



JAPAN
PHARMACEUTICAL TRADERS'
ASSOCIATION

日本薬業貿易協会

JAPTA Quarterly

日本药业贸易协会会报

第4号

2016

1

January

2016年1月20日発行（年4回発行）

新春対談

野木森雅郁 × 角田秀雄

日本製薬団体連合会会長

一般社団法人日本薬業貿易協会会長

「新しい年を迎え」

「年頭にあって」

「新年ご挨拶」

「優質の医薬品の製造・供給のために」

「医薬品産業政策において大きな進展」

一般社団法人日本薬業貿易協会会長 角田秀雄

参議院議員 藤井基之

厚生労働省医薬・生活衛生局長 中垣英明

厚生労働省大臣官房審議官 森 和彦

厚生労働省医政局経済課長 大西友弘

連載

医薬品医療機器等法の改正について「指定ドラッグの規制強化」

「第18回 APIC（医療用原薬国際会議）オランダ・アムステルダム報告」

解説

「EUにおけるバイオシミラーの現状」

CONTENTS

- 03 「新しい年を迎え」**
一般社団法人日本薬業貿易協会会長 角田秀雄
- 04 「年頭にあたって」**
参議院議員 藤井基之
- 05 「新年ご挨拶」**
厚生労働省医薬・生活衛生局長 中垣英明
- 07 「優質の医薬品の製造・供給のために」**
厚生労働省大臣官房審議官（医薬担当） 森 和彦
- 08 「医薬品産業政策において大きな進展」**
厚生労働省医政局経済課長 大西友弘
- 09 新春対談 「野木森雅郁×角田秀雄」**
日本製薬団体連合会会長 一般社団法人日本薬業貿易協会会長
- 16 第18回 APIC（医療用原薬国際会議）オランダ・アムステルダム報告**
● APIC の日本担当部会との情報交換
- 18 解説「EUにおけるバイオシミラーの現状—APIC アムステルダムの報告」**
● ジェネリック医薬品とバイオシミラー医薬品の定義とその差異
● バイオシミラー医薬品とは
● 対照医薬品との類似性の証明はどうするか
● 現在 EU で既に承認されているバイオシミラー
● バイオシミラーの製造プロセス
● 対照医薬品（オリジネーター）
- 22 連載^①「医薬品医療機器等法の改正について「指定ドラッグの規制強化」**
元厚生省薬務局審査第二課課長・元公益社団法人日本薬剤師会専務理事 渡辺 徹氏
- 23 協会の主な動き**
● 「第75回中国国際医薬原料薬／中間体／包装／設備交易会」訪問及び中国化学製薬工業協会との面談（南京）
● 中国医薬保健品輸出入商会訪問（北京）
● 「医薬品等及び毒劇物輸入監視要領の一部改正」に関する説明会開催



新しい年を迎え

一般社団法人 日本薬業貿易協会
会長 角田秀雄

あけましておめでとうございます。会員の皆様も良い年をお迎えのこととお慶び申し上げます。

昨年会報の発行を決定してから、執筆いただいた皆様と事務局関係者のお蔭で無事この新年号を発行するところまでできました。ご協力をいただいた皆様にまず感謝申し上げます。会報は毎号会員の皆様、業界団体そして行政の皆様にも配布しております。お陰様で当協会の認知度が少し上がったように思います。

当協会はこの10年ほど、海外への日本の薬事制度の周知を活動の一つとして取り組んできたところです。ようやく薬事制度の骨格については海外でも理解されてきたと思いますが、詳細まではなかなか伝達しきれておりません。GMP適合性調査とMFの審査の関連性、あるいは製法変更についての考え方や適合性調査の視点などについては十分な理解には至っていないと思われます。このため、私たち輸入業者においては海外メーカー等に関連する薬事対応経費が年々増大している実情があります。

私ども輸入業者は国内の製造販売業者様のご要望に応じて、日々、海外メーカーと直接交渉を持ったうえで、原薬の安定的輸入に努めているところです。また、このような業務の性格から当協会会員の中には海外メーカーがMF登録する一部品目についてMF国内管理人を引き受けています。国内管理人は国が定めた制度であり、製薬企業等に

おいて広く利用されるものですので、法令で定める業務を誠実かつ円滑に遂行されています。

今日、輸入原薬は医薬品の安定供給上益々その重要性が指摘されているところですが、原薬の輸入に当たっては薬事制度の国際的課題の解決が求められるため、原薬の安定供給上必要となったものについては、私どもからも業界団体や行政に提起してきたところです。ようやく検討の場も生まれつつあります。

今年も当協会としては品質確保をもっと効率よく可能とする方法を業界と行政と一緒に検討して、API（医薬品原薬）を少しでも無駄をなくして安く提供できるように活動していきたいと思えます。このため、海外原薬メーカーが日本向け輸出を円滑に行えるような制度改善への取り組み、即ち欧米とのハーモナイゼーションの進展と更にアジア各国へその普及を強く望んでいるところです。

私はこれからも是非、産官の交流が活発になるように努力したいと思えます。私ごとですが今年は申年で私の干支でもあります。あとしばらくは協会と業界の発展に微力ではありますが貢献できるように努力致しますので、皆様の引き続きのご指導とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

今年が会員の皆様にとって良い年となることを祈念して新年のご挨拶とさせていただきます。



年頭にあたって

新年明けましておめでとうございます。一般社団法人日本薬業貿易協会々員の皆様には、お健やかに輝かしい新春をお迎えのことと、心よりお慶び申し上げます。

昨年秋の第3次安倍改造内閣の発足にともない、約1年にわたる文部科学副大臣の任務を無事終えることができました。文部科学省ではライフサイエンスをはじめとする科学技術の発展・充実に努め、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の立ち上げも行いました。医療分野の基礎から実用化まで一体的な研究開発の取り組みを進めることにより、我が国発の新医薬品や新医療機器の創出に必ずや結びつくものと期待しております。

さて、超高齢化の社会を迎えて社会保障システムの効率化と費用の適正化が求められています。医療分野では後発医薬品の使用促進のための施策が進められ、昨年の骨太の方針2015においては、後発医薬品の数量シェア目標値について2017年央に70%以上とするとともに、2018年から2020年度末までのなるべく早い時期に80%以上とするとして、その目標実現に向けて後発医薬品の安定供給と品質等の信頼性の向上を図ることとしています。後発医薬品の原料等の多くを輸入する状況において、貴協会の果たす役割も益々大切なものとなっています。

会員の皆様方がこうした国民の期待に応えられますよう、お願い申し上げますとともに、本年が皆様にとって、素晴らしい一年となりますよう、お祈り申し上げ、年頭のご挨拶と致します。

後発医薬品の原料等の多くを輸入する状況、協会の果たす役割が益々大切



参議院議員

藤井基之

薬学博士・薬剤師

1947年 岡山市生まれ

1969年 東京大学薬学部卒、厚生省入省
食品衛生、薬務行政等に従事し、新薬課長、麻薬課長等歴任

1997年 退官 日本薬剤師会副会長

2001年 参議院議員初当選

2004年 厚生労働大臣政務官

2010年 参議院選挙2回目当選

2011年 政府開発援助等に関する特別委員長

2012年 自民党広報本部副本部長、新聞出版局長

2013年 裁判官弾劾裁判所裁判員、
原子力問題特別委員会委員長

2014年 文部科学副大臣

＊著書に「危険ドラッグとの戦い」（薬事日報社）、「新・亡国のドラッグ」（医薬経済社）、「創薬論」（薬事日報社）他多数





新年ご挨拶

新年明けましておめでとうございます。

年頭に当たり、今年の医薬品、医療機器等行政を展望し、所感を申し述べます。

近年、国民の健康に対する意識の高まり等を背景に、医薬品及び医療機器等の品質、有効性及び安全性に対する国民の関心はますます高まっております。また、急速な少子高齢化の進行、再生医療等の科学技術の進歩、国際化の進展など、薬事行政を取り巻く環境も大きく変化しております。

まず、昨年10月に、医薬分業の原点に立ち返り、現在の薬局を患者本位のかかりつけ薬局に再編するため、「患者のための薬局ビジョン」を策定いたしました。

本ビジョンでは、患者本位の医薬分業の実現に向けて、服薬情報の一元的・継続的把握とそれに基づく薬学的管理・指導、24時間対応・在宅対応、医療機関等との連携など、かかりつけ薬剤師・薬局の今後の姿を明らかにするとともに、中長期的視野に立って、かかりつけ薬局への再編の道筋を示しています。

