第13巻　第2号　2019年12月10日発行
ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Number 2 2019
Volume 13

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕
医薬品原薬における問題と今後の課題 ……四方田 千佳子
〔第13回学術大会講演録〕
シンポジウム3「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」より
……牧野 純也，緒方 宏泰，栗林 亮佑

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2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〕　武藤 正樹　65

〔総　説〕

医薬品原薬における問題と今後の課題　四方田 千佳子　67

〔短　報〕

経口糖尿病治療薬ミチグリニドカルシウム水和物含有製剤の患者指導箋の比較検討
秋山 滋男，北村 捷，大谷 晴美，高野 由博，毎田 千恵子，宮本 悦子，土井 信幸　79

〔学術大会講演録〕

第13回学術大会シンポジウム3「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」より

ヒトを対象に血中薬物濃度を指標とした生物学的同等性評価の課題　牧野 純也　89

ヒトを対象とした薬物の薬理学的指標，臨床効果指標による評価の課題　緒方 宏泰　93

ヒト生物学的同等性試験を必要としない条件の考察　栗林 亮佑　97

投稿規定　102

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.13, No.2 2019
(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 M.Muto 65

〔Review Article〕

Current and Future Issues Regarding Active Pharmaceutical Ingredients C.Yomota 67

〔Short Reports〕

Comparative Review of Information Leaflets for Preparations Containing Mitiglinide Calcium Hydrate as Oral Diabetes Treatment Drugs
S.Akiyama, S.Kitamura, H.Otani, Y.Takano, C.Maida, E.Miyamoto, N.Doi 79

〔Lecture Reports〕

From Symposium 3, "Discussion regarding the background of recent developments in bioequivalence studies" of the 13th Congress

The Issues of Bioequivalence Evaluation Using the Index of Drug Concentration in Blood for Human
J.Makino 89

A Consideration on the Evaluation of Therapeutic Equivalence Based on Pharmacological Indicators and Clinical Efficacy Indices of Drugs Administered to Human Subjects H.Ogata 93

Consideration of the Necessary Conditions for not Requiring a Human Bioequivalence Study
R.Kuribayashi 97

Rules for Contributions 102

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

巻 頭 言

第14回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会へ向けて

2020年6月20〜21日に，第14回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会を昭和大学上条記念館において開催することになりました．学術大会テーマは「ポスト80%のジェネリック医薬品・バイオシミラー促進を考える」です．

現在，ジェネリック医薬品の特許切れ医療用医薬品に占める使用割合は，2019年3月の調剤メディアスによれば77.7%（数量ベース）で，2020年9月の政府目標80%まで，あと一息です．このため次回の学術大会では，上記のように「ポスト80%時代」を取り上げることとしました．

さて，ポスト80%時代の新たな目標値はどうなるのでしょうか？　現在，来年2020年の骨太の方針へ向けて，新たな目標値の議論が関係者の間で行われています．今のところ数量ベースについては85%という目標値が有力となっています．また，新目標の議論の中では，金額ベースでの目標値についても議論がされました．ジェネリック医薬品の我が国の金額シェアの現状は約40%で，欧米の約50%に届かないということから，金額ベースによる目標を設定してはどうかという議論です．しかし，金額ベース目標は薬価による変動が著しいので，目標値として設定することには異議が多いのです．

さらに現在の80%目標の計算式は，分母に特許切れ品，分子にジェネリック医薬品という2012年に設定された新指標により算出されています．その数値が80%を超えるときには，ジェネリック医薬品のみに頼った医薬品費の削減策もそろそろ頭打ちと言えるでしょう．このため医薬品費全体の削減という観点からは，「特許の切れていない医薬品をも視野に含めた目標値を設定してはどうか？」という意見も出ています．具体的には全医療用医薬品を分母に，ジェネリック医薬品を分子にとった2012年以前の「旧指標」を用いてはどうかという意見もあります．ただ旧指標から新指標に変更した経緯は，ジェネリック医薬品の使用割合の国際比較を行うためということでした．こうした点から旧指標への復帰にも異議が多いのです．

一方，多くの関係者の見方が一致しているのは，都道府県格差の是正です．ジェネリック医薬品使用割合が最高の沖縄県と徳島県の間には20ポイント近くも差があります．しかし，さらに問題なのは東京都です．日本の人口の1割を占める東京都のジェネリック医薬品比率は2019年2月時点で73.6%と，全国平均の77.7%より4ポイントも低いのです．また，都内23区の中でも最高の江戸川区78.3%と最低の新宿区66.1%の間には12ポイントも差があります．このジェネリックの「東京問題」をどうするのかが大きな課題です．

また，バイオシミラーの目標も課題です．2017年6月に設定されたバイオシミラーの2020年9月時点の目標は，2017年時点でのバイオシミラー5成分を倍増することでした．この目標は，すでに現時点で10成分に増えていることから達成しています．バイオシミラーの次なる目標をどのように設定するかが課題の一つです．

以上，来年の学術大会へ向けて，ポスト80%のジェネリック医薬品，バイオシミラーの普及促進目標に関わる課題について振り返ってみました．

2019年11月

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

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 12 月現在）

代表理事	武藤　正樹	国際医療福祉大学大学院教授（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

ジェネリック研究　2019；13：067–078

〔総　　説〕

医薬品原薬における問題と今後の課題

Current and Future Issues Regarding Active Pharmaceutical Ingredients

四方田 千佳子　CHIKAKO YOMOTA

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
神戸薬科大学特任教授

Summary：A symposium entitled, “Quality Assurance for Drug Substances for Generic Medicines” was held at the 13th Congress of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines, with the aim of identifying problems regarding active pharmaceutical ingredients, in response to a growing number of cases involving problems with the quality of drug substances. Following a summary of the lectures in the symposium, this paper presents outlines of the drug master file, regulations on drug substance quality, recent problems concerning drug substances, and dependence on overseas sources of drug substances, as selected from among the issues discussed in each lecture, with the aim of identifying issues related to the supply of active pharmaceutical ingredients, along with an exploration of actions to be taken in the future.

Key words：active pharmaceutical ingredient, *N*-nitrosodimethylamine, offshore procurement, environmental regulation, double sourcing

要旨：医薬品原薬の品質に関わる問題事例が多く見られるようになってきたため，原薬を巡る課題を明らかにすることを目指して，第13回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会では「ジェネリック医薬品の原薬の品質確保」としたシンポジウムを開催した．本稿では，まず，そのシンポジウムの講演内容の概要をまとめ，その後に，各講演で述べられた医薬品原薬に関わる課題から，原薬登録原簿，医薬品の原薬の品質に関わる規制，最近の原薬問題，医薬品原薬の海外依存について概説し，原薬供給に関わる課題を明らかとし，今後の対応を模索した．

キーワード：医薬品原薬，*N*-ニトロソジメチルアミン，海外調達，環境規制，ダブルソース化

はじめに

医薬品のグローバル化の流れの中で，その原薬の品質に関わる問題事例が多発しており，医薬品の品質確保のためには，国際的な協力体制の下に，適切な方策を立てていくことが急務となっている．

* 〒658-8558　神戸市東灘区本山北町4-19-1
TEL：078-414-7192　FAX：078-441-7506
E-mail：yomota@kobepharma-u.ac.jp

［筆者略歴］

・学歴

昭和50年　3月　京都大学薬学部卒業
昭和53年　3月　京都大学大学院薬学研究科修士課程製薬化学専攻修了

・職歴

昭和53年　4月　国立医薬品食品衛生研究所入所（当時国立衛生試験所）大阪支所薬品部研究員
平成　3年　9月　同大阪支所　薬品試験部第一室長
平成13年12月　同本所　食品添加物部第一室長
平成17年　4月　同本所　薬品部第一室長
平成25年　4月　独立行政法人医薬品医療機器総合機構テクニカルエキスパート
平成26年　6月　一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団　大阪事業所副所長
平成28年　6月　同　所長
平成29年　4月　神戸薬科大学　特任教授

・学位

昭和62年　3月　京都大学論文博士取得（薬学博士）

・専門分野

分析化学，薬剤学，医薬品規制科学など

・現在関与している委員会等

厚生労働省　後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会
ジェネリック医薬品品質情報検討会など

無断転載禁止

この背景の基に，第13回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会（2019年7月6-7日）では「ジェネリック医薬品の原薬の品質確保」としたシンポジウムを開催した．機を得たシンポジウムであり，いろいろな方面からの問題提議などが簡潔に示された講演が続き，その概要の掲載が望まれたこともあり，まず，その内容を簡潔にまとめさせていただき，その後に医薬品原薬に関わるポイントを説明する形で本稿とさせていただくこととした．この講演概要の中で，特に下線を付した部分が，ほぼ後の解説に繋がっている．

1．ジェネリック医薬品の原薬の品質確保に関するシンポジウムから

シンポジウムは，Fig. 1にプログラム抜粋を示すが，当時の磯部総一郎監視指導・麻薬対策課長に行政の立場からお話しいただき，その後，メーカーからの実際の状況を，シオノギファーマ株式会社の村嶋康平氏，沢井製薬から豊田弘氏と田中祥之氏にご講演いただいた．CBC株式会社の横浜重晴氏との共同座長を努めさせていただき，多くの熱心な参加者に囲まれたシンポジウムとなった．

演題1：ジェネリック医薬品の原薬調達と品質確保に関する国の対応について

磯部課長から，まず，安定供給の課題はジェネリック医薬品に限らず医薬品全体の問題であり，原因を捉え，医療現場で安心して医薬品を使える体制を整えることが重要であるとされた．原薬の供給実態では，全ての工程を日本で製造している原薬は30～35％程度で，多くが海外に依存し，金額ベースでは韓国，中国が上位で，やや中国が増加傾向にあることを示した．また，諸外国の環境規制が厳しくなって，工場の操業が困難になることで，化学物質の供給不安や価格高騰が起こっていることから，安定供給のためのメーカーの取り組みとして，原薬のダブルソース化，品質確保，原薬価格への対応が図られていることを挙げた．

シンポジウム4：ジェネリック医薬品の原薬の品質確保
7月7日（日）　13：00 ～ 14：30　　第3会場（良順会館1階「専斎ホール」）
座長：四方田 千佳子（神戸薬科大学）
横浜 重晴（ＣＢＣ株式会社）

1．「ジェネリック医薬品の原薬調達と品質確保に関する国の対応について」
磯部 総一郎（厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課長）

2．「医薬品のサプライチェーンと原薬調達課題について」
村嶋 康平（シオノギファーマ株式会社 サプライチェーン統括部）

3．「ジェネリック医薬品の原薬の不純物管理」
豊田　弘（沢井製薬株式会社 信頼性保証本部）

4．「ジェネリック医薬品原薬におけるＩＣＨＭ７対応について」
田中 祥之（沢井製薬株式会社 生物研究部 薬物動態グループ）

Fig. 1　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 シンポジウム4

また，GMP（製造管理及び品質管理の基準）による製造や品質の管理体制に触れ，PMDA（医薬品医療機器総合機構）と都道府県が実施することとなっている承認申請時や市販後の調査が年間それぞれ約3000件程度に上り，国際的な基準に従って実施されていることが示された．

最近の原薬の問題事例として，サルタン系医薬品への*N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA），*N*-ニトロソジエチルアミン（NDEA）混入問題を取り上げ，混入の原因は，原薬の製法を変更したことに伴って，合成過程で特定の原料（亜硝酸Na，ジメチルホルムアミド，トリエチルアミン）からの副生成物として混入したことが考えられると説明した．厚生労働省としての対応は，M7ガイドラインに基づき，NDMA，NDEAの管理値を設定し，サルタン系医薬品についての分析を求め，その管理値以下となるよう製造管理，品質管理を行うこととした．また，胃腸薬へのドーピング禁止薬物アセタゾラミドの混入問題では，原薬の製造所での交叉汚染の可能性があったが，国際的な製造管理・品質管理の基準に照らして混入量は極めて低く，安全性に影響のないレベルであったことから，スポーツ庁と連携して対応したことを説明した．

最後に，2020年9月までのジェネリック医薬品数量シェア80％実現に向けて，品質確保と安定供給に取り組む必要性を強調し，医薬品の品質確保について日頃の業務で重要なこととして，「品質確保に手抜きはできない」「何か変だなということがあったときには迷わず対処を」との2点を示し，海外の原薬に関しては，製造販売業者としての原薬管理を通し，おかしいと思う品質情報や兆候がないか注視していただきたいとまとめた．

演題2：医薬品のサプライチェーンと原薬調達課題について

村嶋康平氏（シオノギファーマ株式会社サプライチェーン統括部）は，サプライチェーンマネジメント（SCM）とは，製造所での原料調達，生産，流通，販売といった連鎖全体の最適化を図り，種々のリスクへ

無断転載禁止

の対応，環境変化への対応による戦略的なマネジメント手法であると解説し，医薬品では承認申請書に規定された一定のものを入手する必要があることから，原料の購入に6〜12カ月かかることもあり，グローバル化に伴いますます重要性を増していると述べた．医薬品の特殊性として，ライフサイクルを通して安定供給が必須であり，種々の変更が薬事規制上難しいこともあって，各段階での戦略が重要とされた．

まず，原薬調達課題における最近の傾向として，中国などの環境規制の厳格化に由来する原薬や中間体の供給不安が大きな位置を占めていることを示唆した．シオノギファーマでは，約50品目の原薬を使用しているが，マルチソース化率は約25％程度で，残りの75％は現時点ではリスクが低いと考えられるものであり，調達国は日本が最も多く，アジア，北中米等14カ国に及ぶ．医薬品製造量の変化に伴う原薬の必要量，原薬調達方法が，上市直後から長期収載品となるまでのライフステージにより変化することが解説され，これらの背景の中で起こった原薬調達時のトラブルの実例が示された．

日本あるいは海外のサプライヤー事例では，調達必要量の減少，中間体の数量減少や設備の老朽化などから製造中止を申し入れされ，製造量の全ての引き取りや，高価格での取引をせざるを得ない事例，他のサプライヤーから調達して精製することでコスト高となった例が示された．

また，中国の環境問題では，英国の原薬サプライヤーから，中国市場の価格高騰により納入価格の増額を要求された例，世界的に供給元が一社しかない原薬で，原料生産国の中国やインドの環境改善対応で，製造中止あるいは価格の値上げを要請された例が示された．

GMP違反例による供給問題では，世界の4社で製造されていた原薬で，1社でGMP違反が発覚し，他社に注文が集中して供給不安になり，さらに中国の原料サプライヤーの操業事故により別の1社の供給がストップし，供給再開後は原料価格が高騰した事例，2社の原薬製造会社の1社がFDA査察でWarning letterを受領し，競合会社が1.5倍に価格がアップした例を示した．

最後に，安定供給のためには，原薬調達でリスクがあれば複数ソース化していくが，ベンダーとサプライヤーのパートナーシップが重要であり，リスクに対しては予防的な対応と，未然に防ぐフレキシブルな体制が必要と締めくくった．

演題３：ジェネリック医薬品の原薬の不純物管理

豊田弘氏（沢井製薬株式会社信頼性保証本部）は，ジェネリック医薬品は，原薬を他社から購入して製剤化することが多く，いかに品質の良い原薬をタイムリーに入手するかが重要であるとし，不純物管理について以下のように述べた．

原薬供給業者の選定に当たっては，原薬の品質，GMP対応能力，信頼性（実績），価格などが基準となる．原薬選定に当たって，まず，先発医薬品の原薬に関する情報収集を行うが，情報源としては，特許，行政開示文書，インタビューフォーム，公定書，文献等である．さらに，先発医薬品の分析を通じて，目標とする品質の策定を行い，原薬の強制分解から分解物の同定を行う．それぞれの原薬供給業者の試験成績書と併せて，適切な原薬評価方法を設定する．以上の試験結果の検討から原薬メーカーを絞り込み，最終的に，実際の製造方法，原薬の詳細な物性や安定性，特異的な不純物に関する情報を入手することになる．

原薬の品質評価の中心は純度試験であるが，基本的に，ジェネリック医薬品も，ICH（医薬品規制調和国際会議）のICH Q3AやICH Q3B等の有機不純物に関するガイドラインに従うことが求められている．ガイドラインに従って，各原薬の1日最大投与量から報告の必要な閾値，構造決定の必要な閾値，安全性確認が必要な閾値を算出し，ここで安全性確認の閾値を超えるような不純物を含む原薬は採用しない方針としている．

さらに，沢井製薬では，わが国では現時点で新薬にのみ適用されているICH M7（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）ガイドラインにも対応する方向にあるが，ジェネリック医薬品の原薬管理において解決すべき課題がある．まず，原薬マスターファイル（MF）の制度の下では，原薬候補品の評価段階では，その製造方法の詳細な情報，合成ルートや使用している溶媒，試薬，反応条件，原材料，副生成物等の情報は得られておらず，特に，変異原性不純物の管理のためにはこれらの情報が必須となる．さらに，従来は純度試験類縁物質として当該原薬の検出条件で，不純物は，含有量が0.01％程度までの感度で評価するが，不純物が特定されてい

無断転載禁止

ない場合，通常のHPLC-UV法では，原薬と化学構造が大きく異なっていたり，UV吸収がないような物質は検出されない可能性がある．このような中で，原薬に含まれる特異的な不純物を管理するためには，先発医薬品における不純物（特に変異原性不純物）に関する情報，原薬メーカーから製造（合成）工程に関する詳細な情報を得ることに加え，*in silico*で原薬，合成中間体，予想される不純物について調査する取り組みを進めることが必要である．

実際の検討例として，先発品の審査報告書から，変異原性が示唆される不純物が1.5ppm以下に管理されているという情報が得られた例が紹介された．審査報告書には，不純物の構造までは示されていないため，さまざまな情報を総合してこの不純物を推定し，その化合物をLC/MS/MSで分析する方法を確立した．入手原薬を分析，評価して，変異原性が示唆される不純物含量が基準値以下のものが選択された．

GMP監査においては，原薬メーカーへの監査の際には，ICH M7に関わるチェック項目として，製法を変更する際に新規不純物として変異原性不純物が生成される潜在的リスクを評価する手順があるかや，変異原性不純物が存在する場合，洗浄バリデーション，分析法バリデーションで検証しているか，品質試験において規格値以下であることを検証しているかを調査する．

