第13巻　第1号　2019年6月10日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 13

Number 1　2019

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕
ジェネリック医薬品ポスト80%時代へ向けて　……武藤 正樹
〔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
［特別企画］生物学的同等性試験データの読み方

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13巻 第1号 2019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〕 西澤 健司 3

〔総 説〕

ジェネリック医薬品ポスト80%時代へ向けて 武藤 正樹 5

〔投 稿 総 説〕

医療保険上のジェネリック医薬品使用促進策のこれまで 稲荷 恭三 15

〔情 報 BOX〕

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 26

バルサルタン原薬問題に関する声明文 28

意見書 後発医薬品の添付文書について 30

〔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
［特別企画］生物学的同等性試験データの読み方 33

投稿規定 56

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.13, No.1 2019

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 K.Nishizawa 3

〔Review Article〕

Toward the Period after Achievement of a Generic Market Share of 80% M.Muto 5

〔Submitted Article〕

The Previous Measures Taken by the NHI to Promote the Use of Generics in Japan K.Inari 15

〔Information BOX〕

Basic Concepts for the Conduct of Bioequivalence Studies for Generic Ophthalmic Drugs 26

Statements on the Problem of the Valsartan Drug Substance 28

Written Opinions on the Package Inserts of Generic Drugs 30

〔Addendum〕

Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products
［Special Topic］How to Interpret Bioequivalence Study Data 33

Rules for Contributions 56

© Copyright, 2019 by Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

巻 頭 言

ジェネリック医薬品・バイオシミラーの現状とさらなる使用促進に向けて

少子高齢化が進む我が国では，2010 年頃を境に人口減少局面に入っており，65 歳以上の高齢者数は 2040 年頃まで引き続き増加していくことが予測されている．こうした人口構造の不可避的な変化に対応するため，医療体制の大幅な見通しが進められ，中でも医療の質を下げずに費用を抑制することが可能なジェネリック医薬品・バイオシミラーの使用促進は中心となる政策である．2013 年 4 月，厚生労働省は「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を策定し，さらに 2015 年 6 月の閣議決定「経済財政運営と改革の基本方針 2015」において，2017 年央に数量ベースで特許切れ使用の 70%以上，2018 年度から 2020 年度末までのできるだけ早い時期に 80%以上とするとの数値目標が定められた．診療報酬・調剤報酬や薬価制度における推進策も相まって，医療現場でのジェネリック医薬品の数量シェアは右肩上がりに増加し，現在の数量シェアは 70%を超えており，数量シェア 80%に向けた大きな流れは引き続き加速していると考えられる．

一方，バイオシミラーについては 2009 年に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が発表され，開発のための規制環境整備が図られたが，現状のシェアは低く，さらなる施策の必要性が叫ばれている．我が国では，2019 年 3 月現在，hGH，EPO，G-CSF，インフリキシマブ，エタネルセプト及びインスリングラルギン等について 9 種（16 品目）のバイオシミラーが薬事承認を受け，販売されている．このうち，EPO や G-CSF は疾患そのものの治療薬ではなく，補助的治療薬で使用期間が短期となることもあって比較的使用が進んでいるが，規格が揃っていないことなど課題も挙げられている．また，hGH やインフリキシマブは，公費医療や高額療養費対象のため使用インセンティブが低く，十分な使用促進には至っていない．今後，バイオシミラーをさらに使用促進させるためには，開発企業側では規制，特許，インフラ整備等の課題を解決する必要があるが，医療現場では我が国独自の保険医療制度におけるインセンティブと患者，医師の不安の払拭に向けた取り組みが必要と思われる．

一方，海外に目を向けてみると，フォーミュラリが患者に対して最も有効で経済的な医薬品使用の方針として広く用いられている．このフォーミュラリは，「医療機関における患者に対して最も有効で経済的な医薬品の使用指針」と定義され，標準薬物治療の推進，ジェネリック医薬品の有効活用，医薬品による医療事故防止，医薬品購入費の削減などに寄与すると考えられており，国内からも各施設の取り組みが報告されるようになってきた．今後は，地域包括ケアでのフォーミュラリの活用や，国民健康保険や社会保険でのフォーミュラリの作成等も含め，我が国でこれに基づく薬剤選択が普及すれば，有効で安全なジェネリック医薬品・バイオシミラーのこれまで以上の使用促進に貢献することが期待される．

最後に，我が国は薬剤費の伸びが大きい反面，先進国の中でもジェネリック医薬品・バイオシミラーの使用が遅れており，医療費抑制の観点からも，その使用促進が喫緊の課題である．今こそ，我々はこの点を再認識し，積極的かつ継続的に取り組んでいく必要があると思われる．

2019 年 5 月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
東邦大学医療センター大森病院薬剤部・部長
西 澤 健 司

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

（2019 年 6 月現在）

代表理事	武藤　正樹	国際医療福祉大学大学院教授（医療福祉経営専攻・医学研究科公衆衛生学専攻）
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，50 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	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
	上野　和行	臨床薬学，品質評価，TDM
	漆畑　　稔	保険薬局，適正使用
	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
	陳　　惠一	薬剤師，米国医療，医療経済
	村田　正弘	保険薬局，適正使用　（50 音順）
編集アドバイザー	花田　和彦	
	陸　　寿一	（50 音順）

無断転載禁止

〔総　　説〕

ジェネリック医薬品ポスト80%時代へ向けて

Toward the Period after Achievement of a Generic Market Share of 80%

武藤 正樹　Masaki Muto

国際医療福祉大学大学院教授
（日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事）

Summary：This review examined policies regarding generic drugs after 2000, including targets for volume, quality/stable supply, and the medical service fee system and others. The target volume share of 80% is expected to be achieved by 2020 through these policies. In addition, a new target for the period after achievement of a market share of 80% was also discussed.

Key words：generic drugs, period after achieving a generic market share of 80%, sales share target

要旨：2000年以降のジェネリック医薬品の数量目標，品質・安定供給，診療報酬制度等に関する政策をレビューした．こうした政策により2020年までに80%数量目標は達成されそうだ．さらにポスト80%時代の新たな目標について考察した．

キーワード：ジェネリック医薬品，ポスト80%時代，金額シェア目標

はじめに

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップに掲げられたジェネリック医薬品の数量シェア目標，2020年9月までに80%は，当初の予定を前倒しして達成される見込みだ．本稿では2000年以降のジェネリック医薬品使用促進策について振り返り，その先のポスト80%時代を展望してみよう．

* 〒107-8402　東京都港区赤坂4-1-26
TEL：03-5574-3900　FAX：03-5574-3928
E-mail：mutoma@iuhw.ac.jp

［筆者略歴］

・学歴
1974年　3月　新潟大学医学部卒業
1978年　3月　新潟大学大学院医科研究科修了

・職歴
1978年　4月　国立横浜病院にて外科医師として勤務，同病院在籍中1986～88年までニューヨーク州立大学家庭医療学科に留学
1988年　4月　厚生省関東信越地方医務局指導課長
1990年　6月　国立療養所村松病院副院長
1994年　4月　国立医療・病院管理研究所医療政策研究部長
1995年　6月　国立長野病院副院長
2006年　4月　国際医療福祉大学三田病院副院長・国際医療福祉総合研究所長・同大学大学院教授
2012年　4月　中央社会保険医療協議会入院医療分科会座長

・学位
医学博士

・研究分野
医療経営管理分野，医学研究科公衆衛生学分野

・所属学会
日本医療マネジメント学会副理事長，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事，医療材料マネジメント研究会代表幹事，日本医療福祉建築協会副会長，日本外科学会会員

無断転載禁止

1．ジェネリック医薬品数量目標のこれまでの経緯

(1) 数量シェア 30%目標

まずジェネリック医薬品の使用促進政策における数値目標政策の，これまでの経緯を振り返ってみよう．最初にジェネリック医薬品普及の数値目標を掲げたのは，2007 年の閣議決定「経済財政改革の基本方針 2007」においてである．このときに初めて「2012 年度までに後発医薬品の数量シェアを 30%以上とする」という数値目標を提示した．目標を掲げた年の 2007 年 9 月時点における数量シェアの実績は 18.7%に過ぎず，欧米諸国に比べ低い水準にとどまっていたからだ．この時の数量シェアには以下の指標が用いられている．指標は分子を「後発医薬品の数量」，分母を「全医療用医薬品の数量」として算出している．この後，2012 年に数量指標の定義が変更されるので，この指標のことは便宜的に旧指標と呼ぶことにする．

なお，2007 年に財政制度等審議会財政構造改革部会に提出された「後発医薬品にかかる粗い機械的試算」では，後発品のある先発医薬品の全てを後発医薬品に置き換えた場合，約 1.3 兆円分の医療費抑制が見込まれることも示された．医療費の年間の自然増はおよそ 1 兆円といわれており，医療費の毎年の自然増 1 兆円に匹敵する削減額として注目された．

(2) 数量シェア 60%目標

しかし，30%目標の目標年である 2012 年 9 月の薬価調査（厚生労働省）では，後発医薬品の数量シェアは 22.8%にとどまり，その 30%目標は達成されなかった．このため，続く政府・与党社会保障改革本部による「社会保障・税一体改革大綱（2012 年 2 月 17 日閣議決定)」では，その着実な実施のために「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」（以下，ロードマップ）を作成することが記載された．

このロードマップの新たな目標値は「2018 年 3 月末までに数量シェア 60%以上」とされ，2013 年度から 5 年間でシェア拡大を目指すこととした．なお，このロードマップから数量シェアの算定式が変更になり，以下の新指標となった．新指標では分母を旧指標の「全医療用医薬品の数量」から後発医薬品のない先発医薬品が除外され，「後発医薬品がある先発医薬品の数量＋後発医薬品の数量」とされた．新指標とした理由は「国際的な比較を容易にするため」という．

(3) 数量シェア 80%目標

ところが，2012 年 2 月に定めた 2018 年 3 月末までの 60%目標は，3 年後の 2015 年に早々に次なる目標に変更される．政府は 2015 年 6 月の「経済財政運営と改革の基本方針 2015」（以下，骨太の方針 2015 年）の閣議決定によって，「2018 年から 2020 年度末までの間のなるべく早い時期に数量シェアを 80%以上とする」という目標を設定する．なお，2015 年 9 月薬価調査によれば，2015 年の数量シェアは 56.2%であった．

次に，骨太の方針 2015 年の 80%目標の決定経緯について少し詳しく見ていこう．骨太の方針 2015 年により，上記のように従来の 2018 年 3 月末までの 60%目標を，計画期間の途中である 2015 年に急遽，目標値を 80%へと引き上げ，しかも新目標の目標年も 2020 年度末へと前倒しで決定された．その決定過程を骨太の方針に関連して行われた行政改革推進会議の議論の中に見ていこう．

行政改革推進会議は内閣総理大臣が議長を務める会議で，我が国の歳出改革に関する重要な政策課題を議論することとされている．その下部組織にあたる「歳出改革ワーキンググループ」で，「医薬品にかかる国民負担の軽減（後発医薬品の使用促進等）中間とりまとめ」が議論され，2015 年 6 月に発表された．このワーキンググループには筆者も参加した経緯もあるので，この間の議論を振り返ってみよう．

実はジェネリック医薬品 80%目標については，その年 6 月の骨太の方針 2015 年作成へ向けて，2015 年の年明けから議論されていた．それまでにも 60%目標はあくまでも通過点であるという認識は共有されていたので，当然ポスト 60%が議論の的になった．このときポスト 60%の次は 80%を目標とするのは自然の流れだった．しかしその目標年次をいつにするかで議論が分かれた．財務省側はかなり早い時期から後発医薬品企業に直接接触して 3 年後の 2018 年に 80%の可能性を探っていたようだ．理由は当時の安倍政権が掲げていた 2020 年に基礎的財政収支（プライマリーバランス）黒字化の財政目標を意識していたのであろう．また後述するように，2014 年診療報酬改定でジェネリック医薬品使用促進策に大きくアクセルを踏み込み，2013 年 9

無断転載禁止

月の後発医薬品数量シェア 46.9%が改定年の 2014 年 9 月には 56.2%へと 9.3%も伸びた．この急速な伸びが目標前倒し論に弾みをつけることになった．

このため筆者も参加した歳出改革ワーキンググループでも，事務局（財務省）側は達成時期を 2018 年に前倒しした上で 80%への目標引き上げを主張した．一方，厚労省側は後発品メーカーの供給能力を考慮すべきとの考えを示し，目標年次の前倒しに難色を示した．ワーキンググループのヒアリングでも後発品メーカー側は，「2018 年に 80%ではとても供給が間に合わない」という以下の主張を展開した．「医薬品の場合，他の製造業と異なり製造販売承認制度があるため，思い立ってすぐ供給ができるわけではない．自社生産であれば，工場適地の選定から始まり建物が出来るまで 2〜3 年，製造設備を入れて，供給開始まで 5〜6 年かかる」．厚労省側もこれに同調し「80%までの供給を行うには 2022 年」という主張がなされた．

これに対して筆者らは「先発メーカーの長期収載品ラインを使ってオーソライズド・ジェネリックを生産してはどうか？　あるいはすでに後発品メーカーには長期収載品を先発メーカーから受託製造しているラインがある．それを使えばよいのではないか．それであれば製薬メーカーがまったくの更地から新工場を立ち上げることで目標年限を先送りする理由にはならないのではないか？　2020 年を 80%の目標年としてはどうか？」と投げかけた．

財務省側の達成年次 2018 年と厚労省・企業側の 2022 年の間で綱引きが行われたが，その後の経済財政諮問会議の議論を経て，結果は 2018 年度から 2020 年度末までに 80%という決着を見た．そして骨太の方針 2015 年では「後発医薬品に係る数量シェアの目標値については，2017 年央に 70%以上とするとともに，2018 年度から 2020 年度末までの間のなるべく早い時期に 80%以上とする．2017 年央において，その時点の進捗評価を踏まえて，80%以上の目標の達成時期を具体的に決定する」こととなった．そしてこれに基づいて 2017 年 5 月に開かれた政府の経済財政諮問会議で，当時の塩崎厚労大臣が「2020 年 9 月までに 80%以上達成」と目標年限を決定した．

2. ジェネリック医薬品使用促進のロードマップ

次に，目標値の設定と同時並行で行われたジェネリック医薬品普及施策の経緯について見ていこう．

(1) 後発医薬品の使用促進政策のアクションプログラム

前述のように 2007 年，政府は「経済財政改革の基本方針 2007」で 2012 年までに数量シェア 30%以上にするという目標値を初めて設定した．そしてその目標の達成に向けた工程表である「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」（以下，アクションプログラム）を公表する．具体的には，①安定供給等に関する事項，②品質確保に関する事項，③後発医薬品メーカーによる情報提供に関する事項，④使用促進に係る環境整備に関する事項，⑤医療保険制度上の事項，以上の 5 つの分野についてそれぞれ詳細な実施計画を策定した．

このアクションプログラムが策定された時点では，後発医薬品の供給体制および提供体制のいずれにおいても多くの課題を抱えていた．このため後発医薬品の使用促進政策の成果を期待できる段階ではなかったと考えられる．このプログラムが公表された後に，日本医師会のシンクタンクである日本医師会総合政策研究機構は「後発医薬品の使用状況に関する調査（日医総研ワーキングペーパー）」を発表し，「供給体制の問題」や「副作用」が，医師らが後発医薬品の使用を中止した主な根拠だったと報告し，後発医薬品の使用に対し医師が不信感を募らせている実態をアンケート調査により示している．

後発医薬品の製造や流通を担う企業で構成する医薬工業協議会（現在の日本ジェネリック製薬協会）も，この不信感を払拭するため当時の澤井会長をリーダーとした「信頼性向上プロジェクト」の発足を 2007 年 8 月に発表した．その中で，「後発医薬品産業の発展に向け，供給側の主要課題は後発医薬品とその供給体制に対する信頼獲得にある」と述べている．

(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

先述したようにアクションプログラムで定めた後発医薬品の数量シェア目標 30%が未達に終わったことを受けて，次の使用促進プログラムが策定される．それが「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」（以下，ロードマップ）で，社会保障・税一体改革大綱（2012 年 2 月 17 日閣議決定）

無断転載禁止

の中で決定され，2013 年 4 月からスタートする．

ロードマップもアクションプログラムの政策課題を引き継いでいる．とりわけ，①後発医薬品の安定供給と，②品質に対する信頼性の確保がその中心に位置づけられ，具体的な取り組みを展開した．これまでの対策に加え，品切れ状況把握のための保険薬局等へのモニタリング，業界団体での供給ガイドラインの作成と各企業の安定供給マニュアルの作成，あるいは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を関係団体と検討するなど，供給を行う後発医薬品の業界団体とともに安定した供給体制づくりに重点を置いた．また，後発医薬品の信頼性確保のための情報発信においてはインターネット等を活用してジェネリック医薬品の情報提供システムづくりを実施し，国民や患者，医療従事者との情報格差の是正に取り掛かるとした．当時の日本ジェネリック医薬品学会も「ジェネリック医薬品情報検索システム」や「患者さんの薬箱」を通じて，情報提供に貢献した．

また，このロードマップを受けて日本ジェネリック製薬協会では信頼性向上プロジェクト検討委員会において，「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」の作成や「安定供給マニュアル」の整備に取り掛かった．

(3) 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業

上記の 2013 年からスタートした後発医薬品使用促進ロードマップについて，その目標達成状況や関係者の取り組み状況をモニタリングし，その結果を踏まえて必要な促進策を検討するために，2014 年から厚生労働省医政局経済課が民間のシンクタンクに委託した事業「後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業」をスタートさせた．本事業の検討委員会には，日本医師会，日本薬剤師会，日本病院薬剤師会，日本ジェネリック製薬協会，日本製薬団体連合会，日本医薬品卸売業連合会，健康保険組合連合会，学識経験者などのメンバーが参加し，筆者が座長を務め，毎年開催され報告書を提出し現在に至っている．

この検討委員会ではロードマップの対応状況について，後発医薬品メーカーや都道府県，国の対応状況に関する関係者調査を行っている．具体的には業界団体に対するヒアリング調査，医療機関・保険薬局に対するアンケート調査，保険者・卸業者へのヒアリング調査等を行っている．またこれに加えて後発医薬品の数量シェア等の把握・推計なども行っている．

そして具体的な調査項目としては以下の 4 つの領域について行っている．①安定供給，②品質に対する信頼性の確保，③情報提供の方策，④使用促進に関わる環境整備，⑤医療保険制度上の事項など．①の安定供給については，前項で述べた日本ジェネリック製薬協会の「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」の作成状況や後発医薬品メーカーの「安定供給マニュアル」の整備状況，医療機関における後発医薬品の品切れ状況をモニターしている．②の品質に対する信頼性の確保では，後述するジェネリック医薬品品質情報検討会の継続，都道府県協議会による研修事業の実施，メーカーの取り組みとしては海外製剤や原薬の製造所に対する品質管理の専門的な人材活用，③情報提供の方策としては，市区町村または保健所単位レベルでのジェネリック医薬品使用推進協議会の活用，汎用後発医薬品リストの作成，メーカーの取り組みとしての後発医薬品情報提供の在り方，④使用促進に関わる環境整備では，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，保険者努力支援事業など，⑤医療保険制度上の事項としては，診療報酬上の使用促進策についてなど．

ロードマップのような目標値設定型の政策は，その後のモニタリングやフォローアップが重要である．本事業の検討委員会を通じて関係者が集まり，ロードマップの実施状況チェックを毎年行うことの意義は大きい．本ロードマップ検証検討事業は 2020 年度の 80％目標を期して一段落するが，ポスト 80％時代においても新たなロードマップの策定とそのモニタリング事業は継続して行うべきと考える．

(4) ジェネリック医薬品品質情報検討会

後発薬品に対する国民の安心・信頼の向上という観点では，後発医薬品に対する国民の安心感・信頼感を高めていく方策として，2008 年に国立医薬品食品衛生研究所に「ジェネリック医薬品品質情報検討会」（以下，検討会）が設置され，後発医薬品の品質に関する学術的な評価を速め，医薬品の試験検査を連動させた一元的な品質確保の取り組みを推進するとしている．この検討会は日本医師会，日本薬剤師会，日本歯科医師会，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会など学術団体，学識経験者

