

# 後発医薬品の基礎知識を再確認しよう

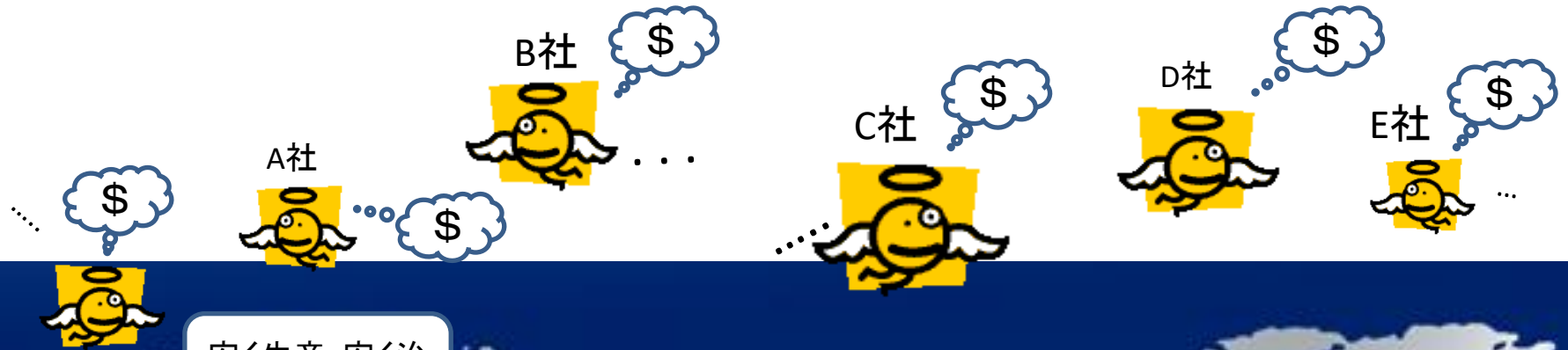
ー規制、品質、ビジネス、海外の状況などー

小野俊介

東京大学大学院薬学系研究科

\* 本講演内容はすべて講演者個人の見解によるものです。

# 医薬品ビジネスの世界はグローバル化。後発品ビジネスも同様



安く生産・安く治験するよ

安い薬しか買わないよ

大きな成長市場だよ

ドラッグラグが問題だ!

市場大きいよ。世界の研究開発の中心!

人間も多数いる

薬が高くて買えない...

安く生産するよ

治験やるよ

治験するよ

安い薬希望



# 後発品も医薬品ビジネスのライフサイクルマネジメントの中にある

	短期的な影響	中期的な影響	長期的な影響
マーケティング (Marketing)	価格付け (Pricing) プロモーション (Promotion) 売却・処分 (Divestiture)	差別化 (Differentiation)	OTCへのスイッチ (Switch to OTC) ブランドジェネリック (Branded generics)
研究開発 (R&D)		新効能 (New Indication) 新剤形 (Reformulation)	配合剤 (Combination drugs) 次世代製品 (Next-generation products)
法・訴訟 (Legal)	後発品参入・訴訟 (Generic settlements)	特許戦略 (Patenting strategies)	

# 医薬品・後発品を論じる視点・目的意識は様々

市場に新たに参入したいヒト  
ライバルの市場を切り崩したいヒト



	短期的な影響	中期的な影響	長期的な影響
マーケティング (Marketing)	価格付け (Pricing) プロモーション (Promotion) 売却・処分 (Divestiture)	差別化 (Differentiation)	OTCへのスイッチ (Switch to OTC) ブランドジェネリック (Branded generics)
研究開発 (R&D)		新効能 (New Indication) 新剤形 (Reformulation)	配合剤 (Combination drugs) 次世代製品 (Next-generation products)
法・訴訟 (Legal)	後発品訴訟 (Generic settlements)	特許戦略 (Patenting strategies)	



