

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の臨床効果は 先発医薬品と同等と言えるのか？～



国際医療福祉大学大学院教授
武藤正樹

DPC病院として
ジェネリック医薬品使用比率
70%



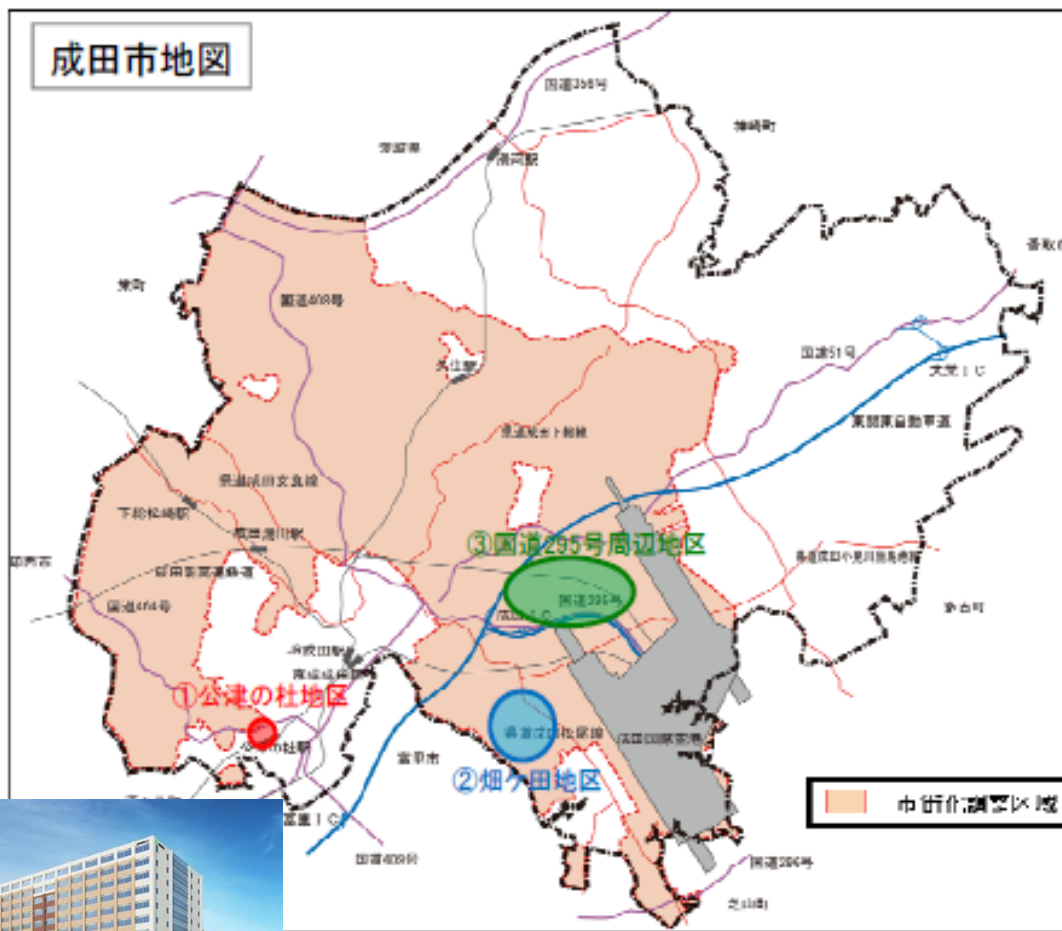
国際医療福祉大学三田病院
2012年2月新装オープン！

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



2017年4月医学部開講



**INTERNATIONAL
UNIVERSITY OF
HEALTH AND WELFARE**

New School of Medicine will be established in Narita in April 2017 (Government approval of the establishment in process)



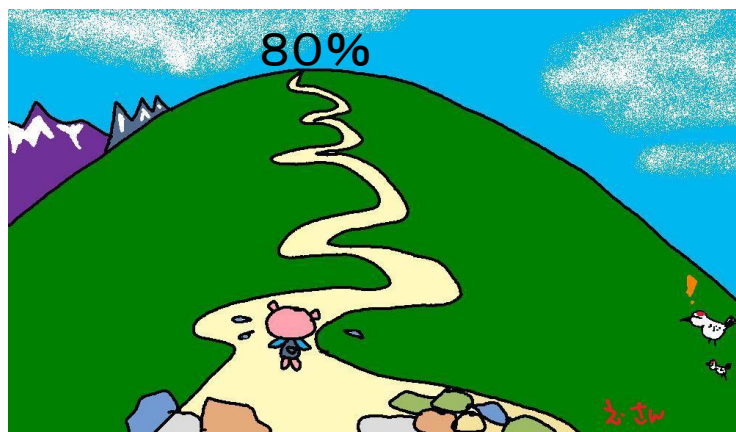
目次

- パート1
 - ジェネリック医薬品使用促進の新たなロードマップ
- パート2
 - ジェネリック医薬品への医師の不信・不安
- パート3
 - 原薬に対する不信・不安
- パート4
 - バイオシミラーに対する不信・不安



パート1

ジェネリック医薬品使用促進への ロードマップ



ジェネリック医薬品使用促進目標

経済財政運営の指針 「骨太の方針」を閣議決定(2015年6月30日)

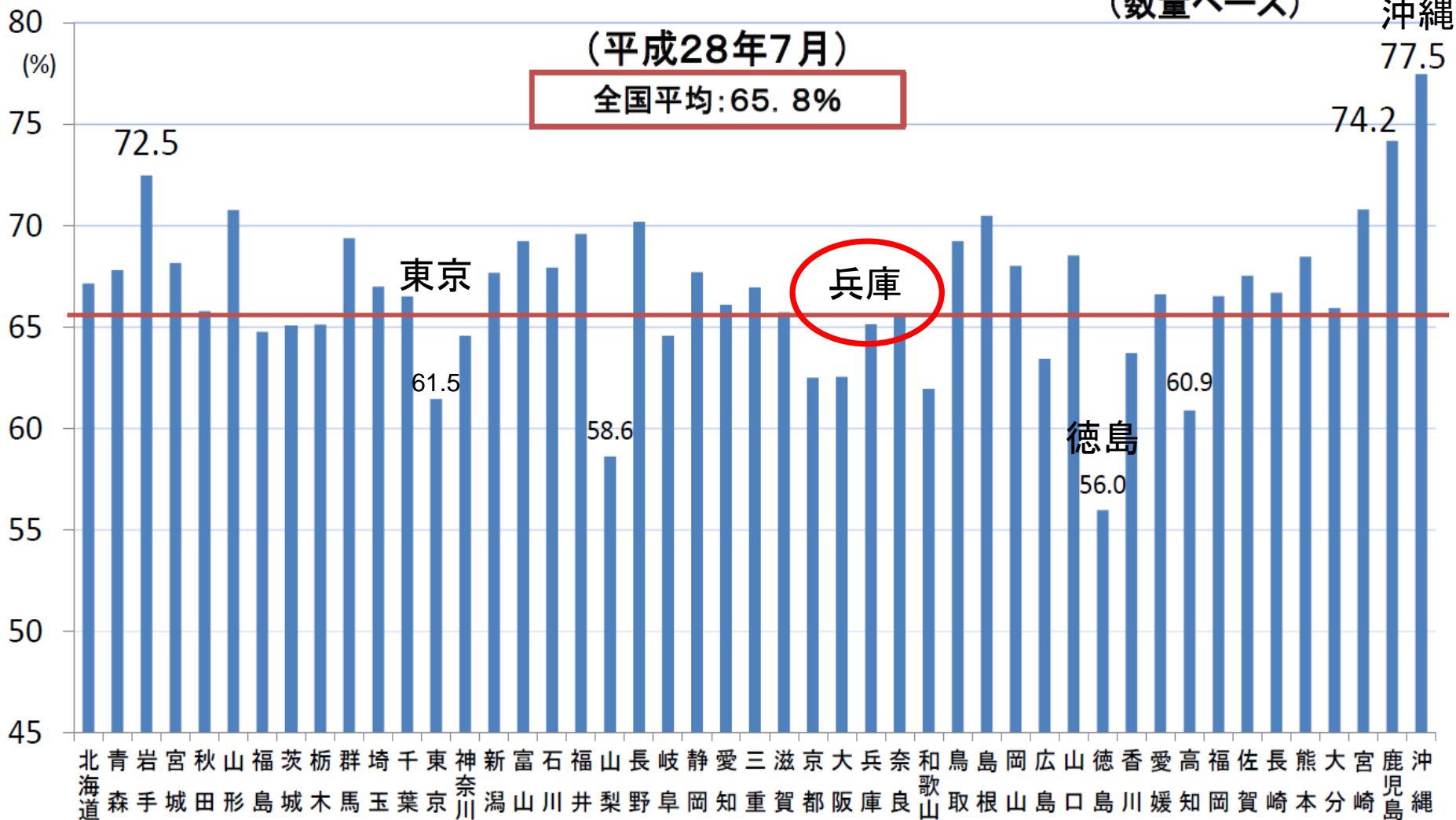


17年に70%、18～
20年度末までの間
のなるべく早い時
期に80%以上達成

後発医薬品割合は新指標(数量ベース)で
65.8%

「最近の調剤医療費(電算処理分)の動向」
2016年7月

「最近の調剤医療費(電算処理分)の動向」における都道府県別後発医薬品割合 (数量ベース)



注1) 保険薬局で、レセプト電算処理システムで処理された調剤レセプトのデータをもとに分析したもの(出典:「最近の調剤医療費(電算処理分)の動向」(厚生労働省保険局調査課))。

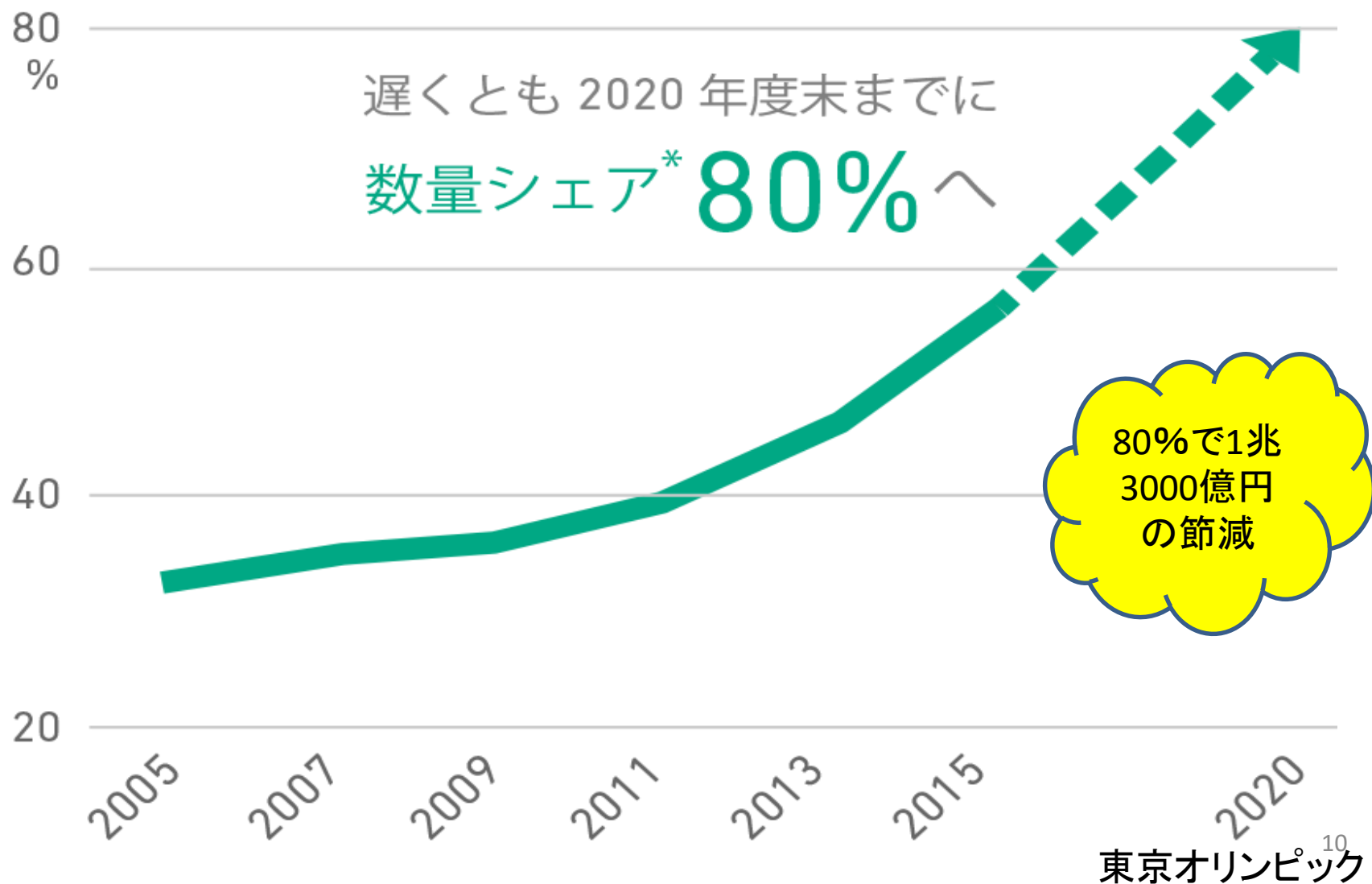
注2) 保険薬局の所在する都道府県ごとに集計したものである。

注3) 「数量」とは、薬価基準告示上の規格単位ごとに数えた数量をいう。

注4) 後発医薬品の数量シェア(置換え率)=[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])

2020年9月までに80%！

2017年5月経済財政諮問会議



診療報酬・薬価改定と ジェネリック医薬品



中医協総会

2014年診療報酬改定・薬価改定と ジェネリック医薬品

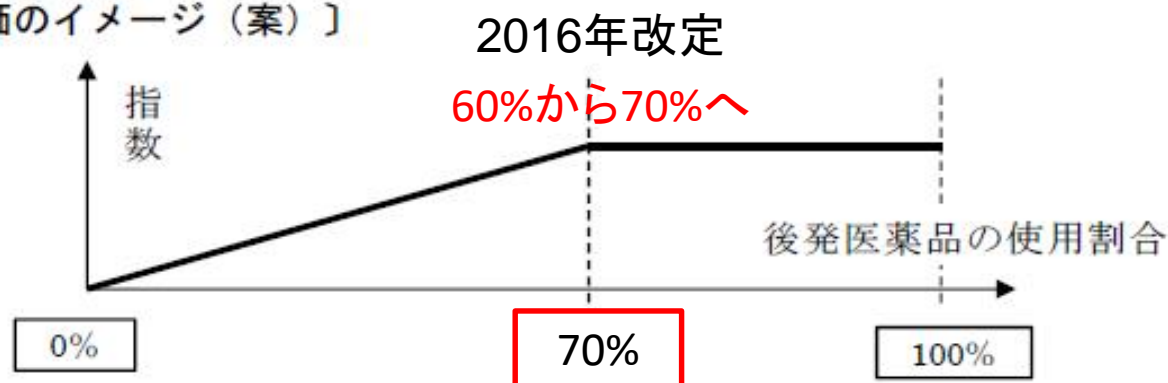
- ①後発医薬品調剤体制加算の見直し
- ②後発医薬品薬価見直し
- ③既収載後発医薬品の価格帯の削減
- ④長期収載品薬価見直し
- ⑤DPC／PDPSの機能評価係数Ⅱへ「後発
医薬品指数」の導入

⑤後発医薬品指数

⑦ 後発医薬品指数

平成28年度診療報酬改定においては、(これまでの60%を)70%を評価上限とすることとしてはどうか。また、後発医薬品の使用割合の目標値が見直された場合には、適宜評価上限の検討を行うこととしてはどうか。
(2015年10月14日中医協)