無断転載禁止

より構成され，座長は国立医薬品食品衛生研究所長が努めていて，以下の活動を行っている．筆者もこの検討会委員メンバーの一員である．

検討会では，ジェネリック医薬品に問題ありとされた学会発表や公表論文，及び医薬品医療機器総合機構の薬相談窓口の相談内容から，ジェネリック医薬品の品質に対する懸念を示した情報を収集している．これらの集められた情報のうち学術的な課題となるものを検討会の中で選定し，必要に応じて国立医薬品食品衛生研究所と地方衛生研究所からなる製剤ワーキンググループにより製剤評価試験を実施している．その得られた試験検討結果を厚生労働省に報告後，国立医薬品食品衛生研究所及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載し広く公表している．

これまでジェネリック医薬品品質情報検討会は，2008年7月より2019年1月までの約10年間に，年間およそ2回のペースで開催し，これまでに21回を数えている．この検討会で取り扱われた成分はおよそ100成分で，溶出試験や純度試験等で再検証を行っている．また本事業は都道府県が行う一斉監査とも連動している．一斉監査とは，都道府県において後発医薬品の品質確保のため，後発医薬品メーカー等に都道府県薬務課が立ち入り検査を行い，医薬品の製造と品質管理に関する国際基準（GMP）の指導を行うとともに，品質確認のために各都道府県の地方衛生試験所において試験検査を実施するものであり，年間400品目程度を実施している．

上記のジェネリック医薬品品質情報検討会と一斉監査により得られた後発医薬品情報は，「医療用医薬品最新品質情報集（通称ブルーブック）」に掲載されている．

これはジェネリック医薬品ばかりではなく先発品についても当てはまることだが，医薬品の品質の絶えざるモニタリングは，医薬品が工業製品である限り製造販売後においても不断に行うことが必要だ．

3．診療報酬制度を通じた後発医薬品の使用促進政策

政府は，公定価格制度である診療報酬制度・調剤報酬制度を活用し，後発医薬品の使用促進を誘導してきた．ジェネリック医薬品については，2002年から後発医薬品の使用促進を関連づけた診療報酬改定が本格化した．2002年改定では後発医薬品を含む処方に対して，後発医薬品を調剤した場合に，1調剤あたり2点を加算とした．

2006年改定では，処方せん様式を見直し，保険医が後発医薬品に変更が可能と判断した場合に署名等をするような様式に変更した．2008年には処方せん様式の2回目の見直しを行い，従来の処方せん様式を，後発医薬品に変更が不可能と判断した場合に保険医が署名等する様式に変更した．さらに同年，保険薬局の調剤基本料における後発医薬品調剤体制加算を導入し，後発医薬品の調剤率が当時の政府目標である30％以上の時に，保険薬局に対する調剤報酬を増額した．同改定では保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則等の改正も行われ，後発医薬品の備蓄体制整備と調剤に必要な体制の整備，患者に対し後発医薬品の適切な説明と調剤をすることを努力義務とした．

2010年の報酬改定においては，後発医薬品使用体制加算が設けられた．これは医療機関内の薬事委員会等において後発医薬品の採用を決定する体制づくりなどいくつかの条件を満たし，後発医薬品の採用品目数の割合が20％以上の医療機関においては，入院患者に対する入院基本料に新たな診療報酬の加算を認めるというものだった．

続く2012年の改定においては，お薬手帳などで患者の服薬履歴を管理することに対する診療報酬である「薬剤服用歴管理指導料」において，後発医薬品に関する情報提供が新たな算定条件として追加された．保険薬局においては後発医薬品調剤体制加算において，後発医薬品の調剤数量割合が引き上げられるとともに加算点数が見直された．

医療機関に対しては，医師が後発品のある医薬品について一般名処方を行った場合に，診療報酬の加算を認める「一般名処方加算」が新設された．この加算は，有効成分が同一であればどの後発医薬品の処方も可能にする制度である．

2014年改定は，2013年からスタートした2018年度末までに後発医薬品数量シェア60％を目指すロードマップの発表を受けて，ジェネリック医薬品使用促進においては画期的な改定年となった．2014年改定において特筆すべきは，急性期病院向けの入院患者に対する診療報酬であるDPC／PDPS制度において機能評価係数Ⅱに「後発医薬品指数」が新設されたことである．この指数は，後発医薬品の数量ベースの使用割合に応じて指数が増加する設定で，当時は後発医薬品の使用割合が60％の場合を

無断転載禁止

上限として，60%を達成するまでその指数に応じて診療報酬のボーナスを与えた．この後発医薬品指数のおかげでDPC／PDPS医療機関では，競ってジェネリック医薬品導入を図ることになった．こうした診療報酬による誘導のおかげもあり，前述したように改定前年の2013年9月の後発医薬品数量シェア46.9%は，改定後の2014年9月には56.2%へと一挙に9.3%と大幅に伸びた．

2016年改定では，2015年の骨太の方針で「後発医薬品に係る数量シェアの目標値については，2017年央に70%以上とするとともに，2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上とする」ことを受けて，それまでの60%目標から70%目標への変更がなされた．これにより保険薬局向けの後発医薬品調剤体制加算もそれまでの目標60%から70%目標へと変更され，70%プラスマイナス5%，すなわち65%，70%，75%の3段階へと調剤数量割合が引き上げられた．また同様にDPC／PDPSの後発医薬品指数の目標値も60%から70%に引き上げられた．

また診療所の外来における外来後発医薬品使用体制加算が，処方料に対して後発医薬品シェア60%，70%以上の2段階で導入された．そして一般名処方加算も増点された．

2018年改定では，先の骨太の方針2015年による2020年度末までに80%以上の政府目標に従って，後発医薬品調剤体制加算が80%プラスマイナス5%，すなわち75%，80%，85%の3段階となり，それぞれの段階に応じて加算が設定された．同時に後発医薬品調剤シェアが20%以下の保険薬局に対しては減算も導入された．またDPC／PDPSの機能評価係数Ⅱの後発医薬品指数は，入院における後発医薬品普及の役割をほぼ終えたということで，機能評価係数Ⅰに移動となり，入院外来をカバーする指標となった．また一般名処方加算も増点された．

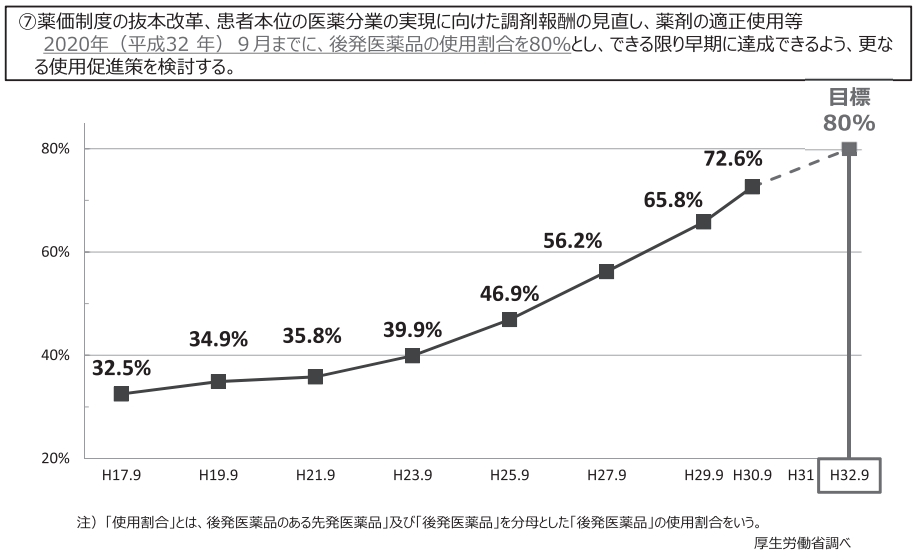
Fig. 1に2005（平成17）年からの後発医薬品の使用割合の推移と2020（平成32）年9月の80%目標について示した．

4．バイオシミラーについて

次に，バイオシミラーについて見ていこう．バイオシミラー（バイオ後発品，以下BS）とは，「既に国内で新薬として承認され，特許が満了したバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）の後続品として，先行バイオ医薬品とは異なる製造販売会社が開発した医薬品」と定義されている．

さてBSが国内で最初に承認されたのは2009年のソマトロピンである．それ以降，BSは増え続け，2018年12月現在，国内で承認されているBSは以下の9成分，ソマトロピン，エポエチンアルファ，フィルグラスチム，インフリキシマブ，インスリングラルギン，リツキシマブ，トラスツズマブ，エタネルセプト，アガルシダーゼベータである．

さてBSもジェネリック医薬品のカテゴリーとして数量目標が適応される．しかし2017年6月の経済財政運営と改革の基本方針（骨太の方針2017年）



注）「使用割合」とは、後発医薬品のある先発医薬品」及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の使用割合をいう。

厚生労働省調べ

Fig. 1　後発医薬品の使用割合の推移と目標
「経済財政運営と改革の基本方針2017」（平成29年6月9日閣議決定）より

無断転載禁止

では，BSについて初めて，以下のような普及のための独自目標を定めた．「バイオ医薬品及びBSの研究開発支援方策等を拡充しつつ，BSの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに，2020年度末までにBSの品目数倍増（成分数ベース）を目指す．」

2017年骨太の方針の時点で承認されていたBSは，ソマトロピン，エポエチンアルファ，フィルグラスチム，インフリキシマブ，インスリングラルギンの5成分だった．その後，リツキシマブ，トラスツズマブ，エタネルセプト，アガルシダーゼベータが追加され，2018年12月時点で先述したように9成分となっている．この先，承認待ちのダルベポエチンアルファなどのBSが上市されると，2019年には10成分を数えることになる．このため2017年当時の5成分から2020年度末までに10成分へと，品目数で倍増という目標は達成される見込みだ．

現在，先行バイオ医薬品の市場は免疫チェックポイント阻害剤のオプジーボに代表されるような高薬価のバイオ医薬品の上市によって急拡大している．先行バイオ医薬品はその開発経費や製造経費が高額なこともあり，高薬価である．このためバイオ医薬品全体の国内市場は1.5兆円規模にも達している．この国内市場は，今後も続々と新たなバイオ医薬品が登場することを考えると2025年までに2.4兆円規模に達するとも言われている．

こうした中，先行バイオ医薬品も特許切れが加速している．特許切れの時期は承認時期の違いもあり，日米欧間で多少のずれはあるが，日本では2014年を境に，続々とBSが上市されるようになった．それまでも国内ではソマトロピン，エポエチンアルファ，フィルグラスチムなど，比較的分子量が小さく薬価も比較的安価なBSが上市されていた．しかし2014年からは，インフリキシマブBSを始めとした分子量15万以上の高薬価のバイオ医薬品のBSが上市されるようになり，本格的なBS時代に突入した．

BSの薬価は先行品のおよそ50〜70％で，医薬品代削減効果が期待されている．しかし現状では，BSの普及率は成分によってまちまちだ．たとえば，米国調査会社IQVIAの日本法人調べによれば，エポエチンアルファのBSの普及率は90％，フィルグラスチムのBSは70％近くに達している．またインスリングラルギンのBSも40％近くにまで伸びている．しかし，インフリキシマブBSは4％，ソマトロピンBSは9％程度だ．

たとえば関節リウマチの治療革命を起こしたレミケード®のBSであるインフリキシマブBSも，普及率は先述したように4％だ．インフリキシマブBSがこのように使われない理由は，高額療養費制度にある．高額療養費制度とは，バイオ医薬品のような高額な医薬品を使うと患者自己負担額も巨額になるため，高額な医薬品をだれでもが使えるようにする仕組みとして，患者自己負担の限度額を月額およそ8万円程度に抑える制度である．そのかわり国や自治体，保険者が実際の薬価と自己負担分の差額分を補助して，高額なバイオ医薬品による治療をだれもが受けることができるようにするという優れた制度である．

しかし，こうした優れた制度である高額療養費制度ではあるが，一方，患者側から見ると安価なBSを使おうが，高額なバイオ先行品を使おうが，自己負担限度額の上限は変わらない．またインフリキシマブのようにBSを使うと薬価が先行品の7割程度に安くなる．すると場合によっては高額療養費制度の適応外となる．このためBSを使うことで，かえって自己負担分が高くなるという逆転現象がおこり，ますますBSは選択されなくなる．

日本で最初に上市されたソマトロピンのBSも普及率が9％と低迷している．ソマトロピンは低身長症の子どもに使われる成長ホルモン製剤である．この低身長症は小児慢性疾患の公費助成制度の対象になっているので，低身長症でソマトロピンを使用する患者の自己負担限度額は無料から5千円程度に低く抑えられている．このため低身長症の子供を持つ親にしてみれば，現在使っている高額の先行バイオ医薬品の成長ホルモンを，安価なソマトロピンBSに置き換えようという動機付けが全く働かない．成長ホルモンによる小児慢性疾患の低身長症への公費助成の予算額はなんと年間400億円．これを安価な成長ホルモンのBSに置き換えれば大幅な医療費削減にも通じるし，他の小児慢性疾患への補助にも使えるとだれしも思う．

もちろん，こうした高額療養費制度や公費助成制度は，治療を受けたくても経済的負担のために受けられない患者にとってはなくてはならない制度である．この制度は今後ともぜひとも守っていくべきだ．しかし同時に国や自治体，健保組合等の保険者など

無断転載禁止

医療費を負担する立場からすれば，有効性や安全性が先行品と同等であることがわかっていてしかも安価なら，BS の使用を促進してもらいたいところだ．

さて日本の今後の BS の普及促進について考えていこう．まず 2017 年の骨太の方針で定められた 2020 年における BS の倍増 10 品目目標は先述のようにすでに達成できる．このため 2020 年には次なる目標を定める必要がある．

それにはまず BS の目標値を，化学合成される低分子のジェネリック医薬品の目標値とは分けるべきと考える．BS についてはそれぞれ成分ごとに普及率のばらつきが大きく，薬価も高額なので，普及目標は成分別に行ってはどうだろう．たとえば日本で普及していないインフリキシマブ BS についてみると，現状 4%の普及率を独仏なみの 40%に目標を定め，そこに至るまで医療機関側に診療報酬上のインセンティブを与えること，そして BS を選択する患者に対しては高額療養費の自己負担分を軽減する措置を図ってはどうだろう．同様に，ソマトロピン BS についても現状 9%を目標値 40%として，そこに至るまで医療機関にインセンティブを与えてはどうだろう．

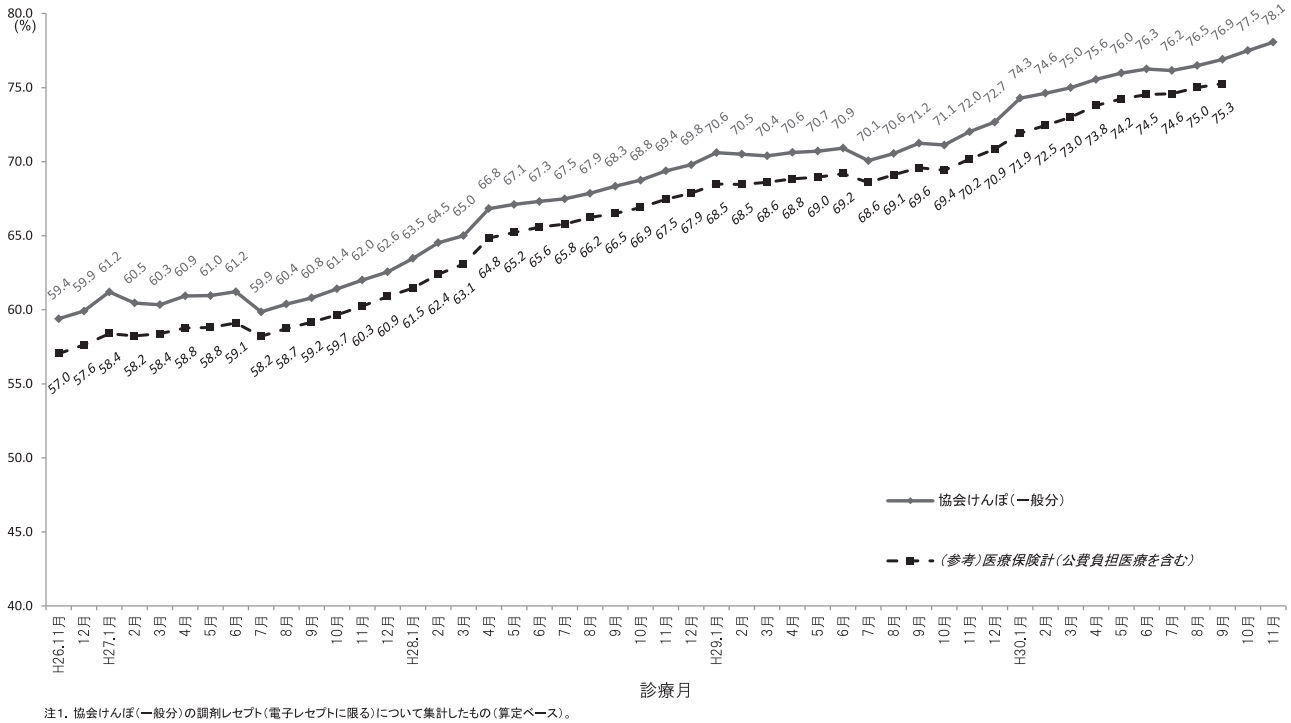
5．ポスト 80%時代へ向けて

以上，ジェネリック医薬品のシェア 80%へ向けての歩みを見てきた．では，ここからはポスト 80%時代へ向けての展望を見ていこう．

Fig. 1 で見るように 2018（平成 30）年 9 月のジェネリック医薬品の数量シェアは厚労省の調査では 72.6%である．厚労省の調査は，保険薬局のレセプト電算処理システムで処理された調剤レセプトのデータをもとに分析したものであり，院内処方（入院，院内調剤）及び紙レセプトを含まない数値である．

次に協会けんぽデータ（調剤分）から後発医薬品の数量シェアを見ていこう．協会けんぽのデータからは 2018 年 5 月時点で 76%を達成していて，おそらく 2019 年 3 月時点では，80%をすでに達成していると考えられる．協会けんぽデータは国の数量ベースの根拠となっている国の調剤データベースよりは数パーセント高めにでる．しかし協会けんぽのデータから考えると，国のデータベースでも，2020 年 9 月には 80%という政府目標は達成すると考えられている（Fig. 2）．

このため，ポスト 80%の目標値を今後設定す



注1. 協会けんぽ（一般分）の調剤レセプト（電子レセプトに限る）について集計したもの（算定ベース）。
注2.「数量」とは、薬価基準告示上の規格単位ごとに数えた数量をいう。
注3. [後発医薬品の数量]／（[後発医薬品のある先発医薬品の数量]＋[後発医薬品の数量]）で算出している。医薬品の区分は、厚生労働省「各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報」による。
注4. 医療保険計（公費負担医療を含む）は、厚生労働省調べ。
注5. 後発医薬品の収載月には、後発医薬品が初めて収載される先発医薬品があると、算出式の分母の対象となる先発医薬品が増えることにより、後発医薬品割合が低くなることがある。

