第12巻　第2号　2018年12月17日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 12

Number 2 2018

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕
生物学的同等性試験ガイドライン概説 ……緒方 宏泰
〔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
ラモトリギン錠

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12巻 第2号 2018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〕 佐々木 均 43

〔総 説〕

生物学的同等性試験ガイドライン概説 緒方 宏泰 45

〔短 報〕

An Analysis of Generic Drug Safety in Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy for Gynecologic Malignancies Shinichiro Fujimoto, Masashi Yanae, Hajime Asano, Tomoya Takeda, Masanobu Tsubaki, Kimiko Fujiwara, Yasuyuki Tsukioka, Sumio Matzno, Yoshiyuki Morishima, Shozo Nishida 74

〔学術大会講演録〕

第12回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品・バイオシミラー特許紛争の傾向と最新事情について」より

ジェネリック・バイオシミラー製品に関する特許権侵害訴訟の動向と安定供給に向けた制度的課題 桝田 祥子 80

第12回学術大会シンポジウム「フォーミュラリーの普及に向けて」より

地域フォーミュラリーの必要性と提案
～日本調剤（株）の薬局調剤データから試算した削減効果と理想の地域フォーミュラリー～ 関 こころ，佐藤 貴之，増原 慶壮 90

〔情 報 B O X〕

平成29年度 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業 報告書概要（抜粋） 96

吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方 110

水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方 112

〔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
ラモトリギン錠 114

投稿規定 154

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.12, No.2 2018

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 H.Sasaki 43

〔Review Article〕

Overview of the Guidelines for Bioequivalence Studies H.Ogata 45

〔Short Reports〕

An Analysis of Generic Drug Safety in Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy for Gynecologic Malignancies S.Fujimoto, M.Yanae, H.Asano, T.Takeda, M.Tsubaki, K.Fujiwara, Y.Tsukioka, S.Matzno, Y.Morishima, S.Nishida 74

〔Lecture Reports〕

12th Lecture Symposium: From "Trends and the Latest Situation of Patent Litigation for Generic or Biosimilar Products"

Trends in Patent Infringement Litigation against Generic or Biosimilar Products and System Challenges for the Stable Supply of These Products S.Masuda 80

12th Lecture Symposium: From "Toward the Dissemination of Formularies"

The Need for Local Formularies and Proposals for Them —Cost Reduction Effect Estimated from the Pharmacy Dispensing Data Owned by Nihon Chouzai Co., Ltd. and Ideal Form of Local Formularies— K.Seki, T.Sato, K.Masuhara 90

〔Information BOX〕

Outline of the Report (Abstract) on the FY2017 "Project of Verification and Investigation for the Roadmap to Further Promote the Use of Generics" 96

Basic Idea for the Bioequivalence Evaluation of Generic Dry Powder Inhaler 110

Basic Idea for the Bioequivalence Evaluation of Generic Aqueous Eye Drops 112

〔Addendum〕

Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products Lamotrigine Tablets 114

Rules for Contributions 154

© Copyright, 2018 by Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

巻 頭 言

ジェネリック・バイオシミラー時代に向けた薬物適正使用

医薬品は 9〜17 年もの歳月と，数百億円以上の費用をかけて開発される．製薬会社は特許により独占的に医薬品を製造・販売し，特許期間の満了により，その権利は国民の共有財産となる．そして他の製薬会社から，同じ有効成分を使い，品質，効き目，安全性が同等なジェネリック医薬品が開発され，承認を受けて製造・販売される．新薬に比べ開発費が少なく開発期間が短いため，低価格で提供できる．安定性，服用性や認識性を改良した優れたジェネリック医薬品も開発されている．

厚生労働省は，ジェネリック医薬品の使用促進に本腰を入れ，品質管理と同等性評価を推進し公表するとともに，様々な政策誘導を行った．これにより，平成 17 年 9 月には 32.5%であった後発医薬品の使用割合は，平成 29 年 9 月には 65.8%にまで上昇した．「経済財政運営と改革の基本方針 2017」では，更なる使用促進策を検討し，2020 年度 9 月末までにジェネリック医薬品の使用割合を 80%とすることを提言している．ジェネリック医薬品 80%時代を目指し，安定供給や品質管理の観点から製薬会社の統廃合の話も現実味を帯びてきている．

一方，分子生物学やバイオテクノロジーの進歩により，がん領域や自己免疫疾患領域では特異的な標的を持つバイオ医薬品が多数上市され，画期的な治療効果を上げている．バイオ医薬品は，哺乳類細胞やバクテリアによって生産されるタンパク質などの物質で，売上高は年々急速に増加し，現在では医薬品売上高リストの上位を独占している．これら大型のバイオ医薬品が，2015 年から 2020 年にかけて続々と特許満了を迎えており，同等な作用を持つバイオシミラーの開発と市販化が進んでいる．しかし，バイオ医薬品は複雑な分子構造を持つことに加え，特有の製造工程が要求されるため，バイオシミラーの製造は遥かに複雑である．薬理効果の同等性や副作用は，臨床試験で確認されているものの，生物生産のため糖鎖修飾が微妙に異なり，完全に同一のものは作成できない．

日本の医療財政は厳しさを増し，医療費抑制の観点からはバイオシミラーの導入は必須である．しかし，日本のバイオシミラーの市場拡大は，欧米諸国に比較し遅れている．2018 年の骨太の方針の中では，医薬品産業としての技術力向上も視野に入れ，バイオシミラーの開発・普及を推進する方針が示されている．バイオシミラーの臨床使用には，効果の同等性や副作用に関する議論を深め，科学を基盤とした規制や，全てのステークホルダーが納得する保険制度の構築が必要である．

多くの関係者が参加し科学的情報や政策を議論できる日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の役割は大きい．第 13 回の学術大会が，「ジェネリック・バイオシミラー時代における最適な薬物療法：市民と産学官の連携にむけて」をテーマとして，2019 年 7 月 6 日（土），7 日（日）に長崎で開催され，私が大会長を務めさせていただく．新しい時代の薬物適正使用の在り方を議論する時である．多くの先生方のご参加をお願いしたい．

2018 年 11 月

長崎大学病院 教授・薬剤部長
佐々木　均

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

（2018 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
	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	NPO セルフメディケーション推進協議会会長
	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〕

生物学的同等性試験ガイドライン概説

Overview of the Guidelines for Bioequivalence Studies

緒方 宏泰　Hiroyasu Ogata

明治薬科大学名誉教授

Summary：Generic drugs (hereinafter referred to as GE) have been listed as the subject of regulatory science since 1971. In this paper, I primarily focus on basic research of study methods involving bioequivalence studies to verify and guarantee the equivalence of GE to the original drug concerning clinical efficacy and safety, and the background and concepts of the guidelines based on the research. In the current guidelines, it is basically required to assess "equivalence" in humans. On the other hand, the use of animal models or *in vitro* studies (including dissolution, release, and permeability tests) to replace human studies has been an important issue for consideration. The current guidelines continuously investigate the use of *in vitro* models to replace humans for equivalence assessment of pharmaceutical formulations before and after a partial modification of oral solid dosage forms or topical dermatological dosage forms (semi-solid dosage forms and patches) if the formulation modification is too minor to conduct an equivalency assessment in humans. On the other hand, the guidelines simultaneously have to be carefully reviewed for the development of pharmaceutical products in a scientific and rational manner to deliver products with high reliability to patients in the future.

Key words：bioequivalence studies, human studies, animal models, *in vitro* dissolution study, systemic dosage forms, topical dosage forms

要旨：ジェネリック医薬品（以下，GE と略す）に限定すれば 1971 年から行政科学の課題にあげられ，現在に至っている．GE の臨床上の有効性，安全性が先発医薬品と「同等」であることを確認し，保証するための試験である生物学的同等性試験に絞って，試験法を確立するための基礎検討，それに基づいてガイドラインに盛り込まれた内容の背景や考え方を中心に述べた．現行のガイドラインでは，ヒト試験によって「同等性」を評価することが基本とされているが，一方，ヒト試験に代わる動物モデル，*in vitro* 試験（溶出試験，放出試験，透過試験など）の利用は，重要な検討事項であった．現行ガイドラインでは，経口固形製剤あるいは局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）における製剤処方を一部変更した製剤の変更前製剤との同等性評価において，ヒト試験による同等性評価は行わなくてよいほど処方変更幅が小さい場合に，*in vitro* モデルの代替可能に関する検討は継続的に行われてきている．今後も信頼性の高い医薬品を患者に届けるため，一方，同時に科学的，合理的な医薬品開発のため，ガイドラインについて精査していくことが求められている．

* 〒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）
日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局
TEL：03-3438-1073　FAX：03-3438-1013
E-mail：hi-ogata@wa2.so-net.ne.jp

［筆者略歴］

・学歴，学位
1971 年　3 月　京都大学大学院薬学研究科博士課程修了
薬学博士（京都大学）

・職歴
1971 年　4 月　国立衛生試験所入所（薬品部薬品第二室）
1980 年　4 月　国立衛生試験所薬品部薬品第一室室長
1985 年　4 月　明治薬科大学薬剤学教授
2009 年　4 月　明治薬科大学名誉教授

・賞罰
2004 年 11 月　日本私立薬科大学協会教育賞
2008 年　9 月　日本医療薬学会功労賞
2009 年　3 月　日本薬学会教育賞

・政府関係
厚生労働省　後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会委員
国立医薬品食品衛生研究所　ジェネリック医薬品品質情報検討会委員
国立医薬品食品衛生研究所薬品部　客員研究員

・地方自治体関係
山梨県 後発医薬品安心使用促進協議会委員

・財団，法人関係
独立行政法人医薬品医療機器総合機構　専門委員

・学会，研究会役員
学会長：日本アプライド・セラピューティクス学会
理　事：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

無断転載禁止

キーワード：生物学的同等性試験，ヒト試験，動物モデル，*in vitro* 溶出試験，全身適用製剤，局所適用製剤

1．はじめに

生物学的同等性試験は，後発医薬品（以下，ジェネリック医薬品；GE と略す）が先発医薬品（以下，先発と略す）と同等の臨床上の有効性，安全性を有していると確認することを目的にしているが，更に，既承認医薬品（先発，GE に関係なく）の製剤処方の一部を変更し開発された医薬品と変更前の医薬品との臨床上の有効性，安全性の同等性を確認する，あるいは，既承認医薬品（先発，GE に関係なく）の製剤と剤形が異なる医薬品が開発された場合に，既承認の剤形の医薬品と同等の臨床上の有効性，安全性を有していると確認することを目的に実施される．このように，生物学的同等性試験により先発医薬品あるいは既承認医薬品との臨床上の有効性，安全性の同等性が示された場合には，患者を対象とした臨床試験によりデータを収集し比較することは行わなくてもよい．詳細は後述する．

そのため，GE メーカは言うに及ばず，先発メーカにおいても，重要な試験となっている．また，政府の方針として，GE の使用促進が図られ，2020 年 9 月までに同一有効成分を含有する先発の長期収載品と GE を母数とした場合の GE の割合を 80%に，できる限り早期に達成させるという目標設定がなされている．目標が達成された状態では，治療に用いられる医薬品の殆どが GE であるという状況となるため，GE の有効性，安全性への信頼性が国民に受け入れられている状況にあることが，いよいよ重要となる．本稿は生物学的同等性試験ガイドラインの概要を述べ，本ガイドラインへのより深い理解の一助に供することを目的とした．

2．生物学的同等性試験ガイドラインの歴史的経過

我が国における医薬品の生物学的同等性の評価に関係した行政上のガイドラインや通知の歴史的経過をたどる．

- 1967 年「医薬品の製造承認等に関する基本方針」：医薬品全般を対象とする承認申請に際し添付すべき資料が明示された．
- 1971 年「医薬品の製造（輸入）承認申請における資料提出について」（薬発 589 号）：吸収されることによって効果を期待する GE については，ウサギ，イヌ等の大動物を用いて血中薬物濃度の時間推移を示す比較試験（クロスオーバー法）を実施する．この場合，測定された標準（先発）製剤と試験（開発しようとする GE）製剤の各時点での血中薬物濃度間の差異を仮説検定法によって評価し，「有意な差があるとは言えない」と統計上評価された場合に「同等」と判断するとされた．

1970 年代には，GE の有効性，安全性が先発と同等であるかが世界的に議論された．我が国の医療に提供されている GE の一部に先発とは同等でないことを示すデータが学会に報告もされ，科学的で妥当な生物学的同等性の評価と，そのためのガイドラインの策定が課題となった．1977 年より 5 年間にわたり厚生省の委託のもとに，「生物学的同等性の判定基準作成に関する研究班」が研究，検討を行った．

- 1980 年「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について」（薬発第 698 号　厚生省薬務局長通知）が発出され，生物学的同等性試験に係わる記載がされた．

試験は原則，健康な成人志願者を対象に空腹時に投与を行い，ビーグル犬などの大動物，あるいは溶出試験などの *in vitro* 試験データによる評価は行わないとした．ただし，健康被験者に有害事象を引き起こす可能性がある医薬品に対しては，ビーグル犬または，これに代わる大動物を対象とした試験を行ってもよいとした．

評価は AUC（血中薬物濃度－時間曲線下面積）と C_{max}（最高血中薬物濃度）というパラメータを対象に行い，同等とする許容域を各評価パラメータ平均値において，試験製剤の標準製剤との差が，標準製剤を 100 とした場合，± 20 の範囲内にあることを統計検定法の手法で示すこととした．具体的には，最少検出差を標準製剤平均値の 20%，第 1 種の過誤（α）0.05，第 2 種の過誤（β）0.2，即ち検出力（1–β）0.8，の条件での仮説検定で「有意差なし」の結果が示されること（検出力アプローチ）とした．また，試験の検出力を高めるため，試験はクロスオーバー法（ラテン方格法）に基づいて実施することが望ましいとされた．

- 1982 年「承認事項一部変更承認時に係わる生物

無断転載禁止

学的同等性試験の取り扱いについて」（薬審 452 号）が発出された．内服固形医薬品の製剤処方を一部変更した医薬品において，変更幅が狭く，かつ，複数の試験液条件で測定された溶出速度が変更前の製剤と変更後の製剤の間で規定された範囲内に入っていること，3 つの試験液のどれかにおいては 60 分以内に 75％以上溶解することの条件を満たす場合には，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を免除するとした．

- 1997 年「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審 67 号）が発出された．生物学的同等性の評価パラメータ（AUC, C_{max}）の分布を考慮し，同等とする許容域を，対数値が正規分布の場合には，試験製剤と標準製剤の比として 0.8 ～ 1.25 にあること，測定値の差が正規分布の場合には，試験製剤と標準製剤の差が－0.2 ～＋0.2 にあることとした．

同等と評価する統計的評価手法を 90％信頼区間法に変更した．従来の「両製剤間の平均値の差が± 20％以内であり，検出力が 0.8 以上の条件での仮説検定で有意な差異が認められないこと」（検出力アプローチ）とした方法に比べ，同等と評価することが明確で分かりやすく，しかも，統計的には同等の内容となっている．

試験を行う対象であるが，「健康被験者に有害事象を引き起こす可能性がある医薬品に対しては，ビーグル犬または，これに代わる大動物を対象とした試験を行ってもよい」としていたことを改訂し，どのような条件においてもヒト（健康被験者，患者）を対象に行うこととした．また，健康被験者を生物学的同等性試験の被験者の第 1 選択肢とした．一方，経口固形薬品の場合，標準製剤と試験製剤で 4 つの液性のどこかで測定された溶出速度のプロフィールが異なる場合には，適用患者が特には規定されていない場合には胃液酸性度が高い被験者，また，適用患者が限定されている場合（例えば，小児用…）には，適用患者を対象に生物学的同等性試験を行うとした．

経口固形医薬品の製剤処方の一部を変更した医薬品と処方変更前の医薬品との同等性，経口固形医薬品の既承認医薬品とそれと含量が異なる医薬品との（含量を同一にした場合の）同等性について，ヒト試験を敢えて行わなくても同等性が維持されていると判断できる処方変更幅を規定し，更に，実際のその幅内で処方変更されても，処方変更前製剤と変更後製剤で溶出挙動が同等であることが確認された場合に，ヒト試験による同等性データを収集することは必要ないとした．それは，以下に示すガイドラインで述べられている．

- 1998 年「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」（医薬発第 634 号）が発出された．
- 2000 年「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審 64 号），「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について」（医薬審 67 号）
- 2001 年「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン，含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン，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」の一部改訂（医薬審 786 号），「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審 783 号）
- 2006 年「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン，含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン，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」の一部改訂（薬食審査発第 1124004 号）
- 2012 年「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン，含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン，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，剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」の一部改訂（薬食審査発第 0229 第 10 号）

以上，経口固形医薬品のケースをベースに，医薬品製剤の生物学的同等性試験のあり方が発出されてきたが，その他の製剤については，ケースに応じて，ヒトを対象とした臨床上の有効性，安全性の同等性を適切，妥当な試験を行い評価するとされた．その中でも，申請数が多い剤形については，評価のためのガイドラインの検討がなされた．「ガイドライン」として局所皮膚適用製剤，「基本的考え方」として吸入粉末剤，水性点眼剤，点眼剤が出されてきている．

- 2003 年「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性ガイドライン」（薬食審 0707001 号）
- 2006 年「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性ガイドラインについて」（薬食

無断転載禁止

審第 1124004 号），「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性ガイドライン」（薬食審査発第 1124001 号）

- 2010 年「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性ガイドラインについて」（薬食審査発第 1101 第 1 号）
- 2016 年「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）
- 2016 年「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）
- 2018 年「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）

3．生物学的同等性の評価における課題

a）比較評価する対象

血管外投与の全身適用医薬品の場合，吸収された有効成分（以下，薬物）は全身循環血に到達し，各臓器，組織には全身循環の流れによって同一の濃度で運搬され，有効性，安全性に係わる生体内反応を引き起こす．そのため，血中薬物濃度が原因要因で，引き起こされた効果，作用が結果という関係で捉えることができる．例外のない関係である（Fig. 1, 2）．しかも，薬物血中濃度の時間推移は，薬物固有の特性として決まっているわけでなく，製剤によって制御されている．「薬物－製剤－血中薬物濃度－効果・作用」の 4 点セットの確定した構造をもって先発医薬品は医療に提供される．

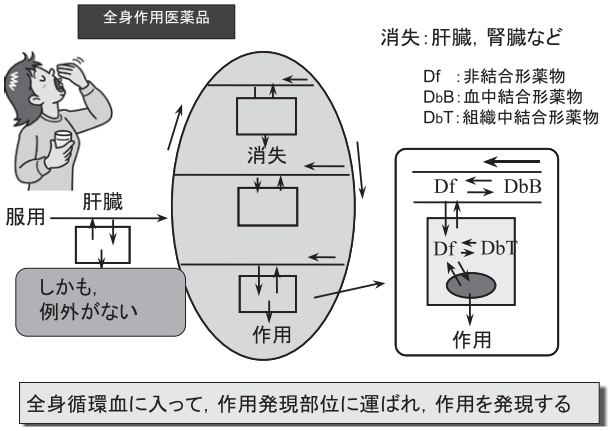


Fig. 1　全身作用を期待する医薬品が経口投与された後，作用，効果が発現するまでの概観図

薬物の特許期間が終了し，それと共に，先発の再審査期間 8 年が経過し，その間，医療で用いられ蓄積されてきた有効性，安全性に関わるデータを再審査し，承認されてきた事項が妥当であるかが審査され合格した後に，GE が承認を受ける状態となる．そのため，有効成分および先発に積み上げられてきた有効性，安全性のデータが社会財産化された状態で，それらを受け継げる条件を有する医薬品として GE があることになる．受け継げる条件を有しているかを検討すること，即ち，先発と臨床上の有効性，安全性が同等である存在にあることを実証しようとする場合，上記の構造からすると，2 つの手法が考えられる（Fig. 3）．

1 つは，先発と開発されようとしている GE を患者に投与し，引き起こされた効果，作用の指標を収集し，それら指標の両医薬品間での差が臨床上許容

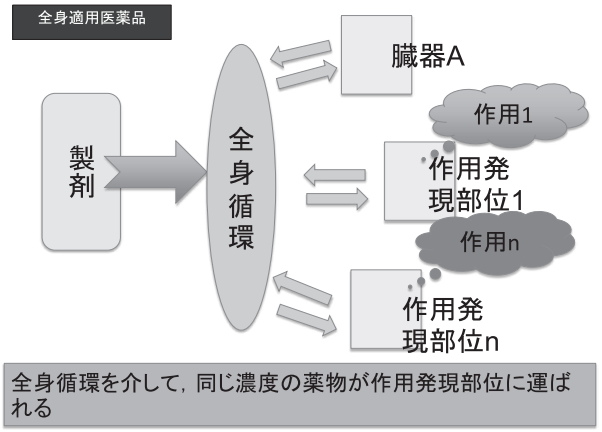


Fig. 2　全身作用を期待する医薬品の有効成分が血管外投与された後，作用，効果が発現する関係を示す模式図

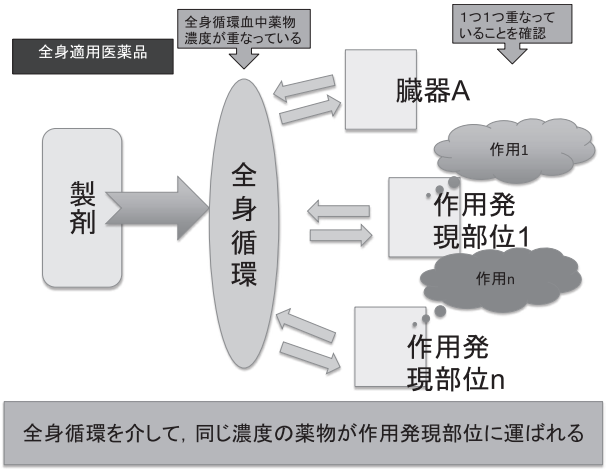


Fig. 3　医薬品間の臨床上の有効性，安全性の同等性を評価する指標

無断転載禁止

される範囲にあることを統計的に評価する方法である．もう１つは，血中薬物濃度が効果，作用の発現因子となっている場合に，先発を対照に，開発されようとしているGEを被験者に投与し，得られる血中薬物濃度を比較し，両製剤の差が臨床上許容される範囲にあることを統計的評価も含め検討する方法である．

前者では，発現される有効性，安全性の指標について，両医薬品間の差が臨床上許容される範囲にあることを統計的に評価する．評価する指標は一般には多岐にのぼり，発現頻度，発現時期も異なる．Fig. 4にアジスロマイシンの効能・効果[1]の例を示す．

このように効能・効果が複数にまたがる状況にあるため，全ての効能・効果について同等性の評価を加えることは，新薬として臨床開発する以上に経費と時間がかかり，GEの開発という面からは，事実上，不可能である．敢えて行うとすると，限られた主要な指標での評価となり，そのため，有効性，安全性についての全面的な評価にはならないという限界はさけられない．また，本質論からすると，有効成分が社会財産化し，しかも先発医薬品の上に有効性，安全性のデータが積み上げられていて，それは利用可能であるという状況においては，その社会財産を利用せず，ないものとして，はじめから有効性，安全性のデータを収集するということは不合理，不経済で，国民の財産の損失となる．

一方，後者では，血中薬物濃度が効果，作用の発現因子となっていることから，血中薬物濃度の差が同等とする範囲内に入っていれば，１度に血中薬物濃度が発現要因となっている全ての臨床上の有効性，安全性が同等であることを判断することができる．そのため，臨床上の有効性，安全性の同等性の評価は，後者が第１の選択肢であり，血中薬物濃度が効果，作用の決定因子とはなっていない場合に，前者を選択するという位置づけとなる．Fig. 5はアジスロマイシンについて，先発とGE間での血中薬物濃度の比較を行っている１例を示している[2]．試験製剤が標準製剤と臨床上の有効性，安全性が同等であると評価されれば，標準製剤に積み重ねられてきた情報は，特許が切れていない情報以外は試験製剤の情報として用いることができることになる．血中薬物濃度の比較の詳細は後段で述べる．

アジスロマイシン

【効能・効果】
<適応菌種>アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス，インフルエンザ菌，肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ），マイコプラズマ属
<適応症>深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む），急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，慢性呼吸器病変の二次感染，尿道炎，子宮頸管炎，骨盤内炎症性疾患，副鼻腔炎，歯周組織炎，歯冠周囲炎，顎炎

Fig. 4　アジスロマイシンの効能・効果

b）血中薬物濃度による評価における評価指標

薬物を血管外投与した場合，血中薬物濃度値の時間推移は，投与部位から全身循環血中に移行する薬物の速度と量及び，薬物が全身から消失する速度によって決定される．投与部位から全身循環血中に移行する薬物の速度と量をバイオアベイラビリティ（bioavailability），薬物が全身から消失する速度を規定する定数をクリアランス（clearance）と，それぞれ薬物動態学上，定義されている．薬物が投与部位から全身循環血中に移行する速度が全身から消失する速度より大きいと血中薬物濃度は上昇し，薬物が投与部位から全身循環血中に移行する速度と全身から消失する速度が同じになると変化しなくなり，薬物が投与部位から全身循環血中に移行する速度が全身から消失する速度より小さくなると血中薬物濃度は低下する（Fig. 6）．

同一薬物を同一量含有する製剤間での比較では薬物が全身から消失する速度は同じ因子によって決定されるため，血中薬物濃度値の時間推移の違いは，投与部位から全身循環血中に移行する速度と移

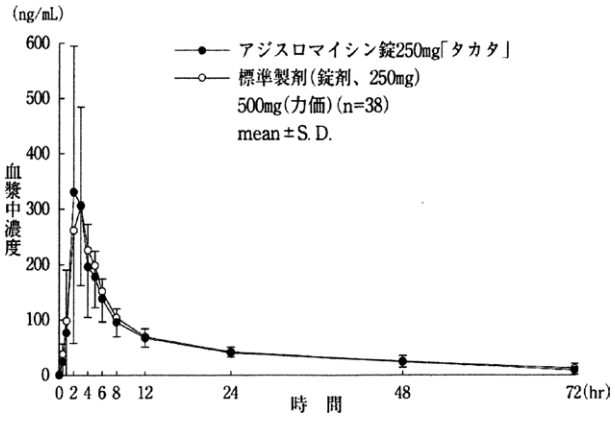


Fig. 5　血中薬物濃度を比較指標とした生物学的同等性試験の１例
アジスロマイシン錠250 mg「タカタ」と標準製剤投与後のアジスロマイシンの平均血中濃度推移

無断転載禁止

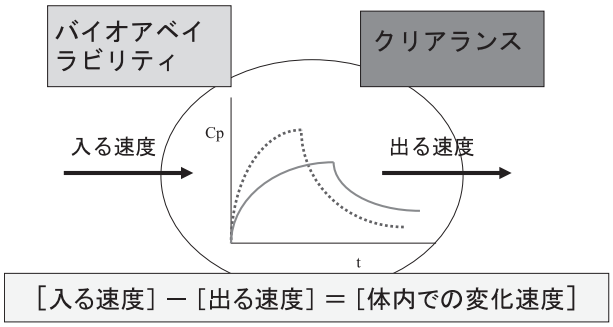


Fig. 6　薬物の血中濃度を決定している因子

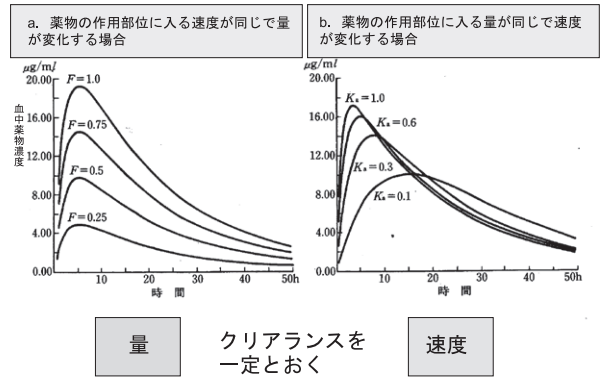


Fig. 7　バイオアベイラビリティと血中薬物濃度推移の関係

行する薬物量によってのみ決定されることになる．同一薬物量が全身循環血中に移行する条件では，移行する薬物量が多いほど血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）は大きくなる．その速度が大きいほど，最高血中薬物濃度（C_{max}）は高くなる．その両者（C_{max}, AUC）が共に同等と評価される場合に，血中薬物濃度の時間推移は重なり，生物学的に同等の範囲にあるとする．それまでは，同一時間に測定されたそれぞれの血中薬物濃度値を対象に統計評価（検定）を加える方法をとっていたが，論理的，科学的な内容に改訂された（Fig. 7）．

Fig. 8 は単回投与時に得られる血中薬物濃度－時間曲線を示すが，このように測定されたデータから，C_{max}, AUC を収集する．なお，C_{max} 到達時間（最高血中濃度到達時間；t_{max}）もバイオアベイラビリティの速度を表現するパラメータであるが，C_{max} と連動しながら動くため，より変動性の小さい C_{max} を速度の評価指標としている．ただし，t_{max} が有効性に特に関係する場合は，t_{max} も評価対象とする．

c）臨床上の効果，作用を指標にした同等性の評価

血中薬物濃度が効果，作用の発現因子となっていない場合で，投与部位あるいはその近傍の部位中薬物濃度が測定できない場合には，臨床上の効果，作用に関連した指標値を対象に比較を行う．ある時点における指標値を収集し比較することでよいが，指標値の時間推移を収集できれば，時間推移を評価の対象にする．

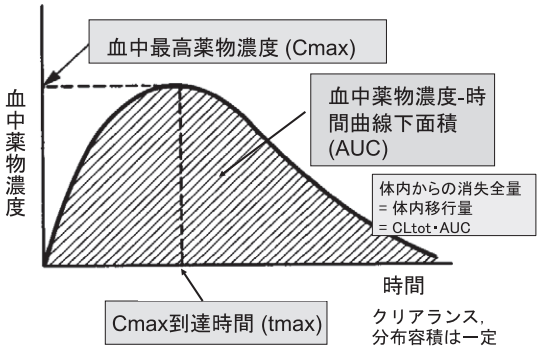


Fig. 8　バイオアベイラビリティを表現する薬物動態パラメータ

Fig. 9 はラタノプロスト点眼液の例[3]を示す．健康被験者を対象に，眼圧の低下度を測定している．a）は眼圧の測定値を示す．b）は薬物を投与した時の眼圧から薬物を投与前の眼圧を差し引き，薬物の効果を眼圧変化値とした．c），d）は各被験者の眼圧変化値を示している．これらの測定値から，最高眼圧変化値および眼圧低下値－時間曲線下面積を評価指標とし，生物学的同等性を評価している．

Fig. 10 は臨床効果を指標に同等性を試験した1例を示す．フルチカゾン点鼻薬の生物学的同等性試験の結果[4]である．スギ花粉症患者を対象に各鼻孔に噴霧し，主要評価項目（くしゃみ発作，鼻の掻痒感，鼻汁および鼻閉のスコア）を指標に比較している．

d）同等と評価するための統計手法

生物学的同等性を評価するための指標パラメータ値は変動する．そのため，統計的手法を用いて「同等」を評価することが必要である．統計的手法には，検定と推定がある．

ⅰ）仮説検定法

検定では，平均値（比較したい製剤間のパラメータ値の差の平均値）とその平均値の差を測定した場合のばらつき度（標準誤差）との相対値が t- 分布（差がゼロの平均値の分布）の中のどの位置にあるかを決定することで，その位置が確率的に滅多に起こりえない（5%以下）大きさの値であれば，差が

無断転載禁止

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

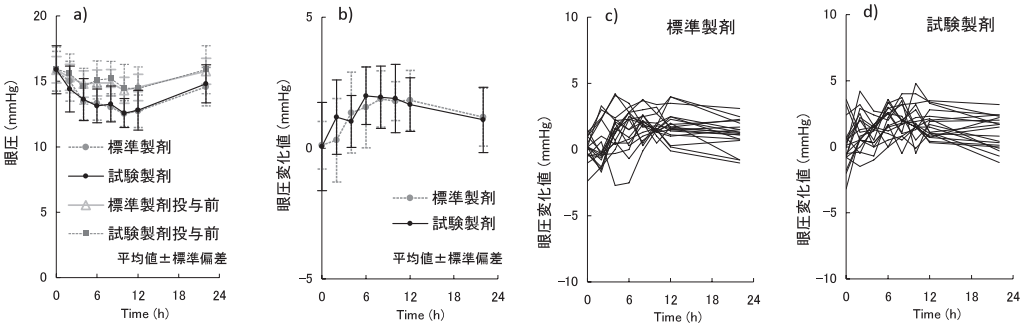


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}22h}$, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 a)

a) F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

Fig. 9　ラタノプロスト点眼液の生物学的同等性試験結果の 1 例

〈方法〉

フルチカゾン点鼻液50μg「サワイ」28噴霧用及び標準製剤について、スギ花粉症患者（成人）を対象に、各鼻腔に1回1噴霧（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μg）を1日2回（朝及び夕）投与した。主要評価項目として、くしゃみ発作、鼻の掻痒感、鼻汁及び鼻閉の4症状の合計スコア（TNSS※）を指標として、治療効果を検討した。また、両製剤投与による有害事象及び副作用の発現率について検討した。

※TNSS:Total Nasal Symptom Score

重症度スコア

	3点	2点	1点	0点
くしゃみ発作※※	1日に15回以上	1日に5～14回	1日に1～4回	症状なし
鼻の掻痒感	頻繁に鼻を掻いたりこすったりするため赤くなって痛い	1日のうち何回も（5～14回）鼻を掻いたりこすったりする	時々（1日に1～4回）鼻を掻いたりこすったりする	症状なし
鼻汁	常時鼻をかまないと、頻繁に鼻汁が流れ出る	鼻をすすり、時々鼻をかまないと鼻汁が流れ出る	鼻をすする（鼻汁が流れ出ることはない）	症状なし
鼻閉	鼻呼吸が完全に出来ない	鼻呼吸をするのが困難である	鼻呼吸がしづらい	症状なし

※※くしゃみの回数は発作の回数であり、くしゃみが続けて何回か出たとしても1回と数えることとした。

結果

投与薬剤	例数	投与前のTNSS（平均値）	最終観察日のTNSS（平均値）	最終観察日のTNSSの平均値の95%信頼区間	
				下限値	上限値
フルチカゾン点鼻液50μg「サワイ」28噴霧用	61	6.9±1.5	3.3±2.2	2.7	3.8
標準製剤（点鼻液、50μg）	58	7.3±1.5	3.4±2.0	2.9	4.0

（Mean±S.D.）

Fig. 10　フルチカゾン点鼻薬の生物学的同等性試験の 1 例

無断転載禁止

ゼロの値の分布の中に存在するとは言えないと判断し，「有意な差がある」とする．一方，その位置が確率的に起こりえるような大きさの値であれば(5%以上)，差がゼロの値の分布の中に存在しないとは言えないと判断し，「有意な差があるとは言えない」と判断する．この場合に，一般には「同等」との評価をしがちである．

しかし，この仮説検定による判断には問題が存在する．ある平均値差の値に対し標準誤差が小さいと有意差ありとなり，他方，同じ平均値の差に対し標準誤差が大きいと有意差ありとは言えないとなる．判断は絶対的ではなく，相対的である．

標準誤差は平均値のばらつき度を表す．平均値を算出するデータ数（n）を大きくとった平均値の分布が示すばらつき度は小さくなる．5 例の平均値の分布と 20 例の平均値の分布を考えれば，当然，20 例の平均値の分布は 5 例の平均値の分布と比べると，中央値の近くでより小さくまとまった分布となる．そのため，標準誤差はデータそのもののばらつき度に比例し，平均値を算出した n 数が大きくなると（$1/\sqrt{n}$）に比例して小さくなる．「同等」の判定を得たい場合，有意差があるとは言えないという統計判断を得たいとすると，1 つの方向性は標準誤差を大きくなるようにすればよいことになり，平均値を得るための n 数を少なくすればよい．また，データを採取する試験条件を厳密にしないと（例えば血液のサンプリング時間をラフにする），データのばらつき度は大きくなり，標準誤差は大きくなる．これでは「同等」の評価への信頼性が得られない．逆に，平均値差の値に対し標準誤差が非常に小さくなると有意差ありと判定される可能性が高くなる．例えば，例数（n）を非常に多くとると，平均値の差が意味もなく小さくても，有意差ありとなる．これは，仮説検定法の欠点となっている．そのため，単に検定という統計の評価のみで判断せず，比較する事象の「意味のある差」を一方で決めておくことが必要となる（Fig. 11）．

本来差がない事象を差があると判断する危険率を α（第 1 種の過誤），他方，本来差がある事象を差がないと判断する危険率を β（第 2 種の過誤）とする．$1-\beta$，即ち本来差がある事象を差があると判断する確率を検出力と呼ぶ．

Fig. 11 において中央値をゼロとする分布（H0）は本来差がない事象の分布を表す．一方，中央値が δ ずれた分布（H1）は本来差がある事象の分布を表す．両中央値間（δ）が離れているほど，両分布の重なりが小さくなる．Fig. 11 に示すように，H0 における U 値より大きい部分の面積は，本来差がない事象での発現確率を示しており，一方，H1 における U 値より小さい部分の面積は本来差がある事象での発現確率を示している．「同等」とするのは，H0 の分布において，5%以上の確率で発現する事象である場合であると決める．この場合，H1 の分布（本来差がある事象の分布）における U 値より小さな値は，H0 の分布から判断した「同等」が，同時に，本来非同等である事象を同等と判断したことの誤り（β）の大きさとなっていることを示している．即ち，判断には必ず，2 面の可能性が秘められている．

これらの考察から，「同等」と積極的に判断するための条件を，$\delta = 0.2$（標準製剤値に対する差の大きさ；血中濃度と効果，作用の関係から，この差以下であれば，臨床上，差はないとする最大の差），$\alpha = 0.05$，$\beta = 0.2$ の条件で有意な差が検出されないこととした．この条件で評価を行うためには，予試験を行い，そのばらつきのデータをもとに，$\delta = 0.2$，$\alpha = 0.05, 1-\beta = 0.8$ の条件で有意な差が検出されないための必要被験者数（n）を見積もることが必要である．また，評価結果においては評価に用いた試験の検出力を示すこととされた．検出力が条件を満たしている場合には，評価パラメータ値の平均値の差が許容範囲内であれば，検定において有意な差が検出されても同等と判定するという方法である．検定法の有する欠点を補い，意味のない最大の差（許容幅），検出力の概念を評価に組み込んだ

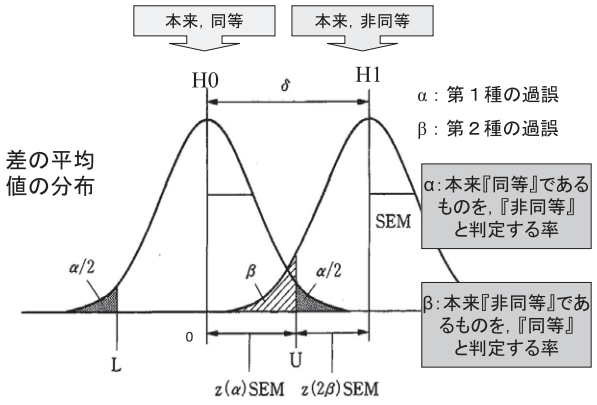


Fig. 11　仮説検定における第１種の過誤，第２種の過誤

無断転載禁止

統計的評価法は先進的な内容を持つものであった．しかし，言及したように一元的に評価を行っていない点は欠点と考えられる（Fig. 12）．

先発と GE との間に差があるかを検討した論文が多く報告されてきた．上述したように，ガイドラインの精神からすると，仮説検定結果から，有意差があるとは言えない場合には同等，有意差ありとされた場合は非同等と機械的に結論づけることはできない．意味のない最大の差（許容幅）を設定し，検出力の考察も加え，「同等性」あるいは「非同等性」を評価することが求められる．日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の機関誌「ジェネリック研究」の編集委員会[5]では，「統計解析などに関する推奨事項」を作成し，統計評価をガイドラインのレベルで行うことを求めている（Fig. 13）．

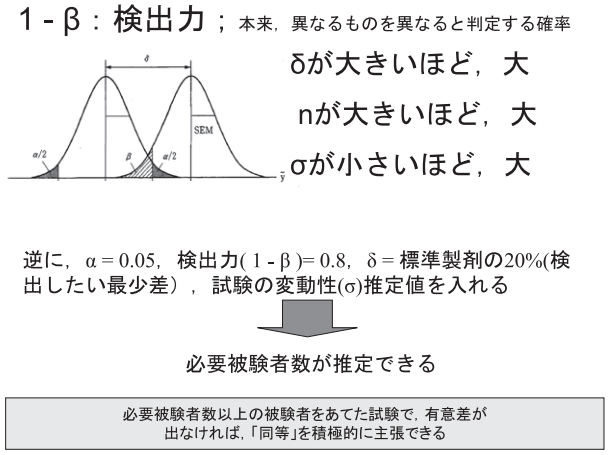


Fig. 12　検定における検出力アプローチ

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．

Fig. 13　「ジェネリック研究」誌における「投稿に当たっての統計解析などに関する推奨事項」（抜粋）

ii）信頼区間

1997 年に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審 67 号）が発出された．生物学的同等性の評価パラメータ（AUC，C_{max}）の分布を考慮し，対数値が正規分布の場合には対数値に変換した値を対象に解析を進め，同等とする許容域を試験製剤と標準製剤の比として 0.8～1.25 にあること，一方，測定値の差が正規分布の場合には，その値で解析を進め，同等とする許容域を試験製剤と標準製剤の差が－0.2～＋0.2 にあることとした．

また，同等と評価する統計的評価手法が，評価パラメータ値の平均値の 90% 信頼区間が許容区間の中に入っていることに改訂された．従来の「検出力が 0.8 以上の条件での仮説検定で有意な差異が認められないこと」（検出力アプローチ）とした方法に比べ，同等と評価することが明確で分かりやすい．評価パラメータ値の差の信頼区間を許容区間と比較し同等性を評価するため，検出力を加味した仮説検定法で，評価パラメータ値の差，検出力，仮説検定結果が場合によっては同等性評価において複雑になっているという問題点は解決された．

e）血中薬物濃度の収集，比較（Fig. 14）

標準製剤が投与された場合の評価パラメータ値と試験製剤が投与された場合の評価パラメータ値を比較し，同等であるかを評価する．両製剤間の評価パラメータの測定値の差は，製剤間のバイオアベイラビリティを指標にした製剤特性の差となるのであろうか．測定値に含まれる変動を生み出している因子を考える．

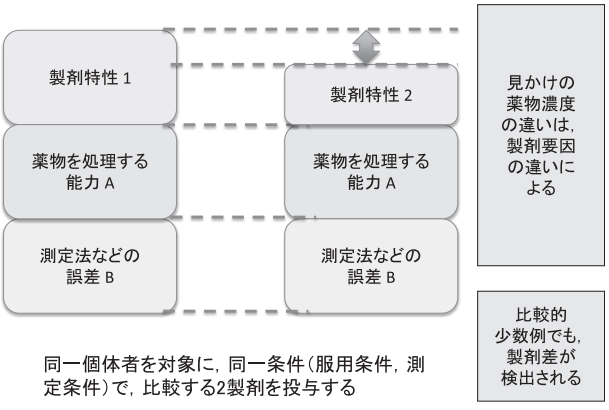


Fig. 14　薬物濃度の差を製剤特性の差と評価できるための条件

無断転載禁止

同一の製剤を異なる被験者に投与した場合，生体が薬物を消失させる能力（クリアランス）が被験者間で異なるため，血中濃度は異なった値となる．また，同一の被験者に繰り返し投与した場合でも，血中濃度は同じ値が示されず，ばらつきを示す．その要因としては，クリアランスが個体内でも変動していること，投与した製剤中の薬物の含量は一定でなく変動していること，投与条件，採血時間や試験時の被験者状態のコントロールなど試験条件が全く同一ではなく変動していること，血中の薬物濃度の測定条件が変動していることなどが挙げられる．

投与した際に得られた血中薬物濃度の差異は製剤が異なるためであるという結論を得るためには，製剤要因以外に考えられる，これらの多くの変動要因を可能な限り一定に保った条件で比較することが必要となる．そのために，試験レイアウトとして，Fig. 15 に示すようなラテン方格の交差試験が推奨されており，同一時期には試験製剤と標準製剤が同じ割合で投与されるように配置し，投与条件，試験条件も一定となるように注意を払い，血中濃度測定も試料をランダムに配置し測定するなどの配慮を行う．

