第４巻　第１号　2011 年１月 31 日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 4

Number 1 Jan. 2011

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

バイオ後続品の開発状況とその評価……川西　徹

〔付　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

ラタノプロスト点眼液

日本ジェネリック医薬品学会

Japan Society of Generic Medicines

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「トーワ」/5mg「トーワ」

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

日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩錠

アムロジピン錠

2.5mg「トーワ」/5mg「トーワ」

RACTAB®

Rapid And Comfortable Tablets（速く溶けて快適な錠剤）

RACTAB®とは東和薬品が創製した新しい「口腔内崩壊錠」の名称。
「溶け易さ」と「硬さ」を高いレベルで両立した錠剤です。

※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。

製造販売元 東和薬品株式会社 〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号 【資料請求先】学術部DIセンター 0120-108-932（24時間受付対応）

2010年12月作成

大洋薬品の注射剤

最新鋭の設備が支える多様な無菌製剤

大洋薬品では世界でもトップクラスの台数のアイソレーターを保有しています。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、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。

2007 Facility of the Year Awards CATEGORY WINNER

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

お問合わせ先
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：2010.11月

陽進堂

明日の笑顔のために、
その可能性を
追求しつづけます。

明日のために、つぎの世代のために、
もっと安心の医療を届けたい。
これからもジェネリック医薬品は
個人医療費の軽減により、
幅広い人々の健康に貢献してゆきます。

Fumie Suguri

株式会社陽進堂　〒939-2723　富山県富山市婦中町萩島3697-8
［代表］TEL.076-465-7777　FAX.076-465-7780　［営業部］TEL.076-465-5181　FAX.076-466-3110
お問い合わせは…　0120-647-734　URL http://www.yoshindo.co.jp

ジェネリック研究

第４巻　第１号　2011年１月

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

巻頭言　村田　正弘　3

〔総　　説〕

バイオ後続品の開発状況とその評価　川西　徹　5

〔資　　料〕

後発医薬品導入に伴う経済効果の検証　長谷川　秀樹，木村　朝基，山本　聖二，佐々木　節　19

処方せん様式再変更後におけるベシル酸アムロジピンの後発医薬品変更調剤と薬局薬剤師の意識に関する調査　廣谷　芳彦，三田　康子，池田　賢二，恩田　光子，名徳　倫明　24

〔第４回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップと溶出性」要旨〕

ジェネリック医薬品における溶出挙動とスケールアップ　山下　順也　30

ジェネリック医薬品におけるスケールアップ問題　池内　裕一郎　36

溶出性の同等性を担保するための，スケールアップ時の留意点　吉村　克弘　40

〔第４回学術大会シンポジウム「ジェネリック企業の将来展望」要旨〕

ジェネリック（GE）企業の将来展望と田辺製薬販売の取り組み　岡田　文俊　44

〔第４回学術大会シンポジウム「DPC下で真価を発揮するジェネリックと薬剤師」要旨〕

ジェネリック薬導入を契機とした経営収支の改善
―適正な投薬に向けて―　内藤　和行　47

〔第４回学術大会　教育講演要旨〕

輸入原薬の現状と課題　―薬事法改正が及ぼす影響―　角田　秀雄　53

〔情 報 Ｂ Ｏ Ｘ〕

静脈内注射剤必要資料に対する意見書　日本ジェネリック医薬品学会　59

〔付　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　61
ラタノプロスト点眼液

投稿規定　91

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.4, No.1 Jan. 2011
(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

Foreword M. Murata 3

〔Review Article〕
Development Status and Evaluation of Follow-on Biologics T. Kawanishi 5

〔Research Report〕
Study on Economic Effects by Introducing Generic Drugs
H. Hasegawa, T. Kimura, S. Yamamoto, T. Sasaki 19
Survey on the Dispensing of Generic Drugs in Amlodipine Besilate and Awareness of Community Pharmacists after the Prescription Form Re-Change
Y. Hirotani, Y. Mita, K. Ikeda, M. Onda, M. Myotoku 24

〔Summary of a Symposium at the Fourth Conference of Japan Society of Generic Medicines "Investigational Products to Commercial Products : Scale-up and Dissolution"〕
Dissolution Profile and Production Scale-up of Generic Drugs J. Yamashita 30
Scale-up Problem regarding Generic Drug Y. Ikeuchi 36
The Insight into Ensuring the Dissolution Equivalence before and after Scale-up K.Yoshimura 40

〔Summary of a Symposium at the Fourth Conference of Japan Society of Generic Medicines "Future View of Generic Drug Companies"〕
Future View of Generic Drug Companies and Tanabe Seiyaku Hanbai's Strategy F. Okada 44

〔Summary of a Symposium at the Fourth Conference of Japan Society of Generic Medicines "Real Value of Generic Drugs and Pharmacists under DPC"〕
The Economical Contribution of Generic Drugs to the Improvement of Account Balance — toward the Optimization of Drug Administration — K. Naito 47

〔Summary of "Educational Lecture" at the Fourth Conference of Japan Society of Generic Medicines〕
Current Status of Imported Active Pharmaceutical Ingredients and Associated Issues — Effects of Amendment to the Pharmaceutical Affairs Law — H. Tsunoda 53

〔Information BOX〕
Written Opinion on Required Documents for Intravenous Formulation
Japan Society of Generic Medicines 59

〔Addendum〕
Data Set on Bioequivalence Studies of Generic Products 61
Latanoprost Ophthalmic

Rules for Contributions 91

© Copyright, 2011 by Japan Society of Generic Medicines

巻 頭 言

中央社会保険医療協議会（中医協），診療報酬改定結果検証部会の 10 年 12 月の速報値によると，8 月の後発品調剤率（数量ベースの平均値）は 22.8％で厚生労働省の目標値よりわずかに下回り，ジェネリック医薬品の伸び率は頭打ちではと言われている．数年前，欧米各国に比較して完全に水をあけられていた頃に較べれば，差をつめたのは，厚生労働省による官主導の策戦の功と言ってもよい．

しかし，頭打ちを打開するには戦略を見直す必要がある．そもそも，ジェネリック医薬品使用促進が上昇する医療経費の抑制策として登場したことに無理がある．以前は後発品，ゾロなどと蔑視していた医薬品をジェネリックと呼び替えて，医療費を下げるから使えと言っても国民の多くは不安になる．もともと効果と副作用については，再審査制度というこの国の医薬品承認制度と製造販売後安全管理制度を踏まえているから，医療従事者も患者も反論はしにくい．反対者は既得権益を守るためとは言い難いから，品質の不安を掲げて抵抗する．昨年（10 年），ジェネリック医薬品で規格外製品が医療現場で発見され，薬事法違反による業務停止処分が行われた．原因，発生の背景を解明していく中で日本の医薬品製造，販売，流通に関連する問題が浮かび上がってくる．当該企業，事業所の業務改善はもちろんであるが，全ての医薬品業界とそれを監視する体制に生命倫理に関連する産業という気概を改めて自覚してほしい．

09 年の消費者庁新設に象徴されるように，行政の視点を従来の官・業界団体から国民・生活者へ移そうという流れが進んでいる．医療もこの流れに逆らうことはできない．OTC 医薬品に限らず医療用医薬品も選択の主体は患者である．薬剤師はあくまで患者の利益を優先して相談に応じるべきで，医薬品の品質・有効性・安全性を患者に担保する責任がある．再審査のないジェネリック医薬品使用における安全性の保証は，調剤後，使用期間中またはその後に発生するかもしれない不具合，有害事象を徹底監視する姿勢につきる．

検証済みの医薬品を高価格のまま使用するのは，保険財政への不作為であり，結果的に新薬開発の遅滞につながる．一方，特許権が消失しているジェネリック医薬品は高品質を保証することによって，市場を国内に限らず，少なくともアジア地域に拡大すべきで，乱立する業界の再編が必要な時期である．

2011 年 1 月

日本ジェネリック医薬品学会理事
村　田　正　弘

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2011 年 1 月現在）

代表理事	武藤　正樹	国際医療福祉大学大学院教授，国際医療福祉総合研究所長
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	有山　良一	財団法人　横浜市総合保健医療センター診療部　課長
	岩月　　進	ヨシケン岩月薬局，めいぷる薬局
	漆畑　　稔	日本保険薬局協会　顧問
	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　慶壮	聖マリアンナ医科大学病院　薬剤部部長
	村田　正弘	明治薬科大学アドバイザー，薬学博士
	四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所薬品部　第一室室長
	（以上，五十音順）	
監　　事	蓮岡　英明	特定医療法人鴻仁会　岡山中央病院　外科部長
	山本　成男	税理士法人　AKJ パートナーズ　公認会計士・税理士
事務局長	細川　修平	

機関誌　ジェネリック研究　編集委員

委員長	緒方　宏泰	
委　　員	上野　和行	臨床薬学，品質評価，TDM
	楠本　正明	薬剤師，適正使用
	佐々木忠徳	病院薬剤師，適正使用
	漆畑　　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

ジェネリック研究　2010;4:005–018

〔総　　説〕

バイオ後続品の開発状況とその評価

Development Status and Evaluation of Follow-on Biologics

川西　徹　Toru Kawanishi

国立医薬品食品衛生研究所

Summary：Biopharmaceuticals, developed and produced using biotechnology, have a successful record in treating many life-threatening and chronic disease. However, their cost has often been high, thereby limiting their access to patients. The recent pending patent expirations and /or data protection for a number of biopharmaceuticals have prompted the development of alternative versions of biologic products, referred to as follow-on-biologics, biosimilars, etc., depending on the country. Since the first application of the follow-on biologics, Omnitrope, to the EU for the registration in 2003, the discussion whether these products could be evaluated in the same way as the small-molecule generics started. The follow-on biologics are new biopharmaceutical agents that are “similar” but not identical to a reference biopharmaceutical product. The quality of biopharmaceuticals is closely related to the manufacturing process, which cannot be duplicated by the different manufacturers. Therefore, it has been concluded that the follow-on biologics are unique molecules and are not generic versions of the innovator biopharmaceuticals. In this paper, the development and the regulatory framework of the follow-on biologics in the EU, US, Canada and the other countries are reported, first. Second, the difference between the follow-on biologics and small-molecule generics in the evaluation is described. Third, the basic principles of the evaluation underlying the Japanese guideline of the follow-on biologics put in force in March of 2009 are summarized. Forth, the issues concerning the evaluation of the follow-on biologics, which should be dissolved, are discussed.

Key words：biotechnology-derived drug, follow-on biologics, biosimilar, comparability, generics

要旨：バイオテクノロジーを利用して開発，製造されたバイオ医薬品は重篤な疾患や慢性疾患の治療に成功しているものが少なくない．しかし，コストが高いことが多く，時によって患者が利用できないこともある．近年多くのバイオ医薬品の特許期間あるいはデータ保護期間が終了して，先発医薬品に対する代替製品の開発が活発化しており，これらはバイオ後続品，バイオシミラー等と国によって異なった名称で呼ばれている．2003 年欧州へ第 1 号バイオ後続品であるオムニトロープが承認申請されて以来，これらの医薬品は，分子量の小さいジェネリック医薬品と同様に評価可能であるかの議論が始まった．バイオ後続品は新しい医薬品であり，先発医薬品と類似するものであるが同一ではない．バイオ医薬品の品質は製造工程に密接に関係しており，他の製造業者が同一製品を製造することはできない．したがってバイオ後続品はユニークなものであり，先発製品の後発版ではないと結論されている．本論文では，はじめに欧州，米国，カナダ，その他の国におけるバイオ後続品の開発状況と規制の枠組みについて報告する．次にバイオ後続品と小分子ジェネリック医薬品との評価における違いを述べる．第三に 2009 年 3 月に施行された日本のバイオ後続品ガイドラインにおける基本原理をまとめる．第四に今後解決が図られるべきバイオ後続品の評価における課題について議論する．

キーワード：バイオ医薬品，バイオ後続品，バイオシミラー，同等性／同質性，後発医薬品

＊〒 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
TEL : 03-3700-8469　FAX : 03-3700-8469
E-mail: kawanish@nihs.go.jp

無断転載禁止

1．はじめに

バイオ医薬品は1982年に米国においてヒトインスリンが始めて認可されて以来，数多くの製品が開発され，世界各国で臨床使用されており，組換えヒトインスリン製剤，組換えヒト成長ホルモン製剤，組換えエリスロポエチン製剤をはじめとして，対象疾患の標準的治療薬としての地位を得ている医薬品も多い．最近バイオジェネリックあるいはバイオシミラー等の名称で，これらバイオ医薬品の後発品が話題となることが多いが，その理由の第一は，バイオ医薬品の中で2001年から特許が切れる製品があり，その数は年々増えており，後発品開発の対象となっていることである[1, 2]．第二の理由としては，先進国における医療費高騰があげられる．先進国においては，高齢化も相まって医療費の高騰が社会経済的に大きな負担となっており，医療費の中で大きな割合を占める薬剤費の節約は医療費削減に向けた大きな目標となっている．第三の理由としては，バイオ医薬品は多額な開発費と高度な生産設備が必要であるため，高価な製品が多く，高額ゆえに患者のもとに届きにくいという事情があり，開発コストの安い後発医薬品のシステムを活用し有用な医薬品資源を有効に活用しようという動きがある．

バイオ後続品の開発および規制当局への申請は，21世紀に入って欧米で始まったが，まず化学合成医薬品の後発医薬品と同様の規制の枠組みで評価が可能かどうかの議論が行われ，欧州がいち早く後発医薬品とは異なる独自の規制の枠組みを作り，受入体制を整えた．この動きを契機として，主として先進諸国で同様の規制システムの採用が続いている．またこれら医薬品の開発の動きは，バイオ医薬品の製造能力を有する企業があるアジア圏の国々に広がりをみせており，インドのように規制体制は欧州型と異なるものの，既に相当数の製品が流通している国もある．今後は，医薬品産業の国際化を背景として，これら医薬品の開発は地球的な規模で行われることが予想される．

そこで本稿では，まずは欧米を中心として開発動向と規制動向をまとめる．第二に，化学合成医薬品後発品の評価と比較しながら，これらバイオ医薬品の後発品の評価について考えてみる．第三に，昨年公表された我が国のバイオ後続品ガイドライン[3]の基本的な考え方についてまとめる．そして，最後にバイオ医薬品後発品の課題と今後の展開について考察する．

これらの製品については，後述するように，欧米では後発医薬品とは別のカテゴリーで規制するという方向にあり，我が国においても“バイオ後続品”という総称で規制をうけることとなった．そこで，本稿では以下，これら医薬品の総称として“バイオ後続品”を用いることとする．

2．世界各極のバイオ後続品の開発および規制の状況

化学合成医薬品の場合，独占的販売期間（特許期間や再審査期間）を過ぎると先発医薬品企業以外の製薬企業が，特に開発コストのかかる非臨床・臨床試験については通常は生物学的同等性試験以外の試験を必要としない後発医薬品として製品開発を行い，低価格で販売する制度が社会的に受け入れられている．しかしこの後発医薬品の規制システムは，バイオ後続品については不適当ということが欧米の共通認識となっており，どのような規制体制をとるべきか議論されている．

（2－1）欧州におけるバイオ後続品の開発および規制の状況

欧州では，2003年ジェノトロピン（ヒト成長ホルモン製剤）のバイオ後続品としてオムニトロープがサンド社によって簡易医薬品申請され，その過程において，バイオ後発品の承認審査における規制ルートの議論が行われた．その結果，欧州におけるヒト医薬品の申請に関する法律（Directive 2001/83/EC）にある後発医薬品（Article 10(1)(a)(iii)）の承認申請用評価資料は，バイオ後続品の審査では不十分として，2003年6月に当該法律を改正し，新たにSBMP（Similar Biological Medicinal Product（略してバイオシミラー製品 Biosimilar product））という承認申請カテゴリーを追加した（Directive 2003/63/EC）．SBMPの承認申請にあたっては，新薬と同様の品質特性データ，略式の非臨床試験・臨床試験のデータに加えて，先発バイオ医薬品との品質特性に

無断転載禁止

関する同等性／同一性評価データ，さらには多くの製品で同等性／同質性を明らかにするための非臨床，臨床評価データが必要となった．その際参照すべきガイドラインとして，3つの基本ガイドライン（総論，品質評価，非臨床・臨床評価）に加えて，非臨床・臨床評価ガイドラインの補遺として先発品の有効成分に応じた4つの非臨床・臨床評価ガイドライン（組換えインスリン，組換え成長ホルモン，組換えエリスロポエチン，組換え G-CSF）が欧州医薬品審査庁（当時は EMEA, 現在は EMA）の科学委員会（CHMP）によって作成，公表された．その後も組換えインターフェロン -α の非臨床・臨床評価ガイドライン，低分子量ヘパリンと再度エリスロポエチンの評価ガイドラインを公表，さらにモノクローナル抗体, 組換えインターフェロン β, 組換え FSH（卵胞刺激ホルモン）のガイドライン作成作業へと進んでいる[4]．

このように，欧州では世界に先駆けてバイオ後続品の規制システムを整備し，オムニトロープを第1号として，既に2つのソマトロピン（成長ホルモン）後続品，5つのエポエチン α 後続品，7つのフィルグラスチム（G-CSF）後続品が承認されており，現在世界各極でのバイオ後続品への対応を先導している（Table 1 参照）．

（2－2）米国におけるバイオ後続品の開発および規制の状況

米国におけるバイオ後続品（米国では Follow-on products と称している）の規制は長年にわたって複雑な状況にあった．即ち，米国でもオムニトロープが 2003 年 7 月に FDA に承認申請され，審査が行われたが，FDA は申請内容に問題はないとしながら結論を示さなかった．これを不服として，サンド社は 2005 年 9 月に FDA を提訴し，その結果，裁判所より FDA に結論を出すよう裁定が下され，FDA は 2006 年にオムニトロープを承認した．このように米国でバイオ後続品の受入が混乱する理由は，米国の医薬品規制システムでは，バイオ後続品を承認する法制度が用意されていないことにある．米国では公衆保健サービス法（PHSA）と連邦食品医薬品化粧品法（FDCA）という 2 種類の法律によってバイオ医薬品は規制されているが，PHSA には簡略非臨床・

Table 1　日米欧におけるバイオ後続品の承認状況
米国の 2005 年以前に承認された製品（背景を灰色で示している）は，簡略申請ルートで承認されたタンパク質性後続医薬品である．

名称	先行品	後続品	開発企業	承認年 欧州	米国	日本
Glucagon		GlucaGen	Novo Nordisk	–	1998	–
Hyaluronidase		Amphadase	Amphastar	–	2004	–
Hyaluronidase		Hydase	PrimaPharm	–	2005	–
Hyaluronidase		Hylenex	Halozyme Therap	–	2005	–
Calcitonin		Fortical	Upsher Smith	–	2005	–
Somatropin		Tev-Tropin	Teva/Ferring	–	2005	–
Somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	2006	2006	–
Somatropin	Genotropin	Somatropin BS Sandoz	Sandoz	–	–	2009
Somatropin	Humatrope	Valtropin	BioPartners, LG Life	2006	2007	–
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007	–	–
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	–	–
Epoetin alfa	Eprex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007	–	–
Epoetin zeta	Eprex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	–	–
Epoetin zeta	Eprex/Erypo	Retacrit	Hospira	2007	–	–
Epoetin kappa	Espo	Epoetin alfa BS JCR	JCR	–	–	2010
Filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008	–	–
Filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Rationpharm	2008	–	–
Filgrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	–	–
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	2008	–	–
Filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	–	–
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	–	–
Filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	–	–

無断転載禁止

臨床データにより承認するシステムはない．一方FDCAには化学合成医薬品の後発医薬品を承認する枠組みはあるものの，ケースバイケースで非臨床・臨床データを伴うバイオ後続品を承認する枠組みはない．ただし後者には他製品の非臨床・臨床試験データや公表文献等を利用して申請できる簡略申請システムがあり，上記オムニトロープも最終的にはこの簡略申請ルートで承認された．またオムニトロープ以外にも，このルートによる既承認タンパク質性後続医薬品はある（Table 1参照）．しかし，エポエチン後続品等のバイオ後続品を本格的に承認する法的ルートとしては不十分であった．そこで近年米国議会ではPHSA下で簡略申請を可能にする法案が審議されてきたが，先発企業と後続企業との利害の対立により混乱が続いてきた[5]．しかし後発医薬品の活用を支持する民主党政権の誕生，またFDAのWoodcockによる米国下院での証言[6,7]等による後押しもあり，2009年後半の上院議会に続いて，2010年3月下旬にバイオ後続品の承認システムが盛り込まれた医療保険改革法案（H.R. 3590: Patient Protection and Affordable Care Act）が下院議会で可決された．この法案では，バイオ後続品としてBiosimilar（対照先発製品に対して品質面で高度に類似するとともに，作用機序，投与経路，剤形，力価は同一等が条件）とInterchangeable（Biosimilarであることに加え，全ての患者に対して対照先発品と同じ臨床結果を得ることができるということが条件）の2種があり，先発製品に承認後12年の独占権が認められる．またinterchangeableなバイオ後続品第1号には，1年の独占権がある．さらにこの法案には，FDAによるバイオ後続品ガイドラインの作成も盛り込まれており，FDAはバイオ後続品の受入体制を整備することが求められている．最近の情報によると，11月にはガイドラインについてのFDA主催のパブリックヒヤリングが開催された[8]．

（2－3）世界保健機関（WHO）における ガイドライン作成

バイオ後続品活用の必要性は先進諸国ばかりでなく発展途上の国においても叫ばれている．そこでWHOでは，2007年4月にバイオ後続品ガイドライン作成を決定し，作業が開始された．世界的にみると，先発バイオ製品が国内で開発されておらず，入手が困難な国も少なくなく，先発製品との比較データなしにバイオ後続品が承認されている国もある．そのため，当初は欧米および日本のように，既承認先発バイオ医薬品との同等性／同質性データを必須とする方策（同等性／同質性評価アプローチ）に加え，先発バイオ医薬品の文献データ等との比較のみで先発製品との比較試験データを必要としない方策（スタンドアローンアプローチ）をも認める，複雑なガイドラインも検討されたが，完成したガイドラインは前者の方法のみを採用するものとなった[9]．日本を含め欧米諸国では同等性／同質性評価にあたって対照とする先発製品はその国で認可されている製品とされているが，WHOガイドラインでは認可の必要性についてはそれぞれの国の規制当局が判断するものとして，既承認薬の少ない国におけるバイオ後続品の開発に配慮したものとなっている．

（2－4）その他の国々におけるバイオ後続品の規制

我が国ではバイオ後続品の評価ガイドラインは2009年3月に通知されたが，カナダにおいても同様にバイオ後続品（Subsequentry-entry biologicsと称されている）評価ガイドラインの作成作業が行われ，2010年3月に公表された[10]．カナダのガイドラインでは比較対照とする先発製品はカナダで未承認の製品も可とされており，ガイドライン中で対照先発製品の条件がまとめられている．この点を除いて，評価の原則は欧州，日本，WHOのガイドラインともほぼ同じである．また同様な規制はスイス，トルコ，シンガポール等の各国で採用されており，オーストラリアはEMAのガイドラインをそのまま採用した[11]．

一方，従来バイオ医薬品が手に入りにくい国々では別のアプローチをとっている国もある．例えばインドでは，インスリン，エリスロポエチン，G-CSFにとどまらず，モノクローナル抗体やインターフェロン α などのバイオ後続品が既に市販されているが，これは上記の医療先進国に比較して承認基準が緩いことによる[12]．例えば品質面の基準は緩く，臨床データで有効性，安全性が示されていればよいとされ，臨床試験の規模についても，規制当局の判断で第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験を省略し，さらに同等

無断転載禁止

性を示す第Ⅲ相試験も 100 名の患者のデータで可とされている．このようにインドでは国の施策でバイオ後続品の開発を推進しており，多くのバイオ医薬品企業が，欧米において特許が切れるバイオ製品の後続品開発を計画している．

3．バイオ後続品の評価を考える
― 化学合成医薬品後発品の評価と何が同じで何が違うか？ ―

(3－1) 後発医薬品とは

医薬品は人々の健康に直接関係するという特殊な製品であるため，ほとんどの国において規制当局によって最も厳しい規制をうける工業製品の一つとなっている．通常新有効成分を含む医療用医薬品は，申請者は医薬品の開発の経緯の説明，製造方法の確立に至る検討経過と製品の製法，医薬品の品質特性に関する特性解析データ，品質の一定性を保証するための製造工程・品質管理の方法に加え，医薬品の臨床効果を裏付ける非臨床薬理試験データ，ヒトでの毒性予測のための各種非臨床安全性試験データ，非臨床吸収・分布・代謝・排泄データおよび臨床体内動態データ，そしてヒトでの有効性・安全性を証明する臨床試験データ等を申請資料のパッケージとしてそろえ，規制当局に提出，承認審査をうける．また有効成分は同じでも新しい投与経路の医薬品，新たな効能の医薬品，新しい剤形の医薬品，新しい投与量の医薬品等については，それぞれ必要なデータパッケージは異なるものの，通常有効性，安全性を証明する臨床試験データは必要とされる．

一方，現在ほとんどの医療先進国では有効性，安全性を確認する臨床試験を申請者が自ら行わずして承認される後発医薬品の制度も採用されている．後発医薬品は「先発医薬品の独占的販売期間(特許期間や再審査期間)の終了後に販売される，先発医薬品と 1)同一薬物(有効成分)を，2)同一量含有し，3)同一投与経路により，4)同一の用法・用量で，5)同等の効能・効果を有する医薬品」である．この 1)の条件があることにより，後発医薬品は欧米では有効成分の一般名で処方箋に記載されることが多いので，一般名＝ generic name から，後発医薬品は「ジェネリック医薬品」ともよばれる．また，上記条件は，さらに(1)先発品と有効成分が同一であり；(2)先発品と同一用法・用量で，同等の効能・効果が期待される製剤，とまとめられる．

ここで，(1)については，今日では高速液体クロマトグラフィー等の分離用分析機器，および質量分析，赤外分光，NMR 等の構造解析用分析機器を用いれば，先発医薬品と後発医薬品で有効成分が同一であることを示すことは容易である．次に，(2)の「先発品と同一用法・用量で，同等の効能・効果が期待される製剤」という条件については，

「医薬品の作用，効果は作用部位での薬物濃度に依存する」

→「作用部位に同一の有効成分が同一濃度に分布すれば効能，効果は同等であることが期待される」

ということから，我が国では「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン[13]」に基づき生物学的同等性を示すことができれば，非臨床・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要ないとされている[脚注 1)]．ただし，安全性の観点からは，同時に有害作用を示すレベル以上の不純物は含まれていないことを示す必要はある．このような後発医薬品の評価の基本的な考え方は，国際的にも認められているところである．

そのため，具体的には化学合成医薬品の後発品を承認申請するにあたって，開発企業は(1)有効成分の同一性；(2)不純物の確認；(3)製剤の安定性；(4)製剤の生物学的同等性；さらには(5)品質の一定性確保の方法を示す資料の提出を求められ，評価をうけることとなっている．その際(1)，(2)，(5)は規格および試験方法あるいは製造方法に関する資料として提出することが求められるが，必要に応じて先発医薬品と比較する．一方(4)の生物学的同等性は，新有効成分含有医薬品では求められるものではなく，後発医薬品の評価の重要なポイントであり，特に先発医薬品との比較が重要である(Fig.1 参照)．

脚注 1)　ただし，我が国の「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」では，血中濃度の比較による生物学的同等性試験が治療効果の同等性評価に適さない医薬品の場合などは，薬力学的試験（ヒトにおける薬理効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験）での比較，さらには臨床試験（臨床効果を指標に治療学的同等性を証明する試験）での比較をすることとなっており，臨床試験を否定しているわけではない．

無断転載禁止

イ:起原等；ロ:製法及び規格;ハ:安定性；ニ:薬理作用；ホ:ADME;
ヘ:非臨床安全性；ト:臨床試験

別表２－(1)　医療用医薬品

左　欄	右　欄						
	イ 1 2 3	ロ 1 2 3	ハ 1 2 3	ニ 1 2 3	ホ 1 2 3 4 5 6	ヘ 1 2 3 4 5 6 7	ト
(1)　新有効成分含有医薬品	○○○	○○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○○△○△△	○
(2)　新医療用配合剤	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×××△×	○
(3)　新投与経路医薬品	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×△○△△	○
(4)　新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△△×△	×××××××	○
(5)　新剤型医薬品	○○○	×○○	○○○	×××	○○○○×△	×××××××	○
(6)　新用量医薬品	○○○	×××	×××	○××	○○○○×△	×××××××	○
(7)　剤型追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）（７の２）　剤型追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）	○○○	×○○	△△○	×××	××××○×	×××××××	×
(8)　類似処方医療用配合剤（再審査期間中のもの）（８の２）　類似処方医療用配合剤（再審査期間中でないもの）	○○○	×○○	○○○	△△×	××××××	○△×××△×	○
(9)　その他の医薬品（再審査期間中のもの）（９の２）　その他の医薬品（(9)の場合あって，生物製剤等の製造方法の変更に係るもの）（９の３）　その他の医薬品（再審査期間中でないもの）（９の４）　その他の医薬品（(９の３)の場合あって，生物製剤等の製造方法の変更に係るもの	×××	×△○	××○	×××	××××○×	×××××××	×

製造方法　加速試験　生物学的同等性
規格及び試験方法

注）右欄の記号及び番号は別表１に規定する資料の記号及び番号を示し，原則として，○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。

Fig. 1　我が国における医療用医薬品承認申請区分と添付が必要な書類
後発医薬品は(9)その他の医薬品に含まれる．

(3－2) 同等性評価におけるバイオ医薬品と化学合成医薬品の違い

バイオ後続品評価に関する解説では，“バイオ後続品の評価は化学合成医薬品後発品の評価とは異なる”と説明される場合が多いように思われる．しかし，筆者は後発医薬品としてのバイオ後続品の評価も化学合成医薬品の後発医薬品の評価も視点はほぼ同じと考えている．すなわち，評価の視点は上にまとめたように，(1)有効成分の同一性；(2)不純物の確認；(3)製剤の安定性；(4)製剤の生物学的同等性；さらには(5)製造の一定性確保の方法である．ただし，医薬品成分の特性の違い，あるいは分析手法の限界等により，評価の現実に違いが生じる．

(3-2-1) 有効成分[脚注2)]の同一性：

バイオ医薬品のほとんどはタンパク質性医薬品である．有効成分であるタンパク質の同一性を示すためには一次構造のみならず，高次構造が同一であることを示す必要がある．一次構造(アミノ酸配列)については，現在利用可能な分析手法を用いれば同一性を示すことは容易である．しかし高次構造の同一性の確認は現在でも分析手法の限界から技術的に困難なことも多い．さらに，バイオ後続品開発企業が

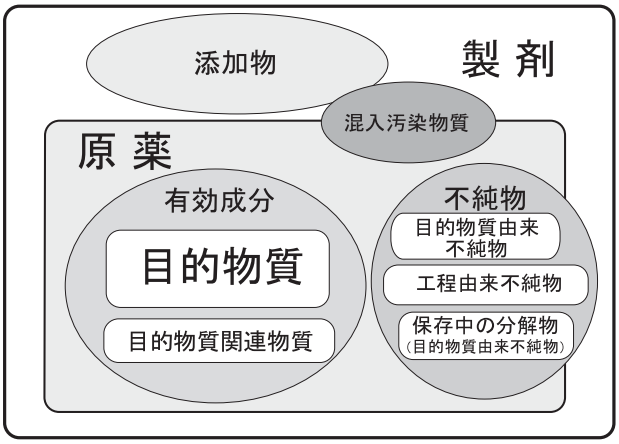


Fig. 2　バイオ医薬品の構成成分

タンパク質性バイオ医薬品は，生体による生合成過程を生産に利用していることから，有効成分においても本質的に分子構造上不均一なものが産生される可能性がある．例えば翻訳後修飾が想定されるケースでは，医薬品有効成分は糖タンパク質におけるグリコフォームのように翻訳後修飾を受けた多様な分子種の混合物となり，おのおのの分子種は，同等の生物活性を示す場合がある．このような物質的な特徴を考慮して，バイオ医薬品では，有効成分を「**目的物質**」と称する．さらに製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で，目的物質に匹敵する生物活性(目的物質の70%程度以上の生物活性が目安)等の特性を備え，製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさない物質は，不純物とせずに「**目的物質関連物質**」と称し，有効成分に含む．

一方，目的物質，目的物質関連物質，及び添加剤以外の，原薬および製剤中に存在する成分を「不純物」とするが，不純物は目的物質の分子変化体で生物活性，有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する特性をもたない「**目的物質由来不純物**」と，製造工程に由来する不純物である「**製造工程由来不純物**（製造用細胞に由来する宿主細胞由来タンパク質や宿主細胞由来 DNA，あるいは細胞培養液に由来する抗生物質や培地成分，目的物質の抽出，分離，精製に由来する試薬・試液類やクロマトグラフ担体からの漏出物)」に分類される．

対照先発医薬品の原薬を手に入れることは通常は困難であり，添加剤を含む製剤での比較，あるいは製剤から精製した有効成分間の比較が必要になり，分析の困難度は増す．さらに，N- 末端や C- 末端が種々に切断された有効成分からなる製品や，糖タンパク質などのように翻訳後修飾により分子多様性を示す有効成分の場合(Fig.3)などは，同一性の定義すら困難となる．このような場合，生物活性が重要な指標となるが，臨床効果に直結するヒト型タンパク質の生物活性の測定は必ずしも容易ではなく，またそ

脚注2)　タンパク質性医薬品では目的物質および目的物質関連物質をあわせたものとされる（Fig.2）．

無断転載禁止

の結果にしても同一性を保証するものではない．したがって多くのバイオ後続品では目標は「有効成分の同一性」の評価ではなく，「有効成分の類似性」の評価となる．

以上の現実により，バイオ後続品については，有効成分が同一故に使用された“ジェネリック”という後発医薬品の総称は妥当ではなく，欧州では Similar Biological Medicinal Products（略称は Biosimilar バイオシミラー），米国では Follow-on Biologics という総称が採用され，我が国においては“バイオ後続品”が採用された．

(3-2-2) 不純物の確認：

先発医薬品と後発医薬品とでは，通常製造方法が異なるので不純物パターンは異なる．そこで先発品と後発品の不純物パターンとを比較し，1)同一不純物については後発品における含量は先発医薬品以下であること；2)同一不純物の含量が先発医薬品以上の場合，あるいは新たな不純物が含まれている場合は，ICH 不純物ガイドライン[14]に準じた基準で安全性に影響がないことを評価する．即ち投与量から報告すべき不純物，構造解析すべき不純物，さらに非臨床試験により毒性を確認すべき不純物の閾値が決まり，得られた結果に基づき，許容できる限度値を設定する．このような方法で安全性が担保できるとする背景には，化学合成医薬品の場合，長年の蓄積データにより化学構造から妥当な許容量が推定でき，またそれが困難な場合でもほとんどの場合非臨床データによって安全性予測が可能と考えられることによる．

一方多くのバイオ後続品においても，まずは対照先発医薬品と不純物パターンを比較することになる．この評価作業で，後続品の同一不純物含量が対照先発製品より少なければ問題ない．しかしバイオ後続品の場合，先発医薬品にない新たな不純物，特に目的物質(Fig.2 参照)由来の不純物の安全性の閾値を品質あるいは非臨床データから担保することは難しく，ICH 不純物ガイドラインの適用には限界がある．即ち，タンパク質性医薬品の安全性評価については，免疫原性などが関係する可能性があり，安全性上懸念がないとみなしてよい閾値を求めることは一般に困難である．またヒト型タンパク質である有効成分に由来する不純物の生物作用は種特異性を示す可能性があり，げっ歯類を用いた定型的な非臨床安全性試験データは参考にしかならない．したがって，バイオ医薬品の場合，不純物の安全性の最終的な確認は臨床データによるところが大きく，臨床試験による安全性の確認なくして安全性を保証することは困難となる．

(3-2-3) 製剤の安定性：

一般に化学合成医薬品製剤では，6 ヶ月の加速試

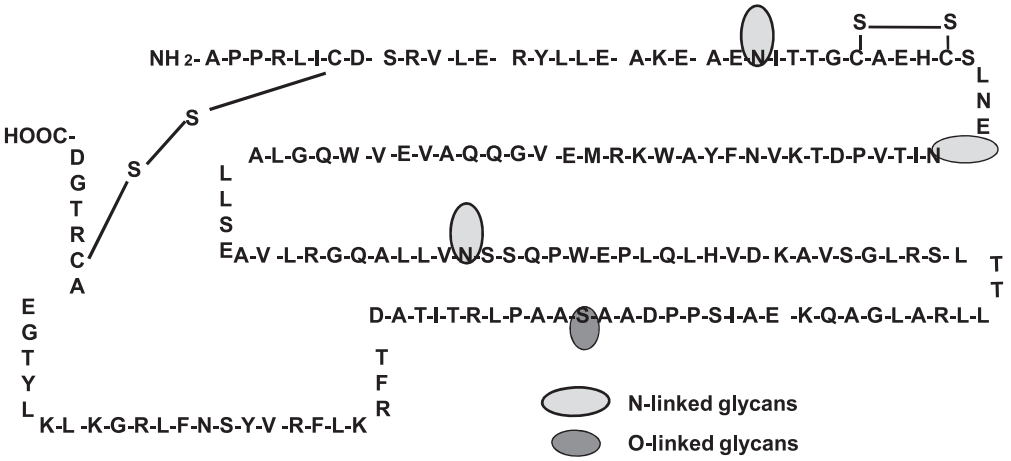


Fig. 3　エリスロポエチンの構造

エリスロポエチンは典型的な糖タンパク質であり，165 個のアミノ酸からなり，3 つの N- 結合型糖鎖（アスパラギン結合型糖鎖）と 1 つの O- 結合型糖鎖（ムチン結合型糖鎖）が結合する．糖鎖構造は結合部位ごとに異なり，また組換えエリスロポエチン製剤中のエリスロポエチン分子それぞれで糖鎖には多様性がある．さらに製造培養条件等が変わると結合する糖鎖も変わる．糖鎖は組換えエリスロポエチンの体内動態，受容体との結合に影響する．したがって，通常は糖鎖マップの一定性を指標として品質管理を行う．

