

令和5年12月5日

ジェネリックドラッグ・ロスの解消とドラッグ・リポジショニングについて ～複雑なジェネリック医薬品とドラッグ・リポジショニングに関する考察～

日本エスタブリッシュ医薬品研究協議会

1. 緒言

「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」（以下、有識者検討会）が2023年6月6日付で公表した報告書^{*1}には、「ドラッグ・ラグとは、欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品が発生している事象のことをいい、このうち、特に日本での開発に着手されていない事象をドラッグ・ロスという」という記載がある。ここでいう「医薬品」とは一般的に新たな科学的知見により創出された新薬を指し、ドラッグラグ・ロスの問題を指摘した当該記載は、その新薬の治療上の恩恵を受けられない患者が存在することに対する問題意識を示したものである。これを受け、厚生労働省の医薬局により「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」が開催され、具体的にドラッグ・ロスを解消するためには、どのような薬事的な観点で対応が必要か、専門家を交えた議論が進んでいる。日本でも欧米と等しく新薬の恩恵を受けられる体制が構築されることを切望する。

^{*1} <https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/001106010.pdf>

では、ジェネリック医薬品の世界ではどうか。

一般的に欧米とともに新薬の特許期間満了時に合わせて、日本でもジェネリック医薬品が上市される。ただ、中には欧米ではジェネリック医薬品が上市されているのにもかかわらず、日本では上市されていないケースがある。こういったジェネリック医薬品に共通する主な特徴は、新薬自体が非常に複雑（例えば、有効成分の分子量が大きい、製剤が特殊な技術を用いて製造されている、あるいはデバイス等を用いている等）という点である。

FDAにComplex Generic News^{*2}というホームページがある。冒頭の文章を引用すれば、*Generally, complex generics are products that have complex active ingredients, formulations, dosage forms, or routes of administration, or are complex drug-device combination products. Generics of complex brand name drugs (i.e., reference listed drugs) can be more difficult to develop. As such, a complex drug may be less likely to have an available generic.*（一般的に、複雑なジェネリックとは、有効成分、製剤、剤型あるいは、投与経路や、デバイス等が複雑な医薬品を指す。参照リストに示されているような薬剤については、開発するのがより難しい。そういった新薬については、ジェネリック医薬品が発売される可能性が低くなる。）とある。米国では当該ホームページを通じて製品別のガイドラインを示したり関連情報を提供したりと、複雑なジェネリック医薬品が上市できるよう促

している。

新薬のモダリティの変化が進んでいく中、次にモダリティの変化が起きるのはジェネリック業界であり、実はその変化のタイミングは喫緊に迫っている。既にジェネリック医薬品市場は飽和状態にあり、新たな低分子の新薬の特許切れにより成長のドライブがかかりづらい状況になっている。しかしながら日本においては公の場で複雑なジェネリック医薬品の上市に関する議論が生じる機会はほとんどない。近い将来、患者がアクセスできる新規ジェネリック医薬品が限られてしまう可能性があるにも関わらずだ。

我々は特に複雑なジェネリック医薬品が日本で上市されていない事象を「ジェネリックドラッグ・ロス」と定義し、この状況をいかに打破できるかを今回、研究した。欧米で複雑なジェネリック医薬品へのアクセス向上に向けた動きが進む中、我が国としてもまさに今、議論を進めていくタイミングだと捉えている。

また、ドラッグ・リポジショニングに関する研究も行った。米国の 505(b)(2) という申請区分に代表されるような仕組みは日本にない。令和 4 年の薬価制度改革において、開発が進みにくい分野における開発促進の観点から、「リポジショニング特例」の取扱いについては、未承認薬・適応外薬検討会議の議論を踏まえ、開発公募が実施された品目等を対象から除外することにはなったものの、海外でリポジショニングされた上市された医薬品が日本で上市されていないケースがある。これも一種のドラッグ・ロスではないか。ジェネリックドラッグ・ロスとともに、本テーマについても後述する。

² <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/complex-generics-news>

2. 現状と課題

<複雑なジェネリック医薬品>

複雑なジェネリック医薬品は、そのオリジナルとなる新薬が一般的に高額な薬剤である。したがって、ジェネリックドラッグ・ロスを解消することにより、患者の個人負担を軽減することができる。加えて国家財政の視点からも、複雑なジェネリック医薬品が上市されることで、新薬からの置き代わりが生じ、社会保障費の軽減に寄与することができる。また、新薬との複数供給状態となり供給の安定性が増すという点からも、ジェネリックドラッグ・ロスを解消する意義は大きい。

