

# ジェネリック研究

Number 1 Oct. 2009

Volume  
3

*Japanese Journal of Generic Medicines*

〔総 説〕

医療経済から見たジェネリック医薬品……中村 洋

〔付 錄〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集  
プランルカスト水和物製剤

日本ジェネリック医薬品学会  
Japan Society of Generic Medicines

# 大洋薬品の注射剤、175品目



## 最新鋭の設備が支える高品質な無菌製剤

大洋薬品では国内1位、世界でもトップクラスとなる全16台のアイソレーターを導入しています。アイソレーターシステムとは、無菌製剤を製造する設備を可能な限り小さく囲い、その中を高度な無菌環境に保つ生産方式です。

大洋薬品では世界に認められた設備を駆使し、医療現場のニーズに幅広くお応えするために、高品質な凍結乾燥製剤、粉末充填剤、アンプル・バイアル製剤、プレフィルドシリンジ製剤、乳化型注射剤等、多様な注射製剤を製造しています。

プレフィルドシリンジ製造ライン「アストロ3号機」  
世界中の製造関連施設の中から最先端の革新技術を表彰する  
国際コンペティションにて「2007年度 製造設備革新部門賞」を受賞。



人がすこやかであるために。

**大洋薬品工業株式会社**

[www.taiyo-yakuhin.com](http://www.taiyo-yakuhin.com)

お問合せ先

大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号  
E-mail:DI\_center@taiyo-yakuhin.co.jp

TEL 0120-080-601

作成年月:2009.11月

# ジェネリック研究

第3巻 第1号 2009年10月

(日本ジェネリック医薬品学会機関誌)

## 目 次

卷頭言	増原 慶壯	3
〔総 説〕		
医療経済から見たジェネリック医薬品	中村 洋	5
〔一 般 論 文〕		
我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅰ：試験デザインの評価	塩見 真理, 伊藤 永久佳, 緒方 宏泰	18
DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態	館野 俊之	27
後発医薬品への変更調剤を推進するための処方オーダリングシステムの仕様に関する研究	瀬戸 僚馬, 若林 進, 石神 久美子, 瀬戸 加奈子, 池田 俊也, 武藤 正樹	36
メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験	福本 恭子, 上野 和行	43
〔第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨〕		
ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題 安全性情報に焦点を当てて	千葉 昌人	48
ジェネリック専業メーカーの悩み	市川 尚弘	53
ジェネリック抗がん薬の情報提供について	関 淳一	59
望まれるジェネリック製品情報提供のあり方 ～くすり相談窓口の観点から～	西塚 俊雄	63
〔情 報 B O X〕		
バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針		69
〔付 錄〕		
ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集		77
プランルカスト水和物製剤		
投稿規定	109	

# Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.3, No.1 October 2009  
(Japan Society of Generic Medicines)

## CONTENTS

Foreword	K.Masuhara	3
〔Review Article〕		
Generic Drugs from the Viewpoint of Health Economics	H.Nakamura	5
〔General Papers〕		
Review of Clinical Equivalence Evaluation between Innovator and Generic Products in Japanese Clinical Studies I : Evaluation of Study Design	M.Shiomi, T.Itoh, H.Ogata	18
The Use of Generic Drugs at Hospitals that Introduced DPC	T.Tateno	27
Study of User Interface on the Computerized Physician Order Entry System Promoting Generic Substitution	R.Seto, S.Wakabayashi, K.Ishigami, K.Seto, S.Ikeda, M.Muto	36
Quality Test for Metformin Hydrochloride Film-coated Preparations	K.Fukumoto, K.Ueno	43
〔Summary of a Symposium at the Third Conference of the Japan Society of Generic Medicines “Current Situation and Issues concerning Information Required for Generic Drugs – from Inquiries to the Drug Information Center”〕		
Current Situation and Issues concerning Information Required for Generic Drugs		
— Focusing on the Drug Safety Information	M.Chiba	48
Concerns of Specialized Manufacturers on Generic Drugs	N.Ichikawa	53
Information Provided on Generic Anti-Cancer Drugs	J. Seki	59
How to Provide Desirable Information on Generic Drugs		
— From the Standpoint of the Drug Information Center —	T.Nishizuka	63
〔Information BOX〕		
A Guideline for Ensuring Quality, Safety and Efficacy of Biogenerics		69
〔Addendum〕		
Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products		77
Pranlukast Hydrate		
Rules for Contributions	109	

## 卷頭言

従来、わが国の医療は、国民に公平な医療を提供し、誰でも、何時でも、診療所あるいは病院にフリー・アクセスできる世界に誇れる皆保険制度を築いてきた。しかし、長年の間に、この制度は、患者側と医療側にコスト意識が薄れることから、非効率で高コストの医療を招く要因ともなり、システムの破綻が指摘されている。さらに、世界的に医療の発展は目ざましく、それに伴い、先端技術を使った医療費や新薬開発におけるその費用の高騰、さらには、医療技術の進歩や医薬品の目覚しい開発と予防医学の普及による死亡率の低下と寿命の延長は、医療費の増大を招いた要因と考えられている。

わが国の国民医療費は、平成17年度は32兆4000億円を超える現状の医療体制のままでは、2010年度には37兆円、2025年には64兆円に達することが予測されている。一方、わが国の人口動態は、1990年代から先進諸国に類を見ない速さで高齢化社会を迎えており、このため、医療水準を適正に保ちつつ、医療費が無駄に使われている部分を排除することが改革の一歩になる。

このような社会的背景において、わが国は、欧米先進国と同様に、医療費の削減のためにジェネリック医薬品の使用を促進しなければならない現状にある。

2001年から、ジェネリック医薬品の使用推進に向けて、処方せん様式の変更や安心使用のための啓蒙活動など様々な政策が打ち出されている。特に、2008年4月から処方せん様式が再変更され、ジェネリック医薬品が利用されやすい環境が整備された。しかし、同年11月から実施された診療報酬改定の結果の検証に係る特別調査では、「後発品への変更不可」欄に処方医の署名がないにもかかわらず実際にジェネリック医薬品に変更した処方せんは4%であった。また、英独仏米4ヶ国の薬剤使用状況等に関する調査研究では、わが国のジェネリック医薬品使用状況は4ヶ国に比べて極めて低調であると断言し、その最大の要因は、薬剤師の認識の欠如であり、医療の担い手としての保険薬剤師の役割の放棄だと厳しく批判されている。特別調査では、医療を受けている国民の約8割は、医師、薬剤師から説明を受け納得すれば、ジェネリック医薬品を使用してもよいと考え、その説明は、主に薬剤師から受けており、ジェネリック医薬品の説明は理解できたと約8割の患者が答えていた。

世界に誇れる皆保険を継続するためにも、医療の担い手である医師・薬剤師・看護師は、ジェネリック医薬品の普及に努めなければならないが、特に薬剤師は、くすりの専門家として積極的にその役割に責任をもって取り組む必要がある。日本ジェネリック医薬品学会では、科学に立脚したジェネリック医薬品の安全・安心使用に邁進いたしますので、皆様のより多くのご参加と関係者のご支援、ご助言をお願いいたします。

2009年10月

日本ジェネリック医薬品学会理事  
増原慶壯

## 日本ジェネリック医薬品学会 役員一覧

(2009年10月現在)

代表理事 武藤 正樹 国際医療福祉総合研究所長, 国際医療福祉大学大学院教授,  
(株) 医療福祉経営審査機構 CEO

副代表理事 佐藤 博 新潟大学教授, 新潟大学医歯学総合病院薬剤部長

理事 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員  
岩月 進 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問  
漆畠 稔 社団法人 日本薬剤師会 常務理事  
緒方 宏泰 明治薬科大学名誉教授, 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 薬学博士  
折井 孝男 NTT 東日本関東病院 薬剤部長  
小山 信彌 東邦大学医学部 教授  
佐々木忠徳 医療法人鉄蕉会・医療本部 薬剤管理部長  
増原 慶壯 聖マリアンナ医科大学病院 薬剤部部長  
三屋 裕子 筑波スポーツ科学研究所 副所長  
村田 正弘 明治薬科大学アドバイザー 薬学博士  
(以上, 五十音順)

監事 山本 成男 税理士法人 赤坂共同事務所 公認会計士・税理士

事務局長 細川 修平

## 機関誌 ジェネリック研究 編集委員

委員長 緒方 宏泰

委員 青柳 伸男 品質評価, 行政  
上野 和行 臨床薬学, 品質評価, TDM  
楠本 正明 病院薬剤師, 適正使用  
佐々木忠徳 病院薬剤師, 適正使用  
漆畠 稔 保険薬局, 適正使用  
村田 正弘 保険薬局, 適正使用  
陳 惠一 薬剤師, 米国医療, 医療経済  
池田 俊也 医師, 研究者, 薬剤経済  
津谷喜一郎 医薬政策, 臨床薬理, EBM  
角田 博道 医療経済, 医療流通, 保健医療政策

## 医療経済から見たジェネリック医薬品

### Generic Drugs from the Viewpoint of Health Economics

中村 洋 HIROSHI NAKAMURA  
慶應義塾大学経営管理研究科

**Summary :** The penetration of low-priced generic drugs of good quality leads to not only lower burdens for patients, but also financial improvement of Japan's medical insurance system. Moreover, the penetration could indirectly contribute to creating more innovative drugs. This paper analyzes obstruction factors of the penetration from six players' perspectives, based on the analysis of promoting factors of generic drugs' penetration in the U.S. and European markets. The following two factors are essential for penetration in Japan: clear information concerning the differences between generic drugs and between manufacturers; and a drug pricing system that increases the gap in the patient's financial burden between brand-name drugs and therapeutically equivalent generic drugs. Moreover, this paper considers a realignment of generic drug manufacturers, which is expected to improve their capability concerning quality and a stable supply.

**Key words :** six players' perspectives, quality, stable supply, clear information, "lemon" market

**要旨：**良質で安価なジェネリック医薬品の普及は、患者負担の軽減のみならず、医療保険財政の健全化にもつながる。さらに、間接的に革新的な新薬の創出にも貢献することが期待できる。本論では、海外での普及要因の分析を基に、日本における普及阻害要因を6者のプレイヤーの視点から考察を行う。その上で、日本における良質で安価なジェネリック医薬品の真の普及のための2つの手段（ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する「分かりやすい」情報提供、先発品と治療上同等なジェネリック医薬品について先発品との患者自己負担額の差を拡大させる薬価制度）について考察する。さらに、品質ならびに安定供給に関する能力を向上させるジェネリック医薬品メーカーの再編についても考察する。

**キーワード：**6者のプレイヤーの視点、品質、安定供給、分かりやすい情報、レモン市場

#### 1. はじめに

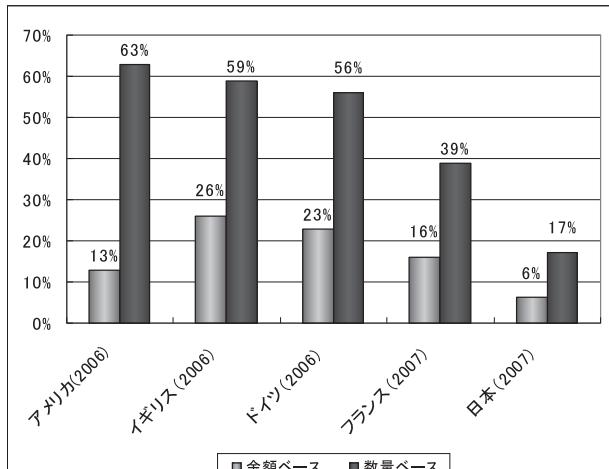
医療経済から見て理想的な姿の一つは、「国民・患者が経済的に重い負担を負うことなく、優れた医薬品が迅速に医療サービス提供者ならびに患者に利用可能となること」<sup>1)</sup> である。その姿を達成するた

めに、極めて重要な役割を果たすのが「良質で安価なジェネリック医薬品」である。

しかし、日本におけるジェネリック医薬品の普及率は、国際的に見て低い。ジェネリック医薬品のシェア（2007年度）は、数量ベースで17.2%，金額ベースで6.2%に過ぎない<sup>2)</sup>。一方で、欧米諸国の多くでは、数量ベースのシェアが50%程度かそれ以上に達している（Fig.1参照）。世界最大の市場であるアメリカでは、数量ベースで60%を超えている<sup>3)</sup>。日本では、ジェネリック医薬品の品質や安定供給へ

\* 〒223-8526 横浜市港北区日吉4-1-1  
慶應義塾大学協生館  
TEL: 045-564-2032 FAX: 045-562-3502  
E-mail: nakamura@kbs.keio.ac.jp

Fig.1 ジェネリック医薬品普及の国際比較



出所：日本ジェネリック製薬協会 HP.

の懸念が強く、安価ではあるが「良質」と見ていな  
い医療サービス提供者も多く、その普及促進には消  
極的な意見も根強い。

本稿では、「良質で安価なジェネリック医薬品」  
の普及の必要性を整理するとともに、日本において  
普及を阻害している要因を医療経済の立場から考  
察し、健全な普及のための方策について考察する。

## 2. 医療経済から見た良質で安価なジェネリック 医薬品の普及の必要性

まず、良質で安価なジェネリック医薬品の普及の  
必要性を、医療経済の視点から2点挙げる。そして、  
その付随的な効果と留意点について述べる。

### 普及の必要性①：患者負担の軽減

良質で安価なジェネリック医薬品の普及は、患者  
の医療費負担の軽減をもたらす。特に、負担軽減の  
恩恵を受けるのは、医療費の自己負担割合が3割の  
層ならびに収入が低い層である。

この直接的な効果に加え、先発品メーカーが良質  
で安価なジェネリック医薬品に対抗して、自社製品  
(長期収載品)の価格を引き下げれば、間接的な負  
担軽減効果が得られる。特に新薬を継続的に上市で  
きない先発品メーカーは、長期収載品を売り続けな  
ければならないため、利益率が低下しても、安価な  
ジェネリック医薬品に対抗して価格を引き下げざる  
を得ない。

### 普及の必要性②：医療保険財政収支改善

日本では、高齢化の進展に伴い増え続ける社会保  
障費の増加抑制のために、良質で安価なジェネリック  
医薬品の普及促進は数少ない有効な手段として期  
待されている。また、これまでの景気低迷により、日  
本の財政収支は大幅な赤字が継続しており、一般政  
府の長期債務残高は対GDP比で170%程度(2008年)  
に達し、先進国の中で最悪の水準となっている<sup>4)</sup>。

その状況下で、政府・地方自治体は、高齢者ある  
いは子供の医療費助成を行い、2007年度において  
国民医療費のうち公庫負担は36.7%となっている<sup>5)</sup>。  
そこで、良質で安価なジェネリック医薬品の  
普及ならびに、それに伴う長期収載品の価格低下に  
より、医療保険財政収支改善が期待される。

### 普及の付随的な効果：革新的新薬の継続的な創出の 促進

良質で安価なジェネリック医薬品の普及の付隨的  
な効果として指摘できるのは、先発品メーカーに革  
新的新薬の継続的な創出を促す可能性である。その  
理由の一つは、ジェネリック医薬品の普及で医療保  
険財政の財源が節約されれば、その一部が革新的新  
薬の薬価引き上げに振り向けられる可能性が高ま  
ることである。革新的新薬の薬価引き上げは、その研  
究開発インセンティブを高めることになる。

第二に、その普及は、革新的な医薬品を継続的に  
上市できない研究開発型製薬企業を市場から退出さ  
せる確率を高め、経営革新の原動力となる。ジェネ  
リック医薬品普及の脅威がなければ、先発品メー  
カーや、長期収載品からも継続的に収益を得ること  
ができる。そして、革新的な医薬品を新たに研究開  
発できない企業、あるいは研究開発努力が不十分な  
企業も、市場に存在し続けることが可能となる。一方、  
ジェネリック医薬品普及の脅威に直面した先発品メー  
カーや、危機意識を持って、研究開発の促進のみならず、M&A(合併・買収)を含む組織構造  
改革を積極的に進めざるを得ない。

言い換えるれば、日本におけるジェネリック医薬品  
普及の遅れは、革新的な医薬品を生み出せないこと  
による経営的なリスクを低下させることで、日本に  
本拠を置く先発品メーカーの競争力を“間接的”に  
弱めてきた。

## 普及の落とし穴：普及は手段であって目的ではない

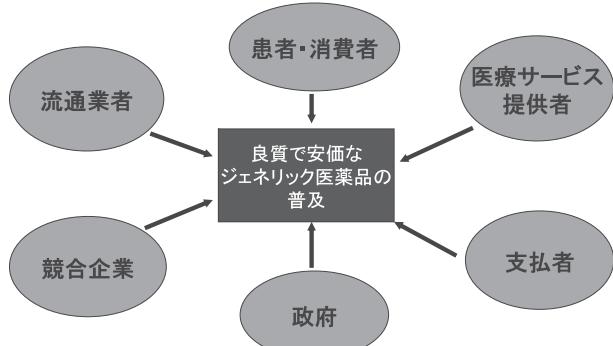
これまで、良質で安価なジェネリック医薬品の普及の必要性を整理してきた。しかし、その普及は手段であって目的ではない。その普及の本来の目的は、上述した通り、あくまでも患者負担の軽減であり、薬剤費増加抑制を通じた医療保険財政健全化への貢献である。

ここで本来の目的を踏み違え、ジェネリック医薬品の普及を目的とすれば、先発品メーカーによる長期収載品の価格引き下げを阻害することにもなる。その引き下げはジェネリック医薬品の普及にはマイナスであるが、患者負担の軽減あるいは医療保険財政健全化には貢献する。同様に、ジェネリック医薬品の普及を目的として、ジェネリック医薬品の薬価を高く維持しようすれば、患者負担軽減あるいは医療保険財政健全化への貢献という観点からはマイナスとなる。

### 3. 日本市場における普及阻害要因： 欧米市場との比較分析から

Fig.1に見られるように、日本市場におけるジェネリック医薬品の普及率は国際的に低い。その普及阻害要因を、普及が進んだ欧米市場との比較を基に、6者のプレイヤー（支払者、政府、流通業者、競合企業、医療サービス提供者、患者・消費者）の視点から考察する（Fig.2参照）。このように多くのプレイヤーの視点から考察するのは、ジェネリック医薬品産業を含むライフサイエンス産業が、多くの利害関係者の絡む複雑な産業であるためである。1者のプレイヤーでも、強力な敵・反対者を作ってしまう

Fig.2 プレイヤーごとの分析（フレームワーク）



出所：中村洋、ライフサイエンスの産業経済分析—経営と政策の共進的発展、慶應義塾大学出版会、2009。

ば、企業あるいは政府の施策の実行にとって大きな障害となる。

#### （1）支払者

アメリカでは、マネジドケア・プラン（日本では保険者に相当）が、先発品からジェネリック医薬品への代替を直接的に推進した。マネジドケア・プランが採用した手法の一つは、薬剤費の患者一部負担金（co-payment）である。ジェネリック医薬品の患者負担は、先発品よりもかなり低く、加入者にとって一部負担金の小さいジェネリック医薬品を選択するインセンティブが与えられている。例えば、マネジドケア・プランの平均（2008）で、ジェネリック医薬品は10ドル、ジェネリック医薬品と代替できる先発品は優先（preferred）医薬品で26ドル、非優先医薬品で46ドルとなっている<sup>6)</sup>。

別の手法として、“formulary”と呼ばれる処方薬リストがある。そのリストは、加入者が保険でカバーされる医薬品の範囲を直接的に制限している。加えて、価格の高い先発品を処方薬リストから除外する代わりにジェネリック医薬品を入れ、薬剤費を節約している。さらに、先発品と治療上同等なジェネリック医薬品が存在する場合に、医師が先発品を使おうとすると、正当な理由を提示することが求められる。そのため、その手間を嫌う医師はわざわざ先発品を使用しようとはしない。

一方、日本では、ジェネリック医薬品と先発品（長期収載品）の患者自己負担率は同じである。したがって、患者自己負担は、それぞれの薬価の高低による差に負担率を乗じた額しかつかず、ジェネリック医薬品使用への誘因が弱い。また、上記の処方薬リスト（formulary）の活用は広まっていない。

#### （2）政府

次に、政府に関しては、同等性に関する情報提供（「レモン市場」）、代替調剤制度・一般名処方、参照価格制度について考察する。

##### ① 同等性に関する情報提供と「レモン市場」

アメリカでは、承認されたジェネリック医薬品が先発品と治療上同等（therapeutically equivalent）であるかどうかの情報は、政府の一機関であるFDA

が発行するオレンジブックによって、定期的に公表されている<sup>7)</sup>。

その特徴は、医師や薬剤師などの医療サービス提供者ならびに患者にとっての分かりやすさである。例えば、治療上同等とみなされるジェネリック医薬品には“A”的コードが付与されている。一方、FDAが治療上同等でないとみなしているジェネリック医薬品には“B”的コードが付与されている。つまり、承認されたジェネリック医薬品の中にも、同等性に関して差があることを認め、その情報をコードという分かりやすい形で提供している。

日本でも、日本版オレンジブック（医療用医薬品品質情報集）が1999年から刊行され、公的溶出試験に適合した医薬品が掲載されるようになった。さらに、生物学的に同等であると認められたものだけが政府により承認されているため、承認されていること自体が同等性に関しての情報を提供している。

しかし、それでもジェネリック医薬品と先発品の間に違いがあるという意見は多い。「溶出が同等であれば、バイオアベイラビリティ、治療効果に著しい差を生じる可能性は少な（い）」（青柳、2002）とされるが、多くの医療サービス提供者ならびに患者にとって、どの程度生物学的同等性があるのか判断しにくい<sup>8)</sup>。公正取引委員会の調査（2006）でも「品質（安定性、規格試験結果等）について安心できない」という医療機関からの回答が半数に達している<sup>9)</sup>。特に添加剤の違いによって、治療上の同等性に疑問を持つ医療サービス提供者は多い。

つまり、あるジェネリック医薬品に関し、公的な溶出試験において溶出性が適合しているからといって、あるいは承認を受けているからといって、先発品との治療上の同等性が保証されていると多くの医療関係者に認識されているわけではなかった。言い換えば、日本版オレンジブックや承認情報など現状において利用できる情報では、ジェネリック医薬品と先発品との違いが良く分からぬといふ「情報の非対称性」を払拭するには十分ではない。

ここで問題となるのは、たとえ先発品と治療上同等なジェネリック医薬品が個々に存在しても、「ジェネリック医薬品は先発品とは同等でないのでは」という総体的な懸念によって、正当に評価されずに購入が控えられることである。その結果、上述した患

者負担軽減や医療保険財政健全化への貢献というメリットが薄れてしまう。さらに、患者が品質に不安を持てば、治療上同等なジェネリック医薬品でも、精神的な影響で効果が落ちてしまい、病状に悪影響を与え、評価を下すことになる。

「レモン市場」この議論は、経済学ではアメリカにおける中古車市場を例にした「レモン市場」の議論に類似している。「レモン市場」とは購入者が購入前に製品の品質に十分な情報が得られない市場を指す<sup>10)</sup>。つまり、購入者には品質の違いが分からぬといふ「情報の非対称性」が存在する。

その結果、購入者は市場に出回っている製品の質が悪いことを一定の確率で織り込み、本当は質の良い製品でも評価が低くなってしまう。つまり、本当は良い品質の製品でも、品質を疑われ、正当に評価されずに購入されなくなってしまう。

ジェネリック医薬品の場合も、先発品との違いが良く分からぬといふ「情報の非対称性」が存在する。政府の承認や溶出試験における適合性などの情報により、上記の中古車市場ほど、情報の非対称性の程度は深刻ではないが、情報の非対称性は完全には払拭されていない。レモン市場に関する教訓は、ジェネリック医薬品市場においても十分考慮すべきであろう。

## ② 代替調剤制度・一般名処方

ジェネリック医薬品の普及が進んだ欧米諸国では、以前より代替調剤制度あるいは一般名処方が広く普及している。一方、日本においては、過去において代替調剤制度ならびに一般名処方が導入されていなかった。日本で代替調剤が初めて導入されたのは、欧米諸国に比べ大幅に遅れた2006年であった。しかも、ジェネリック医薬品への代替を認める場合に、「後発品への変更可」の指示をするというオプション的な位置付けであった。その位置付けが変わり、ジェネリック医薬品への代替を認めることが基本となって「後発医薬品への変更を不可」とする指示をするように変更されたのは、2008年からである。

### ③ 参照価格制度

ヨーロッパ各国において、ジェネリック医薬品の普及促進を通じた薬剤費抑制のために広く導入されている制度は、参照価格制度である。その制度の下では、先発品とジェネリック医薬品の価格差（Fig.3の「突き抜け部分」）が、患者の自己負担とされる。例えば、先発品の薬価を100とし、ジェネリック医薬品の薬価を半額以下の30とした場合、「突き抜け部分」の70は自己負担となる。

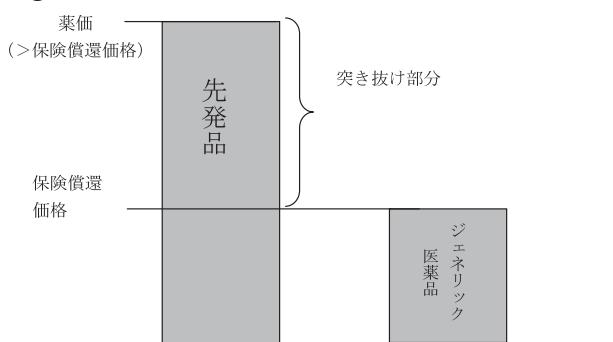
ただ実際には、患者が「突き抜け部分」を自己負担することはほとんどない。なぜなら、この突き抜け部分の患者自己負担が、高価格の先発品から低価格の同成分のジェネリック医薬品への需要シフトをもたらすからである。

#### 先発品メーカー価格戦略に依存する実際の普及効果

ただ、参照価格制度のジェネリック医薬品普及への影響は、先発品メーカーの価格戦略に依存する。先発品メーカーが利益率の確保のため、ジェネリック医薬品と競合する同成分の長期収載品の価格を維持すれば、長期収載品を選択した患者の自己負担が大幅に増す。その結果、ジェネリック医薬品の普及が促される。

逆に、先発品メーカーが、ジェネリック医薬品と競合する同成分の長期収載品の価格を引き下げれば、価格メリットの薄れたジェネリック医薬品の普及は妨げられる。しかし、先に記述したように、ジェネリック医薬品の普及は、患者負担軽減と医療保険財政健全化への貢献という目的達成の手段であって、普及自体が目的ではない。したがって、先発品

Fig.3 参照価格制度における突き抜け部分



出所：中村洋、ライフサイエンスの産業経済分析—経営と政策の共進的発展、慶應義塾大学出版会、2009。

メーカーが長期収載品の価格を引き下げて普及が阻害されても、上記の本来の目的から観れば、ジェネリック医薬品の普及と同等の効果をもたらす。

### （3）流通業者、政府

ジェネリック医薬品の普及には、流通に関する政府の政策も重要な役割を果たす。ドイツやフランスなどの多くのヨーロッパ諸国では、医薬品の流通を担う保険薬局がジェネリック医薬品を扱う際には、法律で定められた一定率以外に、一定額のマージンが上乗せされ、ジェネリック医薬品を扱うインセンティブが高められている<sup>11,12)</sup>。このインセンティブがなく、ジェネリック医薬品と先発品が同率のマージンであれば、先発品より価格の低いジェネリック医薬品では、保険薬局が獲得できる利益額が小さくなってしまう。

一方、このような仕組みは日本において導入されていない。ただ、ジェネリック医薬品の流通段階でのインセンティブ付与がないわけではない。例えば、2002年の改定において、保険薬局などに対し、医薬品品質情報提供料あるいはジェネリック医薬品の調剤にかかる加算として新たに点数が加えられた。

しかし、日本の場合は、薬価差益という欧米にない仕組みがあり、保険薬局がジェネリック医薬品より先発品を扱うメリットを高めている。つまり、先発品に比べジェネリック医薬品の薬価がそもそも低いため、保険薬局が薬価に対して同じ割合で購入価格を引き下げても、薬価の高い先発品の方が、薬価差益の金額が大きい。したがって、上記の政策的加算を考慮しても、保険薬局にとってジェネリック医薬品を扱う経営上のインセンティブは小さかった。

同様に、医薬品流通を担う卸企業の多くも、ジェネリック医薬品の扱いに積極的ではなかった。同じ利益率が得られたとしても、ジェネリック医薬品より薬価の高い先発品を扱う方が利益額自体は大きく、経営上のメリットが大きい。さらに、相対的に資金に余裕のある先発品メーカーは、ジェネリック医薬品メーカーに比べて、卸企業に対する支援が厚い。その結果、東和薬品など一部のジェネリック医薬品メーカーは、独自の流通網を使って、自社のジェネリック医薬品を供給せざるを得なかった。

#### (4) 競合企業

ジェネリック医薬品メーカーにとっての競合企業として、他のジェネリック医薬品メーカーに加えて先発品メーカーが挙げられる。欧米ではそれらの企業間での競争の中で、ジェネリック医薬品メーカーの集約化が進み、「メガ・ジェネリックファーマ」も出現している。例えば、ジェネリック医薬品メーカー最大手のテバの売上は、売上高で日本のトップ企業である武田薬品工業に匹敵する(Table 1 参照)。

ジェネリック医薬品メーカーの規模が大きくなれば、品質ならびに安定供給能力の向上のための資金や人材などの経営資源の獲得が容易になり、競争力ならびに企業イメージ向上が期待できる。さらに、それらの能力の低いジェネリック医薬品メーカーを市場から退出させることで、質の悪い製品を市場から駆逐し、ジェネリック医薬品自体に対するイメージの向上にも役立つ。

ここで、欧米市場におけるジェネリック医薬品の普及の背景として指摘できるのは、ジェネリック医薬品メーカーと先発品メーカーとの棲み分けが進んだことである。最初に棲み分けをもたら

したのは、1984年制定のハッチ＝ワックスマン(Hatch-Waxman)法である。その法律は、ジェネリック医薬品申請手続きを簡素化することでジェネリック医薬品の普及に貢献する一方、先発品の特許期間延長を認め、先発品メーカーとジェネリック医薬品メーカー双方の利益になるようにした。

さらに本格的な棲み分けをもたらしたのは、先発品メーカーの価格戦略である。欧米市場では、先発品の特許が切れてジェネリック医薬品が上市されると、先発品メーカーはジェネリック医薬品との熾烈な価格の引き下げ競争に入ることは少ない<sup>13, 14)</sup>。なぜなら、先発品メーカーは、ジェネリック医薬品と熾烈な価格競争になるくらいの水準まで、先発品の価格を下げて利益率を低下させるより、新薬の研究開発に経営資源を集中しようするからである。さらに、先発品メーカーは、ジェネリック医薬品メーカーに比べ人件費が比較的高いなど高コスト構造であり、ジェネリック医薬品メーカーとの価格競争で勝ち残ることは容易でない(その棲み分けをさらに発展させた一例はノバルティスで、ジェネリック医薬品メーカーを買収して、自社内で先発品ビジネスと共存させている)。

一方日本では、比較的大きな規模のメーカーでも欧米のメガ・ジェネリックファーマに比べ大きな差がある(Table 1 参照)<sup>15)</sup>。上位3社の平均で見ても、20倍以上の規模の差がある。企業規模が小さければ、品質ならびに安定供給能力の向上に差が出てくる。それらの差は、ジェネリック医薬品を使用する側の医療サービス提供者に、ジェネリック医薬品の品質や安定供給に懸念を抱かせ、その普及の阻害要因となる。

また、ジェネリック医薬品メーカーと競合する日本の先発品メーカーの多くは、欧米の先発品メーカーに比べパイプラインが弱く、新薬を継続的に上市していない。そのような先発品メーカーは、長期収載品の価格を引き下げても、販売努力を維持せざるをえない。その結果、価格面でのジェネリック医薬品の相対的な魅力が薄れ、その普及の障害要因となる。

#### (5) 医療サービス提供者

一般的に見れば、普及の進んだアメリカでも、ジェ

Table 1 ジェネリック医薬品メーカーの世界ランキング(2007年)

順位	会社名	売上高 (百万ドル)	国
1	テバ	9,408	イスラエル
2	サンド	7,411	ドイツ
3	マイラン	4,670	アメリカ
4	ラチオファーマ	2,670	ドイツ
5	バー	2,501	アメリカ
6	ワトソン	2,497	アメリカ
7	スタダ	2,270	ドイツ
8	ランバクシー	1,600	インド
9	ホスピーラ	1,500	アメリカ
10	ドクターレディズ	1,270	インド
	沢井製薬	319	日本
	日医工	274	日本
	東和薬品	267	日本

(参考:直近の売上)

	沢井製薬	442.8 億円	2009年3月期
	日医工	428.4 億円	2008年11月期
	東和薬品	359.7 億円	2009年3月期

出所:ミクス、「ミクス増刊号」、エルゼビアジャパン、2008および各社財務諸表より(為替レートは2007年当時のレート1ドル118円で計算)。

ネリック医薬品と先発品との同等性に疑問を持つ医師は多い (Table 2 参照). 「同等である」ことに賛成 ("agree") の意を示した医師は 40% にとどまる一方で、同意しない ("disagree") とした医師は 45% に達する<sup>16)</sup>.

しかし、上述したように多くの欧米諸国では、ジェネリック医薬品の品質や、安定供給に対する懸念を小さくする様々な政策や企業の対応が見られる。例えば、品質の悪いジェネリック医薬品やメーカーが存在しても、情報提供が進んでいるために、良質で安価なジェネリック医薬品との選別がしやすい。このような環境においては、医師、薬剤師などの医療サービス提供者は、ジェネリック医薬品を実際に使用することに対する抵抗感が低くなる。

逆に、先発品と同成分のジェネリック医薬品が存在するにもかかわらず、ジェネリック医薬品を処方しない場合、マネジドケア・プランは医師に対して処方しない説明を求める。より多くの手間がかかることを嫌う医師にとって、ジェネリック医薬品が存在する成分の先発品を処方するインセンティブは大きく低下する。

一方で日本の場合、ジェネリック医薬品に関する品質の情報の非対称性ならびに安定供給に対する施策は十分とは言えず、医療サービス提供者の懸念は依然として大きい。公正取引委員会の調査 (2006) でも「後発医薬品自体の安全性、安定供給、情報量等が不安だ」と回答した医療機関は 84.6% に達した<sup>17)</sup>。

加えて、上記の情報の非対称性の克服のために薬剤師の果たす役割も限定的である。上野ら (2006)<sup>18)</sup>によれば、ジェネリック医薬品の導入が進んでいる医療機関では、ジェネリック医薬品の治療上の同等性ならびにメーカーの安定供給力を、薬剤師が積極

Table 2 アメリカにおけるジェネリック医薬品の同等性に対する認識

・医師に対する調査

「同等である」ことに賛成 ("agree")	40%
同意しない ("disagree")	45%

・消費者に対する調査

「同等である」ことに賛成 ("agree")	57%
同意しない ("disagree")	17%

出所 : Med Ad News, January 2008.

的に評価し、適切な医薬品、メーカーを選別している。しかし、そのような積極的な役割を果たしている薬剤師の数はまだ限定的である。

#### (6) 患者・消費者

治療にあたって、患者が最も信頼を置いているのは医師や薬剤師などの医療サービス提供者である。その医師・薬剤師の多くがジェネリック医薬品に懐疑的であれば、患者が積極的にジェネリック医薬品の処方を希望することも少ない。

この傾向に拍車をかけているのが、ジェネリック医薬品と先発品（長期収載品）に関する患者の実際の自己負担額の差が相対的に小さいことである。患者にとっては、医薬品の価格自体の高低よりも、自己負担額の高低の方が直接的に重要である。日本においては、ヨーロッパで導入されている参照価格制度下で見られるような、先発品に対する特別な自己負担 (Fig.3 の「突き抜け部分」) がない。さらにアメリカのマネジドケア・プランでも、ジェネリック医薬品が存在する先発品には高い自己負担額が設定されている<sup>19)</sup>。これらののような先発品の患者自己負担額の高さは、ジェネリック医薬品の普及を促進する大きな要因となっている。

### 4. 日本市場でのジェネリック医薬品をめぐる環境の変化

前節で記述した要因により、日本でのジェネリック医薬品の普及は進まなかつたが、2000 年代に入り、ジェネリック医薬品を取り巻く環境は徐々に変化している。それらの変化について、以下の 3 点に絞って記述する。

#### 環境変化 (1) : 高齢化の進展による医療費増ならびに患者の自己負担増と金融危機

日本にとって最大の懸案の一つは、政府の大幅な財政赤字の中、高齢化の進展による医療費増ならびに患者の自己負担増をいかに賄うかである。しかし、1990 年代のバブル崩壊以降の景気低迷で、医療費負担を支える日本の財政は大幅な赤字が累積している。上述のように、一般政府の長期債務残高は対 GDP 比で、既に先進国最悪の水準となっているが、2008 年以降の世界的な金融危機という環境変化が、

その悪化に拍車をかけている。

このような状況下において、良質で安価なジェネリック医薬品の普及は、患者負担の軽減と医療費の節約の双方に効果的な数少ない政策の一つとなっている。

## 環境変化 (2)：包括化の進展と医療機関の業務運営コスト削減

高齢化の進展に伴う医療費増に対する日本政府の施策の一つとして挙げられるのは、包括化の進展である。例えば、DPC（診断群分類包括評価）はジェネリック医薬品の普及を促すことになる。また、保険償還が定額制の療養型病床群では、ジェネリック医薬品普及による薬剤購入額減少は利益増につながる。

Table 3においても、「DPC など包括点数への検討」をジェネリック医薬品採用拡大の動機に挙げた医療機関は 36.5% に達している（日本ジェネリック研究会の調査）<sup>20)</sup>。DPC 適用がまだ少ない 2004 年における調査であるため、数値が低目に出ているが、DPC が適用される医療機関が拡大するにつれ、今後伸びる可能性がある<sup>脚注 1)</sup>。

厚生労働省（2009）によれば、DPC 対象病院でのジェネリック医薬品の使用は実際に高まっている<sup>21)</sup>。2003 年度に DPC の対象になった病院でのシェア（金額ベース）は 2004 年度には 2.6% であったが、2008 年度には 5.6% まで増加している<sup>脚注 2)</sup>。その後対象になった病院全体の金額シェアでも、2007 年度が 6.2%、2008 年度が 7.4% である。

さらに、多くの病院では、業務運営コスト削減の

Table 3 ジェネリック医薬品の採用動機

理由	日本ジェネリック研究会（2005, %） 2004 年調査	公正取引委員会（2006, %） 2006 年調査
医療機関の経営改善のため	-	65.6 (病院経営が赤字のため)
薬剤購入額削減のため	85.1	-
	23.0	-
	36.5 (DPC など)	10.2 (DPC を導入するため)
患者負担軽減のため	71.6	25.2 (患者から導入の要望があり)
国民全体の医療費削減のため	40.5	31.0

注) 数値の下についている注釈は、設問の選択肢が公正取引委員会（2006）と日本ジェネリック研究会（2005）で異なっている部分を示す。

出所：日本ジェネリック研究会編、ジェネリック医薬品最新リサーチ、2005。公正取引委員会、「医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書」、2006。中村洋、ライフサイエンスの産業経済分析—経営と政策の共進的発展、慶應義塾大学出版会、2009。

中で医薬品費の削減が迫られている。その傾向は、独立行政法人化した国立病院機構病院では特に顕著である。上記の日本ジェネリック研究会（2005）調査によれば、85.1% もの医療機関が、ジェネリック医薬品の採用動機として「薬剤購入額削減のため」と回答している（Table 3 参照）。

## 環境変化 (3)：日本政府のジェネリック医薬品普及促進策

ジェネリック医薬品の普及促進に関し、日本政府は 2000 年代に入って、それ以前の消極的な姿勢からの転換を図りつつある。特に、ジェネリック医薬品の普及を数量ベースで 2012 年までに 3 割に引き上げることを目標として定めた。以下に、これまでの主要な普及促進策を挙げる<sup>22)</sup>。

① ジェネリック医薬品の品質に関する試験検査の実施・結果の公表

② 代替調剤の進展

ジェネリック医薬品への「変更可の指示」（2006 年）からジェネリック医薬品への「変更を不可とする指示」（2008 年）に進展。

③ 流通段階における支援

保険薬局のジェネリック医薬品の調剤比率が 30% を超える場合、診療報酬が加算<sup>脚注 3)</sup>。

④ ジェネリック医薬品の規格取り揃え

ジェネリック医薬品メーカーが必要な全ての規格・剤型を揃えることを指導。

脚注 1) 一方、公正取引委員会（2006）の調査では、「包括点数への検討」が 10.2% と低い数値となっている。これは設問の選択肢で「DPC を導入するため」と包括を DPC に限定したことが一つの理由として考えられる。

脚注 2) 2007 年度の国全体の金額シェア（Fig.1）より若干低いが、それは、DPC 対象病院の多くを占める特定機能病院は高度先端医療を提供する目的があり、新薬を積極的に導入する傾向があるためである。

脚注 3) 30% という数値は、ジェネリック医薬品の処方が含まれている処方せんの枚数の割合であるため、処方せんの中に一つでもジェネリック医薬品があれば、1 枚とみなされる。したがって、上記の 30% という数値を達成した薬局においても、ジェネリック医薬品の数量ベースでのシェアが 30% になるとは限らない。

## 5. 良質で安価なジェネリック医薬品普及圧力増と 薬剤費上昇抑制に向けて残された課題

ただ、これらの政策でも、ジェネリック医薬品の普及率を効果的に高めるには至っていない。特に必要とされるのは、「良質で安価な」ジェネリック医薬品の普及である。

しかし単に、ジェネリック医薬品の処方・流通に関わる診療報酬点数引き上げを行うだけでは副作用も生じる。例えば、そのような点数引き上げは、ジェネリック医薬品普及による患者負担軽減ならびに医療保険財政改善という目的に対する効果を減じる。あるいは、ジェネリック医薬品の普及のために、先発品の価格低下を阻害するようになれば、上記の目的達成という観点からは、本末転倒の議論になりかねない。

そこで、以下では「良質で安価な」ジェネリック医薬品に焦点を絞り、その普及のための手段を2点指摘したい。

- (1) ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する「分かりやすい」情報提供
- (2) 先発品と治療上同等なジェネリック医薬品に限定し、価格水準の違いではなく、先発品との患者自己負担額の差を拡大させる薬価制度

提言(1)：ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する「分かりやすい」情報提供

日本の医療現場では、ジェネリック医薬品の品質、安定供給についての正確な情報が共有されているとは言い難い。言い換えれば、日本版オレンジブック掲載や承認の情報など現状において利用できる情報では、ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する「情報の非対称性」を解消するには十分でなく、多くの患者、医療サービス提供者の混乱を招いていることが懸念される。まず、そのことを認識することが議論の出発点となる。さもなければ、ジェネリック医薬品市場が本当の「レモン市場」になりかねない。

ここで、承認された全てのジェネリック医薬品は

治療上同等であると主張するだけでは「情報の非対称性」は解消されない。一方で、全てのジェネリック医薬品が同等でないと主張することも、世界におけるジェネリック医薬品の普及から見て適切ではない。

現在求められているのは、どのジェネリック医薬品が治療上同等で、どれが同等でないか、あるいはどのジェネリック医薬品メーカーは安定供給の問題がなく、どのメーカーに懸念があるかの客観的な情報が、政府あるいは権威のある第三者機関によって提供されることである。

そこで何よりも重要なことは、分かりやすい情報提供である。つまり、ジェネリック医薬品に関する専門的な知識のない医療関係者・患者にも一目で識別できる、分かりやすい情報が提供される必要がある。ただ単に、溶出性の試験結果のデータを示すだけでは、ジェネリック医薬品に関する専門的な知識のない医療サービス提供者にとっては分かりにくい。

この分かりやすい情報提供の際に、重要な点は以下の3点である。

### ① 懐疑論者も納得しうる同等性の基準作成

第一に、ジェネリック医薬品の質に懐疑的な医療サービス提供者の多くが納得しうる、同等性の基準を作成することが求められる。例えば、先発品とジェネリック医薬品は最初から使用すれば同等でも、途中で代替すると、これまでの治療効果が失われる場合があれば、同等とみなされるべきではない。また、先発品メーカー側からは、医薬品の種類によっては現行の試験項目では同等性の証明が不十分という主張もある。疾病の種類によってジェネリック医薬品への代替が引き起こす問題の可能性が違うことが証明されれば、疾病ごとに異なる基準を設けることも検討する必要がある。

### ② 症例データの蓄積・活用

第二に、実際にジェネリック医薬品を使用した症例のデータの蓄積・活用がいかに図られるかが重要になる。ジェネリック医薬品導入を既に本格的に進めている医療機関では、ジェネリック医薬品ならびにメーカーに関する中長期にわたる使用実績がすでに蓄積されている。それらのデータから得られる情

報（例えば、どのジェネリック医薬品ならびにメーカーが優れているのかについての情報）は有益である。その情報を、他者にも利用できるように共有化することで、医師も処方の判断材料にでき、薬剤師にとっても選別のための貴重な情報となる<sup>23)</sup>。さらに、上記の「懐疑論者も納得しうる同等性の基準作成」のために活用することも可能である。

### ③ 真に代替可能なジェネリック医薬品を中心とした普及

第三に、真に代替可能なジェネリック医薬品を中心とした普及促進が重要である。上記の「ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する『分かりやすい』情報提供」ができれば、真に代替可能なジェネリック医薬品が明確になる。たとえ、真に代替可能な成分の処方せんが、日本全体の処方せんの3割であったとしても、その全てを代替できれば、「2012年までに3割」という政府目標を達成することができる。無理に、懸念の残るジェネリック医薬品への代替を進める必要はない。

### 提言（2）：先発品と治療上同等なジェネリック医薬品に限定し、先発品との患者自己負担額の差を拡大させる薬価制度

現在日本では、長期収載品もジェネリック医薬品も、同じ割合の患者自己負担となっている。しかし、ヨーロッパで普及している参照価格制度に比べ、長期収載品とジェネリック医薬品の患者負担額の差が大きくなく、ジェネリック医薬品の普及が進んでいない要因の一つとなっている（参照価格制度では、当該先発品に対する保険支払いが、EBMの観点から治療上同等なジェネリック医薬品の実勢レベルまで引き下げられ、その実勢レベルを超える額は自己負担となる）。