無断転載禁止

験(実保存条件より高温，高湿での試験)データで安定性が確認されれば，通常の保存条件で3年間は安定と推定できるとされており，基本的には後発医薬品では，6ヶ月の加速試験データで可とされている[脚注3)]．しかし，タンパク質性医薬品では加速試験データはあくまで参考データであり，有効期間の設定には実保存時間，実保存条件の評価が必要である[15)]．

(3-2-4) 製剤の生物学的同等性：

化学合成後発品では作用部位での有効成分の濃度が同等であることより生物学的同等性を示すことができる．したがって循環血中に吸収され，全身に分布して作用する医薬品では，有効成分のバイオアベイラビリティーの同等性を示すことをもって生物学的同等とすることができる．また均一な溶液状態である静注投与の後発注射剤は，投与後ただちに血中に均等に分布するとみなすことができるので通常生物学的同等性試験は必要とされない．

一方，バイオ後続品においては，対照先発製品との有効成分の同一性が明確ではなく，有効成分が同一という前提で評価できない製品が少なくない．そのため有効成分の吸収に差がないとしても，体内分布，代謝，排泄に違いがある可能性もあるため，たとえ静脈内投与注射剤であっても通常は臨床薬物動態PKの比較は必要である．さらに，生体への作用は，作用部位での濃度に加えて，生物活性にも依存するため，血中動態の同等性のみをもって生物学的に同等と判断できない場合も多い．したがって，定量的な評価が可能な有効性の代替マーカーが設定できる製剤においては，臨床薬力学PD試験による比較，あるいはPK／PDの比較が生物学的同等性を確認する上で重要になる．ただし，適切な代替マーカーが設定できるバイオ後続品は限られており，有効性を確認するには臨床有効性試験によらなければならないケースが多くなる．

バイオ後続品の生物学的同等性評価をさらに厄介なものにする要因として，安全性への影響に関する免疫原性の評価の困難さがあげられる．化学合成医薬品後発品の生物学的同等性評価においては，通常は有効成分に由来する生物作用を代替するパラメータとして，有効成分(および代謝物)の血中濃度を用いることで，有効成分に由来する有効性とともに安全性への影響も定量的に評価したこととなる．また(3-2-2)に記したように不純物に由来する有害作用に配慮すれば，製剤の安全性を評価したとみなせる．しかしタンパク質性医薬品の場合，有効成分のわずかな構造変化が免疫原性の原因となり，有害作用を示す可能性がある．またごく少量の目的物質関連物質あるいは不純物の免疫原性，あるいは免疫原性を増強する作用によって有害作用が現れることも考えられる．しかし，これら免疫原性を臨床使用に先立って的確に予測しうる方法は現状ではない．したがって，バイオ後続品の安全性評価において，免疫原性の評価法の開発は大きな課題となる．

(3-2-5) 製造の一定性評価：

バイオ医薬品の製造の一定性評価に関する基本原則は化学合成医薬品と違いはない．適切な規格および試験法の設定，原材料の管理を含めた適切な製造管理の実施により一定性の確保を行う．しかし，製造にブラックボックスともいえる生物材料を用い，さらに有効成分は不安定なものが多く，製造の一定性の確保にあたっては遺伝子発現構成体の評価[16)]，セルバンクの評価[17)]，生物由来原料の安全性評価，ウィルス安全性評価[18)]等，化学合成医薬品とは異なる独特の視点が必要である．

以上のように，バイオ医薬品独特の品質特性のために，評価の視点は同様であるが，評価の現実に大きな違いが生じるため，バイオ後続品においては，品質面の比較，および血中濃度の比較に加えて，多くのケースで非臨床，臨床試験による同等性／同質性評価comparability exerciseが必要になる．ただし，製品の品質特性や製造方法によって様々な可能性があることから，同等性／同質性を示すための試験の組み合わせと程度は，製品の特性に応じてケースバイケースに判断するのが合理的と考えられる．

脚注3) ただし，後発医薬品業界の自主基準で，承認後に自主的に長期安定性を確認することとされている．

無断転載禁止

4．我が国におけるバイオ後続品の開発および規制

上記のような状況の中，我が国においても独占的販売期間を過ぎたバイオ医薬品が次第に増えてきており，既にバイオ後続品として2例の承認例もある（Fig.1参照）．それに併せて，バイオ後続品ガイドラインの作成作業も進み，2009年3月に公表された[3]．ガイドラインについてはいくつかの解説が公表されており[19,20]，ここではこのガイドラインにもりこまれた考え方をまとめるにとどめる．

我が国におけるバイオ後続品評価の考え方は，基本的には欧州と同様である．バイオ後続品の開発企業は先発バイオ医薬品[脚注4)]と同様に独自に製造方法を確立した上で，先発製品と同等のレベルの品質特性データ，規格および試験法さらには既承認先発バイオ医薬品との同等性／同質性評価データを提出，承認審査をうけることが必要とされる．バイオ後続品の場合は，多くの製品において血中濃度の比較による生物学的同等性試験以外の臨床試験データが必要と予想されるので，「後発品」という総称は使用せずに，FDAと同様なニュアンスとして「バイオ後続品」を用いることとした．また，「医薬品の製造販売のための承認申請の取り扱いについて」[21]を改訂し，新有効成分含有医薬品や後発医薬品（上記通知では「その他の医薬品」に分類）とも異なった，バイオ後続品用の区分が新たに設けられた[22]．（Fig.4）

（4－1）ガイドラインにおけるバイオ後続品とは

バイオ後続品ガイドラインでは，バイオ後続品を以下のように定義している．

(1) 国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先発バイオ医薬品）と同等／同質の品質，安全性，有効性を有する医薬品として，異なる製造販売業者により開発される医薬品

(2) 一般に品質，安全性及び有効性について，先発バイオ医薬品を対照とした比較試験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される医薬品

脚注4)　我が国のバイオ後続品ガイドラインでは，「先発バイオ医薬品」ではなく，「先行バイオ医薬品」という用語が使われている．これは例えばバイオ後続品と同等／同質な後続品開発等のケースまで視野に入れて採用した用語であるが，近々には臨床有効性，臨床安全性データを伴って開発された先発バイオ医薬品と同等／同質のバイオ後続品開発が行われるという現実をふまえ，本稿では「先発バイオ医薬品」に用語を統一した．

別表２－（１）　医療用医薬品

左　欄	右　欄						
	イ １２３	ロ １２３	ハ １２３	ニ １２３	ホ １２３４５６	ヘ １２３４５６７	ト
(1) 新有効成分含有医薬品	○○○	○○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○○△○△△	○
(2) 新医療用配合剤	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×××△×	○
(3) 新投与経路医薬品	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×△○△△	○
(4) 新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△△×△	×××××××	○
(5) 新剤型医薬品	○○○	×○○	○○○	×××	○○○○×△	×××××××	○
(6) 新用量医薬品	○○○	×××	×××	○××	○○○○×△	×××××××	○
(7) バイオ後続品	○○○	○○○	○△△	○××	△△△△×△	△○×××△△	○
(8) 剤型追加に係る医薬品 （再審査期間中のもの） (8の2) 剤型追加に係る医薬品 （再審査期間中でないもの）	○○○	×○○	△△○	×××	××××○×	×××××××	×
(9) 類似処方医療用配合剤 （再審査期間中のもの） (9の2) 類似処方医療用配合剤 （再審査期間中でないもの）	○○○	×○○	○○○	△△×	×××××	○△×××△×	○
(10) その他の医薬品	×××	×△○	××○	×××	××××○×	×××××××	×
（再審査期間中のもの） (10の2) その他の医薬品 （(10)の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの） (10の3) その他の医薬品 （再審査期間中でないもの） (10の4) その他の医薬品 （(10の3)の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの）							

注）　右欄の記号及び番号は別表1に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。

バイオ後続品

後発医薬品

イ：起原等；
ロ：製法及び規格；
ハ：安定性；
ニ：薬理作用；
ホ：ADME；
ヘ：非臨床安全性；
ト：臨床試験

Fig. 4　医療用医薬品承認申請区分とバイオ後続品の承認申請に添付が必要な書類

無断転載禁止

(4－2) バイオ後続品ガイドラインの同等性／同質性とは

ここで同等性／同質性とは何を表しているのだろうか？　ガイドラインでは「同等性／同質性」とは，「先発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ことを意味するのではなく，(1)品質特性において類似性が高く，(2)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」を意味するとされている．この定義は，ICH-Q5E ガイドライン[23]にある「同等性／同質性」の定義にならって表現されたもので，英語の comparability の訳語として ICH-Q5E の国内通知発出の際に用意された用語である．

したがって，ICH-Q5E における同等性／同質性評価作業のコンセプトと同様に，対照先発バイオ医薬品を比較対照として，まず品質特性に関して理化学的試験，生物活性試験による比較を行い，さらに非臨床・臨床試験データを適宜組み合わせることにより同等性／同質性を評価することになる．対照とする先発バイオ医薬品は，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．ただし，上記の表現は欧州ガイドラインや WHO ガイドラインの表現とは少し異なっている．即ち ICH-Q5E ガイドラインでは，製法変更時の同等性／同質性評価では，「製法変更前後の製品の品質上の変化が最終製品の有効性・安全性に悪影響がなければよい」としているのに対し，欧州ガイドラインでは，「バイオシミラーは対照先発製品に対して，品質，有効性，安全性上で高度に類似する」というニュアンスで表現されており，欧州はバイオ後続品の同等性／同質性評価は，製法変更時の同等性／同質性評価とは異なるものと説明している．しかしながら，この違いは実際の評価作業においては，わずかながらも検出される品質特性の違いについて，有効性，安全性に悪影響を及ぼすことがないことを非臨床，臨床試験データで明らかにするというプロセスには変わりがなく，筆者は評価内容や評価結果に違いを生じるものではないと考えている．

(4－3) ガイドラインを適用する製品の範囲

ガイドラインでは適用範囲を以下のように表現している．

(1)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)

(2)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

(3)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

これはバイオ医薬品の標準的な定義といえる ICH-Q6B ガイドライン[24]の適用対象とほぼ同様の表現である．バイオ後続品の開発対照となる先発バイオ医薬品のほとんどは遺伝子組換えタンパク質性医薬品であることから，ICH-Q6B のように非組み換えタンパク質性医薬品を適用対象として表現していないものの，特性解析が可能な高純度のタンパク質性医薬品ならば，適用可能と考えられる．

(4－4) バイオ後続品の承認申請において品質関連データとして必要なこと

バイオ後続品の承認申請においては，品質関連の資料は新有効成分含有バイオ医薬品とほぼ同等レベルのデータが必要である．即ち ICH-Q6B ガイドライン[24]を参考にした申請データ：(1)製造方法；(2)特性解析(構造解析，物理的化学的性質，生物学的性質，免疫化学的性質，純度，不純物等)；(3)製剤設計；(4)安定性試験；(5)規格及び試験方法(設定の根拠も含めて)等が必要となる．加えて，申請するバイオ後続品が同等・同質であると主張する対照

無断転載禁止

先発バイオ医薬品との品質特性における比較データとして，(1)構造解析，物理的化学的性質に関する比較試験，(2)生物活性に関する比較試験，(3)免疫原性等に関する比較試験，(4)不純物に関する比較試験等が必要となろう．

(4－5) バイオ後続品の非臨床評価

さらにほとんどのバイオ後続品では種類と程度の差はあるが，非臨床・臨床試験による同等性／同質性の確認が必要になろう．

非臨床試験の目的は，(1)ヒトにおける臨床試験に先立った安全性の確認；(2)動物を用いた有効性面(薬理試験)，安全性面(毒性試験)での対照先発バイオ医薬品との同等性／同質性評価の２つの側面がある．いずれにせよ，バイオ後続品については有効成分に由来する薬理作用プロファイルあるいは毒性プロファイルは先発製品において得られているので，新有効成分含有医薬品に比較すると非臨床試験の種類と程度を限定することは可能である．個々の試験の実施にあたってはICH-S6ガイドライン[25]が参考となる．

(4－6) バイオ後続品の臨床評価

臨床試験の目的は，(1) PK, PD，あるいはPK／PD試験による同等性／同質性の確認；(2)臨床有効性の比較；(3)臨床安全性の確認の３つがある．PK試験による比較は同等性／同質性の確認にとって重要であり，技術的に試験が可能な場合は必須ともいえるものであるが，タンパク質性医薬品の特性を考えると，ほとんどの製品ではPK試験までの結果では生物学的に同等とは結論できない．したがってPDあるいはPK／PD試験による対照先発バイオ医薬品との比較が非常に重要となる．適切なPDマーカーが設定でき，PDやPK／PD試験データによって同等性／同質性が確認できれば，臨床試験による有効性の比較が必要とされないケースもあるだろう．PK, PD, あるいはPK／PD試験によって同等性／同質性について結論が下せないバイオ後続品については，臨床有効性を示すデータが必要となる．通常は対照先発バイオ医薬品との比較試験になるが，臨床有効性試験のデザインについてはバイオ後続品の特性に応じてケースバイケースに決定すべきである．一方，臨床安全性については，上記PK, PDあるいはPK／PD試験で同等・同質性が示された場合においても，何らかの確認は必要と考えられる．臨床有効性試験を行う場合は，あわせて有害事象の種類，およびその頻度を検討するような試験計画で差し支えない．

(4－7) 市販後について

実施される臨床試験が限定されるバイオ後続品については，免疫原性等を含めた安全性に関わる市販後調査は極めて重要である．また，市販後調査期間においては，有害事象のトレーサビリティー確保の観点からも，対照先発バイオ医薬品とバイオ後続品とを，一定の治療期間内に代替または混用することは基本的には避ける必要があろう．

5. バイオ後続品評価の今後の課題

以上のようにバイオ後続品は，タンパク質性医薬品の特性ゆえに，化学合成医薬品の後発医薬品の開発のように非臨床・臨床試験を大幅にカットすることにより開発コストを大きく下げることは困難な状況にある．実際，このような規制体制をいち早く実施している欧州の指針については，「バイオ後続品としての開発メリットは大きくない」との批判がある[26]．これらの批判との関連から，バイオ後続品に関する今後の課題について，(1)規制の視点，及び(2)評価法の視点から考察してみる．

(5－1) 規制の視点からの今後の課題

(5-1-1) バイオ後続品の適応疾患：

このたびの我が国の指針では，「先発バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合，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・効果ごとに先発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」とされている．ただし「ある効能・効果において先発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発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

無断転載禁止

続品に外挿することが可能となる場合もある」とされている．この表現は欧州のガイドライン等でも同様であり，現状では妥当と考えられる．しかし，個別の疾患における治療薬の作用メカニズムについては，必ずしも統一的な理解が得られていないケースがある．したがって個々のケースでは様々な議論をよぶことが予想されるので，事例の積み重ねの中で，取り扱いについて整理が必要と思われる．

（5-1-2）バイオ後続品の後続品は認められるのか：

化学合成医薬品の場合，占有期間が終わり複数の後発医薬品が現れ普及すると，先発品の企業が販売を取りやめるケースがある．化学合成医薬品の場合，有効成分の同一性の証明は容易であり，かつ生物学的同等性試験が的確に行われ，バイオアベイラビリティーについて対照薬との同等性が認められれば，後発医薬品に対して同等な後発医薬品の開発は容認されよう．一方，有効成分に分子多様性が認められるような先発品に対するバイオ後続品については，先発品が販売を取りやめた場合など，どのように判断すべきか？　バイオ後続品の後続品の開発は認めるべきか？　この点については，筆者は先発製品が入手可能である限りは，バイオ後続品は対象疾患の治療について用法・用量の妥当性を示した臨床データを有する先発製品を対照として開発されるべきと考える．しかし，個別の判断となろうが，先発製品が入手できない場合については，バイオ後続品の後続品は認められうるものと筆者は考える．

（5-1-3）対照とする先発バイオ医薬品について
―海外製品の可能性―：

上記バイオ後続品の後続品のケースより直近に問題となる可能性は，海外の製品に対して同等性／同質性が示されたバイオ後続品開発の可否にあると思われる．我が国のガイドラインでは，「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」となっており，海外の製品を対照とするバイオ後続品開発は明確に否定される表現となっている．しかし，国内で新有効成分含有製品として承認されている製品の中には，海外からの導入品がある．このような製品を対照としたバイオ後続品の開発において，海外流通品との間の同等性／同質性評価のデータをもって，我が国での申請が可能かどうかの問題が生じる可能性がある．バイオ医薬品については，同一セルバンクを細胞基材（＝製造用の細胞）として使用した製品であっても，培養方法や精製方法が異なれば有効性，安全性面で異なる製品となる可能性は極めて高い．したがって，バイオ後続品の開発は我が国での流通製品を対照として同等性／同質性評価データを得ることが原則と考えられる．しかし，国内流通品と海外流通品との同等性／同質性を示すことが容易な単純タンパク質を有効成分とした製品の場合など，個別のケースとして海外流通製品と比較したデータを利用することが可とされるケースもあろう．

（5-1-4）バイオ後続品への代替の可否：

バイオ医薬品の後発医薬品としてバイオ後続品を活用する場合，見極めなくてはならない問題は，代替可であるか否かの判断であろう．我が国のガイドラインでは，「当該調査期間（＝市販後調査期間）においては，有害事象のトレーサビリティーを確保することが重要であり，先発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」としており，少なくとも市販後調査期間については，いわゆるスイッチは避けることとしている．このことは，タンパク質性医薬品の安全性評価を考える場合，免疫原性については，例数が限られた承認前の臨床試験データのみでは結論を下すことは困難であるという事実に基づいている．この点については，欧州においても規制上の取り扱いについての判断は各国の規制当局の判断にまかされているようである．またWHOガイドラインにおいても，いわゆる“interchangeable”や“substitutable”についての規制は各国規制当局の判断による事項とされている．一方米国では保険医療制度改革法案において，“biosimilar”とされる製品と，さらに“interchangeable”と認められる製品の2段階の規制を行うこととなっており，今後FDAがどのような取り扱いを行うかについて注目される．いずれにせよ，当面の代替は避けることを原則としつつ，事例を積み重ね，安全性とのバランスをはかりながらバイオ後続品の活用を図る必要がある．

無断転載禁止

(5－2) 評価法の視点からの課題

以上のようにバイオ後続品については，一部の国を除いて慎重な対応がとられているが，化学合成医薬品と同様な取り扱いはできないものであろうか？

以下に，バイオ後続品の評価を容易にするため，さらに後発医薬品と同様な扱いにする上での課題をまとめてみたい．

(5-2-1) バイオ医薬品の品質特性解析技術の進歩：

近年質量分析技術やNMRを中心としてタンパク質性医薬品の構造解析技術は飛躍的に進歩している．加えてタンパク質と作用部位である生体高分子との相互作用を解析する手法の開発も著しい．これらの解析技術の進歩は，バイオ後続品の有効成分についても，類似性評価ではなく同一性評価の可能性を高めるものである．その意味でタンパク質の解析技術の一段の進展が期待される．

(5-2-2) タンパク質性医薬品に関する構造と生物作用の相関情報の蓄積：

バイオ医薬品の目的物質は，生体内因性物質に限りなく近い物質として開発されたケースが多く，その構造と活性との関係の情報の蓄積は，バイオ後続品の開発情報として極めて重要である．またタンパク質性医薬品の場合，目的物質関連物質あるいは目的物質由来不純物のヒトにおける安全性，有効性への影響を，動物実験から予測することは困難である．したがって，目的物質関連の情報として，これらの物質に関する情報の蓄積，整理は後続品の開発の上で重要なデータベースになる．さらに，近い将来開発が図られると予想される抗体医薬のバイオ後続品の場合などは，バイオテクノロジーを利用して製造されるIgGに関する構造と生物作用の相関に関する情報の蓄積が，極めて重要になると予想される[27]．

(5-2-3) バイオ後続品開発における同等性／同質性評価における臨床マーカー：

バイオ後続品の適用対照である疾患の臨床エンドポイントに直結する評価マーカーが特定されていれば，バイオ後続品の臨床有効性の同等／同質性評価は容易になる．特に短期に評価が可能な評価マーカーがあれば，臨床有効性試験によらずとも，PK／PD試験で同等／同質性を示すことが可能である．バイオ後続品の場合，当面は開発対照とされる先発製品は限定されるので，これらの対象疾患の評価マーカー研究を推進することによって，これら後続品の開発を促進することは可能となる．逆説めくことではあるが，当面のバイオ後続品開発のキーは，この臨床マーカーの確定にあるともいえる．

(5-2-4) 免疫原性を含めた臨床安全性予測：

「臨床上の安全性，特に免疫原性等に関する的確な安全性予測法が確立していないタンパク質性医薬品について，臨床試験を省略するような開発手法が許されるのか？」という問題はバイオ後続品の活用を考えると，もっとも大きな問題といえる．タンパク質性医薬品については，免疫原性によって希に生じる有害作用は，例え通常の規模の臨床試験を実施しても市販後の発生を臨床試験段階で予測することは困難，と考えられるが，個別の製品についてどの程度の確認を行うことが妥当であるかについては，ケースバイケースの判断が必要であろう．この点について，バイオ後続品にとどまらず，タンパク質性医薬品の免疫原性予測手法の開発が強く望まれるところである．

6. おわりに

バイオ後続品の開発実績は，現在までのところ成長ホルモン，エリスロポエチン，G-CSF，ヒトインスリン等に限られている．しかしながら，これらに加えて近々に抗体医薬品，インターフェロン製剤等に広がるものと考えられる．現在まで規制環境の未整備のため開発が遅れてきた米国においても，今後規制環境が整備され，バイオ後続品開発は一気に活発化することも予想される．特に抗体医薬品後続品は，特許切れの近い大型先発製品が控えており，バイオ後続品開発の標的となると考えられる．しかし先発製品との類似性をどこまで求めるかが大きな課題であり，各国規制当局ガイドラインの動向，そしてその運用による影響が大きいと思われる．

バイオ後続品については，現状では品質試験のみでは同等性／同質性を示すことは困難であるため，相当程度の非臨床・臨床データが必要とされている．しかし今後，タンパク質性医薬品の特性解析技術開発の進展，バイオ医薬品に関する構造活性相関情報の蓄積，免疫原性評価技術の革新等によって，製品

無断転載禁止

によっては，現在の化学合成医薬品後発品と同様な基準による評価が実現する可能性もあると思われる．

参考文献

1）Walsh G., *Nature Biotech*., 2003; 21: 865-70
2）Walsh G., *Nature Biotech.*, 2006; 24: 769-74
3）平成 21 年 3 月 4 日 薬食審発第 0304007 号通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
4）http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
5）Grabowski H., *Nature Review Drug Discovery*, 2008; 7: 479-88
6）Woodcock J., Follow-on Protein Products" Statement before the Committee on Oversight and Government Reform, U.S. House of Representatives, 26 March 2007. FDA web site [on line], http://www.fda.gov/ola/2007/protein32607.html（2007）
7）Woodcock J, et al., *Nature Review Drug Discovery*, 2007; 6: 437-42
8）Food and Drug Administration, Approval Pathway for Biosimilar and Interchangeable Biological Products Public Hearing; Request for Comments, *Federal Register*, 2010; 75, No.192
9）World Health Organization: Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products（SBPs），（http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf）
10）Health Canada, Health Protection and Food Branch: Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics（SEBs），（http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf）
11）Walsh, G., *Nature Biotech*., 2010; 28: 917-24
12）Jayaraman, K., *Nature Biotech*., 2010; 28: 883-4
13）平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号通知「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」
14）平成 9 年 6 月 23 日 薬審第 539 号通知「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」
15）平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 6 号通知「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」
16）平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 3 号通知「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」
17）平成 12 年 7 月 14 日 医薬審第 873 号通知「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」
18）平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 329 号通知「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ィルス安全性評価」
19）山口照英：バイオ医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点，*PHARM TECH JAPAN*, 2009; 25: 1243-51
20）山口照英：バイオ後続品の開発における品質・安全性・有効確保の留意点と承認申請，先端バイオ医薬品の評価技術，シーエムシー出版 （2010）
21）平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0221015 号通知「医薬品の承認申請について」
22）平成 21 年 3 月 4 日 薬食発第 0304004 号通知「バイオ後続品の申請について」
23）平成 17 年 4 月 26 日 薬食審査発第 0426001 号通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の製造工程の変更にともなう同等性 / 同質性評価」
24）平成 13 年 5 月 1 日 医薬審第 571 号通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物期限由来医薬品）の規格及び試験方法」
25）平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 326 号通知「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」
26）Bethan Hughes, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009; 8: 181
27）Christian K Schneider et al., *Nature Biotech*., 2009; 26: 985-90

無断転載禁止

〔資　　料〕

後発医薬品導入に伴う経済効果の検証

Study on Economic Effects by Introducing Generic Drugs

長谷川　秀樹 *，木村　朝基，山本　聖二，佐々木　節

Hideki Hasegawa *, Tomoki Kimura, Seiji Yamamoto, Takashi Sasaki

登別厚生年金病院

Received November 29, 2010
Accepted November 30, 2010

Summary：We expect the reduction in the pharmaceutical cost by introducing generic drugs because pharmaceutical prices of generic drugs are generally lower than those of original drugs. There exist two systems with regard to the medical fee for medical institutions. One is fee-for-service reimbursement system, and the other is Prospective Payment System. The economic effect was simulated by using three parameters of purchase prices, pharmaceutical prices, and the ratio of fee-for-service reimbursement. As a result, our simulation revealed that the economic effect was brought about when the ratio of the Prospective Payment was larger than that of the discount rate, assuming that the discount rate of drug was constant. The economic effect increased by pharmaceutical prices of generic drugs lower than those of original drug. The simulation can objectively calculate the amount of an economic effect aiming at the introduction of generic drugs. We believe that this simulation is useful as the material to explain to medical personnel why generic drugs should be introduced.

Key words：generic drugs, economic effect, prospective payment, simulate

要旨：後発医薬品は一般的に先発医薬品よりも薬価が安く，薬剤費の削減が期待できる．医療機関の診療報酬には出来高払いと包括払いがシステムとして存在する．出来高払いの割合，納入価，薬価の 3 点より経済効果についてシミュレートした．すると，経済効果は医薬品の値引き率が一律の時，値引き率より包括払いの割合が大きくなるとプラスになることがわかった．後発医薬品の薬価は先発医薬品に比べて低いものほど経済効果に対する影響が大きくなる．後発医薬品の導入に向けてシミュレートすることはその効果について客観的に評価できる．関係するスタッフに導入理由を説明し，説得するための資料として有用と考える．

キーワード：後発医薬品，ジェネリック医薬品，経済効果，包括払い，シミュレート

はじめに（背景）

後発医薬品は国の医療費削減，受療者負担の軽減を目的として導入が推進されている．医療機関では療養型病床，DPC 導入などの包括医療の施設で医薬品購入費の削減による経済効果を目的として導入が進められている．また，後発医薬品は医薬品在庫費の削減として期限切れを起こすような使用量の少ない薬剤にも効果が期待できる．後発医薬品の選択を担当する薬剤部では品質，包装規格，安定供給，臨床情報の量，名称などの多数の検討項目を考慮し

* 〒 059-0598 登別市登別温泉町 133
TEL : 0143-84-2165　FAX : 0143-84-3161
E-mail: eagle-himawari@sepia.plala.or.jp

無断転載禁止

ているが，経済効果については不透明なことも多い．何故なら，値引き率や使用量は施設により異なり，療養型病床と DPC を導入していない一般病床が混在していたり，DPC 導入施設であっても外来や手術で使用する薬剤であったり，出来高払いと包括払いの割合が薬剤毎に異なる．さらに薬価改定により，薬価の値下がりする率が薬剤毎に異なるため，選択した薬剤の経済効果がどのように変化していくのか不透明である．

出来高払いでは先発医薬品を使用し，包括払いでは後発医薬品を使用する方法もあろうが，それでは採用医薬品の種類が 2 倍になってしまう．適正な在庫を考える上で需要に応じたバランスの良い採用品目数を目指したいと考える．今後の後発医薬品の導入を考える上で実際の経済効果を検証することは客観的評価を行う資料の一つとして重要と考え，シミュレート式を構築して検証する．また，より簡便に作業を進める方法を模索することは業務の効率化につながり，計算式の簡略化を目指すことも必要である．

経済効果を示す資料は，後発医薬品の導入を進める上で経営的視点に立つ施設長や事務長などの支援を受けやすいと考えている．

方　　法

まず，出来高払いでの経済効果は薬価差益であり，値引き率が同じであれば，薬価の高い先発医薬品の経済効果が高くなる．従って先発医薬品以上の薬価差益を求めるならば，発売時に近い方ほど可能性が高く，薬価が 3 分の 1 になった後発医薬品は 3 倍以上の値引き率が求められる．

一方，包括払いでの経済効果は医薬品の納入価が低いことであり，薬価が先発医薬品の 2 分の 1，3 分の 1 などのように低い価格の後発医薬品ほど経済効果が高い．

経済効果は先発医薬品から後発医薬品に切り替えた場合にできる利益で，先発医薬品の薬価差益や納入価を基準として後発医薬品との差に使用量を乗じた金額になる．

出来高払いの使用量と包括払いの使用量が混在する場合を想定して式を一本に繋げる．

経済効果（利益）＝（後発医薬品の薬価差益－先発医薬品の薬価差益）×出来高払いの使用量＋（後発医薬品の納入価－先発医薬品の納入価）×包括払いの使用量

次に作業の簡便化を目指し，式を変形する．

総使用量を 1 として（総使用量＝出来高払いの使用量＋包括払いの使用量）を（1＝出来高払い率＋包括払い率）に変換する．見積もりを取ると納入価と薬価が記載されるため，（薬価差益＝薬価－納入価）として変換する．すると使用量 1 当たりの経済効果は次のように表される．

経済効果（利益／単位）＝（先発医薬品の納入価－後発医薬品の納入価）－出来高払い率×（先発医薬品の薬価－後発医薬品の薬価）

条件として値引き率が一律の場合は，さらに式が単純化できる．（医薬品の納入価＝薬価×（1－値引き率））として変換する．すると使用量 1 当たりの経済効果は次のように表される．

経済効果（利益／単位）＝（包括払い率－値引き率）×（先発医薬品の薬価－後発医薬品の薬価）
または，
経済効果（利益／単位）＝（1－出来高払い率－値引き率）×（先発医薬品の薬価－後発医薬品の薬価）

次に，医薬品の値引き率は施設によって様々である．薬価改定直後や決算期など時期によって異なることもあるが，医薬品の使用実績やメーカーの価格競争などもあり，見積もりの価格も卸によって異なる．契約形態により，一律の値引き率を使用する場合もある．

包括払いの割合と値引き率の関係を考えると，値引き率が 0％であれば，包括払いの割合がわずかでもあると後発医薬品導入は経済効果をもたらすが，値引き率が一律のように先発医薬品の薬価差益が後発医薬品より高い場合のガイドラインがどこにあるのか求める必要があると考えた．そこで値引率が一

無断転載禁止

律の場合を想定して経済効果を求める．

ガスター® 錠 20 mg に後発医薬品 A 錠，B 錠を導入したとき，値引き率と包括払い率をそれぞれ 0%，10%，20%として使用量 1 錠当たりの経済効果（円）を算出して表にまとめる（Table 4, Table 5）．

ガスター® 錠 20 mg の薬価 53.9 円（平成 22 年 4 月）．A 錠と B 錠の薬価をそれぞれ 34.2 円，17.7 円とした．

〈計算式〉

経済効果（利益／単位）＝（包括払い率 − 値引き率）×（先発医薬品の薬価 − 後発医薬品の薬価）

次に，先発医薬品と後発医薬品の薬価を比べてみると，先発医薬品の 2 分の 1，3 分の 1 の薬価になった後発医薬品が確認できる．後発医薬品の薬価も初めは先発医薬品の 70%（過去には 80%）の価格でスタートしたはずなのに，現在では薬価に大きな差がある（Table 1，Table 2 参照）．

シミュレートを行い，経済効果があるという理由で後発医薬品の導入を行ったとしても 2 年毎の薬価改定を経るうちに，その効果がどうなるのかは不透明である．

薬価差益だけを考えると，いずれ先発医薬品ほどの効果がなくなるのは明らかである．納入価の低下は包括払いでは経済効果があるが，後発医薬品の選択でどの程度の差が生じるか，疑問である．また，後発医薬品の薬価に差ができるのは相対的に値引きによると考えられる．

メバロチン® 錠 10 mg とその後発医薬品 C 錠，D 錠，E 錠の薬価並びに，先発医薬品に対する薬価の割合，薬価削減額を平成 15 年 7 月〜平成 22 年 4 月の期間を対象にそれぞれ表にまとめた（Table 1 〜 3）．

そして現薬価に対する薬価改定後の新薬価を納入価と想定し，出来高払いの割合 100%，45%，包括払いの割合 100%とした 1 錠あたりの経済効果を算出した．

例えば，平成 20 年 4 月の納入価は平成 22 年 4 月の薬価を用いて計算している．

〈計算式〉

経済効果（円 / 錠）＝（先発医薬品の納入価 − 後発医薬品の納入価）− 出来高払い率×（先発医薬品の薬価 − 後発医薬品の薬価）

Table 1　メバロチン錠 10 mg と後発医薬品の薬価（単位：円）の推移

	薬　価（円）				
薬品名	平成15年7月	平成16年4月	平成18年4月	平成20年4月	平成22年4月
メバロチン錠10mg	163.5	145.5	131.4	124.4	112.2
C錠10mg	130.8	100.4	79.4	71.7	63.1
D錠10mg	130.8	88	65.4	50	42.6
E錠10mg	130.8	68.4	51	27.8	23.2

Table 2　メバロチン錠 10 mg の薬価（100%）に対する後発医薬品の薬価の割合（単位：%）の推移

薬品名	平成15年7月	平成16年4月	平成18年4月	平成20年4月	平成22年4月
メバロチン錠10mg	100%	100%	100%	100%	100%
C錠10mg	80%	69%	60%	58%	56%
D錠10mg	80%	60%	50%	40%	38%
E錠10mg	80%	47%	39%	22%	21%

Table 3　メバロチン錠 10mg と後発医薬品の薬価改定後の差額

薬品名	平成16年4月	平成18年4月	平成20年4月	平成22年4月
メバロチン錠10mg	−18.0	−14.1	−7.0	−12.2
C錠10mg	−30.4	−21.0	−7.7	−8.6
D錠10mg	−42.8	−22.6	−15.4	−7.4
E錠10mg	−62.4	−17.4	−23.2	−4.6

結　　果

まず，値引き率が一律の例として，ガスター® 錠 20 mg の後発医薬品 A 錠と B 錠の導入による経済効果（円）をそれぞれ Table 4 , Table 5 にまとめた．そして（包括払い率 − 値引き率）の値が＋0.1，±0，−0.1 のときのガスター® 錠 20 mg から後発医薬品 A 錠，B 錠へ切り替えたときの経済効果を Fig. 1 にあらわした．

＋0.1 では A 錠より B 錠の経済効果が高く，A 錠，B 錠ともにプラス，±0 では A 錠，B 錠に差がなく，A 錠，B 錠ともにプラスマイナス 0，−0.1 では A 錠より B 錠の経済効果は低く，A 錠，B 錠ともにマイナスとなった．

次に，メバロチン® 錠 10 mg の後発医薬品 C 錠，D 錠，E 錠を導入して切り替えた場合の経済効果を先発医薬品との差で算出した．単位は 1 錠使用による経済効果（円）．年平均は薬価改定までの期間（9 ヶ月，2 年，2 年，2 年）を年換算して平均にし

無断転載禁止

たものである．出来高払い率 100%，出来高払い率 45%，包括払い率 100%を例として Table 6 ～ 8 の通りとなった．

包括払い率 100%で後発医薬品 E 錠を年間 1 万錠導入した場合，6 年 9 ヶ月で年平均 87.4 万円の経済効果を得る．

考　　察

後発医薬品導入による経済効果は，先発医薬品と後発医薬品の値引き率が一律の場合，薬価の高低に関係なく，次の通りになることがわかる．

①包括払い率＞値引き率の場合，経済効果はプラスになる．

②包括払い率＜値引き率の場合，経済効果はマイナスになる．

③包括払い率＝値引き率の場合，経済効果は 0 になる．

また，Fig. 1 より経済効果は（包括払い率－値引き率）の値がプラスのとき先発医薬品と後発医薬品の薬価差に比例し，マイナスのときその薬価差に反比例する．

値引き率が一律の場合，出来高払い率 100%の環境での後発医薬品の導入は経済効果をもたらさず，返ってマイナスになり，薬価差の大きいものほど影響が大きくなる．逆に包括払い率が値引き率を上回っている場合，より薬価差の大きい後発医薬品を選択することで経済効果は大きくなることがわかる．実際の導入では，使用量の実績を乗じて経済効果の高いものを優先順位とすると仕事効率が良いと考える．

包括払い率と値引き率が同じになる場合は経済効果がプラスマイナス 0 になるため，薬剤購入費の削減という観点から，購入実績で金額の高い薬剤を優先すると仕事効率が良いと考える．

次に，値引き率が一律ではない場合の長期的な経済効果について，まず，後発医薬品の薬価は Table 3 より，1 度目の薬価改定時に大きく低下する傾向がみられ，3 度目の改定まで先発医薬品より大きく

Table 4　A 錠の使用量 1 錠あたりの経済効果（円）

A錠20mg	包括払い率 0%	包括払い率 10%	包括払い率 20%
値引率 0%	0	1.97	3.94
値引率10%	−1.97	0	1.97
値引率20%	−3.94	−1.97	0

Table 5　B 錠の使用量 1 錠あたりの経済効果（円）

B錠20mg	包括払い率 0%	包括払い率 10%	包括払い率 20%
値引率 0%	0	3.62	7.24
値引率10%	−3.62	0	3.62
値引率20%	−7.24	−3.62	0

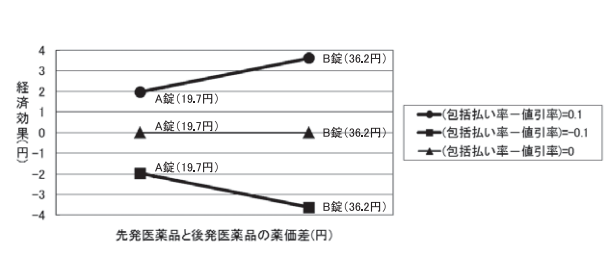


Fig. 1　後発医薬品への切り替えによる使用量 1 錠あたりの経済効果

Table 6　メバロチン錠 10 mg から後発医薬品に切り替えることによる 1 錠あたりの経済効果（出来高払い率 100%）

出来高払い率100%					
薬品名	平成15年7月	平成16年4月	平成18年4月	平成20年4月	年平均
メバロチン錠10mg	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
後発医薬品C錠10mg	12.4	6.9	0.7	−3.6	2.6
後発医薬品D錠10mg	24.8	8.5	8.4	−4.8	6.3
後発医薬品E錠10mg	44.4	3.3	16.2	−7.6	8.5

Table 7　メバロチン錠 10 mg から後発医薬品に切り替えることによる 1 錠あたりの経済効果（出来高払い率 45%）

出来高払い率45%					
薬品名	平成15年7月	平成16年4月	平成18年4月	平成20年4月	年平均
メバロチン錠10mg	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
後発医薬品C錠10mg	30.4	31.7	29.3	25.4	29.0
後発医薬品D錠10mg	42.8	40.1	44.7	36.1	40.6
後発医薬品E錠10mg	62.4	45.7	60.4	45.5	51.9

Table 8　メバロチン錠 10 mg から後発医薬品に切り替えることによる 1 錠あたりの経済効果（包括払い率 100%）

包括払い率100%					
薬品名	平成15年7月	平成16年4月	平成18年4月	平成20年4月	年平均
メバロチン錠10mg	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
後発医薬品C錠10mg	45.1	52	52.7	49.1	50.6
後発医薬品D錠10mg	57.5	66	74.4	69.6	68.6
後発医薬品E錠10mg	77.1	80.4	96.6	89	87.4

無断転載禁止

下げており，長期間の経済効果が見込めると思われる．

Table 6 の出来高払い率 100％では初めは経済効果を得られていたが，薬価改定による薬価低下により，マイナスになる年が発生している．しかし，6 年 9 ヶ月間トータルでは年平均でプラスである．また，包括払い率が高い場合，安定的にプラスであり，包括払い率が高くなるにつれて，経済効果が高くなることも Table 7 と Table 8 の比較から確認できる．

経済効果を検証すると，出来高払いの比率が高く，導入時期が遅い場合は効果が見られないこともあるが，初期の導入は長期の高い経済効果を受けることがわかる．また，後発医薬品 E 錠を選択した場合，C 錠，D 錠と差があり，導入する後発医薬品により経済効果に差が見られることが確認できる．

このシミュレートは内服薬のためだけのものではなく，外用薬や注射薬でも応用できるので有用性があると考える．

経済効果を考慮して後発医薬品を導入する場合，シミュレートすることは有用な手段の一つであり，導入するかどうかの判断材料になると思われた．もちろんそれだけではなく，医薬品の品質，安定供給，包装規格，臨床情報などと合わせて総合的に検討することは重要であるが，経営者側または処方する医師に説明する場合，客観的評価が得られやすく，説得力ある資料として有用であると考えられる．

引用文献

1) 井上雅子：ジェネリック医薬品導入ガイドブック―採用の手順と事例，上野和行，川勝一雄，楠本政明，中村洋，東京，じほう，平成 18 年；169-81.