今後，ICH M7対応も視野に入れると，原薬メーカーの選定にあたっては，GMP対応能力が充分であることに加えて，リスクマネジメント体制が確立されており，問題発生時の的確な対応が可能で情報共有が迅速にできるメーカー，たとえば製造工程の変更がある場合，品質に対する影響を評価し，その結果と対応スケジュールをジェネリック企業に迅速に伝達する体制を持つメーカーを選定することが必要である．並行して，先発医薬品・原薬に関する情報をもれなく収集すること，さらに，*in silico*の毒性評価を利用して，原薬及び製剤について変異原性不純物を化学的に評価・管理していく必要があると講演を締めくくった．

演題４：ジェネリック医薬品原薬におけるICH M7対応について

田中祥之氏（沢井製薬株式会社生物研究部）は，まずジェネリック医薬品におけるICH M7への取り組みについて以下のように概説した．ICH M7は，新原薬及び新製剤について，臨床開発段階及びその後の製造販売承認申請時における指針を示すことを目的としており，市販製剤の承認後申請，既承認製剤に含まれている原薬を用いた製剤の新規製造販売承認申請に対しては，原薬の合成法の変更や製造工程の変更により新たな不純物が生成する場合や，適応症または投与方法の変更により許容される発がんリスクレベルが大きく変わる場合に適用される．ガイドラインでは，特に後発医薬品を区別はしていないため，変更管理という点では適用すべきとも捉えられる（著者注：わが国のICH M7通知発出時には，新薬への適用となっている）．

ICH M7は，低レベルで存在する場合でも，DNAに直接損傷を与え突然変異を引き起こす可能性があり，それによってがんを誘発する可能性があるDNA反応性物質について，まず，変異原性試験により不純物の変異原性及び管理の必要性について評価を行うが，その予測には，構造活性相関が有用であり，文献調査やコンピュータによる毒性評価（構造活性相関（QSAR）解析による変異原性予測）も有用である．

毒性学的懸念の閾値を適用して，原薬及び製剤の変異原性不純物の生涯にわたる許容摂取量は，1.5μg/日とされているが，強力な発がん性物質でこれを適用できないものに，アフラトキシン様化合物，*N*-ニトロソ化合物及びアルキルアゾキシ化合物がある．ただし，個々の不純物の許容摂取量は，投与期間によって異なり，投与期間が1カ月以内では120μg/日，1～12カ月では20μg/日，1～10年では10μg/日に緩和される．

ジェネリック医薬品の原薬候補品の評価に当たっては，できるだけの情報収集と，変異原性不純物の存在の可能性，構造決定，管理値の推定などが必要となるが，さらに入手した不純物情報から，QSARによるチェックが行われる．

製剤の試作段階では，さらに製剤化に伴って変異原性物質の生成の可能性がないか，または増加する可能性がないかの検討が必要であり，できるだけ開発初期の対応が必要である．さらにロットの製造が開始される段階では，MFが開示されるため，新たな情報により，変異原性物質の存在が明らかとなる可能性がある．

最後に，変異原性不純物は潜在的に含まれるも

無断転載禁止

のであり，原薬の分析，MF 開示などに伴い表面化してくるため，メーカー内での高感度分析法の開発部門や，QSAR による化学構造と毒性の評価が可能な部門との協力体制が必要であり，さらに，遺伝毒性物質の管理戦略が必須の場合には，原薬メーカーと製剤メーカー間の協力体制が不可欠であるとまとめた．

2．原薬を巡る規制の背景

2-1　原薬登録原簿（原薬マスターファイル：MF）

わが国の医薬品の製造販売承認申請にあたって，原薬製造に関わるノウハウを公開することなく医薬品製剤の製造を可能とするため，諸外国の制度にならって，任意の登録制度が設けられた．任意であるため，原薬に関するノウハウを保護する必要がない場合には登録する必要はないが，多くの原薬がこの制度を利用している．

原薬登録原簿（MF）は，医薬品医療機器法に定めるように，原薬等の製造者がその原薬の名称，成分，製法，品質，貯法その他について，MF に登録を受けることができるとしている．原薬等の製造業者が，その製造方法，製造管理，品質管理に関するノウハウを含む情報を PMDA に登録し，原薬等に関する知的財産を保護しつつ，承認審査を円滑に進めることが目指された．従って，MF 登録者は，原薬等の製造者でノウハウを含む製造工程を行っていることが必要で，単に小分け包装などの場合には登録はできない．MF 対象品目は，医薬品原薬及び中間体，製剤原料，新添加剤，再生医療等製品原材料，容器・包装材に及ぶ．また，医薬品医療機器法に基づき，MF に登録された事項は，PMDA ホームページに公開されている．（https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/master-files/0008.html）．登録された原薬が登録順にエクセルファイルの一覧表で掲載されている．一例としてエクセルファイルからラニチジン塩酸塩の登録を抜粋して Table 1 に示した．ただし，登録者国は著者が追記したものである．

MF に収載されている内容は，開示パートと制限パートに分かれており，ジェネリック医薬品メーカーなどの製剤の製造販売業者には，開示パートのみが公開されることになる．何を開示し，何を非公開とするのかは十分に協議することとされており，製造方法やプロセスコントロール等の部分は非公開とされても，不純物に関しては必要に応じて承認申請書本体に記載することとされている．重要工程や，製法変更による原薬の品質への影響などは，原薬製造業者にしか判断できない状況であるため，製剤製造メーカーは，原薬製造業者の GMP 管理体制や変更管理手順を確認・評価することになる．また，原薬の製造業者と製剤製造メーカーの連携が推奨され，変更管理など必要な情報を事前に伝達する体制を整えていることなどが求められている．

なお，わが国において，MF 登録申請書その他関係書類もすべて邦文で記載する必要があり，外国の原薬等製造業者が MF 登録申請する場合には，日本国内に住所を有する原薬等国内管理人を選任して申請に関わる事務手続きなどを任せるシステムとなっている（Fig. 2）．従って，国内管理人は開示パートと非開示パートを知り得る立場にあり，このシステム内での原薬製造業者，国内管理人，製剤製造メーカー間の密接な連携は，製造工程中でのあら

Table 1　原薬登録原簿よりラニチジン塩酸塩の抜粋　　2019 年 8 月 31 日時点

MF 登録番号	登録年月日	登録者氏名	登録者住所	登録者国
231MF10068	2019/03/11	Unión Químico Farmacéutica, S. A.	c/. Mallorca, 262 3a planta, 08008 Barcelona, Spain	スペイン
230MF10042	2018/02/28	SMS Lifesciences India Limited	Plot No.19-III, Road No.71, Opp. Bharatiya Vidya Bhavan Public School, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana-500 096, INDIA	インド
226MF10201	2014/10/27	Unión Químico Farmacéutica, S. A.	c/. Mallorca, 262 3a planta, 08008 Barcelona, Spain	スペイン
226MF10189	2014/09/30	Quimica Sintetica S. A.	Calle Dulcinea, s/n　28805 Alcala De Henares Madrid Spain	スペイン
222MF10119	2010/04/01	SMS Lifesciences India Limited	Plot No.19-III, Road No.71, Opp. Bharatiya Vidya Bhavan Public School, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana-500 096, INDIA	インド
218MF10877	2006/11/10	Jiangsu Hi-Stone Pharmaceutical Co., Ltd.	Yaozhen Village, Zhitang Town, Changshu City, Jiangsu Province, China	中国

無断転載禁止

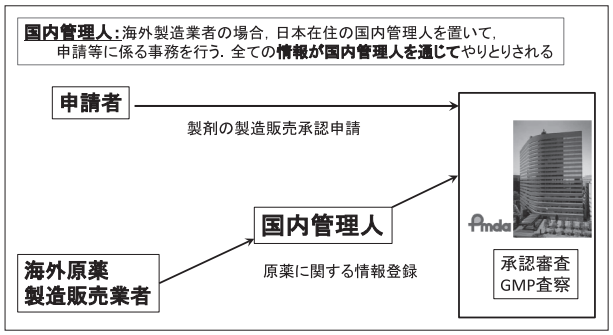


Fig. 2　わが国における海外からの原薬製造業者の原薬マスターファイル登録

ゆる変更管理，発生するリスクの予測・管理など，原薬の品質確保には極めて重要である．

2-2　医薬品の原薬の品質に関わる規制

医薬品の品質に関しては，ICH（医薬品規制調和国際会議）の場で国際的に規制が調和されており，わが国にても，調和されたガイドラインは翻訳され，通知として発出されている．

ここで，ICH は，新しく開発された医薬品が世界の医療現場で速やかに必要な患者に用いられるようにするために，その障壁となっている各極間での医薬品規制の違いをできるだけ解消することを目的として 1990 年に組織されたものであった[1]．従って，新薬の開発と承認申請が世界的に共通のベースに基づいて行われることが目標で，品質，有効性，安全性の各分野で，多くの専門家が参加する中で，多くのガイドラインが作成されてきている．

原薬の品質に限ると，Fig. 3 に示した不純物規格に関する Q3 シリーズの他，規格及び試験方法に関する Q6A では新医薬品の規格及び試験方法の設定，新原薬の規格試験方法の設定について記載されている．また，GMP 関連では，ICH Q7A の原薬 GMP ガイドラインが出されている．

ICH のガイドラインは，前述のように，もともと新薬の開発のために作成されてきた経緯があり，わが国ではガイドライン発出時には，基本的に新薬への適用に限っており，その後の適用の拡大に関しては行政側の判断が待たれることになる．他方，諸外国においては，既存原薬を用いて新たに申請される新製剤の中に，ジェネリック医薬品を含めているため，ICH ガイドラインのジェネリック医薬品への適用が早い傾向がある．Fig. 3 の不純物の規格に関わるガイドラインでは，現在のところ，Q3C は

品質に関するガイドライン

ICH Q3A：　新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン
ICH Q3B：　新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン
ICH Q3C：　医薬品の残留溶媒ガイドライン
ICH Q3D：　医薬品の元素不純物ガイドライン

品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン

ICH M7：　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

Fig. 3　医薬品の純度試験に関わる ICH ガイドライン（ICH：医薬品規制調和国際会議）

規格及び試験方法②

□ **不純物・残留溶媒の管理**
・ 不純物及び残留溶媒の各種ガイドライン（ICH Q3A, Q3B, Q3C等）に準じて管理する．
・日局品の残留溶媒の管理については，以下の通知に基づき設定する．

「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」
（平成27年11月12日付薬生審査発1112第1号）
「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）について（その1）」（平成27年11月12日付事務連絡），「同（その2）」（平成28年6月3日付事務連絡）

・安全性確認の必要な閾値を上回り，かつ先発医薬品での管理を上回る不純物は，安全性に関する資料（遺伝毒性試験，一般毒性試験等の成績）を提出する．
・規格及び試験方法として試験を設定しない場合であっても，実測値及び分析法バリデーションを提出し，不要と判断した根拠を説明すること．
・複数の製造所で製造された原薬を使用する場合，製造所（製造工程）ごとに不純物及び残留溶媒の実測値を提出し，製剤に使用する原薬として適切に管理されていることを説明すること．

Fig. 4　ジェネリック医薬品への Q3A,Q3B への適用（医薬品承認申請実務担当者研修会資料）

日本薬局方の一般試験法に規制値が収載されており，新薬以外の医薬品への適用が示されている．また，Q3D に関しては，諸外国は，新薬と同時期にジェネリック医薬品にも適用されたが，わが国では第 18 改正日本薬局方に規制値の一般試験法が収載予定のため，その後は新薬以外へも適用となるが，現時点では新薬への適用に留まっている．わが国における Q3A や Q3B の新薬以外への適用は，必ずしも明文化はされていないが，規制側の指導により，ジェネリック医薬品への適用は周知されている状況にある．例えば，医薬品承認申請実務担当者研修会[2] の後発医薬品用の資料には，Fig. 4 に抜粋するように，規格及び試験方法として，不純物・残留溶媒の管理に関して，不純物及び残留溶媒の各種ガイドライン（ICH Q3A，Q3B，Q3C 等）に準じて管理すること，安全性確認の必要な閾値を上回り，かつ先発医薬品での管理を上回る不純物は，安全性に関する資料（遺伝毒性試験，一般毒性試験等の成績）を提出することなど，ICH ガイドラインへの遵守が指導されている．なお，OTC への Q3A や Q3B

無断転載禁止

の適用に関しては，説明会における資料にも記載はなく，状況は不明である．

ICH M7に関しては，平成27年11月にわが国の通知が出ているが，通知の前文に「適用時期は，平成28年1月15日以降に申請される新医薬品の製造販売承認申請（製造販売事項一部変更申請を含む．）及び同日以降に届け出られる治験の計画の届出に適用される．」となっており，新薬と治験薬への適用が示されており，現時点でジェネリック医薬品への適用は示されていない．

諸外国のM7適用事情は，筆者の知る範囲では，欧州の原薬登録CEPのためのガイドラインは，2019年1月からICHの不純物関連ガイドラインに加えてM7に対応するように改訂された．なお，FDAは2018年1月にGood ANDA Submission Practices Guidance for Industryとして，ジェネリック医薬品の承認申請に関する新たなガイダンスを提案しており，いまのところまだドラフトのままであるが，Q3AからM7までに対応することが明記されている．ヨーロッパ薬局方では，Substances For Pharmaceutical Use[3]は医薬品原薬に対する品質の原則を規定した章で，この中の類縁物質の項で，Q3Aの限度値の表を掲載しており，Q3C，Q3Dの適用のほか，M7の適用が明記されている．他方，米国薬局方では現在，<466> Ordinary Impuritiesで通常の有機不純物の取り扱いを示しているが，<476> Control of Organic Impurities in Drug Substances and Drug Productsを新たに作成し，Q3AからM7までをOTCも含めたすべての医薬品へ適用するとの記載を予定しており，準備が進められている．

わが国でも，今後M7の適用拡大に向けた準備が進められると思われるが，新薬の製造方法に関連する類縁物質情報や，毒性評価結果など，新薬のM7への取り組みの結果得られた情報を知ることが極めて重要であり，特に発がん性が疑われる不純物を含む可能性が知られている医薬品の場合には，それらの情報の医薬品のライフサイクルを通した（継承長期収載品，ジェネリック医薬品やOTCへの）開示の可能性を探ること，古くに承認された既存薬のM7への対応方法の模索など，従来の不純物ガイドラインとは異なる対応が必要な課題が多く，早期の取り組みが必要と思われる．

3．最近の原薬問題について

3-1　バルサルタンでのニトロソアミンの検出問題

2018（平成30）年7月5日に欧州医薬品庁（EMA）は，EUで入手された中国のZhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., LTD.（以下，Huahai社）が製造したバルサルタン原薬から，原薬を入手した製剤メーカーにより*N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたと公表した．NDMAはヒトへの発がん性が疑われる物質で，バルサルタンの類縁物質ではないため，混在することは想定外であり，製造工程の変更，特に溶媒を変更したこととの関連性があると示唆された．

わが国では7月6日に，あすか製薬がHuahai社製原薬にNDMAが混入しているという海外規制当局の情報を入手したため，バルサルタン錠の自主回収（クラスI）を行うと発表した．

その後，9月7日に，「バルサルタン製剤における発がん物質の検出に対する対応について」の事務連絡が発出され，バルサルタンに関する経緯がまとめられている．Huahai社が製造したバルサルタン原薬を用いていたのは国内ではあすか製薬のみであること，その後海外でNDMAが検出されたと報じられている他の3つの原薬のうち，Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., LTD.社製の原薬に関しては国内での使用が認められるが，NDMAは検出されなかったこと，その他2種類の原薬は国内での使用がないことが示された．

10月5日の事務連絡では，Huahai社のバルサルタン原薬から*N*-ニトロソジエチルアミン（NDEA）が検出されたことをEMA，FDA，カナダ保健省（HC）が報告したこと，また，あすか製薬の製剤から少ないながらもNDEAが検出されたことを公表した．

その後，わが国では，平成30年11月9日に，「サルタン系医薬品における発がん性物質に関する管理指標の設定について」の通知が出され，サルタン系医薬品中のNDMA及びNDEAの管理指標値を，発がん性データベースにおけるNDMA及びNDEAのデータに当該ガイドラインの考え方を外挿し，ヒトにおける許容摂取量は，NDMA：0.0959 μg/日，NDEA：0.0265 μg/日とし，この許容摂取量以下となるように管理することを求めた．これらの許容摂取量は，EMA，FDAとも同じ値となっており，国

無断転載禁止

際的に同じ管理を行っていることになる．

EMAは，2018年11月21日にインドのマイラン社のバルサルタンからNDEAが検出されたため欧州での使用を禁止したことを公表した．その後，わが国でも平成31年2月8日に，マイラン社のバルサルタンを使用していたファイザー社のアムバロ配合錠から，管理指標値を超えるNDEAが検出されたため，自主回収すると発表された．わが国でのバルサルタン系薬剤の回収は，あすか製薬とファイザー社の2例のみで，その後回収は起こっていない．

米国では，その後もバルサルタン系医薬品の回収が続き，2019年3月と9月にロサルタンから*N*-メチルニトロソ酪酸（NMBA）が検出され自主回収されている．この間に，FDAは数度にわたるコメントを発表しており，その中で，バルサルタンのように，有効成分の不純物ではなく，製造工程の溶媒や試薬の反応によって生成するものを予測するのは難しく，存在が予測されないものは分析できていないため，GMP査察により見出すことはできないと記している．従って，バルサルタンのような事例では，医薬品の製造過程において製法が変更されたときには，生じうるリスクを可能な限り検討すること，また，製造に使用する溶媒などのリサイクルがどのように行われているかなどを確認しておく必要があると述べている．

EMAは，2019年2月にサルタン系医薬品に関する法的な最終決定を示した[4]．すなわち，暫定的な許容1日摂取量は2年間の移行期間中のみとするため，サルタン系医薬品の製造メーカーは，NDMAやNDEAを可能な限り含まないように製法の変更を進め，2年以内にNDMAやNDEAは試験法の定量限界に相当する0.03ppm以下となるようにすべきであるとし，かなり厳格な対応を示した．なお，この後，EMAからテトラゾール環を有するサルタン系医薬品の評価報告書[5]が出されており，詳細に考察されている．原薬中と最終製剤からのNDMA，NDEAの分析値を比較し，製剤中の含有量は，原薬中の含有量と同程度である場合や，かなりの幅の増減も認められ，原薬から製剤にはほぼそのままの量が移行すると判断されるため，原薬での暫定規制値の適用が妥当と判断している．この決定を受け，ヨーロッパ薬局方は2019年6月発刊の第10版で，サルタン系医薬品のバルサルタン，カンデサルタン，イルベサルタン，ロサルタン，オルメサルタンの医薬品各条中の製法の項に，NDMAとNDEAを生成しないような製法の管理戦略を立てることが必要と記載し，ニトロソアミンという項を設けて，それぞれの暫定規制値を収載した．2年後にはこの規制値を，定量限界の0.03ppmに置き換えるものと思われる．

