

ジェネリック研究

Number 2 2025

Volume

18

Japanese Journal of Generic Medicines

【総説】

製剤の生物学的同等性評価のための試験法に関する考察

……緒方 宏泰

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

ジェネリック研究

第18巻 第2号 2025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〕	岩月 進	89
〔総説〕		
製剤の生物学的同等性評価のための試験法に関する考察	緒方 宏泰	91
〔一般論文〕		
プレガバリンOD錠の先発医薬品および後発医薬品の製剤評価 秋山 滋男, 恩田 樹奈, 宮本 悦子, 佐藤 弘人, 米田 正明, 石田 志朗, 堀 祐輔		116
テリパラチドにおける先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切り替えの影響と バイオシミラー普及の課題 関屋 裕史, 緒方 豊, 森木 豊栄, 池田 龍二		126
〔短報〕		
インフリキシマブを指標としたバイオシミラー製剤使用促進の取り組みによる 使用量及び薬剤費の変動の評価 大嶺 菜, 山内 祐子, 上原 仁, 石井 岳夫, 諸見 牧子, 潮平 英郎, 中村 克徳		139
〔学術大会講演録〕		
第18回学術大会シンポジウム2「バイオシミラーに係る政府方針とその実現に向けた課題」より バイオシミラーの規制について 針生 彩, 栗林 亮佑		145
第18回学術大会スポンサードシンポジウム1「OTC医薬品分科会創設の意義と新たなOTCの 開発・提供・普及促進に向けて」より スイッチOTC医薬品の開発 川瀬 一朗		149
投稿規定		155

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.18, No.2 2025

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

{Foreword}	S.Iwatsuki	89
{Review Article}		
Considerations on the Test Methods for Bioequivalence Assessment of Products	H.Ogata	91
{General Papers}		
Formulation Evaluation of Brand-name and Generic Pregabalin OD Tablets S.Akiyama, J.Onda, E.Miyamoto, H.Sato, M.Yoneda, S.Ishida, Y.Hori		116
Impact of Switching from Originator to Biosimilar in Teriparatide and Issues in Spreading Biosimilars H.Sekiya, Y.Ogata, T.Moriki, R.Ikeda		126
{Short Report}		
Impact on the Use and Drug Costs Due to Promoting the Use of Biosimilar Formulations Using Infliximab as an Index S.Ohmine, S.Yamauchi, H.Uehara, T.Ishii, M.Moromi, H.Shiohira, K.Nakamura		139
{Lecture Reports}		
From Symposium 2, "Government Policy on Biosimilars and Challenges to Its Implementation" of the 18th Congress Regulation of Biosimilars in Japan A.Hariu, R.Kuribayashi		145
From Sponsored Symposium 1, "The Importance of Establishing OTC Drug Subcommittees and the Development, Provision, and Promotion of New OTC Products" of the 18th Congress Development of Switch OTC I.Kawase		149
Rules for Contributions		155

巻 頭 言

2018年9月にスコットランドのグラスゴーでFIP2018が開催され、海外の友人に会う楽しみもあって出かけた時の話。もちろん、学会の発表や各種セッションは、興味深いものがあり、望外の友人に出会えたこともあって、楽しい学会参加だった。この時は、フライトの関係で2日ほど早くスコットランドに到着したため、勿怪の幸いとばかりに、スコッチウイスキーの蒸留所のいくつかをレンタカーを借りて巡ってみた。スコットランドの蒸留所の数は100を超えていて、実に多種多様なウイスキーが作られているが、実際に市場に出回りやすいシングルモルトは限られているようだ。何故ならその多くはブレンドのウイスキーに混ぜるためであり、そのほか様々な理由でその蒸留所単品で瓶詰めされて出荷されることは、例外はあるものの、少ないからだそう。そんなスコッチのシングルモルト。実は一つの蒸留所で作られているとはいえ、お酒を蒸留して瓶詰めをするまでに扎扎实り同じ蒸留所内のお酒同士で混ぜられている。もっといってしまえば、水で薄めたりもしている。混ぜたり薄めたりする訳は、ウイスキーの製造方法にあるとのこと。どんなウイスキーも必ず一定期間樽の中で熟成させるのは同じだが、その熟成の間に、樽の香りを含んだり、味の深みが増したりと色々な変性が起きる。こればかりは自然による作用なので、それを防いだり、ムラ無く均一にしたりすることはできないそう。同じ土地や気候で同じ年数熟成したとしても、樽ごとの香味に差が出てしまう。味の異なりは微妙であるものの、分かる方々には分かってしまう。そのため、蒸留所内の樽であっても、あえて混ぜることでばらつきを整え、安定した香味、度数を守っていくために均している、ということで、大変興味深く感じた次第である。

さて、医薬品の供給不安定問題である。令和6年8月の調査では、自社の都合による限定出荷品は全体の4% 633品目、他社の影響による限定出荷品が、7% 1,164品目、その他の理由による限定出荷品が1% 138品目、そして供給停止が9% 1,619品目とある。医療用医薬品の供給不足の発端となったのは、2020年12月に発覚した、ジェネリック医薬品のメーカーの品質不正問題からであり、もうじき4年になろうとしているのに一向に解決に向かわないのはいかなる理由だろう。製造現場での人手不足、多品種少量生産による製造スケジュールの過密化、薬価の下落による新たな設備投資資金確保の困難、原料費の高騰、加えて中間年改定による薬価の下落、追い打ちをかける円安、等々理由は山のようにあり簡単に解決とはいかないことは、理解はしているが、現場の薬剤師としては、相当苦しい思いをしている。

対策として国は、医療用医薬品の供給不安報告及び供給状況報告をメーカーに求める、供給情報緊急調査の日本製薬団体連合会による調査と報告などを行って現状把握につとめているが、製造業の改革はもちろん、薬価の下落を緩やかにするためにも中間年改定の休止や中止に加えて、今こそ抜本的な薬価制度の再検討に取り掛かるべきであろう。また約13,000品目ある薬価収載品についても、品目数の見直しが必要ではないかと考えている。医療現場でできることは、医療機関や薬局が協調して地域医薬品集を作成し、効率よく、かつ、患者さんに迷惑の掛からない医薬品提供体制を構築することも有効ではないかと考える。薬局に在庫の残りにくい標準化(箱出し)調剤も検討に値する方策かもしれない。

需要の急変やブームの過熱によるウイスキーの原酒不足問題の解消は、製販一体の取り組みや、バーテンダーたちの努力の甲斐もあって、15年たって解消に向かいつつあるという。

医薬品の供給不安では、ウイスキーのような熟成期間は無いので、関係者が意見や対策を出し合い一丸となって、一刻も早く解消ができることを願っている。

2024年12月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
公益社団法人日本薬剤師会会長

岩 月 進

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 役員一覧

(2025年1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理事, 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	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
	折井 孝男	東京医療保健大学大学院
	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	一般社団法人京都府薬剤師会副会長, 有限会社あい薬局
	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	昭和大学薬学部臨床薬学講座医薬品適正使用学部門特任教授
	外山 聡	新潟大学医歯学総合病院教授・薬剤部長
	西澤 健司	東邦大学医療センター大森病院薬剤部
	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
	村田 正弘	NPOセルフメディケーション推進協議会元会長
	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
	(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地域医療福祉支援センター長・ 総合診療科部長
	山本 成男	税理士法人AKJ パートナース 公認会計士・税理士

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
	村田 正弘	保険薬局, 適正使用
	四方田千佳子	研究者, 品質評価 (50音順)
編集アドバイザー	花田 和彦	
	陸 寿一	(50音順)

〔総 説〕

製剤の生物学的同等性評価のための試験法に関する考察

Considerations on the Test Methods for Bioequivalence Assessment of Products

緒方 宏泰 Hiroyasu OGATA

明治薬科大学名誉教授

Summary: Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products was first issued in 1980, with new guidelines added and continually revised. In this article, we first introduce the concept that formed the basis for the guidelines, the concept underlying the system that has been created, and the findings that support these concepts, focusing on oral drugs that are expected to have systemic effects. Under the condition where the drug concentration in the blood is the endpoint, evaluation of bioequivalence (BE) using that endpoint is a sufficient condition. Furthermore, the condition for evaluation is made feasible in the direction of further reinforcing the sufficient condition by evaluation of treatment for healthy adults in the fasting condition. The *in vitro* dissolution test conditions were set in order to evaluate the similarity or equivalence of the formulation properties. Then, based on the evaluation results and the scope of changes in the formulation, an evaluation system was established to confirm the BE between the formulations before and after the change without conducting any human study. Meanwhile, evaluation of BE of pharmaceutical preparations that are expected to act topically (e.g., eye drops, dry powder for inhalation) has emerged as a new issue. The evaluation is not based on comparisons of the drug concentrations in the blood, but on pharmacodynamic (PD) indicators and clinical measures of efficacy and action. This latter method has greater limitations, is more time-consuming, and imposes a greater cost burden than the use of drug concentrations as an indicator. There is need to consider alternative evaluation methods of BE to clinical trials, such as comparisons based on the blood drug concentrations reached in systemic circulation and evaluation based on PD measures. In the “Topical Dermal Applicable Formulation GL,” BE was evaluated based on the drug concentration in the stratum corneum, but the newly issued “Concept of Topical Dermal Applicable Formulation” switched from BE evaluation based on drug concentrations in the stratum corneum to that focused on clinical trials. However, we estimated the relationship between the strength of the stratum corneum barrier and the drug concentrations in the stratum corneum using a simulation method and demonstrated that the evaluation of differences between formulations based on the drug concentration in the stratum corneum was highly reliable. Devising a new system for BE evaluation is warranted, including consideration of drug concentrations in the systemic circulation and PD measures as BE evaluation indices.

Key words: bioequivalence investigation, oral products, ophthalmic solutions, inhalation products, topical products

要旨: 1980年に生物学的同等性試験に関する試験基準が発出されて以来、新たなガイドラインの追加、ガイドラインの改定が積み重ねられ、現在に至っている。本稿では、まず、全身作用を期待する経口剤を対象として、ガイドラインを作り上げてきた考え方、作り上げられてきたシステムについての考え方、それらを支える知見の紹介を行った。薬物濃度を評価項目とする条件では、その評価項目を用いた生物学的同等性 (BE) の評価は、十分条件となっており、更に、評価のための条件は、健康成人を対象に空腹時投与による評価によって、更に十分条件を強める方向で可能にしている。製剤特性の類似あるいは同等と評価することを目的に *in vitro* 溶出試験条件を設定し、その評価結果と製剤処方変更幅から、製剤処方の変更前と変更後の製剤間のBEをヒト試験を実施せずに確認する評価システムを構築した。一方、局所作用を期待する医薬品製剤 (点眼剤、吸入粉末剤) のBEの評価が新たな課題として上ってきている。薬物濃度を指標にした比較を行わず、基本的には、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を行う。薬物濃度を指標とする場合に比べ、多くの制限を受け、時間と経費の負担が大きくなる。BEの評価を臨床試験に替わる評価法、例えば、全身循環血中に到達した薬物濃度による比較、PD指標による評価などの検討が課題

〔筆者略歴〕

・学歴
1971年3月 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了

・職歴
1971年4月 国立衛生試験所薬品部
1985年4月 明治薬科大学薬剤学教授

2009年4月 明治薬科大学名誉教授

・学位
1974年1月 京都大学薬学博士

・専門分野
生物薬剤学、臨床薬物動態学

と考える。「局所皮膚適用製剤GL」では、角層中薬物濃度を対象にBEの評価を行ってきたが、新たに発出された「局所皮膚適用製剤の考え方」では、角層中薬物濃度を対象とした評価から、臨床試験を中心とした評価に変更された。しかし、我々は、角層バリア強度と角層中薬物濃度の間の関係をSimulation法によって推定し、その結果、角層中薬物濃度による製剤間差の評価の信頼性は高いことを明らかにした。BE評価の指標として、更に、全身循環血中に到達した薬物濃度指標、薬力学的 (PD) 指標などの検討も加え、BE評価のための新たなシステムの再構築が望まれる。

キーワード：生物学的同等性試験、経口投与剤、点眼液、吸入剤、局所皮膚適用剤

はじめに

わが国における生物学的同等性試験は、公式的には、1980年厚生省から発出された『医薬品の製造又は輸入の申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について(生物学的同等性試験に関する試験基準)』がスタートとなっている。おおよそ45年が経過した、生物学的同等性の評価について、これまでに蓄積され、作り上げられてきた考え方についてまとめ、考察を行い、現在の課題についても言及したい。生物学的同等性試験を行うのは後発医薬品に限定はされず、先発医薬品においても製剤処方変更などにおいて用いられているが、本論は、主に、後発医薬品の製造承認のために行われる試験として述べていきたい。

I. 後発(ジェネリック)医薬品の社会的存在意義

先発医薬品の有する基本特許期間が切れ、再審査も終了した後に、ジェネリック医薬品の製造承認のための審査が開始される。再審査制度は先発医薬品が承認された後、有効性・安全性について、製造販売会社による使用実態下における調査(使用成績調査等)又は製造販売後臨床試験が行われる制度である。通常、8年間(希少疾病用医薬品等は10年)であり、新「効能・効果」または新「用法・用量」追加の場合は通常、4~6年間(効能効果等の追加か再審査期間中の場合はその残余期間)となっている。

この期間、先発医薬品のみが独占的に医療に提供され、治療に用いられる。医薬品としての有効性、安全性のデータが企業、患者、医師、薬剤師の共同作業によって蓄積される時期として設定され、その結果を評価することが行われる。他面、薬価は高く設定され、維持され、事実上、企業としては開発費の回収、更に次の医薬品開発のための資金の蓄積が行われる期間となっている。

一般にも、特許の公開は、社会的財産としての公開と受け取られている。医薬品の場合、物質(原薬)のみが公開されても、医薬品とするためには、

その同じ原薬を用いて開発された医薬品「製剤」の有効性、安全性は必ずしも同じとはならず、有効性、安全性の実証も含め、開発に膨大な費用と期間を必要とする。何故ならば、原薬の特性のみでは、『医薬品』としての有効性、安全性が決定されていないためである。一方、有効性、安全性の情報を蓄積している医薬品としての存在物として社会財産として公開され、その社会的財産(先発医薬品)と同様の有効性、安全性の情報を引き継げる医薬品として開発されるならば、その医薬品の具体的な臨床試験データをあらためて収集し、有効性、安全性を確認することは必要なくなる。その為、開発に膨大な費用と期間を要することはなく、その結果、新たに開発された医薬品(ジェネリック医薬品)の開発費は低く抑えられ、結果として、薬価も低く抑えることができ、患者を含め、社会がその利益を享受することになり、社会的財産を有効活用することになる。このような背景の基に社会に生み出されているのがジェネリック医薬品であり、長く社会の中で財産として維持される事が望まれる。

II. 社会的財産として引き継ぐためのポイント

社会的財産として引き継ぐためのポイントを考える。まず、全身作用を期待する経口投与剤を例に効果、作用が発現するまでの流れを考えたい(Fig.1)。

投与された後、有効成分である薬物は消化管から吸収され、全身循環に到達し、全身循環の流れによって、全身の各臓器、組織に運ばれる。運ばれた組織あるいは臓器に作用を引き起こすための機構が存在する場合、薬物はその機構と相互作用することによって、効果、作用発現に結びつく生体内反応が開始され、最終的に、作用、効果が引き起こされる。作用を引き起こす機構に結合している薬物と細胞(組織)内の薬物の間には平衡関係が成り立ち、さらに、細胞内の薬物と全身循環中の薬物の間にも平衡関係が成り立つため、見かけ上、全身血中薬物濃度が原因要因となり、結果として、効果作用が発

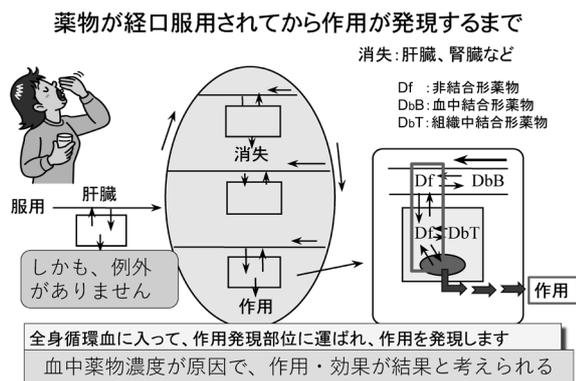


Fig. 1 全身作用を期待する経口投与剤における効果、作用が発現するまでの流れ



Fig. 2 医薬品の成り立ち

現しているとなることができる。しかも、同一薬物であっても、全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移によっては、臨床上的有効性、安全性が変化し、結果、適応が異なることもある。全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移は製剤からの溶出（放出）によって制御されている。

そのため、有効成分の薬物が製剤によって全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移が制御され、最終的な結果として作用、有効性が示されるという構造になっている。即ち、『薬物-製剤-血中薬物濃度-効果、作用』の4点セットが成り立っていることになる。製剤、血中薬物濃度に依存して、有効性、安全性が決定される事になる (Fig. 2)。

III. 臨床上的有効性、安全性の『同等性』を確認する条件

III-1) 投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむかって薬物が移行する、あるいは、通過する部位での薬物濃度推移の比較が可能な場合
すでに述べたように、『薬物-製剤-血中薬物濃度-効果、作用』の4点セット（基本的関係）が成り立つ

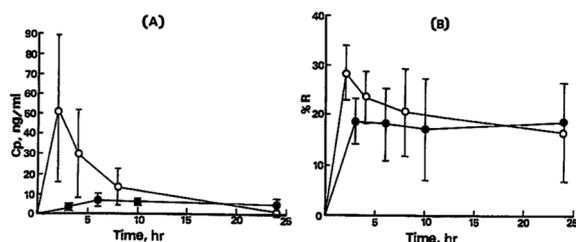


Fig. 3 プロプラノロールにおける血中薬物濃度と効果の関係¹⁾

○: 通常製剤 ●: 徐放性製剤
(A) 製剤経口投与後の血中薬物濃度 (Cp) の時間推移 (B) 製剤経口投与後の効果 (%R) の時間推移

ており、製剤、血中薬物濃度に依存して、有効性、安全性が決定されていると捉えることができる。しかし、血中薬物濃度の高さや時間推移と有効性、安全性の間の関係は唯一の固定した厳密な関係にあるのではなく、血中薬物濃度の高さや、時間推移が必ずしも同一あるいは類似していなくても、臨床上的有効性、安全性は同等となる可能性はある。その場合にはケースごとに、同等の効果を示しているかを検証することが必要になる。しかし、両医薬品製剤が示す血中薬物濃度の高さや、時間推移が重なっている場合、例外なく、両医薬品製剤の臨床上的有効性、安全性は同等となる。このウラ・オモテの関係を把握しておくことが重要である。

血中薬物濃度の高さや時間推移が重なっていることは、臨床上的有効性、安全性の同等性の「十分条件」にあることになる。他方、全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移が類似していない場合において、臨床上的有効性、安全性が同等である事を示すためには、それぞれの薬物の特性に対応して薬力学的 (PD) 指標、臨床上的効果、作用の指標を対象に評価を行い、同等であることを示すことが求められ、この場合は、求められる指標に対し求められる結果 (同等かどうか) が示されているかを評価するので、絶対的条件となる。言い換えると、「必要条件」と言える。

Fig. 3はプロプラノロールにおける血中薬物濃度と効果の関係を、通常製剤と徐放性製剤の間で比較している。薬物濃度の対数値と効果の間に個々の製剤毎に直線関係が認められた。しかし、製剤間の比較では、血中薬物濃度には大きな差異が認められるが、効果 (β -受容体阻害効果 (%R); トレッドミル運動負荷時の心拍数低下) には差が認められていない。逆にいうと、臨床上的作用、効果を対象に同等

性を評価する場合、上記の通常製剤と徐放性製剤の間も同等として許容されることになる。

このように、薬物血中濃度を評価指標にする場合は、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的作用、効果の指標とは、厳密に対応がとれた評価がされるが、他方、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的作用、効果の指標により同等性を評価すると、例えばFig. 3プロプラノロールの例のように、製剤特性が大きく異なる医薬品間でも臨床同等である医薬品とする可能性を指摘できる。

臨床上的効果、作用の発現には個々の薬物によって特徴があり、また、被験者、患者の状態によって変化することも考えられ、広く被験者を募ることも困難な場合もある。また、投与後直ちに発現するとは限らず、また、個体間変動も大きい傾向が認められている。これらの特性の為、臨床的に発現する効果、作用を対象として同等性を評価するためには、多くの制限を受け、時間と経費がかかることになる。既承認の先発医薬品の有効性、安全性が社会的財産としてすでに社会的に存在している場合であっても、この財産を有効に、効率的、合理的に利用する視点からは、臨床上的効果、作用の指標を用いた評価は、可能な限り避けたい方法と考えられる。また、評価指標と製剤特性の関係を十分把握することが、評価の信頼性を高めるためには重要である。大きく特性の異なる医薬品を医療の場に放つことにもなりかねない。そう考えると、この「必要条件」での評価に可能な限り陥らず、代替の合理的で信頼性の高い評価方法、システムを作り上げることが、社会的財産を有効活用するための重要な視点となると考えられる。

III-2) 投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむかって薬物が移行する、あるいは、通過する部位での薬物濃度推移の比較ができない場合

臨床上的有効性、安全性と関連する薬物濃度の指標がないため、直接的に、ヒト(健康被験者あるいは患者)を対象に投与し得られる薬力学的 (PD) 指標や効果・作用の指標の比較を行わざるを得ない。

薬物量と薬物濃度の間では、殆どの場合比例関係にあるが、他方、効果、作用と薬物量(濃度)の間関係は、量(濃度)が高くなっても効果、作用は比例的には大きくならず、頭打ち傾向を示す。

薬物濃度と効果、作用の間の関係は、一般に、

薬物濃度と効果の関係

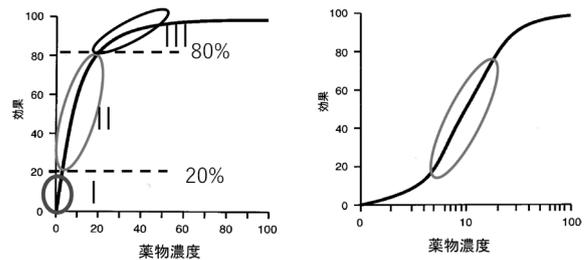


Fig. 4 薬物濃度と効果の関係 (Emaxモデル)

Fig. 4に示すEmaxモデルで表現される。大きく見ると効果、作用は頭打ち傾向である。しかし、最大効果 (Emax) の20%程度以下では、濃度-効果は直線(比例)関係で表現でき、最大効果 (Emax) の20%-80%の間では、濃度の対数と効果が直線(比例)関係で表現でき、最大効果 (Emax) の80%程度以上では、効果はほぼ一定値を示すと捉えることができる。

また、他方、効果、作用の発現には、薬物の投与速度に依存した発現の可能性もある。先に示したプロプラノロール (Fig. 3) がその1例である。

同等性試験はいわば、製剤特性評価である事から考えると、頭打ち現象を示す条件で指標を対象に比較試験を行うだけでは、患者が安心して使用する製剤という背景が失われる。そのためには、薬力学的 (PD) 指標、あるいは、臨床上的効果、作用指標を補強する条件を負荷することが必要と考える。そのためには、事前の基礎的な検討が必要となる。

III-2-a) 薬力学的 (PD) 指標による評価

健康被験者(10名)に利尿剤のフロセミド(40 mg)を単回経口投与し、製剤間比較を尿流速あるいは尿中Na⁺排泄速度の薬力学的 (PD) 指標で行なった例をFig. 5に示す。フロセミド尿中排泄速度と、尿流速、Na⁺排泄速度の間には直線的な比例関係で表現できる。そのことから、上述した、最大効果 (Emax) の20%程度以下での状況にあると推定される。また、統計上の評価結果を合わせて示す。尿流速あるいは排泄Na⁺排泄速度の個体間の変動も小さく、同等性の評価指標に用いることができる結果となっている。健康被験者を対象に、単回投与時に得られる評価項目で評価が行えることから、薬物濃度による評価に匹敵する有用性を示している。

Fig. 6は健康被験者(各群20名)にチモロール点眼液(標準製剤、試験製剤)単回1滴投与後の眼圧

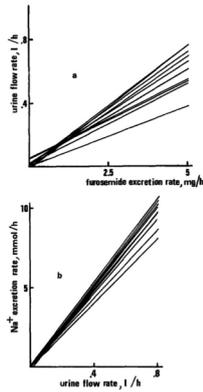


Table 2. Comparison of bioavailabilities determined by urinary excretion of furosemide

Parameter	Treatment average (CV, %)		Results of ANOVA	
	Tablet A	Tablet B	Tablet	Subject
V _{max} [mg/h]	5.26 (24.7)	5.94 (23.4)	NS	NS
T _{max} [h]	1.90 (64.7)	1.43 (65.0)	NS	p < 0.05
Am ₀₋₆ [mg]	13.17 (22.9)	12.45 (14.0)	NS	NS
Am ₀₋₂₄ [mg]	15.62 (20.0)	14.36 (13.0)	NS	NS

Fig. 5 フロセミド尿中排泄速度と尿流速，尿流速とNa⁺排泄速度との関係，および，錠剤A, B間のバイオアベイラビリティの比較表²⁾

a: フロセミド尿中排泄速度と尿流速の関係 b: 尿流速とNa⁺排泄速度の関係

V_{max}: フロセミド最大尿中排泄速度

T_{max}: V_{max}を示す時間

Am₀₋₆: 6時間までの尿中フロセミド排泄量

Am₀₋₂₄: 24時間までの尿中フロセミド尿中排泄量

18.4 生物学的同等性試験

(チモロールXE点眼液0.25%「TS」)

健康成人男性の両眼に本剤0.25%及びチモプトールXE点眼液0.25%をそれぞれ1滴単回点眼し、眼圧値を測定した。各測定時点の眼圧値より得られたパラメータ(最大眼圧降下値、眼圧降下値-時間曲線下面積)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ	
	最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値-時間曲線下面積 (mmHg・hr)
本剤0.25%	3.9 ± 1.0	52.9 ± 16.0
チモプトールXE点眼液0.25%	3.7 ± 1.0	50.0 ± 14.2

(平均値 ± 標準偏差、各群n=20)

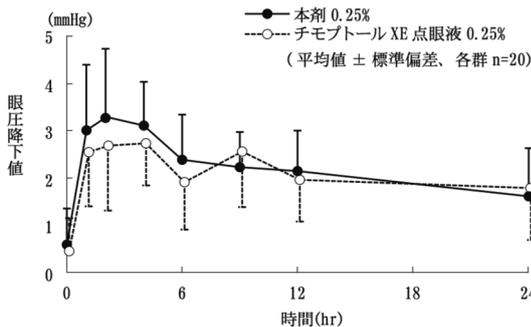


Fig. 6 チモロール点眼液の眼圧低下度を指標とする生物学的同等性試験結果³⁾

低下度の2製剤間の比較(並行群2群比較)結果を示している。統計的に両製剤は同等であるとされている。この場合、投与量と眼圧低下度の関係についての基礎データが合わせて示されていない。薬力学的(PD)指標は血中濃度のように線形で取り扱えるとは限らない。同等性試験に入る前の予備試験が行わ

れ、その情報も合わせて示されることが、得られた同等性の意味と信頼性を裏付けるためには重要である。インタビューフォームという文書である事からの限界であろうと思われるが、基礎的な情報の開示は重要と考える。ジェネリック医薬品においても、新薬と同様、審査結果報告書、申請資料概要などが公表される事を望む。

薬物濃度を指標とする比較においては、単回投与時の薬物濃度は繰り返し投与時も単に繰り返されるため、製剤間の比較は単回投与時の薬物濃度の比較で行うことができる。一方、薬力学的(PD)指標、臨床上の効果、作用の指標は単回投与で投与直後から発現する場合もあるが、多くは繰り返しの投与後に発現する。また、比較の指標となる薬物濃度と効果作用指標の変動性(個体間変動、個体内変動)は両者で異なり、薬物濃度のほうが変動性は小さくなっている。変動性がより小さい薬物濃度を指標にする方が、同一の差異を同一の信頼性のもとで検出するための例数(被験者数)を、当然、少なくできる。逆に表現すると、比較する両者の差の検出力は薬物濃度を指標にする方が大きくなる。この長所を活かして、同等の許容域を狭く設定する事も、実証者側の負担をそれほど与える事なく可能であり、それができれば、受益者側(患者側)の利益、製剤への信頼性はより大きくなる。

このように、薬物濃度を指標にした有効性、安全性の同等性評価は結果として、余裕を持って同等性を示すことができる評価法となっている。しかも、濃度からの評価では、変動性が少ないことを背景に、同等性を評価する企業の負担は大きくなり、結果として製剤特性上の規制規準は厳しくでき、すぐれた評価方法となっていると考えられる。有効性、安全性が同等であるかどうかの判断を、臨床上の効果、作用そのもので行う場合は、有効性、安全性の境界の瀬戸際での評価になっている。

IV. 臨床上の有効性、安全性の同等性の評価試験条件の検討

IV-1) 血中薬物濃度を評価対象とする試験

同一の有効成分を同一量含有し、同一の臨床上の有効性、安全性を示し、同一の用量、用法によって臨床で用いられる複数の医薬品間の臨床上の同等性を血中薬物濃度によって評価する方法を考える。

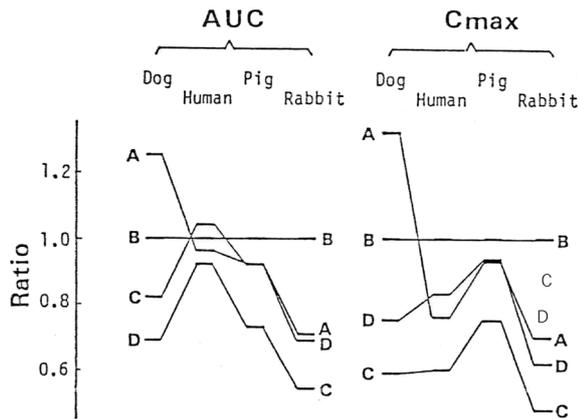


Fig. 7 グリセオフルビンの4製剤を用いた. AUC, Cmaxの製剤間の相対的大きさ: ヒト, ビーグル犬, 胃内容排出速度調整家兎, ゲチンゲン種ミニブタでの検討⁴⁾

IV-1-a) ヒト試験に対する代替法の検討

IV-1-a-1) 動物モデル

臨床上の同等性を評価する場合, ヒト試験に対し, 動物試験が代替法となり得るかを検討した1例をFig. 7に示す. ヒトに加えてビーグル犬, 胃内容排出速度調整家兎, ゲチンゲン種ミニブタを対象に, 同一医薬品の数種(剤形, 物理化学的特性など)を空腹時投与し, 血中薬物濃度を指標に, ヒトにおいて認められた製剤間の差異が, これら動物においても認められるかを検討した. 事例として, 難溶性薬物であるグリセオフルビンの4製剤を用いた

AUC, Cmaxの製剤間の相対的大きさを, ヒト, ビーグル犬, 胃内容排出速度調整家兎, ゲチンゲン種ミニブタで検討された.

ヒト試験に対する代替評価法としては, まず, ヒトにおいて認められる同等, 非同等の評価とは異なった評価を示さないこと, 更に, ヒト試験に認められる非同等のケースの検出力が高いことが求められる. 種々検討されたが, Fig. 7に示した結果も含め, 結論としては, ヒト試験に対する代替評価法としての妥当な結果は得られなかった.

IV-1-a-2) *in vitro*溶出試験

医薬品の数種(剤形, 物理化学的特性など)を対象に, 複数の溶出試験装置, 液性などを用いて, ヒト試験で示された血中薬物濃度との相関性を検討した. ヒトにおいて認められる同等, 非同等の評価とは異なった評価を示さないこと, 更に, ヒト試験に認められる非同等のケースの検出力が高いことの条件が代替法としては求められる.

検討の1例を示す(Fig. 8-1, Fig. 8-2). 弱酸性抗菌剤

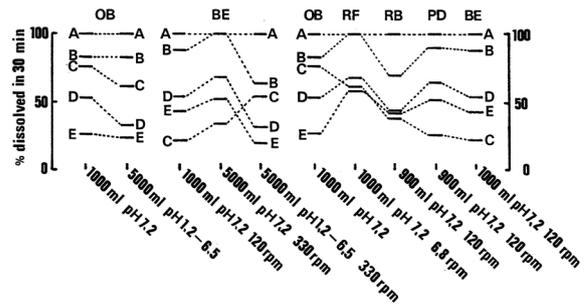


Fig. 8-1 ナリジクス酸5錠剤間の *in vitro*溶出速度(30分溶出率)の比較⁵⁾

溶出試験装置:
OB: 崩壊試験器準用(デスク使用)法
BE: ビーカー法
RF: 回転フラスコ法
RB: 回転バスケット法
PD: パドル法

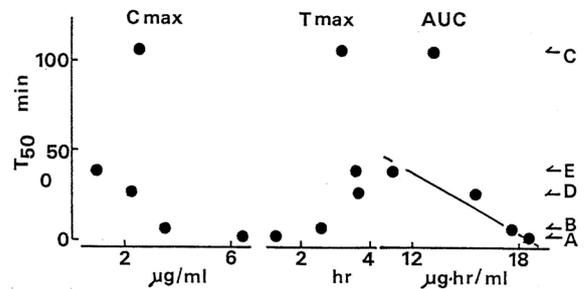


Fig. 8-2 ナリジクス酸の5錠剤(A, B, C, D, E)のCmax, Tmax, AUCと *in vitro*溶出速度(50%溶出時間; T50)との間の相関性⁵⁾

であるナリジクス酸の5錠剤を空腹時に健康被験者に単回経口投与し, 血中濃度を測定した. 同時に同じ5錠剤を対象に5溶出試験装置と試験液液性, 攪拌条件などの組み合わせた種々の条件で溶出速度を検討した. 製剤間の相対的關係は試験条件, 試験装置によって異なる結果が得られた. それらの中で製剤Cが他の製剤間で溶出速度の相対的な大きさのランクが大きく変化していることが認められた一方, 他の製剤間では速度の相対的關係は変化していなかった(Fig. 8-1). 血中濃度との關係を検討した. 溶出速度と血中濃度の間に, 統計的相関性は認められていないが, 製剤Cを除くと対応した相対的な關係が認められた(Fig. 8-2).

