

ジェネリック医薬品の現状と課題

前半：オーソライズド・ジェネリックへの期待

後半：バイオシミラーとバイオセイム

衣笠病院グループも20種類以上のAG採用しています

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

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

前半目次



- パート 1
 - ジェネリック医薬品企業不祥事
- パート 2
 - ジェネリック医薬品 80%時代を目指して
- パート 3
 - ジェネリック医薬品に対する医師・薬剤師の不信・不安
- パート 4
 - 原薬に対する不信・不安
- パート 5
 - オーソライズド・ジェネリックとは？
- パート 6
 - ジェネリック医薬品の新たな目標

パート 1

ジェネリック医薬品企業不祥事



TBS
NEWS

水虫薬に睡眠剤混入で立ち入り調査

2020年12月21日 小林化工（福井県）

**小林化工が製造した爪水虫などの治療薬に
睡眠導入剤の成分が混入**

JNN

イトラコナゾール 50 [MEEK]

イトラコナゾール



MK12



50mg



MK12

イトラコナゾール



イトラコナゾール



MK12



50mg



MK12

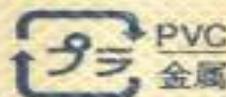
イトラコナゾール



イトラコナゾール



MK12



PVC
金属

ITRACONAZOLE 50 [MEEK]

イトラコナゾール イトラコナゾール



50mg

抗真菌剤 抗真菌剤

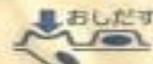
イトラコナゾール イトラコナゾール

50mg



抗真菌剤 抗真菌剤

イトラコナゾール イトラコナゾール

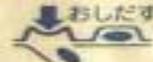


50mg

抗真菌剤 抗真菌剤

イトラコナゾール イトラコナゾール

50mg



抗真菌剤 抗真菌剤

イトラコナゾール イトラコナゾール



50mg

(01)04987436174214

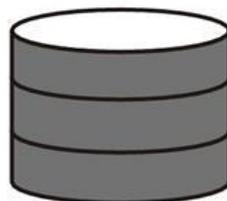


混入は複数のミスや問題が重なって起きた

令和2年7月ごろ

本来の原料と睡眠導入剤成分が入った容器を取り違える

✖ 容器の形状は大きく異なる



本来の原料



睡眠導入剤
成分入り



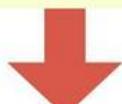
容器を取り違えたまま継ぎ足しを実施

✖ 継ぎ足しは厚労省が承認していない手順



出荷前の品質検査を実施

✖ 2人一組でのダブルチェックもせず



9~12月

出荷

✖ 異物混入を示すデータが検出も見落とす

小林化工の問題点

経営陣は黙認

原料管理・製造

- ① 2人で確認する作業を1人で実施
- ② 本来の原料と睡眠導入剤成分を取り違え
- ③ 国承認外の原料つぎ足し
(手順書が存在)
- ④ 立ち入り検査に備え虚偽記録を作成

品質試験

- ⑤ 一部の検査をせず結果を捏造
- ⑥ 異常を示すデータ検出も検証せず

出荷

健康被害 239人
計41製品自主回収

1人死亡



福井県は2月9日、
小林化工に対して
116日間の業務停止
処分と業務改善命令
を通告した。

医薬品回収分類

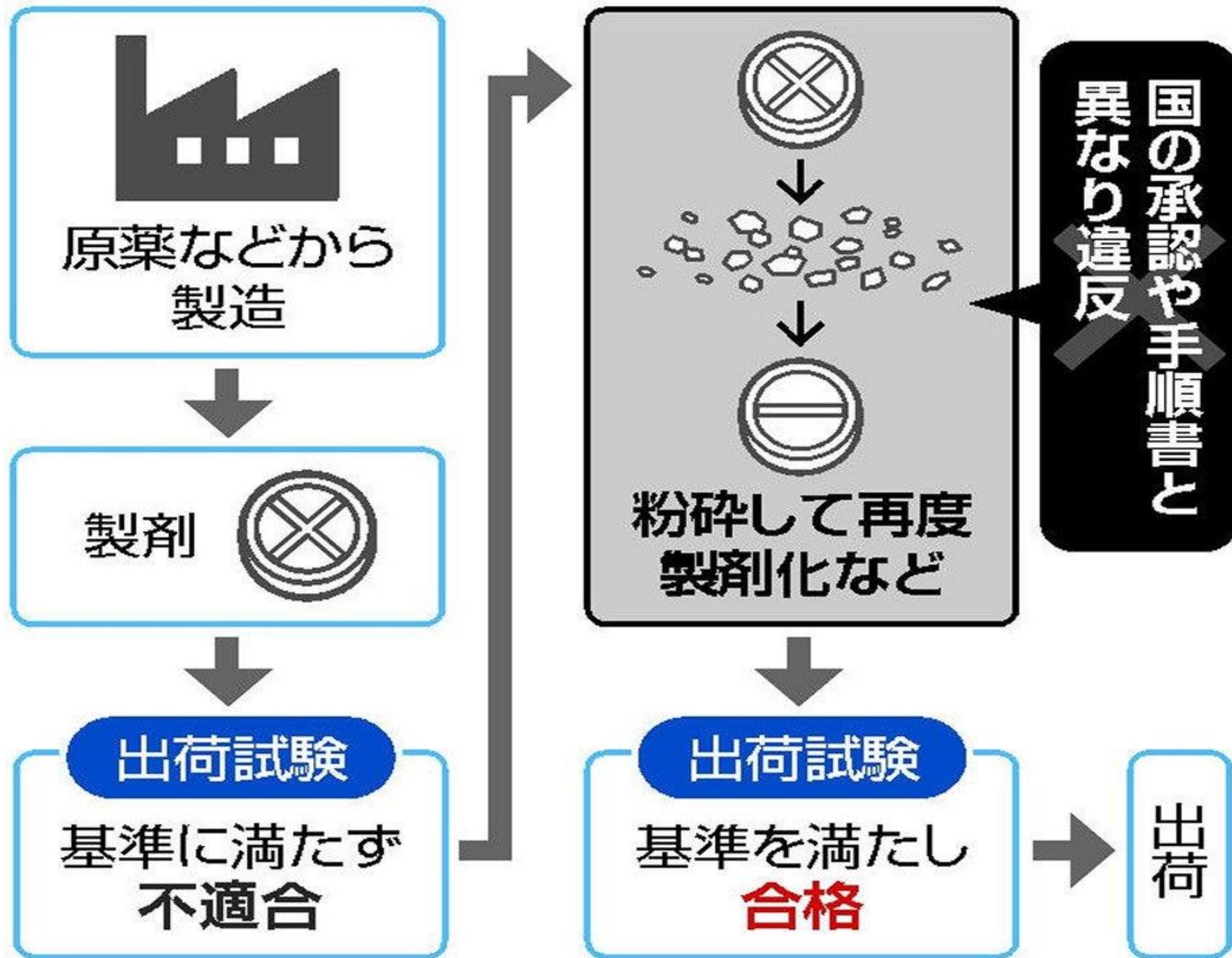
- **クラスI**：クラスIとは、その製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となりうる状況をいう。
- **クラスII**：クラスIIとは、その製品の使用等が、一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性があるか又は重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況をいう。
- **クラスIII**：クラスIIIとは、その製品の使用等が、健康被害の原因となるとはまず考えられない状況をいう。



2021年3月3日
業務停止32日間
75製品を自主回収、

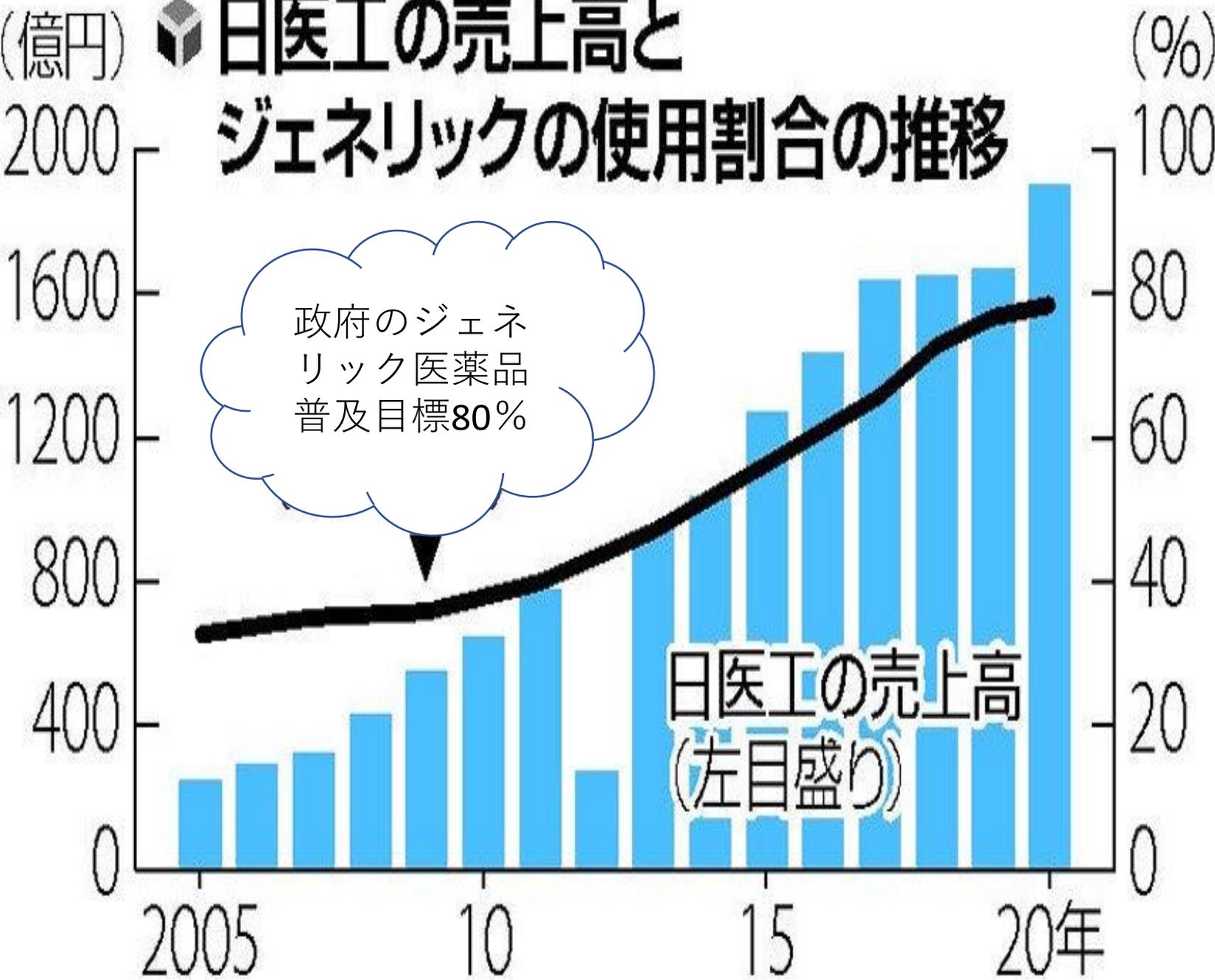
廃棄回避の手法	内容
再試験	手順書（出荷試験不適合の管理に関する手順書）に反し、初回試験結果を棄却。再試験など（初回試験と同一サンプルを使った再試験、または別のサンプルを使用した試験）を行って出荷した。
再加工処理	出荷試験不適合ロットに対し、製造指示記録書に記載していない再加工処理を実施して出荷した。
社内規格不適合品の出荷	製品標準書に反し、社内規格不適合ロットを出荷した。
出荷試験の不実施と試験データねつ造	定量試験不適合ロットから選別したものを定量試験/溶出試験を実施せずに出荷した。試験データには、不適合だった選別前の定量試験の数値に補正を掛けた数値、および選別前の溶出試験の数値を使い、試験適合品と偽った。

不適正な再加工処理の事例



※日医工の資料などから作成

日医工の売上高と ジェネリックの使用割合の推移



※日医工は2012年に11月期決算から3月期決算に変更。
使用割合は厚生労働省調べ



高橋 尚

田村 文一

吉川 真弘

2021年3月3日
業務停止32日間
75製品を自主回収、
規格外ロットを粉碎再加工、
10年前から

医師7千人調査「後発医薬品による健康被害問題をどう思う？」 後発品全般への評価「悪くなった」が6割

2021年4月30日 日経メディカルアンケート

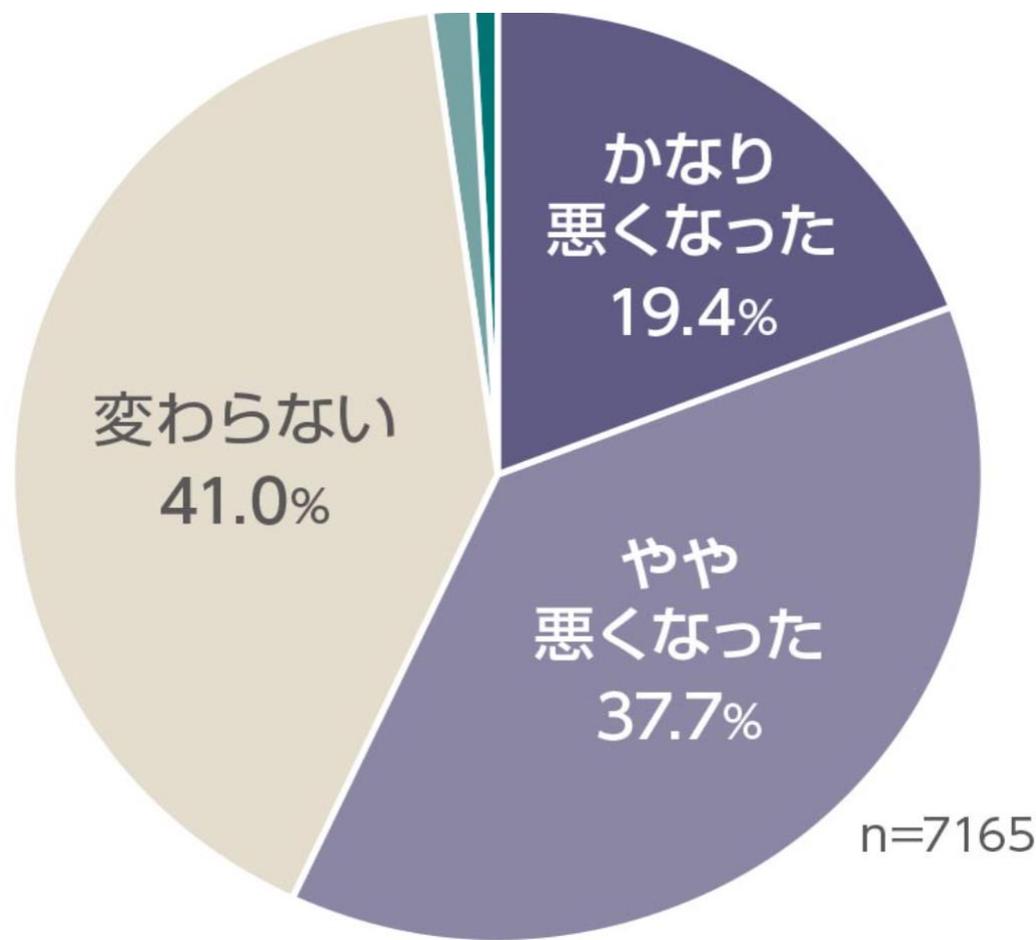




図4 具体的な印象について（重複回答、これ以外に「その他」を279人が選択）

不正防止へ業界「目安箱」設置 後発薬の信頼回復目指す

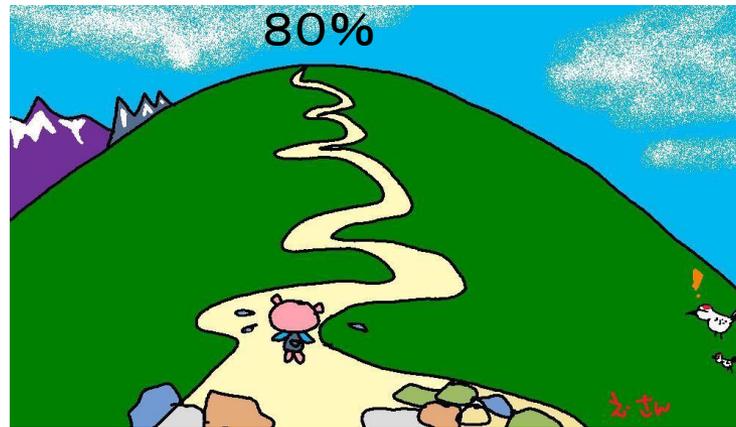


日本ジェネリック製薬協会
沢井光郎会長

日本ジェネリック製薬協会（東京）は、加盟各社の社員から公になっていない製造過程や品質管理上の問題の通報・相談を受け付ける「目安箱」を6月にも設ける方針だ。

パート2

ジェネリック医薬品 80%時代を目指して



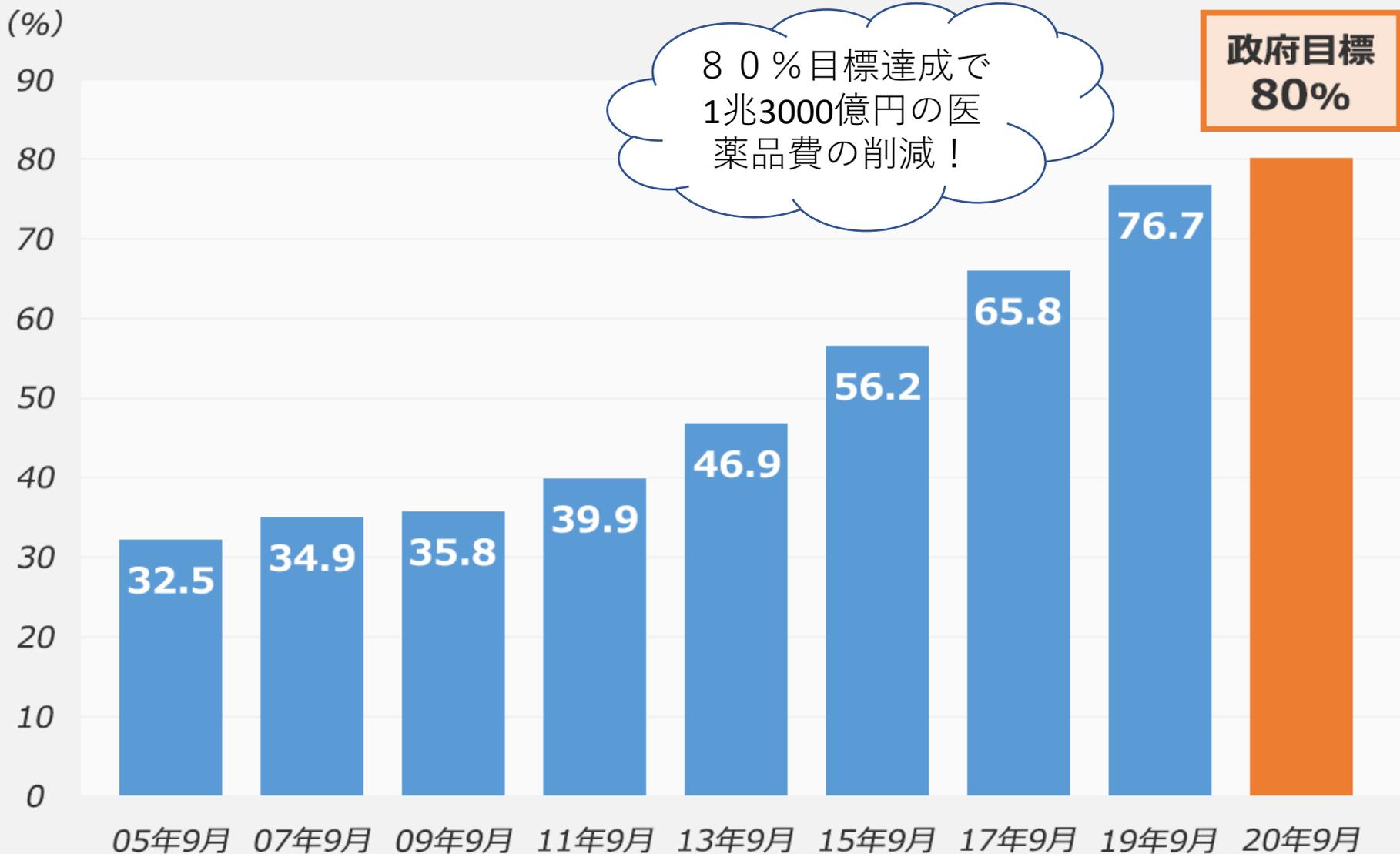
ジェネリック医薬品使用促進目標

2020年9月までに ジェネリック医薬品シェア80%目標

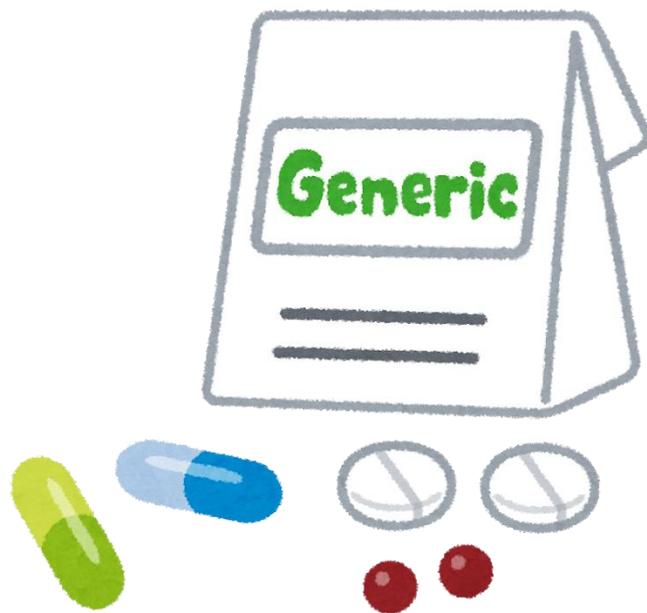


- 2017年5月23日に開かれた政府の経済財政諮問会議で当時の塩崎厚労大臣が表明

後発品の使用割合（数量ベース）の推移



2020年調劑報酬改定、 薬価改定



薬局における後発医薬品の使用促進

後発医薬品調剤体制加算

- 後発医薬品調剤体制加算について、調剤数量割合の高い加算に重点を置いた評価とする。

現行	
後発医薬品調剤体制加算1(75%以上)	18点
後発医薬品調剤体制加算2(80%以上)	22点
後発医薬品調剤体制加算3(85%以上)	26点



改定後	
後発医薬品調剤体制加算1(75%以上)	<u>15</u> 点
後発医薬品調剤体制加算2(80%以上)	22点
後発医薬品調剤体制加算3(85%以上)	<u>28</u> 点

- 後発医薬品の調剤数量割合が著しく低い薬局(現行基準では後発医薬品の調剤数量割合が20%以下)に対する調剤基本料の減算規定(2点減算)について、当該割合の基準を拡大する。

現行
(1) 当該保険薬局において調剤した後発医薬品のある先発医薬品及び後発医薬品を合算した規格単位数量に占める後発医薬品の規格単位数量の割合が2割以下であること。ただし、当該保険薬局における処方箋受付状況を踏まえ、やむを得ないものは除く。



改定後
(1) 当該保険薬局において調剤した後発医薬品のある先発医薬品及び後発医薬品を合算した規格単位数量に占める後発医薬品の規格単位数量の割合が <u>4割以下</u> であること。ただし、当該保険薬局における処方箋受付状況を踏まえ、やむを得ないものは除く。

[経過措置]

後発医薬品の調剤数量割合が著しく低い薬局に対する調剤基本料の減算規定については、令和2年9月30日までの間は現在の規定を適用する。

医療機関における後発医薬品の使用促進

一般名処方加算

- 一般名での処方を推進するために、一般名処方加算の評価を見直す。

現行	
一般名処方加算1	6点
一般名処方加算2	4点



改定後	
一般名処方加算1	<u>7点</u>
一般名処方加算2	<u>5点</u>

後発医薬品使用体制加算

- 後発医薬品使用体制加算について、加算4を廃止するとともに、使用数量割合の高い医療機関に対する評価を充実させる。

現行	
後発医薬品使用体制加算1(85%以上)	45点
後発医薬品使用体制加算2(80%以上)	40点
後発医薬品使用体制加算3(70%以上)	35点
後発医薬品使用体制加算4(60%以上)	22点



改定後	
後発医薬品使用体制加算1(85%以上)	<u>47点</u>
後発医薬品使用体制加算2(80%以上)	<u>42点</u>
後発医薬品使用体制加算3(70%以上)	<u>37点</u>
	<u>(削除)</u>

ジェネリック医薬品使用
促進策のこれまでの
振り返って



後発医薬品使用促進策の推移について(1)

	薬事承認・診療報酬上の取組	医療保険制度・その他の取組
2002(平成14)年	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品を調剤した場合に、1調剤当たり2点を加算 	<p style="border: 2px solid red; padding: 5px;">2003年特定機能病院へのDPC制度導入</p>
2005(平成17)年	<ul style="list-style-type: none"> 新たに承認申請する後発医薬品の名称を「一般名+剤形+含量+会社名(屋号)」とするように指導 	
2006(平成18)年	<ul style="list-style-type: none"> <u>処方せん様式の見直し</u>(後発医薬品に変更が可能と判断した場合に保険医が署名等するように様式に変更) 保険薬局の後発医薬品情報提供料の導入 	<ul style="list-style-type: none"> 先発品にある医療上必要な含量違いの全規格取り揃えをメーカーに指示
2007(平成19)年	<ul style="list-style-type: none"> 薬価収載を年1回から2回に増やす 	<ul style="list-style-type: none"> 政府が「経済財政改革の基本方針2007」で2012年度までに後発医薬品の数量シェアを30%以上にすることを決定 「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」を策定
2008(平成20)年	<ul style="list-style-type: none"> <u>処方せん様式の見直し</u>(後発医薬品に変更が可能と判断した場合に保険医が署名等するようにしていた従来の様式を、後発医薬品に変更が不可能と判断した場合に保険医が署名等する様式に変更) 保険薬局の調剤基本料における<u>後発医薬品調剤体制加算の導入</u> 保険医療機関及び保険医療養担当規則、保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則に保険医及び保険薬剤師に対する使用・調剤の努力義務等を規定 	<ul style="list-style-type: none"> 第一期適正化計画(H20～24年度) 都道府県において安心使用促進のための都道府県協議会を設置(都道府県委託事業)
2009(平成21)年		<ul style="list-style-type: none"> 保険者による被保険者(患者)に対する普及啓発として、「ジェネリック医薬品希望カード」を原則すべての被保険者に配布すること等を実施
2010(平成22)年	<ul style="list-style-type: none"> 保険薬局の調剤基本料における後発医薬品調剤体制加算の見直し 保険薬局での後発医薬品への変更調剤の環境を整備(含量違いの後発医薬品等の変更可) 保険医療機関の入院基本料における後発医薬品使用体制加算の導入 保険医療機関及び保険医療養担当規則に保険医に対して患者の意向確認などの対応の努力義務を追加 	

三田病院のD P C導入と ジェネリック医薬品



国際医療福祉大
三田病

～2008年7月からD P C導入～

三田病院でDPC導入で ジェネリック医薬品への置き換え その1



注射薬65品目の一斉置き換え（2008年）

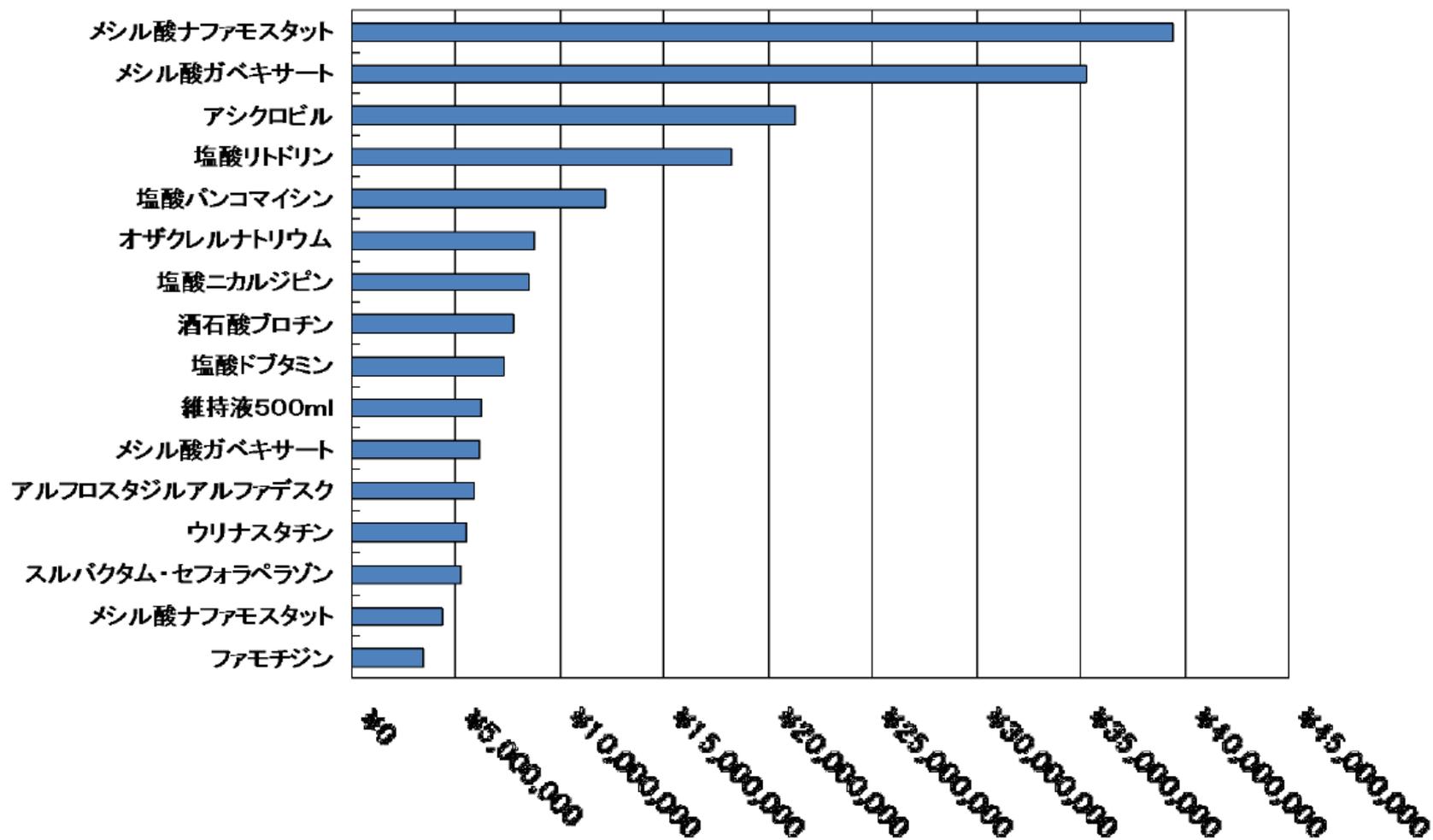
三田病院におけるジェネリック医薬品切り替え方針

- 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ました

- 2003年4月1日よりD P C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

後発品切り替えに対する三田病院の 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

後発医薬品使用促進策の推移について(2)

	薬事承認・診療報酬上の取組	医療保険制度・その他の取組
2012(平成24)年	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>処方せん様式の見直し</u>(処方薬ごとの後発医薬品への変更の可否を明示するよう、処方せん様式を変更) ・保険薬局の調剤基本料における後発医薬品調剤体制加算の見直し ・保険医療機関における後発医薬品の積極的使用に対する体制の評価 ・一般名処方加算の導入、一般名処方マスタの公表等により、一般名処方を推進 	<ul style="list-style-type: none"> ・後発医薬品の品質確保 →医療関係者向けジェネリック医薬品Q&Aを作成配布
2013(平成25)年		<ul style="list-style-type: none"> ・第二期医療費適正化計画(H25～29年度) ・<u>「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を公表</u> →数量シェアの目標を2018年3月末までに60%以上とする
2014(平成26)年	<ul style="list-style-type: none"> ・保険薬局の調剤基本料における<u>後発医薬品調剤体制加算の要件見直し</u>(「後発医薬品のさらなる使用促進のロードマップ」の新指標に基づく評価) ・一般名処方が行われた医薬品について、後発医薬品を調剤しなかった場合は、その理由を調剤報酬明細書に記載 ・<u>DPC制度(急性期入院医療の定額報酬算定制度)</u>において、機能評価係数に後発医薬品指数を新設し、<u>後発医薬品を使用した場合を評価</u> ・後発医薬品の薬価を新規収載時に6がけに ・後発医薬品の既収載品薬価は3グループの統一価格に整理 	<ul style="list-style-type: none"> ・ジェネリック医薬品切替による削減効果額等を保険者が把握するためのシステムが稼働予定(H26.12から順次)
2015(平成27)年以降		<p><医療保険制度改革における対応></p> <ul style="list-style-type: none"> ・国保における保険者努力支援制度の創設(後発医薬品使用割合等の取組を評価) ・医療費適正化計画の見直し(後発医薬品使用割合を指標に追加) ・後期高齢者支援金の加算・減算制度の見直し(後発医薬品使用割合を指標に追加)