加えて、デバイスを用いたような複雑なジェネリック医薬品は、服薬コンプライアンスの改善をもたらすことも患者にとってメリットとなる。また、医療従事者にとっても服薬管理の改善が期待できる。昨今ではデジタル技術と融合したデバイスも登場しており、日々の服薬状況を手軽にモニターすることが可能となっており、よりきめ細やかな服薬管理が容易

である。

しかし、こういった海外で上市されている複雑なジェネリック医薬品を日本市場で上市しているグローバル企業はない。この理由として考えられる主な要因として、大きく 2 つの壁の存在があげられる。一つは規制の壁であり、もう一つはコストの壁である。現状では、これらの壁を乗り越える目途が立たないことから、日本市場向けの開発を断念しているケースがみられる。個々の壁の状況について、以下に記述する。

・規制の壁

規制の壁の主な構成要素は、①添加剤、あるいは②局方に代表される規格の各国との違いの 2 点である。①について、欧米で上市されているジェネリック医薬品（汎用/複雑にかかわらず）のうち、日本での使用が認められていない添加剤が使用されている場合、添加剤を変更するか、添加剤の安全性を担保するための毒性試験等を実施しなければ日本では上市できない。時間とコストが必要となり、開発を断念せざるを得ない場合が出てくる。これはジェネリック医薬品に限ったことではなく、新薬の開発でも同様で、欧米で先行して上市されている新薬について、日本で医薬品向けの使用が認められていない添加剤が含まれていることから日本市場向けの開発を断念せざるをえなかった、という事実が某企業から当研究会に報告されている。②については、既に JEMA の提言 2^{*3} で議論させていただいている通りである。

結果的に汎用ジェネリック医薬品に関していえば、グローバルで全世界向けに開発し、それを日本向けに供給している企業は実は少ないのではないかと推測する。事実、グローバル大手のジェネリック医薬品企業であるテバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド（以下、テバ社）では、汎用ジェネリック医薬品については日本市場を含めた形での開発はしていない。上述①や②の違いにより、日本市場向けにカスタマイズした開発方式をとらざるを得ないからだ。グローバル企業にとって、日本市場向けの開発はプラス α の手間とコストが必要となり、開発投資を回収できる予見性が低く、開発を躊躇することになる。逆に日本の患者からすればグローバル企業がスケールメリットを生かして製造する安価な汎用ジェネリック医薬品へのアクセス機会を失うこととなる。

複雑なジェネリック医薬品も同様にプラス α の手間とコストが必要となり開発に時間を要する。また、製剤や投与経路の複雑性から生物学的同等性を証明することが難しいケースがあり、後述の具体例でも示す通り開発時に臨床試験を求められることがあるため、さらに開発に時間を要する。一方で、毎年薬価改定により、上市時の初回薬価は、開発時間が長引けば長引くほど安価となる。ここに新薬創出・適応外薬解消等促進加算の要素が考慮される。初回薬価の算出根拠となる新薬の薬価はジェネリック医薬品が上市された後（もしくは上市から 15 年後）に加算の累積分だけ下がる状況で、昨今発売されたジェネリック医薬品の初回薬価が対先発薬価の 26% という数字が報道^{*3} されている通り、初回薬価はそもそも低

いだけでなく、加算分の予測も困難である。複雑なジェネリック医薬品を日本市場で上市するというインセンティブはますます働かなくなる。

国立医薬品食品衛生研究所が2019年7月30日に開催した2019年度衛研シンポジウムにおいて、「複雑な医薬品の生物学的同等性評価手法の現状と課題」^{*5}というタイトルで発表が行われている。複雑な医薬品の分類とともに、外用剤や吸入剤のジェネリック医薬品の開発時の評価の難しさについて議論がされている。また、欧米では複雑なジェネリック医薬品に関する定義はあるが、日本では確立されていない点が触れられている。本発表のまとめにもある通り、「日本国内でも早急な対応が求められている」状況ではないか。

^{*3} [Microsoft Word - 20221213JEMA 提言書第2弾 Final.docx \(establish.jp\)](#)

