

# 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、バイオシミラーのこれから～



国際医療福祉大学大学院教授  
(医療福祉経営学専攻、医学研究科公衆衛生専攻)  
武藤正樹  
(日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事)

# 国際医療福祉大学三田病院 2012年

DPC病院ジェネリック医薬品指数  
70%



# 国家戦略特区「国際医療学園都市構想」

## 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



国際医療福祉大学医学部  
2017年4月開校



# 2020年 国際医療福祉大学 成田病院を新設予定

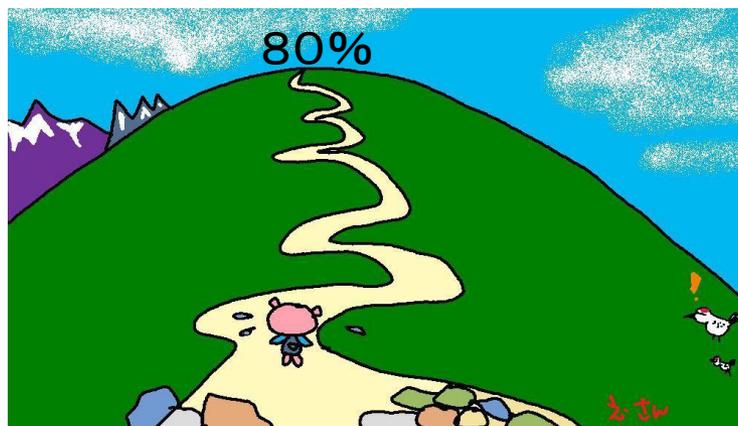
# 目次

- 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・薬剤師の不信・不安
- パート3
  - オーソライズド・ジェネリックとは？
- パート4
  - バイオ医薬品とは
- パート5
  - バイオシミラーとは？



# 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

# 後発医薬品（ジェネリック医薬品）

- 後発品とは、既承認医薬品（先発医薬品）と有効成分が同一であって、投与経路、用法、用量、効能および効果が同一である医薬品である。通常、先発品である既承認医薬品の再審査期間および特許期間経過後に市場に出される。

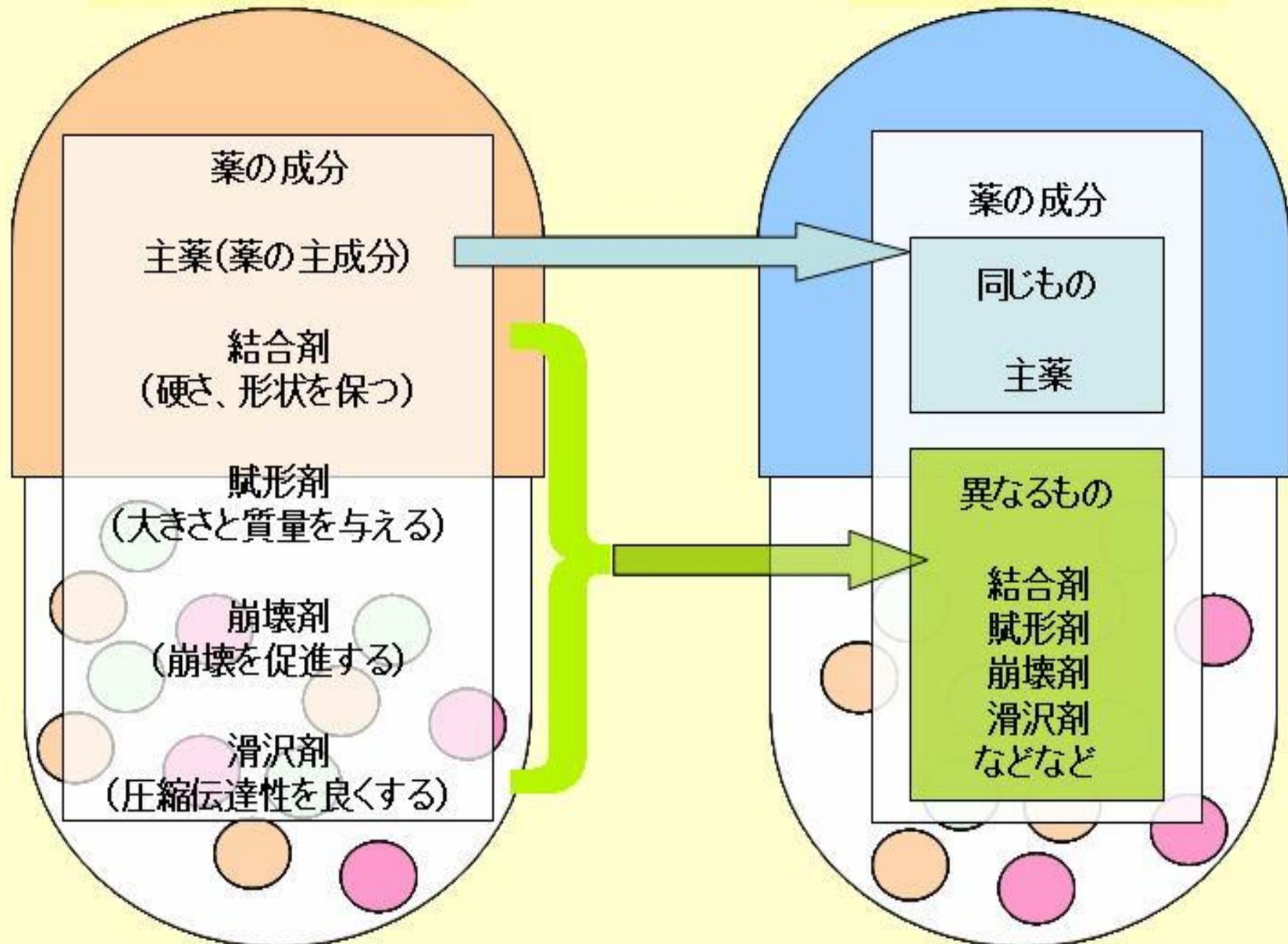
– 21世紀医薬品のあり方懇談会報告書（93年5月）

## • ジェネリック医薬品

– 欧米では医師がクスリの有効成分の名称である、一般名（ジェネリック・ネーム）で処方すると、薬剤師が後発医薬品を調剤するので、「ジェネリック医薬品」と呼ばれる。

# 新薬(先発品)

# ジェネリック薬



## 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  
承認課程も簡素化されている

生物学的同等性試験

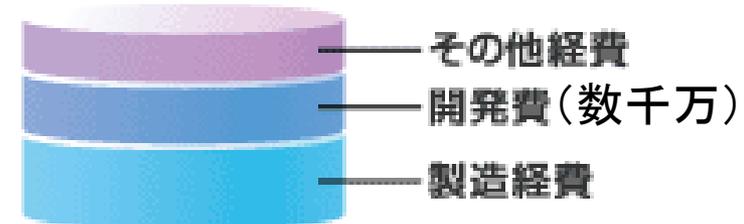
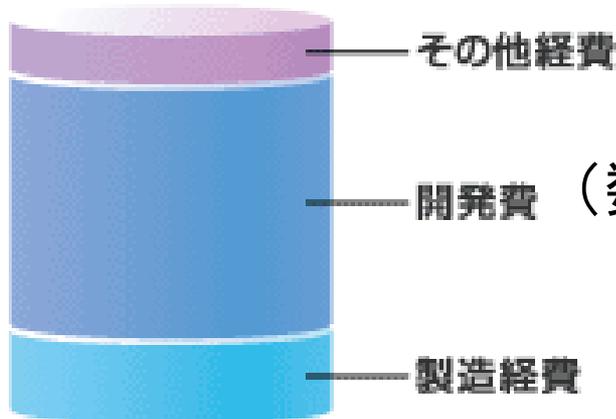
承認・許可

製造・販売

製法検討

# ジェネリック医薬品は先発品の約半額？

価格



# 新薬とジェネリック医薬品の承認申請時の必要要件の違い

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	×	○
ト	臨床試験の試験成績に関する資料		臨床試験成績	○	×

※○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。

# 2020年9月までに ジェネリック医薬品シェア80%目標



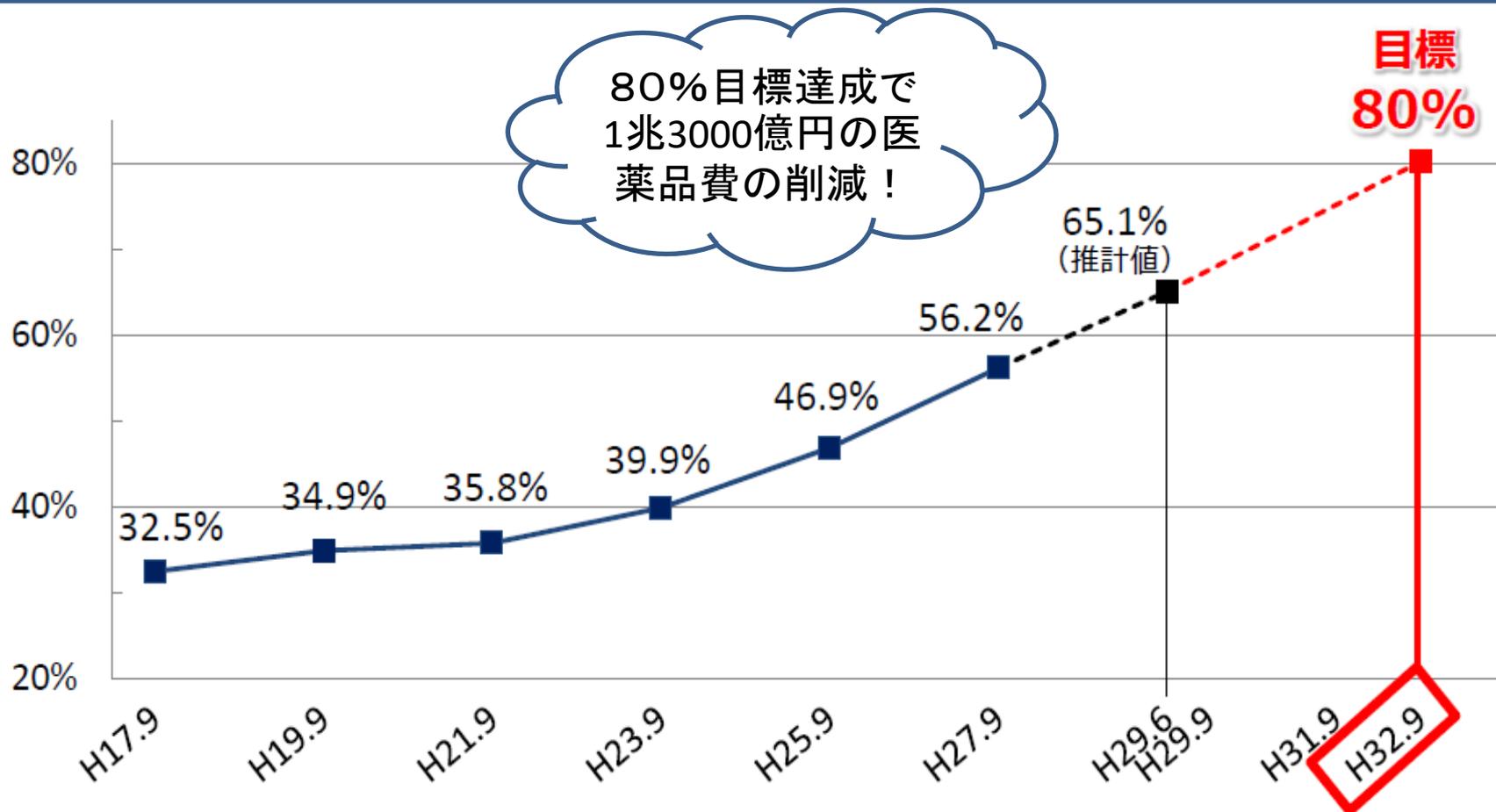
- 2017年5月23日に開かれた政府の経済財政諮問会議で当時の塩崎厚労大臣が表明

# 後発医薬品の数量シェアの推移と目標

平成29年6月14日中央社会保険医療協議会 薬価専門部会資料

## 数量シェア 目標 (骨太方針2017)

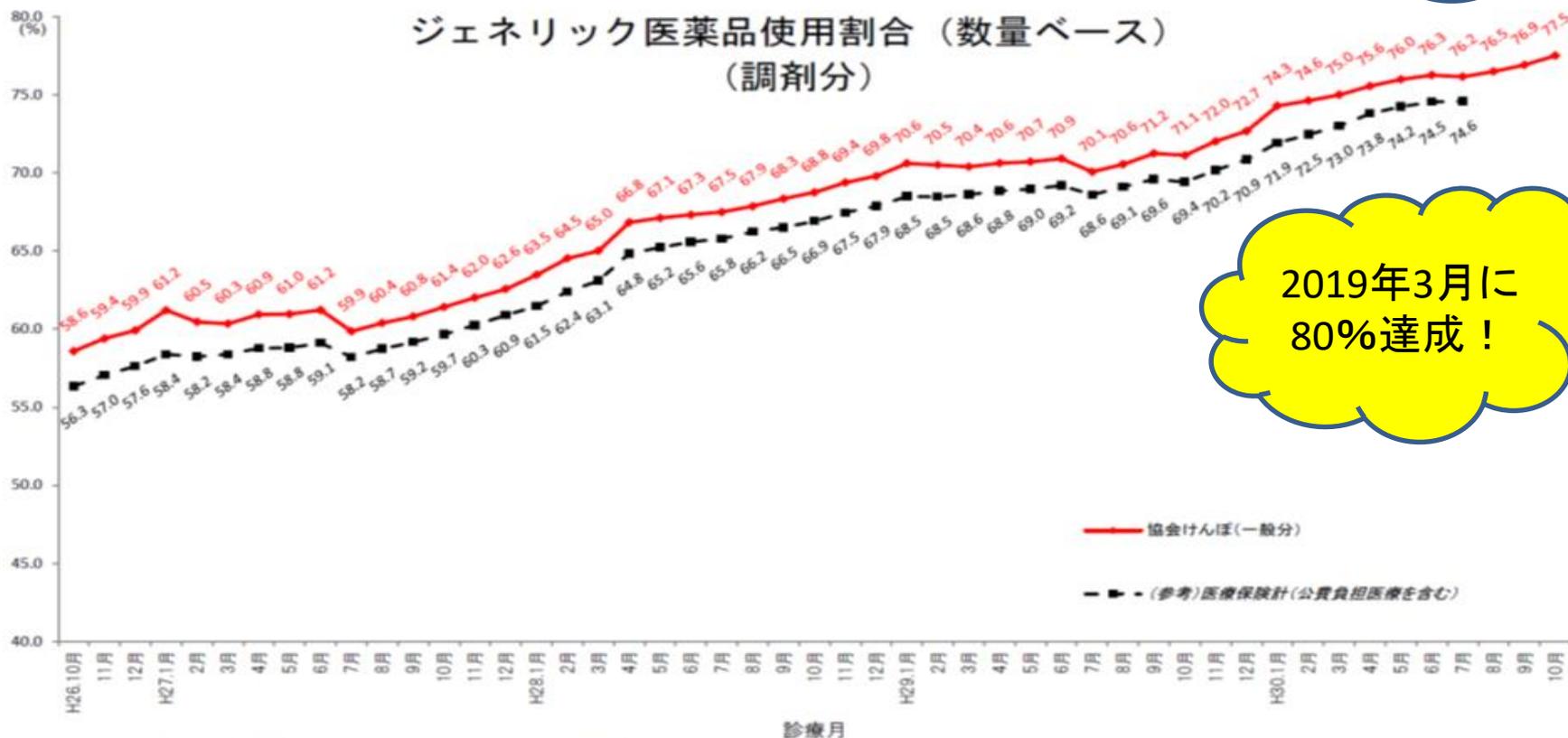
- **2020年（平成32年）9月**までに、後発医薬品の使用割合を**80%**とし、できる限り早期に達成できるように、更なる使用促進策を検討する。



注) 数量シェアとは、「後発医薬品のある先発医薬品」及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の数量シェアをいう

# 協会けんぽのジェネリック医薬品の 使用割合の伸び

2018年10月  
77.5%



2019年3月に  
80%達成！

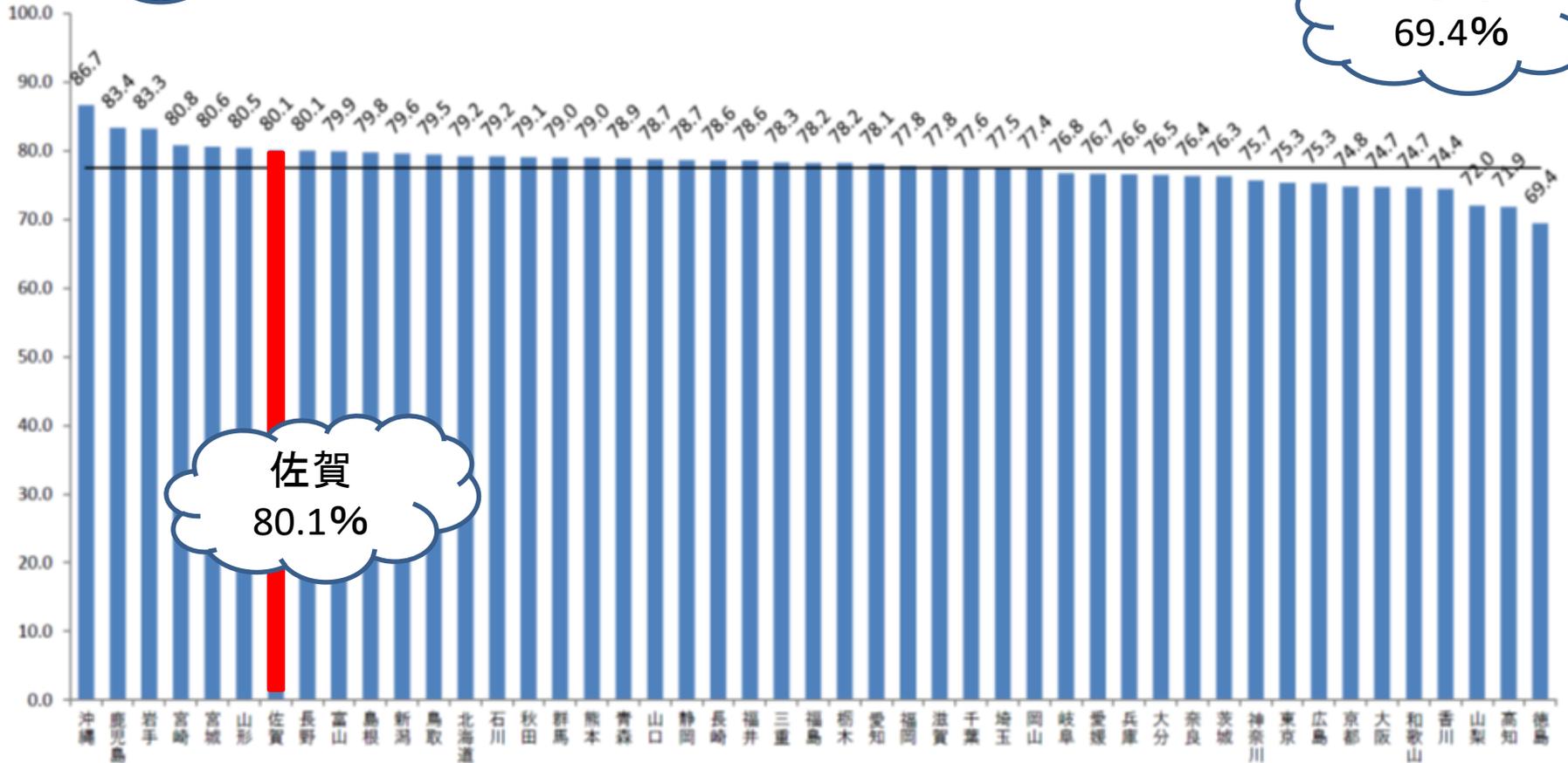
注1. 協会けんぽ(一般分)の調剤レセプト(電子レセプトに限る)について集計したものの(算定ベース)。  
 注2. 「数量」とは、薬価基準告示上の規格単位ごとに数えた数量をいう。  
 注3. [(後発医薬品の数量)] / [(後発医薬品のある先発医薬品の数量) + [(後発医薬品の数量)]]で算出している。医薬品の区分は、厚生労働省「各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報」による。  
 注4. 医療保険計(公費負担医療を含む)は、厚生労働省調べ。  
 注5. 後発医薬品の収載月には、後発医薬品が初めて収載される先発医薬品があると、算出式の分母の対象となる先発医薬品が増えることにより、後発医薬品割合が低くなることもある。