DPC後発医薬品指数導入

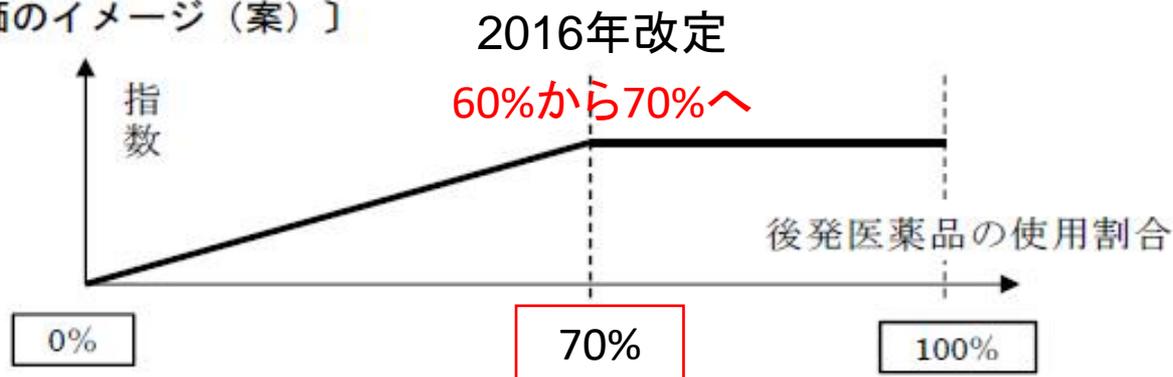
後発医薬品指数

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）〕



三田病院でDPC指数導入で ジェネリック医薬品への置き換え その2



内服・外用薬の一斉置き換え（2016年）

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）
ビスルボン吸入薬	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ন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 fumarate 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)	ガスモチン錠	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		

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



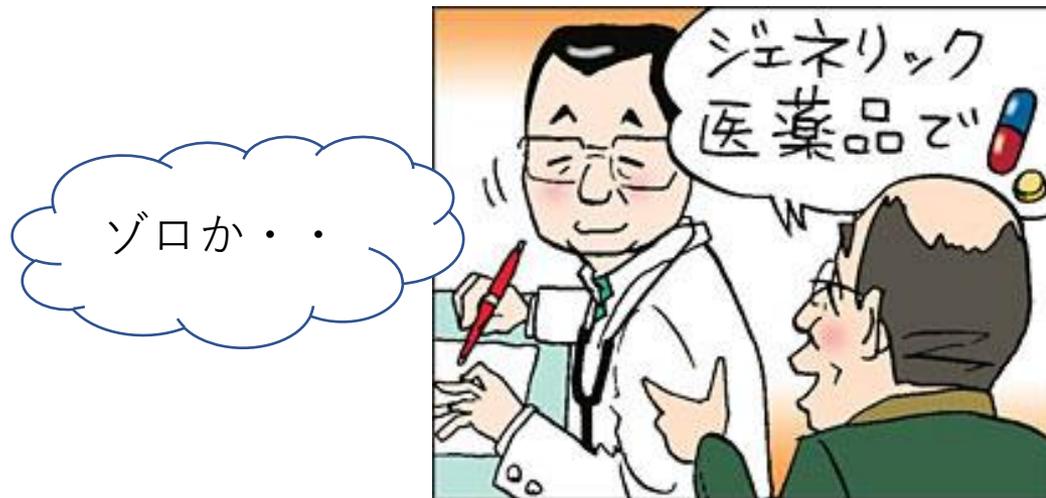
国際医療福祉大学三田病院

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
- コニール（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3

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

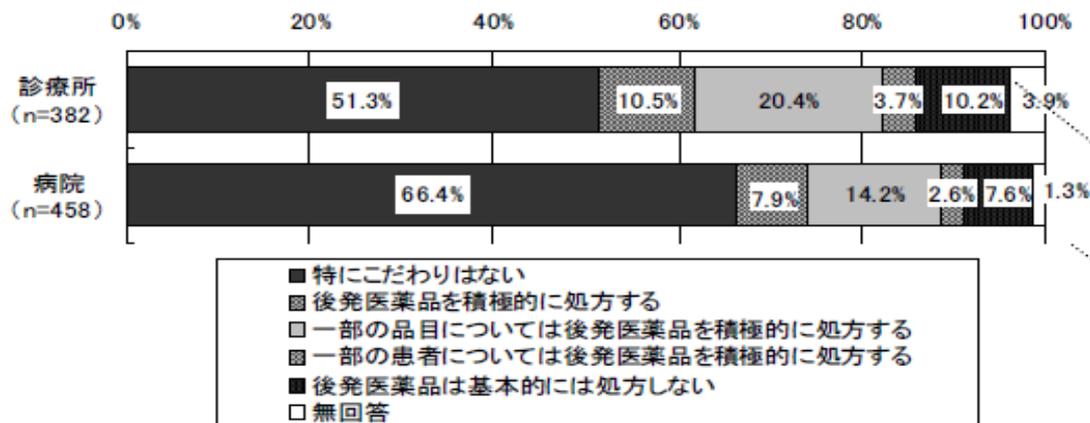
日本のジェネリック医薬品の
品質が、年々向上していることが周知されていない

ジェネリック医薬品の正しい理解がなされていない

「ゾロ品」
なんて・・・

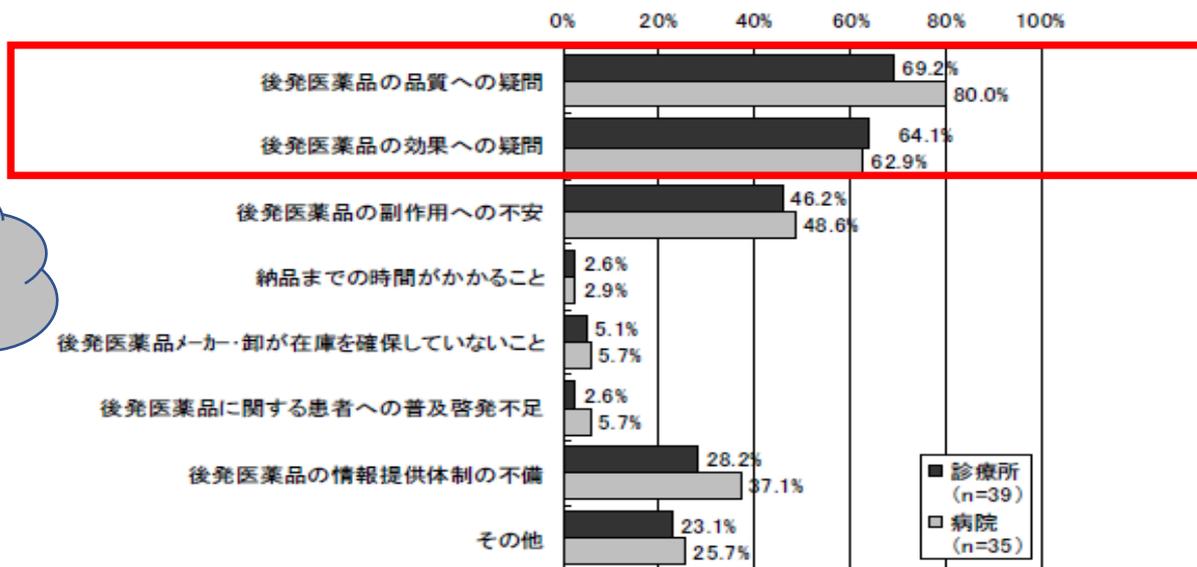


図表 112 外来診療における後発医薬品の処方に関する考え（医師ベース）



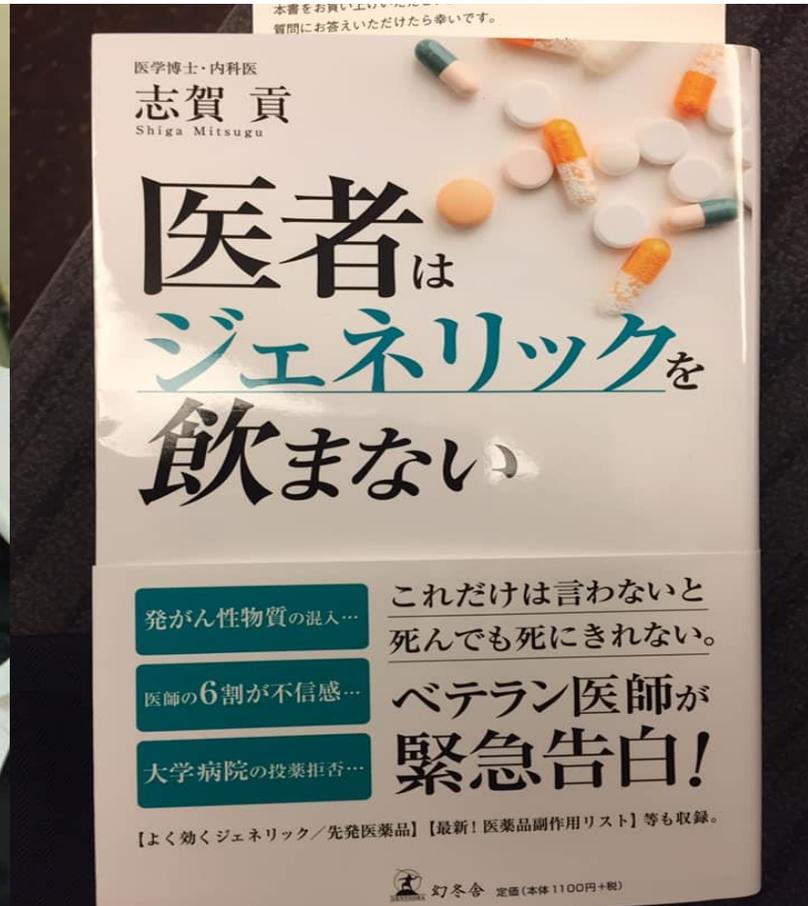
(注) 「特にこだわりはない」は一般名処方や「変更不可」欄にチェック等を行わない場合を含む。

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

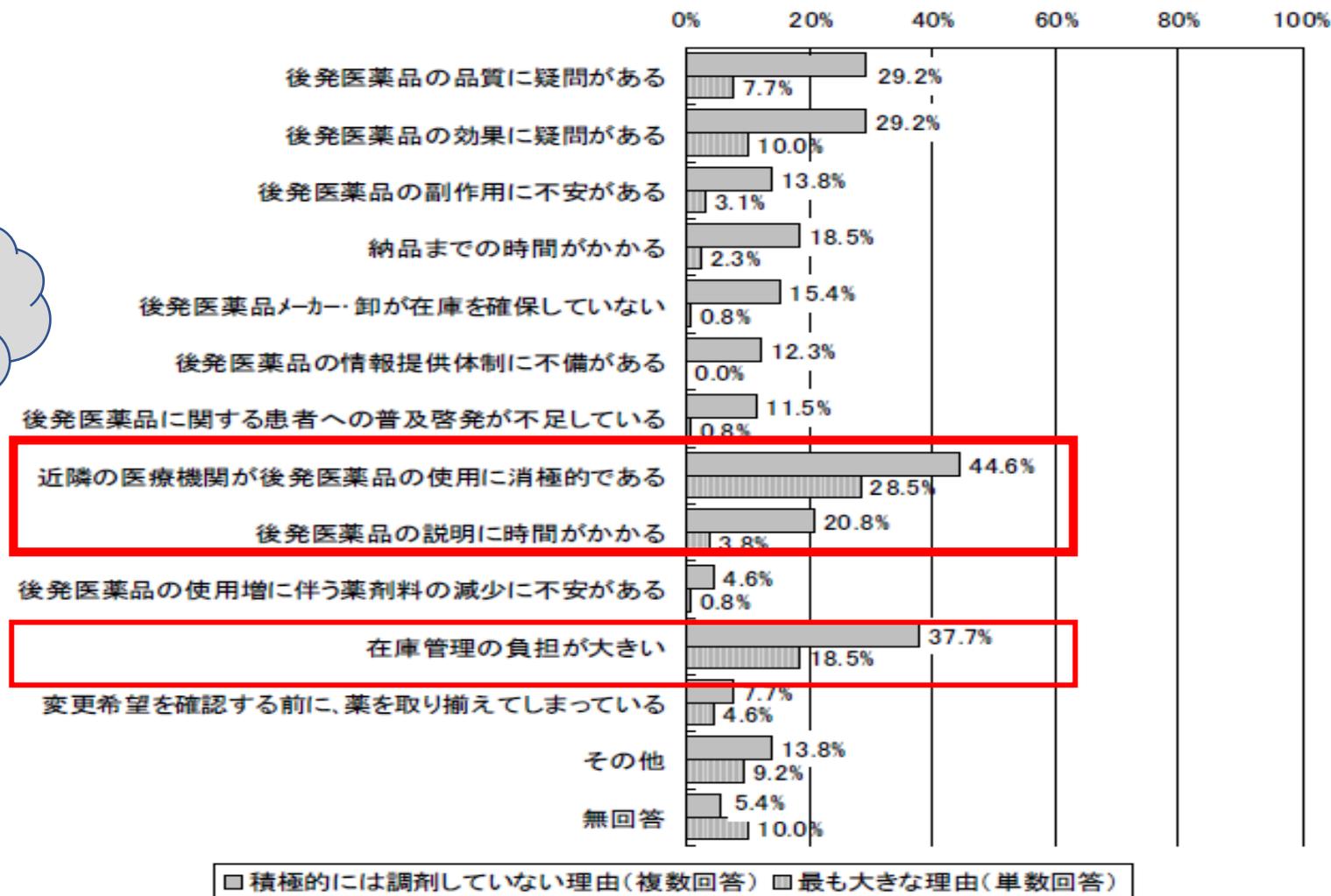
「高血圧、心臓病、動脈硬化には極上の先発品を服用し、その他の慢性疾患にはジェネリックで我慢する」



志賀貢さん 医師、作家

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

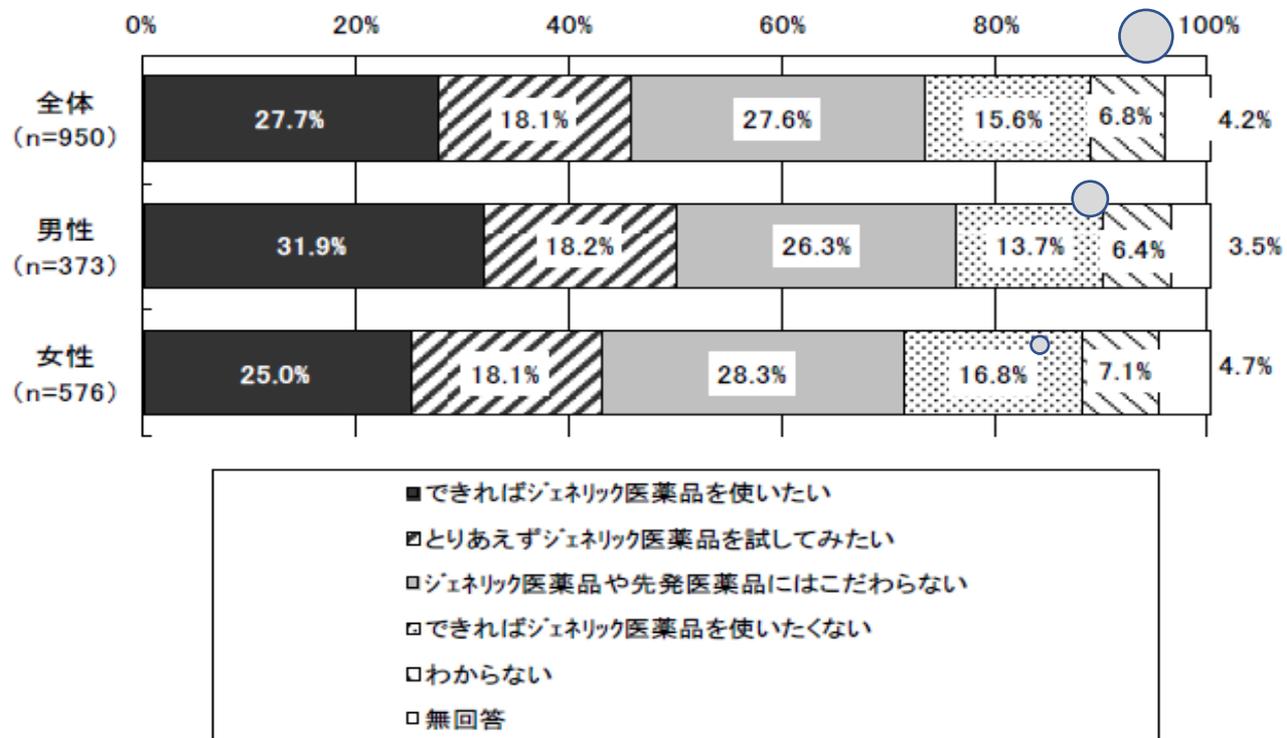
患者の意向
「ジェネリックを
使いたくない」
女性に多い

(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

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



日本調剤新横須賀薬局
でアムロジピンとロサル
ルトンのジェネリック
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、なぜジェネリック医薬品が入っていない？



武藤

桑島巖先生

臨床研究適正評価教育機構（J-CLEAR）理

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からだ！

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？

- 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？
- 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？

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

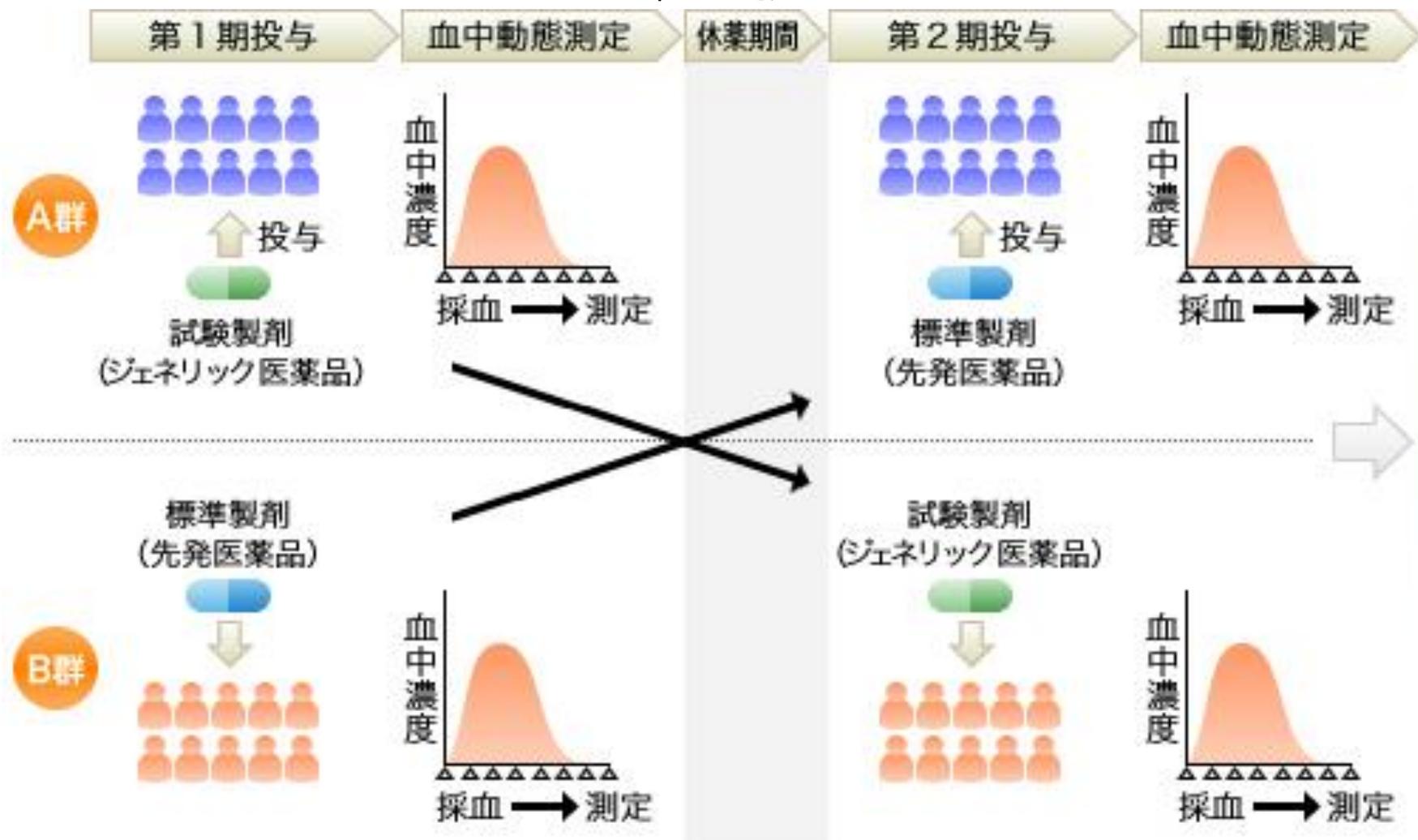
- 生物学的同等性試験

- 血中濃度の比較（Cmax、AUC）
- 溶出試験→オレンジブック

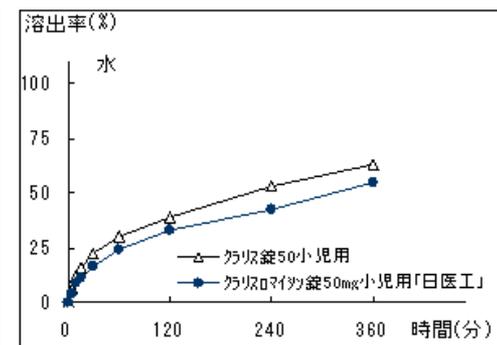
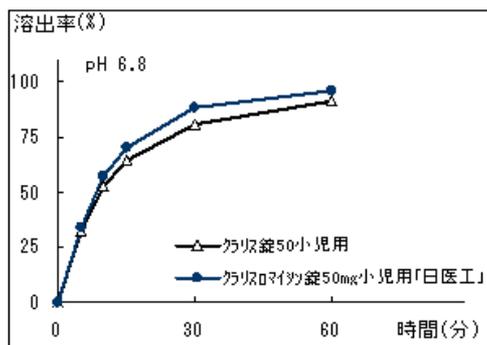
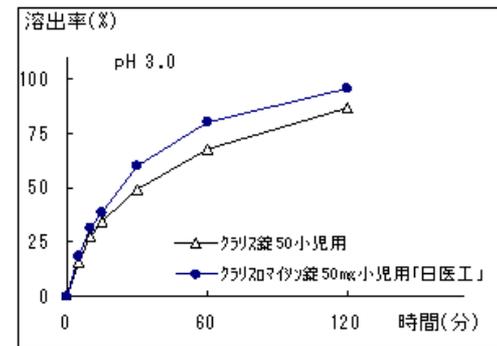
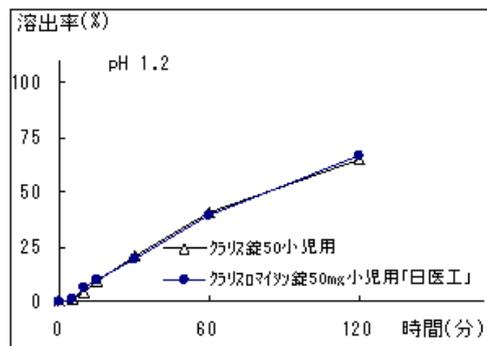
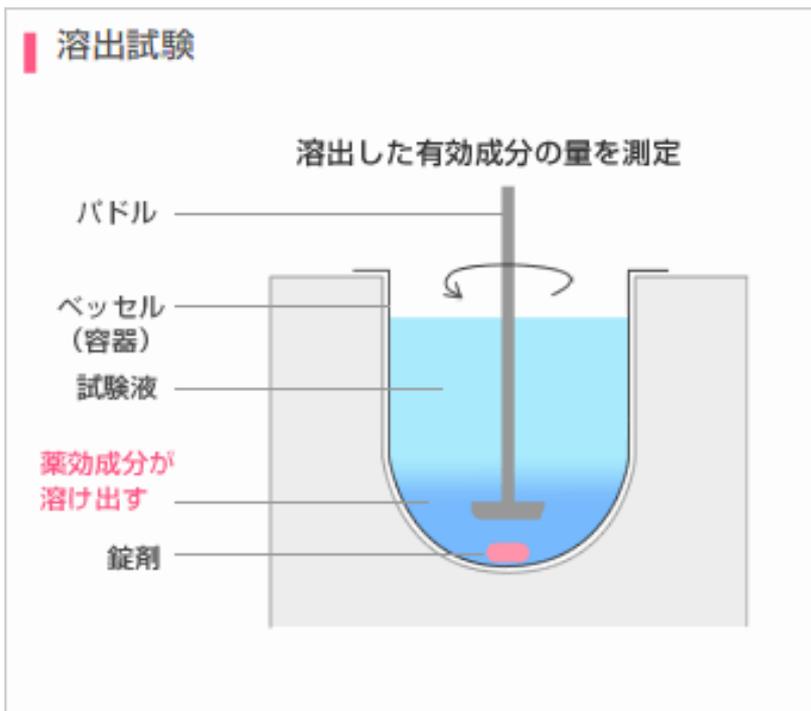
臨床試験は省略することができる

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



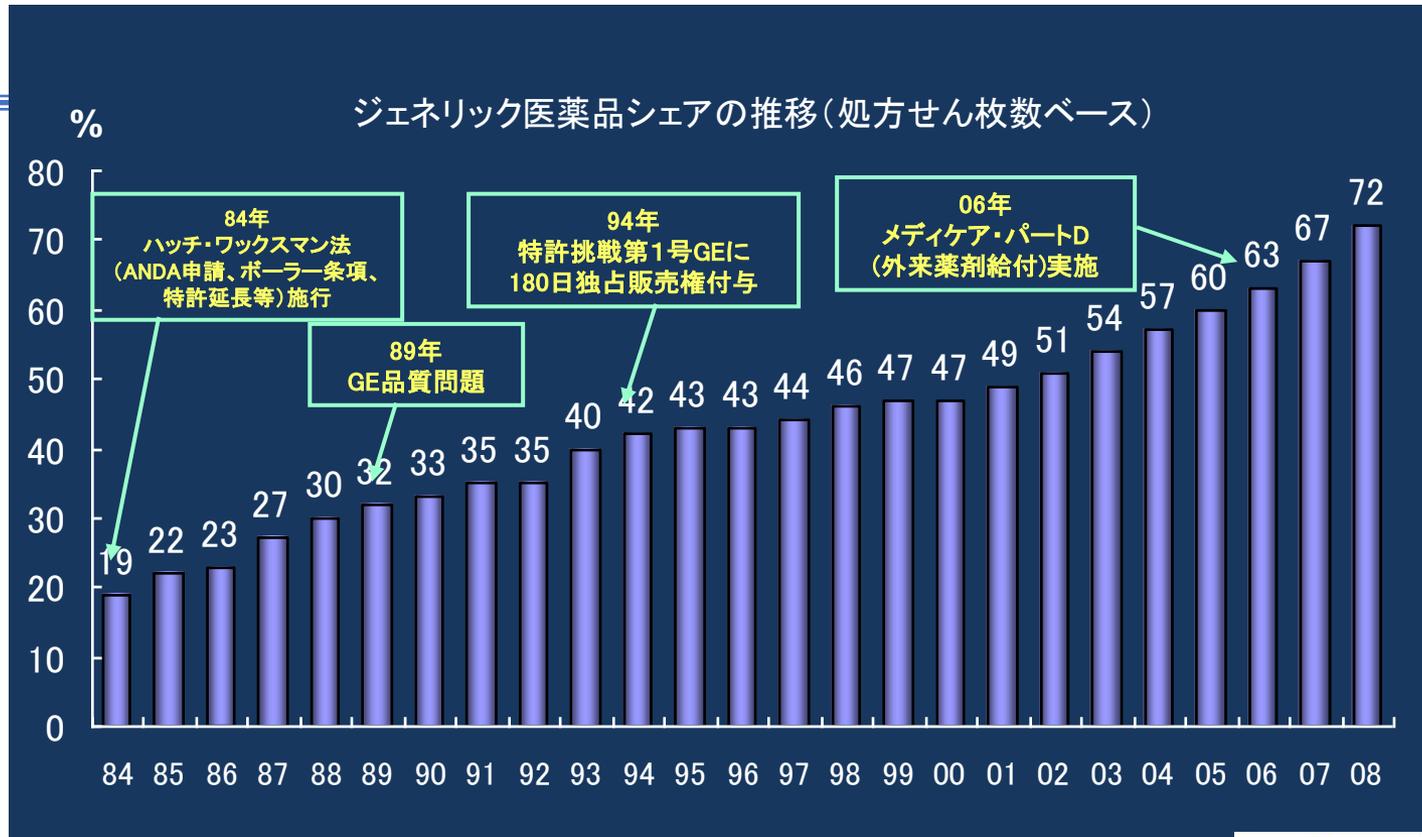
日米ジェネリック医薬品シンポジウム (米国大使館 2009年12月)

Closing Remarks
Date: December 15, 2009
Time: 17:20-17:30
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

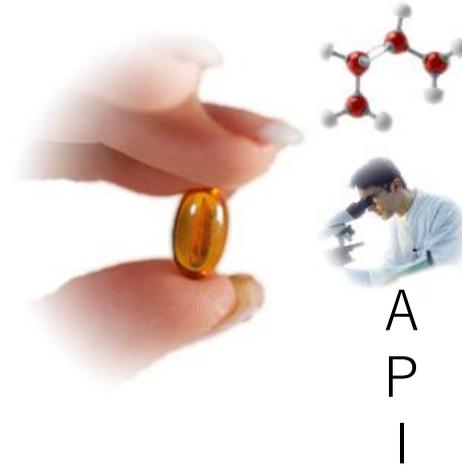
パート4 原薬に対する不信・不安



CPhI

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



アンケート調査

- 日本ジェネリック製薬協会（J G A）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%

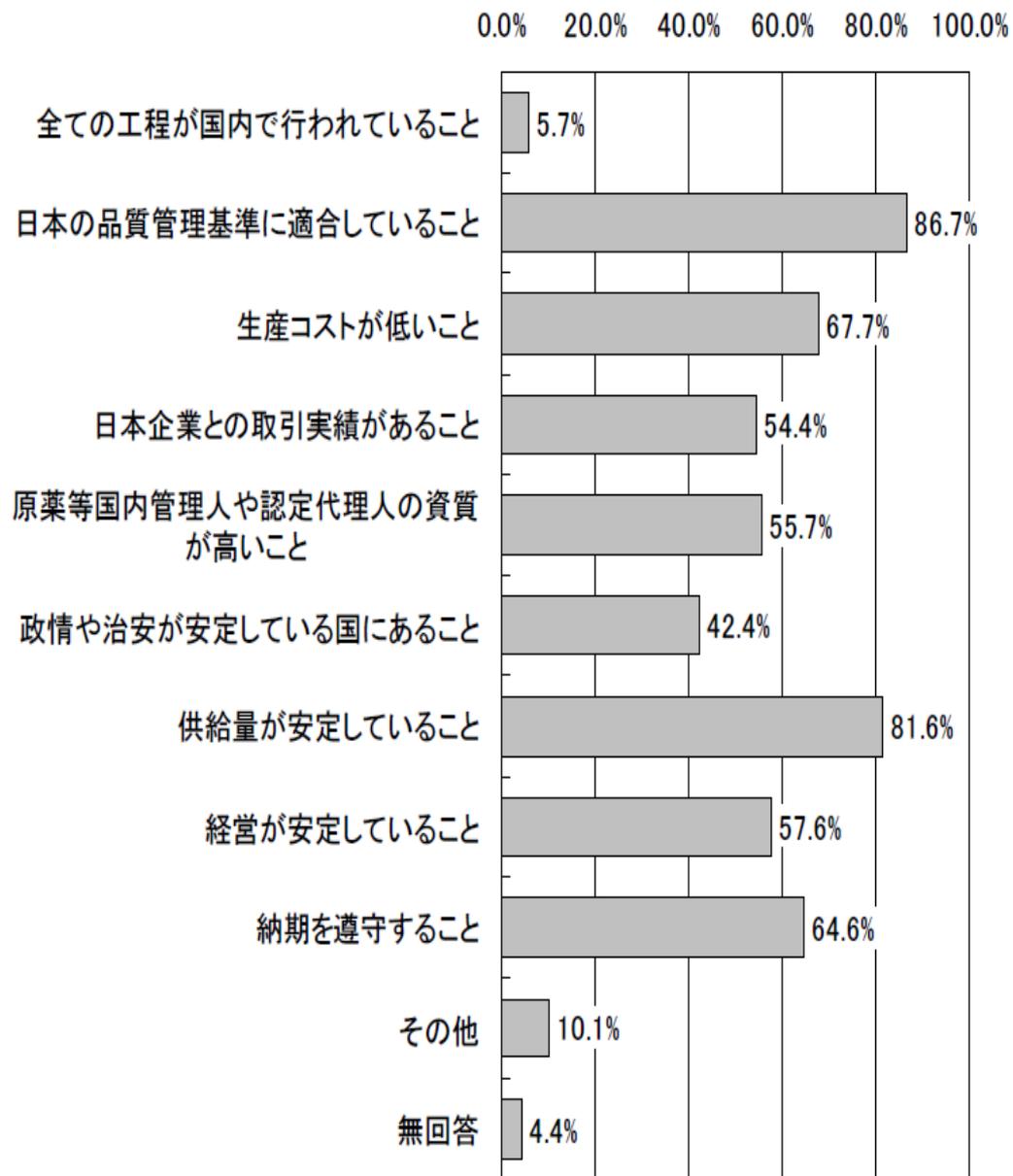
(注) 上記①には、他社に製造委託し、販売のみを行っている企業の品目数が含まれている。