〔評価のイメージ (案) 〕

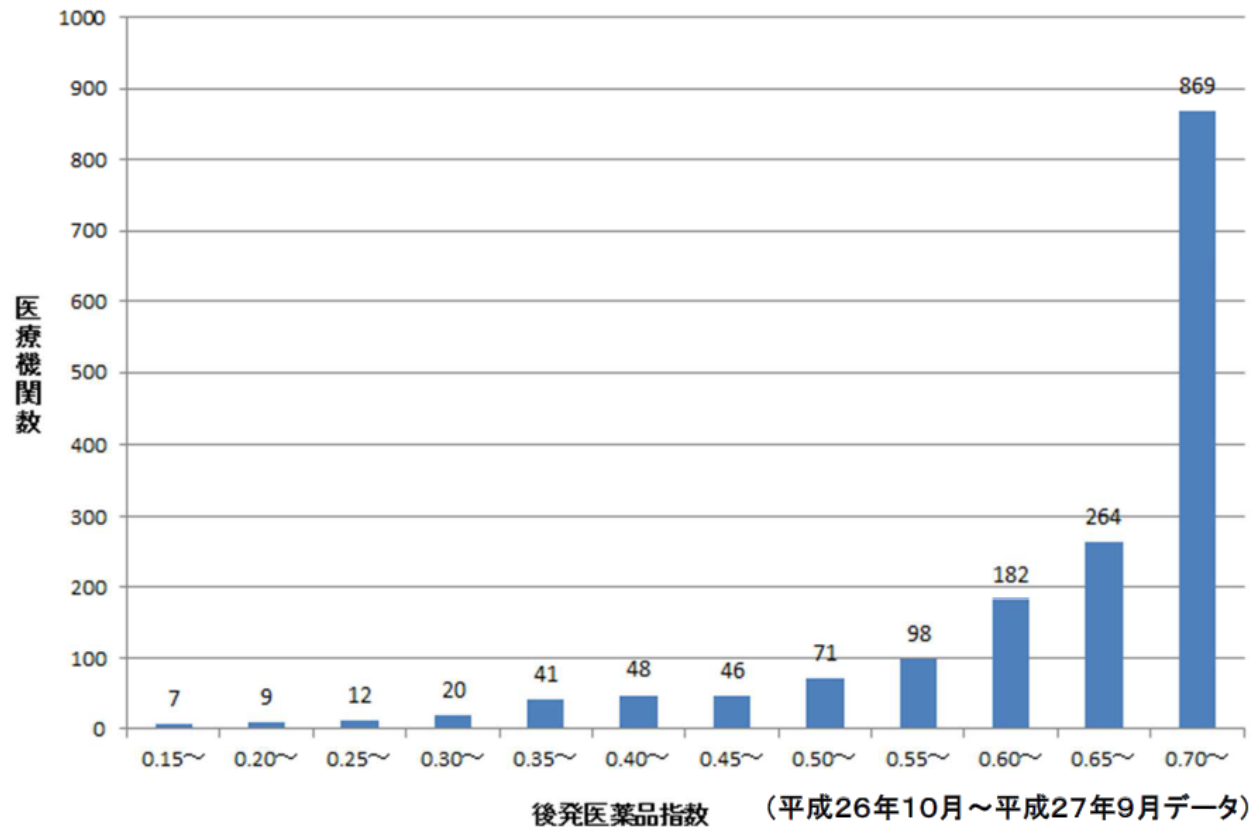


DPC病院で後発医薬品指数70%越え869病院

(2014年10月～2015年9月)

平成28年度 後発医薬品指数の分布

(N=1667)



※0.05刻みで「0.20～」は「0.2以上0.25未満の区分」を表す

国際医療福祉大学グループ 置き換えリスト



国際医療福祉大学三田病院

先発品	後発品	先発品	後発品
リピトール錠	アトルバスタチン錠剤(サンド)	カソデックス	ビカルタミド錠(NH)
アリセプトD錠	ドネペジル塩酸炎OD錠剤(サンド)	パリエット	ラベプラゾールNa錠(トーワ)
アンプラーク錠	サルボグレラート塩酸炎錠(F)	アムロジンOD錠	アムロジピンOD錠(トーワ)
キサラタン	ラタノプロスト点眼液(わかもと)	アレグラ錠	フェキソフェナジン塩酸塩錠(トーワ)
ビソルボン吸入薬	プロムヘキシン塩酸塩吸入液(タイヨー)	ベイスンOD錠	ボグリボースOD錠(トーワ)
ニューロタン錠	ロサルタンカリウム錠(サンド)	メバロチン錠	プラガスタチンNa錠(トーワ)
オノンカプセル	プランルカストカプセル(サワイ)	タケプロンOD錠	ランソプラゾールOD錠(トーワ)

先発品	後発品	先発品	後発品
ムコソルバン錠	アンプロキシール塩酸錠(トーフ)	アダラート錠	ニフェジピンCR錠(トーフ)
ロキソニン錠	ロキソプロフェンNa錠(トーフ)	ムコダイン錠	カルボシステイン錠(トーフ)
メインテート錠	ビソプロロールフマル酸塩酸錠(トーフ)	サアミオン錠	ニセルゴリン錠(トーフ)
アマリール錠	グリメピリド錠(トーフ)	プロレナール錠	リマルモン錠
セルベックスカプセル	テプレノンカプセル(トーフ)	シノベール錠	シベンポリンコハク酸塩錠(トーフ)
シグマート錠	ニコランマート錠(トーフ)	ラキソベロン内用液	チャルドール内用液
小児用ムコソルバンシロップ	アンプロコソール塩酸塩シロップ小児用(トーフ)	ラキソベロン錠	コンスーベン錠
カルデナリン錠	ドキサゾシン錠8トーフ)	イソンジンゲル	ネオヨジンゲル

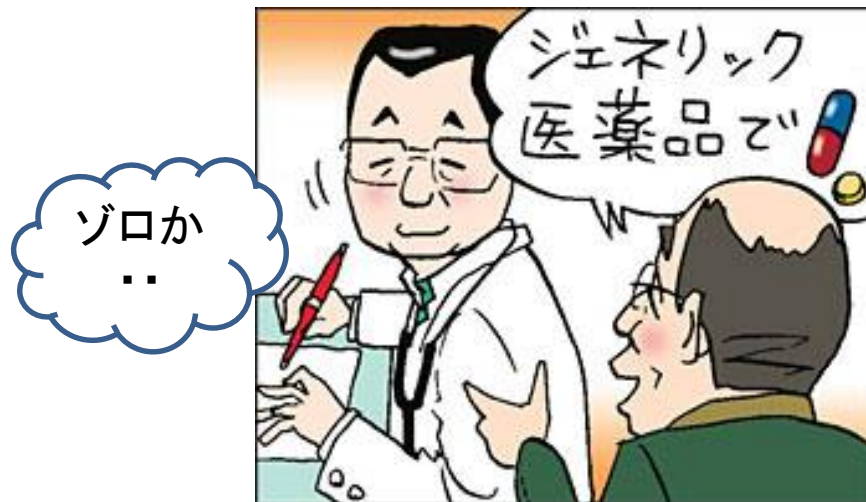
先発品	後発品	先発品	後発品
イソジンガーグル液	イオダインガーグル液	デパケンシロップ	バレリンシロップ
ネオラール	シクロスポリンカプセル(BMD)	ガスマチン錠	モサプリドクエン酸錠(トーワ)
キネダックス錠剤	エパルレスタット錠剤(F)	ガスターD錠	ファモチジンOD錠(トーワ)
フェロミア錠	フェロチーム錠	レンドルミン錠	プロチゾラムOD錠(JG)
フロモックス錠	セフカペンピボキシ ル塩酸塩錠	アルロイドG内容液	アルグレイン内用液
クラリス錠	クラリスロマイシン錠(トーワ)	ザイロリック錠	アロシトール錠
ハルナールD錠	タムスロシン塩酸塩OD錠(トーワ)	マイスリー錠	ソルビデム酒石酸塩錠(トーワ)
レニベース錠	エナラプリルマレイン酸塩錠(トーワ)	ユーパスタコーワ軟膏	イソジンシュガーパスタ軟膏
アンカロン錠	アミオダロン塩酸塩		

医師からの意見

- クラビット点眼液(眼科)
 - 先発品はディンプルボトル(高齢者にやさしい)
 - 後発品には不純物が多い、添加剤が異なる
 - 後発品は臨床試験がなされていない
- ムコダインDS(小児科)
 - 後発品にすることで、配合変化や、味の変化がある。
 - クラリスロマイシンと同時投与すると苦味が増加してコンプライアンスの低下が心配
- バクタ配合錠、アレジオン錠、クラリス錠小児用(小児科)
 - 東京都は15歳まで小児は無料のため、母親は先発品を要望する意識が高い
- ユニコール(内科)
 - 高血圧ばかりでなく異型狭心症の患者に用いるため

パート2

ジェネリック医薬品に対する 医師の不信・不安

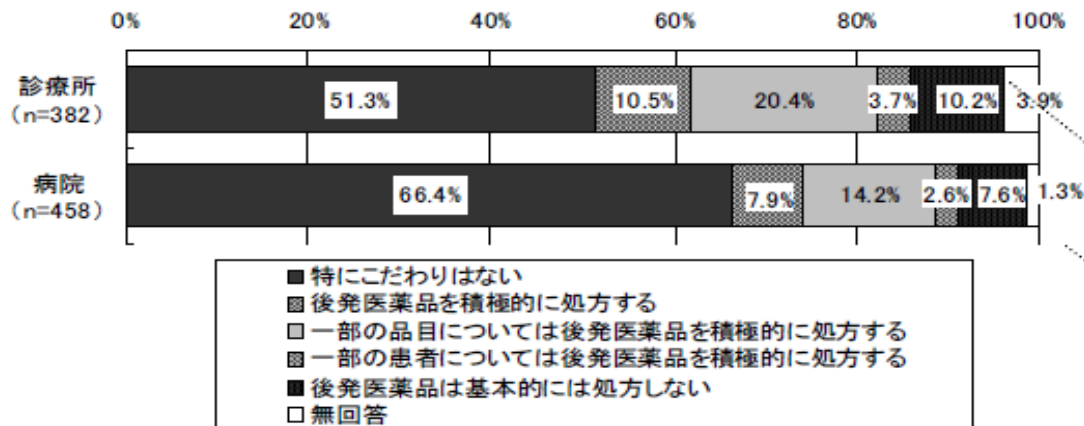


ジェネリック医薬品に対する 医師・薬剤師・患者の不安・不信

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

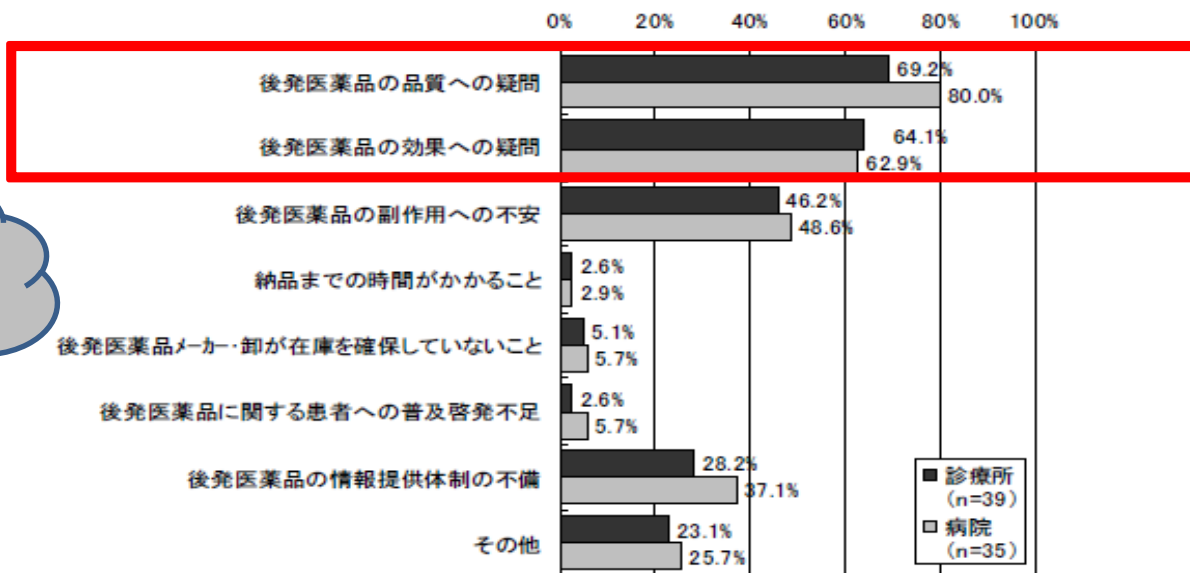


図表 112 外来診療における後発医薬品の処方に関する考え（医師ベース）



(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。

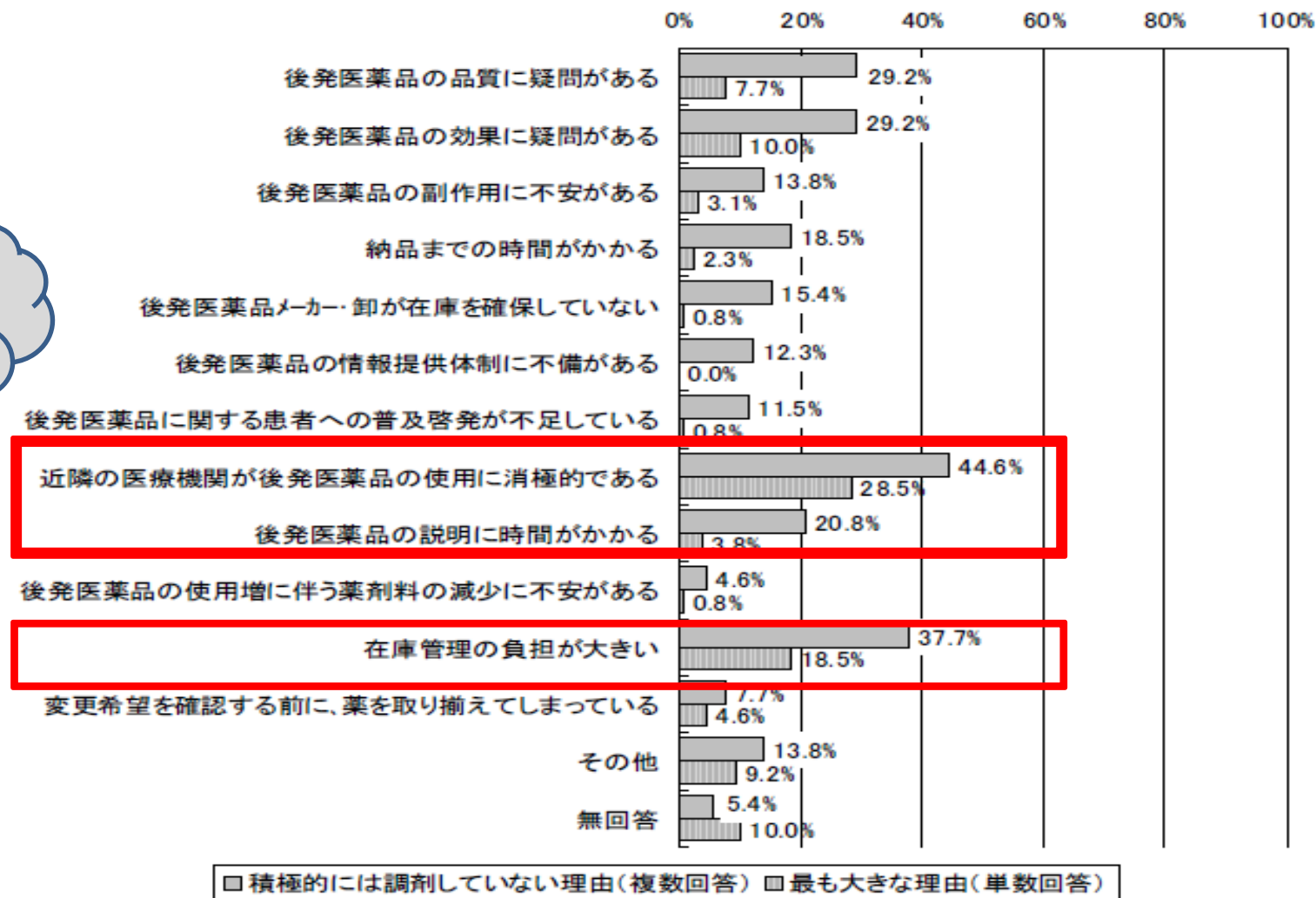
図表 113 外来診療において後発医薬品を基本的には処方しない理由
 (「後発医薬品は基本的には処方しない」と回答した医師、複数回答、医師ベース)



