第 14 巻　第 2 号　2020 年 12 月 10 日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 14

Number 2　2020

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕
医薬品 GMP の変遷とそのチェック機能の有効性に関する考察
……蛭田 修

〔付　録〕
ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
ブデホル吸入粉末剤

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

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2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〕 西澤 健司 53

〔総 説〕

医薬品GMPの変遷とそのチェック機能の有効性に関する考察 蛭田 修 55

〔寄 稿〕

ジェネリック医薬品ポスト80%時代を見据えて
〜バイオシミラーに期待される役割〜 黒川 達夫，南部 静洋 68

局所皮膚適用製剤における生物学的同等性評価の現状と課題
―後発医薬品審査の現場から― 春日 美穂，栗林 亮佑 76

局所皮膚適用の軟膏製剤におけるジェネリック医薬品の有効性，安全性の現状と課題
―評価試験法の検討という立場から― 阿部 康弘 80

〔付 録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
ブデホル吸入粉末剤 86

投稿規定 96

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.14, No.2 2020

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 K.Nishizawa 53

〔Review Article〕

A Review of Changes in Pharmaceutical GMP and the Effectiveness of its Checking Function O.Hiruta 55

〔Contribution〕

Toward the Period after Achievement of a Generic Market Share of 80%
—Expected Role of Biosimilars— T.Kurokawa, Y.Nambu 68

Current Situation and Challenges of Bioequivalence Evaluations for Drug Products for Topical Cutaneous Administration: From a Generic Drug Review Officer's Perspective M.Kasuga, R.Kuribayashi 76

Current Situation and Challenges Regarding the Efficacy and Safety of Generic Topical Ointments: Various Approaches for Evaluating Bioequivalence Y.Abe 80

〔Addendum〕

Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products
BudeForu Dry Powder Inhaler 86

Rules for Contributions 96

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

巻 頭 言

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
第 15 回学術大会にあたって

このたび，日本ジェネリック医薬品･バイオシミラー学会第 15 回学術大会を，2021 年 6 月 19 日（土）～20 日（日）までの 2 日間，東京・大田区「大田区民ホール・アプリコ」にて開催させていただくことになりました．私をはじめ，大学，病院といたしましても大変名誉なことと思っており，会員の皆様，役員，関係者の方々に厚く御礼申し上げます．

少子高齢化が進む我が国では，2010 年頃を境に人口減少局面に入っており，65 歳以上の高齢者数は 2040 年頃まで引き続き増加していくことが予測されています．こうした人口構造の不可避的な変化に対応するため，医療体制の大幅な見直しが進められ，中でも医療の質を下げずに費用を抑制することが可能なジェネリック医薬品・バイオシミラーの使用促進は，中心となる政策であると考えます．

こうした社会情勢の中，近年ではフォーミュラリー（使用ガイド付き医薬品集）の活用などを含め，疾病領域ごとに最も有効で経済的な医薬品使用について広く議論されています．薬効別や疾病別の標準薬物治療の推進に加え，ジェネリック医薬品・バイオシミラーの有効活用，医薬品購入費の削減なども考慮した薬剤使用指針の作成は，今後もその必要性が高まっていくものと考えます．しかしながら，厚生労働省が公表している調剤医療費の動向（令和元年度）を見てみますと，薬効別の中でも後発医薬品割合が数量ベースで 50％を下回る疾病領域もあります．地域や病院・薬局の規模等により多少の差異はあるものの，現状シェアが低く，さらなる使用促進の必要な疾病領域においては，開発企業側では規制，特許，インフラ整備等の課題を解決する必要がありますが，医療現場では我が国独自の保険医療制度におけるインセンティブと，患者，医師の不安を払拭するための取り組み等が必要と思われます．

そこで，本学術大会では「ジェネリック医薬品・バイオシミラー製剤の明日を窺う―疾病領域ごとの展望―」をテーマに掲げ，様々な行政の動き，医薬品メーカーが持つ情報，および医療従事者が有する情報を共有し，さらなるジェネリック医薬品・バイオシミラーの使用促進に繋げたいと考えております．

ぜひとも多くの方々の積極的なご参加をお願い申し上げます．組織委員一同，心よりお待ちしております．

2020 年 12 月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 15 回学術大会
大会長　西　澤　健　司
（東邦大学医療センター大森病院薬剤部長）

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 12 月現在）

代表理事	武藤　正樹	社会福祉法人日本医療伝道会衣笠病院グループ相談役， よこすか地域包括ケア推進センター長
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，東京医療保健大学大学院臨床教授
	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	昭和大学特任教授・統括薬剤部長，昭和大学病院薬剤部長
	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

ジェネリック研究　2020；14：055–066

〔総　　説〕

医薬品 GMP の変遷とそのチェック機能の有効性に関する考察

A Review of Changes in Pharmaceutical GMP and the Effectiveness of its Checking Function

蛭田 修　Osamu Hiruta

熊本保健科学大学品質保証・精度管理学共同研究講座特命教授

Summary：While pharmaceutical companies are responsible for providing a supply of high-quality drugs in a stable manner, in recent years, cases of supply instability have continued to occur, for reasons such as product recalls of prescription drugs.
In this paper, the author reviews the effectiveness and problems of the checking function of GMP, based on deficiencies in manufacturing control and quality control that could actually occur at drug manufacturing sites, as well as the causes of recall cases, while considering the backgrounds of, and trends in rules and regulations concerning pharmaceutical GMP. While the checking function in GMP is properly effective for errors of omission, such as errors and misunderstandings in operation and testing, as well as for quality defects in products, it is not very effective for fraud, such as deliberate falsification and fabrication of records. Thus, it is also necessary to provide a checking function from a viewpoint that differs from existing GMP.

Key words：GMP, checking function, unstable supply, fraud

要旨：製薬企業には，高品質の医薬品を確実に，安定的に供給しなくてはならない使命がある一方，昨今，医療用医薬品の製品回収等に伴う供給不安の発生が続いている．
本稿では，医薬品 GMP に関する諸規則，規制の経緯及び動向を踏まえ，実際に医薬品の製造所で発生し得た製造管理，品質管理上の不備や回収事例の発生要因から，GMP におけるチェック機能の有効性と課題について考察した．GMP におけるチェック機能は，作業や試験のミスや勘違いなど不作為の誤りや製品の品質不良等には十分に機能を発揮できているものの，作為的な記録の改ざんや捏造などの不正行為にはその機能を発揮しにくく，従来の GMP の考え方とは別の視点でのチェック機能を付与する必要がある．

キーワード：GMP，チェック機能，供給不安，不正行為

はじめに

医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の第一条にはその目的として「この法律は，医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という．）の品質，有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行う」と規定されており，第一条の二には「国は，この法律の目的を達成するため，医薬品等の品質，有効性及び安全性の確保，これらの使用による保健衛生上の危害の発生及

* 〒 861-5598 熊本市北区和泉町 325
TEL & FAX：096-275-2118
E-mail：hiruta@kumamoto-hsu.ac.jp

［筆者略歴］

・学歴，学位
1980 年　3 月　筑波大学第二学群農林学類（生物化学工学専攻）卒業
1997 年　9 月　農学博士（筑波大学）

・職歴
2009 年　4 月　Meiji Seika ファルマ株式会社 信頼性保証推進部長
2012 年　6 月　同株式会社 品質保証部長
2014 年　4 月　東京医薬品工業協会 品質委員会委員長
2018 年　7 月　日本製薬団体連合会 品質委員会委員長
2020 年　10 月　熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座特命教授

無断転載禁止

び拡大の防止その他の必要な施策を策定し，及び実施しなければならない.」とされている．この責務は当然，医薬品を市場に提供する製薬企業にも当てはまり，患者さんの健康を守るため，製薬企業には，高品質の医薬品を確実にそして安定的に供給しなくてはならない使命がある.

一方，昨今，医療用医薬品の製品回収等に伴う供給不安の事案が後を絶たない．特に，GMP 違反など医薬品の製造管理，品質管理上の不備が原因となった場合，設備の改善や作業手順の見直し，再バリデーション，関連文書類の改定など，供給再開までに時間を要し，医療の現場に混乱をもたらすおそれがある．医薬品の安定供給の観点からは，このような不備はあってはならないことであり，製薬企業としてはこのような不備が生じないよう，日ごろから医薬品製造に関する技術の進歩や，それに伴った諸規制の動向に注目し，適切な製造管理や品質管理に努めなければならない.

本稿では，医薬品 GMP に関する諸規制の動向を踏まえ，ジェネリック医薬品に限定せず，広く医療用医薬品全般について，実際に医薬品の製造所で発生し得る製造管理，品質管理上の不備について検討し，その要因や課題について考察したい.

1．医薬品 GMP 及び関連法規類の変遷

GMP（Good Manufacturing Practice）の生い立ちから 2005 年の薬事法改正施行（2002 年公布，現「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」，以下，薬機法と略す）までの流れについては，川俣が本誌にて詳細に示しており[1]，本稿では 2000 年前後からの GMP に関連するトピックについて見ていきたい．2000 年以降の医薬品 GMP の変遷について Table 1 に示した.

1）品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの GMP への取り込み

FDA（米国食品医薬品局）は“cGMPs for the 21st Century Initiative”（21 世紀に向けた cGMP のイニシアチブ）[2] を 2002 年に提唱し，2004 年に正式に発刊した．FDA は本イニシアチブに関する取り組みの中で，限られた査察資源を効果的に活用するため，リスクベースドアプローチの考え方を提唱するとともに，本取り組みの一環として“Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations, 2006”[3] を発刊し，品質システムに関する考え方を示した．更にリスクベースド

Table 1　GMP 関連の 2000 年以降の変遷

年	海外	日本
2001		原薬 GMP のガイドライン（ICH Q7）通知
2002	US FDA cGMPs for the 21st Century Initiative 提唱	製造販売承認制度の導入（施行は 2005 年）
2005		GQP 省令施行 改正 GMP 施行（品目の製造販売許可要件） 製造販売承認書の記載整備
2006		品質リスクマネジメントに関するガイドライン（ICH Q9）通知
2010		医薬品品質システムに関するガイドライン（ICH Q10）
2012		PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について
2013		一部改正施行通知（6 つの GAP）
2014		日本が PIC/S に加盟
2016	WHO「Annex 5, WHO Technical Report Series 996, 2016」Guidance on good data and record management practices	一斉点検
2017	PIC/S GMP 改定（品質システムの取り込み）	三役留意事項通知
2018	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions	
	US FDA “Data Integrity and Compliance with Drug CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry”	
	PIC/S “Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments”（Draft3）	
2019		改正薬機法の公布
2021		GMP 省令改正予定

日本製薬団体連合会品質委員会編集，医薬品 GQP/GMP 解説 2017 年版（薬事日報社）一部改変

無断転載禁止

アプローチについては，業界とも協力して，GMPの運用にもこの考え方を取り入れた．

FDAはイニシアチブにおける国際協力の取り組みの中で，リスクベースの品質システムの国際的な構築をICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）に提案，ICHもそれに賛同し，ICH Q8（医薬品開発），ICH Q9（品質リスクマネジメント），ICH Q10（医薬品品質システム）がICHの場にて検討されることとなった[4]．検討の結果，ICH Q8は2009年8月，ICH Q9は2005年9月，ICH Q10は2008年6月にそれぞれステップ4に達し，日本においてもICH Q8は「製剤開発に関するガイドライン」として平成22（2010）年6月に，ICH Q9は「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」として平成18（2006）年9月に，ICH Q10は「医薬品品質システムに関するガイドライン」として平成22（2010）年2月に，ICH Q8は厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として，ICH Q9およびQ10は厚生労働省医薬食品局審査管理課長，同監視指導・麻薬対策課長通知として発出された．

更に，品質リスクマネジメントはPIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）GMPガイドAnnex20としてPIC/S GMPに取り込まれ，医薬品品質システムはPIC/S GMPの2017年改訂でPart 1の第一章にその考え方が織り込まれた．

日本においても2021年に予定されているGMP省令の改正で，品質リスクマネジメント，医薬品品質システムともに，その考え方がGMP省令に取り込まれ[5]，さらに強制力の強い規定になることが見込まれている．

2）PIC/S加盟に伴う6つのギャップの解消

2014年に日本の規制当局はPIC/Sに加盟を果たしたが，加盟申請にあたって，日本のGMPシステムとPIC/S GMPの相違について，官民が協力して詳細なギャップ分析が行われた[6]．その結果，先に述べた品質リスクマネジメントに加え，製品品質の照査，参考品等の保管，安定性モニタリング等の6つのギャップがあることが明らかとなった（Table 2）．

これらのギャップについては，2013年に発出された「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」（平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて，通知レベルではあるが日本のGMPに組み入れられ，更に，2021年に改正が予定されているGMP省令に取り込まれる見込みである．

Table 2　日本のGMPシステムとPIC/S GMPとの6つのギャップ

①リスクマネジメントの概念の取り込み
②製品品質の定期照査（年次レビュー等）の導入
③サプライヤー管理（原材料メーカーの管理）
④安定性モニタリング（オンゴーイングでの経時安定性）
⑤参考品（製品だけでなく原材料も保管）
⑥バリデーション基準の全面改訂（バリデーションマスタープラン，IQ/OQ/PQ，プロセスバリデーション，回顧的バリデーション等）

なお，2013年の時点では医薬品品質システムはPIC/S GMPにも含まれておらず，ギャップとはされなかったが，2017年のPIC/S GMPの改正で追加されたことから，前述のように2021年の改正GMP省令には，上記ギャップと合わせて取り込まれる見込みである．

3）記載整備による製造販売承認書の詳細化

2005年施行の改正薬事法によって，製造販売承認制度が導入され，医薬品製造の全面委託も可能となり，それまで製造業の許可要件であったGMP適合性は，新たに製造販売承認の要件とされた．

一方，この改正によって製造専用原薬は承認を要さない，とされたことに伴い，それまで原薬の承認事項であった製造方法や規格及び試験方法等については，最終製品たる製剤の承認書記載事項となった．これを受けて発出された「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により，承認申請書の製造方法欄については詳細な記載が求められることとなった．

なお，すでに承認を受けている医薬品についても，製造販売業者は，初回の製造販売業許可の更新までに，当該の製造販売承認書について上記通知で要求される記載内容に適合するように，承認書記載事項の整備に係る届出をすることとされ，すべての製造販売業者は既存医薬品の承認書の記載整備（製造方法欄の記載の詳細化）に取り組んだ経緯がある．

4）承認書一斉点検と三役留意事項通知

一般財団法人化学及血清療法研究所の事案を契

無断転載禁止

機として，2016 年に「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」（平成 28 年 1 月 19 日付薬生審査発 0119 第 1 号，厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）が発出され，厚生労働大臣による承認を得た全医薬品（32,466 品目）について，製造販売承認書どおり製造されているかの一斉点検が指示された．それを受け，医薬品製造販売業者（646 社）が，厚生労働大臣の承認を得た全医薬品（32,466 品目）について点検を実施した結果，医薬品の品質，安全性に影響を与えるような，一部変更申請が必要な相違はなかったものの，事後届出（軽微変更届出）が必要な相違は，479 社 22,297 品目（全品目の 69%）にあることがわかった[7]．

この結果や副作用の報告遅延の事案，別途実施した日本製薬団体連合会のアンケート調査の結果等を勘案して，「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について」（平成 29 年 6 月 26 日付薬生発 0626 第 3 号，厚生労働省医薬・生活衛生局長通知；以下，三役留意事項通知）が発出された．この通知の概要を Table 3 に示したが，本通知により，総括製造販売責任者の資格要件や責務，権限が明確化される（それまでは総括製造販売責任者の資格要件は特に明示されていなかった）とともに，製造販売三役体制の責務やコンプライアンス体制等が改めて明確化された．

Table 3 「三役留意事項通知」の概要

1 総括製造販売責任者に関する事項
(1)職位等
適切に職務上の位置付けを行うこと．
(2)総括製造販売責任者の経営会議等への参加
原則として総括製造販売責任者を経営会議等に直接出席させること．
(3)総括製造販売責任者の要件
第一種製造販売業にあっては，医薬品の製造販売業に係る薬事業務，開発業務，品質管理業務または安全確保業務に 3 年以上従事した者であること．
(4)三役会議等の開催
総括製造販売責任者は，三役会議の定期的な開催等を通じて，品質管理業務及び安全確保業務等の監督が円滑に行えるよう努めること．

2 三役体制に関する事項
(1)三役の指揮命令
組織内の三役の指揮命令が機能する社内体制の整備に努めること．
(2)三役の役割等の社内理解
三役の役割や権限を明確化し，社内に周知すること．

3 品質業務に関する事項
(1)製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応
定期的な人事異動，内部通報制度の整備，製造区域への入退室管理，定期的なコンプライアンス(法令遵守)研修及び医薬品品質システムの積極的な活用等．
(2)製造所への定期的監査

4 安全確保業務等に関する事項
(1)安全管理情報の収集の範囲等(業務手順書関係)
安全管理情報を収集しうる関係者からの報告，アンケート結果．
(2)営業所等の点検
安全管理統括部門等の職員を営業所等に直接訪問させること．

広島県健康福祉局薬務課．最近の医薬品関連業務の動向等について．平成 30 年度広島県医薬品等製造販売(製造)業管理者等講習会，平成 30 年 10 月 24 日

5）データインテグリティ問題

医薬品産業においてデータインテグリティ（DI）問題が注目されたのは，2007 年 3 月にアテネで開催された「第 31 回国際 GMP 会議」において，FDA PAI オフィスチーフの Edwin Rivera Martine 氏が「データインテグリティと不正―新たに迫りくる危機か？」と題した講演の中で，ORA（規制業務部）地方事務所が実施した 10 件の査察のうち 3 件に，試験データのバイアスのかかった改ざんや OOS（規格外）となったテスト結果の改ざんなどの事例を報告したのが，その発端と言われている．

