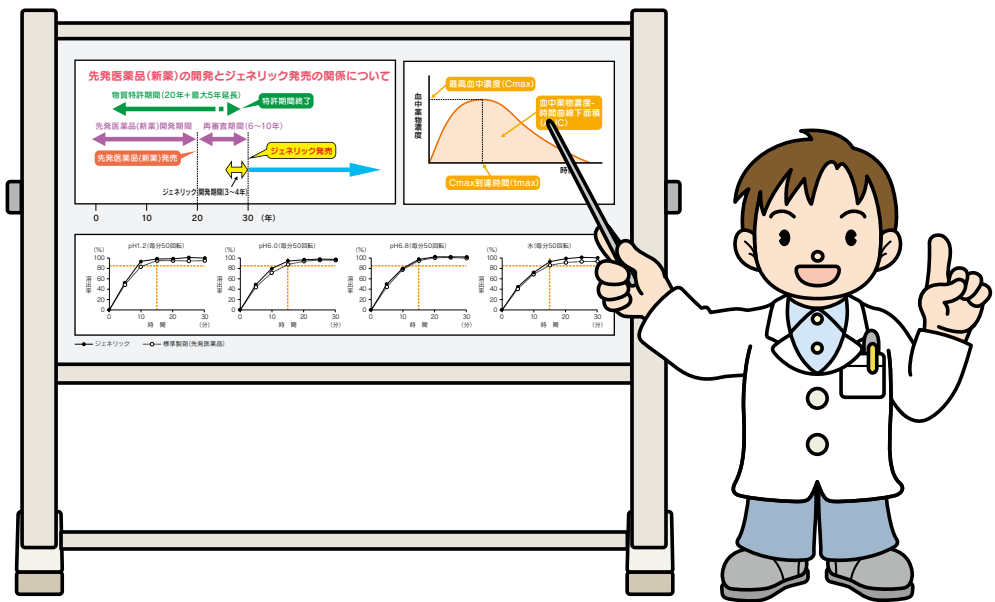


ジェネリック医薬品 バイオシミラー

ガイドブック

GENERIC MEDICINE • BIO SIMILAR GUIDE BOOK

医療関係者用



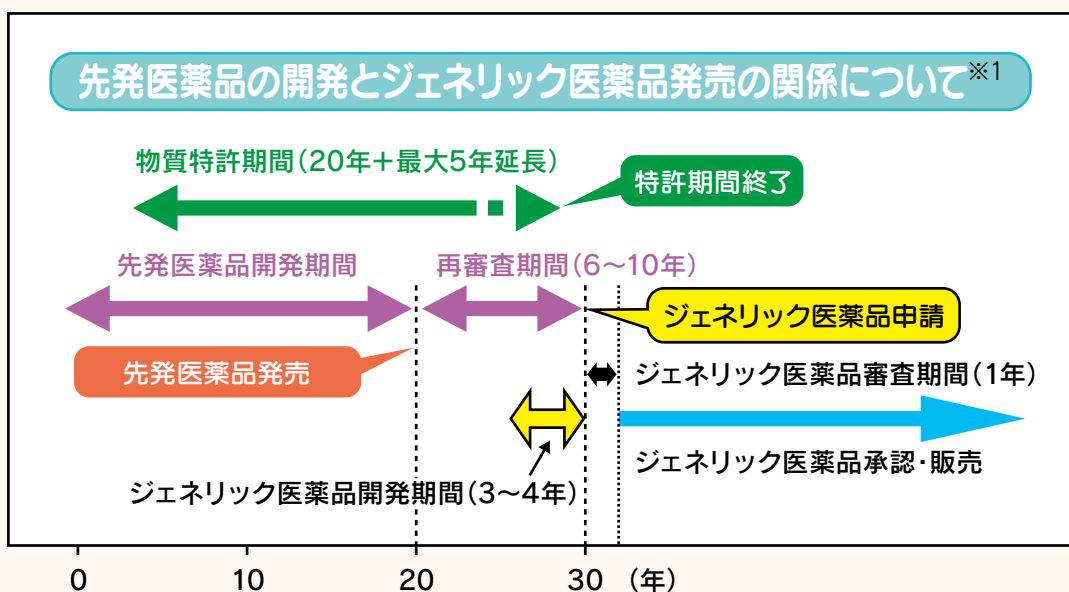
令和3年3月

 富山県



先発医薬品(新薬)は、国による承認審査制度、そして再審査制度と特許制度により独占権が付与されます。一方、ジェネリック医薬品(後発医薬品)は、先発医薬品の独占期間満了後、同じく国による審査を受けて先発医薬品と同等なクオリティとして承認されます。なお、独占権が消滅していることから、多くの会社から発売されることもあります。

- ▶ 医療用医薬品を製造販売するには、国が定めた各種非臨床・臨床試験を、同じく国が定めた「試験の実施基準」(9頁のGLP、GCP)を遵守して実施した試験成績を提出し、専門家の審査を経なければ厚生労働大臣から承認されません。このことは、ジェネリック医薬品についても同じです。
- ▶ 先発医薬品については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、「医薬品医療機器等法」といいます。)に基づき、市販後も有効性、安全性等に関する情報を収集し、開発時の当該成績と比較することで有用性を最終確認する再審査制度が適用されます。その期間は、新有効成分医薬品では承認後8年間、新医療用配合剤では通常6年間、希少疾病用医薬品では10年間となっており、この再審査期間が終るまでジェネリック医薬品の承認申請は認められません。
- ▶ 特許法では、特許期間は出願日から20年間と定められています。しかし、医薬品の場合は新有効成分の発見から非臨床・臨床試験を経て承認を受けるまでに通常10~15年かかると言われており、独占権を行使できる期間が短いという問題がありました。そこで、医薬品については、20年間に加えて最長5年間の特許期間の延長が認められています。