これらの変動を考慮し，統計解析は分散分析で行い，被験者群差，時期差，個体間差を相殺し，それでも残った変動（残差）を抽出し，解析の主目的である製剤間差を残差で標準化し得られた値から同等であるかを統計的に評価する．現行のガイドラインでは製剤間差の 90% 信頼区間を推定し，同等とする許容域内に 90% 信頼区間が入っている場合に「同等」と判定する．そのため，「同等」の評価には，単純な独立 2 群間の比較ではなく，個体間変動，交差試験における時期差変動を相殺し，原因が特定できない誤差である残差変動を背景とした評価を行っている．Fig. 16 にプランルカスト製剤の生物学的同等性試験結果[6] の 1 例を示す．

<table>
<tr><th rowspan="2">群</th><th rowspan="2">被験者</th><th colspan="2">時期</th></tr>
<tr><th>I</th><th>II</th></tr>
<tr><td rowspan="5">A</td><td>1</td><td rowspan="5">対照（標準）
医薬品</td><td rowspan="5">試験医薬品</td></tr>
<tr><td>2</td></tr>
<tr><td>3</td></tr>
<tr><td>4</td></tr>
<tr><td>5</td></tr>
<tr><td rowspan="5">B</td><td>6</td><td rowspan="5">試験医薬品</td><td rowspan="5">対照（標準）
医薬品</td></tr>
<tr><td>7</td></tr>
<tr><td>8</td></tr>
<tr><td>9</td></tr>
<tr><td>10</td></tr>
</table>

Fig. 15　2 剤 2 期交差試験のレイアウト例：ラテン方格

f）試験のレイアウトと同等性評価

標準製剤と試験製剤を対象に予試験を行い，採血時間，被験者数などの本試験プロトコル作成のための情報を入手する．原則 1 回の本試験結果によって，統計的評価は行う．ただし，比較的少数の被験者を対象とした試験となるため，少数の被験者を対象とした予試験で得られた情報，特に変動性などでは本試験時とは異なり，その結果，予試験結果をもとに本試験のプロトコルが立てられたとしても，本試験結果から同等との結論を得ることができないことはありうる．そのため，1 回に限った追加試験を更に行い，先の本試験結果のデータと追加試験データが類似している場合には，両データを併合し，$\alpha = 0.05$ の条件での解析を行うことを許容している．

＊　　＊　　＊

試験のレイアウト：ガイドラインの改訂検討内容

予試験結果から同等性が示された場合，それを本試験データとして用いることが許容されていたが，試験目的に対応した試験レイアウトおよび試験結果の評価，利用がなされることが原則であり，その原則に則した対応を求めることが検討されている．また，本試験データの解析と追加試験データを併合した解析の 2 回を行っていることから，検定の多重性の視点からは問題があり，追加試験では α 値を考慮するべきではないかなどの議論が行われ，ガイドラインの改訂が検討されている．

g）被験者

医薬品製剤は患者に投与される．同等性試験では，同一被験者に投与し，製剤間の相対関係を知ることが目的である．同等性試験は絶対値を知ることを目的とせず，あくまで「相対関係」が評価対象である．そのため，製剤間の絶対値が異なっても，相対関係が把握できるのであれば，試験実施が容易で，製剤間差の検出力の高い条件で行うことは合理的である．そのような視点で，血中濃度を評価指標とする生物学的同等性試験では，被験者は原則，患者ではなく，健康成人としている．その利点としては，製剤の投与部位の生理的条件が安定し，個体内変動が相対的に小さい被験者が得られること，また，クリアランスの個体内変動も相対的に小さいことなどを挙げることができ，結果，同等性の評価が少数被験者でも行えることによる．

しかし，健康成人を対象に得られた相対関係は，

無断転載禁止

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 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

プランルカスト水和物 225 mg（112.5 mg 製剤 × 2）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し，血漿中濃度をプランルカストとして測定

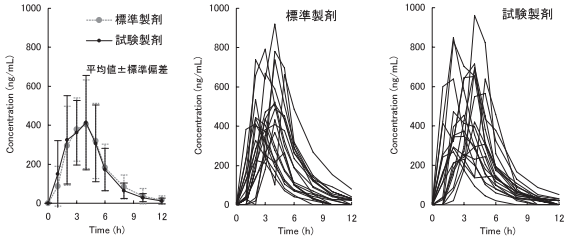


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）
C_{max}, ng/mL		526.1 ± 178.2	536.0 ± 216.0	0.991（0.830 - 1.183）
$AUC_{0\text{-}12h}$, ng · h/mL		2016.1 ± 783.1	2016.5 ± 752.4	1.009（0.860 - 1.184）
（参考資料）	t_{max}, h	3.20 ± 1.01	3.25 ± 1.12	有意差無 a)
	消失半減期 , h	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.75	—

a) F 検定

Fig. 16　プランルカスト製剤の生物学的同等性試験結果の 1 例

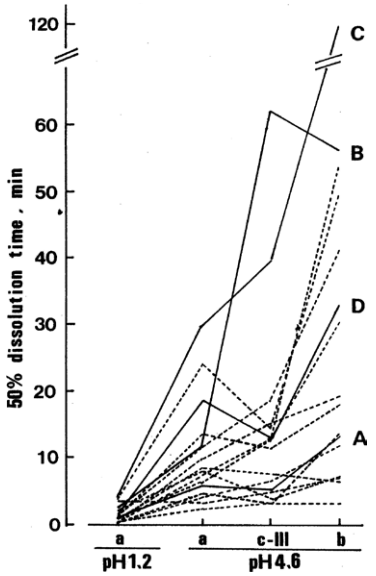


Fig. 17　医療に供給されているジアゼパム 15 製剤の溶出速度（50%溶出時間）

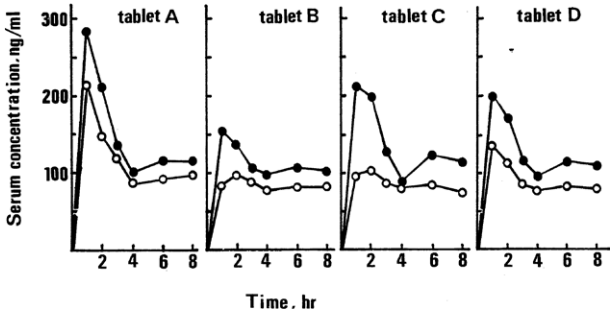


Fig. 18　ジアゼパム 4 製剤を胃液酸性度が高い被験者（●）と低い被験者（○）に投与後のジアゼパム平均血中濃度

どのような患者でも同様の関係が再現されているとしてよいであろうか．まだまだ，我々には把握できていない未知の事象が多いのではないかという不安は大きい．

その 1 例が被験者の胃液の酸性度であった．胃液の分泌が不全の被験者の場合，胃の pH は一般にイメージする pH 1～2 ではなく，pH 4～6 の範囲にシフトしている可能性がある．ジアゼパムの pKa 値は 3.4 で，医療に供給されているジアゼパム錠の溶出速度と液性の関係が検討された．pH 1.2 では全ての製剤から速やかな溶出性が観察されたが，pH 4～6 において溶出速度が非常に遅くなる製剤（錠剤 C）の存在が認められた（Fig. 17）[7]．正常な胃液酸性度が高い被験者では，それらの製剤も含め，同等な血中濃度が認められたが，胃液酸性度が低い被験者では，pH 4～6 で溶出速度が非常に遅くなる製剤では血中濃度値が低くなった（Fig. 18）[8]．

このように，ジアゼパム錠において胃液分泌が正常な被験者での同等性試験結果と胃液分泌が低下した被験者が示す結果との間に食い違いが認められた．同様に，弱塩基性薬物のシンナリジン [9]，弱酸性薬物のインドメタシン [10]，pH に関係なく水に易溶性のメトロニダゾールの糖衣錠 [11] などにおいても，同様の現象が認められた．pH 1～2 で溶解して

無断転載禁止

いれば，あるいは pH 6 ～ 7 で溶解していれば生物学的同等性を示す前提は成立している，という概念を当てはめることができないことが明らかとなった．

これらの結果を受けてガイドラインでは，適用集団が限られていない医薬品の即放性製剤では，pH 6.8 付近（ただし，塩基性薬物は pH 3.0～6.8）の試験液で標準製剤と試験製剤間に「特異的に著しい差」が認められる場合には低胃酸の被験者で試験する，と規定された．また，適用集団が限られている場合においては，標準製剤と試験製剤間に「特異的に著しい差」がある場合には，適用集団を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要となる，と規定された．後者の例では，例えば「小児用」と限定された医薬品がある．限定された集団の投与部位のバイオアベイラビリティに影響を与える生理的因子が十分明らかにはされていないため，標準製剤と試験製剤間の差がどこかの pH で大きく異なる場合には，それが原因となって同等性の評価が健康成人と小児間で異なる可能性が否定できないと考え，適用集団の小児で試験を行うとした．

＊　　＊　　＊

被験者：ガイドラインの改訂検討内容

外国人を対象とした生物学的同等性試験データは，医薬品の製造承認時に提出される資料としては，原則，受け入れてこなかった．民族間差については，薬物動態パラメータ値や効果，作用に関連した生体内反応性の絶対値には差が認められることは周知の事実であるが，生物学的同等性試験は，同一の被験者においてバイオアベイラビリティに製剤間差があるかを試験しており，相対比較となっている．上記のような考え方を適用すると，適用集団を日本人に限定した医薬品として開発されており，外国人で同等であっても何らかの未知の因子が原因となって日本人では非同等となる可能性は有しているかも知れない．しかし，標準製剤と試験製剤間に「特異的に著しい差」がない場合には，適用集団（日本人）を対象とした生物学的同等性試験の実施は，実施上の問題点（例えば外国サイトで実施された同等性試験データの信頼性が担保できているかの検証上の制約など）がなければ，必要ないと判断できる．

h）投与条件

一般には，医薬品製剤は食後投与されることが多い．しかし，ガイドラインでは，空腹時に製剤を投与することによって得られた血中薬物濃度を比較することを原則としている．空腹時投与を試験条件にしている理由は，製剤間の差異が大きく示される条件であるためである．食事摂取の条件では，胃液，胆汁などの分泌液の増大，胃内容排出速度の低下，消化管の蠕動運動の昂進，消化管移動速度の遅延などが引き起こされるため，製剤の崩壊，薬物の溶出は促進され，空腹時にはバイオアベイラビリティが低い製剤が摂食後に投与された場合に，そのバイオアベイラビリティが増大し，空腹時で認められた製剤間の差異が小さくなる傾向が認められる．そのため，用法によって食後投与と規定されている製剤であっても，原則，空腹時投与で試験を行い，空腹時において「同等」であることを求めている．

ただし，食後投与が用法に明記され，空腹時投与では，バイオアベイラビリティが著しく低くなり比較評価することが困難である場合，または，重篤な有害事象の発現頻度が高い場合には，食後投与を行う．その場合，低脂肪食（700 kcal で総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20％以下）を 20 分以内に摂り，用法に定められた時間に製剤を投与する．製剤に対する食事の影響は小さくなるようにとの配慮を行っている．

一方，経口の徐放性製剤は，製剤技術上の工夫によって薬物の放出性を制御している．その制御機構が崩れると，急激な薬物の放出によって副作用発現の可能性も高まる．そのため，空腹時投与時の同等性の確認と共に，更に，食後投与条件での同等性試験を行うことで，製剤の放出機構の頑強性を確認することも行っている．この場合には，高脂肪食（900 kcal 以上，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35％以上）を 20 分以内に摂り，食後 10 分以内に製剤を投与する．製剤に対する外的刺激などが大きくなるようにと考えている．

以上，経口医薬品製剤は食後投与されるケースが多いが，食後投与の条件で同等性を確認するという対応ではなく，空腹時投与と食後投与のどちらの条件での同等性評価が製剤間の差異を大きく検出できているのかという視点から，試験条件の設定が考えられている．この視点によって，非同等な製剤が同等な製剤として患者の手に渡るリスクを低くする配慮を行っている．

＊　　＊　　＊

無断転載禁止

投与条件：ガイドラインの改訂検討内容

徐放性に限らず，難溶性の薬物を製剤技術上の工夫によって溶出速度を改善し，バイオアベイラビリティを向上させている製剤に対しても，食後投与条件での生物学的同等性試験を行うことで，それらの製剤に加えられている製剤技術の頑強性を確認することを，試験条件に新たに加えることが検討されている．

i）ヒト試験に代わる試験法

i）動物モデルの血中濃度による評価

生物学的同等性試験において，健康成人被験者に代わる動物モデルの検討が精力的に行われた．対象は，ビーグル犬，胃排出調整家兎，ミニブタである．家兎は無処理であると投与された製剤は非常に長い胃滞留を示す．その改善目的に開発されたのが胃排出調整家兎である．

ヒト試験においてバイオアベイラビリティに相違が認められた製剤を検討対象動物に投与し，バイオアベイラビリティのパラメータ値のヒトと動物の間での相関性，および，それら動物が示すパラメータ値のばらつき度が検討された．生物学的同等性試験において，ヒト試験の代替法となり得るかの検討であるため，まずは，ヒトと動物の間での相関性が示されなければならないが，更に，相関性があったとしても，どの程度の数の試験を行わなければならないかも重要な情報である．その結果は，信頼性の高い，ヒトに代わるモデル動物は残念ながら認められなかった．例として，動物モデルとして汎用されているビーグル犬の結果を示す．

Fig. 19 は，同一の製剤を健康成人被験者とビーグル犬にそれぞれ投与した場合に得られたパラメータ値の平均値を対象に，両者間の相関性を検討した結果を示している．製剤数が少なく相関係数から結論を引き出すことは必ずしも妥当ではないが，高い相関性が得られない医薬品製剤があることが認められた[12]．

Fig. 20 は，同一製剤を健康成人被験者とビーグル犬に投与し得られたパラメータ値のばらつきを，$\alpha = 0.05$，$\beta = 0.2$，製剤間の差 20% を有意な差として検出するための被験者数（交差試験レイアウトなので，群あたりの数としている）の見積もり数で表している，被験者数が多いほど，ばらつき度が大きいことを示す[13]．ビーグル犬の方がヒト健康成人にくらべ，必要被験者数が多くなっていることが認められる．

ii）*in vitro* 試験データによる評価

モデル動物の検討と同様，ヒト試験の代替試験法として *in vitro* 試験に関しても精力的な検討がなされた．経口固形医薬品の場合には *in vitro* 溶出試験が対象である．*in vitro* 溶出試験をヒト試験の代替法として用いることができるかは，まず，ヒトを対

薬　物	剤形	製剤数	ヒト胃酸度[a]	T_{max}	C_{max}	AUC
グリセオフルビン	素錠	4		0.711	0.388	0.306
					(0.976)[b]	(0.843)
ジアゼパム	素錠	4	正常胃酸	0.857	0.683	0.630
			低胃酸	0.379	0.947	0.900
ナリジクス酸	素錠	5		0.654	0.895*	0.690
フルフェナム酸	カプセル	5		0.228	0.648	0.121
インドメタシン	カプセル	5	正常胃酸	0.740	0.895*	0.321
			低胃酸	0.556	0.734	0.436
シクランデレート	カプセル	5		0.559	0.538	0.921*
チアミンジスルフィド	糖衣錠	6	正常胃酸	c)	0.300	0.269
				c)	(0.885*)	(0.891*)
			低胃酸	c)	0.595	0.560
メトロニダゾール	糖衣錠	5	正常胃酸	c)	0.843	0.650
			低胃酸	c)	0.856	0.899*
リン酸ピリドキサール	腸溶錠	6		0.921**	0.985**	0.948**

シクランデレート，チアミンジスルフィド，リン酸ピリドキサールのヒトデータは尿データ。a)ヒトで胃液酸度の有意な影響がみられた製剤は，正常，低胃酸群にデータを分け相関係数を計算。　b)（　）内は回帰直線から外れた1製剤を除いて計算した値。　c)まったく吸収されない例があり計算不可

＊ $p<0.05$　＊＊ $p<0.01$

Fig. 19　経口投与製剤のバイオアベイラビリティのヒトービーグル犬間の相関係数

無断転載禁止

象としたバイオアベイラビリティのパラメータ値と *in vitro* 溶出試験によって得られた溶出速度との相関性が成立していることが基本的な条件となる．

その結果，信頼性の高い，ヒトに替わる試験法として，*in vitro* 溶出試験法は残念ながら確立できなかった．溶解度が低く，論理的にはそのバイオアベイラビリティは溶出過程律速と推定できる薬物においても，医療に提供されている複数の製剤を対象に検討した場合，ヒトを対象としたバイオアベイラビリティのパラメータ値と *in vitro* 溶出試験によって得られた溶出速度との間の相関性が得られるケースが少なかった．溶出試験に用いる試験装置，試験条件と製剤の処方，製剤工夫の間の相互作用によって溶出速度が決定されるが，その速度が必ずしもバイオアベイラビリティと相関性が取れていない．考え方を変えると，*in vitro* 溶出試験法が示す溶出の環境では，ヒト消化管の薬物吸収に影響を与える諸要因の発現を再現できないということであり，*in vitro* 試験法の難しさを示している．現在，薬局方における溶出試験法には *in vivo* におけるバイオアベイラビリティを推定する能力はないことが，世界的に一致した見解となっている．

Fig. 21 に，水に難溶なグリセオフルビン 4 製剤の溶出速度とバイオアベイラビリティとの相関性を検討した結果を示す．グリセオフルビンは水に難溶で，原理的には溶解過程の速度の大きさによってバイオアベイラビリティが変化する典型的な医薬品であると推定される．*in vitro* 溶出速度（T_{30}：30％溶出にかかる時間，1／T_{30}：T_{30} の逆数値）が，試験装置，試験液の回転数，試験液への界面活性剤の添加の有無など多面的な条件で測定されたが，有意な相関性を示した組み合わせは非常に少なかった[14]．

製剤処方の一部変更がなされた製剤と変更前の製剤との間の生物学的同等性の評価

製剤処方の一部変更がなされた製剤と変更前の製剤との間の生物学的同等性を評価する方法は，原則，ヒト試験である．ただし，敢えてヒト試験を行わなくても同等になっていることは容易に想定できるわずかな変更幅もあるであろう．ガイドラインは，ヒト試験で同等性の確認を行わなくても同等であることが明らかであるとする変更幅を規定し，更に，その変更幅内で変更された製剤に対し，溶出挙動から見た製剤特性が変化していないことを，*in vitro* 溶出挙動で更に確認するという方法を提示した．

上述したように，溶出試験法には *in vivo* におけるバイオアベイラビリティを推定する能力はないと結論されている．一方，溶出試験は試験の条件を緩和な条件，即ち試験液の撹拌速度を低く設定することで製剤特性のわずかな差も大きな溶出速度の差として検出できるとの特徴を有する．しかし，あまりに撹拌速度が小さいとデータの再現性に問題が生じるため，実際にはパドル法，900ml の試験液条件で 50 rpm の撹拌速度条件が選択された．この条件で，溶出速度を測定する試験液の液性を pH 1.2～6.8（7.5）の間で 3 点設定し，更に水を加え，4 条

	Human		Beagle dog	
	Cmax	AUCt	Cmax	AUCt
Diazepam	5	5	10	6
Flufenamic acid	11	5	6	4
Nalidixic acid	9	7	11	13
Griseofulvin	8	5	17	24
Cyclandelate	6	4	68	78

Fig. 20　α =0.05，β =0.2，製剤間の 20％の差を有意な差として検出するための 1 群あたり被験者数の計算値：同一の製剤をヒト被験者とビーグル犬に投与

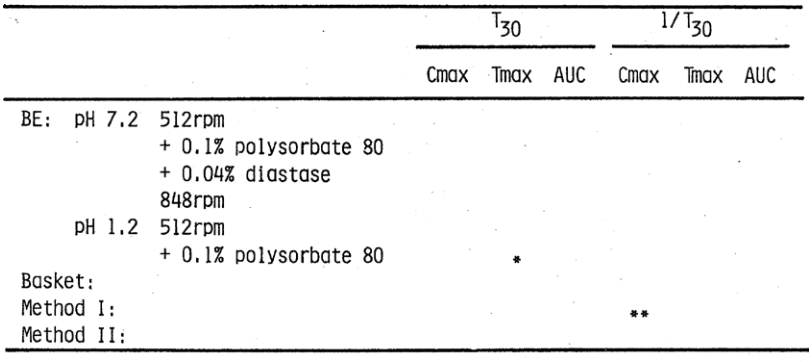


Fig. 21　グリセオフルビン錠におけるバイオアベイラビリティパラメータ値と溶出速度との間の相関性

無断転載禁止

件での溶出速度を測定する．更に pH 1.2～6.8（7.5）の間で 3 点の内，1 点の条件で 100 rpm でも測定する（Fig. 22）．しかも，溶出速度の差は，測定点 1 点で測定するのではなく，溶出過程全体の重なりで評価する．このような複数条件で溶出性が重なっていることを溶出挙動が同等（あるいは類似）とする条件と規定した．

また，製剤処方の変更幅は，ヒトを対象にした臨床試験により有効性，安全性が確認された，またはヒトを対象とした生物学的同等性試験で先発医薬品と同等性が確認された製剤の処方を基準処方とし，基準処方に対し使用目的別に添加剤の変更幅を規定し，全体の変更の程度を A～E の 5 段階にまとめ，各段階毎にヒト試験を免除する条件を規定した（Fig. 23, 24）．

溶出速度とバイオアベイラビリティの間に相関性があり，溶出挙動が同等であれば，生物学的同等性が確認できるとしているわけではない．上述したように，溶出速度の同等性は，溶出挙動から見た製剤特性が変化していないことの確認を感度の高い条件で行うことを目的としている．処方の一部変更幅は，常に基準処方に対して規定することで，製剤処方の変更が繰り返されても，ヒトを対象にした臨床試験により有効性，安全性が確認された，またはヒトを対象とした生物学的同等性試験で先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方から，変更幅が変更の度に拡がっていくことを止めている．

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性の評価

既承認の経口固形製剤と有効成分，効能・効果，

1）酸性薬物を含む製剤

回転数（rpm）	pH
50	① 1.2
	② 5.5 ～ 6.5 a)
	③ 6.8 ～ 7.5 a)
	④水
100	①，②，③のうちのいずれか一つ a)

a）標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％以上溶出する条件で，溶出の遅い試験液を選択する．いずれの試験液においても，標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85％溶出しない場合には，最も速い試験液を選択する．

Fig. 22　溶出挙動の類似性や同等性を確認するための溶出試験条件の 1 例（酸性薬物を含む製剤に対する試験）

A 水準

①微量記載成分の変更

②治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，「その他」に分類される成分の含有率の差が0.5%以内の変更であって，製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更

③治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，「その他」に分類される成分を同じ配合目的で1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内の範囲内で入れ替える変更（例：嬌味剤から他の嬌味剤への変更）

Fig. 23　経口固形製剤の製剤処方の変更幅：A 水準

添加剤の配合目的と成分	含有率の差（%）		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぷん	3．0	6．0	9．0
その他	1．0	2．0	3．0
結合剤	0．50	1．0	1．5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0．25	0．50	0．75
その他	1．0	2．0	3．0
流動化剤			
タルク	1．0	2．0	3．0
その他	0．10	0．20	0．30
賦形剤	5．0	10	15
その他	1．0	2．0	3．0
（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5．0	10	15

*1) 微量記載成分を除く．

「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める

Fig. 24　経口固形製剤の製剤処方の変更幅：非コーティング製剤の変更の程度（B，C，D 水準）

無断転載禁止

用法・用量及び剤形は同一で，有効成分の含量が異なる製剤の生物学的同等性試験の評価法を示す．含量が異なる製剤間では，当然，バイオアベイラビリティは異なる．含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験の目的は，同一含量で比較した条件での生物学的同等性を保証することにある．この場合にも，含量が異なる製剤を同一薬物量に揃えて生物学的同等性を評価することとなり，評価する方法は原則，ヒト試験である．この点は変わらない．しかし，含量が異なれば，それと共に製剤処方の変更を伴う．そこで，臨床試験で有効性及び安全性が確認された，またはヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方を基準処方と規定し，基準処方と含量違いとして開発しようとする製剤の処方の変更幅の程度から，ヒト試験を行わなくても同等であることは明らかであるとする変更幅を規定し，更に，その変更幅内で変更されたとしても，溶出挙動から見た製剤特性が変化していないことを，*in vitro* 溶出挙動で確認するという方法を提示した（Fig. 25）．

経口固形医薬品におけるバイオアベイラビリティ値の変動が大きい製剤への対応

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインでは，被験者数が 20～30 名以上で行った試験の結果，90% 信頼区間が許容域を超え同等とは評価できなかったが，試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差が log 0.90～log 1.11 にあり，溶出特性が類似している場合には，同等と判断するとしている．溶出特性が類似との条件は，上述したように，撹拌速度を低くし，複数の液性条件で両製剤の溶出速度の比較を行い，全ての試験条件において溶出挙動が類似しているという範囲にあることを指す．

90% 信頼区間による同等の判断は，あくまで，判断において消費者危険率を 5% 以下に抑えるというスタンスを維持した評価である．そのため，変動性が大きい場合には被験者数を多くして，評価に用いる標準誤差を小さくすることが求められる．薬物動態の特性によってクリアランスの変動性（個体内変動）が大きな薬物（highly variable drugs；変動係数として 30% 以上を示す薬物）への対応は，従来から課題として挙げられてきた．なぜなら，生物学的同等性の評価においては，臨床上の有効性，安全性の同等を確保する製剤特性を試験製剤が有しているかの評価になっている．その目的のためにヒトに投与し得られる血中薬物濃度を指標にするという方法を採用している．ところが，血中薬物濃度は個体

溶出挙動の同等性でヒトBE試験が免除されるケース（ ■ の塗りつぶし部分）

含量が異なる製剤

水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域*1	非難溶性／難溶性	速溶出*3／非速溶出
A	即放性製剤	広		
B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性	
			難溶性	
		狭	非難溶性	速溶出
				非速溶出
			難溶性	
	徐放性製剤	広		
		狭		
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出
				非速溶出
			難溶性	
		狭		
	腸溶性製剤*2 徐放性製剤			

処方変更製剤

水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域*1	非難溶性／難溶性	速溶出*3／非速溶出
A	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤	広 狭（微量表示成分の変更のみ）		
B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性	
			難溶性	
		狭	非難溶性	速溶出
				非速溶出
			難溶性	
	徐放性製剤	広		
		狭		
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出
				非速溶出
			難溶性	
		狭		
	腸溶性製剤*2 徐放性製剤			

*1 広：表3に含まれない薬物．狭：表3に含まれる薬物．
*2 腸溶機能を有する基本構成単位の直径を4 mm未満から4 mm以上への変更，あるいはその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する．
*3 第4章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85 %以上．

Fig. 25　溶出挙動の同等性でヒト試験が免除されるケース

無断転載禁止

内変動を有しているという問題点があり，評価対象である製剤特性とは別の原因によって評価指標の変動が引き起こされる．そのため，信頼性を維持した評価を行うために，安定同位体標識薬物の同時投与による薬物動態上の個体内変動の補正を行うことは理論上は可能であるが，実施上の困難性から，最終的には被験者数を増加させるという対応を迫られている．この課題への対応が検討された．

被験者数が 20〜30 名以上で行った試験の結果，平均値の差が log 0.90〜log 1.11 にあるが，90% 信頼区間が許容域を超える状況では，薬物が highly variable drugs であると推定できる．一方，溶出特性が類似していると評価された場合，両製剤の製剤特性は極めて類似していると判断できる状態とした．この 3 つの状況―薬物の動態特性は highly variable drugs と推定できる，平均値の差が log 0.90〜log 1.11 にある，溶出挙動は類似している―にある場合には，更に被験者数を増加させてあくまで同等性を確認することは必要ないとした．これは我が国独自の対応方法である．

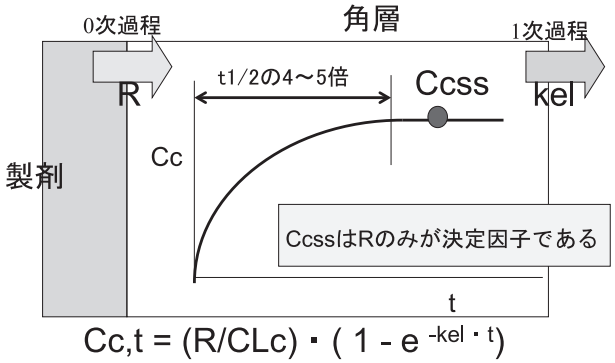
j ）局所適用製剤の評価

生物学的同等性試験ガイドラインにおいて，全身循環血中薬物濃度が効果，作用と関連性がない製剤については，ヒトを対象とした薬力学的試験や臨床試験によって同等性を示すことが必要であり，また，投与された局所での効力を表現できる場合には，*in vitro* 効力試験を用いることが可能であると述べられている．原理からすれば，局所に投与された製剤から放出された薬物の作用発現部位中濃度，あるいは作用発現部位中濃度は測定できなくても，作用発現部位に移行するために必ず通過しなければならない限定された部位が存在し，その部位中薬物濃度が測定できるのであれば，それら部位中の薬物濃度を評価指標として用いることは当然よい．ただし，作用発現部位を通過した後，全身循環血中に到達した薬物の血中濃度は，全身循環血に到達した薬物が作用発現部位のみを通過したと限定されない限り，評価指標とならない．

i ）局所皮膚適用製剤

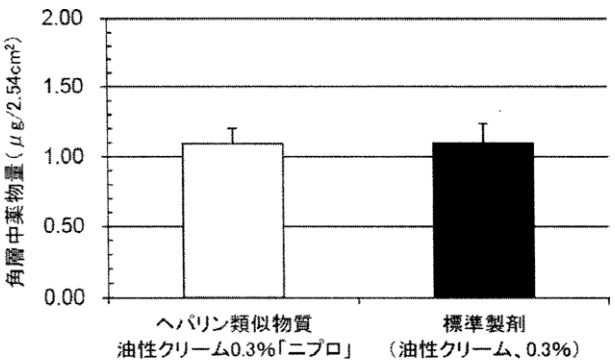
具体的な医薬品製剤として，局所皮膚適用製剤に特化したガイドラインが出された．作用発現部位あるいは作用発現部位に移行するために必ず通過する部位として皮膚角層を考え，角層中薬物濃度を評価指標とした．局所皮膚適用製剤では，製剤中の薬物の皮膚（角層）中への移行量が少なく，そのため，ほぼ一定の速度（ゼロ次）で薬物が放出される．その場合には，角層中薬物濃度は一定の時間（角層から薬物が消失する半減期の 4〜5 倍）後に一定値を示すようになる．定常状態時の一定値は製剤から放出される速度に比例する．そこで，定常状態での角層中薬物濃度の比較を行う（Fig. 26）．また，上記条件に従わず，製剤からの移行速度が変化することがある．その場合には，角層中薬物濃度の時間推移はピーク濃度を示し，その後低下することがある．その場合には，最高濃度を示す時点から経過後の 1 点を評価値対象とする．試験においては，同一被験者に複数箇所投与することが可能である．Fig. 27 には，1 例としてヘパリン類似物質油性クリーム剤の角層中薬物濃度を比較した生物学的同等性試験結果[15] を示す．

同等とする許容域は，評価パラメータ値が対数正



R：薬物の製剤からの移行速度（0次） CLc：角層クリアランス　kel：薬物の角層からの消失速度定数（1次）　Ccss：定常状態時の角層中薬物濃度

Fig. 26　製剤中薬物量の減少が適用中無視できる場合の角層中薬物濃度の時間推移



適用後 4 時間の角層中薬物量（平均値±標準偏差、n=8）

Fig. 27　ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3% を投与後の角層中薬物量（濃度）の測定例

無断転載禁止

規分布をすると見なせる場合は，試験製剤と標準製剤のパラメータ値の平均の比で表すとき，作用が強い薬物では 0.80～1.25，作用が強い薬物以外の薬物では 0.70～1.43 である．評価パラメータ値が正規分布をすると見なせる場合は，パラメータ値の平均の差を標準製剤の平均値に対する比で表すとき，作用が強い薬物では－0.20～＋0.20，作用が強い薬物以外の薬物では－0.30～＋0.30 である．

被験者

原則として，試験に適した健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする．試験に適した健康な皮膚の状態とは，一般的に以下の状態を指す．

・湿疹，皮膚炎，色素異常などの皮膚疾患がないこと
・傷，傷跡がないこと
・日焼けによる炎症がないこと
・アトピー性皮膚炎などの既往歴がないこと
・薬物過敏症の既往歴がないこと
・適用予定部位に何ら異常を認められないこと

製剤の適用部位は，背部，胸部，前腕部など適切な部位である．健常皮膚と比較し，病態皮膚ではバリア機能の低下に大きな変動があり，しかも，バリア機能は皮膚に適用した製剤からの薬物の角層への移行に大きな影響を与えると考えられる．バリア機能が低下していれば，薬物の角層への移行は大きくなることが推定される．色々なバリア機能が異なる皮膚状態を考慮して，どのような皮膚状態時において製剤の同等性を評価すべきかは一概には決定できない．そこで，本ガイドラインでは，状態が規定しやすい健常な機能を有する皮膚を対象に，その条件での同等性を評価するとした．あらゆる病態時においても「同等」となる評価は行っていない．

そのため，同時に，安全性の視点から，作用が強い薬物には曝露量試験を課している．バリア機能が低下し皮膚透過性が亢進した皮膚（塗布部分の角層を完全に剥離したヒトまたは動物の皮膚）で，全身循環血に到達した薬物量（曝露量）が先発医薬品製剤と同程度または許容される程度であることを確認する．

***in vitro* 放出試験・透過試験**

in vitro 放出試験，*in vitro* 透過試験は，局所皮膚適用製剤からの薬物のバイオアベイラビリティの比較には用いていない．それは，一般的には，薬物の角層からの消失過程の速度が遅く律速過程となっており，その結果，製剤中での薬物の移動過程の速度は，角層中薬物濃度を決定する因子とはならない．*in vitro* 条件での放出速度の測定においては，薬物のリザーバーへの出現速度を測定しており，結果として，製剤中での薬物の移動過程の中で最も遅い過程を決定している因子によってその速度は決定される．

他方，*in vitro* 条件においても，動物の皮膚を用いた透過速度の測定では，基剤中の添加剤が皮膚に対し生理的な影響を与え，結果として薬物の皮膚透過速度が変化する場合には，薬物のリザーバーへの出現速度は臨床上の有効性，安全性を推定させる場合もあることが認められている．しかし，皮膚からリザーバー溶液に移動してきた薬物を測定し，透過速度とせざるを得ないため，水に対し難溶である医薬品では，透過速度と臨床上の有効性，安全性との対応性に乖離が生じる可能性がある．また，薬物の皮膚透過性には用いる皮膚の種差が認められており，そのため，ヒト皮膚に適用された場合の臨床上の有効性，安全性を推定するための代替法として用いることはできない（Q1-A）[16]．

局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性評価

経口固形製剤の章で述べたが，製剤処方の一部変更がなされた製剤と変更前の製剤との間の生物学的同等性を評価する方法は原則，ヒト試験である．ただし，製剤処方の変更の程度によっては，敢えてヒト試験を行わなくても同等になっていることが想定できるようなわずかな変更もあるであろう．ガイドラインは，経口固形製剤の場合と同様，ヒト試験を行わなくても同等であることは明らかであるとする変更幅を規定し，更に，その変更幅内で変更されたとしても，*in vitro* 放出試験および *in vitro* 透過試験から見られるそれぞれの速度から見た製剤特性が変化していないことを確認するという方法を提示した（Fig. 28，29）．

処方成分内での配合量の増減による変更で，変更した個々の添加剤の相対的な変化率の絶対値の最大値が 5～30％で，かつ変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が 30％以下の場合（B 水準）では，*in vitro* 放出試験で，標準製剤と試験製剤の平均放出率の比が規定された範囲内（0.8 ～ 1.2）にあることを同等の条件としている．処方成分からある添加剤を除いた，あるいは新しい添加剤を追加した場合も含み，添加剤の含有率の差の絶対値の和が 30％以下の場合（C 水準）では，添加剤が変更されてい

無断転載禁止

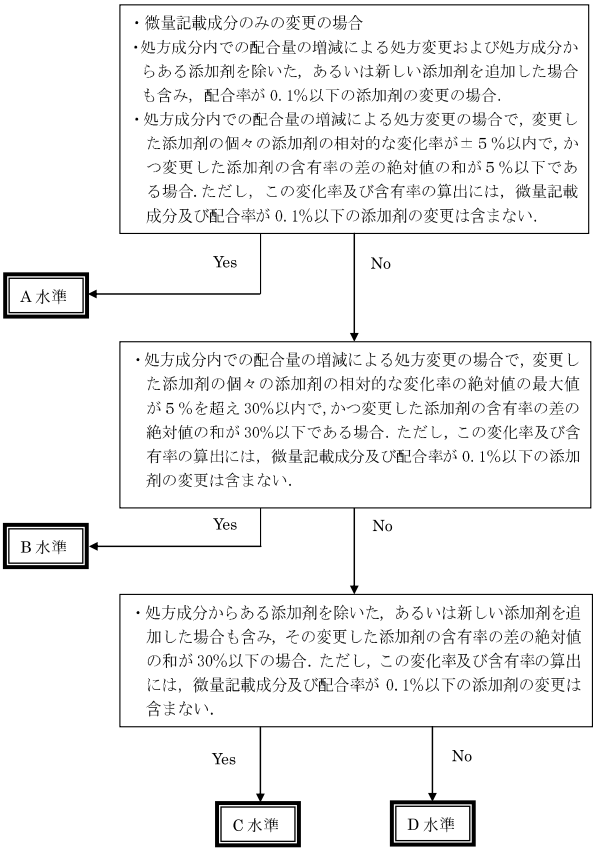


Fig. 28　局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン：処方変更における水準と試験

ることを考えて，動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験による評価（標準製剤と試験製剤の平均透過率の比が規定された範囲内（0.7～1.3）にあること）を加えている.

ii）吸入粉末剤

2016 年「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）が発出された. 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発に際して，先発医薬品との間の生物学的同等性評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである. 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を対象とする吸入剤の作用発現部位は気管支や肺であり，投与後の血中薬物濃度は疾患部位のみを通過した薬物の指標とは限定することができず，有効性，安全性とは関連性がないと考えられる. そのため，ベースラインからのトラフ１秒率（FEV_1）変化量，ベースラインからの朝の PEF 変化量，ベースラインからの FEV_1 － 時間曲線下面積（$FEV_1 - AUC_t$）等を評価項目として，患者を対象に臨床試験により評価を行う.

水　準	試　験
A 水準	生物学的同等性試験を要しない.
B 水準	放出試験 膜を用いる場合は，膜律速とならない膜を使用する.
C 水準	動物の皮膚を用いた透過試験 ＋ 放出試験 膜を用いる場合は，膜律速とならない膜を使用する.
D 水準	『局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン』に従う.

＊ C水準に該当する変更において薬物の放出率あるいは透過率が低い製剤は，「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」にしたがって生物学的同等性試験を行う.
＊ B水準およびC水準に該当する変更において，当該試験で同等が示されなかった場合は，「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従った試験で生物学的同等性を示せばよい.