FDA による製造所査察において，2013 年にインドの製造所に対して，DI 不備を理由として 6 件の Warning Letter を発出して以降増加傾向を示し，2016 年には中国に対して 14 件の Warning Letter が出されている（Table 4）[8]．この流れは米国だけでなくヨーロッパ当局による査察でも 2013 年以降，DI に関する指摘による Import Alert が増加傾向にある．

このような状況を受けて，FDA を始めとし，MHRA（英国医薬品医療製品規制庁），PIC/S, WHO 等，各極の規制当局では 2016 年から 2018 年にかけて，次々にデータインテグリティに関するガイドライン（PIC/S は 2020 年 10 月時点でドラフト ver.3）を発出し，データ完全性の確保に対する規制当局の考え方を明らかにしている．

また，日本の PMDA を含め，各極の査察当局もデータインテグリティ問題の発見に主眼を置いた査察手法を取りつつある．また Table 4 を見ると 2017 年以降もデータインテグリティに起因した Warning Letter は一定水準を保っているが，最近では，実際にデータの捏造や改ざんが行われていなくても，捏造や改ざんを容易に行うことができる環境が容認さ

無断転載禁止

Table 4　国ごとのデータインテグリティに関連した米 FDA 査察による Warning Letter の発出数の推移

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	計
中国	1	1	3	1			2	2	14	19	15	58
米国	1	2	1	1	1				7	15	8	36
インド	1	1		2		6	7	10	9	12	6	54
ヨーロッパ		1					1	2	6	3	1	14
ブラジル									3			3
日本	1								2	1	3	7
タイ								1				1
カナダ			1		1					2	1	5
メキシコ					2					1	1	4
UAE					1							1
ジャマイカ					1							1
韓国										2	4	6
シンガポール										1		1
オーストラリア											1	1
台湾											1	1
ドミニカ											1	1
合計	4	5	5	4	6	6	10	15	41	56	42	194

Barbara Unger: An analysis of 2018 FDA Warning Letters citing data integrity failures[8)]

れていること等も Warning Letter の対象となるなど，データインテグリティについては，指摘のクライテリアが厳格になりつつあることも一つの要因と考えられる．

2．製造所における品質問題

「はじめに」にて述べたように，品質問題に端を発した医薬品回収の場合，製造を再開するには，設備の改善や作業手順の見直し，再バリデーション，関連文書類の改定，従業員の教育訓練などが必要であり，そのための時間を要するため，供給不安や欠品の状態が長く続き，医療の現場に混乱をもたらすおそれがある．医薬品の安定供給を責務とする医薬品メーカーにとって絶対に避けなければならないことである．特に故意による不正は，個人的または組織的いずれにしても，当該企業の信用を失墜させ，製造の再開までには組織改革を含んだ，企業風土の抜本的な改善策が求められる．

Table 5 には，最近 10 年間に品質問題により行政指導を受けた事例の主なものを示した[9-14)]．原因を見ると，その多くが製造販売承認書と製造実態の相違によるものであった．行政指導が出されること自体，薬機法や GMP 省令から大きく逸脱したケースや，故意による不正行為に起因するケースが多いことから，このような結果になったものと推察されるが，何度も同じような事案が繰り返されることは，製薬関係の仕事に携わる者として，非常に心苦しい．

また Table 6 には，2014～2015 年度，及び 2018～2020 年度（前半）の医薬品の回収（クラスⅡ）について，原因別に分類した結果を示した．この表から見ると 2014, 2015 年度にくらべ 2018 年度以降では回収の総数が倍増しており，その原因は安定性モニタリングの結果による回収が大きく増加していることが主な要因であることがわかる．これは 2013 年に発出された「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」（平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて，安定性モニタリングが GMP に追加された効果と考えられる．安定性モニタリングは，医薬品の品質のチェックシステムの一つということができ，このことから，安定性モニタリングの GMP への追加は，医薬品の品質向上に大きく貢献していることが理解できる．

また，「承認内容と製造方法が相違」，及び「原薬・原料の規格外が判明」といった要因が増加していることも，一般財団法人化学及血清療法研究所の事案を契機として 2016 年に実施された一斉点検以降，承認書の記載事項と製造実態の相違に関する企業の自主的な調査が継続していることの成果といえよう．また「薬事手続きの不備」に分類した事例も，製造販売書に記載していない製造施設を利用し

無断転載禁止

Table 5　GMP 不順守等を原因とした行政指導事例（抜粋）

時期	企業	行政指導の要因
2010 年	大洋薬品工業	計量ミスにより，「ガスポート D 錠 20 mg」の 2 ロットの有効成分含量が，承認規格外のまま逸脱が判明することなく，市場へ出荷 出荷判定時試験には，他のロットのサンプルが意図的に品質部門に提出され，試験が行われた
2010 年	田辺三菱製薬	出荷試験の一部項目を実施せずに出荷
2013 年	日本製薬	医療用注射剤「アリナミン F5 注」のテスト用アンプルとして製造された「限度見本」を誤って包装出荷
2016 年	化学及血清療法研究所	承認書と異なる方法で血漿分画製剤を製造， 当局の査察に対して不正な製造記録を作って組織ぐるみで隠蔽
2016 年	日本ビーシージー製造	国への届出エリア外で BCG 菌を培養 承認書と異なる方法で製造
2017 年	山本化学工業	原薬等登録原簿（MF）と異なる製法で製造 製造指図書や出荷判定記録書を作成していない 立入検査において，事実と異なる製造記録を提示
2019 年	松浦薬業	承認内容と異なる製造方法で漢方製剤を製造（医療用 26 品目，一般用 91 品目，計 117 品目） 製造記録を偽造
2019 年	協和発酵バイオ	承認内容と異なる方法で医薬品原薬や添加剤など 18 品目を製造

Table 6　医薬品回収の原因分類の年度別推移

	2014 年度	2015 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度（9 月末まで）
参考品が承認規格外となった（収去を含む）	3	11	5	7	6
原薬・原料の規格外が判明	2	1	5	2	2
試験法に相違が判明	0	0	3	1	1
異物混入	7	5	5	11	3
安定性モニタリングの結果	0	0	16	28	**18**
長期安定性試験の結果	7	7	9	3	4
包装・表示に関する不備	6	4	18	11	4
承認内容と製造方法が相違	0	0	0	**5**	**3**
無菌保証が不完全（環境モニタリングの不備等）	0	0	0	1	**35**
薬事手続きの不備	1	0	5	2	0
記録類の不備	0	0	0	0	**9**
GMP に違反	0	2	1	0	0
原薬製造所の GMP 違反	2				
その他	3	1	5	3	2
合計	31	31	72	74	87

PMDA 及び厚労省 HP 回収情報よりクラスⅡで回収された医薬品のみ集計（検査薬も集計対象外）
回収概要数でカウント（一つの概要に複数品目の記載がある場合も 1 としてカウントした）

た等の内容であり，同様と考える．

また，表中に太字下線とした部分は，一部の企業（2019 年度は 1 社，2020 年度は 2 社）による大量の回収により，回収数が増大している．特に 2020 年に入って，2 つの製造所（N 社，K 社）にて発生した製品品質を保証できない事案によって，複数の製造販売業者による回収が立て続けに発生し，医療の現場や医薬品の流通ルートで混乱が生じている（Table 7）．PMDA のホームページからぞれぞれの回収概要を確認すると，N 社では回収の原因の多くが安定性モニタリングの結果からの回収であるが，

Table 7　2020 年度前半に生じた多品種回収

時期	企業	回収理由（回収概要及び会社発表資料より）
2020 年 4 月～	N 社	安定性モニタリングの純度試験，定量試験などで承認規格を満たしていなかった． 承認書に記載のない製造工程を行っていたことが判明． 回収対象は 9 月までに 23 成分 27 品目
2020 年 7 月～	K 社	環境モニタリングの一種である微粒子モニタリングで数値の操作が行われるようになり，同 8 月頃からは実際の測定も行わなくなった

無断転載禁止

一部の品目では承認書に記載のない製造工程を行っていたケースや，出荷試験の記録の欠落などが報告されている．一方，K社では，同社の発表によると「環境モニタリングの一種である微粒子モニタリングで数値の操作が行われるようになり，ある時期からは実際の測定も行わなくなった」とされている．

3. GMPにおけるチェック機能

行政指導や多品種の一斉回収等のようなことを繰り返さないためには，まずは原因を明らかにして，そのようなことが発生しないような仕組みを構築することが第一であろう．次に，起きてしまったら，これをいち早く発見し，是正や改善などの対応に結び付けることが必要である．また場合によっては規制当局にも報告し，指示を仰ぎながら対応を進めることが求められることもある．

それぞれの事案の発生原因はさまざまであり，詳細はそれぞれの事案に関する第三者委員会等からの報告書等[9-14]を参照していただきたい．

これらの事案が，なぜGMPシステムの中で発見され是正されてこないのか．本項ではGMPシステムにおけるチェック機能について検討する．

1）GMPにおけるチェックシステム

GMPシステムにおける記録類のライフサイクル及びそのチェックプロセスをFig. 1に示した．また，GMP等の各チェックプロセスにおける確認者，確認内容についてTable 8に一覧形式で取りまとめた．

製造記録や品質試験の記録について，まず記録すべきデータが生成される．これは製造記録でいえば，受け入れた原料の計量値や，製造中の各種パラメータの経時的推移，出来上がりの数量等，計器類に表示されたものが「生成されたデータ」であり，それを記録した製造記録等が一次記録となる．品質試験の場合も同様に，秤量器やpH測定器，分光光度計等に表示された値が「生成されたデータ」であり，それらを読み取って試験記録書等に記録したものが一次データとなる．なお最近の分析機器はプリンタを備えたものも多く，測定した際にプリントアウトされた記録は「生データ」となり，これを試験記録に書き写した記録が一次データである．これは製造記録でも同様であり，製造時の温度の推移がプリントされたり，カメラ検査機で検査結果がプリントアウトされたりした場合，これらが生データとなる．

生データは一次データのエビデンスとして，必ず保存しなければならない．またプリントアウトなどのエビテンスが残らない場合は，二人作業として，一名が記録し，他方は「生成したデータ」が正しく記録されたことを確認し，確認の記録を残すダブルチェックが推奨されている．

このようにして記録された一次データは，まずライン長や試験責任者等がレビューすることが求められている．ここでは，生データがある場合には生データと照合されているか，ない場合は他の作業者によって正しく確認されているか，また計算等がある場合には正しく計算されているかもレビューされる．

二次データは，一次データから更に加工されたデータである．製造記録の場合は製造記録に添付される収率の計算書やバリデーション報告書，製品品質照査のデータ等がそれにあたる．品質試験の場合

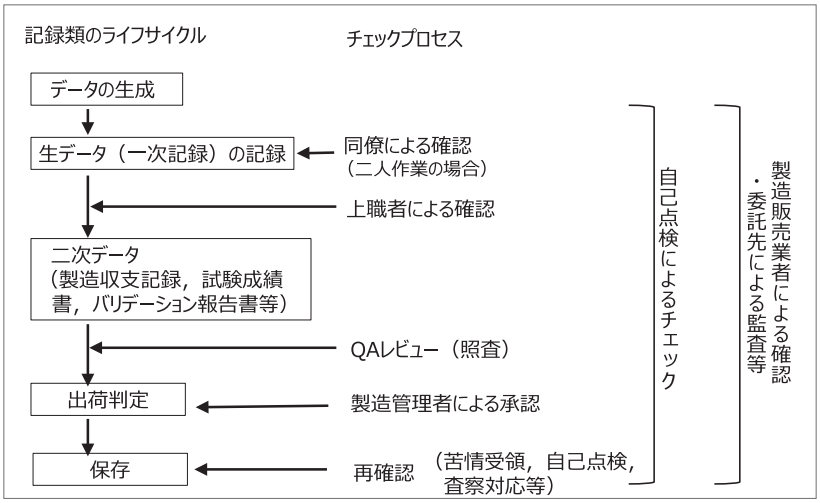


Fig.1　GMP記録類（製造記録，品質試験記録）におけるチェックプロセス

無断転載禁止

Table 8　GMP 等の各チェックプロセスにおける確認内容

チェックプロセス	確認者	確認事項
一次レビュー	ライン長や試験責任者等	●生成されたデータが正しく記録されているか ・別の作業者によって正しく記録されたことが確認されているか ・または二人が同時に別個に記入した記録は整合しているか ●生データが添付され，それと整合しているか(生データがある場合) ●計算等がある場合には正しく計算されている
二次レビュー (QA レビュー)	QA 担当者	●一次データと二次データは整合しているか ●全てのデータは手順通りに取得，記録され，レビューされているか ●部門の責任者により承認されているか 以下はリスクベースの取り組み ・製造記録や試験記録に含まれるすべての記録は正しいか(生データと一致しているか) ・計算結果は正しいか
出荷判定時 の確認	製造管理者	●出荷判定に必要なすべての記録類は揃っているか ●それらのレビューは完了し，正しく承認されているか
自己点検	自己点検担当者 (原則として，自己の業務の自己点検を実施することはできない)	以下に関する系統的な確認 ●必要な手順書類や SOP，製造指図書などの文書類は作成されているか ●それら文書類に規定された内容に誤りはないか ●それらの文書類の作成の手順は正しいか，適切に承認されているか ●製造作業や品質試験の作業指図書や計画書の通りに実施されているか ●それらの記録は適切か，生データがある場合は添付されているか ●変更管理や逸脱管理，教育訓練等は予め決められた手順通りに実施されているか ●それらは手順通りに正しく記録されているか，QA によるレビューはされているか ●承認書と製造実態に相違はないか 等々
製造販売業者による GMP 確認	製造販売業者の担当者	●製造販売業者と製造業者の取り決めにそって，すべての業務は行われているか その他は，自己点検と同様

は試験成績書や，分析バリデーション報告書等が二次データに相当する．

製造管理者が出荷判定するにあたっては，これらの生データ，一次データ，及び二次データは QA（Quality Assurance；品質保証）による照査を受ける．QA は，製造記録や試験記録だけにとどまらず，環境モニタリングや防虫防鼠の記録，製品品質照査結果等，膨大な量の記録類を照査する必要があることから，現在では QA による照査はリスクベースで行われるのが一般的と思われる．

すなわち，すべてのデータについて一律に生データとの整合性を確認したり，計算式に沿って再計算して照合したりはせず，品質に重大な影響を及ぼす工程や試験，またバリデーションバッチや逸脱のあったバッチについては，すべてチェックするものの，それ以外の工程やバッチについては，適切なプロセスでデータのダブルチェックや上職者レビュー，承認が行われているかを確認するにとどめるケースも多い．記録類をランダムにピックアップして詳細な照査を実施するケースもある．

一方，データインテグリティに関する各国のガイドラインが整備されたことによって，品質試験のデータにおいては生データと一次データの照合の際に，監査証跡機能を利用し，データ改変の有無の確認を行うなど，照査の方法も進歩している．

更に市場出荷後の製品の製造記録，試験記録については，例えば市場からの苦情があった場合や，安定性モニタリングで通常とは異なるパターンを示した場合等に，当該のバッチの記録類を再確認することもある．

GMP システムの中で，自身による最後のチェックが自己点検である．自己点検は基本的には自己の業務は自己点検の対象としないとされており，他部門の者がチェックする．自己点検での確認の方法は企業や製造所によっても異なるが，内部監査のような形で行われるのが一般的と思われる．すなわち，必要な手順書類や SOP（標準作業手順書），製造指図書などの文書類は作成されているか，その文書類の作成の手順は正しいか，製造作業や品質試験の作業，更には変更管理や逸脱管理，教育訓練等は予め決められた手順の通りに実施されているか，それらは手順通りに正しく記録されており，生データがある場

無断転載禁止

合は添付されているか，QA によるレビューはされているか等について，系統だって確認されることが一般的である．

更に，製造販売業としての GQP 省令に基づいて，製造販売業を有する企業の製造所であれば，本社の GQP 部門による GMP 監査や，委託元の製造販売業者による GMP 監査も適宜行われている．これら GMP 監査は監査を実施するそれぞれの製造販売業者のポリシーに基づいて実施されるが，やはり最近ではリスクベースでの取り組みが主体となっている．

2）製造販売承認書と製造の実態の相違に関するチェックシステム

本稿 1. 4）に記したように，化血研事案に端を発した一斉点検が実施され，すべての製造販売業者は製造販売承認書と製造実態の相違について調査し，当局に報告した経緯がある．それ以降も，定期的に相違をチェックして当局に報告することをコミットメントしている製造販売業者も多く，本件を契機として各社とも製造販売承認書と製造実態には相違を生じないよう，細心の注意を払っている．

具体的には，製造手順や試験方法の変更が計画される場合は，QA は変更内容が承認内容に影響しないかを確認し，変更の対象に承認事項が含まれていた場合は，当該の承認を有する製造販売業者と相談して，一部変更申請や軽微変更届出の手続きが取られる．また変更後についても，改定された製造指図書や試験記録類は QA が照査，承認するが，その際に製造販売承認書との相違は改めて確認するシステムを導入している製造所が多い（Fig. 2）．