さらにEMAの報告書[5]の中では，バルサルタン系薬物中のニトロソアミンの生成は適切な製法の管理で防ぐことが重要として，生成機序に触れている．ニトロソアミンの生成は，基本的に第二あるいは第四級アミン，亜硝酸の存在下で，通常は酸性条件で生成するが，NDMAにはジメチルアミン（DMA）の存在が重要で，ジメチルホルムアミド（DMF）の高温下での分解，DMF中の不純物，DMFの保存中の分解生成によりジメチルアミンが混入すると考えられる．また，NDMAやNDEAは，溶媒の回収や再利用からの混入も疑われ，合成経路に懸念がない場合にもNDMA等が混入する可能性がある．回収溶媒に際しては，メーカー責任においてGMP上の適切な精製度の基準を設定しておくことが必要である．さらに，原薬の製造に使われる製薬用水などへも環境由来の低レベルのニトロソアミンが混入する可能性があることも示唆された．EMAはDMF以外の溶媒でも，他のニトロソアミンの生成が考えられるため，考慮する必要があるとしているが，サルタン系医薬品で実際に検出されたのはロサルタンにおける*N*-メチルピロリドン（NMP）に由来すると思われるNMBAのみであり，混入のリスクは大きくないと考えられる．なお，EMAはその後，NMBAの暫定基準値を構造の類似性からNDMAと同じ値に設定している．

さらにこの報告書[5]では，ニトロソ化合物の原薬への混入を防ぐ方策として，

- ニトロソアミンの生成の可能性がある溶媒（DMF，DMAやNMP）等を使用しない．塩基としてアミン化合物を避ける．亜硝酸ナトリウムを使用しない．
- テトラゾール環の生成をできるだけ早い製造段階に変更し，続く製造や精製過程での減少を意図する．
- 回収溶媒からのニトロソアミンの混入は，回収溶媒の精製度の規格を設定しておく．
- 原材料からの亜硝酸イオン，ニトロソアミンの混

無断転載禁止

入を避ける（アジ化ナトリウムを使用しない，溶媒や水に注意する）．

等が示されている．

最終的にEMAでは，ニトロソ化合物に関する毒性データが必ずしも多くなく，発がん性もラットによるデータであってヒトによるものではないこと，保守的な手法で評価されていることなどの問題点もあるとし，実際的な発がんリスクは極めて低いとしながらも，可能な限り混入を防ぐ方向が示された．

なお，現在のところ，わが国や米国ではEMAのように現在の基準値を厳しくする動きは見えていない．米国ではサルタン系の医薬品の回収による供給不足が大きく，FDAはサルタン系医薬品でニトロソアミンを含有しないことが明らかとなった医薬品のリストを公表し，サルタン系医薬品の使用を中止しないように呼び掛けている．

3-2　ラニチジンにおけるNDMA

バルサルタン問題が収束に向かう中で，2019年9月13日付でFDAとEMAは，H_2ブロッカーのラニチジンから低濃度のNDMAが検出されたことを報告した．しかし，NDMAの含有量は一般的な食品に含まれる量より少ないとして，ラニチジンの服用を中止するよう求めていないが，服用をやめたい患者は他の治療選択肢について医療専門家に相談し，他の類似の医薬品の使用を検討してもよいとした．

わが国では，厚生労働省から9月17日に「ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について」という事務連絡とともに，関連企業あてに，ラニチジン塩酸塩，ニザチジンの製造工程に亜硝酸または亜硝酸塩が混入しないかどうか，また，これらの新たな製剤の出荷を停止するとともに，FDAから示されたLC/MSによる分析法を参考として示し，各社のラニチジン塩酸塩，ニザチジンの製剤と原薬を分析し，0.32ppm（バルサルタンの場合と同じNDMAの許容摂取量0.0959 μg/日，ラニチジン塩酸塩の最大用量300 mgから）を上回る場合は回収するように通知した．なお，FDAはその後，加熱を伴う分析法では多量のNDMAが産生するので，過熱を伴わないLC/MSによる分析法を推奨している．その後，わが国で流通しているラニチジン原薬からNDMAが検出され，市場に流通しているラニチジン製剤において暫定基準値を上回ることが否定できないとして，11社の自主回収が行われた．さらにその後，ニザチジンカプセル2ロットからNDMAが0.32ppm以上検出されたとして，1社が自主回収した．

第9回安全対策調査会資料では，NDMA含有の原因として，ラニチジンはその構造中にジメチルアミノメチル基が存在するため，ラニチジン原薬及び製剤の製造工程において，亜硝酸または亜硝酸塩の存在下でNDMA生成の可能性があること，その他，原材料，中間体製造時の生成・混入，溶媒（再利用を含む）中への混入などが想定されている．

EMAは医薬品製造メーカーに，全ての化学合成医薬品にニトロソアミンを含有するリスクがないかを6カ月以内に調査して報告することとし，もしリスクが見いだされた場合，その後に必要な医薬品の分析，製法変更などの全てのステップを3年以内（2022年9月26日まで）に終了することとしている．

その後，オーストラリアTGA（Therapeutic Goods Administration）は，10月22日付でラニチジン製剤36品目135ロットをFDAの方法により分析し，26ロットでは0.3ppm以下であったことを示した．なお，3ppm以上の測定値には直線性がないため，数値は信頼できないとしている．

FDAは，11月1日現在のFDAによる試験結果を公表し，ファモチジン，シメチジン，エソメプラゾール，ランソプラゾール，オメプラゾールからはNDMAは検出されていないこと，OTCを含むラニチジン錠，ニザチジン錠では全ての検体からNDMAが検出されたが，基準値以下の場合も多く，特にニザチジンでのNDMA量は少ない傾向が見られたこと，また，検出されたNDMAは調理した肉に含まれる程度の量であり，人口胃液中でNDMAの量が増えないことも確認されたとしている．

なお，論文で見るとWangら[6]により，ラニチジンのオゾン酸化等による分解によりNDMAが生じること，ラニチジンではニザチジンの数十倍のNDMAを生成することが報告されている．

国際化学物質簡潔評価文書（CICAD）[7]によると，NDMAなどのアルキルアミンは，食品中，特にベーコンなどの加工肉製品，チーズ，魚肉燻製食品，ビールなどにも含まれていると報告されており，肉や魚に含まれるジメチルアミンと野菜中に含まれる硝酸塩，亜硝酸塩から生体内で産生することも示されている．また，タバコの燃焼による熱分解

無断転載禁止

で揮発性 *N*-ニトロソアミンが生成することも知られているほか，農薬，家庭用殺虫剤などからも検出されているなど，生活環境中での存在は広範に渡っている．世界保健機関（WHO）では，飲料水水質ガイドライン値として 100ng/L を提示しており，わが国でも水道水中での検出が知られている．

わが国のニトロソアミンの代表的研究者である谷村らは[8]，分解により NDMA を生じることが知られている医薬品をリストし，生体内での生成の可能性にも言及しているが，医薬品の場合，病気の治療という役割を考えると，仮説的危険性だけで使用を規制することには問題があるとして，慎重な姿勢を示している．

3-3　セファゾリンナトリウム注射用の供給問題

2019 年 2 月に，セファゾリン製剤のバイアルとしては全市場の 60％を占める日医工は，原薬供給の問題から，セファゾリンナトリウム注射用の供給に支障が出ることを医療機関に向けて連絡した．2018 年末ごろより，イタリアから入手している原薬に不溶性異物が増加したのが原因とされた．厚生労働省は，3 月に『セファゾリンナトリウム注射用「日医工」が安定供給されるまでの対応について』の事務連絡を発出し，日医工に対して早急な供給再開へ努めるよう求めるとともに，同種同効品の製造販売業者に対して，セファゾリン製品の供給再開までの間の同種同効品の生産増強等を求めた．また，代替品と考えられる製品についても一時的に供給が不足する可能性があるとして，セファゾリンを選択する術式の周術期予防抗菌薬リストとして代替薬候補を示した．

その後，セファゾリンの原薬メーカーは 2 社のうちの他の 1 社も，出発物質であるテトラゾール酢酸が中国の環境規制問題から製造を中止している状況であること，製造再開は秋以後と報告され，中国の環境問題も加わった供給不安であることが明らかとなった．

セファゾリンに関しては，2019 年末には段階的に供給が再開されるとの発表もあり，徐々に沈静化に向かっているが，さらに 7 月には，セファゾリンの代替薬とされていたタゾバクタム・ピペラシリン水和物も，中国にある原薬及び中間体の製造所での事故により製造が中止され，製造再開のめどがたっていないことが報道された．

抗菌薬の原薬や中間体の製造の多くを担っている中国では，環境規制が強化されるなど，価格高騰や供給停止が続いており，原薬の不足は世界的な問題となってきている．抗菌剤の供給の多くが 1 つの国に頼るという極めて高リスクな状態は，今後，薬価の問題ともからみながらも，対応していかなくてはならない大きな課題であることが示された．

4．医薬品原薬の海外依存について

最後に，医薬品原薬の海外からの調達状況を見てみると，平成 29 年度ロードマップ検証検討事業報告書[9] によると，Table 2 に示すように，平成 28 年度後発医薬品の製造販売承認取得 9,808 品目のうち，国内で製造する原薬を使用する品目数は 35.0％であり，全ての工程を海外で製造する原薬を使用する品目数は 45.0％であった．また，長期収載品においても，原薬をめぐる状況は類似の傾向があり，平成 28 年度では，長期収載品の製造販売承認取得 1,566 品目のうち，国内で製造する原薬を使用する品目数は 38.6％であり，全ての工程を海外で製造する原薬を使用する品目数は 50.3％と，むしろ長期収載品目での海外依存度が高い傾向が示されている．調達状況の年次変化を見ると，平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関

Table 2　後発医薬品と長期収載品の原薬の調達状況（製造販売承認品目数中のパーセンテージ）

	長期収載品	後発医薬品				
	平成 28 年度（n=98）	平成 29 年度（n=184）	平成 28 年度（n=180）	平成 27 年度（n=181）	平成 26 年度（n=190）	平成 25 年度（n=183）
MF または承認申請書記載のすべての工程を日本国内で製造する原薬を使用する品目	38.6%	35.0%	35.0%	35.4%	35.7%	35.6%
MF または承認申請書記載のすべての工程を海外で製造する原薬を使用する品目	50.3%	46.6%	45.0%	41.2%	38.4%	40.1%

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（p.19），
平成 30 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（p.19）から作成

無断転載禁止

する調査検討事業報告書[10]によると，製造販売承認取得7,723品目のうち，国内で製造する原薬を使用する品目数は37.5%であり，全ての工程を海外で製造する原薬を使用する品目数は47.5%と，この5年間で海外依存度にはそれほど大きな変化はないものと考えられる．

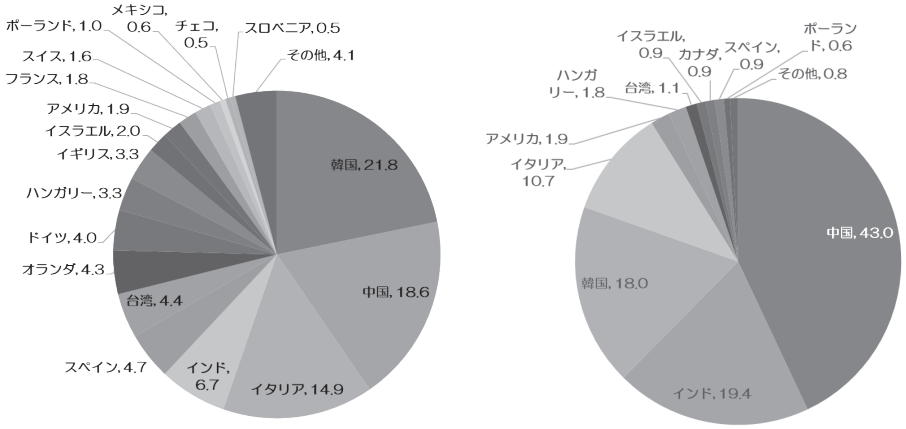
原薬の調達国を見ると，Fig. 5のように平成28年度[11]は，輸入原薬をそのまま使用する場合の調達国は，購入金額ベースで，韓国21.8%，中国18.6%，イタリア14.9%，インド6.7%，スペイン4.7%であり，平成23年度[10]と比較すると，中国がやや増加，イタリアは1.7倍，台湾，オランダ，ドイツが5倍程度に増加し，反対に韓国は70%程度に減少した．また，粗製品または最終品を輸入し国内精製する場合は，平成28年度[11]は，中国が43%，インド19.4%，韓国18.0%，イタリア10.7%であり，平成23年度[10]と比較すると，中国が倍増，イタリアが7.6倍に増加したが，韓国，インド，ドイツは減少傾向にあった．

海外からの原薬をそのまま使用する場合も，輸入したものを国内で精製する場合も，中国の占める割合は増加傾向にあり，その果たす役割は大きくなっており，特に中間体の製造はほとんどが中国に依存する方向にある．

そのような状況の中で，安定供給のための原薬の複数ソース化ができている後発医薬品の割合は，Table 3に示すように，平成25年度が28.6%，平成26年度32.9%，平成27年度37.9%，平成28年度40.7%，平成29年度42.7%と，着実な進展がみられる．

最後に

後発医薬品や既存薬の薬価の下落に伴い，原薬調達の海外依存は一定の水準を保ちながらも避けて通れないものとなっており，分析技術の向上による新たなリスクの発見の可能性もあることから，今後も



自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合の調達国

自社もしくは輸入業者を介して粗製品または最終品を輸入し国内精製または加工したものの調達国別の状況

Fig. 5　平成28年度のジェネリック医薬品の原薬の調達国（金額ベース）
（平成30年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業調査よりグラフ化）

Table 3　ジェネリック医薬品の安定供給のための原薬の複数ソースの確保状況

	平成29年度（n=184）	平成28年度（n=178）	平成27年度（n=179）	平成26年度（n=188）	平成25年度（n=182）
後発医薬品の製造販売承認取得品目数（合計値）	10,191	9,814	9,713	9,593	9,348
原薬の複数ソース化ができている後発医薬品の品目数（合計値）	4,354	3,991	3,683	3,152	2,671
原薬の複数ソース化ができている後発医薬品の割合	42.70%	40.70%	37.90%	32.90%	28.60%

平成30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から，後発医薬品の製造販売承認取得品目数と原薬の複数ソース化ができている後発医薬品の品目数の両項目に回答のあった企業を集計

無断転載禁止

種々の課題を生じていくことが懸念される．

原薬のダブルソース化など医薬品メーカーの自助努力による対策も講じられてきているが，セファゾリン問題に際しての関連学会などからの要望にもあるように，今後，疾患別あるいは医療場面ごとに汎用される重要な医薬品を洗い出し，その供給体制，代替薬の存在とその供給体制，緊急時の海外からの医薬品導入も含めて，わが国の医薬品供給のリスク管理のシステムを産官で構築していくことが急務である．

また，生じうるすべてのリスクを予測することは不可能であり，医薬品の品質問題が生じた場合には，適切な情報収集を通じて問題を科学的に把握し，供給を継続した場合に起こりうるリスクと医薬品供給停止のリスクなど，リスクベネフィットバランスに基づいた対応が必要となる．これには，品質の科学専門家，毒性の専門家，規制側の緊密な連携が可能な新たな部門の設置も必要となるかもしれない．

また，医薬品原料の品質確保問題は，長期収載品，ジェネリック医薬品，OTC すべてに関わるものであり，医薬品全体として同じ土俵での取り組み，規制が望まれる．

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

1） 小嶋茂雄．ICH について．医薬品の品質確保―増補改訂版 2006―．東京：アイ・エル・シー；2006. p.29.

2） 医薬品承認申請実務担当者研修会講演資料. https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0026.html（平成 30 年度医薬品承認申請実務担当者研修会終了時：平成 30 年 8 月 17 日時点）.

3） Substances for pharmaceutical use. European Pharmacopoeia 10.0, 2019: p.890-2.

4） European Commission Decision C (2019) 2698 final.

5） Committee for medicinal products for human use (CHMP). Assessment report. Referral under article 31 of directive 2001/83/EC. Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. 14 February 2019, EMA/217823/2019.

6） Xiaofeng Wang, et.al. Effect of oxidation on amine-based pharmaceutical degradation and *N*-Nitrosodimethylamine formation. *Water Research*, 2015; 87: 403-11.

7） 世界保健機関国際物質安全性計画．国際化学物質簡潔評価文書（CICAD：Concise International Chemical Assessment Document）―Executive Summary の抄訳および全文訳―，No.38 *N*-ニトロソジメチルアミン．国立医薬品食品衛生研究所安全情報部，2008． http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/cicad.html（参照 2019-11-18）.

8） 谷村顕雄，酒井綾子．医薬品と亜硝酸塩との反応による *N*-ニトロソ化合物の生体内生成の可能性について．衛生試験所報告，1981；99：1-16.

9） 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．p.19.

10） 平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業報告書．p.41-3.

11） 平成 30 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．p.20-1.