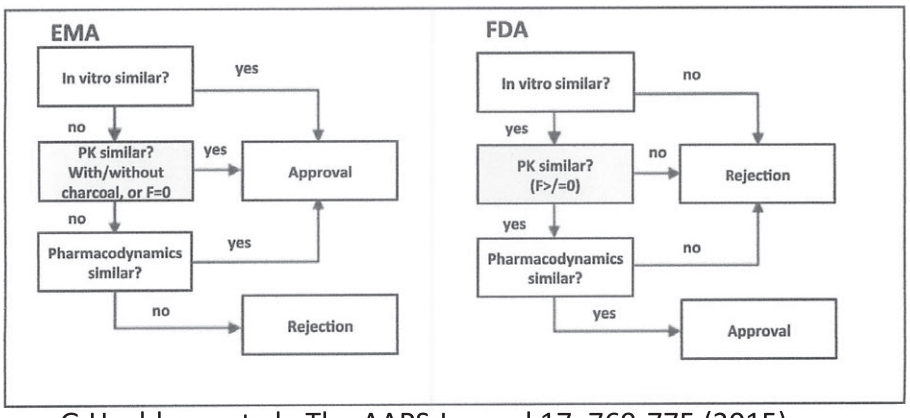
Fig. 29　局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン：水準分類

しかし，先発医薬品が投与対象としている全ての患者集団を臨床試験の対象とすることが困難であることから，当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で，かつ，患者の病態等によって有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合には，代表的な患者集団を対象として行った臨床試験による治療学的同等性評価を更に補完する目的で，製剤学的同等性試験を実施する. 上述の場合，標準製剤と試験製剤について製剤学的同等性の評価を行うことは，臨床試験を行うための前提となる. 薬物動態試験を試験製剤と標準製剤で薬物の全身移行量が同程度または許容される範囲にあることを確認する目的で行う. 局所皮膚適用製剤において作用が強い薬物では「曝露量試験」を求めているが，同一の目的として「薬物動態試験」が位置づけられる. 全身循環血中薬物濃度が臨床上の効果，作用の代替指標と考えているわけではない. Fig. 30 に試験法の位置づけを要約した. 参考に EMA および FDA の同様の関係図[17]を添えた. 我が国の考え方は FDA に類似している.

iii）水性点眼剤

2016 年「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）が発出された. 点眼剤の生物学的同等性評価のための試験では，標準製剤と試験製剤につき，ヒトを対象とした適切な被験者集団における薬理効果または臨床効

無断転載禁止



G.Hochhaus et al., The AAPS Journal 17, 769-775 (2015)

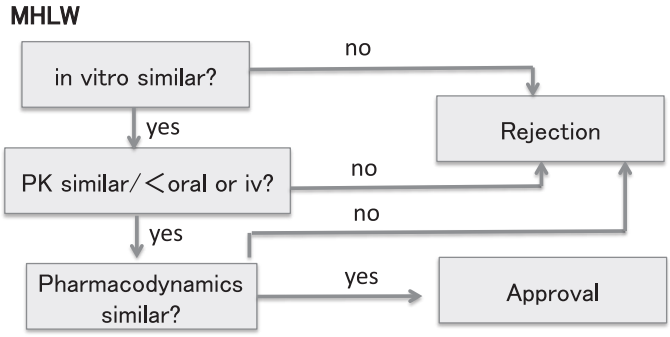


Fig. 30　吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価のために行われる試験間の位置づけ

果を指標とした試験を実施する．なお，試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して，標準製剤と同一で，pH，粘度，浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には，生物学的同等性試験は原則として不要であるとした．

iv）点眼剤

2018 年「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）が発出された．点眼剤の後発医薬品の開発に当たり，先発医薬品との間の生物学的同等性の評価を行う際に必要な試験等の実施方法の考え方を整理し示している．各製剤の処方，剤形及び製剤特性として物理化学的特性，薬理学的特性，角膜・結膜等の組織透過性を考慮し，治療学的な同等性を保証するための基本的評価方法を示している．

原則として，適切な被験者集団を対象とした臨床試験を実施し，臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する．薬物に応じて臨床効果に関連する適切な評価項目を選択する．統計学的に同等性を評価し得る症例数を設定し，試験を行う．評価項目ごとに適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する．

適切な被験者集団を対象とした臨床試験によって，臨床効果を指標とした生物学的同等性の評価を行うことが困難な場合，臨床試験において，標準製剤と試験製剤の臨床効果の類似性を確認するとともに，以下の方法 A または B により生物学的同等性を評価する．ただし，方法 B は方法 A にて同等性の評価が困難な場合に選択する．判定基準については，有効成分及び評価項目ごとに適切な許容域を設定する．

方法 A：製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系を用いて，標準製剤と試験製剤の薬理効果等を指標に同等性を評価する．

方法 B：標準製剤と試験製剤の物理化学的性質の近似性を評価する．

製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系とは，試験製剤の有効成分濃度を中心に適切な公比での用量反応性を検出できる系である．また，時間依存性（点眼のタイミング），用量依存性の条件検討を実施し，その評価系の妥当性を

無断転載禁止

示すことが必要である．

原則，被験者集団を対象とする臨床試験により得られたデータにより同等性を評価するとしたが，点眼剤であることから，臨床効果を指標とした生物学的同等性の評価を行うことが困難な場合がある．その場合の対応方法として，製剤特性間の差の検出力が高い非臨床薬効薬理評価系によるデータ，あるいは物理化学的性質のデータにより評価するという代替法も提示している．その場合，製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系とは，試験製剤の有効成分濃度を中心に適切な公比での用量反応性を検出できる系であるとしている．

k）生物学的同等性試験におけるヒト試験の免除（biowaiver）

生物学的同等性の評価は，原則，ヒト試験によって行う．敢えてヒト試験を行い同等性を確認することは必要ない製剤はありうる．ガイドラインが作られたときから同等性試験が免除されるとしてきた製剤は，使用時に水溶液である静脈内注射用製剤である．現在，更に，その適用を拡大する検討が行われている．水性点眼剤は血管外適用で，しかも局所作用を期待する製剤であるが，試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して，標準製剤と同一で，pH，粘度，浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には，生物学的同等性試験は原則として不要であるとされた．

経口固形製剤における製剤処方の一部を変更した製剤，標準製剤と含量が異なる製剤の同等性評価においても，既に上述したが，標準製剤と比較し製剤処方の変更幅がわずかな場合には，敢えてヒト試験での同等性試験を行わなくてもよいとしてきた．

以上，生物学的同等性評価に関連したガイドライン内容を設定した考え方を中心に述べてきた．各ガイドラインは以下のURLにおいて見ることができる．http://www.nihs.go.jp/drug/guide.html

次に，関連した問題点，課題に関して述べる．

4．生物学的同等性試験データの読み方

a）血中濃度値あるいは評価パラメータの平均値間の比較

先発医薬品とジェネリック医薬品間の生物学的同等性を評価する手段として，製剤間の差の検出力を上げて被験者数を少なくするために，一般的には，健康成人被験者に標準製剤と試験製剤を投与するという交差試験を採用している．先に述べたように，クリアランスの個体間変動を相殺することが主要な目的である．比較的少数の被験者を対象とした交差試験によって得られたパラメータ値であるので，比較は対にして取り扱うことが必要である．しかし，両製剤それぞれが示した平均値が並列的に記載されていることから，数値の取り扱いにおいて，一部，誤解されていると思われる報告が見受けられた．

各医薬品の添付文書に記載されている該当製剤が示した平均値を横並びにして比較することが行われた．5倍以上も数値が異なる製剤も存在するとの指摘からジェネリック医薬品への不信感が強調されたケースである（Fig. 31）[18]．しかし，同時に測定されている先発製剤との比較値では，当然であるが，ほぼ1.0近くの値であった．血中濃度が示す値（AUC）は，バイオアベイラビリティに比例し，クリアランスに反比例する．以下の式で表現できる．

$F \cdot D = CLtot \cdot AUC$

D；投与量，F；血管外投与時のバイオアベイラビリティの比率

CLtot；全身クリアランス，AUC；血管外投与時のAUC

クリアランスの値を同一の条件に揃えることで現れる血中濃度の違いをバイオアベイラビリティの違いによると推定する．即ち，生物学的同等性試験では，両製剤の血中濃度を比較できる条件として，両製剤が投与されたときにはクリアランスが同一である条件とするよう配慮を行っている．せっかくの配慮を無駄にする比較が行われていたことになる．逆に，それらのバイオアベイラビリティは同等であると評価できた製剤であるので，各メーカの血中濃度が5倍にも大きく異なったのは，各試験における被験者の平均クリアランスが異なっているためであると推定できる．上記のような切り取りを行い，血中濃度を比較すると，各試験における被験者の平均クリアランスの比較となっている．

各医薬品の添付文書に記載されている標準製剤とジェネリック医薬品製剤の平均血中濃度推移を比較し，C_{max} 値が低いあるいは高い，また，ある時点での血中濃度値が高い低いによって先発製剤との比較からジェネリック医薬品の品質を議論することも

無断転載禁止

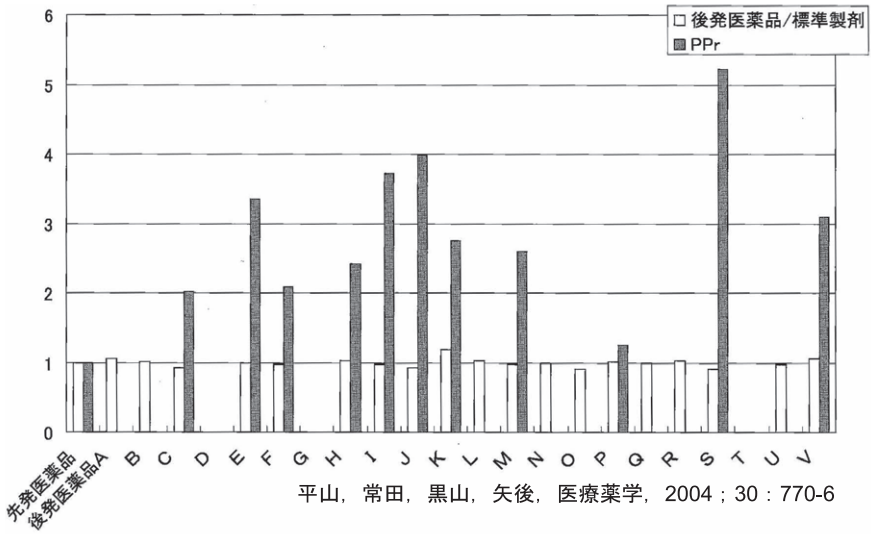


Fig. 31　プラバスタチン製剤の後発医薬品と標準医薬品の AUC の平均値の比および添付文書記載 AUC 値の比（PPr）

行われていた．生物学的同等性としての許容範囲という視点ではなく，一部では，わずかでも平均値に差があることが，先発製剤との差の証拠であると指摘している．平均値としてまとめていることが誤解の原因かも知れない．Fig. 16 に示したように，「ジェネリック研究」において掲載されている生物学的同等性試験のデータでは，個別の被験者が示す血中濃度推移も掲載している．先発医薬品もジェネリック医薬品も共に血中濃度推移に同程度の変動があることが可視できるため，上記のような平均値のわずかな差という視点が消えることを期待する．

また，各医薬品の添付文書に記載されている標準製剤とジェネリック医薬品製剤の比較データでは，平均値と標準偏差が数値として記載されているが，医薬品によっては，「評価パラメータ値の平均値の比の 90％信頼区間が 0.80～1.25 の範囲に入っていた」，場合によっては「同等であった」との記載のみがされており，90％信頼区間の値が具体的に記載されていないケースが多い．この点も，具体的なイメージを把握できる情報を欠き，誤解を生む原因の 1 つとなっていると考えられる．

b）臨床で収集された有効性の比較検討

ジェネリックメーカが，製造承認を目的として臨床上の有効性，安全性の指標を対象に生物学的同等性試験を行う場合には，先発製剤とジェネリック製剤の示す臨床上の有効性，安全性の指標を収集し統計上の比較を行っているが，現時点で検索した範囲

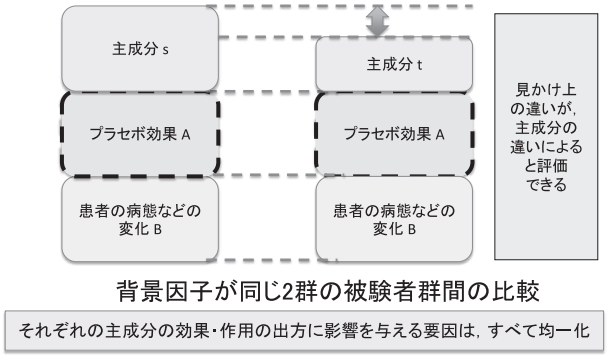


Fig. 32　有効性，安全性の指標の変化の比較から，主成分の効果，作用の推定

では，並行 2 群間比較試験が行われている例は極めて少ない．臨床でのカルテ調査をもとにした後追い試験結果が多い状態にある．

Fig. 32 に臨床効果の指標を対象とした試験によるデータの構造を示した．血中薬物濃度を指標にした製剤間の比較（Fig. 14）において問題提起を行ったが，臨床効果を評価指標とした場合も同じように，標準製剤が投与された場合の評価パラメータ値と試験製剤が投与された場合の評価パラメータ値を比較し，同等であるかを評価するが，両製剤間の評価パラメータの測定値の差は，製剤特性の差となるであろうか．

測定値に含まれる変動を生み出している因子を考える．健康被験者を対象とした短期の試験では，血中薬物濃度の比較と同様に交差試験も実施可能である．しかし，患者を対象とした試験では，交差試験を組むことはできない場合が多い．同一の製剤を異

無断転載禁止

なる被験者に投与した場合，生体が薬物を消失させる能力（クリアランス）が被験者間で異なることは既に述べた．また，更に，血中濃度が同程度であっても，効果発現にも個体間変動が存在するため，評価パラメータの測定値は異なった値となる．また，同一の被験者に繰り返し投与した場合でも，クリアランスの個体内変動のため血中濃度は同じ値が示されず，ばらつきを示し，更に，効果発現にも個体内変動が存在する．効果の発現を引き起こす生体内反応が個体内でも変動を示すからである．また，患者を対象とする場合には，病態の進行なども理由となる．また，投与した製剤中の薬物の含量は一定でなく変動していること，投与条件，効果を測定する機器，場合によっては患者の訴えを効果の指標としている場合など，観察する医師においても変動は避けられない．効果，副作用にはプラセボ効果が存在することが示されている．患者の反応と共に観測者（医師）の観測結果にもプラセボ効果は生じる．そのため，薬物の効果，安全性の比較試験ではプラセボ効果を除去するために二重盲験（被験者，観察者の両者にも投与されている製剤が何かは知らせない）のレイアウトで試験を行う．

投与した際に得られた効果の強度や頻度の差異は製剤が異なるためという結論を得るには，製剤要因以外に考えられるこれら多くの変動要因を可能な限り一定に保った条件で比較することが必要となる．そのために，可能なら交差試験，不可能な場合には，被験者の背景を揃えた2群の比較試験を行うことが必要である．同一時期には試験製剤と標準製剤が投与されるように配置し，投与条件，試験条件も一定になるように注意を払い，変動の影響因子がランダムに配置されるように注意を払うことが求められる．並行2群間比較では，個体間変動を比較する手法では相殺できないため，残差変動は大きくなり，検出力を確保するためには必然的に被験者数は多くなる．

先発医薬品とジェネリック医薬品の比較研究において，患者を対象に，先発医薬品からジェネリック医薬品への切り替えの前後における効果指標の比較を行っている一種の後ろ向き（レトロスペクティブ）研究が多く見られる．この場合，同一の被験者（患者）を対象にしているが，先発医薬品が投与されていた時期とジェネリック医薬品が投与された時期に差が存在し，医薬品製剤という因子以外は一定に維持されている保証，条件がないことが最大の欠点である．病態の変動，医療環境，医療処置の変化，患者の生活など，更には当然，二重盲験下でのデータではない．このような種々の問題を含んだ状態での比較を行うことになるので，評価は非常に難しくなる．

臨床上の有効性を表現する指標による同等性評価を行っている論文の統計手法を検証した（Fig. 33, 34）[19]．全て仮説検定法が用いられていたが，必要被験者数は検討されていなかった．4研究において検討対象の指標に有意な差が認められていた．プロピオン酸フルチカゾンを対象とした試験では，最少検出差，検出力をもとに必要試験者数を算出し試験プロトコルに組み込んでいたが，その他の研究では最少検出差，検出力，必要被験者数の算出がなされていなかった．これらの研究に対し，$\delta = 0.2$, $\alpha = 0.05$，標準偏差値，試験で行われていた被験者数にもとづく検出力を算出し，更に，$1 - \beta = 0.8$ を確保するための必要被験者数を見積もった．有意な差が検出されていなかった4研究はすべて検出力が低く，必要被験者数が少ない状態で行われた試験結果であった．そのため，有意差なしの結果が示されたと推定され，この結果から「同等」とは主張できない結果であると判断できる．

一方，4研究で有意差が検出されていた．それらの試験に対し，$\delta = 0.2$, $\alpha = 0.05$，試験で行われていた被験者数にもとづく検出力を算出し，$1 - \beta = 0.8$ を確保するための必要被験者数を見積もった．その結果では，4研究共に検出力は0.8より低く，必要被験者数も実際に行われた被験者数に比べ大きいと見積もられた．検出力が低いにもかかわらず有意差が認められたという矛盾した結果となっている．これらは共通して，評価項目が全て，先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えたのちの評価指標事項の変化比率を対象にしていた．

対数正規分布の母集団を仮定し，乱数によりランダムに発生させたデータ1,000試験分のそれぞれの指標の同一集団からサンプリングした2群に関し，測定値を用いた並行群比較，同一被験者内比較，測定値の比率を用いた同一被験者内比較を行った（Fig. 35）[20]．乱数によりランダムに発生させたデータ1,000試験分のそれぞれの指標の平均値の分布を把握した．比率を対数値に変換した平均値の分布も検討した．差の分布は最頻値を中心に左右対称

無断転載禁止

治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
グリチルリチン	先発品を 6 ヶ月以上服用している C 型慢性肝炎患者	静脈内投与	並行群間比較；但し変更群内で ALT を変更前，3 ヵ月後で比較．変動率のみ群間比較	設定せず	先発継続群；36 変更群；48	設定せず	ALT
プラバスタチン	先発品を 3 ヶ月以上服用している高脂血症患者	経口	同一被験者内比較；GE 切り替え前と 1-3 ヶ月後の血清脂質値，変化率で比較	設定せず	30	設定せず	TC, TG
プラバスタチン	先発品を 3 ヶ月以上服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE 切り替え前 3-4 ヶ月後の血清脂質値，変化率で比較	設定せず	23	設定せず	TC, LDL-C, TG
プラバスタチン	先発品を 12 週間継続服用している 2 型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE 切り替え前と 12 週間後の血清脂質値比較	設定せず	27	設定せず	なし
プラバスタチン	先発品を 4 週間継続服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE 切り替え前と 4 週間後の血清脂質値比較	設定せず	14	設定せず	なし
ボグリボース	先発品を 8 週間以上服用している 2 型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE 切り替え前，8 週間後の血糖値，グリコアルブミン，HbA1c	設定せず	55	検出力 80％で 50 例に設定	なし
プロピオン酸フルチカゾン	スギ花粉症患者	鼻腔内噴霧	並行群間比較；投与から 2 週間の平均鼻状態合計スコアを群間比較	設定せず	先発群；58, GE 群；61	設定せず	なし
メトトレキサート	先発品を 1 年以上服用しているリウマチ患者	経口	同一被験者内比較；GE 切り替え前，1，3，6 ヶ月後の臨床検査値	設定せず	102	設定せず	CRP*, ESR**

*C 反応性タンパク，** 赤血球沈降速度

Fig. 33　1983-2006 年，我が国で行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の効果を指標とした比較研究（1）

治療薬	評価項目	報告症例数	投与前の平均値	投与後の平均値	標準偏差	平均値の 20％の差	検出力	必要症例数
グリチルリチン	ALT（IU/L）	先発品継続；36	61.1	59.9	25	12.2	0.533	67
		GE へ切り替え；48	64.7	109.9	25	12.9	0.706	60
プラバスタチン	TG（mg/dL）	30	137	158	78	27.4	0.267	128
プラバスタチン	TG（mg/dL）	23	129	151	51.7	25.8	0.380	64
プラバスタチン	TG（mg/dL）	27	139	153	77.9	27.8	0.250	124
プラバスタチン	TG（mg/dL）	14	150	168	109	30.0	0.105	206
ボグリボース	食後 2 時間血糖値	55	224.6	224.6	48.1	44.9	0.998	19
プロピオン酸フルチカゾン	鼻症状合計スコア	先発群；58	7.3	3.4	1.5	1.46	0.999	18
		GE 群；61	6.9	3.3	1.5	1.38	0.999	20
メトトレキサート	CRP（mg/dL）	102	0.5	0.8	記載無し	0.1	算出できず	算出できず

Fig. 34　1983-2006 年，我が国で行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の効果を指標とした比較研究（2）

のベル型を示したが，比率は最頻値が 1 付近で，比が大きな値に裾を引いた分布曲線となった．このような歪んだ分布に対し検定を行っていたため，有意差が高頻度に検出されたと推定された．この比率の対数値の分布は最頻値を中心に左右対称のベル型を示した．比率は対数値に変換することによって，妥当な検定を行えるものと推定された．

先発医薬品とジェネリック医薬品の比較において，並行群の比較，切り替え前後の比較などがあるが，差の平均値に対する検定によって有意差が検出されなかったことから「同等」と結論づけている論文については，試験の検出力を検討しなければ，同等との結論は得られない．一方，指標値の比率の平均値に対して検定を行い，有意差ありとの結論からジェネリック医薬品の問題点を指摘している論文については，比較に用いたデータ構造が問題であり，対数

無断転載禁止

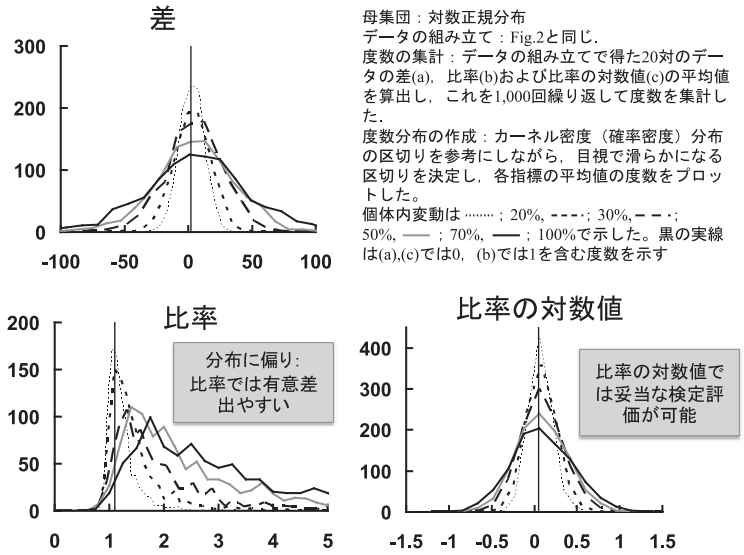


Fig. 35　観測値の差（a），比率（b）および比率の対数値（c）における平均値の度数分布

変換して検定を行うことが必要であるケースが多いと推定される．その検証がない論文については，「非同等」と結論づけられる条件にはないと考えられる．

5．生物学的同等性試験に関連したトピックス

a）内用固形製剤の品質の再評価

1998 年「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」（医薬発第 634 号）が発出された．目的は，「内用固形製剤の溶出性に係る品質が適当であることを確認するとともに，適当な溶出試験を設定することにより内用固形製剤の品質を一定の水準に確保すること」とされた．

1995 年 4 月以前に承認された経口固形医薬品については，品質維持（生産管理）のために重要である溶出試験が設定されていなかった．そのために，溶出試験が設定されていない経口固形医薬品の品質が承認時と比べ変化している可能性も否定できなかった．そこで，品質の再評価では，承認時の製剤（即ち生物学的同等性がとられている医薬品製剤）を対象とした溶出速度の比較を行い，変化している場合は改善を求めることとした．

しかし，承認取得時には品質管理のための溶出試験法が求められておらず，試験を行っていないケースも多い．その場合には，再評価において，先発医薬品（生物学的同等性試験での標準製剤）の溶出速度を対照として，各ジェネリックメーカの製剤の溶出速度を測定し，その結果が類似とする範囲ならば，そのデータをもとに再評価されたとした．ただし，溶出速度はバイオアベイラビリティに相関していることを仮定し，溶出速度が類似しているということで「同等」であると評価している訳ではない．上述した“製剤処方の一部変更のガイドライン”の考え方を準用し，パドル法の溶出試験装置で 50 rpm での撹拌強度のもと複数の液性で溶出速度を測定することを，溶出速度を指標にして製剤特性が極めて類似した状態にあるかを判断する方法として用いた．

このような方法での再評価を行おうとしたが，当然，各メーカが製造承認を取得した時点では，独自のスタンスによって製剤設計がなされ，生物学的同等性が確認されていることは，当然ありうる．そのため，再評価に用いた試験法で評価する溶出性では類似している挙動を示さない製剤は存在する．その場合には，改めて生物学的同等性試験を行い同等が維持されていることを示す，あるいは“製剤処方の一部変更のガイドライン”に従って製剤処方の一部変更を行うが，ヒト試験による検証を必要としない程度の変更で溶出性が類似した製剤が開発された場合には，その製剤の承認申請を行うことを可能とした．同時に，製品管理のための溶出試験を「公的溶出試験」として提示し，再評価を受けた医薬品製剤の溶出試験とした．なお，既に溶出試験を確立しているメーカの製剤に対しては，「独自溶出試験」を認めた．品質再評価の実施に伴い，製剤の溶出性等に係る品質情報を提供するため，その結果等は「オレンジブック」にとりまとめられ，公表された．

無断転載禁止

b）ジェネリック医薬品品質情報検討会

2008年，「ジェネリック医薬品品質情報検討会」が国立医薬品食品衛生研究所に設置された．「厚生労働省の委託を受けて，ジェネリック医薬品の品質に関する意見・質問・情報等について，学術的観点からの検討を，有識者の協力を得て行うこと」とし，「具体的には，ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して，学術的な課題となるものを選定し，必要に応じて当該品目に関する試験検査を実施し，その品質の確認を行うこと」と，検討会の目的が述べられている．

文献等で用いられた試験方法等に問題があって，当該文献等の内容のみでは後発医薬品の品質について判断できないもの，また，医薬品医療機器総合機構への相談品目を契機としたものについて，念のため試験方法の検討も含め，ワーキンググループ（WG）で検討することとした．

行う試験の1つに溶出試験がある．オレンジブックに記載されている溶出プロフィールを参考に，実際に医療に用いられている先発医薬品とジェネリック医薬品が示す溶出プロフィールの類似性を検討している．この溶出試験も，先発医薬品とジェネリック医薬品間の生物学的同等性を評価している訳ではなく，品質の再評価時点と比べ，製剤特性が変化していないかの確認を行うことを目的としている．評価基準を外れた医薬品のメーカに対しては，製剤の製造行程などにおいて変動を引き起こす要因の検討を依頼し，安定的に同等の品質が製造されることを求め，改良後も更に，改善されているかの確認も時間をおいて求めている．検討会の議事概要および資料は公開されている[21]．

先発医薬品とジェネリック医薬品の有効性の比較

ジェネリック医薬品品質情報検討会では，おおよそ6カ月の間に我が国において公表されたジェネリック医薬品の有効性，安全性，および品質に関する論文・学会発表を収集し，特にGEに対して問題指摘を行っている論文・発表の内容について検討を行っている．検討の遡上に上った課題をいくつか紹介する．

抗癌薬注射剤の血中薬物濃度の比較

抗癌薬注射剤等の採用に当たり，ジェネリック医薬品の同等性を示すために，ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介された．本件については，注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は，投与後ただちに血中に入ることで製剤間の差が生じるとは考えられず，現行ガイドラインの取扱い（同等性試験不要）が科学的には適当と考えられることが確認され（第3回），同時期に日本ジェネリック医薬品学会（当時）でも同趣旨の声明を出している（Fig. 36）．

球形吸着炭製剤の品質

球形吸着炭製剤の後発品（メルクメジン，キューカル）の品質に関しては，2008年7月の第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会において，*in vitro* 吸着性に先発製剤と差があるとの論文報告を受け，WGが設置された．WGにおいて，球形吸着炭の物理化学的特性を吸着等温線を描いて詳細に検討する必要があるとされ，国立医薬品食品衛生研究所において数種の化合物を取り上げて試験を開始した．第4回検討会に検討結果が報告された．それによると「JIS活性炭試験の結果から，クレメジンとメルクメジン，キューカルの物理化学的性質についてそれぞれの構造に差があることが示唆されたが，これは製剤の表面及び内部構造の違い等の結果を裏付ける結果となった．メルクメジンは製剤上の工夫等によりインドキシル硫酸の吸着性を改善することは，その信頼性の向上にとって意味があると考える．キューカルについては，最も腎毒性物質として疑われているインドキシル硫酸の吸着がクレメジンと概ね同等と考えられることから，製剤上の工夫等特段の対応を行う状況にはないと考えるものの，クレメジンと比して吸着力の低い物質もあると思われるため，臨床的な使用成績

○ 抗癌薬注射剤等の採用に当たり，ジェネリック医薬品の同等性を示すために，ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介された．本件については，注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は，投与後ただちに血中に入ることで製剤間の差が生じるとは考えられず，現行ガイドラインの取扱い（同等性試験不要）が科学的には適当と考えられることが確認された．

2009.7.2　第3回ジェネリック医薬品品質情報検討会

以上，注射剤の血中濃度比較データ，*in vitro*薬効薬理比較データを公表しているメーカは早急に公表を差し控えることをお勧めいたします．また，同時に，医師，薬剤師においては，このような要求が合理性を欠くものであり，安価なジェネリック医薬品の価格高騰を招く誘因になりかねないことを強く認識し，科学に基づいた医療行為を患者のために実践されることを強く要望するものです．

2010.6.12　　日本ジェネリック医薬品学会

Fig. 36　抗がん薬注射剤のヒトあるいは動物における血中濃度測定に関する意見

無断転載禁止

調査を行うことにより，その臨床効果を確認するよう提案する．今回このような問題が生じた背景には，球形吸着炭が消化管から吸収され，全身循環血中に至ることなく薬効を示すため，1. 有効成分の血中濃度を測定しないものであること，2. 薬理効果の判定に際し，尿毒症毒素としてどの成分を指標物質に選択すべきかが統一的に示されていなかったこと，3. 臨床効果としての主要評価項目に何を設定すべきか統一した見解がなかったこと，4. 吸着性を評価する物理化学的試験方法について特に定められておらず，先発医薬品の試験内容も現状から見ると不十分な点があったこと等の特殊な事情によるものと考えている．今後，本剤のような特殊な製剤が新たに出てくる状況にあるため，それらの品質を担保するための方法について引き続き検討することが重要であると考える.」とされた.

イトラコナゾール

イトラコナゾールの品質に関しても，種々の文献報告があることから，2008 年 7 月の第 1 回ジェネリック医薬品品質情報検討会において，WG が設置され検討が行われた．第 4 回検討会に報告がなされた．それによると，イトラコナゾール製剤の特殊性も鑑み，生物学的同等性試験を同一プロトコールにより確認することが信頼性の確保の観点から必要であるとして，同試験の実施に関する基本的計画の設定等の対応方針が決められた．先発医薬品の溶出性に大きな変化があるとするデータが認められることから，まず，先発医薬品のロット間での生物学的同等性試験をヒトを対象に行い，その結果を受けて，次に，GE と先発間のヒトを対象とした生物学的同等性試験を行うとの計画を決定した.

先発医薬品で，溶出プロファイルが公的溶出試験成績よりも早い製剤と溶出プロファイルが公的溶出試験成績とほぼ同じ製剤（両製剤とも規格には合格している）を健康被験者 30 名に食後投与することによる生物学的同等性試験を行った．その結果，Fig. 37 に示すように，AUC の比の平均値で約 1.6 倍の違いが認められ，同等であるとの結果は示されなかった．しかし，品質試験として実施されている溶出試験には両製剤とも合格していることから，先発メーカにはロット間の同等性のばらつきを是正する検討を行うよう求めるとともに，規格試験法としての溶出試験法の改善も求めた．また，GE が標準製剤として用いていた先発製剤のバイオアベイラビリティが変動していたことが判明したため，次のステップとして計画されていた GE と先発間の生物学的同等性試験の実施は取りやめとなった（第 5 回検討会報告）.

リトドリン塩酸塩注射液

副作用の発現が先発より GE で多いとの臨床報告があり，以下，検討が継続的に行われてきた.

第 2 回報告：原薬の純度試験に従い試験を実施し，2 製品（リンドルフ注，ウテロトップ注）において，原薬の規格を超える量の不純物ピークが認められた．メーカにより，この物質が製造工程中における加熱滅菌によって生じる亜硫酸イオンの付加体であることが確認され，改善を行うこととなった.

第 10 回報告：これまで課題として指摘された製剤の改善状況について説明され，リトドリン塩酸塩注射液については，各メーカより以下の回答があった．リンドルフ注（マルコ製薬（株）→日医工（株））：製造工程の変更ではなく，原料追加（変更）を行う．ウテロトップ注（川崎三鷹製薬（株）→共立製薬（株））：製造過程では「加熱滅菌」ではなく「無菌ろ過」を採用して製造.

第 11 回報告：第 2 回検討会において不純物についての課題が報告された 2 製剤について，改善状況を確認する目的で純度試験を実施した．市場流通品を試料とした試験において，第 2 回検討会で指

PK パラメータ	例数	試験製剤（093AID）	標準製剤（073AHG）	対数変換後の平均値の差	対数変換後の平均値の差の 90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	28	64.2 (23.4)	41.5 (23.6)	log(1.764)	log(1.415)~log (2.198)
AUC_{48}（ng·h/mL）	28	453 (161)	318 (166)	log(1.592)	log(1.317)~log(1.926)

平均値（SD）

イトリゾールカプセル50ロット間生物学的同等性試験　結果報告書，第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会（2010）

Fig. 37　血漿中イトラコナゾールの薬物動態パラメータと対数変換後の平均値の差及びその 90%信頼区間

無断転載禁止

摘された不純物の大幅な減少を確認するとともに，その他の不純物についても原薬規格内であることが示された．これらの取り組みによって，先発医薬品と問題となっている2ジェネリック医薬品の不純物の組成と量はほぼ同等のレベルになっていることが確認できたが，それでもなお，副作用の発現がGEにおいて多く認められるとの報告があった．

第13回報告：副作用発現の背景因子が種々検討されたが，明確にされなかった．2003年からの後ろ向き（レトロスペクティブ）研究であるが，患者の治療背景も異なってきている等，副作用の原因究明の困難さが感じられる状況となっている．総括では，「AST／ALT上昇は，不純物含量の少ない品質改善後の製品において高い頻度で発生が認められたが，品質との関連性は認められず，発生原因は不明であった．CK上昇は，リトドリン塩酸塩の高投与量例に多いことと，硫酸マグネシウム併用が多いことが原因と考えられる．」と記載されている．

c）医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2016年度より後発医薬品の品質確保対策，情報提供の一環として，有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめたデーターシート（医療用医薬品最新品質情報集；ブルーブック）の作成・公表を2020年度までに集中的に行うこととした．ブルーブックでは，有効成分毎に，品目名，効能・効果，用法・用量，薬効分類，規格単位，添加物，解離定数，溶解度，安定性，生物学的同等性試験結果，溶出試験結果，後発医薬品品質確保対策事業検査結果，分析法などの情報が掲載されている．生物学的同等性試験結果は添付文書に記載されている図あるいは文章を転載している．同一薬物を含有している製剤情報がまとめて記載されていることから，先発・GE間の上記情報に基づく比較を容易に行うことができる．

しかし，添付文書記載における不備がそのまま踏襲されている．例えば，先発医薬品名とその企業名が記載されているが，生物学的同等性試験結果では“標準製剤（剤形，含量）”と記載されている．そのため，標準医薬品が複数の企業から出されている場合の対照医薬品が特定できない．また，先発医薬品に剤形追加，処方の一部変更が行われていても，GEが生物学的同等性を試験する際に用いられた対照製剤が特定できない．また，液剤，散剤，細粒剤などの剤形においては，製剤名は薬物の濃度表示となっているため，生物学的同等性試験において投与された薬物量が記載されていない例が多い．一方，ブルーブックでは共同開発を行ったメーカ名が記載されている．この場合，具体的に共同開発のメーカ名あるいは製剤名は記載されていないが，血中濃度時間曲線のプロファイルの類似性から推定は可能であり，有益な情報となると考えられる[22]．

6．おわりに

GEに限定すれば1971年から行政科学の課題にあげられ，現在に至っている．GEの臨床上の有効性，安全性が先発と「同等」であることを確認し，保証するための試験である生物学的同等性試験に絞って，確立するための検討，それに基づいてガイドラインに盛り込まれた内容の背景や考え方を中心に述べた．現行のガイドラインでは，ヒト試験によって「同等性」を評価することが基本とされているが，一方，ヒト試験に替わる動物モデル，*in vitro* 試験（溶出試験，放出試験，透過試験など）の利用は，重要な検討事項となってきた．現行ガイドラインでは，経口固形製剤あるいは局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）における製剤処方を一部変更した製剤の変更前製剤との同等性評価において，ヒト試験による同等性評価は行わなくてよいほど処方変更幅が小さい場合に，*in vitro* 試験の利用法の検討が継続的に行われてきている．今後も，信頼性の高い医薬品を患者に届けるため，一方，同時に科学的，合理的な医薬品開発のため，ガイドラインを精査していくことが求められている．

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．

引用文献

1） ファイザー株式会社．添付文書，ジスロマック錠250 mg, 2018年10月改訂（第24版）．
2） 高田製薬株式会社．添付文書，アジスロマイシン錠250 mg「タカタ」，2018年5月改訂（第9版）．
3） ラタノプロスト点眼液0.005%「三和」．ジェネリック研究，2010；4：78.
4） 沢井製薬株式会社．フルチカゾン点鼻液50 μg「サワイ」28噴霧用，生物学的同等性試験に関する資料．https://med.sawai.co.jp/file/pr15_1116.pdf（参照2018-12-01）

無断転載禁止

5） ジェネリック研究編集委員会．統計解析などに関する推奨事項．http://www.ge-academy.org/img/toukeikaiseki.pdf（参照 2018-12-01）
6） プランルカストカプセル 112.5 mg「日医工」．ジェネリック研究，2009；3：103.
7） Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. The bioavailability of diazepam from uncoated tablets in humans Part I: correlation with the dissolution rates of the tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*., 1982; 20: 159-65.
8） Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. The bioavailability of diazepam from uncoated tablets Part II: effect of gastric fluid acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*., 1982; 20: 166-70.
9） Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in healthy volunteers. *Int J Pharm*., 1986; 29, 113-20.
10） Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al. Bioavailability of indomethacin capsules in humans (I): bioavailability and effects of gastric acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*., 1985; 23: 469-74.
11） Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I. effect of gastric acidity and correlation with *in vitro* dissolution rate. *Int J Pharm*., 1985; 23: 277-88.
12） 青柳伸男．医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性試験　第2版．緒方宏泰, 鮫島政義編．東京：薬業時報社；1992. p.112.
13） Kaniwa N, Ogata H, Aoyagi N, et al. Power of test in bioequivalence analysis. the comparison of tests in beagle dogs and humans. *YAKUGAKU ZASSHI* (in Japanese), 1984; 104: 175-83.
14） Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al. Bioavailability of griseofulvin from tablets in humans and the correlation with its dissolution rate. *J Pharm Sci*., 1982; 71: 1165-9.
15） ニプロ株式会社．医薬品インタビューフォーム，ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「ニプロ」，ヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」，2017 年 9 月改訂（第 5 版）.
16） 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A.
17） Hochhaus G, Horhota S, Hendeles L, et al. Pharmacokinetics of orally inhaled drug products. *The AAPS Journal*, 2015; 17: 769-75.
18） 平山武司，常田愛子，黒山政一ほか．HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin sodium 後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方に関する研究．医療薬学，2004；30：770-6.
19） 塩見真理，伊藤永久佳，緒方宏泰．我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅰ：試験デザインの評価．ジェネリック研究，2009；3：18-26.
20） 塩見真理，伊藤永久佳，緒方宏泰．我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅱ：比率を対象にした検定の問題点の検討．ジェネリック研究，2013；7：31-9.
21） ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する情報．http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html（参照 2018-12-01）
22） 医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）データシート一覧．http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html（参照 2018-12-01）

無断転載禁止

〔短　　報〕

An Analysis of Generic Drug Safety in Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy for Gynecologic Malignancies

婦人科悪性腫瘍におけるパクリタキセル・カルボプラチン療法での後発品製剤安全性の検討

Shinichiro Fujimoto *[a, b], Masashi Yanae [a], Hajime Asano [a], Tomoya Takeda [b], Masanobu Tsubaki [b], Kimiko Fujiwara [a], Yasuyuki Tsukioka [a], Sumio Matzno [c], Yoshiyuki Morishima [a], Shozo Nishida [b]

藤本 伸一郎 *[a, b]，柳江 正嗣 [a]，淺野 肇 [a]，武田 朋也 [b]，椿 正寛 [b]，藤原 季美子 [a]，月岡 康行 [a]，松野 純男 [c]，森嶋 祥之 [a]，西田 升三 [b]

[a] Department of Pharmacy, Kindai University Hospital
[b] Division of Pharmacotherapy, Kindai University, Faculty of Pharmacy
[c] Division of Pharmaceutical Education, Kindai University, Faculty of Pharmacy
[a] 近畿大学医学部附属病院薬剤部
[b] 近畿大学薬学部医療薬学科薬物治療学研究室
[c] 近畿大学薬学部医療薬学科教育専門部門

Received August 16, 2018
Accepted November 6, 2018

Summary：Generic drug substitution is encouraged in Japan, but one problem with substitution is that there is no requirement to include clinical testing in reports of equivalence. In the field of cancer chemotherapy, where safety margins are narrow, differences in adverse events with substitution are especially likely to affect treatment. This highlights the need for clinical assessment of these drugs. However, while comparative reports on generic drug substitution are available for individual generic drug formulations, few reports have dealt with regimens of multiple co-administered generic drugs, and treatment often proceeds without sufficient evidence.
In this study, we investigated differences in safety with generic substitution of paclitaxel and carboplatin chemotherapy, one of the main treatment regimens for gynecologic malignancies. As a result, an equivalence was suggested in hematologic toxicity, myalgia and arthralgia even after the substitution. For other non-hematologic toxicities, odds ratio showed a decreasing trend after the substitution, although equivalence was not guaranteed. In addition, there was no significant difference in the number of cases requiring dose reductions during treatment, which suggests that safety is guaranteed even after the substitution. It is necessary to increase the number of cases and to report with more scientific evidence.

Key words：generic drug, safety, paclitaxel, carboplatin

要旨：わが国では後発医薬品への切り替えが推進されているが，切り替え時の問題点として，臨床試験における同等性の報告が義務付けられていないことが挙げられる．安全域が狭いがん化学療法の分野において，切り替えによる有害事象発現の差異が治療に影響する可能性は高く，実臨床での薬剤評価が必要と考える．しかし，後発医薬品への切り替えに際し，製剤毎での比較報告はあるものの，後発医薬品を併用したレジメンとしての報告は少なく，十分なエビデンスが少ないなかで治療が行われているのが現状である．
本検討では婦人科悪性腫瘍における重要なレジメンである，パクリタキセル・カルボプラチン療法における切り替えによる安全性の差異を確認した．結果として，血液毒性，筋肉痛及び関節痛については，切り替え後も同等である可能性が示唆された．他の非血液毒性については，切り替えによりオッズ比は低下傾向であったが，同等性は保証され

* 〒 589-8511　大阪府大阪狭山市大野東 377-2
TEL：072-366-0221　FAX：072-368-1024
E-mail：shinichiro.fujimoto@med.kindai.ac.jp

無断転載禁止

なかった．また，治療中に減量を必要とした症例数に有意な差は認められず，切り替え後も安全性が保たれていることが示唆された．今後も症例数を重ね，より科学的根拠のある報告をする必要がある．

キーワード：後発医薬品，安全性，パクリタキセル，カルボプラチン

Introduction

Generic drugs are considered equivalent to original drugs in quality, efficacy, and safety, and are generally less costly. In order to reduce the burden on patients and improve the health care insurance budget, the Japanese government encourages the use of generic drugs. Generic drug substitution can contribute greatly to the health economics of cancer therapy, where drug costs are particularly high. One drawback of generic drug substitution is that reports are not required to include clinical testing. Because of the narrow safety margins in the field of cancer chemotherapy, differences in adverse reactions with substitution are especially likely to affect treatment. This highlights the need for clinical assessment of these drugs.

Paclitaxel and carboplatin therapy (hereafter, TC therapy) is well established as one of the main chemotherapy regimens for the treatment of gynecologic malignancies. It is the first-line chemotherapy for ovarian cancer. In the GOG-0218 trial, it was shown to improve progression-free survival (PFS) in combination with bevacizumab [1], elevating it to an even more important position among treatment regimens. While there is no firm evidence for its use as a first-line therapy in recurrent or metastatic cervical cancer and uterine cancer, TC therapy is often chosen in clinical settings for its ease of administration and high tolerability. In the JCOG0505 trial, the main side effects of TC therapy were hematologic toxicities such as neutropenia (Grade 4, 45.2％) and anemia (Grade 4, 14.3％), as well as allergic reactions (Grade 2, 3.2％) and arthralgia (Grade 2, 20.6％) [2]. However, there are no similar published reports of the side effects in TC therapy using generic drugs. Because our hospital has been using generics for both paclitaxel and carboplatin since 2012, we investigated whether the therapy has remained safe after the substitution.

Methods

1. Subjects

Patients began receiving tri-weekly TC therapy for uterine, cervical, or ovarian cancer at Kindai University Hospital between January 2008 and December 2016. There were two subject groups: 1) the original drugs (hereafter, orig. TC) group: 47 patients who received Taxol® Injection (Bristol-Myers Squibb Company) and Paraplatin® Injection (Bristol-Myers Squibb Company), and 2) the generic drugs (hereafter, gx. TC) group: 53 patients who received Paclitaxel Injection "Sawai"® (Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.) and Carboplatin Intravenous Infusion "NK"® (Nippon Kayaku Co., Ltd.). Patients with prior history of chemotherapy, and those who underwent surgery and cases with bevacizumab in combination during the observation were excluded. The observation period lasted for 6 treatment courses according to each clinical guideline. Our hospital's gynecology clinic administers tri-weekly TC therapy using paclitaxel at a dose of 180 mg/m^2 and carboplatin at target AUC=6 once every three weeks, regardless of cancer type (Table 1).

Table 1　Tri-weekly TC therapy

Drug	Dose	Administration
Rp.1		
Dexamethasone Famotidine 5-HT3 antagonists* (Diphenhydramine 50 mg p.o.)	16.5 mg 20 mg	15 minutes
Rp.2		
Paclitaxel**	180 mg/m^2	3 hours
Rp.3		
Carboplatin***	AUC=6	1 hours

*Granisetron 3 mg, Ramosetron 0.3 mg, or Palonosetron 0.75 mg
** Taxol® Injection, or Paclitaxel Injection "Sawai"®
*** Paraplatin® Injection, or Carboplatin Intravenous Infusion "NK"®

無断転載禁止

2. Safety assessment

We performed a safety assessment which retrospectively investigated patient characteristics and manifestation of adverse events. Myelosuppression, febrile neutropenia, hypersensitivity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, rash, myalgia and arthralgia, which have been generally reported in TC therapy and which could be retrospectively investigated, were evaluated as adverse event items. Adverse events were graded for assessment according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0-JCOG.

3. Statistical analysis

Student's t-test was used for comparisons between two sample means, and Fisher's exact test was used to analyze contingency tables. For all tests, a p-value of <0.05 was considered statistically significant. For each adverse event, clinical acceptance range of the odds ratio was set to [0, 2]. We admit that even rare adverse events will not exceed 2 times, and assumed that safety is equivalent within the range.

Results

1. Patient characteristics

Tables 2 and 3 show the characteristics of patients in the original and generic groups.

There was no difference in age, body surface area, liver function, renal function, and bone marrow function between the groups (Table 2). In addition, we compared aspects of treatment for each group, including the initial dose, relative treatment intensity, duration of treatment (measured in days until the final administration), number of treatment courses, number of cases with dose reductions during the 6 courses, and number of cases showing disease progression during the 6 courses. We found no differences between groups (Table 3).

2. Adverse events

Hematologic toxicity was a relatively frequent reported adverse event in tri-weekly TC therapy. In particular, we investigated occurrences of Grade 3 and higher anemia, neutropenia, thrombocytopenia,

Table 2　Background of patients studied

	orig. TC		gx. TC		p value [a)]
Characterstics	N	%	N	%	
No. of patients	47		53		
Age(y)	56.6(27-80)		56.6(34-76)		n.p
Original cancer					
ovarian	23	48.9	17	32.0	
cervix	10	21.3	9	17.0	
uterine	14	29.8	27	51.0	
Baseline					
Body Surface Area	1.501m^2		1.536m^2		0.226
Ccr(mL/min) *	89.75		94.48		0.465
AST(U/L)	20.6		20.9		0.874
ALT(U/L)	17.8		17.9		0.966
t-Bil(mg/dL)	0.47		0.46		0.824
WBC(/μL)	5786		5653		0.741
Neutrophil (/μL)	3477		3348		0.698
Platelet(× 10^4/μL)	24.7		25.1		0.656
Hemoglobin(g/dL)	13.5		13.3		0.685

Abbreviations :TC paclitaxel+carboplatin; orig. original drug; gx. generic drug; Ccr Creatinine Clearance; AST Aspartate Aminotransferase; ALT Alanine transaminase; t-Bil Total Bilirubin

a) student's t-test

*The creatinine clearance estimated by Cockcroft & Gault equation.