更に，製造販売業者による GMP 確認においても

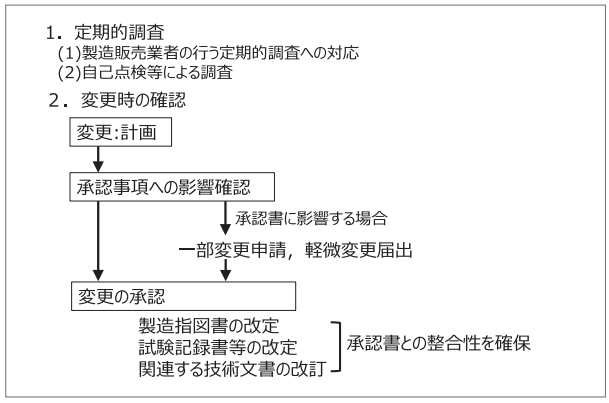


Fig.2　製造販売承認書と製造の実態及び品質試験方法の相違に関するチェックシステム

一斉点検以降，製造販売承認書と製造実態の相違について，ほとんどの製造販売業者が確認内容に含めている．

3）GMP におけるチェックシステムの阻害要因

これらのチェックシステムがありながら，なぜ測定せずに環境モニタリングデータが書き込まれていたり，製造販売承認書と製造実態に相違があることに気づかずに製品を市場に出荷してしまうようなことが生じてしまうのか．これらのチェックシステムが本当に機能しているのか，機能不全に陥っているとしたらどこに問題があるのか，筆者の考える GMP におけるチェックシステムの阻害要因について Table 9 に挙げた．

まず一つは，リスクベースの運用方法の誤解が考えられる．リスクベースについては 1）項で述べたが，科学の進歩に伴う医薬品の製造方法や品質分析方法の高度化により，GMP における順守要件が増加する中，資源（人的資源を含む）の投入にも限界があることから，当初 FDA が限られた資源の中で査察を効率的に実施するために提唱した考え方である．その後 FDA が業界団体とも協力して GMP の運用の中にも取り入れられた経緯がある．これが ICH Q9 や PIC/S GMP を通して，日本においてもバリデーション計画の立案や，自己点検計画の策定等にも広く利用されるようになった訳であるが，リスクのとらえ方が一辺倒なのではないかと気になる．

例えばある製品の製造工程をリスク評価し，リスクの高いプロセスと比較的リスクの低いプロセスに分けた場合，リスクの高いプロセスは二人作業で記録するが，リスクの低いプロセスの記録は一人で行うと決定することはよくあることである．リスクの低いとされたプロセスは一人記録としたことにより，この段階でその分のリスク（計器の読み間違いのリスク，誤記のリスク等）が付加されたことになる．そのあとの段階のチェックポイントでは，その

Table 9　チェックシステムの阻害要因

- リスクベースの誤った運用
- 自己点検や監査の時間が限定される（確認に必要な時間が確保できない）
- 入室制限のため作業者以外は入れないケースがある（特に無菌室など）
- 自己点検や監査の対象が，実作業（人の介在する作業）中心になりやすい
- 日本人の事なかれ主義，遠慮

無断転載禁止

リスクの増加を考慮して，チェック（レビュー）方針を決めなければならないが，すべてのチェック（レビュー）プロセスにおいて，最初に実施したリスク評価の結果をもとにチェック（レビュー）方針を決めているのではないだろうか．

品質試験においても同様である．チェックが進めば進むほど，最初にリスクが低いとされたプロセスや試験のリスクは高まる（逆の言い方をすると，何段階かのチャックやレビューにより他プロセスのリスクは低下し，相対的に最初にリスクが低いとされたプロセスのリスクは高まる）．結局は自己点検や製造販売業者による GMP 監査といった最終的なチェック段階まで低リスクと判断され，念入りにチェックされることがないまま，というケースが多いのではないだろうか．

もう一つが，自己点検や監査などの時間が制限されることである．FDA の査察は 1 製造所で 5 日またはそれ以上の時間を要求され，PMDA や地方庁による調査でも 3 日以上の時間をかける．一方，特に製造受託を行っている製造所などは 1 年に数十社から監査を受けることもあり，1 社当たりに割り当てられる時間は 1 日，長くて 2 日である．自己点検も同様に長い時間を割くことはできない．そのような中で効率的に課題を発見するのは至難の業である．

また，特に無菌室などの場合に一度に入室できる人数が決められている製造所がほとんどであり，時間も制限され十分な観察時間を確保できず，さらに製造中やその準備中であった場合，入室さえもままならない．このような場合，製造所側が用意したビデオ等で作業風景を確認するので精一杯である．

実地の監査などの場合，どうしても実作業の確認が主体となってしまう点や，日本人特有の事なかれ主義や，不要な遠慮も阻害要因である．何か不備に気づいて質問しても，そんなことはないと強い口調で回答された時点で，遠慮してしまう監査者も多いのではないだろうか．

4）GMP におけるチェックシステムの限界

GMP におけるチェックシステム（特に自己点検や監査）における阻害要因を述べてきたが，筆者は最大の原因は GMP システム自体が悪意を持った行為を想定していないということであると考える．GMP の三原則というものがある．

1. 人為的な誤りを最小限にすること（混同，手違いの防止）
2. 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止すること
3. 高い品質を保証するシステムを設計すること

の 3 つであるが，GMP の近代化が進んだ現在でも十分に当てはまり，GMP の考え方をうまく言い当てている．これらを見ても，GMP はあくまで間違いをなくし，誰でも高品質な医薬品を製造し市場に供給できるようにするためのシステムで，その点から評価すると GMP におけるチェック機能は適切に動いていると考える．さらに先に述べた安定性モニタリングなどもチェックシステムの一つとして有効に機能している．

一方，GMP に精通した作業者が故意に記録の改ざんを行った場合，その検出には GMP だけでは限界がある．3. 1）に生データと一次記録のことを述べたが，環境モニタリングの試験結果を書き換えたり，実施せずに記録だけ作成したケースでは，当該の会社の発表では，環境モニタリングの機器がプリントアウトする生データシートと見分けのつかないデータシートを別に作成し，それを記録に添付していたとのことであるが，それではお手上げである．

すなわち，意図的な不正に対するチェックシステムを構築するのであれば，監視カメラや内部通報制度等の GMP とは別の側面からのアプローチが必要なのではないだろうか．その点，三役留意事項通知にも，「製造業者の職員個人の意図的な不正行為を想定した対応」として，「定期的な人事異動，内部通報制度の整備，製造区域への入退室管理，定期的なコンプライアンス（法令遵守）研修及び医薬品品質システムの積極的な活用等」の手段が挙げられており，GMP を補完する仕組みとして活用が求められる．

5）品質問題の防止策

医薬品の品質問題は，過失によるミスにしても故意による不正においても，発生してから気づくよりも発生しない仕組みを作ることが重要である．GMP システム自体が，こうしたミスを防止するために作られた仕組みであるが，その中でも，手順書や指図書・指示書，記録類について，適宜教育訓練等を実施し作業者に徹底するとともに，必要があれば CAPA（Corrective Action and Preventive Action）システムにて改善を行うことなどが必要であり，更

無断転載禁止

には自己点検のチェックリストの見直し等も適宜行うことが必要と考える．

一方，故意による不正について，D. R. Cressey が提唱し W. S. Albrecht がモデル化した「不正のトライアングル」という理論が知られている[15]．「不正のトライアングル」においては，不正行為は「動機」「機会」「正当化」の 3 つの要素が揃ったときに発生するとされており，ここで「動機」は不正行為を働く（主観的な）必要性，「機会」は不正行為を可能にする環境，「正当化」はその不正行為を正当化する（主観的な）考え方を意味する．スピード違反を例にとると，友人の結婚式に遅れそうだ（動機），周りには他の車もないし（機会），式に間に合えば新郎新婦が安心するだろう（正当化），ということになる．

Table 10 には，GMP 上のミスを防止するための対応策とともに，不正のトライアングルの視点から，医薬品製造工程における不正行為の起こり得る原因を分類し，考えられる各々の防止策を示した．例えば，「多忙・一人ではやりきれない」や「逸脱や OOS の処理が面倒だ」といった「動機」に対しては，要員配置の見直しにより，特定の個人に業務が集中しないような配慮や，逸脱を起こさないような頑健なプロセスの設計，また厳しすぎる工程管理値や社内規格値については，品質に影響のない範囲で見直すなどの対策が有効と考えられる．また，「一人作業」は最も「機会」となりうる環境であるが，それを避けるためには二人作業とし，そのためには当該の作業が実施できる作業者の計画的な育成なども必要であろう．監視カメラによる監視なども有効とされている．また「正当化」に対しては，クオリティカルチャーの醸成が最も有効と思われるが，それには地道な努力と時間が必要であり，内部通報制度や監視システムなども考慮されるべきと考えている．

これらを含め，今まで起きた事例を一つ一つ分析して，不正を起こす「動機」や「機会」を生じさせないような環境を作ることが必要であろう．

おわりに

本稿では最近頻発している品質問題に端を発した医薬品の回収について，その背景となる GMP の進歩も踏まえて，GMP におけるチェックシステムの機能性について考察してきた．ICH の各ガイドラインや PIC/S GMP の取り込みによって，日本の GMP におけるチェック機能も高度化しつつある．

一方，データの捏造などの不正が故意に行われた場合，本来の GMP のもつチェック機能のみで検出することは難しく，三役留意事項通知にも挙げられているように，定期的な人事異動や内部通報制度等の GMP とは別の側面からのアプローチによる環境整備が求められる．

本稿では GMP におけるチェックシステムにフォーカスして，その機能性について検討をしてきた．一方，不正は検出するよりも起こらない環境を構築することがより重要だと思われる，その点からも過去の不正事案がさらに解析され，効果的な不正防止策に結び付き，不正が消滅することを願ってや

Table 10　ミスや不正を防止するためのシステム

ミスを防止するためのシステム	不正を防止するためのシステム		
	不正の理由（不正のトライアングルの視点）		防止策
GMP システム ・手順書 ・指図書，指示書 ・記録書 ・チェックリスト ・CAPA ・教育訓練	動　機	多忙・一人ではやりきれない 逸脱や OOS の処理が面倒だ 再試験が面倒だ 上司の指示	要員配置の見直し 逸脱しないシステムとする（頑健なプロセス） 社内規格設定の見直し クオリティカルチャーの醸成
	機　会	一人作業	二人作業化（同様の作業が可能な要員の育成） 監査証跡機能の拡大・強化 監視システム（監視カメラ等） ローテーション
	正当化	コストダウンのため仕方ない 逸脱としなければ職場の仕事が増えない 規格が適合していれば客が喜ぶ	クオリティカルチャーの醸成 監視システム（監視カメラ等） 内部通報システム

無断転載禁止

まない.

利益相反の開示（COI）

本稿作成において開示すべき利益相反はない.

参考文献

1） 川俣知己：ジェネリック医薬品における GMP のありかた～製造・品質管理の変遷と問題点，ジェネリック研究，2013 : 7 : 102-9.
2） Department of Health and Human Services, U.S Food and Drug Administration: Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—a Risk-Based Approach Final Report: September 2004.
3） U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA): Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations: September 2006.
4） 日本製薬工業協会 ICH プロジェクト編集委員会：ICH 改革と ICH ガイドライン解説，東京 : じほう ; 2019.
5） 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課：最近の薬事監視行政と GQP・GMP に係る話題について，GQP/GMP 研究会，日本製薬団体連合会品質委員会，令和元年 10 月 29 日.
6） 香取典子：日本の PIC/S 加盟と薬事行政へのインパクト，薬剤学，2014；74：414-21.
7） 厚生労働省：医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果，平成 28 年 6 月 1 日.
8） Unger B: An analysis of 2018 FDA Warning Letters citing data integrity failures, *Pharmaceutical OnLine* : June 12, 2019. https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-warning-letters-citing-data-integrity-failures-0001（参照 2020-11-09）.
9） 田辺三菱製薬株式会社：品質問題に係る総括報告書，2011 年 4 月 27 日.
10） 日本製薬株式会社：当社大阪工場に対する医薬品製造業の業務停止について，2013 年 2 月 13 日.
11） 一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会：調査結果報告書，2015 年 11 月 25 日.
12） 和歌山県：医薬品医療機器法に基づく行政処分について，平成 29 年 6 月 28 日.
13） 松浦薬業株式会社：第三者委員会の提言書公表に関するお知らせ，2019 年 12 月 3 日.
14） 協和発酵キリン株式会社：グループ調査委員会調査報告書および弊社の再発防止に向けた対応方針について，2020 年 1 月 31 日.
15） Albrecht WS, Albrecht CO: Fraud Examination and Prevention. South-Western Educational Pub; 2004.

無断転載禁止

〔編集委員会より〕

第 14 回学術大会に向けて準備されていた演題に関する寄稿の件

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，新型コロナウイルスの感染拡大に鑑み，やむなく中止とさせていただきました.

学術大会でのシンポジウムに向けて準備されていたシンポジストの先生方に向けて，発表予定であった演題についてご寄稿を募ったところ，3 報のご寄稿をいただきましたので，本号にて掲載させていただきます.

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,「ジェネリック医薬品･バイオシミラー製剤の明日を窺う―疾病領域ごとの展望―」をテーマに第 15 回学術大会を開催いたします.

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

〔寄　　稿〕

ジェネリック医薬品ポスト80%時代を見据えて ～バイオシミラーに期待される役割～

Toward the Period after Achievement of a Generic Market Share of 80% —Expected Role of Biosimilars—

黒川 達夫*[a]，南部 静洋[b]

TATSUO KUROKAWA*[a], YOSHIHIRO NAMBU[b]

[a] 一般社団法人日本バイオシミラー協議会理事長
[b] 一般社団法人日本バイオシミラー協議会会長

Summary：Biopharmaceuticals have shown remarkable therapeutic effects for malignant tumors（cancers）, blood diseases, and autoimmune diseases. On the other hand, it has also been pointed out that high drug costs could lead to increases in both patient financial burdens and social security costs. Under these circumstances, an expansion of biosimilars not only contributes to curbing medical expenses and maintaining a sustainable healthcare system, but also promises to provide improved access to treatment for patients who are hesitant to receive treatment with biopharmaceuticals for economic reasons. In addition, from the viewpoint of industrial development and stable supply, as well as development of the bioeconomy in Japan, technological and human resource development for the manufacture and research of biopharmaceuticals, including biosimilars are urgent issues that need to be addressed. We hope that these issues will be resolved by applying the road map that contributed significantly to achieving an 80% market share for generic drugs to biosimilars, with reference to the history of promotion and public education of generic drugs.

Key words：biosimilars, sustainable healthcare system, improved access to treatment with biopharmaceuticals, road map

要旨：バイオ医薬品は，悪性腫瘍（がん），血液疾患，自己免疫疾患等に卓越した治療効果を示してきた．しかしその一方で高額な薬剤費用が，患者の経済的負担や社会保障費の増大につながると指摘されている．こうした中，バイオシミラーの普及は医療費を抑制して保険システムの維持に貢献するだけでなく，経済的理由でバイオ医薬品での治療を躊躇されている患者に対する治療アクセスの改善を約束する．また，バイオシミラーを含むバイオ医薬品の製造や研究に関わる技術開発や人材育成は，日本の産業育成や安定供給，さらにはバイオエコノミー発展の観点からも喫緊に取り組むべき課題である．これら諸課題に対して，ジェネリック医薬品の普及啓発の歴史を参考に，ジェネリック医薬品の使用割合80%の達成に著しく貢献したロードマップをバイオシミラーに適用して解決することを望む．

キーワード：バイオシミラー，持続可能な保険システム，バイオ医薬品への治療アクセスの改善，ロードマップ

1．緒　　言

本稿では，後発医薬品（ジェネリック医薬品）ポスト80%時代を見据えて，バイオ後続品（バイオシミラー）に着目し，バイオシミラーに期待される役割とともに，バイオシミラーを取り巻く諸課題について述べたい．

* 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-9 渡菊ビル6階
TEL & FAX：03-3668-3991
E-mail：kurotats@da2.so-net.ne.jp

バイオシミラーとは，先行バイオ医薬品と同等／同質の品質，安全性，有効性を有する医薬品として，異なる製造販売業者により開発された医薬品と定義されるバイオ医薬品である．バイオ医薬品は，従来の治療法では十分な治療効果が得られなかった難治性疾患に対し，卓越した治療効果を示してきた．近年，バイオ医薬品はその画期的な治療効果から研究開発が活発化し，医薬品売上の上位の多くを占めるようになってきている．しかしその一方で，バイオ医薬品はその薬価の高さゆえ，経済的負担によりバイオ医薬品の利用ができない患者も一定数存

無断転載禁止

在することが問題となっている．バイオシミラーは，経済的理由でバイオ医薬品での治療を躊躇されている患者に対する治療アクセスの改善に繋がることが期待されている．また，バイオ医薬品が次々と開発され画期的な治療法を提供する反面，高額な薬剤費が社会保障費の増大につながると指摘されている．バイオシミラーの普及は医療費の適正化にも貢献し，持続可能な社会保障に一定の役割を担うことが期待されている．

バイオシミラーと先行バイオ医薬品の関係性は，低分子医薬品におけるジェネリック医薬品と先発医薬品の関係性と類似しているものの，現時点でのバイオシミラーの認知度はジェネリック医薬品と比べて低く，広く国民に浸透しているとは言えない．その理由として，本邦で初めてバイオシミラーが承認されたのは2009年と歴史が浅く，また2020年9月現在で承認されたバイオシミラーは14成分25品目と限定的であることが挙げられる．さらに，バイオ医薬品の多くががん，血液疾患や自己免疫疾患等の難治性疾患を対象としていること，全てが医療用医薬品であり注射剤であることなども浸透に影響しているだろう．バイオシミラーに関する正しい理解の浸透は，喫緊の課題であると言えよう．

