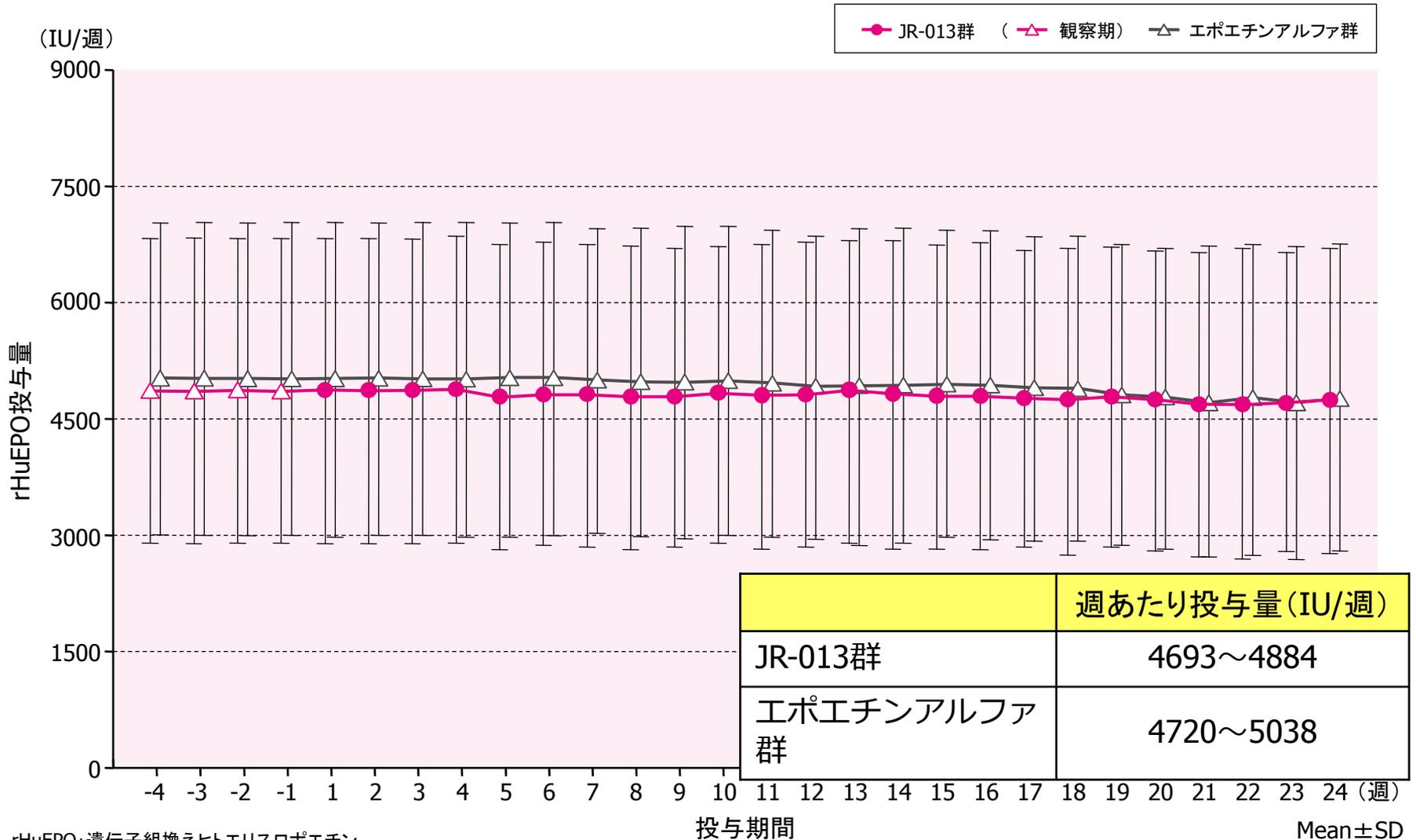


	基準Hb濃度±1.0g/dL維持率 (%)
JR-013群	73.2~97.6
エポエチンアルファ群	70.0~97.5

Hb: ヘモグロビン

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

# 週あたり投与量の推移(比較試験)



rHuEPO: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

## 副作用：第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験

	エポエチンアルファBS注 「JCR」群 (N=166)	エポエチンアルファ群 (N=163)
副作用発現例数*(%)	39 例 (23.5%)	25例 (15.3%)