沖縄  
86.7%

# 都道府県別ジェネリック医薬品使用割合（数量ベース） （調剤分）（平成30年10月診療分）

徳島  
69.4%

佐賀  
80.1%



注1. 協会けんぽ（一般分）の調剤レセプト（電子レセプトに限る）について集計したもの（算定ベース）。

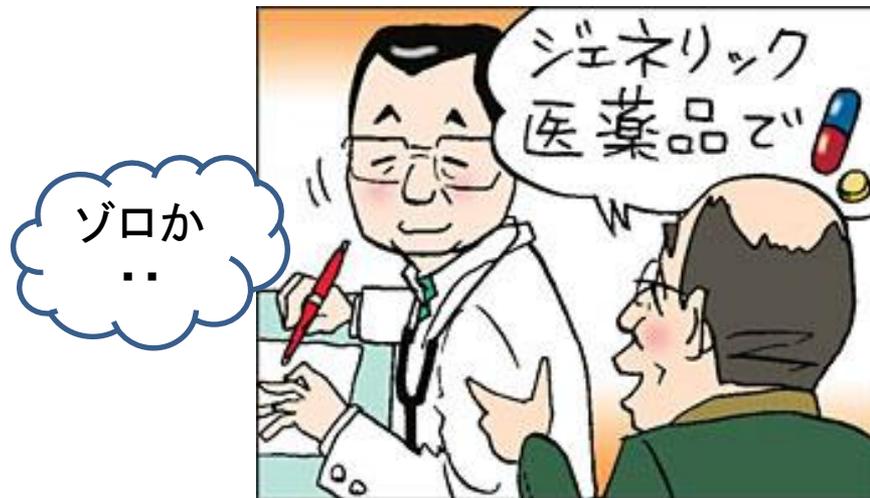
注2. 「数量」とは、薬価基準告示上の規格単位ごとに数えた数量をいう。

注3. 加入者の適用されている事業所所在地別に集計したもの。

注4.  $\frac{[\text{後発医薬品の数量}]}{([\text{後発医薬品のある先発医薬品の数量}] + [\text{後発医薬品の数量}])}$  で算出している。医薬品の区分は、厚生労働省「各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報」による。

# パート2

## ジェネリック医薬品に対する 医師・薬剤師の不信・不安

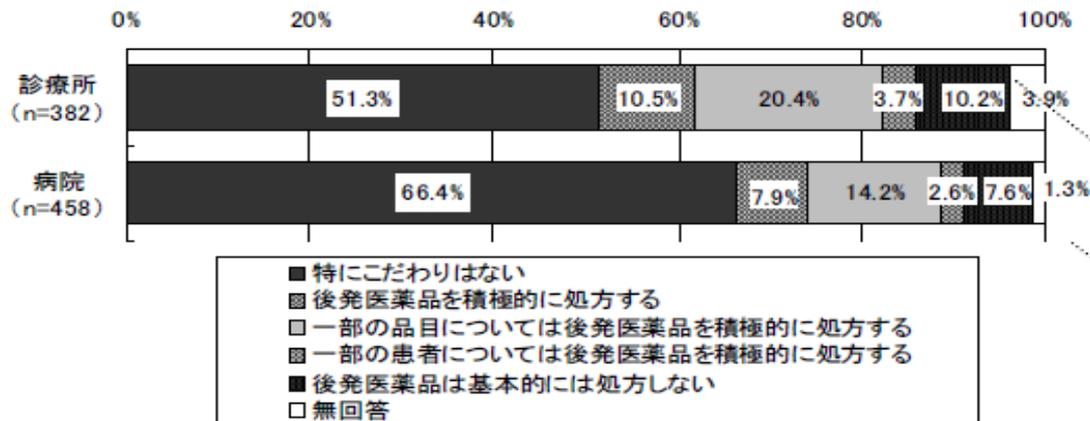


# ジェネリック医薬品に対する 医師・薬剤師・患者の不安・不信

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

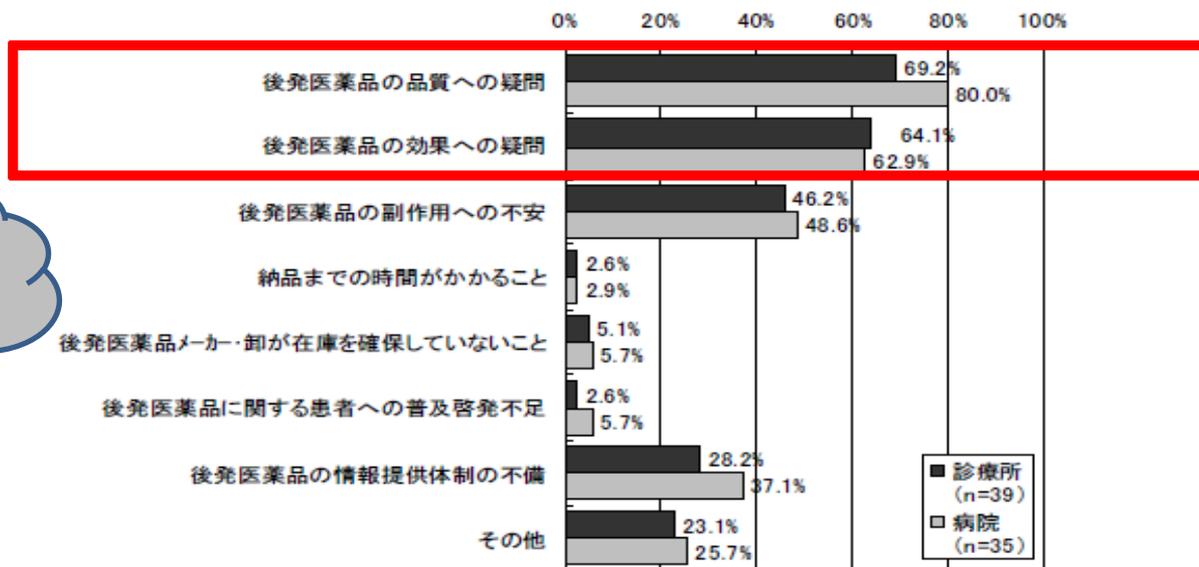


図表 112 外来診療における後発医薬品の処方に関する考え（医師ベース）



(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。

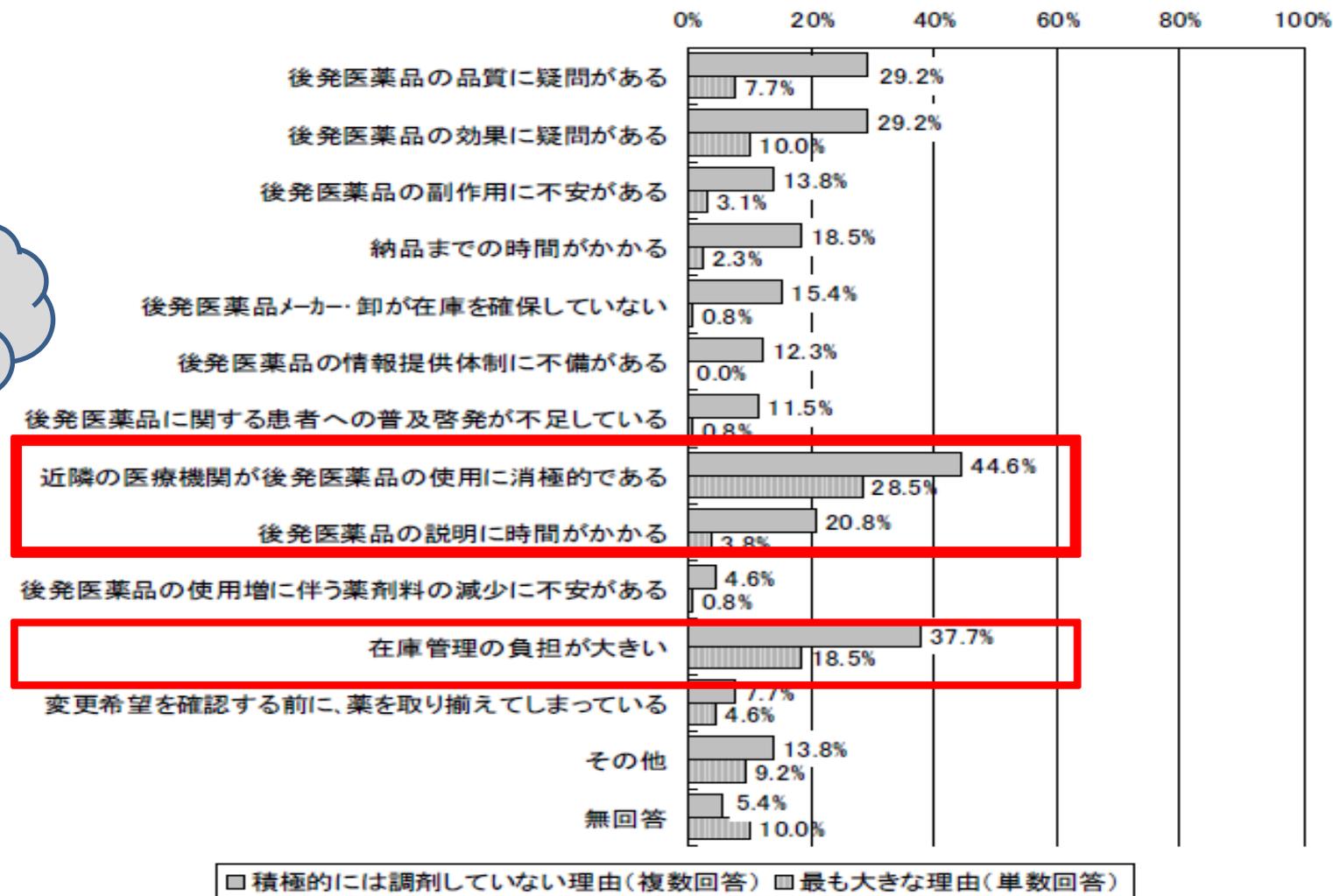
図表 113 外来診療において後発医薬品を基本的には処方しない理由  
 (「後発医薬品は基本的には処方しない」と回答した医師、複数回答、医師ベース)



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

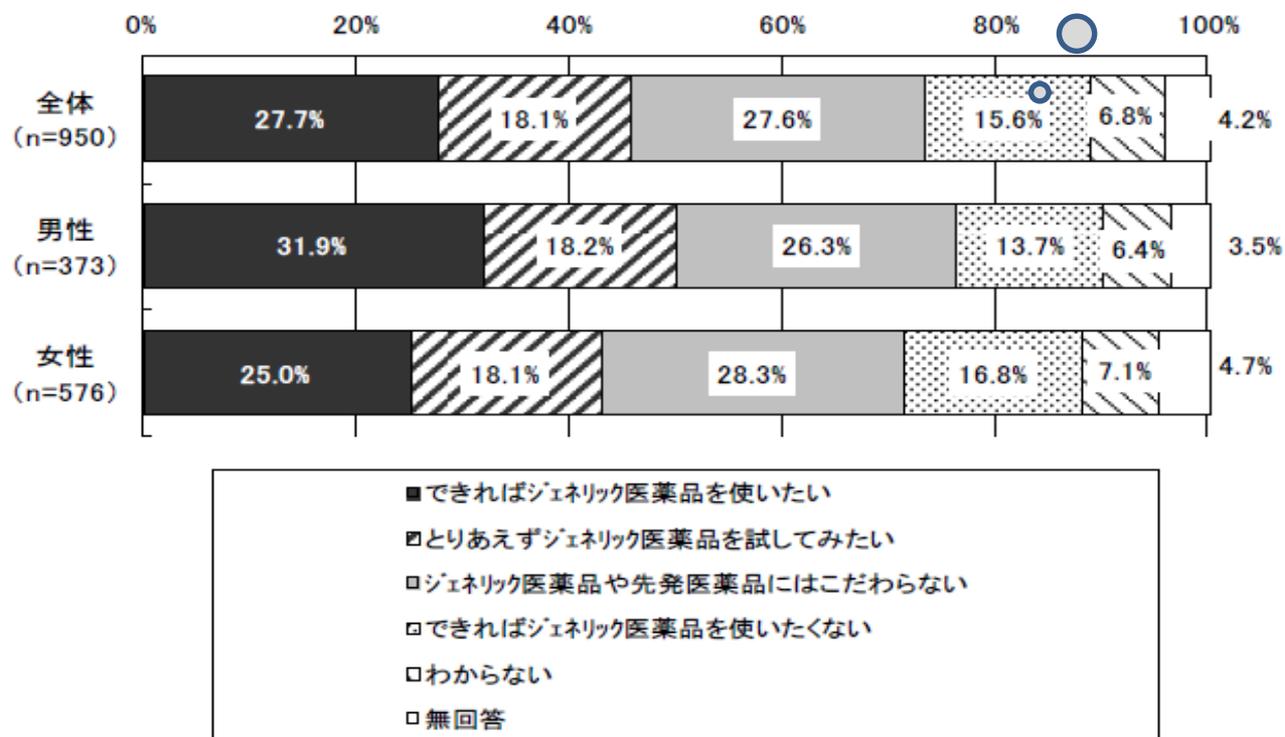
(4) ジェネリック使用に関する経験・意向等

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。

# ちなみに私はバリバリの 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

高血圧治療  
ガイドライン  
になぜジェ  
ネリックが入  
っていない  
のか？



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？

- 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？
- 原薬・製剤の品質に問題があるのではないかと？

# 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

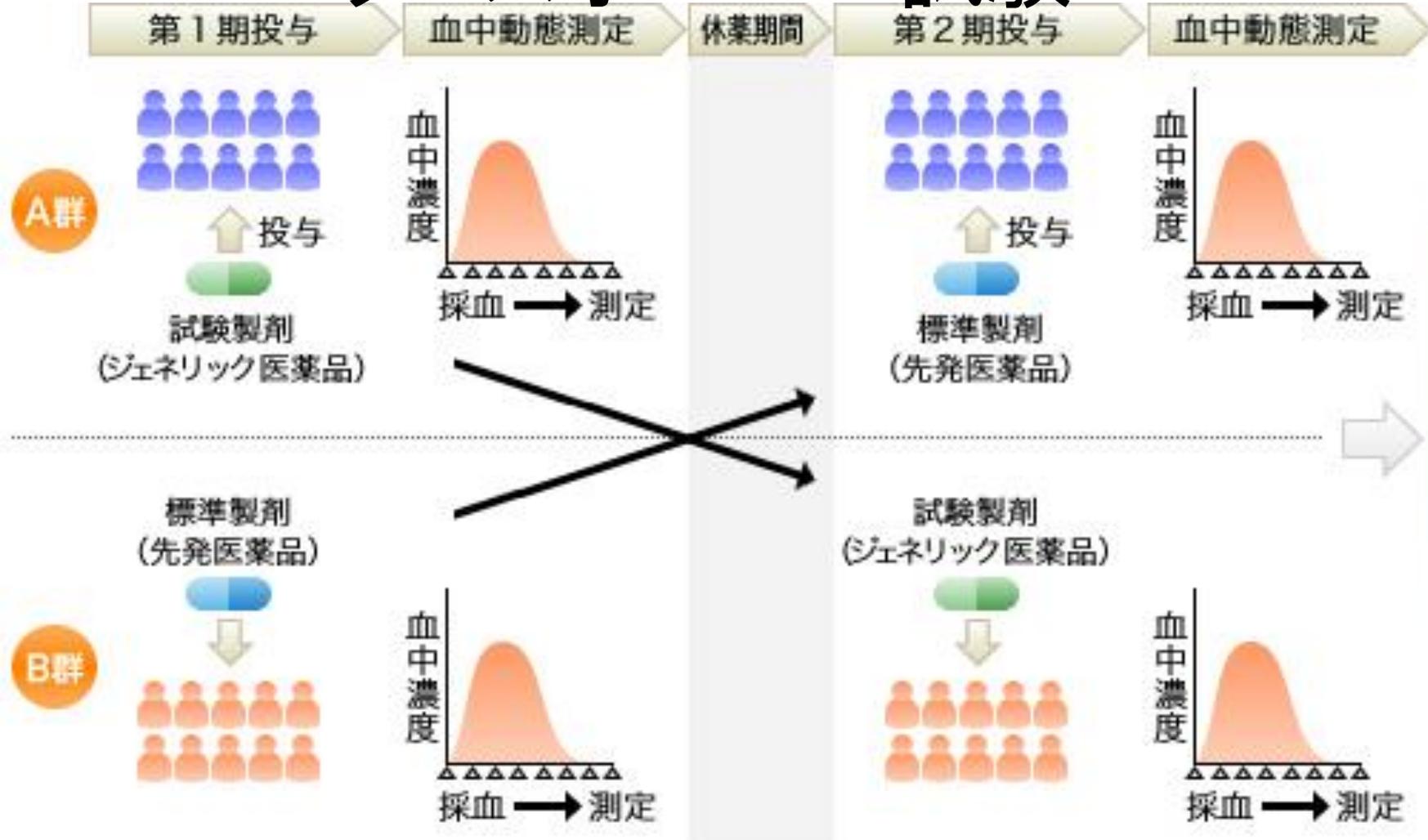
- 生物学的同等性試験

- 血中濃度の比較(Cmax、AUC)
- 溶出試験→オレンジブック

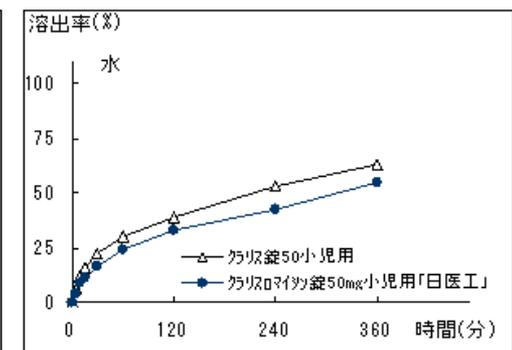
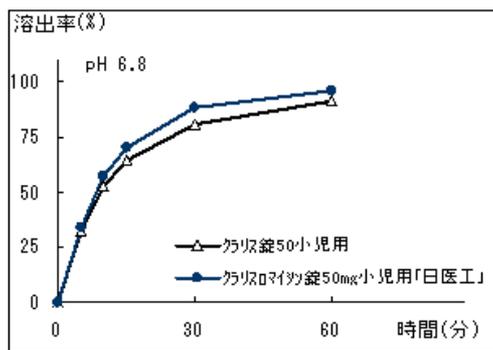
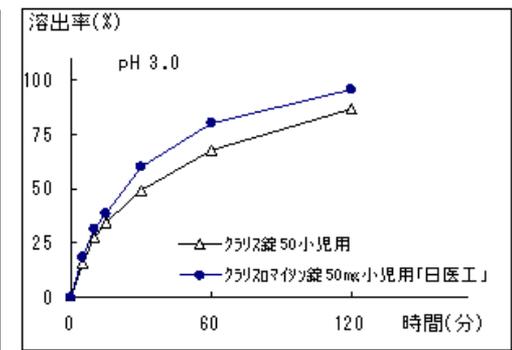
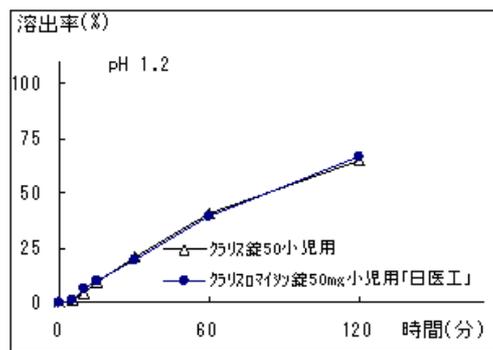
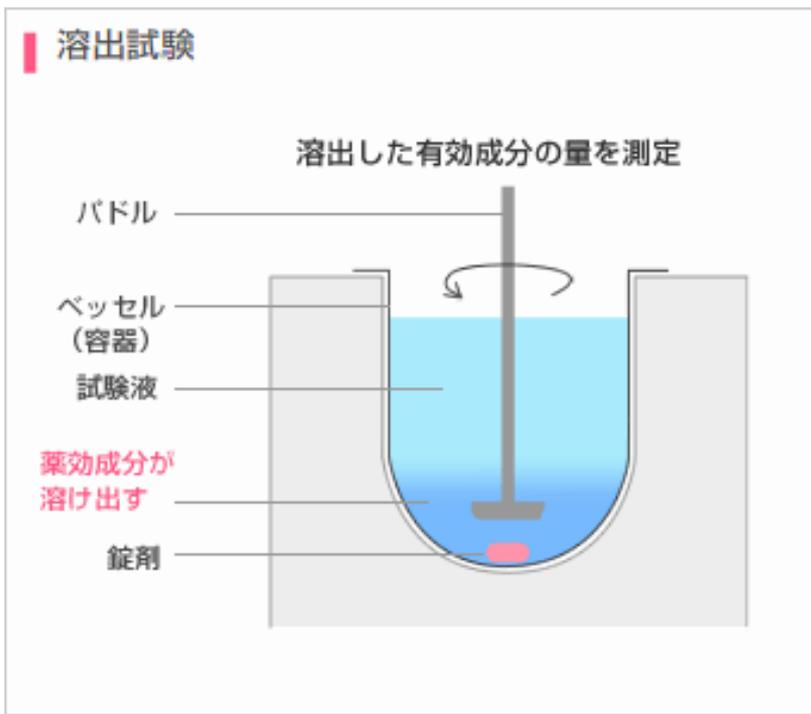
臨床試験は省略することができる