今年は、本ビジョンを踏まえ、かかりつけ薬剤師・薬局の推進を図り、患者・住民から真に評価される医薬分業の速やかな実現を目指してまいります。また、本年4月より「健康サポート薬局」の公表制度を創設すること等により、地域住民による主体的な健康維持・増進のために積極的な取組を推進していきます。

国民の皆様には有効かつ安全な医薬品・医療機器等をできる限り早くお届けするため、様々な施策を進めており、ドラッグ・デバイスラグについては、近年減少傾向にあります。この傾向を恒常的に達成していくため、承認審査等を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の組織・人員の充実・強化を図ってまいります。

さらに、日本再興戦略を踏まえ、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品を世界に先駆けて実用化していくため、「先駆けパッケージ戦略」の一環として、臨床試験成績等から著明な有効性が期待できる画期的な医薬品等について、各種支

薬事行政に対する一層の御理解と御協力を



厚生労働省医薬・生活衛生局長

中垣英明

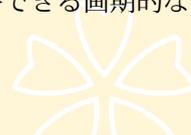
昭和57（1982）年厚生省（当時）入省。

その後、厚生労働省医政局医事課長、健康局生活衛生課長、医薬食品局食品安全部企画情報課長、医薬食品局総務課長、内閣官房内閣審議官（内閣官房副長官補付）などを経て平成27年10月より現職

援により審査期間を通常の半分の期間で承認することを目指す「先駆け審査指定制度」の試行的運用を開始しました。医薬品については、6品目を初めて対象品目として指定し、制度の活用を進めています。引き続き、試行的な運用を進め、指定された医薬品及び医療機器等の世界に先駆けた早期承認を目指してまいります。

また、安全性の確保等一定の条件を満たす場合には、参加基準に満たない患者にもアクセスを認める人道的見地からの治験参加の仕組み（日本版コンパッションエートコース制度）を検討しており、関係省令等を改正した上で、運用を開始することとしております。

再生医療等製品に関しては、重症心不全を適応とする心筋シート及び造血幹細胞の移植に伴う





急性移植片対宿主病を適応とする細胞懸濁液の2品目が、医薬品医療機器法施行後、初めて承認されました。心筋シートは、均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とする条件・期限付き承認制度を活用した初めての製品になります。

医療用医薬品から一般用医薬品への移行（スイッチ OTC）の促進について、日本再興戦略を踏まえ、既に審査期間短縮の目標設定、相談体制の拡充等に取り組んでいますが、新たに医学・薬学の専門家、産業界、消費者等の多様な主体からの意見を反映する検討会議を設置する予定です。

国際化の進展のため、業界からの要望等も踏まえ、昨年6月に「国際薬事規制調和戦略～レギュラトリーサイエンス イニシアティブ～」を取りまとめました。これに基づき、薬事規制に関する我が国のレギュラトリーサイエンスに基づく知見をアジアをはじめとする世界に発信し、世界のドラッグ・デバイスラグの解決による国際社会の保健衛生の向上に貢献するとともに、国内投資の呼び込み、優れた製品の輸出拡大による産業活性化にもつなげていきます。本戦略の策定だけで終わらせず、今後とも、継続性・一貫性のある取組を推進していけるよう、厚生労働省・PMDAの組織体制を構築し、国・地域別の担当者制を導入することで、司令塔機能を発揮し、業界団体との意見交換を行いつつ、戦略の定期的な進捗管理や見直しを行っていくことで強力に国際規制調和・国際協力の取組を進めてまいります。

危険ドラッグにより、犠牲者を出す悲惨な事故が発生したこと等を踏まえ、指定薬物の迅速な指定の他、検査命令・販売停止命令の発動や販売サイトの削除要請を行う等の取組を実施した結果、昨夏に実店舗を全滅に追い込みました。

引き続き、インターネット販売店舗も含め、徹底した取締まり等を実施します。

血液事業については、少子高齢化によって献血が可能な人口が減少する中、将来にわたり血液の安定供給ができる体制を確保すべく、特に若年層

への普及啓発活動の強化等、献血の推進に取り組んでまいります。

あわせて、献血時の問診の充実やHIV等の病原体に対する検査精度の向上等の安全対策の一層の強化を進めてまいります。

国民の皆様にも有効かつ安全な医薬品・医療機器等をできる限り早くお届けするという責務を果たすため、関係者の皆様とも、率直な意見交換等を行いながら、今申し述べた施策を進めてまいりたいと考えています。

皆様の薬事行政に対する一層の御理解と御協力をお願い申し上げますとともに、皆様方のますますの御発展と御多幸をお祈りしまして、新年の御挨拶とさせていただきます。





優質の医薬品の製造・供給のために

新年明けましておめでとうございます。

日本薬業貿易協会の皆様におかれましては、心新たに新年をお迎えのこととお喜び申し上げます。また、日頃より良質な医薬品の製造に必要不可欠な原料の確保・安定供給を通じて国民の健康保持、増進に貢献頂くとともに、薬事行政の推進に多大なるご理解とご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。

優れた品質の医薬品を合理的なコストで製造し、国民に供給する事は極めて重要な課題であります。近年我が国では医療費適正化のため後発医薬品の使用が政府の方針として打ち出されています。昨年6月には「経済財政運営と改革の基本方針2015」で、「数量シェアを平成29年央に70%以上とするとともに、平成30～32年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上とすること」が、閣議決定されています。この目標を達成するために、後発医薬品業界では製造設備のさらなる増強に取り組んでいますが、その前提として製造原料の確保・安定供給はますます重要になっています。

医薬品の原料はいまや世界中のサプライチェーンから調達する事が当たり前になっています。世界中に果てしなく広がる膨大な製造・供給のネットワークを相手に常に一定の品質の医薬品原料を確保するのは苦労が絶えないだろうと推察します。厚生労働省としても医薬品GMP（製造管理および品質管理に関する基準）の遵守状況を医薬品の承認前および承認後に定期的に確認しています。国際的にはPIC/S（医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム）という協力枠組みに日本も参加し、品質管理・品質保証の標準化に取り組んでいます。

特に後発医薬品については、国民の信頼向上を通じてさらなる使用促進を図るため、品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施する体制強化を進めます。

医薬品等の輸入については、不正医薬品等の違法な国内への流入防止のため、税関と連携して輸入監視を行っておりますが、輸入手続きの簡素化の観点から、平成28年1月より、輸入届書の提出を不要とすることにしました。これにより、地方厚生局における輸入前の手続きが省略され、税関への輸入申告の際に提出する書類として製造販

製造原料の確保・安定供給は、
ますます重要



厚生労働省大臣官房審議官（医薬担当）

森 和彦

昭和58（1983）年厚生省（当時）入省。その後、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第二部長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）新薬審査第一部長、同審議役（新薬審査担当）、厚生労働省医薬食品局安全対策課長、PMDA安全管理監、厚生労働省医薬食品局審査管理課長などを経て平成27年10月より現職

売承認書や業許可証の写し等を通関時に提示することで通関出来るようになります。

さて、厚生労働省では昨年6月に「国際薬事規制調和戦略」を策定し、レギュラトリーサイエンスに裏付けられた薬事規制の国際的な調和の推進を図り、医薬品・医療機器産業の活性化や国際社会の保健衛生の向上に一層の貢献を果たそうとしています。この戦略を踏まえた成果の一つとして平成27年12月にはインドと薬事規制協力の覚書に署名しています。インドは我が国にとって重要な原薬供給国の一つであり、薬事規制当局相互の関係を強化することで、今後インドから輸入される原薬の更なる品質向上が期待されます。

最後に、日本薬業貿易協会のますますのご発展と会員の皆様方のご健勝を祈念して、新年のご挨拶とさせていただきます。





医薬品産業政策において大きな進展

新しい年を迎え、日本薬業貿易協会並びに会員企業の皆様に御挨拶申し上げます。

平素より医薬品輸入の適正かつ円滑な実施等を通じて、国民の生命・健康を守り、さらに改善・向上に多大なる御貢献、御尽力を賜っておりますことに深い敬意を表しますとともに、厚く御礼申し上げます。

また、当省の医療・医薬品政策の推進に対し、御支援、御協力を賜っておりますことについて、重ねて御礼申し上げます。本年も引き続きよろしく願いいたします。

振り返りますと昨年は、医薬品産業政策において大きな進展がありました。

6月30日に閣議決定された、いわゆる「骨太の方針2015」において、後発医薬品の数量シェアの新たな目標値が設定されたことを踏まえ、9月4日には、厚生労働省の「医薬品産業強化総合戦略」を公表させていただきました。同総合戦略では、国民への良質な医薬品の安定供給、医療費の効率化、産業の競争力強化という3つの課題に対し一体的に取り組むことが重要との基本的な考え方をお示ししております。また、これらの課題に応えるため、革新的な新薬の創出等による「イノベーションの推進」、ジェネリックの使用促進や医薬品流通の安定化等による「質の高い効率的な医療の実現」、薬事規制の国際調和・国際協力の推進等による「グローバルな視点での施策の再構築」という柱に沿って、具体的な施策を展開することとしています。今後、この総合戦略を着実に推進できるよう、平成28年度予算案の成立及びその実施を含めて、努力してまいりたいと考えております。

