第７巻　第１号　2013年６月10日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 7

Number 1　2013

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

医療費に関わる論点とジェネリック医薬品の役割……坂巻 弘之

〔情報 BOX〕

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ　ほか

日本ジェネリック医薬品学会

Japan Society of Generic Medicines

あなたが選ぶジェネリック

日医工は、高品質のその先「超品質」を目指しています。

日医工は、ジェネリックを安心して飲めるように、
独自の品質管理を徹底して、常に改善・向上に取り組み、
高品質を超える「超品質」なジェネリックを目指しています。

創造をチカラに、世界への挑戦。
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

ジェネリック研究

第７巻　第１号　2013年

（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

〔巻　　頭　　言〕　　佐々木 忠徳　　3

〔総　　説〕

医療費に関わる論点とジェネリック医薬品の役割
― 医療支出，医薬品支出，ジェネリック医薬品使用促進策の国際比較をもとに ―　　坂巻 弘之　　5

〔一　般　論　文〕

入院時持参薬におけるジェネリック医薬品の使用状況および薬剤師の業務時間
三星 知，山﨑 修治，稲月 幸範，鈴木 憲，山田 仁志，
坂井 厚志，田中 良純，相田 宏美，長井 一彦　　17

推奨後発医薬品選定による使用推進の取り組み
金田 孝子，鏑木 芳夫，寺島 裕子，井上 道生，中井 達宏，土屋 大輔，秋山 昌之　　22

我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の
臨床的同等性評価のレビュー研究 II：比率を対象にした検定の問題点の検討
塩見 真理，伊藤 永久佳，緒方 宏泰　　31

〔情　報　ＢＯＸ〕

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン　　40

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン　　47

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン・経口固形製剤の処方変更の
生物学的同等性試験ガイドライン Q&A　　54

剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン　　72

剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A　　74

医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q&A　　76

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A　　77

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ　　82

投稿規定　　88

無断転載禁止

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.7, No.1 2013

(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 T.Sasaki 3

〔Review Article〕

Issues on Medical Expenditure and the Role of Generic Drugs
— Considerations from an International Comparison of Healthcare Costs, Pharmaceutical Costs and Measures for Generic Drug Use Promotion — H.Sakamaki 5

〔General Papers〕

Proportion of Generic Products to Drugs Brought by Inpatients and Related Workload of Pharmacists
S.Mitsuboshi, S.Yamazaki, Y.Inazuki, K.Suzuki, H.Yamada, A.Sakai, Y.Tanaka, H.Aida, K.Nagai 17

Approach for Promoting the Use of Generic Drugs through Selection of Recommended Drugs
T.Kaneda, Y.Kaburaki, Y.Terashima, M.Inoue, T.Nakai, D.Tsuchiya, M.Akiyama 22

Review of Clinical Equivalence Evaluation between Innovator and Generic Products in Japanese Clinical Studies II：Examination of Issues in the Statistical Method Comparing Changes in the Ratio M.Shiomi, T.Itoh, H.Ogata 31

〔Information BOX〕

Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms 40

Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms 47

Frequently asked questions about the Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms and the Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms 54

Guideline for Bioequivalence Studies for the Addition of Preparations in Different Dosage Forms 72

Frequently asked questions about the Guideline for Bioequivalence Studies for the Addition of Preparations in Different Dosage Forms 74

Frequently asked questions about Bioequivalence Studies for Generic Products of Combination Preparations 76

Frequently asked questions about Bioequivalence Studies for Combination Preparations of Different Strengths and for Formulation Changes of Combination Preparations 77

A Road Map for Enhancement of Further Use of Generic Products 82

Rules for Contributions 88

© Copyright, 2013 by Japan Society of Generic Medicines

無断転載禁止

巻 頭 言

日本ジェネリック医薬品学会 第7回学術大会にあたって
― ジェネリック医薬品の更なる展開を目指して ―

我が国の後発医薬品（以下，ジェネリック医薬品とする）の使用促進の動きは，当面の目標であった30%（数量ベース，平成24年度末）に向けて様々な施策が実施されてきました．医療費の効率化を図りながら，医療の質を低下させることなく，必要な医療等を確保するためには，ジェネリック医薬品の使用促進が最も効果的な方法であり，それを強力に推進する必要があるとの認識から，日本ジェネリック医薬品学会では，日頃の学会活動を通じて得られた知見を基に，ジェネリック医薬品の使用促進ロードマップへの提言を取りまとめ報告してきました．そして，本年4月に厚生労働省から「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が発表され，後発医薬品の数量シェアを平成30年3月末までに60%以上にする，また達成状況をモニタリングし，その結果や諸外国の動向を踏まえ，適宜見直すとされました．このなかで2014年4月に実施される診療報酬等改定では，ジェネリック医薬品のさらなる使用促進を目的に，調剤報酬において，それまでの処方せん枚数ベースの評価から数量ベースの評価への変更，一般名処方，病院・診療所の評価の強化等を盛り込んでいます．主な取り組み内容として，①安定供給，②品質に対する信頼性の確保，③情報提供の方策，④使用促進に係る環境整備，⑤医療保険制度上の事項，⑥ロードマップの実施状況のモニタリングを掲げています．本年7月6～7日開催の第7回学術大会のシンポジウムではこれらに焦点をあて，医薬品情報や原薬，薬価制度などを企画しました．