# 生物学的同等性試験(健康人)

## クロスオーバー試験



# 溶出試験



クラリスロマイシンの溶出試験

# 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

かつては後発品も臨床試験を  
行っていた！？

臨床上の有効性、安全性の  
同等性を確認する方法

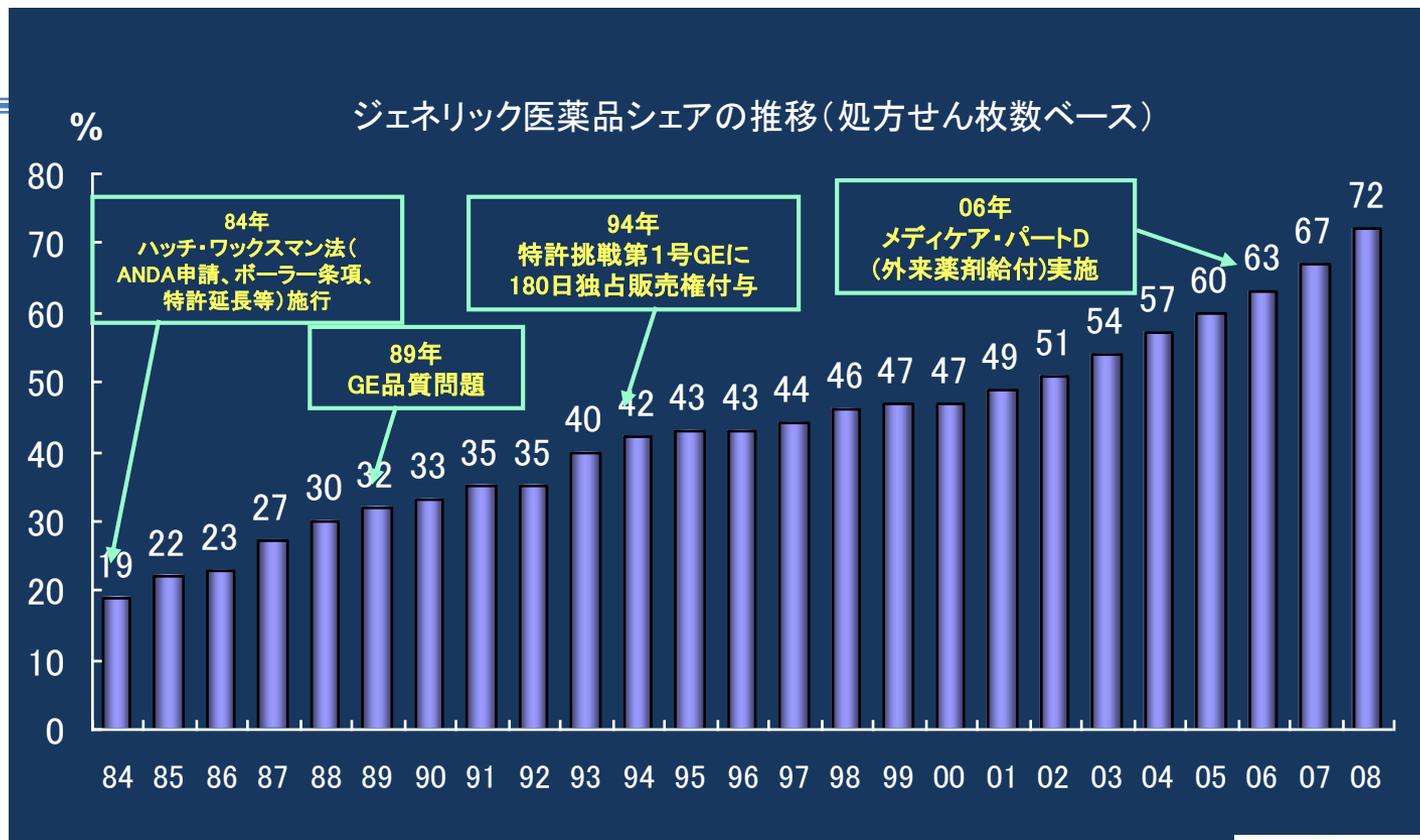


# 日米ジェネリック医薬品シンポジウム (米国大使館 2009年12月)



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

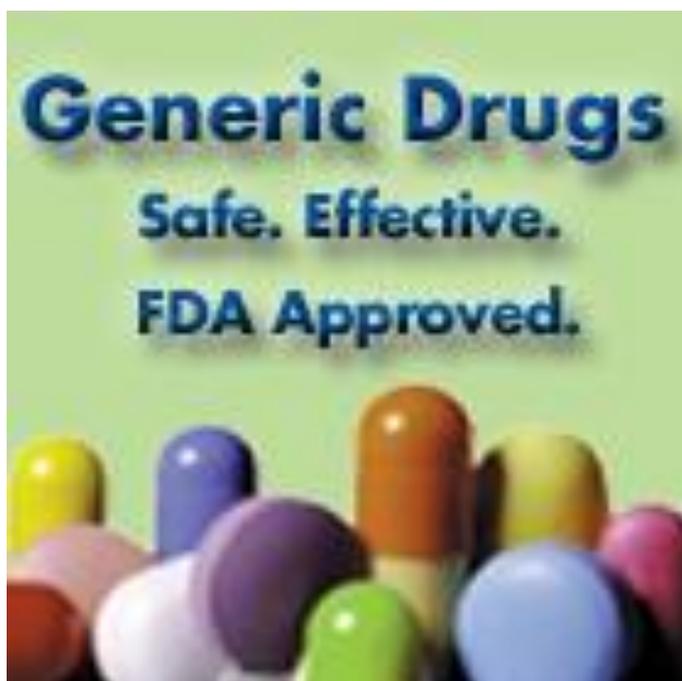
# ジェネリック医薬品の品質と価格

- 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\***

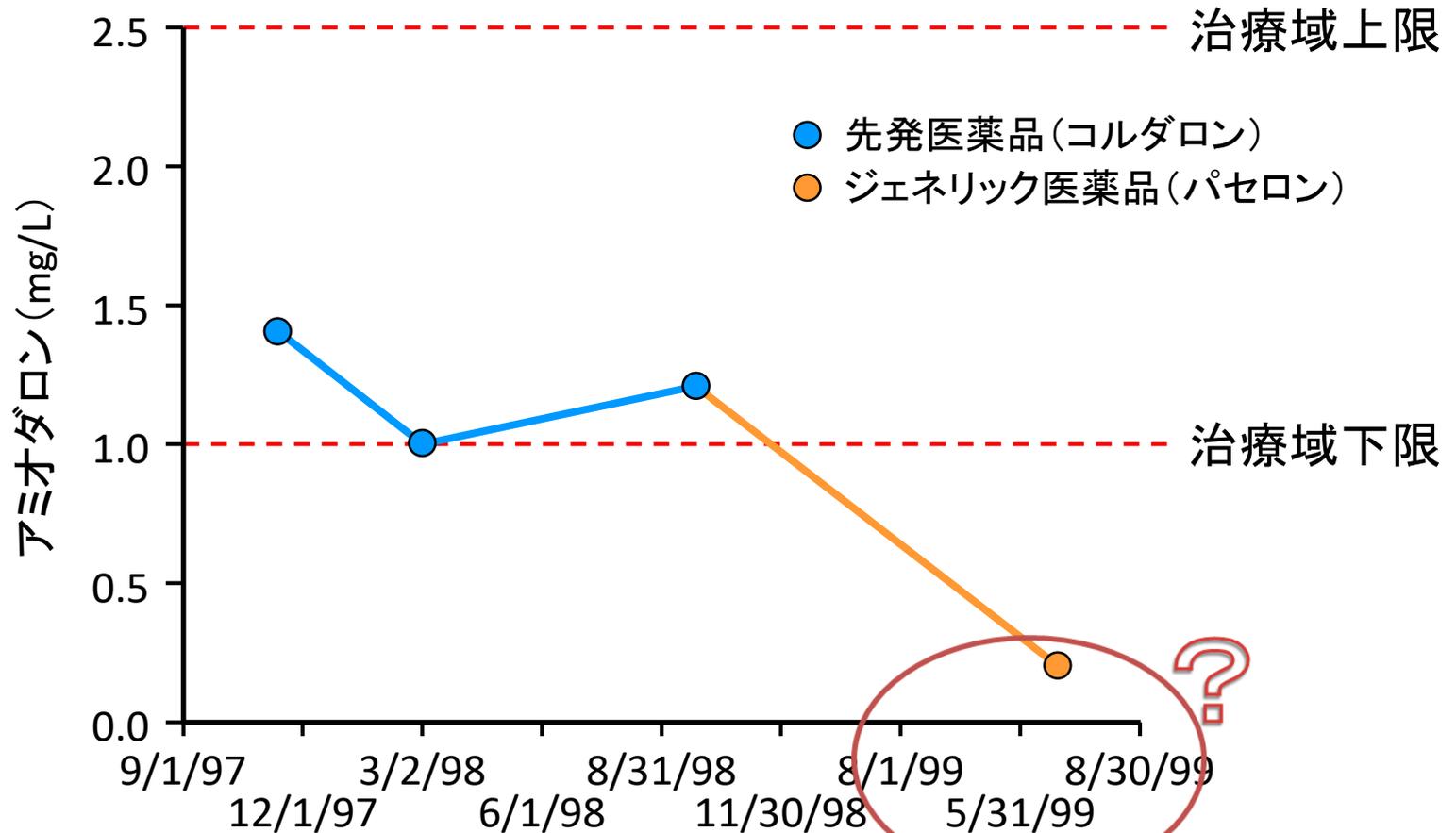
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

**A**ntiarrhythmic 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.<sup>1-4</sup> 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]).<sup>5</sup> Thus, when NTI drugs are used, fluctuations in drug levels<sup>1-3</sup> 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,<sup>7</sup> 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

# 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 ( $1.07 \pm 0.48$  vs.  $1.19 \pm 0.66$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively); similarly, the concentrations of the active metabolite (desethylamiodarone) did not differ ( $0.95 \pm 0.30$  vs.  $0.96 \pm 0.49$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively). However, the variability in plasma drug concentrations between products was increased as compared to variability within each product.

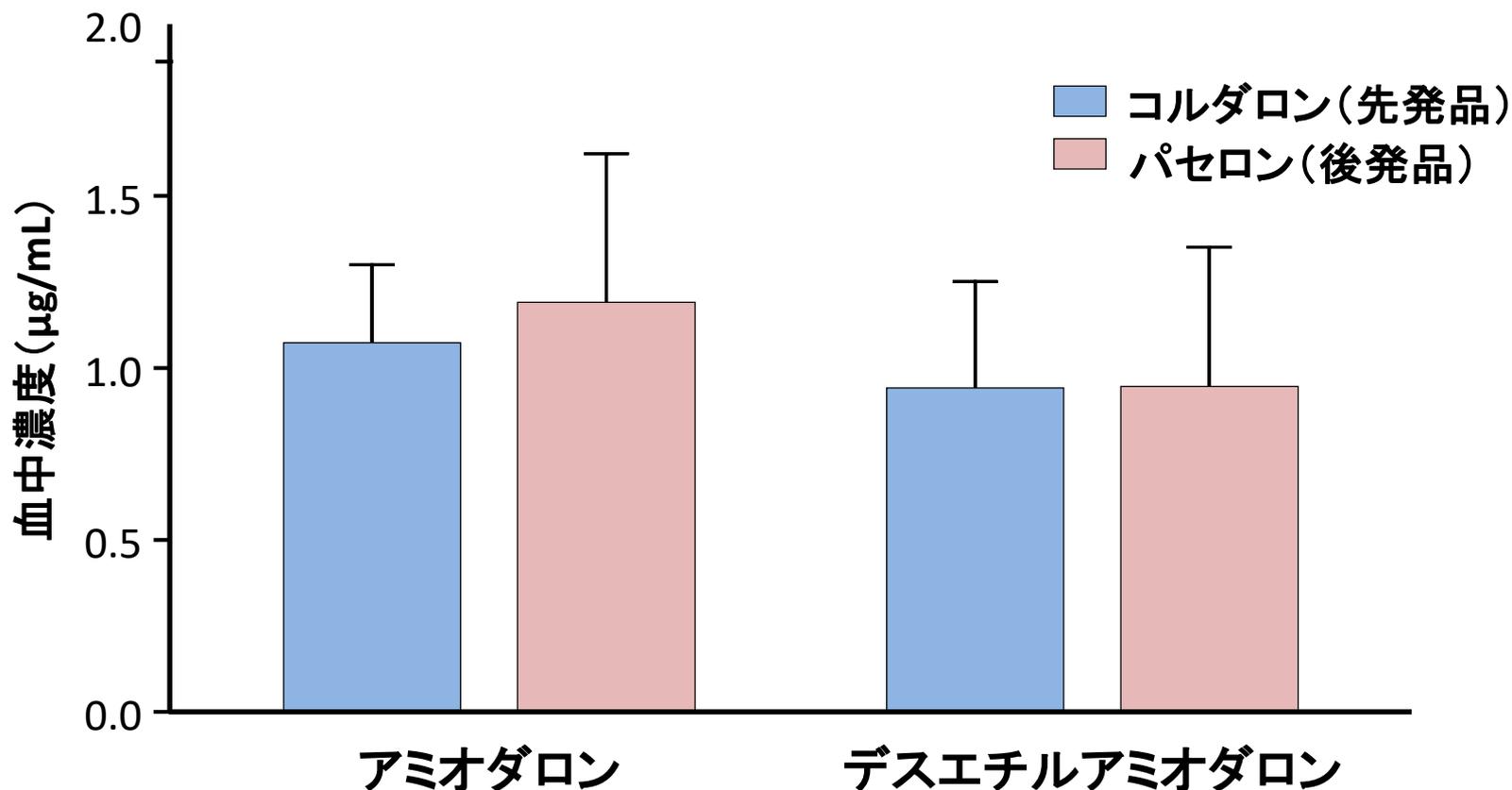
**CONCLUSIONS:** This study indicates that comparable steady-state concentrations can be achieved with a change in formulation from Cordarone to Pacerone. However, individual responses vary, suggesting that monitoring of plasma concentrations is prudent 1–3 months after any change from one product to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

**T**HE PROBLEM OF RISING PRESCRIPTION drug costs has emerged as a critical policy issue, straining the budgets of patients and public/private insurers<sup>1</sup> and directly contributing to adverse health outcomes by reducing adherence to important medications.<sup>2,3</sup> 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).<sup>4</sup> 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



# 原薬に対する不信・不安



CPhI

# 三田病院のDPC導入と ジェネリック医薬品



国際医療福祉大  
三田病

～08年7月からDPC突入～

# 三田病院で ジェネリック医薬品への置き換え



注射薬65品目の一斉置き換え(2008年)