また、平成28年度税制改正では、医療費控除の特例制度が創設されました。健康の維持増進及び疾病の予防への取組として検診や予防接種を受けている国民が、一定のスイッチOTC医薬品を購入した場合には、その合計額が1万2千円を超えるときは、その超える部分の金額について所得から控除するというものです。本税制の活用によって、セルフメディケーションが推進され、一層の健康増進が図られることを期待しております。

平成29年4月に消費税率の引上げが予定され

医薬品の安定供給及び品質確保のために、協会が果たす役割は大変大きい



厚生労働省医政局経済課長

大西友弘

平成2(1990)年厚生省(当時)入省。その後、外務省(在スウェーデン日本国大使館)、厚生労働省年金局事業企画課社会保険病院等対策室長、内閣官房社会保障改革担当室参事官、厚生労働省年金局事業管理課長などを経て平成27年10月より現職

ておりますが、今年は、その準備も進めなければなりません。消費税引上げに伴う薬価改定の問題等については、各方面の関係者の皆様の御意見を傾聴し、国民皆保険制度を健全に堅持していくとの立場に立って適切な対応がとられるよう、諸情勢を見極めながら慎重に対応してまいります。

以上のように、昨年来の動きを見ても多くの課題がありますが、このような中、高品質の原薬の確保など、医薬品の安定供給及び品質確保のために貴協会が果たされる役割は大変大きいものと認識しております。今年も、私ども厚生労働行政と貴協会との連携をさらに深めながら、医薬品をめぐる環境変化に的確に対応できるよう取り組んでまいりたいと考えておりますので、御協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

本年が日本薬業貿易協会の皆様にとって佳い年となりますことを心より祈念申し上げます、年頭の御挨拶とさせていただきます。



新春対談

2016年を迎えるにあたり、日本製薬団体連合会会長の野木森雅郁氏と当協会会長角田秀雄が対談。医薬品産業の今後の展望と発展のための抱負など語り合った。

野木森雅郁×角田秀雄

日本製薬団体連合会会長

一般社団法人日本薬業貿易協会会長



野木森雅郁氏（日本製薬団体連合会会長）



角田秀雄（日本薬業貿易協会会長）

司会（藤野保・以下司会） 野木森会長、ご多忙中お時間をいただき大変ありがとうございます。本日は私、藤野が司会を務めさせていただきますが、2016年新年を迎えるにあたり、日本薬業貿易協会（日薬貿）会長の角田と、副会長の藤川を加えました対談をお願いしたいと思います。

最初のテーマとして、日本の医薬品産業の今後の展望と発展のためのご抱負を野木森会長より伺いしたいと思います。特に、ジェネリック医薬品の処方薬における数量シェアについて、閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2015」にある「ジェネリック医薬品に係る数量シェアの目標値について、2017年央に70%以上とする」とともに、2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上とする」と記載されていることに関して、先発医薬品企業の声も含めて、どのような展開であるのか、どのような方向性であってほしいのかをお聞かせいただけるようにお

願い申し上げます。

野木森雅郁氏（以下野木森） いきなり結構大きなテーマですね（笑）。振り返りますと、2015年の5月の経済財政諮問会議で2020年度ジェネリック80%という数値が出てきたと記憶しています。それまで2017年度60%の目標に向かって、ジェネリックメーカー各社が準備をきていたその途上でいきなりもう一つ上の目標が設けられたので、私自身は唐突に感じたのが正直なところです。多分、ジェネリックメーカーの方々も同様な印象をお持ちだったのではないかと思います。

私ども製薬業界としては、ジェネリック医薬品の普及は重要であると考えております。ただし今回の目標値は、医療費の伸びを抑える議論の中で、長期収載品をジェネリックに置き換えることでジェネリックのシェアを一気に上げてしまおうという算術的観点が強く、インプリメンテーション（実行）するジェネリックメーカー側の実情にもつ



司会・藤野保（日本薬業貿易協会顧問）

と配慮いただきたかったという感想です。実際、私どもは政治家の先生方にもう少し実情に合ったスピードにならないかをお願いしてきたのですが、結果的にこのような目標値となりました。ジェネリックの普及という方向性自体は悪いことではないのですが、やはり実行する側のことをもう少し考えていただきたいなという思いです。

ただ、今となっては、厚労大臣も宣言し、さいは投げられましたので、私たちはそれにいかによく適応してゆくかという状況にあります。

角田秀雄（以下角田） 今、野木森会長のお話がありましたように、私ども原料を供給する立場から見ても、従来にも増して原料の安定確保という責任の重さをまず感じたところであります。現在、原料の統計はないのですけれども、ジェネリックむけ原料の7割ぐらいは輸入品に頼らざるを得ない状況だと思えます。

一方、ご承知のとおり、薬事法が変わりましてマスターファイル制度が平成17年にできました。この骨格は海外と同じですが、海外原薬メーカーは国内管理人を置くことが義務付けられておりまして、国内管理人に製造のノウハウをすべて開示して申請してくださいとなっていますが、このことが海外メーカーにとっては大きな障害になっていると聞いています。

司会 ありがとうございます。野木森会長、我が国医薬品の今後の安定供給にあたって、原薬、中でも輸入原薬の役割について、何かお考えがありましたらお聞かせ願いたいと思います。国際分業の課題をこのまま続けてよいのでしょうか。たとえばインド、中国からの輸入がどんどん増えると

ということになると、問題が多いと思うのですがどうでしょうか。

野木森 私どもの業界に課された使命の一つは新しい薬をどう創ってゆくかということ、もう一つは安全性、有効性に優れた高品質の医薬品を安定的に供給してゆくこと。この二つが軸として求められていると思います。いずれも直接日薬貿さんに関係することかと思うのですが、今のお話はどちらかというと後者のほうにウエートがかかっていると思います。

たとえばジェネリック医薬品にフォーカスを当てますと、ジェネリック使用促進の一番の目的は、長期収載品をジェネリックに置きかえることによって医療費を抑制することですから、品質が良いものを廉価で患者さんに供給できることが非常に大切だろうと思います。そうなると、原薬自体を国内でつくるのと海外でつくるのとどちらに価格競争力があるかといったら、今のところはやはり海外ということになってしまいますね。その原因の一つは日本の人件費が高いということ、それからインフラコストも高いですから、それと比べると新興国等の海外のほうが圧倒的にコスト効率に優れるということで、輸入原薬のほうが多くなるのだらうと思います。

今回のジェネリック80%に関連する話としては、日薬貿さんのメンバー会社にとっても、これまでの事業環境を変える大きな契機になりうるのではないかと思います。

これには二つの意味があります。一つは、海外の原薬メーカーに対して、日本の市場がこれだけハイスピードで伸びるということをテコにして、日本の規格に合った原薬を安定的に供給するよう認識していただくという点があります。日本のマスターファイル制度における諸課題もあるとは思いますが、従来ですと、日本は他の国の使用量に比べたらバルク量も少ないからセカンドの顧客ということで、どうしても他の国を優先して、わざわざ日本の注文に応じられない場合もあったと聞きます。ところが、今回のジェネリックシェア目標を契機に日本にももっと目を向けるように促すことができるのではないかと思います。

もう一つは、国内の制度や管理面をもっと効率的な方向に変えるための契機にすることができるのではないかと考えています。これだけジェネリッ

ク医薬品が重要になり、それを将来にも引き継いでゆくのですから、ジェネリック関係の手続きがスムーズに動く制度に変えていただかないと、ということです。

これら両方の意味で、今回のジェネリック数量シェア 80%というのは、日薬貿の皆様にとっては、周りに大きく影響を与え、変革してゆくためのきっかけになるのではないかなと思っています。

司会 今、野木森会長からこの問題に対して大変危惧している点のご指摘がありました。コストの点やら、インド、中国からの輸入が増加していて品質や商習慣でも問題があるようですが、角田会長、どうでしょうか。