自分の市場を守りたいヒト  
ライバルの参入を防ぎたいヒト

たとえば  
ある国民の健康の最大化を考えるヒト



たとえば  
ある国の製薬産業を支援したいヒト



# 知識の確認：後発医薬品とは

- 新薬の再審査期間・特許期間終了後に上市される。
- 新薬と同一の有効成分、「同等」の治療効果。
  - 新薬と異なってもよいのは：
    - 製造場所、製造設備、製造方法
    - 添加物
    - 剤形（形、大きさ、色など）
    - 味、におい
    - 包装資材
- 効能・効果、用法・用量は新薬と同一が原則。
- 再審査期間・特許期間の関係で同一にできない場合もある（が、再審査・特許期間が切れたら同一にしないといけない）。
- 販売名は 一般的名称＋剤形＋含量＋「会社名・屋号」で統一（一部例外あり）。
  - たとえばロスバスタチン錠5mg「会社名」

# 医療用医薬品の申請区分と添付資料

## 新医薬品等

1. 新有効成分含有医薬品
2. 新医療用配合剤
3. 新投与経路医薬品
4. 新効能医薬品
5. 新剤形医薬品
6. 新用量医薬品
7. 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中)
8. 類似処方医療用配合剤(再審査期間中)
9. その他の医薬品(再審査期間中)

## 新医薬品等以外の医薬品

1. バイオ後続品
2. 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)
3. 類似処方医療用配合剤(再審査期間中でないもの)
4. その他の医薬品(再審査期間中でないもの)

# 医療用医薬品の申請区分と添付資料

## 新医薬品等

1. 新有効成分含有医薬品
2. 新医療用配合剤
3. 新投与経路医薬品
4. 新効能医薬品
5. 新剤形医薬品
6. 新用量医薬品
7. 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中)
8. 類似処方医療用配合剤(再審査期間中)
9. その他の医薬品(再審査期間中)

## 新医薬品等以外の医薬品

1. バイオ後続品
2. 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)
3. 類似処方医療用配合剤(再審査期間中でないもの)
4. その他の医薬品(再審査期間中でないもの)

# 医薬品の承認申請時の提出資料（1）

（赤字が後発品申請に求められる資料）

- 起原又は発見の経緯など
  - 起原又は発見の経緯
  - 外国における使用状況
  - 特性及び他の医薬品との比較検討等
- 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
  - 構造決定及び物理的・化学的性質等
  - 製造方法
  - 規格及び試験方法
- 安定性に関する資料
  - 長期保存試験
  - 苛酷試験
  - 加速試験
- 薬理作用に関する資料
  - 効力を裏付ける試験
  - 副次的薬理・安全性薬理
  - その他の薬理

（注）資料名は一部略。



# 医薬品の承認申請時の提出資料（2）

（赤字が後発品申請に求められる資料）

- 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
  - 吸収
  - 分布
  - 代謝
  - 排泄
  - 生物学的同等性
- 毒性に関する資料
  - 単回投与毒性
  - 反復投与毒性
  - 遺伝毒性
  - がん原性
  - 生殖発生毒性
  - 局所刺激性
- 臨床試験の成績に関する資料
  - 臨床試験成績
- 添付文書等記載事項に関する資料
  - 販売時に使用する添付文書の案

（注）資料名は一部略。

# 日本の新医薬品等の再審査期間（事実上の独占期間）

後発品は独占期間の終了後に登場する

新有効成分含有医薬品	8年
希少疾病用医薬品	10年
新医療用配合剤、新投与経路医薬品等	6年
新効能・効果医薬品、新用法・用量医薬品 （希少疾病用医薬品では5年10カ月）	4年
追っかけ新薬	先行品目の残余期間

特許期間の延長：  
最長 5年

小児への使用が想定される医薬品：再審査期間中に小児の用量設定等の臨床試験を計画する場合には、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長（2000年12月27日医薬発第1324号）