医師の不安、不信

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

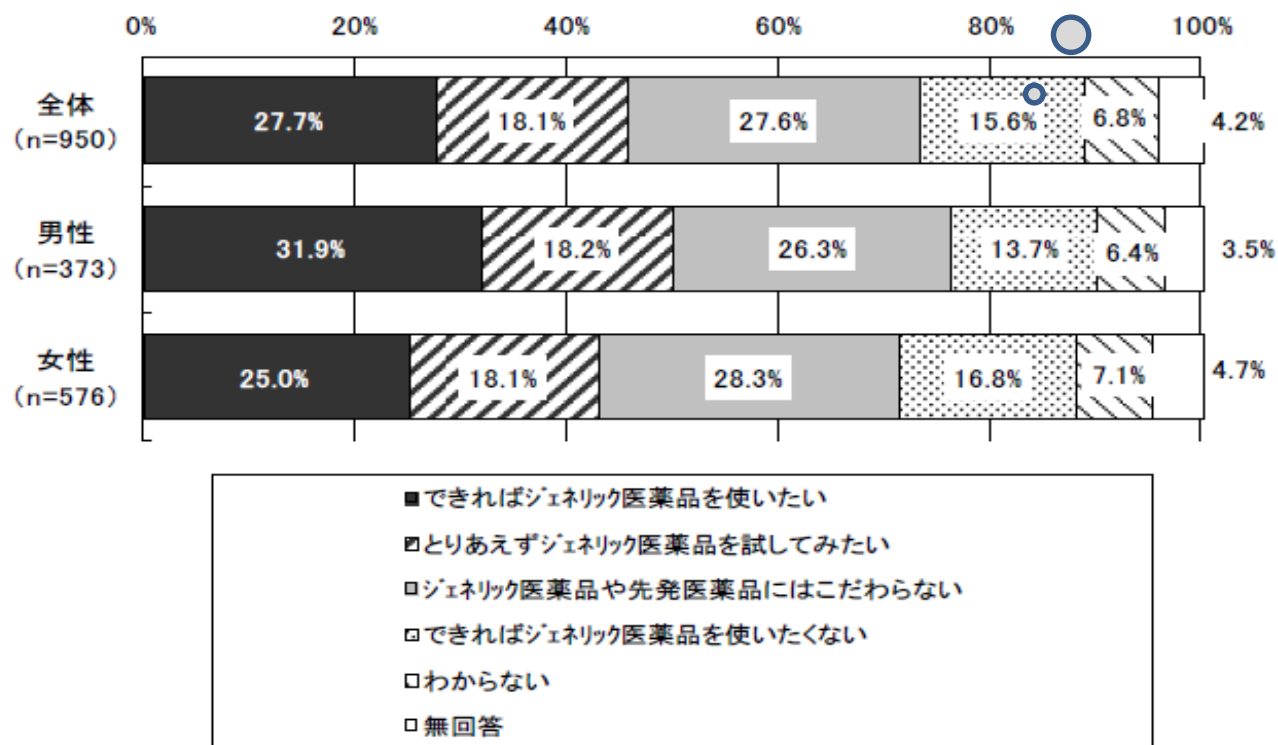
(4) ジェネリック使用に関する経験・意向等

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。

徹底追及 第2弾

米国で

ジェネリック薬品を飲んで

ジェネリック医薬品への
疑問に答えよう

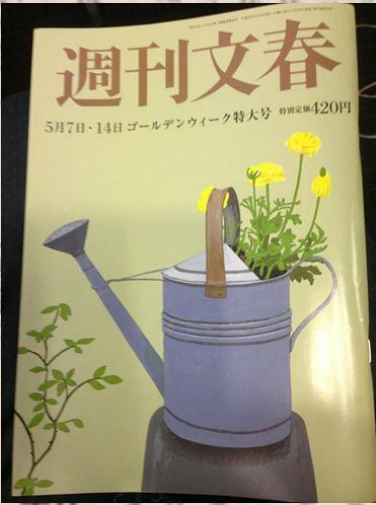
糖尿病、リウマチから抗がん剤まで!

厚生省はとにかく推進

ジェネリック薬品への疑問に答えよう
ジェネリック薬品は、品質管理や効果の面で、必ずしも劣るものではない。むしろ、品質管理が厳格な場合が多い。また、ジェネリック薬品は、原薬の製造者から直接購入できるため、コストが低く、患者の負担を軽減できる。ただし、ジェネリック薬品は、必ずしも品質が劣るものではない。むしろ、品質管理が厳格な場合が多い。また、ジェネリック薬品は、原薬の製造者から直接購入できるため、コストが低く、患者の負担を軽減できる。

ジェネリック薬の中には、先発のブランド薬と生物学的に同等とは言えないものがある。その中でも、「ジェネリック薬での代替調剤が適切でない」という表が掲載されており、次のような例があげられている。

- ・ 抗けいれん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸など）、ジゴキシン（心不全と細脈ルファリン）
- ・ 安全域（筆者注：効果の差）が少ないとされていると副作用がある。
- ・ 内服用の錠剤の製法は、ジェネリック薬品に劣るとされている。



も深刻な問題に

医薬品は安いけない

ジャーナリスト 鳥集

ジェネリック薬品は、品質管理や効果の面で、必ずしも劣るものではない。むしろ、品質管理が厳格な場合が多い。また、ジェネリック薬品は、原薬の製造者から直接購入できるため、コストが低く、患者の負担を軽減できる。ただし、ジェネリック薬品は、必ずしも品質が劣るものではない。むしろ、品質管理が厳格な場合が多い。また、ジェネリック薬品は、原薬の製造者から直接購入できるため、コストが低く、患者の負担を軽減できる。

ジェネリックへの切り替えは慎重に判断したほうが良い薬の例

薬の種類	注意点
高血圧薬（降圧薬）	ジェネリックに切り替えた後しばらくは、血圧をしっかり測定して数値に問題がないかチェックすること
コレステロール低下薬 糖尿病治療薬（血糖降下薬）	ジェネリックに切り替えて、血液検査で数値が下がらなければ、医師・薬剤師に相談を
狭心症薬	主成分がゆっくり溶けたタイプ（徐放剤）を使用している場合は、ジェネリックへの切り替えは慎重に
抗血小板薬	冠動脈のステント治療後、血栓ができる可能性があるため、ジェネリックへの切り替えは慎重に
抗不整脈薬	安全域（毒性量と有効量の差）が狭く、副作用が出やすいのでジェネリックへの切り替えは慎重に
ぜんそく薬	張り薬の気管支拡張剤は吸収速度が違えば朝の発作を抑えられない場合がある
皮膚外用薬（軟膏・クリーム）	基剤の成分にばらつきがあるので、ジェネリックに切り替えて湿疹や炎症が出たり、効果が感じない場合は、医師・薬剤師に相談を
抗リウマチ薬	ジェネリックに切り替えて、症状が再燃した場合は医師・薬剤師に相談を
抗てんかん薬	日本小児神経学会、日本てんかん学会が、ジェネリックへの切り替えを推奨しないとする提言を出している。双極性障害や認知症に使う場合もあるので要注意
抗うつ薬	病状が安定した頃にジェネリックに切り替えると、問題が起る可能性もあるため慎重に
抗精神病薬	ジェネリックに切り替えて、効果がない、眠れないと感じた場合は、医師に相談を
抗不安薬・睡眠薬	ジェネリックと再発予防や延命効果に差が出る可能性もあるため、納得して使う必要がある
抗がん剤	

次号5月21日号は6月6日

もし効かなかったとしたら、厚生労働省が「先発薬に進んでいるジェネリック薬品で、薬によってけ

かけ離れているかた。今号では臨床高血圧薬などより、な薬の量）に影響が生ずる。（中略）ある製品が効なら、別のものへの切り替えはすべきでない。ほかにも、降圧薬、チコステロイド薬の錠剤、ホルモン剤、血糖降下薬、痛風治療薬、抗精神病薬、抗うつ薬などで、切り替

活問題
たが、もしもジェネリック薬品の問題がある薬学研究

ちなみに私はジェネリック派



国際医療福祉大学三田病院

日本調剤三田薬局でアムロジピンとロサルタンのジェネリックを調剤してもらっています。



専門医の不信・不安

実は、ジェネリック医薬品に
対する不信は専門医にも強い

有効成分が
同じジェネリ
ックは臨床
試験をする
必要はない



ジェネリックは
臨床試験をして
いないのでエビ
デンスがない！

武藤

桑島巖先生

臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)理事長

なぜ日本の専門医は ジェネリック医薬品に対して 不信・不安を持つのか？

以下のようなジェネリック医薬品の品質に対する懸念からその使用率が低いのではないかと？

- 原薬・製剤の品質に問題があるのではないかと？
- 先発医薬品と生物学的同等性の検証に疑問があり、例えば、ジェネリック医薬品に切替えると、異なった血中濃度推移を示すのではないかと？
- 生物学的同等性(BE)試験は健常人を対象とした単回経口投与試験であり、長期投与の検証がなされていない。長期投与の患者でもジェネリック医薬品は先発医薬品と血中濃度推移と同等であるのか？

先発医薬品とジェネリック医薬品の承認申請内容の違い

		先発	後発			先発	後発
イ-1	期限又は発見の経緯	○		ニ-4	変異原性	○	
イ-2	外国における使用状況	○		ニ-5	がん原性	△	
イ-3	特性及び他の医薬品との比較	○		ニ-6	局所刺激	△	
ロ-1	構造決定	○		ニ-7	その他の毒性	△	
ロ-2	物理化学的性質等	○		ホ-1	効力を裏付ける試験	○	
ロ-3	規格及び試験方法	○	○	ホ-2	一般薬理	○	
ハ-1	長期保存試験	○		へ-1	吸収	○	
ハ-2	苛酷試験	○		へ-2	分布	○	
ハ-3	加速試験	○	○	へ-3	代謝	○	
ニ-1	単回投与毒性	○		へ-4	排泄	○	
ニ-2	反復投与毒性	○		へ-5	生物学的同等性		○
ニ-3	生殖発生毒性	○		ト	臨床試験	○	

*: 新有効成分含入医薬品(先発医薬品)

** : その他の医薬品(ジェネリック医薬品)

ジェネリック医薬品の 承認申請に必要な3つの試験

- 規格及び試験方法

- 1錠中の含有量の規格や有効成分の確認試験法を規定
- 溶出試験

- 加速試験

- 安定性試験
- 40°C、湿度(75%RH)で6ヶ月保存→3年間の安定性の担保

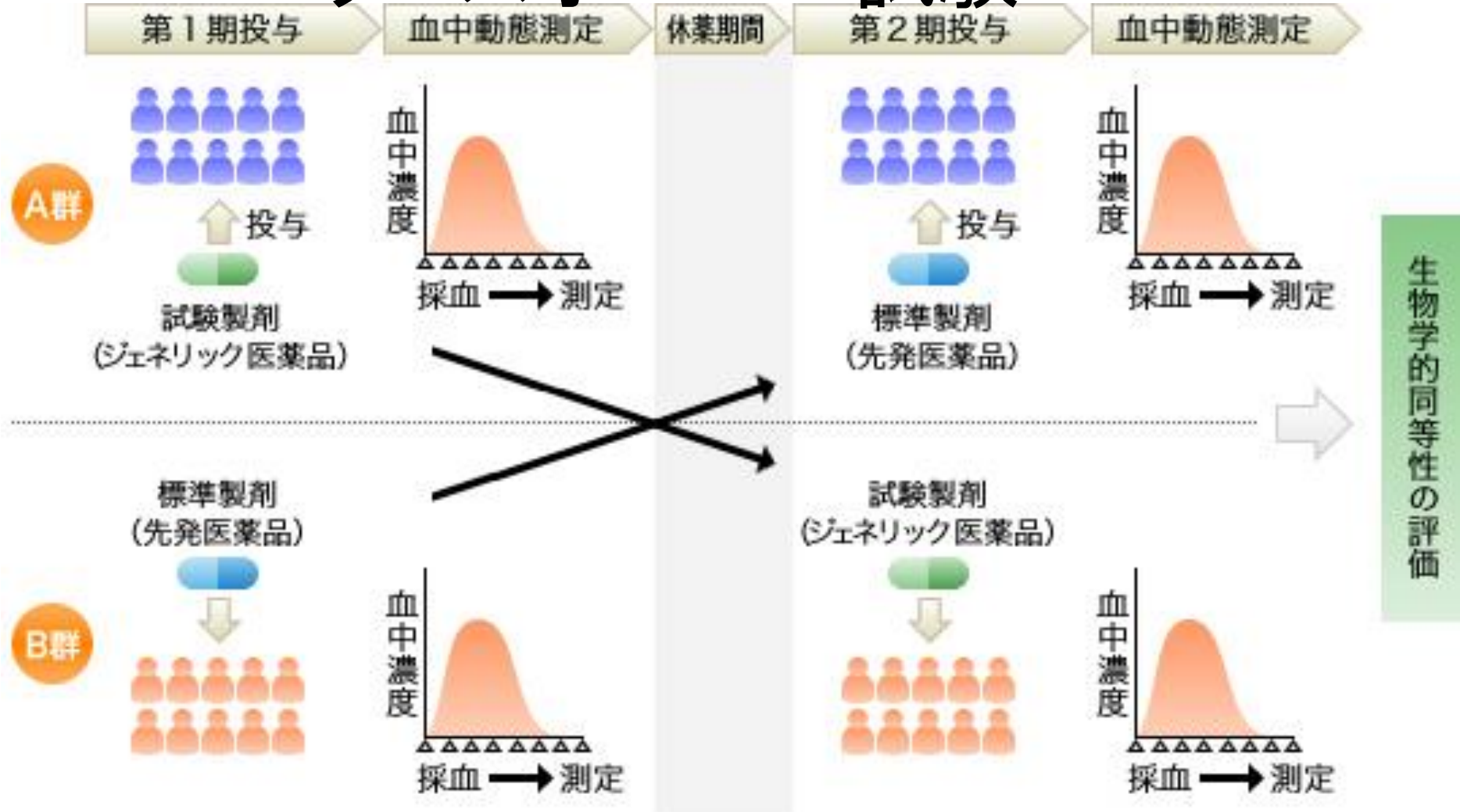
- 生物学的同等性試験

- 血中濃度の比較(C_{max}、AUC)
- 溶出試験→オレンジブック

臨床試験は省略することができる

生物学的同等性試験(健康人)

クロスオーバー試験



承認方法に対する不信と誤解

ジェネリック医薬品では
臨床試験が省略されている

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



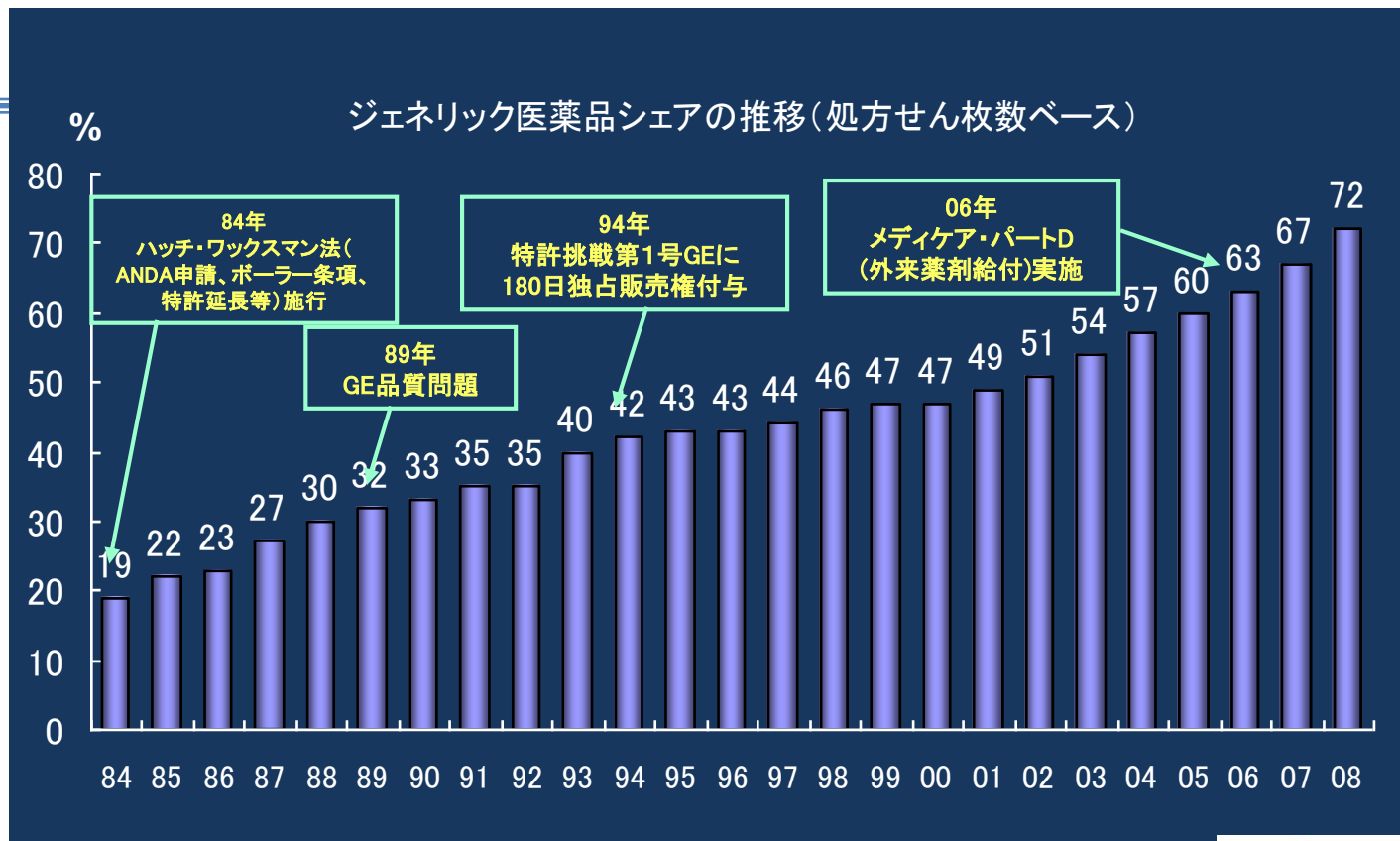
日米ジェネリック医薬品シンポジウム (米国大使館 2009年12月)