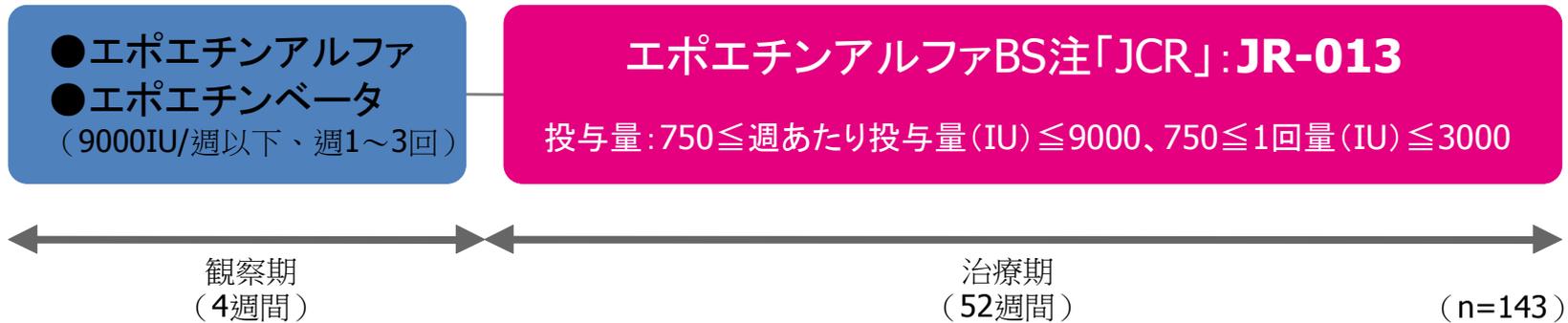
\* 臨床検査異常値を含む

### 主な副作用(いずれかの群で発現率2%以上)

副作用の種類	エポエチンアルファBS注 「JCR」群	エポエチンアルファ群
高血圧	0 (0.0%)	4 (2.5%)
血圧上昇	6 (3.6%)	2 (1.2%)
好酸球百分率増加	4 (2.4%)	1 (0.6%)

いずれの群も抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった

# 長期投与試験の概要

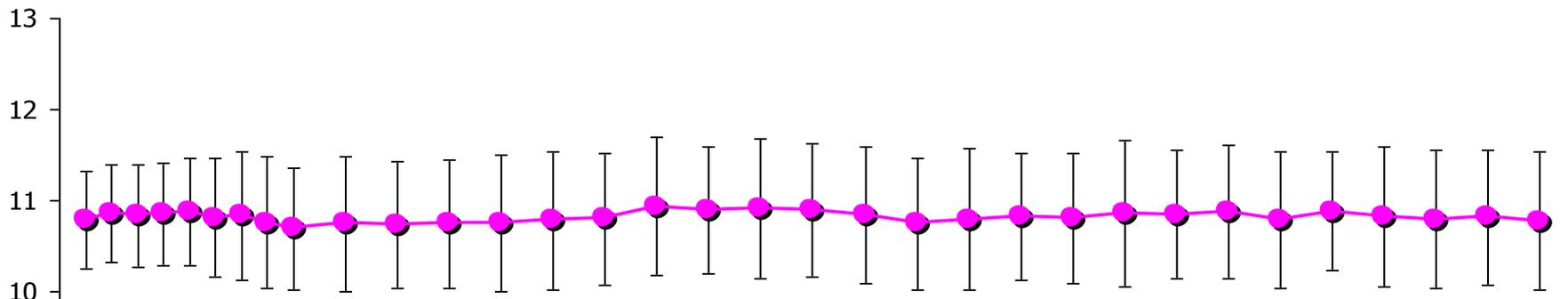


- 評価項目: 目標Hb濃度 (10.0~12.0g/dL) 維持率、Hb濃度の推移、投与量の推移
- 投与量変更基準  
 目標Hb濃度 (10.0~12.0 g/dL) の範囲内に維持されるよう、投与量及び投与回数を調整する。なお、変更後2週間以内は、再変更は行わないこととする
- 患者背景

