第 15 巻　第 2 号　2021 年 12 月 10 日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 15

Number 2　2021

Japanese Journal of Generic Medicines

〔プロジェクト活動報告〕
GMP 違反再発防止プロジェクトの活動中間報告
……緒方 宏泰

〔情報 BOX〕
医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の概説

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15巻 第2号 2021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〕 外山 聡 39

〔一 般 論 文〕

京都府下における後発医薬品ロキソプロフェンナトリウムテープの使用を促進するための実態調査
中村 暢彦，西田 朱音，中林 保，楠本 正明 41

〔学術大会講演録〕

第15回学術大会シンポジウム4「原薬の国内外におけるサプライチェーンの再構築」より

輸入原薬の品質と安定供給の確保 藤川 伊知郎 49

第15回学術大会シンポジウム5「ジェネリック医薬品ポスト80%時代を見据えて」より

バイオシミラーの普及による持続可能な社会保障制度への貢献について 黒川 達夫 56

〔プロジェクト活動報告〕

GMP違反再発防止プロジェクトの活動中間報告 緒方 宏泰 61

〔情 報 B O X〕

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の概説 70

投稿規定 81

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.15, No.2 2021
(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 A.Toyama 39

〔Genaral Papers〕

Fact-Finding Survey to Promote the Use of Generic Loxoprofen-Sodium Tape in Kyoto Prefecture
N.Nakamura, A.Nishida, T.Nakabayashi, M.Kusumoto 41

〔Lecture Reports〕

From Symposium 4, "Reconstruction of Supply Chain of APIs in Japan and Overseas Countries" of the 15th Congress

Securing the Quality and Stable Supply of Imported APIs I.Fujikawa 49

From Symposium 5, "In Anticipation of the Post-80% Era of Generic Drugs" of the 15th Congress

Contribution to a Sustainable Social Security System through the Popularization of Biosimilars
T.Kurokawa 56

〔Project Activity Report〕

Interim Report on the Prevention of Recurrent GMP Violation Project Activity H.Ogata 61

〔Information BOX〕

Overview of Latest Quality Information on Ethical Drugs (Blue Book) 70

Rules for Contributions 81

© Copyright, 2021 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 16 回学術大会に向けて

2022 年 8 月 6 日（土），7 日（日）の 2 日間，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 16 回学術大会を，新潟市の「朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター」にて開催させていただくことになりました.

テーマは『ジェネリック医薬品の「当たり前」を確保する』といたしました．かつて，シェアが低い頃は，ジェネリック医薬品には品質・安定供給・情報提供の 3 つの問題があるとされていました．その後，ジェネリック医薬品の使用割合を 80％とする閣議決定がなされ，「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」等に基づき，その達成に向けて様々な取り組みが行われました．その結果，シェアが拡大し，3 つの問題への指摘も減り，ジェネリック医薬品を使用することが「当たり前」となる時代が到来したように見えました.

しかし 2021 年現在，生産拡大に対応しきれない製造・品質管理体制，新型コロナウイルス感染症で露呈した原薬サプライチェーンの脆弱性などの理由により，特にジェネリック医薬品では欠品，回収，出荷調整が常態化しています．品質・安定供給の問題が再燃し，切り替えたジェネリック医薬品を先発品に戻さざるを得ない事例も発生し，「当たり前」が遠のいてきています.

新潟での学術大会は，2008 年に第 2 回を開催させていただき，今回 14 年ぶりとなります．2008 年は，「後発医薬品の情報提供の適正な実施について」の医政局経済課長，医薬食品局安全対策課長通知が，その 2 年前には「後発医薬品の安定供給について」，「後発医薬品の規格取り揃えについて」の医政局長通知が発出され，ジェネリック医薬品の普及に向け歩みを進めていた頃です.

往時を思いつつ，第 16 回学術大会では，一度手に入ったように思えた「当たり前」を確保するため，メーカーや規制当局を含めて幅広く議論したいと考えております.

多くの方々のご参加をお願い申し上げます.

2021 年 12 月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 16 回学術大会
大会長　外 山　聡
（新潟大学医歯学総合病院 教授・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

（2021 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	東邦大学名誉教授，一般社団法人日本私立医科大学協会参与
	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	神戸薬科大学客員教授，国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
	（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

〔一 般 論 文〕

京都府下における後発医薬品ロキソプロフェンナトリウムテープの使用を促進するための実態調査

Fact-Finding Survey to Promote the Use of Generic Loxoprofen-Sodium Tape in Kyoto Prefecture

中村 暢彦*[a]，西田 朱音[a]，中林 保[b]，楠本 正明[a, b]

NOBUHIKO NAKAMURA*[a], AKANE NISHIDA[a], TAMOTSU NAKABAYASHI[b], MASAAKI KUSUMOTO[a, b]

[a] 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター，[b] 一般社団法人京都府薬剤師会

Received July 30, 2021
Accepted August 31, 2021

Summary：The Kyoto Pharmaceutical Association has been working to promote the use of generic drugs to achieve a new target of a volume share of at least 80%. However, it was found that among generic formulations, the original brand-name drugs for plasters (tapes and gel patches) are not being replaced by generic drugs. In this study, we investigated the factors that have caused patients to refuse to switch to generic forms of Loxoprofen Sodium Tape (LX-T). In addition, we also conducted a questionnaire survey on the use of LX-T generic drugs, among patients who agreed to switch to these generic drugs, when they again visited the pharmacy. While community pharmacists recommended generic LX-T drugs to patients, 68 of 132 patients refused to switch to the generic drugs from the original brand-name drug. Lack of experience using generic oral drugs and an age of over 60 years were indicated as factors in their refusal to switch to generic LX-T drugs. The results of the survey on using generic LX-T drugs suggested that the feeling of use is also important, in addition to the effect. To promote the use of generic LX-T drugs, it is important that community pharmacists recommend the use of generic LX-T drugs to patients aged 60 or older, who have never taken generic oral drugs. On the other hand, generic drug manufacturers are expected to devise value-added formulations of generic LX-T drugs with respect to feeling of use, particularly in terms of ease of restoring product shape.

Key words：generic drugs, loxoprofen sodium, tapes, plasters, feeling of use

要旨：京都府薬剤師会では，後発医薬品を 80%以上とする新たな数量シェア目標の実現に向けて，後発医薬品の使用を促進する取り組みを推進してきた．しかし，後発医薬品の剤形の中では貼付剤（テープ剤，パップ剤）の変更が進んでいないことが明らかとなった．本研究では，後発医薬品ロキソプロフェンナトリウムテープ（LX-T: Loxoprofen Sodium Tape）への変更を拒否する要因を調査した．また，後発医薬品 LX-T への変更に同意した患者を対象に，再び来局された際に，後発医薬品 LX-T の使用に関するアンケート調査を実施した．薬局薬剤師は後発医薬品 LX-T を患者に推奨したが，132 人の患者のうち 68 人は先発医薬品 LX-T から後発医薬品 LX-T への変更を拒否した．後発医薬品内服薬の使用経験がないことや年齢が 60 歳以上であることが，後発医薬品 LX-T について変更を拒否する要因であることが示された．後発医薬品 LX-T の使用に関するアンケート調査の結果，効果だけでなく使用感も重要であることが示唆された．後発医薬品 LX-T の使用を促進するためには，薬局薬剤師は後発医薬品内服薬の使用経験がない 60 歳以上の患者に後発医薬品 LX-T を推奨することが重要である．一方，後発医薬品メーカーには，後発医薬品 LX-T の使用感，特に復元性について製剤的付加価値の工夫が期待される．

キーワード：後発医薬品，ロキソプロフェンナトリウム，テープ剤，貼付剤，使用感

緒　言

後発医薬品の使用を促進させることは，患者にとっての負担の軽減だけでなく，国民医療費の抑制に貢献することが期待されている．厚生労働省で

* 〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
TEL：075-595-4671　FAX：075-595-4777
E-mail：nobu_nakamura@mb.kyoto-phu.ac.jp

無断転載禁止

は，後発医薬品のさらなる使用を促進するための新たな数量シェア目標と達成時期を「2020年（平成32年）9月までに，後発医薬品の使用割合を80%とし，できる限り早期に到達できるよう，さらなる使用促進策を検討する」と定めた[1]．目標の実現に向け，後発医薬品の使用促進のための施策に積極的に取り組み，2018年（平成30年）の後発医薬品数量シェアは72.6%に到達した[2]．

全国健康保険協会（協会けんぽ）の調査によると，2018年の後発医薬品の使用割合は平均68.2%である．しかしながら，種類別の調査分析では外皮用薬の使用割合の値は38.6%と他の剤形に比べ著しく低い値を示した[3]．また，厚生労働省の実施状況調査によると，2019年に全ての薬局に対して，後発医薬品を積極的には調剤していない・調剤しにくい医薬品の剤形を尋ねたところ，「特にない」と回答した施設が48.3%であった．しかしながら，剤形別で最も多かったのは「外用剤」で45.1%，次いで「内用剤」（13.5%）であった[4]．その内訳は外用剤では「貼付剤」（76.3%）が最も多く，次いで「軟膏」（33.8%），「ローション」（32.6%）の順であった[4]．これらの報告により，さらなる後発医薬品の促進には，外用剤のなかでも貼付剤に対して，先発医薬品から後発医薬品への変更とならない理由を明らかにすることが重要である．

京都府では，後発医薬品の使用割合を早期に80%以上とする新たな数量シェア目標の実現に向けて，また府民が安心して後発医薬品を使用できるように，後発医薬品の使用を促進する取り組みを推進してきた．京都府薬剤師会では，客観的な理由を探索するために2019年度に後発医薬品への変更に関する実態調査を行い，後発医薬品の剤形別では「貼付剤（パップ剤，テープ剤）」の変更が進んでいないことが明らかとなった．

今回，貼付剤の中でも，薬品数量ベースの占める割合が高く，後発医薬品の品目数が20以上あるロキソプロフェンナトリウムテープ（LX-T: Loxoprofen Sodium Tape）に焦点をあてた．後発医薬品の使用を促進するために，本研究では，後発医薬品LX-Tへの変更を拒否する要因を調査した．また，後発医薬品LX-Tへの変更に同意した患者を対象に，再び来局された際に，後発医薬品LX-Tの使用に関するアンケート調査を実施した．

方　法

1．調査期間と対象患者

2020年11月1日～2020年11月30日に京都府下の35の薬局へ調査依頼を行った．対象はLX-Tが処方された患者とした．

2．調査項目と調査方法

2.1　薬局基本調査

薬局基本調査には，変更調剤の推進および患者アンケートを実施した薬局に対し，2020年10月1日現在の体制を調査した（Table 1）．

2.2　後発医薬品LX-Tへの変更の提案

薬局薬剤師は一般名または先発医薬品名でLX-Tが処方されている患者に対して，後発医薬品LX-Tへの変更の提案を行った．なお，先発医薬品LX-Tについて処方箋の変更不可欄に印がされた患者は除外した．変更の同意あるいは拒否に関わらず，変更調剤の提案を行った記録を実施記録簿に記載した（Table 2）．患者が変更に同意した場合は，後発医薬品LX-Tの数量とメーカーを記録した．変更を拒否した場合は，後発医薬品LX-Tへの処方変更の拒否理由を聴取し記録した．後発医薬品LX-Tの数量および拒否理由は枚数（件数）と割合（%）を算出した．

後発医薬品LX-Tへの変更と各要因について関連性を探索するために，後発医薬品への変更との関連を検討する要因として，性別，年齢，後発医薬品内服薬の服用経験の有無を選択し，それぞれの変数について単変量解析を行った（Table 3）．

2.3　後発医薬品LX-Tの使用に係る患者向けアンケート

後発医薬品LX-Tへの変更に同意した患者を対象に，再び来局された際に，後発医薬品LX-Tの使用に関するアンケート調査を実施した（Table 4）．後発医薬品LX-Tの使用に関する評価は「①良い，②やや悪い，③悪い」の3段階で行った．不備があった回答は「不明」として集計した．各項目における回答人数と割合（%）を算出した．なお，LX-Tの処方が初回あるいは2回目以降に関係なく調査対象とした．

無断転載禁止

Table 1　薬局基本調査の内容および結果（n=32）

【薬局の概要について】	
(1)保険調剤の有無	n(%)
①実施	32 (100)
②保険薬局ではない	0 (0.0)
③保険薬局だが実績なし	0 (0.0)
(2)常勤換算薬剤師数	中央値(最小値 - 最大値)
常勤薬剤師数	2.5 (1.0 - 6.0)
非常勤薬剤師の実人数	1.5 (0.0 - 6.0)
(3)薬剤師以外の職員数	中央値(最小値 - 最大値)
	4.0 (1.0 - 6.0)
【調剤報酬に係る届出等(令和２年 10 月１日現在)】	
(4)調剤基本料の区分	n(%)
①調剤基本料 1(42 点)	31 (96.9)
②調剤基本料 2(26 点)	0 (0.0)
③調剤基本料 3- イ(21 点)	1 (3.1)
④調剤基本料 3- ロ(16 点)	0 (0.0)
⑤特別調剤基本料(9 点)	0 (0.0)
(5)後発医薬品調剤体制加算の届出	n(%)
①体制加算 1(75%以上)	0 (0.0)
②体制加算 2(80%以上)	10 (31.3)
③体制加算 3(85%以上)	14 (43.8)
④加算の届出はしていない	8 (25.0)
⑤減算の見込み(4 割以下)	0 (0.0)
(6)地域支援体制加算の届出	n(%)
①届出している	26 (81.3)
②届出していない	6 (18.8)
(7)かかりつけ薬剤師指導料(またはかかりつけ薬剤師包括管理料)の届出	n(%)
①届出している	30 (93.8)
②届出していない	2 (6.3)
(8)処方箋集中率(%)	中央値(最小値 - 最大値)
	67.6 (23.9 - 90.0)
(9)令和２年９月時点での後発医薬品の調剤数量割合(%)	中央値(最小値 - 最大値)
	83.2 (69.8 - 92.0)
(10)そのうち貼付剤の調剤数量割合(%)	中央値(最小値 - 最大値)
	7.5 (0.4 - 68.1)
【今回の変更調剤の調査について】	
(11)変更調剤の提案を行った患者数(人)	合計，中央値(最小値 - 最大値)
	132, 3 (0 - 22)
(12)そのうち，実際に変更処方された人数（その後，先発に戻った患者も含む）(人)	合計，中央値(最小値 - 最大値)
	64, 1 (0 - 11)
(13)様式③「後発医薬品(テープ剤)使用に係る患者(来局者)向けアンケート」回収数(枚)	合計，中央値(最小値 - 最大値)
	85, 3 (0 - 8)

3．統計解析

後発医薬品 LX-T への変更と各要因の検討はオッズ比（odds ratio: OR）およびその 95%信頼区間（95% confidence intervals: 95%CI）を求めた．有意水準は 5%とした．統計解析は，エクセル統計（(株）社会情報サービス）を用いた．

4．倫理的配慮

本調査は，京都薬科大学（承認番号：20-33）および京都府薬剤師会（承認番号：京倫 2020-4）の倫理審査委員会の承認を得て実施した．京都府薬剤師会は，手順に従い患者の個人情報とは無関係の記号を付して管理し，患者が特定できないように匿名化した．

無断転載禁止

Table 2　後発医薬品 LX-T への変更記録の内容および結果（n=132）

後発医薬品への変更			
同意	64（48.5）	拒否	68（51.5）
患者背景			
性別			
男性	43（32.6）	女性	89（67.4）
年代			
10 歳代	0（0.0）	50 歳代	19（14.4）
20 歳代	6（4.5）	60 歳代	18（13.6）
30 歳代	1（0.8）	70 歳代	52（39.4）
40 歳代	12（9.1）	80 歳代以上	24（18.2）
LX-T の数量（n=6,856），枚数（%）			
先発医薬品	3,916（57.1）	後発医薬品	2,940（42.9）
同意：後発医薬品 LX-T の数量とメーカーとの関係（n=2,940），枚数（%）			
①久光	1,008（34.3）	⑤陽進堂	315（10.7）
②科研	630（21.4）	⑥ケミファ	245（8.3）
③ユートク	308（10.5）	⑦トーワ	231（7.9）
④ NP（ニプロ）	203（6.9）		
拒否：後発医薬品 LX-T への処方変更の拒否理由（n=69※），件数（%）			
①効き目が不安	17（24.6）	④過去に使用して不都合があった（かぶれた，はがれた，効かなかった等）	16（23.2）
②使い心地が悪い	8（11.6）	⑤なんとなく・理由なし	9（13.0）
③副作用が不安	4（5.8）	⑥その他	15（21.7）
⑥その他の具体的理由			
以前より使用しているので	5	他院でもらっていてよく効いていたから	1
先発が効く気がする	3	先発でコントロールできているので変えたくない	1
先発がほしいから	2	見た目がかわるととまどう	1
かぶれないのでこのまま使いたい	2	後発医薬品が嫌い	1
後発医薬品内服薬の服用経験			
あり	109（82.6）	なし	23（17.4）

※複数回答 1 件.

Table 3　後発医薬品 LX-T への変更に関する要因解析

	後発医薬品 LX-T への変更		OR	95%CI	p 値
	同意	拒否			
性別					
男性	25	18	Ref		
女性	39	50	1.78	0.85 – 3.72	0.12
年齢					
60 歳未満	35	21	Ref		
60 歳以上	29	47	2.71	1.23 – 5.95	0.01
後発医薬品内服薬の使用経験					
あり	58	51	Ref		
なし	6	17	3.22	1.18 – 8.79	0.02

OR: odds ratio, CI: confidence intervals, Ref: reference.

結　　果

1．調査期間と対象患者

調査期間内に京都府下の薬局 32 店舗から調査協力を得た.