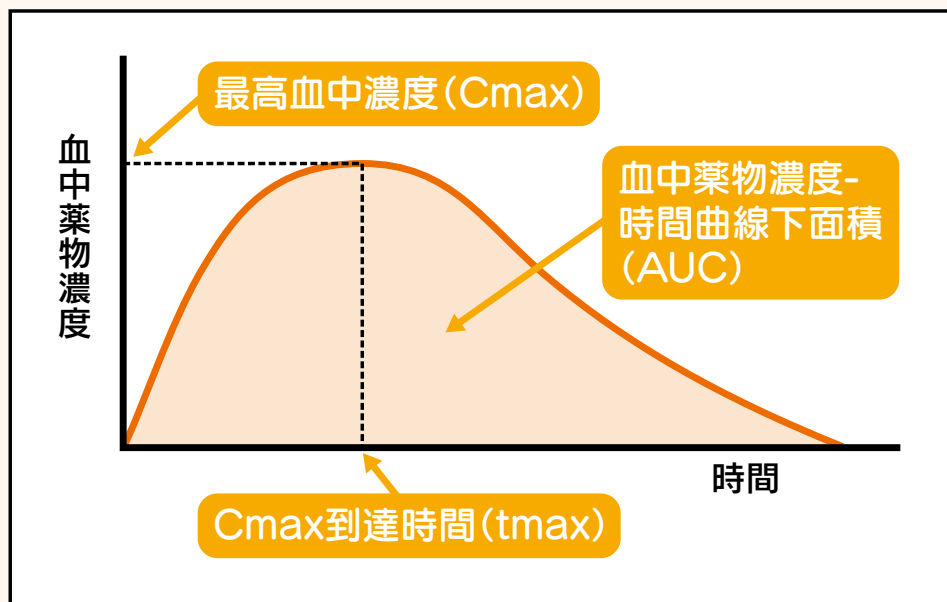


※1 上の図とは反対に、再審査期間が終了しても特許が有効であり、その後に特許期間が終了することもあります。その場合は、特許期間終了後にジェネリック医薬品承認ということになります。



ジェネリック医薬品は、製剤の規格及び試験方法、安定性試験、及び先発医薬品との生物学的同等性試験の成績を審査して承認されます。

- ▶承認申請時に提出される規格及び試験方法と安定性試験の成績は、ジェネリック医薬品の製剤学的な品質(含量、純度、不純物、含量均一性、溶出性等)が先発医薬品と同等であることや流通期間中の品質を保証するためのものです。
- ▶**生物学的同等性試験**^{※2}は、先発医薬品の臨床試験と同様にGCP^{※3}に基づいた試験であり、**有効性と安全性が先発医薬品と同等**であることを担保するため、通常は健康成人に先発医薬品とジェネリック医薬品を交互に投与して両群の血中薬物濃度推移から得られた薬物動態パラメータ(Cmax, AUC等)に差がないことを確認する試験です。



※2 生物学的同等性の評価方法は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発0229第10号;H24.2.29改訂)で定められており、ガイドラインに定められた試験方法や基準は世界共通のものとなっています。

※3 GCP (Good Clinical Practice):「医薬品の臨床試験の実施の基準」の略称で、被験者の安全確保、臨床試験データの信頼性確保を図り、適正な臨床試験を実施する基準。

安定性試験

医薬品は、製造されてから患者に投与されるまで、品質が保たれていることが重要です。安定性試験とは、医薬品の有効性及び安全性を維持するために必要な品質の安定性を評価し、医薬品の貯蔵方法及び有効期間の設定に必要な情報を得るために行う試験です。ジェネリック医薬品は、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（薬審第43号 H.3.2.15）、または「安定性試験ガイドライン」（医薬審発第603001号 H.15.6.3）に基づいて安定性試験を実施しています。

安定性試験の例	
加速試験	通常は6ヶ月の試験成績から3年間の安定性を推測 ・保存条件 40℃(±2℃)、75%RH(±5%RH)
長期保存試験	3年以上(又は設定された有効期間以上) ・保存条件 25℃(±2℃)

その他、「流通期間中に起こりうる極端な条件下における品質の変化を予測するため」の**苛酷試験**や包装形態の違いによる安定性の確認等のために相対比較試験を行う場合もあります。

参考 安定性モニタリング

全ての医薬品は承認後、発売後も継続した製剤品質の監視が毎年1ロット以上行われています。

- 【保管条件】 製造した最終製品を定められた条件下にて保管
- 【保管期間】 有効期間
- 【安定性試験】 毎年1ロット以上をサンプリングし、有効期間まで1年毎に安定性試験を実施。
- 【安定性監視】 適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視。
- 【記録の保管】 その結果を記録し保管。

承認申請時試験

- ・生物学的同等性試験
- ・溶出試験
- ・規格及び試験方法
- ・安定性試験 など

申請・承認

発売

安定性
モニタリング

GMP事例集より一部抜粋

【問】GMP11-77(安定性モニタリング) 継続的プログラムに従った安定性モニタリングとは、どのようなことか。

【答】安定性モニタリングは、長期の安定性試験を実施し、その結果を保存しておけばよいというものではなく、それぞれの測定時期におけるモニタリング結果をもとに長期の安定性を監視することが目的である。例えば、1年後の安定性試験の結果が低下傾向にあり、3年後には規格を逸脱する可能性がある場合は、製造販売業者に速やかに情報提供することが求められるものであり、そうした一連のプログラムを意味する。

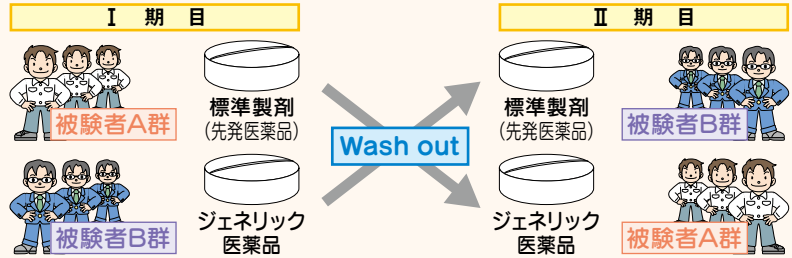
経口固形製剤の生物学的同等性試験

ジェネリック医薬品のヒトでの有効性と安全性が先発医薬品と同レベルであることを確認するための試験として、生物学的同等性試験があります。生物学的同等性試験では、通常、ヒトでの血中濃度推移の比較を行い、同等性を確認します。血中濃度が治療効果の指標とならない医薬品などでは、薬理作用を比較する薬力学的試験や治療効果を比較する臨床試験で確認します。また、経口製剤では、溶出挙動の類似性を併せて確認します。