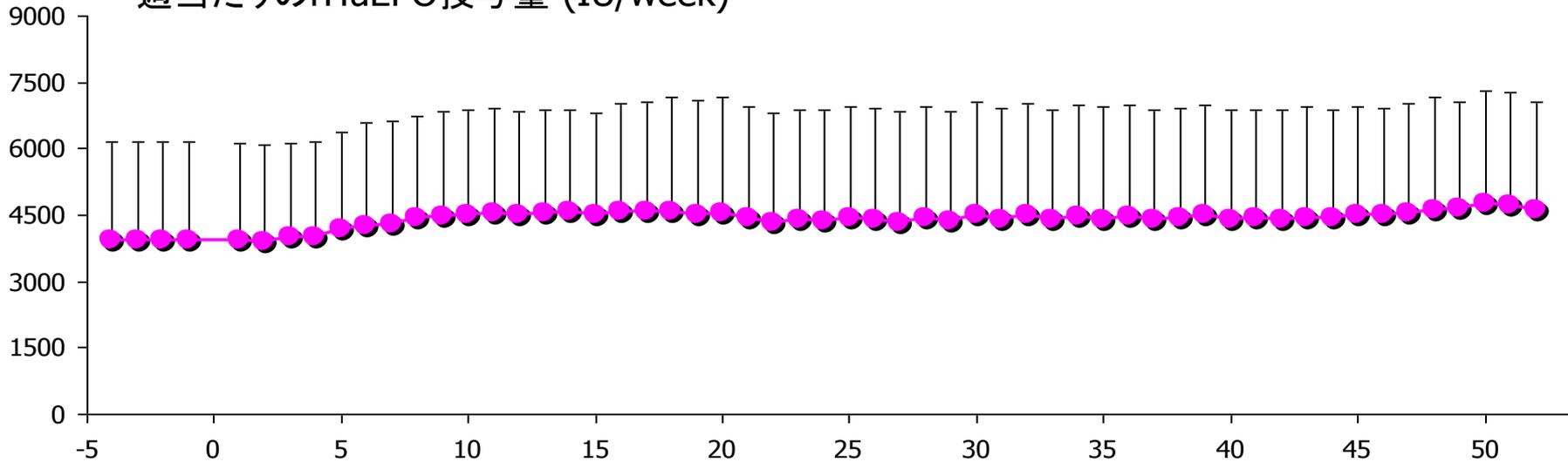
性別 (男/女) (%)	72.7/27.3	基準Hb濃度 (g/dL)	10.85±0.49
年齢 (歳)	60.6±11.8	0週時Ht (%)	33.35±1.96
透析施行期間 (月)	68.9±57.0	0週時フェリチン (ng/mL)	164.19±132.42
観察期rHuEPO投与量 (IU/週)	3,934±2,217	0週時TSAT (%)	27.86±10.56
ドライウエイト (kg)	57.81±10.44		

# ヘモグロビン濃度と投与量の推移

ヘモグロビン濃度 (g/dL)



週当たりのrHuEPO投与量 (IU/week)