Fig. 2　ジェネリック医薬品使用割合（数量ベース）
協会けんぽの集計による（調剤分）

無断転載禁止

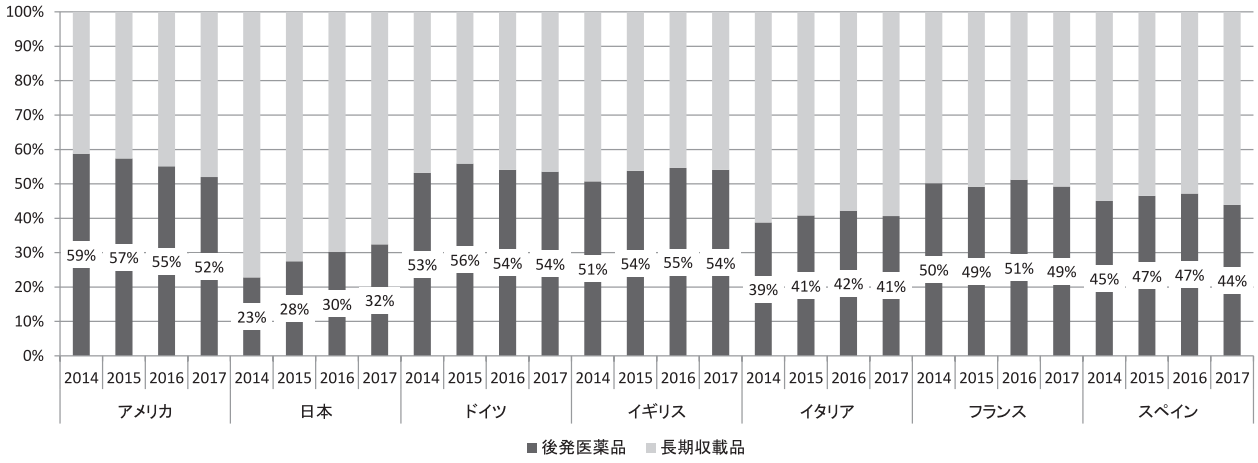
る必要があるだろう．80％目標は先述したように2017年6月の骨太の方針で，「2020年9月までに80％以上達成」とした経緯がある．2020年を目標年として設定した理由は，2018年から6年計画でスタートした後発医薬品の使用促進を盛り込んだ第三期医療費適正化計画の中央年であるからだ．このため次の目標年は，第三期医療費適正化計画の最終年である2023年と定めるのが妥当であろう．そしてポスト80％の目標を書き込むのは来年2020年の骨太の方針であると考えられる．このため早ければ今年の後半から骨太の方針2020年における後発医薬品の議論が始まるだろう．

さて，ポスト80％の次なる目標はどのようなものだろうか？　我々としては，ポスト80％時代は数量ベース目標と同時に金額ベースの目標を併記すべきと考えている．というのも我が国は数値目標については先進諸外国並みの80％となってきたが，金額ベースではまだまだ先進諸外国から見劣りがする．アメリカ，ドイツ，イギリス，フランスは金額ベースでは50％を上回っているが，日本は相変わらず30％台である（Fig. 3）．これは，日本では高額のバイオ医薬品や高額の抗がん剤等がジェネリック医薬品に置き換わっていないことが一つの原因だ．数量ベースの目標値ではどうしても大量に置き換えることが容易な医薬品，たとえば去痰剤のような医薬品から置き換えが進む．こうした医薬品は薬価も安価なので，数量は伸びても金額ベースでの伸びが伴わないのが現状だ．こうした数量ベースによる弊害を防ぐためにも，ぜひとも金額ベースの目標も併せて設定してはどうだろうか？

このため，まず金額ベースの実態を把握するために，筆者らは国の2015年から2017年までの3年分のナショナルレセプトデータベースから，現状のジェネリック医薬品の数量ベースと金額ベースの実測を現在行っているところだ．

さらにジェネリック医薬品の課題には，都道府県格差や成分別格差の問題がある．これらについてもナショナルレセプトデータベースを用い，数量ベース，金額ベースで実測して，都道府県目標，成分別目標についても検討中だ．

また，バイオシミラーについては，骨太の方針2017年で取り上げたように，ジェネリック医薬品と



注）・用語の定義は以下のとおりである。
後発医薬品：GENERIC PRODUCTS（パテント等で過去一度も保護されたことのない通常の後発品と、オーソライズドジェネリック）
EARLY ENTRY GENERIC PRODUCTS（先発品保護期間中に上市されたオーソライズドジェネリック）
BIO-COMPARABLE PRODUCTS（バイオ後続品）
長期収載品：NON-GENERIC PRODUCTS（後発医薬品でなく、過去保護されていたが現在は保護が切れているもの。バイオ後続品の参照対象となる先行バイオ医薬品含む。また2013.10～2014.9までは保護期間中のオーソライズドジェネリックの参照対象となる先行医薬品も含む。）
・「2014」はIQVIA, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2014, RX only（PRESCRIPTION BOUND）をもとに後発医薬品の各国の売上金額（LCD）ベースでの後発医薬品のシェアを算出。IQVIA MIDAS dataでは、直販分の売上金額を把握できないため、後発医薬品の直販が他国と比較して多い日本については、IQVIA社データにおける日本のジェネリック医薬品市場のカバー率（売上金額ベース、2013.4～2014.3で70.9%、日本ジェネリック製薬協会調べ）をもとに推計を行っている。
・「2015」はIQVIA, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2015, RX only（PRESCRIPTION BOUND）をもとに後発医薬品の各国の売上金額（LCD）ベースでの後発医薬品のシェアを算出。IQVIAMIDAS dataでは、直販分の売上金額を把握できないため、後発医薬品の直販が他国と比較して多い日本については、IQVIA社データにおける日本のジェネリック医薬品市場のカバー率（売上金額ベース、2014.4～2015.3で73.1%、日本ジェネリック製薬協会調べ）をもとに推計を行っている。
・「2016」はIQVIA, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2016, RX only（PRESCRIPTION BOUND）をもとに後発医薬品の各国の売上金額（LCD）ベースでの後発医薬品のシェアを算出。IQVIA MIDAS dataでは、直販分の売上金額を把握できないため、後発医薬品の直販が他国と比較して多い日本については、IQVIA社データにおける日本のジェネリック医薬品市場のカバー率（売上金額ベース、2015.4～2016.3で76.7%、日本ジェネリック製薬協会調べ）をもとに推計を行っている。
・「2017」はIQVIA, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2017, RX only（PRESCRIPTION BOUND）をもとに後発医薬品の各国の数量（SU）ベースでの後発医薬品のシェアを算出。IQVIA MIDAS dataでは、直販分の数量を把握できないため、後発医薬品の直販が他国と比較して多い日本については、IQVIA社データにおける日本のジェネリック医薬品市場のカバー率（売上金額ベース、2016.4～2017.3で80.5%、日本ジェネリック製薬協会調べ）をもとに推計を行っている。
・「2014」「2015」のデータは2016年1月時点取得データ、「2016」のデータは2017年1月時点取得データ、「2017」のデータは2018年1月時点取得データ。
・後発医薬品のシェア＝後発医薬品売上金額／（後発医薬品の売上金額＋長期収載品の売上金額）×100（%）
（出典）Copyright © 2018IQVIA, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2017, RX only（PRESCRIPTION BOUND）他、無断転載禁止

Fig. 3　各国における後発医薬品の金額シェア推移
（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より）

無断転載禁止

は別建ての目標値を検討してはどうだろうか？　目標値は普及の遅れている品目について，先述のような独自の目標値を設定してはどうかと考えている．

おわりに

ジェネリック医薬品のポスト80%時代について，これまでの経緯を振り返りながら考えてみた．より具体的な議論については，2019年7月6〜7日に長崎市で予定されている日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会のシンポジウムにて行いたいと考えている．

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．

参考文献

厚生労働省，後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム，2007年10月19日．

厚生労働省，後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ，2013年4月5日．

内閣府　歳出改革ワーキンググループ，医薬品にかかる国民負担の軽減（後発医薬品の使用促進等）中間とりまとめ，2015年6月18日．

厚生労働省医政局経済課委託事業，後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書，2018年3月．

武藤正樹，バイオシミラーの現状と今後の課題，国際医薬品情報（1097), 10-14, 2018年1月15日．

武藤正樹，ジェネリック医薬品の新たなロードマップ，医学通信社，2016年7月1日．

無断転載禁止

〔投 稿 総 説〕

医療保険上のジェネリック医薬品使用促進策のこれまで

The Previous Measures Taken by the NHI to Promote the Use of Generics in Japan

稲荷 恭三　Kyozo Inari

沢井製薬株式会社上席執行役員（渉外部管掌）

Received November 9, 2018
Accepted December 20, 2018

Summary：Substantial progress has been made with the use of generics in the Japan's National Health Insurance (NHI) system especially since the Ministry of Health, Labour and Welfare established the "Action Program for the Promotion of the Safe Use of Generic Drugs" in October 2007. As the market share of generics has increased in volume, the government will now raise the target share to 80% by September 2020. Multifaceted governmental measures intended to promote the use of generics include not only measures involving the NHI system, but also include measures for supplier side, such as stabilizing the supply, ensuring the safety of generics, and enhancing the information service, and measures for institutional mechanisms, such as performing promotional activities for the use of generic and introducing the incentives for insurers.
In this paper I look at the history of the NHI measures taken previously, including the "premiums for generic use systems" and the "premiums for generic dispensing systems", which suggest that the importance of the consistency of measures promoting the use of generics, as well as the background and perspective behind revisions of individual policies.

Key words：generics, generic market volume share, Japan's National Health Insurance measures to promote the use of generics, premiums for generic use systems, premiums for generic dispensing systems

要旨：ジェネリック医薬品（後発医薬品ともいう．以後「GE」と略記）の医療保険上の使用促進策は，特に「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム（2007 年 10 月，厚生労働省）以降に大きな進展がみられ，GE 数量シェアは伸長し，現在では政府の数値目標は 2020 年 9 月に 80%となっている．GE の使用促進策は医療保険上の GE 使用促進策だけでなく，GE の安定供給・品質確保・情報提供の充実など供給サイドに対する施策，GE に関する広報活動，あるいは保険者インセンティブの導入などの制度的な取組みなど多面的なコンポーネントで構成されている．
本稿はこのうち，GE 使用体制加算，GE 調剤体制加算など医療保険上の GE 使用促進策を中心に，これまでの軌跡を通覧してみるものであるが，一貫した GE 使用促進政策というものの重要性と個別施策の見直しの背景や視点が示唆される．

キーワード：ジェネリック医薬品，ジェネリック医薬品数量シェア，医療保険上のジェネリック医薬品使用促進策，後発医薬品使用体制加算，後発医薬品調剤体制加算

はじめに

GE 使用促進策に関して，菅原らはその経過・課題あるいは今後の GE 使用促進策など広い範囲で示唆に富む提言を著書で述べている[1)]．

筆者は，主に医療保険上の使用促進策を中心に，ここ数十年の GE 使用促進策の変遷に焦点をあて，以下の構成で振りかえってみることにした．現状を切り取って精査し将来を展望することが大事であることは論を待たないが，時に，軌跡を振り返ってみることも今後の議論の参考に資するのではないかと思う．

1. GE 使用促進政策のあゆみ
2. 医療保険上の GE 使用促進策の軌跡
3. その他の制度的な GE 使用促進への取組み

* 〒 103-0027　東京都中央区日本橋 2-11-2
太陽生命日本橋ビル 13 階
TEL：03-6273-4655　FAX：03-6281-9455
E-mail：k.inari@sawai.co.jp

無断転載禁止

1．GE 使用促進政策のあゆみ

GE 使用促進は，一連の大きな政策的な流れの中で進展してきたと思われる．ここでは，時系列的に，筆者なりに以下の 4 つに区分した上で，まず節目となる政策展開のあゆみを概観しておきたい．

1) 1993（平成 5）年～GE 使用促進への嚆矢とも言える時期における【21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告】
2) 2005（平成 17）年～GE 使用促進に向けた胎動期とも言える時期における【規制改革・民間開放推進 3 ケ年計画】
3) 2007（平成 19）年～GE 使用促進の包括的政策パッケージの第一弾である【後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム】
4) 2013（平成 25）年～包括的政策パッケージの第 2 弾である【後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ】

なお，ここでは，医療保険上の GE 使用促進策だけでなく，GE の安定供給・品質確保・情報提供の充実など供給サイドに対する施策についても概要を触れておくことにした．

1)【21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告】～

後発医薬品の使用促進に関する政策的な提言は 1993（平成 5）年 5 月 18 日に厚生省薬務局長の私的懇談会でとりまとめられた「21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告書」[2] に遡ることができる．

報告書には，「わが国は本格的な高齢化社会を迎え，国民医療費の増大が予想される中で，後発品は低価格の医薬品供給を通じて国民負担の軽減に資するであろう．また，後発医薬品は医業品市場の競争を促進し，医薬品価格の抑制に寄与するというメリットを有している」とし，「わが国においても後発品を有効に活用できるよう，安定供給，情報の収集・提供，信頼性等の面で条件整備を図っていく必要がある」としている．

そして，医療保険上の GE 使用促進策としては，2002（平成 14）年度に，初めて GE 使用促進のための医療保険上の点数（GE を含む処方箋や GE を含む調剤への加算など）が導入された．また，2002（平成 14）年 6 月には，厚生労働省健康局国立病院部から国立病院・療養所に対して GE 使用促進への取組みを求める通知が出されている [3]．

なお，1998（平成 10）年には品質再評価が開始された [4]．

2)【規制改革・民間開放推進 3 ケ年計画】～

2005（平成 17）年 3 月 25 日には「規制改革・民間開放推進 3 ケ年計画」が閣議決定された．この 3 ケ年計画では，GE の普及促進に関して「現在，診療報酬上後発医薬品を処方した場合の処方せん料を，先発品を処方した場合より高く評価する等の措置を講じているところであるが，今後とも，後発医薬品の品質の確保，情報提供の充実及び安定供給の確保等の使用環境の整備を図るとともに，医師・医療機関における一般名での医薬品処方の促進等，ジェネリック医薬品の普及促進について，患者の視点に立って検討の上，結論を得る．」としている．

そして，医療保険上の GE 使用促進策としては，2006（平成 18）年度に，GE への変更可の場合に医師の署名・捺印を要する処方箋様式の変更があった．

なお，この時期は，GE の安定供給・品質確保・情報提供など供給サイドに対する指導通知が集中的に発出された時期である．2005（平成 17）年 9 月には，GE の販売名は原則「一般名＋剤形＋含量＋会社名」とする通知が出されている [5-1]．そして，2006（平成 18）年は，安定供給では，少なくとも 5 年間は製造販売を継続すること [5-2]，先発医薬品が有する全規格を取り揃えること [5-3]，情報提供では添付文書への BE 試験データや安定性試験データの記載など添付文書の充実 [5-4] などの通知が発出されている．2007（平成 19 年）には品質管理・安全管理体制の再徹底の通知が出されており [5-5]，同年 5 月には（独）医薬品医療機器総合機構に「後発医薬品相談窓口」の設置などの対応がとられている．

3)【後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム】～

2007（平成 19）年 6 月 19 日に「経済財政改革の基本方針 2007」において，「2012（平成 24）年度までに GE の数量シェアを 30％以上に」という数値目標が決定された．

同年 8 月 30 日には厚生労働省は「新医薬品産業ビジョン」を策定したが，この中で，後発医薬品のシェアは主な新薬開発国と比べて低いとして「政府としても後発医薬品のシェア拡大の目標を着実に達

無断転載禁止

成するために取り組んでいく」としている．

そして，同年 10 月 15 日には厚生労働省において GE 使用促進に係る安定供給，品質確保，情報提供，環境整備，医療保険制度上の事項の具体的取組みを包括的な政策パッケージとした「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」（以下「アクションプログラム」）が策定された．Fig. 1 に骨子を示したが，同プログラムでは，これまで通知で指導されてきた事項のフォローアップに加えて，国や都道府県，GE メーカーが取り組むべき多面的な GE 使用促進策があげられている．

そして，医療保険上の GE 使用促進策としては，2008（平成 20）年度に，療養担当規則の改正，処方箋様式の再変更（GE への変更不可の場合に医師の署名・捺印を要する様式への変更），GE 調剤体制加算の導入，2010（平成 22）年度には GE 使用体制加算の導入，2012（平成 24）年度には一般名処方への加算の導入，GE 情報提供の薬剤管理指導料への算定要件化が行われている．

このほか，薬価制度改革では，2010（平成 22）年度に適応外等の問題解消と革新的新薬の創出を加速させることを目的とする新薬創出等加算が試行的に導入されたが，この加算のコンセプトには特許期間終了後は速やかに GE に移行していくことが柱の 1 つとなっていたことを付記しておきたい．

なお，GE の安定供給・品質確保・情報提供などに関する供給サイドに対する具体的施策が同プログラムに示されているが，安定供給では，納品までの時間短縮，在庫の確保，注文先リスト，全規格揃え，供給能力増強計画がある．例えば，2007

Fig.1 「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の骨子

（平成 19）年度末までに卸業者への翌日までの配送 100%，社内在庫 1 ケ月以上，流通在庫 1 ケ月以上を達成など，期限付きで達成すべき具体的目標が示されている．

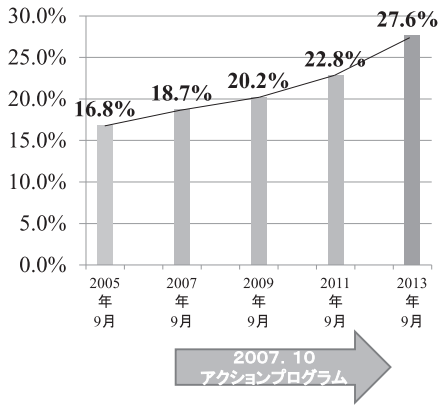
品質確保では，厚生労働省は 2008（平成 20）年 7 月に「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を設立している．この検討会では，GE の品質に関係する学会等での発表や論文などについて学術的観点から検討し，結果を公表してきており，市販後の GE 品質チェック体制としても，品質情報の提供面においても重要な役割を担っている．2009（平成 21）年 6 月には，GE の承認審査において，先発医薬品の一部の効能・効果に特許が存在する場合にはその効能・効果を除いてもよい扱いとなった[6]．また，2012（平成 24）年 3 月には，医療関係者に対して，GE の品質等に関する疑問に答える形式で「ジェネリックの疑問に答えます～ジェネリック医薬品 Q&A」を作成している．なお，FDA（米国食品医薬品庁）でもこの Q&A と同趣旨の“Facts and Myths about Generic Drugs”（ジェネリック医薬品の事実と誤解）を 2009（平成 21）年 10 月に公表している．

また，情報提供については，DI 情報・添付文書などについて自社ホームページへの掲載を含め資料請求への迅速な対応体制の整備が求められているが，各社対応に加えて，日本ジェネリック製薬協会においては会員各社のホームページへのリンク機能を持った形で GE 品目検索機能や文献検索機能などをもった GE 情報提供ネットワークシステムを 2010（平成 22）4 月から稼働し，情報提供体制を充実してきている．

アクションプログラムの期間は，2007（平成 19）年 10 月から 2013（平成 25）年 3 月末までであるが，この時期は，医療保険上の GE 使用促進策や GE の安定供給・品質確保・情報提供など供給サイドに対する施策など GE 使用促進に向けて基盤構築が大きく前進し，GE への認知度・信頼度も一段と向上し，Fig. 2 に示すとおり GE 数量シェアも伸長していった．

なお，この時期における GE 数量シェアは全医薬品の数量に対するシェア（GE の数量／全医薬品の数量）であり，現在とは計算方法が異なる（旧指標と言われている）．

無断転載禁止



出典）厚生労働省の2年に1回の薬価調査結果に基づくGE数量シェア（旧指標）の推移

Fig. 2　GE 数量シェア（旧指標）の推移　2005 年 9 月～ 2013 年 9 月

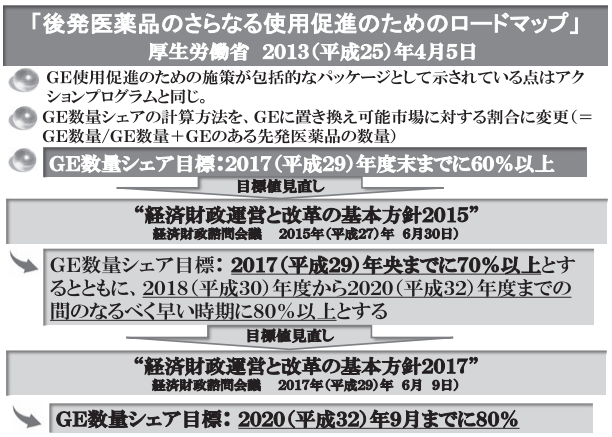


Fig. 3　「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」と GE 数量シェア目標値の引き上げ（「経済財政運営と改革の基本方針」）

Table 1　2017（平成 29）年 9 月薬価調査結果に基づく GE 数量シェア（旧指標）

		全体に対する数量割合	全体に対する薬価ベース割合
先発医薬品	後発医薬品なし	16. 9%	55. 8%
	後発医薬品あり	21. 5%	22. 5%
後発医薬品		40. 2%	15. 0%
その他の品目		21. 4%	6. 7%