角田 今、野木森会長が言われたとおり、80%に伸びるというニュースは海外にもインパクトが大きく伝わっております。ただ、現状は、日本よりもジェネリック向け原料の使用量の多い国がたくさんありますので、どうしても海外の原薬メーカーはそういう国を中心に動いています。もう一つ、日本の薬事法規のうち英文で発信されているものが少ないということもあって、日本の薬事法規の細かいところがなかなか浸透していかない。品質に関しては、海外の USP（米国薬局方）、EP（欧州薬局方）は十分浸透していますが、JP（日本薬局方）につきましては海外ではほとんど目を向けてくれない。こういう二つの理由で、海外の原薬メーカーは経済的に見合う日本向け必要量を確保することが難しい、或いは日本向けだけのために専門薬事担当者を置く会社がないということで、今は輸出するほうも大変ですけれども、買うほうも苦労しています。

ただ、先ごろ、原薬の確保は重要という認識で、CPhI Japan（国際医薬品原料・中間体展）においても、中国の CPhI China においても、原薬の安定供給というテーマでシンポジウムが開催された際には、PMDA（医薬品医療機器総合機構）からも厚労省からも参加していただいて、欧米の生の声をお聞きいただく機会が生まれており、当局にも改善しなきゃいけないという意識は持っていたいたと思うのです。それをどういうふうに具体化するか、これから業界が一致団結して厚労省に提案していく段階にきているかなという気がいたします。

司会 この点については先発薬と共通の問題点



藤川伊知郎（日本薬業貿易協会副会長）

がいくつか出てくると思うのですが、最近、日本と台湾と韓国が PIC/S（医薬品査察協定・医薬品査察協同スキーム）に加盟したものですから、中国は自分たちも PIC/S に加盟したいと大変努力しているようですがどうお考えですか。

野木森 全体の流れでとらえますと、レギュレーションの世界的なハーモナイゼーションを更に進めていかなければならないというところにあるのだらうと思います。新薬に関する話ですが、日本でも PMDA は最近、ブラジルや東南アジア等の国々と実際に連携をとって、承認審査や適合性調査についても相互認証なども含めてできるだけ効率的にやろうという流れになってきています。

PIC/S もまさにそこにあり、それを更に進めて世界標準にしてゆく機運が必要だらうと思います。そのような流れは確実に進んできていると私は思います。そういう点で新薬における昨今の PMDA の活動には感謝と共に今後大きく期待するところです。

品質基準は低いところに合わせたほうが楽だとの考えもあるかも知れませんが、先進国の間ではスペックに対する考え方がかなり共通化されており、その基準を世界標準とすべきだと思います。一部の国々には高品質な医薬品を供給し、他方で品質規制の低い国々に対してはそれよりも低い品質で十分だという考え方は許されないと思います。基準を低くすることなく、最高水準の品質を世界レベルで確保してゆくべきだと思います。そういう点では、原薬メーカーも高いレベルに目線を上げて原薬を製造すべきだらうと私は思います。

角田 今お話がありました PMDA も厚労省も



先ごろグローバルゼーションプラン「国際戦略2015」を発表されました。これは感激するぐらい素晴らしい方針だと思いますが、よくよく読んでみるとほとんどが新薬に関するもので、原薬のほうは、私どもが聞いている限りでは、マンパワーが足りないからもう少し後でという状況のようです。改善していただく方向にあるとは聞いていますが、何せ80%目標の達成期間が限られていますので、原薬についても安定確保するためには審査のグローバルゼーションを急いでいただくよう、業界としても働きかけていけたらと思っています。

私ども小さな団体がいろいろ提起いたしましても、なかなか行政には十分な理解が得られない面もあります。そういうわけで、ぜひこれから日薬連さんの支援のうえで提案できるようになればと考えていますのでよろしくお願いいたします。

更に、当方も積極的にサポートしてきましたが日本の薬事制度、あるいは審査体制を外向けにもっとアピールして国際的に理解を得ないと、量が増えるスピードからも待っていただけないと思います。

野木森 そこは、ジェネリック医薬品ですとGE薬協（ジェネリック製薬協会）が動いていると思いますので、その活動と連携を取っていただければと思います。また、原薬工業会との連携も良いかもしれませんがそれから局方委員会と連携することも考慮点ですね。

角田 もちろんジェネリック製販さんのご協力、ご理解を充分得られるよう努力中ですが、まだまだこれからです。特に、制度の趣旨から、国内管理人の仕事は、本来、商社の仕事から独立しているべきものであります。厚労省に国内管理人の役

割等に関して再検討をお願いしているところです。

野木森 ジェネリックメーカーが自ら直接原料を買い付けるようになると理解が進むのかもしれませんがね。

角田 そういう会社もありますが、現実には購入量が少なすぎてなかなか商談がまとまりません。海外の原薬の生産量の10分の1も買わないわけですが、我々輸入業者が共同して購入するとしても生産量のやっと10分の1ぐらいです。またジェネリック製販さんの年間購入額が数千万円としても原薬メーカーの国内管理人に支払う費用は数百万円かかるわけですね。先発さんは機能が管理人も商社も兼ねていますから、輸入コストは厚いオーバーヘッド・コストの中で吸収されますが、ジェネリックさんは商社、あるいは管理人を経由しないと運営できない状況です。同じ業界でも物流が違いますね。

ジェネリック製販さん1社で製造品目が数百に上る会社さんもあり、これらの多くについて原薬を輸入するとなると海外の原薬メーカーの監査に行くことは困難です。さらに、膨大な国際業務を全部やられるジェネリック製販さんが自社でやりきることは極めて困難であると思われます。

野木森 ジェネリックメーカーとしては、いかに間口の広い品揃えをたくさん持っているかが大切なのですね。

角田 日本は行政コストがかかりすぎます。たとえばMF登録申請にあたっては翻訳が必要であり、このような薬事対応にも多額の費用がかかりますので、輸入業者の立場をもう少しご理解いただきたいと思います。こういう細かな問題の積み重ねがいっぱいありまして、安定供給といわれても80%だったらどうなるのだろうかという懸念はありますね。

野木森 すぐとはいかないかもしれませんが、将来は文書も英語で受付、処理がなされるようになるかもしれません。

PMDAは独自で海外規制当局との審査網をつくるなど、着実に国際化していると思います。ただ、そのスピードをもう一つ上げるようにしていただきたいところですね。それには、やはり、今おっしゃったように承認を持つ製造販売業者の働きかけが重要ですね。

角田 残念ながらなかなか足並みがそろわない

のが現状です。

藤川伊知郎（以下藤川） 本来これは承認制度に係る問題だから、薬事法が変わったときに製造販売業者が輸入業者とか外国の製造業者とか全部の関係者と協議して、「あなたはこれ、あなたはこれ」とお願いするというのが筋だと思っています。遅くなりましたが問題点は残されていますので、これから日薬連の皆さんとも協力して一つ一つ改善できればと思います。

角田 重要な問題の一つは、海外原薬メーカーは国際競争を行っていますので、たえず製法を改善してコストダウンを図っているわけですね。こういう製法の変更に対する審査のやり方が日本と欧米とは若干異なっています。欧米では簡単な変更の場合年次報告で処理できることがありますので、この場合日本にはすぐに変更の連絡がこない。変更した後に連絡が来るとそのことが理由で一部変更申請（一変）扱いになり、一変扱いになると、審査に時間がかかり、審査終了するまで1年半ぐらい品物を輸入できないこととなります。このような事例の改善を厚労省と一緒にお願いできないかについてご相談したいと思っています。このような問題については厚労省でも問題意識をお持ちであると思います。ジェネリック医薬品に関して高いレベルの普及が求められる今日、審査手続きが長引いた結果、原薬の入手ができなかったということで安定供給が損なわれることが無いよう、我が国全体で考えてゆくべき事柄と思われまます。是非これら業界の実情を厚労省にもさらにご理解いただきたいところです。

野木森 規制当局との連携をよくするというのが第一段階としては必要ですよ。

角田 変更管理にかかる問題点の改善要望は足並みをそろえて厚労省にお願いしたいところです。欧州からはPMDAに対して欧米のはっきり明記された基準を受け入れて軽微変更届け或いは一部変更申請の判断をしていただきたいとか、日本の変更基準を開示してほしいなどさまざまの要求がなされています。

また、審査の過程でCTD資料を英文で読めばほとんど問題ないので、私どもは「CTDを原文で読んでください」というお願いをしています。

野木森 その辺りは改善の余地が結構ありそうですね。



野木森雅郁（のぎもりまさふみ）氏

1970年 3月 東京大学薬学部 卒業
1970年 4月 藤沢薬品工業株式会社入社
2005年 4月 山之内製薬株式会社と藤沢薬品工業株式会社が合併しアステラス製薬株式会社となる
2005年 4月 代表取締役副社長
2006年 6月 代表取締役社長
2011年 6月 代表取締役会長