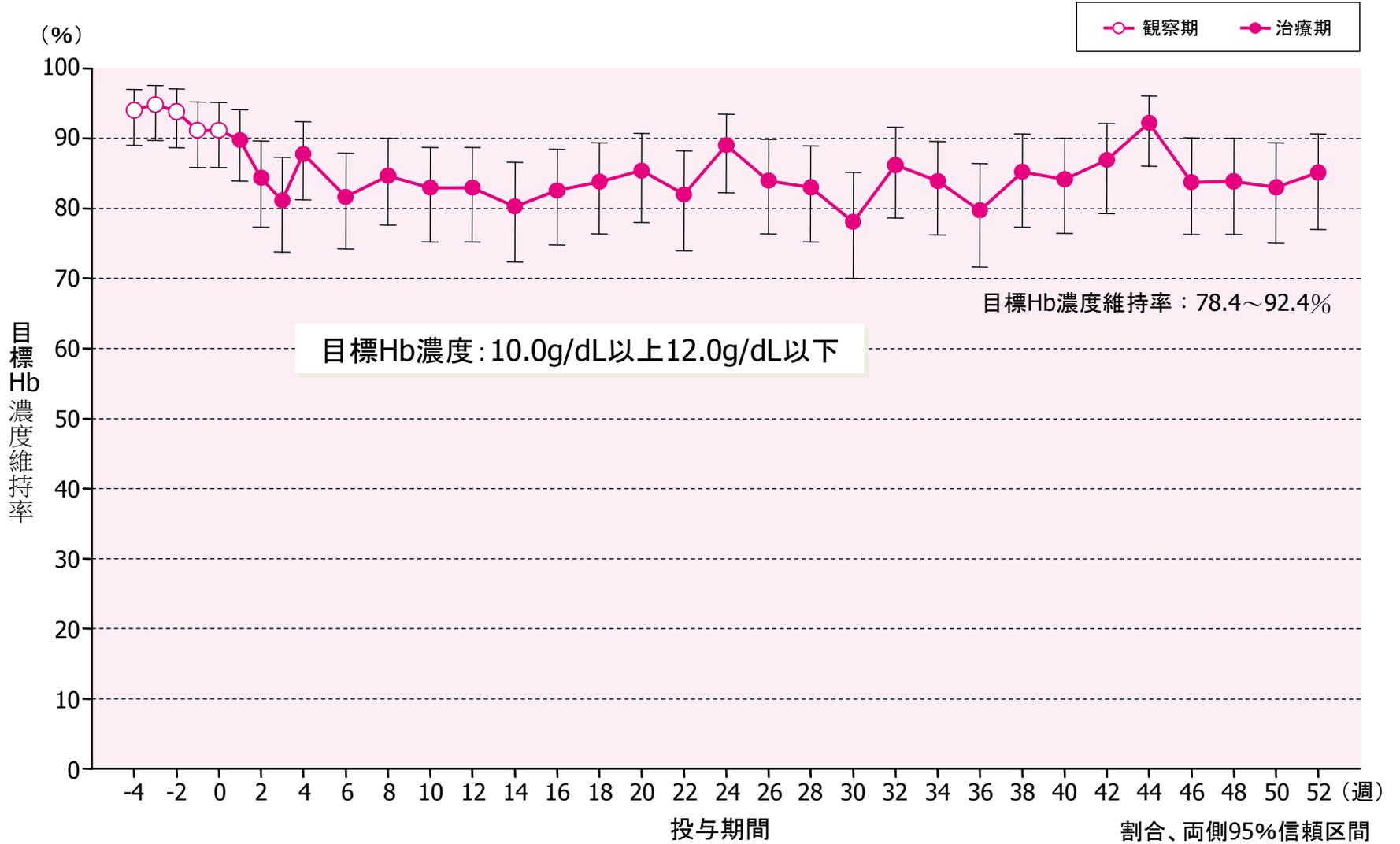


(週)

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

mean±SD

# 目標ヘモグロビン濃度維持率



## 副作用：長期投与試験

評価症例数	N=143
副作用及び臨床検査値異常	全体 34 (23.8%)
血圧上昇	8 (5.6%)
頭痛	3 (2.1%)
高血圧	3 (2.1%)
そう痒症	3 (2.1%)
心室性期外収縮	2 (1.4%)

複数例に見られた事象

※抗EPO抗体陽性例、赤芽球癆は認めらなかった。

エポエチンアルファBS注「JCR」インタビューフォームより

# まとめ

- エポエチンアルファBS注は、基礎および臨床での品質、有効性および安全性の検証を行い、日本のガイドラインに則って、承認された本邦初のエリスロポエチンのバイオシミラー。
- 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験においてエポエチンアルファBS注は、エポエチンアルファと同等の有効性が検証され、安全性プロファイルの類似性が確認された。
- 長期投与試験において、長期にわたり安定した貧血改善維持効果が実証され、長期投与により重大な副作用は認められなかった。

## まとめ

- 治療期間を通じて副作用の発現頻度はほぼ一定であり、長期投与によっても臨床上問題となる副作用は認められなかった。
- 目標Hb濃度維持率は、治療期間を通じて大きな変動はなく、ガイドラインで推奨されている範囲に良好に維持された。
- **血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床試験において安全性および安定した貧血改善効果が検証された。**

