第 11 巻　第 2 号　2017 年 12 月 11 日発行

ISSN 1881-9117

# ジェネリック研究

Volume 11

Number 2 2017

## Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

**地域を支えるフォーミュラリを目指して**
～医薬品評価方法の確立～ ……**岡崎 敬之介，佐々木 忠徳**

〔付　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

**ジエノゲスト製剤**

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

# ジェネリック研究

第11巻 第2号 2017年

（日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会機関誌）


## 目 次


〔巻 頭 言〕 楠本 正明 65

〔総 説〕

地域を支えるフォーミュラリを目指して～医薬品評価方法の確立～

岡﨑 敬之介，佐々木 忠徳 67

〔短 報〕

ウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤における安定性についての検討

秋山 滋男，毎田 千恵子，宮本 悦子，松下 良，玉井 郁巳 74

〔学術大会講演録〕

第11回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品・バイオシミラーと医薬品情報」より

DI室の薬剤師からみたジェネリック医薬品・バイオシミラーの医薬品情報 若林 進 80

〔情 報 BOX〕

「経済財政運営と改革の基本方針2017～人材への投資を通じた生産性向上～」より抜粋 84

〔付 録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

ジエノゲスト製剤 86

投稿規定 112

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.11, No.2 2017
(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 M.Kusumoto 65

〔Review Article〕

For a Formulary that can Support Communities
—The Establishment of a Drug Evaluation Method— K.Okazaki, T.Sasaki 67

〔Short Reports〕

Stability of Ursodeoxycholic Acid Tablets in One-Dose Packaging
S.Akiyama, C.Maida, E.Miyamoto, R.Matsushita, I.Tamai 74

〔Lecture Reports〕

11th Lecture Symposium: From "Generic Drugs/Biosimilars and Drug Information"
Pharmaceutical Information on Generics/Biosimilars from the Perspective
of Pharmacists in the DI Section S.Wakabayashi 80

〔Information BOX〕

Extract from "Basic Policy on Economic and Fiscal Management and Reform 2017
—Increasing Productivity through Investment in Human Resources—" 84

〔Addendum〕

Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products
Dienogest 86

Rules for Contributions 112

© Copyright, 2017 by Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

# 巻 頭 言

## 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 第12回学術大会を迎えて

私とジェネリック医薬品との関わりは，今から20年以上も前の1996年であった．当時，勤務していた国家公務員共済組合連合会舞鶴共済病院で，院外処方箋の発行を検討している頃だった．そこで問題となったのが，院外処方箋発行により患者負担が増えることであった．今のように院外処方箋が当たり前ではない時代に，患者は院外の薬局で薬をもらい，そして高い料金を払う．果たして院外処方箋発行を理解してもらえるだろうか. この点について幾度も検討を重ねた. その解決策として持ち上がったのが，ジェネリック医薬品の使用で薬剤費を減らすことであった.

ジェネリック医薬品の最大のメリットは価格が安いことにあるのだが，問題点として，短期間に集中的に販売して市場から撤退するものがあり，安定供給に不安があること，医薬品情報活動が整わない企業の存在，品質の面で未だ信頼を得ていないものがあるなど，日本のジェネリック医薬品を取り巻く環境は，欧米に比べて20年遅れていると言われていた.

そこで，独自に品質試験，臨床試験を重ねて医師に安心安全の担保を提供し，信頼を得たことが今でも思い出される．その後，1998年4月に院外処方箋発行を行い，大きな問題もなく現在に至っている．これが私とジェネリック医薬品との出会いである.

2002年，関西の薬剤師を中心にジェネリック医薬品使用推進の研究会（GEプロジェクト）の立ち上げに参加した．ジェネリックの価値を日本の医療に活かすために現状のジェネリックを研究し，全国に向けて情報を発信した．また，2007年に「日本ジェネリック医薬品学会」が発足すると同時に，GEプロジェクトを解散し学会に入会した.

この10年，ジェネリック医薬品は普及促進するための診療報酬上の政策もあり，普及率は30%から60%へと倍増した．そして政府は，2020年9月までに普及率を80%以上とする目標を発表した．これはまさに欧米に並ぶ数値である．一方，2017年9月の健保連国民意識調査では，国民のジェネリック医薬品に対する認知度は99.3%にのぼり，そのうち79.5%が使用経験ありと答えている．この結果から，医療関係者のさらなる努力により80%目標は可能であると考えている．今後は，バイオシミラー製剤に対しての理解と使用促進が, 国民医療費の増大を抑える切り札になるものと思われる．低分子のジェネリック医薬品で培った経験を活かし，正しくバイオシミラー製剤を理解し評価して使用することが求められている.

第12回学術大会は私が大会長を務めさせていただき，2018年8月25日，26日，京都薬科大学で開催される．大会の全体テーマは「ジェネリック医薬品80%達成とBS製剤の促進」とした．現在，できるだけ最近のトピックスを中心に，シンポジウムの構成に取り組んでいる．開催が8月と非常に暑い京都の地で，時代の変化をにらみ，みなさんと一緒に「熱い学会」となることを切望する.

2017年11月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
京都薬科大学臨床薬学教育研究センター教授
楠 本 正 明


無断転載禁止

## 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会　役員一覧

（2017 年 12 月現在）

| | | |
|---|---|---|
| 代表理事 | 武藤　正樹 | 国際医療福祉大学大学院教授 |
| 副代表理事 | 佐藤　　博 | 新潟大学名誉教授 |
| 理　　事 | 有山　良一 | 横浜市総合保健医療センター診療部 |
| | 岩月　　進 | ヨシケン岩月薬局，めいぷる薬局 |
| | 漆畑　　稔 | 社団法人日本薬剤師会相談役 |
| | 緒方　宏泰 | 明治薬科大学名誉教授，国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| | 折井　孝男 | 河北総合病院薬剤部長 |
| | 川上　純一 | 浜松医科大学医学部附属病院 教授・薬剤部長 |
| | 楠本　正明 | 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター教授 |
| | 小山　信彌 | 東邦大学医学部特任教授 |
| | 佐々木忠徳 | 昭和大学統括薬剤部長・病院薬剤学講座教授 |
| | 外山　　聡 | 新潟大学医歯学総合病院教授・薬剤部長 |
| | 西澤　健司 | 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長 |
| | 西山　正徳 | 一般社団法人メディカル・プラットフォーム・エイシア代表理事 |
| | 増原　慶壮 | 聖マリアンナ医科大学客員教授 |
| | 村田　正弘 | 認定 NPO セルフメディケーション推進協議会会長代理・専務理事 |
| | 山本　信夫 | 保生堂薬局開設者 |
| | 四方田千佳子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員，神戸薬科大学特任教授 |
| | （以上，五十音順） | |
| 監　　事 | 蓮岡　英明 | 社会医療法人社団陽正会寺岡記念病院外科部長 |
| | 山本　成男 | 税理士法人 AKJ パートナーズ　公認会計士・税理士 |
| 事務局長 | 細川　修平 | |

## 機 関 誌　ジェネリック研究　編集委員

| | | |
|---|---|---|
| 委 員 長 | 緒方　宏泰 | |
| 副委員長 | 外山　　聡 | |
| 委　　員 | 上野　和行 | 臨床薬学，品質評価，TDM |
| | 楠本　正明 | 薬剤師，適正使用 |
| | 佐々木忠徳 | 病院薬剤師，適正使用 |
| | 漆畑　　稔 | 保険薬局，適正使用 |
| | 村田　正弘 | 保険薬局，適正使用 |
| | 陳　　惠一 | 薬剤師，米国医療，医療経済 |
| | 池田　俊也 | 医師，研究者，薬剤経済 |
| | 石井　明子 | 研究者，バイオ医薬品 |



無断転載禁止

〔総　　説〕

# 地域を支えるフォーミュラリを目指して ～医薬品評価方法の確立～

## For a Formulary that can Support Communities —The Establishment of a Drug Evaluation Method—

岡﨑　敬之介*[a, b]，佐々木　忠徳[a, b]

Keinosuke Okazaki*[a, b], Tadanori Sasaki[a, b]

[a] 昭和大学病院薬局
[b] 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

**Summary**：Amidst the super-aging society the situation surrounding medical services is becoming increasingly serious, with such concerns as a dramatic increase in the number of elderly patients who need systemic treatment, and a lack of healthcare financial resources. What local base hospitals can do to continue providing “quality medical services” despite such a situation is to create a “formulary.” We believe that the promotion of formulary-based drug therapy can reduce the burden on local hospitals, clinics and pharmacies including family doctors and pharmacists, contributing to the implementation of a community-based care system. Since a selected pharmaceutical agent represents the drug therapy model in a region, drug evaluation and selection play the most important roles in creating a formulary. Such drug selection requires the following information: (1) Efficacy and safety information obtained through evidence (e.g. data on therapeutic and adverse effects), (2) economic efficiency information obtained by assessing the costs of a drug and overall treatment as well as cost-effectiveness, (3) reasonability information obtained through evaluation of the QOL of the target patients and the burden on healthcare providers, and (4) others (e.g. information from studies on issues of drug therapy or insured treatment in consideration of hospitalized care and ambulatory/regional medicine). Such information should be examined critically and evaluated appropriately to demonstrate the clinical usefulness of a drug, which is the very mission of a local base hospital to support communities. Our hospital uses the profiles of a drug and clinical studies for drug evaluation. With every drug approval, we critically review these profile sheets as the main information source along with other relevant materials, including interview forms, review reports, RMPs, guidelines, published papers, data on drug prices, and information on insurance treatments. After a hearing with the representative of a pharmaceutical company to identify issues through questions and answers, we make a pharmaceutical comment. The pharmaceutical comment addresses the drug efficacy, safety, economic efficacy, reasonability and other considerations, including the outline and result of drug evaluation as well as the final decision on drug selection and the conditions for each evaluation area. At the pharmaceutical affairs committee meeting held once every 2 months, we have discussions with physicians who have applied for placement as well as committee members engaged in various professions using the pharmaceutical comments as reference material for the committee. For the development of a formulary to support communities, we need to establish a drug evaluation method and work on the promotion of further information sharing with local hospitals, clinics and pharmacies. Herein we outline the evaluation method using a specific drug for osteoporosis as a case example requiring close cooperation between an acute care hospital and a local medical institution.

**Key words**：formulary, community inclusive care system, drug evaluation method, drug selection, regional medical care

**要旨**：超高齢化社会の到来に伴い，全身管理を必要とする高齢患者の激増，医療財源の不足など，医療を取り巻く環境は厳しさを増している．このような環境のもと，地域の基幹病院においては「質の高い医療」を提供し続けるために「フォーミュラリ」を構築し，これに基づいた薬物治療を推進することでかかりつけ医，かかりつけ薬剤師をはじめとする地域の病院や診療所，薬局の負担を減らし，地域包括ケアシステムの実践に貢献できると考えられる．

* 〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
昭和大学病院薬局医薬品情報管理室
TEL：03-3784-8467　FAX：03-3784-8453
E-mail：k-okazaki@cmed.showa-u.ac.jp



無断転載禁止

評価選定した医薬品によって地域の薬物治療モデルを示すことにつながることから，フォーミュラリの構築においては，医薬品の評価選定が最も重要と考えられる．医薬品選定に必要な情報として，(1) 治療効果や副作用等のエビデンスから得られる有効性や安全性の情報，(2) 医薬品や治療全体にかかるコスト，費用対効果の評価から得られる経済性の情報，(3) 患者 QOL や医療従事者への負担の検討から得られる合理性の情報，(4) 入院診療から外来・地域医療を踏まえた薬物治療，保険診療における問題点を検討した情報などが挙げられるが，これらの情報を批判的に吟味し，的確に評価することによって，医薬品の臨床的有用性を示すことこそが地域を支える基幹病院の使命となる．昭和大学病院では医薬品プロファイルと臨床試験プロファイルを利用し，医薬品評価に役立てている．医薬品が承認される毎に，これらのシートを中心にインタビューフォーム，審査報告書，RMP，各種ガイドライン，関連公表論文，薬価情報，保険診療情報等を批判的に吟味した上で，企業担当者からのヒヤリングを実施し，質疑応答にて問題点を確認した後に，薬局コメントを作成している．この薬局コメントは有効性，安全性，経済性，合理性等についてまとめられ，それぞれのパートでの医薬品評価概要と結果，そして採否検討結論とその条件について記載している．2 か月に 1 回開催される薬事委員会では，この薬局コメントを薬事委員会資料とし，採用申請医師ならびに多職種からなる薬事委員を交えて検討している．地域を支えるフォーミュラリ構築においては，医薬品評価方法を確立し，今後さらに地域の病院や診療所，薬局との情報共有化を図ることが求められる．本稿では急性期医療と地域医療との緊密な連携が重要となる疾患として骨粗鬆症分野の薬剤を例に，この評価方法について概説する．

**キーワード**：フォーミュラリ，地域包括ケアシステム，医薬品評価方法，医薬品選定，地域医療

## はじめに

超高齢化社会の到来に伴い，全身管理を必要とする高齢患者の激増，医療財源の不足など，医療を取り巻く環境は厳しさを増している．日本においては超高齢時代を迎え，所得に占める医療費比率の増加とともに医療財源の確保が叫ばれる中，厚生労働省は，保険者である市区町村都道府県が，地域の自主性や主体性に基づき，地域の特性に応じた地域包括ケアシステムを作り上げていく必要を示している．

このような環境のもと，地域の基幹病院においては「質の高い医療」を提供し続けるために「フォーミュラリ」を構築し，これに基づいた薬物治療を推進することで，かかりつけ医，かかりつけ薬剤師をはじめとする地域の病院や診療所，薬局の負担を減らし，地域包括ケアシテムの実践に貢献できると考えられる．この地域包括ケアシステム時代の医療機関，調剤薬局を含めた薬局としての在り方として，経済性だけにとらわれない地域単位のフォーミュラリを構築し，地域の中で活用していくことが注目されてきている．

## 1．フォーミュラリとは

フォーミュラリとは，欧米の保険医療において出てきた概念で，米国 AJHP（Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:1272-83）によると，「疾患の診断，予防，治療や健康増進に対して，医師を始めとする薬剤師・他の医療従事者による臨床的な判断を表すために必要な，継続的にアップデートされる薬のリストと関連情報」と定義されている．日本とは異なり，欧米の医療保険では経済性を重視した推奨医薬品リストが作成され，標準薬として使用できる医薬品が限られている．このことによって医療費が抑えられるメリットが注目されており，この「使用できる医薬品リスト」のことをフォーミュラリと呼んでいる．

その他海外の例として，イギリスでは BNF（British National Formulary）があり，これは医師会が中心となり発行されている（Photo. 1）．BNF は，国民保険サービスが提供している国内の医薬品に関して，適応，禁忌，副作用，相互作用，価格に加え，医薬品の特徴や薬理学の幅広い情報，アドバイスなどで構成されている．

## 2．昭和大学附属病院全体におけるフォーミュラリ構築の必要性と統括薬剤部のミッション

我々昭和大学統括薬剤部でフォーミュラリを構築

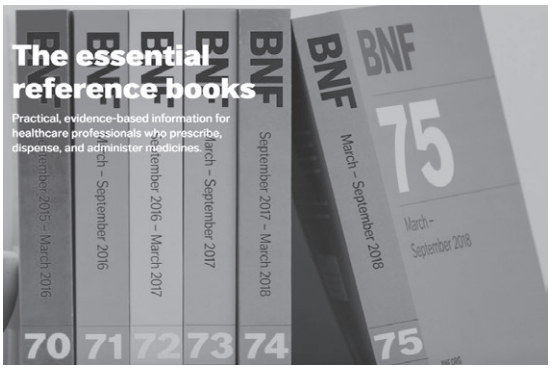



Photo.1　英国 BNF（British National Formulary）provided by NICE(National Institute for Health and Care Excellence)



無断転載禁止

する必要性を強く認識するようになった要因として，以下のことが挙げられる．①従来，各附属病院の医薬品採用は各薬事委員会で独自に決定していたため，採用医薬品がバラバラで統一されていなかったこと．②附属病院間で患者・医療従事者が縦横に移動するなかで，採用医薬品が異なることは，患者への説明，処方，調剤，服薬管理，服薬遵守への影響，医療安全など様々な面でリスク要因になっていたこと．③各地域で個々に薬物治療が実施されていたため，附属病院全体での連携が進まず，治療の標準化が遅れるとともに，さらに，地域の薬物治療の標準化に参画できない要因になっていたこと．④附属病院全体の採用品目数が多くなることから，共同購入などの対応が徹底されず，薬品購入費を削減できないとともに，在庫管理，医薬品マスターの管理が煩雑なために，管理のための経費や時間がかかり，経済的なデメリットとなっていたこと．

これらのことからフォーミュラリの必要性を強く感じた我々は「地域を支えるフォーミュラリを構築し，これに基づいた薬物治療を推進しなければならない」と強く考え，これを統括薬剤部のミッション（目標）とした．これにより薬物治療の標準化を図り，臨床的有用性の高い医薬品の使用を促進するとともに，医療費を抑制し，かかりつけ医，かかりつけ薬剤師をはじめとする地域の病院や診療所，薬局と連携することで医療の質の向上に貢献できると考えられる．また，この目標の達成こそが地域の基幹病院としての使命であり，社会のニーズに応えることにつながると考える．

## 3．フォーミュラリ構築に重要な医薬品選定において評価すべき要素

フォーミュラリを構築する上で重要な医薬品選定において評価すべき要素を検討したところ，Fig. 1に示すように，(1) 治療効果や副作用等のエビデンスから得られる有効性や安全性のデータ，(2) 医薬品や治療全体にかかる費用対効果の評価から得られる経済性のデータ，(3) 患者 QOL や医療従事者への負担の検討から得られる合理性のデータ，(4) 入院診療から外来・地域医療を踏まえた薬物治療，保険診療における問題点を検討したデータなどについて，行政や企業の評価データだけにとらわれることなく，批判的に吟味した上で，評価しなければならないと考える．

(1)治療効果や副作用等のエビデンスから得られる有効性や安全性のデータ

(2)医薬品や治療全体にかかる費用対効果の評価から得られる経済性のデータ

(3)患者QOLや医療従事者への負担の検討から得られる合理性のデータ

(4)入院診療から外来・地域医療を踏まえた薬物治療，保険診療における問題点を検討したデータ

Fig. 1　フォーミュラリ構築に重要な医薬品選定において評価すべき要素

## 4．昭和大学附属病院全体における医薬品採用とフォーミュラリ構築の流れ

昭和大学附属病院全体（全 8 病院）での医薬品採用とフォーミュラリ構築の流れを Fig. 2 に示す．

まず，医薬品が国内承認された後に，各附属病院担当者がそれぞれの薬局での評価を開始する．薬局長が各医薬品の企業説明を受けたのち，製薬企業は，事前説明会（ヒヤリング）を実施するための資料として，当院独自の「医薬品プロファイル」，「臨床試験プロファイル」と呼ばれる共通フォーマットと，当院既定の資料の提出を行う．請求した資料が揃い次第，企業と薬局担当者（薬局長，DI（医薬品情報管理室）担当者，病棟担当者など）とで事前説明会を実施し，「医薬品プロファイル」，「臨床試験プロファイル」に関する説明を受け，それらを批判的に検討する．

ヒヤリング後に薬局担当者が局内ブリーフィングを実施し，薬局による医薬品評価として，有効性・安全性・経済性・合理性等のポイントと採用に関する局内結論を作成する．この後，企業の営業活動が可能となり，診療科医師より，必要な薬剤について医師コメントとして有効性・安全性・経済性・合理性等のポイントが記載された医薬品採用願が申請される．

そこで 2 か月に 1 回薬事委員会を開催し，医薬品採用願，薬局による医薬品評価をもとに，多職種で構成される委員により採用に関して検討を行う．この検討結果をもとに，統括薬剤部は採用統一の観点からさらに検討するとともに，フォーミュラリの決定，改訂，確認を行った上で，統括する委員会で決定するというプロセスとなる．


無断転載禁止

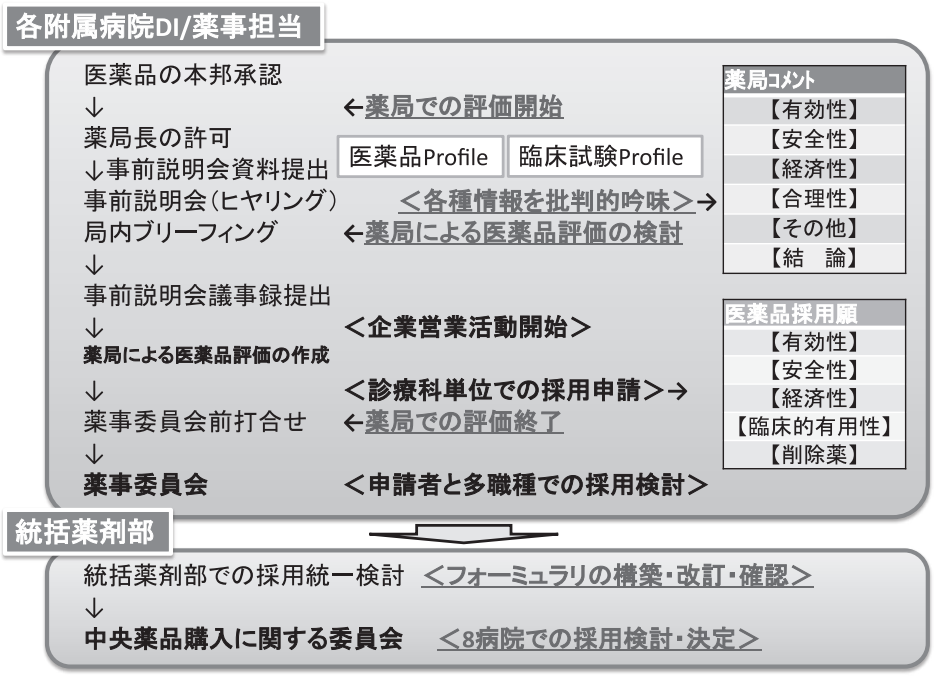



Fig. 2　大学附属病院全体における医薬品採用とフォーミュラリ構築の流れ

## 5. 骨粗鬆症における医薬品評価

今回，高齢化に比例して潜在的な患者数が多く，医療費・介護費増大の懸念がある疾患であり，さらに骨折予防リエゾンなど地域を包括したネットワークや取り組みによって骨折率や費用対効果に寄与することが報告されている骨粗鬆症に焦点を当てて，医薬品評価について例示する．骨粗鬆症の薬剤については種類が多いため，この疾患で最も汎用されているビスホスホネート製剤に絞って概説する．