日本は現在，超高齢化社会を抱え，若者たちに依存するには限界があり，中央および地方財政が破綻し，益々財政を圧迫することは既知の事実であり，その対策が求められています．平成26年から消費税は段階的ではありますが増税することも決められております．今後，国として医療，介護，福祉に関してどのように取り組むのか関心が高まるなか，ジェネリック医薬品を使用促進することは医療資源の拡充のための重要な役割を担っています．さらにTTPを考慮すると様々な変化が予想されます．厳しい医療保険財政のなかで，長期収載品，ジェネリック医薬品を含む薬価の評価を再考し，ジェネリック医薬品の使用促進を更に推進すべきです．

私たちは，我が国の医療保険制度の置かれた財政的な厳しい状況を再認識し，ジェネリック医薬品のさらなる展開を目指して，関係者が意識を共有しながら，有用なジェネリック医薬品の使用が，グローバルなレベルと肩を並べて定着することを願っています．第7回の学術大会は，研究会から数え記念すべき10年の節目の会です．ジェネリック医薬品の更なる展開を目指したいとの願いから，今回のテーマを選ばせていただきました．

最後になりましたが，本会に多くの方々のご参加とご協力をいただき，活発な意見交換ができることを期待しております．

2013年6月

日本ジェネリック医薬品学会理事
佐 々 木 忠 徳

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2013 年 6 月現在）

代表理事	武藤　正樹	国際医療福祉大学大学院教授
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	社団法人日本薬剤師会相談役
	緒方　宏泰	明治薬科大学名誉教授，国立医薬品食品衛生研究所客員研究員，薬学博士
	折井　孝男	NTT 東日本関東病院薬剤部長
	小山　信彌	東邦大学医学部特任教授
	佐々木忠徳	医療法人鉄蕉会・医療本部薬剤管理部長
	西山　正徳	一般社団法人メディカル・プラットフォーム・エイシア理事長
	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	独立行政法人医薬品医療機器総合機構規格基準部医薬品基準課
	（以上，五十音順）	
監　　事	蓮岡　英明	備前市立備前病院外科・診療部長
	山本　成男	税理士法人 AKJ パートナーズ　公認会計士・税理士
事務局長	細川　修平	

機 関 誌　ジェネリック研究　編集委員

委 員 長	緒方　宏泰	
副委員長	外山　　聡	
委　　員	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

無断転載禁止

〔総　　説〕

医療費に関わる論点とジェネリック医薬品の役割
― 医療支出, 医薬品支出, ジェネリック医薬品使用促進策の国際比較をもとに ―

Issues on Medical Expenditure and the Role of Generic Drugs
― Considerations from an International Comparison of Healthcare Costs, Pharmaceutical Costs and Measures for Generic Drug Use Promotion ―

坂巻 弘之　HIROYUKI SAKAMAKI

名城大学薬学部臨床経済学研究室

Summary：How to control healthcare costs under tight financial constraints is a common problem among developed nations, and generic drugs play an important role in dealing with this problem. In order to examine the macroeconomic impact of generic drugs on healthcare and pharmaceutical costs from a political perspective, it is critical to understand the framework of international medical expenditure estimations, although a standard for international comparability has not yet been firmly established. In the Japanese market, however, further measures to promote the use of generic drugs will be required in the future, as the share of generic drugs remains low compared to that in Western countries. On the other hand, although each country employs various schemes to set prices for generic drugs, most governments differentiate prices for original and generic drugs from the viewpoint of medical expenditure control and industrial development. A reference pricing system has become common in Europe as one of the measures for promoting generic drug use ; however, there are still many problems involved in introducing this system in Japan. Considering the possible increase of biosimilars in the future, it is important to engage in more discussion on price setting and measures to promote the use of generic drugs in Japan.

Key words：generic drugs, health expenditure, drug expenditure, drug prices, reference pricing system

要旨：財政ひっ迫のもとでの医療支出コントロールは，先進各国共通の課題であり，その課題に対応するためにジェネリック医薬品の果たす役割は大きい．政策的にジェネリック医薬品使用がマクロ経済的な医療費，薬剤費に及ぼす影響を検討するためには，国際的な医療費推計の枠組を理解することが重要

* 〒468-8503 名古屋市天白区八事山 150
TEL & FAX：052-839-2668
E-mail：hiroyuki.sakamaki@nifty.com

［筆者略歴］

・学歴
1978 年 3 月　北海道大学薬学部卒業
1992 年 3 月　慶應義塾大学大学院経営管理研究科修了

・職歴
1979 ～ 98 年　国内外製薬企業にて臨床開発，経営企画，マーケティングに従事
1997 年　慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室　共同研究員・助手
2000 年　医療経済研究機構 研究部長兼主席研究員
2006 年 5 月　財団法人医療科学研究所　客員研究員
2006 年 10 月　名城大学薬学部臨床経済学教室　教授

・学位
修士（経営学）：慶應義塾大学
博士（医学）：慶應義塾大学

・研究分野
臨床経済学・薬剤経済学，疾病管理，医療費分析

・所属学会
国際医薬経済・アウトカム研究学会（ISPOR）アジア太平洋理事・日本部会会長，日本医療・病院管理学会評議員など

・主要著書
OECD 医療政策白書―費用対効果を考慮した質の高い医療をめざして（明石書店，2011，共訳），図表でみる世界の医薬品政策―グローバル市場で医薬品の価格はどのように決められるのか（明石書店，2009，翻訳），やさしく学ぶ薬剤経済学（じほう，2003，単著）など