無断転載禁止

Table 3　Therapy parameters in patients

Parameters	orig. TC (N=47)		gx. TC (N=53)		p value
	N	%	N	%	
No. of treatment days	97.3		101.4		0.530 a)
No. of treatment cycles	5.21		5.38		0.541 a)
Dose reduction for any reason					
yes	12	25.5	13	24.5	0.947 b)
no	35	74.5	40	75.5	
Progression of disease by 6 cycles	1	2.1	2	3.8	0.947 b)
PTX					
Initial dose (mg/body)	274.8		276.7		0.749 a)
Relative dose intensity (%)	92.4		94.6		0.105 a)
CBDCA					
Initial dose (mg/body)	592.9		614.1		0.330 a)
Relative dose intensity (%)	91.0		88.8		0.349 a)

Abbreviations :TC paclitaxel+carboplatin; orig. original drug; gx. generic drug; PTX paclitaxel; CBDCA carboplatin
Data show therapy parameters in patients.
a) student's t-test
b) Fisher's exact test

etc., which often lead to difficulties such as dose restriction or discontinuation of treatment in performing medical care. As a result, equivalence was suggested, although there was a trend toward these events being somewhat more frequent in the original group. For febrile neutropenia, odds ratio showed a decreasing trend of 0.575 (95% CI: 0.092 to 3.600), although equivalence was not guaranteed (Table 4).

For non-hematologic toxicities, we analyzed Grade 2 and higher adverse events, which are relatively likely to affect activities of daily living (ADL). We analyzed allergic reactions because they are a particularly important adverse event to consider for both paclitaxel and carboplatin, with major implications for continuation of treatment. However, the odds ratio was 0.432 (95% CI: 0.037 to 4.931) and equivalency was not guaranteed. For myalgia and arthralgia, the odds ratio was 0.839 (95% CI: 0.365 to 1.926) and thus equivalency was suggested. Although other items including nephrotoxicity and hepatotoxicity were investigated, equivalency was not guaranteed (Table 4).

Discussion

The biggest advantage of switching from original drugs to generics is the reduction in treatment costs. The pressure put on the medical economy by high treatment costs is becoming an issue, particularly in the field of cancer drugs where generic substitution can produce large economic benefits. Generic drugs are assessed based on data from bioequivalence, dissolution, and safety testing. However, they may use different additives, and there is no requirement to report clinical data. In addition, there are a few reports of generic drug substitution leading to an increase in adverse events[3] which, while extremely rare, leave concerns about the safety of generic drugs. Several previous studies have reported on generic versions of Paclitaxel. Yamamoto *et al*[4], focused on differences in additive composition between Paclitaxel [NK]® and Taxol® in a retrospective investigation into differences in side effects, although they used a different formulation from that used here. They reported no major effects on safety between the treatments; however, because there were no reports on the

無断転載禁止

Table 4　Occurrence of adverse events

	orig.TC (N=47)	gx.TC (N=53)	OR of non-AE (95% CI)	p value [a)]
	Number (%)			
Hematologic toxicities(grade 3-4)				
Anemia	14(29.8%)	10(18.9%)	0.548(0.216-1.389)	0.244
Neutropenia	45(95.7%)	47(88.7%)	0.348(0.066-1.815)	0.276
Thrombocytopenia	11(23.4%)	8(15.1%)	0.582(0.211-1.589)	0.290
Febrile Neutropenia	3(6.4%)	2(3.8%)	0.575(0.092-3.600)	0.664
Non-hematologic toxicities(grade 2-4)				
Acute kidney injury	1(2.1%)	1(1.9%)	0.885(0.053-14.548)	1.000
AST increased	3(6.4%)	3(5.7%)	0.880(0.169-4.586)	1.000
ALT increased	6(12.7%)	6(11.3%)	0.872(0.261-2.915)	0.824
Blood t-Bil increased	1(2.1%)	1(1.9%)	0.885(0.053-14.548)	1.000
Hypersensitivity/allergy				
PTX	2(4.3%)	1(1.9%)	0.432(0.037-4.931)	0.600
CBDCA	0	0	—	—
Pain (myalgia/arthralgia)	32(68.1%)	34(64.2%)	0.839(0.365-1.926)	0.833
Rash	0	0	—	—

Abbreviations: TC paclitaxel+carboplatin; orig. original drug; gx. generic drug; PTX paclitaxel; CBDCA carboplatin; OR Odds ratio; AST Aspartate Aminotransferase; ALT Alanine transaminase; t-Bil Total Bilirubin
Data show number of patients experiencing adverse events.
a) Fisher's exact test

paclitaxel formulation used by our hospital, we felt the need to perform a similar investigation. This paclitaxel formulation also includes the additive cremophor, which can reportedly contain impurities linked to liver damage[5)]. Because additives are not required to be equivalent to those in the original drug, differences in the cremophor could affect the drugs' clinical use. In addition, while there have been separate comparative reports on generic substitution of paclitaxel and carboplatin, there are few reports on the safety of administering both generic drugs together. Patients are currently being treated with generic regimens despite a lack of sufficient evidence for the long-term performance and pharmacokinetics of the two-drug combination.

We limited this study to ovarian cancer, where TC therapy is the first-line therapy, and cervical and uterine cancer, where it is often used as a first-line therapy due to factors such as convenience. This enabled us to investigate a relatively uniform population in terms of sex, starting dose, and other patient characteristics. Because of this and the fact that we saw no significant differences in relative treatment intensity, we believe that the two groups can be consistently compared.

When comparing adverse events, we were concerned about differences in supportive care. In particular, treatment days, relative dose intensity, and febrile neutropenia may be affected by G-CSF and transfusions. Unfortunately, it is difficult to evaluate how much it was affected; however, there was no significant difference in treatment days and relative dose intensity in this study.

A number of adverse events have been reported in TC therapy. In this study, we paid particular attention to Grade 3 and higher hematologic toxicities as well as allergic reactions, which often lead to discontinuation of treatment or dose reductions. As a result, hematologic toxicity was suggested to be equivalent, although it was highly observed in the original group. The odds ratio of allergic reactions,

無断転載禁止

an important evaluation item in this study, was 0.432 (95% CI: 0.037 to 4.931). Approximately 150 cases are required in each group to guarantee the equivalency at an odds ratio of 0.432. In addition, about 1250 cases are necessary if the power is 0.9 in order to prove statistically equivalent in allergy. This report is a preliminary investigation because the number of cases was insufficient, and the study was conducted in a single institution. Note that we would normally analyze peripheral neuropathy as well, as it is a characteristic adverse event for tri-weekly TC therapy, but ultimately chose not to in this study because 1) it is usually caused by paclitaxel itself, 2) supportive care for peripheral neuropathy has increased, 3) it is a pharmacological adverse event, and the effects of additives are expected to be comparatively less than for events like allergies, and 4) previous studies have already reported on peripheral neuropathy in generic formulations of paclitaxel, and concluded that there is no significant difference [6, 7].

We also saw no significant difference between groups in the proportion of dose decreases or discontinuation, or in disease progression during treatment. In this study, the number of cases is insufficient, and it is not possible to prove equivalence. However, the treatment intensity was suggested to be maintained even after the substitution. It is necessary to prove equivalence by focusing only on adverse effects that do not affect blood concentrations like allergic reactions and by increasing the number of cases.

Study approval and conflict of interest declaration

This study was conducted with the approval of the Kindai University Hospital Ethics Committee and the Kindai University Faculty of Pharmacy Ethics Committee. None of the authors have any corporate conflicts of interest to declare.

Reference

1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*., 2011; 365: 2473-83.
2) Saito I et al. A phase Ⅲ trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol*., 2010; 40: 90-3.
3) Sekine I, Kubota K, Tamura Y, et al. Innovator and generic cisplatin formulation: comparison of renal toxicity. *Cancer Sci.,* 2011; 102: 162-5.
4) Yamamoto D, Tsubota Y, Sueoka N, et al. Comparison of a safety evaluation between paclitaxel injection NK and Taxol®. *Jpn J Cancer Chemother*., 2013; 40: 959-61.
5) Flint OP, Schulze GE, Lubinski J, et al. Purification of cremophor™ EL produces a less hepatotoxic drug vehicle. *Proc. ASCO*, 2001; 20: 109a.
6) Tsukiyama I, Hotta K, Takeuchi M, et al. Evaluation of safety in clinical use of generic paclitaxel [NK] for injection. *Jpn J Cancer Chemother.,* 2012; 39: 613-7.
7) Takahara S, Yamamoto H, Tokushima Y, et al. Safety evaluation of paclitaxel injection NK in adjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Cancer Chemother.,* 2009; 36: 1851-6.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 12 回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品・バイオシミラー特許紛争の傾向と最新事情について」より

ジェネリック・バイオシミラー製品に関する特許権侵害訴訟の動向と安定供給に向けた制度的課題

Trends in Patent Infringement Litigation against Generic or Biosimilar Products and System Challenges for the Stable Supply of These Products

桝田祥子　Sachiko Masuda

東京大学先端科学技術研究センター

Summary：Patent infringement litigation against generic or biosimilar（GE/BS）products results from differences in understanding between a GE/BS product company and a brand name product company（the patent holder）, regarding the timing of patent expiration of the brand name product and market entry of the GE/BS product. Even though only a small number of litigation cases（3 or less per year）have been filed in Japan since 2001, it has become more difficult to determine when a GE/BS product should enter the market, due to changes in market circumstances and the relevant legal system in the past decade. As a result, a steadily increasing number of new issues and judgement factors have been argued in the course of such litigation.
This report first provides an overview of the current situation regarding the system, which makes the timing of GE/BS product market entry more complicated and subdivided, secondly outlines trends in recent patent infringement litigation and introduces 3 litigation cases that demonstrate emerging trends in order to analyze their future effects, and finally discusses system challenges for realizing a stable supply of GE/BS products in Japan.

Key words：patent infringement litigation, patent extension, skinny labelling, regimen patent

要旨：ジェネリック・バイオシミラー製品に関する特許権侵害訴訟は，GE/BS 企業と新薬企業（特許権者側）との間で，特許切れによる市場参入タイミングについての見解が一致しない場合に起こる．我が国では，2001 年以降，訴訟件数は低水準（年 3 件以下）で推移しているが，この 10 年の市場環境の変化や関連制度の変更により市場参入時期の判断はより難しくなり，結果として，訴訟における新たな争点・判断は，確実に増加している．
本報告では，まず，GE/BS 製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度の現状を概説し，次に，最近の特許権侵害訴訟の動向について，概要および新たな傾向がみられる裁判例 3 例を紹介して今後への影響を考察し，最後に我が国における GE/BS 製品の安定供給に向けた制度的課題について述べる．

キーワード：特許権侵害訴訟，特許権の延長，一部効能（虫食い），レジュメン特許

1．はじめに

ジェネリック・バイオシミラー（以下，GE/BS という）製品の市場参入時期は，多くの場合，特許切れにより決まるが，そのタイミングは，GE/BS 企業と新薬企業（特許権者側）との間で，必ずしも見解が一致するものではない．これは，GE/BS 市場参入行為が特許権侵害を形成するか否か，あるいは，そもそも特許権が本当に有効に存在しているのか否かには解釈の余地があるためで，最終的に特許権侵害訴訟において，司法（裁判所）の判断により問題解決を図るケースが生じてしまうのは，致し方ない面もある．

しかしながら，GE/BS 企業は，製品上市後に，新薬企業側から特許権侵害訴訟が提起されると，裁判が決着するまで，製品の製造・販売の中止，製品の回収・廃棄，新薬企業側が受けた損害の賠償などのリスクを背負いながら，市場に製品を提供することとなる．そして，万一，敗訴すれば，製品回収等により医療現場や患者にも大きな影響が出てしま

* 〒 153-8904　東京都目黒区駒場 4-6-1
TEL：03-5452-5344　FAX：03-5452-5280
E-mail：masuda@ip.rcast.u-tokyo.ac.jp

無断転載禁止

う．GE/BS 製品の安定供給のためには，市場参入後に特許紛争が起こる事態は，できる限り避けることが望まれる．

例えば，米国医薬食品庁（FDA）では，GE/BS 製品の承認手続き過程の中で，司法（裁判所）により特許権侵害の問題を解決する制度を積極的に取り入れており（Hatch-Waxman 法[1]，BPCI 法[2]），GE/BS 製品が市場参入するまでには，当事者間の特許紛争は原則決着する．一方，我が国では，通常，厚生労働省により GE/BS 製品の製造・販売承認がされて初めて，新薬企業側は，その事実を知ることとなるため，特許権侵害訴訟が提起されるのは，早くとも薬価収載直前，殆どの場合は，その発売後となる．同じ GE 品で比較すると，日本では米国よりも数年遅れで特許紛争が起きるのが一般的である．もちろん，我が国でも，市場参入後の特許紛争リスクを下げるため，GE/BS 企業の開発戦略上の努力はもとより，厚労行政の中でも，GE/BS 承認手続きにおいて特許権侵害の有無を確認し，薬価収載前に当事者同士の事前調整を促すなどの対策がとられている[3]．

近年の様々な環境変化によって，個々の GE/BS 製品の市場参入のタイミングを計ることは，より難しい状況になっている．一つには，市場環境の変化による．ジェネリック使用率 80％の時代が近づくにつれて，また薬価制度改革が検討される中，新薬企業（特許権者側）は，もはや特許切れ後の長期収載品の収益に頼ることはできず，別の方法で新薬の R&D 投資を回収しなくてはならない．その一つの手段として，新薬の独占期間を長くする，言い換えれば，GE/BS 市場参入時期を遅らせることについて，より積極的になり，いわば，特許紛争について「好戦的」になる可能性がある．そうなれば，GE/BS 企業は，より慎重に，特許権侵害のリスクについて検討する必要が生じるだろう．また，別の環境変化として，関連する法制度の変化が挙げられる．この 10 年の間に，基本効能申請（いわゆる虫食い申請）の導入（2009 年），用法・用量に特徴のある発明の特許保護強化（2009 年），特許権の延長登録要件の細分化（2015 年）などにより，GE/BS 製品の市場参入時期に細分化・複雑化が起こっている．GE/BS 企業側では，市場参入時期を決める際の，選択肢・判断要素が増えている．

現状，GE/BS 製品に対して特許権侵害訴訟が提起されるケースは，多い年でも 3 成分程度であり，発生件数に増加傾向はみられない（2001 年～：報道資料，各社公開資料等に基づき集計）．しかし，裁判における争点や判断には，新たな興味深い動きが見受けられる．これらは，上述の市場環境の変化や関連制度の変化に影響を受けているものと考えられる．

以上を踏まえて，本報告では，まず，GE/BS 製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度の現状を概説し，次に，最近の特許権侵害訴訟の動向について，概要および新たな傾向がみられる裁判例 3 例を紹介して今後への影響を考察し，最後に我が国における GE/BS 製品の安定供給に向けた制度的課題について述べる．

2．GE/BS 製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度

新薬を保護する特許権は一つとは限らず，通常，新薬の研究開発段階に応じて，物質特許，用途特許，製剤特許，製法特許が段階的に出願される．それぞれの特許期間が満了するのは，各出願日から原則 20 年，延長が認められれば最大でプラス 5 年である（特許法 67 条）．物質特許は，有効成分を構造式，アミノ酸配列等で特定した基本物質特許の他に，機能や結晶型を特定して，後から別に出願されることがある．また，初回承認時とは異なる適応症，製剤，製法について，後から別の用途特許，製剤特許，製法特許が出願されることもある．

これらの特許権に関し，GE/BS 企業では，自社の開発する GE/BS 製品が侵害していないか否か，侵害する可能性がある場合には，どの時点まで待てば，問題となる特許権がすべて期間満了し，市場に参入できるかを判断する必要がある．

この 10 年の間に関連する制度の変更が重なり，特許切れのタイミングが細分化し，GE/BS 市場参入時期の判断は，より一層難しいものとなっている．2009 年に基本効能申請（いわゆる虫食い申請）が可能となって以来，GE/BS 企業は，一部の効能・効果，用法・用量に関して前倒しで市場参入できる機会が増えたが，特許が切れるタイミングの判断は，効能・効果，用法・用量に関してそれぞれ行うことが必要となった．特許制度においては，2009 年から，用法・用量に特徴のある発明に関するいわゆるレジュメン特許が認められ，考慮すべ

無断転載禁止

き用途特許の種類が増えるとともに，2011 年および 2016 年には，延長登録要件が変更となり，特許権は，より「細分化」された形で，延長登録されるようになった．

こうしたことから，GE/BS 企業は，延長登録により「細分化」された特許権，レジュメン特許も含めた種々の特許権について，それぞれ特許が切れていることを確認して，どの時点で市場に参入するかを判断する必要がある．

本章では，これらの GE/BS 製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度の現状について概説する．

2.1. 基本効能申請（いわゆる虫食い申請）の導入（2009 年～）

2009 年より，厚生労働省の運用が変更となり，GE 製品は，新薬（先発医薬品）の一部効能・効果，用法・用量に特許が存在する場合でも，特許の存在しない一部効能・効果，用法・用量について，基本効能申請（いわゆる虫食い申請）が認められるようになった[4]．かつては，GE 製品の販売承認の運用において，「複数の効能・効果を有する医薬品の後発品申請の場合，原則として一部の効能・効果のみを申請することは認められない」とされ，複数効能についてそれぞれ異なる特許延長期間が認められている場合や，一部の効能に関して新たな用途特許が成立した場合などは，それらの特許期間がすべて満了するまでは，GE 製品は市場参入することができなかった（但し，先発医薬品の一部の効能が再審査期間中の場合を除く）．

2009 年以降は，基本効能申請（いわゆる虫食い申請）の導入により，効能・効果，用法・用量等について，それぞれ「特許切れ」のタイミングを判断する必要が生じ，市場参入タイミングを決める際の，GE/BS 企業の選択肢・判断要素は増えている．

2.2. 用法・用量に特徴のある発明の特許保護強化（2009 年～）

2009 年に，先端医療分野における特許保護の在り方についての議論がされ[5]，医薬品に関しては，用法・用量に特徴のある発明の特許保護強化を行うため，特許庁審査基準が改訂された[6]．

かつては，ある有効成分の効能に関し，新たに，異なる用法・用量で別の作用効果が得られても，その有効成分における効能が既知（公知）であることを理由に，原則として，その用法・用量に関する発明は，特許とされない運用となっていた．改訂された審査基準においては，例えば，新薬の併用療法に関し，同じ効能・効果において別の用法・用量が設定された場合，新たな発明として保護され得ることとなった．このいわゆるレジュメン特許は，後述するハーセプチン®（トラスツズマブ）の例でみるように，GE/BS 製品の一部効能（いわゆる虫食い）承認を助長するおそれがあり，医療現場への影響も含めて，今後の動向に注意が必要である．

2.3. 特許延長登録要件の変更（2011 年, 2016 年）[7]

多くの国で，医薬品の長い研究開発期間を補填するための制度として，特許期間の延長が認められている．我が国でも，「政令で定める処分を受けることが必要であるために，その特許発明の実施をすることができない期間があったときは，5 年を限度として，延長登録の出願により延長する」ことが認められている（特許法 67 条第 2 項）．延長期間は，政令で定める処分を受けるのに必要な試験を開始した日または特許権の設定登録の日のうちのいずれか遅い方の日から，承認または登録が申請者に到達した日を基準として算定される．

我が国では，ひとつの特許権に対し，薬事承認（政令処分）ごとに複数の延長登録がされ得るのが特徴的である．すなわち，同一有効成分に関し，追加的に複数の薬事承認があると，「特許発明が実施できない期間があった場合には」，それぞれの薬事承認（政令処分）の内容が重複していない限り，延長期間が 5 年を限度に認められる．延長期間が与えられた特許権の効力範囲は，薬事承認の内容に基づき定められることから，一つの特許権の中に，権利期間（延長期間）が異なる効力範囲が混在することになる．

延長登録要件の一つである薬事承認（政令処分）の重複性に関しては，この数年の間に，特許庁審査基準について，特許庁の運用が 2 度も最高裁[8]において争われ，その結果，特許庁審査基準が 2011 年および 2016 年に改訂された．かつては効能・効果を限度として重複の判断をしており，それよりも細かな用法・用量や分量が異なる別承認が後にされても延長登録は認められなかったが，現在では，効能・効果が同じでも用法・用量や分量が異なる承認

無断転載禁止

Table 1　最近の特許権侵害訴訟例（2018.8.20 現在）

提訴年	先発品（一般名）	特許種類	期間（日）	転帰
2002	「ガスター」（ファモチジン）	結晶	977	非侵害（高裁）
2003	「リーバクト顆粒」（分岐鎖アミノ酸）	製剤・製法	538	侵害（地裁）
2004	「メバロチン」（プラバスタチン）	製剤安定化	207	和解（地裁）
2005	「オメプラール」（オメプラゾール）	製剤	323	和解（地裁）
2005	「セフゾンカプセル」（セフジニル）	結晶	902	侵害（高裁）
2005	徐放性製剤「ハルナール」（塩酸タムスロシン）	製剤	328	和解（地裁）
2006	「ネオーラル」（シクロスポリン）	製剤	648	和解（地裁）
2007	「グルコバイ」（アカルボーズ）	組成物	720	和解（高裁）
2007	「クレメジン」（球形吸着炭）	製剤	1890	和解（高裁）
2009	「クラビット」（レボフロキサシン水和物）	物質・用途	219	一部延長無効（高裁）
2009	「ムコスタ」（レバミピド）	用途	154	無効（地裁）訴え取下げ
2009	「フロモックス」（塩酸セフカペンピボキシル）	結晶	428	和解（地裁）
2010	「エバステル」（エバスチン）	製剤	529	非侵害（地裁）
2011	「アクトス」（塩酸ピオグリタゾン）	配合剤	624	非侵害（地裁）
2011	「アクトネル」（ビスフォスフォネート）	長期用法	—	不明
2012	「リピトール」（アトルバスタチン）	結晶	603	無効（高裁）非侵害（地裁）
2012	「アレグラ」（フェキソフェナジン塩酸塩）	用途	518	和解（地裁）
2013	「オキサロール軟膏」（マキサカルシトール）	製法	1494	侵害（最高裁）
2013	「リバロ」（ピタバスタチンカルシウム）＊別件係属中	結晶	805	非侵害（高裁）
2015	「エビスタ」（ラロキシフェン塩酸塩）	用途	380	無効（高裁）
2016	「オゼックス小児用」（トスフロキサシントシル酸塩）	製剤	380	和解（地裁）
2016	「エルプラット」（オキサリプラチン）	製剤	722	非侵害（高裁）
2017	「ハーセプチン」（トラスツズマブ）	用法・用量	237	請求放棄
2017	「ザイボックス」（リネゾリド）	用途	不明	和解（地裁）
2017	「リツキサン」（リツキシマブ）	用法	—	係属中

であれば延長登録がされるようになり，特許権はさらに「細分化」された形で，延長期間が認められるようになった．

延長登録された特許権の効力範囲は，もともと条文上の解釈があいまいであるのに加え，より細分化された延長登録における効力範囲について判断しなければならない状況にある．そのため，GE/BS 市場参入を巡る特許権の権利解釈について，業界に混乱が生じている．後述するとおり，2016 年にエルプラット®（オキサリプラチン）に関する知財高裁大合議判決[9]において，延長特許権の効力範囲について，一定の判断基準が示されたものの，一つの事案を応用できる範囲は限られており，今後の判例の動向に注意が必要である．

なお，我が国では，同一有効成分に関し，関連する特許権が複数ある場合（物質特許，用途特許，製剤特許，製造特許など）にも，それぞれに対して延長登録が認められ得るため，「特許切れ」のタイミングについては，複数特許権の延長期間や効力範囲を判断する必要がある[脚注 1)]．

3．特許権侵害訴訟の最近の動向

2001 年以降，各社プレスリリース等公開資料に基づき調査した結果，先発品 25 品目に関し，GE/BS 企業に対する特許権侵害訴訟が確認された（Table 1）．

年ごとの訴訟発生件数は，多い年でも 3 成分で，年に 10～20 成分が GE 製品として初収載されるこ

脚注 1)　米国（35USC § 156），欧州（Regulation No.1768/92, 469/2009），韓国（特許法 89 条第 1 項；2015 年改正）では，一つの新規有効成分につき，原則 1 回の延長が認められる．

無断転載禁止

とを考えれば，その頻度は高くない．これは，我が国では，訴訟リスクを下げ安定供給を確保するために，GE/BS 承認手続きにおいて，物質特許および用途特許の特許権侵害の有無を確認し，製剤特許その他については薬価収載前に当事者同士の事前調整を促すなど，厚労行政上の対策がされていることの表れと言える．特許権侵害訴訟において問題となった特許権は，製剤に関するものが最も多く（9 成分），次いで，結晶形に関するもの（5 成分），用途に関するもの（5 成分；但し，うち少なくとも 3 成分は特許無効）であった．

特許権侵害訴訟の大半は，和解（11 成分）するか非侵害・無効（7 成分）で終結しており，最終的に，裁判所において特許権侵害が認められたケースは，調査した範囲では，リーバクト® 顆粒（分岐鎖アミノ酸），セフゾン® カプセル（セフジニル），オキサロール® 軟膏（マキサカルシトール）の 3 成分であった．訴えの提起から和解もしくは判決確定するまでに要した日数は，長いものでは 3 年以上のものもあった．当然のことではあるが，地裁で解決せずに，知財高裁あるいは最高裁まで争われたケースは長期間になる傾向にあった．

特許権侵害訴訟の発生件数は，この数年，目立った変化はみられないが，内容については，近年の市場環境の変化や，上述の関連制度の変更に影響を受け，新たな争点および判断が生じている．ここでは，今後に影響を与えると考えられる事例として，損害賠償額の算定方法が示されたオキサロール® 軟膏（マキサカルシトール），延長された特許権の効力範囲について新たな考え方が示されたエルプラット®（オキサリプラチン），バイオ後続品に対するレジュメン特許の特許権侵害が問題となったハーセプチン®（トラスツズマブ）について取り上げる．

3.1. オキサロール® 軟膏（マキサカルシトール）

本事案では，原料の製造方法に異性体を用いた場合の特許権侵害が争われ，最高裁[10] において均等侵害が認められ，また，別訴訟において争われた損害賠償額について，東京地裁[11] において初めてその算定方法が示された．GE 企業側が控訴しなかったため，損害賠償額については，東京地裁の判決が確定している．

問題となった特許権（特許第 3310301 号，Table 2）は，原料に関する製法特許で，GE 製品の原料は，出発物質と中間体がトランス体を用いていたのに対し，特許請求の範囲ではシス体のみが記載され，文言上は異なっていた．この違いが，最高裁まで争われ，最終的に均等侵害が確定した．

一般に，特許権侵害の損害賠償請求では，「市場シェア喪失による逸失利益」として，侵害品の販売数量に基づいて，損害賠償額が算定される（特許法 102 条）．本事案でも，GE 製品が販売されていた期間における先発品の「市場シェア喪失による逸失利益」が損害賠償額として認められた．

一方，本事案では，GE 製品が市場参入した後，薬価改定が行われ，先発品の薬価は特例引き下げにより 10.72% 下落したが，薬価改定後に販売された原告製品（先発品）について，取引価額が下落したことによる損害が認められるか否かが争われた．東京地裁では，薬価改定後に販売された原告製品について，薬価下落と先発品の取引価額下落との間の因果関係を認め，「取引価額下落による逸失利益」も損害賠償額として認めた（民法 709 条）．

結果として，損害賠償額は，「市場シェア喪失」分として 4 億 9 千万円 + 損害遅延金，「取引価額下落」分として 5 億 8 千万円 + 損害遅延金となった．GE 製品参入前の先発品市場は年 120 億円程度[脚注 2)] であったのに対し，GE 製品を約 2 年間販売したことに対する損害賠償額が 3 社合計で 12 億円を超えたことは，GE 製品の市場参入時薬価が先発品の 5, 6 割であることに鑑みても，GE/BS 企業にとっては厳しい判断であったと考えられる．

特に，損害賠償額の根拠となった先発品の「市場シェア喪失による逸失利益」の算定において，先発品の薬価下落後も薬価下落前の価格水準が用いられた点，また，「取引価額下落による逸失利益」の算定において，薬価下落前の先発品薬価が新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象であったことが考慮されなかった点は，損害賠償額を高額化する要素となり得ることから，GE/BS 企業が今後の損害賠償リスクをより慎重に判断せざるを得ないなどの影響が懸念される．

3.2. エルプラット®（オキサリプラチン）

本事案では，製剤特許の延長期間における特許権

脚注 2)　ミクスオンライン 2012 年度製品別国内売上高によれば，ローションを含むオキサロールの売り上げは，123 億円（123 位）であった

無断転載禁止

Table 2　事案の概要

先発品名 / 一般名	原告 / 被告	問題となった特許権	主な権利内容(特許請求の範囲)
オキサロール ® 軟膏	中外製薬株式会社	特許第 3310301 号 •「ビタミン D およびステロイド誘導体の合成用中間体およびその製造方法」 • 1997 年 9 月 3 日出願 • 最高裁にて特許権侵害は確定(2017 年 7 月 27 日)	下記構造を有する化合物(以下，構造式すべて略)の製造方法であって，構造中の Z は，ステロイド環構造，またはビタミン D 構造であり， (a)構造 a を有する化合物 A を，塩基の存在下で構造 b を有する化合物 B と反応させて，構造 c を有するエポキシド化合物 C を製造すること； (b)そのエポキシド化合物 C を還元剤で処理して化合物 D を製造すること；および (c)かくして製造された化合物 D を回収すること； を含む方法.
マキサカルシトール軟膏 25 μg/g 2012 年 12 月 14 日収載 2015 年 2 月 25 日販売中止 2015 年 10 月 15 日原料変更	岩城製薬株式会社 高田製薬株式会社 株式会社ポーラファルマ		
エルプラット ®	株式会社ヤクルト本社 デビオファーム・インターナショナル・エス・アー	特許第 3547755 号 • 添加物に特徴のある製剤特許 • 1995 年 8 月 7 日出願 • 7 処分に関し，11 カ月～4 年 5 カ月の延長登録 • 延長は，最長 2020 年 1 月 29 日まで	濃度が 1 ないし 5 mg/ml で pH が 4.5 ないし 6 のオキサリプラティヌムの水溶液からなり，医薬的に許容される期間の貯蔵後，製剤中のオキサリプラティヌム含量が当初含量の少なくとも 95%であり，当該水溶液が澄明，無色，沈殿不含有のままである，腸管外経路投与用のオキサリプラティヌムの医薬的に安定な製剤.
オキサリプラチン点滴静注液 2014 年 12 月 12 日収載(50，100 mg) 2015 年 6 月 19 日収載(200 mg)	東和薬品株式会社ら		
ハーセプチン ®	ジェネンテック社 中外製薬株式会社	特許第 5818545 号(他 1 件) •「抗 ErbB2 抗体を用いた治療のためのドーセージ」 • 2011 年 7 月 8 日出願(原出願は 2000 年 8 月 25 日) • 審決取消訴訟・知財高裁継続中(平成 29 年(行ケ)第 10165 号)	(i) 抗 ErbB2 抗体 huMab4D5-8 を含有し，8 mg/kg の初期投与量と 6 mg/kg 量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに 3 週間の間隔をおいて静脈投与することにより，HER2 の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物が入っている容器，及び (ii)前記容器に付随するパッケージ挿入物を具備するパッケージ.
トラスツズマブ BS 点滴静注用 2018 年 3 月 23 日承認 2018 年 5 月 30 日収載 2018 年 8 月 20 日発売	日本化薬株式会社		

侵害が争われ，特許権侵害訴訟のなかで，延長された特許権の効力範囲（特許法 68 条の 2）について，初めて裁判所（知財高裁）[12] の考え方が示された.

延長された特許権の効力範囲は，特許法 68 条の 2 に「政令で定める処分の対象となった物についての当該特許発明の実施以外の行為には及ばない」と規定されているが，それまで裁判で争われたことがなく，解釈に大きな幅があった.

問題となった特許権（特許第 3547755 号，Table 2）は，添加物に特徴のある製剤特許で，7 処分に関し 11 カ月～4 年 5 カ月の延長登録がされている．GE 製品は，特許権の延長期間中に市場参入したため，延長された特許権の効力が GE 製品にまで及ぶのか否かが問題となった．具体的には，先発品であるエルプラットには添加物が含まれておらず，GE 製品は各製品とも添加物が含まれているという「差異」があったことから，GE 製品は，「政令で定める処分の対象となった物」の範囲に含まれるかどうかが争われた.

知財高裁は，延長された特許権の効力は，先発品の承認内容で特定される「政令処分の対象となった物」だけではなく，医薬品として実質同一の範囲まで及ぶとした上で，「実質同一」の考え方を示し，「実質同一」の具体例として 4 類型を挙げた．すなわち，先発品で特定される「政令で定める処分の対象となった物」だけに延長効力範囲を認めると，GE 製品が僅かに異なる構成を有する場合に，特許権行使ができなくなることから，ある程度，権利解釈に幅を認めた．なお，本事案においては，添加物の有無の「差異」については「実質同一」の範囲に含まれないとし，延長された特許権の効力は GE 製品には及ばないと判断された.

実務上は，個別の事情に応じて，「実質同一」であるか否かを判断する必要があり，今後の事例集積により，その境界は，徐々に具体化されることとなる．しかし，現行制度では，少なくとも物質特許，用途特許に関しては，延長された特許権の効力が GE/BS 製品に及ぶか否かは，まずは厚生労働省の GE/BS 承認手続きにおいて確認されるものであり，たとえ「実質同一」であるか否かが判断されたとし

無断転載禁止

ても，その過程が公表されることはない．裁判による事例の集積は，原則として製剤その他の特許に限られる．

延長された特許権の効力範囲は，本事案において4類型とともに示された「実質同一」の考え方により，ある程度整理されたと言えるが，延長された特許権の細分化が進む現状において，GE/BS企業が市場参入タイミングの判断をする際には，依然として，不明瞭な点も多い．

3.3. ハーセプチン®（トラスツズマブ）

本事案は，我が国で初めてのBS製品に対する特許権侵害訴訟であったが，トラスツズマブBSが製造販売承認される半年以上前に訴訟提起され，承認後すぐに請求放棄されて訴訟が終了するという，今までに例をみない経過をたどった[脚注3)]．いわゆるレジュメン特許に関する特許権侵害が争われた結果として，BS製品が，一部効能（いわゆる虫食い）承認となった例であり，今後の影響が注目される．

問題となった特許権（特許第5818545号，他1件，Table 2）は，先行品ハーセプチンにおける「乳癌」の用法・B法（初回8 mg/kg + 6 mg/kg, 3週毎投与）に相当する，いわゆるレジュメン特許である．本事案では，トラスツズマブ後続品の承認申請中に，特許権侵害訴訟が提起され，BS承認手続き過程において，この「乳癌（B法）」に相当するレジュメン特許の侵害可能性が考慮された．

Table 3に示す通り，日本における先行品ハーセプチンの承認内容は「乳癌（A法・B法）」，「胃癌（B法）」であるのに対し，トラスツズマブBS「NK」は「胃癌（B法）」のみ，また，BS「第一三共」およびBS「ファイザー」は，「乳癌（A法のみ）」「胃癌（B法）」である[脚注4)]．トラスツズマブBS「NK」は，「乳癌（A法・B法）」を削除，他のBSでは，「乳癌（B法）」を削除した形（いわゆる虫食いの形）で承認されており，本事案は，レジュメン特許の存在により，BSの承認内容（効能・効果，用法・用量）が縮減された例と言える．

欧米では，Table 3に示す通り，トラスツズマブBSの承認内容は，虫食い状態にはなっていない．米国では，すでにOGIVRI（Mylan）がFDAより承認を受けているが，今のところ，発売時期は公表されておらず不明である[脚注5)]．一方，欧州では，Ontruzant（Samsung Bioepis UK Limited），Herzuma（Celltrion Healthcare Hungary Kft.），Kanjinti（Amgen Europe B.V., Breda），Trazimera（Pfizer Europe MA EEIG）がそれぞれ欧州医薬品庁（EMA）より承認され，うちOntruzantとHerzumaは，すでに英国や欧州の他の国々で販売されている．

なお，欧州では，日本で問題となった「乳癌（B法）」に相当するレジュメン特許は，一度は特許が成立したものの（EU1210115, 2009年8月5日），特許取消の異議決定に対する控訴審においても却下され（T 1592/12, 2016年10月25日），すでに無効が確定している[脚注6)]．つまり，欧州のレジュメン特許は，トラスツズマブBSの市場参入においては障害とはなっていない．

三極のうち，トラスツズマブBSが一部効能（いわゆる虫食い）で承認されて発売されたのは我が国のみである．その背景事情および今後の影響については，三極におけるBS承認申請手続きや特許制度，薬価制度そして産業構造などの相違点を踏まえ，よく吟味する必要がある．とりわけ，併用療法が基本である抗癌剤については，バイオ後続品が一部効能

脚注3) 我が国では，通常，先発企業側（特許権者）は，GE/BS製品の承認がされるまで，その申請・承認の事実を知ることはないので，特許権侵害訴訟が提起されるのは，多くの場合はGE/BS製品の販売後となる．本事案では，BS企業である日本化薬が，トラスツズマブBSの承認申請をする際に，その事実をプレスリリースしたことが原因で，例外的に早期に訴訟が提起されたと考えられる．https://www.nipponkayaku.co.jp/information/detail.php?n=20170411_LT3SO0KA

脚注4) なお，中外製薬らは，第一三共，ファイザーの2社に対し2018年10月12日付で，用途特許（特許番号不詳）の侵害を理由に東京地裁に特許権侵害訴訟を提起したが，同31日に訴えを取り下げた．

脚注5) マイラン社のプレスリリース（2017年3月13日）によれば，特許権者のジェネンテック社およびロシュ社との間に，トラスツズマブ関連特許権の包括ライセンス契約を結んだが，その内容の詳細は公表されておらず不明である．http://newsroom.mylan.com/2017-03-13-Mylan-Announces-Global-Settlement-and-License-Agreements-with-Genentech-and-Roche-on-Herceptin-R

脚注6) 対して日本では，トラスツズマブBS「NK」「第一三共」「ファイザー」の承認時には特許維持の審決（無効2016-800071，2017年7月5日）に対する審決取消訴訟が知財高裁に係属中（平成29年（行ケ）第10165号）であったが，2018年10月11日の判決で「無効」とされた．但し，最高裁に上告されたかについては，現時点（10月31日）では明らかでない．

無断転載禁止

Table 3　日米欧比較：トラスツズマブ　バイオ後続品（2018.10.31 現在）

	ハーセプチン® 効能・効果，用法・用量 バイオ後続品	HER2 過剰発現が確認された乳癌（術後補助化学療法含む）(*2)		HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌(*1)(*3)
		A 法 初回 4 mg/kg ＋ 2 mg/kg，1 週毎	B 法 初回 8 mg/kg ＋ 6 mg/kg，3 週毎	B 法 初回 8 mg/kg ＋ 6 mg/kg，3 週毎
日本	トラスツズマブ BS 点滴静注用「NK」／「CTH」 日本化薬株式会社／セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 2018 年 3 月 23 日承認	×	×	○
日本	トラスツズマブ BS 点滴静注用「第一三共」 第一三共株式会社 2018 年 9 月 21 日承認	○	×	○
日本	トラスツズマブ BS 点滴静注用「ファイザー」 ファイザー株式会社 2018 年 9 月 21 日承認	○	×	○
米国	OGIVRI Mylan 2017 年 12 月 1 日承認	○	○	○
欧州	Ontruzant Samsung Bioepis UK Limited 2017 年 11 月 15 日承認	○	○	○
欧州	Herzuma Celltrion Healthcare Hungary Kft. 2018 年 2 月 9 日承認	○	○	○
欧州	Kanjinti Amgen Europe B.V., Breda 2018 年 5 月 16 日承認	○	○	○
欧州	Trazimera Pfizer Europe MA EEIG 2018 年 7 月 26 日承認	○	○	○

(*1) 米国：転移病巣に対する治療が未施行の HER2 過剰発現が確認された転移性の胃癌または胃食道接合部癌
(*2) 欧州：HER2 陽性の転移性乳癌，早期乳癌
(*3) 欧州：転移病巣に対する化学療法が未施行の HER2 陽性の転移性胃癌または胃食道接合部癌

（いわゆる虫食い）承認で市場に参入しても，医療現場への浸透はなかなか進まないと考えられる．今後，医療現場への影響をみながら，レジュメン特許の取り扱いについては，特許制度，薬事承認制度の両面から検討を行うべきであろう．

3.4. 考察

我が国では，GE/BS 承認手続きにおいて，市場参入後の特許権侵害訴訟を回避するための厚労行政上の対策がとられていることから，年ごとの訴訟件数は，多い年でも 3 成分で推移し，今のところ増加傾向はみられない．しかしながら，最近の事例として示した通り，訴訟における新たな争点・判断は，確実に増加している．これらは，新薬企業が「好戦的」にならざるを得ない市場環境や，制度変更による GE/BS 市場参入時期の「細分化・複雑化」等が影響していると考えられ，今後もこの傾向が続く可能性は高い．

我が国では，物質特許と用途特許以外の特許権（製剤特許や製法特許など）の侵害可能性については，一義的に当事者同士で争う．少なくとも，これらの特許権について，当事者の判断が難しい争点が増えれば，当然に，GE/BS 上市後に裁判所で争う機会が増えるであろう．また，それと同時に，GE/BS 企業や厚生労働省が特許権の侵害可能性をより慎重に判断するような事情が重なれば，業界全体として，市場参入を先送りする傾向が強まる可能性がある．

オキサロール® 軟膏（マキサカルシトール）事件の損害賠償請求において，薬価改定後の「取引価額下落による逸失利益」も損害として認められたことは，トータルの損害賠償額に大きなインパクトがあるため，GE/BS 企業が，今後，市場参入後の訴訟リスクを回避して，市場参入を遅らせるケースが出

無断転載禁止

てくるかもしれない．また，我が国では，GE/BS 承認手続きにおいて，厚生労働省が，物質特許および用途特許の侵害可能性を確認するが，その多くは延長された特許権に関するものである．延長された特許権の効力が GE/BS 製品に及ぶか否か（医薬品として「実質同一」か否か）の境界は，エルプラット®（オキサリプラチン）事件で示された考え方だけでは，未だはっきりしない点も多い．厚生労働省の確認においては，安定供給を確保するのが目的である以上，早期市場参入を期待する GE/BS 企業の判断よりも，より慎重な権利解釈を行う可能性がある．その場合，GE/BS 企業側には，特許制度上の不服申し立てあるいは法的確認手段はなく，厚生労働省による承認のタイミングは，事実上遅れることもあり得る．

さらに，GE/BS 市場参入後の訴訟リスクを回避する別の方策として，特許権侵害の可能性を払拭できない効能・効果等を削除した一部効能（いわゆる虫食い）での市場参入が増える可能性もある．

レジュメン特許は，GE/BS 承認手続きにおいて，用途特許として扱われるため，レジュメン特許がカバーする用法・用量について GE/BS 製品の承認を受けようとする場合は，承認までに特許期間が満了していることが求められる．ハーセプチン®（トラスツズマブ）のように，特許期間が長く残存するレジュメン特許がある場合，GE/BS 企業は，該当する効能・効果，用法・用量を削除した形で承認申請を行い，先行品の一部効能（いわゆる虫食い）で承認を受け，市場参入する選択肢を取り得ることとなる．今後，抗癌剤やバイオ医薬品に関しては，併用療法など効能・効果，用法・用量の多様化により，レジュメン特許が増加し，それに伴い一部効能（いわゆる虫食い）での GE/BS 市場参入が増えると予想される．

4．むすびにかえて：今後の検討課題

以上のとおり，我が国の現状を踏まえると，今後，新薬企業と GE/BS 企業間で特許権侵害訴訟が増加する，あるいは，GE/BS 企業が訴訟リスク（特に損害賠償リスク）に慎重となり市場参入が先送りされる，一部効能（虫食い）での市場参入が多用されるといった可能性が考えられる．

我が国における新薬の研究開発インセンティブを維持するためには，特許制度により新薬を保護することは不可欠である．他方，GE/BS 製品の安定供給に必要なのは，市場参入時期を明確にし，参入後の訴訟リスクをできるだけ抑える仕組みである．最後に，GE/BS 製品の安定供給に向けて，将来的に検討するべき課題について，3 つの観点から，その方向性を指摘することで，むすびにかえたい．

①特許訴訟リスクの軽減，早期紛争解決手段の検討：

将来的に，特許侵害訴訟の機会が増えること，少なくとも判断が難しい争点が増えている現状を考えれば，特許訴訟リスクの軽減あるいは早期に紛争解決することが一層求められるようになる．現行制度においても，GE/BS 承認手続きにおいて，特許権侵害訴訟を回避するための行政上の対応はなされているが，現状では，規制当局と GE/BS 申請者との間のやり取りであり，対象は物質特許・用途特許に限られ，また申請者による不服申し立て手段はない．将来的には，例えば，新薬企業（特許権者）側をも含む当事者双方が参加する対立構造での手続きや，低分子医薬品とバイオ医薬品で対象とする特許の種類を区別するなどにより現行制度の充実を図るほか，早期紛争解決のために，GE/BS 製品の承認時期を前倒しにするなどの思い切った制度改正により，司法上の（裁判所による）紛争解決スキームの構築を図る，といった方向性が考えられる．

②損害賠償額（リスク）を軽減する仕組みの検討：

GE/BS 製品の市場参入直後の薬価改定において，先発 / 先行品の薬価は大きく下落するが，後に，GE/BS 製品の特許権侵害が認められた場合には，その薬価下落に伴う取引価額下落に対する損害賠償が課せられる可能性がある（マキサカルシトール事件・東京地裁[13]）．損害賠償の高額化は，将来的に，GE/BS 市場参入を躊躇させる要因となり得る．特許権者側の利益を損なわずに損害賠償額の高騰を阻止するためには，特許紛争中の先発品薬価引き下げ留保を行うなど薬価制度との連動を視野に検討することが必要となろう．

③ GE/BS 市場参入時期を細分化・複雑化する制度の見直し：

我が国では，GE/BS 市場参入時期が細分化・複雑化する方向で関連制度の変更がなされてきた．今後，低分子医薬品からバイオ医薬品，さらに再生医療等製品へ市場のシフトが進むことでさらに状況が複雑化する可能性がある．一例として，将来的に，BS 製品等の一部効能（いわゆる虫食い）での市場

無断転載禁止

参入の増加により市場シェア置換えの鈍化が顕在化した場合には，基本効能申請に一定の制限を設ける，あるいはレジュメン特許等に対し一定の条件下で強制実施権を設定するなどの検討が必要となるかもしれない．また，特許期間の延長については，他分野との整合や新薬企業と GE/BS 企業との利益衡量を図りながら，欧米並みの制度に簡略化するなど抜本的な見直しが求められるであろう．

謝辞

本稿は，2018 年 8 月 26 日開催の第 12 回学術大会・シンポジウム 6「ジェネリック医薬品・バイオシミラー特許紛争の傾向と最新事情について」にて筆者が発表した内容をもとに作成されたものである．オーガナイザー・座長の阿部隆徳氏（阿部国際総合法律事務所）および演者の岩﨑直子氏（武田テバファーマ株式会社知的財産部）から，多大なるご示唆をいただいた．記して感謝したい．但し，何らかの誤解・不備があるとすれば，ひとえに筆者の責任である．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反はない．

参考文献

1） 21 U.S.C. § 355(j)(5)(B)(iii)(I)-(III), 42 U.S.C. § 262(l).
2） 42 U.S.C. § 262(l).
3） 承認審査に係る医薬品特許情報の取扱いについて（H6.10.4 付薬審第 762 号審査課長通知）および医療用後発医薬品の薬事法上の承認審査及び薬価収載に係る医薬品特許の取扱いについて．（H21.6.5 付医政経発第 0605001 号, 薬食審査発第 0605014 号）
4） 同上．（H21.6.5 付医政経発第 0605001 号，薬食審査発第 0605014 号）
5） 知的財産戦略本部 知的財産による競争力強化専門調査会 先端医療特許検討委員会「先端医療分野における特許保護の在り方について」2009 年 5 月 29 日. http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/kyousou/houkoku/090529/090529_tokkyohogo.pdf（参照 2018-10-31）
6） 特許・実用新案審査ハンドブック，付属書 B，第 3 章　医薬発明（平成 21 年 11 月 1 日以降の審査に適用）.
7） 特許庁審査基準，第 IX 部 特許権の存続期間の延長.
8） 最一判平成 23 年 4 月 28 日民集 65 巻 3 号 1654 頁［パシーフカプセル 30 mg 事件］，最三判平成 27 年 11 月 17 日民集 69 巻 7 号 1912 頁［ベバシズマブ（アバスチン）事件］.
9） 知財高判平成 29 年 1 月 20 日大合議［オキサリプラティヌム（エルプラット）事件］.
10） 最二判平成 29 年 3 月 24 日民集 71 巻 3 号 359 頁［マキサカルシトール事件］.
11） 東京地判平成 29 年 7 月 27 日（東京地方裁判所平成 27（ワ）22491 号）.
12） 知財高判平成 29 年 1 月 20 日大合議［オキサリプラティヌム（エルプラット）事件］.
13） 東京地判平成 29 年 7 月 27 日（東京地方裁判所平成 27（ワ）22491 号）.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 12 回学術大会シンポジウム「フォーミュラリーの普及に向けて」より

地域フォーミュラリーの必要性と提案 ～日本調剤（株）の薬局調剤データから試算した削減効果と理想の地域フォーミュラリー～

The Need for Local Formularies and Proposals for Them —Cost Reduction Effect Estimated from the Pharmacy Dispensing Data Owned by Nihon Chouzai Co., Ltd. and Ideal Form of Local Formularies—

関　こころ*，佐藤　貴之，増原　慶壮
Kokoro Seki*，Takayuki Sato, Keisou Masuhara

株式会社日本医薬総合研究所

Summary：Recently, the spotlight has been cast on the local formulary system as a potentially effective means for the government to attain its goal of wider use of generics. We conducted a study to estimate the economic effect of the system and to explore its ideal form and management approach. Our economic effect calculation by using the pharmacy dispensing data for fiscal 2017 owned by Nihon Chouzai Co., Ltd. estimated that the introduction of the system for four medical groups would bring about healthcare cost reduction of approx. 8.16 billion yen. The indicated reduction was about 2.3 times larger than that estimated for the replacement of long-term listed drugs by generics.
Since the economic efficiency of the local formulary system depends on the premise that the quality of the drug treatment is ensured, we propose building the system based on various guidelines. We also believe that introduction of the system will require the establishment of local pharmacy committees, the management of local formularies by dispensing pharmacies, the understanding and cooperation of healthcare professionals and insurers, and the training of pharmacists.