この提言の根拠となるのは「一物一価」の法則である。先発品と治療上同等であれば、先発品とジェネリック医薬品で異なる公的な保険償還価格を課すことの経済学的論理が弱い。

ここで、「薬価」ではなく、「保険償還価格」を同一とするしたのは、個人レベルでは医師、患者によって先発品に対するブランドに価値を求める場合も考えられるためである。医師、患者が共に同意す

れば、公的な保険償還価格の自己負担分に加え、薬価との差額の「突き抜け部分」を患者が支払うことを可能にする仕組みは必要である。

ただ、この提言（2）を実際に実行に移す際には、課題も残っている。次は、以下の4点について考察を行う。

#### ① 日本版参照価格制度導入議論からの教訓：環境整備の必要性

1990年代後半に、日本版参照価格制度導入が議論されたことがあった。しかし、その導入は結局見送られた。その際に行われた議論からの教訓として、「良質で安価な」ジェネリック医薬品が安定的に供給される環境が整備されていることが、導入の必要条件であることが指摘できる。

当時は、その環境が日本で整備されていなかったため、医療サービス提供者は安心できる先発品を選択せざるを得なかった。このような状況で、参照価格制度が導入されれば、先発品の「突き抜け部分」を患者が負担しなければならず、患者負担は増大してしまう。当時「金持ち優遇」という批判があったが、その根拠は、負担可能なのは「金持ち」だけである一方、負担を嫌がる層は、品質に懸念のあるジェネリック医薬品を選択せざるを得ないという懸念があったことである。

逆に、良質で安価なジェネリック医薬品が安定的に供給される環境が整備されていれば、患者は同等で安価な選択肢が与えられるため、上記の批判は当たらない。さらに、良質で安価なジェネリック医薬品の普及により、患者自身の負担が減ることになる。

#### ② 日本版参照価格制度導入議論からの教訓：分かりやすい情報提供の必要性

日本版参照価格制度導入の議論からの第二の教訓は、上述の提言（1）「ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する『分かりやすい』情報提供」の重要性である。分かりやすい情報提供がないと、ジェネリック医薬品あるいはメーカーへの信頼感の低さから、医師は先発品ならびに先発品メーカーを選択してしまう。

### ③先発品メーカーの価格戦略に依存する普及効果：回避すべき手段と目的の混同

ジェネリック医薬品の普及は、患者負担軽減ならびに医療保険財政健全化への貢献(薬剤費増加抑制)という目的のための手段であって、普及自体が目的ではない。参考価格制度が導入されても、先発品メーカーの価格戦略によっては、その普及が促進されないかもしれない。具体的には、先発品メーカーがジェネリック医薬品と競合する同成分の長期収載品の価格を、大幅に引き下げて自社品のシェアの維持を図ることも考えられる。その結果、価格メリットの薄れたジェネリック医薬品の普及が妨げされることになる。

しかし、先発品メーカーによる価格引下げは、上記の本来の目的に対し、実質的にはジェネリック医薬品の普及と同等の効果をもたらす。したがって、ジェネリック医薬品が普及しなくとも国家レベルでは望ましいといえる。

### ④先発品・ジェネリック医薬品の保険償還価格水準設定に関する議論

最後のポイントは、保険償還価格水準に関する議論である。複数のジェネリック医薬品が存在することから、どの水準に先発品ならびにジェネリック医薬品の保険償還価格を設定するかが、患者自己負担軽減、薬剤費増加抑制の効果を左右する。

先発品の保険償還価格水準を、良質で安価なジェネリック医薬品の同等の水準まで引き下げることが、薬剤費上昇の抑制に貢献することは確かではあるが、保険償還価格をより低く設定しなければ、それらの本来の目的が達成されない。一方で、最も低い薬価の水準に同一成分共通の保険償還価格を設定すれば、採算の合わない企業が出てきて、少なくとも短期的には安定供給が阻害される懸念がある。

したがって、先発品の保険償還価格を、治療上同等で安定供給に問題がないジェネリック医薬品の中で、最も高い薬価まで引き下げるものの、その他のジェネリック医薬品の保険償還価格はこれまでと同様に銘柄別にして、保険償還価格の上昇を阻止するなどの工夫が必要となる。

## 6. ジェネリック医薬品メーカーの再編の必要性

これまで、主として政策面からの議論を行ってきた。一方で、メーカーに関しては、先発品メーカーも巻き込んだジェネリック医薬品メーカーの再編が必要となる。その再編がもたらす規模拡大により、品質ならびに安定供給能力の向上が図られ、競争力・企業イメージの改善がもたらされる。また、品質あるいは安定供給に懸念のある、より小規模のジェネリック医薬品メーカーを排除することで、問題のある製品を市場から駆逐することが可能となる。

2007年において国内ジェネリック医薬品市場は数量ベースで20%弱のシェアで、金額的には4千億円程度である(Fig.1参照)。日本政府が目標とする3割のシェア(数量ベース)になれば、8千億円超の市場に成長する。世界的に見ても、1千億円以上の売上規模を持つ企業が3~4社存在することが望ましい。現状では、日本の大手ジェネリック医薬品メーカー3社(沢井薬品、東和薬品、日医工)の売上は300億円台後半から400億円台前半(2009年3月期あるいはその直近)で、500億円に達していない(Table 1参照)。

### 先発品メーカーによるジェネリック医薬品市場への進出の利点

ジェネリック医薬品メーカーの再編において、先発品メーカーによるジェネリック医薬品市場への進出は今後注目すべき点である。先発品メーカーが、これまでの先発品ビジネスで培ったブランド力、品質管理能力、情報提供力を活用すれば、医療サービス提供者や患者にとって望ましいジェネリック医薬品を提供できる。

一方、先発品メーカーにとっても、進出の利点は存在する。第一の利点は、「既存ビジネスモデルの課題克服」である。先発品メーカーは「儲け過ぎ」という批判を受けることが多いが、高価格の先発品のみならず、低価格の医薬品も供給することで、その批判を和らげることが可能である。さらに、新薬開発が困難になっている現状において、ジェネリック医薬品の開発が新薬の研究開発に比べリスクが格段に低いことを踏まえれば、ジェネリック医薬品市場への進出によって相対的に高いリターンを得ること

とができる。

実際に、上場している日本の大手ジェネリック医薬品メーカー3社（沢井製薬、東和薬品、日医工）の営業利益率は11%～18%（2008年9月期かその直近の期）であり、比較的高い水準となっている（Fig.4参照）。これらの数字は、研究開発型製薬企業の団体である日本製薬工業協会加盟の上位企業に比べると平均値では劣るもの、中堅企業14社（売上が1千億円未満）の営業利益率に比べると高い<sup>24)</sup>。

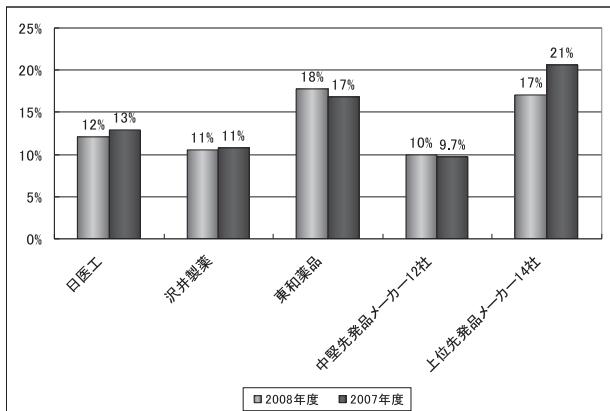
第二の利点は、「成長性」である。日本市場は比較的ジェネリック医薬品の浸透が遅れてきたが、今後は政策の後押しもあって、成長が予想される。成長市場にポジショニングすることは、成功のための重要な要素である。

最後の利点は、「既存経営資源の活用可能性」である。先発品メーカーは日本市場において、ジェネリック医薬品メーカーに無い優位性（ブランド力、豊富な資金など）を持っているだけでなく、生産拡大の能力もある。これらの優位性を活かせれば、供給拡大が比較的容易である。

#### 先発品メーカーによるジェネリック医薬品市場への進出の課題と対策

ただ、日本の先発品メーカーが、これまで構築してきた企業体質のまま、日本市場でのジェネリック医薬品ビジネスに参入すれば、経営的な失敗につながりかねない。既存ビジネスである先発品ビジネスとジェネリック医薬品ビジネスでは、同じ医薬品を

Fig.4 ジェネリック医薬品メーカー3社と先発品メーカーの営業利益率比較



出所：各社財務諸表ならびに日本製薬工業協会（各年）から筆者作成。

扱うビジネスでありながら、そのビジネスのやり方は根本的に異なる。

例えば、多くの先発品ビジネスでは、コストは大きな戦略的な意思決定事項ではない。むしろ、革新的新薬をどれだけ研究開発できるか、医師にどれだけ自社製品の優位性を訴えることができるかが重要である。一方、ジェネリック医薬品ビジネスにおいては、コストが重要な戦略変数となる。コストを削減し価格を下げることで、医療機関ならびに患者がジェネリック医薬品を選択するインセンティブが増す。そして、メーカーがより多く売ることで「薄利多売」によって利益を稼ぐ。したがって、同じ医薬品を扱うといっても、2つのビジネスには根本的な違いがあることを先発品メーカーは十分認識して対策を立てなければ、大きな失敗につながりかねない。

先発品メーカーが、ジェネリック医薬品ビジネスに参入する際に必要なのは、「低コストの経営資源の新規獲得」と「組織の分離」である。前者に関しては、高いコスト構造を持つ企業が低価格ビジネスに参入する場合、高コストの既存の経営資源の活用ではなく、低コストの経営資源を新たに獲得する必要がある。例えば、高コストのMRをそのまま活用するのではなく、新たに低コストのMRを獲得しなければならない。

後者については、先発品ビジネスを担当する部門とジェネリック医薬品ビジネスを担当する部門は組織的に切り離す必要がある。ジェネリック医薬品ビジネスは「薄利多売」であり、先発品ビジネスとやり方が異なるために、別々の組織にしなければオペレーションが混乱してしまう。また、同じ組織であれば、先発品ビジネスの高コスト体質を引きずってしまいかねない。

先発品メーカーにとって、上記の「低コストの経営資源の新規獲得」と「組織の分離」を可能にする一つの有力な選択肢は、競争的なコスト構造を持つ、既存ジェネリック医薬品メーカーを買収したうえで、既存組織と分離することである。実際、大手先発品メーカーのノバルティスは、外資系のジェネリック医薬品メーカーのヘキサルを買収し、先発品を扱う製薬部門とは異なる組織としている。

## 7. 最後に

良質で安価なジェネリック医薬品の普及は、患者負担の軽減のみならず、薬剤費増加抑制を通じて医療保険財政の健全化にもつながる。さらに、間接的に革新的な新薬の創出にも貢献することが期待できる。

しかし、普及阻害要因を明確に把握したうえで普及のための対策を立てなければ、効果的な対策にならないばかりか、時には副作用をもたらすことにもなりかねない。例えば、ジェネリック医薬品間ならびにメーカー間の違いに関する「分かりやすい」情報提供なしで、普及を進めても効果的ではない。また、安価で良質なジェネリック医薬品普及の本来の目的は、あくまでも患者負担の軽減と医療保険財政健全化への貢献であり、普及自体が目的ではない。その点を混乱すれば、先発品の価格低下を阻害するということにもなりかねない。

最後に付け加えなければならないのは、安価で良質なジェネリック医薬品普及のための時間と進め方である。その普及策を急激に進めれば、ジェネリック医薬品メーカーの安定供給能力や品質に懸念が残るなかで大きな問題が出かねない。さらに、研究開発型企業の収益に急激な悪影響を与え、革新的な新薬の研究開発が滞ることも考えられる。したがって、様々なジェネリック医薬品普及策を一気に全て実施するのではなく、一部の政策を導入後に検証を行い、不十分であれば、追加で新たな普及策を導入するという段階的な方法で進めることが望ましい。そこで、中長期的な視野に立った計画性が求められる。

## 文 献

- 1) 中村洋, ライフサイエンスの産業経済分析—経営と政策の共進的発展, 慶應義塾大学出版会, 2009
- 2) 日本ジェネリック製薬協会 HP (<http://www.epma.gr.jp/>)

- 3) Generic Pharmaceutical Association's HP (<http://www.gphaonline.org>)
- 4) OECD, Economic Outlook, 83, 2008
- 5) 厚生労働省, 「平成19年度国民医療費の概況」, 2009
- 6) Kaiser Family Foundation, Survey of Employer Health Benefits 2008, 2009
- 7) Food and Drug Administration's HP (<http://www.fda.gov/>)
- 8) 青柳伸男, 日本版オレンジブックとは, 医療, 2002; 56: 457-60
- 9) 公正取引委員会, 「医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書」, 2006
- 10) Akerlof, G.A., The Market for "lemons": Quality uncertainty and the market mechanism, *Quarterly Journal of Economics*, 1970; 84: 488-500
- 11) Simoens, S. and De Coster, S., Sustaining Generic Medicines Markets in Europe, Katholieke Universiteit Lueven, 2006
- 12) 厚生労働省医政局経済課, 「欧米調査（英仏班）概要報告書」, 2008
- 13) National Institute for Health Care Management (NIHCM) Foundation, A primer: Generic Drugs, Patents and the Pharmaceutical Marketplace, NIHCM Foundation, 2002
- 14) Food and Drug Administration, Savings from generic drugs purchased at retail pharmacies, 2004
- 15) ミクス, 「ミクス増刊号」, エルゼビアジャパン, 2008
- 16) Med Ad News, Canon Communications Pharmaceutical Media Group, January 2008
- 17) 公正取引委員会, 「医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書」, 2006
- 18) 上野和行・川勝一雄・楠本正明・中村洋編著, ジェネリック医薬品導入ガイドブック, じほう, 2006
- 19) Kaiser Family Foundation, Survey of Employer Health Benefits 2008, 2009
- 20) 日本ジェネリック研究会編, ジェネリック医薬品最新リサーチ, じほう, 2005
- 21) 厚生労働省, 「DPC 対象病院及び準備病院における後発医薬品の使用状況について」, 2009
- 22) 厚生労働省, 「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」, 2007
- 23) 高橋将喜, 小原拓, 高橋則男, 北村哲治, 安積茉莉子, 佐藤晴壽, 仙台市薬剤師会の後発医薬品使用に関する取り組み, 日本ジェネリック医薬品学会学術大会発表, 2008
- 24) 日本製薬工業協会, Databook, 各年

## [一般論文]

# 我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅰ：試験デザインの評価

Review of Clinical Equivalence Evaluation between Innovator and Generic Products in Japanese Clinical Studies I: Evaluation of Study Design

塩見 真理<sup>\*a</sup>, 伊藤 永久佳<sup>b</sup>, 緒方 宏泰<sup>a,b</sup>

MARI SHIOMI<sup>\*a</sup>, TOWAKA ITOH<sup>b</sup>, HIROYASU OGATA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> 明治薬科大学薬剤学

<sup>b</sup> 明治薬科大学大学院臨床薬学専攻

[ Received November 10, 2008 ]  
[ Accepted June 8, 2009 ]

**Summary :** Eight Japanese clinical studies were conducted to evaluate the clinical equivalence between an innovator product and one of its generic products, and the articles were published from 1983 to 2006. We reviewed the study designs and statistical issues of these articles.

Six out of eight studies observed changes of laboratory test values in the same individuals before and after switching from an innovator product to a generic product. Only two studies out of eight were conducted with 0.8 or higher power of analysis, successfully showing clinical equivalence between these drugs. Whereas other studies were conducted with fewer subjects than the number required to detect a 20% difference with 0.05 of  $\alpha$  and 0.2 of  $\beta$ .

Four studies on pravastatin formulations showed an equivalent level of laboratory data and their variance, with an insufficient number of subjects to detect a statistical difference. Two of them did not show a significant difference, whereas the other two showed significance differences. The former was a comparison of the differences in laboratory data before and after switching of the drug, and the latter was a comparison of change in the ratio of laboratory data before and after the switch. The latter was either with a higher  $\alpha$  risk due to the fewer subjects sampled from a higher variable data or with a higher power of analysis, both suggests that the result shown in the latter may be not significant from a clinical viewpoint.

In this review, we concluded that most Japanese clinical studies evaluating the clinical equivalence between the innovator and the generic products published from 1983 to 2006 could not be acceptable because of their poor quality as clinical studies without reliable data.

**Key words :** generic medicines, clinical equivalence, study design, power of analysis, number of subjects

**要旨 :** 我が国において 1983 年から 2006 年に公表され、先発医薬品とそのジェネリック医薬品の一つとの臨床的な同等性を評価している論文 8 報について、試験デザインや統計解析方法の問題点を検討した。8 試験のうち 6 試験は、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替える前後で同一被験者内で臨床検査値を比較する試験として計画されていた。しかしながら、2 試験のみが、0.8 以上の検出力で試験が実施され、結果は先発医薬品とジェネリック医薬品が臨床的に同等であることを妥当に示していた。一方、他の研究では、0.8 以上の検出力を得るために必要な被験者数より少ない被験者数で行われていた。プラバスタチンを対象とした 4 試験において共通して観察された臨床検査値の値およびその変動が同程度であり、統計的な差を検出するには不十分な症例数で実施されていたが、2 試験は有意差が認められず、

\*〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

TEL・FAX: 0424-95-8869

E-mail: shiomi@my-pharm.ac.jp

残りの2試験では有意差が検出されるという、統計的には異なる結果を示していた。前者は検査値の差の比較で、後者は検査値の変化率の比較で統計解析がなされており、変動性が大きい集団から少数例を抽出した場合に $\alpha$ の過誤の増大が認められる可能性、あるいは統計解析上検出力が高くなっている可能性がある。以上、我が国において1983年から2006年までに報告された、臨床効果を指標にした先発医薬品とジェネリック医薬品の比較試験結果を系統的に評価した結果、ほとんどの報告で臨床試験の質が低く、信頼性のある情報の提供が出来ていないと判断した。

キーワード：ジェネリック医薬品、臨床的同等性、試験デザイン、検出力、被験者数

## 1. 緒論

ジェネリック医薬品とは、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一の投与経路から同一の用法・用量で投与される医薬品である<sup>1)</sup>。すなわちジェネリック医薬品は、一般的に、作用発現部位中薬物濃度の時間推移がジェネリック医薬品と先発医薬品で類似していることを実証する生物学的同等性試験によって、先発医薬品と臨床上、有効性・安全性が同等であることが証明された医薬品であり、先発医薬品と臨床上、代替可能な医薬品として位置づけられる医薬品である。作用発現部位中薬物濃度、すなわち全身適用の場合には血中薬物濃度の時間推移が類似することによって臨床上の有効性、安全性の同等性を担保できるのは、作用発現部位中薬物濃度が臨床上の効果・作用の唯一の原因因子であるからである。結果として引き起こされる臨床上の効果、作用は多岐にわたり、発現の強度、発現の頻度も異なる。それらをすべてモニターし、先発医薬品とジェネリック医薬品間の差異を統計的に『同等』と評価することは非常に困難である。個体内変動が非常に大きいことと、作用によっては発現頻度が非常に少ないものもあるためである。一方、臨床上の効果・作用の唯一の源となっている作用発現部位中薬物濃度あるいは血中薬物濃度の時間推移は一元的に把握が可能であり、しかも、固体間、固体内の変動性が相対的に小さいことから、両医薬品を投与後に得られた薬物濃度の時間推移が類似していることに関する統計的評価は、少人数データによっても精度よく容易に行うことができる。これらの特徴から、先発医薬品とジェネリック医薬品の間の臨床上の同等性を実証する試験法としては、生物学的同等性試験が第一選択となっている。生物学的同等性試験においては、比較のための指標として臨床上発現するマー

カーや用いてはいないが、臨床上の同等性を積極的に科学的に実証するための試験となっている。ただし、全身適用でない医薬品で、作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替体液中薬物濃度が測定出来ない場合には、臨床上の効果・作用のマーカーを用いた薬理作用または治療効果に関する比較試験が行われる。海外でも臨床上の有効性・安全性の同等性を実証する方法は生物学的同等性によって行われる。しかも、先発医薬品とジェネリック医薬品の同等性を臨床上の効果で比較したメタ解析が実施された結果、臨床効果に有意な差は認められないと報告がなされており<sup>6)</sup>、生物学的同等性が臨床上の同等性を保証していることが実証されている。

このように、ジェネリック医薬品の製造販売承認を受けるための試験は、作用発現部位中の薬物濃度、あるいは、それに代わる妥当な体液中の薬物濃度の時間推移を比較対象とする生物学的同等性試験によって殆どの場合に行われている。しかし、一方、医薬品の臨床上の同等性は臨床上の効果・作用を対象とした比較試験でのみ評価されるべきとの意見が我が国においてある。わずかであるが、研究的に、臨床上の効果の指標マーカーを対象として臨床に供給されている先発医薬品とジェネリック医薬品との間の比較試験が行われ、報告されている。しかも、一部の研究では、先発品とジェネリック医薬品との臨床効果・副作用を比較した結果、ジェネリック医薬品の効果が減弱している例<sup>2-5)</sup>が報告されている。それらの例を理由に、我が国のジェネリック医薬品の生物学的同等性試験による臨床上の有効性、安全性の評価の甘さ、不確かさが、一部の研究者から指摘されている。

そこで本研究では、我が国において臨床上の効果、作用のマーカーを比較項目として先発医薬品とジェネリック医薬品を比較検討している論文を対象に、実

施されている臨床試験デザインや比較の手法、統計上の検出力について検討し、臨床効果によるジェネリック医薬品の評価に関し、試験デザインの面から課題を明らかにすることを目的に研究を行った。

## 2. 方法

医学中央雑誌(1983年から2006年)を対象に、ジェネリック医薬品および後発医薬品の統制語を検索語とし、系統的に論文検索を行った。論文を研究主題により分類し、臨床効果に関する論文を抽出した。

### 論文の評価(1)；試験デザインの評価

有効性を検討した論文について、実施されている試験デザイン、試験期間、被験薬、対照薬、ブラインド(盲検)の有無等を調査し、評価した。

### 論文の評価(2)；必要症例数の妥当性

試験計画の妥当性を検証するために、比較項目の20%の差を有意な差として検出するのに必要となる症例数を算出し、評価する論文中で検討されている実際の症例数と比較した。症例数算出に使用した式<sup>7)</sup>を以下に示す。

$$N = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times SD^2}{\Delta^2}$$

ここで、 $\Delta$ は有意な差異として検出したい差を示し、先発医薬品の比較項目の平均値の20%に設定し、 $\alpha$ (第一種の過誤)は有意水準として5%、 $1 - \beta$ (検出力)は0.8の条件を設定した。 $Z_{\alpha/2}$ は $\alpha/2=0.025$ に対応する標準正規偏位、 $Z_{\beta}$ は $\beta$ に対する標準正規偏位、SDは標準偏差(個体間変動)として論文中の値を用いた。尚、多くの試験は並行群比較ではなく、同一被験者内の比較試験となっていた。しかし、同一被験者内における差の値の変動値が報告されていなかった。また、一部の研究では、同様に同一被験者内の比較試験であり、しかも、同一被験者内における差の値の変更直前値に対する比率(変化率)で統計検定を行っていたが、この比率の値の変動値も示されていなかった。そのため、すべて、並行群比較の仮定のもとに、上式を用い必要被験者数を算出した。

## 3. 結果

検索語より、医学中央雑誌(1983年から2006年)から抽出した論文219報中、臨床効果・作用に関する論文は20報<sup>2,5,8-23)</sup>であった。

### 論文の評価(1)；試験デザインの評価

臨床効果に関する論文20報<sup>2,5,8-23)</sup>中で、先発品とジェネリック医薬品の臨床効果を並行群で2群比較した報告は2報<sup>2,14)</sup>、同一被験者内比較で検討している報告は6報<sup>4,5,11-13,15)</sup>であった。ジェネリック医薬品のみを投与し、その効果・安全性を検討した報告は4報<sup>16-19)</sup>、効果または副作用の症例報告は8報<sup>3,8-10,20-23)</sup>であった。

先発医薬品とジェネリック医薬品の効果を比較した8報<sup>2,4,5,11-15)</sup>の概要をTable1に示した。

試験に用いられた医薬品名が先発医薬品、ジェネリック医薬品名が記載されている論文は3報<sup>13-15)</sup>、先発医薬品名のみが明らかにされているのは、5報<sup>2,4,5,11,12)</sup>であった。すべてについて、試験に用いられた製剤のロット番号は記載されていなかった。

すべての試験において、用いられた製剤の含量、不純物などの化学的特性、崩壊性、溶出性などの製剤学特性がそれぞれの規格基準に合致していることを確認した記述は認められなかった。

すべての試験でブラインドの設定がなされていなかった。

試験プロトコルに主要評価項目が明記されていた研究は3試験<sup>2,13,14)</sup>のみであり、他の研究では評価項目中に有意差が認められた場合の、その臨床的意義の軽重に関する事前の規定はなされていなかった。

例数設計が実施されている試験はボグリボース<sup>13)</sup>の報告のみであった。

8報中7報<sup>2,4,5,11-13,15)</sup>で、予め一定期間先発品を投与した患者を対象にジェネリック医薬品に休薬期間を置くことなく変更し、ジェネリック医薬品の投与直前およびある一定期間継続的に投与した後の比較項目値を同一被験者内比較で行っていた。

並行群間試験でもグリチルリチン製剤<sup>2)</sup>の比較研究では先発品を投与された患者を先発医薬品の投与を継続した群とジェネリック医薬品に変更した群の2群に分け、それぞれの群内での変化を検討する

Table 1 先発品とジェネリック医薬品の臨床効果を比較した論文概要

	論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
2)	古庄ら：臨牀と研究 2003; 80: 179-84	グリチルリチン	先発品を6ヶ月以上服用しているC型慢性肝炎患者	静脈内投与	並行群間比較；但し変更群内でALTを変更前、3ヶ月後で比較、変動率のみ群間比較	設定せず	先発継続群：36 変更群：48	設定せず	ALT
4)	平野：Prog Med 2005; 25: 2415-7	プラバスタチン	先発品を3ヶ月以上服用している高脂血症患者	経口	同一被験者内比較：GE切り替え前と1-3ヶ月後の血清脂質値、変化率で比較	設定せず	30	設定せず	TC, TG
5)	一森ら：Ther Res 2006; 27: 2271-4	プラバスタチン	先発品を3ヶ月以上服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較：GE切り替え前3-4ヶ月後の血清脂質値、変化率で比較	設定せず	23	設定せず	TC, LDL-C, TG
11)	国領ら：医療薬学 2006; 32: 912-6	プラバスタチン	先発品を12週間継続服用している2型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較：GE切り替え前と12週間後の血清脂質値比較	設定せず	27	設定せず	なし
12)	松本ら：公立甲賀病院紀要 2005; 8: 27-32	プラバスタチン	先発品を4週間継続服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較：GE切り替え前と4週間後の血清脂質値比較	設定せず	14	設定せず	なし
13)	貴田岡ら：薬理と治療 2006; 34: 499-510	ボグリボース	先発品を8週間以上服用している2型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較：GE切り替え前、8週間後の血糖値、グリコアルブミン、HbA1c	設定せず	55	検出力80%で50例に設定	なし
14)	長谷川ら：アレルギー・免疫 2006; 13: 882-94	プロピオン酸フルチカゾン	スギ花粉症患者	鼻腔内噴霧	並行群間比較：投与から2週間の平均鼻状態合計スコアを群間比較	設定せず	先発群：58, GE群：61	設定せず	なし
15)	福島ら：新田塚医療福祉センター雑誌 2006; 3: 17-9	メトトレキサート	先発品を1年以上服用しているリウマチ患者	経口	同一被験者内比較：GE切り替え前、1, 3, 6ヶ月後の臨床検査値	設定せず	102	設定せず	CRP*, ESR**

\*C 反応性タンパク, \*\*赤血球沈降速度

方法をとっていた。試験開始から被験者を2群に分け、並行群間比較を実施しているのは、プロピオン酸フルチカゾン<sup>14)</sup>の報告のみであった。

また報告された論文のうち半数（4報）がプラバスタチンに関するもの<sup>4,5,11,12)</sup>であった。血清脂質の変化とその変動および検討症例数が、報告された4報でほぼ同様であるにもかかわらず、統計解析の上の結果に相違が認められ、有意差ありが2報<sup>4,5)</sup>、有意差なしが2報<sup>11,12)</sup>であった。

### 論文の評価（2）；必要症例数の妥当性

Table1に示した試験について、それぞれの評価項目について、先発医薬品が示した項目の平均値に対しジェネリック医薬品が20%の差異を示した時に $\alpha = 0.05$ ,  $1 - \beta \geq 0.8$ の条件で、その差異を有意な差として統計上検出するために必要な被験者数を算出した（Table2）。 $\Delta$ 値を生物学的同等性試験では20%と規定しているが、一般に、臨床上の効果や作用あるいはその代替マーカーは更に大きな差異であっても臨床上は同等として許容されている。今回の検討では、生物学的同等性試験基準に準拠して検討を行った。

多くの試験は並行群比較ではなく、同一被験者内の比較試験となっていた。しかし、個体内での差の変動値あるいは個体内での差の比率の変動値が報告されていなかったことより、すべて、並行群比較を仮定して上式を用いて、必要被験者数を算出した。そのため、算出した必要被験者数は過大に見積もっている可能性がある。

ボグリボース<sup>13)</sup>とプロピオン酸フルチカゾン<sup>14)</sup>の試験は、十分な症例数で試験されていたが、それ以外の報告症例数は、必要症例数を下回っていた。ボグリボース、プロピオン酸フルチカゾンの場合、20%以上の差異を有意差ありと検出するに十分な被験者数で試験され、その結果、平均値が20%以内であり、しかも、有意な差が検出されなかったことより、両試験は、試験されたジェネリック医薬品が先発医薬品と臨床上同等であることを積極的に示す結果となっていた。

一方、プラバスタチン<sup>4,5,11,12)</sup>の研究では、20%の差を有意な差として検出できるに必要な症例数は用いられておらず、実際の試験の検出力は0.1-0.4であった。平均値の差異は20%以内であった。そのため、有意な差が認められなかった論文<sup>11,12)</sup>に

Table 2 報告症例数と必要症例数の比較

	論文名	治療薬	評価項目	報告症例数	投与前の平均値	投与後の平均値	標準偏差	平均値の20%の差	検出力	必要症例数
2)	古庄ら：臨牀と研究 2003; 80: 179-84	グリチルリチン	ALT (IU/L)	先発品継続：36	61.1	59.9	25	12.2	0.533	67
				GE へ切り替え：48	64.7	109.9	25	12.9	0.706	60
4)	平野：Prog Med 2005; 25: 2415-7	プラバスタチン	TG (mg/dL)	30	137	158	78	27.4	0.267	128
5)	一森ら：Ther Res 2006; 27: 2271-4	プラバスタチン	TG (mg/dL)	23	129	151	51.7	25.8	0.380	64
11)	国領ら：医療薬学 2006; 32: 912-6	プラバスタチン	TG (mg/dL)	27	139	153	77.9	27.8	0.250	124
12)	松本ら：公立甲賀病院紀要 2005; 8: 27-32	プラバスタチン	TG (mg/dL)	14	150	168	109	30.0	0.105	206
13)	貴田岡ら：薬理と治療 2006; 34: 499-510	ボグリボース	食後2時間血糖値	55	224.6	224.6	48.1	44.9	0.998	19
14)	長谷川ら：アレルギー・免疫 2006; 13: 882-94	プロピオン酸フルチカゾン	鼻症状合計スコア	先発群：58	7.3	3.4	1.5	1.46	0.999	18
				GE群：61	6.9	3.3	1.5	1.38	0.999	20
15)	福島ら：新田塚医療福祉センター雑誌 2006; 3: 17-9	メトトレキサート	CRP (mg/dL)	102	0.5	0.8	記載無し	0.1	算出できず	算出できず

においては、統計的結果のみから積極的に同等と主張することは出来ない結果となっていた。それらの中で、有意な差異が統計上検出されたとする論文が2報<sup>4,5)</sup> あった。平野ら<sup>4)</sup>、および一森ら<sup>5)</sup>の報告では測定値の平均値の差は20%以内であり、しかも、必要被験者数より少ない被験者で試験が行われていたにもかかわらず、脂質値の変化率には統計上は有意な差が認められていた。

検討した試験のうち、ジェネリック医薬品への変更により、平均値が20%以上の変化が認められたものは、グリチルリチン製剤<sup>2)</sup>の場合のみであった。グリチルリチン製剤の場合、試験は必要被験例数60名より少ない48名で行われていたが、先発医薬品からジェネリック医薬品へ切り替えた被験者において切り替える前後のALT値に20%以上の大きな変化が認められており、そのため、有意な差が認められたと考えられる。ただし、先発医薬品をそのまま継続投与された群と先発医薬品からジェネリック医薬品へ切り替えた群の並行した試験が行われているにもかかわらず、両群間での比較は行われていなかった。

またメトトレキサート<sup>15)</sup>については、変動性を示したグラフは掲載されているものの、それが標準偏差か標準誤差かの記載がなかったため、必要被験者数は算出できず、以後、検討の対象には入れなかった。

#### 4. 考察

論文で公表された結果の評価研究は、一般には、審査制度を有した論文誌に掲載された論文であることは最低の条件とされるが、本研究では、そのような条件をあえて採用しなかった。それは、我が国において行われ公表されている臨床試験全てを対象とすることで、我が国におけるジェネリック医薬品を対象とする臨床比較試験の課題を明らかにすること、また、ジェネリック医薬品の臨床効果が先発医薬品に比して劣るとし、しかも、その結果が頻繁に引用される論文をも対象として検討することを研究目的としたためである。

すべての報告において、用いられた製剤の含量、不純物などの化学的特性、崩壊性、溶出性などの製剤学的特性がそれぞれの規格基準に合致していることの確認に関する言及がなされていなかった。臨床試験を行い臨床効果の同等性を検討する場合には、化学的特性、製剤学的特性が規格基準内にあることが確認されている製剤であることが前提である。特に、主薬が同一である先発医薬品とジェネリック医薬品の比較においては、その有効性、安全性の違いを生じさせる因子は製剤特性のみであり、規格内に入っていた製品であることの確認は不可欠である。臨床的に明らかな非同等性を示したグリチルリチン製剤<sup>2)</sup>では、比較された先発医薬品とジェネリッ

ク医薬品間で有効活性成分の含量が異なっていたことが明らかとなっている。ジェネリック医薬品の品質管理の不十分さが原因ではなく、混合物であるグリチルリチンの含量規格の設定の変更が先発医薬品とジェネリック医薬品を含めすべての医薬品を対象に一斉に行われず、先発医薬品の規格基準の変更が先行したことによる一時的な問題であったことが明らかにされている。臨床試験を行う際に含量の測定が行われておれば、このような誤解を生じる評価はなされなかつたと考えられる。

試験に用いられた先発医薬品、ジェネリック医薬品の銘柄名が記載されている論文は3報<sup>13-15)</sup>、先発医薬品名のみが明らかにされているのは5報<sup>2,4,5,11,12)</sup>であった。ジェネリック医薬品全般に関わるテーマで研究がなされている場合には、検討対象とされた医薬品が全体を表す特性であること、即ち、選択理由が明らかにされれば、場合によっては、検討に用いた医薬品銘柄名を伏せても研究目的に合致し、論文の価値は低下しないと考えられる。しかし、今回検討した論文では、すべて、ジェネリック医薬品のうちのある特定医薬品の臨床効果を検討しており、しかも、銘柄名を伏せても一般性が主張できるという論拠が示されていない。その点では、ジェネリック医薬品の個別を対象とした研究に留まるものと考えられる。それにもかかわらず、医薬品の銘柄名が伏せられていること、しかし、結論としては、ジェネリック医薬品全般に括げるような言及がなされているなど、実際になされた研究内容と考察に大きな乖離が認められる論文となっていた。

先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床効果、作用の指標の測定値の変動には、検討したい製剤間の違いによって引き起こされる臨床効果、作用の違い以外に、測定値の個体間変動と個体内変動が含まれる。これらは、臨床効果、作用の製剤間の差異を評価目的とするときには、製剤間の差異の検出を妨げるバックグラウンドの変動（誤差）となる。比較の際、可能な限り製剤要因のみの比較になるように、試験計画と評価方法を工夫する必要がある。この誤差を可能な限り小さくすることが、信頼性が高く、精度のよい評価を行うために必要となる。

有効性・安全性を比較する際の臨床試験デザインは大きく分けて2種類ある。被験薬剤と対照薬剤を

異なる患者に投与し、それぞれの患者群間比較を行う並行群試験と、同一患者に時期を変えて被験薬剤および対照薬剤を投与し、個体内比較を基礎に置く交差試験である。一般に個体間変動は個体内変動より大きい場合が多く、そのため、後者のように同一被験者に比較する両製剤を投与する方法の方が、前者のように異なる被験者に一方の製剤を投与する方法に比べバックグラウンドの変動は小さくなる。同一被験者数での比較を基礎に置く後者的方法の差の検出力は前者に比べ大きくなる。そのため、後者と同等の検出力をもとに比較するためには、前者の方法では被験者数を多くすることが一般には必要となる。

並行群比較では、両製剤が異なる被験者に投与されるため、臨床効果に影響を与える可能性のある製剤以外の要因を、それぞれの製剤を投与される被験者の配置において可能な限り偏りのないようにしておくこと（ランダム化）が必須となる。しかし、交差試験では同一被験者が両製剤を服用するのでそのような配慮が特に強調される必要はない。

交差試験では、同一被験者に両製剤を投与時期を変えて投与する。投与の時期が異なることによって効果、作用の発現が影響を受ける可能性が他方ではある。また、観測が長期間にわたる場合には、病態の進行の可能性もある。そこで、被験者に先発医薬品とジェネリック医薬品のどちらを先に服用させるかはランダムに割り付け、結果として同一時期には先発医薬品とジェネリック医薬品が投与される被験者数はバランスよく均等に割り付けられていることが必要条件となる。しかし、投与する順序によって効果、作用の発現が影響を受ける（順序効果、持ち越し効果）場合には交差試験は組めない。一方、並行に同時に試験が行われる場合には、時期、季節、病態の進行などの影響は、同一時期に試験が行われれば、結果として、これらの因子については同一条件で比較試験は行われることになることから、目的とする評価に対しバックグラウンドの誤差や測定値の偏りを発生させることはない。海外でのメタ解析<sup>6)</sup>に採用された臨床試験はすべて、被験者をランダムに2群に割り付け後、並行群比較する試験デザインで実施されていた。

我が国において行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床上の有効性の比較研究の多くがレト

ロスペクティブに行われているため、先発医薬品で治療を受けていた患者を対象にジェネリック医薬品に変更する直前とジェネリック医薬品を投与後での指標項目の比較を行っている。ジェネリック医薬品を投与している期間中の評価項目の変化はすべてジェネリック医薬品が原因となっているとする論理が採用されていた。しかし、この試験方法では、一見、交差試験に見えるが、交差試験にとって重要な並行での標準製剤に対する試験がなされておらず、そのため、時期効果、病態進行効果など製剤因子以外の因子による効果が、製剤効果と分離できない方法となっている。仮に有意な差が検出されても、その理由を特定することが難しい試験のレイアウトである。

医薬品の臨床上の効果、作用に関しては患者および観測者に対するプラセボ効果があることが示されている<sup>24)</sup>。そのため、ダブルブラインドでの試験が必要とされている。一般臨床の条件で、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた症例を評価の対象にする研究が多いが、この場合、当然、ブラインド下の試験とはなっていない。検討したすべての臨床試験で、ブラインドの条件は取られていなかった。しかし、臨床において用いられている先発医薬品とジェネリック医薬品をブラインド下で投与することは困難である。

統計的比較手法としては、検定が使用されていた。検定手法では、統計上の判定結果と臨床上の有意性が乖離する可能性がある。それを可能な限り一致させるには、実施する試験の検出力、必要被験者数を考慮することが必要である。グリチルリチン<sup>2)</sup>、ボグリボース<sup>13)</sup>、プロピオン酸フルチカゾン<sup>14)</sup>の効果を検討した試験は、投与前値の平均値の20%の差を検出するには十分な症例数で行われていた。また、グリチルリチン<sup>2)</sup>のジェネリック医薬品におけるALT値に有意な上昇が検出されていたが、これは、検出力の増大による見かけ上の結果ではなく、ALT値の20%を超える実質的な変化によると考えられる。但し、先に指摘したように、比較は主薬含量が異なる製剤間で行われたと推定され、「臨床上の同等性」を検討する対象とはならない論文である。ボグリボース<sup>13)</sup>、プロピオン酸フルチカゾン<sup>14)</sup>の場合には、検出力が非常に高い試験が行われていた

が、評価項目の変化が殆どなく、そのため、有意な差異が検出されていなかった。臨床上の同等性が積極的に示されている研究結果であると考えられる。

プラバスタチンの効果を検討した4つの報告<sup>4,5,11,12)</sup>すべてにおいて、試験計画において例数設計がなされておらず、しかも、統計的な差を検出するには不十分な症例数で実施されていた。また、変動性を表す情報を明記していない報告も認められた。そのため、有意な差異が認められなくても、「臨床上の同等性」を積極的に示す研究結果とはなっていなかった。但し、各研究は同一被験者内での指標項目の変化を評価対象としているが、同一被験者内の差の変動性に関する情報が記載されていないため、異なる被験者による2群比較を仮定して必要被験者数は算出した。そのため、実際の試験結果は検出力がより高くなっていた可能性はある。それらの中で、有意な差異が統計上検出されたとする論文が2報<sup>4,5)</sup>あった。平野ら<sup>4)</sup>、および一森ら<sup>5)</sup>の報告では測定値の平均値の差は20%以内であり、しかも、必要被験者数より少ない被験者で試験が行われていたにもかかわらず、脂質値の変化率には有意な差が認められていた。この一見矛盾する結果は次の二点の可能性を考えることができる。一つは、算出した必要被験者数は個体間変動を用いており、変化率ではその変動性が非常に小さくなり、過大な検出力になっていた可能性である。この場合には、上で指摘した様に、統計解析結果だけでなく、臨床上の意味のある差異を重視した判断を行うことが必要となる。このケースでは、平均値の差異は20%以内であり、しかも、測定値は正常値内での変動に留まっており、臨床上の有意な差はない例であると考えられる。二つ目の可能性は、個体間変動が非常に大きい母集団から少数の標本を抽出し、そのデータを変化率で評価する際に現れる $\alpha$ の過誤の増大傾向によるものである。その点は、検討した結果を他の論文で示す。

## まとめ

我が国で、1983年から2006年に報告された、臨床効果を指標にした先発医薬品とジェネリック医薬品の比較試験結果を系統的に評価した。

採用されている試験プロトコルの多く（8試験

中<sup>2,4,5,11-15)</sup> 6 試験<sup>4,5,11-13,15)</sup> は先発医薬品を継続的に投与した患者を対象にジェネリック医薬品に変更し、その後ジェネリック医薬品を継続的に一定の期間投与していた。ジェネリック医薬品を投与している期間中の評価項目の変化はすべてジェネリック医薬品が原因となっているとする論理が採用されていた。しかし、交差試験にとって重要な並行での試験がなされておらず、かつ、ブラインド化されていなかった。従って時期効果、病態進行効果、プラセボ効果など製剤因子以外に効果の指標に反映する可能性のある諸因子がすべてジェネリック医薬品に加算され、製剤効果との分離がなされていない方法となっており、質の低い比較試験プロトコルとなっていると考えられる。

また、試験計画では、最小検出差の設定、それに基づく必要被験者数の考察が1試験を除いて行われていなかった。被験者数が必要被験者数より少数で行われた試験の検出力は小さく、そのために有意な差が検出されなかった試験結果においては、その結果のみでは積極的に「同等」とは評価することはできない。また、検出力が小さいにもかかわらず有意差が検出された試験においては、臨床的に意味のある差より統計的検出力が優っていたことによるものか、あるいは、個体間変動が非常に大きい母集団から少数の標本を抽出し、そのデータを変化率で評価する際に現れる $\alpha$ の過誤の増大傾向によるものと推察された。後者に関する検討結果は他の論文で示したい。

新薬を対象とした有効性・安全性を明らかにする臨床試験は、我が国においてようやく質の高い試験が行われるようになってきた。ジェネリック医薬品の臨床上の同等性は、生物学的同等性試験ガイドラインに沿った試験が質も高く信頼性も高い評価が得られるとして、世界共通に行われてきている。しかし、臨床上の有効性・安全性の指標を対象にジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床比較試験を行っている研究は、その大半において、基本的な試験デザインにおいて問題があることが明らかとなった。レトロスペクティブに診療録からデータ収集されたデータを対象としているためと考えられる。また、新規の医薬品の類薬あるいはプラセボを対照とする臨床上の有効性、安全性を比較検討する試験とは異

なる、独特の試験デザイン上の配慮が必要であることも明らかとなった。しかし、何よりも、生物学的同等性試験の実施が可能な医薬品について、あえて臨床試験を行う必然性は問われるべきである。

## 引用文献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、平成18年(2006年)11月24日;医薬品薬食審査発第1124004号、ジェネリック研究 2008;2:98-104
- 2) 古庄憲浩、中嶋寿、有山巖、久保徳彦、柏木謙一郎、鍋島茂樹、柏木征三郎、林純。C型慢性肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲンC(SNMC)とその後発品投与による効果の比較。臨牀と研究 2003;80:179-84
- 3) Konishi H, Kanemoto K, Ikuno Y, Minouchi T, Inoue T, Hodohara K, Fujiyama Y, Yamaji A. Fluctuation in therapeutic control associated with interchange of prednisolone tablet formulations: assessment of bioequivalence by dissolution test. *Yakugaku Zasshi* 2002; 122: 813-7
- 4) 平野勉。プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動。 *Prog Med* 2005; 25: 2415-7
- 5) 一森伸二、三森史朗、三森佳子、篠原大志、立山美佐子。糖尿病合併高脂血症患者におけるプラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への変更に伴う血清脂質の変動 *Ther Res* 2006; 27: 2271-4
- 6) Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 2514-26.
- 7) 永田靖。サンプルサイズの決め方。朝倉書店、東京、2003; 105-28
- 8) 小川正樹、矢次信三、細谷直子、佐藤朗、平野秀人、田中俊誠。塩酸リトドリンの後発薬品の持続点滴静注により耳下腺腫脹と血清アミラーゼ値の上昇を繰り返した1例。 *産科と婦人科* 2004; 71: 391-4
- 9) 横島孝雄、徳永ゆみ、佐藤元昭、高橋裕也、安孫子幸人、五日市恭子、和賀信継、千葉佳子。後発医薬品「アルセノール」の添加物が原因と考えられた薬剤性肝障害の1例。 *岩手県立病院医学会雑誌* 2003; 43: 167-71
- 10) 平野正志、長谷部宏。ウテメリソ注の後発品点滴静注で上肢両側に発疹の発現をみた1症例。 *カレントテラピー* 2005; 24: 102-4
- 11) 國領俊之、松本名美、菅原義生、山田衆。プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較。 *医療薬学* 2006; 32: 912-6
- 12) 松本名美、國領俊之、菅原義生、山田衆。プラバスタチンNa製剤の先発品と後発品の臨床的比較。 *公立甲賀病院紀要* 2005; 8: 27-32
- 13) 貴田岡正史、植木彬夫、宮川高一、高村宏、稻澤健志、西村晴美。2型糖尿病患者を対象としたボグリボー

- ス錠 0.2 mg 「SW」の有効性および安全性を検討する群内比較試験 *薬理と治療* 2006; 34: 499-510
- 14) 長谷川雅容, 藤倉輝道, 滝沢竜太, 小山利香, 大久保公裕. フルチカゾン点鼻液 50 µg 「サワイ」 28 噴霧用 (プロピオン酸フルチカゾン製剤) のスギ花粉症に対する臨床評価 *アレルギー・免疫* 2006; 13: 882-94
- 15) 福島政江, 水上峰宏, 杉本和則. RA 患者に対するリウマトレックスカプセルとそのジェネリック医薬品メトレート錠投与による臨床効果の比較. *新田塚医療福祉センター雑誌* 2006; 3: 17-9
- 16) あすか製薬医薬情報部. HMG-CoA 還元酵素阻害剤ラミアン錠 5 mg の安全性に関する調査成績 横紋筋融解症関連症例の発現状況に関するプロスペクティブ調査 *医学と薬学* 2006; 55: 633-40
- 17) 田口圭樹. 更年期以降の高脂血症に対するシンバスタチン製剤「ラミアン錠」の臨床効果 *診療と新薬* 2004; 41: 483-7
- 18) 矢吹孝志. 高脂血症症例に対するシンバスタチン製剤 (ラミアン錠 5 mg) の使用経験 高齢者を中心とした臨床効果について *Prog Med* 2005; 25: 2407-14
- 19) 林良英, 井元節子, 植村博, 織田善城, 井元英二. HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (メバトルテ) の使用成績調査 *新薬と臨床* 2005; 54: 1287-305
- 20) 森川香子, 三室卓久, 土井めぐみ, 堀永宏史, 保坂猛, 斎藤要, 平井邦彦, 井槌慎一郎, 斎藤寿一朗, 石塚文平. 後発品は先発品と全く同じか? 塩酸リトドリンについて *日産婦関東連会報* 2005; 42: 31-5
- 21) 黒松肇. 塩酸リトドリンジェネリック医薬品点滴静注で肝機能検査値異常がみられた1症例 *Pharma Medica* 2006; 24: 86-8
- 22) Sakagami J, Kataoka K, Baba T, Taii A, et al. Erythema multiforme type drug eruption caused by generic ursodeoxycholate. *Medical Postgraduates* 2005; 43: 55-7
- 23) 三輪勝洋. 塩酸リトドリン注の後発医薬品投与により過敏性血管炎が発現した一症例 *Pharma Medica* 2003; 21: 124-5
- 24) Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008; 299: 1016-7

## [一般論文]

# DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態

## The Use of Generic Drugs at Hospitals that Introduced DPC

館野 俊之

TOSHIYUKI TATENO

株式会社メディカルアーキテクツ

[ Received July 21, 2009 ]  
 [ Accepted August 17, 2009 ]

**Summary :** The Japanese government aims to increase the share of generic drug shipments to 30% or more of the total drug volume by FY2012. To achieve this goal, the government is taking several promotive actions. Although the Diagnosis Procedure Combination (DPC) system is one such action, the money-based share of generics is only notified to hospitals that have introduced DPC (DPC hospitals, hereinafter) by the Ministry of Health, Labour and Welfare. In this study, we revealed the actual situation of generics usage in DPC hospitals by analyzing the DPC data. We collected DPC data of the three years from 2006 to 2008 from 35% or more DPC hospitals every year, and analyzed them using "girasol," a DPC analysis system by Medical Architects Inc.