（出典）2018（平成 30）年 3 月 5 日厚生労働省「薬価基準改定の概要」

4）【後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ】～

2013（平成 25）年 4 月 5 日には，厚生労働省は，これまでのアクションプログラムの取組みを継続・発展するとともに，GE 数量シェアの新たな目標を設定した包括的政策パッケージ第 2 弾とも言える「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」（以下「ロードマップ」）を策定した．GE 数量シェアの目標値については，Fig. 3 に示すとおり，当初 60% 以上と設定されていたが，その後，2015（平成 27）年 6 月 30 日の「経済財政運営と改革の基本方針 2015」及び 2017（平成 29）年 6 月 9 日の「経済財政運営と改革の基本方針 2017」において数値目標が引き上げられ，現在は，2020（平成 32）年 9 月までに 80% とすることが目標となっている．

また，GE 数量シェアの計算方法については，これまでの全医薬品に対する GE の数量割合から，GE に置き換え可能な市場に対する GE 数量割合（GE の数量／〈GE のある先発医薬品の数量 + GE の数量〉：新指標と言われている）に変更された．

医療保険上の GE 使用促進策としては，2014（平成 26）年度には DPC 機能係数Ⅱに GE 係数の導入，2016（平成 28）年度には外来 GE 使用体制加算が導入されたほか，既存の GE 使用体制加算や GE 調剤体制加算及び一般名処方への加算の点数設定が見直しされてきている．

なお，GE の安定供給・品質確保・情報提供などに関する供給サイドに対する施策に関しては，アクションプログラムの内容を引き継ぎつつ内容を拡充していくことになる．2014（平成 26）年には，安定供給体制の確立のために各企業が作成するマニュアルの指針となる「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」が日本製薬団体連合会 GE ロードマップ対応プロジェクトで策定されている．また，品質確保関係でも，厚生労働省では 2014（平成 26）年度から GE 品質情報検討会の結果概要のほか GE 評価の考え方に関する記事等も掲載されている「後発医薬品品質情報」の発行，2017（平成 29）年 3 月からは GE の品質確認検査及び品質に関する有効成分毎に体系的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）の作成・公表など，厚生労働省の GE 品質確保対策と品質情報の提供は格段に強化・充実してきている．

ロードマップの時期は，アクションプログラムを引き継ぎ，更に GE 使用促進が拡充されてきた．そして，2017（平成 29）年 9 月薬価調査結果に基づく医薬品分類別数量シェアを Table 1 に示したが，GE 数量シェアは旧指標では 40.2% となっている．

なお，アクションプログラムが策定された頃の

無断転載禁止

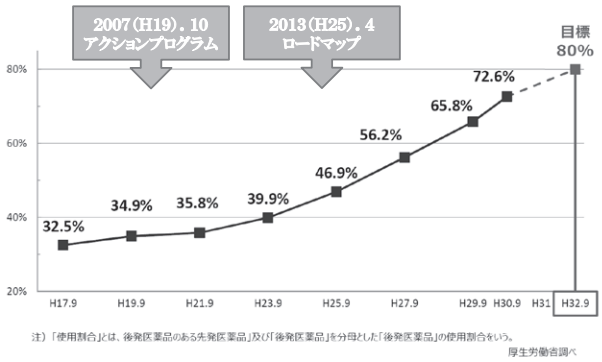


Fig. 4　GE 数量シェア（新指標）の推移と目標
（出典）厚生労働省ホームページ「後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について」参考資料 1「後発医薬品の市場シェア［新指標］https:www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou-iryou/kouhatsu-iyaku/index.html

2007（平成 19）年 9 月薬価調査における GE 数量シェア（旧指標）は 18.7%であった.

また，これまでの新指標での GE 数量シェアの推移と目標は Fig. 4 のとおりとなっている.

2. 医療保険上の GE 使用促進策の軌跡

医療保険上の GE 使用促進策に関しては，以下の構成で，まず現在の主な医療保険上の GE 使用促進策の概略を述べ，その後，診療報酬・調剤報酬における具体的な点数設定及び医療保険点数以外の GE 使用促進策の経過について述べる.

1）主な医療保険上の GE 使用促進策の概略
2）病院・診療所に対する医療保険点数上の GE 使用促進策の経過
3）薬局に対する医療保険点数上の GE 使用促進策の経過
4）医療保険点数以外の GE 使用促進策の経過

1）主な医療保険上の GE 使用促進策の概略

個々の点数設定の軌跡は後に述べるが，現在の主な医療保険上の GE 使用促進策の概略を Fig. 5 に示した.

病院・診療所には，入院患者や外来患者に対して使用した GE 数量シェアが一定割合を超える場合への加算と一般名処方加算が，薬局には，調剤した GE 数量シェアが一定割合を超える場合への加算などがある．なお，最近，薬局では，調剤した GE 数量シェアが著しく低い場合に調剤報酬の減算措置という，いわば北風手法の点数設定も見られる.

また，医療保険点数以外にも，療養担当規則の改正，処方箋様式の変更や薬局の変更調剤範囲の拡大などの措置がとられてきている.

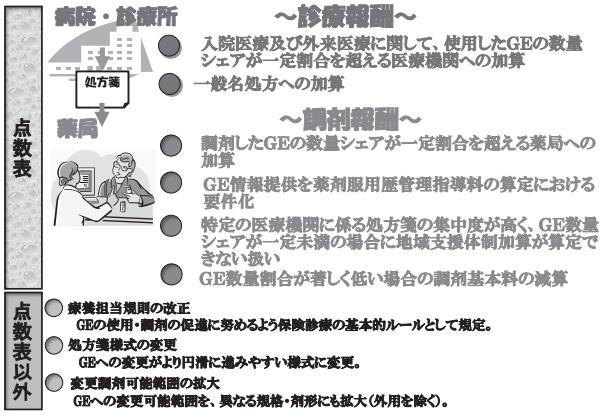


Fig. 5　主な医療保険上の GE 使用促進策の概略

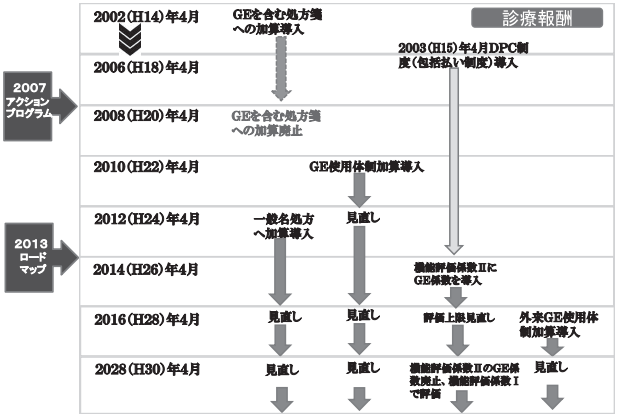


Fig. 6　病院・診療所に対する医療保険点数上の後発医薬品（GE）使用促進策の経過

なお，それぞれの点数設定の時期には違いがあり，点数設定の指標となる GE 数量シェアについては GE シェアの計算方法の変更や数値目標の引き上げに伴い変遷してきている．また個別の医療サービスに点数設定する方法のほか，施設全体としての GE 使用促進のパフォーマンスを指標とした体制加算として点数設定する方法など，点数の体系も見直しがされてきている.

2）病院・診療所に対する医療保険点数上の GE 使用促進策の経過

診療報酬における GE 使用促進策の経過を Fig. 6 に示した．現在は，一般名処方への加算，GE 使用体制加算，DPC における機能係数 I での評価，外来 GE 使用体制加算がある.

【GE を含む処方箋への加算⇒導入と廃止】

2002（平成 14）年度は，初めて GE 使用促進の

無断転載禁止

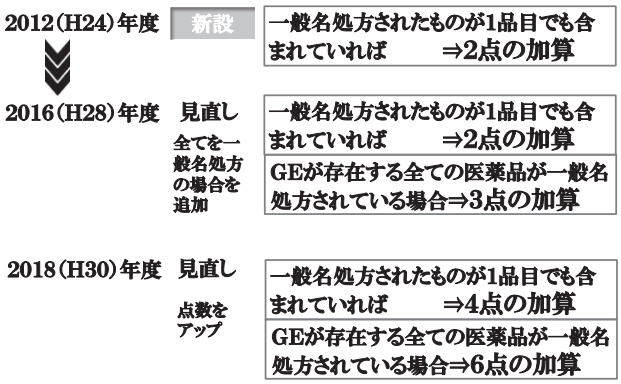


Fig. 7　一般名処方への加算の経過

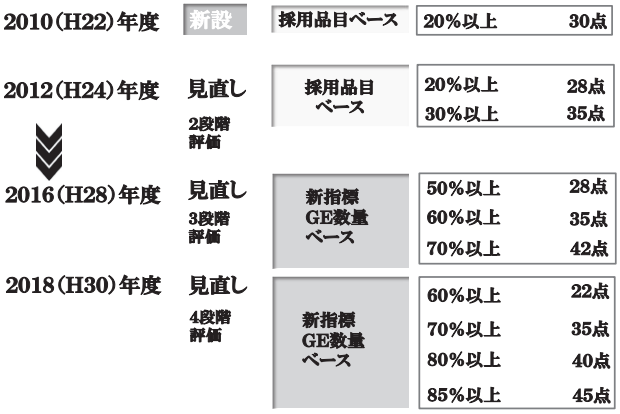


Fig. 8　後発医薬品（GE）使用体制加算の経過

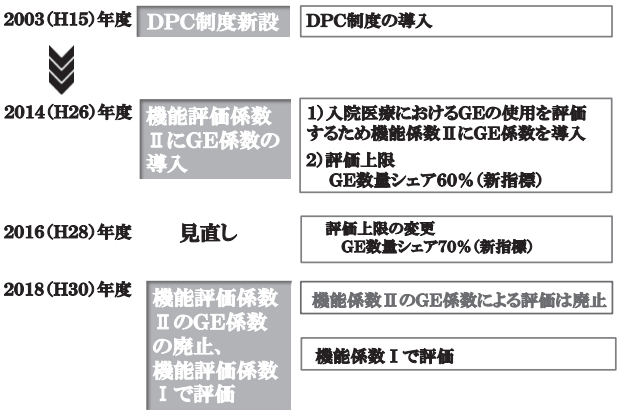


Fig. 9　DPC に係る後発医薬品（GE）使用促進関係事項の経過

ための医療保険上の点数が導入された年度であり，診療報酬では，GE を含む処方箋当たり処方箋料に 2 点の加算が導入された．

その後，この加算は，2008（平成 20）年度に廃止される．これは，処方箋様式の変更などが理由としてあげられる．処方箋様式については，これまで GE への変更可の場合に医師の署名・捺印を要していたが，2008（平成 20）年度からは GE への変更可の場合は医師の署名・捺印を要しない形になった．

【一般名処方への加算】Fig. 7

2012（平成 24）年度に，GE への変更調剤が進みやすい一般名処方への加算が導入された（交付した処方箋に一般名処方されたものが 1 品目でも含まれていれば 2 点の加算）．そして，2016（平成 28）年度には，全ての医薬品が一般名処方されている場合の加算を加えて 2 段階の評価となった．更に，2018（平成 30）年度には，一般名処方への加算点数が引き上げられている．

なお，平成 28 年度の診療報酬改定に係る特別調査の結果概要では，一般名処方の場合 GE 調剤が 77.4%，先発医薬品処方で変更不可となっていないものでの GE 調剤は 23.0%となっており，一般名処方では GE 調剤が進みやすいことが示されている[7]．

【後発医薬品（GE）使用体制加算】Fig. 8

2010（平成 22）年度に，出来高算定している入院患者について，GE の採用品目数の全採用品目に対する割合が 20%以上の場合に，入院基本料に加算（30 点）ができる GE 使用体制加算が導入された．なお，この加算は，2008（平成 20）年度に調剤に関して導入されていた GE 調剤体制加算と同じく，個々の行為に対する点数設定ではなく施設全体のパフォーマンスに対する点数設定となっている．

そして，この点数は 2012（平成 24）年度には，加算を見直し 2 段階の評価をすることとなった（20%以上 28 点，30%以上 35 点）．

2016（平成 28）年度には，採用品目数割合ではなく，当該医療機関で使用した薬剤についてロードマップで示された GE 数量シェア（新指標）を用いて 3 段階の評価をすることとなった．2018（平成 30）年度には，使用率の水準が引き上げられ 4 段階の評価となっている．また，GE 使用体制加算の算定対象患者に DPC 対象病棟に入院している患者も追加された．

【DPC に係る後発医薬品（GE）使用促進関係事項】Fig. 9

2003（平成 15）年度に急性期入院医療を対象として DPC（DPC ／ PDPS：Diagnosis Procedure Combination ／ Per-Diem Payment System）が導入された．DPC は，データ提出を義務付けた上での診断分類に基づく 1 日当り定額報酬算定制度で，医療の効率化・標準化・透明化・質的向上をねらいと

無断転載禁止

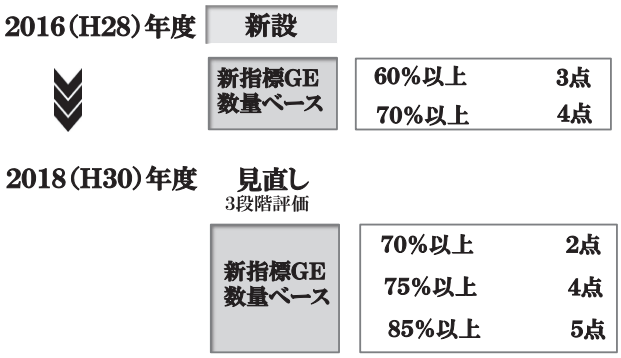


Fig. 10　外来後発医薬品（GE）使用体制加算の経過

したものであるが，出来高払いに比べてコストを意識したマネージメントを要することから，廉価なGE 使用を促進する波及効果もあった．

2014（平成 26）年度には，GE 使用促進を目的として機能係数Ⅱの項目に「後発医薬品係数」が導入された．「後発医薬品係数」を算定するための評価指標は「後発医薬品指標」と呼ばれるが，入院医療で使用された薬剤について GE の数量シェア（新指標）が用いられ 60%に設定された．2016（平成 28）年度には，この評価指標は 60%から 70%に引き上げられた．その後，すでに多くの施設で係数が上限値となっていること等から，2018（平成 30）年度には，この機能係数Ⅱの「後発医薬品係数」による評価は廃止され，GE 使用体制加算に応じた機能係数Ⅰでの評価に移行することになった．

【外来後発医薬品（GE）使用体制加算】Fig. 10

2016（平成 28）年度に，院内処方を行っている診療所であって GE 使用割合の高い場合に処方料に加算する外来 GE 使用体制加算が導入された．使用割合は GE 数量シェア（新指標）であり，2 段階の評価となっている（60%以上 3 点，70%以上 4 点）．そして，2018（平成 30）年度には，3 段階の評価となっている．

3）薬局に対する医療保険点数上の GE 使用促進策の経過

調剤報酬における GE 使用促進策の経過を Fig. 11 に示した．現在は，GE 調剤体制加算，GE 分割調剤加算，薬剤服用歴管理指導料への GE 情報提供料の算定要件化などがある．

【医薬品品質情報提供料，GE 調剤加算⇒廃止（整理合理化）】

2002（平成 14）年度は，初めて，GE 使用促進のための医療保険上の点数が導入された年度であり，調剤報酬では，以下の 2 つのインセンティブが導入された．① GE に関する情報提供をした場合について医薬品情報提供料として処方箋受付 1 回につき 10 点を設定（この医薬品情報提供料は 2006（平成 18）年度に GE 情報提供料に名称変更されている），② GE を含む調剤について 1 調剤につき 2 点の GE 調剤加算を設定．

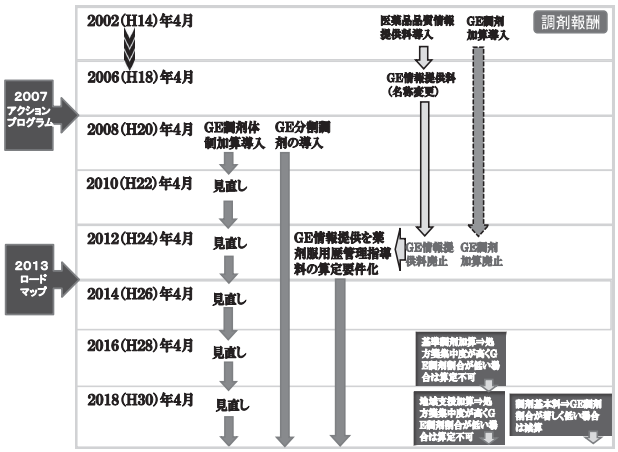


Fig. 11　薬局に対する医療保険点数上の後発医薬品（GE）使用促進策の経過

その後，この GE 情報提供料と GE 調剤加算は，2012（平成 24）年度の調剤報酬の整理合理化の結果，いずれも廃止された．

① GE 情報提供料の廃止は，薬剤服用歴管理指導料の算定要件の見直しに伴うものであり，GE 情報提供料は薬剤服用歴管理指導料を算定する際の必須要件として組み入れ，包括的に評価されたと考えることができる．これまで，薬剤服用歴に基づき必要な指導を行う場合に薬剤管理指導料 30 点，薬剤情報提供料（おくすり手帳を通じた情報提供）15 点，GE 情報提供料 10 点と別々に点数が設定されていたが，2012（平成 24）年度にはこれらをまとめ，また新規要件として残薬確認を加えて，薬剤服用歴管理指導料の中で包括的に評価することになり，41 点が設定された．すなわち，薬剤服用歴の算定要件として，新たにお薬手帳への記載，残薬確認，及び GE に関する情報提供が加わった．なお，その後，薬剤服用歴管理指導料はお薬手帳を持参していない患者や調剤基本料の区分によって点数設定が見直されてきているが，GE に関する情報提供が算定の要件となっていることに変わりはない．

② GE 調剤加算の廃止は，2008（平成 20）年度

無断転載禁止

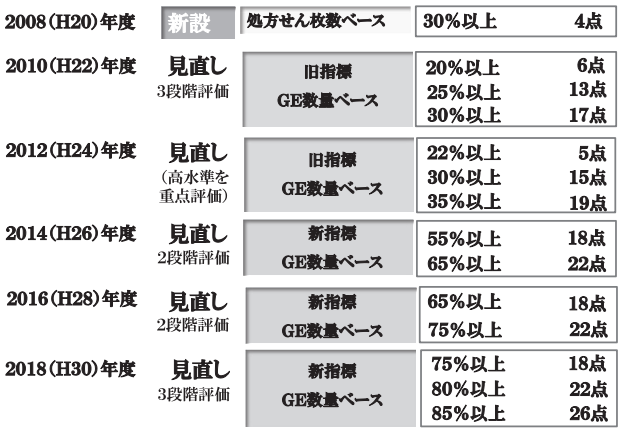


Fig. 12　後発医薬品（GE）調剤体制加算の経過

には既に GE 調剤割合が一定割合以上の薬局に対する GE 調剤体制加算が導入されていたこと，個別の GE 調剤行為への点数を廃止し GE 調剤体制加算に一本化する方が患者にとってもより分かりやすいという側面もあったこと，個別サービス行為の数量に対して点数設定する考え方もあるが，個別サービスを積み重ねた結果としてのアウトカムに対して尺度を設定して評価する，いわゆるペイ・フォー・パフォーマンス[脚注 1)]の視点で整理合理化を図る考え方もあったことなどが理由としてあげられるのではないかと思う．

【後発医薬品（GE）調剤体制加算】Fig. 12

2008（平成 20）年度には，GE 調剤が一定割合を超える場合に処方箋受付 1 回につき調剤基本料へ加算する GE 調剤体制加算が導入された（処方箋枚数ベースで 30%以上に 2 点の加算）．

2010（平成 22）年度には 3 段階評価となり，旧指標 GE 数量シェアベースで 20%以上に 6 点，25%以上に 13 点，30%以上に 17 点の加算，2012（平成 24）年度には高水準の薬局を重点評価し 22%以上に 5 点，30%以上に 15 点，35%以上に 19 点となった．