Key words：local formulary, economic efficiency, quality of drug treatment, local pharmacy committee, dispensing pharmacy

要旨：昨今，後発医薬品使用の政府目標達成の効果的具体策として注目されているフォーミュラリーについて，経済的効果の試算及び地域フォーミュラリーのあり方や運用方法の検討を行った．日本調剤（株）の 2017 年度薬局調剤データを使用し，経済的効果の試算を行った結果，地域フォーミュラリー導入時の薬剤費削減想定金額は 4 薬効群合計で，約 81.6 億円であり，長期収載医薬品から後発医薬品へ変更した場合のみと比較して約 2.3 倍の削減効果が示された．
なお，この経済性は，薬物治療の質が担保されていることが前提となるべきであり，我々は各種ガイドラインを基にフォーミュラリーを作成することを提唱している．今後，地域フォーミュラリーを推進するにあたり，地域薬事委員会の設置，調剤薬局における地域フォーミュラリーのマネジメント，医療従事者や保険者の理解と協力，薬剤師の育成等が必要になると考える．

キーワード：地域フォーミュラリー，経済性，薬物治療の質，地域薬事委員会，調剤薬局

はじめに

我が国の医療費・薬剤費は年々増大し続けており，保険医療制度の崩壊危機が叫ばれる中，限られた医療資源を有効活用し，医療保険制度を持続可能なものとするために，後発医薬品の使用促進事業が進められてきた．2017 年 10 月の経済財政諮問会議で，2020 年 9 月までに後発医薬品の数量シェア（新指標）80％目標が示され，数量ベースでの後発医薬品への置き換えが進む一方で，後発医薬品の金額シェアは依然として低率である．その一因として，既存の医薬品と類似した新薬が発売された際に，そ

* 〒 100-6739　東京都千代田区丸の内 1-9-1
グラントウキョウノースタワー 39 階
TEL：03-6810-0812　FAX：03-5288-8692
E-mail：seki-k@jpmedri.co.jp

無断転載禁止

れまで使用されていた後発医薬品から新薬へ切り替えが行われることがあげられる．

この現状に効果的な促進策として，保険者ごとの後発医薬品率を2018年度中に公表するとともに，フォーミュラリー策定の検討が求められている．2017年11月の中医協総会においても後発医薬品の政府目標達成の効果的具体策として，厚生労働省よりフォーミュラリー策定の必要性が提言されたことから，その機運が高まっている．

また，地域包括ケア推進の観点からも，地域におけるフォーミュラリー策定が医薬品使用の標準化及び経済的な運用に有効であると考えられている．

フォーミュラリーは経済性の部分をクローズアップされることが多く，現在，本邦では，「汎用後発品リスト」と「最も有効で経済的な医薬品の使用方針」の2通りの考え方が存在している．当然経済性は重要な要素であるが，これは，薬物治療の質が担保されていることが前提となるべきである．

そのためには，医師を始めとした医療関係者のフォーミュラリーについての適切な理解，フォーミュラリー作成の根拠となる納得しうるエビデンスや経済性の提示，地域での運用に不可欠である薬剤師のレベルアップ等，課題は多くある．

今回，我々は特徴の異なる4つの薬効群において試算した地域フォーミュラリーを導入した場合の経済的効果を報告するとともに，適正な地域フォーミュラリーのあり方や運用方法について提案する．

地域フォーミュラリーの必要性

フォーミュラリーは，米国病院薬剤師会の定義では，「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」[1]とされている．

これまでは，DPC病院を中心に院内フォーミュラリーが作成されてきたが，DPC病院の場合，フォーミュラリー導入により病院の収益は増えるが，患者，保険者，国の医療負担費は変わらず，必ずしも医療費削減に貢献していないのが現状である．

よって，医療費削減の視点で考えると，現在出来高払いとなっている外来処方医薬品の管理が必要であり，具体策として外来の包括化もしくは外来も対象となる地域フォーミュラリーの作成があげられる．

地域フォーミュラリーの導入による経済的効果試算

1．使用データ

今回の試算では，日本調剤（株）の2017年度薬局調剤データ（全国）を使用した．取扱いデータの基本情報はTable 1に示す．

2．選択薬効群

今回は，生活習慣病の2薬効群に骨粗鬆症治療薬及び胃潰瘍治療薬の各1薬効群を加えた以下の4薬効群で試算を実施した．

- プロトンポンプ阻害薬（PPI）経口薬
  ［配合剤及びピロリ菌除菌目的と考えられる症例（処方日数7日以下）は除外］
- ビスホスホネート（BP）経口薬
- HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬）
- レニン-アンジオテンシン系（RAS）薬（ACE阻害薬・ARB単剤）

3．削減想定金額の試算方法

地域フォーミュラリー導入時

聖マリアンナ医科大学病院のフォーミュラリー[2]（Table 2）を参考にシミュレーション用基本ルール（Table 3）を作成し，このルールに基づき同成分の後発医薬品または既存成分の後発医薬品へ変更を行った場合の金額を算出，変更前の金額との差を削減想定金額とした．

シミュレーション用基本ルールでは，原則，長期収載医薬品（後発医薬品のある先発医薬品）は後発医薬品に変更するものとした．BP経口薬，スタチン系薬及びACE阻害薬長期収載医薬品の一部については，医薬品数の絞り込み，治療の標準化を目的

Table 1　取扱いデータ基本情報

日本調剤（株）薬局調剤データ（全国：2017年4月～2018年3月）より

		処方箋枚数＊1	薬局数＊2
日本調剤（株）全体		1,362万枚	582店舗
選択薬効群	PPI経口薬＊3	109万枚	562店舗
	BP経口薬	32万枚	581店舗
	スタチン系薬	137万枚	582店舗
	ACE阻害薬・ARB単剤	135万枚	582店舗

＊1　実数，小数点以下四捨五入　　＊2　実数
＊3　配合剤及びピロリ菌除菌目的と考えられる症例（処方日数7日以下）は除外

無断転載禁止

Table 2　参考フォーミュラリー（聖マリアンナ医科大学病院 院内フォーミュラリー）[2)]

	第 1 選択薬	第 2 選択薬	第 3 選択薬	備考
PPI 経口薬	［後］オメプラゾール(20) ［後］ランソプラゾール(15)（30） ［後］ラベプラゾール(10)	［先］ラベプラゾール(5)	［先］ボノプラザン (10)※1 (20)※2 ［先］エソメプラゾール顆粒※3 (10)（20）	※1　循内・神内・心外・脳外科 DAPT 患者の再発抑制限定 ※2　消内科限定 ※3　小児科・小児外科・脳外科の小児患者限定
BP	［後］アレンドロン酸 ［後］リセドロン酸	［先］アレンドロン酸注射＊		＊立位・座位を保てない患者
スタチン系薬	［後］アトルバスタチン(5)（10） ［後］ロスバスタチン(2.5)（5）	［後］プラバスタチン(10) ［後］ピタバスタチン(2)		
RAS （ACE 阻害薬/ARB）	ACE 阻害薬も考慮：［後］イミダプリル ［後］エナラプリル ［後］リシノプリル ［後］ロサルタン(25)（50） ［後］カンデサルタン(4)（8） ［後］オルメサルタン(10)（20） ［後］テルミサルタン(20)（40）	［先］アジルサルタン(40)※4		※4　40 mg 以上が必要な患者限定 分割投与不可

［後］：後発医薬品　［先］：先発医薬品　DAPT：抗血小板薬併用療法

Table 3　シミュレーション用基本ルール

		先発品→後発品への変更	先発品→他の成分への変更
PPI 経口薬		• オメプラゾール • ラベプラゾール • ランソプラゾール	• エソメプラゾール＊ • ボノプラザン＊
BP 経口薬		• アレンドロン酸(5)（35） • リセドロン酸(2.5)（17.5）	• ミノドロン酸 • イバンドロン酸(100)＊
スタチン系薬		• アトルバスタチン • ピタバスタチン • プラバスタチン • ロスバスタチン	• シンバスタチン • フルバスタチン
RAS	ACE 阻害薬	• アラセプリル • エナラプリル • カプトプリル • リシノプリル	• イミダプリル • シラザプリル • ベナゼプリル • キナプリル • テモカプリル
	ARB 単剤	• イルベサルタン • オルメサルタン • カンデサルタン • テルミサルタン • バルサルタン • ロサルタン	• アジルサルタン(10)（20）＊

＊後発医薬品のない先発医薬品

として，参考フォーミュラリーの他に用量換算及び承認用量も考慮の上，別成分の後発医薬品へ変更するものとしている．

併せて，後発医薬品のない先発医薬品についても，有効性・安全性に遜色のない既存医薬品がある場合は，既存成分の後発医薬品へ変更を行った．

具体的には，PPI 経口薬の「エソメプラゾール」「ボノプラザン」はそれぞれ「ランソプラゾール後発医薬品」「ラベプラゾール後発医薬品」へ，BP 経口薬の「イバンドロン酸 100 mg（月 1 回製剤）」は「アレンドロン酸 35 mg（週 1 回製剤）後発医薬品× 4 錠」へ，ACE 阻害薬の「キナプリル」は「リシノプリル後発医薬品」へ，ARB の「アジルサルタン」は「オルメサルタン後発医薬品」へ変更する

無断転載禁止

こととした．ただし，アジルサルタン 40 mg については同等の有効性を持つ既存薬がないため，切り替え対象から除外した．

後発医薬品への変更のみ

長期収載医薬品をすべて後発医薬品へ変更した場合の金額を算出，変更前の金額との差を削減想定金額とした．

いずれの削減想定金額も医薬品の金額は薬価ベースとし，変更後の後発医薬品の薬価が複数ある場合は日本ジェネリック（株）取扱品の薬価または最低薬価を使用した．

4. 結果

各薬効群の削減想定金額を Table 4 に示した．

PPI 経口薬の削減想定金額は，後発医薬品への変更のみが 7.22 億円（11.06 億円→ 3.85 億円に削減）であったのに対し，地域フォーミュラリー導入時は 48.77 億円（81.67 億円→ 32.90 億円に削減）であった．

BP 経口薬の削減想定金額は，後発医薬品への変更のみが 3.98 億円（6.49 億円→ 2.50 億円に削減），地域フォーミュラリー導入時が 4.93 億円（6.73 億円→ 1.80 億円に削減）であった．

スタチン系薬の削減想定金額は，後発医薬品への変更のみが 10.97 億円（16.73 億円→ 5.76 億円に削減），地域フォーミュラリー導入時が 10.96 億円（16.73 億円→ 5.78 億円に削減）であった．

ACE 阻害薬・ARB 単剤の削減想定金額は，後発医薬品への変更のみが 12.45 億円（18.64 億円→ 6.19 億円に削減），地域フォーミュラリー導入時は 16.96 億円（26.03 億円→ 9.06 億円に削減）であった．

これら 4 薬効群を合計した削減想定金額は，後発医薬品への変更のみで 34.62 億円，フォーミュラリー導入時で 81.62 億円であった．

Table 4　試算結果のまとめ

日本調剤（株）薬局調剤データ（全国：2017 年 4 月～2018 年 3 月）より

薬効群	後発医薬品への変更のみ	地域フォーミュラリー導入時
PPI 経口薬 *	721,507,694 円	4,876,761,411 円
BP 経口薬	398,165,576 円	493,047,960 円
スタチン系薬	1,097,116,119 円	1,095,701,020 円
ACE 阻害薬・ARB 単剤	1,245,385,528 円	1,696,134,547 円
4 薬効群合計	3,462,174,917 円	8,161,644,938 円

＊配合剤及びピロリ菌除菌目的と考えられる症例（処方日数 7 日以下）は除外

5. 考察

フォーミュラリーの導入により削減効果が最も大きかった薬効群は，PPI 経口薬であった．これは，後発医薬品のない先発医薬品（エソメプラゾール，ボノプラザン）の市場シェアが大きいことが要因である．

一方，フォーミュラリーの導入時と後発医薬品への変更のみで削減効果がほぼ変わらなかった薬効群は，スタチン系薬であった．スタチン系薬は 2017 年 12 月にロスバスタチンの後発医薬品が発売され，すべての該当成分で後発医薬品が存在している．また，各成分の後発医薬品の価格も大きく変わらないため，このような結果となった．より薬価の安い薬剤を第一選択薬とすることでフォーミュラリー導入時の削減効果は大きくなるが，このような薬効群では後発医薬品の使用率を上げることが薬剤費抑制に直結し，フォーミュラリーの導入は治療の標準化が目的となる．

なお，BP 経口薬は，後発医薬品のない先発医薬品は存在するが，市場シェアが小さいため，フォーミュラリーの導入による追加削減効果は PPI 経口薬のように大きくはならなかった．しかし，この薬効群は薬剤数が少ない上に，臨床的なエビデンスも豊富で治療ガイドラインもエビデンスレベルがしっかりと記載されているため，フォーミュラリーを導入しやすい薬効群である．

最後に ACE 阻害薬・ARB 単剤は，ACE 阻害薬よりも ARB 単剤の市場シェアが圧倒的に大きいため，削減効果について ARB 単剤の影響が大きくなっている．ARB 単剤については 2017 年 6 月にテルミサルタン，同年 12 月にオルメサルタンの後発医薬品が発売されたため，後発医薬品のない先発医薬品は現在アジルサルタンのみである．今後，既存の後発医薬品からアジルサルタンへの処方変更等によりアジルサルタンの使用量が伸びると，薬剤費が更に上昇することになるため，フォーミュラリーの導入により後発医薬品のない先発医薬品の使用量を最小限に抑えることが必要と考えられる薬効群である．

無断転載禁止

地域フォーミュラリーの提案

1. フォーミュラリーのあり方

フォーミュラリーは医療費削減の話題の中で取り上げられることが多く，経済性に関するイメージが先行しがちだが，我々はフォーミュラリーがもつ「薬物治療の質の維持・標準化」の役割も重要と考える．

フォーミュラリー作成の際に薬物治療の質を担保するためには各種治療ガイドラインを基本とすることが推奨される．

また，フォーミュラリーは一度作成して終わりではなく，新薬や後発医薬品の発売，ガイドラインの改訂等の際に見直し，アップデートをする必要がある．

2. 地域フォーミュラリー作成・運用の体制案

地域フォーミュラリーの策定や運用を行うための体制として，我々は地域薬事委員会の設置を提唱している．

地域薬事委員会では，医師，歯科医師，薬剤師，保険者等をメンバーに，行政や地域住民等をオブザーバーとし，地域フォーミュラリーの策定・運用・評価を行うことを想定している．

この際，利益相反マネジメントにより中立性・公平性を担保することや，医療を提供する側，受ける側，支払う側で検討，共有することが理想的である（Fig. 1）．

また，地域フォーミュラリーを作成した後，フォーミュラリーに則っているかのチェック等のマネジメントが必要となる．院内であれば，病院薬剤部がその役割を担うが，地域ではその役割を調剤薬局が担うのが最適と考えている．

現在，調剤薬局は服薬情報の一元的・継続的把握等の役割が期待されている一方で，国民からは「医薬分業のメリットを感じていない」という厳しい声が投げかけられている．この現状に対し，薬歴の一元管理，フォーミュラリーマネジメントを薬局薬剤師が積極的に行うことで，患者がメリットを感じる医薬分業の実現ができると考える．

3. 地域フォーミュラリーのメリット

地域フォーミュラリーは限られた財源の中で，各地域における最適な薬物治療を提供する指針となるものであり，作成・更新の際には，どのような薬物治療を提供するのか，または提供してほしいのかを考える良い機会になる．

更に，地域フォーミュラリー作成により各立場でのメリットが期待できる．患者にとっては，転院に伴う薬剤変更が減少することによる安心・安全な医療の享受や薬剤費の削減が，医療機関や調剤薬局にとっては，薬物治療の標準化や在庫問題の解消，医薬品鑑別作業の簡易化がメリットとなる．支払い側である国や自治体，保険者にとっても，医療の質の維持と医療費の削減，災害対策がメリットとして考えられ，流通を担う卸にとっては，「返品」「急配」の解消も含めた効率的な在庫管理や配送がメリットになると考えられる．

このように地域フォーミュラリーは，地域での医薬品の効率的かつ経済的な利用を行うためのツールとして有用である．

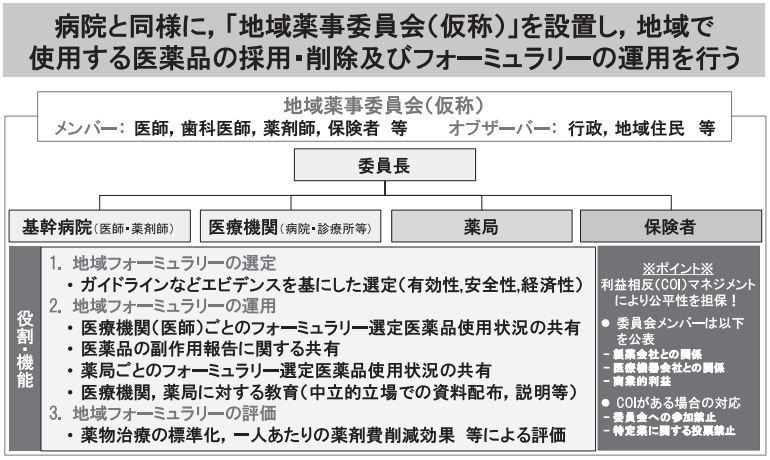


Fig. 1　地域フォーミュラリー作成・運用の体制案

無断転載禁止

最後に

今回の試算，提案に関するポイントは以下の通りである．

・後発医薬品のない先発医薬品の使用量が多い薬効群でフォーミュラリー導入による削減効果は大きくなる．

・既存の医薬品と類似した新薬が発売される際に，本当にその新薬が必要であるのかを検討しフォーミュラリーを作成・更新することが，薬剤費を増大させないために重要である．

・フォーミュラリー作成の際に薬物治療の質を担保するためには各種治療ガイドラインを基本とする．

・地域フォーミュラリーの策定・運用には，中立性・公平性が担保され，医療を提供する側，受ける側，支払う側で検討，共有できる地域薬事委員会の設置が理想的である．

・地域フォーミュラリーのマネジメントは調剤薬局が担う．

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） ASHP Expert Panel on Formulary Management. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health-Syst Pharm.*, 2008; 65: 1272-83.

2） 増原慶壮，川上純一，岩月進ほか．フォーミュラリー―エビデンスと経済性に基づいた薬剤選択―．東京：薬事日報社；2017.

無断転載禁止

情報BOX

平成 29 年度 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業 報告書概要（抜粋）

後発医薬品のさらなる使用促進を推進するため，平成 25 年 4 月に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定され，それに基づき，各関係者において後発医薬品の使用促進策が進められている．本事業は，このロードマップについて，目標の達成状況や，関係者における後発医薬品の使用促進のための取組状況等についてモニタリングを行い，その結果を踏まえ，必要な促進策について検討することを目的としている（厚生労働省医政局経済課委託事業）．本事業は平成 26 年度より実施しているが，今回は平成 29 年度の検証検討事業報告書概要の内容より，おもな部分を抜粋して掲載する．

なお，報告書等の全文は下記 URL にて閲覧できる．

・https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/kouhatu-iyaku/04.html

目　　次

1. 事業の目的 …… 97
2. 事業の概要 …… 97
3. 検討委員会　委員名簿 …… 97
①ロードマップの対応状況に関する調査の概要 …… 97
・後発医薬品メーカー調査の概要
・長期収載品メーカー調査の概要
・都道府県調査の概要
・東京 23 区調査の概要
・医療機関・保険薬局調査の概要
・ヒアリング調査の概要
②『後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ』の検証結果 …… 98
【調査結果】「安定供給」に関する国の取組
【調査結果】「安定供給」に関するメーカー・団体の取組
【調査結果】「品質に対する信頼性の確保」に関する国の取組
【調査結果】「品質に対する信頼性の確保」に関する都道府県の取組
【調査結果】「品質に対する信頼性の確保」に関するメーカー・団体の取組
【調査結果】「情報提供の方策」に関する都道府県の取組
【調査結果】「情報提供の方策」に関するメーカー・団体の取組
【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関する国の取組
【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関する都道府県の取組
【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関するメーカー・団体の取組
【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関する保険者の取組
【調査結果】「医療保険制度上の事項」に関する国の取組
③後発医薬品の数量シェア推移 …… 108
④後発医薬品の金額シェア推移 …… 108
【参考】後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ（概要）…… 108

無断転載禁止

平成 29 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業
報告書概要

1. 事業の目的

平成 25 年 4 月に策定した「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について，目標の達成状況や，関係者における後発医薬品の使用促進のための取組状況等のモニタリングを行い，その結果を踏まえ，必要な促進策について検討すること.

2. 事業の概要

(1) 後発医薬品メーカー（196 社）及び長期収載品メーカー（105 社）におけるロードマップの対応状況に関するアンケート調査
(2) 都道府県及び東京 23 区におけるロードマップの対応状況に関するアンケート調査
(3) 国のロードマップの対応状況に関するヒアリング調査
(4) ロードマップの実施状況等に関する関係者調査
  1) 業界団体のロードマップの対応状況等に関するヒアリング調査
  2) 医療機関（3,500 施設）及び保険薬局（2,500 施設）に対するアンケート調査
  3) ロードマップの対応状況についての保険者・卸業者へのヒアリング調査
(5) 諸外国及び国内の後発医薬品の数量シェア等の調査
(6) 有識者による検討委員会の設置・開催

3. 検討委員会　委員名簿

（○は座長，敬称略，五十音順）

市川朝洋　公益社団法人日本医師会常任理事
緒方宏泰　明治薬科大学名誉教授
川上純一　一般社団法人日本病院薬剤師会副会長
北村光司　共和薬品工業株式会社執行役員薬制渉外部長／日本製薬団体連合会 GE ロードマップ対応プロジェクトリーダー
小山信彌　東邦大学医学部医療政策・渉外部門特任教授
坂巻弘之　東京理科大学経営学部教授
坂本裕一　全国健康保険協会本部企画部企画グループグループ長
鈴木邦彦　公益社団法人日本医師会常任理事
田中俊幸　東和薬品株式会社執行役員渉外統括部長／日本ジェネリック製薬協会総務委員長
永田泰造　公益社団法人日本薬剤師会常務理事
野島康一　公益社団法人国民健康保険中央会調査役
増原慶壮　聖マリアンナ医科大学客員教授
三浦哲也　Meiji Seika ファルマ株式会社ジェネリック企画推進部専任部長／日本製薬団体連合会 GE ロードマップ対応プロジェクト副リーダー
三宅泰介　健康保険組合連合会医療部長
○武藤正樹　国際医療福祉大学大学院／国際医療福祉総合研究所教授
八巻春男　一般社団法人日本医薬品卸売業連合会流通近代化検討委員会専門委員
山谷明正　独立行政法人国立病院機構本部医療部医療課薬事専門職

※所属，肩書きは平成 30 年 3 月時点

①ロードマップの対応状況に関する調査の概要

後発医薬品メーカー調査の概要

1. 目的：ロードマップに示された取組事項の進捗状況の把握，後発医薬品メーカーにおける課題等の把握等
2. 調査対象：後発医薬品を薬価収載している製造販売業者 196 社（平成 29 年 10 月 1 日時点）
3. 調査方法：
  ・対象企業が記入する自記式調査票を郵送･電子メールで送付・回収とした.
  ・調査実施時期は，平成 29 年 12 月 15 日～平成 30 年 1 月 25 日.
4. 回収結果：有効回答数 186 社（有効回答率 94.9%）

長期収載品メーカー調査の概要

1. 目的:長期収載品の製造状況の把握，長期収載品メーカーにおける課題等の把握
2. 調査対象：長期収載品を薬価収載している製造販売業者 105 社（平成 29 年 10 月 1 日時点）
3. 調査方法：
  ・対象企業が記入する自記式調査票を郵送･電子メールで送付・回収とした.
  ・調査実施時期は，平成 29 年 12 月 15 日～平成 30

無断転載禁止

年 1 月 24 日.

4. 回収結果：有効回答数 101 社（有効回答率 96.2%）

都道府県調査の概要

1. 目的：都道府県におけるロードマップに係る取組の実施状況の把握
2. 調査対象：47 都道府県の後発医薬品安心使用促進事業担当部署
3. 調査方法：
   - 各都道府県あてに厚生労働省より電子メールで自記式調査票の配布・回収とした.
   - 調査実施時期は，平成 29 年 12 月 15 日～平成 30 年 1 月 23 日.
4. 回収結果：有効回答数 47 都道府県（有効回答率 100.0%）

東京 23 区調査の概要

1. 目的：東京 23 区における後発医薬品使用促進に係る取組の実施状況の把握
2. 調査対象：東京 23 区の各区役所の主に保険担当部署・医薬品関係担当部署（各区のホームページにより，後発医薬品使用促進に関わる記載がみられた部署）
3. 調査方法：
   - 各区の関係部署あてに郵便により自記式調査票の配布・回収とした.
   - 調査実施時期は，平成 29 年 12 月 15 日～平成 30 年 3 月 2 日.
4. 回収結果：有効回答数 23 区（有効回答率 100.0%）

医療機関・保険薬局調査の概要

1. 目的：
   - 医療機関・保険薬局への後発医薬品供給状況等の把握
   - 後発医薬品の使用に関する意見・要望等の把握等
2. 調査対象：
   - 病院調査：全国の病院の中から無作為抽出した 1,500 施設
   - 診療所調査：全国の一般診療所の中から無作為抽出した 2,000 施設
   - 保険薬局調査：全国の保険薬局の中から無作為抽出した 2,500 施設
3. 調査方法：
   - 対象施設が記入する自記式調査票の郵送配布・回収とした.
   - 調査実施時期は，平成 29 年 12 月 18 日～平成 30 年 1 月 31 日.
4. 回収結果：
   - 病院調査：有効回答数　491 件（有効回答率 32.7%）
   - 診療所調査：有効回答数　516 件（有効回答率 25.8%）
   - 保険薬局調査：有効回答数　1,234 件（有効回答率　49.4%）

ヒアリング調査の概要

1. 目的：業界団体，国，保険者，卸業者におけるロードマップへの対応状況等の把握等
2. 調査対象：

保険者	・全国健康保険協会 ・健康保険組合連合会 ・国民健康保険中央会 ・東京都後期高齢者医療広域連合
卸業者	・広域卸業者 2 社 ・地場卸業者 2 社
メーカー業界団体	・日本製薬団体連合会 ・日本ジェネリック製薬協会
卸売業界団体	・日本医薬品卸売業連合会 ・日本ジェネリック医薬品販社協会
国	・厚生労働省医政局経済課 ・厚生労働省保険局医療課 ・厚生労働省保険局医療介護連携政策課データヘルス・医療費適正化対策推進室 ・厚生労働省保険局保険課 ・厚生労働省保険局高齢者医療課 ・厚生労働省保険局国民健康保険課 ・厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 ・厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

3. 調査方法：
   - 訪問によるインタビュー形式の調査（一部，電子メールによる調査）とした.
   - 調査実施時期は，平成 29 年 12 月 14 日～平成 30 年 3 月 26 日.

②『後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ』の検証結果

【調査結果】「安定供給」に関する国の取組

◆安定供給等の問題事例に対する指導

安定供給や必要な規格の取り揃えに係る問題事例に

無断転載禁止

対し，厚生労働省の職員を現地に派遣し，必要な指導を引き続き行っていく．〔継続事業〕

（平成 28・29 年度）

実績なし

◆安定供給に関する苦情の収集

平成 18 年 3 月 10 日付厚生労働省医政局長通知「後発医薬品の安定供給について」を保険医療機関及び保険薬局に再度周知を行い，安定供給に関する情報収集に努める．〔継続事業〕

（平成 28 年度）

・平成 28 年 6 月 16 日付通知，同年 12 月 8 日付通知で再度周知等を行った．なお，文書により改善指導を行ったものはなかった（本通知のスキームでは保険薬局・医療機関等から 34 件の苦情報告があった）．

（平成 29 年度）

・平成 29 年 6 月 15 日付通知，同年 12 月 7 日付通知で再度周知等を行った．なお，文書により改善指導を行ったものはなかった（本通知のスキームでは保険薬局・医療機関等から 13 件の苦情報告があった）．

◆安定供給に支障を生じた場合等の薬価収載時の対応

天災等後発医薬品メーカーに責任のない場合を除き，既収載品目の安定供給に支障が生じた事例があった場合等は，原因究明，改善方策，再発防止等を確認し，改善が図られない場合は，新規の薬価収載希望書を受け付けないことを含めた対応をする．〔継続事業〕

（平成 28 年度）

・既収載品目で供給不安等の問題がある品目については，事前に厚生労働省に報告するよう指導しており，問題を生じさせた品目についての原因究明，改善方策，再発防止策等のヒアリングを実施（延べ 32 社）．なお，該当企業の新規収載希望品目について，必要に応じてヒアリングを実施（延べ 27 社）．
・新たに後発医薬品の収載を希望する企業には，安定供給マニュアルの提出を求め，企業の体制を確認．
・後発医薬品の薬価基準収載時に販売名変更のみの場合であっても，企業に対し安定供給マニュアルの提出を求める通知を発出．

（平成 29 年度）

・既収載品目で供給不安等の問題がある品目については，事前に厚生労働省に報告するよう指導しており，問題を生じさせた品目についての原因究明，改善方策，再発防止策等のヒアリングを実施（延べ 24 社）．なお，該当企業の新規収載希望品目について，必要に応じてヒアリングを実施（延べ 25 社）．
・新たに後発医薬品の収載を希望する企業には，後発医薬品の薬価基準収載時に販売名変更のみの場合であっても，企業に対し安定供給マニュアルの提出を求めている．

【調査結果】「安定供給」に関するメーカー・団体の取組

◆納品までの時間短縮

引き続き，卸業者が納期（翌日配送等）を指定する場合に，当該納期に対応する配送体制を確保するとともに，卸業者が在庫切れした場合の即日配送を 95％以上にする．〔継続事業〕

納期までに配送できる体制を構築している企業（平成 29 年 11 月末時点，卸業者との取引がない企業を除く）

：125 社／回答 135 社（92.6％）

【参考】長期収載品メーカー：70 社／回答 77 社（90.9％）

即日配送（緊急配送）への対応実績（平成 29 年 11 月 1 か月間）

即日配送（緊急配送）を依頼された企業：23 社／回答 133 社

うち，即日配送に 100％対応できた企業：23 社／回答 133 社

即日配送ができた割合（企業ベース）：100.0％

【参考】長期収載品メーカー

即日配送（緊急配送）を依頼された企業：12 社／回答 74 社

うち，即日配送に 100％対応できた企業：12 社／回答 74 社

即日配送ができた割合（企業ベース）：100.0％

◆供給ガイドラインの作成

業界団体は，以下の内容を含む「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」を作成する．〔平成 25 年度中〕

・期日指定された場合の指定納期内の配送体制の整備
・社内在庫及び流通在庫を合わせて平均 2 カ月以上確保
・やむを得ず供給を停止する場合の時間的余裕を持った医療関係者への連絡
・原薬の状況に応じたダブルソース化
・製造販売業者による製造所に対する現地における品質管理の確認の徹底

○日本製薬団体連合会の取組

（平成 25 年度）

・「～後発医薬品のさらなる使用促進のためのロード

無断転載禁止

マップに基づく～ジェネリック医薬品供給ガイドライン」を作成（平成 26 年 3 月）．ガイドラインは，その後，修正を行っていない．

◆安定供給マニュアルの作成

後発医薬品メーカーにおいては，業界団体で作成する「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」に準拠した「安定供給マニュアル」を作成し，適切な運用を図る．〔平成 26 年度中に後発医薬品メーカー全社が作成〕

ガイドラインに準拠した「安定供給マニュアル」の作成状況（平成 29 年 11 月末時点）

作成済み：151 社／回答 186 社（81.2%）

作成していない：34 社／回答 186 社（18.3%）

【参考】長期収載品メーカー

安定供給に関するマニュアルを作成済み

：57 社／回答 101 社（56.4%）

安定供給に関するマニュアルは作成していない

：42 社／回答 101 社（41.6%）

ガイドラインに準拠した「安定供給マニュアル」の作成予定（平成 29 年 11 月末時点）

作成する予定がある：7 社／作成していない 34 社（20.6%）

作成する予定がない：25 社／作成していない 34 社（73.5%）

◆業界団体による支援

業界団体は，各企業の「安定供給マニュアル」の作成状況・運用状況等について，モニタリングを毎年行うとともに，後発医薬品メーカーへの助言や研修会の開催等，各企業の安定供給確保に係る活動を支援する．〔平成 25 年度～〕

○日本製薬団体連合会の取組

（平成 28 年度）

・「ロードマップ推進のための課題と対応に関する研修会」において，安定供給マニュアルに関する説明を実施（平成 29 年 3 月 6 日）．出席社数は 148 社，出席人数は約 290 名．

◆製造所に対する品質管理

後発医薬品メーカーは，製造所の生産システムを含め品質の管理に万全を期すことはもとより，複数のソースの確保や国内での製造など，供給を継続的に確保する体制を整備する．特に，海外の製剤や原薬の製造所に対し，適切かつ合理的な品質管理が行えるよう専門的な人材等の活用等について関係団体で検討する．〔継続事業〕

○日本ジェネリック製薬協会の取組

（平成 28 年度）

・業界団体としての取組の実施はないが，各企業において，ワーニングレターの発出や，リスクが高いと考える製造所等の優先的な現地視察などに取り組んだ．

◆品切れ品目ゼロ

天災等後発医薬品メーカーに責任のない場合を除き，品切れ品目をゼロにする．〔平成 27 年度中〕

品切れ発生時の原因究明，再発防止等の機能状況（平成 29 年 11 月末時点）

機能している：177 社／回答 186 社（95.2%）

【参考】長期収載品メーカー

機能している：94 社／回答 101 社（93.1%）

平成 28 年度中に品切れが発生した企業

：10 社（21 品目）／品切れ件数を把握している 181 社（5.5%）

【参考】長期収載品メーカー

：5 社（5 品目）／品切れ件数を把握している 96 社（5.2%）

◆品切れを起こした場合の迅速な対応

後発医薬品メーカーは，品切れが起きた場合，迅速に代替品等の情報の情報提供を医療機関に行うとともに，一元的に業界団体のホームページに当該情報を掲載する．〔継続事業〕

品切れ時の対応として，保険医療機関等に代替品等の情報提供をした品目数

：15 品目／品切れ発生品目 21 品目（71.4%）

【参考】長期収載品メーカー：3 品目／品切れ発生品目 5 品目（60.0%）

注）「品切れ」とは，厚生労働省の定義では，注文日を含めた供給不能期間が，平日は 2～3 日（遠隔地は 4 日），土日を挟んだ場合は 2～5 日（遠隔地は 5～6 日）以上の場合のことをいう．

◆原薬調達や供給能力などに関する計画の作成

後発医薬品使用促進のための新たな目標である数量シェア 60%を実現するよう，各後発医薬品メーカーは，原薬調達や供給能力などに関する計画を作成する．〔平成 25 年度～〕

数量シェア 80%に向けた計画の作成状況（平成 29 年 11 月末時点）

薬価基準に収載したすべての後発医薬品で作成

：37 社／回答 186 社（19.9%）

一部の後発医薬品について作成

：21 社／回答 186 社（11.3%）

作成していないが，作成を検討

無断転載禁止

：8社／回答186社（4.3%）

作成していない

：115社／回答186社（61.8%）

安定供給体制を確保するための取組の実施状況（平成29年3月末時点）

原薬の供給契約を締結する際は，品質問題発生時の迅速な情報提供義務や，製造方法・場所を変更する場合の事前協議など，安定供給に問題が生じないような内容で締結している

：138社／回答184社（75.0%）

【参考】長期収載品メーカー：83社／回答101社（82.2%）

製品納期の変更があった場合，関係各部門に迅速に連絡する体制を整備している

：133社／回答184社（72.3%）

【参考】長期収載品メーカー：86社／回答101社（85.1%）

原薬の複数ソース化を行っている品目数（平成29年3月末時点）

：3,991品目／9,814品目（40.7%，回答178社）

平均製品在庫月数（平成29年3月末時点）

平均値：3.5か月（中央値：3.0か月，回答174社）

注）平成27年6月30日の閣議決定で，①平成29年央に70%以上，②平成30年度から平成32年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上にするという新しい目標が設定された．この後発医薬品の使用割合80%の具体的な達成時期は，平成29年6月9日の閣議決定で，平成32年9月までと決定された．

【調査結果】「品質に対する信頼性の確保」に関する国の取組

◆ジェネリック医薬品品質情報検討会の継続及び医療関係者が必要な情報を容易に入手できる体制の整備

「ジェネリック医薬品品質情報検討会」において，文献等で品質上の指摘を受けたものについては，指摘内容の学術的観点からの検討，必要に応じた試験を実施し，品質の確認を引き続き行う．また，検討結果の概要等については取りまとめ後，速やかに公表するとともに，医療関係者がインターネットで必要な情報を容易に入手できる体制を整備する．〔平成25年度～〕

（平成28年度）

・検討会を開催：平成28年9月7日，平成29年3月3日

・「後発医薬品品質情報」を発刊：平成28年6月，平成28年12月

・検討会の議事概要，後発医薬品品質情報等のジェネリック医薬品の品質に関する情報については，ホームページ公表，PMDAメディナビ配信等を通じて情報提供．

・平成28年度より，ブルーブックWGによって，後発医薬品の品質に関する情報を有効成分毎にとりまとめた医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）を作成．平成29年3月31日に確定したデータシートを公表．

（平成29年度）

・検討会を開催：平成29年8月28日，平成30年3月14日

・「後発医薬品品質情報」を発刊：平成29年5月，平成30年1月

・検討会の議事概要，後発医薬品品質情報等のジェネリック医薬品の品質に関する情報については，ホームページ公表，PMDAメディナビ配信等を通じて情報提供．

・平成28年度より医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）を作成し，平成30年2月末時点で200以上のデータシートをホームページで公表．

◆一斉監視指導の継続

一斉監視指導や製品の一斉収去・検査の実施について，検査指定品目の拡充・国による立ち入り検査の実施，検査結果の積極的かつ迅速な公表を行う．〔継続事業〕

（平成28年度）

・平成28年度後発医薬品品質確保対策事業において，890品目52有効成分について検査を実施．

（平成29年度）

・平成29年度後発医薬品品質確保対策事業を実施．

【調査結果】「品質に対する信頼性の確保」に関する都道府県の取組

◆都道府県協議会による研修事業の実施

医療関係者の漠然とした後発医薬品の不安に対応するため，都道府県の後発医薬品安心使用促進協議会（以下「都道府県協議会」という．）を中心とした後発医薬品メーカーの工場視察を企画するなど，後発医薬品の品質に対する正しい理解を促進するための研修事業等を実施する．〔継続事業〕

都道府県協議会の開催状況（平成28年度）

協議会を開催：39件／47件（83.0%）

過去には開催したことがある

：8件／平成28年度に協議会を開催していない8件（100.0%）

無断転載禁止

→すべての都道府県で協議会の開催実績あり.