無断転載禁止

〔短　　報〕

経口糖尿病治療薬ミチグリニドカルシウム水和物含有製剤の患者指導箋の比較検討

Comparative Review of Information Leaflets for Preparations Containing Mitiglinide Calcium Hydrate as Oral Diabetes Treatment Drugs

秋山 滋男 *[a]，北村 捷[a]，大谷 晴美[b]，高野 由博[c]，毎田 千恵子[d]，宮本 悦子[e]，土井 信幸[f]

Shigeo Akiyama *[a], Sho Kitamura[a], Harumi Otani[b], Yoshihiro Takano[c], Chieko Maida[d], Etsuko Miyamoto[e], Nobuyuki Doi[f]

[a]東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター，[b]同愛会薬局，[c]つばさ薬局，[d]北陸大学薬学部医療薬学講座，[e]特定非営利活動法人健康・環境・教育の会アカンサス薬局，[f]高崎健康福祉大学薬学部地域医療薬学研究室

Received May 29, 2019
Accepted August 5, 2019

Summary：The range of options for diabetes treatment has been broadened owing to the increased types of available medicines. On the other hand, improvement in patient medication adherence has become important due to the increased number of administered medications and different regimens among medications. To improve patient's medication adherence, it is important that patients themselves understand and accept the necessity of drug therapy before participation in treatment. Information leaflets prepared by pharmaceutical companies are tools used to enhance their understanding. In this study, we conducted a questionnaire survey on tablets containing mitiglinide calcium hydrate as oral diabetes treatment drugs among pharmacists who worked at insurance pharmacies, targeted at the six pharmaceutical companies that produced original drug and generic drugs, in order to determine information leaflets useful for medication instructions by pharmacists.

As a result, some information leaflets reviewed in the study were prepared applying universal design of character font, and difference was observed in usefulness for patient guidance. Information leaflets of generic drugs were evaluated highly in terms of the visibility of tablet photos and illustrations, readability of characters (font and size), etc. However, certain leaflets were evaluated lowly in the size of the leaflet, readability of characters, usefulness for explanation to patients, etc.

While pharmacists naturally select drugs based on the evaluation of formulations, they should also evaluate and select drugs from the viewpoint of information provision, including the attached information leaflets. To utilize information leaflets as a risk communication tool, it is desirable that leaflets are useful for explanation by pharmacists who provide medication instructions and communication of accurate information to patients.

Key words：medication instructions, information leaflets, tablets containing mitiglinide calcium hydrate, generic drugs

要旨：糖尿病治療は選択可能な薬剤の種類が増えたことにより治療法の選択幅が広がっている．しかし，服薬数の増加や薬剤ごとに用法が異なるなど患者の服薬アドヒアランスの向上が重要となっている．患者の服薬アドヒアランスを向上させるためには，患者自身が薬物治療の必要性を理解し，納得をしたうえで治療に参加することが重要となる．その理解度の向上に用いられるツールとして製薬会社が作成する患者指導箋がある．本研究では経口糖尿病治療薬のミチグリニドカルシウム水和物含有錠に着目し，先発医薬品および後発医薬品6社を対象として，薬剤師が服薬指導時に使いやすい患者指導箋を見出すことを目的に保険薬局に勤務する薬剤師に対しアンケート調査を行った．

結果，検討した患者指導箋の中には文字の書体にユニバーサルデザインを意識して作成されたものもあり，患者の指導のしやすさにおいて差が認められた．錠剤の写真やイラストなどのみやすさ，文字の読みやすさ（文字の書体・文字の大きさ）などにおいて後発医薬品の患者指導箋が高い評価を示した一方で，指導箋の大きさや文字の読みやすさ，

* 〒192-0392　東京都八王子市堀之内1432-1
TEL & FAX：042-676-5189
E-mail：sakiyama@toyaku.ac.jp

無断転載禁止

患者への説明のしやすさなどの項目で評価の低いものがあった.
薬剤師が医薬品を選択する際に製剤的な評価を行うことは言うまでもないが，添付されている患者指導箋などの情報提供の観点からも評価を行い，選択する必要がある．また，患者指導箋をリスクコミュニケーションツールとして活用するためには，服薬指導に携わる薬剤師が説明しやすく，患者に正確に情報が伝わりやすい指導箋が望まれる.

キーワード：服薬指導，患者指導箋，ミチグリニド水和物含有錠，後発医薬品

緒　言

厚生労働省の2016年「国民健康・栄養調査」[1]の結果では，「糖尿病が強く疑われる者」の割合が12.1%と2012年の調査に比べて50万人増加し，初めて1,000万人を超え，1997年以降増加し続けている．なかでも，男女を問わず60歳以上の高齢者数が増加傾向にある．糖尿病の治療目標は健常人と同様な日常生活を目指すものであり[2]，そのためには生活習慣を見直すほか，血糖コントロールが不良の場合には薬物療法を開始することとなる．糖尿病では多くの場合長期にわたる治療が必要となり，薬物療法を継続して行うことが少なくない．糖尿病の薬物療法，特に高齢者糖尿病患者の場合には非糖尿病患者と比較して服薬剤数の多いことが報告されている[3]．そのため，高齢者糖尿病患者は服薬アドヒアランスを良好に保つことが難しくなる.

糖尿病治療が安定している2型糖尿病患者を対象としたHbAlcと服薬アドヒアランスとの関連性についての報告では，アドヒアランス良好群は不良群と比較してHbAlcが低いことが報告されている[4]．服薬アドヒアランスを向上させるためには患者自身が薬物治療の必要性を理解し，納得したうえで治療に参加することが求められる．こうした背景から薬局や病院での服薬指導の際に製薬会社の患者向け指導箋（以下指導箋）を利用するほか，各々の施設で作成したオリジナルの説明書などを利用することで患者の服薬アドヒアランスを向上させることができたという報告がある[5].

近年，増大を続ける医療費を削減することの重要性が高まっており，厚生労働省は代替可能な低価格な医療用医薬品として，後発医薬品を積極的に使用することを求めている[6]．現在発売されている多くの後発医薬品も先発医薬品に準じた指導箋が作成されている．経口糖尿病治療薬はハイリスク薬であることから指導箋が作成されている薬剤が多く，これらを活用することで患者の服薬アドヒアランスを向上させることができると思われる．これまでの先行研究においても，医療関係者が作成した服薬指導箋の使用に関する薬剤師を対象としたアンケート調査[7]や，糖尿病薬の指導箋に対するアンケート調査[8]が行われている．その中で服薬アドヒアランスに対する指導箋の使用の有用性が報告されているが，先発医薬品と後発医薬品のそれぞれに対して作成されている指導箋を直接比較検討した報告はない.

そこで本研究では，まず，患者の服薬状況や服薬アドヒアランスをモニタリングしている保険薬局に勤務する薬剤師を対象として，ハイリスク薬である経口糖尿病治療薬のミチグリニド水和物含有錠（以下ミチグリニド錠）の先発医薬品および後発医薬品の指導箋を有効に活用して患者に適正な薬物治療を実践できるようにするために，アンケート調査を行った.

方　法

1．調査期間および調査対象施設

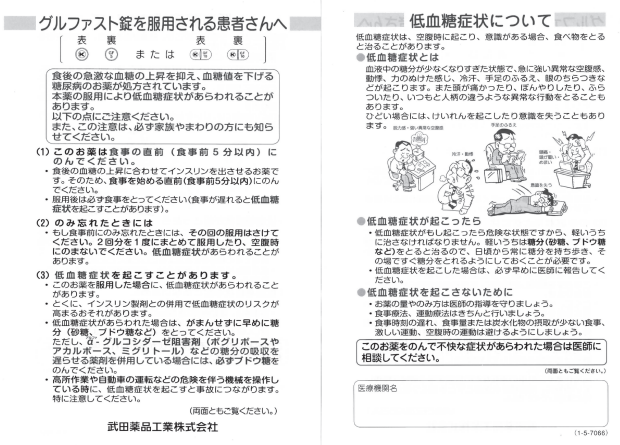
調査期間は2018年9月1日～11月30日までの3ヶ月間とした．調査対象は，つばさ薬局（群馬県高崎市）8名，金沢市内薬局（石川県金沢市内保険薬局）20名，同愛会薬局（群馬県前橋市）10名，群大前薬局（群馬県前橋市）8名の，保険薬局に勤務する薬剤師合計46名を対象とした.

2．調査対象薬剤および調査方法

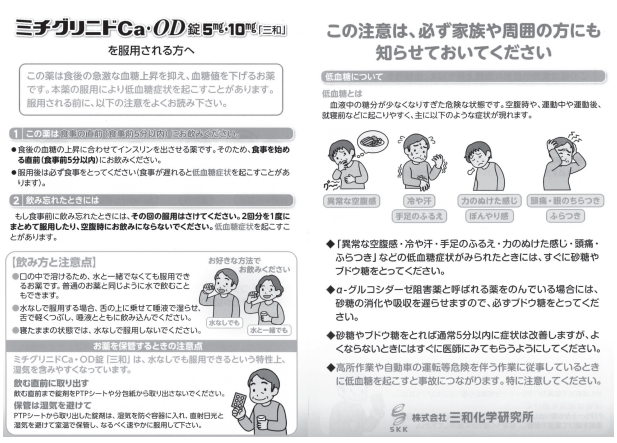
ミチグリニド錠の指導箋は，先発医薬品（a；武田薬品工業株式会社），後発医薬品（b；株式会社三和化学研究所，c；辰巳化学株式会社，d；日本ジェネリック株式会社，e；富士フイルムファーマ株式会社，f；扶桑薬品工業株式会社）を対象とした（Fig. 1）．薬剤師へのアンケート調査項目は全6項目とした（Fig. 2）．アンケート項目「2」の「薬剤師が低血糖症状の指導を行う際，患者に理解してほしいと考える重要な症状・文言」では順位付けを行い，1位5点，2位4点，3位3点，4位2点，5位1点とし，スコア化した．アンケート項目「5, 6」

無断転載禁止

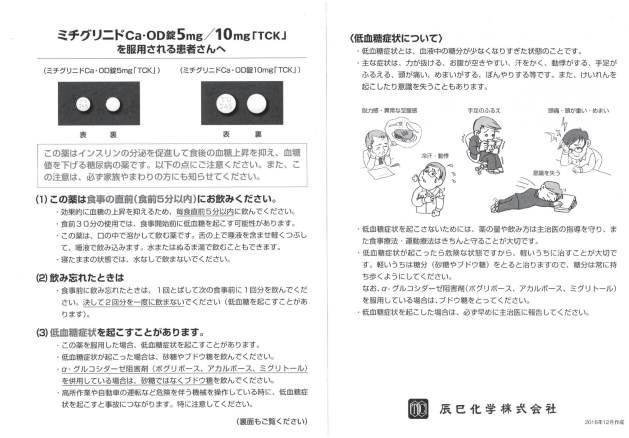
a



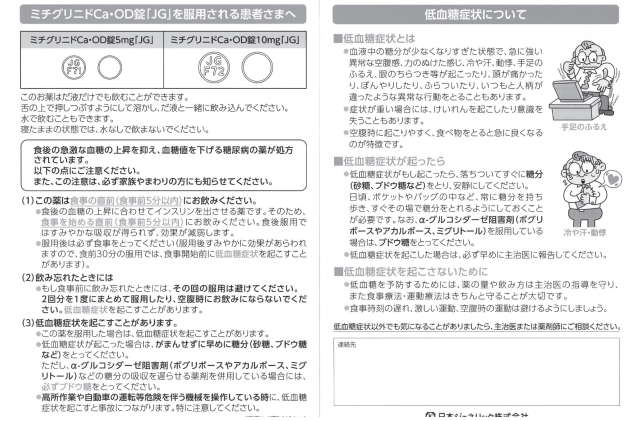
b



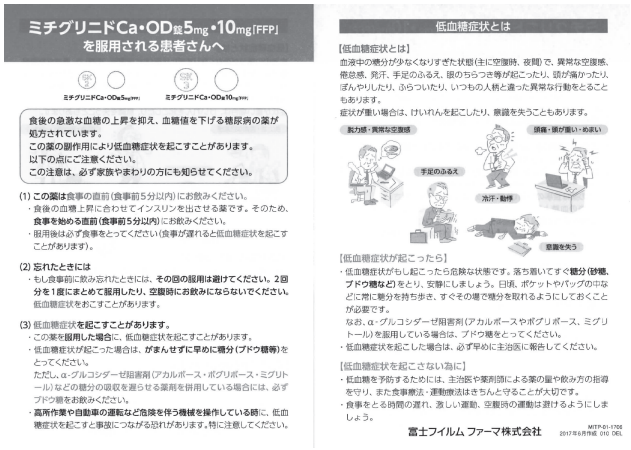
c



d



e



f

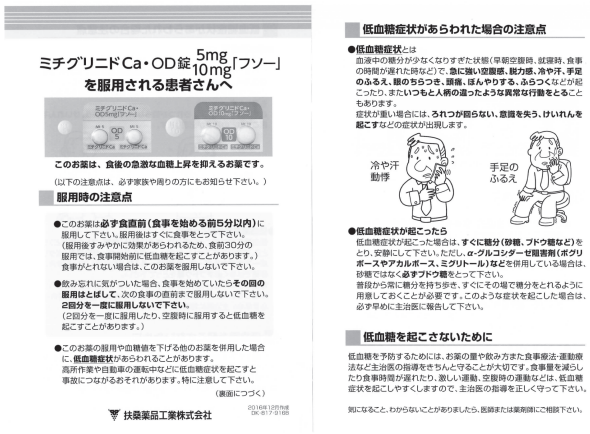


Fig. 1　指導箋

無断転載禁止

1．ミチグリニド錠の服薬指導時に患者用指導箋を使用していますか？
a. はい　　b. いいえ

2.　薬剤師が低血糖症状の指導を行う際、患者に理解してほしいと考える重要な症状・文言を上位5つの重要と思われる文言を優先順位の高い順に以下の選択肢欄の記号を記載してください。
（※選択肢欄の文言は全て指導箋に記載されているものです。）

優先順位	1位	2位	3位	4位	5位
指導箋記号					

----------選択肢欄----------

a. 異常な空腹感　　b. お腹がすきやすい　　c. 発汗　　d. 冷や汗　　e. 手足のふるえ
f. 脱力感　　g. 力が抜けた感じ　　h. 悪心　　i. 倦怠感　　j. 頭痛　k. 頭が重い
l. 目のちらつき　　m. ふらつき n. めまい　o. 動悸　p. 意識を失う　q. 寒気
r. けいれん　s. いつもと人柄が違うような行動 t. ろれつが回らない
u. ぼんやり感　　v. 意識障害　　w. その他（　　）

3.　患者用指導箋について当てはまる選択肢の1つに○をつけてください。
1.　指導箋の大きさ
　　a. 適切　b.やや大きい　c.大きい　d.やや小さい　e.小さい
2.　錠剤の写真やイラスト等の見やすさ
　　a. 見やすい　b.やや見にくい　c.見にくい
3.　文字の読みやすさ（文字の書体や大きさ）
　　書体　　：a. 適切　b.やや読みにくい　c.読みにくい
　　大きさ　：a. 適切　b.やや大きい　c.大きい　d.やや小さい　e.小さい
4.　低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ
　　a.解り易い　b.やや解り難い　c. 解り難い
5.　低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか
　　a.理解しやすい　b.やや難しい　c.難しい
6.　患者への説明のしやすさ
　　a.説明しやすい　b.やや説明しにくい　c.説明しにくい
7.　以下でこの指導箋に改善が必要な項目がありましたら全てに○をつけてください。また改善が必要な理由も記載してください。
a. 指導箋の大きさ　b. 錠剤の写真やイラスト等の見やすさ　c. 文字の読みやすさ
d. 低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ　e. 低血糖症状は患者が理解しやすい文章
f. 患者への説明のしやすさ

4. 指導箋に錠剤の写真やイラストは必要ですか。　　a. 必要　　b. 不要

5. 6 種の指導箋の中で、あなたが患者指導に使うとしたらどれを選びますか。使いたい順に番号で並べてください。
　　a.武田薬品　b.三和化学　c.辰巳化学　d.日本ジェネリック
　　e.富士フイルムファーマ　f.扶桑薬品

使いたい順位	1位	2位	3位	4位	5位	6位
指導箋記号						

6. 6 種の指導箋の中で患者の適正使用において有用と考えるものはどれですか。有用な順に番号で並べてください。
　　a.武田薬品　b.三和化学　c.辰巳化学　d.日本ジェネリック
　　e.富士フイルムファーマ　f.扶桑薬品

有用な順位	1位	2位	3位	4位	5位	6位
指導箋記号						

Fig. 2　アンケート項目

無断転載禁止

の「患者指導に使うとしたらどれを選ぶか，および，　患者の適正使用において有用と考えるものはどれか」の2項目でも順位付けを行い，1位6点，2位5点，3位4点，4位3点，5位2点，6位1点とし，平均値±標準偏差にて示してスコア化した．

3. 統計学的処理

アンケート項目の「3」のうち「錠剤の写真やイラスト等の見やすさ」,「文字の読みやすさ（文字の書体や大きさ）」,「低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ」,「低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか」,「患者への説明のしやすさ」については多重比較であるsteel法を,「指導箋の大きさ」,「錠剤の写真やイラスト等の見やすさ」,「文字の読みやすさ（文字の書体や大きさ）」,「低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ」,「低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか」の5項目と「薬剤師にとって患者に説明しやすい指導箋」との関連性の解析にはFisher's exact probability testを用いて統計解析を行った．なお，有意水準は危険率5%未満とし，統計解析ソフトはIBM®*SPSS*®*Statistics Version 23*を用いた．

結　　果

1. アンケート回収率および回答者背景

アンケート回収率は100%．回答者は46名（年齢25～58歳：平均年齢38.4 ± 15.4歳）であった．

2. ミチグリニド錠の指導箋使用の有無について

製薬会社が作成した指導箋を使用している薬剤師は26.1%（12名），使用していない薬剤師は69.5%（32名）であった．回答者のうち，製薬企業が作成した指導箋以外の独自に作成した指導箋を活用して患者の服薬指導をしている施設も認められた．

3. 患者に理解してほしい低血糖症状に関する症状および文言

患者に理解してほしい低血糖症状に関する症状および文言については,「冷汗」が最も多く，次いで「異常な空腹感」,「手足のふるえ」,「脱力感」の順であった（Fig. 3）．

4. 指導箋の評価

4. 1　指導箋の大きさ

aは指導箋の大きさは「やや大きい」と「大きい」が約半数であった．b, c, d, fはほとんどが適切であるとの回答であった．一方，eの指導箋の大きさは「やや小さい」あるいは「小さい」という回答がおよそ8割であった（Fig. 4A）．

4. 2　錠剤の写真やイラストなどの見やすさ

fはa, c, eと比較して有意に見やすく（steel法，＊，P<0.05），cとdはeと比較して有意に見やすい結果であった（steel法，†，P<0.05）．なお，bは錠剤の写真やイラストは掲載されていなかったが，これらの情報は記載してある方が指導しやすいという意見があった（Fig. 4B）．

