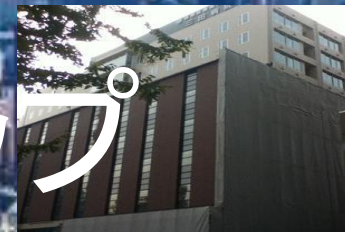


ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ ～ジェネリック医薬品とバイオシミラー～



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)

DPC後発医薬品指
数60%を達成！

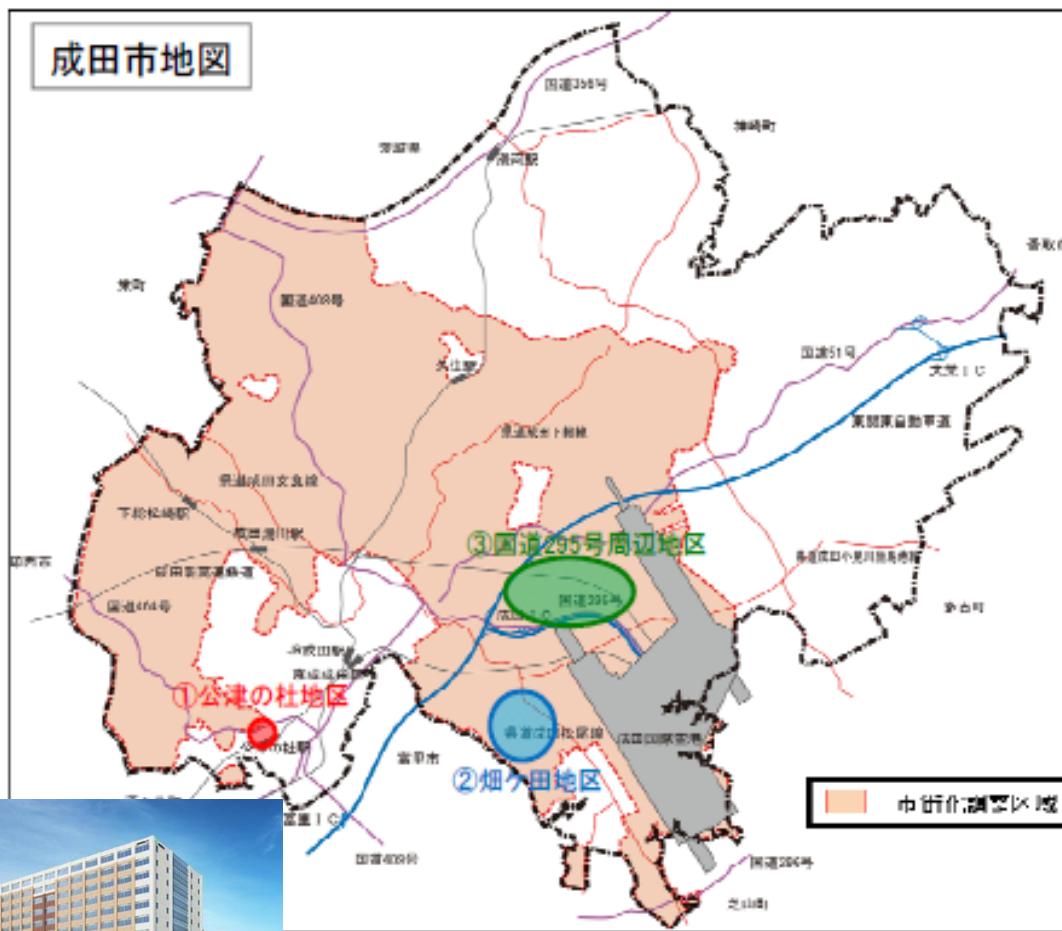
国際医療福祉大学三田病院
2012年2月新装オープン！

国家戦略特区「国際医療学園都市構想」

成田市に
医学部を！

1. 構想の概要(4)

成田市と国際医療福祉大学は、「公津の杜(教育ゾーン)」および「畑ヶ田地区(学術・医療集積ゾーン)」で医学部をはじめとした大学の学部・学科と附属病院などの施設を整備します。



①公津の杜地区

【教育ゾーン】

- 医学部 (1学科)
- 看護学部 (1学科)
- 保健医療学部
(当初4学科⇒順次拡大)

②畑ヶ田地区

【学術・医療集積ゾーン】

- 附属病院
- トレーニングセンター
- グラウンド・テニスコート
- 駐車場

③国道295号周辺地区

【医療産業集積ゾーン】

- 製薬会社
- 診療機材メーカー
- 計測器メーカー
- 福祉設備メーカー
- 画像診断機器メーカー

目次

- パート1
 - ジェネリック医薬品～その承認過程と課題～
- パート2
 - ジェネリック医薬品品質情報検討会
- パート3
 - オーソライズドジェネリック
- パート4
 - バイオ医薬品とバイオシミラー



パート1

ジェネリック医薬品

その承認過程と課題

ジェネリック医薬品とは？

- ジェネリック医薬品とは新薬の特許が切れたあとに作られるクスリ。新薬と同じ有効成分で作られ、同じ効能をもつクスリ。
- 新薬の特許が切れた後に製造発売されるので、先行する新薬に対して、後発医薬品（ジェネリック医薬品）と呼ばれている。



新薬

特許が切れると



同じ有効成分で
作られる薬



ジェネリック薬

先発品と後発品の開発過程と 承認過程の違い

先発品

新規物質の創製
スクリーニング(前臨床試験)

臨床試験

承認・許可

製造・販売

製法検討

開発から
製造販売
まで
15-6年
かかる

ジェネリック医薬品

製造販売まで
1-2年ですむ

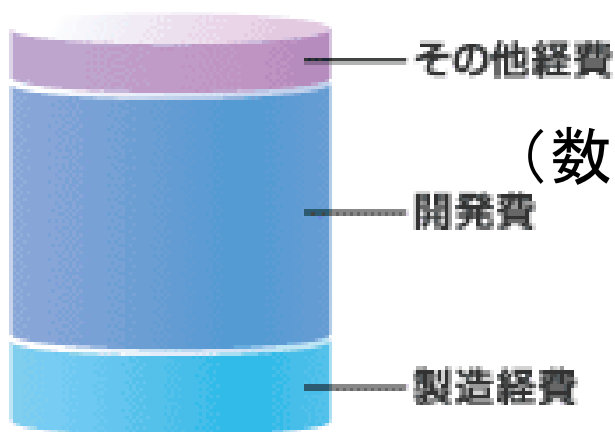
生物学的同等性試験

承認・許可

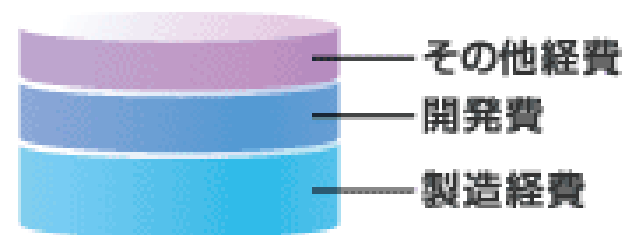
製造・販売

製法検討

価格



(製品改良のみ)



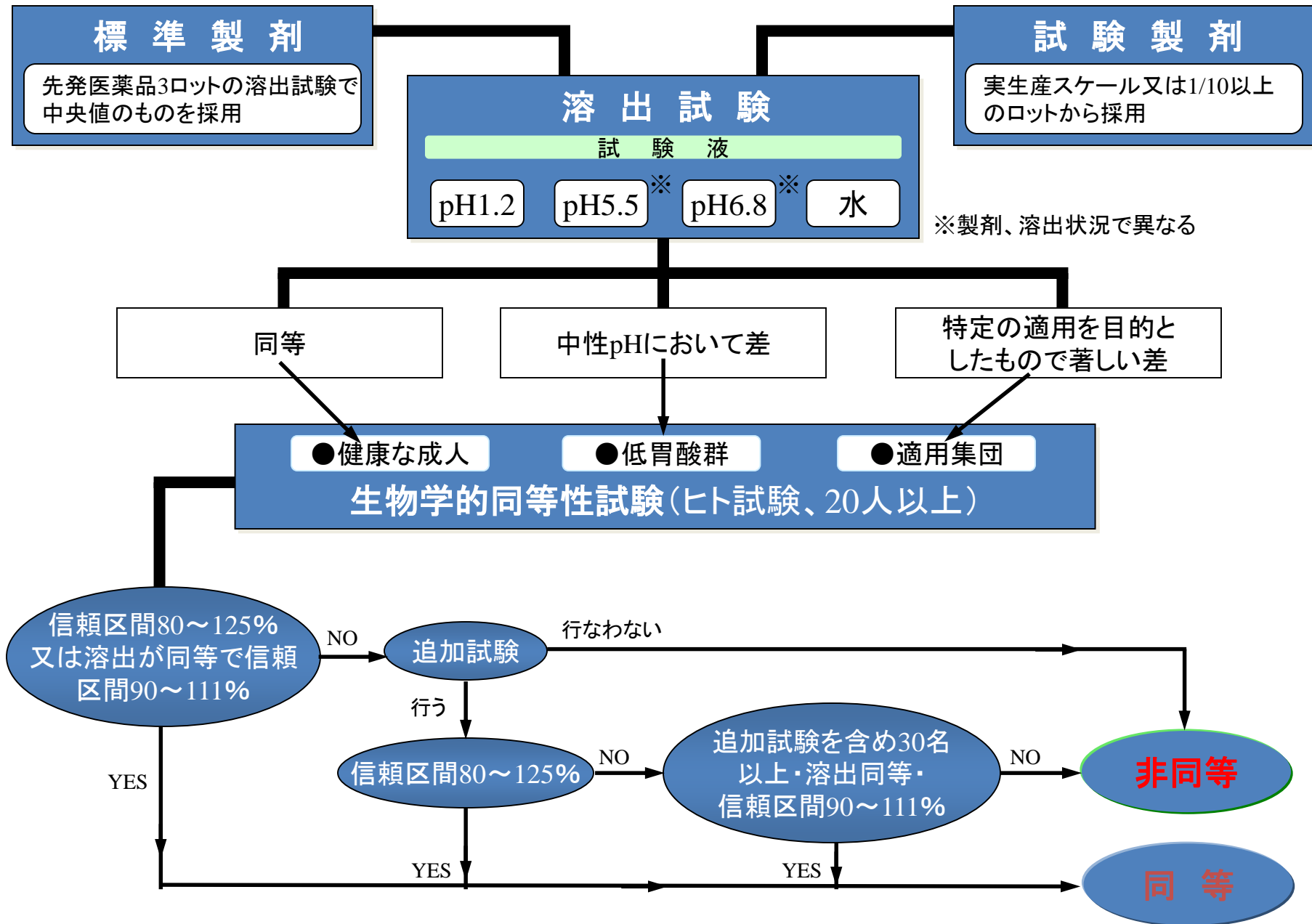
新薬とジェネリック医薬品の承認申請時の必要資料の違い

添付資料		新薬	ジェネリック	
イ	起源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 起源又は発見の経緯	○	×
		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	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×
		2 物理的・化学的性質等	○	×
		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	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 生殖発生毒性	○	×
		4 変異原性	○	×
		5 がん原性	△	×
		6 局所刺激性	△	×
		7 その他の毒性	△	×
ホ	薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×
		2 一般薬理	○	×
ヘ	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 臨床試験の試験成績に関する資料	○	×
ト	臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×

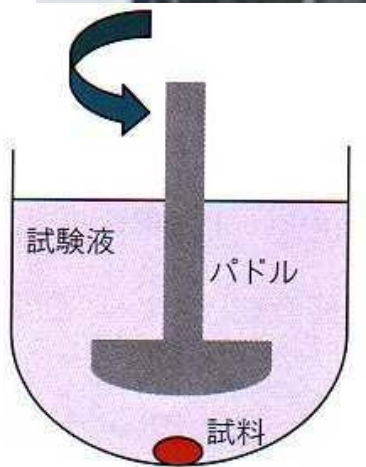
同じ有効成分なので臨床試験は省略される

※○は添付を、×は添付の不要を、△は個々の医薬品により判断されることを意味する。

生物学的同等性試験の概要



InVitro溶出試験で有効成分の 溶出動態を見る



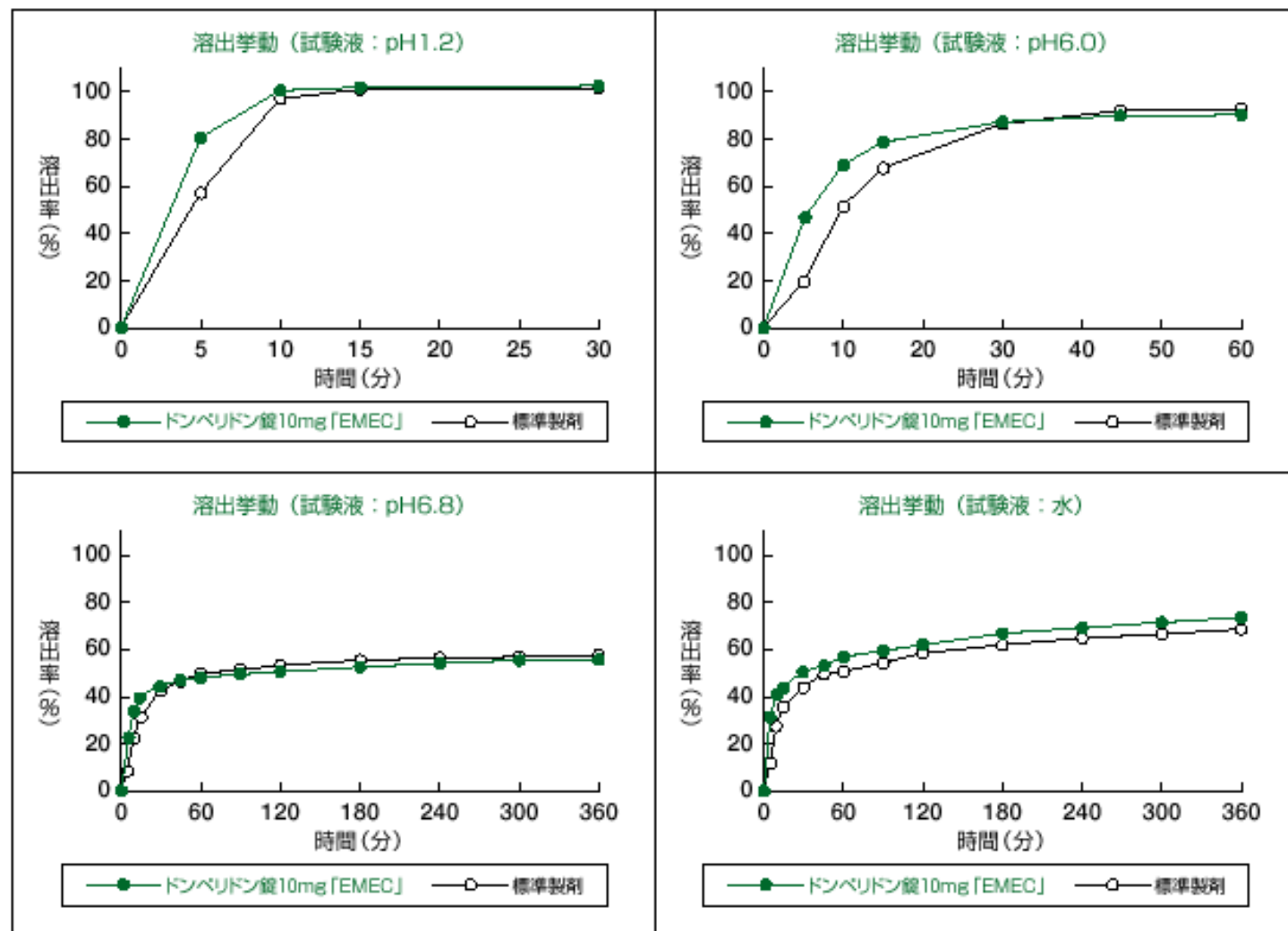
〈品質再評価結果〉

本剤は1999年10月に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集NO.2に掲載されている。

●公的溶出試験への適合性

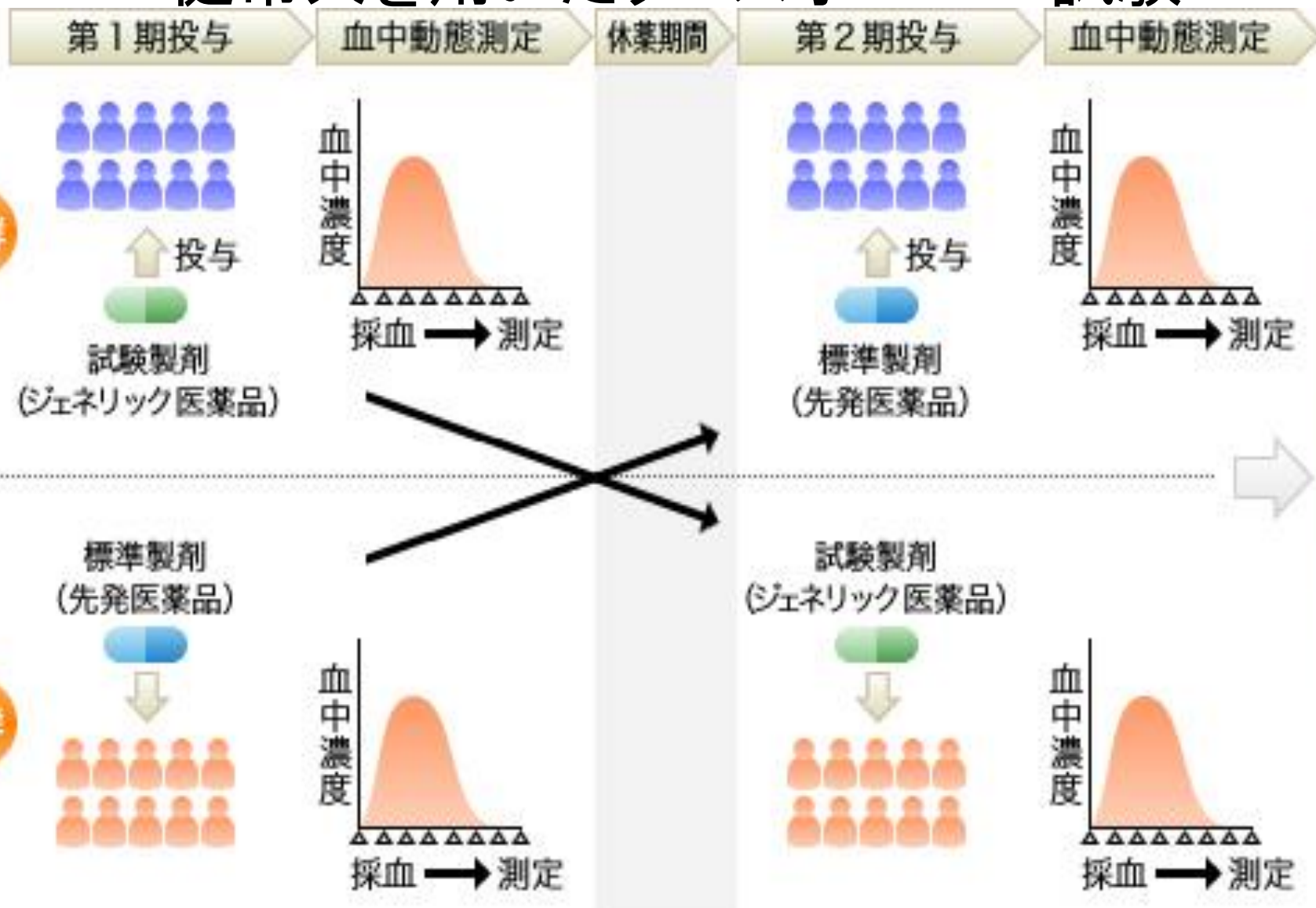
局外規第三部ドンペリドン錠に従い試験するとき、45分間の溶出率が75%以上であった。

●本剤と標準剤の溶出挙動



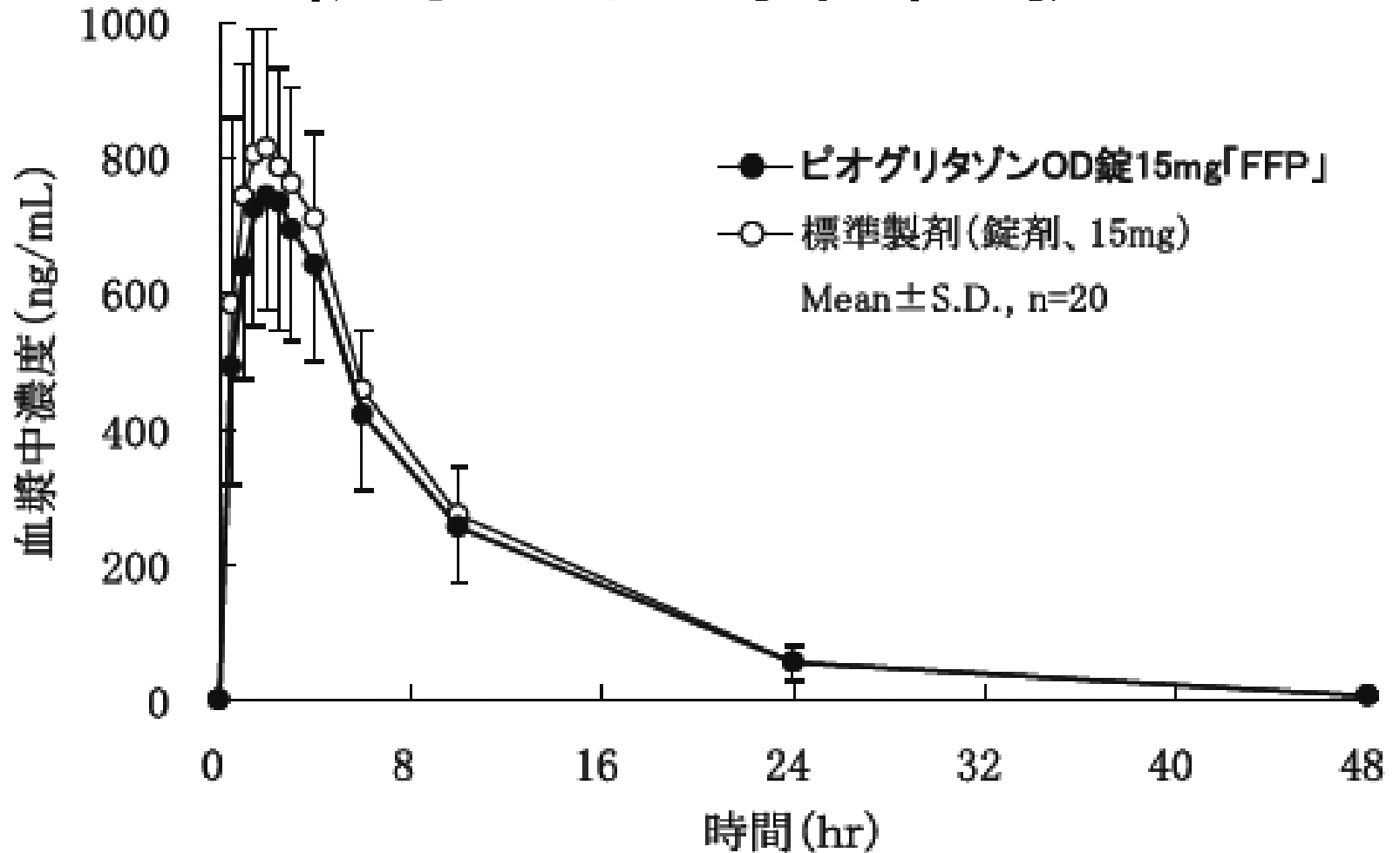
生物学的同等性試験

健常人を用いたクロスオーバー試験



生物学的同等性の評価

生物学的同等性試験



薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、80~125%の範囲内であることを確認する

全身作用を期待する経口製剤の 生物学的同等性試験

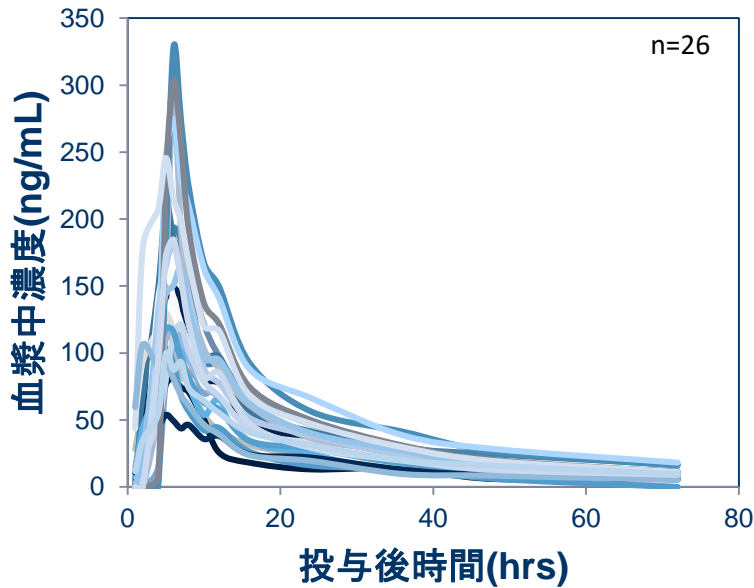
- 健常成人志願者
- 先発医薬品(対照製剤)と後発医薬品(試験製剤)
- 2群の交差試験
- 空腹時投与
- 未変化体あるいは活性代謝物の血中濃度(尿中排泄速度)の時間推移
- C_{max} 、AUC
- 後発医薬品の平均値が先発医薬品のそのの80%から125%の範囲にある
- 90%信頼区間によって示す

生物学的同等性試験(アミオダロンの例)①

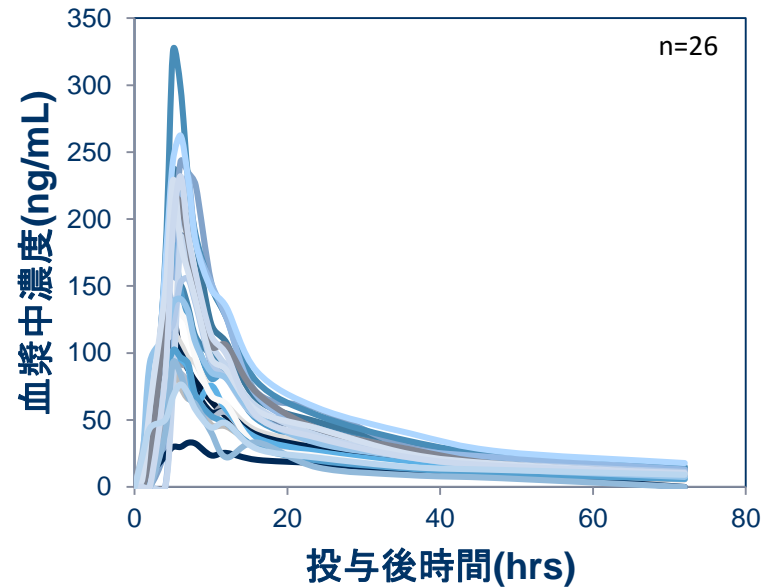
アミオダロンの血漿中濃度推移は、先発品、ジェネリックのいずれにおいても個体差が著しい