他の検討も含め, これらの検討結果から, *in vitro*溶出試験は, ヒトにおける血中薬物濃度の差を検出するための試験との位置付けは採用できず, 日本薬局方での位置づけも, 溶出試験の目的は単に溶出挙動を見るための試験であるとされた. また, 上記のような, 複数の試験器, 複数の試験液, 回転数などの条件でも類似した溶出挙動を示す製剤は, 溶出

特性という視点からは似通った製剤群とすることができると推定された。

以上の検討、考察を踏まえ、溶出試験の条件を緩和な条件において、幅広い液性条件で評価するなどの対応を行う事で、複数製剤の中から生物学的同等性を示す製剤であるとは言えないが、溶出挙動から極めて類似した特性を有する製剤を抽出する手段に用いることができると考えられ、生物学的同等性の評価をさらに補強する手段として利用することにされた。

IV-1-a-2-1) 溶出挙動の類似性

溶出挙動から極めて類似した特性を有する製剤を抽出する方法として、Fig. 9, Fig. 10-1, Fig. 10-2に示す条件の溶出試験条件が設定された⁶⁾。

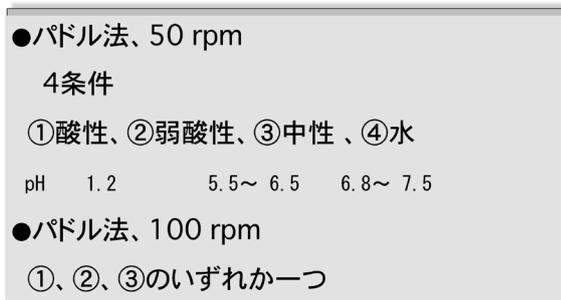


Fig. 9 経口固形医薬品の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の条件

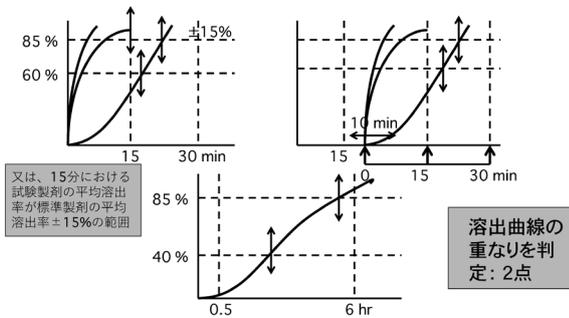


Fig. 10-1 溶出挙動の類似性の判定基準
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

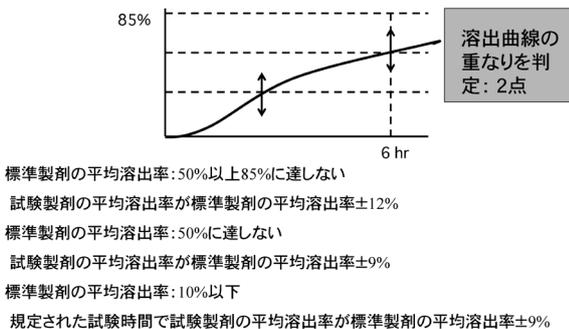


Fig. 10-2 溶出挙動の類似性の判定基準
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

ヒト試験で生物学的に同等であると統計的に評価はできていない場合で、ばらつきが大きい場合、被験者数を増やすことで標準誤差を小さくし、その結果、信頼区間が \pm 20%の許容域内に入れば、同等と評価されることが一般には行われている。

しかし、医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインでは、ばらつきの要因を、製剤によるものと、被験者の個体内変動によるものと大きく分け、その内、1) 血中濃度の平均値は近似した値(10%以内)を示すこと2) 溶出挙動の類似性が認められることの2点から、製剤要因でばらつきが大きくなっているわけではないと考え、被験者の個体内変動によるばらつきが主なものであるとし、製剤間評価を目的とした生物学的同等性評価では、あえて、更に被験者数を増やす事をしなくても、同等と結論づけられるとした。

IV-1-a-2-2) 溶出挙動の同等性

医薬品の製剤処方の変更への対応

医薬品製剤は医療の場で用いられている際にも、必要に応じて、その製剤処方の変更、改良がなされる。変更後の医薬品を新たな用量、用法を持つ個別の新薬として医療に提供しようとするれば、臨床試験によって、その有効性、安全性を実証することが必要となる。変更後の医薬品を変更前の医薬品と用量、用法が同じで、临床上の有効性、安全性が同等である医薬品として医療に提供しようとする場合にも、両医薬品製剤間において临床上の有効性、安全性の同等性の評価は必須の条件となる。

製剤処方の変更は、同一の企業が行う行為であり、変更の内容や変更の幅は明確である。また、その変更には、血中薬物濃度の変化、有効性、安全性の指標の変化を明らかにもたらすとは考えられないマイナーな変更から、明らかに変化をもたらすと考えられる変更までであると考えられる。血中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更も有り、その場合にもヒトを対象とする血中濃度を評価指標とする同等性の評価、負荷を求めることは、不合理で有り、製剤改良、製剤開発の技術の後退や歪みをもたらすことも考えられる。

そこで、わが国の製剤学の経験と知見、情報をもとに、血中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更の内容と幅を規定した。一方、そのマイナーな程度に実態として収まっていることの確認を、溶出挙動から見て極めて類似した特性を有する製剤を抽出するための緩和な条件を設定した溶出

溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

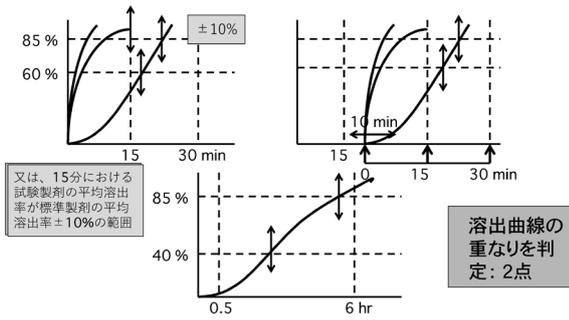
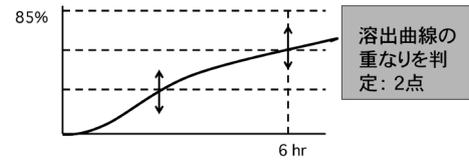


Fig. 11-1 溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合



標準製剤の平均溶出率: 50%以上85%に達しない

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$

標準製剤の平均溶出率: 50%に達しない

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$

標準製剤の平均溶出率: 10%以下

規定された試験時間で試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$

Fig. 11-2 溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

添加剤の配合目的と成分	含有率の差 (%)		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぷん	3.0	6.0	9.0
その他	1.0	2.0	3.0
結合剤	0.50	1.0	1.5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
その他	1.0	2.0	3.0
流動化剤			
タルク	1.0	2.0	3.0
その他	0.10	0.20	0.30
賦形剤	5.0	10	15
その他	1.0	2.0	3.0
(防腐剤, 矯味剤, 安定剤等) ^{*1)}			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

*1) 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を定める。微量記載成分を除く。

Fig. 11-3 非コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率 (%)		
		B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	3.0	6.0	9.0
	その他	1.0	2.0	3.0
	結合剤	0.50	1.0	1.5
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
	その他	1.0	2.0	3.0
	流動化剤			
	タルク	1.0	2.0	3.0
	その他	0.10	0.20	0.30
	賦形剤	5.0	10	15
その他	1.0	2.0	3.0	
	(防腐剤, 矯味剤, 安定剤等) ^{*1)}			
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層 ^{*2)}	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*1)}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変換率 ^{*3)}	1.0	2.0	3.0
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*1)}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変換率 ^{*3)}	1.0	2.0	3.0

*1) 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を定める。微量記載成分を除く。

*2) 防水皮膜, 下掛け皮膜, 腸溶性皮膜, 放出制御皮膜等糖衣層以外のすべての皮膜を含む。

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

Fig. 11-4 コーティング製剤の変更の程度

付録4 . 製剤の処方変更水準と要求される試験

(経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン)

水準	即放性製剤/ 徐放性製剤	治療濃度域*	非難溶性/ 難溶性	速溶出**/ 非速溶出	生物学的同等性の確認
A	即放性製剤 腸溶性製剤* 徐放性製剤	広 狭(微量表示成分の変更のみ)			溶出試験の規格が設定されている場合：規格に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。 溶出試験の規格が設定されていない場合：第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす*4。
B	即放性製剤* 腸溶性製剤* 徐放性製剤				第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。ただし、フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で、標準製剤が、本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しなない医薬品は、A水準に規定される試験を行い、溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。
C	即放性製剤* 腸溶性製剤*	広	非難溶性		第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。
			難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う。
	狭	非難溶性	速溶出	第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。	
		難溶性	非速溶出	後発医薬品ガイドラインに従う。	
徐放性製剤	広			第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。	
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う。
D	即放性製剤* 腸溶性製剤* 徐放性製剤	広	非難溶性	速溶出	第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。
			難溶性	非速溶出	
	狭				後発医薬品ガイドラインに従う。
腸溶性製剤* 徐放性製剤					
E	即放性製剤 腸溶性製剤* 徐放性製剤				後発医薬品ガイドラインに従う。

*1 広：表3に含まれない薬物。狭：表3に含まれる薬物。

*2 腸溶機能を有する基本構成単位を4mm未満から4mm以上への変更、又はその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する。

*3 第4章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上。

*4 即放性製剤のうち溶解性改善製剤については、標準製剤について後発医薬品ガイドラインの第3章、A、V、3、4)の試験条件で試験を実施し、パドル法、50回転で実施した試験のうち、3条件以上で規定された試験時間以内に85%以上溶出するものについては経口即放性製剤と同様に取り扱う。それ以外の場合は難溶性薬物を含む製剤と同様に取り扱う。

Fig. 11-5 製剤の処方変更水準と要求される試験

試験による評価を行い、該当すれば、ヒト試験によって同等と示すことは行わないという構成が作られた。*in vitro* 溶出速度による評価が同等性評価のための十分条件になるような組み立てにしている。その場合の溶出速度の評価条件を溶出挙動の類似性を評価する条件より厳しくし、溶出挙動の同等性の評価とした。

Fig. 11-1, Fig. 11-2, Fig. 11-3, Fig. 11-4, Fig. 11-5にそれらの構成を示した⁷⁾。

生物学的同等性の評価において、「十分条件」で評価する事は、一面、厳しすぎる条件に設定する傾向も、特に規制側、消費者側の立場からはありうる。そのため、この点の再検討を適宜行う体制を準備し、具体的なデータに基づき議論が行われる条件を保証することが必要である。平成21年に医薬品品質フォーラム溶出試験ワーキンググループが発足し、溶出試験部分を中心としたデータに基づき、3年間の議論が重ねられ、その成果を基にBE試験ガイドライン検討委員会が改正ガイドライン案が作成された。

検討の1例は、試験液としてされる水に対するの検討である⁸⁾。水は塩添加がなく、イオン強度はゼロとなっている。ヒト試験を行わないとする評価のための溶出試験条件として設定されている。薬物と製剤添加剤との相互作用が生じやすい試験液として設定され、この試験液においても処方変更の前後で溶出挙動が同等であれば、間違いがないという視点での試験液とされた。

この試験液に対し、ヒト試験データで差がない場

合にも、添加剤と薬物との間の相互作用のために溶出挙動が同等とならない事例が示され、水に替えて、0.2%塩化ナトリウム液を用いても良いと変更された。

IV-1-b) ヒト試験における試験条件

IV-1-b-1) 投与条件(空腹時, 摂食時, 食事内容)

固形医薬品の数種を対象に、空腹時、摂食時、更に、摂食時の異なる食服用時の事の内容(低脂肪食、高脂肪食、高炭水化物食など)による、血中薬物濃度への影響が検討された。製剤間での差異は、空腹時がもっとも大きく、摂食時には差異が小さくなる傾向を示した。また、高脂肪食において、製剤間の差異を小さくする傾向が認められた。

1例として、難溶性のシクランデレートの例を示す(Fig. 12)。投与後、代謝物のマンデル酸の尿中排泄量と排泄速度を血液中薬物濃度に代わる指標とした。空腹時投与において最も高い尿中排泄量を示したカプセル(A)と最も低い値を示したカプセル(D)を、低脂肪食、高脂肪食を摂食した被験者に投与し、マンデル酸の尿中排泄量と排泄速度を測定した。両製剤とも食後投与によって上昇し、製剤間の差も小さくなった。食事によって、難溶性薬物が溶解促進されることが認められ、その程度は食事の内容(低脂肪食、高脂肪食)によって異なっていた。これらの知見、さらに他の同様の知見より、同等性の評価条件は、製剤間の差異の検出力が大きい空腹時投与条件で行うとされた。実臨床では医薬品は食後服用される場合が多く、その実態からは、食後投

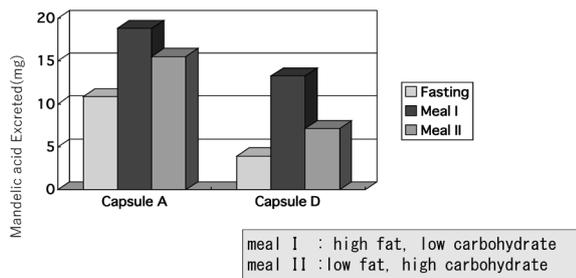


Fig. 12 シクランデレートカプセルを経口投与後の尿中マンデル酸排泄量に対する服用時の食事の影響⁹⁾

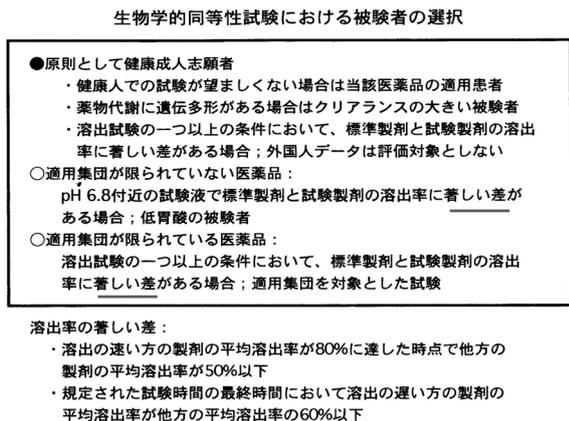


Fig. 13 生物学的同等性試験における被験者の選択⁶⁾

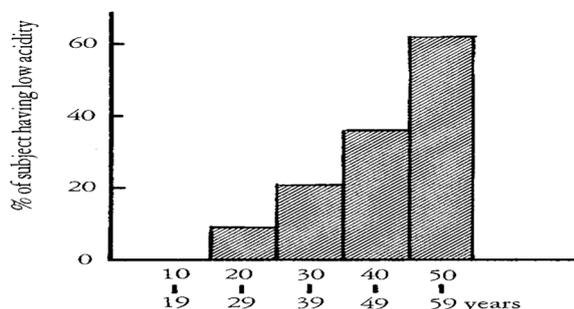


Fig. 14 健康被験者における胃液酸性度が低い割合と年齢との関係¹⁰⁾

与時に同等であるかどうかを評価することも必要との視点もある。製剤間の差異の検出力が大きい条件で同等性を判断するという「十分条件」という視点で、評価のための試験条件は設定された。

IV-1-b-2) 被験者の背景

生物学的同位試験ガイドラインにおいて、被験者は原則、健康成人志願者を被験者とするとしている。ただしFig. 13に、異なる被験者をあてる条件を示している。

IV-1-b-2-1) 胃液酸性度

我が国においては、健康被験者においても胃液酸性度が低い被験者が存在し (Fig. 14), 他方, 欧米で

Dissolution Rates of Metronidazole from Sugar-coated Tablets

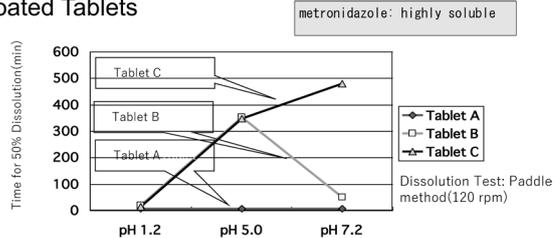


Fig. 15 メトロニダゾール糖衣錠 (A, B, C) の溶出速度 (50% 溶出時間) に対する試験液 pH の影響；溶出試験；パドル法 (120 rpm)¹¹⁾

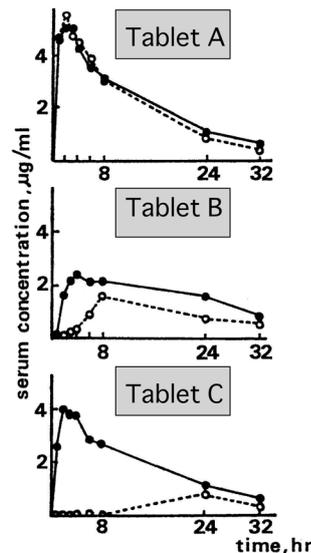


Fig. 16 メトロニダゾール糖衣錠 (A, B, C) を胃液酸性正常被験者 (●) および低胃酸被験者 (○) に経口投与後の血清中薬物濃度¹²⁾

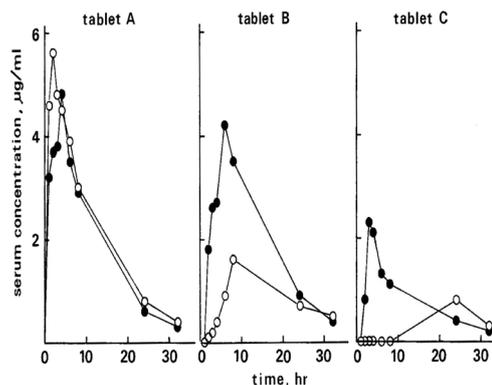


Fig. 17 メトロニダゾール糖衣錠 (A, B, C) を低胃酸被験者に空腹時 (○) および食後 (●) 投与後の血清中薬物濃度¹³⁾

の胃液酸性度が低い被験者の割合は低いことが示されている。メトロニダゾール糖衣錠を対象とした検討結果を示す (Fig. 15, Fig. 16, Fig. 17)。メトロニダゾールは水に溶けやすいが、その糖衣錠の防水皮膜の溶解に pH 依存性が認められた。pH5-7 付近で溶出性

が特に低い医薬品の血中薬物濃度が、胃液酸性度が低い被験者において低くなる傾向が認められた。この製剤間の差異は摂食時の投与条件でも解消されなかった。これらの知見を受けて、適用集団が限られていない医薬品においても、pH6.8付近の試験液で溶出速度に標準製剤と試験製剤間に特異的に「著しい差」が認められる場合には、低胃酸の被験者で試験を行うことが求められている。

IV-1-b-2-2) 外国人データ (被験者)

薬物動態上の民族差の要因として、薬物代謝酵素活性の違いがあることは見出されている。生物学的同等性評価では、同一被験者における標準製剤と試験製剤間の製剤特性の差異の評価を行う事が目的となっている。そのため、民族間の薬物動態上の差異は問題とされない。また、経口投与製剤において、他の民族で同等性が評価された結果と、日本人での評価結果が食い違った知見は報告されていないため、外国人を被験者とした同等性試験データは受け入れるとした。

ただし、先に示した胃液酸性度が低い割合が欧米とわが国で異なるように、経口投与製剤において、胃液酸性度以外にも、未知の因子による同等性の評価が民族間で異なる可能性も考えられる。その点を考慮して、適用集団が限られていない経口固形製剤については、溶出試験条件の一つ以上で、標準製剤と試験製剤間の溶出率に「著しい差」が認められる場合は、未知の要因によって、同等性評価に民族差が現れる可能性を有する製剤であると評価し、この場合は、外国人健康成人データによる同等の評価は受け入れないとした (Fig. 13)。

IV-1-b-2-3) 適用集団が限られている医薬品

同等性評価は、健康被験者を対象に行っている。健康被験者と適用患者集団との間に、同等性評価に食い違う事例は報告されていないが、未知の要因で異なる可能性は存在する。そのため、溶出試験の試験液 pH の一つ以上で標準製剤と試験製剤間の溶出率の著しい差異が認められる場合は、適用集団患者を対象とする同等の評価を行うことが必要としている (Fig. 13)。

IV-1-b-3) 放出、溶出を制御した製剤に対する試験

IV-1-b-3-1) 徐放性製剤

ガイドラインでは、徐放性製剤における評価においては、空腹時投与と併せ摂食 (高脂肪食) 時投与によって両製剤を評価し、血中薬物濃度が両条件に

おいても同等の血中薬物濃度の推移を示すことを求めている。長時間、胃及び小腸に滞留し、消化管の蠕動運動の影響を受ける条件は患者の状態によって大きく差異があると考えられるが、その状態を一つひとつ再現し、その条件下でも同等となる事を確認することには限界があり、また、多くの時間と経費を要すると考えられる。健康被験者を対象に、高脂肪食の摂食後投与後の血中濃度による同等性評価を行う事で、「十分条件」として同等性を評価できると考えられた。

しかし、他方、徐放性製剤における同等性を、大きさ、形状、比重、放出機構が両製剤で類似している事に制限し、更に、それらの溶出挙動が類似している事の制限も付け、空腹時に合わせて高脂肪食の食後投与条件での血中濃度による同等性も求めている。健康被験者の消化管の生理的状態と比し、病態での消化管での製剤の動きと薬物の吸収について未知の影響因子への対応を考慮した条件とは考えられるが、このように何重も重ねた条件の是非については、客観的な検討が必要とも考えられる。

IV-1-b-3-2) 腸溶性製剤

胃内に存在にする物質が小腸に移動する速度を胃内容排出速度というが、腸溶性製剤では腸溶性の被覆をされた錠剤、粒子が小腸に移動し、製剤の崩壊、さらには薬物の溶出が開始される。このような消化管内での多種の条件下におかれても、空腹時投与の場合の製剤間の同等性の評価が変わらないことを、空腹時投与と併せ摂食 (高脂肪食) 時投与によって両製剤を評価し、血中薬物濃度が両条件においても同等の血中薬物濃度の推移を示すことを示す製剤特性を有する事を求めている。

IV-1-b-3-3) 溶解性改善製剤

難溶性薬物の溶解性を改善した製剤 (固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子など) であるが、空腹時健康被験者を対象とした薬物血中濃度を対象とした評価で十分な評価がされているか考えなければならない。空腹時は製剤に対する消化管内の外的諸因子の負荷がかからない条件であると規定し、通常の固形医薬品の評価条件に採用している。一方、溶解性改善製剤については、外的諸因子が負荷されない条件での同等性の評価と合わせ、溶解性を改善している機能が、食後投与の過酷な条件下でも、両製剤間での同等性が維持されていることを付加的に評価する事によって、十分条件

の信頼性の担保を取っている。

IV-2) 薬力学的 (PD) 指標, 臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価

投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむかって薬物が移行する,あるいは通過する唯一の部位での薬物濃度推移の比較ができないとするならば, 臨床上的有効性, 安全性と関連する薬物濃度という指標がないため, 直接的に, ヒト (健康被験者あるいは患者) を対象に投与後の薬力学的 (PD) 指標や臨床上的効果・作用の指標の比較を行わざるを得ない。この状況における同等性の評価について, 以下, 考える。

上述したが, 臨床上に発現する効果, 作用を評価対象として同等性を評価するためには, 評価のための試験を行うことに多くの制限を受け, 時間と経費がかかることになる。既承認の先発医薬品の有効性, 安全性が「社会的財産」としてすでに社会的に公表されている, この社会的財産を有効に, 効率的合理的に利用する視点からは, 可能な限り避けたい方法である。「必要条件」である薬力学的 (PD) 指標や臨床上に発現する効果, 作用を評価対象とすることは, 可能な限り陥らないことが, 合理的で信頼性の高い評価方法, システムを作り上げ, 社会的財産を有効活用するための重要な視点となると考えられる。そのような視点で, 最近の流れを見たい。

具体的に検討する対象の医薬品製剤は, 点眼剤, 吸入剤, 局所皮膚適用製剤である。それらの製剤における生物学的同等性評価を考えたい。

作用発現部位中薬物濃度を直接に測定出来ない場合にも, 作用発現部位に到達するルートが一つに限定されているならば, 通過後に現れる血中の薬物濃度を評価の対象にすることは可能と考える。投与後の安全性の評価の目的に測定されている例もあるが, 有効性の指標として取り扱われる例もある。

次に, 薬力学的 (PD) 指標について検討を行う。PD指標は投与後, その指標を対象に比較試験が行なわれており, 被験者は, 場合によっては患者に限定されず, 健常被験者を対象に行われる。また, 単回投与で発現する指標もあり, 評価対象としては取り扱いやすいケースが多い。

しかし, 薬力学的 (PD) 指標, あるいは, 臨床上的効果, 作用指標は薬物投与量 [濃度] に対し, 比例関係を示すとは限らず, むしろ, 頭打ちの傾向を

示す現象を示すのが一般的である。同等性試験はいわば, 製剤特性評価である [上述] 事から考えると, 頭打ち現象を示す条件で指標を対象に比較試験を行うだけでは, 承認を得た製剤は, 安心して使用できる製剤という背景が弱められる可能性がある。

IV-2-a) 点眼剤

Fig. 18に眼の構造と点眼後の薬物挙動の概略が示されている。

それによると, 点眼後の薬物挙動は主に, 3経路がある。

経路1: 涙液とともに涙点から消化管へ排出され, 全身循環へ移行する。

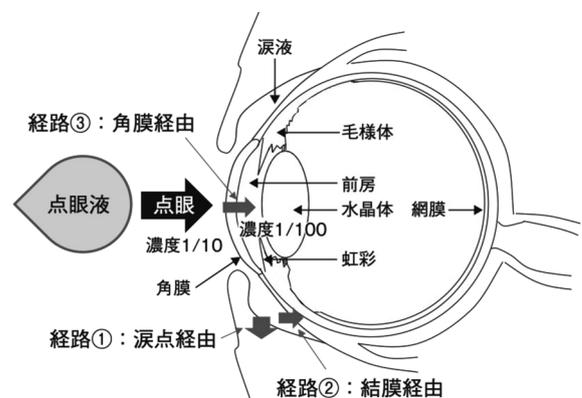
経路2: 結膜や眼瞼の脈管系より全身循環へ移行する。

経路3: 角膜を通り, 眼球内部から後部へ移行するとされる。

製剤を投与後, ヒト被験者から薬物濃度の測定を目的に直接に眼から採取できる体液, 組織はない。

薬物動態試験として健康被験者に製剤投与後の全身循環血中薬物濃度が測定されている例がある (Fig. 19)。

薬物が涙液から消化管を経て全身循環血に到達する可能性について言及されていない。投与条件で全身循環血に到達し, 全身作用を示す可能性を示す薬物の濃度を示すことが目的とされているからと推察する。投与後の薬物挙動から, 同等性を評価するための, 「作用発現部位のみを通過した薬物の指標」とは特定できないが, 消化管経由で全身循環血に到達した薬物を除去できれば, 評価対象となる可能はある。



点眼後の薬物挙動
経路①: 涙液とともに涙点から排出され, 全身循環へ移行する。経路②: 結膜や眼瞼の脈管系より全身循環へ移行する。経路③: 角膜を通り, 眼球内部から後部へ移行する。

Fig. 18 点眼後の薬物挙動¹⁴⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人に本剤を両眼に1回1滴、1日1回、7日間反復点眼した時、点眼7日目のカルテオロールの最高血漿中濃度（平均値）は1.174 ng/mL、 t_{max} （中央値）は15分、半減期（平均値）は13.5時間であり、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%点眼時と比べやや低く推移したものの明確な違いはみられなかった。また、ラタノプロスト遊離酸の最高血漿中濃度（平均値）は18.47 pg/mL、 t_{max} （中央値）は5分、半減期（平均値）は11.7分であり、ラタノプロスト点眼液0.005%点眼時と同様に推移した。血漿中の両有効成分はそれぞれ高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた内部標準法により測定された。

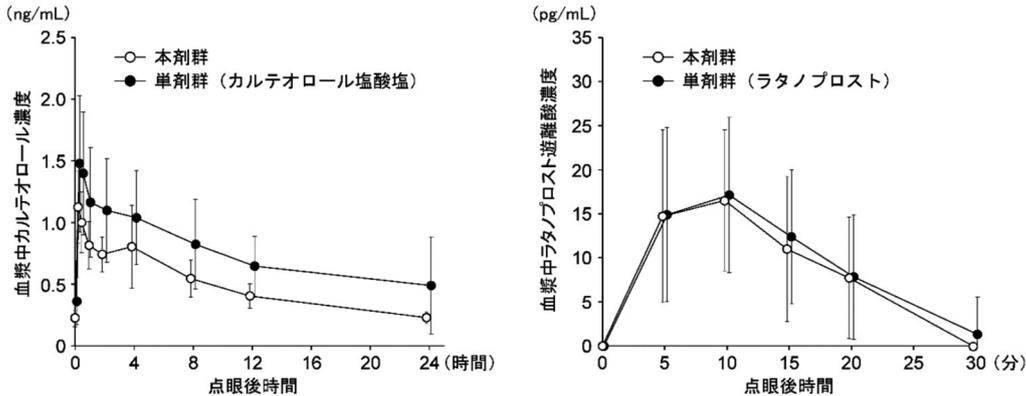


Fig. 19 ミケルナ配合点眼液を検討成人に1回1滴、1日1回、7日間反復投与後のカルテオロール、ラタノプロスト血漿中濃度 (n=10)¹⁵⁾

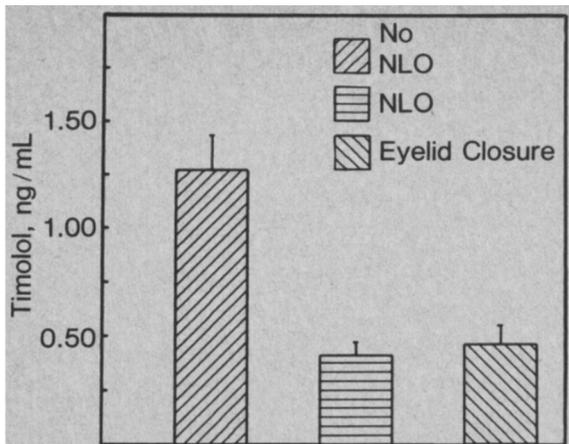


Fig. 20 健康被験者に涙嚢部圧迫処置 (NLO)、閉瞼処置 (eyelid closure) 条件下、1滴点眼後1時間後のチモロール血中濃度の低下¹⁶⁾

Fig. 20, Fig. 21には消化管経由を防止する処置を施して、血中薬物濃度を測定している例を示す。

健康成人を対象に、点眼剤を1滴点眼した後、5分間の涙嚢部圧迫処置、または、5分間の閉瞼処置を行い、無処置群との間での血中薬物濃度の比較を行っている。その結果、無処置群に比べ、処置群では明らかな血中薬物濃度の低下が認められており (Fig. 20, Fig. 21)、点眼後の消化管経由で全身循環血へ移行するルートが押さえられている可能性がある

が、更に精査が必要である。

薬力学的 (PD) 指標による比較として、従来、家兎を対象に、病態モデルを作成し、製剤を投与後の眼房水内濃度を評価の対象にする、あるいは、水負荷、カフェイン負荷などにより眼圧を上昇させた家兎を対象に眼圧の低下度を測定する、緑膿菌角膜感染症モデルにおける角膜混濁の抑制効果を評価するなどが行われてきた。しかし、ヒト試験結果との相関性という視点もあるが、むしろ、実験動物の愛護の視点から、現在は用いる事はされていない。

ヒト被験者を対象に薬力学的 (PD) 指標、眼圧下降値の比較が製剤間で行われている (Fig. 22)。

薬力学的 (PD) 指標と薬物量との関係、非線形性の有無、健常被験者と患者間の差異の有無、また、指標の変動性などの基礎情報が十分には明らかにされていない状況にある。同等性の評価項目とするためには、更に、これら情報の量を増やし、質を高め、試験計画、評価基準などの検討を企業と規制当局の間に留めず、研究プロジェクトなどの立ち上げなど、広く公的な場で深化されることが望まれる。

Fig. 23は、点眼剤の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について (以下、「点眼剤の考え方」と略す) において参考資料として示されている評価に関するフロー図である。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈参考〉

健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後、涙嚢部圧迫処置の有無(n=20)及び閉眼処置の有無(n=16)による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉眼処置群、無処置群では各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた¹⁶⁾。また、健康成人男性(6例)に0.5%の本剤(1日朝夕の2回点眼)を8日間点眼した後の最高血漿中濃度の平均は、朝夕それぞれ0.5ng/mL及び0.3ng/mLであった(外国人データ)。

Fig. 21 涙嚢部圧迫処置，閉眼処置による，点眼後の血漿中薬物濃度の低下³⁾

	例数	判定パラメータ	
		最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値-時間曲線下面積 (mmHg・hr)
本剤 (0.25%)	20	3.9±1.0	52.9±16.0
チモプトールXE点眼液0.25%	20	3.7±1.0	50.0±14.2

(平均値±標準偏差)

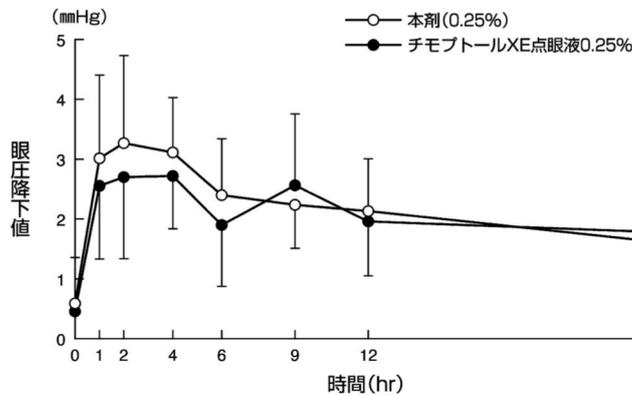


Fig. 22 チモロール点眼液の眼圧低下値による生物学的同等性試験結果³⁾

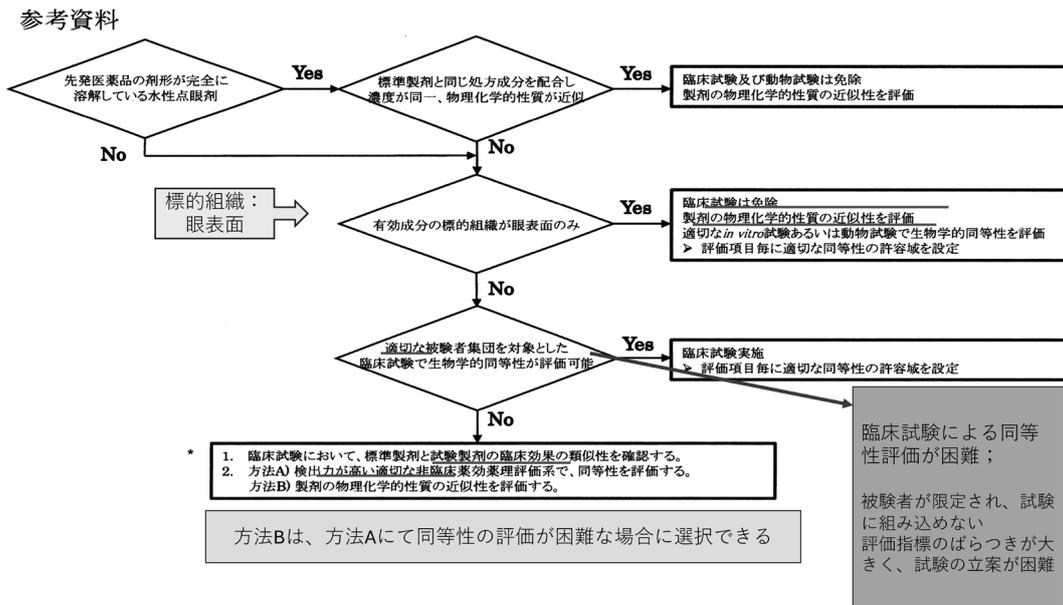


Fig. 23 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方¹⁷⁾

上述したように、製剤を投与後、ヒト被験者を対象として、薬物濃度測定を目的として眼から採取できる体液、組織はない事を基に作成されている。

既に述べたように、ヒトを対象とした製剤特性評価を目的とした臨床試験による評価は、他の代替法がない場合の最終的な選択肢となる評価方法であるが、可能な限り、有効性、安全性と関係し、製剤間の識別能力の高い代替法の検討が望まれる。

紹介したように、血中薬物濃度が同等性評価のツールになるような基礎的な試みも行われており、それらの結果を参考に、更に、検討を加えていることが望まれる。

薬力学的 (PD) 指標による比較について特には言及がされていないが、この指標による評価は、臨床評価に比して行いやすい面を有する。可能な限り、製剤間の識別能力の高い方法、あるいは、評価を補強する施策を並立させる方法が望まれる。また、その評価指標は製剤特性とは線形関係 (比例関係) であることが望ましい条件であり、事前に対象とする指標を対象に、試験法、評価法の詳しい検討が望まれる。