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）

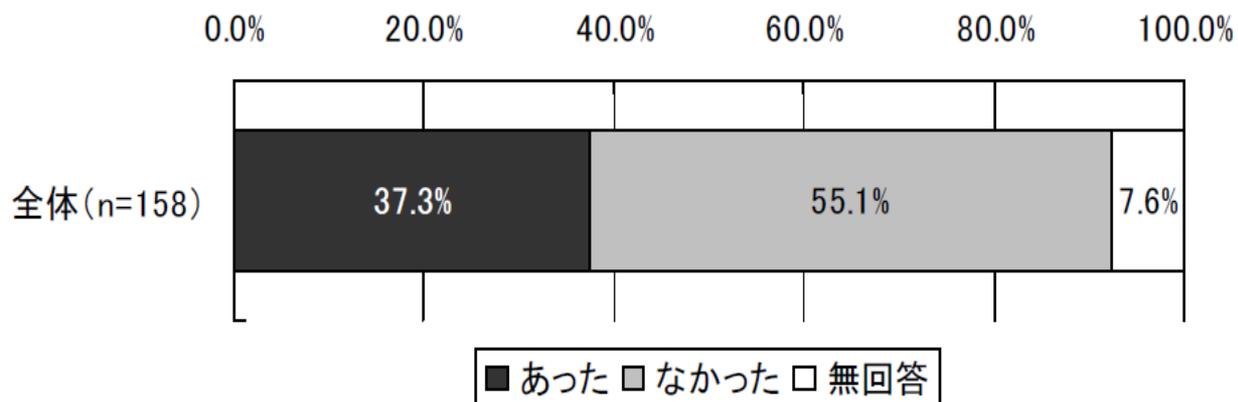
	企業数		購入金額（万円）		成分数		
		構成割合		構成割合		構成割合	
合計	255	100.0%	719,377	100.0%	299	100.0%	
アメリカ	12	4.7%	4,672	0.6%	15	5.0%	
カナダ	4	1.6%	6,115	0.9%	3	1.0%	
メキシコ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イギリス	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
フランス	15	5.9%	2,964	0.4%	13	4.3%	
スイス	4	1.6%	231	0.0%	8	2.7%	
ドイツ	12	4.7%	68,701	9.6%	12	4.0%	
ベルギー	0	0.0%	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。

図表 13 後発医薬品の原薬等の調達先を選ぶ際の基準（複数回答、n=158）



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！

原藥問題



原藥 (APIs: Active pharmaceutical ingredients)



製劑 (Formulations)

韓国企業の**GMP**違反で後発品企業**13**社に 厚生労働省が改善命令(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 発がん性物質生成問題（2018年）

• 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、欧州で製品回収が始まり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2018年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NDMA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（2019年）

- 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。

ラニチジン問題 (2019年)

- 海外で、グラクソ・スミスクライン (GSK) のザンタックの原薬から発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が検出された
- ラニチジンを発売した後、発品を含む全11社が自主回収する事態に発展している (2019年10月)

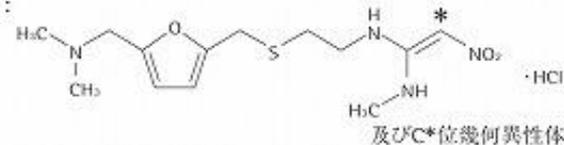
一般名：ラニチジン塩酸塩 (Ranitidine Hydrochloride)

化学名：(1EZ)-N-{{2-[(5-[(Dimethylamino)methyl]furan-2-yl)methyl]sulfanyl]ethyl}-N'-methyl-2-nitroethene-1,1-diamine monohydrochloride

分子式：C₁₃H₁₇N₄O₂S · HCl

分子量：350.86

構造式：



性状：白色～微黄色の結晶性又は細粒状の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

吸湿性である。光によって徐々に着色する。

融点：約140℃(分解)

分配係数(logP)：-1.52(pH7.0、1-オクタノール/水系)

物質名：N-ニトロソジメチルアミン

(別の呼称：NDMA)

CAS 番号：62-75-9

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

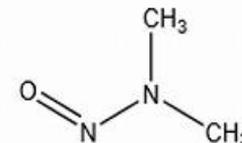
RTECS 番号：IQ0525000

分子式：C₂H₅N₂O

分子量：74.08

換算係数：1 ppm = 3.03 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



厚労省は原薬の発がん性物質の管理ガイドラインICH-M7をサルタン系医薬品のジェネリックにおいても適用することとした。

**管理値「NDMA 0.0959 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、
NDEA0.0265 $\mu\text{g}/\text{日}$ 」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

セファゾリン（日医工） 供給停止（2019年）



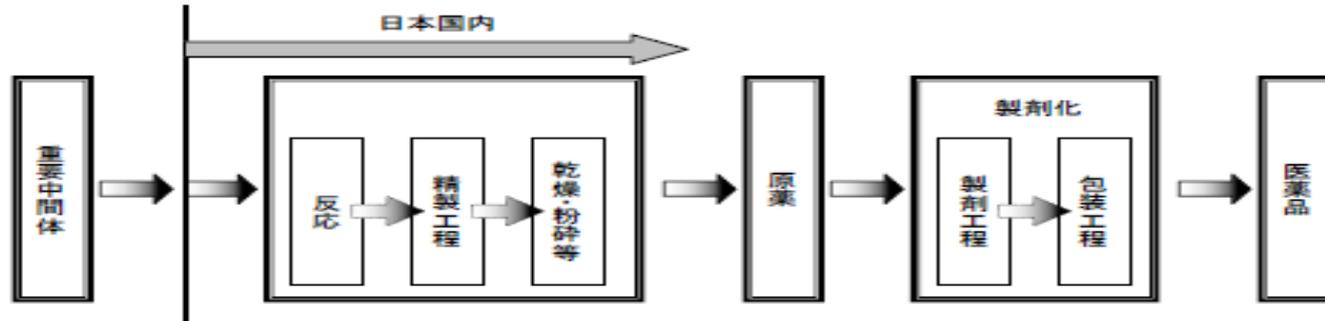
- 抗菌薬「セファゾリン」が2019年2月より供給停止
- 国内シェア約6割を占める日医工の供給が止まり、再開のめどがたっていないため
- 日医工によると、昨年末以降、原薬がイタリアの会社で製造される際、異物が混入したため
- 中間体の中国産のテトラゾール酢酸（TAA）も関係している

(参考)

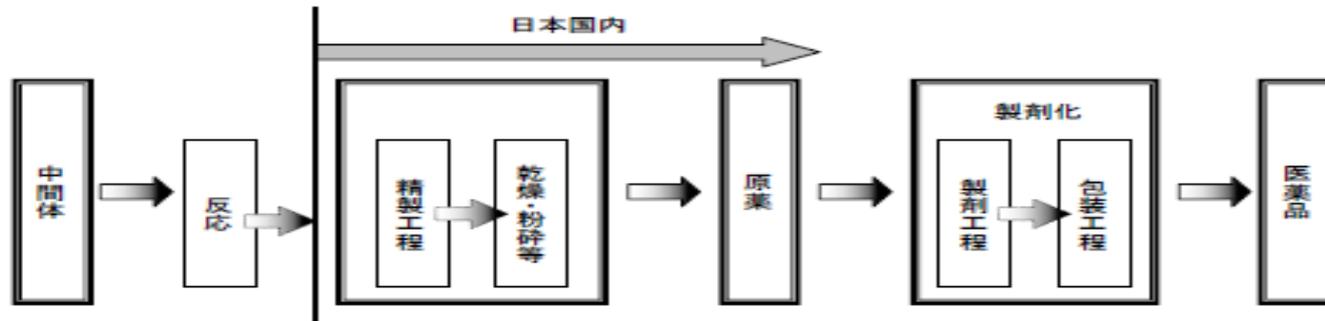
上記図表の「中間体」とは、化学合成薬の場合、原薬合成工程で製造される物質であり、原薬になるまでに分子的な変化をうける物質をいう。ただし、ここでの反応工程とは共有部分結合が形成あるいは切断する反応とし、塩交換反応は含んでいない。

なお、上記図表中の③～⑤の主な製造工程は、次のとおりである。

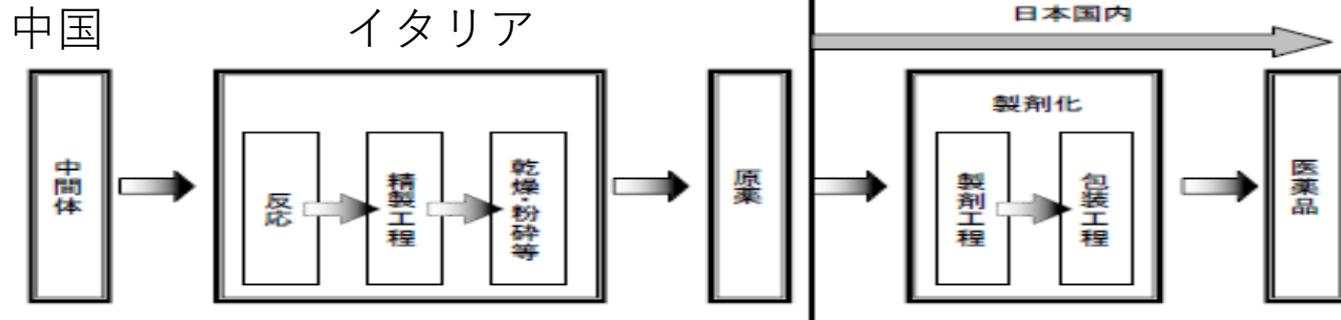
・ ③の場合



・ ④の場合



・ ⑤の場合



	状況の概要
事例 1	原薬の原産国政府が求める環境対策への対応と原材料の高騰に伴い、原薬の製造コストが1.6倍に上昇。
事例 2	原薬の販売数量減少及び製造設備の老朽化に伴い、原薬製造企業が原薬の製造から撤退。代替の原薬製造企業を確保して対応したものの、原薬価格が上昇。
事例 3	原薬製造工場において操業事故が発生。その後製造は再開されたが、原薬の製造コストが上昇。
事例 4	原薬の原産国の原薬工場周辺における環境問題対策のため、当該工場の操業が停止。再開の目途がたたず工場を移転。
事例 5	原薬の原産国政府が求める環境対策への対応のため製造数量が制限された。代替の原薬製造企業を確保して対応。

環境対策のため原
薬製造量の制限、
価格高騰

※厚生労働省医政局経済課が複数社から入手した情報に基づき作成（2018年の情報）

新型コロナウイルスで
原薬の安定供給に懸念が

「原薬の安定供給確保を」 コロナ禍で甚大な影響懸念 ジェネリック学会、厚労相に要望（2020年5月27日）

- 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会（武藤正樹代表理事）は、インドや中国に依存している医薬品原薬の安定供給体制を確保するよう加藤勝信厚労相に要望書を21日付で提出した。
- 新型コロナウイルス感染症の蔓延にともなって「サプライチェーンに甚大な影響が発現しつつある」と指摘。「中長期的には原薬・中間体の日本製造回帰と東南アジアでの製造拠点確保によるリスク分散」を求めた。

ジェネリック医薬品 品質情報検討会の事例より

原薬のチェックが大事

ジェネリック医薬品品質情報 検討会

- 趣旨

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

- 検討事項

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

- 構成

- 座長 **奥田 晴宏 (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

- 奥田 晴宏 国立医薬品食品衛生研究所所長（座長）
- 長島 公之 （公社）日本医師会常任理事
- 杉山 茂夫 （公社）日本歯科医師会常務理事
- 村松 章伊 （公社）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・バイオシミラー学会代表理事
- 渡邊 善照 （NPO 法人）ジェネリック医薬品協議会理事長
- 西島 正弘 偽造医薬品等情報センター センター長
- 喜多村 孝幸 （一社）日本脳神経フォーラム理事長
- 緒方 宏泰 明治薬科大学名誉教授
- 檜垣 和孝 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授
- 楠本 正明 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター教授
- 四方田 千佳子 神戸薬科大学特任教授
- 守安 貴子 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部長

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10年間、22回開催し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

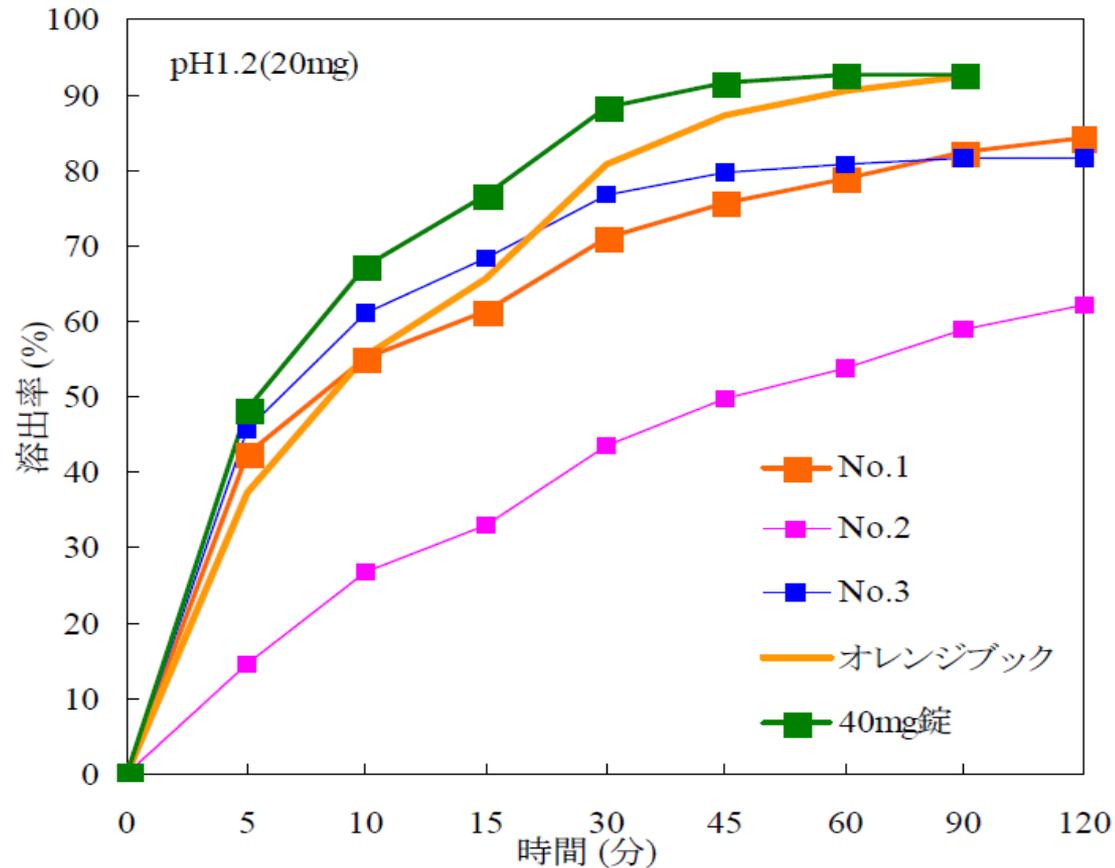


図5 グリクラジド錠 20mg の pH1.2 における溶出挙動

S U 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。

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5 オーソライズド・ジェネ リックとは？



米国で始まった オーソライズド・ ジェネリック

先発メーカーの市場戦略として始まった

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

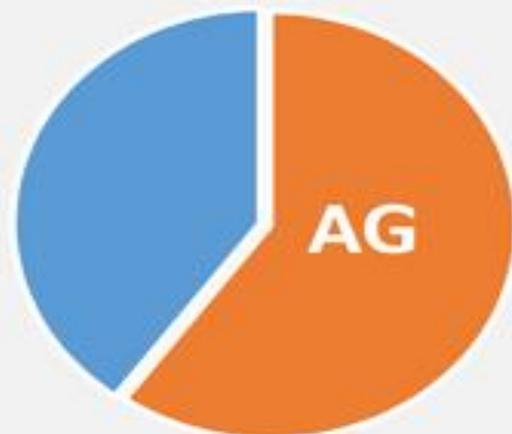
- 特許期間中に先発薬メーカーが子会社などに独占販売権を与え、他のGEに先駆けて発売する医薬品をAGと呼ぶ
- 先発薬と全く同じ薬なので、生物学的同等性試験などは必要がない
- 米国などでは、新薬の特許が切れるとあっという間にGEに置き換わる
- これに対し先発薬メーカーは、特許係争や適応追加といった対抗措置を取るが、その1つとして自らの子会社でGEをつくる
- 同一原薬、同一製法で、適応も全く同じなので、置き換えにまつわる問題はないジェネリックと言える

武田薬品ブロプレスのAG、 あすか製薬が発売へ

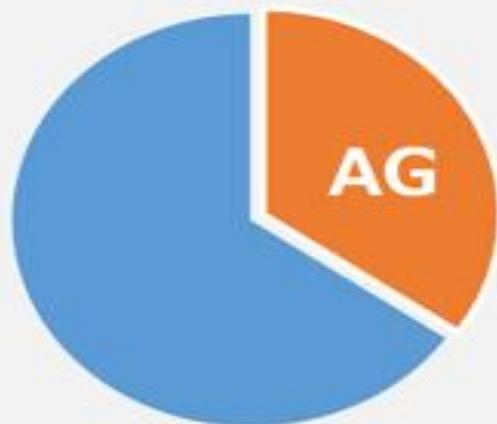
- 武田薬品工業は2014年5月16日、あすか製薬が承認を取得しているARB「ブロプレス」（一般名＝カンデサルタン）のオーソライズド・ジェネリック（AG）、「カンデサルタン錠あすか」について、あすかが6月の薬価追補収載後に発売することを明らかにした。
- 他社に先駆けて発売されるAGはこれが初めて
- ブロプレスは2013年度売り上げが1258億円
- あすか製薬は他社がジェネリック参入以前3～6カ月早く販売することができる
- (2014年5月16日)

後発品に占めるAGの市場シェア

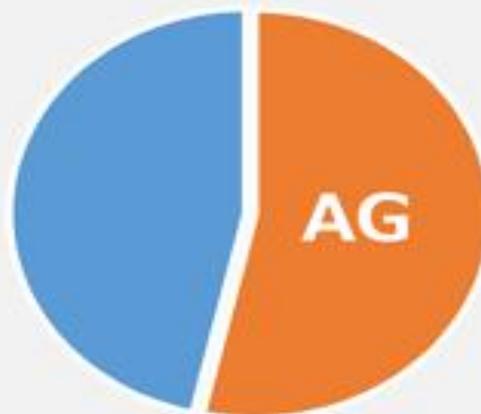
カンデサルタン



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

成分 No.	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
1	アレグラ錠	サノフィ	フェキソフェナジン錠 「SANIK」	日医工	2013年6月
2	ディオバン錠	ノバルティスファーマ	バルサルタン錠 「サンド」	サンド	2014年6月
3	ゾメタ 点滴静注	ノバルティスファーマ	ゾレドロン酸点滴静注 「サンド」	サンド	2014年6月
4	プロプレス錠	武田薬品工業	カンデサルタン錠 「あすか」	あすか製薬	2014年9月
5	クラビット 錠・細粒	第一三共	レボフロキサシン錠・細粒 「DSEP」	第一三共 エスファ	2014年12月
6	プラビックス錠	サノフィ	クロピドグレル錠 「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 配合錠	ノバルティスファーマ	アムバロ配合錠 「サンド」	サンド	2015年12月
9	ユニシア 配合錠	武田薬品工業	カムシア配合錠 「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

成分 No.	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 配合錠	ノバルティスファーマ	バルヒディオ配合錠 「サンド」	サンド	2016年6月
11	バルトレックス 錠・顆粒	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル錠・顆粒 「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 配合錠	武田薬品工業	カデチア配合錠 「あすか」	あすか製薬	2016年9月
14	パキシル錠	グラクソ・スミスクライン	パロキセチン錠 「アスペン」	アスペン ジャパン	2016年9月
15	サンドスタチン 皮下注用	ノバルティスファーマ	オクトレオチド皮下注 「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	イミグラン錠	グラクソ・スミスクライン	スマトリプタン錠 「アスペン」	アスペン ジャパン	2017年1月
18	ユーゼル錠/ ロイコボリン錠	大鵬薬品工業 /ファイザー	ホリナート錠 「タイハウ」	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

成分 No.	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
19	ミカルデイス錠	日本BI (アステラス)	テルミサルタン錠 「DSEP」	第一三共 エスファ	2017年6月
20	ミカムロ 配合錠	日本BI (アステラス)	テラムロ配合錠 「DSEP」	第一三共 エスファ	2017年6月
21	ミコンビ 配合錠	日本BI (アステラス)	テルチア配合錠 「DSEP」	第一三共 エスファ	2017年6月
22	ムコスタ錠	大塚製薬	レバミピド錠 「オーツカ」	大塚製薬工場	2017年6月
23	ディナゲスト 錠・OD錠	持田製薬	ジエノゲスト錠・OD錠 「モチダ」	持田製薬販売	2017年6月
24	ティーエスワン 配合OD錠	大鵬薬品工業	エスワンタイホウ 配合OD錠	岡山大鵬薬品	2017年6月
25	メイアクト MS錠	MeijiSeikaファルマ	セフジトレンピボキシル錠 「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 エスファ	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 エスファ	2017年9月

国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧④

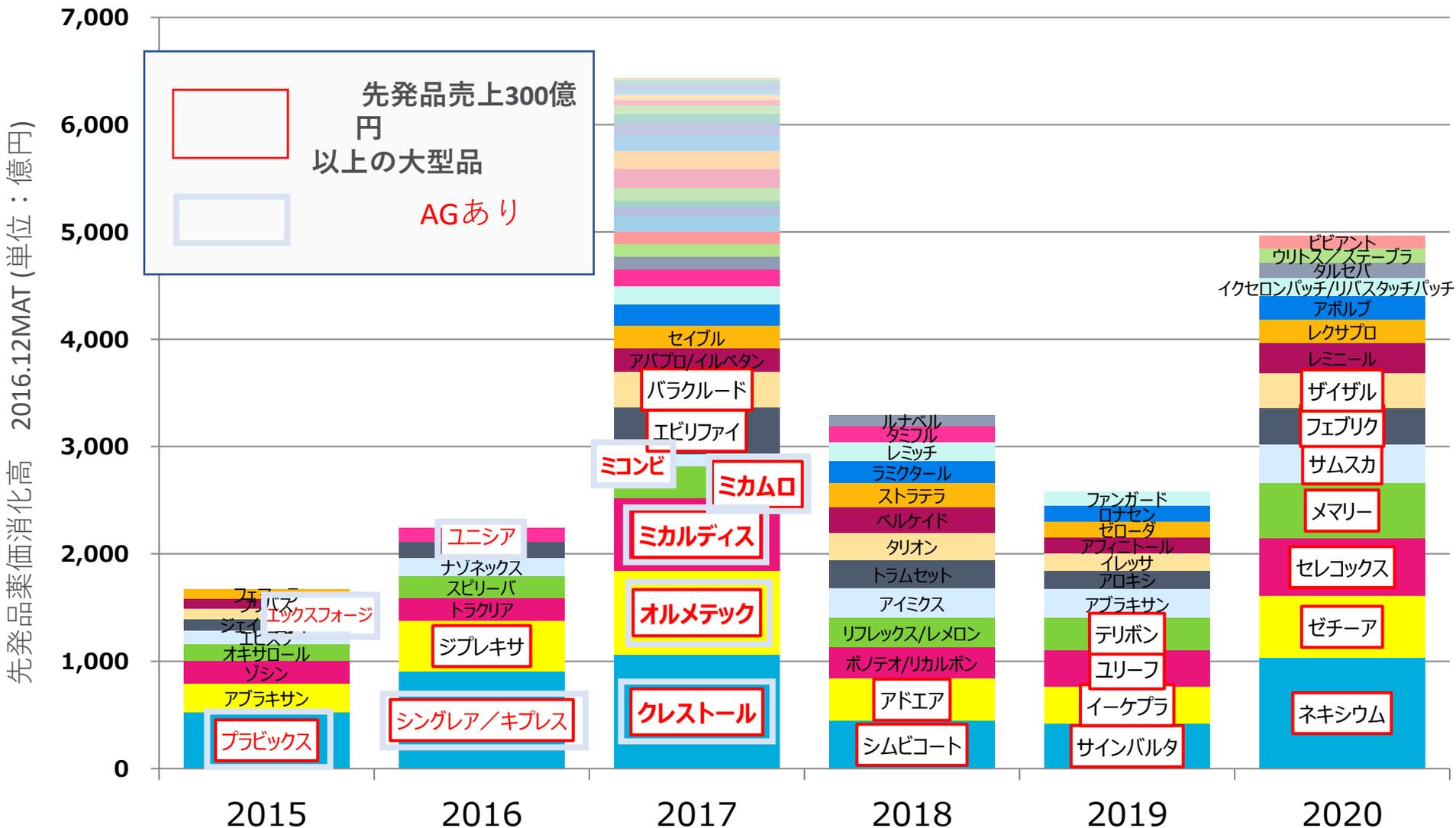
成分 No.	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
26-2	クレストール OD錠	アストラゼネカ/塩野義	ロスバスタチンOD錠 「DSEP」	第一三共 エスファ	2017年12月
28	アバプロ錠/ イルベタン錠	大日本住友/塩野義	イルベサルタン錠 「DSPB」	DSファーマバイオ メディカル	2017年12月
29	ウリット-U配 合散/配合錠	日本ケミファ	クエンメット 配合散/配合錠	日本薬品工業	2017年12月 販売名変更(承継)
30	リバロ錠	興和	ピタバスタチン錠「KOG」	テイカ製薬	2018年1月
31	タリオン 錠・OD錠	田辺三菱	ベポタスチンベシル酸塩 錠・OD錠「タナベ」	ニプロESファーマ	2018年3月
32	フェマーラ錠	ノバルティス	レトロゾール錠 「サンド」	サンド	2018年3月
5-2	クラビット 点滴静注	第一三共	レボフロキサシン点滴静注 「DSEP」	第一三共 エスファ	2018年6月
33	アイミクス 配合錠	大日本住友/ 塩野義	イルアミクス配合錠 「DSPB」	DSファーマバイオ メディカル	2018年6月
25-2	メイアクトMS 小児用細粒	MeijiSeikaファルマ	セフジトレンピボキシル 小児用細粒「OK」	MeijiSeika ファルマ	2018年6月

国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧⑤

成分 No.	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
34	タケプロン OD錠	武田薬品	ランソプラゾールOD錠 「武田テバ」	武田テバファーマ	2018年9月
35	ルナベル 配合錠	ノーベルファーマ	フリウエル配合錠「あすか」	あすか製薬	2018年12月
36	ベイスン 錠・OD錠	武田薬品	ボグリボース錠・OD錠 「武田テバ」	武田テバファーマ	2019年1月
37	イレッサ錠	アストラゼネカ	ゲフィチニブ錠「DSEP」	第一三共 イスファ	2019年3月
38	ユリーフ 錠・OD錠	第一三共/ キッセイ薬品	シロドシン錠・OD錠 「DSEP」	第一三共 イスファ	2019年3月
39	アリミデックス錠	アストラゼネカ	アナストロゾール錠 「DSEP」	第一三共 イスファ	2019年6月
40	カソデックス 錠・OD錠	アストラゼネカ	ビカルタミド錠・OD錠 「DSEP」	第一三共 イスファ	2019年6月
41	ノルバデックス	アストラゼネカ	タモキシフェン錠「DSEP」	第一三共 イスファ	2019年6月
42	ロナセン錠	大日本住友	プロナンセリン錠「DSPB」	DSファーマバイオ メディカル	2019年6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3種類がある



材料



レシピ



コック



キッチン

AG1

全て先発メーカー製品と同じ、子会社が小分け販売

生物学的
同等性試験
いらない

AG2

先発メーカーと同じ

子会社が製造

生物学的
同等性試験

AG3

原薬企業は
異なる

レシピは
同じ

子会社が製造

必要な場合が
ある

1) 生物学的同等性試験⁶⁾

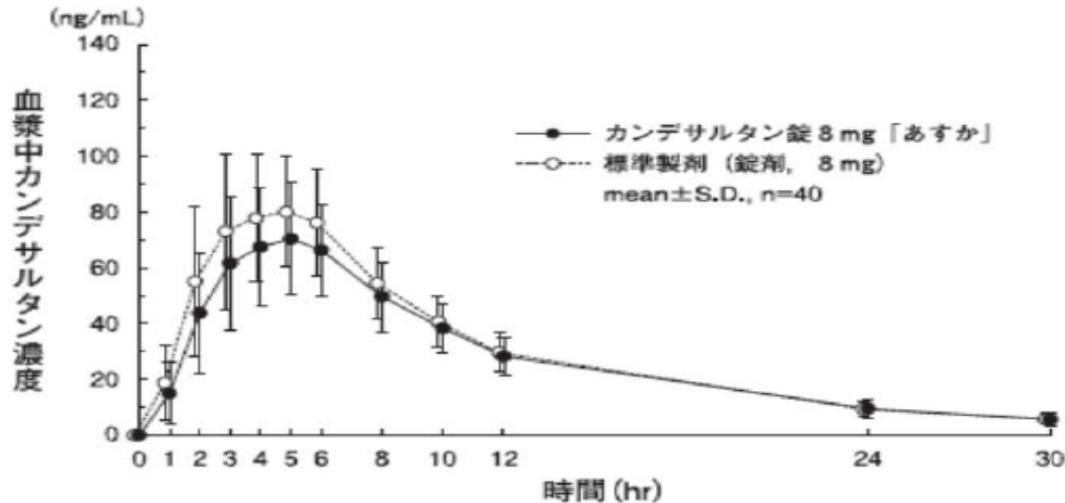
AG2の例

<カンデサルタン錠 8mg 「あすか」>

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

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

(mean ± S.D., n=40)



セレコキシブ錠「ファイザー」

ファイザー オーソライズドジェネリック
2020年6月 新発売製品のご案内

Pfizer Upjohn

非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (COX-2 選択的阻害剤) 薬価基準記載

新発売 セレコキシブ錠 100mg「ファイザー」
CELECOXIB Tablets 100mg・200mg [Pfizer] 薬価、処方箋医薬品 ①)一部特等品の処方箋により使用するごと セレコキシブ錠

価格 時下ますますのご清祥のこととお慶び申し上げます。
この度、セレコキシブ錠のオーソライズドジェネリックである、
セレコキシブ錠「ファイザー」を新発売いたしましたことを
謹んでご案内申し上げます。

ファイザーでは、医薬品の製造・品質・供給管理、安全性に関する情報などの収集・評価からお問い合わせへの
対応まで、独自の厳しい基準があり、オーソライズドジェネリックの販売においても、弊社の基準を満たす製品
をお届けすることで日本の医療へ貢献して参ります。

今後とも弊社製品共々、変わらぬご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。

2020年6月9日
ファイザー株式会社

セレコキシブ錠 100mg「ファイザー」

セレコキシブ錠 100mg「ファイザー」
#8.0mm
(原寸大)

錠剤
直径: 8.0mm
厚さ: 2.7mm
重量: 0.18g

包装
100錠 (PTP)
140錠 (PTP)
700錠 (PTP)