無断転載禁止

であるが，必ずしも国際比較可能性は確立してはいない．しかしながら，日本のジェネリック医薬品シェアは，欧米諸国に比べ進んでおらず，今後，一層のジェネリック使用促進策が必要となる．一方で，ジェネリック医薬品の価格設定については，各国さまざまな制度を用いているが，医療費コントロールと産業育成の観点から，ほとんどの国で先発医薬品との価格差を設けている．また，ジェネリック使用促進策の一環として参照価格制度も欧州では一般化しているが，参照価格制度のわが国への導入については課題が多い．今後，バイオシミラーが増加することも含めて，わが国におけるジェネリック医薬品の価格設定のあり方と使用促進策について議論を活発化することが重要である．

キーワード：ジェネリック医薬品，医療支出，医薬品支出，医薬品価格，参照価格制度

はじめに

先進各国共通の課題となっている財政ひっ迫のもとで，医療を含む社会保障給付費の伸びのコントロールは喫緊の課題となっている．医療費コントロール策としては，先進国各国とも，医療提供量（医師数や病床，入院数や入院期間）に対する規制，窓口での一部負担，医療支出に対する総額予算制などの政策を導入しているが，とりわけ医薬品支出のコントロールに対しては，欧米先進国のほとんどがなんらかの政策を導入している[1]．医薬品支出コントロール策も，新薬の価格設定，使用量に関連付けた価格引き下げなど，いくつかの方策に整理することができるが，ジェネリック医薬品の使用促進も，各国において取り組まれている．

そこで，本稿では，医療支出，医薬品支出，価格設定，ジェネリック医薬品使用促進策等についての海外状況について概観し，わが国におけるジェネリック医薬品の役割について考察することにする．

医療支出，医薬品支出の国際比較

わが国の国民医療費は，最新の推計値である2010（平成22）年度において37兆4,202億円であり，前年度の36兆67億円に比べ1兆4,135億円，3.9%の増加となっている．人口一人当たりでは29万2,200円，前年度の28万2,400円に比べ3.5%増加している．また，国民医療費の国内総生産（GDP）に対する比率は7.81%（前年度7.60%），国民所得に対する比率は10.71%（前年度10.51%）であった[2]．診療報酬（本体部分）がマイナス改定であった2006（平成18）年度以降は，毎年度ほぼ1兆円を超える増加となっている．

一方，わが国の医療費を諸外国との比較でみた場合，それほど大きくないことが指摘されている．しかしながら，医療費の国際比較は，「医療費」のもととなる「医療」の範囲がそれぞれの国ごとに社会保障制度が違っていることや，制度のもとで個別にカバーされる技術も異なっており，困難さを伴う作業である．そこで，経済全般について議論を行う先進諸国による国際機関である経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development，以下「OECD」という）は，2004年に開催された第1回の保健大臣会合（出席者は，当時の厚生労働大臣坂口力氏）において，OECD加盟国は国際基準に基づいて医療支出の推計を行うことが合意された．

OECDにおける「医療支出」には，わが国の国民医療費と異なり，社会保障制度でカバーされない医療（一般用医薬品や耐久医療財など）や疾病予防などの公衆衛生，保険医療システムの運営・管理費，さらには，設備投資も含んでいる．そこで保健医療（health care）に関わる推計額とその構造をまとめて「国民保健計算（National Health Accounts：NHA）」とよんでいる（Fig. 1）．保健医療支出の推計枠組みは，「国民保健計算の体系（A System of Health Accounts，以降，「SHA」という）」とよばれ，現在は2011年に改定された第2版が用いられており[3]，この枠組みで推計された医療支出を含む保健医療に関するデータが「OECD Health Data」として，毎年公表されている．また，世界保健機関（WHO）や国際労働機関（ILO）でも同様の枠組みで医療支出や社会保障給付費の推計を行うこととなっている．

わが国においては，著者らがSHAに基づく医療支出推計方法を確立し[4]，2000年以降のデータが

無断転載禁止

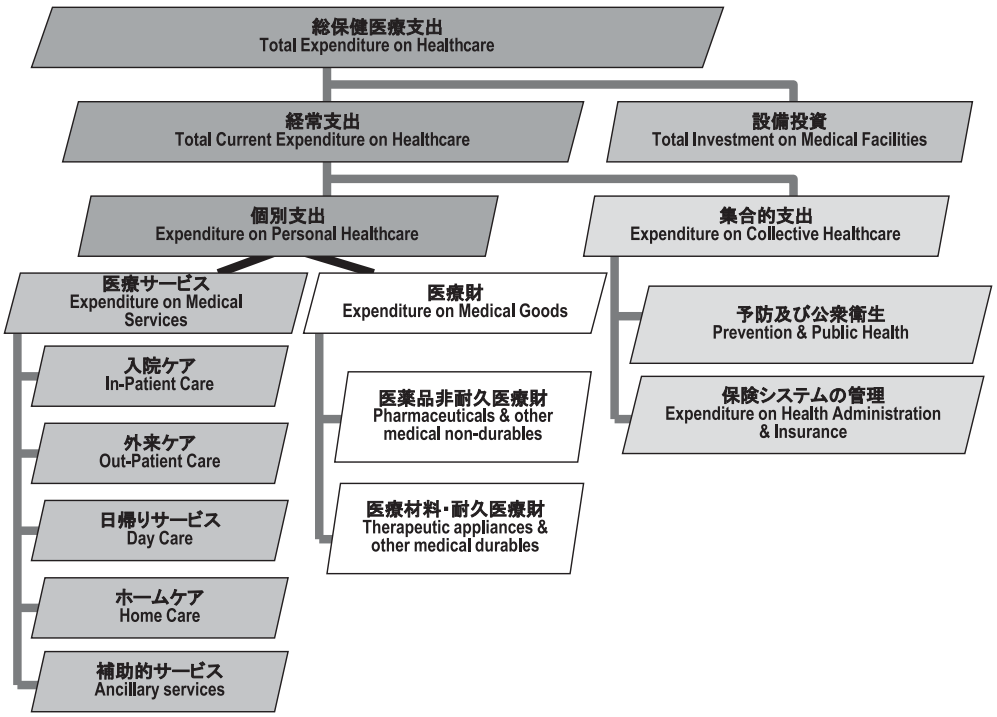


Fig. 1. 国民保健計算（National Health Accounts）の構造

出所　文献 3）をもとに著者作成

SHA に基づく推計値となっている．以上の背景から，本稿においては，わが国における国民医療費や薬剤費と区別し，国際比較を行う際は，「医療支出」，「医薬品支出」とよぶことにする．以上を念頭におきながら OECD 加盟国内での日本の医療費ならびに薬剤費の状況についてみることにする．