「点眼剤の考え方」では、臨床試験による評価について、実施困難な場合の言及がなされ、代替法として動物モデルによる評価が述べられている。実施困難な場合とは、被験者が限定され、試験に組み込めない、評価指標のばらつきが大きく、試験の立案が困難などとしている。ヒトにおいて示される臨床上の指標に対する動物モデルの対応性、同等性評価に対する位置づけは問われるが、製剤間の差の検出力などからの視点からも検討が加えられ、具体的な考え方が確立されていくことが望まれる。血中濃度による評価法は、それにも増して最重点課題と考える。

また、製剤処方の変更に対しては、対応するガイドラインが存在せず、現状では、変更の程度に関わらず、ヒトを対象とする臨床試験による評価にゆだねることになる。早急に、代替法の検討が望まれる。

一方で、「点眼剤の考え方」では、「完全に溶解している製剤で、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、かつ、粘度、pH、浸透圧等の物理化学的性質が近似している場合にはヒトを対象とした評価試験データなしに承認する」としている。製剤処方は非公開情報であり、非公開情報をもとに承認審査を行い、妥当かどうかを判断することは、事実上の「公開」の行為、即ち、違法行為とな

る可能性も考えられる。この規定が実施されるためには、違法上の阻却が必須条件であると考えられる。また、他方、製剤処方近似に企業の開発の方向が向かい、わが国における製剤技術の発展、深化を妨げることになるのではないかと危惧を感じる。

IV-2-b) 吸入剤

吸入後の薬物挙動は主に、2経路があるとされる (Fig. 24)。

経路1: 肺に到達後、吸収され、全身循環へ移行する。

経路2: 肺を経緯せず、胃や小腸の消化管に到達し、吸収された後、全身循環へ移行する。

経路2による薬物の全身循環への移行を押さえるため、活性炭を同時に経口服用する試みも報告されている (Fig. 25)。

投与後の全身循環血中薬物の挙動から、肺、気管支に到達した薬物の反映と把握できたとしても、肺、気管支における疾患部位 (作用発現部位) が不均一に分布し、疾患部位のみを通過した薬物の特定は困難との指摘もある。全身循環血中薬物濃度の意味をどうとられるかは基本的な事項である。

疾患部位 (作用発現部位) のみを通過した薬物の

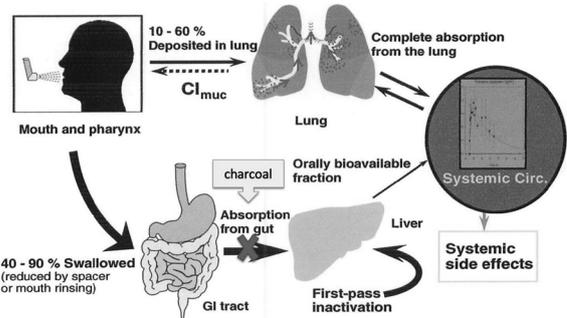


Fig. 24 吸入剤によって吸入された薬物の挙動¹⁸⁾ (一部、改変)

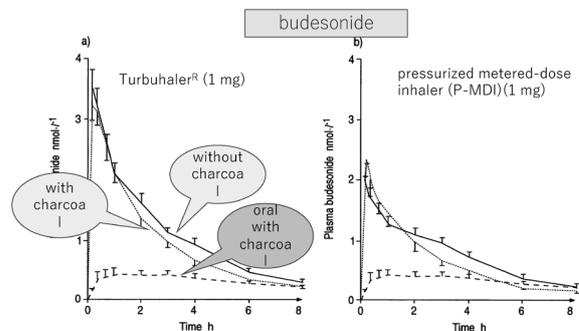


Fig. 25 健康志願者 (13名) に吸入投与後の血中ブデソニド濃度に対する、活性炭の同時経口服用の影響¹⁹⁾ (一部、改変)

特定はできないとするならば、薬力学的 (PD) 指標、あるいは、臨床上的効果、作用指標による評価が必要となる。また、製剤が示す製剤学的特性が代替法として利用できるか、検討対象となる。

吸入剤では、構成している医薬品粒子の分布、使用しているデバイス性能、患者の年齢や病態に依存する吸入状態など影響を受けるとされている。Fig. 26は空気力学的粒子径と肺内での沈着部位との分布との関係を示す。粒子径および流速は影響力の大きい因子である

Fig. 27は、製剤学的試験、薬物動態試験、臨床試験の間の比較をおこなった結果を示している。製剤学的試験、薬物動態試験が臨床試験による評価結果と同等の評価を示すとは限らない例があることを示す。

これらの知見からは、臨床試験に代わる評価法はないと位置づけられるが、同等性の評価を臨床試験結果に置くとしても、臨床試験に代わる薬力学的 (PD) 指標による評価、製剤学的試験、薬物動態試験の評価などの利用に関し、更なる検討が必要と考えられる。その上に立って、デバイスの変更や製剤処方の一部変更における評価のあり方も考えなければならない。

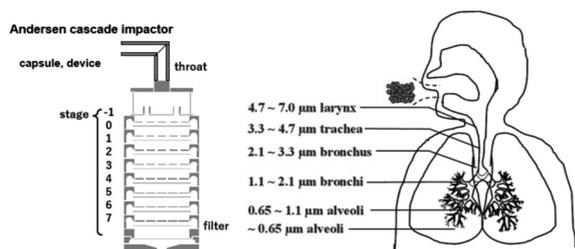


Fig. 26 アンダーセンカスケードインパクトターによる空気力学的粒子径と肺内部における沈着部位の *in vitro* 到達性の関係²⁰⁾

生物学的同等性評価に関する基本的考え方 (以下、「吸入剤の考え方」と略す) では、「吸入粉末剤の生物学的同等性の評価に当たっては、原則として、臨床試験の実施が必要となる。後発医薬品の臨床試験においては、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ることを踏まえ、当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で、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試験を実施する。そのため、上述の場合、吸入粉末剤の生物学的同等性の評価においては、製剤学的同等性試験、薬物動態試験、臨床試験等を含めた総合的な評価が必要となる。」と全体像を述べている。

それら試験間の位置づけを、吸入剤の考え方に基づいて、吸入剤の評価試験の内容をFig. 28に表した。

「吸入剤の考え方」において、製剤学的同等性試験は、「当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で、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、

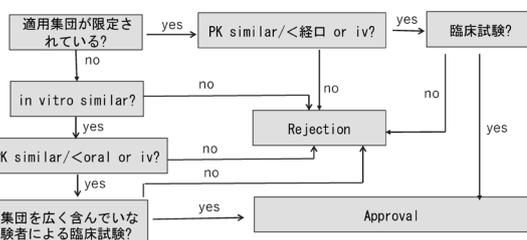


Fig. 28 吸入粉末剤の臨床的同等性評価試験²²⁾ (「吸入剤の考え方」をもとに著者が図示)

Example	<i>In vitro</i>	Pharmacokinetics	Efficacy	Design
Budesonide Turbuhaler® vs Budesonide Flexhaler® ^{1,2}	○ Good match	○ Equivalent (no charcoal block)	✗ Not equivalent	Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 37 Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, 12-week; n = 621 Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, 12-week; n = 516
Budesonide Turbuhaler® vs Budesonide Easyhaler® ^{3,4}	△ Small differences	○ Equivalent (charcoal block)	○ Equivalent	Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 33 Double-blind, randomised, active control, parallel group, 12-week; n = 161 Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 51
BDP Innovator CFC MDI vs BDP Generic CFC MDI ⁵	○ Good match	○ Equivalent (no charcoal block)	○ Equivalent	
FP/Salmeterol Innovator pMDI vs FP/Salmeterol Generic pMDI ⁶	○ Similar	○ Equivalent for FP; not equivalent for salmeterol	ND	Open, randomised, crossover, single dose (charcoal block); n = 31 Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 31
FP Diskus vs FP Diskhaler® ⁷⁻⁹	△ Small differences	✗ Not equivalent in healthy. Close match in asthmatics (no charcoal block)	○ Equivalent	Double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, 4-day dosing; n = 21 Double-blind, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 12 Double-blind, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 12 Open-label, nonrandomised, uncontrolled, 7.5 day; n = 24 Double-blind, randomised, active-control, crossover, 6-week; n = 232 Double-blind, randomised, active-control, crossover, 12-week; n = 212 Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 23
FP HFA MDI vs FP CFC MDI ¹⁰⁾	○ Good match	✗ Not equivalent at all doses (no charcoal block)	○ Equivalent	
Salm/FP Diskus® vs Salm/FP RPID® ¹¹	○ Good match	✗ Not equivalent (no charcoal block)	○ Equivalent	Double-blind, randomised, active control, crossover, 14 day; n = 22
Beclometasone DP CFC MDI vs Beclometasone DP HFA MDI ⁵	✗ Big differences	✗ Not equivalent (no charcoal block)	✗ Not equivalent	Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 51
Flunisolide CFC MDI vs Flunisolide HFA MDI ¹²⁾	✗ Big differences	✗ Not equivalent (no charcoal block)	✗ Not equivalent	Open-label, randomised, active-control, parallel group, 13.5 days; n = 31

¹Persson 2008; ²Kerwin 2008; ³Lahelmä 2004; ⁴Tukainen 2002; ⁵Daley-Yates 1999; ⁶Clearie 2010; ⁷Falcoz 2000; ⁸Mackie 2000; ⁹Kurka 2000; ¹⁰Daley-Yates 2009; ¹¹Noltinga 2001.

Fig. 27 薬物動態データ、*in vitro* 製剤試験結果、臨床上的有効性間の関係²¹⁾ (一部改変)

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する。」と位置づけ、医薬品の適用患者集団が限定されていないが、臨床試験により同等性を評価する場合の被験者が適用患者集団を広く含んだものでない場合に、医薬品の適用集団と、臨床試験で同等性を評価する集団の間の乖離を埋めることを目的としていると考えられる。

また、「吸入剤の考え方」において、薬物動態試験は、「試験製剤が標準製剤の全身移行量と同程度又は許容される程度であることを確認する」としている。被験者は健康成人とする。安全性の観点から、両製剤が示す血中濃度が許容される範囲にある事を確認する事を目的としており、有効性の同等性の評価指標とは位置づけされていない。消化管を経由して血中に現れる薬物の寄与を止める手法を検討することによって、血中薬物濃度に、安全性の評価以上の意味を持たせることができるかもしれない。

「吸入剤の考え方」において、臨床試験は、「標準製剤と試験製剤について、原則として、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し、同等性を検証することを目的とした並行群間比較試験又はクロスオーバー試験を実施する」としている。臨床評価項目について、薬物量との間の関係、製剤間差の検出力など精査すべき事項は多い。また、薬力学的（PD）指標による評価は、臨床評価にくらべ、その負担を軽減できる可能性があり、検討課題と考えられる。

臨床試験による同等性の評価に対し、製剤学的同等性試験、薬物動態試験は、臨床試験の補強のために更に追加する立付けとなっている。臨床試験への負担を軽減することを視野に、代替するための試験の工夫、検討が、「国民的財産」を利用しやすくするための構築やシステムの構築という視点で必要と考えられる。また、処方変更や吸入機器変更への対応は出来ておらず、今後の課題となっている。

IV-2-c) 局所皮膚適用製剤

Fig. 29に皮膚の構造の概略が示されている。皮膚は表皮、真皮および皮下組織から構成され、汗腺や毛嚢などの付属器官が表皮から真皮を貫通している。また、表皮は、角層（stratum corneum）とそれ以外の層（生きた表皮）に便宜的に分けられる。角層は、ケラチンマトリックスで満たされた扁平な死細胞（corneocyte）から成る多層膜が存在し、外因性物質に対するバリアの役割を果たしており、薬物の経皮吸収に

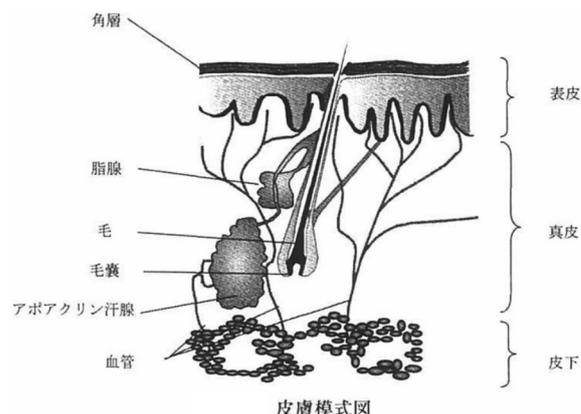


Fig. 29 皮膚模式図²³⁾

において最も高いバリア能を有する層となっている。

製剤が投与された後、薬物が皮膚内に移行し作用を示す場合には、角層を通過することが条件である。そのため、角層中薬物濃度が測定でき、それがしめす指標が同等性評価の対象とすることができる条件を有していれば、上述してきたように、臨床上的有効性、安全性の同等性を評価するための「十分条件」となる。

平成18年11月24日薬食審査発第1124004号、別紙4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（以下、局所皮膚適用製剤GLと略す）²⁴⁾では、健常皮膚に製剤を投与し、角層中薬物濃度を評価対象とするとしている。このように、角層中薬物濃度を対象とする手法はDPK（dermato-pharmacokinetics；皮膚薬物動態学的）法と呼ばれている。角層中薬物濃度を基に臨床上的有効性、安全性は評価するとの基本骨格を築いたことで、局所皮膚適用製剤の同等性評価、製剤処方の一部変更における評価なども、前に述べた、経口投与剤を対象として全身循環血中薬物濃度を評価指標とする体系に類似したシステムを作り上げている。

IV-2-c-1) 製剤処方の一部変更

製剤処方、製造方法の変更は、同一の企業が行う行為であり、変更の内容や変更の幅は明確である。また、その変更には、角層中薬物濃度の変化、有効性、安全性の指標の変化を明らかにもたらすとは考えられないマイナーな変更から、明らかに変化をもたらすと考えられる変更までであると考えられる。角層中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更の場合にもヒトを対象とする角層中濃度を評価指標とする同等性の評価、負荷を求めることは、不合理で有り、製剤改良、製剤開発の技術の後退や歪みをもたらすことも考えられる。上述した、経

処方変更における水準と試験

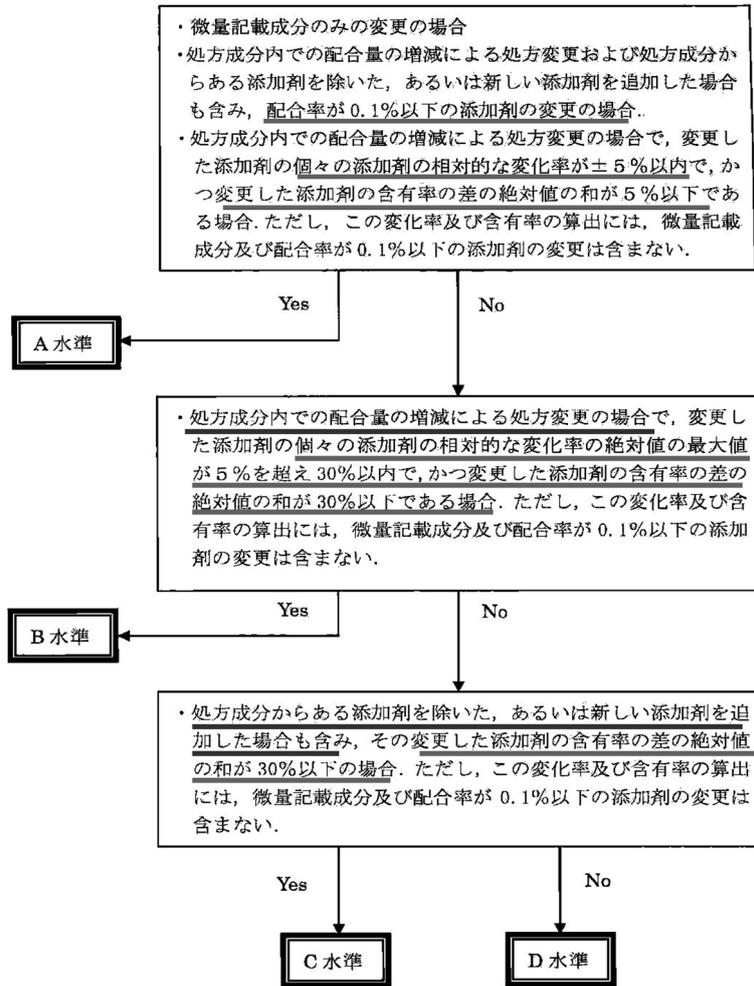


Fig. 30-1 局所皮膚適用製剤における処方変更水準と試験²⁵⁾

口固形製剤の場合と同様に、わが国の製剤学の経験と知見、情報をもとに、角層中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更の内容と幅を規定し、そのマイナーな程度に実態として収まっていることの確認に、*in vitro*の放出試験及び透過試験による評価によって確認する方法を採っている (Fig. 30-1, Fig. 30-2)。同等と見なされる場合には、ヒト試験によって臨床上的有効性、安全性の同等を確認する事が必要でないほどの変更であると判断することにしている。

採用した放出試験は、薬物の基剤中の拡散を変えるような変更になっていないことを、また、動物の皮膚を用いた透過試験は、基剤中から皮膚への薬物の移行、皮膚角層中の拡散を変える変更になっていないことの確認を目的としている。ヒト皮膚に製剤を適用した場合、吸収の律速過程は製剤基剤から

水準分類

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

- * C水準に該当する変更において薬物の放出率あるいは透過率が低い製剤は、「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」にしたがって生物学的同等性試験を行う。
- * B水準およびC水準に該当する変更において、当該試験で同等が示されなかった場合は、「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」に従った試験で生物学的同等性を示せばよい。

Fig. 30-2 局所皮膚適用製剤における処方変更水準分類と同等評価のための試験法²⁵⁾

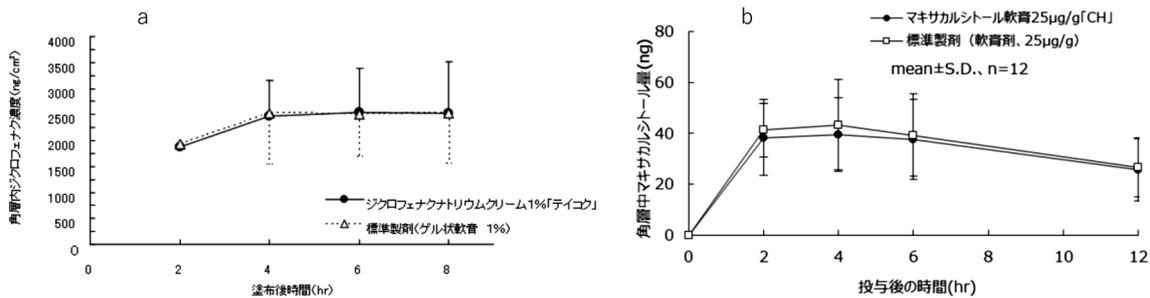


Fig. 31-1 a: ジクロフェナクナトリウムクリーム投与後の角層中薬物濃度推移 b: マキサカルシトール軟膏投与後の角層中薬物量時間推移 (医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック)²⁶⁾)

角層への移行過程であると考えられている。In vitro 放出試験では製剤基剤中での薬物の拡散を見ており、ヒト試験による同等性評価の代替にはならないが、製剤処方変更では、放出試験によって、基剤中の拡散を変化させているほどの処方変更ではない事を確認する目的として用いている。また、動物の皮膚を用いた透過試験は、用いる皮膚に動物種差があること、また、リザーバーへの放出過程が、生理的な角層の状態に対応しないなどから、ヒト試験による同等性評価の代替にはならないが、製剤処方変更では、透過試験によって、基剤中から皮膚への薬物の移行、皮膚角層中の拡散を変えるほどの処方変更ではない事を確認する目的として用いている。

IV-2-c-2) 局所皮膚適用製剤投与後の皮膚角層中薬物濃度の時間推移の推定

『局所皮膚適用製剤GL』Q2/A²⁴⁾において、『局所皮膚適用製剤では、製剤の投与部位そのものが病態であることが多く、バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方、バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。そのために健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の結果は、バリア機能が健常皮膚とは異なる病態における生物学的同等性に外挿できるとは限らない。殊に、製剤間で物理化学的特性が異なる場合には、そのような恐れが大きい。』と述べている。この言及が妥当かどうかを、我々のグループはシミュレーションの手法を用いて、角層バリア機能の程度と製剤間差について検討した。以下、検討内容の概略を述べる。

角層バリア機能が変わり、薬物の製剤から皮膚中

適用中、製剤中薬物量の減少が無視できる場合

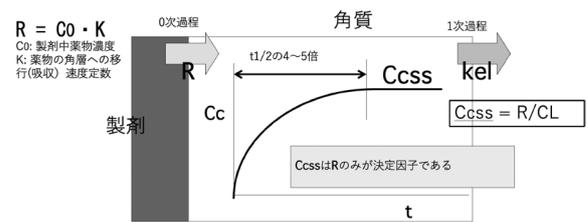


Fig. 31-2 シミュレーションの対象としたモデル¹²⁵⁾

への移行過程 (吸収過程) 及び、角層からさらに皮膚の深部へと消失する過程が影響を受ける事を想定して、角層中薬物濃度の変化、推移をシミュレーションの手法を用いて、推定し、「局所皮膚適用製剤GL」の記載内容を検討した²⁶⁾。

【方法】

a) 速度論モデルの構築

わが国において製造承認を受けている局所皮膚適用製剤の後発医薬品で、健常皮膚に適用後の角層中薬物濃度 (Csc) 時間推移が示されており、時間推移パターンが異なる二つの医薬品に対し、速度論モデルの構築を試みた。

モデル1; ジクロフェナクナトリウムクリーム

モデル2; マキサカルシトール軟膏

Fig. 31-1にシミュレーションの対象としたモデル1及びモデル2を示す。

モデル1は投与後の角層中薬物濃度 (Csc) が一定の値に到達し維持される場合の例として選択した。

モデル2は投与後Cscがピーク値を示し、その後、時間の経過とともに徐々に低下する場合の例として選択した。

それぞれ、図示されている薬物濃度を読み取り、それらの値を対象に想定して速度論的モデルに対しフィッティング法により速度論パラメータ値を推定した。推定されたパラメータ値を用いて、シミュ

レーションを行う際には固定した。角層バリアの変化を想定し、それらパラメート値を変化させ、角層中薬物濃度 (Cc) の相対的变化を推定した。

b) 検討内容

モデル-1 :

$$C_c = (R/CL) \cdot (1 - e^{-kel \cdot t})$$

- Cc : 角層中薬物濃度
- CL : 固有の薬物の角層クリアランス
- kel : 固有の薬物の角層からの消失速度定数
- R = C0 · K ; 薬物の吸収速度 (ゼロ次)
- K : 固有の吸収速度定数 (1次)
- C0 : 製剤中薬物濃度 (一定)

モデル-1-1 :

Kに影響を与えると推定される因子から、次式で表現する

$$K = k_a \cdot F_f \cdot F_{sc}$$

- ka : 固有の吸収速度定数 (1次)
 - Ff : 固有の吸収速度定数に影響を与える製剤因子の相対的大きさ
 - Fsc : 固有の吸収速度定数に影響を与える角層バリアの相対的大きさ
- モデル-1-2 :

モデル-1-1で得たモデルを対象に薬物の角層クリアランス (CL) を変化させた場合のCscの時間推移プロファイルを作成し、この条件下での製剤間差異の検討を行う。

$$CL = CL_{sc} \cdot FF_{sc}$$

- CLsc : 固有の角層での薬物クリアランス
- FFsc : 固有の薬物クリアランスに影響を与える角層バリアの相対的大きさ

適用中、製剤中薬物量の減少が有意に認められる場合

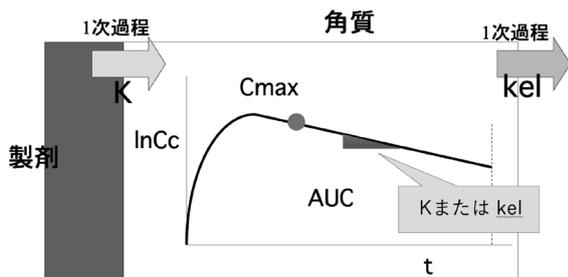


Fig. 31-3 シミュレーションの対象としたモデル2²⁶⁾

モデル-2 :

$$C_{sc} = A \cdot [k_2 / (k_2 - k_1)] \cdot (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Cscが時間経過するに従い、ピーク値を示した後、低下することから、製剤の投与中、製剤中薬物濃度が減少し、吸収速度Rは一定値として見なす事ができなくなっていると想定し、モデル-2として表現した。

消失相の時間推移を担う速度定数はk1, k2の両者の可能性があり、同時に、吸収過程を担う速度定数もk1, k2の両者の可能性がある。そのため、二つの可能性をもとに検討した。k1, k2は1次速度定数である。

モデル-2-1 :

Ccの時間推移のプロットにおける見かけ上の消失相勾配がk1に相当する場合、k2は吸収過程の速度定数を表す。

k2を構成している因子から、次式で表現する

$$k_2 = k_a \cdot F_f \cdot F_{sc}$$

- ka : 固有の吸収速度定数 (1次)
- Ff : 固有の吸収速度定数に影響を与える製剤因子の相対的大きさ
- Fsc : 固有の吸収速度定数に影響を与える角層バリアの相対的大きさ

$$k_1 = kel \cdot F_{sc} \text{ (kel ; 固有の消失速度定数 ; (1次))}$$

モデル-2-2 :

角層中薬物濃度推移における見かけの消失相勾配がk2に相当する場合 (flip-flop現象を想定)

k1を構成している因子から、次式で表現する

$$k_1 = k_a \cdot F_f \cdot F_{sc}$$

- ka : 固有の吸収速度定数 (1次)
- Ff : 固有の吸収速度定数に影響を与える製剤因子の相対的大きさ
- Fsc : 固有の吸収速度定数に影響を与える角層バリアの相対的大きさ

$$k_2 = kel \cdot F_{sc} \text{ (kel ; 固有の消失速度定数 ; (1次))}$$

「局所皮膚適用製剤GL」 Q2/Aでの記載では、「バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製

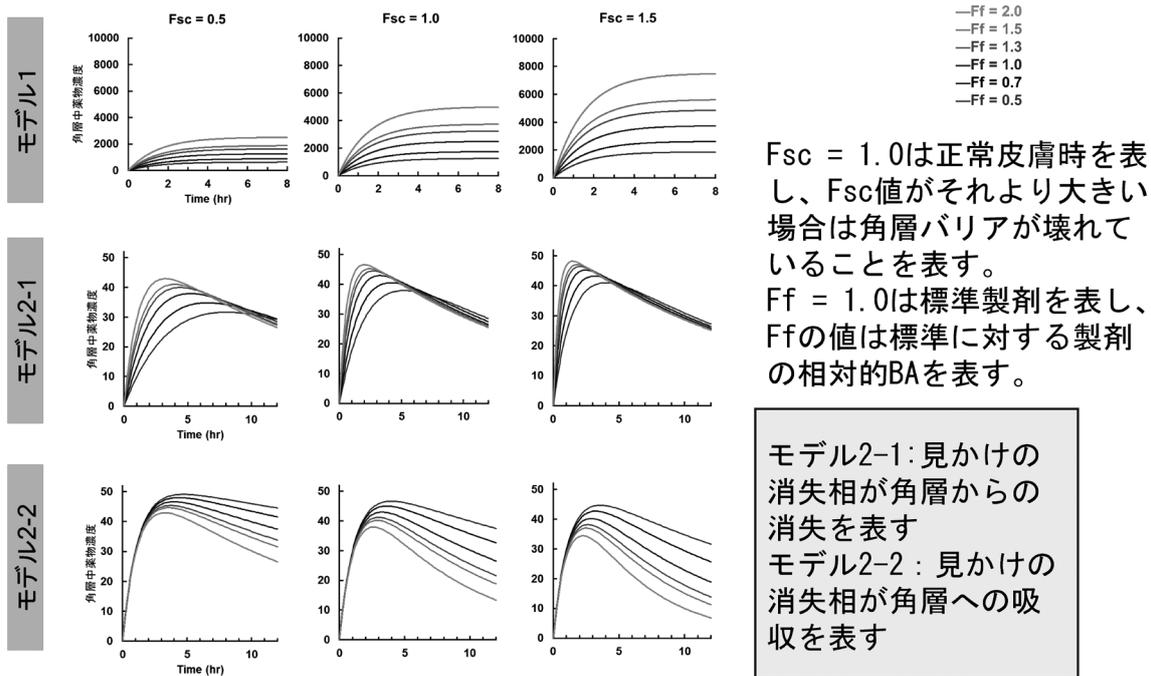
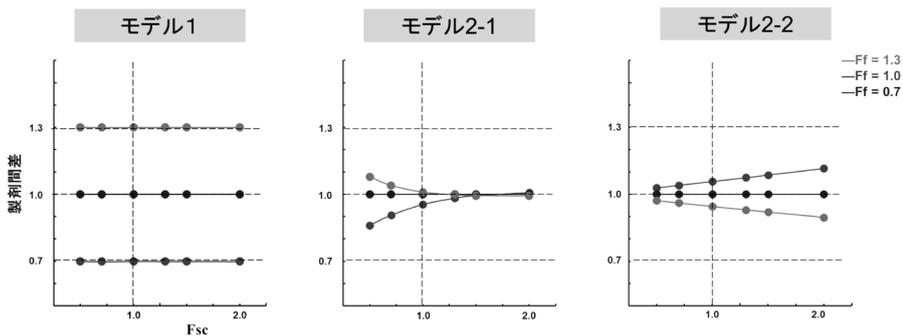


Fig. 32 特性が異なる製剤 (Ff) を角層バリア機能が異なる (Fsc) 条件で投与した場合における角層中薬物濃度の時間推移の推定²⁶⁾



同一時間における製剤間特性の差異に対する角層バリア機能の影響

Fsc = 1.0は正常皮膚を表し、Ff = 1.0は標準製剤を表す。相対的製剤間差は、Fig.32におけるピーク値を示す投与後4時間におけるCcs値とした。

モデル-1: 角層バリア機能に関係なく、製剤間差は角層中薬物濃度で検出
 モデル-2: 健康皮膚でのピーク濃度を示す時間での製剤間差は小さく、角層バリア機能の影響も小さい

Fig. 33 同一時間における製剤間特性の差異に対する角層バリア機能の影響²⁶⁾

Fsc=1.0は正常皮膚を表し、Ff=1.0は標準製剤を表す。相対的製剤間差は、Fig. 32におけるピーク値を示す投与後4時間におけるCcs値とした。

剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方、バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。」と述べているが、Fig. 33で示すように、このような危惧は当たらず、比較する製剤が同一の角層バリア機能状態に置かれるため、製剤間の差異の評価には健康皮膚での評価と同じか、小さくなる傾向を示し、健康皮膚を対象とするDPK法に

よる製剤間比較には大きな問題は生み出していないと推定できた。ただし、モデル2の場合、ピーク濃度 (Cmax) 付近を示す1時点での角層中薬物濃度で製剤間の相対関係は小さくなっている。角層中薬物濃度の時間推移が経口投与時の血中薬物濃度推移と類似しており、1時点ではなく、血中薬物濃度推移における評価項目と同様に、Cmax (ピーク濃度) とAUC (薬物濃度時間曲線下面積) によって評価すべ

きではないかと考える。

局所皮膚適用製剤では、投与された薬物が全身循環血に到達し、その結果、全身性の作用（副作用）が発現する可能性がある。「局所皮膚適用製剤GL」では、安全性の観点から、副作用の発現が懸念される薬物に対して、皮膚角層を取り除いたヒト被験者あるいは動物を対象に、投与後の循環血中薬物濃度を標準医薬品、試験医薬品間で比較し、安全性上の問題がないことを検討することとしている。吸入粉末剤において行う薬物動態試験と同様の目的である。しかし、健常皮膚を対象に投与後の全身循環血中薬物濃度を安全性確認ではなく、同等性の評価対象として取り扱えることは、速度論からすれば妥当である。

また、DPK手法による角層中薬物濃度測定的手法においては、適用している製剤の除去、角層の採取等においてばらつきが大きいとの指摘がなされる。角層の採取量におけるばらつきは、経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss; TWL) から補正する事を、局所皮膚適用製剤GLでは述べている。測定手法に関する評価法もさらに検討を加えていくことが必要である。ただし、測定に関するばらつきは、同等性評価における検出力を低下させる要因であり、この点を理由に、同等性評価に疑問を呈することは、間違った指摘である。一方、申請者側の更なる精査、検討が望まれる課題である。

新たに、厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 事務連絡 (令和4年10月4日)『局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) 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な考え方について』が発出された (以下、局所皮膚適用製剤の考え方と略

す) 27)。

「局所皮膚適用製剤の考え方」は、「局所皮膚適用製剤GL」が採用していたDPKによる同等性の評価法について、その評価構造を根本から変更するものとなっている。

Fig. 34は「局所皮膚適用製剤の考え方」に付されている参考資料である。この図に基づいて「局所皮膚適用製剤の考え方」の問題点を述べたい。

同等性評価の基本的な方法から角層中薬物濃度による評価が落とされた。

「局所皮膚適用製剤の考え方」Q&Aにおいて「DPK試験は製剤間の差異の検出感度に優れた健常皮膚を試験対象とする生物学的同等性の試験法である。しかし、剤形区分が異なる、もしくは同じ剤形区分でも基剤の性状が異なる製剤間では、健常皮膚において同等性が示される場合においても病態皮膚で有効成分の移行に差が生じ、治療学的な差異につながる可能性が否定できない。このリスクの回避を重視した試験設定とした。」と述べている。この言及に対する具体的なデータが示されていないのは残念である。

しかし、先に示したシミュレーションの結果 (Fig. 33) では、角層バリアが低下している状態でも、同一状態におかれた2製剤間の角層中薬物濃度の差異は、健常皮膚での評価が同等か最も高くなることが示され、危惧されている方向とは逆になっている。

「局所皮膚適用製剤の考え方」Q&Aでは、「作用が強い有効成分を含有し、厳密な治療学的同等性の評価が必要と考えられる医薬品、例えば、ステロイド剤、カルシニューリン阻害剤、JAK阻害剤等の免

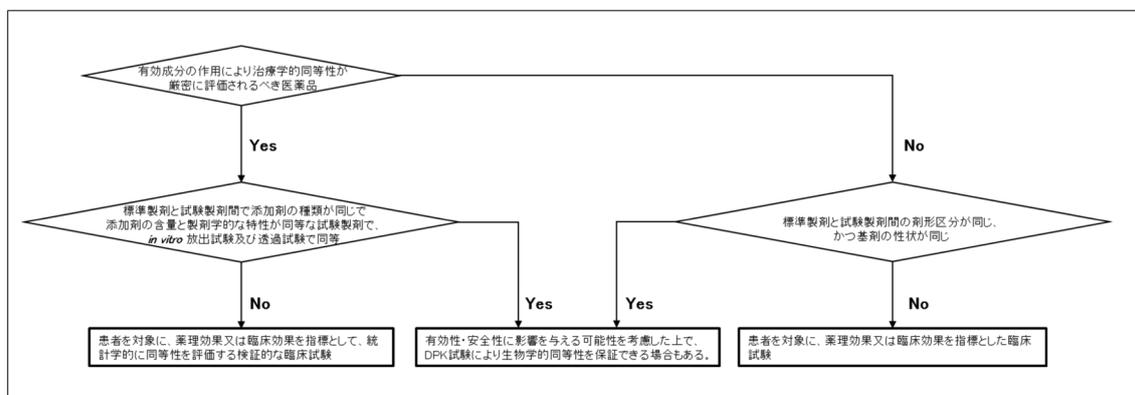


Fig. 34 局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) の後発医薬品の生物学的同等性試験試験実施に関する基本的な考え方について 参考資料²⁷⁾

