

〔総 説〕

ジェネリック医薬品数量シェア 80%への壁 ～ジェネリック医薬品, バイオシミラー使用促進について～

Barriers for Generic Drugs to Reach 80% of the Market Share on a Volume Basis
—What to Do to Promote the Use of Generic Drugs and Biosimilars—

武藤 正樹 MASAKI MUTO

国際医療福祉大学大学院教授

Summary : Various barriers for generic drugs to reach 80% of the market share on a volume basis include physicians' distrust in the quality of generic drugs, the quality and supply system of active pharmaceutical ingredients, and the tendency of industry to focus on the long-listed drugs. This paper also discusses institutional barriers to promoting the use of biosimilars.

Key words : generic drugs, biosimilars, active pharmaceutical ingredients, long-listed drugs

要旨 : ジェネリック医薬品の数量シェア目標80%へ向けて, 以下のようなさまざまな障壁が立ちはだかっている. ジェネリック医薬品に対する医師の不信・不安, 原薬の品質や供給体制, 長期収載品に依存する業界体質など. バイオシミラーの普及の制度的な壁についても言及する.

キーワード : ジェネリック医薬品, バイオシミラー, 原薬, 長期収載品

はじめに

2015年6月, 安倍内閣は経済財政運営の指針「骨太の方針」において, ジェネリック医薬品の普及ロードマップの目標を以下のように定め, 閣議決定した. 「2017年の年央に(特許切れ品の数量ベース

で)70%, 2018~2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上達成」.

さて, 昨年2016年7月の「最近の調剤医療費(電算処理分)の動向」によるとジェネリック医薬品割合は65.8%であった. また同年10月分の協会けんぽの調剤分の全国平均は68.8%と70%目標

* 〒107-0052 東京都港区赤坂 8-5-34 戸田ビル青山 4 階
TEL : 03-5772-3396 FAX : 03-5772-3391
E-mail : mutoma@iuhw.ac.jp

〔筆者略歴〕

・学歴

1974年 3月 新潟大学医学部卒業
1978年 3月 新潟大学大学院医科研究科修了

・職歴

1978年 4月 国立横浜病院にて外科医師として勤務, 同病院在籍中1986~88年までニューヨーク州立大学家庭医療学科に留学
1988年 4月 厚生省関東信越地方医務局指導課長
1990年 6月 国立療養所村松病院副院長
1994年 4月 国立医療・病院管理研究所医療政策研究部長

1995年 6月 国立長野病院副院長
2006年 4月 国際医療福祉大学三田病院副院長・国際医療福祉総合研究所長・同大学大学院教授
2012年 4月 中央社会保険医療協議会入院医療分科会座長

・学位

医学博士

・研究分野
医療経営管理分野

・所属学会

日本医療マネジメント学会副理事長, 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事, 日本疾病管理研究会会長, 医療材料マネジメント研究会代表幹事, 医療福祉建築協会理事, 日本外科学会会員

まであともう一步と近づいている。このため今年2017年の年央である6月、7月にはジェネリック医薬品70%という目標はおそらく達成できるだろう。

しかし70%から次の80%への道のりはなかなか険しい。富士登山に例えれば7合目から胸突き八丁の8合目への急峻な山道が待っている。

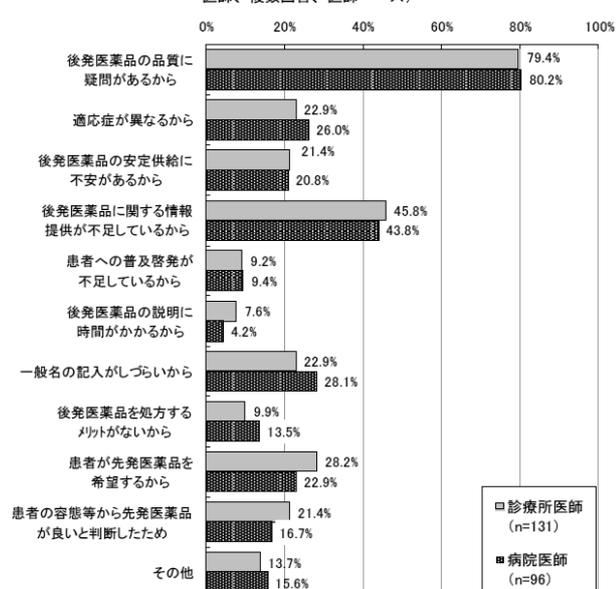
本稿では数量80%目標の達成へ向けてのさまざまな壁、医師の壁、原薬の壁、業界の壁を見て行こう。同時にそれを乗り越えるための方策について、ジェネリック医薬品、バイオ医薬品の特許切れ品であるバイオシミラー（バイオ後続品）の普及促進の立場から考えて行こう。

1. 普及を妨げる医師の壁

2014年12月、日本医師会のシンクタンクである日本医師会総合政策研究機構が公表した「2014年度診療報酬改定の影響に関するワーキングペーパー」¹⁾から見て行こう。ワーキングペーパーは2014年10～11月に実施した診療所開設者・管理者へのアンケート結果（回答者数1,519人）をもとに、分析したものである。アンケートの中で後発品への信頼度について聞いている。

アンケートの回答によると、後発品については、なお診療所医師の5割以上が「品質、効果に問題

（院外処方せんを発行している施設、「後発医薬品を積極的に処方しない」と回答した医師、複数回答、医師ベース）



「後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査」平成26年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査²⁾より

Fig. 1 外来診療において後発医薬品を積極的に処方しない理由

があると感じている」としている。診療所医師が考える後発品の問題点（複数回答）としては、「品質」が54.2%、「効果」が50.2%、「情報提供」が41.9%、「安定供給」が31%、「副作用」が30.2%だった。2007年度調査と比べて、製品数増加もあり「安定供給に問題があるという回答が少ない」と評価している一方、記述欄に「製品数が多すぎる」、「似かよった製品名がある」、「製品名の変更が多い」、「先発品と後発品とで適応症が異なる」、「後発品は先発品とは添加物が異なるが情報が十分ではない」などの意見があったことも紹介している。

日本医師会の松本純一常任理事（中央社会保険医療協議会委員）は、診療所医師の半数以上が後発品の品質と効果を「問題」と捉えていた回答結果について、理由のひとつに「生産している場所が国も含めて明らかにされていない」ことを挙げた。「後発品に限った問題ではない」が、厚生労働省へ生産場所を明確にするよう「言っているがなかなか調査できていない」とした。先発品と賦形剤などが異なる点も不信の理由として「十分考えられる」と述べた。

こうした医師のジェネリック医薬品に対する不安や不信は、中央社会保険医療協議会（中医協）が診療報酬改定の影響を検証するために行っている「平成26年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査」（以下、「特別調査」）²⁾でも同様に見て取れる。特別調査の中で、外来で院外処方せんを発行している病院、診療所の医師で「後発医薬品を積極的に処方しない」と回答した医師にその理由を聞いたところ、1位は「後発医薬品の品質に疑問があるから」、2位は「後発医薬品に関する情報提供が不足しているから」、3位は「患者が先発医薬品を希望するから」となっていた（Fig. 1）。

2. 専門医の不信・不安

実は医師の中でも、専門医のジェネリック医薬品に対する不信・不安もまた強い。ジェネリック医薬品の普及促進に伴って、最近では専門学会でもジェネリック医薬品が取り上げられるようになった。2012年9月に第60回日本心臓病学会が金沢市で開催された。この学会のコントロールシー・セッションで循環器病薬の「先発品 VS ジェネリック医薬品」が取り上げられた。筆者もこのコントロールシー・セッションに参加したので、紹介して行こう。

コントロールシー・セッションでは循環器薬の中

で抗不整脈薬アミオダロン（先発商品名アンカロン）のジェネリック医薬品が議論の対象となった。とくにアミオダロンは、強力な抗不整脈作用を持つ反面、催不整脈作用による除脈や頻脈などの副作用を発生させる可能性がある。またその治療域が狭く、患者背景に応じて用法用量を決定し、服用中も厳密な血液濃度のモニターが必要である。そしてアミオダロンは肺線維症や甲状腺障害など重篤な副作用も有する。こうしたハイリスク薬であるアミオダロンのジェネリック医薬品への切り替えについては循環器病専門医の懸念が強い。

コントロールシー・セッションでは、まずジェネリック医薬品の承認方法について循環器専門医から懸念が表明された。ジェネリック医薬品は有効成分が先発品と同じなので、臨床試験は必要とされていない。そのかわり先発品との同等性を証明する生物学的同等性試験が課せられている。生物学的同等性試験には、クロスオーバー試験と溶出試験の2つが用いられている。クロスオーバー試験とは20名ほどの健常人を用いて、先発薬と後発薬を交互に単回経口投与し、その有効成分の血中移行のパターンの一致性を見る試験である。また溶出試験とは消化管内のpHを模した試験管内で先発医薬品と後発医薬品の溶液中への有効成分の溶出パターンの一致性を見る試験である。