2．調査項目と調査方法

2.1　薬局基本調査

薬局基本調査の内容および結果を Table 1 に示した．全ての薬局が保険調剤を実施しており，常勤薬剤師数の中央値は 2.5 人，薬剤師以外の職員数の中央値は 4.0 人であった．調剤報酬に係る届出等は，調剤基本料 1（42 点）が 31 件（96.9%），体制加算

無断転載禁止

Table 4　後発医薬品 LX-T の使用に係る患者向けアンケートの内容および結果（n=85）

患者背景			
性別			
男性	31（36.5）	女性	54（63.5）
年代			
16～19 歳	0（0.0）	60 歳代	17（20.0）
20 歳代	4（4.7）	70 歳代	34（40.0）
30 歳代	7（8.2）	80 歳代以上	0（0.0）
40 歳代	11（12.9）	不明	1（1.2）
50 歳代	11（12.9）		
Ⅰ　貼付について			
(1)ご自身で貼りますか			
①はい	75（88.2）	③不明	1（1.2）
②いいえ	9（10.6）		
(2)貼付部位はどこですか(複数回答)			
①腰	39（28.7）	④背中	10（7.4）
②膝	20（14.7）	⑤その他	23（16.9）
③肩	44（32.4）		
(3)1日の使用枚数を教えてください		中央値(最小値 - 最大値)	
		2（0.5 - 10）	
(4)何時間ごとに貼り替えをされますか		中央値(最小値 - 最大値)	
		12（5 - 48）	
Ⅱ　包装(外装)について			
(1)開封のしやすさ(切り取りやすさ)はどうでしたか			
①開けやすい	76（89.4）	③開けにくい	0（0.0）
②やや開けにくい	7（8.2）	④不明	2（2.4）
(2)袋の開け閉めのしやすさはどうですか			
①しやすい	67（78.8）	③しにくい	1（1.2）
②ややしにくい	14（16.5）	④不明	3（3.5）
(3)袋に記載の注意事項について			
①見やすい	54（63.5）	③読めない	2（2.4）
②やや見にくい	24（28.2）		
Ⅲ　ライナーについて			
(1)はがしやすさはどうでしたか			
①はがしやすい	64（75.3）	③はがしにくい	2（2.4）
②ややはがしにくい	16（18.8）	④不明	3（3.5）
(2)ライナー裏の貼付方法の記載について			
①参考になった	45（52.9）	③参考にならなかった	4（4.7）
②やや参考になった	29（34.1）	④不明	7（8.2）
Ⅳ　後発医薬品の使用感			
(1)においはどうでしたか			
①気になる	9（10.6）	③気にならない	65（76.8）
②やや気になる	10（11.8）	④不明	1（1.2）
(2)貼りやすさはどうでしたか			
①貼りやすい	56（65.9）	③貼りにくい	9（10.6）
②やや貼りにくい	19（22.4）	④不明	1（1.2）
(3)貼りづらい部位を教えてください(複数回答)			
①肩	19（18.1）	④膝	4（3.8）
②背中	50（47.6）	⑤その他	9（8.6）
③腰	23（21.9）		
(4)伸縮性(伸びの良さ)はどうでしたか			
①満足	73（85.9）	③不満	0（0.0）
②やや不満	10（11.8）	④不明	2（2.4）
(5)復元性(テープ自体がくっついてしまった場合の元に戻りやすさ)はどうでしたか			
①簡単に戻せる	31（36.5）	③戻らず使えなかった	10（11.8）
②戻すのに苦労する	39（45.9）	④不明	5（5.9）
(6)貼り心地はどうでしたか			
①良い	71（83.5）	③悪い	2（2.4）
②やや悪い	9（10.6）	④不明	3（3.5）
(6)－2　その理由			
①良い	気にならない，冷涼感がある，かゆくならない		
②やや悪い	はがれやすい，しわしわになる		
③悪い	のりがべたべたして，端が外れる		
(7)貼付中に患部からはがれましたか			
①いつもはがれる	7（8.2）	③はがれない	45（52.9）
②時々はがれる	32（37.6）	④不明	1（1.2）
(7)－2 (7)で①②を選んだ場合，それは，いつでしたか(複数回答)			
①汗をかいた時	7（17.9）	③就寝中	14（35.9）
②着替えた時	15（38.5）	④その他	3（7.7）
(8)はがしやすさはどうでしたか			
①はがしやすい	63（74.1）	③はがしにくい	7（8.2）
②ややはがしにくい	15（17.6）		
(9)はがす時に痛みはありましたか			
①痛みがある	7（8.2）	③痛みはない	52（61.2）
②やや痛みがある	26（30.6）		
Ⅴ　貼付後の患部の状況について			
(1)患部に変化がありましたか			
①変化があった	19（22.4）	③不明	3（3.5）
②変化がなかった	63（74.1）		
(1)－2 (1)で①を選んだ場合，変化の状況を教えてください(複数回答)			
①赤くなった	8（42.1）	③ヒリヒリした	0（0.0）
②かゆみが出た	10（52.6）	④その他	1（5.3）
(2)患部の痛みはどうなりましたか			
①痛みが和らいだ	59（69.4）	③悪化した	0（0.0）
②変わらない	17（20.0）	④不明	9（10.6）
(3)先発医薬品と比較して効果はどうですか			
①変わらない	58（68.2）	④先発医薬品を使ったことがない，またはわからない	15（17.6）
②効き目が良い	5（5.9）		
③効き目が悪い	5（5.9）	⑤不明	2（2.4）
Ⅵ　貼り薬(テープ剤・パップ剤)を使用する上で，一番に重視されることは何ですか			
①使用感	31（36.5）	⑤費用	1（1.2）
②品質	7（8.2）	⑥その他	7（8.2）
③効果	35（41.2）	⑦不明	4（4.7）
④商品名	0（0.0）		

3（85%以上）が 14 件（43.8%）で最も多く，地域支援体制加算が 26 件（81.3%），かかりつけ薬剤師指導料が 30 件（93.8%）で届出をしていた．処方箋集中率の中央値は 67.6%，後発医薬品の調剤数量割合の中央値は 83.2%，そのうち貼付剤の中央値は 7.5%であった．調査期間の 1 ヵ月間に変更調剤の提案を行った患者数は合計 132 名，そのうち実際に処方変更された人数は 64 名であった．薬局あたりの変更調剤の提案を行った患者数の中央値は 3 名，そのうち実際に処方変更された人数の中央値は 1

無断転載禁止

名であった．なお，後発医薬品 LX-T への変更に同意した 64 名のうち，調査期間内に再び先発医薬品 LX-T に戻った患者は 0 名であった．

2.2　後発医薬品 LX-T への変更の提案

後発医薬品 LX-T への変更記録の内容および結果を Table 2 に示した．薬局薬剤師は患者（来局者）132 名に対し，後発医薬品 LX-T への変更を提案した．後発医薬品 LX-T への変更に同意は 64 名（48.5%），変更を拒否は 68 名（51.5%）であった．性別では男性が 43 名（32.6%），女性が 89 名（67.4%）を占めていた．年代別では 70 歳代が 52 名（39.4%）を占めていた．LX-T の処方数量は 6,856 枚であった．後発医薬品 LX-T への変更の提案の後，先発医薬品 LX-T の処方数量は 3,916 枚（57.1%），後発医薬品 LX-T は 2,940 枚（42.9%）であった．後発医薬品 LX-T への変更が同意された処方数量 2,940 枚のうち，後発医薬品メーカーでは久光製薬が 1,008 枚（34.3%），次いで科研製薬が 630 枚（21.4%）を占めていた．後発医薬品への変更が拒否された理由としては，①効き目が不安が 17 名（24.6%），④過去に使用して不都合があった（かぶれた, はがれた, 効かなかった等）が 16 名（23.2%）を占めた．その他の理由として，「以前より使用しているので」が 5 名，次いで「先発がほしいから」が 2 名，「かぶれないのでこのまま使いたい」が 2 名であった．後発医薬品内服薬の服用経験ありは 109 件（82.6%），なしは 23 件（17.4%）であった．

後発医薬品 LX-T への変更に関する要因解析を Table 3 に示した．性別（OR=1.78, 95%CI: 0.85 - 3.72, p=0.12）の関連は認められず，年齢の 60 歳以上（OR = 2.71, 95%CI: 1.23 - 5.95, p=0.01）および後発医薬品内服薬の使用経験がない（OR=3.22, 95%CI: 1.18 - 8.79, p=0.02）が要因であった．

2.3　後発医薬品 LX-T の使用に係る患者向けアンケート

後発医薬品 LX-T の使用に係る患者向けアンケートの内容および結果を Table 4 に示した．アンケートは 85 名から回答を得た．アンケートを実施した患者は，調査期間の以前の患者も含まれているため，調査期間内に後発医薬品 LX-T への変更を提案した患者とは必ずしも一致しない．

性別では男性が 31 名（36.5%），女性が 54 名（63.5%）を占めていた．年代別では 70 歳代が 34 名（40.0%）を占めていた．貼付については，75 名（88.2%）が自身で貼っていた．貼付場所（複数回答）は，肩が 44 名（32.4%），次いで腰が 39 名（28.7%）であった．1 日の使用枚数は 2 枚，張り替えの時間は 12 時間ごとが中央値であった．

包装（外装）については，76 名（89.4%）が開けやすく，67 名（78.8%）が袋の開け閉めはしやすかった．袋に記載の注意事項については，54 名（63.5%）が見やすかった．

ライナーについては，64 名（75.3%）がはがしやすく，ライナー裏の貼付方法の記載については，45 名（52.9%）が参考になった．

後発医薬品 LX-T の使用感については，においは 65 名（76.8%）が気にならない，56 名（65.9%）が貼りやすかった．貼りづらい部位は背中が 50 名（47.6%）であった．伸縮性は，73 名（85.9%）が満足していたが，復元性は 39 名（45.9%）が戻すのに苦労していた．貼り心地は，71 名（83.5%）が良く，理由としては，気にならない，冷涼感がある等であった．貼付中に患部からはがれないが 45 名（52.9%）であった．はがれる場合は 15 名（38.5%）が着替えた時であった．はがしやすさは，63 名（74.1%）がはがしやすく，はがす時に 52 名（61.2%）が痛みはなかった．貼付後の患部は 63 名（74.1%）で変化がなかった．変化があった場合，10 名（52.6%）でかゆみが出た．患部の痛みは 59 名（69.4%）が和らいだ．先発医薬品と比較して効果は，58 人（68.2%）が変わらないであった．貼付剤（テープ剤・パップ剤）を使用する上で，一番に重視されることについては，35 名（41.2%）が効果，次いで 31 名（36.5%）が使用感であった．

考　察

本研究では，保険薬局薬剤師が LX-T が処方されている患者に対し，能動的に後発医薬品 LX-T への変更を勧めた結果，同意は 64 名（48.5%），変更の拒否は 68 名（51.5%）であった．さらに，後発医薬品 LX-T への変更との関連を検討する要因を解析したところ，性別の関連は認められず，後発医薬品内服薬の使用経験がないことや年齢が 60 歳以上であることが，後発医薬品 LX-T について変更を拒否する要因であることが統計学的に示唆された．患者の後発医薬品への変更意欲に関する要因は性別，地域

無断転載禁止

間で統計学的に有意差がないとの報告[5]があるが，年齢，性別による差は客観性があるが，地域間には背景因子が複雑で比較は困難と考える．本研究によって，患者の背景のなかで後発医薬品内服薬の使用経験の有無の重要性が明らかになったといえる．一方で，後発医薬品の外用剤，内服薬ともに後発医薬品への変更を拒否する患者も一定数存在することが示唆された．後発医薬品外用剤への変更を促進するためには，後発医薬品の使用経験のない患者に対して対策を講じる必要があると考えられる．

後発医薬品 LX-T への変更に同意した患者を対象にアンケートを実施した結果，貼付剤（テープ剤，パップ剤）を使用する上で一番に重視されることについては，効果が 35 名（41.2%）で最も多く，次いで使用感が 31 名（36.5%）であった．品質は 7 名（8.2%）であった．これらの結果より，後発医薬品 LX-T については，効果だけでなく使用感も重視されることが示唆された．後発医薬品の貼付剤の効果は，「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」により，生物学的同等性は評価されている[6]．しかしながら，使用感は後発医薬品の承認時には評価されていない．ケトプロフェンテープでは先発医薬品と後発医薬品で使用感の違いが報告され[7,8]，LX-T では使用感の違いが効果の感じ方にも影響することが指摘されている[9]．今回の後発医薬品 LX-T の検討では，におい，貼りやすさ，貼り心地で半数以上の良い結果を得ており，先発医薬品 LX-T と比較して効果は変わらないが 58 名（68.2%）の結果を得た．一方で，復元性は簡単に戻せるが 31 名（36.5%），戻すのに苦労するおよび戻らず使えなかったが 49 名（57.6%）と半数を超えた．後発医薬品から先発医薬品へ変更する患者の要望分析の報告では[10]，使用感に関する要望が最も高いとの結果から，使用感のなかでも復元性が使用感の違いに影響を及ぼす可能性を示唆している．後発医薬品 LX-T の使用を促進するためには，後発医薬品メーカーには使用感のなかでも復元性に製剤的付加価値の工夫が求められるといえる．

後発医薬品 LX-T の包装（外装）およびライナーの取扱いについては，開け閉めしやすいが 67 名（78.8%），ライナーははがしやすいが 64 名（75.3%）と問題ないといえる．この結果は，ライナーのはがしやすさを不良とした回答数が多く，製剤間に差が認められたとの報告[11]と一致しない．しかし，この検討は対象者が薬剤師および医師で実施されており，ライナーの評価は対象者が医療従事者であるか患者であるかによって，結果に影響を及ぼす要因となり得ることがいえる．

今回の研究結果にはいくつかの限界が存在する．後発医薬品 LX-T には温感と冷感の 2 種類が承認されている．LX-T は先発医薬品に温感が存在しないため，温感の LX-T は検討していない．薬局基本調査を実施したが，後発医薬品調剤体制加算およびかかりつけ薬剤師指導料（またはかかりつけ薬剤師包括管理料）と後発医薬品への変更との関連性は検討していない．また，今回の調査目的である貼付剤の調剤数量割合は 7.5%が中央値であるが，その範囲は 0.4%から 68.1%の範囲と広範囲にわたっていた．これらの薬局基本調査の結果が，後発医薬品への変更へ影響している可能性は否定できない．今後は，これらのデータを含めた検証を実施する必要がある．

結　語

薬局薬剤師による勧めにも関わらず，132 人の患者のうち 68 人は先発医薬品 LX-T から後発医薬品 LX-T への変更を拒否した．後発医薬品 LX-T への変更を拒否する患者は，後発医薬品内服薬の使用経験のないことや年齢が 60 歳以上であることが示唆された．また，後発医薬品 LX-T の使用に関するアンケート調査では，効果と同時に使用感が重視されることが示唆された．後発医薬品 LX-T の使用を促進するためには，薬局薬剤師と後発医薬品メーカーとの双方から対策を講じる必要性がある．

謝辞

本調査の実施にあたり，ご協力いただいた京都府薬剤師会の保険薬局の皆様に深く御礼申し上げます．

利益相反（COI）の開示

本論文のすべての著者において，開示すべき利益相反はない．

引用文献

1）厚生労働省．後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/

無断転載禁止

kouhatu-iyaku/index.html（参照 2021-04-26）.
2） 厚生労働省．後発医薬品の数量シェア．https://www.mhlw.go.jp/content/000483004.pdf（参照 2021-04-26）.
3） 坂本裕一．協会けんぽのジェネリック医薬品使用促進に向けた取組．全国健康保険協会 第 5 回協会けんぽ調査研究フォーラム．https://www.kyoukaikenpo.or.jp/~/media/Files/honbu/cat740/conference/5th/02torikumihoukoku.pdf（参照 2021-04-26）.
4） 厚生労働省．平成 30 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査（令和元年度調査）の報告案について．https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000566796.pdf（参照 2021-04-26）.
5） Kobayashi E, Karigome H, Sakurada T, et al. Patients' attitudes towards generic drug substitution in Japan. *Health Policy*, 2011; 99: 60-65.
6） 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試験ガイドライン．https://www.pmda.go.jp/files/000160683.pdf（参照 2021-04-26）.
7） 斉田翌美，井上綾子，石橋久ほか．患者を対象としたケトプロフェンテープの使用感に関する製剤間比較調査．薬学雑誌，2008；128：795-803.
8） 植松卓也, 小林淳司, 芹澤健一ほか. ローリングボールタック試験法を用いたケトプロフェンテープ剤の先発薬と後発薬の粘着力比較．日本病院薬剤師会雑誌，2016；52：513-517.
9） 平野良真，福岡勝志，三津原庸介ほか．ジェネリック医薬品外用剤の使用感及び安全性評価．ジェネリック研究，2017；11：24-29.
10） Hamada Y, Uchida M, Arai S, et al. Analysis of patients' request to switch from a generic drug to the original drug in external prescriptions. *J Pharm Health Care Sci*., 2020; 6: 27.
11） 岡田拓朗，中崎允人，船木麻美ほか．臨床的有用性を考慮した局所皮膚適用製剤（貼付剤）の後発医薬品評価．医薬品情報学，2017；19：104-110.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 15 回学術大会シンポジウム 4「原薬の国内外におけるサプライチェーンの再構築」より

輸入原薬の品質と安定供給の確保

Securing the Quality and Stable Supply of Imported APIs

藤川 伊知郎　Ichiro Fujikawa

藤川株式会社代表取締役社長

Summary：More than 50% of generic APIs are imported. In order to secure the quality and stable supply of such imported APIs, measures must be taken with an understanding that the manufacturing of these APIs is conducted via the global supply chain, which presents various potential risks. Especially in recent years, reconstruction of the supply chain has become an issue to be addressed.