無断転載禁止

〔資　　料〕

処方せん様式再変更後における ベシル酸アムロジピンの後発医薬品変更調剤と薬局薬剤師の意識に関する調査

Survey on the Dispensing of Generic Drugs in Amlodipine Besilate and Awareness of Community Pharmacists after the Prescription Form Re-change

廣谷　芳彦 *[a]，三田　康子 [b]，池田　賢二 [a]，恩田　光子 [c]，名徳　倫明 [a]

Yoshihiko Hirotani *[a], Yasuko Mita [b], Kenji Ikeda [a], Mitsuko Onda [c], Michiaki Myotoku [a]

[a] 大阪大谷大学薬学部臨床薬剤学講座
[b] 新京阪薬局
[c] 大阪薬科大学薬学部臨床実践薬学研究室

Received November 16, 2010
Accepted December 9, 2010

Summary：To clarify the factor preventing the widespread use of generic drugs (GEs) after the prescription form re-change in 2008, authors performed a questionnaire survey in 2009, focusing on a frequently-used GE for amlodipine besilate. We mailed a questionnaire to community pharmacies in January 2009, and obtained responses from 286 community pharmacies. The survey revealed that the change from use of the original drug to the GE was less than 5% in 31.6% of community pharmacies, 5% to 10% in 20.5% of community pharmacies, and 10% to 20% in 15.8% of community pharmacies. The most common reason for the change was patients' requests for a change of drug, accounting for 61.0%. However, returning to the original drug was reported by 14.5% of the pharmacies. The percentages of pharmaceutical companies selected by the pharmacies were similar among the top four companies. Of all the evaluation items for the community pharmacists' GE satisfaction rating, "quality" had the highest value followed by "delivery time." In addition, most prescribed GEs were continuously used by patients, and the patients' feedback for pharmaceutical costs and treatment compliance were also good. The most common reason for "I am not willing to use GEs" (14.6%) and "I have no opinion" (60.9%) was the increasing number of dead stocks (25.0%). Our survey revealed that the increase in the number of dead stocks was one of the factors preventing GEs from spreading among community pharmacies. Accordingly, it was indicated that GEs should be supported by the medical insurance system to encourage widespread use.

Key words：generic drug, community pharmacists, questionnaire survey, amlodipine besilate

要旨：2008 年の処方せん様式再変更後の後発医薬品の普及を阻害している因子を明らかにすることを目的として，翌年の 2009 年に使用頻度の高いベシル酸アムロジピン後発医薬品に着目した調査を実施した．2009 年 1 月保険薬局を対象に郵送によるアンケート調査を行った．286 保険薬局から回答を得た．後発医薬品への変更率 5%未満が 31.6%，5%以上 10%未満で 20.5%，10%以上 20%未満が 15.8%であった．その変更理由は患者からの申し出が 61.0%と最も多かった．しかし，先発医薬品に戻った経験が 14.5%見られた．使用メーカ名は上位 4 社がほぼ同数であった．採用医薬品の薬局薬剤師の満足度で従来からの後発医薬品評価のうち「品質」が最も多く，次いで「納品時間」であった．一方，患者は

* 〒 584-8540 大阪府富田林市錦織北 3-11-1
TEL : 0721-24-9371　FAX : 0721-24-9580
E-mail: hirotay@osaka-ohtani.ac.jp

無断転載禁止

大部分の後発医薬品を使用継続しており，薬剤費負担に対する反応やコンプライアンスも良好であった．「後発医薬品を積極的に使用しない」（14.6%）及び「どちらともいえない」（60.9%）の理由として「不良在庫数の増加」が最も多かった（25.0%）．これらの結果から，保険薬局においては不良在庫数の増加が後発医薬品の普及を阻害する１つの因子であることが示唆された．したがって，後発医薬品普及のための方策として医療保険制度面での支援体制も必要であることが示唆された．

キーワード：後発医薬品，薬局薬剤師，アンケート調査，ベシル酸アムロジピン

緒　言

平成 20 年度診療報酬改定においては処方せん様式の再変更が実施され，先発医薬品調剤を基本とする処方せん様式から後発医薬品調剤を基本とする処方せん様式に変更されるとともに，処方せん様式再変更後は，先発医薬品から後発医薬品への代替調剤が原則として認められることになった．

しかし，日本における後発医薬品の使用量[1]は，数量ベースで 17.6%，金額ベースで 6.8%と，英国やドイツなど欧米諸国の使用量の 60%以上に比較して少なく，厚生労働省が平成 19 年に発表した「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」で示された数量目標の 30%に達していない[2]など，処方せん様式の変更にも拘わらず増加の傾向は見られない[3,4]．また，日本薬剤師会の調査によると，後発医薬品への変更可能処方せんの割合は 59.8%で，依然変更不可記載の処方せんが約 4 割を占めている[5]．

日本において後発医薬品の普及が進まない背景として，備蓄の問題，説明に要する手間･時間，さらに，同等性，情報不足そして安定供給など後発医薬品の品質や流通に対する不安が払拭しきれていない現状がある[6]．このような中，平成 20 年 7 月，持続性の降圧作用を示し，他の降圧薬との併用治療を行いやすいベシル酸アムロジピンの後発医薬品が薬価収載された．ベシル酸アムロジピンは，日本で売られている医療用医薬品で販売額が最も多い高血圧治療剤で，その後発医薬品はすでに 38 社が製造販売している．一方，平成 20 年 4 月に診療報酬改定でさらなる後発医薬品の普及促進策が施行されたが，施行後の後発医薬品の使用状況に対する調査についてはほとんど報告されていない．

そこで今回，処方せん様式再変更後の後発医薬品の普及を阻害している因子を探ることを目的として，使用頻度が高く，今後後発医薬品への切り替えの可能性が高いベシル酸アムロジピン後発医薬品に着目した調査を実施した．そして，保険薬局における後発医薬品の使用実態及び薬局薬剤師の後発医薬品に対する意識を把握し，後発医薬品普及のための課題を考究した．

対象と方法

平成 21 年 1 月大阪府下の 3 地域（大阪北部・南東部・南西部）の大阪府薬剤師会会員の保険薬局 668 施設を対象に自記式調査を実施し，調査票の配付・回収は郵送にて行った．調査期間は平成 21 年 2 月の 1 ヶ月間とした．調査対象の大阪北部は吹田市および豊中市で送付会員数 222，南東部は松原市，藤井寺市，羽曳野市，富田林市とその近隣町村，大阪狭山市そして河内長野市で送付会員数 186，南西部は堺市で送付会員数 260 であった．

調査票を Fig.1 に示す．調査項目は，ベシル酸アムロジピン後発医薬品の使用状況に関する質問事項の調査と，後発医薬品全般の質問事項による保険薬局薬剤師の意識調査を行った．各調査項目について地域特性の有無を確認するため χ^2 検定により大阪府下 3 地区内での統計的有意差検定を行ったが，有意差は見られなかったので，3 地区すべての保険薬局の回答結果の値を総計して，その平均値あるいはその割合（%）を記載した．なお，回答は無記名とし，保険薬局の個別情報が特定されないように配慮した．

無断転載禁止

●アンケート調査項目
以下の設問について回答をお願い致します。
別段の指示がない場合は、括弧内に記入または数字に○を付けて下さい。
なお、月平均の数値につきましては、直近月の平均でお答え下さい。

Ⅰ.貴薬局についてお聞きします。
①所属支部薬剤師会
1. 豊中市薬剤師会 2. 吹田市薬剤師会 3. 堺市薬剤師会 4. 松原市薬剤師会
5. 藤井寺市薬剤師会 6. 羽曳野市薬剤師会 7. 富田林薬剤師会
8. 大阪狭山市薬剤師会9. 河内長野市薬剤師会

②薬局の経営形態
1. 単独店舗(個人経営) 2. 複数店舗(個人経営) 3. チェーン店(法人経営)

③月間処方せん応需枚数　月平均およそ(　　)枚

④処方せんを応需されている医療機関数　月平均およそ(　　)施設

Ⅱ. アムロジン(ノルバスク)の後発品調剤についてお聞きします。
A. ベシル酸アムロジピン錠を含む「変更可」の処方せんを受け取ったことがありますか。
(1. はい　2. いいえ)
A－1. 上記の質問で「1」に○を付けた方は以下の設問の回答をお願いします。
a) アムロジン(ノルバスク)から後発医薬品に変更されたことはありますか。
1. 変更したことがない
2. 変更したことがある ⇒ 変更率は？ 約(　　)% ※直近の月平均でお答え下さい。

b) アムロジン(ノルバスク)から後発医薬品に変更した主な理由について、(　)内に
多い順に番号をご記入下さい。
1. 患者様からの申し出(　)
2. 患者様に説明し調剤の了解を得て在庫している製品を薦めた(　)
3. 患者様に説明し了解を得て調剤を行った(在庫商品がなく取り寄せ)(　)
4. その他(　　)(　)

c) 最も多く調剤されたアムロジン(ノルバスク)の後発医薬品名(規格)・メーカ名を教えて下さい。
商品名:(　　) メーカ名:(　　)

C. 採用(在庫)されているアムロジン(ノルバスク)後発医薬品で薬剤師である先生にとって
最も満足度が高い項目はどれですか。
1. 品質、2. 情報量、3. 納品価格、4. 納品時間、5. その他(　　)

D. 採用(在庫)されているアムロジン(ノルバスク)後発医薬品に希望する項目はどれですか。
(複数回答可)
1. 品質(具体的に　　)、2. 情報量(具体的に　　)、3. 納品価格、
4. 納品時間、5. その他(　　)

E. 採用(在庫)されているアムロジン(ノルバスク)後発医薬品への患者様からの苦情・問題事象の
発生等はありましたか。
1. はい(具体的には:　　)　2. ない

F. 現在採用(在庫)されている後発医薬品の使用を継続されますか。
1. はい、 2. いいえ(その理由は:　　)

G. 患者様からの薬剤費負担に対する反応はどのようでしたか。
1.「よい」との印象、2.「変わらない」との印象、3. その他(　　)

H. 先発医薬品と比較して患者様のコンプライアンスに変化がありましたか。
1. よくなった、2. 変わらない、3. 悪くなった、4. わからない

I. ベシル酸アムロジピン錠の後発医薬品から再度先発医薬品へ戻った経験はありますか。
1. はい　2. いいえ

I—1. 上記の質問で「1」に○を付けた方はその理由を教えて下さい。
1. 効果が弱かった 2. 副作用が発現した 3. 費用が思ったよりも安くならなかった
4. 製品情報が少なかった 5. 供給体制に不備あるいは問題があった
5. 患者様から苦情等があった(包装、服用感、外観、味、臭いなど)
⇒苦情等の内容(　　)
6. その他(　　)

Ⅲ. 後発医薬品全般についてお聞きします。
J. 処方せんにおける後発医薬品への変更不可の有無と頻度を教えて下さい。
1. あり ⇒ 約(　)%(全処方せん枚数に対する%値)　2. なし

K. 現在あるいは今後、後発医薬品を患者様に説明・提案する場合に重要視することは何ですか？
最も重要と思われる項目から順位をご記入下さい。
1. 情報提供量(　) 2. 安定供給(　) 3. 成分・品質(　)
4. メーカ名(　) 5. 購入価格(　) 6. 効果(　)
7. 副作用(　) 8. メーカの市販後調査体制(　)
9. その他(　)(　)

L. 今後、後発医薬品を積極的に使用していこうとお考えですか。
1. 積極的に使用していく 2. 積極的に使用しない 3. どちらともいえない
L－1 上記質問で「2」および「3」に○を付けた方はその理由を教えて下さい。(複数回答可)
1. 効果 2. 副作用 3. 安定供給 4. 情報提供体制 5. 在庫数・不良在庫数の増加
6. 品質 7. インセンチブ 8. 医師からの指示 9. その他(　　)

M. 後発医薬品についての先生のお考え、主張あるいは要望を教えて下さい。

ご多忙の中、ご協力頂きありがとうございました。

Fig.1　アンケート調査票

結　果

1. 保険薬局の経営状況

668 中 286 の保険薬局から回答を得た（3 地区平均回収率 42.8%）．地区別回収率は，大阪北部：46.6%，南西部：35.4%，南東部：46.4%であった．保険薬局の経営形態は，チェーン店（法人経営）：40.6%であり，個人経営（単独保険薬局）：36.4%，個人経営（複数保険薬局）:23.1%であった（Fig.2A）．処方せん月間応需枚数は，500 枚以下及び 501 枚以上 1000 枚以下ではともに 26.7%，1001 枚以上 1500 枚以下：15.5%，1501 枚以上 2000 枚以下：14.1%であった（Fig.2B）．処方せん応需医療機関数は，51 件以上 100 件以下が最も多く 32.9%（Fig.2C），次いで 11 件以上 50 件以下：24.9%であり，10 件以下と 101 件以上 150 件以下では同数の 20.2%であった．

2. ベシル酸アムロジピン後発医薬品の使用状況

ベシル酸アムロジピン後発医薬品の変更不可欄への署名・押印がない「変更可」の処方せんの割合は 88.1%で，ほとんどの保険薬局で受け取った経験を持ち，そのうち，76.6%の保険薬局で変更した経験

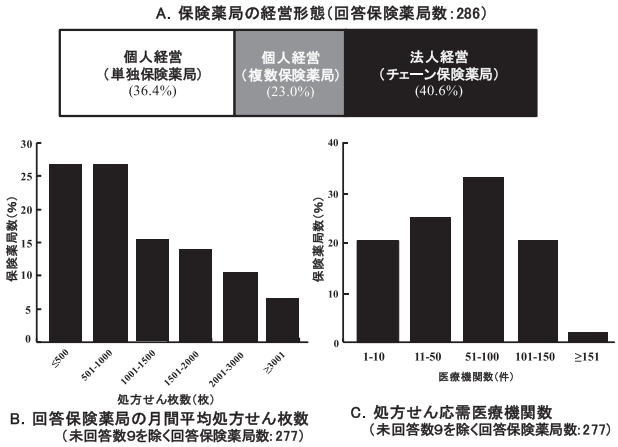


Fig.2　回答保険薬局の経営形態と処方せん受入体制

を有していた(Fig.3)．後発医薬品への変更率は，5%未満：31.6%，5%以上 10%未満：20.5%，10%以上 20%未満:15.8%，20%以上:32.1%で，“変更した”と回答した保険薬局全体の変更率の平均は 19.9%であった．

後発医薬品への変更理由は，“患者様からの申し出”が 61.0%で最も多く，次いで“患者様に説明し調剤の了解を得て在庫している製品を薦めた”：31.4%で，“患者様に説明し調剤の了解を得て調剤を行った（在庫がなく取り寄せ）”との回答は 2.9%であった（Fig.4）．後発医薬品を使用したメーカ名は上位 4 社がほぼ同数の 12%台であったが，当薬

無断転載禁止

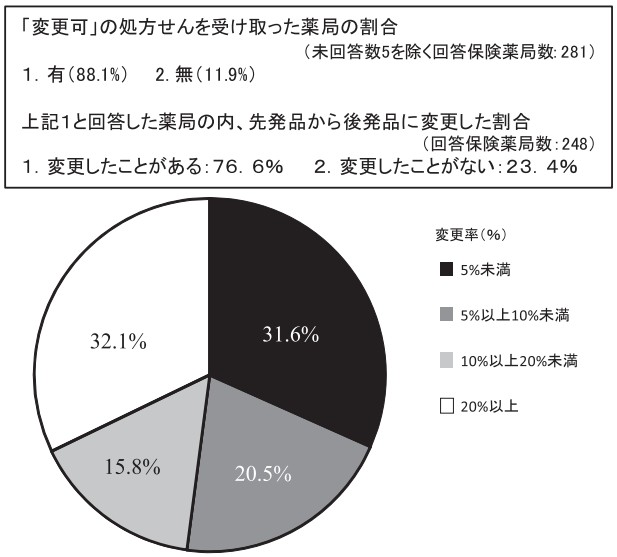


Fig.3　先発医薬品から後発医薬品への変更率の割合
（回答保険薬局数：151）

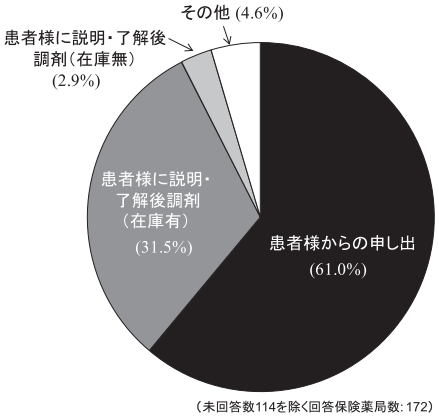


Fig.4　後発医薬品に変更した主な理由のうち１位とした項目

剤を市販している 35 社中 29 社のメーカが採用されており分散している傾向が見られた（Fig.5）．その結果，銘柄指定処方せんの存在による多銘柄の在庫が必要となる結果であった．

採用医薬品の薬局薬剤師の満足度では，「品質」が 35.7%で最も多く，次いで「納品時間」（22.4%）であり，次いで情報量（14.1%），納品価格（13.7%）と続いた．また，採用している後発医薬品に要望する項目として同様に「品質」が最も多く，次いで「納品時間」，「情報量」であった．また，97.6%の保険薬局が，採用後発医薬品を今後も継続するとしていた．「患者様からの薬剤費負担に対する反応」では，「良い」との印象は 56.0%であったが，「変わらない」との印象が 30.6%見られた．「先発医薬品と比較した患者様のコンプライアンスの変化」は，86.0%の保険薬局が「変わらない」と回答し，「悪くなった」と回答した薬局薬剤師は見られなかった．

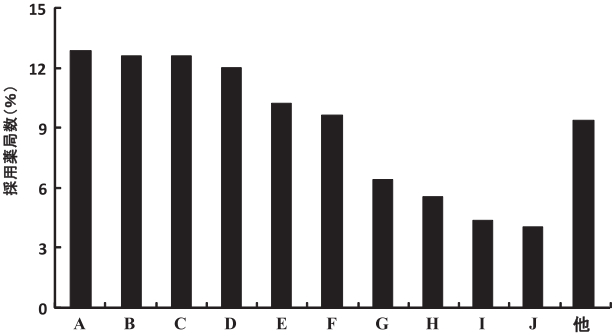


Fig.5　上位 10 社までの医薬品メーカの採用率
（回答保険薬局数：341）

しかし，「再度先発医薬品へ戻った経験」があると回答した薬局は 241 中 35 薬局で見られ，その理由は“効果が弱かった”や“費用が思ったよりも安くならなかった”などであった．

3．薬局薬剤師の後発医薬品調剤への意識

「処方せんにおける後発医薬品への変更不可の有無と頻度」では，97.0%の保険薬局で“あり”と回答し，その頻度（全処方せん枚数に対する%値）は 3 地区平均で 25.9%であった．「現在あるいは今後，後発医薬品を患者様に説明・提案する場合に重視すること」として，「成分・品質」（41.7%），次いで「安定供給」（20.5%），「効果」（17.0%）であった．「今後，後発医薬品を積極的に使用して行こうとお考えですか」の問いに対して，“積極的に使用する”（24.6%）が“積極的に使用しない”（14.6%）よりも多い結果であったが，“どちらともいえない”（60.8%）と回答した保険薬局が多く見られた．“積極的に使用しない”と”どちらともいえない“の理由として「在庫数・不良在庫の増加」（25.0%）が最も多く，次いで「効果」（17.2%），「品質」（13.1%）と続いた（Fig.6）．

考　察

本研究では，後発医薬品の普及を妨げる要因を解明するため，保険薬局の後発医薬品に対する対応を検証した．今回の調査対象の保険薬局の経営形態は，

無断転載禁止

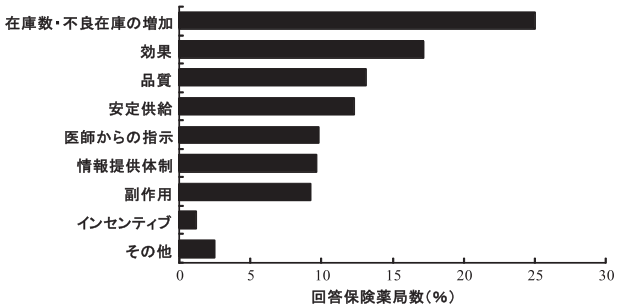


Fig.6　後発医薬品を「積極的に使用しない」及び「どちらとも言えない」理由（複数回答）（総回答保険薬局数：563）

単独店舗の個人経営保険薬局と法人経営（チェーン店保有）の割合がほぼ同数で，保険薬局の経営形態に大きな差異が見られなかった．また，回答した保険薬局の月間平均処方せん枚数及び処方せん応需医療機関数については，3 地域ともそれぞれ分散しており特定の値に集中する傾向は見られなかった．

今回の調査でベシル酸アムロジピン錠を含む「変更可」の処方せんを受け取った割合が 88.1%で，日本薬剤師会の全国調査[5]の 59.8%と比較し大きな割合を示した．その一因として調査期間の違いと地域性さらには我々が調査対象とした医薬品の違いが考えられる．しかし，いずれの調査も多くの後発医薬品に変更することが可能な数値である．同様に，後発医薬品に変更した割合が 19.9%で，日本薬剤師会の調査[5]では 7.4%であったが，我々の調査結果で大きな数値を示したのは，特にその使用頻度が最も多いベシル酸アムロジピンであったためと考えられる．後発医薬品に変更した理由として，「患者様からの申し出」が 61.0%で最も多く見られたが，「患者様に説明し調剤の了解を得て在庫している製品を勧めた」がその半数の 31.4%であり，変更可の処方せんであっても薬局薬剤師が積極的に説明して変更している場合が少ないことが認められた．また，後発医薬品の意識調査で「今後，後発医薬品を積極的に使用するか」について，「積極的に使用しない」と「どちらとも言えない」の割合が「積極的に使用する」の約 3 倍を占めており，後発医薬品使用について消極的な対応が多く見られた．その理由として，「在庫数・不良在庫の増加」が最も多く，次いで「効果」，「品質」，さらに「安定供給」，「情報量」と続いた．処方せん様式再変更以前では，「品質」，「供給」そして「情報量」が後発医薬品不安要因の上位を占めていたが[6]，処方せん様式再変更後は在庫数の増加に対しても懸念を示していた[5]．この結果は，「在庫数・不良在庫の増加」が薬局経営を圧迫していることが懸念材料の 1 つになっていることを示唆していると考える．特に，今回着目したベシル酸アムロジピンの後発医薬品は，製造企業数がもっとも多いといわれている品目であり，採用薬剤が 1 つの銘柄に集中する傾向は見られず分散していたことから，「在庫数・不良在庫の増加」に繋がっている可能性が推察できる．その解決策として，診療報酬加算の他に，福岡県ジェネリック医薬品使用促進協議会が行っている同一医療圏での病院との協議による後発医薬品の銘柄選定，また，一般名処方の促進も後発医薬品普及阻害因子の解消に役立つと思われる[7,8]．

採用している後発医薬品についての満足度の高い項目では，「品質」，「納品時間」，「情報量」と回答し，これらの項目を念頭に採用している状況が認められ，福本らの報告と同様の結果であった[6]．一方，「現在あるいは今後，後発医薬品を患者様に説明・提案する場合に重視すること」として，「成分・品質」が最も多く，次いで「安定供給」，「効果」，「情報提供量」が続き，満足度の高い項目と類似した結果であった．しかし，「購入価格」の割合が 2.3%で三浦らの報告[9]の 66.3%と大きく異なっており，地域差が見られた．後発医薬品へ変更した結果，「患者様のコンプライアンスが悪くなった」と回答した保険薬局はなく，約 90%の保険薬局では苦情や問題の発生がないと回答した．さらに，採用している後発医薬品を今後も使用すると回答しており，採用している医薬品については満足度が高いことが認められた．

後発医薬品使用の重要な目的である患者の薬剤負担額について，「よい」との印象と回答した保険薬局が半数であったが，「変わらない」との印象と回答した保険薬局が 30.6%と比較的多く見られた．また 14.5%の保険薬局が，「再度先発医薬品に戻った経験」を有し，その理由として，「効果が弱かった」，「検査値の悪化」，「身体の状態が良くない」といった臨床的効果の実感や，「費用が思ったよりも安くならなかった」といった経済的効果が挙げられた．

無断転載禁止

処方せん様式再変更前の吉岡らの報告[10]では，先発医薬品へ戻った割合は9.4%としており，その理由も「効果が弱い」や「副作用」であり，我々の結果とほぼ一致していた．そのため，新たに後発医薬品に対して不信感が発生しないように，薬局薬剤師は来局時に十分な事前の説明が求められる．

以上，今回の調査では，薬局薬剤師は後発医薬品の「品質」,「納品時間」及び「情報量」に高い満足度を示したが,「在庫数・不良在庫の増加」に対しては強い懸念を示したため，その対策が後発医薬品普及の今後の重要なポイントとなる．なお，今回の調査では，調査票の回収率が比較的低いことを認識している．調査結果の信頼性を担保するためには，調査項目の構成及び調査方法をさらに推敲し，再度調査を実施する必要があると考えている．

謝　辞

本研究でのアンケート調査にご協力を頂きました大阪府下の3地域（大阪北部・南東部・南西部）の地区薬剤師会会員の諸先生に厚く感謝いたします．

本研究は，文部科学省の科学研究費補助金（21659136）の補助によるものである．

引用文献

1）日本ジェネリック製薬協会：6. ジェネリック医薬品を取巻く環境，日本ジェネリック製薬協会ホームページ．http://www.jga.gr.jp/medical/generic06.html
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」（平成19年度），厚生労働省ホームページ．http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html
3）舘野俊之：DPC関連病院におけるジェネリック医薬品使用実態．ジェネリック研究，2009；3：27-35.
4）中村洋：医療経済から見たジェネリック医薬品．ジェネリック研究，2008；2：5-17.
5）日本薬剤師会：後発医薬品の使用状況．日本薬剤師会雑誌，2009；61：5-7.
6）福本恭子，大石美也，大久保亜弥，大久保耕嗣，齊藤幹央，栗原敬子，三浦雅彦，山岸美恵子，小林貴志，鹿島亜沙美，鈴木光幸，三星知，山田仁志，上野和行：ジェネリック医薬品の使用に対する薬剤師および患者の意識調査．ジェネリック研究，2008；2：162-70.
7）福岡県ジェネリック医薬品使用促進協議会：モデル病院採用ジェネリック医薬品リスト（平成21年3月），福岡県ホームページ．http://www.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/life/22/22635_3042906_misc.pdf
8）増原慶壮：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；2：5-14.
9）三浦郷子，石田隆浩，中神真寿美，山岡恭子：後発医薬品に関するアンケート調査．日本病院薬剤師会雑誌，2008；44: 719-22.
10）吉岡秀明，久津間信明，藤原孝之，藤本哲也，阿部康次：代替調剤実施後の使用状況調査. 医療薬学，2008；34：977-82.

無断転載禁止

ジェネリック研究　2010;4:030–035

〔第４回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップと溶出性」要旨〕

ジェネリック医薬品における溶出挙動とスケールアップ

Dissolution Profile and Production Scale-up of Generic Drugs

山下　順也　Junya Yamashita

共和薬品工業株式会社

Summary：In the product formulation for a dissolution profile of a generic drug, to make clinical products which feature a similar/equivalent dissolution profile to innovator products is a main objective at a development stage. While at a scale-up stage to an actual production size, to consistently produce medical products which show an equivalent dissolution profile to clinical products is a challenging task. The product formulation for the dissolution profile is complex work, and it is not easy to reproduce the same dissolution profile at the scale-up stage. Also, it is important to consider a balance between the formulation for dissolution profile and other required medicinal quality. To achieve this, it is inevitable to guarantee the equivalency of formulation quality and production quality, by predicting variations to be led by the scale-up process and analyzing acceptable limit at the production formulation stage.