単回投与 (200mg) による被験者ごとのアミオダロン血漿中濃度推移

先発品



ジェネリック医薬品



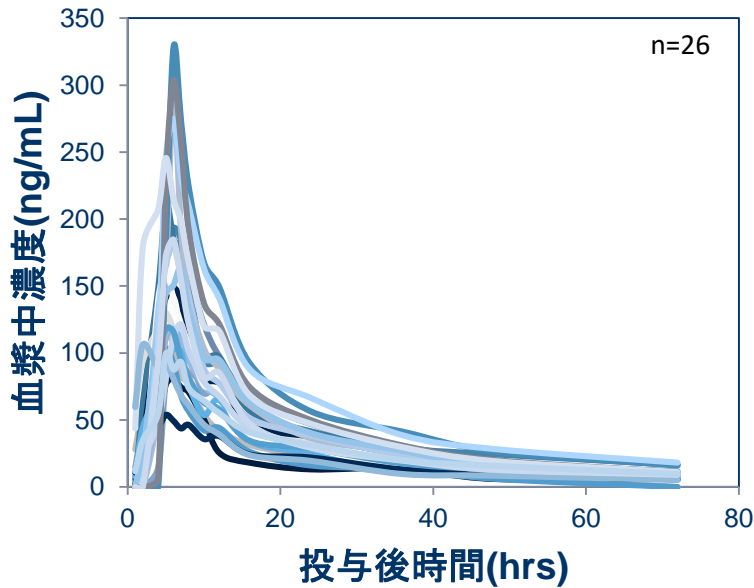
患者背景: 年齢20~35歳の健康な日本人男性 (BMI値が $22 \pm 20\%$ の範囲を超える者については除外)
試験方法: 標準製剤2錠を空腹時に水150mLとともに経口投与 (washout期間として4週間を設定)

生物学的同等性試験(アミオダロンの例)②

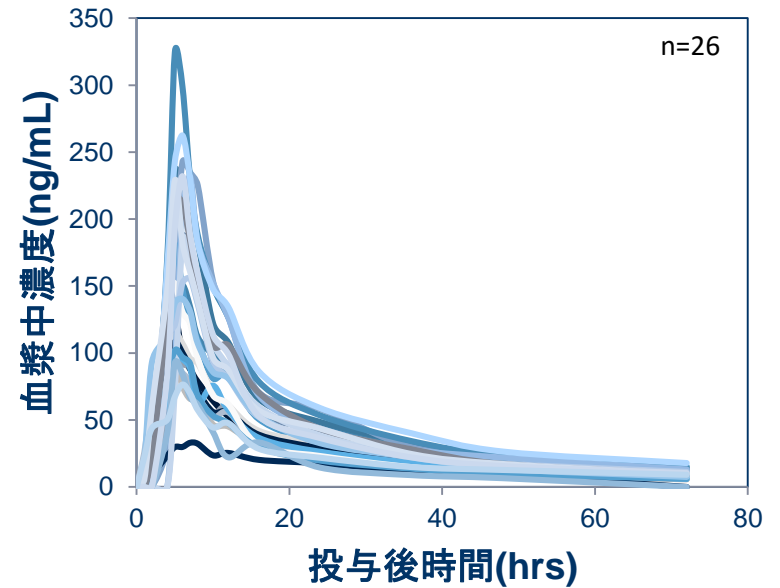
アミオダロンの血漿中濃度推移は、先発品、ジェネリックのいずれにおいても個体差が著しい

単回投与 (200mg) による被験者ごとの抗不整脈薬の血漿中濃度推移

先発品



ジェネリック医薬品



患者背景: 年齢20~35歳の健康な日本人男性 (BMI値が $22 \pm 20\%$ の範囲を超える者については除外)
試験方法: 標準製剤2錠を空腹時に水150mLとともに経口投与 (washout期間として4週間を設定)

ジェネリック医薬品Q&A



～ジェネリック医薬品の誤解を解く～

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026ns-o-att/2r98520000026nu5.pdf>

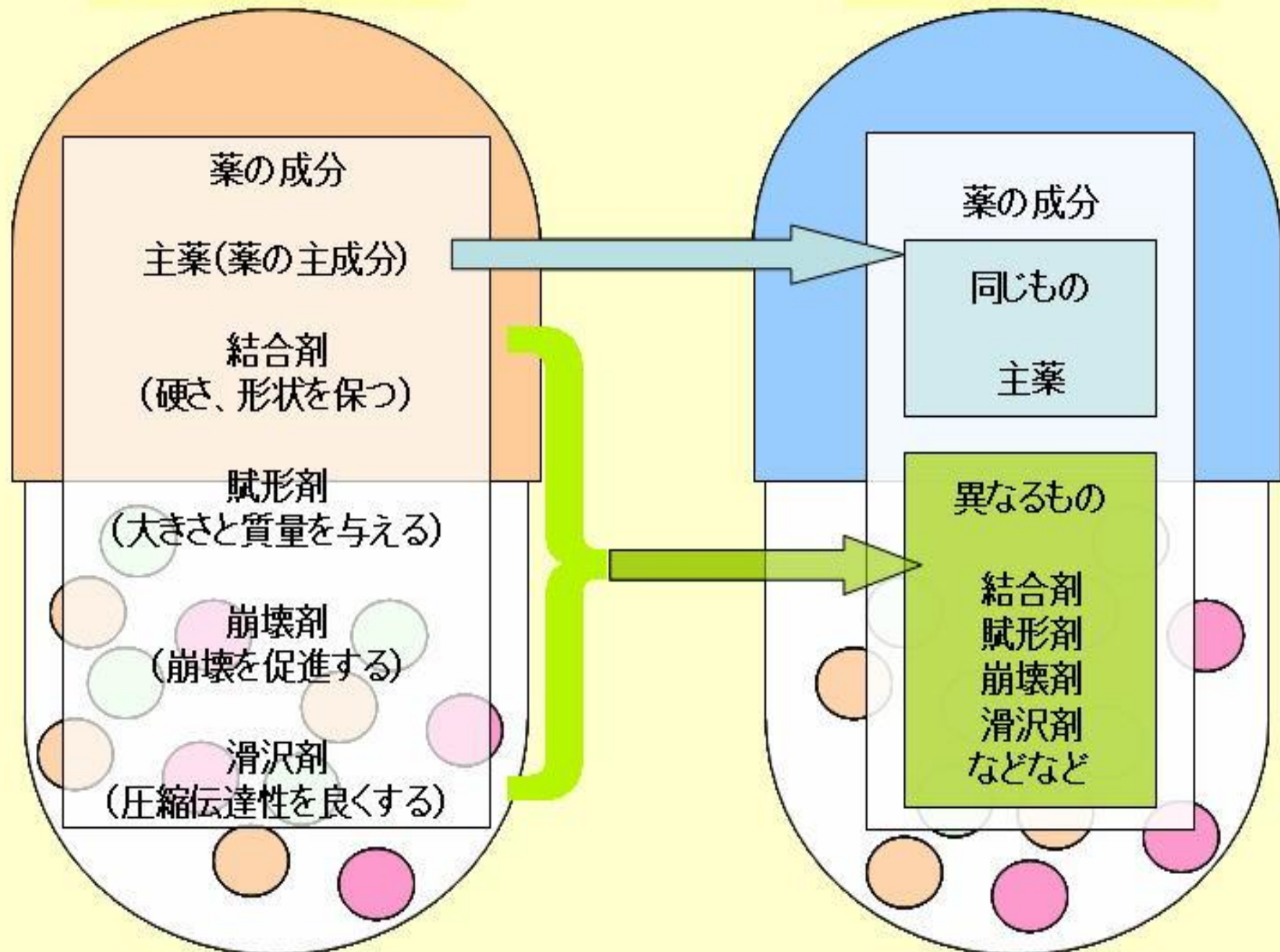
厚生労働省のホームページからご覧になれます

Q ジェネリック医薬品は、先発医薬品と本当に同じなの？ 添加剤が違うって聞いたけれど…

- ジェネリック医薬品は、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含有し、効能・効果、用法・用量も同じであること、即ち、先発医薬品と治療学的に「同等」であり、代替可能な医薬品であることを、必要なデータに基づいて確認され、承認を受けている。
- しかし、ジェネリック医薬品は、先発医薬品と全く「同じ」であることを条件にはしていない。「同じ」でない部分として、添加剤があげられる。

新薬(先発品)

ジェネリック薬



Q 添加剤が違っても、効き目は同じなの？

- 添加剤が異なることによる影響
 - 主成分が製剤から放出され血液中に移動する挙動が異なり、その結果、有効性、安全性が異なる可能性は完全には否定できない
 - このため主成分の血中濃度の挙動が同等であることを確認することが必要
- 「生物学的同等性試験」を実施して同等性を検証する
- 先発薬も、その後の改良で、承認の時の添加剤とは異なる添加剤を使用している場合がある。
 - 既に上市されている先発医薬品でも、添加剤の変更がなされる例は多いが、その場合も、生物学的同等性試験によって、有効性、安全性が変化していないことを、ジェネリック医薬品と同じ方法で確認している。

先発品でもジェネリック医薬品でも
添加剤が変わった時には、
生物学的同等性試験が求められます

先発品も後発品
も同じ試験をうけ
ているのね！

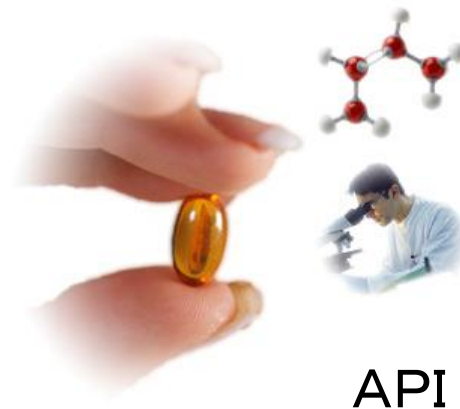


Q 原薬は同じなの？

- 主成分の原薬が先発品とは異なるメーカーから供給されるため、不純物の組成や量が先発医薬品の原薬とは異なる可能性はある。
- しかしこれも、有効性、安全性が治療上、十分同等である範囲内にあることを審査で確認している。
- 先発・ジェネリックに関わらず、製造販売される医薬品の原薬には海外からの輸入によるものが相当程度を占めており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページで公示されている原薬等登録原簿(MF)には、平成23年3月末の時点で約40か国の原薬メーカーが登録を行なっている。

厚生労働省医政局経済課委託事業
平成24年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための
評価基準等に関する調査検討事業報告書

原薬アンケート調査



API

アンケート調査

- 日本ジェネリック製薬協会(JGA)加盟41社、製造販売製造業者199社
- 有効回答数 158社(79.4%)
 - 内資系87.3%、外資系10.8%
- 調査期間
 - 2013年1月24日～3月5日

薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬調達状況

	金額（出荷ベース） （百万円）		品目数	
		構成割合		構成割合
①診療報酬上の後発医薬品製造販売承認取得品目	631,400	100.0%	7,723	100.0%
②すべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目	195,251	30.9%	2,896	37.5%
③中間体を輸入し、国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目	36,443	5.8%	538	7.0%
④粗製品又は最終品を輸入し、国内で精製又は加工する品目	51,753	8.2%	586	7.6%
⑤輸入した原薬をそのまま使用する品目	288,888	45.8%	3,672	47.5%

(注) 上記①には、他社に製造委託し、販売のみを行っている企業の品目数が含まれている。

図表 12 自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合の
調達国別の状況（平成 23 年度）

	企業数		購入金額（万円）		成分数		
		構成割合		構成割合		構成割合	
合計	1539	100.0%	6,635,569	100.0%	1893	100.0%	
アメリカ	57	3.7%	243,793	3.7%	64	3.4%	
カナダ	2	0.1%	22,697	0.3%	2	0.1%	
メキシコ	18	1.2%	17,773	0.3%	23	1.2%	
イギリス	7	0.5%	2,792	0.0%	7	0.4%	
フランス	54	3.5%	97,469	1.5%	80	4.2%	
スイス	43	2.8%	177,892	2.7%	47	2.5%	
ドイツ	47	3.1%	54,794	0.8%	61	3.2%	
ベルギー	1	0.1%	101	0.0%	1	0.1%	
イタリア	532	34.6%	809,812	12.2%	474	25.1%	
スペイン	101	6.6%	659,558	9.9%	127	6.7%	
ハンガリー	47	3.1%	559,413	8.4%	58	3.1%	
チェコ	16	1.0%	52,840	0.8%	32	1.7%	
スロベニア	10	0.6%	35,513	0.5%	12	0.6%	
イスラエル	53	3.4%	233,226	3.5%	74	3.9%	
中国	245	15.9%	815,755	12.3%	265	14.0%	
韓国	226	14.7%	2,060,048	31.0%	298	15.7%	
インド	173	11.2%	475,182	7.2%	194	10.2%	
タイ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
インドネシア	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
ベトナム	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
その他	アルゼンチン	2	0.1%	39,396	0.6%	2	0.1%
	オランダ	9	0.6%	51,716	0.8%	9	0.5%
	デンマーク	5	0.3%	7,297	0.1%	5	0.3%
	ノルウェー	1	0.1%	21,582	0.3%	1	0.1%
	フィンランド	14	0.9%	29,558	0.4%	15	0.8%
	ブルガリア	1	0.1%	3,930	0.1%	1	0.1%
	ポーランド	10	0.6%	31,722	0.5%	13	0.7%
	ポルトガル	4	0.3%	229,326	3.5%	5	0.3%
	マルタ	2	0.1%	2,200	0.0%	2	0.1%
	クロアチア	1	0.1%	4,316	0.1%	1	0.1%
	オーストリア	1	0.1%	9,600	0.1%	2	0.1%
	マレーシア	1	0.1%	487	0.0%	1	0.1%
	シンガポール	2	0.1%	3,659	0.1%	2	0.1%
	プエルトリコ	1	0.1%	4,900	0.1%	1	0.1%
	ブラジル	3	0.2%	16,669	0.3%	3	0.2%
	その他（※）	13	0.8%	17,108	0.3%	16	0.8%

Q 昔のジェネリック医薬品は動物試験だけで承認していたというけれど本当？

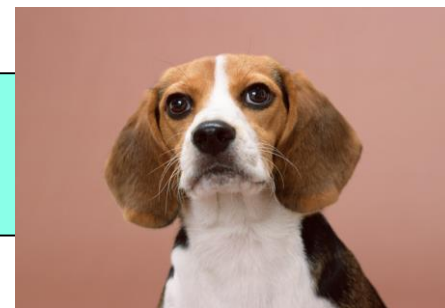


Correlation Coefficients of Bioavailabilities between Humans and Beagle Dogs

Drug	Dosage form	No.of products	Correlation coefficient		
			Cmax	tmax	AUCt
Diazepam	tablet	4	0.627	0.310	0.990**
Nalidixic acid	tablet	5	0.895*	0.654	0.690
Flufenamic acid	capsule	5	0.648	0.228	0.121
Griseofulvin	tablet	4	0.388	0.711	0.306
Metronidazole	tablet	5	0.863	-	0.793

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

ヒト、ビーグル犬間のBAに関する相関性は低い



年々、ジェネリック医薬品の承認申請の基準は高まっている！

同等性

品質

<p>先発品との同等性・品質をどう担保するか</p>	<p>昔の後発品</p>	<p>現在の後発品</p>
<p>溶出試験 試験液中での製剤からの薬物の溶け出す速度や量が同じかどうか</p>	<p>製造承認に要件なし</p>	<p>オレンジブック 一般的とされる胃液のpHから水まで4種類の試験液で時間を追って薬物濃度を測定し溶出挙動を調べ、先発品と同等であることを証明する</p>
<p>生物学的同等性試験 製剤を経口投与したときの薬物の血液中の入る速度や量が同じかどうか</p>	<p>動物実験</p>	<p>人での試験 通常、20人以上の健康な成人に製剤を投与し、時間を追って薬物の血中濃度を測定し、先発と同等であることを証明する</p>
<p>安定性試験 長期・過酷条件下の保存で規格からはずれることがないかどうか</p>	<p>経時変化の観察 条件の定めはなし</p>	<p>加速試験 パイロットスケール以上で製造された3ロットの製剤につき各3回の測定</p>
<p>実生産バリデーション 承認申請の各試験に使用された製剤と市場に出される製品が同じかどうか</p>	<p>製造許可に要件なし</p>	<p>製品の製造設備、手順、工程などの製造方法につき、試験に用いたものと同じ製剤を得られることを検証し、文書化する</p>

変更



1997年

変更



1980年

変更



1980年

変更



1996年

ジェネリック医薬品の再評価

- 1997年
 - 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
 - 「後発品は品質が劣る」との指摘を踏まえ、後発品の品質を確保する
 - 後発品の品質が、申請時の状態を保持していることを確認する
- 1998－2004年
 - 品質再評価（溶出試験） 550成分、5000品目以上
- 1999年5月より
 - オレンジブック
- 2001年6月
 - 総務省勧告
 - 先発医薬品との比較データ－等同等性評価の情報を医療機関に提出を推進

No. 12

Orange Book

医療用医薬品 品質情報集

付録

日本薬局方外医薬品規格
第三部

アセトアミノフェン
アセメタジン
アルミノプロフェン
イブリフラボン
エモルファゾン
塩酸イソクサプリン
塩酸ジラゼブ
塩酸チアラミド
塩酸フホルミン
塩酸プロカルバジン
塩酸フロムヘキシシ
L-塩酸メチルシステイン
クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム
グリクラジド
クロモグリク酸ナトリウム
ザルトプロフェン
セフィキシム
セフジニル
ドキシフルリジン
トラニラスト
トリロスタン
ニトレンジピン
フェノプロフェンカルシウム
フェンブフェン
ブコローム
フルフェナム酸アルミニウム
メシル酸ジメトチアジン

財団法人 日本公定書協会 編

平成14年 3月版

薬事日報社

日本版オレンジブック

Orange book of Generics marketed in Japan

品質情報集『日本版オレンジブック』
はアメリカにならない、「後発医薬品の
使用促進」を実現すべく、ジェネリッ
ク品の品質を裏付けるために行わ
れた「品質再評価」の結果を掲載し
たもの

2008年6月

品質再評価はこれまで4265品目実施し、うち
3905品目が適応、359品目が不適応
適応品目は医療用医薬品品質情報集
(日本版オレンジブック)に収載される。

ジェネリック医薬品Q&A



～ジェネリック医薬品の誤解を解く～

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026ns-o-att/2r98520000026nu5.pdf>

厚生労働省のホームページからご覧になれます

Q かつては後発品も臨床試験
を行っていたって本当？

臨床上の有効性、安全性の
同等性を確認する方法



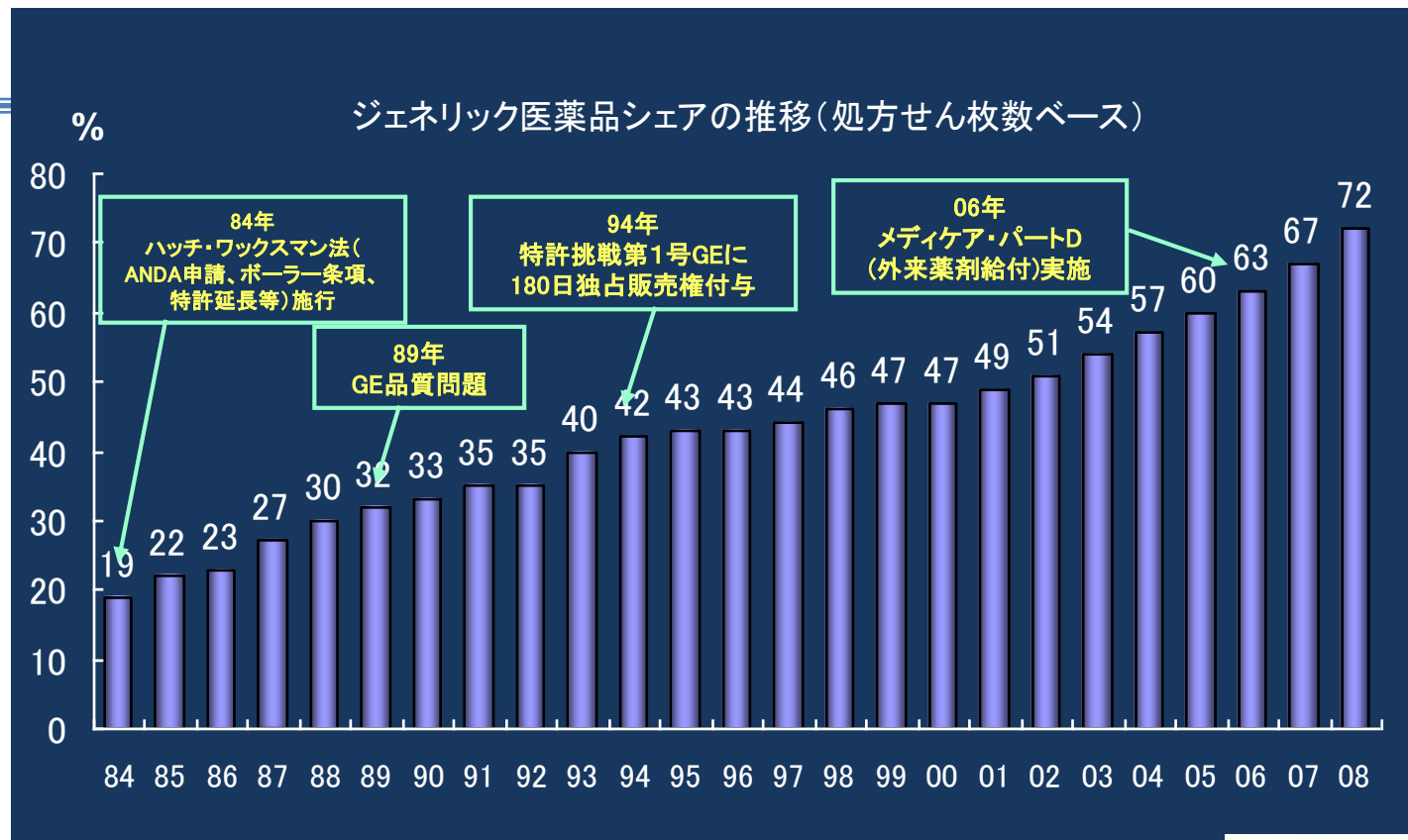
Closing Remarks

日米ジェネリック医薬品シンポジウム
(米国大使館 2009年12月)



米国マイラン、フェザー社長、コーリー会長 佐藤社長

米国のジェネリック医薬品普及推移



出典：アメリカジェネリック医薬品協会 Annual Report 2009

IMS Health, National Sales Perspectives TM, Nov 2008 (GE+ブランドドGE)

(2008年：Moving Annual Total, Nov. 2008)



ジェネリック医薬品の品質と価格

- 1972年、エドワード・ケネディを委員長とする「ジェネリック医薬品の品質と価格」に関する公聴会
 - ジェネリック医薬品の品質についての大論争
- ハッチ・ワックスマン法
 - ジェネリック医薬品の簡易申請と先発品の特許期間の延長

- エドワード・ケネディ



ハッチ・ワックスマン法以前はジェネリックでも臨床試験を行っていた！

米国でもジェネリック医薬品に
対する専門医の不信感は強い

アミオダロン論文の批判的吟味



アミオダロン錠

ジェネリック医薬品に否定的な論文

Generic Antiarrhythmics Are Not Therapeutically Equivalent for the Treatment of Tachyarrhythmias*

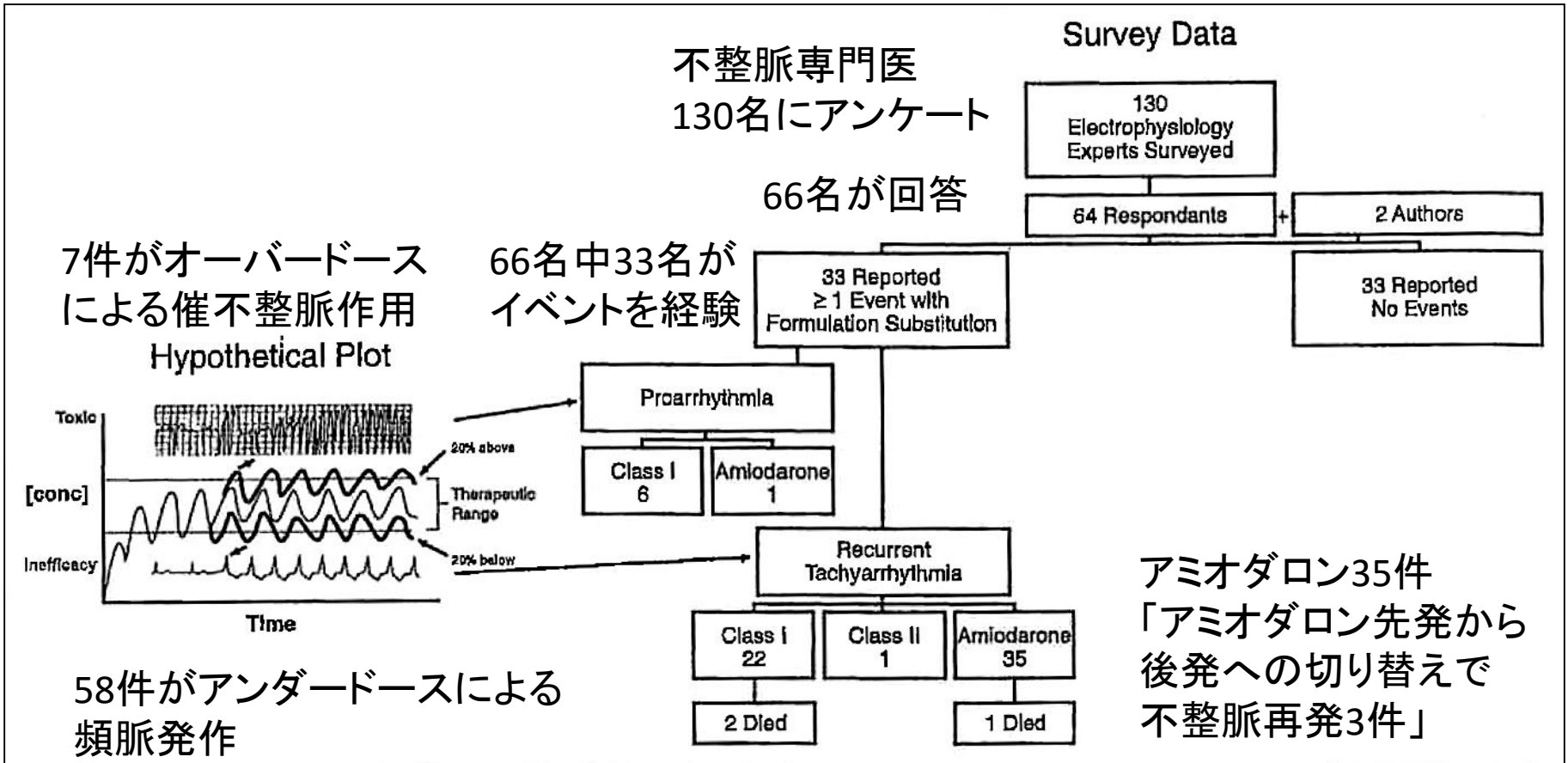
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

Antiarrhythmic drugs (AAD) have been the mainstay of arrhythmia therapy. For serious arrhythmias, AAD failure may result in death. If AAD levels fall below the minimum effective concentration, arrhythmias can recur.¹⁻⁴ Conversely, proarrhythmic risk increases as drug effect increases. The therapeutic window represents drug concentrations above the minimum effective concentration but below those that result in serious adverse effects. For some drugs/some clinical settings, the therapeutic window may be quite wide, in others, quite narrow (narrow therapeutic index [NTI]).⁵ Thus, when NTI drugs are used, fluctuations in drug levels¹⁻³ may have adverse consequenc-

metoprolol, and 32 with a change in amiodarone formulation (virtually all being a switch from Cordarone to Pacerone). Among these 54 recurrences, there were 3 deaths associated with the FS (ventricular fibrillation with quinidine, VT with procainamide, VT with amiodarone). More may have been seen in the absence of implantable cardioverter defibrillator (ICD) backup. Five recurrences were verified by rechallenge studies; 2 were written up in a published abstract,⁷ at least 3 with amiodarone were reported to the U.S. Food and Drug Administration, and several were verified with serum levels (Figure 2).