循環器専門医の懸念は、「この少数例の健常人の単回経口投与試験だけで、本当に患者に長期連続投与した場合にも、血中濃度が同じであるという臨床的な同等性を証明したと言えるのか？」という点だ。その他にも、有効成分の原薬中の不純物や製造過程の中間体、有効成分の体内代謝産物や、添加物の違い、徐放剤の溶出パターンの違いなど、ジェネリック医薬品の製剤上の安全性についても多くの懸念があるようだ。

実際にアミオダロンの先発薬を使用していた患者に、ジェネリック医薬品への置き換えを行ったら血中濃度が下がったという海外報告³⁾もある (Fig. 2)。この文献がコントロールシー・セッションの議論でも引用された。ただこの図表をみると、先発品からジェネリック医薬品への置き換え間には1年もの期間がある。この間にアミオダロンの投与量変更の有無やアドヒアランスの変化はなかったのか？ また血中濃度に影響を与える体重変化、アルブミン量の変化、肝機能変化、併用薬の有無、変更等の状況は全く記

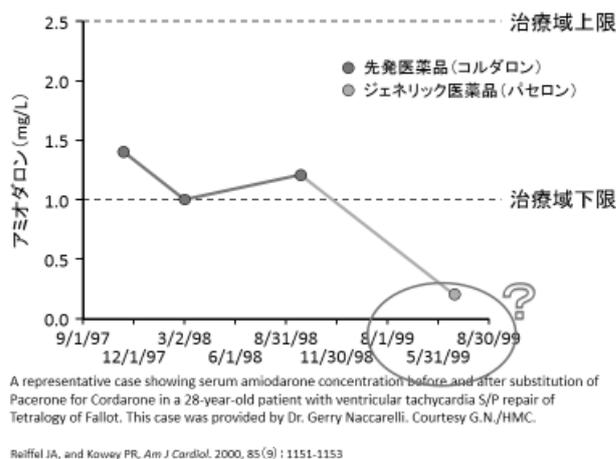


Fig. 2 アミオダロンの先発品からジェネリックに変えたら血中濃度が下がった！

載されていない。また血中濃度の採血手技（実施時刻、服用状況）は統一されていたかどうかなどの状況が全くわからない。しかも1例報告だ。この1例をもってジェネリック医薬品への切り替えとその血中濃度の全てを説明できるとはとても考えられない。

この他にも、アミオダロンとアミオダロンの体内代謝産物で薬理活性をもつデスエチルアミオダロンの血中濃度の比率が上がったなどの報告が海外であり、よく国内でも引用される。もっともこれらの論文をよく吟味してみると、症例報告レベルでの統計学的処理もなされていない、論文のエビデンスレベルとしてははなはだ低いことがわかる。

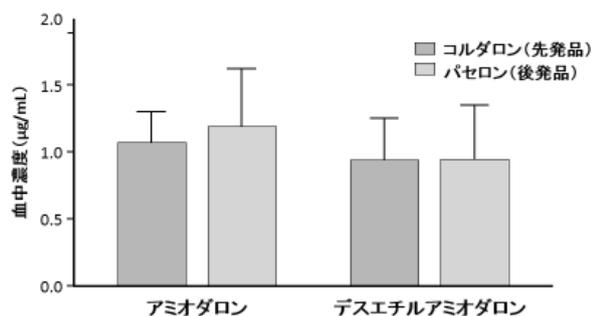
一方、アミオダロンの先発医薬品を後発医薬品に切り替えた前後の77例の患者でみた、アミオダロンと体内代謝産物のデスエチルアミオダロンの血中濃度を比較した論文では、両者とも統計的な有意差を認めなかったという信頼できる海外報告もある (Fig. 3)⁴⁾。ジェネリック医薬品を議論するときには、このように論文の批判的吟味を行った上で、十分な論議を尽くしたいものだ。

3. ジェネリック医薬品の承認方法に関する不信

ジェネリック医薬品の承認方法に関する専門医の不信も根強い。2015年6月、浜松市で行われた第9回日本ジェネリック医薬品学会学術大会で、循環器の専門医に「高血圧治療ガイドラインには、なぜジェネリック医薬品が掲載されていないのか？」を質問したところ、次のような回答が返ってきた。「ジェネリック医薬品はランダム化比較試験による臨床試験（治験）を行っていないので、有効性、安

全性のエビデンスがないからだ。エビデンスのない医薬品をガイドラインに掲載することはできない」。

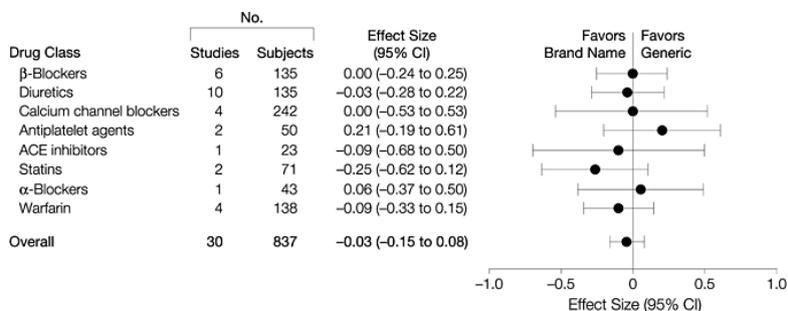
本当にジェネリック医薬品にはその専門医が言うように有効性、安全性のエビデンスはないのだろうか？ 実はこうした議論は米国では1980年代の中ごろに、盛んに行われた議論でもある。1980年代の前半には、米国ではジェネリック医薬品の承認にあたって臨床試験が課せられていた。これをジェネリック医薬品は先発品と有効成分が同じであることから臨床試験を省き、現在のような簡略承認の道が開かれたのが、1984年のことだ。この年、ジェネリック医薬品の簡略承認と新薬の特許期間の延長を抱き合わせた法律が米国議会を通過する。それが「ハッチ・ワックスマン法」で、法案を提出した二人の上院議員の名前が冠せられている。この法律によって現在のジェネリック医薬品の普及の道筋が開かれ、現在の米国でのジェネリック医薬品市場シェア90%という時代につながる。そして、このジェネリック医薬品の承認方式は今や世界標準になって



77名の血中濃度(アミオダロン、デスエチルアミオダロン)は、先発品、後発品間でも統計学的有意差なし。

The Annals of Pharmacotherapy • 2002 November, Volume 36

Fig. 3 アミオダロンの先発品・ジェネリック医薬品の血中濃度で有意差なし



Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease A Systematic Review and Meta-analysis⁵⁾

Fig. 4 循環器領域における先発品とジェネリック医薬品の臨床的同等性に関するメタ分析結果

いる。

しかし当初は、こうした簡略試験で承認されたジェネリック医薬品に関する臨床的同等性についての議論が、米国でも巻き起こった。このためとくに循環器領域で、ジェネリック医薬品と先発品の臨床的同等性に関する研究が数多くなされた。そして2008年、それまでの循環器領域におけるジェネリック医薬品と先発品との臨床的同等性を比較した論文を数多く集めて、それらをメタ分析した研究結果がJAMAに掲載される。これを以下に紹介しよう。

この論文は「循環器疾患におけるジェネリック医薬品と先発品の臨床的同等性、システマティック・レビューとメタ分析」⁵⁾である。この論文では1984~2008年までに発表された循環器薬の先発品とジェネリック医薬品に関する47論文(そのうち38論文がランダム化比較試験を行っていた)についてメタ分析を行っている。対象となった循環器薬は以下である——βブロッカー、利尿剤、Ca拮抗剤、抗血小板凝固剤、ACE阻害剤、スタチン、ワーファリン。その結果はFig. 4のようになっていて、左寄りが先発品の方が有効、右寄りが後発品の方が有効ということを示している。結果は、上記の全ての薬剤で中心線にオーバーラップしているので、どちらか一方が有効ということにはなかった。つまりいずれの循環器薬についても、先発品とジェネリック医薬品とは臨床的にも同等であることが示されたわけだ。

こうした研究ができた背景を裏返せば、ジェネリック医薬品の臨床的同等性が医学会の大きな問題となったため、その関連論文が多数発表され、このようなメタ分析が可能となった。つまり論争がなければこうした解析もできなかったことになる。さ

て、システマティック・レビューによるランダム化比較試験のメタ分析がいまのところ「最強のエビデンス」と言われている。これによって米国では循環器病薬のジェネリック医薬品の臨床的同等性の論争は一段落した。