### 5-1. ビスホスホネート製剤の有効性評価と問題点

有効性評価は臨床での薬物治療を念頭に，批判的に吟味することが重要である．Fig. 3 に挙げた評価資料を評価し，問題点として，「多くの薬剤で，プラセボとの対照試験のみであることや，最新の標準治療薬と比較していない試験が多く，臨床的有用性を十分に評価できない」ことや，「主要評価項目が真のエンドポイントを反映していない」ことなどが挙げられる．内服の骨折リスクについて日本人を対象とした臨床試験を評価してみると，真のエンドポイントである骨折をプライマリとして評価しているものが少なく，サロゲートである骨密度を評価するものが多く見受けられた．

また，同成分の規格違いやプラセボを対照とした試験が多く，実薬対照が少ないことから評価が難しいことが挙げられる．注射の骨折リスクについて日本人を対象とした臨床試験を評価してみると，骨折を主要評価としている試験でも，プラセボ対照試験が多く，実薬対照でも結果は非劣性である場合が見受けられる．国内，米国，英国の骨粗鬆症ガイドランについては参考情報として評価を確認する．

### 5-2. ビスホスホネート製剤の安全性評価と問題点

安全性評価は臨床での副作用や疾患の対象患者を念頭に，批判的に吟味することが重要である．Fig. 3 に挙げた評価資料を評価し，問題点として，「日本人での長期の安全性が十分に評価できない」ことや，「実薬対照や直接比較試験での安全性が評価されていないものが多い」ことなどが挙げられる．主に消化管障害，急性反応，顎骨壊死，腎障害など頻度の高い副作用や重篤な副作用で日本人を対象とした臨床試験を評価し，かつ実薬対照，長期での安全性を評価する必要がある．

### 5-3. ビスホスホネート製剤の経済性評価と問題点

経済性は臨床での使用期間・使用状況を念頭に検討することが重要である．Fig. 4 に挙げた評価資料を評価し，問題点として，「最小単位の薬価でなく，実際に投薬される期間や組み合わせを考慮して，薬


無断転載禁止

・臨床での薬物治療や副作用や疾患の対象患者を念頭に，批判的に吟味することが重要．

| 有効性 | 安全性 |
|---|---|
| **【評価資料】**<br>• 臨床試験プロファイル<br>• 医薬品プロファイル<br>• RMP<br>• 米国PI・REMS・欧州SPCなど | **【評価資料】**<br>• 審査報告書<br>• IF（臨床データパッケージ）<br>• 臨床試験プロファイル<br>• 国内外治療ガイドライン<br>• 臨床研究文献情報 |
| **【問題点と注意点】**<br>① 日本人での試験例数が少なく，安全性が十分に評価できない．<br>② 日本人での長期の安全性が十分に評価できない．<br>③ 想定される副作用（潜在的リスク）の発現までの使用経験がない．<br>④ 実薬対照や直接比較試験での安全性が評価されていないものが多い．<br>⑤ 臨床試験の脱落例の有害事象についての記載が少ない．<br>⑥ 市販後の副作用データは販売実績など母集団の差が大きいと比較できない． | **【問題点と注意点】**<br>① 多くがプラセボ対照試験のみであることや，最新の標準治療薬と比較していない試験が多く，臨床的有用性を十分に評価できない（実薬対照直接比較試験でなければ評価が困難）．<br>② 研究デザイン・解析対象が適切でない（非劣性試験，非盲検試験，FAS，ITT）．<br>③ 日本人でのデータが少ない．<br>④ 主要評価項目が真のエンドポイントを反映していない．<br>⑤ 優越性の差が，実臨床において臨床的有用性があると判断できる差でない．<br>⑥ 対象患者が実際の疫学を反映していない（交絡因子が検討されていない）． |

Fig. 3　有効性・安全性の評価資料と注意点

・臨床での使用期間・使用状況を念頭に検討することが重要．

| 評価資料 |
|---|
| 1. 保険薬事典・薬価検索サイト<br>2. 中医協薬価資料（算定方式）<br>3. 各種治療指針・レジメン集<br>4. 保険診療上の取り扱い |
| **問題点と注意点** |
| ①最小単位の薬価でなく，実際に投薬される期間や組み合わせを考慮して，薬価比較する（慢性疾患・カクテル療法・レジメン等）．<br>②薬価だけでなく，用法に応じた医療費も検討が必要（来院回数等）．<br>③入院投薬，外来投薬の医療費の違いを検討（DPC等）．<br>④疾患に関わる医療費助成による患者負担の違いを考慮（高額療養費）．<br>⑤医療経済的視点で検証する（海外文献では外挿が難しい）． |

Fig. 4　経済性の評価資料と注意点

・臨床での使用状況を念頭に多角的に検討することが重要．

| 評価資料 |
|---|
| 1. 臨床試験プロファイル<br>2. 添付文書・インタビューフォーム<br>3. 国内外治療ガイドライン・最適化ガイドライン<br>4. 関連病棟の医師・薬剤師・多職種とのディスカッション |
| **問題点と注意点** |
| ①臨床での対象患者のコンプライアンスやアドヒアランスを考慮する．<br>②対象患者の年齢層，性差，生活環境による問題を考慮する．<br>③合併症がある場合に，併用される薬物療法との組み合わせを検討する．<br>④既往歴がある場合に，考慮すべき薬物療法を検討する．<br>⑤適応症が多くある薬剤とそうでない薬剤での適応範囲を考慮する． |

Fig. 5　合理性の評価資料と注意点

価を比較する必要がある」ことや「薬価だけでなく，用法に応じた医療費も検討が必要である」ことなどが挙げられる．医療費については，受診回数や処方日数，検査頻度などによって影響するため，評価が難しいものの，疾患の長期性から１年あたりでの薬価を評価する必要がある．

### 5-4. ビスホスホネート製剤の合理性評価と問題点

合理性は臨床での使用状況を念頭に多角的に検討することが重要である．Fig. 5 に挙げた評価資料を評価し，問題点として，「臨床での対象患者のコンプライアンスやアドヒアランスを考慮する」ことや「対象患者の年齢層，性差，生活環境による問題を考慮する」ことなどが挙げられる．経口製剤では，毎日服用する製剤，週１回服用，年１回服用する製剤など，製剤間のコンプライアンス比較，起床時の立位，座位保持時間比較，特異的合併症の存在下での使用比較について評価する必要がある．

### 5-5. ビスホスホネート製剤の総括評価とフォーミュラリの構築（Table .1）

5-1～4 までのすべてを総合的に総括評価すると，現時点において，経口では，アレンドロン酸の週１回製剤が優れており，次にリセドロン酸の週１回製剤となる．座位・立位が維持できない場合やコンプライアンス不良患者，経口製剤特有の副作用発現が強く懸念される患者に用いることを前提にすると，注射では，アレンドロン酸の月１回（4 週に１回）製剤が優れていると考えられ，次にゾレドロン酸の年１回製剤の順となることから，これらをビスホスホネート製剤の標準薬として位置付けることが可能となる．


無断転載禁止

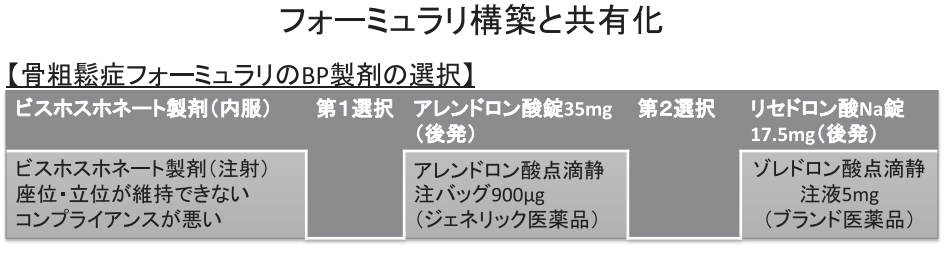
なお，これらの評価は現時点一時点での評価である．有効性が変化する効能効果の追加，安全性が変化する国内外の行政や企業からの安全性情報の改訂や新規発出，経済性が変化する薬価改定や後発医薬品（オーソライズドジェネリック：AG を含む），バイオシミラーなどの同成分薬の上市，合理性が変化する剤形／規格追加，その他 DPC の対象などの保険診療上の改訂があるために，定期的に改訂していく必要がある．

## 6．地域を支えるフォーミュラリの構築に向けて（Fig. 6）

今回，地域を支えるフォーミュラリについて，また昭和大学附属 8 病院での重要性やミッション，必要な医薬品評価方法について，骨粗鬆症の治療薬を例示しながら紹介した．今回検討したフォーミュラリの構築を地域の病院や診療所，薬局と共有し，連携するための理解と協力を得ることで，これに基づ

Table 1　ビスホスホネート製剤の総括評価

| | 一般名 | 製品名 | 有効性 | 安全性 | 経済性 | 合理性 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口剤 | アレンドロン酸 | 錠5mg | ○ | ○ | | |
| | | 錠35mg | ○ | ○ | ○ジェネリック医薬品 | ○ |
| | | 経口ゼリー35mg | | | | |
| | ミノドロン酸 | 錠1mg | ○ | ○ | | |
| | | 錠50mg | | | | |
| | リセドロン酸 | 錠2.5mg | ○ | ○ | | |
| | | 錠17.5mg | ○ | ○ | | ○ |
| | | 錠75mg | | | | |
| | エチドロン酸 | 錠200mg | | | | |
| | イバンドロン酸 | 錠100mg | | | | |
| 注射剤 | アレンドロン酸 | 点滴静注バッグ900μg | | ○ | ○ジェネリック医薬品 | ○ |
| | イバンドロン酸 | 静注1mgシリンジ | ○ | | | |
| | ゾレドロン酸 | 点滴静注液5mg | ○ | | ○ | ○ |



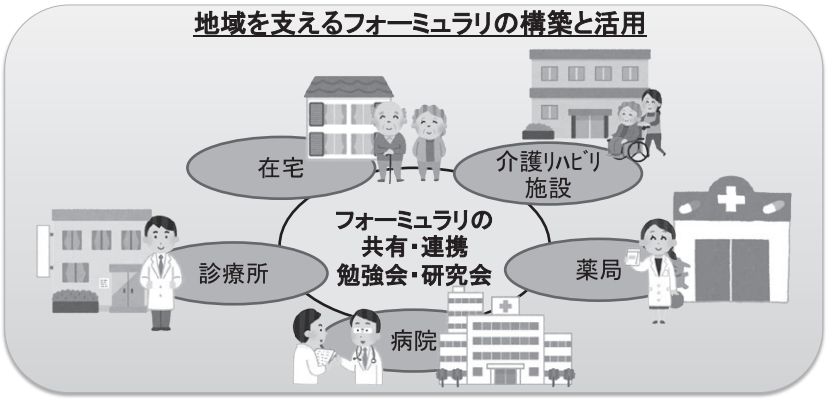




Fig. 6　地域を支えるフォーミュラリの構築


無断転載禁止

いた薬物治療を推進することができると考える．これこそが「地域を支えるフォーミュラリ」の構築につながるものであり，さらに発展させていきたいと考える．

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．

---

［筆者略歴］

**岡﨑 敬之介**

・学歴

2002 年 3 月　昭和大学薬学部卒業
2004 年 3 月　昭和大学大学院薬学研究科修士取得

・職歴

2004 年 4 月　昭和大学病院入職
2005 年 4 月　昭和大学病院附属東病院
2006 年 4 月　昭和大学病院薬剤部（病棟薬剤業務・医薬品情報業務に従事）
2012 年 4 月　独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）安全第二部に出向（医薬品情報・医薬品安全対策業務に従事）
2014 年 4 月　昭和大学病院薬局　医薬品情報管理室（医薬品情報業務に従事）
2015 年 4 月　昭和大学病院薬局　医薬品情報管理室室長として現在に至る

・学位

薬学修士

・研究分野

医薬品情報学，病院薬剤学，薬物治療学，遺伝薬理学，薬学教育

・所属学会ほか

日本医薬品情報学会（医薬品情報専門薬剤師），日本薬理学会，日本医療薬学会，日本病院薬剤師会，東京都病院薬剤師会，日本薬剤師研修センター認定実務実習指導薬剤師

**佐々木 忠徳**

・学歴

1979 年 3 月　東京薬科大学薬学部薬学科卒業
2000 年 2 月　昭和大学大学院薬学研究科博士取得

・職歴

1979 年 4 月　昭和大学藤が丘病院
1996 年 4 月　昭和大学薬学部助手
2000 年 4 月　昭和大学薬学部講師
2002 年 7 月　昭和大学薬学部准教授
2003 年 1 月　亀田総合病院薬剤管理部長，同病院薬剤部長，同病院治験管理センター長
2015 年 4 月　昭和大学統括薬剤部長，同大学薬学部病院薬剤学教授，同大学病院薬局長

・学位

薬学博士

・研究分野

薬局製剤学，糖尿病，薬物治療学，薬物動態

・所属学会

日本薬学会，日本医療薬学会，日本薬剤学会，国際薬剤師・薬学連合（FIP），米国ヘルスシステム薬剤師会（ASHP）



無断転載禁止

ジェネリック研究　2017；11：074–079

〔短　　報〕

# ウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤における安定性についての検討

## Stability of Ursodeoxycholic Acid Tablets in One-Dose Packaging

秋山 滋男*[a]，毎田 千恵子[b, c]，宮本 悦子[d]，松下 良[c]，玉井 郁巳[c]

Shigeo Akiyama*[a], Chieko Maida[b, c], Etsuko Miyamoto[d], Ryo Matsushita[c], Ikumi Tamai[c]

[a]東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター，
[b]北陸大学薬学部，[c]金沢大学大学院医薬保健学総合研究科，
[d]特定非営利活動法人健康・環境・教育の会アカンサス薬局

Received June 22, 2017
Accepted August 10, 2017

**Summary**：Low medication adherence is a common problem for patients receiving drug therapy due to chronic diseases, where prescriptions are often prolonged. One-dose packaging is one approach for improving this situation. Although it is important to maintain drug quality in packaged preparations following dispensing, information regarding this subject is scarce in documents available from pharmaceutical companies, such as interview forms. Ursodeoxycholic acid tablets (*JP XVII*), which are frequently used for the treatment of chronic hepatic diseases, are also prescribed in one-dose packaging for more than 28 days. Accordingly, we observed changes in the appearance, and measured the mass and hardness of commercially available ursodeoxycholic acid tablets from eight original and generic drug companies in one-dose packaging over a period of two months, in order to assess and compare the stability of quality among the various tablet preparations.

Although the results indicated no gross changes in appearance, there was a tendency towards an increase in mass with increases in storage temperature among all tablet preparations, including those of the original manufacturers. Furthermore, for some preparations, the hardness test showed significantly reduced hardness under high temperature and humidity storage conditions after tablet packaging. Based on these results, in cases where drugs with one-dose packaging will be supplied to patients, we consider it necessary for pharmacists to give careful consideration to the choice of tablet preparation, and also to adequately explain the proper drug storage method to the patients.

**Key words**：ursodeoxycholic acid tablets, one-dose package, hardness, stability

**要旨**：慢性疾患に対する薬物療法では，処方日数が長期化することが多く，しばしば患者の服薬アドヒアランスが問題とされる．服薬アドヒアランスを向上するための方法の一つに一包化調剤がある．一包化調剤では，投薬後の薬剤の品質を保持することが重要であるが，製薬企業から入手可能なインタビューフォーム等の資料には情報量が少ない．慢性肝疾患の治療に頻用されているウルソデオキシコール酸錠（*JP XVII*）も 28 日を超えて処方され，一包化調剤指示がみられる製剤である．そこで，先発医薬品及びジェネリック医薬品の 8 社の市販のウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤について，外観の変化の観察，質量および硬度の測定を 2 か月間にわたって実施し，品質の安定性について比較検討した．

その結果，肉眼的には外観上，変化は認められなかったものの，質量では，先発医薬品を含めたすべての製剤で保管温度の上昇につれて増加する傾向がみられた．また，硬度試験では，一部の製剤において，分包後，高温多湿の条件下で保存した際，有意に硬度の低下を認めた．以上の結果，一包化調剤により患者に薬剤交付をする場合，薬剤師は製剤の選択に注意する必要性があり，また，患者に対し薬剤の保管方法を十分に説明する必要があることが示された．

**キーワード**：ウルソデオキシコール酸錠，一包化調剤，硬度，安定性

* 〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1
TEL：042-676-5189　FAX：042-676-5292
E-mail：nrt04801@nifty.com



無断転載禁止

## 緒　言

生活習慣病などの慢性疾患の患者や高齢者では服用する薬剤数が多く，飲み忘れや飲み間違いを防ぐ目的で一包化調剤されることが多い．患者アンケート調査において，一包化調剤により飲み忘れの患者の割合は減少することが示されている[1, 2]．また，PTP（Press Through Pack）包装シートから錠剤やカプセル剤を取り出すことが困難な患者[3]にとっても服薬アドヒアランスを向上する目的で一包化調剤は有用である．これらの報告により超高齢社会が進む我が国では，患者の飲み忘れ防止を目的にますます一包化調剤の需要が高まってくるものと思われる．

一包化調剤は，病院や薬局において包装シートから取り出し，調剤され，患者に交付される．一般に一包化調剤に用いられる分包紙は包装シートに比べて水分が透過しやすいことから，患者に薬剤交付後の保管方法によっては製剤品質が損なわれる可能性があり，分包した状態での保管には注意する必要がある[4]．さらに，麻薬および向精神薬，新薬等を除き投薬日数に制限がないことから，慢性疾患の患者においては投薬日数が長期化している[5]．病院・薬局で調剤に使用される分包紙の違い[6]や患者に交付されてからの保管状況が個々に異なることが推測され，製剤品質の低下を生じる可能性がある．したがって，薬剤に関する情報を得たうえで一包化調剤をする必要がある．

一般に製剤の安定性情報はインタビューフォーム（IF）の「製剤に関する項目」等で開示されている場合が多い．しかし，分包した状態での情報は不十分であり，患者に交付後の保管方法については情報提供はされているが，品質が保証されていることは確認できない．保険薬局薬剤師を対象とした調査においても，薬剤の長期投与に関する問題点として「デパケン® 錠やアスパラ® カリウム錠等，品質劣化の点から在宅における長期保管に不適当な薬剤がある」ことが報告されている[7]．薬剤師はこのような問題に対し，無包装状態における製剤の安定性に関する書籍[8]が参考となるが，新たに発売された医薬品をはじめ，すべての医薬品情報が集積されてはいない．特に，特許が切れた後では複数の後発医薬品が市場に供給されることから，製剤間の安定性に違いが生じる可能性も考えられる．

本研究では，患者から一包化された錠剤で破損があるといった訴えのあった，長期処方になることの多い薬剤の一つであるウルソデオキシコール酸錠（*JP XVII*）の先発医薬品および後発医薬品の，一包化調剤における製剤の安定性に及ぼす保管温度・湿度の影響について，質量および硬度の測定を行い，PTP 包装開封時と比較検討した．

## 方　法

### 1．処方実態調査

当薬局において 2014 年 11 月から 2015 年 5 月末までの間にウルソデオキシコール酸錠を含んだ処方箋のうち，一包化調剤が行われている枚数，投薬日数を調査した．

### 2．試験製剤

試験製剤は，先発医薬品（A：ウルソ錠 100 mg Lot No：W533TA），後発医薬品（B：全星薬品工業 Lot No：866U, C：ニプロ Lot No：14K641, D：テバ製薬 Lot No：BY1121, E：日本ジェネリック Lot No：G141G10, F：辰巳化学 Lot No：ZLDV, G：沢井製薬 Lot No：14804, H：東和薬品 Lot No：A439）の市販品を購入し，使用した．

### 3．一包化調剤薬の保存条件

全自動錠剤分包機は yuyama YS-TWIN-R93II，分包紙は yuyama 140M セロポリ（20）白帯を使用した．対象製剤を 1 錠ずつ分包した後，薬袋に入れ，患者への交付後の環境を想定して 25℃相対湿度（以下 RH）50％および 40℃・RH65％の恒温恒湿器内（YAMATO LOW TEMP INCUBATOR IL601）に保管した．分包後，2 週間毎に 8 週目まで質量および硬度を測定した．また，実験期間中において適宜，実験室（24.5 ± 0.5℃，45.7 ± 9.0％），各恒温恒湿器 内（25.3 ± 0.5℃，48.8 ± 6.6％；40.4 ± 0.5℃，64.1 ± 4.4％）の温湿度を測定し，変動のないことを確認した（TANITA TT550；n=47）．なお，調剤室内の室温，湿度はそれぞれ 24.8 ± 1.4℃，42.8 ± 3.4％，分包機取出し口（分包紙排出口）のそれは 30.9 ± 2.0℃，27.5 ± 3.9％であった（n=66）．ウルソデオキシコール酸錠は，添付文書上（貯法：室温保存または気密容器・室温保存（B, E））遮光の必要はないが，本実験は分包後は速やかに薬袋に入れ，恒温恒湿器（遮光）で行った．


無断転載禁止

### 4. 外観変化の観察

分包後の製剤の目視にて，破損や砕け，ヒビ等の変化を確認した．

### 5. 質量試験・硬度試験

分包・保存後の各薬剤 5 包（5 錠）を 2 週間ごとに取り出し，その質量（島津 AUX120）及び硬度（モンサント型錠剤硬度計：池本理科工業（株）；A 型）を測定した．