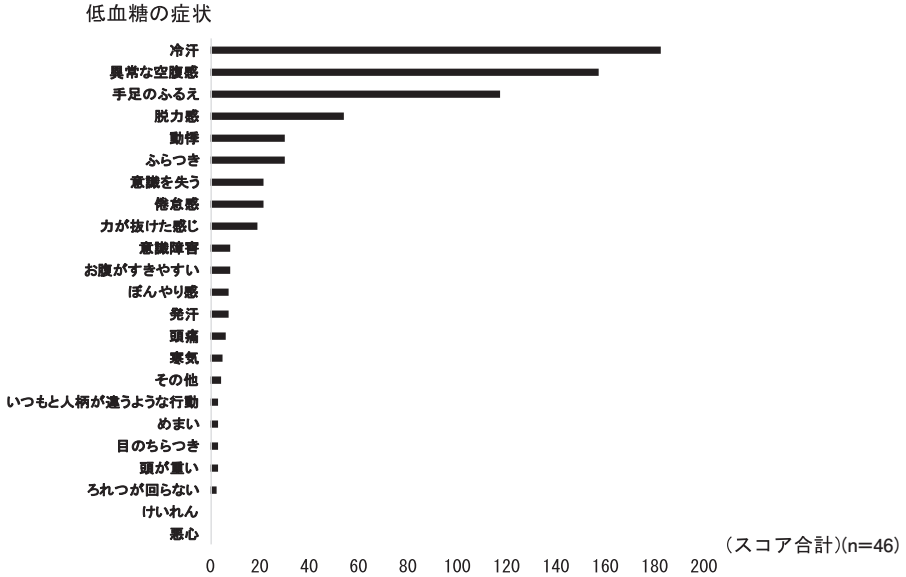


Fig. 3　患者に理解してほしい低血糖の症状および文言について

無断転載禁止

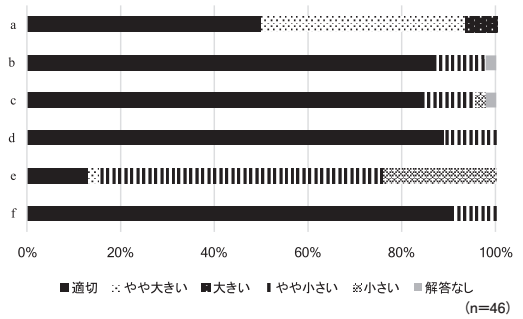
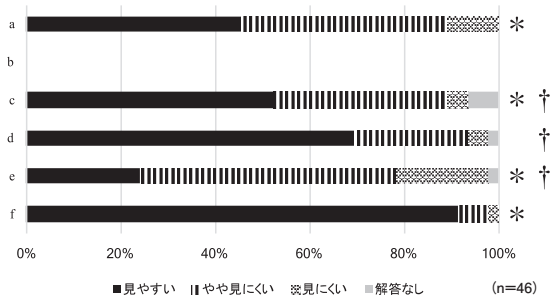
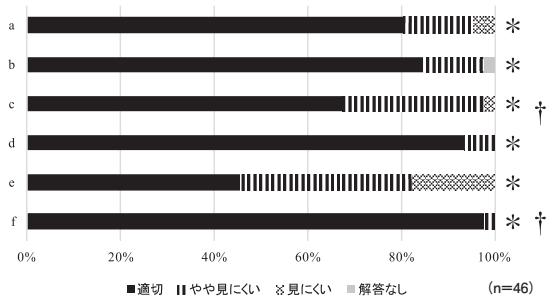


Fig. 4A　指導箋の大きさ



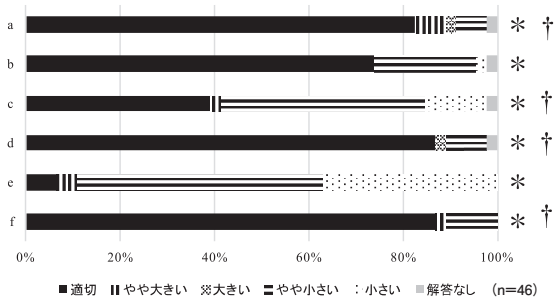
P<0.05 ＊：f vs a, c, e　†：c ,d vs e（steel 法）

Fig. 4B　錠剤の写真やイラストなどの見やすさ



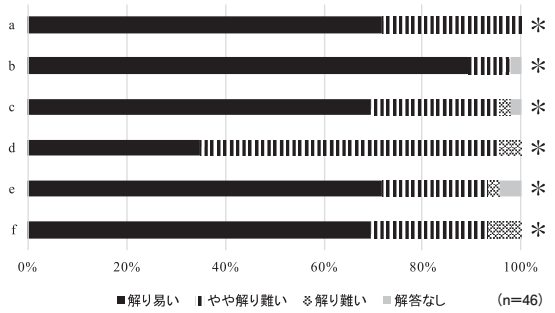
P<0.05 ＊：a, b, c, d, f vs e　†：f vs c（steel 法）

Fig. 4C　文字の読みやすさ（書体）



P<0.05 ＊：a, b, c, d, f vs e　†：a, d, f vs c（steel 法）

Fig. 4D　文字の読みやすさ（大きさ）



P<0.05 ＊：a, b, c, e, f vs d（steel 法）

Fig. 4E　低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ

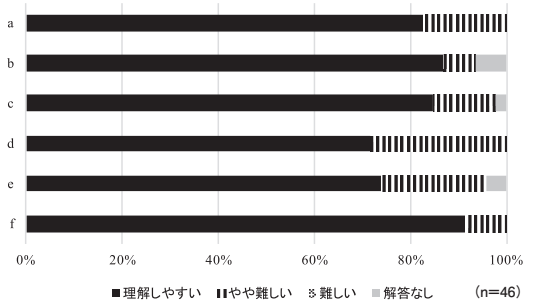
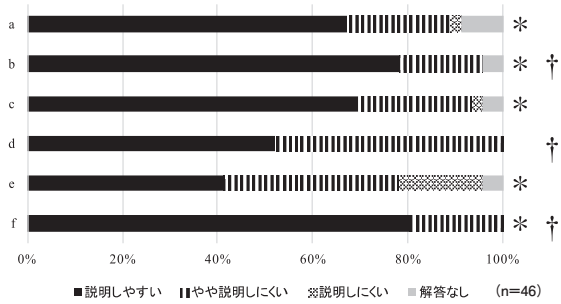


Fig. 4F　低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか



P<0.05 ＊：a, b, c, f vs e　†：b, f vs d（steel 法）

Fig. 4G　患者への説明のしやすさ

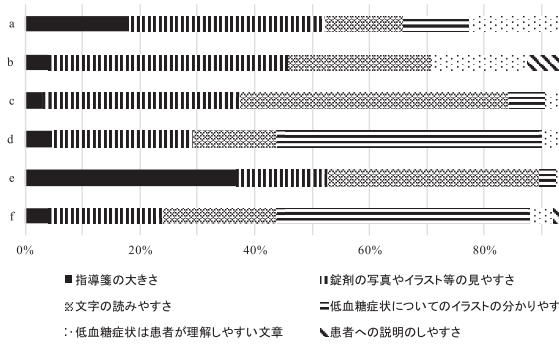


Fig. 4H　改善が必要な項目

無断転載禁止

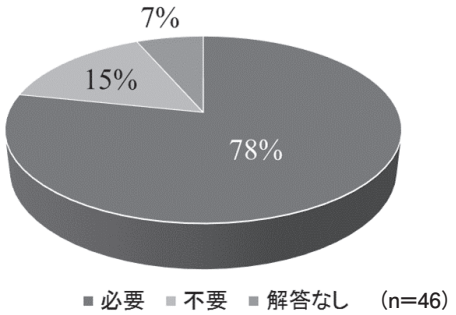


Fig. 5　指導箋に錠剤の写真やイラストは必要か

4. 3　文字の読みやすさ（文字の書体や大きさ）

文字の書体はeと比較してa, b, c, d, fは有意に適切であり（steel法，＊，P<0.05），fはcより有意に適切であるという結果であった（steel法，†，P<0.05）（Fig. 4C）．文字の大きさではa, b, c, d, fはeより（steel法，＊，P<0.05），a, d, fはcより有意に適切であるという結果であった（steel法，†，P<0.05）（Fig. 4D）．

4. 4　低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ

a, b, c, e, fはdより有意にわかりやすいという結果であった（steel法，＊，P<0.05）（Fig. 4E）．

4. 5　低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか

全ての後発医薬品の指導箋で統計学的有意差は認められなかった（Fig. 4F）．

4. 6　患者への説明のしやすさ

a, b, c, fはeより（steel法，＊，P<0.05），b, fはdより有意に患者へ説明しやすいという結果であった（steel法，†，P<0.05）（Fig. 4G）．

4. 7　改善が必要な項目

a, bは錠剤の写真やイラスト等の見やすさに関して最も改善が必要であるとの回答であった．また，c, eは文字の読みやすさ，d, fは低血糖症状についてのイラストのわかりやすさに関して最も改善が必要であるとの回答であった（Fig. 4H）．

4. 8　指導箋に錠剤の写真やイラストが必要であるか

回答者のうち78%が写真やイラストが必要であると回答した（Fig. 5）．

4. 9　患者指導に使うとするとどれを選択するか，患者の適正使用において有用と考えるものはどれか

患者に使うとする場合および適正使用における有用性に関しては，ほぼ同様のスコアであり，b, fが最もスコア点数が高かった（Fig. 6）．

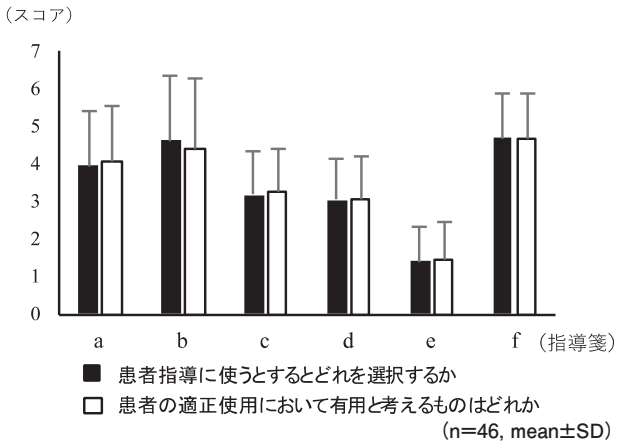


Fig. 6　患者指導に使うとするとどれを選択するか，患者の適正使用において有用と考えるものはどれか

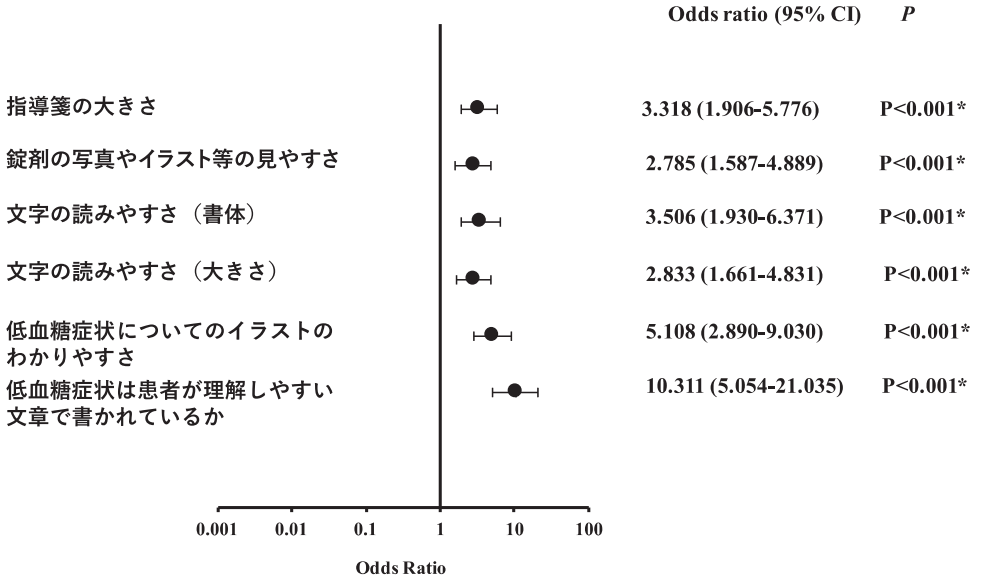
4. 10　薬剤師が患者に説明しやすい指導箋の要因

「指導箋の大きさ」,「錠剤の写真やイラスト等の見やすさ」,「文字の読みやすさ（文字の書体や大きさ）」,「低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ」,「低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか」のどれが「薬剤師にとって患者に説明しやすい指導箋」との関連性の強い因子であるのかについて解析した結果，全ての因子において有意に強い関連性が認められた．特に関連性が強い因子であったのは，「低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ」,「低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか」であった（Fisher's exact probability test，P<0.001）（Fig. 7）．

考　　察

糖尿病治療薬は副作用の発現リスクが高いことからハイリスク薬として位置づけられている．経口糖尿病薬をはじめインスリン注射薬，GLP-1受容体作動薬のほとんどの糖尿病治療薬は指導箋が作成されている．したがって，これらの指導箋を服薬指導に活用することは糖尿病治療薬の適正使用および安全性の観点から有用であると考える．そこで，本研究では，薬剤師が服薬指導を行う際に重要となる指導箋について，経口糖尿病治療薬のミチグリニド錠の先発医薬品および後発医薬品の比較検討を行った．特に，薬剤師が服薬指導を行う際に重要となる項目である「患者に理解してほしい低血糖症状に関する症状および文言」,「指導箋の大きさやデザイン」,「低血糖症状についての理解のしやすさ」などについて保険薬局に勤務している薬剤師を対象にアン

無断転載禁止



Confidence interval: CI.　*P<0.001 Fisher's exact probability test

Fig. 7　患者に説明しやすい指導箋の要因

ケートを実施した．

まず，製薬企業の作成したミチグリニド錠の指導箋を日常の服薬指導で使用している薬剤師は26.1%と使用割合が低かった．これは患者が糖尿病に関する知識を習得できるように個々の薬局独自に作成した指導箋を使用しているためで，製薬企業が作成した指導箋以外の薬局オリジナルの指導箋を活用して患者の服薬指導を行っていることが要因のひとつとして挙げられた．今後，製薬企業が作成した指導箋を有効に活用するためには，糖尿病に関する病態の説明を掲載するなどの検討が必要である．糖尿病の薬物療法では服薬コンプライアンス・アドヒアランスを向上させる必要があり，患者が糖尿病治療薬を適正に使用するうえで，指導箋の果たす役割も大きいものと予測される．

低血糖の認識に関する調査の「患者に理解してほしい低血糖症状に関する症状および文言」（Fig. 3）では「冷汗」が最も多く，次いで「異常な空腹感」，「手足のふるえ」，「脱力感」，「動悸」，「ふらつき」，「意識を失う」，「倦怠感」の順であった．後藤らの調査[9]から，患者が認識している低血糖の症状についても，「冷汗」，「異常な空腹感」，「手足のふるえ」，「脱力感」，「動悸」，「ふらつき」，「意識を失う」，「倦怠感」といった前述した症状と同じであることが報告されている．そのため，患者指導時にこれらの症状が記載された指導箋を使用することが患者の低血糖を防止する観点からも有用であると考えられる．前述した低血糖症状に関する表現は，ミチグリニド錠の先発医薬品，後発医薬品を問わず全ての指導箋に記載されていた（Table 1）．すなわち本検討に用いた指導箋を服薬指導で使用する場合，先発医薬品，後発医薬品を問わず，低血糖に関する注意喚起情報を周知するために有用であることを確認できた．

指導箋の大きさについては，a の指導箋の大きさは「やや大きい」と「大きい」が約半数であった．一方，e の指導箋の大きさは「やや小さい」あるいは「小さい」という回答がおよそ 8 割であった．a の指導箋は用紙サイズが A5, e の指導箋の用紙サイズは A6 であった．したがって，指導箋用紙サイズは B6 が適していると考えられる．次に錠剤の写真やイラストなどの見やすさについて，b 以外は指導箋に錠剤の写真や刻印が掲載されていた．これらの情報は記載してある方が患者指導に使用しやすいという意見があった．c と f は他の指導箋と比較して見やすいと評価されていた．これらの指導箋に共通する特徴は，指導箋に薬剤の写真が掲載されていることである．今回のアンケート調査で，回答者の78%が指導箋に錠剤の写真やイラストが必要であると回答した（Fig. 5）ことから，薬剤師は実際の薬剤を参照しながら患者の服薬指導をする方が説明しやすいものと考えられた．

文字の読みやすさ（書体や大きさ）では，独立した因子ではなく大きさと書体といった因子を複

無断転載禁止

Table 1　指導箋に記載されている低血糖に関する表現および文言

指導箋	冷汗	異常な空腹感	手足のふるえ	脱力感	動悸	ふらつき	意識を失う	倦怠感
a	○	○	○	○	○	○	○	×
b	○	○	○	○	○	○	○	×
c	○	○	○	○	○	めまい	○	×
d	○	○	○	○	○	○	○	×
e	○	○	○	○	○	○	○	×
f	○	○	○	○	○	○	○	○

Table 2　指導箋の用紙サイズ・文字の書体・文字サイズの比較

指導箋	用紙のサイズ	文字の書体	文字のサイズ
a	A5	新丸ゴPro DB	10.34~11.96
b	B6	ゴシック	10
c	B6	OTF新ゴPro	8.5
d	B6	イワタUDフォント	9.0
e	A6	丸ゴシック	8.0
f	B6	OTF新ゴPro	12.76

合的に判断した結果である可能性が高いと推測される．e は 8.0pt, c は 8.5pt の文字サイズを使用していた（Table 2）．高齢者を対象とした文字の読みやすさについて検討した報告によると，8.0pt 以上にする必要があること，さらに 65 歳以上に対しては 10.0pt でも十分な文字サイズとはいえないことが報告されている[10]．この報告からも文字サイズでは c, e 以外の指導箋が読みやすいという結果になったと考えられる．しかし，文字のサイズを大きくすれば見やすいのは当然ではあるが，指導箋は限られた文字数で患者に情報を提供しなければならないため使用可能な文字数や文字サイズにも限度がある．したがって，患者への情報提供の際に必要な情報を整理して掲載する必要がある．書体については，「文字のかたちがわかりやすいこと」「読みまちがえにくいこと」「文章が読みやすいこと」といったユニバーサルデザインを意識して指導箋を作成している製薬企業もあった．現在，ユニバーサルデザインはパンフレットをはじめ様々な場面で用いられている．今後，製薬会社が指導箋を作成する際，患者がより読みやすい書体を考慮して指導箋が作成されることが望まれる．

