第 14 巻　第 1 号　2020 年 6 月 10 日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 14

Number 1　2020

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

医薬品原薬業界の現状と安定供給等の課題 ……富田 純弘

輸入原薬の品質と安定供給の確保 ……藤川 伊知郎

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

Kyorin

健康は
キョーリンの願いです。

わたしたち
キョーリンリメディオ株式会社は、
「キョーリンは生命を慈しむ心を貫き、
人々の健康に貢献する
社会的使命を遂行します」という
キョーリン製薬グループ共通の企業理念の下、
「信頼される医薬品企業」を
目指しております。

キョーリン リメディオ株式会社

〒920-0017 石川県金沢市諸江町下丁287番地1　TEL.076-239-2270　http://www.kyorin-rmd.co.jp

わたしたちはキョーリン製薬グループのジェネリック医薬品・OTC医薬品を製造販売しています。

ジェネリック研究

第14巻 第1号 2020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〕 幸野 庄司 3

〔第14回学術大会中止のお知らせ〕 4

〔総 説〕

医薬品原薬業界の現状と安定供給等の課題 富田 純弘 6

輸入原薬の品質と安定供給の確保 藤川 伊知郎 14

〔一 般 論 文〕

バイオシミラー導入への取り組みと薬剤費削減効果
関屋 裕史，緒方 豊，梶原 隆広，鮫島 浩，原 博文，池田 龍二 25

〔短 報〕

ロピニロール徐放錠の先発医薬品および後発医薬品における患者の使用性を考慮した
PTPに関する比較検討 秋山 滋男，毎田 千恵子，宮本 悦子 34

〔情 報 BOX〕

医薬品原薬の安定供給体制確保についての要望書 43

投稿規定 44

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.14, No.1 2020

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 S.Kouno 3

〔Notice of Cancellation of the 14th Congress〕 4

〔Review Article〕

The Present Situation of the API Industry and Issues Concerning Stable Supply T.Tomita 6

Ensuring the Quality and Stable Supply of APIs Imported from Foreign Countries I.Fujikawa 14

〔General Papers〕

Effort to Introduce Biosimilars and the Effect of Drug Cost Reduction
H.Sekiya, Y.Ogata, T.Kajiwara, H.Sameshima, H.Hara, R.Ikeda 25

〔Short Reports〕

Comparative Study of Patient Usability of Brand-name and Generic Ropinirole Prolonged-release Tablets Related to PTP S.Akiyama, C.Maida, E.Miyamoto 34

〔Information BOX〕

A Petition in Regard to Securing a Stable Supply System of APIs 43

Rules for Contributions 44

© Copyright, 2020 by Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

巻 頭 言

ジェネリック使用推進に向け残された課題

本年（2020 年），国民には医薬品に関し忘れてはならない大きな目標があります．ジェネリック医薬品の使用促進です．「骨太の方針 2019」で示された「2020 年 9 月に 80%」，国民皆保険制度を維持していくため必ずや成し遂げなければならない「必達目標」です．直近のデータ（MEDIAS～2019 年 10 月）によれば，調剤医療費の数量ベースで 79.1%（伸び率＋3.1%）となっていますが，院内処方を含めれば数パーセント低くなるため予断を許さない状況です．

今年 4 月の診療報酬改定において，後発医薬品調剤体制加算（薬局），後発医薬品使用体制加算（院内），の点数が引き上げられるとともに，使用割合が低い薬局へのペナルティが強化されました．また，一般名処方の増点，長期収載品の価格を後発医薬品の使用割合に応じて前倒しで引下げる等，様々な改定が行われたことにより，さらなる推進が期待できます．間近に迫った 80%を達成するためには，国民全体がジェネリックを使用するのが当たり前という意識に変わっていなければなりません．その決め手は医療機関の一般名処方と薬剤師の調剤権の発揮にかかっていると思います．患者に対しジェネリックの安全性や使用の必要性を理解させるのも医師や薬剤師の重要な業務です．医師と薬剤師が処方権，調剤権を充分に発揮し国民の意識を変えることが目標達成の鍵となるでしょう．

今回の改定では大きな課題も残されました．後発医薬品の推進にも資するフォーミュラリが診療報酬で対応できなかったことです．「骨太の方針 2019」には，「診療報酬等について，高齢者への多剤投与対策，生活習慣病治療薬の費用面も含めた適正な処方の在り方については引き続き検討を進める」が盛り込まれました．改革工程表でも，「生活習慣病治療薬の費用面も含めた適正な処方の在り方について，2020 年度診療報酬改定において，必要な見直しを実施」と明記され，改定の基本方針にも，「医師・院内薬剤師と薬局薬剤師との協働で医薬品の適正使用を推進．医学的妥当性や経済性の視点も踏まえた処方を推進」することが盛り込まれていました．

厚生労働省は「まずは地域の中核である特定機能病院から実証実験的に開始し，それを診療報酬で評価する」ということを提案しました．まず院内フォーミュラリから仕組みを構築し，地域に拡げていくというごく自然な提案であったと思います．ところが方向性の総論は賛成しつつも，「診療報酬で評価するのは違う」という意見が診療側から上がったのです．「薬の処方は個人の病状により一律に決められるものではなく，病態に応じた選択が必要，それが医師の処方権である．」当然の意見でしょう．しかしながら，フォーミュラリは医師の処方権を侵害するものではないことを理解いただけなかったのは，非常に残念でした．

世界では当たり前に行われていることが何故日本ではできないのか．後発医薬品の使用推進に大きな影響を与え，費用対効果の高いこの仕組みを，是非我が国も推進していくべきです．次回改定には必ず実現すべく強く主張していきたいと思います．

2020 年 5 月

健康保険組合連合会　理事
幸　野　庄　司

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
第 14 回学術大会中止のお知らせ

このたびの新型コロナウィルスに罹患された皆様と，感染拡大により生活に影響を受けられている地域の皆様に，心よりお見舞いを申し上げますとともに，医療現場でご尽力をいただいている医療関係者の皆様に厚く敬意を表します.

さて，弊会では 2020 年 6 月 20 日～21 日にかけて，昭和大学上条記念館にて第 14 回学術大会の開催を予定しておりましたが，新型コロナウィルス感染が日本でもまだまだ拡大しており，6 月の開催は難しいと思われること，今後，新型コロナウィルス感染症の重症患者の増加と，それにともなう病床確保が予測される中，大学施設の予約を早期にキャンセルして，医療体制構築に寄与した方が良いとの判断から，やむなく中止とさせていただくこととなりました.

大会開催に向けてご協力をいただきました皆様，ご参加予定の皆様には深くお詫びを申し上げます.

なお，2021 年は東邦大学医療センター大森病院薬剤部長・西澤健司先生を大会長として，2021 年 6 月 19 日～20 日に大田区民ホールアプリコにて学術大会の開催を計画しております.

後日，改めてご案内申し上げますが，その際は何とぞご高配賜りますようお願い申し上げます.

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

代表理事　武　藤　正　樹

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

（2020 年 6 月現在）

代表理事	武藤　正樹	国際医療福祉大学大学院教授（医療福祉経営専攻・医学研究科公衆衛生学専攻）
副代表理事	佐藤　　博	新潟大学名誉教授
理　　事	有山　良一	横浜市総合保健医療センター診療部
	岩月　　進	ヨシケン岩月薬局
	漆畑　　稔	公益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	NTT 東日本関東病院 Senior pharmacist
	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
	漆畑　　稔	保険薬局，適正使用
	楠本　正明	薬剤師，適正使用
	佐々木忠徳	病院薬剤師，適正使用
	陳　　惠一	薬剤師，米国医療，医療経済
	村田　正弘	保険薬局，適正使用　（50 音順）
編集アドバイザー	花田　和彦	
	陸　　寿一	（50 音順）

無断転載禁止

〔総　　説〕

医薬品原薬業界の現状と安定供給等の課題

The Present Situation of the API Industry and Issues Concerning Stable Supply

富田 純弘　Yoshihiro Tomita

富田製薬株式会社代表取締役

Summary：Recent trends in pharmaceutical market globalization and medical cost optimization have drawn public attention to the quality assurance and stable supply of pharmaceutical products. Demands for quality assurance and a stable supply of generic drugs and their active ingredients have increased in particular as generic drugs are becoming major players in healthcare, with a penetration rate that has almost reached 80%. However, the spread of the COVID-19 infection is posing an increasing threat to the stable supply of pharmaceutical products since its outbreak. As president of the Japan Bulk Pharmaceutical Manufacturers Association (JBPMA), I would like to broadly present my views regarding quality assurance and stable supply in the present situation of the manufacture and import of APIs, as well as GMP issues.

Key words：API, stable supply, GMP issues, spread of COVID-19 infection

要旨：近年の医薬品市場のグローバル化や医療費適正化等の流れを受け，医薬品の品質確保と安定供給は，世間から大きな注目を集めている．なかでもジェネリック医薬品の普及率は80%に近づき，医療の主役となりつつあることから，ジェネリック医薬品及びその原薬の品質と安定供給への要望が高まっている．また，新型コロナウィルス感染拡大を受けて，安定供給等にも問題が出始めている．このような中，現在，日本医薬品原薬工業会の会長を拝命している立場から，原薬の品質確保や安定供給に関し，原薬製造や輸入の現状，GMP上の問題等について幅広く考察した．

キーワード：医薬品原薬，安定供給，GMP，新型コロナウィルス感染拡大

はじめに

医薬品を取り巻く環境は大きく変化し厳しさを増している．医療の質を落とすことなく医療費を抑制し，全ての国民が安心して良質な医療サービスを受けることができる体制を維持するために，ジェネリック医薬品の使用促進や薬価引き下げといった様々な施策が国主導で行われてきた．ジェネリック医薬品の使用促進に関しては，目標としてきた数量シェア80%が達成される見込みであり，この80%達成後は市場の伸びは鈍くなることが予想され，企業間の競争も激しくなると想定される．この流れに同調し，我々，日本医薬品原薬工業会の会員企業が製造している医薬品原薬においても，品質を確保した上でのコストダウンの要望がこれまで以上に厳しくなると想定される．市場からはよりいっそう品質に対する信頼性と安定供給に目が向けられるため，これらの要求を満たすべく努力する必要に迫られて

* 〒771-0360 徳島県鳴門市瀬戸町明神字丸山85-1
TEL：088-688-0511　FAX：088-688-0565
E-mail：y_tomita@tomitaph.co.jp

［筆者略歴］

・学歴
1982年　3月　東邦大学理学部化学科卒業

・職歴
1987年　5月　富田製薬株式会社経営企画室
1989年　5月　同社専務取締役
1991年　6月　同社代表取締役

・委員会活動ほか
日本医薬品原薬工業会会長
日本製薬団体連合会評議員
徳島県製薬協会副会長
徳島県薬事協議会理事
徳島県製薬工業協同組合理事長
一般社団法人発明協会徳島支部副会長
一般社団法人徳島県労働基準協会連合会代表理事
鳴門商工会議所会頭

無断転載禁止

いる．

また，医薬品業界のグローバル化の流れはますます進んでいると感じる．新薬企業のみならずジェネリック企業においても，海外資本のメーカーが台頭し，また，内資系のメーカーであっても様々な理由から原薬を海外から調達するケースが多くみられるようになっている．

コストの観点では，中国，インド等，人件費や原材料費の安い国で製造される原薬には勝てない場合が多いと思われるが，原薬の安定供給という観点では，国内生産の原薬にも一定の利があると考えている．安定供給に影響を与えるファクターは数多くある．国内海外問わず規制当局から GMP 上の不備等を指摘された場合は，安定供給に支障をきたす可能性がある．また，要求レベルが日々高くなる規制に対して遵守するのが困難となった旧来の製造設備においては，設備更新等の投資に見合う利益が見込めない場合があり，製造中止の判断をせざるを得ない．このように古い設備で製造せざる得ない場合も安定供給が困難となるリスクがある．高価な原薬であっても，安価な原薬，例えば，最低薬価の医薬品や基礎的医薬品に用いられる原薬であっても，原薬メーカーとして遵守しなければならない規制レベルは全く同じであり，規制対応にかかるコストは同じである．こういった背景で安価な原薬，なおかつ少量しか流通していない原薬は，規制対応コストをまかなうための利益が見込めず，製造が継続できなくなる場合もある．

このように様々な要因が存在しながらも，規制を遵守し，高品質な原薬をできる限り安定供給することが原薬メーカーの使命であると考えており，この使命を共有する原薬製造業者同士で，日本医薬品原薬工業会という業界団体を組織し，技術情報の交換や原薬製造業者特有の問題を解決する場として活動している．

厳しい環境の中でも，品質を最優先しながら，安定供給とコスト削減という難しい課題を確実にクリアしていくことが我々原薬メーカーの使命と考え，以下，国際的な原薬市場の現状，安定供給に関する問題，規制の動向，品質確保への課題について概説する．

国際的な原薬市場の現状

厚生労働省から公表されている平成 31 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[1]によると，承認を得ているジェネリック医薬品のうち，輸入した原薬をそのまま使用する品目の割合は 46.6%であり，国産の原薬を使用した品目の割合，すなわち，MF または承認書記載の全ての工程を日本国内で製造する原薬を使用した品目の割合は，35.0%であった．この他，粗製品または最終品を輸入し日本国内で精製等を行った原薬を使用する品目の割合は 9.9%，中間体を海外から輸入し，日本国内で一部の反応工程を経る原薬を使用した品目の割合は 6.6%であった．すなわち，承認書に記載された工程だけを見ても海外に 65%程度依存していることが示されている（Fig. 1）．なお，平成 25 年度からの海外依存度の推移をみると，平成 25 年度の国内製造の割合は 35.6%程度であったため，大きな変化はみられないものの，この 5 年間で若干上がる傾向であった．

輸入原薬の調達国について，平成 30 年 3 月末時点の状況は Fig. 2 及び Fig. 3 に示すとおりである．輸入原薬をそのまま使用する場合は，韓国，中国，イタリアからの購入が最も多く，韓国の 355 社から 179 億円あまり，中国の 385 社から 153 億円あまり，イタリアの 309 社から 122 億円あまりの購入となっている．続いて，インドの 334 社から 55 億円あまりを購入しており，残りのその他の国からの購入金額も併せ，輸入原薬をそのまま使用する場合の合計購入額は 821 億円となっている．また，日本国内で精製等がされる粗製品または最終品の購入につ

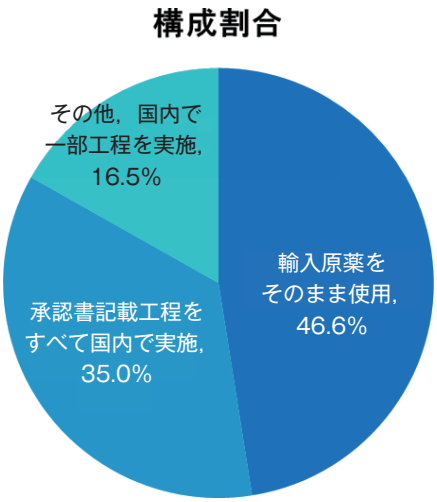


Fig. 1　後発医薬品の原薬調達状況
（平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書からグラフ化）

無断転載禁止

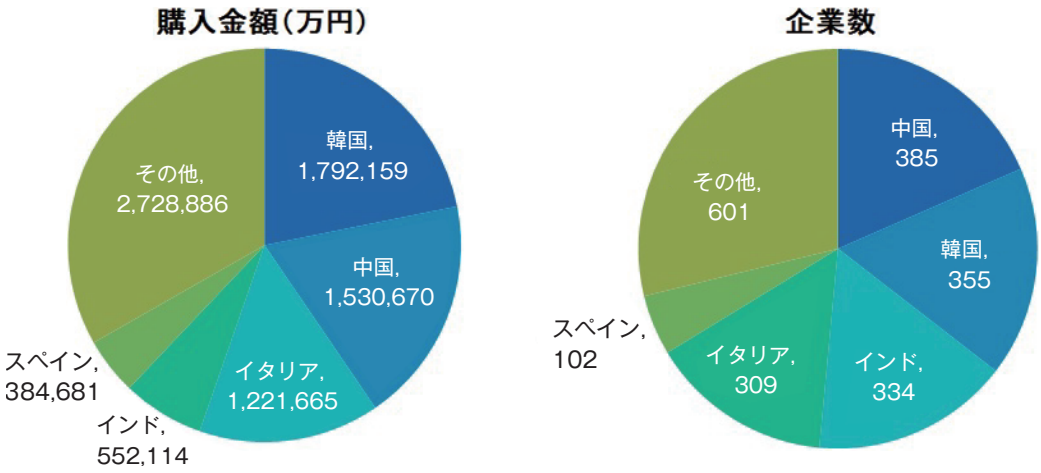


Fig. 2　輸入原薬をそのまま利用する場合の調達国
（平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書からグラフ化）

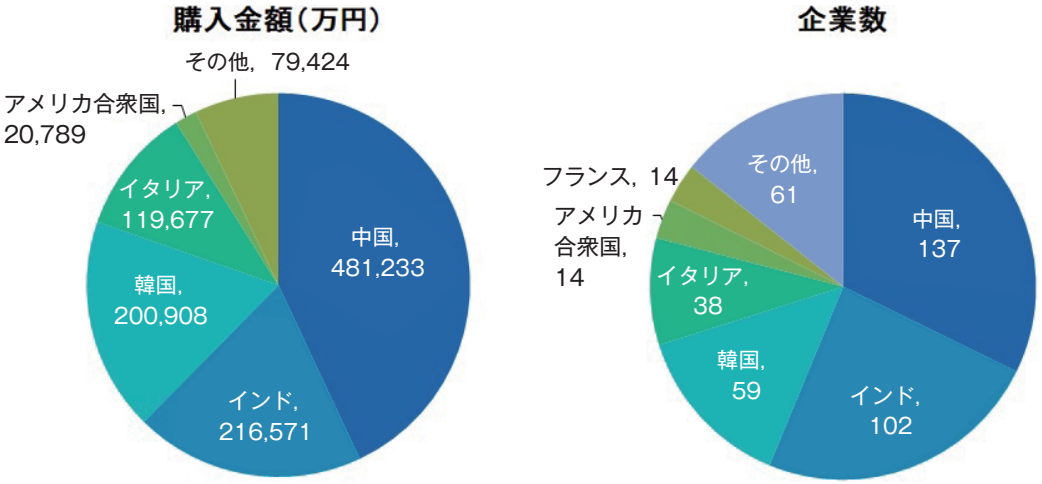


Fig. 3　粗製品または最終品を輸入し国内精製等をする場合の調達国
（平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書からグラフ化）

いては，中国の 137 社から 48 億円あまり，インドの 102 社から 21 億円あまり，韓国の 59 社から 20 億円あまり，イタリアの 38 社から 12 億円程度の購入を行っていることが示されている．

このように日本は特に中国やインドからの購入が多いが，この傾向は，米国においても同様で，米国市場向け医薬品の原薬製造所数[2]は，米国内 28%，EU 内 26%，インド 18%，中国 13%と，インドと中国の原薬製造所数を合計すると米国内の製造所よりも多いことが示されている（Fig. 4）．

また，欧州に関しても傾向は同様と推察され，European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare（以下，EDQM）が実施した原薬の査察実績[3]では，2006 年から 2018 年の期間，年間の査察件数の約 80%以上はインドと中国にある製