2014（平成 26）年度には，新指標 GE 数量ベースの見直しがあり，55%以上に 18 点，65%以上に 22 点の点数が設定された．2016（平成 26）年度には 65%以上に 18 点，75%以上に 22 点と見直され，2018（平成 30）年度には 75%以上に 18 点，80%以上に 22 点，85%以上に 26 点の 3 段階評価となっている．

【後発医薬品（GE）分割調剤】

2008（平成 20）年度には，GE 分割調剤が認められた．これは，いわゆるお試し GE 調剤と言われるもので，初めて GE への変更調剤を行う場合であって，患者の希望があれば分割して調剤することができることとなった．その際，調剤基本料の特例的扱いとして，2 回目の調剤での調剤基本料は，5 点が設定されている．

【その他：後発医薬品（GE）調剤割合の低い薬局への対応)】

2016（平成 28）年度には，基準調剤加算の要件の見直しが行われたが，要件の見直しとともにこれまで 12 点と 36 点の 2 本立てであった基準調剤加算点数は 32 点に一本化された．その際，特定の医療機関の処方箋割合が 90%超で，GE 調剤数量割合が 30%未満の場合は基準調剤加算は算定できないことになった．

2018（平成 30）年度には，基準調剤加算は廃止となり，夜間・休日対応やかかりつけ薬剤師指導料など地域医療に貢献する相当の実績があることなど要件の全面的見直しが行われ，地域支援体制加算（35 点）が新設された．その際，特定の医療機関の処方箋割合が 85%超で，GE 調剤数量割合が 50%未満の場合は地域支援体制加算は算定できないことになった．

また，2018（平成 30）年度には，GE 調剤割合が著しく低い（GE 数量割合 20%以下）場合に調剤基本料を 2 点減算する措置が導入された．

なお，薬局に関しては，今後の機能とあるべき姿に関して 2015（平成 27）年 10 月 23 日，厚生労働省から「患者のための薬局ビジョン～『門前』から『かかりつけ』，そして『地域』へ～」が公表されており，調剤報酬には，このビジョンを踏まえた見直しの流れがあることを付記しておきたい．

4）点数以外の医療保険上の GE 使用促進策

点数以外の医療保険上の GE 使用促進策の経過を Fig. 13 に示した．療養担当規則（保険医療機関及

脚注 1)　Pay-for-Performance あるいは P4P と略することもある．「OECD 医療政策白書」（OECD 編著，小林大高・坂巻弘之訳，明石書店）の第 4 章「医療の質の改善に向けた支払方法：ペイ・フォー・パフォーマンス」123 ～ 146P に解説されているが，成果に対する支払いという意味で用いられることが多いとしている．なお，米国の医療研究･質調査機構（Agency for Health Research and Quality：AHRQ）等の機関が定義はしているが，一般的に認められた共通の国際的定義がある訳ではない．

無断転載禁止

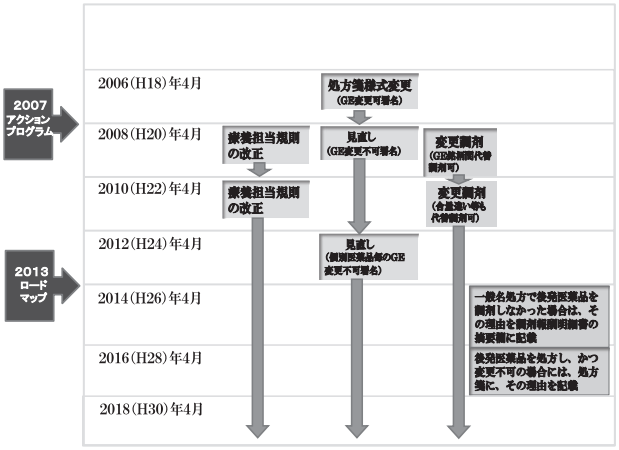


Fig. 13　点数以外の医療保険上の後発医薬品（GE）使用促進策の経過

び保険医療養担当規則，保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則）の改正，処方箋様式の変更，変更調剤可能範囲の拡大などの措置がとられてきている．

【療養担当規則の改正】

医療保険サービスにおいて基本的に守るべきルールを規定している療養担当規則において，GE の使用促進を図るよう努力すべき旨の改正が 2008（平成 20）年度と 2010（平成 22）年度に行われている．

2008（平成 20）年度には，保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則が改正され，保険薬局は，GE の調剤に必要な体制の確保に努めなければならないこと，処方箋を発行した保険医が GE への変更を認めているときは，患者に GE に関する説明を適切に行い，GE を調剤するよう努めなければならないことが規定された．また，保険医療機関及び保険医療養担当規則も改正され，保険医は，投薬，処方箋の交付または注射を行うにあたっては GE の使用を考慮するよう努めなければならないことが規定された．

2010（平成 22）年度には保険医療機関及び保険医療養担当規則が改正され，保険医は，投薬，処方箋の交付または注射を行うにあたっては，患者が GE を選択しやすくするための対応に努めなければならないことが追加規定された．

【処方箋様式の変更】Fig. 14

処方箋様式については，GE への変更がより円滑に進みやすいよう，2006（平成 18）年度，2008（平成 20）年度，2012（平成 24）年度と 3 回にわたって改正が行われている．

まず，2006（平成 18）年度には，GE への変更可欄を設け，GE への変更可の場合に医師の署名・捺印を要する様式に変更された．2008（平成 20）年度には，GE への変更が不可の場合に医師の署名・捺印を要する様式に変更され，更に，2012（平成 24）年度には，個々の処方医薬品毎に GE への変更の可否を明示する様式に変更された．

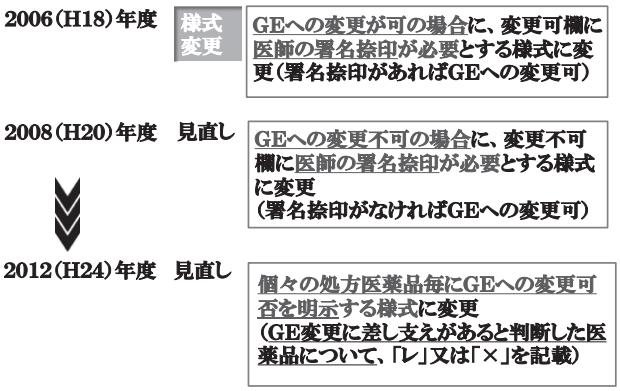


Fig. 14　処方箋様式変更の経過

【後発医薬品（GE）への変更調剤など】

GE への変更調剤については，2006（平成 18）年度に処方箋様式の変更があり，GE への変更可の指示がある場合，薬局では，患者に対して説明と同意を得ることを前提に先発医薬品を対応する GE に変更調剤できることとなった．また，変更可処方箋が前提であるが，2008（平成 20）年度には，保険薬局での在庫負担を考慮し，GE が処方されている場合に別銘柄の GE に変更調剤することも可能となった．更に，2010（平成 22）年度には，処方箋に記載されている先発医薬品または GE の，含量規格が異なる GE または類似する別剤形の GE（ただし外用薬は除く）への変更調剤が可能となった．

そのほか，2014（平成 26）年度には，一般名処方であって GE を調剤しなかった場合は，その理由を調剤報酬明細書の摘要欄に記載することが必要となった．また，2016（平成 28）年度には，処方時に GE を銘柄処方し，かつ変更不可とする場合には，処方箋にその理由を記載することとなった．

3．その他の制度的な GE 使用促進への取組み

これまで，医療保険上の GE 使用促進策を中心にまとめてきたが，GE 使用促進策の全体像は概ね，Fig. 15 に示すような多面的なコンポーネントで構成されていると考えられる．このうち，保険者インセンティブなど制度的な GE 使用促進への取組みも GE 使用促進の展開にとって重要な柱の 1 つであり，補足として簡単に触れておきたい．なお，GE 普及

無断転載禁止

Fig. 15　後発医薬品（GE）の使用促進策の全体像（参考図）

のための広報活動も重要な柱であるが，ここでは割愛する．

①GE 使用促進に関連する保険者インセンティブ制度

2018（平成 30）年度から，健康保険組合，共済組合，協会けんぽなどの保険者種別の特性に応じて予防・健康づくり等に関するインセンティブ制度が発足することになった．このインセンティブの指標には予防・健康づくりに加えて医療の効率的な提供に係る指標が含まれており，GE の普及度が盛り込まれている．

注）2015（平成 27）5 月 29 日には，「持続可能な医療保険制度を構築するための国民健康保険法等の一部を改正する法律」が公布され，2018（平成 30）年度から国民健康保険に保険者努力支援制度が創設されることになった．なお，健康保険組合では後期高齢者支援金の加算・減算制度の見直し手法によるなど保険者種別の特性に応じてインセンティブ制度が発足することになった．

②医療費適正化計画

第 3 期医療費適正化計画（期間 2018～2023 年度）において，これまでの特定健診・保健指導実施率等の指標に加え，新たに GE の使用割合を追加するなどの見直しが行われた．

注）医療費適正化計画については，2016（平成 28）年 3 月 31 日「医療費適正化に関する施策についての基本的な方針の全部を改正する件」（厚生労働省告示第 128 号）に示されている．なお，「経済財政運営と改革の基本方針 2017」による GE 数量シェア目標値の引き上げに対応して 2017（平成 29）年 12 月 19 日厚生労働省告示第 356 号が出されている．

③保険者別の GE 使用割合の公表

厚生労働省は，2018（平成 30）年度以降，全ての保険者別の GE 使用割合を毎年度公表する方針（年度中央の 9 月時点実績を年度末頃，年度末の 3 月時点の実績を翌年度夏頃の公表を想定）を示し（2017（平成 29）年 11 月 24 日，経済・財政一体改革推進委員会 第 5 回評価・分析ワーキング・グループ），2019（平成 31）年 3 月には，国保，国保組合，健保組合，協会けんぽ，共済，後期高齢者広域連合の GE 使用割合が公表された（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000190726.html）．各保険者ごとの GE 使用割合の見える化が更に進み GE 使用促進の横展開への波及効果が期待される．

④生活保護の医療扶助における GE 使用促進[8)]

2008（平成 20）年に，医療保険において GE 使用促進に係る療養担当規則が改正されたが，これにあわせて生活保護の医療扶助に関しても同趣旨の「指定医療機関医療担当規定」の改正が行われており，2012（平成 24）年には GE 使用促進への取組みについて周知徹底を図るべく再度通知が出されている．そして，2013（平成 25）年には生活保護法に GE 使用促進に関する条文（第 34 条の 3）を新設して「可能な限り GE 使用を促すよう努める」旨規定，更に 2018（平成 30）年にはこの条文を改正し「原則として，GE により給付を行うものとする」とされた．

⑤その他（高額療養費制度における GE 使用促進，フォーミュラリー）

2015（平成 27）年には，厚生労働省より高額療養費制度を利用する被保険者においても GE 使用促進を図っていくよう通知が出されている[9)]．

また，医療機関における独自の取組みでは，臨床的有用性の見地と経済的見地の両方から合理的な薬物治療を推進していくための指針として，同種同効薬に推奨順位や条件を付した医薬品リスト（いわゆる「フォーミュラリー」）への取組みが近年益々注目を集めてきており，またフォーミュラリーは各医療機関から地域への広がりもみせてきている（地域フォーミュラリー）[10)]．

おわりに

医療保険上の GE 使用促進策を中心にここ数十年の軌跡をたどってみたが，時系列的な積み重ねの上に今日があることを改めて認識させられるととも

無断転載禁止

に，その時々における見直しの背景や視点をかいまみることができる．

GE 使用促進は，多くのステークホルダーが関係する広がりのあるテーマであり，多面的な施策展開の上に GE 使用促進環境が築きあげられてきている．そして，GE 数量シェア 80％をめざす現在の局面においてもなお，あるいは新しいステージを迎える時期であるからこそ，各施策の協働という基本構造が後退することなく，今後も深化していく必要があるのではないかと思う．

また，医療保険上の GE 使用促進策も他の GE 使用促進策も状況を検証しつつ，また，関係者の理解と協力を得ながら段階的アプローチで見直しがされてきている．そして，GE 使用促進策が単発の措置に終わることなく継続して見直しされてきたのは，一貫性のある包括的政策パッケージが官民で共有されてきたことが大きいであろうと思う．オランダのスティーブン・シモンズ教授（ルーベン・カトリック大学 薬物治療及び薬剤経済研究センター）は，著書「欧州ジェネリック医薬品市場の持続的発展」（2008）の中で，GE 成長のための 7 つの提言をしており，その第 1 番目に「整合性のある GE 政策の導入」をあげているが[11]，同感である．

なお，本稿における意見等は筆者の個人的な見解であることを申し添える．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

GE 数量シェアの参考とした薬価調査結果に関する厚生労働省公表資料，また，診療報酬・調剤報酬の参考とした改定内容に関する厚生労働省公表資料については詳細は略した．

1） 菅原琢磨，第 4 章 後発医薬品にかかる政策課題―普及促進策と後発医薬品利用率の決定要因，小黒一正・菅原琢磨編，薬価の経済学，東京：日本経済新聞出版社；2018. p.75-103.
2） 厚生省薬務局監修，21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告，東京：薬事日報社；1993. p.31-33.
3） 後発医薬品使用の促進に係る留意事項について，平成 14 年 6 月 1 日厚生労働省健康局国立病院部政策課長，経営指導課長通知.
4） 医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について，平成 10 年 7 月 15 日厚生省医薬安全局長通知.
5） 後発医薬品の安定供給，品質確保，情報提供など供給サイドに対する主な指導通知，平成 17 年～19 年.
5-1）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，平成 17 年 9 月 22 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知.
5-2）後発医薬品の安定供給について，平成 18 年 3 月 10 日厚生労働省医政局長通知.
5-3）後発医薬品の規格取り揃えについて，平成 18 年 3 月 10 日厚生労働省医政局長通知.
5-4）後発医薬品に係る情報提供の充実について，平成 18 年 3 月 24 日厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知.
5-5）後発医薬品の信頼性の向上について，平成 19 年 3 月 30 日厚生労働省医政局経済課長，医薬食品局審査管理課長・安全対策課長・監視指導麻薬対策課長通知.
6） 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，平成 21 年 6 月 5 日厚生労働省医政局経済課長，医薬食品局審査管理課長通知.
7） 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等の影響及び実施状況調査の結果報告書（案），平成 29 年 2 月 22 日中央社会保険医療協議会総会資料，図表 32 及び 34.
8） 生活保護の医療扶助に関する GE 使用促進関係の通知及び法律改正.
生活保護の医療扶助における後発医薬品に関する取扱いについて，平成 20 年 4 月 30 日厚生労働省社会・援護局保護課長通知.
指定医療機関に対する指導等について，平成 23 年 3 月 8 日厚生労働省社会・援護局保護課長通知.
生活保護の医療扶助における後発医薬品に関する取扱いについて，平成 24 年 4 月 13 日厚生労働省社会・援護局保護課長通知.
生活保護法の一部を改正する法律，GE に関する規定（第 34 条第 3 項）を新設，平成 25 年 12 月 13 日公布.
生活困窮者等の自立を促進するための生活困窮者自立支援法等の一部を改正する法律，GE に関する規定の改正，平成 30 年 6 月 8 日公布.
9） 後発医薬品の使用促進について，平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省保険局国民健康保険課長通知.
10） 増原慶壮，医療経済研究機構レター No.252，2016（平成 28）年 5 月号，医療機関インタビュー「聖マリアンナ医科大学病院薬剤部における臨床薬剤師の育成とフォーミュラリー作成の取組み」.
増原慶壮氏資料提供，社会保障審議会医療保険部会 2015（平成 27）年 11 月 20 日，「海外におけるフォーミュラリーの現状について」.
11） スティーブン・シモンズ，サンドラ・デ・コスター，陸寿一・津谷喜一郎監訳，欧州ジェネリック医薬品市場の持続的発展，東京：日本ジェネリック製薬協会；2008. p.50-56.

無断転載禁止

情報BOX

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課
事務連絡　平成 30 年 11 月 29 日
（別添）

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

本考え方は，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たものである．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評価法を検討した[1)]．

なお，参考資料も参照した上で，適宜，審査当局と事前に相談し，適切な試験を計画・実施することが望ましい．

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（粘度，pH，粒子径等）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．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，原則として 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，両者の物理化学的特性は同等であるものとする．

標準製剤の含量又は力価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含量又は力価の差が表示量の 5%以内であることが望ましい．

2．生物学的同等性の評価

（1）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．

（2）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 又は 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示すことが必要である．

臨床試験は，標準製剤と試験製剤の臨床効果の類似性を確認することを目的として実施する．試験デザイン，評価項目等は，有効成分，評価系及び変更された添加剤の特性を考慮して設定する．また，症例数は臨床効果の類似性が十分評価可能となるよう設定する．例えば，類似性の評価法として，標準製剤と試験製剤との有効性評価パラメータの平均値の差が事前に規定した判断の基準値の範囲にあるとき，標準製剤と試験製剤は類似していると判定する．判断の基準値とは，臨床的に許容できる差の最大値であり，実対照薬の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべきである．

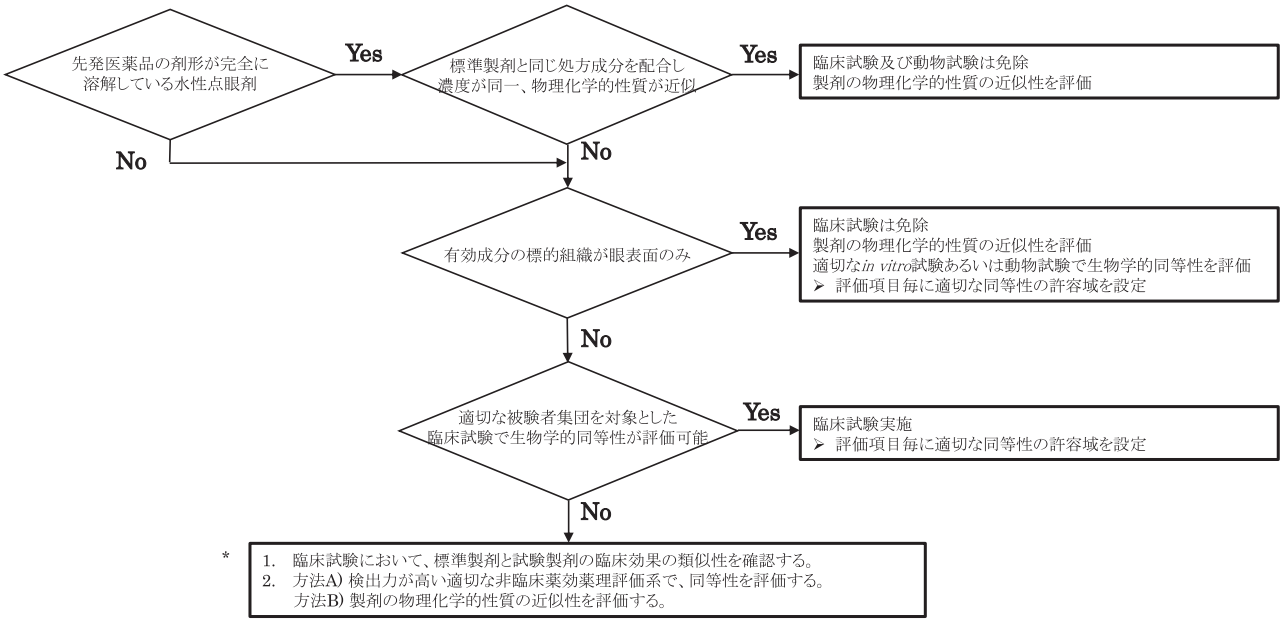
3．有効成分の標的組織が眼表面のみの場合，ヒトでの臨床試験の代わりに，標準製剤と試験製剤の物理化学的性質が近似していることを示すことに加えて，薬理学的試験（*in vitro* 試験，動物試験）を採用しても差し支えない．

無断転載禁止

4．完全に溶解している水性点眼剤の場合，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，粘度，pH，浸透圧等の物理化学的性質が近似しているとみなせる場合には，臨床試験や動物試験は原則として不要である．

1） 本考え方は，点眼剤の有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更（処方変更）する場合の生物学的同等性評価の考え方にも応用できる．

参考資料



*: 方法Bは、方法Aにて同等性の評価が困難な場合に選択できる。

無断転載禁止

バルサルタン原薬問題に関する声明文

各位

平成 30 年 11 月 7 日
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

拝啓　時下ますますご健勝のこととお慶びを申し上げます.