1. ヒトによる生物学的同等性試験(血中薬物濃度推移の比較)

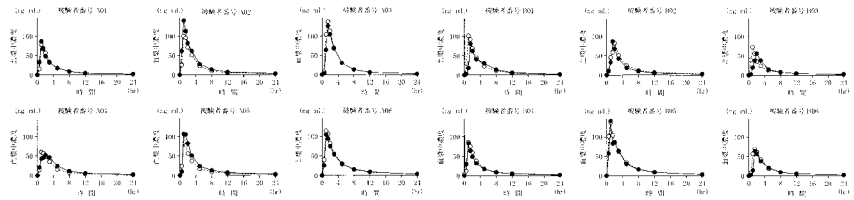
クロスオーバー法

同一被験者が一定期間を置き、標準製剤(先発医薬品)とジェネリック医薬品をそれぞれ交互に服用する試験方法。



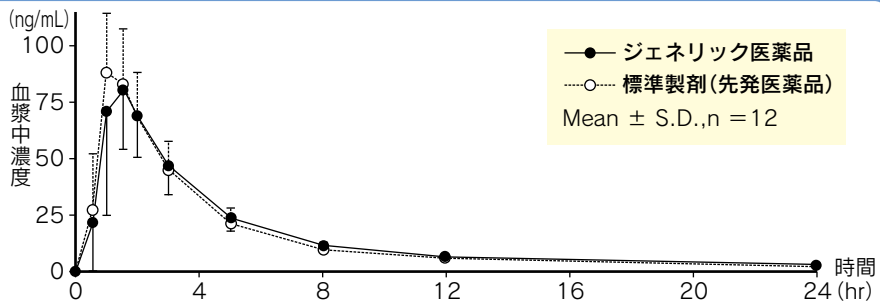
【例: テモカプリル塩酸塩錠2mgの生物学的同等性試験】

各被験者の血中薬物濃度推移



各データを平均し、血中薬物濃度推移を作成する。

平均血中薬物濃度推移



薬物速度論的パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·hr/mL)	tmax (hr)	t1/2 (hr)
ジェネリック医薬品	93.70 ± 30.30	372.70 ± 97.20	1.33 ± 0.39	8.03 ± 1.26
標準製剤	95.20 ± 25.10	369.60 ± 98.70	1.17 ± 0.33	8.27 ± 1.46

同等性の判定結果

	Cmax	AUCt
平均値の差	log(0.967)	log(1.008)
90%信頼区間	log(0.891) ~ log(1.049)	log(0.952) ~ log(1.068)

【評価】「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準(Cmax及びAUCtの対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤(先発医薬品)は生物学的に同等と判断する)に従って判定を行った結果、ジェネリック医薬品と標準製剤(先発医薬品)は生物学的に同等であると判断されます。

2. 溶出挙動の類似性確認

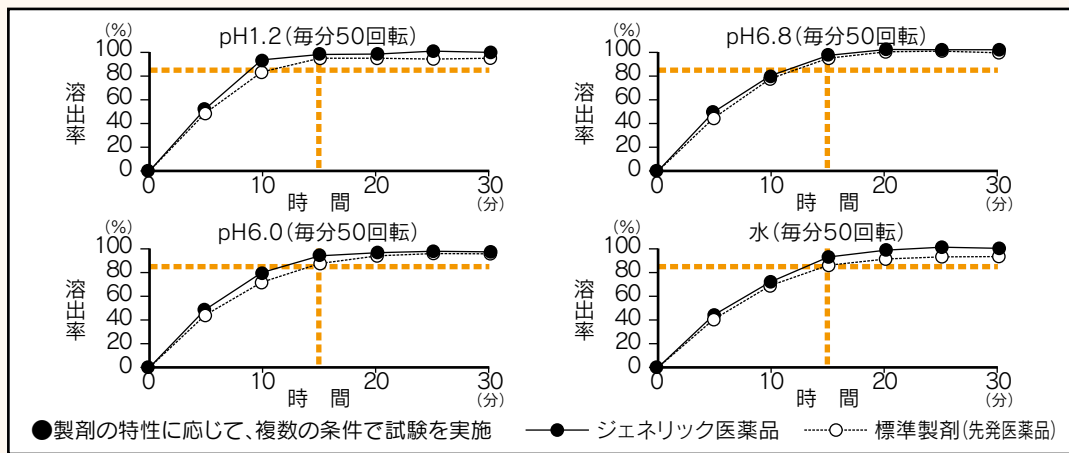
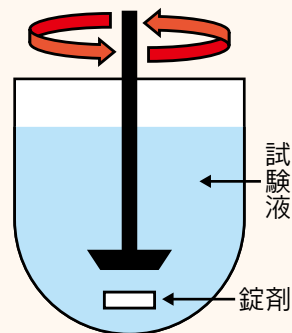
溶出試験法

経口製剤について、pHの異なる溶液中での溶出挙動（溶出時間と溶出率）を確認する試験方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の類似性の判定に従って、ジェネリック医薬品の溶出挙動が標準製剤（先発医薬品）と比較して一定の範囲内にあるかどうかを確認します。

標準製剤（先発医薬品）が15分で平均85%以上溶出する場合

いずれの条件においても、ジェネリック医薬品の平均溶出率は標準製剤の±15%の範囲内にあるので、類似しているといえる。



ジェネリック医薬品FAQ

Q1: 注射剤については、承認審査の際に臨床試験（生物学的同等性試験）のデータを求めているにもかかわらず、なぜ、同等と言えるのか？

A1: 通常、医薬品の効果や副作用は、有効成分の血中濃度によって発現しますので、経口剤等では吸収された後の血中濃度が先発医薬品と同様の挙動を示しているかどうかを確認するため、生物学的同等性試験を行う必要があります。しかしながら、有効成分が完全に溶解した注射剤で、血管内に投与するものについては、血中濃度の推移を変化させる要因がそもそも存在しないため、生物学的同等性試験を行う必要はありません。

Q2: 外用剤の同等性確認は、どのような方法で行われているのか？

A2: 剤型に応じて、以下のような方法で生物学的同等性が確認されています。

[経皮吸収型製剤（全身作用型）]