Closing Remarks
Date: December 15, 2009
Time: 17:30-17:30
Place: U.S. Embassy Tokyo
1-10-51 Aoyama, Minato-ku, Tokyo 107-8400, Japan

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)



1984年ハッチ・ワックスマン法以前は後発品も臨床試験を行っていた

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



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かった



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*

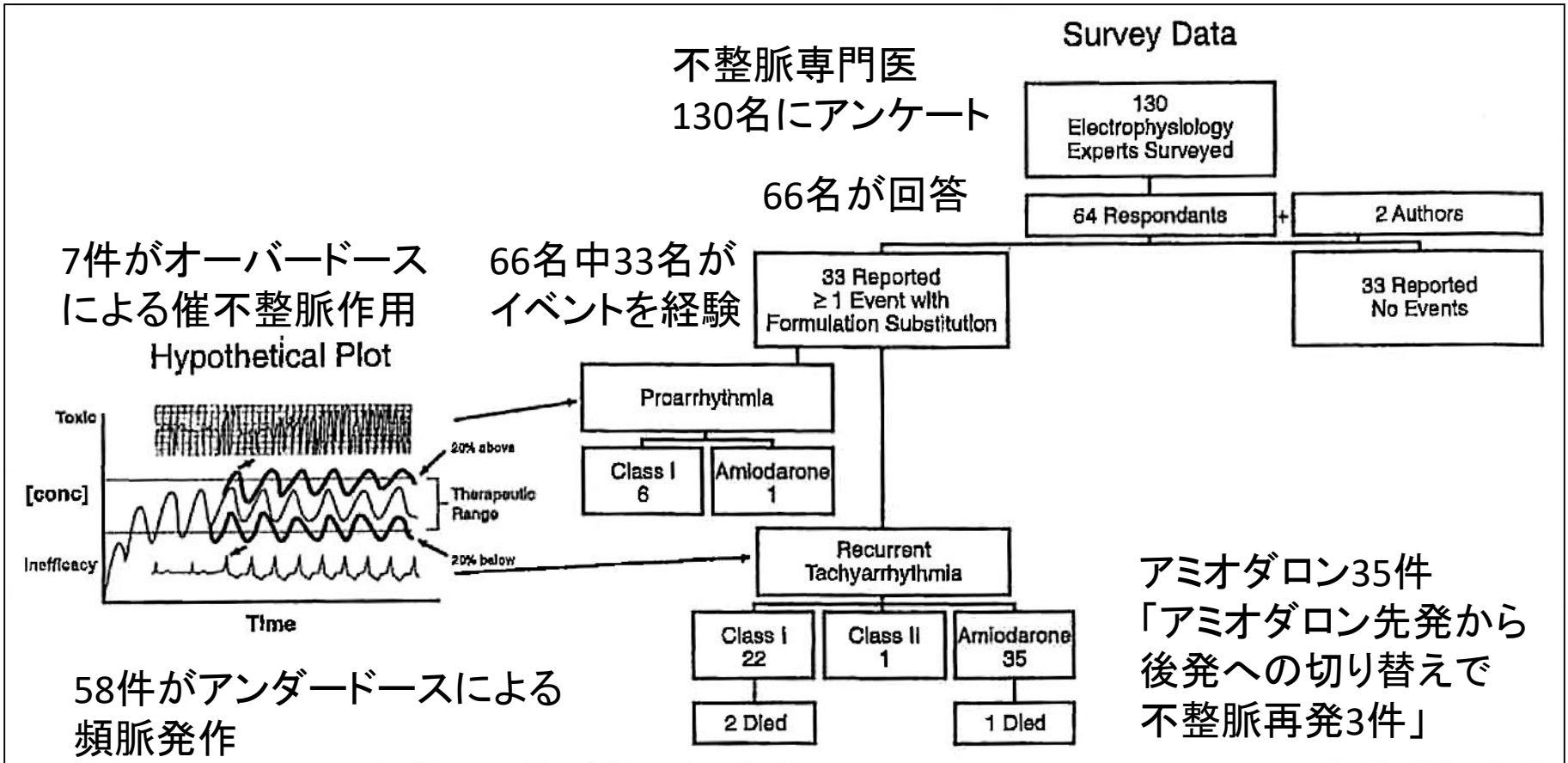
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

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).

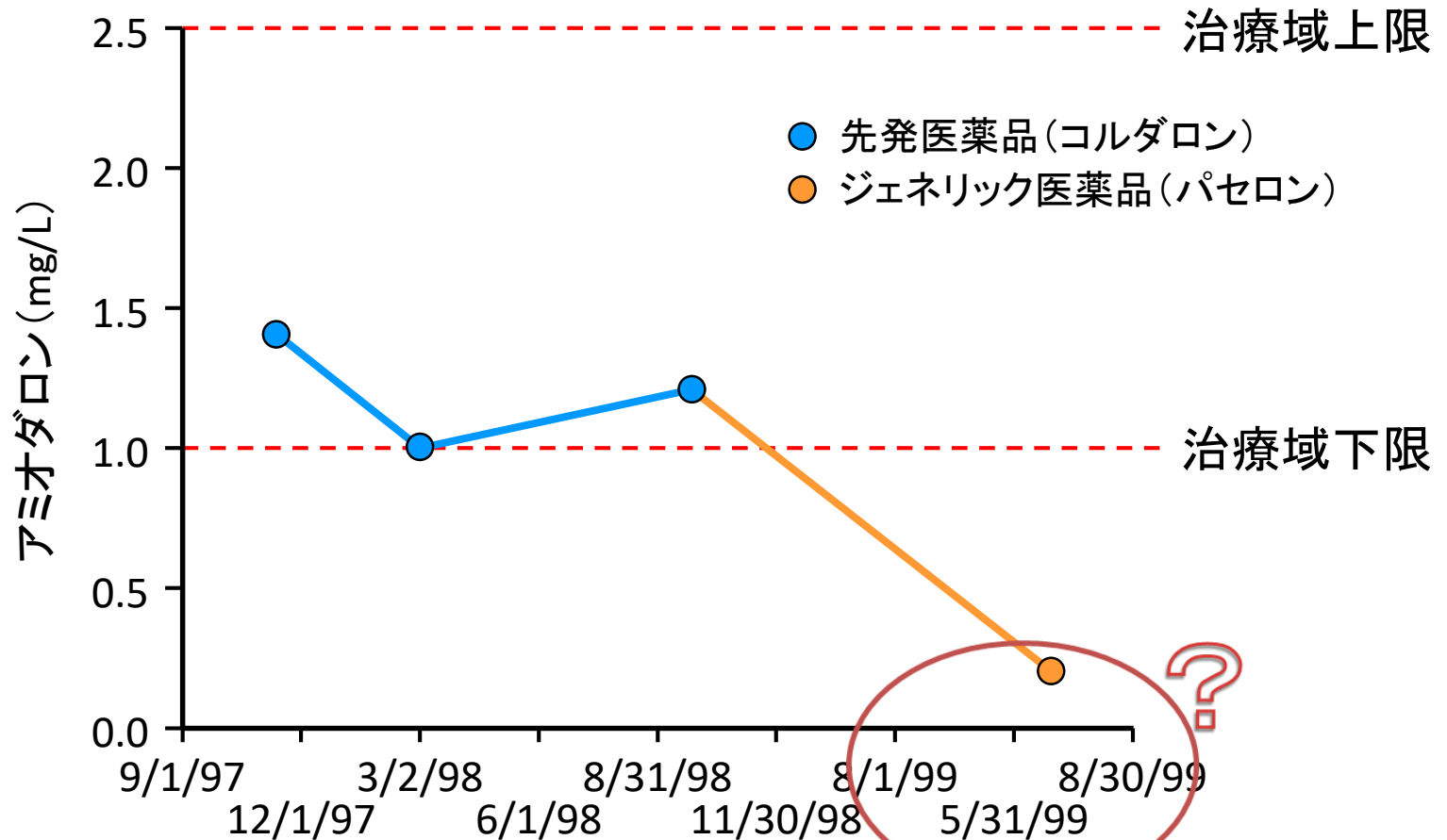
Additionally, there were 2 definite and 5 probable

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.

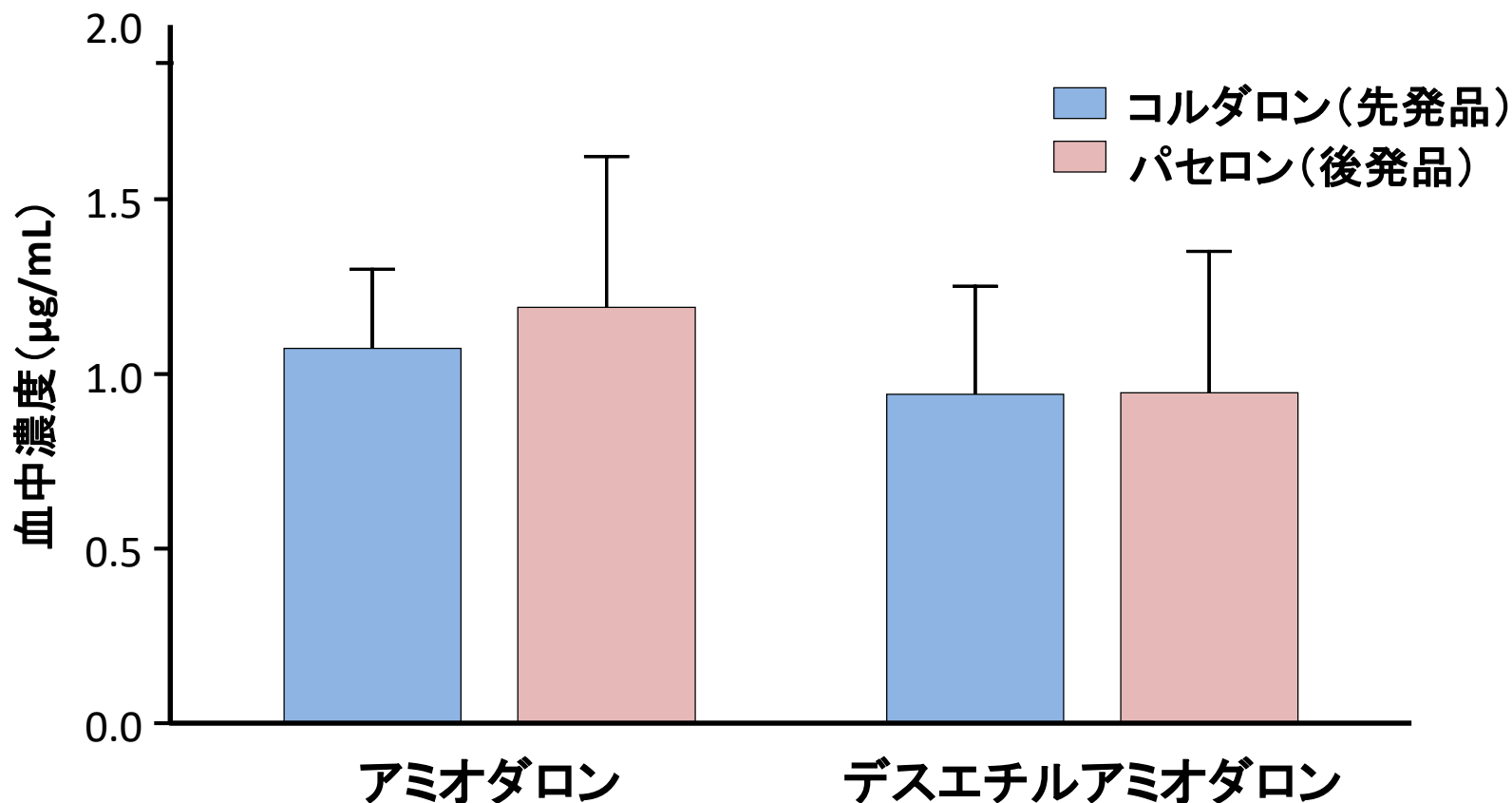
RESULTS: Seventy-seven patients had steady-state plasma concentrations documented for each product at the same dose. The mean steady-state plasma concentrations of amiodarone were not significantly different for Cordarone compared with Pacerone (1.07 ± 0.48 vs. 1.19 ± 0.66 $\mu\text{g/mL}$, respectively); 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
Vol300 No21

Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

Alexander S. Misono, BA

Joy L. Lee, BA

Margaret R. Stedman, MPH

M. Alan Brookhart, PhD

Nitesh 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 insurers¹ and directly contributing to adverse health outcomes by reducing adherence to important medications.^{2,3} The primary 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 encouraged substitution of inexpensive bioequivalent generic versions of these drugs, which can legally be marketed by multiple manufacturers after the

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.

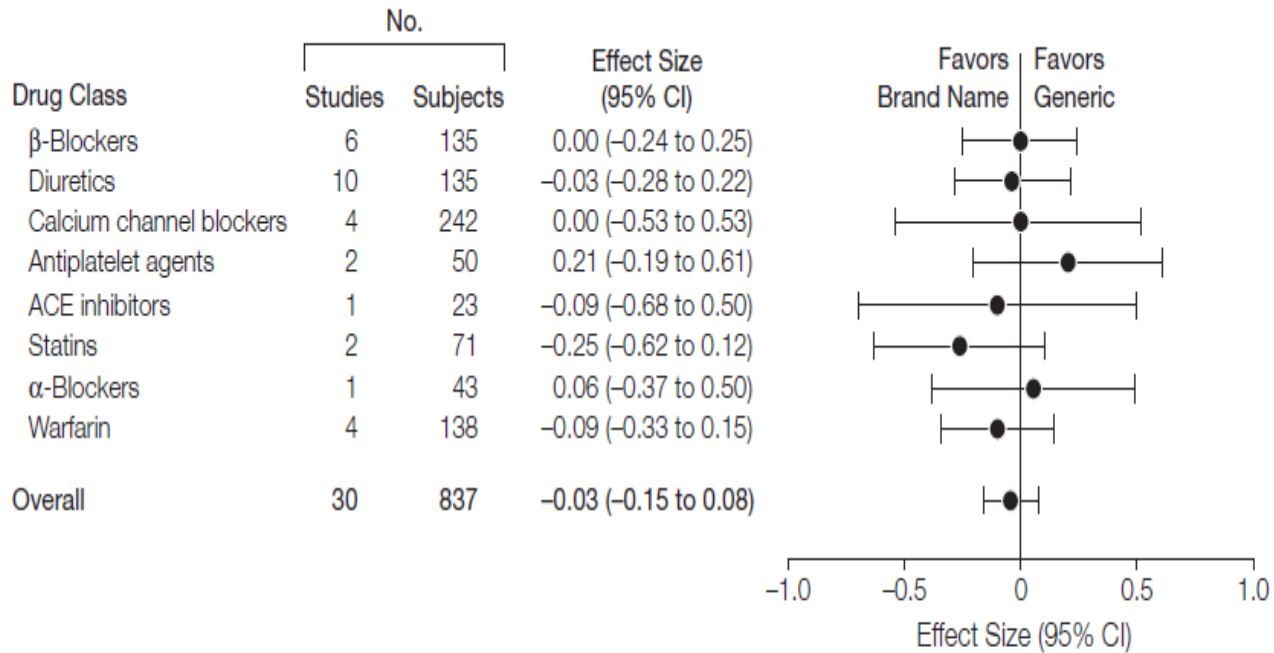
Study Selection Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs

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

1984年から2008年までに発表された循環器薬の先発品とジェネリック医薬品に関する47論文(そのうち38論文がランダム化比較試験を行っていた)についてメタ分析を行っている。