弊会は，2003 年の創設以来，甚だ微力ではございますが，是々非々の立場から一貫して日本におけるジェネリック医薬品・バイオシミラー製剤の健全な普及を目指して活動を行っている学術団体でございます.

さて，すでに皆様ご周知のとおり，平成 30 年 7 月にあすか製薬にて販売しておりました，バルサルタン製剤におきまして，原薬に由来する発がん性物質「N-ニトロソジメチルアミン」（以下，NDMA）の含有による回収が実施されました.

本件は，該当製品の原薬製造メーカー「Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.」の製造過程内における混入が原因との結論付けがなされました．しかし，その後さらに，海外で，Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co.,Ltd. においても NDMA の混入が報告され，国立医薬品食品衛生研究所で原薬及び製剤の分析を行った結果，わが国で使用されている医薬品では検出されなかったと報告されました.

今回の健康被害への影響については，国立医薬品食品衛生研究所において，バルサルタン錠「AA」の服用による健康への影響について評価を行った結果，最も NDMA 混入濃度の高い原薬から製造された 160 mg 錠（最大用量）を販売期間の 4 年間毎日 1 錠服用したときの発がんリスクでも，1 万 5 千人から 3 万人に一人（0.0033％～ 0.0067％）が生涯その暴露により過剰にがんを発症する程度のリスクに相当するとの結果が報告されました．その後，さらにイルベサルタン原薬において「N-ニトロソジエチルアミン」（以下，NDEA）が検出されたこと，他のサルタン系医薬品からも発がん性物質が検出されていることを踏まえ，わが国では，サルタン系医薬品の原薬について NDMA や NDEA の管理指標が設定されました.

今回の健康被害評価は，国立医薬品食品衛生研究所発表のレベルではありましたが，今後同様の事件が発生した場合，重大な被害がもたらされる可能性がある事は否めません．そのため，弊会では本件を，医薬品の信頼を損ないかねない重大事故として判断し，平成 30 年 8 月よりその動向を注視するとともに，その原因と再発防止策について学会内における議論を重ねてまいりました.

化学合成される原薬中における有機不純物の管理に関しては，ICHQ3A ガイドラインが平成 9 年 4 月以後に製造承認申請された新有効成分含有医薬品に適用され，その後，ジェネリック医薬品への適用が推奨されてきたところですが，不純物の中でも DNA 反応性不純物については，ICHM7：「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」が平成 28 年 1 月以後の新医薬品の承認申請から適用されています.

弊会では，今回の事件が海外で発覚していること，諸外国では医薬品に用いる原薬は DNA 反応性不純物の管理が必要と記載して，ICHM7 を広く適用する方向にあること，今回の原薬製造メーカーが比較的大手であり，通常の GMP 遵守状態に問題が無いとみなされる場合に相当すると思われることなどを考慮すると，

1. 基本的に，現在の ICHM7 の考え方を，新医薬品にとどまらず，既存薬やジェネリック医薬品などにもより広く適用する方策を探ること.
2. 医薬品製造所への国内機関による定期的な GMP 適合性査察をより強化し，製法変更時の適切な対応などの管理によりリスクを軽減すること.

無断転載禁止

など，この機会に医薬品全体の安全性を，より確実に維持，管理できるシステムを構築する必要があると考えています．

今後益々，医薬品製造における海外依存度が高まりつつある中で，日本において将来にわたり医薬品全体を安心して使用できる環境を整備するため，関係機関に置かれましては，是非この機に，適切なご対応を切にお願いいたします．

敬具

2018/11/8 追記

参考：

ICHQ3A

https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0043.html

ICHM7

https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0036.html

無断転載禁止

意見書
後発医薬品の添付文書について

平成 31 年 1 月 18 日
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

後発医薬品は，先発医薬品の有効性，安全性が同等な医薬品であることが確認された医薬品であり，しかも，平成 32 年度 9 月までに 80%以上とする数量シェア目標が定められています．この目標が達成された場合，原則的には，後発医薬品の添付文書等における情報提供が医療用医薬品における情報の主体を占めることになります．今まで総論的には，先発医薬品と有効性，安全性が同等と謳われていましたが，従来の後発医薬品の添付文書の記載内容においては，その原則に則った内容に必ずしもなっていないと感じております．

平成 30 年 4 月 13 日付けで，「後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について」（薬生薬審発 0413 第 2 号，薬生安発 0413 第 1 号）が発出されました．それに依りますと，『後発医薬品の添付文書等の記載については，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）別添記載要領（以下「記載要領」という.）により，後発医薬品の「使用上の注意」及び「取扱い上の注意」の記載は原則として先発医薬品と同一とすること，生物学的同等性試験の結果を記載する場合は同等性の評価指標に応じて添付文書等の「16. 薬物動態」，「17. 臨床成績」又は「18. 薬効薬理」の項に記載することとし』，『更なる後発医薬品の添付文書等の情報提供の充実を図るべく，旧通知及び記載要領の内容に加え，「16. 薬物動態」，「17. 臨床成績」及び「18. 薬効薬理」等の項においても先発医薬品の添付文書等に記載されている情報と同等の情報提供を行うこと等の留意すべき点を取りまとめました.』と述べられています．

そこで，これらの状況を背景として，改めて，後発医薬品の添付文書の記載内容につきまして，今回の「後発医薬品の添付文書等における情報提供の充実について」（薬生薬審発 0413 第 2 号，薬生安発 0413 第 1 号）に追加する意見を提示させていただきます．

1）後発医薬品に対し独自に求められる情報；生物学的同等性に関する記載内容について

a）「薬物動態」の章ではなく，「生物学的同等性」という独自の章立てを行い，生物学的同等性試験結果を記載する．
薬物動態の章では，有効成分の薬物動態の特性を示すことが主目的とされています．また，生物学的同等性試験は，ヒトに投与後の血中薬物濃度の比較ばかりでなく，ヒトに投与後の薬理効果，臨床効果の比較，in vitro 効果試験結果の比較，in vitro 溶出挙動の比較，あるいは，比較試験を行わないなど，比較する状況に対応し，試験内容は多岐にわたっていますが，全て，後発医薬品の生物学的同等性試験結果をしめすことでは同一の目的で有り，それらの結果を同一の章「生物学的同等性」で記載することが望まれます．

b）　対照医薬品の医薬品名（先発医薬品名あるいは後発医薬品で対照とされる医薬品名）の記載を行う．
現行の添付文書では，対照医薬品の具体的な医薬品名が記載されていません．しかし，対照医薬品が複数存在する場合や，対照医薬品である先発医薬品の製剤添加物が変更された医薬品，先発医薬品の剤形が異なる医薬品，先発医薬品の有効成分の含量が異なった医薬品などが存在する状況にあります．また，一方，後発医薬品においても，既承認の後発医薬品に対し製剤添加物が変更された医薬品，剤形が異なる医薬品，含量が異なった医薬品などの存在があります．以上の状況を踏まえると，生物学的同等性を担保している医薬品名を具体的に示すべきと考えます．

2）後発医薬品の医薬品情報を正確に掲載する

a）　後発医薬品の「使用上の注意」及び「取扱い上の注意」の記載のみならず，「16. 薬物動態」，「17. 臨床成績」

無断転載禁止

又は「18. 薬効薬理」の項においても，先発医薬品と原則，同一の記載とする．

後発医薬品の臨床上の有効性，安全性は既承認の先発医薬品と同等であることを保証しています．その原理からすると，「16. 薬物動態」，「17. 臨床成績」又は「18. 薬効薬理」の項の記載は原則，同一とするのが原理に沿った方法と考えます．また，「公表されている情報をもとに，先発添付文書と同等の情報提供を行う」とされており，「同一」とはなっていません．そのため，逆に言えば，公表されていない情報は情報提供することが出来ないという事になり，また，メーカによって内容がまちまちになる恐れがあります．

b） 先発が販売中止をしている医薬品の場合，該当医薬品の添付文書，審査報告書・申請資料概要は PMDA において保管し，該当医薬品の製造承認を得たメーカに開示することを行う体制を設立することを提案します．

追加要望事項

後発医薬品に限定されない，医薬品全体に関連した事項ですが，後発医薬品の使用促進の取り組みの中で強く要望されている事項を述べます．

医薬品添加物の項に「その他 n 成分」という表記の解除を行うこと

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（薬生安発 0608 第 1 号，平成 29 年 6 月 8 日）の「3. 組成・性状」の項によると，「別紙 2 の成分を除く，原則としてすべての成分を記載すること．平成 14 年 4 月 9 日医薬安発第 0409001 号，医薬監麻発第 0409001 号厚生労働省医薬局安全対策課長，監視指導・麻薬対策課長連名通知『「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について』を参考に記載すること．」とされています．具体的に，同申し合わせは『「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について』（日薬連発第 170 号，平成 14 年 3 月 13 日）に示され，その中で「内用剤」の場合，「商取引上の機密にあたる成分については記載から除外できる．但し，記載から除いた成分がある場合には，添加物成分列記の末尾に「その他 n 成分」を記載する．（n は記載から除いた成分数）」との記載があります．実際に行われている事例の中には，一部の患者において好ましくない添加物が対象とされている事例が見受けられます．アスピリン喘息患者に対する黄色 4 号（タートラジン）等のタール系色素やパラベン類，フェニルケトン尿症患者に対するアスパルテームなどが該当します．それらは，必ずしも商取引上の機密に該当するとは考えにくいものです．記載の妥当性を企業の自主にゆだねず，表記に対し第三者の客観的な評価が入るよう体制の改善を望みます．

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

［特別企画］

生物学的同等性試験データの読み方 掲載にあたって

「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」の掲載を2008年第2巻より開始した．当時，ジェネリック医薬品の使用割合は30％台を抜けきれない状況（2005年9月；32.5％，2007年9月；34.9％，2009年9月；35.8％）にあった．

ジェネリック医薬品の有効性，安全性が先発医薬品と同等であるとの理解は，ジェネリック医薬品を理解する上での中心的で基本的な事項である．ジェネリック医薬品の有効性，安全性が先発医薬品と同等であるかを評価するための試験が生物学的同等性試験であることから，学会のスタンスで生物学的同等性試験の内容，実態が理解されるよう，平均値だけではなく生データも含め，また溶出試験などの医薬品の物理化学的試験の目的も明確になるように，学会が作成したフォーマットに従ったデータ提供を企業に依頼し，提供されたデータについて掲載することとした．

掲載するにあたっては，

・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
　＊標準製剤名の明記
　＊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

先発医薬品の添加剤は添付文書から引用し記載した．また，対象とした医薬品の生物学的同等性データを読むための解説を同時に示した．

掲載する医薬品は，有効成分，剤形，生物学的同等性を評価するための試験法などの視点から，編集委員会で選択した．これまでに掲載した各製剤の要約を下記に示す．

1）アムロジピンベシル酸塩製剤

有効成分：アムロジピンベシル酸塩
剤　　形：錠剤，口腔内崩壊（OD）錠
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：Cmax，AUC
服用条件：
　錠剤；経口空腹時投与
　OD錠；経口空腹時投与；水なし投与，水あり投与
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において，製剤処方の相違が規定された範囲内にあり，同時に，溶出挙動の同等性が示された場合にヒト試験の免除

2）プランルカスト水和物製剤

有効成分：プランルカスト水和物
剤　　形：錠剤，カプセル，ドライシロップ
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：Cmax，AUC
服用条件：経口空腹時投与
同等性の評価：20から30名によるヒト試験の結果，評価パラメータ値の90％信頼区間が許容範囲内にはないが，平均値の比が90から111％の範囲内にあり，溶出挙動が類似している場合には「同等」と評価する

3）ツロブテロール貼付剤

有効成分：ツロブテロール
剤　　形：貼付剤（全身作用を目的とする）
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：Cmax，AUC
適用条件：背部に空腹時投与

4）ラタノプラスト点眼剤

有効成分：ラタノプラスト
剤　　形：点眼剤
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：眼圧低下度のEmax（最高眼圧変化値），AUE（眼圧変化値 − 時間曲線下面積）
投与条件：眼に滴下投与

無断転載禁止

5）ラベプラゾールナトリウム製剤
有効成分：ラベプラゾールナトリウム
剤　　形：腸溶性フィルムコーティング錠
被 験 者：健康成人志願者
服用条件：経口空腹時投与
評価項目：Cmax，AUC
同等性の評価：20 から 30 名によるヒト試験の結果，評価パラメータ値の 90% 信頼区間が許容範囲内にはないが，平均値の比が 90 から 111% の範囲内にあり，溶出挙動が類似している場合には「同等」と評価する

6）ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
有効成分：ジクロフェナクナトリウム
剤　　形：ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，クリーム剤（局所皮膚適用製剤）
被 験 者：健康成人志願者
適用条件：背部に投与
評価項目：
皮膚薬物動態学的試験；角層内薬物回収量
残存量試験；薬物移行量

7）タムスロシン塩酸塩 OD 錠
有効成分：タムスロシン塩酸塩
剤　　形：経口徐放性錠剤，口腔内崩壊（OD）錠
経口徐放性錠剤の比較の前提条件：比重，大きさ，形状，放出機構が先発医薬品と著しく異ならないこと
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：Cmax，AUC
服用条件：
経口徐放性製剤；経口空腹時投与，食後投与
口腔内崩壊（OD）錠；経口空腹時投与；水なし投与，水あり投与
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において，製剤処方の相違が規定された範囲内にあり，同時に，溶出挙動の同等性が示された場合のヒト試験の免除

8）ロサルタンカリウム・ヒロドクロロチアジド錠
有効成分：ロサルタンカリウム，ヒロドクロロチアジド（配合剤）
剤　　形：フィルムコーティング錠
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：Cmax，AUC（個々の医薬品毎の評価）
服用条件：経口空腹時投与
同等性の評価：20 から 30 名によるヒト試験の結果，評価パラメータ値の 90% 信頼区間が許容範囲内にはないが，平均値の比が 90 から 111% の範囲内にあり，溶出挙動が類似している場合には「同等」と評価する

9）テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
有効成分：テガフール，ギメラシル，オテラシルカリウム（配合剤）
剤　　形：カプセル，錠剤
被 験 者：がん患者
評価項目：Cmax，AUC（個々の医薬品毎の評価）
服用条件：経口空腹時投与
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において，製剤処方の相違が規定された範囲内にあり，同時に，溶出挙動の同等性が示された場合のヒト試験の免除

10）ジエノゲスト製剤
有効成分：ジエノゲスト
剤　　形：フィルムコーティング錠，口腔内崩壊（OD）錠
被 験 者：健康成人女性
評価項目：Cmax，AUC
服用条件：
フィルムコーティング錠；経口空腹時投与
口腔内崩壊（OD）錠；経口空腹時投与；水なし投与，水あり投与
オーソライズドジェネリックが含まれる

11）ラモトリギン錠
有効成分：ラモトリギン
剤　　形：チュアブル・ディスパーシブル錠
被 験 者：健康成人志願者
評価項目：Cmax，AUC
服用条件：経口空腹時投与；そのまま投与，咀嚼して投与
小児用医薬品の評価における被験者の選択：標準製剤と試験製剤間で溶出率に著しい差は認められないことから，健康成人志願者を被験者とする
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において，製剤処方の相違が規定された範囲内にあり，同時に，溶出挙動の同等性が示された場合のヒト試験の免除

今回は特別企画として，これまでの各号で解説した「生物学的同等性試験データの読み方」の全てをまとめて再掲載することとした．各論部については一度しか掲載していないため，これを機に，より理解を深める資料として活用されることを期待したい．

無断転載禁止

目　次

生物学的同等性試験データの読み方 ……36

全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価 ……39

薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明 ……40

腸溶性フィルムコーティング錠の生物学的同等性評価 ……42

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価 ……42

タムスロシン塩酸塩 OD 錠の生物学的同等性試験データの読み方 ……45

ロサルヒド配合錠 LD（ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠）の
生物学的同等性試験データの読み方 ……47

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の生物学的同等性試験データの読み方 ……49

オーソライズドジェネリックに関する補足 ……52

ラモトリギン錠の生物学的同等性試験データの読み方 ……53

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

第 2 巻 第 2 号（2008；2：196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
第 3 巻 第 1 号（2009；3：078-108）　プランルカスト水和物製剤
第 3 巻 第 2 号（2009；3：172-214）　ツロブテロール貼付剤
第 4 巻 第 1 号（2010；4：062-090）　ラタノプロスト点眼液
第 5 巻 第 1 号（2011；5：138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤
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
第 7 巻 第 2 号（2013；7：138-189）　タムスロシン塩酸塩 OD 錠
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
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
第 11 巻 第 2 号（2017；11：087-111）　ジエノゲスト製剤
第 12 巻 第 2 号（2018；12：115-153）　ラモトリギン錠

無断転載禁止

生物学的同等性試験データの読み方

＊第2巻 第2号「アムロジピンベシル酸塩製剤」,
第3巻 第1号「プランルカスト水和物製剤」に共通の解説として

明治薬科大学名誉教授　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

無断転載禁止

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試験ガイドライン）．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試験ガイドライン）．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．

無断転載禁止

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．

無断転載禁止

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．

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．

＊第 3 巻 第 2 号「ツロブテロール貼付剤」における追記として

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

無断転載禁止

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．

＊第 4 巻 第 1 号「ラタノプロスト点眼液」における追記として

薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明

ラタノプロスト点眼液を主な例に，データの読み方を解説する．

ラタノプロスト点眼液の適応は緑内障，高眼圧症であり，局所作用を期待する点眼剤である．そのため，投与後の血液中薬物濃度が作用発現のための原因要因とはならない．薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明が求められる．

1）ガイドライン中，薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明に関連した記載

a）後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

Ⅲ．薬力学的試験：『本試験は，ヒトにおける薬理効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品，及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される．薬力学的試験においては，薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい．…（中略）…本試験の同等の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる．』

Ⅳ．臨床試験：『本試験は臨床効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．生物学的同等性及び薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される．本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効の特性を考慮し，個別に定められる．』

b）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

（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

Ⅱ．生物学的同等性の許容域：『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では 0.80～1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70～1.43 である．』

Ⅲ．生物学的同等性試験：

2．薬理学的試験：『局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して，生物学的同等性を評価する方法である．臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする．』

4．薬物動態学的試験：『製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し，薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である．薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり，薬効又は作用部位濃度と，薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である．』

5．臨床試験：『臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である．薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する．統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う．薬物毎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．』

7．動物試験：『製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である．…（中略）…薬物毎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効力の同等性を判定する．』

同ガイドライン Q&A

Q14　本ガイドラインでは，従来の試験法である動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが，その理由はなにか．

（A）後発医薬品ガイドラインにおいては，原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている．動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る．…（後略）

無断転載禁止

2）薬力学的試験法

a）測定指標

ラタノプロスト点眼液は，局所作用を期待する医薬品である．そのため，全循環血中薬物濃度ではなく，作用発現部位中薬物濃度の時間推移を測定する，あるいは，臨床効果と関連性を有する薬理効果の指標の時間推移を測定することが，治療学的（生物学的）同等性を実証するために必要となる．ラタノプロスト点眼液では，眼圧低下度が指標とされている．

b）試験対象

基本的にヒト試験である．ヒト試験に代わって動物試験を行う場合の条件は，『動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る.』の規定がガイドラインの基本的スタンスである．動物試験がヒト試験の代替になり得ることを示すデータ，即ち，動物試験での生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい，ことを示すことが求められると考えられる．

ラタノプロスト点眼液では，原則，健常被験者を対象に眼圧の測定が行われている．イヌを用いた試験が 1 社で行われ，承認を受けている．

c）同等性の判定基準

作用発現部位中の薬物濃度を指標とする場合，全身作用を期待する医薬品の場合には，原則，『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，0.80～1.25』である．また，局所皮膚適用製剤においては，『作用が強い医薬品では 0.80～1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70～1.43』であると規定している．