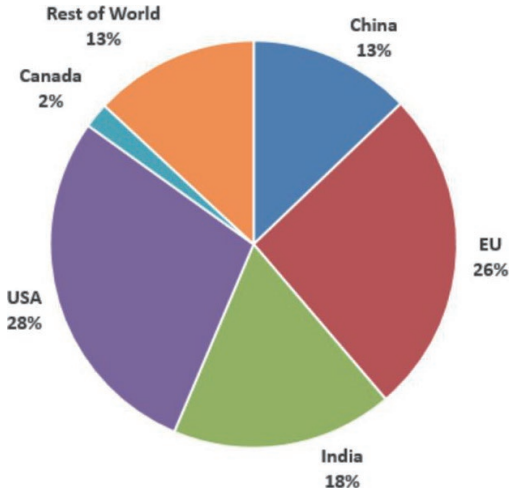


Fig. 4　Manufacturing sites of APIs for U.S.market by country or region, August 2019
（FDA: Safeguarding pharmaceutical supply chains in a global economy から引用）

無断転載禁止

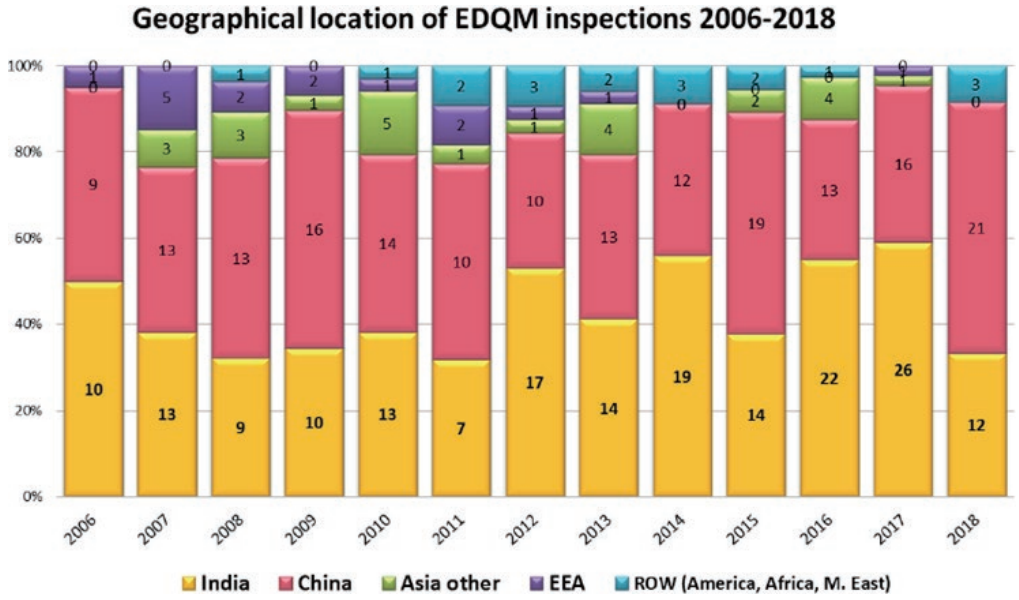


Fig. 5　The distribution of outcomes of EDQM inspections is given in the following chart
(EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018 から引用)

造所の査察を行っていた．よって，これらの国の原薬が多く利用されていることが推察される(Fig. 5)．

安定供給に関する問題

安定供給に関する最近の話題として，セファゾリンをはじめとする抗菌薬の供給問題があげられる．セファゾリンは，感染症の治療や周術期の感染予防に広く使われる医療上重要な原薬であるが，約9か月の間供給停止の状態であることが報道された．当該原薬はダブルソース化も実施済みで，イタリアにある2か所の製造所から調達していたが，このうちの1か所で製造していた原薬に不溶性異物が多く混入しはじめたため，もう1か所からの調達を進めていたが，原薬出発物質であるテトラゾール酢酸を製造していた中国の製造所が環境規制の問題で製造を中止したため，供給不足を招いたとのことであった．

セファゾリンに限らず，現在，抗菌薬の製造の多くを海外に依存していると思われる．抗菌薬は，医療上必須の医薬品であるため，国内製造が望まれるが，耐性菌対策を目的とした適正使用推進策で市場規模は小さくなっている．さらに，セファゾリンをはじめとするβ-ラクタム系の抗菌薬の製造においては，特段の封じ込め対策が求められており，専用化や特別な空調設備が必要となる等，規制面，製造コスト面から国内製造への課題は多いと考える．

この他，バルサルタン原薬から発がん性が疑われる物質であるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が検出されたことに端を発し，日本でもクラスⅠ回収が行われた．その後，同様にN-ニトロソジエチルアミン（NDEA）が検出され，世界的にも，イルベサルタンやロサルタン等，サルタン系医薬品の回収がおこり，米国ではこれらの医薬品の供給不足に陥る事態となったことも記憶に新しい．NDMAやNDEAは，バルサルタンの類縁物質というわけではなく，テトラゾール環を含むサルタン系原薬の製造過程において特定の反応条件が満たされている場合に生成する可能性があり，また，汚染された原材料や設備が使用されている場合に混入する可能性がある不純物[4]とのことである．発端となった中国のZhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., LTDにおいては，溶媒の変更がNDMA混入の原因であると想定されている．原薬メーカーとしては，生じうるリスクを最新の知見と最新の分析方法をもって十分に検討した上で，製造方法の開発や変更を行わなければ，品質が確保できず安定供給にも支障を来すこととなる事例であった．

さらに，直近では新型コロナウィルスの感染拡大による安定供給への影響も懸念される．インド政府は，3月3日に13種類の原薬とその製剤計26製品について輸出制限を実施した[5]．具体的には，アセトアミノフェン（パラセタモール），チニダゾール，メトロニダゾール，アシクロビル，ビタミンB_1，B_6，B_{12}，プロゲステロン，クロラムフェニコール，

無断転載禁止

エリスロマイシン，ネオマイシン，クリンダマイシン，オルニダゾールとその製剤であった．アセトアミノフェンを除きその他の原薬については，4月6日のAmendmentで制限が解除された[6]ものの，インド全土のロックダウン等によりインド国内の物流が停滞しているため，日本国内の医薬品においても影響が見られた．

また，医薬品に限らず，各国の航空便の運航停止や減便が行われていることなどで，国際的な物流網にも大きな影響を与え，様々な物資の安定供給に支障をきたしている状況も見られる．

このように，新型コロナウィルスの感染拡大等，不測の事態が発生した場合を想定すると，インドや中国など海外1国に頼りきることは一定のリスクがあることが明確になった．

なお，今回の感染拡大ではマスク不足が大きな問題となった．マスクは平時，約8割を海外で生産し輸入していたようで，多くを輸入に依存した状況下，新型コロナウィルスの感染拡大で世界的に需要が高まったことにより，輸入が大きく抑えられ，マスク不足が深刻になった．このため，日本政府は国内生産メーカーに設備導入のための補助金を拠出し，国内での増産体制の支援を行った．

特別な機能を有しないマスクの場合は，迅速に国内で増産することが可能であるが，医薬品の場合は困難である．承認内容に変更が必要な場合が多いと考えられるからである．新たな製造所の追加や新規設備の導入，また，既存製品であったとしてもバッチサイズの変更や製法改良等を実施し増産を行おうとした場合，一部変更承認申請に該当すれば，変更の審査に長時間を要する．新規業者が製造を開始しようとした場合はさらに困難で，業許可取得，GMP遵守等，様々な規制要件をクリアしなければならない．今回のマスク生産の国内回帰支援策のように迅速に国内で増産体制をとるというような対応は困難であろう．

さらに，品質の観点でも問題が見られた．政府が配布を決めた布マスクに関しては，海外で生産したものを輸入していたようであるが，優先的に配布された妊婦向けの布マスク等において不良品が大量に見つかった．配布したマスクの回収が行われ，配布前の検査の強化が進められた．当たり前のことではあるが，例え緊急時であったとしても，品質不良は許されず，国民には受け入れられない．さらに，マスクと異なり医薬品の場合は，見た目では不良が判別できないため，不良医薬品でも使用される可能性があり，使用者に健康被害等を発生させてしまう危険性がある．治療のための医薬品によって健康被害が引き起こされることは決して許されない．

これらのことから，医薬品に関しては，より一層の危機管理をしておくことが重要であり，原薬に限らず製剤化工程についても国内製造所も含めた複数個所を確保しておくことが望まれるであろう．

ただし，複数製造所の確保は，コスト面等でデメリットもある．例えば，原薬の複数ソース化を実施した場合，原薬製造所1製造所あたりの購入数量は減少するため，原薬製造所としては製造コストが上昇する方向に向く．また，製造販売業者にとっても，複数の原薬製造所を管理する必要があるため，定期的な製造所の監査等をより多く実施する必要があり，管理コストが上昇する方向となる．

このような状況下であったとしても医療費抑制を目的とした薬価改正の圧力は強く，製造販売業者としては原薬コストを下げる必要があるため，ダブルソース化が達成できたとしても，より安価な原薬を優先的に購入すると考えられる．原薬製造業者としては，大量に購入してもらえれば，大量生産によるコストメリットを出すなどして利益を確保し，設備の維持向上に向けてリソースを投入しやすいが，少量しか購入されない場合は利益の確保も難しく，結果的に設備の維持管理が難しくなり製造中止という方向へ向きやすい．製造する企業が減り寡占化がすすんだ場合，いっそうダブルソース化は難しくなる．

日本の医薬品市場は現時点では堅持されているが，グローバルの医薬品市場における日本の比率は下がってきており，今後は医療費抑制の動きからも市場規模の大きな拡大は期待できない．これに対し，ASEAN, BRICS等の新興国の医薬品市場は大きな伸びが期待できる．我々原薬メーカーも，海外進出を積極的に行う必要がある．海外進出時は，海外当局からの査察や審査に対応しなければならないため，外国語での資料の作成，通訳の確保，日本と異なる視点で行われる調査・審査等，困難に直面することも多い．しかし，これらの困難を乗り越え，国際競争に通用する品質とコストを兼ね備えた原薬を供給する必要があり，日本医薬品原薬工業会では，GMP委員会や法規委員会といった技術的事項を検

無断転載禁止

討する委員会内で情報交換や相互研鑽を行っているところである．

規制の動向と業界への影響

現在，原薬業界で関心を集めている事項として，昨年（2019 年）12 月 4 日に公布された薬機法改正が挙げられる．特に，製造所ごとの GMP 適合性調査の導入，保管のみを行う製造所の扱い，変更計画（PACMP）による変更手続きの導入，薬事に関する業務に責任を有する役員の明確化等について注視している．これらは公布から 2 年以内の施行ということで，現時点でその運用の詳細は決まっていないが，優れた医薬品をより安全・迅速・効率的に提供するための施策ということであり，規制緩和の方向と法令遵守体制の強化というメリハリの利いた改正であると感じている．詳細な運用方法については日本製薬団体連合会（日薬連）も参加し行政と協議しているところのようであり，日本医薬品原薬工業会としてもスムーズな導入と順守にむけて尽力していきたい．

また，GMP 省令の改正も予定されている．改正がアナウンスされてから長期間経過しているが，これまで公表されてきた改正案を見る限り，その方向性は変わっていないようである．改正内容は多岐にわたっており，ICH Q10 医薬品品質システムを元にした上級経営陣の責任に関する事項や，2013 年 8 月 30 日に改訂された GMP 施行通知に追記された品質リスクマネジメント，原料及び資材の参考品保管と製品の保存品保管，製品品質の照査，安定性モニタリング，原料等の供給者管理等の要件を省令へ取り込むことが検討されているようである．また，データインテグリティの要件も追加され，文書や記録の完全性を確保するための手順書の設置が求められるようである．正式な省令改正を待って，内容の再確認をすすめたい．なお，GMP は，その要件を達成するための手法が種々あり，実際に運用する段階でどう対処すればいいのか悩むことが多いが，原薬製造業者としては，査察官に対して GMP 要件を満たしていることを，根拠をもってクリアに説明することが大切であると考えている．日本医薬品原薬工業会内でも GMP 委員会を中心に熱心に情報収集と相互研鑽を実施しているところである．

この他，近年，原薬業界内でよく話題にのぼるガイドラインとして，ICH Q3D 医薬品の元素不純物ガイドラインや 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がある．

Q3D 元素不純物については，日本薬局方への収載に関連して業界内でも様々な議論が行われており，原薬メーカーの立場として日本医薬品原薬工業会も議論に加わっているところである．日本国内においては，現時点で厳密にいえば既存の原薬には適用されないと解釈できるが，海外等に展開している原薬については現地規制当局からデータの提出を求められている状況である．いずれにせよ，原薬中の元素不純物量は，製剤中の元素不純物量に影響を与えるため，管理していく必要がある．

M7 変異原性不純物については，先に述べた NDMA の問題から，既存原薬についても関心がもたれている状況である．また，Q3D 同様，海外等に展開する場合などは現地規制当局からデータの提出を求められていることもあり，ジェネリック医薬品原薬についてもその対応方法が検討されているところと理解している．

不純物の管理は，品質確保の上で最も重要な要素と考えるが，分析技術の向上と安全性に関する新たな知見等によってどんどん厳しくなっている状況であり，ある種の原薬の安定供給に影響を与える可能性も否定できない．

原薬 GMP 遵守に向けた課題

安定供給に影響を与えるリスクとして製造所の GMP 遵守状況の不備も挙げられる．規制当局から重い処分を受けた場合，製造を停止せざるを得ない．また，GMP に問題がある場合は，品質に影響を与える可能性も高い．よって，GMP 遵守は，品質確保及び安定供給の両側面から必須である．

GMP 遵守に向けては，規制当局が公開している「製造所の不備」に関する情報が参考になる．

GMP 査察を実施している規制当局は多数あるが，今回は原薬製造所の話題ということで，EDQM に着目し，EDQM が公開しているデータを参照した．EDQM は欧州薬局方を所管している欧州の規制当局であるが，CEP（Certification of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia）の発給に際して，EU GMP への遵守状況を確認している．CEP に関連する製造所であれば欧州内だけでなく欧州外の原薬製造所も査察している．この

無断転載禁止

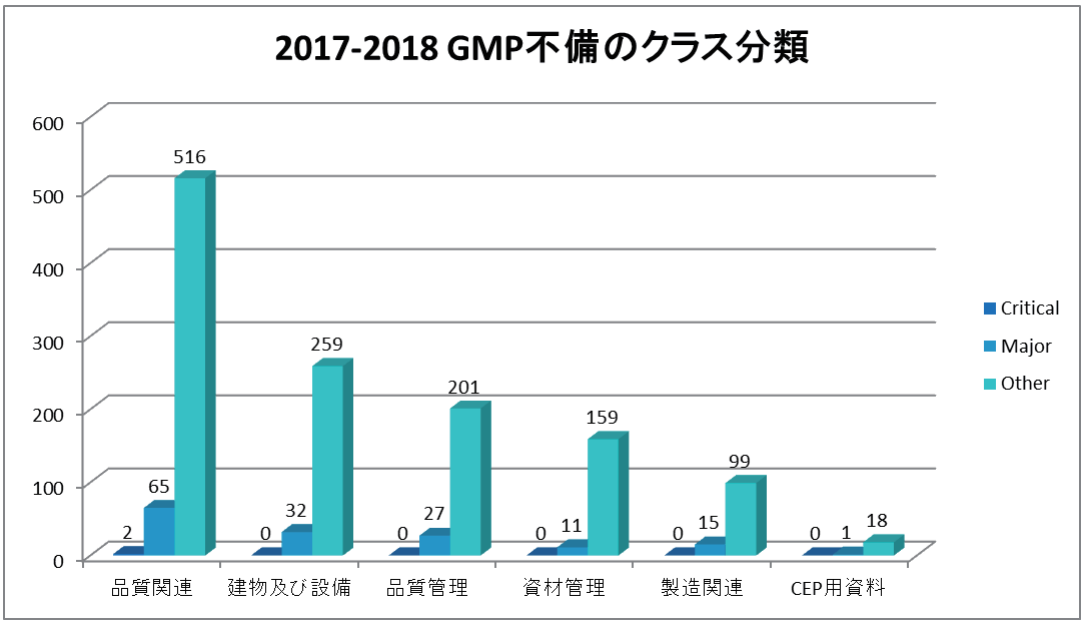


Fig. 6　EDQM 査察における不備事項のクラス分類と領域
（EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018 から作成）

EDQM が 2006 年から 2018 年の間に実施した査察で見られた不備が，EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018 [7] としてまとめられ公開されている．この期間中に 425 件の査察が実施され，このうち適合と判断された件数が 331 件で 78%，不適合と判断された件数が 94 件で 22%であった．また，直近の 2017-2018 年の査察において確認された不備に関し，その重大性のクラス分類と不備が見られた領域とを Fig. 6 に示した．クリティカルな不備，メジャーな不備，その他の不備，これら全てにおいて，品質関連の分野（EU GMP Part Ⅱ [8] のセクション 1, 2, 3, 6, 12, 13, 15, 16 に該当）での不備が最も多くなっており，次いで建物と設備（EU GMP Part Ⅱ [8] のセクション 4, 5 に該当）での不備が多くなっていることが示されている．

具体的な内容として，以下の不備が例示されている．

まず，品質関連においては，

①品質部門による GMP 活動の管理監督が不十分
- 紙と電子の双方において，記録や文書化が有効にできていない
- 生産とラボ活動の概括が不十分
- 苦情，逸脱，OOS，変更管理といった品質イベントの調査が不十分または過少報告されている

②記録・文書化の不正
- 数値や日付の書換え
- 作業がタイムリーに記録されていない
- 記録がでてこない
- 製本されたログブックの代わりにルーズリーフを使用

③品質リスクマネジメントの原則が，生産活動，逸脱，変更といった分野に適切に適用されていない

④年次品質照査が自社の品質ツールとして利用されていない
- 全てのバッチが照査対象として反映されていない（同じプロセスで製造される非 CEP グレードが対象になっていない）
- トレンドの検出や調査がされていない

⑤不十分な教育訓練
- 上級マネジメント層に対して，GMP 関連のトレーニングがされていない
- トレーニング効果の評価がない，または限定的

⑥不十分なバリデーション
- 回収溶媒の使用，混合，粉砕といった工程について対応がされていないことがある
- 洗浄バリデーションの様々なアプローチに関する知識の欠如

といったことが挙げられている．

次に，建物と設備に関しては，

①以下に起因する汚染および／または交差汚染のリスク
- 施設の設計が不適切

無断転載禁止

・設備のクリーニングが不十分
・設備のメンテナンスが不十分

②設備の適格性評価に関係する適切なユーザー要求仕様書（以下，URS）の欠如

③生産やラボで使用されるコンピュータ化システムの管理に関する適切な科学的アプローチの欠如
・適切な URS の欠如
・バリデーション要件に関する知識が不十分
・アクセスコントロールがない，もしくは不十分でトレーサビリティを失うリスクがある
・不正防止のための管理が不十分
・監査証跡のレビューが欠如している，または不十分
・IT スタッフが GMP に関する知識を持っていない，または欠如している

等が挙げられている．

この他，米国の規制当局である Food and Drug Administration（FDA）の原薬製造所査察における不備事項をまとめた記事[9]によると，2018 年度に原薬製造所向けに出された Warning Letter の中で多かった不備事項としては，文書化と記録に関することであった．これらは，EDQM の結果とも共通している．

以上は規制当局からみて，原薬製造業者として不備が多い事例ということであるが，我々原薬製造業者としては，同様の事例がないか確認を行い，頑健な品質システムを構築し，品質確保，安定供給に努めていきたい．

最後に

医薬品業界においてもグローバル化が進み，原薬の製造はインドや中国を中心に輸入に依存しつつある．また，医療費適正化の施策が進む中，コストの問題は避けて通れない．このような中でも，日本の原薬製造所としてその良さをアピールできるところがある．人件費等を含め製造コストそのものは海外製造所に勝てない面は否めないが，品質情報や変更，逸脱の連絡等，タイムリーで詳細な交渉の手間に関し，見えないコストが抑えられる点は強みであると感じている．品質の安定感という観点では，日本は一定レベル以上を保っているとみられる．

日本医薬品原薬工業会の会員企業内で「日本産原薬の価値と強み」についてアンケートを実施した結果では，品質，安定供給，信頼性，GMP コンプライアンス，納期，技術力等について，価値や強みがあると考えていた．我々日本の原薬製造所はこれらの強みを伸ばし，さらにコストダウンの努力をすることで，国際競争に勝ち残れる「日本品質」を世界に届けたいと考えている．

資源が乏しい日本にとっては，付加価値の高い製品を製造する医薬品産業を維持発展させることは国益にも資する重要な事項と考えている．また，世界の人々の健康に貢献する医薬品の原薬製造を担うことは崇高で価値の高いものと考えている．この医薬品産業の中で，「品質に対する信頼性」と「安定供給」をキーワードに純良な原薬を供給する原薬製造業者一丸となって貢献していきたい．

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） 三菱 UFJ リサーチ & コンサルティング株式会社. 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書，平成 31 年 3 月
2） FDA. Safeguarding pharmaceutical supply chains in a global economy, October 30, 2019
3） European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Certification of Substances Department. EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018, PA/PH/CEP (18) 56, April, 2019
4） European Medicines Agency. Sartan medicines: Companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities, EMA/248364/2019 Rev 1, April 17, 2019
5） Government of India, Ministry of commerce & industry. Notification No.50/2015-2020, March 3, 2020
6） Government of India, Ministry of commerce & industry. Notification No.02/2015-2020, April 6, 2020
7） European Medicines Agency. Report on the international active pharmaceutical ingredient inspection programme 2011-2016, March 2018
8） European Commission. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union Volume 4, Good manufacturing practice, Medicinal products for human and veterinary use, Part II: Basic requirements for active substances used as starting materials, August 13, 2014
9） ECA Academy. Frequent GMP deficiencies at API manufacturers reflected in warning letters-current trends, October 2, 2018

無断転載禁止

〔総　　説〕

輸入原薬の品質と安定供給の確保

Ensuring the Quality and Stable Supply of APIs Imported from Foreign Countries

藤川 伊知郎　Ichiro Fujikawa

藤川株式会社代表取締役社長

Summary：The quality and stable supply of APIs are directly related to those of the pharmaceutical products. To ensure the quality and stable supply of imported APIs, appropriate measures must be taken based on a proper understanding of the API manufacturing process through the global supply chain and various risks involved in the process.