都道府県協議会による取組の実施状況（平成 28 年度）

工場視察の企画運営
：6 件／協議会開催 39 件（15.4%）

医療関係者を対象とした研修事業・セミナーの開催
：14 件／協議会開催 39 件（35.9%）

医療機関・医師・薬剤師等に対するリーフレット等の配布
：31 件／協議会開催 39 件（79.5%）

都道府県協議会の検討内容等の公表状況（平成 28 年度）

都道府県ホームページで公表
：18 件／協議会開催 39 件（46.2%）
うち，協議会の資料をホームページで公表
：5 件／ホームページで公表している 18 件（27.8%）

【調査結果】「品質に対する信頼性の確保」に関するメーカー・団体の取組

◆国の文献調査への協力

業界団体は引き続き，国の文献調査に協力し，「ジェネリック医薬品品質情報検討会」において品質の指摘を受けた品目については，当該後発医薬品メーカーが，品質の改善等必要な対応を迅速に行うとともに，保険医療機関や保険薬局に適切な情報提供を行う.〔継続事業〕

○日本ジェネリック製薬協会の取組
（平成 28 年度）
・論文 47 報，学会発表 42 報を調査し，品質情報検討会に報告.

◆文献で指摘された品目に対する迅速な対応

文献で指摘を受けた自社品目について，各企業で対応可能な場合には自らも迅速な調査を行い，保険医療機関や保険薬局に対して適切な情報提供を行う.〔平成 25 年度～〕

自社製品の品質に関連した文献調査の実施状況（平成 28 年度）

文献調査を行っている企業
：120 社／回答 184 社（65.2%）
うち，文献調査を行った中で指摘を受けた企業
：4 社／文献調査を行っている 120 社（3.3%）
文献調査で指摘を受けた品目数
：6 品目（回答 4 社）
うち，自社で対応を検討した品目数：5 品目
品質に関する情報提供等，対応を行った品目数：1 品目

◆医療関係者や国民への情報提供

後発医薬品の品質に対する，医療関係者や国民の理解を得るため，積極的な情報提供を行う.〔平成 25 年度～〕

○日本ジェネリック製薬協会の取組
（平成 28 年度）
・各種学会におけるブース出展やセミナー開催等を実施.
・工場見学の受入れを 25 回実施（各企業での対応を除く）.
・一般向けに 12 回の講演・セミナーの開催や広告を実施．薬剤師向けに 6 回，医師向けに 6 回の講演・セミナーを実施．都内及び近畿で鉄道広告やインターネット広告を展開.

◆品質管理の徹底

製造販売業者による製造所に対する現地における品質管理の確認を徹底する．特に，海外の製剤や原薬の製造所に対し，適切かつ合理的な品質管理が行えるよう専門的な人材等の活用等について関係団体で検討する.〔継続事業〕

海外の製剤・原薬製造所の品質管理の状況を確認する計画の策定状況（平成 29 年 3 月末時点）

計画を立てている企業：129 社／回答 184 社（70.1%）

対象品目に対する実地による確認済品目の割合（平成 29 年 3 月末時点）

原薬：49.3%（回答 129 社）
製剤：82.4%（回答 114 社）

【参考：海外製造所のある企業の割合】
○製剤　後発医薬品：34.6%　長期収載品：35.4%
○原薬　※括弧内は上位 5 か国
後発医薬品：87.4%（中国 53.9%，インド 50.3%，イタリア 48.5%，韓国 44.3%，スペイン 36.5%）
長期収載品：83.3%（中国 32.3%，イタリア 30.2%，フランス 30.2%，スイス 29.2%，ドイツ 28.1%）

【参考：製造工程の一部またはすべてを海外の製造所で行っている品目の割合】
○製剤　後発医薬品：1.26 割　長期収載品：1.48 割
○原薬　※括弧内は上位 5 か国
後発医薬品：5.70 割（中国 0.97 割，韓国 0.68 割，インド 0.67 割，アメリカ合衆国 0.66 割，イタリア 0.59 割）
長期収載品：5.86 割（中国 0.88 割，スイス 0.70 割，

無断転載禁止

イタリア 0.55 割，アメリカ合衆国 0.51 割，ドイツ 0.51 割）

【調査結果】「情報提供の方策」に関する都道府県の取組

◆市区町村又は保健所単位レベルでの協議会の活用

薬剤師が少ない病院や薬剤師がいない診療所においては，後発医薬品の情報を単独で集めることが難しいことから，市区町村又は保健所単位レベルでの協議会を地域の後発医薬品の情報収集の場として活用していく．〔平成 25 年度～〕

市区町村・保健所レベルでの協議会の設置・運営状況（平成 28 年度末時点）

設置・運営を行っている

：8 件／都道府県協議会開催 39 件（20.5%）

今後設置する予定

：1 件／都道府県協議会開催 39 件（2.6%）

設置する予定がない

：30 件／都道府県協議会開催 39 件（76.9%）

◆汎用後発医薬品リストの作成

平成 24 年度に国の委託費で策定する「安定供給体制等を指標とした製造販売業者等の情報提供項目」を活用するとともに，各都道府県協議会や地域の中核的な役割を果たす病院等において，「汎用後発医薬品リスト」を作成し，地域の保険医療機関や保険薬局に情報提供を行う．〔継続事業〕

汎用後発医薬品リストの作成・配布状況（平成 29 年 3 月末までの実績）

作成・配布を行った：27 件／ 47 件（57.4%）

汎用後発医薬品リストの公表・周知方法

都道府県ホームページ上にリストを公開

：14 件／作成・配布を行った 27 件（51.9%）

関係団体に配布

：13 件／作成・配布を行った 27 件（48.1%）

県内の医療機関・薬局に配布

：8 件／作成・配布を行った 27 件（29.6%）

【調査結果】「情報提供の方策」に関するメーカー・団体の取組

◆業界団体の「ジェネリック医薬品情報提供システム」の改善・拡充

業界団体による「ジェネリック医薬品情報提供システム」の改善・拡充を通じた医療関係者への迅速かつ的確な情報提供，医療関係者にとって利便性の高い情報提供を行う．〔平成 26 年度中〕

○日本ジェネリック製薬協会の取組

（平成 28 年度）

・平成 25 年度に「ジェネリック医薬品情報提供システム」の利用対象を会員企業以外にも拡大し（web 会員の新設），会員外の 3 社が新規利用した．平成 28 年度における増減はない．

・スマートフォン用アプリの高速化を実施．

・学会等のブース展示により情報提供システムの広報・啓発活動を実施．「日医ニュース」，「調剤と情報」でも情報提供システムを広報．

◆後発医薬品メーカーの情報提供

後発医薬品メーカーが，業界団体で運営している「ジェネリック医薬品情報提供システム」を利用して情報提供を行っていくよう，後発医薬品メーカー全体で取組む．〔平成 25 年度～〕

◆後発医薬品メーカーによる情報収集・提供体制の整備・強化

各後発医薬品メーカーによる以下の情報収集・提供体制の整備・強化を行う．〔平成 25 年度～〕

・MR（「医薬品情報担当者」以下同じ）の質の向上のための教育の充実

・保険医療機関等からの照会に対し，指定する期間内に 100%対応

・「使用上の注意」の改訂時の医療関係者への「お知らせ文書」の配布について，引き続き 1 カ月以内に配布

・平成 24 年度に国の委託費で策定される「安定供給体制等を指標とした製造販売業者に関する情報提供項目」を参考にした情報提供

保険医療機関等からの照会に対する対応状況（平成 28 年度）

指定期間内での 100%対応ができた

：157 社／回答 184 社（85.3%）

「使用上の注意」の改訂状況（平成 29 年 1 月～ 3 月）

改訂があった品目：618 品目（回答 172 社）

うち，1 か月以内に「お知らせ文書」配布を完了した品目：608 品目

1 か月以内の「お知らせ文書」配布完了率：98.4%

「安定供給体制等を指標とした製造販売業者に関する情報提供項目」を参考にした情報提供体制の整備状況（平成 29 年 3 月末時点）

整備している：101 社／回答 184 社（54.9%）

整備する予定がある

無断転載禁止

：12 社／回答 184 社（6.5%）

情報提供項目を知っているが整備する予定はない

：47 社／回答 184 社（25.5%）

情報提供項目を知らない

：16 社／回答 184 社（8.7%）

◆ MS による情報提供体制の構築

MR による対応や電子媒体による情報提供以外にも，卸業者との連携により，MS（医薬品卸売販売担当者）を活用した情報提供体制の構築を検討する．〔平成 25 年度～〕

MS を活用した情報提供体制の整備状況（平成 29 年 3 月末時点）

体制は整っている：78 社／回答 184 社（42.4%）

体制の構築を検討中：28 社／回答 184 社（15.2%）

体制を整える予定はない:30 社／回答 184 社（16.3%）

卸業者との取引がない：45 社／回答 184 社（24.5%）

【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関する国の取組

◆さらなる理解の促進

後発医薬品の使用推進の意義が理解されるようなリーフレット作成や医療関係者や国民向けセミナーを年２回以上開催し，さらなる理解の促進を図る．〔継続事業〕

（平成 28 年度）

・リーフレット等を都道府県，都道府県薬剤師会，関係団体等に送付．また，ホームページ閲覧者等から配布要望があった場合にも順次送付.

・1 か月間，726 病院の待合室でサイネージ広告を放映．1 週間，東京メトロ，JR 東日本において車内サイネージ広告を放映.

・11 月 23 日に第 16 回セミナー（水戸市），2 月 12 日に第 17 回セミナー（津市）を開催.

・厚生労働省ホームページの安定供給体制等に関する情報ページについて，適宜掲載情報を更新.

（平成 29 年度）

・リーフレット等を都道府県，都道府県薬剤師会，関係団体等に送付．また，ホームページ閲覧者等から配布要望があった場合にも順次送付.

・1か月間, 1,629病院の待合室でサイネージ広告を放映.

・厚生労働省ホームページの安定供給体制等に関する情報ページについて，適宜掲載情報を更新.

◆政府広報等による理解の促進

政府広報等による国民への理解の促進を図る．〔継続事業〕

（平成 28 年度）

・政府広報 TV 番組「霞が関からお知らせします 2016」を放映.

・視覚障害者等向け広報として，音声広報 CD 及び点字・大活字広報誌を全国の視覚障害者情報提供施設協会，日本盲人会連合，盲学校高等部，公立図書館（都道府県，政令市，中核市，特別区立等）等に配布.

（平成 29 年度）

・政府広報インターネットスマホヤフーバナー広告を掲載.

・政府広報インターネット広告を掲載.

◆ジェネリック医薬品 Q ＆ A の周知

後発医薬品の品質等に関する正しい理解の周知を図るため，厚生労働省で作成した「ジェネリック医薬品 Q&A」のさらなる周知を図る．〔平成 25 年度～〕

（平成 28・29 年度）

・都道府県, 都道府県薬剤師会, 関係団体等に送付. また，ホームページ閲覧者等から配布要望があった場合にも順次送付.

◆医学薬学教育での後発医薬品に対する理解の向上

医学教育や薬学教育において，後発医薬品の使用促進に関する教育内容の充実を促す．〔平成 25 年度～〕

（平成 28・29 年度）

・文部科学省医学教育課の協力の下，大学医学部，薬学部，大学付属病院に対し，教育資材として活用していただくよう事務連絡を添え「Q ＆ A」等を送付.

◆全国医療費適正化計画における後発医薬品に関する取組の推進

都道府県における取組状況及びロードマップを踏まえ，都道府県医療費適正化計画の作成の手法等に関する技術的事項の助言を行うとともに，全国医療費適正化計画において後発医薬品の使用促進に係る医療保険関係者の取組を推進する．〔平成 25 年度～平成 29 年度〕

（平成 28 年度）

・平成 28 年 11 月に第 3 期医療費適正化基本方針の一部改正を行い，後発医薬品の普及（70 → 80%）による適正化効果額の算定式を提示.

（平成 29 年度）

・第 2 期医療費適正化計画に基づき，各都道府県が後発医薬品の使用促進に関する取組を実施.

・第 3 期医療費適正化基本方針を踏まえ，各都道府県が第 3 期医療費適正化計画を策定.

◆関係団体に対する後発医薬品の使用促進の要請

関係団体に対して，後発医薬品の使用促進のための

無断転載禁止

取組をするよう依頼する．〔平成 25 年度～〕
（平成 28 年度）
・日本健康会議の宣言である「後発医薬品の利用勧奨など，使用割合を高める取組」の要件を定義し，全数調査を実施．取組状況の結果を日本健康会議やホームページで公表（平成 28 年 7 月）．
・後発医薬品の利用勧奨など，使用割合を高める取組を効果的に実施できるよう，保険者における後発医薬品推進ワーキンググループで，議論を開始．
（平成 29 年度）
・日本健康会議の宣言である「品質確保・安全供給を国に求めつつ，すべての保険者が後発医薬品の利用勧奨など，使用割合を高める取組を行う」について，全数調査を実施．取組状況の結果を日本健康会議やホームページで公表（平成 29 年 8 月）．
・厚生労働省において，保険者別の後発医薬品の使用割合を平成 30 年度実績から公表．

◆後発医薬品利用差額通知等の取組の推進

市町村国保及び後期高齢者医療広域連合における後発医薬品希望カード，希望シール，パンフレット，後発医薬品利用差額通知の作成等のための費用に対して必要な財政支援を行う．〔継続事業〕
（平成 28 年度）
・平成 29 年度予算に所要額を計上．
（平成 29 年度）
・平成 30 年度予算（案）に所要額を計上．

【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関する都道府県の取組

◆都道府県協議会活動の強化

さらなる使用促進に向け，すべての都道府県で協議会を実施するなど，協議会活動を強化する．〔平成 25 年度～〕

都道府県協議会の開催状況（平成 28 年度）【再掲】

協議会を開催：39 件／ 47 件（83.0%）
過去には開催したことがある
：8 件／平成 28 年度に協議会を開催していない 8 件（100.0%）
→すべての都道府県で協議会の開催実績あり．

◆都道府県協議会への中核的病院の関係者等の参加

都道府県協議会に地域の中核的な役割を果たす病院，後発医薬品メーカー，保険者をメンバーとして参加させ，後発医薬品の情報収集や理解の促進等の使用促進策の実施等に役立てる〔平成 25 年度～〕

都道府県協議会への病院関係者の参加状況（平成 28 年度）

病院関係者が参加している
：35 件／協議会開催 39 件（89.7%）

◆都道府県協議会を中心とした理解の促進のための活動

都道府県協議会を中心とした保険医療機関，患者向けのセミナーや理解の促進のための活動を行う．〔継続事業〕

都道府県協議会による取組の実施状況（平成 28 年度）【再掲】

工場視察の企画運営
：6 件／協議会開催 39 件（15.4%）
医療関係者を対象とした研修事業・セミナーの開催
：14 件／協議会開催 39 件（35.9%）
医療機関・医師・薬剤師等に対するリーフレット等の配布
：31 件／協議会開催 39 件（79.5%）

◆市区町村又は保健所単位レベルでの協議会の設置

市区町村又は保健所単位レベルでの協議会を設置し，差額通知事業，地域レベルでの採用医薬品リストの作成・配布，関係者での問題意識の共有化を図る．〔平成 25 年度～〕

市区町村・保健所レベルでの協議会の設置・運営状況（平成 28 年度末時点）【再掲】

設置・運営を行っている
：8 件／都道府県協議会開催 39 件（20.5%）
今後設置する予定
：1 件／都道府県協議会開催 39 件（2.6%）
設置する予定がない
：30 件／都道府県協議会開催 39 件（76.9%）

◆都道府県協議会の検討内容の公表

都道府県協議会での検討内容について，都道府県のホームページ上で公表し，関係者への積極的な情報提供を行う．〔継続事業〕

都道府県協議会の検討内容等の公表状況（平成 28 年度）【再掲】

都道府県ホームページで公表
：18 件／都道府県協議会開催 39 件（46.2%）
うち，協議会の資料をホームページで公表
：5 件／ホームページで公表している 18 件（27.8%）

◆診療所医師，診療所歯科医師，薬局薬剤師の情報交流

診療所医師，診療所歯科医師，薬局薬剤師の情報交

無断転載禁止

流の場を設け，後発医薬品の情報交換を促進する．〔平成 25 年度～〕

情報交換促進に関する取組の実施状況（平成 28 年度）

診療所医師，診療所歯科医師，薬局薬剤師の情報交流の場の設置など，後発医薬品の情報交換促進に関する取組を実施

：8 件／ 47 件（17.0%）

◆中核的病院における後発医薬品の使用促進

地域の中核的な役割を果たす病院に対して，後発医薬品の使用推進のための計画的な取組を促す．〔平成 25 年度～〕

中核的病院における使用促進に関する取組の実施状況（平成 28 年度）

地域の中核的病院に対して，使用促進のための計画的な取組を促す活動を実施

：7 件／ 47 件（14.9%）

【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関するメーカー・団体の取組

◆医療関係者，国民向けセミナーの実施

医療関係者，国民向けのセミナーの実施により理解の促進を図る．〔継続事業〕

○日本ジェネリック製薬協会の取組

（平成 28 年度）【再掲】

・各種学会におけるブース出展やセミナー開催等を実施．
・工場見学の受入れを 25 回実施（各企業での対応を除く）．
・一般向けに 12 回の講演・セミナーの開催や広告を実施．薬剤師向けに 6 回，医師向けに 6 回の講演・セミナーを実施．都内及び近畿で鉄道広告やインターネット広告を展開．

医療関係者への情報提供の状況（平成 28 年度）

医療関係者の理解を得るための情報提供を実施

：37 社／回答 184 社（20.1%）

◆製剤上の工夫の推進

飲み易さや使用感の良さといった最終使用者である患者側の立場に立った改良や，医療過誤の防止や調剤上の利便性の向上をもたらすような調剤側の視点にたった製剤上の工夫を推進する．〔継続事業〕

製剤上の工夫の実施状況（平成 29 年 3 月末時点）

製剤上の工夫を行っている：129 社／回答 184 社（70.1%）

実施している製剤上の工夫（平成 29 年 3 月末時点）

識別性の向上（錠剤に製品名・規格を印字，包装の差別化等）

：68 社／工夫を行っている 129 社（52.7%）

包装・容器の開封性，取り出しやすさの向上

：66 社／工夫を行っている 129 社（51.2%）

一般名や効能がわかりやすいパッケージデザインに変更

：65 社／工夫を行っている 129 社（50.4%）

形状の変更（OD 錠等）

：52 社／工夫を行っている 129 社（40.3%）

小型化

：49 社／工夫を行っている 129 社（38.0%）

◆一般的名称への切り替えの推進

後発医薬品の販売名について，一般的名称を基本とした販売名への切り替えを計画的に進めていく．〔継続事業〕

一般的名称への切り替え（平成 29 年 3 月末時点）

回答 146 社，ブランド名を販売品名としている 1,478 品目のうち，

切り替えを計画している	：661 品目（44.7%）
切り替えの予定がない	：652 品目（44.1%）
配合剤で統一ブランド名を使用	：165 品目（11.2%）

注）平成 17 年 9 月 22 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」以降に承認された後発医薬品は一般的名称を用いた販売名となっているが，それ以前に承認された後発医薬品について，一般的名称を用いた販売名への切り替えを進めている．

◆共同開発品に関する情報提供

医療現場での後発医薬品の評価・採択時の業務負担の軽減のため共同開発品に関する情報提供の在り方を検討していく．〔平成 25 年度～〕

変更薬選定の際の共同開発品に関する情報の必要性

必要である：病院 51.3%，診療所 35.1%，保険薬局 43.6%

必要でない：病院 11.4%，診療所 13.3%，保険薬局 17.7%

わからない：病院 34.2%，診療所 30.3%，保険薬局 36.6%

【調査結果】「使用促進に係る環境整備」に関する保険者の取組

◆差額通知事業の推進

差額通知の効果が大きいことから，この差額通知事業を推進し，これを通じて，後発医薬品使用の患者のメリットについても周知していく．〔継続事業〕

無断転載禁止

・全国健康保険協会では，平成 28 年度の差額通知事業において，約 610 万件の差額通知を実施．年間の軽減額（推計）は約 270 億円.
・健康保険組合連合会では，平成 27 年度は 758 の健康保険組合が差額通知を実施.
・東京都後期高齢者医療広域連合では，平成 28 年度に約 50 万件の差額通知を実施．1 か月あたりの軽減効果額は約 3.4 億円.
・東京 23 区すべての区が，国民健康保険加入者を対象とした差額通知事業を実施．平成 28 年度 1 年間に 2 億円を超える軽減額を達成した区が複数あった.

◆後発医薬品希望シール等の普及

後発医薬品の使用を希望していることを示すシールやカードの普及を行う．〔継続事業〕

・全国健康保険協会では，平成 28 年度に 1,600 万枚を配布．加入時や保険証再交付時，差額通知時に同封する他，セミナーや事業者訪問時などの機会に配布.
・健康保険組合連合会では，各組合がホームページからダウンロードできるように，健康保険組合連合会独自で後発医薬品希望シールやカードを作成．平成 27 年度は 462 組合が後発医薬品希望シールの配布を実施.
・東京都後期高齢者医療広域連合では，被保険者証の送付時にジェネリック医薬品希望シールを同封．平成 28 年度は一斉更新のため被保険者全員に送付（167 万枚）.
・東京 23 区では，17 区（73.9%）がジェネリック医薬品使用希望シールを配布.

【調査結果】「医療保険制度上の事項」に関する国の取組

◆処方せんに関する周知

医療機関に対し，後発医薬品への変更に差し支えがあると判断した場合を除いては，処方せんの「変更不可」欄にチェックしないこととし，その旨を周知する．〔平成 25 年度～〕

（平成 28 年度）

・平成 28 年度診療報酬改定において，後発医薬品が存在する全ての医薬品を一般名で処方している場合の評価を新設することや，処方時に後発医薬品の銘柄を記載した上で変更不可とする場合には処方せんにその理由を記載することとした.

◆保険薬局による患者への情報提供の徹底

保険薬局に対して，集団指導等を通じて，薬剤服用歴管理指導料を算定するにあたり，後発医薬品に関する患者への情報提供を欠くことのないよう再度周知徹底を行う．〔平成 25 年度～〕

（平成 28・29 年度）

・保険薬局に対して，薬剤服用歴管理指導料の算定にあたり，薬剤情報提供文書により，投薬に係る薬剤に対する後発医薬品に関する情報を患者に提供するよう，集団指導等を通じて周知徹底を実施.

◆診療報酬上の使用促進策の検討

後発医薬品のさらなる使用促進に向けた診療報酬上の使用促進策について，中央社会保険医療協議会等で検討する．〔平成 25 年度～〕

（平成 28 年度）

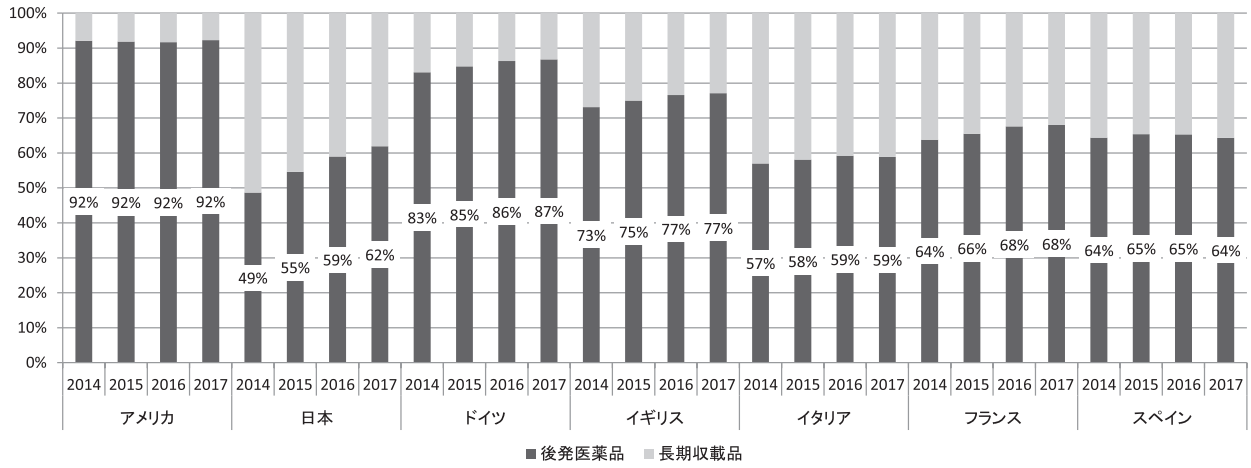
・平成 28 年度診療報酬改定において，薬局における後発医薬品調剤体制加算の要件の引き上げ，医療機関における後発医薬品使用体制加算の見直し，診療所における外来後発医薬品使用体制加算の新設，及び一般名処方加算については，後発医薬品が存在する全ての医薬品を一般名処方している場合の評価の新設を実施.
・平成 28 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（平成 28 年度調査）「後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査」を実施.

（平成 29 年度）

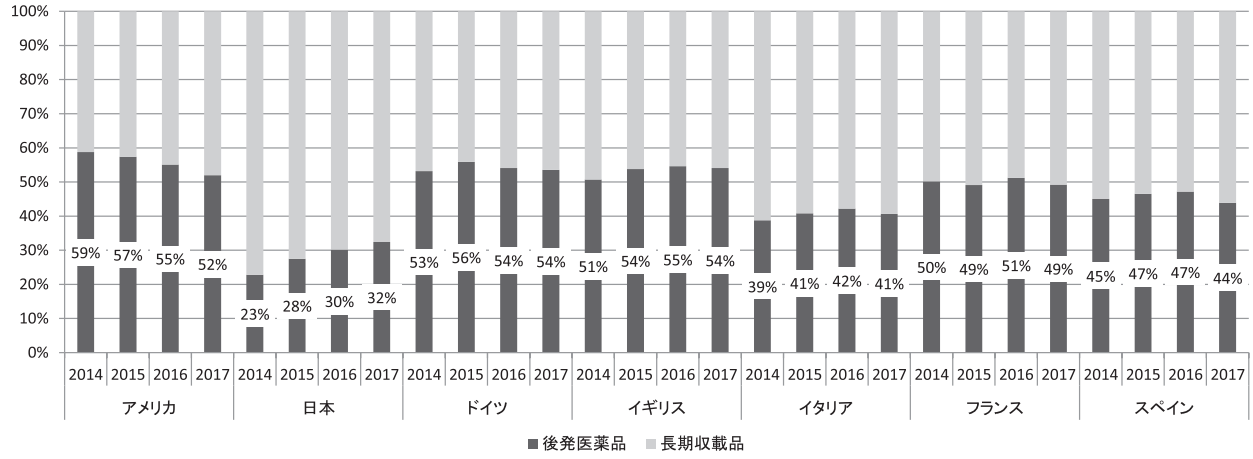
・平成 28 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（平成 29 年度調査）「後発医薬品の使用促進策の影響及び実施状況調査」を実施.

無断転載禁止

③後発医薬品の数量シェア推移



④後発医薬品の金額シェア推移



【参考】後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ（概要）

平成 25 年 4 月 5 日公表

○後発医薬品の数量シェアを平成 30 年 3 月末までに 60%以上にする．達成状況をモニタリングし，その結果や諸外国の動向を踏まえ，適宜見直す．

※数量シェアについては，国際的な比較が容易にできることも踏まえ，後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベースとした数量シェアとする．

→ 平成 27 年 6 月 30 日の閣議決定で，①平成 29 年央に 70%以上，②平成 30 年度から平成 32 年度末までの間のなるべく早い時期に 80%以上という新しい目標が設定された．

→ この 80%目標の具体的な達成時期は，平成 29 年 6 月 9 日の閣議決定で，平成 32 年 9 月までと決定された．

○後発医薬品のさらなる使用促進のための取組についてもモニタリングを行い，その結果を踏まえ必要な促進策を適宜追加する．

①安定供給

課題：製造管理，品質管理，原薬確保及び需要予測の誤り等による品切れの発生

国の取組：諸外国の状況に関する情報提供

メーカーの取組：業界団体による「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」の作成

後発医薬品メーカーによる「安定供給マニュアル」の作成

供給を継続して確保する体制の整備

無断転載禁止

②品質に対する信頼性の確保

課題：品質に対する医療関係者や国民へのさらなる理解の促進

国の取組：ジェネリック医薬品品質情報検討会の継続，一斉監視指導の継続

都道府県の取組：都道府県協議会による研修事業の実施

メーカーの取組：製造所に対する現地における品質管理の確認の徹底

特に海外の製剤や原薬の製造所に対し，適切かつ合理的な品質管理が行えるよう専門的な人材等について検討

③情報提供の方策

課題：医療関係者への情報提供の充実，医療関係者の情報収集・評価の負荷の解消

都道府県の取組：市区町村又は保健所単位レベルでの協議会の活用

汎用後発医薬品リストの作成

メーカーの取組：業界団体の「情報提供システム」の改善・拡充

後発医薬品メーカーによる情報収集・提供体制の整備・強化

④使用促進に係る環境整備

課題：後発医薬品の推進の意義，メリットについてのさらなる理解の促進

使用促進に向けた，都道府県協議会活動の強化

国の取組：全国医療費適正化計画における後発医薬品に関する取組の推進

都道府県の取組：都道府県医療費適正化計画における後発医薬品に関する目標設定及び関連施策の推進

保険者の取組：差額通知事業の推進

⑤医療保険制度上の事項

課題：医師，歯科医師，薬剤師の後発医薬品への理解が進むようなさらなるインセンティブの検討

国の取組：診療報酬上の使用促進策について，中央社会保険医療協議会等で検討

⑥ロードマップの実施状況のモニタリング

ロードマップの達成状況について，モニタリングを行い，その結果等を踏まえ，必要に応じ追加的な施策を講ずる．

無断転載禁止

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課
事務連絡　平成 28 年 3 月 11 日
（別添）

吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方

本考え方は，気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)）を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発に際して，先発医薬品との間の生物学的同等性評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである．

吸入粉末剤の生物学的同等性の評価に当たっては，原則として，臨床試験の実施が必要となる．後発医薬品の臨床試験においては，先発医薬品の投与対象となるすべての患者集団を対象とすることが困難であることを踏まえ，当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で，かつ，患者の病態等によって有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合，代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価を補完する目的で製剤学的同等性試験を実施する．そのため，上述の場合，吸入粉末剤の生物学的同等性の評価においては，製剤学的同等性試験，薬物動態試験，臨床試験等を含めた総合的な評価が必要となる．

当該評価については，品目毎に判断が必要となるため，適宜，審査当局と事前に相談し，適切な試験を計画し，実施することが望ましい．

1．評価に用いる製剤

原則として，先発医薬品の 3 ロットについて，*in vitro* 試験を行い，中間の微粒子量（1 吸入あたり肺内に到達すると想定される 5 μm 以下の空気力学的粒子径を有する薬物量）（以下「微粒子量」という．）を示すロットの製剤を標準製剤とする．

試験製剤は，実生産スケールで製造されたロット（以下「実生産ロット」という．）の製剤であることが望ましいが，実生産スケールの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．なお，実生産ロットと治療学的同等性試験に用いるロットの製法や処方は同じで，両者の品質，有効性及び安全性は共に同等であるものとする．

標準製剤の含量又は薬物送達量（以下「送達量」という．）はなるべく表示量に近いものを用いる．また，試験製剤と標準製剤の間の含量又は送達量の差は表示量の 5%以内であることが望ましい．

2．製剤学的同等性試験，薬物動態試験及び臨床試験

標準製剤と試験製剤について，製剤学的同等性試験，薬物動態試験及び臨床試験を実施する．試験実施の基本的な考え方は以下のとおりである．なお，本考え方に従って試験をしなくても，吸入粉末剤としての生物学的同等性を示すことができる場合はこの限りではない．

（1）製剤学的同等性試験

製剤学的同等性試験は，当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で，かつ，患者の病態等によって有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合，代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価を補完するために実施する．そのため，上述の場合，標準製剤と試験製剤について製剤学的同等性の評価を行うことは，臨床試験を行うための前提となる．

（ア）測定項目

①評価パラメータは，送達量，微粒子量，空気力学的サイズから少なくとも 4 グループに分けたグループ毎の薬物量等とする．

②例えば，送達量はドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置を用い，空気力学的サイズによる粒子の分画は，アンダーセンカスケードインパクター又はネクストジェネレーションインパクターを用いて測定する．

③グループ毎の区分は，科学的妥当性に基づき決定する．

（イ）試験流量

試験流量は患者集団で達成可能な吸気流量に基づき設定する（最小値 10，中央値 50，最大値 90%等）（例えば，30，60，90 L/min 等）．

（ウ）判定基準

科学的妥当性が示される適切な判定基準を設定す

無断転載禁止

る．

(2) 薬物動態試験

試験製剤が標準製剤の全身移行量と同程度又は許容される程度であることを確認する．

（ア）実験計画

原則として，クロスオーバー法で行う．被験者の割付は無作為に行う．

（イ）例数

個人差を考慮に入れ，適切な例数を設定する．

（ウ）被験者

原則として，健康成人を被験者とする．

（エ）投与条件

投与法：原則として，絶食時単回吸入投与で試験を行う．

（オ）測定

①採取体液：血液とする．

②採取回数及び時間：AUC_t 及び C_{max} を評価するのに十分な回数を設定する．

③測定成分：原則として，有効成分の未変化体を測定する．

④分析法：バリデーションを実施して，十分な信頼性を有することを保証した生体試料中薬物濃度分析法を用いる．

⑤評価法：標準製剤と試験製剤について，AUC_t 及び C_{max} を評価パラメータとする．

(3) 臨床試験

標準製剤と試験製剤について，公表資料を参考に，原則として，主要評価項目（同等性評価パラメータ）及び同等性の許容域を事前に設定し，同等性を検証することを目的とした並行群間比較試験又はクロスオーバー試験を実施する．

（ア）例数

臨床試験の同等性の許容域に基づき，信頼区間法に基づき同等性を評価する上で適切な例数を設定する．

（イ）被験者

取得している効能・効果の中から気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患を対象に試験する．患者選択においては，可能な限り均一な集団での試験実施を検討すること．

（ウ）試験条件

①原則として，製剤間の治療学的同等性を評価する上で適切な含量を用いて試験する．

②単回投与又は反復投与で試験を行う．

（エ）評価項目

ベースラインからのトラフ 1 秒率（FEV_1）変化量

ベースラインからの朝の PEF 変化量

ベースラインからの FEV_1 ―時間曲線下面積（FEV_1-AUC_t）変化量等

主要評価項目（同等性評価パラメータ）は対象，薬理作用，治療目的，作用持続時間等で異なるため，各医薬品の特性を踏まえ，適切な項目を選択する．

（オ）同等性の判定

患者における先発医薬品と適切な対照との差をもとに，臨床的に許容可能な範囲を事前に設定する必要がある．

参考文献

1) FDA. Product-Specific Recommendations for Generic Drug Development. Aclidinium bromide. 2015.
(http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM460918.pdf)
2) FDA. Product-Specific Recommendations for Generic Drug Development. Fluticasone Propionate; Salmeterol xinafoate. 2013.
(http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM367643.pdf)
3) FDA. Product-Specific Recommendations for Generic Drug Development. Formoterol fumarate. 2015.
(http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM461064.pdf)
4) EMA. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. 2009.
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf#search='EMA%2C+bioequivalence% 2Cinha led')
5) 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（平成 25 年 7 月 11 日付け薬食審査発 0711 第 1 号）

無断転載禁止

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課
事務連絡　平成 28 年 3 月 11 日
（別添）

水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方

本考え方は，完全に溶解している水性点眼剤の後発医薬品の開発に際して，先発医薬品との間の生物学的同等性の評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである．

1．評価に用いる製剤

後発医薬品は，先発医薬品と剤形及び有効成分含量（濃度）が同一のものとする．

先発医薬品について，製剤特性に応じた物理化学的試験（主には含量）を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．

後発医薬品について，試験製剤は，実生産スケールで製造されたロット（以下「実生産ロット」という．）の製剤であることが望ましいが，実生産スケールを反映した 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．なお，実生産ロットと生物学的同等性の検討に用いるロットの製造方法は同一であり，両者は同等のプロファイルであるものとする．

2．生物学的同等性試験

点眼剤の生物学的同等性評価に係る試験では，標準製剤と試験製剤につき，ヒトを対象とした適切な被験者集団における薬理効果又は臨床効果を指標とした試験を実施する．なお，試験の実施方法等については，適宜，審査当局と事前に相談し，適切な試験を計画し，実施することが望ましい．

3．生物学的同等性試験の免除

試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が，医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮[1]して標準製剤と同一で，pH，粘度，浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には，生物学的同等性試験は原則として不要である．なお，分析法，サンプルの保存中及び分析操作中の薬物の安定性等については，十分にバリデーションを行っておくこと．

[1] 標準製剤と添加剤の種類又は含量（濃度）が異なる試験製剤の開発においては，pH，粘度，浸透圧等の物理化学的性質，滴下量，開封後の安定性等について十分考慮した上で，臨床試験を計画すること．

参考文献

1）FDA. Product-Specific Recommendations for Generic Drug Development. (http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.html)
2）Zore M et.al. Generic medications in ophthalmology. *Br J Ophtalmol.* 97: 253-257(2013)

無断転載禁止

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

ラモトリギン錠〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ラモトリギン錠 100mg「アメル」	共和薬品工業株式会社	122
2	ラモトリギン錠 25mg「アメル」	共和薬品工業株式会社	124
3	ラモトリギン錠 100mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	126
4	ラモトリギン錠 25mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	128
5	ラモトリギン錠小児用 5mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	130
6	ラモトリギン錠小児用 2mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	132
7	ラモトリギン錠 100mg「トーワ」	東和薬品株式会社	134
8	ラモトリギン錠 25mg「トーワ」	東和薬品株式会社	136
9	ラモトリギン錠小児用 5mg「トーワ」	東和薬品株式会社	138
10	ラモトリギン錠小児用 2mg「トーワ」	東和薬品株式会社	140
11	ラモトリギン錠 100mg「日医工」	日医工株式会社	142
12	ラモトリギン錠 25mg「日医工」	日医工株式会社	144
13	ラモトリギン錠小児用 5mg「日医工」	日医工株式会社	146
14	ラモトリギン錠小児用 2mg「日医工」	日医工株式会社	148
15	ラモトリギン錠 100mg「JG」	日本ジェネリック株式会社	150
16	ラモトリギン錠 25mg「JG」	日本ジェネリック株式会社	152

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 11 回目として，ラモトリギン錠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，121 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）
ラモトリギン錠 100 mg「アメル」	共和薬品工業株式会社
ラモトリギン錠 25 mg「アメル」	共和薬品工業株式会社
ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
ラモトリギン錠 25 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
ラモトリギン錠小児用 5 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
ラモトリギン錠小児用 2 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社
ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」	東和薬品株式会社
ラモトリギン錠 25 mg「トーワ」	東和薬品株式会社
ラモトリギン錠小児用 5 mg「トーワ」	東和薬品株式会社
ラモトリギン錠小児用 2 mg「トーワ」	東和薬品株式会社
ラモトリギン錠 100 mg「日医工」	日医工株式会社
ラモトリギン錠 25 mg「日医工」	日医工株式会社
ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」	日医工株式会社
ラモトリギン錠小児用 2 mg「日医工」	日医工株式会社
ラモトリギン錠 100 mg「JG」	日本ジェネリック株式会社
ラモトリギン錠 25 mg「JG」	日本ジェネリック株式会社

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
ジェネリック研究 第 11 巻 第 2 号（2017 ; 11 : 087-111）　ジエノゲスト製剤

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

ラモトリギン錠の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬物動態学教授　花田　和彦
明治薬科大学名誉教授　緒方　宏泰

先発医薬品であるラミクタール錠には 25 mg，100 mg，小児用 2 mg，小児用 5 mg がある．製剤は錠剤（チュアブル・ディスパーシブル錠）[1] であり，「少量の水と共にそのまま服用する，あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること」（適用上の注意）[2] としている．

当該の医薬品製剤の生物学的同等性の評価には，通常の医薬品製剤とは異なる次のような事項が考慮され，評価が行われている．

1）　投与条件

チュアブル・ディスパーシブル錠であり，上述したように，適用上の注意に服用条件として，「少量の水と共にそのまま服用する，あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用」としていることから，生物学的同等性試験における投与方法は，通常通り，空腹時に水とともにそのまま経口服用する場合に加え，空腹時に水とともに咀嚼して経口服用する場合の 2 条件で行い，それぞれにおいて生物学的同等性の確認を行っている．

2）　小児用

小児用という対象患者を限定した錠剤が評価対象となっている．「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では，被験者は原則として健康成人志願者とすると規定している．生物学的同等性試験では，同一被験者に投与し，製剤間の相対関係を知ることを目的としている．絶対値を知ることを目的とせず，あくまで「相対関係」が評価対象である．そのため，製剤間の絶対値が異なっても相対関係が把握できるのであれば，健康成人被験者を対象として試験を行うことは，実施が容易で，製剤間差の検出力が高いので合理的である．このような視点で，血中濃度を評価指標とする生物学的同等性試験では，被験者を原則，健康成人としている．

しかし，健康成人の被験者で評価した製剤間の「相対関係」は，どのような患者においても，また，どのような消化管の生理的状態にあっても，同様の相対関係となるであろうか．まだまだ，未知の事柄は多いと考えられる．そこでガイドラインでは，適用集団が限定されている経口固形医薬品について，以下のような被験者選択基準を設定している．pH 1.2 ～ 7.5 の範囲で 3 つの異なる pH を示す試験液と，さらに水を加えた 4 つの 900 mL 試験液を用い，パドル法 50 rpm の緩やかな回転速度および 100 rpm の激しい回転速度で，標準製剤と試験製剤の溶出速度を比較し，1 つ以上の液性条件で溶出率に著しい差が認められた場合，即ち溶出速度の両製剤間の相対関係が，ある液性で異なっていることが認められた場合，ある生理的な状態において両製剤間の溶出挙動が健康成人と適用集団で異なる可能性があると判断し，健康成人被験者ではなく，適用集団を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要であるとしている．このように，被験者選択のために，まず溶出挙動の比較を行っている．

3）　有効成分の含量が異なる製剤の同等性評価

生物学的同等性の評価は，原則，先発製剤と後発製剤との間で評価する．ただし，後発メーカにおいて，ヒトを対象に先発医薬品との同等性が確認できている製剤がある場合，その製剤処方を「基準処方」とおいて，その基準処方からわずかに変更されている製剤（わずかな変更幅は別に規定）で，更に溶出挙動が同等である場合には，ヒト試験が免除され「同等」であると評価される．

ヒトを対象に先発医薬品との同等性が確認できている場合で，その製剤を対照に含量が異なる製剤について，含量を同じにした条件での比較試験を行って生物学的同等性を評価することはよく行われる．この状況では，有効成分の含量を変えていれば，同時に製剤処方の変更を伴う場合が殆どである．そこで，ヒトを対象に先発医薬品との同等性が確認できている製剤の製剤処方を「基準処方」とし，その基準処方からわずかに変更されている製剤（わずかな変更幅は別に規定）で，更に溶出挙動が同等である場合には，ヒト試験が免除され「同等」であると評価される．

引用文献

1）　グラクソ・スミスクライン株式会社．医薬品インタビューフォーム，ラミクタール錠小児用 2 mg，小児用 5 mg，25 mg，100 mg，2018 年 11 月改訂（第 11 版）．
2）　グラクソ・スミスクライン株式会社．添付文書，ラミクタール錠小児用 2 mg，小児用 5 mg，25 mg，100 mg，2018 年 10 月改訂（第 14 版）．

無断転載禁止

ラモトリギン錠 100 mg「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 100 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠 100 mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：14039

添加剤

ラモトリギン錠 100 mg「アメル」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，ポビドン，デンプングリコール酸ナトリウム，アセスルファムカリウム，スクラロース，香料，ステアリン酸マグネシウム
ラミクタール錠 100 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）ラモトリギン 100 mg を 23 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

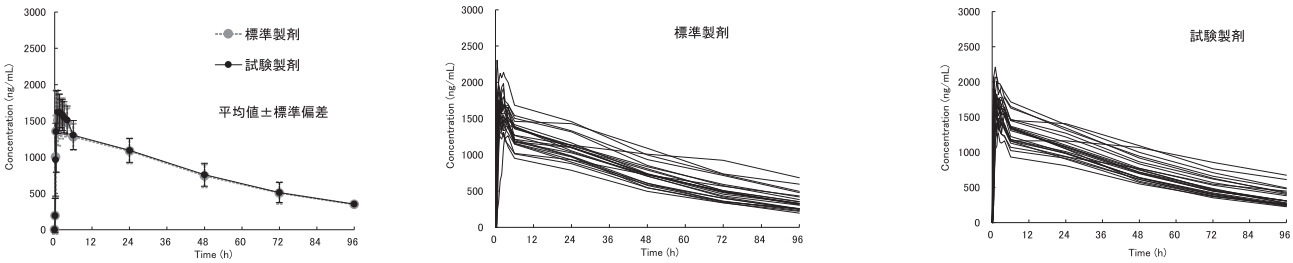


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 100 mg を 23 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

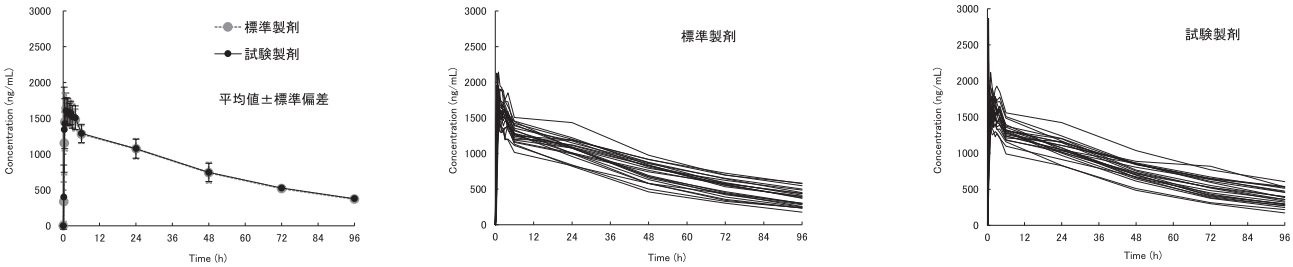


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		1741.61 ± 232.46	1761.47 ± 229.76	1.01（0.97 ～ 1.06）
	$AUC_{0\text{-}96h}$，ng·h/mL		76924.95 ± 13728.85	78024.51 ± 13759.65	1.01（1.00 ～ 1.03）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.5 ± 1.0	1.4 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	45.2 ± 14.5	43.9 ± 10.1	有意差無 a)
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		1754.84 ± 208.87	1793.21 ± 316.70	1.01（0.96 ～ 1.07）
	$AUC_{0\text{-}96h}$，ng·h/mL		77360.29 ± 11321.29	77901.28 ± 11011.07	1.01（0.99 ～ 1.02）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.9	1.5 ± 1.1	有意差無 a)
		消失半減期，h	48.1 ± 11.9	49.7 ± 13.2	有意差無 a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験（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.

