

# バイオシミラーについて アダリムマブBSの評価を巡って

ジェネリック使用率90%  
バイオシミラーは  
ダルベポエチン、フィル  
グラスチム、インスリン  
グラルギン採用

社会福祉法人日本医療伝道会  
衣笠病院グループ相談役  
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)

# 横浜

鎌倉

逗子・葉山海岸



油壺マリンパーク



衣笠病院



戦艦三笠

三浦半島



ベリー公園

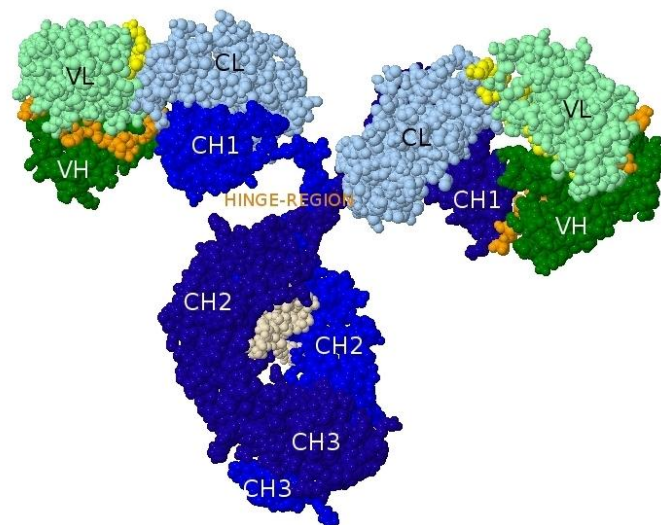
# 目次

- パート 1
  - バイオ医薬品とは？
- パート 2
  - バイオシミラーとは？
- パート 3
  - アダリムマブBS 「FKB」
- パート 4
  - バイオシミラー普及を阻む3つのカベ
- パート 5
  - 先進各国のバイオシミラー事情
- パート 6
  - バイオシミラー普及推進策



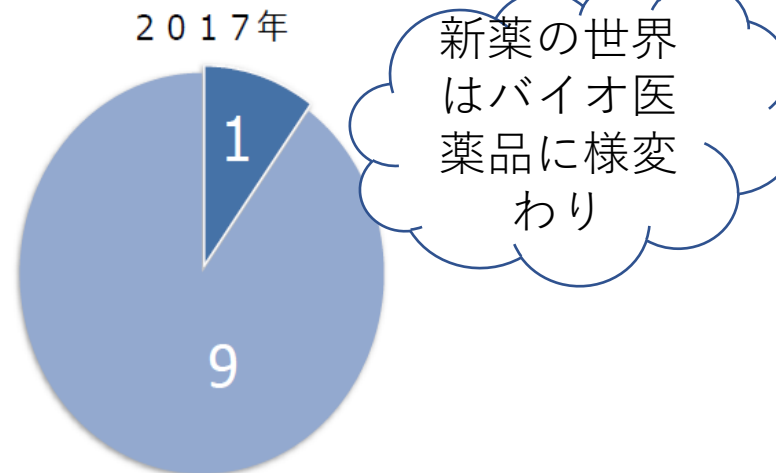
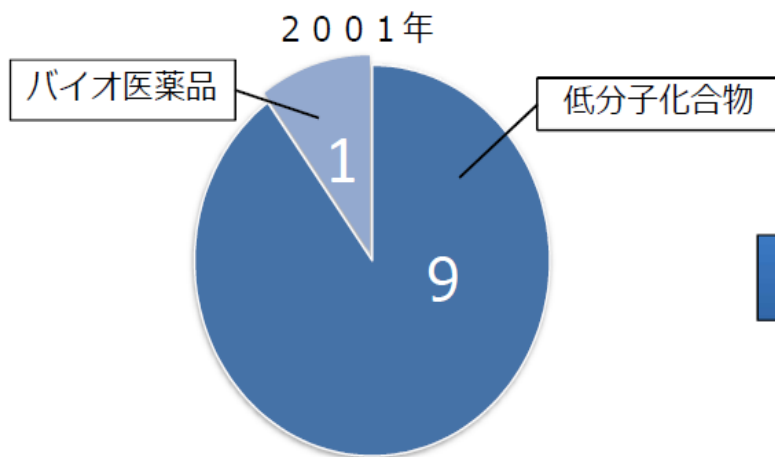
# パート1

## バイオ医薬品とは？



モノクロナル抗体

# 創薬動向の変化 (世界売上上位10品目の推移)



製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高 (百万ドル)
1 リピール(リホバス)	高脂血症薬	メルク	6,670
2 リピートル	高脂血症薬	ファイザー	6,449
3 オメプラール/ プロリセック	抗潰瘍剤PPI	アストラゼネカ	5,684
4 ノバルスク	降圧剤Ca拮抗剤	ファイザー	3,582
5 メバロチン/ アラバキール	高脂血症薬	三共/BMS	3,509
6 フロクサリド/ エプレクソ	腎性貧血	J&J	3,430
7 タケロン	抗潰瘍剤PPI	武田薬品/ TAP	3,212
8 クリチン/D	抗ヒスタミン剤	シリング・プラウ	3,159
9 セレブレッタ	Cox2阻害剤	ファルマシア	3,114
10 シプロレキサ	精神分裂病薬	イーライ・リリー	3,087

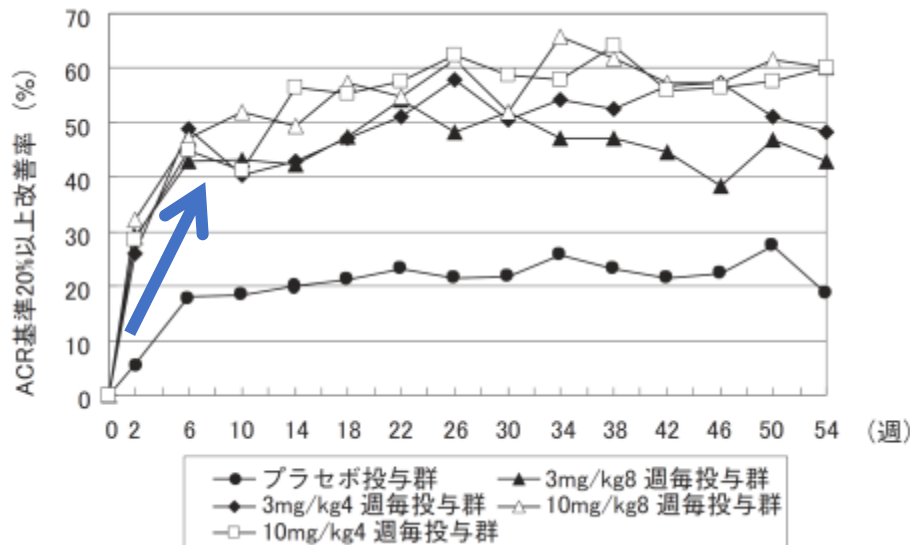
製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高 (百万ドル)
1 ヒミラ	関節リウマチ	アッヴィ/イーザイ	18,923
★ 2 インブール	関節リウマチ	アムジエン /ファイザー/武田	8,234
3 レアラミド	多発性骨髄腫	セルゲント	8,191
★ 4 リツザン	非ホルモン性腫	ロシュ	7,528
★ 5 ビケート	関節リウマチ	J&J/メルク /田辺三菱	7,172
★ 6 ハセプチン	乳がん	ロシュ /中外製薬	7,126
★ 7 アバスタ	結腸・直腸がん	ロシュ /中外製薬	6,795
8 アイリア	加齢黄斑変性症	リジエ和ソ /バシール/参天製薬	6,291
★ 9 オプジーボ	悪性黒色腫他	BMS/小野薬品	5,761
10 プレバナー	肺炎球菌	ファイザー	5,693

※ 黄色はバイオ医薬品、★はベンチャーオリジンの医薬品

(図表) セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・プレーン事業部刊「Pharma Future2002No.136」、Evaluate Ltd「Evaluate Pharma」  
をもとに厚生労働省作成

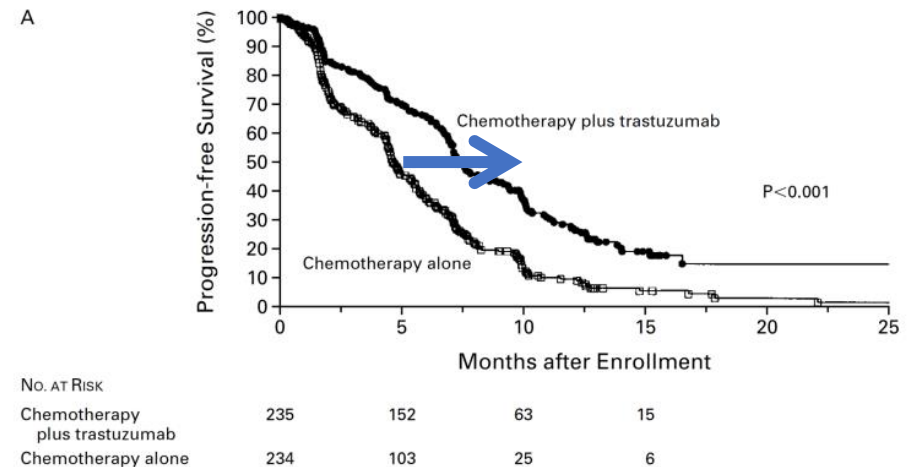
# バイオ医薬品の登場により、リウマチ疾患や乳がんの治療予後が劇的に改善した

リウマチ患者に対するレミケード（インフリキシマブ）の臨床効果



レミケード インタビューフォーム

乳がん患者に対するハーセプチン（トラスツズマブ）の臨床効果

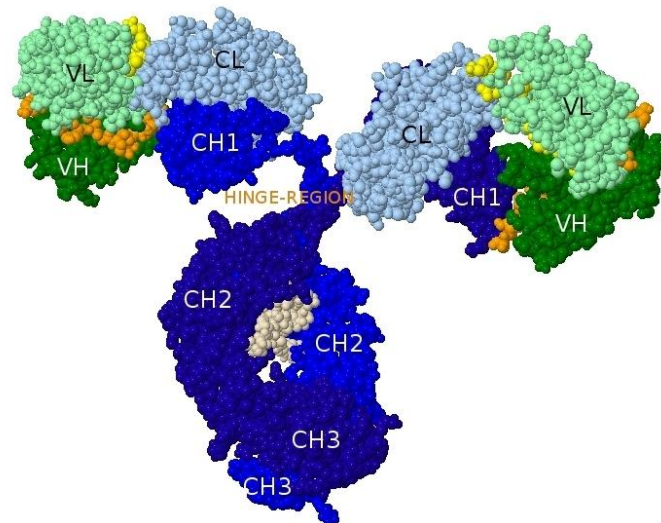


無増悪生存期間（中央値）

ハーセプチン+化学療法：7.4 カ月、化学療法：4.6 カ月

$p < 0.001$ , relative risk (95%CI): 0.51 (0.41-0.63)  
Slamon DJ et al. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

# バイオ医薬品とは？



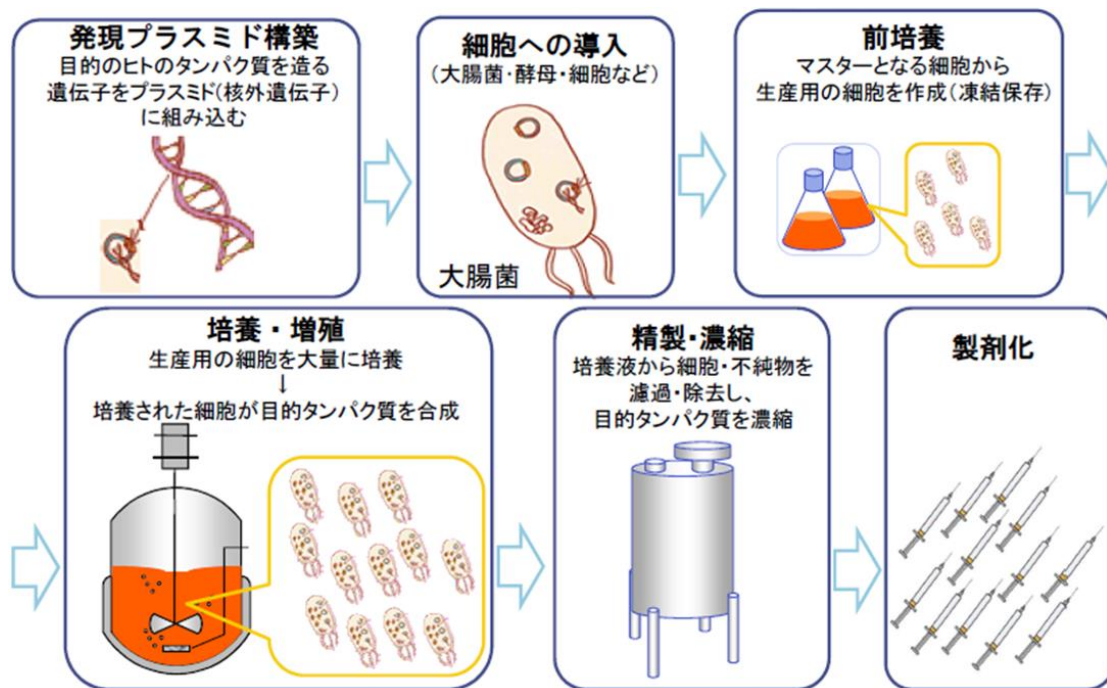
# バイオ医薬品とは、生物（細胞）により生産されるタンパク質性医薬品である

## <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

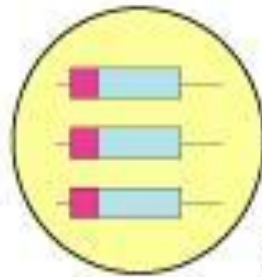
新規分子探索  
(生理活性タンパクや抗原の同定)