Key words：generic APIs, quality and stable supply, global supply chain, risk

要旨：原薬の品質と安定供給は医薬品の品質と安定供給に直結している．輸入原薬の品質と安定供給の確保のためには，原薬がグローバルサプライチェーンで製造され，様々なリスクが潜んでいることを理解したうえで対策を講じなければならない．

キーワード：ジェネリック原薬，品質と安定供給，グローバルサプライチェーン，リスク

はじめに

近年，医薬品の品質と安定供給に原薬の品質と安定供給が大きく影響していることが広く認知され，原薬のサプライチェーンにも注目が集まっている．原薬の品質と安定供給そしてサプライチェーンを考える時，原薬も他の工業製品と同じく「大量生産される工業製品」であるという見方をすると理解しやすい．ジェネリック医薬品の原薬の輸入商社として，化学合成原薬の製造・管理状況やサプライチェーン，輸送の実態を説明する．

1．原薬の製造方法とサプライチェーン

1-1　原薬の製造方法

原薬の製造方法は様々である．大きく分けても，動植物からの抽出，発酵，化学合成またはその組み合わせ等である．色々な技術あるいは設備が使われるため，1社で全ての品目を製造するのは不可能で，必然的に，原薬メーカーによって得意分野というものができる．

インフラや人材だけでなく，気候，地理的環境，歴史的・経済的背景等多くの要素が絡み合い，品目によって，高品質な原薬を作るメーカーは世界中に分布している．

言い換えれば，品質・安定供給・価格といった面から原薬メーカーを選定した結果，必然的に世界中から調達することになった．一般に価格が安いため中国はじめアジア圏からの輸入が多いと考えられがちだが，原薬の場合は価格だけで選定することはないし，チャイナリスクがあるからといって他国に簡

* 〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-3-13
TEL：03-3241-4162　FAX：03-3246-2195
E-mail：ichiro.fujikawa@fujikawa-1910.co.jp

［筆者略歴］

・学歴
1991 年　3 月　慶應義塾大学経済学部卒業

・職歴
1991 年　4 月　株式会社三和銀行入社
2001 年 10 月　藤川株式会社入社
2004 年 12 月　同社代表取締役社長

・委員会活動ほか
2003 年　5 月　一般社団法人日本薬業貿易協会理事
2007 年　5 月　同協会副会長・法規委員長
2011 年 10 月　公益社団法人東京薬事協会理事
2019 年　6 月　一般社団法人日本薬業貿易協会会長

無断転載禁止

単に変更できるものではない.

製造販売業者にとって原薬を外部から購入するというのは，その時点で最高のものを選べることになり，特にジェネリックメーカーには有利である．自社製造は安定供給の観点からは非常に有効だが，自社製造のみとなるとコストが高くても簡単にやめられないし，特定のメーカーだけと契約するというのも，割高なものを買わざるを得ない状況になりがちである．また，そもそもジェネリックメーカーは品目が多いので，原薬をすべて自社製造というのは難しい.

なお，製造販売業者が原薬を自分で製造せず外部から買うというのはジェネリックメーカーに限ったことではない．そもそも，新しい有効成分を見つけたり作り出したりすることや製剤設計は製造販売業者の仕事だが，原薬を効率良く大量生産するというのは化学メーカーの得意分野である．ジェネリック医薬品に関する特許係争を見ていると，原薬の物質特許と製法特許の出願人が別というケースは多く，原薬の開発と商業生産技術は別だということが分かる.

1-2　原薬製造のサプライチェーン

原薬の製造過程をサプライチェーンの切り口から見ると，分業化が進んでいる．原薬メーカーが，高品質の原薬を安価に安定供給することに取り組んだ結果，出発物質や中間体を外部の優れたサプライヤーから調達することになった．つまり，品質・安定供給・価格という観点から完成されたサプライチェーンである.

Fig. 1 が化学合成原薬の一般的な製造工程であるが，原薬メーカーは中間体メーカーから中間体を購入，中間体メーカーは出発物質メーカーから出発物質を購入する，というサプライチェーンになっている（もちろん，出発物質や中間体から一貫製造する原薬メーカーもあるが，分業化されており外部購入の方が多い）．原薬の品質・価格は，中間体の品質・価格に大きく影響を受ける．原薬の不純物を減らすためにはより高純度の中間体を購入すべきだし，原薬価格を下げるためにはより安価な中間体を探す必要がある．原薬メーカーは，高品質で価格競争力のある原薬を製造するために，常に，中間体メーカーと品質改善を協議したり，より良い中間体メーカーを探したりしている．中間体メーカーも，出発原料の調達に際しては同様の考え方で行動する.

自動車産業が下請け・孫請けと裾野が広がっていくのとは逆で，原薬のサプライチェーンは Fig. 2 の通り上流にいくほど集約されていくイメージとなっている．原薬の製造方法を，基本骨格や側鎖等のパーツを買ってきて組み立てると考えれば，使い道の多いパーツは汎用品となる．例えばロサルタンを始め ARB は基本骨格が同じで側鎖が違うだけだが，このように，汎用品とその他のパーツの組み合わせという事例は多い．汎用品は世界中で大量に必要となるため，設備投資を先行させ価格競争力を持ったメーカーの寡占状態となりがちである.

低価格販売により市場シェアの大半を押さえると，サプライヤーの価格決定権が強まり，「買ってやる」

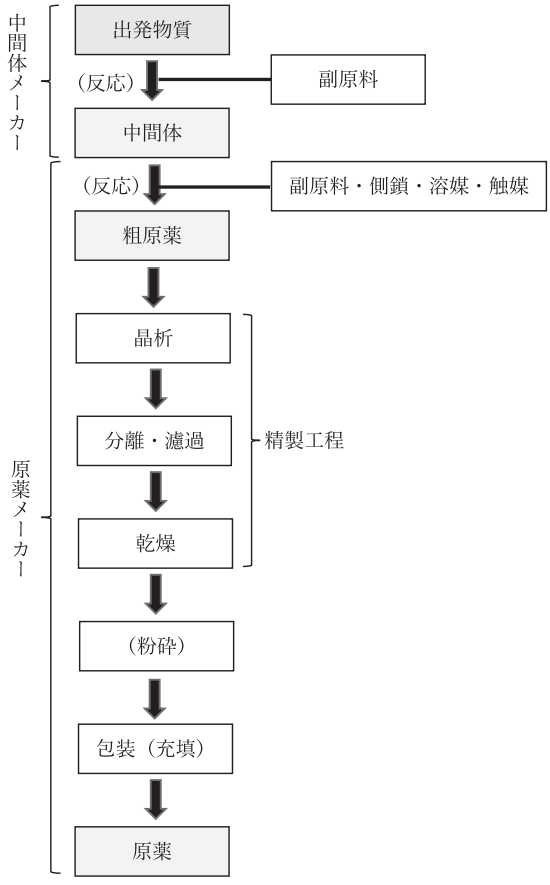


Fig. 1　化学合成原薬の一般的な製造工程

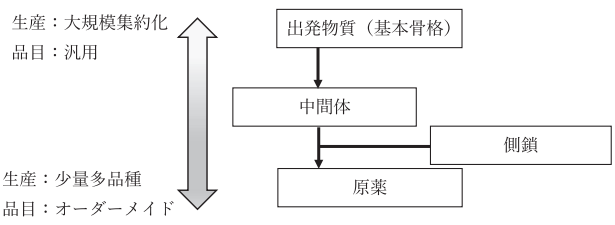


Fig. 2　段階ごとの商品特性

無断転載禁止

から「売ってもらう，分けてもらう」状態になる．そのうち供給が需要に追いつかなくなり，価格も高騰すると，新たなサプライヤーが市場に参入し低価格でシェアを奪いに来る．この繰り返しとなる．

サプライチェーンというと安定供給といった供給面にばかり目がいくが，原薬メーカー・中間体メーカー・出発物質メーカーは商品の売り買いで繋がっているということを忘れてはならない．ビジネスである以上，購入量が多い者が優遇されるし，取引する双方にメリットがないと長続きするものではない．

統計はないが，経験的に，出発物質は中国，中間体は中国とインドのサプライヤーが多い．原薬メーカーはイタリアだが中間体をインドから調達しており中間体メーカーは中国から出発物質を調達しているという構図はよく見られる．日本国内で原薬を一から製造しようとする場合，出発物質や中間体の調達が障害になるのではないかと考える．

なお，原薬メーカーも製造業なので，年間の製造計画や中間体購入計画を立てて原薬を製造している．しかも，多くの原薬が，日本向けだけに作っているわけではなく，1年間に世界中に売る分を考えて製造スケジュールを組んでいるため，特定の顧客向けにそのスケジュールを後から変えるというのは難しい．通常，欧米の原薬メーカーでは，顧客と供給契約を結び，次年度の購入計画を購入側が示し，製造計画に反映してもらったうえ，6ヶ月以上の余裕を持って発注することが常識となっている．

安定供給を確保するためには原薬メーカーと供給契約を結ぶことが望ましいが，日本の場合は薬価改定が販売にどう影響するか読めず，その状態で翌年の数量を契約してしまうのは製造販売業者にとってリスクが高い．海外メーカーの年度は1月～12月なので，毎年9月～12月頃に翌年分の数量と価格を交渉して契約したいと言ってくるのが常だが，薬価改定が通常は3月告示4月改定なので，タイミングが悪い．それでも，予定でも構わないので，フォーキャストとして翌年の購入数量と時期を原薬メーカーに伝えるべきで，安定供給を要求するからには可能な限り安定購入してあげた方が良好な関係を保てる．

1-3　原薬メーカーにおける品質管理

原薬の品質といえば，GMP遵守状況や製造方法（承認書通りに製造されているか）ももちろん重要だが，純度と物性が製剤の品質に直結する．

不純物は，「最後に精製して除去すれば良い」という問題ではなく，その生成・挙動・除去つまり不純物がどこから来てどう除去されるのか，の管理戦略をICH Q11に則って確立しなければならない．

実際の製造時には，不純物の管理のため，重要工程（品質に重要な影響を及ぼす反応や最終精製工程）ごとに規格を設定し，規格通りに製造されているか，製品の試験をして確認する．これを工程内管理（In-Process Control “IPC”）という．

特に晶析以降の工程は不純物や結晶の管理のためにノウハウが必要である．

不純物は晶析→分離・濾過の工程（場合によっては繰り返す）でほぼ除去されるが，結晶化の冷却過程や乾燥時の加熱過程といった温度が関係する工程で増加することもあり，温度や時間の管理が重要となる．

結晶形（結晶多形が存在するものが多い），結晶形態（等方的なものだけでなく，針状結晶や板状結晶が指定されることもある）および粉末の粒度の管理は非常に重要でノウハウが必要である．製造販売業者から，製剤の製造時，例えば打錠時に問題が出ないように結晶の形状・かさ密度が指定されることがある．また，製剤の溶出に粒度や結晶の形状が影響することもあり，これらが指定されるケースも多い．粉砕工程で粒度分布等の微調整は可能だが，それだけで製造販売業者の様々な要求に応えることは難しく，晶析段階からの管理が必要となる．

精製から充填までの工程は外部から異物が混入しないように清浄度を管理したクリーンルームにて実施される．

2．原薬の包装と輸送

2-1　原薬の包装および包装単位

包装も輸送方法も，製造販売業者と原薬メーカーが取り決めを結んでいる．

原薬の包装は，Photo. 1の例のように多様であり，原薬の特性によって最適なものが選ばれる．

物質が安定していて5 kg～25 kg程度の入れ目のもの（少量だと容器が大きすぎ，逆に50 kgともなると人力で扱いにくい）であれば，外部からの異物混入を防ぐために内袋を二重とし，それぞれインシュロックで縛り，ファイバードラムもしくはポリ

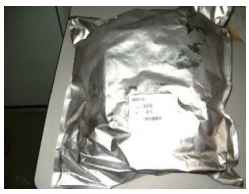
無断転載禁止

〈内装例〉

二重袋の内側の袋

二重袋の外側の袋

アルミパウチ（窒素充填）



〈外装例〉

ファイバードラム

ポリドラム

缶

ボトル

カートンボックス

〈封緘例〉

〈ダメージ例〉

Photo. 1　原薬の包装形態

ドラムという形が一般的といえる．アルミパウチは，空気を遮断すべきもの，凝集しやすいもの，吸湿性のあるもの，遮光すべきもの，等で使われる．外装も，密封や遮光という条件では金属製のものが選ばれることもある．また，原薬メーカーにとっては充填のしやすさ，ユーザーである製造販売業者にとっては製剤製造時の投入のしやすさ，といったものが考慮される場合もある．

どの容器においても，万が一輸送中に開封された場合に痕跡が残るよう，Photo. 1 の封緘例のような封緘をしたり，キャップを開けたら元に戻せない工夫をしたりしている．

入れ目（包装単位）は，原薬メーカーが，ロットサイズの他，使われる製剤の処方量，販売先数，想定される 1 回あたりの出荷数量等を考慮して，残らず販売しやすい入れ目を設定する．製造販売業者から，製剤製造時の仕込み量に合わせた入れ目を設定して欲しいという要望が来るケースもある．なお，原薬メーカーによっては，通常の入れ目より細かい数量の注文に対し，小分け対応をしてくれる場合もある（小分け後の入れ目と包装形態は事前に取り決めておく必要がある）．

余談だが，製造される原薬の数量はロットごとに多少のブレがあり，必ずしも入れ目の整数倍にならず，入れ目に満たない原薬が端数として余る．端数は売れ残りがちであり，高価な原薬の場合は原薬メーカーのロスとなる．そのため，原薬メーカーにとって製造したロットを端数を含め丸々買ってもらうのは助かるため，買う側としては交渉材料になり得る．

2-2　原薬の輸送（輸入）

原薬は原薬メーカーで数個ずつパレットに載せられ，外部からのダメージや汚れを防ぐために全体を透明ビニールでグルグル巻きに（シュリンク）されたうえで輸送される．

原薬は，原薬メーカーから出荷された後，Fig. 3 の流れで飛行機もしくは船舶で日本に運ばれる．現地の運送業者，輸出業者，税関職員，空港／港湾の職員，航空会社の地上職員，船会社の職員，日本の空港／港湾の職員，運送会社の職員とドライバー，通関業者，税関職員，国内の運送業者等々，輸送の過程で多くの人が関わっていることが分かる．

海外からの輸送は，原薬の場合，船舶による海上

無断転載禁止

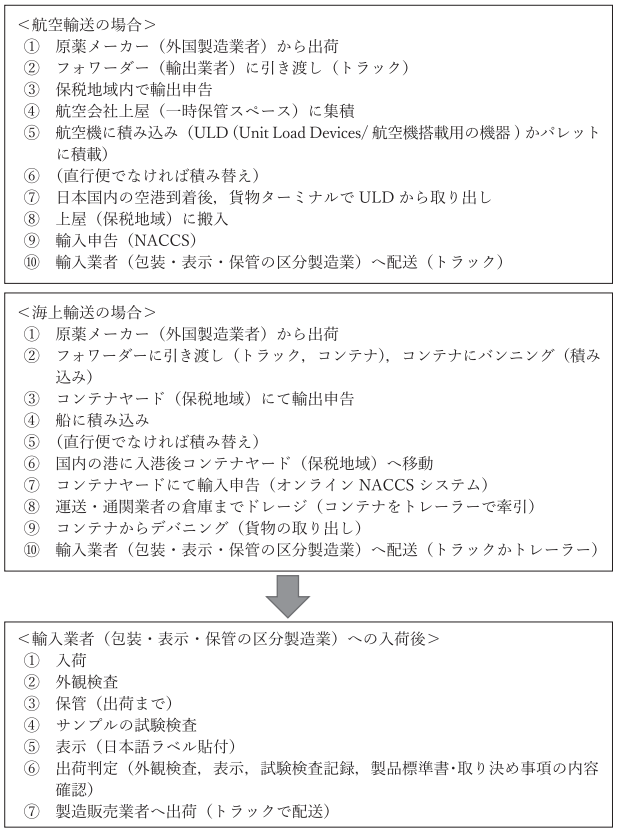


Fig. 3　原薬輸入の流れ

輸送ではなく貨物便・旅客便による航空輸送が大半である．一般的に 1 回の輸送が数十 kg から数百 kg（例えば原薬が 1 kg あれば 10 mg 錠を 10 万錠製造できるので，原薬はいわば高付加価値商品である）なので，輸送時間の短い航空輸送が適している．また，旅客機でも機体の下半分には貨物を 40～70t ほど積載できるし，貨物便よりもネットワークが充実しているので，旅客機で輸送されるケースは多い．

海上輸送の場合，貨物はコンテナに積まれる．コンテナはコンテナごと原薬メーカーから輸入業者までそのまま運べるというメリットがある．デメリットは，数量が少ないと割高になる（コンテナ 1 個チャーターするため，空きスペースが出来てしまう）こと，輸送時間の長さおよび温度管理の難しさだが，例えば中国からであれば 2，3 日あれば日本に着いてしまうので，1 回に輸送する数量によっては船便という選択肢もある．

なお，厳しい温度条件のある原薬，例えば 2℃－8℃ の冷蔵であれば，航空輸送・海上輸送ともに冷蔵コンテナで対応する．また，輸送中の実際の温度については，温度データロガーを原薬に同梱することで確認できる．