The share of generics in DPC hospitals in FY2008 was 7.6% in monetary value and 9.8% in volume. By descending order, dosage forms were divided into topical drugs, injections, and oral drugs. To further examine the promoting effect that the DPC system has on the use of generics, we investigated the monthly generics share trend of FY2008 in DPC hospitals, and revealed that the shift towards generics only occurred in injections, indicating their significant effectiveness. Moreover, by analyzing the active ingredients of every injection, we found that a shift towards generics occurred not only in specific, but various active ingredients.

**Key words :** generic drug, DPC, injection, oral drug

**要旨 :** 2012 年度までにジェネリック医薬品の数量シェアを 30% 以上にする政府方針の達成に向け、ジェネリック医薬品の普及・使用促進は国を挙げて進められている。ジェネリック医薬品使用促進策の一つとして DPC (Diagnosis Procedure Combination: 診断群分類) 制度があると考えられる。しかし、DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態は、厚生労働省が金額シェアを公表する以外はほとんど明らかにされていない。本研究では、弊社の開発した DPC 分析システム「girasol (ヒラソル)」を用いて DPC データを分析することにより、2006 年から 2008 年まで 3 年間の、全国の 35% 以上の DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態を明らかにした。

DPC 関連病院における 2008 年度のジェネリック医薬品シェアは、金額ベースでは 7.6%、数量ベースでは 9.8% であった。剤形別ジェネリック医薬品シェアでは、外用剤、注射剤、内服剤の順にシェアが大きかった。また、DPC 制度によるジェネリック医薬品使用促進効果を明らかにするため、平成 20 年度 DPC 対象病院におけるジェネリック医薬品シェアの月次推移を調査したところ、注射剤においてのみ著しいジェネリックシフトが確認された。注射剤ジェネリックシフトの内容を詳細に検討したところ、

\*〒104-0032 東京都中央区八丁堀 4-14-6  
 八丁堀デュープレックス・リズ 8F  
 TEL: 03-6228-3350 FAX: 03-6228-3351  
 E-mail: tateno@mediarc.co.jp

ジェネリックシフトを起こす薬剤成分は、特定の成分に集中するのではなく、幅広い成分に渡ることが示された。

キーワード：ジェネリック医薬品、DPC、注射剤、内服剤

## はじめに

平成19年6月19日に閣議決定された「経済財政改革の基本方針2007<sup>1)</sup>」において、政府は「平成24年度までに、後発医薬品の数量シェアを30%（現状から倍増）以上にする」方針を打ち出した。これを受け、厚生労働省は、平成19年10月15日に「後発医薬品使用促進アクションプログラム<sup>2)</sup>」を発表、平成20年度調剤報酬改定においては処方箋様式の再変更を実施し、先発医薬品調剤を基本とする処方箋様式を、ジェネリック医薬品調剤を基本とする処方箋様式へと変更した。このように、ジェネリック医薬品の普及・使用促進は国を挙げて進められているところである。

しかし、ジェネリック医薬品使用促進策は処方箋様式の変更など、外来医療を対象としたものが中心であり、入院医療に対する促進策は特段実施されていない。入院医療においては、DPC (Diagnostic Procedure Combination: 診断群分類) 制度の効用によるジェネリック医薬品使用拡大が期待されるばかりの状況である。

DPC 制度とは、平成15年度より急性期入院医療を対象に開始された、DPC に基づく包括支払方式のことである。DPC 制度が出来高制度と異なる点は、出来高制度においては一般に、患者に施す医療行為が増加すれば増加するほど病院の利益が増加するのに対し、DPC 制度においては、DPC 毎に一日当たり点数が設定されているため、患者に施す医療

行為が減少すれば減少するほど病院の利益が増加する点である。そのため、DPC 対象病院においては、医療資源投入金額を減少させる、つまり病院の利益拡大ツールとして、ジェネリック医薬品の積極的な使用が期待されているのである。

外来医療におけるジェネリック医薬品使用実態は、中央社会保険医療協議会診療報酬結果検証部会による特別調査<sup>3)</sup>等により詳しく調査されているのに対し、DPC 関連病院(DPC 対象病院及び DPC 準備病院)におけるジェネリック医薬品使用実態は、厚生労働省がジェネリック医薬品の金額シェアを公表<sup>4)</sup>する以外はほとんど明らかにされていない。本研究では、DPC 関連病院が作成した DPC データを、弊社の開発した DPC データ分析システム「girasol (ヒラソル)」を用いて分析することにより、DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態を明らかにした。

## 方 法

girasol 参加 DPC 関連病院の DPC データから、平成18年度データ提出期間(2006年7～12月、以後2006年度データ提出期間)、平成19年度データ提出期間(2007年7～12月、以後2007年度データ提出期間)及び平成20年度データ提出期間(2008年7～12月、以後2008年度データ提出期間)におけるジェネリック医薬品使用情報を抽出することにより、DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態を調査した。girasol 参加病院の概要は Table 1

Table1 girasol 参加病院概要

	2006 年度			2007 年度			2008 年度		
	girasol 参加 病院数	DPC 関連 病院数	参加 病院 比率	girasol 参加 病院数	DPC 関連 病院数	参加 病院 比率	girasol 参加 病院数	DPC 関連 病院数	参加 病院 比率
平成20年度 DPC 対象病院	157	359	44%	170	359	47%	159	357	45%
平成21年度 DPC 対象病院	-	-	-	248	572	43%	237	567	42%
その他 DPC 関連病院	115	372	31%	140	497	28%	156	633	25%
合計	272	731	37%	558	1,428	39%	552	1,557	35%

に示した<sup>5,6,7)</sup>。

調査項目は、ジェネリック医薬品に関する①金額シェア、②数量シェア、③剤形別金額シェア、④剤形別数量シェア、⑤剤形別金額、⑥剤形別数量、⑦平成20年度DPC対象病院における剤形別金額シェア月次推移、⑧平成20年度DPC対象病院における剤形別数量シェア月次推移、⑨平成21年度DPC対象病院における剤形別金額シェア月次推移、⑩平成21年度DPC対象病院における剤形別数量シェア月次推移、そして⑪平成20年度DPC対象病院における注射剤金額ジェネリックシフト状況、⑫平成20年度DPC対象病院における注射剤数量ジェネリックシフト状況である。①～⑩に関しては、いずれかのデータ提出期間において、6ヶ月分のデータを全てgirasolに登録した病院を分析対象とした。⑪、⑫に関しては、2007年度データ提出期間及び2008年度データ提出期間の12ヶ月分のデータをgirasolに全て登録した135の平成20年度DPC対象病院を分析対象とした。なお、金額シェアは、ジェネリック医薬品金額を同一成分の全医薬品金額で除することにより算出した。また、数量シェアは、ジェネリック医薬品レセプト算定回数を同一成分の全医薬品レセプト算定回数で除することにより算出した。シェアの集計範囲は、DPC算定病床における包括評価部分及び出来高評価部分であり、DPC算定病床以外の病床分及び外来分は含まない。

## 結 果

### 1. DPC関連病院におけるジェネリック医薬品シェア

DPCデータを分析することにより、DPC関連病院におけるジェネリック医薬品の金額シェア及び数量シェアを算出した。

2006年度データ提出期間、2007年度データ提出期間及び2008年度データ提出期間における金額シェアは、それぞれ5.2%、6.0%、7.6%であり、数量シェアは、それぞれ8.5%、9.0%、9.8%であった(Fig.1)。

### 2. DPC関連病院における剤形別ジェネリック医薬品使用実態

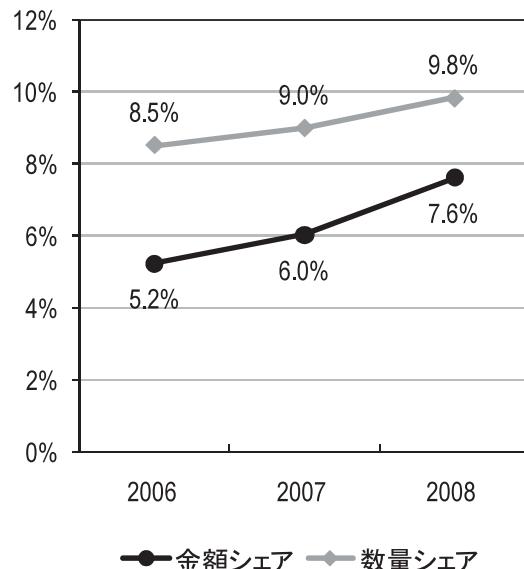
DPC関連病院におけるジェネリック医薬品シェアに関してより詳細に検討するため、剤形別ジェネ

リック医薬品使用実態を調査した。

Fig.2(a)にDPC関連病院における剤形別ジェネリック医薬品金額シェア、Fig.2(b)にDPC関連病院における剤形別ジェネリック医薬品数量シェアを示した。2006年度データ提出期間、2007年度データ提出期間及び2008年度データ提出期間における金額シェアは、内服剤ではそれぞれ3.3%、4.0%、4.4%，注射剤ではそれぞれ5.2%、6.0%、7.9%，外用剤ではそれぞれ8.7%、10.2%、10.7%であった。一方、数量シェアは、内服剤ではそれぞれ6.0%、6.1%、7.2%，注射剤ではそれぞれ13.3%、13.2%、15.7%，外用剤ではそれぞれ14.4%，18.6%，18.8%であった。

Fig.2(c)及び(d)は2008年度データ提出期間における剤形別ジェネリック医薬品金額シェア及び剤形別ジェネリック医薬品数量シェアを算出する際の根拠とした、剤形別医薬品金額(Fig.2(c))及び剤形別医薬品数量(Fig.2(d))を示したものである。金額ベースでの総使用量は、注射剤が内服剤の5.9倍、外用剤の12.5倍多かったのに対し、数量ベースでの総使用量は内服剤が注射剤の6.4倍、外用剤の4.5倍多かった。金額ベースでの総使用量は注射剤が極めて多いのに対し、数量ベースでの総使用量は内服剤が極めて多いという傾向は、2006年度データ提出期間、2007年度データ提出期間においても同様

Fig.1 DPC関連病院におけるジェネリック医薬品シェア



ジェネリック医薬品の金額シェア及び数量シェア推移である。

であった(data not shown).

### 3. DPC 対象病院移行によるジェネリックシフト

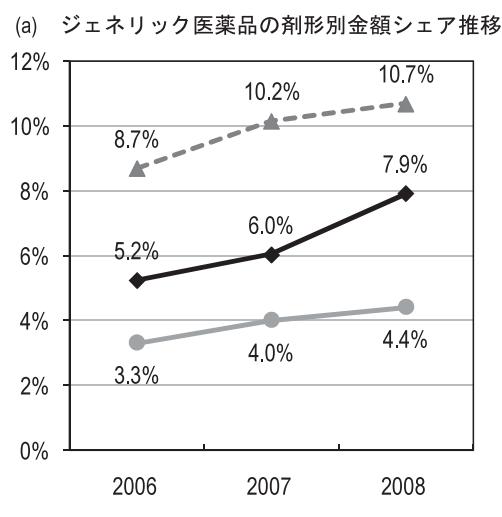
DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態を変化させる大きな要素の一つとして、DPC 準備病院の DPC 対象病院への移行が考えられる。DPC 準備病院が DPC 対象病院へと移行すると、支払方式が出来高方式から DPC に基づく包括支払方式へと変化するため、ジェネリック医薬品使用インセンティブが移行病院には働くと考えられるためである。

本研究の調査期間において DPC 準備病院から DPC 対象病院へと移行した病院として平成 20 年度 DPC 対象病院、移行しなかった病院として平成 21

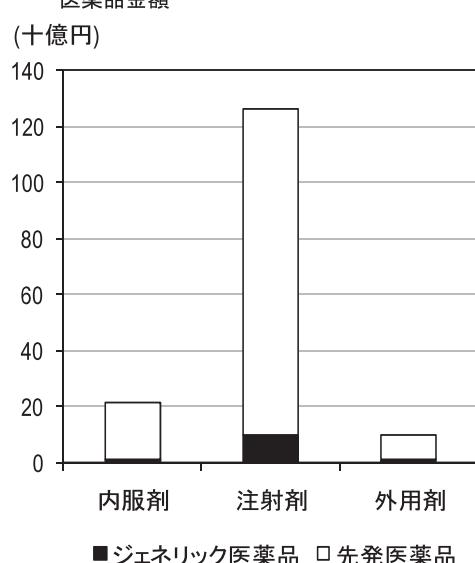
年度 DPC 対象病院が挙げられる。そこで、平成 20 年度 DPC 対象病院及び平成 21 年度 DPC 対象病院におけるジェネリック医薬品シェアの推移を調査した。

平成 20 年度 DPC 対象病院におけるジェネリック医薬品の剤形別金額シェア月次推移を Fig.3(a) に、剤形別数量シェア月次推移を Fig.3(b) に示した。内服剤及び外用剤の金額シェア及び数量シェアは、大きな変化を示すことなく推移した。一方、注射剤のシェアは、金額ベースでは、DPC 対象病院となる以前の 2007 年 12 月におけるシェア 4.9% が DPC 対象病院となった 2008 年 7 月には 8.2% へと増加し、その後も 2008 年 11 月の 11.1% までシェアを拡大し続けた。数量ベースでも同様に、2007 年 12 月にお

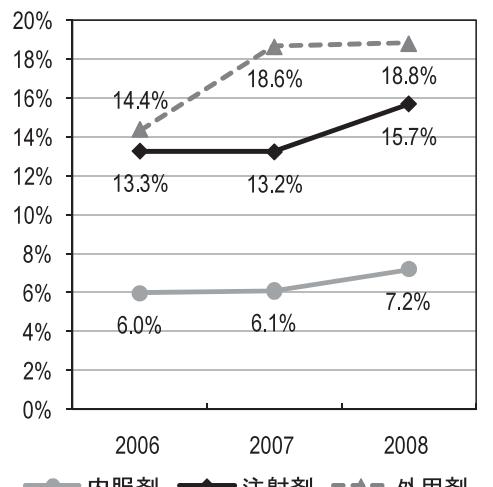
Fig.2 DPC 関連病院における剤形別ジェネリック医薬品使用実態



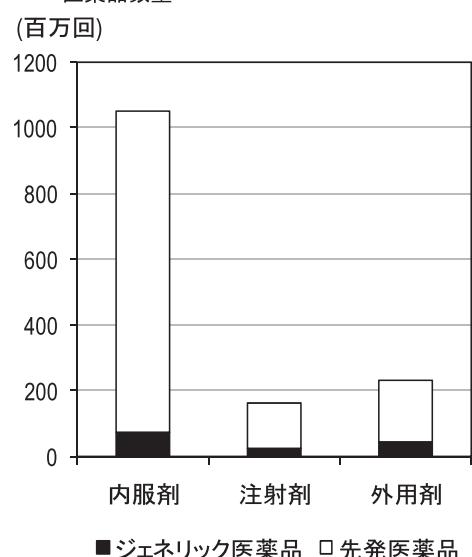
(c) 平成 20 年度データ提出期間における剤形別医薬品金額



(b) ジェネリック医薬品の剤形別数量シェア推移



(d) 平成 20 年度データ提出期間における剤形別医薬品数量



けるシェア 13.1% が 2008 年 7 月には 18.1%，2008 年 11 月には 22.2% まで拡大した。なお、平成 20 年度 DPC 対象病院における全剤形のジェネリック医薬品シェアは、金額ベースでは注射剤と同様、2008 年 7 月以降はシェアが大きく拡大したのに対し、数量ベースでは 2007 年から 2008 年にかけてほとんど変化せず、横ばいに推移した。

一方、平成 21 年度 DPC 対象病院のジェネリック医薬品の剤形別金額シェア及び数量シェア月次推移は Fig.4(a), (b) にそれぞれ示した(平成 21 年度 DPC 対象病院は 2006 データ提出期間においては DPC データを作成していないため、2007 年度データ提出期間及び 2008 年度データ提出期間のデータのみを図示した)。平成 21 年度 DPC 対象病院においては、内服剤、外用剤、注射剤のいずれも、2007 年から 2008 年にかけて金額シェア及び数量シェアはほとんど変化しなかった。

最後に、平成 20 年度 DPC 対象病院においてジェネリックシフトを起こした注射剤の個別成分を調査

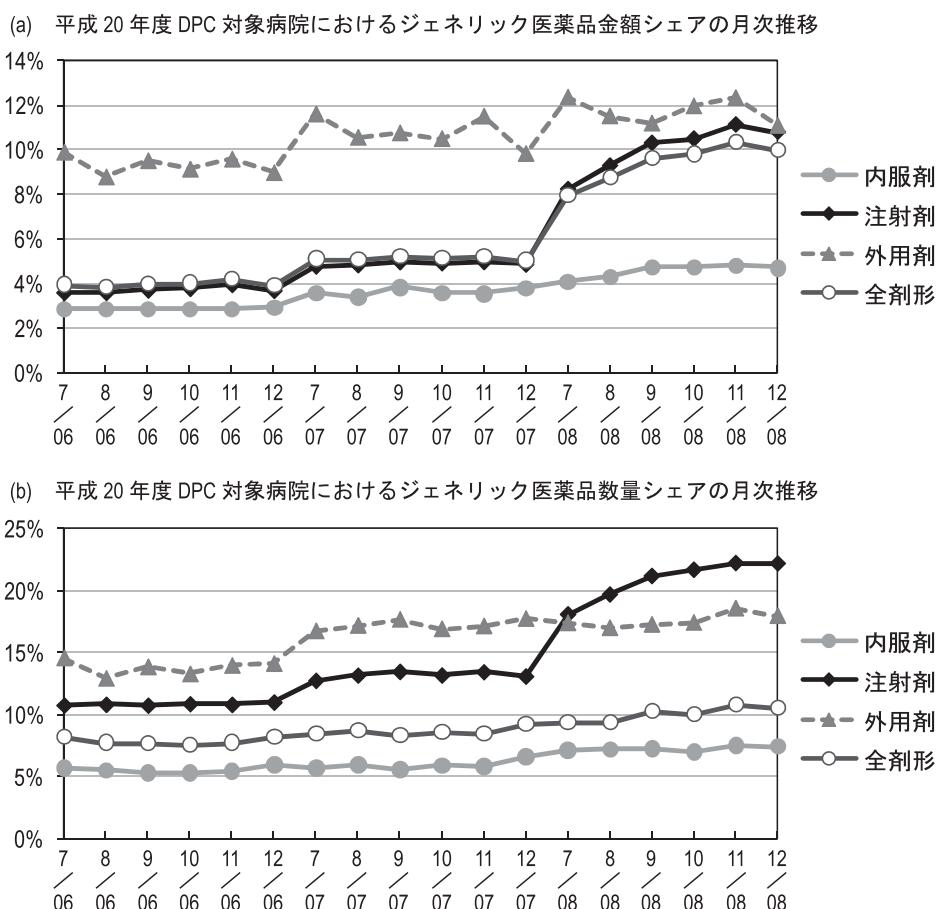
した。金額ベースではイオパミドール、スルバクタム・アンピシリン、カルボプラチンに代表される X 線造影剤や抗生物質、抗がん剤が主にジェネリックシフトを起こしていた(Table 2)。一方、数量ベースでは維持液(3)、スルバクタム・アンピシリン、セファゾリンに代表される血液代用剤や抗生物質が主にジェネリックシフトを起こしていた(Table 3)。

## 考 察

本研究では、弊社の開発した DPC 分析システム「girasol」を用いて 2006 年度 DPC データ提出期間、2007 年度 DPC データ提出期間及び 2008 年度 DPC データ提出期間におけるジェネリック医薬品使用実態を調査した。

2008 年度データ提出期間におけるジェネリック医薬品の金額シェアは 7.6%，数量シェアは 9.8% であった。これらの数値をより詳細に検討するため、剤形別ジェネリック医薬品使用実態を調査したところ、剤形別ジェネリック医薬品金額シェア及び数量

Fig.3 平成 20 年度 DPC 対象病院における DPC 対象病院移行によるジェネリックシフト



シェアは、外用剤、注射剤、内服剤の順に大きいことが示された。なお、DPC 関連病院における医薬品の金額ベースの総使用量は注射剤が著しく多かったのに対し、数量ベースの総使用量は内服剤が著しく多かった。これゆえ、DPC 関連病院におけるジェネリック医薬品金額シェアはジェネリック注射剤金額シェアと強く連動するのに対し、ジェネリック医薬品数量シェアはジェネリック内服剤数量シェアと強く連動すると考えられた。

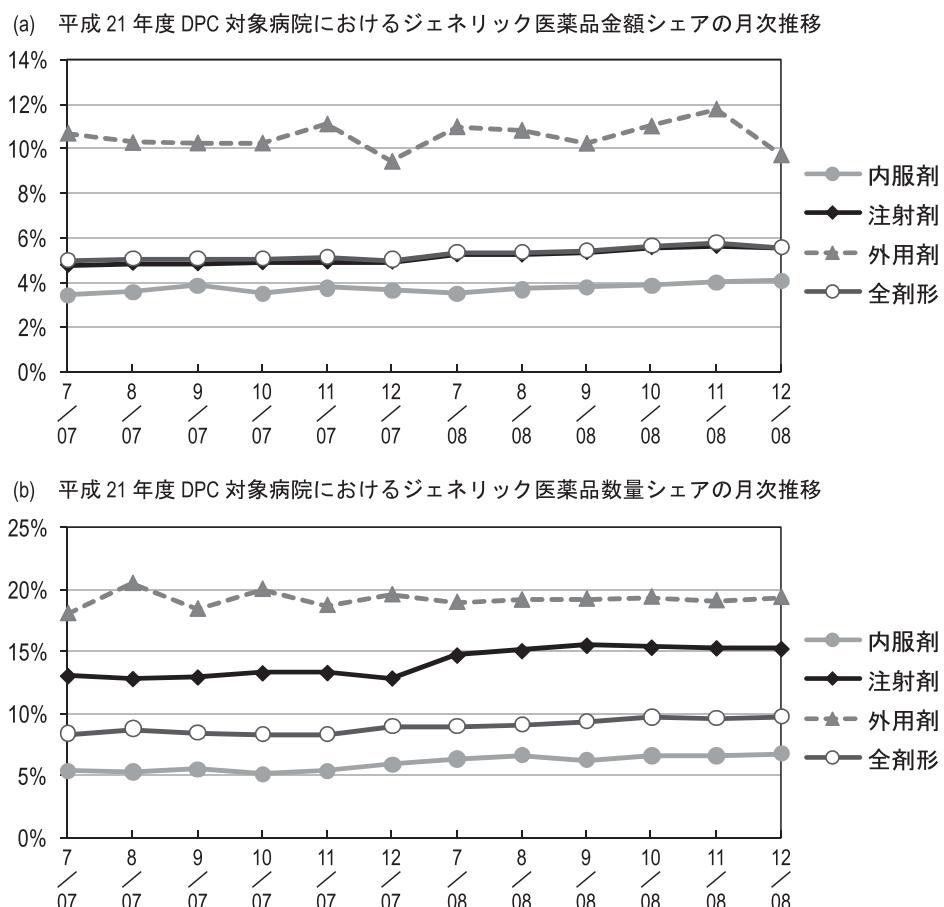
そして、平成 20 年度 DPC 対象病院におけるジェネリック医薬品使用実態を調査することにより、DPC 準備病院が DPC 対象病院へと移行する際のジェネリックシフトの実態を明らかにした。すなわち、ジェネリックシフトは内服剤及び外用剤においてはほとんど起こらないのに対し、注射剤においては著しく起こることを示した。なお、ジェネリックシフトは本研究の調査期間中に DPC 対象病院へと移行しなかった平成 21 年度 DPC 対象病院においては確認することができなかった。さらに、平成 20

年度 DPC 対象病院においてジェネリックシフトを起こした注射剤の個別成分を分析したところ、ジェネリックシフトを起こした薬剤成分は特定成分に集中するのではなく、幅広い成分に渡ることが明らかとなった。

平成 20 年度 DPC 対象病院におけるジェネリックシフトがジェネリック医薬品金額シェアを増加させたのに対し、ジェネリック医薬品数量シェアにはほとんど影響を与えたなかった原因是、DPC 関連病院における注射剤及び内服剤の金額ベース使用量と数量ベース使用量との差異にあると考えられる。平成 20 年度 DPC 対象病院におけるジェネリックシフトは、注射剤においてのみ生じた。そのため、ジェネリック注射剤金額シェアとの連動性が高いジェネリック医薬品金額シェアは上昇したが、ジェネリック内服剤数量シェアとの連動性が高いジェネリック医薬品数量シェアはほとんど変化しなかったのであろう。

日本ジェネリック製薬協会の調査によると、平

Fig.4 平成 21 年度 DPC 対象病院におけるジェネリック医薬品使用状況



成19年度のジェネリック医薬品の全国金額シェアは6.2%，全国数量シェアは17.2%である<sup>8)</sup>。本数値と、DPC関連病院における平成19年度金額シェア6.0%との間には0.2%ptの差しかないのに対し、平成19年度数量シェア9.0%との間には8.2%ptの差がある。この差が生まれる原因も上記と同様であると考えられる。

政府は2012年度までにジェネリック医薬品数量シェア30%の達成を目指している。しかし、DPC関連病院におけるジェネリック医薬品数量シェアは2008年度データ提出期間においては9.8%であり、DPCの効用によりジェネリックシフトを起こす医薬品の剤形が主に、数量ベースでの使用量が少ない注射剤であることを考慮すると、DPC関連病院において本目標を達成することは非常に困難であろう。また、本目標を達成するためにはDPC関連病

院において内服剤のジェネリックシフトを進める必要があるが、それを進めたところでDPC関連病院においては大きな薬剤費削減効果を期待できないため、本目標をDPC関連病院に適用することは妥当ではないとも考えられる。

一方、DPC関連病院においてジェネリック医薬品、特にジェネリック注射剤の使用を促進することは、国民医療費の増加を抑制するために急務であろう。DPCの効用により、注射剤のジェネリックシフトが生じるとは言え、平成20年度DPC対象病院のジェネリック注射剤の金額シェアは11%程度、数量シェアは22%程度に留まる。DPC関連病院においては、数量シェアとは異なる数値目標設定をした上で、ジェネリック医薬品、特にジェネリック注射剤使用をさらに促進するような施策を実施する必要があろう。

Table2 ジェネリックシフトを起こした金額上位20成分

成分名	2007年度 金額 (千円)	2008年度 金額 (千円)	ジェネリック シフト金額 (千円)	ジェネリック シフト率	ジェネリック シフト寄与度
イオパミドール	91,264	238,804	147,541	162%	11%
スルバクタム・アンピシリン	31,625	144,180	112,555	356%	9%
カルボプラチニ	49,606	141,647	92,041	186%	7%
パクリタキセル	30,768	107,369	76,601	249%	6%
イオヘキソール	30,533	99,263	68,730	225%	5%
レボホリナート	5,337	72,669	67,333	1262%	5%
グラニセトロン	7,339	68,839	61,500	838%	5%
セファゾリン	58,665	116,579	57,914	99%	4%
セフォチアム	20,627	76,670	56,043	272%	4%
パンコマイシン	59,378	113,232	53,854	91%	4%
スルバクタム・セフォペラゾン	17,065	69,828	52,763	309%	4%
シスプラチニ	26,198	74,933	48,735	186%	4%
セフメタゾール	17,599	51,767	34,168	194%	3%
オザグレル	84,141	114,293	30,152	36%	2%
アシクロビル	18,905	47,216	28,311	150%	2%
メシル酸ナファモスタット	45,988	74,110	28,122	61%	2%
イミペネム・シラスタチン	7,941	31,582	23,641	298%	2%
メシル酸ガベキサート	15,084	38,209	23,125	153%	2%
セフタジジム	9,813	32,417	22,604	230%	2%
ヘパリン	41,636	61,401	19,765	47%	2%
その他	1,119,965	1,321,391	201,425	18%	15%
合計	1,789,477	3,096,398	1,306,922	73%	100%

2007年度データ提出期間及び2008年度データ提出期間の12ヶ月分のデータを全てgirasolに登録した135の平成20年度DPC対象病院に関するDPCデータ集計結果である。ジェネリックシフト金額は、2008年度金額と2007年度金額の差を示す。ジェネリックシフト率は、2008年度金額を2007年度金額にて除することにより算出した。ジェネリックシフト寄与度は、ジェネリックシフト金額合計値に占める、各成分のジェネリックシフト金額構成比を示したものである。

## ま　と　め

政府は2012年度までにジェネリック医薬品数量シェア30%の達成を目指しているが、本目標をDPC関連病院に適用することは妥当ではないと考える。本目標をDPC関連病院に適用することは、薬剤費削減効果の小さい経口剤のジェネリックシフトに対するインセンティブとはなり得るが、薬剤費削減効果の大きい注射剤のジェネリックシフトに対するインセンティブとはなり難いためである。DPC関連病院においてジェネリックシフトを進めるべきは注射剤であり、これを実現する施策の実施が待たれる。

## 参考文献

- 1) 経済財政諮問委員会.「経済財政改革の基本方針2007」<http://www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2007/0619/item1.pdf>
- 2) 厚生労働省.「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/dl/h1015-1a.pdf>
- 3) 厚生労働省.「DPC対象病院及び準備病院における後発医薬品の使用状況について」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0520-3c.pdf>
- 4) 厚生労働省.「診療報酬改定結果に係る特別調査(平成20年度調査)後発医薬品の使用状況調査報告書(案)」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/dl/s0422-3f.pdf>
- 5) 厚生労働省.「平成18年度「DPC導入の影響評価に関する調査結果および評価」概要」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0622-7a.pdf>
- 6) 厚生労働省.「平成19年度「DPC導入の影響評価に関する調査結果および評価」最終報告概要(案)」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0509-3a.pdf>

Table3 ジェネリックシフトを起こした数量上位20成分

成分名	2007年度 数量 (千回)	2008年度 数量 (千回)	ジェネリック シフト数量 (千回)	ジェネリック シフト率	ジェネリック シフト寄与度
維持液(3)	682,915	915,593	232,678	34%	12%
スルバクタム・アンピシリン	45,055	232,963	187,908	417%	10%
セファゾリン	96,281	258,176	161,895	168%	8%
ヘパリン	215,402	357,828	142,426	66%	7%
酢酸リンゲル液	51,647	151,344	99,697	193%	5%
セフォチアム	37,235	127,840	90,605	243%	5%
スルバクタム・セフォペラゾン	27,740	115,205	87,464	315%	5%
セフメタゾール	39,231	125,627	86,397	220%	4%
酢酸リンゲル液(ブドウ糖加)	64,780	148,637	83,857	129%	4%
デキサメタゾン	8,591	74,458	65,868	767%	3%
ニカルジピン	12,428	57,993	45,565	367%	2%
メシル酸ナファモスター	40,471	84,865	44,393	110%	2%
オザグレル	38,603	81,888	43,285	112%	2%
ピペラシリン	20,982	62,813	41,831	199%	2%
ファモチジン	31,894	73,289	41,395	130%	2%
開始液(1)	143,071	181,823	38,752	27%	2%
クリンダマイシン	19,225	57,834	38,609	201%	2%
メシル酸ガベキサート	26,711	61,628	34,917	131%	2%
セフトリアキソン	18,117	52,900	34,784	192%	2%
ミダゾラム	13,910	47,543	33,633	242%	2%
その他	3,934,482	4,242,052	307,570	8%	16%
合計	5,568,773	7,512,300	1,943,527	35%	100%

2007年度データ提出期間及び2008年度データ提出期間の12ヶ月分のデータを全てgirasolに登録した135の平成20年度DPC対象病院に関するDPCデータ集計結果である。ジェネリックシフト数量は、2008年度数量と2007年度数量の差を示す。ジェネリックシフト率は、2008年度数量を2007年度数量にて除することにより算出した。ジェネリックシフト寄与度は、ジェネリックシフト数量合計値に占める、各成分のジェネリックシフト数量構成比を示したものである。

- 7) 厚生労働省. 「平成 20 年度「DPC 導入の影響評価に関する調査結果および評価」最終報告概要(案)」  
<http://www-bm.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0514-6a.pdf>
- 8) 日本ジェネリック製薬協会. 「平成 19 年度ジェネリック医薬品シェアについて」[http://www.jga.gr.jp/pdf/H19\\_GE\\_Share090323.pdf](http://www.jga.gr.jp/pdf/H19_GE_Share090323.pdf)

## [一般論文]

## 後発医薬品への変更調剤を推進するための 処方オーダリングシステムの仕様に関する研究

### Study of User Interface on the Computerized Physician Order Entry System Promoting Generic Substitution

瀬戸 僚馬<sup>\*a, b</sup>, 若林 進<sup>c</sup>, 石神 久美子<sup>d</sup>,  
瀬戸 加奈子<sup>e</sup>, 池田 俊也<sup>b</sup>, 武藤 正樹<sup>b</sup>

RYOMA SETO<sup>\*a, b</sup>, SUSUMU WAKABAYASHI<sup>c</sup>, KUMIKO ISHIGAMI<sup>d</sup>,  
KANAKO SETO<sup>e</sup>, SYUNYA IKEDA<sup>b</sup>, MASAKI MUTO<sup>b</sup>

<sup>a</sup> 東京医療保健大学 医療保健学部 医療情報学科

<sup>b</sup> 国際医療福祉大学 大学院

<sup>c</sup> 杏林大学医学部付属病院 薬剤部

<sup>d</sup> 医療法人財団順和会山王病院 予防医学センター

<sup>e</sup> 東邦大学 医学部 社会医学講座

[ Received July 10, 2009  
Accepted August 24, 2009 ]

**Summary** : The prescription form was changed in 2008, and now allows generic substitution by a pharmacist unless it has been denied by the prescribing physician. Most physicians now use the Computerized Physician Order Entry system (CPOE) to prescribe. Thus, denied orders may be influenced by the user interface (UI) of CPOE. The positive user interface promotes physicians' use of generic substitutions, but the negative UI inhibits it. The initial setting of the negative UI is to decline generic substitution. The purpose of this study is to elucidate whether existing CPOEs in Japan have a positive UI. A total of 1052 questionnaires were sent to the directors of pharmacies at acute hospitals that had adopted one of two payment systems, Diagnosis Procedures Combination. A total of 457 hospitals (43.4 %) responded. Among the respondents, 284 hospitals (67.9 %) used the positive UI; 79 hospitals (18.8 %) used the negative UI; and 35 hospitals (8.3 %) used a fixed negative UI, which forces physicians to decline generic substitutions.

The hospitals with negative UI and fixed negative UI tended to have much fewer beds than hospitals with positive UI. In addition, many of them had no accreditations, such as an advanced treatment hospital and a designated cancer care hospital, and were nongovernmental hospitals. Interestingly, each IT vendor provided a biased ratio of the negative UI.

We found that the choice of negative UI was caused both by the demography of the hospitals and the policies of IT vendors. This study also shows that IT vendors' policies possibly affected hospitals concerning the building of user interface. From the standpoint of compliance with governmental regulations, fixed negative UI needs reform. In conclusion, we have to inform both hospitals and IT vendors which kind of UI does not meet the required regulation.