（参考）薬価加算（5～20%）

小児に係る効能効果／用法・用量が含まれ、比較薬が小児加算適用されていない新規収載品（国内で小児効能・効果に係る臨床試験を実施していない場合を除く）（2016年2月10日保発0210第1号）

# 医薬品関係特許の例

## 物質特許

- モノそのものの特許。

## 製剤特許

- 製剤上の工夫(医薬品の安定化、徐放化のメカニズムなど)に対する特許。添加物が関係する場合も。

## 用途特許

- 新たな疾患への新たな使用方法など

## 製法特許

- 原薬に製法特許がある場合には、後発品は異なる製造方法で製造された原薬を用いる。

# 米国の新医薬品等の独占期間

後発品は独占期間の終了後に登場する

- 薬事法に基づくデータ保護期間（後発品が承認されない期間）
  - 新有効成分医薬品：5年（FDCA）
  - バイオ医薬品：12年（PHS Act）
  - 希少疾病用医薬品：7年
  - 小児適応：0.5年加算
- 特許期間の延長
  - 1つの製品について、特許権者の選択する1つの特許（最初の特許でなくてもよい）のみが、一回だけの最初の承認申請（NDA: New Drug Application）との関連において延長。
    - 治験届（IND: Investigational New Drug）日から承認申請日までの期間の半分と、承認申請日から承認日までの期間との合計で、5年を限度とし延長。承認日から14年を超えない。いろいろ条件あり。

## 最近よく耳にする用語

# オーソライズドジェネリック (authorized generic) ブランドジェネリック (branded generic)

‘偽ジェネリック (pseudo generic)’  
ファイターブランド (fighter brand)  
フランカーブランド (flanker brand)

他社の後発品から自社の旗艦ブランドを守るための後発品

- 新薬企業から特許権などの使用許諾を得て製造販売される後発医薬品。
- 新薬の特許期間満了の後に製造販売される通常の後発医薬品に比べて、より早期に製造販売をすることが可能となる。
- 同一の成分に複数のAGが登場することも (例: カンデサルタン錠)。

# 米国における後発品参入に関する規制の根幹

## The Hatch-Waxman Act (1984)

### いわゆる簡略承認申請

Abbreviated New Drug Application (ANDA)

- 生物学的同等性を示すだけでOK。
- 典型的には30例くらいの健康成人の試験
- 特許終了前に試験を実施してもOK。
- \$1M /1 ANDAくらいの費用

米国: 承認審査当局たる FDA が「市場競争により薬の価格を下げる」を明示的な目標と宣言し、後発品の承認を積極的に進めている

- Drug Competition Action Plan (DCAP) (2017)
  - ‘Through this plan, FDA is helping remove barriers to generic drug development and market entry in an effort to spur competition so that consumers can get access to the medicines they need at affordable prices.’ (「消費者が余裕をもって支払える価格で薬にアクセスできるよう、FDAは市場競争を活発にしたい。」)
- 後発品企業の申請を支援するガイダンスが継続的に出ている。
  - 直近の例: Sameness Evaluations in an ANDA - Active Ingredients (2022)
    - 製剤中の有効成分が「先発品と同じです」と主張する方法のノウハウ

# 米国における後発品参入に関する規制の運用

## The Hatch-Waxman Act (1984)

ANDA の際に後発品会社が特許をめぐって提出すべき証明書

- Paragraph 1 証明書: 先発品に特許無し。
- Paragraph 2 証明書: 先発品の特許は終了。
- Paragraph 3 証明書: 「先発品の特許終了後に承認して」
- Paragraph 4 証明書: 「先発品の特許は無効です  
or 「先発品の特許を侵害してません」



先発企業が45日以内に特許権侵害の訴訟を提訴したら、30カ月(あるいは裁判で特許無効・非侵害の判決)はFDAは後発品を承認できない(30-month stay period)。