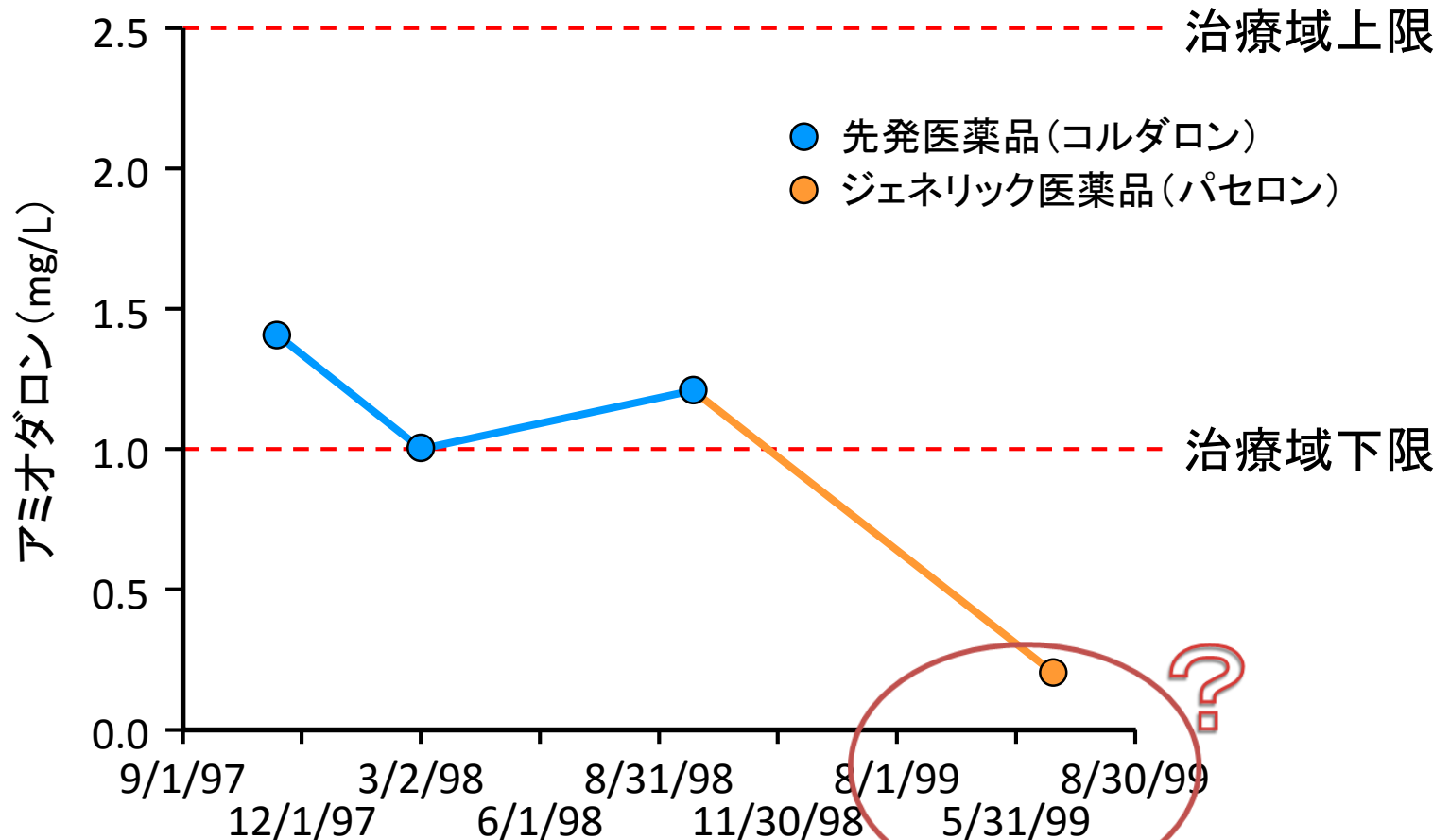
Additionally, there were 2 definite and 5 probable

不整脈専門医のアンケート集計結果



A hypothetical time versus concentration plot and diagram of the response to the survey. Serum level of the antiarrhythmic drug is on the y-axis, and time on the x-axis. The drug is started orally at time zero, and is dosed every half-life. The thin line indicates the levels attained with the initiator drug. Darker lines indicate the levels that could be seen with formulation substitution, under Food and Drug Administration bioequivalence standards. The electrocardiographic tracings of recurrent ventricular tachycardia (below) and polymorphic torsades de pointes (above) indicate the possible results of excursions of the serum concentration (conc) below or above (respectively) the therapeutic range. The survey responses on the right indicate the number of such responses reported.

1 症例の呈示



A representative case showing serum amiodarone concentration before and after substitution of Pacerone for Cordarone in a 28-year-old patient with ventricular tachycardia S/P repair of Tetralogy of Fallot. This case was provided by Dr. Gerry Naccarelli. Courtesy G.N./HMC.

ジェネリック医薬品に肯定的な論文

Cardiology

Comparison of Plasma Concentrations for Two Amiodarone Products

Shari C Sauro, Douglas D DeCarolis, Gordon L Pierpont, and Charles C Gornick

BACKGROUND: A generic formulation of amiodarone was recently approved by the Food and Drug Administration based on single-dose equivalence data. Because amiodarone has complex pharmacokinetic properties, a narrow therapeutic range, and a significant adverse effect profile, concern about equivalency persists.

OBJECTIVE: To compare steady-state plasma concentrations of the brand-name reference product Cordarone with the AB-rated generic formulation, Pacerone, in patients exposed to both products.

METHODS: A retrospective analysis was performed at the Minneapolis Veterans Affairs Medical Center on 138 patients who were taking a stable dose of amiodarone before and after an amiodarone generic product substitution.

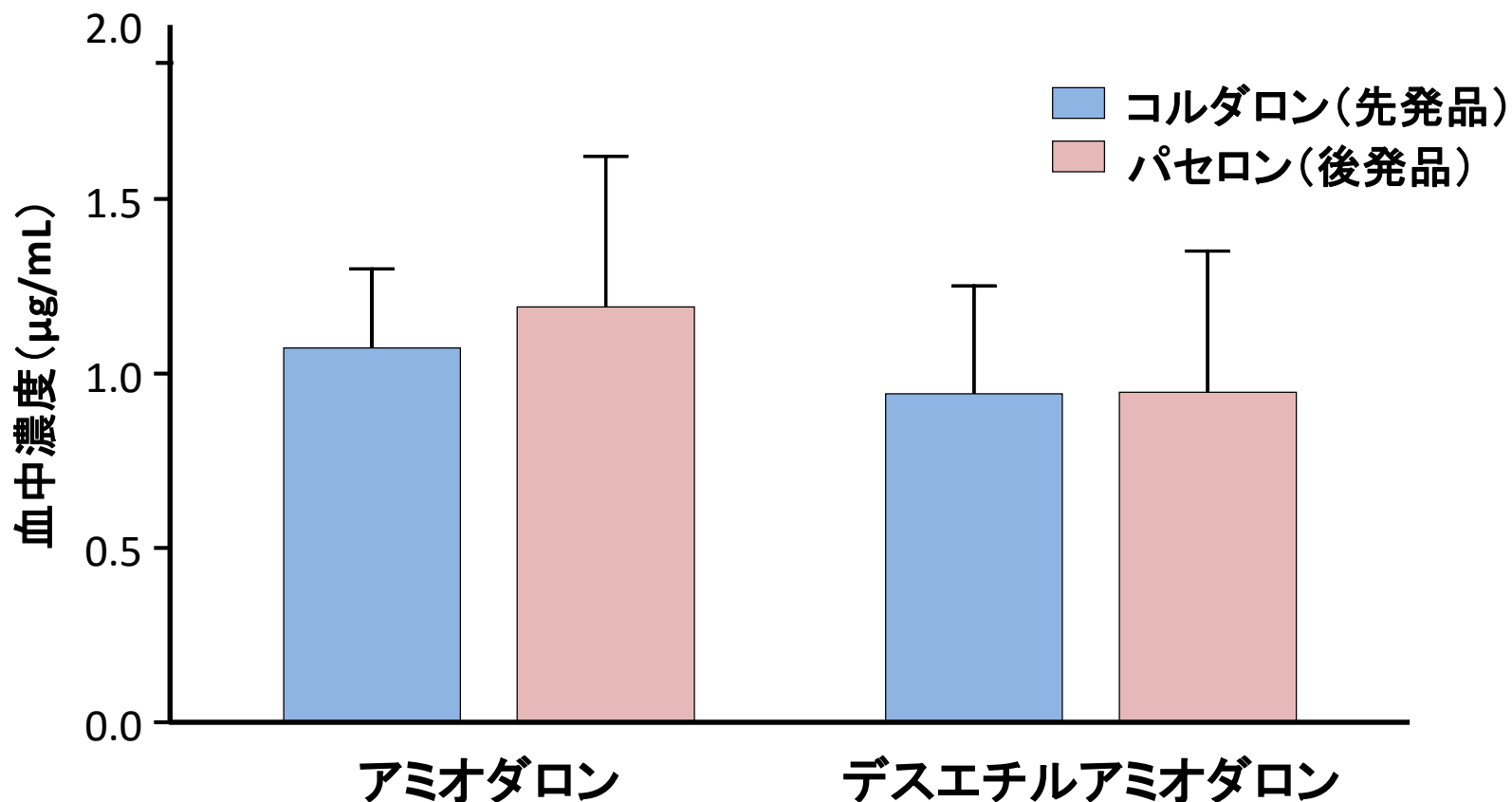
RESULTS: Seventy-seven patients had steady-state plasma concentrations documented for each product at the same dose. The mean steady-state plasma concentrations of amiodarone were not significantly different for Cordarone compared with Pacerone (1.07 ± 0.48 vs. 1.19 ± 0.66 $\mu\text{g/mL}$, respectively); similarly, the concentrations of the active metabolite (desethylamiodarone) did not differ (0.95 ± 0.30 vs. 0.96 ± 0.49 $\mu\text{g/mL}$, respectively). However, the variability in plasma drug concentrations between products was increased as compared to variability within each product.

CONCLUSIONS: This study indicates that comparable steady-state concentrations can be achieved with a change in formulation from Cordarone to Pacerone. However, individual responses vary, suggesting that monitoring of plasma concentrations is prudent 1–3 months after any change from one product to another.

KEY WORDS: amiodarone, anti-arrhythmic agents, arrhythmia.

Ann Pharmacother 2002;36:1682-5.

アミオダロンの先発品・ジェネリック医薬品の 血中濃度で有意差なし



77名の血中濃度(アミオダロン、デスエチルアミオダロン)は、
先発品、後発品間でも統計学的有意差なし。

Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease

A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Dec. 3, 2008
Vol 300 No 21

Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

Alexander S. Misono, BA

Joy L. Lee, BA

Margaret R. Stedman, MPH

M. Alan Brookhart, PhD

Niteesh K. Choudhry, MD, PhD

William H. Shrank, MD, MSHS

THE PROBLEM OF RISING PRESCRIPTION drug costs has emerged as a critical policy issue, straining the budgets of patients and

public/private insurers, contributing to adverse outcomes by reducing adherence to important medications.^{2,3} Key drivers of elevated drug costs are brand-name drugs, which are sold at high prices during a period of patent protection and market exclusivity after approval by the Food and Drug Administration (FDA).⁴ To control spending, many payers and providers have en-

Context Use of generic drugs, which are bioequivalent to brand-name drugs, can help contain prescription drug spending. However, there is concern among patients and physicians that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs.

Objectives To summarize clinical evidence comparing generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease and to assess the perspectives of editorialists on this issue.

Data Sources Systematic searches of peer-reviewed publications in MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1984 to August 2008.

Study Selection Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points. We separately identified editorials addressing generic substitution.

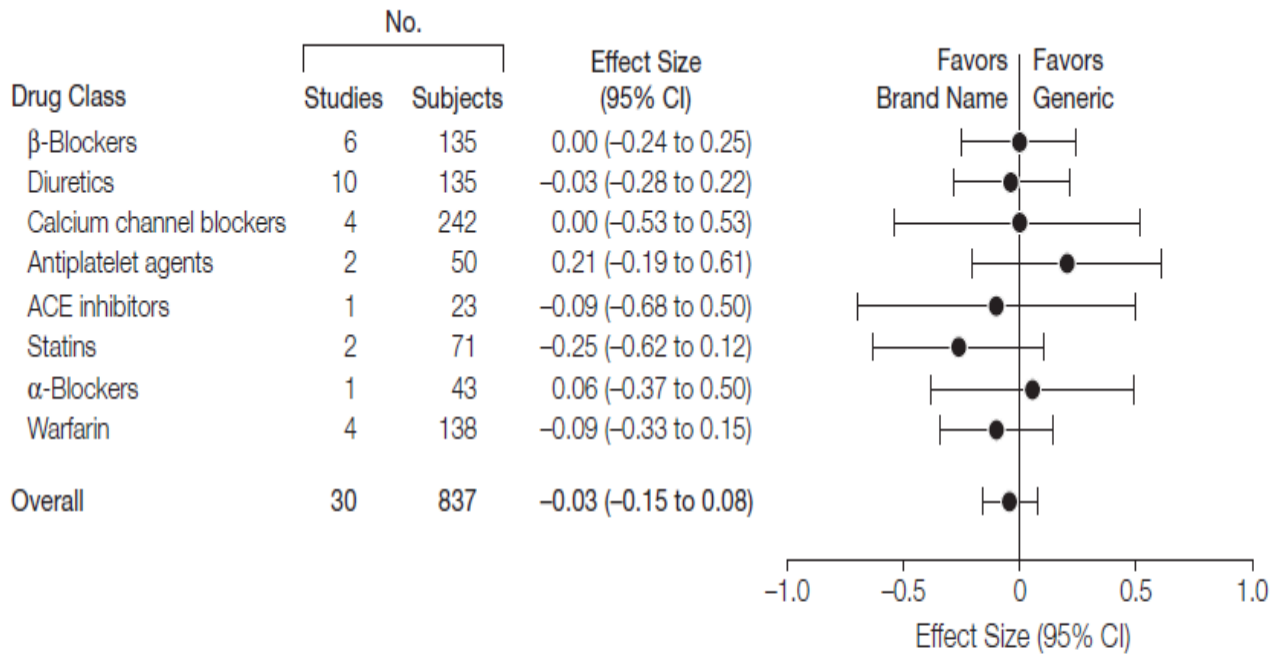
Data Extraction We extracted variables related to the study design, setting, par-

ジェネリック医薬品と先発品の臨床的 同等性に関するメタ解析論文

name drugs, which are sold at high prices during a period of patent protection and market exclusivity after approval by the Food and Drug Administration (FDA).⁴ To control spending, many payers and providers have en-

tions, of which 38 (81%) were randomized controlled trials (RCTs). Clinical equivalence was noted in 7 of 7 RCTs (100%) of β -blockers, 10 of 11 RCTs (91%) of diuretics, 5 of 7 RCTs (71%) of calcium channel blockers, 3 of 3 RCTs (100%) of antiplatelet agents, 2 of 2 RCTs (100%) of statins, 1 of 1 RCT (100%) of angiotensin-converting enzyme inhibitors, and 1 of 1 RCT (100%) of α -blockers. Among narrow therapeutic index drugs, clinical equivalence was reported in 1 of 1 RCT (100%) of class 1 antiarrhythmic agents and 5 of 5 RCTs (100%) of warfarin. Aggregate effect size ($n = 827$)

Figure 2. Drug Class and Aggregate Meta-analyses of Trials Comparing Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease



ACE indicates angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval.

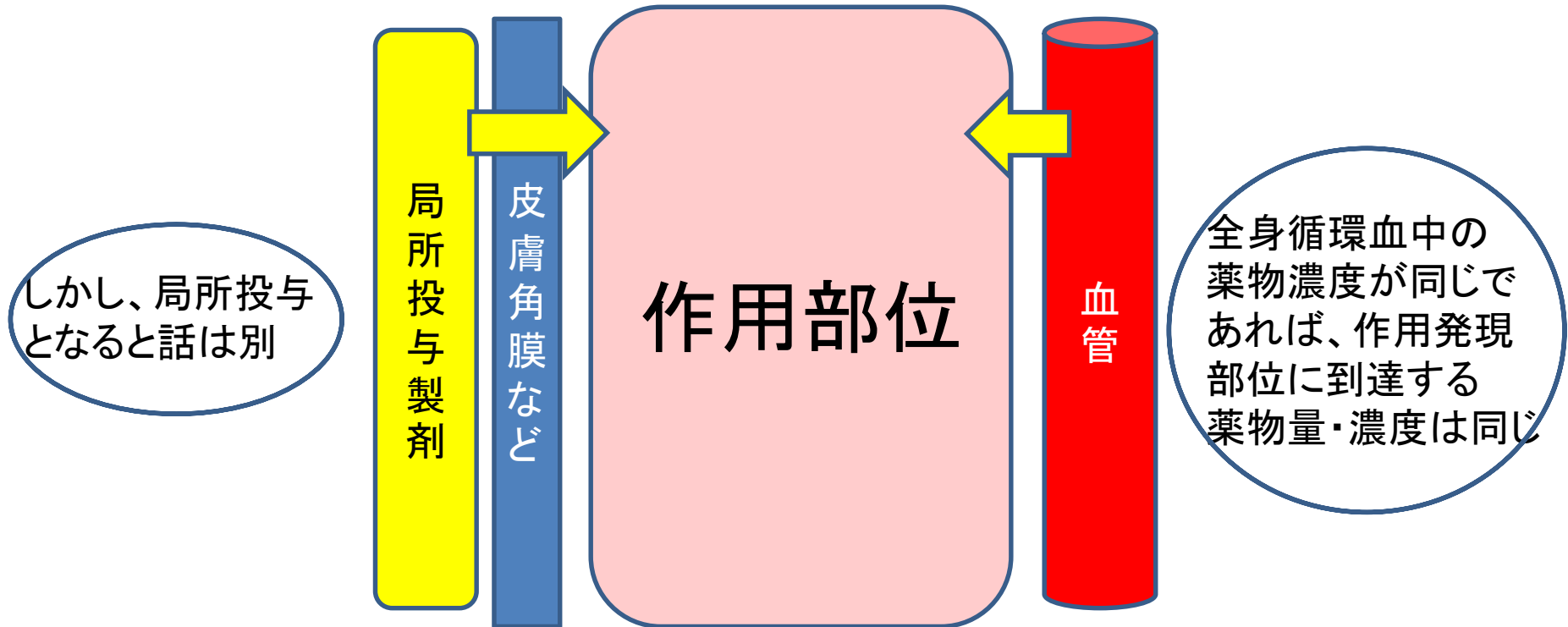
d pressure a
between b
versions of a
, New York
Two studi
tistically si
measured cl
interval on ele
there were:
heart rate or
either of

dies evaluat
idogrel; [P
New York,
ted aspirin
the angioten
(ACE) inhibitor
erck, Whitehouse
the statin simva-

Delkenheim, Germany] and procainamide [Pronestyl; E. R. Squibb & Sons, New Brunswick, New Jersey)].^{59,60} The

maintenance organization (HMO), a commercial HMO, and a municipal hospital in the United States. All of these

全身投与の薬剤であれば
血中濃度が同じであれば臨床的にも同等であると言える



現在でも臨床試験が
必要である場合がある・・・

薬理作用、臨床効果による 評価が必要な製剤

非全身投与性、すなわち局所投与、
局所作用発現性医薬品
点眼剤、貼付剤、吸入剤等

薬理学的試験

- ヒトにおける薬理効果を指標に、治療学的同等を証明する試験
- 血中または尿中の未変化体または活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品、およびバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標にならない医薬品に対して提要される
- 薬理効果の時間推移を比較することが望ましい
- 同等の許容域は、医薬品の薬効を考慮し、個別に定められる
- 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月9日、薬食審査発0229第10号)

事例

- 薬理学的試験

- 局所皮膚適応製剤を適応することにより生じる薬理学的反応を測定して、生物学的同等性を評価する方法

- コルチコステロイドの蒼白化反応

- 蒼白化反応と臨床効果との間には高度の相関性が認められる

- 臨床試験

- 点眼剤の生物学的同等性評価に係る試験では、ヒトを対象とした適切な被験者集団における薬理効果または臨床効果を指標とした試験を実施する

臨床試験

- 臨床効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験
- 生物学的同等性試験及び薬理学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される
- 同等の許容域は、医薬品の薬効の特性を考慮し、個別に定められる
- 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月9日、薬食審査発0229第10号)

事例

- 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価は原則として、臨床試験を実施
 - 並行群間試験またはクロスオーバー試験
 - 被験者は気管支喘息またはCOPDを対象とする
 - 単回投与または反復投与で試験を行う
- 評価項目
 - ベースラインからトラフ1秒率(FEV1)変化量
 - ベースラインから朝のPEF変化量等

ヒト試験の免除 (Biowaiver)

- 原則的に同等であることは試験結果に基づいて確認しなくても自明である場合
 - 水溶性静脈内注射剤
 - 水溶性経口製剤
 - 消化管膜透過が律速である医薬品、添加剤の影響が無視される場合
 - 水溶液製剤
 - 添加剤、物理的・化学的性状の差異の影響が無視される場合

パート2

ジェネリック医薬品品質情報検討会



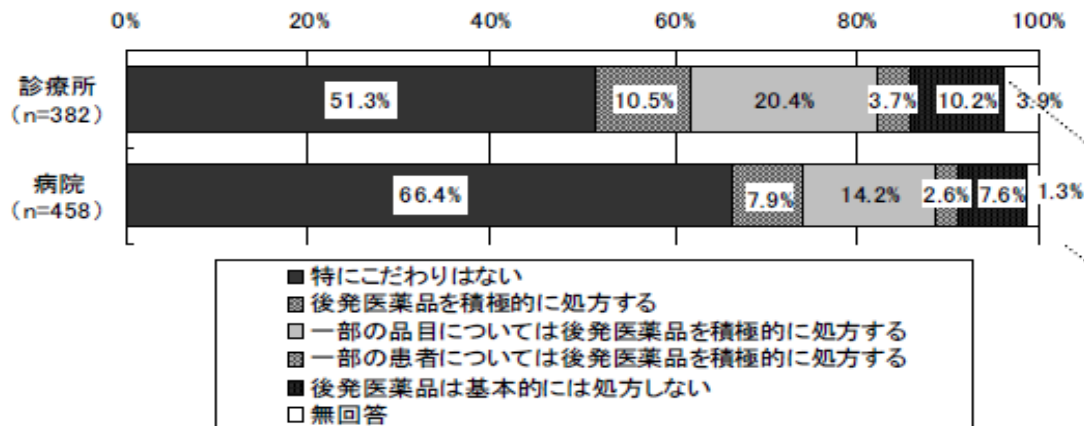
ジェネリック医薬品への不信・不安

ジェネリック医薬品に対する 医師・薬剤師・患者の不安・不信

安かろう悪かろうの「ゾロ品」イメージが抜けきらない
日本のジェネリック医薬品の
品質が、年々向上していることが周知されていない
ジェネリック医薬品の正しい理解がなされていない

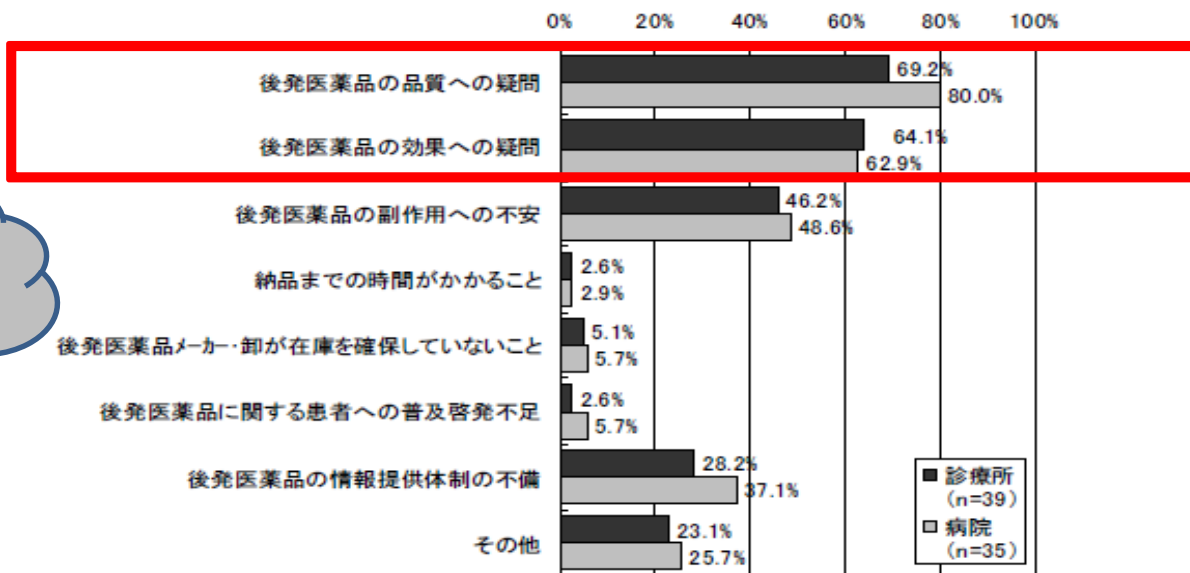


図表 112 外来診療における後発医薬品の処方に関する考え（医師ベース）



(注) 「特にこだわりはない」は一般名処方や「変更不可」欄にチェック等を行わない場合を含む。

図表 113 外来診療において後発医薬品を基本的には処方しない理由
 (「後発医薬品は基本的には処方しない」と回答した医師、複数回答、医師ベース)