なお，硬度変化の評価は平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会）61 に準拠し，硬度変化が 30% 未満の場合は「変化なし」，硬度変化が 30% 以上で硬度が 2.0 kg 重以上の場合は「変化あり（規格内）」，硬度変化が 30% 以上で硬度が 2.0 kg 重未満の場合は「変化あり（規格外）」とした．

### 6. 統計学的処理

得られた実測値は平均 ± 標準偏差で示した．2 群間比較を行う統計解析には，Student's-t 検定を適用した．有意水準は 1% 未満とし，$P<0.01$ を統計学的に有意差ありとした．

## 結　果

### 1. ウルソデオキシコール酸錠の投薬日数および一包化調剤数の調査

当薬局において 2014 年 11 月から 2015 年 5 月末までの間にウルソデオキシコール酸錠を含んだ処方箋の応需枚数は 193 枚，平均投薬日数は 40 日（3 日～91 日）で，31 枚（16%）が一包化指示であり，投薬日数が 28 日以上の枚数は 26 枚，そのうち一包化指示は 22 枚（84%）であった．

### 2. 外観変化

今回検討したすべての錠剤において，25℃・RH 50%，40℃・RH 65% の何れの条件においても 8 週目（56 日）までに外観上の変化（破損や砕け，ヒビ等）は認められなかった．

### 3. 質量変化

各製剤の質量の実測値および初期値（0 週）に対する比率を Table 1 に示す．各試験製剤において 25℃・RH 50% の条件下では大きな質量変化は認められなかったものの，40℃・RH 65% の条件下では質量が増加する傾向にあった．

Table 1　先発医薬品 A と後発医薬品 B～H の分包後の質量変化

| | 質量変化（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤 | 0 週 | 2 週目 | 4 週目 | 6 週目 | 8 週目 |
| A | 100.00 ± 0.43 | 100.83 ± 1.07<br>101.23 ± 0.67 | 100.63 ± 0.53<br>101.28 ± 0.70 | 100.73 ± 0.73<br>102.26 ± 0.52 | 101.03 ± 0.86<br>102.70 ± 0.47 |
| B | 100.00 ± 0.88 | 99.58 ± 1.20<br>101.18 ± 1.01 | 101.43 ± 1.57<br>102.37 ± 1.62 | 101.02 ± 0.99<br>101.51 ± 1.09 | 100.41 ± 0.75<br>102.66 ± 0.40 |
| C | 100.00 ± 2.21 | 99.84 ± 1.66<br>100.16 ± 1.27 | 100.23 ± 1.07<br>99.54 ± 1.28 | 99.44 ± 0.99<br>99.93 ± 1.64 | 100.34 ± 1.67<br>99.76 ± 1.82 |
| D | 100.00 ± 0.60 | 100.10 ± 0.42<br>100.66 ± 0.43 | 99.59 ± 0.22<br>101.73 ± 0.35 | 99.82 ± 0.76<br>101.23 ± 0.51 | 100.38 ± 0.45<br>101.24 ± 0.42 |
| E | 100.00 ± 0.39 | 99.75 ± 0.38<br>100.95 ± 0.93 | 99.66 ± 0.42<br>100.79 ± 0.73 | 100.03 ± 0.44<br>100.91 ± 0.74 | 99.46 ± 0.63<br>100.63 ± 0.22 |
| F | 100.00 ± 0.68 | 99.37 ± 0.76<br>100.44 ± 0.74 | 99.51 ± 0.63<br>100.91 ± 1.10 | 100.29 ± 1.03<br>100.49 ± 0.86 | 100.65 ± 0.55<br>101.19 ± 0.75 |
| G | 100.00 ± 0.50 | 99.43 ± 0.47<br>100.49 ± 0.98 | 99.09 ± 0.33<br>99.90 ± 0.77 | 99.09 ± 1.02<br>100.33 ± 1.24 | 99.36 ± 0.73<br>100.88 ± 0.89 |
| H | 100.00 ± 0.78 | 99.75 ± 0.50<br>101.29 ± 0.72 | 100.43 ± 0.75<br>102.02 ± 0.41 | 99.97 ± 0.64<br>101.24 ± 1.23 | 100.36 ± 0.62<br>101.96 ± 0.76 |

25℃・RH50%（上段），40℃・RH65%（下段）　Mean ± SD (n=5)



無断転載禁止

4. 硬度変化

Table 2-1 には硬度の実測値，及び Table 2-2 には分包直後の測定値に対する硬度の変化率（%）を示す．検討したすべての製剤において硬度は経時的に低下する傾向にあり，2 週目では 25℃・RH 50%；14～27%，40℃・RH 65%；26～35%，8 週目では 25℃・RH 50%；14～30%，40℃・RH 65%；33～46%の低下が認められた．低下率はいずれの製剤でも 40℃・RH 65%で保管した場合に大きく観察された．硬度変化では 2.0kg重以上に該当する製剤は認められなかったものの，40℃・RH 65%では，2 週目ですでに 30%を超えて低下する製剤も認められた．製剤間の比較では，0 週に最も硬度の小さかった東和薬品 H の 40℃・RH 65% 8 週目において，分包前の 5.41 kg が 3.26 kg にまで低下していた．また，先発医薬品 A を含めた，全星薬品工業 B，ニプロ C，東和薬品 H は経時的に硬度の変化率の低下を示し，いずれも硬度変化 30%以上であった．

Table 2-1　先発医薬品 A と後発医薬品 B～H の硬度の変化

| | 硬度（kg） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 薬剤 | 0 週 | 2 週目 | 4 週目 | 6 週目 | 8 週目 |
| A | 11.69 ± 0.59 | 9.99 ± 0.98*<br>8.21 ± 0.33* | 10.86 ± 0.15<br>7.41 ± 0.56* | 9.51 ± 0.50*<br>7.97 ± 0.31* | 9.86 ± 0.78<br>6.94 ± 0.14* |
| B | 8.48 ± 0.50 | 6.23 ± 0.42*<br>5.55 ± 0.73* | 7.21 ± 0.54*<br>5.39 ± 0.55* | 5.97 ± 0.10*<br>4.61 ± 0.48* | 5.97 ± 0.22*<br>4.62 ± 0.58* |
| C | 5.89 ± 0.40 | 4.92 ± 0.53<br>4.35 ± 0.90 | 4.98 ± 0.73<br>4.58 ± 0.43* | 4.79 ± 0.46<br>3.87 ± 0.50* | 5.09 ± 0.52<br>3.95 ± 0.16* |
| D | 9.10 ± 0.90 | 9.40 ± 0.41<br>7.02 ± 0.09* | 8.81 ± 0.56<br>6.75 ± 0.33* | 9.30 ± 0.49<br>7.35 ± 0.53 | 8.43 ± 0.57<br>7.95 ± 1.77 |
| E | 10.69 ± 0.40 | 10.63 ± 0.47<br>7.80 ± 0.43* | 9.85 ± 0.23<br>8.23 ± 0.44* | 10.43 ± 0.55<br>7.95 ± 0.58* | 9.62 ± 0.50<br>8.96 ± 0.92* |
| F | 7.69 ± 0.46 | 8.72 ± 0.82<br>7.10 ± 0.77 | 8.32 ± 0.48<br>7.35 ± 0.48 | 7.93 ± 1.17<br>6.93 ± 0.44 | 8.31 ± 0.44<br>8.26 ± 0.45 |
| G | 8.79 ± 0.64 | 8.92 ± 0.73<br>5.99 ± 0.13* | 8.01 ± 0.33<br>6.98 ± 0.46 | 8.12 ± 0.46<br>6.86 ± 0.51 | 7.78 ± 0.37<br>7.09 ± 0.24* |
| H | 5.41 ± 0.85 | 5.61 ± 0.95<br>3.56 ± 0.34* | 5.42 ± 0.86<br>3.89 ± 0.54* | 5.40 ± 0.80<br>3.71 ± 0.44* | 5.74 ± 0.50<br>3.26 ± 0.32* |

25℃・RH 50%（上段），40℃・RH 65%（下段）　Mean ± SD (n=5)
*P<0.01　0 週目との比較（Student's-t)

Table 2-2　先発医薬品 A と後発医薬品 B～H の硬度の変化率

| | 硬度変化（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 薬剤 | 2 週目 | 4 週目 | 6 週目 | 8 週目 |
| A | 70. 25 ± 4. 02 | 63. 39 ± 7. 53** | 68. 20 ± 3. 93** | 59. 33 ± 1. 93** |
| B | 65. 42 ± 13. 24** | 63. 61 ± 10. 28** | 54. 43 ± 10. 49** | 54. 50 ± 12. 54** |
| C | 73. 82 ± 20. 68 | 77. 72 ± 9. 39 | 65. 64 ± 13. 04** | 66. 99 ± 3. 98** |
| D | 77. 14 ± 1. 25 | 74. 20 ± 4. 87 | 80. 77 ± 7. 25 | 87. 41 ± 2. 23 |
| E | 73. 00 ± 5. 50 | 77. 01 ± 5. 36 | 74. 39 ± 7. 34 | 83. 84 ± 9. 82 |
| F | 92. 33 ± 10. 91 | 95. 58 ± 6. 57 | 90. 07 ± 6. 39 | 107. 46 ± 5. 50 |
| G | 68. 10 ± 10. 78** | 79. 43 ± 1. 89 | 78. 00 ± 6. 64 | 80. 71 ± 7. 18 |
| H | 65. 84 ± 9. 63** | 71. 98 ± 13. 88 | 68. 61 ± 11. 82** | 60. 33 ± 9. 82** |

40℃・RH 65%　Mean ± SD (n=5)　** 硬度変化 30%以上


無断転載禁止

## 考　察

錠剤は通常 PTP 包装により気密性が保持されることで吸湿，紫外線などによる品質の低下を防ぐように設計されており，無包装状態になった状態から湿度や温度等の影響を受け，硬度や主薬の溶出率が変化することが報告されており[9]，薬物動態にも影響を及ぼす可能性も示唆されている．

今回検討したウルソデオキシコール酸錠は，先発医薬品および後発医薬品を含めて 8 社から発売されている．ウルソデオキシコール酸錠は慢性肝臓疾患において標準的治療薬であり，2009 年の長期処方に関する調査では，肝疾患治療薬において 30 日以上を超える投薬日数の割合が 55.1% と処方の半数以上が 30 日以上の投薬日数となっており，長期間にわたり使用される薬剤である[10]．そのため，服薬アドヒアランス向上のために一包化されることも多く，分包状態での薬剤の安定性を確認したうえで一包化調剤することは非常に重要である．

本試験結果では何れの条件においても 8 週目までに外観上の変化（破損や砕け，ヒビ等）は認められなかった．また，質量変化の検討では，各製剤の大きな質量変化は認められなかったものの，保管温度，特に高温下での保管が錠剤の質量に影響を及ぼしていることが示されたことから，長期間の保管により錠剤が水分を吸湿している可能性が示唆された．

各製剤のインタビューフォーム（以下，IF）を確認した結果，無包装状態の試験データ（硬度）については 2 製剤（全星薬品工業 B，ニプロ C）にはその記載は認められなかった．今回の試験においては，40℃・RH 65% での条件下で全星薬品工業 B は 2 週目より硬度が低下し，30% 以上の硬度低下を有意に認めた．ニプロ C では 4 週目より硬度が低下し，30% 以上の硬度低下を有意に認めた．これらの結果より，製剤の安定性を判断する指標として硬度に関するデータを IF に記載することは極めて重要であることが示唆された．

また，他の 6 製剤のうち，2 製剤（沢井製薬 G，東和薬品 H）については 40℃・RH 65% 条件下で 2 週目に硬度が 30% 以上低下すること，先発医薬品 A では同一条件下で 4 週目，さらに別の 1 製剤では 6 週目に硬度が 30% 以上低下することが示された．これらの結果から，前述の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会）61 に準拠し，硬度変化が 30% 以上で硬度が 2.0 kg 重以上の場合の「変化あり（規格内）」に合致する製剤は 8 製剤中 5 製剤も認められ，そのなかには先発医薬品も含まれていた．

IF では無包装状態での硬度試験（40℃・RH 75%）で安定性が保持されていることが示されている場合であっても，今回行った IF の条件より緩和した条件での試験では製剤によっては有意に硬度低下を示すものも認められた．高温かつ多湿条件で保存した場合，製剤の安定性に問題のある薬剤があることが報告[11, 12]されており，今回の結果からも保管においては，高温かつ多湿での保管を避ける必要があることが示唆された．

第十七改正日本薬局方のウルソデオキシコール酸錠の貯法には気密，密閉容器と記載されていることから，一包化での保管の際には注意が必要であると言える．本結果からも，先発・後発医薬品を問わずウルソデオキシコール酸錠の一包化調剤では，保管条件によっては錠剤の品質の劣化が生じることが示唆された．

一包化調剤後，長期間保管した薬剤を開封する際，分包紙内で薬剤が砕け，患者が開封時に正確な用量を服薬できない可能性がある．従って，ウルソデオキシコール酸錠を含む長期の処方を一包化調剤し患者に交付する場合には，薬剤師は患者に対して保管方法を十分に説明する必要があると考える．また，薬剤師は製剤の選択に対して配慮するとともに，製薬企業に対し製剤の安定性に関する情報の開示を求める必要があると考えられる．

本論文の内容は，第 25 回日本医療薬学会年会（2015 年 11 月 22 日，横浜）で発表した

### 謝辞

本研究において統計解析にご協力いただきました群馬県済生会前橋病院医師，青木智之氏に深謝いたします．

### 利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し，開示すべき利益相反はない．

## 引用文献

1)　吉岡三郎，北本亜紀，金澤佐織ほか．高知医科大学病院における一包化調剤に対する外来患者意識



無断転載禁止

調査と調剤過誤に与える影響．医療薬学，2001；27：356-62.
2） 長谷川浩平，栗谷良孝，足立充司ほか．服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務―患者の好む薬とは―．医療薬学，2008；34：800-4.
3） 高木明佳．末梢神経障害に対して内服の一包化で対応した一症例．月間薬事，2013；55：151.
4） 廣谷芳彦，瀬名波宏昌，浦嶋庸子ほか．タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠の開封後および自動錠剤分包機による調剤後の安定性評価．医療薬学，2012；38：568-75.
5） 個別事項（その 4 薬剤使用の適正化等について）．中央社会保険医療協議会資料．平成 27 年 11 月 6 日．
6） 高山明，越川富雄，斉藤一文字ほか．散剤の吸湿とその防止に関する研究―保存条件，包装材料の影響―．病院薬学，1985；11：414-8.
7） 川影逸郎，林弘祐，高取吉太郎．錠剤の硬度および崩壊度の吸湿による経日変化．病院薬学，1977；2：208-15.
8） 西岡豊，大坪健司，木平健治ほか．錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報　改訂第 6 版．大阪：医薬ジャーナル社；2011. p1-462.
9） 武隈洋，高地里佳，石坂悠ほか．開封後のスタチン製剤の安定性に及ぼす光・温度・湿度の影響．医療薬学，2014；40：135-46.
10） 武藤正樹．長期投薬と保険薬局機能　とくに分割調剤の可能性に関する研究．報告書．日本薬剤師会；2009.
11） 井戸田陽子，萩原健弘，斉藤早知ほか．無包装状態における経口製剤の安定性の検討．医療薬学，2014；40：304-9.
12） 大塚邦子，宇佐美英治．アトルバスタチンカルシウム錠後発品の製剤特性に与える保存環境湿度の影響．臨床医薬，2012；10：1009-20.


無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 11 回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品・バイオシミラーと医薬品情報」より

# DI 室の薬剤師からみたジェネリック医薬品・バイオシミラーの医薬品情報

## Pharmaceutical Information on Generics/Biosimilars from the Perspective of Pharmacists in the DI Section

若林 進　Susumu Wakabayashi

杏林大学医学部付属病院薬剤部

**Summary**：At Kyorin University Hospital, the DI section plays a central role in determining the introduction of generic drugs. The process involved in the selection of generic drugs differs from that applying to brand-name drugs. Pharmacists, however, are currently still lacking sufficient knowledge and understanding of biological drugs.

**Key words**：DI section, generic drugs, biological drugs, biosimilars

**要旨**：杏林大学医学部付属病院では，ジェネリック医薬品の導入検討を DI 室が中心に行っている．ジェネリック医薬品の採用時のプロセスは，先発医薬品の採用プロセスとは違う．薬剤師は，バイオ医薬品に対する認識が，まだまだ不足しているのが現状である．

**キーワード**：DI 室，ジェネリック医薬品，バイオ医薬品，バイオシミラー

### 1．はじめに

筆者は杏林大学医学部付属病院（以下，当院）の薬剤部で医薬品情報室（DI 室）を担当している薬剤師である．当院は，東京都三鷹市に位置する病床数 1153 床，病棟数 34, DPC 導入の特定機能病院である．当院の DI 室では，(1) 医薬品情報管理（医薬品情報の収集，評価，管理，提供），(2) 薬事委員会（医薬品採用・削除，後発医薬品の選定，副作用報告など），(3) 病院情報システム（薬品マスタ管理，DWH 管理，病院情報システム管理委員会など），(4) 情報連携・情報教育（地域 DI 室との連携，医薬品情報教育，医療情報教育など）などを主な業務としている．これまで当院では，後発医薬品（ジェネリック医薬品）の導入検討に関して，DI 室を中心に行ってきている．

本稿では『DI 室の薬剤師からみたジェネリック医薬品・バイオシミラーの医薬品情報』と題し，筆者のジェネリック医薬品，バイオ医薬品，バイオシミラーに関連した取り組みを報告する．

* 〒181-8611　東京都三鷹市新川 6-20-2
TEL：0422-47-5511　FAX：0422-44-0667
E-mail：swaka@ks.kyorin-u.ac.jp

### 2．当院におけるジェネリック医薬品採用のプロセス

当院の医薬品採用について，通常は，①新薬ヒアリング→②製薬企業へ宣伝許可→③採用検討，申請医と打ち合わせ→④薬事委員会で審議→⑤院内採用，のプロセスを経ることになる．院内採用時には，院内の既採用薬との 1 増 1 減が必須となり，新薬の場合，「仮採用」として 6 ヶ月程度の安全性評価後に「本採用」とする．

一方，ジェネリック医薬品の場合，①採用品目の選定→②診療科へアンケート→③銘柄の選択→④薬事委員会で審議→⑤院内採用，のプロセスを経る．基本的にジェネリック医薬品を採用したら，先発品を採用取り消しにするが（1 増 1 減の原則），適応相違がある場合は 1 増 1 減は必須とはならない．

ジェネリック医薬品の採用時にチェックしているポイントとしては，（ア）バラ錠の包装有無，（イ）口腔内崩壊錠の剤型有無，（ウ）製品名，などを挙げる．

（ア）バラ錠の包装有無について，当院では入院


無断転載禁止

患者に対して一包化調剤を行っている．従って，バラ錠の使用が優先されるのである．バラ錠の包装を発売しないジェネリック医薬品は，選考からもれてしまうのが現状である．

（イ）口腔内崩壊錠の剤型有無について，当院では多くの錠剤を粉砕，または簡易懸濁している．その理由として，当院には多くの経管投与患者が入院している．筆者が行った調査では，入院患者に投与したアムロジピン錠について 15.8%に対して粉砕指示が行われていた[1)]．しかし，口腔内崩壊錠は易崩壊性の錠剤であるため，採用することにより粉砕指示が不要となる．粉砕指示が行われなくなれば，薬剤師業務の軽減につながる．

（ウ）製品名について，近年はジェネリック医薬品の製品名がブランド名から一般名＋「屋号」に切り替わっている．これから採用しようとしているジェネリック医薬品について，一般名＋「屋号」を使用しているものと，ブランド名を使用しているものが混在した場合，一般名＋「屋号」を選択することになるだろう．これは過去にブランド名から一般名＋「屋号」に切り替える作業を多数経験しているため，ブランド名のものは，「いつか一般名に切り替わってしまうのだろう」との不安がある．しかし，一般名＋「屋号」になると，製品名が長くなり電子カルテシステムで取り扱いにくくなることも不安となる．その中でも，～塩酸塩，～硫酸塩，などを省略した名称は，少しでも製品名が短くなるような工夫と考えられるため，大きなポイントとなる．

## 3.「バイオ医薬品に関するアンケート」について

「バイオ医薬品」「遺伝子組換え製剤」「生物学的製剤」「抗体医薬品」「分子標的薬」「バイオシミラー」「バイオ後続品」など，バイオ製剤に関する語句について，薬剤師は理解できているだろうか．これらは，比較的新しいキーワードであるため，必ずしも十分な教育機会があったとはいえないだろう．そこで筆者は，一般社団法人くすりの適正使用協議会が 2016 年 3 月に行った「バイオ医薬品に関する調査」の結果報告書を参考に，Web 形式の「バイオ医薬品に関するアンケート」を行い，薬剤師の認識を確認することにした．

アンケートは 2016 年 11 月～12 月にかけて，メーリングリストや SNS などを通じて依頼を行い，54 名から回答を得た．

アンケート回答者の所属は，保険薬局薬剤師 47%，病院薬剤師 41%，その他（大学や製薬企業の薬剤師など）12%であった．

以下，主な内容について概括する．

『【クイズ】インスリングラルギンやインスリンリスプロはバイオ医薬品である』の設問に対して，はい 85.2%，いいえ 14.8%の回答であった．（n=54，正解：はい）

『【クイズ】G-CSF 製剤のフィルグラスチム，ペグフィルグラスチムはバイオ医薬品である』の設問に対して，はい 85.2%，いいえ 14.8%の回答であった．（n=54，正解：はい）

『【クイズ】抗がん剤のゲフィチニブ，イマチニブはバイオ医薬品である』の設問に対して，はい 44.4%，いいえ 55.6%の回答であった（n=54，正解：いいえ）

『【クイズ】LH-RH アゴニストであるリュープロレリン，ゴセレリンはバイオ医薬品である』の設問に対して，はい 40.7%，いいえ 59.3%の回答であった．（n=54，正解：いいえ）