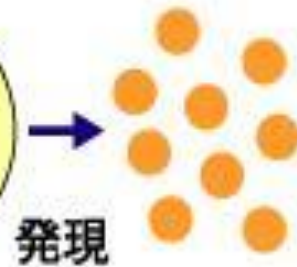
データベース



遺伝子  
組換え体



組換え  
タンパク



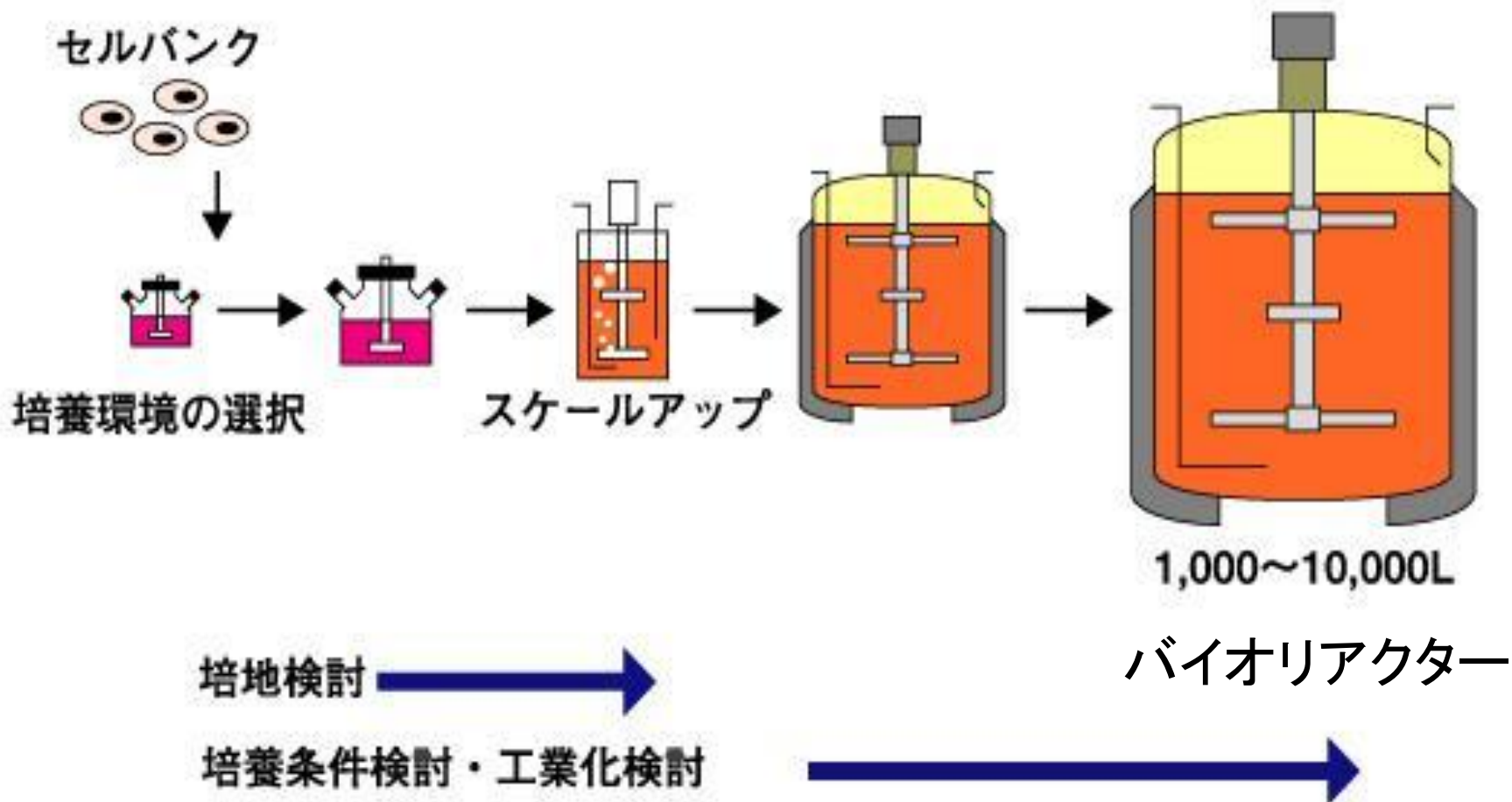
組換えタンパク評価

- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

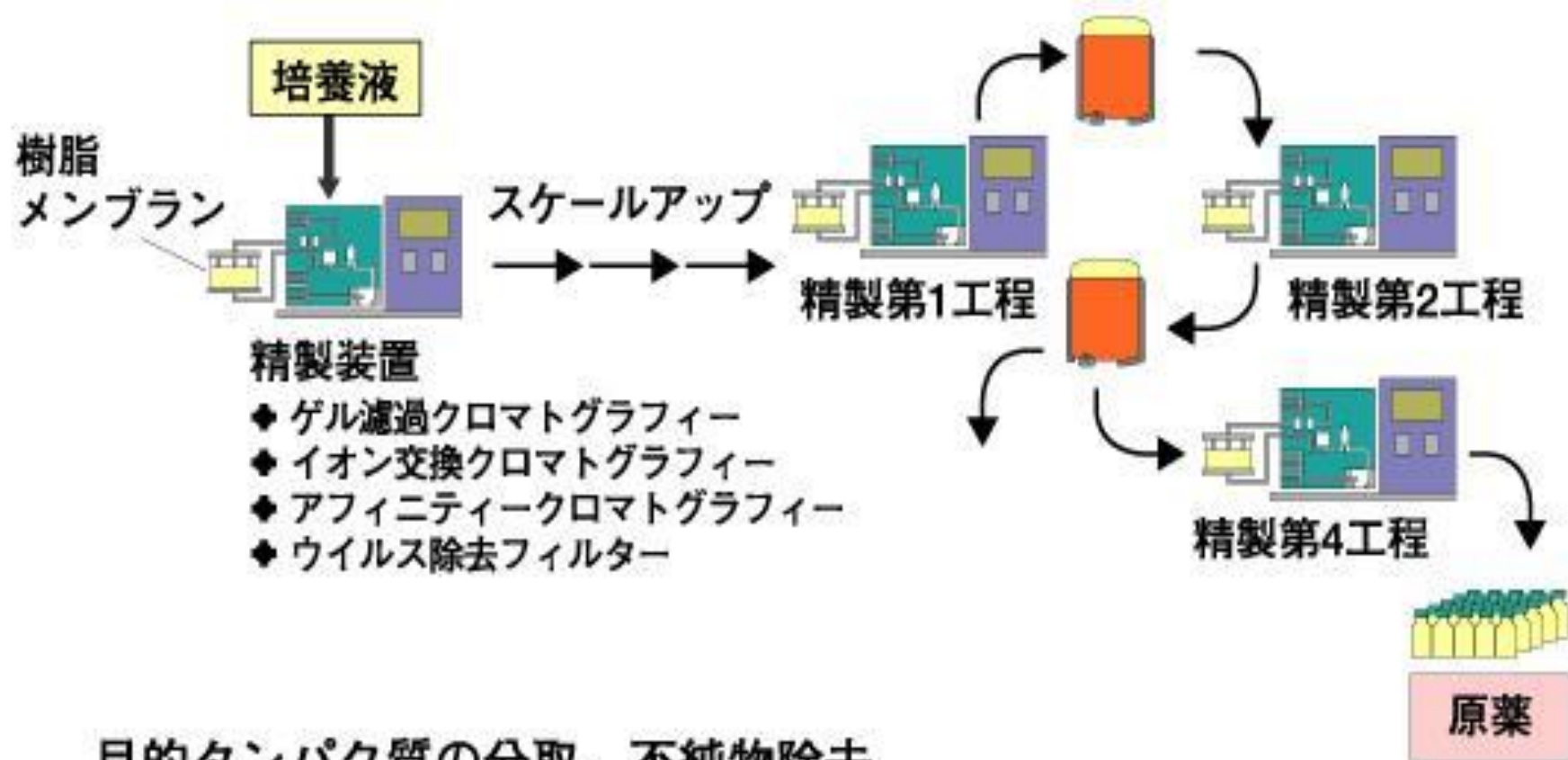
大腸菌、酵母、動物細胞など

# 遺伝子組換え動物培養細胞によるバイオ医薬品の生産-2

## 医薬品生産のための動物細胞培養条件の検討とスケールアップ



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



目的タンパク質の分取、不純物除去

精製条件検討、工業化検討

# バイオリアクター



協和発酵キリン資料より

# 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

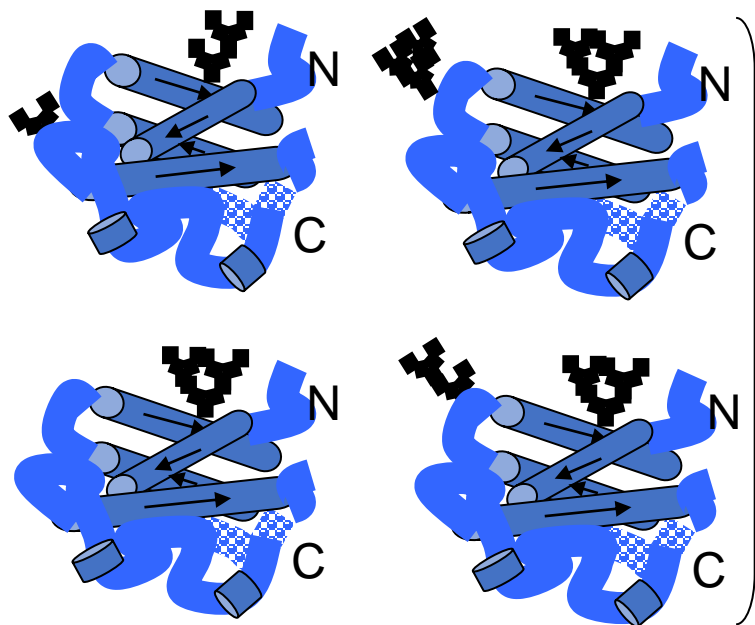
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物  
保存中の目的物質分解・変性物も含む

### ・製造工程由来不純物

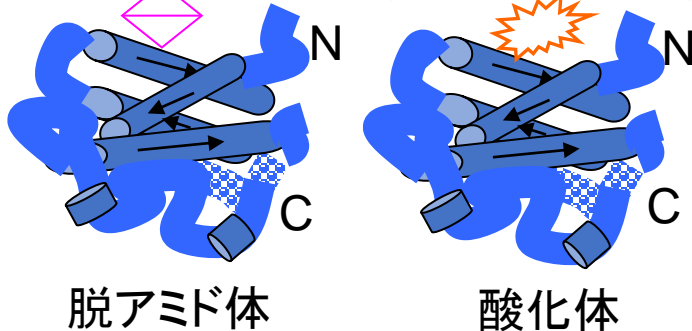
製造工程に由来する不純物。  
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

# バイオ医薬品の品質特性

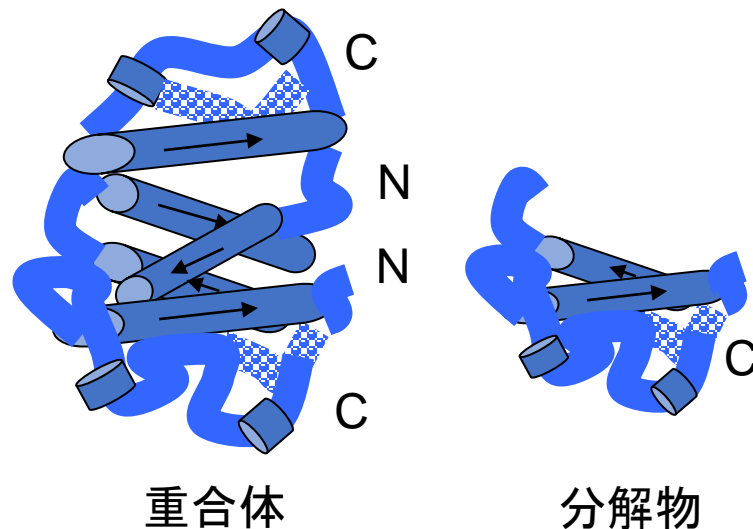
## 目的物質



## 目的物質関連物質

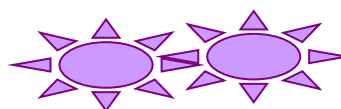
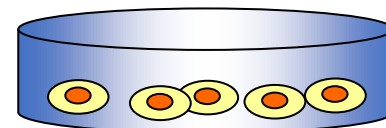


## 目的物質由来不純物



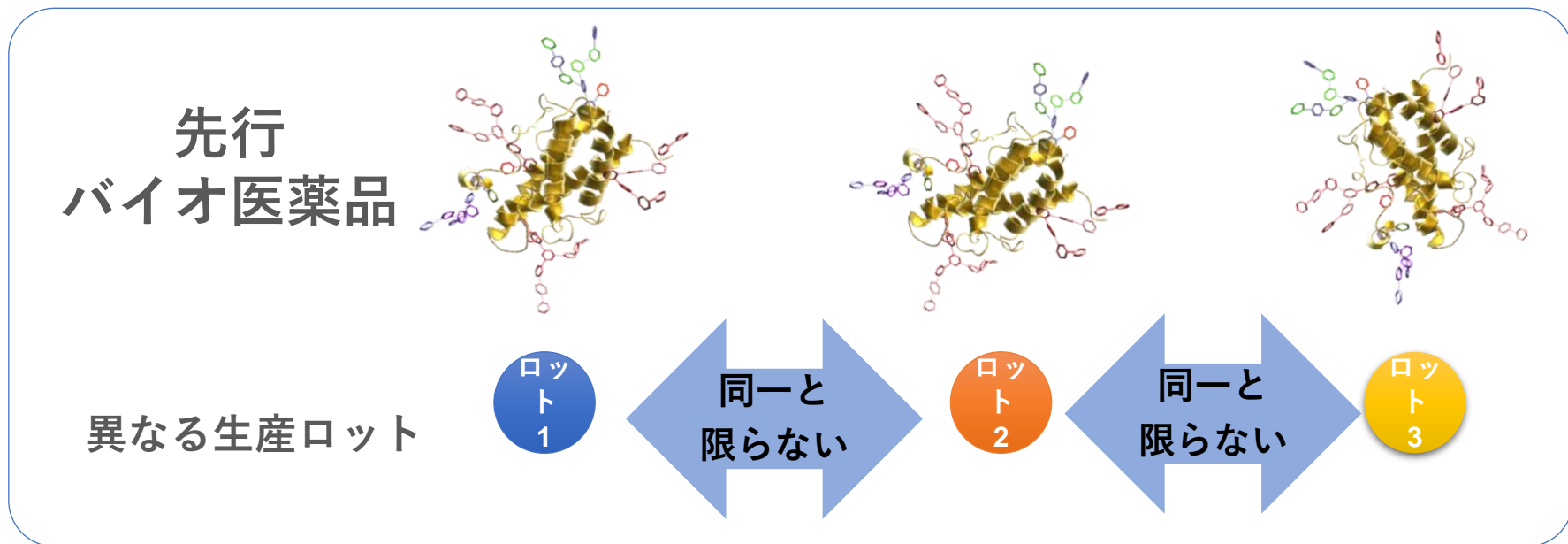
## 工場由来不純物

・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

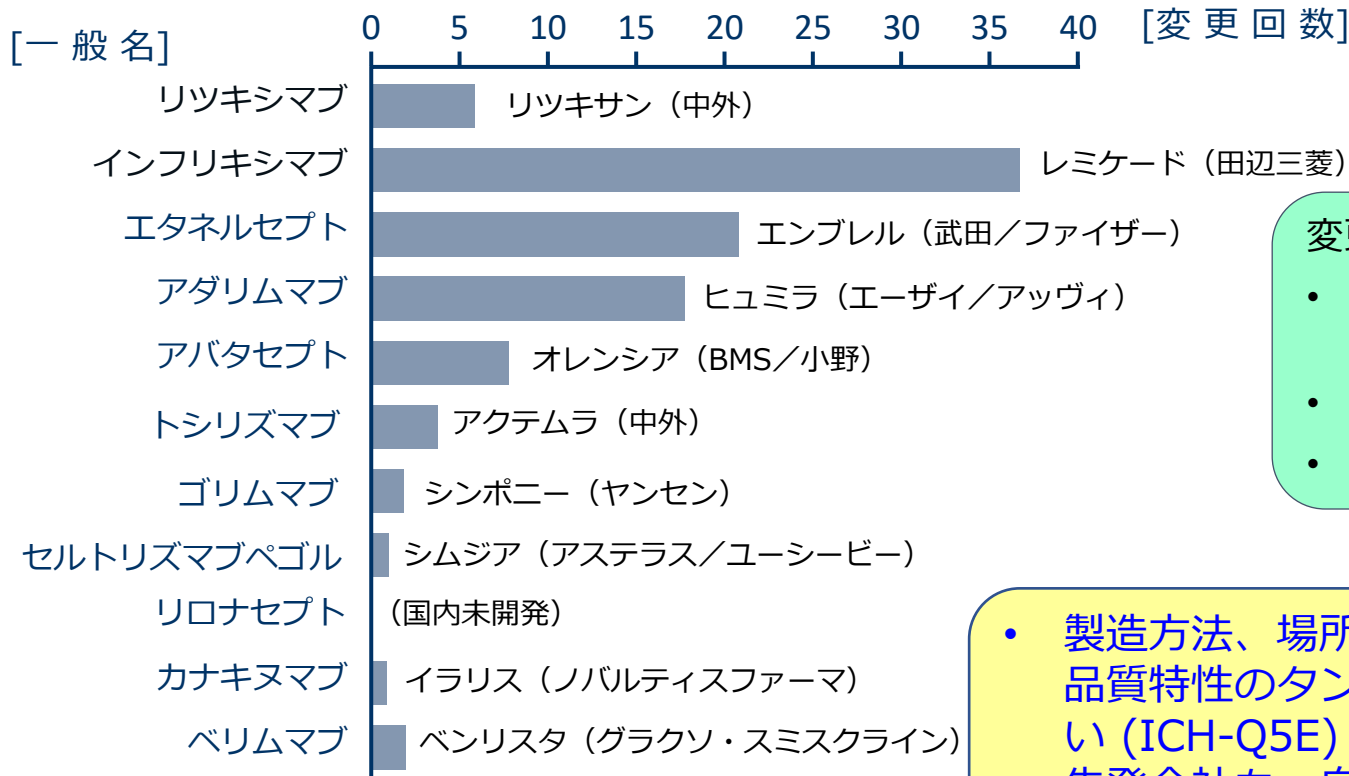


先発バイオ医薬品も生産ロットごとに若干異なる



# 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

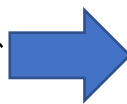


- 製造方法、場所等を変更すると同じ品質特性のタンパク質は製造できない (ICH-Q5E)
- 先発会社も、自社品のバイオシミラーを製造していることになる。

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

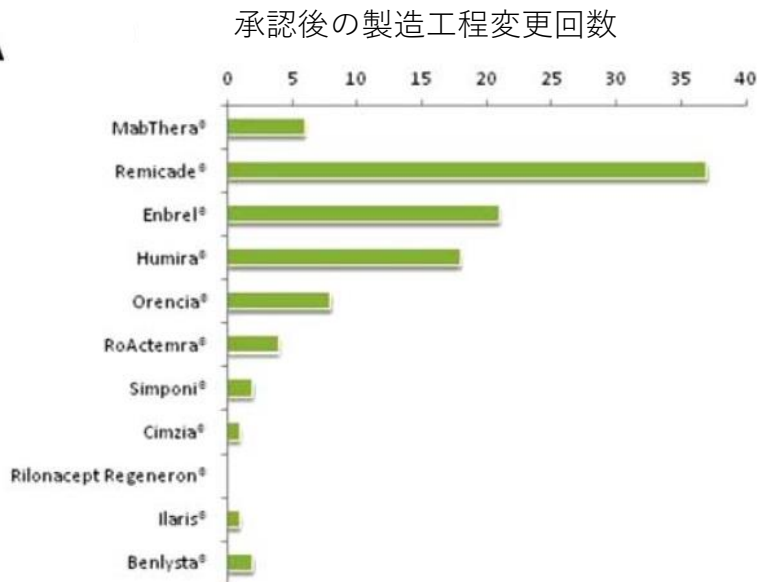
# バイオ医薬品の特性は、 製造工程の変更に伴って変化しうる

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

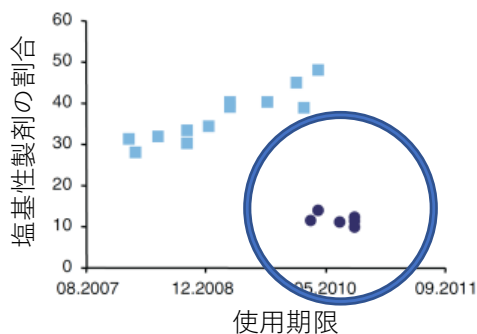


製剤の特性や生物活性に変化が生じる

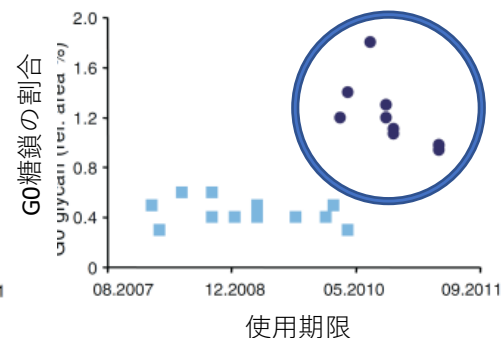
**A**



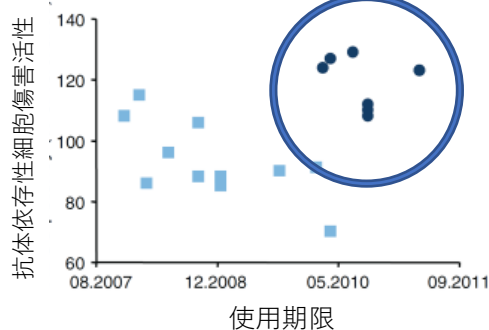
**b** 塩基性製剤の割合



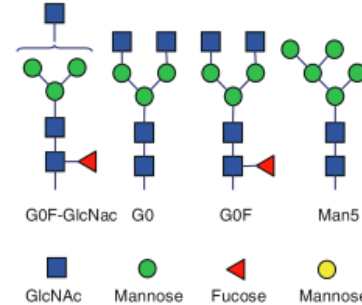
**d** 糖鎖構造



**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

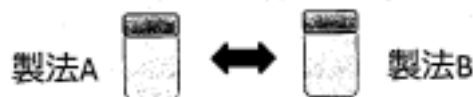
**同等性／同質性 = Comparabilityの日本語訳**

- ✓ 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>)