**Key words** : generic substitution, prescription form, CPOE, user-interface, denied orders

**要旨** : 2008年に処方せん様式が改正され、医師の変更不可指示がない限り、薬剤師は原則としてジェネリック医薬品への変更調剤を行えるようになった。ただし、現在は多くの処方せんがオーダリングシ

\* 〒154-8568 東京都世田谷区世田谷3-11-3

TEL : 03-5799-3711 FAX : 03-5799-3713

E-mail: rseto-ind@umin.ac.jp

システムで発行されているため、この変更不可の指示についても、システムの仕様に依存しがちである。そこで本研究は、現存のオーダリングシステムが、ジェネリック医薬品への変更調剤が推進されやすいユーザインタフェースを有しているか把握することを目的とした。

2009年4月1日時点のDPC対象病院1052病院に調査票を送付し、457病院から回答を得た。回答率は、43.4%であった。変更調剤に積極的な仕様が284病院(67.9%)と多数を占めているものの、デフォルトまたは固定で変更不可の指示を発行する仕様〈消極群〉も79病院(18.8%)でみられた。そのうち、すべての処方せんを変更不可として発行する仕様〈強制的変更不可群〉も35病院(8.3%)でみられた。この消極群は病床規模の小さな病院が多く、また、特定機能病院やがん診療連携拠点病院等の指定を受けていない病院、国公立以外の病院で多くなる傾向がみられた。また、消極群の割合はそのシステムのベンダーによって著しく異なっていた。

変更不可の仕様に関係する要因は、病院側およびベンダー側の双方で認められた。また、ベンダーの方針が病院の仕様に関係していることも示唆された。特に強制的変更不可群は療担規則の趣旨にそぐわないといため早急に改善すべきであり、病院およびベンダーの双方に望ましくない仕様であることを周知することが急務である。

キーワード：変更調剤、処方せん様式、オーダリングシステム、ユーザインタフェース、変更不可指示

## I. 緒 言

2008年の診療報酬改定においてジェネリック医薬品に係る処方せんの様式が変更され、原則としてジェネリック医薬品への変更が可能となった。そのため、医師は変更調剤を認めない場合に限り、「変更不可の指示」を処方せんに記載することとなった。

オーダリングシステムの普及率が7割(400床以上病院の場合)を超えた今日では<sup>1)</sup>、多くの病院が処方せんの発行にオーダリングシステムを用いている。従って、変更不可の指示は、そのシステムへの入力をもって行なうことが一般的である。

よって、こうした指示を含む処方行為は、そのシステムの仕様に誘導されやすい面も否めない<sup>2)</sup>。実際、過去にもジェネリック医薬品を普及する上で、オーダリングシステムの仕様は大きな問題として指摘されていた<sup>3)</sup>。逆に、処方せんの発行にコンピュータを用いることで、ジェネリック医薬品の処方が推進されたという他国の報告もある<sup>4)</sup>。

もとよりシステムの設計においては、要求分析の段階から、業務フローモデルとユーザインタフェースモデルを並行して作成すべきものとされている<sup>5)</sup>。すなわち、今回の改定で「変更不可の指示」があくまで例外的措置として設けられている以上、こうした業務フローを踏まえた画面設計等を行うことが必要なのである。

しかし、このような制度改正に合わせた処方オーダのあるべき仕様については従来あまり議論され

ず、よって標準仕様もとくに定められて来なかった。そのため、各病院は独自に処方オーダの仕様変更を行わざるを得ない状況にあり、中には容易に「変更不可」オーダが発行される仕様も存在するのではないかと考える<sup>6)</sup>。

これらを踏まえ、本研究は「現存するオーダリングシステムが、どの程度変更調剤が推進されやすい、あるいは推進されにくいユーザインタフェースを有しているか」を明らかにすることを目的とした。

## II. 方 法

### 1. 対 象

DPC対象病院ではジェネリック医薬品を導入することに比較的積極的であるといわれていることから、本研究では2009年3月31日の時点でのDPCの調整係数が官報告示されていた1053病院を調査対象とした。

### 2. 調査期間

2009年4月27日から5月15日

### 3. 調査手順

対象となった病院の薬剤部長あてに後発医薬品の処方オーダ等に関する自記式の質問紙を送付し、郵送法により回収した。

### 4. 調査内容

調査票は、第一に病院属性に関する事項、第二に

処方オーダリングシステムの仕様および運用管理等に関する事項で構成し、変更調剤が推進されやすいユーザインタフェースを有しているかを把握できるように設計した。

病院属性に関する事項は、病床規模、特定機能病院・がん診療連携拠点病院等の許可・指定の有無、開設主体および所在地とした。また、処方オーダリングシステムの運用管理等に関する事項は、変更調剤を認めない旨の指示（以下、「変更不可指示」）に係る処方オーダの仕様、および処方オーダのベンダー名およびオーダリングシステムの仕様に係る意思決定機関とした。

## 5. 分析方法

変更不可指示を目的変数、それ以外の調査項目を説明変数とし、記述統計により両者間の関係を探索的に分析した。

## 6. 倫理的配慮

調査票は無記名とし、病院名および回答者個人が特定されないように配慮した。

## III. 結 果

### 1. 回答状況

調査票発送後に閉院となった1病院を除く1052病院のうち、457病院から回答を得た。回答率は43.4%であった。回答者は、薬剤部長295名(65.1%)、医薬品情報担当薬剤師82名(18.1%)、その他の薬剤師64名(14.1%)であり、薬剤師以外の職種は12名(2.6%)であった。

### 2. 病院属性

#### 1) 病床規模

病床規模は、200床未満が76病院(16.6%)、400床未満が174病院(38.1%)、600床未満が117病院(25.6%)、800床未満が55病院(12.0%)、800床以上が33病院(7.2%)および無回答が2病院(0.4%)であった。

#### 2) 病院機能

回答病院のうち、特定機能病院は56病院(12.3%)、地域医療支援病院は173病院(37.9%)、がん診療連携拠点病院は153病院(26.0%)、臨床研修指定

病院は119病院(33.5%)であった（それぞれ重複を含む）。なお、いずれにも該当しない病院は60病院(13.1%)であった。

### 3) 開設主体

開設主体の内訳を、Table 1に示した。国公立病院が166病院(36.3%)、公的病院が76病院(16.6%)、および民間病院が193病院(42.2%)であった。

### 4) 所在地

厚生(支)局別の病院所在地は、北海道25病院(5.5%)、東北27病院(5.9%)、関東信越137病院(30.0%)、東海北陸52病院(11.4%)、近畿86病院(18.8%)、中国32病院(7.0%)、四国13病院(2.8%)、九州79病院(17.3%)、無回答6病院(1.3%)であった。

### 3. 処方オーダリングシステムの運用管理等に関する事項

#### 1) 電子カルテ・オーダリングシステム等の導入率

電子カルテ及びオーダリングシステムの導入率をFig. 1に示す。なお、電子カルテの定義が必ずしも一律でないため、便宜上、本調査では「医師が記載する診療録（いわゆるプログレスノート）を、電子保存する機能があるもの」とした。

#### 2) 電子カルテ・オーダリングシステムのベンダー

電子カルテもしくはオーダリングのベンダー名を、Fig. 2に示す。いわゆる大手5社のみ社名を把握し、それ以外は「その他」としてまとめた。

なお、ベンダー名は入院オーダリングと外来オーダリングで別個に質問しているが、入院・外来で異なるベンダーを採用している例はみられなかった。

Table 1 回答病院の開設主体

	n	(%)
国 公 立 国(国立病院機構・労働者健康福祉機構を含む)	31	(6.8)
国立大学法人・公立学校法人	34	(7.4)
地方自治体(地方独立行政法人を含む)	101	(22.1)
公的機関 日赤・済生会・厚生連	56	(12.3)
社会保険関係団体(全社連など)	20	(4.4)
民 间 医療法人	124	(27.1)
学校法人	25	(5.5)
公益法人(上記の法人を除く)	36	(7.9)
企業	8	(1.8)
そ の 他	22	(4.8)
計	457	(100.0)

Fig.1 電子カルテ・オーダリングシステムの導入率 (%) n = 457

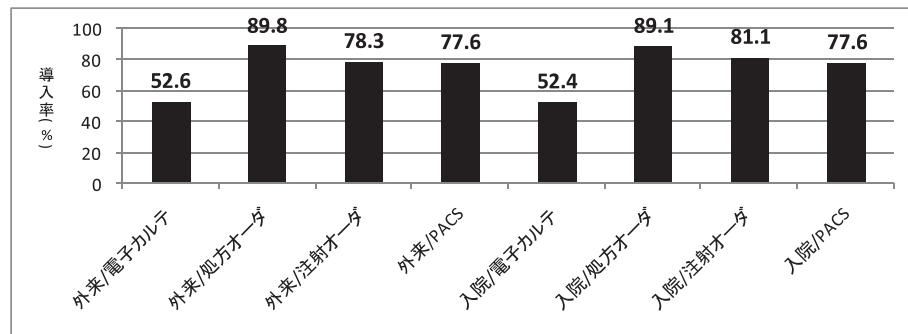
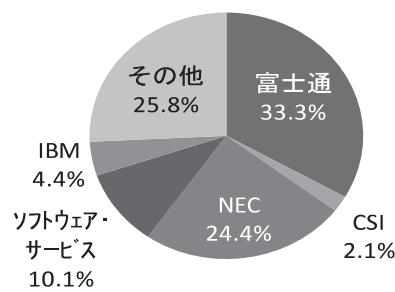


Fig.2 電子カルテ・オーダリングシステムのベンダー n = 403



### 3) オーダリングシステムの仕様に係る意思決定機関

外来オーダにおける変更不可指示の入力画面等の仕様を決定する機関を Table 2 に示した。役職者が決定しているのは 76 病院 (18.8%) のみで、会議体で決定している方が 312 病院 (77.4%) と圧倒的に多く、その多くは情報管理を主管する委員会であった。

### 4) 変更不可指示の入力画面

外来オーダにおける変更不可指示の入力画面の仕様を、Fig. 3 に示した。まず、仕様には変更不可指示の入力が可能なものと、これが不可能なものが存在した。さらに変更可能なものについても、1 剤ごとに変更可のものと、1 剤ごとの変更が不可能で処方せん全体に対する指示しかできないものが存在した。変更不可指示の入力ができるものについては、デフォルトでは変更不可指示が発行されないものも、デフォルトで変更不可指示を発行するものも、双方みられた。

オーダリングシステムで処方せんを発行している 403 病院のうち、変更調剤が推進されやすい仕様 (デフォルトまたは固定で、変更不可指示が発行されない仕様のもの (積極群)) を有しているのは 284 病

Table 2 オーダリングシステムの仕様に係る意思決定機関

仕様決定機関	n	(%)
役職者 経営者(理事長等)	15	(3.7)
病院長	25	(6.2)
事務部長	1	(0.2)
薬剤部長	17	(4.2)
情報管理部門の長	16	(4.0)
その他の部門の長	2	(0.5)
会議体 病院の幹部会議	54	(13.4)
情報管理を主管する委員会	218	(54.1)
薬事を主管する委員会	19	(4.7)
リスクマネジメントを主管する委員会	1	(0.2)
その他の会議体	20	(5.0)
無回答	15	(3.7)

院 (67.9%) であった。他方、変更調剤が推進されにくい仕様 (デフォルトまたは固定で、変更不可指示が発行される仕様のもの (消極群)) を有する 79 病院 (18.8%) のうち、「すべての処方せんを、変更不可のものとして発行する仕様 (強制的変更不可群)」が 35 病院 (8.3%) でみられた。

### 4. 変更不可指示の入力画面と病院属性の関係

#### 1) 病床規模

オーダリングシステムを導入している 403 病院について (以下同様)、変更不可指示の入力画面と病床規模の関係を、Table 3 に示した。変更調剤に対する消極群・強制的変更不可群ともに、199 床以下の病院でとりわけ多くみられている ( $p = 0.04$ ,  $p < 0.01$ , Fisher's Exact Test)。

#### 2) 病院機能

変更不可指示の入力画面と病院機能の関係を、Table 4 に示した。がん診療連携拠点病院においては、同指定を受けていない病院に比べて消極群が少

Fig.3 外来オーダにおける変更不可指示の入力画面

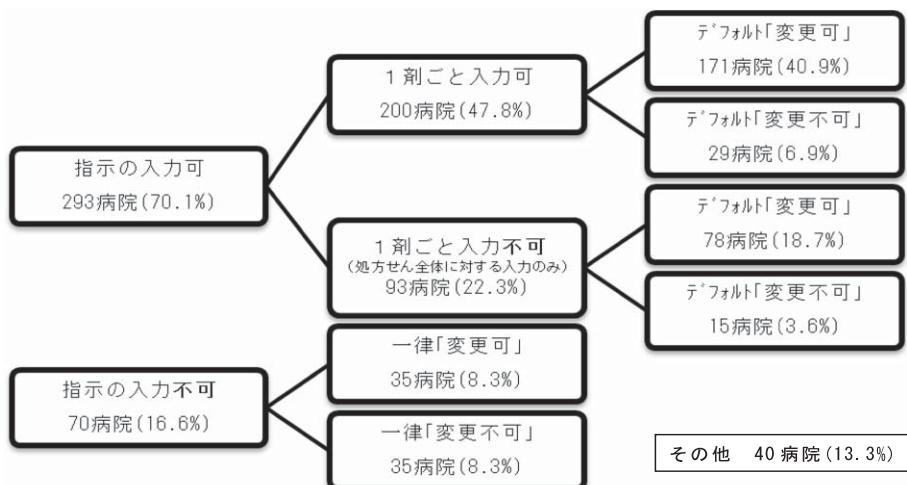


Table 3 変更不可指示の入力画面と病床規模

	n	強制的変更不可群(%)		強制的変更可群(%)	
		消極群(%)	不可群(%) (再掲)	消極群(%)	不可群(%) (再掲)
~199床	53	17 (32.1)	11 (20.8)		
200~399床	136	29 (21.3)	14 (10.3)		
400~599床	101	20 (19.8)	6 (5.9)		
600~799床	46	8 (17.4)	2 (4.3)		
800床~	26	5 (19.2)	2 (7.7)		
無回答	41	—	—		

なかった ( $p = 0.02$ , Fisher's Exact Test). それ以外の病院機能については、特に統計学的な有意差はみられなかった。

また、特定機能病院、地域医療支援病院、がん診療連携拠点病院もしくは臨床研修指定病院のいずれにも該当しない病院では、消極群が比較的多くみられている ( $p = 0.02$ , Fisher's Exact Test)。

### 3) 開設主体

消極群の割合は国公立病院の 13.8%に対し、公的病院は 27.1%，民間病院は 26.4%と国公立病院で有意に少なかった (Chi Square Test,  $p = 0.02$ ). また、

強制的変更不可群の割合も、国公立病院が 3.9%に対し、公的病院は 11.1%，民間病院は 10.7%と、国公立病院で有意に少なかった (同,  $p = 0.04$ ).

### 4) 所在地

変更不可指示の入力画面と所在地の関係を、Table 5 に示した。消極群・強制的変更不可群とともに、地域によって 2 倍以上の開きがみられた。

## 5. 変更不可指示の入力画面と処方オーダリングシステムの運用管理の関係

### 1) 電子カルテ・オーダリングシステムのベンダー

変更不可指示の入力画面とベンダーの関係を、Fig. 4 に示した。なお、ベンダー名は匿名・順不同で記載した。強制的変更不可群がまったく存在しないベンダーは 1 社のみであり、いずれのベンダーにおいても消極群は存在した。

### 2) オーダリングシステムの仕様に係る意思決定機関

消極群の割合は、意思決定機関が役職者である場合は 20.3%であるのに対し、会議体の場合は 22.0%

Table 4 変更不可指示の入力画面と病院機能

病院機能	該当する 病院数	うち消極群(%)		p-value	うち強制的 変更不可群(%) (再掲)		p-value
		うち消極群(%)	p-value		うち強制的 変更不可群(%) (再掲)	p-value	
特定機能病院	48	3 (6.3)	n.s.		1 (2.1)	n.s.	
地域医療支援病院	139	29 (20.9)	n.s.		13 (9.4)	n.s.	
がん診療連携拠点病院	134	21 (15.7)	0.02		8 (6.0)	n.s.	
臨床研修指定病院	276	55 (19.9)	n.s.		26 (9.4)	n.s.	
いずれにも該当しない	42	15 (35.7)	0.02		6 (14.3)	n.s.	

Table 5 変更不可指示の入力画面と所在地

所在地を管轄する厚生(支)局	n	消極群(%)	強制的変更不可群(%) (再掲)
北海道	17	5 (29.4)	1 (4.6)
東北	23	7 (30.4)	2 (8.0)
関東信越	109	27 (24.8)	13 (10.4)
東海北陸	40	7 (17.5)	4 (8.5)
近畿	70	15 (21.4)	4 (5.2)
中国	21	4 (13.3)	4 (13.3)
四国	11	2 (18.2)	0 (0.0)
九州	68	12 (17.7)	7 (9.5)
無回答	44	—	—

であった。また、強制的変更不可群の割合についても、意思決定機関が役職者の場合は7.4%であり、強制的変更不可群の場合は8.6%であった。なお、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

#### IV. 考察

##### 1) 変更不可指示の入力画面の現況

本調査の結果から、現行の外来処方オーダの67.9%は、デフォルトまたは固定で変更不可指示が発行されないように設計されており、よって変更調剤が推進されやすい仕様であることが示された。しかし、18.8%の病院ではデフォルトまたは固定で変更不可指示が発行されるように設計されており、よって変更調剤が推進されにくい仕様であった。特に、全ての処方せんに対し一律で変更不可の指示を印字する仕様のシステムも8.3%みられたことは特筆すべき点である。このような仕様は、保険医及び保険医療機関療養担当規則（療担規則）第20条に定めている「投薬を行うにあたっては、後発医薬品の使用を考慮するよう努めなければならない」の趣旨とは対極的であり、速やかな改善が望まれる。

##### 2) 病院側要因

病院機能については、まずは病床規模の小さい病

院において、消極群および強制的変更不可群が多くみられている。また、特定機能病院・がん診療連携拠点病院等の許可あるいは指定を受けている病院よりも、これらを受けていない病院群において、これらの割合が高くなっている。さらに、国公立病院に比べ、公的病院・民間病院の方が、消極群および強制的変更不可群の割合が高い傾向がみられている。つまり、より病床規模が大きく、高機能な病院、あるいは公共性の高い病院ほど、変更調剤に積極的な傾向が示された。

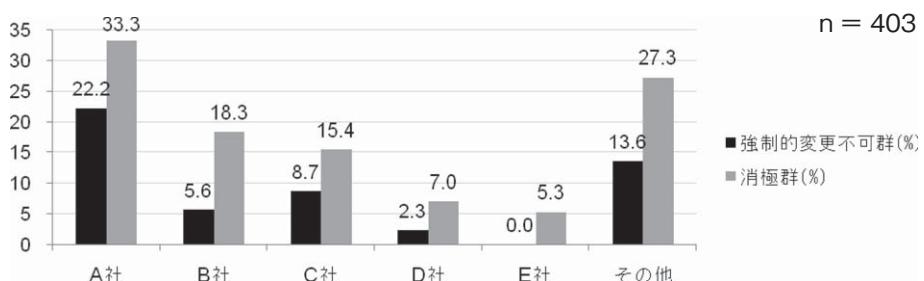
なお、消極群および強制的変更不可群の割合は地域によって異なる傾向が示された。消極群についてみると、東北、北海道、関東信越、近畿、四国、九州、東海北陸、中国の順に高く、比較的東日本の方が高い傾向がみられたが、その理由については本調査の結果からは、明らかにならなかった。

ただし、本調査の対象であるDPC対象病院は、既にある程度の診療機能を持った病院である。さらに、入院分の診療報酬で投薬料が包括されるなど経済的なインセンティブも働いていることから、ジェネリック医薬品の導入に対して比較的積極的な病院が多くなるはずである<sup>7,8)</sup>。いわゆる出来高払いを実施している病院については、本調査の結果よりもさらに消極群や強制的変更不可群が多くなる可能性も否定できない。

##### 3) ベンダー側要因

消極群の割合で5.3～33.3%、強制的変更不可群の割合で0.0%～22.2%と、著しい開きがみられた。このことから、各病院が実装している仕様を病院属性だけで説明することは困難であり、変更不可指示に対するベンダーの方針も関係している可能性が示唆された。とくに、強制的変更不可群がまったく存在しないベンダーは1社のみであり、療担規則第20条の趣旨に対するベンダーの理解が必ずしも十

Fig.4 変更不可指示の入力画面と処方オーダリングシステムのベンダー



分ではないことも明らかになった。

ただし、本調査の結果を見る限りでは消極群よりも積極群の方が多いことから、いわゆるパッケージとしての初期設定は比較的積極群が多いと解するのが自然である。処方オーダリングシステムの仕様は病院や部署の状況に合わせてカスタマイズすることが望ましいという考えも根強いことを踏まえれば<sup>9,10)</sup>、病院側から変更不可指示が出されやすいような仕様を要求し、ベンダーがこれに応じてカスタマイズを行っている事例が多いものと推察する。

#### 4) 本研究の限界

本研究では、郵送法としては比較的高い回収率を確保できたため、DPC 対象病院におけるオーダリングシステムの実情をかなり反映できたものと考える。しかし、ジェネリック医薬品の変更調剤に消極的な仕様が療担規則上望ましくないことは自明であるため、有効回答数の中からは消極群や強制的変更不可群がやや低めに示されたと考えるのが自然である。よって、変更調剤に積極的な病院が多かったことを楽観的に評価すべきではなく、むしろ、回答を得られた病院の中でさえ消極群や強制的変更不可群が一定数みられたことを重視すべきである。

### V. 結 語

DPC 対象病院を対象とした質問紙調査を行い、現存するオーダリングシステムが、変更調剤が推進されやすいユーザインターフェースを有しているか把握した。その結果、約 7 割の病院では変更調剤に積極的な仕様であったものの、約 2 割の病院では変更不可指示が発行されやすく、変更調剤が推進されにくい仕様を有していることが示唆された。そのうち約 1 割の病院では全ての処方せんに対し一律で変更不可の指示を発行する仕様であり、後発医薬品への変更調剤を阻害する仕様が実装されていることが明らかになった。

これらの変更調剤に消極的な仕様は、病床規模が小さくなるほど多くなる傾向や、病院の所在地によって異なる傾向などが認められた。その一方、仕様がベンダーによって大きく異なることも示唆された。

本研究の結果を踏まえると、後発医薬品の変更調

剤が推進されやすい仕様を普及させるためには病院およびベンダーの双方に働きかけることが必要と考える。例えばジェネリック医薬品安心使用セミナー等の機会を活用して変更不可指示に関する望ましくない仕様を周知することで、強制的変更不可群の増加を抑えることが喫緊の課題である。さらに、医薬品業界と医療情報システム業界双方での議論を通じ、変更不可指示に関するユーザインターフェースに関してある程度の標準化を推進することも必要と考える。

また、今後も同様の調査を行い、より望ましい仕様が増加していることを確認したいと考えている。

### 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況、厚生労働省ホームページ、<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/05/index.html>
- 2) 亀山敦之他：処方オーダー入力インターフェースの操作不可。電子情報通信学会技術研究報告。MBE, ME とバイオサイバネティックス。1999; 99: 47-53
- 3) 福岡県保健医療介護部薬務課：第 1 回福岡県ジェネリック医薬品使用促進協議会議事録、福岡県ホームページ [http://www.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/life/22/22635\\_1338327\\_misc.pdf](http://www.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/life/22/22635_1338327_misc.pdf)
- 4) Mitchell E, Sullivan F. A descriptive feast but an evaluative famine: systematic review of published articles on primary care computing during 1980-97 *BMJ*. 2001; 322: 279-82
- 5) 高田彰：厚生労働科学研究研究費補助金医療技術評価総合研究事業「標準的電子カルテシステムのアーキテクチャ（フレームワーク）に関する研究」平成 15 年度～16 年度 総合研究報告書、2005, P.7
- 6) 金田達也他：処方せん様式変更に伴う後発医薬品への変更に関する実態調査、日本病院薬剤師会雑誌。2007; 43: 823-6
- 7) 川上純一：DPC に基づく包括評価とジェネリック医薬品。薬剤学。2005; 65: 13-8
- 8) 真野俊樹：DPC とジェネリック医薬品の使用実態。国際医薬品情報。2006; 818: 26-8
- 9) Chang T, et al: User-Customizing HIS Interface by Light Programming Tool: the Case of Redesigning the Nursing Kardex with InfoPath 2003, *AMIA Annu Symp Proc*. 2006; 2006: 877
- 10) Giannone G: Computer-supported Weight-based Drug Infusion Concentrations in the Neonatal Intensive Care Unit, *Computers Informatics Nursing*. 2005; 23: 100-5

## メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験

### Quality Test for Metformin Hydrochloride Film-coated Preparations

福本 恵子, 上野 和行\*

KYOKO FUKUMOTO, KAZUYUKI UENO\*

新潟薬科大学薬学部

[Received June 18, 2009]  
[Accepted September 14, 2009]

**Summary :** To evaluate the quality of marketed metformin hydrochloride film-coated tablets (preparations A and B are the original products and preparations C, D and E are generic products), the dissolution test and bitter taste test of the preparations were studied. The following results were obtained: pH had no effect on the dissolution behavior of all preparations tested. For each of preparations A, C, D and E, the time required for 100% dissolution was within 15 min. However, for preparation B, it was about 90 min. With the taste test, the bitter taste of preparations A, B, C, and E was sufficiently masked just after administration, however, it was not for preparation D. The bitter taste of preparation C was especially sufficiently masked, not only just after administration, but also at 15 seconds after administration. These results suggest that the outcome of these tests is useful to select metformin hydrochloride film-coated tablets.

**Key words :** metformin hydrochloride, dissolution, bitter taste test, generic product, film-coated tablet

**要旨 :** 市販メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング錠（製剤 A と B が先発医薬品、製剤 C, D, E は後発医薬品）の品質を評価する目的で溶出試験および味覚試験を実施し、以下の結果が得られた。5 製剤共に溶出挙動には pH の影響は認められなかった。製剤 A, C, D, E の 100% 溶出の所要時間は 15 分以内であったが、製剤 B では約 90 分であった。味覚試験では、製剤 A, B, C, E では服用直後の苦味は十分マスクできていたが、製剤 D では不十分であった。特に製剤 C では服用直後だけでなく服用 15 秒後でも十分苦味がマスクできていた。これらの結果はメトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤選択の有用な情報であると考える。

**キーワード :** メトホルミン、品質試験、ジェネリック医薬品、フィルムコーティング製剤

### はじめに

近年医療費削減の一環として、ジェネリック医薬品の使用が推進されている。その結果医療現場では、医薬品の適正使用としてジェネリック医薬品の

選択とその責任が問われるようになってきた。ジェネリック医薬品は先発医薬品の製剤的な特徴を考慮して製剤化ができるため、中には先発医薬品よりも品質として付加価値の高い医薬品もあり、その客観的な評価が有用であるとともに、その評価が医薬品の選択に大きく影響する。ジェネリック医薬品推進に関する提言<sup>1-5)</sup> やジェネリック医薬品をはじめとした種々の品質試験などに関しては多くの報告があ

\* 〒 956-8603 新潟市秋葉区東島 265-1

TEL・FAX: 0250-25-5278

E-mail: uenok@nupals.ac.jp

り<sup>6,8)</sup>、著者らもこれまで幾つかの医薬品の品質試験結果を報告してきた<sup>9,11)</sup>。

ビグアナイド系経口血糖降下剤メトホルミンは糖尿病治療薬として頻用されている薬剤の一つである。メトホルミン原薬は塩味に近い苦味が非常に強いことが知られている。メトホルミン塩酸塩製剤としては現在先発医薬品として2社から、同ジェネリック医薬品として数社から市販されている。そしてこれら製剤は原薬の苦味をマスクすることを目的としてフィルムコーティングされている。しかしこれらフィルムコーティング製剤の品質試験の評価として、溶出挙動や苦味マスクなどに関する比較した情報が公開されていない。そこでメトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の品質試験の一環として、製剤からの溶出挙動および苦味マスクの評価などを検討したので報告する。

## 方 法

### 1. 試料・試薬類

本研究で用いたメトホルミン塩酸塩製剤先発品2製剤（製剤AとB）とジェネリック医薬品3製剤をTable 1に示した。メトホルミン原薬は和光純薬製、その他の試薬は試薬特級品（和光純薬製）を用いた。味覚試験では砂糖は市販品および日本薬局方に収載されているデンプンを用いた。

### 2. 測定機器

溶出試験器は富山産業（TMB-81）、分光光度計は島津製作所（UV mini 1240）、遠心分離器はKUBOTA（5420）を用いた。重量はエー・アンド・ディ社の電子天秤（HR-202）にて測定した。

### 3. 溶出試験法

第15改正日本薬局方の溶出試験法の第2法（パドル法）に準じて行った。試験液には第1液（pH 1.2）、

Table 1 試料

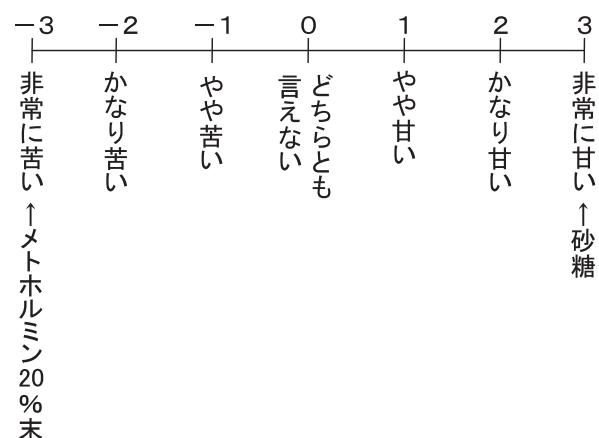
製剤	商品名	Lot No.
A	グリコラン錠	303001
B	メルビン錠	7012C
C	メデット錠	HA447
D	メトロイオン錠	WN01
E	メトホルミン塩酸塩錠トーワ	B001

および第2液（pH 6.8）を用いた。試験液を900 mL容器に入れて、超音波にて5分間脱気後、恒温槽にて $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に保った。パドルを底から2.5 cmに固定後回転させ、被試験錠1錠を容器に入れ、その時間をスタートとした。パドルの回転数は50 rpmとした。サンプリングの時間は5～10分毎とした。サンプリング量は1回3 mLとし、パドルの上辺2 cmで採取した。なお採取後直ちに試験液を3 mL補充した。採取した試験液を $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過（ADVANTEC<sup>TM</sup>、東洋ろ紙KK）後、上清を分光光度計にて、233 nmにおける吸光度を測定した。

### 4. 味覚試験

評定尺度法のStructured尺度<sup>12)</sup>を用いて、味の好ましさの測定を行った（Table 2）。本研究内容を十分に説明後、承諾が得られたボランティアを対象として味覚試験を実施し、目盛りと言葉を対応させて該当する位置に印をつけさせた。対象の年齢は $22.8 \pm 1.3$ 歳（N = 33）であった。砂糖を+3、デンプンを賦形剤としてメトホルミン原薬が20%（苦味試験末）になるように調整した試料を-3として実施した。試験方法は被験者の舌中央部上にスパテルで試料（約0.04 g）をのせ、味覚の判定を行った。最初に砂糖を、次に苦味試験末の味覚試験を実施し、その後試験する製剤をランダムに被験者に与えた。評価判定は試料を含んだ直後と、15秒後の2回の評価を行った。味覚試験後は直ちに試料を吐き出し、水で十分によくうがいをさせた。各試料の味覚試験の間隔は5分とした。なお本研究は当大学倫

Table 2 味覚試験における Structured 尺度



理委員会にて承認を得た。

## 5. 統計

実験結果はすべて平均値±標準偏差で示し、味覚スコア値の有意差の検定には分散分析法、製剤間での比較では Mann-Whitney's U test 法、直後と 15 秒後の味覚スコア値の比較では Wilcoxon signed-ranks test 法を用いた。P < 0.05 を有意差ありとした。

また被験者数に関しては統計的な有意差として検出できる数を設定するために N = 30 を予定して被験者数を設定した。

Fig.1 メトホルミンフィルムコーティング錠の溶出挙動 (pH1.2)

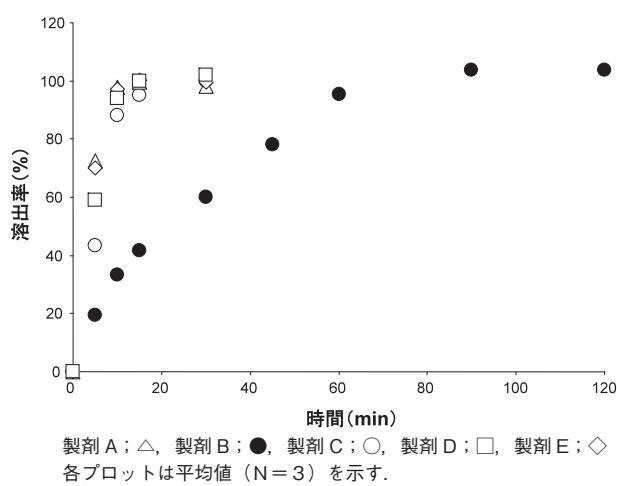
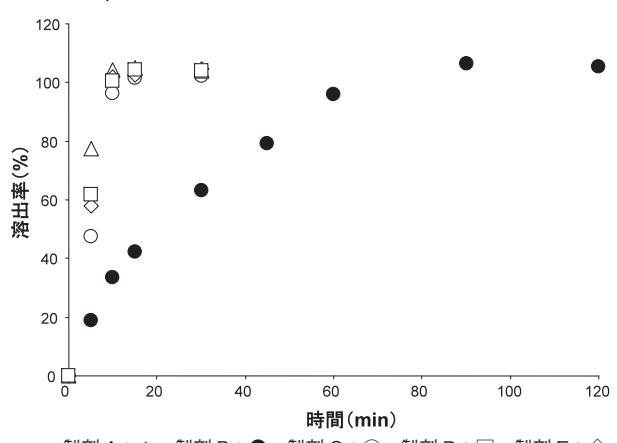


Fig.2 メトホルミンフィルムコーティング錠の溶出挙動 (pH6.8)



## 結 果

第 1 および第 2 液における溶出試験結果を Fig.1, 2 に示した。第 1 液および第 2 液ともに各製剤ほぼ同様の溶出挙動を示した。すなわち全ての製剤共に溶出挙動に及ぼす pH の影響は認められなかった。第 1 液における溶出試験 15 分間における溶出率の比較を Table 3 に示した。製剤 B 以外は全て 15 分以内にほぼ 100% の溶出が認められた。製剤 B の 30, 45, 60, 90 分での溶出率は、それぞれ  $59.9 \pm 6.4$ ,  $78.2 \pm 2.9$ ,  $95.5 \pm 6.3$ ,  $103.6 \pm 4.1$  % であった。本研究で用いた溶出試験方法は一部規格の方法と異なる。サンプリング位置は、規格ではパドルと水面の中間である。サンプリング位置による溶出率の違いには差が認められなかった。

味覚試験結果を Table 4 に示した。直後と 15 秒後の味覚の変化に関しては、製剤 C 以外では 15 秒後の味覚は直後の味覚より有意に味覚スコア値が低下することが認められた。製剤間の比較においては、製剤間において直後 ( $P < 0.01$ ) だけでなく、15 秒後 ( $P < 0.01$ ) においても製剤間に味覚スコアの

Table 3 第 1 液における 15 分間での溶出率の比較

製剤	溶出率 (%)		
	5分	10分	15分
A	$79.9 \pm 6.5$	$97.8 \pm 1.4$	$99.7 \pm 1.1$
B	$19.3 \pm 0.4$	$33.2 \pm 0.8$	$41.7 \pm 1.7$
C	$43.4 \pm 3.3$	$68.1 \pm 4.3$	$100.0 \pm 0.1$
D	$70.1 \pm 10.5$	$97.2 \pm 0.8$	$100.3 \pm 0.9$
E	$59.0 \pm 10.3$	$94.1 \pm 6.0$	$99.8 \pm 0.8$

N=3, 平均±標準偏差

Table 4 味覚試験結果

製剤	味覚指数 <sup>#</sup>		P値
	服用直後	服用15秒後	
A	$0.0 \pm 0.25$	$-0.67 \pm 0.65$	$<0.01$
B	$0.0 \pm 0.25$	$-0.73 \pm 0.72$	$<0.01$
C	$-0.15 \pm 0.36$	$0.040^* -0.27 \pm 0.52$	$0.002^* NS$
D	$-0.30 \pm 0.53$	$-1.78 \pm 1.02$	$<0.01$
E	$-0.09 \pm 0.29$	$-1.27 \pm 0.84$	$<0.01$

<sup>#</sup>: 非常に苦い (-3) から非常に甘い (+3) の指標で味覚試験を実施した苦味スコア値

\*: 製剤 A との比較, P 値: 服用直後と 15 秒後で検定, N=33, 平均値±標準偏差

違いがあることが認められた。特に製剤Dは製剤Aと比較して、直後および15秒後の味覚スコア値が共に低いことが認められた。しかし製剤D以外は直後および15秒後の味覚スコア値には製剤間に有意差が認められなかった。

## 考 察

メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤はメトホルミン原薬の持つ苦味をマスクする目的で製剤としてフィルムコーティングされた製剤である。従ってフィルムからの主薬の溶出挙動あるいは、苦味マスクの強度に関して製剤間の違いを評価することは重要である。

本研究結果より、溶出試験において、製剤B以外は15分以内にほぼ100%の溶出が認められ、溶出性は非常に早いことが認められた。製剤AおよびBは先発医薬品である。製剤C, D, Eはジェネリック医薬品である。従って、ジェネリック医薬品はすべて製剤Aを標準として製剤化されたと考えられる。メトホルミン塩酸塩錠の公的溶出試験規格として溶出試験aおよびbの規格がある。溶出試験bにおいては15分以内で溶出率が80%以上と記載<sup>13)</sup>されているが、製剤A, C, D, Eはすべて本規格を満足していることが認められた。かつジェネリック医薬品の溶出挙動としては先発医薬品Aと同等であることが示唆される。またこの4製剤間では製剤A, D, Eは10分以内に100%の溶出が認められ、製剤Cは他の3製剤に比較して、やや遅いことが示唆された。一方、製剤Bは他の製剤と比較して、非常に溶出が遅く、100%溶出には1時間以上要することが認められた。従って溶出挙動に関して、製剤Bは溶出試験規格aを満足するが、他製剤と異なると考えられる。製剤AおよびBのインタビューホームページの薬物動態の項における記載では最高血中濃度(Cmax)およびCmax到達時間(Tmax)はそれぞれ、Aでは $997 \pm 255$ ng/mL, 2.36 ± 0.96 hr, Bでは $913 \pm 267$ ng/mL, 2.4 ± 0.9 hrと記載されている。すなわち先発医薬品AおよびBでは薬物動態では差がないことが示唆される。また先発2製剤は臨床試験で有効性、安全性が検証されており、また薬理的性質から考えれば、Tmaxの違いにより、血糖降下に及ぼす影響は顕著には現れない可能性も考

えられる。以上より先発製剤よりジェネリック医薬品への切り替え時においては製剤Bからの切り替え時においても大きな問題がない可能性が示唆される。

味覚試験結果においては製剤間に大きな差が認められた。製剤Dを除けば服用直後および15秒後においては、苦味スコア値に関しては製剤間に有意差が認められなかった。しかし製剤Dは製剤Aに比べて有意に苦味スコア値が低いこと、すなわち苦味が強いことが示唆された。また、15秒間の苦味スコア値の変化に関しては製剤C以外では時間経過により、有意に苦味スコア値が低下することが示唆された。製剤Cは15秒後においても苦味ストア値が低下せず、苦味マスクが十分満足できる製剤であることが示唆された。15秒後の味覚スコアに関しては直後の味覚の効果が持ち越される可能性が考えられる。しかし直後の味覚はほとんどの被試験者においてスコアが0であったことを考えれば、15秒後の評価は直後の評価が持ち越された可能性が低いのではと考える。従ってフィルムコーティングによる原薬のもつ苦味マスクという製剤化の目的を考えれば、製剤Cは苦味マスクに関しては十分満足できる製剤であると考えられる。製剤の味は患者にとっては服用時の大きな問題であり、服用コンプライアンスに与える影響は大きいと考えられる。従って飲みやすさという観点から考えれば、製剤Cが最も有用であると考えられる。

以上、メトホルミン塩酸塩製剤の品質試験として、溶出試験と味覚試験を実施した結果、製剤間に大きな差があることが認められた。また製剤AおよびBが先発医薬品で、製剤C, D, Eがジェネリック医薬品であることを考えれば、ジェネリック医薬品である製剤Cが製剤学的に最も有用である可能性が示唆される。

医薬品の選択の大きな理由の一つとして、患者のニーズに答えられる製剤であるかという点が挙げられる。特に、薬剤師が臨床現場で患者のニーズに答えるためには、製剤の品質などに対する客観的な評価が求められる。その観点から、本研究結果はメトホルミン塩酸塩製剤を選択する際の一つの基準となると考える。

## 文 献

- 1) 楠本正明. ジェネリック医薬品への提言—GE プロジェクト. 薬局. 2002; 53: 2791-804
- 2) 武藤正樹. ジェネリック医薬品 ユーザーの立場からジェネリック医薬品を考える(1)—一般病院の立場から. 医学のあゆみ. 2004; 210: 129-32
- 3) 増原慶壯. DPCと薬剤. 病院. 2004; 63: 67-470
- 4) 吉田逸郎. 後発品メーカー団体「医薬品工業協議会(医薬協)」としての立場から. 医薬ジャーナル. 203; 39: 2995-9
- 5) 五十嵐信智, 勝田朋子, 伊藤清美, 杉山清. 後発医薬品の普及を阻む問題点に関する実態調査. 医療薬学. 2005; 31: 906-13
- 6) 増原慶壯. ジェネリック医薬品普及への薬剤師の役割. ジェネリック研究. 2008; 1: 5-14
- 7) 小原拓, 高橋将喜, 高橋則男, 高橋武, 小林寛子, 猪狩有紀恵, 菊池大輔, 村井華代, 田中宏治, 大久保孝義, 斎藤真一郎, 今井潤. II型糖尿病患者におけるボグリボースの先発医薬品(ベイスン)と後発医薬品(ボグリダーゼ)の臨床的評価. ジェネリック研究. 2008; 1: 85-91
- 8) 松浦克彦, 林秀樹, 杉山正, 片桐義博. 後発医薬品採用のための品質試験—マレイン酸エナラブリル錠における検討—. 医療薬学. 2006; 32: 306-13
- 9) 鹿島亜沙美, 矢吹宏美, 諸橋朱美, 福本恭子, 上野和行. テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究. 医療薬学. 2006; 32: 1088-93
- 10) 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 田中絵里子, 福本恭子, 上野和行. ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価. 医療薬学. 2006; 32: 511-6
- 11) 上野和行. 市販プラバスタチンナトリウム製剤の品質比較試験. 新薬と臨床. 2004; 53: 1084-91
- 12) 山口静子. “官能検査入門”5. 官能テスト, 佐藤信編, 日科技連, 東京, 1986. pp.61-75.
- 13) 日本公定書協会編: 医療用医薬品品質情報(オレンジブック) (No.15), 東京, 薬事日報社, 平成15年3月, p.120

[第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題  
～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨]

## ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題 安全性情報に焦点を当てて

千葉 昌人 MASATO CHIBA

日本ケミファ株式会社  
信頼性保証総括部 安全管理部

弊社は、現在「くすり相談部門（一次対応）」を独立した部署にしていない。それは現在の会社規模に応じた組織であり、むしろ安全性に関するお問い合わせに専門性が発揮でき、かつ小回りが利き、リアルタイムの情報提供が行いやすいメリットがある。歴史的には、同業他社同様に平成9年より、いわゆる「くすり相談業務」をスタートさせ、部署名こそ色々変わったものの、基本的には安全性や副作用に関連するお問い合わせにPMS部門が対応し、今日にいたっている。主に安全性や副作用に関して対応するが、特殊患者への投与方法は勿論、配合変化・安定性や薬効・薬理、適応外使用、ロット解読、資材・資料請求などにも対応する。本来的には有効性や製品特徴、薬効・薬理などに対応する別セクション（学術情報部門）があり、この部署に寄せられるお問い合わせは安全管理統括部門では合算していない。つまり、本稿で取り扱う集計結果・分析は、あくまで弊社安全管理統括部門に寄せられた内容をベースにしている。

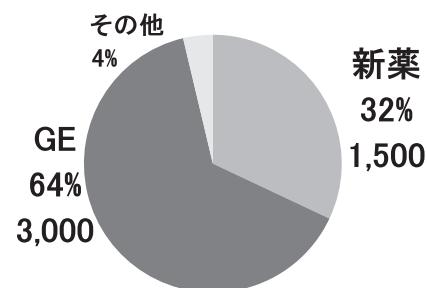
平成20年度に寄せられた安全管理部対応の「くすり相談」を弊社先発医薬品とジェネリック医薬品（以下、GE医薬品と略す）別に分けてみた（Fig.1）。内訳としては、GE医薬品が先発医薬品（新薬）のちょうど2倍のウエイトを占め、現在の弊社製品構

成と連動してきた感じがする。このGE医薬品に寄せられるお問い合わせを分析してみると、お問い合わせ内容では、添付文書や啓蒙資料の請求など「資料請求」がトップで、次いで粉碎可否や脱カプセル、一包化可否などの「院内製剤」が2番目に多かった。ロット解読や使用期限などの「識別・鑑別」、発売状況（中止時期）に関する「流通」に次いで、本来安全管理部の本領が発揮される「安全性」に関するものが5番目である（Fig.2）。

では、これらのお問い合わせは外部のどこから寄せられたかを分析してみよう（Fig.3）。

こちらに示す通り、弊社では圧倒的に保険薬局からのお問い合わせが多く、約半数を占めるといつてよい。この傾向は、処方せん様式の変更前後でも変化は見られていない。我々は、GE医薬品に変更する可能性のある保険薬局からのお問い合わせは増加すると予想していた。ところが、GE医薬品への変

Fig.1 H20年度 くすり相談製品別 (n = 4687)



\*〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-2-3  
TEL: 03-3863-1225 FAX: 03-3861-9567  
E-mail: m-chiba@chemiphar.co.jp

更可否の医師の意志表示方法はともかく、平成18年度の相談者別内訳を平成20年度と対比してみると、割合としては変化が見られなかったということになる。但し、お問い合わせの絶対数が増加(1.85倍)しているので、保険薬局からのお問い合わせは増えているのは事実である。また、このお問い合わせのやり取りの中で、結果として副作用収集できたケースが、割合では微増だが件数では2倍強となっている。

では、いったいどんな内容のお問い合わせなのか内容を分析してみよう(Fig.4)。

いわゆる薬理的なお問い合わせの分析結果で、当部署に寄せられたn数こそ少ないものの、先発品に期待される分野といえそうである。GE医薬品にも数件のお問い合わせがあるのは、適応外使用の際の機序などが挙げられるが、GE医薬品に対して「この有効成分の薬理作用は?」という質問は、安全管理統括部門の守備範囲外ということでお問い合わせ自体が少ないことを割り引いたとしても、極めて少ないか、無いといつてもよいのであろう。

ところが、製剤学的なお問い合わせのうち、一包化や錠剤の粉碎後、脱カプセル後の安定性などに關

するものは、先発やGE医薬品を問わず要求されることの多い分野である(Fig.5)。但し、承認要件以外のデータに関しては、GE医薬品ではなかなか準備されていないのが実情である。しかし、言い換えると「承認要件として不要」であっても、企業努力によって発売開始前後にデータを持っていれば回答できる分野もあり、顧客満足度を上げられることは間違いない。

Fig.6は製剤学のお問い合わせのうち、「配合変化」についてのみピックアップして分析したものである。弊社は先発注射剤を1品目しか販売していないため、先発内服固形剤の配合変化を含めても先発分野で要望されるケースは少ない半面、予想通り注射剤のGE医薬品に寄せられるお問い合わせは品目数に応じて多くなっている。しかもGE医薬品では、先発の特許の関係で意図的か又は製剤工夫によるものか、微妙に添加物が先発と異なるケースがあるため、GE企業側もしばしばお問い合わせの対応に苦慮するケースがある。この分野もデータを揃えれば回答できるものだが、配合される医薬品は星の数ほどあり、その組み合わせからデータを揃えるにも限

Fig.2 H20年度 GE品目内容別グラフ

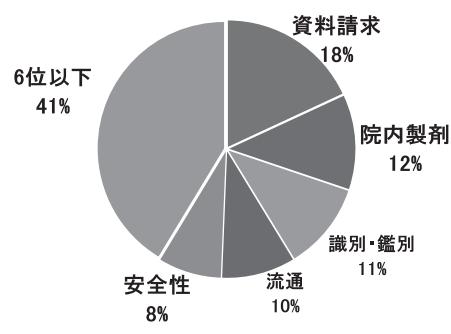


Fig.3 処方せん様式変更前後の相談者別内訳  
(年度対比)

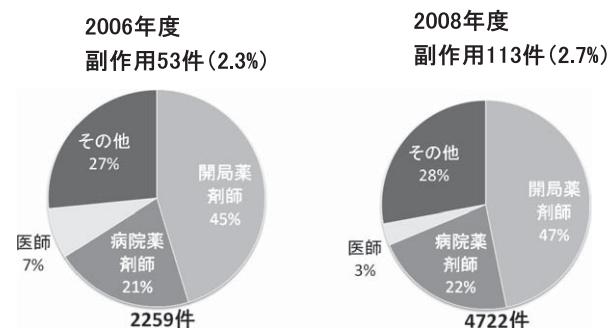


Fig.4 薬理学的Q

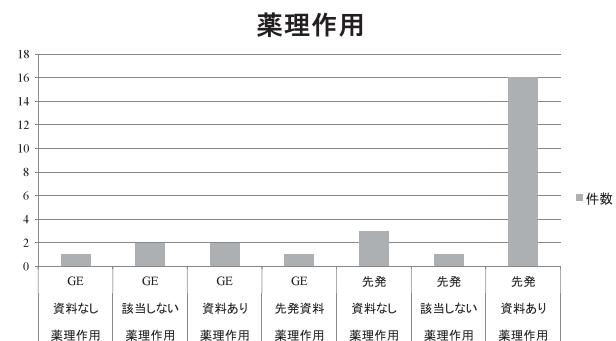


Fig.5 製剤的Q-1



界があると言わざるを得ない。また、先発のデータから類推するにしても、配合する相手医薬品の微妙な処方変更（一変）をリアルタイムにつかんでいるか甚だ疑問があるところであり、手持ちの理化学データから類推するのが精いっぱいの時もある。

しかし、現状として各々の医療機関で医薬品の採用選定基準がある。当然、企業努力によって、例え承認要件で求められていなくとも準備できるものもあり、自由競争社会で同業他社との差別化ができる以上、かなりエネルギーをかけていると思われる。また、医療機関によっては、自ら製剤的同等性試験を実施しておられるケースもあり、ある意味で敬服する半面、業界挙げての情報共有化ができないものか、無駄のないコスト意識も頭をよぎる。ここが、個々の製品特有情報とは別に、先発の情報を国民的財産として活用できないかといった議論とかみ合ってくるところである。

こと副作用 / 安全性に関するお問い合わせは、先発・GE医薬品を問わないようである（Fig.7）。一部を除きほとんどのGE医薬品は、薬価収載後の上市直後はオリジナルの副作用集積情報を持っていない

Fig.6 製剤的 Q-2

(n = 179)

配合変化

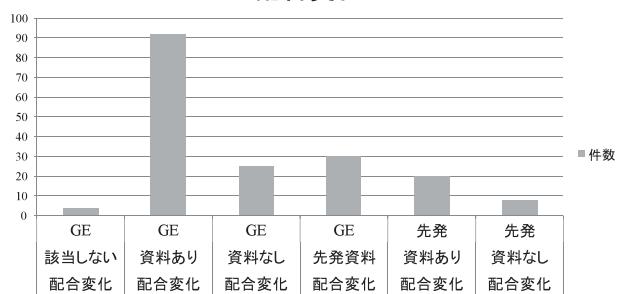
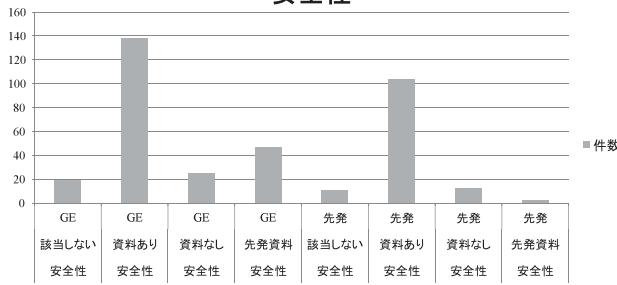


Fig.7 安全性の Q

(n = 358)