対象薬剤:βブロッカー、利尿剤、Ca拮抗剤、抗血小板凝固剤、ACE阻害剤、スタチン、ワーファリン

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

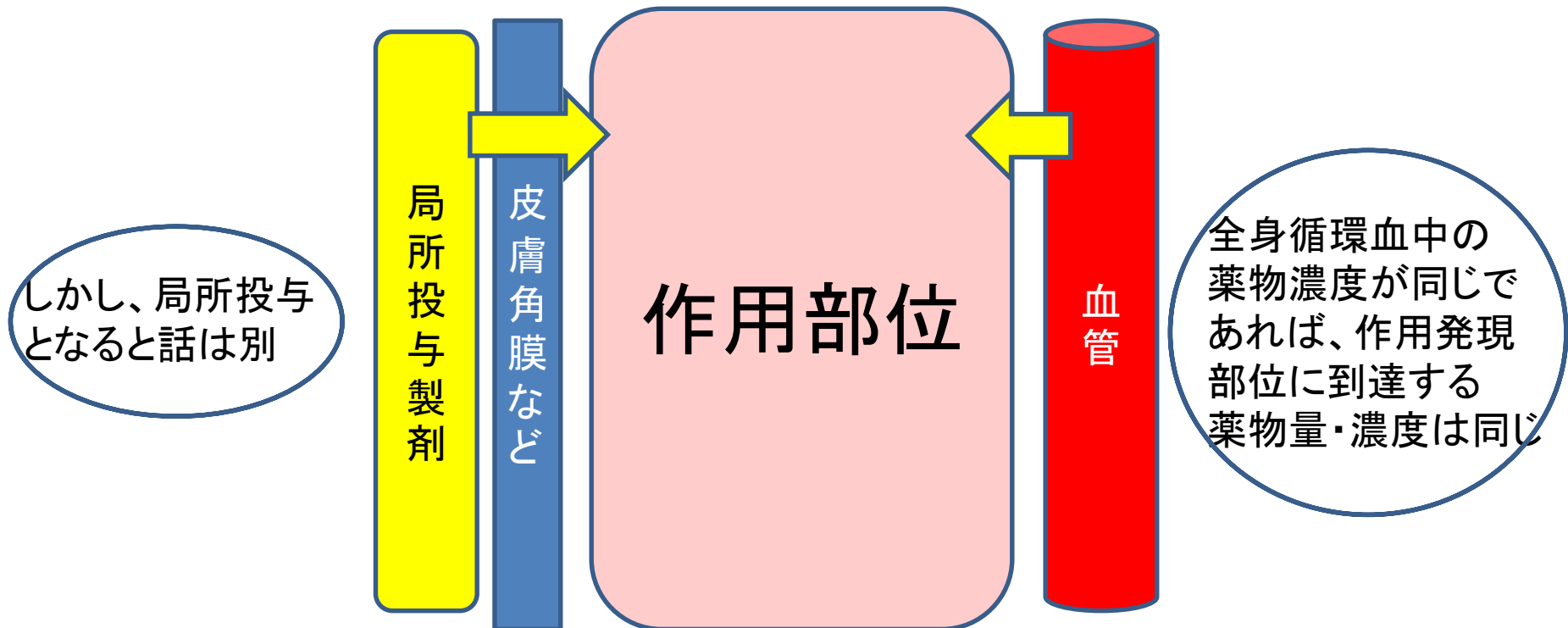


ACE indicates angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval.

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



臨床試験を省くことができる

緒方宏泰先生資料より

しかし、臨床試験が
必要である場合もある・・・

局所投与製剤の場合

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

吸入粉末剤

- 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
- 生物学的同等性試験 (BE試験) 免除のバイオウエーバーが海外では拡大している

パート3

原薬に対する不信・不安



CPhI

韓国企業のGMP違反で後発品企業13社 に厚労省が改善命令 (2013年1月29日)

- ・2012年相次いだ後発医薬品の販売休止問題で、国内後発品メーカーが原薬の製造を委託していた韓国のSSファーマがGMPに違反していた。
- ・厚生労働省は2013年1月29日、原薬の供給を受けていた製造販売元の国内後発品メーカー13社に対し製造管理・品質管理に関する改善命令を出した。
- ・医薬品医療機器総合機構(PMDA)が海外製造所のGMP調査を開始した2004年以降、13社に一斉に改善命令を出すのは初めて。

三田病院で抗がん剤のジェネリック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」(2008年)

- 外科医師

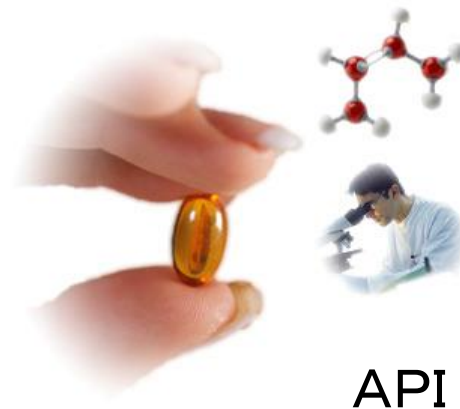
- 抗がん剤の後発薬は安全性や有効性が保障されているのか？合併症発生時や緊急時の情報提供体制は大丈夫か？
- 原薬はどこから来ているのか？
- メーカーの説明会を実施
 - タキソール→パクリタキセル(日本化薬)
 - パラプラチン→カルボプラチン(サンド)

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

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。

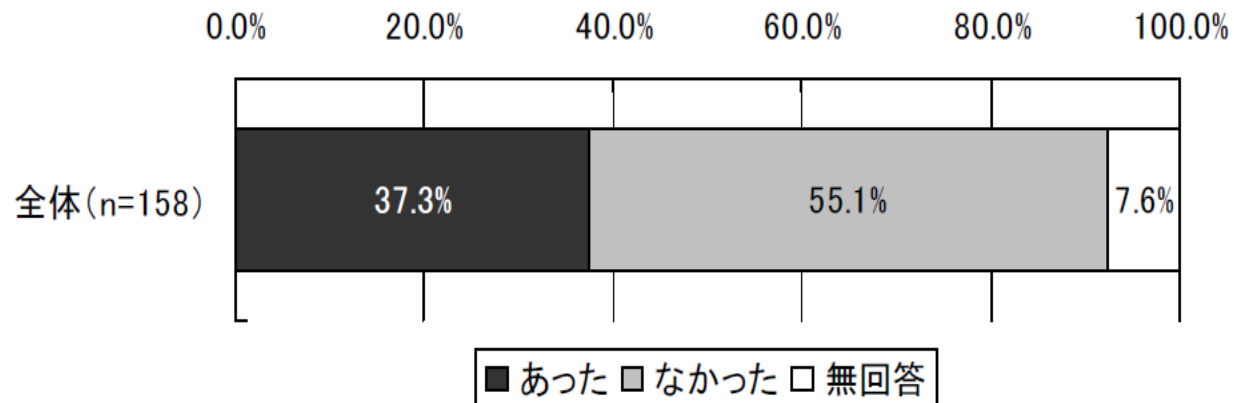
図表 11 自社もしくは輸入業者を介して粗製品又は最終品を輸入し国内精製または加工したものの調達国別の状況（平成 23 年度）

	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	255	100.0%	719,377	100.0%	299	100.0%	
アメリカ	12	4.7%	4,672	0.6%	15	5.0%	
カナダ	4	1.6%	6,115	0.9%	3	1.0%	
メキシコ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イギリス	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
フランス	15	5.9%	2,964	0.4%	13	4.3%	
スイス	4	1.6%	231	0.0%	8	2.7%	
ドイツ	12	4.7%	68,701	9.6%	12	4.0%	
ベルギー	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イタリア	15	5.9%	10,364	1.4%	15	5.0%	
スペイン	3	1.2%	4,081	0.6%	3	1.0%	
ハンガリー	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
チェコ	1	0.4%	1	0.0%	1	0.3%	
スロベニア	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イスラエル	4	1.6%	6,133	0.9%	4	1.3%	
中国	104	40.8%	173,638	24.1%	110	36.8%	
韓国	25	9.8%	187,384	26.0%	35	11.7%	
台湾	6	2.4%	10,131	1.4%	9	3.0%	
インド	36	14.1%	215,723	30.0%	50	16.7%	
タイ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
インドネシア	1	0.4%	140	0.0%	2	0.7%	
ベトナム	2	0.8%	844	0.1%	4	1.3%	
その他	アイルランド	1	0.4%	2,171	0.3%	1	0.3%
	オランダ	1	0.4%	1,556	0.2%	1	0.3%
	スウェーデン	1	0.4%	10	0.0%	1	0.3%
	ルーマニア	1	0.4%	1,696	0.2%	1	0.3%
	オーストリア	3	1.2%	1,591	0.2%	3	1.0%
	マレーシア	1	0.4%	1,994	0.3%	1	0.3%
	サウジアラビア	1	0.4%	1,500	0.2%	2	0.7%
	ブラジル	1	0.4%	200	0.0%	3	1.0%
	東南アジア	1	0.4%	150	0.0%	1	0.3%
	ペルー・その他	N.A	0.0%	17,388	2.4%	1	0.3%

（注）企業数、購入金額、成分数の合計欄は、各回答を足し上げた数値である。

原薬調達が計画通りでできなかった

図表 15 平成19年10月以降、原薬等の調達が計画通りにできなかったことの有無



●PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム

「海外の原薬は大丈夫ですか？」という患者さんへの対応



?

ジェネリック医薬品は海外で製造した粗悪な原料でできているのではないですか。

先発医薬品と効き目や安全性が同等であることが証明されたものだけが、ジェネリック医薬品として承認されています。

海外の原薬の製造所に対しても、厳格なチェックが行われています。



海外原薬に対する不信が強い！

ジェネリック医薬品 品質情報検討会の事例より

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

現在までに17回開催し、1000品目のチェックを行っている

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 anaphylaxis 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。

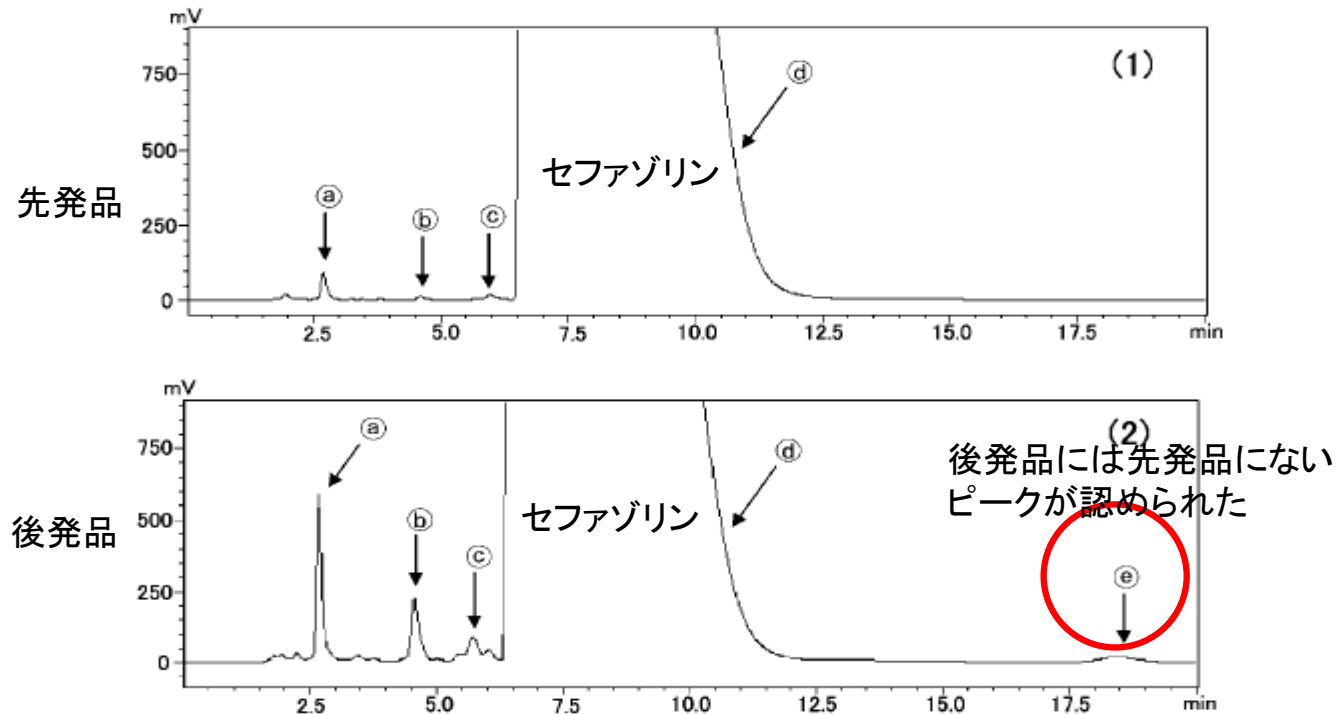


図 2. 注射用セファゾリンナトリウム製剤の HPLC クロマトグラム
(1)先発品 (2)後発品の一例(製品 A)
a: ピーク 1, b: ピーク 2, c: ピーク 3, d: セファゾリン,
e: ピーク 4

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。

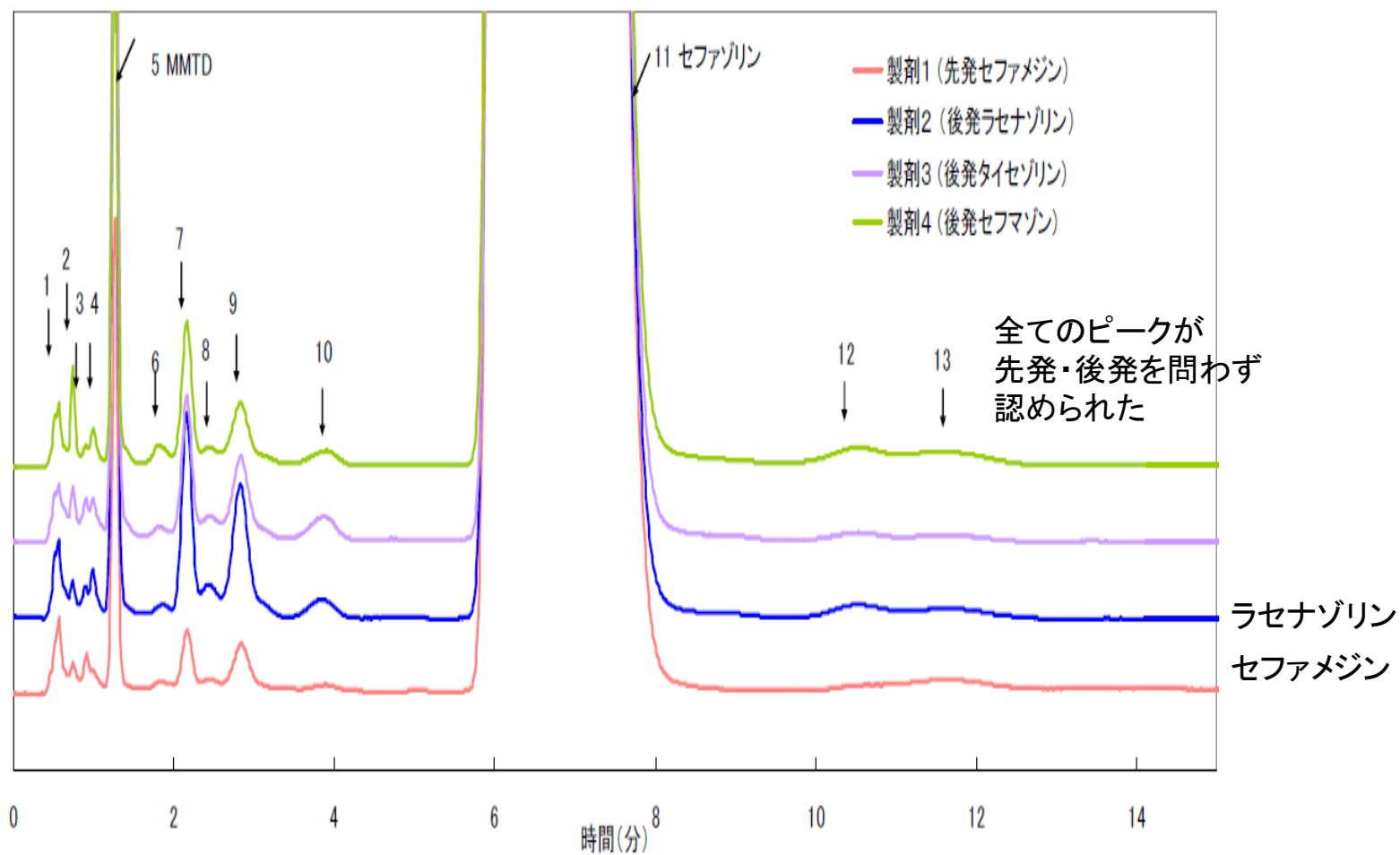
表1. 製剤リスト

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)