輸入業者は中身を抜き取ることが出来ず（小分けになるので製造業になってしまう），外観検査とサンプル評価を行う．サンプルは，原薬に同梱（添付）もしくは先行して送られてくる．サンプルが当該ロットを正しく代表していることは，原薬メーカーでのサンプリング手法を確認し，試験結果も原薬メーカーおよび製造販売業者（受入試験）の結果と差異がないことで確認している．サンプルは原薬に同梱されていれば輸送条件も原薬と同じといえるが，先行サンプルでは輸送ルートは同じでも厳密にいえば全く同じ条件ではない．しかし，よほど不安定な原薬でない限り影響は小さいと考えられる．先行サンプルの試験で不適判定となった場合，不良原薬が日本に入ってくる前に出荷を止められるというメリットもある．

外観検査では以下の点を確認する．輸入業者は原則，外装を開けることは出来ないため，外観検査となる（特別な理由があって開けた場合はその旨を連絡し記録する）．

①入れ目と数量が連絡通りか．
②包装形態が取り決め通りで輸送条件を満たしているか．
③外装ダメージはないか．ある場合，ダメージは中身に及んでいないか．
④外装が汚れていないか．外装の汚れで輸送途中での取り扱い（乱雑に取り扱われていた，一時保管の環境が悪い，等）が分かる．
⑤ラベルが間違っていないか（品目，数量，ロット番号等）．
⑥封緘が開けられていないか（取れていたり切れていれば，原薬メーカー出荷後に開封されていないことが保証できない）．

③で中身が無事なケースと④で水濡れ等でなければ受け入れられるが，それ以外は即返品対象となる．輸送の関係者にも，貨物の中身が医薬品でありデリケートな扱いが必要なことを理解してもらう必要がある．Photo. 1 のダメージ例は，ファイバードラムの載ったパレットをフォークリフトで移動させる際に誤ってドラムをフォークで刺したと思われるダメージ．輸送途中での移動や積み替えが多い輸入品は，国産品に比べ必然的にダメージを受ける可能性が高い．

無断転載禁止

3. 原薬の管理体制

3-1　全体像

原薬は Fig. 4 の通り管理されている．

法律上，市場に出荷された医薬品については製造販売業者が品質の全責任を負っているため，製造販売業者は承認書に記載された全ての製造所を管理しなければならない（製造販売業者が，製剤の製造工程の一部である原薬の製造を原薬メーカーに委託しているという考え方）．そのために品質の取り決め（GQP 契約）を締結し，定期的な監査によって管理状況を確認する．

図にはないが，原薬メーカーが粉砕工程や試験の一部を外部に委託しているケースもあり，それら製造に関わる者は全て管理の対象となる．なお，原薬メーカーの，外部委託企業や中間体・出発物質・副原料・溶媒等の調達先企業は，原薬メーカー品質保証部門が監査し承認した企業のみである．

承認審査では，不純物の挙動を学術的見地と試験の実測値から確認し，不純物の少ない製法や適切な工程内管理値と規格（限度値）が設定される．また，GMP 適合性調査により，製造所の品質保証体制が確認される．

なお，不純物や異物は以下のようにいろいろなところから混入する可能性があるため，承認取得後も常にその動向には注意し，問題が発生した場合に速やかに原因究明と対策を講じなければならない．

①出発物質，重要中間体，副原料，溶媒，触媒等の外部調達物に由来するもの

②製造工程中で反応や分解により生成されるもの（副生成物，類縁物質，分解生成物），機器の洗浄不足やメンテナンス不足あるいは空調等クリーンルームの問題で混入するもの

③製造後に経時変化や保管条件の問題で分解生成されるもの

3-2　管理の詳細

①輸入業者での事前確認

輸入業者は，原薬を製造販売業者に提案する前に，品質と安定供給について自社で確認する．原薬自体の品質の確認（原薬メーカーの分析表と，提供されたサンプルの自社評価）はもちろんのこと，原薬メーカーの状況について，例として Fig. 5 に挙げた項目を確認し，取引可能な会社かどうか判断する．

安定供給については，将来を想定すると Fig. 5 の③，⑤，⑥，⑪の情報だけでは不十分である．変更管理の連絡ミスによる製造実態と承認書の相違による供給停止を防ぐためには同⑦，⑨，⑫，⑬，⑭，⑮，⑯の確認が必要である．GMP 違反による供給停止を防ぐためには同⑦，⑧，⑭，⑮，⑰，⑱を確認すべきである．また，中央／地方政府や規制当局による国家政策・環境規制や薬事関連法規の突然の変更の影響を受けるかどうか，あるいはそもそも国家間の貿易が円滑に維持できるか（国交）といったことも同⑩，⑰として確認しておきたい．

どんなに品質が良くてもまずは承認が取得できなければ意味がないので，出発物質・中間体メーカー

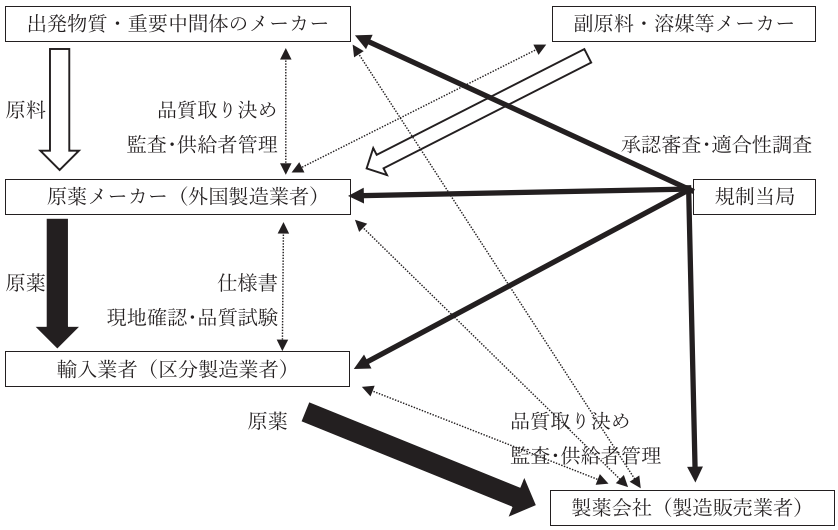


Fig. 4　原薬の管理体制

無断転載禁止

を含めて薬事対応が可能か（承認審査時に当局からの照会にきちんと対応出来るか，GMP に問題はないか）の確認も重要である（Fig. 5 の①，②，③，⑥，⑦，⑧，⑨，⑫，⑬）．

原薬の製造に関しても法令違反が発生しているが，Fig. 5 の⑱クオリティカルチャー（経営陣から現場までの，会社の品質に対する意識）の欠如が根本的な原因であると考えられる．

製造販売業者であれば，自社の製剤が患者さんに投与されるわけで「患者さんのため」という意識は当然持てるが，原薬や中間体・出発物質は言ってみれば化学製品というただの粉であり，上流工程に行けば行くほど患者さんから離れ，その意識を持ちにくくなる．上流工程の企業にも医薬品の原料を製造しているという意識と責任感を持ってもらわなければならないが，特に原薬は，有効成分としてそのまま患者さんの体に入るという意識を持って仕事をするべきだし，そのための教育訓練が必要となる．原薬も安全性が一番大事で，そのために品質の改善や GMP のレベルアップをしているわけで，クオリティカルチャーの醸成は必須である．もちろん，医薬品の安定供給の責任の一端を担っているという認識も必要である．製造される原薬の表面上の品質や価格だけが良くて取引が始まっても，クオリティカルチャーがしっかりと醸成されていないと長続きしない．また，現場がいくら頑張っても経営陣の理解がなければ会社としての対応が出来ないため，いわばコスト部門である品質管理・品質保証へのお金のかけ方（人材，設備等），研究開発部門（品質を向上させるための製造方法改善等），環境規制対応（排水・排気の浄化設備）への投資が十分なされているか，といったことに会社の方針が反映される．⑰は非常に重要な事項なので，これらの様々な情報から確認する．

Fig. 5 の項目のうち①～⑫は，原薬メーカーの窓口（通常は国際部門の営業担当者）と会って話すかメールでのやりとりでも確認できるが，⑬～⑱は現地を見て，製造現場，品質管理，品質保証の担当者と会って話をしないと分からない．輸入業者は，原薬を製造販売業者に提案する前に，これらの確認のために何度か現地を訪問する．

②原薬メーカーの選定

採用候補の原薬について，輸入業者は上述①の情報を製造販売業者に提供し，製造販売業者が行う確

No.	確認事項	内　容
①	品質	分析表およびサンプルにて評価
②	純度，粒度，結晶形の要求に対する対応	製造販売業者から要求があった場合対応可能か
③	製造方法	特許への抵触の有無，不純物が少なく価格競争力のある製法か，製造工程の一部を他社に委託していないか等
④	価格	現在だけでなく将来の薬価改定を見越して価格競争力を維持できるか
⑤	製造キャパシティと製造実績，他国への供給状況	将来にわたり日本市場に十分供給可能か
⑥	原料や中間体の調達先	安定供給が確保されているか，薬事対応可能か
⑦	日本企業との取引実績及び監査結果	日本の法制度への理解度と対応度合い
⑧	日本及び他国の規制当局の査察実績	GMP 遵守状況
⑨	日本及び他国でのマスターファイル(注) 登録状況	円滑なマスターファイル申請～照会対応及び登録後の変更管理が可能か
⑩	製造所の立地（上流の製造所含む）	カントリーリスク
⑪	経営状態，業歴	企業の永続性
⑫	メール等での問い合わせに対する対応	社内の連絡状況（特に製造，薬制，品質部門）は良好か
⑬	薬制部門の対応	承認審査の照会に対応可能か
⑭	品質部門の充実度	人数，知識，意識，社内での発言力
⑮	製造実態，製造現場の状況と設備投資	実際の製造方法の確認，清浄かつ整理整頓され十分な設備を有するか
⑯	研究開発部門の充実度	品質改善や収率アップ等への対応
⑰	環境規制対応（上流の製造所含む）	排水・排気の処理設備への投資と法令遵守状況
⑱	クオリティカルチャー	経営陣から現場まで，会社全体の品質に対する意識が醸成されているか

(注)　マスターファイル：原薬メーカーは，ノウハウが含まれる詳細な製造方法等を外部に開示せずマスターファイルとして登録可能．製造販売業者はマスターファイルを引用して製剤の承認を取得する．

Fig. 5　輸入業者による原薬メーカーとの取引開始前の確認項目（例）

無断転載禁止

認に協力する．承認前に，特に以下のような点が確認される．

・原薬の品質（特に不純物）（データとサンプル試験で確認）
・製造方法と製造現場，製造管理および品質保証の体制（書類と製造現場の現地確認）
・環境対応等の規制遵守状況
・経営陣から現場までの，会社の品質に対する意識（クオリティカルチャー）

③規制当局による承認審査

製剤の承認審査の中で原薬についても審査される．以下のように専門的な照会があるため，製造販売業者と輸入業者と原薬メーカーが協力して対応しなければならない．

・不純物の少ない原薬を安定して製造できる頑健な製造方法でないと承認されない
・特に有害物質（毒性・発がん性・遺伝毒性・催奇形性）を厳しく審査
・不純物が原料に入っていないか／取り除けるか，工程中で混入しないか／生成されないか，製造後の経時変化で生成されないか，といった不純物の挙動を把握し理論的に説明しなければならない
・有機合成に関する知見と試験による確認で，含まれ得る不純物を把握しているか
・反応や加熱により不純物が生成されるのを適切に工程内管理しているか
・不純物を減らすための製法の開発や中間体の選別を行うこともある
・不純物除去方法の検証と限度値の規格設定（試験方法の検証と設定を含む）
・製造後に不純物が分解生成されないか（長期安定性試験・加速試験）
・日本だけでなく生産国や他の輸出先国の規制をクリアしているか

④規制当局による GMP 適合性調査

承認前に規制当局による GMP 適合性調査に適合する必要がある．製造所の製造現場確認（プラントツアーといい，合成～充填の設備だけでなく原料・資材倉庫や製造用水製造設備，溶媒タンク，ユーティリティー等含め関係する全ての設備とその運用状況を確認）と文書（手順書や記録類や契約取り決め類の実物）の確認を実施する．現地に行かない書面調査という手法もあるが，同等の確認を行う．主に以下の点が確認される．

・承認書に記載された製造所が対象（輸入業者も対象）
・品質リスクマネジメントを活用した品質システムが構築されているか
・行われる全ての行為に整合性がとれている（改竄，誤魔化し，無記録等がないか），つまりデータの完全性（データインテグリティ）は確保されているか
・承認申請通りに製造および製造管理されているか
・製造管理，品質管理，品質保証体制の確認（外部の調達先の管理も含む）
・製造現場で不純物や異物が混入するリスクはあるか，バリデーション（プロセスバリデーション，洗浄バリデーション）の実施状況
・製造後の定期的長期安定性試験の実施状況
・保管中や輸送中に不純物が増加したり不純物や異物が混入したりするリスクはあるか
・教育訓練の実施状況
・規制当局は他国の規制当局とも情報交換し常に製造所の最新情報を集めている

なお，日本は PIC/S[脚注 1)] に加盟しており，GMP の実質的な国際標準である PIC/S-GMP を取り込んでいるため，適合となる製造所の GMP レベルは国際標準以上ということになる．現在，製造販売業者が自社製剤に使われる原薬の原産国を開示しているが，承認審査と GMP 適合性調査を通っている以上，品質に関して原産国がどこかということは関係ないと言える．

⑤品質の取り決め

製法変更や包装形態，保管輸送条件は不純物に影響を与え得るため，製造販売業者は製造業者と品質に関する取り決めを結ぶ．

・承認書記載の全ての製造業者が対象（粉砕や試験等の外部委託業者も含む）
・製造方法，規格，変更管理，包装，保管，輸送，監査，保存サンプル等を規定
・物質の特性（例えば吸湿性や，熱や光に対する安定性）により適切な包装形態，保管および輸送条

脚注 1) PIC/S：Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme（医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム）のことで，医薬品分野における国際的に調和された GMP 基準および査察当局の品質システムの開発・実施・保守を目的とした査察当局間の非公式な協力組織．

無断転載禁止

件を決める
・輸入業者と原薬メーカーも同様の仕様書を締結する

⑥原薬メーカーでの原薬製造時の確認
・GMP に則り全ての行為を記録し，後でトレース可能な状態にする
・原料受入試験，工程内管理，最終の品質試験で規格通りか都度確認
・出荷判定（製造記録に逸脱がないか，試験記録，品質取り決め内容等の確認後）

⑦輸入業者による輸入時の確認
・外観検査（入れ目と数量，包装形態，外装ダメージ・汚れ，ラベル，封緘）
・ロット毎のサンプル品質確認試験（自社か外部試験機関）
・外観検査結果と試験結果と品質取り決め内容を確認して出荷判定
・外観検査，試験結果で問題があった場合は原薬メーカーや輸送業者に原因究明を依頼

⑧製造販売業者での確認
・全ての包装単位からサンプルを抜き取り受入検査
・原薬に温度データロガーを同梱し，輸送時の実際の温度変化を定期的に確認

⑨販売後の確認

製造販売業者と輸入業者と原薬メーカーは，原薬の販売後も連絡を密にし，問題発生時の対応や，再発防止策・予防策を講じる必要がある．取り決め上，製造方法や設備を少しでも変更したい場合は原薬メーカーから輸入業者と製造販売業者に事前連絡が来る契約になっている．しかし実態は必ずしも漏れがないわけではなく，輸入業者は書面での確認の他，定期的に現地を訪問して確認したり，担当者と直接会う機会を増やして情報を取ったりしている．輸入業者と製造販売業者は以下のような対応を継続している．
・原薬の安定性モニタリングにより不純物の動きを確認（製法変更や逸脱が発生していないか）
・輸入業者や製造販売業者から不適等のクレーム連絡があった場合の原薬メーカーでの原因究明と対策
・監査時の指摘事項・推奨事項や年次照査等から原薬メーカーで CAPA（是正措置・予防措置）を実施
・継続的な情報収集（学術発表，他国での Warning Letter や健康被害情報）と不純物を減らすための製法や分析法の開発，中間体の調査
・製造方法や製造設備に変更がないことの定期的な確認

ここまで管理していても不純物や異物の問題は発生するものだが，中には以下のような原因で発生することがあり，別の対応が必要となる．
・故意や不正で承認通りの製造をしていないケース：
このケースでは規制当局による無通告調査や性悪説に立った調査手法が必要となる
・見逃しや今までなかった知見：
製造方法や分析方法の改善，情報収集が必要
・分析機器，分析技術の進化で今まで検出できなかったものが検出できるようになった：
分析方法の改善や，交叉汚染が原因であればその防止のための改善といった対応が必要

4．安定供給阻害要因と対応策

4-1　様々な安定供給阻害要因

ここまで見てきた原薬の製造方法（サプライチェーン含む）・管理方法・輸送方法の実態から，様々な安定供給リスクが潜んでいることが分かる．

①製造・サプライチェーンに関するリスク
・原料や資材（原薬の内外装の包装資材）が調達できなくても，全ての原料と資材は選ばれたサプライヤーと契約しており，また製造販売業者と取り決めて承認書に載っているものもあるため，すぐには変更できない．
・原薬メーカーやサプライヤーが GMP 違反となると，改善されるまで操業と出荷が停止される．
・原薬メーカーやサプライヤーが爆発等の事故を起こすと突然操業停止となる（特に死亡事故を起こした場合は操業停止が長期化する）．
・異物混入等の製造上の問題が解決できず長引くと，出荷できない，あるいは受入検査で不適合となる状態が続く．

②輸送に関するリスク
・海外の原薬メーカーから日本の輸入業者の倉庫に届くまで，前述の通り多くの関係者が介在しており，そのどこか１か所が欠けても日本に輸送できない．

③カントリーリスク
・国家的イベント（オリンピック，万博，サミット等）時に強制的に工場の操業を停止させられる，

無断転載禁止

あるいは物流の制限により原料や原薬を物理的に移動できなくされる．
・国家間の緊張が高まったり経済制裁が発動されたりすると，通関等の輸出入業務に影響が出る．
・医薬品の自国内の需要を満たすことを優先する，あるいは原薬よりも付加価値の高い製剤の輸出を振興する政策が発動されると原薬の輸出が制限される．
・環境規制等が準備期間もなく急に変更されると，すぐに対応できず，許可が下りるまで操業停止となる（対応できなければ廃業）．
・以下に中国で実際にあった例を挙げる．
—国家の環境・安全目標を達成するために国や省が工場や工業団地の数を減らす．
—工場もしくは工業団地の排水を行政がモニタリングし，汚染度が基準を上回ると排水バルブが当局によって閉じられ，即座に操業停止となる（工業団地の1社だけが問題でも団地ごと操業停止となる）．
—死亡者が発生した事故の場合，操業停止あるいは廃業を余儀なくされ，廃業に至らなくとも再稼働まで長期間を要する．
—危険物に対する国内移動および輸出の規制により物理的に原料を動かせなくなる．
—環境保護のため，工場を市の中心部から郊外へ強制移転させられる．
—集合住宅や高速道路・鉄道といったインフラ建設のために工場が強制移転させられる．

④その他のリスク

・原薬メーカーや中間体メーカーが他国の規制当局による査察で問題を指摘されると，予期せぬタイミングで操業停止となることがある．
・購入数量が少ないと，品目整理の対象となり終売か値上げかの選択を迫られることがある．
・世界中に供給している原薬でも，製法変更時に日本での薬事対応に負担感があり日本向けのみ終売されることがある．
・同製品を製造する他メーカーでの欠品により，ユーザーが原料確保に動き実際の需要以上の発注がなされ割当制になる（世界中で取り合いになる）．
・祝祭日等その国特有の事情で製造および物流が止まる期間がある．この時期（祝祭日等の前後を含めた期間）は，製造依頼も出荷も避けた方が良い．中国・韓国の旧正月，韓国の秋夕（お盆休みのようなもの），欧州のクリスマス（クリスマスを待たず12月20日過ぎから休みに入る），イスラム圏のラマダン等は特に考慮すべき．