さて、我が国では、ちょうど1980年代後半の米国のように、ジェネリック医薬品の承認方法に対する医師、とくに専門医の不信、不安が強い。これがジェネリック医薬品80%時代への大きな壁となっている。これからは我が国の医師とくに専門医向けのジェネリック医薬品の承認方法に対する理解を促す啓発活動が必要だろう。

医師は患者さんを目の前にして実際にジェネリック医薬品を処方する立場ゆえに、これまで使ったことのない医薬品については慎重にならざるを得ない。これは医師としては薬に対する健全な態度とも言える。このようにジェネリック医薬品の品質に向けられた医師の厳しい目を大切にしながら、科学的な視点からひとつずつ不信や誤解を解いていかなくてはならない。次にこのジェネリック医薬品の原薬に関する課題について見て行くことにする。

4. 原薬の壁

ここからはジェネリック医薬品の供給体制のうち原薬の壁を見て行こう。2012年に韓国の原薬メーカーの医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）違反が発覚する。このため国内でこのメーカーから原薬供給を受けていた後発品メーカーの後発医薬品販売休止問題が起きた。厚生労働省は2013年1月に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、国内13社に一齐に改善命令を出すのは初めてであることもあって、社会的にも大きな反響を呼び、海外原薬に対する不信につながった。

実は国内の後発医薬品メーカーは、およそその品目の半分を海外の原薬メーカーからの輸入に頼っている。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」⁶⁾からその実態を見て行こう。この調査では日本ジェネリック製薬協会加盟41社、製造販売業者199社にアンケート調査を実施し、158社より有効回答を得ている。調査は2013年1月から3月にかけて行われた。まず後発品の原薬調達状況を聞いたところ、輸入した原薬をそのまま使用しているのは品目ベースで47.5%にもなっている（Table 1）。一方、すべての工程を国内で製造するいわゆる国内原薬で賄っている割合は37.5%である。海外原薬の輸入元は中国、インド、韓国、イタリア、フランスの順であった。また原薬調達状況について聞いたところ、「原薬調達が計画どおりに行われなかった」と答えた後発品メーカーは37.5%にも及んだ。このため後発品メーカーは対応策として原薬を複数の原薬メーカーから仕入れるダブルソース化を進めていると回答している。

ジェネリック医薬品の原薬の供給体制に対する不安のほか、原薬の品質に対する専門医の不信・不安も強い。とくに海外原薬の品質チェックについて厳しい目を向けている。以下にジェネリック医薬品

Table 1 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。
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」⁶⁾

質情報検討会における原薬関連と考えられる事例を見て行こう。ジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、「検討会」とは、ジェネリック医薬品の品質チェックを行う検討会であり、2008年に国立医薬品食品衛生研究所に設置され、以下の活動を行っている。筆者もこの検討会メンバーの一員であるので、これを紹介しよう。

検討会では、ジェネリック医薬品に問題ありとされた学会発表や公表論文、及び医薬品医療機器総合機構の薬相談窓口の相談内容から、ジェネリック医薬品の品質に対する懸念を示した情報を収集している。これら集めた情報のうち学術的な課題となるものを検討会の中で選定し、必要に応じて国立医薬品食品衛生研究所と地方衛生研究所からなる製剤ワーキンググループにより製剤評価試験を実施している。その得られた試験検討結果を厚生労働省に報告後、国立医薬品食品衛生研究所及び医薬品医療機器総合機構のホームページ上 (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0017.html>) に掲載し広く公表している⁷⁾。

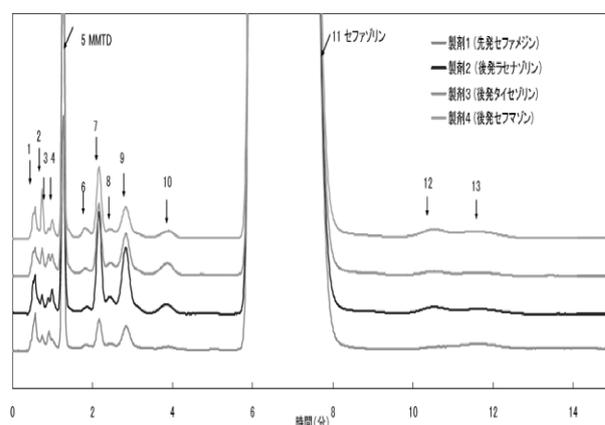
これまでジェネリック医薬品品質情報検討会は、2008年7月より2017年3月までの10年間に年間およそ2回のペースで、これまでに18回が開催されている。この検討会で取り扱われた成分はおよそ100成分以上に達し、溶出試験や純度試験等で再検証を行っている。これまでの検討結果での原薬関連と考えられる内容について以下に見て行こう。

第2回のジェネリック医薬品品質情報検討会で、抗菌剤の後発品による薬剤熱について、大阪大学医学部附属病院感染制御部橋本章司氏より発表がなされた。発表の要旨は2006年7月～2007年10月の間、16ヶ月間に、スルバクタム・アンピシリンおよびセファゾリンナトリウムの後発品2薬剤による約50例の「薬剤熱」症例（一部は薬剤性肺炎や血小板減少などを合併）を経験したというものである。薬剤熱の発生頻度が各々の先発薬よりも著明に高いため、大阪大学医学部附属病院では2007年10月にこの後発品2薬剤を削除し、先発2薬剤を再採用した。その後先発2剤による薬剤熱の頻度は、後発薬採用以前とほぼ同程度となった。このため薬剤熱は後発2薬剤に含まれた夾雑物が発熱の原因と考えられるとした。また木村らは注射用セファゾリンナトリウム製剤を高速液体

クロマトグラフィーで比較したところ、後発品には先発品にはみられないピークが出現したと報告した⁸⁾。

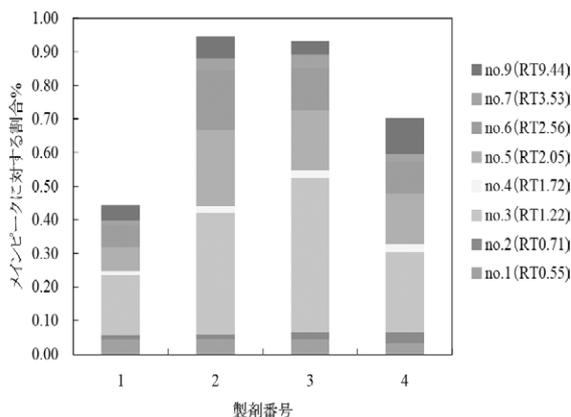
これを受けて検討会ワーキンググループは、注射用セファゾリンナトリウム製剤の不純物に関する検討を行った。その結果が2014年の第9回検討会で公表された。ワーキンググループでは以下の4製品について純度試験を行った。先発品はセファメジン α 注射用1g（アステラス製薬）、後発品はラセナゾリン注射用1g（日医工ファーマ）、タイセゾリン注射用1g（大洋薬品工業）、セフマゾン注射用1g（ニプロファーマ）であった。高速液体クロマトグラフィーによる純度試験の結果は、最も高い有効成分セファゾリンナトリウムのピークの前後に、セファゾリンナトリウムの類縁物質のピークが先発・後発を問わず認められ、木村らが指摘したような後発品にのみ現れるピークは認められなかった（Fig. 5）。そして有効成分のセファゾリンナトリウムの主ピークに対する類縁物質のピークの面積比率を求めたところ、それぞれのピークは主ピークに対して1.5%以下、ピーク合計は2.5%以下で、日本薬局方に定めた規格内であることが判明した（Fig. 6）。

さて薬剤熱はその後、どうなったのだろうか。たしかに注射用セファゾリンナトリウムの後発医薬品が出たころは、「薬剤熱が起きるらしい」という噂が流れて、筆者の勤務する病院でもセファゾリンの後発品採用については慎重になった時期があったことを覚えている。ただ現在では全くそのような事例は聞かれなくなった。実際に先の2014年の検討会の