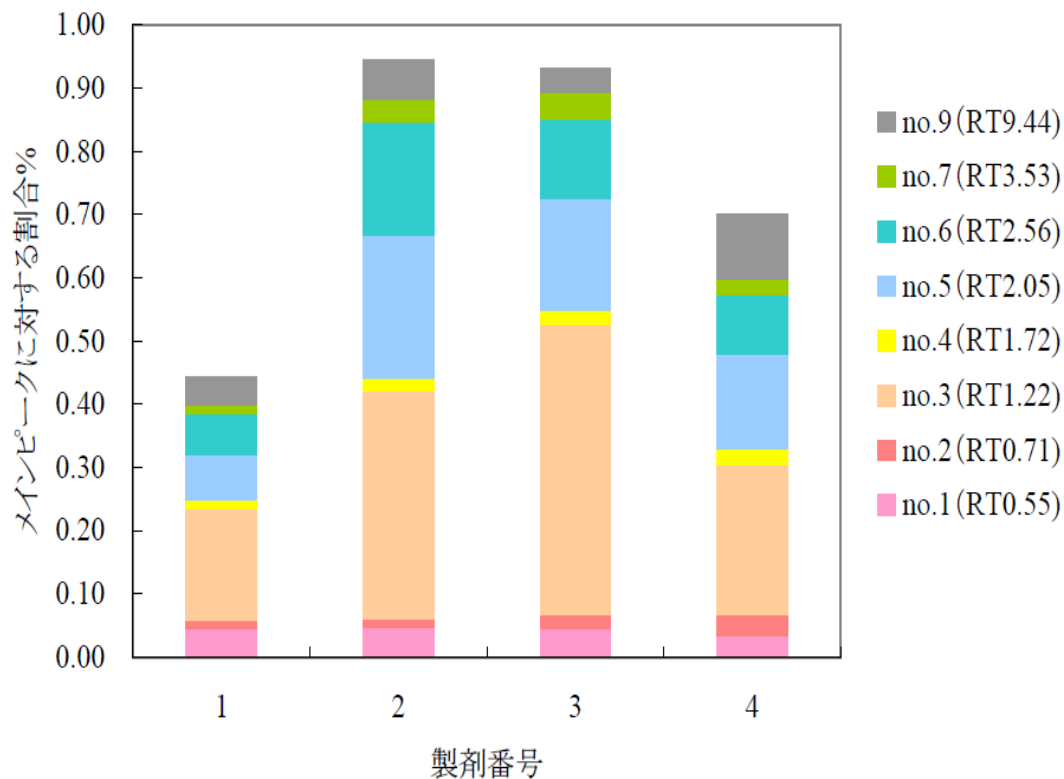


図3 注射用セファゾリンナトリウムのメインピーク以外のピーク面積のセファゾリン面積に対する割合 (%)

グリクラジド錠20mg

第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会

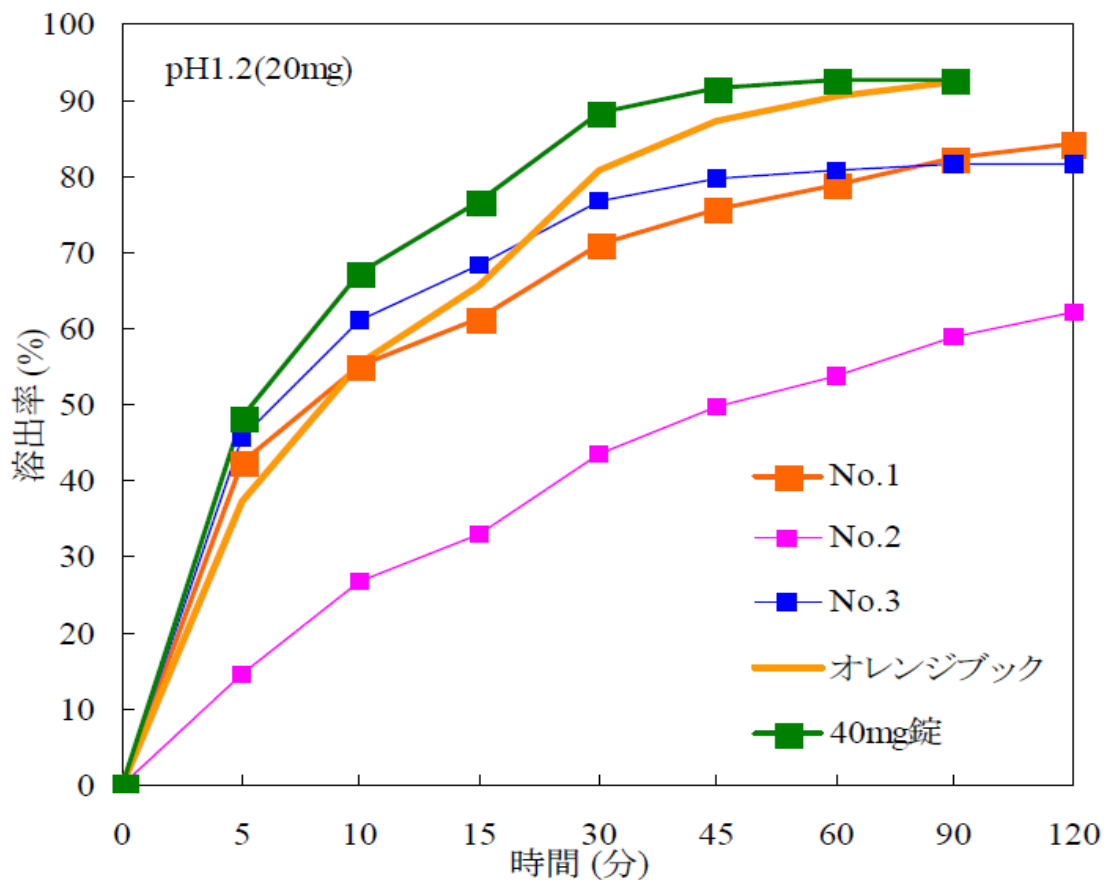


図5 グリクラジド錠 20mg の pH1.2 における溶出挙動

SU製剤

グリクラジド20mg錠剤

- グリクラジド20mg錠については、製造販売業者から原薬の粒子径が原因と推定され、これを含め、品質に影響を与えるパラメーターを製造の工程管理に反映することで安定した品質を確保すると回答されていることが報告された。
- 同剤は、念のため、自主回収を行っていることも報告された。

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

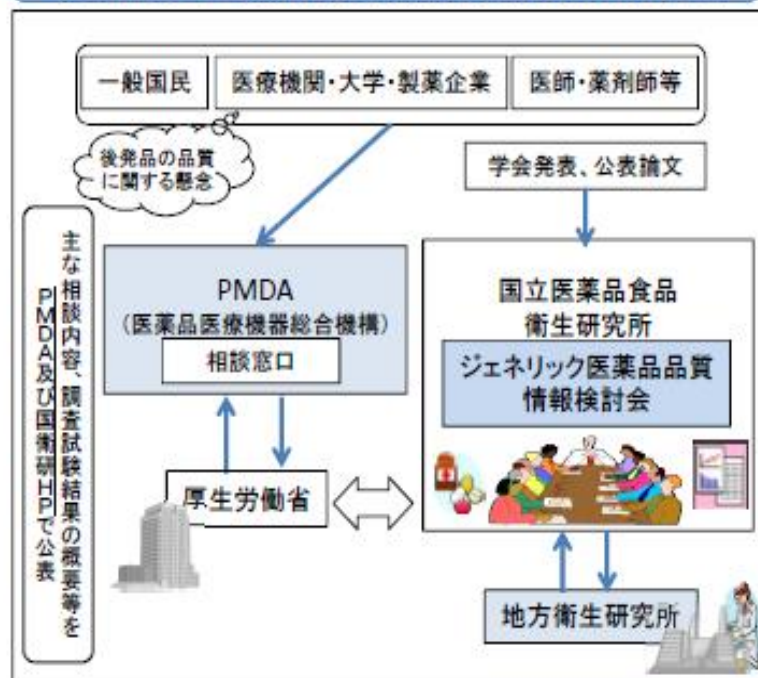
学術的評価と監視指導を連動させた一元的な品質確保の推進

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」

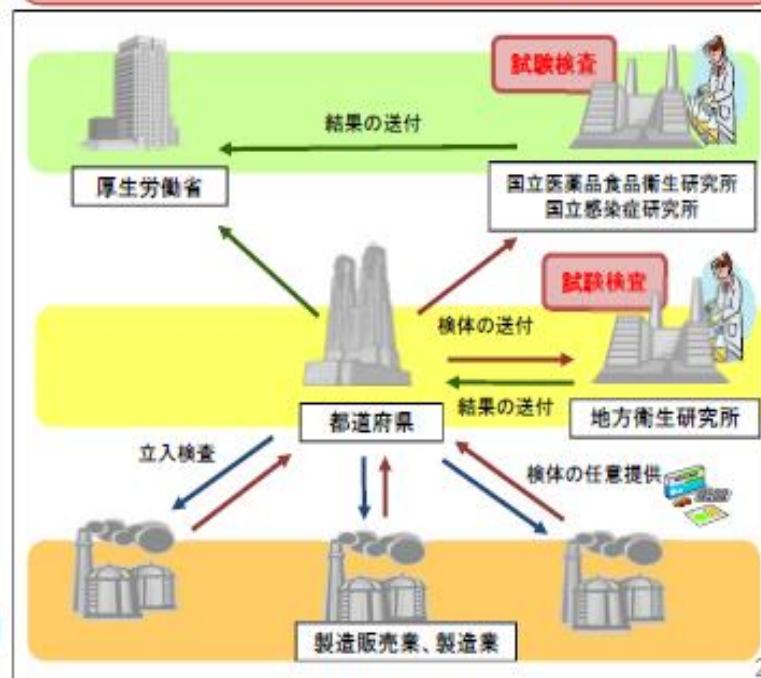
後発医薬品品質情報提供等推進事業

- ・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)。



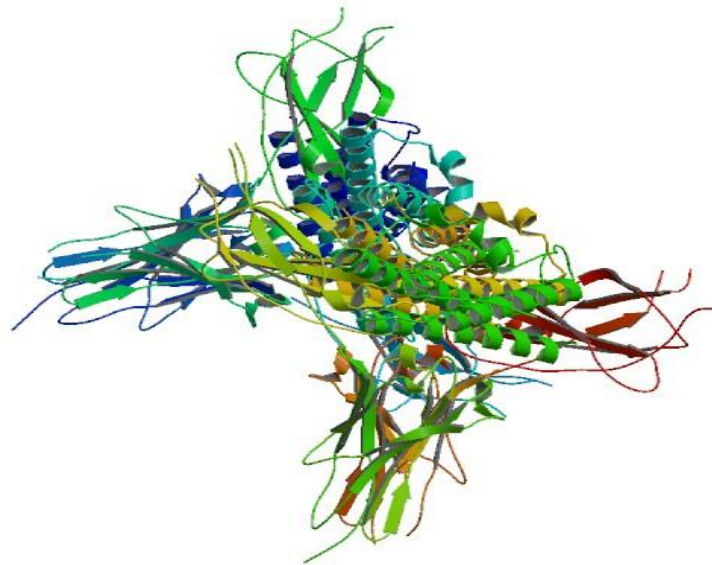
後発医薬品品質確保対策事業

- ・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)。



後発品、先発品に限らず
工業製品である医薬品には
常に監視の目が必要！

パート4 バイオシミラーへの不信・不安

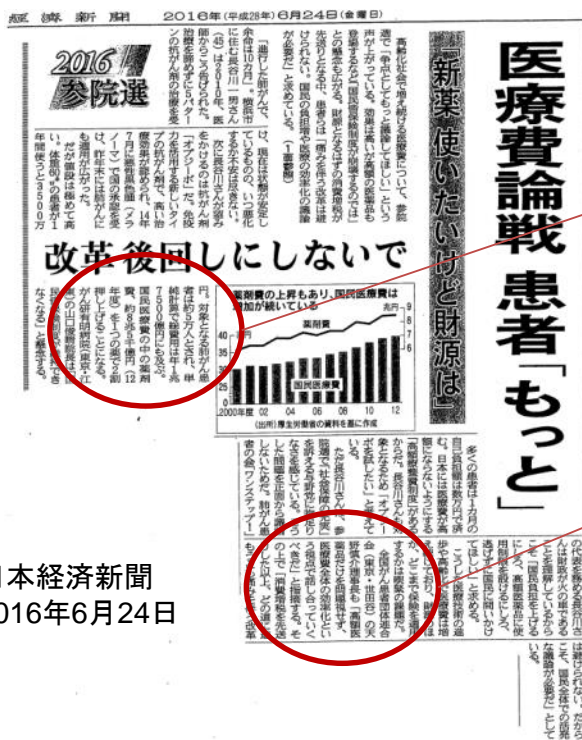


フィルグラスチム

高額薬剤の登場が薬剤費の高騰に拍車をかける

薬剤	販売開始	治療費
オプジーボ(がん)※	2014年9月	約 3,500万円 (1年間投与)
ソバルディ(肝炎)	2015年5月	約 546万円 (12週間投与)
レパーサ(高コレステロール血症)※	2016年4月	約 96万円 (1年間投与)

※バイオ医薬品



中略、(オプジーボ)対象患者は約5万人とされ、単純計算で総費用は1兆3000億円にも及ぶ。

(中略)医療費全体の効率化という視点で話し合っていくべきだ。

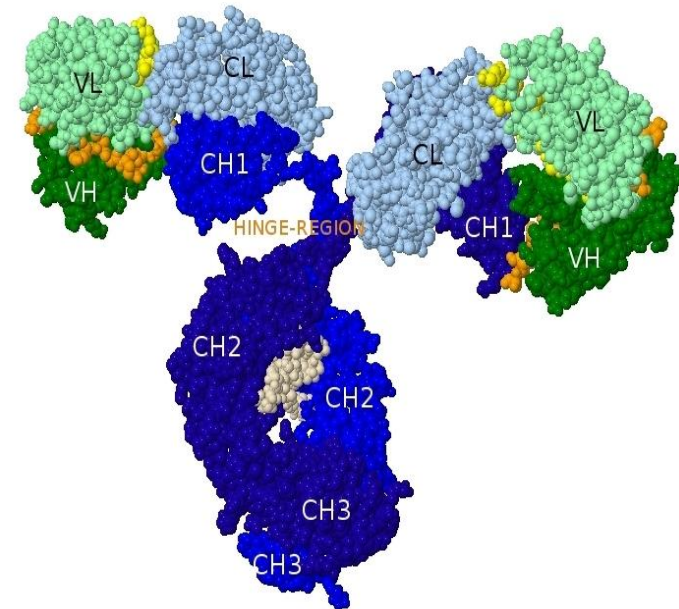
日本経済新聞
2016年6月24日

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**



モノクローナル抗体

バイオリアクター



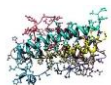
協和発酵キリン資料より

2015年から、バイオ医薬品が 続々と特許切れを迎える

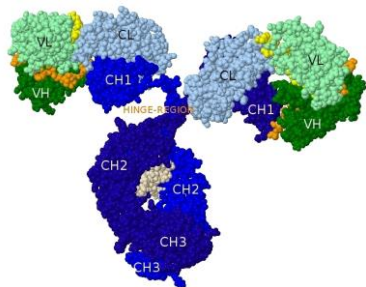


2015年問題

2015年頃を境に、特許切れを迎えるバイオ医薬品が多くなり、バイオシミラーへの注目が高まっている



2015年



一般名	製品名	主な対象疾患	独占権喪失(年)	
			米国	日本
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
ダルベポエチンa	ネスプ	腎性貧血	2012-2015	2019
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
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	2021
リツキシマブ	リツキサソ	非ホジキンリンパ腫	2013-2019	2013-2018
トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌ほか	2013-2018	2011-2014
ベバシズマブ	アバスタ	結腸/直腸癌ほか	2013-2018	2018-2023
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	2014-2020
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-