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

要旨：ジェネリック原薬の 5 割以上は輸入品である．輸入原薬の品質と安定供給の確保のためには，原薬がグローバルサプライチェーンで製造され，様々なリスクが潜んでいることを理解したうえで対策を講じなければならない．特に近年はサプライチェーンの再構築が課題とされている．

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

はじめに

近年，医薬品の品質と安定供給に原薬の品質と安定供給が大きく影響していることが広く認知され，また，新型コロナウイルス感染症拡大の影響で医薬品の供給にも支障が出たことから，原薬のサプライチェーンに注目が集まっている．

このため，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 15 回学術大会にて，〔シンポジウム 4 ／原薬の国内外におけるサプライチェーンの再構築〕として，ジェネリック医薬品原薬の製造および流通に関わる講演者 4 名で講演を行った．私のパート「輸入原薬の品質と安定供給の確保」の講演録をここに寄稿する．

1．ジェネリック医薬品の原薬調達状況

(1) 原薬の輸入割合

原薬の輸入割合は輸入統計で把握することができないものの，厚生労働省の後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業の報告書でその概要を把握することができる．Table 1 の 5）に示されるように，薬価基準に収載されているジェネリック医薬品の，金額で 56.1%，品目数で 46.6%，つまり約 5 割は輸入した原薬をそのまま使って製造されている．逆に，2）の MF（マスターファイル）または承認書記載のすべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目が，いわば純国産ということになるが，金額で 39.2%，品目数で 34.6%にとどまる．つまり，全体の 6 割程度は，原薬を作る工程のどこかに海外が組み込まれていると言える．

(2) 輸入原薬調達先の地域分布

ジェネリック医薬品の輸入原薬の製造国についても，厚生労働省の後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業の報告書でその概要を把握することができる．Fig. 1 のとおり，製造国は多岐に渡るものの，中国・インド・韓国・欧州への依存度が高い．なお，韓国・欧州の原薬も，その原料は中国やインドから調達されているケースが多いため，実際はサプライチェーンの中国・インドへの依存度はさらに高い．

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

無断転載禁止

Table 1　原薬の輸入割合（薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬調達状況；平成 30 年度）

	金額（出荷ベース）		品目数	
	（百万円）	構成割合		構成割合
1）診療報酬上の後発医薬品製造販売承認取得品目	796,025	100.0%	9,417	100.0%
2）MF または承認書記載のすべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目	312,341	39.2%	3,258	34.6%
3）中間体を輸入し，国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目	42,706	5.4%	685	7.3%
4）粗製品または最終品を輸入し，日本国内で精製または加工した原薬を使用する品目	51,701	6.5%	875	9.3%
5）輸入した原薬をそのまま使用する品目	446,603	56.1%	4,386	46.6%

【出典】令和 2 年 3 月　後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書（厚生労働省）の図表 1-15 を引用

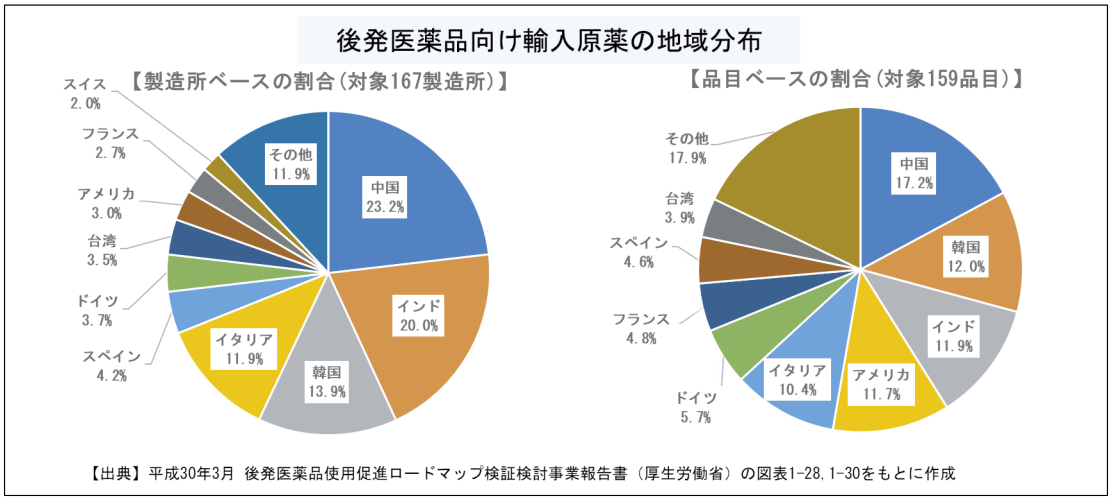


Fig. 1　輸入原薬調達先の地域分布

2. 原薬輸入の実態

(1) 輸入商社の業務

原薬は商社によって輸入されることが多い．輸入商社は，輸入業務だけでなく薬事サービスも提供している．輸入商社の業務には以下のようなものがある．

①輸入業務～製造業（包装・表示・保管区分）として GMP を運用
・原薬の品質試験（承認規格）による品質保証
・表示（ラベルの貼付）および出荷までの保管
②マスターファイル（原薬等登録原簿）国内管理人業務
・原薬メーカーから選任され，マスターファイルの登録や審査対応を行う
・原薬メーカーからの連絡を受け変更手続等を行う
③外国製造業者認定代行業務
④ GMP 適合性調査のサポート業務
⑤その他，外国製造業者の窓口としての連絡・交渉業務
⑥輸入通関など貿易実務（輸入代行含む）

原薬輸入に関わる商社の業務は，原薬が入庫したら外観検査とサンプルの品質試験を行い，合格であればラベルを貼って出荷するというものである．

薬事サービスは，原薬メーカーからの依頼で行うものだが，実質的に，製造販売業者が承認を取得・維持するためのサポート業務である．当然，原薬メーカーとの連絡・交渉業務も行っており，製造品目の多いジェネリックメーカーは原薬や原料の管理に商社を活用するメリットが大きい．

(2) 一般社団法人日本薬業貿易協会の活動

輸入商社の団体として日本薬業貿易協会，通称「日薬貿」という業界団体があり，輸入原薬に関わる様々な活動を行っている．東京と大阪の 2 か所に試験設備があり，外部試験施設として主に会員が輸

無断転載禁止

入する原薬の品質試験を行っている．これは会員以外も利用可である．

また，海外原薬メーカーの窓口として輸入原薬の安定供給確保のために，日本の法制度を海外に周知させる活動や，国内外関係団体との連携等の活動を行っている．昨年度は，医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議やロードマップ検証検討事業にも参加させていただいた．

(3) 輸入原薬の輸送

化学合成で作られる原薬は，白色の結晶性粉末が一般的である．輸送時は，原薬の特性，例えば光に弱い，吸湿性がある，温度変化に弱い，固まりやすい，空気に触れていると劣化しやすい等によって最適な包装で運ばれる（Photo. 1）．1回あたりの輸入量は数 g～数十トンだが．大半は数十 kg～数百 kg である（原薬 10 kg で 10 mg 錠が百万錠作れる計算）．数十トン単位であれば船で運ばれるが，それ以外は航空輸送が一般的である．

輸送中のトラブルを防ぐため，いくつかの工夫がなされている（Photo. 2）．まず，輸送の途中で蓋を開けられて中身をすり替えられたり異物を入れられたりしないように，外装には必ず封緘（インシュロック）がつけられる．封緘を切らないと開封できないし一度切ったら戻せないため，日本に着いたときに封緘がついていれば途中で開けられていない証

Photo. 1　原薬の流通時の荷姿

無断転載禁止

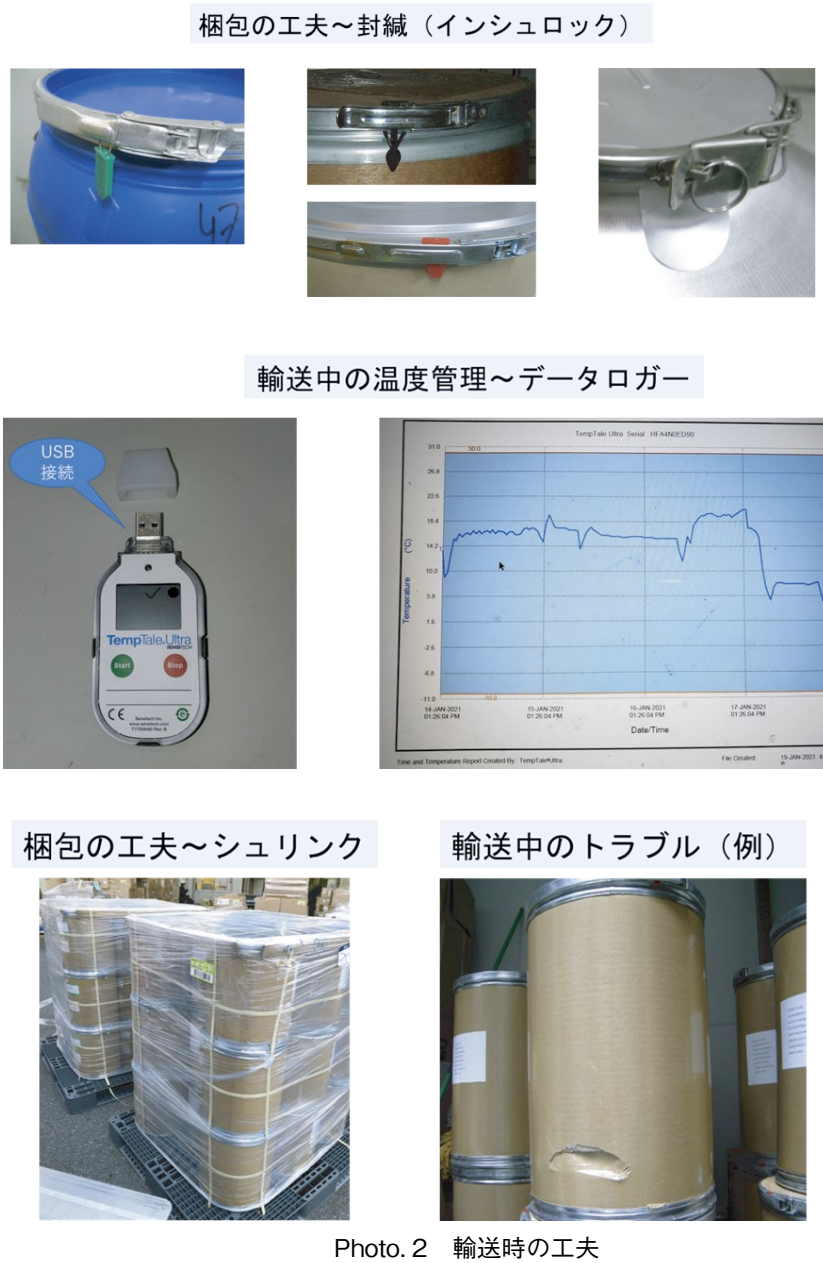


Photo. 2　輸送時の工夫

明になる．容器には輸送途中で高温にさらされたりしていないか確認するために，温度を記録するデータロガーを同梱する．工場を出る時に緑のスタートボタンを押し，輸入商社の倉庫に着いたら赤のストップボタンを押す．データロガーをパソコンに挿すと温度の推移がグラフで読み出され，例えば室温をキープされたかどうかがすぐに分かる．さらに，容器は必ずパレットに載せ，荷崩れと汚れ防止のためにシュリンクしてから，飛行機なら ULD（Unit Load Devices）に，船であればコンテナに積まれて運ばれる．それでもまれに，輸送中のトラブルとして外装ダメージや温度の逸脱，インシュロックがなくなる，といったことが起こる．

3．輸入原薬の品質と安定供給の確保

(1) 輸入原薬の品質確保

輸入原薬の品質や安全性は何重にも担保されている．

輸入商社が海外の原薬を探す際に，サンプルを入手して品質を確認するだけではなく，原薬メーカーを必ず訪問する．多くの部署のメンバーと接触し，経営方針，GMP 体制，設備，製造能力，中間体や出発物質の調達先，将来的な価格競争力，経営の安定性，カントリーリスク等様々な点を確認して，取

無断転載禁止

引が可能か評価する．昨今特に重要なのは，クオリティカルチャーという，品質の良いものを作ろうという意識が根付いているかどうかである．

輸入商社が提案した原薬が製造販売業者に採用された場合，PMDA（医薬品医療機器総合機構）の承認審査と適合性調査を受ける．承認審査では，不純物の少ない原薬を安定して製造できる頑健な製造方法かどうか，データも活用しながら審査される．また，製造管理・品質管理の状況が製造現場と書類のチェックにより確認される．これらにより，製造方法と品質と製造管理・品質管理が世界基準＋αの日本基準に適合していることが確認される．もちろん，製造販売業者自身も原薬メーカーを監査する．

従って，世界中のどこで製造されていても，品質と安全性は日本国内で製造された原薬と同じレベルだということが言える．現在は原産国が積極的に開示されていて使用者側にも参考にされているとは思うが，輸入商社の感覚では，品質に関しては，どこの国で作っているかは問題ではなく，誰がどのように作っているかの方が重要である．

(2) 輸入原薬のサプライチェーン

輸入原薬の安定供給確保を考えるためには，Fig. 2 のようなサプライチェーンを理解する必要がある．

一般的に，原薬メーカーは中間体メーカーから中間体を購入，中間体メーカーは出発物質メーカーから出発物質を購入する，というサプライチェーンになっている（もちろん，出発物質や中間体から一貫製造する原薬メーカーもあるが，分業化されており外部購入の方が多い）．しかも，原薬のサプライチェーンは国際分業（専門化）が進み，多国間にわたるサプライチェーンとなっている．

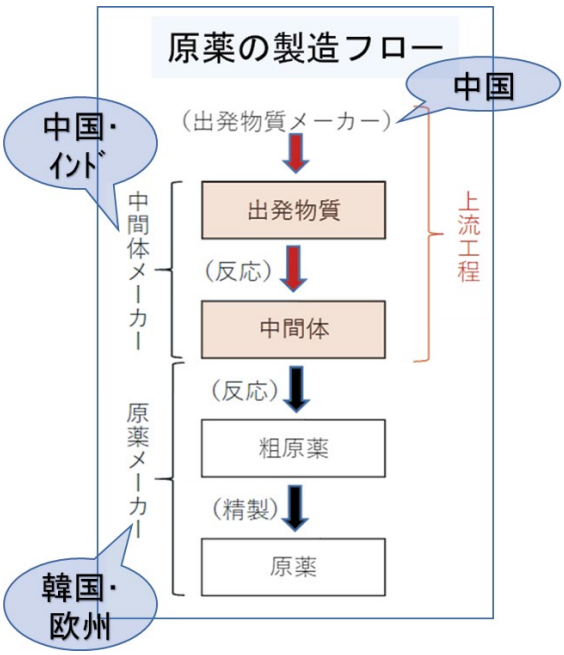


Fig. 2　原薬のサプライチェーン

高品質な原薬を製造するために，原薬メーカーは高品質な中間体・出発物質を外部の専門メーカーから調達することになった．一般的に，上流に行くほど基礎的な化学品，汎用品となるし，装置産業となり大量生産可能なメーカーに集約される傾向にある．

出発物質メーカーは中国に多く，中間体メーカーは中国，インドに多く存在する．韓国産，ヨーロッパ産の原薬でも，その原料は中国やインドから輸入されていることが多く，インド産でもさらに遡ると出所は中国，というのはよくあるケースとなっている．サプライチェーンがいくつかの国にまたがっているため，中国やインドから原料を入手できないので原薬を製造できない，といったことが起こるわけである．

(3) カントリーリスク

輸入原薬の大きなリスクはカントリーリスクである．中国で実際に発生したケースを以下に挙げる．オリンピックの間に工場も物流も止められるケースは一時的なので大問題にはならない．国同士の関係が悪化する，環境規制の強化で工場を操業停止あるいは強制移転というような，予見できずしかも民間ではどうにも対処できないケースが一番困る例である．

〈中国で発生したケース〉

- 国家的イベント（オリンピック，万博，サミット等）時に強制的に工場の操業を停止させられる，あるいは物流の制限により原料や原薬を物理的に移動できなくされる．
- 国家間の緊張が高まったり経済制裁が発動されたりすると，通関を遅らせられる等，輸出入業務に影響が出る．
- 環境規制等が準備期間もなく急に変更され，すぐに対応できず，許可が下りるまで操業停止となる（対応できなければ廃業）．
- 環境保護のため，工場もしくは工業団地の排水を行政がモニタリングし，汚染度が基準を上回ると排水バルブが当局によって閉じられ，即座に操業

無断転載禁止

停止となる．
・環境保護のため，工場を市の中心部から郊外へ強制移転させられる．
・集合住宅や高速道路・鉄道といったインフラ建設のために工場が強制移転させられる．

(4) 輸送に関するリスク

輸入原薬はFig. 3のように輸送経路も長く，関係当事者も多い．海外現地の物流業者，空港職員や税関職員，航空会社職員，乗り継ぎ空港の職員といった多くの人の手を経ており，どれが欠けてもスムースに流通できないため，例えば新型コロナウイルス感染症によるロックダウンでも実際に輸入が止まった．

4. サプライチェーンの再構築

(1) 特定の国にサプライチェーンの依存度が高まった背景

医薬品は，高度に品質管理された特別なものと思われるかもしれないが，サプライチェーンを考える時には，単純に「大量生産する工業製品」という見方も必要である．

原薬は誰でも，あるいはどこでも作れるというものではない．有機合成・薬学・QA／QCの人材が必要である．一方で，化学工場には排水・排気・異臭・騒音といった環境問題と，危険な物質を扱う労働問題があり，どうしても日本以外の，規制の緩い国に移行していく傾向がある．また，原薬の化学合成は，いわば出発物質・中間体と他の化学物質というパーツをくっつけて作るようなものである．例えば降圧剤や高脂血症薬で，名前も薬効も似ているものは，中間体が共通ということが多い．多くの原薬に使われる中間体であれば大量に消費されるため，大規模な設備投資をして安価に大量生産するメーカーがシェアを取って寡占化するということになる．全般的には，製造販売業者が品質・安定供給・価格で原薬を選ぶうちに海外からも調達するようになり，原薬メーカーもいかに品質・安定供給・価格という要求を満たすことができるかと工夫してきた結果，今のサプライチェーンが出来上がっていると言える．