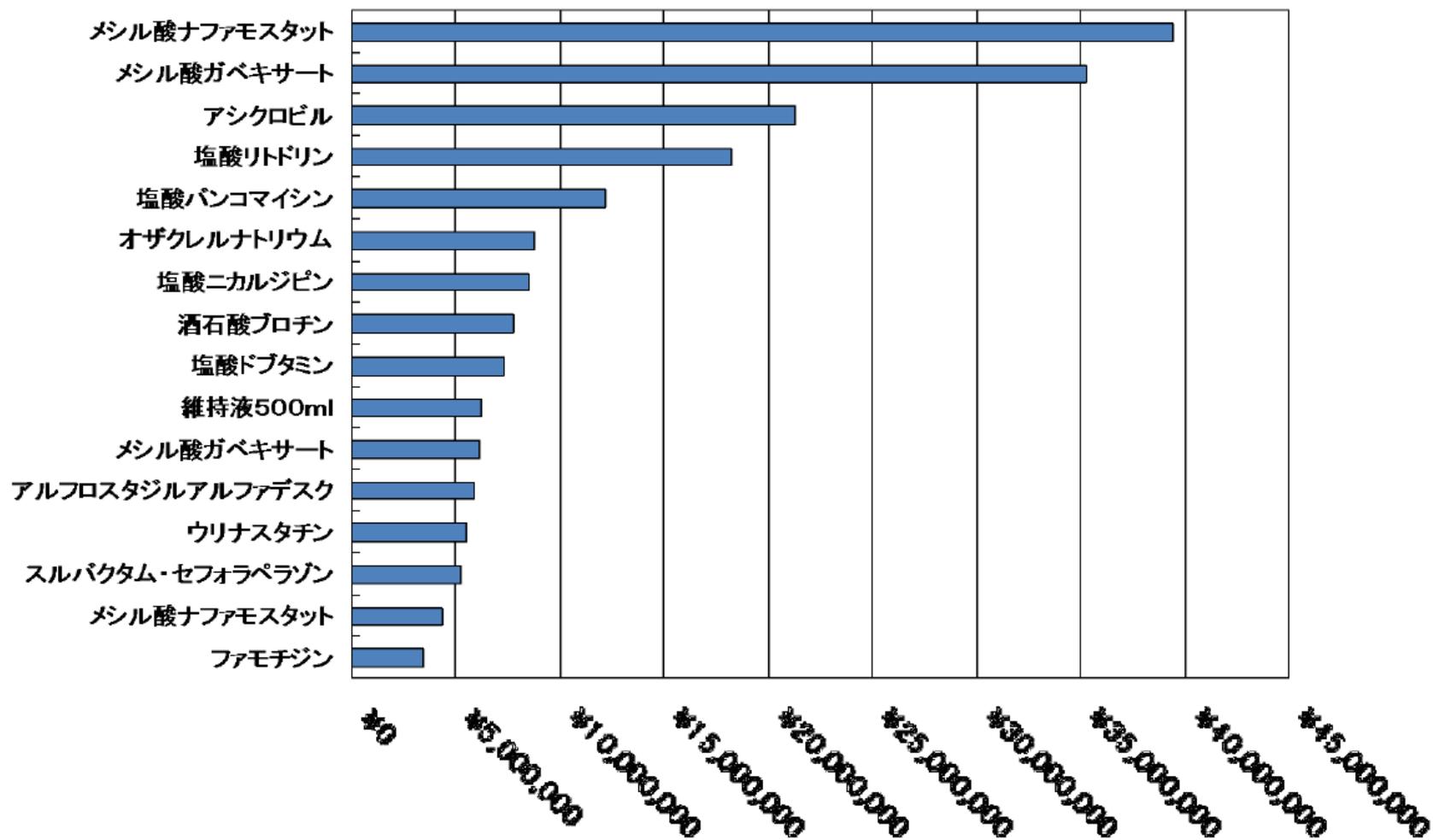
# 三田病院におけるジェネリック医薬品 切り替え方針

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

# 聖マリアンナ医大の事例も参考にした

- 2003年4月1日よりDPC導入
- 全採用品目数約1700品目、年間医薬品購入費50億円
- 67品目の注射剤を先発品から後発品に切り替え  
→年間2億円の削減効果
- 切り替えプロセス
  - 後発品のあるすべての注射薬120–130品目について検討
  - 品質、情報、安定供給を確認したうえで、67品目を切り替え

# 削減効果の多い注射薬(2005年)



聖マリアンナ医大

■ 削減額

# 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



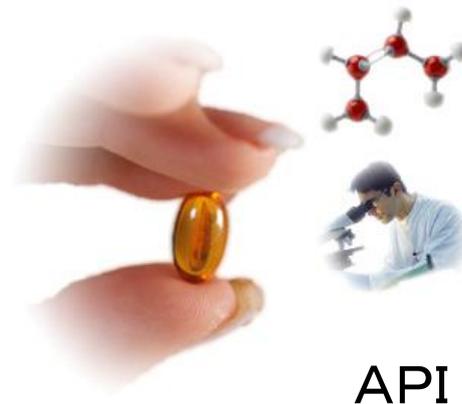
# 後発品切り替えに対する医師意見 「抗がん剤」(2008年)

- 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)

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。

# 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。

# バルサルタンの原薬製造過程で 発がん性物質生成

## • バルサルタンの原薬問題

- 中国の製造所「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.Ltd(以下、Huahai)」で発がん性物質が検出され、世界的な問題となった。
  - N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)、N-ニトロソジエチルアミン(NDEA)が原薬製造過程で発生
- 国内でも7月にあすか製薬は、バルサルタン錠「AA」の全ロットを対象に自主回収した。
- 一方で、この問題はバルサルタンにとどまらず、欧米ではインドの「Aurobindo Pharm Ltd.」で製造されたイルベサルタンでもNDEAが検出されたことが公表され、世界的にも調査が進められている。

# ファイザーのアムバロに 発がん性物質

- アムバロ:バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠
  - ファイザーは2019年2月8日、アムロバ約76万4千錠を自主回収すると発表した。
  - 回収対象となるのはアムバロ配合錠「ファイザー」のうち、2018年12月3日から2019年1月23日までに出荷された薬品の一部。
  - インド工場で製造されたバルサルタンの原薬に発がん性物質が混入
  - これまでに健康被害の報告はないとしている。

厚労省は原薬の発がん性物質  
の管理ガイドラインICH-M7をジェ  
ネリックにも適応することとした。

管理値「NDMA 0.0959  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、  
NDEA 0.0265  $\mu\text{g}/\text{日}$ 」以下に

2018年11月9日通知、医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、  
医薬安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長

# 沢井製薬が胃炎・胃潰瘍治療薬 のエカベトNa顆粒を自主回収

- 沢井製薬は2019年3月4日、胃炎・胃潰瘍治療薬のエカベトNa顆粒66.7%「サワイ」にアセタゾラミドが混入していたとして、自主回収を行うと発表。
- アセタゾラミドは本来、緑内障の治療薬などに含まれている。同社によると、混入量は1gあたり37マイクロとごく微量で、製品の有効性や安全性にも影響はないという。
- 原薬メーカーの製造段階で混入したのではないかとみて調査を進めている。原薬の原産国などは非開示。
- 混入は、18年6月に行われたレスリングの全日本選抜選手権大会に出場した男性選手からアセタゾラミドが検出されたことから発覚した。

# 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

<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	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第2回	平成20年12月17日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第3回	平成21年 7月 2日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第4回	平成22年 1月14日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第5回	平成22年 9月15日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第6回	平成23年 2月 9日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第7回	平成23年 9月28日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第8回	平成24年 2月22日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第9回	平成24年 9月26日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第10回	平成25年 2月25日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第11回	平成25年10月17日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第12回	平成26年 3月 5日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第13回	平成26年 9月 3日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>
第14回	平成27年 2月23日	<a href="#">議事概要 および 会議資料</a>

現在までに17回開催し、1000品目のチェックを行っている

# 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

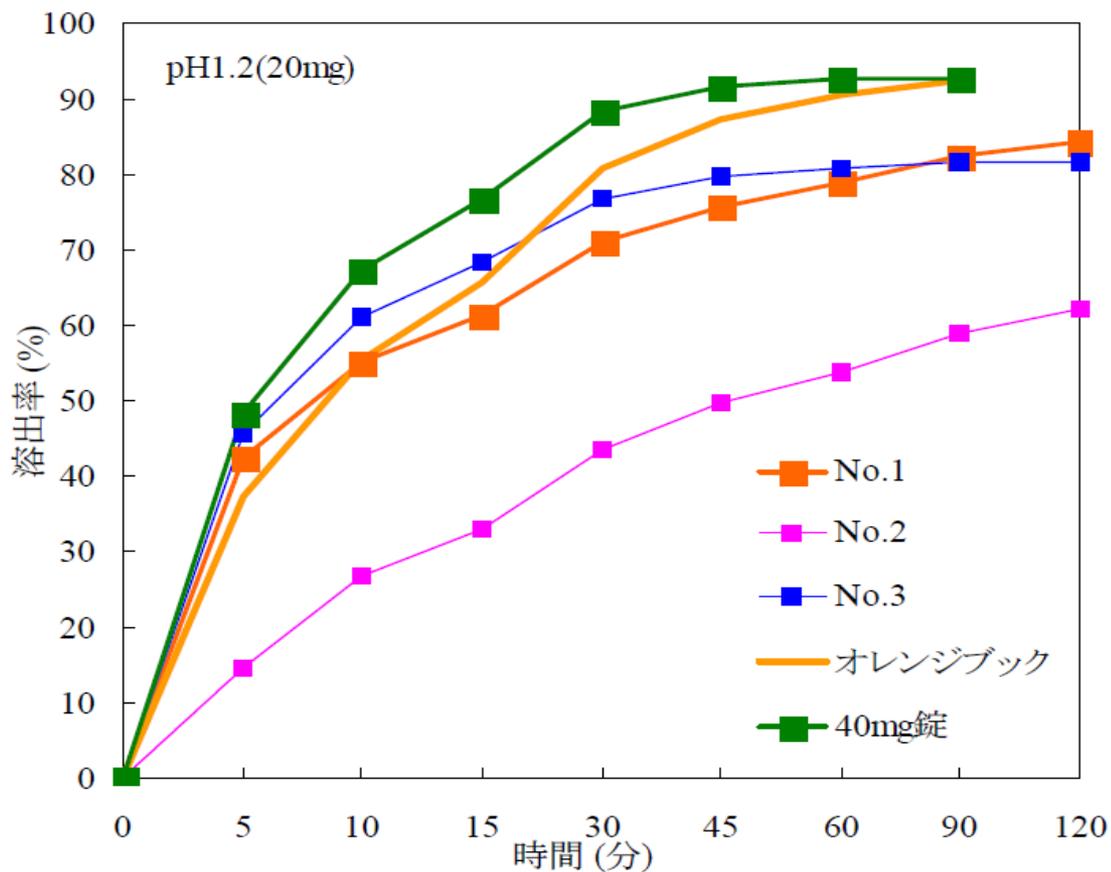


図5 グリクラジド錠 20mg の pH1.2 における溶出挙動

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

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3

# オーソライズド・ジェネリックとは？



# 国際医療福祉大学グループ でもジェネリック医薬品への置き 換えに現場医師が抵抗



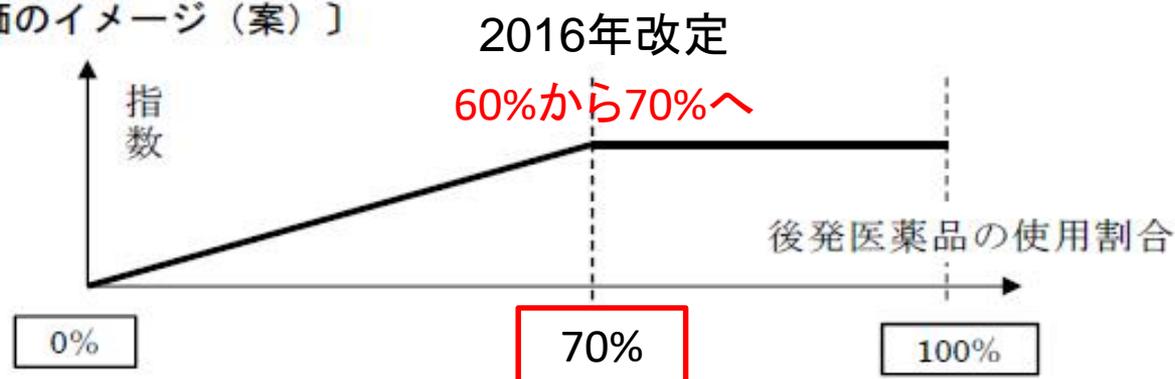
国際医療福祉大学三田病院

# 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)〕



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	ドネペジル塩酸塩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塩錠(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	プラバスタチン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)	ラキソベロン内服液	チャルドール内服液
小児用ムコソルバンシロップ	アンプロキシ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(トーフ)
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(トーフ)
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 (トーフ)	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(トーフ)	マイスリー錠	ソルビデム酒石酸 塩錠(トーフ)
レニベース錠	エナラプリルマレイ ン酸塩錠(トーフ)	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

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

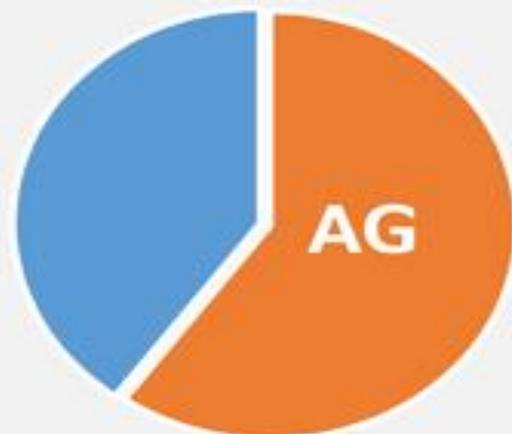
- 特許期間中に先発薬メーカーが子会社などに独占販売権を与え、他のGEに先駆けて発売する医薬品をAGと呼ぶ
- 先発薬と全く同じ薬なので、生物学的同等性試験などはない
- 米国などでは、新薬の特許が切れるとあっという間にGEに置き換わる
- これに対し先発薬メーカーは、特許係争や適応追加といった対抗措置を取るが、その1つとして自らGEをつくる
- 同一原薬、同一製法で、適応も全く同じですから、置き換えにまつわる問題はないジェネリックと言える

# 武田薬品ブロプレスのAG、 あすか製薬が発売へ

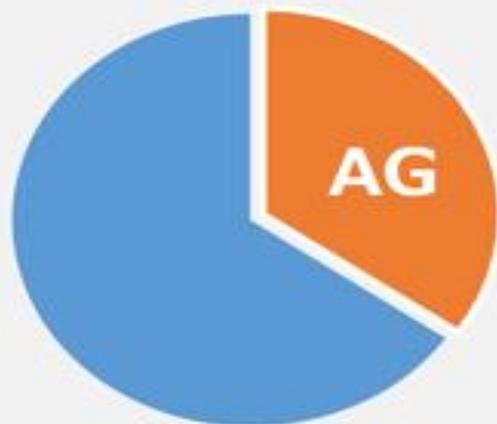
- 武田薬品工業は2014年5月16日、あすか製薬が承認を取得しているARB「ブロプレス」(一般名＝カンデサルタン)のオーソライズド・ジェネリック(AG)、「カンデサルタン錠あすか」について、あすかが6月の薬価追補収載後に発売することを明らかにした。
- 他社に先駆けて発売されるAGはこれが初めて
- ブロプレスは2013年度売り上げが1258億円
- あすか製薬は他社がジェネリック参入以前3～6カ月早く販売することができる
- (2014年5月16日)

# 後発品に占めるAGの市場シェア

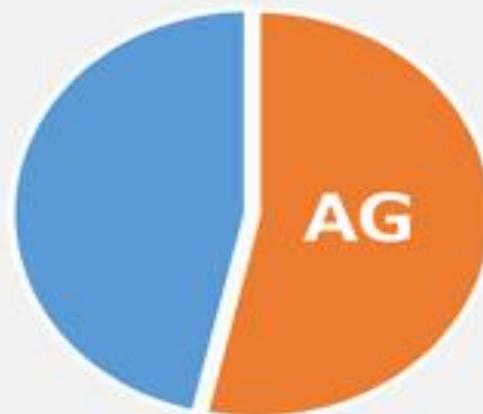
カンデサルタン



フェキソフェナジン



クロピトグレル



企業の公表資料や調査会社のレポートをもとに作成

# 国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧①

	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
1	アレグラ	サノフィ	フェキソフェナジン 「SANIK」	日医工	2013年6月
2	ディオバン	ノバルティスファーマ	バルサルタン「サンド」	サンド	2014年6月
3	ゾメタ	ノバルティスファーマ	ゾレドロン酸「サンド」	サンド	2014年6月
4	プロプレス	武田薬品工業	カンデサルタン「あすか」	あすか製薬	2014年9月
5	クラビット	第一三共	レボフロキサシン「DSEP」	第一三共 エスファ	2014年12月
6	プラビックス	サノフィ	クロピドグレル「SANIK」	日医工	2015年6月
7	ソリタ	エイワイファーマ	YD-ソリタ	陽進堂	2015年6月
8	エックスフォージ	ノバルティスファーマ	アムバロ「サンド」	サンド	2015年12月
9	ユニシア	武田薬品工業	カムシア「あすか」	あすか製薬	2016年3月

# 国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧②

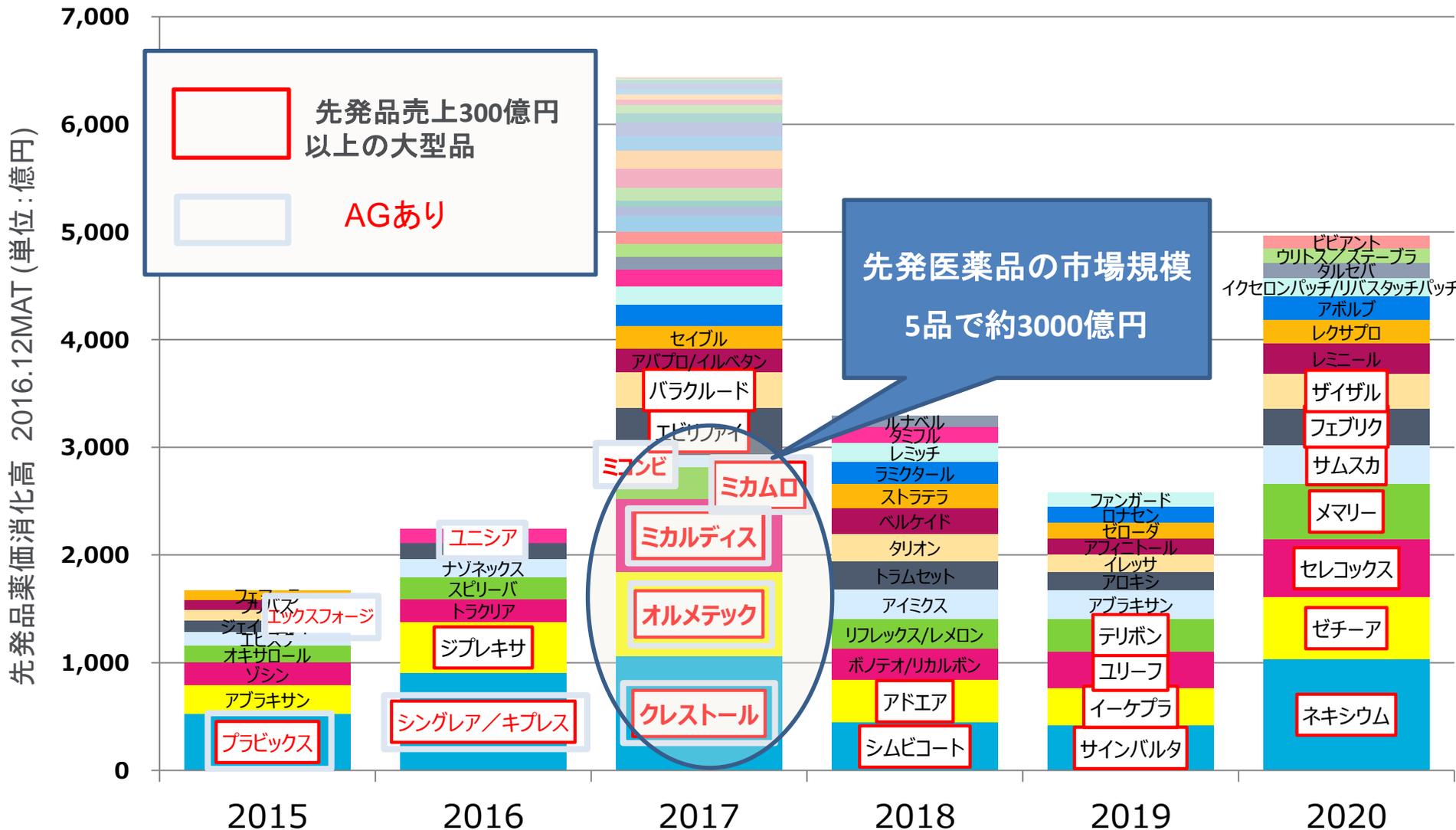
	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
10	コディオ	ノバルティスファーマ	バルヒディオ「サンド」	サンド	2016年6月
11	バルトレックス	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル「アスペン」	アスペン ジャパン	2016年7月
12	キプレス錠 /シングレア錠	杏林製薬/MSD	モンテルカスト錠「KM」	キョーリン リメディオ	2016年9月
13	エカード	武田薬品工業	カデチア「あすか」	あすか製薬	2016年9月
14	パキシル	グラクソ・スミスクライン	パロキセチン「アスペン」	アスペン ジャパン	2016年9月
15	サンドスタチン	ノバルティスファーマ	オクトレオチド「サンド」	サンド	2016年12月
16	セボフレン吸入 麻酔液	丸石製薬	セボフルラン吸入麻酔液 「ニコー」	日興製薬	2016年12月
17	イミグラン	グラクソ・スミスクライン	スマトリプタン「アスペン」	アスペン ジャパン	2017年1月
18	ユーゼル /ロイコボリン	大鵬薬品工業 /ファイザー	ホリナート「タイホウ」	岡山大鵬薬品	2017年1月