低血糖に関連する項目である「低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ」は，d と比較してその他の指導箋の方がわかりやすいという結果であった．一方，「低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか」については，各指導箋間での表現の差は認められなかった．このことから指導箋に記載されている低血糖症状の文言に差が認められなかったものの，低血糖症状のイラストの種類を増やすことにより薬剤師から患者への低血糖症状の説明がしやすくなると考えられる．

総合的に判断した「患者への説明のしやすさ」については，b と f が説明しやすいという結果であった．実際に「患者に指導箋を使用する場合」と「指導箋の適正使用の有用性」では，b と f が最も評価スコアの点数が高く，総合的な判断と評価スコアが一致する結果であった．さらに，「患者への説明のしやすさ」と今回調査した全ての指導箋の評価項目との関連性を解析した．その結果，特に「患者への説明のしやすさ」との関連性の強い因子は「低血糖症状についてのイラストのわかりやすさ」，「低血糖症状は患者が理解しやすい文章で書かれているか」であった．すなわち，指導箋を作成するうえで経口糖尿病治療薬を服用する患者が最も注意すべき事項のひとつである低血糖に関する適正な情報提供をするために，患者が理解しやすいように工夫されたイラストや文章を入れることの必要性が示唆された．

本研究は，まず，糖尿病患者に対して対面にて服薬指導を行っている保険薬局に勤務する薬剤師を対象として，ミチグリニド錠の先発医薬品および後発医薬品の指導箋について比較調査した．ミチグリニド錠の患者指導において最も注意すべき点である「低血糖症状についての説明」については，先発医薬品および後発医薬品ともにほぼ同様であり，全ての指導箋を用いることで均質な薬剤情報を提供することが可能であり，低血糖症状のリスク回避の観点からもコミュニケーションツールとして有用であると考えられた．

ミチグリニド錠の指導箋は，先発医薬品と後発医

無断転載禁止

薬品の比較において患者への説明のしやすさなどに差が認められた．特に先発医薬品の指導箋よりも高い評価を示す後発医薬品の指導箋があった．そのためミチグリニド錠の指導箋に対する患者の認識や理解度を把握するための追加検討が必要である．すなわち，本調査結果を踏まえた，患者を対象とした低血糖への認知度を考慮した文章および表現方法の工夫や，書体や文字サイズ，イラストなどの記載に関する指導箋の評価である．

本調査により，ミチグリニド錠の先発医薬品と後発医薬品間および各後発医薬品間での指導箋において「指導のしやすさ」の点に評価の差が認められた．薬剤師は服薬指導の際に指導する立場である．ミチグリニド錠のようなハイリスク薬を指導する際には，製薬会社が作成する患者指導箋はリスクを回避するためのコミュニケーションツールとして重要である．したがって，服薬指導に携わる薬剤師が説明しやすく，患者に情報が伝わりやすい指導箋の作成が望まれる．今後，これらの指導箋について患者を対象としたアンケート調査を検討していく必要がある．

謝辞

本研究に際し，ご協力いただきました各製薬会社の皆様に深謝申し上げます．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に際し，開示すべき利益相反はない．

引用文献

1） 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html（参照 2019-02-08）.

2） 日本糖尿病学会編著．糖尿病治療ガイド 2018-2019. 東京：文光堂；2018. p.28.

3） Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, et al. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol.*, 2016; 53: 323-30.

4） Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.*, 2004; 27: 1218-24.

5） 竹谷哲．高血圧患者に対する服薬指導による患者意識変化と服薬アドヒアランスに関する検討. *Therapeutic Research*, 2010; 31: 1279-86.

6） 嶋田勝晃．後発医薬品の現状と今後のあり方．後発医薬品の使用促進における政府の取組．ファルマシア，2017; 53: 771-5.

7） 渡邉直人，中川武正，宮澤輝臣．ドライパウダー吸入薬統一指導箋の実用性と評価．アレルギー，2009; 58: 29-38.

8） 荒井基晴，前田一人，佐藤宏樹ほか．薬剤師による経口糖尿病薬の患者服薬指導箋の制作と患者による評価．薬学雑誌．2016; 136: 1449-54.

9） 後藤義之，角紀一郎，石崎真由美ほか．糖尿病患者に対する低血糖の意識調査．日本病院薬剤師会雑誌，2005; 41: 1437-9.

10） 嶋田智和．高齢者を対象とした情報機器マニュアルの文字に関するユーザビリティ評価―マニュアル文書の階層構造に着目して．芝浦工業大学，2014; 32619 乙第 75 号 : 20.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 13 回学術大会シンポジウム 3「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」より

ヒトを対象に血中薬物濃度を指標とした生物学的同等性評価の課題

The Issues of Bioequivalence Evaluation Using the Index of Drug Concentration in Blood for Human

牧野 純也　Junya Makino

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

Summary：In recent days, advances in pharmaceutical technics have provided to make new drugs and drug formulation, resulting that the present bioequivalence (BE) guideline have to be revised to meet the current science levels. In this presentation, I will mainly talk about three topics of the revision of BE guideline.

I. Acceptance of BE studies conducted abroad and clarification of reference products

In the present BE guideline, BE studies conducted abroad cannot be accepted to apply because BE studies conducted abroad could not be evaluated appropriately in Japan. However, BE studies conducted abroad will be accepted to apply in the revised BE guideline since they have recently been able to be evaluated appropriately. BE studies still have to be conducted for Japanese subjects when BE evaluation could be affected by the results in significant difference in dissolution tests or the difference of physiological factors between Japanese and foreign subjects.

II. Conditions of diet

In the present BE guideline, fed studies of enteric-coated products are not required, and the conditions of diet for formulations improved drug dissolution, such as nanoparticles, are not defined. In the revised BE guideline, fasting and fed studies will be required except fasting condition was required in the package insert of the original medicine.

III. Clarification of each study

In the present BE guideline, results of the preliminary studies are accepted to apply for generics. However, it will not be accepted because BE should be evaluated in the final studies. Therefore, it is clarified in the revised BE guideline. Moreover, add-on subject studies will be not accepted, and manufacturer will determine sufficient number of subjects at the time they plan a BE study protocol to evaluate BE appropriately.

Key words：bioequivalence studies, BE guideline, BE studies for Japanese or foreigners, conditions of diet at BE studies, clarification of each study

要旨：近年，技術の発展により新しい薬物や製剤が開発されており，現行の生物学的同等性（BE）試験ガイドラインの見直しが求められている．本講演では，BE 試験ガイドライン改正の主な 3 点について説明する．

1．外国で実施された BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化

現行のガイドラインにおいては，海外で実施された臨床試験のバリデーションを行える体制になかったことから，海外で実施された BE 試験は受入れ不可であった．しかし，近年，その体制が整ってきたことから海外で実施された BE 試験を受入れ可とした．一方で，溶出試験において著しい差が認められる場合や生理学的要因が日本人と外国人で異なる場合は，BE 評価に影響する可能性があるため，日本人を対象に BE 試験を実施する必要がある．

2．食事条件

現行のガイドラインにおいて，腸溶性製剤は食後試験を要求しておらず，ナノ粒子等の溶解性改善製剤の食事条件は規定されていない．BE 試験ガイドライン改定案では，先発医薬品の添付文書において食前投与が規定されている場合を除き，絶食時及び食後投与試験を実施することとした．

3．各々の試験の明確化

現行の BE 試験ガイドラインにおいては，予試験の結果を以て申請可能である．しかしながら，あくまで検証試験において BE が評価されるべきであることから，本試験を以て申請する必要があることを明確化した．また，例数追加試験は受け入れず，BE 試験計画時より適切な例数を設定する必要がある．

* 〒 100-8916　東京都千代田区霞が関 1-2-2
TEL：03-5253-1111　FAX：03-3595-2431
E-mail：makino-junya.6a8@mhlw.go.jp

無断転載禁止

キーワード：生物学的同等性試験，BE 試験ガイドライン，日本人または外国人を対象とした BE 試験，BE 試験の食事条件，各々の試験の明確化

本講演では，最近後発医薬品の生物学的同等性（以下，「BE」）試験に関するガイドラインの改正が行われていることから，その内容について，詳細に説明したいと思います．

「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）[1] は前回の改定から 7 年が経過し，この間における状況の変化，科学の進歩等に対応するため，現行のガイドラインの改定が必要と判断され，改定案が公表されました．現在，寄せられたパブリックコメントなどをもとに，最終案が検討されています．本講演においては，改定案の中の主な 3 項目について，提案された背景，考え方を中心に紹介したいと思います．1 点目は外国で実施された BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化の課題，2 点目は試験条件での投与条件として「空腹時投与か食後投与か」の課題，3 点目は「試験プロトコル」について，現行のガイドラインとなった経緯，現行の課題点，その課題からどのようにガイドラインを改正する必要がでてきたのかです．

1．外国で実施された BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化

外国で実施された BE 試験データの受入れに関しては，外国で実施された試験データの取扱いという課題と，BE 評価における人種差の有無に関する課題があります．

現行のガイドラインでは，外国で実施された試験データのバリデーションが行える条件にないことから，原則海外で実施された臨床試験データの受入れは行っておらず，基本的には本邦において実施した試験を添付資料とすることが望ましいとされていました．しかしながら，近年海外で実施された臨床試験のバリデーションが行える体制が出来上がり，外国で実施された BE 試験データを受け入れることができる状態となりました．

一方で，外国で実施された試験データの受入れにあたり，BE 評価に人種差があるのか，が課題として残ります．この点については，本来 BE 試験が標準製剤と試験製剤間のバイオアベイラビリティ（以下，「BA」）の相対比較であることを踏まえると，薬物動態や臨床効果発現の民族間での絶対的な差異を評価の対象にしないため，外国人を対象に実施された BE 試験は受け入れ可能と考えられます．ただし，製剤間の BA の相対関係に影響を与える因子に民族間で相違がある可能性は，現在は未知であっても，否定はできません．そこで，経口固形製剤を対象とする場合には，標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」がある場合や，製剤特性により胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が BE の評価に影響すると考えられる場合には，外国人で BE が評価されても，日本人では評価結果が異なる可能性を有した製剤と考え，日本人を対象とした BE 試験の実施が必要としました．

また，本邦における承認であることを踏まえると，本邦で承認され流通している製剤との製剤間差を比較したデータが必要となることから，海外 BE 試験データの受入れに伴い，標準製剤として本邦で承認され流通している製剤を用いる必要があることを明確にする必要性が生じました．

したがって，海外で実施された臨床試験のバリデーションが行える体制が出来上がったことを背景に，Fig. 1 で示すように海外で外国人を対象に実施された BE 試験を受け入れることが可能となり，一方で条件によっては日本人を対象とした BE 試験を実施する必要があること，標準製剤として本邦で流通している製剤を用いること等をガイドライン改正では明確化しました．

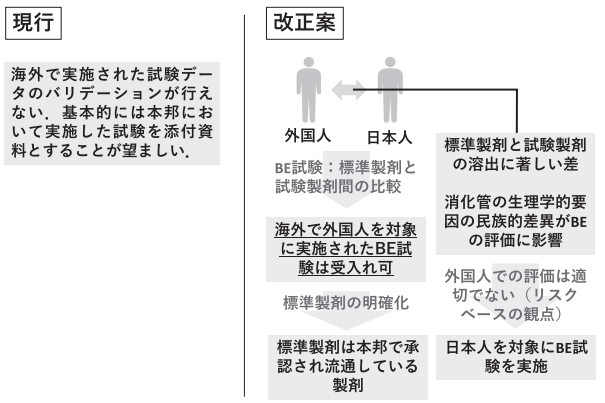


Fig. 1　外国 BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化

無断転載禁止

2. 空腹時投与か食後投与か（経口製剤の試験条件（食後条件の BE 試験の追加））

現行のガイドラインでは，即放性製剤，徐放性製剤及び腸溶性製剤の 3 種類の製剤の投与時の食事条件が規定されています．絶食時（空腹時）投与は，製剤への外的影響力が最小であり，製剤特性の評価目的に適していることから，全ての製剤において空腹時投与が規定されています．一方，食後投与は，放出制御機構が組み込まれた製剤への外的影響力の評価に，一種の過酷条件下での試験として採用されており，徐放性製剤において食後投与時での BE 評価が規定されています．これは，特殊な放出制御機構によって徐放性を保証しているため，そのような機構がより過酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認するためです．

近年，技術の進歩等により，現行のガイドラインではカバーできない製剤の開発が進められてきています．溶解性改善製剤は，難溶性薬物を溶解しやすいようにした製剤であり，当該製剤の例として，固体分散体，マイクロエマルジョン，アモルファス，ナノ粒子などがあります．この製剤は特殊な放出制御機構及び特殊な製剤設計によって製剤機能を保証しているため，当該製剤は，空腹時投与の試験を実施することに加え，より過酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認する必要があると考えました．また，現行のガイドラインでは，経口腸溶性製剤については，食後投与時の胃から腸への移動速度に製剤によって違いが生じ，その結果，両製剤間で血中濃度－時間曲線が異なる可能性があることから，従前の空腹時投与の条件に加え，食後投与の条件でも同等性を確認する必要があると考えました．一方，先発医薬品の用法が食前投与である製剤は，絶食時のみで可としています．

これらのことから，従前のガイドラインではカバーしきれなかった部分を明確化し（Fig. 2），食後条件での BE 試験の要否について検討することで，より適切に BE 評価できる条件が整ったと考えます．

	添付文書の用法	即放性製剤		溶解性改善製剤		徐放性製剤		腸溶性製剤	
		絶食	食後	絶食	食後	絶食	食後	絶食	食後
改正前	絶食/食後の規定なし	○	×	-	-	○	○	○	×
	絶食のみ	○	×	-	-	○	○	○	×
	食後のみ	○	×	-	-	○	○	○	×
改正後	絶食/食後の規定なし	○	×	○	○	○	○	○	○
	絶食のみ	○	×	○	×	○	○	○	×
	食後のみ	○	×	○	○	○	○	○	○

Fig. 2　食後条件の BE 試験の追加

3. BE 試験のプロトコル（予試験の目的の明確化と例数追加試験の再検討）

まず，現行のガイドラインにおける各試験の位置づけについて説明します．

1） 予試験

予試験は，本試験に先立ち，必要例数及び体液採取間隔の検討を行うことを目的としています．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）[2]（以下，「BE 試験ガイドライン Q&A」）10 では，予試験の結果をヒト BE 試験のデータとして評価に用いることができるとしてきました．

2） 例数追加試験

予試験の結果をもとに設定した被験者数が本試験において不足したために同等性が示せない場合を考慮し，その対応策として例数追加試験を実施して，本試験と例数追加試験の両試験のデータを併合し BE 評価を行うことを認めてきました．ただし，例数追加試験の実施を予めプロトコルで規定，追加試験は本試験の半分以上の例数で実施，両試験間で製剤，実験計画，分析法，被験者の特性に大きな違いがない等，実施に際しての留意点があります．また，試験結果（2 つの製剤の BA の比）及び残差の分布が 2 つの試験間で著しく異ならない場合，2 つの試験結果を併せて解析できることが，BE 試験ガイドライン Q&A 11 で説明されています．

このように，現行のガイドラインの規定では，予試験の結果を以て承認申請が可能であること，本試験で例数が不足したために BE が示せない場合は例数追加試験を実施できることとなっています．この場合に，第一種の過誤確率に関する規定は存在していませんでした．

一方で，統計学的な視点から適切な BE 評価が実施されるべきとの観点から，各試験の位置づけについて再考しました．予試験はあくまで本試験の必要例数及び体液採取間隔を含む適切なプロトコルを立案する情報を得る試験であること，本試験は後発医薬品の開発における検証試験であることを確認し，現行のガイドラインの各試験の位置づけについて再

無断転載禁止

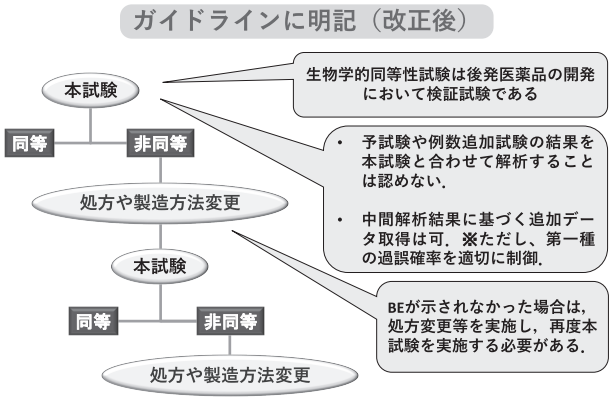


Fig. 3　予試験の目的の明確化と例数追加試験の再検討

検討し，明確化しました.

先述の通り，予試験はあくまで予試験であり，本試験の必要例数等を含む適切なプロトコルを立案する情報を得ることを目的としているため，予試験の結果をBEの評価に用いることはできないことを明確化しました．既に本試験を組むにあたってのデータを十分保持している場合には予試験を実施する必要はないことも明記しました．また，例数追加試験を行い，例数の追加を行う場合，検定の多重性が問題となります．したがって，例数追加試験の実施による検定の繰り返しは認めず，被験者の脱落例も考慮した上で，十分な例数で本試験を実施することを明確化しました．一方で，予試験による情報を含めた事前情報からの推定以上に，本試験における個体内分散が大きく，BEを示すことができない可能性があるとした場合，本試験の中で，中間解析を行うことは受け入れ可能としました．中間解析による追加データの取得は1回に限り認めることとしました．この場合，第一種の過誤確率を制御することが必要となり，本試験全体の評価が第一種の過誤確率5%以下で行われることが条件となります.

以上の内容の明確化については，Fig. 3にまとめました．予試験はあくまで予試験であるため，後発医薬品の承認申請には，本試験の結果を以て申請する必要があります．また，予試験あるいは例数追加試験の結果を本試験と合わせて解析することは認めないが，第一種の過誤確率を適切に制御することを前提に，中間解析結果に基づく追加データを取得することは可能としました.

