

第4期医療費適正化計画と バイオシミラーの新目標 ～2026年度診療報酬改定を踏まえて～

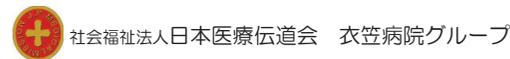


衣笠病院グループの概要



- 神奈川県横須賀市(人口約39万人)に立地
- 横須賀・三浦医療圏(4市1町)は人口約70万人
- 衣笠病院許可病床198床 <稼働病床194床>
- 病院診療科 <○は常勤医勤務>
 - 内科、神経科、小児科、○外科、乳腺外科、
 - 脳神経外科、形成外科、○整形外科、○皮膚科、
 - 泌尿器科、婦人科、○眼科、○耳鼻咽喉科、
 - リハビリテーション科、○放射線科、○麻酔科、○ホスピス、東洋医学
- 病棟構成
 - DPC病棟(50床)、地域包括ケア病棟(91床)、回復期リハビリ病棟(33床)、ホスピス(緩和ケア病棟:20床)
- 併設施設 老健(衣笠ろうけん)、特養(衣笠ホーム)、在宅医療センター、訪問看護ステーション
通所介護事業所など
- グループ職員数750名

【2021年9月時点】

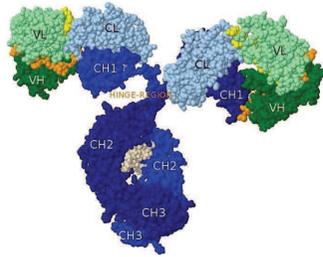


目次



- ・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
 - ・第4期医療費適正化計画とバイオシミラーの新目標
- ・パート4
 - ・2026年診療報酬改定とバイオシミラー
- ・パート5
 - ・地域フォーミュラリーとバイオシミラー

パート1 バイオ医薬品とは？



モノクロナル抗体

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

2024年 医療用医薬品売り上げ上位10製品

バイオ医薬品 順位の矢印は前年からの変動。単位：億円

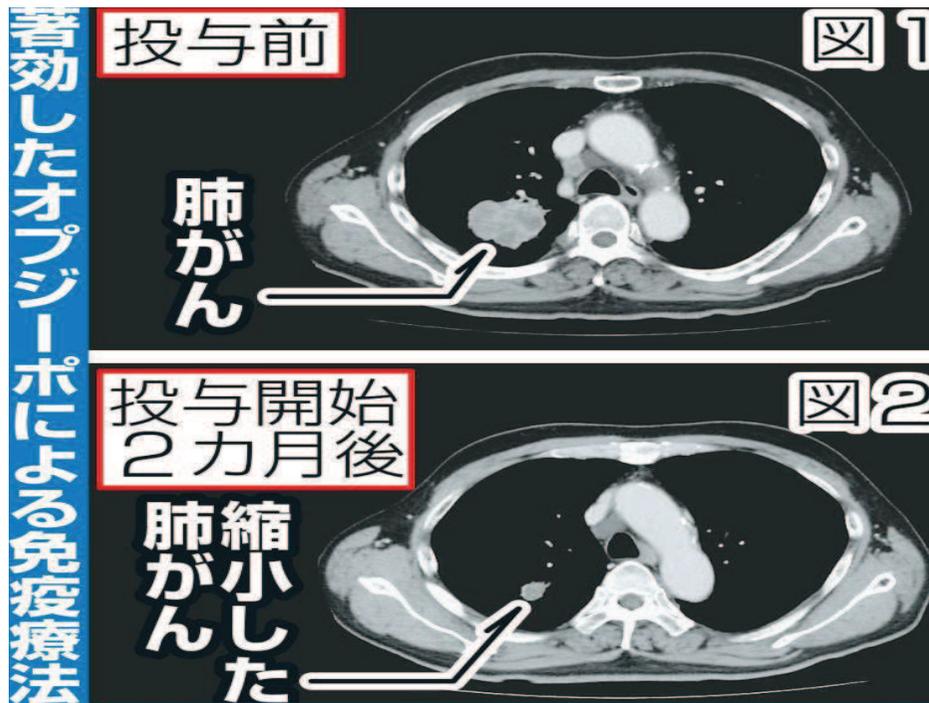
順位	ブランド	企業	売り上げ金額
1	キイトルーダ	MSD	1,851
2	リクシアナ	第一三共	1,477
3	オプジーボ	小野薬品工業	1,446
4	タケキャブ	武田薬品工業	1,199
5	デュビクセント	サノフィ	1,177
6	タグリッソ	アストラゼネカ	1,099
7	イミフィンジ	アストラゼネカ	1,085
8	フォシーガ	アストラゼネカ	1,004
9	アイリーア	バイエル薬品	939
10	テセントリク	中外製薬	817