石井明子. バイオシミラーの現状と課題 東薬工セミナー 2015年12月7日

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 2 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ということの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%（臨床試験の充実度に応じて10%を上限に加算）で算定される

（解説）

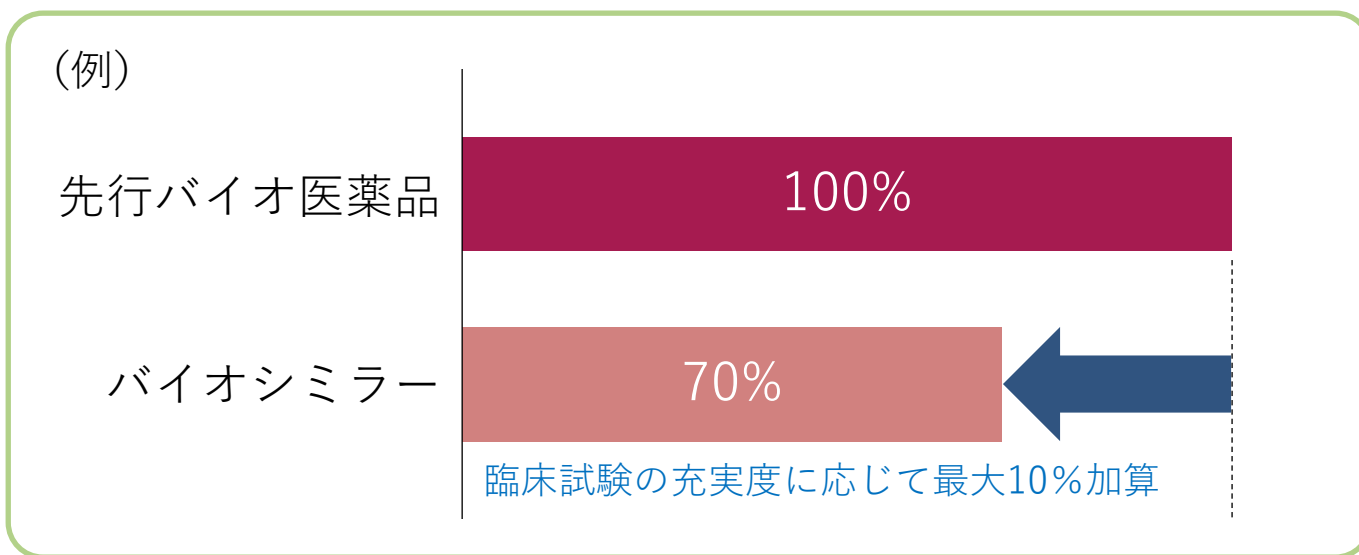
免疫原性：一般的に、抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼ぶ。バイオ医薬品は抗原として作用し、治療した患者で抗体の産生が誘導される場合があり、場合によっては有効性・安全性に悪影響を及ぼす可能性があるため、バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するため、免疫原性について十分に理解し、評価することが重要。

（国立医薬品食品衛生研究所 <http://www.nihs.go.jp/dbcb/immuno21039.html>）後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

# バイオシミラーによる医療費抑制の可能性

- バイオシミラーの薬価は、先行バイオ医薬品の薬価の70%とされています。
- ただし、臨床試験の充実度に応じて最大10%加算が付きます。
- バイオシミラーの普及により、薬剤費が抑制され、国民医療費の継続的な削減が期待されます。

## バイオシミラーの薬価





# バイオシミラー開発は新規バイオ医薬品よりも 開発投資、開発期間が少なくて済む

	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

# 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

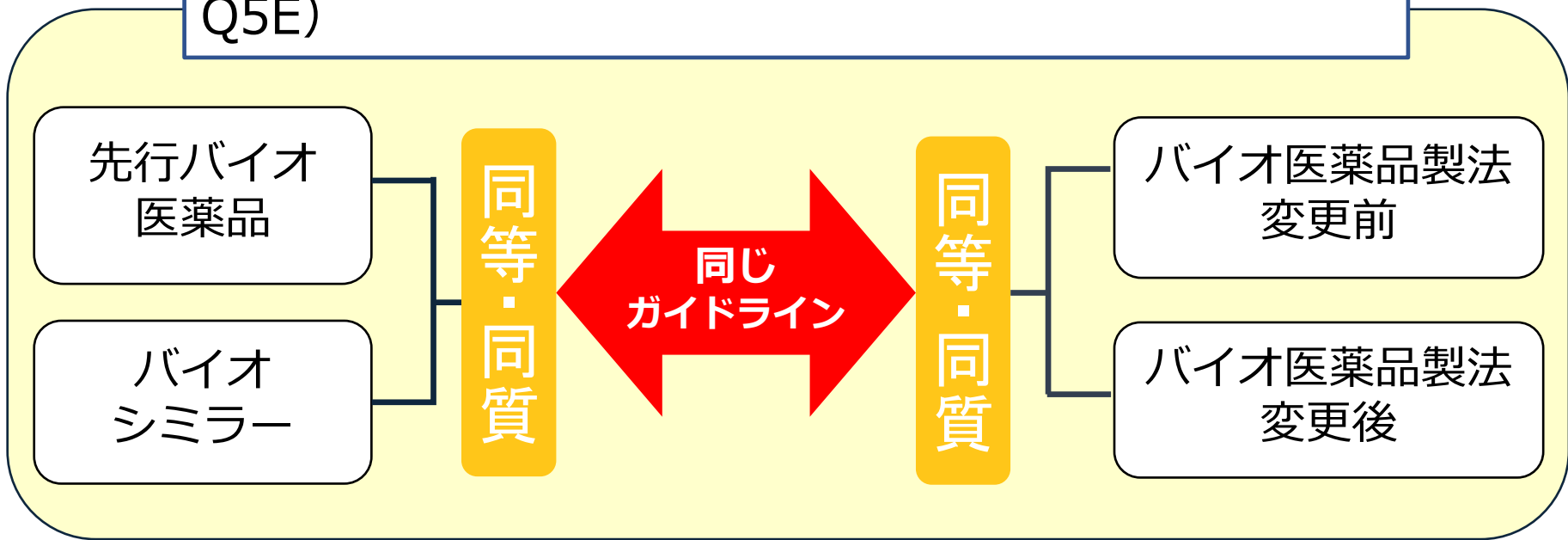
- 同等性・同質性の評価の目標

- 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。

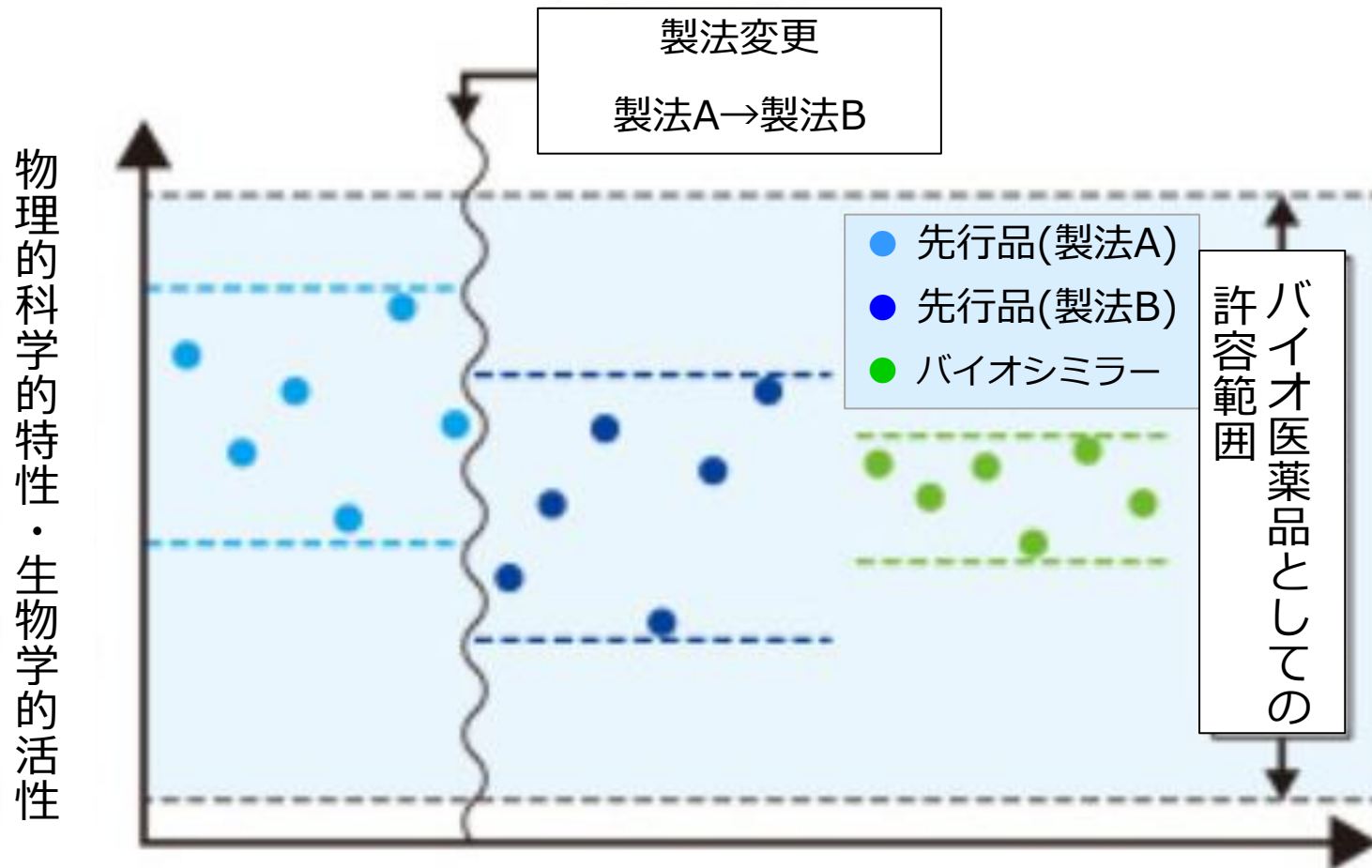
バイオ製剤（応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価（ICH-Q5E）



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。

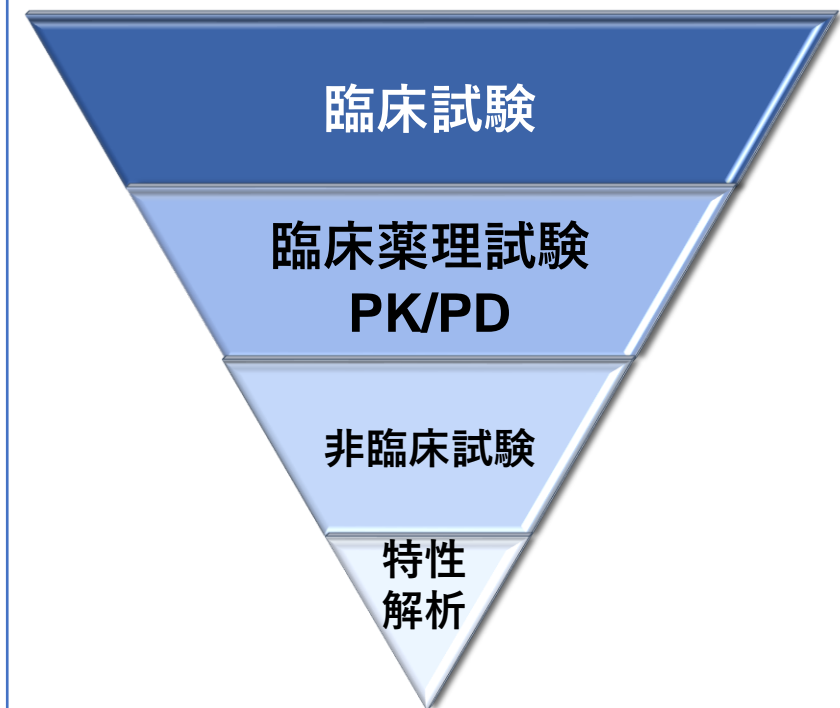
# バイオ医薬品の変動性とバイオシミラー

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



バイオシミラーの同等性／同質性を証明するため、品質特性解析に重点を置いて段階的に評価する

### 新規バイオ医薬品の開発



- ✓ 新規バイオ医薬品の開発では、健常人や患者を対象とした**臨床試験**で、医薬品の有効性と安全性を証明することに最も重点が置かれる

### バイオ後続品（バイオシミラー）の開発



- ✓ バイオシミラーの開発は、新規バイオ医薬品の開発の考え方とは異なる
- ✓ **品質特性解析**に重点が置かれる
- ✓ **有効性や安全性が同等であることを**、薬理試験、臨床試験で段階的に検証する

# バイオ医薬品の主な品質試験

## 構造

アミノ酸配列

アミノ酸組成

N/C末端アミノ酸配列

ペプチドマップ

スルフトリ基, ディスルフト結合

糖組成

糖鎖構造

## 物理化学的性質

分子量

アイソフォーム

電気泳動

HPLC

分子学的性質

## 免疫化学的性質

免疫アッセイ (ELISA, ECL)

ウェスタンブロットリング

表面プラズモン共鳴

## 純度、不純物

ELISA

HPLC

電気泳動

## 生物活性

動物を用いたバイオアッセイ

細胞を用いたバイオアッセイ

## 混入汚染物質

ウイルス試験

マイコプラズマ試験

無菌試験

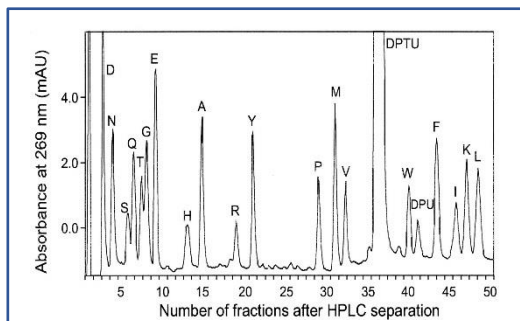
微生物限度試験

バイオ医薬品ハンドブック、日本PDA製薬学会バイオウイルス委員会編、じほう、2012より改変

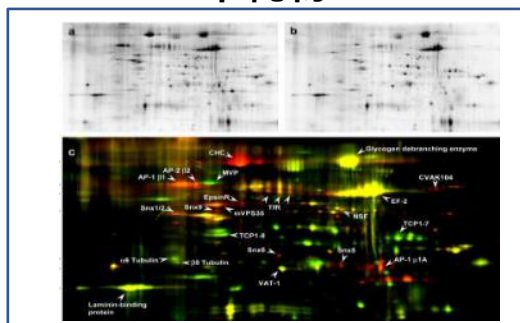
さらに、バイオシミラーの開発時には、臨床試験を実施し（先行バイオ医薬品が対照薬）、市販後には製造販売後調査（使用成績調査）を実施して、有効性安全性に差がないことを確認する