10錠シート
(原寸大) 縦: 34.0mm

セレコキシブ錠 200mg「ファイザー」

セレコキシブ錠 200mg「ファイザー」
#13.0mm
#8.0mm
(原寸大)

錠剤
直径: 13.0mm
厚さ: 6.5mm
重量: 0.34g

包装
100錠 (PTP)
140錠 (PTP)

10錠シート
(原寸大) 縦: 98.75mm × 横: 60.0mm

14錠シートも発売しています。

お問い合わせ先 ファイザー株式会社
製品情報センター 午後情報ダイヤル 0120-664-447

Webサイトにも
最新製薬品情報を掲載しています。 <http://pfizerpro.jp/>

2020年6月9日
UC127K005A

2020年2月発売

2020年6月薬価収載・発売

セレコックス100mg錠・200mg錠と有効成分（原薬）、添加物、製法、製造工場、製造技術、
 効能・効果、用法・用量等が同一であるオーソライズドジェネリックです。

〔オーソライズドジェネリック・ジェネリック医薬品のタイプ例〕

先発医薬品との比較	オーソライズドジェネリック (AG)			一般的なジェネリック
	AG1	AG2	AG3	
有効成分	同一	同一	同一	同一
原薬	同一	同一	異なる	異なる場合がある
添加物	同一	同一	同一	異なる場合がある
製法	同一	同一	同一	異なる場合がある
製造工場	同一	異なる	異なる	異なる場合がある
製造技術	同一	異なる	異なる	異なる場合がある

セレコ
キシブ
はAG1

AG1

先発医薬品の原薬、製法、
 製造ライン(工場)を用いて
 製造・販売する方法です。

AG2

先発医薬品と同じ原薬、製法を
 用いて、許諾を得た会社が
 自社の工場に製造・販売する方法です。

AG3

有効成分は同じですが異なる原薬を
 用いて、許諾を得た会社が
 自社の工場に製造・販売する方法です。

第5章 降圧治療 4 ジェネリック医薬品

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は、先発医薬品と同一の有効薬剤成分を含有しており、in vitroにおける溶出試験などを含めた「規格及び試験方法」「安全性試験」および健康成人志願者を対象に常用量投与後の血中濃度の推移を先発医薬品と比較した「生物学的同等性試験」の結果に基づいて審査承認を受けている。製造承認に際して、高血圧患者を対象にした臨床試験は義務づけられていないが、上記試験結果に基づいて審査をクリアした医薬品である。

また、そのなかでオーソライズドジェネリック医薬品は、先発医薬品と有効薬剤成分や添加物、製造方法がすべて同一の後発医薬品であり、薬剤費用を抑制して継続可能な医療を提供するにあたり、積極的に使用することが望まれる。

オーソライズド・ジェネリックのこれからの 売り込み先はジェネリックに消極的な東京、大阪、神奈川の大病院

消極的な都道府県

	新指標 (%)	薬剤料 (億円)	薬剤料の 対全国割合
全 国	78.7	4580	
徳 島	71.9	25	0.6
東 京	74.9	527	11.5
高 知	75.1	31	0.7
香 川	76.1	40	0.9
広 島	76.1	109	2.4
大 阪	76.2	324	7.1
京 都	76.5	92	2.0
奈 良	76.6	37	0.8
山 梨	76.6	30	0.7
神奈川	76.7	331	7.2

「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（2019年9月）

赤字は後発医薬品使用体制加算の届け出も行っていない⇒

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000196043_00001.html

消極的な病院

施設名（DPC大学病院）	平成29年度現在の後発品使用割合(%) 一般病棟のみ
1 慶應義塾大学病院	44.9%
2 順天堂大学医学部附属順天堂医院	50.3%
3 奈良県立医科大学附属病院	55.6%
4 川崎医科大学附属病院	63.7%
5 近畿大学医学部附属病院	63.7%
6 愛知医科大学病院	64.7%
7 大阪大学医学部附属病院	66.7%
8 弘前大学医学部附属病院	71.7%
9 金沢医科大学病院	73.7%
10 国立大学法人山形大学医学部附属病院	74.0%
11 獨協医科大学病院	74.2%
12 東北大学病院	74.6%
13 国際医療福祉大学病院	76.4%
14 防衛医科大学校病院	77.3%
15 大分大学医学部附属病院	77.4%
中略	
73 高知大学医学部附属病院	89.1%
74 大阪医科大学附属病院	89.2%
75 日本医科大学付属病院	89.4%
76 産業医科大学病院	89.7%
77 帝京大学医学部附属病院	89.9%
78 琉球大学医学部附属病院	91.2%
79 聖マリアンナ医科大学病院	92.1%
80 関西医科大学附属病院	93.1%
81 旭川医科大学病院	94.3%
82 杏林大学医学部付属病院	94.7%

後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査アンケート（2021年3月）

病院・診療所・保険薬局のオーソライズ ドジェネリックに対する意見（自由記述）

- AGは先発医薬品とほぼ同等ということで安心感があり、薬剤切替の際の患者の不安も少ないと思う。
- 先発医薬品と同じということで評価する。
- 一目でAGと分かる名称がよい。
- AGを望む声が多いなら、すべての会社で製造したらよい。
- AG品が発売されたら積極的に使用。先発医薬品と全くで同じ価格が安い、安定的な供給があると思う。
- そもそもAGに分類が何種類もあるのがおかしい（AG1～AG3）。わかりにくい。
- AG1、2、3の情報開示をしっかりとしてほしい。
- AGは製品として信頼も厚いが、AGと一般後発医薬品の発売時期が違う（これまではAGの方が遅かった）ので、どうしても選択肢に入らないことが多かった。
- AGはメーカーの仕切り価格が他の後発医薬品と比べて高くなるため、経済的効果を期待することができない。しかしながら、安定供給の面では優れていると考える。

後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査アンケート（2021年3月）

病院・診療所・保険薬局のオーソライズドジェネリックに対する意見（自由記述）

- 商品名でAGが判別できるようにしてほしい。
- とても切替（先発医薬品→AG）やすいと思う。他の後発医薬品に比較して、早い時期に販売となると、結果、先発医薬品の子会社の一人勝ちになるとすると、後発医薬品メーカーが伸びてこないのではないかとは思ってしまう。
- AGへの切替は積極的に行っているが、名称が異なるだけで院内では切替の手続き等、業務が多く発生することとなっている。AGを上市するよりも、先発医薬品をそのままAGとして扱うこととすれば全ての手続き等の軽減、コストの削減にもつながることになるのではないか。
- 先発医薬品に対して1社は必ずAGを販売してほしい。AGの医薬品をもう少し低価にしてほしい。
- すべての先発医薬品でAGを出してほしい。
- 後発医薬品の選定の際は、AGを優先に（当院では）採用している。添加物や製法など、先発医薬品と同じAGも多いので安心して切替ができると思われる。またAGの品目も少ないので、今後増えることを期待している。
- AGのみ流通が安心して使用できるので良い。
- AGを使いたい薬局にはないことが多く、AGを使う薬局に対して優遇措置をとってほしい。
- 外用剤のAG品の製造を希望。

オーソライズドジェネリックへの今後の期待

オーソライズド・ジェネリックについては基本的に先発品と同一なので、医師会としても積極的に推奨してもよいのではないかと？



東京都医師会会長 尾崎会長

パート 6

ジェネリック薬品の 新たな目標



骨太の方針2021（2021年6月）

社会保障分野の抜粋

- 後発医薬品に係る新目標についての検証、品質及び安定供給の信頼性確保、保険者の適正化の取組にも資する医療機関等の別の使用割合を含む実施状況の見える化を早期に実施し、バイオシミラーの目標設定の検討、新目標との関係を踏まえた後発医薬品調剤体制加算等の見直しの検討、フォーミュラリの活用等、更なる使用促進を図る。多剤・重複投薬への取組を強化する。症状が安定している患者について、医師及び薬剤師の適切な連携により、医療機関に行かずとも、一定期間内に処方箋を反復利用できる方策を検討し、患者の通院負担を軽減する。

経済・財政一体改革の進捗について
(社会保障分野)

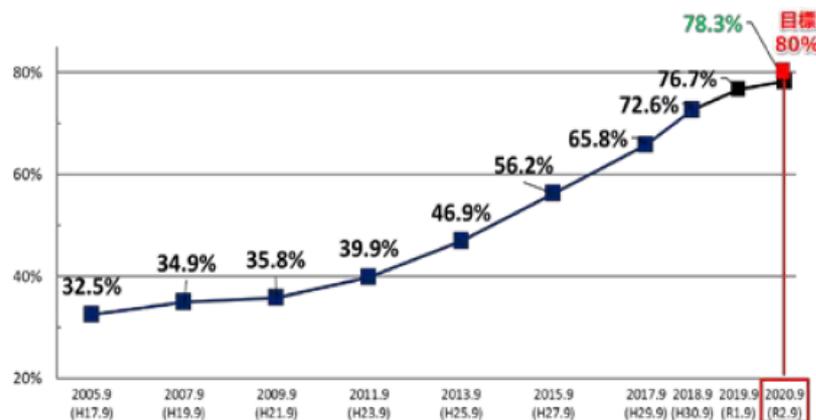
令和3年4月27日
厚生労働省提出資料

【現状】

「経済財政運営と改革の基本方針2017」（平成29年6月9日閣議決定）（抄）

⑦薬価制度の抜本改革、患者本位の医薬分業の実現に向けた調剤報酬の見直し、薬剤の適正使用等

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。



**80%目標に対し、実績78.3%※
⇒目標には届かず**

※令和2年9月薬価調査

注）「使用割合」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」の使用割合をいふ。厚生労働省調べ

➤後発医薬品メーカーの不祥事により、後発医薬品への信頼低下

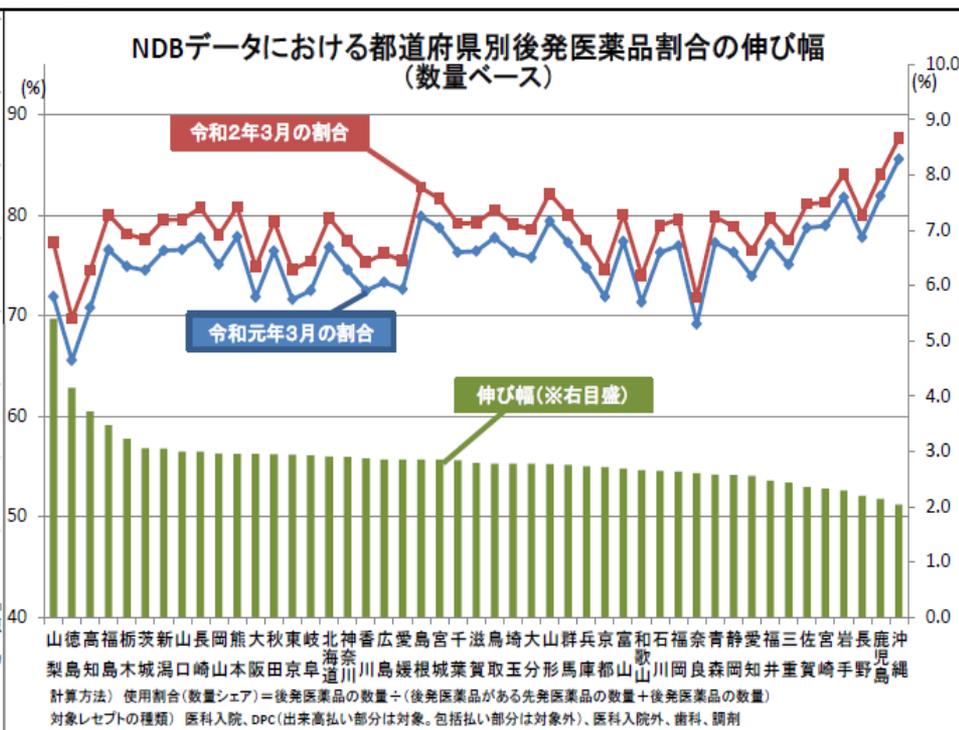
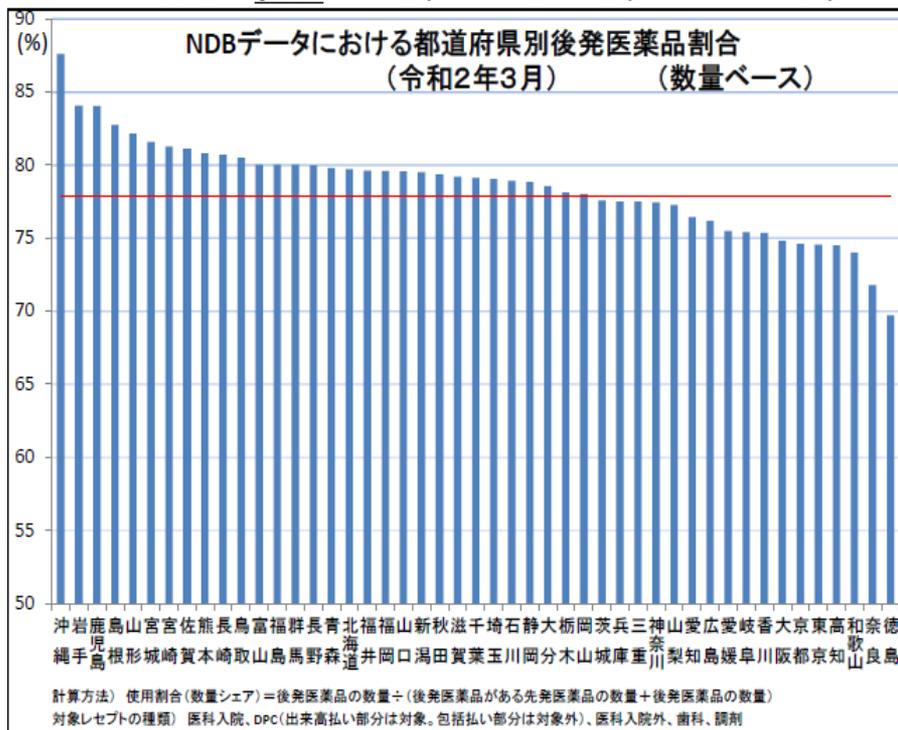
- 令和2年12月、小林化工(株)が製造販売する抗真菌剤に、睡眠導入剤の混入事案が発生
- 令和3年2月、日医工(株)富山第一工場に対し、県及び（独）医薬品医療機器総合機構の合同による無通告査察を実施したところ、GMP違反の疑いが判明

【課題】

➤都道府県別に見るとばらつきが存在 <令和2年3月NDBデータ>

使用割合が**高い** 1位：沖縄、2位：岩手、3位：鹿児島

使用割合が**低い** 1位：徳島、2位：奈良、3位：和歌山



➤後発医薬品の信頼回復に向けた取組の推進

- GMP立入検査の強化 (無通告立入検査回数の増、立入検査手法の質の向上等)
- 製造業者における原薬管理の徹底
- 製造販売業者としての管理体制強化 (製造所の監督等の厳格化、安全対策の強化や製造量等に見合った体制確保等)
- 安定供給確保の措置

(参考) 医療機関等への調査結果においては、後発医薬品選定の際に品切れが発生しないことを重視する傾向が示されている

品切れが発生しないことを重視する 病院93.5%、診療所33.3%、保険薬局：82.8% <令和元年度 後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査報告書> 33

【今後の対応】

- ✓ 後発医薬品メーカーの不祥事による後発医薬品使用割合の変化・傾向を注視
 - ✓ 後発医薬品使用割合の見える化を地域や医療機関等の別に着目して拡大することを2021年度中に実施に向けて検討
- NDBを活用し、都道府県、二次医療圏、年齢、薬効分類、医療機関等の別の後発医薬品使用割合の見える化を検討(2021年度中)
分析結果を都道府県に提供することにより、都道府県は後発医薬品安心使用促進協議会や保険者協議会等の場において使用促進策に活用し、全体の底上げを図る



<新たな目標>

2023年度末までに後発医薬品の数量シェアを、全ての都道府県で80%※以上

※NDBデータにおける後発医薬品割合

<参考:2020年3月後発医薬品数量割合 77.9%>

○バイオシミラーに係る新たな目標の在り方についても、バイオシミラーの特

神奈川県
77.2%

2018年診療報酬改定へ向けて

(中医協総会 2016年12月21日)

- (1) 医療機能の分化・連携の強化、
地域包括ケアシステムの構築の推進
 - ①入院医療
 - 医療機能、患者の状態に応じた評価
 - 7対1、地域包括ケア病棟、介護療養病床の転換（介護医療院）
 - DPC制度における調整係数、機能評価係数Ⅱの見直し等
 - 調整係数の廃止
 - 医療従事者の負担軽減やチーム医療の推進等に係る取組
 - ②外来医療
 - かかりつけ医機能とかかりつけ歯科医機能
 - かかりつけ医機能とかかりつけ薬剤師・薬局機能の連携
 - 生活習慣病治療薬等の処方ルール
 - フォーミュラリー
 - 紹介状なしの大病院受診時の定額負担
 - ③在宅医療
 - 重症度や居住形態、患者の特性に応じた評価
 - 訪問診療、歯科訪問診療、訪問看護、在宅薬剤管理指導等
 - 訪問リハビリテーション指導管理2

米国のフォーミュラリー (Formulary) (推奨医薬品リスト)

- フォーミュラリー
 - 薬剤給付管理 (PBM) 会社が保険者に代わって、臨床的、経済的な見地から高品質でかつ安価な薬剤を選択し、保険者に推奨する医薬品リストのこと
- フォーミュラリーにより米国では、ジェネリック医薬品の普及した。
 - 日米PBMシンポジウム (2012年) でも米国側から、「フォーミュラリーがなければ米国のジェネリックシェア率はヨーロッパ並みだっただろう」との発言あり

日米PBMシンポジウム

ファイザーヘルスリサーチ振興財団（2012年9月9日青山）



PBM: Pharmacy Benefit Manegemet(薬剤給付管理)

我が国における フォーミュラリの2類型

- ①病院(院内) フォーミュラリー
 - 聖マリアンナ医大、浜松医科大学、昭和大学
附属病院、東京女子医大など
- ②地域フォーミュラリー
 - 地域医療連携推進法人フォーミュラリー
 - 日本海ヘルスケアネットなど
 - 保険者フォーミュラリー
 - 協会けんぽ静岡支部と日本医薬総研(日本調剤)
 - 薬剤師会フォーミュラリー
 - 品川区薬剤師会

聖マリアンナ医科大学病院 フォーミュラー先進病院



増原慶壮（元薬剤部長）
現在、日本調剤取締役

聖マリアンナ医科大学病院での院内フォーミュラーについて②

薬効群	第一選択薬	第二選択薬	備考
PPI注射薬	オメプラゾール注用（後発品）	タケブロン静注用（先発品）	
H2遮断薬 （内服薬）	ファモチジン（後発品） ラニチジン（後発品）		
αグルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース（後発品） ミグリトール（後発品）		
グリニド系薬	ミチグリニド（後発品） シュアポスト（先発品）		
スタチン系薬	アトルバスタチン（後発品） ロスバスタチン（後発品）	プラバスタチン（後発品） ピタバスタチン（後発品）	
ACE阻害薬/ARB	ACE阻害薬（後発品） ロサルタン（後発品） カンデサルタン（後発品）	オルメサルタン（後発品） テルミサルタン（後発品）	アジルバ40mg*（先発品） 40mg以上必要な患者 限定・分割不可
ビスフォスホネート剤	アレンドロン酸塩錠35mg（後発品） リセドロン酸Na錠17.5mg（後発品）	アレンドロン酸点滴静注用*（後発品） リクラスト点滴静注液*（先発品）	立位・座位を保てない患者
PPI経口薬	オメプラゾール（後発品） ランソプラゾール（後発品） ラベプラゾール（後発品）	バリエット5mg（先発品） 第三選択：タケキャブ* ¹ （先発品） ネキシウム顆粒* ² （先発品）	*1 診療科限定 *2 小児限定
G-CSF製剤	フィルグラスチムBS（後続品）	ノイトロジン注（先発品）	
口腔咽頭および 食道カンジダ症	フルコナゾールカプセル（後発品） イトラコナゾール錠（後発品）	イトリゾール内用液（先発品） ポリコナゾール錠（先発品）	軽症例限定： ハリゾンシロップ フロリードゲル経口用

地域医療連携推進法人 日本海ヘルスケアネット 2018年1月



山形県庄内地方の地域医療連携 推進法人構想 (イメージ)

日本海ヘルスケアネットワーク

- 人工透析の検査は
日本海総合病院に一本化
- 医師の派遣
- 薬や資材の共同購入
- 老人保健施設の空き情報の共有 など

地域フォー
ミュラリーを
作成



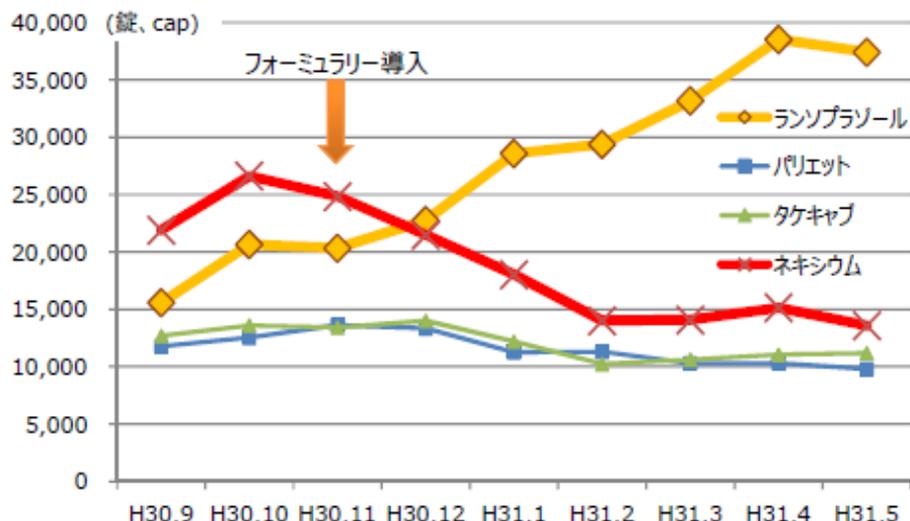
日本海ヘルスケアネットでの地域フォーミュラリーについて②（実績等）

- プロトンポンプ阻害薬（PPI）等の薬効群で地域における推奨薬剤リストが作成されている。
- 日本海総合病院においては、一定の導入効果が出ている。

■ 地域フォーミュラリー対象薬効群の推奨薬剤リスト

対象薬効群	薬剤名
プロトンポンプ阻害薬	ランソプラゾール
	ラベプラゾール
	オメプラゾール
αグルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース
	ミグリトール
アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬	テルミサルタン（第一推奨薬）
	オルメサルタン（第二推奨薬）
	カンデサルタン（第三推奨薬）
HMG-CoA還元酵素阻害薬	ロスバスタチン
	ピタバスタチン
バイオシミラー製剤	インブリキシマブ
ビスフォスフォネート製剤	アレンドロン酸ナトリウム
	リセドロン酸ナトリウム

■ 地域フォーミュラリー導入の効果（日本海総合病院の事例）



■ 非推奨薬選択時のアラート表示（日本海総合病院の事例）

この薬剤は地域フォーミュラリー推奨薬ではありません。

詳細を押すと
採用薬でのフォーミュラリー推奨薬が表示される。

2022年診療報酬改定で
フォミュラリー加算の
導入を！

今日のまとめ

- ・ 企業不祥事でジェネリック医薬品の信頼失墜
- ・ ジェネリック医薬品の新目標は2023年までにすべての都道府県で80%
- ・ オーソライズド・ジェネリックに期待がかかる
- ・ ポスト80%を見据えてフォーミュラーの作成に取り組もう

「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

007
2403

• 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





10分間
休憩タイム

バイオシミラーとバイオセイム

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)

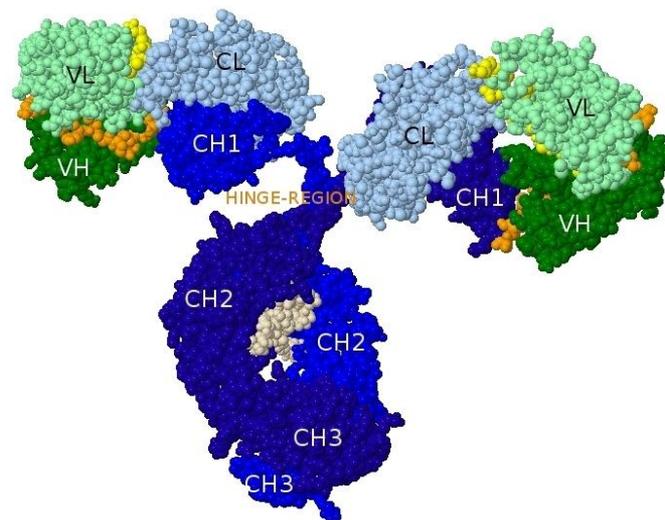
後半目次

- 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
 - バイオシミラーと臨床試験
- 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 7
 - バイオセイムとは？



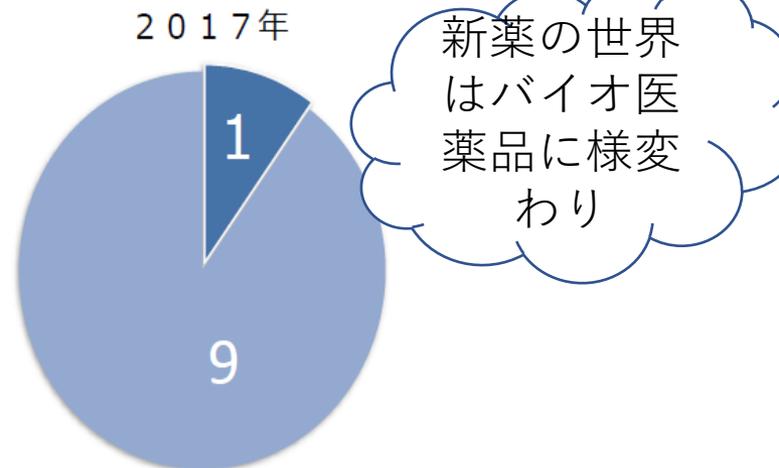
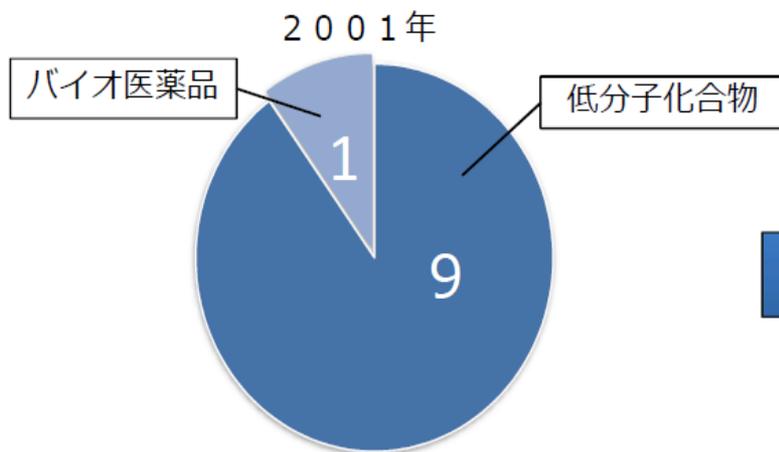
パート1

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/ プロリゼック	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 フロクサチン/ エプレクソン	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 シンプレキサ	精神分裂病薬	イーライ・リリ	3,087

製品名	主な薬効等	メーカー名	売上高 (百万ドル)
1 ヒュミラ	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	セルゲイ	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

バイオ医薬品への期待

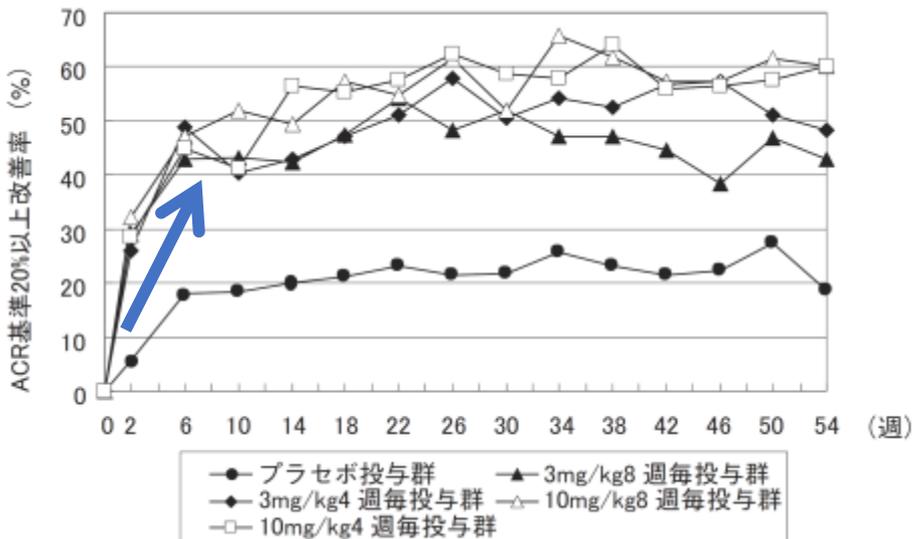
今までは**治療が難しかった病気**への
効果が期待されています

<バイオ医薬品が使われている病気の例>

- がん
- 肝炎
- 低身長
- 糖尿病
- 腎性貧血
- クローン病
- 関節リウマチ
- 血友病
- 多発性硬化症
など

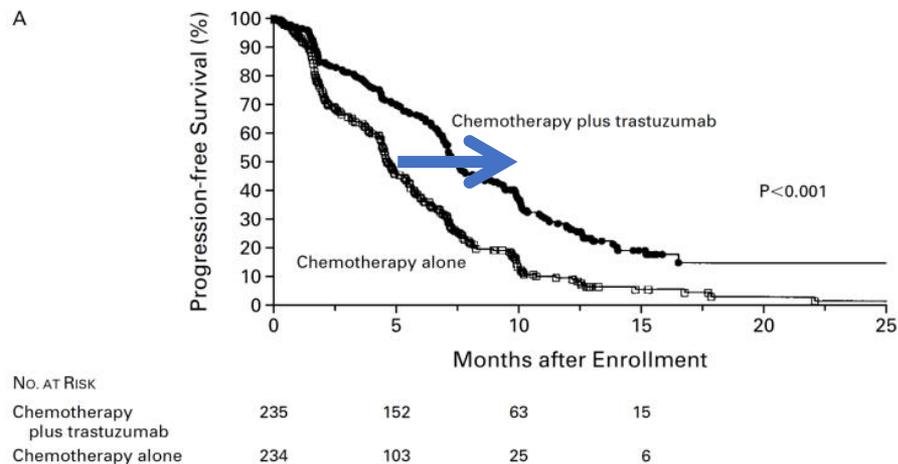
バイオ医薬品の登場により、リウマチ疾患や乳がんの治療予後が劇的に改善した

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

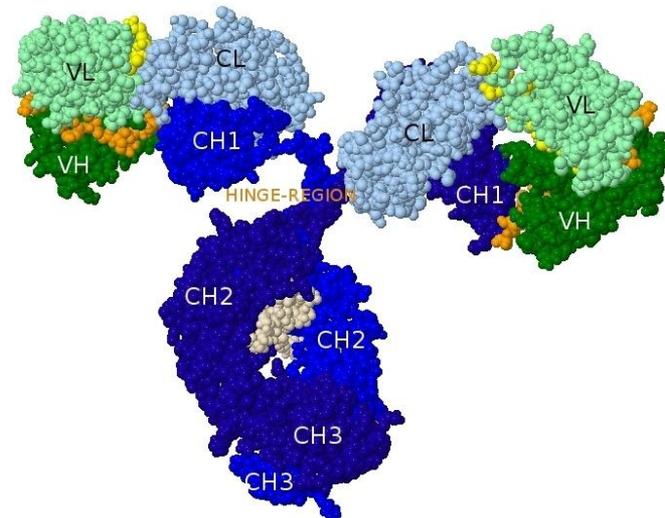


無増悪生存期間（中央値）

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？



今までの薬との違いは？

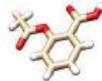
今までの薬 = **様々な薬品**を化学反応させてつくる薬
(化学合成医薬品)