<主な社外役職>

2010年 10月 国際製薬団体連合会 (IFPMA) 副会長
2014年 5月 日本製薬団体連合会会長

司会 グローバリゼーションというので、そのまま全部英語で受け取っていただければありがたいですね。

野木森 そうですね。そもそもCTDは英語がオリジナルですよということをきちっと明記したうえで提出して、参考的な日本語訳が僅かに間違っていたとしても原文に戻って確認すれば問題は生じないはずです。通常、契約書等においても何をオリジナルとするかを定義しますから、それと同じだと思います。特に件数でいったら、ジェネリックは新薬よりも圧倒的に多いわけですから。

角田 審査方式の違いで輸出が止まるということが海外から見たら大きな不満となり、だったら輸出しないというケースが増えてきているので、安定供給に支障がでることも考えられます。

藤川 今日、原薬は世界中にあるので、どうやって取ってこられるかという取り合いになっている状況を認識すると共に、新しい技術や新しい機械がどんどん出来ているので、変更管理も安くてたくさん買えるというほうにすぐ変えられるようにしておけば、安定供給にそんなに不安はないと思います。我々はそっちが先かなと思っています。

角田 製造機械を変えるだけの変更でも一変になるケースが多いです。海外からのデータに、メカニズムが原薬の品質に影響ないというバリデーションがある場合日本では一変扱いとなる場合があります。バリデーションがあるもののやはり審査して変更による影響を判断したいということのようです。

野木森 そうなのです。やっぱりプロセスバリデーションの領域ですから。

司会 特に外資において不安が多いような印象を私は持っています。そういうことで欧米のやり方と日本がだいぶずれがあるので、これでは困ります。

野木森 ずさんなのはいけません、安定供給ということは大切です。日薬買の皆様をお願いしたいのは、安定供給という観点から、1社から輸入するのではなく、異なる国の複数社から同じ物質の原薬を輸入いただけたらありがたいなと思います。全部の製品は手当てできないかと思いますが、特にソースが限られている物質や主要な製品ではそこまでやっていただいているのでしょうか。

角田 今日多くの製販さんでは、最低セカンド・

ソースまでは登録されています。このため外国製造業者はセカンド・ソースのMFを登録するため、国内管理人に一定の管理費用を払いますね。でも、2年たっても3年たっても注文が来ないということが圧倒的に多くて、これも日本のマーケットの信頼を阻害する要因となっています。このままいくと、日本全体のセカンド・ソースの意味が多分疑われるのではないかと思いますね。厚労省も複数化と指導されていると聞いていますが、実は今でも購入量が少ないのに複数化で買うと更に高いものを買わされるか、売ってくれません。

個々の会社の取引だと、泣き寝入りみたいになるのですが、業界全体でこのようなことがくり返り繰り返されると日本の信頼が失われていくような気がします。

野木森 そこは最初から説明をしておいた方が良いでしょう。

角田 最初から「買わないかもしれないよ」といったとしたら、契約が成立しない可能性があります。ですから私どもが提案しているのは、5社でも10社でも1つの規格にして、1社か2社だけから共同購買されれば一番いいと思うのですが、実際は、1つの原薬メーカーに5社が同一品目を注文される場合がありますが、その場合の5社が各々微妙に異なる規格で注文されるのです。これも大きな問題です。それぞれが先発薬に対して少しでもいいAPIと、JP以上の上乘せの規格をつくられています。これを受ける原薬メーカーを探すのも大変だし、取引を開始してもすぐクレームがきますから、もう売らないという現象が起きてしまいます。

野木森 各社さんのフィロソフィーが違うのでしょうが、競うポイントはそこではないような気がしますね。

新薬の導入製品でしたら、中期計画で導入先におおよその数量やスケジュールを提示し、毎年更新しますよね。それが普通だと思ってしまうのですけどね。

角田 購入計画をいただけるのはごく数社だけです。あとは、原薬を使い終わったら、注文がきます。最近では2カ月ぐらいのリードタイムをいただける場合もありますが海外の原薬メーカーは1年に1回か、多くても2回くらいしか生産しません。その狭間に注文をいただいても、半年以上は

輸入できませんよとの説明はしております。これも安定供給上問題です。

野木森 GE 薬協に加盟している企業は 40 数社であり、入っていない企業が結構ありますね。

角田 ジェネリック製販さん全体の半分も入っていないのですね。

野木森 問題を起こしているのは GE 薬協への加盟会社か非加盟会社かわかりませんが、彼らの難しさではあるのですね。

今後の流れとしては、新薬メーカーの中でも、大きくは事業を絞っていくという考え方と多角化してゆく考え方の 2 種類がありまして、どちらが良いかはわかりません。絞っていくほうは効率良く経営資源を投資していこうということの一つの流れです。多角化するところは、一つの事業が多少へこたれても他の事業でカバーしていこうということですから。

ただ、ジェネリックに対して言えるのは、ジェネリックは規模が非常に大切ではないかと思えます。さきほどの話で、ジェネリック 80%時代では更に規模が要求されるため、国策としてしっかり維持できるジェネリック企業が必要になるだろうと思えます。しかし、1 社のみというのはリスクもありますから、少なくともそういう企業が数社は生まれ、日本の安定供給を守っていただければと思います。

あと、蛇足ですが、IFPMA (国際製薬団体連合会) で話題になるのが偽造医薬品の話です。偽造医薬品は最終製品が狙われることが多いのですが、製造過程の途中段階でも偽造薬が入り込む可能性があります。日薬貿の会員の皆様もそこに引っかからないように、体制を整えていただけたらと思います。

角田 私ども会員は輸入したものについて自社で試験するか、出来ない場合はその多くを日薬貿試験所に委託して試験していますから、その段階で不合格となった物は止まります。また、輸入業者自身も海外原薬メーカーまで監査に行って書類と製法が一致しているかどうか確認していますから、偽原薬が入る余地は少ないかなと思っています。

野木森 私がなぜそれを申し上げるかというと、世界の中でも日本は偽物が出回らないという点で最も模範的な国の一つです。だから中国の方々が

爆買いに来るのかもしれませんがね。日本では安全性や品質が非常に高いところにあるため、日本人は偽造薬の存在を疑うことはないのですね。

角田 おっしゃるとおり。性善説がまかり通っていますね。

野木森 性善説であるがゆえに、偽造薬に引っかかってしまう可能性があるという認識を私は持っています。特に OTC 医薬品のネット販売がスタートしたときに、少し安い物であっても本物だと思い込んで安易に買ってしまおう人が出ないかなと懸念をしました。

角田 時間が来たようです。新薬開発もより順調に進むような環境が作られジェネリック医薬品の市場拡大が円滑に進むように 2016 年が薬業界にとって大きな前進につながる年になることを願っております。

司会 本日は野木森会長には大変貴重なご意見をいただきまして、ありがとうございました。

(平成 27 年 12 月 14 日開催)

18th ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS CONFERENCE (APIC)

in Amsterdam, The Netherlands November 4 to 6, 2015 at Movenpick Hotel

「第 18 回 APIC (医療用原薬国際会議) オランダ・アムステルダム報告」

APIC の 2015 年の会合はアムステルダムの Movenpick Hotel で開催されました。参加者は EU を中心に産業と行政から約 200 ~ 300 人で、講師は FDA、EMA、PMDA をはじめ各国の薬事行政当局と産業から招待されました。

今年の演題は次ページに記載の通りで、日本の関心が高いと思われるものは「品質」のセッションにおいて、FDA からは Quality Metrics (品質測定) の説明があり、更に EU から Drug Shortage の予防、つまり安定供給と原薬との関連性、査察とデータ整合性 (Data Integrity) 等のテーマのプレゼンテーションがありました。ICH と欧州や米国のガイドラインと原薬の関係についての最新の考え方が披露されました。

今回は PMDA のジェネリック医薬品等審査部から講師を務めていただいた山口徹審査専門員をはじめ、高木和則審査役代理、岡田佑輔審査専門員の 3 名と民では弊職を含む 2 名の計 5 名が参加しましたが、日本の積極的な態度が高く評価されました。3 日目の冒頭、山口審査専門員からは日本のジェネリック医薬品の承認申請と変更管理についてご講演いただきました。

アジアでは韓国 MFDS の職員が参加し、医療用医薬品の承認申請について発表しましたが、アジアからの参加者は他には見当たりませんでした。

会議では全般に渡り各国の原薬の薬事行政と品質管理や流通についての高度な議論が交わされました。注目の必要があるのは今後の国際的薬事行政で大きく影響を与えそうなテーマとして、Q12 の検討にも登場しているような変更管理のプロトコルを予め登録するかどうか、原薬にどの程度反映するのが良いのか今回発表されています。