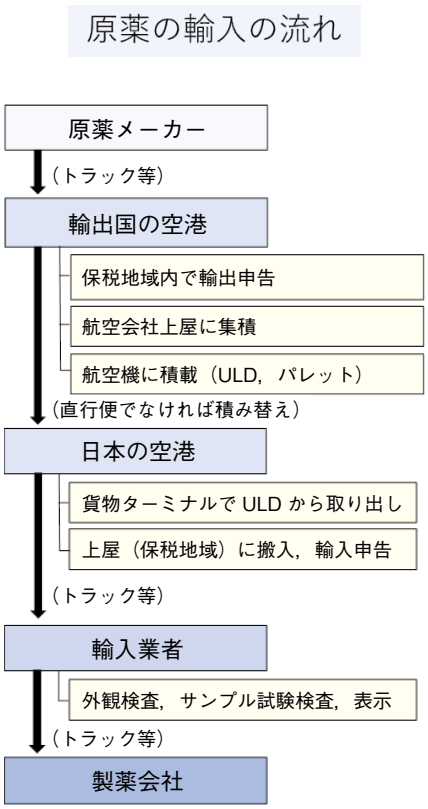


Fig. 3　原薬の輸送

(2) サプライチェーンの再構築

医薬品は国の安全保障の対象であり，安定供給確保のためのサプライチェーン再構築は国家レベルで考えるべきことと言える．

リスク管理の一環として，まずは輸入統計を整備しサプライチェーンの全体像を把握することが必要だと考えられる．また，コロナ禍のような緊急時は，流通確保のための国際連携が必要であり，サプライチェーンの変更を素早く行える体制も必要である．

サプライチェーンの多元化も必要ではあるが時間はかかるし，より良質で安価な原料を選択した結果が現在のサプライチェーンになっているので，簡単に変更できるものではない．理想は，原薬産業に力を入れているインドか，地理的にも近いASEAN域内でサプライチェーンが少しでも多元化されたなら，地域の発展にもなり良いと考える．

また，規制の緩い国，労働力の安い国に調達先を移していくということではなく，サステナブルな医薬品供給の仕組みを目指す，という考え方も今後は重要になる．

おわりに

本講演は2021年6月20日に行われたが，同じタイミングで「経済財政運営と改革の基本方針（骨太の方針）2021」が閣議決定され，経済安全保障の確

無断転載禁止

保等が盛り込まれた．その後，「医薬品産業ビジョン 2021」においても，後発医薬品企業の安定供給に関する責任強化と，安全保障的観点からのサプライチェーン強靱化が謳われている．さらに 10 月に発足した新政権では，経済安全保障担当大臣が新設された．

医薬品の安定供給に関しては，日本だけでなく世界中の国が安全保障と位置付け，新型コロナウイルス感染症で特定の国に依存するサプライチェーンの脆さが露呈したことから，その再構築の方針を打ち出している．国産化や，サプライチェーンからの「中国外し」の動きである．一方で，当の中国はというと，政府の後押しにより技術革新および設備投資によるコスト低減を進め，医薬品のサプライチェーンにより深く食い込もうとしている．従って，中国抜きにサプライチェーンが成り立たない状況は当面変わらないと思われる．

医薬品のサプライチェーン再構築にあたっては，単純に「中国外し」ということではなく，様々な視点からの検討が必要である．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第 15 回学術大会シンポジウム 5「ジェネリック医薬品ポスト 80%時代を見据えて」より

バイオシミラーの普及による持続可能な社会保障制度への貢献について

Contribution to a Sustainable Social Security System through the Popularization of Biosimilars

黒川 達夫　Tatsuo Kurokawa

一般社団法人日本バイオシミラー協議会理事長

Summary：Although biopharmaceuticals are innovative drugs that show excellent therapeutic effects, they are extremely expensive. On the other hand, biosimilars are low-cost drugs that show identical effectiveness and safety as the precedent biopharmaceuticals, and can therefore reduce the burden on the patient and improve access to treatment. The popularization of biosimilars is expected to contribute to curb the national medical care expenses, and to play a role in maintaining sustainable social security.
Biosimilars are relatively new on the market and the general population has not become familiar with them yet. Therefore, the Japan Biosimilar Association is performing various awareness-raising activities to promote the popularization of biosimilars. In 2020, an initial premium for guidance management of the home self-injection of biosimilars was introduced, and it is reported that such popularization promotion incentives resulted in healthcare system savings of 41.8 billion yen in 2020. However, the precedent biopharmaceuticals have still not sufficiently been substituted by biosimilars.
To further promote the use of biosimilars, it is essential for the government to clarify the substitution index of the biosimilars. Increased use of biosimilars can be expected by establishing a numerical target and promoting incentives. In recent years, the government has shown positive policies for the popularization of biosimilars and fostering of the bio-industry. To make sure that those policies are realized, government-private cooperation on those issues is considered to be important.

Key words：sustainable social security, Japan Biosimilar Association, popularization promotion, healthcare system savings, numerical target

要旨：バイオ医薬品は優れた治療効果を示す革新的な薬剤である一方，薬剤費は高額である．バイオシミラーは先行バイオ医薬品と同様の有効性と安全性を示す安価な薬剤であるため，患者負担の軽減，治療アクセスの改善に繋がる．また，バイオシミラーの普及は国民医療費の抑制に貢献し，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．
バイオシミラーの歴史は浅く，十分に浸透していない．そのため日本バイオシミラー協議会では，様々な方法でバイオシミラー普及促進のための啓発活動に取り組んでいる．2020 年に在宅自己注射指導管理料にバイオ後続品導入初期加算が導入され，これらのインセンティブ等による普及促進により，2020 年には 418 億円のバイオシミラーによる医療費適正効果が報告されている．しかし先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの置き換えは未だ不十分である．
バイオシミラーの利用をさらに促進させるためには，政府がバイオシミラー置き換えの指標を明確にすることが必要であり，数値目標を設定しインセンティブを強化することによって，バイオシミラーの使用促進が期待できる．近年，政府がバイオシミラーの普及とバイオ産業の育成に対して積極的な方針を示している．これらの方針を確実に実現させるべく，官民一体となって進めていくことが重要であると考える．

キーワード：持続可能な社会保障，日本バイオシミラー協議会，普及促進，医療費適正効果，数値目標

はじめに

本日は「ジェネリック医薬品ポスト 80%時代を見据えて」のシンポジウムテーマに沿って，主にバイオ後続品（以下，バイオシミラー）に関して話題提供したいと思います．バイオシミラーの歴史は

* 〒 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

無断転載禁止

ジェネリック医薬品と比較して浅く，広く国民にその用語や意義について十分に浸透しておりません．今日までの産官学のバイオシミラーに対する取り組みを交えながら，バイオシミラーの果たす役割と課題を考えたいと思います．

バイオシミラーの意義

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バイオ医薬品のことです[1]．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，優れた治療効果を示す革新的な薬剤である一方，それにかかる薬剤費は総じて高額であるため，経済的負担によりバイオ医薬品を利用できない患者も一定数存在することが問題の一つ[2]となっております．それに対し，バイオシミラーは先行バイオ医薬品と同様の有効性と安全性を示す安価な薬剤であるため，経済的理由によりバイオ医薬品による治療を躊躇されている患者の治療アクセスの改善が期待されております．また，バイオ医薬品が日本の医療用医薬品売上の上位を占める今日，バイオシミラーの普及は国民医療費の抑制にも貢献し，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おります．

バイオ医薬品は一部を除き，海外生産に依存しているのが現状です[3]．そのため，昨今に見られる予期せぬパンデミックや自然災害，国際紛争等により，日本に対するバイオ医薬品の供給が途絶えるリスクがあることを我々は念頭に置き，それに備える必要があります．バイオシミラーの普及は，先行バイオ医薬品以外の原薬ソースを確保することを可能にし，緊急時のバイオ医薬品の安定供給においても重要な役割を果たすことが期待されております．

また，バイオシミラーが普及し国内製造参入の機会が拡大することにより，日本のライフサイエンス産業の強化に貢献することも可能です．現在，バイオシミラーを含むバイオ医薬品の生産の多くを海外に依存しており，生産設備等のハード面，それに関わる人材やノウハウといったソフト面のいずれにおいても，海外からの遅れが顕著な状況です．バイオ医薬品の製造に関わる人材育成の充実を含む，バイオシミラーの開発ならびに生産体制の整備や強化は，バイオ医薬品全体の産業基盤を充実させ，バイオシミラーだけでなく，バイオ新薬を含めたバイオ医薬品の研究開発の振興と国際競争力の強化に繋がります．同時に，バイオ医薬品の国内生産による安定供給体制の確保によって医薬安全保障が期待され，さらには国内で生産されたバイオ医薬品が海外に輸出されることで生み出された利益が新たな医薬品の研究振興やバイオ技術の発展に充てられ，画期的バイオ新薬の開発に寄与するといった，バイオエコシステムの確立へと期待するところです．

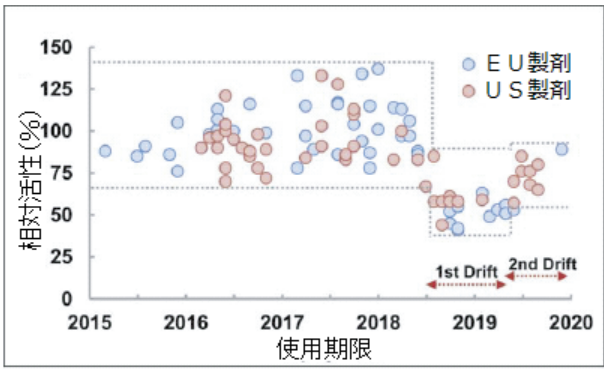
バイオシミラーの歴史

規制上はバイオ後続品と呼ばれるバイオシミラーは歴史が浅く，日本では2009年3月に薬事上の定義付けがなされました[4]．すなわち，新有効成分含有医薬品でも後発医薬品でもない，バイオ後続品という新たな区分が設定され，その開発に関する指針[1]が発出されました．同年6月には，日本のバイオ後続品の第1号となるソマトロピンが承認されました．ソマトロピンの申請時には，バイオ後続品の区分がなかったため新医薬品として申請されましたが，同剤の承認に合わせてバイオ後続品の位置づけが整備された格好となります．

このように規制が整っていく中，バイオシミラーが日本で誕生したわけですが，当時はジェネリック医薬品について2007年に「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」[5]が策定され，2012年度までに後発医薬品の数量シェア30%以上とすることを目標に普及を図りましたが，目標を達成できなかった時代です．有効成分が先発医薬品と「同一」であるジェネリック医薬品ですら理解が進まない折，新たな「同等／同質」の評価に対する理解は全く進みませんでした．「シミラー」を「似て非なるもの」と揶揄されるほどの誤解を受ける惨状でした．

このような誤解を受ける状況下，2018年度より厚生労働省医政局経済課の「バイオ医薬品の使用促進に係る普及啓発等事業」[6]がスタートしました．これは医療従事者，患者さんにバイオ医薬品とバイオシミラーについて正しく理解していただくための活動です．当時，一般的に先行バイオ医薬品については，厳しい品質基準を満たす最新のバイオテクノロジーを駆使した製法により製造され，その品質特性は常に一定でブレないものと思われていましたが，実際にはFig. 1に示した通り，先行バイオ医薬品内でもロット間や製造方法変更前後で品質特性に

無断転載禁止



Seokkyun Kim *et al.* MABS (2017) より改変

Fig.1 先行バイオ医薬品の ADCC 活性の変動

変動があります[7]．この例は抗体医薬品の抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）活性の変動について調査した結果で，1st Drift, 2nd Drift として囲った期間において ADCC 活性が大きく変動していることがわかります．しかしながら，このような差異はあるものの，ICH Q5E ガイドライン[8]の「同等性／同質性」の原則，すなわち同等性／同質性とは，必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということを意味するものではなく，変更前後の製品の類似性が高いこと，ならびに，品質特性に何らかの差異があったとしても，既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する，とする一般原則を基に理化学試験，生物活性試験，非臨床試験データおよび臨床試験データを組み合わせることで，ロット間や製造方法変更前後での「同等／同質」を担保しています．バイオシミラーも本ガイドラインの一般原則を拠り所として，最新の分析技術による複数の評価データを組み合わせて，先行バイオ医薬品と「同等／同質」であることを担保しています．バイオシミラーの品質，安全性，有効性に対する誤解を払拭して信頼性を確保するために，前述の「バイオ医薬品の使用促進に係る普及啓発等事業」[6]を当協議会も支援させていただき，バイオシミラーに対する正しい理解が大きく推進してきたものと思います．

当協議会ではバイオシミラー・フォーラムや理事長対談などを通じて，様々なステークホルダーとの対話を重視して情報発信してきました．また，広く国民・患者を対象とし，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会と共同でバイオシミラーの啓発ポスターを作成しました．さらに，直近では「3 分でわかるバイオシミラー」の動画を作成し，YouTube での配信や，ダイジェスト版の冊子も作成して，バイオシミラーの正しい理解のための活動に取り組んでいます[9]．

バイオシミラーの普及促進

近年に入り，バイオシミラーのさらなる使用促進のため，啓発活動に加え，診療報酬上のインセンティブが 2020 年に導入されました．具体的には在宅自己注射指導管理料にバイオ後続品導入初期加算[10]が新設され，対象となるバイオ後続品を処方した場合には，当該バイオ後続品の初回の処方日の属する月から起算して 3 月を限度とし，150 点を所定点数に加算できるようになりました．これら啓発活動や診療報酬改定によりバイオシミラー置き換えによる医療費適正効果額は徐々に伸長し，2020 年には 418 億円の効果が報告[11]されております．

今後もバイオ新薬は継続的に開発・上市が見込まれており，かつ，大型バイオ新薬の特許満了に伴うバイオシミラーの参入で，医療費適正効果額は将来的にはさらに拡大することが想定されています．しかし，先行バイオ医薬品からのバイオシミラーへの置き換えは未だ一部にとどまり，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，バイオシミラーへの置き換えによる医療費適正化効果や患者負担の軽減を十分に果たすには至っていません．

バイオシミラーの課題と対策

それでは，バイオシミラーがこれから成熟期・円熟期を迎えるにあたって，直面している問題，そしてその突破口となる『ブレイクスルー』は何でしょうか．現状を整理しながら考えていきたいと思います（Fig. 2）．

バイオシミラーの普及はその品目によって大きく異なり[12]，一部のバイオシミラーでは使用が進んでおりません．指定難病や小児における公費補助など患者の自己負担が減免されている品目やバイオシミラーに切り替えることで高額療養費制度が非適用となるような品目等，その理由は品目によって異なりますが，総じて言えることは医療機関や患者にとってバイオシミラーへの切り替えによるインセンティブが働かないことです．各品目の普及の阻害要

無断転載禁止

✓ 一部のバイオシミラーでは使用が進んでいない
✓ 国内バイオ産業への参入が進んでいない
✓ 膨大な研究開発費を要する

Fig. 2　バイオシミラーが直面する問題

因に応じた使用促進のインセンティブの導入が必要でしょう.

また，国内でバイオシミラー産業の参入が進んでいない現状に対しては，事業の予見性を高めるために政府としてバイオシミラーの数値目標を明確にすることが重要で，また生産基盤への公的支援を行うことで安定供給にも繋がります.

最後に，バイオ医薬品の一つであるバイオシミラーの研究開発には膨大な時間と費用を要するため，連続生産などの製造方法の改善や臨床開発プログラムの省略化も重要な課題となるでしょう.

まとめますと，ジェネリック医薬品のポスト 80% 時代におけるバイオシミラーの利用促進に必要な突破口，ブレイクスルーとは，政府がバイオシミラーにおいて目指すべき指標，つまり数値目標を明確にすることです．数値目標が設定されることで，その目標を達成するためにバイオシミラーの使用を促進するインセンティブの強化が期待できます．また，数値目標が設定され事業予見性が高まることにより，バイオシミラー産業へ参入するための投資が促進されます．さらに，国内バイオシミラー産業が活性化し，国内生産が促進されることで安定供給に繋がり，ひいては国内バイオ産業全体の成熟に貢献し，緊急時のバイオ新薬の創薬への貢献といったバイオエコシステムが確立することを期待いたします.

今後の展望

現在，新型コロナウイルス感染の蔓延による甚大な健康被害，それに伴う医療の逼迫や経済活動の停滞が世界中で広がっています．その状況下において，医療先進国であるはずの日本がそのワクチン接種が遅れただけでなく，ワクチンや中和抗体等の新型コロナウイルス感染症治療薬の国内製造・開発も遅れを取っている状況が顕在化しました．このような脆弱な産業基盤では，パンデミックや紛争など国際的な流通危機が発生すると，日本の医薬品のサプライチェーンが遮断され，危機的状況に陥ることが容易に予想できます．国民の医薬安全保障を確保するために，今後，日本国内でのワクチンや中和抗体等の治療薬を含めたバイオ医薬品の開発や生産の基盤を確かなものにしていく必要があり，そのためにはソフト面ハード面での総合的な対応がいち早く望まれます.

バイオシミラーの普及促進に関しては，2021 年の経済財政運営と改革の基本方針（いわゆる骨太の方針）[13] においては，「バイオシミラーの医療費適正化効果を踏まえた目標設定の検討」という文言が記載されており，成長戦略実行計画 [14] には，「バイオシミラー（国内で承認されたバイオ医薬品と同等の品質等を有する医薬品）の開発・利用を促進するため，今後の政府目標について速やかに結論を得る．バイオシミラーの利用を促進するための具体的な方策について検討する」という文言が記載されていますが，具体的な数値目標が明記されておりません．これについての私の理解としては，現時点ではこの数値目標を金額で出すべきなのか，数量で出すべきなのかなどを検討している段階であり，普及の実態をしっかりと捉えられる指標を，今年 1 年間で十分に検討していくと考えられているのではないかと思っております.

また，今年策定される予定の「医薬品産業ビジョン」[15] に向けて，自由民主党の創薬力の強化育成に関するプロジェクトチームは『医薬品産業エコシステムと医薬安全保障の確立』を提言 [16] しております．産業競争力の強化のために「バイオ医薬品の製造拠点整備」を強調しており，バイオシミラー産業がバイオ医薬品産業のエコシステムに包含されることにより，バイオ産業の裾野拡大とバイオ医薬品の安定供給に貢献するものと思います.