疫抑制作用を有する薬剤、及び免疫調整剤が想定される。」としている。治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品という分類は、従来、ガイドラインでは存在しない分類で新たに生み出された表現である。何を指標に分類するのかが記載されていない。全身作用を期待する医薬品でも同様の表現はないが、局所皮膚適用製剤でこのように医薬品を分類して取り扱う理由を明らかにすべきである。また、「局所皮膚適用製剤GL」では、全身循環血中に移行した薬物の安全性の視点から、副作用の発現が懸念される薬物を同様に表現し、皮膚角層を取り除いたヒト被験者あるいは動物を対象に、投与後の循環血中薬物濃度を標準医薬品、試験医薬品間で比較し、安全性上の問題がないことを検討することとしている（薬物動態試験）。一方、「局所皮膚適用製剤の考え方」では関連した評価項目がない。臨床試験評価のみとなっている。

「局所皮膚適用製剤の考え方」Q5/A5「治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品であっても、標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro*放出試験及び透過試験で同等である場合には、DPK試験により生物学的同等性を保証できる場合もある。これは、有効成分の移行に影響を与えうる製剤学的な特性の差異を高度に抑制するとともに、*in vitro*での放出性・透過性評価およびDPK試験を実施することで、病態皮膚での薬物吸収や移行速度に製剤間の大きな差が生じるリスクも限定されると考えられるためである。」（「局所皮膚適用製剤の考え方」）としている。

「局所皮膚適用製剤GL」では、製剤処方の一部変更の水準を設定し、その水準内に製剤特性が保たれていることの確認に、放出試験、動物皮膚を用いた透過試験結果を評価に用いている。具体的には、放出試験によって、基剤中の拡散を変化させているほどの処方変更ではない事の確認のため、また、動物の皮膚を用いた透過試験は、基剤中から皮膚への薬物の移行、皮膚角層中の拡散を変えるほどの処方変更ではない事の確認のためとして用いている。あくまで、製剤処方の変更が、これらの試験を通して限定された範囲に留まっていることを確認する事を目的としている。標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エ

マルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、さらに、*in vitro*放出試験及び透過試験で同等である場合という、試験目的が明確にされず、2重3重に制限を課した状態で、DPK試験による評価を許容している。DPK試験の問題点は何か、その克服に、これらの制限が役に立つのか、深める必要である。

製剤処方変更の場合には、同一の企業内における変更前と変更後である事から処方変更の水準の把握は当然行っている。しかし、「局所皮膚適用製剤の考え方」では、「標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro*放出試験及び透過試験で同等である場合」と、異なる企業製剤と自社製品間での評価を求めている。しかも、添加剤の種類が同じで、添加剤の含量が同等であることを条件にしている。この条件は、点眼剤においても述べたが、製剤処方は非公開情報であり、非公開情報をもとに承認審査を行い、妥当かどうかを判断することは、事実上の「公開」の行為、即ち、違法行為となるのではと考えられる。この規定が実施されるためには、違法上の阻却が必須条件であると考ええる。また、他方、製剤処方の近似の開発の方向に向かい、わが国における独創的な製剤技術の発展、深化を妨げることになるのではないかと危惧を感じる。

まとめ

1980年に『医薬品の製造又は輸入の申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について（生物学的同等性試験に関する試験基準）』が発出された以来、ガイドラインの追加、ガイドラインの改定が積み重ねられ、現在に至っている。本稿では、まず、全身作用を期待する経口剤を対象として、ガイドラインを作り上げてきた考え方、作り上げられてきた骨格についての考え方、それらを支える知見を中心に紹介を行った。薬物濃度を評価対象とできる条件では、その評価項目を用いた同等性の評価は、十分条件となっており、更に、評価のための条件は、健康成人を対象に空腹時投与による評価によって、更に十分条件を強める方向で可能にしている。製剤試験として位置づけられる*in vitro*溶出試験を製剤特性の類似あるいは同等と評価する試験法として設定し、その試験結果と製剤処方変更幅から、総合的にヒト試

験免除を可能とする評価システムを構築した。

一方、局所作用を期待する医薬品製剤（点眼剤、吸入粉末剤）の同等性の評価が新たな課題として上ってきている。それらは、投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむけて薬物が移行する、あるいは、通過する部位での薬物濃度推移の測定ができず、薬物濃度を指標にした比較が行えないとされてきた。そのため、基本的には、薬力学的（PD）指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価が考えられてきた。また、治療対象となっている患者群をすべて対象に臨床試験を行う事は不可能であり、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価には、薬物濃度を指標とする場合に比べ、多くの制限を受け、時間と経費がかかる。そのため、同等性の評価は、他の代替評価法の確立が課題となっている。1つの限定された作用発現部位を通過した後に全身循環血中に到達した薬物濃度の検討、また、薬力学的（PD）指標の開発や評価などが今後の課題と考える。

「局所皮膚適用製剤GL」では、角層中薬物濃度を対象に同等性の評価が行われてきたが、新たに発出された「局所皮膚適用製剤の考え方」では、角層中薬物濃度を対象とした評価から、臨床試験などによる評価に変更された。薬力学的（PD）指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を中心とすれば、ジェネリック医薬品の製造承認ばかりでなく、製剤処方の変更、剤形追加などを行う事も困難となる。また、承認対象とする製剤特性を狭く設定する、先発医薬品の製剤処方と同じとする規定など、規制した評価系が提案されている。しかし、角層中薬物濃度を対象とする評価の信頼性は高いと推定された。今後、産学の経験、研究成果、英知を集め、角層中薬物濃度を指標とする評価、全身循環血中に到達した薬物濃度の検討、薬力学的（PD）指標の開発や評価などを加え、評価のためのシステムの再構築を進めることが望まれる。

薬力学的（PD）指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を中心とすれば、ジェネリック医薬品の製造承認ばかりでなく、製剤処方の変更、剤形追加などを行う事も困難とする。

付記

本総説は、日本ジェネリック医薬・バイオシミラー学会第18回学術大会（名古屋 2024.5.25）にお

いて、著者が行った教育講演の内容に加筆、訂正を加えたものである。ガイドライン、考え方などの作成に関わってきた者として、この機会に、改めて全体を見直した。その中で、考え違い、見落としもあった事にも気づき、敢えて、自省の念も込めて、問題点も指摘させていただいた。今後の進展に期待したい。

利益相反（COI）の開示

本論文の著者に開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Takahashi H, Ogata H, Kashiwada K, et al. Dosing Rate-Dependent Relationship between Propranolol Plasma Concentration and β -Blockade. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265: 681-9.
- 2) Ogata H, Zugarni S, Ejima A, et al. Bioavailability of two preparations of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983; 24: 791-6.
- 3) インタビューフォーム, チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」, チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」, 千寿製薬, 2024年4月改訂 [第6版].
- 4) Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al. Gastric Emptying of Tablets and Granules in Humans, Dogs, Pigs, and Stomach-Emptying-Controlled Rabbits. *J Pharm Sci*, 1992; 81: 1170-4.
- 5) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa K, et al. Bioavailability of nalidixic acid from uncoated tablets in humans. Part I: Correlation with the dissolution rates of the tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1984; 22: 175-83.
- 6) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 令和2年3月19日薬生薬審第0319第1号. 別紙1.
- 7) 令和2年3月19日薬生薬審第0319第1号 別紙3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン.
- 8) 濱浦健司. 生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて—医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論から—生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験における個々の課題(1) <https://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/index.html> (参照2024-12-23).
- 9) Kaniwa N, Ogata H, Aoyagi N, et al. Effect of food on the bioavailability of cyclandelate from commercial capsules. *Clin Pharmacol Ther*, 1991; 49: 641-7.
- 10) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Development and Evaluation of a New Peroral Test Agent GA-Test for Assessment of Gastric Acidity. *J Pharmacobiodyn*, 1984; 7: 656-64.
- 11) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1986; 24: 279-82.
- 12) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I.

- Effect of gastric acidity and correlation with in vitro dissolution rate. *Int J Pharm*, 1985; 23: 277-88.
- 13) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1986; 24: 279-82.
 - 14) 長井紀章. 点眼薬の製剤設計と薬物挙動. 日本白内障学会誌, 2021; 33: 32-6.
 - 15) ミケルナ配合点眼液第2部(モジュール2). CTDの概要(サマリー) 2.7.1生物薬剤学試験及び関連する分析法. 大塚製薬株式会社.
 - 16) Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, et al. Improving the Therapeutic Index of Topically Applied Ocular Drugs. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102: 551-3.
 - 17) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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について. 事務連絡平成30年11月29日.
 - 18) Hochhaus G, Horhota S, Hendeles L, et al. Pharmacokinetics of Orally Inhaled Drug Products. *AAPS J*, 2015; 17: 769-75.
 - 19) Thorsson L, Edsbäcker S, Conradson T-B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler. is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J*, 1994; 7: 1839-44.
 - 20) 門田和紀, 内山博雅, 戸塚裕一. 流体力学シミュレーションを活用した吸入剤適正使用・適正評価への貢献. 薬剤学, 2023; 83: 119-23.
 - 21) Daley-Yates PT, Parkins DA. Establishing bioequivalence for inhaled drugs; weighing the evidence. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011; 8: 1297-308.
 - 22) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課. 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. 事務連絡平成28年3月11日.
 - 23) 藤堂浩明. 皮膚を介する薬物および有効成分のデリバリー. 薬剤学, 2006; 66: 202-6.
 - 24) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号. 別紙4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.
 - 25) 平成22年11月1日薬食審査発1101第1号. 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.
 - 26) 矢島功, 花田和彦, 永井尚美ほか: 局所皮膚適用製剤を対象とした角層内薬物濃度推移を表現するモデルの検討および角層バリアの変化による生物学的同等性評価への影響の検討. 第44回臨床薬理学会, 2023.
 - 27) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 局所皮膚適用製剤(半固形製剤)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な考え方について. 事務連絡(令和4年10月4日).

〔一般論文〕

プレガバリンOD錠の先発医薬品および後発医薬品の製剤評価 Formulation Evaluation of Brand-name and Generic Pregabalin OD Tablets

秋山 滋男*^a, 恩田 樹奈^a, 宮本 悦子^b, 佐藤 弘人^c, 米田 正明^d, 石田 志朗^e, 堀 祐輔^a
Shigeo AKIYAMA*^a, Juna ONDA^a, Etsuko MIYAMOTO^b, Hiroto SATO^c, Masaaki YONEDA^d, Shiro ISHIDA^e, Yusuke HORI^a

^a東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター,
^b特定非営利活動法人健康環境教育の会 (NPO HEART),
^c東京薬科大学薬学部薬学基礎実習教育センター,
^d協和調剤薬局本局,
^e徳島文理大学香川薬学部製剤学講座

[Received May 23, 2024]
[Accepted July 12, 2024]

Summary: A total of 23 oral-disintegrating pregabalin tablet formulations (25 mg) are available as of April 2022. We identified the extrusion strength required for the press-through package (PTP) sheet and conducted formulation tests on the hardness and disintegration of tablet formulations to confirm the formulation information that pharmacists require when selecting 22 of these formulations. This included an evaluation of the push-through strength of the PTP sheets, as well as the hardness and disintegration under storage conditions of 25°C and 75% relative humidity. Finally, the formulation information published in the interview form (IF) was investigated. The results reveal differences in the push-through strength of the PTP sheets among the different formulations, emphasizing the effect of the packaging materials utilized in the sheets. Specifically, only four formulations disintegrated within 30 s of opening. Furthermore, 7-9 formulations demonstrated a >30% decrease in hardness and <2 kg during storage without packaging or in divided packages (28 days and 56 days, respectively), rendering them out of specification (the Japan Hospital Pharmaceutical Association). Only seven formulations adhered to the recommendations set by the Japanese Society of Hospital Pharmacists among the IFs analyzed, with results congruent with the recommendations for the two formulations evaluated. These results provide valuable information that will help pharmacists select formulations that facilitate easy push-through from PTP sheets and ensure good disintegration in the oral cavity. These data were not listed in the evaluated IFs, but they should be included as essential information.

Key words: pregabalin, oral disintegrating tablet, formulation testing information, patient usability

要旨: プレガバリンのOD錠25 mgは2022年4月現在、23製剤が販売されている。本研究では、薬剤師がこのうちの22製剤について選択する際に必要となる製剤情報を明らかにすることを目的に、PTP包装シートからの押し出し強度の測定、製剤の硬度や崩壊性に関する製剤試験を実施した。また、インタビューフォーム (IF) 記載の製剤情報を調査した。結果、PTP包装シートからの押し出し強度では製剤間に差が認められ、PTP包装シートの材質が一要因であると考えられた。崩壊試験では開封直後の4製剤のみが30秒以内に崩壊した。硬度試験 (25°C/75%RH) では、無包装あるいは分包での保存期間 (28日、56日) において、7~9製剤で30%以上の硬度低下かつ2 kg未満を示し、規格外と判定された (日本病院薬剤師会; 錠剤・カプセル剤の無包装状態の安定性試験について (答申))。IFでは7製剤において準拠した記載がなされていたが、今回の結果と判定が合致していたのは2製剤であった。以上、試験製剤においてPTP包装シートから押し出しやすく、口腔内で崩壊性の良い製剤を薬剤師が選択する際に有益な知見を得ることができた。このような試験データは調査したIFには記載がなかったことから、薬剤師が製剤を選択する際に必要となる情報としてIFへの掲載が望まれる。

キーワード: プレガバリン, 口腔内崩壊錠, 製剤試験情報, 患者使用性

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

疼痛治療剤であるプレガバリンはカプセル剤 (2010年6月)として上市され、次いで、患者の服薬アドヒアランス改善を目的にカプセル剤と同一の効能・効果、用法・用量の承認を受けた口腔内崩壊錠 (以下、OD錠; 2017年6月)の販売が開始された。このような経緯から、後発医薬品 (以下、後発)はOD錠が相次いで承認され、2022年4月現在、OD錠は25 mg (23製剤)、50 mg (5製剤)、75 mg (24製剤)、150 mg (23製剤)の4規格が市場に供給されている。本剤は、抗がん剤の副作用である手足のしびれ、麻痺など神経疼痛による末梢神経障害に使用されており¹⁻³⁾、手指に障害のある患者に投薬される場合が考えられる。製剤の品質保持のためにはPTP (Press Through Package) 包装シートで交付することが望ましいが、患者の服薬アドヒアランスを改善する目的のために、薬剤師は服薬状況を考慮し1回量包装 (一包化)により調剤し、投薬している^{4,5)}。分包による投薬は製剤の硬度の低下、錠剤の欠けや破損 (ひび、割れ、欠け)などを認めるほか、医薬品の溶出性に影響を及ぼし、製剤の安定性が保持されず、品質の低下を生じることが明らかにされている^{6,7)}。また、OD錠を分包した場合はフィルムコーティング錠やカプセル剤など他の剤形に比べて、高温・高湿などの保管条件により、硬度の低下や崩壊時間の短縮などが報告されている^{8,9)}。しかし、手指に障害のある患者が、自らPTP包装シートから医薬品を取り出すには、押し出し力が問題となる。したがって、多くの後発が上市されているプレガバリンOD錠では、先発医薬品 (以下、先発)から後発や後発間での製剤の切り替えを含め、薬剤師の対応が求められる。

本研究では、市販のプレガバリンOD錠から、薬剤師が選択する際に必要となる包装も含めた製剤学的特性の情報を明らかにするために、まず、ヒト指をモデルとした治具を用いPTP包装シートからの押し出し強度を測定し、比較検討した。そして、1回量包装またはPTP包装シートによる交付後、自宅において保管 (無包装)した場合などを想定し、硬度や崩壊性など製剤試験を実施した。同時に、各製剤のインタビューフォーム (以下、IF)に記載されている製剤に関連する情報について調査した。以上の結果をもとに、患者への投薬から服薬までを想定し、薬剤師が個々のプレガバリンOD錠を選択する際の参考となりうる情報について検討・評価した。

1. 処方状況の調査

協和調剤薬局本局の来局患者を対象に2022年7月1日~2022年8月31日までの2ヶ月間にプレガバリンOD錠の処方された患者数、性別、年齢および錠剤の規格、調剤方法とその件数、投与 (処方)日数について調査を行った。本試験は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成26年)」を遵守して実施し、東京薬科大学研究倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 人医-2022-012)。

2. 試験製剤の選定

2022年8月1日現在、PMDAのホームページ (以下、HP)「医療用医薬品 情報検索」サイトの一般名・販売名 (医薬品の名称)に「プレガバリンOD錠」として検出される医薬品を試験製剤の対象とした。対象とした試験製剤において、医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック; o_Pregabalin_Cap-tab_01.pdf (nihs.go.jp))のプレガバリン (https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/h/o_Pregabalin_Cap-tab_01.pdf)の情報 (p7; 注釈)の承認時における他社との共同開発の情報およびIFのAUCの数値が同一である製剤は、販売会社が異なるが同一の製剤であると判断した。なお、試験には購入可能であった市販品を用いた。

3. 試験製剤の押し出し強度の測定

PTP包装シートからの押し出し強度を、電動スタンド (MX2-500N-L)とデジタルフォースゲージ (ZTS100N, 株式会社イマダ, 豊橋)を用い、押し出し強度として測定した。なお、デジタルフォースゲージには、PTP包装シートを爪で押すことを

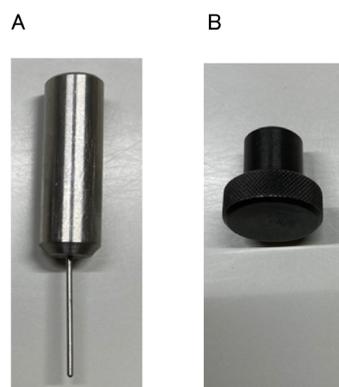


Fig. 1 押し出し治具の種類
A: 爪状の治具 TP-20. B: 指状の治具 A-2.

想定した治具（爪状；TP-20，2 mm）と指（親指）で押し出すことを想定した治具（指状；A-2，直径13.3 mm）の2種類を使用した（Fig. 1）。PTP包装シートを1錠毎にカットし治具に固定した後，一般健常人のPTP包装シートの開封速度に近い50 mm/minで降下させ¹⁰⁾，シートのアルミフィルムが破れた時の荷重の最大値を押し出し強度（ニュートン；N）として記録した⁶⁾。

4. 製剤の物性の測定

試験製剤の質量および硬度の変化を測定した。また，肉眼的にひび，割れ，欠けなどの外観変化を観察するとともに物理的強度の評価として摩損度試験，崩壊試験を実施し，物性の変化を検討した。

外観の観察，質量，硬度変化は，PTP包装シートからの取り出し直後（0日目）および25°C/RH75%での定温恒温器内（HFX420N，FX430N，楠本化成，東京）遮光，無包装・分包の条件下，投与（処方）日数を参考に28日目（1ヶ月），56日目（2ヶ月）において測定した。質量は（WPE204，メトラートレド社，東京）を用いて測定し，初期質量（0日目）に対する28日目，56日目の質量比を変化率（%）として算出した。硬度の測定はPTPからの錠剤の押し出し強度の測定で使用した電動スタンドにデジタルフォースゲージをセットし行った。また，錠剤の硬度は，錠剤を縦にしてデジタルフォースゲージで圧をかけて崩壊した時点の力（kg）とした。なお，硬度変化の評価については平成11年8月20日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」日本病院薬剤師会（以下，答申）に準拠した¹¹⁾。

摩損度試験は第十八改正日本薬局方の錠剤の摩損度試験法¹²⁾に準じてPTP包装シートから取り出した直後（0日目）の錠剤について測定した（摩損度試験器：内径27 cm：萱垣医理工業，東京）。

崩壊試験は，口腔内崩壊錠試験器OD-mate（樋口商会，東京）を使用した¹³⁾。PTP包装シートからの取り出し直後の0日目，25°C/RH75%遮光，無包装条件下28日目，56日目の製剤について試験を実施

した。底部がメッシュ状である測定部内部中央に錠剤を置き，荷重器具を錠剤上面に配置した。次に37°Cの精製水10 mLをスターラー約1000 rpmの速度で攪拌しているビーカーに錠剤を浸漬してから，錠剤が崩壊して荷重器具が落下するまでの時間を崩壊時間とした。

5. IFにおける医薬品製剤情報の調査

各試験製剤のIF（2022年10月）を対象にPTP包装シート包装の材質，錠剤の形状（厚み），無包装および分包における安定性試験の記載状況などについて調査した。

6. PTP包装シートの構造の測定

PTP包装シートの間口，天面，ポケット高さの測定は測定投影機（PJ-H30，二次元データ処理装置QM-Data200，ミットヨ，川崎）を使用した。

7. 統計的解析

測定値は，平均±標準偏差で示した。なお，統計解析は先発をcontrolとし，同一治具での製剤同士の比較はDunnnett's test，同一製剤における治具の比較はStudent's *t*-testを用いて解析し，有意水準は0.05とした。また，2種類の治具間の比較，PTPの構造と押し出し強度，錠剤の硬度と崩壊時間の関連性はSpearmanの相関係数を用いて解析した。統計解析ソフトはJMP®Pro15.10（SAS Institute Japan株式会社，東京）を用いた。

結 果

1. 処方状況の解析

プレガバリンOD錠の処方状況の調査結果をTable 1に示す。25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mgはそれぞれ84名，0名，74名，9名であった。最も処方頻度が高かった規格25 mgでは粉碎3名，PTP包装シート20名，分包は61名であり，処方状況を参考にし，規格25 mgのOD錠の市販品の先発と後発21製剤の計22製剤を試験製剤として選択した（Table 2）。な

Table 1 プレガバリンOD錠の2ヶ月間の処方状況

OD錠規格	患者数（性別）	年齢（平均値）	投与日数（平均値）	調剤方法：調剤件数（投与日数）		
25 mg	84（男：38 女：46）	48-97（75.8）	1-98（45.9）	粉碎：3（14）	PTP包装シート：20（28-98）	分包：61（1-91）
75 mg	74（男：42 女：32）	39-90（70.9）	6-90（47.3）		PTP包装シート：54（6-90）	分包：20（14-84）
150 mg	9（男：6 女：3）	39-87（69.7）	28-98（56.0）		PTP包装シート：6（28-70）	分包：3（56-98）

調査期間：2022年7月1日～2022年8月31日

Table 2 プレガバリンOD錠25 mgの試験対象製剤

製造販売会社	製品名 「会社名・屋号等」	製剤 番号	Lot.No
ヴィアトリス製薬株式会社	リリカ	No. 1 ^{a)}	GC3370
ファイザー UPI 合同会社	「ファイザー」	No. 2 ^{a)}	FW8487
日本ジェネリック株式会社	「JG」	No. 3	N811NW0
共和薬品工業株式会社	「アメル」	No. 4	2203
沢井製薬株式会社	「サワイ」	No. 5	422302
武田テバファーマ株式会社	「武田テバ」	No. 6	FL0807
東和薬品株式会社	「トーワ」	No. 7	A0080
日医工株式会社	「日医工」	No. 8	FA0100
金星薬品工業株式会社	「ZE」	No. 9 ^{b)}	104H
ニプロ株式会社	「ニプロ」	No. 10 ^{b)}	22H031
ダイト株式会社	「科研」	No. 11 ^{c)}	2950121
サンド株式会社	「サンド」	No. 12 ^{c)}	L0009
共創未来ファーマ株式会社	「KMP」	No. 13 ^{d)}	CY37B
大原薬品工業株式会社	「オーハラ」	No. 14 ^{d)}	CB38
キョーリンリメディオ株式会社	「杏林」	No. 15 ^{d)}	A010
辰巳化学株式会社	「TCK」	No. 16 ^{e)}	GHYA
株式会社陽進堂	「YD」	No. 17 ^{e)}	Y22F01
三笠製薬株式会社	「三笠」	No. 18 ^{e)}	10701
第一三共エスファ株式会社	「DSEP」	No. 19 ^{f)}	S4A0025
日新製薬株式会社	「明治」	No. 20 ^{f)}	00011A
日本ケミファ株式会社	「ケミファ」	No. 21 ^{f)}	800
日本薬品工業株式会社	「NPI」	No. 22 ^{f)}	0W001

^{a)} 先発医薬品とオースライズド・ジェネリック、^{b)-f)} 製造会社が同じ

お、ブルーブックにおける他社との共同開発の情報およびIFのAUCによる数値から、OD錠25 mgはオースライズド・ジェネリック (AG) No. 2を含む12製剤が市販されていた。

2. PTP包装シートからの押し出し強度

試験製剤の2種類の治具におけるPTP包装シートからの押し出し強度の測定結果をTable 3に示す。すべての試験製剤において、指状の治具を使用した場合の押し出し強度は爪状の治具に比べて有意に大きな値を示した ($p < 0.05$)。爪状の治具を用いた押し出し強度では、No. 1と比較した場合、No. 4が大きく、No. 6が小さかった ($p < 0.05$)。指状の治具では、No. 1 (先発) と比較してNo. 2 (AG) およびNo. 3以外の製剤は有意に押し出し強度が小さく、中でもNo. 10は 37.0 ± 2.1 (N) と小さい値を示した ($p < 0.05$) (Table 3)。なお、両者の治具による押し出し強度間には相関性は認められなかった (Spearmanの相関係数; $r = 0.13$)。また、いずれの治具を用いた場合でもすべての試験製剤において破損は認められなかった。PTP包装シートから取り出した直後における摩

損度試験では、No. 1は他の試験製剤と比べて大きい値を示したが、すべて1.0%以内であり、物理的強度に対する差は認められなかった (Table 3)。

3. 試験製剤のPTPの材質およびその構造と押し出し強度の関連性

添付文書に記載された各試験製剤の錠剤の外形において、側面の最も厚い製剤はNo. 13~No. 15の3.4 mm、最も薄い製剤はNo. 4の2.6 mmであり、最大0.8 mmの差があった (1.3倍)。また、PTP包装シートの材質は、No. 2, No. 3, No. 12がポリ塩化ビニル (PVC: poly vinyl chloride) / ポリ塩化ビニリデン (PVDC: polyvinylidene chloride)、No. 4, No. 7, No. 9, No. 10がポリプロピレン (PP: polypropylene)、No. 11がPVC/PVDC//ポリエチレン (PE: polyethylene)、それ以外の製剤の包装シートはPVCであった (Table 3)。PTP包装シートの構造 (間口、天面、ポケット高さ) についてTable 3に示す。2種の治具を用いた押し出し強度とPTP包装シート構造には相関性はなかった (Spearmanの相関係数; 間口 (爪状; $r = 0.16$, 指状; $r = -0.04$), 天面 (爪状; $r = -0.01$, 指状; $r = -0.26$), 高さ (爪状; $r = 0.03$, 指状; $r = 0.26$))。

4. 無包装・分包状態の保存下における外観変化

PTP包装シートから試験製剤を取り出した後、無包装、分包で25°C/RH75%条件下において28日目、56日目のいずれの保存期間においても、すべての試験製剤において目視によるひび、割れ、欠け、膨潤などの外観上の変化は認められなかった。

5. 無包装・分包状態の保存下における質量および硬度変化

試験製剤の質量の増加が10%を超えていた製剤は、無包装のNo. 10の56日目 (110.33 ± 3.81) のみであった (Table 4)。

PTP包装シートから取り出した直後 (0日目) の硬度 (kg) と28日、56日の保存期間における硬度の変化率 (%) をTable 5に示す。30%以上の硬度低下かつ2 kg未満の規格外¹¹⁾の製剤は、無包装の28日目の保存期間では9製剤 (No. 2, No. 3, No. 8, No. 11~No. 15, No. 22)、56日の保存期間については7製剤 (No. 2, No. 3, No. 11~No. 15) であった。また、分包28日目の保存期間では無包装のNo. 8を除いた8製剤、56

Table 3 プレガバリンOD錠25 mgのPTPからの押し出し強度と摩損度およびPTP包装シートの構造と材質

製剤番号	押し出し強度, N (n=6)		摩損度試験		PTP包装シートの構造 ^{g)}				錠剤の厚み ^{b)} ・材質 ^{h)}	
	爪状の治具 TP-20 Mean±SD	指状の治具 A-2 Mean±SD	摩損度 (%)	錠剤 (数)	間口 ^{g)} (mm)	天面 ^{g)} (mm)	ポケット 高さ ^{g)} (mm)	アルミ フィルム厚み ^{g)} (mm)	錠剤の 厚み ^{h)} (mm)	材質 ^{h)}
No. 1 ^{a)}	15.1±0.9	81.8±5.4	0.56	81	9.13	7.85	3.54	0.27	3.0	PVC
No. 2 ^{a)}	15.5±1.5	78.6±5.8	0.21	82	9.22	7.69	3.60	0.27	3.0	PVC/PVDC
No. 3	16.4±1.5	80.5±2.1	0.15	81	8.80	6.47	3.52	0.30	3.0	PVC/PVDC
No. 4	21.0±2.6*	49.5±1.8*	0.10	93	9.16	7.55	3.17	0.35	2.6	PP
No. 5	14.3±1.9	63.2±2.1*	0.13	72	8.84	6.69	4.28	0.29	3.2	PVDC
No. 6	11.8±0.7*	59.7±4.7*	0.26	72	9.23	7.51	3.30	0.24	2.9	PVC
No. 7	13.1±1.9	42.6±9.1*	0.32	81	7.71	6.13	3.21	0.29	2.9	PP
No. 8	15.2±1.3	62.3±1.0*	0.26	81	9.25	7.53	3.24	0.28	2.8	PVC
No. 9 ^{b)}	14.5±1.4	41.6±1.6*	0.04	73	9.12	7.42	3.57	0.28	3.2	PP
No. 10 ^{b)}	15.6±1.5	37.0±2.1*	0.04	73	8.86	7.66	3.67	0.29	3.2	PP
No. 11 ^{c)}	15.4±1.2	65.7±3.0*	0.24	81	8.61	6.43	3.30	0.28	3.1	PVC/PVDC/PE
No. 12 ^{c)}	14.9±0.9	64.9±1.7*	0.16	81	8.53	6.51	3.27	0.29	3.1	PVC/PVDC
No. 13 ^{d)}	16.2±0.5	68.9±3.5*	0.10	65	9.24	7.25	4.03	0.28	3.4	PVC
No. 14 ^{d)}	16.0±0.8	68.4±3.5*	0.11	65	9.29	7.35	4.04	0.28	3.4	PVC
No. 15 ^{d)}	15.3±1.5	71.3±2.4*	0.09	65	9.25	7.38	4.03	0.29	3.4	PVC
No. 16 ^{e)}	15.5±1.4	70.5±3.9*	0.26	86	7.91	6.23	3.42	0.31	2.9	PVC
No. 17 ^{e)}	15.5±1.9	68.7±2.9*	0.12	81	7.89	6.02	3.41	0.31	2.9	PVC
No. 18 ^{e)}	16.5±1.3	68.7±5.6*	0.22	87	7.90	6.07	3.41	0.31	2.9	PVC
No. 19 ^{f)}	13.8±2.4	53.5±4.3*	0.06	81	9.18	7.74	3.53	0.28	3.0	PVC
No. 20 ^{f)}	16.1±1.6	58.4±6.0*	0.21	81	9.28	7.81	3.49	0.28	3.0	PVC
No. 21 ^{f)}	14.9±1.5	53.8±3.6*	0.05	81	9.20	7.72	3.51	0.28	3.0	PVC
No. 22 ^{f)}	16.5±1.7	57.1±5.6*	0.05	81	9.25	7.82	3.43	0.27	3.0	PVC

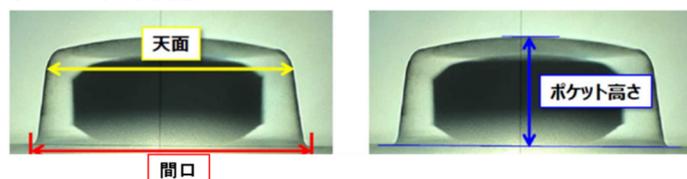
a) 先発医薬品とオースライズド・ジェネリック, b)-f) 製造会社が同じ

g) 測定投影機を使用し測定

h) インタビューフォームより引用

PVC: ポリ塩化ビニール, PVDC: ポリ塩化ビニリデン, PE: ポリエチレン, PP: ポリプロピレン.