バイオ医薬品 = **生物の力**を利用してつくる薬
「細胞工場」で作る薬

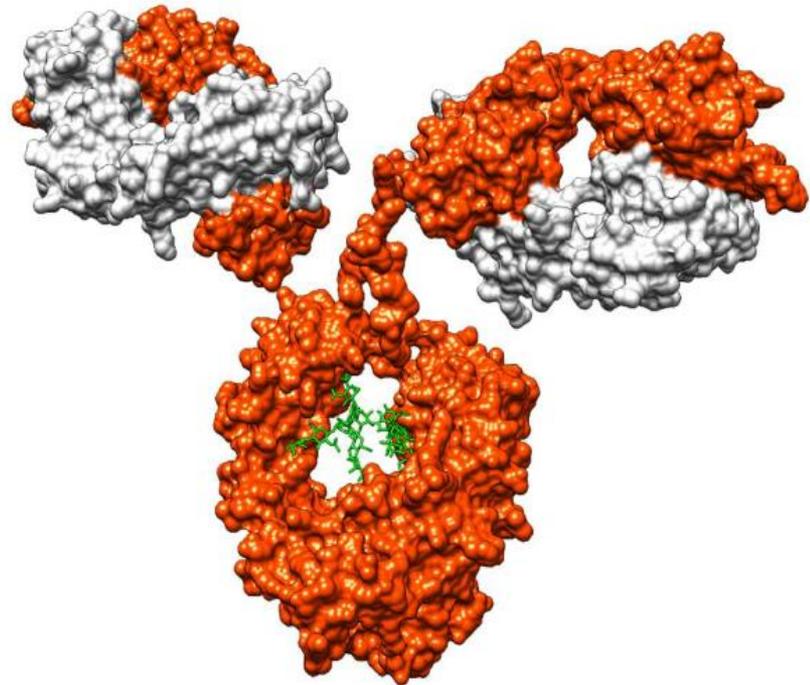
タンパク質の複雑な構造

薬品を化学反応させて
つくった物質

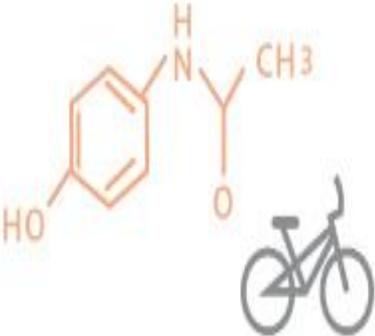
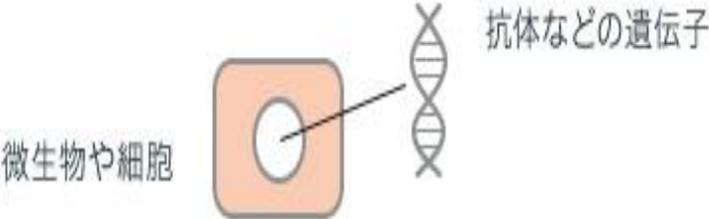


分子量100

タンパク質
(例：抗体)



分子量10万以上

	従来の医薬品(低分子化合物)	バイオ医薬品(遺伝子組換えタンパク質など)	
大きさ(分子量)	100~	約1万~(ホルモンなど)	約10万~(抗体)
大きさ・複雑さ (イメージ)			
製造法 (イメージ)	<p>化学合成</p> 	<p>微生物や細胞の中で合成</p>  <p>抗体などの遺伝子</p>	

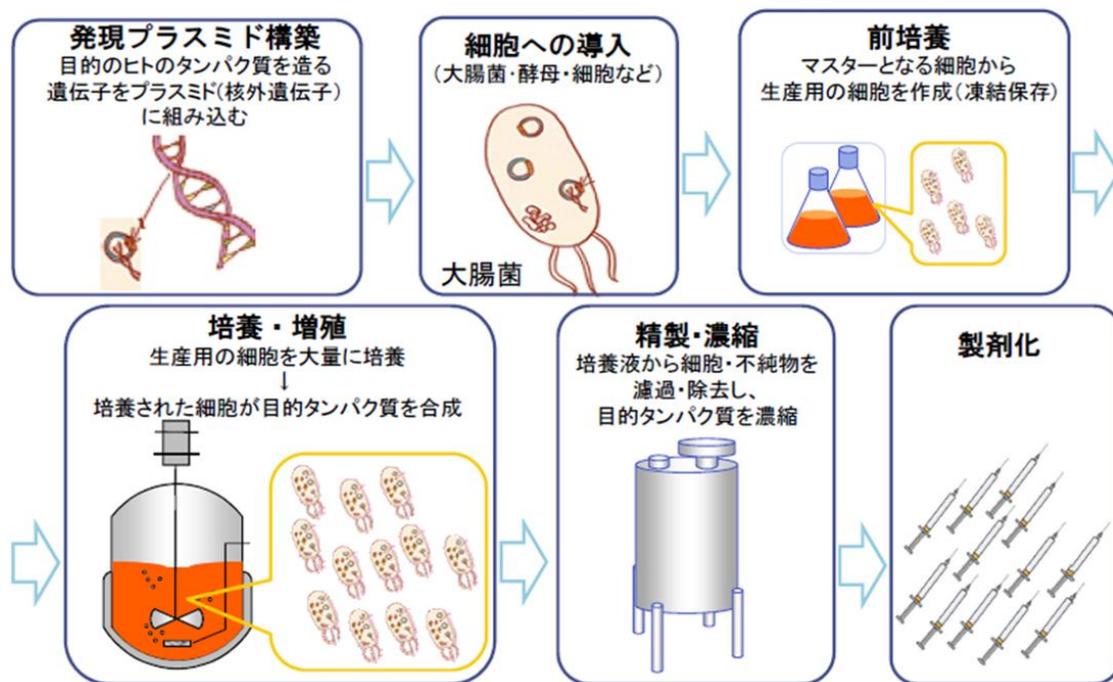
バイオ医薬品とは、生物（細胞）により生産されるタンパク質性医薬品である

<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

急速に開発が進むバイオ医薬品※

	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015 (承認年)
ホルモン サイトカイン	インスリン インターフェロン	ソマトロピン ベータ アルファ (NAMALWA) アルファ-2b アルファ (BALL-1) ベータ カンマ-1a	セルモロイキン テセロイキン	メカセルミン カルペリチド グルカゴン	インスリン リスプロ インスリン アスパルト インスリン グラルギン インターフェロン ベータ-1b インターフェロン アルファコン-1 ベグインターフェロン アルファ-2a ベグインターフェロンアルファ-2b	インスリン グルリジン インスリン テテムル ベグピソマント テリバラチド リラグルチド ソマトロピン後続 メトレレプチン	インスリン テグルテック インスリン グラルギン後続 テュラグルチド フィルグラスチム後続
酵素等		アルテプラゼ オクトコグ アルファ		パミテプラゼ モンテプラゼ イミグルセラゼ ルリオクトコグ アルファ	エブタコグ アルファ	アカルシターゼ ベータ ラロニターゼ アルカシターゼ アルファ アルグルコシターゼ アルファ イデュルスファーゼ カルスルファーゼ トロンボモデュリン アルファ	ラスプリカーゼ ノナコグ アルファ トルナーゼ アルファ ツロクトコグ アルファ アスホターゼ アルファ コラーゲナーゼ
抗体類		ムロモナブ-CD3		リツキシマブ トラスツスマブ パリスマブ インフリキシマブ ベシマブ	トシリスマブ ゲムツスマブ オゾカマイシン ヘバシスマブ イブリツモマブ アタリムマブ セツキシマブ	オマリスマブ ラニシスマブ チウキセタン デノスマブ モカムリスマブ セルトリスマブ ベゴル オファツムマブ ベルツスマブ トラスツスマブ エムタンシン プレツキシマブ ベドチン ナタリスマブ アレムツスマブ ニホルマブ セクキスマブ	ウステキシマブ コリムマブ カナキスマブ インフリキシマブ後続 イビリムマブ ラムシルマブ

最初のバイオ医薬品は「インスリン」

日本はバイオ医薬品の開発競争に後れを取った

※ここで挙げている、ホルモン、サイトカイン、酵素等、抗体類以外のバイオ医薬品もあります。
 (図表) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部作成

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

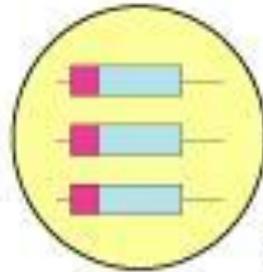
新規分子探索
(生理活性タンパクや抗原の同定)



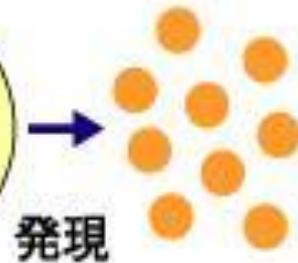
データベース



遺伝子
組換え体



組換え
タンパク



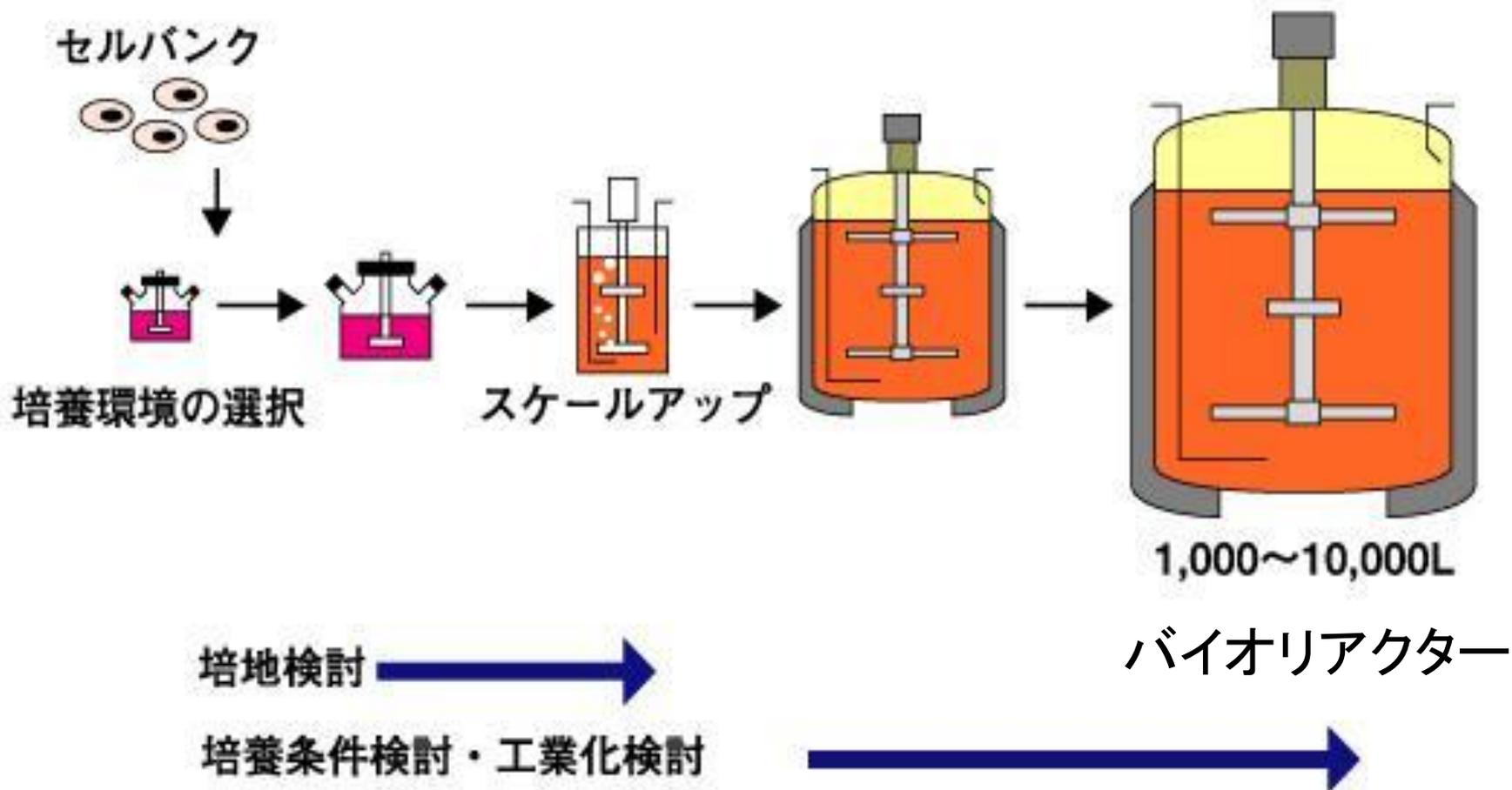
組換えタンパク評価

- 薬効
- 作用機序
- 安全性など

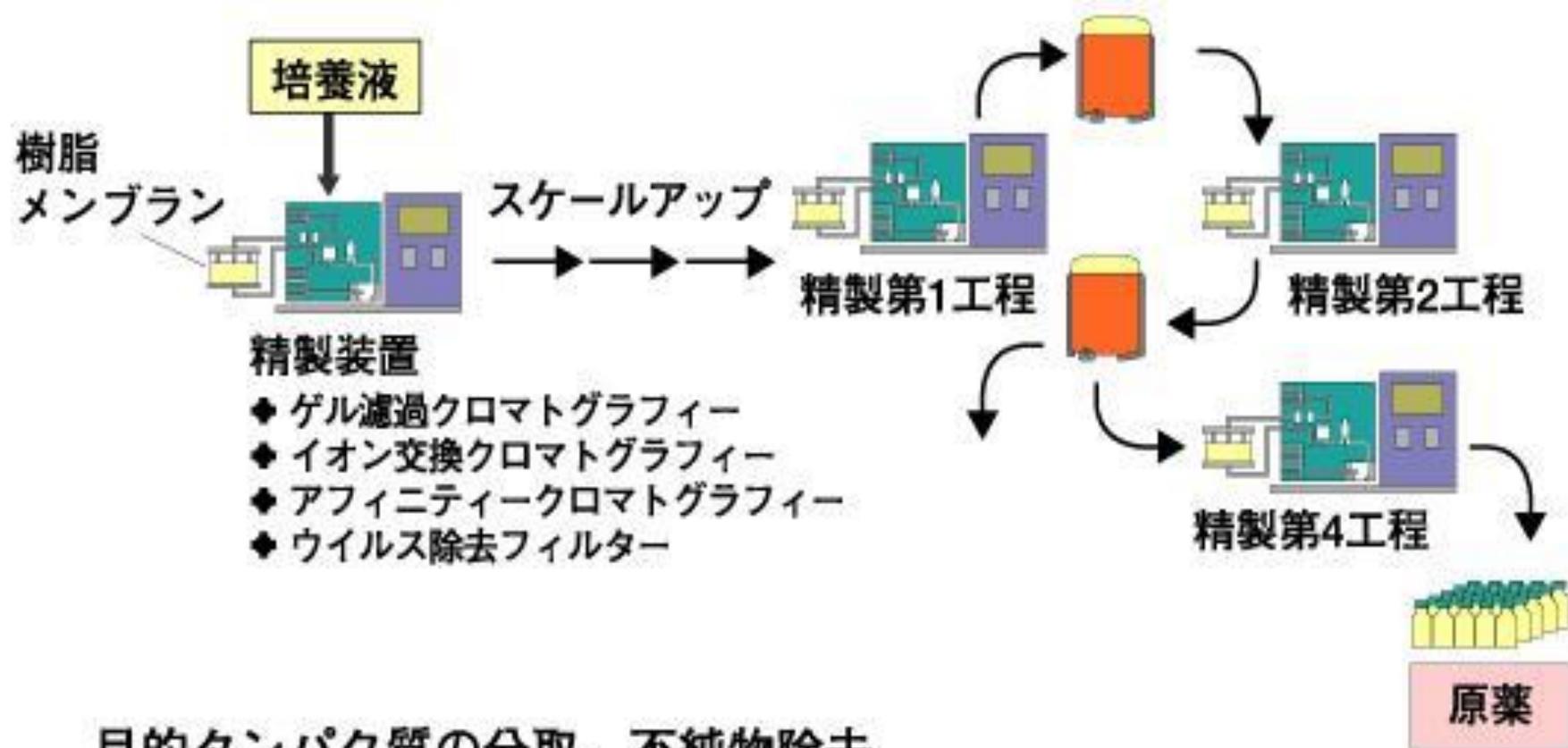
大腸菌、酵母、動物細胞など

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

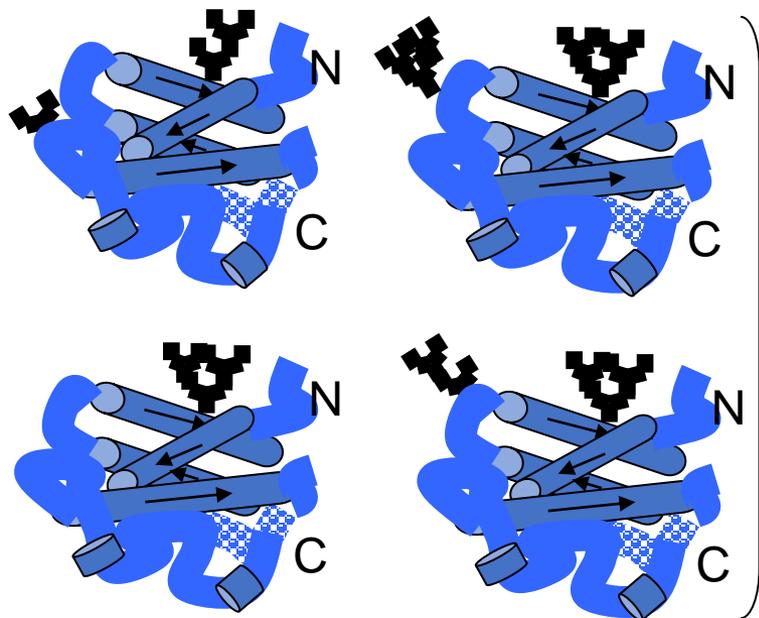
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物
保存中の目的物質分解・変性物も含む

・製造工程由来不純物

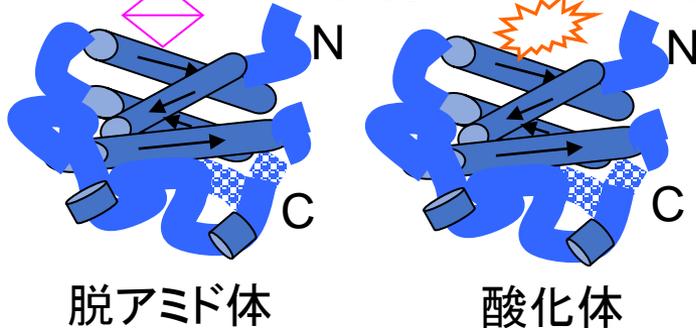
製造工程に由来する不純物。
細胞基材、細胞培養液、抽出・分離・加工・精製工程に由来する不純物

バイオ医薬品の品質特性

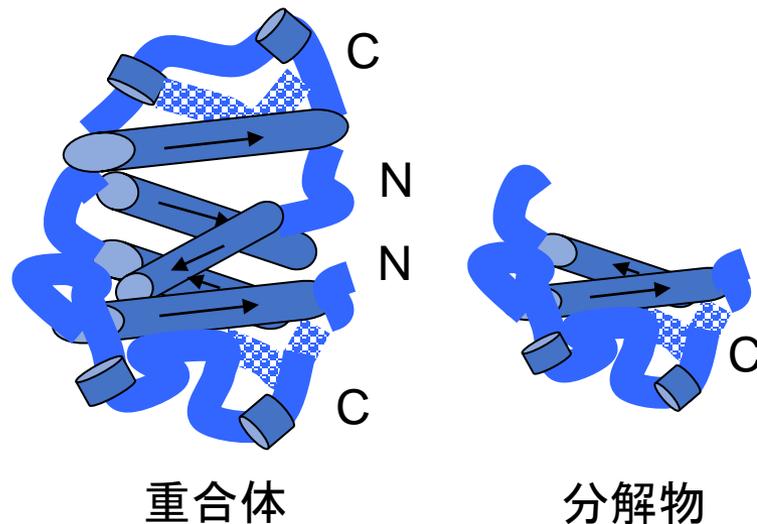
目的物質



目的物質関連物質

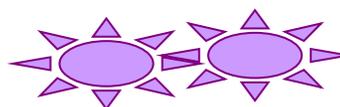
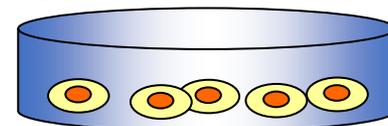


目的物質由来不純物



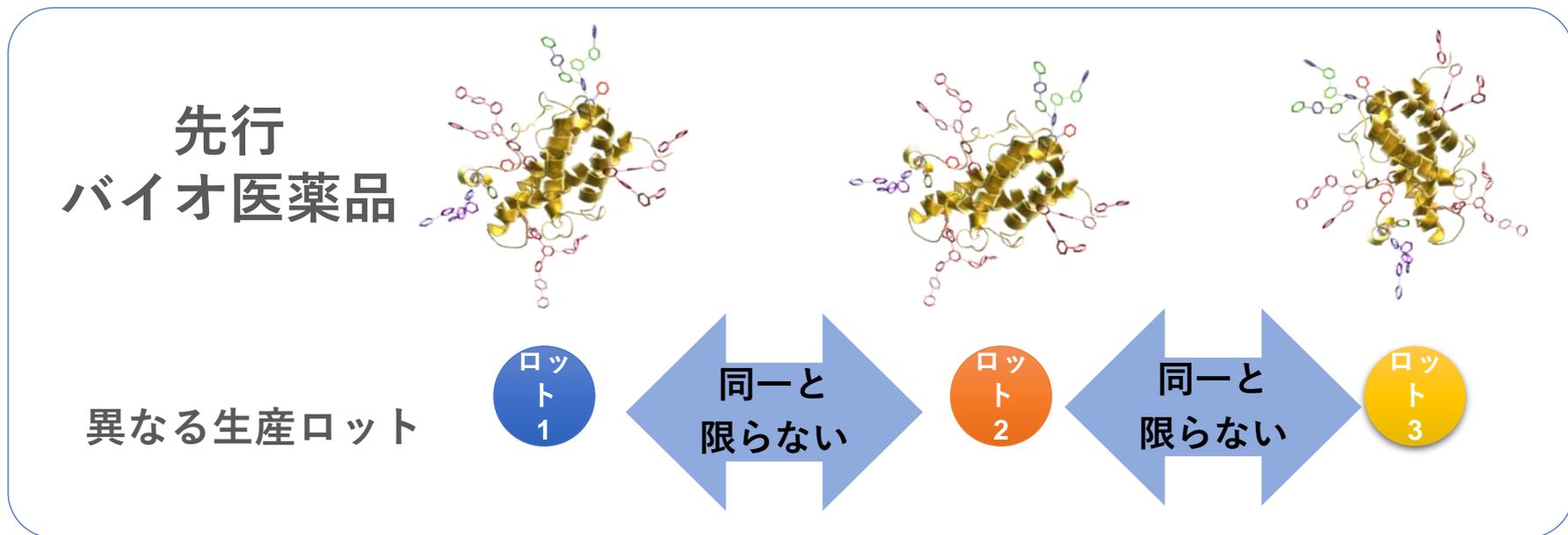
工場由来不純物

・宿主細胞蛋白質



感染因子など

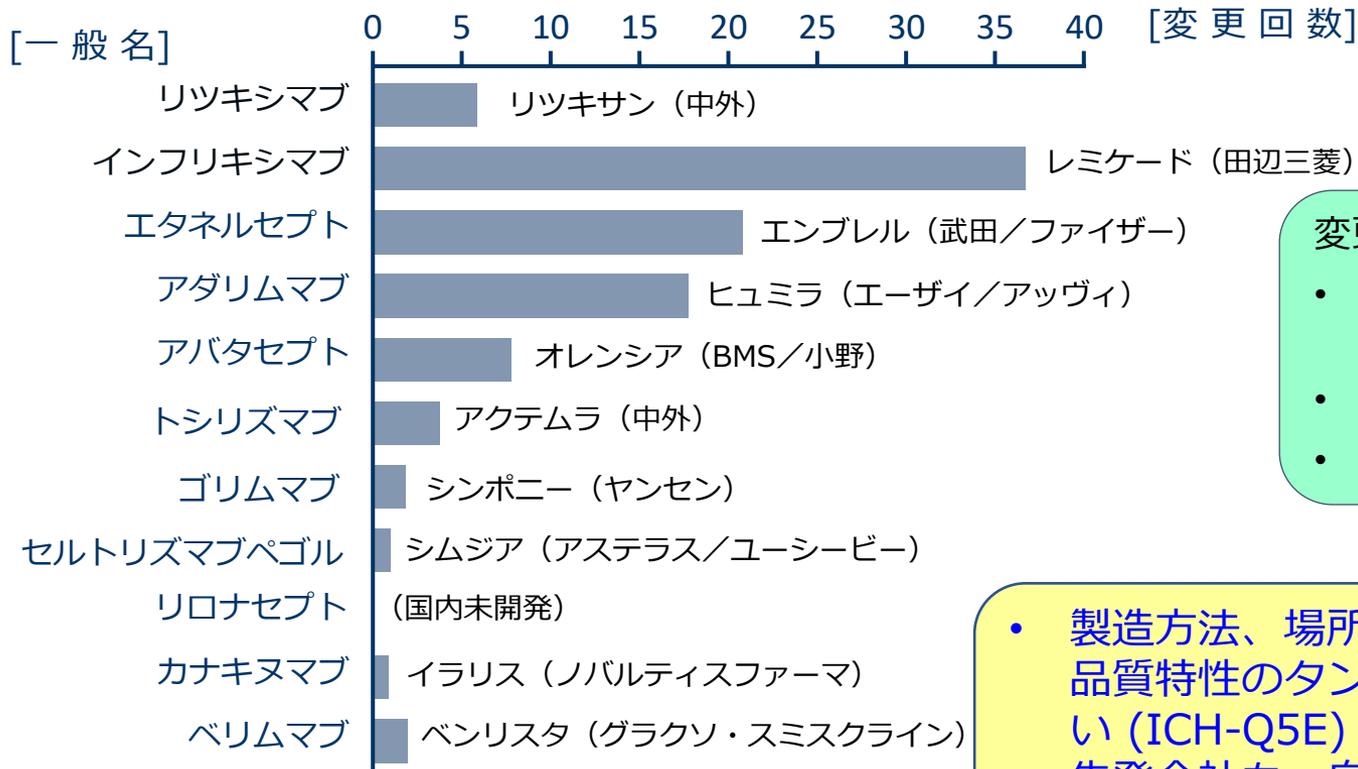
バイオ医薬品の特性上、 同じ製造工程であっても全く同一にはなり得ない



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

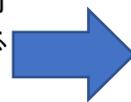


- 製造方法、場所等を変更すると同じ品質特性のタンパク質は製造できない (ICH-Q5E)
- 先発会社も、自社品のバイオシミラーを製造していることになる。

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

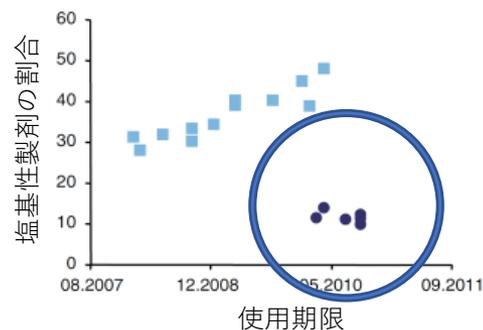


製剤の特性や生物活性に変化が生じる

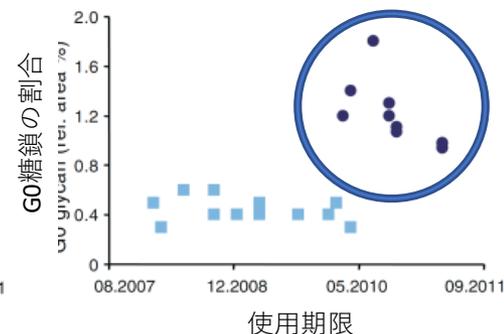
A



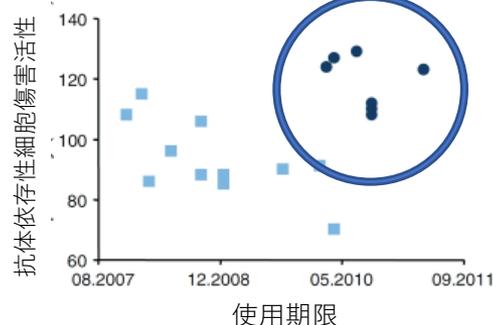
b 塩基性製剤の割合



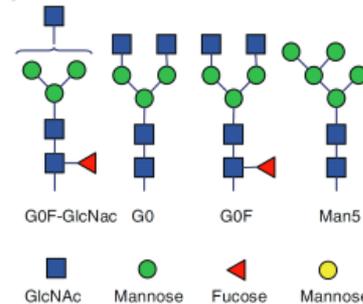
d 糖鎖構造



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つたとしても、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）

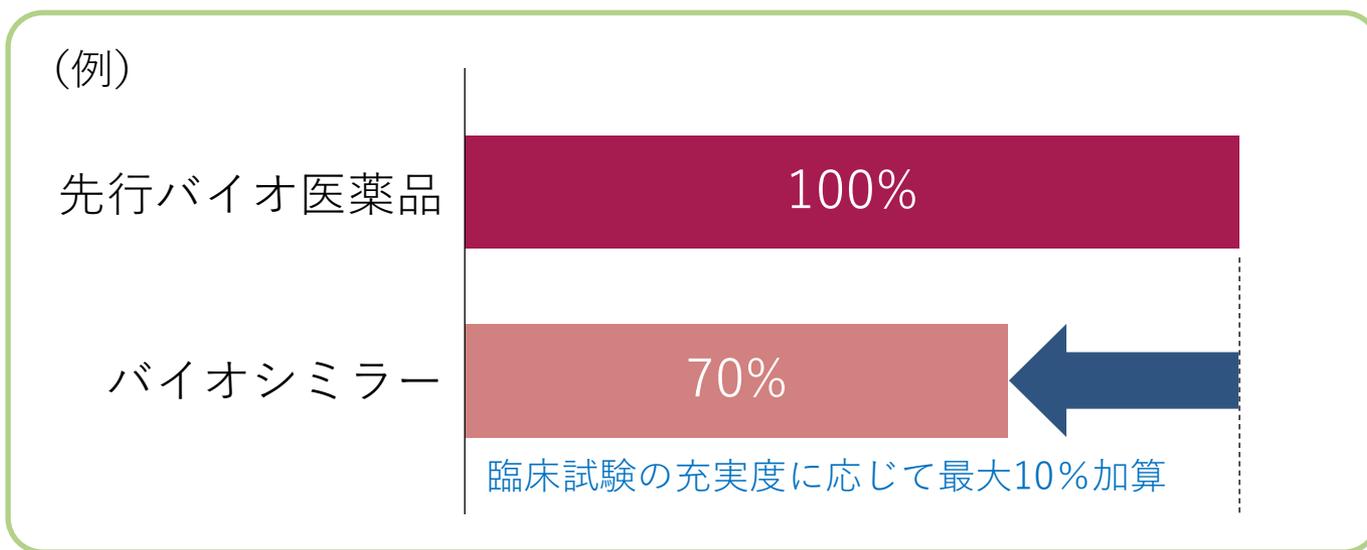
免疫原性：一般的に、抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼ぶ。バイオ医薬品は抗原として作用し、治療した患者で抗体の産生が誘導される場合があり、場合によっては有効性・安全性に悪影響を及ぼす可能性があるため、バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するためには、免疫原性について十分に理解し、評価することが重要。

（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

バイオ後続品使用による薬剤費軽減の例①

数値は試算値

一般名 (分類)	主な使用例	(上段) 先行バイオ 医薬品薬価 (下段) バイオ後続 品薬価	試算	
			使用条件	(上段) 先行バイオ医薬品の 薬剤費 (下段) バイオ後続品使用に よる薬剤費軽減額*
フィルグラスチム (G-CSF)	乳癌化学療法 における好中球減 少症への使用	75 μ gシリンジ 7,536円 4,069円	1クール2回 75 μ g ^{*1}	4クール 60,288円 約27,700円軽減
インスリン グラルギン (インスリン類)	糖尿病	300単位1筒 1,431円 915円	毎日 20単位 ^{*2}	1か月 2,862円 約1,000円軽減
エタネルセプト (TNFR-Fc)	関節リウマチ、 若年性特発性関節 炎	25mg1筒 15,746円 9,249円	週2回 25mg ^{*3}	1か月 125,968円 約51,976円軽減