例) ツロブテロールテープ、フェンタニルテープなど

薬物が血中に移行し、血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が実施できる場合には、経口固形製剤と同様の方法により生物学的同等性を確認します。

[経皮吸収型製剤(局所作用型)]

例) ロキソプロフェンナトリウムテープ・パップ・ゲル、ラノコナゾール軟膏・クリーム・外用液など

局所の疾患に用いられる皮膚適用製剤に関しては、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発第0707001号; H15.7.7、薬食審査発第1124004号; H18.11.24)」に従い、(1)皮膚薬物動態学的試験、(2)薬理学的試験、(3)残存量試験、(4)薬物動態学的試験、(5)臨床試験、(6)in vitro 効力試験及び(7)動物試験のいずれかで、薬物及び製剤の特性に応じて最適な試験法を選択し、生物学的同等性を確認します。通常は(1)皮膚薬物動態学的試験にて皮膚角層中に移行した薬物量を定量的に測定することにより同等性の確認を行います。

[点眼剤]

薬剤の効能及び特性に応じて適切な試験法を選択し、生物学的同等性を確認します。

例1) ラタノプロスト点眼液(効能:緑内障、高眼圧症)

健常成人男子を対象にラタノプロスト点眼液を単回点眼投与し、経時的に眼圧値を測定した結果から、点眼前後における最大眼圧差及び眼圧下降-時間曲線下面積を判定パラメータとして生物学的同等性を確認します。

例2) レボフロキサシン点眼液(効能:眼瞼炎、結膜炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科手術期の無菌化療法、その他)

ウサギなどの実験動物を使用し、薬理学的試験(緑膿菌角膜感染症モデルにおける予防効果)及び薬物動態学的試験(点眼後の眼組織内薬物濃度の測定)により得られたデータを統計解析し、生物学的同等性を確認します。

Q3: オーソライズドジェネリックとは、どのような医薬品か?

A3: 明確に定義はされていませんが、一般的には、有効成分のみならず、原薬、添加物、製法等が先発品と同一のジェネリック医薬品のことをいいます。ジェネリック医薬品メーカーが、先発医薬品メーカーの許諾(Authorize)を受けて、製造販売するため、「オーソライズド・ジェネリック(AG)」と呼ばれています。

一般的な後発医薬品とAGに関する先発品との比較(例)

	企業	有効成分	原薬製造	添加物	製法	製造所	名称	販売時期
一般的な後発品(例)	先発品企業と無関係	同じ	異なる	異なる	異なる	異なる	異なる	特許期間・再審査期間終了後
AG(例①)	先発品企業と契約関係	同じ	同じ	同じ	同じ	異なる	異なる	再審査終了後一般的な後発品より半年程度早く販売される場合がある
AG(例②)	先発品企業の完全子会社	同じ	同じ	同じ	同じ	同じ	異なる	

※いずれも例示であり、当てはまらない場合があります。

「AG」は、薬価制度上は、一般的な後発医薬品と同様に取り扱われています。



ジェネリック医薬品は、先発医薬品に使用されている原薬(有効成分)と同様に、審査を受けて設定された「規格及び試験方法」の基準に適合した原薬を使用しています。

ジェネリック医薬品の原薬は、多くの場合先発医薬品とは異なる原薬メーカーのものを使用しています。

また、ジェネリック医薬品の原薬については、MF登録^{※4}済みの原薬が使用される場合と、MF登録されていない原薬が使用される場合があります。

いずれの場合においても、原薬の「規格及び試験方法」について先発医薬品に使用されている原薬と同様に厳格な規格設定が承認の条件になっています。

※4 MF登録制度:原薬メーカーが原薬製造に関する情報をMF(原薬等登録原簿:マスターファイル)として登録しておく、製剤の承認申請の際に原薬のMF登録番号を引用することによって、原薬に関する資料添付を省略することができ、審査当局はそのMFに登録された原薬に関する詳細な情報を承認申請資料の一部として審査する制度。

ジェネリック医薬品の承認までの審査の流れ

MF登録済みの原薬を使用するジェネリック医薬品の場合

MF登録されていない原薬を使用するジェネリック医薬品の場合

国(医薬品医療機器総合機構)における審査

MFに登録された詳細情報に基づき先発医薬品使用原薬との同等性を審査
(当該原薬が審査済みの場合は審査省略の場合あり)

承認書に記載された原薬の詳細情報に基づき、先発医薬品使用原薬との同等性を審査

上記原薬を使用した製剤について、先発医薬品との同等性について審査

上記原薬を使用した製剤について、先発医薬品との同等性について審査

承認

ジェネリック医薬品FAQ

Q4: ジェネリック医薬品の原薬は海外の粗悪なものを使っているのではないかと?

A4: 有効性及び安全性において、先発医薬品と異なる影響を与えるような純度の低い粗悪な原薬による製剤が、ジェネリック医薬品として承認されることはありません。なお、製剤及び原薬の製造所に対するGMP調査は、国際的に整合化・協調化されつつあります。その他、安定供給の観点から供給量の非常に多いジェネリック医薬品については、原薬のダブルソース化(複数の製造所原薬による製剤品質確認と追加申請)が図られています。



ジェネリック医薬品では、医薬品として
使用前例のある、安全性が確認されている
添加剤が使用されています。

- ▶ 公益社団法人日本薬学会の薬学用語解説サイトには、「医薬品添加物は製剤に含まれる有効成分以外の物質。製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、有用性を高めるなどの目的で、ほとんどすべての医薬品に添加されている。用途により、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などと呼ばれる。これらは製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなくてはならないが、アレルギーなどの有害反応を引き起こすことがあるので、注意を要する。」と記載されています。
- ▶ 先発医薬品とジェネリック医薬品の添加剤が違っていても、それら製剤の間で生物学的同等性が確認されています。
- ▶ 医薬品添加物規格、医薬品添加物事典には、既承認医薬品の承認内容、すなわち添加物として使用前例があり、その用途、投与経路、使用量等が確認された医薬品添加物の成分名が掲載されています。