^{*4} [アジルバ後発品 薬価は対先発の26% 汎用規格の20mg錠は1錠37円 | ニュース | ミクス Online \(mixonline.jp\)](#)

^{*5} <https://www.nihs.go.jp/oshirasejoho/symposium/pdf/symposium2019-01.pdf>

・コストの壁

前述した通り、複雑なジェネリック医薬品を開発する場合、汎用ジェネリック医薬品での健常人による生物学的同等性試験とは異なり、患者での試験が求められるケースがある。薬物の血中濃度では同等性の判断が困難であるケースがあるためだ。この場合、臨床試験の費用は数億円と概算される。通常のジェネリック医薬品の開発経費が総額で1億円程度^{*6}と比べて開発経費の総額が数倍となる。ICH-M9 BCS バイオウエイバーに基づき、臨床試験を省く方法もルールとして存在しているが、当局への相談では臨床試験を求められるケースがあり、結果的に開発投資の目途がたたなくなることから、開発を断念するケースもある。後述する具体例のケースがまさにそれである。

また、複雑なジェネリック医薬品は、製造原価も高額となる。一般的に汎用ジェネリック医薬品を製造する以上の技術（ミセル化やナノ粒子化等の技術）が必要だ。また例えば後述する具体例にもあるようなホルモン製剤ではそもそも日本で製造できる製造所がないことから、海外での製造に依存せざるを得ない。斯様な背景からプラス α のコストが必要となるのが一般的だ。また、デバイスを用いた製剤では、既存の新薬のデバイスを改良し、より患者の服薬コンプライアンスを改善して上市するケースが殆どである。この場合、デバイスコストがネックとなる。なぜなら改良した分だけ一般的に高額になるためである。

汎用ジェネリック医薬品に比べ高額な開発費用が必要で、製造原価も高額となる複雑なジェネリック医薬品を安定的に供給していくためには、現行の薬価制度の枠組みの中では困難である。複雑なジェネリック医薬品に特化した薬価上の枠組みを設ける必要があるのではないか。

^{*6} https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryoku/kouhatu-iyaku/dl/02_120713.pdf 質問8

<ドラッグ・リポジショニング>

長年、リアルワールドで用いられ続け、安全性のプロファイルが確立されている新薬（一般的には長期収載品）、そして汎用ジェネリック医薬品で、新たな効能を獲得するというドラッグ・リポジショニングされた医薬品⁷を日本で上市する困難さという問題も複雑なジェネリック医薬品と同様の論点がある。海外で承認されたりポジショニングされた医薬品を日本に持ち込むのは安易ではない。また、日本での開発も容易ではない。

⁷ 以下、長期医薬品やジェネリック医薬品がリポジショニングされたものを統一的に指す意味で医薬品という言葉で総称する

米国では、505(b)(2)という申請区分があり、医薬品の開発における無駄な重複作業を避け、新薬開発を促進させている。申請者以外の第三者が行った試験（医薬品原体の安全性・有効性等）のデータを一部用いて、申請に必要な安全性・有効性の試験データを補完することが認められている。これにより、開発経費を抑え、薬事的に簡略化されたステップで上市することができる。医療現場の負担や臨床試験に携わる健常者等への負担が軽減できる。

他方、日本では、平成22年度の薬価制度改革で、リポジショニング特例として、「組成及び投与形態が同一で効能及び効果が異なる既収載品がある新薬」については、類似薬がある場合であっても、原価計算方式による算定額と類似薬効比較方式（Ⅰ）（又は類似薬効比較方式（Ⅱ））による算定額のいずれか低い額を算定薬価とすることとしている。つまり、希少疾患等の効能を得た場合は、新薬を参照した薬価が算定されるが、それ以外の場合、既存品の薬価に引っ張られる形となる。

日本でリポジショニングを行う場合、申請区分として新効能医薬品である場合、承認取得のためには臨床試験が必要となる。新薬並みの薬価が望めない状況では、臨床試験による開発コストを回収できる目途が立たないことから開発するインセンティブが働かなくなる場合がある。

また、リポジショニングとして付加価値（デバイスを用いる、剤型を変更する等）を付与しようとするれば製造原価が増加する。そうなれば、原価計算方式での算定額よりも類似薬効比較方式での算定額が安価な可能性が高い。つまり不採算となり開発意欲がわからない。