【使用条件の補足】

*1：好中球減少症の患者（150cm、45kg）に対し、1クールで75 μ gを2回、初回から4クールで計8回投与したと仮定

*2：糖尿病の患者に対し、1日20単位、1か月で30回投与したと仮定

*3：関節リウマチの患者に対し、25mgを週に2回、1か月に計8回投与したと仮定

※薬剤費軽減額（100円未満は切り捨て、2018年8月時点の薬価で計算）

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

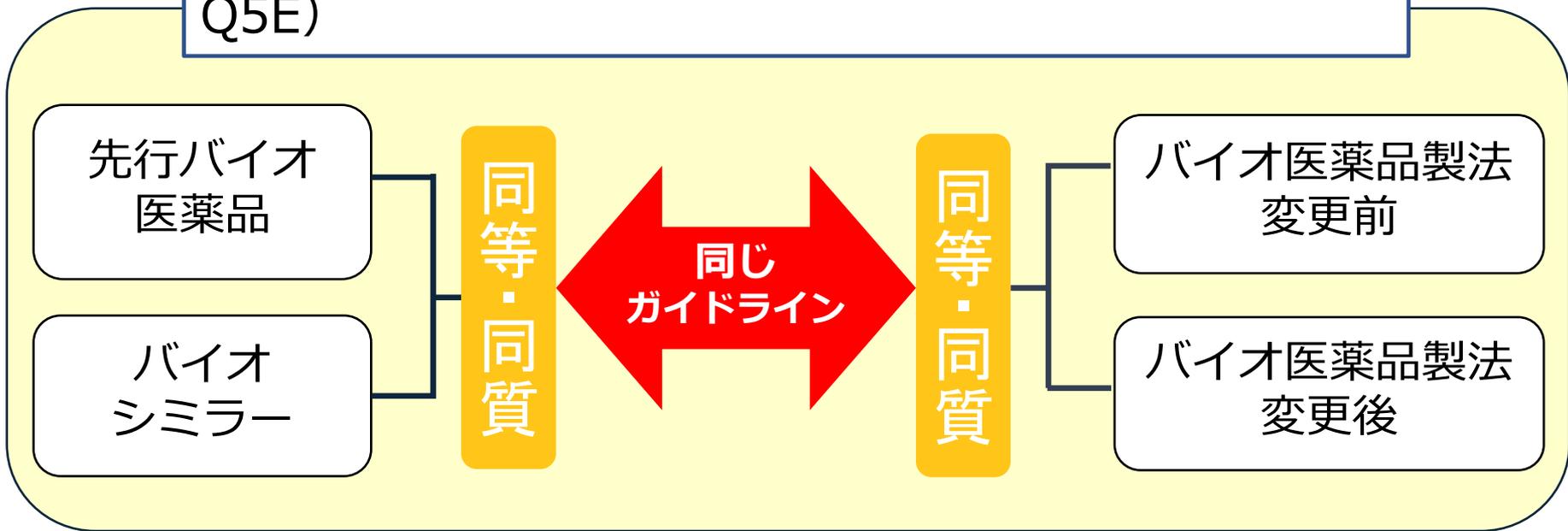
- 同等性・同質性の評価の目標

- 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。

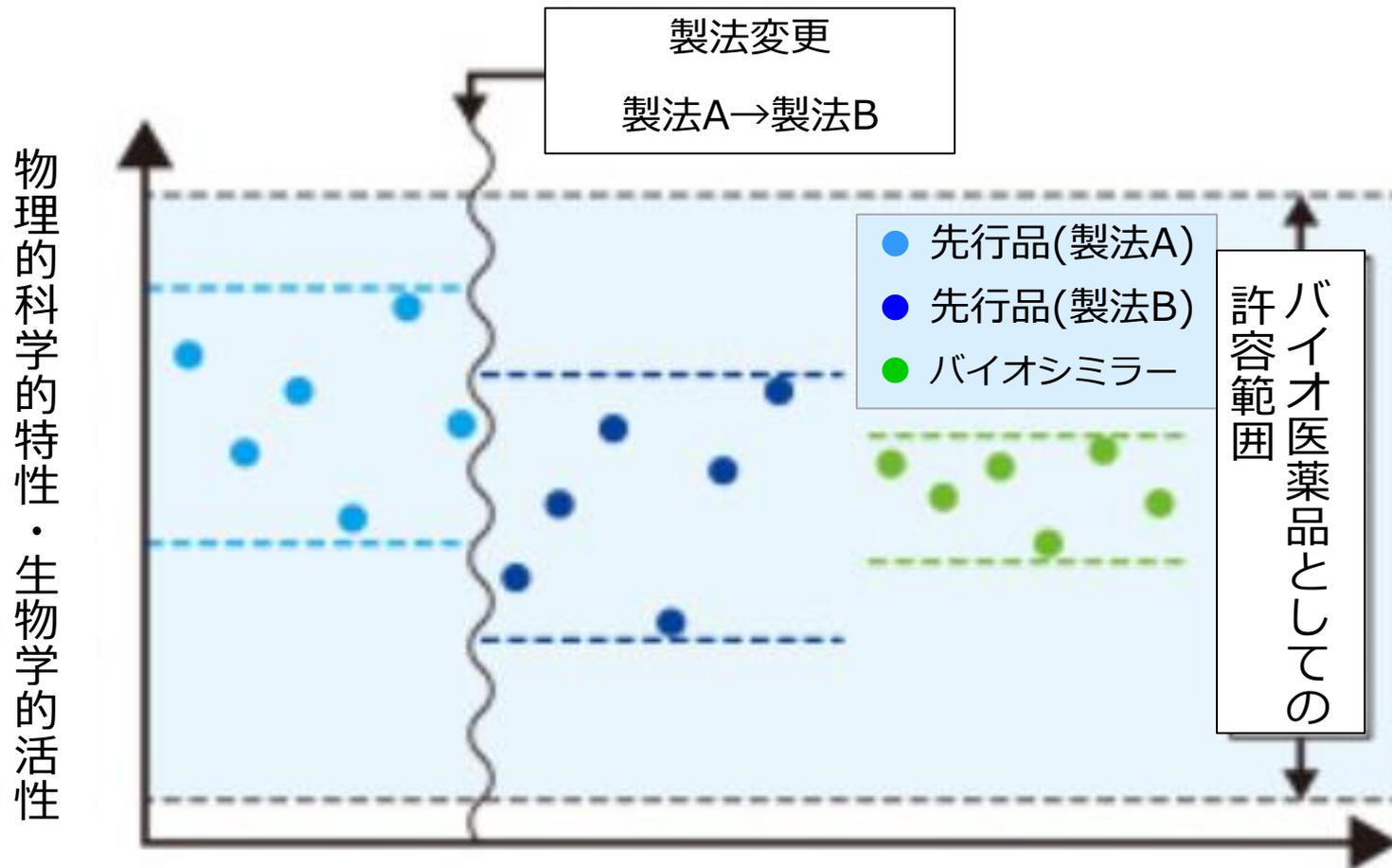
バイオ製剤（応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価（ICH-Q5E）



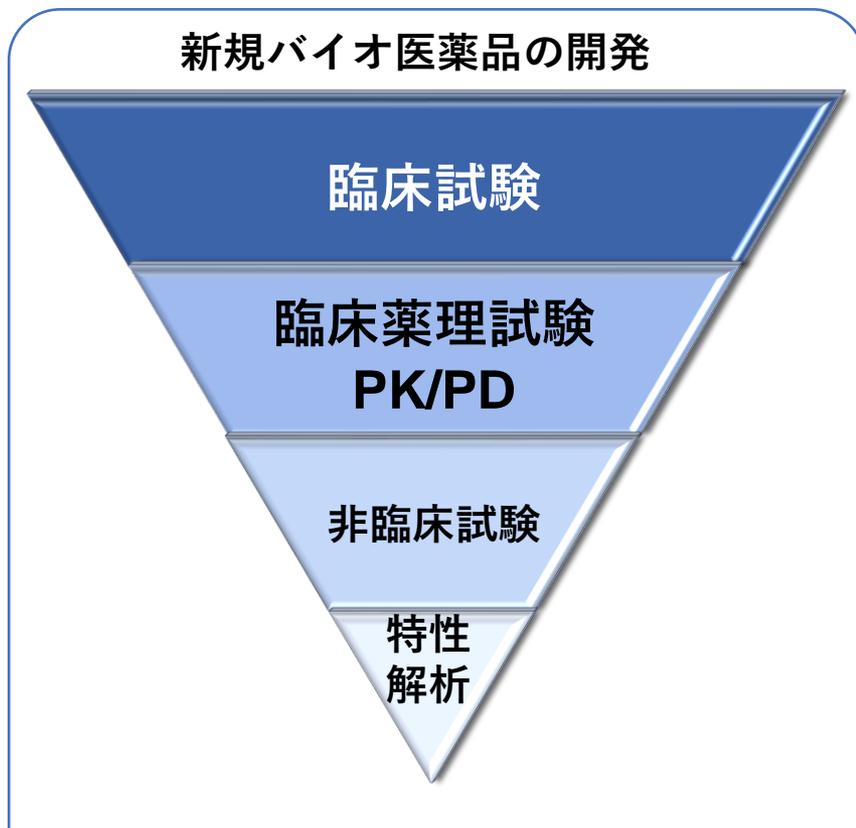
先行バイオ医薬品とバイオシミラー、バイオ医薬品の変更前後の同等性/同質性評価は**同じガイドライン**で評価されている。

バイオ医薬品の変動性とバイオシミラー

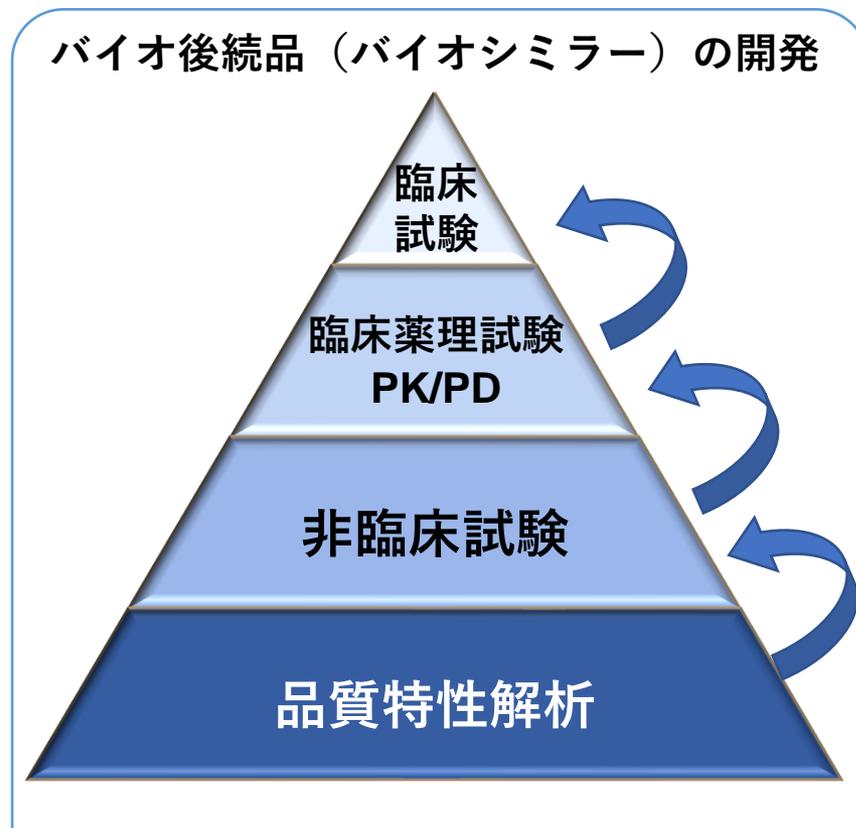
先行バイオ医薬品内のばらつき、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの差、
バイオシミラー内のばらつきは、全てバイオ医薬品としての許容範囲内にある



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

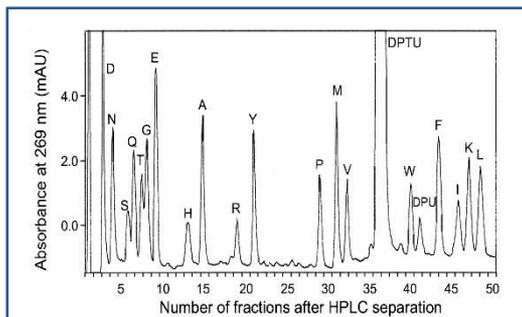
微生物限度試験

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

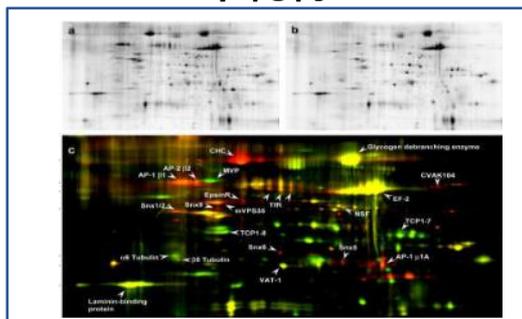
さらに、バイオシミラーの開発時には、臨床試験を実施し（先行バイオ医薬品が対照薬）、市販後には製造販売後調査（使用成績調査）を実施して、有効性安全性に差がないことを確認する

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

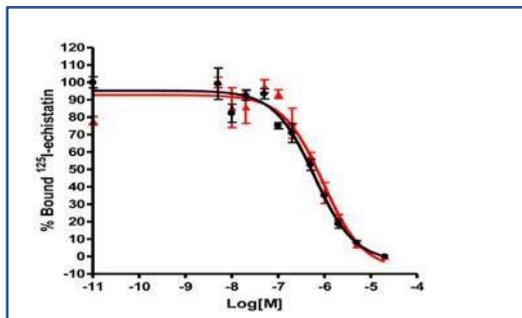
一次配列



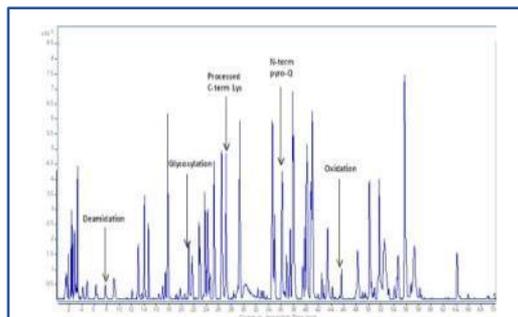
不純物



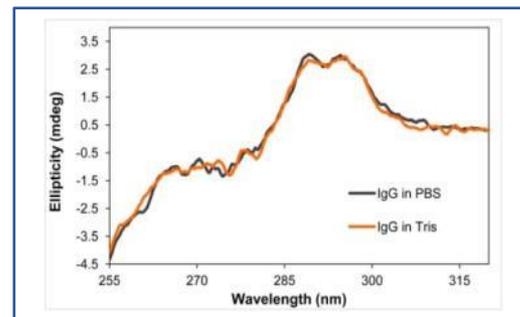
標的分子への結合



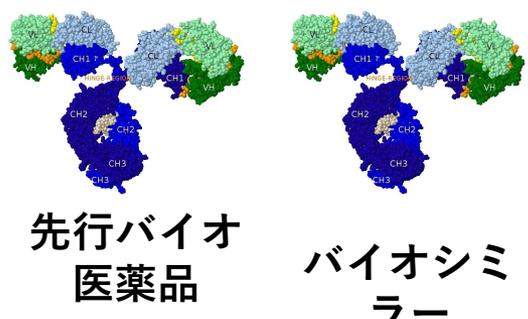
高次構造



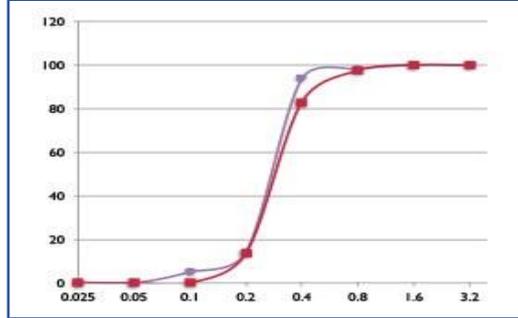
ペプチドマッピング



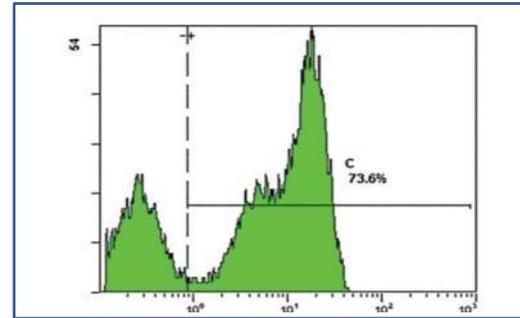
糖鎖構造



生物活性



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

パート バイオシミラーと 臨床試験の例



(例) 慢性関節リウマチ患者に対するバイオシミラーの臨床試験

慢性関節リウマチのバイオシミラーの臨床試験を例に

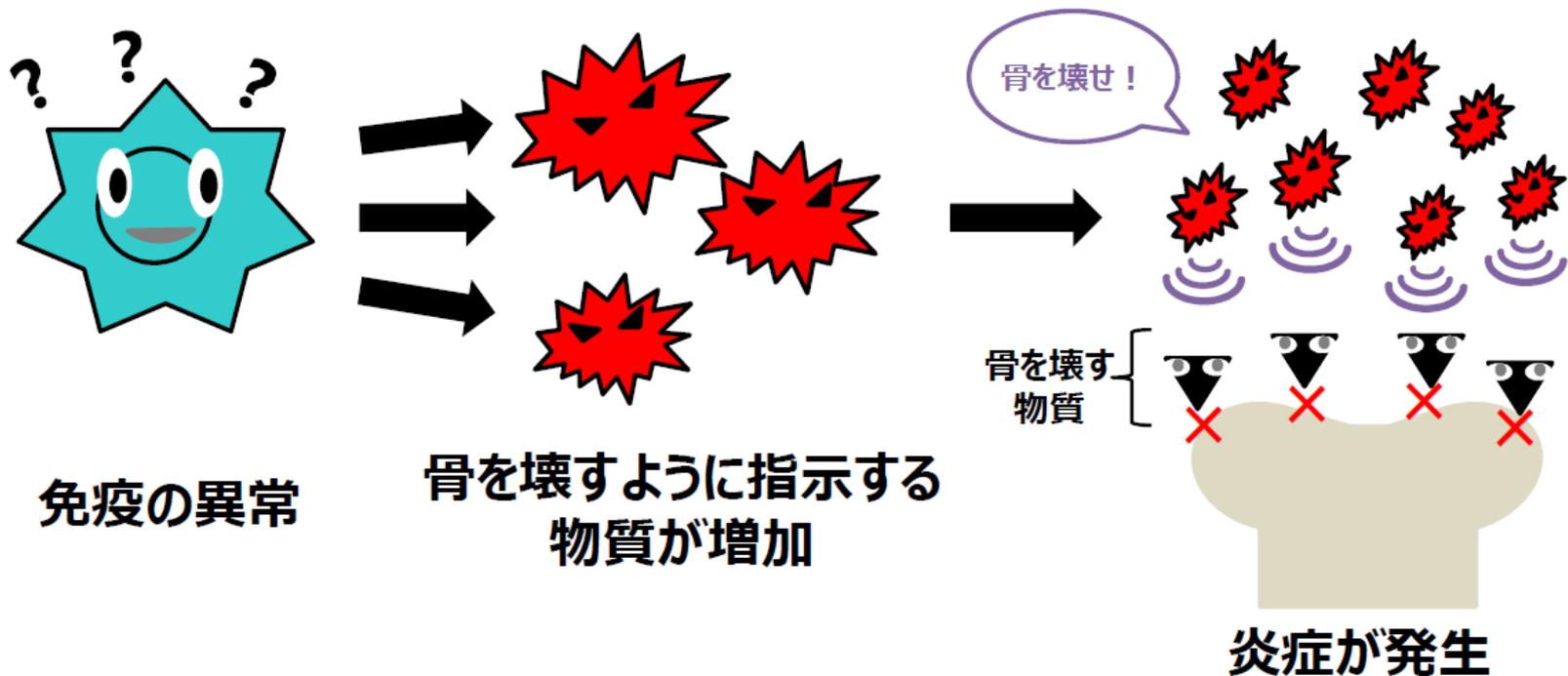
- ルノワールは慢性関節リウマチに悩んでいた



手指の尺側変位

関節リウマチとは？

- 免疫に異常が生じ、自分自身の手や足の関節を攻撃してしまう病気
- 30代～50代の患者（特に女性）が多い



バイオ医薬品による関節リウマチの治療の例

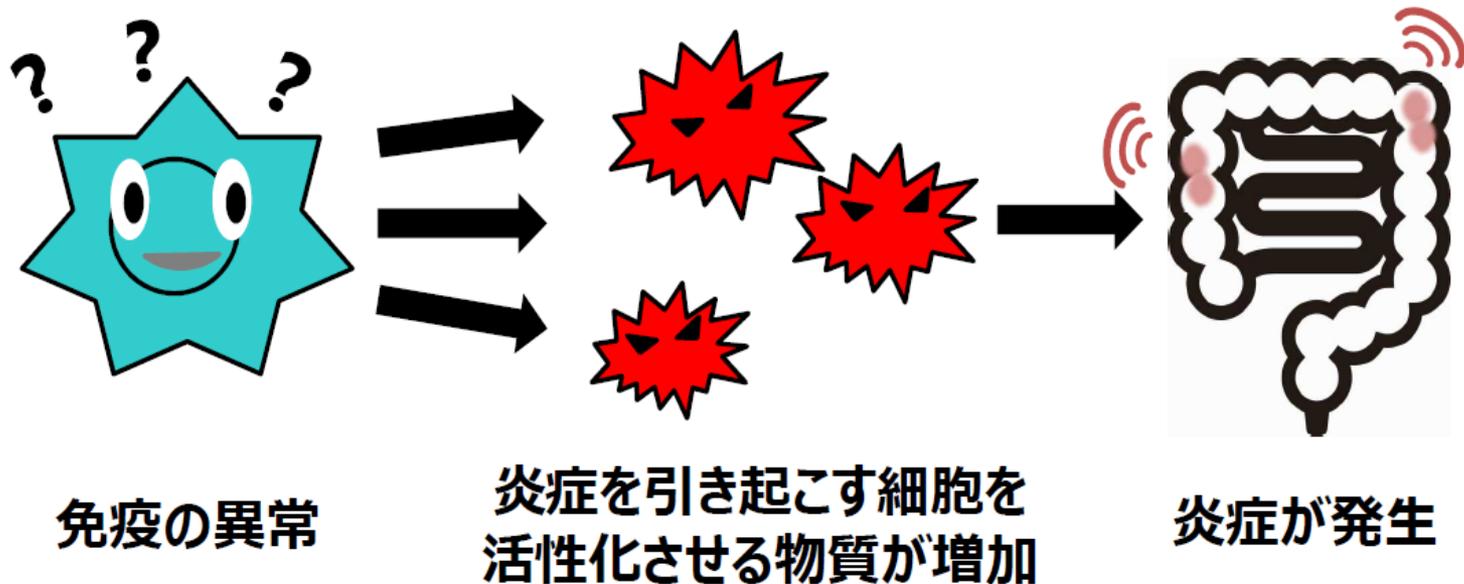


※関節リウマチの治療に使われるバイオ医薬品の多くは、「骨を壊すように指示する物質」に直接結合して妨害しますが、別の方法で作用するバイオ医薬品もあります。

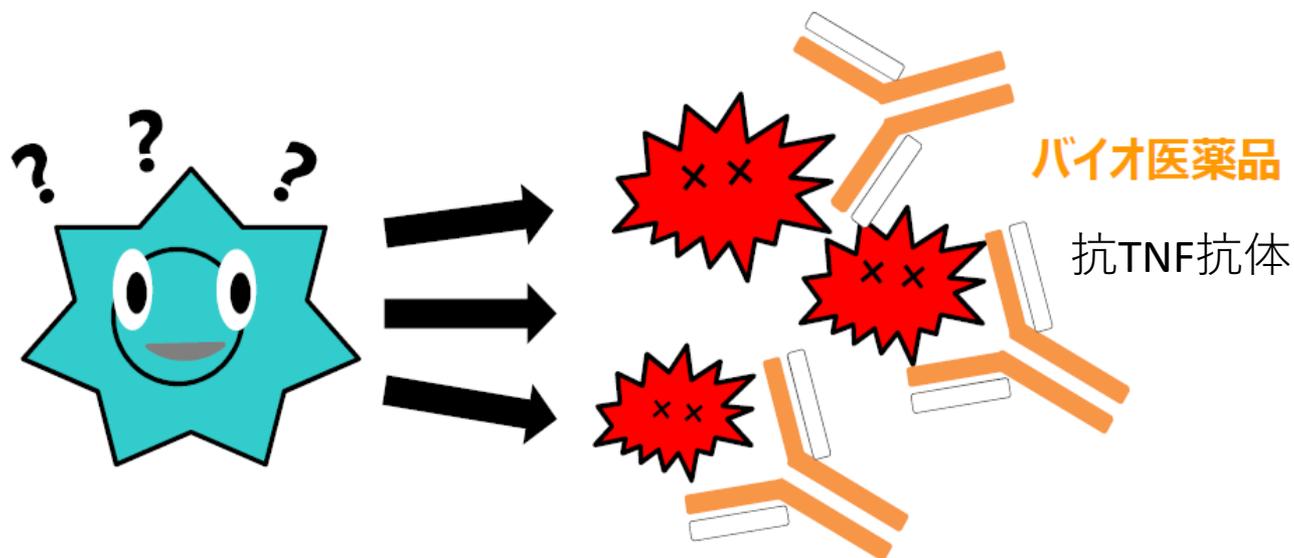
(図表) あゆみ製薬(株)HP (<https://www.ayumi-pharma.com/ja/healthcare/biosimilar/biomedicine.html>, 2018年9月28日参照) より作成

クローン病とは？ ※

- 免疫に異常が生じ、小腸や大腸などに炎症や潰瘍を引き起こす細胞を活性化してしまう、国指定の難病
- 10代～20代の患者が多い



バイオ医薬品によるクローン病の治療



炎症を起こす原因を直接抑える

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

現在14
成分

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

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 α モノクローナル抗体	抗TNF α 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 α	TNF α	TNF α /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。



アダリムマブBS 「FKB」 の 臨床試験



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 α 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[®]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〉

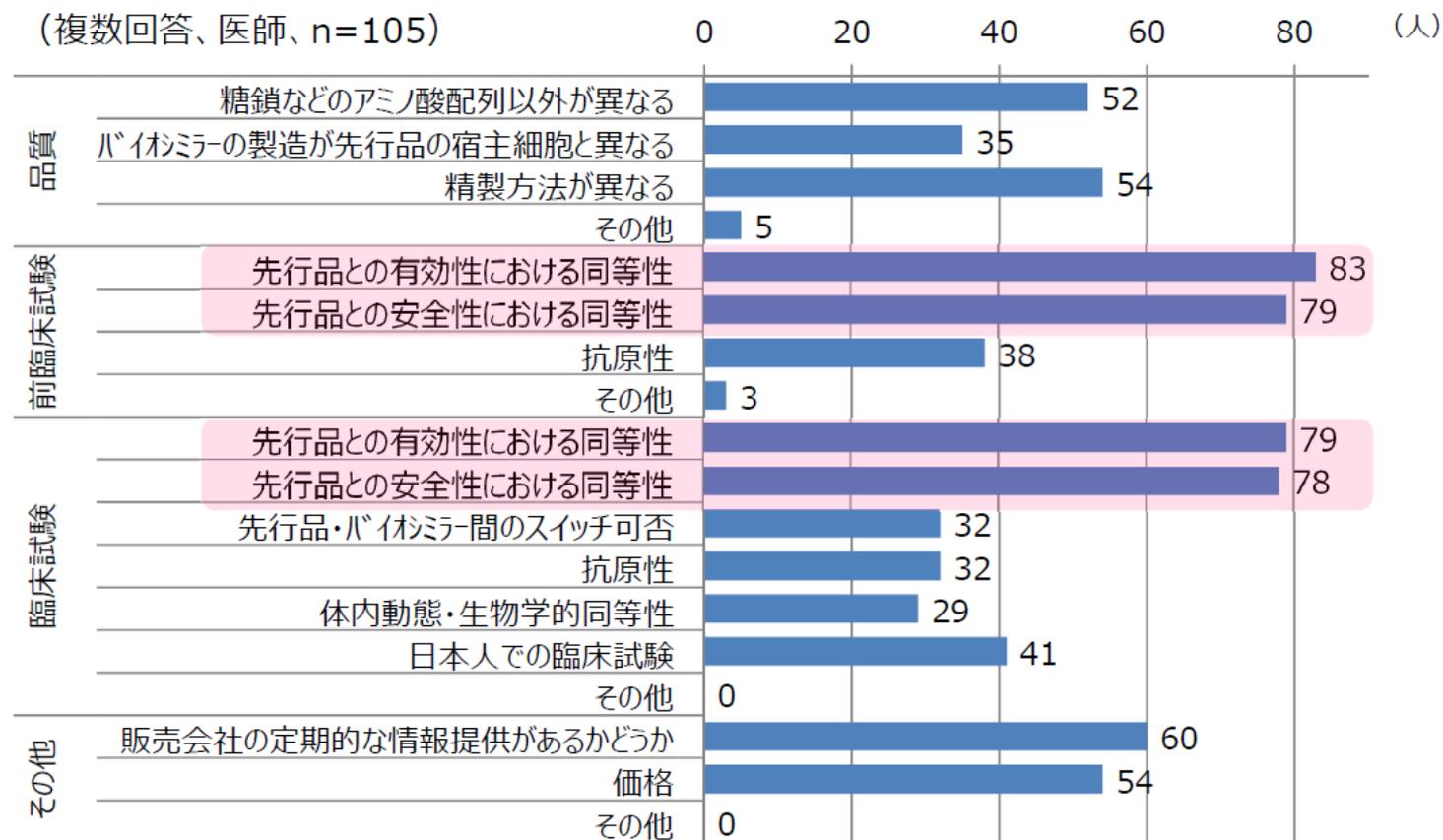
- 5.6 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 [1.4、1.5 参照]

〈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。

【医師】バイオシミラーの気になる点

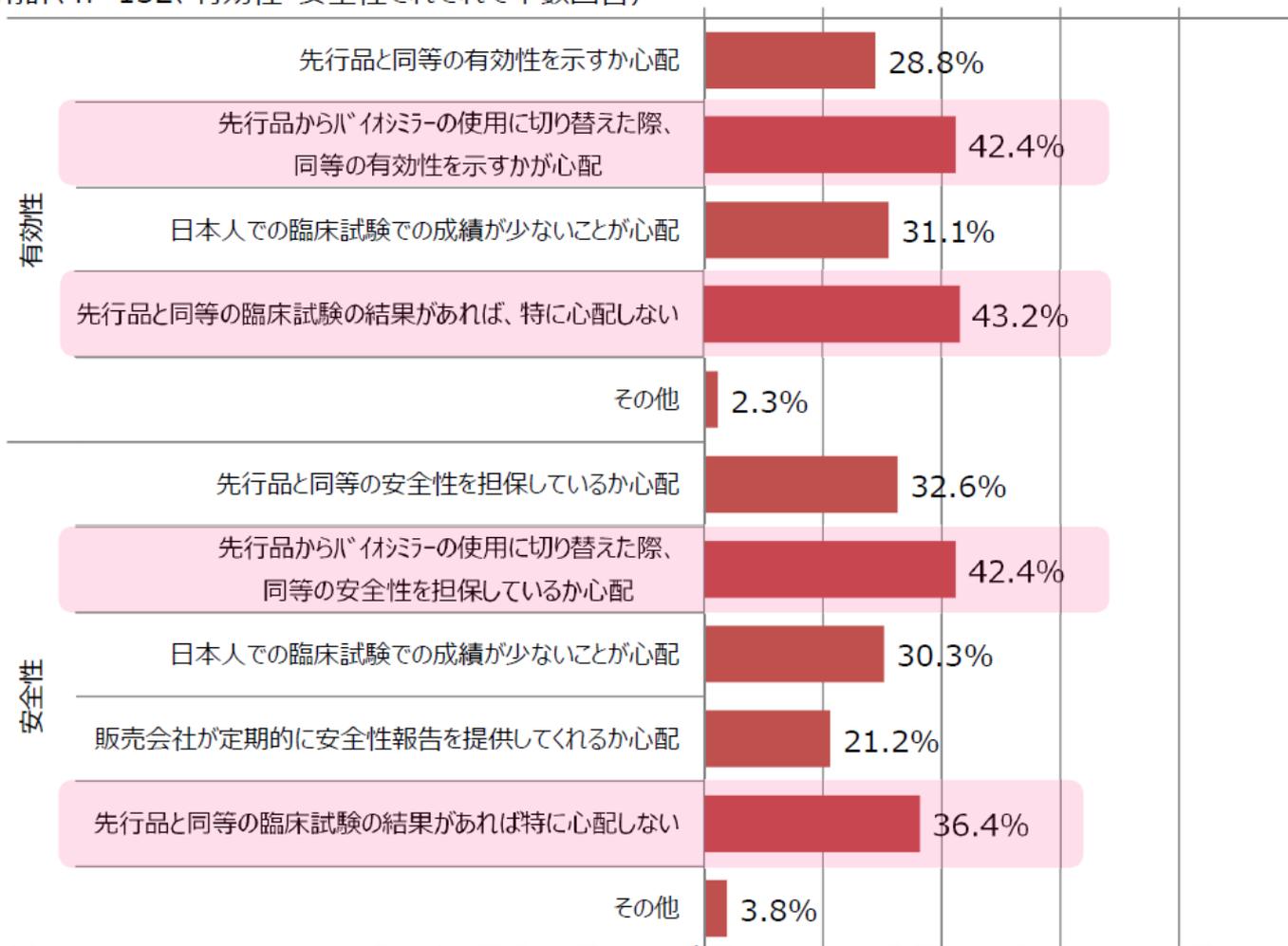


医師は、先行バイオ医薬品との同等性を気にしている

(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

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^注）**、**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^{注)}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^{注)} 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^{注)} 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、^{注) 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤} 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^注群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