Key words：generic drug, dissolution profile, scale-up, product formulation

要旨：ジェネリック医薬品における溶出挙動の製剤設計において，開発段階では先発医薬品と類似又は同等の溶出挙動を有する治験薬を製造することが大きな目的である．また，実生産スケールへのスケールアップにおいては，治験薬と同等の溶出挙動を示す一貫した製品を製造することが大きな課題である．溶出挙動のための製剤設計は複雑であり，スケールアップにおいて溶出挙動を再現することは容易ではない．また，溶出挙動の設計を行うと共にその他の求められる医薬品品質とのバランスを見極める必要がある．そのためには，製剤設計の段階からスケールアップに伴って発生する変動を予想し，許容領域を解析することで，設計品質と製造品質の同等性を確保することが重要である．

キーワード：ジェネリック医薬品，溶出挙動，スケールアップ，製剤設計

1．はじめに

ジェネリック医薬品の使用促進の中，その品質について学会発表や研究論文としても多く報告されており，その多くはスケールアップ後に市販されているジェネリック医薬品と先発医薬品の不純物の種類や量の比較と共に，溶出性の違いについても多く報告されている．また，厚生労働省の「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の具体的な施策として，国立医薬品食品衛生研究所に「ジェネリック医薬品品質情報検討会」が設置され，ジェネリック医薬品の品質検証が進められている．ジェネリック医薬品の開発時における設計品質と，スケールアップ後の製造品質を同等にすることは，ジェネリック医薬品の製剤設計の大きなテーマである．

ここでは，ジェネリック医薬品における溶出挙動の製剤設計と，その後のスケールアップにおける問題点について述べていきたい．

＊〒 669-1324 兵庫県三田市ゆりのき台 6-7-2
TEL : 079-565-3993　FAX : 079-565-6130
E-mail: yamashita-j@kyowayakuhin.co.jp

無断転載禁止

2. ジェネリック医薬品の開発の流れとスケールアップ

ジェネリック医薬品の開発ステップと製造スケールについてFig.1に示す．開発品目の選定が行われた後，製剤化検討が開始される．製剤化検討の初期では，原薬の評価や添加剤との配合試験について，約50 g程度のビーカースケールでの検討を繰り返す．その後，基本処方及び製法を確立するための100 g ～ 500 g程度の少量スケール機を用いた試作検討を実施し，目的とする先発製剤の溶出挙動に一致させるための処方及び製法の設定を行う．

次いで，治験薬及び安定性試験の製造を行うためのスケールアップ（5 ～ 10 kg）の検討に進む．治験薬製造での大きな目的は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」[1,2]（BE-GL）に準拠して実施される溶出比較試験において，先発医薬品から選択された標準製剤に対して類似又は同等の溶出挙動を示す治験薬を製造することである．製造された治験薬は，実際のヒトBE試験及び安定性試験（加速及び長期保存試験）に供され，標準製剤との生物学的同等性及び加速試験及び長期試験による安定性が確認された後，承認申請が行われる．

承認申請後には，上市に向けての実生産へのスケールアップが実施される．実生産スケールは，BE-GLに示される通り，治験薬スケールの10倍までスケールアップが可能となる．その後，製造販売承認の取得のための稼働時適格性評価（PQ）及びプロセスバリデーション（PV）を実施し，GMP適合性調査へと進み，製造販売承認取得となる．

ジェネリック医薬品の製剤設計においては，BE-GLに従った標準製剤との溶出挙動の類似性及び同等性が重要な品質の指標となり，治験製剤とスケールアップ後の市販製剤において一貫した溶出挙動を担保することが重要であり，この目的のために製剤設計を行うといっても過言ではない．

3. 製剤設計における溶出挙動

治験薬と市販製剤において一貫した溶出挙動を得るためには，製剤設計が重要となる．ジェネリック医薬品の開発において，標準製剤と類似又は同等の溶出挙動を得るためには，先発医薬品の溶出挙動を十分解析する必要がある．

Fig.2及びFig.3に異なる先発医薬品における3ロットの溶出挙動を示す．先発医薬品Aにおいてはロット内及びロット間における溶出挙動のバラつきは少ないのに対し，先発医薬品Bにおいてはロット内でのバラつきは大きく，さらにロット間においても大きなバラつきを示している．先発医薬品の示す溶出挙動は，有効成分である原薬の溶解度や崩壊性及び崩壊後における分散性に大きく影響を受け，

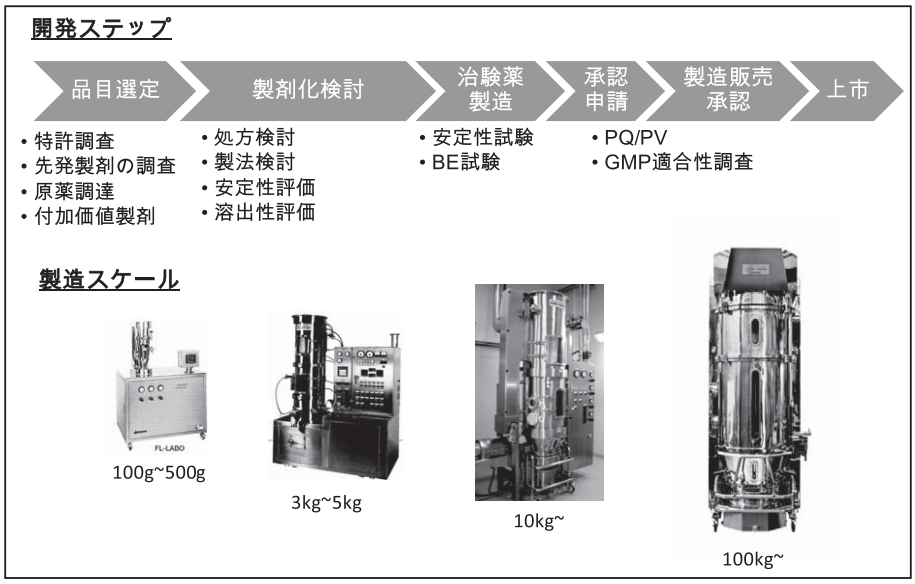


Fig.1　ジェネリック医薬品の開発ステップと製造スケール

無断転載禁止

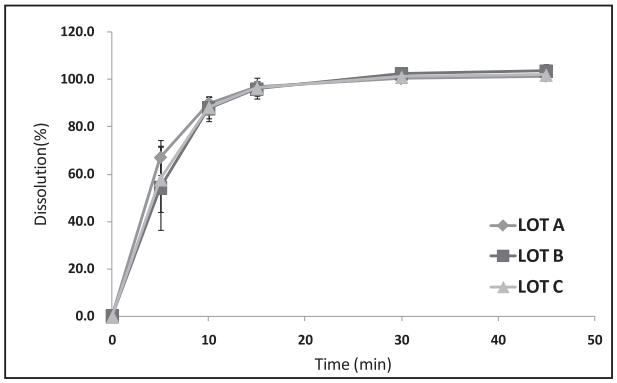


Fig.2　先発医薬品 A の溶出挙動

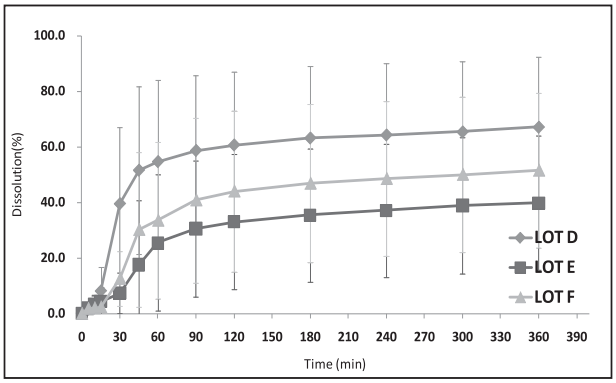


Fig.3　先発医薬品 B の溶出挙動

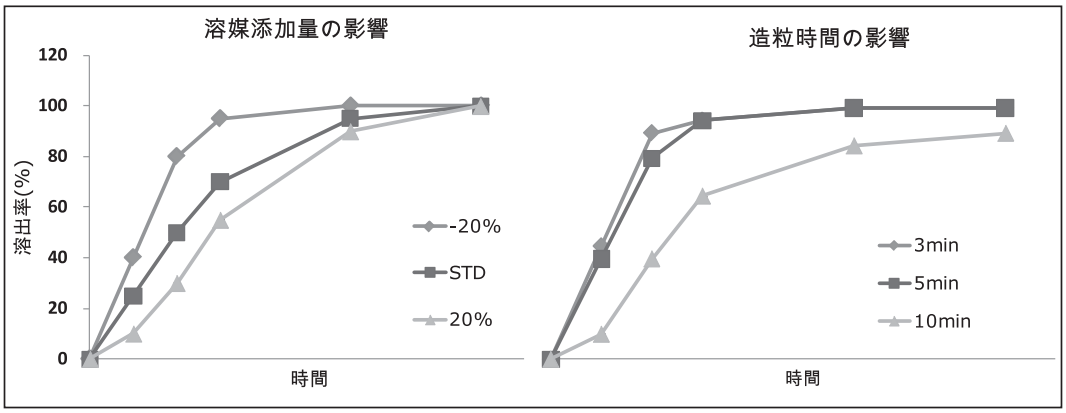


Fig.4　撹拌造粒におけるケーススタディーの例（溶媒添加量及び造粒時間の影響）

また処方及び製法による製剤特性により大きく異なる．よって，製剤設計段階においては，先発医薬品の溶出挙動より製剤特性を推測し，溶出挙動に及ぼす影響因子を解析する必要がある．

また，BE-GL に示される溶出試験としては，試験製剤と標準製剤の製剤特性を鋭敏に比較するため，極めて緩和なパドル法 50 rpm が採用されており，この条件により通常製剤及び腸溶性製剤では 3 種類以上の試験液での試験が要求されている．また，徐放性製剤においては，5 種類以上の試験液を用いて試験を行うこととされており，これらの試験条件全てにおいて類似又は同等の溶出挙動を示す製剤設計を行う必要があるため，製剤設計には多くの時間を要する．

先発医薬品の製剤特性を推測する方法としては，先発製剤の処方及び製法を定量的に解析するリバースエンジニアリング[3]と呼ばれる手法があり，多くのジェネリックメーカにより取り組まれている．

4．スケールアップのためのケーススタディー

スケールアップにおいて一貫した溶出挙動を得るために重要なことは，製剤設計した処方及び製法において，溶出挙動に及ぼす変動因子を解析するとともに，堅牢性のある製造条件の設定を行うことである．

4-1．造粒条件の溶出挙動に及ぼす影響

Fig.4 に撹拌造粒における溶媒添加量と溶出挙動及び造粒時間と溶出挙動の影響についての例を示す．一般的に撹拌造粒の場合には，造粒時の溶媒量が多い場合や撹拌時間が長い場合には過造粒となり，顆粒の圧密化が進み，崩壊遅延や溶出遅延を起こすことが多くみられる．このように，撹拌造粒のように機械的強度の高い製法では，造粒状態が溶出挙動に及ぼす影響は大きく，スケールアップ時にも注意が必要となる．

一方，流動層造粒のような機械的強度の小さい製法の場合には，スケールアップ時においても過造粒

無断転載禁止

などの影響が少ない場合が多い．しかし，スケールアップに伴い，製造機械への粉体装填量は大きくなり，粉体の自重に伴う圧密についても考慮する必要がある．

4-2. 造粒末粒度の溶出挙動に及ぼす影響

Fig.5a では，造粒末の粒子径が異なった場合の溶出への影響を検討した例を示す．最も粒子径の大きな粒度 C を用いて打錠した場合，著しい溶出遅延が認められた．さらに，滑沢剤の混合時間の延長に伴い，粒度 C では更に溶出遅延を示したことより，粒度が異なる造粒末において，混合工程における滑沢剤の混合状態が溶出挙動に影響することが示唆された（Fig.5b）．

これは，造粒末粒度の大きい粒度 C においては比表面積が減少し，少量の滑沢剤においても展延が進み，粒度 A 及び粒度 B に比較して崩壊遅延を示したものと考えられた．

4-3. 頑健性の検討

スケールアップにおける溶出挙動の変動を抑えるためには，設計した処方及び製法における頑健性を把握する必要がある．処方においては，原薬のメーカー及び粒子径，添加剤の量及びグレードによる溶出変動について確認する必要がある．また製法においては，製造工程の操作パラメーターなどの変動に対する溶出挙動の変動について把握し，ケーススタディーを十分行うことにより，スケールアップにより溶出変動を受けにくい製造条件を設定することが重要である．

Fig.6a には，攪拌造粒を用いた場合の造粒時間に伴う溶出変動について示す．Fig.6a に示す通り，打錠圧 800kg で打錠した場合においては，造粒時間 3 min 及び 5 min において安定した溶出挙動が得ら

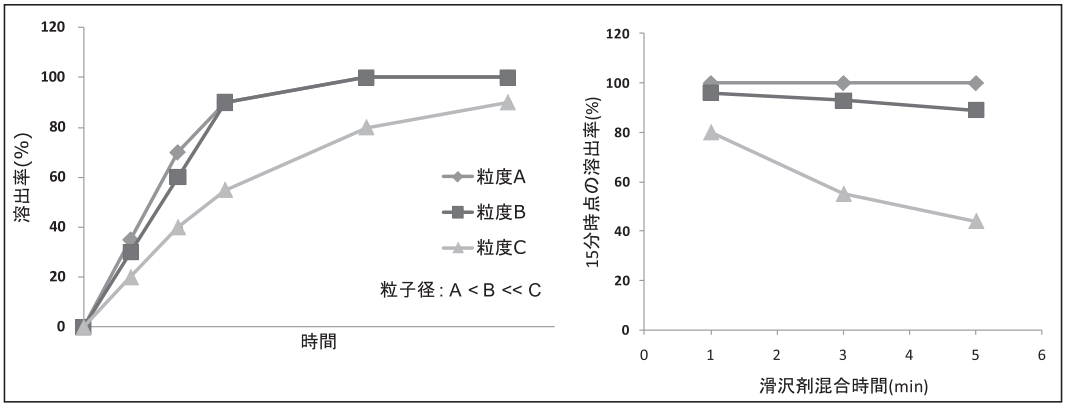


Fig.5a（左図）異なる粒度の造粒末が溶出挙動に及ぼす影響（※ 滑沢剤混合時間 1min）
Fig.5b（右図）異なる粒度の造粒末による滑沢剤が溶出挙動に及ぼす影響

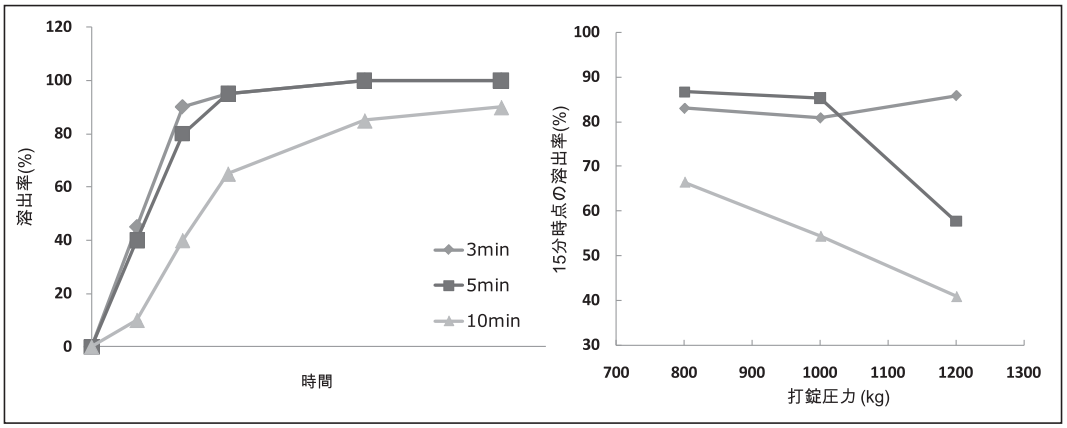


Fig.6a（左図）攪拌造粒における造粒時間が溶出挙動に及ぼす影響（※ 打錠圧 800kg）
Fig.6b（右図）打錠圧が溶出挙動に及ぼす影響

無断転載禁止

れている．一方，打錠圧力を変動させた場合には，造粒時間 10 min においては，打錠圧の上昇に伴い溶出率が低下する傾向が認められ，造粒時間 5 min においても，打錠圧 1,000 kg 以上において溶出性の低下が認められた．一方，造粒 3 min においては打錠圧 800 ～ 1,200 kg の広い範囲において安定した溶出率を示した（Fig.6b）．

4-4. まとめ

スケールアップのためのケーススタディーにおいては，溶出挙動に変動を及ぼす因子を出来るだけ見出し，ワーストケースを把握することが必要である．また，変動因子とその影響については，実験計画法を用いて統計的に解析することが望ましい．また，設計段階において，より堅牢性を有する処方及び製法を設定することが重要である．

5. 治験薬及び生産スケールへのスケールアップ

製剤設計が終了した後，治験薬及び生産スケールへのスケールアップが実施される．治験薬においては，先発医薬品から選択された標準製剤と類似又は同等の溶出挙動を示す治験薬の製造が目的である．また，生産スケールにおいては，ヒト BE 試験を実施した治験薬と同等の溶出挙動を有することが重要となる．

5-1. 治験薬へのスケールアップ

BE-GL において，治験薬スケールは実生産スケールの 1/10 以上と明記されていることより，実生産のスケールを考慮して治験薬製造スケールを設定する必要がある．

治験薬製造に先立ち，製剤設計で実施した少量スケールでのケーススタディー結果を十分考慮して，製造条件を設定し，スケールアップ検討を実施する．スケールアップ検討では，ケーススタディーで得られた溶出挙動の変動因子についてデータ収集できるように実験計画を組む必要がある．

その後，スケールアップ検討の結果より，治験薬製造の製造パラメーター及び工程管理を決定し，治験薬の製造を行う．また，スケールアップ検討の結果から最適条件が見いだせない場合には，再度製剤設計をやり直す必要がある．

5-2. 生産スケールへのスケールアップ

生産スケールへのスケールアップでは，治験薬製造時の製造パラメータを考慮して，生産機での製造条件を設定する．また，治験薬の製造条件に対して，品質に影響するような大幅な製造条件の変動は行うことが出来ない．よって，軽微変更の範囲においてケーススタディー及び治験薬製造の条件を基に生産機の製造条件を最適化する必要がある．また，スケールアップの影響が著しく，製造条件の大幅な変更が必要な場合には，承認事項一部変更の手続きが必要となり，処方及び製法について再度検討することとなる．

5-3. 品質のバランスについて

スケールアップに際して，ケーススタディーを考慮して製造パラメータを調整し，標準製剤または治験薬と類似又は同等の溶出挙動を得る必要がある一方，医薬品の品質は溶出挙動だけではなく，錠剤硬度等の錠剤物性や，類縁物質や経時的な安定性の確保などが必要となる．

よって，スケールアップの際には，製造パラメータがその他の品質に及ぼす影響を十分考慮する必要がある．また，スケールアップにおいて品質のバランスを崩さないためには，初期の製剤設計が極めて重要となる．

6. まとめ

ジェネリック医薬品のスケールアップにおいて，一貫した溶出挙動を確保するためには，製剤設計段階におけるケーススタディーで得られた情報が極めて重要となる．ケーススタディーにおいて変動要因の解析が不十分な場合には，スケールアップは極めて困難となる．よって，製剤設計において，処方及び製法のもつ許容幅を十分に考察する必要がある．

新医薬品の製造販売承認に際し，「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号）[4] のうち，「製剤開発の経緯」の項において「製剤開発に関するガイドライン」（平

無断転載禁止

成 18 年 9 月 1 日薬食審査発 0901001）[5,6] が示されている．本ガイドラインにおける，QbD（クオリティー・バイ・デザイン）の考えにおいても，品質は製品から検証するものではなく，製品設計によって，製品に組み込まれているべきであるとの認識が明記されており，ジェネリック医薬品の製剤開発においても同様である．

製剤設計からスケールアップにおいて一貫した品質を確保することは，更なるジェネリック医薬品の品質の向上につながり，患者様や医療関係者が安心して使用できる高品質のジェネリック医薬品の供給に繋がると確信する．

引用文献

1）平成 9 年 12 月 22 日 医薬審発第 487 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
2）平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
3）最新ジェネリック医薬品戦略，東京，情報機構，2009 年
4）平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき作成要領について」
5）平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901001「製剤開発に関するガイドライン」
6）平成 22 年 6 月 28 日 薬食審査発第 0628 第 1 号「製剤開発に関するガイドラインの改定について

無断転載禁止

ジェネリック研究　2010;4:036–039

〔第４回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップと溶出性」要旨〕

ジェネリック医薬品におけるスケールアップ問題

Scale-up Problem regarding Generic Drug

池内　裕一郎　Yūichirō Ikeuchi

日医工株式会社

Summary：When the generic medicines are developed, the dissolution behavior is compared with the brand name medicines by following “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products”. However, marketed products might need scale-up from test products. In the scale-up, there is a apprehension about changing into different dissolution behavior. It is important to understand the main factor that influences the behavior at development to avoid such a situation. If the main factor is understood, it is able to set the point that pays attention in the scale-up adequately, and becomes easy to make the scale-up succeed. There is a thing that factors other than the scale difference of the equipment relate in the stage of the scale-up. For instance, the characteristic of APIs is given as the one. Therefore, specs of APIs are discussed enough with the manufacturer at point that buys APIs for the test products（or before that）.

Key words：generic drug, dissolution test, scale-up

要旨：ジェネリック医薬品を開発する際には，『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』に則り，先発医薬品との溶出挙動の比較を行っている．ただ，市販製剤の製造では，試験製剤からのスケールアップを伴うことがある．そのスケールアップの際に，異なる溶出挙動に変化してしまう可能性がある．そのような事態を避けるためには，開発の時点で，溶出挙動に影響を与える主要因子を把握することが重要である．主要因子を把握していれば，スケールアップの際に着目するポイントを的確に設定することができ，スケールアップを成功させ易くなる．なおスケールアップの段階において，機器のスケール差以外の要因が入り込む事がある．例えば原薬の特性がその一つとしてあげられる．そのため，試験製剤製造用の原薬を購入する時点（あるいはそれ以前）には，原薬のスペックについて，メーカーと十分に摺り合わせを行っている．

キーワード：ジェネリック医薬品，溶出試験，スケールアップ

1．はじめに

ジェネリック医薬品，先発医薬品に限らず，昨今の経口固形製剤の多くには，規格として，ある単一条件での溶出試験が設定されている．ジェネリック医薬品の場合，それだけではなく，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（以下，BE ガイドライン）に則り，複数の条件で溶出比較を実施する．

そして先発製剤と基本的に類似の溶出挙動を持つ事を確認した試験製剤について，先発製剤との血中動態を比較する．ただ，血中に入らずに薬効を示す薬物もあり，そういった場合，溶出試験以外の適切な評価項目を立てるなどして対応する（後述のポリカルボフィルカルシウム細粒のように）．

試験製剤は，BE ガイドラインで細かく定められた溶出試験条件や判定基準の下，先発製剤との溶出の類似性を判定する．そしてその後，実生産規模へ

＊〒 936-0857 富山県滑川市下梅沢 205-1
TEL : 076-475-5767　FAX : 076-475-5530
E-mail: y-ikeuchi@nichiiko.co.jp

無断転載禁止

のスケールアップが必要となることがある．それらを成功させるためには，まず先発製剤の溶出特性を把握する事が重要である．

2．溶出挙動のタイプ

Table 1 に幾つかの先発製剤の例を挙げ，溶出特性をタイプ分けしたものを示した．例えば崩壊律速や溶解速度律速の製剤について示しているが，原薬が極めて水に溶けやすいボグリボースの場合，製剤が崩壊さえすれば，個々の粒子から速やかに原薬が溶解してくる．すなわち，このような製剤の場合，溶出速度は，製剤の崩壊速度の長短が律速となる．

反対に，原薬が水にほとんど溶けないエバスチンやザルトプロフェンの場合，例え製剤が速やかに崩壊しても，溶出速度は，原薬自体の溶解速度の長短が律速となってくる．

そう考えると，原薬の溶解速度が重要な製剤の場合，製造スケールをアップさせるときに，しっかりと原薬の溶解速度について着目し，スケールアップ前後で薬物の溶解速度に差が出ないよう留意できていれば，スケールアップは成功しやすくなる．しかしながら，スケールアップ前後で製剤の崩壊性のみ合わせていればよいとの認識に立っていた場合，スケールアップは失敗に終わる可能性が高くなる．

また重質な添加剤が多量に配合されているリシノプリルの錠剤や，大きくて溶けにくい原薬が多量に添加されているドロキシドパのカプセル剤の場合，溶出試験器内で崩壊した製剤がマウントを形成する．

多くの製剤は崩壊後に溶出試験器内で分散するため，分散した個々の粒子から原薬は溶け出して来ることができる．しかしながら，マウントする製剤の場合，主にマウントの表面からしか原薬は溶け出して来ないため，マウントの形成具合のコントロールが，溶出速度のコントロール上，重要となる．

Table 1　溶出挙動のタイプ分け（溶出特性の原因）

溶出特性に影響を及ぼす因子		製剤例
製剤の崩壊速度が律速		ボグリボース錠
原薬の溶解速度が律速		エバスチン錠 ザルトプロフェン錠
崩壊した製剤のマウント	重質な添加剤 (例; リン酸水素カルシウム)	リシノプリル錠
	大きく、多く、溶けにくい原薬	ドロキシドパCap
原薬は溶解せず、Ca^{2+}を脱離 製剤のマウント、(原薬)製剤の粘着性		ﾎﾟﾘｶﾙﾎﾞﾌｨﾙCa細粒

3．ポリカルボフィルカルシウム細粒の場合

ここで，ポリカルボフィルカルシウムを有効成分とする細粒剤を開発した際の実例を示しながら，溶出挙動の合致やスケールアップについて述べたい．

ポリカルボフィルカルシウム細粒の場合，原薬自身は溶解しない（そのため脱離してくるカルシウムイオンを測定することで，溶出試験を実施した）．そして本製剤が溶出挙動に与える影響因子は，溶解しない原薬のマウント形成や，製剤自身の粘着性であった．

今少し詳しく述べると，ポリカルボフィルカルシウムは，非溶解性の薬物であるため，服用後に血中に入って薬効を示す類のものではない．胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり，その後，小腸や大腸の中性条件下で高い吸水性を示し，膨潤・ゲル化することで，下痢および便秘に対し，効果を発現する．このように少々特殊な製剤であるため，溶出試験は遊離したカルシウムイオン量を測定することで実施した．

実際の溶出試験時の先発製剤の状態を Fig.1 に示したが，パドル法，50 rpm，60 分後の状態は，pH 1.2 では製剤は膨潤・懸濁している．pH 4.0 の場合は，一度沈殿した製剤がベッセルの底でマウントを形成し，それが徐々に小さくなって懸濁していく．pH 6.8 の場合は，特に膨潤はせず懸濁し，水

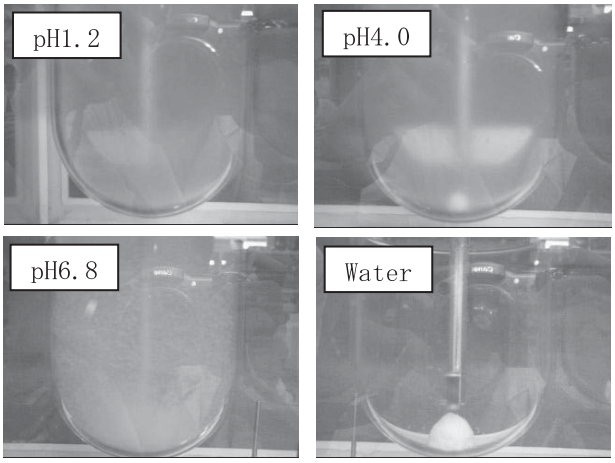


Fig.1　ポリカルボフィルカルシウム細粒
先発製剤溶出試験外観

無断転載禁止

ではほとんど懸濁することなく，マウントしていた．このように，試験液ごとの溶出性が異なるだけでなく，製剤の分散性や粘着性に違いが見られた．

本製剤の場合，試作検討は 0.8 kg スケール，先発品との比較を行う試験製剤は 8kg スケール，その後の市販製剤は 16 kg スケールで製造した．そのためまずは 0.8 kg スケールで試作検討を行い，溶出挙動に影響を与える要因について調査した．

Fig.1 でも示した通り，各溶出試験液中で先発製剤は様々な外観的特徴を有していた．そこで溶出試験の測定結果を比較する云々よりもまず，溶出試験時の製剤挙動を先発製剤に似せるべきと考えた．

最初は細かめの原薬を用いて試作を行い，溶出試験時の挙動を肉眼観察した．その結果，pH 1.2 では懸濁はするものの，一部付着しあって沈殿し，水では製剤粒子同士が強く結合して団子状になってしまう様子が観察された．

この現象の一因として，本原薬は溶出試験の液の種類によっては，粘着性を持つことが挙げられる．その原薬が製剤中に 83.3%も含まれるため，原薬自身の特性が製剤の特性に大きな影響を与えた可能性があった．その仮説に立つと，細かい原薬は比表面積が大きいため，結果として製剤の粘着性が上がりすぎてしまったのではないかと考えた．

そこで原体の比表面積を少なくするため，粗い原薬を用いた結果，pH 1.2, pH 6.8, そして水において，類似の肉眼的所見を得ることができた．しかしながらその製剤は，pH 1.2 では問題なかったが，pH 4.0 で少々溶出が速すぎる傾向が見られた（Fig.2 の試作№ 19）．これはベッセルの底に沈殿した製剤が，比較的速やかにそのマウントを消失させ，溶出してしまうためであった．

そこで原薬の大きさはそのままで，製剤自体の粒子サイズを小さくすることで比表面積を増やし，製剤の粘着性をコントロールする事を試みた．造粒条件を変え，目開き 150μm の篩の上に残る大きさの粒を 80.6%（試作№ 19）から 68.2%（試作№ 20）に減らした結果，溶出試験時にマウントが消失しにくくなり，溶出挙動を遅くすることに成功した（試験製剤スケールや実生産スケールではさらに減らした）．

このように，本製剤では製剤の粘着性が重要であり，そのコントロールには原薬や製剤の粒子径が重要であることが試作検討段階で把握できた．そのため，その後の試験製剤，そして市販製剤へと製造スケールを上げる際には，原薬や製剤の粒子径に留意した．

原薬の粒子径については，メーカーから一定の粒子径の原薬を納品いただくことで，対応可能であった．製剤の粒子径については，攪拌造粒機の運転条件を適切に設定し，また造粒溶媒量を何種類か試すことで，適切な粒子径の製剤が得られる条件を見出した（Table 2）．その結果，スケールアップによっても，さほど大きな違いのない溶出挙動が得られた（Fig. 3）．

ところで本薬物は体内で血中に入って薬効を示すタイプのものではないため，溶出試験以外の適切な

Table 2　試験製剤と実生産スケール実験での製剤物性

		試験製剤	実生産スケール（溶媒量違い）		
			少	中	多
粒度	42mesh on	0.3%	0.1%	1.1%	0.5%
	100mesh on	54.8%	44.0%	42.1%	53.9%
	100mesh pass	44.9%	55.9%	57.3%	45.6%
密度	緩み（g/ml）	0.70	0.69	0.70	0.67
	固め（g/ml）	0.81	0.85	0.89	0.84
吸水能（g/g）		54	48	49	51

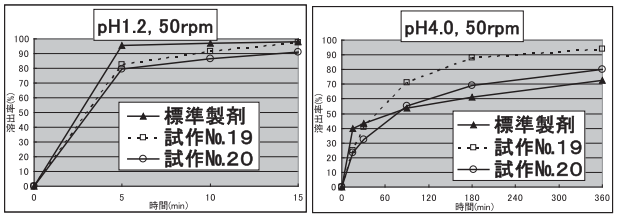
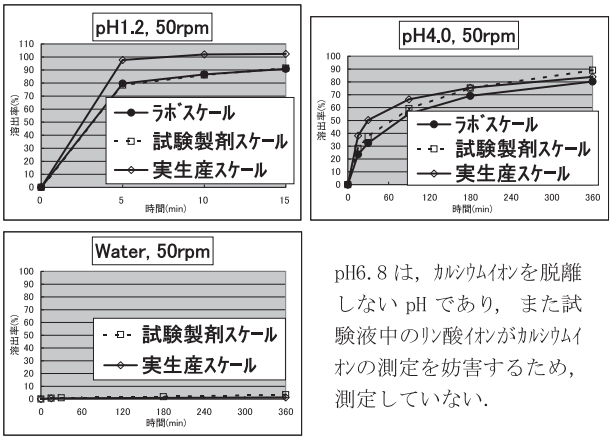


Fig.2　試作品の溶出挙動



pH6.8 は，カルシウムイオンを脱離しない pH であり，また試験液中のリン酸イオンがカルシウムイオンの測定を妨害するため，測定していない．

Fig.3　自社ポリカルボフィルカルシウム細粒の溶出挙動

無断転載禁止

評価項目の設定も必要であった．本製剤は服用後，最終的に小腸・大腸で膨潤し，そこで吸水能を示すことで薬効を発揮する．すなわち，十分な吸水能を有しなければ，製剤として意味がない．そのため酸処理し，中性液処理した後の吸水能測定も，ある意味溶出試験以上に，薬効を担保するために重要であった．これについても，規格に十分適合する値の物を得ることができていた（Table 2）．

なお手前味噌な話となるが，本製剤は先発品より少し細かくすることで，服用時に口の中で感じるザラツキ感を軽減している．また先発製剤よりも重質な粒子とすることで，嵩を小さくし，製剤を飲み下す際の負担を少しでも軽減させている．

以上のように，ポリカルボフィルカルシウム細粒の製剤設計およびスケールアップについて簡単に述べた．各社，製造スケールを上げる際は，できるだけ元のスケールの製剤と同じ物性が得られるよう，機器の操作条件を設定しておられると考える．しかしながら，全ての項目で必ずしも同じ物性が得られるとは限らない．そういった場合，どの項目が溶出挙動に強く影響しているのかを事前に把握できていることが重要である．

なおジェネリック医薬品は，溶出挙動のコントロールに腐心しているだけでなく，先発メーカーのもつ特許を回避し，先発品を越える製剤物性も追求している．また例に挙げたポリカルボフィルカルシウム細粒の場合は，吸水能の担保も必要であった．このようなシビアな開発環境の中で，実生産へのスケールアップまでが求められている．

4．スケール差以外の問題

試験製剤製造から実生産に移行する事は，単に製造機器のスケールが大きくなるだけではない．一例として，購入する原薬の問題がある．先ほどのポリカルボフィルカルシウム細粒の場合も，原薬の粒子径が溶出挙動に影響する，重要なファクターであった．

そのため試験製剤製造時と大きく異なる品質・粒子径の原薬が実製造時に納品されると，溶出挙動に影響が出る可能性がある．

またリスク回避のため，実生産時に複数メーカーから原薬を購入する場合があるが，それら複数のメーカーから，類似した品質の原薬を入手できるかは，類似の溶出挙動が得られるかに関わってくる．

試験製剤は，最初の実生産を遡ること 1 年数ヶ月前，あるいは長い場合は約 4 年前に製造する．この期間に，原薬のスペックが，原薬メーカーの側で変更になってしまう可能性が無いとも限らない．そこで試験製剤製造時には，原薬のスペックを確定させ，原薬メーカーにその要望を伝えている．また実製造時にも，試験製剤製造時と同様の原薬を入手できるかの判断材料として，各種項目について調査を行っている．

具体的には，①そのメーカーが原薬粒度の調整を行い得るのか．②試験製剤製造時に供給される原薬が，例えばまだ実験室レベルのスケールなのか，あるいは実生産スケールなのか．また実生産スケールであるなら，PQ 段階のものなのか，それとも商業ベースで既に大量生産しているのか．③その製造スケールは，将来的な使用量を十分に賄い得るものなのか，を予め調査している．このような調査を試験製剤製造前に行うことで，実生産時になって原薬スペックが変わってしまうリスク，ひいては実生産時に溶出挙動が変わってしまうリスクを低減するよう配慮している．また複数メーカーから原薬を購入する場合には，類似品質のものを入手できるよう，各種項目をチェックし，希望を伝えている．

ま と め

ジェネリックメーカーにおいてスケールアップを成功させるためには，先発製剤や，それを元に設計した自社製剤について，粘度や造粒物の粒子径や密度，溶解性や崩壊時間など，溶出に影響を与える重要パラメーターを設計段階で把握しておくことがキーポイントになる．そしてその重要パラメーターをコントロールする事で，スケールアップを成功させ易くなる．

また一定品質の原薬を入手できるよう配慮することも重要である．そのためにはスケールアップの前後でも，粒子径，結晶形，晶癖など，一定品質の原薬を入手できるよう，原薬メーカーとのスペックの摺り合わせや，原薬の製造スケールなどについて情報収集を行うことがキーポイントとなる．

無断転載禁止

ジェネリック研究　2010;4:040–043

〔第 4 回学術大会シンポジウム「試験製剤から市販製剤へ：スケールアップと溶出性」要旨〕

溶出性の同等性を担保するための，スケールアップ時の留意点

The Insight into Ensuring the Dissolution Equivalence before and after Scale-up

吉村　克弘　KATSUHIRO YOSHIMURA

大洋薬品工業株式会社

Summary：To gain the approval of generic drug, sample formulation used for the equivalence examination should be prepared by manufacturing above 1/10th scale of actual production lot according to “Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products.” Generally, for generic drug development, sample formulation is prepared by manufacturing smaller scale production than actual one and the production scale is brought up before marketing. So it is thought that maintaining the same quality before and after the scale-up is crucial and industrialization process plays an important role. In this report, we provide the insight into ensuring the dissolution equivalence before and after scale-up.