エンサイスの月間スナップショットをもとに集計。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連薬および再生医療等製品等は除く

オプジーボ



森元首相もオプジーボで肺がんから回復



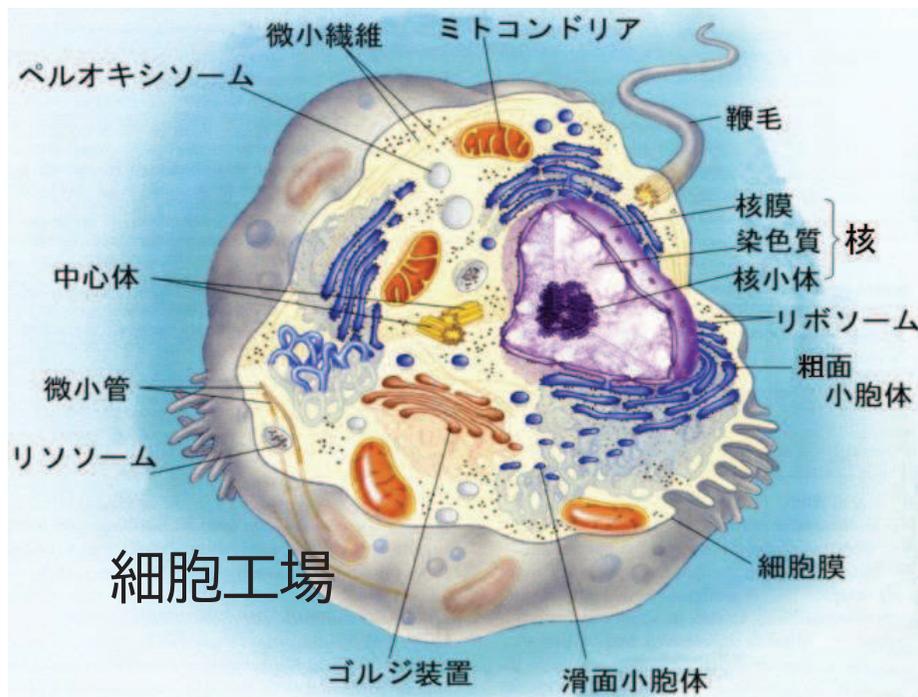
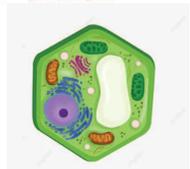
今までの薬との違いは？



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



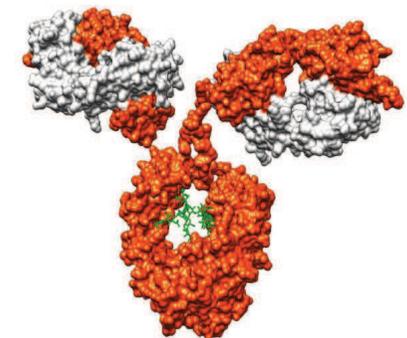
タンパク質の複雑な構造

薬品を化学反応させて
つくった物質

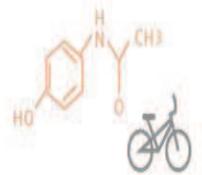
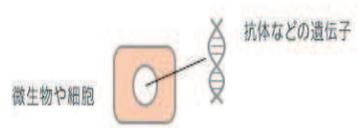


分子量100

タンパク質
(例: 抗体)