第9回ジェネリック医薬品品質情報検討会報告より

Fig. 5 注射用セファゾリンナトリウム製剤のHPLCクロマトグラム



それぞれのピーク1.5%以下、合計2.5%以下で規格内(日本薬局方)
第9回ジェネリック医薬品品質情報検討会報告より

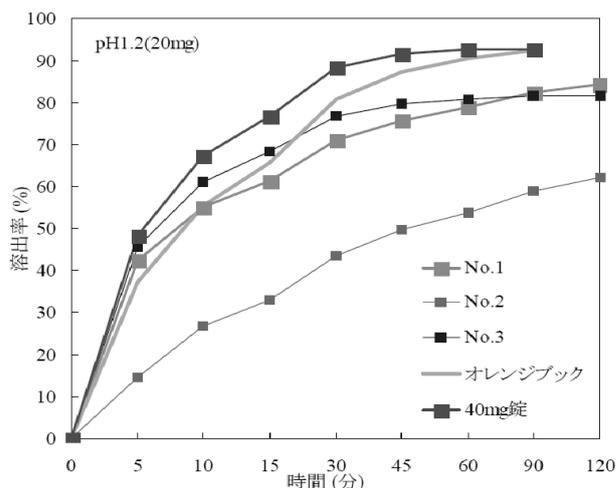
Fig. 6 注射用セファゾリンナトリウムのメインピーク以外のピーク面積のセファゾリン面積に対する割合 (%)

類縁物質調査でも規格内で問題はなかった。

この間、何があったのだろうか。注射用セファゾリンナトリウム製剤はセファゾリンナトリウムを原薬メーカーで合成し、それを国内各社が凍結乾燥してバイアル化しているので主薬以外の他の添加物等が含まれていない。このため考えられることは原薬メーカーの原薬品質がカギとなる。これは推測であるが、おそらくは国内各社の原薬調達先の変更等がこの間にあったのではないだろうか？ その結果、薬剤熱が消えたのではないだろうか？

次に上記以外の原薬関連の事例を見て行こう。第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会でも原薬関連の製品回収の事例が報告された。スルフォニルウレア剤であるグリクラジド錠 20 mg のジェネリック医薬品 (Fig. 7 の No.2) の溶出挙動が先発品と異なっていた。グリクラジド錠 20 mg については、製造販売業者からこの原因として原薬の粒子径の違いが推定された。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たことが報告された。しかし溶出挙動の異なる同剤は、念のため、自主回収を行っていることも報告された。

この他にもジェネリック医薬品品質情報検討会ではこれまでに原薬関連で承認整理を行った事例が以下のように報告されている。ひとつはクラウナート錠 (グリクラジド錠) の場合で、溶出挙動に類似性がないところから自主回収となった。またストバニール錠 (ノルフロキサシン錠) も溶出挙動の類似



第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会報告より

Fig. 7 グリクラジド錠 20 mg の pH 1.2 における溶出挙動

性がなかった。この場合は回収となる前に、適正な原薬が入手困難なため承認整理となった。

5. オーソライズド・ジェネリック

以上述べたようなジェネリック医薬品に対する品質不安や不信の中、オーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic : AG) が注目を集めている。筆者の所属する国際医療福祉大学では、関連病院に4つのDPC対象病院を有する。このため2014年診療報酬改定以来、DPC対象病院のジェネリック医薬品指数目標を達成するために、院内調剤で取り扱っている内服薬や外用薬のジェネリック医薬品への置き換えを進めている。ただ現場の医師からは「ジェネリック医薬品は先発品と添加剤が異なる、原薬も異なる、適応も異なる。そもそもジェネリック医薬品は臨床試験をしていないので、安全性や有効性について信頼感がもてない」など、ジェネリック医薬品への置き換えに対して疑問や反発も多い。

こうした中、AGが登場してきた。AGとは先発品と同一の有効成分、同一添加剤、そして同一適応をもち、さらに先発メーカーからお墨付きを得たジェネリック医薬品のことだ。AGであれば、ジェネリック医薬品嫌いの医師からも文句は出ない。本節ではこのAGについて医師の立場から振り返ってみることにする。

では改めてAGとは何かを見て行こう。AGとは先述したように先発医薬品メーカーから特許使用許諾を受けて先発メーカーの子会社あるいは関連会社

から製造販売されるジェネリック医薬品である。有効成分の原薬、添加物及び製造方法が同一で、先発品と同じ製品をジェネリック医薬品として製造・販売する。AGの特徴としては、先発品メーカーが子会社や関連会社に特許を与えて製造しているために、先発品の特許が切れる前に、他のジェネリック医薬品に先駆けて発売することが可能である。このため特許が切れて次々と他社がジェネリック医薬品を製造販売するところには、AGが市場をすでに独占していることになる。またAGは先発品と同一なので、特許係争の恐れもないし、適応違いもない。また場合によっては、ジェネリック医薬品の承認に必要な生物学的同等性試験を省略できることもメリットのひとつだ。Fig. 8に一般的なジェネリック医薬品とAGの比較表を示した。

実は、AGはジェネリック医薬品先進国の米国において、先発品メーカーのジェネリック医薬品への対抗戦略から始まった。米国などでは、新薬の特許が切れるとあつという間にジェネリック医薬品に置き換わる。これに対し先発品メーカーは、特許係争や適応追加といったジェネリック医薬品に対抗する措置を取るが、そのひとつとして提携先の関連会社にAGを作らせるというAG戦略を取る。実際に米国では先発品の特許切れが近づくと、先発品メーカーは息のかかった関連会社にAGを作らせる。そしてAGを先発品の特許切れの180日前に販売する。180日というのは米国の場合、最初に市場に出るジェネリック医薬品には180日の独占販売権が与えられることから、他のジェネリックが市場に参入する前に、市場を占有するという意味合いから行われる。この180日間で一気にAGがジェネリック医薬品市場を占拠して、他のジェネリック医薬品の追

従を許さない。このためAGは米国のジェネリック医薬品市場でも大型品になる薬も少なくない。例えば糖尿病の配合剤などAGは売り上げトップテンに入っているものもある。もちろん米国でもAGは先発品と同一原薬、同一添加物、同一製法で、適応も全く同じで、ジェネリック医薬品への置き換えにまつわる問題がない。このため米国の医師、薬剤師からも受け入れられやすいことは日本と同様である。

改めてAGのメリットを見て行こう。まずユーザー側の医師からすれば、先述のように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。このため先発品で使い慣れた薬をそのままジェネリック医薬品として使えるので、ジェネリック嫌いの医師にも受け入れられやすい。

ただジェネリック医薬品メーカーの側からすると、AGは特許切れの前に製造販売されて市場を占有するので、脅威に感じるだろう。しかし、これはユーザー側から見れば、これまで先発品の特許の切れた長期取載品とジェネリック医薬品という二極構造の間にAGが入ってきたことで、選択の幅が広がったと言えるので歓迎すべきだろう。またこうしたAGの参入は、市場の競争性をも高めるので、ユーザー側からみれば、これも歓迎すべきことだと考えている。例えばAGが先に出て市場を占拠したら、他のGEメーカーは価格競争や製剤の工夫で立ち向かえばいい。医療資源の有効利用という点では、AGをこのように前向きに捉えることも必要ではないだろうか？

ここからは国内のAG市場を振り返ってみよう。日本で最初のAGは2013年6月に薬価収載された抗アレルギー薬アレグラのAGであるフェキソフェナジン塩酸塩30mg「SANIK」である。アレグラはもともとフランスの先発品メーカーのサノフィの製品である。これを日本のジェネリックメーカーの日医工とサノフィの合弁会社「日医工サノフィ」がサノフィから特許権などの許諾を受けて、フェキソフェナジン塩酸塩30mg「SANIK」として製造販売することとなった。ただ発売時点で、すでにアレグラの日本国内の特許がすでに失効していたので、他社のジェネリック医薬品が発売されていて、他社に先駆けてAGが販売されたわけではない。このため特許切れ前の独占販売のメリットをこのAGは享受していない。ただ、他社のジェネリック医薬品がサノフィから特許侵害訴訟を受けるなか、サノフィか

オーソライズド・ジェネリック(AG)とは、ジェネリック医薬品の種類の一つであり、先発医薬品(新薬)を製造するメーカーから特許等の許諾を受けて、原薬、添加物、製造方法まで先発医薬品と同一なジェネリック医薬品のこと。

AGの特徴	AG	一般的なジェネリック
有効成分	同一	同一
原薬	同一	異なる場合が多い
添加物	同一	
製法	同一	
製造工場	原則同一	
形状・色・味	同一	同一
効能・効果	同一	
自己負担	先発医薬品の4~5割	先発医薬品の4~5割

Fig. 8 オーソライズド・ジェネリック

Table 2 承認済み・未発売 AG 製品 (2017 年 2 月 20 日現在)