薬理学的作用を指標とする場合には，全身作用を期待する医薬品においては，『本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる.』とし，局所皮膚適用製剤においても，同様のスタンスであると想定される．

ラタノプロスト点眼液では，企業によって許容域の表記が異なっているが，試験製剤の比較指標の 90％信頼区間が先発医薬品の 0.70～1.43 の範囲に入っていることを同等とする条件にして，厚労省は承認を行ったことが推定される．局所適用製剤であることから，局所皮膚適用製剤ガイドラインにおける作用発現部位中の薬物濃度を指標とする規準に準拠させたと推定される．

d）薬理学的反応を示す指標のまとめ方

ラタノプロスト点眼液の場合，薬理学的反応は眼圧を低下させることである．医薬品を投与した場合の，医薬品を投与しない場合を基準にした眼圧の変化値（低下値）が医薬品の効果の指標となる．

眼圧の変化値（低下値）を算出する方法は限定されていない．

標準製剤，試験製剤を投与する前日に，同一被験者において薬物を投与せず，あるいはプラセボを投与し，規定した時間に眼圧を測定する．医薬品を投与した場合にも，規定された時間に眼圧を測定する．同一時間において測定された両眼圧値の差を変化値（低下値）とする．この場合には，医薬品を投与した場合にも，ベースライン（医薬品が投与されない場合の眼圧値）が前日のベースラインと同じであると仮定して算出している．しかし，これは仮定に過ぎず，ベースラインの個体内での日間変動が，算出された低下値の誤差に含まれる．

また，別な方法としては，医薬品を投与する直前に眼圧を測定し，投与直前眼圧値とする．医薬品投与後に規定された時間に眼圧を測定する．投与直前眼圧値と投与後の眼圧値の差を変化値とする．この場合には，医薬品が投与されない場合のベースラインの眼圧値が 1 日一定に保たれると仮定して変化値を算出している．実際には変化しており，算出された低下値には，個体内でのベースライン値の時間による変動が誤差として含まれる．

以上の 2 つの方法のどちらがよいかはケースバイケースである．より，誤差が少ない方法を選択すべきである．

変化値ではなく，測定値を比較の対象とする場合があるが，それは，誤りである．例えば，医薬品が投与されていない場合の眼圧が 15 mmHg，投与した場合に 12 mmHg となった場合を想定する．変化値は 3 mmHg であるが，測定値は 12 mmHg である．薬効による眼圧の変化は 3 mmHg である．測定値 12 mmHg には，医薬品の作用によって 15 mmHg が 3 mmHg 低下し 12 mmHg になったという結果の中に，間接的に薬効による眼圧変化が組み込まれているが，実測値の中で薬効の値が占める率は遙かに小さい．また，12 mmHg の中に占める誤差（変動）の割合も 3 mmHg の中に占める誤差（変動）の占める割合に比し遙かに小さい．このように，12 mmHg の値には，医薬品の効果の変動を検出する力は小さく，医薬品製剤の評価項目とすることは不適当である．

無断転載禁止

＊第 5 巻 第 1 号「ラベプラゾールナトリウム製剤」における追記として

腸溶性フィルムコーティング錠の生物学的同等性評価

ラベプラゾールナトリウム錠を例に，データの読み方を解説する．

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的とする経口固形製剤であり，腸溶性フィルムコーティング錠であることを理由に，評価パラメータ，評価方法，評価基準が異なるということはない．

溶出挙動

ヒトを対象とする生物学的同等性試験により，同等と判定されることによって，同等と評価される．その場合，溶出挙動は参考資料としての位置づけでしかない．そのため，溶出挙動の類似性は認められなくても，認められていてもかまわない．

ただし，被験者数 20 名以上によるヒト試験の結果，試験製剤の評価パラメータ値の平均値の 90％信頼区間が同等とする 80％～125％の範囲に入っていない場合に，標準製剤の値に対し試験製剤の評価パラメータ値の平均値が 90％～111％の範囲にあり，同時に，溶出挙動が標準製剤と類似している場合には，生物学的に同等と判定している．このケースに限り，溶出挙動の類似性を利用している．

製剤特性を評価する規格試験法

経口固形製剤は，一般的には，溶出試験法によりロット間の同等性を保証し，この試験に合格している製剤ロットは，互いに生物学的にも同等であるとして医療に提供される．

ただし，主成分が水に溶けやすく，かつ消化管から速やかに吸収される場合には，投与後の主成分の血中濃度が，さらに製剤からの主成分の溶出速度が，製剤の崩壊速度に依存した挙動を取る可能性がある．このような状況にある場合には，製剤のロット間の生物学的同等性は，崩壊速度を指標にした試験に合格することによって保証できると考えられる．企業がデータに基づいてこの点を示せば，崩壊速度（崩壊時間の上限を規定）が規格試験法として規定される．ラベプラゾールナトリウム錠は，この例に該当すると考えられる．

＊第 6 巻 第 2 号「ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤」における追記として

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価

ジクロフェナクナトリウム製剤を例に，データの読み方を解説する．「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」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号，ジェネリック研究，2008；2：175-182 に掲載）をもとに述べる．

1）試験方法の選択

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を確認するための試験法は，1. 皮膚薬物動態学的試験，2. 薬理学的試験，3. 残存量試験，4. 薬物動態学的試験，5. 臨床試験，6. *in vitro* 効力試験，7. 動物試験が挙げられている．

生物学的同等性試験は，臨床上の有効性，安全性が同等であることを確認する試験であると位置づけされるが，作用発現部位中薬物濃度が比較したい 2 製剤で重なっていることが示されれば，自動的に例外なく全面的に，臨床上の有効性，安全性は両製剤で同等であると判断できる．局所皮膚適用製剤の場合，作用発現部位が皮膚の角層あるいはその深部である場合には，角層は作用発現部位あるいは必ず通らなければならない部位となるため，角層中の薬物濃度を評価指標としている．**：皮膚薬物動態学的試験**

一般に，局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は，多くの場合，投与された薬物量のうちの限られた量である．投与後，一定時間経過後に製剤中に残存している量を測定し，投与量から差し引いた値を皮膚への移行量とし評価する．**：残存量試験**

皮膚に適用された医薬品の一部は全身循環血に到達する．薬物は皮膚から吸収されないと全身循環血中には現れないが，全身循環血中に現れた薬物は作用部位を通り抜けた医薬品量を含む吸収された薬物量を反映しており，この場合，局所の効果，作用が血中薬物濃度と対応していることが示されたならば，評価指標として用いることができる．**：薬物動態学的試験**

無断転載禁止

皮膚表面が作用部位である場合，医薬品の臨床上の有効性と関連のある作用を指標とする薬理学試験，あるいはヒトに適用した場合の臨床上の有効性と関連が認められる *in vitro* 効力試験を代替の評価試験に用いる．コルチコステロイドの場合には，遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し，薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる．蒼白化反応と臨床効果との間には，高度の相関性が認められており，コルチコステロイドの場合には，蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる．**：薬理学的試験，*in vitro* 効力試験**

患者を対象とした妥当な指標を対象とする臨床試験で有効性を評価することも，当然，可能である．**：臨床試験**

製剤を適用することによって皮膚表面に生じる薬理学的な反応を指標として，製剤比較試験に動物を用いることも可能である．ただし，作用部位が皮膚表面にあり，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要のない場合に限定される．**：動物試験**

動物試験の項に規定された範囲外にも，過去，動物を用いた評価試験が行われてきた経緯があるが，ヒト試験結果と対応することが示される動物モデルであることが明らかにされない限り，原則，動物モデルによる評価は受け入れない．

また，*in vitro* 試験についても，上記で規定されている *in vitro* 効力試験以外は，原則，評価には用いない．*in vitro* 放出試験を製剤の臨床上の有効性，安全性の比較評価に用いるには，使用する条件で臨床上の有効性，安全性と関連する放出速度が測定できることが，データで示されていなければならない．

2）生物学的同等性の許容域

同等性評価パラメータが対数正規分布と見なせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では，0.80～1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70～1.43 である．医薬品の使用目的，適用方法を考慮し，全身適用の医薬品と比べ許容範囲は広く規定される．なお，作用が強い医薬品とは，免疫抑制剤，作用強度が強いステロイド剤，レチノイド，抗がん剤，クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品である．

効力試験または臨床試験で評価を行う場合には，医薬品の特性に応じて許容域を設定する．

3）被験者

臨床試験を除く試験では，原則として，健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする．これら被験者では角層バリア機能がしっかりと維持されており，医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程より，むしろ透過過程の速度が相対的に遅くなっていることが推定され，製剤の放出機能の差は臨床上，反映されにくい状態となっている．一方，角層が損傷を受けている場合には医薬品の透過速度は大きくなり，医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程が律速過程に変化する可能性も考えられ，製剤の放出機能の差の影響を受けやすい状態になる．このように，健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の評価結果は，角層のバリア機能が損傷を受けている皮膚における生物学的同等性を保証しているとは限らない．

皮膚の疾患部位は患者間および患者内で均質でなく，また，疾患の治癒あるいは悪化に伴い，皮膚の状態も変化するので，同等性を保証する皮膚の状態を特定することは難しい．

一方，様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が臨床においては適用されているという状態を考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は，全身適用を目的とする医薬品の評価ほど厳密に保証することは必要としていないと考えられる．

以上の考察により，健康な皮膚を対象として生物学的同等性の評価が行われる．

なお，角層が損傷を受けている病態皮膚では，薬物の透過性が亢進し，薬物が全身循環血に多く到達し全身性の副作用を発現する懸念がある．そのため，別に規定する作用が強い医薬品については，角層のバリア機能が低下し医薬品の透過性が亢進した皮膚に医薬品製剤を適用し，有効成分の全身への暴露量を評価することを求めている．**：暴露量試験**

4）製剤の適用部位

背部，胸部，前腕部など適切な部位を選択する．適用部位による偏りの評価への影響を排除するため，比較を行う組み合わせ毎に適用部位をランダムに割り付ける．同一被験者内で同一製剤の適用部位を複数に設定した場合は，それらの平均値をその被験者のその製剤の測定値とする．

5）生物学的同等性試験の実際

局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から，適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は多くの場合，投与量の限られた量である．そのため，製剤から皮膚角層への薬物の移行は一定速度（ゼロ次）がほぼ維持されていると考えられる．一定の時間経過の後，ほぼ一定の定常状態が形成され，角層中の平均薬物濃度は一定の値を維持する．角層中の定常状態平均薬物濃度は製剤からの放出（移行）速度と薬物の角層中からの消失速度のバランスで決定される．有効成分が同じである 2 製剤の比較においては，薬物の角層中からの消失速度は同じと考えら

無断転載禁止

れるため，製剤からの放出（移行）速度（製剤要因）によって角層中の定常状態薬物濃度は決定される．そこで，皮膚薬物動態試験，残存量試験では定常状態にあると見なせる時点での測定値の比較を行う．

5)-1. 皮膚薬物動態学的試験

粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし，角層中に存在する薬物を定量する．予め設定された時間後に製剤を除去し，皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法で拭き取る．通常，2 回分の操作によって剥離された角層は，薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないので，これらは分析の対象とはせずに破棄する．粘着テープを用いて角層を 10～20 回の一定回数，剥離する．角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求め，同一被験者内で同一製剤について適用部位を複数設定した場合は，被験者毎に各製剤の平均値を求め，それらを各被験者の測定値とする．

5)-2. 残存量試験

対照部位については，製剤適用後直ちに製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る．製剤，薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など，また覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．

適用部位については，設定された製剤適用時間後に製剤を除去し，軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る．製剤，薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など，覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを，定められた各分析用回収容器に回収する．

各部位毎に，各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを，その部位からの薬物回収量とする．

同一被験者内で同一製剤の適用部位または対照部位が複数存在する場合には，それらの平均値をその被験者のその製剤または対照の測定値とする．

対照部位からの薬物回収量から設定された時間後における薬物回収量を差し引いた量を，薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする．

6）製剤

先発医薬品に対するジェネリック医薬品は，それぞれ，同一剤形の同一含量の製剤間で生物学的同等性試験が行われる．単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．

局所皮膚適用製剤では，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，スプレー剤，散剤，リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う．

局所皮膚適用製剤の場合，効能・効果が同一であっても，さまざまな剤形があり，剤形によって適用法がさまざまであるため，“用法・用量が同一である”の解釈に幅を持たせる必要がある．すなわち，塗布，塗擦，貼付は，皮膚に適用することでは同じ用法であると解釈でき，また，使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合，または 1 日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合には，「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよい．

剤形追加における生物学的同等性試験は，「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」に準じるが，用法に 1 日数回塗布すると記載されている製剤から，1 日の適用回数が記載されている製剤を剤形追加する場合，例えば軟膏剤から貼付剤を剤形追加する場合には，剤形追加する貼付剤は，その持続的な効果が期待されるため，薬物放出が持続していることを示す必要がある．すなわち，剤形追加する貼付剤については，予試験で製剤適用の最終時間における角層内薬物濃度が定常状態における角層内薬物濃度の ± 20% 以内（点推定，5 例以上）であることを示した後，本試験において角層内の薬物濃度が定常状態に達する時間またはそれより長い時間の 1 点で，標準製剤と試験製剤の比較を行う．

また，用法に 1 日の適用回数が記載されている製剤から，1 日数回塗布すると記載されている製剤を剤形追加する場合，例えば貼付剤から軟膏剤を剤形追加する場合には，貼付剤においては，既に臨床試験により効果の持続性が示されていること，及び軟膏剤は患者により繰り返し数回塗布されることから効果の持続性は期待できるものとして，角層内の薬物濃度が定常状態に達する場合は定常状態の 1 点で，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約 4 時間の時点 1 点で，また，定常状態が一定時間持続せず角層内薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には，最高値以降の適当な時点 1 点で，標準製剤と試験製剤の比較を行う．

7）*in vitro* 放出試験

生物学的同等性試験においては，他の製剤と同様，生物学的同等性の判定はヒト（健常人，患者）を対象とした試験結果（局所皮膚適用製剤については，一部，動物試験，***in vitro*** 効力試験による評価は認めている）に対し行うこととし，更に，***in vitro*** 溶出試験や ***in vitro*** 放出試験で標準製剤と試験製剤の間で溶出挙動や放出挙動が類似している，あるいは同等であることを条件にはしていない．

無断転載禁止

in vitro 放出試験は，標準製剤（先発医薬品）のロットの選択において用いる方法として示しているのみである．

in vitro 放出試験結果を生物学的同等性が成立していることを判断する際の一つのデータとして用いているのが，製剤処方の一部を変更した医薬品の評価の場合である．製剤処方の一部を変更した医薬品の，変更前の医薬品との生物学的同等性を評価する場合，経口固形製剤と同様，バイオアベイラビリティが変化することは想定できない変更幅を規定し，その範囲内の変更であり，更に，製剤特性が極めて似通っていることを評価することを目的で試験条件を設定した *in vitro* 放出試験によって，製剤特性が極めて似通っていると判定された場合には，ヒト試験などによる生物学的同等性試験を行うことなく，生物学的同等性は保持されていると判断している．この限定された条件に入らない場合には，通常通り生物学的同等性試験を行うことによって，処方の一部を変更した医薬品と変更前の医薬品間の生物学的同等性を示すことが必要であるとされている．

なお，製剤の品質規格試験法には *in vitro* 放出速度の測定を用いている．試験対象の製剤（製品）が該当する製剤（製品）1つに限られており，製剤処方，製造法，製剤機器等が全て変化しない状態での製造上の変動をチェックすることを目的としている．そのため，ロット間でどの程度の変動が許容されるかの検討は容易であり，データが収集され，規格値が決定されている．この場合，許容できる範囲の決定においては，このように絞り込んだ条件での検討であるため，放出速度と臨床上の有効性，安全性との対応性は示されなくても，規格値の設定は可能であると考えている．

8）ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤

ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤には，テープ剤，クリーム剤，ゲル剤，ローション剤，パップ剤がある．それぞれ，異なる剤形として扱われる．先発医薬品に対するジェネリック医薬品は，それぞれ，同一剤形の同一含量の製剤間，あるいは異なる剤形間で生物学的同等性試験が行われる．同一剤形間の比較では，単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である．シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である．剤形が異なる場合は，使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合，または1日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合には，「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよいとしている．

ジクロフェナクナトリウムは作用が強い医薬品ではないので，生物学的同等性の許容域は比較パラメータ値が対数正規分布と見なす場合，試験製剤と標準製剤の平均値の比は 0.70～1.43 である．また，比較パラメータ値が正規分布を示すとする場合には，平均値の差を標準製剤の平均に対する比として表すとき，－0.30～＋0.30 である．

製剤の品質規格試験法とその規格値は参考資料として記載した．医療に供給される製品が，臨床上の有効性，安全性が先発医薬品と同等であると保証できるものであることを担保するための試験規格である．実際の製品は，規格に合格していることで品質は保証される．

＊第7巻 第2号「タムスロシン塩酸塩 OD 錠」における追記として

タムスロシン塩酸塩 OD 錠の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授　花田　和彦
明治薬科大学名誉教授　　緒方　宏泰

後発医薬品であるタムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg は先発医薬品であるハルナール D 錠 0.1 mg（アステラス製薬）を標準（対照）製剤として生物学的同等性試験が行われている．

ハルナール D 錠 0.1 mg（アステラス製薬）は製剤的には，文字通り OD 錠（口腔内崩壊錠）であり，更に経口徐放性製剤である．そのため，生物学的同等性試験データの評価には，それら両者を考慮した理解と考察が必要となる．タムスロシン塩酸塩 OD 錠については，その両者に該当するデータが示されているので説明したい．

経口徐放性製剤としての評価

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付　薬食審査発0229第10号，別紙1）

無断転載禁止

によれば，

「後発医薬品の試験製剤は，その大きさ，形状，比重，放出機構が先発医薬品のものと著しく異ならないものとする．……試験製剤の溶出挙動は，標準製剤の溶出挙動と類似していなければならない.」とある．また，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A（平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡，別紙 1）Q-67, Q-68，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試験ガイドライン Q&A（平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡，別紙 2）Q-16, Q-18, Q-19 に同様の内容が記載されている．

経口徐放性製剤では一般には，製剤に付与された放出機構によって長時間にわたり放出するように調節され，通常製剤で複数回の投与を単回投与で対応できるように製剤設計がされる．その結果，徐放性製剤の 1 製剤単位に含まれる有効成分の量は即放性製剤に比べ多くなっており，制御機構が破壊され一度に放出されることは安全性の観点から最も避けなければならない点である．しかも，経口投与された製剤が消化管内を移動しながら徐々に有効成分が放出されるため，放出速度は消化管の生理条件の影響を受けやすいと考えられ，未知の影響因子によって放出速度が変化したとしても，その影響を小さく抑えるために，生物学的同等性試験によって「同等」を保証する範囲を限定している．即ち，製剤の消化管内移動を規定する物性，放出機構が先発医薬品とおおよそ類似している製剤としている．また，定量的な評価として，試験液性や撹拌強度が異なる複数の溶出試験条件で測定された溶出挙動が標準製剤と類似していることを条件にしている．このような製剤特性や溶出挙動の類似性を前提条件にしているのは非常に特異的で，経口徐放性製剤以外はない．

溶出挙動の類似性を試験する条件は，即放性製剤の試験条件とは異なる．パドル法に加えて，回転バスケット法あるいは崩壊試験器を準用した方法のどちらかを行う．パドル法では回転数（rpm）を 50 以外に，100, 200 で行うこと，更に，回転バスケット法では回転数 100，200，あるいは崩壊試験器を準用した方法ではディスクを用いる場合とディスクを用いない場合で試験を行うとしている．製剤表面あるいは本体に対して異なる外力を加える方法でも検討するためである．また，パドル法では試験液の pH として 1.2，3.0～5.0，6.8～7.5，水，6.8～7.5 にポリソルベート 80 を 1.0%（W/V）添加の 5 条件で行う．これらの液性のもとでも放出制御機構の類似性を確認するための条件である．