なお，新型コロナウイルス対策（各国のロックダウンと国境封鎖）の影響が最初に表面化したのが物流であった．ドライバー不足と検問等の移動制限により，原薬メーカーから空港への原薬の移動に支障が出た．空港に着いても，空港職員も税関職員も殆ど出勤しておらず手続きが滞る．一番問題となったのが，国際航空便の減便である．人の移動制限のために旅客機がほぼ欠航となり，旅客機が担っていた貨物輸送力が失われた．航空会社は貨物便の増便等の対策も取ったが，輸送力を100％回復できるわけではないし運賃も高騰する．こうなると，貨物が空港に溜まり，ますます混乱する．原薬がせっかく空港まで運ばれても，フライトを取れないという事態になり，「原薬が現地にあるのに日本に運べない」状態になった．ロックダウンや移動制限が解除されれば問題は解消されるはずだが，一旦溜まってしまった貨物を少しずつ処理していくので影響は長引くと考えられる．

医薬関連産業は必需品としてロックダウン下でも操業を許されており，原薬メーカーも工場を稼働させていた（人手不足により稼働率は落ちる）が，手持ちの原料・資材で製造しており，どれか1つでも在庫が尽きれば製造が止まるという状況であった．原料を国外から調達していれば，入手はさらに難しくなる．ロックダウンと国境封鎖が続けば，次は稼働率低下や原料入手難により原薬の製造にも支障が出てくるであろう．

なお，ロックダウン下でも原薬工場の操業が許されるのは輸出を想定しているわけではなく，自国の国民向けの必需品だからである（もちろん，原薬メーカーは国外にも安定供給義務があるとの認識で輸出を続けてくれるが）．医薬品の輸出制限を発動した国があったが，このような非常時には，国家が自国民を守ることを優先するのは当然である．

また，この先も国境をまたぐ移動制限が続き輸入業者が原薬メーカーを訪問できなくなると，製造実態等，現地で確認すべき事項を確認することができず，新たな薬事上のリスクが発生する可能性もある．

無断転載禁止

4-2　安定供給確保策

残念ながら，これさえやれば安定供給を確保できる，という対策はない．もちろん，サプライチェーンの各段階で在庫を持つ，および複数購買する，という対策は非常に有効である．今回の新型コロナウイルス対策（各国のロックダウンと国境封鎖）の影響を受け，この有効性を改めて実感した．しかし，実際は個々の品目の購入数量等と原薬メーカーの事情を勘案して対策を決める必要がある．例えば使用量の多い原薬は，保管スペースの問題から，何ヶ月分もの在庫を持つのがむしろ難しい．また，使用量の少ない原薬を複数購買化すれば1社当たりの購入量は減るが，原薬メーカーからすれば数量にかかわらず薬事対応（変更管理や調査・監査対応等）の手間は同じなので負担感は増す．

そもそも，原薬メーカーを複数にしても中間体を同じメーカーから購入しているとリスクが残る．サプライチェーン全体を把握した上で，製造販売業者と輸入業者と原薬メーカーの3者が協議して最適な方策を取るしかない．

安定供給義務を原薬メーカーに一方的に要求するのではなく，安定的に購入するという配慮も必要だとも感じる．

原薬メーカーは中間体等の重要な原料の調達先はなるべく複数にしているが，原料によってはサプライヤーが世界で1社しかないというものもある．色々な要因で現在のサプライチェーンが完成しているので，簡単には変えられない．前述の安定供給阻害要因の中で，「①製造・サプライチェーンに関するするリスク」を減らすためには，長い目でみれば品質と遵法を意識するクオリティカルチャーの醸成が必要であろう．

「②輸送に関するリスク」については，代替策を用意しておくしかない．

「③カントリーリスク」や「④その他のリスク」については，個々の企業で対応出来ないことが殆どであるが，日頃の情報収集で早めの対策が打てることもある．規制や欠品は必ず他所に波及していくので，情報収集は重要である．

また，サプライチェーンの問題を解決するために最終的には製造方法や製造場所の変更という薬事対応が必要になる．これらの変更には時間を要するが，審査を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構では様々な相談制度を用意したり，例えば東日本大震災のような緊急時の柔軟な対応をしたりしてくれるが，これも非常に有効である．

いずれにせよ，原薬のサプライチェーンは原薬メーカーや中間体メーカーが品質と安定供給確保を考慮して現在の形になっているので，それ以外の事情ですぐに変更するのは難しいのが現実であり，どうしても上述のようないわば対症療法にならざるを得ない．しかし，原薬メーカー，輸入業者，製造販売業者，規制当局が早くから連携すれば，多くの問題に対処できると考えている．

中期的には，サプライチェーンの見直しや製造業の国内回帰の流れで，国内製造という選択肢が増えると期待される．厚生労働省が2020年度補正予算に計上した原薬等の国内生産設備への補助や，経済産業省が計上したサプライチェーン見直しに向けた補助金等により，いよいよ実現が近づいている感がある．

おわりに

医薬品の安定供給に関し，欠品となる医薬品の製造販売業者だけでなく，広く関係者を巻き込んで対応しようという動きが活発になってきた．今年（2020年）は，3月27日に厚生労働省が第1回の「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」を開催し，原薬から医療現場までの幅広い関係者が集まって議論した．日本製薬団体連合会は4月13日付で，2月7日にまとめた「医療用医薬品供給調整スキーム」に関する特別運用ルールを加盟団体に通知した．原薬の安定供給については本稿で説明したように様々な阻害要因があり，原薬メーカーだけでは対応できないものも多いため，この動きは心強く，輸入業者として積極的に協力していきたい．

新型コロナウイルス感染症の世界的流行を受け，医薬品の輸出を規制する国があったが，緊急時にはどの国も自国民優先になることを痛感した．折しも4月23日に，外国為替及び外国貿易法（外為法）の規制対象に医薬品と医療機器をコア業種として加える告示改正があった．安全保障に直結すると判断されたわけだが，輸入原薬の確保も安全保障上重要なのではないかと感じている．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

無断転載禁止

〔一　般　論　文〕

バイオシミラー導入への取り組みと薬剤費削減効果

Effort to Introduce Biosimilars and the Effect of Drug Cost Reduction

関屋 裕史*[a]，緒方 豊[b]，梶原 隆広[c]，鮫島 浩[d]，原 博文[e]，池田 龍二[a]

Hiroshi Sekiya*[a], Yutaka Ogata[b], Takahiro Kajiwara[c], Hiroshi Sameshima[d], Hirofumi Hara[e], Ryuji Ikeda[a]

[a]宮崎大学医学部附属病院薬剤部，[b]株式会社アステム，[c]鴻池メディカル株式会社，[d]宮崎大学医学部附属病院病院長，[e]宮崎大学医学部事務部

Received October 17, 2019
Accepted January 20, 2020

Summary：The advancement of medical technology, resolution of the drug lag, and rapid aging of the population have augmented healthcare expenditure, including drug expenses. Therefore, the proper management of drug use and expenses is a critical issue. Recently, biosimilars (BSs) are considered useful for standardization of and economic benefits on healthcare. This time, we made efforts to introduce BSs of filgrastim, infliximab, and rituximab. Filgrastim was completely switched to BSs, and for infliximab and rituximab, BSs and the original biopharmaceuticals were used in parallel. The effect of introducing BSs was evaluated based on the amount used and the reduction in costs due to the contribution of the difference in drug prices. Evaluation was conducted from 3 months before to 3 months after the introduction of the BSs. As a result, the amount of filgrastim used and the concerned expenses after the complete switch to BSs decreased compared to those before the switch, whereas the amount of other G-CSF formulations used increased. As for infliximab and rituximab, the use of BSs was left to the doctor's discretion (at will) and BSs were only rarely used. However, the introduction of BSs continued to progress through enhanced in-hospital governance by the hospital executives, and the cooperation of on-site doctors and pharmacists. The final reduction in drug costs contributed by the difference in drug prices amounted to 23,087,297 yen for the 3 months after the introduction of BSs. The use of BSs can reduce drug expenses, and it is therefore essential to establish a system concerning the use before the introduction of BSs and to continue monitoring after their introduction.

Key words：healthcare expenditure, drug costs, generic drugs, biosimilars

要旨：医療の高度化，ドラッグ・ラグの解消，超高齢化社会により，薬剤費を含む医療費は増加している．そのため，薬剤管理と薬剤費の適正化は重要である．近年，バイオシミラー（BS）が医療の標準化や医療経済効果に有用であるとされている．そこで今回，フィルグラスチム，インフリキシマブ，リツキシマブのBSの導入に取り組んだ．フィルグラスチムは完全切替えとし，インフリキシマブとリツキシマブは並行導入とした．BSの導入効果は，導入前後3ヵ月間の使用本数と薬価差による薬剤費の削減額で評価した．結果，フィルグラスチムの完全切替え後の使用本数と薬剤費は，切替え前と比較して減少し，他のG-CSF製剤の使用本数が増加した．一方，医師の判断（任意）でBSが導入されたインフリキシマブとリツキシマブは，BSがほとんど使用されなかった．しかし，病院執行部による院内ガバナンスの強化および現場の医師，薬剤師の協力により，BSの導入が推進された．結果，BS導入後3ヵ月間の薬価差による薬剤費削減効果は，23,087,297円となった．BSの活用は，薬剤費削減効果を得られるが，導入前の体制構築と導入後のモニタリングが重要と考える．

キーワード：医療費，薬剤費，後発医薬品，バイオシミラー

緒　　言

医療の高度化，ドラッグ・ラグの解消，新しい作用機序を有する医薬品の上市，超高齢化社会等の要因により，薬剤費を含む医療費は増加傾向にある．

* 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200
TEL：0985-85-1512　FAX：0985-85-4626
E-mail: hiroshi_sekiya@med.miyazaki-u.ac.jp

無断転載禁止

2016年度の医療費は41.3兆円[1]となっており，その中で薬剤費は9.37兆円を占めている[2]．そのため，国民皆保険制度を維持するためには，費用対効果に優れた薬物療法と医療を展開し，医療費をコントロールしていく必要がある．宮崎大学医学部附属病院（以下，当院）は，632床，29診療科からなる特定機能病院であり，診断群分類別包括評価（DPC/PDPS：Diagnosis procedure combination / Per diem payment system）[3]対象病院となっている．2014年4月より，医薬品SPD（Supply processing & distribution）を病院管轄で導入し，薬剤の在庫管理の適正化とトレーサビリティの確保[4]，業務効率化[5]に努めている．しかし，高価な薬剤の使用が増加しており，在庫管理の徹底だけでは，薬剤費のマネージメントは困難な状況であった．そこで，医薬品SPDが薬剤購入費や使用状況等をまとめた資料を毎月作成し，月次報告書（Fig. 1）として当院の管理課と薬剤部へ提出する体制を整備した．薬剤部では月次報告書のデータを分析し，診療報酬等への対策を立案，実践してきた．2014年10月からは，電子カルテと連携した医薬品在庫管理システムの情報を基に，シミュレーションを活用した後発医薬品（Generic drug：以下，GE）の導入を開始し，2019年4月よりGE使用体制加算1を算定している．

しかしながら，薬剤費の総額に占めるGE導入による削減額の割合は，毎月約2.0%から3.0%程度であり，GEへ切替え可能な先発品目数にも限りが出てきた．また，診療報酬では，経営上の有益性が得られない先行バイオ医薬品に対する検討が院内で進められていた．近年，先行バイオ医薬品と品質，安全性，有効性において同質性／同等性を有しているバイオシミラー（Biosimilar：以下，BS）が，医療の標準化や医療経済効果[6,7]に有用であることが報告されている．

そこで，病院の方針として，2018年6月にフィルグラスチム（75 μg, 150 μg, 300 μgの3規格），インフリキシマブ100 mg，リツキシマブ（100 mg, 500 mgの2規格）の入院・外来でのBS導入が決定された．フィルグラスチムは完全切替えとし，インフリキシマブとリツキシマブは先行バイオ医薬品のみが有する【効能・効果】（以下，適応）以外の患者には処方医の判断（以下，任意）でBSの使用を推進する並行導入から開始した．これらBSの製品別の発売開始からの推移や切替えの実態の報告[8]はあるが，BS導入における施設での使用本数の変動や薬剤費削減効果を示した報告は少ない．そこで，フィルグラスチムとインフリキシマブ，リツキシマブのBS導入前後の使用本数と薬剤費を比較し，

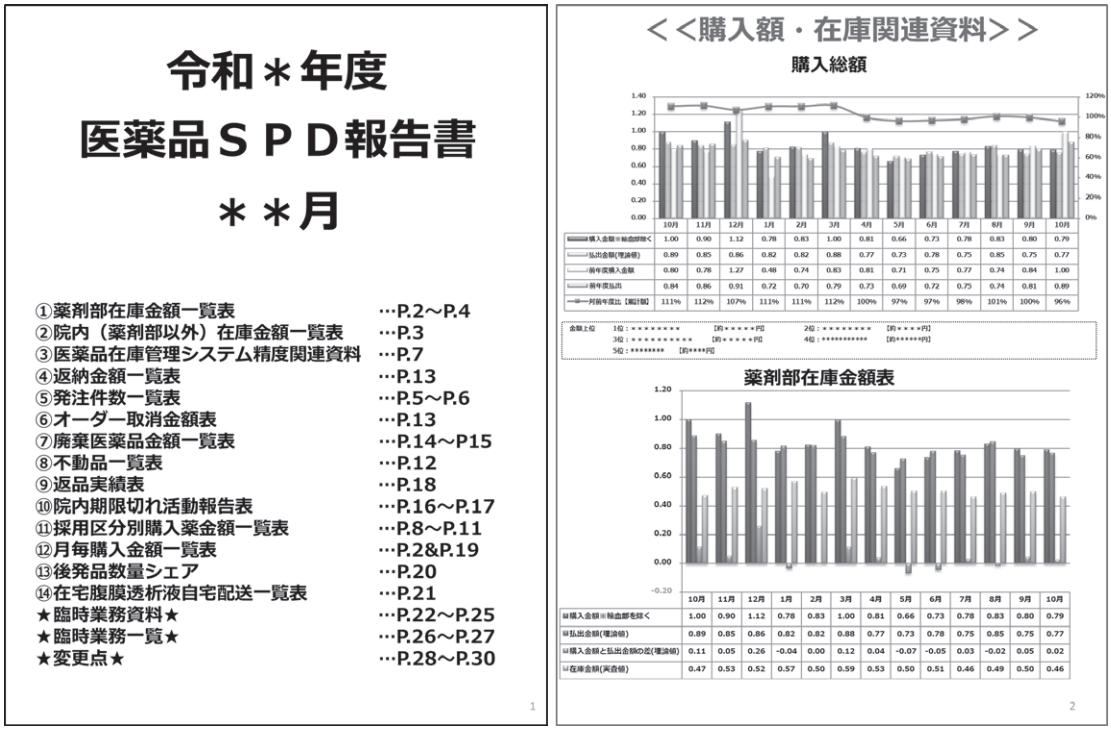


Fig.1　月次報告書イメージ（過去1年分の推移をモニタリング）

無断転載禁止

BS導入体制の在り方と薬剤費削減効果を検討したので報告する.

方　法

1. 情報収集と薬価

電子カルテと連携した医薬品在庫管理システムと富士通の診療データウェアハウス *HOPE/DWH-GX* を用いて，各薬剤の使用本数（実施本数），投与患者数，処方元の病棟または診療科を後方視的に情報収集した．薬剤価格は，社会保険薬価基準（2018年4月版）にある薬価[脚注1)]を用い，単位は円とした.

2. BSの導入方法

病院執行部の決定により，2018年6月27日から，フィルグラスチムは完全切替え，インフリキシマブとリツキシマブは任意による並行導入から開始した．インフリキシマブとリツキシマブの任意での並行導入は，先行バイオ医薬品のみが有する適応に対しては先行バイオ医薬品を処方し，その他の適応に対しては原則BSを処方することとした．しかし，インフリキシマブとリツキシマブでは，BSの使用がほとんど進まなかった．そのため，2018年10月22日に，先行バイオ医薬品のみが有する適応以外の処方については病院長の承認を得なければ先行バイオ医薬品が処方できない運用となり，BSの処方は電子カルテシステムを活用した適応ごとのレジメン管理体制の下で進められた．なお，レジメン管理以外での処方がシステム的に可能であったことから，注射処方箋に記載される先行バイオ医薬品名称の前に“【適応限定】”と表示し，調剤時に適応の確認漏れを防ぐ対策を講じた．また，調製・調剤を担当する薬剤部の製剤室・薬品管理室（注射調剤を実施する部署）では，調製前の事前チェック時・調剤時に，処方ごとに適応の確認を徹底した.

3. BSの導入効果の評価方法

BSの導入効果の主な評価は，1）導入前後の先行バイオ医薬品とBSの使用本数の比較，2）導入後のBS使用本数に先行バイオ医薬品とBSの薬価差を掛けた削減額の2項目とした.

4. G-CSF製剤のBS導入効果

フィルグラスチムは2018年6月27日の前後3ヵ月間で検証し，当院採用薬の他のG-CSF製剤であるペグフィルグラスチム皮下注3.6 mg，レノグラスチム（50 μg, 100 μg, 250 μgの3規格），ナルトグラスチム100 μgについても同期間で調査した．特にフィルグラスチムとレノグラスチムは，切替え前後3ヵ月間における処方元の病棟・診療科，投与患者数（重複有り）を調査した.

5. インフリキシマブのBS導入効果

インフリキシマブのBS導入効果は，2018年6月27日の前後3ヵ月間と2018年10月22日以降の3ヵ月間の3期間を比較した.

6. リツキシマブのBS導入効果

リツキシマブのBS導入効果は，2018年6月27日の前後3ヵ月間と2018年10月22日以降の3ヵ月間の3期間を比較した．また，各期間における投与患者数（重複有り）を調査した.

結　果

1. フィルグラスチムの完全切替えによるBS導入効果

切替え前後3ヵ月間の使用本数と薬剤費の結果は，Table 1に示す．切替え後3ヵ月間の全体の使用本数は，切替え前の36.6%（179本）となった．切替え後3ヵ月間のBS使用本数と先行バイオ医薬品とBSの薬価差によるフィルグラスチムの薬剤費削減効果は，フィルグラスチム75 μgが346,700円，フィルグラスチム150 μgが343,760円，フィルグラスチム300 μgが0円となり，合計は690,460円であった．一方，当院採用G-CSF製剤の切替え前後3ヵ月間の使用本数と薬剤費の結果は，Table 2に示す．切替え後，レノグラスチムは，全体の使用本数が約1.5倍に増加した．切替え前後3ヵ月間における病棟・診療科ごとのフィルグラスチムとレノグラスチムの使用本数を調査した結果，一病棟（一診療科）が全体の約7割を占めていた（Fig. 2A, 2B）．また，投与患者数は，完全切替え前後で87人と78人であり，レノグラスチム投与患者率は37.9%から85.9%へ増加していた（Fig. 2C）．なお，使用本数が7割を占めていた病棟での切替え前後でのフィルグラスチムとレノグラスチムの使用本数の比率は，43 : 57と1 :

脚注1)　適応・用法付 薬効別薬価基準 保険薬事典 Plus^{+} −プラス−．平成30年4月版．薬業研究会編．東京：じほう；2018.