国内産業育成の観点からは，バイオシミラーを含むバイオ医薬品の研究開発・普及を推進することなどが，医薬品産業の国際競争力強化に繋がることが期待されている．現在，バイオシミラーを含むバイオ医薬品の生産の多くが海外に依存しており，本邦における生産設備等のハード面，それらに関わる人材やノウハウというソフト面での遅れが顕著である．バイオ医薬品の製造に関する人材育成の充実化も含めてバイオ医薬品の基盤産業の推進・整備は，バイオ医薬品・バイオシミラーの共通のプラットフォームになり，バイオ医薬品の技術革新のみならず，国内生産によるバイオ医薬品の安定供給体制の確保に結び付くことも期待される．日本のバイオ産業は世界の周回遅れと揶揄されて久しいが，近年では21世紀の循環型社会を駆動する「バイオエコノミー」を担う人材の育成，教育・研究フィールドを中心とした産学官連携モデルの実証研究，社会への情報発信などを，多分野の融合によって実現することが望まれており，その一翼を担うことも視野に入れていく必要がある．

このように，バイオシミラーを取り巻く諸課題は幅広く存在する．これらに個別に対応するのではなく，大局観を持った対応が求められるものと考えられる．昨年度（2019年度），日本バイオシミラー協議会より，神奈川県立保健福祉大学教授・坂巻弘之先生が取り纏めた「2019年度厚生労働科学研究地域医療基盤開発推進研究事業：次世代バイオ医薬品等の革新的な医薬品創出に向けた環境整備に関する研究」に「バイオシミラーの使用促進ならびにバイオ基盤産業の推進のためのロードマップに関する提言（案）」を提案した．今でこそ，ジェネリック医薬品の呼称や役割が国民に対して十分に浸透してきているが，わずか十数年前には信頼性や安定供給など種々の問題点があり，その普及が順調に進んだわけではなかった．ジェネリック医薬品の普及啓発の歴史を参考に，ジェネリック医薬品の使用割合80%の達成に著しく貢献した「ロードマップ」をバイオシミラーに適用して諸課題を解決することを提起したが，大局に立ったステークホルダー間の議論の糸口となることを期待する．以下，バイオシミラーの課題と期待について述べたい．

2．バイオシミラーに関する課題・解決に向けた進捗

欧州におけるバイオシミラーの使用促進

この15年間，バイオシミラーの承認および臨床での使用において世界をリードしてきたのは欧州である．2006年に欧州初のバイオシミラーが承認されて以来，2020年2月現在で16成分58品目ものバイオシミラーが承認され[1)]，現在の欧州のバイオシミラー市場は全世界のバイオシミラー売上の約60%を占めるまで成長してきている[2)]．欧州におけるバイオシミラーの浸透の速度は国や診療領域によって様々であり，それぞれの国の状況が違うためバイオシミラーの浸透率を上げた要因は絞り切れないが，共通して言えることは，各国がそれぞれの国にあった促進政策やインセンティブの導入など，積極的な対策を講じてきたところにある．

例えばドイツでは，地域の医師会（Kassenärztliche Vereinigung）と保険者が協力し，各医療従事者が一部のバイオ製剤においてバイオシミラーを処方することが推奨されている．またバイオシミラーの使用で削減できた治療費を地域の保険者と医療従事者の間で成果分配する制度（gainsharing）を導入している．さらに各医療従事者には，年間処方可能な薬剤費が定められており，予算上限を15%超えた

無断転載禁止

場合には地域の保険者より処方のあり方を見直すよう求める文書が発行され，予算上限を25%超えた場合には応分の金銭的な負担が発生するようにしている．ドイツでは成果分配を保険者と医療従事者が分け合うことで大きな実績を上げているが，フランス，イタリア，ノルウェーでは保険者と医療施設が成果分配することでバイオシミラーの利用促進を図っている．イギリスにおいては，成果分配はそもそも医療制度が複雑かつ煩雑なため，大きな成果にはつながっていない．とは言え，バイオシミラーの浸透をさらに加速させる手段として捉えられている[3,4]．

制度的な変更によるバイオシミラーの促進の他，同時に重要なのが幅広いステークホルダーによるバイオシミラーの理解促進である．そのためには官民一体となってバイオシミラーへの意識を高めるキャンペーンや講演会が各国で実施されている．欧州共同体（Europe Commission）は，バイオシミラーの「multi-stakeholder conference」を2015年より毎年開催し，ステークホルダー間の「対話（dialogue）」を重視したコンセンサスベースドアプローチにより，バイオシミラーの正しい理解とその価値についてコンセンサスが得られるよう継続的に取り組んでいる．欧州医薬品庁（European Medicines Agency）は，自身のホームページに医療従事者および患者向け資料としてバイオシミラーの有効性や安全性などに関する情報をまとめて積極的に公表している[5]．ドイツではもう一歩踏み込み，地域の保険者や地域の医師会が積極的にフォーラム等を通じバイオシミラーの啓蒙活動を行ってきた．またバイオシミラーの利用促進によって節約できる医療費に関し「ドクターレター」（Ärztebriefe）を発出して周知に努めてきた[6]．医療従事者のバイオシミラーへの理解が深まるにつれて医療従事者間での情報交換が活発になり，また患者や患者を支援する団体への働きかけも利用促進につながっている．例えば，欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology）では癌患者の患者会を招き，バイオシミラーを含め患者にとってベストな治療に関する情報をフォーラム形式で提供している[7]．欧州では他の領域の学会においても患者会や患者支援団体との交流の場を積極的に設けている．

欧州ではこのようにバイオシミラーの積極的な活用によって健康保険料を節約し，将来上市されるであろう画期的バイオ新薬の財源を確保する努力を行っている．また，昨今のCOVID-19による経済への影響に鑑み，医療財源の有効活用はますます加速化する様相を呈している．

本邦におけるバイオシミラーの普及啓発活動

本邦では，平成28年12月に4大臣で合意された「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」や平成30年6月15日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2018」を踏まえ，また，国内でのバイオ医薬品（バイオシミラーを含む）の製造技術や開発手法を担う人材の不足，バイオシミラーに対する低い認知度，さらに医療関係者の間でのバイオシミラーの位置付けに関する議論などを政策の土台として，厚生労働省がバイオ医薬品開発促進事業を進めてきた．バイオシミラーという新しい医薬品のカテゴリーに対する理解を促進するためには，まずはバイオ医薬品の特性を理解する必要があることから，バイオ医薬品・バイオシミラー講習会[8]が平成30年度より開催されている．医療関係者（薬剤師等）向けの講習会と市民公開講座から始まり，令和元年度には医師向けの講習会も企画された．また，平成31年2月には厚生労働省のホームページに，「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」と題したリーフレットが医療関係者向け[9]並びに患者・一般の方向け[10]に公開されている．このように，厚生労働省医政局経済課を中心とした情報提供活動が平成30年ころから促進されてきている．

当協議会では，欧州の取組みにならい，幅広いステークホルダー間の対話・情報交換が重要との考えに基づき，医師や病院薬剤師との対談を実施し，対談録を協議会ホームページで公開している．また，今年で第6回を迎えるバイオシミラーフォーラム（Table 1）を主催し，医療関係者のみならず，患者団体，規制当局，アカデミアらとのシンポジウム等を企画するなど，対話を通じてバイオシミラーの価値に対する理解を深めてきた．

それでもなお，国民・患者をはじめ，医療費削減に取り組む保険者や自治体にまで，バイオシミラーの正しい理解が十分に浸透しているとは言えない状況であり，当協議会でもさらなる情報提供活動を促進していきたいと考えている．

無断転載禁止

Table 1　バイオシミラーフォーラム

回	テーマ	主な演者
1	バイオシミラー医薬品の登場とわが国での活用	・北海道大学　荒戸照世教授 ・慶應義塾大学医学部　三宅真二特任教授 ・国立医薬品食品衛生研究所　山口照英
2	最近のバイオシミラー医薬品の登場と課題	・東京薬科大学　益山光一教授 ・Sandoz MA Asia-Pacific Head, Sreedhar Sagi ・東京理科大学　坂巻弘之教授 ・医薬品医療機器総合機構　沢登健司
3	バイオシミラーをめぐる，病院(薬剤部)における現状と課題	・東京医科歯科大学　高橋弘充薬剤部長 ・信州大学　大森栄教授・薬剤部長 ・千葉大学　石井伊都子教授・薬剤部長
4	バイオシミラーの理解促進と適正使用に向けた展望	・厚労省医政局経済課ベンチャー等支援戦略室　飯村康夫室長／課長補佐 ・千葉大学　鈴木貴明副部長・講師 ・井上病院　井上誠副院長 ・日本リウマチ友の会　長谷川三枝子会長
5	バイオシミラーの普及への期待と課題	・山王病院　山中寿センター長 ・神奈川県立保健福祉大学　坂巻弘之教授 ・亀田総合病院　舟越亮寛薬剤部長 ・日本リウマチ友の会　長谷川三枝子会長 ・厚労省医政局経済課ベンチャー等支援戦略室　田中太平室長／課長補佐
6	持続可能な社会保障へのバイオシミラーの貢献	・日本医師会　宮川政昭常任理事 ・日本薬剤師会　川上純一副会長 ・厚生労働省医政局経済課　林俊宏課長 ・神奈川県立保健福祉大学　坂巻弘之教授

本邦におけるバイオシミラーの信頼性確保の取組み

バイオシミラーは，先行バイオ医薬品と同等／同質の品質，安全性，有効性を有する医薬品であるが，バイオ医薬品の品質特性が十分に認知されていない等の理由により，バイオシミラーの品質，安全性，有効性に漠然とした不安を感じている医療関係者もおり，積極的に使用しないとする理由の一つとなっている．バイオシミラーの品質・安全性に対する信頼性を確保するために，バイオシミラーの品質・安全性について積極的に情報提供していく必要がある．

現在，ジェネリック医薬品の品質確保の一環で組織された「ジェネリック医薬品品質情報検討会」（以下，検討会）を活用して，2019 年度からバイオシミラーも対象となり，国内に流通するバイオシミラーの品質・安全性に係る情報が調査されている．当協議会は検討会からの文献調査・検討依頼に協力し，バイオシミラーに関する品質や安全性に関わる問題点がないか調査し，報告している．また，検討会において品質・安全性に係る指摘を受けた際には，当該バイオシミラーの製造販売業者は，科学的な検討を行うとともに，必要に応じ保険医療機関や保険薬局に適切な情報提供を行うこととされているが，これまで品質や安全性に懸念があると判断された事例はない．また文献調査以外にも，国立医薬品食品衛生研究所の主導により国内に流通しているバイオシミラーの品質が評価されているが，これまでに品質問題が指摘されたケースはない．

バイオ医薬品の安定供給

バイオシミラーを含むバイオ医薬品の生産において，生産設備を新たに建設する，あるいは追加するためには莫大な予算と十分な期間が必要であり，また，低分子医薬品と比べて製造期間が長いため，急激な生産量の増加への対応が難しい．これまで一部のバイオシミラーにおいて，想定の範囲を超えた需要があったために供給不足となった事例があった．そのため各社は，製品の日本市場における需要を見極め，生産計画を十分な期間の見通しをもって作成することはもとより，複数の製造ラインや生産拠点を確保する等，製品を安定供給できる体制を整備する必要がある．

一方，バイオ医薬品は一部の製品を除き，海外生産に依存している品目が多く，バイオシミラーも同様である．今後，予期しないパンデミック，災害等の有事の際に日本への輸入が難しくなるリスクがあるため，国産化を進めて安定供給体制を確保していくことも検討すべきである．しかし，バイオ医薬品

無断転載禁止

の国内生産にあたっては，設備，人件費をはじめとした費用が高額となることから，海外からの製造所移転を積極的に推進する動機がないため，海外開発品の国内製造が進まないのが現状である．そのため，例えば，日本国内でのバイオ医薬品の製造設備の新規導入，追設及び更新に対する補助金制度や減税制度（例えば即時償却，税額控除等），あるいは原薬ソースの複数化の観点から海外企業による国内設備建設・運営に対してインセンティブを付与する等，様々な財政支援策によって国産化を促すことは，バイオ医薬品の安定供給体制を実現するための重要な打ち手となる．

当協議会のロードマップ（案）の提言においても，安定供給に係る情報共有や国内の生産体制整備を推進する取組みについて盛り込ませていただいている．

バイオ産業における人材育成，人的基盤の拡充

製薬産業は研究開発型の製造業であり，研究開発と実用化・商用生産は大きくリンクしているが，バイオ医薬品の製造は依然として海外製薬企業や海外医薬品製造受託機関（Contract Manufacturing Organization：CMO）に大きく依存している[11]．このような状況下，経済産業省による次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB）の設立，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の創薬基盤推進研究事業「バイオ医薬品の品質管理等に関わる人材育成プログラムの開発」ならびに一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター（Biologics Center for Research and Training：BCRET）の設立など，バイオ医薬品の製造に関する人材育成の教育プログラムの充実化が図られてきている．これらのバイオ医薬品の基盤産業の推進・整備はバイオ医薬品・バイオシミラーの共通のプラットフォームになり，バイオ医薬品の技術革新のみならず，国内生産を行うことにより医療においてきわめて重要なバイオ医薬品の安定供給体制の確保に結び付くことが期待されるが，未だ十分な成果を挙げるには至っていない．人材育成は本質的に長いスパンを要する取り組みであることを踏まえ，今後も強力かつ継続的に推進される必要がある．

これらの実現のため，産官学が一体となった取り組みが急務と考え，当協議会から以下の提言をさせていただいている．まず，「産」においては，当協議会単独ではなく，日本製薬工業協会等の製薬産業界と協調して，人材育成を促進し，国内バイオ産業の人的基盤を拡充する．次に「官」においては，国にはバイオ技術について豊富な知識を有する海外からの研究者・技術者を受け入れるため，研究目的とした他国技術者の積極的な受け入れ及びビザ等を整備する．さらに，「学」においては，医療従事者を養成する学校等での啓発施策の一環で，バイオ医薬品に関する講座等を大学・大学院に設置する．また，医薬品産業以外のバイオ分野との連携についても考慮する必要があるかもしれない．

バイオ産業の育成に向けた産官学の協力体制

前述したAMEDを始めとして国からアカデミアへの支援体制は拡充されているが，企業への支援は限定的であり，特に国内製造を目指す企業に向けた支援はない．また，アカデミア―企業間の橋渡しも限定的である．一方，海外に目を向けると，バイオシミラーを含むバイオ医薬品の研究開発を産官学共同で国策的に進めている国もある．例えば韓国の例を見ると，韓国政府は仁川市松島地区に仁川自由経済特区（Incheon Free Economic Zone：IFEZ）を設置して国内外のバイオ関連企業を誘致し，サムスンバイオロジクス，セルトリオン，DM Bioなどの医薬品受託製造開発機関（Contract Development and Manufacturing Organization：CDMO），ヤンセンワクチン，ドイツメルクの韓国法人などによるバイオメディカルクラスターが形成されている．現在，60社以上のバイオ企業や研究機関に5,000名のスタッフを擁し，ゲント大学，仁荷大学，仁川大学，延世大学グローバルキャンパス等との産学連携の基盤が構築されており，2030年までに700社以上のバイオ企業を中心に2万人以上の雇用を創出する計画であり，同時にバイオ産業における医薬品製造・製造プロセスに必要な専門人材を養成するアジアで最初のバイオプロフェッショナルトレーニング機関である「バイオエンジニアリング人材養成センター」を設立する計画である．また，仁川市は仁川サイエンステクノロジーパークや延世大学とコンソーシアムを結成し，サムスンバイオやセルトリオンなどのグローバルバイオ企業が集積する松島バイオクラスターにセンターを導入する計画で，松島を中心にK-バイオ産業エコシステムを構築し，基礎医薬品・医薬品の研究開発からバイオ機器，原材料の国産

無断転載禁止

化，起業，資金調達，大量生産まで，すべてのバイオプロセスを松島地区で実現する計画であると報じられている[12]．

当協議会のロードマップ（案）においても，これらを参考に，日本独自の産官学の協力体制を構築して，国内にバイオ医薬品の生産技術・研究開発に関する総合研究拠点（大学，研究機関，企業等）を早期に設置すること，ならびにバイオ関連製品の製造法の技術革新を目指し，AMED を中心として製薬業界団体等と連携する枠組みについての検討を提案している．

バイオシミラーの普及を計る指標

今後 2025 年度に向けて医療・介護の給付費の急激な増加が見込まれる中，第三期医療費適正化計画では，ジェネリック医薬品の使用促進（80％目標）等による医療費適正化計画が示されている．ジェネリック医薬品では使用割合（数量シェア）を指標とし，適宜モニタリングを行い，現状と課題を把握して課題解決を図ってきており，現時点では目標達成目前の段階にある（2020 年 9 月）．

バイオシミラーについては，政府は「経済財政運営と改革の基本方針 2017」[13] において，「バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ，バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに，2020 年度末までにバイオシミラーの品目数倍増（成分数ベース）を目指す」とし，これまでに医療費適正化効果額・金額シェアが公表された．品目数については 2020 年 9 月末時点で目標を大幅に上回って達成（2020 年 9 月末承認品目数：5 → 14）している．そのような折，財務省が主管する財政制度等審議会財政制度分科会（令和 2 年 10 月 8 日開催）における薬剤費の適正化の議論で，後発医薬品の使用割合 80％の目標達成後を見据え，バイオシミラーのシェアは金額ベースで 20％程度（2019 年）である現状を踏まえて，「薬価の高いバイオ医薬品について，後発品（バイオシミラー）の使用を促すための新たな数量目標の設定」が提示された[14]．今後，バイオシミラーにおいてもジェネリック医薬品の使用促進策のような適切な目標設定および PDCA により確実に目標を達成する仕組みの構築が必要と考えられる．