安全性が確立されたりポジショニングされた医薬品は服薬する患者にとっても安心感があるだけでなく、医療従事者にとっても使用勝手は良いのではないだろうか。

3. 具体的な事例について

1) 武田テバファーマ株式会社の事例（抗がん剤の例①）：

ある新薬の製造工場で問題が発生し、供給問題が発生した。本剤は特定のがん領域で第一選択薬として用いられており、供給問題に不安を覚えた患者団体から武田テバファーマ株式会社（以下、武田テバ）に連絡があった。武田テバの親会社であるテバ社が欧州で上市している本剤のジェネリック医薬品を国内に緊急輸入し、安定供給に資してもらいたいという申し入れであった。また厚生労働省の審査管理課より本剤の日本での開発の可能性について問い合わせを受けた。武田テバは過去に本剤の開発を検討していたが、①ヒト生物学的同等性試験を患者で実施しなければならないことによる開発コストの問題、②国内で使用例のないヒト血清アルブミンを用いることに関する課題があり、国内での開発を断念していた経緯がある。当局との相談の結果、規制の壁については継続的に当局と相談できる目途が立った。一方で、ナノ粒子の注射剤という製剤特性から、製造に技術を要し、製造原価がどうしても高くならざるをえない状況であった。現行薬価制度で発売しても、上市時点の想定薬価が現在の新薬の1/4以下と推定される状況では、製造原価を上回る薬価が望めなく、不採算となることが想定されたため、開発の着手が困難となった。時が経つにつれて、初回想定薬価予測は下がり続け、現時点でも開発を開始する計画を立てられないでいる。

一方で欧州で本剤が上市できた背景として、a) バイオウエイバーにより患者における臨床試験が免除され、開発経費を抑制できた、b) 製造原価を踏まえたうえでも利益を得られる販売価格であることがあげられる。結果、欧州の患者さんや各国はジェネリック医薬品が発売され、使用できる恩恵を享受している。

2) ある会社の事例（抗がん剤の例②）：

新薬が持続型油性製剤という非常に特殊な製剤技術を用いている注射剤であった。このため、ジェネリック医薬品の開発には、新薬との製剤学的同等性が重要であった。また、PMDAからは、がん患者による生物学的同等性試験(BE試験)が必要と言われており、持続型製剤は通常製剤よりも臨床試験に必要となる金額が大きく、臨床試験費用だけで3億円程度が必要と試算された。

また、ホルモン様注射剤であることから、製造には専用設備が必要であった。日本国内には本剤を製造できる施設はなく、海外製造所に製造委託せざるを得なかった。

結果として、抗がん剤の例①と同様、開発経費が大きく、製造コストも専用設備で海外で製造するという事情から安価に製造ができない状況であり、現行の薬価制度のもとでは日本で開発し、上市することは企業経営上できなかった。

一方で、欧州で本剤は上市されている。抗がん剤の例①と同様、a) バイオウエイバーによる申請、b) 製造原価を踏まえたうえでも利益を得られる販売価格による。結果、欧

州の患者さんや各国はジェネリック医薬品を発売できた恩恵を享受している。

2) 外資系 A 社の事例：

- ・米国等で 505(b)2 申請で新薬として承認取得した医薬品を日本で開発する際に、同一の成分を含む医薬品が日本で既に上市されていたため、薬価が類似薬効比較方式で算定されることから採算性が見込めず、結果、日本では開発しなかった。
- ・ドラッグ・リポジショニングで新薬開発を行おうとしたが、原価計算方式での算定額が類似薬効方式での算定額を上回ることが想定されたことから、採算性が見込めず開発を断念したケースがあった。

4. 提言

ジェネリックドラッグ・ロスを解消するだけでなく、リポジショニングされた医薬品の開発・上市を促進するために、下記提言を行う。

申請区分の確立と事前相談の実施：

<複雑なジェネリック医薬品>

・「複雑なジェネリック医薬品（含む特殊なデバイスを用いた製剤）」という申請区分を確立し、独立法人 医薬品医療機器総合機構に事前相談を行い、この申請区分での開発であることを確定させる。事前相談時に、下記の開発面での相談を行い合意を得る。また、医薬産業振興・医療情報企画課にも申請区分確定後に報告を行い、薬価の仕組みについて、下記の薬価面に関する相談を開始する。