本発表では，今回のガイドラインの主な改定内容について説明しました．技術の進歩に伴い新たに開発されてきている難溶性薬物の経口製剤についての評価方法の提案や，現状では必要性が低くなったと考えられる規定の削除，厳密に対応すべき事項についての再構築について，BE試験ガイドラインの新旧を示しながら説明してきました．これらの改定により，より科学的，合理的にBE評価が行われる条件が整備されたと考えます.

お断り書き

本稿は，筆者の個人的見解に基づくものであり，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない.

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

1）　厚生労働省，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発0229第10号別紙1）．https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf（参照2019-04-01）.
2）　厚生労働省，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A（事務連絡別紙1）．https://www.pmda.go.jp/files/000160475.pdf（参照2019-04-01）.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第13回学術大会シンポジウム3「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」より

ヒトを対象とした薬物の薬理学的指標，臨床効果指標による評価の課題

A Consideration on the Evaluation of Therapeutic Equivalence Based on Pharmacological Indicators and Clinical Efficacy Indices of Drugs Administered to Human Subjects

緒方 宏泰　Hiroyasu Ogata

明治薬科大学名誉教授

Summary：It is generally recognized that the evaluation of therapeutic equivalence based on pharmacological indicators and clinical efficacy indices of drugs is carried out when plasma levels of the drugs have no bearing upon efficacy and safety, and when it is impracticable to measure drug concentration at the site of action or with a surrogate concentration. The evaluation should, in principle, be made on the grounds of test data generated from studies in humans.
In practice, nevertheless, there are such instances where evaluation of equivalence based on clinical studies has its limitations or is impracticable. With the view to overcoming this obstacle, an idea of comprehensive evaluation employing other methods besides evaluation of human test data has been proposed. Details of those proposals will hereinafter be introduced.
For inhalant powder preparations, it is suggested that evaluation of equivalence in terms of pharmaceutical product characteristics should be performed side by side with evaluation of equivalence by clinical testing, in order to warrant therapeutic equivalence even in elderly and pediatric patients who are usually not enrolled in clinical studies. In the case of ophthalmic preparations, it has been proposed that, when it is difficult to carry out evaluation of equivalence in clinical trials, a comprehensive evaluation should be made by way of performing evaluation of equivalence by nonclinical pharmacologic studies with high statistical power to detect inter-product differences, or evaluation of proximity by studies evaluating efficacy-related physicochemical characteristics together with evaluation of similarity rather than equivalence in clinical studies in humans.

Key words：bioequivalence, pharmacological indicators, clinical efficacy indices, inhalant powder preparations, ophthalmic preparations

要旨：薬物の薬理学的指標，臨床効果指標による治療学的同等性の評価は，血中薬物濃度が有効性，安全性と関連がなく，しかも，作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替濃度が測定できない場合に行い，原則，ヒトを対象とした試験データで評価するとされている．しかし，実際には，臨床試験による同等性の評価に限界がある場合や実施が困難な場合が存在する．その問題点の克服を目的に，ヒト試験データの評価に加えて，さらに，それ以外の方法を加え総合的に評価するとの考え方が提案されている．それらの内容を紹介する．
吸入粉末剤において，臨床試験には組み入れられていない高齢者および小児の患者においても治療学的同等性を保証するために，臨床試験による同等性に加え，製剤特性の同等性の評価を行うこととしている．また，点眼剤においては，臨床試験による同等性の評価が困難な場合に，ヒト試験による類似性の評価に加え，さらに，製剤間の差の検出力が高い非臨床薬効薬理試験による同等性の評価，あるいは，有効性に関連した物理化学的特性の評価試験による近似性の評価を行い，総合的に評価するとの考え方が提案されている．

キーワード：生物学的同等性，薬理学的指標，臨床効果指標，吸入粉末剤，点眼剤

医薬品製剤の生物学的同等性の評価に関し，最近，医薬品を投与後の効果，作用を評価指標とする医薬品製剤を対象にした生物学的同等性の評価の考え方が厚生労働省から出されてきています．それらを通じて，効果，作用を評価指標とする生物学的同等性評価の課題を考えたいと思います．

* 〒105-6237　東京都港区愛宕2-5-1愛宕グリーンヒルズMORIタワー37階（税理士法人AKJパートナーズ内）
日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局
TEL：03-3438-1073　FAX：03-3438-1013
E-mail：hi-ogata@wa2.so-net.ne.jp

無断転載禁止

同一の有効成分を含有する医薬品間の生物学的同等性を評価するための基本構造

まず，同一の有効成分を含有する医薬品間の生物学的同等性を評価するための基本構造を押さえたいと思います（Fig. 1）.

薬物は作用発現機構と結合し，その結果，効果，作用が引き起こされます．そのため，作用発現部位に存在する薬物濃度に関連して効果，作用の強度，頻度は決定されます.

全身適用医薬品を考えます．血管外投与された医薬品から有効成分（薬物）が吸収され，全身循環血に到達します．全身循環血は枝分かれして各臓器，組織に流れていきますので，薬物は同じ濃度で各臓器，組織に運ばれていくことになり，運ばれた臓器，組織に効果，作用を発現させるための機構が存在する場合には，結果として，効果，作用が現れます.

同一の薬物を同一量含有する異なる医薬品製剤が存在し，それらが示す有効性，安全性を比較するとします．比較するための指標はどれにするかを考えてみてください．有効性，安全性を比較する訳ですので，当然，有効性，安全性の指標を収集し，それらの強度や頻度を両製剤間で比較することが考えられます．有効性，安全性の指標と言いましても，複数あるでしょうし，発現時期が異なる場合もあります．発現強度も異なるでしょう．このように，臨床上の有効性，安全性という内容は多面的になっています．どの内容までを比較すればよいのでしょうか．どう見ても，全面的に評価することは困難だと思われます．一方，Fig. 1 に表している構造からしますと，全身循環血中薬物濃度も比較のための指標となります．全身循環血中薬物濃度がほとんど重なっておれば，『同等の有効性，安全性』が発現していることは明らかです．具体的に有効性，安全性の指標を収集し比較しなくても，一度に，すべての有効性，安全性の指標が同等の発現になっていると言うことができます．すなわち，全面的に有効性，安全性の同等性を評価できることになります．このような構造から，臨床上の有効性，安全性の同等性を評価する方法の第一選択肢は，全身循環血中薬物濃度になり，全身循環血中薬物濃度が測定できない場合に，次善の方法として効果，作用の指標の一部を対象とした比較となります.

局所適用で局所作用を期待する医薬品の場合はどうでしょうか（Fig. 2）．投与部位から全身循環血を経ずに作用発現部位に移行し，効果，作用を引き起こします．この場合も，作用発現部位中の薬物濃度，あるいはその部位に到達するためには必ず通過する部位中薬物濃度が測定できる場合は，その薬物濃度の比較によって，全面的に有効性，安全性の同等性を評価できることになります．評価の第一選択肢となり，次善の方法として効果，作用の指標の一部を対象とした比較となります.

上記のような概念に基づいて，生物学的同等性試験ガイドライン[1] は構成されています．要約を Fig. 3 に示します.

局所皮膚適用製剤に関しては，独立したガイドライン[2] が存在しており，角層中薬物濃度による評価があげられています.

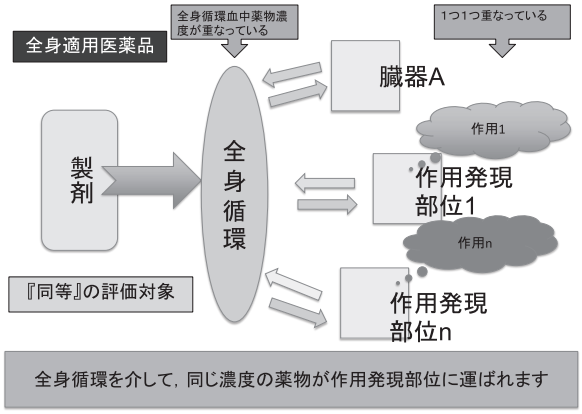


Fig. 1　全身作用を期待した医薬品における，投与された薬物の効果・作用発現に至る流れと同等性評価指標

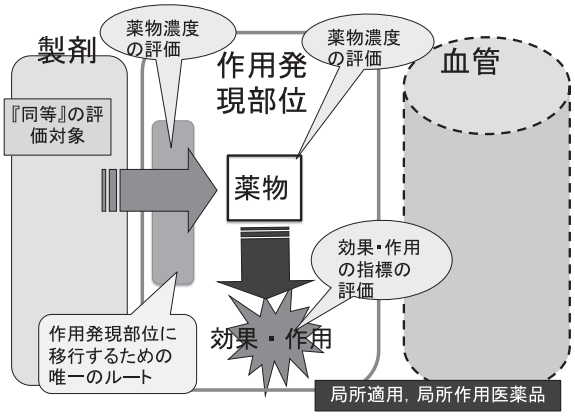


Fig. 2　局所作用を期待した局所適用医薬品における，投与された薬物の効果・作用発現に至る流れと同等性評価指標

無断転載禁止

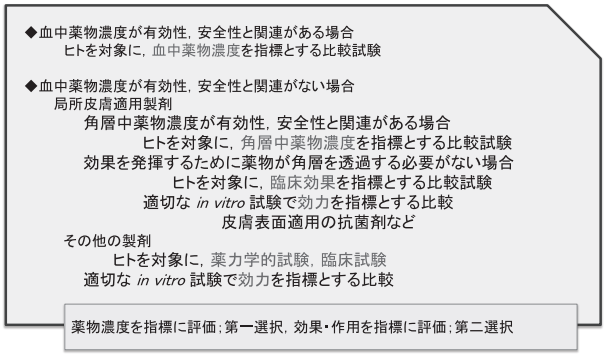
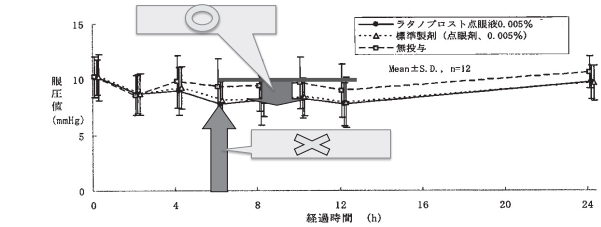


Fig. 3　臨床上の同等性を確認する方法：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン



4.1.2. 薬力学的パラメータ（AUCOT及びMOT）

	眼圧値－時間曲線下面積 (mmHg・h)	最低眼圧値 (mmHg)
ラタノプロスト点眼液0.005%「KRM」	206.36±40.09	7.10±1.82
標準製剤（点眼剤、0.005%）	208.42±40.88	7.08±1.53
無投与	230.11±42.43	7.92±1.67

(Mean±S.D.，n=12)

4.2. 同等性に関する解析結果

対数変換後のAUCOT及びMOTの平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.93)～log(1.05)及び log(0.91)～log(1.09)であった。AUCOT及びMOTともに、生物学的同等性の基準 log(0.80)～log(1.25)を満たした。

Fig. 4　有効成分が示す臨床上の有効性，安全性指標のとり方

薬物の薬理学的指標，臨床効果指標による評価の課題

薬物の薬理学的指標，臨床効果指標による評価は，血中薬物濃度が有効性，安全性と関連がない場合で，作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替濃度が測定できない場合に行われます．

過去には，ヒト試験に替わる試験，例えば，家兎やラットなどの動物を対象とした試験，*in vitro* 溶出試験，*in vitro* 放出試験などが評価のために用いられることもありましたが，現行のガイドラインでは，『代替試験による評価法はヒト試験の評価に用いられている指標との関連性が明らかでない限りヒト試験の代替にはならない』ことを原則としています[1]．

評価指標は，有効成分が示す有効性，安全性の本体の比較であるべきです．例えば，薬物の効果として眼圧低下が現れる場合，Fig. 4 に示しますように，眼圧の実測値の比較ではなく，薬物が投与されていない場合のベースラインからの眼圧の低下度（変化量）を評価の対象にします．

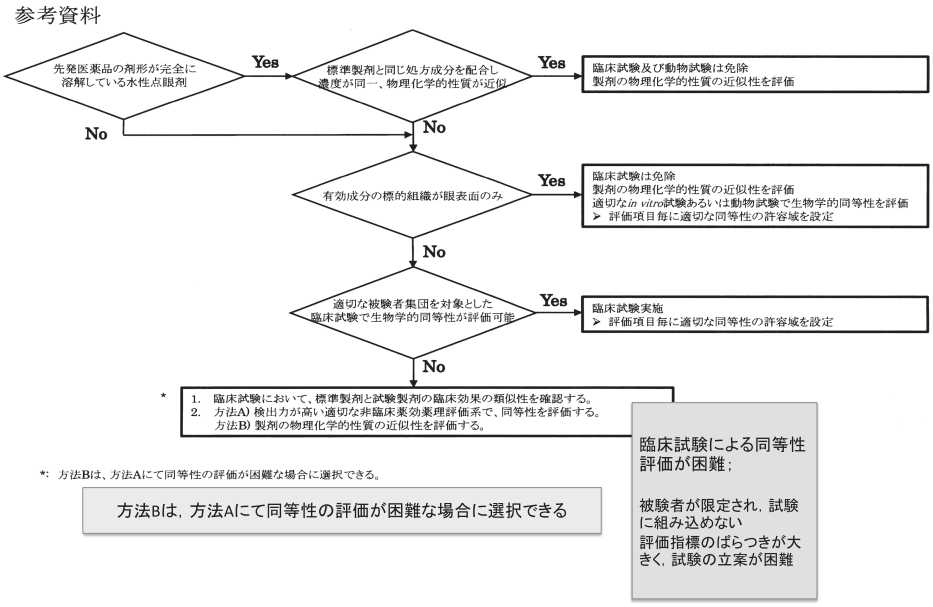
吸入粉末剤の生物学的同等性評価に関する基本的考え方[3] が発出されました．その内容をもとに，患者を対象に効果の指標を評価項目とする比較試験を考えます．吸入粉末剤の作用発現部位は気管肢，肺であり，局所作用の局所適用製剤です．そのため，薬理効果，臨床効果が評価指標となります．投与後に認められる全身循環血中薬物濃度は疾患部位のみを通過してきた薬物の濃度と特定できないため，評価の対象とはなりません．但し，全身循環血中に現れた薬物の濃度は副作用としての全身作用を引き起こすことが想定できますので，安全性の視点から，試験製剤が標準製剤に比べ高い濃度を与えていないことの確認が要求されます．同等でなくてもよいのですが，その許容範囲は，それぞれの薬物ごとに全身作用に関する情報をもとに設定することになります．

一般に臨床試験は高齢者や小児を被験者にはせずに行われます．吸入粉末剤は高齢者にも小児にも投与されます．また，吸入粉末剤の粒子径分布などの製剤特性の違いによりましては，疾患部位への吸入速度，到着量が高齢者でも小児でも一定になるとは限らないと推定されます．そのため，標準製剤と試験製剤間で製剤特性が類似していることを求め，臨床試験に加わっていただいた被験者群とは呼吸器機能が異なる被験者においても両医薬品製剤間には『同等』の有効性，安全性が示される条件を確保しようとしています．このように，成人を対象とした臨床効果の同等性，製剤特性の類似性，血中薬物濃度に大きな相違がない，の 3 点の評価によって，吸入粉末剤の臨床上の有効性の同等性を確認しています．

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[4] が発出されました．その内容をもとに，臨床試験による同等性の評価が困難な場合の，医薬品製剤の同等性試験を考えます（Fig. 5）．

ここで言う「臨床試験による同等性の評価が困難な場合」とは，臨床試験に組み込む被験者が限定され，統計上の評価を行う同等性試験を組むことができない場合や，同等性を評価する指標の被験者間のばらつきが非常に大きく，統計上の評価を行う同等性試験を組むことができない場合などが対象とされていると考えられます．この場合，臨床評価は同等性の評価に替わり，類似性の評価を行います．類似性の評価とは，両医薬品製剤が示す評価指標の平均

無断転載禁止



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，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課，平成30年11月29日

Fig. 5　点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価の流れ図

値がどの程度異なっているのかを評価し，ばらつき度を加味した，いわゆる，同等性の評価は行わないことを指します．同時に，方法 A または方法 B での評価を行います．方法 A は非臨床薬効薬理試験により評価を行うとした方法です．但し，対象とする製剤医薬品が有する製剤特性の違いが高い検出力で評価できる評価系であることが条件であり，その評価系を用いて同等であることを示すことが必要としています．このような評価系が確立できていない場合，方法 B を用います．製剤の物理化学的性質が近似していることの評価になっています．物理化学的性質とはどのような事項で表現される内容か，近似とはどのような範囲なのか等には具体的な記載がなく，個別に考慮し組み立てることになると考えられます．

まとめ

薬物の薬理学的指標，臨床効果指標による評価は，血中薬物濃度が有効性，安全性と関連がない場合で，作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替濃度が測定できない場合に行い，原則，ヒトを対象とした試験データで評価するとされています．しかし，実際には，臨床試験による同等性の評価が困難な場合が存在し，その結果，ジェネリック医薬品が開発されず，高額な先発医薬品のみになっている場合もあります．その問題点の克服を目的に，ヒト試験に加えて，さらに，それ以外の方法を加えた総合的な評価の考え方を提案しています．吸入粉末剤における高齢者，小児患者においても同等性を保証するためには，臨床試験による同等性に加え，製剤特性の同等性の評価を行う，また，点眼剤においては，事実上，臨床試験による同等性の評価が困難な場合に，ヒト試験による類似性の評価に加え，非臨床薬効薬理試験による同等性，あるいは，物理化学的試験による近似性の評価を行うなどの提案です．具体的には，あげられている医薬品製剤以外も含め，これらの提案の思想を理解し，個別的に考え作り上げられていかれるものと期待します．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

1）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.
2）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 日付 薬食審査発 1124004 号，別紙 4.
3）吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について，厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課，平成 28 年 3 月 11 日.
4）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，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課，平成 30 年 11 月 29 日.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 13 回学術大会シンポジウム 3「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」より

ヒト生物学的同等性試験を必要としない条件の考察

Consideration of the Necessary Conditions for not Requiring a Human Bioequivalence Study

栗林 亮佑　Ryosuke Kuribayashi

独立行政法人医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部

Summary：In principle, bioequivalence (BE) studies are generally conducted on human subjects in Japan. On the other hand, there is a concept called a Biowaiver, in which human BE studies are exempted given the satisfaction of certain conditions. Products for which a Biowaiver approach has already been adopted include the following five types.
・Intravenous injections administered as an aqueous solution
・Different strengths for oral solid products
・Formulation changes for oral solid products
・Formulation changes for topical dermatological products (semi-solid and patch products)
・Ophthalmic aqueous solution products
In this article, I would like to introduce the conditions that must be met in order to not need human BE studies, including the “BCS-based Biowaiver” that is being considered in ICH M9.