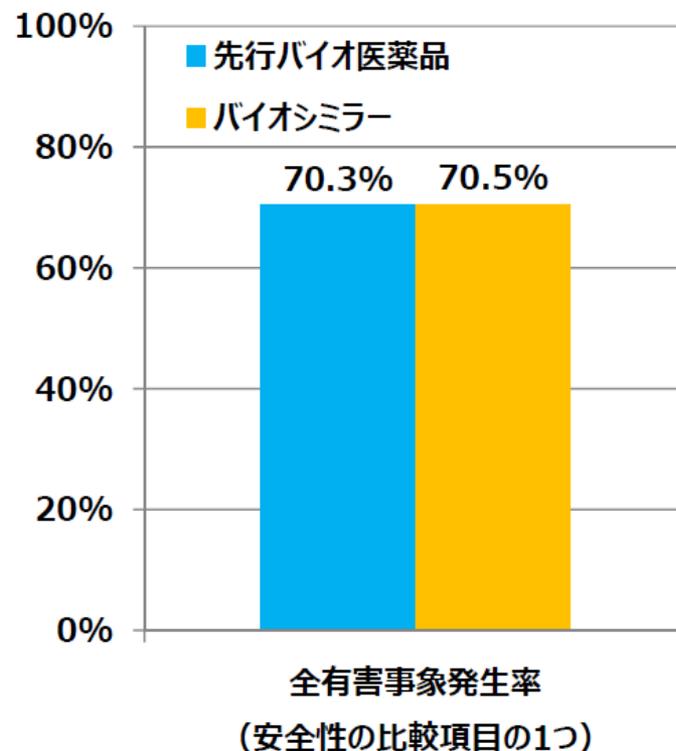
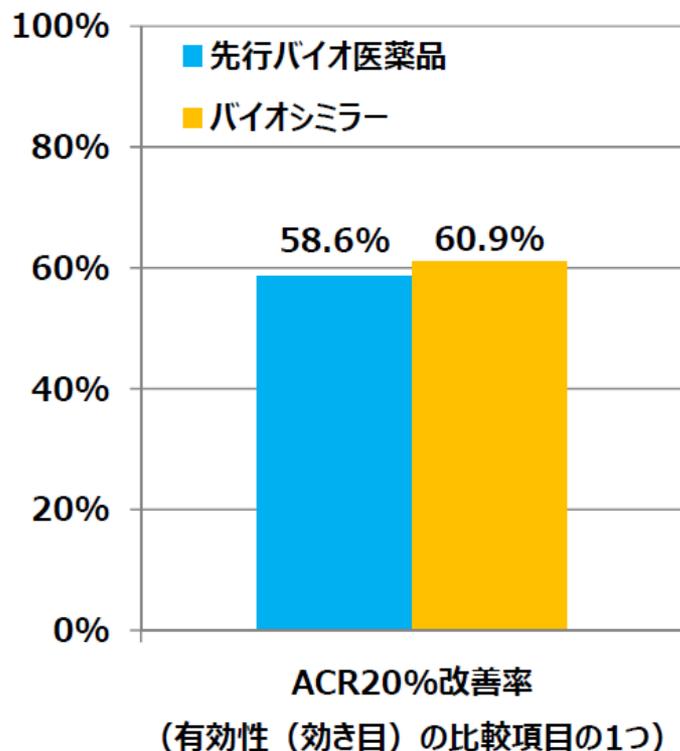
投与方法：無作為に本剤投与群（本剤群）366例と先行バイオ医薬品^注群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品^注40mgを2週に1回24週間反復投与

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）

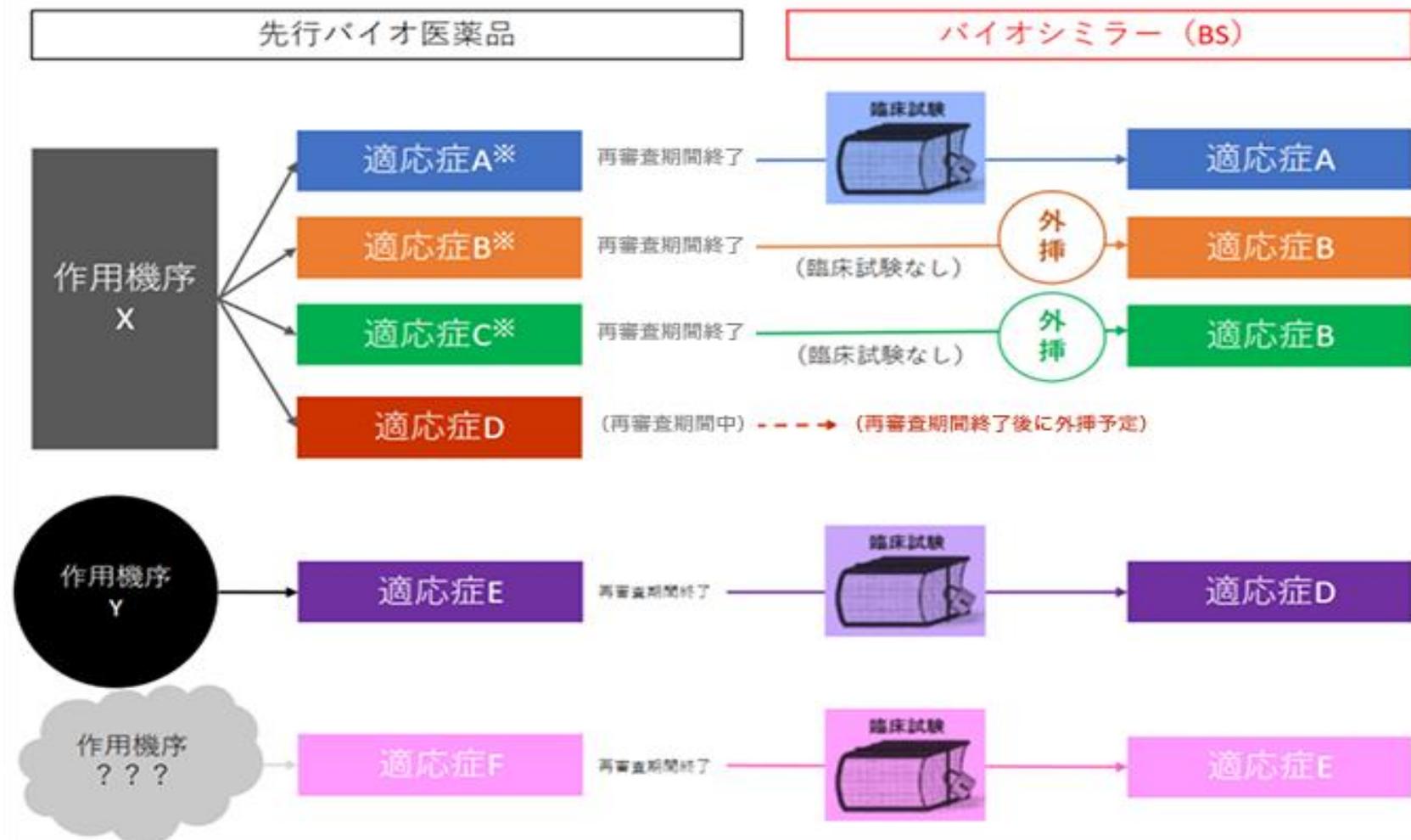
先行バイオ医薬品とバイオシミラーの比較（抗リウマチ薬の例）※



※「ACR20%改善率」は関節リウマチの症状が一定程度改善（ACR20%改善）した患者の割合を示しています。この試験では開始から30週時点で、先行バイオ医薬品を使用した304例のうち178例（58.6%）、バイオシミラーを使用した302例のうち184例（60.9%）が「ACR20%改善」と評価されました。また、「全有害事象発生率」は試験期間中に何らかの好ましくない病気やその兆候が生じた患者の割合を示しています。この試験では、先行バイオ医薬品を使用した300例のうち211例（70.3%）、バイオシミラーを使用した302例のうち213例（70.5%）で何らかの有害な事象が生じました。

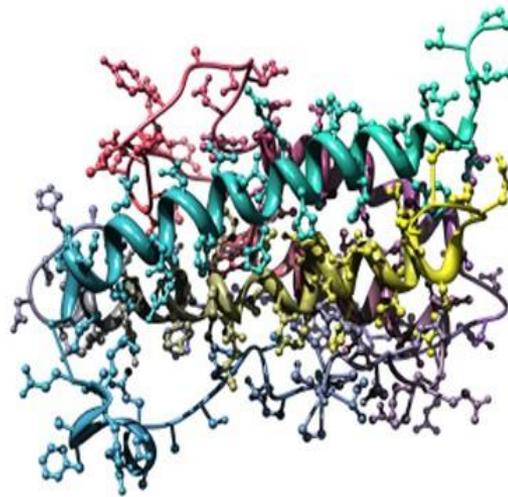
（図表）インフリキシマブ後続1審査報告書より作成

バイオシミラーの適応の「外挿」とは？



パート 3

バイオシミラー普及を阻む3つのカベ

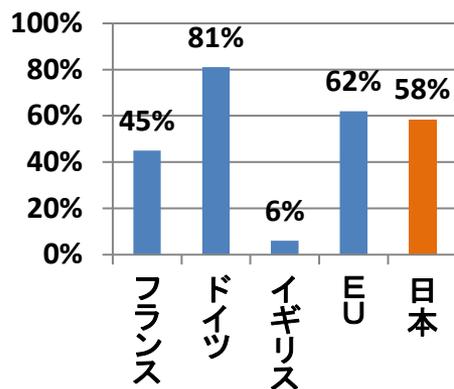


成長ホルモン

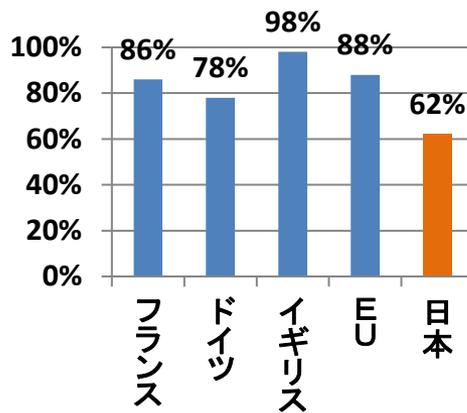
バイオシミラー浸透率の日欧比較

(2016年 / 数量ベース)

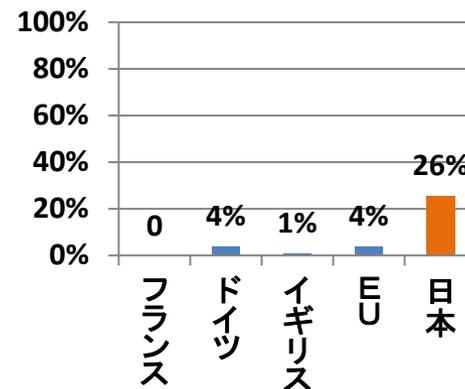
エポエチンアルファBS



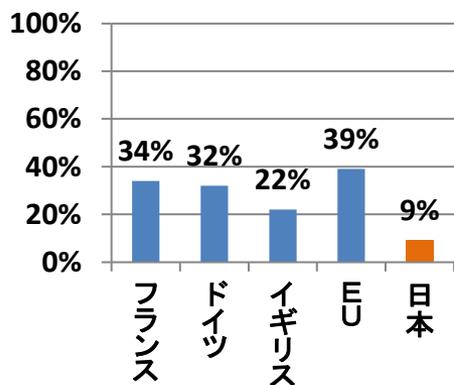
フィルグラスチムBS



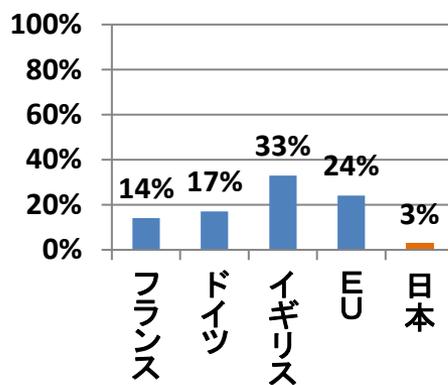
インスリンラルギンBS



ソマトロピンBS

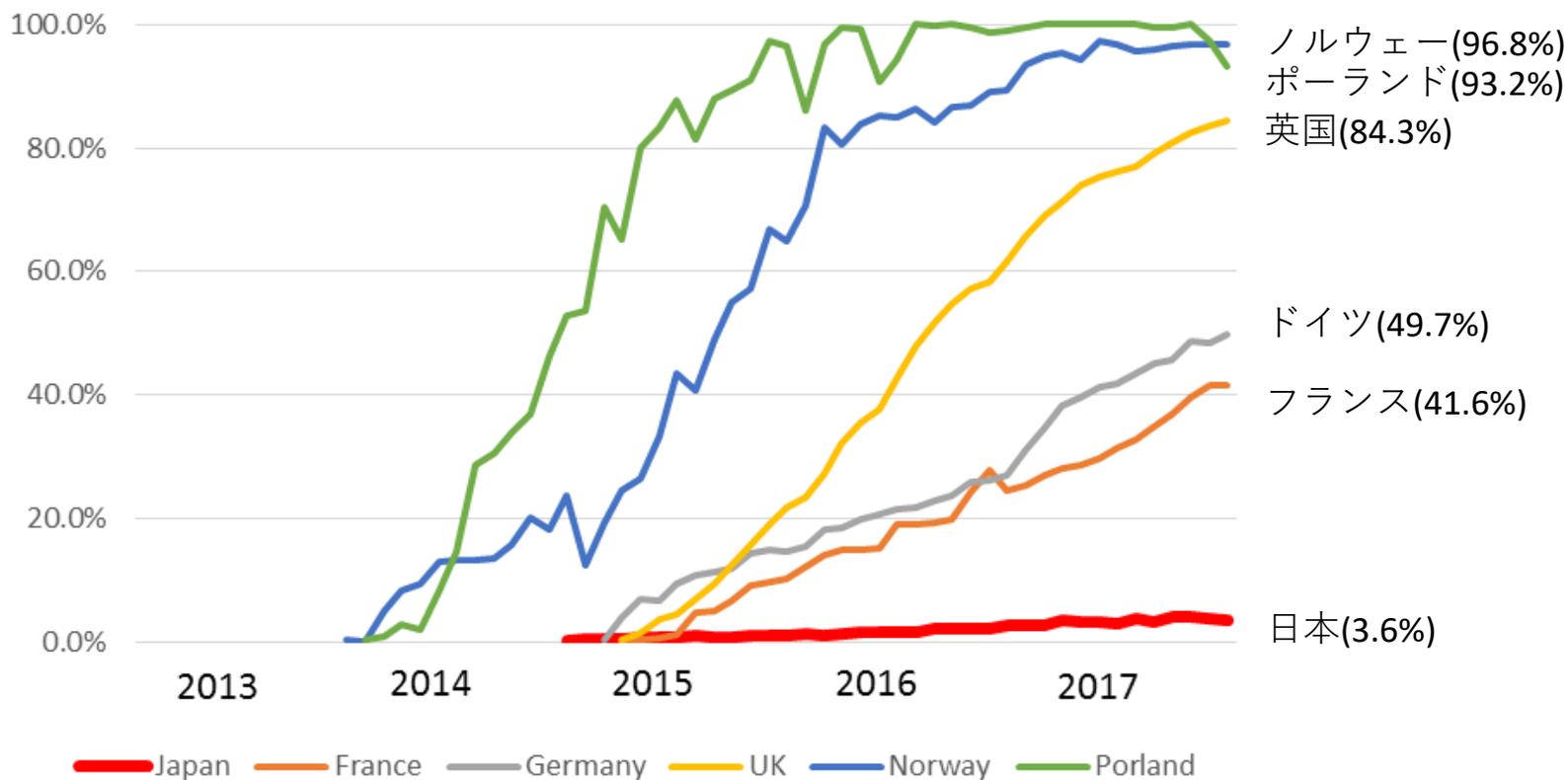


インフリキシマブBS



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】

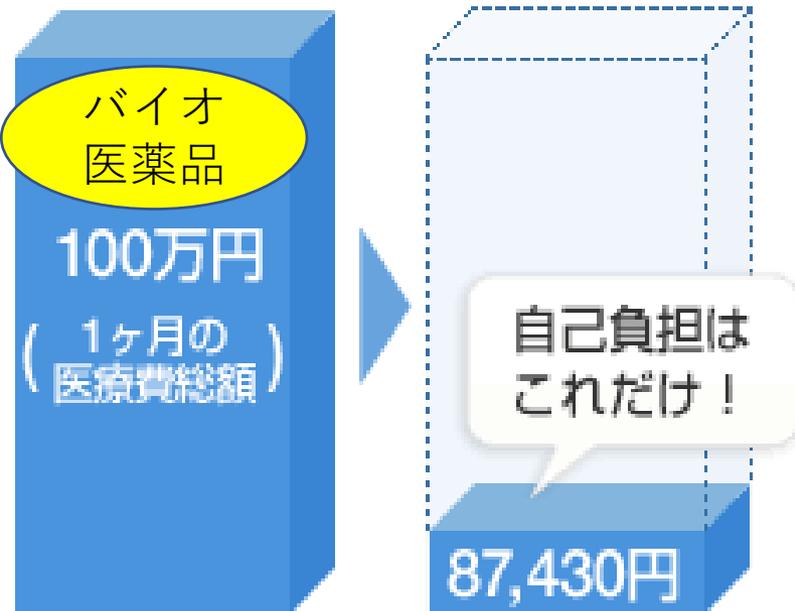


バイオシミラーの普及を阻む3つの課題

- ①高額療養費・公費負担のカベ
- ②医療従事者と患者の理解不足
- ③医療機関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

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

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

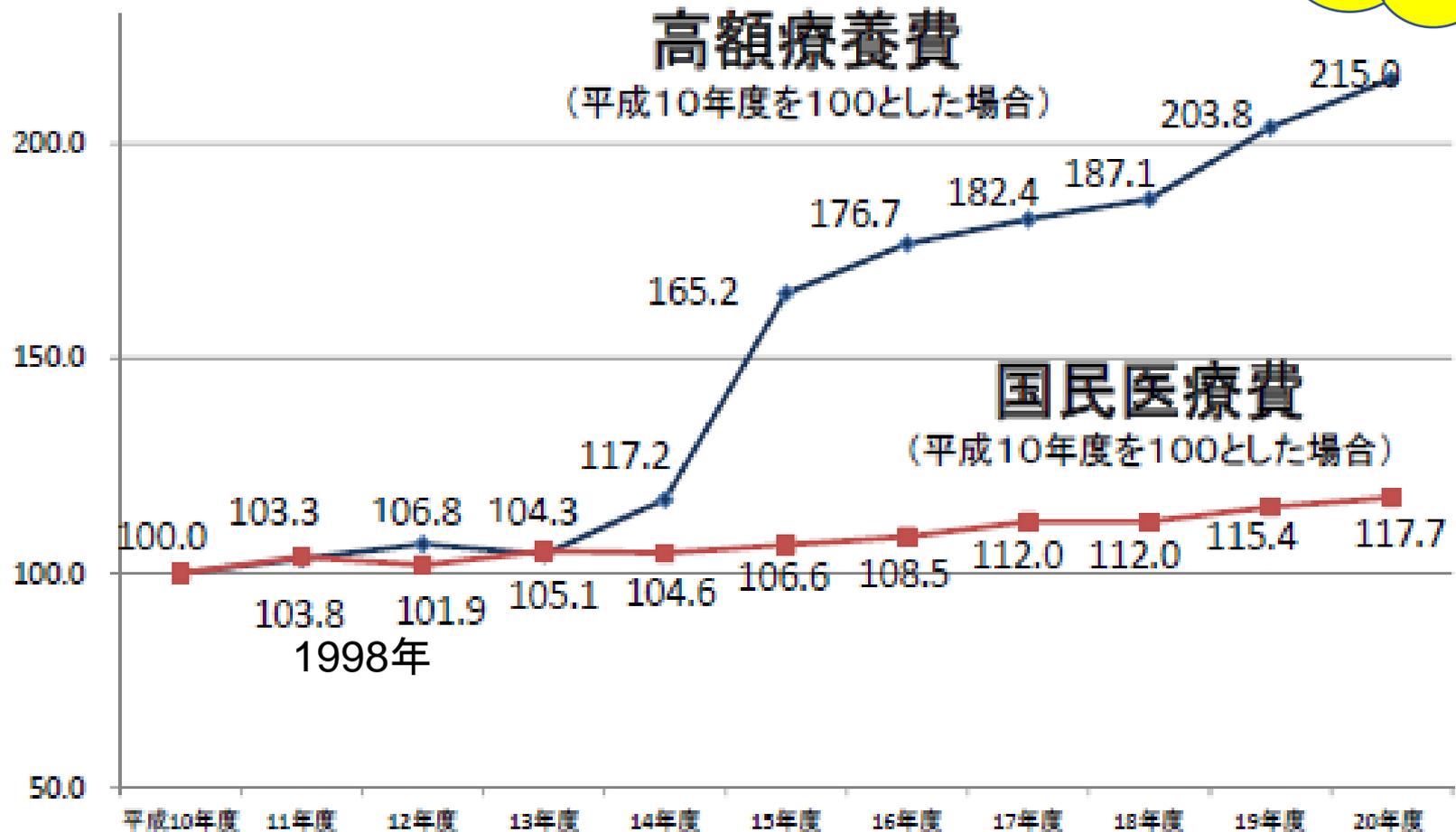
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※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

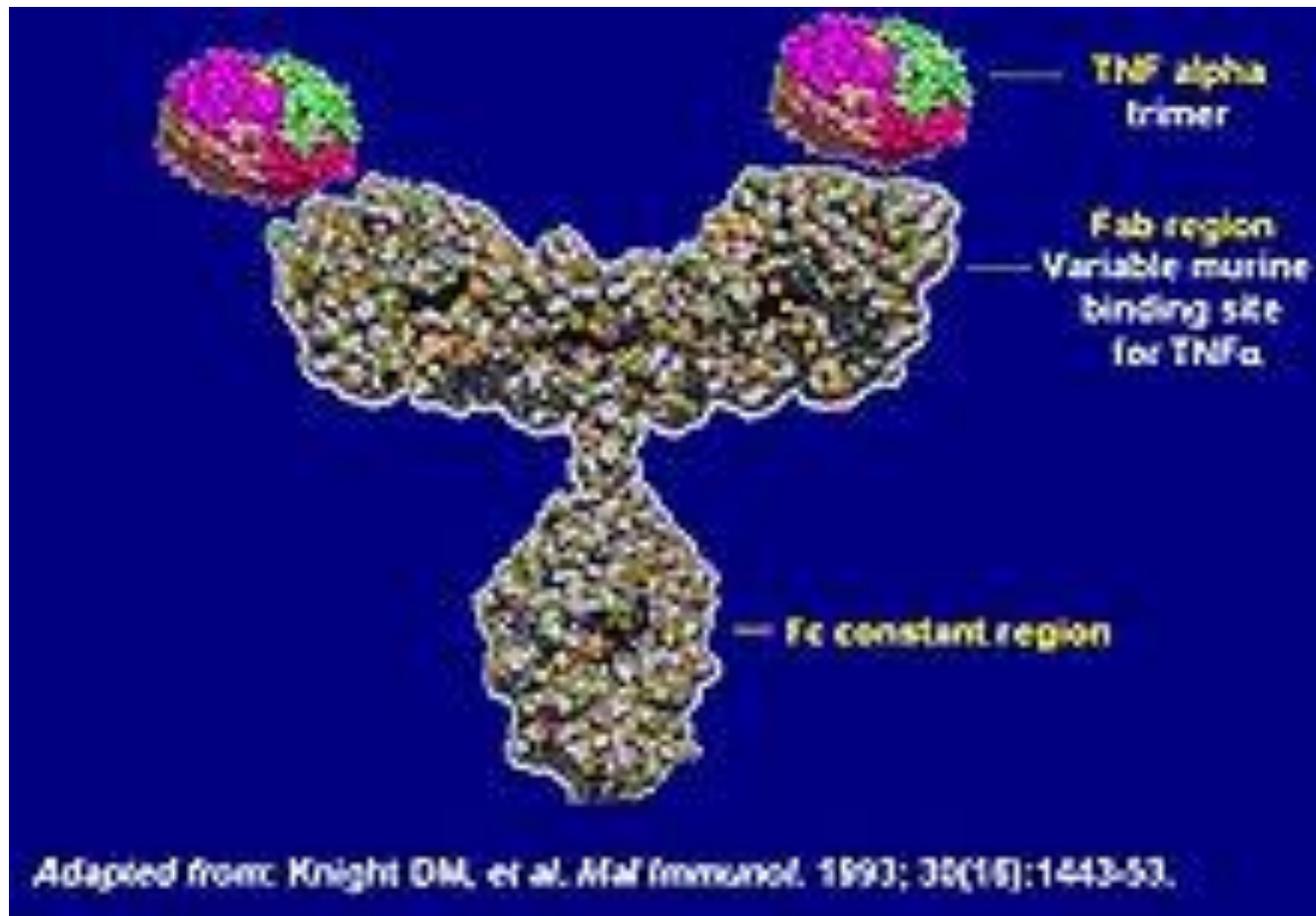
バイオ医薬品は高額であるため高額療養費制度の適応となる。



©fumira

インフリキシマブ

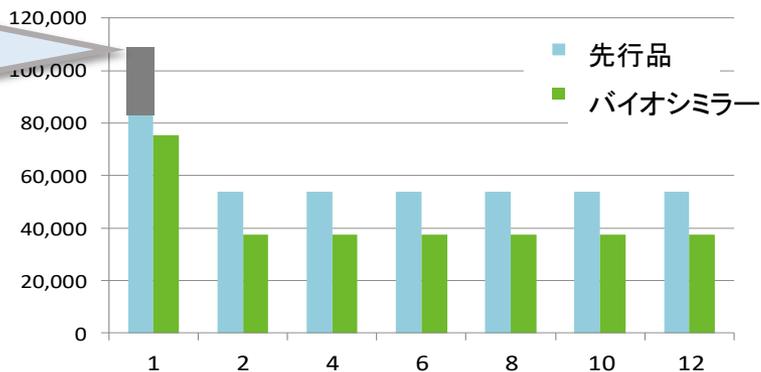
- TNF α モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



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



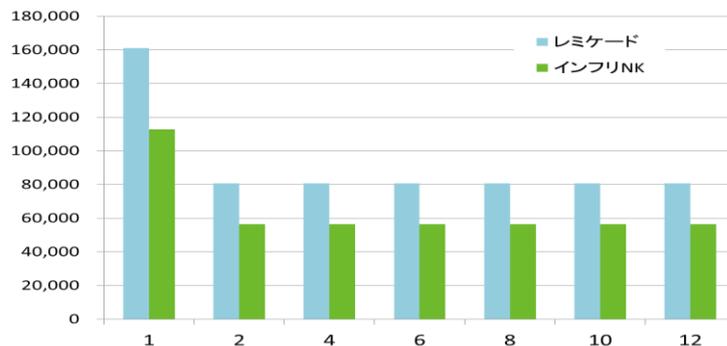
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

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

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

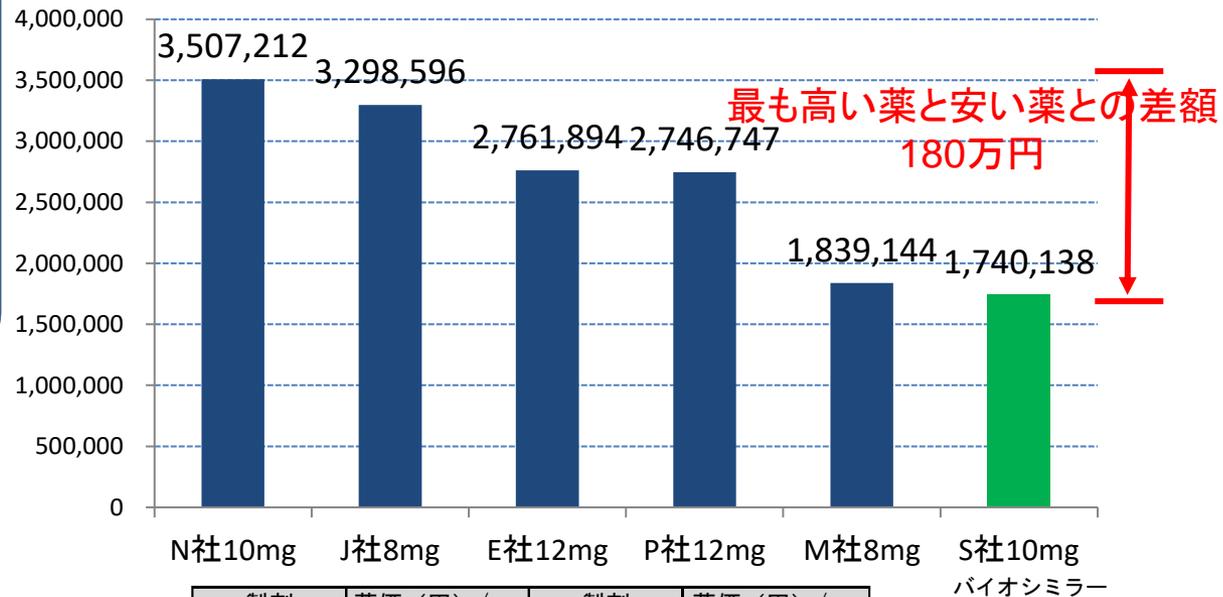
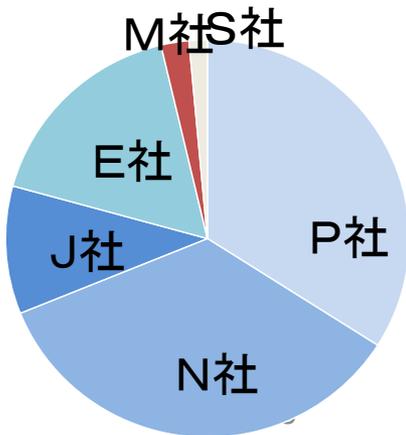
階 層 区 分	自己負担限度額(月額)	
	入院	外来
生活保護法の被保護世帯	0円	0円
市町村民税が非課税の場合	0円	0円
前年の所得税が非課税の場合	2,200円	1,100円
前年の所得税課税年額が5,000円以下	3,400円	1,700円
前年の所得税課税年額が5,001円～15,000円	4,200円	2,100円
前年の所得税課税年額が15,001円～40,000円	5,500円	2,750円
前年の所得税課税年額が40,001円～70,000円	9,300円	4,650円
前年の所得税課税年額が70,001円以上	11,500円	5,750円

※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

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%!