医師の不安、不信

広島県医師会

- 広島県医師会ポスター
 - 添加剤などが異なりジェネリック医薬品と先発品は全く同じではない
 - 先発で行われている試験の一部しか行われず、合成法や精製法も異なる場合もあり、ジェネリック医薬品には安全性と有効性が異なる可能性もある
 - 副作用被害救済制度の対象ではない抗がん剤があるなどジェネリック医薬品に適していない医薬品がある

ジェネリック医薬品は先発医薬品で使われた主成分のみは同じなのですが、それ以外の添加物や基剤、あるいは皮膚から吸収しやすくする糖衣は1日1回の処方など先発医薬品とは異なっています。すなわち、**ジェネリック医薬品(後発医薬品)は先発医薬品と全く同じ製剤ではないのです**

ジェネリック医薬品は安い分、先発医薬品で行われた試験の一部しか行われずに販売されています。たとえば毒性試験は行われていません。ジェネリック医薬品と先発医薬品は、合成法や精製法が異なっている場合もあり、基準内に入っているとはいえ主成分の種類・含量についてまで全く同じものではないのです。従って、**ジェネリック医薬品には安全性と有効性が異なる可能性もあるのです**

ジェネリック医薬品によって副作用が生じた場合、副作用被害救済制度で保障されることになっていますが、最終的には当該企業の個別対応となります。十分な対応が可能なか不安なところ。また、その責任の所在は国にもあると考えますが、明らかではありません。そのうえ抗がん剤のように医薬品副作用被害救済制度の対象にならない薬もジェネリック医薬品として販売されています。**ジェネリック医薬品に適していない医薬品があり、これが安易に使われている可能性があるのです**

広島県医師会は学術専門団体として、ジェネリック医薬品の必要性は認めながらもこうした問題点についても懸念しておりました。しかし国は医療費の抑制だけを目的に、医師に対してジェネリック医薬品を処方する努力義務を課しています。努力義務に変われば保険医として活動できなくなる可能性も危惧しているのです。処方せんの種類も「原則としてジェネリック医薬品が処方される」ものに変更しました。第二種ジェネリック医薬品を使って医療費を下げられる効果が期待がなされているのです。**ジェネリック医薬品を選ぶかどうかの最終決定は、薬局での患者の判断にゆだねられる場合が格段に増えることになったのです**

私どもは、皆様方の健康を守り、今後とも医薬品の適正使用に努力する所存です。そのためにも、科学的に安心してジェネリック医薬品を使うことができる医療環境を作ることにも努力をしなければならぬと考えております。

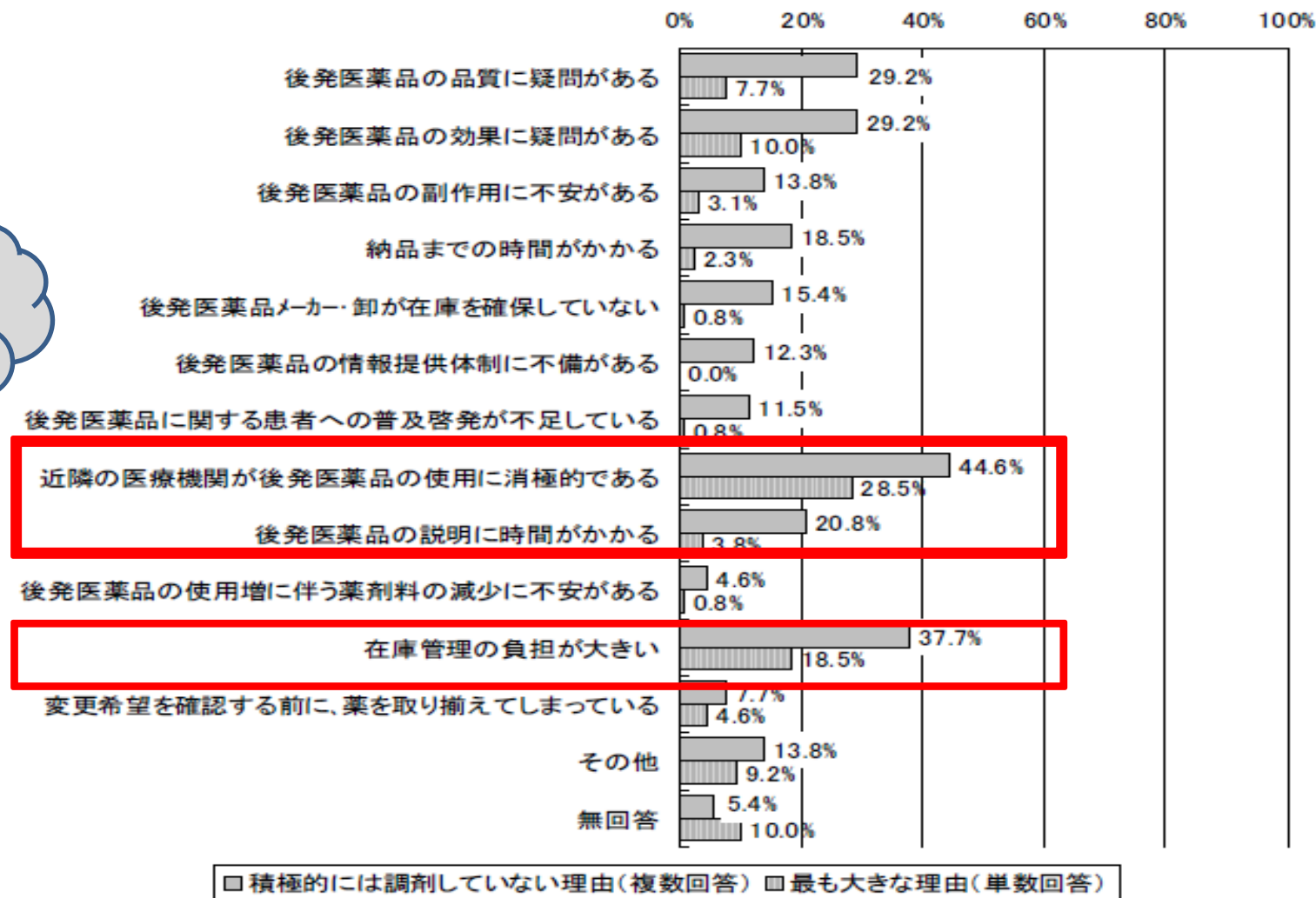
どうぞ私たち医師の真摯をおくみ取りいただきたいと思います。

処方せんを書く際には注意は申しあげたいとは思いますが、ジェネリック医薬品の使用にあたりましては、上記のことについてかかりつけ医や薬剤師とご相談の上、ジェネリック医薬品への変更が吉か否かを決められますようにお願い申し上げます。

広島県医師会

図表 34 あまり積極的には取り組んでいない理由（「後発医薬品の説明・調剤にあまり積極的には取り組んでいない」と回答した薬局、n=130）

薬剤師
の疑問
課題



(注)「その他」の内容として、「短期処方のため」(同旨含め 2 件)、「処方医師が後発医薬品を選択」(同旨含め 2 件)、「患者が不安を感じている」(同旨含め 2 件)等が挙げられた。

平成24年度診療報酬結果検証に係る特別調査

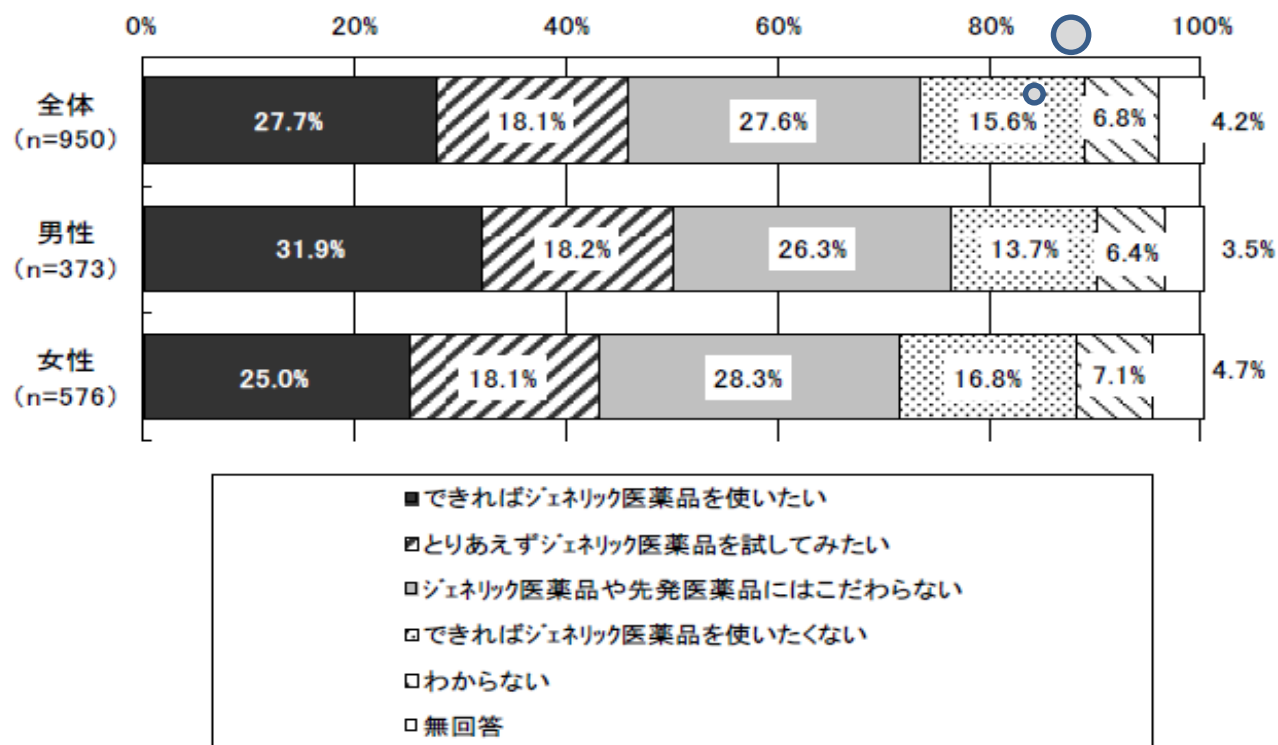
(4) ジェネリック使用に関する経験・意向等

①ジェネリック医薬品に関する使用意向等

1) ジェネリック医薬品の使用に関する考え

患者の意向
「ジェネリックを
使いたくない」
女性に多い

図表 175 ジェネリック医薬品の使用に関する考え (男女別)



(注)「全体」には、性別について無回答の1人が含まれる。

ジェネリック医薬品の品質不安

- ジェネリック医薬品の信頼性は、以前と比較すれば格段に上がっていると考えるが、依然としてジェネリック医薬品に不安を抱く医療関係者もいる
- 国における取組
 - 「ジェネリック医薬品品質情報検討会」の検討結果を医療関係者インターネット等で容易に入手できる体制整備
- 都道府県における取組
 - 都道府県協議会における研修事業
 - ジェネリック医薬品メーカーの工場見学など
- 後発医薬品メーカーおよび業界団体での取り組み
 - 品質管理の徹底や、指摘の有った品目に対する迅速対応

ジェネリック医薬品品質情報検討会

- 趣旨

- ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して、学術的な課題となるものを選定し、必要に応じて当該品目に関する試験検査を実施し、その品質の確認を行うこととする。

- 検討事項

- 学会等での発表・研究論文の内容
- (独)医薬品医療機器総合機構の後発品相談窓口に寄せられた意見・質問・情報など
- その他、ジェネリック医薬品の品質に関する懸念等

- 構成

- 座長 川西徹(国立医薬品食品衛生研究所所長)

ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー

- 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所所長（座長）
- 鈴木 邦彦 （社）日本医師会常任理事
- 小泉 政幸 （社）日本歯科医師会常務理事
- 村松 章伊 （社）日本薬剤師会常務理事
- 武藤 正樹 （一社）日本ジェネリック医薬品学会代表理事
- 渡邊 善照 昭和薬科大学教授
- 西島 正弘 昭和薬科大学学長
- 喜多村 孝幸 日本医科大学武蔵小杉病院教授
- 緒方 宏泰 明治薬科大学名誉教授
- 檜垣 和孝 岡山大学薬学部長
- 楠本 正明 （有）あい薬局代表取締役
- 四方田 千佳子 （一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団
大阪事業所副所長
- 守安 貴子 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科長

ジェネリック医薬品品質情報検討会

後発医薬品の試験検査等の実施による品質確保

中医協 薬-2-1
25.7.31

一般国民

医療機関・大学・製薬企業

医師・薬剤師等

主な相談内容、調査試験結果の概要等を
PMDA及び国衛研HPで公表

後発品の品質に関する懸念

医薬品医療機器総合機構
相談窓口

学会発表、公表論文

・後発品の信頼に対する懸念を払拭するための、試験検査の実施

・注射剤等の原薬不純物について試験検査
・研究論文等の収集・評価

国立医薬品食品衛生研究所
ジェネリック医薬品品質情報検討会

学会等で発表

厚生労働省

ジェネリック医薬品品質情報
http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html

くすり相談窓口
<http://www.info.pmda.go.jp/kusuri/kusurijyoho.html>

・収集された情報の評価
・試験対象品目の選定
・試験結果の評価

・大学、医師会、薬剤師会、企業等10人程度で構成

地方衛生研究所

試験の実施

科学的な分析、試験調査、評価 → 信頼の基盤づくり

ジェネリック医薬品品質情報検討会

<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>

クリックして下さい

会議名	開催日	掲載案件名
第1回	平成20年 7月10日	議事概要 および 会議資料
第2回	平成20年12月17日	議事概要 および 会議資料
第3回	平成21年 7月 2日	議事概要 および 会議資料
第4回	平成22年 1月14日	議事概要 および 会議資料
第5回	平成22年 9月15日	議事概要 および 会議資料
第6回	平成23年 2月 9日	議事概要 および 会議資料
第7回	平成23年 9月28日	議事概要 および 会議資料
第8回	平成24年 2月22日	議事概要 および 会議資料
第9回	平成24年 9月26日	議事概要 および 会議資料
第10回	平成25年 2月25日	議事概要 および 会議資料
第11回	平成25年10月17日	議事概要 および 会議資料
第12回	平成26年 3月 5日	議事概要 および 会議資料
第13回	平成26年 9月 3日	議事概要 および 会議資料
第14回	平成27年 2月23日	議事概要 および 会議資料

抗菌剤の後発品による薬剤熱

大阪大学医学部付属病院感染制御部 橋本章司



- 2006年7月～2007年10月の16ヶ月間
- スルバクタム・アンピシリンおよびセファゾリンナトリウムの後発品2薬剤による約50例の「**薬剤熱**」症例(一部は薬剤性肺炎や血小板減少などを合併)を経験した。
- 薬剤熱の発生頻度が各々の先発薬よりも著明に高いため、当院では2007年10月にこの後発品2薬剤を削除し、先発2薬剤を再採用した。
- その後先発2剤による薬剤熱の頻度は、後発薬採用以前とほぼ同程度であり、後発2薬剤に含まれた**夾雑物**が発熱の原因と考えられた。
- 以上を、平成20年12月17日の第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告を行った。
- 成人病と生活習慣病39巻11号p1243～1247(2009年11月)

注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と 後発医薬品における品質比較

木村康浩*¹, 大浜 修², 土井穂波¹, 柴田ゆうか¹, 木平健治¹
広島大学病院薬剤部¹, 福山大学薬学部²

Quality Assessment of Original and Generic Formulations of Injectable Cefazolin Sodium Products

Yasuhiro Kimura*¹, Osamu Ohhama², Honami Doi¹
Yuuka Shibata¹ and Kenji Kihira¹

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital¹
Faculty of Pharmacy, Fukuyama University²

{ Received December 27, 2007 }
{ Accepted March 3, 2008 }

Very little information is available on the quality of generic products and it has recently been reported that anaphylax shock occurred when a generic formulation of an injectable cefazolin sodium product was used in a patient before surgery. This suggests that the generic product contained impurities that caused such an adverse reaction. It is therefore important to determine the constituents of generic products and compare them with those of the original products.

We analyzed the original cefazolin sodium product and 4 generics of it by means of high performance liquid chromatography in order to determine differences in quality between them. Three impurities were found in the original product and 4 in the generic products, respectively. However, the impurity content of all of the generic products was significantly higher than that of the original product and on analyzing synthetic samples of impurities which could possibly be contained in the cefazolin sodium products, the chromatographic peaks of three of them overlapped with the peaks observed in the chroma-

結 果

1. 各製品における成分分析

各製品の成分を HPLC により分析した結果、クロマ

また、ピーク 4 に相当する欠種物は元来中には認められなかったが、後発品ではすべての製品においてその存在が確認された。なお、各製品のセファゾリン標準溶液を分析した結果、製品間のセファゾリンピーク面積は同等であり、有意差は認められなかった。

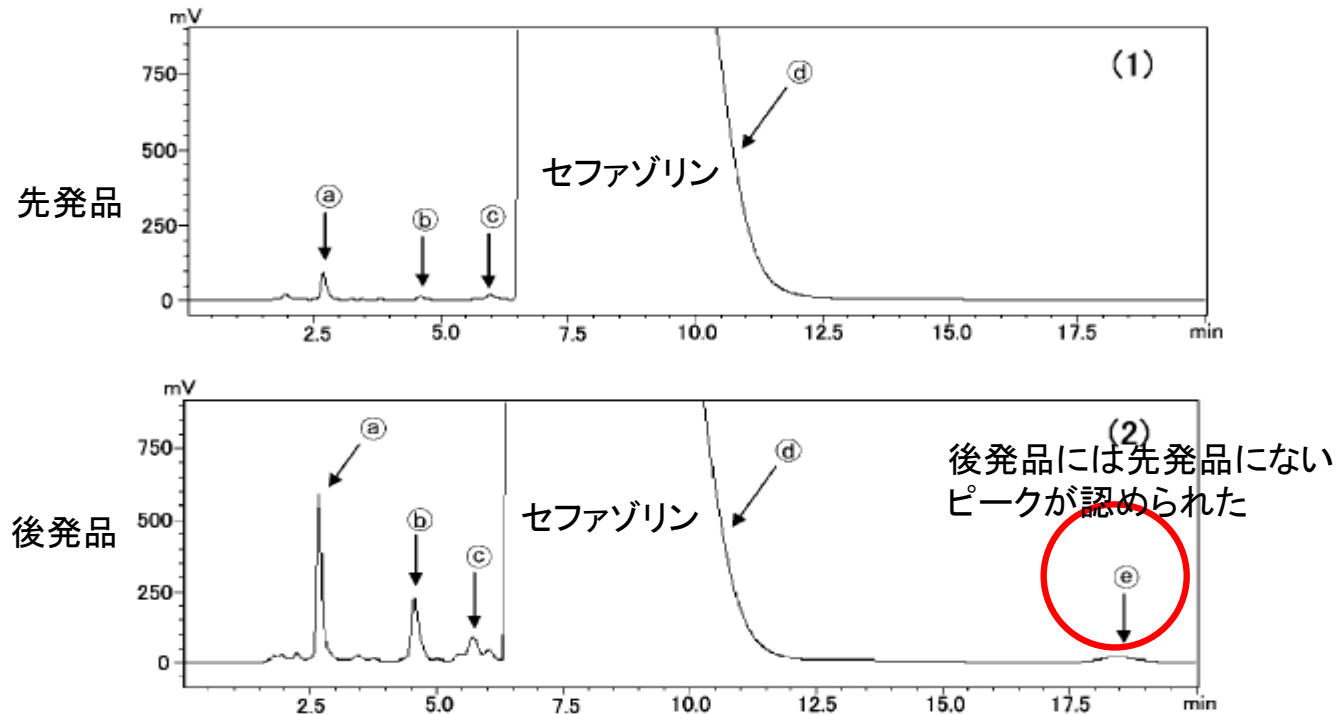


図 2. 注射用セファゾリンナトリウム製剤の HPLC クロマトグラム

(1)先発品 (2)後発品の一例(製品 A)

Ⓐ：ピーク 1, Ⓑ：ピーク 2, Ⓒ：ピーク 3, Ⓓ：セファゾリン,

Ⓔ：ピーク 4

セファゾリンナトリウム注 射用製剤の不純物に関する 検討結果

第9回ジェネリック医薬品
品質情報検討会資料9-3

1. 試験製剤

試験に使用した製剤を表1に示した。

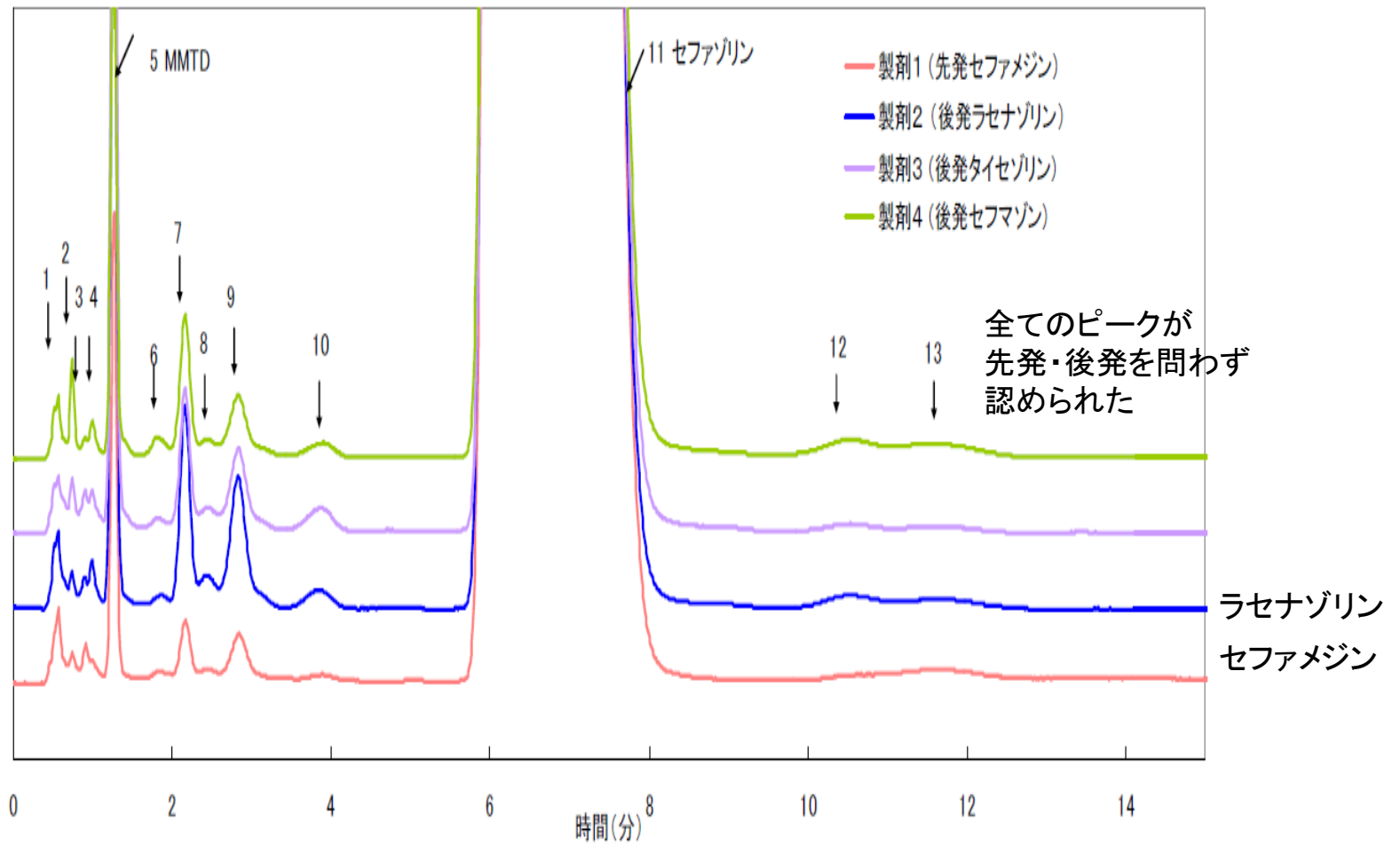
表1. 製剤リスト

製剤番号	製品名	ロットNo.		製造販売元
		日局条件	EP条件	
1(先発)	セファメジン α 注射用1g	A057F01	B017F01	アステラス製薬株式会社
2	ラセナゾリン注射用1g	8R154	9R123	日医工ファーマ株式会社
3	タイセゾリン注射用1g		910365	大洋薬品工業株式会社
4	セフマゾン注射用1g		09G07	ニプロファーマ株式会社

国立医薬品食品衛生研究所薬品部で
先発を含む後発品3製品の再試験を行った

セファゾリン類縁物質 7-Aminocephalosporanic Acid (7-ACA)

図2 注射用セファゾリンナトリウム製剤の HPLC クロマトグラム



それぞれのピーク1.5%以下、合計2.5%以下で規格内 (日本薬局方)

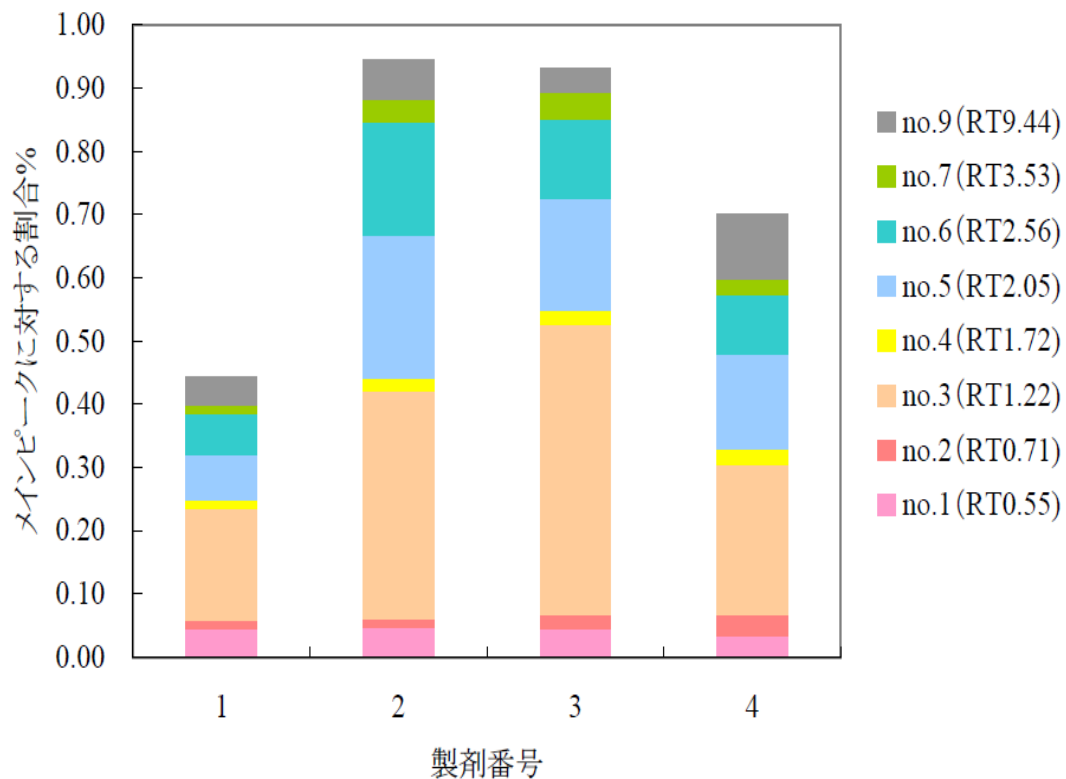


図3 注射用セファゾリンナトリウムのメインピーク以外のピーク面積のセファゾリン面積に対する割合 (%)