なお、「複雑なジェネリック医薬品」の分類基準は、

- － グローバル開発品で日本でジェネリックドラッグ・ロスになるリスクがあるもの
- － 患者を用いたヒト生物学的同等性試験(BE 試験)あるいは製剤学的同等性試験が必要であるもの（BE 試験での同等性評価が困難な医薬品）
- － ミセル化やナノ粒子化等、汎用ジェネリック医薬品に比べ、高度な製剤技術を要するもの

<ドラッグ・リポジショニング>

- ・ドラッグ・リポジショニングの開発を促進するためには、日本版 505(b)(2)のような申請区分を確立してはどうか。

開発面：

<複雑なジェネリック医薬品>

・バイオウエイバーの積極的な活用：

臨床試験を簡略化することで開発経費が抑制できる。あるいは製品特性ごとに欧米での開発実績等を踏まえながら、臨床試験の必要性を判断してはどうか。

<ドラッグ・リポジショニング>

・日本版 505(b)(2)：

重複試験の排除と他者のデータ参照による申請が実施できるようにしてはどうか。開発コストを圧縮することが可能となり、参入するハードルが下がる。

<両者共通>

・添加剤のハーモナイゼーション：

欧米市場で汎用されており、日本の医薬品添加物規格にない添加剤については、欧米での使用実績を加味して日本での使用について判断する。毒性試験を省略することができ、開発経費が抑制できる。

・規格値のハーモナイゼーション：

提言 2 に示したとおり

薬価面：

<両者共通>

・原価計算方式の薬価適用：

ジェネリック医薬品は新薬に比べ、コスト構造が非常にシンプルであることから、原価計算方式と相性が良い。複雑なジェネリック医薬品といえども同様である。既存の薬価算定方式の枠組みとは別に、「複雑なジェネリック医薬品」の申請区分が適応されたものに関しては、原価計算方式による薬価算定を行うべきではないか。

また、ドラッグ・リポジショニングされた医薬品についても、同様に原価計算方式による薬価を適応すべきであり、類似薬効比較方式で算定された薬価との比較で「いずれか低い方」とするのはやめるべきである。

5. 結語

医薬品のモダリティが変化していくのは世界共通の流れである。新薬の世界ではドラッグ・ロスを解消するための国としての議論が行われているが、ジェネリック業界では、残念ながらジェネリックドラッグ・ロスについては焦点が当てられていない。ジェネリック業界として将来にわたり、継続的にジェネリック医薬品を提供し続けていくためには、業界としてモダリティの変化に対応する体制を作っていくことが必須である。

冒頭で米国 FDA の例を紹介した通り、欧米では複雑なジェネリック医薬品を患者に届けられるよう様々な取り組みが始まっており、それにより恩恵を受けているのは当該医薬品を服用できる患者である。日本の患者が同じ恩恵を享受できない状況をつくりださないよう、今すぐにでも議論を始めるべきである。また患者への恩恵という点では、新薬のみに供給を依存している状況において、ジェネリック医薬品を代替ソースに設定することは安定供給体制を強化するという点で意義がある。

また、安全性が確立されているドラッグ・リポジショニングされた医薬品についても開発インセンティブが働いていない現状は非常に残念である。医療従事者にとっても患者にとっても使用しやすい医薬品が使用できる環境を整えるべきである。

開発経費や製造技術を要する複雑なジェネリック医薬品は、現時点では主にグローバル企業で開発され、欧米で上市されている。それらを日本市場で患者へ提供するためには、現状を変えざるを得ない。また、仕組みを整えることにより、日本のジェネリック企業が今後、技術力を蓄え日本発の複雑なジェネリック医薬品を上市できる可能性にもつながるのではないか。産業の持続化を考える上でも重要な論点であると考えている。

以上

6. 日本エスタブリッシュ医薬品研究協議会参加企業、団体、アドバイザー名簿

参加企業：

あゆみ製薬株式会社
岩城製薬株式会社
ヴィアトリス製薬株式会社
サンド株式会社
白鳥製薬株式会社
武田テバファーマ株式会社
株式会社メディopalホールディングス
他1社

アドバイザー：

唐澤 剛	社会福祉法人サン・ビジョン 理事長 学校法人佐久学園 佐久大学 客員教授
津田 重城	前一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団専務理事
蛭田 修	熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座 特命教授
細川 修平	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局 事務局長 (五十音別、敬称略)

以上