最初に承認された後発品には販売開始後180日間の独占期間が与えられる。

米国FDAは  
「後発品会社、が  
んばって！先発品  
会社に挑んで、早  
く安い後発品を出  
して！」という政策  
意図を明示



# 米国での先発品企業 vs. 後発品企業の戦い

## 先発品企業の側の戦略の例:

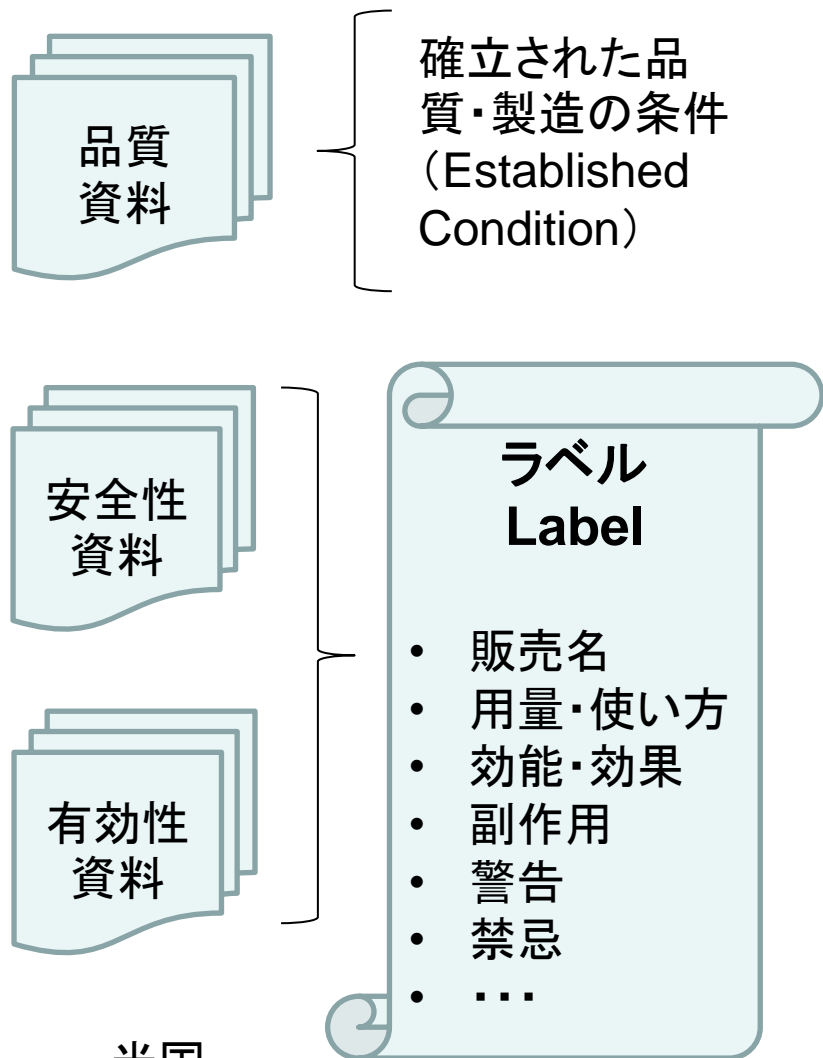
- 様々な・多くの関連特許をおさえ、オレンジブック(製品の特許が記載された公定書)に載せておく。
- 特許侵害の訴訟をいくつも起こす。30カ月後発品承認できないルールを活用。
  - 先発側の勝訴率は58%くらい。
  - いくつ訴訟を乱発しても30カ月ルールは一つだけしか適用しないことに (2003)。
- 後発品企業と「様々なビジネス」の交渉する。
  - 180日間の独占期間がずっと始まらない → 最初の後発品以外の後発品の承認が下りない。
  - ただし連邦取引委員会(FTC)は「不公正な行為」がないかを監視。
- 最初の後発品の価格は先発品価格の75%くらい。その先参入が進むと数年で価格は20%くらいになる。