このように政府がバイオシミラーの普及とバイオ産業の育成に対して積極的な方針を示していることから，これらの方針を確実に実現させるべく，官民一体となって進めていくことが重要であると考えられます．これらの実現に向け，日本バイオシミラー協議会としても協力をしていく所存です.

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反はない.

無断転載禁止

文献

1） 厚生労働省．バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第 0304007 号）．https://www.pmda.go.jp/files/000206248.pdf（参照 2021-10-01）．
2） 公益社団法人日本リウマチ友の会．機関紙「流」No.281（2011 年）．
3） 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）．
4） 厚生労働省．バイオ後続品の承認申請について（薬食発第 0304004 号）．https://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokuhatu-0304004.pdf（参照 2021-10-01）．
5） 厚生労働省．後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム．https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatu-iyaku/03.html（参照 2021-10-01）．
6） 厚生労働省．バイオ医薬品の使用促進に係る普及啓発等事業「バイオ医薬品・バイオシミラー講習会」．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000132762_00005.html（参照 2021-10-01）．
7） Kim S, Song J, Park S, et al. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin®: Impact on development of a trastuzumab biosimilar. *MAbs*, 2017; 9: 704-14.
8） 厚生労働省．ICH Q5E：生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価（薬食審査発第 0426001 号別紙）．https://www.pmda.go.jp/files/000156276.pdf（参照 2021-10-01）．
9） 一般社団法人日本バイオシミラー協議会ホームページ．https://www.biosimilar.jp/（参照 2021-10-01）．
10） 厚生労働省．令和 2 年度診療報酬改定について（在宅医療のページ）．https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000603750.pdf（参照 2021-10-01）．
11） 厚生労働省．薬価基準改定の概要．https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000749283.pdf（参照 2021-10-01）．
12） 厚生労働省．中央社会保険医療協議会総会（第 445 回）．https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000584564.pdf（参照 2021-10-01）．
13） 内閣府．経済財政運営と改革の基本方針 2021. https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2021/2021_basicpolicies_ja.pdf（参照 2021-10-01）．
14） 首相官邸．成長戦略実行計画．https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/seicho/pdf/ap2021.pdf（参照 2021-10-01）．
15） 厚生労働省．医薬品産業ビジョン 2021. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20785.html（参照 2021-10-01）．
16） 自由民主党政務調査会社会保障制度調査会 創薬力の強化育成に関する PT．医薬品産業エコシステムと医薬安全保障の確立～医薬品産業ビジョンへの提言～．http://ga9.cocolog-nifty.com/blog/2021/05/post-5467bb.html（参照 2021-10-01）．

無断転載禁止

〔プロジェクト活動報告〕

GMP 違反再発防止プロジェクトの活動中間報告

緒方 宏泰　Hiroyasu Ogata

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 GMP 違反再発防止プロジェクト座長
明治薬科大学名誉教授

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は，2021 年 3 月 9 日，GMP 違反再発防止プロジェクトを発足させた．その趣旨を以下のように述べている．

小林化工，日医工を初め，ジェネリック医薬品製造販売企業による不祥事や，それによる行政処分などが相次いで発出されており，ジェネリック医薬品の社会的信頼が相当毀損されていることに強い危機感を持っている．問題を起こした企業の不祥事として糾弾し規制を強化するだけではなく，これ以上の再発を防ぐため，その行為が何故行われたか，行わざるを得なかったかの要因の調査検討が重要であると認識している．また監査体制，医薬品需給など背景に関しても改善の必要について検討したい．

そのため，小林化工，日医工をはじめとした関係各所の協力を得ながら，学会という第三者の立場で，生産，管理部門，規制や法的な側面からの課題の究明を行うことが必要と考えており，その調査をもとにした具体的な提言を行いたい．

GMP 違反再発防止プロジェクトの構成メンバー
◎緒方宏泰（明治薬科大学名誉教授，GEBS 学会理事）
　小池博文（横浜市立大学附属病院副薬剤部長，GEBS 学会評議員）
　寶田哲仁（東京理科大学薬学部プロジェクト研究員）
　村田正弘（NPO セルフメディケーション推進協議会会長，GEBS 学会理事）
　蛭田　修（熊本保健科学大学特命教授）
　四方田千佳子（神戸薬科大学客員教授，GEBS 学会理事）
　陸　寿一（沢井製薬株式会社元顧問）
事務局
　細川修平（GEBS 学会）
◎：座長
GEBS 学会：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

経　緯

小林化工，日医工の GMP 違反に関連する事象の経緯を，主に報道記事をもとにまとめた（Table 1）．

無断転載禁止

Table 1　日医工，小林化工の GMP 違反事項に関連し，生じた事象の経緯

小林化工

2020/12/4	イトラコナゾール錠 50 mg に睡眠薬であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入し，多数の健康被害が発生している事実が明らかとなった．小林化工は，同日，イトラコナゾール錠 50 mg を自主回収することを決定.
2020/12/18	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会，小林化工，日医工に緊急声明発出.
2020/12/21	薬機法 69 条 1 項に基づき，福井県，厚生労働省監視指導・麻薬対策課及び PMDA は，小林化工に対する立入調査を実施.
2021/1/8	福井県は小林化工に対して，薬機法 69 条 1 項に基づく報告徴収命令を発し，小林化工における医薬品の製造実態の詳細等について報告を求める.
2021/2/9	福井県は薬機法 75 条 1 項に基づき，小林化工に対して，116 日間の第一種医薬品製造販売業務の停止を命じるとともに，薬機法，GMP 省令 2, GQP 省令 3 及び GVP 省令 4 等遵守のための対応をとることなどの業務改善を行うよう命じた.
2021/2/12	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会，小林化工に対し賛助会員除名を決定.
2021/2/22	福井県と小林化工の協議により業務停止処分から 4 成分 9 品目を除外．バンコマイシンやテモゾロミドなど.
2021/4/11	清間工場，一部業務の停止期間終了も 11 日に再開できず．60 日業務停止期間終了も「改善が確認できない」.
2021/4/16	小林化工，外部の有識者からなる特別調査委員会が行った調査報告書を公開.
2021/4/17	厚生労働省医薬品審査管理課は小林化工に対し，12 品目を申請虚偽で承認取り消しへ．製販業務の改善命令も.
2021/4/28	厚生労働省，薬機法第 74 条の 2 第 3 項第 2 号の規定に基づく承認取消，及び同法第 72 条の 4 第 1 項に基づく業務改善命令(行政処分).
2021/5/1	小林化工，経営陣刷新，新社長に弁護士の田中宏明氏．前社長は引責辞任，製販三役はオリックス出資の京都微研から.
2021/5/12	小林化工，自主回収，9 成分 14 品目．承認規格・社内規格に不適合.
2021/5/21	厚生労働省，MeijiSeika ファルマ，エルメッド，第一三共エスファの 3 社に対し，医薬品医療機器等法に基づき再発防止や法令順守のための業務改善命令の行政処分を実施.
2021/6/1	小林化工，6 月 1 日付で申請不正の 12 品目の承認取り消し，未収載除く 11 品目が薬価削除と発表.
2021/6/1	小林化工，社内講演会として「小林化工の問題点」を実施.
2021/6/1	小林化工，行動規範の見直しへの取り組みを公表.
2021/6/1	小林化工，コンプライアンス研修の実施を公表.
2021/6/2	小林化工，全従業員への教育研修実施を公表.
2021/6/7	小林化工，116 日間の業務停止終了も再開ならず．改善までに相当な時間，再稼働時期「示せない」.
2021/6/17	6 月追補，小林化工・日医工の収載品目なし，長生堂は一部収載.
2021/6/25	厚生労働省，業務停止処分の上限延長，全国一律で 180 日間に．小林化工・日医工問題を受け，基準も明確化.
2021/7/16	小林化工，「信頼性の基準」に関する教育研修の実施を公表.
2021/7/16	小林化工，毎年 6 月と 12 月に「コンプライアンスの日」を設定し研修会を実施することを公表.
2021/8/16	12 月追補，小林化工は今回も収載なし.
2021/8/20	第 3 回コンプライアンス委員会を実施.
2021/9/17	第 4 回コンプライアンス委員会を実施.
2021/10/15	第 5 回コンプライアンス委員会を実施.
2021/10/29	小林化工，企業理念・企業行動憲章をホームページに掲載.

日医工

2020/4 月～ 2021/1 月中旬	随時，75 品目に上る自主回収.
2020/12/18	日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会，小林化工，日医工に緊急声明発出.
2021/3/3	富山県より，医薬品製造業の業務の停止(32 日間)，医薬品製造販売業の業務の停止(24 日間).

無断転載禁止

2021/3/24	富山県と厚生労働省，日医工に立ち入り調査．業務改善状況を確認.
2021/3/30	日医工の GMP 違反問題で，富山県専門部会が初会合．後発医薬品業界の再編や査察強化を求める声.
2021/4/6	日医工，6 日から富山第一工場での製造再開.
2021/4/22	日医工，約 160 品目に供給遅延の可能性．在庫消尽前に新たな出荷できず，22 日にも取引先に文書で説明.
2021/5/12	日医工，球形吸着炭をクラス II 自主回収．長期安定性試験で吸着力が不適合.
2021/6/1	日医工，新たに 52 製品を供給停止へ．品質評価で判明，26 製品は再開見通し立たず.
2021/6/10	日医工，新たに 2 成分 3 品目をクラス II 自主回収．ニカルジピン徐放カプセルとオキサトミド錠.
2021/6/17	6 月追補，日医工の収載品目なし.
2021/6/21	日医工株主総会，後発品不祥事で辞任要求も．田村社長は続投表明，「信頼回復が私の責務」.
2021/6/21	日医工，エディロール後発品を一部供給停止．製造所変更に伴う技術移管遅れで，再開は 9 月上旬見込み.
2021/6/30	日医工，富山第二工場を富士化学に譲渡．10 月 1 日付，事業体制見直しで.
2021/6/30	日医工，GE 出荷再開の見込みは 110 品目が「22 年 4 月以降」，供給遅延製品のおよそ半数.
2021/7/5	日医工・アメリカ子会社，新型コロナ薬カモスタットの開発中止，P2 試験で主要項目未達.
2021/7/8	エディロール，先発・後発全 3 製品が出荷調整に．日医工の供給停止が発端，沢井や中外に余波.
2021/7/13	日医工，武田テバファーマ品含め 9 品目を販売中止に.
2021/7/14	富山県薬事審議会，GMP 違反の再発防止策を了承．日医工問題受け「生産体制に応じた品目数制限」など.
2021/7/16	日医工，「品質の日」設定から 1 年，改善状況をアピール．品質管理本部人員 50%増など.
2021/7/28	日医工，7〜8 月の供給再開計画を公表．7 製品 19 規格は来月にずれ込み.
2021/7/31	「薬事業務責任役員」は田村社長ら 2 人．日医工・法令順守組織体制.
2021/8/5	日医工，クラリスロマイシン DS をクラス II 自主回収．溶出性試験で不適合.
2021/8/10	日医工，【4〜6 月期】営業損失 41 億 2400 万円，GMP 違反の影響などで.
2021/8/10	日医工，新たに 3 品目が出荷・供給遅延，再開直後の製品も.
2021/8/16	12 月追補，日医工，承認取得も収載時期は明かさず.
2021/8/17	日医工，資本業務提携で筆頭株主にメディパル HD．52 億円を調達，品質管理の設備投資に活用.
2021/8/24	日医工，サルブタモールなど 3 製品の供給再開遅延.
2021/9/2	メディパル HD，日医工の筆頭株主に，増資完了で.
2021/9/6	ニコランジル，東和もクラス II 自主回収．沢井に続き，共に日医工に製造委託.
2021/9/13	日医工，エキセメスタン錠 25 mg「テバ」を供給一時停止に.
2021/9/14	日医工，追加検証で 33 品目が供給再開遅延へ．7 カ月遅れの製品も.
2021/9/15	日医工，品質管理徹底へ新グループ／チーム設置．GMP 違反踏まえ，品質管理・信頼性保証の両本部に.
2021/9/21	日医工，アシクロビル錠 400 mg など 4 製品の供給一時停止.
2021/9/27	デカドロン錠，日医工と県薬で備蓄の動き．石川県など，新型コロナ第 6 波を見据え体制整備.
2021/9/30	日医工，3 成分 4 品目をクラス II 回収．オルメサルタン OD 錠 20 mg ／ 40 mg など.
2021/9/30	日医工のアルファカルシドール，3μg は全て販売中止へ．「諸般の事情」で.
2021/10/1	日医工，製剤製造企業名を公表.
2021/10/5	コーアイセイ，後発品 4 品目をクラス II 自主回収．一部併売していた日医工も.
2021/10/15	日医工，イプリフラボン錠 200 mg の販売中止へ.
2021/10/19	日医工，新たに 2 品目が供給一時停止．アラセプリル錠 50 mg とモサプリド散 1%.
2021/10/22	日医工，他社製造委託 27 品目で入荷の見通し立たず．新規採用辞退・出荷調整・供給停止で対応.
2021/10/25	日医工サノフィ 12 月末解散へ，当初目的達成で．AG 承認は日医工が承継.
2021/11/5	日医工，「内部通報制度認証」への登録を公表.

無断転載禁止

プロジェクト会議の開催記録

2021 年 11 月現在まで 4 回開催し，以下の検討を行った.

第 1 回：2021 年 4 月 2 日

検討対象資料：TMI 総合法律事務所から日医工に対し提出された調査報告書（2021 年 2 月 16 日）
（https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf）

第 2 回：2021 年 5 月 14 日

検討対象資料：特別調査委員会から小林化工に対し提出された報告書（2021 年 4 月 16 日）
（https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf）

第 3 回：2021 年 6 月 10 日

公表された調査報告書では，なお，明らかになっていない事項を挙げ，日医工，小林化工に対する質問書を作成.

第 4 回：2021 年 9 月 6 日

送付されてきた企業からの回答書の検討

検討対象資料：富山県 GMP 査察調査委員会から富山県に提出された「富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」（2021 年 5 月 28 日）
（https://www.pref.toyama.jp/documents/19750/toyamagmpsasataukekka.pdf）

以上の検討結果をもとに，プロジェクトとしての提言作成の作業に入ることを確認した.

上記資料を通して明らかになった状況を，第三者による各報告書から抜粋し，以下に示した．表現はそのままで引用し，何が起こっていたのか見ていただくことを目的として，プロジェクトの中間報告とする.

日医工

TMI 総合法律事務所から日医工に対し提出された調査報告書（2021 年 2 月 16 日）からの抜粋

第 2．調査結果の概略

1. OOS ロットの不適正な救済措置

富山第一工場において出荷試験等で規格外試験結果（OSS）となった製造ロット（OOS ロット）を不適正な救済措置によって出荷した事例をまとめて示す.

・類型 A：手順書上認められない再試験等

OOS の管理に関する手順書に反して，初回試験結果を棄却し初回試験と同一サンプルを用いた再試験等の適合結果を採用して出荷

・類型 B：再加工処理

OOS ロットに対し，製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い，規格適合結果を得て出荷

・類型 C：社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが，製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかった OOS ロットにつき，当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず，出荷試験合格品として出荷

・類型 D：良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不合格となったカプセル剤の OOS ロットにつき，ウエイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち，選別後の製造ロットにつき，定量試験／溶出試験を実施せず，選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適

無断転載禁止

合品として出荷

不適切な救済措置の経緯

2011 年から 2017 年 3 月ごろ，不適切な救済措置は「逸脱会議」で検討され，実施されていた．特に廃棄による影響が大きいものについて，回避するため逸脱会議において主導的に行っていた．いずれの措置も，承認規格に適合させて出荷させるために GMP の手順に反する不適切な処理を行ったものである．

2014 年から 2016 年にかけて，ジェネリック医薬品の需要増に伴い，生産数量・生産品目数も急増し，これに対応できる人員，設備が整っておらず，製造部，品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール，試験スケジュールの中でその業務に追われ，これに伴い OOS の発生件数も増加していった．特に 2014 年から 2016 年にかけて OOS の逸脱の発生件数，逸脱会議の開催頻度も増加し，これに伴い，不適切な救済措置の実施の件数も増加．2017 年 3 月ごろまでの OOS ロットの不適正な救済措置は，主に類型 A，類型 B の事例が多い．

2017 年 4 月以降，医薬品製造管理者が異動し，不適切な救済措置を指示することはなくなった．しかし，逸脱会議においては従前の運用が定着しており，2017 年 4 月以降も OOS ロットを救済するための検討は行い，再試験等によりこれを出荷する事例は継続的に発生していた．

2．安定性試験・安定性モニタリングの不実施等

安定性試験等の不実施

遅くとも 2009 年頃の時点で，生産品目及び包装形態が多く，試験数に対し要員及び物的設備が不足していたことより，必要な試験が全ては実施できない状態であったため，品質管理部においては，優先順位の高い試験をリスト化しそれらについてのみ試験を実施するという実務運用が定着していた．優先順位の設定において，加速試験や長期保存試験は，出荷に必要とされる試験よりも劣後するものとし，試験実施計画から除外され，又は，計画書に記載されるものの実施が後回しにされ，その結果として 2020 年 2 月時点で大量の安定性試験が実施されていないという状況となっていた．

品質管理部では，不適合結果を OOS 管理手順に従った方法で品質管理責任者へ報告する手続きを適切に採っていなかった．品質管理部では，安定性試験における規格不適合結果の処理の手順は明確に手順書には定められていないと考えており，OOS 管理手順書や逸脱管理手順書に従った OOS の処理は実施されず，かつ，GQP 取決書に従った製造販売業者（品質保証責任者）への報告も実施されていなかった．