安全性



い。一般的にGE医薬品には承認要件として臨床試験が求められていないわけで、安全性情報に関しては、上市後、即ち製造販売後にGVP省令に定められた通り、副作用情報を収集・評価、対応していくしかない。蓄積される副作用情報の質は別として、多い少ないは、おそらく売り上げに左右されているとみて間違はないであろう。GE医薬品といえども、市場で繁用されれば、その分副作用も先発の発生頻度に大差なく発現してしかるべきと考えられるからである。但し、新薬として登場してからの市販直後調査や再審査期間（例えば6年間）と、GE医薬品が上市されてからの6年間は同じ情報量にはなかなかならない。

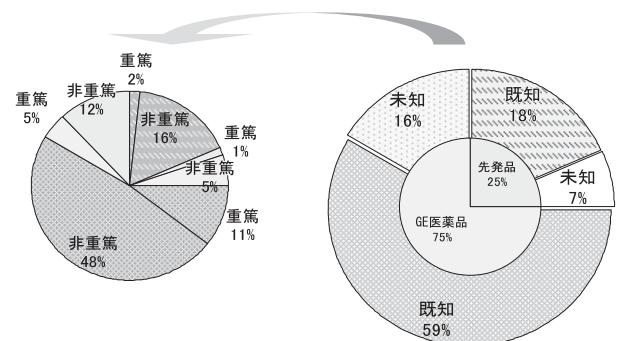
Fig.8は弊社が平成20年度に収集し評価が終了した安全性情報の内訳を示したものである。右の円グラフの通りGE医薬品にも未知の副作用が報告され、左の円グラフの通り重篤症例も収集される。誤解がないよう補足すると、GE医薬品の方が副作用を発現しやすいのではなく、弊社の取り扱い品目がGE医薬品にシフトしてきているため、売り上げのおよそ6割がGE医薬品となってきているため、GE医薬品の副作用情報が件数として多くなっているともいえる。

安全性情報収集全体の3/4（75%）がGE医薬品で、それらを既知・未知に分類すると右円のようになる。ここで注目すべきは、GE医薬品でも先発同様に未知の副作用が収集されていることである。さらにそれを重篤性で分けてみると、GE医薬品でも未知・重篤副作用が収集されていることが分かる。GE医薬品が危険なのではなく、GE医薬品にも未知・重篤副作用が報告されるという事実を理解

Fig.8 安全性情報 収集状況と分析

H20年度 評価終了症例数

(n = 285)



し、医療機関の医師・薬剤師の先生方には、先発同様に副作用情報の収集・提供にご協力いただきたいのである。

一部抜粋になるが、未知・重篤副作用の具体的な事例はTable 1の通りである。全く添付文書に記載されていない「未知」情報もあれば、添付文書上「その他の副作用」として記載されている「既知」の副作用名も、発現した副作用のグレード（重篤性）から「未知」扱いになる。ところで、重篤性とは別に、未知の副作用で関連性（因果関係）が濃厚な症例が蓄積されてきた場合、企業においては「使用上の注意の改訂」作業がちらついてくるところである。当局とのヒアリングから始まる自主改訂作業であるが、本当にGE医薬品主導で添付文書の改訂が行われる事例が生じるのであろうか。「ないとはいえない」と冗談を言っていられるのは今のうちだけであろう。

さて、こういった安全性情報は、上市したのちの地道な企業努力で蓄積されるもので、GE医薬品の発売・販売直後に資料請求されるのは理不尽とも言えるものと考える。具体的には、各企業のおくすり相談窓口へ寄せられる「何故、副作用情報がないのか？」の類のお問い合わせである。承認要件で求められていない…といった説明に、「だからお前のところのジェネリックは信用できない…」とか「だからゾロ屋は当てにならない…」と罵声まで浴びなければならぬものなのであろうか。その不信を払拭するために、発生頻度調査など予め（上市前に）仕掛けるべきなのであろうか。営業現場や比較的GEに対して理解がある医療従事者からも「あれば越したことはない」との声を耳にするが、費用対効果は

どうなのであろうか。その調査で、GE医薬品は先発と違う副作用を拾いきれるのであろうか。発現傾向が同じことをわざわざ証明するつもりなのであろうか。先のGE医薬品の未知副作用は早々発生しているわけではなく、長年の発売状況下から使用患者さんの母数が増えてきた背景から収集されたものである。いわゆる3,000例調査でヒットするものとは考え難いのではなかろうか。

少し論点を変えてみよう。先発が実施した副作用発生頻度調査の結果を参考に、推定使用患者数から副作用収集症例理論値を算出してみた（Table 2）。例えば、プラバスタチンでは、先発の各種の資料から判明する副作用全体の発現率が3.1%である。言うまでもなく、この医薬品を服用した際、発疹や筋肉痛、めまいなど何らかの副作用が発現する頻度である。これに対し、弊社のプラバスタチン製剤では、新発売した時期からの出荷数量から推定服用患者数を算出し、理論的には171例の副作用症例が収集されしかるべき。ところが、現実は53例にとどまっているというのがこの表の見方である。しかし、先にも触れたが、先発が治験段階や市販直後調査、使用成績調査などから得た安全性情報は、我が国に初めて上市された状況下のものであって、先発企業の力の入れようは並々ならぬものである。市場への浸透を促す一方で、安全性情報の収集には省令や各社の手順書に応じ、手抜きは許されないものである。一方、およそ6-10年後の状況で登場するGE医薬品では、GE企業が注力したところで、かなりの医師が使いなれてきた医療現場では、なかなかどうして副作用情報収集ができないのも事実なのである。

医療機関側の協力は、先発企業同様にGE企業に

Table 1 GE 未知・重篤症例 抽粋

一般名(略称)	副作用名	関連性
シプロフロキサシン	肺水腫	ないとはいえない
チザニジン	中毒疹	ないとはいえない
プラバスタチン	白血球減少症	ないとはいえない
ランソプラゾール	低カリウム血症	ないとはいえない
“	慢性腎不全増悪	ないとはいえない
“	水性下痢	多分関連あり
リマプロスト	歯肉腫脹	関連あり
“	運動失調	関連あり

Table 2 先発ADR発現頻度から算出した理論値と当社GE製品ADR収集実件数

成分名(略称)	発売年月	先発副作用発現頻度(%)	理論値(件数)	収集件数
プラバスタチン	‘0307	3.1	171	53
タムスロシン	‘0507	2.2	15	4
ボゲリボース	‘0507	10.3	172	9

も注がれてしかるべきと考えるが、GE企業の努力はどうであろうか。ただ待っているだけでは埒が明かない。では、いったいどうしたら解決できるのであろうか。弊社も同業他社同様、GVP教育訓練を規定した通り実施している。全MRが収集に携わるよう、より積極的に収集するよう、事例を踏まえて教育訓練している。それでこそエビデンスが蓄積され、医療機関側に評価される情報が増えるというものである。言い方を変えれば、求められる情報に応えるべくコツコツと企業努力することは当然のことである。

こと安全性に関しては必要な体制を整えなければ、それこそ省令違反となりかねない。

しかし、実際「ないものはない」のである。一部のGE医薬品で手掛け始めた上市直後にオリジナルの安全性情報を提供できる体制をGE企業に求めるのであろうか、皆さんはいかなるお考えをお持ちであろうか。今後の課題として幾つかあげられるが、GE企業が努力するとともに、医療従事者のご理解とご協力も必要なのである。

[第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題  
～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨]

## ジェネリック専業メーカーの悩み

市川 尚弘 NAOHIRO ICHIKAWA

大正薬品工業株式会社 学術情報部

キーワード：ジェネリック、悩み、誤解、情報、コスト

### 1. はじめに

ジェネリック医薬品使用促進の流れの中で、品質、安定供給と共に重要視されているのが、情報提供である。弊社の製品情報室には、医療機関、保険薬局の先生方を始め、一般の方々まで多くの方々からお問い合わせを受ける。今回、2008年のお問い合わせ実績を分析し、傾向を見た。またお問い合わせの中には、対応に悩むような、ジェネリック専業メーカーのお問い合わせ窓口ならではと思われる内容がある。それらの例を紹介しながら、GE専業メーカーの情報提供の現状を報告する。

### 2. お問い合わせ分析

#### (1) お問い合わせ元分析

この期間に製品情報室に寄せられたお問い合わせは全部で1521件であったが、MRを経由してきたものが217件あり、分析の都合上、お問い合わせ元としては含めず1304件を分析対象とした(Table 1)。

お問い合わせ元分析では、最も多かったのは薬剤師の方々からのお問い合わせであり、総数826件63.3%を占めている。そのうち保険薬局薬剤師からが566件で全体の43.4%を占めている。これは弊社の製品が内服剤が大半であるため、院外で処方され

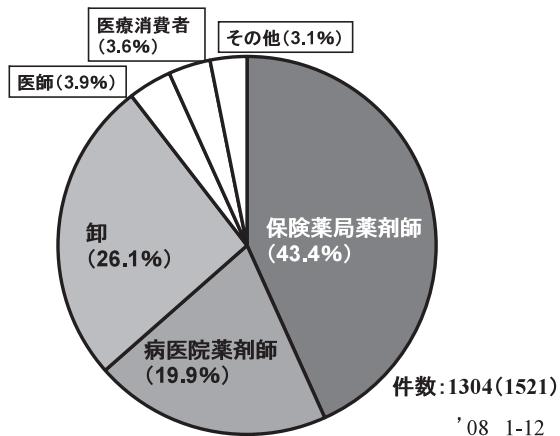
ることが多いことと関連していると思われる。病院、医院の薬剤師の方々からのお問い合わせは、260件あり全体の19.9%となっている。この後のお問い合わせ内容の分析では、この卸からのお問い合わせ分も省き826件を対象とした。

#### (2) お問い合わせ内容分析

弊社では内容を表のよう分類している(Table 2)。

お問い合わせの多い大項目は品質と安全性である。品質の内容としては、生物学的同等性や溶出試験、また無包装や粉碎後の安定性などのデータに関するものを含めている。但し無包装や粉碎といった適応外の使い方のお問い合わせでは、製品によって

Table 1 お問い合わせ元



\*〒520-3433 滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地  
TEL: 0748-88-3366 FAX: 0748-88-2780  
E-mail: Ichikawa@taishoyakuhin.co.jp

データがなかったり、提供に時間がかかる場合がある。比較的多いお問い合わせとして、発売や中止の時期、パッケージに関するもの、コードについてのものなど、管理に属する項目がある。

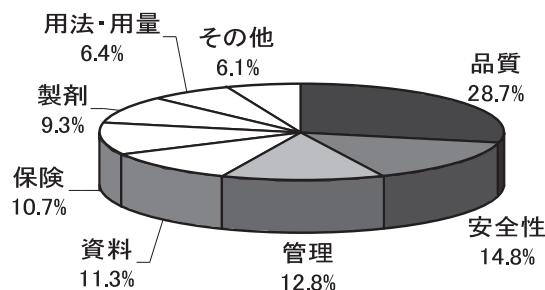
薬剤師の方々からのお問い合わせの中で最も多いのが品質に関するものであり、237件（28.7%）である。次に、副作用や使用上の注意に関する安全性のお問い合わせが122件（14.8%）、包装や発売・中止に関するもの、表示に関する管理のお問い合わせが106件（12.8%）、以下、資料請求、保険関連、製剤関連となっている（Table 3）。

次に、保険薬局薬剤師、病院薬剤師からのお問い合わせ内容を比較した。どちらにおいても品質が最も多い。安全性は、病院では品質に次いで多く保険薬局でも管理に次いで3番目となっている。管理項目に関するお問い合わせが保険薬局では多いが、病院ではそれほど多くはない。また用法・用量に関するお問い合わせでは、病院からは三番目に多いのに対して、保険薬局ではかなり少ないこと

Table 2 内容分類方法

大分類	主な内容
効能・効果	治療 薬効・薬理 適応外
用法・用量	使用方法 投与量・期間 特殊患者 小児・高齢者
体内動態	体内動態
安全性	副作用 使用上の注意 妊婦・授乳婦 相互作用
保険	効能差異 長期投与 後発点数 経過措置 その他
品質	同等性 溶出試験 安定性 粉碎 簡易懸濁 無包装
製剤	成分 性状 添加物 配合変化 貯法 その他
管理	発売・中止 使用期限 表示・鑑別 流通 包装 コード
品質(苦情)情報	クレーム
資料請求	比較表 製剤見本 患者用資材 製品資材
その他	その他

Table 3 薬剤師からのお問い合わせ



保険薬局薬剤師 (566) 病院薬剤師 (260)

が傾向として見られている（Fig.1）。

もっとも多い品質に関するお問い合わせの内容は、保険薬局では、粉碎（分割、脱カプセルを含む）の可否・安定性に関するお問い合わせが最も多く、次いで同等性や無包装での安定性、一包化の可否についてのお問い合わせが多くなっている。これに対して、病院薬剤師からは圧倒的に簡易懸濁に関するお問い合わせが多くなっており、経管投与が多い病院薬剤師の方々の事情が反映されていることがうかがえる（Table 4）。

病院で2番目、保険薬局で3番目に多い安全性の分析を次に示す（Table 5）。

この安全性については、保険薬局、病院薬局のいずれも傾向は同じで、最も多いのが副作用であり、次いで相互作用、使用上の注意、妊娠・授乳婦への投与となる。

Fig.1 保険薬局薬剤師と病院薬剤師のお問い合わせ内容の比較

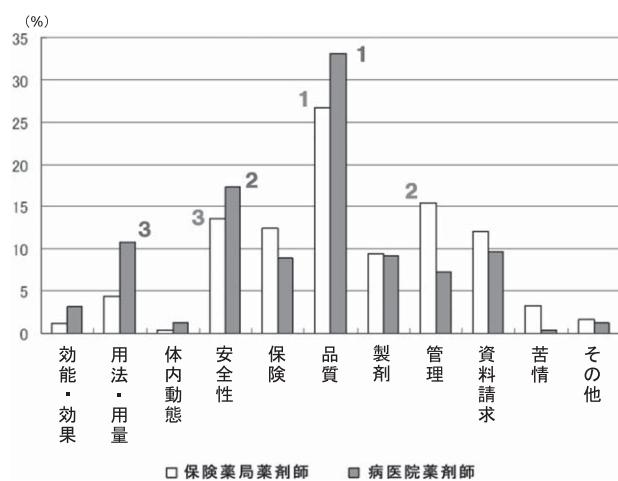
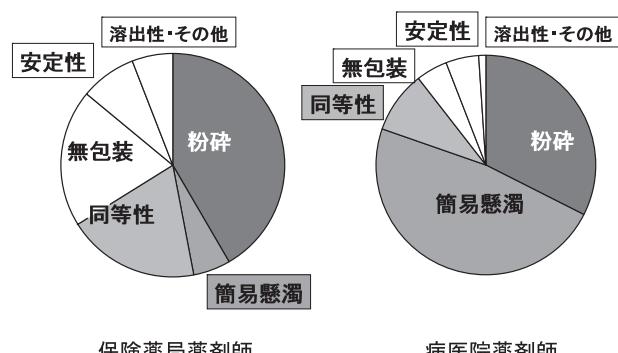


Table 4 品質に関するお問い合わせの対比



粉碎(粉碎:49、脱カプセル:20、分割:24)

副作用についてのお問い合わせは、「ある製品で副作用が出たが、そのような報告はあるのか」というものが多い。しかし実際に自発報告に結びつく例は必ずしも多くない。副作用に関する情報は、自発報告を頂き次第MRが訪問し調査している。このようなお問い合わせには、積極的、かつ充分な検討をしており、ご協力をお願いしたいと考える。

### 3. ジェネリック専業メーカーの悩み

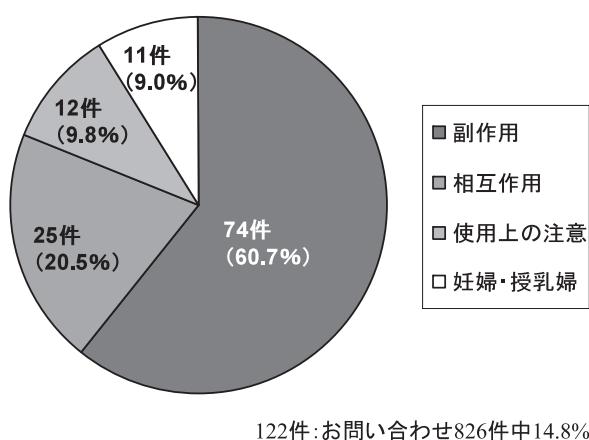
お問い合わせの内容の中から我々が困惑する、悩みについて紹介する。「誤解との戦い」「情報開示と限界」「情報提供とコスト」の三つに分類した。

#### (1) 誤解との戦い

ジェネリック医薬品業界では多くの、噂に基づくと思われる誤解がある。「安い原薬を使っているから安い」「薬価に差があるのは、原薬の量が異なるから」「承認試験は溶出試験のみしかない」「不純物が多い」等々数多くある。その大半が誤解や噂にすぎないものであることはいうまでもないが、未だにその噂を信じておられる方が少なくないのが現状であると思われる。今回はその中で、昔から言われている「後発品の錠剤では溶けないでそのまま糞便中に排泄されてくるものがある」というものについて検証した。

弊社にはそのようなクレームがあがってきた製品が2製品ある。リスラミドR錠150mgとフレムフィリン錠100・200であるが、今回はリスラミドR錠150mgを紹介する。

Table 5 安全性に関するお問い合わせ



ある医療機関から、弊社の製品名リスラミドR錠150mg（一般名リン酸ジソピラミド、先発品名=リスモダンR錠150mg）が「錠剤がレントゲンに写り、糞便中からそのままの形で発見された。どういうことか」というお問い合わせを頂き、実際に糞便中に発見されたリスラミドR錠150mgそのものを送っていただいた。そこで、パッケージから出した製品である保存品と、回収されたクレーム品の両方の溶出試験を行った。

回収されたクレーム品は、外観は汚れ、形が崩れているもののほぼ原形を保っている。「形そのままに排泄された」というクレームの状況が外観的に確認できる。しかし重量は保存品の約280mgに対して44.5mgであり、しかもその断面はひび割れ、空間があり、多孔性であることが確認できた。この回収品の溶出試験をすると、10時間後も外観はほぼそのままの形状を示すが、溶出率は1.5%に過ぎないことが確認された。すなわち、クレーム回収品の有効成分は生体内で放出されていたことが明らかであった（Fig.2）。

これがどういうことかというと、先発品であるリスモダンR錠150mgはその徐放の機構に特許があり、我々はその特許を侵害せずに同等性が得られる製剤設計を行う必要があった。そこで有効成分であるリン酸ジソピラミドに賦形剤を混合し、エチルセルロースを結合剤として造粒したものに、更にマトリクス基材であるメタアクリル酸コポリマーLD（オイドラギッド）を結合剤として再度造粒した。これを型にいれて打錠したものにコーティングを施した。この製剤が経口投与されると、コーティングによって胃では溶けず、腸に達してから腸溶性のメタアクリル酸コポリマーLDが溶け出し、エチルセルロースのすき間から主薬であるリン酸ジソピラミドが徐々にゆっくりと放出され、長時間にわたって徐放効果を得ることができるという構造になっている（Fig.3）。

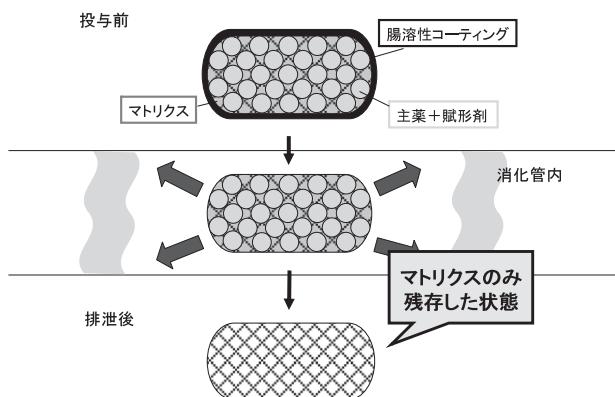
簡単にいえば、腸で溶ける主薬と賦形剤と、溶けない結合剤を混ぜて造粒したことにより、溶けない結合剤の網目構造の間から、溶ける主薬と賦形剤がじわじわと放出されるという機構になっている。

しかしこのため、溶出試験では試験後も錠剤の形は刻印まで含めほぼそのままの形状を示す。また人

Fig.2 リスラミドR錠 150mgの品質情報調査結果

		外観	製剤断面	性状等
便中からの回収品 溶出試験前				外形:長径9.6×短径9.5mm、厚み3.2mm 重量:44.5mg(24時間乾燥) 断面:ひび割れが見られ、密度に差があり空間が観察された。
便中からの回収品 溶出試験後				外観:薄く変形し、端の極一部が欠落していた。 外形:長径10.6×短径9.3mm、厚み2.5mm 重量:30.5mg(溶出試験後24時間乾燥) 断面:ひび割れが見られ、密度に差があり空間が観察された。 溶出試験結果:10時間後の溶出率1.5%

Fig.3 リスラミドR錠の製剤構造



体に投与した場合には、通常は軽石状のものがバラバラになって排泄されることが多いが、ごくまれにこのようにほぼ形を残して排泄されることがある。このために「溶けなかった」と誤解されてしまうことがある。これは我々メーカーの情報伝達の不十分が起こした事例であり、他の事例がすべてこのような誤解に基づくものだとするつもりはない。しかし、このような事例が口コミで広がる間に大きな誤解となり、後発品全体の安からう悪からうイメージを増幅させていたことが推測される(09年7月現在、添付文書改訂検討中)。

## (2) 情報開示と限界

続いて、「情報開示と限界」である。医療機関などで後発品の採用を検討されるときに、提出を求められるチェックリストに良く見られる調査項目を表にまとめた(Table 6)。先発品の採用ではまず聞かれることのない「会社に関する項目」が並んでいる。

これに対して回答はするが、このような情報は変わることが多く、そのメンテナンスが事実上不可能であることが悩みである。時にはこの内容を雑誌などに掲載されることがある、その事実も知らされないまま情報が一人歩きしていくことが悩ましい問題となる。

最近増加したのが、製品に関する項目の中の「バルクメーカー(国)」に関する問題である。「御社の製品で原薬が中国の製品をすべて教えて欲しい」というような要望が一時期多く寄せられた。しかしこれも回答に困る問題である。原薬は必ずしも一ヶ所から仕入れるわけではなく、安定供給を考えると二ヶ所以上からの仕入れルートを確保しておく必要がある場合もある。必要に応じ時期的に変わることもあり、単一工程でできあがるものではないため、一部の工程が中国である場合もありうる。お問い合わせに対し、的確にお答えすることが難しい問題である。特に、最近は中国というだけで門前払いされることもあるが、医薬品に関しては厳しい基準があることをご承知いただきたい。

ジェネリックメーカーに限らず、日本の製薬メーカーが使う原薬は、アメリカ(USP)よりもヨーロッパ(EP)よりも厳しい基準をクリアしたものでなければ使うことができないのが現実である。例としてファモチジンの局方規格を見ると、原薬の不純物ではUSP、EPが1%以下であるのに対し、日局では0.5%以下とされている。また、錠剤中の含量においてもUSPが90%~110%とされているのに対し、日局では94%~106%と厳しい基準となってい

る (Table 7). 中国産に限らず東欧、イタリアなど世界各国から原薬は輸入されているが、すべてこういう厳しい基準をクリアしているものである。その基準は治療学的に有効性、安全性に影響を及ぼさないとされる範囲であり、不純物をとっても、これ以上に純度をあげてもコストが増えるだけというレベルが設定されている。近年、機器の検査レベルが向上し、今まで検出されなかつたものが検出されるようになってきているが、そこまでのレベルで検討することは意味がないとされる。

### (3) 情報提供とコスト

最後に「情報提供とコスト」の問題である。ジェネリック医薬品は情報が少ないとお叱りを受けることが多い。しかし学会の展示ブース等で直接お話を伺いすると、実際にはMRが来ないことが情報の少なさと同一視されていると感じられることが多い。ジェネリック医薬品が参入するまでは、先発メーカーのMRが医療機関を訪問し、情報提供する体制であるため、ジェネリック医薬品についてもMRが宣伝しにこななければ医療機関の関係者が専門外の領域について取りに行かれることは少ないのでないかと思われる。

医療機関は全部で9万施設以上ある。先発メーカーはこれを約5万人、大手メーカーになると1社でも2,000人以上のMRが訪問し、広域卸のMSも加えれば膨大な情報源が存在することになる。一方、ジェネリック医薬品メーカーのMRはせいぜい全体で2,000人程度であり、医療機関の関係者がMRを目にする機会は圧倒的に少ないといわざるを得ない。

Table 6 チェックリストによくある項目

会社に関する項目	製品に関する項目	その他
株式上場	安定性試験	他施設での採用状況
資本金	規格試験	市場の占有率
売上高	生物学的同等性試験	製造中止前連絡
学術部門の有無(人数)	添加物(安全性・添加目的)	1ヵ月以上の在庫
PMS部門の有無(人数)	包装・容器の安定性(溶出物)	販売中止品目数
医薬品情報室の有無(人数、時間)	オレンジブック収載	販売形式(卸・直販)
MR数(全国・担当地区)	製剤の特性	
MR認定試験合格率	無包装	
ホームページ開設	簡易懸濁法	
	バルクメーカー(国)	
	適応症の同一性	

い。大手のジェネリックメーカーでは増員しているところもあるが、その人件費の増加はコストアップに直結すると思われる。果たしてそれがジェネリック医薬品の情報提供のあり方としてどうなのがと考えざるを得ない現状がある。

MRに頼らずに如何にして医療関係者に情報を提供するのかは実に難しい問題であり、全く異なったビジネスモデルが必要になると思われる。一般的には、ホームページや情報誌などのメディアを使うことになるが、これも医療関係者が自身で興味を持って探していただくしかない。一部レセコンなどを通じて情報提供する仕組みも構築されているが、まだまだ不足しており、まず興味を持っていただくにはどうするか、その上でどのようにしてお届けするか、悩ましい問題である。

### 4. お 願 い

ジェネリック専業メーカーの悩みとして、「誤解との戦い」「情報開示と限界」「情報提供とコスト」に分けて報告した。最後に我々メーカーとして、医療関係者の方々に情報提供についてお願いしたいことがある。ジェネリック医薬品には非常に誤解が多いと思われる。何らかの不審な事態が発生したときには、「やはりジェネリックは…」と片付けず、メーカーへのお問い合わせをお願いしたい。多くの誤解がこれだけで解けることがあろうかと思われる。

メーカーとして、可能なかぎりの情報提供をしたいと考えているが、どうしてもお答えできない部分もあることはご理解をお願いしたいと考える。情報は極力ホームページなどに掲載しており、医療関係者ご自身の手を煩わしていただくことにより、より早く入手できることをご了解願いたい。

また、薬剤師の方々は薬物に関してはご専門であ

Table 7 ファモチジンの日米欧局方規格

	日局 14 (2001年)~	USP 23 (1995年)~	EP 5.0 (2005年)~
原薬不純物	<b>0.5% 以下</b>	<b>1% 以下</b>	<b>1% 以下</b>
錠剤中含量	<b>94~106%</b>	<b>90~110%</b>	—
注射剤中 不純物	<b>1% 以下</b>	—	—

るが故に、先生方のご発言は患者さんに、大きなインパクトを持って迎えられる。わずかなネガティブ・プラセボ的なご発言が、患者さんに大きな不安を与え、有効性・安全性にまで影響を与えてしまうことがあることをご理解頂き、より正確な事実をお伝えいただくようご尽力をお願いしたい。

薬剤師の方々は薬物療法についての専門家であり最も患者さんに近い存在であろうと思われる。患者さんがジェネリック医薬品に対して不安を感じておられるとき、同じ不安を持たれて原薬の生産地を

調べられるのではなく、後発品は国の審査を経て承認を得ている薬剤であり、安心できることを専門家として患者さんにお伝え頂くこと。患者さんと同じ誤解、不安を持たれるのではなく自らお調べ頂いて誤解を解いていただき、より患者さんの年齢、生活習慣などの背景を考慮した薬剤の選択をしていただくことが、患者さんの信頼を得られる最もよい方法ではないかと思われる。何よりも患者さんに安心して薬剤を服用いただき、治療に専念いただける環境創りをお願いしたいと考える。

〔第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題  
～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨〕

## ジェネリック抗がん薬の情報提供について

関 淳一 JUN-ICHI SEKI

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 学術情報部 医薬品情報センター

**要旨：**日本化薬株式会社の医薬品情報センターに寄せられる2008年度の問合せ（21,870件）の中で、主な問合せ元である病院薬剤師からの問合せは、直近3年間で127%/年の割合で増加している。問合せ全体の半分を占めるがん関連領域の問合せの構成は、先発抗がん薬：39%、ジェネリック（GE）抗がん薬：8%である。GE抗がん薬への問合せ項目で多くを占めるのは、「用法・用量（投与方法）」「副作用」「安定性・配合変化・貯法」に加えて、GE医薬品に特徴的な「製剤・剤形設計」である。GE抗がん薬においても、標準治療を含む併用療法などのレジメンに関する問合せが主に求められている。また、当社の対応として、承認要件外の品質試験などの実施や、先発抗がん薬と同様な副作用情報の収集と提供がある。一方、GE医薬品として、提供あるいは入手できない情報も多く、行政当局の更なる環境整備が望まれる。

**キーワード：**ジェネリック、抗がん薬、情報提供

### 1. はじめに

1969年にブレオマイシンを上市してから40年間、日本化薬株式会社（当社）は26品目のがん関連薬を発売し今日に至っている（Fig.1）。最近では2003年のカルボプラチニンから本格的にジェネリック（GE）抗がん薬を発売し、GE抗がん薬としては注射薬を中心に現在8品目販売している。当社が扱う医療用医薬品の構成は、先発医薬品及びGE医薬品を含め抗がん薬の比率が高く、医薬品情報センター（くすり相談窓口）へもがん関連領域に関する問合せが多い。

日々の医薬品情報センターでの問合せ対応業務において、GE抗がん薬の情報提供は、先発抗がん薬や、がん関連でないGE医薬品と比べ、様々な面で異なっていると実感している。この報告では、医薬

品情報センターへ寄せられる問合せから「GE抗がん薬に必要とされている情報」を示すと共に、当社のGE抗がん薬の情報提供体制について示したい。

### 2. GE抗がん薬を取り巻く環境

GE医薬品への変更に関する医療関係者のアンケート結果がある<sup>1)</sup>。医師（n=93）がGE医薬品へ変更したくない医薬品として、一番に挙げているのが「抗がん薬」であり、また、薬剤師（n=400）は、「精神薬・抗うつ薬」に続いて第二位に「抗がん薬」を挙げている。

GE抗がん薬への変更が敬遠される理由として、がん治療を背景とした次の3点が考えられる。すなわち、抗がん薬は①毒性が強いこと、②併用療法が主体であること、③様々な状態の患者へ投与されること。抗がん薬は、治療に有効な投与量と毒性を示す投与量の幅が狭いため、副作用の発現頻度やグレードは必然的に高くなる。従って、抗がん薬の使用にあたっては、対処法・転帰などを含めた副作用

\*〒102-8172 東京都千代田区富士見1-11-2  
TEL: 03-3237-5506 FAX: 03-3237-5094  
E-mail: junichi.seki@nipponkayaku.co.jp

の詳細な情報が必要となり、使い慣れた銘柄や必要な情報が得られる抗がん薬が選ばれる傾向にあると思われる。また、がん治療においては、各がん種のガイドラインが整備されつつある。なかでも多剤併用を中心である化学療法は標準治療が確立され始めており、ひとつの抗がん薬だけでなく、その治療全体としての情報が必要となる。更に、高齢者、小児、あるいは臓器の機能不全、合併症など様々な状態の患者への投与が想定され、必要とされる情報は患者毎に異なるといつてもよい。

国立がんセンター東病院の遠藤先生は、GE抗がん薬について、併用療法・標準治療の情報はもちろん、学会や文献情報や適応追加などの情報が重要であること、更に安定供給と共に、医療費負担を軽減することによる心理的な負担感の軽減効果も期待さ

れていますと指摘している<sup>2)</sup>。

### 3. 問合せ状況について

センターへ寄せられる問合せ 21,870 件（2008 年度）の内訳は、社内（MR）からが 27%，社外からが 72% である。社外は病院薬剤師 36%，保険調剤薬局薬剤師 19%，卸 12%，医師 3%，医療消費者 1% などである（Fig.2）。社外問合せ件数は毎年増加しており、特に病院薬剤師の問合せは、直近 3 年間では 127%／年の割合で増加している。

また、社外問合せをがん関連領域とそれ以外で分類すると、がん関連領域の製剤の問合せが 49% を占めており、その内訳は先発抗がん薬 39%，GE 抗がん薬 8% である（Fig.3）。病院薬剤師の問合せは、主に先発抗がん薬が占めており直近 3 年間では

Fig.1 日本化薬のがん関連薬

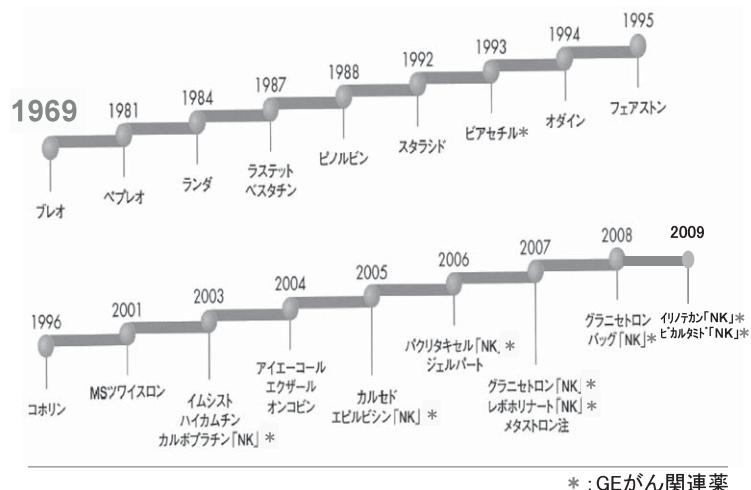
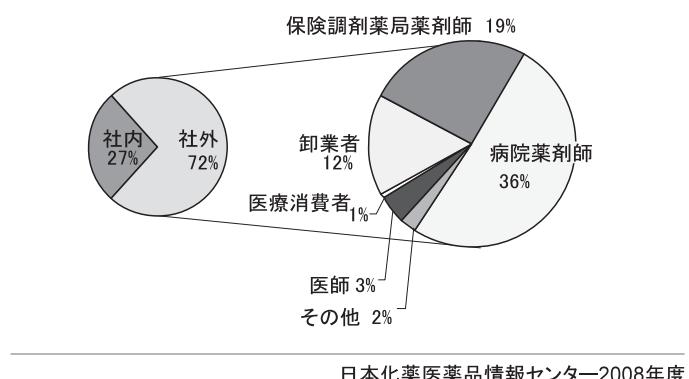


Fig.2 問合せ元の内訳

■問合せ件数: 21,870 件 (2007 年度: 20,269 件)



125%／年の割合で増加している。一方、病院薬剤師からのGE抗がん薬の問合せは、その発売品目の増加に伴い増加している。

#### 4. GE抗がん薬の問合せの特徴と当社の対応について

2008年度に当センターに寄せられた先発抗がん薬とGE抗がん薬の問合せを項目毎に分類し、それぞれの割合をFig.4に示す。

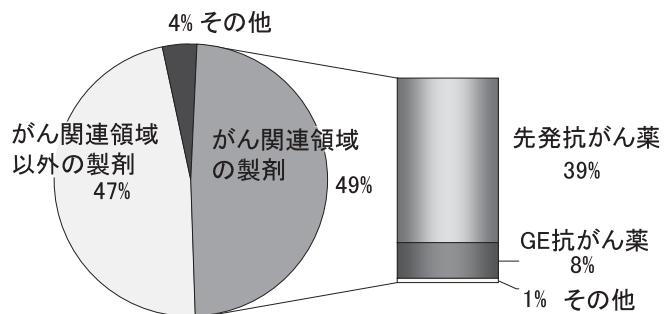
抗がん薬の問合せ全体では「用法・用量（投与方法）」「副作用」「安定性・配合変化・貯法」の問合せが上位であった。

GE抗がん薬においても、「用法・用量（投与方法）」の問合せが1位であり、標準治療を含む、様々な併用療法のレジメンに関する問合せが多い。例えば、

「パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法についてmonthly投与とweekly投与の両方で教えて欲しい。」「肺がんに対する外来化学療法は？」などの問合せである。

次に、「副作用」の問合せは、GE抗がん薬も先発抗がん薬と同様に上位であった（Fig.4）。このことは、当社の抗がん薬以外のGE医薬品で副作用の問合せが少ないと対照的である。副作用情報のニーズが高い抗がん薬であるが、当社では先発医薬品と同様の体制でGE抗がん薬の市販後情報を収集している。例えば、国内外の自発報告、文献・学会発表資料の収集などである。副作用の問合せについては、主にこれらの収集情報を基に回答している。更にGE抗がん薬の一部は、市販後調査を実施中である（3調査）。GE医薬品では、添加物に違いがあ

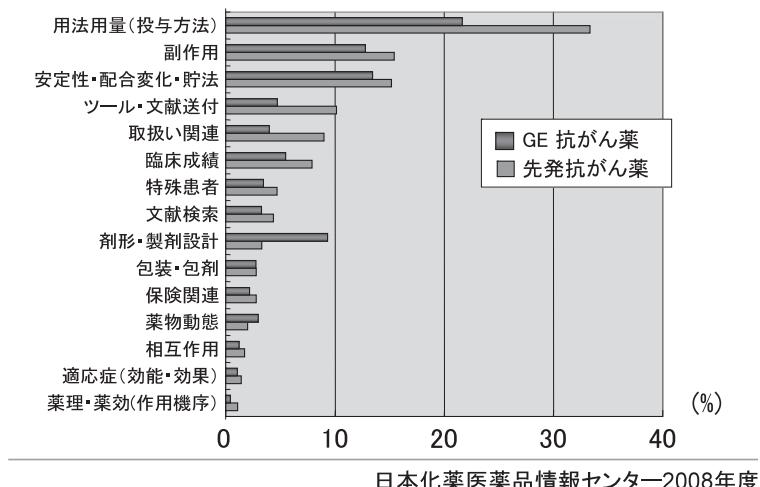
Fig.3 社外問合せ：がん関連製剤の内訳



\*がん関連製剤の問合せが約5割を占める。

日本化薬医薬品情報センター2008年度

Fig.4 問合せの種類について（がん関連領域）



日本化薬医薬品情報センター2008年度

る場合があるが、その前提の上で、長期収載品の副作用情報の提供（公開）は検討されるべきと考える。

3番目の特徴的な点としてGE抗がん薬では「安定性・配合変化・貯法」と共に「剤形・製剤設計」の問合せの割合が高い（Fig.4）が、これは、GE医薬品が品質情報として共通に必要とされる情報であろう。

GE医薬品の承認申請時に必要な資料は、「規格及び試験方法」、「長期保存試験（一部）」、「加速試験」、「溶出試験（内用固形製剤）」、「生物学的同等性（注射剤を除く）」などであるが、特にGE抗がん薬の問合せはこの範囲に止まらない。当社でも、厚生労働省の「後発品の安心使用促進アクションプログラム」に則り、承認要件以外の基礎試験を実施し、問合せ対応に用いている。例えば、長期保存試験、注射剤の血中濃度試験（動物）、薬効試験（基礎）などの実施である。

一方、GE抗がん薬の問合せに対して提供できない情報がある。例えば、添付文書改訂の根拠（先發にならない改訂するが、その根拠情報は開示されない）、先発医薬品の原薬との比較情報などである。これらの問合せに対しては、ほとんど情報がないために、回答に苦慮する。

また、当社では先発抗がん薬と同様な対応体制は、MRによる問合せ対応においても実施している。センターでの問合せ対応内容とその結果は、がん専門MR約120名を含む約450名の担当MRの携帯電話

に医薬品情報センターからメール送信され、MRはその回答情報を確認し、フォロー対応を実施している。

## 5. まとめ

医療機関から寄せられる当社の医薬品情報センターへのGE抗がん薬の問合せは、先発抗がん薬と同様に併用療法や標準治療が含まれる「用法・用量（投与方法）」に関する問合せが多く、遠藤先生が述べられている「情報サポート」<sup>2)</sup>の重要性を裏づけていた。また、GE抗がん薬は、抗がん薬以外のGE医薬品と比べ、特に「副作用」の問合せが多く、副作用情報収集とその提供の重要性が再確認できた。

一方、GE抗がん薬を含むGE医薬品の情報の整備は、いっそう求められており、当社では品質試験などを含めた基礎試験情報の追加や、市販後調査を含め副作用情報の収集を進めているが、GE医薬品として、提供あるいは入手できない情報も多く、行政当局の更なる環境整備が望まれる。

## 参考文献

- 1) 江本哲朗：外来診療における後発品使用実態調査 2008 Vol.2, 日経メディカルオンライン (<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t022/200809/507803.html>)
- 2) 遠藤一司：患者負担軽減にジェネリック抗がん剤への期待高い、月刊ジェネリック、2008；(12)：12-3

〔第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題  
～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨〕

## 望まれるジェネリック製品情報提供のあり方

### —くすり相談窓口の観点から—

### How to Provide Desirable Information on Generic Drugs —From the Standpoint of the Drug Information Center—

西塚 俊雄 TOSHIO NISHIZUKA

明治製薬株式会社  
お客様コミュニケーション部 くすり相談室

**Summary :** The current situation and some issues regarding the provision of information about generic drugs are discussed from the standpoint of the Drug Information Center of Meiji Seika Kaisha, Ltd, which produces both original and generic drugs.

We, at the Drug Information Center, received 27,325 calls from medical experts and patients etc. in fiscal 2008, the ratio of cases concerning original to generic drugs was 4.5 to 1.

There is not a big difference in the percentages of original and generic drugs, both oral and injection formulations, in customer telephone consultations. The characteristic points that showed up in the comparison of original and generic drugs in telephone consultations are summarized separately for oral and injection formulations.

The four current issues concerning the provision of information are pointed out below and the ideal way is discussed: 1) dispersion of web sites providing information on generic drugs, 2) more reinforcement of the disclosure of adverse effect information, 3) promotion of the official disclosure of the Interview form, 4) uniformity of the input sheet schema in the comparative table of original and generic drugs and uniform management.

In order to accelerate the comfortable use of generic drugs, not only are the further efforts of companies that produce and market generic drugs absolutely required, but also the back-up toward the necessary disclosure of drug information, which should be lead by public administration, academic society and industry organization.