『【クイズ】バイオシミラーはバイオ医薬品である』の設問に対して，はい 96.3%，いいえ 3.7%の回答であった．（n=54，正解：はい）

『【クイズ】以下の特定生物由来製品の中でバイオ医薬品に分類されるものはどれか？』の設問に対して，①ベタフェロン®（多発性硬化症用インターフェロンβ製剤）79.6%，②コージネイト®FS（血液凝固第 8 因子製剤）44.4%，③ノバクト®M（血液凝固第 9 因子製剤）38.9%，④フィブロガミン®P（血液凝固第 8 因子製剤）38.9%，⑤ヴェノグロブリン®IH（免疫グロブリン製剤）37.0%，⑥ベニロン®-I（免疫グロブリン製剤）37.0%，⑦ノイアート®（アンチトロンビンⅢ製剤）29.6%，⑧アルブミナー®（アルブミン製剤）27.8%の回答であった．（複数回答可，正解：①と②）

『以下のバイオ医薬品の特徴について，知っていたか知らなかったかを選択してください』の設問に対


無断転載禁止

して，知っていたと回答した割合は，『バイオ医薬品は，標的部位への特異性が高く，従来の医薬品では治療が難しかった難治性疾患領域で高い効果が期待できる』87.5%，『バイオ医薬品の特性，性質は，産生する生物の種類や製造工程自体に大きく依存する』82.1%，『バイオ医薬品は，非バイオ医薬品と比べて複雑な分子構造をしており，バイオ医薬品の物理化学的，生物活性，純度等の特性解析を困難にしている』82.1%，『バイオ医薬品は，非バイオ医薬品に比べて，不安定で，熱，pH 変化，振動，光刺激や取扱い方によって，医薬品の機能が失われやすい』78.6%，『バイオ医薬品は，人の体内で起こっている疾病に関する生物学的研究に基づいて開発されており，疾病の特異的要因への標的性が高く，高い臨床効果が期待できる』75.0%，『タンパク質製剤であるバイオ医薬品自体が抗原として生体内で働き，投与患者で抗体産生が誘導されることによってアナフィラキシーなどの副作用が発現したり，有効性が減弱したりする可能性がある』73.2%，『バイオ医薬品は，遺伝子工学により，細胞，酵母，細菌などの生物から製造するタンパク質医薬品であり，様々なリスクを克服するために最高水準の技術を集めた研究開発，製造が必要である』71.4%，『バイオ医薬品は，生物由来原料を使用するため，有効成分に不均一となる可能性を有する場合もある』69.6%，『バイオ医薬品は，複雑な工程を経て製造されるため，製造品質管理基準の試験の種類が非バイオ医薬品に比べて格段に多く，近年の化学技術の進歩により医薬品として製造が可能になっている』57.1%，『バイオ医薬品は，標的部位への特異性が高く，高い有効性のわりに副作用が少ないことが期待できる』44.6%，となっていた．

『バイオ医薬品の取扱いなどで，注意しなければいけないことは何でしょう．列挙してみてください』の設問（自由記載）に対して，温度管理関連の回答が 13 件（品質管理，冷所保存等の温度管理など），バイオ後続品関連の回答が 8 件（バイオ後続品は先行品と同等の作用があるがジェネリック医薬品のように同成分とはいえないなど），製造工程関連の回答が 5 件（製造工程が複雑で管理が大変など），副作用関連の回答が 2 件（インフュージョンリアクションなど），使用記録関連の回答が 2 件（使用記録が必要な薬品の記録と保管など）あった．

『関節リウマチの自己注射製剤として使われるアダリムマブ，エタネルセプトはバイオ医薬品であるが，これらを取り扱ったことがある方で，困ったことがありましたらお書きください』の設問（自由記載）に対して，「針の見えるシリンジ製剤なので，患者に抵抗感がある」「薬局からの持ち帰りにも温度管理が必要で，患者に保冷セットを毎回持参させる必要がある」「長期処方で，一つの保冷バッグに入りきらなかったことがある」「常温，30 度，40 度で 24 時間の安定性の情報が示されない．過酷試験は，大体品質保持できていないので，薬局から自宅まで包装された製品を持ち帰ることができるか答えられない」「重大な感染症が警告などに記載されているが，使用している間ずっと感染症に注意させるのは難しい」「自己注射なんか面倒なのでいやだと言われたことがある」「患者さんが保冷バッグを忘れて来局→一旦薬局の冷蔵庫でお預かりし，ディスカウントショップで保冷バッグと叩くと冷える保冷剤を購入してもらい，薬局のタオルで保冷剤を包んでお渡しした」「抗がん剤ではないため，de novo HBV の認識が少ない医師が処方することが多い．よって検査率が低い」「自己注キットの管理が難しい」「価格の高さ，注入時の痛み」「手技の確認が難しい」「口頭で説明できない」「返品不可」などの回答がみられた．

以上のようなアンケート結果より，薬剤師におけるバイオ医薬品の理解は，まだまだ不足していることがうかがえた．

一般社団法人くすりの適正使用協議会では，バイオ医薬品適正使用推進委員会を設置し，バイオ医薬品に関する情報提供活動を行っている．その一環として，医療関係者向け情報資材の「これだけは知っておきたいバイオ医薬品」を公開している[2]．このような資材を用いて，バイオ医薬品やバイオシミラーに関する知識の確認を行うべきであろう．

## 4．まとめ

本稿では，『DI 室の薬剤師からみたジェネリック医薬品・バイオシミラーの医薬品情報』として，当院でジェネリック医薬品を採用する際にチェックしているポイントや，薬剤師のバイオ医薬品，バイオシミラーに関する認知度に関するアンケート結果について述べた．


無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会は，2017 年 4 月に日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会に学会名を変更した．これにより，バイオシミラーに関する議論も増えてくることと考えられるが，薬剤師はバイオシミラーの上位にあるバイオ医薬品に対する理解もまだまだ不足していることと考えられる．このことを補完するような機会が必要となってくるだろう．

## 利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し，開示すべき利益相反はない．

## 参考文献


1） 若林進，篠原高雄ほか．Amlodipine 口腔内崩壊錠の自動錠剤分包機による調剤に関する研究．医薬品情報学．2007；9：31-6.
2） 一般社団法人くすりの適正使用協議会．これだけは知っておきたいバイオ医薬品，くすりの適正使用協議会ウェブページ．https://www.rad-ar.or.jp/bio/index.html（参照 2017-10-31）




無断転載禁止

# 情報BOX

平成 29 年 6 月 9 日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2017 ～人材への投資を通じた生産性向上～」より，「薬価制度の抜本改革，患者本位の医薬分業の実現に向けた調剤報酬の見直し，薬剤の適正使用等」の部分を抜粋掲載する．

平成 29 年 6 月 9 日　閣議決定

## 「経済財政運営と改革の基本方針 2017 ～人材への投資を通じた生産性向上～」より抜粋

### 第 3 章　経済・財政一体改革の進捗・推進

### 3. 主要分野ごとの改革の取組

#### （1）社会保障

⑦薬価制度の抜本改革，患者本位の医薬分業の実現に向けた調剤報酬の見直し，薬剤の適正使用等

「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」（平成 28 年 12 月 20 日）に基づき，効能追加等に伴う市場拡大への対応，毎年薬価調査・薬価改定，新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度のゼロベースでの抜本的見直し，費用対効果評価の本格導入などの薬価制度の抜本改革等に取り組み，「国民皆保険の持続性」と「イノベーションの推進」を両立し，国民が恩恵を受ける「国民負担の軽減」と「医療の質の向上」を実現する．

その際，保険適用時の見込みよりも一定規模以上販売額が増加する場合には，市場拡大再算定も参考に速やかに薬価を引き下げる仕組みとする．全品を対象に，毎年薬価調査を行い，その結果に基づく薬価改定に当たっては，相応の国民負担の軽減となる仕組みとする．新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度について，革新性のある医薬品に対象を絞る等により革新的新薬創出を促進しつつ国民負担を軽減する．エビデンスに基づく費用対効果評価を反映した薬価体系を構築する．このため，専門的知見を踏まえるとともに，第三者的視点に立った透明性の高い組織・体制をはじめとするその実施の在り方を検討し，本年中に結論を得る．また，画期性，有用性等に応じて薬価を設定し，創薬投資を促す一方，類似薬と比べて画期性，有用性等に乏しい新薬については，革新的新薬と薬価を明確に区別するなど，薬価がより引き下がる仕組みとする．革新的新薬を評価しつつ，長期収載品の薬価をより引き下げることで，医薬品産業について長期収載品に依存するモデルから高い創薬力を持つ産業構造に転換する．

メーカーが担う安定供給などの機能や後発医薬品産業の健全な発展・育成に配慮しつつ，後発医薬品の価格帯を集約化していくことを検討し，結論を得る．また，薬価調査について，個別企業情報についての機微情報に配慮しつつ，卸売業者等の事業への影響を考慮した上で，公表範囲の拡大を検討する．安定的な医薬品流通が確保されるよう，経営実態に配慮しつつ，流通の効率化を進めるとともに，流通改善の推進，市場環境に伴う収益構造への適切な対処を進める．

これらの取組等について，その工程を明らかにしながら推進する．また，競争力の強い医薬品産業とするため，「医薬品産業強化総合戦略」[100] の見直しを行う．

患者本位の医薬分業の実現に向け，かかりつけ薬剤師・薬局が地域における多職種・関係機関と連携しつつ，服薬情報の一元的・継続的な把握等，その機能を果たすことを推進する．そのための方策の一つとしてICT による情報共有（あらゆる薬局で活用可能な電子版お薬手帳等）を推進する．


無断転載禁止

調剤報酬については，薬剤の調製などの対物業務に係る評価の適正化を行うとともに，在宅訪問や残薬解消などの対人業務を重視した評価を，薬局の機能分化の在り方を含め検討する．これらの見直しと併せて，様々な形態の保険薬局が実際に果たしている機能を精査し，それに応じた評価を更に進める．

薬剤の適正使用については，病状が安定している患者等に対し，残薬の解消などに資する，医師の指示に基づくリフィル[101]処方の推進を検討する．また，重複投薬や多剤投与の適正化について，医師，薬剤師それぞれの役割を踏まえ，保険者等と連携した取組を推進するとともに，高齢者の生活習慣病治療薬等の重複投薬や多剤投与を含む処方の在り方について検討し，国内外の調査を踏まえ，ガイドラインの作成を含め，適正な処方に係る方策の検討を進める．さらに，効果のある患者に投薬がなされるよう，コンパニオン[102]診断薬の研究開発等により，医薬品の効率的，効果的な使用を促進する．

このほか，セルフメディケーションを進めていく中で，地域住民にとって身近な存在として，健康の維持・増進に関する相談や一般用医薬品等を適切に供給し，助言を行う機能を持った健康サポート薬局の取組を促進する．

2020 年（平成 32 年）9 月までに，後発医薬品の使用割合を 80%とし，できる限り早期に達成できるよう，更なる使用促進策を検討する．バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ，バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに，2020 年度（平成 32 年度）末までにバイオシミラーの品目数倍増（成分数ベース）を目指す．

[100]「医薬品産業強化総合戦略」（平成 27 年 9 月 4 日厚生労働省策定）

[101] 症状が安定しているなど長期投薬を受ける患者に対し，医師が繰り返し使用できる回数を定めた上で，一定期間反復使用できる処方箋を交付し，当該処方箋により，患者が薬局で繰り返し薬を受け取れる仕組み．

[102] 治療薬を使用できる患者を特定するために用いることにより，個別化医療に資する診断薬．

以上


無断転載禁止

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

# ジエノゲスト製剤〈掲載一覧〉


| 配列順 | 製剤名 | 製造販売元 | ページ |
|---|---|---|---|
| 1 | ジエノゲスト錠1 mg「KN」 | 小林化工株式会社 | 95 |
| 2 | ジエノゲスト OD 錠1 mg「KN」 | 小林化工株式会社 | 96 |
| 3 | ジエノゲスト錠1 mg「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 | 98 |
| 4 | ジエノゲスト錠1 mg「SUN」 | サンファーマ株式会社 | 99 |
| 5 | ジエノゲスト錠1 mg「キッセイ」 | ジェイドルフ製薬株式会社 | 100 |
| 6 | ジエノゲスト OD 錠1 mg「キッセイ」 | ジェイドルフ製薬株式会社 | 101 |
| 7 | ジエノゲスト錠1 mg「トーワ」 | 東和薬品株式会社 | 103 |
| 8 | ジエノゲスト OD 錠1 mg「トーワ」 | 東和薬品株式会社 | 104 |
| 9 | ジエノゲスト錠1 mg「ニプロ」 | ニプロ株式会社 | 106 |
| 10 | ジエノゲスト錠1 mg「MYL」 | ニプロファーマ株式会社 | 107 |
| 11 | ジエノゲスト錠1 mg「JG」 | 日本ジェネリック株式会社 | 108 |
| 12 | ジエノゲスト錠1 mg「F」 | 富士製薬工業株式会社 | 109 |
| 13 | ジエノゲスト錠1 mg「モチダ」 | 持田製薬販売株式会社 | 110 |
| 14 | ジエノゲスト OD 錠1 mg「モチダ」 | 持田製薬販売株式会社 | 111 |


注）製造販売元の社名50音順にて配列した.



無断転載禁止

〔付　　録〕

# ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事　武藤　正樹
「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方　宏泰

先般よりジェネリック医薬品の使用促進が図られています．ジェネリック医薬品は，先発医薬品製剤が示す臨床上の有効性・安全性をそのまま受け継げる医薬品であり，薬価が安いことにより，患者，国民からの期待が強い医薬品です．ジェネリック医薬品の臨床上の有効性・安全性が先発医薬品と同等であることは，ジェネリック医薬品が先発医薬品に対し生物学的同等性を示すことによって保証されます．そのため，患者，医療スタッフに生物学的同等性データを正しく伝え，正しい理解を求めることが，ジェネリック医薬品に対する信頼性を高めるための基本的な条件と考えられます．

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は，ジェネリック医薬品への正しい理解を拡げる活動を行ってきましたが，新たな取り組みとして，ジェネリック医薬品の基本的なデータである生物学的同等性データを中心とする情報を，統一したフォーマットに従って，学会誌であります「ジェネリック研究」にて公表していくことを決定しました．この情報集によって，生物学的同等性について正しい情報が医療の中に伝えられ，誤解が払拭されることを期待しています．

■編集方針としましては：

・該当する医薬品を製造販売している全メーカに依頼する
・統一のフォーマットに従った表記とする
・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする
　製造販売承認年月日の明記
　標準製剤の明記
　生物学的同等性を示すために用いた試験
　生物学的同等性を示す生データの表示
　統計的評価の結果の表示
　付帯情報としての溶出挙動のデータの表示
・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

以上の条件によって，公平で，見やすく，理解しやすい情報集にしたいと考えております．

今後，要求度の高い医薬品から同様の企画で，随時，情報のご提供をお願いし，学会誌「ジェネリック研究」にて公表していく予定にしております．利用の便宜のために，今後，まとめた形での出版も考えております．

また，公平性を担保するため，該当各社にご依頼したことは，情報集には記載させていただきます．

■今回は，第 10 回目として，ジエノゲスト製剤について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，93 ページを参照してください．


無断転載禁止

調査対象医薬品の一覧

| 商品名 | 情報提供依頼先（販売会社を含む） |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「KN」 | 小林化工株式会社，あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社 |
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「KN」 | 小林化工株式会社，あすか製薬株式会社，武田薬品工業株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「SUN」 | サンファーマ株式会社，株式会社ケミックス |
| ジエノゲスト錠 1 mg「キッセイ」 | ジェイドルフ製薬株式会社，キッセイ薬品工業株式会社 |
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「キッセイ」 | ジェイドルフ製薬株式会社，キッセイ薬品工業株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「トーワ」 | 東和薬品株式会社 |
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「トーワ」 | 東和薬品株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「ニプロ」 | ニプロ株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「MYL」 | ニプロファーマ株式会社，マイラン EPD 合同会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「JG」 | 日本ジェネリック株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「F」 | 富士製薬工業株式会社 |
| ジエノゲスト錠 1 mg「モチダ」 | 持田製薬販売株式会社，持田製薬株式会社 |
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「モチダ」 | 持田製薬販売株式会社，持田製薬株式会社 |

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090）　ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤
ジェネリック研究 第 6 巻 第 2 号（2012 ; 6 : 175-210）　ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
ジェネリック研究 第 7 巻 第 2 号（2013 ; 7 : 138-189）　タムスロシン塩酸塩 OD 錠
ジェネリック研究 第 8 巻 第 2 号（2014 ; 8 : 088-145）　ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠
ジェネリック研究 第 9 巻 第 1 号（2015 ; 9 : 025-061）　テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤


無断転載禁止

# 生物学的同等性試験データの読み方

【解説】 明治薬科大学名誉教授
「ジェネリック研究」編集委員会委員長　緒方　宏泰

## 薬物血中濃度測定によって得られた比較項目，AUC，Cmax

同一被験者に，標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（ジェネリック医薬品）を交差試験の試験計画の割り付に従って，投与し，それぞれの場合に得られた血中薬物濃度から，個々の被験者における AUC が算出され，また，実測値として Cmax が得られる．その平均値としてまとめた値が示される．これらの試験計画，例えば，血中濃度の測定のためのサンプリング時間，被験者の拘束条件や拘束時間，拘束期間内の食餌摂取時間や食餌の内容など，さらに，血中濃度の測定方法や測定条件は，すべて，同一試験においては，同一の方法，同一条件である．このようにして得られた比較項目の両製剤間の比較を，90％信頼区間によって行う．

具体的には，試験製剤の比較項目の平均値の 90％信頼区間（$\alpha = 0.05$）が標準製剤の比較項目の平均値の 80％～ 125％の間に入っていることを，生物学的に同等とする基準としている．この判定方法では，生産者リスク（本来，同等である製品が非同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきによって変動し，ばらつきが大きいほど，そのリスクは大きくなるが，消費者リスク（本来，非同等である製品が同等と判定される危険率）は，試験上のばらつきに関係なく 5％以内に維持される．そのため，患者に非同等な製品は渡さないという視点からは，90％信頼区間法により同等と判定された場合は，統計上は前提条件なしに積極的に『同等』を主張していると受け取ることができる．

各メーカが行った試験結果を比較した場合，標準製剤であっても，AUC や Cmax の平均値が大きく異なる場合がある．それは，被験者間で薬物を処理する能力（全身クリアランス）が異なるためであり，同一薬物を同一製剤で同一量投与したとしても，血中薬物濃度は被験者毎に異なる．同一の薬物ではあるが，異なる製剤を異なる被験者に投与した場合に示される血中薬物濃度の差異は，製剤から放出された薬物量や放出される速度の違いか，被験者の有する全身クリアランスの違いによるかを特定することは不可能である．両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えるならば，その場合には得られた血中薬物濃度の違いは，製剤からの薬物の放出量や放出速度の違いであると推定できる．

生物学的同等性試験は，製剤間の特性の比較を目的とするため，両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えることが必要である．それには，二つの方法がある．一つの方法は，両製剤を服用するそれぞれの被験者群が示す全身クリアランスの平均値が両被験者群で等しくなるようにすることである．個々の被験者ではやや異なっているため，平均値として同じ値にするには被験者数を多く取ることが必要となる．このような条件で得られた血中薬物濃度の違いは，製剤要因による違いと推定できる．もう一つの方法は，同一被験者に両製剤を服用していただくという方法である．同一被験者内でも，厳密に言うと，時期が異なれば全身クリアランスは少し変化しているが，異なる被験者間の全身クリアランスの差異に比べれば，遙かに小さい．そのため，少数の被験者を対象とした試験であっても，両製剤を服用した場合の全身クリアランスは等しいという条件は比較的容易に確保できる．しかし，この場合には，相対的に全身クリアランスの差異が小さいという条件を確保しているだけであるので，少数例での試験であることから，全身クリアランスの絶対値は多数の被験者を対象とした平均値と一致した値とは必ずしもならない可能性がある．そのため，生物学的同等性試験結果に示されている AUC 値や Cmax 値は，同一試験内の相対的比較に用いている値であり，他の試験結果とも比較できる絶対的な値ではない．この点を注意していただきたい．

参考データとして，tmax，kel の値の平均値も示し，それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが，統計の検定の結果を示し，有意な差異が統計上認められる場合には，その理由をコメントすることとなっている．tmax 値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する．Cmax も同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する．そこで，tmax が治療上，重要な意味を持つ場合に限って，tmax を評価項目にすることにしており，通常は参考データという位置づけにしている．但し，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，臨床上の意味については見解を示すことになっている．

kel は原則的には，製剤に関わらない薬物固有の値である．そのため，kel も生物学的同等性の評価には用いない．この場合にも，統計上の手法として検定を行い，有意差が検出された場合には，推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている．tmax，kel の値を検定により評価する場合，データの変動が少


無断転載禁止

なく，まとまりすぎている場合には，小さな差異であっても有意差有りと判定してしまう場合がある．当然，この場合は，臨床的な重要性は全くない．検定では，このような例が出るので，統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある．

## 溶出挙動データのみによる生物学的同等性の判定

ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，その同等性を実証することが基本である．製剤に使っている添加剤の量や種類を一部変更した製剤（製剤処方を一部変更した製剤）を新たに臨床に提供する場合，変更しない前の製剤とヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が示された場合は，一部変更した製剤の臨床上の有効性，安全性は変更前の製剤と同等であると判断される．

製剤に使っている添加剤の量や種類の変更の程度は種々あり得るが，その中で，従来の研究や経験からその変更幅では薬物血中濃度が変化することはあり得ないと考えられる変更もある．その場合も，原則論をもとに，全てヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，ヒト試験を行わなくてもよい変更幅（許容幅）を添加剤の種類との関連で規定している（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の変更が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

この場合，注意しなければならないのは，溶出挙動の差異と投与後の血中薬物濃度の差異が対応しているということを前提にはしていない．もともと，薬物血中濃度が変化するとは考えられない許容幅を決定し，更に，変更された製剤の溶出挙動から見た物理化学的特性も同等とする範囲内に収まっていることで，変更後の医薬品の生物学的同等性は担保できていると見極める目的で行っている．