	先発製品名(一般名)	先発メーカー	AG 申請者	AG 承認月	AG 販売開始日
1	リバロ(ピタバスタチン)	興和	テイカ製薬	2013 年 2 月	未定
2	グリベック(イマチニブ)	ノバルティス	サンド	2013 年 8 月	未定
3	パキシル CR(パロキセチン CR)	GSK	アスペン	2016 年 2 月	未定
4	タリオン(ベボタスチン)	田辺三菱	田辺製薬販売	2016 年 8 月	未定
5	ミカルディス(テルミサルタン)	日本 BI(アステラス)	第一三共エスファ	2017 年 2 月	2017 年 6 月予定
6	ミカムロ(テルミサルタン/アムロジピン)	日本 BI(アステラス)	第一三共エスファ	2017 年 2 月	2017 年 6 月予定
7	ミコンピ(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド)	日本 BI(アステラス)	第一三共エスファ	2017 年 2 月	2017 年 6 月予定
8	オルメテック(オルメサルタン)	第一三共	第一三共エスファ	2017 年 2 月	未定
9	レザルタス(オルメサルタン/アゼルニジピン)	第一三共	第一三共エスファ	2017 年 2 月	未定
10	グレースビット(シタフロキサシン)	第一三共	第一三共エスファ	2017 年 2 月	未定
11	クレストール(ロスバスタチン)	アストラゼネカ	第一三共エスファ	2017 年 2 月	未定
12	ムコスタ(レバミピド)	大塚	大塚製薬工場	2017 年 2 月	未定
13	ティーエスワン(テガフル等)	大鵬	岡山大鵬	2017 年 2 月	未定
14	ダイナゲスト(ジェノゲスト)	持田	持田製薬販売	2017 年 2 月	未定

ら特許権の許諾を受けたフェキソフェナジン塩酸塩「SANIK」はそのような訴訟リスクもなく、適応も先発と同一で順調に売り上げを伸ばしている。

次に 2014 年 6 月に薬価収載された武田薬品工業のプロプレス錠の AG であるカンデサルタン錠「あすか」について見て行こう。プロプレスは高血圧症治療薬、持続性アンジオテンシン II 受容体拮抗剤で、売り上げ 1,258 億円 (2013 年度) の大型商品である。しかも AG が他社のジェネリック医薬品が参入する 3 ヶ月前に発売されたことで、国内初の本格的 AG として話題となった。なお、あすか製薬は武田薬品工業が資本参加する関連会社である。このカンデサルタン錠「あすか」もシェアを 60% 以上と伸ばしていて好調である。

さて、現在国内で販売中のオーソライズド・ジェネリックは上記の 2 品目もふくめ 17 品目に及ぶ。また Table 2 ではこれから発売予定のオーソライズド・ジェネリックを示した。すでに舞台のそでは所狭しとオーソライズド・ジェネリックがならんでいる。とりわけ第一三共エスファの製品が多い。またオーソライズド・ジェネリックが期待される領域としては、これまで置き換えに抵抗感のあった抗がん剤、免疫抑制剤、向精神薬が期待されている。このためこれから登場する抗がん剤のティーエスワンの動向が気になるところだ。

さて、AG は 2015 年 7 月に浜松市で行われた第 9 回日本ジェネリック医薬品学会学術大会でも話題の中心だった。ところがこの学術大会の中で「AG にも種類があるのでは？」ということが議論になった。この議論のポイントは以下のとおりである。先



Fig. 9 AG には実は種類がある

発品メーカーが特許許諾を与えて関連会社に AG を製造販売させるパターンには幾通りかある。これを簡単に模式図の Fig. 9 で示す。この模式図のうち「材料」は原薬や中間体など、「レシピ」は製法、「コック」は技術者、「キッチン」は製造ラインのことだ。パターン 1 は先発メーカーが同じ原薬、製法、自社工場の技術者、製造ラインを使って関連会社に小口提供する場合である。この場合は先発品と AG は全く同一原薬、同一添加物、同一製法、同一製造ラインを使っているのだから、申請にあたって生物学的同等性試験の必要はない。パターン 2 は先発品と同じ原薬、製法を用いて、関連会社の技術者、製造ラインを用いて製造販売する場合である。こうした場合は製造ラインが異なることから、他のジェネリック医薬品と同様に生物学的同等性試験を行う必要がある。パターン 3 は異なる原薬を用いて同じ製法で、別工場で製造する場合である。この場合も生物学的同等性試験が必要だ。

ちなみにジェネリック医薬品の承認にあたっては規格試験、加速試験のほかに先発品と同じ溶出性、

	AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
カンデサルタン錠 8 mg 「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, 8 mg)	918.9 ± 200.6	87.25 ± 23.63	4.7 ± 1.1	7.4 ± 1.5

(mean ± S.D., n=40)

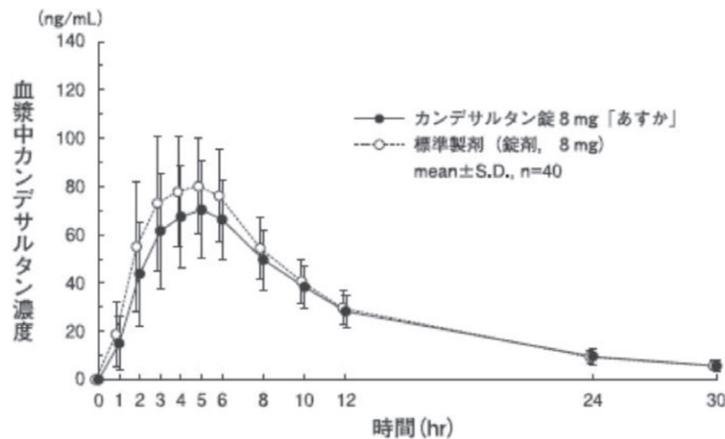


Fig. 10 カンデサルタン錠「あすか」と標準製剤（プロプレス）との比較

服用後に同じような血中動態を示すかを検証する薬物動態学的試験（PK 試験）が、生物学的同等性試験として義務化されている。有効成分の血中濃度を見る PK 試験は、健常人のボランティア 20 名程度を使って先発品とジェネリック医薬品を交互に投与するクロスオーバー試験を用いて、先発品と後発品の有効成分の血中濃度の推移パターンが同等であることを証明する。

これをプロプレスの AG であるカンデサルタン「あすか」について見てみよう。カンデサルタン「あすか」は製造工場があすか製薬で、先発品のプロプレスの武田薬品工業とは製造工場が異なる。このため生物学的同等性試験を行うことになった。以下、そのプロプレスとカンデサルタン「あすか」の比較を見てみよう。Fig. 10 からわかるように、カンデサルタンとプロプレスの間には AUC や Cmax で明らかに違いがあるが、この違いはジェネリック医薬品としての承認の範囲の中に納まっている違いである。ただこの場合は AG といっても、その他のジェネリック医薬品と同じレベルにあるといってもよいだろう。

AG について振り返ってみた。さて、実は多くの長期収載品（特許期間の切れた先発薬）は、ジェネリック医薬品メーカーが受託製造を行っている。先

発メーカーも長期収載品の場合、より製造コストを下げなければ薬価の切り下げに対抗できない。このために製造コストが安価なジェネリック医薬品メーカーに、長期収載品の製造委託をしている。ただ、こうした長期収載品のジェネリック医薬品メーカーへの製造委託のことは一般に公表されていない。以前、ある後発品メーカーが抗菌剤のアンプルにガラス片の混入事故を起こして、それが先発薬の回収という事態を招いたことがあった。それで「な～んだ先発品も後発品メーカーで製造しているんだ」と思った方も多いと思う。こうした後発品メーカーが製造する先発品は何と呼べばよいのだろうか。これこそ AG ではないのだろうか？ こうした後発品メーカーが製造する先発品が AG に切り替われば、ジェネリック医薬品普及率 80% も 2020 年をまたずとも達成できると思うのだが、いかがだろうか？

6. 80%時代へ向けての業界の壁

冒頭述べたように安倍内閣の「骨太の方針」で「2017 年の年央に 70%、2018～2020 年度末までの間のなるべく早い時期に 80% 以上達成」とする方針を示した。厚労省はもともと「2017 年度末までに 60%」の目標を掲げていた。この目標値の前倒しの設定は驚きをもって迎えられた。

これに対して厚労省は具体的なジェネリック医薬品の使用促進策として、以下を発表する。①ジェネリック医薬品の保険収載価格の適正化など薬価・診療報酬制度の見直し、②ジェネリック医薬品の品質確保対策とその周知、③ジェネリック医薬品産業の健全な発展、④保険者の評価指標にジェネリック医薬品の使用割合を導入、などの普及促進策を4本柱としてあげた。厚労省試算によると、ジェネリック医薬品の目標値引き上げによる医療費削減効果は、仮に現在においてジェネリック医薬品のシェア80%とした場合は足元値で1.0兆円、2020年時点では1.3兆円とした。