OECD 加盟国における総保健医療支出（これは前述のような予防や管理費，設備投資等も含む総額であり，「Total Expenditure on Healthcare：THA」という）での日本の位置は，2010 年，対 GDP で見た場合 9.5%（OECD 平均 9.5%）で加盟 34 か国中 16 位，1 人当たり支出額では 3,035 ドル（平均購買力平価（PPP）調整，OECD 平均 3,268 ドル）で 19 位である（OECD Health Data）．

英米独仏および日本の主要 5 か国の中での位置をみても，対 GDP 比，一人当たり支出額のいずれも，歴史的に比較的医療支出の低いとされる英国よりも低い位置となっている．一方，医薬品支出についてみると，対 GDP 比で 1.7%であり，ドイツ，フランスに比べやや大きな金額ではあるが，それほど大きな差とはいえず，米国よりは少ない値である（Table 1）．

Table 1　保健医療支出・医薬品支出の 5 か国比較

	総保健医療支出		処方せん薬支出	
	対 GDP 比（順位）	一人当たり支出（順位）	対 GDP 比	一人当たり支出
日　本	9.5%（16 位）	3,035 ドル（19 位）	1.7%	548 ドル
ドイツ	11.6%（3 位）	4,338 ドル（9 位）	1.6%	564 ドル
フランス	11.6%（3 位）	3,974 ドル（10 位）	1.5%	520 ドル
英　国	9.6%（13 位）	3,433 ドル（15 位）		
米　国	17.6%（1 位）	8,233 ドル（1 位）	1.8%	835 ドル

出所：OECD Health Data 2012（データは 2009 年の値）
一人当たり支出額は平均購買力平価（PPP）調整
英国については，処方せん薬の支出額は示されていない．

医療支出および医薬品支出の国際比較における留意点とジェネリック医薬品シェア

上述のように，OECD 加盟国においては，保健医療支出の国際比較可能性を高めるために SHA に基づく推計を行ってはいるが，実態としては，公的医療システムがカバー（補償）する範囲の違いもあり，データ整備状況によって，各国の推計内容にはかなりのばらつきがある．例えば，Fig. 1 に示した

無断転載禁止

NHA構造において，概念的には予防及び公衆衛生に予防接種や健康増進が含まれるが，わが国のデータには，自治体が実施している予防接種や，保険者が実施している検診などは含まれていない．

個別支出の中にも，各国のデータ収集可能性や制度の違いなどの問題があり，外来ケアや日帰りサービスは，本来介護サービスは含まれないものであるが，国によっては公的介護保障と医療保障とが分かれておらず，これらが含まれていることもある．したがって各国の推計内容を精緻に吟味しなければ，厳密な比較は困難である．

総保健医療支出に，各国がどこまでの範囲を含めているかを十分に検討しない限り，単純な順位比較が意味をなさないということに注意する必要がある．つまり，わが国で薬剤比率という場合は，国民医療費に占める薬剤費の割合を指しているが，国際比較においては，分母（医療支出）が必ずしも同じベースで示されているとは限らない．

一方，医薬品支出の比較にも，さまざまな困難さがある．医薬品支出の推計においては，P（医薬品価格）× Q（量）で考えることができるが，医薬品価格が各国で異なることが予想される．一方，使用量に与える要因として，年齢や疾病構造の違いもあるし，各国で医薬品として承認されている種類の違いも考慮する必要がある．

他にも，（特にジェネリック医薬品シェア推計の場合）薬局において銘柄変更されたものについては，薬局の請求データの集計がなされていない場合は，数量ベースの推計の正確性が下がることがある．さらに，数量比較においては，各国で発売されている規格の違いも考慮する必要がある．例として，日本では10 mg, 20 mg錠があるが，海外では20 mg錠のみ発売であり，1回20 mg投与において日本では10 mg錠2錠投与する場合，計算上は，数量としては2倍になるという事例が考えうる．

また，データソースの問題もありうる．著者らの調査でも，金額データ，数量（使用量）データのカバー領域も各国，データ集計機関で異なっているし，公的な統計でも，データソースとして，企業の出荷統計，IMSデータ，国の調査，請求（レセプト）データなどがあり，実使用額・納入額・保険償還額ベースなどの違いもありうることがわかっている[5]．

欧州の統計データにおいては，病院部門での医薬品使用は統計に含まれないことが一般的であるが，やはり著者らのOECD加盟国への調査でも，病院の外来部門（多くは救急外来）での医薬品支出の扱いは多様である．

こうした問題を踏まえて，医薬品支出の国際比較においても，同一分類基準によるデータを用いる必要があるが，OECD Health Dataでは，ジェネリック医薬品シェアについては含めていない．