例

エチルセルロース

【成分コード番号】 102258

【英名】 Ethylcellulose

【貯法】 容器：密閉容器

【用途】 結合剤、コーティング剤、糖衣剤、粘稠化剤、賦形剤、防湿剤

【投与経路・最大使用量】

経口投与489mg、一般外用剤2mg/mL、歯科外用及び口中用30mg/g

使用前例のない添加物や前例を上回る量を配合する場合は、当該添加物の品質、安全性等について、審査されています。

ジェネリック医薬品FAQ

Q5: ジェネリック医薬品は、先発医薬品とは使用する添加剤が違うのだから、先発医薬品と同じと言えないのではないか？

A5: ジェネリック医薬品は、先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合がありますが、先発医薬品が上市後に添加剤を変更する場合（変更前後の規格及び試験方法、加速試験、生物学的同等性試験の資料のみで承認審査されます。）と同じ基準に従い、添加剤の違いによって先発医薬品と有効性・安全性に違いが生じないことを確認しています。同一ではありませんが同等製剤と言えます。



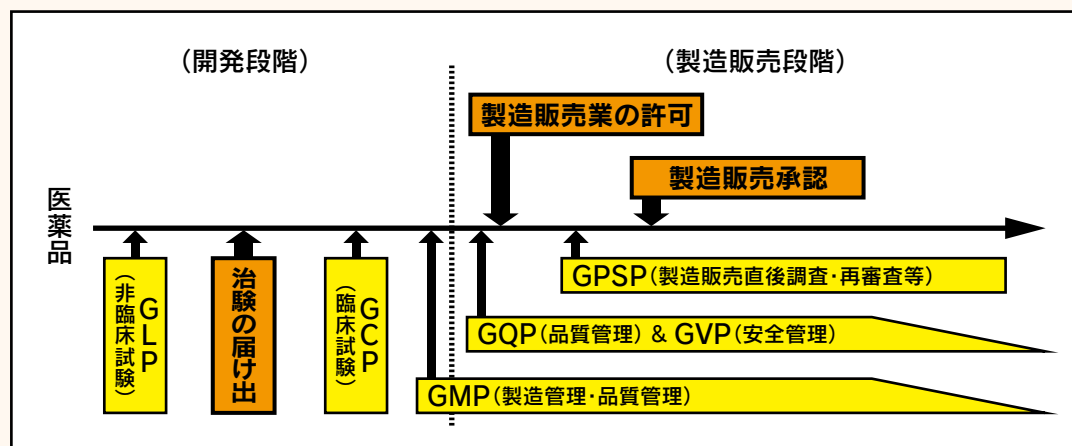
ジェネリック医薬品は、先発医薬品と同様、医薬品医療機器等法に基づく基準（GMP, GQP, GVP）により、製造工程、製品試験、品質保証、安全管理情報の収集・検討等が厳しく管理されています。

- ▶ジェネリック医薬品の製造所は、先発医薬品と同様にGMP※5を遵守して製造管理及び品質管理されています。そして、国や都道府県が定期的に立ち入り調査を実施し遵守状況を確認しています。
- ▶さらに、国や都道府県が収去した製品について試験検査を行い、製剤の品質の確認を行っています。
- ▶また、市場出荷時における品質保証や、出荷後の品質苦情処理などについても、GQP※6を遵守して行うことが求められています。
- ▶一方、ジェネリック医薬品を投与された患者さんに副作用が発現した場合の情報の収集、解析、報告、安全措置などに関する基準がGVP※7として定められています。
- ▶これらの基準は、先発医薬品もジェネリック医薬品も同じものが適用されます。

※5 GMP(Good Manufacturing Practice)：「医薬品等の製造管理及び品質管理基準」の略称で、医薬品製造所が医薬品を製造する際に、その品質等の確保を図ることを目的に設けられた基準。

※6 GQP(Good Quality Practice)：「医薬品等の品質管理基準」の略称で製造販売業者が、実際に医薬品を製造する製造所（自社や委託先）に対し、GMPに従って製造を行っているかを管理・監督し、医薬品の品質等の確保を図ることを目的に設けられた基準。

※7 GVP(Good Vigilance Practice)：「医薬品等の製造販売後安全管理の基準」の略称。医薬品等の製造販売をするに当たり、必要な製造販売後安全管理として、安全管理情報（医薬品等の品質・有効性・安全性に関する事項、その他医薬品等の適正な使用のための情報）の収集、検討、手順書等に基づく安全確保措置の実施等の基準。





ジェネリック医薬品は、先発医薬品の安定性及び均質性などの製剤学的な特性の改善、利便性の向上などの理由で製剤工夫が行われることがあります。

▶ジェネリック医薬品には、標記の理由により、先発医薬品と異なる添加剤を配合し、服用しやすい味(苦味マスキング)や剤形などを工夫した付加価値を持つ製剤もあります。

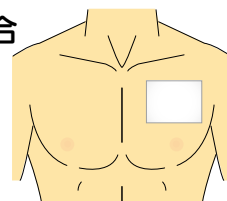
経口製剤の場合

- 苦味が抑制されているか?
- 服用しやすい大きさ、形か?

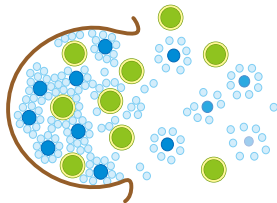
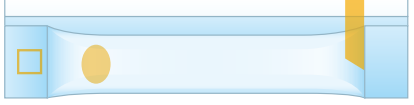
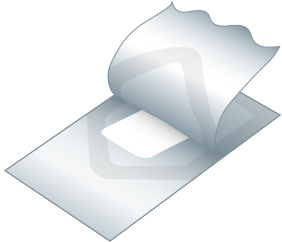


外用貼付剤の場合

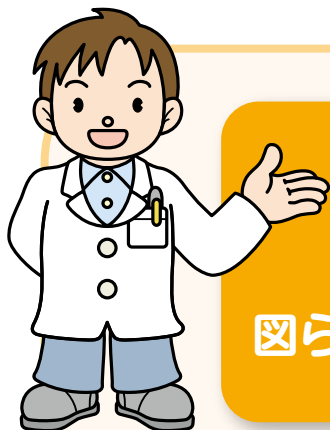
- 剥がれにくいのか?
- かぶれにくいのか?