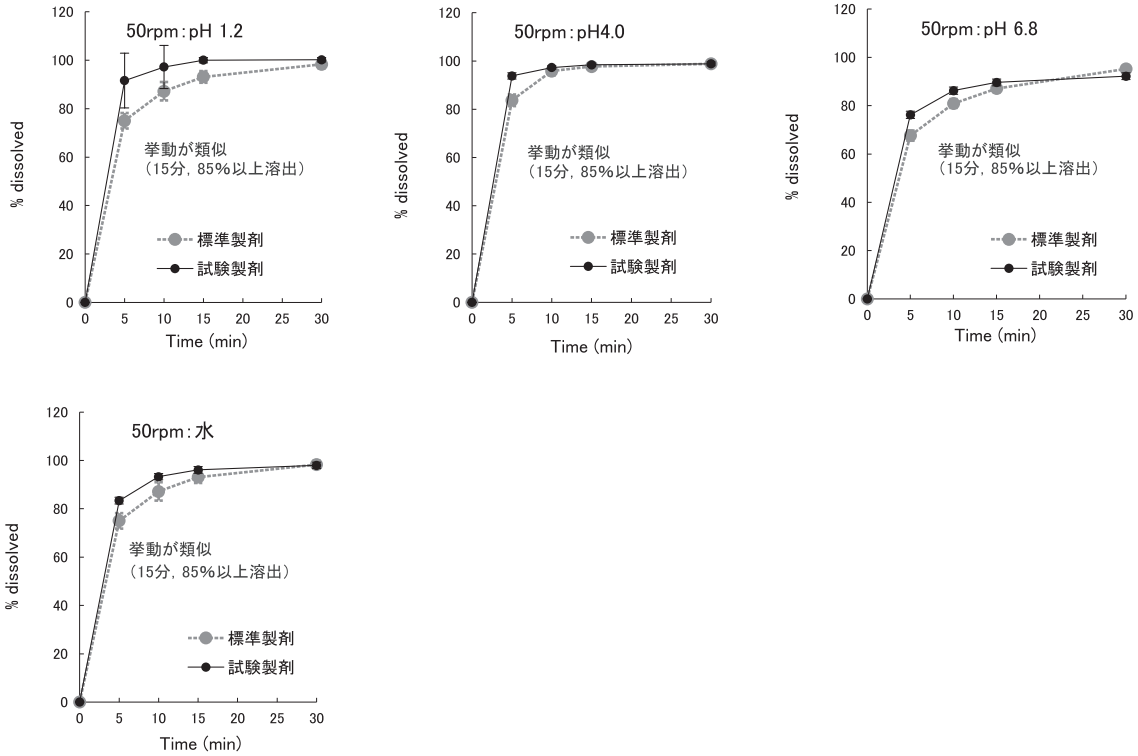


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：80%以上

無断転載禁止

ラモトリギン錠 25 mg「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 25 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠 100 mg「アメル」（製造販売元：共和薬品工業株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：13J4-031-T1

添加剤

ラモトリギン錠 25 mg「アメル」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，ポビドン，デンプングリコール酸ナトリウム，アセスルファムカリウム，スクラロース，香料，ステアリン酸マグネシウム
ラモトリギン錠 100 mg「アメル」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，ポビドン，デンプングリコール酸ナトリウム，アセスルファムカリウム，スクラロース，香料，ステアリン酸マグネシウム

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠 100 mg「アメル」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発.
ラモトリギン錠 100 mg「アメル」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は A 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

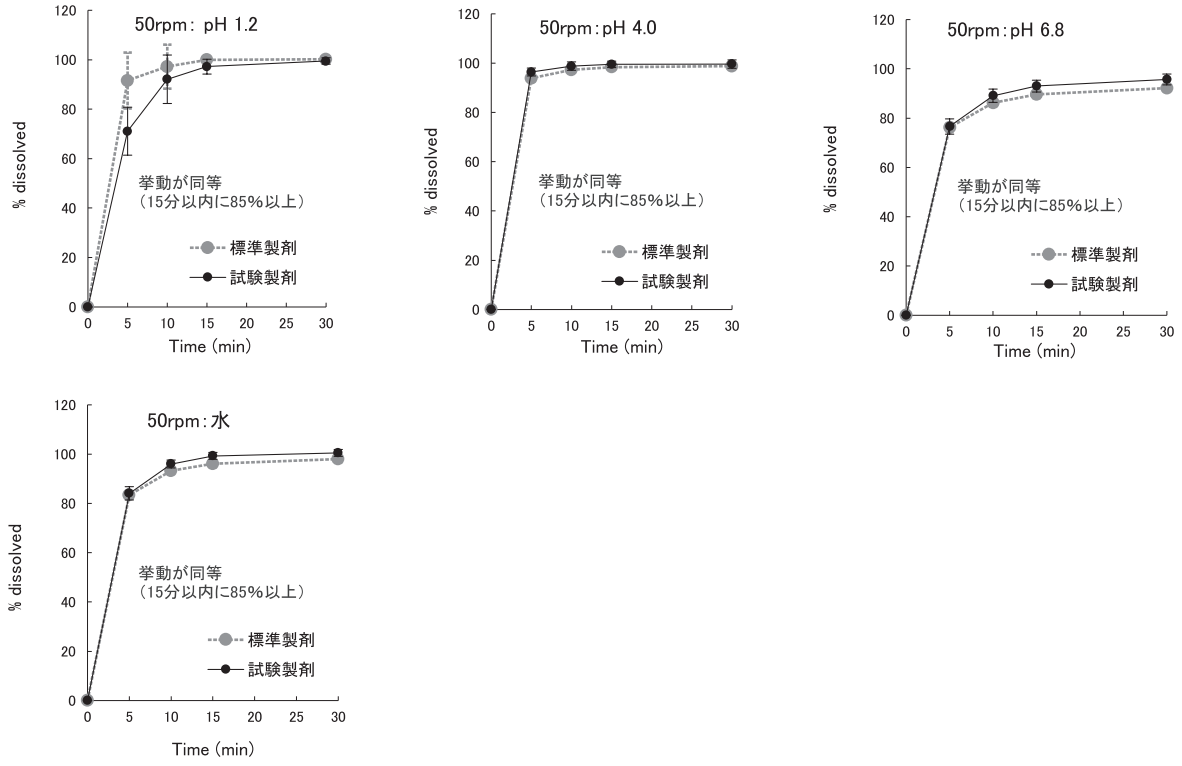


図 1. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	5	91.6	71.1	-20.5
		10	97.2	92.1	-5.1
		15	100.0	97.2	-2.8
		30	100.2	99.5	-0.7
50 rpm	pH 4.0	5	93.8	96.4	2.6
		10	97.3	98.8	1.5
		15	98.4	99.5	1.1
		30	98.8	99.6	0.8
50 rpm	pH 6.8	5	76.2	76.6	0.4
		10	86.2	89.1	2.9
		15	89.6	93.0	3.4
		30	92.2	95.7	3.5
50 rpm	水	5	83.4	84.1	0.7
		10	93.3	96.0	2.7
		15	96.1	99.3	3.2
		30	98.0	100.5	2.5

溶出規格

水（パドル法，50 rpm），15 分：80%以上

無断転載禁止

ラモトリギン錠 100 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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 100 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠 100 mg (製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：15002

添加剤

ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」1 錠中 a)	エチルバニリン，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，サッカリンナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，炭酸カルシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，バニリン，ヒドロキシプロピルセルロース，プロピレングリコール，ポビドン，香料
ラミクタール錠 100 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）ラモトリギン 100 mg を 20 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

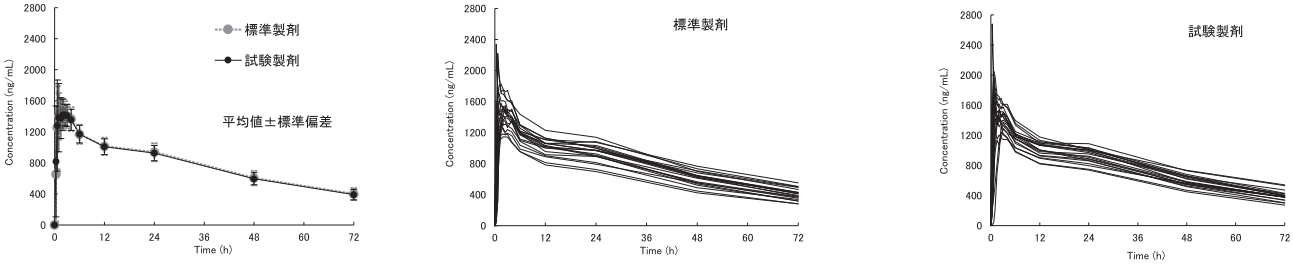


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 100 mg を 20 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

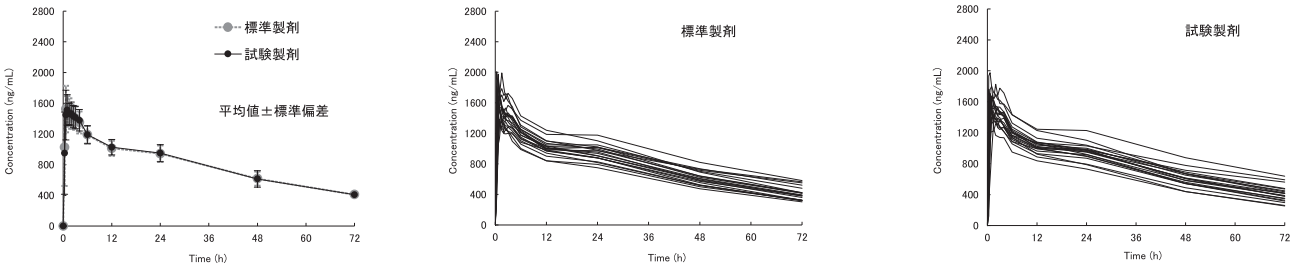


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		1598 ± 310	1638 ± 334	1.02（0.99 ～ 1.06）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		56495 ± 6866	55877 ± 6321	0.99（0.98 ～ 1.00）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.9	有意差無 a)
		消失半減期，h	39.4 ± 5.5	38.9 ± 5.6	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		1666 ± 196	1624 ± 158	0.98（0.94 ～ 1.02）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		57310 ± 6457	57457 ± 7211	1.00（0.99 ～ 1.02）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.8	1.2 ± 0.7	有意差無 a)
		消失半減期，h	40.3 ± 7.5	39.9 ± 8.9	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験（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.

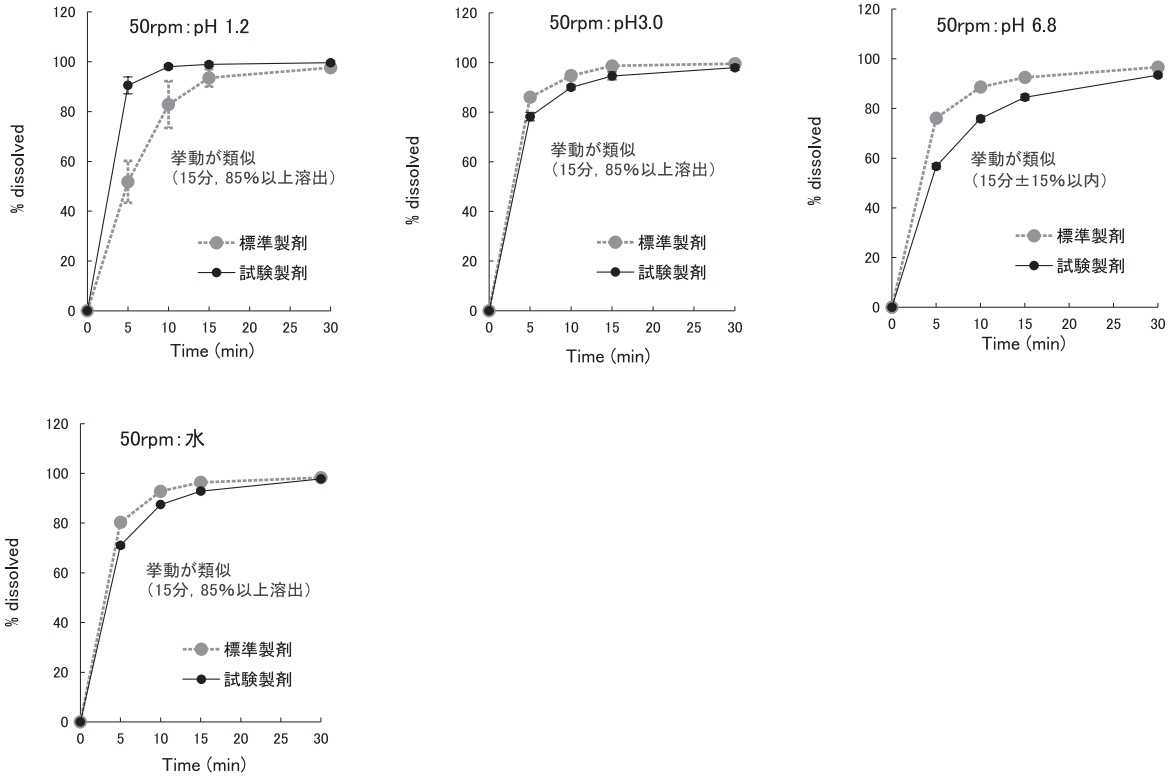


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

非開示

無断転載禁止

ラモトリギン錠 25 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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 25 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」（製造販売元：沢井製薬株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：739T2S6517

添加剤

ラモトリギン錠 25 mg「サワイ」1 錠中 a)	エチルバニリン，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，サッカリンナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，炭酸カルシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，バニリン，ヒドロキシプロピルセルロース，プロピレングリコール，ポビドン，香料
ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」1 錠中 a)	エチルバニリン，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，サッカリンナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，炭酸カルシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，バニリン，ヒドロキシプロピルセルロース，プロピレングリコール，ポビドン，香料

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発.ラモトリギン錠 100 mg「サワイ」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は A 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

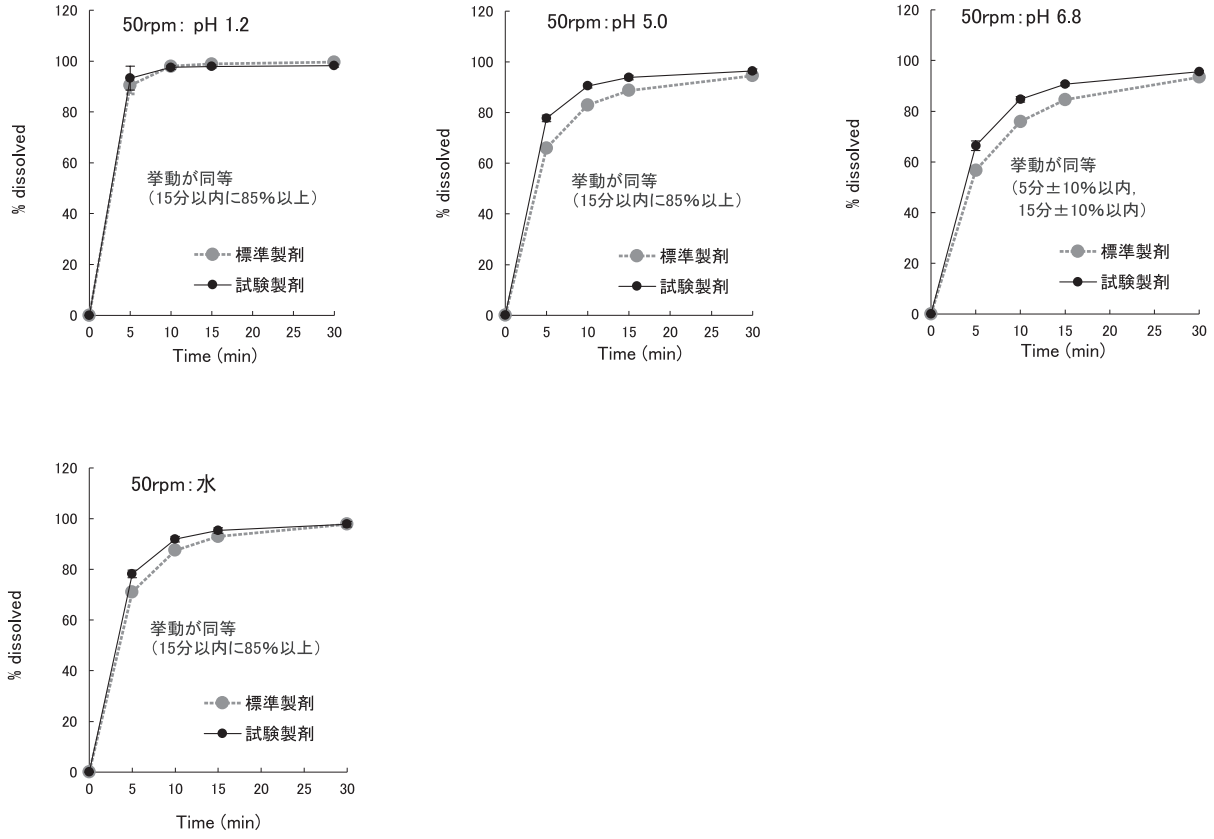


図 1．標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	5	90.5	93.3	2.8
		10	98.0	97.5	-0.5
		15	98.9	97.9	-1.0
		30	99.6	98.2	-1.4
50 rpm	pH 5.0	5	66.0	77.7	11.7
		10	83.0	90.5	7.5
		15	88.7	93.8	5.1
		30	94.5	96.4	1.9
50 rpm	pH 6.8	5	56.7	66.4	9.7
		10	75.9	84.7	8.8
		15	84.5	90.7	6.2
		30	93.4	95.6	2.2
50 rpm	水	5	71.0	78.2	7.2
		10	87.5	91.9	4.4
		15	92.9	95.3	2.4
		30	97.8	97.8	0.0

溶出規格

非開示

無断転載禁止

ラモトリギン錠小児用５mg「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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 5 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠小児用 5 mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：14056

添加剤

ラモトリギン錠小児用 5 mg「サワイ」1 錠中 a)	エチルバニリン，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，サッカリンナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，炭酸カルシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，バニリン，ヒドロキシプロピルセルロース，プロピレングリコール，ポビドン，香料
ラミクタール錠小児用 5 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）．

被験者の選択

本剤は小児に限定して適用される薬剤として開発しているが，被験者の選択にあたっては，溶出試験の 1 つ以上の条件において標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」は見られなかったことから，健康成人男性を被験者として選択した．

ヒト試験

1）ラモトリギン 5 mg を 20 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

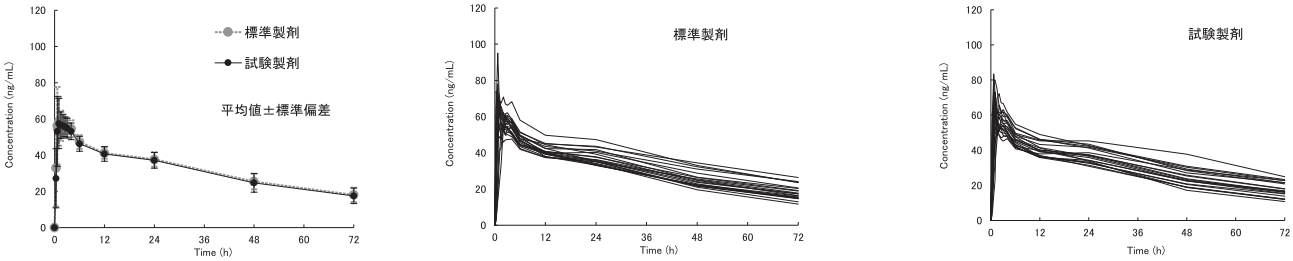


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 5 mg を 19 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

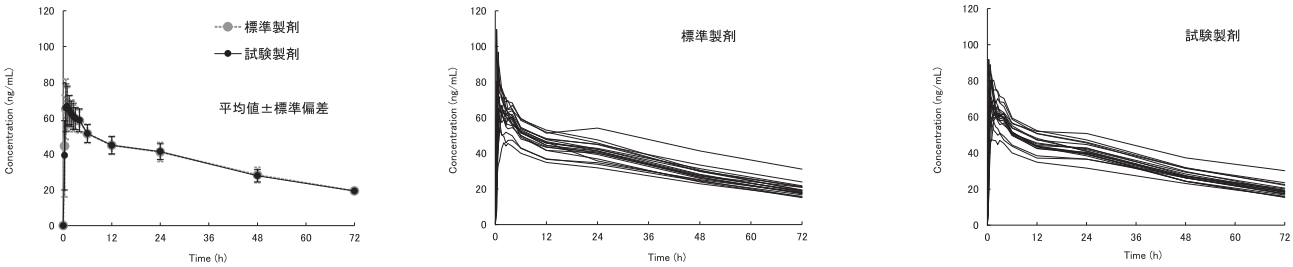


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		67.26 ± 9.12	65.48 ± 8.36	0.97（0.94 ～ 1.01）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		2327 ± 261	2279 ± 298	0.98（0.95 ～ 1.00）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.8	有意差無 a)
		消失半減期，h	45.9 ± 9.0	44.7 ± 8.5	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		73.41 ± 15.47	72.16 ± 10.93	0.99（0.94 ～ 1.05）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		2549 ± 314	2544 ± 272	1.00（0.98 ～ 1.02）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.5	有意差無 a)
		消失半減期，h	44.7 ± 6.6	44.2 ± 7.0	—

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.

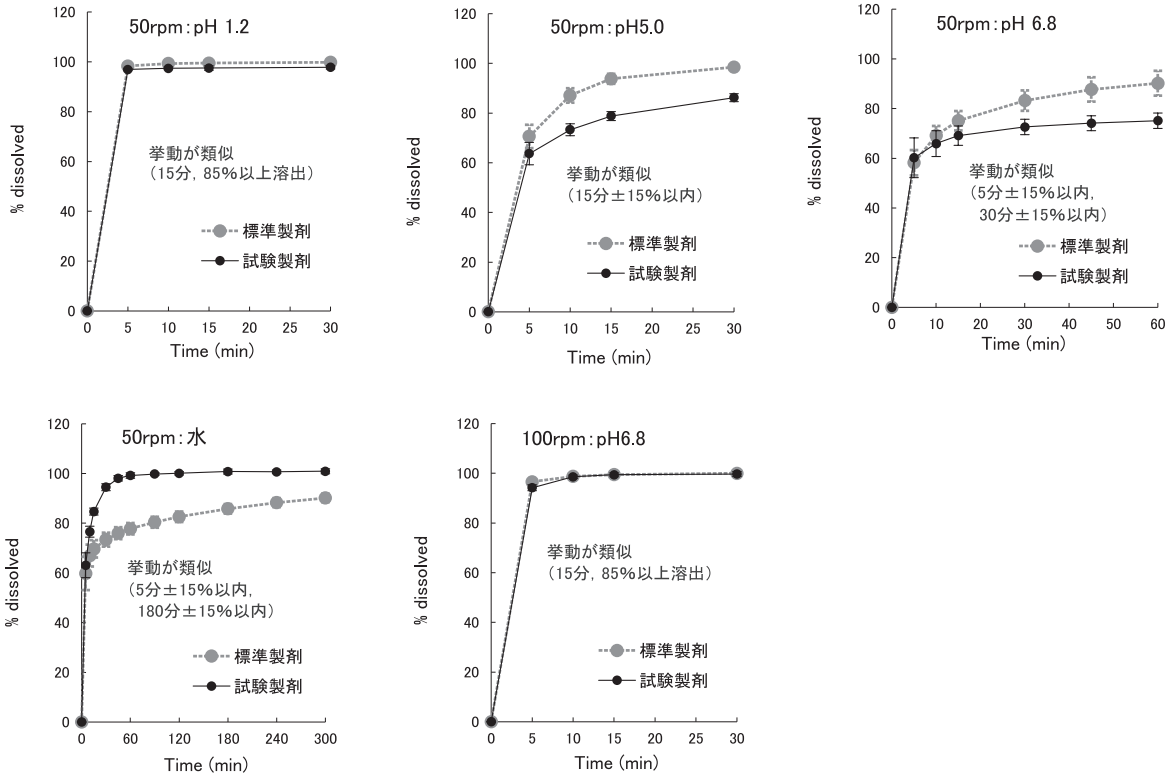


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

非開示

無断転載禁止

ラモトリギン錠小児用２mg「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：2018年２月15日

有効成分：ラモトリギン２mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠小児用２mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：15005

添加剤

ラモトリギン錠小児用２mg「サワイ」１錠中[a)]	エチルバニリン，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，サッカリンナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，炭酸カルシウム，デンプングリコール酸ナトリウム，バニリン，ヒドロキシプロピルセルロース，プロピレングリコール，ポビドン，香料
ラミクタール錠小児用２mg １錠中[b)]	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）．

被験者の選択

本剤は小児に限定して適用される薬剤として開発しているが，被験者の選択にあたっては，溶出試験の１つ以上の条件において標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」は見られなかったことから，健康成人男性を被験者として選択した．

ヒト試験

1）ラモトリギン２mg を 19 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

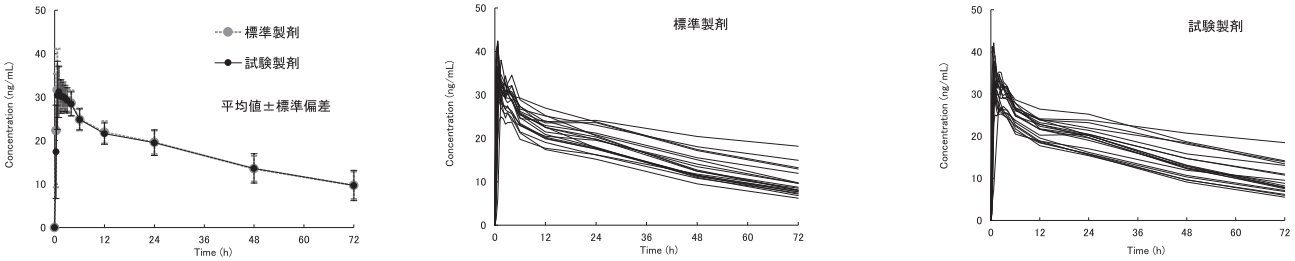


図１．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン２mg を 18 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

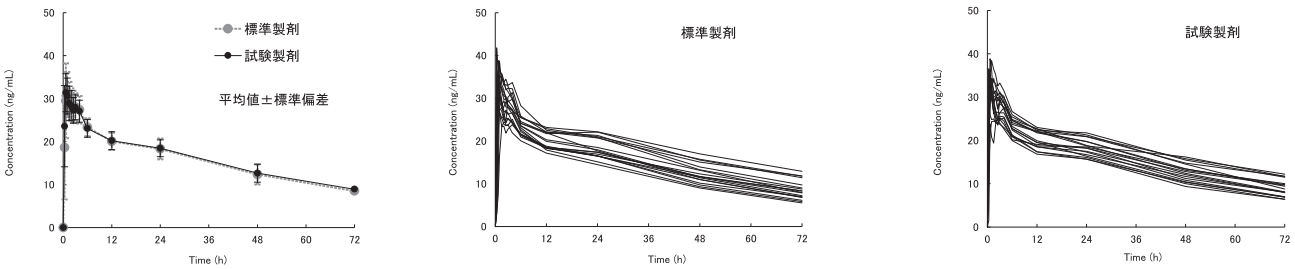


図２．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		35.72 ± 4.73	34.44 ± 3.89	0.97（0.92 ～ 1.01）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		1233 ± 190	1227 ± 207	0.99（0.97 ～ 1.01）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.0 ± 0.8	1.4 ± 0.8	有意差無 a)
		消失半減期，h	49.6 ± 19.8	50.7 ± 23.2	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		34.03 ± 4.10	33.31 ± 3.70	0.98（0.93 ～ 1.03）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		1137 ± 157	1152 ± 138	1.02（0.99 ～ 1.04）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.0 ± 0.8	0.9 ± 0.7	有意差無 a)
		消失半減期，h	43.8 ± 8.8	46.8 ± 9.7	—

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.

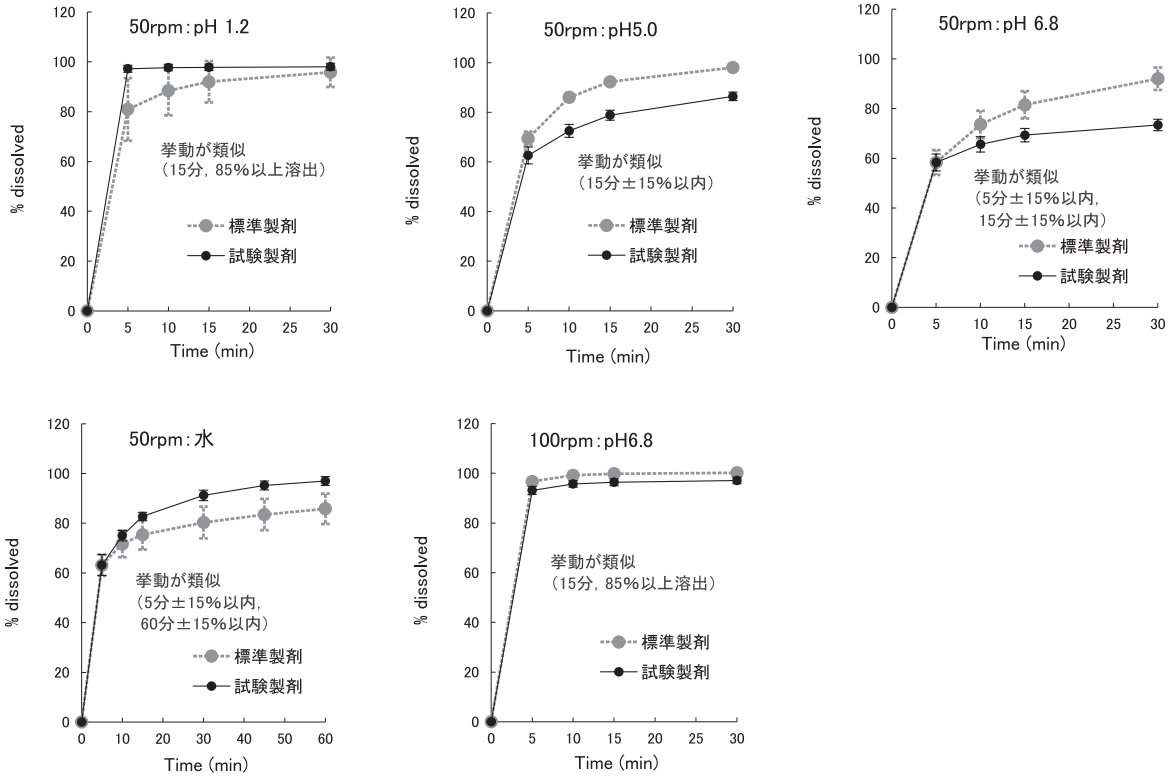


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

非開示

無断転載禁止

ラモトリギン錠 100 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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 100 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠 100 mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：15009

添加剤

ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，カルメロースカルシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸，結晶セルロース，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分
ラミクタール錠 100 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）ラモトリギン 100 mg を 19 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

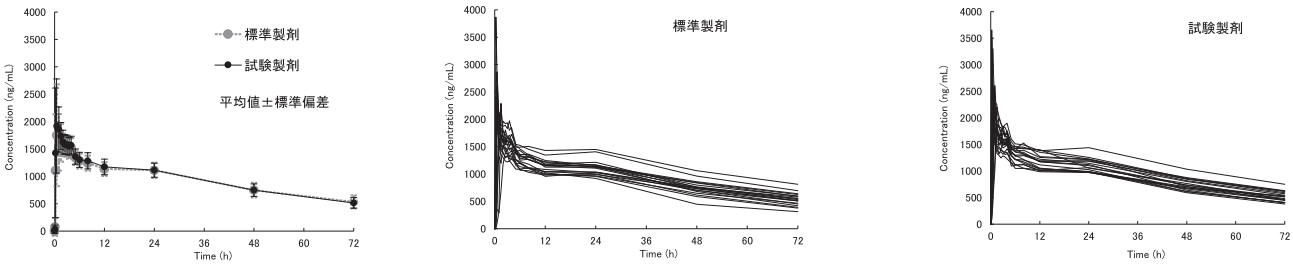


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 100 mg を 31 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

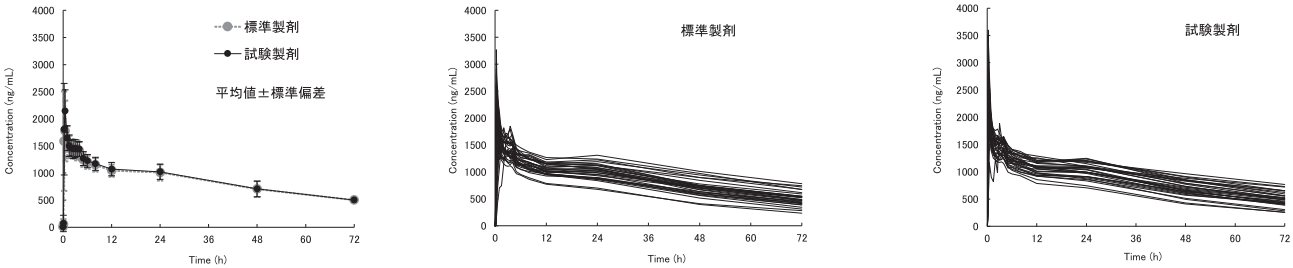


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		2304.904 ± 498.135	2536.476 ± 521.100	1.0959（1.0062 ～ 1.1935）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		67176 ± 9003	67890 ± 7901	1.0124（0.9928 ～ 1.0323）
	（参考資料）	t_{max}，h	0.987 ± 0.963	0.671 ± 0.409	有意差無 a)
		消失半減期，h	46.00 ± 8.49	43.68 ± 6.58	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		2110.553 ± 473.429	2380.258 ± 477.184	1.1338（1.0447 ～ 1.2305）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		62411 ± 9492	63295 ± 9171	1.0146（1.0007 ～ 1.0286）
	（参考資料）	t_{max}，h	0.726 ± 0.765	0.508 ± 0.489	有意差無 a)
		消失半減期，h	48.31 ± 10.99	47.92 ± 12.90	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験（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.

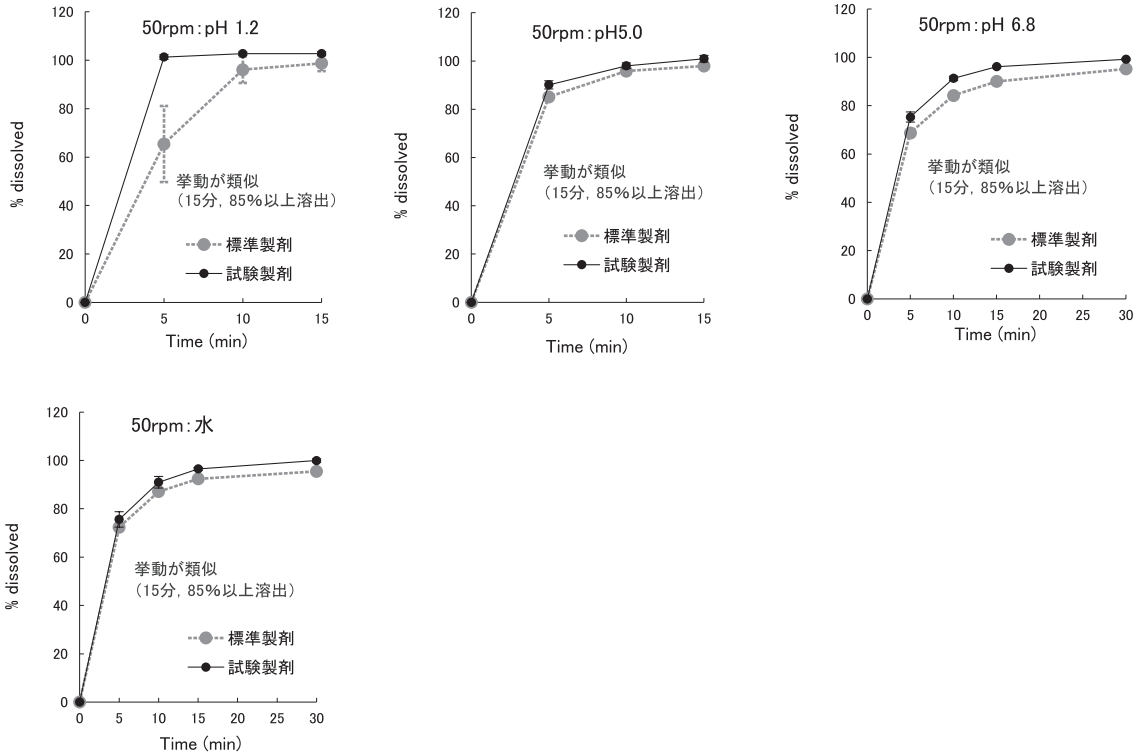


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

15 分 80%以上（パドル法，50 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ラモトリギン錠 25 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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 25 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」（製造販売元：東和薬品株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：LAM-403

添加剤

ラモトリギン錠 25 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，カルメロースカルシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸，結晶セルロース，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分
ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，カルメロースカルシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸，結晶セルロース，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．ラモトリギン錠 100 mg「トーワ」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は D 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

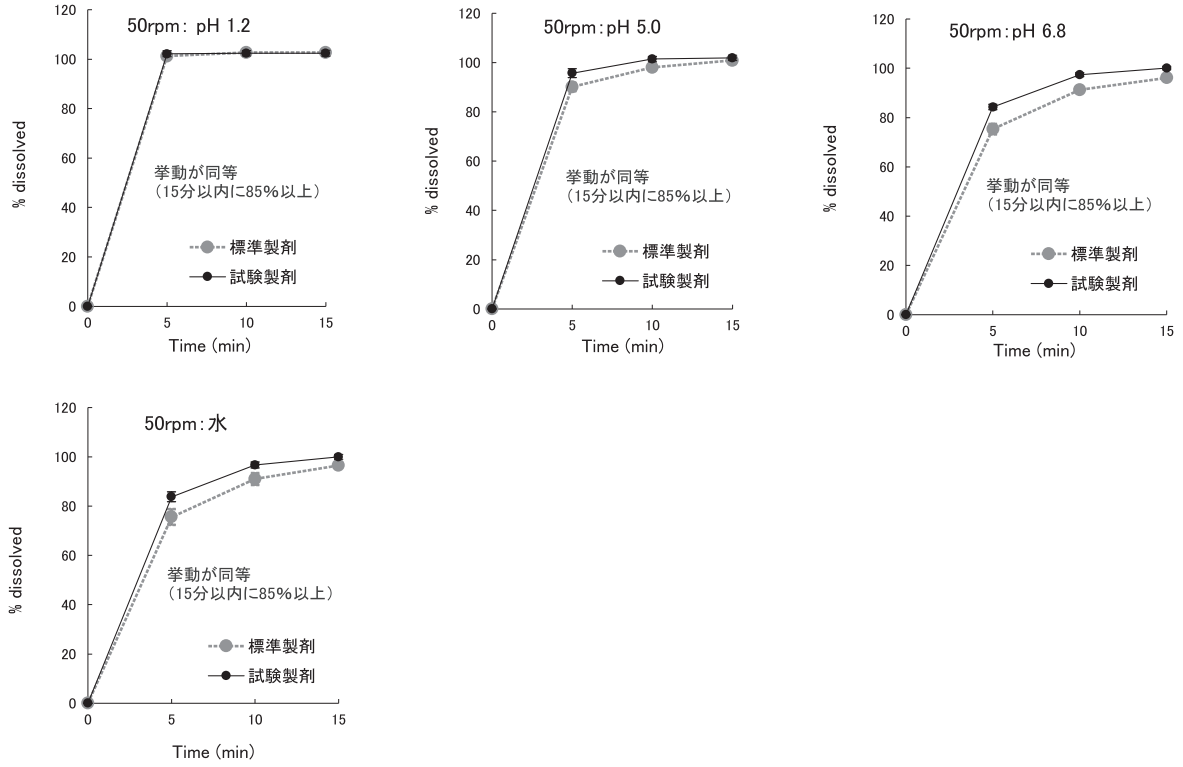


図 1. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	15	102.7	102.4	-0.3
50 rpm	pH 5.0	15	100.9	101.9	1.0
50 rpm	pH 6.8	15	96.1	100.1	4.0
50 rpm	水	15	96.5	100.0	3.5

溶出規格

15 分 85%以上（パドル法，50 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ラモトリギン錠小児用５mg「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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 5 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠小児用 5 mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：15007

添加剤

ラモトリギン錠小児用 5 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分
ラミクタール錠小児用 5 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）．

被験者の選択

本剤は小児に限定して適用される薬剤として開発しているが，被験者の選択にあたっては，溶出試験の 1 つ以上の条件において標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」は見られなかったことから，健康成人男性を被験者として選択した．

ヒト試験

1）ラモトリギン 5 mg を 15 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

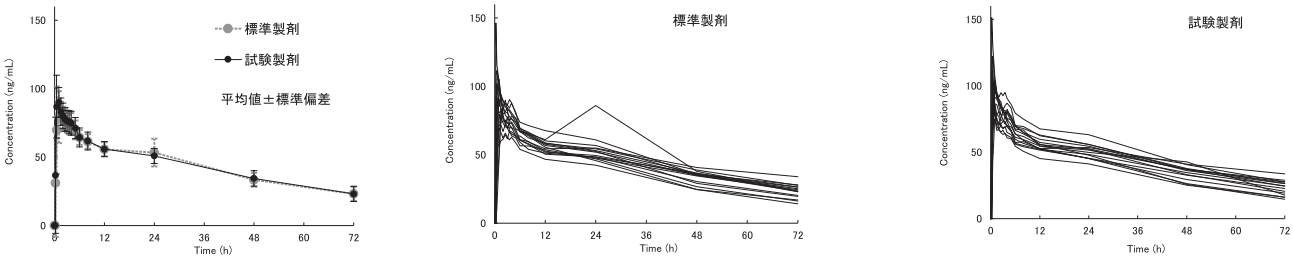


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 5 mg を 16 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

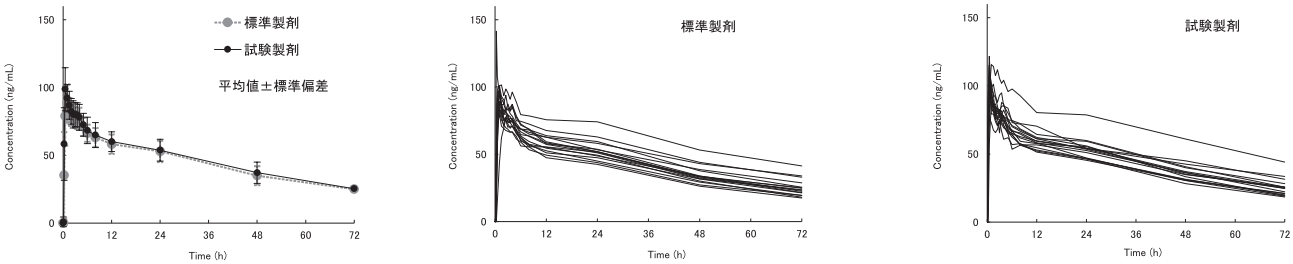


図 2. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		92.910 ± 19.303	98.831 ± 18.725	1.0664（0.9905 ～ 1.1482）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		3159 ± 368	3157 ± 361	0.9988（0.9716 ～ 1.0269）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.183 ± 0.938	0.783 ± 0.339	有意差無 a)
		消失半減期，h	42.81 ± 11.17	43.89 ± 10.84	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		94.704 ± 14.359	102.559 ± 11.856	1.0858（1.0164 ～ 1.1599）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		3254 ± 499	3374 ± 534	1.0366（1.0180 ～ 1.0556）
	（参考資料）	t_{max}，h	0.984 ± 0.504	0.656 ± 0.301	有意差無 a)
		消失半減期，h	44.96 ± 7.97	44.50 ± 9.29	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験（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.