経済財政諮問会議でのジェネリック医薬品の目標値の前倒し議論の背景を見て行こう。この背景には2014年診療報酬改定の影響によりジェネリック医薬品の普及が予想以上に進んだことが挙げられる。2014年の改定で厚労省はジェネリック医薬品使用促進策のアクセルを大きく踏み込んだため、2013年9月のジェネリック医薬品のシェア率46.9%から一挙に2015年9月には56.2%へと、9.3%も伸びて、2017年の従来目標の60%に近接する。こうした伸びの大きさに「目標前倒し論」が活気づくことになった。

また2015年の経済財政諮問会議では、安倍内閣が掲げる2020年度の基礎的財政収支（プライマリーバランス）黒字化目標達成に向け、社会保障など各分野で議論が行われていた。プライマリーバランスについての内閣府の「中長期試算」は、名目3%超の成長率が続く場合、2020年度までに7兆円の税収増が見込めるとしている。しかしなおプライマリーバランスの黒字化達成には、9.4兆円の収支改善が必要だ。こうした議論の中で、医療費削減額の大きなジェネリック医薬品の数値目標の前倒しが議論になったのだろう。

たしかに現状のジェネリック医薬品の伸びのグラフをたどる先に80%目標が見えてくるのはFig. 11からもわかる。ただ80%目標はこれまでのジェネリック医薬品の普及曲線の単純な延長線の上にあるとは限らない。ちょうど富士登山に例えれば、今が7合目、これからは胸突き八丁の8合目へと急峻な坂道となる。まさに80%の壁が立ちはだかるだろう。

さて、この80%目標を議論した経済財政諮問会議歳出改革ワーキンググループ（以下、ワーキンググループ）が2015年5月21日に開催された。同

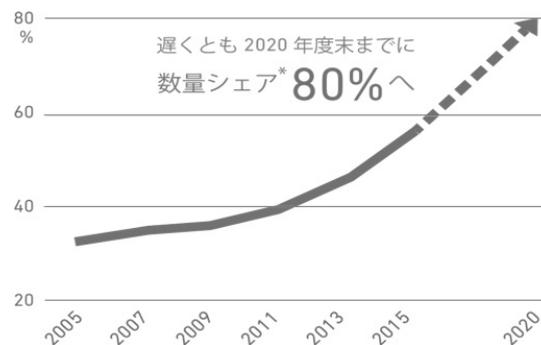


Fig. 11 2018年から2020年のできるだけ早い時期に80%達成が目標

ワーキンググループには参考人として日本医師会、日本ジェネリック製薬協会、そして筆者も出席し、経済財政諮問会議の民間議員からヒアリングを受けた。ワーキンググループでは「後発医薬品の更なる使用促進のための課題は何か?」、「新たな目標や促進策はどうあるべきか?」について参考人と民間議員の間に議論が交わされた。この経済財政諮問会議歳出改革ワーキンググループの議論を振り返って見て行こう。

議論のポイントは以下の3点である。①長期収載品に依存する企業体質、②後発医薬品目標値、③需要側のコスト意識の薄さ。

一番目の長期収載品問題を見て行こう。長期収載品に依存する体質は先発品メーカー、後発品メーカーを超えて広がっている。先発品メーカーは、これまで特許が切れても比較的高値の長期収載品の売りに依っていた。表向きは先発品の研究開発コストの回収を長期収載品で行い、次なる新薬開発に向かうとしている。しかし実際のところ新薬はほとんど出てこない。さらに後発品メーカーも長期収載品に依存している。というのも後発品メーカーは先発品メーカーから、長期収載品の受託生産の注文を受けて、後発品メーカーの製造ラインで長期収載品を製造しているからだ。また医師、薬剤師も実は薬価が高めの先発薬の特許が切れた長期収載品が好きだ。ブランド性もあるしマージンも後発品より厚いからだ。このように、この業界は長期収載品と後発品が複雑に入り組んでいて、お互いに深いつながりを持っている。そして実は長期収載品にみんなが仲良く群がって利益を上げているという構図になっている。

次に二番目の後発医薬品の目標値について見て行こう。後発品の専業メーカーの業界団体である日本

ジェネリック製薬協会は「2020年に80%という目標数値は実現が困難」とワーキンググループで述べた。理由は以下である。「80%目標は業界としてはありがたいが、生産が間に合わない。まささらな土地に工場を建てて生産ができるようになるまで5年間はかかる」。つまり今から工場を作って増産しても2020年には間に合わないという理由だ。たしかに現在のジェネリック医薬品の年間生産錠数はおよそ560億錠、これを80%時代には1000億錠にまで増やさなければならない。ここまでジェネリック専業メーカーだけで増産するのは困難という理屈だ。

でもこの理由は変だ。現に後発品企業には先発品メーカーから長期収載品を受託生産しているラインがある。これをジェネリック医薬品に転換すればよいだけの話だ。製造ラインの最後で先発薬のラベルの代わりにオソライズド・ジェネリックのラベルを貼るだけで事足りる。さらには最近ではジェネリック医薬品の市場への浸透によって、実は先発品メーカーの長期収載品を作るラインが空き始めている。ではこの空いた先発品メーカーのラインを後発品メーカーが買い取って後発品を作ってもよいだろう。あるいは長期収載品に依存しているメーカーがそのまま後発品メーカーに転じてもよいかもしれない。

いずれにしても製造ラインは足りている。これはオセロゲームを思えば簡単に理解できる。オセロゲームの盤面に並ぶコマの数は一定である。ただそこに並ぶ白と黒のコマがあるだけだ。そして事態はこれまで白だったコマが黒に置き換えられていくだけのことだ。生産ラインを新たに増やすという理屈は後発医薬品専業メーカーから見た話で、国内の先発品、後発品の業界全体を見ればオセロゲームの盤面上でコマの色が変わるだけの話だ。ただ今後、日本の後発品が世界に向かって販路を広げていく国際化を展開する過程ではもちろん話は違う。後発品の本当のビジネスモデルはグローバル展開である。今後、日本の後発品専業メーカーが世界展開するときには、まさに工場を建設して増産する必要がある。ただそれは国内ではないだろう。ベトナムやミャンマーの工業団地の中だ。

さて三番目の需要側のコスト意識の薄さを見て行こう。こちらにも実は長期収載品への依存体質が顕著だ。医師・薬剤師も先述したように特許の切れた先発医薬品である長期収載品が好きだ。「開発研究を

行える企業が作る医薬品しか使わない」と言い切っている医師も多い。保険薬局の薬剤師も値段が比較的高止まりしていてマージンがでる先発品や長期収載品が本当は好きだ。また後発品は患者への説明も手間がかかる。供給不安もある。さらには在庫負担もばかにならない。というわけで本当は長期収載品で十分と思っている。

また、医師も先述したように後発品に対する不信感を持っている。そしてさらに日本の医師は降圧剤のARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）の中でも高薬価のARBが好きだ。高薬価のARBと低薬価のARBの間には10倍の格差がある。このため英国の高血圧ガイドラインには「低薬価のARBを選ぶべし」と記載されている。しかし、日本のガイドラインにそれはない。そろそろ我が国のガイドラインにもジェネリックの記載を考えてはどうか？

以上、ジェネリック医薬品の新目標値80%を見ながら、80%を目指すにあたっての業界の壁を見てきた。いかにジェネリック医薬品の議論が業界全体を通じて複雑に入り組んでいて、しかも構造的な問題であることがわかるだろう。つまり80%を目指すということは、こうした課題に真正面から向き合い、供給側、需要側の相互に複雑に絡み合った糸を丹念にひとつずつ解きほぐしていくという根気のいる作業なのだ。

7. バイオ医薬品の時代とバイオシミラーの壁

さて、ここからはバイオ医薬品について見て行こう。今やバイオ医薬品が全盛を極める時代である。バイオ医薬品とは、遺伝子組換えや細胞培養といったバイオテクノロジーを用いて創り出された医薬品である。バイオ医薬品は遺伝子組換え操作によって創られた大腸菌、酵母、チャイニーズハムスターの卵細胞などの「細胞工場」によって製造される。このためバイオ医薬品はこれまでの化学合成される低分子の医薬品に比べて、分子量も巨大で、構造が複雑、しかも多額の開発費や製造経費がかかるので、その薬価も超高額だ。これからはモノクローナル抗体のような分子量が15万以上もあるバイオ医薬品が主流となる。

最近、メラノーマや非小細胞肺がんの画期的治療薬として注目を集めている「オブジーボ」もバイオ医薬品だ。ただその薬価は超高額である。オブジーボの場合、患者一人当たりの年間医薬品費がなんと

3,500万円であった（薬価切り下げ前）。こうしたオプジーボのような超高額医薬品が、キイトルーダをはじめこれからはどんどん出てくる。今やバイオ医薬品の市場は医薬品市場9兆円のうち1兆円とも言われ、今後ともその市場拡大は続くと思われる。