課題項目	改善方法
利便性・服薬性	小型化、錠剤化、1回1錠化、OD錠化、易分割錠化、シロップ化、キット製剤化、ゼリー剤化、フィルム製剤化
安定性	添加剤検討(包装材料検討、脱酸素剤封入)
安全性	添加剤削減、添加剤変更
調剤過誤防止	製剤形状検討、表示の視認性検討
環境保護	製法(省エネ)検討、使用材料(環境負荷)検討

OD錠(模式図)	ゼリー製剤	フィルム製剤
 <p>すばやくとけて、ザラつきません。</p>		
	キット製剤(模式図)	

▶当然のことながら規格及び試験方法、安定性試験及び生物学的同等性試験での同等性は、製剤工夫されたジェネリック医薬品と先発医薬品との間で確認されています。



令和2年4月1日の診療報酬改定においても、ジェネリック医薬品の使用促進が図られています。

●令和2年度診療報酬改定における後発医薬品(ジェネリック医薬品)使用促進策

《一般名処方加算等の見直し》

後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用を一層促進するため、医師が処方箋を交付する際、医薬品を一般名で処方している場合の評価が見直されました。

【処方箋料】	
一般名処方加算1 ※後発医薬品のあるすべての医薬品が一般名処方されている場合	7点
一般名処方加算2 ※一品でも一般名処方されたものがある場合	5点

※算定要件

- ▶一般名処方は義務化・強制ではありません。
- ▶一般名処方しても最終的に患者さんは先発医薬品を選択できます。
- ▶患者さんが先発医薬品を選択された場合でも加算は算定できます。
- ▶薬局では、調剤する後発医薬品(ジェネリック医薬品)を選択した基準(薬価、製造販売業者における製造、供給、情報提供に係る体制等)を患者さんに説明することが必要です。

〔一般名処方の利点〕

ジェネリック医薬品の特徴として、1つの成分に対して多数の銘柄が製造販売されていることが多いという点が挙げられます。このことは、薬局にとっては、ジェネリック医薬品の調剤を積極的に進めるためには多くの銘柄の在庫を揃えなければならないことになり、大きな負担になっている実情があります。一般名処方が推進されれば、銘柄の選択は処方箋を受け付けた薬局に委ねられるため、多数の銘柄の在庫を抱える必要はなくなります。薬局にとっての負担軽減につながるものと考えられます。

《ジェネリック医薬品の数量シェア(置換え率)評価の見直し》

ジェネリック医薬品の置換え率は、「後発医薬品の更なる使用促進のためのロードマップ」に示された指標を用いるとともに、ジェネリック医薬品使用率の向上に伴う基準となっています。医療機関別に、数量ベースでジェネリック医薬品の使用または調剤の割合に応じた段階的な評価、かつ、全医薬品市場におけるジェネリック医薬品へ置換え可能な市場の数量割合を用いた評価となっています。

後発医薬品使用体制加算 診療所(入院)及び病院の入院料・入院基本料に加算

外来後発医薬品使用体制加算 院内処方を行なっている診療所(外来)の処方料に加算

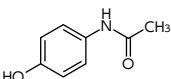





後発医薬品調剤体制加算 調剤薬局の調剤基本料に加算

※後発医薬品の調剤数量割合が著しく低い調剤薬局は調剤基本料の減算

※詳しい算定要件については、厚生労働省サイト「医療保険」をご確認ください。

バイオシミラーのお話の前に…バイオ医薬品とは

バイオ医薬品とは、遺伝子組換え技術や細胞培養技術等を応用して、微生物や細胞が持つタンパク質(ホルモン、酵素、抗体等)等を作る力を利用して製造される医薬品です。低分子医薬品に比べて分子量が大きいことから、高分子医薬品ともいわれます。日本では、1985年に遺伝子組換え技術を使って作られたインスリンがバイオ医薬品として初めて新薬承認を受けています。

	一般的な医薬品	バイオ医薬品	
大きさ (分子量)	100～	約1万～(ホルモン等)	約10万～(抗体)
大きさ・複雑さ (イメージ)			
製造法 (イメージ)	化学合成 	微生物や細胞の中で合成 微生物や細胞  抗体等の遺伝子 	
生産	安定	不安定 (微生物や細胞の状態が生産物が変わり得る。)	

バイオシミラー(バイオ後続品)とは

平成21年3月4日付けで「バイオ後続品の承認申請について」が通知され、医薬品申請における新たな区分としてバイオシミラーが追加されました(薬食審査発第0304004号)。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」で、バイオシミラーの定義、対象範囲、及びバイオシミラーの品質・有効性・安全性確保に関する考え方などが示されています(薬食発第0304007号)。

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」と定義されています。

	先行バイオ医薬品と バイオシミラーとの関係	化学合成医薬品の先発医薬品と ジェネリック医薬品との関係
成分(アミノ酸配列)	同一	同一
品質特性	同一とは限らない	同一
有効性・安全性	同一とは限らない	同一

バイオ医薬品の製造

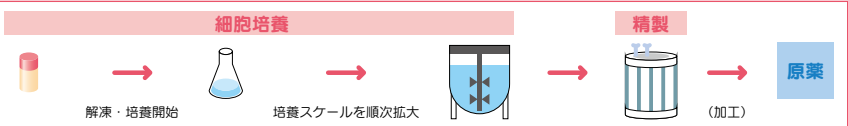
バイオ医薬品の製造は、①目的のタンパク質を作るために遺伝子組換え技術を用いて細胞株を樹立するステップ、②細胞を培養し、目的タンパク質を抽出・精製するステップ、そして③製剤化するステップからなります。