小林化工

特別調査委員会から小林化工に対し提出された報告書（2021 年 4 月 16 日）からの抜粋

III　原因・背景の分析及び再生のための提言

第 1　原因・背景

1　なぜ混入事故は発生したのか

秤量時のダブルチェックが実施されていなかった．作業者が従うべき作業手順が管理されていないに等しい状態にあった．多数の製品において承認書と齟齬した製造が行われていた．日々の製造作業は GMP 管理されていない現場フロー等に基づいて行われていた．製造実態を反映しているはずの現場フローについても，明確な記載ルールは存在していなかった．製造指図・記録書やログブック等の文書は，後でまとめて作成され，あるいは GMP 適合性調査の際に慌てて後付けで作成されていた．製造過程において逸脱が発生したとしても，逸脱処理の手順に従った対応がなされることは，殆どなかった．

睡眠剤の取り違えは，承認書と齟齬した製造が放置され，また手順が管理されていない状態が放置されていたが故に発生した事故と評価するのが相当である．

無断転載禁止

2　なぜ混入は見逃されてしまったのか

本件事故との関係では，品質管理部が実施した製品試験で異常が検知されていながら，それが見過ごされている．定量試験では，初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ているが，初期調査及び再試験では，SOP（以下，抜粋時に補足：自主監査グループ標準業務手順書）と齟齬する方法による試験が行われ，規格を充足するとして合格との判断が下されている．溶出試験においても，従前の製品ロットとは明らかに異なる傾向が検出されているが，これも見逃されている．

品質管理部では，試験で規格外の結果が出たとしても，製造工程に間違いはないとの前提の元に，試験室エラーであるとの結論に誘導することが常態化していた．製品をスケジュールどおりに出荷しなければならないとのプレッシャーは，ロットアウトを招くことは品質管理部関係者にとっても避けなければならない事態として受け止められていた．

3　小林化工経営陣の判断の誤り及び製薬企業経営者としての自覚の欠如

2005 年 3 月まで製造管理者を務め，同年 4 月からは総括製造販売責任者を務めていた本件発覚当時の代表取締役社長自身が，従前から承認書と製造実態との間に齟齬が存在することは認識していた．また，経営陣も，製造現場において承認書と齟齬した製造がなされ，手順が管理されていない状態にあることを認識しつつ，それを解消するために直ちに抜本的な措置を講じることなく，放置していた．

2002 年の薬事法改正により記載整備の機会が製薬企業に与えられたが，小林化工では製造実態に即した記載整備を行わないばかりか，事後的な承認整理や一変申請といった社内決定も遅々として進まない中，開発段階から実生産にスケールアップをする過程で承認書と製造実態が齟齬する状態は継続して生じており，承認書と齟齬する製造は，収束に向かうどころか拡大をしていった側面すらある．

2000 年代半ばから，生産量を急拡大させている．違法状態の是正を後回しにし，ひたすら生産の拡大に邁進し，その結果として更に違法状態を拡大させたものと評価せざるを得ず，代表取締役社長を始めとする当時の経営陣の判断は，製薬企業として無自覚・無責任と言わざるを得ない．

その後も，違法状態を是正する契機は訪れたが，齟齬を正直に報告してその是正を図るのではなく，厚生労働省に対して虚偽の報告を行い，秘密裏に齟齬の解消を行うことを決定している．

経営陣の多くは，「安定供給責任」を負っているが故に，承認書と齟齬した製造を直ちに止めることができなかったなどと述べる．

4　製薬企業としての誤ったガバナンス

薬機法は，GQP 及び GMP 遵守という側面に着目して，製薬企業に対して特殊なガバナンス体制を敷くことを求めている．2019 年の薬機法改正により，「責任役員」という概念が創設されたが，これは薬機法上も役員の責任を明らかにしたものと捉えるべきであり，薬機法改正の前から，製薬企業の役員は，薬機法遵守に自ら積極的に取り組む法的責任を負っていた．違法状態から脱却し，真っ当な製薬企業として再出発するためには，代表取締役社長のイニシアチブが不可欠であったが，製造現場の抱える問題は，総括製造販売責任者を始めとする薬機法上の役職者に「丸投げ」されているに等しい状態であったと言わざるを得ない．

5　GMP 不在の生産拡大

― 2000 年代半ば以降の小林化工は「GMP 不在の生産拡大」

（1）GQP, GVP 及び GMP 組織の形骸化

GQP, GVP 及び GMP 組織が形骸化していたという事実である．全社の信頼性保証部は，人員が不足しており，またその所属人員の知識，経験という側面でも十分な体制とは言い難い状況にあった．事業所の品質保証部についても，長い間，その機能を全く果たしていないといって過言ではない状態が続いていた．

（2）過度の出荷優先の姿勢

製造現場において，何よりも優先されていたのは，スケジュールどおりの出荷であった．品質管理部門に

無断転載禁止

おける試験の一部不実施は，試験のための時間が十分に取れないといった理由で発生している．各工程の作業スケジュールも，出荷スケジュールから逆算して，各工程においてスケジュールを立てるという状況であった．

(3) バランスを欠いた人員配置

製造部門，品質管理部門，及び品質保証部門のいずれにおいても人員が不足しており，人員配置の適正なバランスを考慮することなく，製造系従業員を増員したため，品質管理及び品質保証の機能不全がより深刻となった．

(4) 医薬品を製造する者としての自覚の欠如

品質管理部においては，「試験を通す」ことを前提に試験が行われていた．

従業員に対して医薬品を製造する者として必要な教育は十分に実施されていない．

6 小林化工の企業風土について

上位者の指示を絶対視し，下からの問題提起が許されない風潮が，GMP 違反を拡大・温存させる要因となった．

7 研究開発本部における不適切行為について

原因・背景は，GMP 違反が発生・蔓延するに至った原因・背景と共通する部分が多い．薬事分析部の従業員が，最も早いタイミングで承認申請を行うことを優先させ，承認申請に関わるルールを安易に逸脱している．GCP 省令で要求されている書面を作成せず，実地調査に合わせて虚偽の監査報告書を含む書面を準備していたといった行為や治験薬の製造場所の齟齬等の不適切行為も同様である．承認申請に際して，「美しい」試験データを揃えて承認申請を行うことに拘り，それにそぐわないデータを破棄した上で再試験を実施していた．必然的に，実製造に移行した際に，規格逸脱等の事象が発生することとなり，これが承認書から齟齬した製造が行われるきっかけとなったものと考えられる．

富山県

富山県 GMP 査察調査委員会から富山県に提出された「富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」（2021 年 5 月 28 日）からの抜粋

第３ 調査結果および提言

1．富山県の GMP 調査について

(1) 富山県の GMP 調査体制の概要

ア 富山県の GMP 調査人員

富山県の GMP 調査は，すべて富山県厚生部くすり政策課指導係（以下，「指導係」という．）で実施されている．指導係の体制は，2021 年 4 月 1 日時点において，係長 1 名及び係員 7 名（2020 年 3 月 31 日までは 6 名）であり，教育訓練中の 2 名を除き，すべて GMP 調査員である．このうち，係長は，基本的に GMP 調査を実施せず，調査報告書の確認の他，調査の年間計画の作成といった調査の総括などを行っている．なお，指導係の職員は，GMP 調査以外に，医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器の製造業等の許可，医薬品等の承認，データベースの管理，GMP などに関する研修の企画・実施，法改正に対応するための検討・企画といった専門的な業務の他，県議会に係る調査，県の業務として実施するための予算を確保するための企画事務などの県の一般的な行政事務も行っている．

県職員は概ね 3〜4 年で異動となり，同じ職務を 5 年以上継続することはまれである．指導係の職員も同様の人事異動の対象であり，ほぼ毎年一部の職員が入れ替わり，多い年には半数が入れ替わることもある．指導係に新規に配属された職員は，すぐに GMP 調査を行うことはできず，必要な知識や技術について研修

無断転載禁止

を受け，他の調査員の調査に同行するなどして経験を積み，GMP 調査員の認定を受けてはじめて，調査員として GMP 調査を行うことができるようになる．過去に指導係に在籍した職員が別の職務を経たのち再び指導係に配属されることもあるが，GMP 調査員として復帰するためには再教育を受けることが必要である．例年，人事異動が行われる 4 月は GMP 調査員が少ない状況となり，2021 年 4 月 1 日時点において，指導係で調査業務経験が 3 年以上あるのは，係長及び復帰のための再教育中の係員を含め，4 名である．

イ　富山県の GMP 調査の種類及び年間の調査数

GMP 調査は，薬機法において「書面による調査又は実地の調査」と定められている（同法第 14 条第 7 項）．実地調査は，製造販売承認又はその申請がされている医薬品を製造する製造業者の製造所に調査員が出向き，各種資料や製造設備の確認等を行う調査である．書面調査は，通常，調査員は製造業者の製造所には行かず，GMP 調査において確認が必要な資料を製造業者に提出させて行う調査である．実地調査は，調査員が 2〜4 名のチームを組んで調査にあたる．

富山県下では，101 の製造所が製造業許可を有している．これらの製造所を対象とする年間の GMP 調査の件数は，過去 5 年の平均で 181.2 件，調査員 1 人当たりの年間の GMP 調査の件数は，36.5 件〜69.0 件である．

ウ　富山県の GMP 調査員の教育訓練

富山県の GMP 調査員は，薬剤師の資格を有する県職員のうち，指導係に配属された職員が，「富山県 GMP 教育訓練手順書」に基づき所定の教育訓練を受けて認定される．また，その中から十分な知識・経験を有し，調査を主導的に実施することができる調査員として要件を満たす調査員を，リーダー調査員として認定している．各調査において，必ずリーダー調査員が参加し，調査を主導することとされている．2021 年 4 月 1 日時点において，指導係でリーダー調査員の認定を受けているのは，係長を含め 4 名である．

（2）富山県の GMP 調査の方法

富山県の GMP 調査は，県くすり政策課で制定した「富山県 GMP 調査手順書」に従って行われている．当該手順書は，厚生労働省が策定した「GMP 調査要領」に基づき，かつ，「調査当局共通の手順書」を踏まえて作成されており，GMP 調査を適切に行うために必要なものとして「GMP 調査要領」に示された事項を網羅している．

開示を受けた調査の記録及びヒアリングからは，日医工に対する過去の調査において，偏った調査計画の立案や，調査計画に反する調査の実施，虚偽の調査結果の調査報告書への記載といった，恣意的又は不適切な調査が行われていたことを伺わせる事実は確認されなかった．また，調査の目的に合わない調査の実施や，明らかに調査すべきポイントの見落としといった，調査員の能力不足より調査の程度が不適当であったことを伺わせる事実は確認されなかった．

しかしながら，日医工が 2011 年頃から実施していた不正を，県が過去に実施してきた GMP 調査では発見することができなかったことは事実である．特に，今回の日医工の違反行為は，標準的な手順に従って実施される通常の GMP 調査によって発見することは困難であったものと考えられる．

2．現状の GMP 調査に関する課題

（1）申請に基づく調査の限界

申請に基づく通常の GMP 調査は，製造販売承認の要件を満たすかどうかを確認することを目的として行われ，承認の内容と試験方法や製造方法に齟齬があるかどうかや，不適切な逸脱処理を行っていないかどうかといった，事業者の製造管理又は品質管理における問題点を洗い出すことを目的としては行われていない．こうした調査の目的に応じ，通常の GMP 調査では，製造販売承認の要件を満たす上で，必要な資料，構造設備，体制が整っているかどうか，つまり，適切に医薬品を製造することができるシステムが整ってい

無断転載禁止

るかどうかを確認することに主眼が置かれている．以上のような，申請に基づく通常の GMP 調査の目的及び当該目的に応じた GMP 調査の方法を前提にすると，実地調査が行われたとしても，悉皆的な調査により事業者による隠蔽行為が明らかになることや，GMP 管理外の書類といった，事業者として当局に見せることを想定していない資料が発見されることは，想定しにくいものと考えられる．

（2）調査方法等に関する課題

GMP 調査の調査項目は，厚生労働省が定める GMP 調査要領等に基づき，GMP 省令に定める基準に照らし，調査手順書において網羅的に設定されている．GMP 調査員は，限られた調査時間の中で，これらの全ての調査項目について確認することが求められるため，各項目についての調査の深度は浅くなりがちである．また，調査の過程において，違和感のある事項があっても，重要な指摘事項が存することが明らかでない限り，深掘りした調査を行うための時間及びリソースの余裕はない状況である．

特に，後発医薬品の承認に際して行われる GMP 調査は，年に 2 回の承認時期に合わせて，数多くの調査申請が行われる（過去 5 年の当該承認時期当たりの平均調査件数は 34.7 件であり，当該 GMP 調査の標準的事務処理期間は 60 日とされている）．GMP 調査が長引き，承認の予定時期までに完了することができなければ，当該医薬品の上市は少なくとも半年遅れることとなり，企業活動に重大な影響を与えることになりかねないため，調査員は，時間的なプレッシャーの中で GMP 調査を行っている状況にある．この点も深掘りした調査を行う余裕のなさに拍車をかけているといえる．

GMP 違反再発防止プロジェクトの今後の活動予定について

当プロジェクトでは，上記に示した各種報告書における疑問点等に基づき，複数企業と機関に対して質問状を送付し，その結果を受けて持続的なジェネリック医薬品の安定供給を実現するための提言をまとめることを目的としている．調査を進めていく中で企業の GMP 遵守状況を査察する県の組織体制の脆弱さも明らかとなった．

提言は企業に対する GMP 実施体制整備はもちろん，このような事態に陥るきっかけとなった要因を踏まえて，医薬品需給における制度整備，その他の要因にも言及する予定である．

参考文献

・TMI 総合法律事務所，調査報告書（概略版）（2021 年 2 月 16 日）
https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf
・特別調査委員会，調査結果報告書 〔概要版〕（2021 年 4 月 16 日）
https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf
・富山県 GMP 査察調査委員会, 富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言（2021 年 5 月 28 日）
https://www.pref.toyama.jp/documents/19750/toyamagmpsasataukekka.pdf
・蛭田修，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．ジェネリック研究，2020；14：55-66.
・川俣知巳，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.

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

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。

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。
※2021年10月時点
アクセスは
こちらから!▼

ジェネリック医薬品に対する信頼の回復に向けた当協会の取組みについて
ジェネリック医薬品の信頼の回復に向けて、製造管理・品質管理の徹底、コンプライアンス・ガバナンス体制の徹底を図る取組みを行い公表しています。会員各社の「情報公開状況」や「供給調整状況」の一覧表も掲載しています。
アクセスは
こちらから!▼

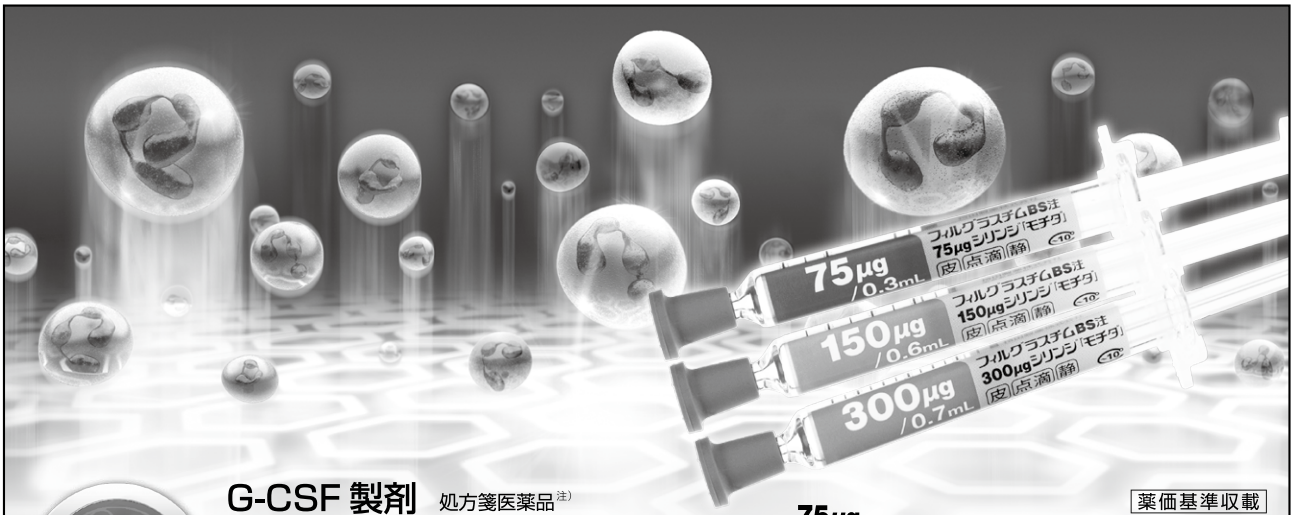
JGApedia
製薬業界などで使われる用語について分かりやすく解説しています。各都道府県で設置されている「後発医薬品の安心使用促進のための協議会」の取組みをまとめた記事も掲載しています。
アクセスは
こちらから!▼

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!