また，すでに臨床で用いられ，その臨床上の有効性，安全性が確認されている医薬品とは，その主薬の含量は異なるが，同用量を投与した場合の臨床上の有効性，安全性は同等である医薬品を開発する場合には，同用量を用いてヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，同等性が示された場合には，含量を同一に合わせた場合には臨床上の有効性，安全性が同等となる医薬品として判断している．

この場合も，原則的には，ヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないが，主薬含量のみが異なり，製剤に使用されている添加剤の種類や量の相対的変化が殆どない場合にも，全てヒトを対象とする生物学的同等性試験により，生物学的同等性を確認しなければならないとすることは，非科学的で，不合理である．そこで，ガイドラインでは，すでに臨床上の有効性，安全性が確認されている製剤の主薬含量と添加剤含量の関係を中心に置き，主薬含量が異なる医薬品において添加剤含量が相対的に変化したとしても，薬物血中濃度を変化させることはない許容範囲内を設定した（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン）．ガイドラインでは，添加剤の相対的変更率が許容幅に入っている場合にも，変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを，更に，溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している．

すでに医療において複数の含量製剤が存在する場合，厚労省はそれぞれのジェネリックメーカに，含量の異なる製剤をすべて揃えて販売することを求めている．そのため，今後，ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって臨床的同等性を担保した医薬品と，溶出挙動の同等性によって臨床的同等性を担保した医薬品が医療に提供される例が多くなることが推定される．

以下，生物学的同等性試験を進めるステップに沿って，解説する．

### 標準製剤の選択

先発医薬品を標準医薬品として用いる．一般に，医薬品製剤はロット毎に製造されるが，それぞれ，品質規格に合格していることを確認して市場に出される．しかし，規格内であっても品質はロット毎に変動している．そこで，試験に用いる標準製剤は，先発医薬品の 3 ロットの溶出挙動を検討し，それらの中間に位置するロットをあてる．現実に標準製剤の品質が規格内ではあっても変動していることへの対応である．

### 試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする．既に実生産として大量生産に移っているものではないので，ロットはない．また，通常，実生産で行われる 1 ロットよりも小スケールで生産されているため，実生産時の製剤特性とは異なる可能性がある．そのようなことの歯止めとして，実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製品であることを求めている．また，承認後，実生産に移った場合に得られる製品と試験製剤は品質的に同等であることが必要とされている．

### 被験者の選択

被験者は，一般には，健康成人を用いる．2 製剤の相対的関係を検討することが試験目的であるため，相対的関係が患者の場合と同じであれば，必ずしも患者を対象


無断転載禁止

とした試験は必要としない．但し，適用患者が限定され，しかも，4 条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において，1 試験条件においても溶出挙動が大きく異なる場合には，健常人試験によって生物学的に同等であるとされても，患者群で生物学的に非同等となる可能性を否定できないので，該当する患者を被験者とする試験を行う．

## 予試験

開発メーカが該当する薬物の検討が初めての場合，生物学的同等性試験のプロトコル作成のための基礎情報を得る目的で，予試験を行う．その結果を元に，本試験のプロトコルを作成する．血中濃度のサンプリング時間，被験者数などである．AUC 値は実測値のみで台形法で算出し，無限大時間まで外挿して算出した場合の 80%以上になるようにサンプリング時間を設定する．被験者数は得られたそれぞれのパラメータ値の平均値と分散から，統計的に同等性を満たすための被験者数を見積もり，その値を参考に本試験の被験者数を決定する．但し，少数例での検討であるため，本試験での結果とは異なる可能性を有している．本試験での結果から見ると，サンプリング間隔が疎になってしまった，サンプリング期間が短くなってしまった，被験者数が少なくなってしまったなどの乖離が起こってしまっている可能性があるが，それら，全てのケースで，評価において，試験者（企業）側のリスクを上げる要因とはなっても，患者側のリスクは 5%以下に維持されるので，予試験による見積もり間違いは，生物学的同等性の評価レベルを下げることにはならない．そのため，ガイドラインが示す試験条件にあわないデータは認めないという縛りはかけていない．

## 経口通常製剤

### 試験条件

原則的には，空腹時投与条件で試験を行う．但し，用法に食後投与が規定され，かつ，空腹時投与した場合，被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や，血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って，食後投与条件で試験を行うとしている．この場合にも，食餌は脂肪含量が低いものとし，しかも，食餌摂取 30 分後に製剤を投与し，可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している．

このように，臨床条件では多くの場合食後投与であるが，生物学的同等性試験では，原則，空腹時投与としている．これは，食餌によって，消化管の蠕動運動の昂進，分泌液の分泌昂進，さらに食餌との直接的な混合など，製剤に対し外部的な力が加わることによって，製剤の崩壊や製剤中の薬物の溶出が促進され，製剤間の差異が縮小することを避けるための方法である．あくまで，製剤特性の評価を目的としているため，製剤特性の差異が大きく出る可能性のある条件を試験条件として設定し，その条件においても生物学的に同等であることによって，患者における過誤のリスクを抑える立場を堅持している．

### 本試験データに基づく生物学的同等性の評価

血中薬物濃度の実測値に基づき，各被験者の Cmax 値，AUC 値を得る．原則，各パラメータ値の対数値を分散分析し，総残差値を用いて 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性の基準にそって評価する．

参考資料として，tmax および kel（消失速度定数）は仮説検定法に基づいて統計的評価を加える．有意な差異が認められたときには，その原因について考察する．この結果は生物学的同等性の評価には加えない．

試験製剤の評価パラメータ値の平均値の 90%信頼区間が同等性の評価基準に入らなかった場合，更に，1 回の追加試験を行うことが出来る．追加試験の結果は 1 回目の試験結果と統合し，同様に 90%信頼区間により同等性を評価する．但し，試験製剤の評価パラメータ値の平均値が標準製剤の 90 ～ 111%の範囲にあるが，90%信頼区間が生物学的同等性の評価基準を満たさなかった場合は，主に，該当する薬物の個体内変動が大きいためと推定される．その場合，4 条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）における試験製剤の溶出挙動に標準製剤との類似性が認められた場合は，ヒトを対象とした追加試験を行うことなく，生物学的に同等と判定できる．

### 溶出挙動の比較

4 試験条件（pH1.2，pH5.5 ～ 6.5，pH6.8 ～ 7.5，水）で測定された溶出挙動の製剤間の比較に関するデータは，上記追加試験の免除として用いた場合は，類似性を有することが同等性の評価データとなる．一方，追加試験の免除に用いていない場合は，単なる参考データである．この場合には，当然，溶出挙動の類似性を有することは，生物学的同等性の条件とはならない．本情報集においても，溶出挙動に関する比較データを収載しているが，生物学的同等性評価に用いる場合と，単なる参考データである場合がある．溶出挙動は類似していなくても，ヒト試験で同等が示されれば良い．溶出挙動の類似性が生物学的同等性の前提ではない．

製剤処方を一部変更した製剤，含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合，その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし，その上で，溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す．この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる．


無断転載禁止

### 経口徐放性製剤

経口徐放性製剤の場合には，上記の通常製剤とは異なる条件が負荷される．投与された製剤は消化管の多様な生理的環境を通過しながら薬物を放出する．生物学的同等性を安定的に保証するためには，ヒト試験による血中濃度が類似の挙動を取っているという確認だけでなく，製剤からの薬物放出が類似していることの担保も必要と考えた．そのため，試験製剤が標準製剤と製剤の大きさ，形状，比重，が類似し，しかも，見かけ上似通った放出挙動を示すことを，絶対的な条件としている．見かけ上似通った放出挙動を示すことは，複数試験条件（パドル 50 rpm；pH1.2，pH3.0 ～ 5.0，pH6.8 ～ 7.5，水，pH6.8 ～ 7.5 にポリソルベート 80，1.0%（W/V）添加，その他，パドル 100 rpm，200 rpm；回転バスケット法 100 rpm，200 rpm；崩壊試験器 30 ストローク / 分，ディスク無し，30 ストローク / 分，ディスク有り）での溶出挙動がすべて類似していることで確認する．但し，この複数試験条件での類似性は，品質評価や品質管理には適用していない．

以上の条件にある医薬品について，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行う．この場合，空腹時投与での比較と合わせ，食後投与での比較も行い，両条件で生物学的同等性を示すことが必要である．食餌は脂肪含量が高い食餌とし，消化管内で製剤が受ける外部的環境を相対的に過酷にした条件での試験である．このような条件であっても，消化管内で両製剤の薬物放出の挙動が類似し，その結果として生物学的に同等であることを求めている．食後投与による試験は，臨床では食後投与が多いからと言った考察から選ばれたのでなく，製剤を過酷条件においても，制御機構の頑強さが両製剤で同等であると確認することを目的に実施する．

### 口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の場合，ガイドラインには特別な記載はないが，運用上，付加的な試験が要求されている．服用される条件は一般的には，水を用いない条件での服用となるが，場合によっては，水と共に服用される可能性がある．そこで，水で服用されても生物学的同等性が保証されていることは，安全性の観点から重要である．そこで，水を用いる条件，水を用いない条件でも，生物学的に同等であることを要求している．

### 溶出試験

実生産のロットごとの品質を確認するための試験法である．原則，1 時点における評価となっている．この規格に合格した製品が臨床に供給される．試験規格に合格していれば，ロット間の生物学的同等性は維持されている．規格を作成する場合は，当然，対象試験製剤の同等性を保証することを目的にしており，処方が異なる多銘柄製剤全ての同等性を保証するための検討は行われていない．また，規格設定においては，溶出速度と血中薬物濃度の相関性を基本に設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された溶出試験条件によって，多銘柄製剤の溶出挙動を測定し，比較しても，その場合の，早い，遅いは，血中濃度の高い，低いとは，関係のない情報となり，比較することは無意味である．規格に入った製剤であるかどうかという点においてのみ用いる．

### 全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

#### 評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的としている場合は，全身循環血中薬物濃度が医薬品の有効性，安全性に関わるので，全身適用を目的とする経口製剤と同様のパラメータを対象に同様の方法，基準で評価する．なお，貼付剤という製剤として開発される場合，ある意図，例えば持効性などによる場合にも，Cmax，AUC では不十分とならない限り，通常通りの評価項目で評価する．経口徐放性製剤と同様である．

#### 放出速度

貼付剤中の薬物の放出速度は，一般には薬物血中濃度との対応は悪い例が多く，ヒトに替わる評価方法とはされていない．但し，処方内容が限られた範囲での放出速度とバイオアベイラビリティとの関連性は成立するかもしれない．また，経口固形医薬品の溶出挙動の類似性，同等性と，ヒトを対象とした生物学的同等性との対応などの基礎研究も進んでおらず，そのため，放出挙動のデータを生物学的同等性の判定に補助的にしろ使うことは行っていない．

品質管理を目的とした試験は，全身適用を目的とした貼付剤においても規定し行うことが求められる．USP 法を準用した方法などを設定している例が多い．規格設定にあたっては，経口固形製剤と同様に，放出速度と血中薬物濃度の相関性をもとに設定したものばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された放出試験条件によって多銘柄製剤間の比較を行っても無意味である．規格に入っているかどうかという点においてのみ用いる．

詳しくは，平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号別添資料を見ていただきたい．ジェネリック研究，2012；6：123–138 に掲載している．


無断転載禁止

# オーソライズドジェネリックに関する補足

明治薬科大学名誉教授　緒方　宏泰
明治薬科大学薬物動態学教授　花田　和彦

## 制度上の規定

我が国の医薬品製造販売の制度において，オーソライズド（authorized）ジェネリック（以下 AG と略す）の定義および対応規定は存在していない．AG は我が国においては俗称である．

まず，AG の発信元の米国での関連事項も含め背景を見たい．

1. 米国では，特許に挑戦して（即ち特許訴訟を受けて）初めて ANDA（Abbreviated New Drug Application，専門用語では「パラフラフⅣ」申請 GE）承認を取った薬剤には 180 日間の独占販売権が与えられる（具体的にはこの間，他の ANDA 承認が与えられない）．但し，特許に挑戦しなかった場合には，それが例え一番 ANDA 承認であっても 180 日間独占権は与えられない．一部で，初 GE は何でも 180 日間独占権が得られると誤解されているところがある．
2. 初 GE が「特許に挑戦して」この独占権を取得した場合，承認 180 日後までは独占販売が享受できるはずであったが，ここに「GE に化けた新薬」，即ち，AG が抜け駆け的に割り込んできた．
3. 米国での連邦法（FDC 法）上では，AG の法的位置づけは，わかりやすく言えば「新薬（NDA；New Drug Application）の範疇に属するものである．AG は先発品の名前は変更されるが，新薬の販売ルートの追加という形態で発売される GE の顔をした新薬である．それを販売する，即ち，authorized された（GE）会社は承認（ANDA）を取得していない．従って，ラベルは，製造販売元：先発会社名，発売元：authorized された（GE）会社名，となっている．この点は，我が国とは全く異なった概念となっている．
4. ところが，米国でも AG の意味には混乱が生じている．
   A. FDA の厳密な定義の AG（製造元先発会社，完全に同一製剤，ANDA 承認不要で新薬発売ルートの追加的薬事，BE 試験なし）
   B. 先発会社が何らかの形で GE 会社にライセンスした薬剤を業界，マスコミが AG と呼称
      B-①特許和解した契約品（GE 会社が製造，ANDA 承認，BE 試験実施）
      B-②特許期間中は上記 A で，特許切れ後は GE 会社で製造（ANDA 承認必要）
      B-③その他色々

一方，我が国では，米国 FDA の上記 A に適用される厳密な定義の AG は存在しておらず，先発企業が後発企業に対し契約として製造販売を認めることで承認され販売される．特許が切れる前に承認，発売される場合もある．

①先発メーカーが製剤を供給し，GE メーカーがそれを小分け包装している（GE 会社が ANDA 承認，BE 試験なし）

②先発メーカーと全く同じ処方の薬剤を，先発メーカー以外のところで製造している（GE 会社が ANDA 承認；製法変更となるため，その変更水準によって，BE 試験が行われる場合がある）

などがあるが，BE 試験データが示される以外は，外部からは，上記のどの例に相当するかは分からない状態である．

## 品質について

AG として販売され供給される医薬品は，既に述べたように，我が国では，2 つのケースがある．①先発メーカーが製剤を供給し，GE メーカーがそれを小分け包装している（GE 会社が ANDA 承認，BE 試験なし）．②先発メーカーと全く同じ処方の薬剤を，先発メーカー以外のところで製造している（GE 会社が ANDA 承認；製法変更となるため，その変更水準によって，BE 試験が行われる場合がある）．

AG の品質におけるメリットとして一般に挙げられるものに，殆どの場合，先発品と同じ製剤処方，同じ製法（註：例えば粉砕，混合等製剤機械の性能が異なることがある）で製造された医薬品であるとしてよい点である．上記①の場合のように，先発医薬品を小分けしラベルを違えた医薬品と考えれば，包装に絡む品質問題を除きジェネリック医薬品が先発医薬品と同等であるかの疑問・不安はない医薬品とされるのは当然と考えられる．しかし，実際には，医薬品の品質は製造においてある程度の変動は避けられず，そのため，変動が規定された幅の中に収まっていることをもって，医薬品として承認され，評価されている．形式的には，先発医薬品と「同


無断転載禁止

じ」医薬品となっているが，品質は品質規格内にあるという面からは，実質的には，先発医薬品と「同等」な医薬品として供給されている．

AG の品質におけるデメリットとして一般に挙げられるものには，上記の「メリット」と同じ表現になるのだが，先発品と同じ製剤処方，同じ製法（註：例えば粉砕，混合等製剤機械の性能が異なることがある）で製造された医薬品であるという点である．即ち，先発医薬品が承認されて 8 年，その間の製剤技術の進歩，医療のニーズが AG には反映されておらず，製剤技術の進歩，医療のニーズを取り入れて新たに開発されたジェネリック医薬品とは差異がある可能性が指摘されている．但し，その場合にも有効性，安全性は「同等」であることには，勿論，違いはない．


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：148

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「KN」<br>1 錠中 a) | 乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ディナゲスト錠 1 mg　1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

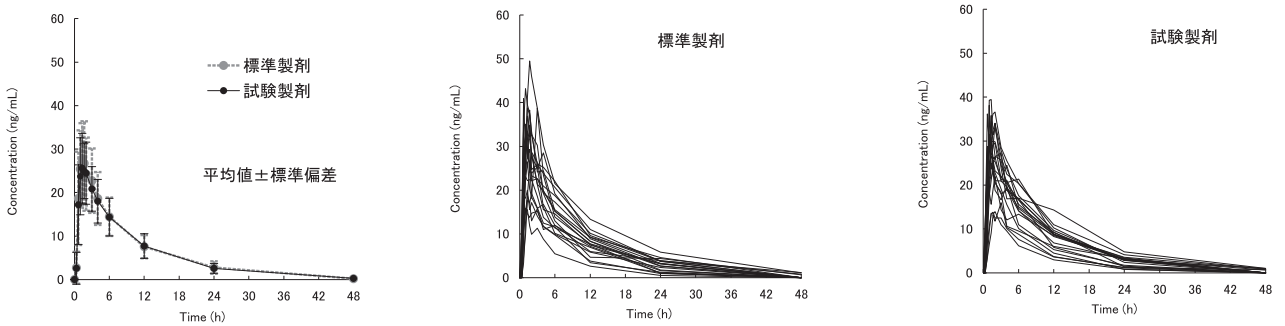



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 30.72 ± 9.73 | 28.76 ± 7.84 | 0.945（0.877 ～ 1.019） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 278.18 ± 88.35 | 271.48 ± 79.22 | 0.981（0.919 ～ 1.048） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.4 ± 0.5 | 1.5 ± 0.6 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 7.6 ± 2.6 | 8.1 ± 2.9 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

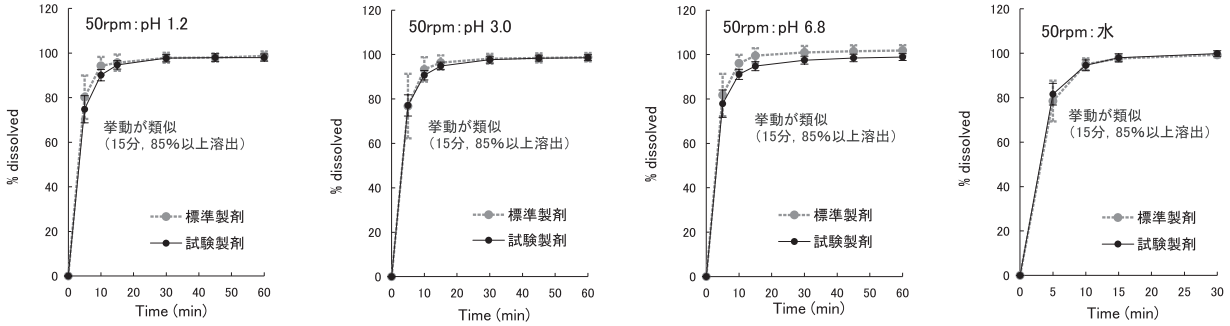



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水 900 mL（パドル法，50 rpm），15 分：80%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト OD 錠 1 mg「KN」

製造販売元：小林化工株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
標準製剤：ディナゲスト OD 錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
ロット番号：001

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「KN」1 錠中 a) | D-マンニトール，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，結晶セルロース，ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体，黄色三二酸化鉄，ステアリン酸マグネシウム，タルク，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ディナゲスト OD 錠 1 mg 1 錠中 b) | D-マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，タルク，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，トレハロース水和物，ステアリン酸マグネシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

1）ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に水とともに投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

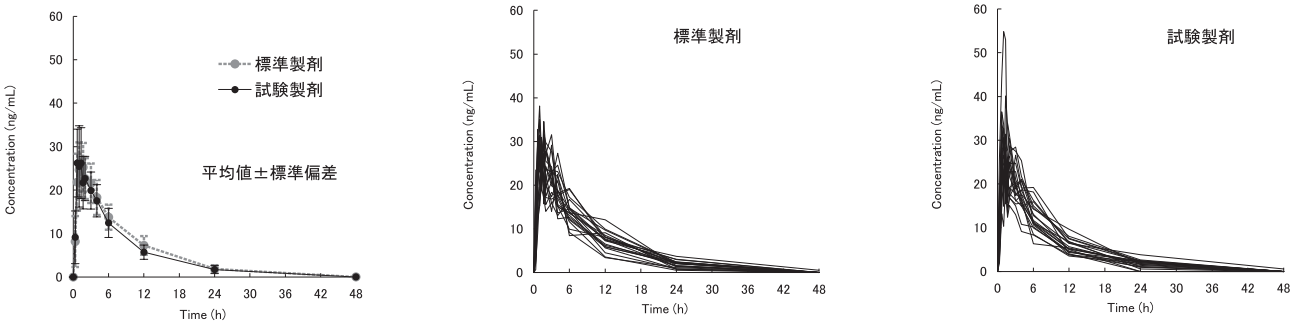



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に水なしで投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

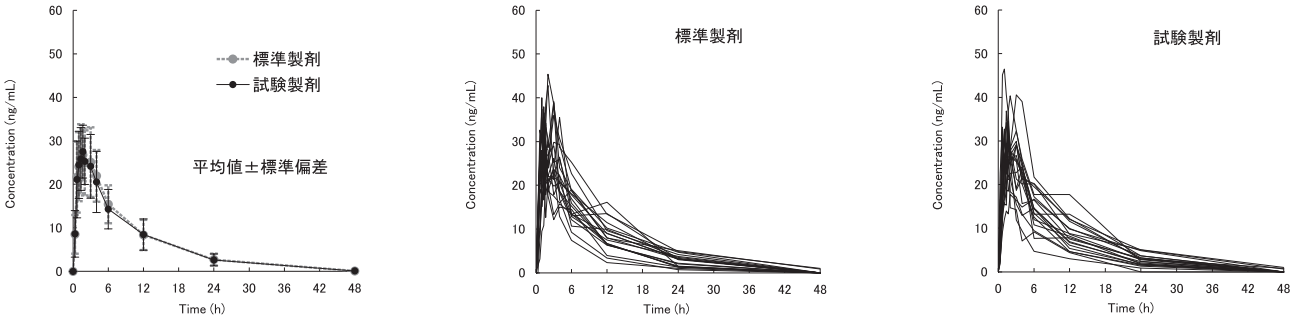



図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1）水あり，絶食投与 | $C_{max}$，ng/mL | | 30.10 ± 4.08 | 30.97 ± 7.64 | 1.012（0.928 ～ 1.104） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 253.47 ± 40.93 | 230.30 ± 45.90 | 0.903（0.829 ～ 0.985） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.5 ± 0.6 | 1.1 ± 0.4 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 6.2 ± 1.4 | 6.5 ± 1.7 | 有意差無 a) |
| 2）水なし，絶食投与 | $C_{max}$，ng/mL | | 34.24 ± 5.42 | 31.90 ± 6.53 | 0.923（0.836 ～ 1.019） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 297.54 ± 73.71 | 290.24 ± 80.79 | 0.964（0.848 ～ 1.096） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.9 ± 0.9 | 1.7 ± 0.9 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 7.2 ± 1.8 | 7.3 ± 1.8 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出挙動（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