バイオ医薬品の製造方法

マスターセルバンク構築



培養～精製



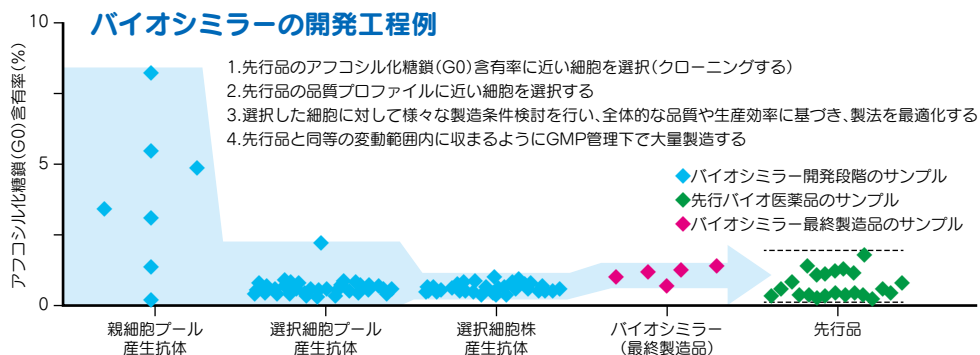
製剤化



参考 バイオシミラーの開発

バイオシミラーの開発工程では、先行バイオ医薬品の品質特性の変動範囲とバイオシミラーの品質特性が同等になるよう、適切な指標を使って親株細胞からバイオシミラー製造に用いる細胞を選択します。

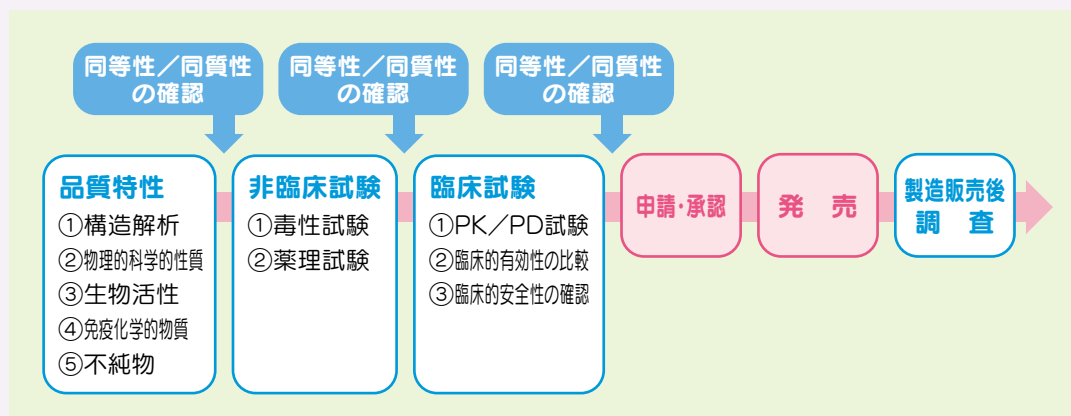
さらに、選択した細胞の製造条件を検討して、全体的な品質が先行バイオ医薬品の変動範囲内に収まる様に最適化します。



【日本バイオシミラー協議会ホームページより引用】 da Silva A, et al. : Leuk Lymphoma. ; 55(7) : 1609-17.2014 改変

バイオシミラーの同等性/同質性の評価

同等性／同質性については、先行バイオ医薬品に対して、バイオシミラー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(製剤)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しています。そのために、生物薬品の品質に関するガイドラインの「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ともなう同等性／同質性評価の非臨床における安全性評価」ICH Q5Eに記載されているコンセプトに基づいた適切な試験が必要となります。先行バイオ医薬品の製造工程変更前後の製品の同等性／同質性の評価と、先行バイオ医薬品とバイオシミラーの同等性／同質性の評価は、同じガイドラインで評価されています。



なお、日本ではバイオシミラーの開発等について多くの通知が発出され、製造販売承認における承認の基準も整備されています。それに伴い、日本で発売されるバイオシミラーが年々多くなってきています。

バイオシミラーの製造販売後のリスク管理

バイオシミラーは、免疫原性を有する等、ジェネリック医薬品と異なる点もあります。そのような違いにより生じるおそれのあるリスクを適切に管理するために、承認申請時に「医薬品リスク管理計画」(RMP)の策定が求められています。

国はバイオシミラーを製造販売する企業に対して、このRMPに従い、日常診療下における安全性等について、製造販売後もモニタリングを行う等、必要な対策を講ずるよう求めています。

参考 医療用医薬品の承認申請時に提出する試験資料[※]

ヒトで初めて使用する新有効成分含有医薬品の承認申請には、発見の経緯や外国での使用状況、原薬の物理的・化学的性質、原薬及び製剤の規格及び試験方法と安定性、原薬を用いた薬理作用と吸収・分布・代謝・排泄及び毒性試験、ならびに製剤を用いた臨床試験などの試験を行い、数多くの試験成績を提出する必要があります。

付表 1-1 薬食発第1121第2号(平成26年11月21日)に基づく承認申請時に添付する資料 別表1及び別表2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容	新有効成分含有医薬品	ジェネリック医薬品(後発医薬品)	バイオシミラー(バイオ後続品)	
イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2. 外国における使用状況	○	×	○
	3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ. 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. その他薬理	△	×	×
ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収	○	×	△
	2. 分布	○	×	△
	3. 代謝	○	×	△
	4. 排泄	○	×	△
	5. 生物学的同等性	×	○	×
	6. その他の薬物動態	△	×	△
ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性	○	×	△
	2. 反復投与毒性	○	×	○
	3. 遺伝毒性	○	×	×
	4. がん原性	△	×	×
	5. 生殖発生毒性	○	×	×
	6. 局所刺激性	△	×	△
	7. その他の毒性	△	×	△
ト. 臨床試験の成績に関する資料	1. 臨床試験成績	○	×	○
チ. 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	1. 添付文書等記載事項	○	○	○

○: 添付 ×: 添付不要 △: 個々の医薬品により判断される

※ 平成17年の法改正により、従来、先発医薬品に限って認められていた申請資料の共同利用(数社による共同開発)が、ジェネリック医薬品についても認められることになりました。

令和2年度診療報酬改定において、バイオシミラーの使用促進が図られています

▶令和2年度診療報酬改定について、在宅自己注射指導管理料に「**バイオ後続品導入初期加算**」150点(月1回)が新設となりました。バイオシミラーに関する情報を患者に提供し、同意の下でバイオシミラーを導入した場合の評価です。初回処方日の月から起算して3カ月を限度に150点を認めるものです。在宅自己注射指導管理料の対象薬剤のうち、バイオシミラーが薬価収載されているのはインスリン製剤、ヒト成長ホルモン剤、エタネルセプト製剤、テリパラチド製剤です。(令和2年4月現在)