そこで，中央社会保険医療協議会（以下「中医協」という）薬価専門部会における議論として，今後，統一された集計基準データとして医薬品，医療市場統計や研究，コンサルタント企業であるIMS Healthのデータを用いることを，著者が参考人として提案した．

IMS Healthの分類は，基本的に特許の保護状況により行われている．分類そのものは，わが国の薬価調査における分類とも近く，国際比較可能性が高いとともに，わが国における政策目標設定においても利用しやすいとの利点もある．平成23年9月の調

Table 2　薬価基準収載品目の分類別の品目数及び市場シェアとの対応

薬価調査分類		IMS Health 分類	品目数	数量シェア	金額シェア
先発医薬品	ジェネリック品なし(A)	現在パテントなどにより守られている製品	1,978	19.1%	47.9%
	ジェネリック品あり(B)（長期収載品）	過去はパテントなどにより守られていたが，現在は守られていない製品	1,518	34.3%	35.2%
ジェネリック医薬品(C)		ジェネリック医薬品	7,562	22.8%	8.8%
その他の品目(D)（局方品，生薬等）		パテントのはっきりしないもの，特許概念にそぐわないもの	3,844	23.9%	8.1%

出所：著者が中医協資料として作成したものをもとに修正．
品目数は平成24年4月時点，数量シェア及び金額シェアは平成23年9月調査時の数量，薬価による（厚生労働省調べ）．

無断転載禁止

査結果とIMS分類を合わせたものがTable 2である．

この分類と各国における数値をみていく中で，各国のジェネリック医薬品の発売状況に違いがあることや，各国の「その他の品目」に該当する製品にもかなりの違いがあることなども明らかになってきた．そこで，政策的議論を目的とした諸外国における比較においては，ジェネリック医薬品置き換え可能な市場（表の（B）+（C））におけるジェネリック医薬品（C）の割合で比較することが望ましいと考えられた．

この新たな定義による数値シェアをみると，わが国はほぼ40%であり，米国が91%，ドイツ82%，英国72%，フランス61%，欧州でも比較的市場規模の大きいスペイン，イタリアを加えた5か国平均が70%であり，この基準でも，現状のわが国のジェネリックシェアは低いといえる．その後の中医協の議論の結果，当面，次のジェネリックシェア目標を新基準でフランス並みの60%（現行基準では34.3%）とすることが合意されている．

医薬品価格の設定と参照価格制度

医薬品については，医師の処方せんに基づき使用されるもの（prescription only medicine：POM）と処方せんを必要としないもの（non-prescription medicine：NPM）とに分類され，後者は，多くの国で企業が自由に価格設定する．前者については，国によって設定方法は異なるが，大別すれば，規制当局による公定価格の国と企業による自由価格の国とに分けられる．なお，公定価格の国の多くも，外来処方薬を対象としており，病院で使用される医薬品については，自由価格としていることも多く，この背景もあってOECDの医薬品支出推計においても，入院部門での医薬品支出は計上されていない．

また，わが国の「薬価」は，保険医療機関，保険薬局が購入した医薬品への償還価格を定めたものであるが，欧州諸国の多くは，工場出荷価格が公定で定められ，工場出荷価格に卸，薬局のマークアップ（マージン）が上乗せされていることが多く，わが国の「薬価」とは概念が異なるため，本稿では「医薬品価格」としている．また，卸，薬局のマークアップも多くは規制がなされているほか，公定マークアップ以外にも，値引きも存在することが一般的である．また，価格設定と償還限度額とが異なることがあることにも注意する必要がある．

医薬品価格の設定は，各国の保健医療政策において一般に，①医療費コントロール，②公衆衛生，③医薬品産業振興の3つの点から重要な意味を持っている[6]．

OECD加盟国共通の問題として，数年前まで，経済全体ならびに医療費全体の伸び以上に，医薬品部門の支出額が大きく伸びており，医薬品使用量を抑える，価格を引き下げるなど，さまざまな形で医薬品支出を抑えることを目指してきた．しかしながら新薬の価格設定においては，国民の福利（Welfare）や産業育成の観点も重要であるため，各国当局は必ずしも低価格化を目指しているわけではない．特に，医薬品は疾病の治療と予防に重要な役割を果たしており，特に革新的な新薬へのアクセスを確保することは，国民の福利，公衆衛生上重要な政策要素である．

新薬へのアクセスは，諸外国で使用されている医薬品の当該国での販売，開発・承認期間の二つに影響されると考えられている．しかしながら，データから見る限り，アクセスと価格水準との関係は必ずしも明確ではないが，一般に低価格が設定される国での企業の新薬上市を遅らせる傾向も指摘されている．

こうした医薬品価格政策の多面的な評価軸をもとに，各国はそれぞれの価格設定プロセスを有している．一方で，ジェネリック医薬品の価格設定と特許が切れた先発医薬品の価格改定の方法についても，各国多様なシステムとなっている．中医協においては，特許切れ先発品とジェネリック医薬品の価格差のあり方が議論となったが，結論的には，それぞれに価格差が存在することが一般的である．上述のように，OECD加盟国の多くは，産業政策と医療費政策の面から価格設定しており，適切な価格差の存在とジェネリック医薬品使用促進策の組み合わせが薬剤費削減につながると考えており，さらに，先発医薬品，ジェネリック医薬品企業の育成も考慮していると考えられる．

ジェネリック医薬品の価格設定方法としては，「価格リンケージ」とよばれる，後発品初発売時に後発品は先発品に対して割引された価格設定がなさ

無断転載禁止

れる方法，参照価格制度，価格を企業が自由に設定する国に分類できる．企業が価格を自由に設定する場合でも，ジェネリック医薬品価格は，特許切れ先発医薬品価格に比べ安く設定されることが一般的である．