分子量10万以上

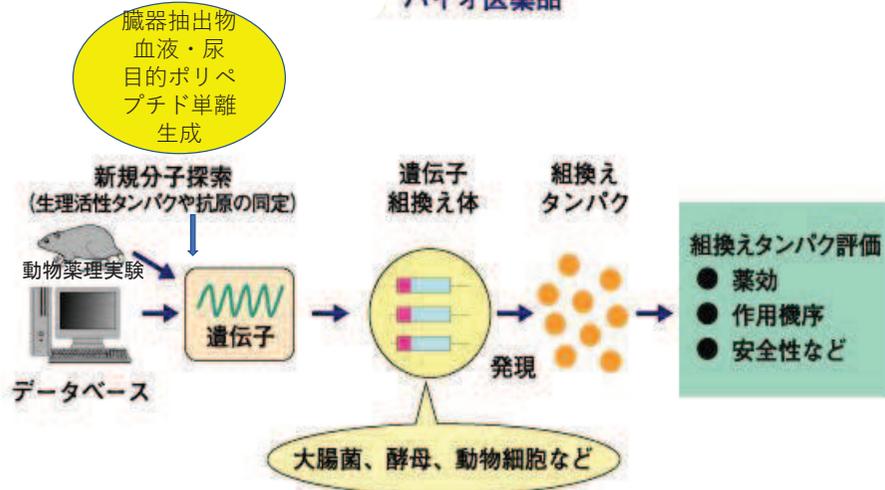
	従来の医薬品(低分子化合物)	バイオ医薬品(遺伝子組換えタンパク質など)	
大きさ(分子量)	100~	約1万~(ホルモンなど)	約10万~(抗体)
大きさ・複雑さ (イメージ)			
製造法 (イメージ)	化学合成 	微生物や細胞の中で合成 	

厚生労働省 バイオシミラーの現状(平成27年7月23日)をもとに作成

バイオ医薬品の製造

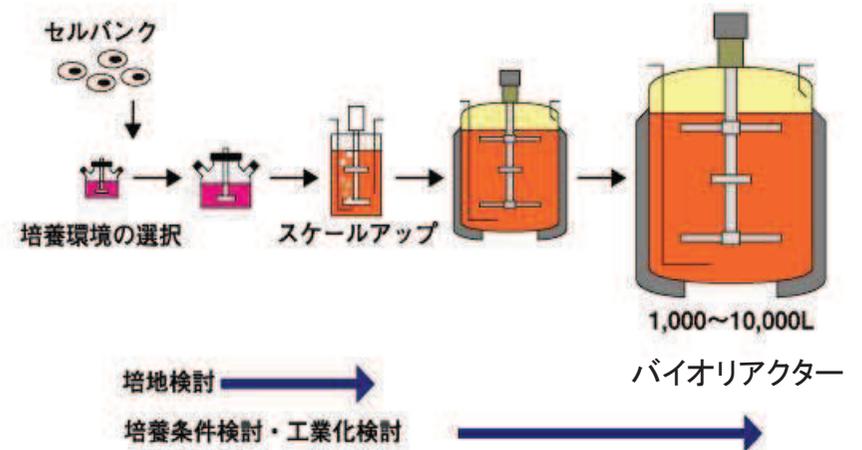


バイオ医薬品



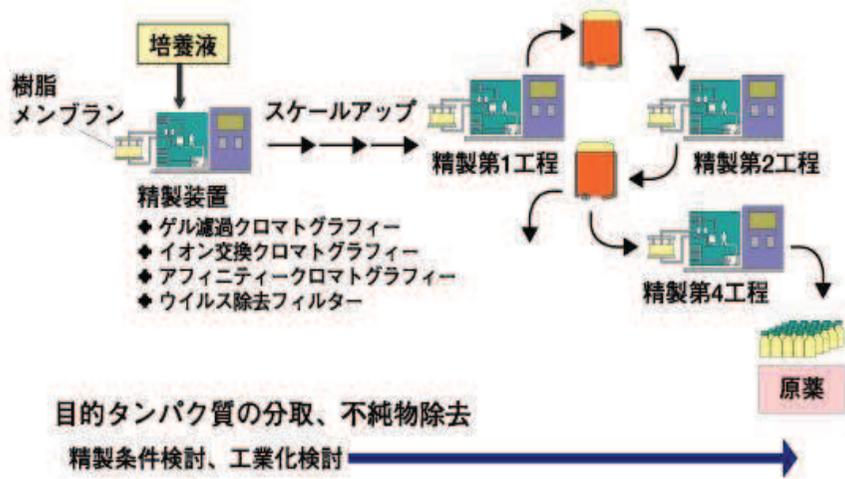
資料：中外製薬(株)提供

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



Copyright 2005 Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd. All rights reserved