リトドリン塩酸塩注射剤の不純物について

○リトドリン塩酸塩注射液の2製剤で、他に比べ高濃度の不純物が見られた

(第2回)

表3 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告された試験結果

表27 リトドリン注射剤液のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合%

Peak No.	1	2	3	4	5*	6	7	8	9	10**	11	12	トレオ体 以外合計
Retention time (min)	2.39	2.62	3.11	3.70	4.23	5.86	6.45	7.47	7.66	13.73	20.47	27.79	
ウテメリン注50mg	-	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-	0.01	-	0.01	0.02
リトドリン注「科薬」	-	0.00	0.00	0.01	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.13
ルテオニン注	-	0.01	0.00	0.05	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.19
リメトラク点滴静注液50mg	-	-	-	0.01	0.04	0.02	0.01	-	0.01	0.03	-	0.07	0.15
ウテロトップ注	0.00	0.15	0.02	1.06	0.08	0.04	0.01	-	0.01	0.10	0.03	0.01	1.40
リトドール点滴静注液50mg	0.00	0.00	-	0.03	0.04	0.02	-	0.01	-	0.02	0.03	0.03	0.17
ピロスデン静注液50mg	-	0.01	-	0.04	0.01	-	-	-	-	0.32	0.04	-	0.10
ウテメナル点滴静注液50mg	-	0.00	-	0.01	0.04	0.01	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.11
リンドルフ注	0.02	0.04	0.02	0.29	0.12	0.02	0.05	0.05	0.06	0.35	0.05	0.08	0.81
ウテロン注	0.00	0.01	0.02	0.03	0.01	-	-	-	-	0.28	0.04	0.01	0.11

* テラミン体

** トレオ体



- メーカーによる原因検討により、加熱滅菌過程での亜硫酸イオン付加が示唆された
- 原薬の供給先変更や工程の改善

(第11回)

表2 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7**	8	9	トレオ体 以外合計
Retention time (time)	3.2	3.7	5.0	6.4	6.8	7.9	11.9	24.1	27.2	
ウテメリン注50mg	-	0.02	0.01	0.01	-	0.01	0.05	0.02	0.06	0.12
ウテロトップ点滴静注液50mg	0.02	0.02	0.01	-	0.01	0.01	0.01	0.03	-	0.11
リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」	0.02	0.02	0.01	-	-	-	0.01	0.03	-	0.08

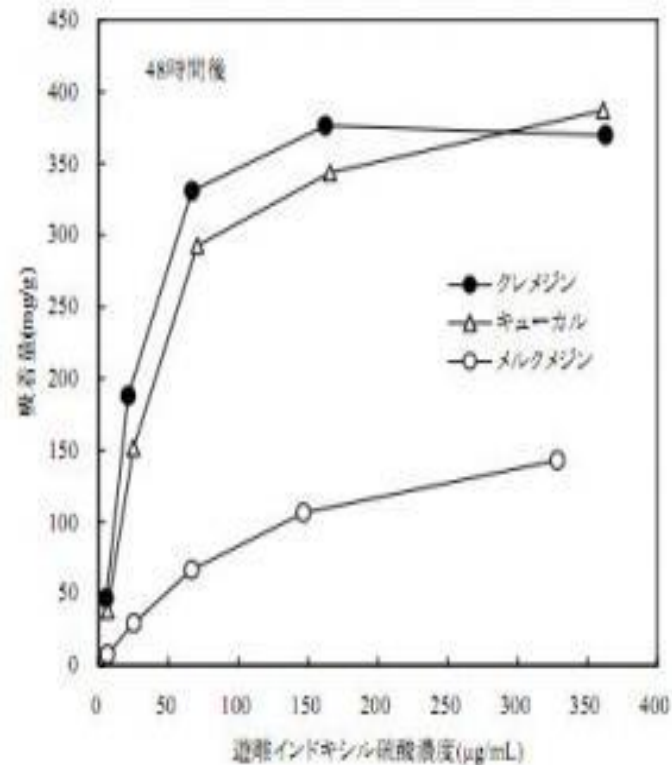
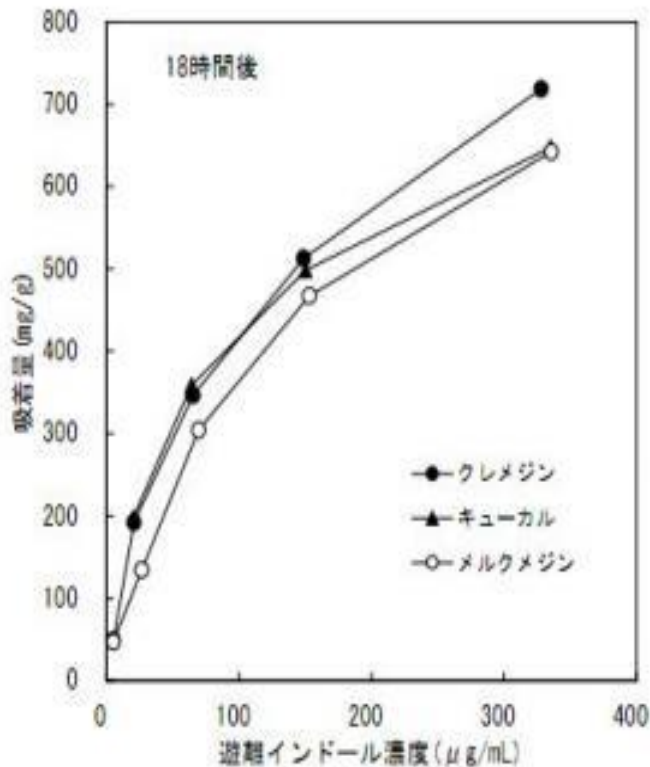
** トレオ体

- 市販製剤における当該不純物の減少を確認した
- 臨床関係の情報について、引き続き情報収集を行う

球形吸着炭

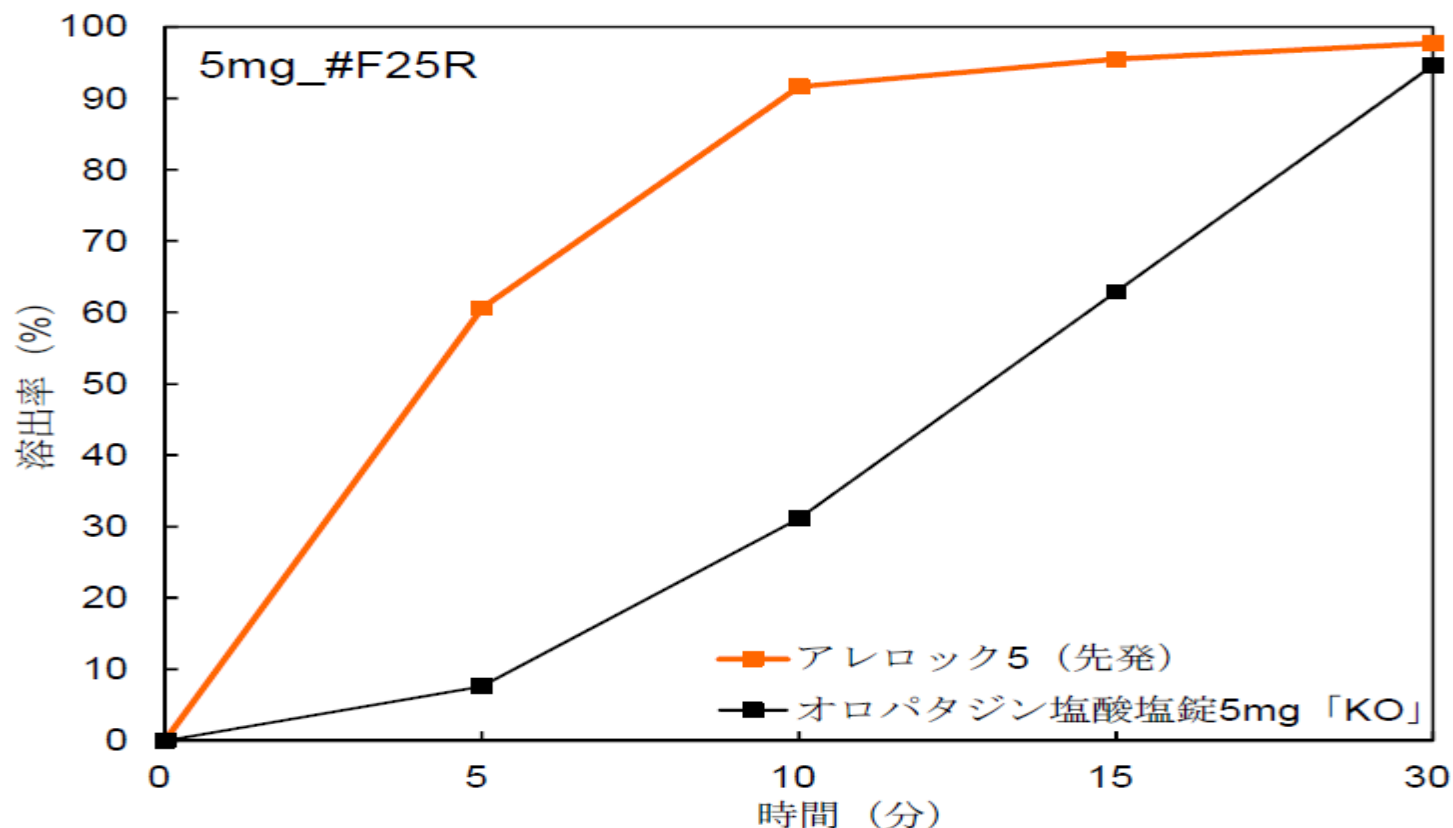
インドール吸着能

インドキシル硫酸吸着能



オロパタジン塩酸塩錠の溶出動態

(第14回ジェネリック医薬品品質情報検討会2015年2月23日)



オロパタジン塩酸塩錠5mg「KO」はメーカー自主回収となった！

イトラコナゾール製剤の溶出性評価

- イトラコナゾール(抗真菌薬)は難溶性であり、結晶状態では消化管で溶解・吸収されにくいいため、先発、後発の経口製剤ともにアモルファス化という特別な工夫がなされている
- 製剤間でイトラコナゾールの血中濃度に差が見られるとの学会発表があり、検討会の検討対象とした(第1回)
- WGの検討で、先発品がロット間で大きく異なる溶出性を示した
- 先発企業による試験で、先発製剤の **生物学的に同等と判断できないロットの存在** が明らかとなった(規格試験には合格)
- 臨床情報も勘案し、有効性と安全性への直接的な影響はないとするメーカーの判断を検討会です承
- 本剤の特性について医療機関への情報提供を進める
- 特別な製剤加工を必要とする医薬品においては、安定した製品供給を保証するための **工程管理や品質評価** が、特に重要となる

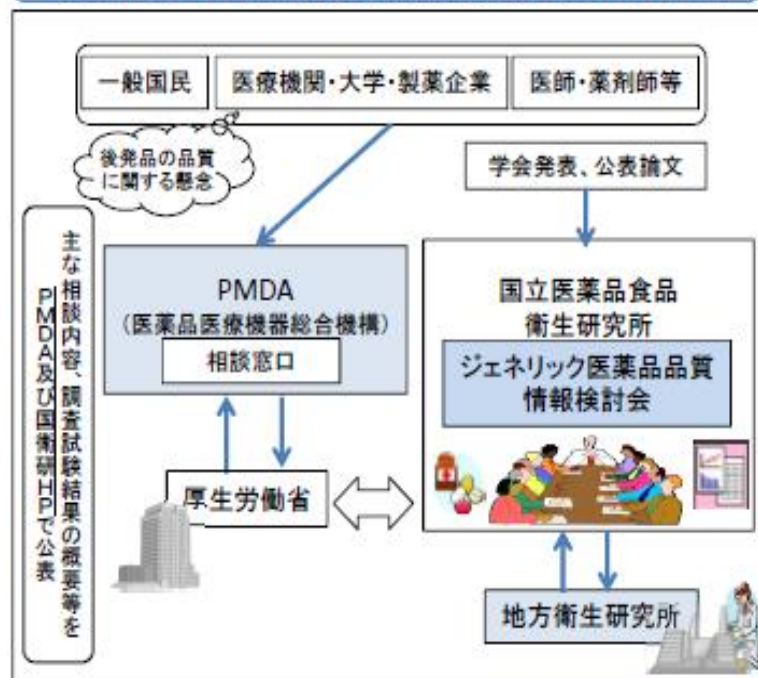
学術的評価と監視指導を連動させた一元的な品質確保の推進

厚生労働省においては、後発医薬品の品質確保のため、現在、以下の取り組みを実施。

- ・学会発表等やPMDA相談窓口寄せられた意見等について、ジェネリック医薬品品質情報検討会で学術的な評価を行う「後発医薬品品質情報提供等推進事業」
- ・一斉監視指導の一環として、流通品の品質確認を行う「後発医薬品品質確保対策事業」

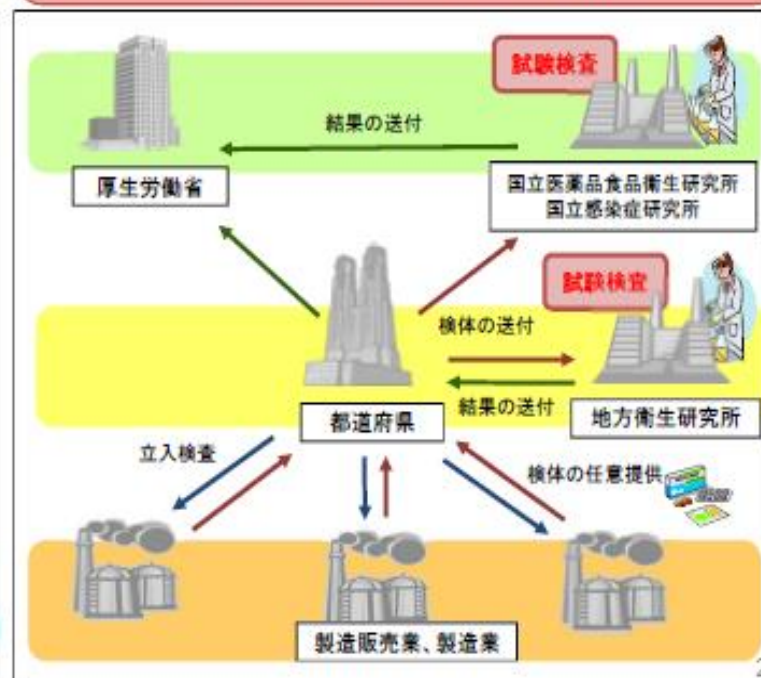
後発医薬品品質情報提供等推進事業

- ・後発医薬品の品質の信頼性のさらなる向上を図るため、学会発表等やPMDAの後発医薬品相談窓口寄せられた意見等について、科学的に検討。
- ・必要に応じて医薬品に関する試験検査実施(約100品目/年)。



後発医薬品品質確保対策事業

- ・先発医薬品と後発医薬品の同等性を確保するため、一斉監視指導において、立ち入り検査によるGMPの指導を行うとともに、品質確認のための試験検査を実施(約400品目/年)。



パート3

オーソライズドジェネリック



アレルギー性疾患治療剤

日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩錠

フェキソフェナジン塩酸塩錠

Fexofenadine Hydrochloride

商品名

近日常用

30mg (SANIK)

60mg (SANIK)

用法

日本初の

オーソライズドジェネリックです

Authorized
Generic

Fexofenadine Hydrochloride

【禁忌】次の患者には投与しないこと】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効用・効果、用法・用量、副作用については患者の添付資料「フェキソフェナジン」を必ずお読みください。



Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.

日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩錠

フェキソフェナジン塩酸塩錠

60mg (SANIK)

60mg

副作用

錠 (PTP)

フェキソフェナジン塩酸塩錠 (SANIK)

オーソライズド・ジェネリック (AG:Authorized Generic)とは？

- 特許期間中に先発薬メーカーが子会社などに独占販売権を与え、他のGEに先駆けて発売する医薬品をAGと呼ぶ
- 先発薬と全く同じ薬なので、生物学的同等性試験などはない
- 米国などでは、新薬の特許が切れるとあっという間にGEに置き換わる
- これに対し先発薬メーカーは、特許係争や適応追加といった対抗措置を取るが、その1つとして自らGEをつくる
- 同一原薬、同一製法で、適応も全く同じですから、置き換えにまつわる問題はないジェネリックと言える

武田薬品ブロプレスのAG、 あすか製薬が発売へ

- 武田薬品工業は2014年5月16日、あすか製薬が承認を取得しているARB「ブロプレス」(一般名＝カンデサルタン)のオーソライズド・ジェネリック(AG)、「カンデサルタン錠あすか」について、あすかが6月の薬価追補収載後に発売することを明らかにした。
- 他社に先駆けて発売されるAGはこれが初めて
- ブロプレスは2013年度売り上げが1258億円
- あすか製薬は他社がジェネリック参入以前3～6カ月早く販売することができる
- (2014年5月16日)

AGのメリットとは

- ユーザー側
 - 先発薬と全く同じ薬なので、同等性や適応違いなどを気にする必要がない
 - 使い慣れた薬をそのままGEの価格で使える
 - ただし、名称は一般名に変わる
 - AGはジェネリックの市場の競争性を高め、歓迎すべき
- メーカー側
 - ジェネリックに市場を占有される前に、AGで市場占有できるメリットがある

AGにも実は種類がある



材料



レシピ



コック



キッチン

全て先発メーカーと同じ、子会社が製造

先発メーカーと同じ

子会社が製造

原薬企業は異なる

レシピは同じ

子会社が製造

生物学的
同等性試験
いらない

生物学的
同等性試験
必要な場合がある

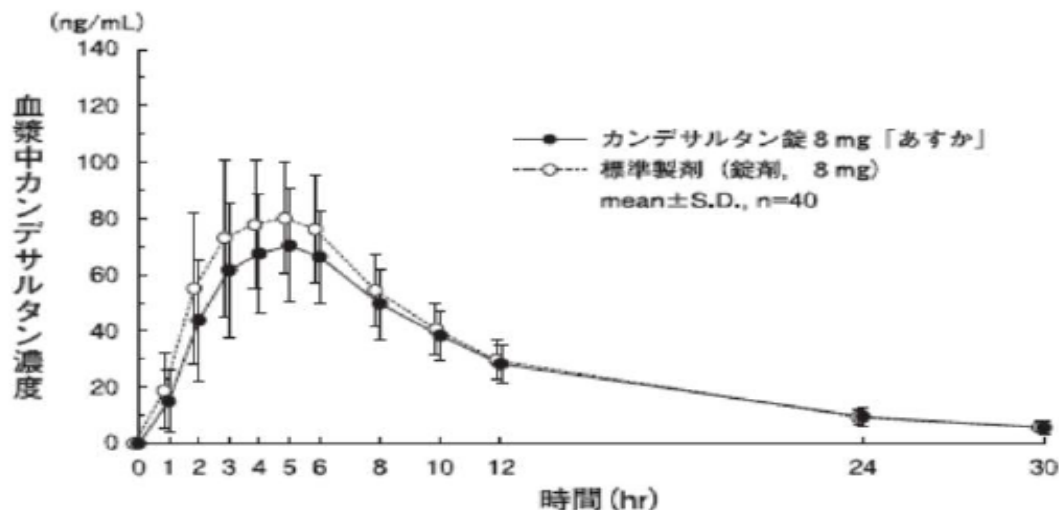
1) 生物学的同等性試験⁶⁾

<カンデサルタン錠 8mg 「あすか」>

健康成人男性にカンデサルタン錠 8mg 「あすか」と標準製剤それぞれ1錠（カンデサルタンシレキセチルとして 8mg）をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中カンデサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、AUC₀₋₃₀ 及び Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.867) \sim \log(0.958)$ 及び $\log(0.813) \sim \log(0.950)$ で生物学的同等性の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

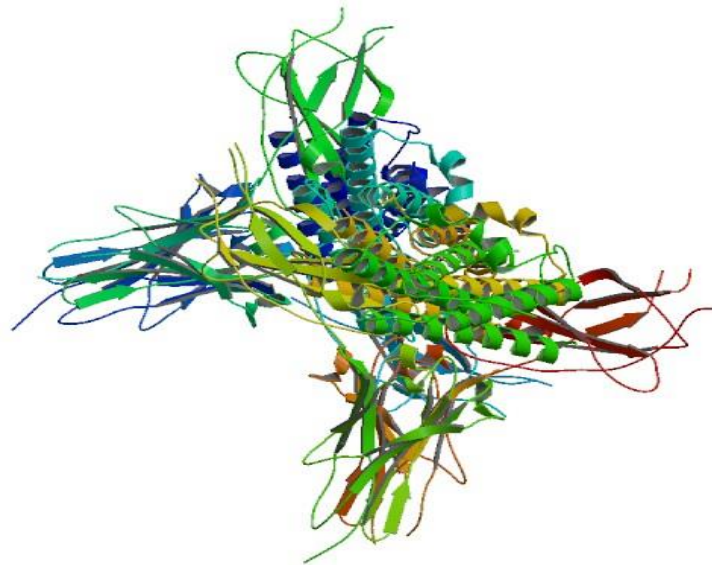
	AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カンデサルタン錠 8mg 「あすか」	834.8 ±177.4	76.47 ±20.28	4.6 ±1.2	7.6 ±1.5
標準製剤 (錠剤、8mg)	918.9 ±200.6	87.25 ±23.63	4.7 ±1.1	7.4 ±1.5

(mean ± S.D., n=40)



パート4

バイオ医薬品とバイオシミラー



フィルグラスチム

A県立中央病院 医薬品購入額トップ10

購入額のトップ10位のうち
7つまでバイオ医薬品

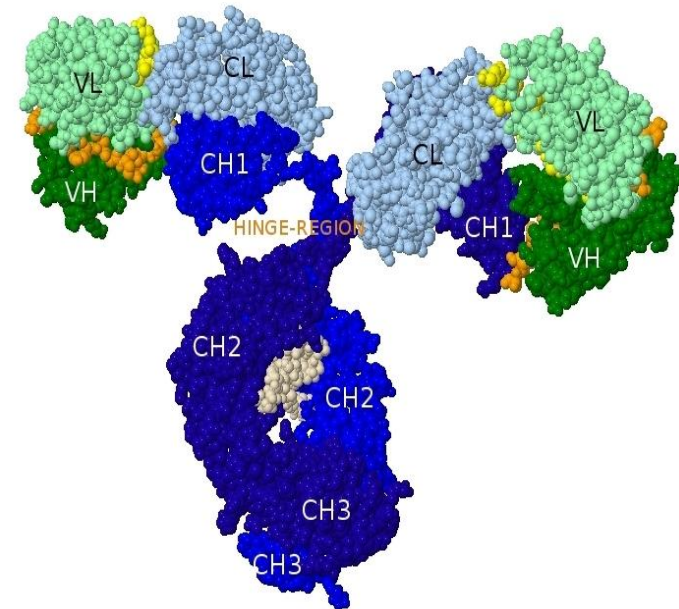
順位	物品名	規格	メーカー	購入金額
1	レミケード点滴静注用100	100mg	田辺三菱製薬	¥53,103,000
2	アバスチン点滴静注用400mg	16ml 1V	中外製薬	¥51,147,950
3	ソリリス点滴静注300mg	※ 30ml	アレクシオンファーマ合同会社	¥29,362,500
4	ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/ 0.23ml	専用フィルター付採液針 添付	ノバルティスファーマ	¥29,103,000
5	リツキサン注10mg/mL	500mg 50ml×1	全薬工業	¥26,468,400
6	エルプラット点滴静注射液100mg	100mg	ヤクルト	¥21,889,280
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

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
- ・ **薬価が超高額である**



モノクロナール抗体

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

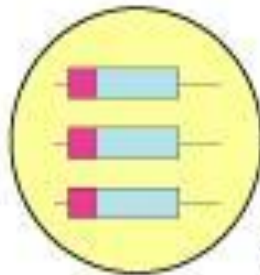
新規分子探索
(生理活性タンパクや抗原の同定)