無断転載禁止

Table 1　フィルグラスチムの完全切替え前後 3 ヵ月間の使用本数と薬剤費の比較

			切替え前 3 ヵ月間		切替え後 3 ヵ月間	
フィルグラスチム	規格(μg)	薬価(円)	使用本数(本)	合計金額(円)	使用本数(本)	合計金額(円)
先行バイオ医薬品	75	7,536	192	1,446,912	29	218,544
	150	15,091	184	2,776,744	6	90,546
	300	18,580	113	2,099,540	4	74,320
バイオシミラー	75	4,069	0	0	100	406,900
	150	6,497	0	0	40	259,880
	300	10,163	0	0	0	0
合　計			489	6,323,196	179	1,050,190

※ 6 月 27 日切替え開始，切替え後 3 ヵ月間において在庫消尽のため先行バイオ医薬品の使用あり

Table 2　フィルグラスチムの完全切替え前後 3 ヵ月間の当院採用 G-CSF 製剤使用本数と薬剤費の比較

		切替え前 3 ヵ月		切替え後 3 ヵ月	
当院採用 G-CSF 製剤	薬価(円)	使用本数(本)	合計金額(円)	使用本数(本)	合計金額(円)
フィルグラスチムシリンジ 75μg	7,536	192	1,446,912	29	218,544
フィルグラスチムシリンジ 150μg	15,091	184	2,776,744	6	90,546
フィルグラスチムシリンジ M300μg	18,580	113	2,099,540	4	74,320
フィルグラスチム BS 注 75μg シリンジ	4,069	0	0	100	406,900
フィルグラスチム BS 注 150μg シリンジ	6,497	0	0	40	259,880
フィルグラスチム BS 注 300μg シリンジ	10,163	0	0	0	0
ペグフィルグラスチム皮下注 3.6 mg	106,660	101	10,772,660	62	6,612,920
レノグラスチム注 50μg	4,079	47	191,713	65	265,135
レノグラスチム注 100μg	7,388	374	2,763,112	551	4,070,788
レノグラスチム注 250μg	18,197	75	1,364,775	147	2,674,959
ナルトグラスチム注 100μg	13,044	20	260,880	0	0
合　計		1,106	21,676,336	1004	14,673,992
切替え前後 3 ヵ月間の G-CSF 製剤薬剤費の差額					7,002,344

99 であった．ペグフィルグラスチムの切替え前後の投与患者数は 34 人と 29 人であり，処方元の診療科は 4 診療科と 6 診療科であった（Fig. 2D）．

2. インフリキシマブとリツキシマブの任意での BS 導入効果

任意での並行導入前後 3 ヵ月間の使用本数と薬剤費の結果は，Table 3 と 4 に示す．インフリキシマブの並行導入後 3 ヵ月間の BS の使用本数は 6 本（0.7%）であり，並行導入後 3 ヵ月間の BS の使用本数と先行バイオ医薬品と BS の薬価差による薬剤費削減効果は 182,304 円であった．一方，リツキシマブの並行導入後 3 ヵ月間の BS の使用本数は 1 本であり，並行導入後 3 ヵ月間の BS 使用本数と先行バイオ医薬品と BS の薬価差による薬剤費削減効果は 47,357 円であった．

3. インフリキシマブとリツキシマブの病院執行部による適応ごとの BS 導入効果

病院長命（以下，病院執行部）による適応ごと

無断転載禁止

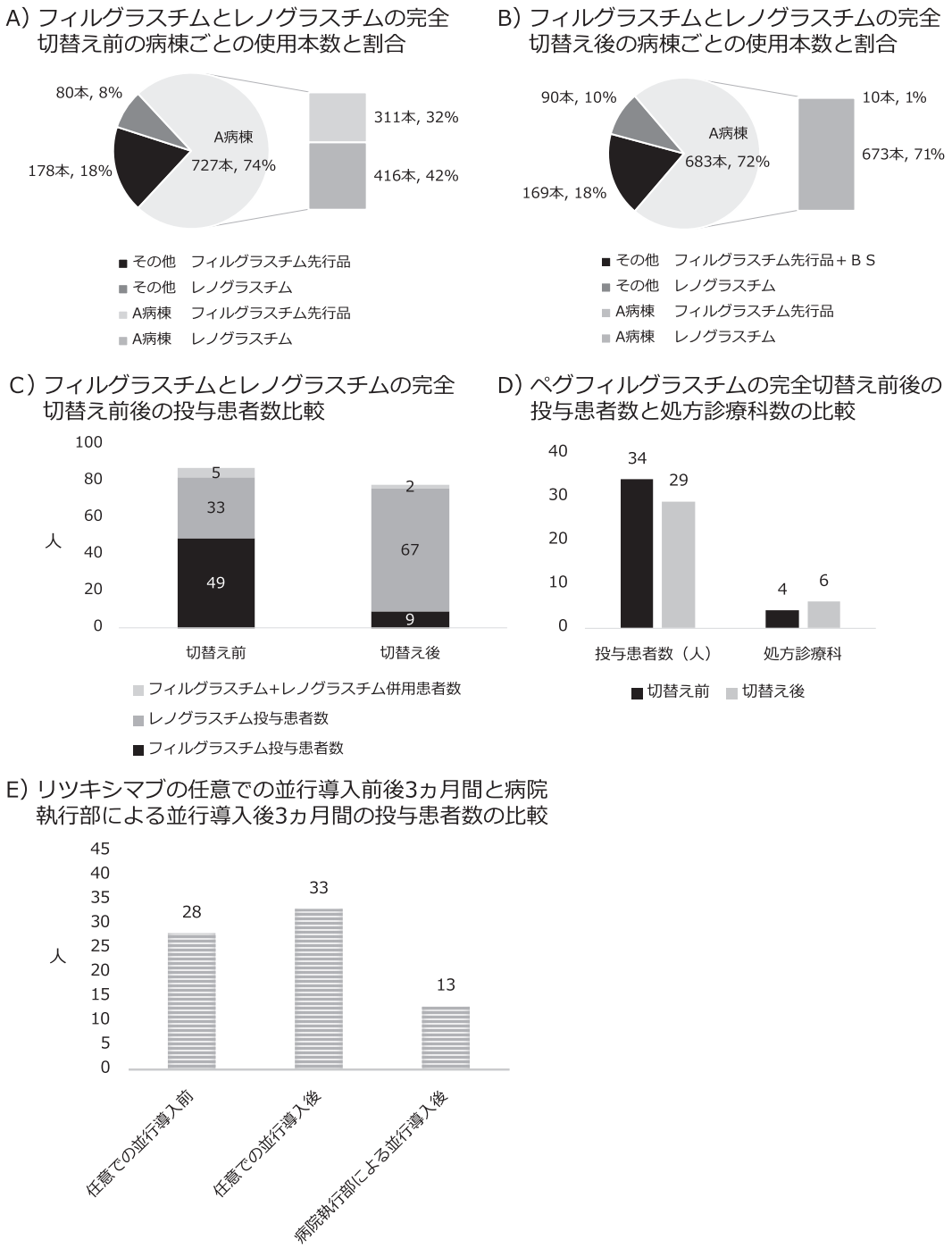


Fig.2　BS 導入による薬剤使用本数と投与患者数

Table３　インフリキシマブの並行導入前後３ヵ月間の使用本数と薬剤費の比較

		任意での並行導入前３ヵ月間		任意での並行導入後３ヵ月間		病院執行部による並行導入後３ヵ月間	
インフリキシマブ	薬価(円)	使用本数(本)	合計金額(円)	使用本数(本)	合計金額(円)	使用本数(本)	合計金額(円)
先行バイオ医薬品	80,426	874	70,292,324	847	68,120,822	88	7,077,488
バイオシミラー	50,042	0	0	6	300,252	703	35,179,526
合　　計		874	70,292,324	853	68,421,074	791	42,257,014

※ 6 月 27 日任意での並行導入開始，10 月 22 日病院執行部による並行導入開始

無断転載禁止

Table 4　リツキシマブの並行導入前後３ヵ月間の使用本数と薬剤費の比較

			任意での並行導入前３ヵ月間		任意での並行導入後３ヵ月間		病院執行部による並行導入後３ヵ月間	
リツキシマブ	規格(mg)	薬価(円)	使用本数(本)	合計金額(円)	使用本数(本)	合計金額(円)	使用本数(本)	合計金額(円)
先行バイオ医薬品	100	32,212	69	2,222,628	101	3,253,412	0	0
	500	157,855	45	7,103,475	68	10,734,140	7	1,104,985
バイオシミラー	100	22,553	0	0	0	0	24	541,272
	500	110,498	0	0	1	110,498	17	1,878,466
合　　計			114	9,326,103	170	14,098,050	48	3,524,723

※6月27日任意での並行導入開始，10月22日病院執行部による並行導入開始

のBS並行導入後3ヵ月間の使用本数と薬剤費の結果は，Table 3と4に示す．インフリキシマブの病院執行部によるBS並行導入後3ヵ月間の使用本数は703本（88.9%）であり，病院執行部による並行導入後3ヵ月間のBSの使用本数による先行バイオ医薬品とBSの薬価差で得られた薬剤費削減額は21,359,952円であった．一方，リツキシマブの病院執行部によるBS並行導入後3ヵ月間のBSの使用本数は41本（85.4%）であり，病院執行部によるBS並行導入後3ヵ月間のBS使用本数による先行バイオ医薬品とBSの薬価差による薬剤費削減効果はリツキシマブ100 mgが231,816円，リツキシマブ500 mgが805,069円となり，合計は1,036,885円であった．リツキシマブの投与患者数は，任意での並行導入前3ヵ月間が28人，任意での並行導入後3ヵ月間が33人，病院執行部切替え後3ヵ月間で13人と減少していた（Fig. 2E）．

考　　察

上市されるバイオ医薬品[9]は年々増加しており，医療費増加の原因の一つとなっている[10]．2018年度の当院におけるバイオ医薬品の薬剤費（全て先行バイオ医薬品の薬価で算出した場合）は，薬剤費総額の約49.0%を占めていた．また，BS導入前には，院内のDPC/PDPS評価において経営上の有益性が得られない先行バイオ医薬品への対策が検討されていた．BSは先行バイオ医薬品の約7割の薬価[11]がついており，GEの先発医薬品の約4から5割の薬価と比較すると割高ではあるが，導入による薬剤費削減効果は大きい．しかし，エビデンスが少ない，公費医療費負担制度，BS使用のための院内システムや体制の未整備，GE使用体制加算への影響が小さくインセンティブに寄与しないこと[12]等が要因となり，BSの導入が進まない現状もある[13]．また，BSの導入時や切替え時の患者への説明や同意および副作用の説明は，医師の大きな負担となる．

フィルグラスチムの完全切替えでは，大きな問題もなくBSを導入することができた．しかし，レノグラスチムの全体の使用本数が，約1.5倍に増加した．主な要因としては，完全切替え前後3ヵ月間における病棟・診療科ごとのフィルグラスチムとレノグラスチムの使用本数を調査した結果より，使用本数の最も多い一病棟（一診療科）がフィルグラスチムからレノグラスチムへシフトしたことが挙げられる．この期間において，レノグラスチムのみ承認されている「免疫抑制療法（腎移植）に伴う好中球減少症」での使用は，確認できなかった．また，完全切替え前後3ヵ月間のフィルグラスチム300 μgとレノグラスチム250 μgの投与患者数は，完全切替え後の方が切替え前の約7割に減少していた．完全切替え前後3ヵ月間の投与患者の約9割は，造血幹細胞移植時の好中球増加・造血幹細胞の末梢血中への動員が目的であった．なお，完全切替え前では投与患者の6割にフィルグラスチムが使用されていたが，完全切替え後は全ての患者にレノグラスチムが使用されていた．完全切替え後にレノグラスチムの使用率が伸びた該当病棟（診療科）は，移植にも関与しており，移植関連以外のがん化学療法にもレノグラスチムを使用していた．

ペグフィルグラスチムは，完全切替え後で投与患者数と使用本数の減少を認めた．しかし，短期間での変動であること，フィルグラスチムやレノグラスチムと適応が異なること，処方診療科が増えていることから，使用本数減少の要因としてBS導入の直

無断転載禁止

接的な影響はないと考える．ナルトグラスチムの使用本数の減少は，完全切替え前から使用本数が少なかったこと，2018年10月に製薬企業より販売中止が通知されたこと，BSの導入が実施されたことが要因と考え，完全切替え後は使用が認められなかった．また，完全切替え前に使用していた患者は，完全切替え後にレノグラスチムが使用されていた．

この結果から，診療科や医師のBSに対する抵抗感や不安が，使用実績に反映することが示された．特に，完全切替えの場合は，採用薬で代替え薬となる先行バイオ医薬品へ処方がシフトすることがわかった．仮に，シフトした先行バイオ医薬品の薬価が切替えたBSよりも高価な場合は，期待した薬剤費削減効果は得られず，損失にも繋がることが予測され，注意が必要である．今回の場合は，他施設で経済性とエビデンスに基づいた薬剤選択において第2選択薬に設定されている先行バイオ医薬品[14]であるレノグラスチムへシフトしたことにより，適正使用を維持でき，一定の薬剤費削減効果を得ることができた．

今後の対策としては，①診療科・医師・患者へアンケート等を実施し，BS使用に対する意見を事前に把握した後に導入する，②先行バイオ医薬品の同種同効薬の把握と使用本数を導入前に調査し，予めパス等を作成しシステムにより処方を調整する，③BS導入時の情報提供や副作用モニタリングに関するチーム医療に薬剤師が参画する，④BS切替え前後の効果や副作用の評価を行える体制を整備するといった4項目を実施していくことが重要と考える．

一方，インフリキシマブのBSは，任意での並行導入後3ヵ月間で6本の使用に留まった．この期間において，BSの購入がほとんど確認できなかったことから，病院のミッションの進捗状況を把握するため，2018年の6月1日から8月31日までの3ヵ月間に処方された先行バイオ医薬品でBSへ切替え可能な使用本数を予備調査した．その結果，全体の92.0%がBSへ切替え可能であった．この結果も踏まえ，同年10月22日に病院執行部により，電子カルテ等のシステムを活用した適応ごとのBSの使用が推進された．病院執行部による適応に準じたBS並行導入後3ヵ月間のBS使用率は88.9%と高く，任意時の使用率0.7%から改善し，事前の予備調査の切替え率に近い値となった．以降，2019年10月時点においても，BSは安定して使用されている．このことから，院内のガバナンス強化によるBS導入は，任意[15]よりも薬剤費削減効果が得られることが示唆された．

また，リツキシマブのBSは，任意での並行導入後3ヵ月間で1本の使用に留まった．病院執行部によるBS並行導入後3ヵ月間の使用本数は，任意での並行導入前3ヵ月間と比較して42.1%（48本）に減少した．投与患者数は，任意での並行導入前3ヵ月間で28人，任意での並行導入後3ヵ月間で33人，病院執行部による並行導入後3ヵ月間で13人と減少が認められた．同効薬では，2018年8月末にオビヌツズマブが本院採用薬となり，2018年9月から2019年1月の期間に10本使用されていた．病院執行部によるBS並行導入後の使用本数の減少は，投与患者数の減少と他剤への一部切替えの影響を受けていることがわかった．

フィルグラスチムの完全切替え後とインフリキシマブ，リツキシマブの病院執行部によるBS導入後3ヵ月間の使用本数と先行バイオ医薬品とBSの薬価差に基づいた薬剤費削減効果は，フィルグラスチムが690,460円，インフリキシマブが21,359,952円，リツキシマブが1,036,885円となり，合計は23,087,297円となった．しかし，薬価差だけで経済効果を評価しBSを推進することは，患者の不利益に繋がる恐れがある．インフリキシマブでは，これまでの報告[16,17]にあるように，BS導入により，患者の自己負担額に逆転現象が生じ，負担増となる場合もある．実際に逆転する場合が当院でも認められ，医事課と診療科では，導入前に情報共有と検討・対策が取られた．

以上のことから，BSを導入する際は，患者・診療科・医師・医事課等への事前の情報提供と相談，院内ガバナンスの統率，薬剤師の介入，採用薬の把握，適応ごとのレジメン作成とシステム管理体制の構築，導入前後のモニタリングによる評価，院内における経済性とエビデンスに基づいた薬剤選択基準の作成[18]が重要と考える．また，インフリキシマブのBS導入では，BSへの切替えに同意した患者が，BSへ切替え後に臨床的に病態が悪化していないにも関わらず，先行品への再切替えを希望され，そのことが治療継続率や治療効果に対する主観に影響を与えることが報告されている．その原因は，BSに対する患者の不安や不信感，偏見の有無等が挙げられていた[19]．そのため，BS導入前には，多

無断転載禁止

職種で対応を議論し，情報共有や役割分担を行い，患者や医師が安心して治療や診療できる環境・体制を議論・構築しておくことが必要である．また，BS 使用実態下でのインサイトを調査した報告[20]では，BS の普及において，医師と薬剤師の役割は大きく，医療従事者間，医療従事者と患者とのコミュニケーションの重要性が述べられている．これらは，今後の課題であり，継続して検討していきたい．

一方，当院の GE 数量シェアは 85.0%以上を維持しており，次の BS 普及を検討・推進していく段階にある．本邦においては，2019 年 8 月に，持続型赤血球造血刺激因子製剤のダルベポエチンアルファのバイオセイムが，オーソライズド・ジェネリックとして上市されている．これにより，BS の使用促進が望まれるが，先行バイオ医薬品と同質にも関わらず，適応が全て外挿されていないことが問題である．医療機関において，電子カルテ等のシステムにより，適応ごとの管理はある程度可能となっているが，適応の不一致は業務を煩雑にするため，BS 導入の大きな障壁となる．国には，更なる BS 普及・推進のため，バイオセイムの適応は先行バイオ医薬品と揃えた上で上市することを期待したい．

今後，GE と同様に BS の普及が進むことが推察されるが，BS 導入においても PDCA（Plan：計画，Do：実行，Check：評価，Action：改善）サイクル等を活用しながら，継続的な評価と改善を図り，医療の質を担保していくことが重要である．その中で，薬剤師が，病院や地域のミッションを把握し，適切な時期に医薬品の動向をチェックし，情報共有に努め，コンサルティング力を発揮することは，医薬品の適正使用，病院戦略の実現，医療の標準化，医療経済効果への貢献に繋がると考える．医薬品 SPD 等の活用や医療制度・医療経済に理解を深め，最適な医療の在り方・進め方について，複合的に検討し，取り組んでいきたい．

謝辞

BS 普及推進にご協力いただきました当院の病院戦略係，病院物流係，医事課，医療情報係と医薬品 SPD の皆様に心より感謝申し上げます．

利益相反

本研究に関し，開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

1) 厚生労働省．プレスリリース「平成 28 年度 医療費の動向」．厚生労働省ウェブページ．https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000177606.pdf（参照 2019-10-03）．
2) 全国保険医団体連合会．膨張する医療費の要因は薬剤費にあり― 2000 年度～ 2015 年度における概算医療費と薬剤費の推移―．全国保険医団体連合会ウェブページ．https://hodanren.doc-net.or.jp/news/tyousa/181115_srh_med.pdf（参照 2019-09-30）．
3) 厚生労働省．平成 30 年度診療報酬改定の概要 DPC/PDPS．厚生労働省ウェブページ．https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000197983.pdf（参照 2019-09-29）．
4) 関屋裕史，緒方豊，梶原隆広ほか．クラスⅠ自主回収における医薬品 SPD のトレーサビリティ分析の効果．九州薬学会雑誌，2018；72：51-5.
5) 関屋裕史，緒方豊，梶原隆広ほか．医薬品 SPD を活用したタスク・シフティングの検討．九州薬学会雑誌，2019；73：61-5.
6) 藤本洋子．バイオシミラー：国内外の現状と神経疾患における展望．神経治療，2017；34：399-404.
7) Lino M, Yamamoto T. Efficacy and safety of biosimilar filgrastim for cord blood transplantation: A Single-Institution retrospective analysis. *Transplantation proceedings*, 2018; 50: 3804-10.
8) 後藤悌，土屋孝範，田邊康祐．リアルワールドデータを用いたバイオ医薬品を取り巻く環境とバイオシミラーの使用が薬剤費に与える影響に関する調査報告．医学と薬学，2019；76：193-207.
9) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部．承認されたバイオ医薬品．国立医薬品食品衛生研究所ウェブページ．http://www.nihs.go.jp/dbcb/approved_biologicals.html（参照 2019-9-29）
10) 赤羽宏友．日本と海外のバイオシミラー市場占有率．レギュラトリーサイエンス会誌，2018；8：35-43.
11) 厚生労働省．バイオ医薬品・バイオシミラーを正しく理解していただくために（医療関係者向け）．厚生労働省ウェブページ．https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496081.pdf（参照 2019-09-29）
12) 黒川達夫，南部静洋．バイオシミラー協議会：日本におけるバイオシミラーの使用状況と今後の課題．*Progress in Medicine*, 2018；38：281-4.
13) 坂巻弘之．バイオ医薬品産業の現状とバイオシミラー．臨床医薬，2018；34：670-85.
14) フォーミュラリー～エビデンスと経済性に基づいた薬剤選択～．フォーミュラリー編集委員会編．第 2 章フォーミュラリー実践編．東京：薬事日報社；2017. p.159-60.
15) 鎌田泉，豊島總．三宿病院におけるバイオ後続品使用状況―インフリキシマブ BS の症例が増えない理由―．ジェネリック研究，2017；11：49-55.