Key words：human bioequivalence study, Biowaiver, certain conditions, formulation changes

要旨：原則，本邦における生物学的同等性（BE）試験はヒトを対象に実施される．一方で，ある条件を満たす場合に限り，ヒト BE 試験を免除するバイオウェーバーという概念がある．本邦において既にバイオウェーバーが認められている製剤として，以下の 5 つの製剤がある．
・使用時に水溶液である静脈内注射用製剤
・含量が異なる経口固形製剤
・経口固形製剤の処方変更
・局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更
・完全に溶解している水性点眼剤
本稿では，ICH M9 の中で検討されている「BCS に基づくバイオウェーバー」も含め，ヒト BE 試験を必要としない条件について紹介したい．

キーワード：ヒト生物学的同等性試験，バイオウェーバー，ある条件，処方変更

生物学的同等性（以下，BE）試験は，同一有効成分を含有する医薬品間の臨床上における有効性及び安全性の同等性を保証することを目的に実施される試験になります．本邦における BE 試験はヒトを対象として評価することを原則としています．一方で，ある条件を満たす場合に限り，ヒト BE 試験を免除（バイオウェーバー；Biowaiver）することが既に導入されております．そのある条件を考える上で重要なことは，「敢えてヒト BE 試験で同等性を確認するまでもない，確認することが科学的に考えて意味がないレベル」と考えております．その点を判断の中心に置きながら，近年では，バイオウェーバーの適用を，科学的及び合理的であれば，さらに拡大する流れがあります．

Fig. 1 に現在，本邦でバイオウェーバーの適用が認められている製剤をまとめました．現在，使用時に水溶液である静脈内注射用製剤[1)]，含量が異なる経口固形製剤[2)]，経口固形製剤の処方変更[3)]，局所皮膚適用製剤の処方変更[4)]，完全に溶解している水性点眼剤[5)]について，一定の条件を満たす場合

* 〒 100-0013　東京都千代田区霞が関 3-3-2
TEL：03-3506-9001　FAX：03-3506-1104
E-mail：kuribayashi-ryosuke@pmda.go.jp

無断転載禁止

- ✓ 使用時に水溶液である静脈内注射用製剤
- ✓ 経口固形製剤の処方変更製剤
- ✓ 含量が異なる経口固形製剤
- ✓ 局所皮膚適用製剤の処方変更
- ✓ 完全に溶解している水性点眼剤

（検討中）

- ✓ 経口固形製剤のBCSに基づくバイオウェーバー（ICH M9）

Fig. 1　本邦でバイオウェーバーが認められている事例

には，ヒトBE試験の免除が認められています．また，現在，ICH M9で，経口固形製剤を対象にBCS（Biopharmaceutics Classification System）に基づくバイオウェーバーの適用について検討がなされており，その概要も紹介したいと思います[6]．これらの事例をもとに，どのような場合にバイオウェーバーが認められるのか，参加者の皆様で考えていければと思います．

使用時に水溶液である静脈内注射用製剤

まずは，使用時に水溶液である静脈内注射用製剤です．試験製剤（後発医薬品）は標準製剤（先発医薬品）と薬液濃度は同一です．使用時に水溶液である静脈内注射製剤を全身循環血中に直接投与するため，全身循環血中に入る薬物の速度と量は当然同一になり，血中薬物濃度を測定することなく，BEが示される医薬品と考えることができます．

製剤処方の一部を変更した経口固形製剤

次に，製剤処方を一部変更した経口固形製剤におけるバイオウェーバーを考えたいと思います．本ガイドラインでは，基準処方を規定しています．標準製剤として，「ヒトを対象とした臨床試験により有効性及び安全性が確認された製剤，又はヒトを対象としたBE試験で先発医薬品と同等性が確認された製剤」と定義し，その製剤処方を基準処方と規定しています．その基準処方から処方変更の程度を厳格に規定するとともに，原薬や製剤特性を踏まえ，バイオウェーバーが適用できる要件を細かく規定しています．

Fig. 2のように，処方変更の程度（水準）に加え，治療濃度域が狭いか広いか，難溶性か非難溶性か，速溶出か非速溶出かも踏まえ，バイオウェーバーの可否を判断することになります．また，製剤特性がほとんど変わっていないことを，複数の溶出試験条件での同等性にて確認することを求めています．溶出試験は緩和な試験条件とすることで，製剤特性のわずかな差も大きな溶出速度の差として検出できるようにしています．

即放性製剤の場合

水準	治療濃度域	非難溶性/難溶性	速溶出/非速溶出	Biowaiverの可能性
A	広 狭（微量表示成分の変更のみ）			可
B				可
C	広	非難溶性		可
		難溶性		
	狭	非難溶性	速溶出	可
			非速溶出	
		難溶性		
D	広	非難溶性	速溶出	可
			非速溶出	
		難溶性		
	狭			
E				

Fig. 2　処方の一部が異なる経口固形製剤のバイオウェーバー

含量が異なる経口固形製剤

この考え方は，含量が異なる経口固形製剤間の同等性評価にも準用されます．有効成分の含量が異なると，含量の違いのみであっても製剤に用いられている添加剤の割合は異なり，場合によっては添加剤の種類の変更も必要となります．そのため，標準製剤の製剤処方を基準処方とし，開発された含量が異なる製剤処方との相違に基づき，既述しました製剤処方を一部変更した経口固形製剤におけるバイオウェーバーの基準に準じて，ヒト試験免除が可能かを判断します．

局所皮膚適用製剤の処方変更

次に，局所皮膚適用製剤の処方変更のバイオウェーバーについて紹介したいと思います．本製剤においても基準処方の概念は先ほど述べた経口固形製剤の処方が一部異なる場合のガイドラインと同様の考え方を採用しています．基準処方から処方変更の程度を厳格に規定している点は同一ですが，その処方変更幅は製剤処方を一部変更した経口固形製剤の場合とは異なっています．詳細は該当するガイドラインを参照して頂ければと思います．

また，製剤特性がほとんど変わっていないことの確認を，経口固形製剤では溶出試験で行いました

無断転載禁止

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

Fig. 3　局所皮膚適用製剤の処方変更のバイオウェーバー

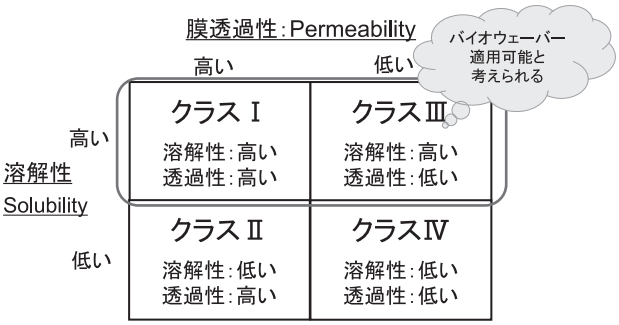


Fig. 4　Biopharmaceutics Classification System (BCS)

が，局所皮膚適用製剤では放出試験（B 水準）で放出挙動が同等であること，放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験（C 水準）で透過挙動が同等であることを確認することになります．Fig. 3 に局所皮膚適用製剤の処方変更時の変更水準と要求される試験を示します．

完全に溶解している水性点眼剤

次に，完全に溶解している水性点眼剤のバイオウェーバーです．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，有効性及び安全性への影響を考慮して標準製剤と同一で，かつ粘度，pH，浸透圧等の物理化学的性質が両製剤で近似している場合には，ヒト BE 試験を免除することを認めています．実際，既にいくつか本概念を利用して承認されている事例があり，添付文書の生物学的同等性試験の項で，本概念が利用されて承認されたことが分かるように情報提供されています．

経口固形製剤の BCS に基づくバイオウェーバー

最後に，現在検討中の ICH M9 BCS に基づくバイオウェーバーについて紹介したいと思います．

即放性の経口固形製剤は服用後，消化管内で崩壊過程や溶出過程を経て，薬物溶液となり，膜透過後，血中に移行します．簡略化して考えれば，全身循環血中に到達するまでの段階として，溶出過程は製剤に依存する特性，一方，溶解や膜透過は原薬に依存する特性と考えることができます．BCS に基づくバイオウェーバーはこれら全身循環血中に到達するまでの溶出過程及び膜透過過程のそれぞれにおける決定因子を考察し，ヒト BE 試験を実施するまでもない条件を導きだしています．これまでの本邦にはない新たな概念と考えることができます．

具体的には，BCS に基づくバイオウェーバーの対象となる原薬は高溶解性原薬であるとし，クラス I と III の原薬と限定します（Fig. 4）．次に膜透過性から，クラス I の原薬を含む製剤については，吸収に影響を及ぼす添加剤の種類は同じで量は類似，かつ複数の溶出試験液で 30 分以内に平均 85％以上溶出する等の条件を満たす場合に，バイオウェーバーを認めるとしています．また，クラス III の原薬を含む製剤ではすべての添加剤の種類は同じで量は類似，かつ複数の溶出試験液で 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合に，バイオウェーバーを認めるとしています．

以上，これまでに本邦で認められているバイオウェーバーについて，具体的な製剤や検討すべき事項（例：処方変更水準，製剤特性）を示しつつ説明してきました．まとめますと，条件としては，以下の 4 つがあると思います．

条件 1：製剤特性及び投与部位を踏まえた戦略（使用時に水溶液である静脈内注射製剤）

条件 2：基準処方からの処方変更水準と溶出試験成績を踏まえた戦略

条件 3：先発医薬品と同一処方（種類及び量）かつ製剤学的同等性試験成績を踏まえた戦略

条件 4（検討中）：原薬特性（溶解性及び膜透過性）に加え，製剤特性（即放性経口固形製剤，添加剤及び溶出試験）を踏まえた戦略

本稿が医薬品開発会社や医療従事者の理解の促進につながれば幸いです．

お断り書き

本稿は，筆者の個人的見解に基づくものであり，

無断転載禁止

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない.

利益相反

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない.

謝辞

本発表内容の一部はAMED医薬品等規制調和・評価研究事業の支援により実施されました．研究班に参加･協力頂いている先生方及び関係者の皆様に，この場を借りて，感謝申し上げたいと思います.

参考文献

1) 厚生労働省，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発0229第10号別紙1）. https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf（参照2019-04-01）.

2) 厚生労働省，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（薬食審査発0229第10号別紙2）. https://www.pmda.go.jp/files/000160017.pdf（参照2019-04-01）.

3) 厚生労働省，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（薬食審査発0229第10号別紙3）. https://www.pmda.go.jp/files/000160420.pdf（参照2019-04-01）.

4) 厚生労働省，局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発1101第1号）. https://www.pmda.go.jp/files/000160891.pdf（参照2019-04-01）.

5) 厚生労働省，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（事務連絡）. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3777&dataType=1&pageNo=1（参照2019-04-01）.

6) 厚生労働省，Biopharmaceutics Classification System (BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン（案）意見募集のための公開版. https://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000179610（参照2019-04-01）.

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2019年12月

1．投稿者の資格

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

2．著作権

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

3．論文の内容

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

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

3-1 具体的な分野の例

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

3-2 類別

本誌は主として，一般論文，短報，資料，総説を受け付ける．

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

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

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

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

3-5 書式

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

省略する),②論文題名,③雑誌名,④発行年,⑤巻数,⑥頁数の順に記す．欧文雑誌名はイタリック体とする．

単行本の場合は，①著者名，②書名(および章の見出し)，③版数および巻数，④編集者名，⑤発行地，⑥出版社，⑦発行年，⑧頁数の順に記す．なお，ウェブページの場合は，参照日付も記す．

〈引用例〉

論文

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

単行本

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

ウェブページ

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

・脚注

脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する．挿入箇所は本文中に明記する．

・利益相反(COI)の開示

投稿にあたっては，当学会の利益相反マネジメント規程に準拠し，全ての共著者の利益相反に関して，その有無を論文本文の末尾に明記する．利益相反のある場合には，関係した企業・団体名を明記する．研究実施や原稿作成などの過程で，特定の企業の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は，論文内にその旨を記すこと．

例）利益相反なし．

利益相反あり．本研究に関する費用は株式会社○○が負担した．

4．投稿手続き

投稿データを下記にE-mailにて送信，もしくはCD-R等を送付する(特に原稿容量が10 MBを超えた場合)．ソフトはMicrosoft Officeを使用する．

・送付先　日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

「ジェネリック研究」編集委員会　宛

〒105-6237　東京都港区愛宕2-5-1　愛宕グリーンヒルズMORIタワー37階(税理士法人AKJパートナーズ内)

Tel. 03-3438-1073　Fax. 03-3438-1013

E-mail：journal@ge-academy.org

問い合わせ：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局学会誌担当

・学会誌担当からのメールの返信をもって受付完了とする．1～2営業日経過後も受付完了のメールが届かない場合は，正しく受付されてない場合があるため，再度送信するか問い合わせること．

5．論文審査と採否

投稿された原稿は審査員2名による審査の上，掲載の採否を決定する．審査によって返却され，再提出を求められた原稿は，返送日の2ヵ月以内に再提出すること．2ヵ月を経過して再提出された場合は，新規投稿として扱われる．掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある．掲載は投稿受付順を原則とするが，審査・編集上の都合によって前後することがある．

なお，3-2で定める総説：招待論文および学術大会講演録では上記の審査は行わず，編集委員長の判断にて掲載の採否を決定するが，掲載にあたって一部修正を求めることがある．

6．論文掲載料

投稿者(招待論文および学術大会講演録は除く)は，論文受理の決定後に，以下に定める料金(消費税は別)を請求に応じて支払うこと．

・刷り上り1頁ごとに2000円．
・3-4の長さ規定を超えた場合は，超過1頁ごとに3000円を加算する．
・図表作成代：別途作成を要した場合，50 cm^2 につき2000円．
・図表，写真カラー印刷料：実費を負担

7．別刷り

著者には発行時に原則として別刷り20部を無料で進呈する．それ以上の部数を希望する場合は校正時に申し込むこととし，以下に定める作成料(消費税は別)を支払うこと．

50部　15000円

100部　25000円

100部超　単価200円を25000円に加算

校正後の別刷り依頼，カラー印刷等，特別な経費は実費加算とする．

8．その他

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

別表　投稿類別ごとの取扱い

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

統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

試料

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

統計

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

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

2）群間の平均値の比較を行う際，

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

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

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べること．

2-d）3群以上の群間での比較では多重比較を用いること．

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

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

以上，推奨事項としてご考慮をお願いします．

Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

December 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 2 号
2019 年 12 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

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

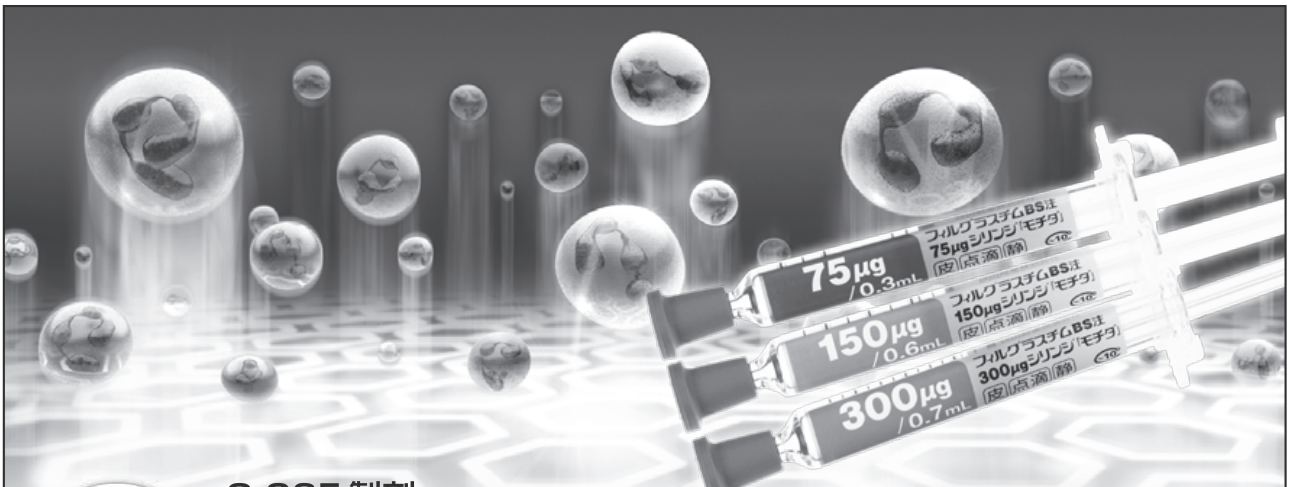
尋常性ざ瘡治療剤

劇薬
処方箋医薬品注)
注) 注意―医師等の処方箋により使用すること。

アダパレンゲル0.1%「イワキ」
Adapalene Gel 0.1%“ IWAKI”
(アダパレン　ゲル)

【禁忌（次の場合には使用しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照）

製造販売 岩城製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町4-8-2



G-CSF 製剤　処方箋医薬品[注)]

薬価基準収載

フィルグラスチムBS注 75μg 150μg 300μg シリンジ「モチダ」

Filgrastim BS 75μg/150μg/300μg Syringe for Inj. MOCHIDA

フィルグラスチム（遺伝子組換え）［フィルグラスチム後続 1］・注射液

注）注意ー医師等の処方箋により使用すること

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は
添付文書をご参照ください。

MOCHIDA BIOSIMILAR
持田の品質と信頼を　より多くの人に

販売＜資料請求先＞
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
0120-189-522（くすり相談窓口）

製造販売元
持田製薬販売株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

2016年3月作成（N7）

ジェネリック研究　第十三巻　第二号©
二〇一九年　十二月十日　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14回 学術大会

会期 2020年 6月20日［土］・21日［日］

大会長 武藤　正樹
（国際医療福祉大学大学院教授）

会場 昭和大学 上条記念館
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

メインテーマ

ポスト80%のジェネリック医薬品・バイオシミラー促進を考える

［学術大会事務局］(株)コンベンションアカデミア　〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-3　TEL:03-5805-5261　FAX:03-3815-2028　E-mail:ge-academy@coac.co.jp