英文文献については一部のコピーライトの問題があるものを除き日薬貿のホームページにアップロードされています。

会議の構成としては Pre-conference Seminar が本会議の前の 3 日に行われ、勉強会として品質、薬事以外のテーマをカバーし、本会議では第 1 日目は品質管理、第 2 日目は品質管理と薬事に関するもの、第 3 日は主として薬事に関するテーマをカバーしています。

3 日に開催された Pre-conference Seminar のプロ



会場の様子



山口徹審査専門員の講演

グラムは次ページ下の通り。特に最後の発表については現在バイオシミラーが一番多く承認されている EU の市場の概略と承認データについて解説があり今後日本の参考になると思われます (日薬貿のホームページ参照)。

APIC 側の日本担当部会との情報交換

11 月 5 日、APIC の日本担当部会と昼食会を開き PMDA の冒頭ご紹介の 3 人と SNY の岸本部長と弊職の 5 人の参加で昼食会を持ち情報交換を行った。主として PMDA が発表している国際化政策を紹介した。

APIC 側の出席者は：

Ms. Nessa Fennelly, Chairperson[新任], APIC (Senior Executive, Pharmaceutical Ireland)

Ms. Marieke van Dalen, Board Member, APIC (Global Regulatory Specialist, Aspen)

Dr. Marie-Claire Dupont-Cayron, Co-Chair, Japan Subgroup, APIC (Directeur Affaires Reglementaires Commercial & External Partnerships, Sanofi)

Mr. Peter van der Hoeven, Managing Director, APIC

これまで以上に PMDA からの参加を頂いたので APIC もパイプが太くなったことを喜んだ。

(事務局 藤野 保)

APIC Program

第 1 日目 2015 年 11 月 4 日 Wednesday, 4 November 2015

11.00 – 11.10 h	An Update on current FDA initiatives including Quality Metrics, Quality Culture and GDUFA	Alex Viehmann
11.50 – 12.00 h	API Quality Metrics – an Industry view	Betsy Fritschel
14.10 – 14.20 h	What can the API Industry do to reduce drug shortages?	Anabela Marcal
15.00 – 15.10 h	Current inspection findings: Data Integrity	Ewan Norton
16.20 – 16.30 h	Risk based approach to implement environmental requirements for chemical API manufacturing	Denis Comeyne
17.10 – 17.20 h	ICH Q3D – what is the impact of this guideline to the API Industry?	Janeen Skutnik-Wilkinson

第 2 日目 2015 年 11 月 5 日 Thursday, 5 November 2015

Morning Session; Parallel Sessions

09.00 – 10.15 h	Parallel Sessions Part A	
1	Quality Agreements	Wiebke Bähler
2	Post approval change management protocol	Marieke van Dalen
3	GMP compliant manufacture of highly potent APIs	N.N.
10.45 – 12.00 h	Parallel Sessions Part B	
4	ICH Q7 Q&A – how to implement	Anthony Storey
5	Emerging Markets – current regulatory requirements	Francois Vandeweyer
6	Current regulatory issues and hurdles	Lore Vignoli
		Hilde Vanneste
		Vicky Waddington

Afternoon Session

14.15 – 14.25 h	Registration requirements of APIs in South Korea	Yong Seok Ko
15.05 – 15.15 h	Quality and regulatory expectations of the API Industry customers	Koen Nauwelaerts
16.25 – 16.35 h	Highly potent APIs: an inspectorates view	Mieke van der Meulen
17.15 – 17.25 h	Update on activities regarding ICH Q11	Tim Watson
18.05 – 18.15 h	How to implement the new GDP requirements	Uwe Fischbeck
18.15 – 18.30 h	Panel Discussion	

第 3 日目 2015 年 11 月 6 日 Friday, 6 November 2015

09.05 – 09.15 h	Procedures for post-approval changes in Japan	Toru Yamaguchi
09.50 – 10.00 h	Last development of Brazilian regulation for active substances (講師不参加でこれはキャンセル)	N.N.
11.05 – 11.15 h	ICH Q12 – current status of life cycle management	Luisa Paulo
11.50 – 12.00 h	Working towards harmonisation and regulatory convergence – the experience of EDQM	Hélène Bruguera
12.35 – 12.40 h	EMA QWP – aspects of Quality by Design	Jean-Louis Robert
12.40 – 13.00 h	Final Discussion	

Preconference Seminar Topics

Special GMP Requirements for biotechnological products
 Process Validation in the Manufacture of Biotech APIs
 Microbial Control Strategy for Cell Culture and Downstream Processing
 How to apply the Principles of the FDA Guidance on Method Validation to Biopharmaceuticals – Case Studies
 New Aspects of Cleaning Validation – how to implement the Requirements of the revised Annex 15
 Quality Aspects of the European Biosimilar Approach

EU におけるバイオシミラーの現状—APIC アムステルダム の報告

昨年 11 月 3 日に開催された APIC の本会議前セミナーにおいてドイツ、ポールエーリッヒ研究所の Siegfried Gies 博士により行われた講演を

ベースとして EU におけるバイオシミラーの現状を報告する。

表 1 EU で現在販売されている主要生物学的製剤とその特許満了の予測

メーカー	ブランド名	特許満了時期	販売金額 (2011年/USドル)
Amgen	Enbrel	2012	79億
Novo Nordisk	Novobg	2014	24億
Sanofi-Aventis	Lantus	2015	54億
Amgen	Neulasta	2015	39億
Abbot	Humira	2016	82億
Genentech	Rituxan	2016	68億
Centocor	Remicade	2018	72億
Genentech	Avastin	2020	60億
Genentech	Herceptin	2020	59億
Genentech	Lucentis	2020	38億

出典：[1] 文末参照

これらのバイオ医薬品の特許満了にともない、バイオシミラーの市場導入が既に行われているものもあるが更に進むものと思われます。バイオ医薬品は当初の開発には大きなコストがかかるため高薬価を殆どの市場で獲得していますが、医療行政、医療保険産業、更に患者さんへの価格を引き下げのためにバイオ医薬品にもジェネリック医薬品に相当するものが、特許満了後は望まれています。

しかしながら、バイオシミラーは今までの低分子の医薬品より遥かに巨大で複雑な分子構造であ

り、生物学的手段で製造するため、その品質特性の特徴を完全にとらえて測定し同じものを作り出すのが難しいうえ開発と製造コストが莫大となります。しかしオリジナル品ではないため、安い価格が予想されています。また、ライセンス導入を受けない限り、オリジナル品のその本来のノウハウは公開されておらず、現物を分析しても、また、製品情報と製造情報の概略を入手できたとしても、低分子のジェネリック医薬品のようにオリジナル品と化学的構造が同一と言えるものは作り出せません。

ジェネリック医薬品とバイオシミラー医薬品の定義とその差異

このことから、次に述べるように、バイオシミラーはジェネリック医薬品とは別に区分されてガイドラインが発出されています。

改訂 EC 指令 2001/83/EC の 10 条の該当の項は下記のように述べています。

10 条の 2b

ジェネリック医薬品とは対照先行（標準）医薬品と有効成分と同じ品質的且つ数量的構成からなり同じ製薬的剤形を持つものである。

10 条の（4）

対照医薬（標準）品に似ている生物学的製剤でジェネリック医薬品の定義の条件に合致しない場合、特に当該の生物学的製剤と対照先行生物学的製剤と原料の差異あるいは製造方法の差異がある場合、このような条件を説明できる前臨床および臨床試験の適正なる結果を提出しなければならない。[1]

ここで述べているのは A というオリジナル品は酵母を使った B という製造方法であるが、C という E-Coli を使用したバイオシミラーで、D という製造方法の場合、これを説明できるものが必要であるということです。

バイオシミラー医薬品とは

EMA/037005/2011 2012年9月27日によると、バイオシミラー医薬品とは現存する生物学的製剤（対照医薬品）に似せて開発された生物学的製剤です。バイオシミラー医薬品はより簡素な化学的構造を持つ、当該の対照医薬品と同一と看做されるジェネリック医薬品と同じではありません。

バイオシミラー医薬品の有効成分とその対照医薬品とは複雑な性質と製造方法から多少の差異があるとはいえ、実質的には同じ生物学的有効成分であるといえます。対照医薬品と同じようにバイオシミラー医薬品もある程度の自然なバラツキがあります。承認される為にはそのバラツキ、当該の医薬品と対照医薬品との差異を安全性と効果に影響がないことを十分示すことが必要になります。[1]