バイオ医薬品は、例えば開発費も薬価も高額なジェット機並みの医薬品と言える。オプジーボをはじめとしたジェット機並みの新薬が続々出てくる時代となる。この間の事情を Fig. 12 に示した。

しかしこうしたバイオ医薬品も2015年から続々と特許切れの時期を迎えている。これまですでに特許が切れているバイオ医薬品は、成長ホルモンなどの比較的分子量が小さなバイオ医薬品で、その薬価も比較的安価だった。しかしこれからはモノクローナル抗体のような高額な薬価のバイオ医薬品が特許切れの時期を迎える。そして特許が切れたあと他のメーカーから製造販売されるバイオシミラーの薬価は、先行品の50~70%と安く抑えられている。こ

のため高額なバイオ医薬品のバイオシミラーの医療費削減額も巨大な額となる。

さてバイオシミラーも、先行バイオ医薬品と同じように「細胞工場」によって製造される医薬品である。先行バイオ医薬品とバイオシミラーは元になる細胞工場の「細胞株」も違う。そのため有効成分が全く同じものを作ることはできない。またその有効成分の品質特性を見極める分析手法にも限界がある。このためバイオシミラーの承認ガイドラインでも「バイオシミラーは、その有効成分の特性、分析手法の限界等により、先行品との有効成分の同一性等を実証することは困難」としている。このためバイオシミラーの承認にあたっては、バイオ医薬品の有効成分等の品質特性データに加えて、非臨床試験のデータ、さらに先行バイオ医薬品と比べて臨床的に同等・同質であることを示す「臨床試験データ」が必要であるとされている。

現在、日本の市場に出ているバイオシミラーは成長ホルモン、赤血球増殖因子のエリスロポエチン、好中球増殖因子のフィルグラスチム、抗リウマチ薬のインフリキシマブ、糖尿病治療に用いるインスリンアナログ製剤であるグラルギンの5品目とそれほど多くはない。しかし先述したように2015年を境に、これからハーセプチン、リツキシマン、アバスチンなどのがん治療薬関連の高額なバイオ医薬品の特許が切れて、それらのバイオシミラーが続々と登場してくる時代となる。Table 3 に日米のバイオ医薬品の特許失効時期を示した。2015年からバイオ医薬品



Fig. 12 低分子医薬品とバイオ医薬品の比較

Table 3 日米のバイオ医薬品の特許失効時期

2015年頃を境に、特許切れを迎えるバイオ医薬品が多くなり、バイオシミラーへの注目が高まっている

一般名	製品名	主な対象疾患	独占権喪失(年)	
			米国	日本
エポエチンアルファ	エボジェン	腎性貧血	2012-2015	失効
フィルグラスチム	ニューボジェン	好中球減少症ほか	2010-2017	失効
ダルベオエチンアルファ	ネスブ	腎性貧血	2012-2015	2019
インターフェロンベータ-1a	アボネックス	多発性硬化症	2011-2015	失効
エタネルセプト	エンブレル	関節リウマチほか	2011-2019	2015
ラニズマブ	ルセンチス	加齢黄斑変性症	2011-2017	2021
リツキシマブ	リツキシマン	非ホジキンリンパ腫	2013-2019	2013-2018
トラスツマブ	ハーセプチン	乳癌ほか	2013-2018	2011-2014
ペバシマブ	アバスチン	結腸/直腸癌ほか	2013-2018	2018-2023
インフリキシマブ	レミケード	関節リウマチ/クローン病ほか	2014	2014-2020
アダリムマブ	ヒュミラ	関節リウマチ/クローン病ほか	2017	2018-
セツキシマブ	アービタックス	結腸/直腸癌	2015	2016-

■ 2010年世界市場売上上位20位以内品目
 埼玉医科大学乳腺腫瘍科教授 佐伯俊昭先生 監修. Biosimilar. 持田製薬(株); 2012. 一部改変
 ジェネリック医薬品業界の国内・海外動向と開発情報. シーエムシー出版, 2011

の特許切れが急速に増えていくことがわかる。

さて、民間シンクタンクの(株)富士経済によると、日本の医療用医薬品市場は2014年実績が8兆5,278億円であったが、そのうちバイオ医薬品は市場全体の金額ベースで12%を占め、その市場規模は1兆円をついに超えたという⁹⁾。バイオ医薬品の27%を抗がん剤が占め、抗リウマチ薬を含む整形外科領域薬が20%と続く。こうしたバイオ医薬品市場はオプジーボも加わって、これからも右肩上がりに増えていく。われわれはこれに対して、2025年におけるバイオシミラーの市場予測を行ってみた。前提として2025年においてバイオ医薬品の6割の特許が切れ、その市場浸透率が仮にFig. 13のように30%、50%、80%と置いたときに、その薬剤費削減額は80%浸透率の場合では3,000億円を超えることがわかった。

このように医薬品削減効果に期待の高まっているバイオシミラーではあるが、現状では、その使用率はあまり伸びていない。例えば慢性関節リウマチの治療革命を起こしたレミケードのバイオシミラーであるインフリキシマブも市場シェア4%程度とも言われている。このため今後、がん治療に使われるバイオシミラーが、せつかく世に出てきたとしてもあまり使われないのではという懸念がある。

さて、バイオシミラーが、せつかく世に出てきたとしてもあまり使われないのにはわけがある。ひとつにはジェネリック医薬品でもそうであったが、医師にバイオシミラーへの理解がまだなされていない

こともあって、医師はバイオシミラーに対する不安感を持っている。「バイオシミラーは使わない」と言い切るリウマチ専門医もいる。

さらにバイオシミラーが使われない制度的な理由として、現在の高額療養費制度や公費助成制度が挙げられる。高額療養費制度とは、バイオ医薬品のような高額な医薬品を使うと患者自己負担額も巨額になる。このために高額な医薬品をだれでもが使えるようにする仕組みとして、患者自己負担の限度額を月額およそ8万円程度に抑える制度である。国や自治体、保険者が実際の薬価と自己負担の差額分を補助して、高額なバイオ医薬品による治療をだれでもが受けることができるようにするという優れた制度である。

実は、この高額療養費制度が2000年来、国民医療費の伸びを2倍以上、上回って伸びている。この理由は2000年ごろから使われるようになった高額なバイオ医薬品の普及が大きな要因となっていると考えられる。

しかし、こうした優れた制度である高額療養費制度ではあるが、一方、患者側から見ると安価なバイオシミラーを使おうが、高額なバイオ先行品を使おうが、自己負担限度額の上限は変わらない。このため患者側から安価なバイオシミラーを使おうという動機付けが全く働かない。

これは公費助成制度の対象になる小児疾患についても同じことが言える。例えば成長ホルモンで治療を行う低身長症も、この公費助成制度によって守ら

バイオ医薬品の薬剤費は今後も増え続ける傾向にあり、バイオシミラーへ切り替えることにより、3,000億円を超える薬剤費削減効果が期待できる

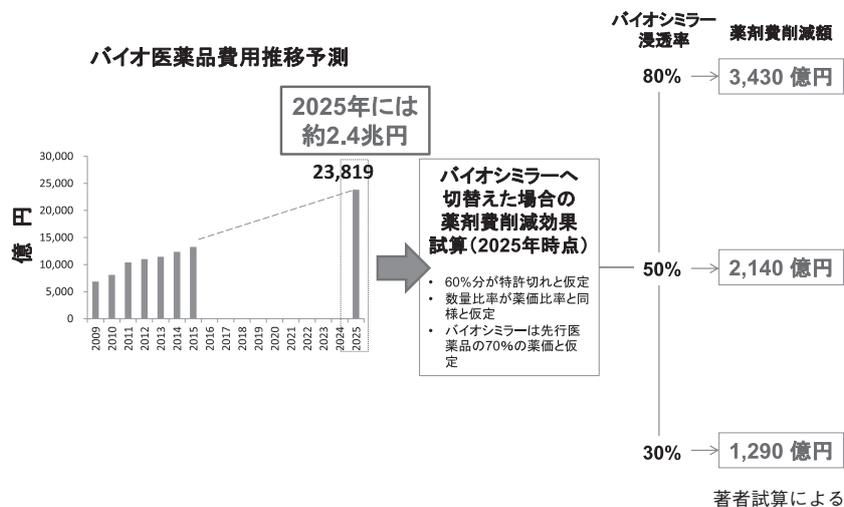


Fig. 13 2025年におけるバイオシミラーの市場予測

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…



Fig. 14 高額療養費制度とバイオシミラー

れている。このため患者の自己負担限度額が無料から5千円程度に低く抑えられている。親にしてみれば現在使っている高額の先行バイオ医薬品の成長ホルモンを、安価なバイオシミラーに置き換えようという動機付けが働かない。現状の成長ホルモンにおけるバイオシミラーの市場シェアは1.4%と全く伸びていない。成長ホルモンによる小児慢性疾患の低身長症への公費助成の予算額は年間400億円、これを安価なバイオシミラーに置き換えれば大幅な医療費削減にも通じるとだれしも思う。