# 日本の医薬品規制の特徴：長所と短所は表裏一体

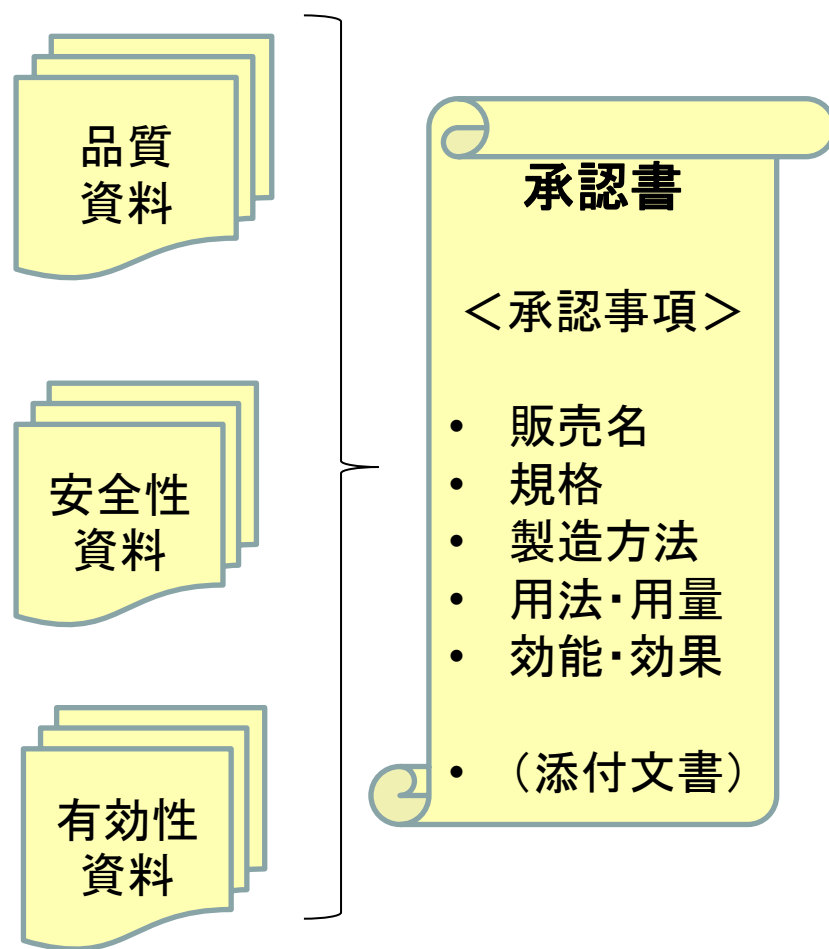
- 日本の規制は「承認事項」をととても明確に打ち出す。
  - 承認書に記載欄があるこれら → 製造方法、規格・試験方法、貯蔵方法、用法・用量、効能・効果..
  - これらを変更するときは「承認事項一部変更」申請する。
- 企業にとっては「製造方法を承認申請書に（承認事項として）どこまで詳しく記載すべきか」という悩ましい問題が必然的に生じる。
  - 曖昧だといけないのは当然。しかし詳しく書き過ぎると「いい塩梅」での調整がしにくくなる。
  - 「承認事項一部変更」ではなく「軽微変更」ですむ場合もある。が、境界の判断にはノウハウが必要。
- 欧米では、医薬品の品質保証に必須・変更の際は当局への申請が必要な要素を「Established Conditions（**確立された条件**）」と呼ぶ（ICH Q12ガイドライン）
  - Established Conditions は特定される。が、承認書のような単一の文書の一つの欄に書かれているものではない。品質、製造方法などの資料の総体（CTD モジュール3）から規定。