*P<0.05 vs No. 1. Dunnett's test



日目の保存期間では無包装の7製剤に加えて2製剤 (No. 20, No. 22) の計9製剤が規格外と判定された。

6. 無包装状態の保存条件下における崩壊時間への影響

PTP包装シートから製剤を取り出した直後, 25°C/RH75%の無包装条件下で28日目および56日目の保存期間における崩壊時間をFig. 2に示す。取り出した直後(0日目)にもかかわらず, No. 4では, 15.7秒~1091秒と崩壊時間に大きな差が認められた(変動係数125%)。その他, 7製剤 (No. 9, No. 10, No. 12, No. 13, No. 15, No. 20, No. 21) に大きな変動を認めた(変動係数25%以上)。崩壊時間の平均(±標準

偏差)は, No. 1が69.4±7.4(秒), No. 2は32.3±14.9(秒)と異なっていた。No. 8の崩壊時間が最も短く13.3±0.8(秒), 崩壊時間はNo. 4が最も長く357.3±441.3(秒)と約4分を要した。両者を除いた試験製剤の平均崩壊時間は46.4秒であった。崩壊時間が最も短かったNo. 8を含めNo. 3, No. 5, No. 6の4製剤の平均崩壊時間は30秒以内と速やかであった。25°C/RH75%の条件において, 28日, 56日と保存期間の経過とともに崩壊時間は短縮する傾向を示し, No. 8ではそれぞれ8.7±1.0秒および7.8±1.2秒, No. 4ではそれぞれ41.4±75.0秒および10.4±7.5秒であった。最大, 最小値を除く平均の崩壊時間は, 保存期間28日では31.7秒, 56日では25.7秒と短縮した。一方,

Table 4 プレガバリンOD錠25 mgの無包装および分包装を保存した日数における質量変化(%)

製剤番号	無包装 (n=6)		分包装 (n=6)	
	保存28日目 Mean±SD	56日目 Mean±SD	保存28日目 Mean±SD	56日目 Mean±SD
No. 1 ^{a)}	102.08±0.12	101.66±0.10	102.10±0.13	102.15±0.22
No. 2 ^{a)}	102.02±0.09	101.64±0.08	101.94±0.57	102.44±0.24
No. 3	100.93±0.65	99.88±2.47	99.13±4.57	101.03±0.59
No. 4	103.30±5.27	100.66±0.44	100.69±0.15	100.88±0.42
No. 5	100.84±0.40	100.61±0.17	100.93±0.14	101.04±0.28
No. 6	100.70±0.08	100.44±0.14	100.61±0.09	102.74±4.47
No. 7	102.37±0.22	101.90±0.41	102.30±0.63	102.75±0.48
No. 8	101.29±0.11	101.24±0.11	101.32±0.09	101.38±0.41
No. 9 ^{b)}	101.79±0.06	101.83±0.05	101.93±0.47	101.97±0.15
No. 10 ^{b)}	101.62±0.14	110.33±3.81	101.77±1.26	103.85±3.48
No. 11 ^{c)}	101.08±0.12	100.96±0.27	101.17±0.28	101.43±0.30
No. 12 ^{c)}	100.99±0.13	100.75±0.15	101.02±0.13	103.81±5.82
No. 13 ^{d)}	101.08±0.62	101.14±0.07	101.13±0.13	101.67±0.09
No. 14 ^{d)}	100.79±0.14	100.87±0.17	100.94±0.41	101.17±0.15
No. 15 ^{d)}	101.14±0.08	101.61±0.13	101.10±0.40	101.71±0.24
No. 16 ^{e)}	100.67±0.11	100.31±0.68	100.73±0.17	100.50±0.71
No. 17 ^{e)}	100.73±0.11	100.55±0.22	100.85±0.10	103.27±5.03
No. 18 ^{e)}	100.69±0.14	100.51±0.09	100.18±1.56	101.80±1.65
No. 19 ^{f)}	101.70±0.09	101.28±0.31	101.80±0.07	101.91±0.19
No. 20 ^{f)}	101.43±0.06	101.35±0.23	101.60±0.23	101.73±0.25
No. 21 ^{f)}	101.63±0.04	101.62±0.10	101.90±0.09	101.82±0.43
No. 22 ^{f)}	103.67±4.65	101.85±0.36	96.32±5.44	100.37±3.25

a) 先発医薬品とオンスライズド・ジェネリック、b)-f) 製造会社が同じ
質量変化(%): 保存した錠剤質量/PTPから取り出した直後(0日目)
の錠剤質量×100

取り出した直後(0日目)と比較し、崩壊時間が延長した製剤は、28日目と56日目のそれぞれ5製剤 (No. 8, No. 11, No. 14, No. 15, No. 19)、2製剤 (No. 15, No. 19)であった。なお、無包装条件下での錠剤の硬度と崩壊時間については、28日目、56日目で負の相関が認められた (Spearmanの相関係数; 0日目: $r=0.14$, 28日目: $r=-0.26^*$, 56日目: $r=-0.24^*$, *: $P<0.05$)。

7. IFにおける試験製剤の安定性に関する記載状況

各試験製剤のIFに記載されている製剤の安定性に関する記載状況をTable 6に示す。16製剤には25°C/RH75%における無包装の保存条件下での試験結果の記載があり、そのうち、7製剤は「錠剤・カプセル剤の無包装状態の安定性試験について(答申)」に準拠していた¹¹⁾。これら7製剤のうち2ヶ月(56日目相当)の試験結果が記載されていたのは2製剤 (No. 1, No. 2)のみで、いずれも本試験の結果と合

致していた。一方、3製剤 (No. 11, No. 17, No. 18)は硬度の記載はなく、3製剤 (No. 20, No. 21, No. 22)は試験条件が30°C/RH75%であった。以上のように、IFでの各種条件下安定性試験に関する試験の記載が、すべての製剤において、同一の条件での試験結果の記載ではなく、硬度のみ記載された製剤や「規格内」と記載があるものの判定基準の記載がない製剤も認められた。

考 察

PTP包装シートから錠剤を取り出す際に問題となる押し出し強度の測定において、患者の手指のモデルとして爪状と指状の2種類の治具を用いて評価した。その結果、指状の治具の方が爪状の治具に比べて有意に押し出し強度が大きく、強い押し出し力が必要であり (Table 3)、この結果は、山谷らの報告と同様であった¹⁰⁾。押し出し強度において、親指による場合には平均41.1 Nであることが報告されている¹⁴⁾。本試験結果から、爪状の治具を用いた場合には、すべての製剤において押し出し強度は41.1 N以下であり、試験製剤のPTP包装シートから錠剤を押し出す場合には、爪で押し出す方が取り出しやすいことが示唆された。しかし、今回の試験では製剤の破損は認めなかったが、錠剤によっては破損や欠けなどが生じる可能性があるため¹⁵⁾、爪による押し出しについては薬剤を考慮する必要がある。一方、指状の治具を用いた場合であっても4製剤 (No. 4, No. 7, No. 9, No. 10)の押し出し強度が50 N以下であり、試験製剤のなかでは比較的押し出しやすい製剤であると考えられた。この理由として、PTP包装シートの材質が薬剤の押し出しやすさに影響を及ぼすと考えられた¹⁶⁾。

本試験製剤の物理的強度の目安として実施した摩損度試験では、すべての試験製剤は第十八改正日本薬局方の「錠剤の摩損度試験法」¹²⁾の1.0%以下に適合していた (Table 3)。質量試験では25°C/RH75%の56日目の保存条件下、無包装の1製剤のみが10%以上の質量増加を示した。今回は分包装の種類については検討しなかったが、多くの試験製剤において質量は増加傾向にあった。要因として吸湿によることが示唆され、一回量包装による交付ならびに患者の保存状況により、製剤の品質低下が懸念された。硬度試験の結果から、25°C/RH75%における無包装28日目が9製剤、56日目では7製剤、分包装28日目では8

Table 5 プレガバリンOD錠25 mgを無包装または分包して保存した日数での錠剤硬度 (kg) とその低下率 (%)

製剤番号	錠剤硬度 (n=6)	無包装 (n=6)		分包品 (n=6)	
	保存0日目 Mean ± SD	28日目 Mean ± SD (低下率)	56日目 Mean ± SD (低下率)	28日目 Mean ± SD (低下率)	56日目 Mean ± SD (低下率)
No. 1 ^{a)}	3.62 ± 0.23	2.17 ± 0.27 (40.0)	2.45 ± 0.17 (32.2)	2.41 ± 0.07 (33.4)	2.14 ± 0.27 (41.0)
No. 2 ^{a)}	2.91 ± 0.32	1.85 ± 0.15 (36.4)	1.94 ± 0.33 (33.4)	1.68 ± 0.28 (42.3)	1.70 ± 0.35 (41.7)
No. 3	2.85 ± 0.18	1.40 ± 0.05 (50.7)	1.49 ± 0.10 (47.8)	1.31 ± 0.09 (54.2)	1.25 ± 0.05 (56.1)
No. 4	3.53 ± 0.21	2.17 ± 0.21 (38.5)	2.36 ± 0.19 (33.0)	2.33 ± 0.18 (33.8)	2.06 ± 0.19 (41.7)
No. 5	5.89 ± 0.31	4.24 ± 0.42 (27.9)	4.73 ± 0.40 (19.7)	3.79 ± 0.33 (35.6)	3.46 ± 0.36 (41.3)
No. 6	4.21 ± 0.57	3.03 ± 0.53 (27.9)	2.63 ± 0.23 (37.5)	3.20 ± 0.54 (24.0)	2.38 ± 0.73 (43.5)
No. 7	3.35 ± 0.23	2.70 ± 0.38 (19.5)	2.48 ± 0.21 (25.9)	2.60 ± 0.18 (22.5)	2.59 ± 0.04 (22.7)
No. 8	3.45 ± 0.25	1.95 ± 0.23 (43.5)	2.04 ± 0.36 (40.9)	2.07 ± 0.25 (39.9)	2.03 ± 0.25 (41.2)
No. 9 ^{b)}	5.06 ± 0.23	4.83 ± 0.23 (4.7)	4.89 ± 0.25 (3.5)	4.86 ± 0.17 (4.1)	4.29 ± 0.34 (15.2)
No. 10 ^{b)}	4.78 ± 0.33	4.17 ± 0.18 (12.8)	4.50 ± 0.16 (6.0)	4.35 ± 0.40 (8.9)	4.44 ± 0.39 (7.2)
No. 11 ^{c)}	2.60 ± 0.13	0.74 ± 0.05 (71.7)	0.75 ± 0.06 (71.1)	0.85 ± 0.12 (67.3)	0.71 ± 0.07 (72.6)
No. 12 ^{c)}	2.75 ± 0.15	0.88 ± 0.05 (68.6)	0.91 ± 0.10 (66.8)	0.89 ± 0.10 (67.5)	0.82 ± 0.03 (70.2)
No. 13 ^{d)}	2.37 ± 0.30	1.21 ± 0.07 (49.0)	0.98 ± 0.11 (58.8)	1.26 ± 0.08 (46.7)	1.03 ± 0.09 (56.6)
No. 14 ^{d)}	2.38 ± 0.14	1.41 ± 0.23 (40.7)	1.60 ± 0.17 (32.8)	1.29 ± 0.10 (45.9)	1.22 ± 0.21 (49.0)
No. 15 ^{d)}	2.95 ± 0.12	1.55 ± 0.04 (47.6)	1.59 ± 0.21 (46.2)	1.53 ± 0.13 (48.3)	1.28 ± 0.13 (56.8)
No. 16 ^{e)}	3.52 ± 0.44	2.33 ± 0.43 (33.7)	2.74 ± 0.21 (22.0)	3.29 ± 0.26 (6.4)	2.15 ± 0.34 (38.8)
No. 17 ^{e)}	4.49 ± 0.53	4.25 ± 0.27 (5.2)	4.83 ± 0.14 (-7.7)	4.12 ± 0.20 (8.1)	3.65 ± 0.27 (18.5)
No. 18 ^{e)}	3.20 ± 0.33	3.29 ± 0.57 (-2.8)	3.15 ± 0.40 (1.5)	2.69 ± 0.22 (15.8)	2.40 ± 0.43 (24.9)
No. 19 ^{f)}	6.06 ± 0.30	2.06 ± 0.10 (66.0)	2.74 ± 0.16 (54.8)	2.14 ± 0.08 (64.7)	2.16 ± 0.20 (64.3)
No. 20 ^{f)}	4.84 ± 0.57	2.36 ± 0.10 (51.3)	2.55 ± 0.10 (47.3)	2.57 ± 0.33 (46.9)	1.94 ± 0.18 (60.0)
No. 21 ^{f)}	5.73 ± 0.14	2.49 ± 0.04 (56.5)	2.95 ± 0.31 (48.6)	2.26 ± 0.17 (60.6)	2.25 ± 0.30 (60.8)
No. 22 ^{f)}	5.24 ± 0.23	1.64 ± 0.11 (68.8)	2.25 ± 0.24 (57.2)	1.64 ± 0.11 (68.7)	1.55 ± 0.16 (70.5)

a) 先発医薬品とオーソライズド・ジェネリック, b)-f) 製造会社が同じ
 保存0日目: PTP包装から錠剤を取り出した直後
 低下率(%): 保存0日目に対する各保存日数での硬度低下率
 数値下線: 硬度2 kg未滿 硬度低下率30%以上
 数値太字: 硬度2 kg未滿かつ硬度低下率30%以上

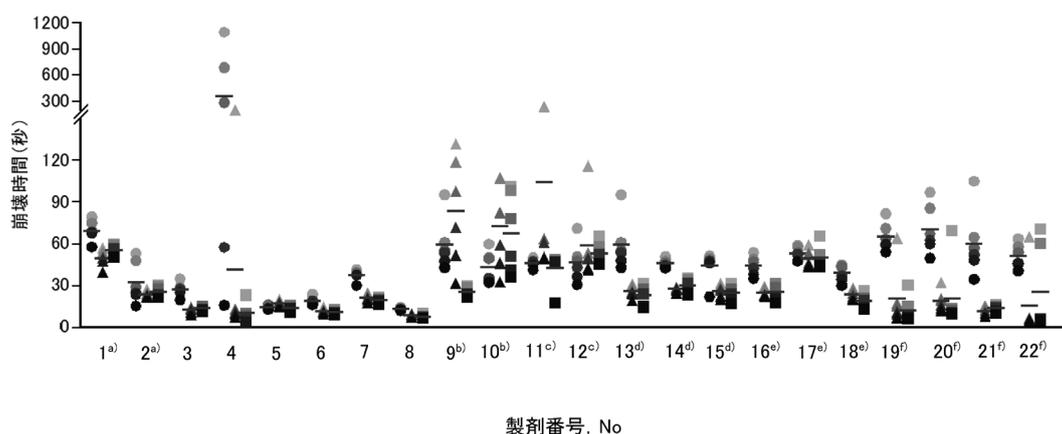


Fig. 2 プレガバリンOD錠25 mgの無包装での保存期間における崩壊時間

保存は、25°C/RH75%、遮光下にて保存。崩壊試験器は、OD-mateを使用。
 a) 先発品とオーソライズド・ジェネリック, b)-f) 製造会社は同じ
 ●● 0日目目 ▲▲ 28日目目 ■■ 56日目目の個々の実験値を示している。
 - 平均値 (n=6)

製剤, 56日目では9製剤が規格に適合せず, 硬度低下が認められた。したがって, 無包装の場合には患者へ投与後の保存方法の指導が必要であるほか, 服

薬アドヒアランスへの配慮から行われている1回量包装による投薬では, 服薬指導時に吸湿性を考慮した保存方法の情報提供を行うとともに, 処方日数の

Table 6 プレガバリンOD錠25 mgのインタビューフォームにおける製剤の安定性に関する情報と本試験による評価

製剤番号	インタビューフォームにおける製剤の安定性情報					本試験の評価
	温度, 湿度	保存形態	試験期間	評価	56日目	
No. 1 ^{a)}	25°C, 75%	遮光	開栓	2ヶ月	1.8 kg 変化有り (規格外) ^{g)}	規格内
No. 2 ^{a)}	25°C, 75%	遮光	開栓	2ヶ月	変化有り (規格外) ^{g)}	規格外
No. 3	25°C, 75%	遮光	開放	3ヶ月	変化有り (規格外) ^{g)}	規格外
No. 4	25°C, 75%	遮光	開放	90日	19.4 N 硬度低下 (判定記載なし)	規格内
No. 5	25°C, 75%	遮光	開放	3ヶ月	変化なし ^{g)}	規格内
No. 6	25°C, 75%	遮光	開放	3ヶ月	17 N (判定記載なし)	規格内
No. 7	25°C, 75%			3ヶ月	問題なし ^{g)}	規格内
No. 8	25°C, 75%	遮光	開放	2ヶ月	13~22 N (判定記載なし)	規格内
No. 9 ^{b)}	25°C, 75%	遮光	開放	3ヶ月	規格内 (判定記載なし)	規格内
No. 10 ^{b)}	25°C, 75%	遮光	開放	3ヶ月	変化無し ^{g)}	規格内
No. 11 ^{c)}				試験データなし		規格外
No. 12 ^{c)}	25°C, 75%	遮光	開放	2ヶ月	7N (判定記載なし)	規格外
No. 13 ^{d)}	25°C, 75%	褐色ガラス瓶	開放	6ヶ月	硬度: やや変化あり (判定記載なし)	規格外
No. 14 ^{d)}	25°C, 75%	遮光	開放	6ヶ月	硬度低下 (規格内) (判定記載なし)	規格外
No. 15 ^{d)}	25°C, 75%	褐色ガラス瓶	開放	6ヶ月	変化あり (規格内) ^{g)}	規格外
No. 16 ^{e)}	25°C, 75%	遮光	開放	2ヶ月	3 kg (判定記載なし)	規格内
No. 17 ^{e)}				試験データなし		規格内
No. 18 ^{e)}				試験データなし		規格内
No. 19 ^{f)}	25°C, 75%	褐色ガラス瓶	開栓	2ヶ月	硬度低下 (判定記載なし)	規格内
No. 20 ^{f)}	30°C, 75%	遮光	開栓	2ヶ月	19 N (判定記載なし)	規格外
No. 21 ^{f)}	30°C, 75%	褐色ガラス瓶	開栓	3ヶ月	硬度低下 (規格外) (判定記載なし)	規格内
No. 22 ^{f)}	30°C, 75%	褐色ガラス瓶	開栓	3ヶ月	硬度低下 (判定記載なし)	規格内

a) 先発医薬品とオースライズド・ジェネリック, b)-f) 製造会社が同じ
g) 評価基準は, (社)日本病院薬剤師会による答申に従った

検討の必要性も示唆された。

プレガバリンOD錠は, 服薬アドヒアランスの向上を目的に開発された製剤である。OD錠は内服に水を必要としないため, 嚥下障害患者に有用である¹⁷⁾。さらに, 服薬アドヒアランス向上に対する評価では, 錠剤からOD錠への変更により「服薬忘れを改善する」との報告からOD錠の評価は高い¹⁸⁾。OD錠は舌の上に乗せて唾液を湿潤させると崩壊すると記載(水での服用可併記)されており, 崩壊時間の延長はOD錠の特性が活かされないことになる。米国医薬品局のOD錠に関するガイダンスでは, 米国薬局方で規定されている崩壊時間が30秒以内を目標値として推奨している¹⁹⁾。本邦の場合では, 日本薬局方第十八改正の製剤総則に「口腔内崩壊錠は, 口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる」と記載されているのみで, 具体的な崩壊時間に関する規定はない。本剤のように服薬アドヒアランスの面からOD錠が開発され, 製剤として上市されていることから, 試験方法に時間の設定が期待される。今回, 崩壊試験で使用したOD-mate

は, 口腔内における上顎と舌間の加重および唾液による崩壊機構を再現した評価手段として有用である^{20, 21)}。本結果では, 平均崩壊時間が30秒以内の製剤は4製剤あった。また, 変動係数が最大125%の製剤もあったことから, 製剤によっては服薬アドヒアランスに影響を及ぼす可能性がある。大半の試験製剤において, 無包装の条件下では保存期間が長くなることにより, 崩壊時間は短縮されることが明らかとなった(Fig. 2)。この要因として, 錠剤が吸水することにより, 錠剤表面付近の崩壊剤の膨張が速まったためと考えられる。

試験製剤のなかで, 崩壊時間が30秒以内の製剤であるNo. 3, No. 5, No. 8の3製剤はクロスポビドン含有していた。添加剤であるクロスポビドンはスーパー崩壊剤としてOD錠に汎用されており, 水と接触し膨潤して錠剤の空隙率を増加させ, その部分に水が浸透することによって速やかに崩壊する²²⁾。一方, No. 4もクロスポビドンが添加されているものの, 崩壊時間が長く観察された。この要因には結合剤や特に錠剤の硬度を高めるための目的に使用

されるケイ酸カルシウム²³⁾が添加されていることや添加剤の配合割合、製造方法などの違いが推測された。吸湿が錠剤の崩壊性に及ぼす影響は、製剤によって異なるが^{24, 25)}、本研究では、明確な要因を見出すことができなかった。試験製剤の形状では、錠剤の厚みが最も薄かったNo. 4の崩壊時間が最も長かったことから、錠剤の厚みは崩壊時間に影響しないことが示唆された。一方、無包装の条件下での硬度と崩壊時間については、28日目と56日目で錠剤の硬度低下が崩壊時間に影響を及ぼすことが示唆された。錠剤の硬度の低下が崩壊時間の短縮に影響しないことが報告されていることから、錠剤の硬さと水に濡れたときの崩壊は異なる物性であることが要因として考えられた²⁶⁾。

以上の検討結果から、薬剤師がプレガバリンOD錠を選択する際、取り出しやすさや硬度、崩壊時間などを総合的に判断してNo. 5, No. 6が服薬アドヒアランスにおいて取扱いやすい製剤であると考えられた。

IFに記載のある試験データの硬度の数値は、本試験で得られた実測値と判定結果が異なっていたほか、硬度のみの記載や判定基準が不明な製剤も認められた。また、IFには口腔内崩壊試験機器による崩壊試験のデータの記載はない。IFは添付文書情報を補完する学術資料と位置付けられており、日常業務の医薬品の品質管理や適正使用のための情報、薬学的患者ケアのための集約された情報として日本病院薬剤師会では記載要領を公表するとともに審査・検討も行っている²⁷⁾。したがって、薬剤師が服薬アドヒアランスを考慮して薬剤の選択をするためには、IFへの記載内容は不十分であり、これらの情報が記載されることが望まれる。

近年、医療用医薬品において、他社製品の影響による限定出荷および供給停止の割合が20%を超えており、先発から後発、後発間での切り替えが必要になっている。本結果により、同一の製造所での製剤では、硬度や崩壊性などの物性が類似しており、加えて、後発の物性や使用性の特徴や明らかにすることができた。したがって、今回、得られた情報は、薬剤師がプレガバリンOD錠25 mgの選択の際、有用な情報であると考えられる。一方、IFから得られる安定性試験の情報については、試験条件やその判定方法は同一ではなく直接比較ができない場合や無包装の記載のみであることも明らかになった。安定

性試験は製剤の有効期間、貯蔵条件の設定に必要な情報を得るために行われる試験であり、必ずしもガイドラインに拘束されるものではないが²⁸⁾、医薬品製剤の場合、製剤間での比較を評価できることが望ましい。そのため、安定性試験での規定が必要であるほか、試験データは臨床での使用条件に応じた情報の記載の在り方についての検討が必要であると考える。日本病院薬剤師会では薬剤師が医薬品適正使用にむけてIF記載要領を継続して改訂すること、薬剤師自らも内容の充実に関わることを求めている（日本病院薬剤師会；医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要2020年4月改訂）。医療従事者側、企業側相互に意思の疎通を図り、迅速に服薬アドヒアランスに関する情報が取得できるよう、IFの記載要領への改訂が望まれる。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に際し、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, et al. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: A randomized controlled trial. *Clin Drug Investig*, 2020; 40: 249–57.
- 2) Saif MW, Syrigos K, Kaley K, et al. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res*, 2010; 30: 2927–33.
- 3) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 日本ペインクリニック学会. 東京: 真興交易医書出版部; 2016. p. 48–58.
- 4) 秋下雅弘. 高齢者の安全な薬物療法, 処方薬の一包化によりアドヒアランスが改善した症例. *Geriatr Med*, 2011; 49: 933–5.
- 5) 長谷川浩平, 栗谷良孝, 足立充司ほか. 服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務患者の好む薬とは. *医療薬学*, 2008; 34: 800–4.
- 6) 秋山滋男, 毎田千恵子, 宮本悦子ほか. プラミペキソール徐放錠の先発・後発医薬品におけるPTP包装シート包装シートの使用性及び製剤特性の比較検討. *Yakugaku Zasshi*, 2019; 139: 1185–93.
- 7) 中島孝則, 伊藤創馬, 菊池蘭ほか. 一包化調剤したスポレキサント錠の保存方法に関する検討. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2021; 57: 875–80.
- 8) 廣谷芳彦, 池田賢二, 瀬名波宏昌ほか. ラソゾール口腔内崩壊錠 (ラソプランOD錠15 mgおよびタケプロンOD錠15) の自動錠剤分包機による調剤後の安定性に関する研究. *Prog Med*, 2010; 30: 1361–8.
- 9) Yamazaki N, Iizuka R, Miyazawa S, et al. Selection of generic preparations of famotidine orally disintegrating

- tablets for use in unit-dose packages. *Drug Discov Ther*, 2020; 40: 263–8.
- 10) 山谷明正, 福島信一郎, 林誠ほか. PTP包装シート包装の押し出し強度測定と開封性に関する検討. *医療薬学*, 2001; 27: 576–82.
 - 11) 西岡豊, 大坪健司, 木平健治ほか. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂6版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 1–462.
 - 12) 第十八改正日本薬局方. 東京: 廣川書店; 2021. p. 6548–9.
 - 13) 鈴木豊史, 藏野匠, 金沢貴憲ほか. 動的接触角及びサーモグラフィックアプローチを組み合わせた水浸透速度の新規評価法の確立 口腔内崩壊錠における崩壊特性の重要性. *Yakugaku Zasshi*, 2020; 140: 1071–80.
 - 14) 一般社団法人人間生活工学研究センター. HQLデータベースサイト, 2016. https://www.hql.jp/database/cat/etc/nite_h13-14_funcdb/計測データ/5%EF%BC%8E上肢操作力計測/指で押す操作力%E3%80%80 (参照2023-09-08).
 - 15) タケプロンOD錠患者説明書. <https://www.med.takeda-teva.com/di-net/takedateva/shidosen/TKP-P01A-TPTP包装シート.pdf> (参照2023-11-08).
 - 16) 竹下治範, 伊藤祐来, 重松理紗ほか. 高齢者の使用性に配慮したPTP包装シート包装からの錠剤の押し出し力に及ぼすフィルム素材および厚みの影響. *医療薬学*, 2022; 48: 331–9.
 - 17) 藤島一郎. 嚥下患者における薬剤投与. *Pharm Med*, 2007; 25: 125–8.
 - 18) 菅原秀樹, 清野弘明, 高橋正晃. ミグリトール普通錠をOD錠に変更することによる糖尿病患者の服薬アドヒアランスと血糖コントロールへの影響. *Ther Res*, 2017; 38: 1127–34.
 - 19) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets, December 2008.
 - 20) 角谷亮, 酒井寛, 室博之ほか. 崩壊性評価技術—口腔内崩壊錠試験器OD-mateの開発. *PHARM TECH JPN*, 2012; 28: 381–4.
 - 21) Uchida T, Yoshida M, Hazekawa M, et al. Evaluation of palatability of 10 commercial amlodipine orally disintegrating tablets by gustatory sensation testing, OD-mate as a new disintegration apparatus and the artificial taste sensor. *J Pharm Pharmacol*, 2013; 65: 1312–20.
 - 22) Onuki Y, Kosugi K, Hamaguchi M, et al. A comparative study of disintegration actions of various disintegrants using Kohonen's self-organizing maps. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018; 43: 141–8.
 - 23) 小西興. 製剤技術 製剤と粒子設計 多孔性ケイ酸カルシウムの製剤化応用について. *PHARM TECH JPN*, 2017; 33: 2197–202.
 - 24) Oka R, Uwai K, Toyoguchi T, et al. Stability of magnesium oxide products stored in single-dose package. *Jpn J Pharm Care Sci*, 2007; 33: 1013–9.
 - 25) 並木徳之. 次世代型口腔内崩壊錠に求められる臨床的機能性とは?. *Yakugaku Zasshi*, 2015; 135: 237–43.
 - 26) 堀雄史, 吉田直子, 奥村友則ほか. 口腔内崩壊錠の無包装での安定性と使用性に関する評価法: アムロジピンベシル酸塩製剤を用いた検討. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130, 1029–40.
 - 27) 日本製薬工業協会, 医薬品評価委員会. 医薬品インタビューフォーム作成の手引き (改訂版). https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc000000b7ke-att/medicine_interview_form.pdf (参照2023-11-08).
 - 28) 安定性試験ガイドラインの改定について 医薬審発第0603001号 平成15年6月3日. <https://www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf> (参照2024-6-22).

〔一般論文〕

テリパラチドにおける先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの
切り替えの影響とバイオシミラー普及の課題Impact of Switching from Originator to Biosimilar in Teriparatide and
Issues in Spreading Biosimilars関屋 裕史^{*a}, 緒方 豊^b, 森木 豊栄^c, 池田 龍二^a
Hiroshi SEKIYA^{*a}, Yutaka OGATA^b, Toyosaka MORIKI^c, Ryuji IKEDA^a^a宮崎大学医学部附属病院薬剤部, ^b株式会社アステム, ^c鴻池メディカル株式会社〔 Received May 17, 2024
Accepted September 24, 2024 〕

Summary: Annual medical expenses are increasing in Japan because of the widespread use of biopharmaceuticals. Biosimilars (BSs) are comparable or homogeneous to originators (ORs) and are cheaper than ORs. Therefore, the spread of BS is expected to optimize medical expenditure. The University of Miyazaki Hospital, in June 2020, completely switched from OR to BS for teriparatide (genetically recombinant), a recombinant human parathyroid hormone analog utilized to treat osteoporosis. BS demonstrated the lowest drug cost per patient among the teriparatide preparations, and thus, drug costs were reduced by 2,095,216 yen over 27 months. However, prescriptions for the original teriparatide acetate autoinjector (TAT_A) increased after switching to BS, whereas prescriptions for BS decreased. TAT_A exhibited a higher drug cost per patient than the OR. Moreover, it is less effective than OR in the clinical practice guidelines. However, TAT_A demonstrates the advantage of being an autoinjector and requires fewer injections than the OR. The drug prices and price differences between OR and BS decreased after the sale of BS, but the drug price of TAT_A minimally decreased. Issues with the spread of BS include competition with other drugs with the same indications, falling drug prices caused by total price transactions, drug price systems that reflect prevailing market prices, and social security systems that do not incorporate cost-effectiveness. The government must implement rational policies based on evidence and strengthen governance to popularize BS.

Key words: drugs with the same indications, National Health Insurance (NHI), total value transactions, cost-effectiveness, governance

要旨: 本邦の医療費は、年々増加している。その原因のひとつは、バイオ医薬品である。バイオシミラー (BS) は、先行バイオ医薬品 (OR) と同等/同質であり、OR よりも安価とされている。そのため、BS 普及は、医療費適正化への取り組みとして期待されている。2020年6月、宮崎大学医学部附属病院は、骨粗鬆症治療薬であるヒト副甲状腺ホルモン製剤のテリパラチド (遺伝子組換え) のORをBSへ完全に切り替えた。BSは、テリパラチド製剤の中で1人当たりの治療における薬剤費が最も安価である。結果、薬剤費は、27ヵ月間で2,095,216円削減できた。しかし、BS切り替え後、先発医薬品でテリパラチド酢酸塩のオートインジェクター (TAT_A) の処方が増加し、BSの処方が減少した。TAT_Aは、ORよりも1人当たりの治療における薬剤費が高く、診療ガイドラインにおける有効性は低い。しかしながら、TAT_Aは、剤形がオートインジェクターである点と投与回数が少ない点で製剤優位性がある。また、BS上市后、バイオ医薬品の薬価と薬価差は下落したが、TAT_Aの薬価は殆ど下落していない。BS普及の課題には、同種同効薬との競合、総価取引や市場実勢価格を反映した薬価制度による薬価の下落、費用対効果が組み込まれていない社会保障制度が示唆された。BS普及には、国によるエビデンスに基づいた合理的な政策の実施とガバナンスの強化が必要である。

キーワード: 同種同効薬、薬価制度、総価取引、費用対効果、ガバナンス

* 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200
TEL: 0985-85-1512 FAX: 0985-84-3361
E-mail: hiroshi_sekiya@med.miyazaki-u.ac.jp

緒 言

本邦の国民医療費は2022年度では46.7兆円となり、年々増加している。一方、国民医療費における薬剤費比率は約20%で推移しているが、薬剤費総額（国民医療費ベース）の年平均伸び率は2.0%強となっており、社会保障制度への薬剤費の影響が懸念されている。薬剤費増加の要因のひとつには、バイオ医薬品がある。バイオ医薬品は1980年頃に登場し、2000年以降に分子標的薬が開発され、がん、リウマチ、ファブリー病などのキードラッグとして優れた治療効果を示す¹⁾。しかし、開発や製造には高度な技術や設備を要し、薬価は高額となる。近年、医薬品の労働生産性アウトカムの評価と利活用²⁾が着目されているが、本邦の薬価制度や社会保障制度へは反映されていない。また、1961年より開始された国民皆保険制度は、超少子高齢化の人口構造問題、高額化する医療費などの課題に直面し、財源の確保に困窮している。2007年以降、医療費適正化政策のひとつとして取り組まれている後発医薬品（generic drug：以下GE）は、治療の質を担保しながら、薬剤費を抑制する方法として普及が進められてきたが、2021年以降、GEの数量ベースでの置換率は概ね目標の80%に達している。そのため、次の医療費適正化政策として、バイオ医薬品のGEに該当するバイオシミラー（biosimilar：以下、BS）の普及が図られている。

BSは、先行バイオ医薬品（originator：以下、OR）の後続品である。BSの定義は、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（OR）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る医薬品」とされている。原則、ORの7割の薬価が設定され、バイオ後続品とも呼ばれる。2024年4月1日時点で18成分が承認、17成分が上市されている。2020年度の診療報酬改定ではバイオ後続品導入初期加算が新設され、BS普及の促進と医療費適正化効果が期待されている³⁾。また、厚生労働省は「経済財政運営と改革の基本方針2022」に基づき、2023年4月に「2029年度末までに、バイオシミラーに80%以上置き換わった成分数が全体の成分数の60%以上にする」とBS使用の数値目標を提示した。BSを推奨する診療ガイドラインも増えており、BS普及への環境整備

は進んでいる。しかし、本邦でのBS普及は、開発、認知度、経済的メリットなどの複数の課題が原因で進んでいない⁴⁾。一方、少子高齢化問題は、刻一刻と深刻化している。BS普及は、医療を含む社会保障制度を存続させるためにも急務である。

宮崎大学医学部附属病院（以下、当院）は、604床、30診療科からなる特定機能病院である。2020年6月、医療費と病院経営の適正化を目的として骨粗鬆症治療薬でヒト副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：以下、PTH）の活性部分であるN端側34個のアミノ酸で構成されたPTH製剤のORであるテリパラチド皮下注キット600 μ g [teriparatide (genetical recombination) subcutaneous injection kit 600 μ g：以下、テリパラチドOR]をテリパラチドBS皮下注キット600 μ g [teriparatide (genetical recombination) bs subcutaneous injection kit 600 μ g：以下、テリパラチドBS]へ完全に切り替えた。PTHは、間欠投与により骨形成促進作用を発揮する。また、テリパラチドORからテリパラチドBSへの切り替えは治療学的安全性の観点で妥当性があり、薬剤費削減に貢献することが報告されている⁵⁾。一方、BS普及では、ORとBSの有効性安全性に関する評価が特に重要とされており、これまでにG-CSF製剤、エタネルセプト、リツキシマブ、トラスツズマブなどでORとBSに違いがないことが本邦の臨床データを基に報告されている⁶⁻⁹⁾。BS使用に向けたエビデンスの構築は進んでいるが、ORと同等／同質の品質、安全性、有効性が証明されている場合においてもBS使用が進んでいない状況も認められる。そこで本研究では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査報告書（2019年9月20日）においてテリパラチドORと同等／同質の品質、安全性、有効性が証明され適応が一致しているテリパラチドBSを含むPTH製剤5品目（採用薬）の用法、用量、薬価、患者1人に必要となる薬剤数量と薬剤費、院内でのテリパラチドBSへの切り替え前後での院内と院外の処方数量と薬剤費、テリパラチドBS上市後のテリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差を調査し、テリパラチドにおけるORからBSへの切り替えの影響とBS普及の課題について検討したので報告する。

方 法

1. 情報収集

調査対象医薬品は、採用薬のテリパラチドOR

とテリパラチドBS, 先発医薬品でテリパラチド酢酸塩が成分のバイアル製剤 (teriparatide acetate teriparatide vial: 以下, テリパラチド酢酸塩V) とオートインジェクター製剤 (teriparatide acetate teriparatide autoinjector [TAT_A]: 以下, テリパラチド酢酸塩AT), アバロパラチド酢酸塩が成分のカートリッジ剤 (abaloparatide acetate subcutaneous injection cart: 以下, アバロパラチド) とした。処方数量は医事情報 (レセプト) のEFファイルより, 購入数量は医薬品在庫管理システムより情報収集した。薬価は, 保険薬事典Plus+ (平成30年4月版から令和5年4月版, 株式会社じほう), 「使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部を改訂する件 (令和元年8月19日厚生労働省告示第八十七号)」, 製薬企業の上市時の資料を用い, 単位は円とした。医薬品の販売日, 用法, 用量は, 添付文書 (2023年12月27日参照) から情報収集した。情報収集は後方視的に行った。

2. 対象医薬品5品目の患者1人に必要となる薬剤数量と薬剤費

対象医薬品5品目の用法, 用量, 薬価, 患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費を比較した。薬価は, 2023年4月の薬価を用いた。

3. 対象医薬品5品目の薬価推移と薬価改定の影響

薬価は, 2018年4月から2023年4月の期間で調査した。BS上市後の薬価改定の影響は, 2019年10月と2019年10月以降に上市された薬剤の上市時の薬価を「100%」として, 2019年10月から2023年4月の期間で調査した。また, 2019年10月から2023年4月の期間でテリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差の推移も調査した。