令和2年度診療報酬改定Ⅳ-1 後発医薬品やバイオ後続品の使用促進-③

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

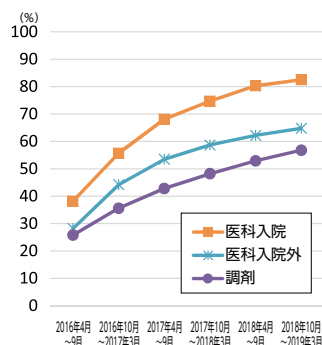
(新) バイオ後続品導入初期加算150点(月1回)

[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)インスリングルルギンのバイオ後続品の使用割合の推移



令和2年度診療報酬改定の概要 (厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000691038.pdf>) を一部改定

▶「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」(厚生労働省平成25年4月5日策定)に基づく後発医薬品の数量シェア(置換え率)を算出する際の情報において、バイオシミラーは後発医薬品として計算式に含まれています。

薬価基準収載医薬品コード	成分名	品名	各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報	収載年月日 (YYYYMMDD) [例] 2016年4月1日 (20160401)	経過措置による使用期限	備考
))))))	〇〇〇〇〇〇 (遺伝子組換え)	△△△△△注100	2			
◇◇◇◇◇◇	〇〇〇〇〇〇 (遺伝子組換え) [〇〇〇〇〇〇後続1]	〇〇〇〇〇BS注100mg[☆☆]	3			
▽▽▽▽▽▽	〇〇〇〇〇〇 (遺伝子組換え) [〇〇〇〇〇〇後続2]	〇〇〇〇〇BS注100mg[◎◎]	3			

2:後発医薬品がある先発医薬品 3:後発医薬品

個々の製剤については、厚生労働省サイト

「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について」ページ

5. その他(各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報)をご確認ください。

▶生活保護法におけるバイオシミラーの取扱い

指定医療機関医療担当規程の一部を改正する件(告示)に係る意見募集に対して寄せられた御意見について(平成30年9月28日 厚生労働省社会・援護局)

『ご指摘のバイオ後続品が、先発医薬品であってバイオテクノロジーを応用して製造したものと有効成分等が同一性を有する医薬品として製造販売の承認を受けた医薬品であって、バイオテクノロジーを応用して製造されたものを指すならば、**生活保護法(昭和25年法律第144号)で定義される後発医薬品に、バイオ後続品は含まれます。**』

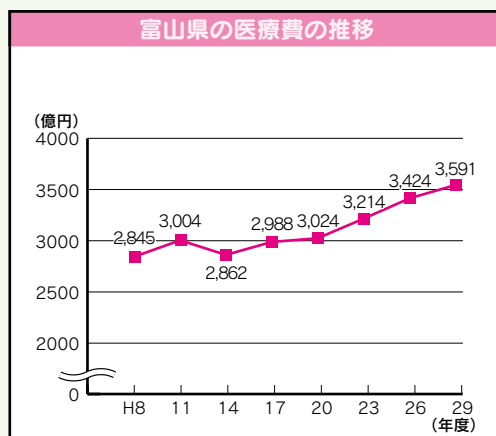
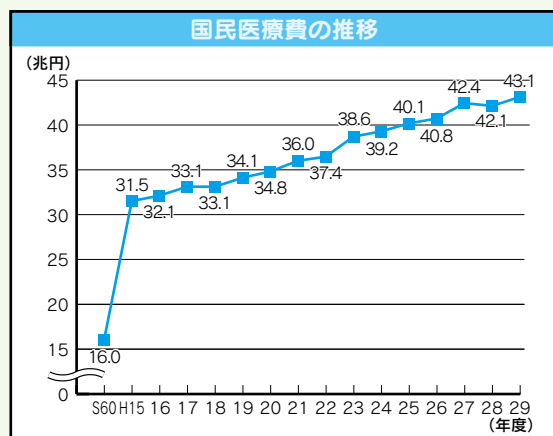
参考 全国と富山県の医療費とジェネリック医薬品の使用状況

医療費は財源が異なっても出所は全て国民の負担です。今後、高齢化と高度な技術の進展に伴って、**医療費は増え続ける**と予想されています。

ジェネリック医薬品やバイオシミラーの使用によって軽減した医療費は、新技術や新薬の導入などに活用されます。

ジェネリック医薬品やバイオシミラーは、少子高齢化が急速に進む中、現行の優れた**医療保険制度を維持**し、子どもたちや次の世代に引き継いでいくことに貢献します。

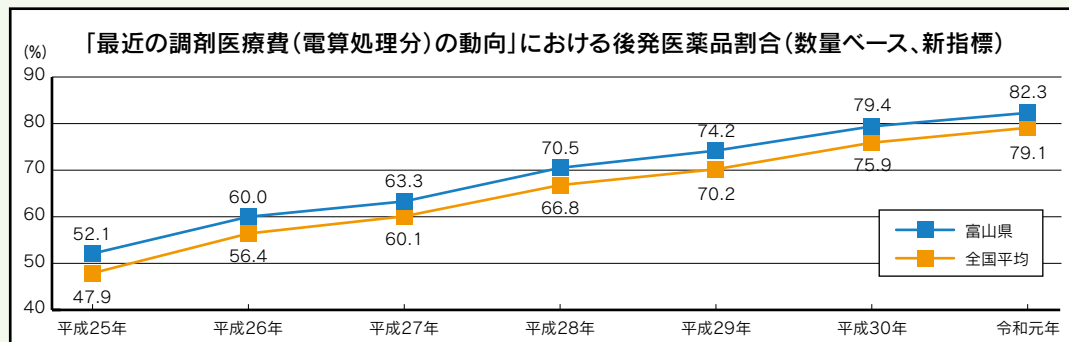
国民医療費の推移と富山県の医療費の推移



平成29年度 国民医療費の概況 厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室

ジェネリック医薬品の使用状況

富山県では、県民の健康を確保しつつ県民医療費の節減や患者負担を軽減することを目的として、ジェネリック医薬品使用促進に取り組んでいます。



最近の調剤医療費(電算処理分)の動向(令和元年度) 厚生労働省

富山県厚生部くすり政策課

〒930-8501 富山県富山市新総曲輪1-7

TEL 076-444-3234 FAX 076-444-3498