# 欧米と日本の医薬品の承認規制は「哲学」の違いがある

品質・製造方法だけでなく有効性・安全性の管理の「哲学」も異なる



米国



日本

企業が、品質、製造方法、適応(効能・効果、用法・用量)を  
変更するときの手続き(の「哲学」)が、日本と米国では異なる

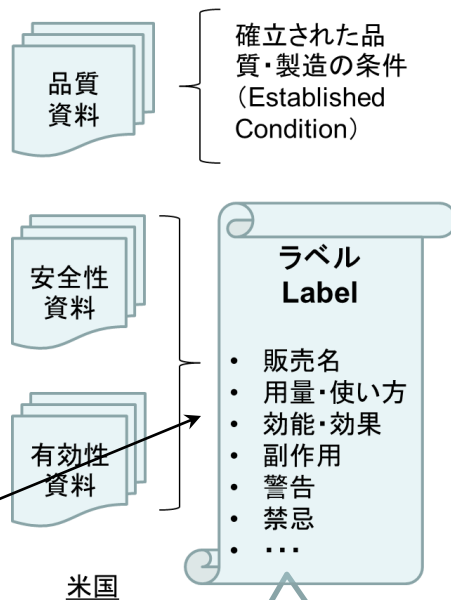
## 米国

製法等の  
変更

いろいろな項目  
があり、表現の  
自由度が高い。

変更の仕方が  
いろいろある

- 事前承認が必要な変更
- 30日前に届出が必要な変更
- 届出のみでOKの変更
- 軽微変更



ラベルの変更

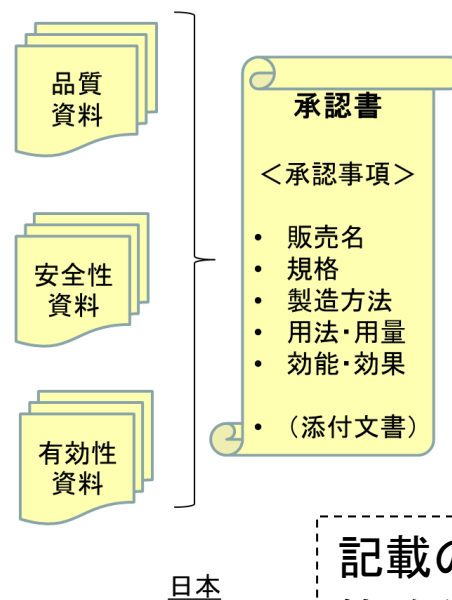
米国

## 日本

承認事項の  
変更

記載の自由度が低い。  
簡略な・定型句が望ま  
れる。

- 承認事項の一部変更(が原則)
- 軽微変更ですむことも。



日本

# 後発品供給問題は現在進行形。対応が必要

供給問題が悪化、出荷停止・限定は28.2%に 日薬連調査、行政処分の影響で

日本製薬団体連合会が5日、薬価収載されている全医療用医薬品の約9割に当たる1万5036品目の今年8月末時点の供給状況について調べた調査結果を公表した。調査では出荷停止と限定出荷を合わせた割合が28.2%となり、昨年8月末時点の調査と比べて7.8ポイント悪化した。調査に当たった日薬連・安定確保委員会の土屋直和委員長は同日の会見で「GMP違反で行政処分を受けた会社が品目整理などで出荷停止を行った品目が昨年と比べ増え、さらにその影響を受け各社が限定出荷を行ったことが増加の主要因として考えられる」とコメントした。

223社から1万5036品目の状況について回答があった。調査結果によると、出荷停止は1099品目（構成比7.3%）、限定出荷は3135品目（20.8%）で、合わせると計4234品目（28.2%）で供給に支障が出ていた。昨年は欠品・出荷停止と出荷調整を合わせると3143品目（20.4%）に支障が出ていたため今年の方が7.8ポイント状況が悪化していた。

悪化の主要因として土屋委員長は出荷停止の品目の増加を挙げた。昨年は行政処分を受けた会社による出荷停止は3社483品目だったが、今年は7社683品目に拡大した。それによって出荷停止で自社に注文が集中することを恐れた同一成分を販売する競合メーカーが限定出荷に回ったことを背景に、昨年は2400品目だった限定出荷が今年は3135品目に増加したと分析した。