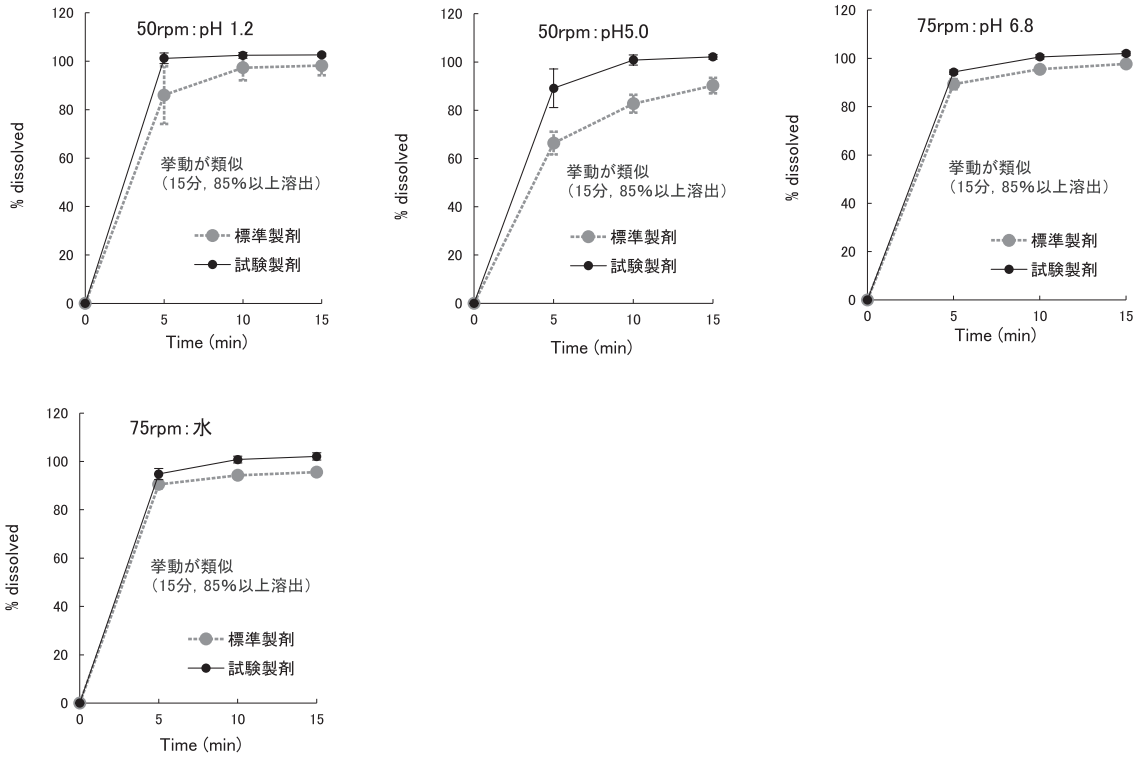


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

15 分 85%以上（パドル法，50 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ラモトリギン錠小児用２mg「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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 2 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠小児用 5 mg「トーワ」（製造販売元：東和薬品株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：LAMY-203

添加剤

ラモトリギン錠小児用 2 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分
ラモトリギン錠小児用 5 mg「トーワ」1 錠中 a)	D-マンニトール，黄色三二酸化鉄，軽質無水ケイ酸，アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物），ステアリン酸マグネシウム，その他 3 成分

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠小児用 5 mg「トーワ」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．ラモトリギン錠小児用 5 mg「トーワ」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は B 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

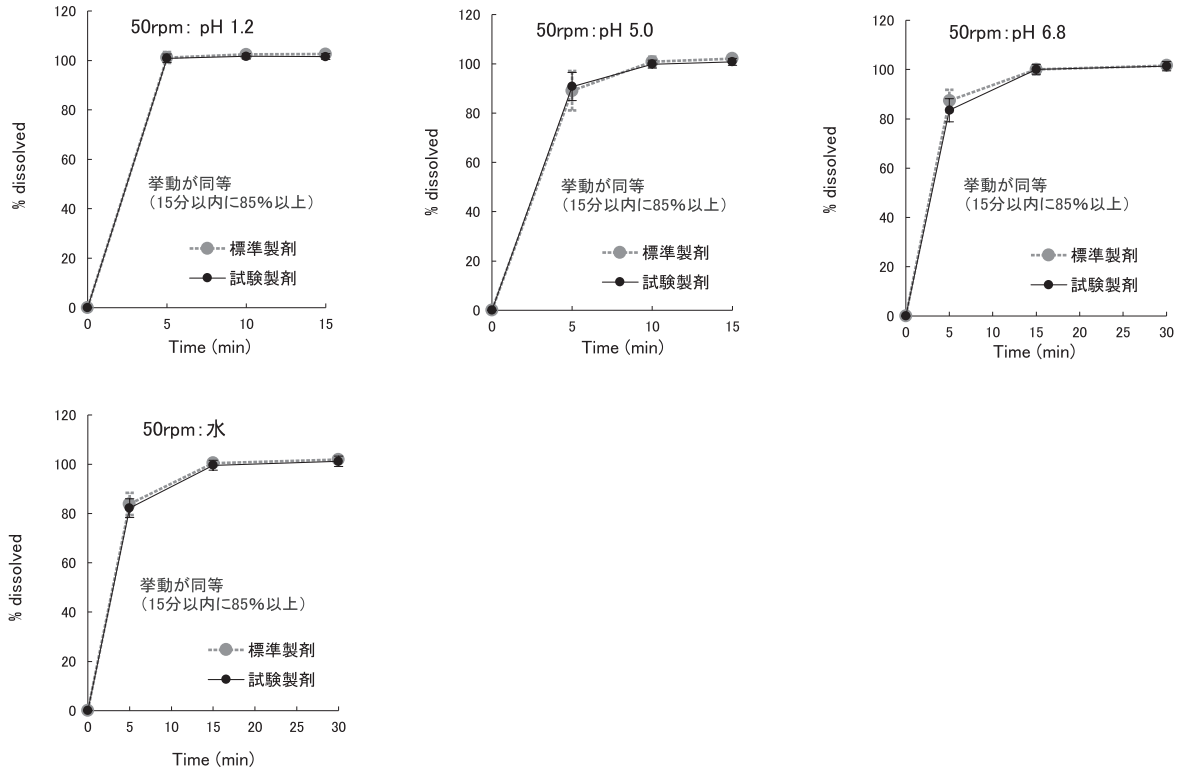


図 1. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	15	102.6	101.6	-1.0
50 rpm	pH 5.0	15	102.1	100.8	-1.3
50 rpm	pH 6.8	15	100.0	100.1	0.1
50 rpm	水	15	100.5	99.6	-0.9

溶出規格

15 分 85%以上（パドル法，50 rpm，水 900 mL）

無断転載禁止

ラモトリギン錠 100 mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 100 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠 100 mg (製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：15052

添加剤

ラモトリギン錠 100 mg「日医工」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，低置換度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，サッカリンナトリウム水和物，ポビドン，香料，ステアリン酸マグネシウム
ラミクタール錠 100 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）ラモトリギン 100 mg を 25 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

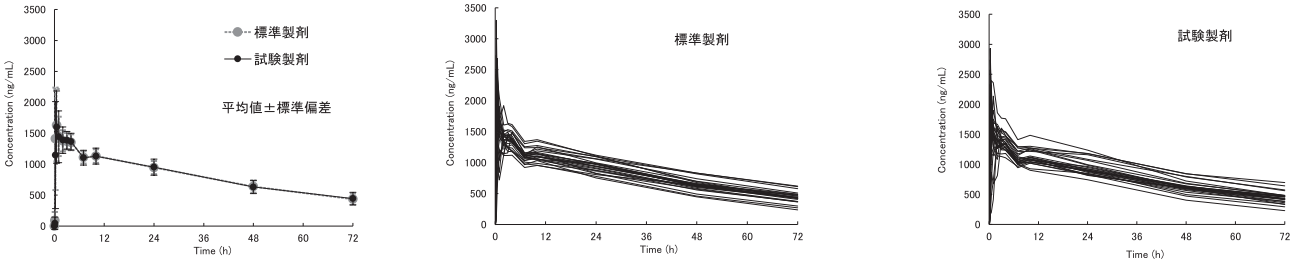


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 100 mg を 24 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

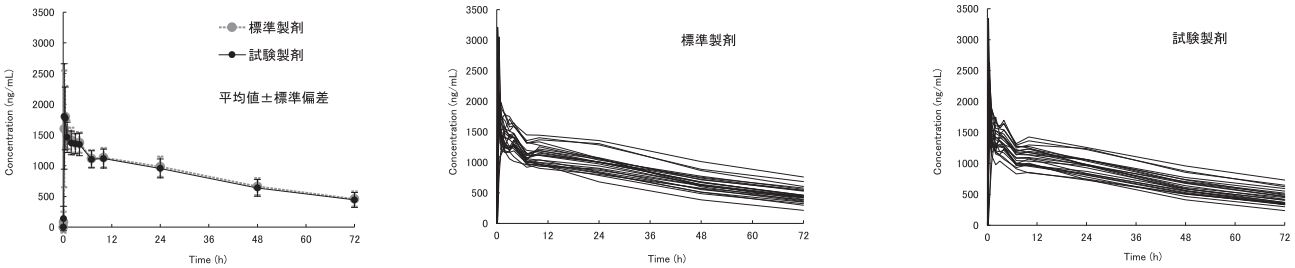


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		1944.4 ± 548.5	1942.4 ± 429.8	1.0083（0.9076 ～ 1.1203）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		58923 ± 6628	58936 ± 7741	0.9975（0.9772 ～ 1.0181）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.20 ± 1.14	1.10 ± 0.92	有意差無 a)
		消失半減期，h	43.75 ± 8.77	44.61 ± 8.84	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		2119.7 ± 529.8	2140.2 ± 489.6	1.0094（0.9087 ～ 1.1214）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		60656 ± 10102	59154 ± 9792	0.9729（0.9554 ～ 0.9907）
	（参考資料）	t_{max}，h	0.89 ± 1.08	0.63 ± 0.69	有意差無 a)
		消失半減期，h	43.97 ± 8.31	43.33 ± 7.87	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験

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.

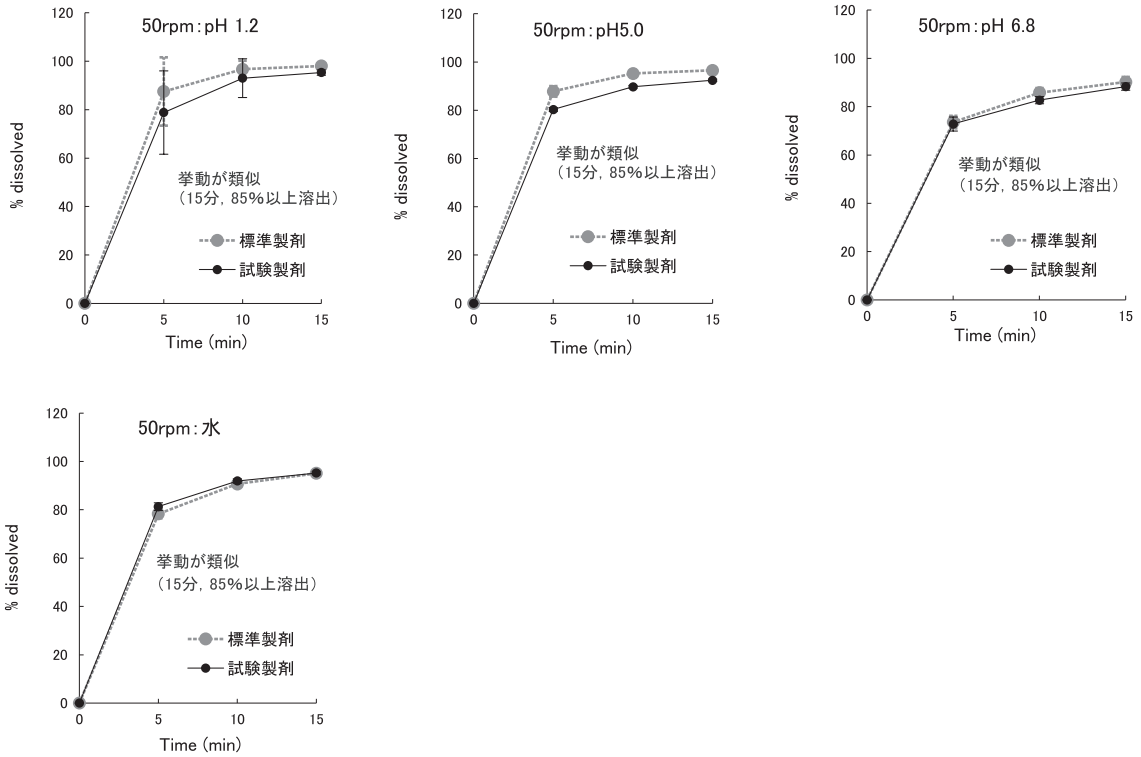


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

試験液に溶出試験第 2 液 900 mL を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行うとき，本品の 30 分間の溶出率は 75%以上である.

無断転載禁止

ラモトリギン錠 25 mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 25 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠 100 mg「日医工」（製造販売元：日医工株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：LAM100T-1

添加剤

ラモトリギン錠 25 mg「日医工」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，低置換度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，サッカリンナトリウム水和物，ポビドン，香料，ステアリン酸マグネシウム
ラモトリギン錠 100 mg「日医工」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，低置換度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，サッカリンナトリウム水和物，ポビドン，香料，ステアリン酸マグネシウム

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠 100 mg「日医工」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発.ラモトリギン錠 100 mg「日医工」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は A 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

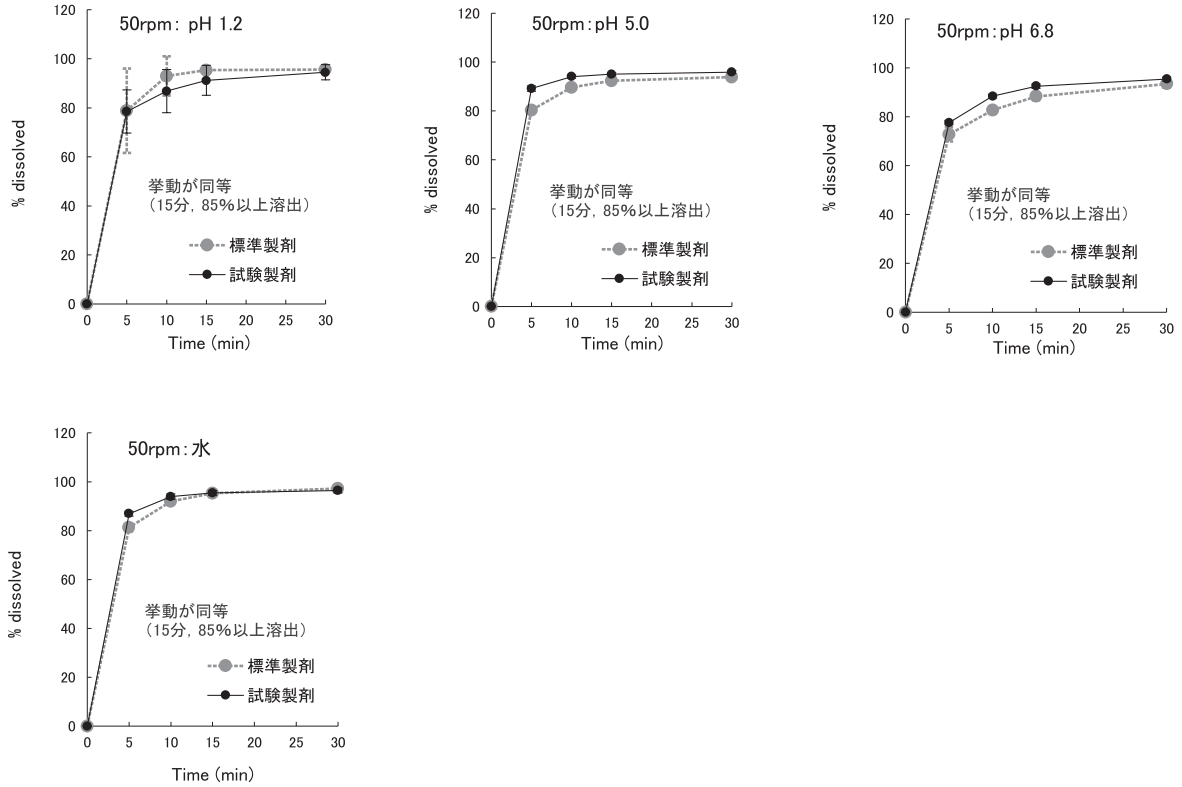


図 1．標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	5	78.8	78.5	-0.3
		10	93.0	86.8	-6.2
		15	95.3	91.2	-4.1
		30	95.6	94.5	-1.1
50 rpm	pH 5.0	5	80.3	89.2	8.9
		10	89.7	94.1	4.4
		15	92.4	95.1	2.7
		30	93.9	95.9	2.0
50 rpm	pH 6.8	5	72.8	77.6	4.8
		10	82.7	88.4	5.7
		15	88.3	92.5	4.2
		30	93.4	95.4	2.0
50 rpm	水	5	81.3	86.9	5.6
		10	91.9	93.9	2.0
		15	95.2	95.4	0.2
		30	97.2	96.4	-0.8

溶出規格

試験液に溶出試験第 2 液 900 mL を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行うとき，本品の 15 分間の溶出率は 75%以上である．

無断転載禁止

ラモトリギン錠小児用５mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 5 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠小児用 5 mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：15055

添加剤

ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，低置換度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，サッカリンナトリウム水和物，ポビドン，香料，ステアリン酸マグネシウム
ラミクタール錠小児用 5 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）．

被験者の選択

本剤は小児に限定して適用される薬剤として開発しているが，被験者の選択にあたっては，溶出試験の 1 つ以上の条件において標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」は見られなかったことから，健康成人男性を被験者として選択した．

ヒト試験

1）ラモトリギン 5 mg を 24 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

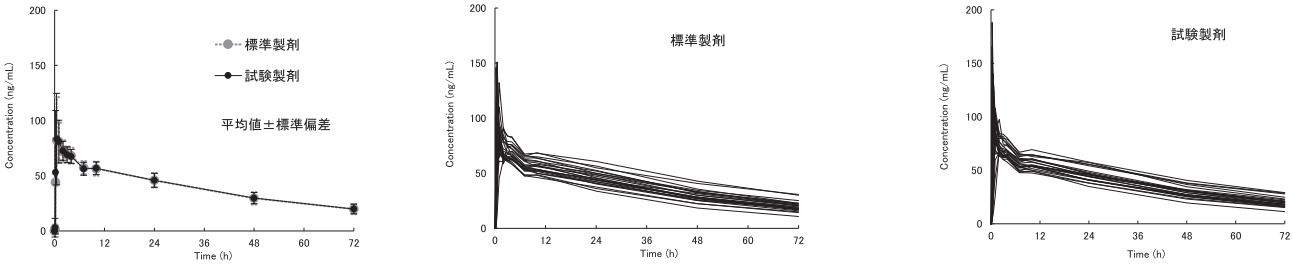


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 5 mg を 24 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

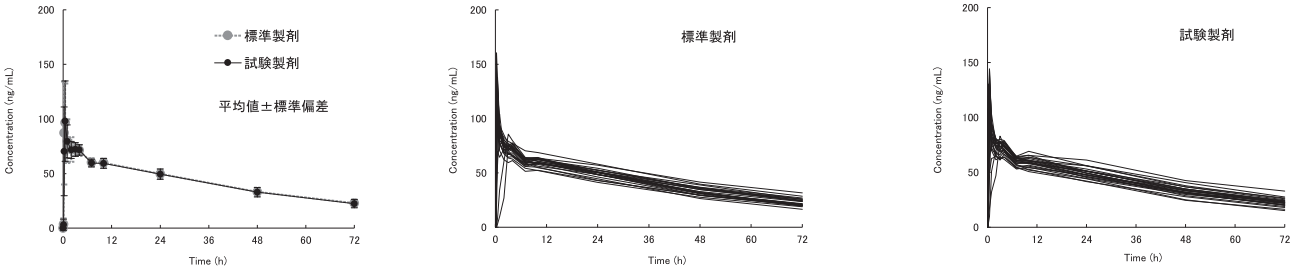


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		102.3 ± 27.2	108.9 ± 30.8	1.0616（0.9339 ～ 1.2069）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		2852 ± 405	2858 ± 392	1.0026（0.9889 ～ 1.0165）
	（参考資料）	t_{max}，h	0.97 ± 0.72	0.84 ± 0.58	有意差無 a)
		消失半減期，h	39.86 ± 5.79	39.91 ± 5.26	—
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		114.1 ± 24.5	110.2 ± 21.3	0.9708（0.8905 ～ 1.0583）
	$AUC_{0\text{-}72h}$，ng·h/mL		3102 ± 259	3077 ± 291	0.991（0.9784 ～ 1.0039）
	（参考資料）	t_{max}，h	0.77 ± 0.79	0.82 ± 0.86	有意差無 a)
		消失半減期，h	42.94 ± 6.05	42.24 ± 4.97	—

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験

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.

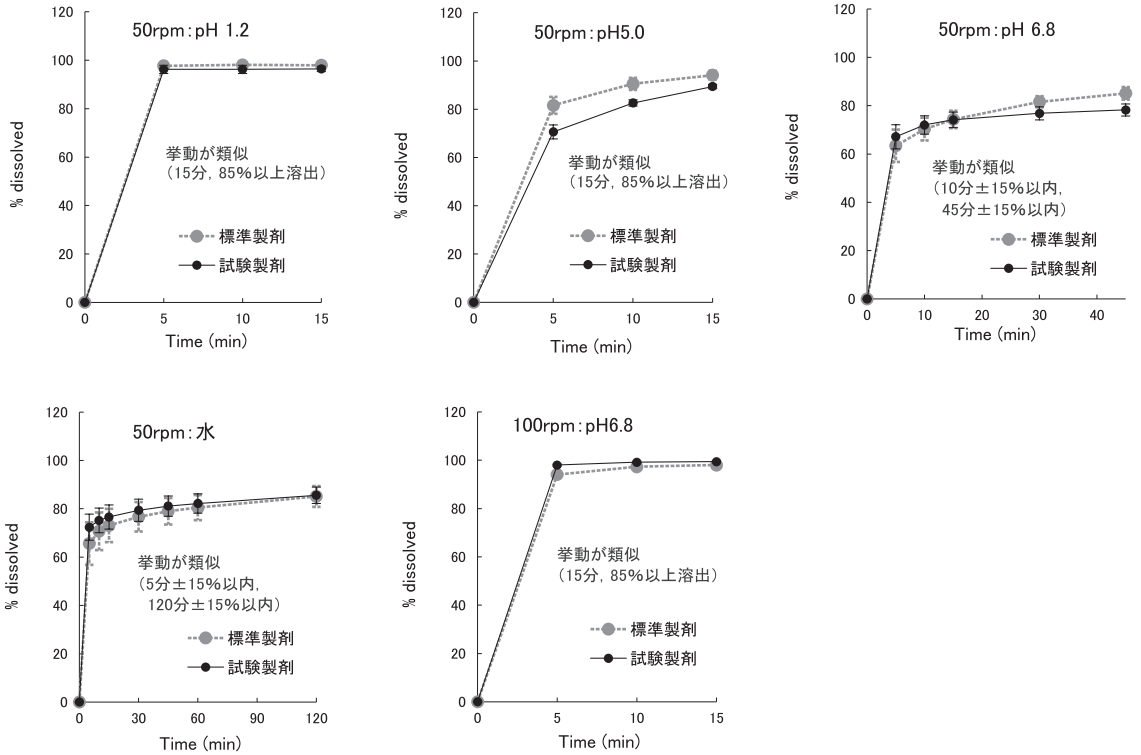


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

試験液に 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）900 mL を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行うとき，本品の 15 分間の溶出率は 80%以上である.

無断転載禁止

ラモトリギン錠小児用２mg「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 2 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」（製造販売元：日医工株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：LAM5T1-5

添加剤

ラモトリギン錠小児用 2 mg「日医工」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，低置換度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，サッカリンナトリウム水和物，ポビドン，香料，ステアリン酸マグネシウム
ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，低置換度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，サッカリンナトリウム水和物，ポビドン，香料，ステアリン酸マグネシウム

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．ラモトリギン錠小児用 5 mg「日医工」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は A 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

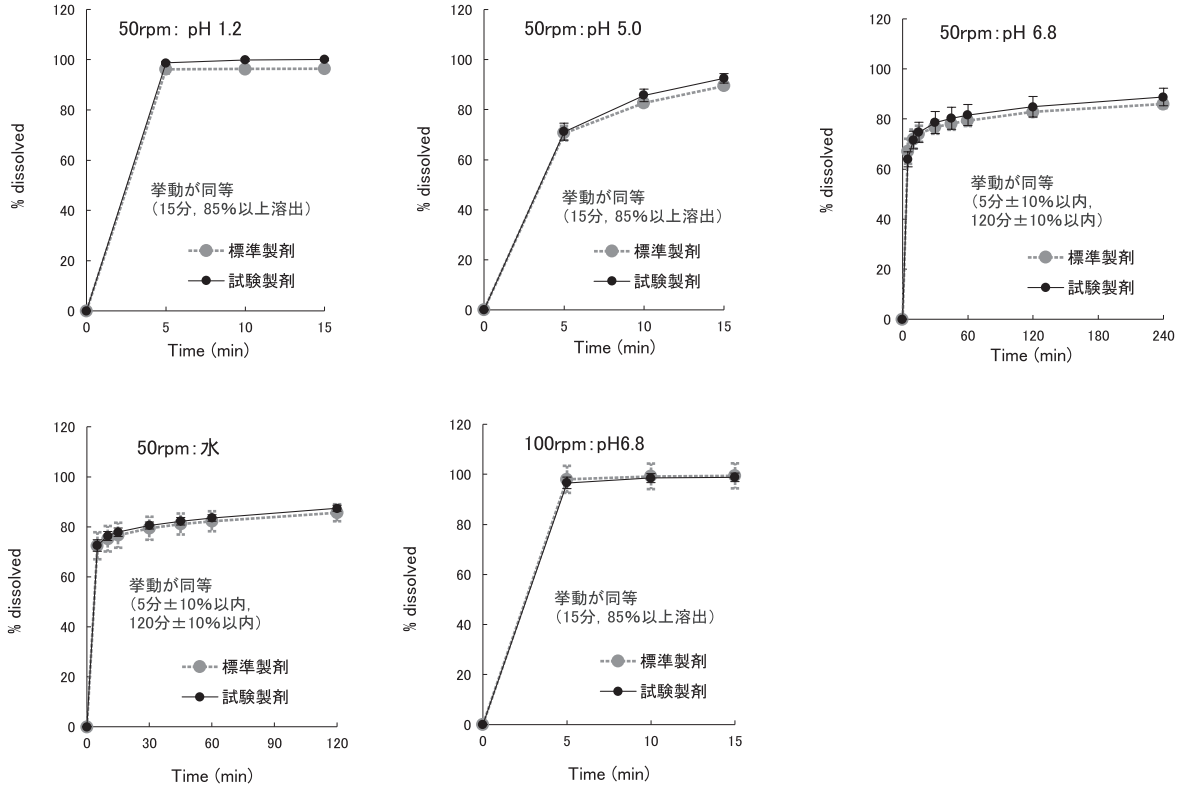


図 1．標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	5	96.2	98.7	2.5
		10	96.3	99.9	3.6
		15	96.4	100.1	3.7
50 rpm	pH 5.0	5	70.6	71.2	0.6
		10	82.6	85.7	3.1
		15	89.4	92.5	3.1
50 rpm	pH 6.8	5	67.1	63.9	-3.2
		10	72.0	71.6	-0.4
		15	74.1	74.7	0.6
		30	76.8	78.6	1.8
		45	78.2	80.3	2.1
		60	79.4	81.6	2.2
		120	82.8	84.9	2.1
		240	86.0	88.8	2.8
50 rpm	水	5	72.4	72.5	0.1
		10	75.2	76.3	1.1
		15	76.6	77.8	1.2
		30	79.4	80.5	1.1
		45	81.1	82.2	1.1
		60	82.2	83.5	1.3
		120	85.6	87.4	1.8
100 rpm	pH 6.8	5	98.0	96.6	-1.4
		10	99.2	98.5	-0.7
		15	99.4	98.8	-0.6

溶出規格

試験液に 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）900 mL を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行うとき，本品の 15 分間の溶出率は 80%以上である．

無断転載禁止

ラモトリギン錠 100 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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 100.0 mg　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラミクタール錠 100 mg（製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　ロット番号：14039

添加剤

ラモトリギン錠 100 mg「JG」1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，ポビドン，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，アセスルファムカリウム，スクラロース，香料
ラミクタール錠 100 mg 1 錠中 b)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，デンプングリコール酸ナトリウム，ポビドン，サッカリンナトリウム水和物，香料，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）ラモトリギン 100 mg を 23 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（そのまま服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

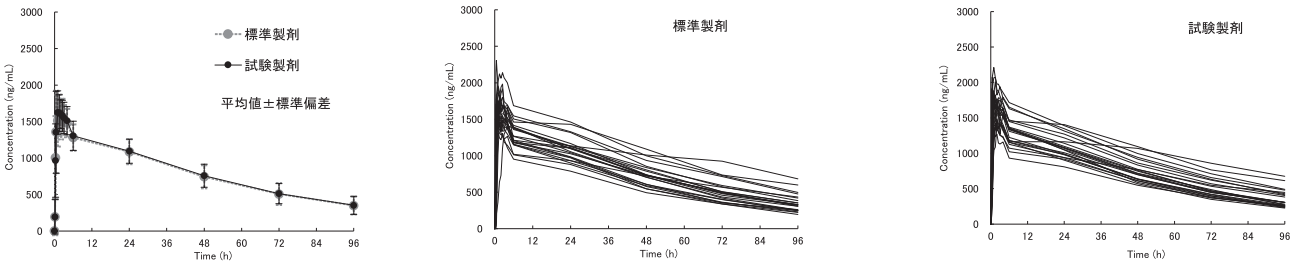


図 1．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

2）ラモトリギン 100 mg を 23 名の健康成人男性に水とともに絶食投与し（咀嚼して服用），血漿中ラモトリギン濃度を測定

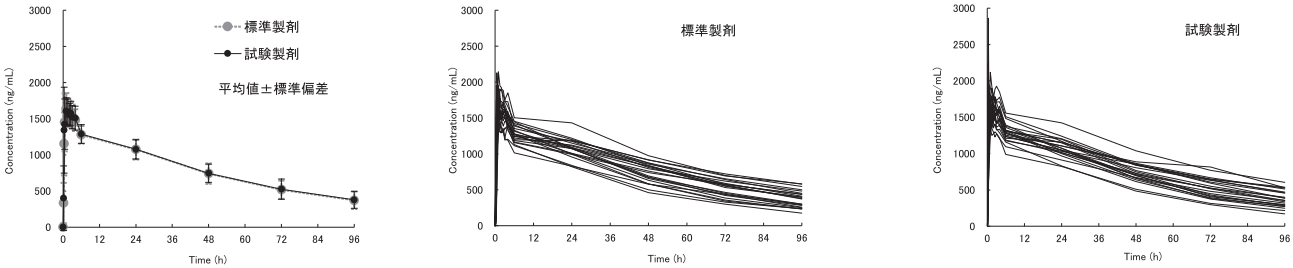


図 2．標準製剤と試験製剤の平均血漿中ラモトリギン濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

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）そのまま水で服用	C_{max}，ng/mL		1741.61 ± 232.46	1761.47 ± 229.76	1.01（0.97 ～ 1.06）
	$AUC_{0\text{-}96h}$，ng·h/mL		76924.95 ± 13728.84	78024.51 ± 13759.65	1.01（1.00 ～ 1.03）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.5 ± 1.0	1.4 ± 0.9	$p<0.05$ a)
		消失半減期，h	45.2 ± 14.5	43.9 ± 10.1	$p<0.05$ a)
2）咀嚼して水で服用	C_{max}，ng/mL		1754.84 ± 208.87	1793.21 ± 316.70	1.01（0.96 ～ 1.07）
	$AUC_{0\text{-}96h}$，ng·h/mL		77360.29 ± 11321.29	77901.28 ± 11011.08	1.01（0.99 ～ 1.02）
	（参考資料）	t_{max}，h	1.2 ± 0.9	1.5 ± 1.1	$p<0.05$ a)
		消失半減期，h	48.1 ± 11.9	49.7 ± 13.2	$p<0.05$ a)

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5%）

溶出試験（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.

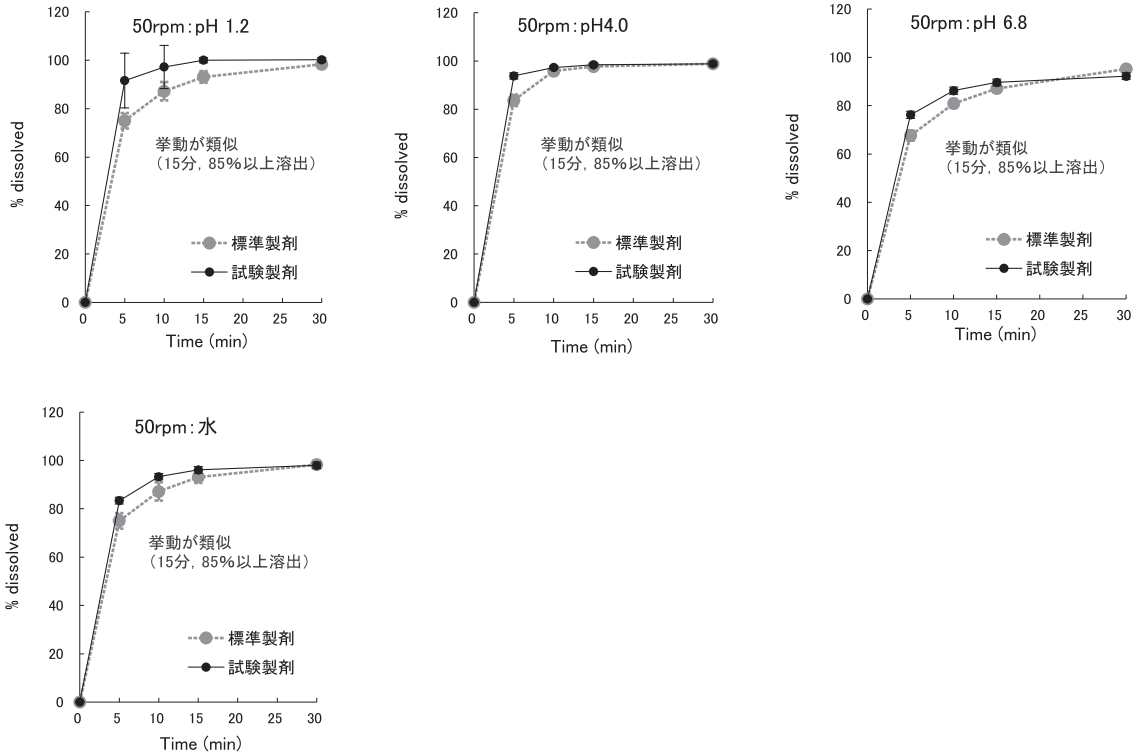


図 3. 標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

溶出規格

15 分間，80%以上（水 900 mL，パドル法，50 rpm）

無断転載禁止

ラモトリギン錠 25 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：2018 年 2 月 15 日

有効成分：ラモトリギン 25.0 mg　　剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）
標準製剤：ラモトリギン錠 100 mg「JG」（製造販売元：日本ジェネリック株式会社）
剤形：素錠（チュアブル・ディスパーシブル錠）　　ロット番号：13J4-031-T1

添加剤

ラモトリギン錠 25 mg「JG」 1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，ポビドン，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，アセスルファムカリウム，スクラロース，香料
ラモトリギン錠 100 mg「JG」 1 錠中 a)	沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，ケイ酸マグネシウムアルミニウム，ポビドン，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，アセスルファムカリウム，スクラロース，香料

a）企業からの回答.

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：ラモトリギン錠 100 mg「JG」を標準製剤とする，含量が異なる製剤として開発．ラモトリギン錠 100 mg「JG」（標準製剤）を基準処方とした場合，本剤の製剤処方は A 水準である．本剤の溶出挙動は標準製剤に対し同等性が認められたことにより，生物学的に同等と判定された.

溶出試験

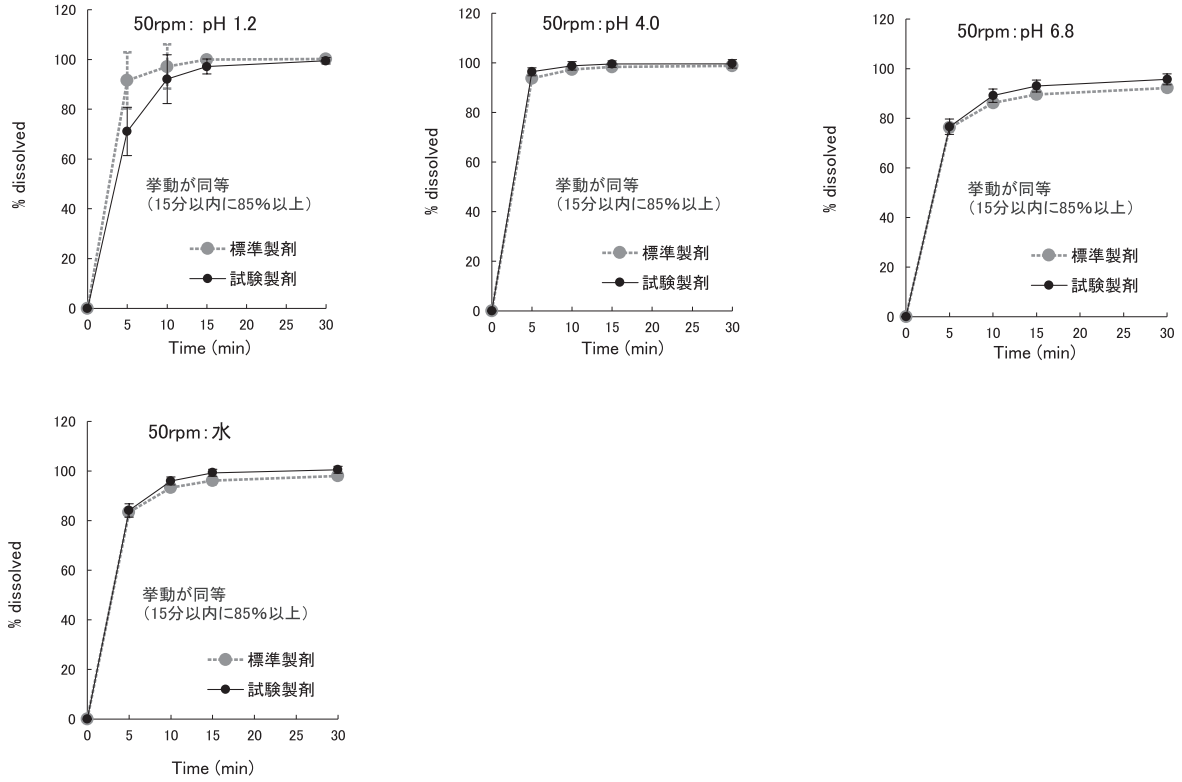


図 1．標準製剤，試験製剤のラモトリギンの溶出挙動（平均値±標準偏差）
溶出試験：パドル法.

無断転載禁止

表 1．平均溶出率の差（パドル法）

回転数	試験液	時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
			標準製剤	試験製剤	
50 rpm	pH 1.2	15	100.0	97.2	-2.8
50 rpm	pH 4.0	15	98.4	99.5	1.1
50 rpm	pH 6.8	15	89.6	93.0	3.4
50 rpm	水	15	96.1	99.3	3.2

溶出規格

15 分間，80％以上（水 900 mL，パドル法，50 rpm）

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2018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 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 2018

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 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 12 巻　第 2 号

2018 年 12 月 17 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

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

スピードアップ!

80%

スマートフォンでジェネリック検索

スマートフォンでもジェネリック医薬品の情報検索ができます。

http://mobile.jga.gr.jp
登録不要
利用料無料

PCサイトでは品質情報概要や添付文書等の取得、各社への資料請求や問合せができる「ジェネリック医薬品情報提供システム」を運営しています。こちらもご利用ください。

http://www.jga.gr.jp GE薬協 検索

「効能効果・供給状況の更新情報」等の情報をいち早くお届けするため、医療関係者の皆様向けにメールマガジンを配信しております。 登録無料

1 一般名、製品名（先発医薬品、ジェネリック医薬品）のどちらでも検索できます。

2 薬価や効能・効果、用法・用量の違いの確認ができます。

3 ジェネリック医薬品に切り替えた場合の差額が計算できます。

JGA
Japan Generic Medicines Association
日本ジェネリック製薬協会

ジェネリックで拓く、医療の未来。

〒103-0023
東京都中央区日本橋本町3-3-4日本橋本町ビル7F

NICHI-IKO

おくすりは日医工

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

2018年10月作成

ジェネリック研究　第十二巻　第二号©
二〇一八年　十二月十七日　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13回学術大会in長崎

大会テーマ

ジェネリック・バイオシミラー時代における最適な薬物療法：市民と産学官の連携にむけて

2019年7月6日（土）～7日（日）

大会長　**佐々木 均**（長崎大学病院　教授・薬剤部長）

会　場　**長崎大学医学部**（坂本キャンパス）**記念講堂・良順会館**
長崎県長崎市坂本1丁目12-4

◎参加費

	正会員	非会員	学　生
事前申込	5,000円	8,000円	無　料 原則、学部学生に限る。 当日は学生証掲示ください。
当日申込	7,000円	10,000円	
懇親会費	5,000円		

運営事務局　**日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第13回学術大会 運営事務局**
株式会社コンベンションリンケージ内
〒812-0016 福岡市博多区博多駅南1-3-6第三博多偕成ビル
TEL：092-437-4188　FAX：092-437-4182　Email：jge13@c-linkage.co.jp

http://www.ge-academy.org/seminar2019.html