# 最新の分析技術により、先行品との品質特性の同等性を厳密に評価することが可能となった

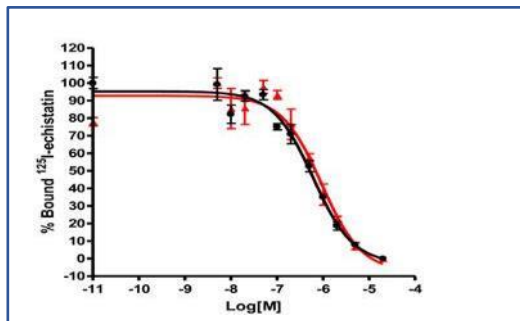
## 一次配列



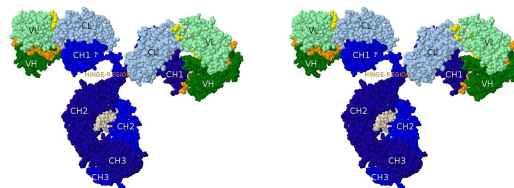
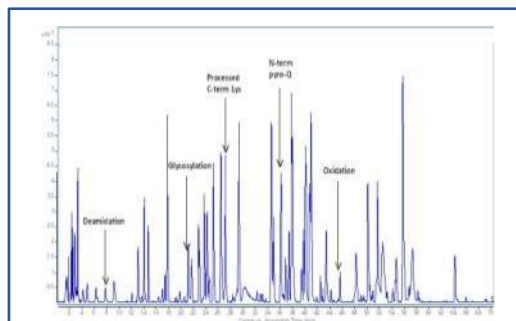
## 不純物



## 標的分子への結合



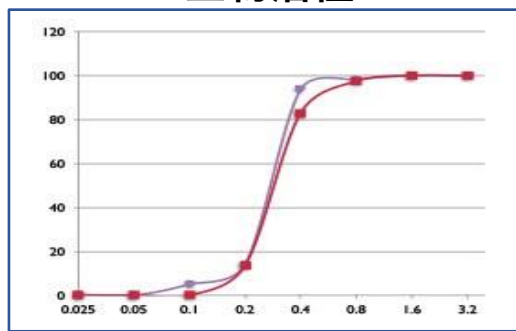
## 高次構造



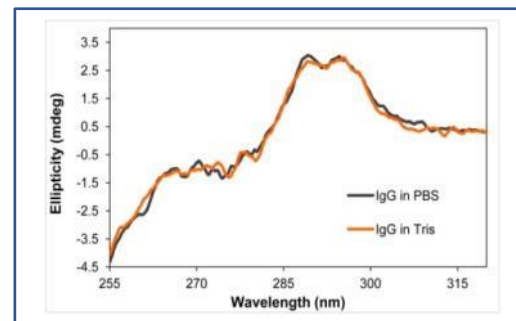
## 先行バイオ 医薬品

## バイオシミュ ラー

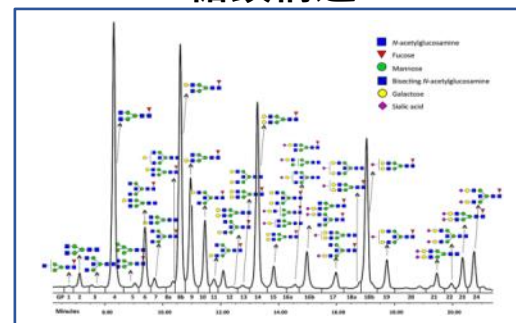
## 生物活性



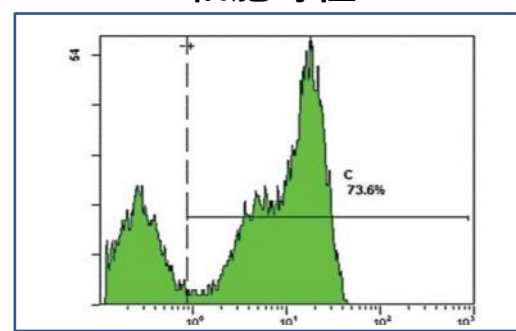
## ペプチドマッピング



## 糖鎖構造



## 細胞毒性



# バイオシミラーには新薬のように臨床試験が必要

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



日本で承認されたバイオ後続品

2021年1月4日 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

先行バイオ医薬品	バイオ後続品		
	一般名	商品名	承認年
ジェトロピン	ソマトロピン	ソマトロピンBS皮下注「サンド」	2009
ランタス	インスリン グラルギン [インスリン グラルギン後続1]	インスリン グラルギンBS注「リリー」	2014
	インスリン グラルギン [インスリン グラルギン後続2]	インスリン グラルギンBS注「FFP」	2016
ヒューマログ	インスリン リスプロ [インスリン リスプロ後続1]	インスリン リスプロBS注「サノフィ」	2020
گران	フィルグラスチム [フィルグラスチム後続1]	フィルグラスチムBS注「モチダ」, 「F」	2012
	フィルグラスチム [フィルグラスチム後続2]	フィルグラスチムBS注「NK」, 「テバ」	2013
	フィルグラスチム [フィルグラスチム後続3]	フィルグラスチムBS注「サンド」	2014
フォルテオ	テリバラチド [テリバラチド後続1]	テリバラチドBS皮下注「モチダ」	2019
エスポー	エポエチン カップ [エポエチン アルファ後続1]	エポエチン アルファBS注「JCR」	2010
ネスブ	ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続1]	ダルベポエチン アルファBS注「JCR」	2019
	ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続2]	ダルベポエチン アルファBS注「三和」	2019
	ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続3]	ダルベポエチン アルファBS注射液「MYL」	2019
ファブラザイム	アガルシダーゼ ベータ [アガルシダーゼ ベータ後続1]	アガルシダーゼ ベータBS点滴静注「JCR」	2018
レミケード	インフリキシマブ [インフリキシマブ後続1]	インフリキシマブBS点滴静注用「NK」, 「CTH」	2014
	インフリキシマブ [インフリキシマブ後続2]	インフリキシマブBS点滴静注用「あゆみ」, 「日医工」	2017
	インフリキシマブ [インフリキシマブ後続3]	インフリキシマブBS点滴静注用「ファイザー」	2018
ヒュミラ	アダリムマブ [アダリムマブ後続1]	アダリムマブBS皮下注「FKB」	2020
リツキシサン	リツキシマブ [リツキシマブ後続1]	リツキシマブBS点滴静注「KHK」	2017
	リツキシマブ [リツキシマブ後続2]	リツキシマブBS点滴静注「ファイザー」	2019
ハーセブチン	トラスツズマブ [トラスツズマブ後続1]	トラスツズマブBS点滴静注用「NK」, 「CTH」	2018
	トラスツズマブ [トラスツズマブ後続2]	トラスツズマブBS点滴静注用「第一三共」	2018
	トラスツズマブ [トラスツズマブ後続3]	トラスツズマブBS点滴静注用「ファイザー」	2018
アバستن	ベバシズマブ [ベバシズマブ後続1]	ベバシズマブBS点滴静注「ファイザー」	2019
	ベバシズマブ [ベバシズマブ後続2]	ベバシズマブBS点滴静注「第一三共」	2019
エンブレル	エタネルセプト [エタネルセプト後続1]	エタネルセプトBS皮下注, 皮下注用「MA」	2018
	エタネルセプト [エタネルセプト後続2]	エタネルセプトBS皮下注「TY」, 「日医工」	2019

現在14  
成分

日本医薬品一般名称の(遺伝子組換え)は省略して表記

# 本邦で使用可能な抗TNF製剤の特性

	ヒュミラ®	レミケード®	エンブレル®
会社	アボットジャパンエーザイ	田辺三菱	ワイス/武田
一般名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	エタネルセプト etanercept
クラス	抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	TNF II 受容体融合 タンパク質 受容体タンパク質
構造	ヒトモノクローナル抗体 可変領域:ヒト 定常領域:ヒト	マウス-ヒトキメラ型抗体 可変領域:マウス 定常領域:ヒト	ヒト可溶性p75TNF IIレセプター融合 タンパク質ヒト由来 p75TNF IIレセプター×2 ヒト由来 抗体定常領域
標的分子	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$ /LT1
分子量	約148,000	約149,000	約150,000
半減期	10~20日	8~10日	約4日
用法・用量	40mgを2週間毎に1回皮下投与 効果不十分な場合80mg	3mg/kgを初回投与後、2週、6週 後に投与し、以後8週ごとに静脈内 投与 MTXの併用必須	10~25mgを1週間毎に2回皮下投与

※RAの臨床試験での投与量

# 抗TNF製剤の自己負担比較

	レミケード	エンブレル	ヒュミラ
患者負担額 (3割/月)	100mg ¥ 24,973 150mg ¥ 36,200	25mg ¥ 18,895 50mg シリンジ ¥ 37,283 50mg ペン ¥ 37,502	1本 ¥ 18,786 1回/2週 ¥ 37,786
バイオシミ ラー負担額 (3割/月)	インフリキシマブBS 100mg ¥ 15,100 150mg ¥ 22,600	エタネルセプトBS 25mg ¥ 9,249 50mg シリンジ ¥ 18,134 50mg ペン ¥ 18,190	アダリムマBS 1本 ¥ 11,955 1回/2週 ¥ 23,909

# 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。






パート 3  
アダリムマブ<sup>®</sup>BS 「FKB」



# アダリムマブBS「FKB」皮下注の概要

アダリムマブBS皮下注は、ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤です。

	製剤写真	包装
アダリムマブBS皮下注40mg シリンジ0.8mL「FKB」		シリンジ×1本 (ゲージ：29G)
アダリムマブBS皮下注40mg ペン0.8mL「FKB」		ペン×1本 (ゲージ：29G)
アダリムマブBS皮下注20mg シリンジ0.4mL「FKB」		シリンジ×1本 (ゲージ：29G)

# アダリムマブ<sup>®</sup>BS「FKB」皮下注の適応

## 〈関節リウマチ〉

- 5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。[1.4、1.6 参照]

## 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

- 5.2 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。[1.4、1.5、1.7 参照]
- 5.3 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

## 〈強直性脊椎炎〉

- 5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5 参照]

## 〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

- 5.5 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。[1.4、1.5 参照]

## 〈腸管型ベーチェット病〉

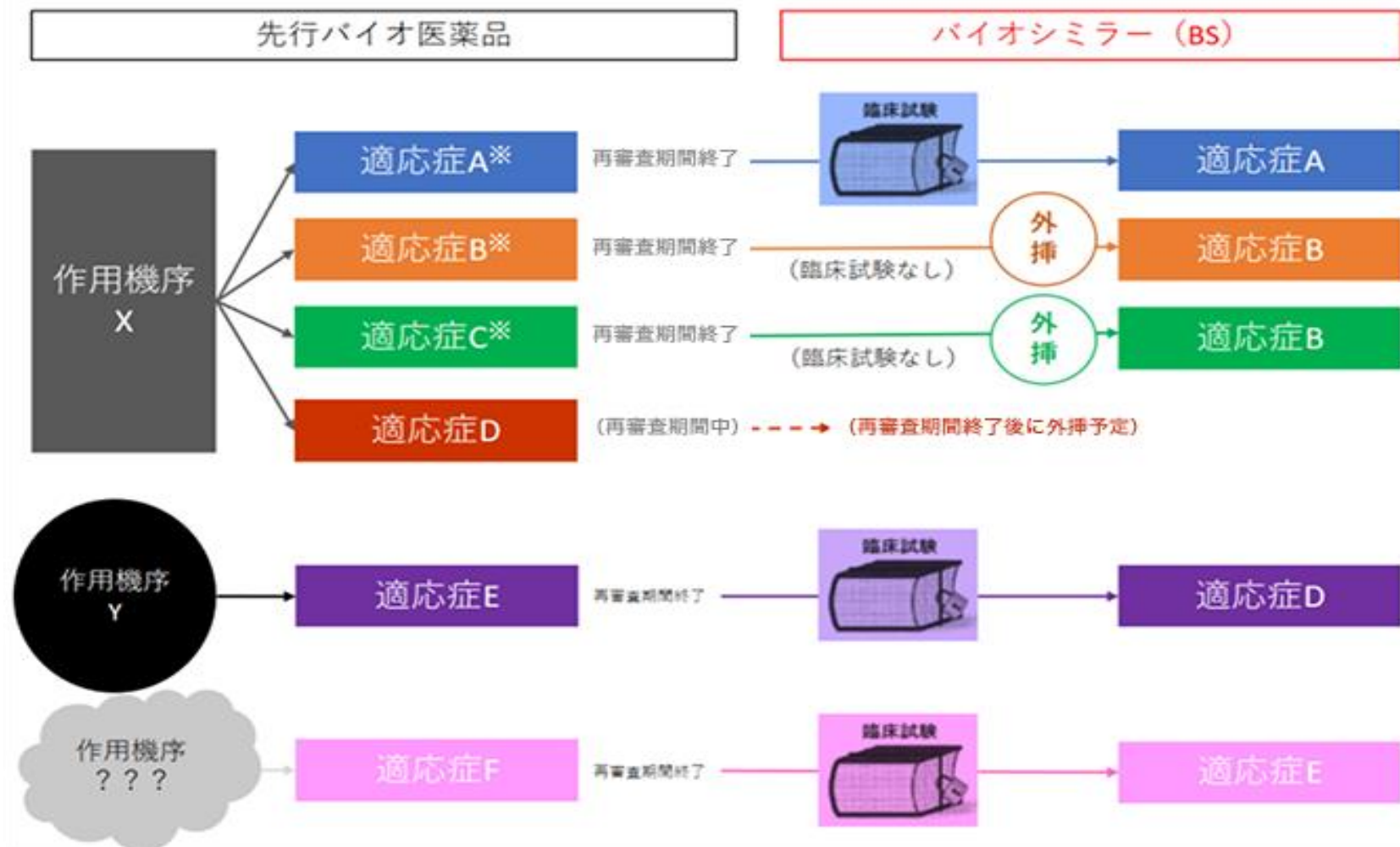
- 5.6 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5 参照]

## 〈クローン病〉

- 5.7 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。[1.4、1.5 参照]

＊先発品が持つ潰瘍性大腸炎、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症などの一部の効能は含まれない。

# バイオシミラーの適応の「外挿」とは？

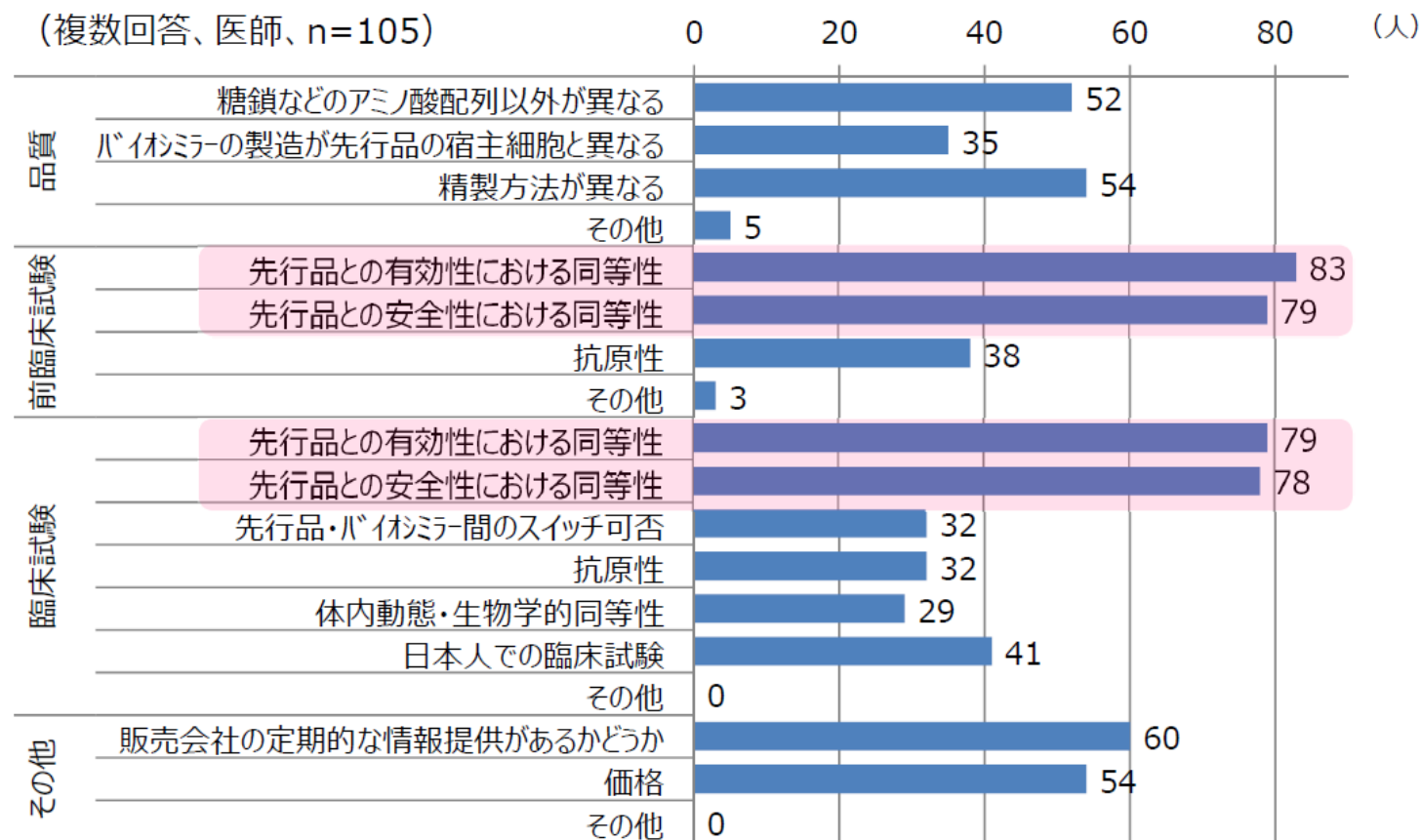




# アダリムマブ<sup>®</sup>BS「FKB」皮下注の製品特性

- 1** 本剤は日本初のアダリムマブのバイオ後続品です。
- 2** 本剤は、先行バイオ医薬品の有効成分のアダリムマブと同一のアミノ酸配列（一次構造）を有しています。物理化学的特性、生物活性に関する一連の比較試験で先行バイオ医薬品との同等性／同質性が示されました。
- 3** 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性が示されました。
- 4** 関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が確認されました。  
本剤投与時の安全性及び免疫原性は、先行バイオ医薬品と同等であることが確認され、本剤の長期使用（最長2年間）及び本剤と先行バイオ医薬品の切り替えによっても安全性及び免疫原性に影響を与えないことが確認されました。
- 5** 本剤の20mgと40mgシリンジ製剤は、針刺し事故防止目的のセーフティーガード付きの製剤であり、医療従事者及び患者の安全性に配慮した製剤です。本剤のペン製剤は、キャップを外して、押し込むだけの2ステップ自己注射が可能な製剤です。
- 6** 重大な副作用として、重篤な感染症、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全が認められています。  
主な副作用（発現頻度5%以上）は、頭痛、自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）、上気道感染（鼻咽頭炎等）、咳嗽、下痢、肝酵素上昇、発疹、そう痒症、湿疹、白癬感染、発熱、注射部位反応（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）などでした（添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください）。