4. 対象医薬品4品目 (アバロパラチドを除く) の院内での処方数量と薬剤費, BS切り替えによる薬剤費削減額

調査期間は, 2019年6月から2022年8月 (39ヵ月) とした。薬剤費は, 処方数量に薬価を掛けて算出した。テリパラチドBSへの切り替えによる薬剤費削減額は, テリパラチドBSの処方数量にテリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差を掛けて算出した。月単位の値は, 平均値±標準偏差とした。なお, 調査期間においてアバロパラチドは上市されていないため除外した。

5. 対象医薬品4品目 (テリパラチド酢酸塩Vを除く) の処方数量と薬剤費

自己注射可能な対象医薬品4品目 (テリパラチド酢酸塩Vを除く) の院内と院外の処方数量は, 2020年6月から2023年9月 (40ヵ月) で調査した。薬剤費は, 処方数量に薬価を掛けて算出した。月単位の値は, 平均値±標準偏差とした。

6. BS (採用薬) の数量ベースでの成分ごとのBS置換率

調査期間は, 2021年4月から2023年9月 (30ヵ月) とした。調査対象とした成分は, 2023年10月時点で採用薬の15成分とした。6ヵ月単位のBS置換率は, $BS置換率(\%) = BS購入数量 \div (BS購入数量 + OR購入数量) \times 100$ で算出した。

7. 医薬品総購入費におけるバイオ医薬品とBSの購入費割合

調査期間は, 2021年9月から2023年8月 (24ヵ月) とした。購入費割合は, $バイオ医薬品購入費割合(\%) = バイオ医薬品購入費 \div 医薬品総購入費 \times 100$, $BS購入費割合(\%) = BS購入費 \div 医薬品総購入費 \times 100$ で算出した。購入費は購入数量に薬価を掛けて算出し, 月単位の値は平均値±標準偏差とした。

結 果

1. 対象医薬品5品目の患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費

対象医薬品5品目の用法, 用量, 薬価, 患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費は, Table 1に示す。患者1人の治療において必要となる薬剤数量は, バイオ医薬品の26筒と比較して, テリパラチド酢酸塩Vは4倍, テリパラチド酢酸塩ATは8倍, アバロパラチドは1.5倍であった。また, 薬剤費は, テリパラチドORと比較して, テリパラチドBSは0.66倍, テリパラチド酢酸塩Vは1.49倍, テリパラチド酢酸塩ATは1.63倍, アバロパラチドは0.82倍であった。

2. 対象医薬品5品目の薬価推移と薬価改定の影響

薬価は, Table 2に示す。また, テリパラチドBS上市後の薬価推移は, Fig. 1に示す。テリパラチド酢酸塩V, テリパラチド酢酸塩ATの2019年10月以降の薬価変動は殆どないが, テリパラチドORとテリパラチドBSのテリパラチドBS上市時と比較した2023年4

Table 1 宮崎大学医学部附属病院採用PTH製剤一覧

薬品名称 (一般名・規格・ 含量)	医薬品区分 (製剤の特徴) 【略語】 ⁵⁾	販売日	自己 注射	採用日 ⁴⁾	用法及び用量	薬価 ³⁾ (円)	包装単位	患者1人の治療に 必要な薬剤数量・ 薬剤費	
								薬剤 数量	薬剤費 (円)
テリパラチド (遺伝子組換え) 皮下注キット 600 µg ¹⁾	先行バイオ医薬品 (ベン型コンビネーション製剤) 【テリパラチドOR】	2010年 10月	可	2011年12月 (取消：2020年5月)	通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)として20 µgを皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること	29,412	1筒	26	764,712
	バイオシミラー (ベン型コンビネーション製剤) 【テリパラチドBS】	2019年 11月	可	2020年5月	通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)[テリパラチド後続1]として20 µgを皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること	19,285	1筒	26	501,410
テリパラチド 酢酸塩皮下注用 56.5 µg (溶解液付)	先発医薬品 (溶解液付) (バイアル製剤) 【テリパラチド酢酸塩V】	2011年 11月	不可	2014年2月 (取消：2023年6月)	通常、成人には、テリパラチドとして56.5 µgを1週間に1回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月までとすること	10,967	1バイアル	104	1,140,568
テリパラチド 酢酸塩皮下注 28.2 µg オート インジェクター	先発医薬品 (オートインジェクター製剤) 【テリパラチド酢酸塩AT】	2019年 12月	可	2019年12月	通常、成人には、テリパラチドとして28.2 µgを1日1回、週に2回皮下注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月までとすること	5,995	4筒	208	1,246,960
アバロパラチド 酢酸塩皮下注 カートリッジ 1.5 mg ²⁾	先発医薬品 (カートリッジ剤) 【アバロパラチド】	2023年 1月	可	2023年2月	通常、成人には1日1回アバロパラチドとして80 µgを皮下に注射する。なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること	16,128	1カートリッジ (1.5 mg)	39	628,992

- ・ PTH; parathyroid hormone
- ・ 1): 投与期間24ヵ月間を104週間、キット製剤は1筒28日間使用で試算
- ・ 2): 投与期間18ヵ月間を78週間、1カートリッジ14日間使用で試算
- ・ 3): 薬価は2023年4月の薬価を使用
- ・ 4): 採用薬として採用した日(院内と院外に処方可能)
- ・ 5): 【略語】本文参照

Table 2 宮崎大学医学部附属病院採用PTH製剤の薬価推移

薬品名称 (一般名・規格・ 含量)	医薬品区分 (製剤の特徴) 【略語】 ⁴⁾	各年度の薬価(円)						
		2018年度	2019年度		2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
			4月-9月	10月-3月				
テリパラチド(遺伝子組換え) 皮下注キット600 µg	先行バイオ医薬品 (ベン型コンビネーション製剤) 【テリパラチドOR】	43,334	43,334	44,136	36,555	34,590	32,253	29,412
	バイオシミラー (ベン型コンビネーション製剤) 【テリパラチドBS】			26,491 ¹⁾	25,643	23,746	21,577	19,285
テリパラチド酢酸塩皮下注用 56.5 µg(溶解液付)	先発医薬品(溶解液付) (バイアル製剤) 【テリパラチド酢酸塩V】	10,823	10,823	11,012	10,998	10,998	10,967	10,967
テリパラチド酢酸塩皮下注 28.2 µg オートインジェクター	先発医薬品 (オートインジェクター製剤) 【テリパラチド酢酸塩AT】			6,018 ²⁾	6,018	6,018	5,995	5,995
アバロパラチド酢酸塩皮下注 カートリッジ1.5 mg	先発医薬品 (カートリッジ剤) 【アバロパラチド】						16,128 ³⁾	16,128

- ・ 薬価改定後の各年度の薬価を表示
- ・ PTH; parathyroid hormone
- ・ 1): 2019年11月上市時の薬価
- ・ 2): 2019年12月上市時の薬価
- ・ 3): 2023年1月上市時の薬価
- ・ 4): 【略語】本文参照

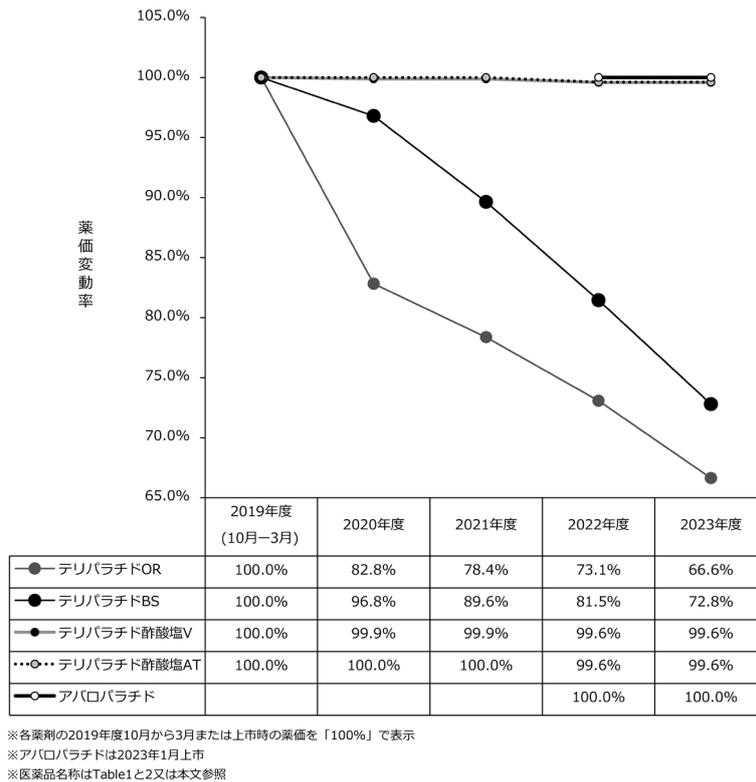


Fig. 1 2019年度10月から3月または上市時の薬価を基準とした対象医薬品5品目の薬価改定ごとの薬価変動の推移

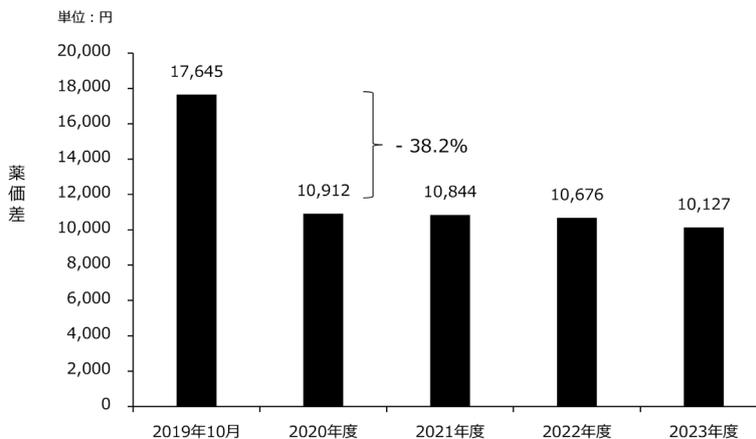
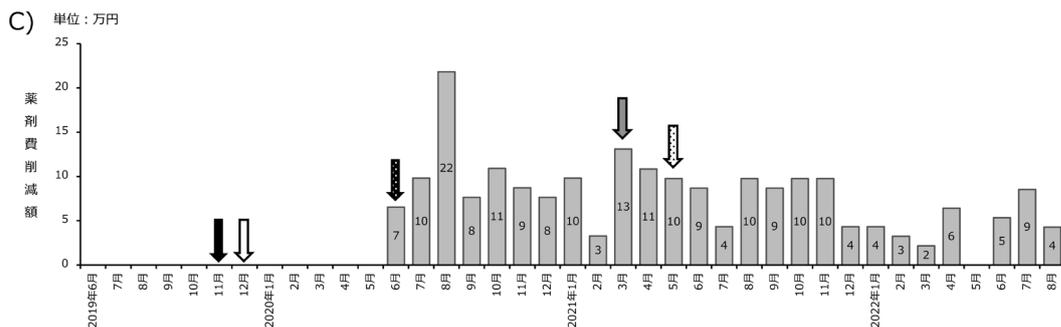
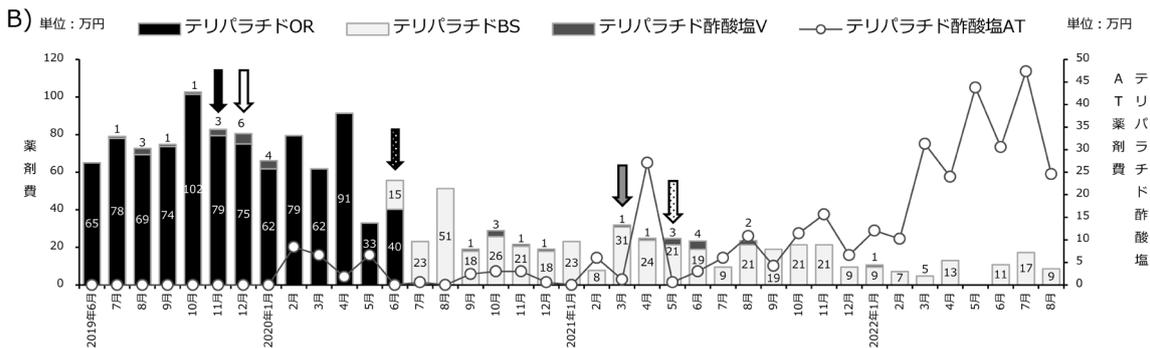
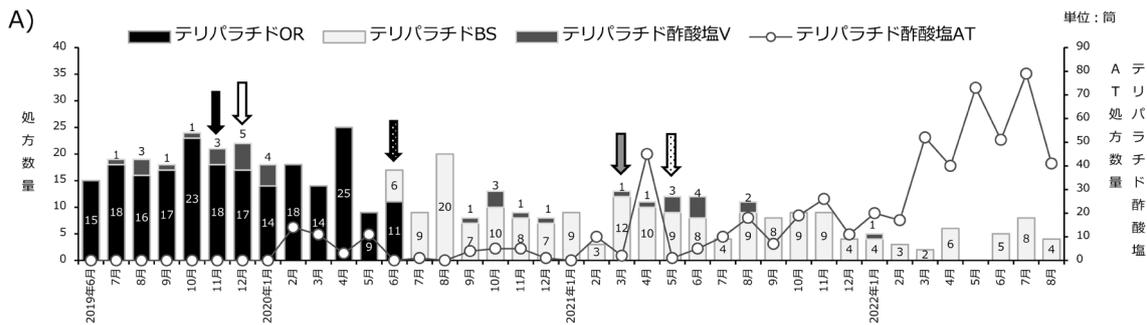


Fig. 2 テリパラチド（遺伝子組換え）皮下注キット600 μgの先行バイオ医薬品とバイオシミラーの薬価差の推移

月の薬価は、テリパラチドORで33.4%、テリパラチドBSで27.2%下落していた。また、テリパラチドORとテリパラチドBSの薬価差の推移は、Fig. 2に示す。テリパラチドBS上市后6ヵ月以内に薬価差は6,733円(38.2%)下落し、その後も下落は継続していた。

3. 対象医薬品4品目（アバロパラチドを除く）の院内での処方数量と薬剤費，BS切り替えによる薬剤費削減額
 院内での処方数量と薬剤費，テリパラチドBS処

方による薬剤費削減額は、Fig. 3に示す。2019年6月から2020年5月，2020年7月から2021年6月，2021年7月から2022年6月のテリパラチドORとテリパラチドBSの月単位での処方数量は 17.0 ± 4.0 筒， 9.3 ± 3.8 筒， 5.3 ± 2.9 筒と減少し，テリパラチド酢酸塩ATの処方数量は2021年8月以降増加した。一方，テリパラチドBSへの切り替え前後の2019年12月から2020年5月，2020年7月から12月，2022年3月から8月の対象医薬品4品目の月単位での総薬剤費は， 72.6 ± 17.7 万円， 28.8 ± 10.8 万円， 42.7 ± 10.4 万円



※ ↓ テリパラチドBS上市, ↓ テリパラチド酢酸塩AT 採用 (初回), ↓ テリパラチドBSへ切り替え,
 ↓ テリパラチド酢酸塩AT 院外専用採用薬へ変更, ↓ テリパラチド酢酸塩AT採用薬へ変更 (2回目)
 ※2021年3月から5月の期間は院内在庫を消尽するため、テリパラチド酢酸塩ATを院内処方することは可能であった
 ※医薬品名称はTable1と2又は本文参照

Fig. 3 テリパラチド製剤4品目の院内での処方数量、薬剤費、バイオシミラー切り替えによる薬剤費削減額の推移

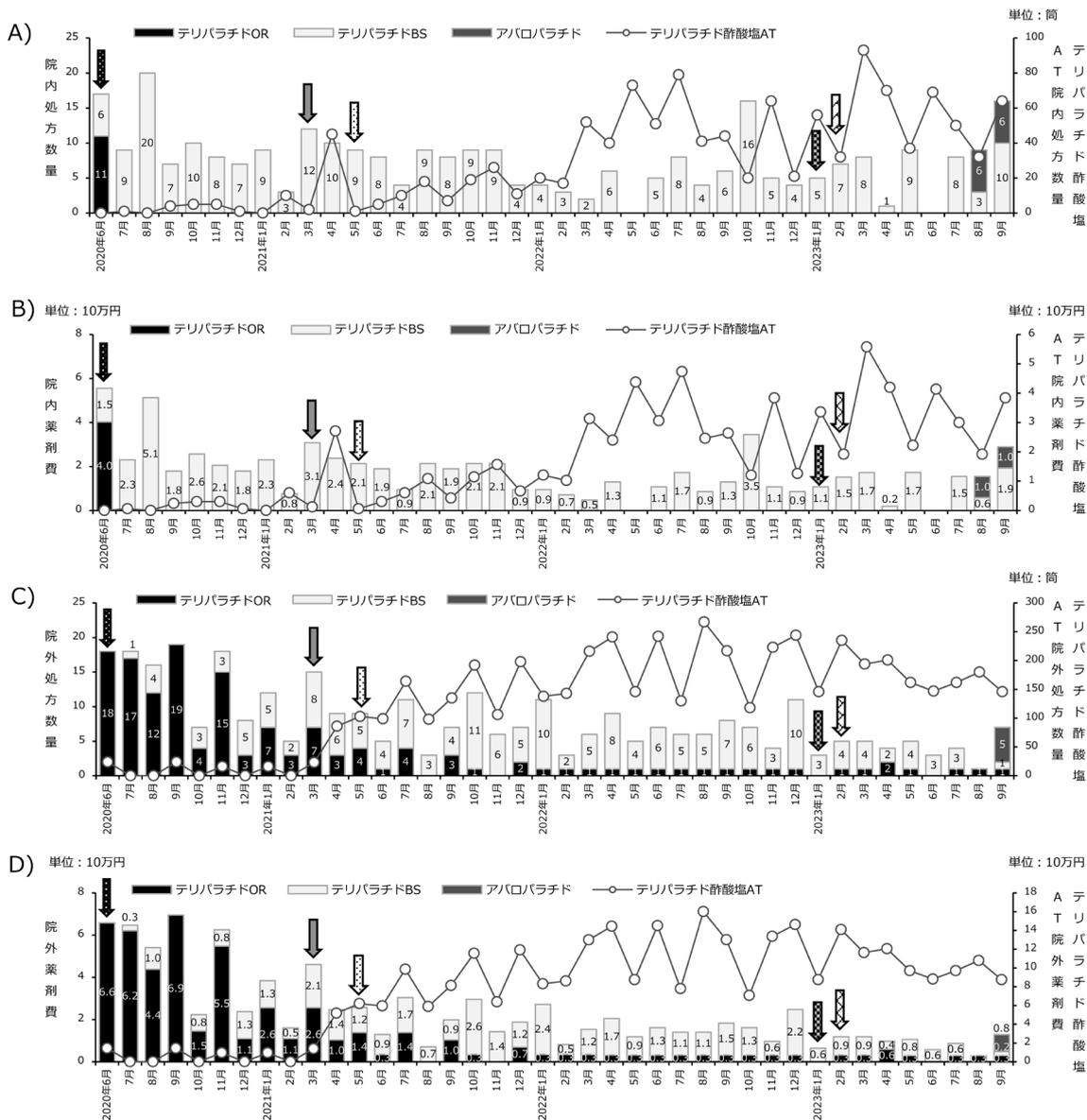
- A；処方数量の推移
- B；薬剤費の推移
- C；バイオシミラー切り替えによる薬剤費削減額の推移

であった。2020年6月から2022年8月(27ヵ月)のテリパラチドBSへの切り替えによる薬剤費削減額は209.5万円(7.8±4.1万円/月)であった。

4. 対象医薬品4品目(テリパラチド酢酸塩Vを除く)の処方数量と薬剤費

2020年6月から2023年9月(40ヵ月)の院内と院外の処方数量と薬剤費の推移は、Fig. 4に示す。テリパラチドORとテリパラチドBS、テリパラチド酢酸塩ATの月単位の処方数量と薬剤費は、2020年6月か

ら2021年3月(10ヵ月)で、院内が1.1±3.3筒、9.1±4.3筒、2.8±3.1筒と4.0±12.1万円、23.3±11.0万円、1.7±1.8万円、院外が10.5±6.1筒、3.1±2.4筒、10.3±10.6筒と38.4±22.3万円、7.9±6.1万円、6.2±6.4万円であった。同期間の処方数量と薬剤費におけるテリパラチド酢酸塩ATの割合は、院内が21.5%と5.8%、院外が43.1%と11.8%であった。また、2021年4月から2022年1月(10ヵ月)における月単位の処方数量と薬剤費は、院内が0筒、7.4±2.3筒、16.2±12.1筒と0円、17.6±5.4万円、9.7±7.3万円、院外が1.9±1.4筒、



※ 院外処方数量の推移 (A), 院内薬剤費の推移 (B), 院外処方数量の推移 (C), 院外薬剤費の推移 (D) の推移を示す。また、2021年3月から5月の期間は院内在庫を消尽するため、Teriparatid acid salt ATを院内処方することは可能であった。Teriparatid ORはTeriparatid BSへ切り替え後も治療継続などを考慮して院外処方では可能としていた。医薬品名称はTable1と2又は本文参照

Fig. 4 Teriparatid製剤（自己注射剤）の院内および院外での処方数量と薬剤費の推移

- A: 院内処方数量の推移
- B: 院内の薬剤費の推移
- C: 院外処方数量の推移
- D: 院外の薬剤費の推移

6.1±2.5筒, 131.9±38.6筒と6.6±5.0万円, 14.5±5.9万円, 79.4±23.2万円であった。同期間の処方数量と薬剤費におけるTeriparatid acid salt ATの割合は、院内が68.6%と35.7%, 院外が94.3%と79.0%であった。アバロパラチドの処方数量は、2023年2月（採用）から9月（8ヵ月）で院内12カートリッジ, 院外5カートリッジの計17カートリッジであった。

5. BS（採用薬）の成分ごとの数量ベースでのBS置換率

結果は、Fig. 5に示す。BS全体の置換率は、2021年度上期から2023年度上期で43.5%から50.3%に増加した。BS置換率では、80%以上が6成分、25%以下が9成分であった。

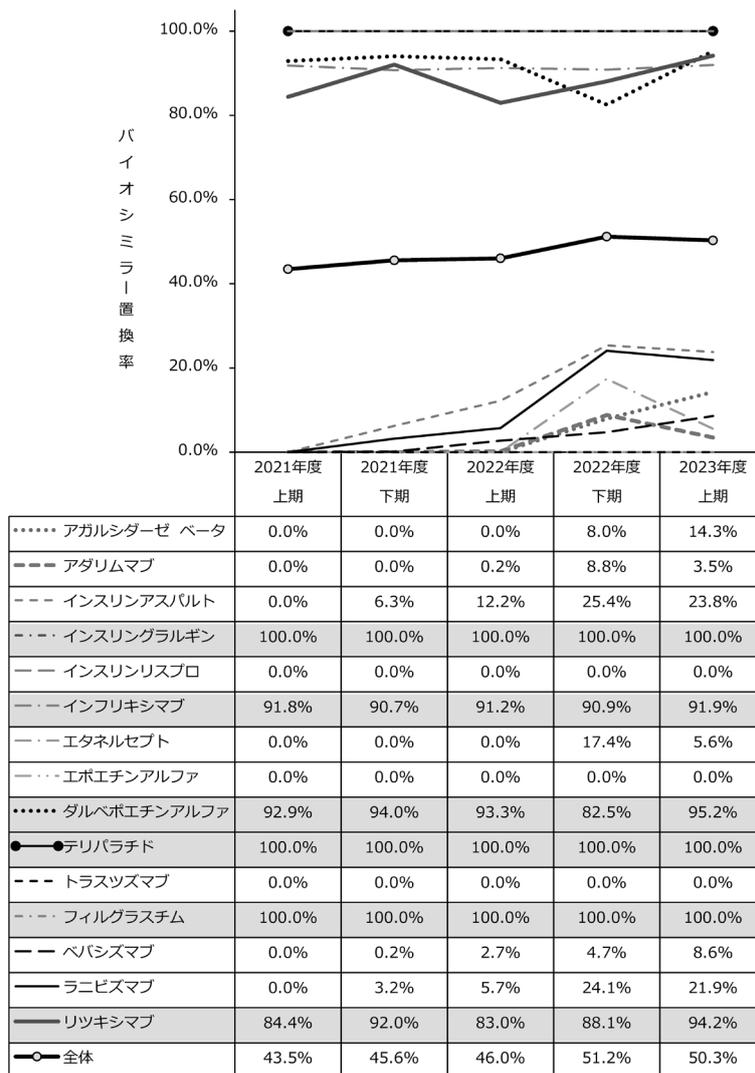


Fig. 5 成分ごとのバイオシミラー置換率（数量ベース）

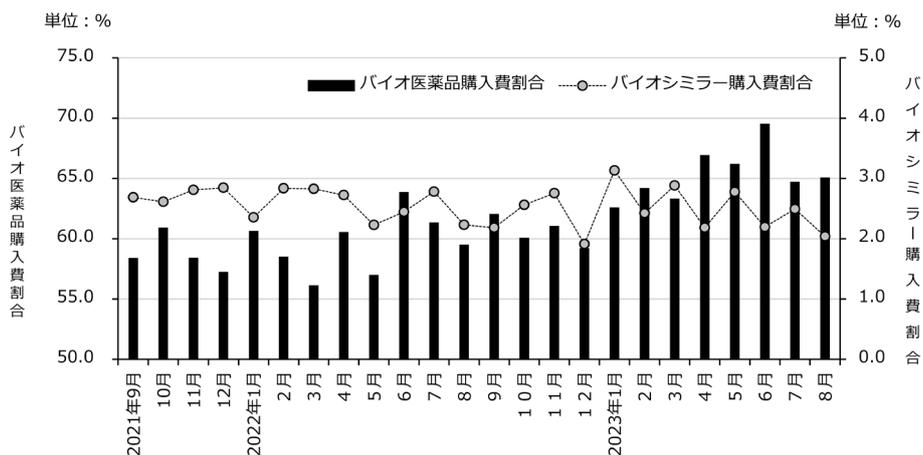


Fig. 6 医薬品総購入費におけるバイオ医薬品とバイオシミラーの購入費割合

6. 医薬品総購入費におけるバイオ医薬品とBSの購入費割合
結果は、Fig. 6に示す。バイオ医薬品購入費割合

は56.1%から69.5% (61.6±3.3%)と高く、増加傾向を示した。BSの購入費割合は1.9%から3.1% (2.5±0.3%)であった。

考 察

同種同効薬を含む対象医薬品5品目において、患者1人の治療に必要な薬剤数量と薬剤費が最も抑えられているのはテリパラチドBSであり、テリパラチドBSは医療費適正化に貢献することが示唆された。しかし、テリパラチドBS上市直後（6ヵ月後）の薬価改定で、BS上市時の薬価と比較してテリパラチドORは7,581円、テリパラチドBSは848円、テリパラチドBSとテリパラチドORの薬価差は6,733円（38.2%）下落していた。当院のGE普及における過去の取り組みにおいて、GE導入の促進剤としてオーソライズド・ジェネリック（authorized generic：以下、AG）を用いて成功した事例を参考にバイオセიმ（以下、バイオAG）のダルベポエチンアルファを導入した際、導入前後で処方数量に違いは認められなかったが、導入前にシミュレーションした薬剤費削減額を下回る結果となった。その原因は、バイオAG上市直後（6ヵ月後）の薬価改定で、バイオAGよりもORの薬価下落率が大きくなり、ORとバイオAGの薬価差が38.1%縮小したことによるものであった¹⁰⁾。バイオAGとBSの違いはあるが、バイオAGと同様にBS上市後のBSとORの薬価差の大幅な縮小は、医療機関のBS導入における経済的メリットとBSへ切り替える意義を減少させる。2020年6月から2022年8月（27ヵ月）におけるテリパラチドBSへの切り替えによる薬剤費削減額は209.5万円（7.8±4.1万円/月）であったが、仮に同期間でBS上市時のBSとORの薬価が維持されていた場合の薬剤費削減額は340.5万円（12.6±6.7万円/月）となる。また、2020年以降に頻発している医薬品安定供給問題（特にGE）の原因には、2021年度からの毎年薬価改定、総価取引による不採算価格での契約など、経済的課題が指摘されている。特に総価取引では、薬価と市場実勢価格の乖離率が小さい新薬、高額薬、一社流通品の補填を他の契約薬剤で調整せざるを得ないため、結果として不採算契約の薬剤が増加する。不採算契約は、製薬企業や卸の経営において損失となる。また、BSは薬事承認上でGEと区別されているが、後発医薬品使用体制加算ではGE区分であり、総価取引の対象となる場合もある。既にエポエチンアルファ注射液750瓶のORの薬価は、BSの上市から約2年後にBSを下回っている。医薬品の安定供給問題における経済的課題

は、BSでも危惧される。一方、テリパラチドBSへ切り替え後に処方が増加したGEを有しない先発医薬品のテリパラチド酢酸塩ATと2022年9月にGEが上市された先発医薬品のテリパラチド酢酸塩Vの薬価は、薬価改定の影響を殆ど受けていなかった。また、2019年、テリパラチド酢酸塩ATの製造販売元がテリパラチド酢酸塩のAGの承認を取得したが、2024年4月時点で上市の予定はない。薬価制度と総価取引は、見直しが必要である。

BSを導入する際、導入するBSの同種同効薬における処方優先順位は重要である。テリパラチドBSは、対象医薬品5品目の中で、患者1人の治療に必要な薬剤費が最も安価で、テリパラチドORとの同等/同質が証明されている。また、骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは、テリパラチドORの有効性はテリパラチド酢酸塩より高い評価であり¹¹⁾、テリパラチドBSも同等である。そのため、テリパラチドBSは、同種同効薬の中で処方の優先順位は高い。しかし、院内でテリパラチドBSへ切り替え後に医師や患者などから治療上での問題に関する意見は特に挙がらなかったが、テリパラチド酢酸塩ATの処方が増加した。テリパラチド酢酸塩ATは、テリパラチドBSと比較してオートインジェクター機能を有し、投与回数が週2回と少ない特徴を有している。医師や患者へのアンケート調査を実施していないためテリパラチド酢酸塩ATの処方が増加した原因分析には限界があるが、テリパラチドORよりも有効性安全性において特筆すべき優位性がないため、製剤優位性が優先された結果と考える。一方、処方マネジメントを目的として、テリパラチド酢酸塩ATを採用しないことや採用を取り下げてBS使用を促進する方法もあるが、有効性や製剤性に他剤よりひとつでも優位性を有していれば、その優位性を必要とする医師や患者がいるため、採用薬の選定は慎重に対応する必要がある。また、患者を限定して採用薬を管理する方法としては、電子カルテのマスタ管理システムを利用することが挙げられるが、円滑に運用するには新規処方度に人での登録が必要になることから新規処方前の事前申請の徹底が求められる。特に不特定多数の患者へ処方される薬剤の場合は、外来において院内院外の両方に対応する必要があるため実際の運用は難しくなる。そのため、医療機関における処方マネジメントは、総合的な判断が求められ容易ではない。一方、

骨粗鬆症性椎体骨折のballoon kyphoplasty (BKP) 周術期におけるテリパラチド剤形選択に関する報告では、医師が薬剤の特徴(投与方法、投与回数、副作用発現率、費用、効果)を画一的に説明後、患者または家族が選択した場合、連日製剤[テリパラチドOR] 39%、週2回製剤[テリパラチド酢酸塩AT] 35%、週1回製剤[テリパラチド酢酸塩V] 26%で選択され、副作用が少ない連日製剤の継続率が高かったことが示されている¹²⁾。この結果は、患者または家族が薬剤を選択する場合、製剤優位性が必ずしも第一選択肢とならないことを示唆している。また、近年、患者の経済負担が健康面に与える影響を経済毒性(financial toxicity)と表現し、日本のがん患者においても経済毒性による生活の質(quality of life: 以下、QOL)の低下が指摘されている。経済毒性とは「高額な治療費を負担しきれず、治療を継続できなくなり、病態が悪化する」ことだけでなく、副次的な影響として「ギリギリ治療費は負担でき、治療を続けられる。しかし、金銭負担が精神的な重みとなり、結果的にQOLを低下させる」といわれる概念である¹³⁾。BSはORと同等/同質の治療を可能とし、経済毒性を軽減できる選択肢のひとつである。しかしながら、本邦で患者が医師を含む医療従事者へ経済的負担を相談している割合は3割程度とされ¹⁴⁾、医療従事者と患者間での経済的ニーズを考慮したコミュニケーションの必要性が報告されている¹⁵⁾。患者の薬剤選択への意向や経済毒性に配慮した医療体制の構築は、BS使用を後押しするだけでなく、今後の医療のあり方を検討する上でも重要と考える。

BS導入では、同種同効薬の処方の変動に注意する必要がある。テリパラチドBSの院内切り替え後にテリパラチド酢酸塩ATの院内と院外での処方数量に変動を認めた。テリパラチド酢酸塩ATは、2019年12月採用後に院内の処方数量が乏しく、2021年3月から院外専用薬へ変更となった。しかし、2021年5月に診療科より採用薬申請願いが再提出され採用薬となった。2021年3月のテリパラチド酢酸塩AT採用区分変更前後におけるテリパラチドORとテリパラチドBS、テリパラチド酢酸塩ATの処方数量と薬剤費におけるテリパラチド酢酸塩ATの割合は、2020年6月から2021年3月(10ヵ月)の期間では院内が21.5%と5.8%、院外が43.1%と11.8%であったが、2021年4月から2022年1月(10ヵ月)

の期間では院内が68.6%と35.7%、院外が94.3%と79.0%と増加していた。2019年12月に販売されたテリパラチド酢酸塩ATの処方が、院内では2021年8月以降に、院外では2021年4月以降に増加した理由は不明であるが、同種同効薬間での処方のシフトが示唆され、院内よりも先に院外でテリパラチド酢酸塩ATの処方が増加していた。これまでに当院でG-CSF製剤であるフィルグラスチムのORをBSへ完全に切り替えた際、同種同効薬の他成分の先行バイオ医薬品へ処方がシフトしたことがあり、ORからBSへの切り替え時にはORよりも高額な同種同効薬への処方のシフトを懸念していた¹⁶⁾。院内でテリパラチドのORからBSへ切り替え後に処方が増加したテリパラチド酢酸塩ATの1人あたりの治療に必要な薬剤費は、テリパラチドORの1.63倍、テリパラチドBSの2.49倍となり、懸念していた処方のシフトと考えられ、当院でのテリパラチドBSへの切り替えはBSの医療費適正化の観点からは不適正化に転じた結果となった。

BS導入において医療機関の処方マネジメントは重要であり、医療機関の規模も考慮する必要があるが、電子カルテの利活用は院内のガバナンスを強化する上でも重要である。電子カルテが導入されている医療機関では、注射抗がん剤オーダーリングシステム(以下、レジメンオーダーシステム)を活用し、診療科や医師の同意の上で抗がん剤などの一部の医薬品の処方をシステム管理している¹⁷⁾。しかし、その他のBSを含む薬剤(自己注射薬など)は、処方管理を目的とした制御システムが開発されていないため人での管理となる。当院ではテリパラチドBS、テリパラチドOR、テリパラチド酢酸塩V、テリパラチド酢酸塩AT、アバロパラチドは、レジメンオーダーシステムを用いた管理は行っていない。BSはORと適応が揃っていない成分もあり、適応ごとに処方管理できる制御システムが無い場合は、処方ごとに適応の確認や医師への処方変更依頼が必要となるなど処方マネジメントに多くの時間と労力を費やすことになる。レジメンオーダーシステムを応用する方法もあるが、 Medikation エラーの原因にもなり得るため、利用目的別にシステムは区別して運用することが適切と考える。また、すべてのBSを適応ごとに処方マネジメントできる制御システムの開発は遅れており、BS普及を進める上で解決すべき課題である。厚生労働省による第1回