なお，わが国におけるジェネリック医薬品の価格設定方法は，①初めて後発医薬品が薬価収載される時の薬価は先発医薬品の薬価の 7 割に設定であるが，②新しく収載される後発医薬品と既収載の後発医薬品をあわせて製品数が 20 を超える場合には，最も安い製品の 9 割の薬価となり，③既に他の後発医薬品が薬価収載されている場合には，既にある製品の中で最も安い薬価に設定される方式であり，先発医薬品との価格の関連があることから「価格リンケージ」方式に分類される．

一方，先発医薬品の特許が切れたのち，先発医薬品とジェネリック医薬品とを含む同一水準の償還価格を設定する方法を「参照価格制度」とよんでいる．参照価格制度も，OECD 加盟国の多くが導入しており，2008 年で 19 か国を数える．一般に，参照価格制度は特許が切れた製品の同一成分に対して同一償還価格を設定するものであるが，ドイツは同一薬効で参照価格を設定しているとの特徴がある．

各国制度の詳細は後述するが，欧米諸国で参照価格制度が多く導入されていることから，参照価格制度による影響についても多くの研究がある．短期的には，償還価格を超えた分が患者負担へ移行することにより，薬剤費は減少しているが，長期的には，参照価格導入による効果は弱まるとされる．また，参照価格制度だけでは，後発品の価格引き下げへの効果も弱く，参照価格の引き下げや強制的価格引き下げ，その他，薬剤費引き下げのための他の制度の導入が追加的に行われることも一般的である[7]．

その他，参照価格制度が機能する要因として，ヨーロッパでは，包装単位で薬価が設定され，患者にも包装単位ごとに調剤されるとの特徴があり（これを「箱出し調剤」ともよぶ），参照価格の設定も包装単位ごとに設定している．これに対し，日本では，1 単位（錠，カプセルなど）ごとの薬価であり，どの規格が使用されるかによって，参照価格を細かく設定する必要があり，わが国で参照価格制度を導入する際は，日本の調剤や薬価の考え方にあっているかを慎重に検討する必要がある．

主要国におけるジェネリック医薬品の価格設定方式と参照価格制度[8, 9)]

(1) ドイツ連邦共和国

ドイツは，わが国と同様の社会保険方式による公的医療制度である．ドイツの医薬品価格設定の基本は，企業による自由な価格設定と届出での償還であるが，「医薬品市場再編法（Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz：AMNOG）」を制定しており，2011 年以降，新たに上市される医薬品については製薬会社の価格設定の自由を廃止し，比較薬に対する臨床的メリットを指標に保険者と製薬会社が価格交渉する方式に移行することとなっている．なお，入院部門で使用される医薬品については個別の償還はない．

ジェネリック医薬品に関する価格設定としては，ジェネリック医薬品が上市された成分及び類似薬については，参照価格制（償還上限額）が特徴である．

ドイツにおける参照価格制度とは，一定の医薬品グループに係る疾病金庫（保険者）による償還上限価格のことで，参照価格を上回る価格の医薬品を調剤された場合，通常の自己負担以外にその超過費用を支払う（超過負担）．また，薬剤料定率負担（超過の場合は参照価格の 10%，参照価格を下回る場合は薬局販売価格の 10%（いずれも，上限 10 ユーロ，下限 5 ユーロ））となっているが，参照グループの中で，参照価格の 30%以下の価格の後発品については，負担額を免除される仕組みである（Fig. 2）．

参照価格制度は，欧州各国の多くが採用しているが，ドイツにおける参照価格制度の大きな特徴の一つとして，ジェネリック医薬品が発売されていない医薬品も含む薬効グループに対して参照価格グループを設定していることも指摘できる．

ドイツの参照価格の対象医薬品は，制度発足当初は後発品が存在する医薬品を対象としており，もともと特許医薬品は対象外としていたが，2004 年からは疾病金庫が薬理作用・治療効果が同等と評価した特許医薬品もグループに組み入れられた．グループの種類は以下の通りである．

①レベル 1：同一有効成分．

無断転載禁止

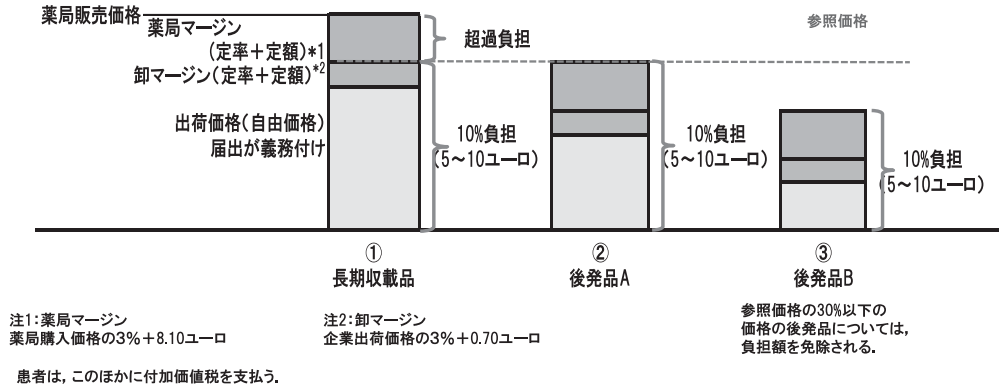


Fig. 2　ドイツの参照価格制度

出所　著者の現地調査等をもとに著者作成
中医協薬価専門部会において使用

②レベル 2：薬理学的・治療学的に同等で，化学的に類縁関係にあるもの（ジャンボグループ）．スタチン，プロトンポンプ阻害剤，サルタン，トリプタン，フルオロキノロン系抗菌剤，5-HT3 受容体拮抗剤，マクロライド系抗生物質，抗貧血剤，ヘパリン製剤が含まれる．