前述のとおり，ジェネリック医薬品は数量シェアを指標として目標値を設定している．これは開発費が安価で製品数が多く，数量が非常に多く内服薬の割合が高いジェネリック医薬品の評価方法としては理にかなった目標設定であると言える．一方，バイオシミラーは少しずつ製品数が増えているもののジェネリック医薬品と比較すると少なく，シェアを指標とした場合，その分母（数量や金額）が小さいため新製品の影響を強く受けてしまう．実際に公表されているバイオシミラーの金額シェアは 2017 年から 2019 年の調査では 16.6％→ 13.2％→ 19.5％と新製品の登場の影響により乱高下している．また，バイオシミラーはジェネリック医薬品と比較すると数量の少ない注射薬であること，患者数が限定されている悪性腫瘍（がん）や自己免疫疾患の薬剤が多いことから，数量シェアを指標とした場合，その分母（数量シェアや金額）への寄与が非常に小さく，後発医薬品使用促進策のインセンティブが働きにくいという問題点がある．

上記を踏まえ，バイオシミラーの普及を計る指標としては，数量シェアや金額シェアという形をとらず，むしろ医療経済への直接の寄与を示す「医療費適正化効果額」を用いることを提案する．この額そのものはすでに公表されており，これによればバイオシミラーの医療費適正化効果額は 87 億円→ 146 億円→ 226 億円（2017 年～2019 年）となっている．国民皆保険の維持や医療財政への寄与を指し示すものとして，製品数の少ないバイオシミラーの評価方法や将来目標の設定に適していると考えられる．

諸課題を包括的に解決するためのロードマップ

本邦におけるバイオ医薬品・バイオシミラーの開発・生産は諸外国と比べ低く，製剤においては輸入超過が年々進んでいる状況である．またジェネリック医薬品のさらなる使用促進に向けたロードマップにおいては数量シェア目標が前提とされており，処方量が多く比較的薬剤単価の小さい低分子医薬品などの置き換えが中心に進んでいる．このような状況下で，令和 2 年度診療報酬改定では自己注射のみを対象としたバイオ後続品導入初期加算が新設され，DPC 対象病院などでは一部の先行バイオ医薬品のバイオシミラーへの置き換えが進んでいるが，バイオシミラー全体の置き換え率を鑑みるとそのスピードは鈍く，バイオシミラーへ置き換えることによる真の薬剤費抑制効果や患者負担の軽減を果たせていない．

無断転載禁止

本邦のバイオシミラー市場に予見性が持てない中，企業側も開発が非常に難しいとされるバイオシミラーへの開発投資に二の足を踏んでいる状況が続き，現状の輸入超過は改善されていない．このような中で，ジェネリック医薬品とは異なる，バイオシミラーのさらなる使用促進ならびにバイオ基盤産業の推進のためのロードマップの策定は喫緊の課題であり，ロードマップでは特に，バイオシミラーのみに対象を絞った経済評価制度等による政策誘導，バイオ医薬品を安定供給するための国内製造設備への公的支援，バイオ基盤産業を底上げする人材育成を中心とした政策を打ち出すべきである．

バイオシミラーの特徴を踏まえたロードマップ具体化のためは立法府，行政府，医療従事者，アカデミア，産業界などの関係者が一体となって，バイオシミラー使用促進や国内製造設備の整備などによるメリットを国民に広く打ち出し，訴え続ける必要があると考える．このような議論を行っている間にも，バイオシミラーに置き換えることによって本来削減できたかも知れない薬剤費が計上され続けている．一方で，効果や安全性，供給問題などに関して医療従事者を中心とする関係者から理解を得ることが最も重要であり，産業界が中心となってバイオシミラーの有効性，安全性や安定供給について根気よく説明し続ける活動が必要である．

3．バイオシミラーの将来への期待

医療の進歩がもたらす恩恵を全ての国民が平等に享受する機会に恵まれることが社会の理想であり，それこそが国民皆保険制度の目的である．そうした国民皆保険制度を含む我が国の社会保障の持続可能性を確保するために，バイオシミラーの普及が果たす役割が少なくないことは疑いようのない事実である．

医薬品市場におけるバイオ医薬品の売上は今後益々大きな割合を占めるのは明らかで，これに係る部分の医療費の適正化が実現されない限り，恒久的な国民皆保険制度の維持は約束されない．一方，本邦には「ジェネリック医薬品の普及・促進」という成功体験があり，この推進力となったジェネリック医薬品促進のロードマップが，バイオシミラーの普及・促進においても大いに活用されるべきである．

バイオシミラーの普及・促進が本邦の産業振興に与える影響も無視できない．現状ではバイオシミラーを含むバイオ医薬品の多くが輸入品であり，そのため国民がそれらに支払う薬剤費の多くが国外に流出してしまっている．バイオシミラーによって国民の医療費を抑え，それと同時にそれから生まれる利益を国民に還元できるようバイオシミラーの国産化がなお一層促進されるべきである．もちろん，バイオシミラーの国産化は，国民からの信頼性や安定供給の確保にとっても極めて重要となる．そのため，バイオシミラーのためのロードマップには，使用促進のみならずバイオ基盤産業の推進という側面を欠くことはできない．

そして最終的に，バイオシミラーの普及・促進によりバイオ医薬品を必要とする患者の治療アクセスを改善し，削減された医療費や，それが国内で生産され海外に輸出されることにより生み出された利益が，新たな医薬品の研究開発の振興に充てられ，国民の健康寿命の延長や難病に対する画期的な医薬品の開発に寄与するという循環があるべき姿と考えている．バイオシミラーの価値を広く理解いただくために，当協議会は継続して多様なステークホルダーによる情報交換・議論の場を設けていきたい．

利益相反（COI）の開示

黒川達夫：本稿作成に関し，開示すべき利益相反はなし

南部静洋：日本化薬株式会社（顧問）

文献

1） Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). Biosimilars Approved in Europe. Last updated 21 February 2020. GaBI ウェブページ．http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe（参照 2020-10-19）.

2） Reilly MS, Schneider PJ. Policy recommendations for a sustainable biosimilars market: lessons from Europe. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 2020; 9: 76-83.

3） Simon Kucher and Partners. Payers' price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market, Final report. September 2016. Medicines for Europe ウェブページ．http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/09/Simon-Kucher-2016-Policy-requirements-for-a-sustainable-biosimilar-market-FINAL-report_for-publication.pdf（参照 2020-10-19）.

4） CADTH Environmental Scan. International policies on the appropriate use of biosimilar drugs. October 2018. CADTH ウェブページ．www.cadth.ca/sites/

無断転載禁止

default/files/pdf/es0333_international-policies-on-use-of-biosimilar-drugs.pdf（参照 2020-10-19）.
5） European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines: Overview. EMA ウェブページ. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview#information-for-patients-and-healthcare-professionals-section（参照 2020-10-19）.
6） IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. March 2016. Medicines for Europe ウェブページ. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf（参照 2020-10-19）.
7） European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Biosimilars Portal: Patient Resources. ESMO ウェブページ. www.esmo.org/policy/biosimilarsportal/patient-resources（参照 2020-10-19）.
8） 厚生労働省. バイオ医薬品・バイオシミラー講習会. 厚生労働省ウェブページ. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html（参照 2020-10-19）.
9） 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 2020-10-19）.
10） 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（患者・一般の方向け）. 厚生労働省ウェブページ. https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496082.pdf（参照 2020-10-19）.
11） 赤羽宏友. バイオ医薬産業の課題と更なる発展に向けた提言. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ, No.71（2018 年 3 月）. 医薬産業政策研究所ウェブページ. http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_071/paper_71.pdf（参照 2020-10-19）.
12） 仁川日報. 【課題】K- バイオ未来松島「バイオプロセス人材育成センター」の最適地（韓国語）. 仁川日報ウェブページ. http://www.incheonilbo.com/news/articleView.html?idxno=1056720（参照 2020-10-19）.
13） 内閣府. 経済財政運営と改革の基本方針 2017. 内閣府ウェブページ. https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/decision0609.html（参照 2020-10-19）.
14） 財務省. 財務制度分科会（令和 2 年 10 月 8 日）. 社会保障について①（総論, 医療, 子ども･子育て, 雇用）. 財務省ウェブページ. https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaiseia20201008.html（参照 2020-10-19）.

無断転載禁止

〔寄　　稿〕

局所皮膚適用製剤における生物学的同等性評価の現状と課題 ―後発医薬品審査の現場から―

Current Situation and Challenges of Bioequivalence Evaluations for Drug Products for Topical Cutaneous Administration: From a Generic Drug Review Officer's Perspective

春日　美穂*，栗林　亮佑

Miho Kasuga*, Ryosuke Kuribayashi

独立行政法人医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部

Summary：“Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use” provides multiple methods for assessing bioequivalence in the development of generic products for topical cutaneous administration.
When a drug's site of action is in the stratum corneum or deeper, the drug concentration in the stratum corneum at or before the onset of action is used as the index for bioequivalence. Accordingly, in the development of generic products for topical cutaneous administration, dermatopharmacokinetic studies that use the concentration level in the stratum corneum as the index are primarily conducted, while pharmacological studies, residual quantity studies (i.e., residual quantity of the drug which is unabsorbed through the skin), pharmacokinetic studies, and clinical trials are used as alternative studies. When a drug's site of action is limited to the surface of the skin, *in vitro* efficacy tests or relevant animal tests can also be conducted.
In this article, we provide the basic concepts of dermatopharmacokinetic studies, which are considered to be the basic bioequivalence evaluation methods in Japan, as well as points to keep in mind and challenges in assessments using these studies.

Key words：bioequivalence study, drug product for topical cutaneous administration, dermatopharmacokinetic study

要旨：「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性ガイドライン」では，局所皮膚適用製剤の後発医薬品の開発における生物学的同等性の複数の検証方法が示されている．
作用部位が角層中またはそれより深部にある場合には，作用発現時または作用発現前の薬物濃度である角層中の薬物濃度は生物学的同等性の指標として用いられる．よって，局所皮膚適用製剤の後発医薬品開発においては，角層内の薬物濃度を指標に生物学的同等性を評価する皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし，薬理学的試験，残存量試験，薬物動態学的試験及び臨床試験を代替試験としている．また，薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合に，*in vitro* 効力試験または動物試験を行うことが認められている．
本稿では，本邦において基本的な評価方法として位置付けられている皮膚薬物動態学的試験に関する基本的な考え方，皮膚薬物動態学的試験による評価を行う際の留意点及び課題を紹介する．

キーワード：生物学的同等性試験，局所皮膚適用製剤，皮膚薬物動態学的試験

はじめに

局所皮膚適用製剤とは，全身循環血流を介さずに治療効果を発揮することが期待される皮膚適用製剤である．

経口固形製剤の後発医薬品を開発する際に行われる生物学的同等性（以下，BE）試験は，先発医薬品に対し後発医薬品のバイオアベイラビリティ（有効成分の未変化体または活性代謝物が全身循環血流中に入る量及び速度）が同等であるか検証することを目的に行われる．すなわち，投与部位から作用発現部位に移行する際に必ず通過する血中の薬物濃

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

無断転載禁止

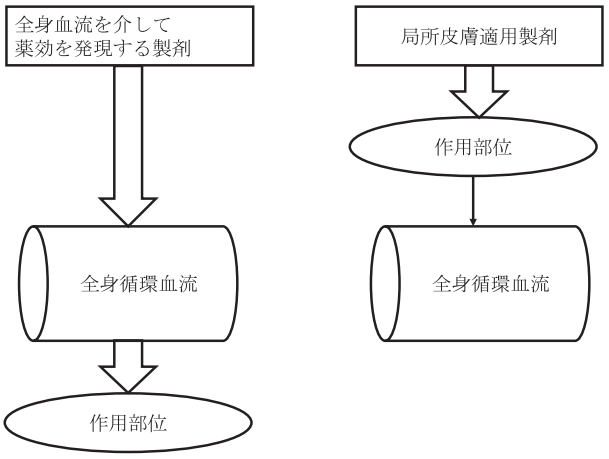


Fig. 1　全身血流を介して薬効を発現する製剤と局所皮膚適用製剤における作用部位の差異

度，作用発現前の薬物濃度プロファイルを両製剤間で比較し，バイオアベイラビリティを指標に治療学的同等性を検証することがBE試験の基本的概念となる．

一方，局所皮膚適用製剤では，製剤適用後，薬物が皮膚表面を透過し，作用部位で薬効を発揮した後に全身循環血流に到達するため，全身循環血流中の薬物濃度は作用発現後の値となる．また，全身循環血流を介して作用部位に到達する量は極めて少ないことから，原則，局所皮膚適用製剤のBEを示すために血中濃度を指標にした薬物動態学的試験を用いることはできない．局所皮膚適用製剤のBEを示すために血中濃度を指標にした薬物動態学的試験を用いる場合には，薬物動態と臨床効果または薬理効果との相関性を説明する必要がある（Fig. 1）．

2003年に，局所皮膚適用製剤のBE評価を適正に行うために「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性ガイドライン」[1]が策定され，BE試験の原則が示された．当該ガイドラインにおいては，局所皮膚適用製剤のBEの評価方法として，Table 1の試験方法が示されている．これらの試験方法のうち，薬物及び製剤の特性に応じて科学的妥当性が担保可能である方法を選択して評価を行うこととされている．

作用部位が角層中またはそれより深部にある医薬品を含む局所皮膚適用製剤については，作用発現時または作用発現前である角層内の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられることから，適用中において角層内に示される定常状態もしくはそれに近い状態における薬物濃度を指標として，生物学的同等性を保証することができる．よって，局所皮膚適用製剤の後発医薬品開発においては，皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし，皮膚薬物動態学的試験の利用が科学的に困難である場合，薬理学的試験，残存量試験，薬物動態学的試験及び臨床試験を代替試験として位置付けている．また，薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合には，皮膚表面における薬理学的反応を評価する***in vitro***効力試験または動物試験を行うことが認められている．

Table 1　局所皮膚適用製剤における生物学的同等性の評価方法

試験名	評価方法
皮膚薬物動態学的試験	定常状態における角層内に存在する薬物量からBEを評価する．
薬理学的試験	製剤を適用することにより生じる薬理学的反応（蒼白化反応等）を測定してBEを評価する．
残存量試験	皮膚適用後の製剤中の残存薬物量から，皮膚に分布した薬物量を推定する．
薬物動態学的試験	製剤を適用した後の血中濃度を測定し，薬物動態パラメータからBEを評価する．薬物動態と臨床効果または薬理効果との相関性が必要である．
臨床試験	臨床効果（clinical endpoint）を指標としてBEを評価する．
In vitro 効力試験	*In vitro*における効力を指標としてBEを評価する（殺菌・消毒剤など）．
動物試験	製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標としてBEを評価する（止血剤，殺菌・消毒剤，損傷治癒促進剤など）．

以降，局所皮膚適用製剤の基本的な評価方法として位置付けられている皮膚薬物動態学的試験について概説する．

皮膚薬物動態学的試験に関する基本的な考え方

皮膚に適用された製剤は，通常，薬物は適用部位の角層に分布し，皮膚中を拡散後，作用部位である角層内または角層深部に到達する（Fig. 2）．そのため，皮膚薬物動態学的試験では，一定時間製剤を適用した後，薬物適用部位の角層を粘着性のテープで剥がし，薬物の通過経路である角層中に存在する薬物量を定量することにより，BEを評価している．この方法は作用部位が角層内または角層より深部に

無断転載禁止

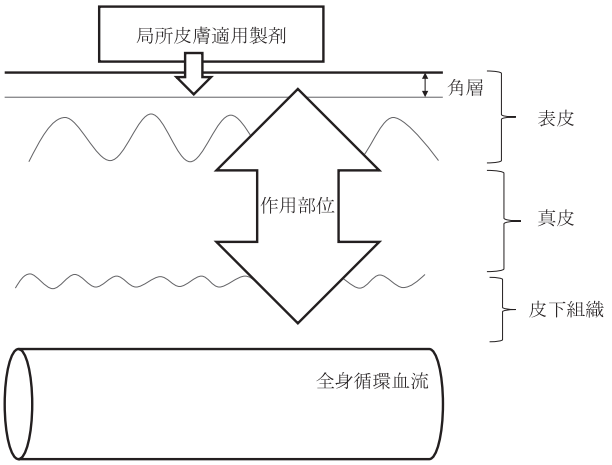


Fig. 2　局所皮膚適用製剤における作用部位

ある場合に適用でき，1回の適用で角層を傷つける薬物や薬物の分解等により角層中の薬物量を正確に定量できない場合には利用できない．

なお，同一有効成分を含有する複数の後発医薬品の皮膚薬物動態学的試験の結果を添付文書等で比較すると，角層内薬物量に差異が認められるが，これは，各後発医薬品の皮膚薬物動態学的試験で，薬物適用量が同一ではないこと，適用対象が曲面を有する体表であること等に起因するものと考えられる．そのため，同一試験内の比較が必要であり，同一有効成分の後発医薬品間であっても，別々に実施された皮膚薬物動態学的試験の結果を比較することは適切ではない．

皮膚薬物動態学的試験における評価上の留意点

皮膚薬物動態学的試験を行うにあたり，試験条件の検討は必須かつ重要である．特に，予試験及び本試験における適用時間が適切に設定されているかは審査の論点となることが多い．