# バイオ後続品（バイオシミラー）の 今後の動向

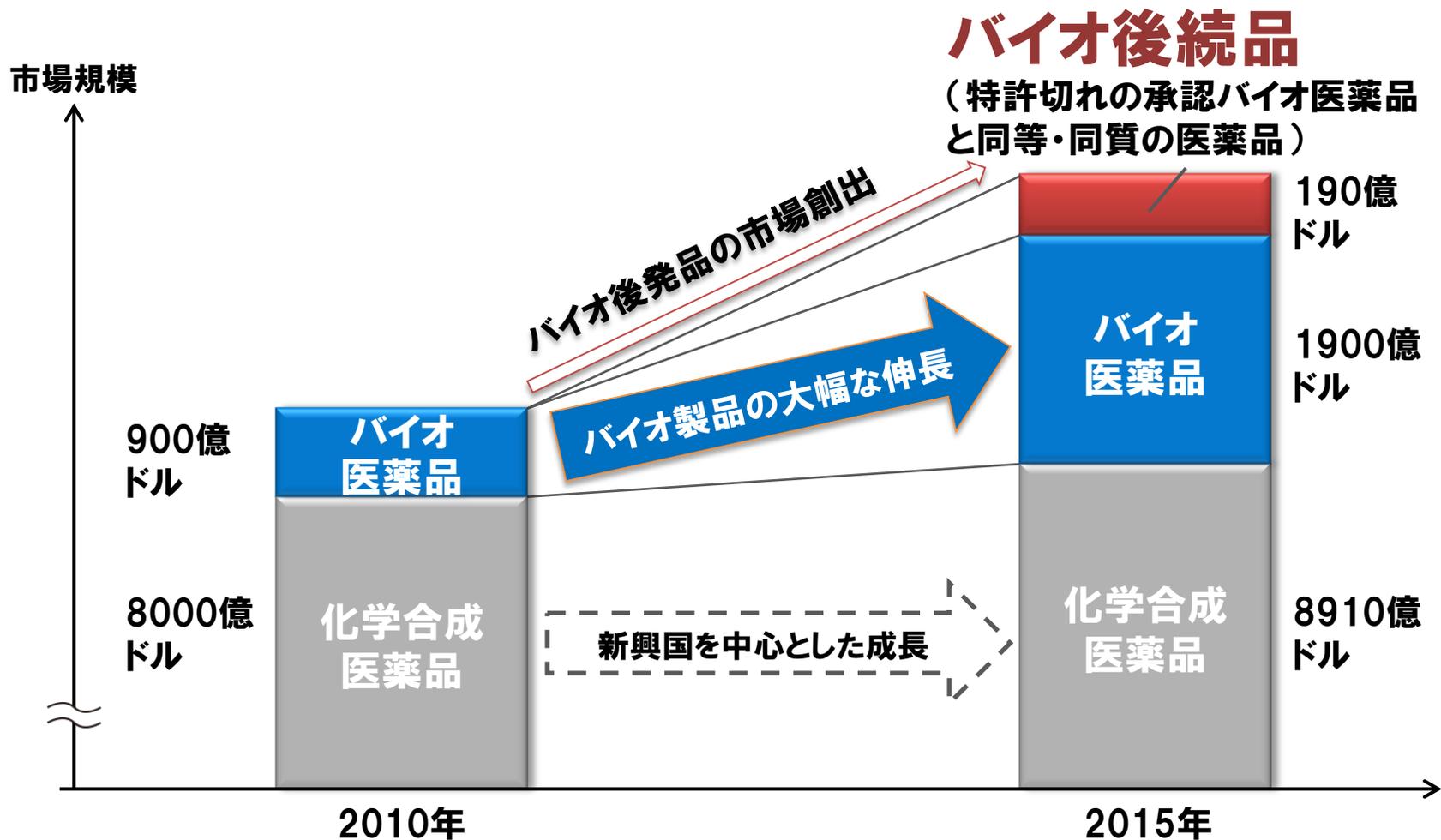


# バイオ後続品の今後の動向

- バイオ医薬品の売上額は年々増加
- 売上上位20製品のうち、バイオ医薬品は8製品（2010年度世界市場）
- 2015年から大型バイオ医薬品の特許切れが始まる
- バイオ後続品の開発には低分子のジェネリック医薬品とは比較にならないコストと時間がかかる
- しかし、バイオ後続品は先行品より相対的に安価
- 高額なバイオ医薬品の先行品に手が届かない患者さんにも提供が可能になることが期待される
- バイオ後続品の導入により国民医療費が軽減され、包括化医療においては薬剤費負担が軽減される

# 世界の医薬品市場の推移

世界の医薬品市場の推移(2010-2015年)



# まとめと提言

・診療報酬改定で大きく透析医療も見直された

・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後続品の使用促進が必要

# 2025年へのロードマップ

～医療計画と医療連携最前線～

- 武藤正樹著
- 医学通信社
- A5判 220頁、2600円
- 地域包括ケア、医療計画、診療報酬改定と連携、2025年へ向けての医療・介護トピックスetc
- **2013年4月発刊**



これは  
良く分  
かる

日野原先生にもお読みいただいています。

# 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)