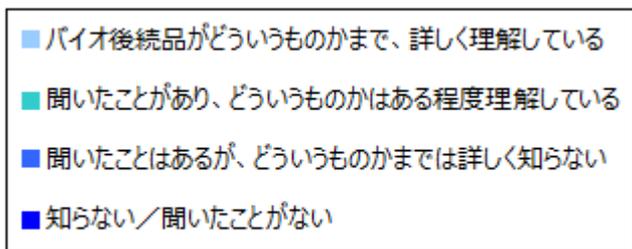
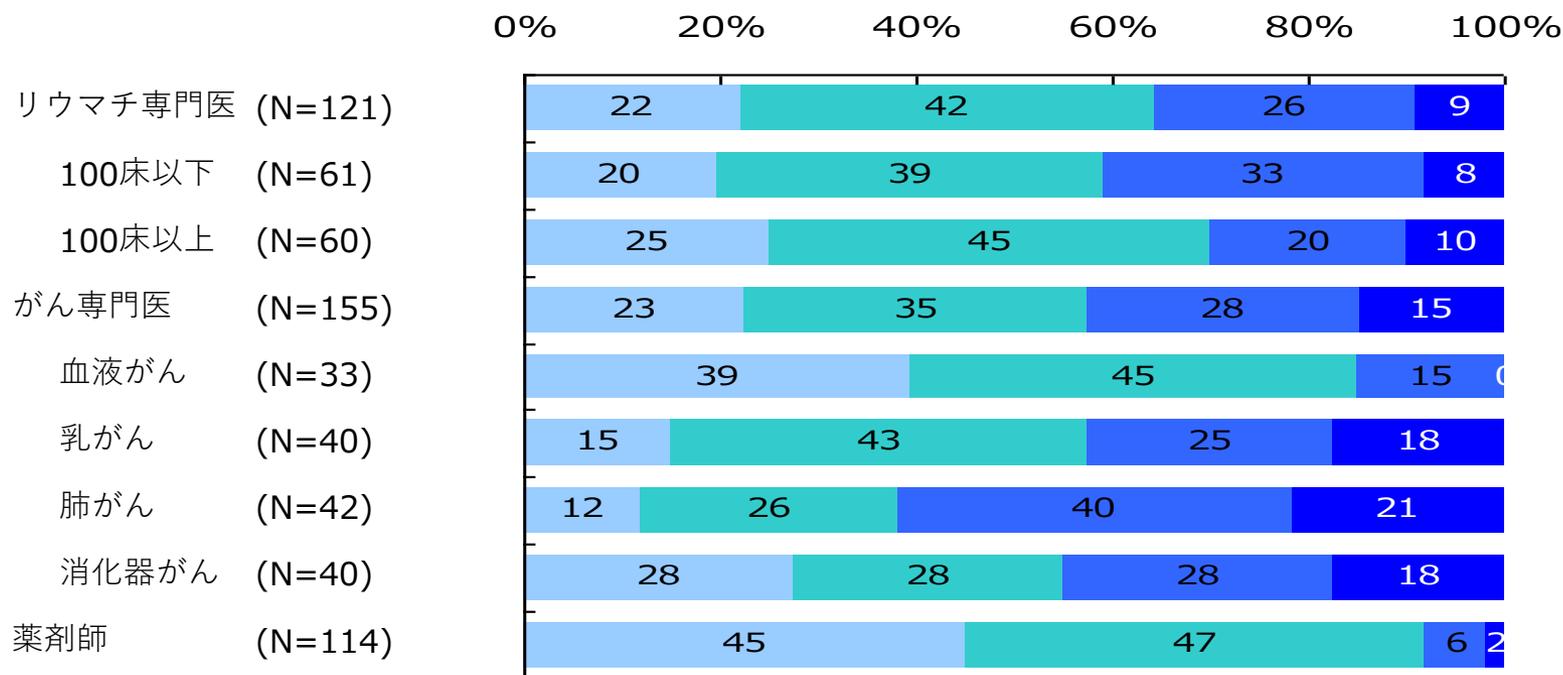
製剤	薬価(円) / m g	製剤	薬価(円) / m g
N社10m g	9,609	P社12m g	7,525
J社8m g	9,037	M社8m g	5,039
E社12m g	7,567	S社10m g	4,768

※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医療従事者や患者の バイオシミラーに対する理解不足

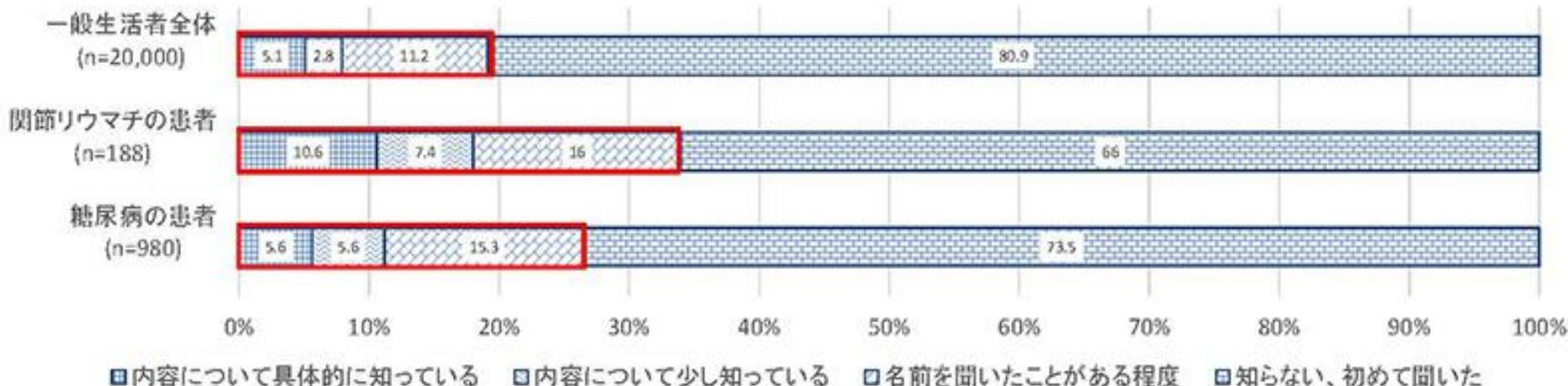
医療従事者バイオシミラーに対する認知度・理解度



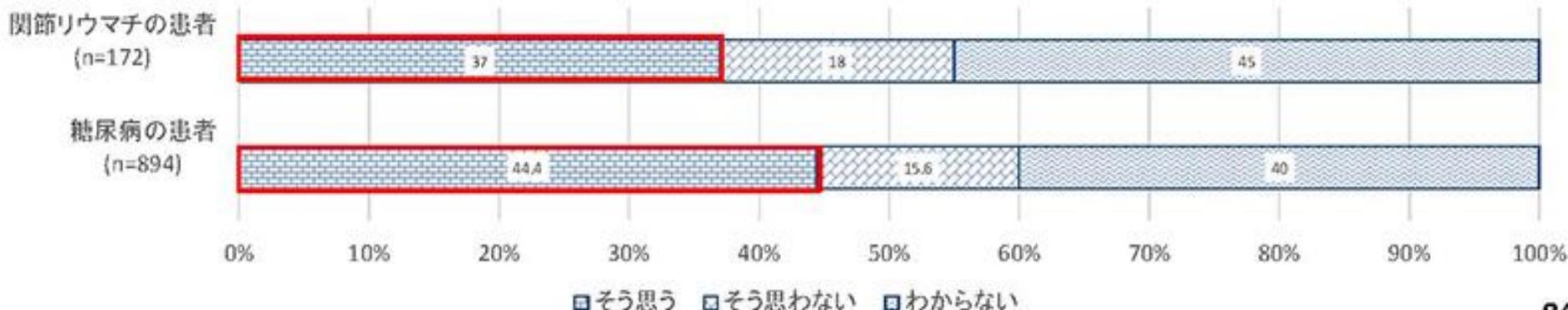
患者のバイオ後続品の認知状況及び使用意向

- バイオ後続品の認知率は、一般生活者全体では19.1%、関節リウマチの患者では34%、糖尿病の患者では26.5%であった。
- 一方、バイオ後続品の使用について、関節リウマチの患者の37%、糖尿病の患者の44.4%が使用したいと回答した。

バイオ後続品の認知度



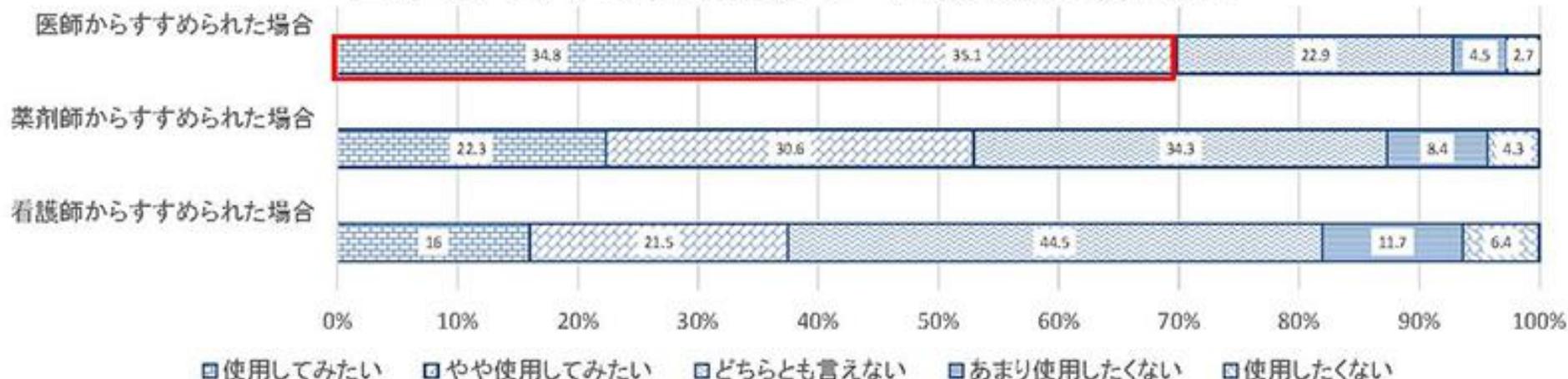
バイオ後続品の使用意向



医師等からすすめられた場合のバイオ後続品の使用意向

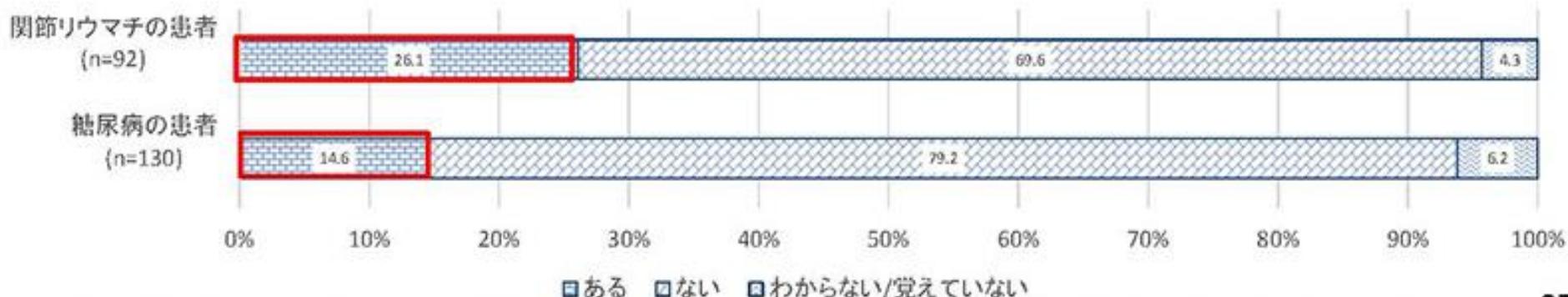
- 関節リウマチ又は糖尿病の患者及び両疾患の家族のうち69.9%が、医師からバイオ後続品をすすめられた場合、「使用してみたい」又は「やや使用してみたい」と回答した。
- 一方、関節リウマチの患者のうち、医師からバイオ後続品の推奨を受けた患者は26.1%であり、糖尿病の患者については、14.6%であった。

医師等からすすめられた場合のバイオ後続品の使用意向



関節リウマチ又は糖尿病の患者及び両疾患の家族2000名を対象に調査

医師からのバイオ後続品の推奨の有無



バイオ後続品に係る情報提供の評価

- 在宅自己注射指導管理料について、バイオ後続品に関する情報を患者に提供した上で、当該患者の同意を得て、バイオ後続品を導入した場合の評価を新設する。

在宅自己注射指導管理料

(新) バイオ後続品導入初期加算 150点(月1回)

[算定要件]

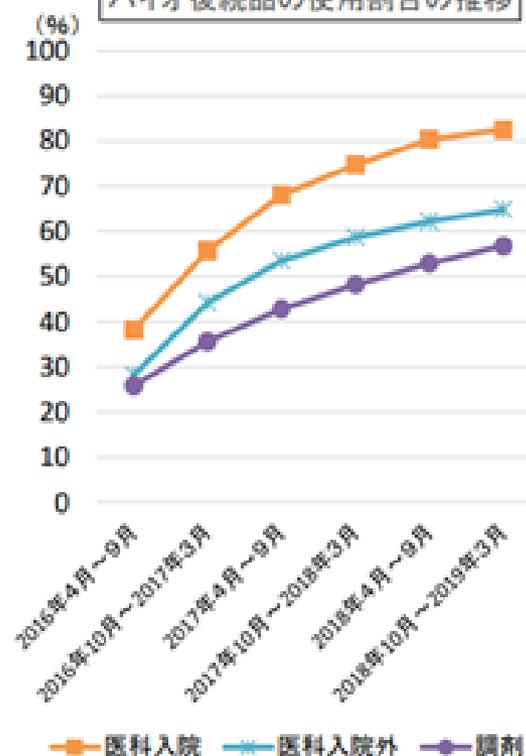
バイオ後続品に係る説明を行い、バイオ後続品を処方した場合には、バイオ後続品導入初期加算として、**当該バイオ後続品の初回の処方日の属する月から起算して3月を限度として、150点を所定点数に加算する。**

[在宅自己注射指導管理料の対象となる注射薬のうち、バイオ後続品が薬価収載されているもの]

インスリン製剤、ヒト成長ホルモン剤、
エタネルセプト製剤、テリパラチド製剤



(参考)インスリングルラルギンのバイオ後続品の使用割合の推移



③医療機関の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

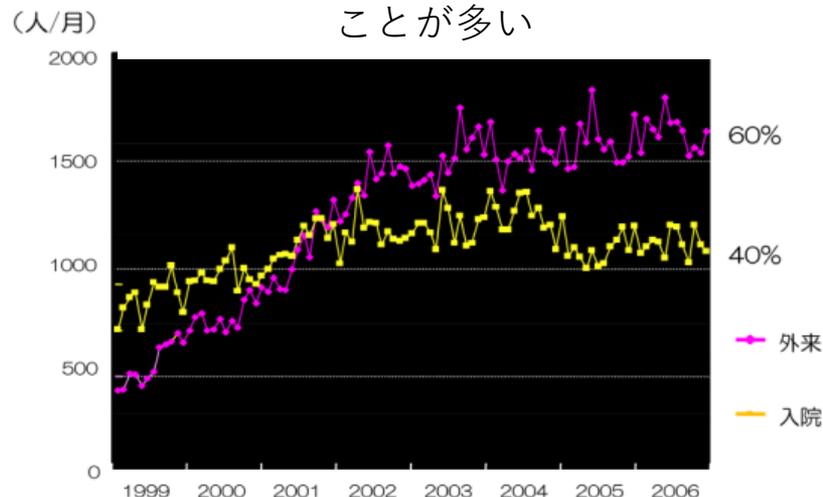
- 診断群分類毎に設定
- ・ 入院基本料
 - ・ 検査
 - ・ 画像診断
 - ・ 投薬
 - ・ 注射
 - ・ 1,000点未満の処置等

+

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"> ● 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。 ● 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。
欧州クローン病・大腸炎会議 (ECCO) *2	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。
欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) *3	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。
米国臨床腫瘍学会 (ASCO) *4	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。
日本癌治療学会 *5	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。

(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



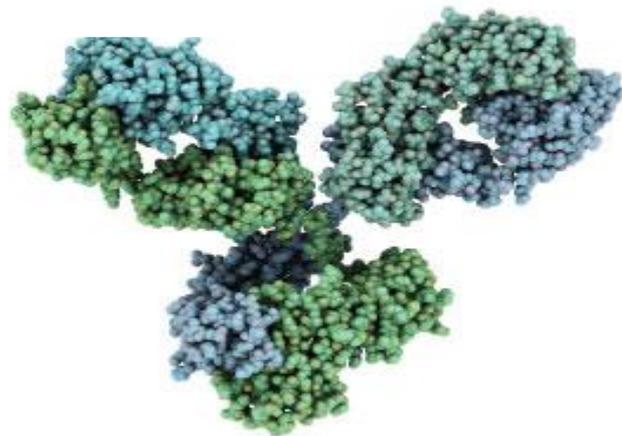
- FDAは米国内の医師や看護師、薬剤師などを対象としたバイオシミラーに関する教育コンテンツ「Overview of Biosimilar Products」を公表している
- FDAの医薬品評価研究センター（CDER）長のJanet Woodcock氏は、「バイオシミラーは、FDAの厳格な基準に適合した高品質な医薬品である。バイオ医薬品を必要とする患者にとって、重要な治療選択肢となるだろう」とコメントしている。
- IMS社の試算では米国のバイオシミラー市場は最大20兆円／年あり、薬剤給付管理会社の試算では最初の10年で患者、保険者の負担は2.3兆円削減できると見込まれている。

米国のバイオシミラー 最近の話題



- 2016年にFDAは、Interchangeabilityに関する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"> 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
<div data-bbox="19 606 560 835" data-label="Text"> <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> </div>					
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 	

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2021年骨太の方針で新目標を！

骨太の方針2021（2021年6月）

社会保障分野の抜粋

- 後発医薬品に係る新目標についての検証、品質及び安定供給の信頼性確保、保険者の適正化の取組にも資する医療機関等の別の使用割合を含む実施状況の見える化を早期に実施し、**バイオシミラーの目標設定の検討**、新目標との関係を踏まえた後発医薬品調剤体制加算等の見直しの検討、フォーミュラリの活用等、更なる使用促進を図る。多剤・重複投薬への取組を強化する。症状が安定している患者について、医師及び薬剤師の適切な連携により、医療機関に行かずとも、一定期間内に処方箋を反復利用できる方策を検討し、患者の通院負担を軽減する。

バイオ後続品の使用割合

- 平成28年度のNDBオープンデータでは、バイオ後続品の使用割合（数量ベース）は、エポエチン、フィルグラスチム（G-CSF）で高かった（エポエチン：約67%、フィルグラスチム：約66%）。

<補足> 人工透析等で使用されるエポエチンについて（包括分）

- 血液透析等で「人工腎臓」（J038）を算定する場合、エポエチンの薬剤料は包括されているが、NDBのデータでは包括分の使用量は含まれない。
- 公表されているエポエチンのバイオ後続品の販売量（包括分を含む）を踏まえると、実際のバイオ後続品の使用割合はNDBのデータから算出した割合よりも大きいことが示唆される。

① エポエチンのバイオ後続品を販売する企業の公表資料※1における平成28年度の販売実績額：約60億円

② NDBのオープンデータでのエポエチンの使用量（約24万筒）と平成28年当時の薬価に基づく薬剤費※2：約4億円

※1 平成28年度のキッセイ薬品工業株式会社の決算補足資料 ※2 汎用規格（3,000国際単位）の薬価（先発品：1,800円、バイオ後続品：1,371円）を基に推計

表2 バイオシミラーの件数とシェア（平成28年4月～平成29年3月診療分）

一般名	入院		外来(院内)		外来(院外)		合計	
	BS	先行品	BS	先行品	BS	先行品	BS	先行品
ソマトロピン	0	0	29,111	109,812	5,630	89,203	34,731	199,015
			21.0%	79.0%	5.9%	94.1%	14.9%	85.1%
エポエチン	72,590	45,275	88,120	35,884	0	0	160,710	81,158
	61.6%	38.4%	71.1%	28.9%			66.4%	33.6%
フィルグラスチム	434,436	227,764	133,306	68,245	1,228	1,377	568,969	297,386
	65.6%	34.4%	66.1%	33.9%	47.1%	52.9%	65.7%	34.3%
インフリキシマブ	2,865	70,506	23,944	864,755	0	0	26,810	935,261
	3.9%	96.1%	2.7%	97.3%			2.8%	97.2%
インスリングルルギン	135,781	163,763	409,591	762,435	1,380,300	3,190,739	1,925,572	4,116,936
	45.3%	54.7%	34.9%	65.1%	30.2%	69.8%	31.9%	68.1%
合計	645,672	507,307	684,071	1,841,131	1,387,048	3,281,319	2,716,791	5,629,757
	56.0%	44.0%	27.1%	72.9%	29.7%	70.3%	32.5%	67.5%
処方フィールドのシェア	13.8%		30.3%		55.9%		100%	

出典：国際医薬品情報（2019年1月14日
通巻第1121号）バイオシミラー使用促進のための
診療報酬制度についての考察（坂巻 弘之）

ソマトロピン：成長ホルモン製剤、
エポエチン：赤血球増殖因子製剤、
フィルグラスチム好中球増殖因子製剤、
インフリキシマブ：リウマチ・炎症性腸疾患等
に対する生物学的製剤、
インスリングルルギン：持効型インスリン製剤

出所：厚生労働省「第3回NDBオープンデータ」をもとに作成（件数）

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00002.html

注：ソマトロピンは、ジェノトロピンに対するシェア。

インスリングルルギンの先行品に「ランタスXRソロスター」は含まない。

処方フィールドのシェアとは、処方件数の入院、外来(院内)、外来(院外)別の内訳(先行品、BS合計)。

骨太の方針2021でバイオシミラーの
段階的な新目標値を設定しては？

- インフリキシマブ 30%
- ソマトトロピン 30%
- グラルギン 60%
- エリスロポイエチン 90%
- フィルグラスチム 90%

パート7 バイオセイムとは？



我が国初のバイオセイム

バイオセイムとは？

オーソライズド・
バイオシミラー

• 先行バイオ医薬品

- タンパク質や細胞、ウイルスやバクテリアなどの生物によって製造・抽出・合成された医薬品になります。

• バイオシミラー

- 分子量が大きく構造が複雑なので先行バイオ医薬品と同一性を示すことが困難です。新薬同様に臨床試験が必要になり、先行バイオ医薬品と同等・同一の品質や有効性・安全性を検証しています。

• バイオセイム

- 先行バイオ医薬品と中身は同一、包装のみが違う。中身が同一になるので改めて臨床試験を実施する必要がない。

後発品

低分子

高分子
(バイオ医薬品)

ジェネリック医薬品
(GE)

バイオ後続品
(バイオシミラー:BS)

オーソライズド・
ジェネリック
(AG)

先発品と
全て同一

オーソライズド・BS
(ABS)
=バイオセイム

先発品と
全て同一

バイオセイムが議題

2019年3月27日
第151回 中医協 薬価専門部会



後発バイオ医薬品の取扱い

これまでの経緯

- 先発品と有効成分、原薬、添加物、製法等が同一のバイオ医薬品（以下、「バイオAG」という。）については、平成31年3月27日の薬価専門部会において、バイオ後続品※（いわゆるバイオシミラー）との適切な競争環境を維持すべきこと等を踏まえて検討を行い、バイオAGは、暫定的に、バイオシミラーと同様に、先発品の薬価に0.7を乗じた額とした。
- またこの際、バイオシミラーの開発状況等を鑑みたバイオAGの収載価格の算定、バイオ医薬品の適切な競争環境を維持するための薬価算定上の措置については、次期改定に向けた議論の中で、引き続き必要な検討を行うこととした。

※ 先発品と同一ではないが、同等/同質の品質、安全性、有効性を有することが治験等により確認されたバイオ医薬品。

	いわゆるバイオシミラー (バイオ後続品)	バイオAG (後発バイオ医薬品)
概要	先発品と同一ではないが、 同等/同質 の品質、安全性、有効性を有することが治験等により確認されているバイオ医薬品	先発品と、有効成分のみならず、原薬、添加物、製法等が 同一 である後発品 (先発品と同一の成分を小分けしたものなど)
収載時薬価	先発品の0.7倍 臨床試験の充実度に応じて、10%を上限として加算	薬価をどうするのか？
収載時薬価の設定の考え方	患者を対象とした臨床試験の実施など、研究開発・製造のコストが低分子である化学合成品の後発医薬品よりも高いことを踏まえて設定。	バイオシミラーとの適切な競争環境の維持等を踏まえて設定。
先発品への影響	・先発品と競合 ・先発品と同等/同質ではあるが、単純に先発品に置き換わらないことがある。	・先発品と競合 ・先発品のシェア減少を許容した上で発売される。 (先発品とバイオシミラーの競争が特に激しい領域で開発されることが考えられる。)

背景

- 後発品やバイオ後続品（先発品と**同等/同質**の品質、安全性、有効性を有することが治験等により確認されているバイオ医薬品）の薬価算定方法がそれぞれ定められている。今般、有効成分、原薬、添加物、製法等が先発品と**同一**のバイオ医薬品が、後発品として承認された。（以下、「後発バイオ医薬品」という。）
- このような後発バイオ医薬品についてはこれまで想定されておらず、どの算定ルールを当てはめるのか必ずしも明確ではない。このため、①後発品（バイオ後続品を除く）、②バイオ後続品、③同一銘柄として扱う（別の銘柄として薬価算定を行わない）、などのいずれの算定方式を採用することが適当か検討したい。

【既存の算定方式の例】

①新規後発品（バイオ後続品を除く）

新規に収載される後発品

→ 先発品の薬価に0.5を乗じた額

（内用薬で収載される銘柄数が10を超える場合は、0.4を乗じた額。）

②バイオ後続品

国内で既に承認されたバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）と同等/同質の品質、安全性、有効性を有することが治験等により確認されている医薬品

→ 先行バイオ医薬品の薬価に0.7を乗じた額

（研究開発・製造のコストが低分子である化学合成品の後発医薬品よりも高いことを踏まえ、先行バイオ医薬品の7割としている。
また、承認申請に当たり実施した臨床試験の充実度に応じて、100分の10を上限とする割合を乗じることとしている。）

③別の銘柄として薬価算定を行わないもの（承継等）

以下のいずれかの場合は別の銘柄として薬価算定をしていない。

- 1) 組成、剤形、規格及び製造販売業者の全てが同一である場合
- 2) 組成、剤形及び規格が同一であって、製造販売業者が異なるもののうち、承継等の関係があるもの

→ 既存品目と同一の薬価

2. 後発バイオ医薬品の薬価算定に当たっての課題

上述の基本的な考え方に沿って取組を進める中、後発バイオ医薬品の算定方法の決定に当たり、以下の点を踏まえて検討する必要があるのではないかと。

バイオセーム

(1) 後発バイオ医薬品が、バイオ後続品の開発を停滞させる懸念

- バイオ後続品は、先発品（先行バイオ医薬品）と同等/同質の品質、安全性、有効性を有するが、同一ではないため、化学合成品の後発品以上に、その使用・採用に注意が払われるのが一般的。
- そのような中、品質等が先発品と同一の後発バイオ医薬品が、バイオ後続品より低い価格で収載される（または、収載される可能性が明らかになる）と、バイオ後続品の開発自体が行われなくなる可能性がある。
- なお、バイオ後続品については、開発に当たって治験が行われるなど、化学合成品の後発品とは、研究開発コストや製造にかかるコスト構造などが異なることから、後発品と同様の算定方式とは区別して、バイオ後続品の算定ルールが適用されている。

(2) 後発バイオ医薬品が、実際に収載されるかどうか不明確

- 後発バイオ医薬品は、先発品メーカーの子会社又はライセンスを受けた企業により開発される。先発品は、価格面を除けばバイオ後続品に対して優位な立場にあり、これらの企業が、後発バイオ医薬品を早期に収載する理由はない。
- このため、仮に後発バイオ医薬品が薬事承認を受けたとしても、企業から直ちに保険収載希望が出され、薬価収載を経て、保険診療で使えるようになるかはわからない。

対応(案)

- 後発バイオ医薬品の製造に係るコストは化学合成品とは異なる。また、バイオ後続品により薬剤費の抑制等が期待され、政府としてバイオ後続品の研究開発や理解促進を進めているところであり、適切な競争環境を維持することに十分な留意が必要。
- このような基本的な方針や6月に後発品収載が控えていることを踏まえて、後発バイオ医薬品は、暫定的に、バイオ後続品と同様に取り扱うこととし、新規収載時の薬価は先発品の薬価に0.7を乗じた額としてはどうか。
- 並行して、バイオ後続品の開発状況等を鑑みた後発バイオ医薬品の収載価格の算定、バイオ医薬品の適切な競争環境を維持するための薬価算定上の措置については、次期改定に向けた議論の中で、引き続き必要な検討を行うこととしてはどうか。

(参考) 先発品(ネスプ注射液プラシリンジ) と 後発品(ダルベポエチン アルファ注シリンジ「KKF」) の比較

	先発バイオ医薬品	後発バイオ医薬品
販売名	ネスプ注射液プラシリンジ	ダルベポエチン アルファ注シリンジ「KKF」
一般名	<u>ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)</u>	<u>ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)</u>
効能・効果	①腎性貧血 ②骨髄異形成症候群に伴う貧血	①腎性貧血
用法用量	①<血液透析患者> ・初回用量 略 ・維持用量 成人：週 1 回15～60μgを静脈内投与 (週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には 2 週に 1 回30～120μg も可) 小児：週 1 回5～60μgを静脈内投与する。(週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には 2 週に 1 回10～120μg も可) いずれの場合も、最高投与量は、1 回180μg <腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者> 略 ② 略	
薬価	5μg 1,265円 10μg 2,307円 15μg 3,280円 20μg 4,162円 30μg 6,015円 40μg 7,393円 60μg 10,624円 120μg 18,744円 180μg 26,270円	(現時点で未収載) 結果的にはバイオシミラーと 同じ0.7掛けとなった
製造販売業者	協和発酵キリン株式会社	協和キリンフロンティア株式会社 (※ 協和発酵キリン株式会社の100%子会社)
製造工場	原薬：協和発酵キリン工場 製剤：委託先工場	原薬：協和発酵キリン工場 製剤：委託先工場 (※ 製造方法はネスプ注射液と同一)

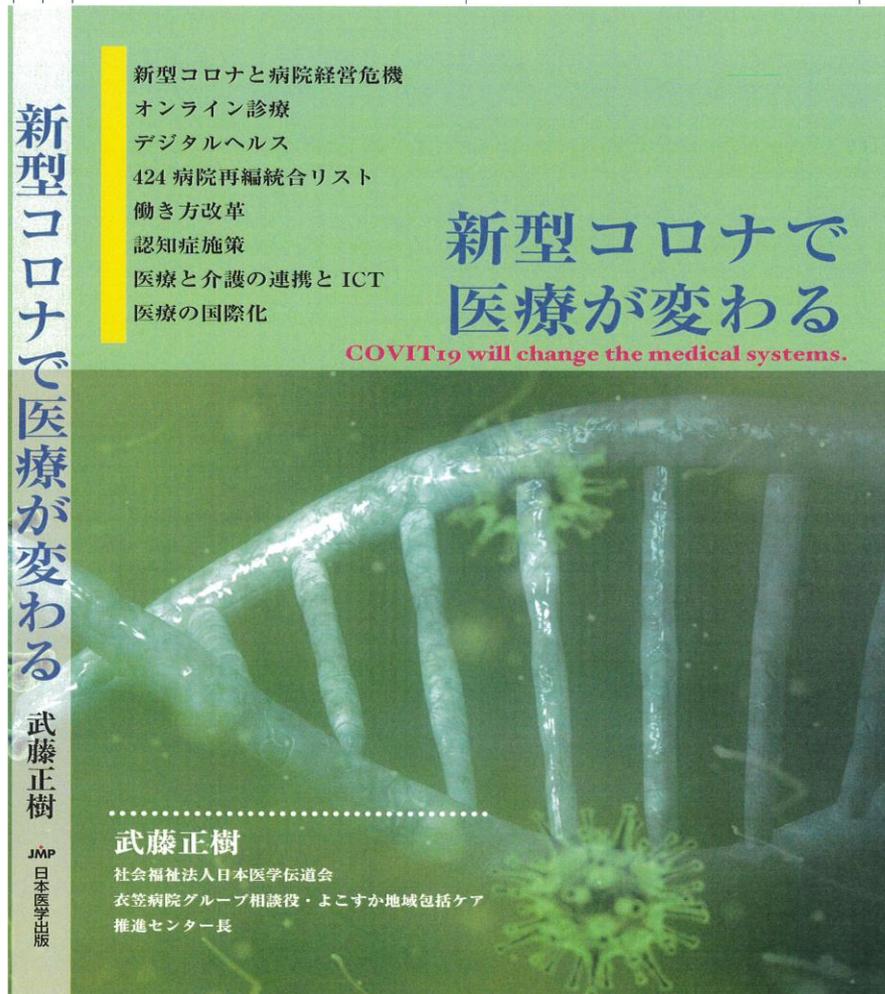
(出典： 協和発酵キリン株式会社提供資料に厚生労働省において一部追記)

(参考) JCRファーマと三和化学研究所が、昨年9月にバイオ後続品を承認申請

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目標値の設定を！
- ・ バイオセイムもバイオシミラーの一翼を担うだろう
- ・ 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

「新型コロナで医療が変わる！」



新型コロナで医療が変わる

- ・ 新型コロナと病院経営危機
- ・ オンライン診療
- ・ デジタルヘルス
- ・ 424病院再編統合リスト
- ・ 働き方改革
- ・ 認知症施策
- ・ 医療と介護の連携とICT
- ・ 医療の国際化

日本医学出版
より8月下旬
刊行

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