予試験では，主に次の2点を注視した評価が必要と考える．1点目は，各製剤の皮膚薬物動態プロファイルを踏まえて適用時間の設定を行うことである．予試験において皮膚薬物動態プロファイルの全体像が把握可能となる時点で角層中薬物濃度を測定し，皮膚薬物動態プロファイルが製剤間で大きく異なることがないか確認できているかは重要な観点となる．皮膚薬物動態学的試験は試験条件が試験結果に影響するという試験の特性上，予試験は重要な位置付けであり，省略することはできない．2点目は，試験を行う製剤の用法及び用量に応じて最終評価時点を適切に設定することである．例えば，用法及び用量にて適用回数1日1回と規定されている場合には24時間，1日2回であれば12時間までの皮膚薬物動態プロファイルを予試験にて確認する必要がある．

本試験では，予試験の結果を踏まえ，適切に適用時間を設定することが求められるが，定常状態に到達すると考えられるのか否か，定常状態に到達すると考えられる場合にはどの時点で定常状態に達したと考えられるのか，それらの理由については十分に説明する必要がある．

また，その他の条件について，適用部位による偏りの影響を排除するために，試験に用いた製剤（後発医薬品の開発では先発医薬品と後発医薬品）の適用部位はランダムになるように割り付けられているか，例数設計は適切な条件で行われているか等についても重要な検討事項であり，適切に設定する必要がある．

今後の課題

本邦における皮膚薬物動態学的試験は，現状，異なる剤形の開発においても適用が可能である．ただし，剤形が異なる場合，Fig. 3のように皮膚薬物濃度の推移が異なる事例が確認されている．皮膚薬物動態学的試験において，物理化学的特性が大きく異なる製剤間や製剤設計が異なる製剤間（o/w, w/o等）での角層中への移行を評価することには限界があると考えられる．よって，異なる剤形間，異なる物理化学的特性を有する製剤間，異なる製剤設計を有する製剤間を比較する場合には，皮膚薬物動態学的試験の利用や他の試験を含めた総合的な評価等を慎重に検討する必要があると考える．

また，皮膚薬物動態学的試験によりBEを評価する場合には，評価を行う製剤に対してより精密な試

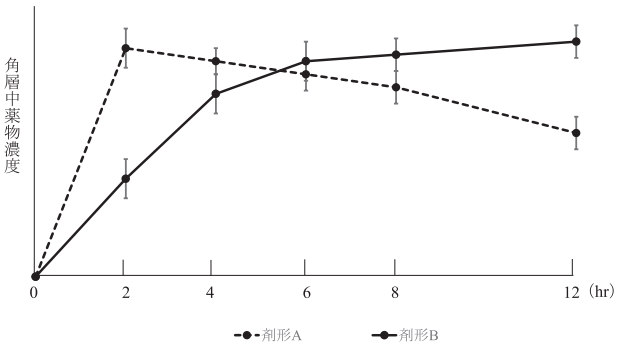


Fig. 3　剤形が異なる製剤間の角層中薬物濃度推移の例

無断転載禁止

験結果が得られるための試験条件の検討が必要である．製剤の適用量等を試験間のばらつきの要因として挙げたが，これらの試験条件は試験内のばらつきの要因ともなりうる．よって，試験条件の最適化を適切に行う必要があり，承認申請時には設定された試験方法の妥当性を詳細に説明する必要があると考える．

以上，本邦における局所皮膚適用製剤の評価方法について，皮膚薬物動態学的試験を中心に紹介した．国により後発医薬品の使用促進のための方針が複数示され，これまで着実に後発医薬品の普及が進んできたところであるが，未だに外皮用薬に関しては普及率が低い．令和元年度での全医薬品における後発医薬品の数量シェアは 79.1％と報告されている一方，外皮用薬では 52.6％に留まっている[2)]．局所皮膚適用製剤の後発医薬品を普及させていくため，今後とも局所皮膚適用製剤の後発医薬品の開発時における BE の検証方法について，より科学的かつ臨床現場に対し信頼性のある BE データを提供することに貢献していきたいと考える．

断り書き

本稿は，筆者の個人的見解に基づくものであり，独立行政法人医薬品医療機器総合機能の公式見解を示すものではない．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

参考文献

1） 厚生労働省．局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性ガイドライン（薬食審査発第 1124004 号別紙 4）．https://www.pmda.go.jp/files/000160683.pdf（参照 2020-10-01）

2） 厚生労働省．令和元年度調剤医療費（電算処理分）の動向．https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/19/dl/gaiyo_data.pdf（参照 2020-10-01）

無断転載禁止

〔寄　　稿〕

局所皮膚適用の軟膏製剤における ジェネリック医薬品の有効性，安全性の現状と課題 ―評価試験法の検討という立場から―

Current Situation and Challenges Regarding the Efficacy and Safety of Generic Topical Ointments: Various Approaches for Evaluating Bioequivalence

阿部 康弘　Yasuhiro Abe

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

Summary：Drug products for topical use are applied to a wide range of conditions, due to the complex nature of the skin as well as the diversity of patient skin conditions. As topical drugs are activated on the skin surface and in the adjacent lower stratum corneum, the blood drug concentration is not always regarded as the appropriate index for therapeutic equivalence. Thus, bioequivalence (BE) evaluations for such drugs are considered to be very difficult, and countries around the world have adopted a variety of approaches. In this paper, I summarize the commonalities and differences between Western and Japanese BE guidelines, and present the latest trends in evaluation methods.

Key words：drug product for topical use, bioequivalence study, generic drug, biowaiver

要旨：局所皮膚適用製剤の適用は，皮膚の複雑な特性や治療対象となる患者皮膚の状態の多様性を考慮すると，多岐に渡る．作用部位が皮膚表面，角層下部近傍である局所皮膚適用製剤は，必ずしも血中薬物濃度が治療学的同等性の指標とならないことから，生物学的同等性（BE）の評価が難しい製剤として認識されており，各国で様々な取り組みがなされている．皮膚適用製剤に係る欧米の BE ガイドラインと国内 BE ガイドラインとの共通点／相違点について整理するとともに，評価試験法の最新の動向について紹介する．

キーワード：局所皮膚適用製剤，生物学的同等性試験，ジェネリック医薬品，バイオウェーバー

はじめに

生物学的同等性（BE）試験は，同一有効成分を同一量含有する製剤間で臨床上の有効性，安全性が同等であることを保証するために実施される試験である．作用発現部位中の薬物濃度推移が比較する製剤間の治療学的同等性を十分に保証するほど近似していると示すことが BE 試験の目的となっている．経口製剤や経皮吸収製剤のように全身循環血を介して作用を発現する薬物では，血中薬物濃度から得られた薬物動態パラメーター（AUC, Cmax 等）を指標に BE を評価することが可能である．一方で，局所皮膚適用製剤の場合，作用発現部位が皮膚表面，角層あるいは角層下部近傍と多様であり，その直接的な測定が困難なこと，全身循環血への到達量が低吸収や分解／代謝により限定されること等により，必ずしも血中薬物濃度が治療学的同等性の指標とならないことが多いため，BE の評価が難しい製剤として認識されており，各国で様々な取り組みがなされている．

そこで本稿では，皮膚適用製剤に係る欧米の BE ガイドラインと国内 BE ガイドラインとの共通点／相違点について整理するとともに，評価試験法の最新の動向について紹介したい．

* 〒 210-9501 川崎市川崎区殿町 3-25-26
TEL：044-270-6507　FAX：044-270-6511
E-mail：abey@nihs.go.jp

1．日本における BE ガイドライン

国内における「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」では，

無断転載禁止

BE 評価法として①皮膚薬物動態学的（DPK）試験をはじめ，②薬理学的（PD）試験，③残存量試験，④薬物動態学的（PK）試験，⑤臨床試験，⑥ *in vitro* 効力試験，⑦動物試験が示されている[1]．詳細は BE ガイドラインの Q&A[2] や解説書[3] を参照されたいが，以下に各評価試験法の特徴をまとめる．

① DPK 試験は，定常状態において角層内に存在する薬物量から BE を評価する手法であり，日本のガイドラインでは代表的な試験方法として位置付けられている．定常状態における角層中薬物濃度は，製剤から角層への移行速度と，角層からの薬物の消失速度によって決定される．定常状態になるまで一定時間皮膚に適用した後，連続した角層を粘着性のテープで 10〜20 回剥離し（テープストリッピング），角層中の薬物を定量することで，薬物の皮膚へのバイオアベイラビリティを評価することができる．本手法は作用部位が角層内，または角層よりも深部にある薬物の場合に適用できるが，製剤の拭き取り方，角層の回収方法など試験結果にばらつきを生じる要因が多くあるため[4]，事前に実施方法の妥当性を確認したうえで，適切な試験を実施することが重要である．

② PD 試験は，適用部位で生じる薬理学的反応を測定して，BE を評価する方法である．各規制当局間で大きな違いはなく，代表例としてステロイド外用剤の皮膚血管収縮試験が挙げられる．血管収縮作用によるヒト皮膚の蒼白化の強度には臨床効果と高い相関性が認められており，蒼白化反応の強度を比色計により測定し，対照製剤と比較することで BE の評価が行われる．

③残存量試験は，皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量を測定し，投与量から差し引くことで皮膚に分布した薬物量を推定する方法である．局所皮膚適用製剤の多くは，投与量に対して皮膚へ移行する薬物量が数％と僅かであるため，高精度かつ再現性がよく評価可能な試験法の確立が求められる．また，あくまでも製剤から放出された有効成分量の比較であり，皮膚内での挙動（角層中の拡散速度／消失速度）まで反映されたものであるか，結果の解釈に留意すべきである．

④ PK 試験は，製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し，PK パラメーターから BE を評価する手法である．薬効または作用部位濃度が PK パラメーターと相関することが提示できれば，評価手法として用いることができる．欧米で PK 試験が採用されるのは，全身吸収を目的とした経皮吸収製剤を対象としたもので，局所皮膚適用製剤では限定的である．

⑤臨床試験は，医薬品に応じて治療効果に関する適切な項目を選択し，統計的に同等性を評価しうる被験者数で試験を行う必要がある．①〜④までは健康成人の皮膚を対象とした BE 試験なのに対し，⑤臨床試験は患者の病態皮膚を対象としている．臨床効果を直接評価するために医療従事者から受け入れやすい試験である一方で，均質でない病態皮膚を対象とした試験の特性上バラつきが大きく，検出力が低い．そのため製剤によっては，治療学的同等性を示すには数百人もの被験者が必要となり，BE の評価が困難な場合も想定される．

⑥ *in vitro* 効力試験及び⑦動物試験は，主に作用部位が皮膚表面で角層透過を必要としない殺菌・消毒剤等の評価に採用されている．

これら 7 つの BE 評価法の中から，製剤の作用部位／適用目的に応じて適切な試験法を選択することが国内ガイドラインの基本となる．Table 1 に欧州及び米国の皮膚適用製剤に係るガイドラインと国内ガイドラインの共通点／相違点をまとめた．詳細は後述するが，最も大きな違いは，① DPK 試験であり，米国では採用されていない．また，日本と異なり欧米では，製剤特性を踏まえてヒトを対象とした BE 試験を免除する「バイオウェーバー」というコンセプトが導入されていることも大きな特徴と言える．以降では，欧州と米国のそれぞれのガイドラインの特徴について整理する．

Table 1　日米欧における BE 評価法の GAP 解析

国／地域	DPK 試験	PD 試験	PK 試験	臨床試験	ヒト BE 試験の免除
日本	○	○	○	○	—
EMA	○	○	○	○	○
FDA	—	○	○	○	○

2. 欧州における BE ガイドライン

欧州医薬品庁（EMA）の皮膚適用製剤 BE ガイドラインでは，従来，外用液剤やステロイド外用剤を除き，原則として Clinical Endpoint（臨床的エンドポイント）を指標とした臨床試験が必須との考え

無断転載禁止

を示してきた[5]．これに対し，2018年末に出された皮膚適用製剤の品質と同等性に関するドラフトガイドラインでは，臨床試験の代替法として，他の試験法も適切にバリデーションされていれば採用する方針を打ち出している[6]．また，単純な剤形で添加剤の質／量が同等であれば，*in vitro* での特性評価によってヒト試験を免除できるバイオウェーバーの考え方を提示している．ドラフトの段階ではあるが，以下に欧州における臨床試験の代替アプローチ及びバイオウェーバーの考え方について紹介する．

ドラフトガイドラインの有効性に関する同等性の項（5.3項）では，臨床試験の代替法として，薬物動態学的観点から，テープストリッピングによるDPK試験や血中薬物濃度を指標としたPK試験，*in vitro* 皮膚透過性試験（IVPT）が挙げられている．また，薬力学的観点から，ステロイドによる蒼白化反応を指標としたPD試験や消毒剤・抗菌剤の効力試験についても，臨床試験の代替法として認めており，これらに関しては日本と類似したアプローチとも言える．DPK試験については，日本では定常状態もしくはそれに近い状態の1時点での比較となっているが，EMAでは取り込み過程と消失過程の2時点で比較するように指定されている点や，塗布部位，ネガティブコントロールの有無等，細かな試験条件は異なる．

ドラフトガイドラインの5.5.1項で提示されたバイオウェーバーは，単相の液剤やゲル，軟膏など単純な剤形であれば，品質に関する製剤学的同等性を証明することでヒト試験を免除できるとするものである．具体的な条件として，同一剤形であること，用いる添加剤の種類や質が同じで，その量が同程度（原則±5%以内），また微細構造／物理化学的な特性，例えばpH や密度，せん断応力や線形粘弾性といったレオロジー挙動が同等であること，さらに製剤特性として *in vitro* における薬物放出性が同等であればバイオウェーバーできるとされる．ただし，有効成分のバイオアベイラビリティや製剤の性能に直接影響を及ぼす可能性のある透過促進剤を含むような複雑な剤形の場合は，5.3項で例示した皮膚透過性に関する試験やPD試験等が追加で求められる．

このようなバイオウェーバーの考え方は，日本では使用時に水溶液である静脈内注射用製剤で採用されている[7]．この他，完全に溶解している水性点眼剤でもバイオウェーバーが認められており，試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が，医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で，pH，粘度，浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には，BE試験は原則として不要となっている[8]．一方で，日本で局所皮膚適用製剤のバイオウェーバーが認められるのは，あくまで自社製剤の処方変更時のみで，さらにその処方変更幅が小さい場合に限られる[9]．

3. 米国におけるBEガイドライン

米国における薬価は，主に製薬企業と民間保険機関との交渉で決定されるが，外用剤の約8割でジェネリックメーカーの参入が3社以下と競合が少なく，価格競争が起きにくいため，ジェネリック外用剤の平均薬価は2010～2015年の5年間で2.76倍にも上昇している[10]．また，特許切れにも関わらず，ジェネリック外用剤が販売されていない製剤が44品目もある（2020年6月時点）．これらの原因として，他の剤形と比較して市場規模が小さく，剤形が複雑であるために開発の難易度が高いことに加え，ガイドライン上の障壁も指摘されている．本項では米国における外用剤に係るガイドライン策定の経緯を振り返りながら，製剤特性に応じた評価手法の考え方について整理したい．

米国は欧州と同様に，原則として臨床的エンドポイントを指標とした臨床試験が必須との考えを示してきた．1995年に米国食品医薬品局（FDA）が発出したステロイド外用剤のBE評価法に関するガイダンスでは，蒼白化反応を指標としたPD試験が策定され，これを基に日本，欧州でもPD試験が採用されている[11]．1998年に発出された皮膚適用製剤のBE試験に係るドラフトガイダンスでは，DPK試験が提案されていたが，当時FDAの示した手順が非常に複雑でサンプリング数が多く，再現性の問題等，試験法の妥当性について議論の余地があるとの指摘を受け，施行には至らず，2002年に本ドラフト案は撤回されている[12]．その後，2008年頃からは「製剤個別ガイダンス」の策定に注力し，個別品目ごとに製剤特性に合わせて推奨されるBE評価法を提示するアプローチを進めている[13]．

Table 2に製剤個別ガイダンスの推奨試験項目の一例を示した．アシクロビル軟膏を例に挙げると，*in vitro* 試験と *in vivo* 試験の2つの選択肢が提示さ

無断転載禁止

Table 2　FDA の製剤個別ガイダンスで推奨される試験法の事例

有効成分	剤形	分類	1st option	2nd option
Acyclovir	軟膏	抗ウイルス薬	Q1/Q2/Q3+IVRT	Clinical Endpoint
Acyclovir	クリーム	抗ウイルス薬	Q1/Q2/Q3+IVRT+IVPT	Clinical Endpoint
Adapalene	ゲル	ざ瘡治療薬	Clinical Endpoint	−
Amcinonide	ローション	ステロイド	PD（血管収縮試験）	−
Ivermectin	クリーム	酒さ治療薬	Q1/Q2/Q3+IVRT+PK	Clinical Endpoint
Lidocaine	軟膏	局所麻酔薬	Q1/Q2/Q3	−
Nitroglycerin	軟膏	狭心症薬	PK	−
Tacrolimus	軟膏	免疫抑制剤	Q1/Q2/Q3+IVRT+IVPT	Clinical Endpoint