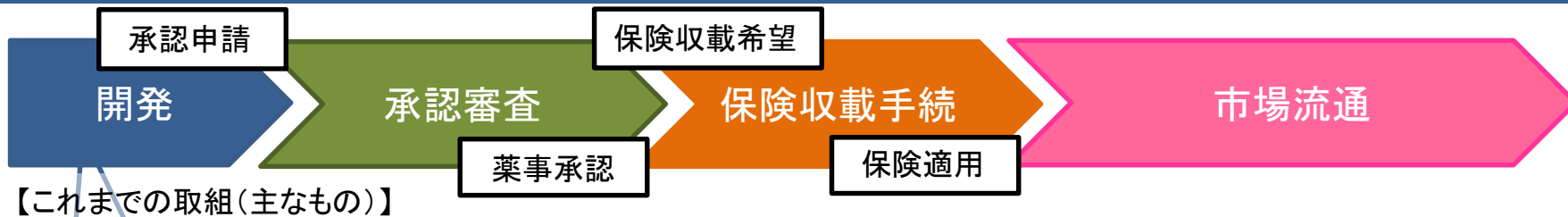
限定出荷について、先発品は前回調査の170品目から今回は248品目に、後発品も2204品目から2811品目へと両カテゴリーともに増加。後発品だけでなく、先発品の供給にも影響が出ていることも分かった。

（中略）

土屋委員長は「状況が改善してる感じは私自身もなかったもので、今回の調査で悪化している状況が（データとして）出てきた」と述べた。

（221206 日刊薬業）

# 後発医薬品の品質確保・安定供給に関する取組と主な指摘



**○GMP確認【法令】**  
承認前に、品目ごとに、GMPに従って製造管理・品質管理が行われていることを確認

**○収載の自発的見送り【通知】**  
直近2回の収載品目について供給開始の遅れや欠品が生じた場合、次の収載を自発的に見送り

**○供給の宣誓【通知】**  
収載後5年以上の供給を宣誓

**○GMP立入検査【法令】**

**○ジェネリック医薬品品質情報検討会【行政事業】**  
 <品質検査>  
品質に懸念等が示されている品目や市場流通品のうち汎用的に使われているものを中心に、品質確認検査を実施  
 <情報発信>  
有効成分毎に品質に関する情報を取りまとめた情報集（ブルーブック）の公表等

**○原薬製造国情報の公開【自主】**  
・JGA加盟39社中36社で各社HPで公表

- 後発医薬品の製造販売企業数が多すぎるのではないか
- 後発医薬品の製造販売企業の要件についても検討が必要ではないか
- 共同開発品が多すぎて安定供給や品質に関する責任の所在が不明確になっている。後発品については、製造販売企業として責任もって開発したものに限定し、共同開発は禁止すべきではないか

- 供給不安時の情報提供や安定供給を法律上義務づけることについて検討すべきではないか
- 収載見送りの運用が甘いのではないか。5年以内に収載を取りやめた企業への対処を厳格化すべきではないか

- ほとんど流通していない薬剤を保険収載から削除するなど、既収載品目の整理についても検討すべきではないか
- 後発品の薬価価格帯についても整理統合を進めるべきではないか

(2021年度東京都後発医薬品安心使用促進に係る講演会. 厚生労働省資料より)

# 米国の医薬品供給問題への対応

FDA drug shortage (医薬品不足)ウェブページで常時・継続的に情報提供

## Current and Resolved Drug Shortages and Discontinuations Reported to FDA

[Report a Drug Shortage](#) | [Contact Us](#) | [FAQ](#) | [Background Info](#) | [Get Email Alerts](#) | [Download Current Drug Shortages](#)

Search by Generic Name or Active Ingredient:

Current/Resolved Shortages

Discontinuations

Therapeutic Categories

New and Updated

A drug receives Resolved status when the Drug Shortages Staff (DSS) determines that the market is covered, based on information from all manufacturers. The market is considered covered when supply is available from at least one manufacturer to cover total market demand. However, some manufacturers may not have all presentations available. DSS monitors the supply of products with Resolved status. For the most current supply information, contact the manufacturers.