また抗リウマチ薬レミケードのバイオシミラーであるインフリキシマブも、その適応は慢性関節リウマチと潰瘍性大腸炎、クローン病にある。しかしこのうち潰瘍性大腸炎とクローン病は難病指定で公費助成対象である。このためほとんどバイオシミラーの出る幕がない。そして慢性関節リウマチについても大部分の患者は高額療養費の適用になるので、これもまたバイオシミラーの出る幕はない。例えば仮に医師が「バイオシミラーのほうが安いですよ」と言っても、高額療養費制度で守られている患者は「自己負担分が変わらないなら、先行バイオをお願いします」ということになる (Fig. 14)。このためレミケードのバイオシミラーのインフリキシマブの市場シェアは、前述したように現状4%ぐらいに留まっている。

8. バイオシミラー使用促進策

もちろん、こうした高額療養費制度や公費助成制度は、治療を受けたくても経済的負担のために受けられない患者にとってはなくてはならない制度である。この制度は今後ともぜひとも守っていくべきだ。しかし同時に国や自治体、健保組合等の保険者

など医療費を負担する立場からすれば、有効性や安全性が先行品と同等であることがわかっていて、しかも安価ならバイオシミラーの使用を促進してもらいたいところだ。

そこで提言である。まずは手始めにこうした高額療養費制度、公費助成制度におけるバイオシミラーの使用状況の実態調査を行ってみてはどうだろうか？ 次に、こうした実態調査の結果を踏まえて、高額療養費制度、公費助成制度においてはバイオシミラーが実際に使われていないというならば、こうした制度の下でもバイオシミラーを使用促進する制度的枠組みを作ってはどうか？ 以下に提言を挙げる。

・提言1：例えば公的保険のルールを決めている療養担当規則で、高額療養費制度、公費助成制度などの多くの公的財源で支えられている領域では、原則バイオシミラーを使用すると定めてはどうか？

・提言2：高額療養費の所得に応じた自己負担分を見直して、高額所得者については現在の自己負担分をアップしてはどうか？

・提言3：現在のジェネリック医薬品の普及目標数値を定めているジェネリック医薬品のロードマップでは、ジェネリック医薬品の数量ベースで目標値を決めている。「2020年までに80%目標」も数量ベースの目標値だ。このためどんなに高額なバイオ医薬品をバイオシミラーに置き換えたとしても、それは1品目としてしかカウントされない。このためロードマップで、数量ベースと同時に「金額ベースの目標値」も定めてはどうか？ またロードマップの中で、バイオシミラーを他の低分子のジェネリック医薬品とは独立させて使用目標値を設定してはどうか？

・提言4：ドイツで行っている方式だが、バイオシミラー個別の製品ごとの医療機関における使用目標値を決めて、そこに達するまで医療機関側に診療報酬上のインセンティブを与えてはどうか？

・提言5：バイオシミラー使用促進には保険者の役割も欠かせない。まず保険者の取り組みの第一はバイオシミラーのことを加入者に知ってもらうための周知活動である。次にバイオシミラーを患者に積極的に使ってもらうための工夫として、患者がバイオシミラーを使った場合には、保険者から還付金を出してはどうか？ 例えば先行バイオ医薬品を使ってもバイオシミラーを使っても高額療養費の適用に

Table 4 バイオシミラー使用促進に向けた提言

	提言	内容	趣旨
①	療養担当規則の改定	・療養担当規則で高額療養費、公費負担においてはバイオシミラーを原則とする	公費負担の多い領域におけるバイオシミラー使用の義務化
②	高額療養費制度等の改正	・高額療養費について高額所得者については自己負担分の上限をアップする	・高額所得者について自己負担分をアップすることで、バイオシミラーの使用を促進する
③	バイオシミラー独自の使用目標値の設定	・ジェネリック医薬品ロードマップに数量ベースと金額ベースの2つの指標を採用する ・ジェネリック医薬品と切り離して、バイオシミラー「独自の」目標値を設定する	・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
④	バイオシミラー使用体制加算	・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	・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
⑤	保険者機能の強化	・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	・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
⑥	外来への包括制度導入	・入院だけでなく、外来においても包括支払い制度を導入する	・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

著者作成

なる場合、バイオシミラーを選べば自己負担額の金額を還付して、自己負担額を軽減あるいは無料としてはどうだろうか？ もちろんバイオシミラーを使うにあたっては医師の承認と処方が必要だが、患者は自己負担額が無料となれば、バイオシミラーを選ぶはずだ。

・提言6：これから出てくるバイオシミラーは外来で使うことが多い。外来は出来高払いなので、入院のDPCのような包括払いと異なり、安価なバイオシミラーが使われる環境にはない。このため外来の包括支払い制度を普及して、バイオシミラー使用に備えてはと考えている (Table 4)。

以上、バイオシミラーが続々と世に出てくる時代を目前にして、バイオシミラーが受け入れられやすい制度環境を整えることがまず必要だ。そしてもうひとつの環境整備は、バイオシミラーの国内における開発製造体制の整備だ。かつて韓国の仁川経済特区でバイオシミラーの開発製造を行っているセルトリオン社のセオ会長が来日して、お話を聞く機会があった。セルトリオン社はまだ創業十数年目ながら抗体医薬のバイオシミラーにターゲットを絞って開発を続けており、現在、9万リッターのバイオシミラーを製造するバイオリクターを持つという。また、ハーセプチン、リツキサシ、アバスタチンなどのバイオシミラーの8つのパイプラインを持っているという。そしてヨーロッパや米国を中心に輸出を伸ばしているという。

実は韓国にはこれまで、新薬メーカーもなければ主だったジェネリック医薬品メーカーも存在しなかった。その韓国でバイオシミラーにターゲットを絞って、その産業育成を国策として行っている。こ

の姿勢に学ぶべきだ。日本にもセルトリオン規模のバイオシミラー企業が是非欲しいものだ。しかし、日本の製薬メーカーはバイオシミラーについてはまだまだ慎重だ。というのもバイオシミラーにチャレンジするには莫大な開発経費がかかる。また製造ラインを支えるためにも資本力がある。このためバイオシミラーにチャレンジできる製薬企業は限られてくる。また例え国内でバイオシミラーを製造販売できたとしても、日本の現在の制度環境の中で、市場がどれほど伸びるかは全く不透明だ。このため国内の製薬業界はバイオシミラーへの進出には及び腰だ。

だが、考えてみれば、新薬の開発や高品質のジェネリック医薬品の製造、さらにはバイオシミラーのような次世代医薬品を開発生産し、それを世界へ向けて輸出するような体制作りこそが、「物作り日本」の目指すべき道ではないのか？ バイオ医薬品特許切れの時代を迎えるにあたり、まずはバイオシミラーの使用促進のために早急に保険制度上の環境を整えること、そして産業政策的にもバイオシミラーの開発製造を支援するような環境整備を行うことが喫緊の課題と考えている。

おわりに

以上、ジェネリック医薬品80%時代へ向けての壁をさまざまな角度から見てきた。80%への壁は極めて高い。現状の普及促進策の延長線上にその実現はないだろう。壁を突き破る医療従事者のマインドチェンジや制度のブレークスルーが必要だ。そのときジェネリック医薬品やバイオシミラーを取り巻く環境は大きく変わる。2020年の80%時代、世界が変わると言ってもよいだろう。80%時代という異次

元世界への挑戦が、いよいよこれからスタートする。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

参考文献

- 1) 前田由美子：日医総研ワーキングペーパー 2014 年度診療報酬改定に係る診療所調査結果。2014 年 12 月。
- 2) 中央社会保険医療協議会：平成 26 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査。平成 27 年 3 月 18 日。
- 3) Reiffel JA, et al: Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.*, 2000; 85: 1151-3.
- 4) Sauro SC, et al: Comparison of plasma concentrations for two amiodarone products. *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 1682-5.
- 5) Kesselheim AS, et al: Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300: 2514-26.
- 6) 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，平成 24 年。
- 7) ジェネリック医薬品品質情報検討会報告，<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>（参照 2017-02-01）
- 8) 木村康浩ほか：注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較，*医療薬学*，2008；34：573-7.
- 9) （株）富士経済：2015 医療用医薬品データブック，2015 年 8 月。