Q1：添加剤の種類が同じ，Q2：添加剤の量が同等，Q3：物理化学的特性が同等
IVRT：薬物放出試験，IVPT：薬物透過性試験

れている[14]．*In vitro* オプションを満たすには，試験製剤と標準製剤で添加剤の種類が同じ（Q1）で，添加剤の量が同等（Q2）であり，粒度分布や粘度，比重や pH といった物理化学的性質が同等（Q3）であることに加えて，*in vitro* 薬物放出試験（IVRT）で同等性を証明する必要がある．Q1 ／ Q2 が異なる場合や *in vivo* オプションを選択した場合には，口唇ヘルペス患者を対象に臨床的エンドポイント（病変部位の完全治癒までの時間）を指標とした臨床試験が要求される．また，アシクロビルクリームの *in vitro* オプションでは，剤形の特性が考慮され，軟膏で推奨される試験に加えて，IVPT が求められている[15]．

全身吸収を目的とした経皮吸収製剤も含めると 200 品目近くの外用剤を対象に個別ガイダンスが発出されており，Fig. 1 には 1st option として推奨される試験項目の割合をまとめた（含量違い製剤は便宜上まとめて集計している）．PD 試験が推奨されている製剤は全てステロイド外用剤であり，PK 試験は主に全身吸収を目的とした製剤であった．臨床試験の実施が推奨される製剤は 25%である一方，*in vitro* 試験によるオプションが提示されている製剤は 36%と増加傾向にあり，バイオウェーバーが徐々に導入されつつある．一方で，Q1 及び Q2 の基準をクリアするには，リバースエンジニアリングの技術的なハードルに加えて，特許上の課題なども指摘されており，バイオウェーバーできる製剤には限りがあるのが現状である[16]．

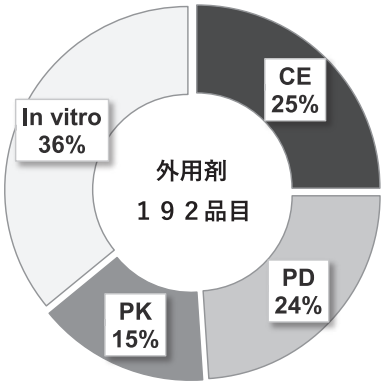


Fig. 1　FDA の製剤個別ガイダンスで推奨される試験法の割合
CE：臨床試験，PD：血管収縮試験，PK：薬物動態試験，In vitro：In vitro 試験（バイオウェーバー）

4．最近の動向について

テープストリッピング以外の DPK 試験の手法については，近年，アカデミアを中心に様々なアプローチが提案されており，FDA でもシンポジウムが企画されるなど関心が高い分野である．生体内微小透析法は，真皮の中に透析プローブを挿入して，真皮まで到達した薬物を経時的にモニタリングできる技術として注目を集めている[17]．ただし，侵襲的な手法であるが故にプローブによる炎症が誘発される点や，再現性の問題等いくつか課題が指摘されている．また非侵襲的な測定手法として，共焦点ラマン分光法[18]や近赤外分光法[19]による分析技術も報告されているが，皮膚由来のシグナルが測定の妨害となるケースも多く，定量法としては十分に確

無断転載禁止

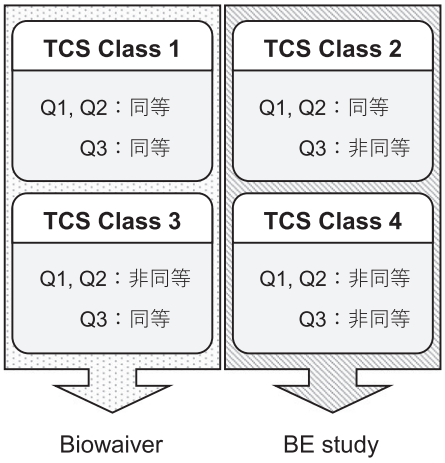


Fig. 2　Topical Drug Classification system（TCS）に基づくバイオウェーバーの概念
参考文献 20 を一部改変

立されていないため，あくまで補助的なデータとして使用できるとした見解を EMA が示しており，今後の技術革新が待たれる[6]．

この他の話題として，Shah らによって提案された Topical Drug Classification System（TCS）に基づくバイオウェーバーがある[20]．これは，皮膚適用製剤を Q1 ／ Q2 及び Q3 に関する同等性／非同等性を軸に 4 つに分類し，Q1 ／ Q2 ／ Q3 が全て同等である TCS Class 1 製剤や，Q1 ／ Q2 が非同等であるが Q3 が同等である TCS Class 3 に分類される製剤は条件付きでバイオウェーバーの対象とするというコンセプトである（Fig. 2）．現段階では概念が提示されているだけで，どの規制当局も採用していない．特に Q1 ／ Q2 が非同等である TCS Class 3 製剤の取扱い方については，FDA の製剤個別ガイダンスや EMA のドラフトガイドラインと照らし合わせても一部に差異が生じており，依然として議論の余地が残されている[21]．一方でこのような分類法は，皮膚適用製剤の特性を整理するうえで有用であり，今後 TCS 分類だけでなく，多角的な観点から有効成分の作用機序や製剤特性を考慮したディシジョンツリーの構築に向けた議論が進んでいくであろう．

おわりに

局所皮膚適用製剤の BE 評価法として様々なアプローチがあり，ガイドラインへの取込み方は地域によって差があることを示してきた．特に DPK 試験は日本に加えて欧州でも導入する方針が打ち出されたが，米国では依然として採用されていないことが大きな特徴となっている．また，バイオウェーバーのコンセプトは欧米で広く受け入れられつつあるものの課題も残されている．いずれの規制当局でも作用部位，作用機序，剤形，製剤特性，試験の感度や実現可能性を考慮したうえで，適切な BE 評価法を設定することが推奨されている．今後，科学技術の進展とともに BE 試験法に関する共通の理解が深まることで，国内のみならず世界中で外用剤の開発が活発になることを期待している．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

参考文献

1）局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン，平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号．
2）局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A，平成 18 年 11 月 24 日付事務連絡．
3）山内仁史．医薬品の生物学的同等性試験―ガイドライン対応―，Ⅵ．局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドライン．緒方宏泰編．東京：じほう；2013. p145-61.
4）Parfitt NR, Skinner M, Bon C, et al. Bioequivalence of topical clotrimazole formulations: an improved tape stripping method. *J Pharm Sci*., 2011; 14: 347-57.
5）European Medicine Agency. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95.
6）European Medicine Agency. Draft guideline on quality and equivalence of topical products, CHMP/QWP/708282/2018.
7）後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号．
8）点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方，平成 30 年 11 月 29 日付事務連絡．
9）局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン，平成 22 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101 第 1 号．
10）U.S. Government Accountability Office. Generic drugs under Medicare: Part D Generic drug prices declined overall, but some had extraordinary price increases. https://www.gao.gov/assets/680/679022.pdf（参照 2020-10-30）.
11）U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence.
12）Braddy AC, Davit BM, Stier EM, et al. Survey of international regulatory bioequivalence

無断転載禁止

recommendations for approval of generic topical dermatological drug products. *The AAPS Journal*., 2015; 17: 121-33.
13) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Bioequivalence recommendations for specific products.
14) U.S. Food and Drug Administration. Draft product specific guidance on acyclovir ointment.
15) U.S. Food and Drug Administration. Draft product specific guidance on acyclovir cream.
16) Chang RK, Raw A, Lionberger R, et al. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *The AAPS Journal*., 2013; 15: 41-52.
17) Holmgaard R, Nielsen JB, Benfeldt, E. Microdialysis sampling for investigations of bioavailability and bioequivalence of topically administered drugs: current state and future perspectives. *Skin Pharmacol Physiol*., 2010; 23, 225-43.
18) Mateus M, Abdalghafor H, Oliveira G, et al. A new paradigm in dermatopharmacokinetics — Confocal Raman spectroscopy. *Int J Pharm*., 2013; 444:106-8.
19) Rosas JG, Blanco M, Gonzalez JM, et al. Quality by design approach of a pharmaceutical gel manufacturing process, part 2: near infrared monitoring of composition and physical parameters. *J Pharm Sci*., 2011; 100: 4442-51.
20) Shah VP, Yacobi A, Radulescu FS, et al. A science based approach to topical drug classification system (TCS). *Int J Pharm*., 2015; 491: 21–5.
21) Miranda M, Cardoso C, Vitorino C. Quality and equivalence of topical products: A critical appraisal. *Eur J Pharm Sci*., 2020; 148: 105082.

無断転載禁止

takata
Pharmaceutical

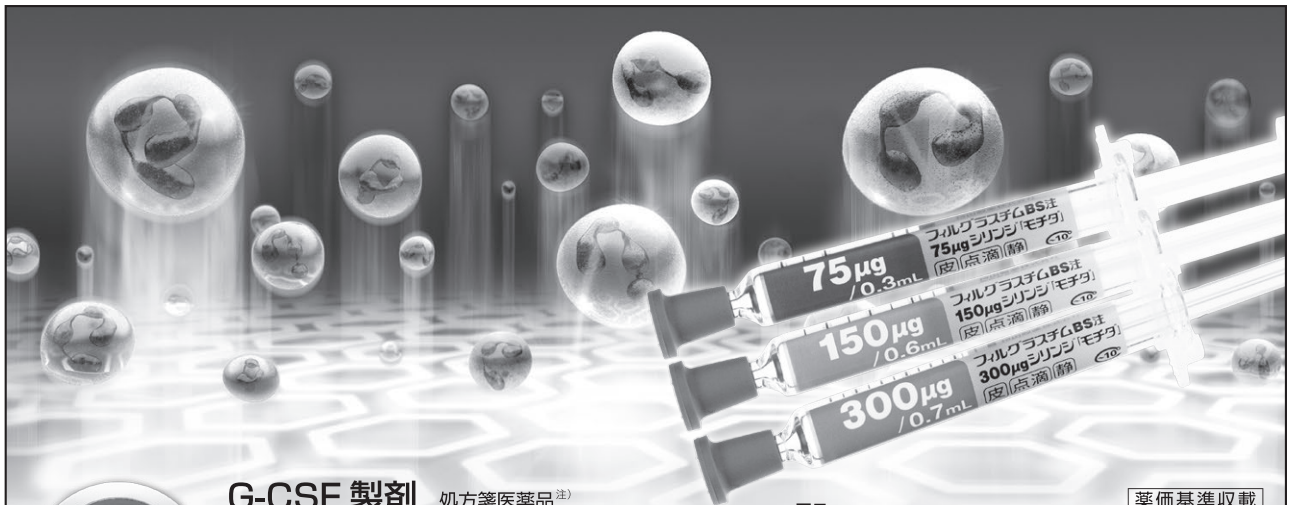
患者さんのために
もっと飲みやすく、
ずっと使いやすく。

高田製薬イメージキャラクター タカちゃんファミリー

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

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

人びとの健康を願って
高田製薬株式会社
www.takata-seiyaku.co.jp



G-CSF 製剤　処方箋医薬品注）　薬価基準収載

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

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

フィルグラスチム（遺伝子組換え）[フィルグラスチム後続1]・注射液

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

MOCHIDA BIOSIMILAR
持田の品質と信頼を より多くの人に

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

製造販売元
持田製薬販売株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

2018年6月作成（N9）

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。

NEW

© 1976, 2020 SANRIO CO., LTD. APPROVAL NO. L612102

日本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。

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。
※本ページは1月中旬に終了予定です。（資料請求は年内まで）

【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

日本ジェネリック製薬協会
公式ツイッター
はじめました!
@official_jga
製薬業界関連のお役立ち情報を発信!

2020年10月作成

〔付　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

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

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

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

■編集方針としましては：

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

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

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

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

■今回は，第 12 回目として，ブデホル吸入粉末剤について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，88 ページを参照してください．

無断転載禁止

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

ブデホル吸入粉末剤〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」	東亜薬品株式会社	90
2	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」	ニプロ株式会社	92
3	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	日本ジェネリック株式会社	94

注）製造販売元の社名 50 音順にて配列した.

調査対象医薬品の一覧

商品名	情報提供依頼先
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」	東亜薬品株式会社
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」	ニプロ株式会社
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	日本ジェネリック株式会社

注）製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号（2010 ; 4 : 062-090）　ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号（2011 ; 5 : 138-187）　ラベプラゾールナトリウム製剤
ジェネリック研究 第 6 巻 第 2 号（2012 ; 6 : 175-210）　ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
ジェネリック研究 第 7 巻 第 2 号（2013 ; 7 : 138-189）　タムスロシン塩酸塩 OD 錠
ジェネリック研究 第 8 巻 第 2 号（2014 ; 8 : 088-145）　ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠
ジェネリック研究 第 9 巻 第 1 号（2015 ; 9 : 025-061）　テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
ジェネリック研究 第 11 巻 第 2 号（2017 ; 11 : 087-111）　ジエノゲスト製剤
ジェネリック研究 第 12 巻 第 2 号（2018 ; 12 : 115-153）　ラモトリギン錠

無断転載禁止

ブデホル吸入粉末剤の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬物動態学教授　花田　和彦
明治薬科大学名誉教授　緒方　宏泰

吸入粉末剤は作用発現部位を気管支，肺とする局所作用を期待する局所適用製剤である．そのため，全身循環血中薬物濃度は吸入剤投与時の有効性に関連した指標にならない．また，作用発現部位中薬物濃度は測定できない．そのため，先発医薬品に対する後発医薬品の有効性，安全性の同等性を評価するためには，臨床指標の比較を行うことが必要である．「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方」（以下，基本的考え方，と略す：厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課；平成 28 年 3 月 11 日）[1] において，吸入粉末剤の生物学的同等性の評価の考え方が以下のように示されている．

1）原則として，臨床試験の実施が必要となる．標準製剤と試験製剤について，公表資料を参考に，主要評価項目（同等性評価パラメータ）及び同等性の許容域を事前に設定する．同等性を検証することを目的とした並行群間比較試験またはクロスオーバー試験を実施する．評価項目は，ベースラインからのトラフ 1 秒率（FEV_1）変化量，ベースラインからの朝の PEF 変化量，ベースラインからの FEV_1 －時間曲線下面積（$FEV_1 - AUC_t$）変化量など，各医薬品の特性を踏まえ，適切な項目を選択する．臨床試験の同等性の許容域に基づいて，95％信頼区間法で評価を行う．
2）後発医薬品の臨床試験において，当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で，先発医薬品の投与対象となるすべての患者集団を対象とすることが困難であり，かつ，患者の病態等によって有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合，代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価を補完する目的で製剤学的同等性の評価を行う．この場合，臨床試験を行うための前提となる．評価パラメータは送達量，微粒子量，空気力学的サイズから少なくとも 4 グループに分けたグループ毎の薬物量などとする．科学的妥当性が示される適切な判定基準を設定し評価する．
3）後発医薬品の安全性が許容範囲にあることを確認する目的で薬物動態試験を行う．試験製剤が標準製剤の全身移行量と同程度または許容される程度であることを確認する．この試験は，「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号，別紙 4）における曝露量試験と同じ位置づけとなっている．

先発医薬品であるシムビコートタービュヘイラーは，1 回の吸入で，ブデソニド 160 μg とホルモテロールフマル酸塩水和物（ホルモテロール）4.5 μg を放出するドライパウダー吸入器（タービュヘイラー®）を用いた配合剤である．30 吸入と 60 吸入がある．肺に到達させるためにブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物を粒子径中央値が 3 μm 以下になるよう微細化している[2]．

ブデホル吸入粉末剤の生物学的同等性の評価において，1）製剤学的同等性試験，2）薬物動態試験，3）臨床試験の評価が行われた．吸入器とのセットによって医薬品製剤が成り立っているため，これらの評価は医薬品本体部分のみではなく，吸入器を含むセットから放出された有効成分の特性をみている．

1）製剤学的同等性試験

代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価を補完するために実施された試験である．吸入量均一性試験と微粒子量試験の 2 種類で検討された．標準製剤と試験製剤の平均値の差の 90％信頼区間が ± 15％以内にあることを基準に判定を行っている．

2）薬物動態試験

参考値として評価され報告されていた．同等であることは求められず，全身循環血に移行した薬物濃度の高さあるいは移行量を対象に安全性の視点から評価することになる．

具体的には，試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 4 吸入（ブデソニドとして 640 μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 μg），絶食時単回吸入投与で行われた．評価は，試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について，分散分析の結果，製剤間に有意差（$p < 0.05$）が認められないことをもって，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないとされている．有意差検定という統計手法で「有意差なし」であるとの結果をもって評価することは，試験目的からすれば，ずれている感はある．安全性の視点からの考察，言及が必要ではないかと思われる．また，血中薬物濃度時間曲線下面積 AUC の評価の記載はなかった．全身暴露量を表す AUC での評価も必要ではなかったかと思われる．

無断転載禁止

3）臨床試験（治療学的同等性評価試験）

吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用を継続的に受けている気管支喘息患者を対象とした並行群間比較試験法で行われた．評価項目として，スパイロメトリーによるFEV_1を採用し，治験薬投与8週時（吸入前）のトラフFEV_1の治験薬投与前FEV_1（ベースライン）からの変化量の治療群間差の95%信頼区間が±0.185 Lの範囲内の場合に，同等と判定されていた．

同等性の許容幅については，1回2吸入，1日2回吸入の12週間反復吸入後のFEV_1のベースラインからの変化量において，先発品とプラセボとの差が0.37Lであったとの報告から，本治験での同等性のマージンを±0.185Lとしている．

なお，3医薬品の試験データは同じであり，共同開発されたと推定される．

引用文献

1） 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方，厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課（平成28年3月11日）

2） 医薬品インタビューフォーム「シムビコートタービュヘイラー30吸入，シムビコートタービュヘイラー60吸入」アストラゼネカ株式会社，2020年1月（改訂14版）