# 国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧③

	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
19	ミカルデイス	日本BI (アステラス)	テルミサルタン「DSEP」	第一三共 イスファ	2017年6月
20	ミカムロ	日本BI (アステラス)	テラムロ「DSEP」	第一三共 イスファ	2017年6月
21	ミコンビ	日本BI (アステラス)	テルチア「DSEP」	第一三共 イスファ	2017年6月
22	ムコスタ	大塚製薬	レバミピド「オーツカ」	大塚製薬工場	2017年6月
23	ディナゲスト	持田製薬	ジエノゲスト「モチダ」	持田製薬販売	2017年6月
24	TS-1	大鵬薬品工業	エスワンタイホウ	岡山大鵬薬品	2017年6月
25	メイアクトMS	MeijiSeika	セフジトレンピボキシル 「OK」	MeijiSeika ファルマ	2017年7月
26	クレストール錠	アストラゼネカ/塩野義	ロスバスタチン錠「DSEP」	第一三共 イスファ	2017年9月
27	オルメテック OD錠	第一三共	オルメサルタンOD錠 「DSEP」	第一三共 イスファ	2017年9月

# 今後の後発品参入時期とAG

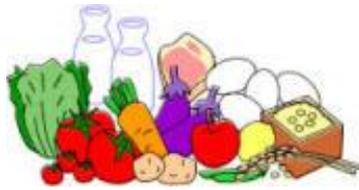
2017・2020年度を中心に、大型品の特許切れを迎え、後発医薬品市場の拡大が予想される。



# 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

# でも、AGには実は種類がある



材料



レシピ



コック



キッチン

全て先発メーカー製品と同じ、子会社が小分け販売

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

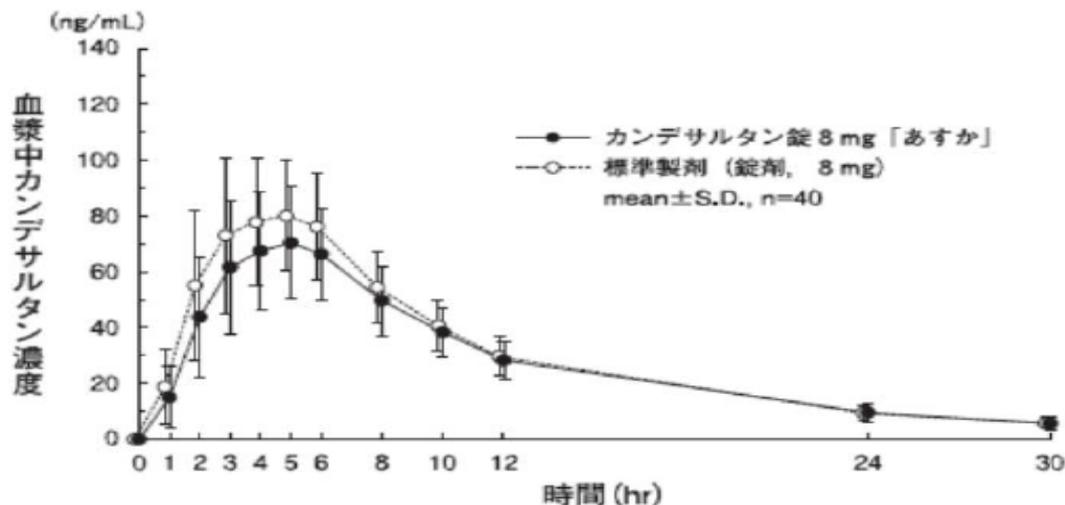
## 1) 生物学的同等性試験<sup>6)</sup>

### <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、AUC<sub>0-30</sub> 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 <sub>0-30</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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)



# 2018年診療報酬・調剤報酬改定 薬価改定とジェネリック医薬品



# 2018年診療報酬・調剤報酬改定 薬価改定とジェネリック医薬品

- 診療報酬・調剤報酬改定
  - ①一般名処方加算
  - ②後発医薬品調剤体制加算の見直し
  - ③後発品調剤シェア低い薬局の調剤基本料減算
  - ④DPC後発医薬品係数の見直し
- 薬価改定
  - ⑤後発医薬品薬価
  - ⑥オーソライズドジェネリック薬価
  - ⑦長期収載品薬価

# ① 一般名処方加算

一般名処方加算について、一般名による処方が後発医薬品の使用促進に一定の効果があるとの調査結果等を踏まえ、より一般名による処方が推進されるよう、評価を見直す。

## 第2 具体的な内容

後発医薬品の使用推進の観点から、一般名処方の推進を図るため、一般名処方加算を見直す。

現行		改定案	
【処方箋料】		【処方箋料】	
イ	一般名処方加算 1 3点	イ	一般名処方加算 1 <u>6点</u>
ロ	一般名処方加算 2 2点	ロ	一般名処方加算 2 <u>4点</u>

# でも、一般名処方になると・・・

咳止め  
が欲しい  
のですが・・・

デキストロメトルフ  
アン臭化水素酸  
塩水和物を  
出しておきますね



## ②後発医薬品調剤体制加算の見直し

- 80%目標へ
  - 現行では65%、75%の2段階
  - 後発品80%目標を見据え、新たに最も高い点数を新設
    - 75%以上で18点
    - 80%以上で22点
    - 85%以上で26点

### ③後発品調剤シェアの低い 薬局の調剤基本料減算

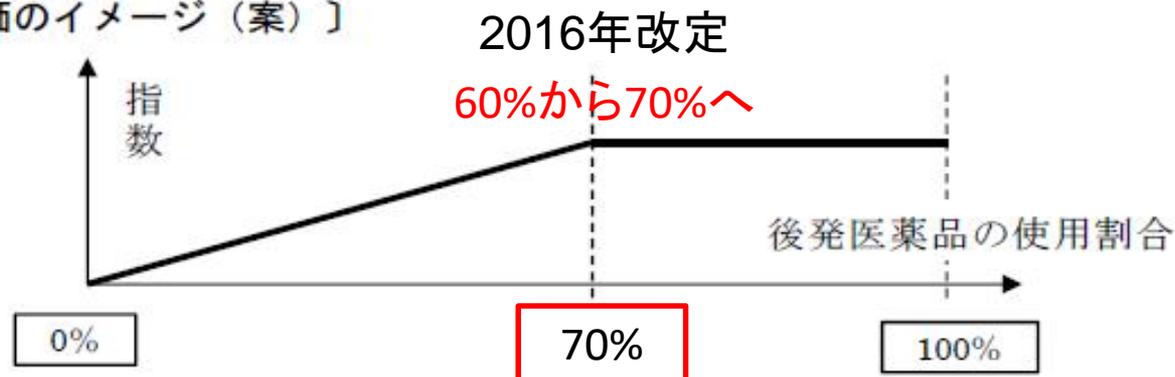
- 後発品の数量シェアが20%以下の場合  
—調剤基本料の2点減算
- 18年10月から適用
- 基準調剤加算を廃止して新設された「地域支援体制加算」でも後発医薬品が要件に

# ④DPC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)〕

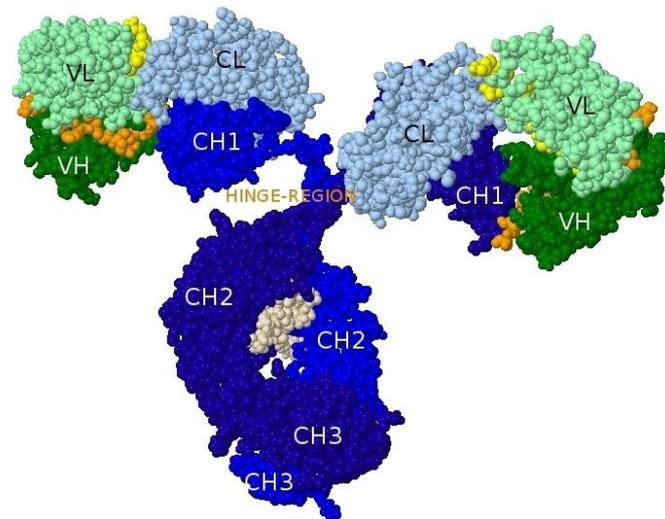


# 後発医薬品係数 機能評価係数ⅠからⅡへ移動

これまでのインセンティブは期待できないが、入院・外来を含めた評価となる

# パート4

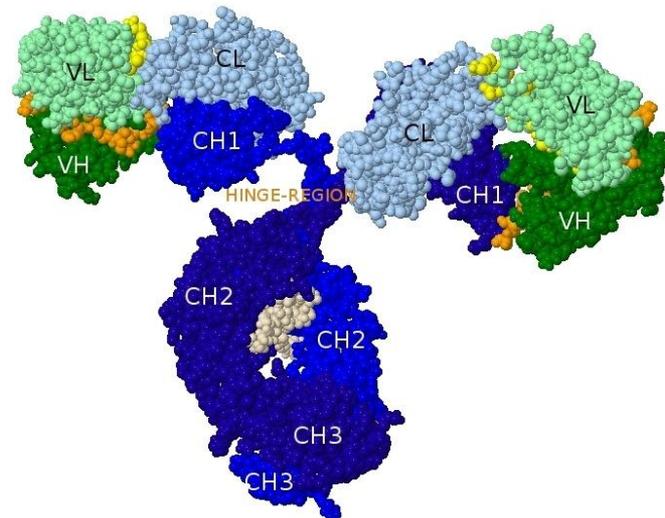
## バイオ医薬品とは？



モノクロナル抗体



# バイオ医薬品とは？



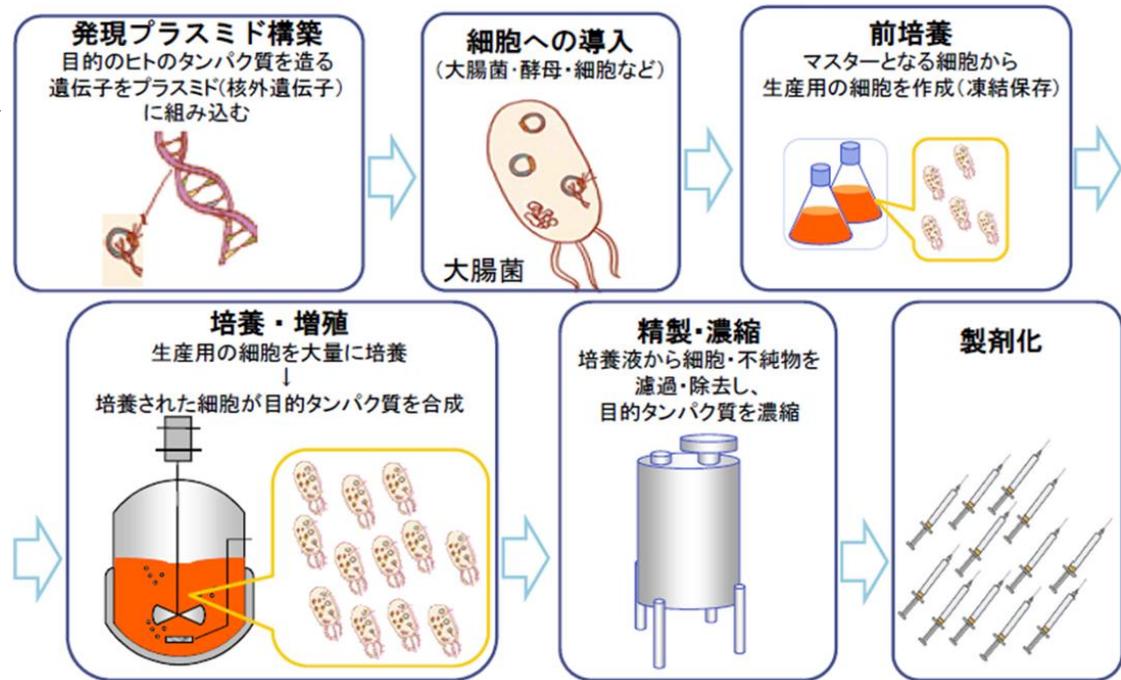
# バイオ医薬品とは、生物(細胞)により生産される タンパク質性医薬品である

## <定義>

遺伝子組換えや細胞培養等のバイオテクノロジーを応用して作られる医薬品

## <特徴>

- 分子量が非常に大きく複雑な分子構造を持つ
- 体内にあるホルモンや抗体とほぼ同じ構造のタンパク質である
- 生物由来であるため、完全に同一のものを製造できない
- 開発・製造プロセスが複雑であり、薬価が高額である



H27/9/4厚生労働省: 医薬品産業強化総合戦略より

# バイオ医薬品の製造

# 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

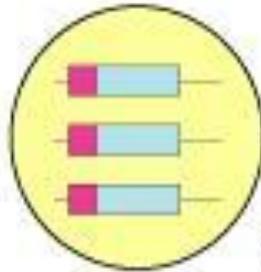
新規分子探索  
(生理活性タンパクや抗原の同定)