2021年10月作成



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）注意一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）

情報BOX

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の概説

ジェネリック医薬品品質情報検討会では，後発医薬品の品質の確認を行うことにより，ジェネリック医薬品の使用促進を図ってきているが，平成 28 年度から，ジェネリック医薬品品質情報検討会を司令塔として，後発医薬品の品質に対する更なる信頼性向上を図るため，ジェネリック医薬品品質情報検討会での検査結果等を踏まえて，有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめた医療用医薬品最新品質情報集（通称：ブルーブック）を作成し，医療関係者向けに情報提供することになった．

ブルーブックの記載内容や活用方法については，「ブルーブック概説」[1] や「後発医薬品品質情報 No.8」[2] にすでにまとめられているため，ここではこれらを抜粋しながら，必要に応じて追記することにより概説することとした．

具体的には，第 16 回ジェネリック医薬品品質情報検討会において，検討会の下にブルーブックの作成作業及び内容確認を行うワーキンググループを設置することとなり，原則として，薬価基準に収載されている（薬価削除経過措置期間中を除く）後発医薬品を対象として，後述の項目について，最新の情報を掲載し，情報の公表を 2020 年度までに集中的に行うこととされた．ただし，生物由来製品，バイオ医薬品，生薬，漢方製剤，放射性薬品等，一概に品質比較が困難な医薬品については，ブルーブック掲載対象外とされた．

ブルーブックでは，有効成分毎に，品目名，効能・効果，用法・用量，薬効分類，規格単位，添加物，解離定数，溶解度，安定性，生物学的同等性試験結果，溶出試験結果，後発医薬品品質確保対策事業検査結果，分析法などの情報が掲載されている．

また，ブルーブックでは，データシートとして PDF ファイルごとに情報がまとめられる．基本的に，同一有効成分・同一剤形かつ分析方法（日本薬局方または日本薬局方外医薬品規格第三部の分析方法）が同じであれば，1 つのシートでまとめることとされたが，錠剤と OD 錠，錠剤とカプセル剤など，剤形が異なる場合でも生物学的同等性試験で同等性が確認されている場合には，1 つのシートにまとめることとされている．

1）医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）概説（2018.7.13 版）
http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/Overview.pdf
2）医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）について，後発医薬品品質情報 No.8, p.4-7（平成 29 年 5 月），厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課編集・発行
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000166155.pdf

1．ブルーブックの公表

平成 29 年 3 月末より，医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の公表が開始された．

〈ブルーブック掲載ホームページ〉http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html

（国立医薬品食品衛生研究所ジェネリック医薬品品質情報検討会ホームページ内）

また，同日に公表が開始されたブルーブック連携データベースでは，先発医薬品，後発医薬品の効能・効果，用法・用量，添加物等の項目を一覧で確認することができる．

〈ブルーブック連携データベース〉http://www.bbdb.jp/generic/toppage.aspx

（運営：一般財団法人日本医薬情報センター）

2．ブルーブックの記載内容

有効成分毎に後発医薬品の品質に関する情報をとりまとめて掲載している．なお，1 つの有効成分で複数の剤形（錠剤，注射剤等）がある場合には，基本的に剤形別にデータシートを作成・公表される予定である．

内用固形製剤の場合には以下の内容を記載している．

無断転載禁止

No.	項目名	記載内容
①	作成年月日	作成年月日は，ホームページ公表日としています. 改訂が行われた際には，初版及び最新の改訂版の版数及び作成年月日を記載する予定です.
②	有効成分名	有効成分名(一般名)を記載しています.
③	品目名(後発医薬品)・製造販売業者	データシート作成時点において薬価収載(経過措置期間中のものを除く)されている品目名(商品名)・製造販売業者を個別医薬品コード順に記載しています.
④	品目名(先発医薬品)・製造販売業者	
⑤	効能・効果	ブルーブック連携データベースでご確認いただけます. この情報は, 毎月更新されます. そのため, データシート作成時(①作成年月日)よりも情報が新しい可能性があります.
⑥	用法・用量	
⑦	添加物	
⑧	解離定数	医療用医薬品最新品質情報集(オレンジブック)やインタビューフォームなどから情報収集し，記載しています.
⑨	溶解度	
⑩	原薬の安定性	
⑪	膜透過性	現時点では一律「なし」と記載していますが，国際的な議論が進められている Biopharmaceutics Classification System が確立した際に，記載する予定です.
⑫	BCS・Biowaiver option	
⑬	薬効分類	日本標準商品分類番号で定められる薬効分類を記載しています.
⑭	規格単位	当該データシートに記載されている規格を，規格単位の小さいものから順に記載しています.
⑮	記載データ一覧	当該項目以降に掲載されているデータの有無を示しています．各項目の見方については，当該項目に記載された注釈のとおりです. なお，注釈には，医薬品審査管理課が調査した各製剤の共同開発(小分け製造を含む)情報も参考として掲載しています.
⑯	生物学的同等性(BE)試験結果	添付文書などに掲載されている生物学的同等性試験のグラフなどの情報を掲載しています.
⑰	品質再評価	旧制度のもとで承認された内用固形製剤の生物学的同等性を確保する目的で，品質再評価が平成 10 年度から行われました(現時点で対象品目全ての評価終了)．品質再評価の対象となった後発医薬品では，標準製剤との溶出挙動の同等性を確認し，溶出試験規格が承認事項として設定されています．品質再評価で設定された公的な溶出試験法や公的機関で測定した先発医薬品の溶出挙動(プロファイル)例は，医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)としてまとめられました．ブルーブックでは，この溶出挙動例を参考として掲載しています.
⑱	溶出試験結果	ジェネリック医薬品品質情報検討会において，平成 21 年度以降，品質確認のために溶出試験等を実施しており，その結果を掲載しています.
⑲	後発医薬品品質確保対策事業検査結果	後発医薬品等の一層の品質確保対策を図る観点から，検査指定品目の拡充，国による立入検査の実施，検査結果の積極的な公表を目的として，平成 20 年度より厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課が「後発医薬品品質確保対策事業」を実施しています．当該項目ではその結果を記載しています.
⑳	分析法	⑰品質再評価，⑱溶出試験結果，⑲後発医薬品品質確保対策事業等で溶出試験等を実施していますが，参考として，第 17 改正日本薬局方等に収載されている試験方法を掲載しています.
㉑	関連情報	ジェネリック医薬品品質情報検討会で特段の検討が行われた場合など，その情報を記載する予定です.
㉒	引用情報	項目①～㉑の情報について，原則として添付文書以外の情報源から情報を収集した場合に，引用元を記載しています.

上記表の内容について以下に補足する.

③品目名（後発医薬品）：名称変更品目が薬事承認されているが薬価未収載の場合には，当該品目名に注釈記号（☆）を付け，欄外に新名称と薬価収載目途が記載される.

④品目名（先発医薬品）：原則として個別医薬品コード（YJ コード）順に掲載．先発医薬品の販売が中止されている場合には，「(先発医薬品名)《販売中止》」と表示．特許，再審査期間以外の理由で，後発医薬品と明らかに効能・効果，用法・用量が異なるものは記載しない.

⑧解離定数，⑨溶解度，⑩原薬の安定性：原則，以下の情報源から情報を引用して記載している．なお，より上位にある情報を優先している．①医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）5. 物理化学的性質，②インタビューフォーム.

なお，②の情報源から情報を引用する場合，優先順位は先発医薬品，後発医薬品（個別医薬品コード順）としてい

無断転載禁止

る．2社以上が先発医薬品を有しており，それぞれインタビューフォームの記載内容が異なる場合には，両方の情報をブルーブックに掲載している．溶解度は，原則として水に対する溶解度を記載することとし，各種pH溶媒に対する溶解度のデータもあれば併せて掲載している．⑩原薬の安定性については，「水」，「液性（pH）」，「光」，「その他」の4項目について記載する．情報のない項目には「なし」と記載するが，①オレンジブックの記載が4項目とも「なし」となる場合は，②インタビューフォームの情報を掲載する．後発医薬品のインタビューフォーム情報を引用する場合は，個別医薬品コード順に一番小さい品目のものを優先する．

⑮記載データ一覧：データがあることを示す「○」の右脇に「*」がついている場合は，元の情報源（品質再評価結果通知，ジェネリック医薬品品質情報検討会資料等）に掲載されている品目名（販売名）が旧名称であることを示している．一覧表の下に，各項目の注釈を記載し，末尾の【 】中にデータ記載のページ数を掲載している．承認時または承認申請事項一部変更時に共同開発（小分け製造も含む）されている場合は，欄外の注釈に医薬品審査管理課が調査・確認した共同開発情報を記載しているが，当該注釈は共同開発がなされていることを示しているのみであり，共同開発先を明らかにしているものではない．

⑯生物学的同等性（BE）試験結果：原則として先発医薬品との同等性結果を説明する欄であり，掲載内容は主に以下のとおりとなっている．

①ヒトBE試験結果．②含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づき，先発医薬品との生物学的同等性を確認した自社の別含量の製剤と生物学的同等性を確認した旨．③注射剤，内用液分包製剤等の場合，BE試験を実施している他の含量とは容れ目ちがいの製剤である旨．④先発医薬品の承認申請資料を用いて承認を得ている後発医薬品であり，BE試験は実施していない旨．⑤生物学的同等性試験ではなく，臨床試験等により承認されている後発医薬品である旨．⑥動物BE試験結果．⑦*in vitro*薬効比較試験結果．なお，⑥動物BE試験結果及び⑦*in vitro*薬効比較試験結果の場合には，「〈参考〉」として掲載している．

血中薬物濃度の推移を比較したグラフデータの掲載を原則とするが，薬剤の特性から，血中薬物濃度の推移の比較では不十分または不適当な場合には，薬効比較等のデータを掲載．有効成分そのものの血中薬物濃度推移ではなく，代謝物（活性代謝物も含む）の推移を示している場合は，測定対象について枠内または欄外の注釈でその旨を明示．同一剤形の先発医薬品がない等の理由により他社後発医薬品との生物学的同等性試験を実施している場合も，先発医薬品との生物学的同等性ではないため，「〈参考〉他社後発品とのBE試験のデータ（※標準製剤のところに「他社同剤形後発品」である旨記載する）」としている．

生物学的同等性（BE）試験結果の情報源は，以下のとおりであるが，優先順位は上から順番とし，②，③の場合には，枠内にそれぞれ「（インタビューフォームより）」，「（社内資料より）」と情報源を明記している．①添付文書，②インタビューフォーム，③企業保有情報．

特に，OD錠の場合には，原則水あり服用及び水なし服用の両方のデータを，徐放性製剤の場合には，原則絶食時投与と食後投与の両方のデータを掲載している．

水溶性注射剤等，生物学的同等性試験の実施対象外の場合には，「記載対象外」と記載している．

⑰品質再評価：品質再評価対象である内用固形製剤の場合のみ，医療用医薬品品質情報（オレンジブック）に掲載されている溶出曲線測定例を掲載している．基本的には先発医薬品の溶出曲線測定例であるが，後発医薬品の溶出曲線測定例が収載されている場合には，併せて掲載する．なお，溶出曲線測定例が複数ある場合には，該当の医薬品名を記載している．内用固形製剤以外の場合は品質再評価対象外であるため，「記載対象外」と記載．

⑱溶出試験結果：ジェネリック医薬品品質情報検討会の溶出試験（内用固形製剤の場合）結果，純度試験（水溶性注射剤等の場合）結果等，ジェネリック医薬品品質情報検討会で実施した品質に関する試験の結果を掲載している．原則として，検討会資料より，試験品目一覧表と試験結果（考察含む）を抜粋して掲載．試験結果一覧表には備考欄を追加し，主に以下の情報を追記している．

①先発医薬品である場合；「先発医薬品」

②試験を実施したものの，既に承認整理等が行われている場合；「承認整理済み」等

③承継等により，現在では販売名や製造販売元が変更となっている場合；「承継され，製品名・製造販売元変更」等．

試験実施の結果，先発医薬品との溶出曲線の非類似などが指摘され改善の必要性があるとされた製剤がある場合，再試験が検討会で実施されていれば，再試験結果を掲載している．再試験が実施されていない場合には，「〈改善状況〉」の項目を設け，その後のジェネリック医薬品品質情報検討会で報告された改善状況を追記する．検討会で報告した内容から，更なる進捗がある場合には企業の希望で追記を行っている場合もある．

⑲後発医薬品品質確保対策事業検査結果：「後発医薬品品質確保対策事業検査結果報告書」（厚生労働省医薬食品局監

無断転載禁止

視指導・麻薬対策課；平成 20 年度～）に基づき，年度毎の調査結果の適否及び実施した試験方法を掲載．後発医薬品品質確保対策事業検査とは，後発医薬品の品質を確認することを目的として，市場流通している後発医薬品を入手し，国立医薬品食品衛生研究所，国立感染症研究所，42 都道府県等の協力のもとに品質検査を実施しており，例えば令和元年度は，834 品目 49 有効成分（参照品目としての先発医薬品 137 品目 41 有効成分を含む）について，溶出試験（611 品目），定量・力価試験（221 品目），生物活性試験（2 品目）の検査を実施し，すべてが規格に適合していた．

（記載例 1）現在承認を有している製剤全てが適合だった場合

平成△年度（○○試験）適

（記載例 2）現在承認を有している製剤のうち，一部が不適合だった場合

平成△年度（○○試験）製品 A のみ不適

※補足として，その後の改善状況・対応等を記載する例もあり．報告書からの抜粋ではなく，企業自身からの報告をそのまま掲載する場合は，末尾に（企業報告より）と記載．

⑳**分析法**：以下の情報源から，内用固形製剤であれば溶出試験，内用液製剤及び注射剤であれば純度試験を抜粋して記載している．なお，情報源の優先順位は上から順としている．

①第十七改正日本薬局方第一追補

②第十七改正日本薬局方

③日本薬局方外医薬品規格第三部

④日本薬局方外医薬品規格第四部

3. ブルーブックの見方

平成 29 年に公表されたウルソデオキシコール酸錠のデータシート（http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_Ursodeoxycholic_Tab_01.pdf）を例に，具体的なブルーブックの見方を解説する．

【1 ページ目：①作成年月日～⑭規格単位】

2017.3.31 初版

有効成分		ウルソデオキシコール酸		
品目（製造販売業者）【後発医薬品】		1	ウルソデオキシコール酸錠５０ｍｇ「ＪＧ」	日本ジェネリック
		2	ウルソデオキシコール酸錠５０ｍｇ「トーワ」	東和薬品
		3	ウルソデオキシコール酸錠５０ｍｇ「テバ」	武田テバファーマ
		4	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「ＺＥ」	全星薬品工業
		5	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「ＪＧ」	日本ジェネリック
		6	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「ＴＣＫ」	辰巳化学
		7	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「サワイ」	沢井製薬
		8	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「トーワ」	東和薬品
		9	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「テバ」	武田テバファーマ
品目（製造販売業者）【先発医薬品】		①	ウルソ錠５０ｍｇ	田辺三菱製薬
		②	ウルソ錠１００ｍｇ	田辺三菱製薬
効能・効果		http://www.bbdb.jp		
用法・用量		http://www.bbdb.jp		
添加物		http://www.bbdb.jp		
解離定数[1)]		pKa：4.63（カルボキシル基、滴定法）		
溶解度[1)]（37℃）		pH1.2 ：0.0027mg/mL pH4.0 ：0.0036mg/mL pH6.8 ：0.222 mg/mL pH7.0*：0.314 mg/mL 水 ：0.0064mg/mL ＊：薄めた McIlvaine 緩衝液		
原薬の安定性[1)]	水	なし		
	液性(pH)	なし		
	光	なし		
	その他	なし		
膜透過性		なし		
BCS・Biowaiver option		なし		
薬効分類		236 利胆剤		
規格単位		50mg1 錠　100mg1 錠		

無断転載禁止

ウルソデオキシコール酸錠は，先発医薬品がウルソ錠（50 mg, 100 mg）であり，平成 29（2017）年 3 月末の時点で，2 規格，計 9 品目（製造販売業者は計 6 社）の後発医薬品が薬価収載されていることが分かる．

⑤効能・効果～⑦添加物の項目は，ブルーブック連携データベースにおいて，対比表形式での閲覧が可能である（「4. ブルーブック連携データベースの使い方」参照）．

ウルソデオキシコール酸錠は品質再評価を実施しており，⑧解離定数～⑩原薬の安定性の項目は，平成 16 年 10 月版の医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）の情報が引用されている．

【2 ページ目：⑮記載データー覧】

【記載データー覧】

	品目名	製造販売業者	ＢＥ	品質再評価	溶出	検査
1	ウルソデオキシコール酸錠５０ｍｇ「ＪＧ」	日本ジェネリック	○	○*	50mg 錠 No. 6*	○*
2	ウルソデオキシコール酸錠５０ｍｇ「トーワ」	東和薬品	○	○*	50mg 錠 No. 3*	○*
3	ウルソデオキシコール酸錠５０ｍｇ「テバ」	武田テバファーマ	○	○*	50mg 錠 No. 4*	○*
4	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「ＺＥ」	全星薬品工業	○	○*	100mg 錠 No. 8*	○*
5	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「ＪＧ」	日本ジェネリック	○	○*	100mg 錠 No. 6*	○*
6	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「ＴＣＫ」	辰巳化学	○	○*	100mg 錠 No. 9*	○*
7	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「サワイ」	沢井製薬	○	○*	100mg 錠 No. 7*	○*
8	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「トーワ」	東和薬品	○	○*	100mg 錠 No. 3*	○*
9	ウルソデオキシコール酸錠１００ｍｇ「テバ」	武田テバファーマ	○	○*	100mg 錠 No. 4*	○*

注）「ＢＥ」は、生物学的同等性（BE）試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。【３～４ページ】

注）「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知 [2] が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【５ページ】

注）「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している）。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【６～８ページ】

注）「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【９ページ】

＊：旧名称で記載

後発医薬品 9 品目について，当該ページ以降のデータ記載の有無が示されている．

表中に○印（「BE」，「品質再評価」，「検査」の項目）または番号（「溶出」の項目．⑱溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）中の番号と対応）が記入されているものは，データが掲載されていることを意味する．空欄の場合は，以下のケースが想定される．