2010年世界市場売上上位20位以内品目

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

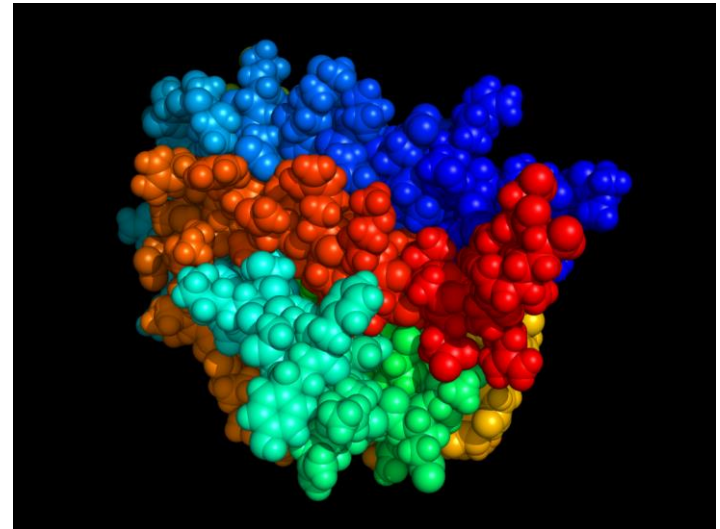
- バイオ後続品の製造販売承認申請

- 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

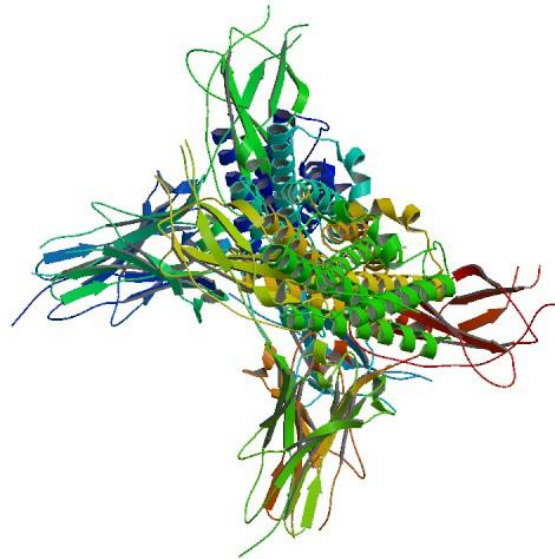


現在市場に出ているバイオ後続品

フィルグラスチム (G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子)

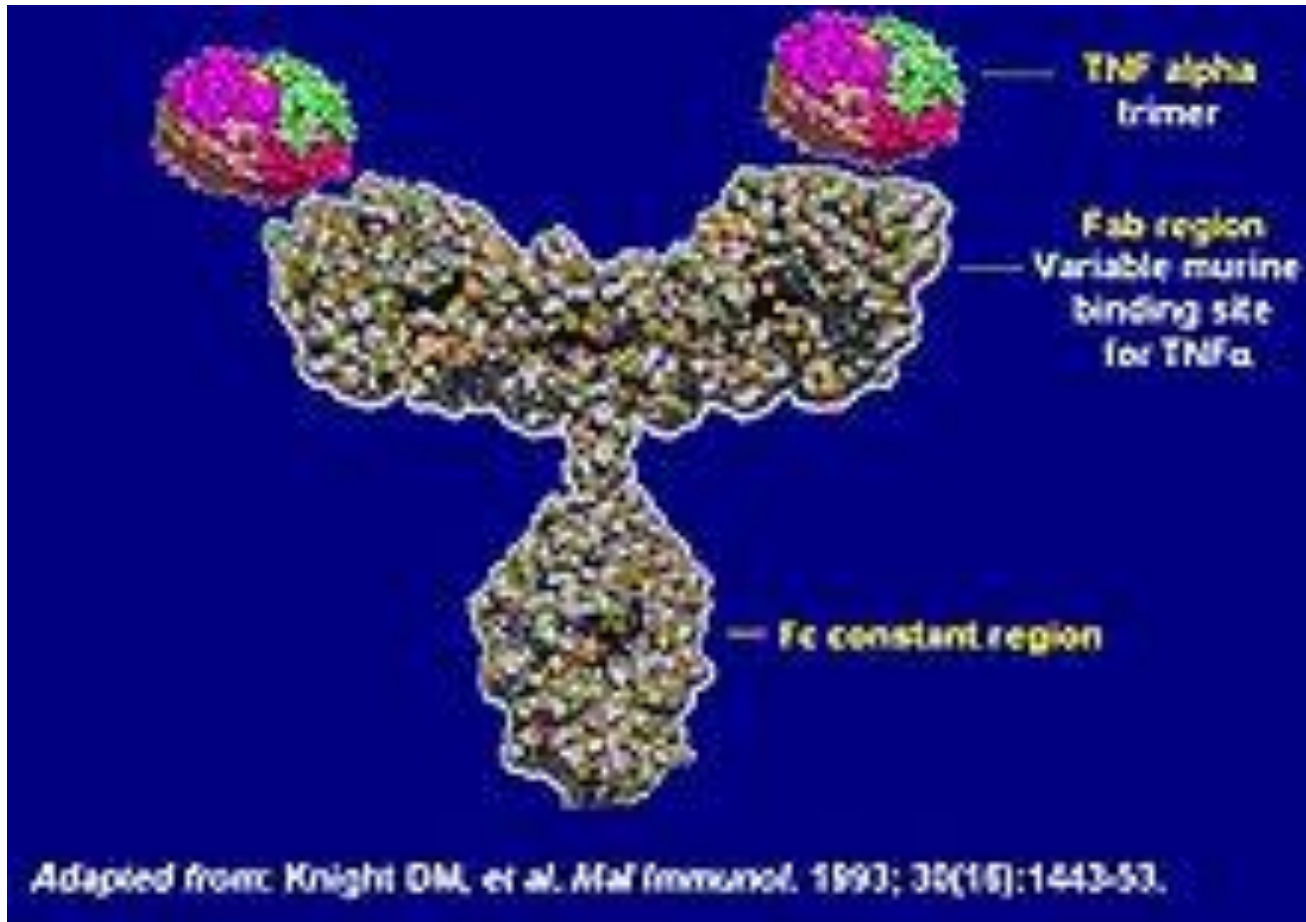
175個のアミノ酸、分子量: 約18,799

2013年

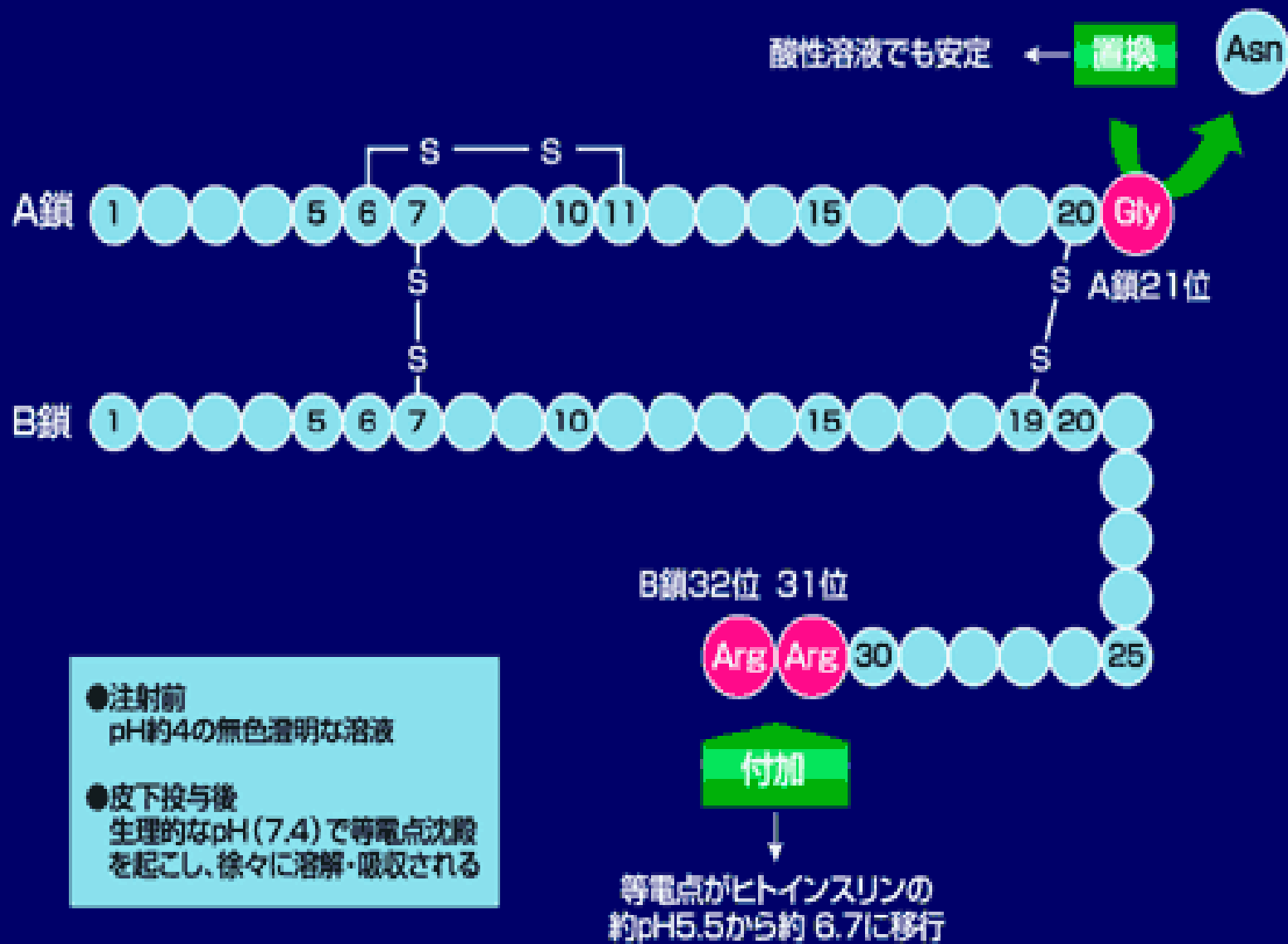


インフリキシマブ

- 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

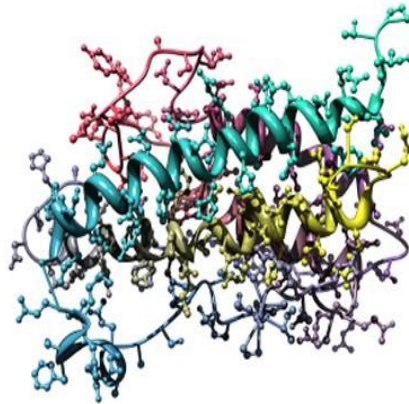
承認申請項目	先発品	BS	後発品
薬物動態	○	○※	同等性試験
臨床試験	○	○※	×
薬価	100%	70~77%	70%

※: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

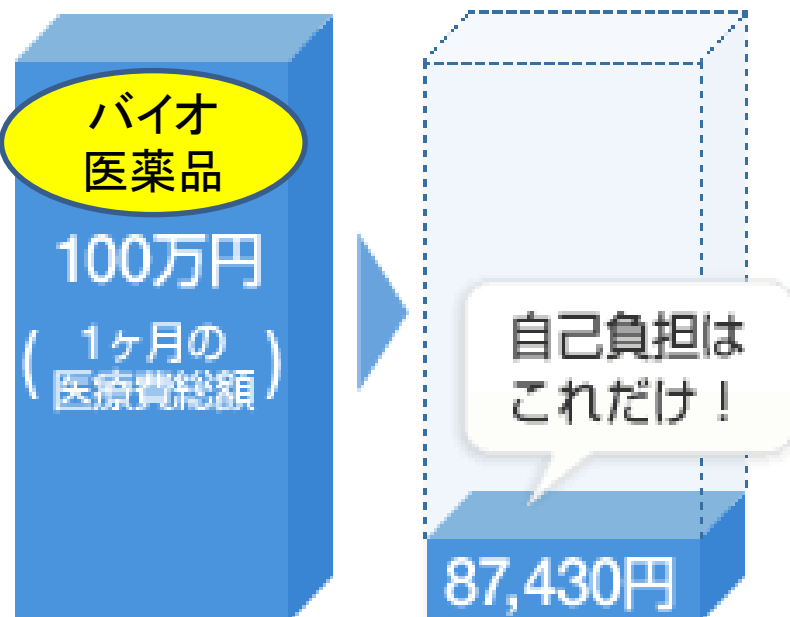
高額療養費制度・公費助成制度と バイオシミラー



成長ホルモン

<医療費の自己負担が小さくなる「高額療養費制度」>

※1
1ヶ月の医療費総額が100万円であっても、自己負担は9万円程度



高額療養費制度の自己負担額の計算方法※2

所得区分が一般の方は

$8万100円 + (\text{ひと月の医療費総額} - 26万7千円) \times 1\%$

1ヶ月の医療費総額が
30万円なら

自己負担 80,430円

1ヶ月の医療費総額が
100万円でも

自己負担 87,430円

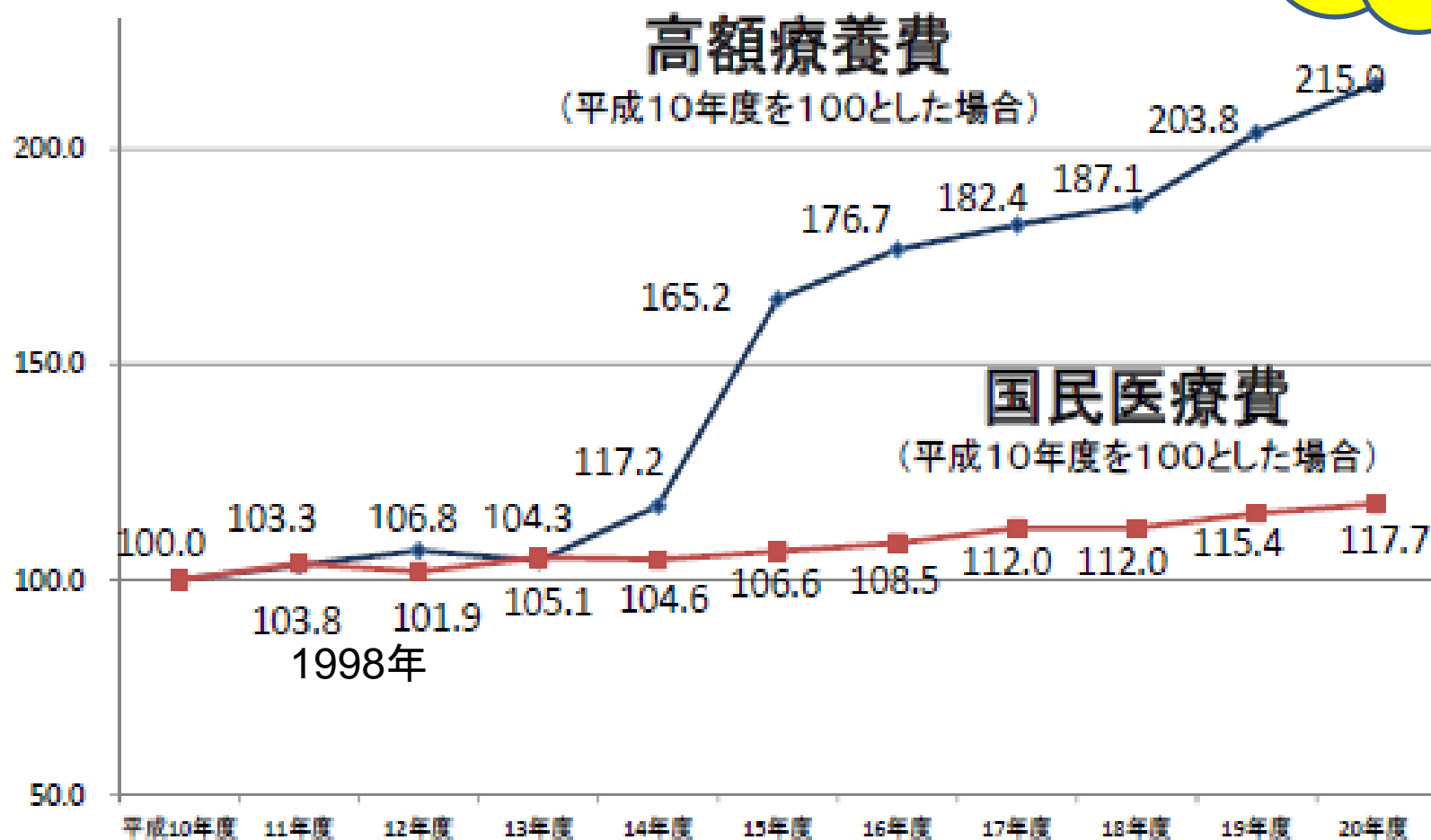
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※1 高額療養費制度は「1日～末日」を「1ヶ月」として医療費を計算します。