**Key words :** web sites, disclosure of adverse effect information, interview form, comparative table of original and generic drugs

**要旨：**医療用医薬品の先発品とジェネリック品双方を販売する明治製薬株式会社のくすり相談室の立場で、問合せの分析を通じてジェネリック品情報提供の現状と課題、今後の情報提供のあり方について論じた。当社くすり相談室に2008年度に頂いた問合せは27,325件で、先発品とジェネリック品の比率は4.5:1である。内服薬、注射剤共に先発品とジェネリック品間で顧客比率は大きくは変わらない。問合せ内容から内服薬、注射剤別に先発品とジェネリック品で比較して浮かび上がってきた特徴的なポイントを述べた。

情報提供上の課題は、1) ジェネリック品情報公開サイトが分散している、2) 副作用情報公開の更なる充実化、3) インタビューフォームの公的公開の推進、4) 先発品とジェネリック品の比較表案のフォーマット統一と一元管理、以上4点について今後の望まれるあり方も含めて論じた。安心感の下、ジェネ

\*〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16  
TEL: 03-3273-3396 FAX: 03-3272-2438  
E-mail: toshio\_nishizuka@meiji.co.jp

リック品が使用促進されていく為には、メーカーの一層の努力のみならず、行政・学会・業界団体主導の更なる情報公開に向けてのバックアップがどうしても必要である。

キーワード：公開サイト、副作用情報公開、インタビューフォーム、比較表案

## 1. はじめに

2009年6月に開催された第3回日本ジェネリック医薬品学会学術大会のシンポジウムとして「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題～くすり相談窓口への問合せ内容から～」というテーマで、情報提供の現状と課題を先発品とジェネリック品双方のくすり相談業務に携わる側から、「望まれる情報提供体制について」の演題で発表した。本投稿では発表内容を中心に若干内容を加えて、明治製薬株式会社くすり相談室に頂く問合せ件数や内容の分析から、主にジェネリック医薬品に求められる情報提供の現状と課題について論じる。

## 2. 問合せの件数

明治製薬の医療用医薬品部門は、感染症薬、中枢神経系用薬、ジェネリック医薬品を3本の柱とするスペシャリティー＆ジェネリックメーカーを標榜しており、感染症薬では経口セフェム系抗生物質製剤のマイアクト製剤や外用消毒剤のイソジン製剤、中枢神経系用薬では国内初のSSRIであるデプロメール錠、9月に新発売した新たな作用機序NaSSAを有する抗うつ薬のリフレックス錠、ジェネリック医薬品では点滴静注用パンコマイシンなどを販売している。

はじめに明治製薬くすり相談室に頂く問合せの件数について分析した。Table 1は2008年度1年間の問合せ件数を表したものである。総件数は27,325

Table 1 明治製薬くすり相談室問合せ件数  
(2008.4～2009.3)

分類	全件数	比率[%]
医療用医薬品	先発品	17,889
	ジェネリック品	4,036
OTC 製品	5,077	18.6
農薬、動物薬	323	1.2
合計	27,325	100.0

件で、その内医療用医薬品は21,925件で全件数の内80.3%の比率を占める。この中で先発品に関する問合せとジェネリック品に関する問合せの比率は約4.5:1の比率にある。

## 3. 問合せ顧客分析

次に実際に頂いた問合せの分析から、先発品とジェネリック品のいくつかの角度からの対比について述べる。なお、当社での製品別の問合せは外用剤のイソジン製剤に関するものが最も多く、ジェネリック品にはそれに比較するに見合う製品がない為、今回の分析は内服薬と注射剤に絞った。

Table 2は、内服薬と注射剤について問合せの先発品とジェネリック品の顧客別パーセント比率を表したものである。内服薬では、先発品、ジェネリック品共に保険薬局からの問合せが全体の50%を占める。先発品とジェネリック品間の相違では、ジェネリック品では特約店からの問合せが多い。これは、2008年度はアムロジピン錠発売に関してコード類や発売日に関する問合せを特約店から相当数頂いたことによる。また、先発品では患者・一般からの問合せが多いが、これは、抗うつ薬のデプロメール錠や抗不安薬のメイラックス製剤などの中枢神経系用薬では患者・一般からの問合せ比率が高いことによる。注射剤では先発品、ジェネリック品共に病院薬剤師からの問合せが80%近くを占め、両者間で違いは全く見られない。なお当社では社内MRからの問合せは原則各地域の支店学術部署で受け付けており、全問合せに占める社内からの問合せは6.8%とそれほど高いものではない。

## 4. 問合せ内容分析

Table 3は内服薬と注射剤で先発品とジェネリック品の問合せ内容比率を表したものである。内服薬と注射剤の問合せ内容を順に先発品とジェネリック品との対比で述べていく。まず、先発内服薬では、管理的事項（保険請求、使用期限等）、安全性（副

作用、相互作用等）、製剤全般（粉碎の可否、安定性等）、用法・用量（投与量、服薬全般等）の順に多く、後発内服薬では、管理的事項（包装変更、保険請求等）、製剤全般（安定性、粉碎の可否等）、資料請求（比較表、患者指導箋等）、用法・用量（服薬全般、投与量等）の順になる。両者間での特徴的な違いは、先発品が安全性に関する問合せの比率が22.1%とジェネリック品の9.8%に対して高いこと、これは、先発品の中で主力製品である中枢神経系用薬デプロメール錠やメイラックス製剤が比率を大きく押し上げていることによる。次に、ジェネリック品では資料請求が、管理的事項と製剤全般の30%弱に次ぐ3番目の18.7%と、先発品5.9%に比べ突出して比率が高い。資料請求の中でも先発品とジェネリック品との比較表（品質情報提供資料ともいう）の請求が多く、ジェネリック品内服全体の問合せの10.9%を占めるほどである。また、ジェネリック品の管理的事項で、新発売時の14日の処方制限は新薬と同様にあるかとの問合せが非常に多く、2008年度に新発売したアムロジピン錠では17.5%がこの問合せであった。ジェネリック品の発売では、

向精神薬などを除いて先発品のような発売後1年間の14日までの処方制限はないとの理解が進んでいないことを表している。次に注射剤について同様の分析を行うと、先発品、ジェネリック品間で相違点はほとんどなく、用法・用量（使用方法、腎障害時の投与法等）に関する問合せが先発品で37%、ジェネリック品で31%と最も比率が高く、次いで製剤全般（配合変化、安定性等）に関する問合せ、次に体内動態・TDM（therapeutic drug monitoring）となっている。体内動態・TDMでの問合せの主体はTDMで、抗MRSA薬のTDM関係の難易度の高い問合せが非常に多くなっている。ジェネリック品の注射剤では点滴静注用バンコマイシンが主力であるため、体内動態・TDMに関する問合せが先発品10.7%に比べ17.4%と高い比率になっている。

以上、実際に医療機関や一般・患者様から数多くの問合せを受け、それを分析してみると、先発品とジェネリック品の間で中枢神経用薬のような製品特有の問合せ傾向や新発売時に集中する固有の問合せを除けば、情報提供上求められる内容やレベル、スタンスの違いは両者間で全く感じることはできな

Table 2 内服薬と注射剤問合せの顧客別比率 [%] (2008.4～2009.3)

問合せ元	先発内服薬	ジェネリック品 内服薬	先発注射剤	ジェネリック品 注射剤
保険薬局	49.8	48.3	1.1	0.6
病院薬剤師	17.6	17.1	75.2	77.9
特約店	14.8	22.0	9.0	6.8
患者・一般	7.5	1.5	0.3	0.1
社内	5.2	7.7	8.5	9.9
医師	3.9	2.4	3.6	2.4

Table 3 内服薬と注射剤問合せの問合せ内容比率 [%] (2008.4～2009.3)

問合せ内容分類	先発内服薬	ジェネリック品 内服薬	先発注射剤	ジェネリック品 注射剤
製剤全般	19.8	25.9	24.9	21.7
用法・用量	15.5	11.5	36.8	30.7
管理的事項	26.0	28.2	7.9	9.6
安全性関連	22.1	9.8	7.9	10.6
資料請求	5.9	18.7	3.7	3.9
効能・効果	5.6	2.7	4.8	3.8
体内動態・TDM	1.9	1.4	10.7	17.4
薬効・薬理	2.0	0.6	2.9	1.2

い。そのため一層の情報の整備や、多岐にわたる問合せに高いレベルで対応できるような相談員の学術レベルの向上にも、継続的な努力が必要である。

## 5. ジェネリック品情報提供上の課題

### 1) ジェネリック品インターネット情報提供サイト

ここからは「ジェネリック品情報提供上の課題と今後の望まれる姿」について述べていきたい。はじめにジェネリック品の情報提供について、現在我が国で公開されている代表的なインターネットサイトを示したものがTable 4である。これらは筆者の主観で選んだものであり選定についての不備はご容赦願いたい。

ジェネリック品については情報提供の不足が言われて久しい。しかし、調べてみると表にあるようにかなりの部分がインターネット上でも公開されていることが分かる。ジェネリック品販売側からだけの情報だけではどうしても副作用情報や臨床試験情報などは不十分であり、公開されている情報に頼らざるを得ない。医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）医療用医薬品の添付文書情報にある各社製品の添付文書情報や、医薬品医療機器情報提供ホームページから公開されている一般名別の副作用情報などは、日々の我々の業務に欠くことができない情報になっている。しかし、個々には非常に有益な情報であるが、情報提供サイトが分散していて習熟していないとこれらの情報サイトを使いこなしていく

のは難しい。インターネット情報提供上の課題かもしれないが、できる限り集約して利用しやすい形の提供が望ましい。

### 2) ジェネリック品副作用情報

ジェネリック品の副作用情報については、当該の有害事象の有無や過去の発現頻度、その転帰を問われる場合がよくあり、発売して間もない状況で自社集積情報だから回答しても意味をなさないので、医薬品医療機器情報提供ホームページから当該有害事象の年次毎の件数を合わせて紹介するようしている。非重篤の有害事象に関する情報は得られないが、年次毎の副作用の件数が分かるだけでも、問合せ対応の大きな助けになっており、回答として概ね理解を頂くケースが多い。最近では点滴静注用バンコマイシンや抗真菌用剤のイトラコナゾール錠のように市販後調査が承認条件として課せられている薬剤もあり、自社の安全性情報が集積されている場合もあるが、一部の品目に限られている。

新薬の薬価は市販後調査のコストも考慮して設定されており<sup>1)</sup>、安全性や有効性に関する市販後調査のデータも患者様の治療を通じて医療関係者の協力の元に集められたもので、当然それは先発品メーカーだけの保有物ではなく社会全体の財産であり、ジェネリック品が発売された後には薬剤師を中心にそれらのデータを引き継いでいくべきであるという考え方がある。そのように考えた時、今後は詳細な

Table 4 代表的公開ジェネリック品関連インターネット情報

情報内容	確認方法の例	
副作用情報	医薬品医療機器情報提供 HP	
添付文書情報	PMDA 医療用医薬品の添付文書情報 HP	
公開インタビューフォーム	PMDA 医療用医薬品の添付文書情報 HP	
先発品とジェネリック品の比較表(案)	各社くすり相談室 or 各社 HP	
生物学的同等性	血中濃度推移、 薬物動態パラメータ	オレンジブック総合版 HP
	溶出試験	溶出挙動；品質再評価 HP
効能・効果、用法・用量の違い	PMDA 医療用医薬品の添付文書情報 HP、 日本ジェネリック製薬協会 HP	
内服薬各種情報(溶出試験情報、物理化学的性質、規格単位、薬価等)	オレンジブック総合版 HP	
コード(厚労省コード、YJ コード)	医薬情報研究所 HP	
ジェネリック品情報(各種試験データ、市販後調査結果、比較表、採用状況 etc)	かんじやさんの薬箱(日本ジェネリック医薬品学会)	

新薬審査報告書さえ公開されている今、再審査申請資料の公的なシステムとしての公開なども課題ではなかろうか。

### 3) インタビューフォーム公的公開

次にインパクトの大きい項目としてインタビューフォーム（以下、IF）のPMDA医療用医薬品の添付文書情報への公開がある。虎ノ門病院薬剤部長林先生を中心に纏め上げられたIF記載要領2008に基づき、本年4月より医薬品医療機器情報提供ホームページに続々公開されている。これに基づき、原則として冊子体をMRが配布する形式をやめ、必要時に薬剤師がその都度プリントアウトして使用することとしており、これまでの医薬品情報提供活動のパラダイムシフトにも繋がるといわれている。また、表紙には各社くすり相談室の電話番号とFAX番号が明記されるようになったため、IFを介しての医療関係者と各社くすり相談室との情報提供に関するやり取りが活発になると予測されている。また、これまでジェネリック品情報提供では、各社ホームページに公開されている先発品IFの情報を参考に説明することは道義上はばかれたが、PMDA医療用医薬品の添付文書情報ページに公開されたことにより、ジェネリック品IFには記載のない臨床試験データや薬効・薬理、作用機序などについて、先発品IFの情報を参考に速やかに回答することができるようになると理解する。すなわち、後発医薬品の情報提供に厚みが加わることになるため、IFのPMDA医療用医薬品の添付文書情報ページへの各社の積極的な公開が望まれる。

### 4) 先発品とジェネリック品との比較表（案）の記載要領統一

もう一つの課題は、先発品とジェネリック品との比較表（案）（以下、比較表（案））の問題である。この比較表（案）は品質情報提供資料とも呼ばれるもので、保険薬局などで患者様に先発品と比べたジェネリック品情報を説明する上での資料を作成する為の参考として、非常に活用度の高い資料と理解している。一つの問題は、販売会社が加盟する業界団体により先発品情報記載要領が異なることである。いわゆる新薬開発型のメーカーが加盟している

日本製薬工業協会では、会員会社が本比較表（案）を作成する際には、先発品の用法・用量、添加物、貯法などを記載しないこととし、通常各社ホームページでは公開されてない。一方、ジェネリック品専業メーカーが加盟する日本ジェネリック製薬協会では、これらは全て記載されているのが普通であり、各社ホームページ上で情報提供資料の一つとして掲載されている。これだけ国がジェネリック品の使用促進策を懸命に推進し、日本製薬工業協会もジェネリック品の使用促進に協力することを明言している今、加盟団体に寄らず比較表（案）のフォーマットの統一を図り、情報提供の充実を目指すべきではないだろうか。

更には、比較表（案）の維持管理については、一元化した管理する場を設け、適応拡大や製剤の一部変更承認が得られた場合などには比較表（案）の内容が一部変わるので、その変更内容を必ず一元管理する者に知らせることを義務付けて、そこから各メーカーに比較表（案）の更新を行うよう指示するようにすれば、一部危惧する情報の正確性の問題は解決することができる。このような体制が行政、学会、加盟業界団体主導の下、協議して作られるよう望む次第である。

## ま と め

くすり相談は、一件、一件に問合せをしてこられるそれぞれの必然性があり、短時間の内的に確な情報を伝えなくてはならない、一種真剣勝負的な面も有する企業からの情報提供の一手段である。一つ一つの問合せされる相談者とのやり取りを通じて私共も学ばせて頂いており、適切な対応ができなかった場合には、その部分の情報や対応の不備について反省させられる。そのような気づきを与えて頂くのも一つ一つの対応である。いわば電話対応を通じて育てて頂いている面があると日々感じさせられる。

ジェネリック品情報提供の信頼性向上に向けて、ジェネリック品を販売するメーカーの努力が一番大切なのは論を待たないが、ジェネリック品では集積に時間がかかる副作用などの情報もある。これらに關しては行政あるいは学会主導のこれまでに集積された情報の公的公開バックアップ体制が必要だと考えられる。これらを通じて顧客満足度が得られる対

応を一つ一つ続けてこそ、信頼感に裏打ちされた納得づくでの安心したジェネリック品の使用促進に繋がるのではないかと考える。

### 謝　　辞

今回シンポジウムでの発表と論文投稿の機会を与えてくださいました明治薬科大学名誉教授緒方先

生、また、シンポジウムのオーガナイザーとしてご指導いただきました舞鶴共済病院薬剤部長楠本先生に厚く御礼申し上げます。

### 文　　献

- 1) 財団法人医薬情報担当者教育センター：MR研修テキストⅢ 2006年版、2006：168

# 情報BOX

平成 21 年 3 月 4 日 薬食審査発第 0304007 号

## バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

### 1. 始めに

バイオ後続品とは、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（以下「先行バイオ医薬品」という。）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である。一般にバイオ後続品は品質、安全性及び有効性について、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開発できる。

本文書では、「同等性／同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であるということを意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

バイオ後続品の開発では、複数の機能部位から構成されるといった複雑な構造、生物活性、不安定性、免疫原性等の品質特性から、化学合成医薬品と異なり先行バイオ医薬品との有効成分の同一性を実証することが困難な場合が少なくなく、基本的には化学合成医薬品の後発品（以下「後発品」という。）と同様のアプローチは適用できないと考えられる。そこで、バイオ後続品では後発品とは異なる新たな評価の指針が必要である。また、後発品とは異なる新たな製造販売承認申請区分（1-(7) バイオ後続品）（＊脚注）で申請することとする。

本指針は、新たな申請区分に分類されるバイオ後続品の開発を行う際に配慮すべき要件を示すとともに、承認申請に必要なデータについて明らかにしたものである。

バイオ後続品の申請は、先行バイオ医薬品の再審査期間の満了等をもって可能となると考えられる。したがって、バイオ後続品は、先行バイオ医薬品の開発・承認以後、一定期間の製造販売実績及び臨床使用期間を経てから開発することになると考えられる。その間に、目的とするバイオテクノロジー応用医薬品に関連する製法、解析技術、あるいは評価技術は急速に進歩すると考えられることから、開発に当たってはその間の情報の蓄積や最新の科学技術を十分取り入れることが求められる。また、安全性に関する最新の情報についても十分に考慮した開発が必要となる。

\* 昭和 59 年 3 月 30 日薬審第 243 号通知における「既承認の組換え医薬品と製造に用いる宿主・ベクター系が異なる組換え医薬品」及び昭和 63 年 6 月 6 日薬審 1 第 10 号通知における「既承認の細胞培養医薬品と種細胞株の異なる細胞培養医薬品」には該当せず、また後発品とは異なる申請区分となる。

### 2. 適用範囲（対象）

本指針では、微生物や培養細胞を用いて生産され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析ができる遺伝子組換えタンパク質（単純タンパク質及び糖タンパク質を含む）、ポリペプチド及びそれらの誘導体並びにそれらを構成成分とする医薬品（例えば、抱合体）を対象とする。

本指針で示す基本的な考え方は、細胞培養技術を用いて生産される非組換えタンパク質医薬品、あるいは組織及び体液から分離されるタンパク質やポリペプチドのような上記の範疇以外の医薬品であっても、高度に精製され、品質特性解析可能な医薬品には適用できる場合がある。なお、適用できるかどうかについては、個々の製品ごとに規制当局に相談することが望まれる。

本文書は、抗生物質、合成ペプチド及び合成ポリペプチド、多糖類、ビタミン、細胞の代謝産物、核酸を有効成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、病原微生物を弱毒化・不活化したものや抽出物等を抗原とした従来型のワクチン、細胞又は全血若しくは細胞性血液成分（血球成分）には適用されない。

### 3. バイオ後続品開発における一般原則

バイオ後続品の開発においては、独自に製法を確立するとともに、新規遺伝子組換えタンパク質医薬品と同様に、その品質特性を詳細に明らかにすることが必要である。これに加えて、実証データ等を用いて品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要がある。さらに、原則として非臨床試験及び臨床試験のデータも含め、同等／同質であることを示す必要がある。また、先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間（品質、非臨床、臨床の全開発期間）を通じて同一の製品である必要がある。

バイオ後続品の同等性／同質性評価においては ICH

Q5E ガイドライン：「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価」に記載されているコンセプトに基づいた適切な試験の実施が必要と考えられる。すなわち適宜先行バイオ医薬品を比較対照とし、物理的化学的試験、生物活性試験、さらに非臨床・臨床試験データを組み合わせることにより、同等性／同質性を評価する。

バイオ後続品に関する同等性／同質性評価の目標は、先行バイオ医薬品と品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさないことを示すことである。品質特性に関する同等性／同質性評価試験において、先行バイオ医薬品の原薬が入手可能な場合は、原薬を用いた試験の実施が求められる。しかし、一般的に先行バイオ医薬品の原薬を入手することは困難な場合が多く、そのような場合には製剤を用いた検討を行なわざるを得ないであろう。

したがって、現在の科学技術の限界や、製剤を用いて得られるデータでは品質特性に関する同等性／同質性を評価することに限界があるものの、科学的に妥当性の示された手法を用いて可能な範囲で解析を行い、得られたデータを提出する必要がある。なお、製品によっては、文献等の情報を品質特性に関する一部の同等性／同質性評価の参考とすることも可能である。

科学的に妥当かつ合理的な範囲で品質特性に関する同等性／同質性評価を行った結果、先行バイオ医薬品との同等性／同質性がどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なる。

非臨床試験は、バイオ後続品の特性解析を十分行なった上で実施すべきであり、バイオ後続品そのものの品質特性解析の結果や先行バイオ医薬品との品質特性の比較に基づいた同等性／同質性の評価結果を考慮して、どのような試験を実施するか適切に判断することが求められる。

臨床試験の実施に際しては、開発しようとしている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。また先行バイオ医薬品に関する文献等を含む種々の知見も考慮して、必要かつ合理的な試験をデザインし、先行バイオ医薬品と有効性及び安全性が同等／同質であるかを評価しなければならない。

#### 4. バイオ後続品の製法・品質特性解析

バイオ後続品の開発にあたっては、恒常性・頑健性の高い製造方法を独自に確立することが必要である。さらに、得られた製品について、新規組換えタンパク質性医

薬品と同様に十分な特性解析を実施し、データを提出することが求められる。開発しようとするバイオ後続品の有効成分の特徴や適宜先行バイオ医薬品との品質特性に係る同等性／同質性評価結果に基づき、製法を最適化するとともに、適切な規格及び試験方法のほか、工程管理法を設定する必要がある。

また、バイオ後続品であっても開発途上で製法変更があった場合には必要に応じて ICH Q5E ガイドラインにしたがって同等性／同質性を評価する。

#### 4. 1 製法開発

バイオ後続品の開発にあたっては、先行バイオ医薬品について、製剤処方を始めさまざまな角度から分析を行うことが想定される。しかし、他社が開発した先行バイオ医薬品の製法に関する情報や原薬そのものを入手することは通常困難であろう。

さらに、先行バイオ医薬品の製剤を用いた解析だけでは製法に関しては限定的な情報しか得られないことが多いと考えられる。例えば、添付文書等より、セルバンク作製時や培養工程で血清や生体由来成分が用いられているか、あるいは精製工程で目的とする有効成分に対する抗体カラム等が用いられているか等についての情報を得られる可能性があるが、これらの情報も非常に限定的であると考えられる。したがって、バイオ後続品の開発では独自に恒常性と頑健性が担保された製法を開発・確立する必要がある。また、このような製法上の違いがあることを十分に考慮した上で、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との同等性／同質性を明らかにしていくことが求められる。

バイオ後続品の開発は先行バイオ医薬品の承認からかなりの期間を経た後に行われることから、バイオ後続品の製法開発にあたっては、その時点における最新の知見に基づいた安全対策等が適用可能な場合には、それを積極的に採用することが推奨される。すなわち、バイオ後続品の開発にあたっても、有効性に影響しない範囲において、最新の安全対策等を積極的に採用することが求められる。したがって、無血清培養を採用する等、より安全性の高い製造方法を模索することがむしろ妥当と考えられる場合もある。

#### 宿主・ベクター系

バイオ後続品を製造するためのセルバンクシステムの構築において、先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らかにされている場合は同一宿主細胞を用いた開発を進めることができ望ましい。あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主細胞由来不純物を含む製造工程由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同一宿主細胞の場合よりも十分に行

い、データを提出することが求められる。

糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が大きく、構造解析によるデータからはその同等性／同質性を示すことが困難な場合が多い。さらに糖鎖の不均一性は、宿主細胞が同一であっても遺伝子発現構成体の挿入部位や培養条件等、さまざまな要因によって大きく変動することが知られている。糖鎖の不均一性の高い製品を開発する場合、現実的には先行バイオ医薬品とバイオ後続品の糖鎖構造において高い類似性を有するように製造条件を設定することは極めて困難であることから、糖鎖の違いが安全性・有効性に及ぼす影響を評価できるような非臨床試験・臨床試験を通して最適な戦略を模索することが必要となるであろう。

宿主細胞は、新有効成分を含有する医薬品の場合と同様に、細胞の由来や履歴を明確にするため、これらの情報は可能な限り樹立した研究機関から得ることが望ましい。これらの情報が入手できない場合には、文献等の情報でもやむを得ない。培養履歴ばかりではなく、セルバンクシステムの構築、細胞基材の特性解析等についても新有効成分含有医薬品と同様の要件が求められる。

先行バイオ医薬品について、利用可能な情報が不足していることから、同一のベクター系を用いた開発は困難と考えられる。特に、プロモータやエンハンサー、シグナル配列等については独自の戦略をもって開発することになるであろう。ICH Q5B ガイドライン「組換え DNA を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」に従い、生産細胞中の遺伝子発現構成体の分析を実施するとともに、製造工程を通じた遺伝子発現構成体の安定性についての試験を実施することが必要である。

### セルバンクシステム

セルバンクシステムの構築、すなわちマスターセルバンクやワーキングセルバンク調製時の細胞培養方法、血清や添加剤の有無、さらには目的遺伝子の增幅方法等については先行バイオ医薬品の情報が得られないと考えられるので、独自に確立する必要がある。セルバンクシステムの構築やその特性解析、管理方法に関しては、ICH Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」、ICH Q5B ガイドライン及び Q5D ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」に従う。

### 培養・精製工程

培養・精製工程を含めた製造工程についても、先行バイオ医薬品と同一の方法を採用することは困難であるこ

とから、製造工程を独自に確立する必要がある。したがって、血清等の培養・精製工程で用いられる原材料も先行バイオ医薬品とは異なると考えられることから、培養工程由来不純物や精製工程由来不純物等が先行バイオ医薬品と異なることが想定される。

目的物質由来不純物や製造工程由来不純物によっては安全性に大きく影響するものがあることも想定される。また、測定法上の限界等により不純物プロファイルについて先行バイオ医薬品とバイオ後続品との類似性を明らかにすることが必ずしも容易でない場合が多い。こうした場合には、単に不純物の異同を評価するだけではなく、独自に確立した製法や製品の特性解析の結果に基づいて製品の安全性への影響を評価することの方が合理的であろう。このことは、不純物についてすべての安全性試験を実施することを求めるものではなく、製品の特性解析の一環として不純物の評価を行い、不純物の除去状況、不純物に関するこれまでの経験や情報を考慮して、必要かつ合理的な工程管理や規格及び試験方法の設定により安全性を担保することを求めるものである。

## 4. 2 特性解析（構造解析、物理的化学的性質、生物活性等）

特性解析では、確立された製造方法により製造された製品について、新規組換えタンパク質医薬品と同様のデータが求められることになる。

特性解析では、最新の科学技術を用いて、①構造・組成、②物理的化学的性質、③生物活性、④免疫化学的性質、⑤不純物等について十分に解明する必要がある。

不純物に関しては、目的物質由来不純物、及び製造工程由来不純物について解析を行うとともに、精製工程での除去状況も踏まえた評価を行っておくことが求められる。不純物プロファイルが先行バイオ医薬品と同等／同質であることを証明することは困難である。しかし、免疫原性等の問題が生じる懸念があることから、必要に応じて非臨床・臨床開発の段階で適切な試験を実施することを考慮するべきである。

## 4. 3 製剤設計

バイオ後続品は、原則的に先行バイオ医薬品と剤形や投与経路が同一である必要がある。製剤設計に関して有効性や安全性に影響を与えない限り、製剤処方が先行バイオ医薬品と同一であることは必須ではない。異なる添加剤を選択することが妥当な場合もある。また、必要に応じて体内動態等に関する非臨床試験あるいは臨床試験の実施も考慮するべきである。

## 4. 4 安定性試験

バイオ後続品の開発においても、実保存期間・実保存

条件での長期保存試験が必要となる。有効期間は長期保存試験データに基づき設定する。ただし、承認申請時には6ヶ月以上の試験データを提出することで差し支えない。また、保存条件及び有効期間が先行バイオ医薬品と同一であることは必須条件でないことから、先行バイオ医薬品との比較は必ずしも必要ではない。また、バイオ後続品の原薬・製剤の特性を評価する上で有用な情報が得られることから、原則として苛酷試験・加速試験の実施が望まれる。これらの安定性試験については、ICH Q5C ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験」にしたがって実施することが求められる。

## 5. 品質特性に関する同等性／同質性の評価試験

恒常性・頑健性のある製造方法により製造されたバイオ後続品の品質特性を十分に解析するとともに、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性に関して必要かつ可能な項目について同等性／同質性評価を実施する。異なる製法により製造されるバイオ後続品と先行バイオ医薬品との間には、糖タンパク質における糖鎖の違いのような有効成分そのものはもとより、目的物質関連物質や不純物プロファイルを含めてその品質特性に違いが存在する可能性が高い。したがって、可能であれば複数ロットを用いた品質特性に関する同等性／同質性の評価によって認められた差異が有効性や安全性に対してどのような影響があるか考察し、その結果に基づいて非臨床・臨床で実施すべき試験を選択することが求められる。

許容される品質特性の差異の範囲については、製品の特徴や医療の現場における使用目的、使用方法等によって大きく異なる。また、先行バイオ医薬品について得られている知見や文献上の情報も考慮する。

先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価において、先行バイオ医薬品原薬の入手は困難であると想定されることから、先行バイオ医薬品製剤そのまま、または製剤から抽出・精製した目的物質に相当する検体を用いて試験を実施することも想定される。同等性／同質性評価のために、市場から入手可能な製剤から抽出・精製し原薬に相当する検体を調製する場合には、妥当性が評価された抽出・精製法を用いるとともに、抽出・精製法が先行バイオ医薬品の品質特性を十分に反映できる方法であることを確認しておくことが求められる。なお、先行バイオ医薬品によっては、公的な標準品が入手可能な場合があるが、標準品は構造解析、物理的化学的性質に関する比較試験の対照とはなりえない。

品質特性に関する同等性／同質性評価にあたっては、①構造解析、物理的化学的性質に関する比較試験及び②生物活性に関する比較試験を必要に応じて実施すると共に、③免疫原性等に関する比較試験等も検討する。

### ①構造解析、物理的化学的性質に関する比較試験

先行バイオ医薬品との構造・物理的化学的性質等の差異について、比較試験を行う。目的物質について先行バイオ医薬品と一次構造上の違いがある場合には、バイオ後続品とは判断されない。N末端やC末端アミノ酸のプロセシング等による不均一性について、先行バイオ医薬品と差異が認められる場合には、その差異が有効性・安全性に有害な影響を与えないことを担保する必要がある。

バイオ医薬品では構造・物理的化学的性質等に関する比較試験のみをもって、品質特性の類似性を論じることは困難な場合が多く、高次構造や翻訳後修飾による不均一性の差異に基づく影響については、生物活性、体内動態、免疫学的特性等についての解析結果とあわせて評価を行う必要がある。

### ②生物活性に関する比較試験

一次構造だけではなく、高次構造に関しても先行バイオ医薬品との同等性／同質性を評価することが重要であるが、試料の入手可能性や測定用検体の調製の困難さから必ずしも高次構造に関する試験法が適用できない場合がある。一方、高次構造は生物活性に反映されると考えられ、高次構造の同等性／同質性を評価する上からも生物活性の測定は重要である。したがって、生物活性は、立体構造や翻訳後修飾の不均一性の同等性／同質性評価の観点からも重要なデータと位置づけられる。使用する試験法としては先行バイオ医薬品との差異を有効性・安全性の観点から評価し得る精度を有する方法を用いる。生物活性の比較試験では、標準品が入手可能ならば、これに対して校正した値を求めておくことが望ましい。

可能な限り複数の方法を用いて、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との生物活性を比較する。例えば、細胞の増殖や分化、受容体結合活性、酵素活性等の臨床効果と密接に関連する *in vitro* での生物活性について比較試験を行うことが有用である。

一方、糖鎖構造等が体内動態に大きく影響するために、*in vitro* の活性が臨床効果と相關しない場合もあり、その場合には *in vivo* での生物活性試験の実施が必要と考えられる。

先行バイオ医薬品の臨床用量が重量単位で設定されている場合には特に比活性について比較し、その同等性／同質性を確認する。比活性に差異がある場合、その差が認容可能かどうかを評価し、先行バイオ医薬品と同様の投与量を用いることの妥当性を説明することが求められる。

### ③免疫原性等に関する比較試験

免疫原性に影響を与える因子には、製造工程由来不純物のみならず、翻訳後修飾や目的物質由来不純物等が含まれる。また、不純物によっては免疫原性を増加させる

(アジュバント効果) ばかりでなく、むしろ抑制する場合も知られている。動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることがある。

## 6. 規格及び試験方法

バイオ後続品の開発においても、製品の恒常性を担保するために、特性解析結果やロット分析結果等に基づいて、独自に規格及び試験方法を設定する必要がある。バイオ医薬品においては、原薬及び製剤の規格試験に加えて、製造工程管理試験によって品質管理を行うことが合理的な場合も多く、製造工程管理試験を含めた規格設定の科学的妥当性を説明することが求められる。また、必要に応じて先行バイオ医薬品との同等性／同質性評価の結果も適切に反映させる。規格及び試験方法の設定に当たっては、ICH Q6B ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」に従う。

また、先行バイオ医薬品が日本薬局方等の公定書に収載されている場合には、原則的には公定書に収載された規格及び試験方法に準じて規格設定することが望ましい。しかし、バイオ医薬品の場合、公定書では必要なすべての規格が設定されているとは限らないことから、目的とするバイオ後続品の特性解析の結果や臨床試験結果等を考慮して、不純物プロファイルや生物活性等を含めて追加の規格及び試験方法を設定することが必要な場合もある。

## 7. 非臨床試験

バイオ後続品の開発においても、臨床試験を開始する前までに、少なくともヒトに投与するための安全性が確認されている必要がある。すなわち、安全性に関するデータの取得を含め、臨床試験を実施するために必要とされる非臨床試験が終了している必要がある。これら非臨床試験には、先行バイオ医薬品と不純物プロファイルが異なるバイオ後続品の安全性確認のための試験のように、バイオ後続品のみを対象として試験を実施する方が合理的な場合と、薬理作用の同等性確認試験のように先行バイオ医薬品と比較するための試験が適切な場合が含まれる。なお、不純物プロファイルが異なる場合においても、安全性確認のために先行バイオ医薬品との比較試験が妥当な場合もある。これらの非臨床試験については、必要に応じて ICH S6 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を参考にして実施することが適当である。

糖タンパク質医薬品では糖鎖の不均一性が体内動態に大きく影響する場合もあり、バイオ後続品の同等性／同質性評価の一環として非臨床での薬物動態を比較するこ

とが有用な場合もある。

なお、非臨床試験の実施に当たっては、十分な品質特性解析が行われていることが前提になる。また、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との品質特性における同等性／同質性の評価結果のみならず、同じ目的物質を有効成分とする他の製剤の使用実績や文献情報が安全性評価において重要な役割を果たすことがある。

### 7. 1 毒性試験

バイオ後続品の単回投与毒性及び反復投与毒性を確認するためには、適切な動物種における反復投与毒性試験が有益であり、タンパク質医薬品であることを考慮してトキシコキネティクスについても検討することが有用である。また、単回投与毒性のみならず局所刺激性に関しても反復投与毒性試験において評価することが可能である。

培養工程や精製工程等製造工程の違いにより不純物プロファイルが異なる場合においても、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との毒性プロファイルを直接比較することは必ずしも必要ではない。一方、不純物プロファイルの違いが存在することを考慮した上で、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との毒性プロファイルを直接比較する方法もある。

特に、不純物プロファイルが大きく異なる場合や、精製に用いるアフィニティクロマトグラフィーを独自に導入した場合のように先行バイオ医薬品に含まれていない新たな不純物（アフィニティクロマトグラフィー用担体に用いられる抗体等）が存在する場合には、不純物に着目した毒性試験の実施を考慮する。また、目的物質由来不純物のプロファイルが先行バイオ医薬品とは大きく異なる場合には、非臨床・臨床開発を通じて、その違いに着目した試験の実施が必要となる場合がある。

毒性プロファイルを直接比較するために動物で抗体産生を評価する場合、産生された抗体が中和抗体かどうか、あるいは薬物動態に影響を及ぼすかどうかを明らかにしておくことは、臨床における有用な情報となる。

反復投与毒性試験の結果や先行バイオ医薬品において得られた有効成分の特性に関する情報から、特に必要と判断されない限り、バイオ後続品の非臨床試験として、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験等、その他の通常の非臨床安全性試験の必要性は低いと考えられる。

### 7. 2 薬理試験

薬理試験として、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との薬理作用が同等／同質であることを直接比較する。なお、品質の特性解析試験として臨床効果と密接に関連する *in vitro* での生物活性試験（細胞を用いた試験や受容体結合活性等）を実施し、先行バイオ医薬品とバイオ後

続品の比較がなされている場合には、これを薬理試験として準用できる場合もある。しかし、ある種の糖タンパク質のように *in vitro* の活性が臨床効果と相關しない場合には、*in vivo* 薬理試験によって薬効や薬力学における先行バイオ医薬品との同等性／同質性を確認することが必要となる。

*In vitro* 生物活性等の同等性／同質性試験で十分な評価が可能な場合には、必ずしも *in vivo* での薬力学的効果に関する比較試験が求められるわけではないが、*in vivo* 薬理試験を実施することにより臨床試験の前段階として有用な情報が得られることが多い。したがって、バイオ後続品と先行バイオ医薬品との同等性／同質性を確認するために、必要に応じて *in vivo* での薬効試験や薬力学試験の実施を考慮する。

## 8. 臨床試験

バイオ後続品では、一般に、品質特性及び非臨床試験結果のみによって、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を検証することは困難であり、基本的には、臨床試験により同等性／同質性を評価する必要がある。

なお、臨床試験で用いる製剤は、確立された製法で製造されたものを用いることが基本的に求められるが、開発途上で製法変更があった場合には必要に応じて ICH Q5E ガイドラインにしたがって同等性／同質性を評価する。

後述する臨床薬物動態 (PK) 試験、薬力学 (PD) 試験又は PK/PD 試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性／同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。

臨床試験による同等性／同質性評価は、得られたデータに基づき次の試験をデザインし、ステップ・バイ・ステップで実施すべきものであり、必要とされる臨床試験の種類と内容は先行バイオ医薬品に関する情報やその特性によっても大きく異なる。各々の製品について必要とされる臨床試験の範囲については、開発ステージで得られているデータに基づいてケース・バイ・ケースの対応が必要であるので、規制当局と相談することが望ましい。

### 8. 1 臨床薬物動態 (PK) 試験、薬力学 (PD) 試験及び PK/PD 試験

原則的に、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性／同質性を適切にデザインされたクロスオーバー試験により確認する必要があるが、消失半減期が長い薬剤（抗体、PEG 結合タンパク質等）やヒトで抗体産生が起こる医薬品については必ずしもクロスオーバー試験が適切でないこともあるので、特性を考慮した試験デザインを検討する。その際、先行バイオ医薬品や対象

疾患によって、健常人を対象とすることが適切な場合と患者を対象とする方が適切な場合がある。また、先行バイオ医薬品の目的とする効能における投与経路と同様の投与経路で検討を行う必要があり、複数の投与経路を有する場合には原則的にはそれぞれについて検討する必要がある。原則的には、先行バイオ医薬品の推奨用量で検討するべきであるが、先行バイオ医薬品の用量の範囲内で科学的に妥当な用量を選択することも可能である。主要な薬物動態パラメータとしては血中濃度曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 (Cmax) 等が考えられるが、事前に同等性／同質性の許容域（同等性／同質性のマージン）を規定しておく必要がある。その際、設定した許容域の妥当性について十分な説明が必要である。

また、可能であれば製品の臨床効果を反映する PD マーカーを選択し、PD を指標にした比較を行うことが必要である。特に、技術的な問題で薬物動態試験が困難な場合においては PD マーカーによる比較が有用である。さらに、PK/PD 関係の解析により同等性／同質性の検討を行うことが望ましい。

### 8. 2 臨床的有効性の比較

品質特性の同等性／同質性評価試験等によって品質面での高い類似性が示されたものの、PK、PD 若しくは PK/PD 試験の結果をあわせても、臨床有効性の同等性／同質性の結論が下せない場合は、承認を得ようとする効能について、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性が同等／同質であることを確認するための臨床試験を実施することが必須となる。

臨床試験の実施に際しては、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性に関する同等性／同質性を確認するために、適切な比較試験をデザインし、その妥当性を説明する必要がある。具体的には、必要かつ妥当な症例数を設定するとともに、臨床的に確立されたエンドポイントを用い、事前に同等性／同質性の許容域（同等／同質性のマージン）を規定しておく必要がある。適切な代替エンドポイントがある場合には、必ずしも真のエンドポイントを用いる必要はないが、その妥当性を裏付けるデータや文献等により十分な説明が必要とされる。

先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等／同質であり、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することができる場合もある。効能・効果の外挿が可能となるのは、対照薬として用いた先行バイオ医薬品の効能に限られ、先行バイオ医薬品以外の同種・同効の他の既承認組換えタンパク質医薬品の効能・効果は含まれない。

一方、それぞれの効能・効果で作用機序が異なっている場合、又はその作用機序が明確になっていない場合には、効能・効果ごとに先行バイオ医薬品と有効性が同等／同質であることを示すべきである。

### 8. 3 臨床的安全性の確認

バイオ後続品は、有効性の同等性／同質性が示された場合であっても、安全性プロファイルが先行バイオ医薬品と異なる可能性がある。PK、PD 又は PK/PD 試験によって同等性／同質性が示され、有効性を評価するための臨床試験を実施しない場合であっても、必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討する必要がある。また、有効性を比較するための臨床試験を実施する際に、安全性（有害事象の種類、その頻度）を同時に検討するような試験計画としても差し支えない。

不純物プロファイルの解析結果から安全性について特に懸念がある場合には、十分な検討ができるよう症例数を設定する必要がある。

長期投与される医薬品においては、繰り返し投与試験の実施を考慮する。

なお、臨床開発の適切なステージで、抗体の出現の有無及びその他の免疫原性について、科学的に妥当な判断が可能な試験を行う。抗体の出現が認められた場合には出現した抗体について解析し、中和抗体であるかどうか確認し、抗体のクラス、親和性及び特異性についても解析することが望ましい。さらに、抗体の出現による有効性の低下や安全性への影響を確認することも考慮すべきである。また、不純物に対する抗体産生や特定の糖鎖抗原に対する反応性についても十分考慮すべきである。

### 9. 製造販売後調査

臨床試験の情報は一般に限られており、バイオ後続品にあっては、特に、免疫原性の問題等、後発品と異なる要素があることから、製造販売後に安全性プロファイル等について引き続き調査する必要がある。その際、開発段階の同等性／同質性評価では十分に評価できなかったリスクを予め想定し、それを踏まえ適切にデザインされた製造販売後調査計画を立案する必要がある。製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画については、規制当局と相談し、承認申請に際して提出することが求められる。なお、製造販売後調査の結果については、バイオ後続品の承認後の適切な時期までに規制当局に報告する必要がある。

当該調査期間においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある。

### 適宜参考とすべき ICH ガイドライン

1. ICH Q2A ガイドライン「分析バリデーションに関するテキスト（実施項目）」
2. ICH Q2B ガイドライン「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）」
3. ICH Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」
4. ICH Q5B ガイドライン「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」
5. ICH Q5C ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験」
6. ICH Q5D ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」
7. ICH Q5E ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価」
8. ICH Q6B ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」
9. ICH S6 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」

### 用語集・定義

#### 1. 品質特性

製品の品質を現すのに相応しいものとして選択された分子特性又は製品特性であり、当該製品の同一性、純度、力価、安定性及び外来性感染性物質の安全性などを併せて規定されるものである。規格及び試験方法で評価されるのは、品質特性から部分的に選択された一連の項目である。品質特性には、目的とする有効成分の力価や生物活性、物理的化学的性質等のみならず、目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物の種類や存在量も含まれる。

#### 2. 目的物質関連物質

製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、生物活性があり、製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさないもの。これらの分子変化体は目的物質に匹敵する特性を備えており、不純物とは考えない。

#### 3. 不純物

原薬又は製剤中に存在する目的物質、目的物質関連物

質及び添加剤以外の成分、製造工程由来のものもあれば、目的物質由来のものもある。

#### 4. 目的物質由来不純物

目的物質の分子変化体（例えば、前駆体、製造中や保存中に生成する分解物・変化物）で、目的物質関連物質以外のもの。

#### 5. 製造工程由来不純物

製造工程に由来する不純物、これらには、細胞基材に由来するもの、細胞培養液に由来するもの、あるいは培養以降の工程である目的物質の抽出、分離、加工、精製工程に由来するもの（例えば、細胞培養以降の工程に用いられる試薬・試液類、クロマトグラフィー用担体等からの漏出物）がある。

#### 6. (公的) 標準品

国際標準品及び国内標準品を指す。例えば National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) から配布されている国際標準品、あるいは日本公定書協会から配布されている日本薬局方標準品が該当する。これらの標準品は、力価測定用、あるいは理化学試験用等であり、目的とされている試験以外の適用は不適切である。

#### 7. 許容域（同等性／同質性のマージン）

バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を示すことを目的とした比較試験において、主要なエンドポイントについて二つの製品を比較するための信頼区間を求めたときに、同等・同質であるか否かを判断するために用いる予め設定された範囲。

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集  
プランルカスト水和物製剤〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	プランルカスト錠 112.5 mg 「AFP」	アルフレッサ ファーマ株式会社	85
2	プランルカストドライシロップ 10% 「AFP」	アルフレッサ ファーマ株式会社	86
3	プランルカスト DS10% 「オーハラ」	大原薬品工業株式会社	87
4	プランルカスト DS10% 「アメル」	共和薬品工業株式会社	88
5	プランルカスト錠 112.5 「EK」	小林化工株式会社	89
6	プランルカスト錠 225 「EK」	小林化工株式会社	90
7	プランルカスト DS10% 「EK」	小林化工株式会社	91
8	プランルカストカプセル 112.5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	92
9	プランルカスト DS10% 「サワイ」	沢井製薬株式会社	93
10	プランルカストカプセル 112.5 mg 「科研」	シオノケミカル株式会社	94
11	プランルカストカプセル 112.5 mg 「DK」	大興製薬株式会社	95
12	プランルカストドライシロップ 10% 「DK」	大興製薬株式会社	96
13	プランルカスト錠 112.5 mg 「TYK」	大正薬品工業株式会社	97
14	プランルカスト DS10% 「TYK」	大正薬品工業株式会社	98
15	プランルカスト DS10% 「タカタ」	高田製薬株式会社	99
16	プランルカスト DS10% 「TCK」	辰巳化学株式会社	100
17	プランルカストカプセル 112.5 mg 「トーワ」	東和薬品株式会社	101
18	プランルカスト DS10% 「トーワ」	東和薬品株式会社	102
19	プランルカストカプセル 112.5 mg 「日医工」	日医工株式会社	103
20	プランルカスト DS10% 「日医工」	日医工株式会社	104
21	プランルカストドライシロップ 10% 「NP」	ニプロファーマ株式会社	105
22	プランルカストカプセル 112.5 mg 「マイラン」	マイラン製薬株式会社	106
23	プランルカストドライシロップ 10% 「マイラン」	マイラン製薬株式会社	107
24	プランルカスト DS10% 「MED」	メディサ新薬株式会社	108

注) 製造販売元の社名 50 音順にて配列した。

## 〔付 錄〕

## ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品学会代表理事 武藤 正樹  
 『ジェネリック研究』編集委員会委員長 緒方 宏泰

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

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

## ■編集方針としましては：

- ・該当する医薬品を販売している全メーカーに依頼する
- ・統一のフォーマットに従った表記とする
- ・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする

製造販売承認年月日の明記

標準製剤の明記

生物学的同等性を示すために用いた試験

生物学的同等性を示す生データの表示

統計的評価の結果の表示

付帯情報としての溶出挙動のデータの表示

- ・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

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

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

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

■今回は、第2回目として、プランルカスト水和物製剤（錠剤、カプセル剤およびドライシロップ剤）について情報の提供をお願いし、回答のあった全メーカーの情報を掲載しております。

## 調査対象医薬品の一覧

調査対象医薬品名	情報提供依頼先
プランルカスト錠 112.5 mg 「AFP」・同ドライシロップ 10% 「AFP」	アルフレッサ ファーマ株式会社
プランルカスト錠 112.5 「EK」・同錠 225 「EK」・同 DS10% 「EK」	エルメッド エーザイ株式会社
プランルカスト DS10% 「オーハラ」	大原薬品工業株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「科研」	科研製薬株式会社
プランルカスト DS10% 「アメル」	共和薬品工業株式会社
プランルカスト DS10% 「アメル」	キヨーリンリメディオ株式会社
プランルカスト錠 112.5 「EK」・同錠 225 「EK」・同 DS10% 「EK」	小林化工株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「サワイ」・同 DS10% 「サワイ」	沢井製薬株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「DK」・同ドライシロップ 10% 「DK」	株式会社三和化学研究所
プランルカストカプセル 112.5 mg 「科研」	シオノケミカル株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「DK」・同ドライシロップ 10% 「DK」	大興製薬株式会社
プランルカスト錠 112.5 mg 「TYK」・同 DS10% 「TYK」	大正薬品工業株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「タイヨー」・同ドライシロップ 10% 「タイヨー」	大洋薬品工業株式会社
プランルカスト DS10% 「タカタ」	高田製薬株式会社
プランルカスト DS10% 「TCK」	辰巳化学株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「トーワ」・同 DS10% 「トーワ」	東和薬品株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「日医工」・同 DS10% 「日医工」	日医工株式会社
プランルカストドライシロップ 10% 「NT」	ニプロジェネファ株式会社
プランルカストドライシロップ 10% 「NP」	ニプロファーマ株式会社
プランルカストカプセル 112.5 mg 「マイラン」・同ドライシロップ 10% 「マイラン」	マイラン製薬株式会社
プランルカスト DS10% 「MED」	メディサ新薬株式会社
プランルカスト DS10% 「アメル」	和光堂株式会社