## 【医師】バイオシミラーの気になる点

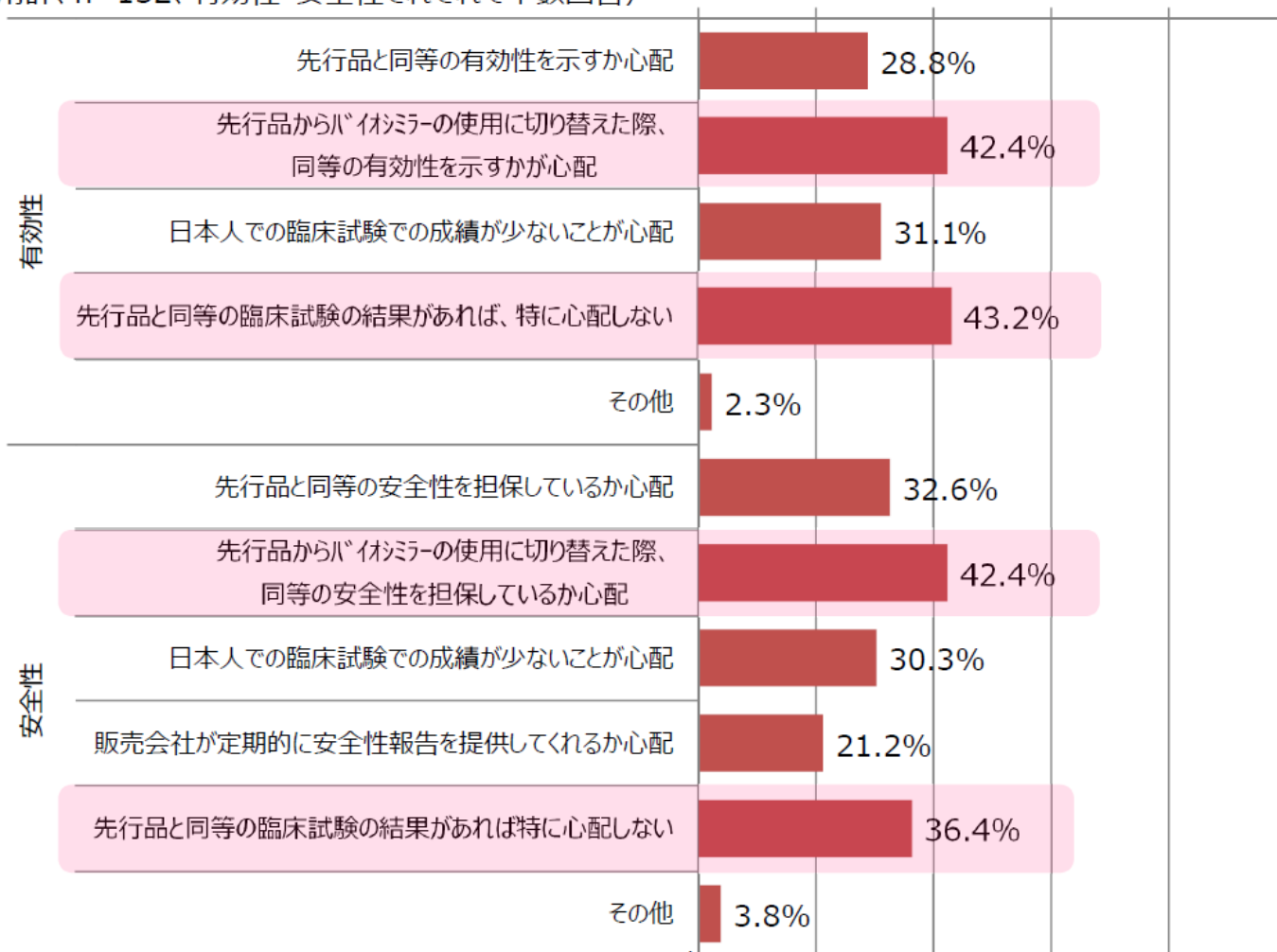


### 医師は、先行バイオ医薬品との同等性を気にしている

(図表) 金子敦史「バイオシミラーに対する医師の意識と理解 – 関節リウマチにおけるバイオシミラーの現状と問題点 –」(平成28年度厚生労働科学特別研究事業『バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究 平成28年度総括・分担研究報告書』(研究代表者 豊島聡))より作成

# 【薬剤師】バイオシミラーの採用にあたって心配な点①

(病院薬剤師、n=132、有効性・安全性それぞれで単数回答) 0% 20% 40% 60% 80% 100%



(図表) 高橋弘充「バイオシミラーに対する薬剤師の意識と理解」(平成28年度厚生労働科学特別研究事業『バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究 平成28年度総括・分担研究報告書』(研究代表者 豊島聡))より作成

# 薬効薬理：臨床薬理試験

## 免疫原性

### 1) 健康成人における免疫原性<sup>11,15)</sup>

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（FKB327-005試験）及び国内第Ⅰ相試験（FKB327-006試験）において、投与群間で**抗薬物抗体（ADA）の経時的な発現割合に差は認めませんでした**。また、外国人被験者を対象としたFKB327-005試験と日本人被験者を対象としたFKB327-006試験において、ADAの発現及び抗体価に明らかな民族差は認めませんでした。

### 2) 関節リウマチ患者における免疫原性<sup>13,14)</sup>

関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（FKB327-002試験及びFKB327-003試験）において、本剤を長期（最大100週間）反復皮下投与（治験薬の切り替え前後を含む）したときの**免疫原性は、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与と顕著な差を認めず**、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の免疫原性は類似していることが確認されました。

注) 米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

#### 6. 用法及び用量〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意〈効能共通〉

7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。

#### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

メトトレキサート：本剤のクリアランスが低下するおそれがある。（機序不明）

- 11) 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相／臨床薬理試験（FKB327-006試験）
- 13) 社内資料：リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（FKB327-002試験）
- 14) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相継続投与試験（FKB327-003試験）
- 15) 社内資料：健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（FKB327-005試験）

アダリムマブ<sup>®</sup>BS「FKB」皮下注の  
薬物動態・非臨床試験における  
同等性試験

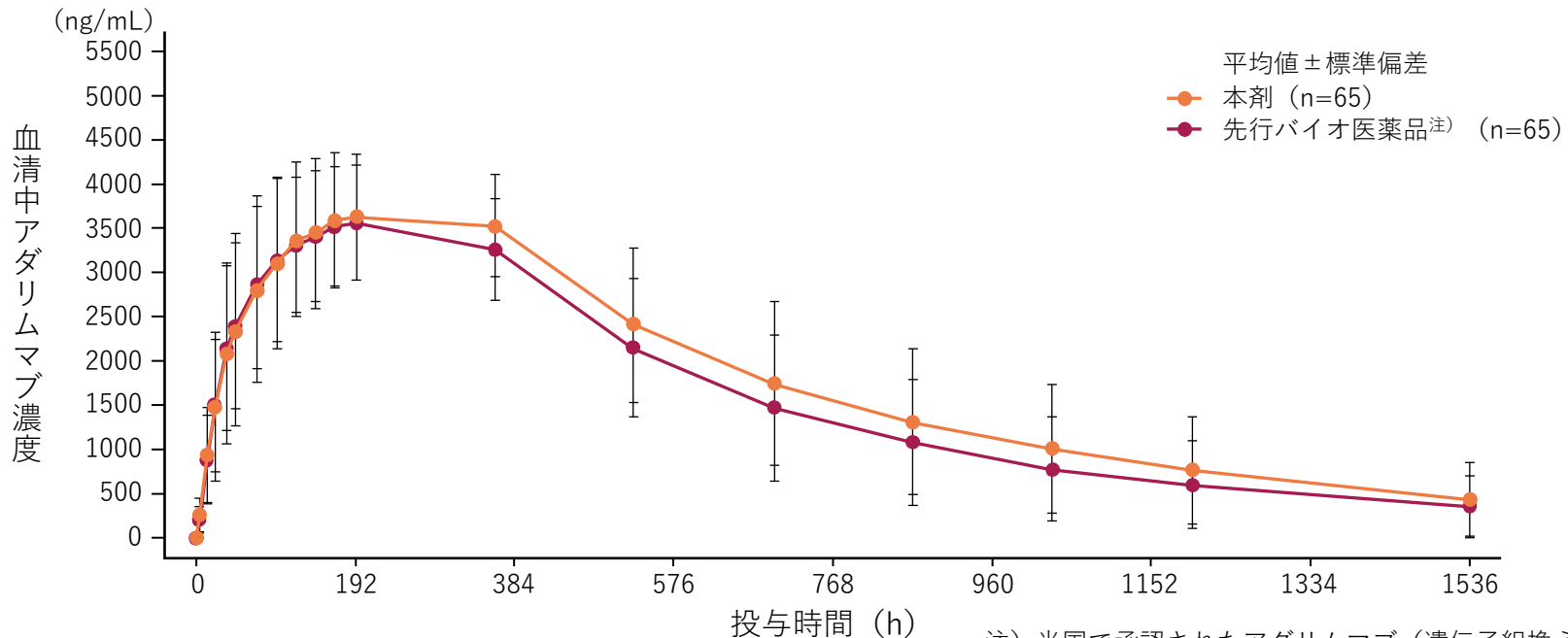
# 薬物動態・薬効薬理

# 薬物動態：血中濃度

## 単回投与時の血清中濃度（健康成人男性：日本人データ）

日本人健康成人男性被験者を対象に、本剤（n=65）と先行バイオ医薬品<sup>注</sup>（n=65）を40mg単回皮下投与したときの薬物動態の同等性を検証したところ、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群に対する本剤群の最高血中濃度（ $C_{max}$ ）及び0時間から最終測定時点（投与後65日時点）までの濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-t}$ ）の差（幾何平均値の比）の90%信頼区間は、同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲内で、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注</sup>は薬物動態学的に同等であることが確認されました。

本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注</sup> 40mg単回皮下投与時の血清中濃度推移（薬物動態解析対象集団）<sup>11)</sup>



注) 米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

### 6. 用法及び用量〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

11) 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相／臨床薬理試験（FKB327-006試験）

# 海外二重盲検比較試験： FKB327-002試験 (外国人データ)

アダリムマブBS「FKB」皮下注の  
有効性の同等性／同質性評価試験

# リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (海外データ)

本試験はメトトレキサートで効果不十分な中等度・重度の活動性関節リウマチ患者を対象に行った、**実薬対照（先行バイオ医薬品<sup>注</sup>）**、**無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験**です。

注）米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

## 4. 効能又は効果（抜粋）

アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「FKB」

アダリムマブBS皮下注40mgペン0.8mL「FKB」

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

## 6. 用法及び用量〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として40mgを2週に1回、皮下注射する。  
なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意〈効能共通〉

7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

メトトレキサート：本剤のクリアランスが低下するおそれがある。（機序不明）



# 試験デザイン

**目的：**本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の有効性・安全性の同等性／同質性を評価する。

**試験デザイン：**多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間、同等性評価試験

**対象：**メトトレキサート (MTX) で効果不十分な中等度又は重度の関節リウマチ患者728例

**主な除外基準；**過去にアダリムマブ／シクロフォスファミドの投与を受けた患者、関節リウマチの治療薬として複数の生物学的製剤又は複数の疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARD) の投与を受けた患者

**投与方法：**対象を無作為に本剤投与群 (本剤群) 366例と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 40mgを2週に1回24週間反復投与した。

**評価項目：**

**【主要評価項目】** 投与開始後24週時点でのACR20到達被験者の割合

**【重要な副次評価項目】** 24週時点におけるCRPに基づくDAS28 (DAS28-CRP) スコアの平均値

**【安全性】** 有害事象

**【解析計画】** 最大の解析対象集団 (FAS) を対象とし、<sup>注) 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤</sup> Root Cause Imputationを用いて評価した。

# 24週時点でのACR20到達被験者の割合（主要評価項目）

リウマチ患者を対象とした第III相臨床試験（海外データ）

主要評価項目である「24週時点でのACR20到達被験者の割合（95%CI）」は、本剤群74.1%（69.3～78.5%）、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群75.7%（70.9～80.1%）で、両群はほぼ同様でした。ACR20到達被験者の割合の差の95%CIは-7.9～4.7%で、あらかじめ設定した同等性許容域（-13%～+13%）の範囲内で、両剤の同等性が確認されました。

## 24週時点におけるACR20到達被験者の割合

	例数	ACR20到達被験者*	群間差 [95%信頼区間]
本剤群	363	74.1% (269/363例)	-1.6 [-7.9, 4.7]
先行バイオ医薬品群	358	75.7% (271/358例)	

\* 欠測理由により補完するRoot Cause Imputation法を用いて解析

注) 米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

試験デザイン：多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間、同等性評価試験（第III相臨床試験）

対象：メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度又は重度の関節リウマチ患者728例

投与方法：無作為に本剤投与群（本剤群）366例と先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注</sup>40mgを2週に1回24週間反復投与

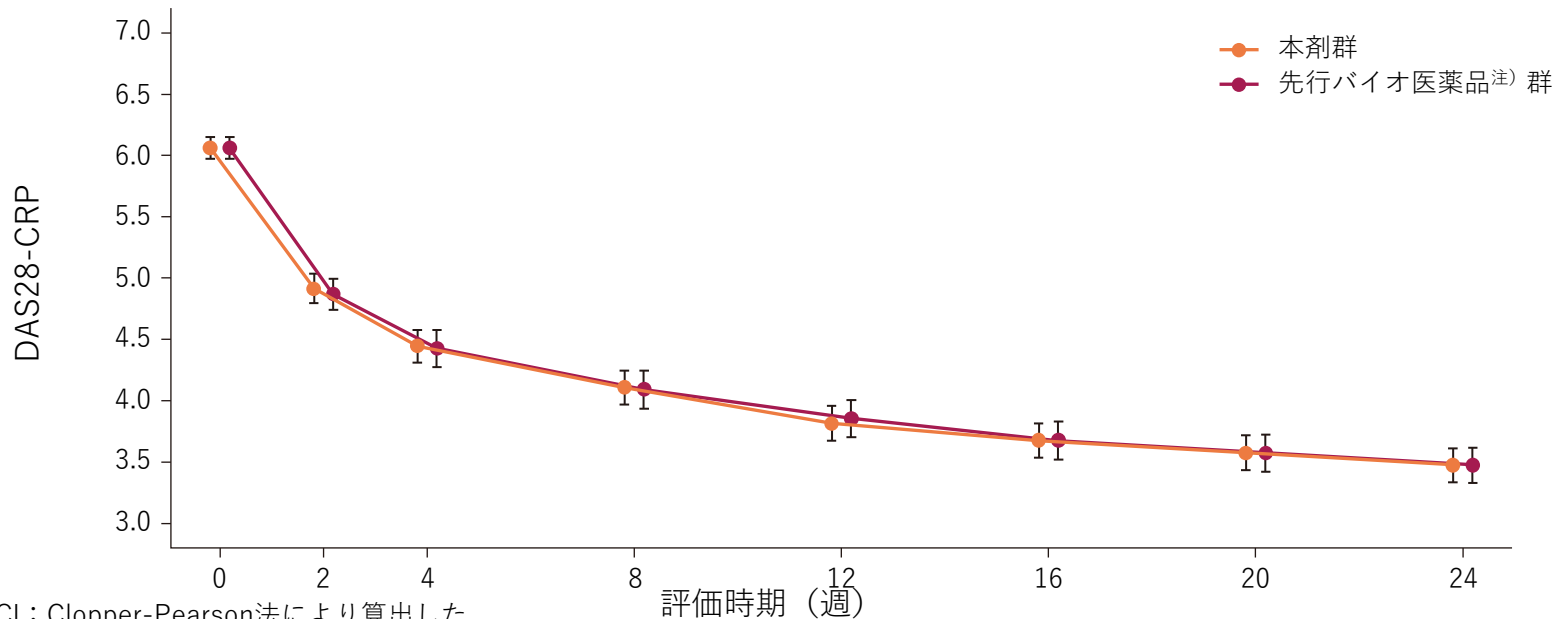
評価項目：主要評価項目：投与開始後24週時点でのACR20到達被験者の割合。重要な副次評価項目：24週時点におけるCRPに基づくDAS28（DAS28-CRP）スコアの平均値。安全性：有害事象。