③レベル 3：治療学的に同等な医薬品．特に配合剤など．

参照価格の設定と改定方法は，標準包装をもとに後発品も含め，グループ内の全ての成分・規格についての包装サイズと価格（薬局小売価格）に基づいて，包装と価格の回帰式により標準包装に対する各包装の相対価格を設定する．標準包装の参照価格は，医薬品の安定供給，適切な選択，競争を阻害しない価格を考慮して設定される．原則として，参照価格群に属する最低薬価と最高薬価（先発も含む）の下から 1／3 を超えない範囲，かつ販売されている製品の 20%以上がカバーされる範囲で設定される．参照価格の償還限度額は，少なくとも年 1 回見直され，疾病金庫中央連合会の諮問に基づき決定される．

参照価格制度のもとでも，患者の窓口負担はあるが，参照価格の 30%以下の価格の後発品については，患者定率負担額が免除され，より安価なジェネリック医薬品を選択することの患者インセンティブの仕組みがある．他にも参照価格制度に関連したジェネリック医薬品使用促進策として，メーカーから疾病金庫へ返金（割引；Zwangsabschlag）する制度があり，参照価格の 30%以下の価格の後発品は割引き率が軽減される．さらに，特定のジェネリック医薬品企業と疾病金庫（または連合会）間で，当該疾病金庫加入者（患者）が当該企業後発品のみを使用する契約を行うことで疾病金庫が値引きを受ける制度もある．

なお，参照価格については，患者にとってはジェネリック医薬品を使用することで窓口負担が少なくなる仕組みであるが，一方で薬局にとっても患者の窓口負担への心配をしなくても済むなどの点で，安心してジェネリック医薬品への代替ができる仕組みともいわれる [10]．

(2) フランス共和国

フランスも社会保険方式による公的医療制度である．窓口負担部分を補償する「補完保険；Mutulle」も存在する．医薬品価格は公定であるが，ドイツと同様，入院部門で用いられる医薬品については，短期の入院は診断群分類（Diagnosis-related group：DRG）による包括であり，個別には償還されないため，病院と卸／製薬会社との交渉で仕入れ値を決定する．

外来処方薬の価格は，ASMR（Amélioration du Service Médical Rendu）とよばれる追加的な臨床的有用性の基準により評価され，ASMR に基づいた価格交渉により公定価格（出荷価格）が決定される．償還は，SMR とよばれる医療上の有用度により，100%償還（自己負担なし），65%償還（35%自己負担），35%償還（65%自己負担），0%償還（100%自己負担）とに分けられる．

ジェネリック医薬品が上市された時点で特許切れ先発品の工場出荷価格が 20%引き下げられる．ジェ

無断転載禁止

ネリック医薬品の価格設定方法は，先発品（引き下げ前）工場出荷価格の × 0.40 で設定されるが，フランスにおいても参照価格制度が導入されている．

フランスの参照価格制度は，責任包括価格（Tarifs Forfaitaires de Responsabilité：TFR）とよばれるもので，代替率が 50% 未満（売り上げの大きなものは 60%）に低迷している成分が対象となる．2003 年 10 月，ジェネリック医薬品の一層の使用促進を目的として導入されている．

対象医薬品グループは，後発品の割合が 50% 未満（売り上げの大きなものは 60%）に低迷している成分が対象であり，また，ジェネリック医薬品発売後の市場シェアの拡大が遅い医薬品も TFR に移行する．

TFR 品目は薬局マージンが減少するため，薬局は TFR に組み入れられることを避けることから，薬局における代替調剤促進へのインセンティブにもなる．逆に言えば，TFR への組み入れは薬局に対するペナルティともいえる仕組みである．例えば，出荷価格が先発品 8 ユーロ，ジェネリック医薬品 4 ユーロの場合，TFR 対象でない場合は，ジェネリック医薬品も先発品と同額（8 ユーロ×マージン率 26.1% = 2.09 ユーロ）であるが，TFR 対象となるとジェネリック医薬品出荷価格をもとに計算され（4 ユーロ × 26.1% = 1.04 ユーロ），薬局マージンは減少する（Fig. 3）．

参照価格の設定は，ジェネリック医薬品の税込小売価格（工場出荷額＋卸・薬局マージン）の平均を TFR 償還額とする．2005 年には，TFR 平均価格は先発品の 65% であった．先発品を選択または，償還額を超えたジェネリック医薬品を選択した場合は，償還額との差は患者負担（補完保険も適用されない）．また，窓口で一度全額自己負担し，後日償還となる（一般のジェネリック医薬品および先発医薬品については，通常，窓口負担額のみを支払えばよい）．

(3) 英国

国民保健サービス法（NHS 法：National Health Service Act of 1946）に基づき，税金で医療サービスが提供される．保健医療サービスの提供は全国民に対して原則として無料で行われ，狭義の医療のみならず，予防やリハビリテーションサービス等を含む包括的な医療保障である．