注) 情報提供依頼先の社名 50 音順

# 生物学的同等性試験データの読み方

【解説】 明治薬科大学名誉教授

『ジェネリック研究』編集委員会委員長 緒方 宏泰

## 薬物血中濃度測定によって得られた比較項目、 AUC, Cmax

同一被験者に、標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（ジェネリック医薬品）を交差試験の試験計画の割り付に従って、投与し、それぞれの場合に得られた血中薬物濃度から、個々の被験者におけるAUCが算出され、また、実測値としてCmaxが得られる。その平均値としてまとめた値が示される。これらの試験計画、例えば、血中濃度の測定のためのサンプリング時間、被験者の拘束条件や拘束時間、拘束期間内の食餌摂取時間や食餌の内容など、さらに、血中濃度の測定方法や測定条件は、すべて、同一試験においては、同一の方法、同一条件である。このようにして得られた比較項目の両製剤間の比較を、90%信頼区間によって行う。

具体的には、試験製剤の比較項目の平均値の90%信頼区間（ $\alpha = 0.05$ ）が標準製剤の比較項目の平均値の80%～125%の間に入っていることを、生物学的に同等とする基準としている。この判定方法では、生産者リスク（本来、同等である製品が非同等と判定される危険率）は、試験上のばらつきによって変動し、ばらつきが大きいほど、そのリスクは大きくなるが、消費者リスク（本来、非同等である製品が同等と判定される危険率）は、試験上のばらつきに関係なく5%以内に維持される。そのため、患者に非同等な製品は渡さないという視点からは、90%信頼区間法により同等と判定された場合は、統計上は前提条件なしに積極的に『同等』を主張していると受け取ることができる。

各メーカーが行った試験結果を比較した場合、標準製剤であっても、AUCやCmaxの平均値が大きく異なる場合がある。それは、被験者間で薬物を処理する能力（全身クリアランス）が異なるためであり、同一薬物を同一製剤で同一量投与したとしても、血

中薬物濃度は被験者毎に異なる。同一の薬物ではあるが、異なる製剤を異なる被験者に投与した場合に示される血中薬物濃度の差異は、製剤から放出された薬物量や放出される速度の違いか、被験者の有する全身クリアランスの違いによるかを特定することは不可能である。両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えるならば、その場合には得られた血中薬物濃度の違いは、製剤からの薬物の放出量や放出速度の違いであると推定できる。

生物学的同等性試験は、製剤間の特性の比較を目的とするため、両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えることが必要である。それには、二つの方法がある。一つの方法は、両製剤を服用するそれぞれの被験者群が示す全身クリアランスの平均値が両被験者群で等しくなるようにすることである。個々の被験者ではやや異なっているため、平均値として同じ値にするには被験者数を多く取ることが必要となる。このような条件で得られた血中薬物濃度の違いは、製剤要因による違いと推定できる。もう一つの方法は、同一被験者に両製剤を服用していただくという方法である。同一被験者内でも、厳密に言うと、時期が異なれば全身クリアランスは少し変化しているが、異なる被験者間の全身クリアランスの差異に比べれば、遙かに小さい。そのため、少数の被験者を対象とした試験であっても、両製剤を服用した場合の全身クリアランスは等しいという条件は比較的容易に確保できる。しかし、この場合には、相対的に全身クリアランスの差異が小さいという条件を確保しているだけであるので、少数例での試験であることから、全身クリアランスの絶対値は多数の被験者を対象とした平均値と一致した値とは必ずしもならない可能性がある。そのため、生物学的同等性試験結果に示されているAUC値やCmax値は、同一試験内

の相対的比較に用いている値であり、他の試験結果とも比較できる絶対的な値ではない。この点を注意していただきたい。

参考データとして、 $t_{max}$ 、 $kel$ の値の平均値も示し、それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが、統計の検定の結果を示し、有意な差異が統計上認められる場合には、その理由をコメントすることとなっている。 $t_{max}$  値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する。 $C_{max}$  も同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する。そこで、 $t_{max}$  が治療上、重要な意味を持つ場合に限って、 $t_{max}$  を評価項目にすることにしており、通常は参考データという位置づけにしている。但し、統計上の手法として検定を行い、有意差が検出された場合には、臨床上の意味については見解を示すことになっている。

$kel$  は原則的には、製剤に関わらない薬物固有の値である。そのため、 $kel$  も生物学的同等性の評価には用いない。この場合にも、統計上の手法として検定を行い、有意差が検出された場合には、推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている。 $t_{max}$ 、 $kel$  の値を検定により評価する場合、データの変動が少なく、まとまりすぎている場合には、小さな差異であっても有意差有りと判定してしまう場合がある。当然、この場合は、臨床的な重要性は全くない。検定では、このような例が出るので、統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある。

### 溶出挙動データのみによる 生物学的同等性の判定

ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い、その同等性を実証することが基本である。製剤に使っている添加剤の量や種類を一部変更した製剤（製剤処方を一部変更した製剤）を新たに臨床に提供する場合、変更しない前の製剤とヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が示された場合は、一部変更した製剤の臨床上の有効性、安全性は変更前の製剤と同等であると判断される。

製剤に使っている添加剤の量や種類の変更の程度は種々あり得るが、その中で、従来の研究や経験からその変更幅では薬物血中濃度が変化することはあ

り得ないと考えられる変更もある。その場合も、原則論をもとに、全てヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないとするることは、非科学的で、不合理である。そこで、ガイドラインでは、ヒト試験を行わなくてもよい変更幅（許容幅）を添加剤の種類との関連で規定している（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン）。ガイドラインでは、添加剤の変更が許容幅に入っている場合にも、変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを、更に、溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している。

この場合、注意しなければならないのは、溶出挙動の差異と投与後の血中薬物濃度の差異が対応しているということを前提にはしていない。もともと、薬物血中濃度が変化するとは考えられない許容幅を決定し、更に、変更された製剤の溶出挙動から見た物理化学的特性も同等とする範囲内に収まっていることで、変更後の医薬品の生物学的同等性は担保できていると見極める目的で行っている。

また、すでに臨床で用いられ、その臨床上の有効性、安全性が確認されている医薬品とは、その主薬の含量は異なるが、同用量を投与した場合の臨床上の有効性、安全性は同等である医薬品を開発する場合には、同用量を用いてヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い、同等性が示された場合には、含量を同一に合わせた場合には臨床上の有効性、安全性が同等となる医薬品として判断している。

この場合も、原則的には、ヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないが、主薬含量のみが異なり、製剤に使用されている添加剤の種類や量の相対的变化が殆どない場合にも、全てヒトを対象とする生物学的同等性試験により、生物学的同等性を確認しなければならないとするることは、非科学的で、不合理である。そこで、ガイドラインでは、すでに臨床上の有効性、安全性が確認されている製剤の主薬含量と添加剤含量の関係を中心に置き、主薬含量が異なる医薬品において添加剤含量が相対的に変化したとしても、薬物血中濃度を変化させることはない許容範囲内を設定した（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン）。ガイドラインでは、添加剤の相対的変更率が許容幅に入っている場合にも、変更された医薬品中の主薬の主要な

物理化学的特性が変化していないことを、更に、溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している。

すでに医療において複数の含量製剤が存在する場合、厚労省はそれぞれのジェネリックメーカーに、含量の異なる製剤をすべて揃えて販売することを求めている。そのため、今後、ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって臨床的同等性を担保した医薬品と、溶出挙動の同等性によって臨床的同等性を担保した医薬品が医療に提供される例が多くなることが推定される。

以下、生物学的同等性試験を進めるステップに沿って、解説する。

### 標準製剤の選択

先発医薬品を標準医薬品として用いる。一般に、医薬品製剤はロット毎に製造されるが、それぞれ、品質規格に合格していることを確認して市場に出される。しかし、規格内であっても品質はロット毎に変動している。そこで、試験に用いる標準製剤は、先発医薬品の3ロットの溶出挙動を検討し、それらの中間に位置するロットをあてる。現実に標準製剤の品質が規格内ではあっても変動していることへの対応である。

### 試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする。既に実生産として大量生産に移っているものではないので、ロットはない。また、通常、実生産で行われる1ロットよりも小スケールで生産されているため、実生産時の製剤特性とは異なる可能性がある。そのようなことの歯止めとして、実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製品であることを求めている。また、承認後、実生産に移った場合に得られる製品と試験製剤は品質的に同等であることが必要とされている。

### 被験者の選択

被験者は、一般には、健康成人を用いる。2製剤の相対的関係を検討することが試験目的であるため、相対的関係が患者の場合と同じであれば、必ずしも患者を対象とした試験は必要としない。但

し、適用患者が限定され、しかも、4条件 (pH1.2, pH5.5 ~ 6.5, pH6.8 ~ 7.5, 水) で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において、1試験条件においても溶出挙動が大きく異なる場合には、健常人試験によって生物学的に同等であるとされても、患者群で生物学的に非同等となる可能性を否定できないので、該当する患者を被験者とする試験を行う。

### 予試験

開発メーカーが該当する薬物の検討が初めての場合、生物学的同等性試験のプロトコル作成のための基礎情報を得る目的で、予試験を行う。その結果を元に、本試験のプロトコルを作成する。血中濃度のサンプリング時間、被験者数などである。AUC値は実測値のみで台形法で算出し、無限大時間まで外挿して算出した場合の80%以上になるようにサンプリング時間を設定する。被験者数は得られたそれぞれのパラメータ値の平均値と分散から、統計的に同等性を満たすための被験者数を見積もり、その値を参考に本試験の被験者数を決定する。但し、少数例での検討であるため、本試験での結果とは異なる可能性を有している。本試験での結果から見ると、サンプリング間隔が疎になってしまった、サンプリング期間が短くなってしまった、被験者数が少なくなってしまったなどの乖離が起こってしまっている可能性があるが、それら、全てのケースで、評価において、試験者（企業）側のリスクを上げる要因とはなっても、患者側のリスクは5%以下に維持されるので、予試験による見積もり間違いは、生物学的同等性の評価レベルを下げることにはならない。そのため、ガイドラインが示す試験条件にあわないデータは認めないという縛りはかけていない。

### 経口通常製剤

#### 試験条件

原則的には、空腹時投与条件で試験を行う。但し、用法に食後投与が規定され、かつ、空腹時投与した場合、被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や、血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って、食後投与条件で試験を行うとしている。この場合にも、食餌は脂肪含量が低いものと

し、しかも、食餌摂取30分後に製剤を投与し、可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している。

このように、臨床条件では多くの場合食後投与であるが、生物学的同等性試験では、原則、空腹時投与としている。これは、食餌によって、消化管の蠕動運動の昂進、分泌液の分泌昂進、さらに食餌との直接的な混合など、製剤に対し外部的な力が加わることによって、製剤の崩壊や製剤中の薬物の溶出が促進され、製剤間の差異が縮小することを避けるための方法である。あくまで、製剤特性の評価を目的としているため、製剤特性の差異が大きく出る可能性のある条件を試験条件として設定し、その条件においても生物学的に同等であることによって、患者における過誤のリスクを抑える立場を堅持している。

#### 本試験データに基づく生物学的同等性の評価

血中薬物濃度の実測値に基づき、各被験者のCmax値、AUC値を得る。原則、各パラメータ値の対数値を分散分析し、総残差値を用いて90%信頼区間を算出し、生物学的同等性の基準にそって評価する。

参考資料として、tmaxおよびkel（消失速度定数）は仮説検定法に基づいて統計的評価を加える。有意な差異が認められたときには、その原因について考察する。この結果は生物学的同等性の評価には加えない。

試験製剤の評価パラメータ値の平均値の90%信頼区間が同等性の評価基準に入らなかった場合、更に、1回の追加試験を行うことが出来る。追加試験の結果は1回目の試験結果と統合し、同様に90%信頼区間ににより同等性を評価する。但し、試験製剤の評価パラメータ値の平均値が標準製剤の90～111%の範囲にあるが、90%信頼区間が生物学的同等性の評価基準を満たさなかった場合は、主に、該当する薬物の個体内変動が大きいためと推定される。その場合、4条件（pH1.2、pH5.5～6.5、pH6.8～7.5、水）における試験製剤の溶出挙動に標準製剤との類似性が認められた場合は、ヒトを対象とした追加試験を行うことなく、生物学的に同等と判定できる。

#### 溶出挙動の比較

4試験条件（pH1.2、pH5.5～6.5、pH6.8～7.5、水）で測定された溶出挙動の製剤間の比較に関するデータは、上記追加試験の免除として用いた場合は、類似性を有することが同等性の評価データとなる。一方、追加試験の免除に用いていない場合は、単なる参考データである。この場合には、当然、溶出挙動の類似性を有することは、生物学的同等性の条件とはならない。本情報集においても、溶出挙動に関する比較データを収載しているが、生物学的同等性評価に用いる場合と、単なる参考データである場合がある。溶出挙動は類似していなくても、ヒト試験で同等が示されれば良い。溶出挙動の類似性が生物学的同等性の前提ではない。

製剤処方を一部変更した製剤、含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合、その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし、その上で、溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す。この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる。

#### 経口徐放性製剤

経口徐放性製剤の場合には、上記の通常製剤とは異なる条件が負荷される。投与された製剤は消化管の多様な生理的環境を通過しながら薬物を放出する。生物学的同等性を安定的に保証するためには、ヒト試験による血中濃度が類似の挙動を取っているという確認だけでなく、製剤からの薬物放出が類似していることの担保も必要と考えた。そのため、試験製剤が標準製剤と製剤の大きさ、形状、比重、が類似し、しかも、見かけ上似通った放出挙動を示すことを、絶対的な条件としている。見かけ上似通った放出挙動を示すことは、複数試験条件（パドル50 rpm；pH1.2、pH3.0～5.0、pH6.8～7.5、水、pH6.8～7.5にポリソルベート80、1.0%（W/V）添加、その他、パドル100 rpm、200 rpm；回転バスケット法100 rpm、200 rpm；崩壊試験器30ストローク/分、ディスク無し、30ストローク/分、ディスク有り）での溶出挙動がすべて類似していることで確認する。但し、この複数試験条件での類似性は、品質評価や品質管理には適用していない。

以上の条件にある医薬品について、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行う。この場合、空腹時投与での比較と合わせ、食後投与での比較も行い、両条件で生物学的同等性を示すことが必要である。食餌は脂肪含量が高い食餌とし、消化管内で製剤が受ける外部的環境を相対的に過酷にした条件での試験である。このような条件であっても、消化管内で両製剤の薬物放出の挙動が類似し、その結果として生物学的に同等であることを求めている。食後投与による試験は、臨床では食後投与が多いからと言った考察から選ばれたのではなく、製剤を過酷条件においても、制御機構の頑強さが両製剤で同等であると確認することを目的に実施する。

### 口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の場合、ガイドラインには特別な記載はないが、運用上、付加的な試験が要求されている。服用される条件は一般的には、水を用いない条件での服用となるが、場合によっては、水と共に服用される可能性がある。そこで、水で服用されても生物学的同等性が保証されていることは、安全性の観点から重要である。そこで、水を用いる条件、水を用いない条件でも、生物学的に同等であることを要求している。

### 溶出試験

実生産のロットごとの品質を確認するための試験法である。原則、1時点における評価となっている。この規格に合格した製品が臨床に供給される。試験規格に合格していれば、ロット間の生物学的同等性は維持されている。規格を作成する場合は、当然、対象試験製剤の同等性を保証することを目的にしており、処方が異なる多銘柄製剤全ての同等性を保証するための検討は行われていない。また、規格設定においては、溶出速度と血中薬物濃度の相関性を基本に設定したものばかりでなく、同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり、以上の理由から、記載された溶出試験条件によって、多銘柄製剤の溶出挙動を測定し、比較しても、その場合の、早い、遅いは、血中濃度の高い、低いとは、関係のない情報となり、比較することは無意味である。規格に入った製剤であるかどうかという点においてのみ用いる。

詳しくは、平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号別添資料を見ていただきたい。ジェネリック研究、2(1), 50-66(2008)に掲載している。

# プランルカスト錠 112.5 mg 「 AFP 」

製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社  
製造販売承認年月日：2009年1月8日

有効成分 1錠中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：素錠

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg ( 製造販売元：小野薬品工業株式会社 ) 剤形：カプセル

ロット番号：647FO

## 添加剤

プランルカスト錠 112.5 mg 「 AFP 」 <sup>a)</sup> 1錠中	乳糖水和物, デキストリン, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 結晶セルロース, タルク, ステアリン酸マグネシウム
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1カプセル中	マクロゴール 4000, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン, マクロゴール 4000, ラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg (112.5 mg 製剤 × 2) を 14 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

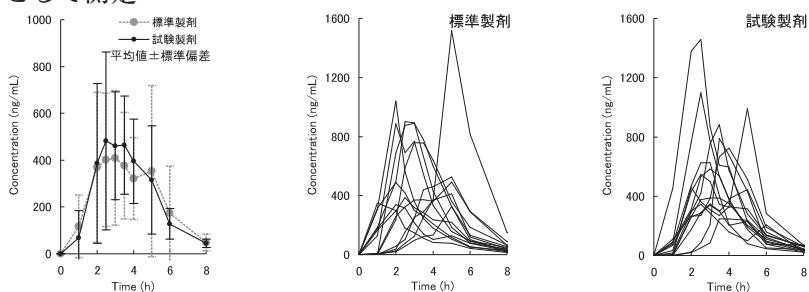


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (8 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	664.9 ± 347.7	665.4 ± 348.8	0.991 (0.820 - 1.197)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2105.6 ± 873.0	2101.3 ± 815.8	1.015 (0.853 - 1.208)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	3.21 ± 1.46	3.25 ± 0.80	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	2.97 ± 1.68	2.45 ± 1.31	p < 0.05 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 80 % 以上 (パドル法 50 rpm, 0.5 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

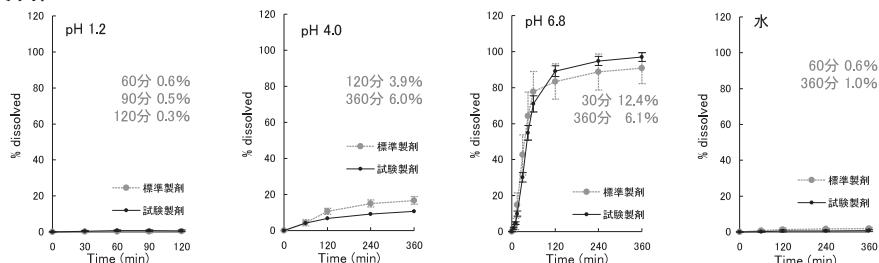


図 2. 標準製剤, 試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 0.5 % Polysorbate 80 を添加 (ただし, 水は無添加).

図中の % は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカストドライシロップ 10% 「 AFP 」

製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社

製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10% ( 製造販売元：小野薬品工業株式会社 ) 剤形：ドライシロップ

ロット番号：451TI

## 添加剤

プランルカストドライシロップ 10% 「 AFP 」 <sup>a)</sup> 1 g 中	白糖, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), 香料, バニリン, エチルバニリン, アラビアゴム末, デキストリン
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 200 mg ( ドライシロップとして 2 g ) を 18 名の健康成人男性に絶食投与し, 血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

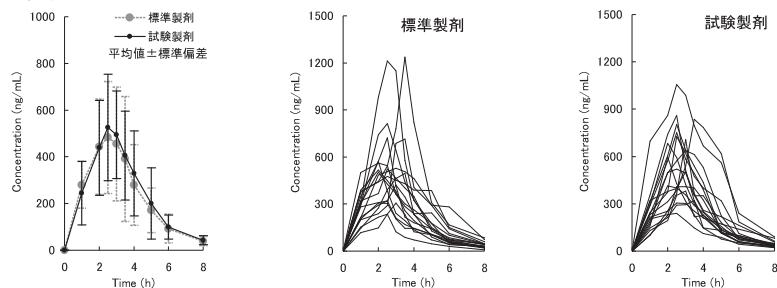


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (8 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ ( 平均値土標準偏差 ) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
$C_{max}$ , ng/mL	581.4 ± 278.4	597.1 ± 225.1	1.049 (0.915 - 1.202)
$AUC_{0-24h}$ , ng · h/mL	2021.6 ± 760.6	2120.3 ± 818.8	1.062 (0.942 - 1.197)
(参考資料)	$t_{max}$ , h 消失半減期, h	2.61 ± 0.53 3.63 ± 2.72	2.67 ± 0.45 3.14 ± 2.54
			有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70 % 以上 ( パドル法 50 rpm, 0.1 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL )

試料：ドライシロップ 0.5 g ( プランルカスト水和物 50 mg )

## 溶出挙動 ( 参考資料 )

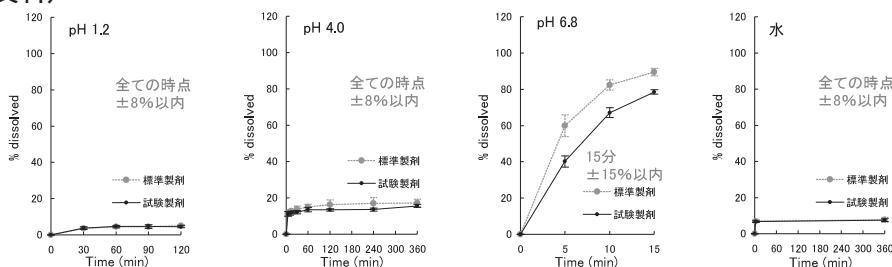


図 2. 標準製剤, 試験製剤の溶出挙動 ( 平均値土標準偏差 )

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加 ( ただし, 水は無添加 ).

試料量はドライシロップ 0.5 g ( プランルカスト水和物 50 mg ).

図中の % は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカスト DS 10%「オーハラ」

製造販売元：大原薬品工業株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1 g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：07-0101

## 添加剤

プランルカスト DS 10%「オーハラ」 <sup>a)</sup> 1 g 中	精製白糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は許容域内(0.80 ~ 1.25)であった。C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は許容域外であったが、点推定値の差は許容域内 (0.90 ~ 1.11) であり、溶出の類似性により生物学的同等性が示された。

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

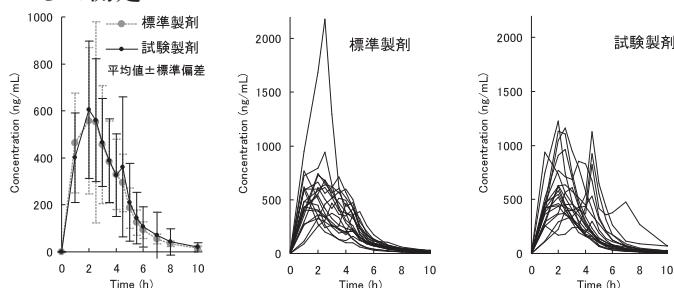


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (10 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	678.5 ± 381.2	744.5 ± 282.6	1.110 (0.936 - 1.315)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2314.1 ± 858.8	2388.7 ± 812.4	1.030 (0.912-1.163)
参考 t <sub>max</sub> , h	2.1 ± 0.9	2.6 ± 1.1	有意差無 a)
資料 消失半減期, h	2.1 ± 0.8	2.1 ± 0.7	有意差無 a)

a) F 検定

## 溶出挙動

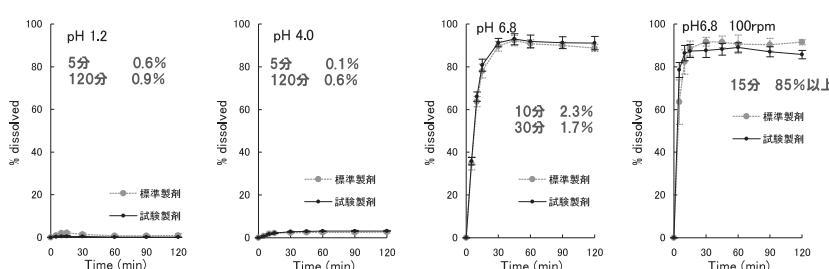


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。試料量はドライシロップ 0.5 g (プランルカスト水和物 50 mg)。

図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差 (ただし、pH6.8 100 rpm は 15 分後の溶出率)。

表 2. パドル法 (50 rpm) における平均溶出率 (試料量：ドライシロップ 0.5 g)。溶出挙動は図 2 に示す。

試験液 a)	時間 (分)	平均溶出率 (%)	
		標準製剤	試験製剤
pH1.2	5	0.9	0.3
	120	1.0	0.1
pH4.0	5	0.8	0.7
	120	2.6	3.2
pH6.8	10	63.7	66.1
	30	89.6	91.3
pH6.8 b)	15	88.5	87.4

a) 試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。

b) 100 rpm。

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上 (パドル法 50 rpm, 0.1% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)  
試料：ドライシロップ 0.5 g (プランルカスト水和物 50 mg)

# プランルカスト DS10%「アメル」

製造販売元：共和薬品工業株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：445TM

## 添加剤

プランルカスト DS10% 「アメル」 <sup>a)</sup> 1g 中	精製白糖, ヒプロメロース, トウモロコシデンプン
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1g）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

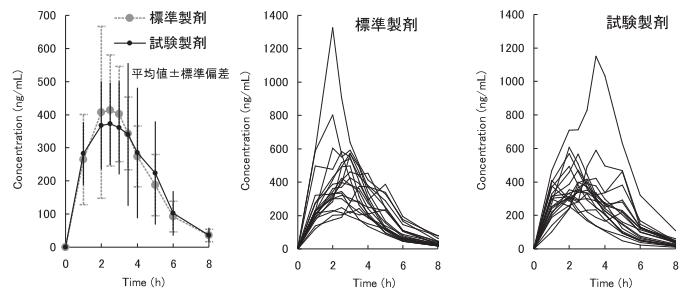


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（8 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	479.6 ± 247.7	456.4 ± 190.8	0.989 (0.894 - 1.094)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	1834.4 ± 703.0	1844.5 ± 835.9	0.993 (0.904 - 1.090)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	2.73 ± 0.68	2.43 ± 0.73	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	1.52 ± 0.44	1.49 ± 0.38	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上（パドル法 50 rpm, 0.5% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

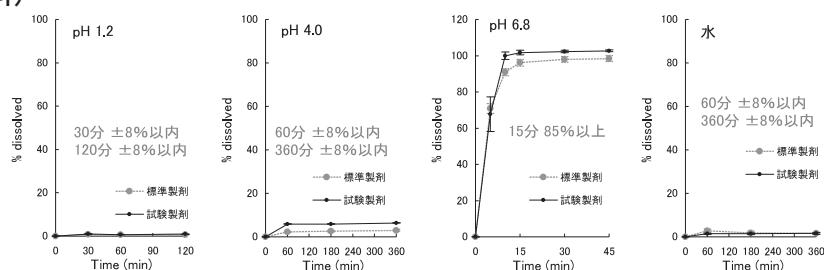


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法, 50 rpm. pH1.2, pH4.0 及び pH6.8 の試験液に Polysorbate 80 (0.1%) を添加。  
試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）。

図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし, pH6.8 は 15 分後の溶出率）。

# プランルカスト錠 112.5 「EK」

製造販売元：小林化工株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月14日

有効成分 1錠中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：素錠

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：343FC

## 添加剤

プランルカスト錠 112.5 「EK」 <sup>a)</sup> 1錠中	乳糖水和物、結晶セルロース、エチルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1カプセル中	マクロゴール 4000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン、マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg (112.5 mg 製剤 × 2) を 14 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

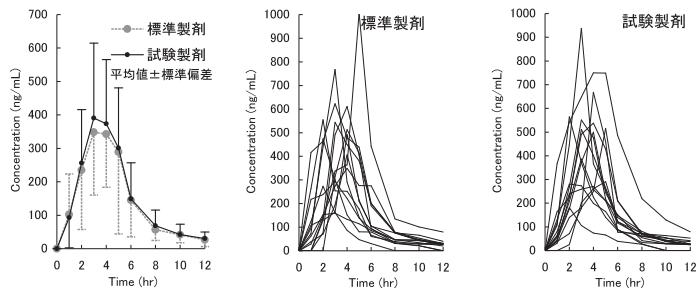


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	505.1 ± 215.5	496.1 ± 205.5	0.986 (0.88 - 1.106)
AUC <sub>0-12h</sub> , ng · h/mL	1758.2 ± 675.3	1889.4 ± 918.7	1.045 (0.925 - 1.181)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	3.3 ± 0.9	3.4 ± 1.0	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.3	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：60分 75 % 以上 (パドル法 100 rpm, 3 % ポリソルベート 80 を添加した日局崩壊試験法の第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

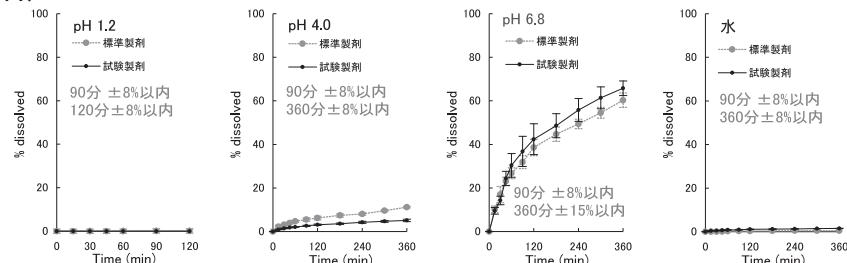


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加 (ただし、水を除く)。  
図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差。

# プランルカスト錠 225 「EK」

製造販売元：小林化工株式会社  
製造販売承認年月日：2008年7月15日

有効成分 1錠中：プランルカスト水和物 225 mg 剤形：素錠

標準製剤：プランルカスト錠 112.5 「EK」（製造販売元：小林化工株式会社） 剤形：素錠

ロット番号：T7FC01

## 添加剤

プランルカスト錠 225 「EK」 1錠中	乳糖水和物, 結晶セルロース, エチルセルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, 含水二酸化ケイ素
プランルカスト錠 112.5 mg 「EK」 1錠中	乳糖水和物, 結晶セルロース, エチルセルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, 含水二酸化ケイ素

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」のA水準に従った溶出試験の同等性により、生物学的同等性が示された。

## 生物学的同等性の判定：溶出挙動が同等

表 1. 規格試験条件<sup>a)</sup>における平均溶出率の差

時間（分）	平均溶出率（%）		溶出率の差（%）
	標準製剤	試験製剤	
5	42.2	41.7	-0.5
60	82.1	79.5	-2.6

a) パドル法, 100 rpm, 3%ポリソルベート 80 を添加した日局崩壊試験法の第 2 液 900 mL

## 溶出挙動

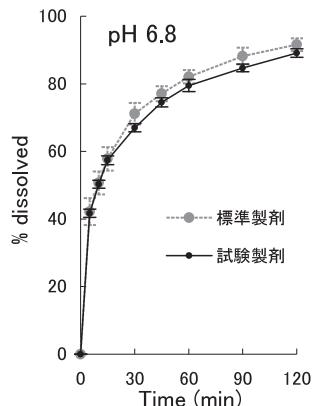


図 2. 標準製剤, 試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法, 100 rpm. 試験液に 3.0% Polysorbate 80 を添加。

## 溶出試験

規格：60 分 75 %以上（パドル法 100 rpm, 3 %ポリソルベート 80 を添加した日局崩壊試験法の第 2 液 900 mL）

# プランルカスト DS10%「EK」

製造販売元：小林化工株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：451TI

## 添加剤

プランルカスト DS10%「EK」 <sup>a)</sup> 1g 中	精製白糖、トウモロコシデンプン、リン酸水素カルシウム水和物、サッカリンナトリウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、香料
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1g）を 14 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

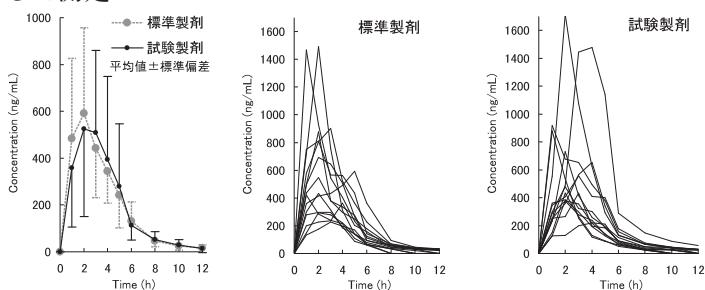


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	672.4 ± 405.6	688.0 ± 435.6	1.025 (0.968 - 1.087)
AUC <sub>0-12h</sub> , ng · h/mL	2457.8 ± 1085.6	2410.5 ± 1383.5	0.957 (0.856 - 1.071)
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h	2.4 ± 1.1	2.4 ± 1.0
	消失半減期, h	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.3

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上（パドル法 50 rpm, 0.03% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

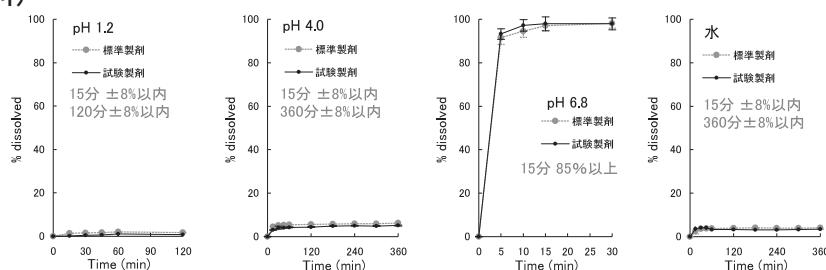


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加（ただし、水を除く）。

試料量はドライシロップ 1g（プランルカスト水和物 100 mg）。

図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし、pH6.8 は 15 分後の溶出率）。

# プランルカストカプセル 112.5 mg 「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2009年1月8日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：カプセル

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：741FH

## 添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg 「サワイ」 <sup>a)</sup> 1 カプセル中	グリセリン脂肪酸エステル, ステアリン酸マグネシウム, ゼラチン, タルク, マクロゴール 4000, モノラウリン酸ソルビタン カプセル本体に酸化チタン, ゼラチン, マクロゴール 4000, ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1 カプセル中	マクロゴール 4000, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン, マクロゴール 4000, ラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-8h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 24 名の健康成人男性に絶食投与し, 血漿中濃度をプランルカストとして測定

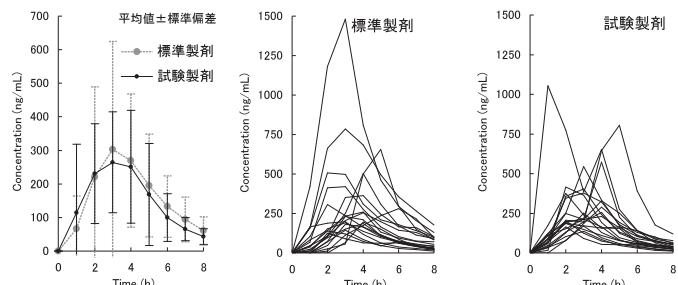


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)	
C <sub>max</sub> , ng/mL	372 ± 309	366 ± 230	1.06 (0.91 - 1.23)	
AUC <sub>0-8h</sub> , ng · h/mL	1313 ± 1054	1216 ± 649	1.03 (0.88 - 1.22)	
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h	3.4 ± 1.1	2.9 ± 0.9	有意差無 <sup>a)</sup>
	消失半減期, h	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.5	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 80 % 以上 (パドル法 100 rpm, 0.5 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

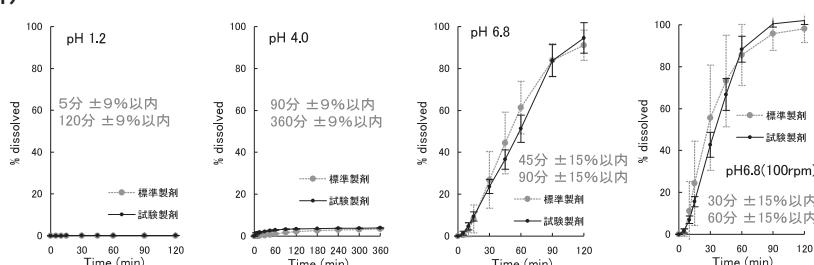


図 2. 標準製剤, 試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験: パドル法, 50 rpm. 試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加.  
図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカスト DS10%「サワイ」

製造販売元：沢井製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10% (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：ドライシロップ

ロット番号：483TP

## 添加剤

プランルカスト DS10% 「サワイ」 <sup>a)</sup> 1g 中	軽質無水ケイ酸、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：AUC<sub>0-8h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は許容域内 (0.80 ~ 1.25) であった。C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は許容域外であったが、点推定値の差は許容域内 (0.90 ~ 1.11) であり、溶出の類似性により生物学的同等性が示された。

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg (ドライシロップとして 1g) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

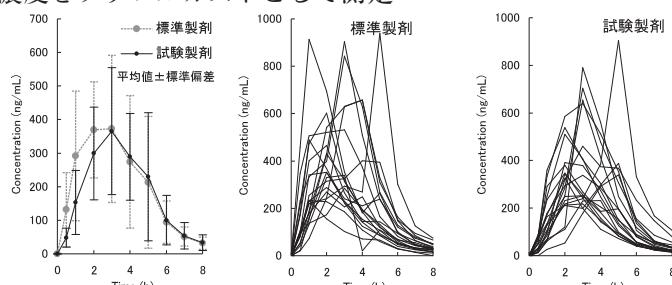


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	509 ± 238	450 ± 196	0.901 (0.79 - 1.03)
AUC <sub>0-8h</sub> , ng·h/mL	1676 ± 662	1492 ± 524	0.91 (0.82 - 1.01)
参考 t <sub>max</sub> , h	2.5 ± 1.1	3.0 ± 1.0	有意差無 a)
資料 消失半減期, h	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.2	有意差無 a)

a) F 検定

## 溶出挙動

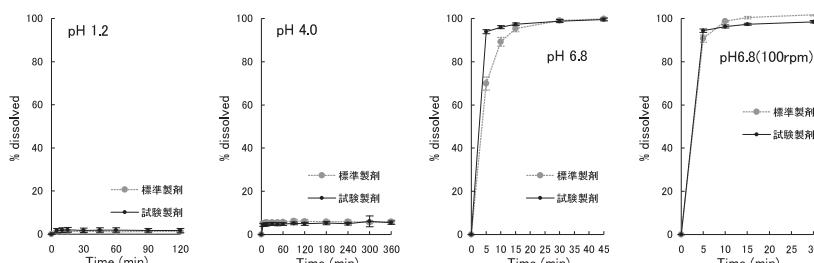


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。  
試料量はドライシロップ 1 g (プランルカスト水和物 100 mg)。

表 2. パドル法 (50 rpm) における平均溶出率 (試料量：ドライシロップ 1 g)。溶出挙動は図 2 に示す。

試験液 a)	時間 (分)	平均溶出率 (%)	
		標準製剤	試験製剤
pH1.2	5	1.1	1.7
	120	1.2	1.7
pH4.0	5	5.2	4.5
	360	6.0	5.5
pH6.8	15	95.3	97.3
	15	100.4	97.3

a) 試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。

b) 100 rpm.

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上 (パドル法 50 rpm, 0.035% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)  
試料：ドライシロップ 1 g (プランルカスト水和物 100 mg)

# プランルカストカプセル 112.5 mg 「科研」

製造販売元：シオノケミカル株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：カプセル

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：447FH

## 添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg 「科研」 <sup>a)</sup> 1 カプセル中	部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、プルラン、含水二酸化ケイ素、 ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール 4000 を含有する。
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1 カプセル中	マクロゴール 4000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン、 マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定： $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 30 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

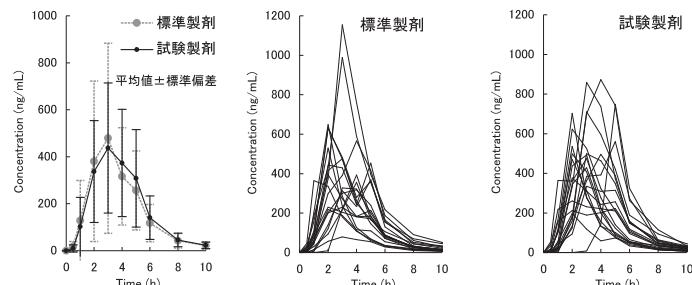


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (10 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
$C_{max}$ , ng/mL	588.5 ± 405.8	567.1 ± 253.3	1.06 (0.92 - 1.23)
$AUC_{0-24h}$ , ng · h/mL	1956.8 ± 1227.7	1998.4 ± 924.3	1.09 (0.98 - 1.21)
(参考資料)	$t_{max}$ , h 消失半減期, h	3.1 ± 1.1 4.3 ± 3.7	3.1 ± 1.1 3.3 ± 1.9
			有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 70 % 以上 (パドル法 50 rpm, 1.0 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

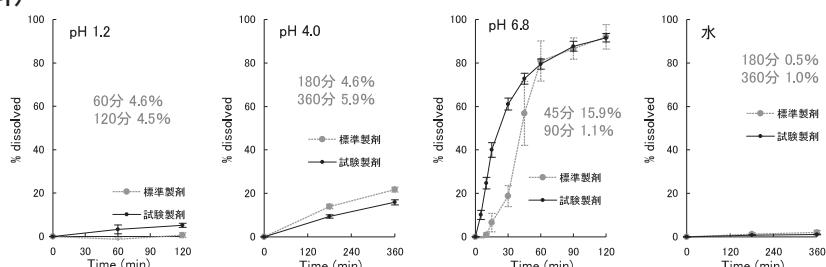


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 1.0 % Polysorbate 80 を添加 (ただし, 水は無添加). 図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカストカプセル 112.5mg 「DK」

製造販売元：大興製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：カプセル

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：447FH

## 添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg 「DK」 <sup>a)</sup> 1カプセル中	部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、プルラン、含水二酸化ケイ素、 ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール 4000 を含有する。
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1カプセル中	マクロゴール 4000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン、 マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 30 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

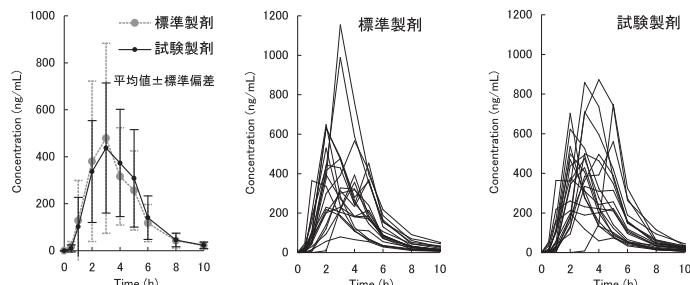


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (10 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)	
C <sub>max</sub> , ng/mL	588.5 ± 405.8	567.1 ± 253.3	1.06 (0.92 - 1.23)	
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	1956.8 ± 1227.7	1998.4 ± 924.3	1.09 (0.98 - 1.21)	
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h	3.1 ± 1.1	3.1 ± 1.1	有意差無 <sup>a)</sup>
	消失半減期, h	4.3 ± 3.7	3.3 ± 1.9	—

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 70 % 以上 (パドル法 50 rpm, 1.0 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

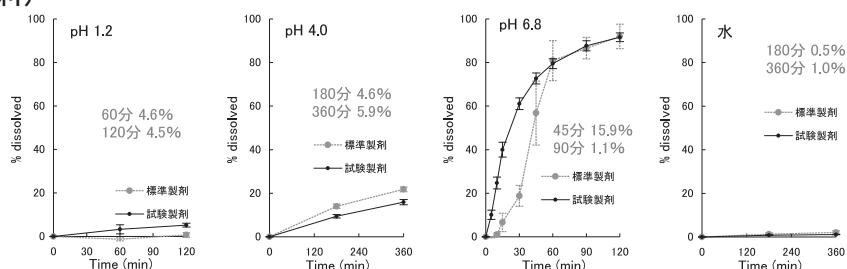


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加(ただし, 水は無添加).