解析計画：最大の解析対象集団（FAS）を対象とし、Root Cause Imputationを用いて評価した。

13) 社内資料：リウマチ患者を対象とした第III相臨床試験（FKB327-002試験）

## 24週時点におけるCRPに基づくDAS28 (DAS28-CRP) スコアの平均値 (重要な副次評価項目)

CRP値に基づくDAS28 (DAS28-CRP) スコアの平均値 (95%CI) の推移 (FAS)



注) 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤

試験デザイン : 多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間、同等性評価試験 (第III相臨床試験)

対象 : メトトレキサート (MTX) で効果不十分な中等度又は重度の関節リウマチ患者728例

投与方法 : 無作為に本剤投与群 (本剤群) 366例と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 40mgを2週に1回24週間反復投与

評価項目 : 主要評価項目 : 投与開始後24週時点でのACR20到達被験者の割合。重要な副次評価項目 : 24週時点におけるCRPに基づくDAS28 (DAS28-CRP) スコアの平均値。安全性 : 有害事象。

解析計画 : 最大の解析対象集団 (FAS) を対象とし、Root Cause Imputationを用いて評価した。

13) 社内資料 : リウマチ患者を対象とした第III相臨床試験 (FKB327-002試験)

# 海外継続投与試験： FKB327-003試験 (外国人データ)

アダリムマブBS「FKB」皮下注の  
長期有効性・安全性の  
同等性／同質性評価試験

# 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相継続投与試験（海外データ）

本試験は、FKB327-002試験を完了し継続投与の選択基準を満たした関節リウマチ患者を対象に、実薬対照（先行バイオ医薬品<sup>注</sup>）のランダム化期（第Ⅰ期）と非対照の継続投与期（第Ⅱ期）に分け行った試験です。

注）米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

## 4. 効能又は効果（抜粋）

アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「FKB」

アダリムマブBS皮下注40mgペン0.8mL「FKB」

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

## 6. 用法及び用量〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続1〕として40mgを2週に1回、皮下注射する。  
なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意〈効能共通〉

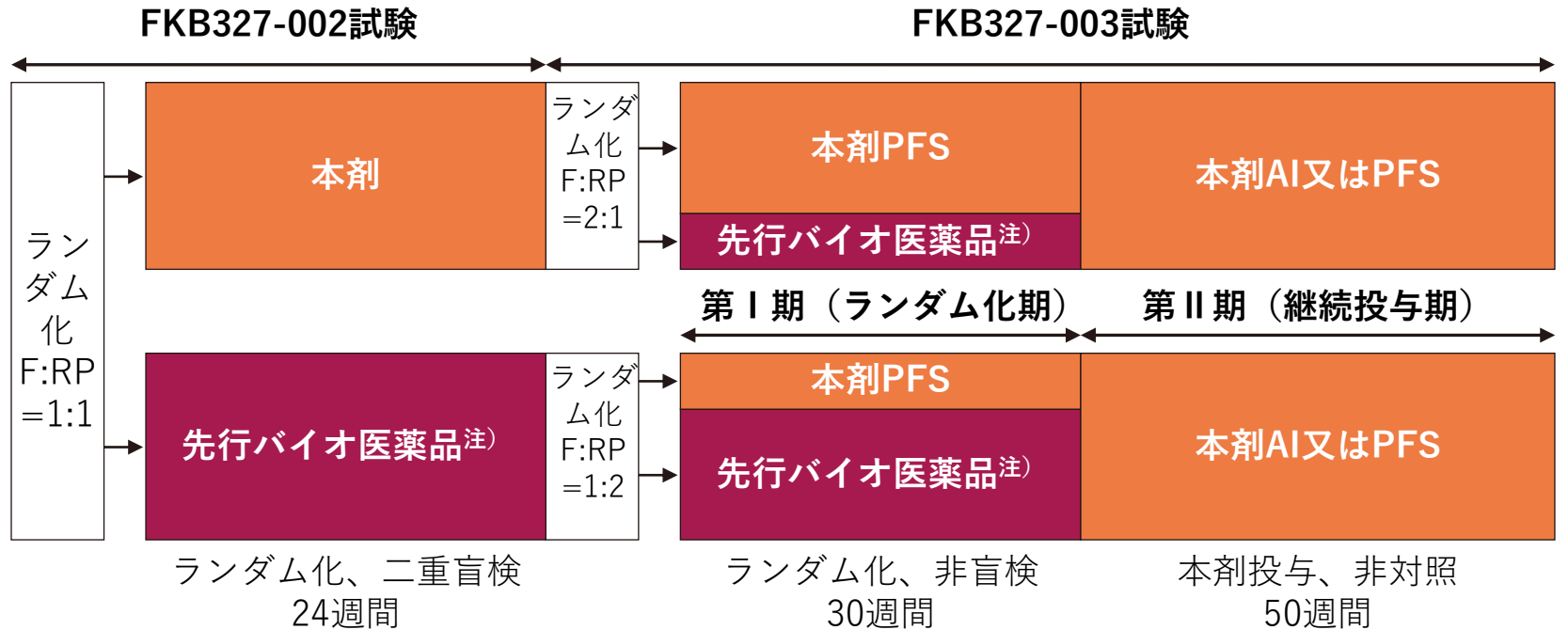
7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

メトトレキサート：本剤のクリアランスが低下するおそれがある。（機序不明）

# 試験デザイン



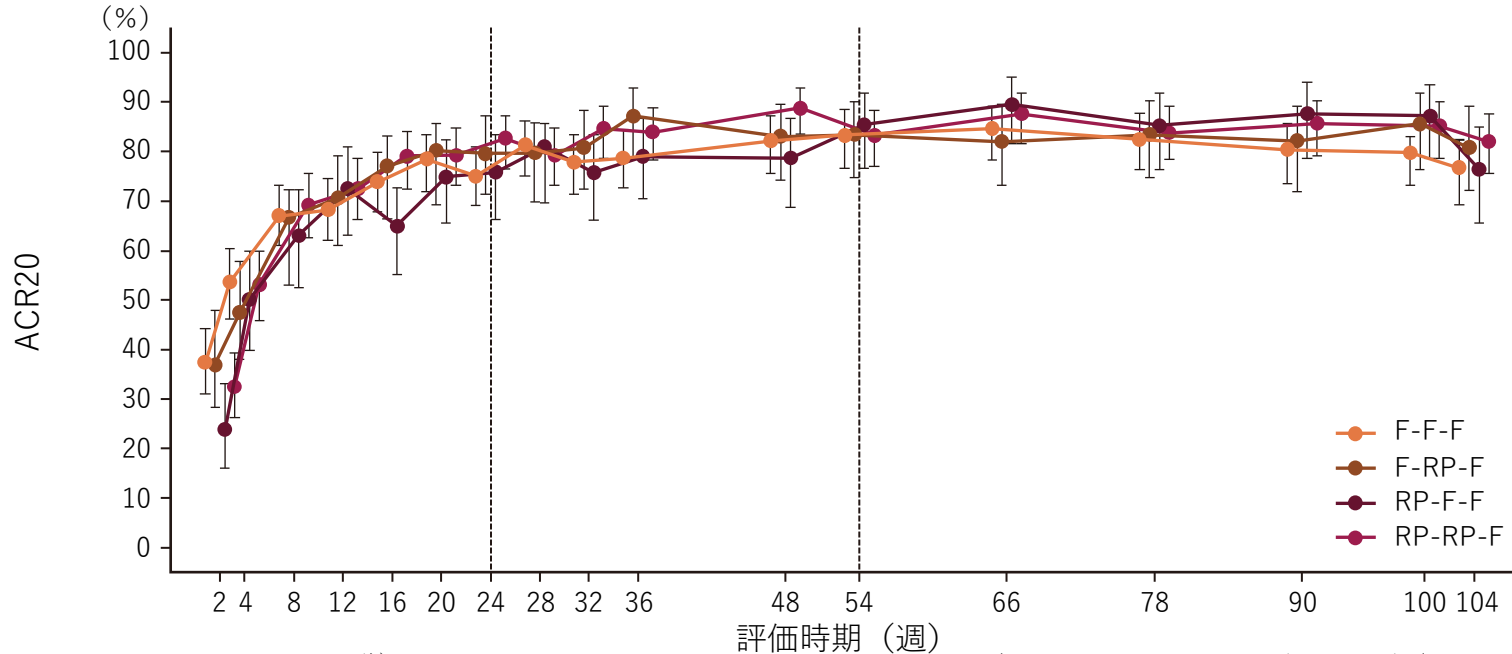
F: 本剤群、RP: 先行バイオ医薬品群<sup>注)</sup>

AI: オートインジェクター製剤 (ペン)、PFS: プレフィルドシリンジ製剤

注) 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤

# FKB327-002試験ベースライン時からのACR20、ACR50及びACR70到達被験者の割合 (副次評価項目)

併合解析：ACR20到達被験者の割合の推移 (平均値 ± 95%CI)



F = 本剤、RP = 先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>

注) 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤

試験デザイン：第Ⅰ期 (本剤/先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 相互の切り替え、30週間) 及び第Ⅱ期 (本剤への再切り替え、50週間) から構成され、第Ⅰ期 (ランダム化期) は多施設共同、実薬対照、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験、第Ⅱ期 (継続投与期) は非対照、多施設共同試験

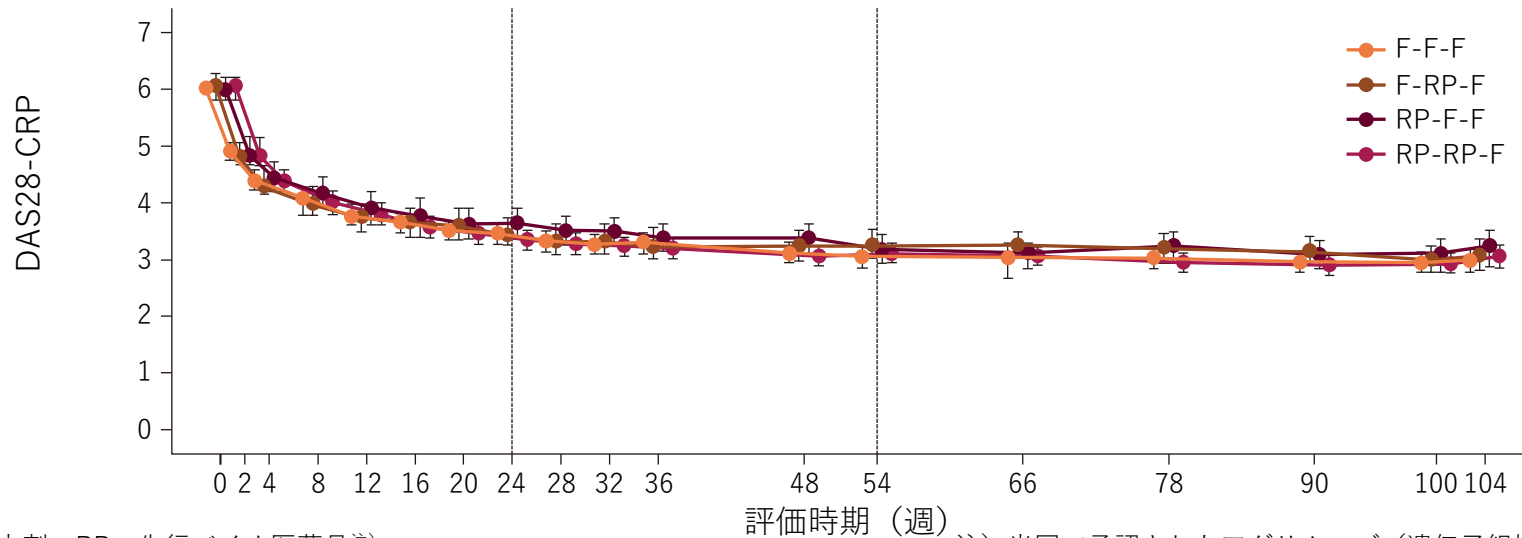
対象：第Ⅰ期：FKB327-002試験を完了し、継続投与の選択基準を満たした関節リウマチ患者645例。第Ⅱ期：第Ⅰ期から継続した572例  
投与方法：FKB327-002試験で本剤投与群であった被験者を本剤投与群 (本剤群) 又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 投与群 (先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群) に、また先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群であった被験者を先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群又は本剤群に、それぞれ2：1の割合で再割り付けし、MTX併用下で0週から28週までそれぞれ40mgを2週に1回皮下投与した (第Ⅰ期)。その後、すべての被験者にMTX併用下で30週から76週まで本剤40mgを2週に1回皮下投与した (第Ⅱ期)。なお、本剤は第Ⅰ期ではプレフィルドシリンジ製剤 (PFS) を、第Ⅱ期は米国以外の患者ではオートインジェクター製剤 (AI) を使用した。無作為に本剤投与群 (本剤群) 366例と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 40mgを2週に1回24週間反復投与

評価項目：主要評価項目：安全性。副次評価項目：ACR20/50/70、CRPに基づくDAS28 (DAS28-CRP) スコアの変化量

解析計画：最大の解析対象集団 (FAS) を対象とし、Root Cause Imputationを用いて評価した。

# CRP値に基づく DAS28 (DAS28-CRP) スコア (副次評価項目)

併合解析：DAS28-CRPスコアの推移 (平均値 ± 95%CI)



F = 本剤、RP = 先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>

注) 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤

- F-F-F群：002試験及び003試験（第Ⅰ期）で本剤が投与された、本剤の治療継続群。003試験（第Ⅱ期）は本剤投与継続。
- F-RP-F群：002試験で本剤投与、003試験（第Ⅰ期）で先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>が投与された、本剤から先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>への治療切替え群。003試験（第Ⅱ期）は本剤投与に切り替え。
- RP-F-F群：002試験で先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与、003試験（第Ⅰ期）で本剤が投与された、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>から本剤への治療切り替え群。003試験（第Ⅱ期）は本剤投与継続。
- RP-RP-F群：002試験及び003試験（第Ⅰ期）で先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>が投与された、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の治療継続群。003試験（第Ⅱ期）は本剤投与に切り替え。

試験デザイン：第Ⅰ期（本剤/先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>相互の切り替え、30週間）及び第Ⅱ期（本剤への再切り替え、50週間）から構成され、第Ⅰ期（ランダム化期）は多施設共同、実薬対照、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験、第Ⅱ期（継続投与期）は非対照、多施設共同試験

対象：第Ⅰ期：FKB327-002試験を完了し、継続投与の選択基準を満たした関節リウマチ患者645例。第Ⅱ期：第Ⅰ期から継続した572例

投与方法：FKB327-002試験で本剤投与群であった被験者を本剤投与群（本剤群）又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与群（先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群）に、また先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群であった被験者を先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群又は本剤群に、それぞれ2：1の割合で再割り付けし、MTX併用下で0週から28週までそれぞれ40mgを2週に1回皮下投与した（第Ⅰ期）。その後、すべての被験者にMTX併用下で30週から76週まで本剤40mgを2週に1回皮下投与した（第Ⅱ期）。なお、本剤は第Ⅰ期ではプレフィルドシリンジ製剤（PFS）を、第Ⅱ期は米国以外の患者ではオートインジェクター製剤（AI）を使用した。無作為に本剤投与群（本剤群）366例と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mgを2週に1回24週間反復投与

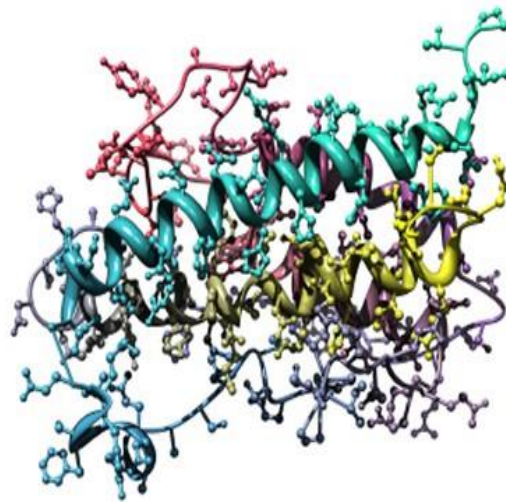
評価項目：主要評価項目：安全性。副次評価項目：ACR20/50/70、CRPに基づくDAS28 (DAS28-CRP) スコアの変化量

解析計画：最大の解析対象集団（FAS）を対象とし、Root Cause Imputationを用いて評価した。



# パート 3

バイオシミラー普及を阻む3つのカベ

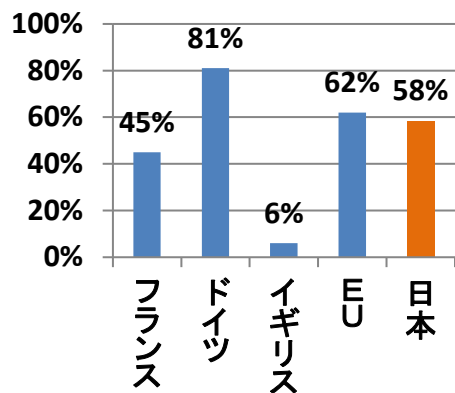


成長ホルモン

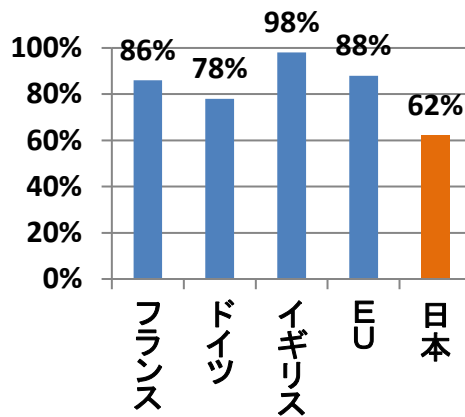
# バイオシミラー浸透率の日欧比較

(2016年 / 数量ベース)