「品質再評価」：品質再評価指定以降に承認された品目等．

「溶出」，「検査」：全品目空欄の場合は，当該溶出試験または当該検査未実施．一部空欄の場合には，当該溶出試験または当該検査実施以降に承認された品目等．

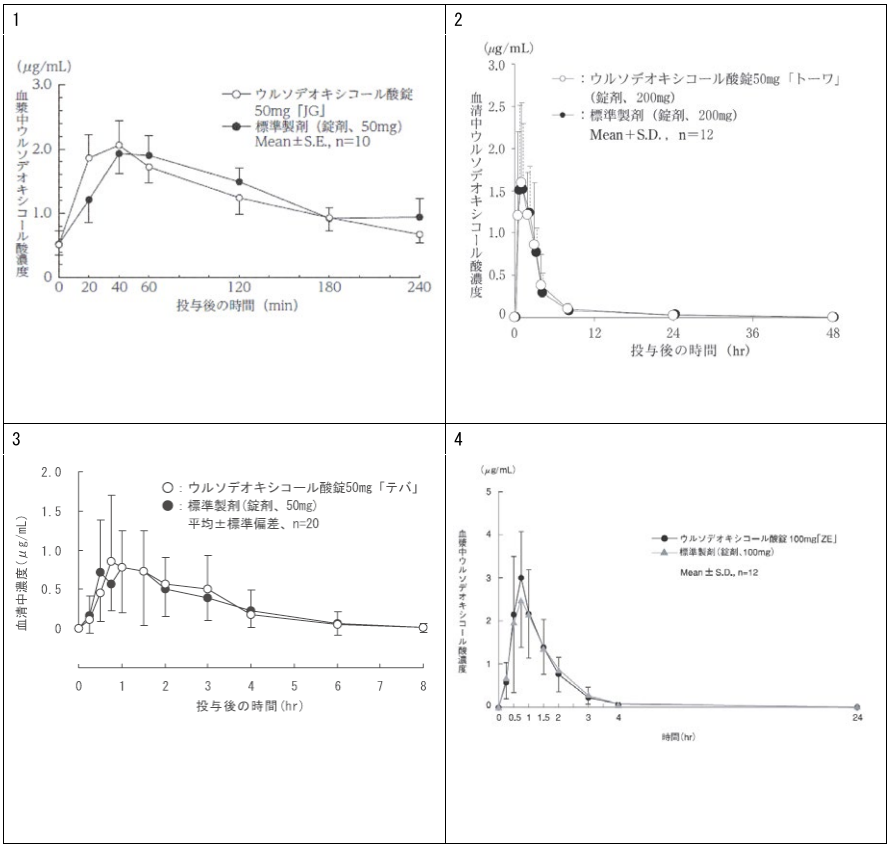
○印及び番号の横についている＊印は，品質再評価結果通知等の引用元の資料に記載されている品目名が，旧品目名であることを示している．厚生労働省では，医療事故防止対策等強化のため，後発医薬品の名称を各後発品独自のブランド名から一般名を基本とした販売名へ変更するよう従来より周知を進めている．また，会社合併等により，販売名中の屋号が変更となる場合もあり，昔から承認されている品目のうち販売名が変更となっているものは数多くある．

無断転載禁止

なお，共同開発（小分け製造を含む）がなされた品目がある場合，欄外の注釈部分には，医薬品審査管理課が調査した情報が参考として掲載されている．

【3〜4 ページ目：⑯生物学的同等性（BE）試験結果】

【生物学的同等性（BE）試験結果】



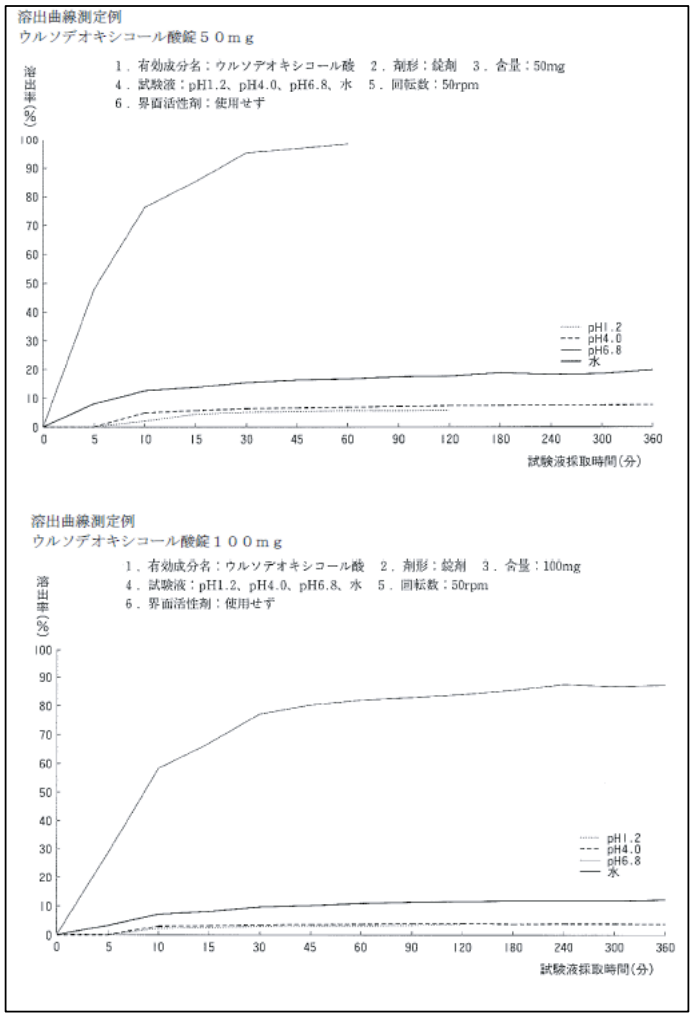
添付文書等に掲載された生物学的同等性（BE）試験結果が掲載されている（ここでは例として 1 〜 4 のみを示す）．生物学的同等性試験は，後発医薬品が先発医薬品と同等の有効性・安全性を有することを確認するために行われる．経口固形製剤を投与した場合，後発医薬品が先発医薬品と同様の血中濃度推移を示すことが確認できれば，医薬品としての作用の強さや影響は同じということになり，治療効果すなわち有効性や安全性は先発医薬品と同等であると判断することができる．

無断転載禁止

【5 ページ目：⑰品質再評価（医療用医薬品品質情報集（オレンジブック））】

【品質再評価（医療用医薬品品質情報集（オレンジブック））】[1)]

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。



ウルソデオキシコール酸錠については，平成 16 年 10 月版の医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）に公的機関における先発医薬品の溶出曲線測定例が掲載されており，ブルーブックでは改めて当該溶出曲線測定例が参考として掲載されている．

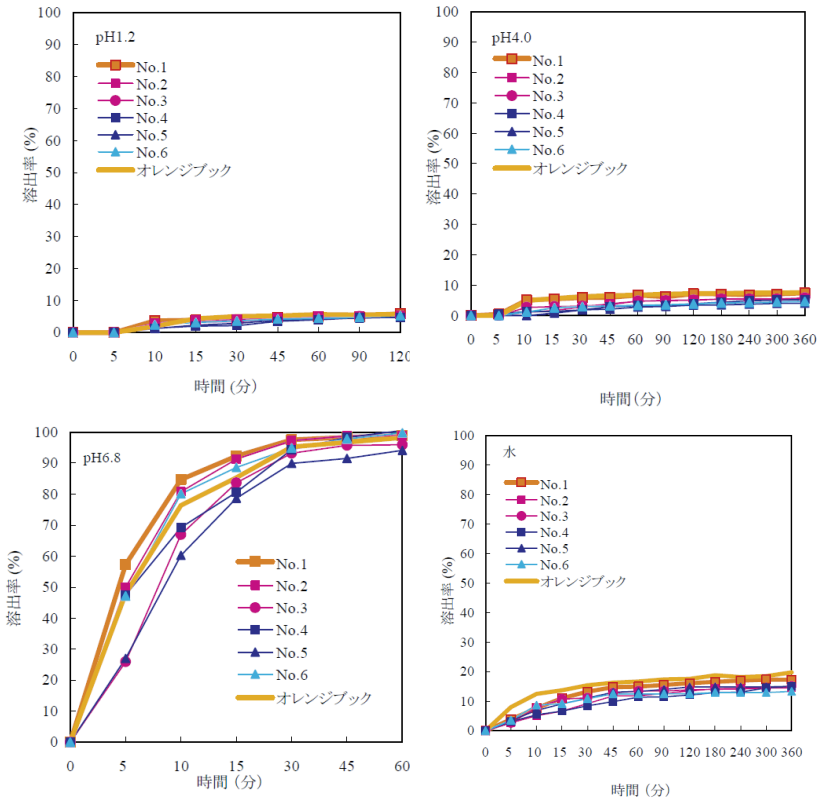
無断転載禁止

【6～8 ページ目：⑱溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会)】

【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会)】[3)]

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
50mg 錠					
No.1	ウルソ錠 50mg	田辺三菱製薬㈱	Q108	2013.10	先発医薬品
No.2	ウルサミック錠 50	ニプロファーマ㈱	08G011	2011.03	承認整理済み
No.3	ウルデックス	東和薬品㈱	A005	2011.12	製品名変更
No.4	ウルデナシン錠 50	大洋薬品工業㈱	750101	2011.01	承継して、製品名・製造販売元変更
No.5	ゴクミシン錠 50	ニプロジェネファ㈱	JH20C	2011.06	承認整理済み
No.6	レプター錠 50	扶桑薬品工業㈱	81231B	2013.09	承継して、製品名・製造販売元変更

＜５０ｍｇ錠＞



全ての図中で同様であるが、No.1 は先発品、オレンジブックと記しているのは、品質再評価時の標準製剤の溶出プロファイルを示している。なお、ウルソデオキシコール錠の公的溶出規格は、溶出試験第 2 液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行うとき、50mg 錠では 30 分後に 80%以上、100mg 錠では 45 分後に 70%以上であり、すべての製剤が規格に適合した。

50mg 錠の場合には、先発品の溶出挙動は全て、オレンジブックの溶出挙動と類似していた。

各ジェネリック医薬品の溶出挙動は、pH1.2、pH4.0 及び水が試験液の場合、先発品およびオレンジブックの平均溶出率はいずれも、規定された試験時間内に 50%に達しない場合となり、すべてのジェネリック医薬品の平均溶出率は±9%の範囲内にあるため、溶出挙動は類似していると判断された。pH6.8 の場合、先発品、オレンジブックいずれの場合も、平均溶出率は 15 分以内に 85%以上に達し、各ジェネリック医薬品の溶出挙動は類似と判断された。

各ジェネリック医薬品の溶出挙動は、pH1.2、pH4.0 及び水が試験液では、すべてのジェネリック医薬品の溶出挙動は先発品あるいはオレンジブックの溶出挙動と類似していると判断された。

ウルソデオキシコール酸錠は，第 5 回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成 22 年 9 月開催）において溶出試験結果を報告しており，その結果が掲載されている（ここでは例として 50 mg 錠についてのみ示す).

無断転載禁止

【9 ページ目：⑲後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】[4)]

平成 20 年度　　適

ウルソデオキシコール酸錠は，平成 20 年度に後発医薬品品質確保対策事業が実施されている．その際の対象となった品目（2 ページ目，⑮記載データ一覧に掲載）は，全て規格に適合していたため，本データシートでは「適」と記載されている．

【10 ページ目：⑳分析法（溶出試験）】

【分析法（溶出試験）】[5)]

ウルソデオキシコール酸錠
Ursodeoxycholic Acid Tablets

溶出性〈6.10〉　試験液に溶出試験第 2 液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、50 mg 錠の 30 分間の溶出率は 80%以上であり、100 mg 錠の 45 分間の溶出率は 70%以上である。

本品 1 個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、1 mL 中にウルソデオキシコール酸($C_{24}H_{40}O_4$)約 56 μg を含む液となるように試験液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に定量用ウルソデオキシコール酸を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のウルソデオキシコール酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ウルソデオキシコール酸($C_{24}H_{40}O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 225$

M_S：定量用ウルソデオキシコール酸の秤取量(mg)

C ：1 錠中のウルソデオキシコール酸($C_{24}H_{40}O_4$)の表示量(mg)

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 100 μL につき、上記の条件で操作するとき、ウルソデオキシコール酸のピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

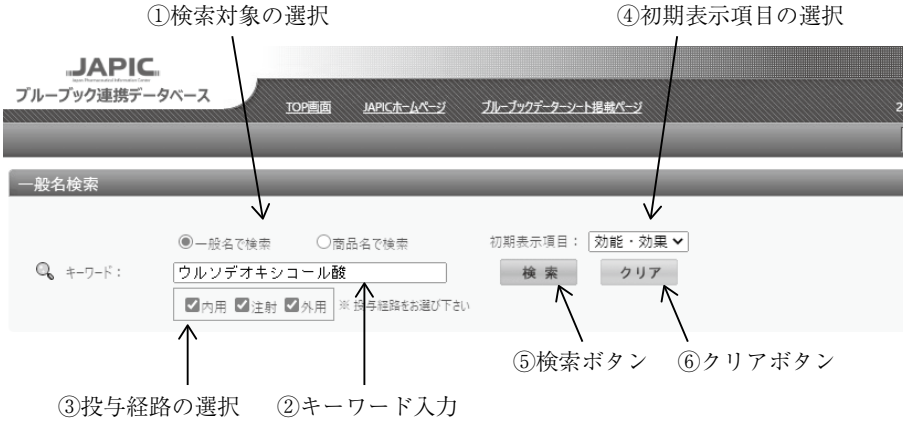
システムの再現性：標準溶液 100 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ウルソデオキシコール酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

⑰～⑲の項目について，ウルソデオキシコール酸の溶出試験が実施されているので，⑳分析法としては参考として第十七改正日本薬局方の溶出試験の方法が記載されている．

4. ブルーブック連携データベースの使い方

ウルソデオキシコール酸錠を例に，ブルーブック連携データベースの使い方を解説する．

(1) ブルーブック連携データベースにアクセスすると，下記のような検索条件を入力する画面が表示される．



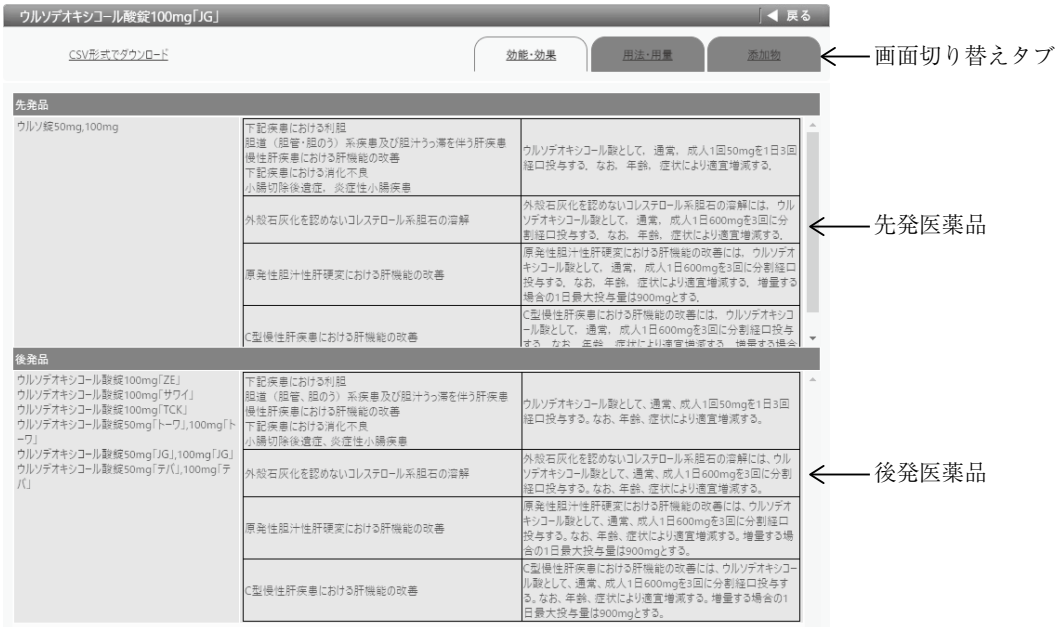
無断転載禁止

検索したい内容を入力する．なお，各項目は下記の通り．
①検索対象の選択：一般名または商品名のどちらで検索を行うかを選択する．
②キーワード入力：検索を行う一般名または商品名を入力する．
③投与経路の選択：内用・注射・外用を選択することができる．
④初期表示項目の選択：最初に表示させる比較結果画面を「効能・効果」，「用法・用量」，「添加物」から選択できる．
⑤検索ボタン：①～④の条件を決定し，検索ボタンを押下すると検索を開始する．
⑥クリアボタン：①～④の条件を一括で削除することができる．

(2) 一般名で検索を行った場合，入力したキーワードを含む一般名が一覧で表示される（配合剤がある場合は複数表示される）．「一般名：ウルソデオキシコール酸」で検索を行った結果，1 件のみ表示された．

(3) (2) の検索結果で表示された一般名を選択すると，選択した一般名が含まれる商品一覧が表示される．「一般名: ウルソデオキシコール酸」を選択した場合，先発医薬品と後発医薬品計 11 品目が検索結果として表示される．

(4) 商品一覧の中から商品名を選択すると比較画面が表示される．
比較画面では，一般財団法人日本医薬情報センターが収集した医療用医薬品添付文書情報を元に「効能・効果」，「用法・用量」，「添加物」の各内容を先発医薬品と後発医薬品で比較・閲覧することができる（同じ「効能・効果」，「用法・用量」，「添加物」を持つ医薬品をまとめて表示している）．また，画面切り替えタブにて，比較項目を変更することができる．



無断転載禁止

5. ブルーブックの活用の仕方

例として，患者の方から，「先発医薬品と後発医薬品とで添加物が違うのではないか．その結果，効果に差がでるのではないか」という問い合わせが寄せられた場合の，ブルーブックの活用例を紹介する．

先発医薬品と後発医薬品の添加物の違いについては，ブルーブック連携データベースを利用していただくことで確認が可能である．

一方効果の差については，ブルーブックデータシートの「⑯生物学的同等性（BE）試験結果」で確認が可能である．例えばウルソデオキシコール酸の後発医薬品は，先発医薬品と添加剤は異なるが，生物学的同等性試験の結果から，先発医薬品（標準製剤）と後発医薬品とで同等の血中濃度推移を示すことが分かる．

なお，各後発医薬品同士は「⑯生物学的同等性（BE）試験結果」では一概には比較できないが，「⑱溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）」や「⑲後発医薬品品質確保対策事業」の結果等を参考として比較することは可能である．

6. 最後に

ブルーブックの作成は，2020 年度までに集中的に行う予定である．今後も作成・確定したものから順次ホームページに公表されるので，ぜひ医療関係者の方々の業務の参考として活用されたい．

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2021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 2021

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 15 巻　第 2 号

2021 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