データベース



遺伝子  
組換え体



発現

組換え  
タンパク



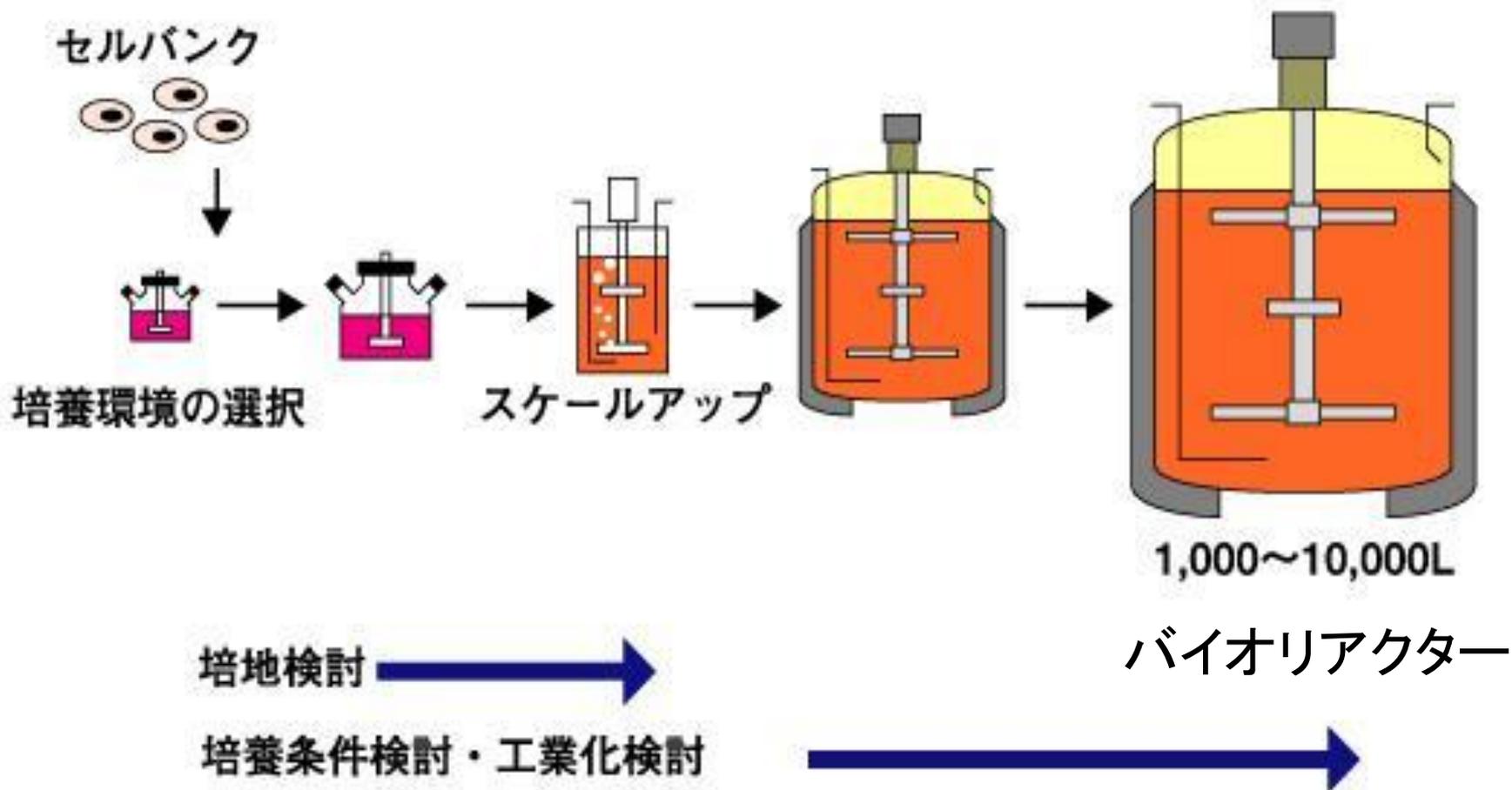
組換えタンパク評価

- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

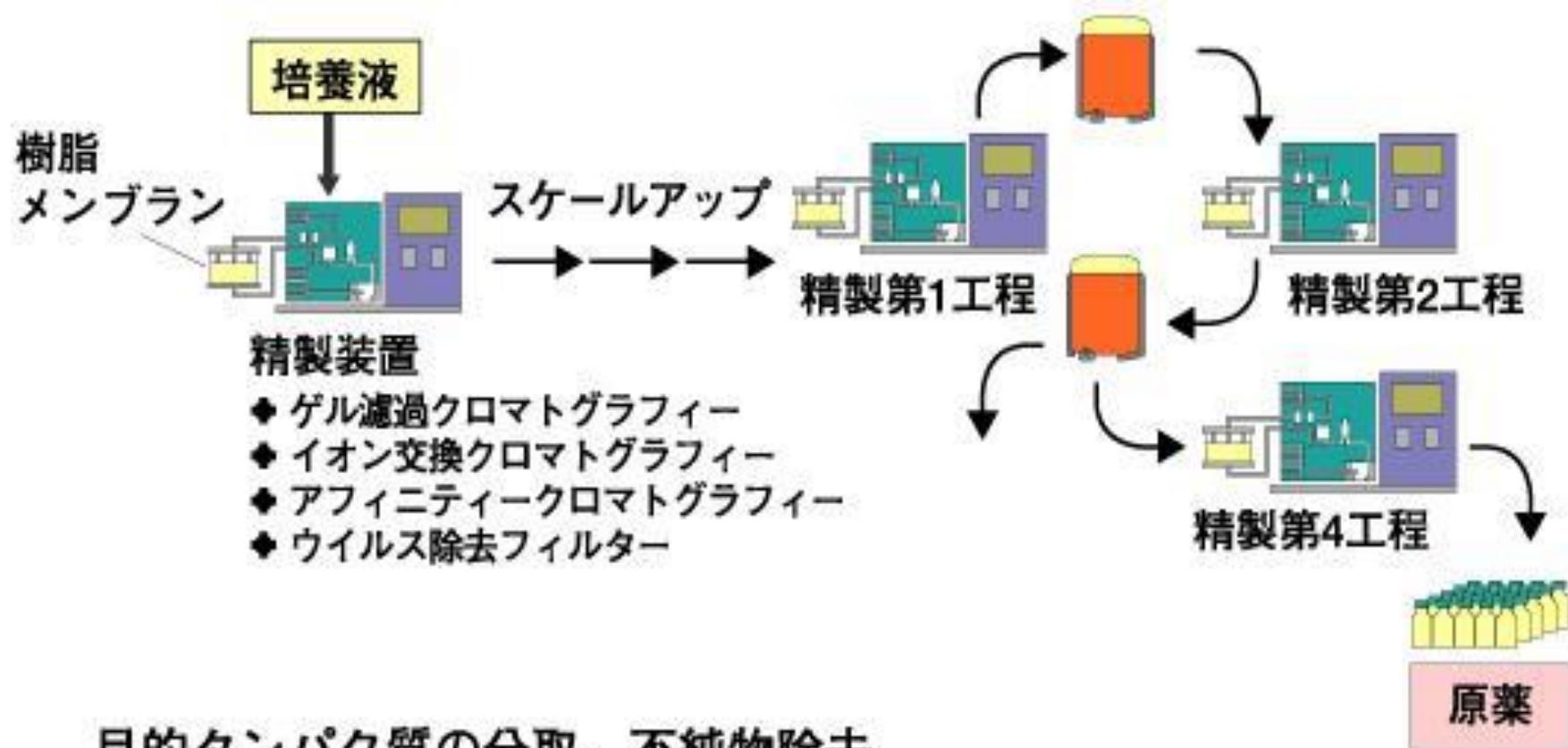
大腸菌、酵母、動物細胞など

# 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



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



目的タンパク質の分取、不純物除去

精製条件検討、工業化検討

# バイオ医薬品の品質特性

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

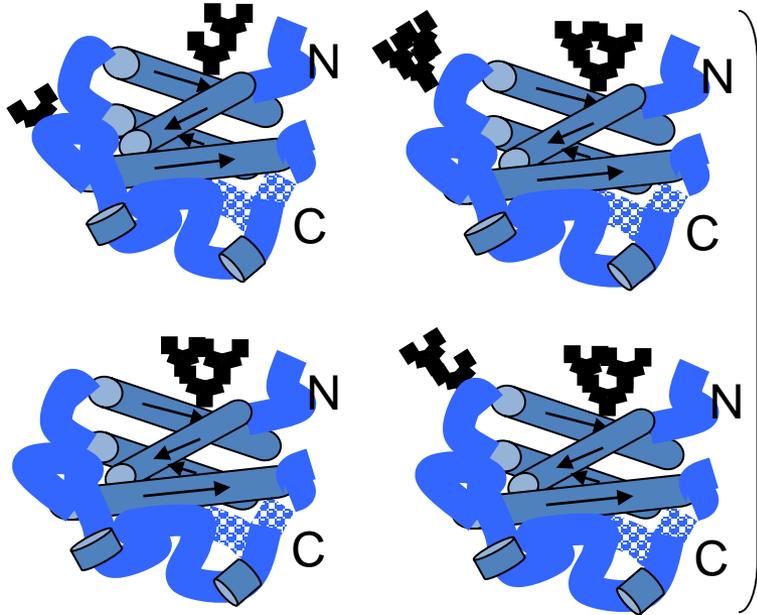
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物  
保存中の目的物質分解・変性物も含む

### 製造工程由来不純物

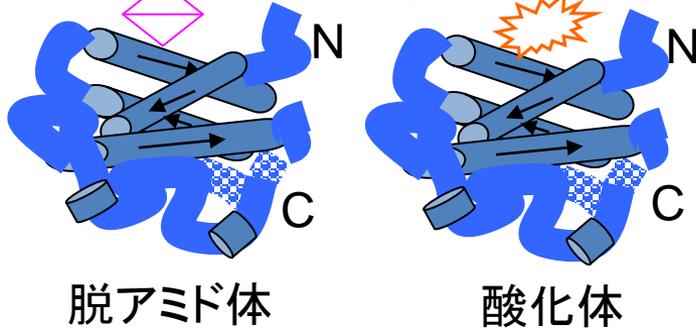
製造工程に由来する不純物。  
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

# バイオ医薬品の品質特性

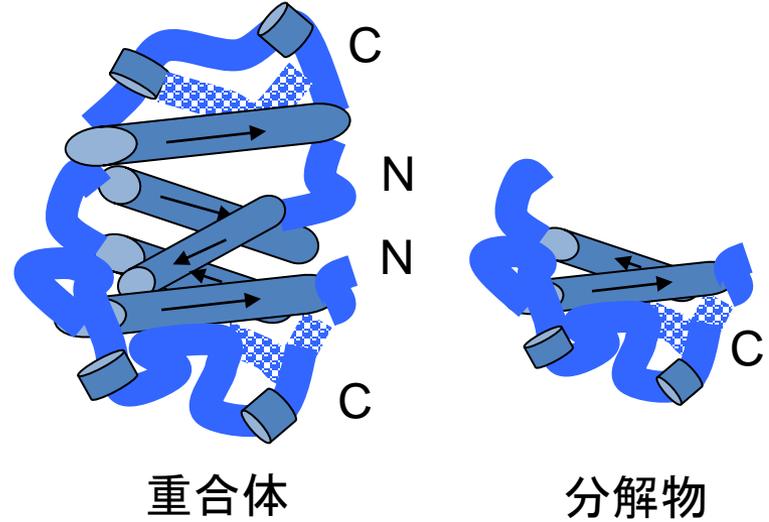
## 目的物質



## 目的物質関連物質

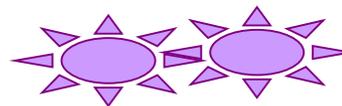
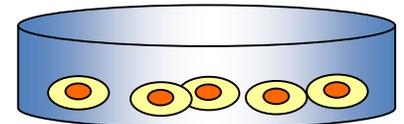


## 目的物質由来不純物



## 工場由来不純物

・宿主細胞蛋白質



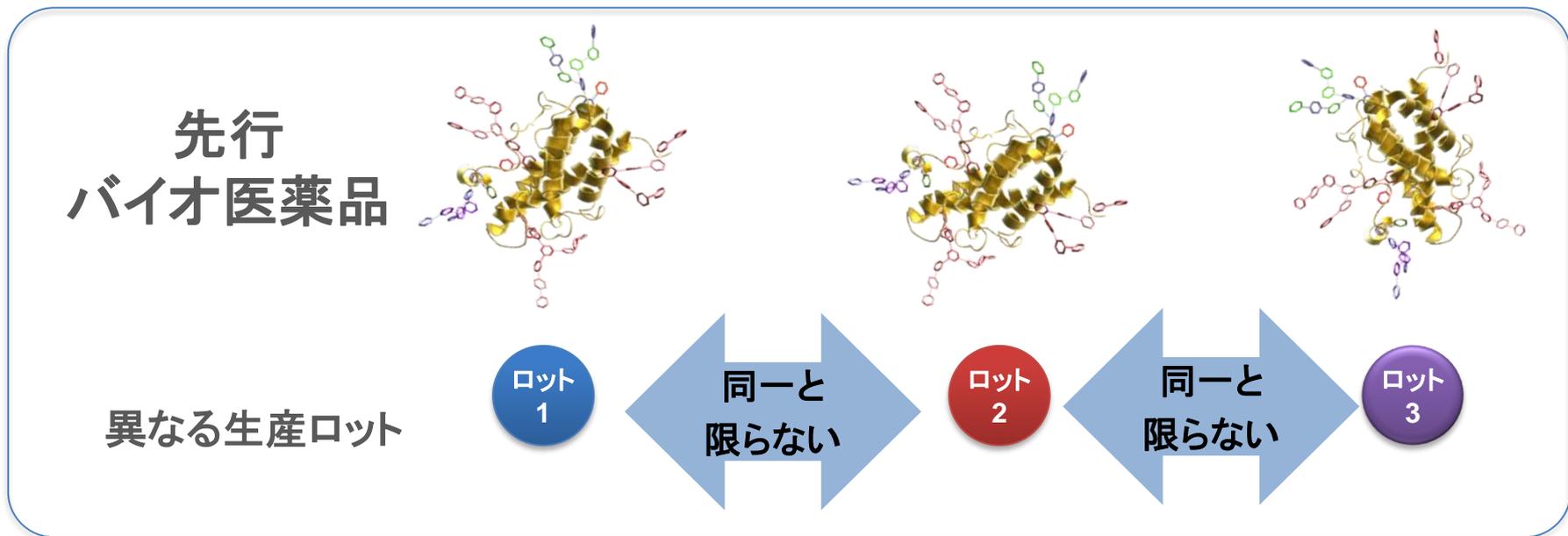
感染因子など

# 中外製薬工業(株) 浮間工場見学

2018年12月19日



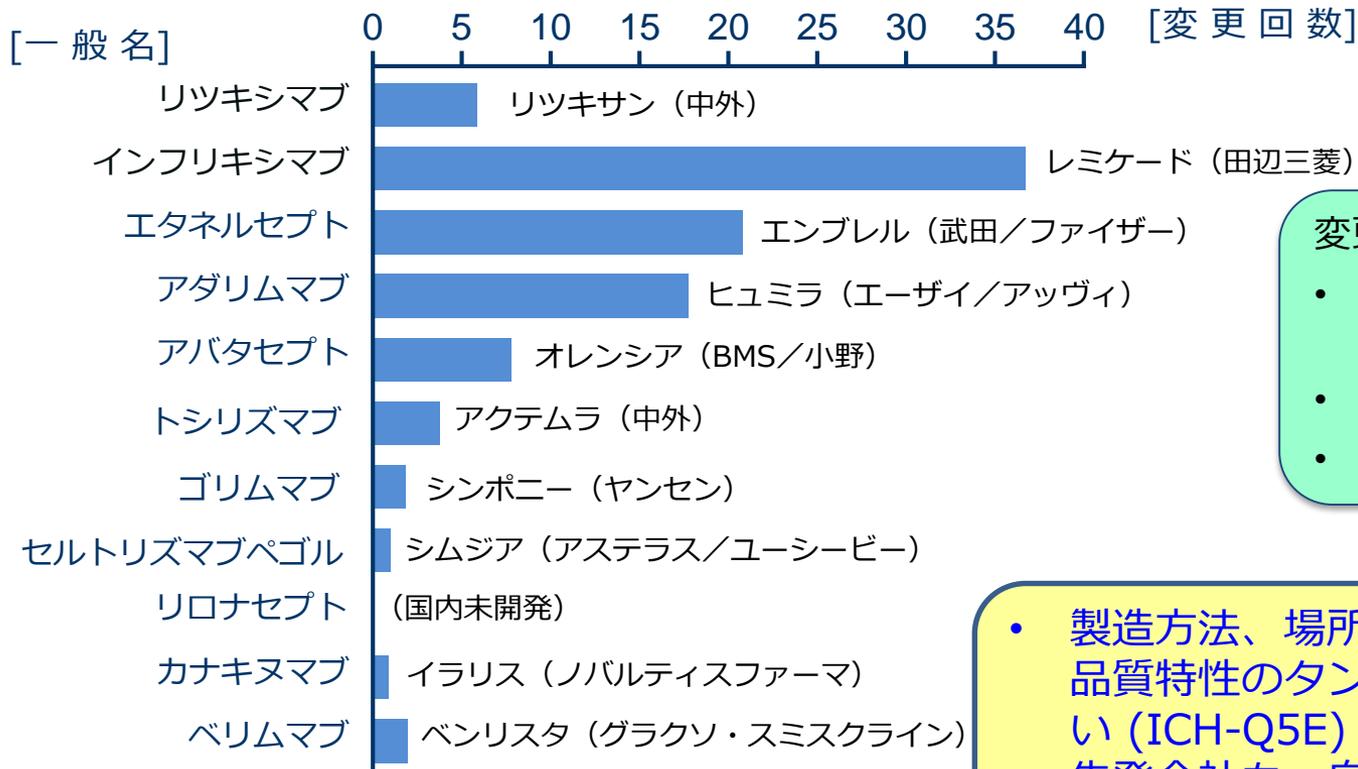
# バイオ医薬品の特性上、 同じ製造工程であっても全く同一にはなり得ない



先発バイオ医薬品も生産ロットごとに若干異なる

# バイオ製剤の製法は承認後に、頻繁に変更されている (コスト削減、収率向上等のため)

## モノクローナル抗体 (先行バイオ医薬品) 承認後の製造方法の変更回数



変更の理由、例えば、

- 細胞培養に用いる培地の製造業者を変更
- 新しい精製工程に変更
- 新しい製造場所に移管



- 製造方法、場所等を変更すると同じ品質特性のタンパク質は製造できない (ICH-Q5E)
- 先発会社も、自社品のバイオシミラーを製造していることになる。

Source: C Schneider, Ann Rheum Dis March 2013 Vol 72 No 3  
(from MabThera, authorised on 2 June 1998 for the initial authorisation in oncology, to Benlysta, licensed on 13 July 2011)を改変

# バイオ医薬品の特性は、 製造工程の変更に伴って変化しうる

生産効率の向上や、製剤の品質向上を目的として、バイオ医薬品では販売後も製造工程の改良を行う

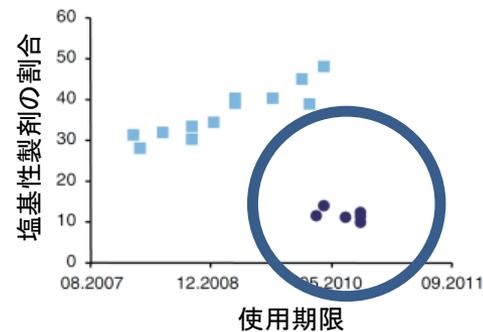


製剤の特性や生物活性に変化が生じる

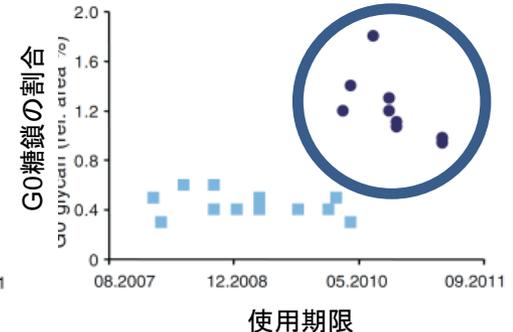
A



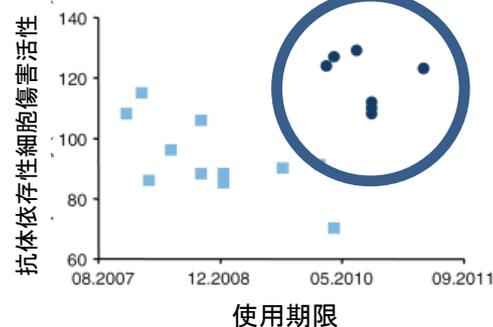
b 塩基性製剤の割合



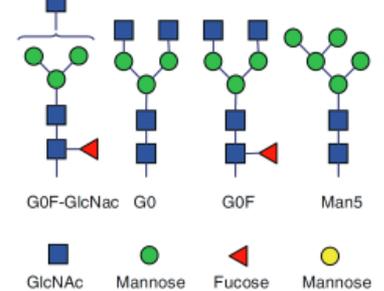
d 糖鎖構造



c 生物活性



f



# バイオ医薬品の製造工程変更前後の品質は、ICH Q5Eガイドラインにしたがって担保されている

## 同等性／同質性

同等性／同質性 = Comparabilityの日本語訳

- ✓ 質的, 量的に同じ, という意味を持つ.
- ✓ 製法変更前後の品質・有効性・安全性の評価に関するQ5Eガイドラインの日本語版作成の際に, 作られた言葉.

ICH Q5E

生物薬品の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について

同等性／同質性とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであることを意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。



Q5Eは、同じ製造販売企業が行う製法変更に関するガイドライン

4

(解説)

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)の略称  
ICH-Q5E: 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0045.html>)

ということとは・・・  
バイオ医薬品も結局は  
バイオシミラー？



似た者同士

# パート5 バイオシミラーとは？

バイオ医薬品の後続品

# 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

# バイオシミラーとは？

- 特許期間、再審査期間が満了した先行バイオ医薬品の後続品
- 同等／同質の品質、安全性、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
- 免疫原性の問題など、ジェネリック医薬品には無い要素があることから、製造販売後調査が求められる
- 薬価は先行バイオ医薬品の70%（臨床試験の充実に応じて10%を上限に加算）で算定される

(解説)

免疫原性：一般的に、抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼ぶ。バイオ医薬品は抗原として作用し、治療した患者で抗体の産生が誘導される場合があり、場合によっては有効性・安全性に悪影響を及ぼす可能性があるため、バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するため、免疫原性について十分に理解し、評価することが重要。

(国立医薬品食品衛生研究所 <http://www.nihs.go.jp/dbcb/immunogenicity.html>) 後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