無断転載禁止

16）南部静洋. バイオシミラーの現状と課題. 臨床医薬, 2017；33：102-6.
17）丸山穂高，三宅真二，黒川達夫．患者負担から見たバイオシミラー使用における得失とその問題点の克服に向けた調査研究．医療薬学，2016；42：499-511.
18）青野浩直，八木達也，見野靖晃ほか．フォーミュラリーの考え方とその必要性：新薬およびジェネリック・バイオシミラーの適正使用を推進するために．日本病院薬剤師会雑誌，2018；54: 1113-6.
19）Scherlinger M, Germain V, Labadie C, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine*., 2018; 85: 561-7.
20）平野陽子，田邊康祐．バイオシミラーの使用実態下で得られたインサイト―医師および薬剤師向けアンケート調査―．*Progress in Medicine*, 2019；39：233-43.

無断転載禁止

〔短　　報〕

ロピニロール徐放錠の先発医薬品および後発医薬品における患者の使用性を考慮したPTPに関する比較検討

Comparative Study of Patient Usability of Brand-name and Generic Ropinirole Prolonged-release Tablets Related to PTP

秋山 滋男[*a]，毎田 千恵子[b]，宮本 悦子[c]

Shigeo Akiyama[*a], Chieko Maida[b], Etsuko Miyamoto[c]

[a]東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター，[b]北陸大学薬学部医療薬学講座，
[c]特定非営利活動法人健康・環境・教育の会アカンサス薬局

Received March 27, 2020
Accepted May 11, 2020

Summary：Ropinirole, a dopamine receptor agonist, is used to treat Parkinson's disease. The prolonged-release tablet of ropinirole has shown greater usability than the immediate-release tablet based on improved medication adherence. In this comparative study of the brand-name and generic prolonged-release tablets, the required push-through force and the thickness of the press-through packages (PTPs) were measured and evaluated. The required push-through force of the test products was measured using a digital force gauge. The height, opening width, and top surface area of the pocket portion of PTP, as well as any shape changes and the hardness of the tablets after they were pushed out were also measured. A questionnaire survey of healthy subjects (pharmacy students) regarding the breakability of the pocket cover of the PTP and the readability of the printed characters on the tablet and PTP was also conducted. The comparative study found that the two types of generic products required lower push-through force than the brand-name products, and that they showed differences in the structure of the PTPs, such as the material and height of the pocket portion. The generic products were also evaluated higher for usability, including the readability of the printed characters on PTPs and tablets, in the questionnaire by the healthy subjects. This study demonstrates the need for pharmacists to choose between brand-name and generic products after considering the push-through force of the PTP and the readability of the PTP and tablet. It is also important that pharmacists confirm whether patients are able to push out the tablets without problems when dispensing medicine in PTP packaging.

Key words：ropinirole, usability, press-through package (PTP), prolonged-release tablet, generic drug

要旨：パーキンソン病治療薬として使用されるドパミン受容体刺激薬ロピニロール徐放錠は，速放錠に比べ服薬アドヒアランスの向上の観点から有用性が高まっている．今回，この徐放錠の先発医薬品および後発医薬品を対象に，PTPからの錠剤の押し出し強度やPTPの厚さの測定を行い，比較検討した．試験対象製剤の押し出し力はデジタルフォースゲージにて測定した．さらに，PTPのポケット高，間口，天面の測定を行うとともに，押し出し時の錠剤の外観変化と錠剤の硬度を測定した．また，薬学生を対象にPTPからの錠剤の押し出しのし易さや，PTPおよび錠剤の印字の視認性に関するアンケート調査を行った．その押し出し強度の比較では，先発医薬品に比べ後発医薬品2種の方が押し出し強度は低かった．また，PTPの材質やPTPのポケット高などの構造に差異が認められた．健常人を対象としたPTPや錠剤の印字の視認性などの使用性の評価に関するアンケート結果では，後発医薬品の方が評価は高かった．本試験結果より，PTPから錠剤を押し出す際の強度やPTPや錠剤の視認性を考慮して，薬剤師は先発医薬品および後発医薬品の選択をすることが必要であると考えられる．そして，PTPで交付する場合には，薬剤師は患者がPTPから錠剤を問題なく取り出すことができることを確認する必要がある．

Key words：ロピニロール，使用性，PTP，徐放錠，後発医薬品

* 〒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

緒　言

パーキンソン病は振戦，運動緩慢，筋強剛，姿勢反射障害をはじめとする進行性の運動障害を特徴とする疾患であり，治療薬はドパミン製剤，ドパミン補助薬，非ドパミン製剤に大別される[1]．ドパミン製剤の1つであるL-DOPAは脳に取り込まれて代謝された後，脳内で欠乏しているドパミンに変換され神経伝達物資として利用される．ドパミン製剤の特徴として長期間服用することによるウェアリングオフ現象の出現やジスキネジアなどの運動合併症の出現，L-DOPAを服用しても薬効が現れないdelayed-on現象などの問題が認められている[2]．そのため，パーキンソン病の進行期には，ドパミン受容体刺激薬やドパミン補助薬などがドパミン製剤の補完を目的に使用される．

ドパミン受容体刺激薬の1つであるロピニロール錠は非麦角アルカロイドのドパミン受容体（D2）を選択的に刺激する薬剤であり，本邦では6番目のドパミンアゴニストとして2006年に速放性製剤が上市された．この薬剤は，早期の患者に対する単独治療での効果のほか，進行期にはレボドパ製剤との併用による有用性が示されている[3]．また，肝臓で代謝され排泄されることから腎機能の低下した患者にも用いることができる利点がある．本製剤は服用量を段階的に漸増するため，服用回数の増加に伴う服薬コンプライアンスの低下を招く可能性が考えられる[4, 5]．この速放性製剤のコンプライアンス改善および治療用量域への到達時間を短縮するなどの目的から，従来の速放性製剤に比べ簡便に漸増でき服薬回数も1日1回で服用する徐放性製剤が2012年に上市された．

ロピニロールの徐放性製剤の添付文書には，「副作用の観察を十分に行い，忍容性をみながら慎重に増量する」と記載されている[2]．初回1日1回2 mgから開始し，2週目に4 mg／日，以後経過観察しながら，必要に応じて2 mg／日ずつ1週間以上の間隔で増量するため，ロピニロール徐放性製剤の服用開始時は初回量として必ず2 mg錠を使用する．ロピニロールの徐放性製剤2 mgは現在，先発医薬品（以下先発品）の他に，後発医薬品（以下後発品）3社を含む計4社から発売されている．先発品のレキップ®CR錠は乳幼児の誤飲防止目的からプッシュスルータイプの特徴を有するPTP（Press Through Package，以下PTP）であるため[2]，患者からは錠剤を取り出しにくい，強い押し出し力が必要といった意見が聞かれる．

パーキンソン病患者は，一般に手指の障害を起こすことが知られている[6]．そのため，PTPから錠剤やカプセル剤を取り出すことが困難な場合が予想され，その結果，患者の服薬アドヒアランスに影響を及ぼす可能性が考えられる．著者らは先にプラミペキソール徐放錠について検討し，押し出し易さなど製剤間に差があることを明らかにするとともに薬剤交付時に薬剤師の適切な介入が必要であることを示した[7]．パーキンソン病の患者では，この手指の障害のほかに視覚障害を生じることが報告されている[8]．

本研究では，ロピニロールの徐放性製剤の先発品および後発品を対象に，患者自らがPTPを開封することを想定して押し出し強度の比較検討を行うとともに，PTPから押し出した際の形状変化や錠剤の硬度，PTPの材質などの構造について検討した．さらに，薬学生（健常人）を対象とし，PTPからの押し出しのし易さ，PTPの異なる切断方法による視認性や錠剤の印字の視認性に関するアンケート調査を行った．

方　法

1．試験製剤

先発品（A；レキップ®CR錠，Lot No.：MY7T，グラクソスミスクライン株式会社）および2019年4月時点で市販され，常時医薬品卸業者から購入可能であった後発品（B；沢井製薬株式会社，Lot No.：518503，C；東和薬品株式会社，Lot No.：B0027）を購入し使用した（Photo. 1a，Photo. 1b，Photo. 1c，Photo. 1d，Photo. 1e，Photo. 1f）．

2．試験製剤の物性

2.1．押し出し強度の測定

PTPからの押し出し強度は，デジタルフォースゲージ（ZTS100N，電動スタンドMX2-500N-L；株式会社イマダ）をセットし測定した．本装置は，取り付けた治具（直径5 mm）にかかる負荷を計測できる機器であり，PTPを14錠と2錠，1錠にそれぞれ切断した状態にして一般健常人のPTP開封速度に近いと思われる一定の速度（50 mm/min）で降下させ，PTPが破れて錠剤が見えた段階での荷重の最大値を押し出し強度（N）として測定した[7]．また，

無断転載禁止

A　　B　　C

Photo. 1a　各試験製剤　PTP 表面（14 錠）

A　　B　　C

Photo. 1b　各試験製剤　PTP 裏面（14 錠）

A　　B　　C

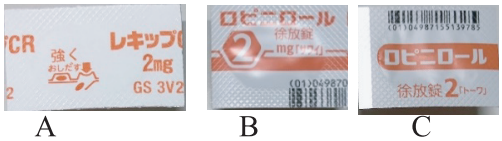
Photo. 1c　各試験製剤　PTP 表面（2 錠）

A　　B　　C

Photo. 1d　各試験製剤　PTP 裏面（2 錠）

A　　B　　C

Photo. 1e　各試験製剤　PTP 表面（1 錠）



A　　B　　C

Photo. 1f　各試験製剤　PTP 裏面（1 錠）

押し出し時の錠剤の形状変化を肉眼的に確認した．

2.2.　硬度の測定および錠剤の形状変化

本試験製剤を PTP から取り出した後，硬度（ロードセル型錠剤硬度計；岡田精工株式会社）を測定した．さらに，押し出し時の錠剤の形状変化を肉眼的に確認した．

2.3.　PTP の成形性，包装材料などの測定

PTP のポケット高，間口，天面の測定は測定投影機（PJ-H30，二次元データ処理装置 QM-Data200；株式会社ミツトヨ，川崎）を使用した．

3.　薬学生（健常人）を対象とした PTP からの錠剤の押し出し易さおよび PTP や錠剤の印字の視認性に関するアンケート調査

調査対象者は東京薬科大学薬学部および北陸大学薬学部在籍の学生 10 名（男性 5 名，女性 5 名；平均年齢 21 歳）とした．調査項目は錠剤の押し出しに関する 2 項目，PTP および錠剤印字の視認性に関する 3 項目とした（Fig. 1）．なお，錠剤の押し出しについては，利き手の親指で錠剤を押し出し，もう一方の手は PTP を支えるのみとし，PTP を 1 錠または 2 錠にそれぞれ切断した状態で各試験製剤を 3 錠取り出した後に「押し出しやすさ」，「押し出す際の力の大小」を 10 段階で数量化し評価した．「PTP や錠剤印字の視認性」については PTP を 14 錠と 2 錠，1 錠にそれぞれ切断した状態の PTP および取り出し後の錠剤の表面と裏面をそれぞれ 30 秒間目視した後，見易さの順位を所定の用紙へ記載するよう依頼した．見易い順に 1 位 3 点，2 位 2 点，3 位 1 点として数量化し合計点数で評価した．なお，本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年）」を遵守して実施し，東京薬科大学研究倫理委員会にて承認（承認番号：人医 -2019-016）を得て実施した．

無断転載禁止

1.　錠剤の押し出しについてのアンケート

「利き手」の親指で錠剤を押し出し，もう一方の手は PTP（包装シート）を支えるのみとして PTP から 5 錠を取り出した後に「押し出しやすさ」,「押し出す際の力の大小」を評価してください.

薬剤についてお答えください

錠剤の押し出しやすさ

押し出す際の力の大小

2.　PTP の見やすさについてのアンケート

- PTP の表側を 1 分間目視した後，見やすさの順位づけをしてください．製剤の番号（A，B，C）に○をしてください.

14 錠 PTP
1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）
2 錠 PTP
1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）
1 錠 PTP
1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）

- PTP の裏側を 1 分間目視した後，見やすさの順位づけをしてください．製剤の番号（A，B，C）に○をしてください.

14 錠 PTP
1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）
2 錠 PTP
1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）
1 錠 PTP
1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）

錠剤の刻印の見やすさについてのアンケート

- 取り出した錠剤を 1 分間目視した後，見やすさの順位づけをしてください．製剤の番号（A，B，C）に○をしてください.

1 位　製剤（A，B，C）
2 位　製剤（A，B，C）
3 位　製剤（A，B，C）

Fig. 1　アンケート項目

無断転載禁止

4. 統計解析

押し出し強度および押し出し易さについては Tukey test を使用し，それぞれの製剤の平均値を比較した．PTP や錠剤の印字の視認性については，それぞれの製剤の数量化した合計スコアを Wilcoxon signed-rank test によって解析した．なお，有意水準は危険率 P<0.05 とした．統計解析ソフトは JMP® Pro 13.2.1 を使用した．

結　果

1. フォースゲージによる押し出し強度の比較および押し出し時の形状変化

Fig. 2a，Fig. 2b，Fig. 2c に各試験製剤の押し出し強度（N）を示す．PTP からの押し出し強度は 14 錠，2 錠，1 錠ともに製剤 A が最も押し出し強度が高く，次いで，製剤 B，製剤 C の順であった．製剤 C は製剤 A，製剤 B と比較して有意に押し出し強度が低かった（Tukey test *P<0.05）．一方，すべての製剤において，押し出し時に破損やヒビなどの外観変化は認められなかった．

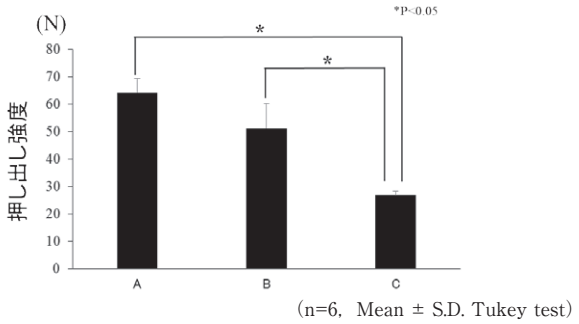


Fig. 2a　押し出し強度　PTP（14 錠）

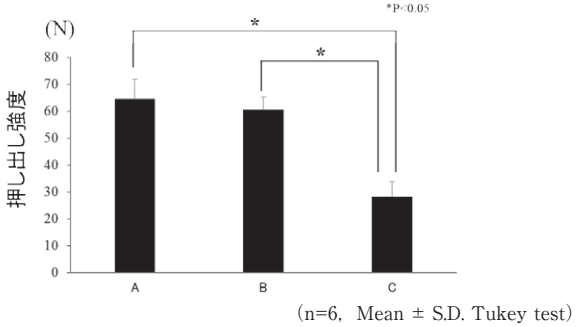


Fig. 2b　押し出し強度　PTP（2 錠）

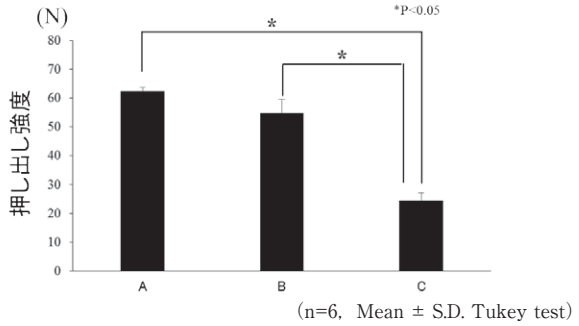


Fig. 2c　押し出し強度　PTP（1 錠）

2. 試験製剤の硬度の比較

各試験製剤の硬度の実測値を Table 1 に示す．いずれの製剤も押し出し時の硬度は 200 N（20 kgf）以上を示した．なお，製剤 B については，インタビューフォーム（以下 IF）掲載の数値 140 N（13.9 kgf）と比較し，極めて高い数値 290 N（30 kgf）を示した[9]．

3. PTP の材質および厚さの比較検討

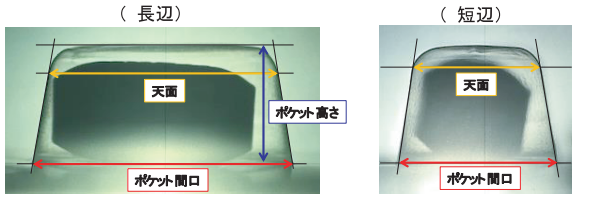
製剤 A はポリ塩化ビニル（PVC）／ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）の 2 層構造，製剤 B はポリ塩化ビニリデン（PVDC），製剤 C はポリプロピレン（PP）とそれぞれ単層構造であった．PTP の間口，天面，ポケット高の比較では，長辺のポケット間口および天面の長さが製剤 B，製剤 C に比べ製剤 A が長かった（Table 2）．ポケットの厚

Table 1　各試験製剤の硬度と変動係数，外観変化

薬剤	硬度(N)	変動係数(%)	外観変化
A	224.2. ± 30.6	13.6	なし
B	290.6 ± 12.3	4.2	なし
C	201.6 ± 21.5	10.7	なし

Mean ± S.D. (n=5)

Table 2　錠剤の特徴および PTP のポケットの構造



錠剤	A	B	C
長径(mm)	12.6	12.7	12.6
短径(mm)	6.9	6.9	6.9
厚さ(mm)	6.4	6.7	6.4
PTP	A	B	C
ポケット間口長辺(mm)	18.3	16.5	16.6
ポケット間口短辺(mm)	10.6	10.2	10.7
天面長辺(mm)	16.4	14.4	14.3
天面短辺(mm)	8.9	8.2	8.2
高さ(mm)	7.3	7.5	7.4

無断転載禁止

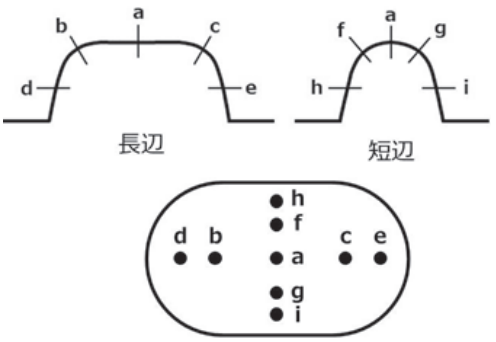
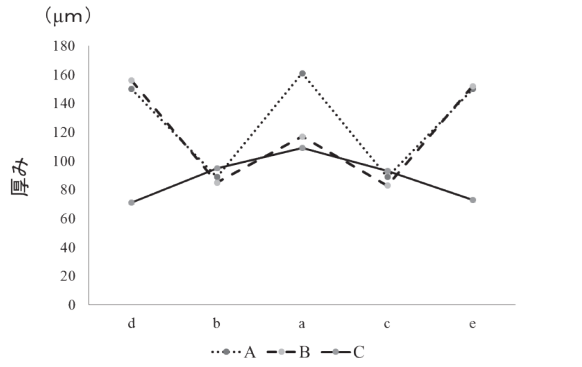
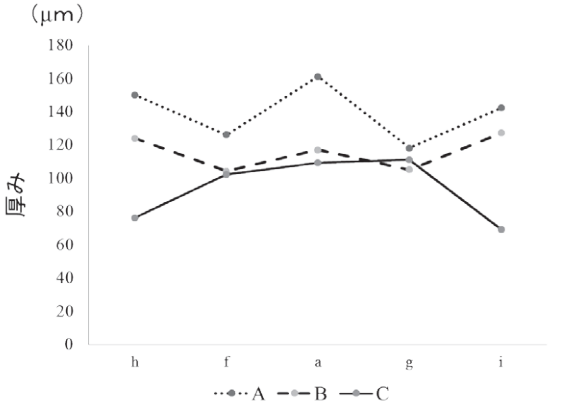


Fig. 3a　ポケット部位



（n=1）

Fig. 3b　ポケットの厚み分布（長辺）



（n=1）

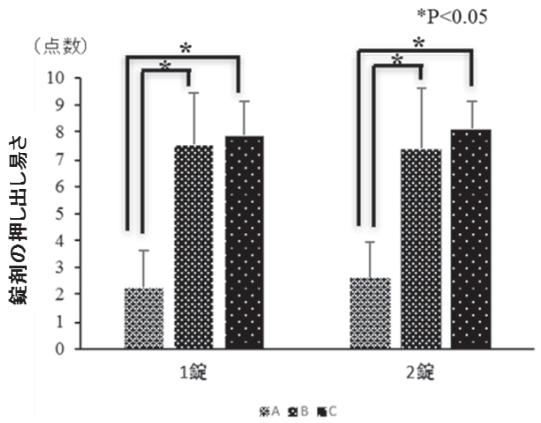
Fig. 3c　ポケットの厚み分布（短辺）

み分布の比較では，製剤 C が長辺，短辺ともに側面の部分の厚みが最も薄かった（Fig. 3a，Fig. 3b，Fig. 3c）.