データベース



遺伝子
組換え体



発現

組換え
タンパク



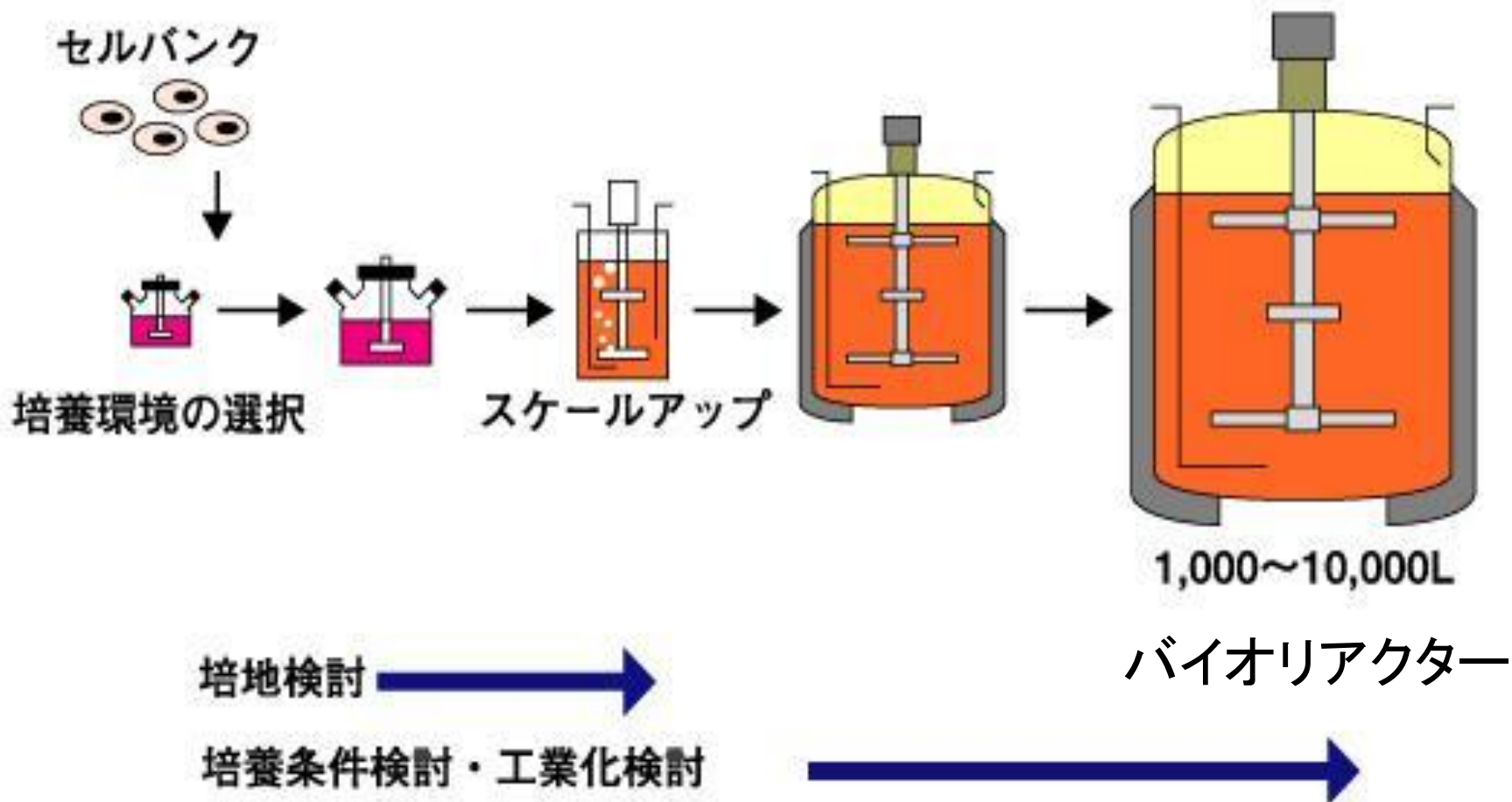
組換えタンパク評価

- 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

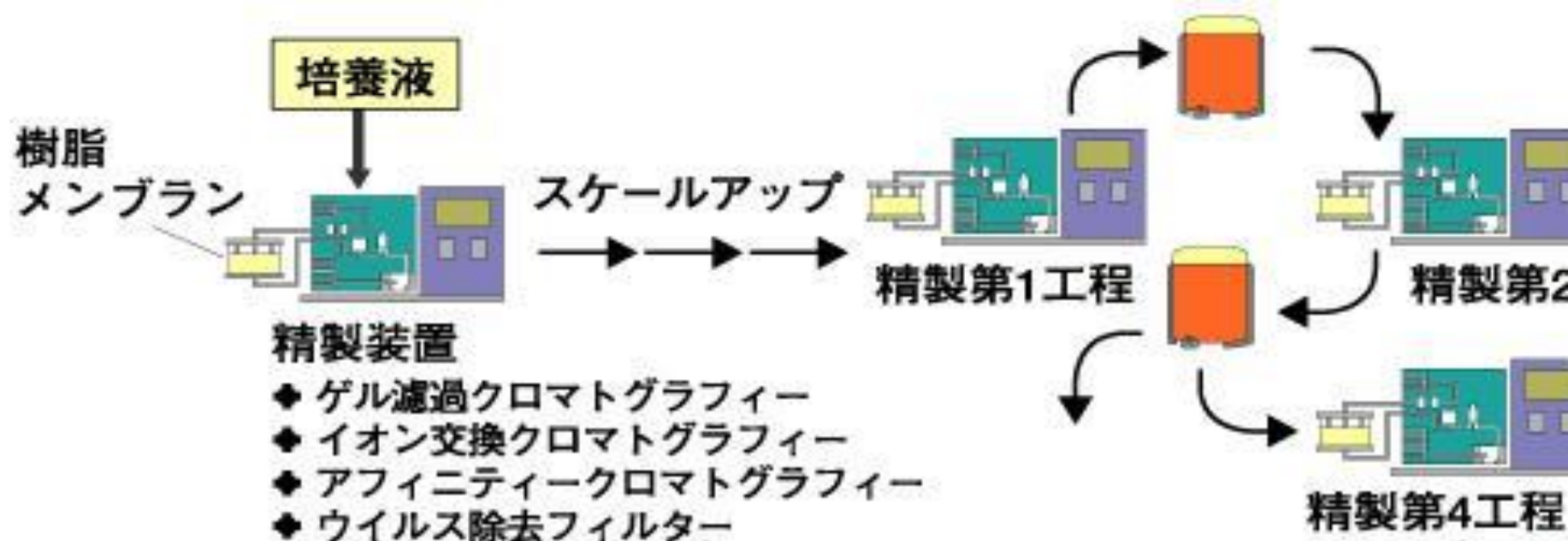
医薬品生産のための動物細胞培養条件の検討とスケールアップ



バイオリアクター



協和発酵キリン資料より



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

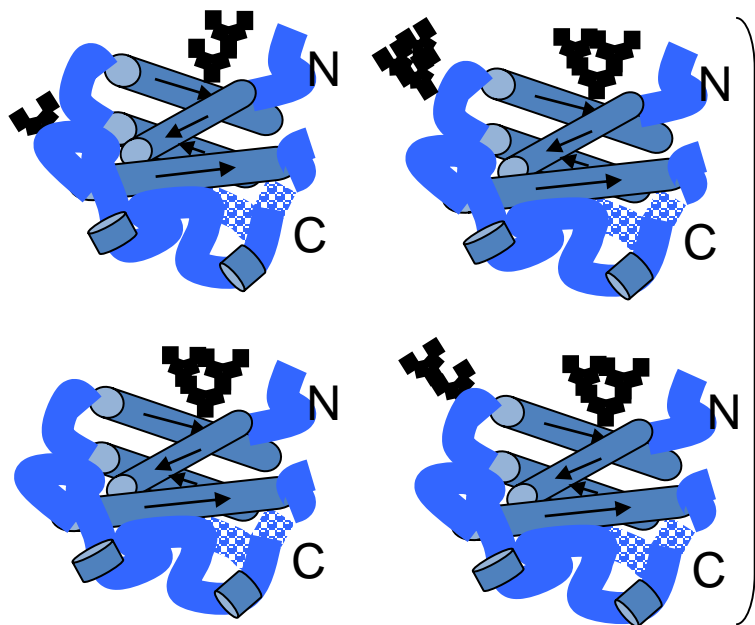
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物
保存中の目的物質分解・変性物も含む

製造工程由来不純物

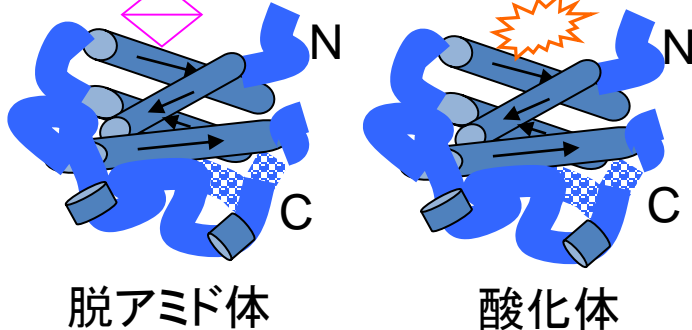
製造工程に由来する不純物。
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

バイオ医薬品の品質特性

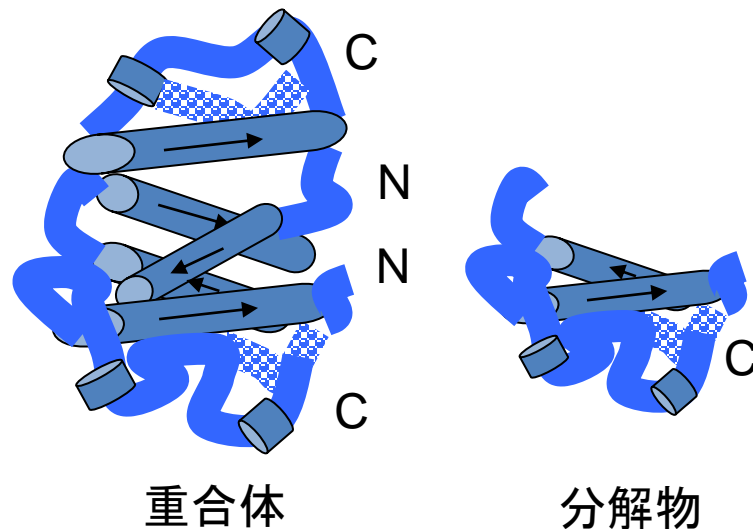
目的物質



目的物質関連物質

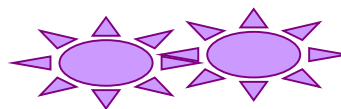
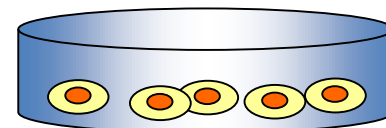


目的物質由来不純物



工場由来不純物

・宿主細胞蛋白質



感染因子など

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 α	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

2009年にバイオシミラ
ーガイドラインが発出

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。

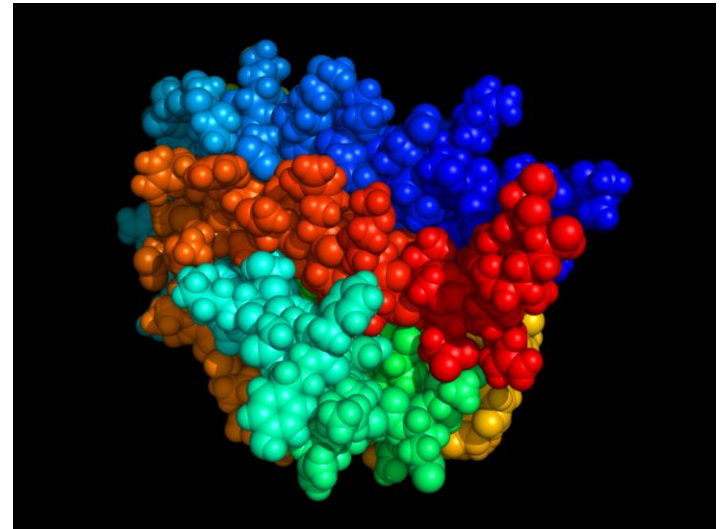
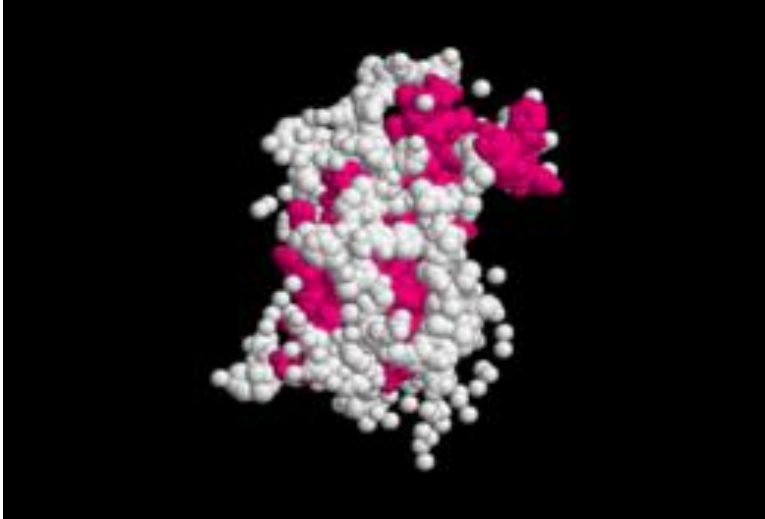
現在市場に出ているバイオ後続品

- 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

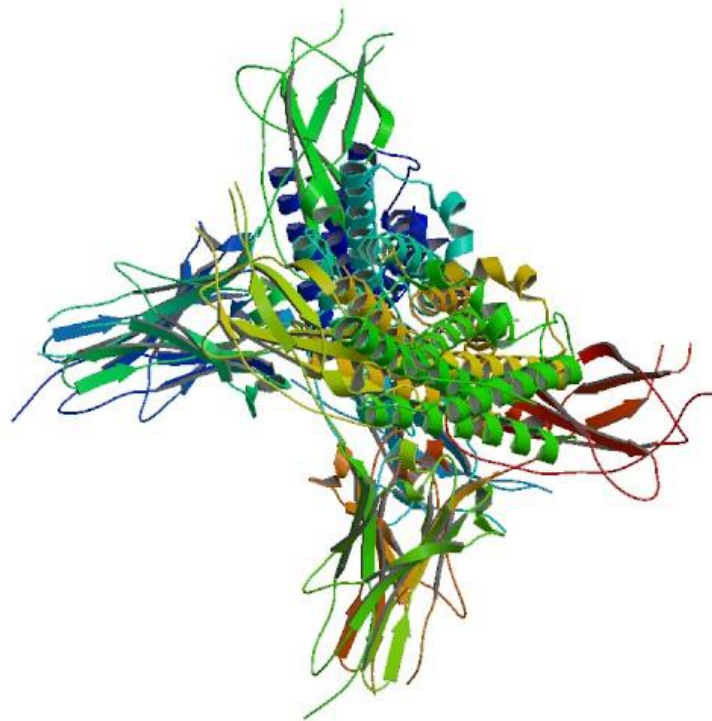


現在市場に出ているバイオ後続品

フィルグラスチム(顆粒球コロニー刺激因子)

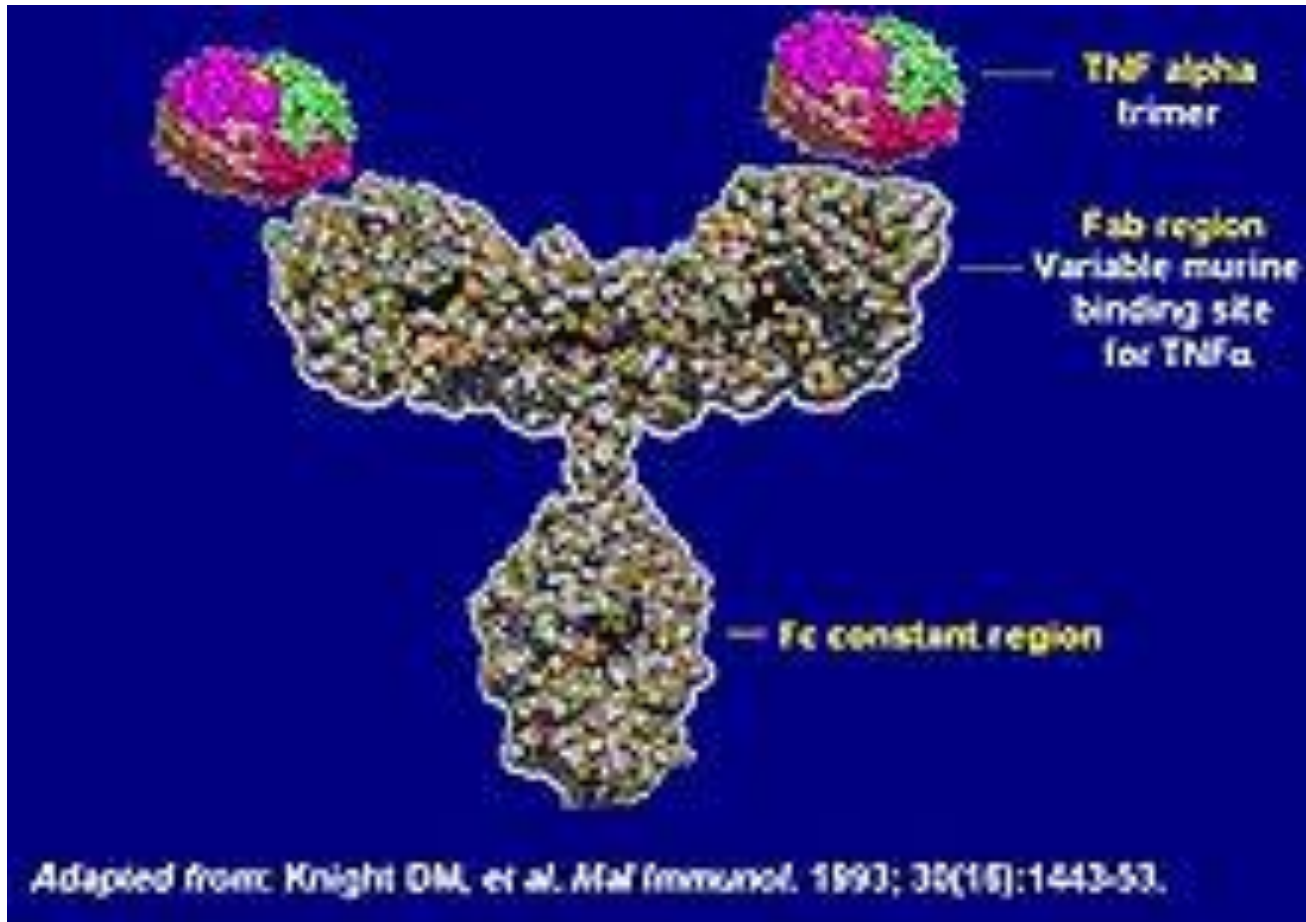
175個のアミノ酸、分子量:約18,799

2013年

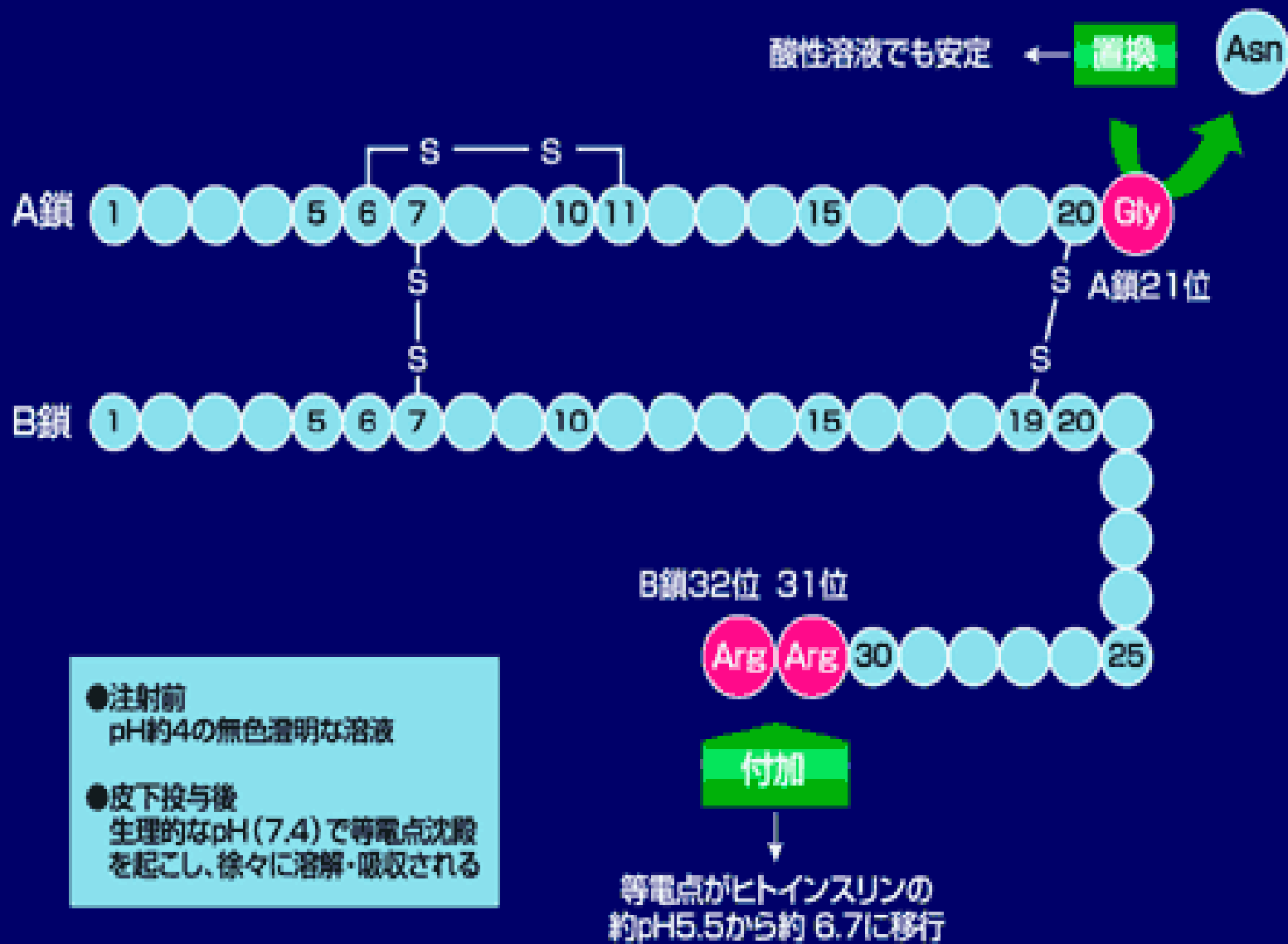


インフリキシマブ

- TNF α モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



グラルギンの製剤設計



日本におけるバイオシミラー（BS）の薬価算定

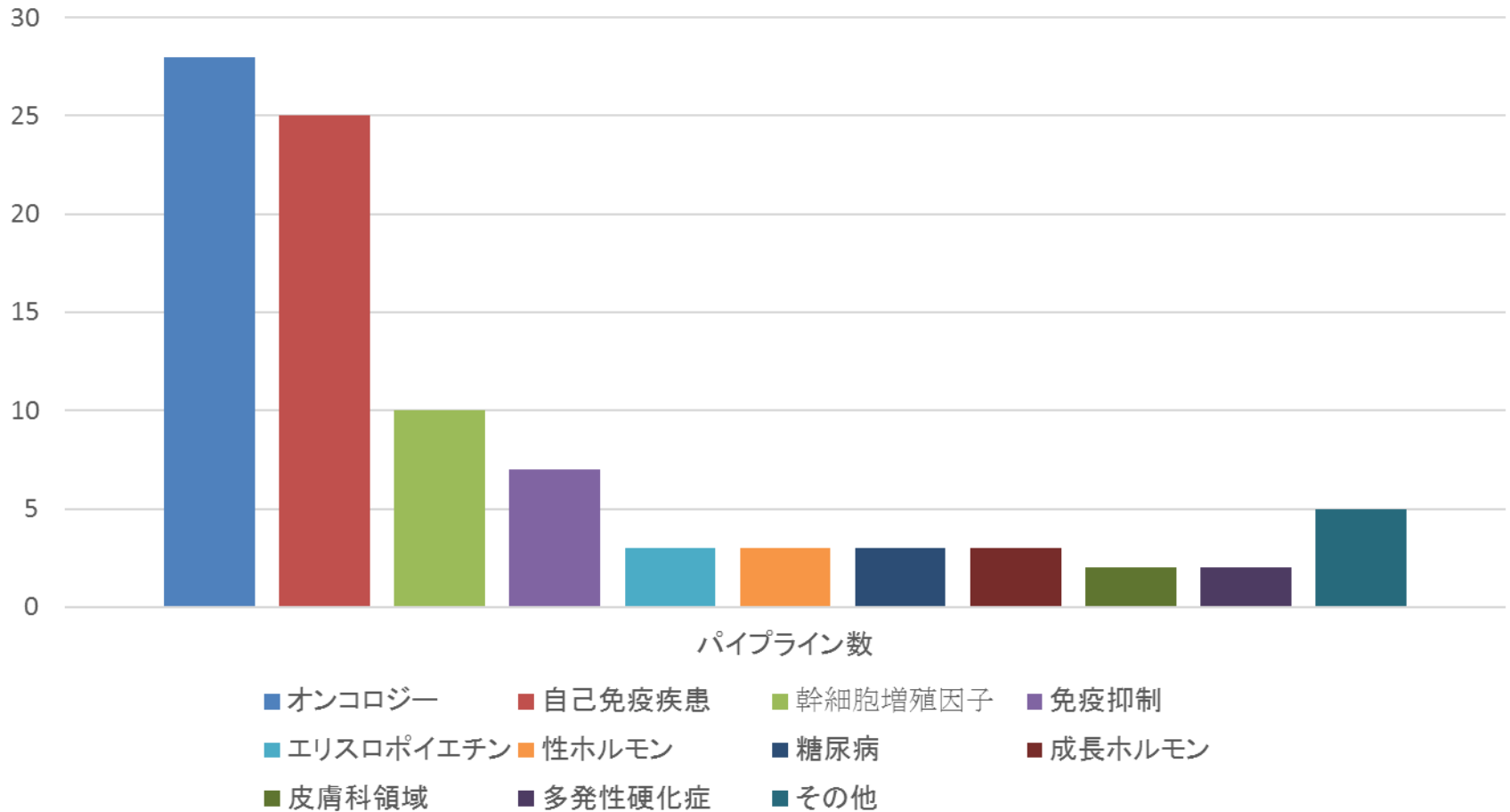
承認申請項目	先発品	BS	後発品
薬物動態	○	○※	同等性試験
臨床試験	○	○※	×
薬価	100%	70~77%	70%

※：一部不要

バイオシミラーの薬価算定

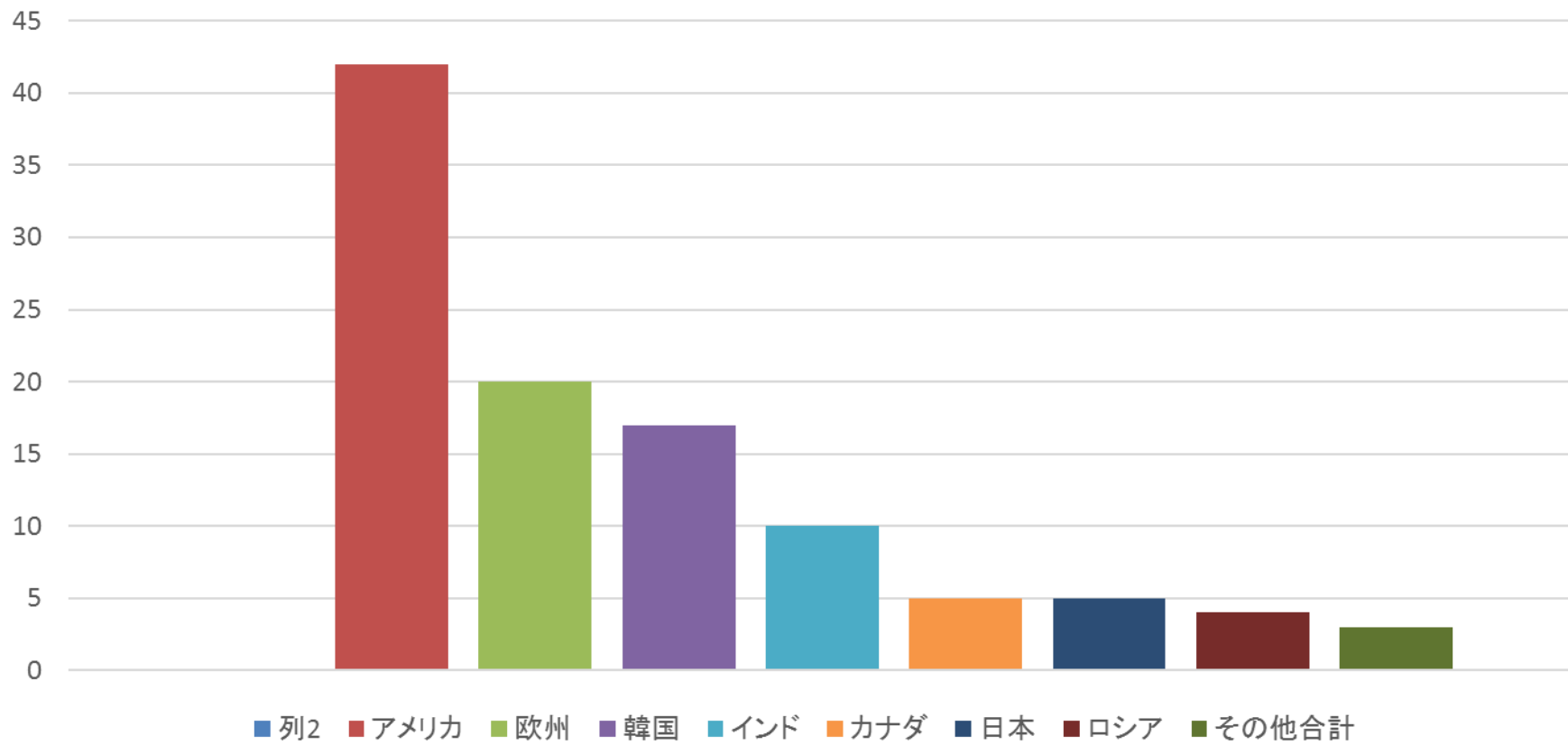
先行バイオ医薬品の0.7倍を基本として、患者を対象に実施した臨床試験の充実度に応じて、10%を上限として加算する