しかしながら、バイオシミラー医薬品がオリジナル製品と完全に同じでなくても、その同じ適応症に使用可能であることを証明するのはどうしたら良いか、医学的かつ薬学的な観点から目的薬剤のどの特性を選択し試験項目として測定し、受け入れ基準の設定やどの程度のデータを準備したら良いか、色々検討を要します。

バイオ医薬品と低分子医薬品との差異

上記に既に述べたようにバイオ医薬品の低分子医薬品との主な違いは、そのサイズ、構造の複雑さ、および製造工程です。臨床医学で使用されている治療薬のほとんどは、主に分子量が1000Dalton未満である従来型の低分子医薬品です。低分子医薬品はよく規定された化学構造をもち、主に化学合成によって生産されます。これらは定められた工程で特定の化学成分を化合することによって合成されます。低分子医薬品は、試験室で様々な解析技法を用いて完全に特性を規定することが可能です。

低分子医薬品とは対照的に、バイオ医薬品は複合分子または分子の混合物であり、そのサイズは大きく、約8 k Da（低分子量ヘパリン）から150 k Da（モノクローナル抗体）とばらつきがあります。先に述べたように最終製剤のバイオ医薬品を現在利用可能な分析手法を用いて完全に特性を規定することは困難です。

例：アセチルサルチル酸：分子量 180

インスリン：分子量 6,000

イムノグロブリンG：分子量 150,000 [2]

対照医薬品との類似性の証明はどうするか

低分子医薬品の場合

ジェネリック・アプローチ：適切なバイオアベイラビリティ試験で対照薬との生物学的同等性（主として消化管における溶解度を模した試験と血中レベルの変化により）の証明をする。

バイオ又はバイオ技術により得られる医薬品の場合

生物学的類似医薬品・アプローチ（主たる特性の比較試験を主とする。）：通常は細部に渡り特性が測れる高度に精製された製品に適用されます。これは分析手続きと使われる製造プロセスの最新技術の存在と、臨床と薬事行政の経験に依存することになります。

当面の間、良く特徴付けられた医薬品として分

類される遺伝子組み換え蛋白に対してバイオシミラー・アプローチが使われており、下記に詳述するようにガイドラインが既に存在します。将来的には遺伝子あるいは細胞治療医薬品、血液あるいは血清由来の医薬品、ワクチン、抗体医薬品などが期待されます。[1]

EUの場合、バイオシミラーについては全般的ガイドラインがまず2005年に発出され続いて製品分野別、G-CSF、成長ホルモン、インスリン、ヘパリン、インターフェロン・アルファ、EPO等が発出されています。[1]

これらは殆ど既に承認されているバイオ製品の特性を元に作成されたガイドラインでありバイオシミラー医薬品は対照バイオ医薬品との比較試験

を製品分野別ガイドラインに指示された特性の評価基準について行いその差異が一定限度内に収まることを示すこととなります。

ジェネリック医薬品と異なるのは多くの非臨床

試験と臨床試験の承認申請データが要求されることです。提出を要求されるデータは個々の製品分野で差異はありますがEUの場合製品分野別の個々のガイドラインで示されています。

EU バイオシミラー医薬品のガイドライン

● 全般的ガイドライン

類似生物学的製剤 (バイオシミラー医薬品)

バイオ技術によるタンパク質の有効成分を含む：品質問題について取り扱う 1)

バイオ技術によるタンパク質の有効成分を含む：前臨床と臨床試験問題を取り扱う 2)

Focus

● 製品毎のガイドライン発出

2006	G-CSF Somatropin Insulin
2009	Heparin Interferon alpha
2010	EPO
2012	Monoclonal antibodies
2013	Follitropin Interferon beta Heparin
2015	G-CSF Insulin and analogues

1) 22 May 2014

EMA/CHMP/BWP/247713/2012

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

2) 18 December 2014

EMA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev 1

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

その他のガイドラインは下記参照

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

その他の関連するガイドライン：ICH Q5E,Q5B,Q6B、WHO 及び米国 FDA、日本、オー

ストラリア、カナダ等主要各国のガイドラインがあります。

現在 EU で既に承認されているバイオシミラー

現在厳格なガイドラインに基づいたバイオシミラーは EU では下表のようなものが発売されています。

今のところ発売数ではオーストラリア、日本が続きますが世界的には EU が主です。

表 2 EU において PMA で最近まで承認されたバイオシミラー

商品名	有効成分	治療分野
Abasria	インスリン グラルギン	糖尿病
Abseamed	エポエチンアルファ	貧血、がん、慢性腎臓病
Accofil	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植
Bemfola	ホリトロピンアルファ	無排卵
Binocrit	エポエチンアルファ	貧血、慢性腎不全
Biograstim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
EpoetinalfaHexal	エポエチンアルファ	貧血、がん、慢性腎臓病
FilgrastimHexal	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Grastofil	フィルグラスチム	中球減少症

Inflectra	インフリキシマブ	強直性脊椎炎、クローン病、乾癬性関節炎、乾癬、 関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
Nivestim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Omnitrope	ソマトロピン	成長ホルモン分泌不全性低身長症、Prader-Willi 症 候群、ターナー症候群
Ovaleap	ホリトロピンアルファ	無排卵
Ratiograstim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症
Remsima	インフリキシマブ	強直性脊椎炎、クローン病、乾癬性関節炎、乾癬、 関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
Retacrit	エポエチンゼータ	貧血、自己血輸血、がん、慢性腎不全
Silapo	エポエチンゼータ	貧血、自己血輸血、がん、慢性腎不全
Tevagrastim	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植
Valtropin	ソマトロピン	成長ホルモン分泌不全症
Zarzio	フィルグラスチム	がん、造血幹細胞移植、好中球減少症

出典：[1] 文末参照

バイオシミラーの製造プロセス

目標製剤の製品特性の分子特性と品質特性は対照製品と比較されるものであることとされ、下記の基本的方針に基づき設計され製造される。

- ・バイオシミラーはそれ自身の開発により製造され管理されたものである。
- ・製造プロセスには最新の情報によるものとする。
- ・製品特性には下記のものが含まれる。
有効成分の分子構造
分子の変異体、イソフォーム、不純物（製品由来および製造工程由来）
- ・選択された対照製品について収集された情報に基づき製造工程は製品特性の品質目標（QTPP）を達成するように設計される。

- ・製剤化：GMP 適合性を提示
安定性
比較可能な同等性（例：賦形剤、溶解剤と包装材料等との相互作用）
効果と投与量
- ・対照製品と同一である必要はない
- ・安定性：ICHQ5C によるが、対照製品からの外挿はできない。
- ・バイオシミラーはそれ自身の製品ライフサイクルがある。
品質、効果、安全性のデータは商用生産品のバッチが使用されるべきである。[1]

対照医薬品（オリジネーター）

・対照として選ばれたオリジナル・バイオ医薬品は EU で承認されているものでなくてはならない。バイオシミラーの有効成分は分子構造及び生物学的性質において対照医薬品の有効成分と類似でな

くてはならない。
・公的に存在する対照基準（例：EP）は使用できない。[1]

（以下次号）

出典 [1] Siegfried Giess Dr., Paul-Ehrlich-Institut, Germany
"GMP compliant manufacture of Biotech APIs, Quality aspects of the European biosimilar approach" APIC 2015 Amsterdam
[2] (Medscape Education c 2014 WebMD Global, LLC 「バイオ医薬品への入門」
www.medscape.org/clinicalupdate/biotherapeutics

第4回 指定ドラッグの規制強化

渡辺 徹

元厚生省薬務局審査第二課課長
元公益社団法人日本薬剤師会専務理事

平成26年11月、薬事法が、「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」と法律名が変わり、施行されましたが、実は、この薬事法大改正と並行して平成26年には2度の薬事法改正があったのです。指定薬物に関わる改正です。

指定薬物とは、医薬品医療機器等法第2条第15項で次のように定義されています。

中枢神経系の興奮若しくは抑制又は幻覚の作用を有する蓋然性が高く、かつ、人の身体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生するおそれがある物（大麻取締法に規定する大麻、覚せい剤取締法に規定する覚醒剤、麻薬及び向精神薬取締法に規定する麻薬及び向精神薬並びにあへん法に規定するあへん及びけしがらを除く。）として、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。

つまり、指定薬物とは、「興奮、麻酔、幻覚等の作用（精神毒性）を期待して乱用される恐れのある薬物として厚生労働大臣が指定したもの」です。

薬事法に、いわゆる「指定薬物」の規制制度が創設されたのは平成18年のことです。

平成10年ごろから、麻薬及び向精神薬取締法や覚せい剤取締法などで未規制の薬物が、“合法ドラッグ”と称して、麻酔作用や幻覚的な作用を目的に乱用されていました。このため、薬事法により、そのような乱用の恐れのある薬物を「指定薬物」に指定し、医療用、産業用等の一定の用途に使用する場合を除き、製造、輸入、販売等を禁止するというものでした。