【 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



Copyright 2005 Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd. All rights reserved



セルトリオン社(韓国仁川)



バイオリクター



セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社のHPより抜粋、改変

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

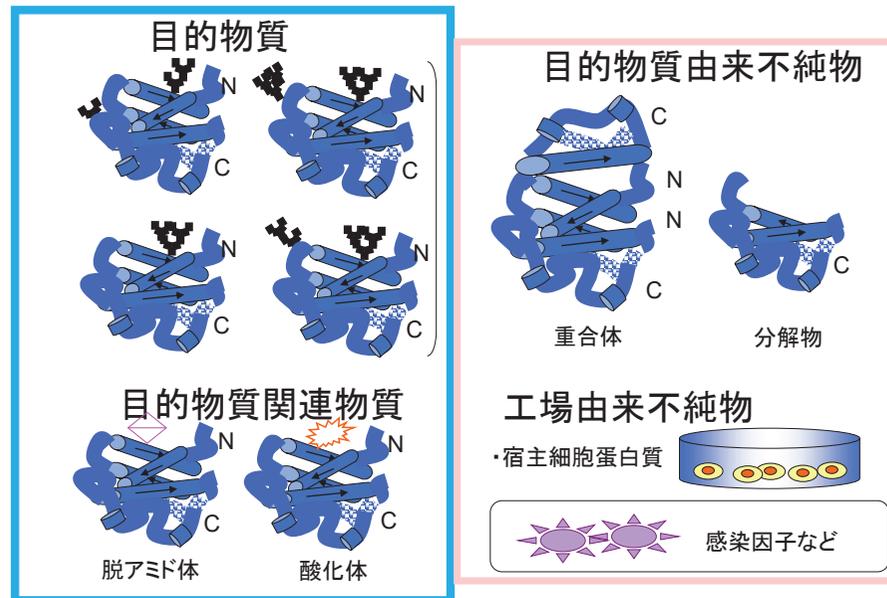
目的物質変化体のうち目的物質に匹敵する特性を持たない物質。前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物、保存中の目的物質分解・変性物も含む

・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

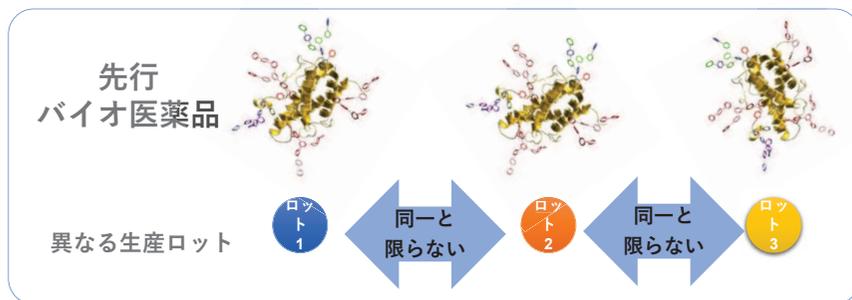
Copyright (C) 2012 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. All Rights Reserved.