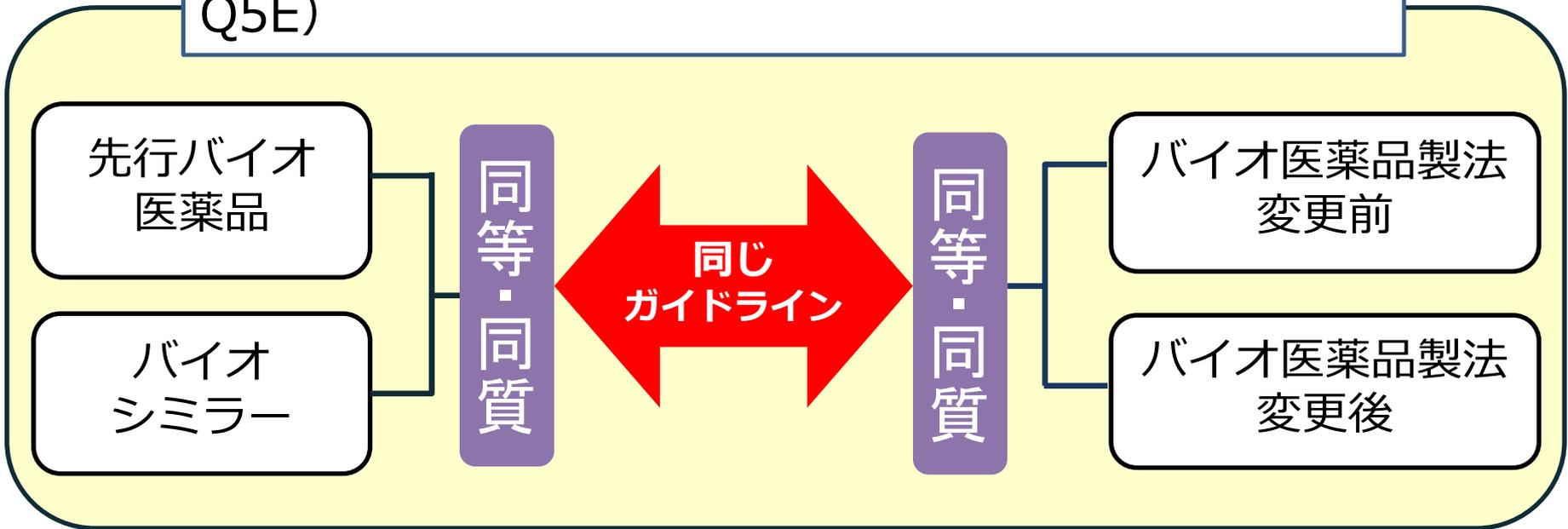
# バイオ後続品の同等性・同質性

- 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。

# ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)のガイドライン

ICH：日米EUの規制当局による新薬承認審査の基準を統一化し、承認審査に必要な各試験等を標準化、共有化を目的としている。

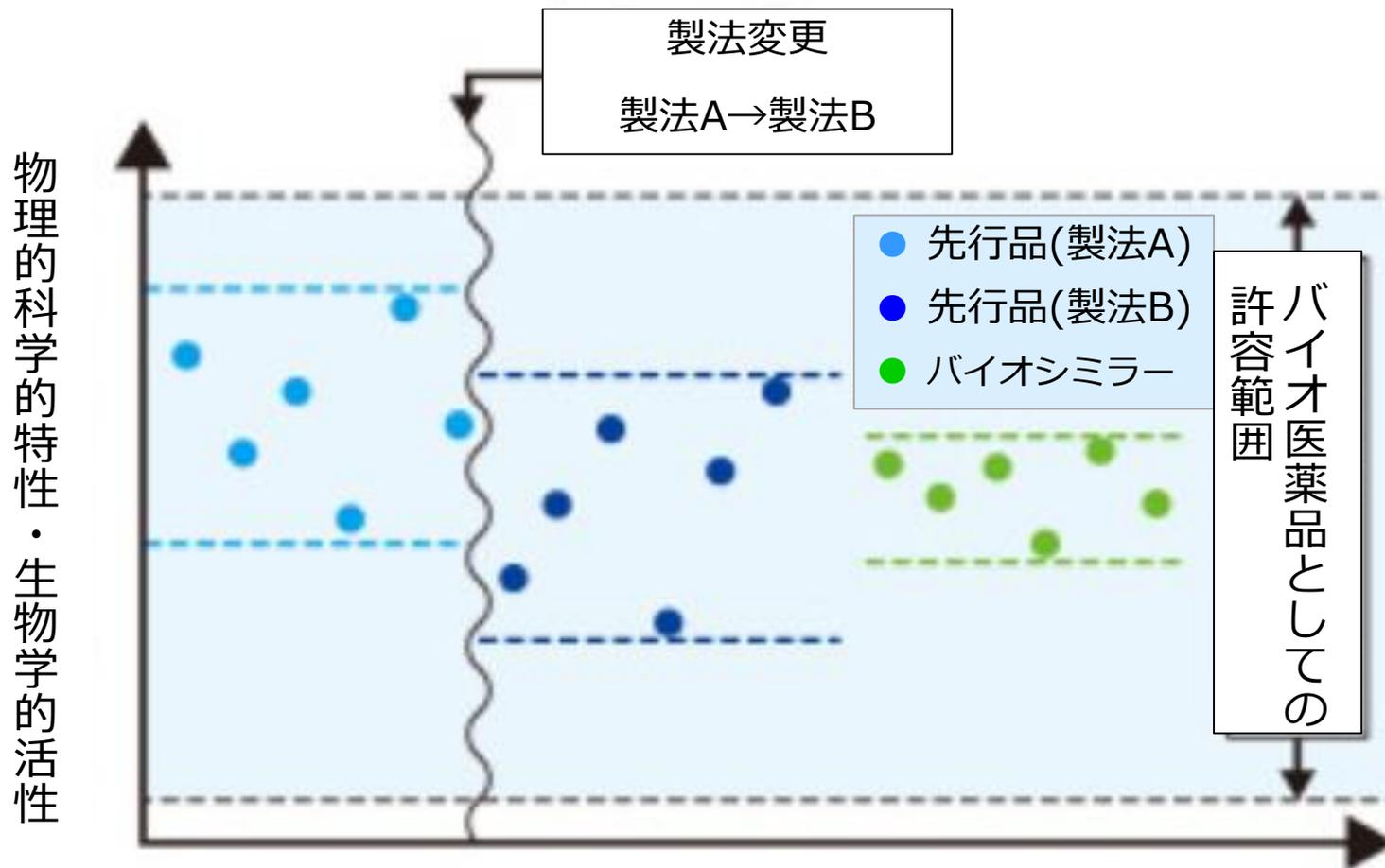
バイオ製剤（応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価（ICH-Q5E）



先行バイオ医薬品とバイオシミラー、バイオ医薬品の変更前後の同等性/同質性評価は**同じガイドライン**で評価されている。

# バイオ医薬品の変動性とバイオシミラー

先行バイオ医薬品内のばらつき、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの差、  
バイオシミラー内のばらつきは、全てバイオ医薬品としての許容範囲内にある



## 国内で承認済・承認間近のバイオシミラー

10成分に

\*はAG、\*\*は近く承認見込み

一般名	企業名 カッコは承認年	先行品名
インスリングルルギン	日本イーライリリー (2014) 富士フィルムファーマ (2016)	ランタス
ソマトロピン	サンド (2009)	ジェノトロピン
エポエチンアルファ	JCRファーマ (2010)	エスポー
フィルグラスチム	持田製薬、富士製薬工業 (2012) 日本化薬、武田テバ (2013) サンド (2014)	グラン
インフリキシマブ	日本化薬、セルトリオン (2014) あゆみ製薬、日医工 (2017) ファイザー (2018)	レミケード
リツキシマブ	協和発酵キリン (2017)	リツキサン
トラスツズマブ	日本化薬、セルトリオン (2018) 第一三共 (2018) ** ファイザー (2018) **	ハーセプトン
エタネルセプト	持田製薬 (2018)	エンブレル
ダルベポエチンアルファ	協和発酵キリン (2018) *	ネスプ
アガルシダーゼベータ	JCRファーマ (2018) **	ファブラザイム

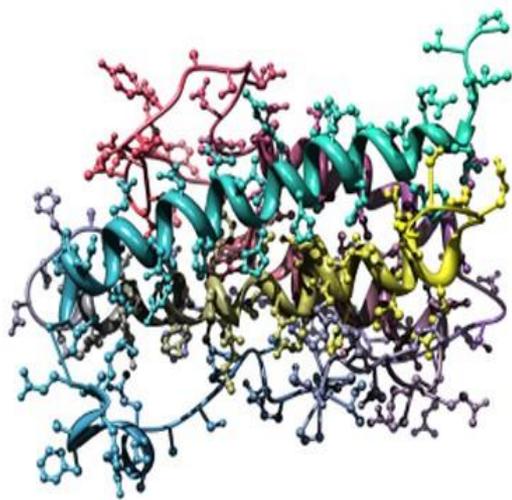
2018年9月5日現在、国立医薬品食品衛生研究所の資料などをもとに作成

# エタネルセプトBS品薄

- 2018年5月、関節リウマチ薬のバイオ医薬品エタネルセプト（エンブレル®）のバイオシミラー（以下、BS）である「エタネルセプトBS（MA）」が上市。
- そのエタネルセプトBSが品薄
- 理由は、その薬価が、先行品のエンブレル®の薬価の57～58%と安価であり、患者自己負担の軽減につながることから、全国的にエンブレル®からの切り替えが相次いだためだ。
- このようにBSが発売直後から品薄になる例は珍しい。



# バイオシミラー普及を阻む3つのカベ

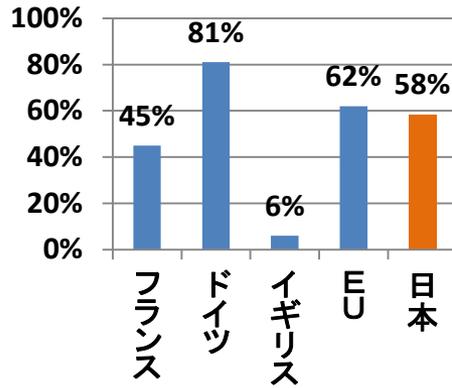


成長ホルモン

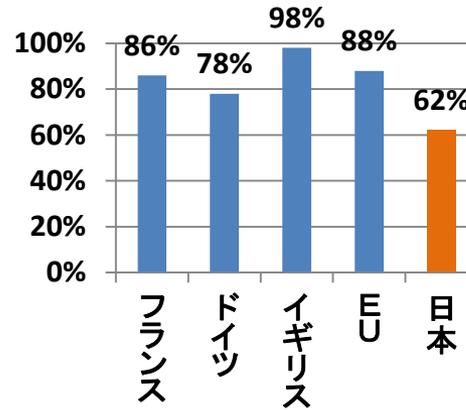
# バイオシミラー浸透率の日欧比較

(2016年 / 数量ベース)

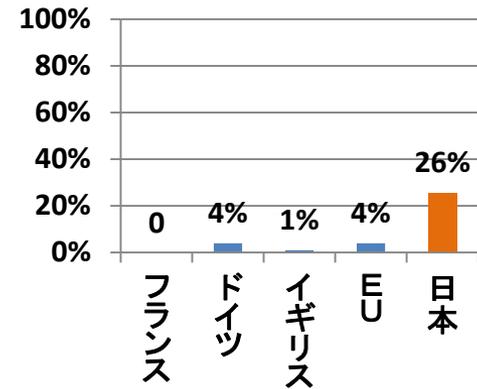
## エポエチンアルファBS



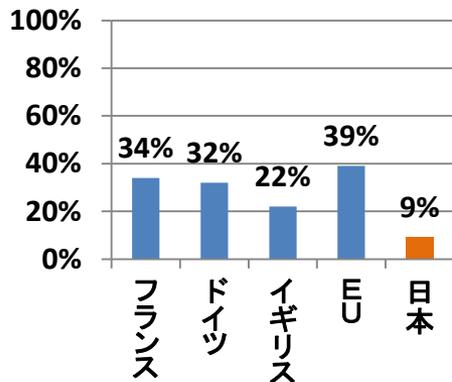
## フィルグラスチムBS



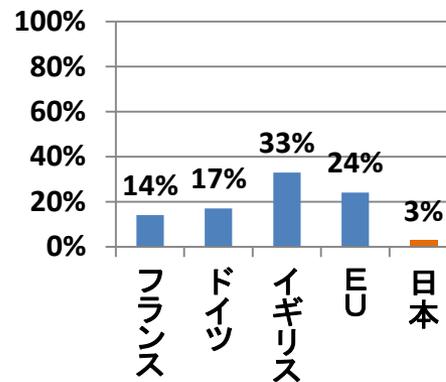
## インスリンラルギンBS



## ソマトロピンBS

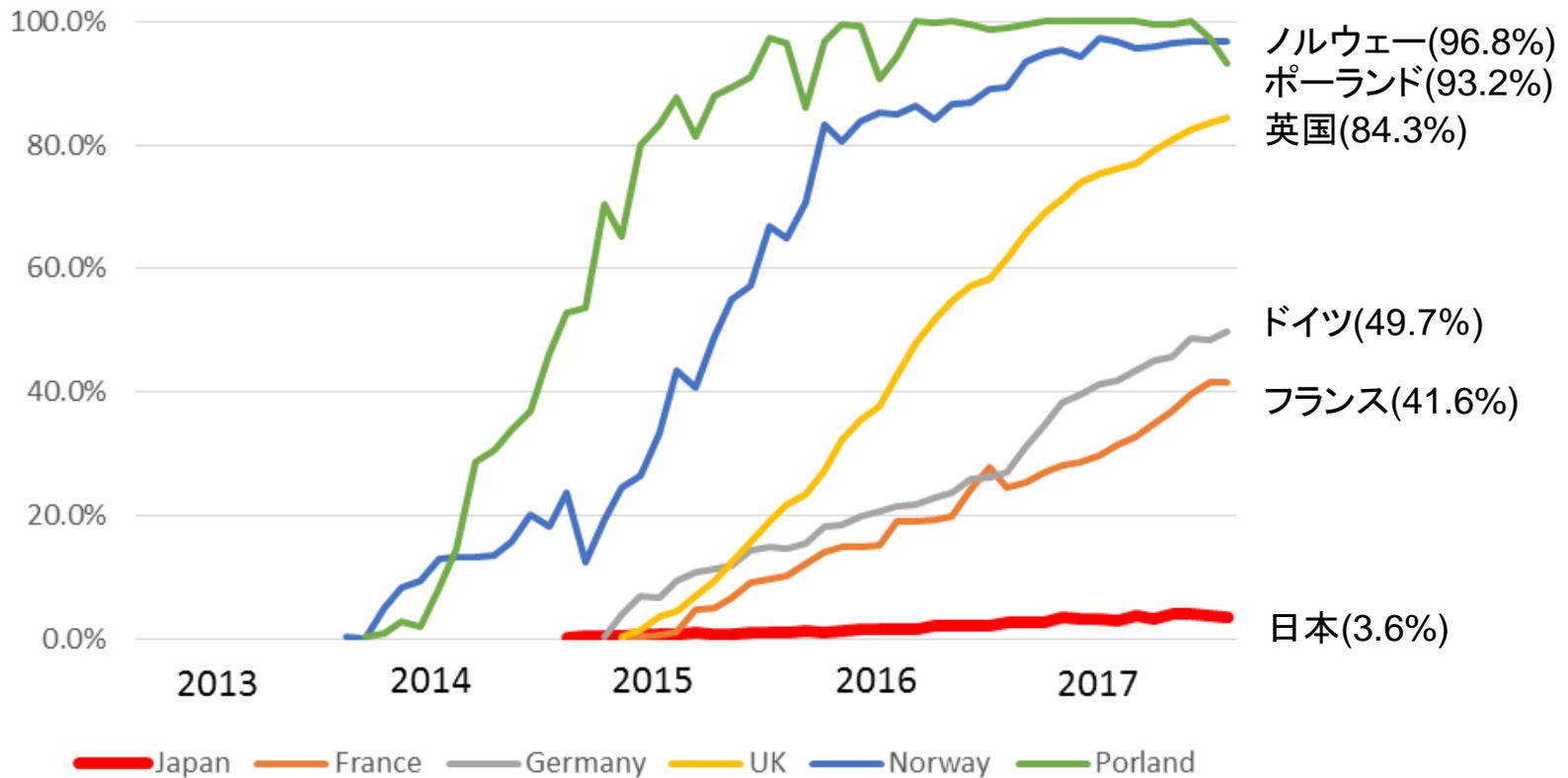


## インフリキシマブBS



# バイオシミラー浸透率の日欧比較

## 【インフリキシマブのバイオシミラーのシェア推移】



# バイオシミラーの普及を阻む3つの課題

- ①高額療養費・公費負担のカベ
- ②医療従事者の理解不足
- ③病院へのインセンティブ不足

# ①高額療養費・公費負担のカベ

※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

バイオ  
医薬品

100万円

(1ヶ月の  
医療費総額)

自己負担は  
これだけ！

87,430円

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

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

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

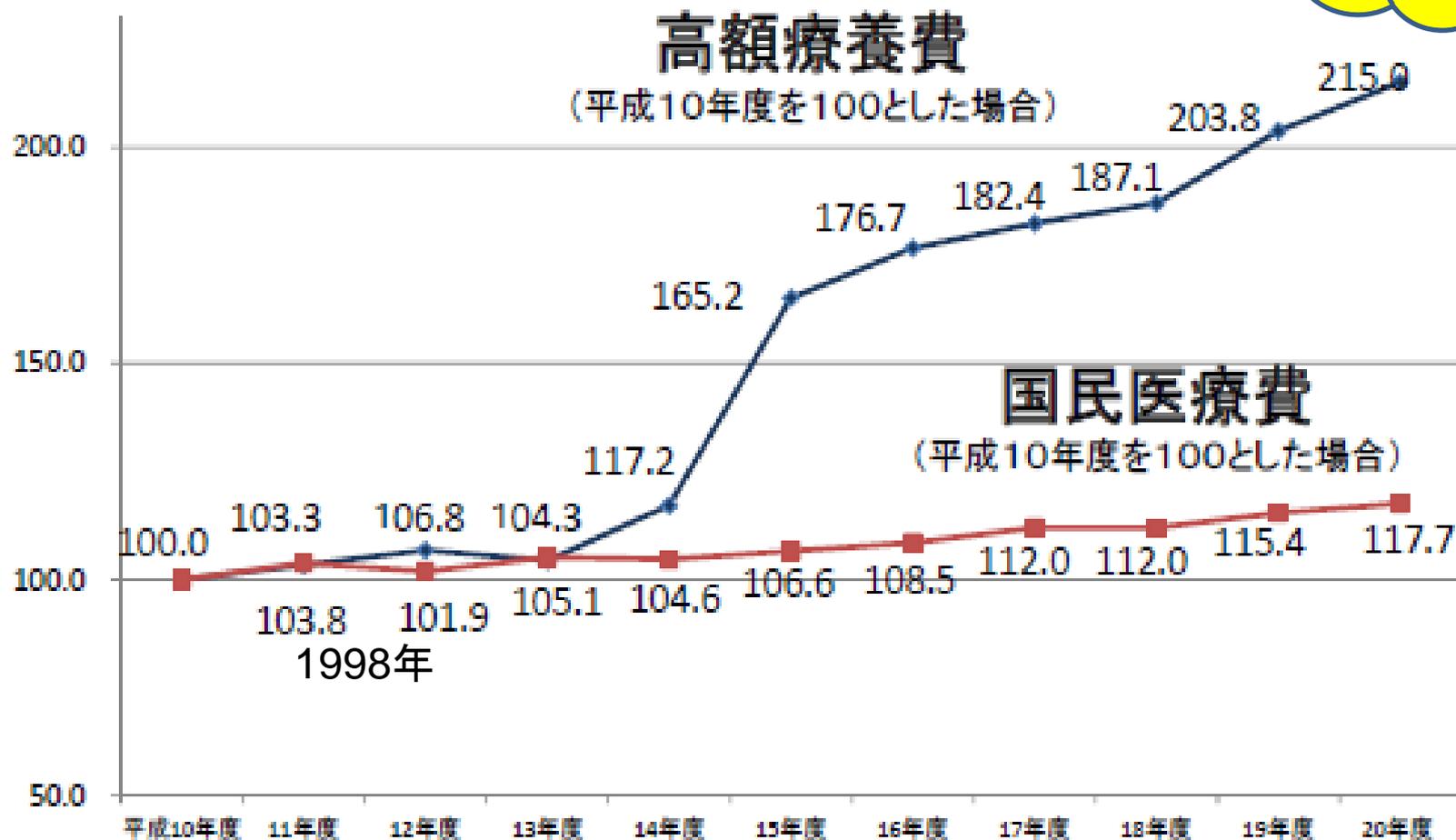
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※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..