標準型電子カルテ検討ワーキンググループ資料（令和5年12月14日）では、令和2年の時点で医療機関における電子カルテ導入率はすべての病院規模別で100%に未到達であり、特に200床未満の一般病院、診療所での導入率は50%未満にとどまっていることが示されている。そのため、医療機関でのBS普及には、電子カルテの普及とすべてのBSを非労力的かつ効率的に処方マネジメントできる制御システムの開発と電子カルテへの制御システムの実装が重要になると考える。

2020年以降、本邦では医薬品の供給不安が続いている。BS普及において、BSの安定供給は重要である。テリパラチドBSはハンガリーで製造され、本邦で承認後も承認国は増加しているが、安定供給問題は起こっていない。しかし、世界的な需要増により2023年11月に供給制限に至ったGLP-1受容体作動薬では、製薬企業が代替薬としたBSも供給量不足となり、当院ではBSの新規契約ができなかった。また、2024年度の診療報酬改定で新設されたバイオ後続品使用体制加算の取得に向けて、持続型G-CSF製剤のペグフィルグラスチムのBS（2023年11月上市）を2024年3月に採用薬として新規契約したが、供給量不足により2024年5月時点で納品に至っていない。本邦の医薬品の大部分は海外からの輸入に依存しているため¹⁸⁾、世界での急激な需要増¹⁹⁾や新型コロナウイルスのパンデミック、災害、軍事衝突などが原因で、供給危機に陥り易い。BSの安定供給問題は、患者や診療に影響するだけでなく、診療報酬の制度自体の不成立を招く。また、BSは医療機関における総価取引の対象となる場合もあるため、薬価改定による薬価下落が安定供給や品質管理に影響する可能性も否定できない。国は、BSが供給できない場合は、バイオAGの販売や承認期間を短縮するなど、国民の健康を確保するための医療基盤を担保するための踏み込んだ事業継続計画を用意する責任がある。

BS普及に向けた政策では、2023年4月に厚生労働省がBS使用の数値目標を示し、2024年度の診療報酬改定ではバイオ後続品使用体制加算が新設された。2023年10月時点における当院のBSの採用成分数は15成分（17成分の88.2%）であり、2023年度上期において、数量ベースでのBS置換率が80%以上は6成分（40.0%）、26%未満が9成分（60.0%）と2極化していた。BS置換率が26%未満であった9成分

は、バイオ後続品使用体制加算で使用促進が明記されている成分に該当するため、国策がBS普及へ与える影響について注意深くモニタリングしていくことが必要となる。一方、当院のテリパラチドBSのように、BSへの置換率は高いが、上市後の薬価改定による薬剤費削減効果や採用後の処方数量が減少し、ORよりも高額な同種同効薬へ処方がシフトした場合には、BS導入による医療費適正化効果は減少し、エビデンスや患者の利益に基づかない医療が展開される可能性もある。そのため、BS普及の評価は、BS置換率だけではなく医療機関の規模や機能に見合った総合的判断が必要である。また、厚生労働省が提示した「2029年度末までに、バイオシミュラーに80%以上置き換わった成分数が全体の成分数の60%以上にすること」の目標値とその説明は、後発医薬品使用体制加算の後発医薬品数量シェアやカットオフ値と同じく、曖昧な表現や条件が多く、医療機関の負担は大きい。2020年度に新設されたバイオ後続品導入初期加算の2020年12月から2022年5月（18ヵ月）における当院の算定件数は22件であり、テリパラチドBSの算定は無かった。原因は、加算に必要な情報を効率的に収集解析し診療につなげるシステムが無く、多職種が連携する必要もあり、加算に対する労力対効果が見合わないと判断されたことによるものと考えられる。バイオ後続品使用体制加算などの政策では、国が専用のアプリケーションやソフトを提供し、医療機関における算出と評価の効率化や負担軽減を図ることが望まれる。国へのアプリケーションやソフトの要望は、BS導入に向けた患者自己負担額のシミュレーションでも提案されている²⁰⁾。

BS普及において、BSの医療費適正化効果に対する評価は重要である。BSはGEと比較して、成分数や品目数は少ないが、導入による医療費適正化効果は大きいとされている。当院における月単位での医薬品総購入費に占めるBS購入費は2%から3%であり、適応を除外してBSがあるORをすべてBSへ切り替えた場合でも4%から6%である。テリパラチドORからテリパラチドBSへの完全切り替え後から27ヵ月間の薬剤費削減額は209.5万円であったが、医療機関としての医薬品総購入費における薬剤費の削減額や削減割合としてのインパクトは小さい。また、BSは、医療費全体および一部の患者負担は減額するが、高額療養費制度の適用により患者の自己

負担額に影響しない成分もある。GEと同様に国や保険組合が期待する医療費適正化政策のひとつであるが、患者、介護者、医療機関、医師などの評価者や疾患によってBSへの評価が異なるため、医療費適正化効果の共有が難しい側面も有している。そのため、BSにおける医療費適正化効果の評価は、ORとBSの薬価比較だけでなく、多角的に議論を重ねて慎重に進めていくことが重要である。

政策の柱となるBSなどの特定の薬剤では、同種同効薬間での処方優先順位とそのガバナンスが重要となる。特にBSは同種同効薬の影響を受けやすいと考えられ、政策や保険制度に費用対効果の評価を組み込んだ運用が必要と考える。処方薬の選択を医師の判断(任意)とした場合、当院採用薬の抗インフルエンザ薬の処方動向を調査した結果では、同種同効薬の中で単位薬価が最も高く、用法の回数が少なく、GEが上市されていないラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤の処方率と薬剤費率が年度ごとに段階的に高くなる傾向が認められ、新規医薬品の上市が処方薬の選択と処方数量、薬剤費に影響を与えることを確認している²¹⁾。化学合成医薬品とバイオ医薬品の違いはあるが、BSの競争相手はORだけではなく、時間が経過すれば新規医薬品の上市にともない既存のBSの需要が著しく低下する可能性もある。そのため、同種同効薬があるBSの普及や医療費適正化を目標とする場合は、医療機関による処方マネジメントも重要であるが、医療機関におけるマネジメントは院内の処方体制やガバナンスの影響を受けるため、政策の目標を達成するには時間を要し、期待する効果が得られないことも予測される。また、2015年と2018年に実施されたBSの認知度に関する医師へのアンケート調査結果では、医師のBSへの認知度が高まっているとの報告²²⁾もあるが、2022年に実施された医師へのアンケート調査結果ではORとの有効性安全性に関する同等性や日本人での臨床試験結果などの情報の不足を理由にBSの処方が進まないことが報告されている²³⁾。これらのアンケート調査結果は、医師のBSへの認知度が高まることで処方に反映されとは限らないこと、国が同等/同質を認めた医薬品を医師が信用していないことを示唆している。そのため、さらなるBSの普及には、リアルワールドデータなども利活用し、新規医薬品の上市や上市予定も考慮した評価を踏まえて処方薬の優先順位を制度化することや医師が処方に反映できるエビデ

ンスを国として提供および構築する仕組みを整備することが必要である。諸外国では、医薬品の費用対効果の情報を基に保険給付の可否や価格調整を行う医療技術評価(health technology assessment: 以下、HTA)が用いられている。HTAの評価には、既存介入と比較した費用の増分を効果の増分で割り算した増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio: 以下、ICER)や様々な疾患領域の介入を横断的に評価できる質調整生存年(quality-adjusted life year: 以下、QALY、生存年にQOLで重み付けをした指標)がある²⁴⁾。近年、本邦では健康保険組合・国民健康保険組合・後期高齢者医療制度より提供されたDeSCデータベース(レセプト情報を含む)を活用したBSの医療費分析結果²⁵⁾が報告されるなど、医薬品の新しいアウトカム評価の検証が行われている。地域における医療資源の偏在や疾病の偏り、医療の個別化などが処方の標準化や制度化を困難にする原因とされているが、本邦には医師、歯科医師の専門制度があり、診療ガイドラインや添付文書を基盤とした保険診療もある。客観的エビデンスに基づいてBSを政策や保険制度に組み込むことは、多様なステークホルダーに左右されることなく、医療費適正化とBS産業の活性化を合理的に進めることができる手段のひとつと考える。

2023年4月、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は、「ジェネリック医薬品の品質・安定供給の新たなステージを目指して」を公表し、ジェネリック医薬品使用促進のロードマップにBS使用促進ロードマップの新たなチャプターを追加することや病院外来への包括支払い制度の拡大、参照価格制度の導入などを提言した。これらの学会提言は、我々が提示した課題への対策としても有用である。

今回、単施設の取り組みとデータであり、得られた結果の一般化には限界がある。しかし、当院のテリパラチドBS導入への取り組みの結果より、BS普及を促進するためには、政策と整合性が取れない薬価制度の見直し、BS以外の同種同効薬への処方のシフト、薬剤選択における経済性と製剤優位性などを考慮した処方薬の優先順位の制度化、医師の処方につながるエビデンスの構築、医療機関における電子カルテなどを利活用した処方マネジメントの強化、医薬品の安定供給の強化に向けた対策を講じることが重要である。特に同種同効薬との競合、総価取引や市場実勢価格を反映した薬価制度、費用対効

果が組み込まれていない社会保障制度への対策が急務であり、BS普及には国によるエビデンスに基づいた合理的で一貫性のある政策の実施とガバナンスの強化が必要と考える。

利益相反 (COI) の開示

本研究に開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 藤本陽子. バイオシミラー：国内外の現状と神経疾患における展望. *神経治療*, 2017; 34: 399-404.
- 2) 中野陽介, 廣寛万里子, 五十嵐中. 医薬品における労働生産性アウトカムの評価と利活用の現状. *政策研ニュース*, 2020; 61: 34-40.
- 3) 坂巻弘之, 伊藤央樹, 湯浅晃. 日本におけるバイオ医薬品市場の将来推計とバイオシミラーによる医療費適正化効果の検討. *薬理と治療*, 2021; 49: 691-700.
- 4) 豊島聰. バイオシミラーにかかわる課題とその解決に向けた提言. *Regulatory Science of Medical Products*, 2018; 8: 19-25.
- 5) 龍田涼佑, 衛藤大輝, 田中遼大ほか. テリパラチドバイオシミラーの治療学的安全性および薬剤費削減効果の検討. *診療と新薬*, 2021; 58: 8-14.
- 6) Izumi K, Yasumasa S, Tadahiro S, et al. Evaluation of the clinical benefit of a G-CSF biosimilar. *Regulatory Science of Medical Products*, 2017; 7: 3-15.
- 7) 雪矢良輔, 梶田貴司, 抱恵子ほか. 関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオ後続品切り替え後の有効性と安全性に関する評価. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2024; 60: 254-9.
- 8) 伊勢崎竜也, 宮川慧子, 平田一耕ほか. 日本人悪性リンパ腫患者におけるリツキシマブの先行バイオ医薬品とバイオ後続品の有効性・安全性の評価. *医療薬学*, 2020; 46: 126-37.
- 9) 奥田泰考, 三瓶祐貴, 品田誠ほか. 胃癌におけるトラスツズマブバイオ後続品の有効性と副作用の評価. *癌と化学療法*, 2020; 47: 1341-4.
- 10) 関屋裕史, 緒方豊, 森木豊栄ほか. バイオセーム製剤導入が使用量と薬剤費へ与える影響の検討. *ジェネリック研究*, 2022; 16: 22-33.
- 11) 宗圓聰. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインの概要. *日本臨床*, 2023; 81: 36-41.
- 12) 佐藤史列, 上野正喜, 吉田美香ほか. BKP周術期におけるテリパラチドの剤形選択傾向とその背景に関する患者アンケート調査. *The Journal of Japan Osteoporosis Society*, 2022; 8: 387-98.
- 13) 五十嵐中. 命とオカネ? 命かオカネ? —がん高額薬剤の費用対効果とは—. *癌と化学療法*. 2023; 50: 421-7.
- 14) 田島健太郎, 松本亜美. バイオシミラーおよび医療費に関する患者意識調査. *Progress in Medicine*, 2020; 40: 651-60.
- 15) 坂巻弘之, 舟越亮寛, 宮原克明ほか. 薬局来局患者のバイオシミラーに関する意識調査. *新薬と臨牀*, 2021; 70: 1354-61.
- 16) 関屋裕史, 緒方豊, 梶原隆広ほか. バイオシミラー導入への取り組みと薬剤費削減効果. *ジェネリック研究*, 2020; 14: 25-33.
- 17) 網野祥子, 大井隆広, 福田裕子ほか. 電子カルテでの化学療法レジメンの運用について. *癌と化学療法*, 2014; 41: 1135-8.
- 18) 伊豆津健一, 阿部康弘, 栗田麻里ほか. 医療用医薬品の品質問題と安定供給. *Yakugaku Zasshi*, 2023; 143: 139-52.
- 19) 赤羽宏友. 日本と海外のバイオシミラー市場占有率. *Regulatory Science of Medical Products*, 2018; 8: 35-43.
- 20) 青木良子, 佐井君江, 藤田由紀子ほか. 本邦における抗体及び抗体関連医薬品のバイオシミラー採用及び処方に関する医師の意識調査. *Yakugaku Zasshi*, 2022; 142: 547-60.
- 21) 関屋裕史, 緒方豊, 森木豊栄ほか. 病院負担となる抗インフルエンザ薬の院内フォーミュラリ導入に向けた検討. *九州薬学会雑誌*, 2023; 77: 27-33.
- 22) 平野陽子, 田邊康祐. 医師および薬剤師のバイオシミラーに対する認知度と使用意向に関する実態調査2018—2015年調査との比較—. *Progress in Medicine*, 2019; 39: 221-32.
- 23) 山内祐子, 鈴木毅, 田中馨日ほか. 医師および薬剤師に対するバイオ後続品 (バイオシミラー) 使用の認識に関するアンケート調査. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2023; 59: 381-6.
- 24) 五十嵐中. 日本におけるフォーミュラリーの現状と医薬品の多面的な価値の評価. *Yakugaku Zasshi*, 2022; 142: 1379-90.
- 25) 金子大樹, 藤原杏奈, 坂巻弘之. DeSCデータベースのレセプトデータを用いたバイオ医薬品およびバイオシミラー使用による医療費分析. *新薬と臨牀*, 2023; 72: 563-75.

〔短 報〕

インフリキシマブを指標としたバイオシミラー製剤使用促進の 取り組みによる使用量及び薬剤費の変動の評価

Impact on the Use and Drug Costs Due to Promoting the Use of Biosimilar Formulations
Using Infliximab as an Index

大嶺 菜, 山内 祐子, 上原 仁, 石井 岳夫, 諸見 牧子, 潮平 英郎, 中村 克徳*
Sai OHMINE, Sachiko YAMAUCHI, Hitoshi UEHARA, Takeo ISHII, Makiko MOROMI, Hideo SHIOHIRA, Katsunori NAKAMURA*

琉球大学病院薬剤部

〔 Received July 12, 2024
Accepted September 24, 2024 〕

Summary: In Japan, biosimilar (BS) is being promoted at the national level, as evidenced by the development of an additional system for using follow-on biologics in the 2024 medical fee revision. The University of the Ryukyus Hospital stepped up efforts in FY2023 to promote the utilization of BS according to a directive from the hospital's executive committee, and the Department of Pharmacy provided individual explanations of data on BS to departments and prescribing physicians. This study assessed the effect of these efforts in terms of the number of biosimilar, biosimilar use, and drug costs from FY2016 to FY2023, utilizing infliximab, which is the first biosimilar antibody product to be launched in Japan, as an indicator. The proportion of utilized infliximab BS products increased from 15.4% in FY2022, the year before the initiation, to 27.9% in FY2023. The drug price per vial, calculated from the total drug cost of the number of original biologic and BS vials used, decreased from 54,813 yen in FY2022 to 50,408 yen in FY2023, congruent with the increase in BS utilization. Promoting BS utilization as an intention of the hospital management and providing individualized information on the efficacy and safety of BS were considered to increase infliximab BS usage in addition to economic efficiency.

Key words: Promotion of the use of Biosimilar, Drug consumption, Drug costs, Infliximab

要旨: 2024年診療報酬改定においてバイオ後続品使用体制加算が新設されるなど、バイオシミラー (BS) は国レベルで使用が促されている。琉球大学病院では2023年度に病院執行部の号令のもとBS利用促進の取り組み強化を実施し、薬剤部より部局や処方医に対してBSに関する情報の個別説明等を実施してきた。本研究では、その取り組み効果について、BS抗体製剤として初めて上市されたインフリキシマブを指標にし、2016年度から2023年度のバイオ先行品、BS使用本数および薬剤費について検討を行った。2016年度と2022年度におけるインフリキシマブBSの使用割合はそれぞれ0.2%、15.4%であったのに対して、2023年度では27.9%へ上昇した。バイオ先行品およびBSの使用本数から求めた総薬剤費から算出した1本あたりの薬剤費は、BS使用率上昇に伴い2022年度54,813円から2023年度50,408円に低下した。BSの有効性・安全性・経済性に関する情報提供を行うと同時に、病院執行部の意向としてBS使用を促進したことが大幅なBS使用率の上昇に繋がったと考えられ、この取り組み継続による更なるBS普及が期待される。

キーワード: バイオシミラー使用促進, 薬剤使用量, 薬剤費, インフリキシマブ

緒 言

本邦における2024~2029年度の第4期医療費適正化計画¹⁾ではバイオ後続品の新たな目標として「バ

イオ後続品が80%以上置き換わった成分数が全体の60%以上」となるという目標が追加された。さらに2024年度の診療報酬改定²⁾においては、バイオ後続品使用体制加算 (入院初日) が新設されその施設条件として(1)バイオ後続品の使用を促進するための体制が整備されていること、(2)直近1年間にバイオ後続品のある先発バイオ医薬品及びバイオ後続品の使用回数が100回を超えること、(3)当該

* 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207
TEL: 098-895-3331 FAX: 098-895-1487
E-mail: nkatsu@med.u-ryukyu.ac.jp

保険医療機関において調剤したバイオ後続品の有る先発バイオ医薬品及びバイオ後続品について、当該薬剤を合算した規格単位数量に占めるバイオ後続品の規格単位数量の割合が、エポエチン等4成分は80%以上、また、ソマトロピン等を含む9成分は50%以上であることが求められ、国策としてバイオシミラー（BS）使用が推進されている。琉球大学病院（当院）では、2015年11月のフィルグラスチムBS採用以降、順次BSへの採用切り替えを進めて来た。7年経過後の2022年時点において、当院ではBSが上市されている16成分のうち6成分において先行品との適応不一致が要因で先行品とBSが並行採用されており、うち2成分でBSに適応のある疾患について完全に切り替えが進んでいなかった。また、抗体製剤として初めてBSが上市されたインフリキシマブ製剤は、2016年に薬価差シミュレーション等の結果をもとに経済的優位性からBSへの採用切り替えが進められたが、並行採用のためBSの使用は低調なまま推移していた。このような状況に対して、BS使用促進を図るべく、2023年度に当院執行部の号令のもとBS利用促進の取り組み強化を実施し、薬剤部より部局や処方医に対してBSに関する情報の個別説明等を実施した。情報提供内容については、これまでに我々が報告した、医師が必要とするBSに関する医薬品情報を参考とした³⁾。

これまでに、BSの有効性、安全性、同等性や経済性に関する報告⁴⁻⁷⁾はあるものの、使用促進の取り組みとその効果についての報告はほとんど無い。今回我々は、インフリキシマブBSを指標として、病院主導で実施したBS利用促進の取り組み実施による効果の検討を行った。

方 法

1. 調査方法

インフリキシマブ使用量は電子カルテデータウェアハウス（MegaOakDWH. NEC Co.）より抽出した薬剤処方本数を用いた。

2. バイオシミラー使用促進の取り組み

2022年12月時点の当院BS採用および使用実績から、山内らが2021年に実施した医師および薬剤師に対するBS使用の認識に関するアンケート調査結果³⁾をもとに、以下の通り利用促進の対策を立案した。①病院：病院としてBSの利用促進の提示（未

切替製品の切替採用、並行採用品において後続品に適応のある疾患での後続品の使用促進を病院運営委員会や医局長会議において周知）、同意書作成、先行品使用理由書の運用開始、②医薬品情報室：製薬企業からの先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切替を含む臨床試験データ等の医薬品情報収集、医師、病棟薬剤師への情報提供、③薬剤師：医師に対する医薬品情報提供（先行品との有効性、安全性における同等性や日本での使用実績（市販後調査等）。これらの取り組みを2023年度6月より実施した。

3. インフリキシマブを用いたバイオシミラー切り替えによる薬剤費の検討

平成27年（2015年）10月～平成28年（2016年）9月のインフリキシマブ使用実績数に、平成28年度（2016年度）改訂後の薬価を掛けることにより、バイオ先行品とBS双方で使用された場合の金額を算出した。

4. インフリキシマブ使用量と金額の検討

インフリキシマブ使用量について、2016年1月1日～2023年12月31日を調査対象とし、処方された本数について、バイオ先行品、BSそれぞれの数量に薬価を掛けた金額を算出した。

5. 倫理的配慮

本研究の実施にあたり、倫理的配慮を必要とする個人情報の取扱いや介入は行っていない。

結 果

1. インフリキシマブを用いたバイオシミラー切り替えによる薬剤費の検討

集計したインフリキシマブ使用数量および計算された薬剤費をTable 1に示す。インフリキシマブBS採用直前1年間の平成27年（2015年）10月～平成28年（2016年）9月におけるインフリキシマブ製剤の使用実績数は2,270本であった。全数がバイオ先行品で使用された場合の薬剤費は188,961,610円であり、BSを使用した場合の金額は127,987,140円と、その差額は60,974,470円と計算された。

Table 1 バイオシミラー切り替え時の推定薬価差額

	薬価 (円)	入院使用数(V)		外来使用数 (V)	使用数合計 (V)	薬価×実績計 (円)
		入院包括	出来高			
レミケード®点滴静注用100	83,243	65	45	2,225	2,270	188,961,610
インフリキシマブBS点滴静注用	56,382	65	45	2,225	2,270	127,987,140
差額	26,861	—	—	—	—	60,974,470

平成27年10月～平成28年9月の使用実績をもとに、平成28年度(2016年度)改訂後の薬価を用いて全数がバイオ先行品とバイオシミラーで使用された場合の金額を算出した。

V: vial

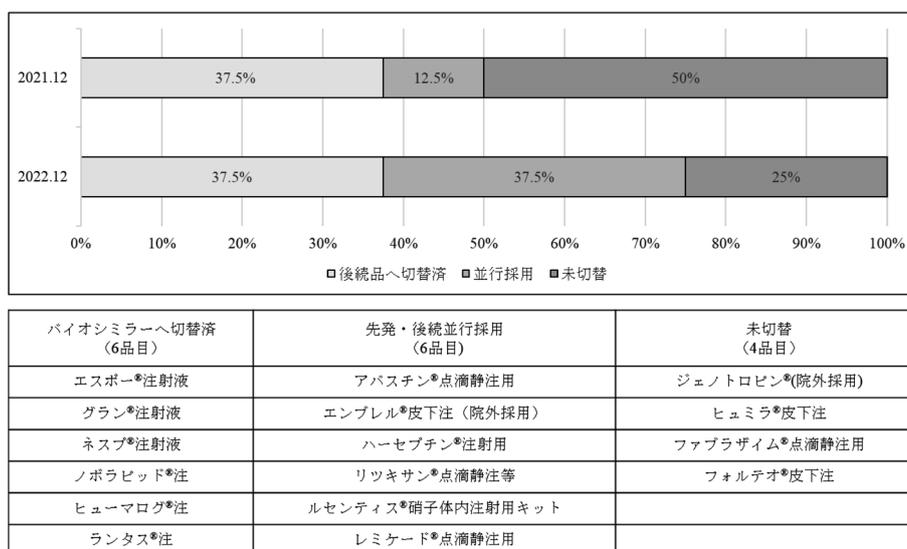


Fig. 1 国内で発売されているバイオシミラー 16 製品の当院における切替状況 (2022 年 12 月時点)

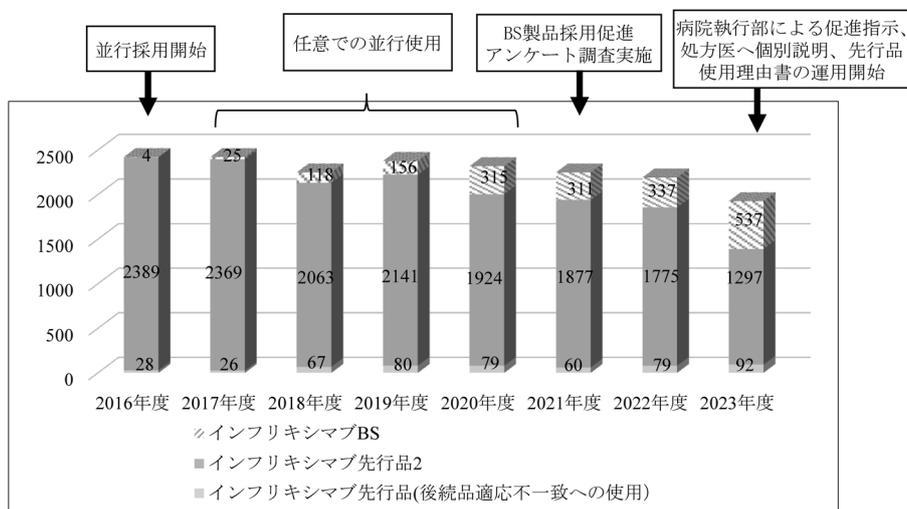


Fig. 2 インフリキシマブのバイオ先行品およびバイオシミラー年間使用量推移

2. バイオシミラー使用促進の取り組みがインフリキシマブバイオ先行品と後続品使用割合に与えた影響の検討

Fig. 1に2022年12月時点における国内で発売されているバイオ後続品16製品の当院での切り替え状況を示す。当院においてはインフリキシマブバイオ

先行品(レミケード®)のBSは採用となっていたものの、先発・後続並行採用の状態であり、両者使用可能な状態であった。Fig. 2に2016年度から2023年度におけるインフリキシマブバイオ先行品およびBS使用数量を示す。インフリキシマブバイオ先行品およびBS並行作用開始後の2016年におけるBS使

Table 2 インフリキシマブバイオシミラー使用比率増加による薬価の変動

	薬価 (円)	2022年度		2023年度		差額
		使用本数 (V)	合計金額 (円)	使用本数 (V)	合計金額 (円)	金額 (円)
先行品	60,233	1,854	111,671,982	1,389	83,663,637	-28,008,345
BS製品	24,994	337	8,422,978	537	13,421,778	+4,998,800
合計		2,191	120,094,960	1,926	97,085,415	-23,009,545

2022年度～2023年度の使用実績をもとに、令和5年度（2023年度）改訂後の薬価を用いて金額を算出した。
V: vial

用率は0.2%であった。2017年から2022年にかけてその比率は1.0%から15.4%へ上昇していた。方法に示したBS使用促進の取り組みの結果、2023年度におけるインフリキシマブBSの使用比率は27.9%に上昇した (Fig. 2)。

3. バイオシミラー使用促進の取り組みによるインフリキシマブBS使用増加による薬剤費の検討

2022年度と2023年度のインフリキシマブバイオ先行品およびBS使用本数と薬価を掛けた合計金額をTable 2に示す。2023年度にかけてバイオ先行品使用本数は465本減少し、28,008,345円の薬剤費減少となった。BSは197本増加し、4,998,800円の薬剤費増加となったが、バイオ先行品との差し引きで全体としては23,009,545円の減少となった。インフリキシマブ全体の使用本数も同時に265本の減少であった。バイオ先行品およびBS全体の金額を用いたインフリキシマブ1本あたりの薬剤費は2022年度が54,813円、2023年度が50,408円と4,405円(8%)の減少であった。

考 察

BS利用促進の取り組みによるインフリキシマブ使用量及び薬剤費の変動について検討を行った。当院においては、2022年末時点において16品目あるBSの中で、完全切り替えは6品目に留まり、6品目が先発・後続並行採用、4品目が未切り替えであった (Table 1)。インフリキシマブBSは本邦において2014年7月に最初の製造承認が認められ⁸⁾、抗体製剤としては最も長く使用されているBSである。当院においても2016年から採用となっていた (Fig. 2) が、先行品との並行採用であったことから2016年に0.2%であったBS使用比率は2022年度に15.4%と6年間で約15%の使用比率増に留まっていた。この状況のなか、我々は2023年6月以降に病院執行部か

らの号令のもと、先行研究³⁾で得られたBS使用促進に求められる対策を実施した。その結果、年度途中からの対策実施であったにも関わらず、インフリキシマブBS使用率は27.9%と上昇した。

2012年から2018年までの英国、フランス、韓国および日本におけるインフリキシマブBS製剤の販売量市場シェア比較では日本は最も低く、2012年10月を起点とした13四半期後の販売量市場シェアは6%であったとされる⁹⁾。当院における2017年度の使用本数におけるインフリキシマブBS使用比率が0.1%であったことから、本邦の実態以上にBS使用促進の遅れがあったと考えられた。本邦におけるインフリキシマブBSの発売後の処方率上昇は遅く^{10, 11)}、2018年度時点における処方月あたりの報告は10%程度であった¹¹⁾ことが報告されている一方で、年度あたりのインフリキシマブ使用患者におけるBS使用割合は、2013年度に0%から2018年度には22.5%に上昇しており、国内普及は進展していることが報告されている。比較する年度は遅れるものの、本研究においても、年度毎にBS使用割合の増加が認められており (Fig. 2)、国内の実態に沿った動きが認められた。

BS使用促進にはいくつかの課題が提起されているが、その一つとして、効能効果の適応不一致問題が報告されている³⁾。インフリキシマブバイオ先行品にはBS発売後に、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期¹²⁾が適応承認されており、現在もBSには適応が無い⁸⁾。当院における適応不一致の割合は2023年度において全使用本数1,926本に対して92本(4.8%)であり (Fig. 2) 全体に占める割合は低かった。このことから、適応不一致がインフリキシマブBS使用促進に及ぼす影響は僅かであることが示唆された。一方で、本研究では院内における薬剤費の減少のみを比較検討した結果、2022年から2023年

へのBS比率の増加(15.4%から27.9%)によりインフリキシマブ1本あたり薬剤費4,405円(8%)削減効果を得られることを明らかにした。2023年度における適応不一致使用を除くインフリキシマブ全体の使用本数は1,834本であったことから、12.5%のBS使用率向上により約808万円の薬剤費抑制効果が得られたことが示された。インフリキシマブBSは未だ70%以上の切り替え余地を残しており、更なる使用率向上により数千万円規模の院内薬剤費削減効果を期待し得ることが示唆された。一方で、インフリキシマブBSで治療を行った場合、難病の医療費助成制度では患者負担は不変であること、高額療養費制度を利用する患者においては自己負担額が先行バイオ医薬品のそれを上回るという“自己負担額の逆転現象”が生じることが知られている^{13,14)}。この問題について、丸山らは、全国推計患者数および年間治療費に占めるインフリキシマブの年間薬剤量の観点から、“逆転現象”が起これると推計された患者数はインフリキシマブで治療する関節リウマチ患者全体の約8%であり、65%の患者群については経済的負担を軽減できると報告¹⁴⁾している。BS使用促進にあたっては、少数ではあるものの、経済的メリットについて考慮が必要な患者の存在を念頭に組み込む必要性が考えられた。

BS使用促進には処方権を有する医師の理解が重要である。BSにかかわる課題とその解決に向けた調査研究班「バイオシミラー使用促進のための課題解決に向けた調査研究班」(平成28年度厚生労働科学特別研究事業)が実施したアンケート調査では、9割近い医師は後発医薬品やBSについて医療経済学的観点から使用に前向きであると報告しているが、「BSの品質(効果や副作用を含む)に疑問があるから」「安全性情報の提供などメーカーに対して不安があるから」などの意見も得られたと報告されている¹⁵⁾。我々が行った当院医師・薬剤師向けのアンケート調査においても、医師から得られたバイオ後続品を積極的に処方しない理由として「バイオ後続品の品質(効果や副作用を含む)に疑問がある」、「先行品とバイオ後続品間のスイッチングの可否について不安がある」が全体の73%を占め、先に他施設にて先行品を使用していた場合には当院での治療時に後続品への切り替えに対し抵抗があり先行品での治療を望まれるとの意見が得られていた³⁾。鎌田らの医師への聞き取り¹³⁾からも、インフリキ

シマブBSの選択あたり、「開始直後や病勢が変化している症例での切り替えは避けたい」、「現行の薬物療法で安定している症例の切り替えに必然性がない」といった意見が報告されている。現在ではインフリキシマブBSの切り替えに関する有効性・安全性については大規模なエビデンスが確立されている⁴⁻⁷⁾。我々は、これらに臨床試験データや市販後調査結果を加えて、処方医への情報提供実施により理解促進を図ってきた。直接的な評価が行えていないため今後の検討が必要であるが、この取り組みも本研究で認められたBS使用率上昇への寄与したものと考えられた。医師のBS使用に対する不安がある中、当院ではインフリキシマブBS採用と同時にバイオ先行品の並行採用の形態を採ってきた。並行採用はバイオ先行品が常時使用可能な採用薬としての位置付けであることから、BS選択の機会を損ねていた可能性が考えられる。今後の取り組みとして、インフリキシマブ製剤の正式採用品のBS一本化や、適応上やむを得ずバイオ先行品を使用する場合における特定(少数)の患者のための臨時採用運用¹⁶⁾などの実施が、さらなるインフリキシマブBS使用促進に繋がると考えられる。

2024年6月現在、国内では19成分のBSが上市されており、当院では2023年度時点で16成分(品目)のBSが発売されている製品の先行品およびBSが使用されていた。本研究ではインフリキシマブ製剤のみを指標に検討を行ったが、2023年度27.9%の使用率を90%へ約62%上昇させた試算の結果、薬剤費は27.9%では約9,709万円から90%で約5,492万円と4,200万円程度の薬剤費削減効果が期待される。また、2023年4月~2024年4月の間、並行採用されていたバイオ製剤は8成分(アガルシダーゼベータ、アダリブマブ、テリパラチド、エタネルセプト、ラニビズマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ)、11製剤であり、そのBS使用率は60.1%であった。これらの薬剤の使用比率を90%に上昇させた場合のシミュレーションでは、薬価比較で薬剤費が約3,060万円削減されると予測された(data not shown)。これらの試算より、当院で使用される16成分全てのBSの使用促進を図ることで今後更に7,000万円以上の薬剤費削減効果が期待される。国民医療費増加が問題となる中、BS使用促進は医療費抑制に貢献する一つの方法と考えられる。

本研究はインフリキシマブBSの使用量および薬

剤費のみを比較検討していることから、処方医や患者背景の変化について検討できていない点が限界として挙げられる。インフリキシマブBS使用率の上昇には、BSの登場後、様々な有効性・安全性を示すエビデンスが蓄積されていること⁴⁻⁷⁾、関節リウマチ診療ガイドライン2020¹⁷⁾ではBSに関する項目が設けられるなど、本研究で示した取り組み以外に処方する医師の意識や処方行動変容を促す環境変化の寄与も考えられる。また、鎌田らは、インフリキシマブBSの導入にあたり、医師の意識改革を促す要因として、医療機関における管理者の明確な意思決定の必要性¹³⁾も論じており、本研究で実施された病院執行部の号令によるBS使用促進が大きく寄与したと考えられた。

本研究で実施したBS使用促進の取り組み評価により、インフリキシマブBSの切り替え促進と薬剤費削減効果が示された。薬剤部単独の取り組みだけでなく、病院執行部の号令のもと取り組むことによる切り替えの促進効果が示唆されたことから、今後のBS使用・切り替え促進には施設全体として意思を統一することが重要と考えられる。一方で、BS切り替えにあたっては、患者負担に関わる医療費制度や効果効果の適応一致など、薬剤費に留まらない事柄について、多職種での情報共有や確認、対応体制構築を図ることで医薬品適正使用に繋げることも必要と考えられた。

利益相反 (COI) の開示

本論文の筆者に開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 医療費適正化基本方針. 第四期医療費適正化計画 (2024~2029年度) について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000190705_00001.html (参照2024-07-01).
- 2) 厚生労働省. 令和6年度診療報酬改定について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00045.html (参照2024-07-01).
- 3) 山内祐子, 鈴木毅, 田中馨日ほか. 医師および薬剤師に対するバイオ後続品 (バイオシミラー) 使用の認識に関するアンケート調査. 日本病院薬剤師会雑誌, 2023; 59: 381-86.
- 4) Morita A, Nishikawa K, Yamada F, et al. Safety, efficacy, and drug survival of the infliximab biosimilar CT-P13 in post-marketing surveillance of Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol*, 2022; 49: 957-69.
- 5) Tanaka E, Kawahito Y, Kohno M, et al. Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 2022; 32: 74-86.
- 6) Shimizu M, Mizutani E, Shiga T, et al. Comparison of clinical equivalence of infliximab and its biosimilar combinations with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*, 2022; 53: 15-24.
- 7) 戸村和希, 島本一志, 黒木優一郎ほか. 炎症性腸疾患におけるインフリキシマブバイオシミラー切り替え後の有効性と安全性に関する調査. 日本病院薬剤師会雑誌, 2021; 57: 1355-9.
- 8) 日本化薬株式会社. インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」インタビューフォーム. https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530191_2399403F1039_1_011_1F.pdf (参照2024-07-01).
- 9) Kim Y, Kwon HY, Godman B, et al. Uptake of biosimilar infliximab in the UK, France, Japan, and Korea: budget savings or market expansion across countries? *Front Pharmacol*, 2020; 11: 970.
- 10) 後藤悌, 土屋孝範, 田鍋康祐ほか. リアルワールドデータを用いたバイオ医薬品を取り巻く環境とバイオシミラーの使用が薬剤費に与える影響に関する調査報告. 医学と薬学, 2019; 76: 193-207.
- 11) 駒嶺真希, 長谷川知章, 安藤孝ほか. MID—NET®データに基づく適切な医薬品安全性評価のためのデータ特性把握—肺高血圧症治療薬による肝機能検査値異常発現割合やバイオ後続品の処方実態の検討を通じて—. 薬剤疫学, 2023; 28: 1-12.
- 12) 田辺三菱製薬株式会社. レミケード®点滴静注用100インタビューフォーム. https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400315_2399402F1026_1_300_1F.pdf (参照2024-07-01).
- 13) 鎌田泉, 豊島聰. 三宿病院におけるバイオ後続品使用状況—インフリキシマブBSの症例が増えない理由—. ジェネリック研究, 2017; 11: 49-55.
- 14) 丸山穂高, 三宅真二, 黒川達夫. 患者負担から見たバイオシミラー使用における得失とその問題点の克服に向けた調査研究. 医療薬学, 2016; 42: 499-511.
- 15) 豊島聰. バイオシミラーにかかわる課題とその解決に向けた提言. レギュラトリーサイエンス会誌, 2018; 8: 19-25.
- 16) 此村恵子, 金井紀仁, 上田彩ほか. 医療機関における医薬品の採用と適正使用に関する調査2015. 臨床薬理, 2016; 47: 189-99.
- 17) 一般社団法人日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン2020. 東京: 診断と治療社; 2021. p. 81-86.