バイオ医薬品の品質特性



薬事 Vol.52 No.10 2010.09 1505-1511

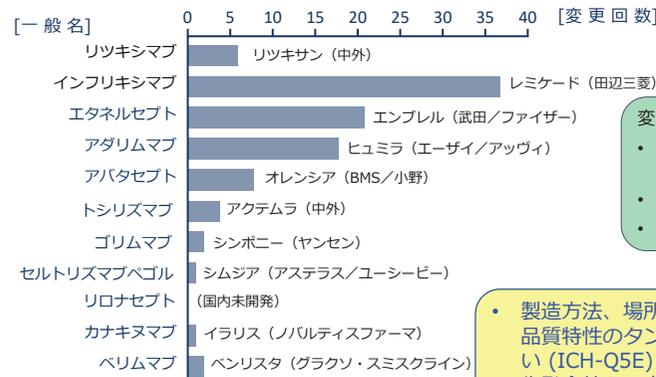
バイオ医薬品の特性上、 同じ製造工程であっても全く同一にはなり得ない



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

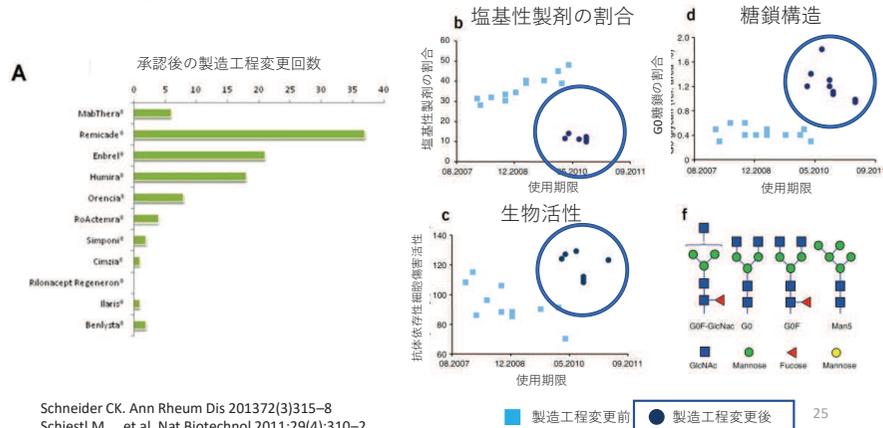
製造方法、場所等を変更すると同じ品質特性のタンパク質は製造できない (ICH-Q5E)
 ・先発会社も、自社品のバイオシミラーを製造していることになる。

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する

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



Schneider CK. Ann Rheum Dis 2013;72(3):315-8
Schiestl M, et al. Nat Biotechnol 2011;29(4):310-2

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

生物医薬品の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について

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



Q5Eは、同じ製造販売企業が行う製法変更に関するガイドライン

(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 : 生物医薬品 (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)

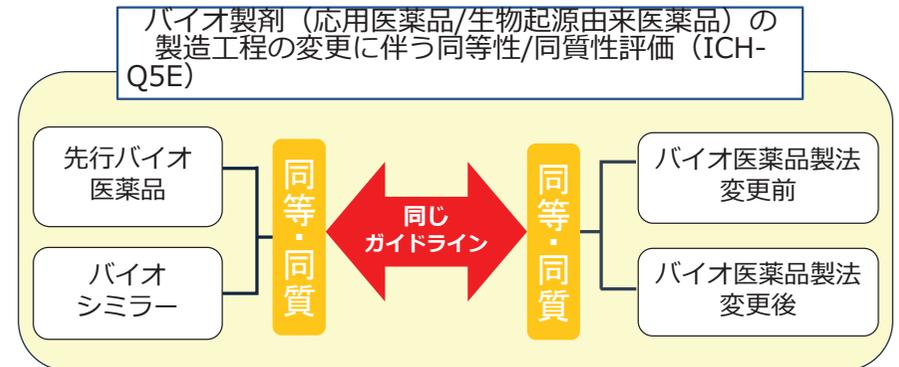
免疫原性：一般的に、抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼ぶ。バイオ医薬品は抗原として作用し、治療した患者で抗体の産生が誘導される場合があり、場合によっては有効性・安全性に悪影響を及ぼす可能性があるため、バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するためには、免疫原性について十分に理解し、評価することが重要。
(国立医薬品食品衛生研究所 <http://www.nihs.go.jp/dccb/immuno/immunogenicity/> 後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針)

バイオ後続品の同等性・同質性

- 同等性、同質性
 - バイオ後続品は、生体由来の医薬品であり、有効成分の特性、分析手法の限界等により、既存薬との有効成分の同一性等を実証することは困難
 - そのため、指針においても「先行バイオ医薬品」と品質特性が全く同じものではないとされる
- 同等性・同質性の評価の目標
 - 品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないことを示すことと明記されている。

ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)のガイドライン

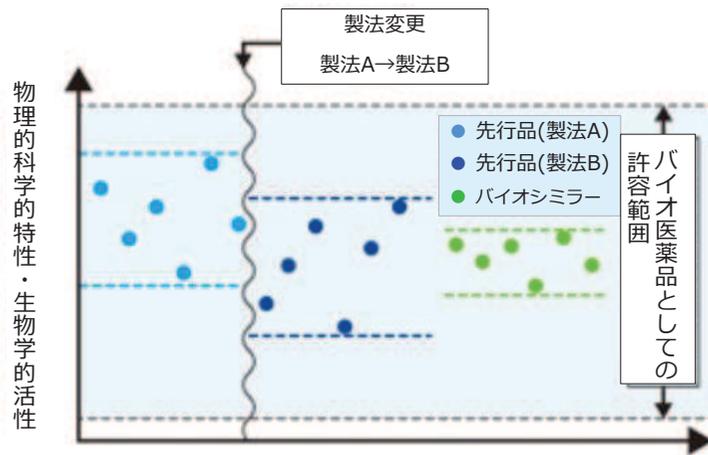
ICH：日米EUの規制当局による新薬承認審査の基準を統一化し、承認審査に必要な各試験等を標準化、共有化を目的としている。



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。

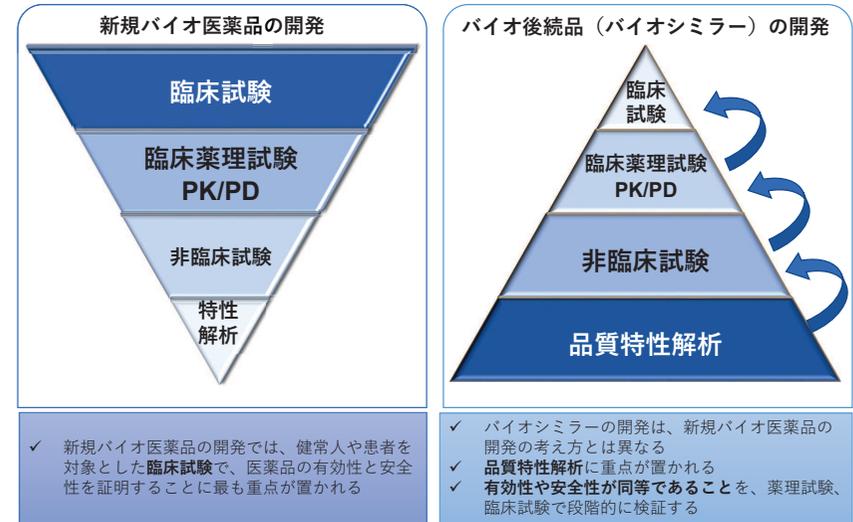
バイオ医薬品の変動性とバイオシミラー

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



バイオシミラー協議会ホームページ

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



H21.3.4 バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針
Schneider CK, et al. *Not Biotechnol.* 2012;30:1179-1185.
McCamish M. Presented at EMA Workshop on Biosimilars; London, United Kingdom; October 2013.