※2 上記の自己負担限度額は、所得区分が「一般」の方のケースで計算しています。
所得区分によって医療費の自己負担上限額は異なります。

(参考2)国民医療費、高額療養費の指数変化
(平成10年度を100とした場合)

原因のひとつはバイオ医薬品



診療報酬等の確定額及び各制度の事業年報等を基に作成

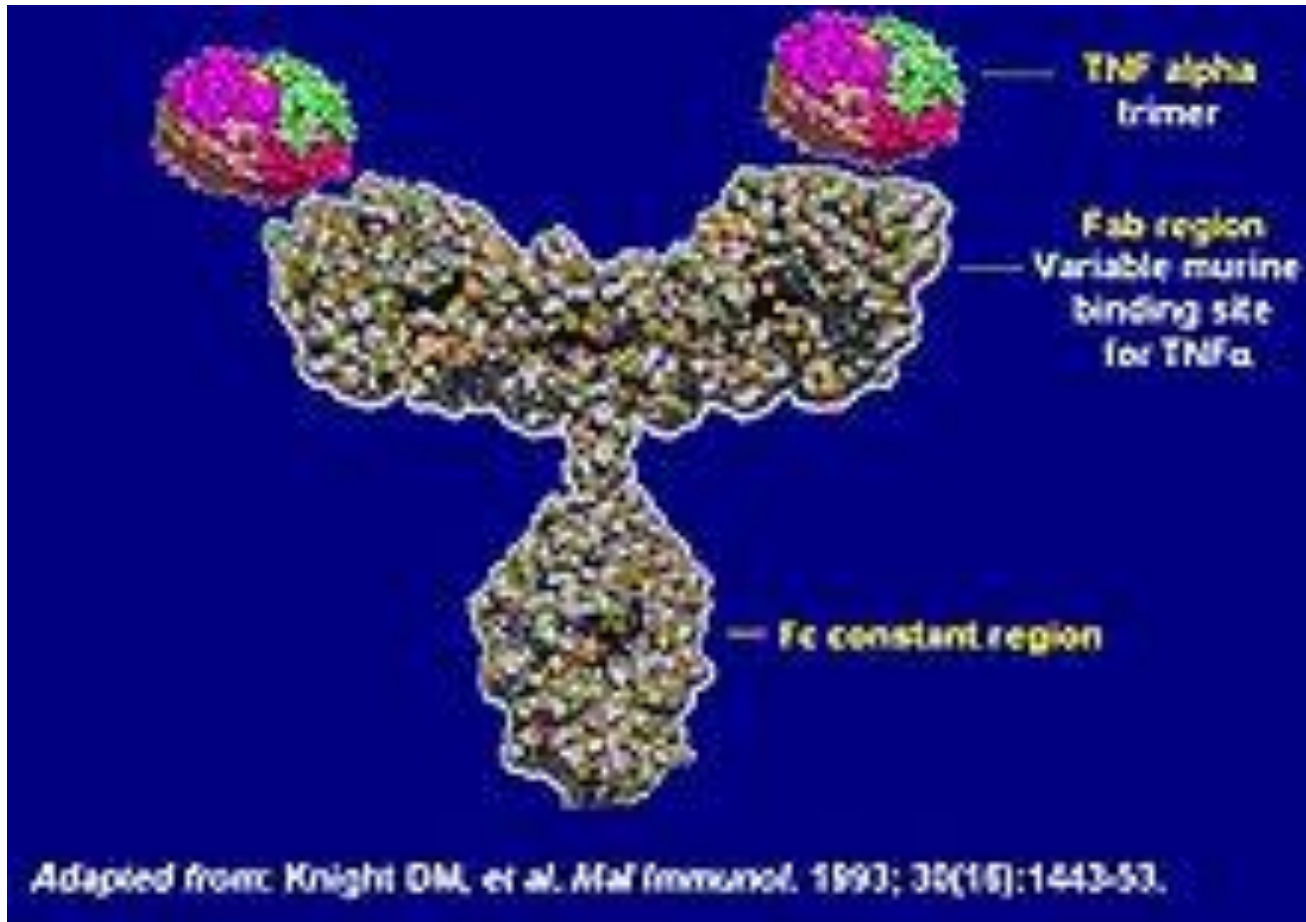
- (注1) 平成13年度の支給額の減少の理由は、13年1月から医療保険の自己負担限度額に上位所得者の区分を設けたこと等による。
 (注2) 平成15年度の大幅な支給額の増加は、14年10月から老人保健制度に1割負担(すべての医療機関)を導入したこと、15年4月から健保本人の自己負担割合を2割負担から3割負担に引き上げたこと等による。

高額療養費制度のため、バイオシミラー ーを使って自己負担分を軽減すると いう患者側の動機付けが働かない...



インフリキシマブ

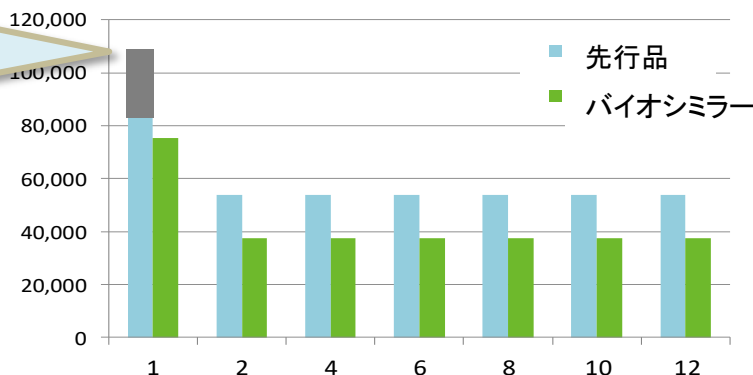
- TNF α モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



インフリキシマブBS (レミケードバイオシミラー)の事例

リウマチ 体重50kg 2バイアル使用 初回のみ
月2回投与以降8週毎 所得一般

高額療養費



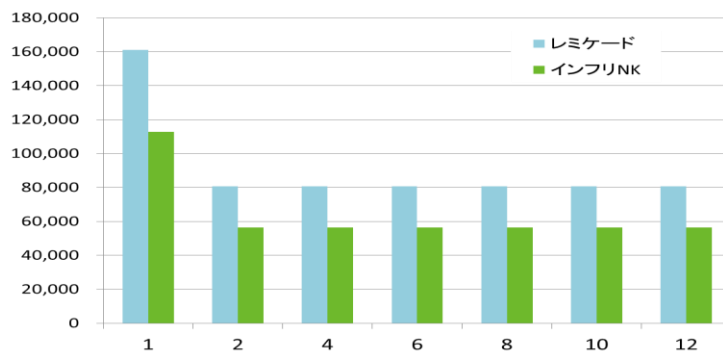
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

薬剤費 年間 43万円削減

患者負担 年間10万円負担減

クローン病・潰瘍性大腸炎 体重50kg 3バイアル使用
初回のみ月2回投与以降8週毎 所得一般

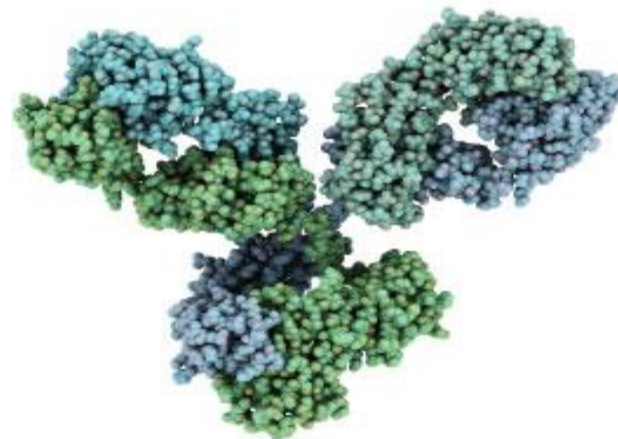
公費助成



患者へのメリットなし

薬剤費 年間 65万円削減

バイオシミラー使用推進策



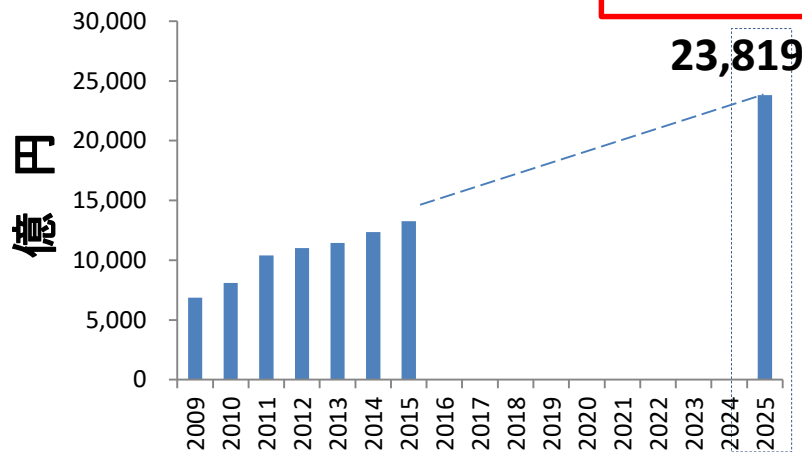
三原じゅん子議員質問 2016年10月13日参院予算委員会

三原じゅん子議員が
バイオシミラー使用促進を
訴える。
塩崎厚労大臣も
保険者機能強化をもとに
普及に努めたいと述べた



バイオ医薬品の薬剤費は今後も増え続ける傾向にあり、 バイオシミラーへ切替えることにより、 2000億円を超える薬剤費削減効果が期待できる

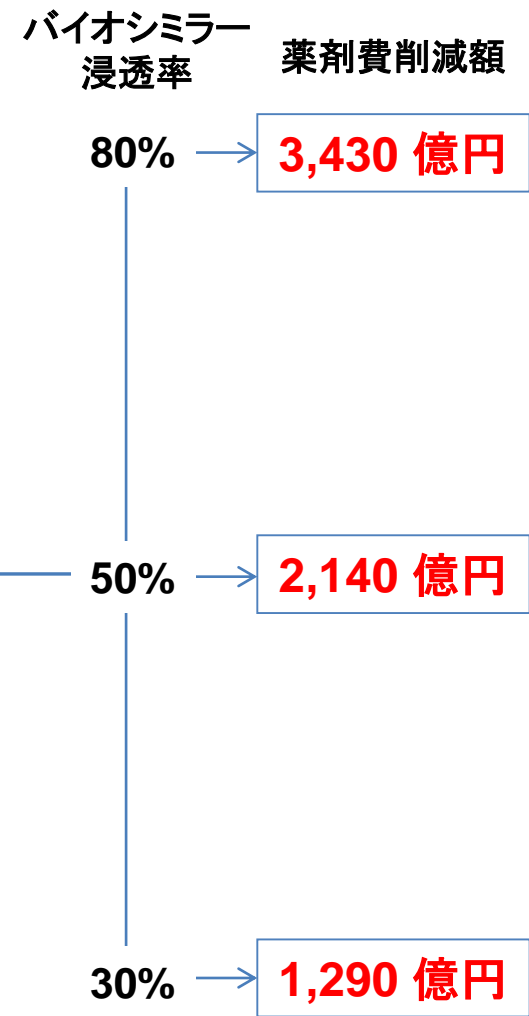
バイオ医薬品費用推移予測



**2025年には
約2.4兆円**

バイオシミラーへ切替えた場合の薬剤費削減効果試算(2025年時点)

- 60%分が特許切れと仮定
- 数量比率が薬価比率と同様と仮定
- バイオシミラーは先行医薬品の70%の薬価と仮定



バイオシミラー使用促進に向けた政策提言

	名称	内容	目的	期待される効果	想定されるリスク
①	バイオシミラー独自の使用目標値の設定	<ul style="list-style-type: none"> ジェネリックと切り離して、バイオシミラー「独自の」目標値設定 数量ベースと金額ベースの2つの指標を採用 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用を促進させ、医療保険財政を改善する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 使用率向上による医療保険財政の改善 	<ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品の選択が制限される可能性への慎重意見が生じる
②	高額療養費制度等の改正	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーと先行バイオ医薬品の薬価の差額を自己負担とする 	<ul style="list-style-type: none"> 患者がバイオシミラーを選択するインセンティブを付与することで、バイオシミラーの使用を促進する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 使用率向上による医療保険財政の改善 医療機関における医療費抑制文化の浸透 	<ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切替えに対する慎重意見が生じる
③	バイオシミラー使用体制加算	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用割合の高い医療機関に対して、診療報酬点数で評価 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関へのインセンティブを付与し、バイオシミラーの使用を促進する 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関におけるバイオシミラーへの切替意識の向上 	
④	保険者機能の強化	<ul style="list-style-type: none"> 健保組合加入者がバイオシミラーを使用した場合に、還付金を付与する 	<ul style="list-style-type: none"> 患者がバイオシミラーを選択するインセンティブを付与する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 	
⑤	入院外での包支払い制度導入	<ul style="list-style-type: none"> 入院だけでなく、入院外においても包括支払い制度を導入する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用を促進させ、医療保険財政を改善する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 使用率向上による医療保険財政の改善 	

「ジェネリック医薬品」の健全な育成と普及を目指して

日本ジェネリック医薬品学会



ご質問・お問い合わせ・
各種登録内容のご変更はこちら

日本ジェネリック医薬品学会について

開催学術大会

推奨マーク

学会誌

入会案内

ジェネリック関連リンク集

▶ 平成28年7月
第10回学会学術大会

▶ 平成27年6月
第9回学会学術大会

▶ 平成26年7月
第8回学会学術大会

▶ 平成25年7月
第7回学会学術大会

▶ 平成24年6月
第6回学会学術大会

▶ 平成23年6月
第5回学会学術大会

▶ 平成22年6月
第4回学会学術大会

▶ 平成21年6月
第3回学会学術大会

▶ 平成20年6月
第2回学会学術大会

▶ 平成19年5月
第1回学会学術大会

以下、旧研究会時代学術大会

▶ 平成18年9月
第6回学術大会

▶ 平成18年2月
第5回学術大会

▶ 平成17年7月
第4回学術大会

▶ 平成16年11月
第3回学術大会

■ バイオシミラー使用推進に関する議員立法制定の要望書の提出



11月8日バイオシミラーの使用を促進するための議員立法制定の要望書を昨年、超党派議員によって立ち上げた「バイオシミラー使用推進議連」に所属する議員を中心に提出いたしましたのでご報告申し上げます。

写真はバイオシミラー使用推進議連事務局長の伊東信久衆議院議員(右)と日本ジェネリック医薬品学会事務局長の細川修平(左)

バイオ医薬品勉強会

- バイオシミラー（BS）の普及に向けた動きが勢いを増す中で、いったん立ち止まって議論をし、バイオ医薬品（先行品）とBSについて勉強を開催
- BSの普及に当たっては、先行品と同一ではないことなどを踏まえるべきとの意見が目立った。



自民党の有志議員による「バイオ医薬品勉強会」
2016年11月24日に初会合

「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

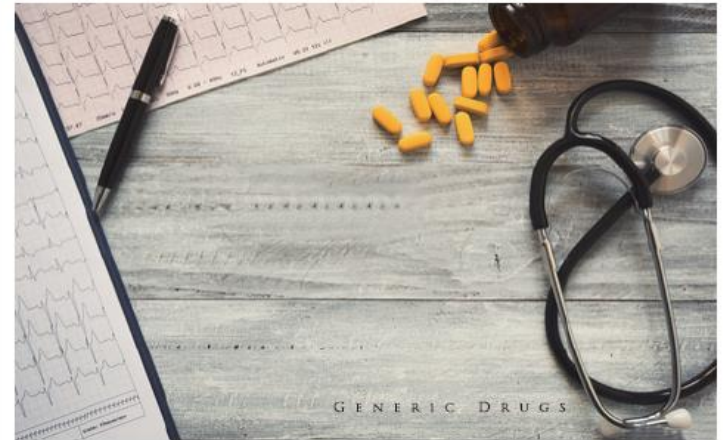
007
5403

- 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

まとめと提言

- ・ジェネリック医薬品80%へむけて、医師の不信・不安解消が必要
- ・医師の不信・不安の原因は、承認方法、原薬、製剤技術等にある
- ・ジェネリック医薬品やバイオシミラーについて
正しく理解し、実臨床の中で検証していこう
- ・ジェネリック医薬品80%を見据えて、ジェネリック医薬品・バイオシミラーを考えて行こう
- ・国民皆保険の維持継続にはジェネリック医薬品が必須

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