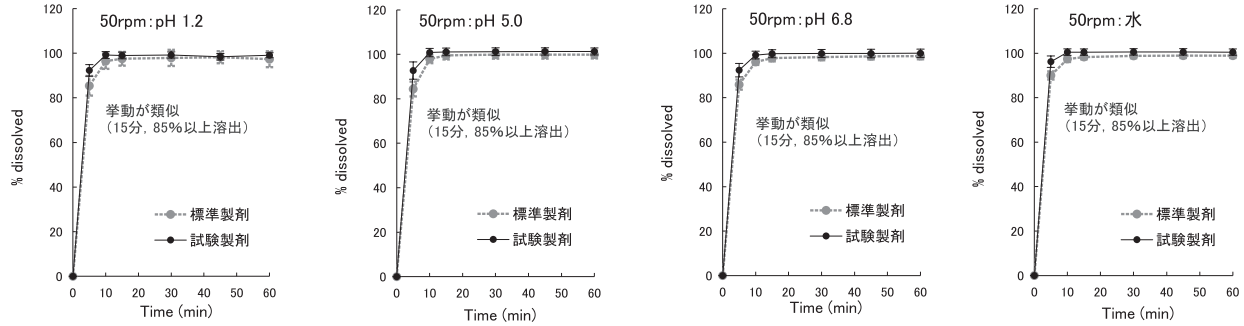



図 3. 標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

水 900 mL（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：119

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「サワイ」1 錠中 a) | 結晶セルロース，酸化チタン，ステアリン酸マグネシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，乳糖，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，部分アルファー化デンプン，マクロゴール 6000 |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 15 名の閉経後健康女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

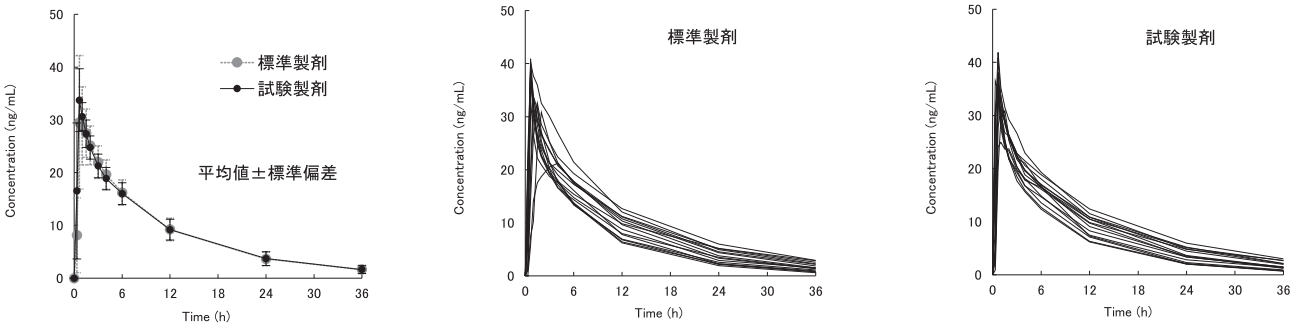



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 35.15 ± 5.24 | 34.89 ± 4.28 | 0.99（0.91 ～ 1.09） |
| | $AUC_{0\text{-}36h}$，ng·h/mL | | 310.45 ± 54.78 | 312.64 ± 50.33 | 1.01（0.99 ～ 1.03） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.1 ± 0.9 | 0.7 ± 0.3 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 9.3 ± 1.8 | 9.4 ± 1.7 | （分散分析は未実施） |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

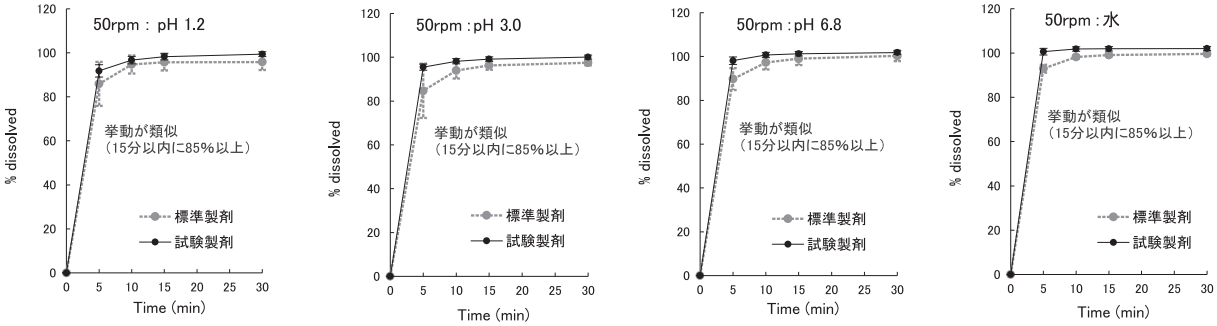



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「SUN」

製造販売元：サンファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：151

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「SUN」1 錠中 [a)] | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 400 |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 [b)] | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 16 名の日本人健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

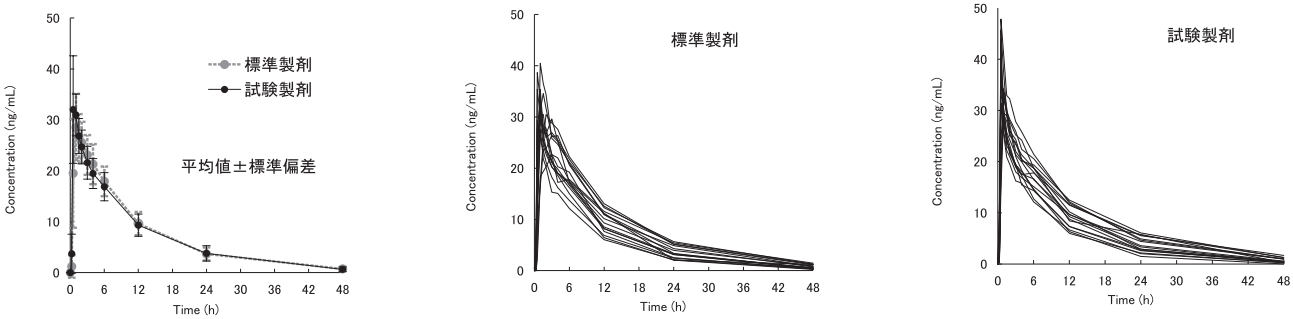



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 31.32 ± 4.77 | 35.88 ± 6.12 | 1.14（1.06 ～ 1.23） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 342.72 ± 63.80 | 338.30 ± 66.70 | 0.99（0.93 ～ 1.05） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.3 ± 0.8 | 0.7 ± 0.3 | — |
| | | 消失半減期，h | 9.6 ± 1.6 | 9.0 ± 1.9 | — |

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

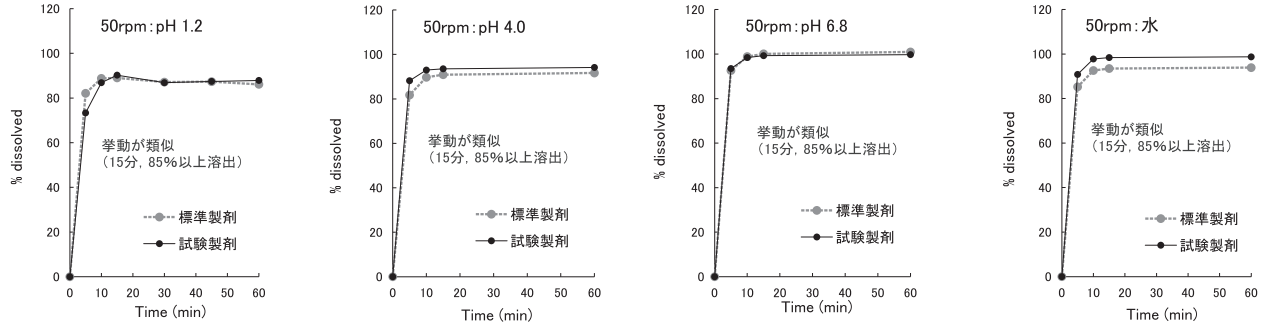



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「キッセイ」

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「キッセイ」1 錠中 a) | 乳糖水和物，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 6000，タルク |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 19 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

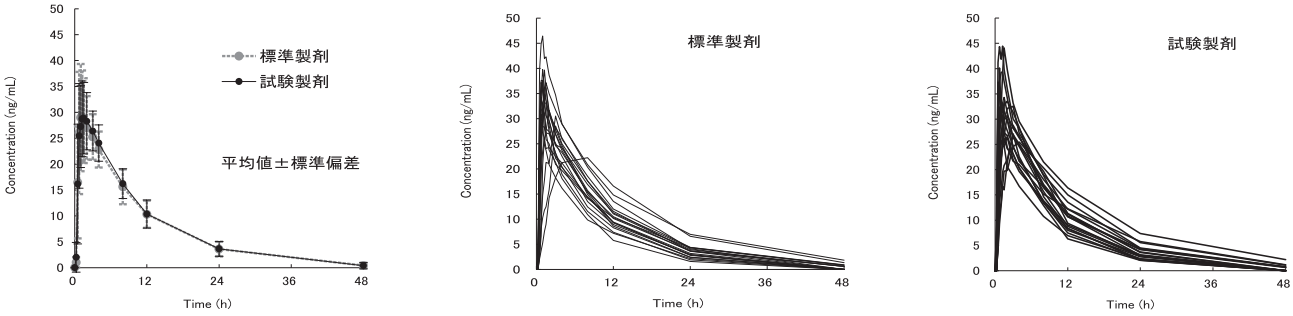



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 33.777 ± 5.674 | 33.072 ± 5.875 | 0.9789（0.9205 ～ 1.0410） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 352.9 ± 70.5 | 361.2 ± 73.0 | 1.0235（0.9892 ～ 1.0590） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.658 ± 1.675 | 1.724 ± 1.010 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 8.00 ± 1.71 | 7.74 ± 1.83 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

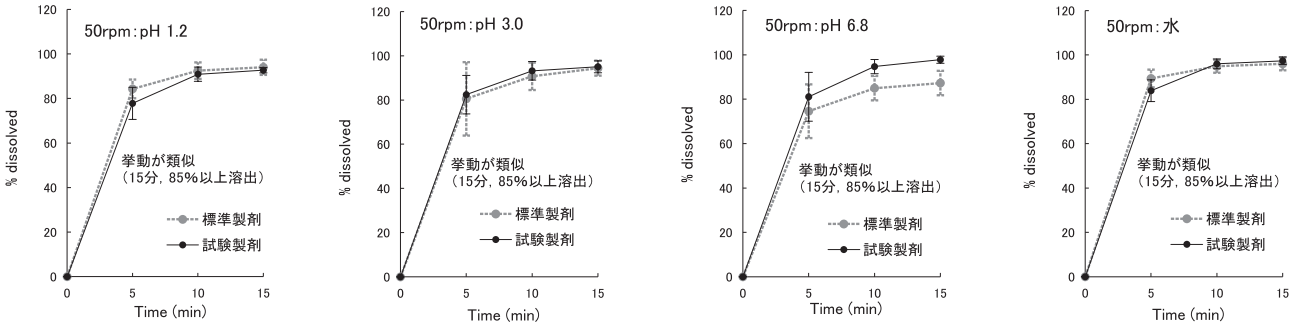



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト OD 錠 1 mg「キッセイ」

製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 8 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：口腔内崩壊錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「キッセイ」1 錠中 a) | D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，タルク，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，香料，その他 3 成分 |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

1）ジエノゲスト 1 mg を 16 名の健康成人女性に水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

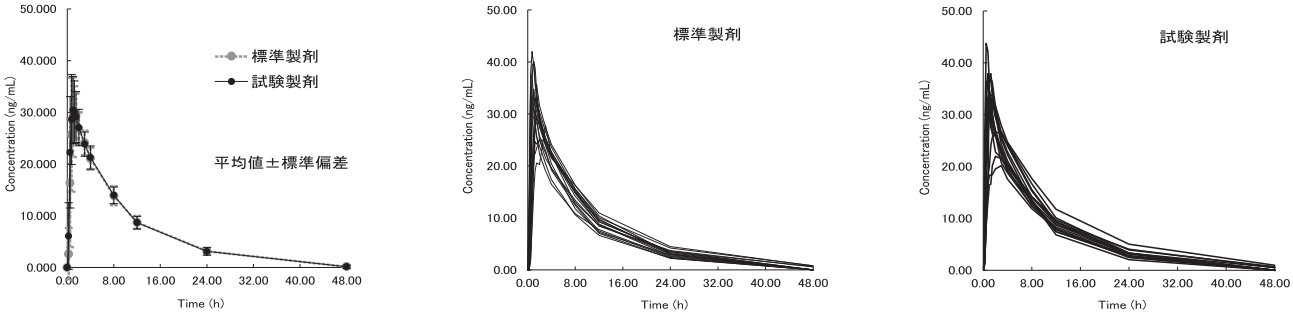



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ジエノゲスト 1 mg を 14 名の健康成人女性に試験製剤（OD 錠）は水なしで，標準製剤（普通錠）は水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

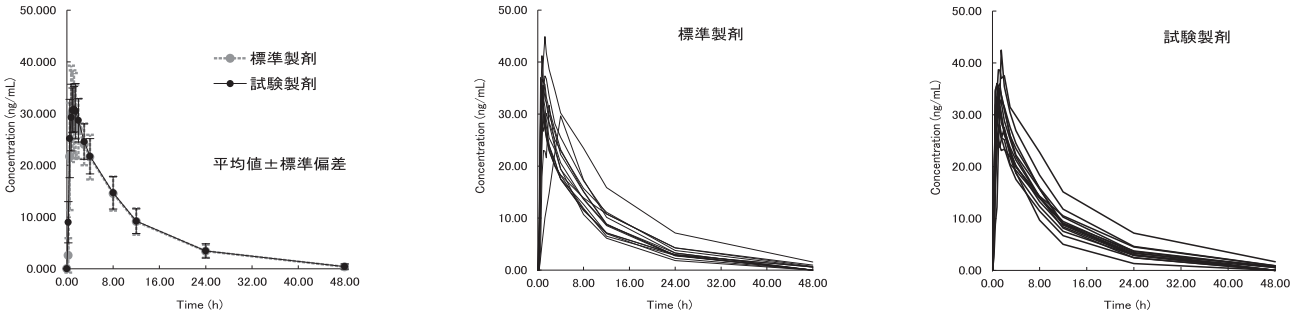



図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1）水あり，絶食投与 | $C_{max}$，ng/mL | | 33.198 ± 5.236 | 32.800 ± 6.048 | 0.9821（0.9191 ～ 1.0494） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 317.9 ± 38.7 | 321.1 ± 42.4 | 1.0097（0.9710 ～ 1.0500） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.313 ± 0.609 | 1.328 ± 0.751 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 7.754 ± 1.110 | 7.589 ± 1.138 | 有意差無 a) |
| 2）水なし，絶食投与 | $C_{max}$，ng/mL | | 35.129 ± 4.380 | 33.268 ± 4.713 | 0.9527（0.9116 ～ 0.9957） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 334.1 ± 77.0 | 342.7 ± 75.2 | 1.0272（0.9909 ～ 1.0648） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.232 ± 0.890 | 1.071 ± 0.385 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 8.15 ± 1.60 | 8.30 ± 1.79 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出挙動（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

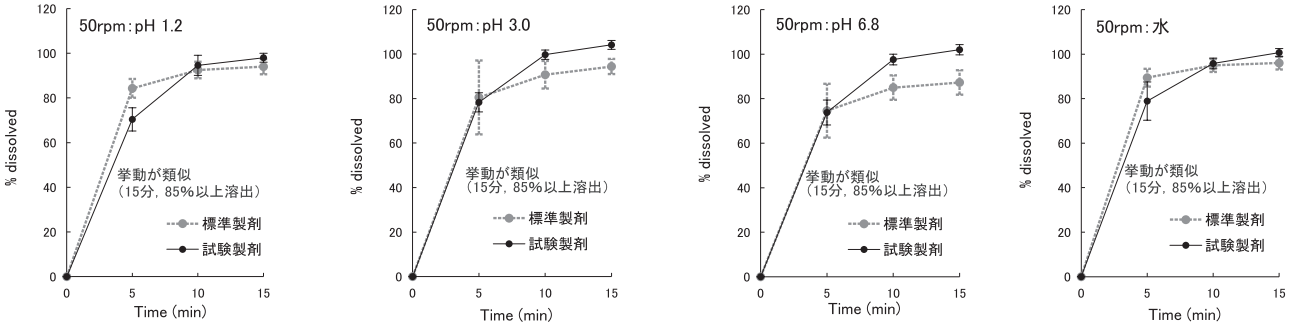



図 3. 標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「トーワ」1 錠中 a) | 乳糖水和物，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール 6000，タルク |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 19 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

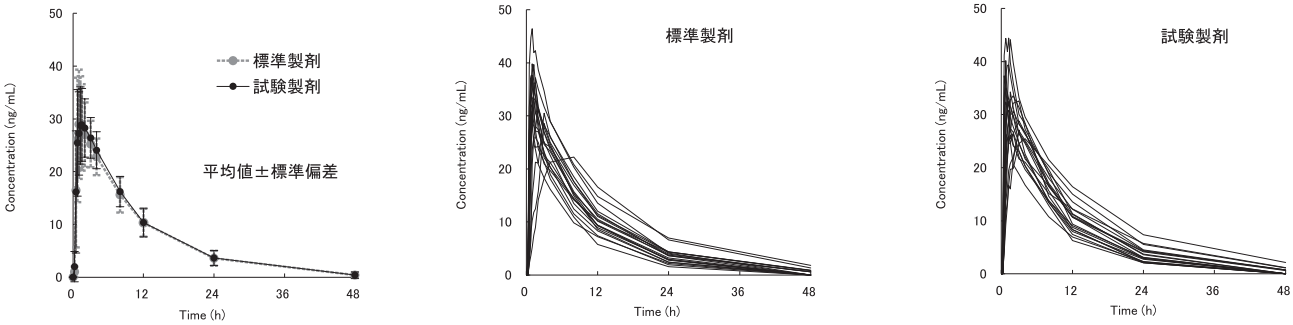



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 33.777 ± 5.674 | 33.072 ± 5.875 | 0.9789（0.9205 ～ 1.0410） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 352.9 ± 70.5 | 361.2 ± 73.0 | 1.0235（0.9892 ～ 1.0590） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.658 ± 1.675 | 1.724 ± 1.010 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 8.00 ± 1.71 | 7.74 ± 1.83 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

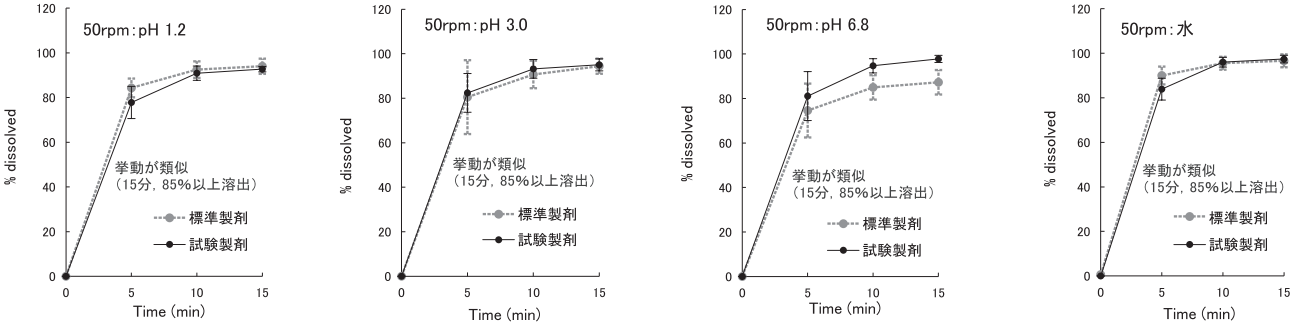



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト OD 錠 1 mg「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 8 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：口腔内崩壊錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：113

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト OD 錠 1 mg「トーワ」1 錠中 a) | D-マンニトール，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒプロメロース，タルク，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，香料，その他 3 成分 |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

1）ジエノゲスト 1 mg を 16 名の健康成人女性に水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

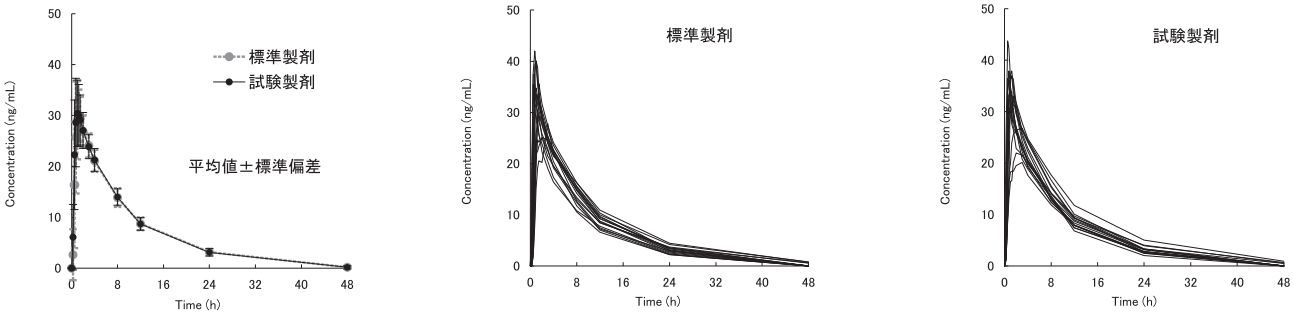



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ジエノゲスト 1 mg を 14 名の健康成人女性に試験製剤（OD 錠）は水なしで，標準製剤（普通錠）は水とともに絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

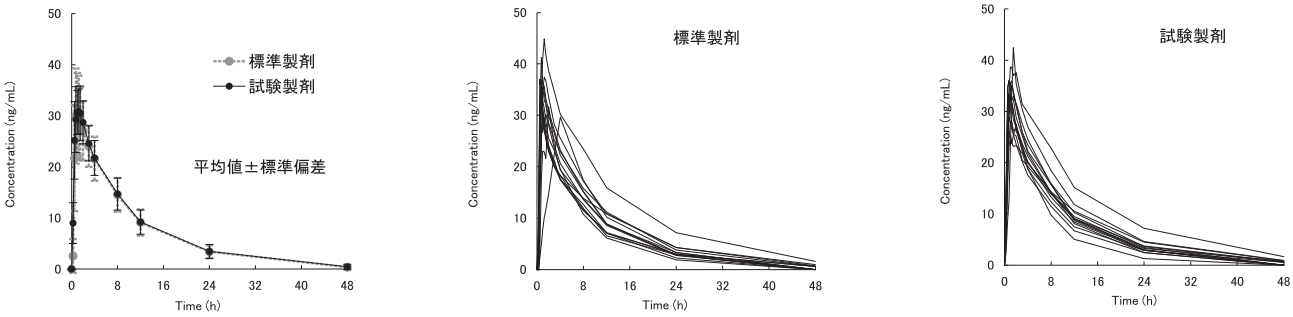



図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度


無断転載禁止

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1）水あり，絶食投与 | $C_{max}$，ng/mL | | 33.198 ± 5.236 | 32.800 ± 6.048 | 0.9821（0.9191 ～ 1.0494） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 317.9 ± 38.7 | 321.1 ± 42.4 | 1.0097（0.9710 ～ 1.0500） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.313 ± 0.609 | 1.328 ± 0.751 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 7.754 ± 1.110 | 7.589 ± 1.138 | 有意差無 a) |
| 2）水なし，絶食投与 | $C_{max}$，ng/mL | | 35.129 ± 4.380 | 33.268 ± 4.713 | 0.9527（0.9116 ～ 0.9957） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 334.1 ± 77.0 | 342.7 ± 75.2 | 1.0272（0.9909 ～ 1.0648） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.232 ± 0.890 | 1.071 ± 0.385 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 8.15 ± 1.60 | 8.30 ± 1.79 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

**溶出挙動（参考資料）**

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した.