世界のバイオシミラー①

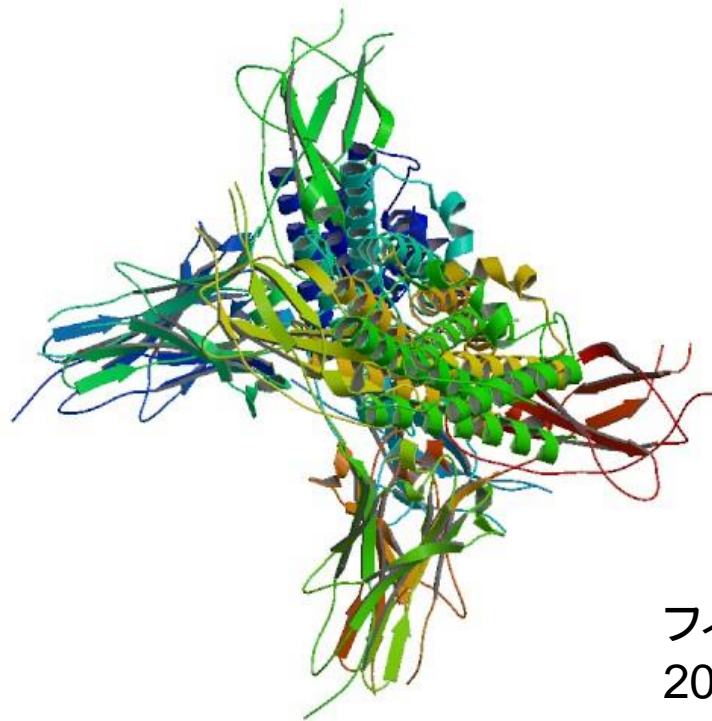


世界のバイオシミラー②

グラフタイトル



フィルグラスチムBSの承認過程



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

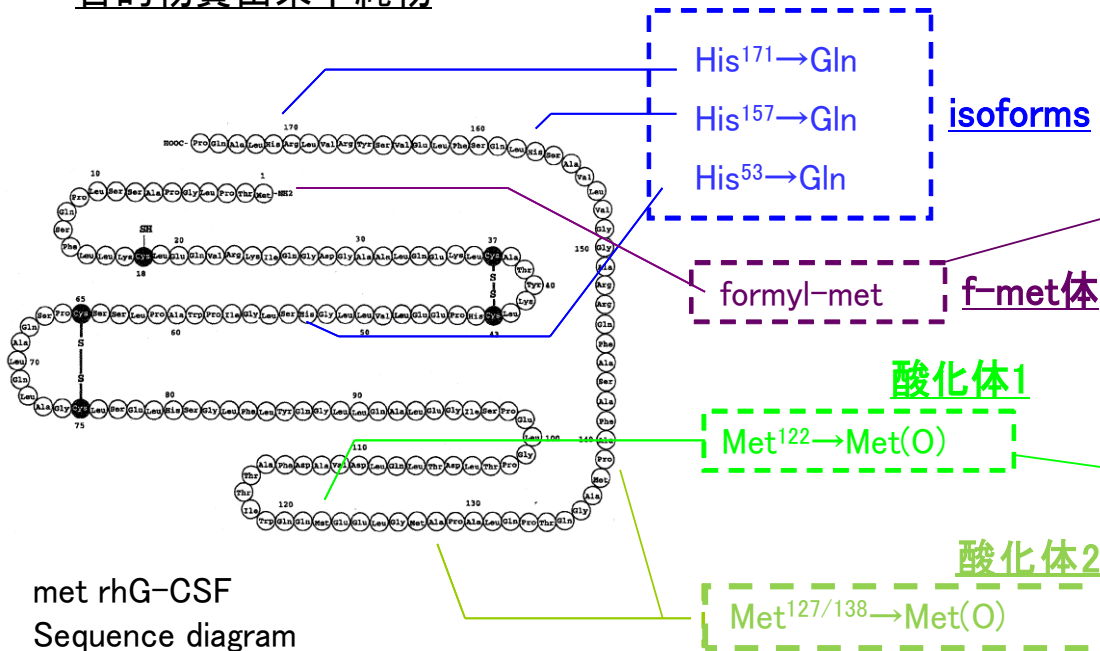
試験項目	本剤 原薬	本剤 製剤	グラン 製剤	試験項目	本剤 原薬	本剤 製剤	グラン 製剤
構造・組成				免疫学的性質			
アミノ酸組成	●	—	公知情報	EIA	●	—	●
アミノ酸配列	●	—	公知情報	ウエスタン・ブロット	●	—	●
N末端アミノ酸配列	●	—	公知情報	生物学的性質			
C末端アミノ酸配列	●	—	公知情報	生物活性(NFS-60細胞増殖)	●	●	●
ジスルフィド結合	●	—	公知情報	不純物			
ペプチドマッピング	●	—	●	サイズ排除HPLC	●	●	●
CDスペクトル	●	—	●	イオン交換HPLC	●	●	●
物理的・化学的性質				逆相HPLC	●	●	●
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	●	●	●	エンドトキシン	●	●	●
Native-PAGE	●	—	●	安定性試験			
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

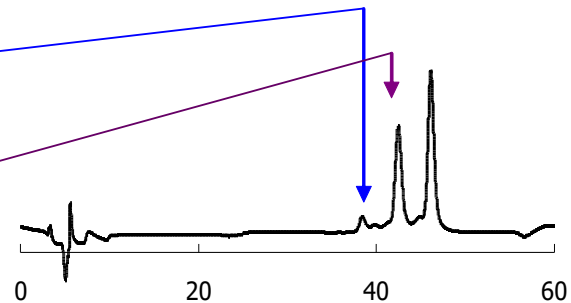
試験項目	結果概要
アミノ酸組成	DNA配列から予測されるアミノ酸組成及び文献値と一致した。
アミノ酸配列	DNA配列から予測されるアミノ酸配列及び文献値と一致した。
N末端アミノ酸配列	N末端アミノ酸配列は、Met-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Pheであり、DNA配列から予測されたN末端アミノ酸配列及び文献値と一致した。
C末端アミノ酸配列	C末端アミノ酸配列は、Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Proで、DNA配列から予測されたC末端アミノ酸配列及び文献値と一致した。
ジスルフィド結合	37残基目と43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

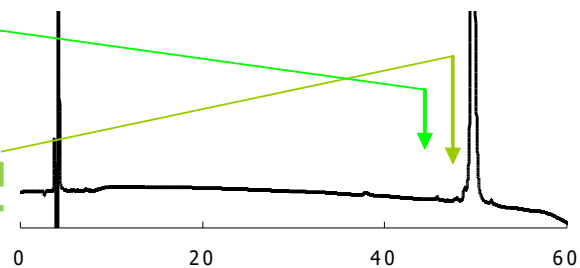
目的物質由来不純物



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

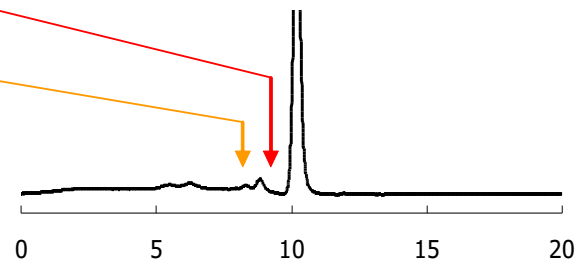
Dimer

Multimer

製法・分析手法の進歩

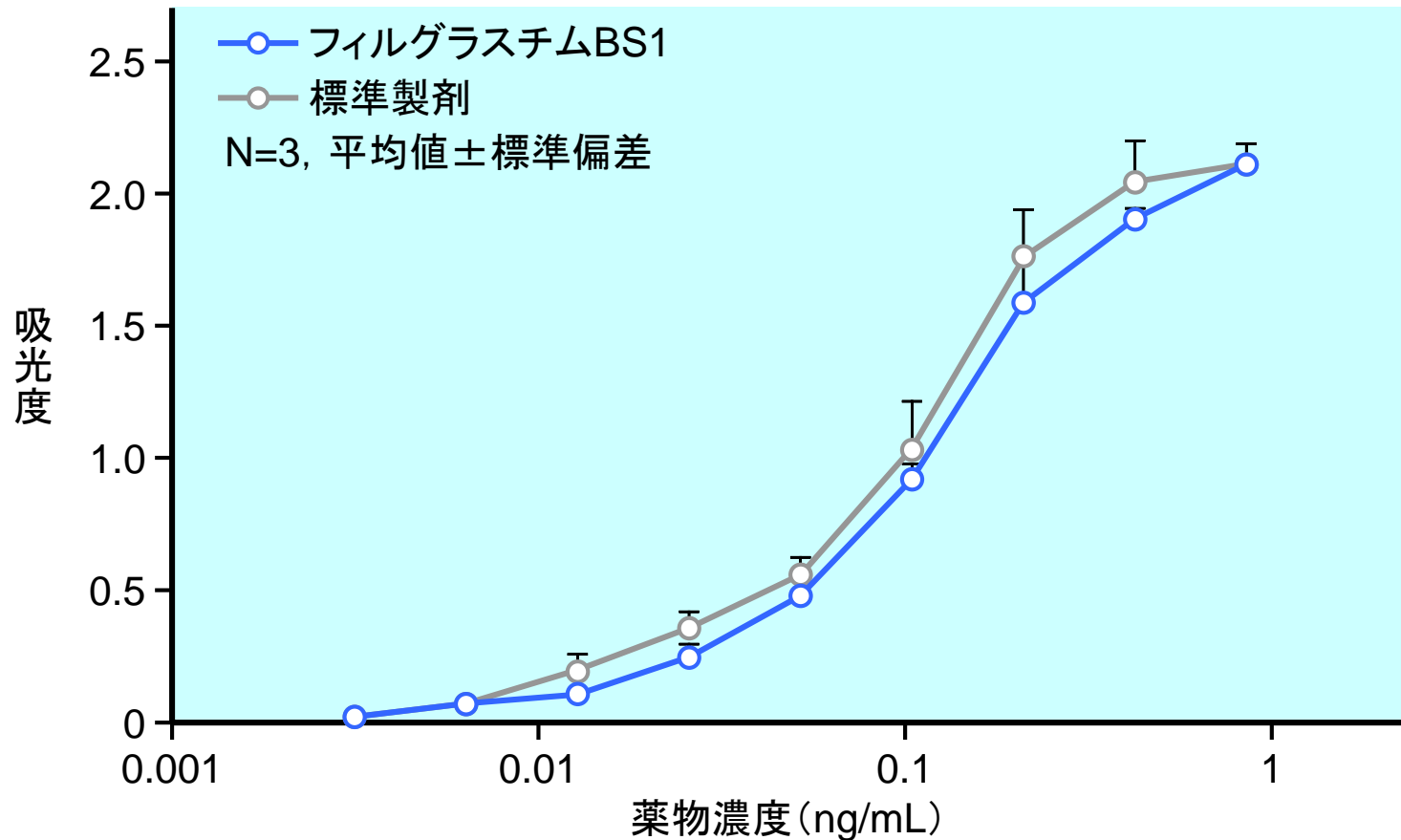
↓
恒常性と頑健性のある
高品質の製品

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 3×10^4 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。

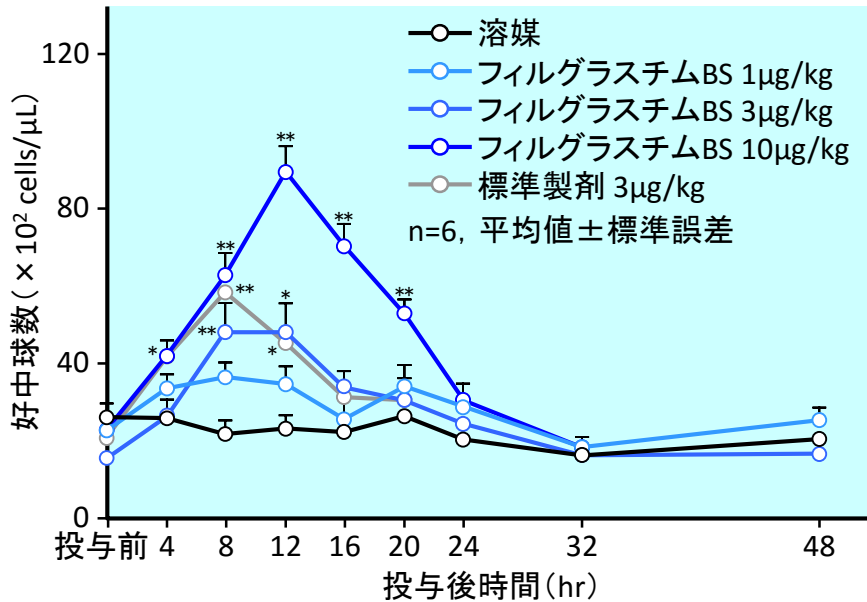


標準製剤: グラン製剤

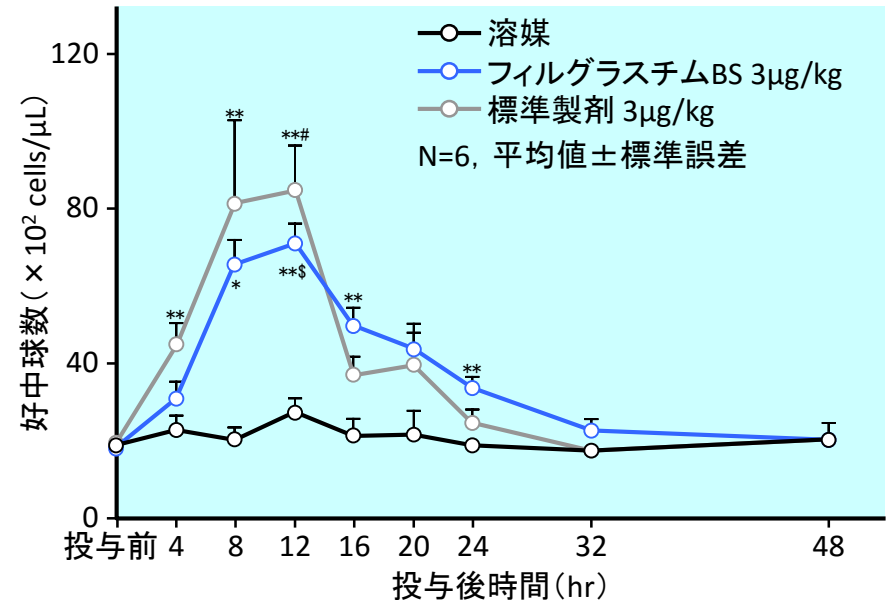
好中球数増加作用: 正常ラット

〈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】



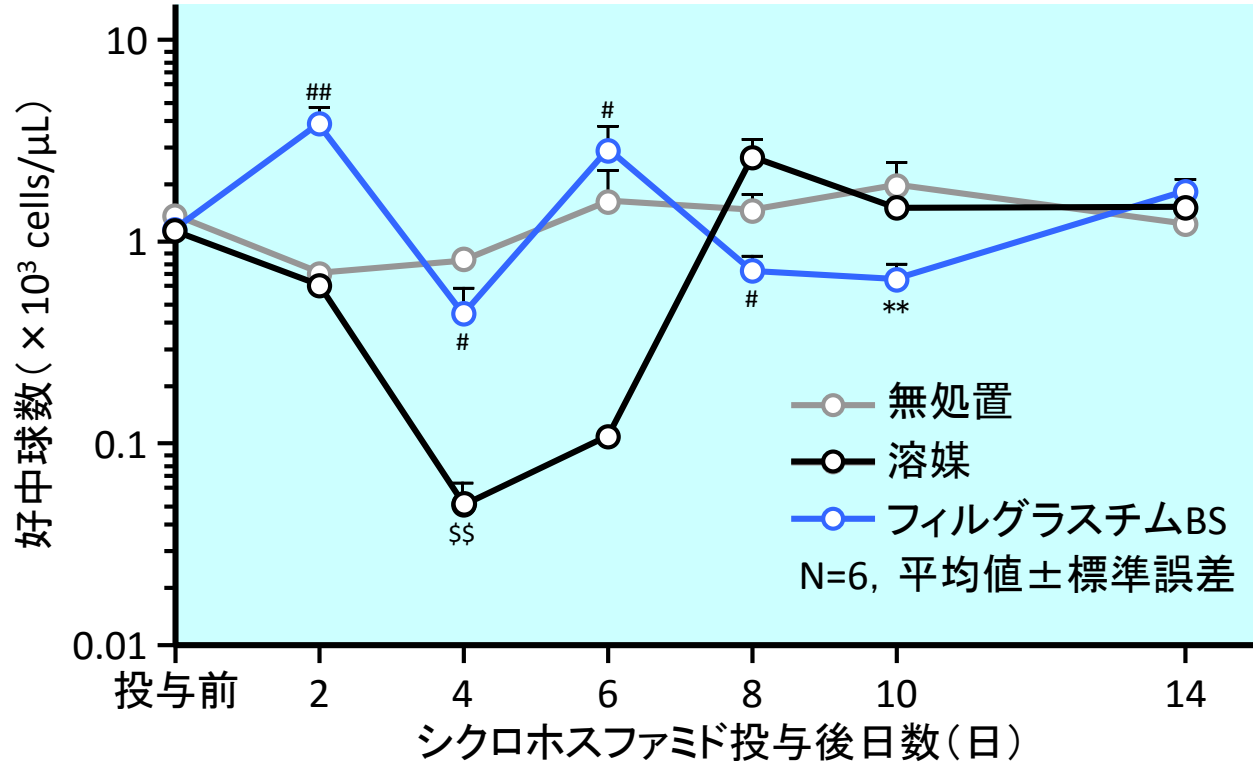
*および**: 溶媒投与群に対する統計学的有意差を示す (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Dunnettの多重比較検定)。

\$: 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 μ 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">・20歳以上40歳未満の者・体重が50kg以上80kg以下で、BMI[体重(kg)÷身長(m)²]が18.5以上25.0未満の者・第Ⅰ期の投与前検査において、白血球数が3,300～8,000/mm³の者・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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・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・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者
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 ² 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 ₀₋₄₈ 、C _{max} 薬力学的パラメータ : 最大好中球絶対数(ANC C _{max})、最大好中球絶対数到達時間(ANC T _{max}) 最大CD34陽性細胞数(CD34 ⁺ C _{max})、最大CD34陽性細胞数到達時間(CD34 ⁺ T _{max})
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

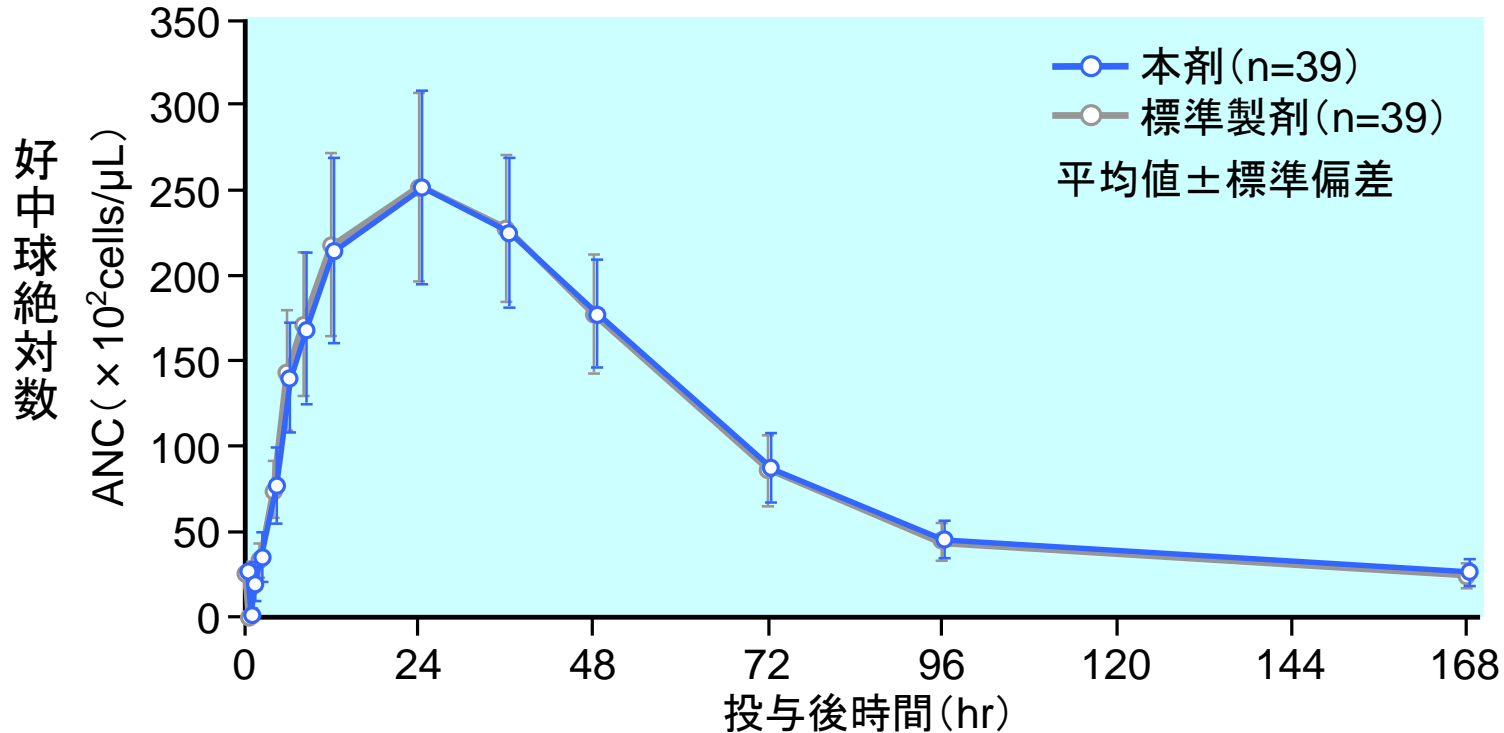
G-CSF(Granulocyte-colony stimulating factor) : 顆粒球コロニー形成刺激因子

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

CD34⁺ (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



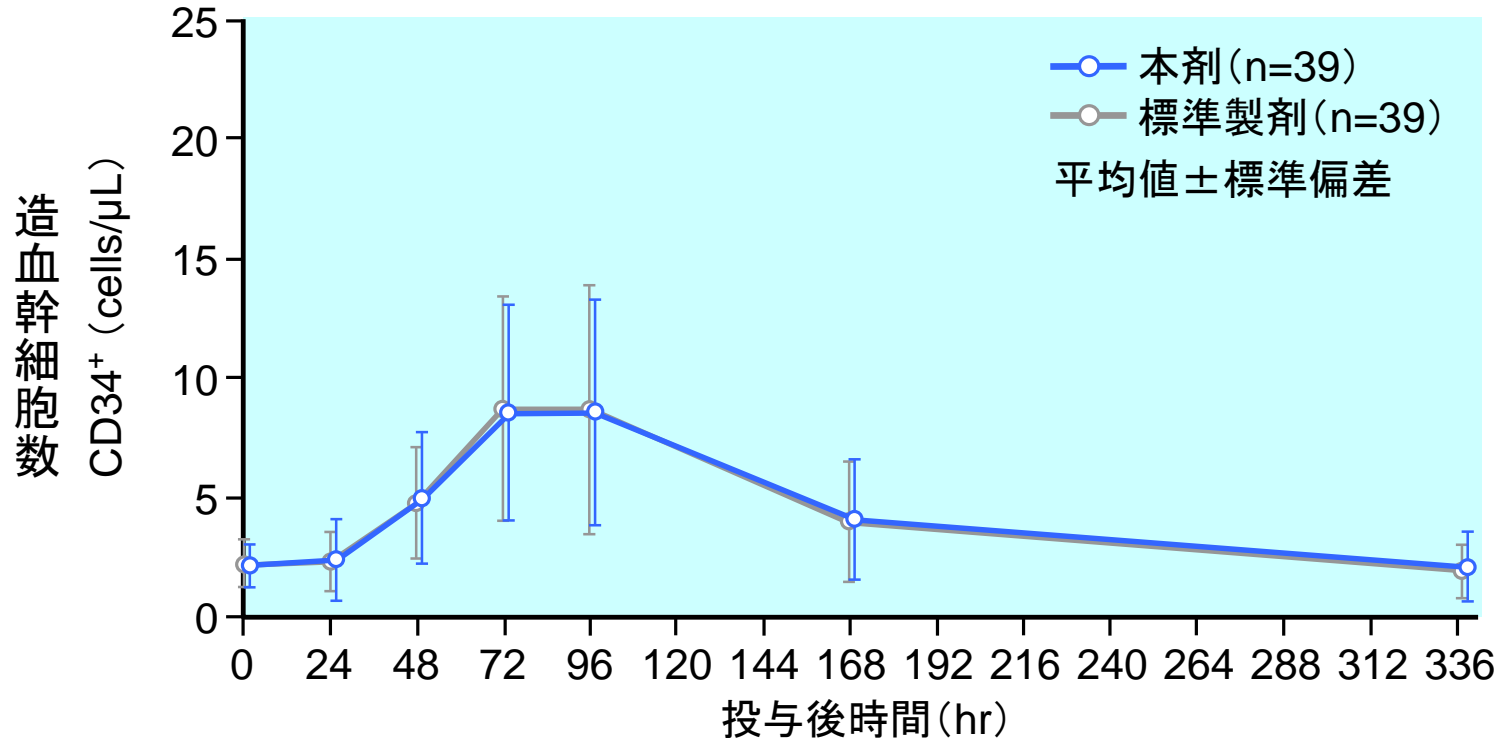
薬力学的パラメータ	ANC C _{max} (× 10 ² cells/μL)	ANC T _{max} (hr)	ANC AUC ₀₋₁₆₈ (× 10 ² cells · hr/μL)
本 剤	252.06 ± 56.00	25.2 ± 4.6	16,386.95 ± 3,204.67
標準製剤	252.68 ± 54.10	26.5 ± 4.9	16,808.18 ± 3,223.29