無断転載禁止

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」

製造販売元：東亜薬品株式会社
製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日

有効成分：ブデソニド 160μg ／日局ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5μg　　**剤形**：ドライパウダー式吸入剤
標準製剤：シムビコートタービュヘイラー 60 吸入（製造販売元：アストラゼネカ株式会社）
剤形：ドライパウダー式吸入剤　　**ロット番号**：XCVD

添加剤

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」[a)]	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
シムビコートタービュヘイラー 60 吸入 [b)]	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

1．製剤学的同等性試験

試験方法　試験製剤と標準製剤において，吸入量均一性及び微粒子量を 3 流量で測定

吸入量均一性：1 吸入中に含まれる有効成分量の検証；ドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置で測定

微粒子量：肺に到達できる有効成分量の検証（粒子径範囲：0.5～5μm）；アンダーセンカスケードインパクターで測定

判定基準

吸入量均一性：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が± 15%以内

微粒子量：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が± 15%以内

表 1．吸入量均一性試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
吸入流量	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
（L/min）	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54～9.07	79.1	85.9	4.91～12.31
60	95.8	92.9	−6.20～−0.02	92.1	92.2	−3.57～3.72
90	97.0	101.6	0.96～8.40	92.8	102.3	6.52～14.07

表 2．微粒子量試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
吸入流量	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
（L/min）	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	−9.25～0.81	39.3	38.7	−7.10～4.19
60	60.4	60.2	−3.74～3.04	57.9	61.2	2.82～8.65
90	58.5	60.7	−0.36～7.99	53.3	60.7	9.49～18.48

製剤学的同等性の評価

吸入量均一性：標準製剤と試験製剤において 1 吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた．

微粒子量：標準製剤と試験製剤において肺に到達できる有効成分量は 90L/min において差異がみられたが，これらの差異が有効性，安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた．

2．薬物動態試験（参考値）

試験方法　試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 1 回 4 吸入（ブデソニドとして 640μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18μg）投与．投与前及び投与後 0.05，0.083，0.117，0.167，0.25，0.33，0.67，1，2，3，4，6，8，10 及び 12 時間に採血を行い，遠心分離にて分離後，血漿を測定検体とした．

判定基準　試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について分散分析を行い，被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められない場合，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないこととした．

無断転載禁止

表 3. 薬物動態パラメータ（参考値）（n=40）

薬物動態パラメータ	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の90%信頼区間	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の90%信頼区間
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
C_{max}（ng/mL）	2.8037 ± 0.9507	3.3986 ± 1.9668	log（0.9639）–log（1.2357）	0.0314 ± 0.0102	0.0351 ± 0.0185	log（0.9255）–log（1.1713）
$AUC_{0\text{-}12}$（ng・h/mL）	4.3761 ± 1.5019	4.5924 ± 2.2874	log（0.9130）–log（1.1035）	0.0452 ± 0.0201	0.0479 ± 0.0296	log（0.8337）–log（1.1350）
t1/2（h）	3.01 ± 0.81	2.93 ± 0.77		4.68 ± 2.28	4.85 ± 2.14	

薬物動態試験の評価　得られた薬物動態パラメータ（C_{max}）について，対数変換値の分散分析を行った結果，被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められず，ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないことが確認された．

注）試験製剤と標準製剤の C_{max} について，対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められない場合，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないと判定することとした．ただし，薬剤に有意差が認められても，対数変換値の平均値の差が log（1.25）以下の場合は，試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないと判定することとした．

3. 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

試験デザイン：　部分遮蔽，並行群間比較試験

被験者：　次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

・吸入ステロイド剤／・吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用

投与方法：　試験製剤または標準製剤を部分遮蔽，並行群間比較試験で 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg），1 日 2 回，8 週間投与した．

評価項目：　スパイロメトリーによる FEV_1

評価方法：　治験薬投与 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 の治験薬投与前 FEV_1 ＜ベースライン＞からの変化量

同等性判定基準：　ベースラインからの変化量の治療群間差の 95% 信頼区間が ± 0.185L の範囲内の場合に同等と判定

判定基準の設定理由：スパイロメトリーは，喘息において気流制限を測定する基本的な検査であり，肺胞気道系の病的変化を正確に反映している．

このため，肺機能検査においてスパイロメトリーにより測定する FEV_1 を主要評価項目とし，吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 のベースライン（無作為割付時）からの変化量より，試験製剤と先発医薬品との治療学的同等性を判定した．

同等性の許容幅については，1 回 2 吸入，1 日 2 回吸入の 12 週間反復吸入後の FEV_1 のベースラインからの変化量において先発品とプラセボとの差が 0.37L であったとの報告から，本治験での同等性のマージンを ± 0.185L とした．

表 4. FEV_1 のベースラインと変化量（平均値±標準偏差）及び群間差（95%信頼区間）

	標準製剤	試験製剤	群間差（95%信頼区間）
被験者数	122	126	
ベースライン（L）	2.827 ± 0.770	2.700 ± 0.704	
ベースラインからの変化量（吸入 8 週時（吸入前））（L）	0.101 ± 0.252	0.065 ± 0.263	−0.036［−0.101, 0.029］

平均値 ± 標準偏差

臨床試験（治療学的同等性評価試験）での評価　得られたパラメータ（吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 のベースライン（ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」：2.700 ± 0.704L，標準製剤（ドライパウダー式吸入剤，60 吸入）：2.827 ± 0.770L）からの変化量）について 95% 信頼区間法にて統計解析を行った結果，同等の許容域 ± 0.185L の範囲内であり，両剤の治療学的同等性が確認された．

無断転載禁止

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日

有効成分：ブデソニド 160μg ／日局ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5μg　　**剤形**：ドライパウダー式吸入剤
標準製剤：シムビコートタービュヘイラー 60 吸入（製造販売元：アストラゼネカ株式会社）
剤形：ドライパウダー式吸入剤　　**ロット番号**：XCVD

添加剤

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」[a)]	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
シムビコートタービュヘイラー 60 吸入 [b)]	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

1．製剤学的同等性試験

試験方法　試験製剤と標準製剤において，吸入量均一性及び微粒子量を 3 流量で測定

吸入量均一性：1 吸入中に含まれる有効成分量の検証；ドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置で測定

微粒子量：肺に到達できる有効成分量の検証（粒子径範囲：0.5～5μm）；アンダーセンカスケードインパクターで測定

判定基準

吸入量均一性：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が± 15%以内

微粒子量：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が± 15%以内

表 1．吸入量均一性試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
吸入流量	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
（L/min）	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54～9.07	79.1	85.9	4.91～12.31
60	95.8	92.9	−6.20～−0.02	92.1	92.2	−3.57～3.72
90	97.0	101.6	0.96～8.40	92.8	102.3	6.52～14.07

表 2．微粒子量試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
吸入流量	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
（L/min）	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	−9.25～0.81	39.3	38.7	−7.10～4.19
60	60.4	60.2	−3.74～3.04	57.9	61.2	2.82～8.65
90	58.5	60.7	−0.36～7.99	53.3	60.7	9.49～18.48

製剤学的同等性の評価

吸入量均一性：標準製剤と試験製剤において 1 吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた．

微粒子量：標準製剤と試験製剤において肺に到達できる有効成分量は 90L/min において差異がみられたが，これらの差異が有効性，安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた．

2．薬物動態試験（参考値）

試験方法　試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 1 回 4 吸入（ブデソニドとして 640μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18μg）投与．投与前及び投与後 0.05，0.083，0.117，0.167，0.25，0.33，0.67，1，2，3，4，6，8，10 及び 12 時間に採血を行い，遠心分離にて分離後，血漿を測定検体とした．

判定基準　試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について分散分析を行い，被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められない場合，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないこととした．

無断転載禁止

表 3. 薬物動態パラメータ（参考値）（n=40）

薬物動態パラメータ	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の90%信頼区間	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の90%信頼区間
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
C_{max}（ng/mL）	2.8037 ± 0.9507	3.3986 ± 1.9668	log（0.9639）–log（1.2357）	0.0314 ± 0.0102	0.0351 ± 0.0185	log（0.9255）–log（1.1713）
$AUC_{0\text{-}12}$（ng・h/mL）	4.3761 ± 1.5019	4.5924 ± 2.2874	log（0.9130）–log（1.1035）	0.0452 ± 0.0201	0.0479 ± 0.0296	log（0.8337）–log（1.1350）
t1/2（h）	3.01 ± 0.81	2.93 ± 0.77		4.68 ± 2.28	4.85 ± 2.14	

薬物動態試験の評価　得られた薬物動態パラメータ（C_{max}）について，対数変換値の分散分析を行った結果，被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められず，ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないことが確認された．

注）試験製剤と標準製剤の C_{max} について，対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められない場合，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないと判定することとした．ただし，薬剤に有意差が認められても，対数変換値の平均値の差が log（1.25）以下の場合は，試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないと判定することとした．

3. 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

試験デザイン：　部分遮蔽，並行群間比較試験

被験者：　次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

・吸入ステロイド剤／・吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用

投与方法：　試験製剤または標準製剤を部分遮蔽，並行群間比較試験で 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9μg），1 日 2 回，8 週間投与した．

評価項目：　スパイロメトリーによる FEV_1

評価方法：　治験薬投与 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 の治験薬投与前 FEV_1 ＜ベースライン＞からの変化量

同等性判定基準：　ベースラインからの変化量の治療群間差の 95%信頼区間が ± 0.185L の範囲内の場合に同等と判定

判定基準の設定理由：スパイロメトリーは，喘息において気流制限を測定する基本的な検査であり，肺胞気道系の病的変化を正確に反映している．

このため，肺機能検査においてスパイロメトリーにより測定する FEV_1 を主要評価項目とし，吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 のベースライン（無作為割付時）からの変化量より，試験製剤と先発医薬品との治療学的同等性を判定した．

同等性の許容幅については，1 回 2 吸入，1 日 2 回吸入の 12 週間反復吸入後の FEV_1 のベースラインからの変化量において先発品とプラセボとの差が 0.37L であったとの報告から，本治験での同等性のマージンを ± 0.185L とした．

表 4. FEV_1 のベースラインと変化量（平均値±標準偏差）及び群間差（95%信頼区間）

	標準製剤	試験製剤	群間差（95%信頼区間）
被験者数	122	126	
ベースライン（L）	2.827 ± 0.770	2.700 ± 0.704	
ベースラインからの変化量（吸入 8 週時（吸入前））（L）	0.101 ± 0.252	0.065 ± 0.263	−0.036［−0.101, 0.029］

平均値 ± 標準偏差

臨床試験（治療学的同等性評価試験）での評価　得られたパラメータ（吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 のベースライン（ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」：2.700 ± 0.704L，標準製剤（ドライパウダー式吸入剤，60 吸入）：2.827 ± 0.770L）からの変化量）について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果，同等の許容域 ± 0.185L の範囲内であり，両剤の治療学的同等性が確認された．

無断転載禁止

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日

有効成分：ブデソニド 160μg ／日局ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5μg　　**剤形**：ドライパウダー式吸入剤
標準製剤：シムビコートタービュヘイラー 60 吸入（製造販売元：アストラゼネカ株式会社）
剤形：ドライパウダー式吸入剤　　**ロット番号**：XCVD

添加剤

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」[a)]	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
シムビコートタービュヘイラー 60 吸入 [b)]	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

a）企業からの回答．b）添付文書より引用

1．製剤学的同等性試験

試験方法　試験製剤と標準製剤において，吸入量均一性及び微粒子量を 3 流量で測定

吸入量均一性：1 吸入中に含まれる有効成分量の検証；ドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置で測定

微粒子量：肺に到達できる有効成分量の検証（粒子径範囲：0.5～5μm）；アンダーセンカスケードインパクターで測定

判定基準

吸入量均一性：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が± 15%以内

微粒子量：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が± 15%以内

表 1．吸入量均一性試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
吸入流量	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
（L/min）	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54～9.07	79.1	85.9	4.91～12.31
60	95.8	92.9	−6.20～−0.02	92.1	92.2	−3.57～3.72
90	97.0	101.6	0.96～8.40	92.8	102.3	6.52～14.07

表 2．微粒子量試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
吸入流量	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
（L/min）	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	−9.25～0.81	39.3	38.7	−7.10～4.19
60	60.4	60.2	−3.74～3.04	57.9	61.2	2.82～8.65
90	58.5	60.7	−0.36～7.99	53.3	60.7	9.49～18.48

製剤学的同等性の評価

吸入量均一性：試験製剤と標準製剤において 1 吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた．

微粒子量：試験製剤と標準製剤において肺に到達できる有効成分量は 90L/min において差異がみられたが，これらの差異が有効性，安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた．

2．薬物動態試験（参考値）

試験方法　試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 1 回 4 吸入（ブデソニドとして 640μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18μg）投与．投与前及び投与後 0.05，0.083，0.117，0.167，0.25，0.33，0.67，1，2，3，4，6，8，10 及び 12 時間に採血を行い，遠心分離にて分離後，血漿を測定検体とした．

判定基準　試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について分散分析を行い，被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められない場合，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないこととした．

無断転載禁止

表 3. 薬物動態パラメータ（参考値）（n=40）

薬物動態パラメータ	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均値±標準偏差		対数の平均値の差（90%信頼区間）	平均値±標準偏差		対数の平均値の差（90%信頼区間）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
C_{max}（ng/mL）	2.8037 ± 0.9507	3.3986 ± 1.9668	1.0914（0.9639～1.2357）	0.0314 ± 0.0102	0.0351 ± 0.0185	1.0412（0.9255～1.1713）
$AUC_{0\text{-}12}$（ng・h/mL）	4.3761 ± 1.5019	4.5924 ± 2.2874	1.0037（0.9130～1.1035）	0.0452 ± 0.0201	0.0479 ± 0.0296	0.9728（0.8337～1.1350）
t1/2（h）	3.01 ± 0.81	2.93 ± 0.77	0.1570（−0.0859～0.400）	4.68 ± 2.28	4.85 ± 2.14	0.0075（−0.0480～0.0630）

薬物動態試験の評価　得られた薬物動態パラメータ（C_{max}）について，対数変換値の分散分析を行った結果，被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められず，ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないことが確認された．

注）試験製剤と標準製剤の C_{max} について，対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差（$p < 0.05$）が認められない場合，試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないと判定することとした．ただし，薬剤に有意差が認められても，対数変換値の平均値の差が log（1.25）以下の場合は，試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないと判定することとした．

3. 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

試験デザイン：　部分遮蔽，並行群間比較試験

被 験 者：　次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

・吸入ステロイド剤／・吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用

投与方法：　試験製剤または標準製剤を部分遮蔽，並行群間比較試験で 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9μg），1 日 2 回，8 週間投与した．

評価項目：　スパイロメトリーによる FEV_1

評価方法：　治験薬投与 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 の治験薬投与前 FEV_1 ＜ベースライン＞からの変化量

同等性判定基準：　ベースラインからの変化量の治療群間差の 95%信頼区間が ± 0.185L の範囲内の場合に同等と判定

判定基準の設定理由：スパイロメトリーは，喘息において気流制限を測定する基本的な検査であり，肺胞気道系の病的変化を正確に反映している．

このため，肺機能検査においてスパイロメトリーにより測定する FEV_1 を主要評価項目とし，吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 のベースライン（無作為割付時）からの変化量より，試験製剤と先発医薬品との治療学的同等性を判定した．

同等性の許容幅については，1 回 2 吸入，1 日 2 回吸入の 12 週間反復吸入後の FEV_1 のベースラインからの変化量において先発品とプラセボとの差が 0.37L であったとの報告から，本治験での同等性のマージンを ± 0.185L とした．

表 4. FEV_1 のベースラインと変化量（平均値±標準偏差）及び群間差（95%信頼区間）

	標準製剤	試験製剤	群間差（95%信頼区間）
被験者数	122	126	
ベースライン（L）	2.827 ± 0.770	2.700 ± 0.704	
ベースラインからの変化量（吸入 8 週時（吸入前））（L）	0.101 ± 0.252	0.065 ± 0.263	−0.036［−0.101, 0.029］

平均値 ± 標準偏差

臨床試験（治療学的同等性評価試験）での評価　得られたパラメータ（吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV_1 のベースライン（ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」：2.700 ± 0.704L, 標準製剤（ドライパウダー式吸入剤, 60 吸入）：2.827 ± 0.770L）からの変化量）について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果, 同等の許容域 ± 0.185L の範囲内であり，両剤の治療学的同等性が確認された．

無断転載禁止

第 15 回 学術大会

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

ジェネリック医薬品・バイオシミラー製剤の明日を窺う
― 疾病領域ごとの展望 ―

会期：2021年6月19日(土)・20日(日)

会場：大田区民ホール・アプリコ
（東京都大田区蒲田 5-37-3）

大会長：西澤 健司
東邦大学医療センター大森病院 薬剤部長

http://www.ge-academy.org/seminar2021.html

学術大会運営事務局
株式会社コンベンションアカデミア　〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-3 本郷 UC ビル 4F
tel: 03-5805-5261　Fax: 03-3815-2028　mail: ge-academy@coac.co.jp

ジェネリック研究　投稿規定

2020年12月

1. 投稿者の資格

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

2. 著作権

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

3. 論文の内容

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

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

3-1 具体的な分野の例

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

3-2 類別

本誌は主として，一般論文，短報，資料，総説を受け付ける．

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

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

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

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

3-5 書式

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

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

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

単行本

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

ウェブページ

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

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

4. 投稿手続き

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

5. 論文審査と採否

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

6. 論文掲載料

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

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

December 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.

ジェネリック研究　第 14 巻　第 2 号

2020 年 12 月 10 日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**副委員長**：外山聡

委　員：池田俊也　石井明子　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