なお，回転バスケット法あるいは崩壊試験器を準用した方法のうちの一方を選択した理由は明らかにすることとしている．

以上の前提条件が担保できている製剤について，次のステップとして，ヒトを対象として生物学的同等性を示すことが必要とされている．この場合，投与試験条件は，空腹時投与は即放性製剤と同じであるが，更に食後投与も求めている．経口投与剤は通常，空腹時投与条件で生物学的同等性試験を行う．生物学的同等性試験は製剤の機能を評価する試験であるため，製剤機能の差異が大きくなる条件で試験し，そのような試験条件でも「同等」な結果を示した製剤として，「同等」性を担保しようとしている．消化管におかれた製剤が可能な限り外部的力によって放出が促進されない条件が上記の目的に合致するとして，空腹条件を考えている．経口投与剤の全ての試験条件である．但し，先にも述べたが徐放性製剤では，消化管内で安定した放出制御が期待される製剤であるため，更に，外部的条件を大きく変えた食後投与とした場合にも，試験製剤は標準製剤と同等な薬物血中濃度の時間推移を与える製剤であることを示すことを求めている．食後投与試験では，高脂肪食（900 kcal 以上，かつ，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）を条件としている．胃滞留時間が延長し，胆汁などの分泌量が多くなることを想定した条件である．

口腔内崩壊錠としての評価

口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験法についてはガイドライン本体には規定されていない．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 Q&A（平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡，別紙 3）Q-6 に対する（A）に試験条件が記載されている．それでは，『通常の口腔内崩壊錠では，「水なしでの服用」と「水で服用」の場合の試験を実施することになっている．……徐放性製剤では，苛酷な条件である食後にも放出制御機構が働いていることを確認する必要があるため，食後投与試験を実施することになっている．よって，口腔内崩壊錠の食後投与試験は，原則として水なしで服用する試験のみを実施することでよいとする．ただし，すべての医薬品でこの対応が可能であるとは限らず，製剤の特性に応じた判断が必要である.』とされている．

規格としての溶出試験法

情報として，最後に，医薬品の各メーカ毎の品質試験として規定されている溶出試験法を記載していただいた．ロット毎の医薬品の品質を確保するための試験法の 1 つである．この試験規格に合格していることが，医薬品の承認基準であり，不合格の場合には該当する医薬品は医療に提供できない．

含量が異なる経口徐放性製剤の評価

有効成分が同じで含量が異なる経口徐放性製剤を同じ用法で服用したときの生物学的同等性を保証するための

無断転載禁止

ガイドラインが『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（平成 24 年 2 月 29 日付　薬食審査発 0229 第 10 号，別紙 2)』に示されている．

既承認医薬品が他社（先発メーカ）製品であり，含量が異なる医薬品も存在している場合，通常の健常被験者を対象とした生物学的同等性試験を行い，含量が同じ先発医薬品に対し生物学的に同等であることを示すことが原則である．

一方，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行うことによって先発医薬品と同等であることを示した既承認医薬品が同一社製品である場合，その医薬品の製剤処方（基準処方という）が分かるので，含量の異なる医薬品を開発した場合の製剤処方と基準処方との変化の程度（A 水準，B 水準，C 水準，D 水準）に応じて，ガイドラインが示す異なる試験を実施することもできる．この場合には，処方の変更幅が小さい場合には，ヒト試験が免除されることもある．

また，含量が異なる医薬品を同時に開発し申請する場合，含量がより高い医薬品については，先発医薬品の製剤を標準製剤として，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行い，同等性を示す．低含量の同等な医薬品を開発する場合，企業には 2 つの道がある．1 つは低含量の先発メーカの製剤との同等性を，ヒトを対象とした生物学的同等性試験により示す場合である．もう 1 つは，同一メーカで高含量の先発メーカ品と同等性が示された製剤の製剤処方を基準処方とする場合で，製剤処方と基準処方との変化の程度に応じて，ガイドラインが示す異なる試験を実施することもできる．この場合には，処方の変更幅が小さい場合には，ヒト試験が免除されることもある．

タムスロン OD 錠 0.1 mg（東和薬品）は同社の標準製剤であるタムスロン OD 錠 0.2 mg に対し含量違いの製剤として開発されている．タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1 mg「サワイ」とタムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2 mg「サワイ」も同様である．OD 錠 0.2 mg の製剤処方を基準処方として，試験製剤の製剤処方の違いは B 水準となり，処方は極めて類似していると判断され，かつ両製剤間の溶出挙動が比較され，全ての試験条件での溶出挙動が同等性の基準内であることにより，生物学的に同等と判断された．即ち，健常被験者を用いた生物学的同等性試験による評価は必要ないとされた．

追記

医薬品の開発において共同開発は認められています．後発医薬品も例外ではありません．同一有効成分を含有する医薬品数が多いですが，「生物学的同等性試験データ情報集」を見ていただきますと，示されているデータが同じである医薬品群のあることを見いだすことができます．それらの医薬品群は共同開発されていることを示唆します．このような情報の見方も，この「生物学的同等性試験データ情報集」の利用の 1 つとなるかも知れません．

＊第 8 巻 第 2 号「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」における追記として

ロサルヒド配合錠 LD（ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠）の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授　花田　和彦
明治薬科大学名誉教授　　緒方　宏泰

ロサルヒド配合錠 LD は，ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドを同一製剤中に含有する配合剤である．標準医薬品（先発医薬品）はロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有しているフィルムコーティング錠である．

生物学的同等性の評価

複数の有効成分を含有している製剤については，標準的な方法に従って被験者に 1 投与単位の製剤を投与し，血液中のそれぞれの有効成分濃度を測定し，それぞれの有効成分を対象に生物学的同等性を評価する．

同等と評価する基準は，標準的な基準と同じである．

含有する一方の有効成分の体内動態の変動が他方より大きい場合には，変動性が大きな有効成分の生物学的同等性を示すために，被験者数が多くなることも考えられる．逆に，同一被験者数で試験を行っている場合，変動性が大きな有効成分については，信頼区間が大きくなり，その結果，生物学的同等性が示せなくなる場合もあ

無断転載禁止

る．それらを考慮して試験計画は組み立てられる．

血液中の有効成分の未変化体と活性を有する代謝物が測定される場合，未変化体が活性を有しているかに関係なく，生物学的同等性の評価は未変化体血中濃度推移を対象に行う．これは，薬物の体内での動態において，より上流に位置する物質の動態が製剤特性の影響を，より受けやすいという原理に基づいている．生物学的同等性試験の目的は，事実上，製剤特性間の違いを評価することであり，製剤特性間の違いが大きく表現される条件下での評価によって「同等」であると判定することによって，同等性の信頼性を高めることを意図している．

溶出試験データの取扱い

生物学的同等性試験では原則として健康成人志願者を被験者とする．但し，医薬品の適用集団が限られている医薬品では，複数条件において行われる溶出試験データのうち，一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」（溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 80％に達した時点の他方の製剤の平均溶出率が 50％以下の場合，及び，溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 15 分で 85％以上であるときに，溶出の遅い方の製剤の溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対し 60％以下の場合）が認められた場合には，適用集団を対象とした生物学的同等性試験を行う．適用集団が限られていない即放性製剤では，pH 6.8 付近（塩基性薬物は pH 3.0～pH 6.8）の試験液で標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」が認められた場合には，低胃酸の被験者で試験する．

健康成人被験者と，ある疾患患者の消化管の生理的条件が異なり，その結果，健康成人被験者によって示された「同等」という判断が，ある疾患患者では非同等となる可能性が考えられる．しかし，複数の液性によって測定された溶出挙動がすべて類似しておれば，例え疾患患者の消化管の生理的条件が健康成人被験者とは異なっていても，標準製剤と試験製剤の相対的な関係は変わらないと考えられる．

一方，溶出試験の複数の条件のうち，一つ以上で溶出性に「著しい差」が認められる場合，疾患患者の消化管の生理的条件が健康成人被験者とは異なっていても，標準製剤と試験製剤の相対的な関係は変わらないと判断するわけにはいかない．そのため，その場合には，該当する患者あるいは該当する生理的条件を有する被験者を，生物学的同等性試験の被験者とする．

健康被験者を対象とした生物学的同等性試験によって得られる Cmax, AUC を指標に生物学的同等性が示せている場合，溶出試験データは参考資料という位置づけである．溶出挙動による生物学的同等性の評価は行わない．

一方，被験者数 20 名以上の生物学的同等性試験を行った結果，上記の指標の平均値の比は 0.90～1.11 の範囲にあるが，90％信頼区間は 0.80～1.25 を越える場合で，溶出挙動が類似していることが示された場合，生物学的同等性は示せていると判断している．生物学的同等性試験の目的は，標準製剤と試験製剤をそれぞれ投与した場合に，血中薬物濃度が許容範囲に入っていることを確かめることにある．同一有効成分を含む製剤間の比較であることから，事実上，血中濃度を指標に製剤特性を評価することとなっている．同一有効成分を含む同一製剤を繰り返して投与しても，血中薬物濃度は体内動態の被験者間変動，被験者内変動によって同じ血中濃度が示されるとは限らない．更に，血中濃度の測定誤差も含まれる．これらの体内動態の変動を可能な限り除去できていなければ，製剤特性について絞って評価することが困難となる．同一被験者に標準製剤と試験製剤を投与することで，薬物血中濃度の被験者間の変動は完全ではないが相殺できると考える．そのため，90％信頼区間が許容域（0.80～1.25）をはみ出ている主要な要因は，上記で述べた変動要因のうちの，薬物動態の個体内変動と製剤間の差となるが，平均値の比は 0.90～1.11 の範囲にあり，しかも溶出挙動が類似している場合は，製剤要因の寄与は極めて少ないと考え，生物学的には同等と判断してよいとしている．

製剤試験の一つに溶出試験法が規定されているが，この試験規格に合格していることが，医薬品製剤を医療に提供する必須条件となっている．

追記

医薬品の開発において共同開発は認められています．後発医薬品も例外ではありません．同一有効成分を含有する後発医薬品数が多いようですが，「生物学的同等性試験データ情報集」を見ていただきますと，示されているデータが同じである医薬品群のあることを見いだすことができます．それらの医薬品群は共同開発されていることを示唆します．このような見方も，この「生物学的同等性試験データ情報集」の利用の一つとなるかも知れません．

無断転載禁止

＊第 9 巻 第 1 号「テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤」における追記として

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授　花田　和彦
明治薬科大学名誉教授　　緒方　宏泰

テガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg 配合剤は，同一製剤中にテガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg を含有するカプセル剤を標準医薬品（先発医薬品）としてヒトを対象とした生物学的同等性試験を行い，同等であることを示した医薬品である．

同時に，含量が異なるテガフール 20 mg，ギメラシル 5.8 mg，オテラシルカリウム 19.6 mg 配合剤が開発されているが，それは，各メーカがヒト試験によって先発医薬品と生物学的に同等であることを確認したテガフール 25 mg，ギメラシル 7.25 mg，オテラシルカリウム 24.5 mg 配合剤を標準医薬品として，新たに開発された含量の異なる医薬品との間の溶出挙動の同等性を示すことで生物学的同等性を担保できているとして承認を得ている．

複数有効成分を含有する配合剤の生物学的同等性の評価

複数の有効成分を含有している製剤については，標準的な方法に従って被験者に 1 投与単位の製剤を投与し，血液中のそれぞれの有効成分濃度を測定し，それぞれの有効成分を対象に生物学的同等性を評価する．

評価の目的で血液を採取体液とする場合には，単回投与試験では，AUCt 及び Cmax を生物学的同等性判定パラメータとする．生物学的同等性の許容域は，試験製剤と標準製剤のパラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が，log（0.80）～log（1.25）の範囲にあるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する．

被験者は，原則，健康成人志願者をあてる．但し，薬効または副作用が強いなどの理由により，健康人での試験が望ましくない場合は当該医薬品に適応のある患者で試験を行う．試験目的は医薬品の製剤特性が同等であることをヒトに投与後の血中濃度を指標に検討することであり，そのためには，ヒトの背景因子を可能な限り揃えることによって，ばらつきの少ないデータを得ることが必要であるため，健康成人被験者を第 1 選択とする．しかし，患者における標準製剤と試験製剤の関係が健康成人被験者で再現できていることが基本である．そのため，ガイドラインでは，被験者として患者を選択しなければならない条件を提示している．

本医薬品については，適応のあるがん患者を被験者としている．これは，副作用の視点から健康人での試験が望ましくない場合と判断されたためと考えられる．

原則として単回投与で試験を行う．また，投与方法は，原則として，10 時間以上の絶食後，被験製剤を 100～200 mL の一定量の水と共に投与する．投与後，4 時間までは絶食とする．食後投与すると，消化管の生理的状況が変化し，製剤に対する外部的な刺激力が増し，その結果，製剤の崩壊，有効成分の溶出などが促進される傾向を示す．そのため，絶食時と食後では，前者の条件で製剤特性の差を検出する力が大きいと考えられ，経口投与される医薬品に関しては，用法で規定する投与条件に関係なく，絶食時投与を原則としている．

但し，食後投与が用法に明記され，絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合，または，重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては，食後投与で試験を行う．食後投与では，低脂肪食（700 kcal 以下，且つ，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．用法に服用時間が定められていない場合には，食後 30 分に製剤を投与する．この条件も，投与された製剤に対する外部的な刺激力を極力小さく抑えることが配慮されている．

本医薬品においては，2 医薬品（エルメッド エーザイ及び小林化工の製剤）を除いて絶食投与を行い，評価を行っている．

同等と評価する基準は，標準的な基準と同じである．

一方，被験者数 20 名以上の生物学的同等性試験を行った結果，上記の指標の平均値の比は 0.90～1.11 の範囲にあるが，90% 信頼区間は 0.80～1.25 を越える場合で，溶出挙動が類似していることが示された場合，生物学的同等性は示せていると判断している．これは 90% 信頼区間が許容域（0.80～1.25）をはみ出ている主要な要因は薬物動態（主に全身クリアランス）の個体内変動であり，製剤要因は寄与していないと考え，生物学的には同等と判断して良いとしている．

無断転載禁止

上記目的以外では，溶出挙動の類似性を生物学的同等性の評価には用いない．参考資料として提出が求められている．

有効成分の含量が異なる医薬品間の生物学的同等性の評価

有効成分の含量が異なる製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的にしている．

原則，生物学的同等性の評価は，健康成人志願者に投与して行う．しかし，含量が異なる製剤においては，製剤に使われる添加物の種類や量を殆ど変えずに作られている場合もある．従来の経験や研究成果から，敢えてヒト試験での結果を確認しなくても，明らかに同等性を示すことがわかっている場合を規定でき（後述），それに該当する場合には，ヒト試験の結果はなくても同等と判断できると考えられている．但し，「敢えてヒト試験での結果を確認しなくても，明らかに同等性を示すことがわかっている場合」であっても，更に，製剤特性のわずかな変化も検出できるような検出力の高い試験条件で溶出挙動を測定し，挙動の差が同等とする基準内にある場合に，その試験結果を元に，ヒト試験結果による評価は必要ないとしている．

以上のような，製剤処方の変更の基準内ではない場合，あるいは処方の変更幅は基準内であるが，溶出挙動の差が同等とする基準内ではなかった場合は，健康成人被験者を対象とする生物学的同等性試験による結果で評価を行う．

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では，平均溶出率を対象とする基準と個々の溶出率を対象とする基準を設けている．

平均溶出率

製剤処方の変更幅をその大きさに従って，AからDの4水準に規定している．また，変更幅に関する基準を，ヒト試験で先発医薬品との生物学的同等性が確認できている医薬品の処方に置く．それを基準処方と呼ぶ．基準処方，試験製剤の処方の比較は，製剤の総質量に対する各添加剤の質量比を対象に行う．

Table 1，Table 2に添加剤の変更の水準を示す．A水準とは，Table 1，2での変更の程度に関係なく，以下に挙げる変更を指す．

①微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更

②有効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「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）以内の範囲で入れ替える変更

Table 3に各変更水準に対する要求される試験を示す．

個々の溶出率

溶出挙動の個々の測定値の許容されるばらつき度を規定している．最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する．

a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±25%の範囲を超えるものがない．

b. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し，85%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±20%の範囲を超えるものがない．

c. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，±15%の範囲を超えるものがない．

Table 1　非コーティング製剤の変更の程度

	含有率の差（%）		
添加剤の配合目的と成分	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（防腐剤，矯味剤，安定剤など）＊1)	1.0	2.0	3.0
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

＊1) 「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．微量記載成分は除く

無断転載禁止

Table 2　コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率（%） B	C	D
内核	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)（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)	1.0	2.0	3.0
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層*2)	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3)	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	10	20	30

*1) 「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．
微量記載成分は除く．

*2) 防水皮膜，下掛け皮膜，腸溶性皮膜，放出制御皮膜など糖衣層以外のあらゆる皮膜．

*3) 内核の表面積は，形状に即して計算する．形状に即して計算できないときには，内核の形を球とし，処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい．

Table 3　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	非難溶性／難溶性	速溶出／非速溶出
A	即放性製剤	広		
B	即放性製剤 腸溶性製剤 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤	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 徐放性製剤			

速溶出：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

無断転載禁止

＊第 11 巻 第 2 号「ジエノゲスト製剤」における追記として

オーソライズドジェネリックに関する補足

明治薬科大学名誉教授　緒方　宏泰
明治薬科大学薬物動態学教授　花田　和彦

制度上の規定

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

まず，AG の発信元の米国での関連事項も含め背景を見たい．

1．米国では，特許に挑戦して（即ち特許訴訟を受けて）初めて ANDA（Abbreviated New Drug Application，専門用語では「パラフラフⅣ」申請 GE）承認を取った薬剤には 180 日間の独占販売権が与えられる（具体的にはこの間，他の ANDA 承認が与えられない）．但し，特許に挑戦しなかった場合には，それが例え一番 ANDA 承認であっても 180 日間独占権は与えられない．一部で，初 GE は何でも 180 日間独占権が得られると誤解されているところがある．

2．初 GE が「特許に挑戦して」この独占権を取得した場合，承認 180 日後までは独占販売が享受できるはずであったが，ここに「GE に化けた新薬」，即ち，AG が抜け駆け的に割り込んできた．

3．米国での連邦法（FDC 法）上では，AG の法的位置づけは，わかりやすく言えば「新薬（NDA；New Drug Application）の範疇に属するものである．AG は先発品の名前は変更されるが，新薬の販売ルートの追加という形態で発売される GE の顔をした新薬である．それを販売する，即ち，authorized された（GE）会社は承認（ANDA）を取得していない．従って，ラベルは，製造販売元：先発会社名，発売元：authorized された（GE）会社名，となっている．この点は，我が国とは全く異なった概念となっている．

4．ところが，米国でも AG の意味には混乱が生じている．

A．FDA の厳密な定義の AG（製造元先発会社，完全に同一製剤，ANDA 承認不要で新薬発売ルートの追加的薬事，BE 試験なし）

B．先発会社が何らかの形で GE 会社にライセンスした薬剤を業界，マスコミが AG と呼称

B-①特許和解した契約品（GE 会社が製造，ANDA 承認，BE 試験実施）

B-②特許期間中は上記 A で，特許切れ後は GE 会社で製造（ANDA 承認必要）

B-③その他色々

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

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

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

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

品質について

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

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

無断転載禁止

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

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

＊第 12 巻 第 2 号「ラモトリギン錠」における追記として

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

無断転載禁止

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

ジェネリック研究　投稿規定

2019年6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

June 2019

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 13 巻　第 1 号

2019 年 6 月 10 日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**副委員長**：外山聡

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

編集アドバイザー：花田和彦　陸寿一

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

スピードアップ!

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。 登録不要・利用料無料

https://www.jga.gr.jp/mobile.html

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。

https://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

takata Pharmaceutical

患者さんのために
もっと飲みやすく、ずっと使いやすく。

高田製薬イメージキャラクター タカちゃんファミリー

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

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

人びとの健康を願って

高田製薬株式会社

www.takata-seiyaku.co.jp

NICHI-IKO
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　第十三巻　第一号©
二〇一九年　六月十日　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

単位　本学術大会は、日本薬剤師研修センター研修認定薬剤師制度と日病薬病院薬学認定薬剤師制度の認定対象となる予定です。

◎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