Key words：generic drug, scale-up, product quality, manufacturing quality

要旨：ジェネリック医薬品の承認申請は，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い，試験製剤（同等性試験に用いる製剤）は実生産ロットの 1/10 以上の大きさのスケールで製造する必要がある．一般的にジェネリック医薬品の開発では，試験製剤は市販製剤と同じスケールで製造されることは少なく，市販前に製造スケールを大きくするケースが多くなる．そのため品質が同等となるようにスケールアップすることは重要と考えられ，生産に至る工業化はジェネリック医薬品開発の中でも大きなウェイトを占めるようになってきている．本稿では溶出性の同等性を担保するためのスケールアップの留意点について報告する．

キーワード：ジェネリック医薬品，スケールアップ，製品品質，製造品質

ジェネリック医薬品の承認申請は，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い，試験製剤（同等性試験に用いる製剤）は実生産ロットの 1/10 以上の大きさのスケールで製造する必要がある．一般的にジェネリック医薬品の開発では，試験製剤は市販製剤と同じスケールで製造されることは少なく，市販前に製造スケールを大きくするケースが多くなる．そのため品質が同等となるようにスケールアップすることは重要と考えられ，生産に至る工業化はジェネリック医薬品開発の中でも大きなウェイトを占めるようになってきている．本稿では溶出性の同等性を担保するためのスケールアップの留意点について，大洋薬品工業株式会社における事例をもとに報告する．

＊〒 453-0801 名古屋市中村区太閤 1-24-11
TEL : 052-459-2051　FAX : 052-459-2852
E-mail: yoshimura-k@taiyo-yakuhin.co.jp

造粒工程のスケールアップについて：造粒物性及び打錠物性の溶出速度への影響

1．高速撹拌造粒

医薬品の一般的な製造工程には，粉砕，造粒，混

無断転載禁止

合，打錠，フィルムコーティング工程等が挙げられる．その中で造粒工程は，スケールアップで粉体の自重増加のために物性の変動が生じやすく，最も慎重に対応しなければならない工程であると考えられる．このため造粒工程のスケールアップに向けた留意点を考えるには，スケールアップで予想される造粒物性の変化が，錠剤物性・溶出にどのような影響を与えるのか把握する必要がある．本稿では当社製剤（Table 1 参照）を具体例として，撹拌造粒条件（造粒液量，時間）を変えることで得られた造粒物性が，錠剤物性・溶出に与えた影響について紹介する．

最初に少量スケール（1 kg）及び中量スケール（10 kg）で製造を行った造粒物性（主な評価項目：タップ密度，水分，平均粒子径）と錠剤物性の関係，特に溶出性に影響のあることが推測される錠剤の硬度及び崩壊時間の関係についてプロットし，造粒物性が錠剤物性に与える影響を確認した．その結果を Fig.1，Fig.2 に示した．このデータから本製剤に関して造粒物の水分及び粒度と錠剤硬度は，比較的よい相関関係にあることが分かる．水分に関しては，粉体が本来所有している水分（平衡水分量）よりも乾燥状態になると，粉体の成形性が悪くなることが一般的に知られており，本製剤の平衡水分が約 3% 程度で，各ロットの水分が 3% 以下であることから，水分の低下とともに硬度が低下していることが考えられた．また平均粒子径に関しては，粒子径が大きいロットほど，造粒液量を増やす又は造粒時間を長くしているため，粒子の密度が大きくなり圧縮成形性が悪くなっていること，また粒子が大きくなると圧縮時に錠剤の空隙率が高くなりやすくなること，これらの 2 点が硬度を低下させている主な要因と考えられた．一方で崩壊時間に関しては，特に造粒物性による影響はなかった．

以上のことから，本製剤が錠剤物性に関しスケールアップで留意する点として，必要な硬度を得るためには，造粒物が過乾燥とならないように乾燥条件に注意し，造粒液量の減少または造粒時間の短縮等を考慮し製造することが挙げられる．

次に各造粒物性及び打錠物性が溶出に与える影響について，水の 15 分（本製剤で各ロット間にバラツキが大きいポイント）における溶出率を縦軸に，各物性を横軸にしてプロットし，各物性が溶出に与える影響について確認した（Fig.3）．その結果，タップ密度が重くなるほど，また平均粒子径が大きくなるほど溶出が遅くなる傾向にあった．これは粒子へ

Table 1　製剤情報

添加目的	添　加　剤
賦形剤	結晶セルロース
崩壊剤	デンプングリコール酸ナトリウム
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
造粒法	高速撹拌造粒
造粒機	FM-VG-05，FM-VG-50

その他可溶化剤を含む

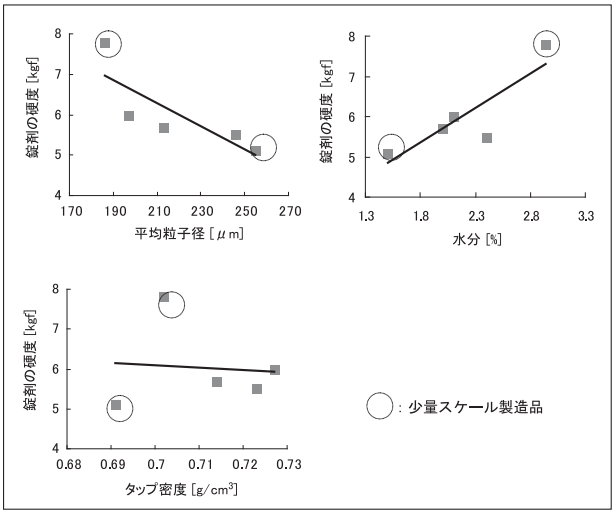


Fig.1　各造粒品物性と錠剤硬度との関係

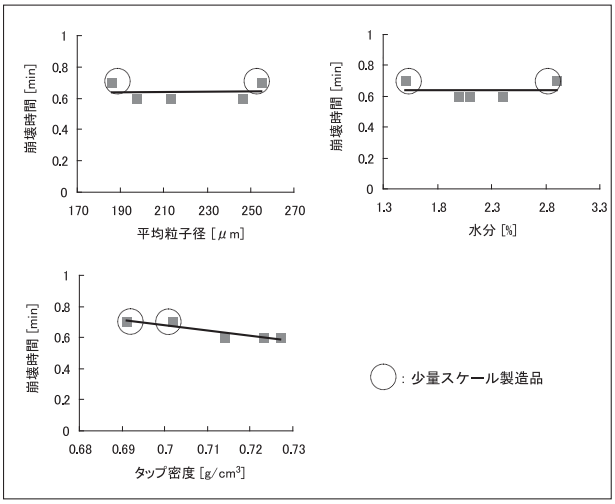


Fig.2　各造粒品物性と崩壊時間との関係

無断転載禁止

の水の浸透速度の違いが影響していることを示しており，ロット間で錠剤の崩壊時間に大きな変化がなく，かつ錠剤の崩壊時間が速いため，錠剤崩壊後の粒子の分散状態の違いが溶出に大きく影響していると考えられた．また本製剤の特徴的な傾向として，硬度が高くなるほど溶出が速くなることが挙げられた．一般的に硬度が高くなる≒錠剤の密度が高くなり，錠剤内部への水の浸透速度が遅くなることから，溶出は遅くなる傾向があるが，本製剤は反対の挙動を示している．これは粒度が細かいほど硬度が出やすく，かつ溶出が速くなる本製剤の特徴であると考えられた．

以上のことから本製剤に関して，溶出の同等性を担保しながらスケールアップするためには，造粒・打錠物性の中でも平均粒子径，タップ密度を少量スケールと同等にすることが最も重要であり，これらの物性に影響を与える造粒時の変動要因を制御することが必要と考える．例えば溶出を速くするためには，平均粒子径，タップ密度を小さくする必要があるため，造粒液量の減少または造粒時間の短縮，ブレードの回転数（造粒の際の撹拌速度）を下げることなどが挙げられる．このように造粒・打錠物性が溶出に与える影響が分かれば，スケールアップ時の

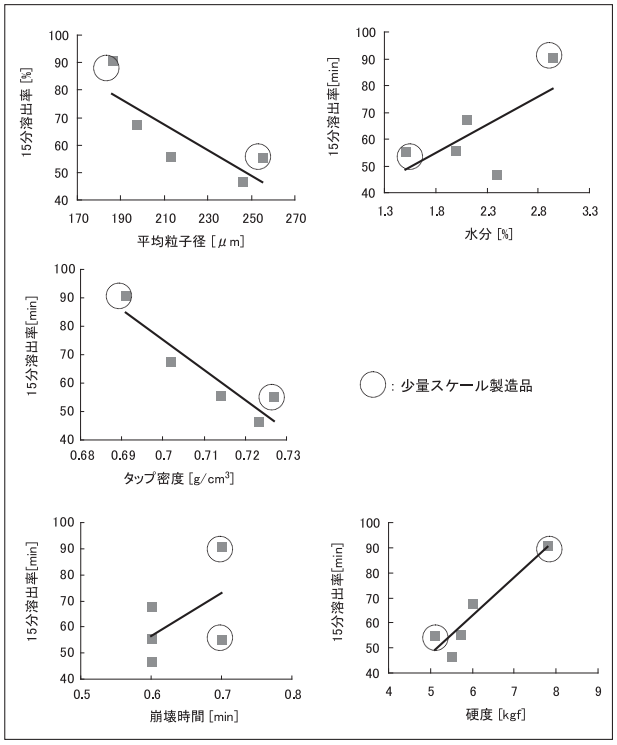


Fig.3　各造粒品物性と打錠品物性と溶出速度との関係

留意点も明確となる．

造粒・錠剤物性変化と溶出の関係から，スケールアップについての留意点を述べてきたが，少量スケールの検討結果が本当にスケールアップの結果に反映されているのかが重要となる．このため実際に少量スケール（各グラフ中の○印）で造粒したものと，中量スケールで造粒しスケールアップしたものを各物性で比較した．グラフから明らかなように相関関係の認められた物性に関して，少量スケールと中量スケールの傾向に大きな違いはなかった．しかし硬度－タップ密度の関係のように，スケールにより傾向に差が認められているものがあるが，これは他の物性による影響が大きく，より影響の小さい物性について傾向が取れないためと考える．このことから重要な物性（製剤に影響を与えやすい物性）に関しては，少量スケールの製造であってもスケールアップの変動要因について十分に検証は可能と考えられ，少量スケールによる各物性変化と溶出の関係についてデータを集めることは，スケールアップに向けて非常に有用な情報となる．

これまで述べてきたように造粒物性の変化が錠剤物性，そして溶出へ与える影響を把握することは，まず製品への理解が深まることにつながり，次に溶出の同等性を担保するための造粒・打錠物性の目標物性を設定でき，最後にスケールアップするためにどのような製造条件に留意しなければならないかを明確にすることにつながっていくと考える．

2．流動層造粒

これまで高速撹拌造粒における製剤を紹介してきたが，流動層造粒で製造した当社製剤（Table 2 参照）の実生産品（160 kg スケール）について，同様に造粒物性及び打錠物性が溶出に与える影響について，本製剤で最もバラツキの大きかった日局溶出試験液第 2 液の 5 分における溶出率を縦軸に，造粒・打錠物性を横軸にしてグラフ化し，各物性が溶出に与える影響について確認した（Fig.4）．グラフから明らかなように，各物性変化による溶出への影響が少ない製剤であることが分かる．これは処方設計（適正な種類及び量の崩壊剤，結合剤の設計等）による要因が大きいが，製造方法が流動層造粒（粉体が空

無断転載禁止

Table 2　製剤情報

添加目的	添　加　剤
賦形剤	乳糖水和物，トウモロコシデンプン
崩壊剤	部分アルファー化デンプン
結合剤	アルファー化デンプン
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
造粒法	流動層造粒
造粒機	WSG-120 型

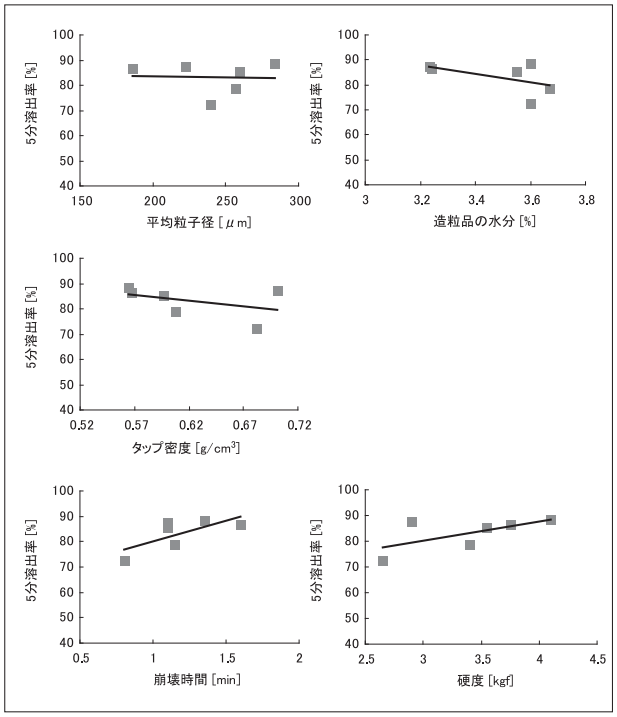


Fig.4　各造粒品物性と打錠品物性と溶出速度との関係

気流により流動層を形成しているところに，結合剤を噴霧し造粒している）であることから，粒子がポーラスとなりやすく，粒子径等の物性が変動しても顆粒内への水の浸透速度の変化が小さいため，溶出に影響しにくいことも要因として考えられた．このように造粒方法の違いによっても品質に与える影響は異なってくることが考えられる．

Table 1 の製剤と比較し，Table 2 の製剤は各物性－溶出のグラフの傾きが小さく，各物性の変動が溶出に影響を与えにくい製剤であることが分かる．つまりTable 2の製剤はTable 1の製剤と比較し，スケールアップの溶出性の同等性を担保するうえで製造の許容幅が広い製剤であり，このような製剤設計（処方，製造方法）とすることが，スケールアップを進めていくうえで最も重要となる．これを達成するには，少量スケールで検討を積み重ね，各物性変化と溶出の関係についてデータを収集し，常にスケールアップを意識した検討を進めていく必要がある．

ま と め

造粒工程のスケールアップにおいては，粉体の自重の増加等で製造環境が異なってくる可能性があることから，まったく同一の造粒物をつくることが困難な場合がある．このため造粒物性が変化しても溶出に影響を与えにくい製剤設計（処方，製造方法）とすることが，スケールアップの溶出の同等性を担保するうえで最も重要と考える．これを達成するためには少量スケールで各物性と溶出の関係について確認し，スケールアップしても変動を受けにくい処方・製法かどうかを判断していく必要がある．またこのようなデータは製剤への理解度を深め，スケールアップ時に何に留意して生産する必要があるのか，どのような物性を目標にするのかを明確にし，市販後においても安定した品質の生産が可能になると考える．

無断転載禁止

ジェネリック研究　2010;4:044–046

〔第 4 回学術大会シンポジウム「ジェネリック企業の将来展望」要旨〕

ジェネリック（GE）企業の将来展望と田辺製薬販売の取り組み

Future View of Generic Drug Companies and Tanabe Seiyaku Hanbai's Strategy

岡田　文俊　Fumitoshi Okada

田辺製薬販売株式会社

1．はじめに

田辺製薬販売は信頼・リライアブルを会社の基本方針として掲げた創業 3 年目の若い会社です．会社設立以来，リライアブル・ジェネリックとして「安価で安心できる医薬品」を提供し続けてまいりました．これからも，ジェネリック医薬品（以下 GE）の普及とともに人々の健康に貢献していきたいと願っております．今後とも，皆様からのより一層のご指導, ご鞭撻並びに温かいご支援を賜りますよう，よろしくお願い申し上げます．

2．我が国の医療の環境

医療崩壊が叫ばれる中で政権交代が起こり，平成 22 年 4 月に 10 年ぶりに医療費のプラス改定が行われました．一方，我が国の経済はリーマンショックで世界が揺らぐ以前から先進国最悪の財政状況であったため，社会保障に関わる負担が大となっています．超少子高齢化社会，人口減少，毎年 1 兆円もの医療費の増加，救急や産婦人科，小児科医療を中心とした医療崩壊等で, その根幹が揺らいでいます．世界に冠たる国民皆保険と世界有数の長寿社会を効率的に生み出してきた医療制度に綻びが生じ，その対策として，国家財政が厳しい中，10 年振りに医療費のプラス改定が行われました．

医療崩壊に対応する一方，国は懸命にその綻びへの対策を打ち出しています．例えば，包括化医療の推進による，先進国では異例に長い入院日数の短縮化や，介護施設の整備等による入院医療費（日数）の節減策では, 具体的な成果が現れ始めております．各種診療ガイドラインの整備も医療の標準化と効率化に有効のようです．ついで，GE の普及を通じての薬剤費抑制策も強力に行われています．

3．GE の現況と今後の予想

本来，医薬分業の推進が GE の普及の促進につながると考えられていましたが，期待されたほど効果があがりませんでした．そこで，平成 14 年の診療報酬の改定で GE 1 調剤に対して 2 点の加算という直接的な推奨施策が採られました．この結果，GE の数量ベースが年間で 30% 前後伸びたのは記憶に新しい所です（Fig.1）．

その後も緩やかに伸びましたが，その普及は欧米先進国の中で最低水準に留まっていることも周知の事実です．

米国における状況と対比しますと，Fig.2 で示すように, 同国で急速に普及が進んだと云われる, ハッチ・ワックスマン法の施行前，すなわち，1985 年頃の状況が，昨年までの我が国の状況と類似しています．米国が, それから約 3 ～ 5 年で GE の数量ベース 30% の大台を突破したことを考えますと，Fig.3

* 〒 541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
TEL : 06-6205-5730　FAX : 06-6205-5740
E-mail: okada.fumitoshi@mf.tanabe.co.jp

無断転載禁止

の米国の状況を見れば，我が国の目標は妥当と考えますし，遅くとも数年以内に達成すると信じます．課題は，廉価な長期収載品との棲み分けです．

4．最近の GE 普及策と問題点

国は更に普及を進めるため，平成 19 年には GE 安心使用促進のためのアクションプログラムを策定し，先ず具体的な数値目標を，平成 24 年の GE の数量ベース 30%に置き，不信感の是正等の GE 普及に向けた阻害要因の解消策を具体的に取り始めました．

平成 20 年の診療報酬の改定で，GE を含む処方箋が 30%以上であれば 4 点の GE 体制加算が設けられ（いわゆる処方箋ベース加算），平成 14 年の倍の点数ですので，使用拡大が急速に進むかと思われました．確かに，80%を超す調剤薬局がこの加算を取得しましたが，GE の数量増は期待外れで，平成 21 年 9 月で数量ベースで 20.2%，金額ベースで 7.7%

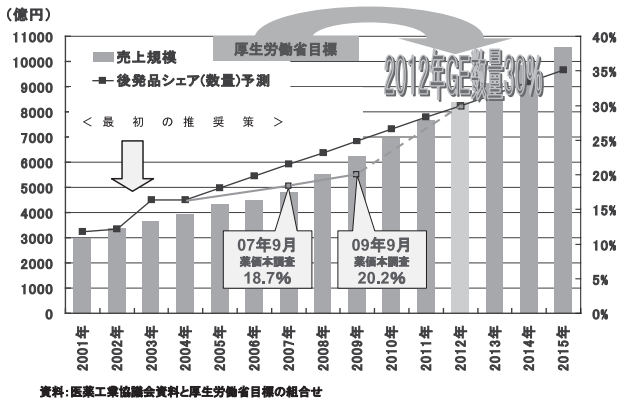


Fig.1　後発医薬品市場の予測とギャップ

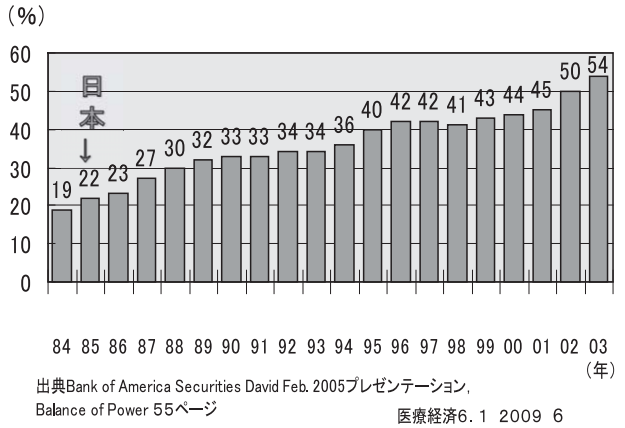


Fig.2　ハッチ・ワックスマン法以降の米国の GE シェア推移：数量ベース

に留まっています．最近は調剤医療費ベースの都道府県別数量が毎月公表され（厚労省発），沖縄県のように目標の 30%を超える県から，15 ～ 16%台の県まで，大きな格差が問題となっており，都道府県単位の具体的な対策の強化が求められています．

そこで，平成 21 年の中央社会保険医療協議会での診療報酬改定の議論の場で「後発医薬品の使用促進のための環境整備の骨子」が提案されました．その提案では，実効の上がらなかった GE の処方箋ベースの加算から，数量ベースの GE 調剤体制加算に変更し，大幅加点され，かってないほどの大盤振る舞いと報道される程のものとなりました．国の危機感の表れだと考えます．

その他にも，

①変更調剤⇒薬局の在庫の負担の軽減

②医療機関における GE の採用率⇒ 20%以上を評価し入院基本料に加算し病院主導の普及を図る

③療養担当規則の改正等⇒ GE 推奨の周知徹底（個別指導，集団指導等の強化）

等の対策が取り入れられました．

一方，薬価基準制度が出来て約 60 年目に初めて「新薬創出適応外薬解消等促進加算」が導入され，薬価は右肩下がりであるという懸案の解決が，試行とはいえ実現されました．運用に当たって色々議論が出ているところですが，本格活用が望まれます．

5．田辺製薬販売のこれからの対応

弊社は，これからの GE 使用促進の原動力は薬剤師の先生方にあると捉えております．リライアブル

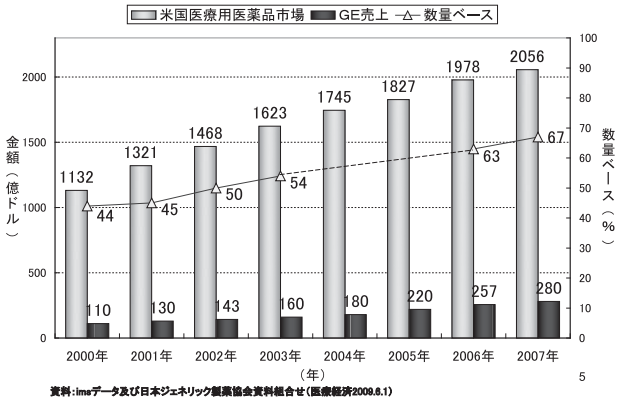


Fig.3　米国における医療用医薬品及び・GE 売上金額推移

無断転載禁止

GE を旗頭に，「品質」「安定供給」「トレーサビリィティー」「情報」に活動の中心をおいております．

●安定供給の確保に一般の卸も小規模卸である販社も JD-NET で結び，全国を毛細血管で網羅しました（Fig.4）．

現状では，原末の安定供給上の問題，競合会社の販売中止の反動，数量ベース加算による顧客ニーズの急変等で，安定供給が万全とは言えませんが，これを営業上の最大課題と認識して取り組んでおります．業界としても問題を認識しております．「学術情報」の共有化だけでなく「安定供給情報」の共有化は業界全体の課題と考えます（Fig.4）．

●JD-NET を活用して納入情報を蓄積し，トレーサビリティーを確保しております．最近，年間で 100 品目を越す医薬品の回収作業が行われているとの報道に接しました．未知のリスクは科学の上では予想は出来ません．発生したときに如何に対応できるかが鍵です．国内営業最大規模のグループ会社のバックアップの下，流通管理からリスク管理にシフトしています（Fig.5）．

●次に医薬品コード整備に新薬と同様の水準を目指していきます．これは長期収載品を取り扱う上での GE との情報の平準化による改善です．医薬品のバーコード管理は JAN コード＋ RSS コードへ販売包装単位から，将来は PTP 単位へ進みます（Fig.6）．

厚労省の発表でも現在は完全ではありません．ガイドラインが検討されています．弊社は率先してこの問題に取り組みます．

●ホームページの活用を図ります

弊社は従来の MR の営業活動による情報提供のみならず，率先してホームページの整備を進めています．弊社のくすり相談センターに沢山のお問い合わせをいただいております．MR だけでなく，全ての関係者が皆さまの声を活かそうと行動してまいります．

田辺三菱製薬グループのバックアップがセイフティーネットとなり，MR を過剰に配置しません．

●ユーザーの声を大事にします

先生方，患者さんの目線を大事にします．例えば，セフカペンピボキシル製剤 GE の新包装（一日投与量にあわせた，15 錠包装）は，大学病院の先生からのご提案です．このような細かな努力を続けます．

6．まとめ

弊社はリライアブル（信頼）を基本的姿勢として掲げております．歴史の裏付けはこれからです．どうか，厳しいご指導ご鞭撻をお願いいたします．

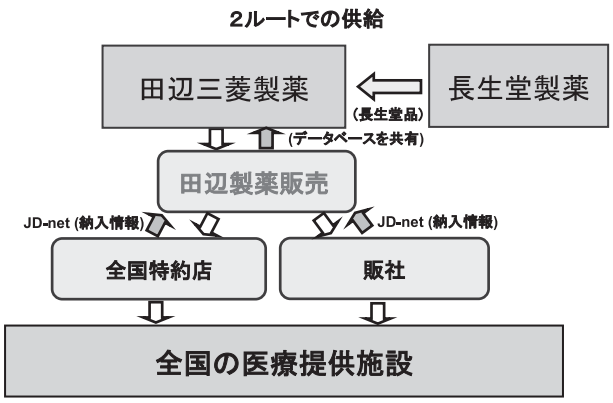


Fig.4　安定供給の実施

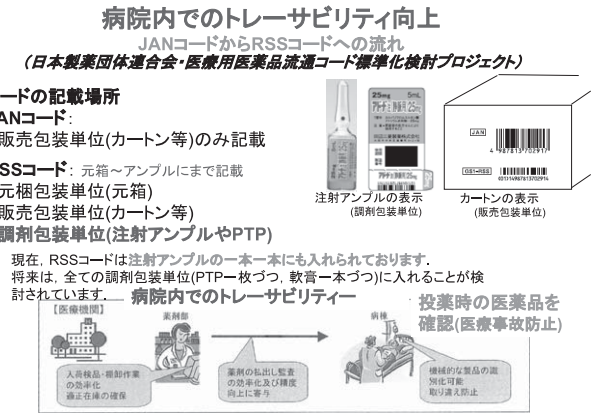


Fig.5　医療安全の追求 -1

Fig.6　医療安全の追求 -2

無断転載禁止

ジェネリック研究　2010;4:047–052

〔第 4 回学術大会シンポジウム「DPC 下で真価を発揮するジェネリックと薬剤師」要旨〕

ジェネリック薬導入を契機とした経営収支の改善
―適正な投薬に向けて―

The Economical Contribution of Generic Drugs to the Improvement of Account Balance — toward the Optimization of Drug Administration

内藤　和行　KAZUYUKI NAITO

小牧市民病院

Summary：The municipal hospitals play a critical role in a regional emergency or tertiary medical care. However, most of them have a time of financial adversity both because of an increasing expenditure and because of a shortening of medical fee by the government. Recently, the Ministry of Health, Labor and Welfare brought a new system of payment for acute medicinal treatment（DPC, diagnosis procedure combination）to National Insurance. It is the prospective payment system unique to Japan for the purpose of establishing a sound financial basis in National Insurance and gave a great impact to the finances of hospitals. In DPC, there exist the two important methods for improving an account balance; a budget cut and an increase of income. And, the reduction of budget using an exchange to generic drugs must be the most useful one among several strategies for the former. In Japan, an employment of generic drugs is much less than the other countries. Japanese doctors and patients tend to refuse a use of generic drugs due to their less creditability. In July 2008, our hospital introduced DPC and then determined the plan of hospital that promotes an exchange to generic drugs. After DPC introduction, several indicators of management have drastically changed; decreased hospitalized days, increased turnover of hospitalization and discharge and increased hospitalization fee and so on. Therefore, the budget financing turned to be balanced. For an exchange to generic drugs, the criteria were determined by the pharmaceutical committee that set conditions on the scale, confidence and achievement of drug companies. The committee chooses the candidates of generic drugs to be employed according to it and posts the lists to the medical staffs. In the case that anybody appeals against the selection, the committee must estimate again to the suspicious drug. Before DPC introduction, the ratio of generic drugs was 5.9%（87 drugs）of the number of the employed drugs and 3.0% of the cost（7.17 million yen per month）. Eighteen months after DPC introduction, the ratio of generic drugs increased to 11.7%（171 drugs）of the number and to 10.1% of the cost（18.9 million yen per month）. As a result , the purchasing cost of drugs was reduced so much. In addition to a lowering of official price of drugs, an exchange to generic drugs contributes to this reduced expense. The saved cost by an exchange to generic drugs is estimated about one hundred million yen per year. The more precise analysis, focused on 5-HT3 antagonists, was performed before and after DPC introduction. This drug is necessarily used for a prevention of emesis by anti-cancerous drugs. In Japan, an oral administration of this drug is more popular than an intravenous one while it is internationally the case to the contrary. Considering also that the most authorized guideline recommends the first choice of an oral one, the cancer board determined to choose an oral one as the first choice as well as an exchange to generic drugs. Before DPC introduction, the ratio of oral drugs was only 19%. After DPC introduction, the ratio increased up to 63%. The change of administration route and an exchange to generic drugs reduced about 4million yen per three months. The cost per one case reduced by half（from 5,535 yen to 2,458 yen）. Any clinical complaints have not appeared during this period. Our trial that employed more generic drugs and optimized a drug administration proved to be very useful in improving a financial balance. And, the successful result must be based on good co-ordinations and comprehensions of all the employees.

＊〒 485-8520 愛知県小牧市常普請 1-20
TEL : 0568-76-4131　FAX : 0568-76-4145
E-mail: sodansien_center@komakihp.gr.jp

無断転載禁止

Key words：generic drugs, DPC (Diagnosis Procedure Combination), account balance, anti-emetic drugs, optimization of treatment

要旨：自治体病院は救急医療／3次医療を担う地域の基幹病院として重要な働きをしている．しかし，これらの多くは高額な投資と政府の医療費抑制政策により経営的に大きな苦境に曝されている．近年，厚生労働省は国民保険制度に急性期医療のための新しい支払い方式（DPC）を導入した．それは国民保険の健全な財政的基盤を確立するための日本独自の前払い方式であり，病院の経営に大きな衝撃を与えた．DPCでは，経営改善のための二つの重要な方法がある；すなわち，経費削減および増収である．そして，前者の中で最も有用なものがジェネリック薬への切り替えによる経費削減である．日本において，ジェネリック薬の採用は他国と比べ少ない．日本の医師や患者はジェネリック薬の低い信用性のためその使用を嫌がる傾向がある．わが病院は平成20年7月にDPCを導入し，積極的なジェネリック薬採用を病院の方針と決定した．DPC導入後，いくつかの経営指標が劇的に変った；すなわち，在院日数の短縮，病床利用率の向上ならびに入院単価の増加などである．このようにして，経営収支が黒字化した．ジェネリック薬への切り替えのために，薬事委員会は製薬会社の規模，信用性および実績に条件を設ける採用基準を決めた．委員会はそれに準じて採用すべきジェネリック薬の候補を選び，医療者にその一覧を開示した．その選択に異議があれば，委員会は再度その薬の検討を行わなければならない．導入前，ジェネリック薬採用率は品目数で5.9%（87品目），購入金額で3.0%（月額717万）であったが，導入18ヵ月後には，目数で11.7%（171品目），購入金額で10.1%（月額1890万）と増えた．その結果，薬剤の購入経費は大いに減額した．薬の公定価格の切り下げとともに，ジェネリック薬への切り替えがこの経費節減の原因である．ジェネリック薬への切り替えによる節減効果は年間約1億円と算定された．DPC導入前後のさらに詳細な分析を，5-HT3受容体拮抗薬に焦点を合わせて行った．この薬は抗がん剤による嘔吐を防止するために必ず用いられる．日本では，静脈内投与より経口投与が一般的であるが，国際的には逆である．もっとも信頼できるガイドラインが経口剤を第一選択としていることも考慮して，化学療法委員会では経口剤を第一選択とし，同時にジェネリック薬への切り替えの方針も決定した．DPC前では経口剤は19%に過ぎなかったが，導入後には，63%へと急増した．投与経路の変更とジェネリック薬への切り替えによって約400万円（3ヶ月相当）が節約された．患者1件当たりの薬剤費も約半分となった（5,535円→2,458円）．この間，臨床側から何の苦情も出なかった．ジェネリック薬採用を促進し，薬物投与の適正化を図るわれわれの試みは病院の収支改善に大変有用であった．そして，この成果は全職員の大きな協力と深い理解に支えられたものであった．

キーワード：ジェネリック薬，DPC，経営収支，制吐剤，治療の適正化

1．はじめに

小牧市は名古屋市の北に位置する人口約15万の大都市近郊の地方都市であり，小牧市民病院は小牧市を中心とする尾張北部の基幹病院として機能する544床の自治体病院である[1)]．自治体病院は全病院の約1割を占めるに過ぎないが，その地域の救急医療／3次医療を一手に担い，地域住民の健康維持に重要な働きをする最終病院である．これらの医療には高額な投資と膨大な人手が必要であるが，近年の政府による医療費抑制政策が逆風となり，ほとんどの病院が経営的に大きな苦境に曝されている．すなわち，自治体より高額な繰入金を受けながら，総計で1,500億円以上の赤字を計上している．さらに，最近の医療費決定に対する政府誘導型のDPC制度導入は自治体病院における経営的格差を助長し，自治体財政の切迫さも相俟って経営状況の良否が病院存続の可否に直結するようになった[2)]．このように政府によって導入されたDPCは周知のように包括支払い方式であり，収入増加を図る対策もさりながら必要経費の節減対策がきわめて重要とされる．その中でも，薬剤費は相当な比重を占める経費である．従って，ジェネリック薬導入は収支改善の有力な手段であるが，わが国におけるジェネリック薬の占める割合はいまだに極めて低く，その導入に対しては臨床側からの軋轢も大きい[3-5)]．

2．当院におけるDPC導入およびジェネリック薬採用の促進

当院は平成20年7月からDPCを導入したが，当初より積極的にジェネリック薬切り替えを行った．

無断転載禁止

DPC 導入後，当院の在院日数は短縮し，病床稼働率は若干下がったが，新規入院数は増え（Fig.1, 2），入院・外来単価も大幅に増額したため，医業収入は大きく増加した．また，検査・投薬経費の節減によって経費増加も抑制され，その結果，2 年連続していた赤字状態から離脱することができ，平成 20，21 年度と黒字幅も大幅に増加した[1]．

DPC 導入に当たって，新たに設立された DPC 委員会が先頭に立って DPC 対策を立案したが，その一環としてジェネリック薬導入を病院方針として決定した．実際には，薬事委員会が切り替え業務を担当した．先ず対象となる製薬会社の実績および信頼性などに関する「ジェネリック薬採用基準」（Table 1）を策定し，その基準を直ちに病院全体に公示した．基準の骨子として，株式上場や一定の資本金／年間売上高，さらに従業員数により会社の安定性／信用力などを検証，さらに一定規模以上の病院での使用実績や問屋経由での納入体制に条件を設けている．また，副作用頻度や採用取り消しの有無によって品質保証を確認し，経済性については先行品より 15%以上安いことや先発品と同じ適応症を持つことを条件とした．さらに，臨床側に対して十分な説明を行い，薬剤切り替えによる混乱を避けるための電子カルテ対策もまた講じた．年 3 回開催される薬事委員会においてジェネリック薬候補が選定され，選定後，医局への一定公示期間の後に切り替えた．切り替えに異論がある時には，公示期間内にその理由と根拠となる文献を提出し，再度，薬事委員会で検討した．そのように再検討を行った実例として，ツロブテロール貼付薬の切り替えがある．同薬は交感神経アドレナリン β_2 受容体刺激薬に属する気管支拡張薬であるが，当院小児科よりジェネリック薬の初期経皮吸収速度が先発品より 2 倍も早く，その過剰放出が安定した血中濃度の維持に問題になる可能性があるとした論文[6]が提出された．その後の検証でこの相違は許容範囲であり，臨床的な相違は無いとする論文[7]も見出されたが，薬事委員会は両論並存する現状での切り替えは行わないと決定した．

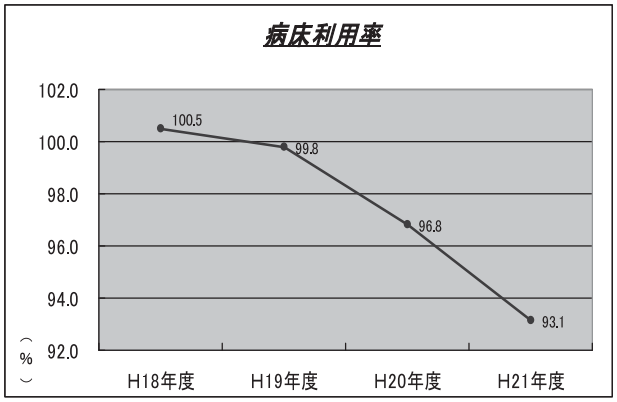


Fig.1　病床利用率《H18年度～ H21年度統計》

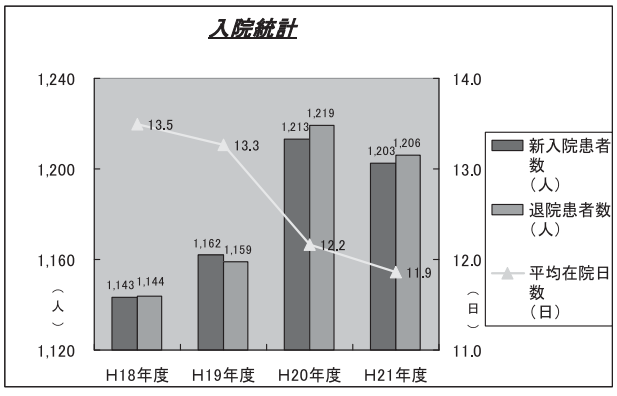


Fig.2　新入院患者数・退院患者数・平均在院日数の関連性《H18年度～ H21年度統計》

3．ジェネリック薬切り替えの経済効果

今回の検討で，ジェネリック薬切り替えの経費節減効果を，年次的経緯とともに検証した．導入前年度（平成 19 年）12 月でのジェネリック薬採用率は品目数で 5.9%（87 品目），購入金額で 3.0%（月額 717 万）と低い水準であったが，導入後の平成 22 年 1 月には品目数で 11.7%（171 品目），購入金額で 10.1%（月額 1,890 万）と急増した．国内ジェネリック薬比率の平均（金額ベース，2004 年度）は 5.2%である[3]ことを勘案すれば，この数値はかなり高い値といえよう．また，切り替え薬剤の内訳でいえば，当初は DPC における経費の縮減効果が高

Table 1 「ジェネリック薬採用基準」

1．株式を上場されているか，または予定．（経理内容の透明性）
2．資本金が１０億円以上ないし年間売上高が 100 億円以上．（会社の安定性）
3．従業員数が１００人以上．（会社の信用力）
4．２００床規模の病院での使用実績があること． さらに，東海４県の２００床以上の５病院以上か DPC 病院の５%以上， または全国の２００床以上の３０病院以上で採用されていること（会社の実績）
5．契約卸（問屋）経由での納入体制があること．（安定供給の保障）
6．他剤との配合変化表のデータを有していること．（臨床使用上の必要事項）
7．副作用の頻度が先発品と同程度かあるいは低く，かつ，採用後６ヶ月以内での 採用を取り消されたことのないこと．（品質の保証）
8．納入価が先発品より１５%程度以上廉価であること．（経済性）
9．適応症が先発品と同等であること．（臨床使用上の必要事項）

無断転載禁止

い高額注射剤中心の切り替えが目立ったが，最近では，内服薬の品数が徐々に増えていることが注目される（Fig.3）．

Fig.4 は，わが国および当院における総薬剤費の年次別推移を示す．全国的には右肩上がりに薬剤費が増加しているが，当院の総薬剤費は平成 18 年の 31 億円をピークに，その後は減少した．注射薬費に関する年次別推移（Fig.5）では，注射薬費は平成 17・18・19 年と漸次増加したが，DPC 導入年の平成 20 年には大きく減少，翌 21 年も低く抑えられている．一方，医業収益は平成 17・18・19 年と漸次減少したが，DPC 導入後である平成 20・21 年は反転して急増し，注射薬費とはまったく反対の動きを示した．さらに，平成 18 年・20 年に行われた薬価改定とジェネリック薬切り替え効果の薬剤費への影響を検証した．政府が行った薬価改定では，平成 18 年に 6.7%，平成 20 年に 5.2%の切り下げが行われた[2]．Fig.6 には，この割合を注射薬費の実費に掛け合わせた分と採用したジェネリック薬を先発薬と想定した時の差額を上乗せした補正注射薬費をグラフに示す．この補正注射薬費の年次別推移を見ると，全国平均の薬剤費の年次別推移と同様に漸次増加しており，DPC 導入による過度な薬剤購入の抑制が起きていないことが示唆された．また，直近のジェネリック薬と先発薬との差額は年額約 1 億円と計算され，病院収支において必要経費をまったく伴わない増収効果をもたらしたことがわかる．