[学術大会講演録]

第18回学術大会シンポジウム2「バイオシミラーに係る政府方針とその実現に向けた課題」より

バイオシミラーの規制について

Regulation of Biosimilars in Japan

針生 彩*, 栗林 亮佑

Aya HARIU*, Ryosuke KURIBAYASHI

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

Summary: The spread of biosimilars is expected to reduce the burden of medical costs on patients, making it increasingly important to sustain Japan's modern health insurance system amid an aging population. This article discusses the current status of biosimilar developments, the basic contents of approval reviews, notification revisions, and recent topics.

Key words: biosimilar, biologics, marketing authorization

要旨: バイオシミラーの普及は医療費の面で患者負担の軽減に寄与し、高齢化が進む本邦において、将来にわたって安定的に医療保険制度を維持する上でも、ますます重要な役割を果たすようになってきている。本稿では、バイオシミラーの開発状況、承認審査の基本的な内容、通知等の改訂、最近のトピックスについてご紹介したい。

キーワード: バイオシミラー, バイオ医薬品, 承認申請

本日は、「バイオシミラーの規制について」と題し、バイオシミラーの開発における基本的な内容から、最近のトピックスについて、ご紹介いたします。

バイオシミラーの開発状況について

バイオ医薬品は医薬品市場にて大きな役割を担っており、2023年度の国内及び海外の医薬品売上のうち、売上げ上位の多くがバイオ医薬品となっています^{1,2)}。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」³⁾ (以下、「指針」)において、バイオシミラーは、以下のように定義されています。

- ・国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品 (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る医薬品

バイオシミラーの品質、安全性及び有効性は、先行バイオ医薬品との比較から得られた同等性/同質性を示すデータ等に基づき評価されます。

バイオシミラーについては、Fig. 1に示すとおり、ジェネリック医薬品との違いがいくつか挙げられます。まず定義について、ジェネリック医薬品では有効成分が「同一」となっておりますが、バイオシミラーの場合は、先行バイオ医薬品自体の構造が不均一性を有し、その複雑さから、同一ではなく「同等/同質」との定義がされています。製造方法も、ジェネリック医薬品は主に化学合成ですが、バイオシミラーは細胞培養技術を用いて製造されます。また、製造販売承認申請に必要な主な資料について、ジェネリック医薬品は品質、生物学的同等性試験が求められるところ、バイオシミラーでは、品質、非臨床、臨床試験の結果、及び製造販売後調査等の計画についての資料が求められます。

また、バイオシミラーの開発には、より多くのコストと時間がかかり、開発期間はジェネリック医薬品で2年、バイオシミラーで5~9年、コストはジェネリック医薬品で100~200万米ドル、バイオシミ

* 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
TEL: 03-3506-9471 FAX: 03-3506-9495
E-mail: hariu-aya@pmda.go.jp

	ジェネリック医薬品	バイオシミラー
定義	先発医薬品と有効成分、投与経路、用法・用量、効能・効果が同一	先行バイオ医薬品と投与経路、用法・用量、効能・効果が同一有効成分が同等/同質
製品の特性	低分子量 構造が単純である 同一性を示すことが容易	高分子量 構造が複雑である 同等性/同質性を示すことが必要
製造方法	主に化学合成	細胞培養技術を用いる
承認申請に必要な主な資料	<ul style="list-style-type: none"> 品質（規格試験、製造方法、安定性） 生物学的同等性試験 	<ul style="list-style-type: none"> 品質（特性解析、製造方法、規格試験、安定性） 品質・非臨床試験における比較 臨床試験における比較（PK、PD/有効性、安全性の確認） 製造販売後調査等の計画

Fig. 1 バイオシミラーとジェネリック医薬品の違い



Fig. 2 本邦におけるバイオシミラーの承認状況

ラーで1億米ドルを超える、との報告があります⁴⁾。
国内では2024年5月現在で35品目のバイオシミラーが承認され、そのうち約半数の18品目が抗体医薬品です (Fig. 2)。

私が所属する医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）再生医療製品等審査部では、バイオシミラーの開発に際して助言を行う相談業務（対面助言）を行っており、同等性/同質性評価の適切性や、製造販売承認申請にあたり必要な臨床試験について、開発企業より申し込みがあった場合、相談対応を行っています。バイオシミラーに関する対面助言の相談数は年々増加傾向にあり、特に、抗体医薬品や融合タンパク質のバイオシミラーに関する相談が増えています。

バイオシミラーの開発と承認審査について

バイオシミラーに関する主な通知等を Fig. 3 にまとめました。指針及びそのQ&Aは、平成21年に発出され、指針は令和2年、Q&Aは令和6年1月付けで再度改訂がされております。バイオシミラーの開発における基本的な考え方をまとめた重要なものであり、英語版も発出されております。

また、最近の通知の改訂等を Fig. 4 にまとめております。令和4年に、バイオシミラーの承認条件解除に関する事務連絡が発出されました。バイオシミラーの多くは承認条件として「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」といった条件が付されて承認されますが、その解除方法について不明確であったことから、取扱いが明確化されました。また、公知申請について、事務連絡が改訂され、先行バイオ医薬品が公知申請に関する事前評価を受けた際のバイオシミラーの対応が記載されました。また、コンパニオン診断薬について、例えば、先行バイオ医薬品の適応判定の補助を目的に承認されているコンパニオン診断薬について、バイオ後続品の適応判定の補助に使用してよい、といった内容の通知が令和6年に発出されました。

バイオシミラーの製造販売承認申請時に求められるデータを Fig. 5 に示します。先行バイオ医薬品の製造販売承認申請時には、製法や特性解析などの品質の情報、非臨床試験の結果、臨床試験の結果が提出されます。一方で、バイオシミラーの製造販売承認申請時には、製法は独自に確立される必要があり、品質特性に加え、先行バイオ医薬品との同等性

<承認審査・開発>

- ✓ バイオ後続品の承認申請について
(平成21年3月4日付薬食発第0304004号)
- ✓ バイオ医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について
(平成21年3月4日付薬食審査発第0304015号)
- ✓ バイオ後続品に係る一般名称及び販売名の取扱いについて
(平成25年2月14日付薬食審査発第14第1号)
- ✓ バイオ後続品の一般名称及び販売名の取扱いについて
(平成25年2月14日付事務連絡)
- ✓ 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」について
(令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号) 英語版あり
- ✓ バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集
(Q&A) について (令和6年1月25日付事務連絡) 英語版あり

改訂指針

改訂指針 Q&A

Fig. 3 バイオシミラーに関する通知等

<承認条件解除>

- ✓ 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q&A) の一部改訂について
(令和4年9月30日事務連絡)
- ✓ 「バイオ後続品の承認条件解除時におけるRMP掲載のための資料提出について」
(令和4年9月30日事務連絡)

<公知申請>

- ✓ 「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について
(令和4年11月29日事務連絡)

<コンパニオン診断薬>

- ✓ バイオ後続品におけるコンパニオン診断薬等の取扱いについて
(令和6年5月1日医薬薬審発0501第1号、医薬機審発0501第1号)

Fig. 4 最近のバイオシミラーに関する通知等の改訂

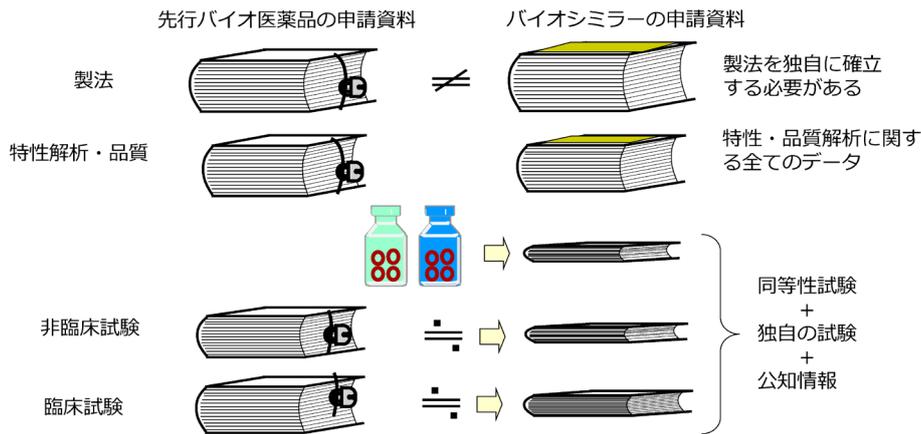


Fig. 5 バイオシミラーの承認申請時に求められるデータ

／同質性評価のデータの提出が求められます。一方で非臨床試験・臨床試験については、先行バイオ医薬品の製造販売承認時に必要な試験結果と比較すると比較的省略できる部分があります。同等性／同質性とは、指針では「先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床の有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること」と定義されており、品質特性の比較試験や臨床試験等の結果に基づき、説明を行う必要があります。

バイオシミラーは初回承認時に審査報告書が作成され、公開されており、PMDAのwebページにて検索できます⁵⁾。

最近のトピックス

令和6年1月の指針のQ&A改訂についてご説明します。指針の「臨床試験の実施に際しては、バイオ後続品の品質特性、並びに先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性及び非臨床試験結果の比較に

基づく同等性／同質性評価結果を考慮するべきである。」との記載に対するQ10「外国人で実施された臨床試験データを使用することができるか」について、改訂前のQ&Aでは、PKの同等性を検証する臨床試験又は有効性の同等性を検証する臨床試験の少なくともいずれか一方を、日本人を組み入れた臨床試験とする必要がある、とされていました。しかし、今回の改訂により、被験者の民族的要因が試験結果に影響しないと考えられる場合には、海外で外国人を対象に実施された臨床試験データを使用することができ、日本人を組み入れた臨床試験を実施しないことで差し支えない、とされました。この改訂は、バイオシミラーの臨床試験が先行バイオ医薬品との同等性を検証することを目的とした試験であること、諸外国での規制や、本邦のジェネリック医薬品の規制を参考に、日本人データが必ずしも必要ではないとの取扱いに改訂されたものです。また、Q&A11が新たに追加され、外国人対象の臨床試験データを利用する際の評価方法について例示されています。なお、バイオシミラーの開発において、日本人を組み入れない計画とする場合、その要否について事前

にPMDAに相談されることをお勧めいたします。

バイオシミラーの開発について、今後の課題として認識をしておきたい内容として、海外の報告ではありますが、2027年以降、1分子あたりの開発中のバイオシミラーの平均数が減少見込みとなると報告されています⁶⁾。例えば、オンコロジー領域について、1分子あたりの開発バイオシミラー数が4.3であるものが、1.2に減少するとのこと。その背景には、開発コスト、試験で比較対照として使用する先行バイオ医薬品の費用の高さ、臨床試験等で求められる規制要件の厳しさ、等があるとされています。

また、もう一つ今後の課題として、バイオシミラーの有効性比較試験について、バイオシミラーの開発費用に占める割合が高い一方⁷⁾、当該試験での品質の差異の検出には限界があるのではとの報告⁸⁾もあり、近年、有効性比較試験の必要性が各国規制当局で議論されています。EMAからは、2023年11月に有効性比較試験の省略についてコンセプトペーパーが出されました⁹⁾。

最後に、PMDAの取組みとして、令和6年3月に、PMDAのホームページに「バイオ後続品」のページを新設いたしました¹⁰⁾。バイオシミラーの開発や製造販売承認申請に関連する通知をまとめるとともに、学会発表スライドや論文等も紹介していますので、ぜひご活用いただけると幸いです。webページは英語版もあります¹¹⁾。

以上、バイオシミラーの規制について、最新のトピックスも交えてご説明いたしました。本稿が、医薬品開発会社や医療従事者のバイオシミラーの理解促進に繋がれば幸いです。

お断り書き

本稿は、筆者ら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構の公式見解を示すものではない。

利益相反 (COI) の開示

利益相反なし。

引用文献

- 1) AnswersNews. 【2023年国内医薬品売り上げトップ10】前年に続きオプジーボが首位、イミフィンジやフォシーガなど急成長. <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/27126/> (参照2024-07-29).
- 2) Verdin P. Top companies and drugs by sales in 2023. *Nat Rev Drug Discov*, 2024; 23: 240.
- 3) 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」について」(令和2年2月4日付け薬生薬審発0204第1号). <https://www.pmda.go.jp/files/000266866.pdf> (参照2024-07-29).
- 4) Pfizer. <https://www.pfizerbiosimilars.com/biosimilars-development> (参照2024-07-29).
- 5) 医療用医薬品 情報検索. 医薬品医療機器総合機構 ウェブページ. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (参照2024-07-29).
- 6) IQVIA INSITUTE REPORT 「Assessing the Biosimilar Void」 Oct 26, 2023. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/assessing-the-biosimilar-void> (参照2024-07-29).
- 7) McKinsey & Company. Three imperatives for R&D in biosimilars. 2022. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/three-imperatives-for-r-and-d-in-biosimilars> (参照2024-8-30).
- 8) Guillen E, Ekman N, Barry S, et al. A data driven approach to support tailored clinical programs for biosimilar monoclonal antibodies. *Clin Pharmacol Ther*, 2023; 113: 108-23.
- 9) Concept paper for the development of a Reflection Paper on a tailored clinical approach in Biosimilar development. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-evelopment/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/multidisciplinary-biosimilar/concept-paper-evelopment-reflection-paper-tailored-clinical-approach-biosimilar-development> (参照2024-07-29).
- 10) バイオ後続品. 医薬品医療機器総合機構 ウェブページ (日本語版). <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0034.html> (参照2024-07-29).
- 11) Biosimilar. 医薬品医療機器総合機構 ウェブページ (英語版). <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0005.html> (参照2024-07-29).

[学術大会講演録]

第18回学術大会スポンサードシンポジウム1「OTC医薬品分科会創設の意義と新たなOTCの開発・提供・普及促進に向けて」より

スイッチOTC医薬品の開発

Development of Switch OTC

川瀬 一郎 Ichiro KAWASE

日本OTC医薬品協会 OTC研究・学術活動PJ

エスエス製薬株式会社

要旨: 今般、医療資源の最適化の議論を踏まえ、セルフケアとセルフメディケーションの重要性が増しています。セルフメディケーションのツールであるOTC医薬品に関しては、注目は集めつつも、その利用拡大は顕著ではありません。要因として、OTC医薬品に対する生活者、医療者の理解が進んでいないこと、新しい治療領域をカバーするイノベーションが進んでいないことなどが考えられます。OTC医薬品のイノベーションの柱の一つが、スイッチOTC医薬品です。医療用医薬品を安全性・有効性に基づき評価し、OTCに転用することで、セルフメディケーションにおける新しい治療オプションを提供します。スイッチOTC医薬品は医療リソースの最適化、アクセスの向上などへの貢献も期待されています。一方で、スイッチOTC医薬品の開発には課題も多く、他国に比較してOTCへのスイッチが進んでいるとはいえない状態です。課題を丁寧に解決しながら、スイッチOTCを含むOTC医薬品を有効に活用し、いかにセルフケアを促進していくべきか、将来に向けて議論していきたいと思えます。

キーワード: OTC医薬品、一般用医薬品、スイッチOTC、セルフメディケーション、セルフケア

はじめに

新型コロナウイルスの感染拡大を経験し、我々は医療資源には限りがあることを強く意識するようになりました。一般の生活者においても強く認識され、セルフケア、セルフメディケーションの必要性がこれほど注目されたことはありませんでした。一方で、セルフメディケーションの重要な手段のひとつであるOTC医薬品に関していうと、大きく利用が拡大している様子は、今のところ顕著には観察されていません。

本稿では、OTC医薬品に関して現状の理解を深めていただき、どのようにして新しいOTC医薬品が世に出るのかをスイッチOTC医薬品の開発過程を中心に説明しつつ、今後、OTC医薬品をセルフメディケーションのツールとして有効に活用し、セル

フケアを促進するためにはどうしたらいいのか、議論を進める一助としたいと考えます。

OTC医薬品とは

第54回日本薬剤師会学術大会にて、OTC医薬品に関するシンポジウムで発表させていただく機会がございました¹⁾。その際、参加された先生方から「OTC医薬品に関して理解が深まった」とのコメントをいただき、うれしく思うとともに、まだまだ、OTC医薬品は理解されていない側面があることを痛感しました。

医療用医薬品のOTC医薬品への転用（スイッチOTC）の促進が議論されていますが、まず、OTC医薬品自体が現場の薬剤師の方々を含め、医療者にとってわかりにくいものになっていることが考えられます。スイッチOTCの開発の話の前にOTC医薬品とは何かを俯瞰し、OTC医薬品の成り立ちに関して私見を交えて述べさせていただきます。

OTC医薬品は伝統薬と、その後の医療の現場での使用に準じた医薬品の転用、特にEBMに基づいて

〒163-1488 東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティタワー

TEL: 03-6301-4511 携帯電話: 070-2158-3678

E-mail: ichiro.kawase@ssp.co.jp

開発された医療用医薬品群の転用の両方を含む広範な領域です (Fig. 1). OTC医薬品は薬機法上の「一般用医薬品」²⁾ 及び「要指導医薬品」³⁾ (「一般用医薬品」の候補) の総称と理解されています。一般用医薬品は2006年の薬事法改正において、はじめて「医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであつて、薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているものをいう。」²⁾ と定義がなされました (Table 1)。それ以前は「医療用医薬品以外の医薬品」という表現のもと運用されていました。

OTC医薬品では、実態として配合剤の比率が高いのも特徴です。長年の使用経験・併用実績に基づいて、配合可能な成分名、分量、組み合わせ、効能効果、用法用量が承認基準として定められており⁴⁾、基準の範囲内において様々な成分を同時に配合することができるため、生活者の多様なニーズに

も単一の製品で対応することができるよう工夫されています。また、使用経験の長い成分を利用することから、配合剤開発の際に、新たな臨床試験の実施は必ずしも必須ではありません。もちろん、医療用医薬品同様GVP省令に基づく安全性モニタリングが実施され、重篤な副作用は検知されますし、新規性の高い配合の場合、臨床試験を実施して配合意義を証明することもあります。こうした配合剤については、一般の消費者が、自ら併用薬を選択するのは現実的でないことから、事前に配合したこれらの製品には一定の有用性があると考えます。一方で、承認基準にある成分は古い (使用経験が長い、RCT等による今日的な評価がなされていない) ものも多く、新しい成分や医薬品が開発され、使用されるなどの理由により、医療の現場では使用機会が減少している成分もリストアップされています。これは医療者のOTC医薬品への理解を阻む要因のひとつと考えます。また、OTC医薬品に関する臨床的な情報の収集、そして発信がなされてこなかったことは大きな課題であります。現在、Real World Data/Evidence (RWD/RWE) といった臨床研究手法が様々な分野の応用が進んでいます。配合剤が多い日本のOTC医薬品は世界的にもまれな存在です。一方、その歴史も短くありません。経験的に積みあがった有用性の情報が、real worldには隠れていると推察しています。今後、新しい研究手法で、OTC医薬品の評価が進むことを望みます。

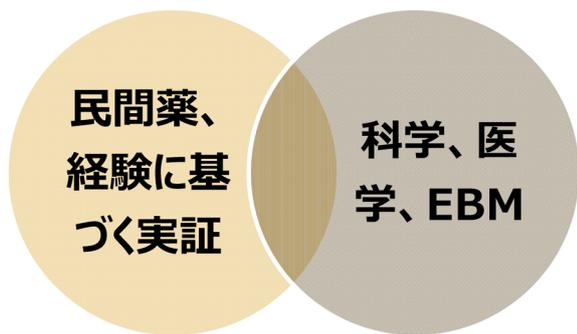


Fig. 1 OTC医薬品の概念的 위치づけ

OTCは、EBMとハーモナイゼーションに基づく医療用医薬品と異なり、伝統薬として使用されてきた歴史的背景を持っており、科学的なエビデンスと経験的な医学の合流点にあるといえる。

スイッチ OTC 医薬品の開発

OTC 医薬品におけるイノベーションの多くは配

Table 1 一般用医薬品 (OTC 医薬品) の定義

		一般用医薬品
定義		医療用医薬品として取扱われる医薬品以外の医薬品をいう。すなわち、一般の人が薬局等で購入し、自らの判断で使用する医薬品であつて、通常、安全性が確保できる成分の配合によるものが多い。
承認審査上の違い		一般の人が直接薬局等で購入し、自らの判断で使用することを前提に、有効性に加え、特に安全性の確保を重視して審査される。
各承認事項毎の対比	効能・効果	一般の人が自ら判断できる症状 (例：胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき)
	用法・用量、剤型	一般の人が自らの判断で適用できるよう、一般の人が使いやすい剤型 (注射剤等は適当ではない。) 用量は、通常、医療用の範囲内としている。
	使用上の注意	一般の人に理解しやすいもの。症状の改善がみられない場合には、服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談することを記載。

平成16年9月6日 第5回厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会 資料3「医療用医薬品と一般用医薬品の比較について」より

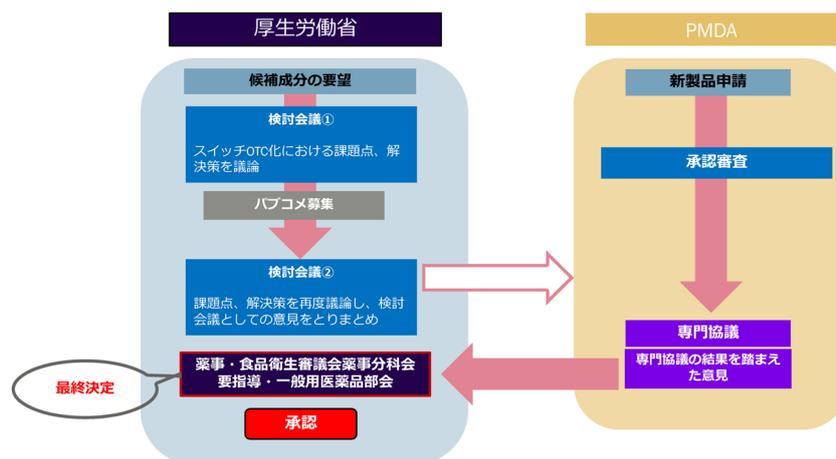


Fig. 2 スイッチOTCの承認プロセス (2024年5月26日現在)

合剤開発に依存します。ただ、それでは、閉ざされた治療領域の中で、類似の製品が多数開発されるだけで、ますます、医療者の理解からは乖離していきますし、新しいセルフメディケーションのニーズに対応できるようになる訳ではありません。

セルフメディケーションでカバーできる領域を増やしていくためにはスイッチOTCが有効な手段です。スイッチOTCとは、医療用医薬品で起きたイノベーションを使用実績（安全性・有効性）に基づきOTCに転用することを指します。

スイッチOTCを促進することのメリットはたくさんありますが、代表的なものをあげると「1）医療リソースの最適化：自己管理可能な軽度疾患での医療機関使用を削減し、リソースを有効利用できる。」、「2）生活者のQOL改善：新しい治療オプションを提供する。」、「3）治療へのアクセス改善：特に時間の無い働く世代に治療機会を提供する。」になるかと思えます。特に、「2）」については、非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬が好例です。それまで、鎮静性の抗ヒスタミン薬しかなかったOTC医薬品市場に非鎮静性抗ヒスタミン薬がスイッチOTCとして上市され、眠くなりにくい花粉症の医薬品として、治療時の生活者のQOLの改善に貢献しています。

ただ、医療用医薬品を簡単にOTC医薬品にするわけにはいきません。スイッチOTCの開発に際し、まず、OTC医薬品として使用することの妥当性についてステークホルダーによる議論の場が設けられます。これが、「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」、通称、評価検討会議です（Fig. 2）。ここでは、対象医薬品の有する有効性・安

全性情報、治療の現場での使用経験など医学的な見地だけでなく、社会的な意義も含め、様々な観点からOTC医薬品への転用の課題や懸念点と対応策等が討議されます。評価検討会議での議論も踏まえ、その後、企業からの申請を受け厚生労働省及びPMDAによる審査を経て承認されます。OTC医薬品製薬企業はスイッチOTCを発売開始したのちPMS（製造販売後調査）を行い、報告書を厚生労働省に提出します。その後、OTC医薬品としての有用性が再度評価されます。また、PMS期間は薬剤師による使用者本人に対する情報提供が必要な要指導医薬品として扱われ、PMSの結果を踏まえ、安全性のレベルに合わせて、専門家の関与度合いなどを定義した一般用医薬品の3つのクラスに分けられます。こうして、やっと医療用医薬品の成分が、通常の一般用医薬品として流通することになります（Fig. 3）。OTC製薬企業にとってかなり負荷がかかる開発となりますが、一方で、評価検討会議での評価次第では、労力が無駄になってしまうリスクがあります。予見性の低さは大きな課題であります。他国で、セルフメディケーションでの使用がスタンダードになっている成分であっても日本ではOTC医薬品として使用できない成分がかなりあり、スイッチ・ラグとして課題認識されつつあります（Table 2）。PPIやトリプタン系片頭痛薬、緊急避妊薬などは、一度、評価検討会議にてOTC医薬品にはそぐわないとの判断がなされていますが、他国の状況も踏まえ、現在、OTC化に向けて議論が前向きに進んでおります。



Fig. 3 スイッチOTCと一般用医薬品のクラス分類（2024年5月26日現在）

Table 2 海外とのスイッチ・ラグ（日本でOTC医薬品としての承認のない成分）

薬効	成分名	国内承認年	世界最初のスイッチ		スイッチ・ラグ	承認国数 (41国中)	医療用 開発国
			年	国名			
PPI	オメプラゾール	未承認	1999	スウェーデン	>25年	31	スウェーデン
	ランソプラゾール	未承認	2004	スウェーデン	>20年	6	日本
	ラベプラゾール	未承認	2010	オーストラリア	>14年	2	日本
片頭痛薬 (トリプタン)	スマトリプタン	未承認	2006	英国	>18年	7	英国
	ゾルミトリプタン	未承認	2009	ニュージーランド	>15年	5	英国
	リザトリプタン	未承認	2010	ニュージーランド	>14年	3	米国
	ナラトリプタン	未承認	2006	ドイツ	>18年	2	英国
緊急避妊薬	レボノルゲストレル	未承認	1999	フランス メキシコ	>25年	29	フランス

※ 出典データベース上、具体的な承認年を示さずに「OTC」とのみ記載して報告している国もあり、上記より早く承認されている国が存在することもあり得る
出典 AESGP（欧州セルフメディケーション協会） OTC ingredients より抽出

スイッチOTC医薬品の将来

OTC医薬品は薬剤師やその他の医療関係者から提供された情報に基づく「需要者の選択により使用される」との定義については前述しました。これまで、最終的には生活者が自身の症状を把握でき自己管理できる疾患をスイッチOTC化の対象としてきました。PPI、トリプタン系片頭痛薬などもその範疇に入ると考えられます。一方で、今後、さらにセルフケアを促進するためには、医師の管理下でなければコントロールが難しいとされてきた慢性的な疾患も対象としていく議論が必要です。そのためには、医療関係者とのより密接な関係性の構築や、DXなど新しい医療イノベーションの導入、医薬品以外のソリューション（生活習慣改善、運動、ストレス緩和など）と合わせ、生活者のヘルスケアリテラシーの向上と自己管理をサポートする体制、システム作りが必要です。

慢性的な疾患への対応は、セルフケアの領域とし

て大きな可能性があると感じますし、OTC医薬品がその大きな枠組みの中で生活者の健康維持、改善の一助となっていくことが期待されます。

総括

限られた医療リソースを適正に使用するという観点から、セルフケア、セルフメディケーションの必要性がこれほど注目されたことはありませんでした。そして、セルフメディケーションを促進する効果的な手段のひとつにスイッチOTCがあります。ただ、スイッチOTC医薬品の開発は簡単ではありません。スイッチOTCの開発投資、成功の予見性の低さもあります。そもそもOTC医薬品に関する医療関係者、生活者の理解の低さも大きく関係します。OTC医薬品として適正販売、適正使用を啓発する必要性も、効果の高い医薬品をOTC化していくにあたっての大きな課題です。日本OTC医薬品協会としては、これらの課題を丁寧に解決しながら、スイッチOTCを含むOTC医薬品をセルフメ

ディケーションのツールとして有効に活用し、いかにセルフケアを促進していくべきかを議論を深めていきたいと考えます。

引用文献

- 1) 川瀬一朗. 国民皆保険を護るセルフメディケーション. 第54回日本薬剤師会学術大会, 分科会11シンポジウム「一般用医薬品等の流通と適正使用」, 2021.
- 2) 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(令和元年12月4日法律第63号). 第四条第五項第四号.
- 3) 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(令和元年12月4日法律第63号). 第四条第五項第三号.
- 4) 厚生労働省. 「要指導・一般用医薬品」ホームページ. 承認基準. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000092787.html> (参照2024-05-26).

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29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。 ※2024年10月時点



信頼の回復に向けた 当協会の取り組みについて

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り組みを行い公表しています。会員各社の「情報公開状況」の一覧表も掲載しています。



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」の取り組みをまとめた記事も掲載しています。



製品の供給状況 について

製品ごとの「出荷量の状況」「製造販売業者の対応状況」「出荷停止又は限定出荷の解消見込み時期」、各製品の出荷状況に関する「案内文書」の情報を掲載しています。



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

【会員会社一覧】

あゆみ製薬株式会社/岩城製薬株式会社/大蔵製薬株式会社/キョーリンリメディオ株式会社/共和薬品工業株式会社/コーアイセイ株式会社/寿製薬株式会社/沢井製薬株式会社/サンド株式会社/全星薬品工業株式会社/大興製薬株式会社/ダイト株式会社/高田製薬株式会社/辰巳化学株式会社/鶴原製薬株式会社/トーエイヨー株式会社/同仁医薬化工株式会社/東和薬品株式会社/日医工株式会社/日新製薬株式会社/日東メディック株式会社/ニプロ株式会社/日本ジェネリック株式会社/日本薬品工業株式会社/ネオクリティケア製薬株式会社/株式会社バイオメディクス/光製薬株式会社/株式会社陽進堂/ロートニッテン株式会社



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



@official_jga



YouTube



Dr.ジェネリック
2024年10月作成

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 refill 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「サイイ」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。ソフトはMicrosoft Officeを使用する。

- ・送付先『ジェネリック研究』編集事務局 宛
〒162-0801 東京都新宿区山吹町332-6 パブリッシングセンター(株)国際文献社内
TEL: 03-6824-9363 FAX: 03-5206-5332
E-mail: jjgm-edit@je.bunken.co.jp
※2025年1月より上記メールアドレスへ変更
問い合わせ: 『ジェネリック研究』編集事務局
- ・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、正しく受付されてい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られることがある。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られることがある。

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 cm²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18巻第2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、メーカー名及び可能な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（临床上の有意差）であると考えなのか、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、临床上の有意差、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、临床上の「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。

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. Microsoft Office software shall be used for preparing the documents:

- Address: Editorial Office of the Japanese Journal of Generic Medicines
c/o International Academic Publishing Co., Ltd.
Publishing Center, 332-6, Yamabuki-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-0801, Japan
TEL: +81-3-6824-9363 FAX: +81-3-5206-5332
E-mail: jjgm-edit@je.bunken.co.jp
Changed to the above E-mail address in January 2025.
Contact: Editorial Office of the Japanese Journal of Generic 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 cm²

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 18, number 2. 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 (significant differences).

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

- 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18巻 第2号

2025年1月17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

村田正弘 四方田千佳子

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 パートナース内)

TEL. 03-3438-1073 FAX. 03-3438-1013

URL : <https://www.ge-academy.org/>

制作：株式会社 国際文献社

定価：本体 2,000 円 (税別)