4. 健常人を対象とした製剤の使用性に関するアンケート調査

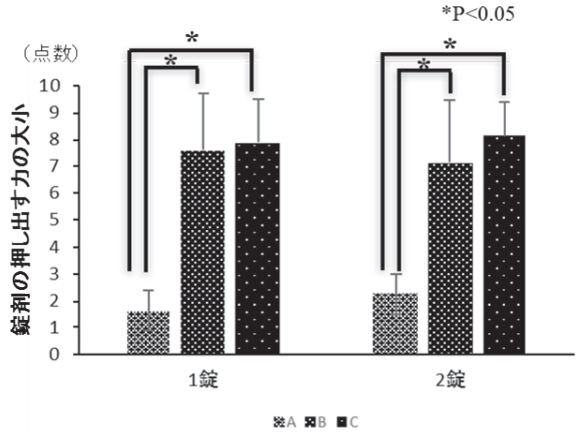
4.1. 健常人を対象とした各試験製剤の押し出し易さなどに関する調査

健常人のモデルとして 10 名の薬学生を対象に各試験製剤の押し出し易さ等を検討し数量化した.



（*P<0.05：A vs B. C）（n=10，Mean ± S.D. Tukey test）

Fig. 4a　錠剤の押し出し易さ



（*P<0.05：A vs B. C）（n=10，Mean ± S.D. Tukey test）

Fig. 4b　押し出す際の力の大小

Fig. 4a，Fig. 4b に結果を示す.「押し出しやすさ」は 2 錠，1 錠の PTP ともに製剤 B，製剤 C が製剤 A と比較して有意に高い値を示した（Fig. 4a）. さらに，「押し出す際の力の大小」の比較においても，2 錠，1 錠の PTP ともに製剤 B，製剤 C が製剤 A と比較して有意に値が高かった（Fig. 4b）（Tukey test *P<0.05）.

4.2. 健常人を対象とした各試験製剤の PTP および錠剤印字に関する視認性の比較

各試験製剤の PTP デザインの視認性の比較では，14 錠の PTP の表面は，製剤 C と製剤 A は製剤 B と比較して有意に高い値を示した. 一方，14 錠の PTP 裏面では，製剤 A は製剤 B と比較して有意に高い値を示した. 2 錠の PTP の表面では製剤 C が製剤 A と比較して有意に高い値を示し，2 錠の PTP 裏面では製剤 A が製剤 B，製剤 C と比較して有意に高い値を示した. 1 錠の PTP の表面は製剤 B と製剤 C は製剤 A と比較して有意に高い値を示し，1

無断転載禁止

Table 3a　PTP の視認性（14 錠，2 錠，1 錠）

PTP	薬剤	表面	裏面
14 錠	A	18*	22*
	B	8*	11*
	C	20*	15
		*P<0.05：C,A vs B	*P<0.05：A vs B
2 錠	A	8*	22*
	B	18	13*
	C	22*	12*
		*P<0.05：C vs A	*P<0.05：A vs B, C
1 錠	A	8*	22*
	B	21*	13*
	C	19*	17
		*P<0.05：B, C vs A	*P<0.05：A vs B

（n=10，Total score Wilcoxon signed-rank test）

Table 3b　錠剤の印字の視認性

A	12*
B	9*
C	24*
	*P<0.05：C vs A, B

(n=10，Total score Wilcoxon signed-rank test)

錠の PTP 裏面では製剤 A は製剤 B と比較して有意に高い値を示した．取り出し後の錠剤についての視認性の比較では，薬剤名表記のある製剤 C が有意に値が高かった（Table 3a，Table 3b）（Wilcoxon signed-rank test *P<0.05）．

考　察

厚生労働省は代替可能な低価格な医療用医薬品である後発品を医療機関が積極的に使用することを求めており，2017 年の閣議決定において 2020 年 9 月までに後発品の使用割合目標値を 80％としているが，未だ到達していないことから，2020 年 4 月の調剤報酬改定において「後発医薬品調剤体制加算」の見直し，「調剤基本料」の減算規定の基準拡大の一方，医療機関側には「一般名処方加算」が大きく見直されている．このような背景からも今後，後発品の比率が益々高くなると思われる．今回，我々は，患者の使用性を考慮して，先発品および後発品のロピニロール徐放錠 2 mg について，PTP の押し出し強度や材質についての物性の評価および健常人を対象とした PTP からの押し出し易さや PTP や錠剤の印字の視認性について比較検討を行った．

錠剤を押し出す際，いずれの試験製剤においても破損，ヒビなどの外観変化は認められず硬度も保持されていた．しかし，製剤 B においては，本試験結果における硬度の測定値と IF に記載されていた数値に大きな解離が認められたことから，承認申請時と市販後において，製剤の物性に関する試験結果に差異がある可能性があることが明らかとなった．

PTP の押し出し強度の比較では，14 錠，2 錠，1 錠全ての PTP において，製剤 C が製剤 A，製剤 B と比較して有意に押し出す力は小さかった．さらに，健常人を対象とした各試験製剤の押し出し易さなどのアンケート調査結果でも，2 錠および 1 錠に切断した PTP の場合，全ての被験者は製剤 A と比較して製剤 B，製剤 C が有意に押し出し易いという回答であった．これらの結果から，特に手指に障害のない健常人の場合には，製剤 C が最も押し出し易い製剤，すなわち押し出す力が少ない製剤であることが示唆された．

PTP のポケットの構造では，製剤 A が PTP のポケット間口，天面の長辺および短辺において最も長かった．錠剤の長径および短径の比較では，3 製剤ともほぼ同じであったことから，PTP のポケットの空間容量は製剤 A が最も広いことが推測された．PTP のポケットの厚み分布の比較においては，側面の部分（d，e，h，i）が厚い場合に座屈強度が高くなることから，製剤 A が最も座屈強度が高いことが示唆された．PTP の構造では製剤 A が PCTFE を使用した 2 層構造であるのに対して，製剤 B および製剤 C は単層であった．PCTFE は防湿効果を高める目的で使用されることから[10]，今回対象とした製剤 A は無包装状態においても安定性が示されているものの，より安定性を高める目的で PCTFE を使用した 2 層構造の仕様にしていると推測される．

これらの複合的な要因が押し出し強度や押し出し易さに関連していると考えられたが，本結果からは決定づけることはできなかった．今後，これらの項目について，他の PTP などを使用してさらなる検討が必要である．また，PTP は金型を使用して成形しており，Lot 番号によっては肩部（b，c，f，g）に僅かな差が生じる可能性がある．今回の試験では，全て同一 Lot 番号の製品を使用したため，今後，異なる Lot 番号の製品を使用した試験を行い，Lot 番号間の評価が必要であると考えている．

健常人を対象とした PTP や錠剤の印字の視認性

無断転載禁止

に関するアンケート調査の結果，異なるPTPの切断方法によって表面・裏面のそれぞれで差異が認められた．14錠のPTPでは表面が製剤C，次いで製剤Aが，裏面は製剤Aが視認性に優れている評価を得た．一方，2錠および1錠のPTPにおいて，製剤Aは裏面で視認性が高い評価であったものの，表面では最も低い評価であった．製剤Aは表面では端の部分のみに薬剤名の記載があることが理由として考えられる．これらの結果から，PTPで投薬する場合，14錠PTPの包装形態では製剤Aが適していると考える．

パーキンソン病患者の場合には一包化により患者に投薬する場合もあるが，PTPで投薬した場合，患者はPTPの表面と裏面の薬剤名を確認して服用することとなる．薬剤師および患者を対象とした調査で，「服用時におよそ20%がPTPの薬剤名を確認して服用する」と回答していることから[11]，製剤Bや製剤Cのように1錠ずつ切断した状態でPTP両面に薬剤名が表示されているピッチ印刷の方が服薬アドヒアランスを高めるうえで望ましいといえる．また，PTP裏面にはバーコード表示方法の差異が認められ，製剤Aは1箇所，製剤Bは4箇所，製剤Cは6箇所であった．医薬品の取り違え事故の防止およびトレーサビリティの確保などによりPTP一連に少なくとも1箇所の新バーコード表示を行うことが報告されているが[12]，製剤Cは製剤A，製剤Bに比べバーコード表示数が多いにも関わらず視認性の評価は低くはなかった．さらに，患者への適正な注意喚起情報である「かまずに飲んでください」との表記があることから，製薬企業は，薬剤師が投薬する場合や患者が服薬する際にPTPを切断することを考慮したPTPのデザインを工夫することが望まれる．

錠剤の印字の視認性の比較では，薬剤名の印字がされている製剤Cの評価が高かったことから，患者に分包での投薬をする場合，製剤Cが最も患者が認識および確認をし易い製剤であることが示唆された．患者がPTPから取り出した際の薬剤の確認のし易さの観点からも，錠剤に薬剤名が印字されていることが望ましいと考えられる．今回，アンケート調査の対象者が実際の患者ではなく学生であることや調査対象人数も10名であるため，今後はパーキンソン病患者を対象とした追加試験が必要であり，調査をする予定である．

結　語

本研究結果より，パーキンソン病患者がロピニロール徐放錠2 mgの先発品および後発品をPTPで服用する場合，PTPからの押し出し強度や押し出し易さ，さらにPTPの切断状況による視認性，錠剤の印字の視認性においても各製剤間で差が認められた．薬剤師がこれらの製剤をPTPの状態で患者に投薬する場合には，患者がPTPから錠剤を問題なく取り出すことができることを確認する必要があるほか，患者自らがPTPを切断して服用する場合を考慮して，適切な先発品および後発品を選択することが服薬アドヒアランスの点で重要である．そして，パーキンソン病患者の場合，病気の進行度によって手指機能の低下や視力低下を伴うことから，薬剤師が適時，患者の服薬状況を確認することが必須である．

利益相反の開示（COI）

本研究において開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

1） 日本神経学会監修．パーキンソン病診療ガイドライン2018．東京：医学書院；2018. p.46-9.
2） レキップCR® 錠インタビューフォーム．グラクソスミスクライン株式会社，2018年4月，第6版.
3） Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25: 858-66.
4） Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 1502-7.
5） Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004; 19: 513-7.
6） 岡野晴子，作田学．パーキンソン病の症候学―新しい視点　パーキンソン病における手指の変形．脳と神経，2006；58：763-69.
7） 秋山滋男，毎田千恵子，宮本悦子ほか．プラミペキソール徐放錠の先発・後発医薬品におけるPTP包装シートの使用性及び製剤特性の比較検討．薬学雑誌，2019；139：1185-93.
8） 鎌田泰彰，原直人，新井田孝裕ほか．光干渉断層計による網膜・脈絡膜の病態生理の検討　健常者とパーキンソン病の比較．自律神経．2018；55：136-40.
9） ロピニロール徐放錠2 mg/8 mg「サワイ」インタビューフォーム．沢井製薬株式会社, 2018年12月，第2版.
10） 岩津宇洸．PTP基礎講座　材料　PCTFEフィルム

無断転載禁止

の特徴とその価値．*PHARM TECH JAPAN*. 2018；34：895-9.
11）渕田昇吾，大東敏和，梶井節子ほか．PTP シートおよび錠剤の改良についての検討；アンケート調査結果．*Pharma Medica*. 2008；26：139-42.
12）「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項」の一部改正について．薬生安発 0830 第 1 号，平成 28 年 8 月 30 日.

無断転載禁止

情報BOX

医薬品原薬の安定供給体制確保についての要望書

令和 2 年 5 月 21 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 様

一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
代表理事　武藤 正樹

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大に伴い，罹患された患者の皆様に心からお見舞いを申し上げますとともに，感染の危険の最中，医療の最前線で奮闘されている医療従事者の皆様に厚く御礼申し上げます．

さて，ご存知の通り COVID-19 は，世界各国に甚大な被害をもたらしており，各国の都市封鎖等の措置による国際航空便の減少が続いております．これにより，医薬品のサプライチェーンにも甚大な影響が発現しつつあります．

現在わが国では，医薬品に用いる原薬の約 55％は海外から輸入しており，中でも中国，インドは，全世界への原薬・中間体の供給国として大きな比重を占めています．

その様な状況の中，インド政府では COVID-19 の感染拡大により，同年 5 月 17 日以降も都市封鎖等が実施されており，インドから日本への輸送手段が限られる中で，原薬・中間体輸出が極めて不安定な状況にあります．

インドからの原薬供給に関して，日本薬品貿易協会の調査によりますと，同協会会員 35 社からの回答だけでも 32 原薬，6 中間体，化学品 1 品目の輸入が止まっており（2020 年 4 月 17 日時点），今後，COVID-19 の終息が長引けば，欠品数は更に増大する事態が予測されます．

また，中国においては，一時，労働者不足による製造遅延，中国国内物流，税関等の停滞がありましたが，現在はかなり復旧しているとの情報を得ております．しかしながら中国は，今後，現在の新型コロナの第 2 波感染はもちろん，定期的に発現する未知のウイルスの発生源となる可能性が否定できず，さらに中国に対する米国をはじめ各国からの経済圧力も強まることが懸念されることから，原薬等の中長期的な安定供給に不安を持たざるを得ません．

医薬品は，生命を守るための必要不可欠な製品であり，その欠乏は，日本のみならず，全世界の医療に極めて甚大な影響をもたらすことは必定であります．

上記の情勢を鑑み，私共，一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は，ジェネリック医薬品のみならず，長期収載品，先発医薬品などの全ての医薬品の安定供給のために，短期的にはインドにおける原薬・中間体の製造と対外輸出による早急な安定供給再開の促進，中長期的には原薬・中間体の日本製造回帰と東南アジアにおける製造拠点の更なる確保によるリスク分散の実現に向けて，各関係各所にご尽力賜りますよう，ここに要望させていただきます．

註）インドからの原薬輸入（厚労省調査）
・粗製原薬では全体の 19.4％で中国について２位（金額）

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2020年6月

1. 投稿者の資格

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

2. 著作権

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

3. 論文の内容

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

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

3-1 具体的な分野の例

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

3-2 類別

本誌は主として，一般論文，短報，資料，総説を受け付ける．

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

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

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

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

3-5 書式

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

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

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

単行本

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

ウェブページ

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

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

4. 投稿手続き

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

5. 論文審査と採否

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

6. 論文掲載料

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

7. 別刷り

著者には発行時に該当するページのPDFファイルを付与する.
印刷した別刷を希望する場合は, 校正時に必要部数を申し込むこととし, 有料にて作成する.

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14巻第1号掲載分より適用する. なお, 投稿者は投稿時点における最新の投稿規定(学会ホームページ上に掲載しているもの)を必ず参照することとする.

別表　投稿類別ごとの取扱い

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

統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

試料

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

統計

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

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

2）群間の平均値の比較を行う際，

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

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

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べること.

2-d）3群以上の群間での比較では多重比較を用いること.

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

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

以上，推奨事項としてご考慮をお願いします.

Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

June 2020

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

7. Separate Off-Prints

The journal provides PDF file of relevant page to the author at the time of publication.

If the author wishes to obtain printed separate off-prints, the number of copies to be needed can be ordered at the time of proofreading, which is available for a fee.

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 14, 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.

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

ジェネリック製薬協会加盟の
原薬製造国情報の自主的公開

ジェネリック医薬品の一層の信頼性の確認のため、
GE薬協会員の33社が各社ホームページ上で
原薬製造国の公開を行っています。

NEW

ジェネリック医薬品ガイドブック
「知っ得!ジェネリック」の
ハローキティ版が登場!

WEBサイトからPDF形式で
ダウンロードしていただけます。
※B5版とA4版（るび付き）の2種類がございます。

GE薬協のWEBサイトでは、
ジェネリック医薬品に関する
様々な情報を公開しています。

【L610371】

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

ジェネリックで拓く、医療の未来。
https://www.jga.gr.jp GE薬協
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-4日本橋本町ビル7F

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

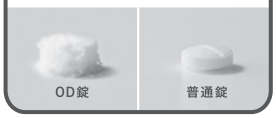
登録無料

Dr.ジェネリック
2020年4月作成

東和薬品は、ジェネリックに+αの価値を。

+α 飲みやすい

独自の「RACTAB技術」で
水なしでも飲みやすく、
扱いやすい硬さを実現。



ここが+α！

+α ニガくない

「マスキング技術」で
ニガみをコーティングし、お薬が
苦手な方にも飲みやすく。

+α 見分けやすい

分割しても何のお薬か見分け
やすい錠剤や、飲み間違いを
防ぐパッケージを採用。

+α 原薬からのこだわり

お薬の効き目のもととなる
原薬からこだわり、製品を
安定的にお届け。

+α 高い品質

光・熱・湿気による影響を
抑えて品質を保持するなど、
製品品質を高める研究を実施。

「せっかく後から出すのだから、もっといいお薬を目指したい。」
東和薬品は、その思いを大切に、新薬と同じ効き目であることはもちろん、
飲みやすさや見分けやすさ、品質にいたるまで、お薬に“+α”の価値を追求しています。

医薬品情報に関するお問い合わせは
東和薬品 学術部 DIセンター
医療関係者様用
24時間受付
フリーコール 0120-108-932
トーワ クスリニ

くすりのあしたを考える。
東和薬品

ジェネリック研究　第 14 巻　第 1 号

2020 年 6 月 10 日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**副委員長**：外山聡

委　員：池田俊也　石井明子　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