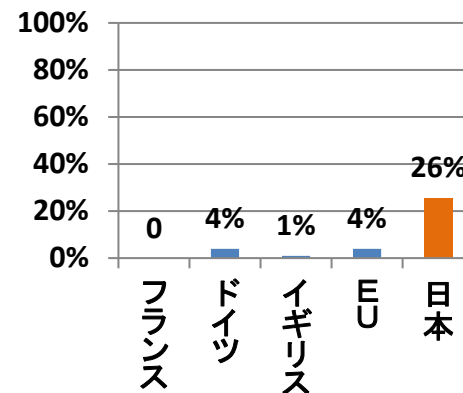
## エポエチンアルファBS



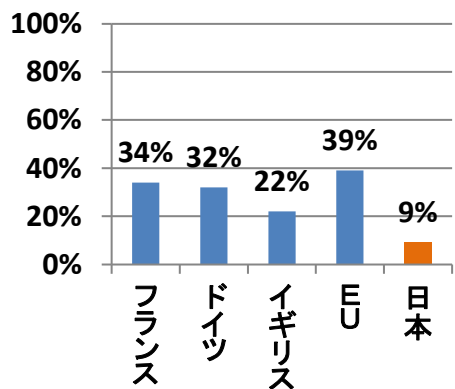
## フィルグラスチムBS



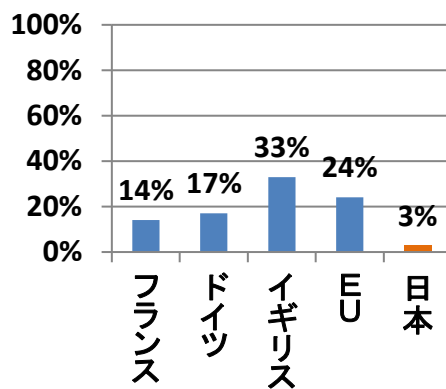
## インスリングルルギンBS



## ソマトロピンBS

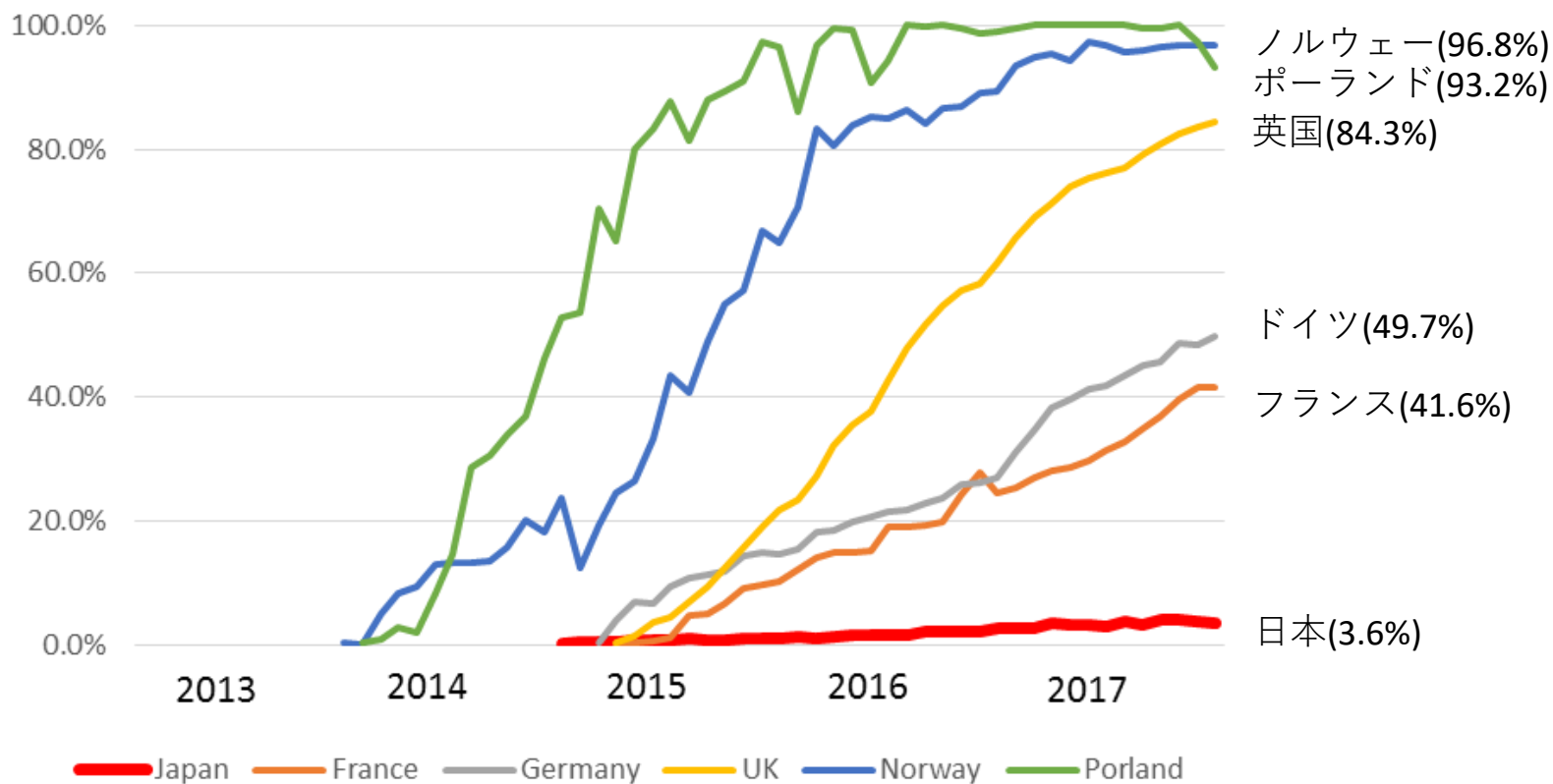


## インフリキシマブBS



# 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】

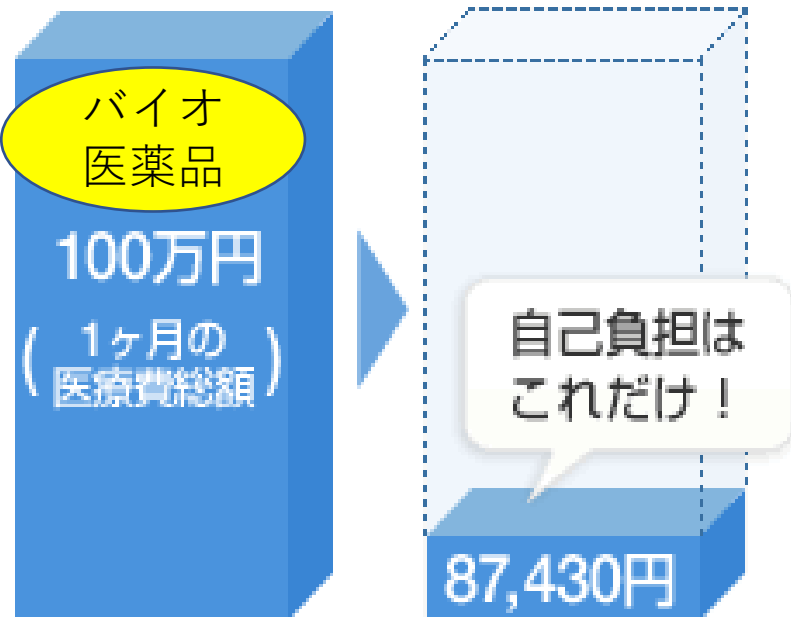


# バイオシミラーの普及を阻む3つの課題

- 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



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

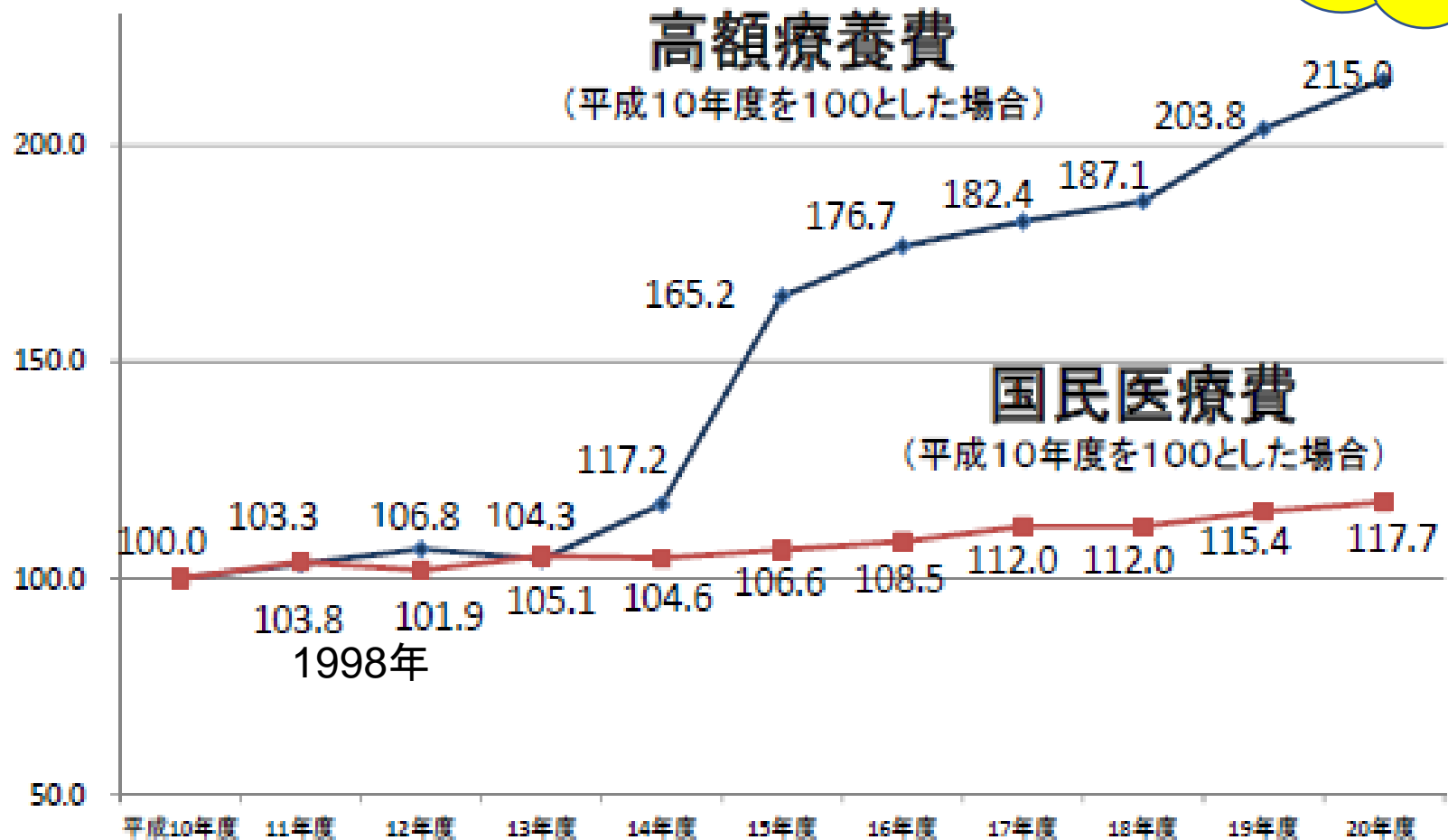
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※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！

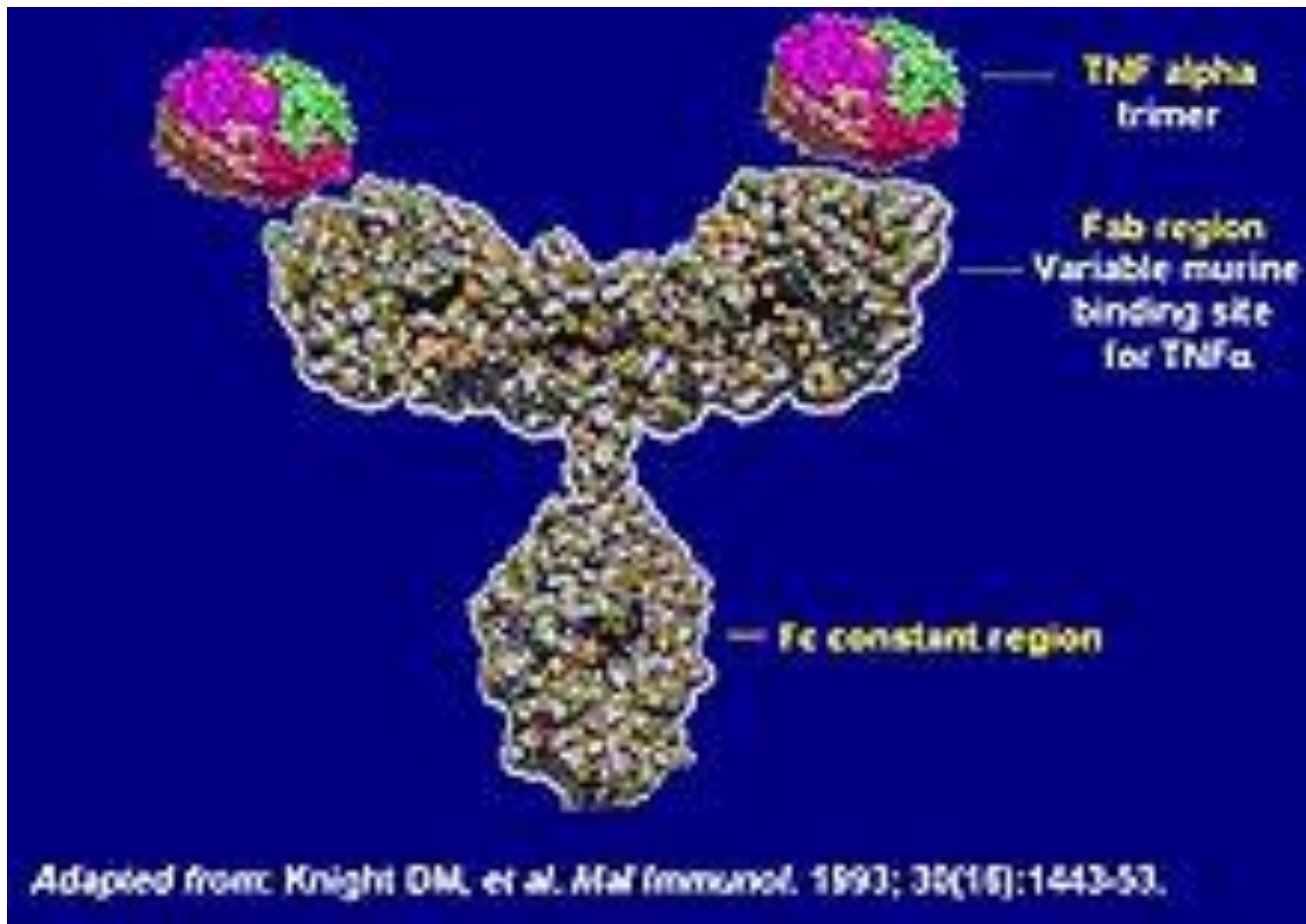


自己負担分が変わらないのなら、先行バイオ医薬品をお願いします

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

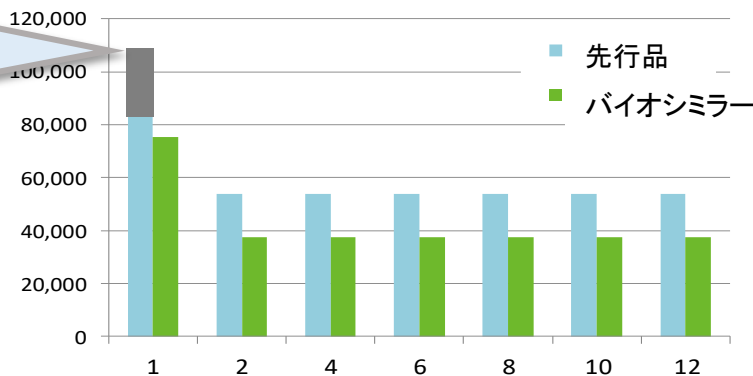




# インフリキシマブBS (レミケードバイオシミラー)の事例

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



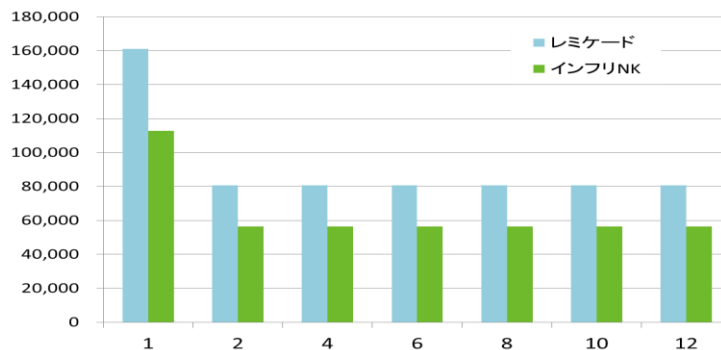
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