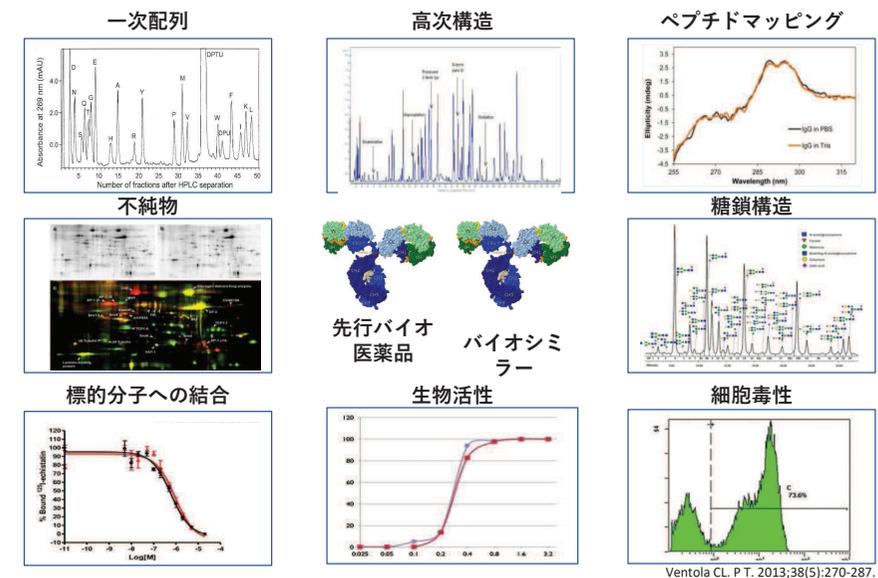
バイオ医薬品の主な品質試験



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



Ventola CL. P.T. 2013;38(5):270-287.

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
平成21年3月4日バイオ後続品の品質・安全性確保のための指針及び関連通知より作成

日本で承認されているバイオ後続品①

主な治療領域	バイオ後続品の名前	先行バイオ医薬品の名前
糖尿病	● インスリン グラルギンBS ● インスリン リスプロBS ● インスリン アスパルトBS	● ランタス ● ヒューマログ ● ノボラビッド
骨粗鬆症	● テリパラチドBS	● フェルテオ
腎性貧血	● エポエチン アルファBS ● ダルベポエチン アルファBS	● エスポー ● ネスブ
成長ホルモン分泌不全性低身長症	● ソマトロピンBS	● ジェノトロピン
ファブリー病	● アガルシダーゼ ベータBS	● ファブラザイム
加齢黄斑変性、黄斑浮腫、脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫	● ラニズマブBS	● ルセンティス

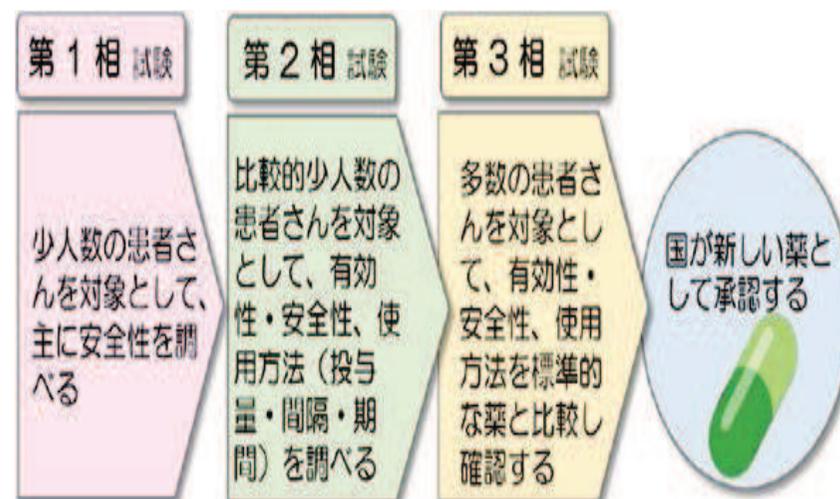
(図表) 日本バイオシミラー協議会HP (「日本で承認されているバイオシミラー一覧<2023年9月25日時点>」) より作成

日本で承認されているバイオ後続品②

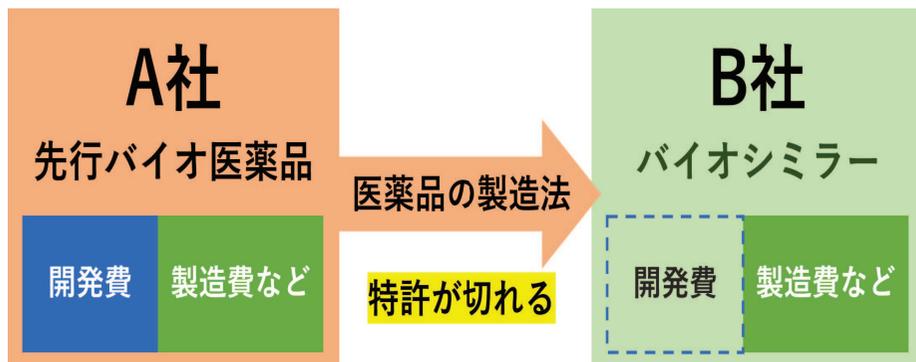
主な治療領域	バイオ後続品の名前	先行バイオ医薬品の名前
関節リウマチ	● アダリムマブ BS ● エタネルセプト BS ● インフリキシマブ BS	● ヒュミラ ● エンブレル ● レミケード
がん (リンパ腫)	● リツキシマブ BS	● リツキサン
がん (乳がん、胃がん)	● トラスツマブ BS	● ハーセプチン
がん (結腸・直腸がん、肺がん、卵巣がん)	● ヘバシマブ BS	● アバシチン
がん化学療法による好中球減少症	● フィルグラスチム BS ● ヘグフィルグラスチム BS	● グラン ● ジーラスタ
尋常性乾癬、間接性乾癬	● ウステキヌマブ BS	● ステララー