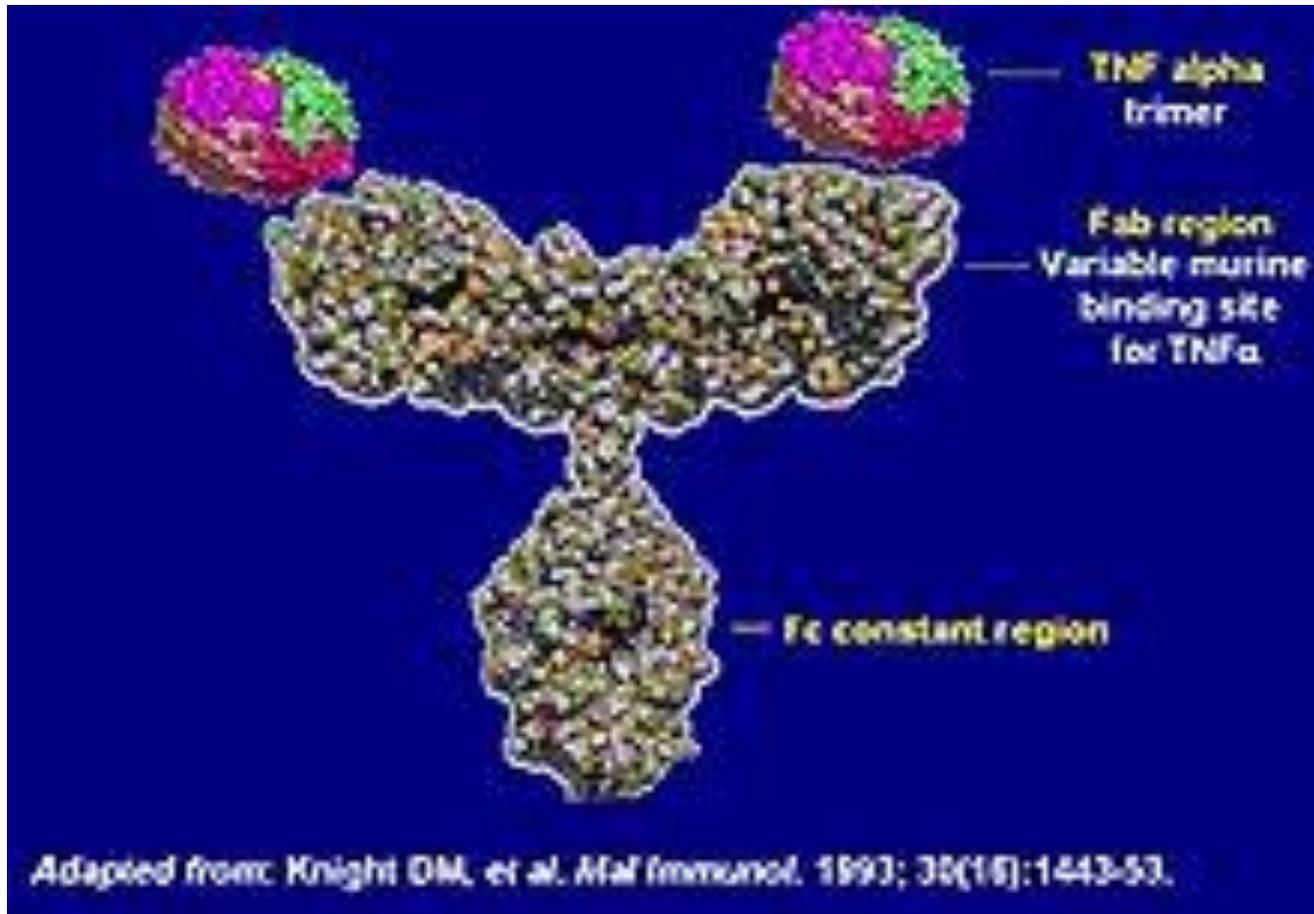
バイオシミラーの  
ほうが  
安いですよ！

自己負担分が  
変わらないのなら、  
先行バイオ  
医薬品をお願いします

バイオ医薬品は  
高額であるため  
高額療養費制度  
の適応となる。

# インフリキシマブ

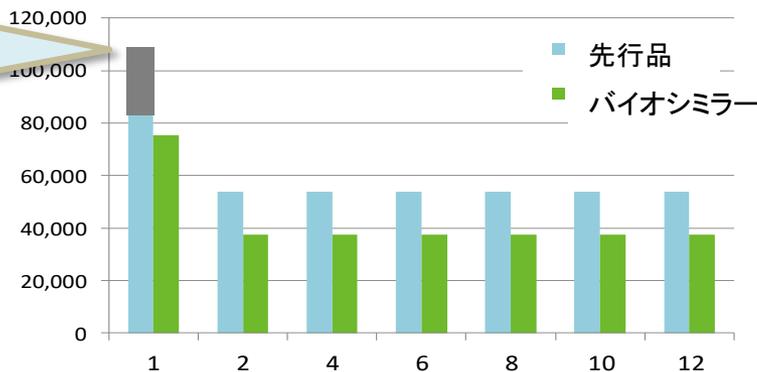
- TNF $\alpha$ モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



# 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



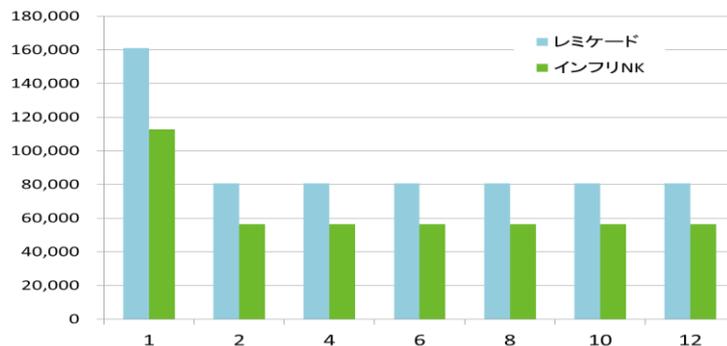
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

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

# 低身長症に使用する ヒト成長ホルモン剤は公費負担

## ご存じですか？ 小児慢性特定疾患対策

### 1. 対象者

18歳未満（**引き続き治療が必要と認められる**場合には、20歳未満）の児童が厚生労働大臣が定める疾患（11疾患群、514疾病が対象※）に罹った場合に対象となります。

（※一定の認定基準があります。）

### 2. 自己負担

右表に記載された金額を限度とする患者一部負担額を医療機関に対して支払うこととなります。

（重症患者に認定された方の自己負担はありません。）

小児慢性特定疾患治療研究事業における自己負担限度額

階 層 区 分	自己負担限度額(月額)	
	入 院	外 来
生活保護法の被保護世帯	0円	0円
市町村民税が非課税の場合	0円	0円
前年の所得税が非課税の場合	2,200円	1,100円
前年の所得税課税年額が5,000円以下	3,400円	1,700円
前年の所得税課税年額が5,001円～15,000円	4,200円	2,100円
前年の所得税課税年額が15,001円～40,000円	5,500円	2,750円
前年の所得税課税年額が40,001円～70,000円	9,300円	4,650円
前年の所得税課税年額が70,001円以上	11,500円	5,750円

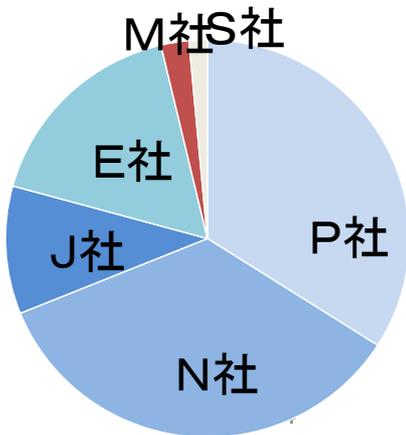
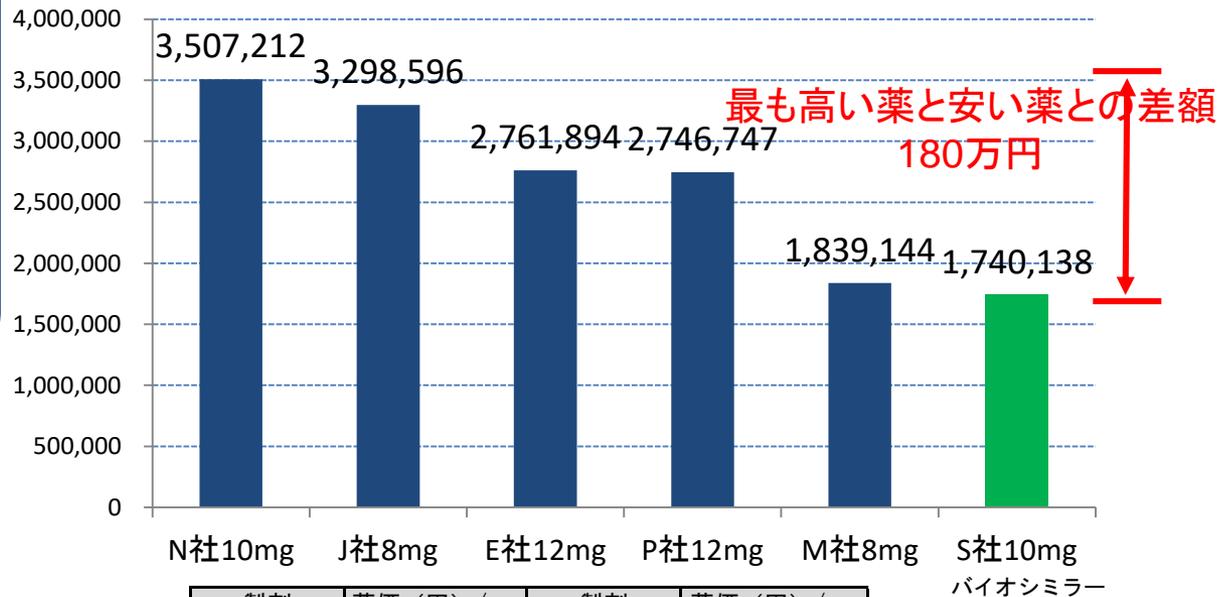
※生計中心者の市町村民税及び所得税が対象

# 成長ホルモン製剤

## 体重40kgの患者の年間薬剤費(薬価)比較

円

成長ホルモンの市場は600億円、そのうちバイオシミラーの市場シェア(数ベース)はなんと1.4%!



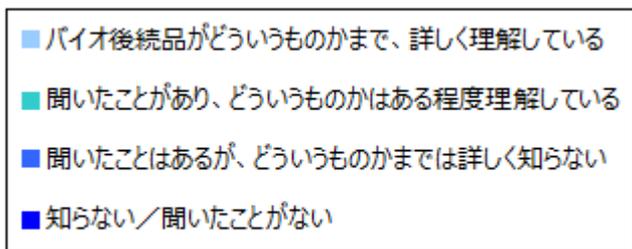
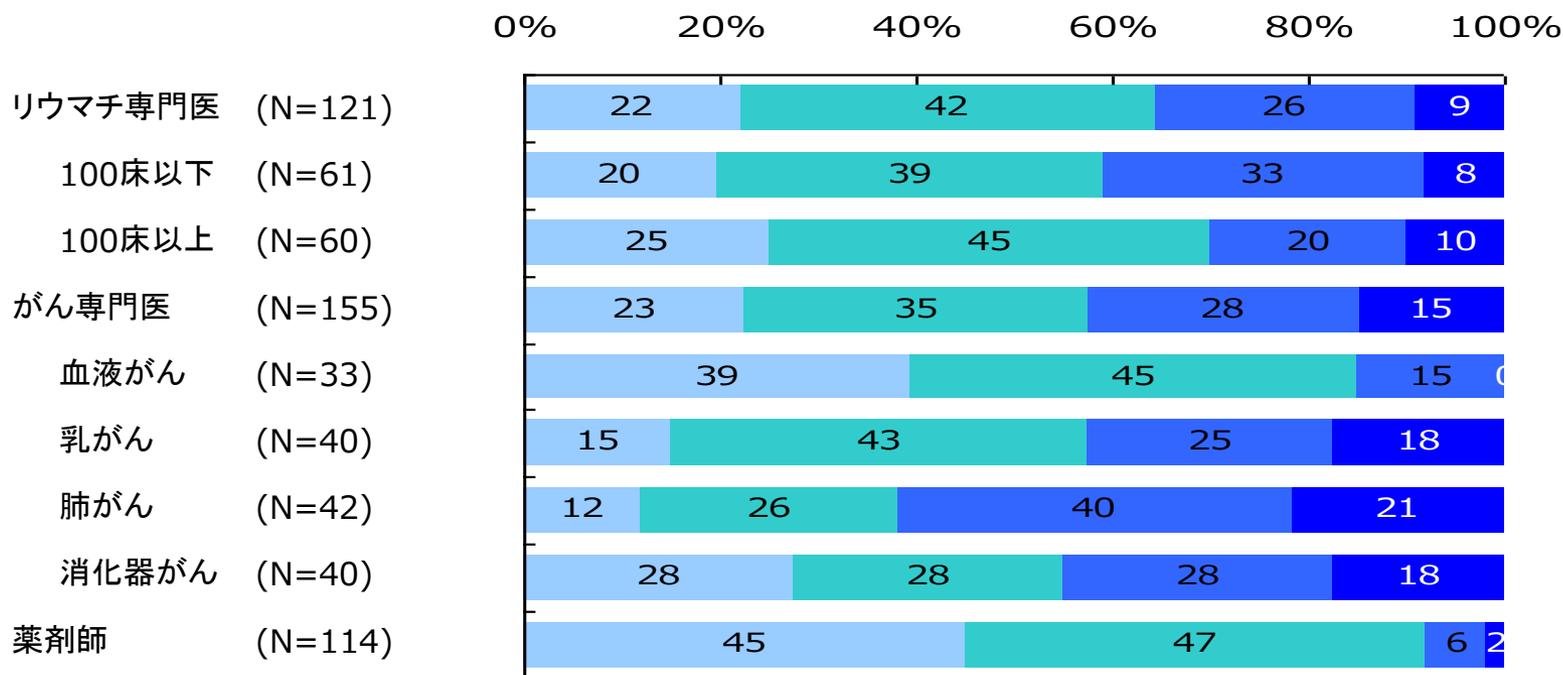
製剤	薬価 (円) / m g	製剤	薬価 (円) / m g
N社10m g	9,609	P社12m g	7,525
J社8m g	9,037	M社8m g	5,039
E社12m g	7,567	S社10m g	4,768

※薬価は2014年4月薬価改定後

※治療期間は通常5年位続けます。

# ②医療従事者のバイオシミラーに対する理解不足

## バイオシミラーに対する認知度・理解度



# ③病院経営上のインセンティブ不足

DPC病院の医療報酬  
構造

=

## 包括評価対象

診断群分類毎に設定

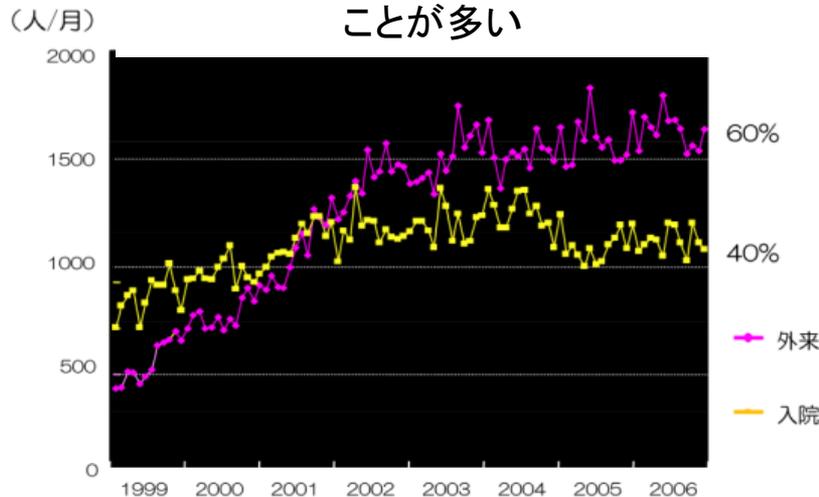
- ・ 入院基本料
- ・ 検査
- ・ 画像診断
- ・ 投薬
- ・ 注射
- ・ 1,000 点未満の処置 等

+

## 出来高評価対象

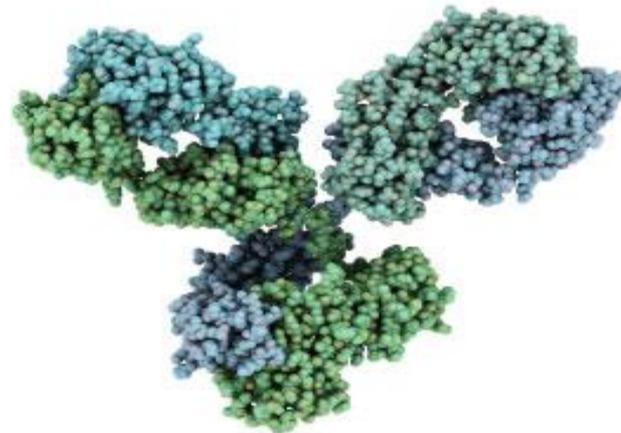
- ・ 医学管理
- ・ 手術
- ・ 麻酔
- ・ 放射線治療
- ・ 1,000 点以上の処置 等

抗体医薬品は外来で使用される  
ことが多い



**バイオ医薬品(抗体医薬品)は外来で使われる場合が多く、比較的安価な薬剤に切り替えるインセンティブが存在しない**

# バイオシミラー普及推進策



# 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"> <li>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</li> <li>数量ベースと金額ベースの2つの指標を採用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> <li>使用率向上による医療保険財政の改善</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
②	高額療養費制度等の改正	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> <li>使用率向上による医療保険財政の改善</li> <li>医療機関における医療費抑制文化の浸透</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
	<p>BSを使った場合は、高額療養費の自己負担額の減額を！</p>				
③	バイオシミラー使用体制加算	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関におけるバイオシミラーへの切替意識の向上</li> </ul>	
④	保険者機能の強化	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> </ul>	
⑤	入院外での包括払い制度導入	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオシミラーの使用促進</li> <li>使用率向上による医療保険財政の改善</li> </ul>	

「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



でも、伊東さん  
は落選！

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)

# 経済財政運営と改革の基本方針 2017（2017年6月9日）

2020年（平成32年）9月までに、後発医薬品の使用割合を80%とし、できる限り早期に達成できるよう、更なる使用促進策を検討する。バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ、**バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに、2020年度（平成32年度）末までにバイオシミラーの品目数倍増（成分数ベース）を目指す。**

2017年の5成分は  
2018年で10成分、  
倍増目標前倒し達  
成  
次なる目標を！

# バイオシミラー開発にかかる期間やリソースは 新薬に近く、投資を喚起させる市場環境が必要！

	バイオシミラー	新規バイオ医薬品	ジェネリック医薬品
開発投資 	200-300億円	1000-1800億円	2-3億円
開発期間 	7-8年	8-10年	2-3年
承認申請に必要な 症例数 	500例	800-1000例	20-50例
製造販売後調査を 含む医薬品安全性 監視 	必要	必要	不要

バイオシミラーの品質維持および安定供給のため、承認要件や薬価制度(先行バイオ医薬品の7割)は現状を維持すべき

## まとめと提言

- ・ジェネリック医薬品への医師の不信・不安は根強い
- ・バルサルタンの原薬問題に注目
- ・ジェネリック医薬品80%へあともう一步
- ・オーソライズドジェネリックに期待がかかる
- ・バイオシミラーの普及は国民皆保険を守るためのため必須
- ・バイオシミラーの普及を阻害する三つのカベ
  - 制度のカベ、医療従事者のカベ、医療機関のカベ
- ・国内のバイオシミラー産業育成はバイオ医薬品  
開発・製造への一里塚

# 「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

007  
5403

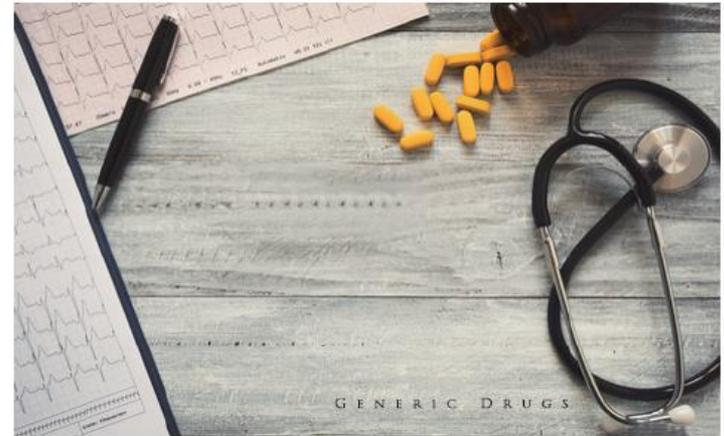
- 武藤正樹

- 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)

バイオシミラーに  
についても述べて  
います



## 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協会 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  
[mutoma@iuhw.ac.jp](mailto:mutoma@iuhw.ac.jp)