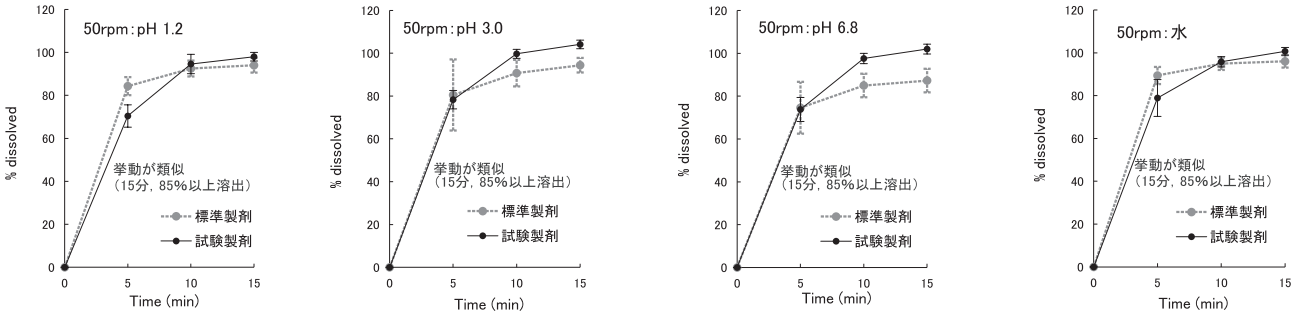



図 3. 標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

**溶出規格**

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「ニプロ」

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：142

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「ニプロ」1 錠中 a) | 乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

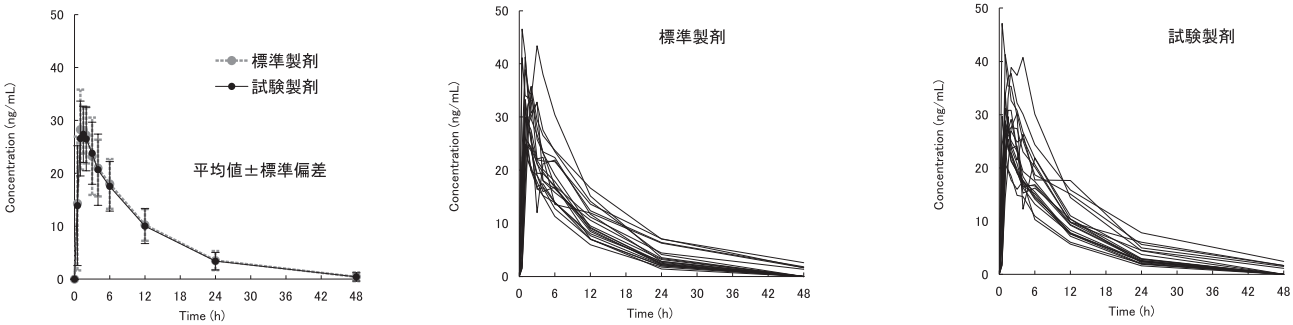



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 32.23 ± 7.04 | 31.01 ± 6.28 | 0.966（0.898 ～ 1.039） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 319.84 ± 101.51 | 311.79 ± 99.81 | 0.975（0.943 ～ 1.008） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.3 ± 0.7 | 1.4 ± 0.8 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 8.0 ± 2.6 | 8.1 ± 2.6 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

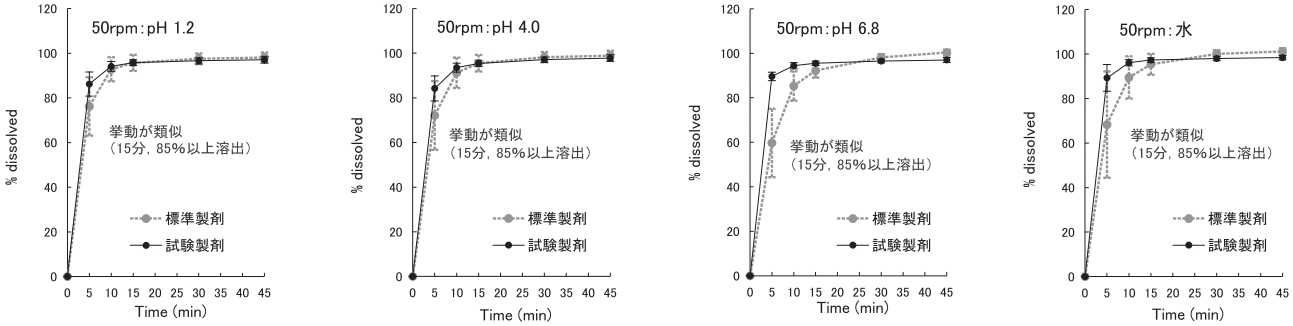



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「MYL」

製造販売元：ニプロファーマ株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：142

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「MYL」1 錠中 a) | 乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール，酸化チタン，カルナウバロウ |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 20 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

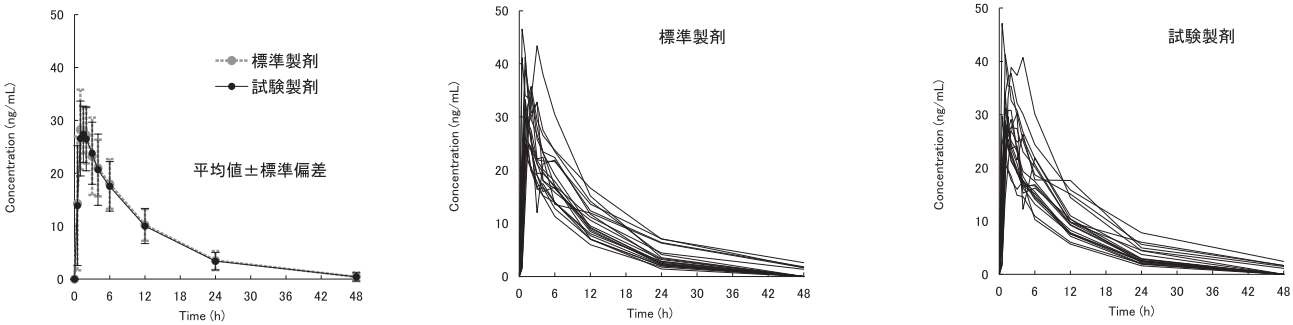



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 32.23 ± 7.04 | 31.01 ± 6.28 | 0.966（0.898 ～ 1.039） |
| | $AUC_{0\text{-}48h}$，ng·h/mL | | 319.84 ± 101.51 | 311.79 ± 99.81 | 0.975（0.943 ～ 1.008） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.3 ± 0.7 | 1.4 ± 0.8 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 8.0 ± 2.6 | 8.1 ± 2.6 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

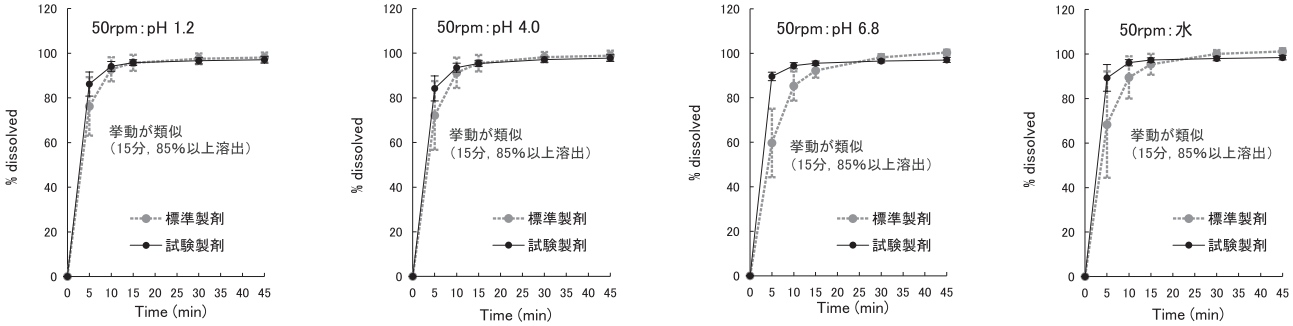



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：112

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「JG」1 錠中 a) | 乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 24 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

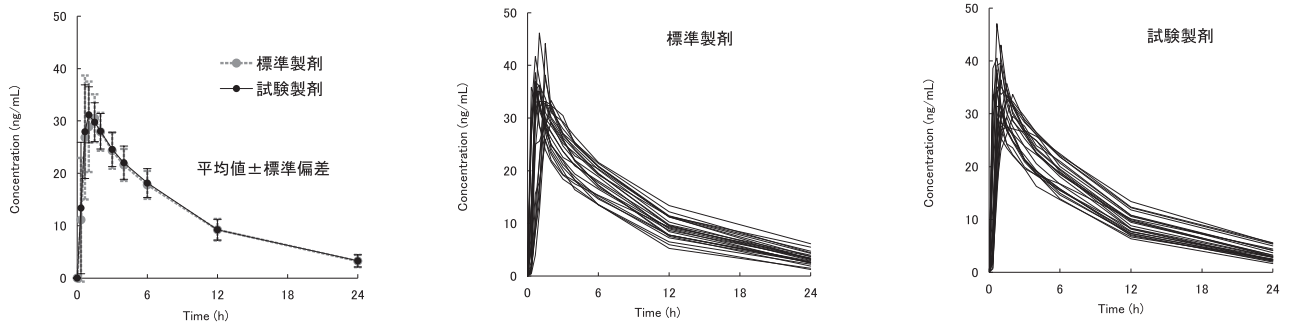



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 35.56 ± 4.34 | 34.71 ± 4.87 | 0.97（0.93 ～ 1.02） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL | | 291.37 ± 43.63 | 295.63 ± 44.13 | 1.02（0.99 ～ 1.04） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.1 ± 0.5 | 1.1 ± 0.5 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 7.2 ± 1.2 | 7.2 ± 1.0 | — |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

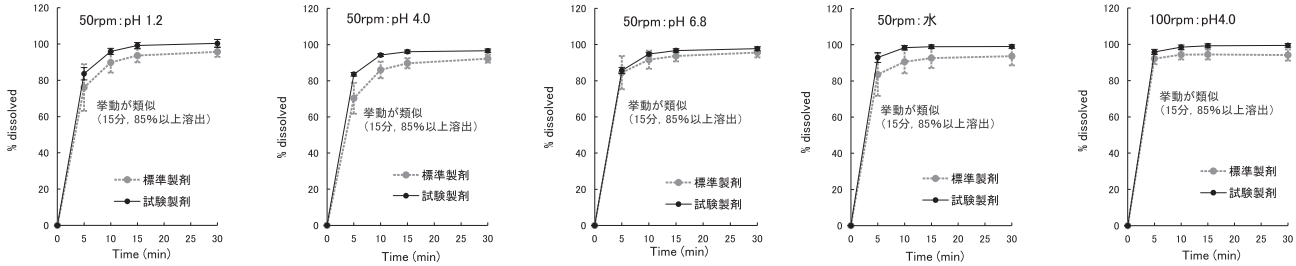



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

溶出規格の設定なし


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「F」

製造販売元：富士製薬工業株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：112

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「F」<br>1 錠中 a) | 乳糖水和物，結晶セルロース，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，デンプングリコール酸ナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，タルク，酸化チタン |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：標準製剤と比較したとき，$C_{max}$ 及び AUC の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が許容域内（0.80～1.25）．

## ヒト試験

ジエノゲスト 1 mg を 24 名の健康成人女性に絶食投与し，血漿中ジエノゲスト濃度を測定

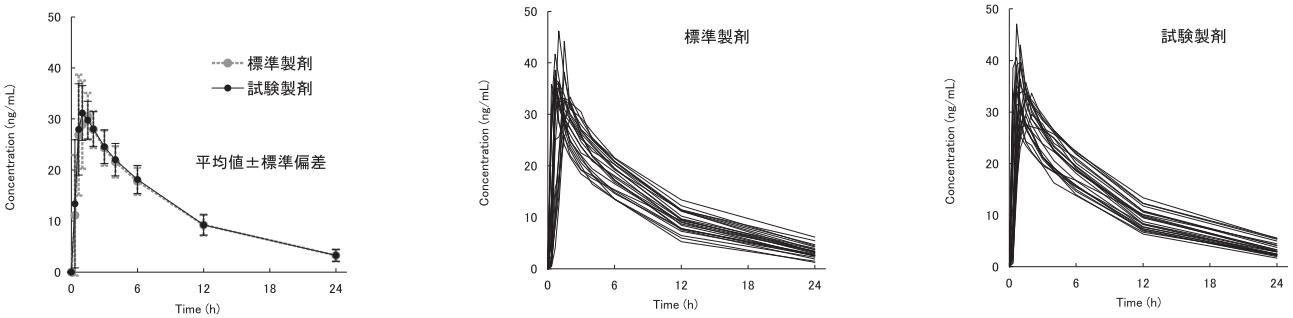



図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ジエノゲスト濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1．薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

| | パラメータ | | 標準製剤 | 試験製剤 | 対数の平均値の差（90%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|
| ジエノゲスト | $C_{max}$，ng/mL | | 35.56 ± 4.34 | 34.71 ± 4.87 | 0.9740（0.9259 ～ 1.0246） |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$，ng·h/mL | | 291.37 ± 43.63 | 295.63 ± 44.13 | 1.0151（0.9918 ～ 1.0389） |
| | （参考資料） | $t_{max}$，h | 1.1 ± 0.5 | 1.1 ± 0.5 | 有意差無 a) |
| | | 消失半減期，h | 7.2 ± 1.2 | 7.2 ± 1.0 | 有意差無 a) |

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

## 溶出挙動（参考資料）

溶出挙動の比較結果：以下の結果より，両製剤の溶出挙動は類似していると判断した．

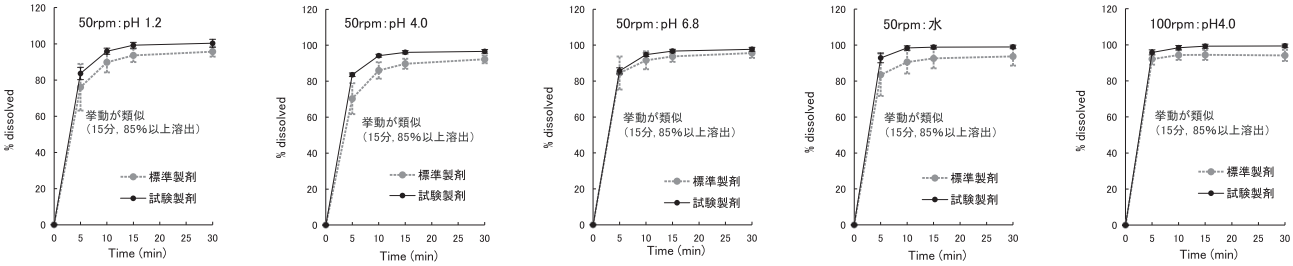



図 2．標準製剤，試験製剤のジエノゲストの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法

## 溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：85%以上


無断転載禁止

# ジエノゲスト錠 1 mg「モチダ」

製造販売元：持田製薬販売株式会社
製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日

有効成分：ジエノゲスト 1 mg　　剤形：フィルムコーティング錠
標準製剤：ディナゲスト錠 1 mg（製造販売元：持田製薬株式会社）　　剤形：フィルムコーティング錠
ロット番号：―

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲスト錠 1 mg「モチダ」1 錠中 a) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |
| ディナゲスト錠 1 mg 1 錠中 b) | 乳糖水和物，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，酸化チタン，部分アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

**生物学的同等性試験**
本製剤は，先発品であるディナゲスト錠 1 mg と原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，生物学的同等性試験・溶出試験のデータは未記入．

**溶出規格**
本製剤は，先発品であるディナゲスト錠 1 mg と原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，未記入．


無断転載禁止

# ジエノゲストOD錠1 mg「モチダ」

製造販売元：持田製薬販売株式会社
製造販売承認年月日：2017年2月15日

有効成分：ジエノゲスト1 mg　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
標準製剤：ディナゲストOD錠1 mg（製造販売元:持田製薬株式会社）　　剤形：コーティング錠（口腔内崩壊錠）
ロット番号：―

添加剤

| | |
|---|---|
| ジエノゲストOD錠1 mg「モチダ」1錠中 a) | D-マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，タルク，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，トレハロース水和物，ステアリン酸マグネシウム |
| ディナゲストOD錠1 mg 1錠中 b) | D-マンニトール，結晶セルロース，クロスポビドン，タルク，ヒドロキシプロピルセルロース，酸化チタン，トレハロース水和物，ステアリン酸マグネシウム |

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

**生物学的同等性試験**

本製剤は，先発品であるディナゲストOD錠1 mgと原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，生物学的同等性試験・溶出試験のデータは未記入．

**溶出規格**

本製剤は，先発品であるディナゲストOD錠1 mgと原薬，添加剤，製造方法，製造工場が同じ，オーソライズドジェネリックのため，未記入．


無断転載禁止

# ジェネリック研究　投稿規定

2017年12月

## 1．投稿者の資格

投稿原稿の筆頭著者は原則として日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の会員とする．ただし，国外からの投稿の場合あるいは依頼原稿の場合はこの限りではない．

## 2．著作権

本誌に掲載された論文，抄録，記事等の著作権は日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会に帰属する．

## 3．論文の内容

分野はジェネリック医薬品(GE：バイオシミラーを含む)の製剤，品質，同等性，付加価値などの科学的な報告，情報提供・安定供給に関わる調査研究，薬事・医療経済等の研究，調査，解説・報告に関するもので，既に学術誌等に発表あるいは投稿されていないものに限る．

ヒトおよびヒト組織を対象とした研究では，世界医師会のヘルシンキ宣言の倫理基準に従い，研究課題によっては，所属施設等の倫理委員会またはこれに準じるものの承認を必要とする．また，動物実験に関しては，所属機関の定める動物実験ガイドラインに基づいて行うこととする．

### 3-1 具体的な分野の例

GEの製剤設計・安定性試験に関する話題
GEの生物学的同等性試験に関する話題
GEの薬効・安全性に関わる話題
GEの付加価値に関する話題
GEの工業化に関する話題
GEの製造・品質管理に関わる話題
GEの医療機関における評価に関する話題
医療機関の評価をもとにしたメーカー側の検討報告
医療機関側からGEへの要望に関する話題
GEの病院への導入に関わる諸問題に関する話題
病院でのGEの使用実態と問題点に関する話題
GEの供給・流通及び情報提供に関する話題
国内外の薬事規制・ガイドラインとGEの開発・製造の関係
GEと医療経済に関わる話題
　など

### 3-2 類別

本誌は主として，一般論文，短報，資料，総説を受け付ける．

・一般論文：原則として，独創的研究により得られたGEに関する新知見を含むものであることを必要とする．
・短報：原則として，断片的な研究であっても新知見や価値あるデータ，症例報告などを含むものとする．
・資料：必ずしも新知見だけではないが，価値あるデータなどを含むものとする．
・総説：
　総合論文：著者の研究実績に基づき，その関連領域の研究等をまとめ評したものとする．
　招待論文：編集委員会が執筆依頼する論文．
・学術大会講演録：編集委員会が執筆依頼し，本学会の学術大会での講演内容(シンポジウムなど)を講演者がまとめたもの．なお，一般演題に基づく投稿は一般論文として扱う．

### 3-3 用語

和文または英文とする．

### 3-4 長さ

種別ごとに，次のように規定する．なお，字数には3-5で定める表題，著者名，所属機関等，および英文サマリー(その和訳文)とkey wordは含まず，本文，図表類，文献，脚注等は含むものとする．

・一般論文：刷り上り7頁以内(1900字 × 6 = 11400字)とする．
・短報：刷り上り5頁以内(1900字 × 4 = 7600字)とする．
・資料：刷り上り7頁以内(1900字 × 6 = 11400字)とする．
・総説：
　総合論文：刷り上り10頁以内(1900字 × 9 = 17100字)とする．
　招待論文：刷り上り13頁以内(1900字 × 12 = 22800字)とする．
・学術大会講演録：
　講演時間30分以内：刷り上り5頁以内(1900字× 4 = 7600字)とする．
　講演時間60分以内：刷り上り10頁以内(1900字× 9 = 17100字)とする．
・原稿はA4判，横書き(40字 × 40行)を1枚とする．
・1図表は大きさにより300～600字程度に相当する．

### 3-5 書式

・原稿の1枚目に，表題，英文表題，著者名(ローマ字綴りも記載)，所属機関名とその所在地(所在地は筆頭著者のみ)，連絡用Eメールアドレス，別刷請求先，校正の送り先を記す．
・2枚目には，250 words以内の英文サマリー(和訳文を添付する)および5個以内の英文key wordとその和訳を記す．なお，英文表題および英文サマリーは，論文受理後，ネイティブスピーカーによる校閲を行った上で掲載する．
・本文は改めて3枚目から始める．
・図・表・写真は，それぞれFig.，Table，Photo．と記し，複数の場合は通しナンバーを付す．必ず標題を付け，本文とは別に一括する．原則として著者の作成した原図をそのまま掲載する．図表類の引用箇所は本文中あるいは欄外に明記する．
・単位
　単位は，第16改正日本薬局方(2011年)に基づく国際単位系(SI)を用いる．
・引用文献
　本文該当部の右肩に引用順に番号を片カッコで記し，本文最後の文献の項に整理して記す．
・引用文献の記載方法
　雑誌の場合は，①著者名(最大3名まで記載し，それ以上は

省略する),②論文題名,③雑誌名,④発行年,⑤巻数, ⑥頁数の順に記す. 欧文雑誌名はイタリック体とする.
単行本の場合は, ①著者名, ②書名(および章の見出し), ③版数および巻数, ④編集者名, ⑤発行地, ⑥出版社, ⑦発行年, ⑧頁数の順に記す. なお, ウェブページの場合は, 参照日付も記す.
〈引用例〉
論文

1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*., 2005 ; 7 : 98-105.
2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refil persistence. *Arch Intern Med*., 2004 ; 164 : 2343-8.
3) 吉田昌則, 鈴木学, 藤本良策ほか. 2 型糖尿病患者を対象としたボグリボースOD錠0.3 mg「サワイ」の有効性及び安全性を検討する群内比較試験. 医学と薬学, 2008 ; 59 : 213-23.