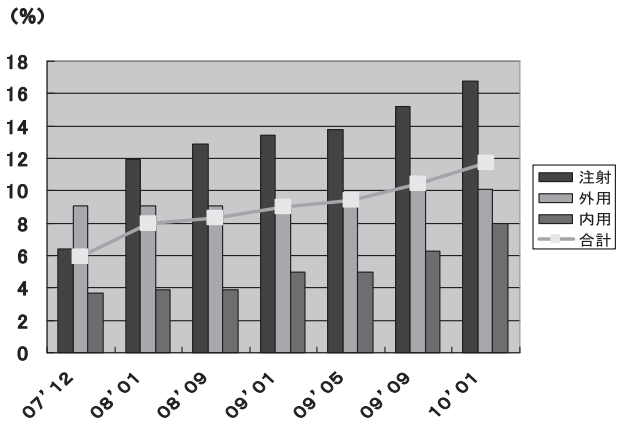


Fig.3　当院におけるジェネリック薬品比率の推移（品目数）

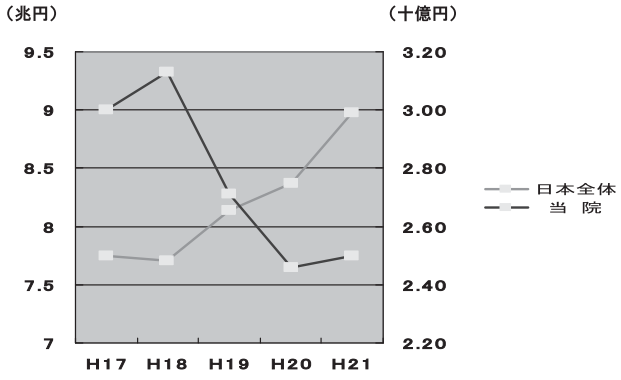


Fig.4　日本および当院における総薬剤費の推移

4．抗がん剤治療における 5-HT3 受容体拮抗薬の適正使用およびジェネリック薬切り替えの経済効果

さらに，抗がん剤治療時に併用される 5-HT3 受容体拮抗薬に焦点を合わせた詳細な分析を行った．5-HT3 受容体拮抗薬は外国では経口剤を中心に用いられているが，わが国では注射剤中心であるという特徴がある[8]．両剤型の臨床効果には差が無いことは既に証明されており，国際的なガイドラインでも

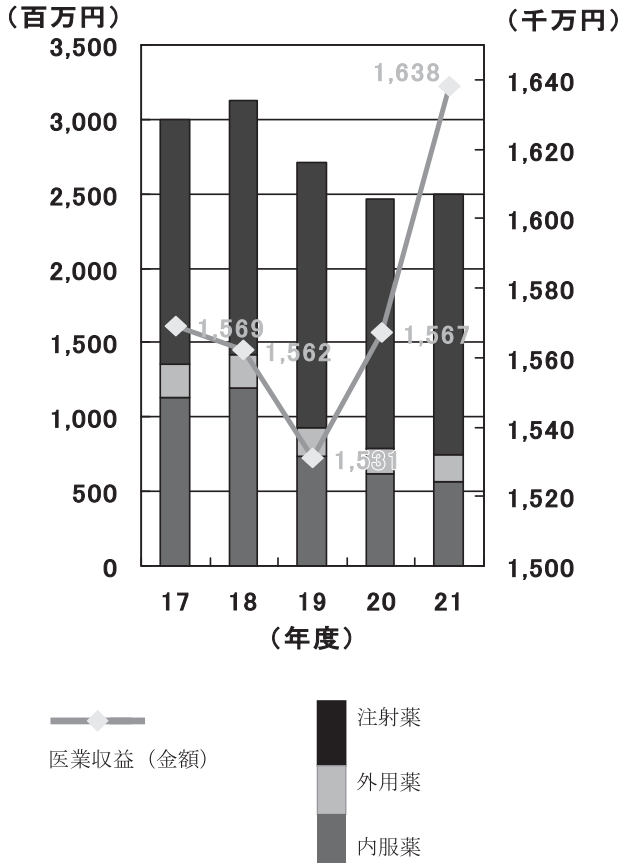


Fig.5　薬剤費・医業収益の経年的推移

無断転載禁止

経口剤が第一選択とされていることから，経口剤への切り替えは妥当と考えられる[9]．この考えに基づいて，当院の化学療法委員会は，登録化学療法レジメンにおける 5-HT3 受容体拮抗薬の注射剤から経口剤への切り替えを平成 20 年 7 月より開始した．また，DPC 対策の一つとして，平成 21 年 6 月より同薬のジェネリック薬品への切り替えを開始した．注射液はグラニセトロン注を採用し，経口剤の第一選択薬はカイトリル® 錠としたが，服用のしやすさからナゼア® OD 錠が第二選択薬に選ばれた．また，口腔外科，移植患者では経口摂取の困難さのため経口剤への変更は行わなかった．この結果，DPC 導入前では多くの症例で注射剤が使用され，経口剤比率は 19%に過ぎなかったが，導入後には経口剤比率は 63%まで急増した．使用件数では分析期間において大きな差異は無かったが，薬剤費としては大きな減額が認められた．DPC 導入前後では，経口剤の件数が 280 件から 1,250 件と飛躍的に増え，先発薬の注射剤 560 件が 70 件と極端に減った．金額的には，DPC 導入前後で全体として 415 万円の節減効果があった. なお, カイトリルの先発薬からジェネリック薬への切り替えで 24 万円の節減効果があり，注射剤の著しい減少から考えれば相対的に大きな金額と考えられた．

また, DPC 導入直前（平成 20 年 4-6 月）と直近（平成 21 年 7-9 月）の 2 つの時点において，DPC 導入前後での 1 件当たりの個別的な分析を行った．その結果，1 件当たりの 5-HT3 受容体拮抗薬の薬剤費は約半分（5,535 円→ 2,458 円）となった．また，ジェネリック薬への切り替え効果を計算すると，もし切り替えが無ければ，1 件当たり 156 円の経費増と計算された．そして，臨床側からはこれらの変更により患者の QOL や制吐作用に悪い影響が見られたとの苦情は出なかった．今回の検討により，投薬の適正化とジェネリック薬品への変更が臨床上の混乱無く，5-HT3 受容体拮抗剤の薬剤費を大きく節約したことが証明された．

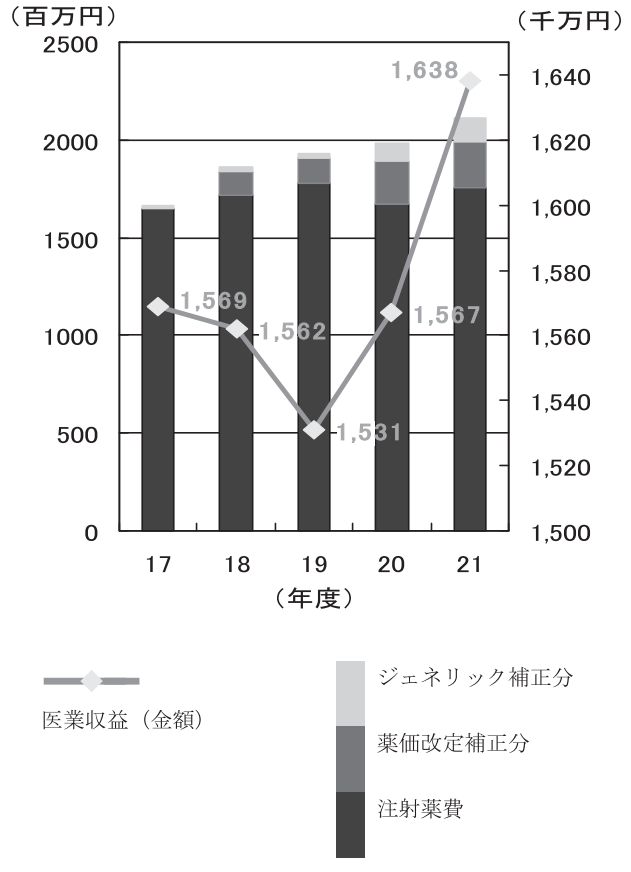


Fig.6　注射薬費と医業収益の推移

5. おわりに

わが国におけるジェネリック薬の占める割合は世界の他の国に比べ大変低く，その理由として多くの要因が考察されてきた[5]．すなわち，わが国のジェネリック薬を作っている製薬会社が一般的に小規模なため，薬に対する信頼度が患者，臨床側ともに低く評価されがちであり，実際に一部の製薬会社の不祥事も散発したこと[10]，また，薬に対する情報量が先発薬品に比べ圧倒的に少ないことなどが挙げられる．また，世界的には医療費節減の理由から患者および支払い側（政府あるいは保険会社）がジェネリック薬導入に熱心に取り組んできたのに対し，わが国の政府は今までは政策的誘導にはさほど熱心ではなかった．しかし，DPC 導入はわが国の薬品市場に大きな変化をもたらし，最近では，ジェネリック薬の占める割合が次第に増加してきている．すなわち，包括支払い方式である DPC において経費節減は収支改善のための重要な対策であり，DPC 施行病院の多くが経費節減の一環として積極的にジェネリック薬への切り替えに取り組み始めた．また，政府もやっと政策誘導の試み, すなわち, ジェネリック薬採用率によって支払い上有利になる施策[11]を実施し, 臨床側にその採用の促進を求めた．しかし，

無断転載禁止

わが国のジェネリック薬採用率はこのような環境の変化によっても依然低く，その値が世界水準まで達するにはまだ幾つかの阻害因子が存在する．ジェネリック薬の使用促進がなぜ必要かという基本的な理解，つまり，患者負担の軽減や医療保険財政の健全化に役立つという考えに立てば，そのような阻害因子の克服は，単に個々の医療機関の経営改善のためだけでなく，医療界全体の考えとして重要であると考えられる[3]．そして，第一の対策は，患者，臨床側に対してジェネリック薬の信頼度を高めることであり，そのために，ジェネリック薬の先発薬に対する同等性の権威ある認証システムを確立することである[5]．第二には，DPC や保険報酬におけるジェネリック薬採用への促進策など，政府による政策誘導である．これらの社会全体としての取り組みは，今後大いに期待されるところである．

一方，DPC 施行病院におけるジェネリック薬への切り替えによる経済改善効果の大きな意義は既に本稿において指摘したが，そのような病院においてもジェネリック薬採用が遅々として進んでいないのが現状である．その最大の原因はやはりジェネリック薬に対する医療者の信頼度が低いことであるが，当院薬事委員会での検討における経過からは，不同意である根拠のいくつかは科学的根拠に乏しく，感情的な側面が占める部分が多かった．当院では，DPC 導入に当たってジェネリック薬への積極的な切り替えの方針を明示し，ジェネリック薬に対する信頼度を担保する多くの条件を採用するための必須条件とした．さらに，一定の公示期間の間，ジェネリック薬採用を審議する薬事委員会へ異議申し立てを認め，真摯な再検証を行うことを約束した．このような対応が，現在，当院の医療者がジェネリック薬を十分受け入れる状況に至らせたと考えられる．また，ジェネリック薬への切り替えと同時に薬物療法の適正化についても検討した．したがって，これらの目的が収支改善対策だけではなく，「医療の質」を高めることでもあるとの病院側の表明が，当院の医療従事者の同意を得ることに大きく寄与したと考えられる．

参考文献

1）内藤和行，小牧市民病院の地域医療に根ざした変革の歩み，医療の質と経営の質―病院の本質と病院の基盤，医学書院，2009；73-92
2）上林得郎，地域医療の危機と自治体病院財政，自治総研，2009；367：1-36
3）磯部総一郎，ジェネリック医薬品（後発医薬品）の販売促進について，薬理と治療，2007；35：1023-8
4）武藤正樹，ジェネリック医薬品―メリットと留意点，臨床と研究，2009；86：49-53
5）陳恵一, GE の海外との比較－日米の違いについて，治療，2007；89：547-51
6）鳴戸郁江ら，ツロブテロールの経皮吸収製剤における先発医薬品とジェネリック医薬品の比較研究，医学と薬学，2006；56：727-34
7）笹本明義ら，小児領域におけるツロブテロール貼付薬の臨床的効果検討，*Therapeutic Research*，2009；30：1659-68
8）佐藤淳也ら，外来がん化学療法における制吐療法標準化に向けた使用状況調査と医療経済学的検討，*Jpn J Cancer Chemother*，2007；34：1637-42
9）住永雅司ら，抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する Granisetron 経口剤の臨床評価，がんと化学療法，1993；20：1211-9
10）中日新聞記事，2010 年 3 月 17 日
11）A243　後発医薬品使用体制加算，医科点数表の解釈，社会保険研究所，平成 22 年度 4 月版

無断転載禁止

〔第 4 回学術大会 教育講演要旨〕

輸入原薬の現状と課題
―薬事法改正が及ぼす影響―

Current Status of Imported Active Pharmaceutical Ingredients and Associated Issues
—— Effects of Amendment to the Pharmaceutical Affairs Law ——

角田　秀雄　Hideo Tsunoda

社団法人　日本薬業貿易協会

1．（社）日本薬業貿易協会について

1）輸入原薬の試験検査施設の整備拡充

昭和 35 年（1960 年）に薬事法が改正され，医薬品を輸入する企業（当時の薬事法上，医薬品輸入販売業）は，自社に試験設備を備えることが義務付けられたが，オフィス街に事務所を持つ商社等においては，社内に試験設備を併設することは構造及び環境的に困難であった．このため，当時の厚生省と協議した結果，原薬については会員制による共同試験設備の利用が認められた．これにより，昭和 38 年当時，原薬を輸入する商社を組織して，共同試験設備を東京に設置したのが（社）日本薬業貿易協会の始まりである．また，昭和 46 年には，関西に在住する会員のための試験所大阪分室を開設した．

以来，当協会試験所は輸入原薬の品質検査という重要な責務を果たすため，常に高度の分析技術を保持し，設備を最新のものにする努力を続けて来たところである．更に，2005 年の改正薬事法の施行並びに GMP が改訂されたことなどに対応するため，2009 年 11 月東京都北区に，施設及び設備の整備・拡充を行った新試験所を建設した．また，試験所大阪分室も設備の拡張を行った．

* 〒 115-0051 東京都北区浮間 3-23-4
TEL : 03-5918-9101　FAX : 03-5918-9103
E-mail: nichiyakubo@japta.or.jp

2）薬事法の周知活動

協会のもう一つの重要な業務として，会員への薬事法の周知活動がある．特に，近年は，改正された薬事法やその運用方法を，海外原薬メーカー（外国製造業者）へ紹介する活動を行っている．また，2008 年には，外国製造業者に関係する薬事法及び関係する通知などについて，業界統一の英語訳を作成し，会員企業が外国製造業者への説明用資材として活用することとした．一部は中国語にも翻訳した．これにより，外国製造業者の日本の薬事制度への理解が促進された．

現在では，当協会等と厚生労働省（以下「厚労省」という）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という）との間で，外国製造業者並びに原薬の輸入に関する諸問題の協議も頻繁に行われ，原薬の輸入が円滑に出来るための努力が行われるようになった．

2．輸入原薬の現状

1）原薬は重要な医薬品

原薬（又は API）は製剤原料という取り扱い区分で，薬事法上医薬品と位置づけられており，その多くは医薬品の有効成分として使用されるため，きわめて重要な医薬品であるが，我が国では，その多くを，国内品に比べて価格が安く種類が豊富である輸

無断転載禁止

入品に依存しているのが現状である．

医療用医薬品には，新薬として承認された「先発医薬品」と，新薬として既に承認された医薬品と有効成分，用法，用量，効能効果等が同じである「ジェネリック医薬品」があるが，価格が安いジェネリック医薬品は国民にとってきわめて優しい医薬品となっている．また，高齢化が進む我が国においては，医療財政逼迫の折から，ジェネリック医薬品の普及は国の重要政策となっており，その安定供給は医療政策上重要課題となっている．

このため，多くのジェネリック医薬品に使用されている輸入原薬の安全かつ安定的供給は，国民医療にとって重要である．

2）平成 17 年（2005 年）4 月改正薬事法が施行

2005 年 4 月に改正薬事法が施行（以下「改正薬事法」）され，医薬品審査制度の大幅な改正が行われた結果，輸入原薬承認制度の廃止，MF 登録制度及び外国製造業認定制度の新設など，海外の医薬品製造業が製造した原薬の輸入に当たっての制度改正が行われた．

これにより，製造販売業等が行う輸入原薬の入手手続き等に様々な影響を及ぼすこととなったが，以下詳述する．

3．輸入原薬の品質確保と当協会

1）輸入時における品質確保

医薬品（原薬を含む）の輸入に当たっては，不良医薬品の輸入を防止するため，関税法第 70 条（輸入貨物の品質の証明又は確認）が定められており，これに対応するため，原薬は医薬品輸入業者が輸入の都度，品質試験検査を行い，合格した貨物のみに厚生労働省の薬事監視員により発給された薬監証明を税関に提示し，通関をすることとなっている．

原薬の輸入業者は，輸入時の品質確認試験を実施するため，輸入通関前に同梱のサンプルによる試験又は事前に送付されたサンプルによる試験を行っており，その試験の多くは輸入業者から当協会試験所に試験依頼されている．

2）試験施設の充実強化

当協会試験所は，前述のとおり，近年の輸入原薬の増加傾向に対応するため，施設の拡充を図ると共に，JP（日本薬局方）試験法の高度化に対応するため，GMP 適合の試験施設として，設備の整備・充実を図ることにより，ジェネリック医薬品の品質確保に貢献している．

4．薬事法改正が原薬輸入に及ぼす影響

1）新薬向け原薬の物流とジェネリック向け原薬の物流

輸入原薬の流通の仕方には二通りある．一つは，主に新薬向け原薬であるが，特定の品目に限られるため，ユーザー（国内製造販売業者）と原薬メーカー（外国製造業者）が 1 対 1 の関係となっている．これに対して，ジェネリック向け原薬は 1 社が多品目を製造するため，通常，複数のユーザーと複数の原薬メーカーが取引している．当然，後者においては多面的な取引関係が生じる．

ジェネリック医薬品は，上質で且つ安価で，多品目の医薬品を安定供給することが，医療現場からのニーズであるが，これらのニーズに応えるためには，今日では，より良い原薬を求めて，欧米やアジアなど世界各国から輸入が行われている．

今回はこのような状況にある，ジェネリック医薬品向け原薬が，改正薬事法によりどのような影響を受けているか等について，以下，述べてみたい．

2）輸入医薬品に影響を与える薬事法改正内容

2002 年の通常国会で，薬事法は，それまでの医薬品等の製造承認，許可の概念を大きく変える，「製造販売承認，許可制度」の導入を行い，2005 年 4 月から施行された．

(1) 外国製造業認定制度における申請代理人

外国製造業者が日本へ医薬品等を輸出する場合は，国内製造業者に求められている条件と同じ条件を満たしているかどうかを，厚生労働大臣が審査して外国製造業の認定を行うこととなった．この認定の申請は，本来，外国製造業が行うものであるが，申請は日本語で行うこととなっているため，国内の製造販売業者が申請を代行できることとなってお

無断転載禁止

り，それが通例となっている．しかし，申請手続きにあっては，外国製造業との連携が必要となるため，第三者である認定申請代理人に委託することも可能となっている．ところが，この第三者である認定申請代理人は日本国内に在住しておれば，特に資格等は必要でなく，誰でもよいこととなっているため，翻訳はできるが，薬事制度を理解しない代理人である場合，その後の手続きに支障を生じるケースが発生する．

(2)MF 登録制度における国内管理人

また，薬事法改正で新たに設けられた MF（マスターファイル）制度とは，原薬の製造業者が，予め，原薬の製造方法に関する資料を総合機構に登録しておき，この原薬を使用した製剤の承認申請書には，当該原薬の製造方法の記載や審査資料を省略できる制度である．この MF 登録申請は国内管理人に委託して行わなければいけないこととなっている．この国内管理人についても，前述の認定申請代理人と同様，日本国内に在住しておれば，特に資格等は必要なく，誰でもよいこととなっている．これについても，審査担当者等からの内容に関する照会に対応する場合，国内管理人が MF ホルダー（外国の原薬製造業者）と適切なコミュニケーションに基づいて行うこととなるため，国内管理人に薬事制度や製剤技術に関する知識が無い場合は，MF ホルダーの意向を正確に反映できない結果となり，その後の手続きに支障を生じることとなる．

3）法改正前後における情報伝達のあり方

(1) 法改正前の輸入先製造業者からの情報伝達

法改正以前は，輸入販売業者（法改正により廃止された．以下「旧輸入販売業」という）が物流と輸入先製造業者（外国製造業者）の情報の両方を管理していた．また，旧輸入販売業の業許可取得者だけが輸入することが可能であった．一方，製薬メーカーは原薬の輸入承認規格と並行して製剤の開発を行っていたので，原薬の規格及び品質が原因で，製造承認審査に影響することはなかった．10 年前に輸入医薬品の製造及び品質管理規則である GMPI（医薬品等の輸入販売管理及び品質管理規則）が導入されたとき，外国製造業の理解も得て，輸入販売業の制度は整備されたかに思われたが，再び法改正が行われ，輸入販売業の業種と原薬の輸入承認制度が廃止された．

(2) 法改正後の輸入先製造業者からの情報伝達

法改正により医薬品輸入販売業は廃止され，輸入医薬品の品質管理については全て医薬品製造販売業者の責任となった．

従って，旧輸入販売業は，輸入業者として物流にかかわるのみとなり，外国製造業者の GMP など品質管理に関する情報の把握は必須ではなくなった．

一方，医薬品製造販売業者は，使用する原薬の情報は第三者である国内管理人が管理する MF 登録を利用することとなるほか，外国製造業の認定申請は，委託された第三者である認定申請代理人が行うことができるのは前述のとおりである．

すなわち，医薬品の品質管理情報に全ての責任を持つべき製造販売業者は，外国原薬製造業者との間に，国内管理人，認定申請代理人，及び輸入業者が並存するため，この三系統から情報を入手しなければ，全体像がわからないこととなり，情報管理が極めて複雑となった．

4）法改正後の薬事法の海外向け周知について

改正された薬事法が，外国製造業を規制する内容であるにもかかわらず，改正後数年は，法律及び通知等の英語訳が無かったため，改正薬事法の内容が外国に理解されない期間があった．

その後，外国原薬製造業者が改正薬事法を次第に理解し，あるいは GMP 適合性調査を受けるようになってから，その手法などに対して多くの疑義が協会に寄せられることとなった．その原因は，EU 加盟国が採用している PICs（各国政府又は査察機関の間の GMP に関する医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）などの審査のポイントと日本のそれとの間に大きな相違があることである．

以下，いくつかある問題点を絞って説明することとする．

5）日本だけの仕組み（1）

［申請代理人，国内管理人］

前述のとおり，運用上いくつかの問題点が指摘されている国内管理人や認定申請代理人の制度は，輸入業者，外国製造業者あるいは製造販売業者に，実地確認や翻訳等の大きなコスト負担を強いることに

無断転載禁止

なるので，できれば，審査担当者が外国製造業と直接英語でコンタクト出来るようになる事を望みたい．専門能力の無い管理人を経由する制度は廃止したほうが良い．

一方，物流を担当している我々輸入業者が，国内管理人等を行い情報と合わせて把握することが，問題解決の近道と考えられており，一定の努力が行われている．しかし，輸入業者として，全ての製造販売業のニーズに応えられるだけの人材を確保することの可否について更に検討が必要である．

6）日本だけの仕組み（2）

［申請は日本語］

国や総合機構へ提出する申請書等は日本語で記載することが省令で定まっているようであるが，グローバル化が進んでいる現在，この省令の見直しが必要ではないか．

MF 登録には膨大な資料が必要であるが，それをイタリア語やフランス語などから，まず，英語に翻訳する作業が必要であり，莫大な費用と時間を必要とする．また，国内管理人はその英語訳を更に日本語に翻訳しなければならないが，その際，誤訳を防ぐためには，その翻訳者は製剤技術に必須の合成化学の知識と専門英語の知識を兼ね備えている必要がある．

一方，海外原薬メーカー（外国製造業者）からは，審査官の質問に関しても，専門的知識に裏付けられたものであって欲しいとの指摘がなされている．また，審査過程で明らかな翻訳違いと判っても，製造方法の変更などと同等の一部変更申請手続きを求められるという，不合理な場合も伝えられている．

7）GMP 適合性調査について

定期 GMP 適合性調査，あるいは業更新の際の GMP 適合調査についても，日本の手法に疑問が出されている．

GMP 実施調査にあたっては，申請者は，審査当局から，二人の通訳を用意するよう求められ，費用がかかるうえ，日本の GMP を理解している，良質な通訳を見つけることが困難な場合が多い．また，機密を守る通訳の確保について制度的な手当てはない．

更に，ここに二つの問題がある．

［審査基準］

先ず，調査の基準が公表されていないためか，担当者の間で判定にバラツキが見られるとの指摘や，MF 審査と重なる審査が行われるとの指摘がある．

［書面調査］

あとの一つは，実地調査に替えて日本独特の書面調査を実施しているところである．書面調査では，あらゆる書類の提出が求められる．実地調査なら，内部機密資料についても査察官が閲覧することができるが，書面調査では，外国製造業者の企業機密資料をコピーして社外に持ち出すことを要求されることとなる．当然，外国企業は機密資料のコピーの社外への持ち出しはできないとして，査察が難航することとなる．更に，母国語が異なる場合には，第三者を介して英語に翻訳し，更に第三者を介して日本語に翻訳しなければならない．

このような，日本独自の書面調査では，査察官は製造工場現場における作業内容を確認しない査察となるため，信憑性も含め GMP 調査の意味がないのでは，との批判が出されている．

［適合性調査申請者］

また，査察の対象となる原薬メーカー（外国製造業者）が，自ら調査を申請できないと共に，審査結果通知書も申請した製造販売業宛のみ日本語の通知書が発給されるだけで，調査を受けた外国製造業者には調査結果を知らされない制度となっており，外国製造業者から疑問視されている．

以上のように，現行薬事法の問題点は，外国の製造業者が対象の調査にもかかわらず，国内の製造業者と同様な形で処理しようとしている点である．早く外国の製造業者の理解を得るよう改善されることを期待したい．

5．原薬の安定供給について

既に述べたとおり，海外メーカーが日本へ原薬を輸出するに当たっては，欧米へ輸出する場合に比して，いくつかの障壁があるので，それについて述べたい．

［欧米に比べ高い査察費用と品質基準の調和の遅れ］

例えば，海外メーカーにとって，日本への輸出の条件となる外国製造業者への査察費用は，旅費や通

無断転載禁止

訳及び審査資料の翻訳費用も加わり，日本の国内企業に比べて，きわめて高額となり，不公平であるとの認識を持っている．

また，承認審査の対象となる品質規格においては，JP 規格と EP 及び USP とのハーモナイゼーションを望む声が少なくない．ICH の場等において，一刻も早く調和への合意がなされることが待望されている．

［**日本の薬事法の理解の遅れ**］

更に，外国製造業者の日本の薬事法への理解の遅れも大きな障害となっていることから，欧米各国企業に対する，我が国薬事制度の周知と理解促進の手立てがきわめて重要であると思われる．

この点に関して当協会は，EU における原薬製造企業の団体である APIC（EU における原薬製造業者の委員会組織）の幹部と情報交換を図り，日本の薬事制度の，EU 諸国企業への理解促進に努めている．

更に本年から，総合機構が EMA（欧州医薬品庁，ロンドン）に職員を長期派遣されており，上記の APIC メンバーを含め，EU の各種のセクションのメンバーと積極的に交流を図られている様子であり，ご活躍を大いに期待しているところである．このような当局のご努力に対して，海外で活動する業界も挙げての協力体制をとって行く必要がある．

［**世界市場への展望**］

今後，ジェネリック医薬品の安定供給に当たっては，国内品の原薬だけでは，量的にも，種類においても，不足しているのが現状であり，今後とも，欧米はもとより，世界の原薬製造業界を視野に入れた輸入体制をとる必要があり，これは欧米諸国を含め世界の傾向となっている．

既に，欧米諸国では，製造コストの安い中国やインドに，自国の原薬製造工場を移し，自国の GMP 基準に基づき製造を指導し，自国で製造するのと遜色のない品質のものを製造し始めている．

また，中国企業の中には，これら欧米諸国の指導により，欧米の製剤メーカーの信頼を得て，安価で高品質な製品を製造出来るようになり，例えばビタミン C などで，全世界の需要の半数以上を占めるメーカーも出てきている．

最近，当協会では，中国の輸出団体である中国商工会議所医薬保健品進出口商会とも親密な連携関係を持っているが，同商会においても，両国の原薬の輸出国及び輸入国としての重要性をしっかりと認識して，日本の法律や通達を中国語でホームページに掲載するなど，両国の連携を図る動きが出ている．このような連携をきっかけとして，2009 年 6 月に，上海における CPhI（原薬・中間体の国際見本市）に総合機構から講師を派遣し，外国における初めての審査担当者による薬事法説明会が開催された．これにより，中国における日本の薬事制度に対する理解が飛躍的に進んだ．

更に，インドからも同様の説明会の開催依頼を受けていると共に，APIC からも，厚生労働省又は総合機構からの講師派遣の要請を受けており，現在調整中である．

6．将来へ向けて

それでは，今後ジェネリック向け原薬をどうしたら安定的に確保しやすくなるかについて述べたい．

［**査察基準の国際化**］

ジェネリック向け輸入原薬が先発医薬品と同等又はそれ以上の品質を確保するためには，日本国内で製造するのと遜色ない製造管理体制が必要である．

このような輸入原薬の品質を保証するため，現行薬事法には外国製造業者への GMP 適合性調査の査察制度が新設された．

改正法における日本の GMP は ICH-Q7（日米 EU 医薬品規制調和国際会議において合意された原薬の製造管理及び品質管理に関する基準）に基づいて改訂されたところであり，その査察手法の運用については，日本独自の基準に基づくものであった．実施後，PICs（各国政府又は査察機関の間の GMP に関する医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）に加盟している EU 諸国の外国製造業者には，日本の書面調査の手法が理解されず誤解を生じている．

是非とも，日本も，世界の多くの国が加盟している PICs に加盟し，欧米各国にも理解しうる査察手法を取り入れ，各国政府間で査察結果を共用するなど，世界共通の品質管理を目指すことが望ましいと考える．この結果，各国政府が行う GMP 調査等に要する，各国製造業者の労力や費用の負担が軽減されることにより，各国製造業者が品質管理や安定供給に専念できることにつながるものと思われる．

無断転載禁止

［**MF 登録基準の国際化**］

また，同じく改正法で新設された MF 制度も同様である．MF 登録された原薬の承認審査への利用方法は，日本も FDA や EU と同様であり，登録内容の審査は FDA や EU と同じ ICH-CDT（医薬品承認審査のための国際共通化資料）に基づいている．しかし，日本の審査基準が日本独自のものであり，海外に向けて明らかにされていないため，既に FDA や EU に MF 登録され，審査が済んでいる原薬を製造している外国製造業者が，日本の MF 登録審査担当者から発せられる照会事項に，戸惑う場合があると聞いている．

このような外国製造業者の戸惑いを解決するためには，MF 登録審査の基準を公表するべきであると考える．これにより，MF 登録の内容が充実すると共に，結果として，照会事項も少なくなるものと思われる．

また，FDA や EU 諸国で登録審査済みの MF 登録審査に際しては，欧米での流通実績を考慮したものとすべきと考える．これにより，製剤の承認審査が迅速化するものと思われる．

将来は一カ国で審査を受ければ，世界中で共用できる MF 登録制度になり，定期 GMP 適合性調査と相まって，効率よく安定的に生産できるようになるものと思われる．

7．薬業界発展のために

最後に，余分な一言と思いますが，日本の薬業界が発展するために，基本として大切だと考えていることを，私見として述べさせていただきたい．

［**官民協力の推進**］

最近，何故，日本での新薬開発が遅れるのか，産官学が協力して，対策をとる必要があると考える．その時，官民協力の意義について，マスコミの理解を得る努力も重要ではないかと思う．

［**言語の国際化**］

また，先に述べたように，日本語だけでは済まない時代となっているので，専門知識だけでなく，語学力のある人材の育成が重要だと考える．数年前，中国の大学の薬学部をいくつか訪問したところ，講義は英語で行われていた．学生に聞くと，英語の講義は日常的であって珍しいことではないとのことであった．質問も英語で活発に行われており，日本の大学も負けないで欲しいと思う．総合機構の審査も海外の外国製造業者が相手となっている以上，審査担当者の語学力も重要ではないだろうか．

実は，当協会も，法律や通達の翻訳は専門業者に依頼しないと間に合わない状態である．予算も限られているので，専門スタッフを十分雇用することも出来ないが，今後とも，日本と海外との接点として，また，多くの外国製造業者の代弁者として，できるだけの努力をして行きたいと考えている．皆様のご支援・ご理解を賜りたい．

無断転載禁止

情報BOX

静脈内注射剤必要資料に対する意見書

2010年6月12日

日本ジェネリック医薬品学会　代表理事　武藤　正樹

日本を含め世界では，先発医薬品メーカが医薬品を占有的に医療に供給する期間が経過し，替わって，社会的に解放された財産を患者に安価に供給するツールとしてジェネリック医薬品が医療に提供されるシステムを採用しています．そのため，ジェネリック医薬品メーカの基本的な役割は，先発医薬品と臨床上の有効性，安全性が「同等」な医薬品を，安価に安定的に医療に供給することにあります．

臨床上の有効性，安全性を確認するためには，ご承知のように，医薬品の化学的，製剤的品質が先発医薬品と同等かより優れていること，更に，血管外投与を行う医薬品にあってはヒトに投与後の血中あるいはそれに替わる適切な体液中薬物濃度が，先発医薬品を投与した場合と比較し重なっていること（生物学的同等性）によって行われます．

一方，均一に溶解した状態で直接に血管内に投与する医薬品にあっては，主薬含量，純度，pH等の医薬品の化学的，製剤的品質が先発医薬品と同等であれば，用法，用量通りの投与により血中薬物濃度は重なることは当然であることから，生物学的同等性を確認することは不必要とされています．

これらの評価方法は，先発医薬品と「同等」な臨床上の有効性，安全性を確認するための最も合理的，経済的方法であり，例外なく「同等性」を確認することができる方法であると科学的にも裏付けされており，世界において各国が共通に採用しているものです．しかも，このように，科学的，合理的な方法を採用しているからこそ，開発に多額の費用を必要とせず，国民に安価な，しかも，安心できる医薬品を供給できることになっております．

しかしながら，残念なことに，主に抗がん薬注射剤のジェネリック医薬品において，血管内投与後の血中薬物濃度を先発医薬品と比較する内容が数社の文書中に記載され，記載の有無でメーカ間で競い合うという憂えるべき状況が生み出されております．しかも，それは一部に留まらず，拡大傾向にあり，既成事実化する状況に至っています．

平成21年7月2日開催の第3回ジェネリック医療品品質情報検討会（座長：西島正弘　国立医薬品食品衛生研究所所長）でこの点が議論され，議事概要には，「抗癌薬注射剤等の採用に当たり，ジェネリック医薬品の同等性を示すために，ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介された．本件については，注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は，投与後ただちに血中に入ることで製剤間の差が生じるとは考えられず，現行ガイドラインの取扱い（同等性試験不要）が科学的には適当と考えられることが確認された．」と記載されています．（http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html）

また，更に加えて，一部の抗がん薬注射剤において，薬効薬理に関するin vitro比較試験ががん細胞株を対象に行われ，先発医薬品と抗腫瘍効果が同等であると述べられています．注射剤を対象にした効果の同等性をin vitro試験で示す意義も，医薬品の化学的，製剤的品質が先発医薬品と同じある

無断転載禁止

いは高いレベルにあることを示すことで十分であり，大いに疑問です．更に憂慮すべきは，この in vitro 試験による効果の同等性を示すことも，複数メーカに拡がっていることです．

ジェネリック医薬品は，先にも述べましたが，社会的財産の存在を前提に，先発医療品と臨床上の有効性，安全性が「同等」な医薬品を，安価に安定的に我が国の医療に供給することを目的に人類が生み出したツールです．ジェネリック医療品メーカが独自に当初から開発をされてきたのではありません．目先の企業利益を優先することによって，メーカに課せられている社会責任を全うするためのシステムの原則を崩すことは決して許されません．

また，このような非科学的で憂えるべき状況を生み出している背景には，医師，薬剤師などの一部において，以上のような試験データの作成をメーカに要求している状況があるとの指摘もされています．この要求は，科学を歪め，さらに，社会財産を安価で安定的に患者に供給するという社会的システムを歪めるものです．

以上，注射剤の血中濃度比較データ，in vitro 薬効薬理比較データを公表しているメーカは早急に公表を差し控えることをお勧めいたします．また，同時に，医師，薬剤師においては，このような要求が合理性を欠くものであり，安価なジェネリック医薬品の価格高騰を招く誘因になりかねないことを強く認識し，科学に基づいた医療行為を患者のために実践されることを強く要望するものです．

無断転載禁止

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

ラタノプロスト点眼液〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ラタノプロスト点眼液 0.005%「イセイ」	株式会社イセイ	71
2	ラタノプロスト点眼液 0.005%「科研」	科研製薬株式会社	72
3	ラタノプロスト点眼液 0.005%「キッセイ」	キッセイ薬品工業株式会社	73
4	ラタノプロスト点眼液 0.005%「アメル」	共和薬品工業株式会社	74
5	ラタノプロスト点眼液 0.005%「KRM」	キョーリンリメディオ株式会社	75
6	ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」	興和株式会社	76
7	ラタノプロスト点眼液 0.005%「サワイ」	沢井製薬株式会社	77
8	ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」	株式会社三和化学研究所	78
9	ラタノプロスト点眼液 0.005%「センジュ」	千寿製薬株式会社	79
10	ラタノプロスト点眼液 0.005%「タカタ」	高田製薬株式会社	80
11	ラタノプロスト点眼液 0.005%「TS」	テイカ製薬株式会社	81
12	ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	東亜薬品株式会社	82
13	ラタノプロスト点眼液 0.005%「トーワ」	東和薬品株式会社	83
14	ラタノプロスト点眼液 0.005%「日医工」	日医工株式会社	84
15	ラタノプロスト点眼液 0.005%「NS」	日新製薬株式会社	85
16	ラタノプロスト点眼液 0.005%「ニットー」	日東メディック株式会社	86
17	ラタノプロスト点眼液 0.005%「ケミファ」	日本ケミファ株式会社	87
18	ラタノプロスト点眼液 0.005%「AA」	バイオテックベイ株式会社	88
19	ラタノプロスト点眼液 0.005%「マイラン」	マイラン製薬株式会社	89
20	ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」	わかもと製薬株式会社	90

注）製造販売元の社名 50 音順にて配列した.