Show  entries

Search:

Generic Name or Active Ingredient	Status
Acetazolamide Injection	Resolved
Albuterol Sulfate Inhalational Solution	Currently in Shortage
Alprostadil (Muse) Suppository	Currently in Shortage
Amifostine Injection	Currently in Shortage
Amino Acids	Currently in Shortage
Amoxapine Tablets	Currently in Shortage
Amoxicillin Oral Powder for Suspension	Currently in Shortage
Amphetamine Aspartate; Amphetamine Sulfate; Dextroamphetamine Saccharate; Dextroamphetamine Sulfate Tablets	Currently in Shortage
Amphetamine Oral Suspension, Extended Release	Resolved

医薬品供給不足への対応として、FDAができる(と言っている)こと:

製品・在庫の有効期間の延長の手助け、他社による増産手続・許可の手助け(「FDAは他社に増産を命じることはできない」)、他国向け製品を米国向けに出荷する手続・許可の手助けなど

## 供給問題：

- (1) 短期的な対応と長期的な対応が必要。
- (2) 医薬品の制度全体を考える必要がある。

Ad hoc なアメとムチでは、  
気持ち悪さが終わりません

- 短期的な対応
  - 可能な範囲での需給調整(への協力依頼)(先発品への移行も含む)
  - 需給アンバランス状況の全国民への情報提供
  - 品質・製法(の変更)等に関する当局のフレキシブルな対応 など
- 長期的な対応
  - 「需給アンバランスは必然的に発生する」との前提での需給アンバランスの予測、調整、情報提供
  - 後発品・後発品企業の参入・撤退の問題
  - 薬機法上の「後発品」の意味付け(後発品を推進する理由)の明確化
  - 後発品の薬価設定、薬価改定(引下げ)のあり方
  - 不採算品目の扱い など



## 後発品に関する研究・報告の例

- (1) 研究は山ほどあります。次々に新たな結果が登場します。
- (2) 結果はいろいろです。先入観を持たず、冷静に評価しよう。

- 患者・顧客の後発品に関する「信念」と「使用」の関係
- 後発品への置換による費用削減効果
- 先発品と後発品の有効性・安全性比較(含メタアナリシス)
  - 副作用報告のされ方の違い
- 先発品と後発品の品質比較
- 海外から輸入される後発品工場の当局の査察
- 途上国における薬へのアクセス・特許問題
- 先発品企業と後発品企業の競争・生き残り
- 後発品を含む医薬品の広告・販売の方法(オンラインなど)
- 各国の後発品使用促進策の効果

など

# 医薬品（新薬も後発品も）のリスク（危なさの不確実性）は 冷静に受け止め、対処していくしかない

## すべての薬についてまわるリスク

- 有効性：お薬の最大のリスクは（副作用ではなく）「効かないこと」
- 安全性：副作用、不具合
- 品質が不十分・低い。
- 供給が少ない・ない。
  - 国内外の生産のトラブル
  - 市場での流通がうまくいかない。
  - そもそも企業が日本で発売してくれない（いわゆる「ドラッグラグ」）
- 価格が高すぎて手に入らない。

・・・などたくさんリスクがある

# まとめ

- 医薬品産業(企業)は、グローバル環境下で競争。
  - 後発医薬品もその中で供給・販売されている。
- 国によって後発品の規制・支援の仕方は異なる。
  - 医薬品規制の「哲学(歴史、慣習)」が異なるため。
- 後発品の供給問題は現在進行形。業界・厚労省・医療従事者が引き続き対策中。
  - 日本の事情に応じた現時点・将来の対策を実施し、模索している。