ところが、平成24年頃から、まだ指定されていない新たな薬物（むしろ従前の物より作用が強いもの）が、「お香」、「アロマ」などと称して出回り、その使用者が、錯乱状態で交通事故や傷害事件を起こす、あるいは、死亡するなどの事例が相次ぎ、一層大きな社会問題となりました。厚生省が、ある薬物を指定薬物に指定すると、すぐまた、少しだけ化学構造を変えた薬物が現れる。そこで、厚生省は、化合物を個々に指定していたのでは、「イタチごっこ」状態から抜けられないということで、平成25年2月から「包括指定方式」を実施しました。包括指定では、化学構造の基本骨格が同一の薬物を、グループで一括して指定するもので、構造の一部を変えても指定薬物として規制できるようにしたわけです。

また、厚生労働省、警察庁などが公募で「危険ドラッ

グ」と呼ぶこととし、一般へのその危険性についての啓発を強化しました。

そして、指定薬物のさらなる規制強化のため、薬事法が改正され、平成26年4月施行されました。この改正では、それまでの指定薬物の製造、輸入、販売の禁止に加え、所持、使用及び広告についても禁止されました。

そして、その4月改正法を更に強化した薬事法改正が議員立法で行われ、平成26年12月施行されました。12月改正の主な内容は次の通り（アンダーライン部分）です。

平成26年12月改正の規制

- ・指定薬物の製造、販売、使用、所有、広告の禁止、広告の中止命令
- ・指定薬物の疑いのある物品の検査及び製造等の制限
- ・指定薬物と同等以上に精神毒性を有する蓋然性が高い物であると疑いがあるものの検査及び同一の物品の製造、輸入、販売、授与、販売、陳列、広告の制限
- ・指定薬物等である疑いがある物品の製造等の広域的な禁止

このように、まさに、麻薬、覚醒剤並みの危険ドラッグの規制強化が行われました。その成果とっていいでしょう、最近では危険ドラッグがらみの事件を目にすることが少なくなりました。この指定ドラッグの規制、実は、製薬産業に対する影響も少なくありませんでした。指定ドラッグの製造等の禁止規定に次のようにあります。

（製造等の禁止）

第七十六条の四 指定薬物は、疾病の診断、治療又は予防の用途及び人の身体に対する危害の発生を伴うおそれがない用途として厚生労働省令で定めるもの（以下この条及び次条において「医療等の用途」という。）以外の用途に供するために製造し、輸入し、販売し、授与し、所持し、購入し、若しくは譲り受け、又は医療等の用途以外の用途に使用してはならない。

人の生命や健康を守る医薬品の原料として様々な化学薬品が使用されています。その一方で、そうした化学薬品を、人を害することが分かって悪用し、利益を得ようとする者たちもいる。心ない人たちのために、医薬品の原料供給が妨げられることがあってはなりません。指定ドラッグの規制強化の過程では、そうした産業への影響等も考慮しつつ、最大限の成果をあげるべく、議論が行われていたことも追記しておきましょう。

協会の主な動き

「第75回中国国際医薬原料薬／中間体／包装／設備交易会」訪問及び中国化学製薬工業協会との面談

平成27年11月10日、日薬貿は南京で開催中の「第75回中国国際医薬原料薬／中間体／包装／設備交易会」を訪問し、オーガナイザーの一員である中国化学製薬工業協会（China Pharmaceutical Industry Association）との面談を行った。

日薬貿から中国企業が日本へ原薬を輸出する際円滑な取引を阻害する要因が取り除かれるよう努力していることを伝え、今後原薬供給に関する問題の解決について協力する可能性について話し合った。

中国化学製薬工業協会から、より多くの日本の企業がAPI China& Pharmpack& Sinophexに参加され交流できることを期待する、また、CPhI Japanへの参加については今後双方で検討して連絡を取ることにする、交流は今後継続したい旨の考えが



盛大に行われた開会式

表明された。

Reed社が同展示会の運営を担っているが、この展示会は主に国内向けである。より国際的な会合と展示は4月に上海で開催される。（4月18日～20日、上海国家会展中心にて開催予定）。

中国医薬保健品輸出入商会（医保商会）訪問

同年11月12日、日薬貿は北京の医保商会を訪問し翌年のCPhI Japan(2016年4月20日～22日)について話し合いを行った。今回医保商会からは具体的な提案はなかったが、来日参加する企業の規模が日薬貿のメンバー会社が対応しやすい企業を選択するよう提案し、例として、展示する企業を（CPhIに展示を行う各社約50社が予想される）を中心に日薬貿のメンバー会社とCPhI期間中に面談、情報交換を行えば場所も確保されて良いと思われることを伝えた。

その他今後の交流の展開にそなえ、現状のビジネス環境の確認と双方が要望することからについ



医保商会孟副会長と角田会長の面談

で情報交換を行った。今回の医保商会の感触を基に今後日本サイドの企画が固まり次第、正式に参加依頼を行う。

「医薬品等及び毒劇物輸入監視要領の一部改正」に関する説明会開催

同年12月7日、法規委員会、関税調査会の主催で「医薬品等及び毒劇物輸入監視要領の一部改正」に関する説明会が八重洲のコンベンションルームを会場に開催された。

講師に厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課谷澤愛係長をお迎えし、演題の他「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又は毒物及び劇物取締法に係る医薬品等又は毒劇物の通関の際における取扱要領」の改正、「医薬品等輸入手続質疑応答集（Q&A）」の改正について詳細な説明をいただいた。



谷澤講師

SHIMA
 TRADING COMPANY
島貿易株式会社

代表取締役
 会長 **島 公志**
 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目二二-一四
 電話 (03) 3554-1131

KOA
コーア商事株式会社

代表取締役
 社長 **井元 健一**
 〒223-0061 神奈川県横浜市港北区日吉七丁目三十一-五
 電話 (045) 560-6808

Kimila
木村産業株式会社

代表取締役
 社長 **木村 貞勝**
 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目九-二
 電話 (03) 3663-3551

株式会社イナガキ薬品

代表取締役
 社長 **北島 大作**
 〒151-0053 東京都渋谷区代々木二丁目七-七
 電話 (03) 3379-7311

日本バルク薬品株式会社

代表取締役
 社長 **平田 公秀**
 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目二二
 電話 (06) 6633-1626

DSP FOOD & CHEMICAL
DSP五協フード&ケミカル株式会社

代表取締役
 社長 **老田 哲也**
 〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田二丁目五-二五
 電話 (06) 7777-6866

SPI
住商ファーマインターナショナル株式会社

代表取締役
 社長 **寺脇 良樹**
 〒104-6223 東京都中央区晴海一丁目八-一二
 電話 (03) 2536-8611

SNY
新日本薬業株式会社

代表取締役
 社長 **角田 秀雄**
 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町一丁目一〇
 電話 (03) 3667-5941

新年 賀 謹

(企業名・五十音順)

M
ミツバ貿易株式会社

代表取締役
野原 龍生
 〒160-0004 東京都新宿区四谷一丁目四
 綿半野原ビル
 電話 (03) 3353-1130

F
藤川株式会社

代表取締役
藤川伊知郎
 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町三丁目三-三
 電話 (03) 3341-4161

不二化学薬品株式会社

代表取締役
中村 幸彦
 〒530-0044 大阪府大阪市北区東天満二丁目六-一
 電話 (06) 6358-8296

樋口商会
株式会社樋口商会

代表取締役
 社長 **大浜 保徳**
 〒108-0075 東京都港区港南二丁目一六-二
 太陽生命品川ビル一〇階
 電話 (03) 5479-5533

W
渡辺ケミカル株式会社

代表取締役
 会長 **渡邊 義之**
 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目六-一
 あいおいニッセイ同和損保御堂筋ビル
 電話 (06) 6202-1645

IRS
レッテンマイヤージャパン株式会社

代表取締役
オリヴィエマルティネス
 〒101-0052 東京都千代田区神田小川町三丁目六-八
 電話 (03) 5359-6850

株式会社山口薬品商会

代表取締役
 社長 **穂吉 重正**
 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町二丁目六-八
 電話 (06) 6633-1631

Yoshizumi
山川貿易株式会社

代表取締役
 社長 **相川 淳**
 〒101-0025 東京都千代田区神田佐久間町三丁目二
 電話 (03) 3861-4496