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

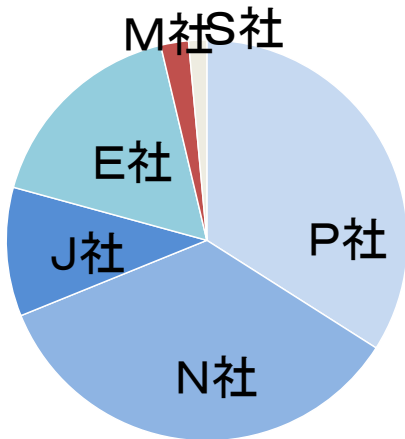
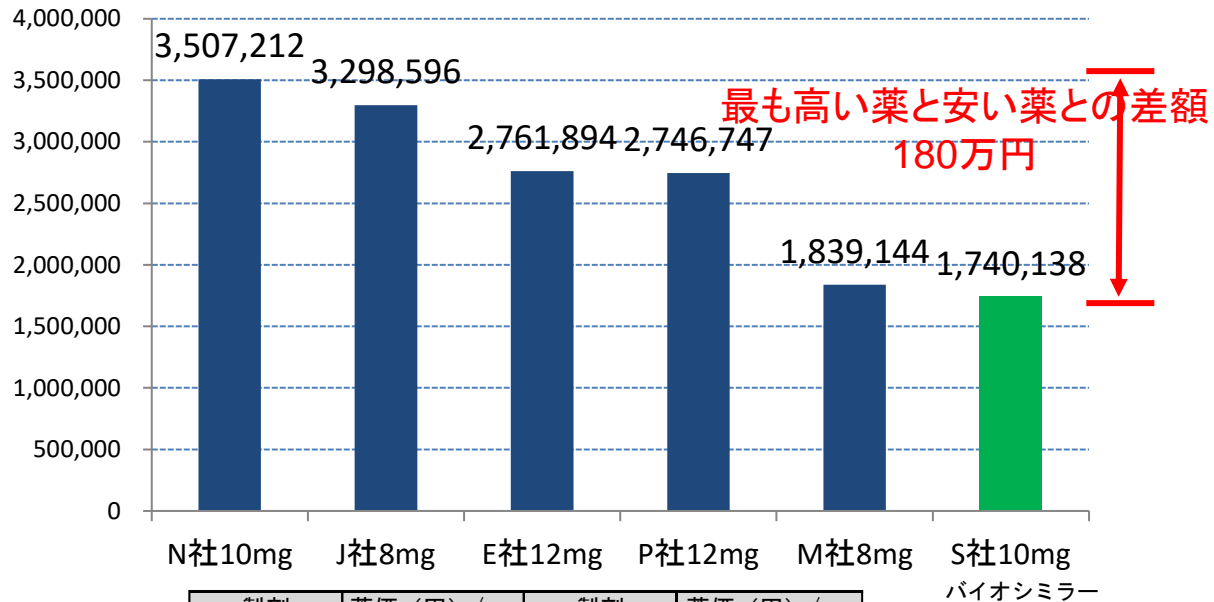
※生計中心者の市町村民税及び所得税が対象

# 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

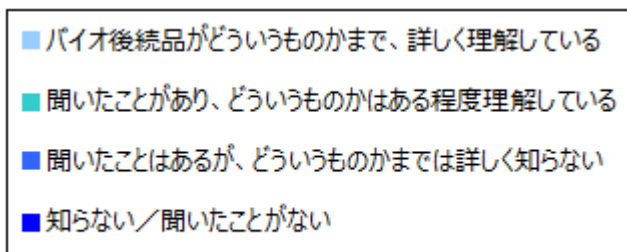
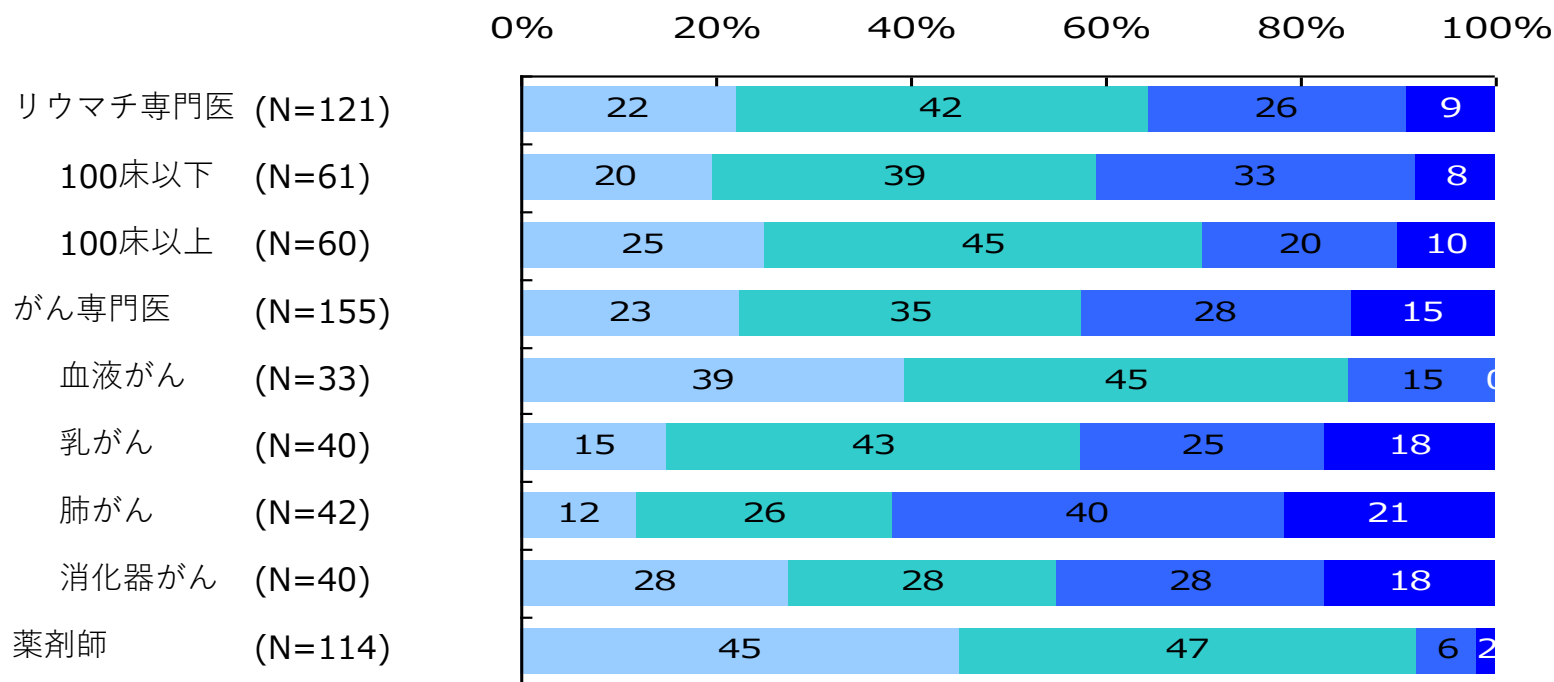
バイオシミラー

※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

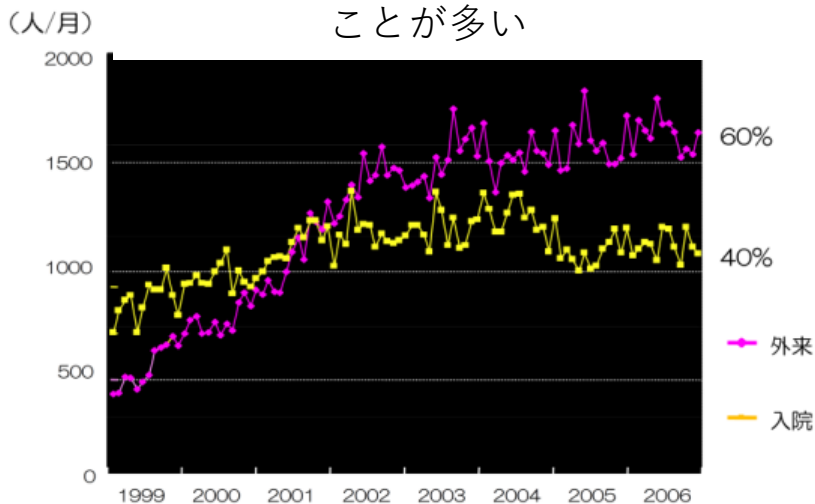
- 診断群分類毎に設定
- ・ 入院基本料
  - ・ 検査
  - ・ 画像診断
  - ・ 投薬
  - ・ 注射
  - ・ 1,000点未満の処置等

+

## 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**

パート4  
先進各国の  
バイオシミラー事情



# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ① ドイツ



- バイオシミラーの安全性について、医療関係者に早い段階から情報提供を実施
  - 保険者、保険医協会、連邦医薬品医療機器庁
- エリスロポエチンは参照価格に組み込まれている
- 保険医協会と医師会との協定で、バイオシミラーの目標普及率を設定
  - エリスロポエチンのバイオシミラー処方割合60%を目標普及率と設定し、達成インセンティブを制度化
  - ソマトロピンのバイオシミラー（新規投与患者）の処方割合は25%以上

# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ②イギリス



### ●国立医療技術評価機構(NICE)による推奨

- インフリキシマブのバイオシミラーを先行品に優先して使用すべきとする見解を示している。バイオシミラーの使用により約10%のコストダウンにつながり、国民保健サービス(NHS)の費用削減に貢献すると主張している。
- 生物学的製剤を使用している関節リウマチ患者に対しては、「最も低価格な薬剤で治療を開始すること」とされているため、必然的にバイオシミラーの使用者数が増加している。



# バイオシミラーに関する諸外国の状況

## ③その他のEU

### ●フランス

- 参照価格制度を導入しているが、バイオシミラーは後発品リストには入らず、  
区別されたバイオシミラーリストを医薬品・保険製品安全庁(ANSM)が策  
定している。

### ●オランダ

- 医薬品評価委員会(MEB)は、バイオシミラーが品質、有効性、安全性において先行品とほとんど差がないことを示して、患者団体や専門機関がもつ懸念の払拭に努めている。MEBは、適切なモニタリングと十分な患者情報の収集を行えば、先行品からBSへの切替えは可能であると説明している。

### ●欧州医薬品庁(EMA)

- 独自のバイオシミラーガイドライン改訂に向けた  
concept paperを発表

## (参考) 学会によるバイオシミラーの評価事例

学会名	バイオシミラーに関する動向
欧州リウマチ学会 (EULAR) *1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療ガイドラインで、抗リウマチ薬の生物学的製剤は、先行バイオ医薬品とバイオシミラーで構成されると明記。</li> <li>● 治療推奨アルゴリズムでは、先行バイオ医薬品とバイオシミラーが同列で扱われた。</li> </ul>
欧州クローン病・大腸炎会議 (ECCO) *2	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Position Statementで、IBD（炎症性腸疾患）患者における先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えを認めた。切り替え時には、医師、看護師、薬剤師、患者で適切に議論することを推奨している。</li> </ul>
欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) *3	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Position Paperを発出し、バイオシミラーに関する教育的内容を発信。</li> </ul>
米国臨床腫瘍学会 (ASCO) *4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 癌領域での教育活動の一つとして、バイオシミラーに関する教育的内容をStatementとして発信。</li> </ul>
日本癌治療学会 *5	<ul style="list-style-type: none"> <li>● G-CSF適正使用ガイドライン（2018年公開版）で、先行バイオ医薬品G-CSFとバイオシミラーの安全性と有効性は同等であり、投与を行うよう勧められるとした。</li> </ul>

(図表) 以下の資料より作成

\*1 : Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76(6), pp.960-977.

\*2 : Danese, S. et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *Journal of Crohn's & colitis*, 2017, 11(1), pp.26-34.

\*3 : Tabernero, J. et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO open*, 2017, 1(6), e000142.

\*4 : Lyman G. H. et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(12), pp.1260-1265.

\*5 : 一般社団法人日本癌治療学会「G-CSF適正使用ガイドライン2013年版Ver.5」(<http://jsco-cpg.jp/guideline/30.html>)

# バイオシミラーに関する諸外国の状況

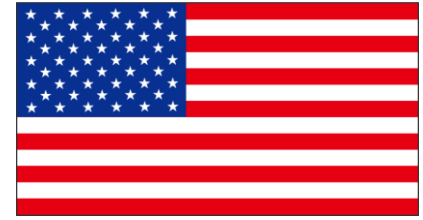
## ④アメリカ



- FDAは米国内の医師や看護師、薬剤師などを対象としたバイオシミラーに関する教育コンテンツ「Overview of Biosimilar Products」を公表している
- FDAの医薬品評価研究センター（CDER）長のJanet Woodcock氏は、「バイオシミラーは、FDAの厳格な基準に適合した高品質な医薬品である。バイオ医薬品を必要とする患者にとって、重要な治療選択肢となるだろう」とコメントしている。
- IMS社の試算では米国のバイオシミラー市場は最大20兆円／年あり、薬剤給付管理会社の試算では最初の10年で患者、保険者の負担は2.3兆円削減できると見込まれている。

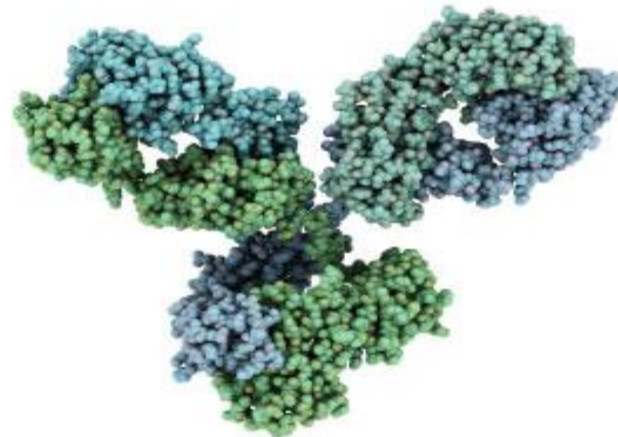
※2016年中にInterchangeabilityに関するガイドラインが発出される予定

# 米国のバイオシミラー 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。

# パート5 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日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の政策提言

	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>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 50%; padding: 10px; display: inline-block; color: red; font-weight: bold;">             BSを使った場合は、高額療養費の自己負担額の減額を！         </div>					
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	入院外での包支払い制度導入	<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>	

# 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2020年で14成分、倍増目標はクリア  
次なる目標を！



## まとめと提言

- ・ バイオシミラーの普及は国民皆保険を守るためのため
- ・ 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
- ・ バイオシミラー普及の新たな促進策を  
**2021年の骨太の方針に！**
- ・ 国内のバイオ医薬品産業育成は  
バイオシミラーの医薬品開発・製造から

# 「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

007  
5403

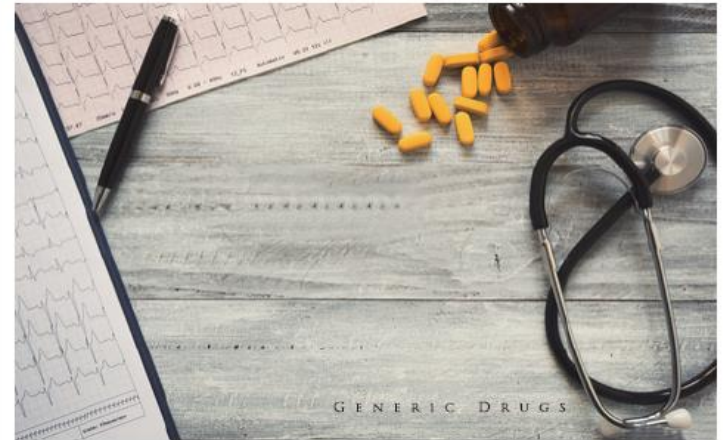
## • 武藤正樹

- 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



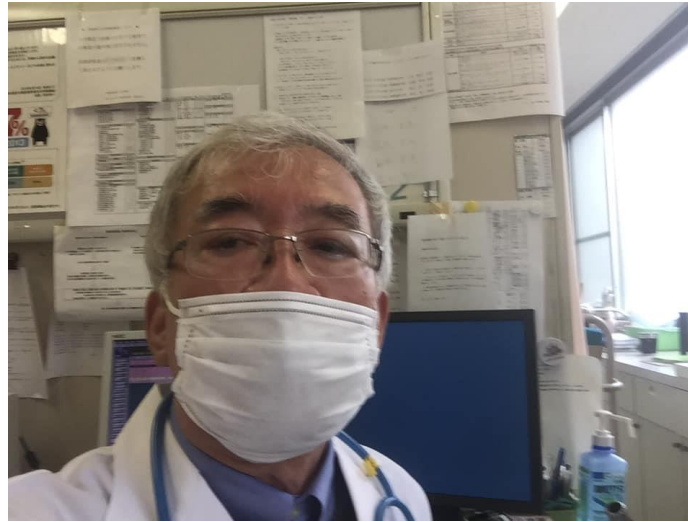
## ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ

2020年、ジェネリック医薬品80%時代に向けて

医師会薬事科 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



日本医療伝道会衣笠病院グループで外来、老健、在宅クリニックを担当しています。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

[muto@kinugasa.or.jp](mailto:muto@kinugasa.or.jp)