図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカストドライシロップ 10%「DK」

製造販売元：大興製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：444TJ

## 添加剤

プランルカストドライシロップ 10%「DK」 <sup>a)</sup> 1 g 中	乳糖水和物、部分アルファー化澱粉、サッカリンナトリウム水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1 g）を 30 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

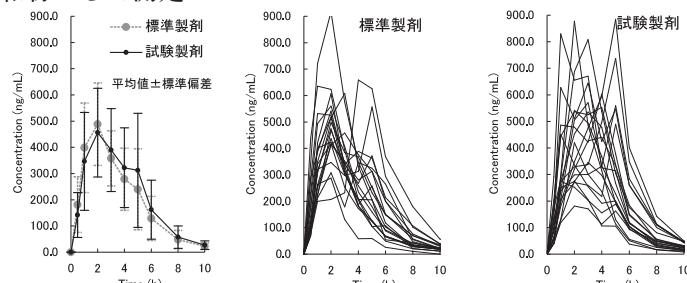


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	532.9 ± 152.9	557.2 ± 189.6	1.02 (0.93 - 1.12)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2230.4 ± 678.6	2376.7 ± 864.5	1.04 (0.96 - 1.13)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	2.2 ± 0.9	2.7 ± 1.3	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	6.2 ± 4.9	5.4 ± 3.7	—

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm, 0.2 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

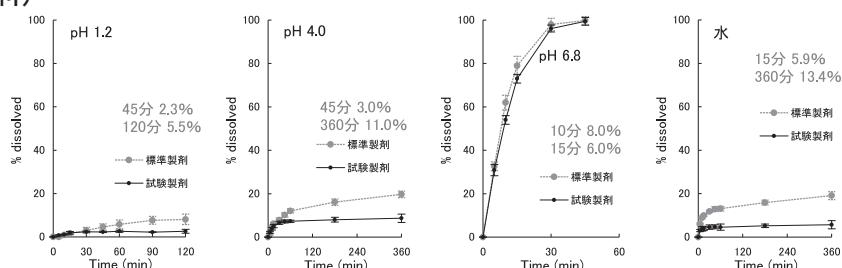


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加（ただし、水は無添加）。

試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）。

図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差。

# プランルカスト錠 112.5 mg 「TYK」

製造販売元：大正薬品工業株式会社  
製造販売承認年月日：2009年1月8日

有効成分 1錠中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：素錠

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：647FO

## 添加剤

プランルカスト錠 112.5 mg 「TYK」 <sup>a)</sup> 1錠中	乳糖水和物, デキストリン, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 結晶セルロース, タルク, ステアリン酸マグネシウム
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1カプセル中	マクロゴール 4000, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン, マクロゴール 4000, ラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg (112.5 mg 製剤 × 2) を 14 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

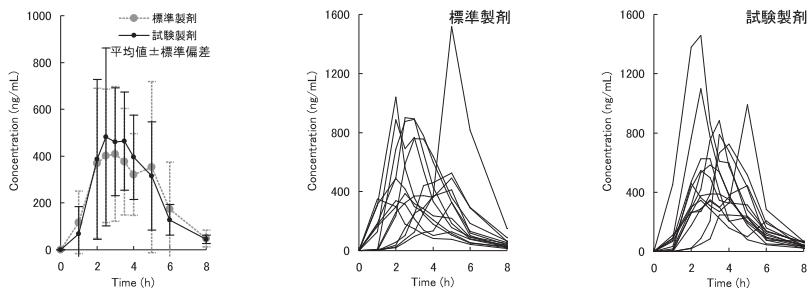


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (8 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	664.4 ± 347.7	665.4 ± 348.7	0.991 (0.82 - 1.197)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2105.6 ± 873	2101.3 ± 815.8	1.015 (0.853 - 1.208)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	3.21 ± 1.46	3.25 ± 0.8	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	2.97 ± 1.68	2.45 ± 1.31	p < 0.05 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 80 % 以上 (パドル法 100 rpm, 0.5 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

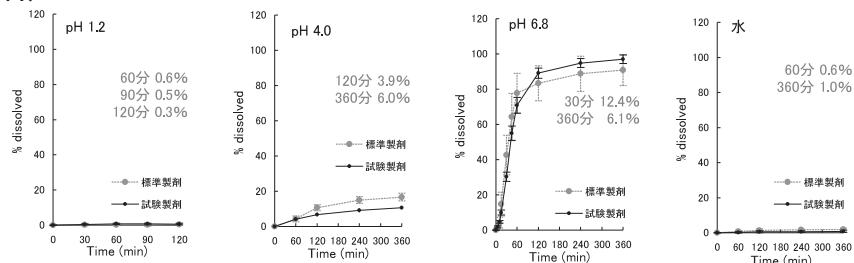


図 2. 標準製剤, 試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 0.5% Polysorbate 80 を添加 (ただし, 水は無添加). 図中の % は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカスト DS10% 「TYK」

製造販売元：大正薬品工業株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10% (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：ドライシロップ

ロット番号：451TI

## 添加剤

プランルカスト DS10% 「TYK」 <sup>a)</sup> 1 g 中	白糖, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), 香料
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 200 mg (ドライシロップとして 2 g) を 18 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

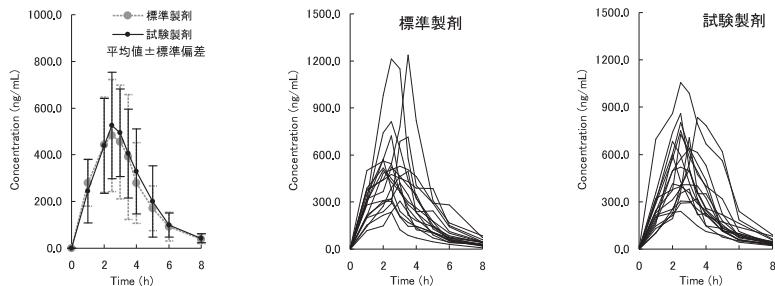


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (8 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	581.4 ± 278.4	597.1 ± 225.1	1.049 (0.915 - 1.202)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2021.6 ± 760.6	2120.3 ± 818.8	1.062 (0.942 - 1.197)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	2.61 ± 0.53	2.67 ± 0.45	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	3.63 ± 2.72	3.14 ± 2.54	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上 (パドル法 50 rpm, 0.05% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

試料：ドライシロップ 0.5 g (プランルカスト水和物 50 mg)

## 溶出挙動 (参考資料)

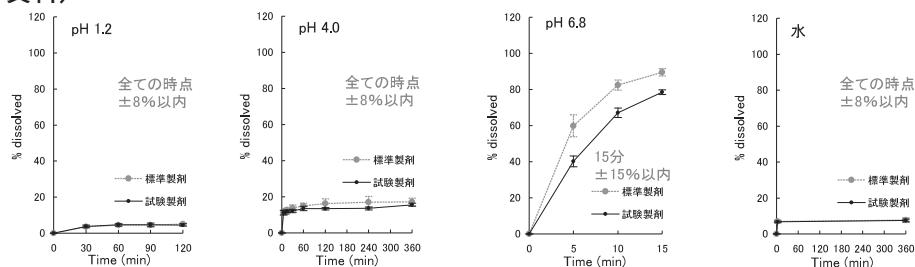


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法、50 rpm. 試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加 (ただし、水は無添加)。

試料量はドライシロップ 0.5 g (プランルカスト水和物 50 mg)。

図中の % は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差。

# プランルカスト DS10%「タカタ」

製造販売元：高田製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：582 TD

## 添加剤

プランルカスト DS10%「タカタ」 <sup>a)</sup> 1 g 中	D-マンニトール、エリスリトール、サッカリンナトリウム水和物、アセスルファムカリウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（ドライシロップとして 2.25 g）を 24 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

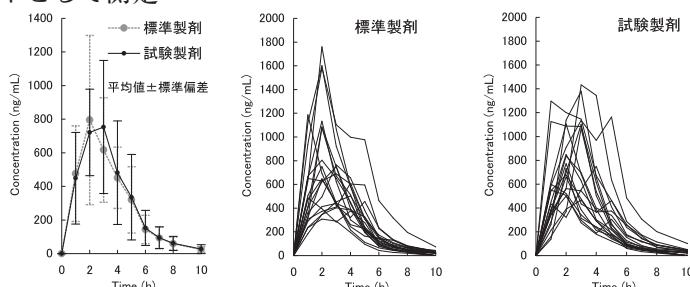


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値土標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	889.7 ± 452.1	897.4 ± 317.8	1.066 (0.938 - 1.212)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	3079.2 ± 1346.3	3218.7 ± 1449.8	1.035 (0.934 - 1.146)
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h 消失半減期, h	2.5 ± 0.9 1.9 ± 0.5	有意差無 <sup>a)</sup> 有意差無 <sup>a)</sup>
		2.3 ± 1.0 2.0 ± 0.5	

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上（パドル法 50 rpm, 0.05% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

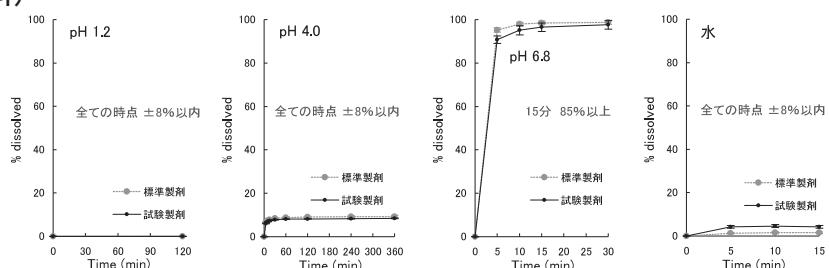


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値土標準偏差）

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加（ただし、水は無添加）。

試料量はドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）。

図中の%は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし、pH6.8 は 15 分後の溶出率）。

# プランルカスト DS10% 「TCK」

製造販売元：辰巳化学株式会社  
製造販売承認年月日：2008年1月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10% (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：ドライシロップ

ロット番号：445TM

## 添加剤

プランルカスト DS10% 「TCK」 <sup>a)</sup> 1 g 中	精製白糖, ヒプロメロース, トウモロコシデンプン
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定： $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg (ドライシロップとして 1g) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

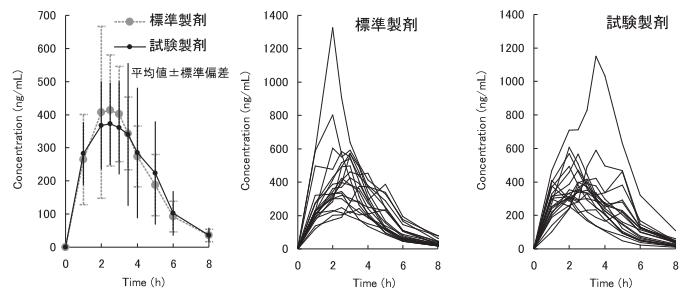


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (8 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
$C_{max}$ , ng/mL	$479.6 \pm 247.7$	$456.4 \pm 190.8$	0.989 (0.894 - 1.094)
$AUC_{0-24h}$ , ng · h/mL	$1834.4 \pm 703.0$	$1844.5 \pm 835.9$	0.993 (0.904 - 1.090)
(参考資料) $t_{max}$ , h	$2.73 \pm 0.68$	$2.43 \pm 0.73$	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	$1.52 \pm 0.44$	$1.49 \pm 0.38$	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70 % 以上 (パドル法 50 rpm, ポリソルベート 80 0.5 g に日局溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液 900 mL)

試料：ドライシロップ 1 g (プランルカスト水和物 100 mg)

## 溶出挙動 (参考資料)

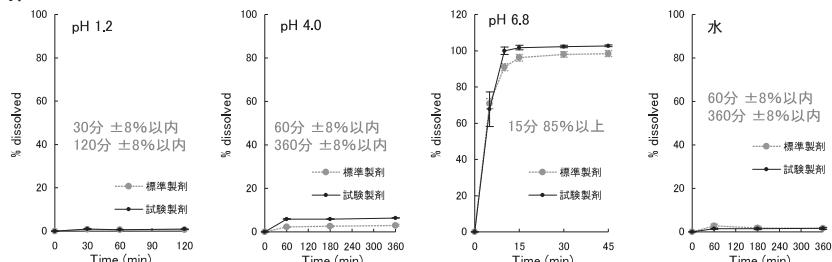


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験: パドル法, 50 rpm. pH1.2, pH4.0 及び pH6.8 の試験液に Polysorbate 80 (0.1%) を添加.

試料量はドライシロップ 1 g (プランルカスト水和物 100 mg).

図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差 (ただし, pH6.8 は 15 分後の溶出率).

# プランルカストカプセル 112.5 mg 「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社  
製造販売承認年月日：2008年7月11日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：カプセル

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：246FI

## 添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg 「トーワ」 <sup>a)</sup> 1 カプセル中	乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン, マクロゴール, 酸化チタン, ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1 カプセル中	マクロゴール 4000, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン, マクロゴール 4000, ラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg (112.5 mg 製剤 × 2) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

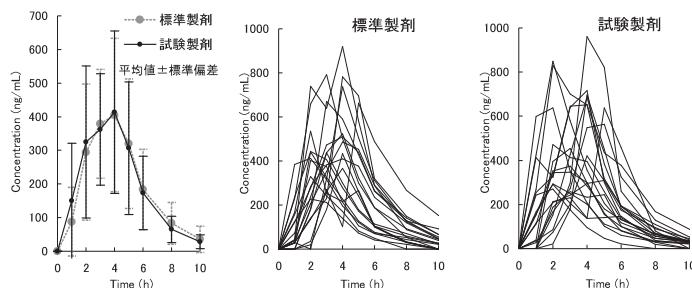


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (10 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)	
C <sub>max</sub> , ng/mL	526.1 ± 178.2	536.0 ± 216.0	0.991 (0.83 - 1.183)	
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2016.1 ± 783.1	2016.5 ± 752.4	1.009 (0.86 - 1.184)	
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h	3.20 ± 1.01	3.25 ± 1.12	有意差無 <sup>a)</sup>
	消失半減期, h	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.75	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：45 分 70 % 以上 (パドル法 100 rpm, 0.5 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

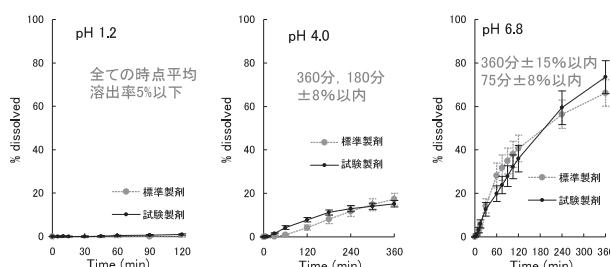


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm. 試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加。  
図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差 (pH1.2 は溶出率).

# プランルカスト DS10%「トーワ」

製造販売元：東和薬品株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：352TM

## 添加剤

プランルカスト DS10%「トーワ」 <sup>a)</sup> 1 g 中	白糖, トウモロコシデンプン, サッカリンナトリウム水和物, タルク, 香料, その他 1 成分
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 200 mg（ドライシロップとして 2 g）を 40 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

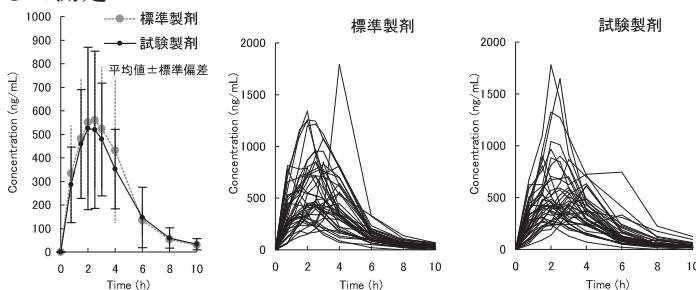


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値土標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	684.09 ± 344.22	636.45 ± 342.37	0.935 (0.867 - 1.008)
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2548 ± 1093	2356 ± 1004	0.935 (0.881 - 0.992)
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h 消失半減期, h	2.494 ± 0.798 1.857 ± 0.596	有意差無 <sup>a)</sup> 有意差無 <sup>a)</sup>
		2.500 ± 1.085 1.889 ± 0.423	

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm, 0.05 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

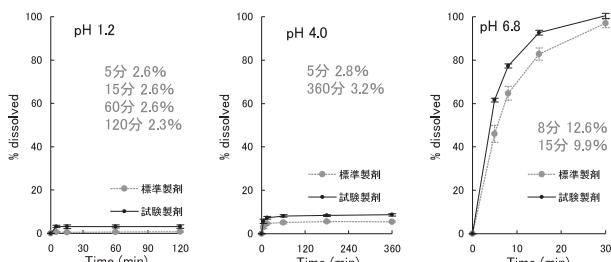


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値土標準偏差）

溶出試験：パドル法、50 rpm. 試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加。

試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）。

図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差

# プランルカストカプセル 112.5 mg 「日医工」

製造販売元：日医工株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月14日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：カプセル

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：246FI

## 添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg 「日医工」 <sup>a)</sup> 1 カプセル中	乳糖, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン, マクロゴール, 酸化チタン, ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1 カプセル中	マクロゴール 4000, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン, マクロゴール 4000, ラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定： $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg (112.5 mg 製剤 × 2) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

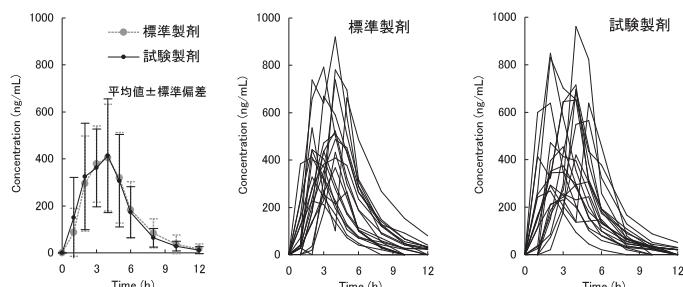


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
$C_{max}$ , ng/mL	526.0 ± 178.2	536.0 ± 216.0	0.991 (0.830 - 1.183)
$AUC_{0-12h}$ , ng · h/mL	2016.1 ± 783.1	2016.5 ± 752.4	1.009 (0.860 - 1.184)
(参考資料)	$t_{max}$ , h 消失半減期, h	3.20 ± 1.01 1.72 ± 0.42	3.25 ± 1.12 1.98 ± 0.75
			有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 80 % 以上 (パドル法 100 rpm, 0.5 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

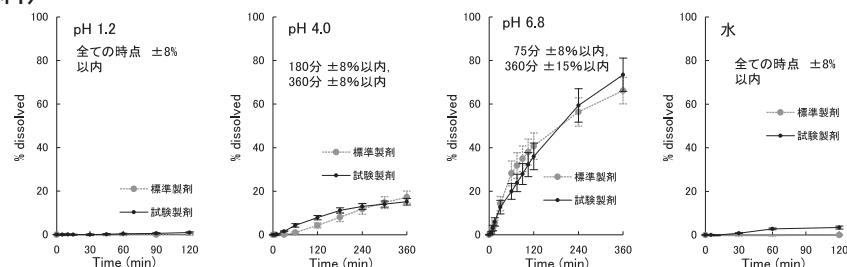


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法, 50 rpm, 水以外の試験液に 1.0% Polysorbate 80 を添加。  
図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差。

# プランルカスト DS10%「日医工」

製造販売元：日医工株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月14日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：245TL

## 添加剤

プランルカスト DS 10%「日医工」 <sup>a)</sup> 1 g 中	白糖, トウモロコシデンプン, アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS, ヒドロキシプロピルセルロース
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-10h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 200 mg（ドライシロップとして 2 g）を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

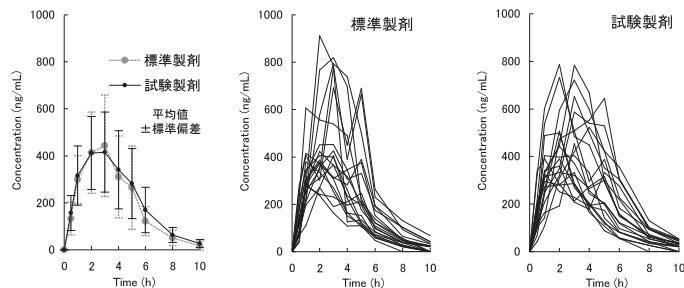


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	492.2 ± 198.2	508.4 ± 162.9	1.055 (0.916 - 1.215)
AUC <sub>0-10h</sub> , ng · h/mL	2024.1 ± 764.6	2173.1 ± 660.4	1.096 (0.982 - 1.223)
(参考資料) t <sub>max</sub> , h	2.30 ± 1.03	2.35 ± 1.04	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	1.63 ± 0.38	1.62 ± 0.29	—

a) F 検定

## 溶出試験

規格：30 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm, 0.05 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

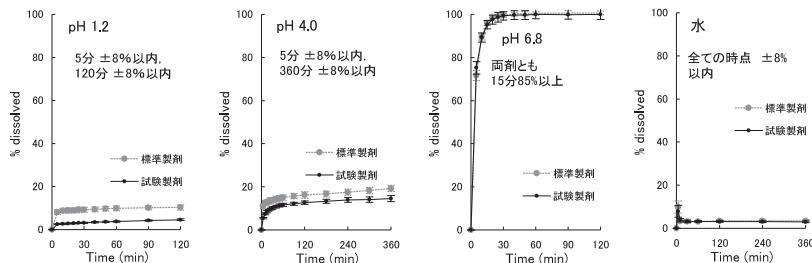


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値±標準偏差）

溶出試験：パドル法、50 rpm. 水以外の試験液に 0.1 % Polysorbate 80 を添加.

試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）.

図中の%値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差（ただし、pH6.8 は 15 分後の溶出率）.

# プランルカストドライシロップ 10%「NP」

製造販売元：ニプロファーマ株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：541TH

## 添加剤

プランルカストドライシロップ 10%「NP」 <sup>a)</sup> 1g 中	精製白糖, 乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1g 中	トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 精製白糖

a) 企業からの回答. b) 添付文書より引用.

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 225 mg（ドライシロップとして 2.25 g）を 24 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

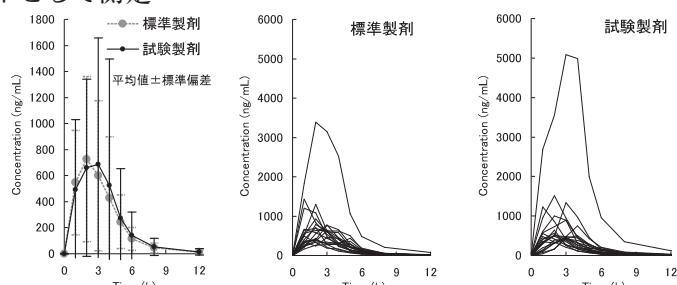


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（12 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値土標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)	
C <sub>max</sub> , ng/mL	815.3 ± 628.0	855.7 ± 952.5	1.021 (0.915 - 1.139)	
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2964.4 ± 2491.4	3130.0 ± 4100.9	1.066 (0.969 - 1.172)	
(参考資料)	t <sub>max</sub> , h	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.9	有意差無 <sup>a)</sup>
	消失半減期, h	2.1 ± 0.9	1.9 ± 0.7	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：60 分 70 % 以上（パドル法 50 rpm, pH7.2 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900 mL）

試料：ドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

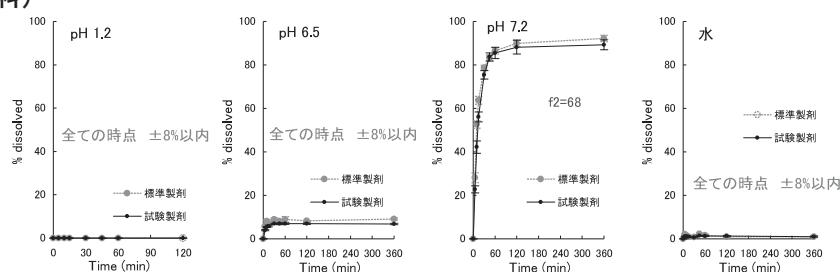


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値土標準偏差）

溶出試験：パドル法, 50 rpm.

試料量はドライシロップ 0.5 g（プランルカスト水和物 50 mg）.

pH7.2 の図の f<sub>2</sub> は標準製剤と試験製剤の溶出率から求めた.

それ以外の図中の % 値は標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差.

# プランルカストカプセル 112.5 mg 「マイラン」

製造販売元：マイラン製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2007年7月12日

有効成分 1 カプセル中：プランルカスト水和物 112.5 mg 剤形：カプセル

標準製剤：オノンカプセル 112.5 mg (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：カプセル

ロット番号：447FH

## 添加剤

プランルカストカプセル 112.5 mg 「マイラン」 <sup>a)</sup> 1 カプセル中	部分アルファー化デンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、その他 3 成分 カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール 4000 を含有する。
オノンカプセル 112.5 mg <sup>b)</sup> 1 カプセル中	マクロゴール 4000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物 カプセル本体にゼラチン、 マクロゴール 4000、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定： $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

## ヒト試験

プランルカスト水和物 112.5 mg を 30 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

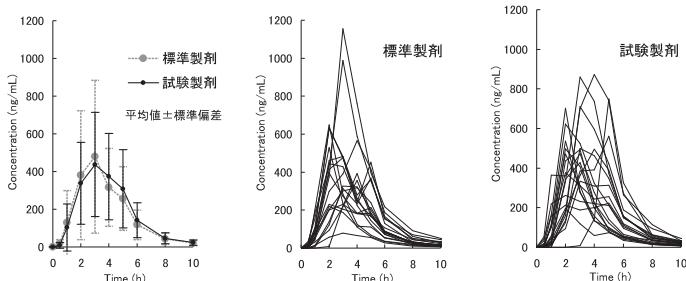


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度 (10 h までを表示)

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値土標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90 % 信頼区間)
$C_{max}$ , ng/mL	588 ± 405	567 ± 253	1.06 (0.92 - 1.23)
$AUC_{0-24h}$ , ng · h/mL	1956 ± 1227	1998 ± 924	1.09 (0.98 - 1.21)
(参考資料)			
$t_{max}$ , h	3.0 ± 1.1	3.1 ± 1.0	有意差無 <sup>a)</sup>
消失半減期, h	4.33 ± 3.68	3.29 ± 1.93	$P < 0.05$ <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 70 % 以上 (パドル法 50 rpm, 0.1 % ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)

## 溶出挙動 (参考資料)

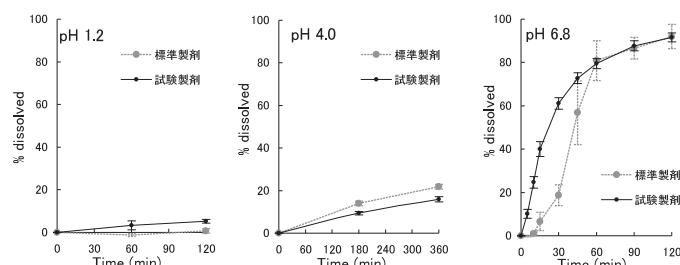


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値土標準偏差)

溶出試験：パドル法、50 rpm. 試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。

# プランルカストドライシロップ 10%「マイラン」

製造販売元：マイラン製薬株式会社  
製造販売承認年月日：2008年7月11日

有効成分 1 g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10%（製造販売元：小野薬品工業株式会社） 剤形：ドライシロップ

ロット番号：444TJ

## 添加剤

プランルカストドライシロップ 10%「マイラン」 <sup>a)</sup> 1g 中	乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、サッカリンナトリウム水和物、その他 3 成分
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内（0.80 ~ 1.25）

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg（ドライシロップとして 1 g）を 30 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカスト水和物として測定

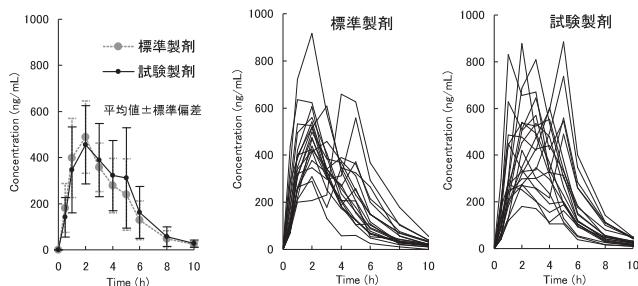


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度（10 h までを表示）

表 1. 薬物動態パラメータ（平均値土標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)	
C <sub>max</sub> , ng/mL	532 ± 152	557 ± 189	1.02 (0.93 - 1.12)	
AUC <sub>0-24h</sub> , ng · h/mL	2230 ± 678	2376 ± 864	1.04 (0.96 - 1.13)	
（参考資料）	t <sub>max</sub> , h	2.2 ± 0.9	2.7 ± 1.3	有意差無 <sup>a)</sup>
	消失半減期, h	6.18 ± 4.87	5.41 ± 3.74	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出試験

規格：90 分 70% 以上（パドル法 50 rpm, 0.1% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL）

試料：ドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）

## 溶出挙動（参考資料）

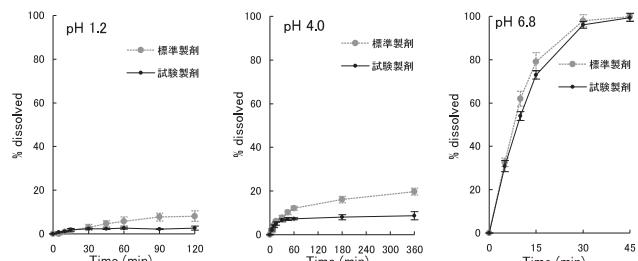


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動（平均値土標準偏差）

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。  
試料量はドライシロップ 1 g（プランルカスト水和物 100 mg）。

# プランルカスト DS10% 「MED」

製造販売元：メディサ新薬株式会社  
製造販売承認年月日：2007年3月15日

有効成分 1g 中：プランルカスト水和物 100 mg 剤形：ドライシロップ

標準製剤：オノンドライシロップ 10% (製造販売元：小野薬品工業株式会社) 剤形：ドライシロップ

ロット番号：483TP

## 添加剤

「プランルカスト DS10% 「MED」」 <sup>a)</sup> 1 g 中	軽質無水ケイ酸、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン
オノンドライシロップ 10% <sup>b)</sup> 1 g 中	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

a) 企業からの回答。b) 添付文書より引用。

## 生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：AUC<sub>0-8h</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は許容域内 (0.80 ~ 1.25) であった。C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は許容域外であったが、点推定値の差は許容域内 (0.90 ~ 1.11) であり、溶出の類似性により生物学的同等性が示された。

## ヒト試験

プランルカスト水和物 100 mg (ドライシロップとして 1 g) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプランルカストとして測定

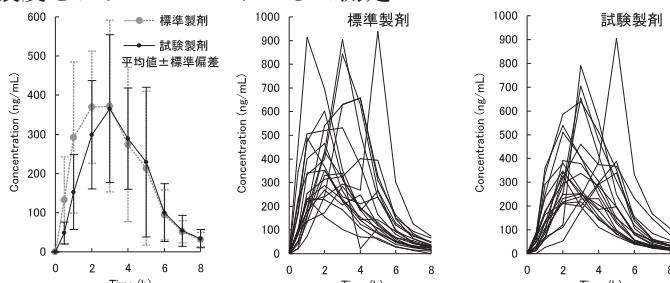


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C <sub>max</sub> , ng/mL	509 ± 237	450 ± 196	0.901 (0.79 - 1.03)
AUC <sub>0-8h</sub> , ng·h/mL	1675 ± 661	1492 ± 523	0.91 (0.82 - 1.01)
参考 t <sub>max</sub> , h	2.5 ± 1.1	3.0 ± 1.0	有意差無 <sup>a)</sup>
資料 消失半減期, h	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	有意差無 <sup>a)</sup>

a) F 検定

## 溶出挙動

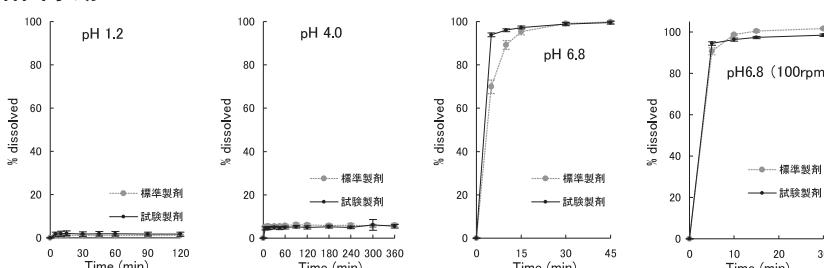


図 2. 標準製剤、試験製剤の溶出挙動 (平均値±標準偏差)

溶出試験：パドル法、50 rpm。試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。試料量はドライシロップ 1 g (プランルカスト水和物 100 mg)。

表 2. パドル法 (50 rpm) における平均溶出率 (試料量：ドライシロップ 1 g)。溶出挙動は図 2 に示す。

試験液 <sup>a)</sup>	時間 (分)	平均溶出率 (%)	標準製剤	試験製剤
pH1.2	5	1.1	1.7	
	120	1.2	1.7	
pH4.0	5	5.2	4.5	
	360	6.0	5.5	
pH6.8	15	95.3	97.3	
	15	100.4	97.3	

a) 試験液に 0.1% Polysorbate 80 を添加。

b) 100 rpm。

## 溶出試験

規格：30 分 70% 以上 (パドル法 50 rpm, 0.035% ポリソルベート 80 を添加した日局溶出試験第 2 液 900 mL)  
試料：ドライシロップ 1 g (プランルカスト水和物 100 mg)

# ジェネリック研究 投稿規定

2009年10月

## 1. 投稿者の資格

投稿原稿の筆頭著者は原則として日本ジェネリック医薬品学会の会員とする。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）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と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・安全性に関する話題
- 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・品質管理に関する話題
- 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
- 医療機関側からジェネリック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と医療経済に関する話題
- 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。

### 3-3 用語

和文または英文とする。

### 3-4 長さ

- ・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）  
刷り上り 6 頁以内（1900 字×6 枚 =11400 字）とする。A4 判、横書き（40 字×40 行）を 1 枚とし、原則として本文は 7 枚以内（図表類含む）。
- ・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）  
刷り上り 4 頁以内（1900 字×4 枚 =7600 字）とする。A4 判、横書き（40 字×40 行）を 1 枚とし、原則として本文は 5 枚以内（図表類含む）。
- ・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（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）  
長さは特に規定しない。
- ・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、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）と 5 個以内の key word（日本語を添付）を記す。

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、本文とは別に一括して綴じる。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 15 改正日本薬局方（2007 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、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、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。

#### 〈引用例〉

- 1) Galia E, Horton J, and Dressman JB. Albendazole generics : A comparative in vitro study. *Pharm, Res.* 1999 ; 16 : 1871-5.

## 4. 投稿手続き

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

・送付先 日本ジェネリック医薬品学会 「ジェネリック研究」編集委員会 宛

〒 107-0052 東京都港区赤坂 1-14-5 アークヒルズエグゼクティブタワー 3F  
(税理士法人 赤坂共同事務所内)

Tel.03-3583-7710 Fax.03-3438-1013 E-mail : masudo@ge-academy.org

問い合わせ：益戸 愛

## 5. 論文審査と採否

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

## 6. 論文掲載料

投稿者は、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 1000 円。
- ・図表作成代 別途作成を要した場合、50 cm<sup>2</sup> につき 2000 円。
- ・図表、写真カラー印刷料 実費を負担

## 7. 別刷り

別刷り希望の場合は校正時に申し込むこととし、以下に定める作成料を支払うこと。  
本文仕上がり 6 頁まで表紙付き。

- |        |             |
|--------|-------------|
| 20 部   | 無料          |
| 50 部   | 10000 円     |
| 100 部  | 18000 円     |
| 100 部超 | 単価 160 円を加算 |
- カラー印刷等、特別な経費は実費加算とする。

## 8. その他

- ・著者校正は 1 回行うこととする。誤植以外の追加・修正は原則として認められない。
- ・学会依頼の特別論文等に関しては、その取扱いは別途取り決める。

# Japanese Journal of Generic Medicines – Rules for Contributions

October 2009

## 1. Qualification of Contributors

As a rule, the principal author of a paper shall be a member of the Japan Society of Generic 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 Japan Society of Generic Medicines.

## 3. Details of Papers

Papers to be submitted shall discuss the galenics, quality, equivalence, added value and other scientific reporting on generic medicines; surveillance and research relating to the provision of information and dependable supply; and research, surveillance, interpretation and reporting on pharmacology and medical economics of generic medicines. 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 Declaration of Helsinki of the World Medical Association. 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 generic medicines

Biological equivalence testing of generic medicines

Efficacy/safety of generic medicines

Value added for generic medicines

Industrialization of generic medicines

Manufacture/quality control of generic medicines

Assessment of generic medicines at medical institutions

Reporting on discussions by manufacturers on the basis of assessments by medical institutions

Requests for generic medicines from medical institutions

Various issues associated with the introduction of generic medicines into hospitals

Current status of the use of generic medicines at hospitals and associated problems

Supply/distribution of generic medicines and provision of information

The relationship between domestic and international pharmaceutical regulations/guidelines, and the development/manufacture of generic medicines

Generic medicines 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.

### 3-3. Languages

Japanese or English

### 3-4. Length

- General papers: as a rule, they need to include new findings on generic medicines obtained from original research activities.

The printed paper shall not exceed six pages (1900 Japanese characters by 6 pages = 11,400 Japanese characters). Each page shall be A4 size, with 40 Japanese characters by 40 lines typed horizontally. The length of the text shall not exceed seven pages as a rule, including figures and tables.

- Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, although it is fragmentary research.

The printed paper shall not exceed four pages (1900 Japanese characters by 4 pages = 7600 Japanese characters). Each page shall be A4 size, with 40 Japanese characters by 40 lines typed horizontally. The length of the text shall not exceed five pages as a rule, including figures and tables.

- Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.

- Review articles: they shall summarize and review research in a related field on the basis of actual research by one or more authors.

The length is arbitrary.

- A table or figure corresponds to 300 – 600 Japanese characters depending on the size.

### 3-5. Format

The first page of the script shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman characters are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principal author), the e-mail address for contact, the contact for requesting copies and the contact address for author's proofreading.

The second page shall have an English abstract consisting of up to 250 words (with a Japanese translation attached) and up to five keywords.

The body of the paper starts on the third page.

Figures, tables and photos are stated as Fig., Table and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there are more than one. Figures, tables and photos shall have titles or captions and be compiled separately from the text. As a rule, original figures, tables and photos created by the author(s) are inserted in the journal without alteration.

The sources for the figures and tables are given in the body of the text or in the margin.

#### - Units

The International System of Units (SI) is used based on the Japanese Pharmacopoeia 15th edition (2007).

#### - 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, state in the following order (1) the name of each author, (2) the title of the paper, (3) the name of the journal, (4) the year of publication, (5) the volume number, and (6) the page numbers. The name of the journal with title in Roman characters is typed in italics.

For published books, state in the following order (1) the name of each author, (2) the title of the book, (3) the edition and volume number, (4) the name of the editor, (5) the place of publication, (6) the publisher, (7) the year of publication and (8) the page numbers.

#### **4. Contribution Procedure**

A contributor shall send the contribution data to the following address by e-mail or in the form of floppy disk, CD-R or suchlike particularly in cases where the document's file size exceeds 10 megabytes. Microsoft office products be used for preparing the documents.

– Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines,  
c/o Japan Society of Generic Medicines  
Ark Hills Executive Tower 3rd fl. 1-14-5 Akasaka Minato-ku, Tokyo 107-0052  
Tel.03-3583-7710 Fax.03-3438-1013  
E-mail : masudo@ge-academy.org  
Inquiries to : Ms.Masudo

#### **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.

#### **6. Publication Fees**

Contributors shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included) after the paper has been accepted.

– ¥ 1000 per printed page  
– Figure/table preparation cost (if there are any figures or tables individually prepared): ¥ 2000 per 50 cm<sup>2</sup>  
– Figure/table/photo color printing cost: actual cost

#### **7. Separate Off-Prints**

A contributor wanting any separate off-prints should apply at the proofreading stage and pay the following fees.

Texts of up to six printed pages with a cover

20 copies: free of charge

50 copies: ¥ 10,000

100 copies: ¥ 18,000

More than 100 copies: a unit price of ¥ 160 added to the cost for 100 copies

Any special costs such as color printing are subject to payment of the actual costs.

#### **8. Others**

– The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for misprints.  
– Handling of special papers requested by the academic society is subject to separate consultation.

## ジェネリック研究 第3巻 第1号

2009年10月29日 発行

---

### 編集委員会

委員長：緒方宏泰 委員：青柳伸男 上野和行 楠本正明 佐々木忠徳 漆畠稔  
村田正弘 陳惠一 池田俊也 津谷喜一郎 角田博道

---

### 編集・発行者：日本ジェネリック医薬品学会 ©

東京都港区赤坂 1-14-5 アークヒルズエグゼクティブラワー 3階  
(税理士法人赤坂共同事務所内)

TEL. 03-3583-7710 FAX. 03-3438-1013

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

---

制作：株式会社 法研／印刷製本：三美印刷株式会社

定価 1,575 円（本体 1,500 円）

---

AMEL® is GENERIC

AMEL®

2009年11月  
新製品発売

アメルはジェネリック医薬品のブランドです。

薬価基準収載

5-HT<sub>2</sub>ブロッカー

サルボグレラート 塩酸塩錠50mg「アメル」  
塩酸塩錠100mg「アメル」  
(サルボグレラート塩酸塩製剤)

薬価基準収載

胃炎・胃潰瘍治療剤

レバミピド錠100mg「アメル」  
顆粒20%「アメル」  
(レバミピド製剤)

薬価基準収載

創薬・処方せん医薬品(注意・医師等の処方せんにより使用すること)

高血圧症・狭心症治療剤 持続性Ca拮抗薬

アムロジピン OD錠2.5mg「アメル」  
OD錠5mg「アメル」  
(アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊製剤)

薬価基準収載

創薬・処方せん医薬品(注意・医師等の処方せんにより使用すること)

抗精神病剤

リスペリドン OD錠1mg「アメル」  
OD錠2mg「アメル」  
(リスペリドン口腔内崩壊製剤)

※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意などについては添付文書をご参照下さい。

資料請求先

共和薬品工業株式会社

〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-13-9 新大阪MTビル1号館10階  
TEL.06-6308-3320 http://www.kyowayakuhin.co.jp/



あなたが選ぶ、ジェネリック

ロイコトリエン受容体拮抗剤

一気管支喘息・アレルギー性鼻炎※治療剤一 (※カプセル剤のみ適応)

プラヌルカストカプセル112.5mg「日医工」  
プラヌルカストDS10%「日医工」

プラヌルカスト水和物カプセル・ドライシロップ

薬価基準収載

◇ 効能・効果、用法・用量、警告、禁忌(原則  
禁忌を含む)、使用上の注意等については添付  
文書を参照してください。



日医工株式会社

富山市総曲輪1丁目6番21

http://www.nichiiko.co.jp

お客様サポートセンター

開設時間 平日

9:00~17:00

0120-517-215

2009年11月作成

# TAKATA

安心品質

安定供給

安全情報



## 私たちの「ジェネリック医薬品」には、3つのAがあります。

私たち高田製薬は常に患者様の服薬コンプライアンスを向上させた医薬品、医療従事者の使用利便性を向上させた医薬品、また、医療過誤リスクの低い医薬品などの高付加価値を有する医薬品の開発を目指しています。私たちがつねに大切にしていること。それは「信頼」です。長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる製品で、これからも人々の健康に貢献していきます。

信頼で選ばれるジェネリック医薬品



<http://www.takata-seiyaku.co.jp>

2008年7月作成

高田製薬株式会社 〒331-8588 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1 TEL:048-622-2626 FAX:048-623-3065

## GLOBAL STANDARD IS HERE!

ホスピーラはジェネリック注射液のグローバルマーケットにおけるリーディングカンパニーです。世界50カ国以上で事業を展開しており米国FDAやEUの基準をクリアーした高い品質の製品を提供することで世界中の方々の健康増進に貢献しています。

日本では2006年からジェネリック医薬品事業を開始しており抗生物質であるバンコマイシンや麻酔薬であるプロポフオールを中心に展開しております。



バンコマイシン塩酸塩点滴  
静注用 0.5g 「ホスピーラ」

ホスピーラのバンコマイシンは米国をはじめとする世界各国で使用されているグローバル製品です。

〒540-6026

大阪市中央区城見1丁目2-27 クリスタルタワー26F

TEL 06-4560-2001(代) FAX 06-4560-2011

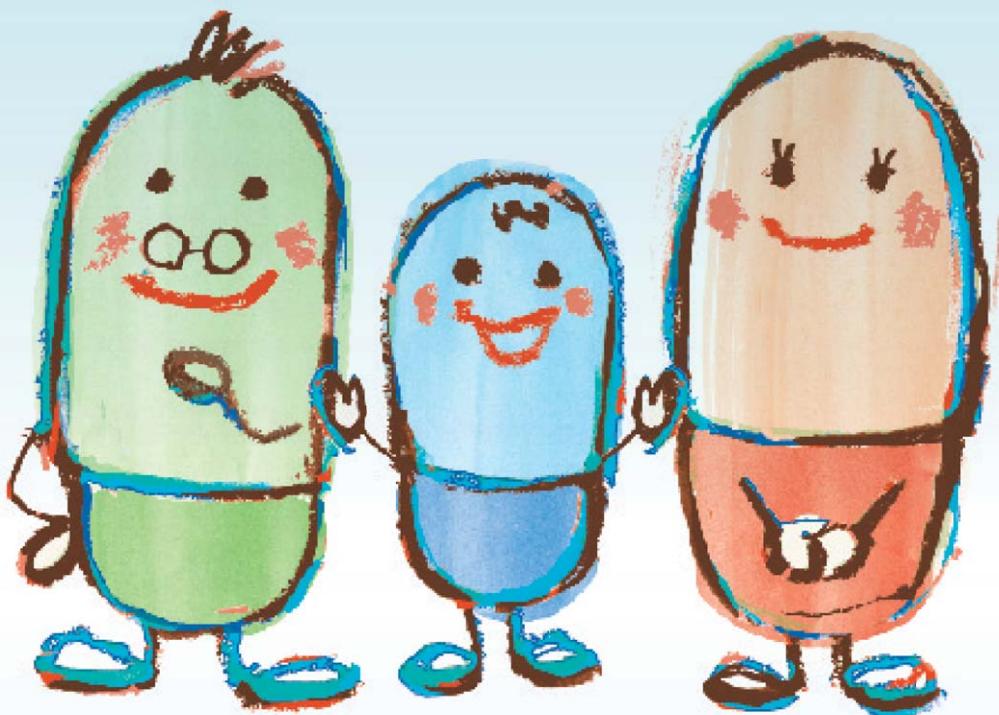
<http://www.hospira.co.jp>

フリーダイアル 0120-999-25



# 日本ジェネリック医薬品学会 第4回学術大会のご案内

テーマ:「ジェネリック医薬品、本格使用の実践」



参加申込受付期間: 2009年12月15日(火)~2010年5月14日(金)  
一般演題募集期間: 2009年12月15日(火)~2010年5月14日(金)

会期 2010年6月12日(土)~13日(日)  
会場 大宮ソニックシティ  
〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町1-7-5

大会会長 増原 慶壯 (聖マリアンナ医科大学病院 薬剤部 部長)

お問合せ先

日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会事務局  
クリックトライ内 | 〒113-0033 東京都文京区本郷3-37-3 富士見ビル401  
TEL:03-5840-8528 FAX:03-5684-1022  
E-mail:jge4@clicktry.jp URL:<http://www.ge-academy.org>



東和薬品

www.towayakuhin.co.jp



ジエネリック研究 第三卷  
二〇〇九年 一〇月二九日 発行  
第一号

編集・発行者 日本ジエネリック医薬品学会  
東京都港区赤坂一ー一四一五 アークヒルズ  
エグゼクティブタワー三階(税理士法人赤坂共同事務所内)  
電話 〇三一三五八三一七七一〇

印 制  
刷 製 作  
本 株式会社  
三美印刷株式会社

劇薬、処方せん医薬品(注)

薬価基準収載

高血圧症・狭心症治療剤 ————— 持続性Ca拮抗剤  
<アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠>

**アムロジピンOD錠**  
**2.5mg「トーウ」/5mg「トーウ」**

劇薬、処方せん医薬品(注)

薬価基準収載

高血圧症・狭心症治療剤 ————— 持続性Ca拮抗剤  
<アムロジピンベシル酸塩錠>

**アムロジピン錠**  
**2.5mg「トーウ」/5mg「トーウ」**

※(注)注意—医師等の処方せんにより使用すること。※効能・効果・用法・用量・禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

定価一五七五円(本体一五〇〇円)