平均値 ± 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



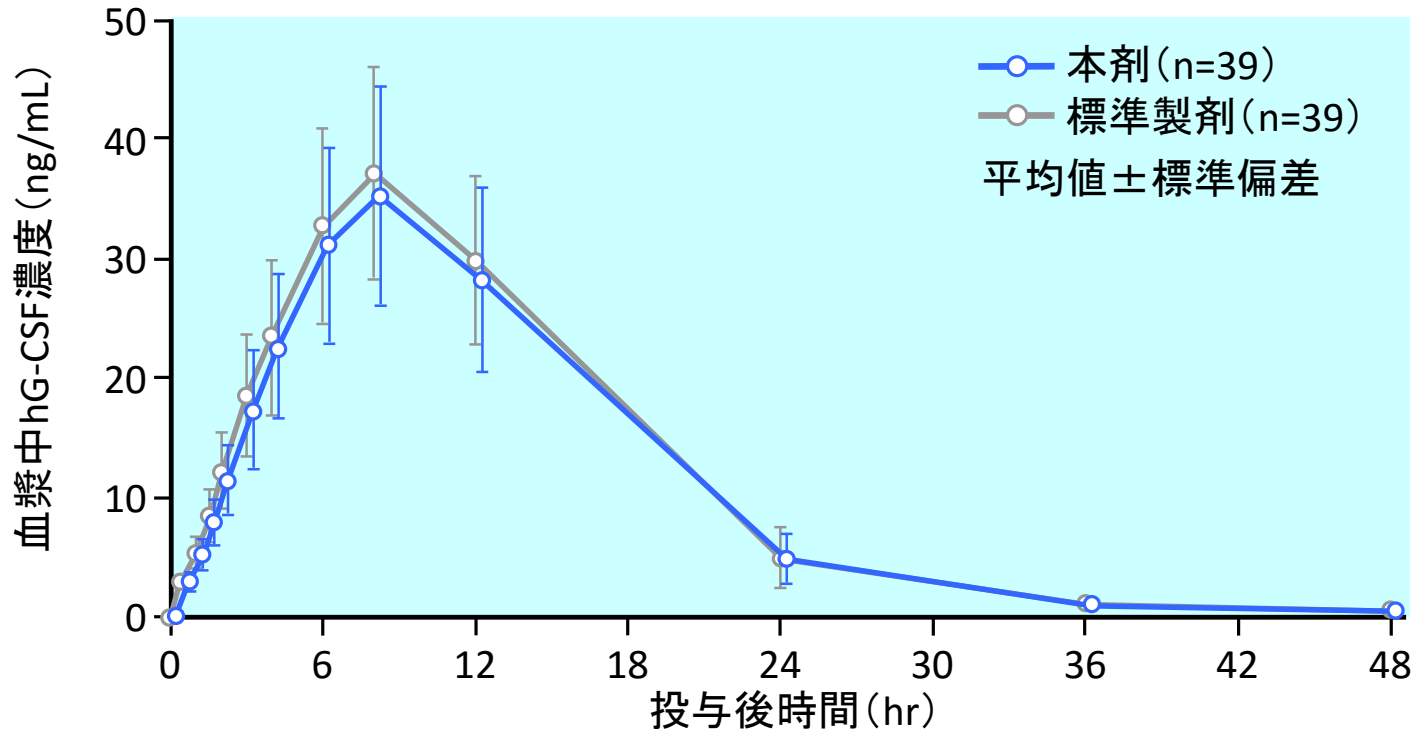
薬力学的パラメータ	CD34 ⁺ C _{max} (cells/μL)	CD34 ⁺ T _{max} (hr)	CD34 ⁺ AUC ₀₋₃₃₈ (cells·hr/μL)
本 剤	9.323 ± 4.835	81.8 ± 14.3	1,498.91 ± 771.48
標準製剤	9.580 ± 5.299	83.7 ± 13.3	1,475.29 ± 769.83

平均値 ± 標準偏差 (39例)

CD34⁺ (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 ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (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 ^a	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

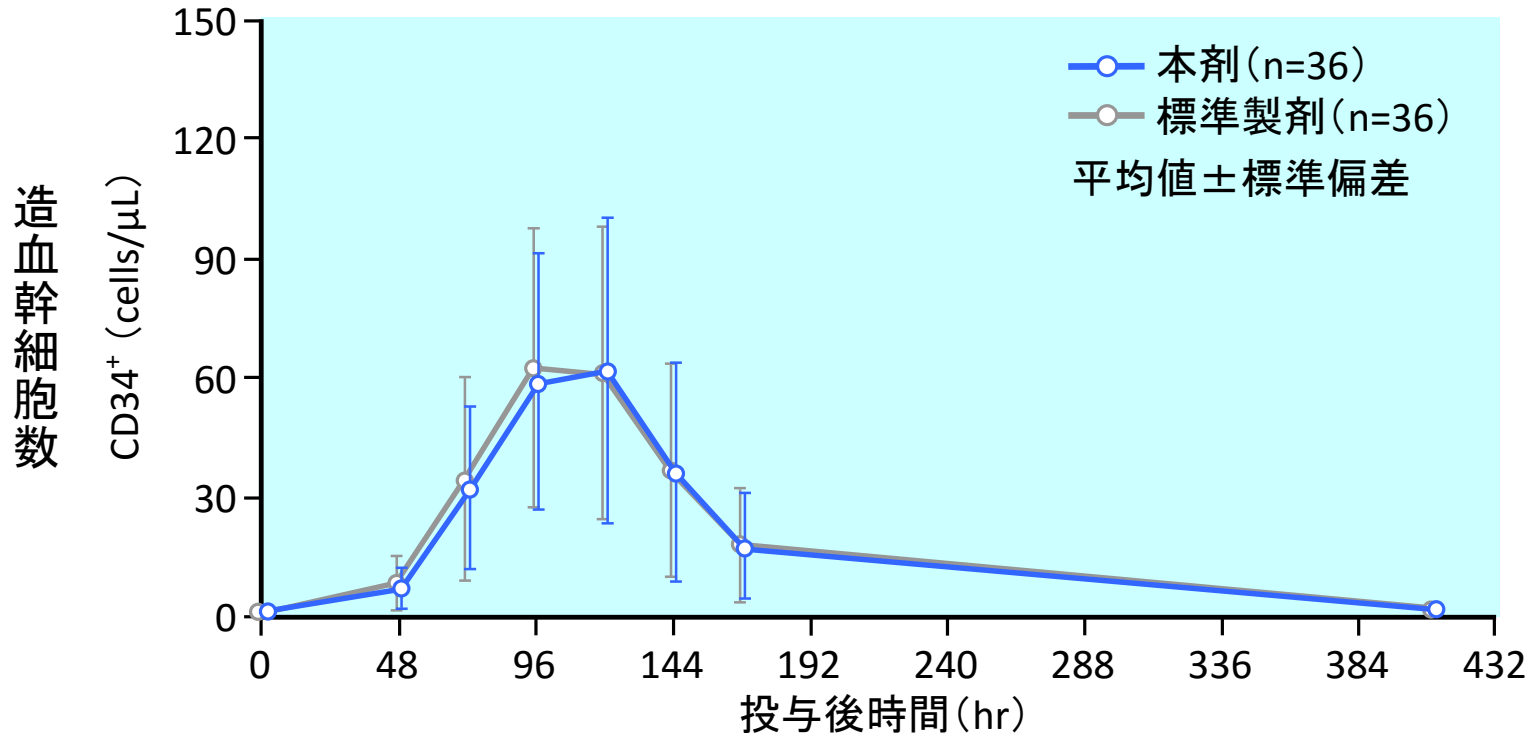
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、二期クロスオーバー
対象	日本人健康成人男性42例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・20歳以上40歳未満の者・体重が50kg以上80kg以下で、BMI[体重(kg)÷身長(m)²]が18.5以上25.0未満の者・第I期の投与前検査において、白血球数が3,300~7,500/mm³の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・過去にG-CSF製剤の投与を受けたことがある者・本試験薬投与前4週間以内に200mL、12週間以内に400mLを超える採血(献血等)を行った者・本試験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者・本試験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者
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 ² 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 ⁺ C _{max} 、CD34 ⁺ T _{max}
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⁺ (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 ⁺ C _{max} (cells/μL)	CD34 ⁺ T _{max} (hr)	CD34 ⁺ AUC ₀₋₄₁₀ (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⁺ (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 ^a	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

a: MedDRA/J Ver.13.1

フィルグラスチムBS1 添付文書、インタビューフォームより作表

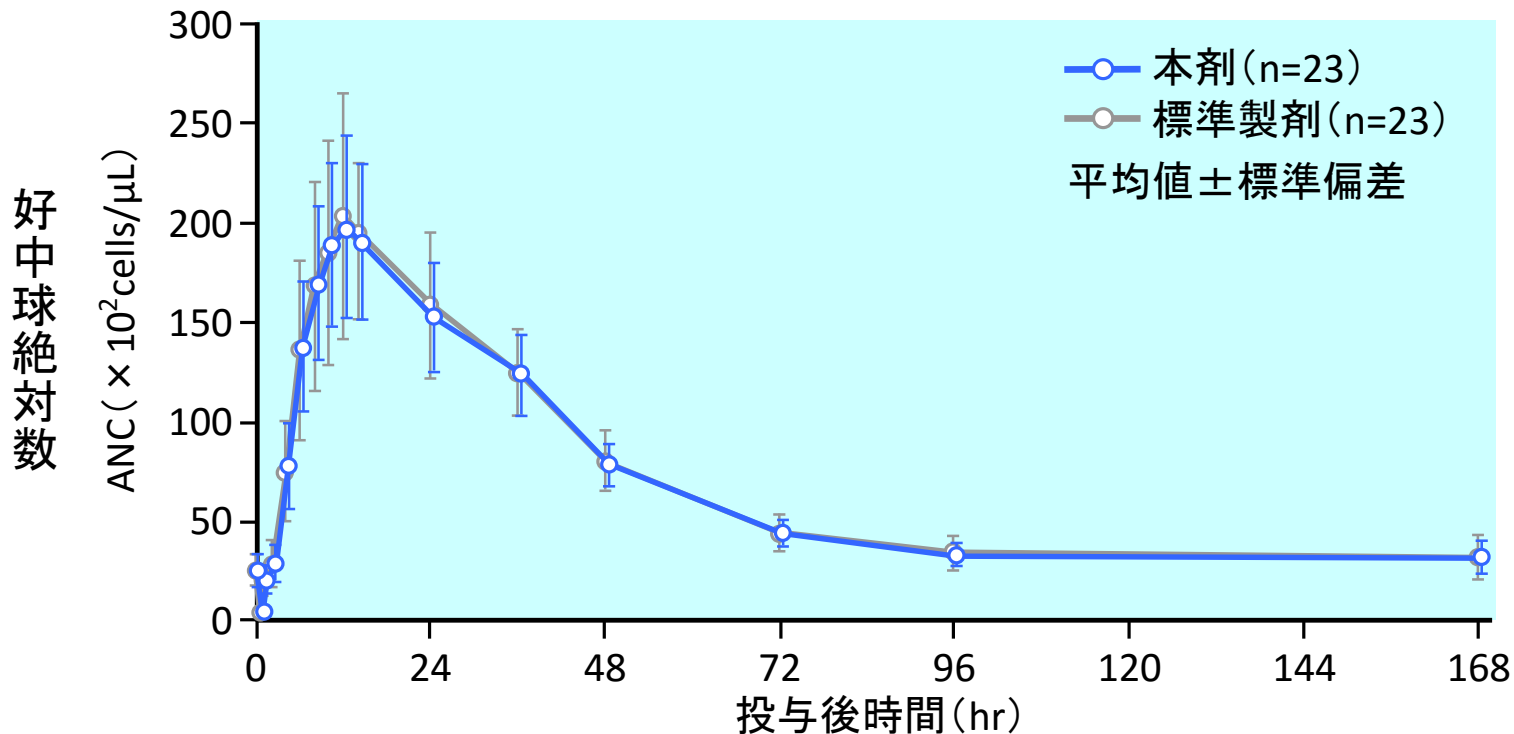
単回点滴静注比較試験の概要

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">・20歳以上40歳未満の者・体重が50kg以上80kg以下で、BMI[体重(kg)÷身長(m)²]が18.5以上25.0未満の者・第Ⅰ期の投与前検査において、白血球数が3,300～8,000/mm³の者・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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・過去にG-CSF製剤の投与を受けたことがある者・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・本治験薬投与前1年以内の採血量が800mLを超える者・本治験薬投与前2週間以内に成分採血を行った者
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 ² 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 ₀₋₄₈
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



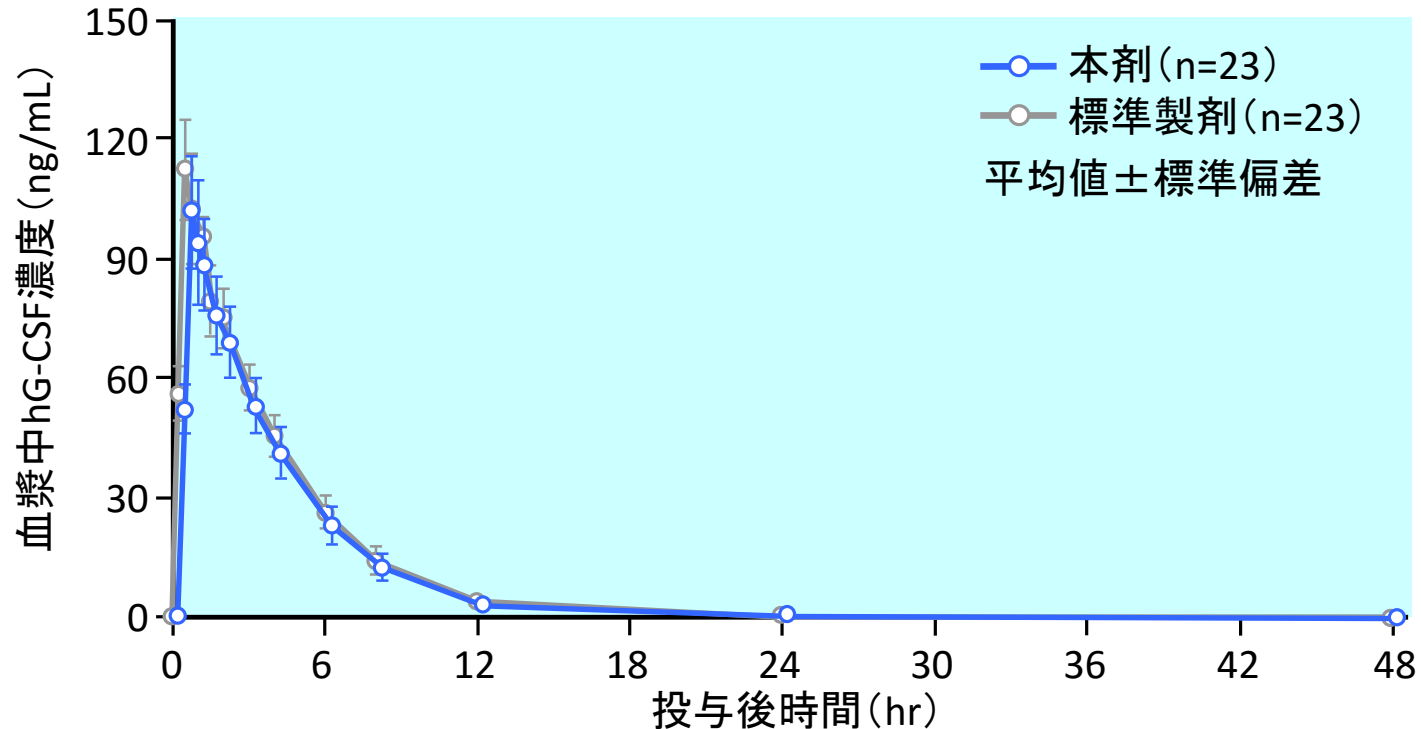
薬力学的パラメータ	ANC C _{max} (× 10 ² cells/μL)	ANC T _{max} (hr)	ANC AUC ₀₋₁₆₈ (× 10 ² cells · hr/μL)
本 剤	206.77 ± 39.66	12.3 ± 1.1	11,017.21 ± 1,625.73
標準製剤	203.60 ± 61.01	12.2 ± 0.8	11,219.75 ± 2,324.71

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 ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (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 ^a	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

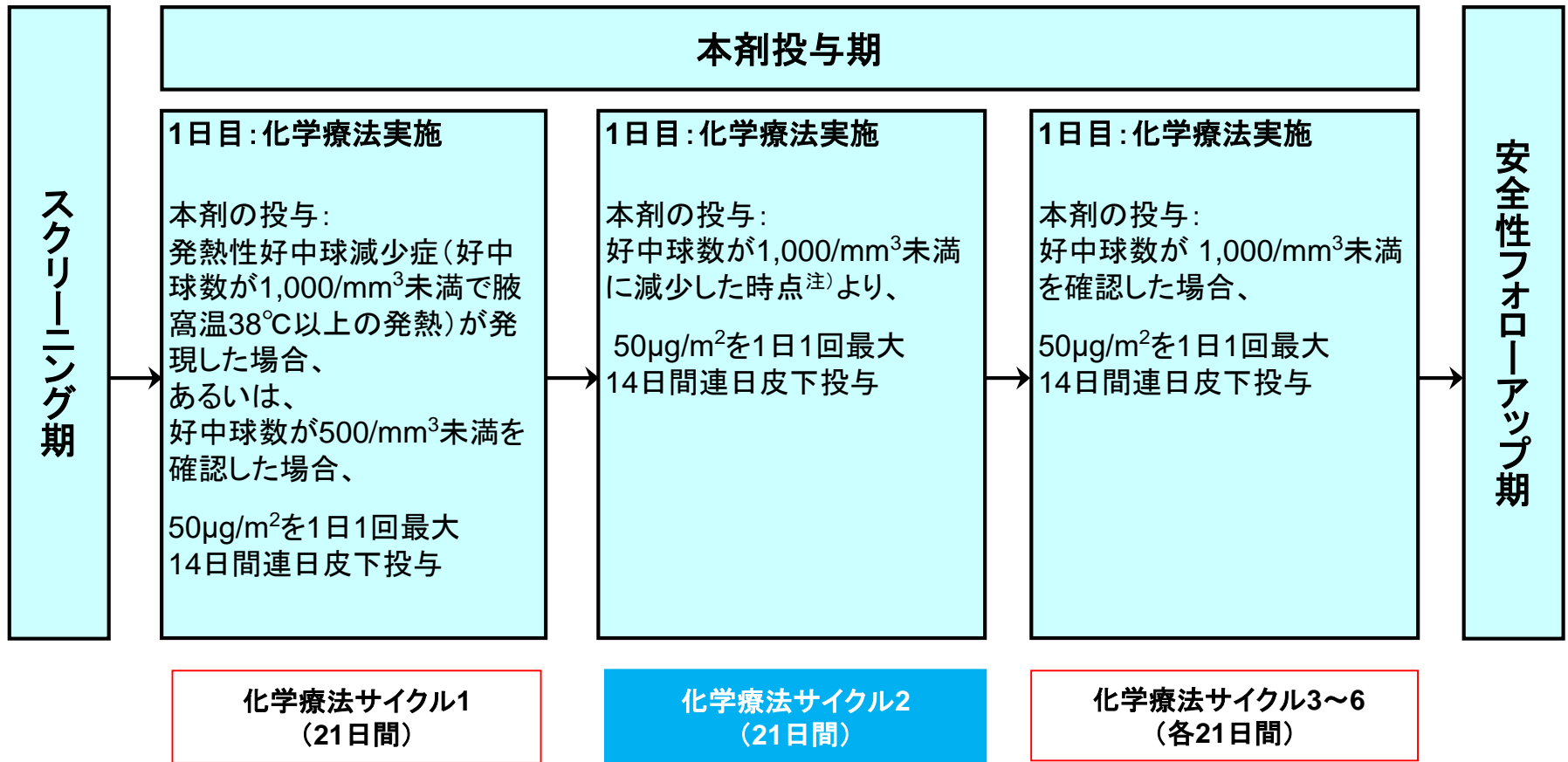
添付文書、インタビューフォームより作表

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">・20歳以上70歳未満の者・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・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・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/m²で、かつ、シクロホスファミドの投与量は500mg/m²以上）。・前化学療法を施行されていない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・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・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・ペントスタチン投与中の患者・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・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・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）
主要評価項目	サイクル2における好中球減少（ANC < 1,000/mm ³ ）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

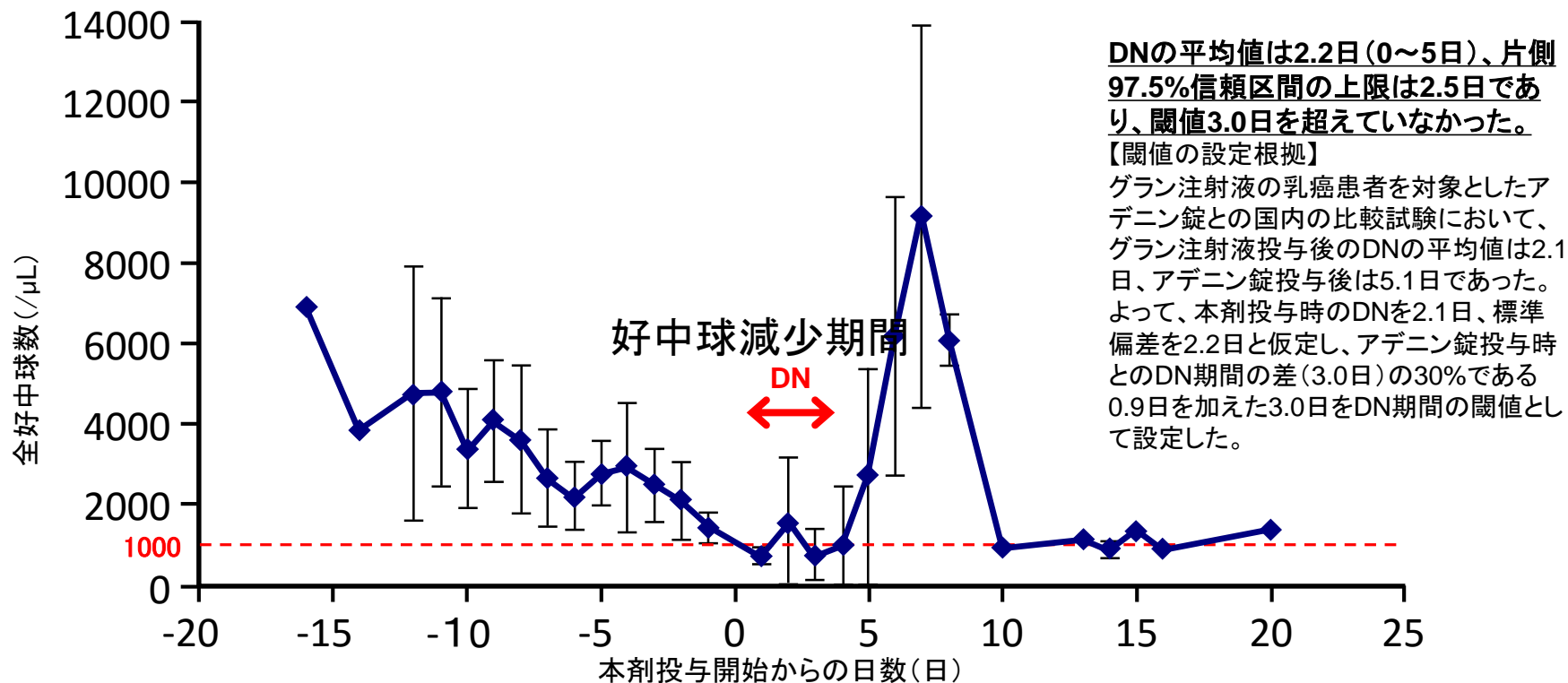


【化学療法】FEC療法：フルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド
注) 化学療法開始後8日目(±5日)より連日好中球数を観察

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 ³) 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。

バイオシミラー最近の話題

最近、FDAはバイオシミラーの
Interchangeable ガイドラインを発出した。

バイオ医薬品とバイオシミラーのスイッ
チング試験で同等性が認められた場合、
薬剤師による変更調剤が可能となる。

バイオシミラーの代替処方に関する各国の規制

- フランス
 - 新規患者へのバイオシミラー代替処方を承認する法律が可決
- ドイツ
 - 法律で明確に許可されたものはないが、薬剤師は特定の製品分についてはねりっく代替義務に準じた代替を行う場合がある
- 英国・イタリア
 - 規制第度ラインでは自動代替を推奨していない(厳密な法律ではない)
- アメリカ
 - 低分子医薬品には強制的な代替処方ルールがあるが、バイオシミラー自動代替処方はガイドラインが規制している⇒今回、interchangeable ガイドラインができた
- カナダ
 - カナダ保険者は自動代替を推奨していないが、各種に決定を委ねている
- スペイン
 - 自動的なバイオシミラー代替処方を規制する厳密な法律あり

第10回日本ジェネリック医薬品学会学術大会
2016年7月9日、10日
昭和大学旗の台キャンパス
「ジェネリック2080で世界が変わる！」



大会長 武藤正樹

「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

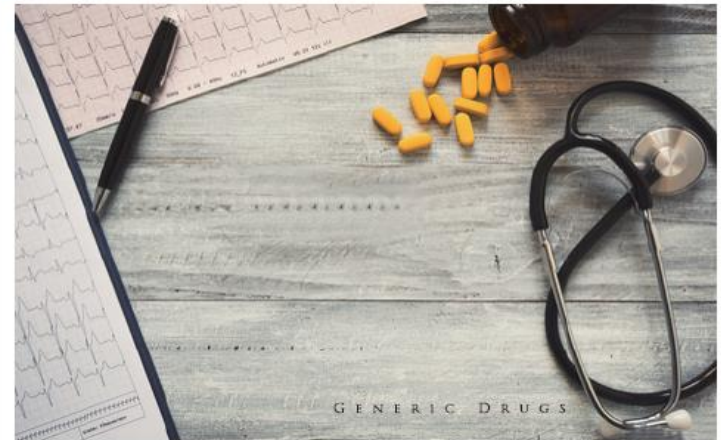
007
5403

- 武藤正樹

- なぜ後発医薬品の使用が推進され、いかに普及が図られているか？
- なぜ医師や薬剤師は不信を抱き、いかにその不信を払拭するか？
- 2020年、ジェネリック医薬品80%時代へナビゲートする！

- 2016年7月1日に

医学通信社より発刊(1200円)



ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ

2020年、ジェネリック医薬品80%時代に向けて

京都府立医科大学 教授
日本ジェネリック医薬品学会 代表理事 武藤正樹 MASAKI MUTO

医学通信社

ご清聴ありがとうございました



フェイスブックで「お友達募集」をしています

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