単行本

4) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York : McGraw-Hill;2002. p. 93-113.
5) 山口静子. 官能検査入門. 5. 官能テスト. 佐藤信編. 東京 : 日科技連 ; 1986. p. 61-75.

ウェブページ

6) 日本ジェネリック製薬協会. 6. ジェネリック医薬品を取巻く環境. 日本ジェネリック製薬協会ウェブページ. http://www. jga. gr. jp/medical/generic06. html(参照2011-05-10).

・脚注
脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する. 挿入箇所は本文中に明記する.
・利益相反(COI)の開示
投稿にあたっては, 当学会の利益相反マネジメント規程に準拠し, 全ての共著者の利益相反に関して, その有無を論文本文の末尾に明記する. 利益相反のある場合には, 関係した企業・団体名を明記する. 研究実施や原稿作成などの過程で, 特定の企業の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は, 論文内にその旨を記すこと.
例) 利益相反なし.
利益相反あり. 本研究に関する費用は株式会社○○が負担した.

## 4. 投稿手続き

投稿データを下記にE-mailにて送信, もしくはCD-R等を送付する(特に原稿容量が10 MBを超えた場合). ソフトはMicrosoft Officeを使用する.
・送付先　日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
「ジェネリック研究」編集委員会　宛
〒105-6237　東京都港区愛宕2-5-1　愛宕グリーンヒルズMORIタワー37階(税理士法人AKJパートナーズ内)
Tel. 03-3438-1073　Fax. 03-3438-1013
E-mail : journal@ge-academy.org
問い合わせ : 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局学会誌担当
・学会誌担当からのメールの返信をもって受付完了とする. 1～2営業日経過後も受付完了のメールが届かない場合は, 正しく受付されてない場合があるため, 再度送信するか問い合わせること.

## 5. 論文審査と採否

投稿された原稿は審査員2名による審査の上, 掲載の採否を決定する. 審査によって返却され, 再提出を求められた原稿は, 返送日の2ヵ月以内に再提出すること. 2ヵ月を経過して再提出された場合は, 新規投稿として扱われる. 掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある. 掲載は投稿受付順を原則とするが, 審査・編集上の都合によって前後することがある.
なお, 3-2で定める総説 : 招待論文および学術大会講演録では上記の審査は行わず, 編集委員長の判断にて掲載の採否を決定するが, 掲載にあたって一部修正を求めることがある.

## 6. 論文掲載料

投稿者(招待論文および学術大会講演録は除く)は, 論文受理の決定後に, 以下に定める料金(消費税は別)を請求に応じて支払うこと.
・刷り上り1頁ごとに2000円.
・3-4の長さ規定を超えた場合は, 超過1頁ごとに3000円を加算する.
・図表作成代 : 別途作成を要した場合, 50 $cm^2$ につき2000円.
・図表, 写真カラー印刷料 : 実費を負担

## 7. 別刷り

著者には発行時に原則として別刷り20部を無料で進呈する. それ以上の部数を希望する場合は校正時に申し込むこととし, 以下に定める作成料(消費税は別)を支払うこと.
50部　15000円
100部　25000円
100部超　単価200円を25000円に加算
校正後の別刷り依頼, カラー印刷等, 特別な経費は実費加算とする.

## 8. その他

・著者校正は1回行うこととする. 誤植以外の追加・修正は原則として認められない.
・本規定は第11巻第1号掲載分より適用する. なお, 投稿者は投稿時点における最新の投稿規定(学会ホームページ上に掲載しているもの)を必ず参照することとする.

別表　投稿類別ごとの取扱い

| 類別 | 長さ | 審査 | 掲載料 | 備考 |
|---|---|---|---|---|
| 一般論文 | 刷り上り 7 頁以内 | あり | 2,000円 × 頁数 | |
| 短報 | 刷り上り 5 頁以内 | あり | 2,000円 × 頁数 | |
| 資料 | 刷り上り 7 頁以内 | あり | 2,000円 × 頁数 | |
| 総説：総合論文 | 刷り上り10頁以内 | あり | 2,000円 × 頁数 | |
| 総説：招待論文 | 刷り上り13頁以内 | なし：編集委員長判断により，修正を求めることがある | なし | |
| 学術大会講演録 | 30分以内：刷り上り 5 頁以内<br>60分以内：刷り上り10頁以内 | なし：編集委員長判断により，修正を求めることがある | なし | 一般演題に基づく場合は一般論文として扱う |

# 統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

**試料**

研究対象とする試料が医療で用いられている医薬品の場合は，メーカ名及び可能ならロット番号を記載して下さい．特に，A,Bなどの記号を使う場合はその理由をお知らせ下さい．

**統計**

2群あるいはそれ以上の群間の比較を行う場合，データのまとめ，統計解析，及びその考察について，以下の事項を考慮し，論文を作成していただくことが望ましいと考えます．

1）測定値の変動を示すパラメータは，原則，標準誤差でなく，標準偏差で示すこと．また，Box プロットなどにより，視覚的にデータがどのような分布をしているのかを示すことが望ましい．

2）群間の平均値の比較を行う際，

2-a）比較する群間において，評価項目以外の背景因子（項目）が均等に配置されているかに関し，考察を行うこと．

2-b）対象となる指標値が，群間でどの程度の差になっていることが意味の差（臨床上の有意差）であると考えるのか，考えを述べること．

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べること．

2-d）3群以上の群間での比較では多重比較を用いること．

2-e）p値はp＜0.05，p＜0.01などと表記せず，正確なp値を記載すること．

2-f）統計検定，統計推定の結果の考察においては，統計上の有意差検定などの結果に加え，臨床上の有意差，データ数（被験者数，症例数）なども加味して，考察を加えること．統計的結論がそのまま，臨床上の「同等」，「非同等」に直結しないことに注意を向けること．信頼区間を併記，利用することにより，これらの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れない．

以上，推奨事項としてご考慮をお願いします．

# Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

December 2017

## 1. Qualification of Contributors

As a rule, the principal author of a paper shall be a member of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines. However, this does not apply if someone outside Japan submits a paper or if a paper is submitted on request.

## 2. Copyrights

The copyrights of papers, abstracts, articles and the like that are published in the journal are vested in the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines.

## 3. Details of Papers

Papers to be submitted shall discuss the formulation, quality, equivalence, added value and other scientific reporting on generic medicines (including biosimilars; GE); surveillance and research relating to the provision of information and dependable supply; and research, surveillance, interpretation and reporting on pharmacology and medical economics of GE. The papers shall never have been published or submitted to any scientific journal or other publisher.

Any research into humans or human tissues shall comply with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Such research must have the approval of the ethics committee of the institution or equivalent body, depending on the subject area. Any animal testing shall follow the animal test guidelines prescribed by the institution.

### 3-1 Examples of Subject Areas

Formulation design/stability testing of GE
Bioequivalence testing of GE
Efficacy/safety of GE
Added value of GE
Industrialization of GE
Manufacture/quality control of GE
Assessment of GE at medical institutions
Reporting on discussions by manufacturers based on assessments by medical institutions
Requests for GE from medical institutions
Various issues associated with the introduction of GE into hospitals
Current status of the use of GE at hospitals and associated problems
Supply/distribution of GE and provision of information
The relationship between domestic and international pharmaceutical regulations/guidelines, and the development/manufacture of GE
GE and medical economics
Etc.

### 3-2 Type

Japanese Journal of Generic Medicines mainly accepts general papers, short reports, research results and review articles as a rule.

- General papers: as a rule, they need to include new findings on GE obtained from original research activities.
- Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, even if it is fragmentary research.
- Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.
- Review articles:
  Comprehensive papers: these should be based on the author's research performance and include an overview and comments on studies associated with the author's field.
  Invited papers: these are written at the request of the editorial board of the journal.
- Lecture reports: these are written at the request of the editorial board of the journal by the presenters of lectures (symposiums, etc.) at the meeting of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines. However, submissions based on short presentations are handled as general papers.

### 3-3 Languages

Japanese or English

### 3-4 Length

The length of manuscripts, according to the type of the manuscript, should be as follows. Character count does not include the title, the name(s) of the author(s), the institution(s) of the author(s), as stated in 3-5, and the summary in English (with its Japanese translation) and keywords, and include the main text, figures and tables, references and footnotes.

- General papers: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Short reports: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Research results: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Review articles:
  Comprehensive papers: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17,100 Japanese characters).
  Invited papers: the printed paper shall not exceed 13 pages (1,900 Japanese characters by 12 = 22,800 Japanese characters).
- Lecture reports:
  Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7600 Japanese characters).
  Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17100 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table corresponds to 300-600 Japanese characters depending on its size.

### 3-5 Format

- The first page of the manuscript shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman alphabet are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principle author), contact e-mail address, the contact for requesting copies and the contact address for proofreading.
- The second page shall contain an English summary of up to 250 words (with its Japanese translation) and up to 5 keywords (with their Japanese translations).
- The main text should start from the third page.
- Figures, tables and photographs shall be labeled as Fig., Table, and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there is more than one. They should carry their own titles and be supplied separately from the main text. In principle, the original figures, tables, and photographs prepared by the author should

be provided. Citation of figures, tables and photographs shall be indicated in the text or in the margin.

– Units: International System of Units (SI) should be used based on the Japanese Pharmacopoeia, 16th edition (2011).

– References: References are numbered in the order in which they are cited, and the number of each reference is given followed by a closing parenthesis as a superscript to the relevant part, along with a closing parenthesis. All references are summarized in the references section at the end of the paper.

– Description of references

For journals, give the details in the following order: 1) name of the author (names of a maximum of 3 authors should be given; other names have to be omitted), 2) title of the paper, 3) name of the journal, 4) year of publication, 5) volume number and 6) page numbers. The name of the journal with its title in the Roman alphabet is typed in italics.

For published books, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the book (and the section title), 3) edition and volume number, 4) name of the editor, 5) place of publication, 6) name of the publisher, 7) year of publication and 8) page number. The accessed date should also be given for web pages.

Example

Journal articles:

1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*., 2005 ; 7 : 98-105.
2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med*., 2004 ; 164 : 2343-8.

Books:

3) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York : McGraw-Hill ; 2002. p. 93-113.

– Footnotes

A footnote shall be provided on the same page as the one in which the footnote symbol or number is placed. The footnote symbol or number shall be clearly indicated in the text.

– Disclosure of Conflict of Interests (COI)

In accordance with this Society's Rules on Managing Conflict of Interests, all papers submitted shall carry a declaration at the end of the main text, stating whether or not any of the coauthors has a conflict of interests. If there is a conflict of interests, the name of the company or organization in question shall be stated. If any financial assistance, whether direct or indirect, was received from a specific company in the process of conducting the research or preparing the manuscript, this fact shall be stated in the paper.

Example: No conflict of interests.

Conflict of interests. This study was funded by ○○ Co., Ltd.

## 4. Contribution Procedure

A contributor shall send the contribution data to the following address by e-mail or in the form of a CD-R, etc., particularly in cases where the document's file size exceeds 10 MB. Microsoft Office software shall be used for preparing the documents.

– Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines
c/o Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines
Atago Green Hills Mori Tower 37th fl. 2-5-1,
Atago, Minato-ku, Tokyo 105-6237
(inside the office of Zeirishi-Hojin AKJ Partners)
Tel: 03-3438-1073 Fax: 03-3438-1013
E-mail: journal@ge-academy.org
Contact: Japanese Journal of Generic Medicines, Office of Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

– The acceptance procedure shall be deemed complete when the contributor receives an e-mail response from the contact. If no such e-mail arrives within one or two business days, the contributor shall make an inquiry to the contact as to whether to re-send the contribution data as there could be cases where contribution data fail to be properly received.

## 5. Evaluation of the Papers and Results

Papers submitted are subject to an assessment for acceptance by two examiners. If a paper is returned after assessment with a request to be resubmitted, it shall be sent back within two months of the day the paper is returned. If the paper is resubmitted after this time, it shall be handled as a new contribution. The journal may request partial corrections to a manuscript for publication. The order in which papers are published shall in principle be the order in which they are received, although it is subject to change for the convenience of assessment and editing.

However, review articles (invited papers) and lecture reports defined in 3-2 are not subject to the assessment mentioned above, but shall be accepted for publication or rejected based on the judgment of the chair of the editorial board; however, the journal may request partial corrections of a manuscript for publication.

## 6. Publication Fees

Contributors (except the author of an invited paper or a lecture report) shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included) after the paper has been accepted.

– 2,000 yen per printed page
– 3,000 yen per page exceeding the length provided in 3-4
– Figures and tables preparation fee if they are prepared separately: 2,000 yen per 50 $cm^2$
– Color printing fee of figures, tables and photographs: Actual cost

## 7. Separate Off-Prints

The journal provides 20 free separate off-prints at the time of publication in principle. Additional copies can be ordered at the time of proofreading at the prices below (consumption tax not included).

50 copies 15,000 yen
100 copies 25,000 yen
More than 100 copies 25,000 yen plus 200 yen per copy

Extra fees such as those for separate off-prints after proofreading and color printing (actual cost) will be charged additionally.

## 8. Others

– The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for typographical errors.
– These rules shall apply from the papers published in the journal, volume 11, number 1. Contributors should refer to the current rules for contributions (available on the web site of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines).

Appended table: Instruction by submission type

| Type | Length | Evaluation | Publication fee | Notes |
|---|---|---|---|---|
| General papers | The printed paper shall not exceed 7 pages | Subject to assessment | 2,000yen × number of pages | |
| Short reports | The printed paper shall not exceed 5 pages | Subject to assessment | 2,000yen × number of pages | |
| Research results | The printed paper shall not exceed 7 pages | Subject to assessment | 2,000yen × number of pages | |
| Review articles: Comprehensive papers | The printed paper shall not exceed 10 pages | Subject to assessment | 2,000yen × number of pages | |
| Review articles: Invited papers | The printed paper shall not exceed 13 pages | Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board. | Free | |
| Lecture reports | Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages<br>Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages | Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board. | Free | Submissions based on short presentations are handled as general papers. |

# Recommendations concerning statistical analysis, etc.

The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines

## Samples

When study samples are drugs used for medical purposes, give the name of the manufacturer and the lot numbers if possible. If symbols such as “A,” “B,” etc. are used, provide the reason.

## Statistics

For comparison between 2 or more groups, it is recommended to prepare the paper taking the following matters concerning data aggregation, statistical analysis, and discussion into consideration:

1) The parameter that shows the fluctuation of measured values should basically not be given in standard error, but in standard deviation. It is desirable to show the data distribution visually such as by a Box plot.
2) For comparison of the mean between groups,
   2-a) Discuss the uniformity of the arrangement of background factors (items) other than the evaluation item between the groups to be compared.
   2-b) Describe the authors’ opinion on how large a difference in the value of the subject indicator has to be considered as a meaningful difference (clinically significant differences).
   2-c) Describe the justification for the selection of the number of subjects and the number of cases in the study.
   2-d) Use multiple comparison to compare 3 or more groups.
   2-e) The p value should not be shown as $p<0.05$ or $p<0.01$, etc; the precise p value should be shown.
   2-f) For the discussion of results based on statistical tests and statistical estimations, clinically significant differences, the number of data (number of subjects and number of cases), etc. should be considered in addition to the results such as statistical significance tests. Note that the statistical conclusion is not directly connected to clinical “equivalence” or “nonequivalence.” It may help to include and utilize a confidence interval so that a hasty discussion can be avoided.

Please take the recommendations listed above into consideration.

**ジェネリック研究　第 11 巻　第 2 号**

2017 年 12 月 11 日　発行

**編集委員会**

**委員長**：緒方宏泰　**副委員長**：外山聡

**委　員**：上野和行　楠本正明　佐々木忠徳　漆畑稔　村田正弘　陳惠一
池田俊也　石井明子

**編集・発行者**：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 ©
東京都港区愛宕 2-5-1　愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 37 階
（税理士法人 AKJ パートナーズ内）
TEL. 03-3438-1073　FAX. 03-3438-1013
URL：http://www.ge-academy.org/

制作：株式会社 法研
定価：本体 2,000 円（税別）

無断転載禁止

患者さまの声にお応えする

# 製薬会社として。

優れた医薬品を、もっと広く、もっと身近に。私たちはジェネリック医薬品の
普及活動を通して日本の医療環境の発展に寄与してまいります。

JG 日本ジェネリック株式会社

〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号　グラントウキョウ ノースタワー39階

www.nihon-generic.co.jp/

お客さま相談室 0120-893-170

takata Pharmaceutical

患者さんのために
**もっと飲みやすく、**
**ずっと使いやすく。**

高田製薬イメージキャラクター タカちゃんファミリー

高田製薬がある埼玉県は、オオタカの生息地。
その「タカ」から「高田製薬」を連想してもらえるよう
タカの家族をイメージキャラクターにしました。

私たち高田製薬は常に患者様の
服薬アドヒアランス向上、医療従事者の使用利便性向上、
また、医療過誤リスクの低減などの高付加価値を有する
医薬品開発を目指しています。
私たちが常に大切にしていること、それは「信頼」です。
長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる
製品で、これからも人びとの健康に貢献してまいります。

人びとの健康を願って

**高田製薬株式会社**

www.takata-seiyaku.co.jp

NICHI-IKO

# 創造をチカラに
# 世界へのテイクオフ

日医工株式会社
富山市総曲輪1丁目6番21
www.nichiiko.co.jp

ジェネリック研究　第十一巻　第二号©
二〇一七年　十二月十一日　発行

編集・発行者　日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
東京都港区愛宕二―五―一　愛宕グリーンヒルズMORIタワー三十七階
（税理士法人AKJパートナーズ内）
電話　〇三―三四三八―一〇七三

制　作　株式会社　法　研
印刷製本　三美印刷株式会社

定価：本体二〇〇〇円（税別）

# 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

# 第12回学術大会 ❖ in 京都 ❖

テーマ

## ジェネリック医薬品80％達成と BS製剤の促進

| 会　期 | 2018年（平成30年）8月25日（土）・26日（日）

| 会　場 | 京都薬科大学（京都府京都市山科区御陵中内町5）

| 大会長 | 楠本　正明（京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター 教授）

参加申込み開始予定日／一般演題募集開始予定日　2018年4月下旬頃

◎参加費（予定）

| | 正会員 | 非会員（システム会員、賛助会員含む） | 学生 |
|---|---|---|---|
| 事前申込 | 5,000円 | 8,000円 | 無料<br>・原則、学部学生に限る。<br>・当日は学生証提示ください。 |
| 当日申込 | 7,000円 | 10,000円 | |
| 懇親会費 | 5,000円 | | |

問合せ先／日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第12回学術大会事務局
メイシス株式会社内
〒104-0061 東京都中央区銀座4-2-15塚本素山ビル4F　Tel：03-3538-6725　Fax：03-3538-8070
Mail：sanka@ge-academy.org　URL：http://www.ge-academy.org/seminar2018.html