無断転載禁止

〔付　　録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品学会代表理事　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に依頼する
・統一のフォーマットに従った表記とする
・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする
　製造販売承認年月日の明記
　標準製剤の明記
　生物学的同等性を示すために用いた試験
　生物学的同等性を示す生データの表示
　統計的評価の結果の表示
　付帯情報としての溶出挙動のデータの表示
・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

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

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

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

■今回は，第 4 回目として，ラタノプロスト点眼液について情報の提供をお願いし，回答のあった全メーカの情報を掲載しております．

■今回の掲載データの読み方については，69 ページを参照してください．

無断転載禁止

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
ラタノプロスト点眼液 0.005%「AA」	あすか製薬
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TS」	アルフレッサファーマ株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「イセイ」	株式会社イセイ
ラタノプロスト点眼液 0.005%「科研」	科研製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「キッセイ」	キッセイ薬品工業株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「アメル」	共和薬品工業株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「KRM」	キョーリンリメディオ株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」	興和株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」	興和テバ株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「サワイ」	沢井製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」	株式会社三和化学研究所
ラタノプロスト点眼液 0.005%「センジュ」	千寿製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「タカタ」	高田製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「AA」	武田薬品工業株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「センジュ」	武田薬品工業株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TS」	テイカ製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	東亜薬品株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「トーワ」	東和薬品株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「日医工」	日医工株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「NS」	日新製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「ニッテン」	株式会社ニッテン
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	日東メディック株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「ニットー」	日東メディック株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「ケミファ」	日本ケミファ株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	ニプロファーマ株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「ニッテン」	株式会社日本点眼薬研究所
ラタノプロスト PF 点眼液 0.005%「日点」	株式会社日本点眼薬研究所
ラタノプロスト点眼液 0.005%「AA」	バイオテックベイ株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「マイラン」	マイラン製薬株式会社
ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」	わかもと製薬株式会社

注）情報提供依頼先の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号（2008 ; 2 : 196-269）　アムロジピンベシル酸塩製剤

ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号（2009 ; 3 : 078-108）　プランルカスト水和物製剤

ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号（2009 ; 3 : 172-214）　ツロブテロール貼付剤

無断転載禁止

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

無断転載禁止

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，tmax，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．tmax 値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する．Cmax 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，tmax が治療上，重要な意味を持つ場合に限って，tmax 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．tmax，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変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

無断転載禁止

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

無断転載禁止

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．

無断転載禁止

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．

全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的としている場合は，全身循環血中薬物濃度が医薬品の有効性，安全性に関わるので，全身適用を目的とする経口製剤と同様のパラメータを対象に同様の方法，基準で評価する．なお，貼付剤という製剤として開発される場合，ある意図，例えば持効性などによる場合にも，Cmax，AUCでは不十分とならない限り，通常通りの評価項目で評価する．経口徐放性製剤と同様である．

放出速度

貼付剤中の薬物の放出速度は，一般には薬物血中濃度との対応は悪い例が多く，ヒトに替わる評価方法とはされていない．但し，処方内容が限られた範囲での放出速度とバイオアベイラビリティとの関連性は成立するかもしれない．また，経口固形医薬品の溶出挙動の類似性，同等性と，ヒトを対象とした生物学的同等性との対応などの基礎研究も進んでおらず，そのため，放出挙動のデータを生物学的同等性の判定に補助的にしろ使うことは行っていない．

品質管理を目的とした試験は，全身適用を目的とした貼付剤においても規定し行うことが求められる．USP法を準用した方法などを設定している例が多い．規格設定にあたっては，経口固形製剤と同様に，放出速度と血中薬物濃度の相関性をもと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，記載された放出試験条件によって多銘柄製剤間の比較を行っても無意味である．規格に入ってい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，2008；2：50-66に掲載している．

無断転載禁止

【以下は，第 4 巻第 1 号における追記である】

薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明

ラタノプロスト点眼液を主な例に，データの読み方を解説する．

ラタノプロスト点眼液の適応は緑内障，高眼圧症であり，局所作用を期待する点眼剤である．そのため，投与後の血液中薬物濃度が作用発現のための原因要因とはならない．薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明が求められる．

1）ガイドライン中，薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明に関連した記載

a）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 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

Ⅲ．薬力学的試験：『本試験は，ヒトにおける薬理効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品，及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される．薬力学的試験においては，薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい．…（中略）…本試験の同等の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる．』

Ⅳ．臨床試験：『本試験は臨床効果を指標に，治療学的同等性を証明する試験である．生物学的同等性及び薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される．本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効の特性を考慮し，個別に定められる．』

b）局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

Ⅱ．生物学的同等性の許容域:『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43 である．』

Ⅲ．生物学的同等性試験：

2．薬理学的試験：『局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して，生物学的同等性を評価する方法である．臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする．』

4．薬物動態学的試験：『製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し，薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である．薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり，薬効又は作用部位濃度と，薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である．』

5．臨床試験：『臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である．薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する．統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う．薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する．』

7．動物試験：『製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である．…（中略）…薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する．』

同ガイドライン Q&A

Q14　本ガイドラインでは，従来の試験法である動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが，その理由はなにか．

（A）後発医薬品ガイドラインにおいては，原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている．動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る．…（後略）

2）薬力学的試験法

a）測定指標

ラタノプロスト点眼液は，局所作用を期待する医薬品である．そのため，全循環血中薬物濃度ではなく，作用発現部位中薬物濃度の時間推移を測定する，あるいは，臨床効果と関連性を有する薬理効果の指標の時間推移を測定することが，治療学的（生物学的）同等性を実証するために必要となる．ラタノプロスト点眼液では，眼圧低下度が指標とされている．

無断転載禁止

b）試験対象

基本的にヒト試験である．ヒト試験に代わって動物試験を行う場合の条件は，『動物試験は，生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に，ヒト試験の代替となり得る.』の規定がガイドラインの基本的スタンスである．動物試験がヒト試験の代替になり得ることを示すデータ，即ち，動物試験での生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し，且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい，ことを示すことが求められると考えられる．

ラタノプロスト点眼液では，原則，健常被験者を対象に眼圧の測定が行われている．イヌを用いた試験が１社で行われ，承認を受けている．

c）同等性の判定基準

作用発現部位中の薬物濃度を指標とする場合，全身作用を期待する医薬品の場合には，原則，『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には，試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき，0.80 ～ 1.25』である．また，局所皮膚適用製剤においては，『作用が強い医薬品では 0.80 ～ 1.25，作用が強い医薬品以外の医薬品では 0.70 ～ 1.43』であると規定している．

薬理学的作用を指標とする場合には，全身作用を期待する医薬品においては，『本試験の同等性の許容域は，医薬品の薬効を考慮し，個別に定められる.』とし，局所皮膚適用製剤においても，同様のスタンスであると想定される．

ラタノプロスト点眼液では，企業によって許容域の表記が異なっているが，試験製剤の比較指標の 90％信頼区間が先発医薬品の 0.70 ～ 1.43 の範囲に入っていることを同等とする条件にして，厚労省は承認を行ったことが推定される．局所適用製剤であることから，局所皮膚適用製剤ガイドラインにおける作用発現部位中の薬物濃度を指標とする規準に準拠させたと推定される．

d）薬理学的反応を示す指標のまとめ方

ラタノプロスト点眼液の場合，薬理学的反応は眼圧を低下させることである．医薬品を投与した場合の，医薬品を投与しない場合を基準にした眼圧の変化値（低下値）が医薬品の効果の指標となる．

眼圧の変化値（低下値）を算出する方法は限定されていない．

標準製剤，試験製剤を投与する前日に，同一被験者において薬物を投与せず，あるいはプラセボを投与し，規定した時間に眼圧を測定する．医薬品を投与した場合にも，規定された時間に眼圧を測定する．同一時間において測定された両眼圧値の差を変化値（低下値）とする．この場合には，医薬品を投与した場合にも，ベースライン（医薬品が投与されない場合の眼圧値）が前日のベースラインと同じであると仮定して算出している．しかし，これは仮定に過ぎず，ベースラインの個体内での日間変動が，算出された低下値の誤差に含まれる．

また，別な方法としては，医薬品を投与する直前に眼圧を測定し，投与直前眼圧値とする．医薬品投与後に規定された時間に眼圧を測定する．投与直前眼圧値と投与後の眼圧値の差を変化値とする．この場合には，医薬品が投与されない場合のベースラインの眼圧値が１日一定に保たれると仮定して変化値を算出している．実際には変化しており，算出された低下値には，個体内でのベースライン値の時間による変動が誤差として含まれる．

以上の２つの方法のどちらがよいかはケースバイケースである．より，誤差が少ない方法を選択すべきである．

変化値ではなく，測定値を比較の対象とする場合があるが，それは，誤りである．例えば，医薬品が投与されていない場合の眼圧が 15 mmHg，投与した場合に 12 mmHg となった場合を想定する．変化値は 3 mmHg であるが，測定値は 12 mmHg である．薬効による眼圧の変化は 3 mmHg である．測定値 12 mmHg には，医薬品の作用によって 15 mmHg が 3 mmHg 低下し 12 mmHg になったという結果の中に，間接的に薬効による眼圧変化が組み込まれているが，実測値の中で薬効の値が占める率は遙かに小さい．また，12 mmHg の中に占める誤差（変動）の割合も 3 mmHg の中に占める誤差（変動）の占める割合に比し遙かに小さい．このように，12 mmHg の値には，医薬品の効果の変動を検出する力は小さく，医薬品製剤の評価項目とすることは不適当である．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「イセイ」

製造販売元：株式会社イセイ
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH025

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「イセイ」[a] 1 mL 中	リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，ベンザルコニウム塩化物，pH 調節剤，等張化剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

クロスオーバー法により，製剤を 16 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

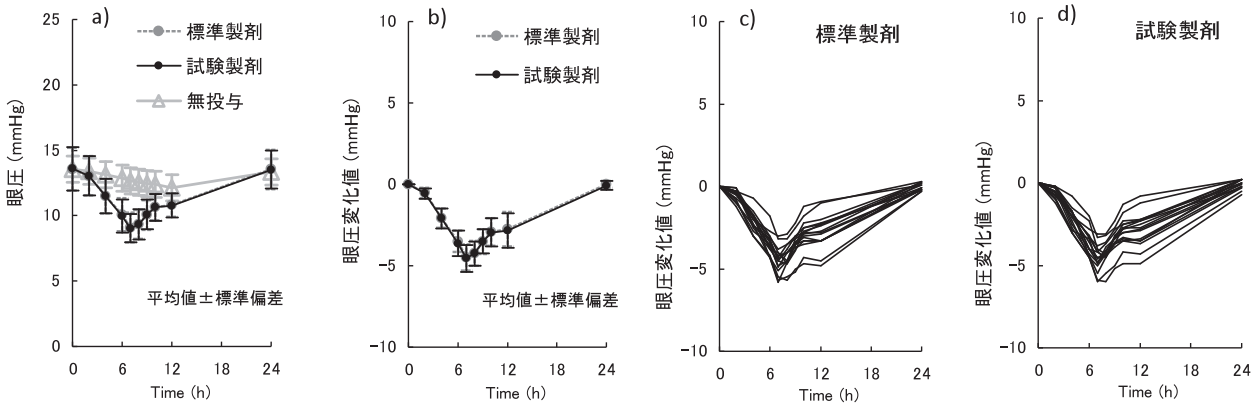


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		- 4.58 ± 0.81	- 4.61 ± 0.81	1.0126（0.9932 - 1.0324）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h		- 46.44 ± 13.75	- 47.73 ± 13.95	1.0312（1.0047 - 1.0584）
（参考資料）	tmax, h	7.31 ± 0.48	7.31 ± 0.48	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）
製剤投与後の眼圧値と製剤投与直前眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「科研」

製造販売元：科研製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH014

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「科研」[a] 1 mL 中	モノステアリン酸ポリエチレングリコール，ステアリン酸ポリオキシル 40，ベンザルコニウム塩化物，等張化剤，リン酸水素ナトリウム水和物，無水リン酸二水素ナトリウム
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積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

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 20 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

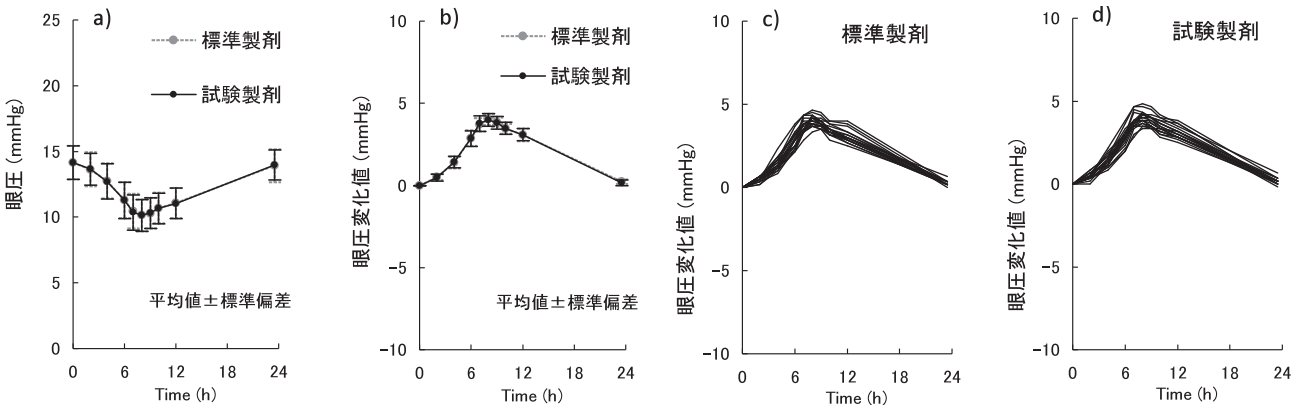


図 1．標準製剤，試験製剤の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.4	0.9981（0.9836 ～ 1.0128）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}23.5h}$, mmHg · h	47.05 ± 4.52	46.67 ± 5.27	0.9903（0.9659 ～ 1.0152）

製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「キッセイ」

製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH011

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「キッセイ」[a] 1 mL 中	リン酸二水素ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，塩化ナトリウム，ベンザルコニウム塩化物，エデト酸ナトリウム水和物
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 11 名の健康成人男性の右眼に 1 滴点眼し，眼圧を測定した．

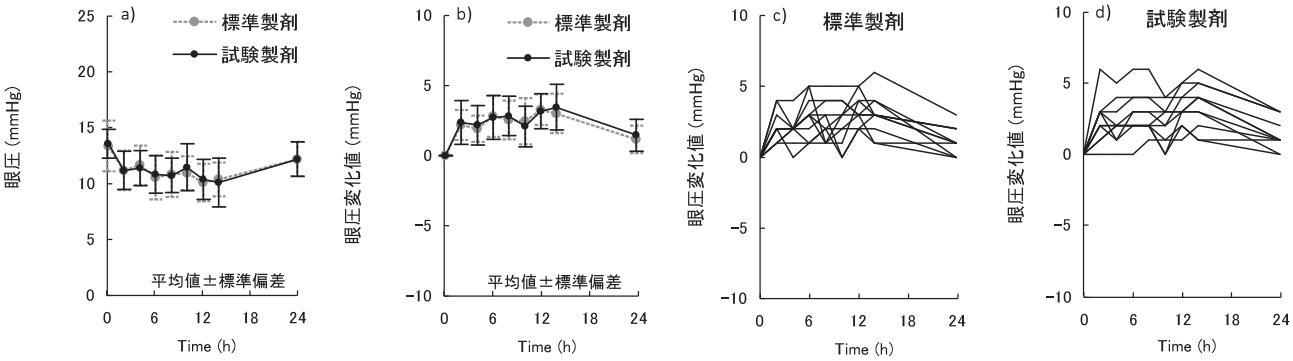


図 1．標準製剤，試験製剤の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg	3.91 ± 1.14	3.73 ± 1.27	0.89（0.80 ～ 0.98）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h	52.09 ± 22.44	56.09 ± 27.31	0.95（0.76 ～ 1.18）

製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「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：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％　（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH020

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「アメル」[a] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，ポリソルベート 80，等張化剤，pH 調節剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差を標準製剤の平均値に対する比として表すとき，90％信頼区間が許容域内（- 0.30 ～ + 0.30）

ヒト試験

3 群 3 期のクロスオーバー法により，製剤を 12 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

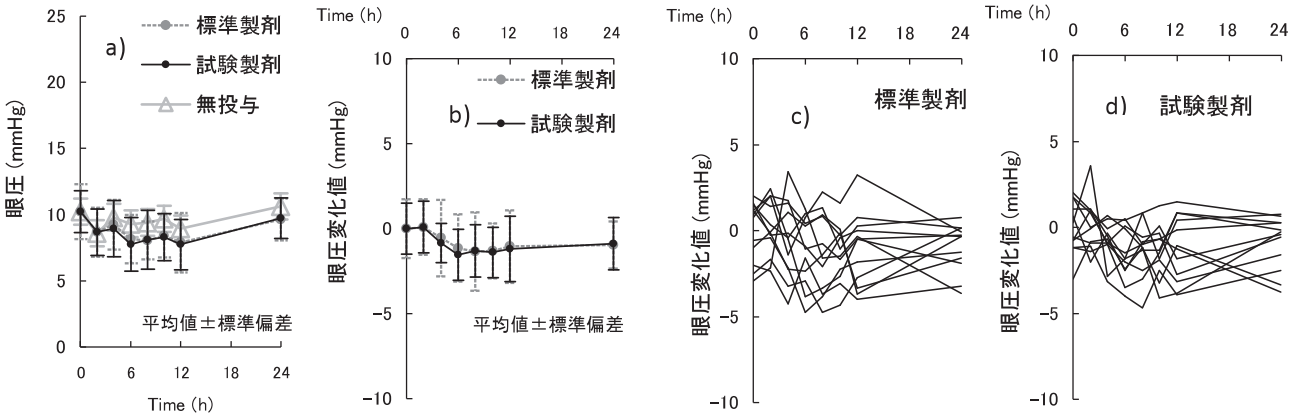


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	平均値の差 [a]（90％信頼区間）
最高眼圧変化値，mmHg		- 2.92 ± 1.51	- 2.90 ± 1.07	0.006（- 0.179 ～ + 0.166）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h		29.90 ± 24.33	29.54 ± 21.55	- 0.012（- 0.146 ～ + 0.121）
（参考資料）	tmax, h	10.7 ± 6.8	11.0 ± 6.8	有意差無 [b]

a）（試験製剤の平均値－標準製剤の平均値）／（標準製剤の平均値），b）F 検定（有意水準 5％）
各被験者の同一測定時間における製剤投与時の眼圧値と無投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．
眼圧変化値－時間曲線下面積は，符号反転後（+ と － を逆にして）に算出した．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「KRM」

製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分（1 mL 中）：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％　（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH020

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「KRM」[a] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，ポリソルベート 80，等張化剤，pH 調節剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差を標準製剤の平均値に対する比として表すとき，90％信頼区間が許容域内（- 0.30 ～ + 0.30）

ヒト試験

3 群 3 期のクロスオーバー法により，製剤を 12 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

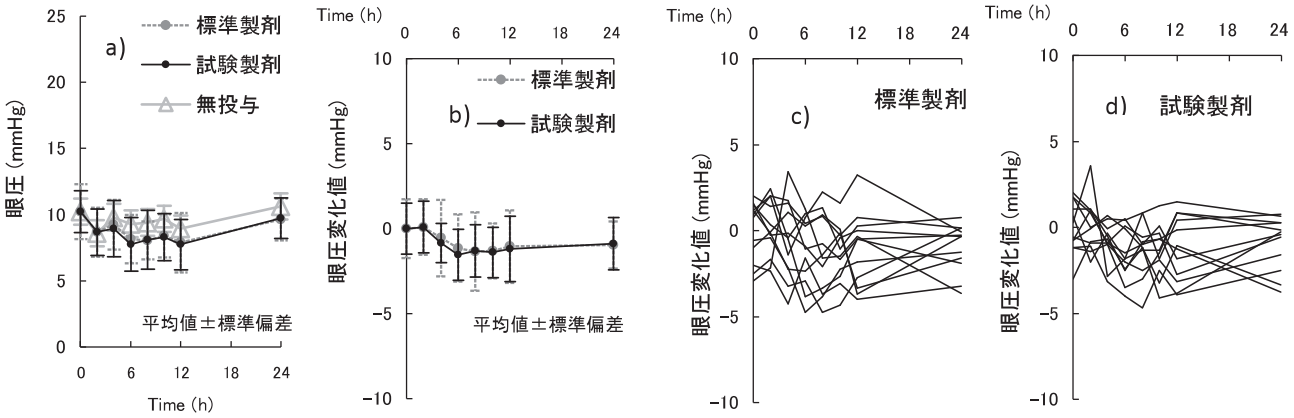


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び平均値の差

パラメータ		標準製剤	試験製剤	平均値の差 [a]（90％信頼区間）
最高眼圧変化値，mmHg		- 2.92 ± 1.51	- 2.90 ± 1.07	0.006（- 0.179 ～ + 0.166）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h		29.90 ± 24.33	29.54 ± 21.55	- 0.012（-0.146 ～ + 0.121）
（参考資料）	tmax, h	10.7 ± 6.8	11.0 ± 6.8	有意差無 [b]

a）（試験製剤の平均値－標準製剤の平均値）／（標準製剤の平均値），b）F 検定（有意水準 5％）
各被験者の同一測定時間における製剤投与時の眼圧値と無投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．
眼圧変化値－時間曲線下面積は，符号反転後（+ と － を逆にして）に算出した．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「コーワ」

製造販売元：興和株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％　（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH004

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「コーワ」[a] 1 mL 中	トロメタモール，クエン酸水和物（pH 調節剤），塩酸（pH 調節剤），D- マンニトール（等張化剤），グリセリン，ポリソルベート 80，ヒプロメロース，ベンザルコニウム塩化物
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差を標準製剤の平均値に対する比として表すとき，90％信頼区間が許容域内（- 0.30 ～ + 0.30）

ヒト試験

3 群 3 期のクロスオーバー法により，製剤を 14 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

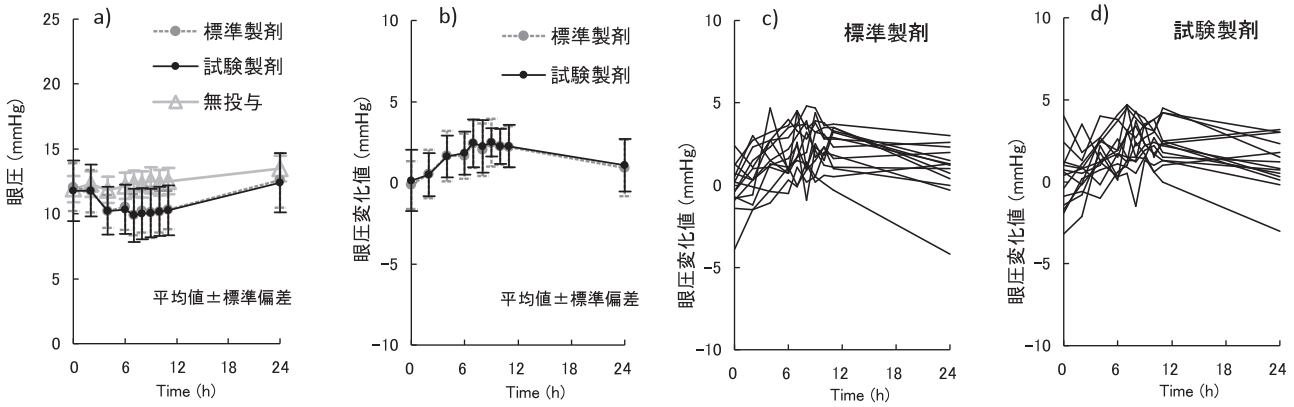


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	平均値の差 [a]（90％信頼区間）
最高眼圧変化値，mmHg	3.5 ± 1.2	3.4 ± 1.0	- 0.029（- 0.14 ～ 0.09）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h	37.3 ± 28.5	39.3 ± 26.8	0.054（- 0.12 ～ 0.17）

a）（試験製剤の平均値－標準製剤の平均値）／（標準製剤の平均値）
各被験者の同一測定時間における無投与時の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「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：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH004

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「サワイ」[a] 1 mL 中	塩酸，クエン酸，グリセリン，トロメタモール，ヒプロメロース，ベンザルコニウム塩化物，ポリソルベート 80，D - マンニトール
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差を標準製剤の平均値に対する比として表すとき，90％信頼区間が許容域内（- 0.30 ～ + 0.30）

ヒト試験

3 群 3 期のクロスオーバー法により，製剤を 14 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

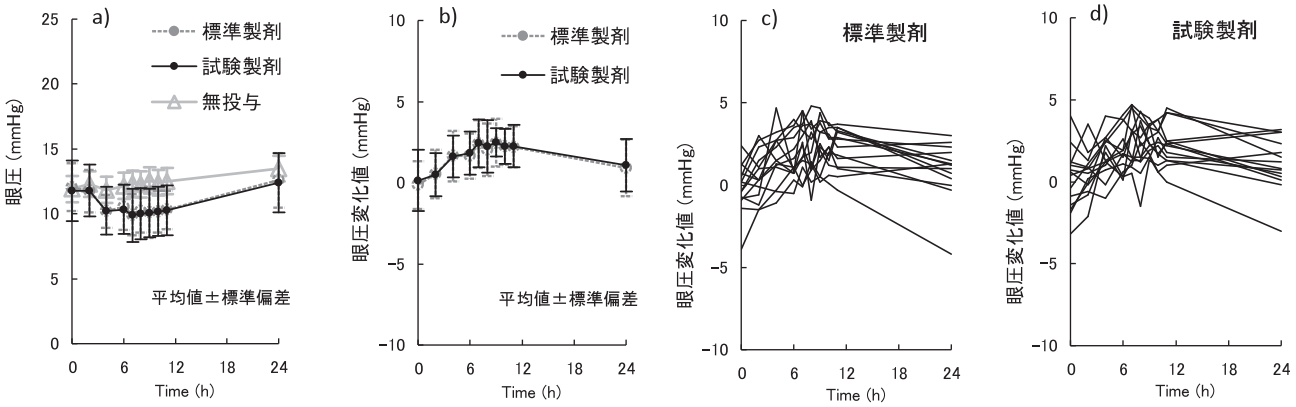


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	平均値の差 [a]（90％信頼区間）
最高眼圧変化値，mmHg	3.5 ± 1.2	3.4 ± 1.0	- 0.029（- 0.14 ～ 0.09）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h	37.3 ± 28.5	39.3 ± 26.8	0.054（- 0.12 ～ 0.17）

a）（試験製剤の平均値－標準製剤の平均値）／（標準製剤の平均値）
各被験者の同一測定時間における無投与時の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「三和」

製造販売元：株式会社三和化学研究所
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％　（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH051

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「三和」[a] 1 mL 中	塩化ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，ポリソルベート 80，エデト酸ナトリウム水和物，濃ベンザルコニウム塩化物液 50，pH 調整剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

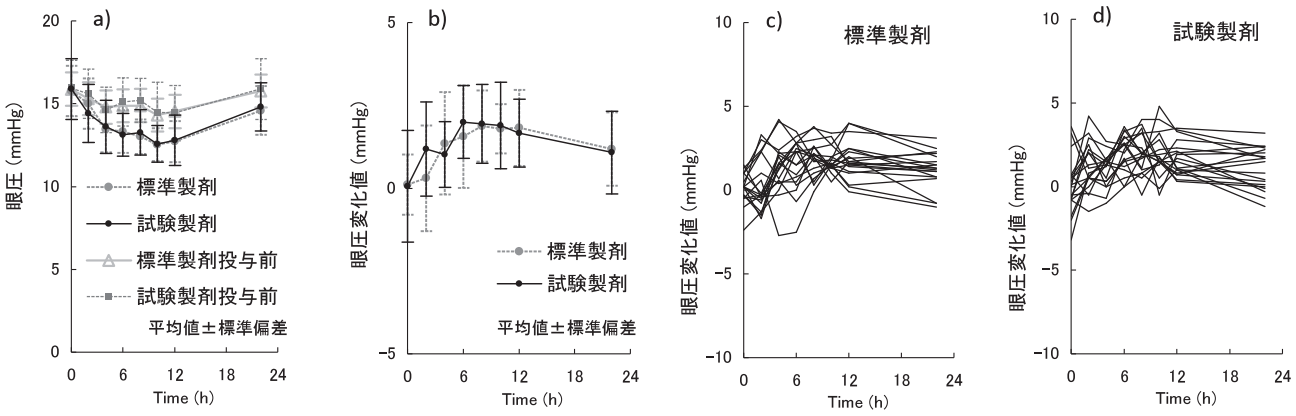


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}22h}$, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005 %「センジュ」

製造販売元：千寿製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH052

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005 %「センジュ」[a] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，塩化ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，塩酸，水酸化ナトリウム
キサラタン点眼液 0.005 %[b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最大眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差を標準製剤の平均値に対する比として表すとき，90 %信頼区間が許容域内（- 0.20 ～ + 0.20）

動物試験

8 頭の正常眼圧犬の両眼を同時に使用し，片眼に標準製剤，反対眼に試験製剤をそれぞれ 25 μL 単回点眼投与し，眼圧を測定した．

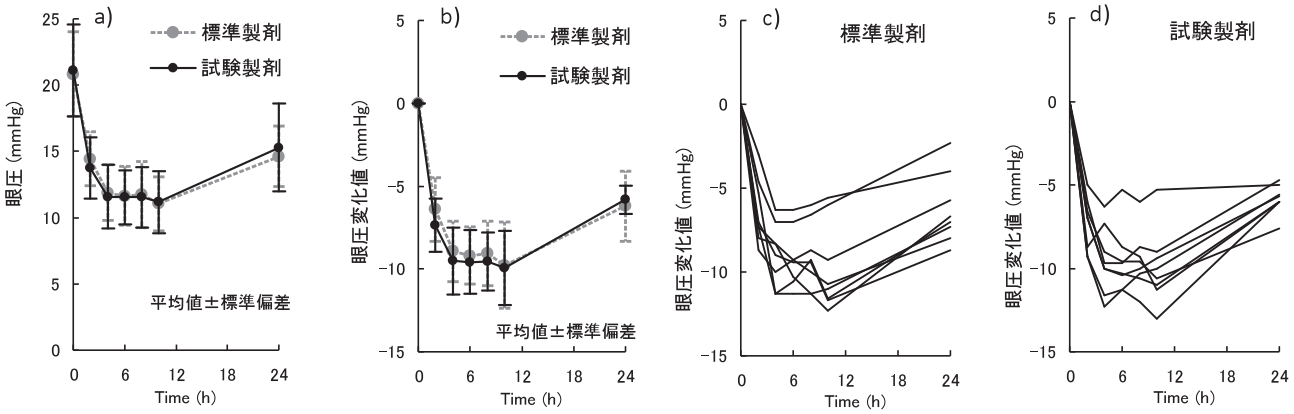


図 1．標準製剤，試験製剤群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤群の平均眼圧変化値（b），個々の被験動物の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	平均値の差[a]（90 %信頼区間）
最大眼圧変化値，mmHg	9.78 ± 2.61	9.95 ± 2.25	0.02（- 0.10 ～ 0.13）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h	188.89 ± 46.86	192.43 ± 33.27	0.02（- 0.11 ～ 0.14）

a）（（試験製剤－標準製剤）の平均値）／（標準製剤の平均値）
製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

（注）承認申請時に提出したウサギを用いた薬物動態試験成績については今回は割愛した．なお，当該試験成績は以下の文献を参照のこと．
多鹿哲也ほか：医学と薬学，2010；63：435-40.