(図表) 日本バイオシミラー協議会HP (「日本で承認されているバイオシミラー一覧<2023年9月25日時点>」) より作成

ヒトによる臨床試験(治験)



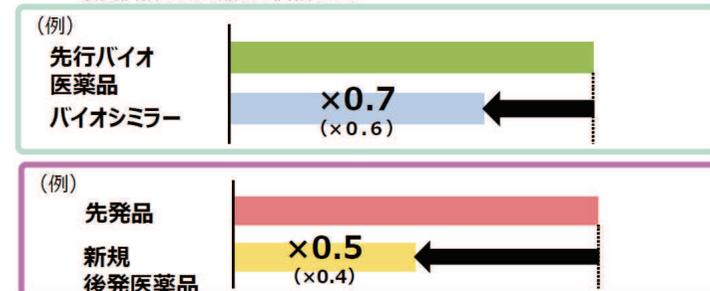
バイオシミラーは バイオ先行品より開発費が安価



- ・コスト削減
- ・同等の品質、安全性

新規後発医薬品の薬価算定

- 後発医薬品が初めて収載される場合
 - 新薬として収載された**先発品の薬価に0.5を乗じた額**を薬価とする。
 - ただし、内用薬について銘柄数が10を超える場合は、0.4を乗じた額とする。
 - **バイオ後続品**については、**先発品の薬価に0.7を乗じた額**（内用薬について銘柄数が10を超える場合は0.6を乗じた額）とする。
 - ※患者を対象にした**臨床試験の充実度に応じて最大10%の加算**が付く
- 後発医薬品が既に収載されている場合
 - 最低価格の後発品と同価格とする



(出所) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000174264.pdf> に基づき作成

バイオシミラー使用による薬剤費軽減の例①

数値は試算値

関節リウマチの患者がエタネルセプトを使用する場合

※皮下注25mgペン1.0mLの薬価は先行バイオ医薬品10,450円、バイオシミラー6,422円（2023年9月時点）
 ※25mgを週に2回自己注射。1年間に104回投与したと仮定して試算する。

● 先行バイオ医薬品の場合	年間の薬剤費	¥1,086,800
● バイオシミラーの場合	年間の薬剤費	¥667,888
	軽減額	¥418,982

(患者負担3割、保険者負担7割の場合)

患者の負担が **約125,674円** 軽減、保険者の負担が **約293,238円** 軽減

※患者負担について高額療養費制度や付加給付等は考慮していない

バイオシミラー使用による薬剤費軽減の例②

数値は試算値

潰瘍性大腸炎の患者がインフリキシマブを使用する場合

※先行バイオ医薬品 点滴静注用100mg 60,223円、バイオシミラー 点滴静注用100mg 24,994円（2023年9月時点）
 ※体重60kgの患者を想定。（1回あたり投与量は5mg/kgであり、300mg投与）
 ※初回から2週間後・4週間後・その後は8週間ごとに投与する。全8回（約1年分）投与した場合の薬価を試算。

● 先行バイオ医薬品の場合	年間の薬剤費	¥481,784
● バイオシミラーの場合	年間の薬剤費	¥199,952
	軽減額	¥281,832

(患者負担3割、保険者負担7割の場合)

患者の負担が **約84,550円** 軽減、保険者の負担が **約197,282円** 軽減

※患者負担について高額療養費制度や付加給付等は考慮していない