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「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：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH051

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「タカタ」[a] 1 mL 中	塩化ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，ポリソルベート 80，エデト酸ナトリウム水和物，濃ベンザルコニウム塩化物液 50，塩酸，水酸化ナトリウム
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

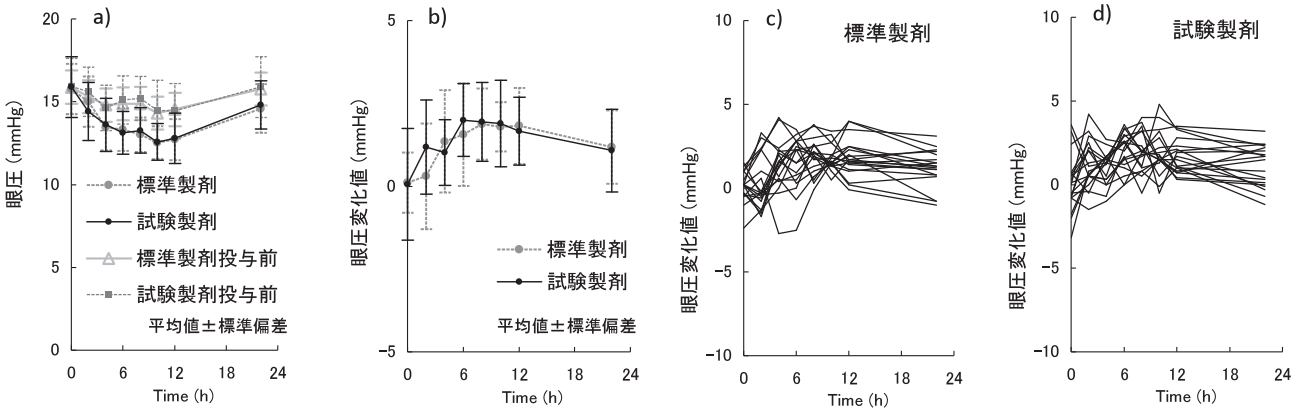


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}22h}$, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「TS」

製造販売元：テイカ製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％　（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH004

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「TS」[a] 1 mL 中	グリセリン，トロメタモール，ヒプロメロース，ベンザルコニウム塩化物，ポリソルベート 80，クエン酸（pH 調節剤），塩酸（pH 調節剤），D- マンニトール（等張化剤）
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差を標準製剤の平均値に対する比として表すとき，90％信頼区間が許容域内（- 0.30 ～ + 0.30）

ヒト試験

3 群 3 期のクロスオーバー法により，製剤を 14 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

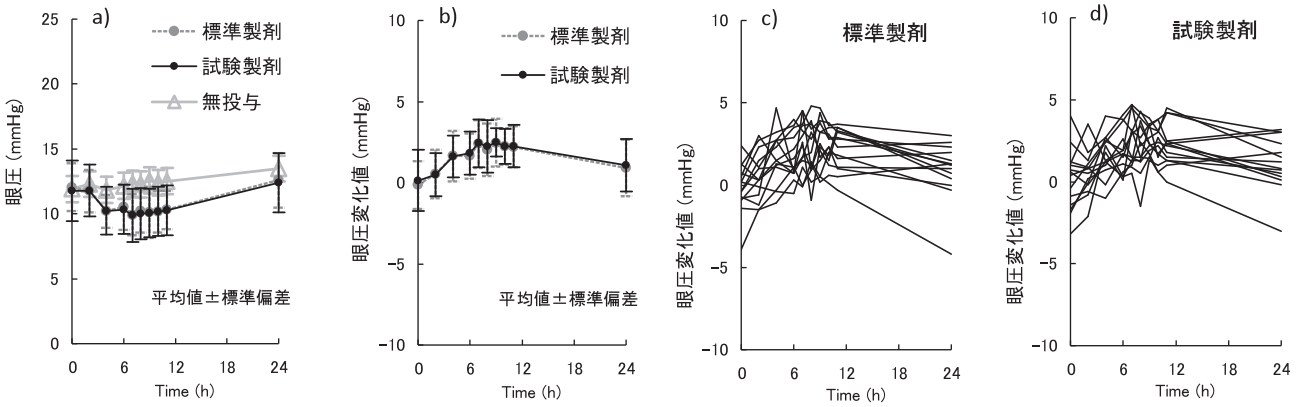


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（平均値 ± 標準偏差）及び平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	平均値の差 [a]（90％信頼区間）
最高眼圧変化値，mmHg	3.5 ± 1.2	3.4 ± 1.0	- 0.029（- 0.14 ～ 0.09）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h	37.3 ± 28.5	39.3 ± 26.8	0.054（- 0.12 ～ 0.17）

a）（試験製剤の平均値－標準製剤の平均値）／（標準製剤の平均値）
各被験者の同一測定時間における無投与時の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「TOA」

製造販売元：東亜薬品株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH051

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「TOA」[a] 1 mL 中	塩化ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，ポリソルベート 80，エデト酸ナトリウム水和物，濃ベンザルコニウム塩化物液 50，pH 調整剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

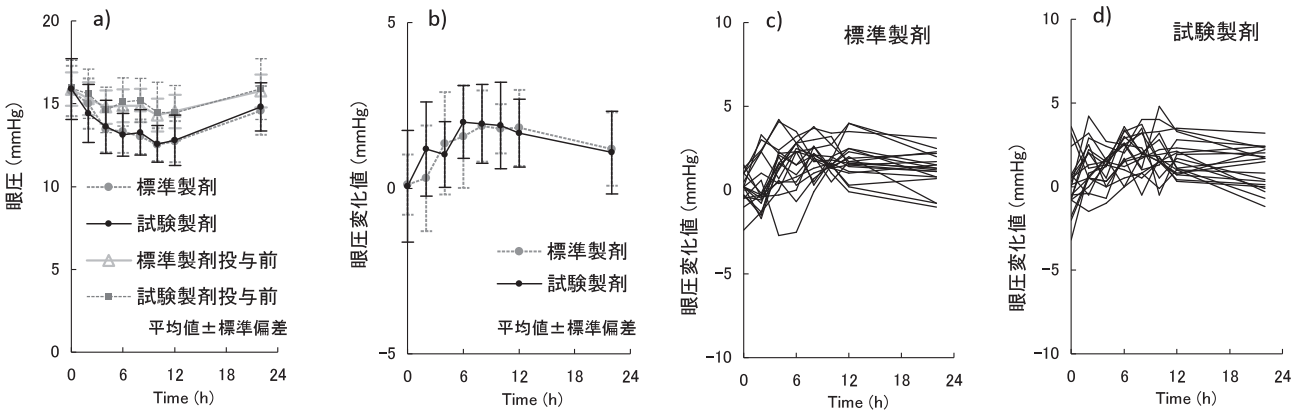


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}22h}$, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「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：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：06AH006

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「トーワ」[a] 1 mL 中	塩化ナトリウム，ベンザルコニウム塩化物，ポリソルベート 80，pH 調整剤（リン酸二水素ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，塩酸，水酸化ナトリウム）
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 23 名の健康成人男性の右眼に 1 滴点眼し，右眼の眼圧を測定した．製剤投与に先行し，無投与として点眼せずに右眼の眼圧を測定した．

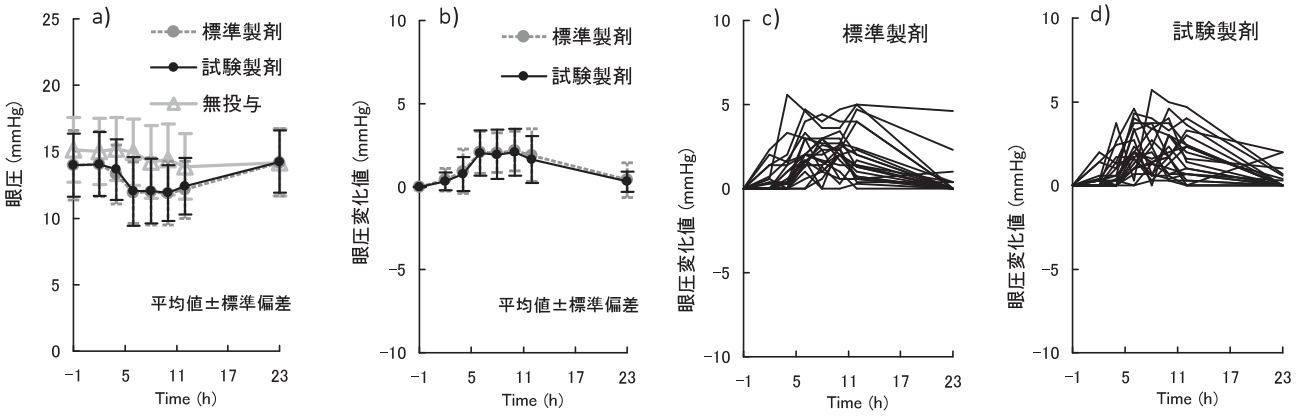


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		2.86 ± 1.20	2.91 ± 1.11	1.0324（0.8606 - 1.2385）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{-1\text{-}23h}$, mmHg · h		29.85 ± 22.75	26.72 ± 17.18	0.9156（0.7009 - 1.1960）
（参考資料）	tmax, h	8.9 ± 2.3	9.1 ± 3.7	有意差無 [a]

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）
製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「日医工」

製造販売元：日医工株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH051

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「日医工」[a)] 1 mL 中	リン酸水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム，ポリソルベート 80，エデト酸ナトリウム，ベンザルコニウム塩化物，等張化剤，pH 調整剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b)] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

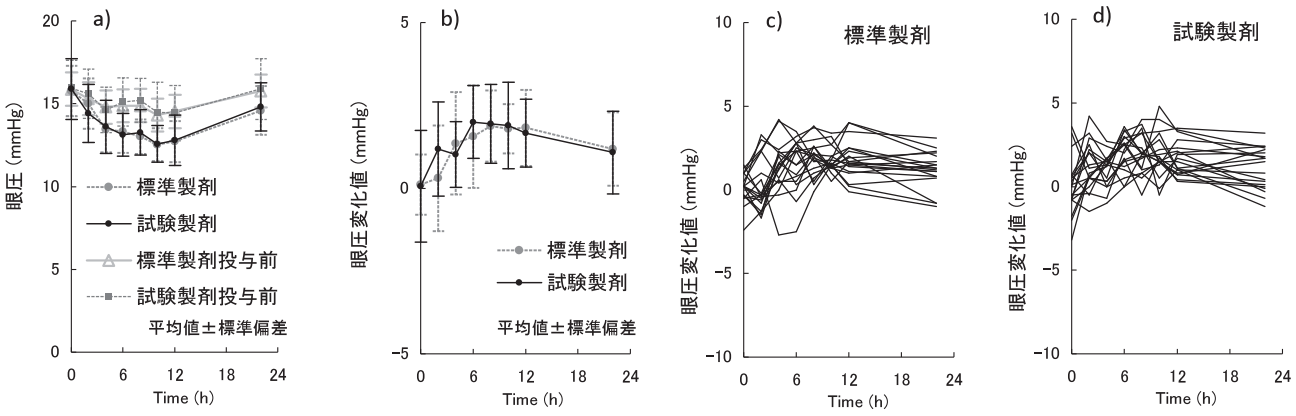


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 0-22h, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 [a)]

a) F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「NS」

製造販売元：日新製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH014

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「NS」[a] 1 mL 中	モノステアリン酸ポリエチレングリコール，ステアリン酸ポリオキシル 40，ベンザルコニウム塩化物，リン酸水素ナトリウム水和物，無水リン酸二水素ナトリウム，等張化剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 20 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

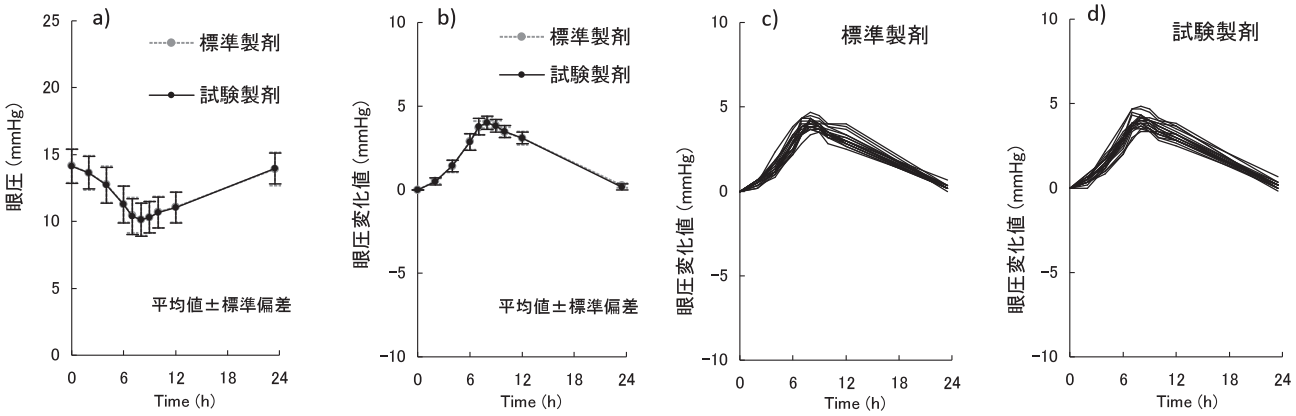


図 1．標準製剤，試験製剤の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.4	0.9981（0.9836 ～ 1.0128）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}23.5h}$, mmHg · h	47.05 ± 4.52	46.67 ± 5.27	0.9903（0.9659 ～ 1.0152）

製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「ニットー」

製造販売元：日東メディック株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：06AH006

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「ニットー」[a] 1 mL 中	リン酸二水素ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，塩化ナトリウム，ベンザルコニウム塩化物液，ポリソルベート 80，pH 調整剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 23 名の健康成人男性の右眼に 1 滴点眼し，右眼の眼圧を測定した．製剤投与に先行し，無投与として点眼せずに右眼の眼圧を測定した．

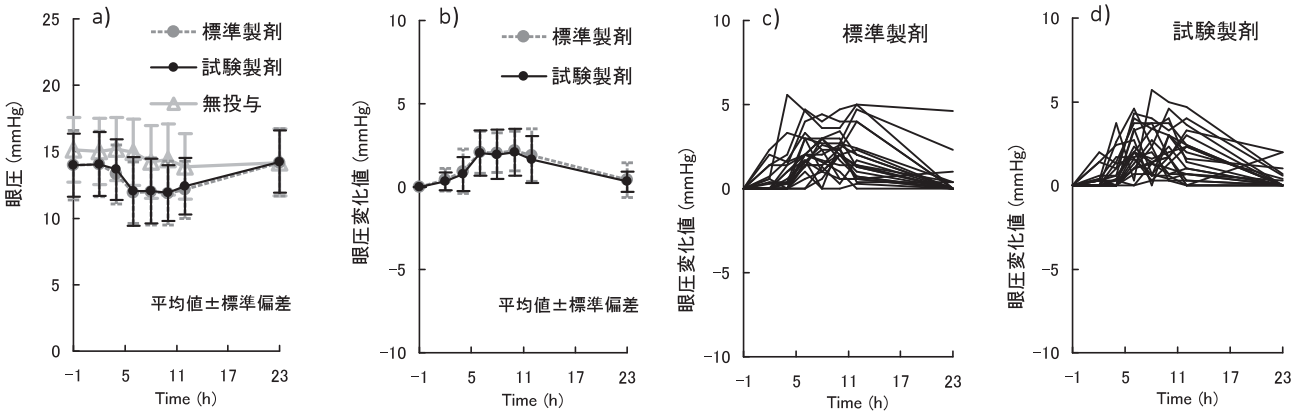


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		2.86 ± 1.20	2.91 ± 1.11	1.0324（0.8606 - 1.2385）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{-1\text{-}23h}$, mmHg · h		29.85 ± 22.75	26.72 ± 17.18	0.9156（0.7009 - 1.1960）
（参考資料）	tmax, h	8.9 ± 2.3	9.1 ± 3.7	有意差無 [a]

a）平均値の検定（分散分析，有意水準 5％）
製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「ケミファ」

製造販売元：日本ケミファ株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH051

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「ケミファ」[a] 1 mL 中	塩化ナトリウム, リン酸水素ナトリウム水和物, リン酸二水素ナトリウム, ポリソルベート 80，エデト酸ナトリウム水和物，濃ベンザルコニウム塩化物液 50，pH 調整剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

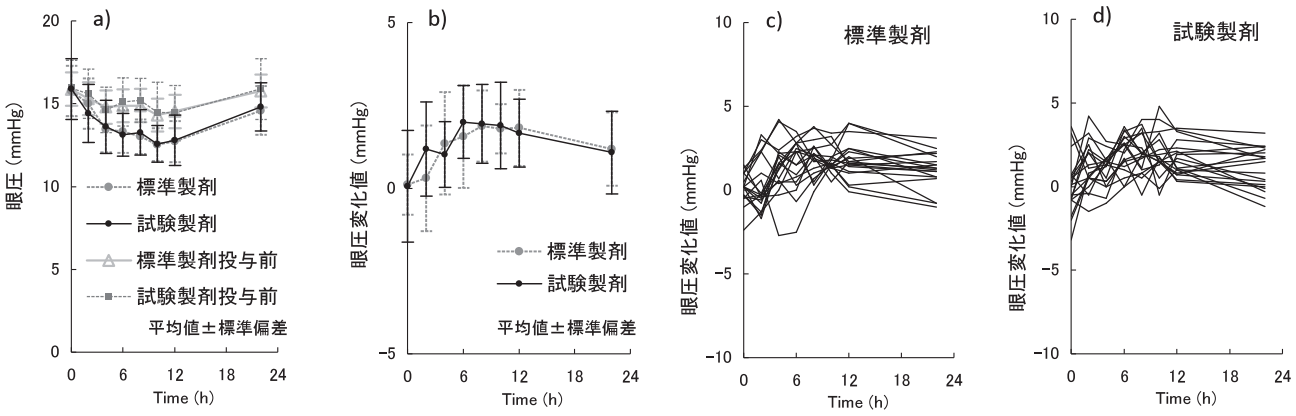


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}22h}$, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「AA」

製造販売元：バイオテックベイ株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：08AH025

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「AA」[a] 1 mL 中	リン酸水素ナトリウム水和物，リン酸二水素ナトリウム，等張化剤，ベンザルコニウム塩化物，pH 調節剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

クロスオーバー法により，製剤を 16 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．無投与群は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

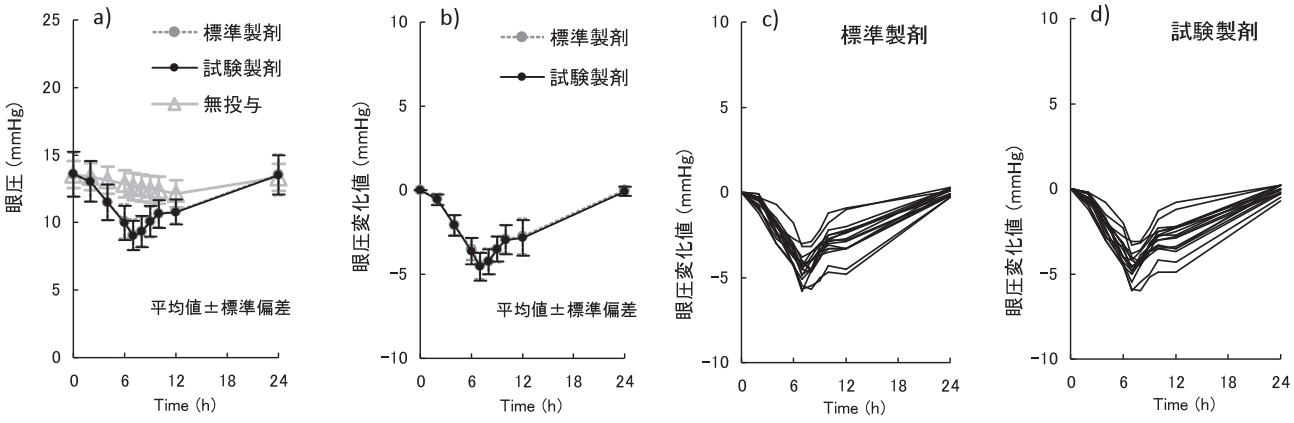


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		- 4.58 ± 0.81	- 4.61 ± 0.81	1.0126（0.9932 - 1.0324）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h		- 46.44 ± 13.75	- 47.73 ± 13.95	1.0312（1.0047 - 1.0584）
（参考資料）	tmax, h	7.31 ± 0.48	7.31 ± 0.48	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）

製剤投与後の眼圧値と製剤投与直前眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「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：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％　（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH051

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「マイラン」[a] 1 mL 中	塩化ナトリウム, リン酸水素ナトリウム水和物, リン酸二水素ナトリウム, ポリソルベート 80，エデト酸ナトリウム水和物，濃ベンザルコニウム塩化物液 50，pH 調整剤
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 19 名の健康成人男性の両眼のそれぞれに 1 滴点眼し，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに，両眼の眼圧を測定して平均値を求めた．

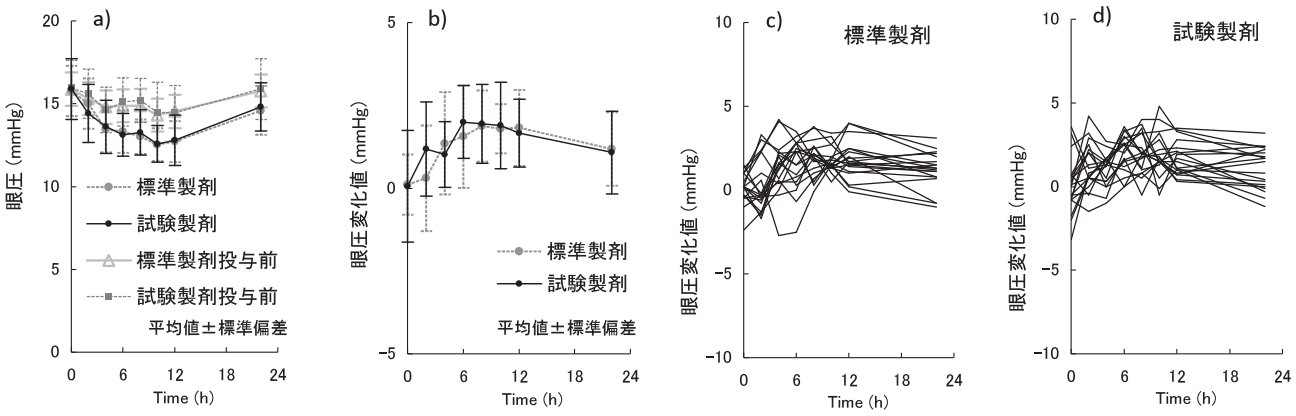


図 1．標準製剤，試験製剤，無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg		4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057（0.929 - 1.203）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}22h}$, mmHg · h		32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018（0.841 - 1.233）
（参考資料）	tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 [a]

a）F 検定（有意水準 5％）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした．

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ラタノプロスト点眼液 0.005％「わかもと」

製造販売元：わかもと製薬株式会社
製造販売承認年月日：2010 年 1 月 15 日

有効成分 1 mL 中：ラタノプロスト 50 μg　　剤形：点眼液
標準製剤：キサラタン点眼液 0.005％（製造販売元：ファイザー株式会社）　　剤形：点眼液
ロット番号：07AH011

添加剤

ラタノプロスト点眼液 0.005％「わかもと」[a] 1 mL 中	リン酸二水素ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物，塩化ナトリウム，ベンザルコニウム塩化物，エデト酸ナトリウム水和物
キサラタン点眼液 0.005％ [b] 1 mL 中	ベンザルコニウム塩化物，無水リン酸一水素ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，等張化剤

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：最高眼圧変化値，眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の 90％信頼区間が許容域内（0.70 ～ 1.43）

ヒト試験

2 群 2 期のクロスオーバー法により，製剤を 11 名の健康成人男性の右眼に 1 滴点眼し，眼圧を測定した．

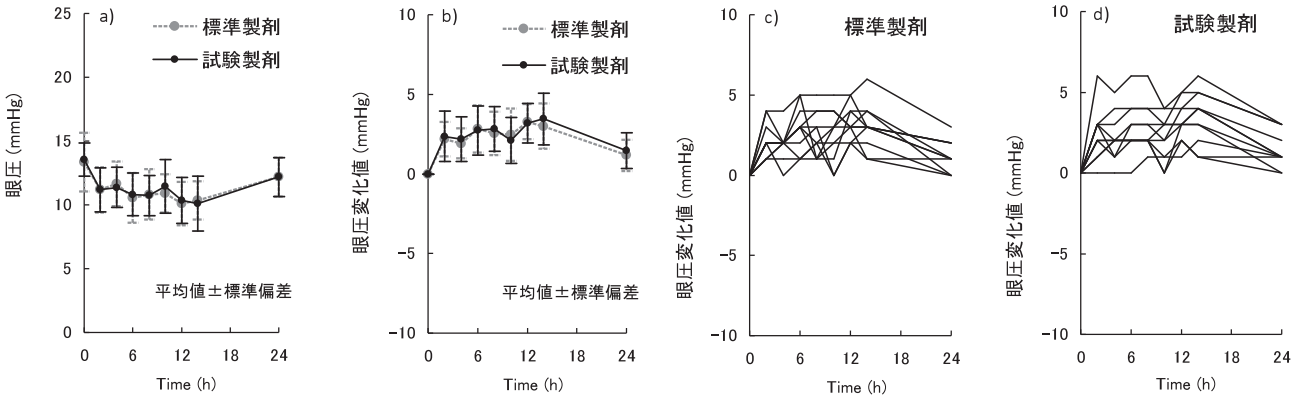


図 1．標準製剤，試験製剤の平均眼圧値（a）及び標準製剤，試験製剤の平均眼圧変化値（b），個々の被験者の眼圧変化値（c，d）

表 1．眼圧パラメータ（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）
最高眼圧変化値，mmHg	3.91 ± 1.14	3.73 ± 1.27	0.89（0.80 ～ 0.98）
眼圧変化値－時間曲線下面積 $_{0\text{-}24h}$, mmHg · h	52.09 ± 22.44	56.09 ± 27.31	0.95（0.76 ～ 1.18）

製剤投与直前眼圧値と製剤投与後の眼圧値の差を眼圧変化値とした．

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2011 年 1 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の承認を必要とする．また，動物実験に関しては，所属機関の定める動物実験ガイドラインに基づいて行うこととする．

3-1 具体的な分野の例

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

3-2 類別

本誌は主として，一般論文，短報，資料，総説を受け付ける．

・一般論文：原則として，独創的研究により得られた GE に関する新知見を含むものであることを必要とする．
・短報：原則として，断片的な研究であっても新知見や価値あるデータ，症例報告などを含むものとする．

・資料：必ずしも新知見だけではないが，価値あるデータなどを含むものとする．
・総説：
総合論文：著者の研究実績に基づき，その関連領域の研究等をまとめ評したものとする．
招待論文：編集委員会が執筆依頼する論文．

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

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

・一般論文：刷り上り 7 頁以内（1900 字 × 6 = 11400 字）とする．
・短　　報：刷り上り 5 頁以内（1900 字 × 4 = 7600 字）とする．
・資　　料：刷り上り 5 頁以内（1900 字 × 4 = 7600 字）とする．
・総説：
総合論文：刷り上り 10 頁以内（1900 字 × 9 = 17100 字）とする．
招待論文：刷り上り 13 頁以内（1900 字 × 12 = 22800 字）とする．
・原稿は A4 判，横書き（40 字 × 40 行）を 1 枚とする．
・1 図表は大きさにより 300 ～ 600 字程度に相当する．

3-5 書式

・原稿の 1 枚目に，表題，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（日本語を添付する）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，本文とは別に一括する．原則として著者の作成した原図をそのまま掲載する．図表類の引用箇所は本文中あるいは欄外に明記する．
・単位
単位は，第 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.

・脚注
脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する．挿入箇所は本文中に明記する．

4. 投稿手続き

投稿データを下記に E-mail にて送信，もしくは CD-R 等を送付する（特に原稿容量が 10 MB を超えた場合）．ソフトは Microsoft Office を使用する．

・送付先　日本ジェネリック医薬品学会 「ジェネリック研究」編集委員会　宛

〒 105-6027　東京都港区虎ノ門 4-3-1　城山トラストタワー 27F

（税理士法人　AKJ パートナーズ内）

Tel. 03-3438-1073　Fax. 03-3438-1013　E-mail：yoshikawa@ge-academy.org

問い合わせ：吉川恵子（よしかわけいこ）

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（招待論文は除く）は，論文受理の決定後に，以下に定める料金（消費税は別）を請求に応じて支払うこと．

・刷り上り 1 頁ごとに 2000 円．

・3-4 の長さ規定を超えた場合は，超過 1 頁ごとに 3000 円を加算する．

・図表作成代：別途作成を要した場合，50 cm^2 につき 2000 円．

・図表，写真カラー印刷料：実費を負担

7. 別刷り

著者には発行時に原則として別刷り 20 部を無料で進呈する．それ以上の部数を希望する場合は校正時に申し込むこととし，以下に定める作成料（消費税は別）を支払うこと．

50 部　　15000 円

100 部　 25000 円

100 部超　単価 200 円を 25000 円に加算

校正後の別刷り依頼，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．

・本規定は第 4 巻第 1 号掲載分より適用する．

Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

January 2011

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 formulation, quality, equivalence, added value and other scientific reporting on generic medicines (GE); surveillance and research relating to the provision of information and dependable supply; and research, surveillance, interpretation and reporting on pharmacology and medical economics of GE. The papers shall never have been published or submitted to any scientific journal or other publisher.

Any research into humans or human tissues shall comply with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Such research must have the approval of the ethics committee of the institution or equivalent body, depending on the subject area. Any animal testing shall follow the animal test guidelines prescribed by the institution.

3-1 Examples of Subject Areas

Formulation design/stability testing of GE
Bioequivalence testing of GE
Efficacy/safety of GE
Added value of GE
Industrialization of GE
Manufacture/quality control of GE
Assessment of GE at medical institutions
Reporting on discussions by manufacturers based on assessments by medical institutions
Requests for GE from medical institutions
Various issues associated with the introduction of GE into hospitals
Current status of the use of GE at hospitals and associated problems
Supply/distribution of GE and provision of information
The relationship between domestic and international pharmaceutical regulations/guidelines, and the development/manufacture of GE
GE and medical economics
Etc.

3-2 Type

Japanese Journal of Generic Medicines mainly accepts general papers, short reports, research results and review articles as a rule.

– General papers: as a rule, they need to include new findings on GE obtained from original research activities.
– Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, even if it is fragmentary research.
– Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.
– Review articles:
Comprehensive papers: these should be based on the author's research performance and include an overview and comments on studies associated with the author's field.

Invited papers: these are written at the request of the editorial board of the journal.

3-3 Languages

Japanese or English

3-4 Length

The length of manuscripts, according to the type of the manuscript, should be as follows. Character count does not include the title, the name(s) of the author(s), the institution(s) of the author(s), as stated in 3-5, and the summary in English (with its Japanese translation) and keywords, and include the main text, figures and tables, references and footnotes.

- General papers: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Short reports: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Research results: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Review articles:
  Comprehensive papers: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17,100 Japanese characters).
  Invited papers: the printed paper shall not exceed 13 pages (1,900 Japanese characters by 12 = 22,800 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table is corresponds to 300-600 Japanese characters depending on its size.

3-5 Format

- The first page of the manuscript shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman alphabet are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principle author), contact e-mail address, the contact for requesting copies and the contact address for proofreading.
- The second page shall contain an English summary of up to 250 words (with its Japanese translation) and up to 5 keywords (with their Japanese translations).
- The main text should start from the third page.
- Figures, tables and photographs shall be labeled as Fig., Table, and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there is more than one. They should carry their own titles and be supplied separately from the main text. In principle, the original figures, tables, and photographs prepared by the author should be provided. Citation of figures, tables and photographs shall be indicated in the text or in the margin.
- Units: International System of Units (SI) should be used based on the Japanese Pharmacopoeia, 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, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the paper, 3) name of the journal, 4) year of publication, 5) volume number and 6) page numbers. The name of the journal with title in Roman alphabet is typed in italics.
  For published books, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the book, 3) edition and volume number, 4) name of the editor, 5) place of publication, 6) name of the publisher, 7) year of publication and 8) page number.
  Example
  1) Galia E, Horton J, and Dressman JB. Albendazole generics: A comparative in vitro study, *Pharm, Res.* 1999; 16: 1871-5

– Footnotes

A footnote shall be provided on the same page as the one in which the footnote symbol or number is placed. The footnote symbol or number shall be clearly indicated in the text.

4. Contribution Procedure

A contributor shall send the contribution data to the following address by e-mail or in the form of a CD-R, etc., particularly in cases where the document's file size exceeds 10 MB. Microsoft Office software shall be used for preparing the documents.

– Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines

c/o Japan Society of Generic Medicines
Shiroyama Trust Tower 27th fl. 4-3-1 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-6027
(inside the office of Zeirishi-Hojin AKJ Partners)
Tel: 03-3438-1073　Fax: 03-3438-1013
E-mail: yoshikawa@ge-academy.org
Inquiries should be directed to Keiko Yoshikawa (Ms.).

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 (except the author of an invited paper) shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included) after the paper has been accepted.

– 2,000 yen per printed page
– 3,000 yen per page exceeding the length provided in 3-4
– Figures and tables preparation fee if they are prepared separately: 2,000 yen per 50 cm^2
– Color printing fee of figures, tables and photographs: Actual cost

7. Separate Off-Prints

The journal provides 20 free separate off-prints at the time of publication in principle. Additional copies can be ordered at the time of proofreading at the prices below (consumption tax not included).

50 copies　15,000 yen
100 copies　25,000 yen
More than 100 copies　25,000 yen plus 200 yen per copy

Extra fees such as those for separate off-prints after proofreading and color printing (actual cost) will be charged additionally.

8. Others

– The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for typographical errors.
– These rules shall apply from the papers published in the journal, volume 4, number 1.

ジェネリック研究　第４巻　第１号

2011 年 1 月 31 日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**委員**：上野和行　楠本正明　佐々木忠徳　漆畑稔　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 ©
東京都港区虎ノ門 4-3-1　城山トラストタワー 27 階
（税理士法人 AKJ パートナーズ内）
TEL. 03-3438-1073　FAX. 03-3438-1013
URL：http://www.ge-academy.org/

制作：株式会社 法研／印刷製本：三美印刷株式会社
定価 1,575 円（本体 1,500 円）

無断転載禁止

AMEL® is GENERIC

AMEL®

2010年11月 新発売

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

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

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）

フルボキサミンマレイン酸塩 錠25mg「アメル」 錠50mg「アメル」 錠75mg「アメル」

〈フルボキサミンマレイン酸塩製剤〉

薬価基準収載

プロトンポンプ阻害剤

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）

ラベプラゾールNa 錠10mg「アメル」 錠20mg「アメル」

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

薬価基準収載

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

劇薬・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）

グリメピリド 錠1mg「アメル」 錠3mg「アメル」

〈グリメピリド製剤〉

※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などについては添付文書をご参照下さい。

2010年10月作成

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/

NICHI-IKO

薬価基準収載

新発売 ［2010年11月追補収載品］

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

グリメピリド 錠1mg/錠3mg「日医工」

グリメピリド錠　劇薬，処方せん医薬品※

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

フルボキサミンマレイン酸塩 錠25mg/錠50mg/錠75mg「日医工」

フルボキサミンマレイン酸塩錠　処方せん医薬品※

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

タムスロシン塩酸塩 OD錠0.1mg/OD錠0.2mg「日医工」

タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠　処方せん医薬品※

プロトンポンプ・インヒビター

ランソプラゾール OD錠15mg/OD錠30mg「日医工」

ランソプラゾール口腔内崩壊錠　処方せん医薬品※

プロトンポンプ・インヒビター

ラベプラゾールナトリウム 錠10mg/錠20mg「日医工」

ラベプラゾールナトリウム錠　処方せん医薬品※

プロトンポンプ・インヒビター

オメプラゾール 注射用20mg「日医工」

オメプラゾールナトリウム注射剤　処方せん医薬品※

※（注意ー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（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。

あなたが選ぶ、ジェネリック

NICHI-IKO 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 (0120)517-215

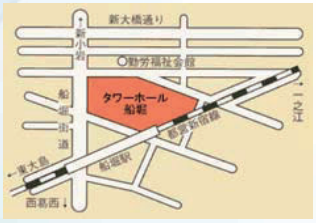
2010年11月作成

日本ジェネリック医薬品学会
第5回学術大会

テーマ：ジェネリック医薬品、次のステージに向けて

会 期 2011年6月18日(土)～19日(日)

会 場 タワーホール船堀
(東京都江戸川区船堀4-1-1)



タワーホール船堀

大会会長 漆畑 稔 (日本ジェネリック医薬品学会 理事)

後 援 厚生労働省、日本医師会、日本薬剤師会、
日本病院薬剤師会、日本保険薬局協会、
健康保険組合連合会、東京都薬剤師会、東京都病院薬剤師会

本学術大会では会期中に研修シール（研修認定薬剤師制度研修シール）を交付いたします。

プログラム

•招待講演 【6/18(土)】
(演者:厚生労働省)

•特別講演 1 【6/18(土)】
「ジェネリック医薬品の新たなステージ
～低分子ジェネリック医薬品からバイオシミラーへ～」
武藤正樹
(日本ジェネリック医薬品学会 代表理事、国際福祉大学院 教授)

•特別講演 2 【6/18(土)】
"The latest update on the regulatory framework for Biosimilars in Europe and the US"
Ingrid Schwarzenberger
(Head Global Regulatory Affairs, Sandoz Biopharmaceuticals Development)

•ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について 【6/18(土)】
(国立医薬品食品衛生研究所　所長 西島正弘 氏、
第一薬品部室長 四方田千佳子 氏)

•シンポジウム 【6/19(日)】
1:「薬局の未来をジェネリック医薬品から考える! ～医薬分業の危機!?～」
2:「調剤現場で感じるジェネリック医薬品の品質と、科学的品質のギャップは何か?」
3:「予定主題:流通」
4:「予定主題:情報」
5:「薬価制度における課題」
6:「DPC制度化における薬剤師の役割」
7:「予定主題:原薬」

•モーニングセミナー 【6/19(日)】

•ランチョンセミナー 【6/19(日)】

•一般演題事例研究発表 【6/19(日)】

併 設

•企業展示 【6/18(土)～19(日)】

参加申込受付期間 / 一般演題募集期間：2010年12月17日（金）～2011年5月16日（月）
ホームページ受付先 ：http://www.ge-academy.org

参 加 費

	正会員	非会員 (システム会員、賛助会員含む)	学 生
事前申込	5,000円	8,000円	1,000円
当日申込	7,000円	10,000円	2,000円
懇親会費	7,000円		

申 込 先

日本ジェネリック医薬品学会第5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:jge5@clicktry.jp
URL:http://www.ge-academy.org

ジェネリック研究　第四巻　第一号©
二〇一一年　一月三十一日　発行
編集・発行者　日本ジェネリック医薬品学会
東京都港区虎ノ門四―三一一　城山トラストタワー二十七階
（税理士法人ＡＫＪパートナーズ内）
電話　〇三―三四三八―一〇七三
制　作　株式会社　法　研
印刷製本　三美印刷株式会社
定価一五七五円（本体一五〇〇円）

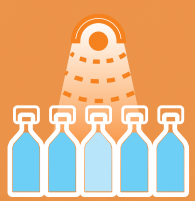
NISSIN

その笑顔、いつまでも。

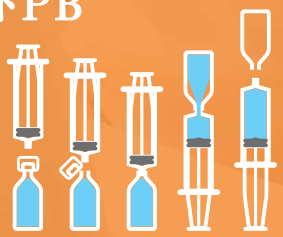
信頼できる 明日のための
ジェネリック医薬品

患者さん、医療関係者が安心して使用できる
品質の高い医薬品を製造し供給する事が、私たちの基本です。

NISSIN ルアーフィットPB



●光滅菌により最終滅菌をしています（世界初）。



●シリンジに直接フィットする「ルアーフィットPB」は針を使わずに薬液を短時間に吸引でき、衛生的で安全です。

ポリエチレンボトル（PB）注射剤を35製品ラインナップしております。
（2010年6月）

日新製薬株式会社
〒994-0069 山形県天童市清池東２丁目３番１号
TEL 023-655-2131　FAX 023-655-2975
URL http://www.yg-nissin.co.jp/

日新薬品株式会社
〒994-0001 山形県天童市万代３番６-２号
TEL 023-658-6116　FAX 023-658-6118
URL http://www.nissin-yg.co.jp/

◎ホームページに、添付文書、IF、製品写真、コード一覧等を掲載しております。
日新　山形　検索