入院部門で用いられる医薬品は，原則として個別には償還されない．入院（病院）部門も予算制で総

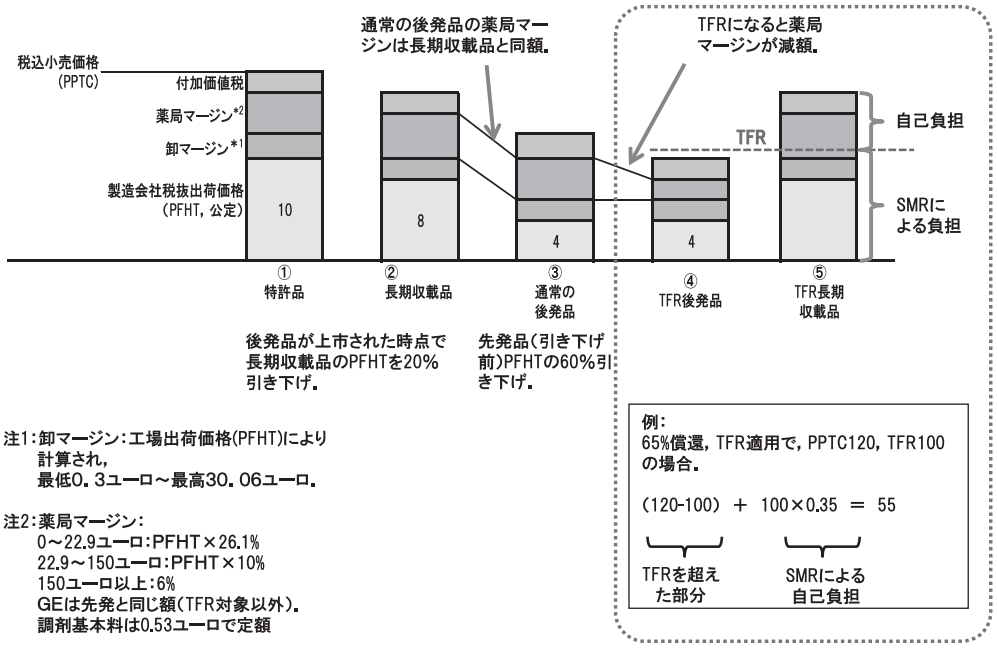


Fig. 3　フランスの参照価格制度（責任包括価格制度）

出所　著者の現地調査等をもとに著者作成
中医協薬価専門部会において使用

無断転載禁止

額に上限があり，高額なものは出来高で償還されるものもある．外来部門も予算制で，かかりつけ医（General Practitioner：GP）においても個々の材料や医薬品に対して出来高で支払われるわけではないが，薬局で調剤した医薬品は，GP 予算とは別に，公定価格に基づき出来高で支払われる．なお，参照価格制度は導入されていない．

医薬品価格の設定は，「医薬品価格規制制度（Pharmaceutical Price Regulation Scheme：PPRS）」とよばれる規制された利益の範囲で企業が自由に価格設定できるが，2009 年から，医療経済評価を用いて医薬品の「価値」を「価格」に反映させる方向への改革が行われた．これによって，医療経済評価結果をもとに価格変更がなされることが可能になったが，現状では PPRS による価格設定が行われている．2009 年には，他にも，市販後のエビデンスや適応拡大により最大 30% までの薬価上昇を認める仕組みである「弾力価格制（flexible pricing）」や，患者のアクセスを確保するための制度としての「患者アクセス保障（patient access scheme）」なども導入されている．

ジェネリック医薬品価格についても，先発医薬品と同様に企業が自由に価格設定できるが，一般には，長期収載品よりも低価格の範囲で設定する．ただし，償還価格はカテゴリー M とよばれる仕組みで規制されている．この仕組みは，価格設定は，企業による自由価格設定を認めつつ，スキーム M（企業出荷額），スキーム W（卸価格）の市場実勢価格の報告をもとに加重平均価格を算出し，その値をもとに，年 1 度，償還価格を決定するものである．この方式により，価格承認が不要となり，正確な市場価格把握ができるようになるとともに，特許切れ後に他国より早くジェネリック医薬品を上市することができるようになったとされる．さらに，カテゴリー M では，価格は企業が自由に設定するが，薬局への償還価格は，卸売業者及び小売薬局に対する実際の取引価格の加重平均値をもとに設定されるため，定期的なジェネリック償還価格の低下につながり，結果的にジェネリック医薬品の価格低下につながる．

なお，英国におけるジェネリック医薬品の価格規制策の考え方は，価格規制と安定供給を主目的とし，この目的を達成するための手段として，カテゴリー M において，市場原理による企業間競争を促す自由価格制度を採用している．したがって，英国ではジェネリック医薬品が多く発売されるようになると，市場価格が急速に下落し，その結果，ジェネリック価格は他国に比べかなり安くなっているとされる．

ジェネリック医薬品の使用促進策

ジェネリック医薬品の使用促進策については，大きく分けて①医師に対する使用促進策，②薬局薬剤師に対する使用促進策，③患者に対する使用促進策，④その他に分けて整理できる（Table 3）．

医師に対する使用促進策としては，一般名処方と報酬制度等による誘導（インセンティブ）とが代表的なものである．なお，ジェネリック医薬品処方を義務化している国は，OECD 加盟国には存在しない．

一般名処方については，義務とするものと義務化しない方法とがある．医師による一般名処方が義務（必須）である国としては，カナダ（州により異なる），チリ，メキシコ，ポルトガルなどがあるとされる（OECD による調査[1]）．逆に一般名処方を制度上許可しない国もあり，それらには，オーストリア，チェコ，デンマーク，ギリシャ，トルコなどがある（同上[1]）．一般名処方が制度上認められている国々でも，さらに，コンピュータソフト等による一般名処方サポートや医師への教育（英国など）など，一般名処方推進のための方策を講ずることも多い．米国では，国全体としての方策は存在しない

Table 3　諸外国におけるジェネリック医薬品使用促進策の概要

対象	方策
医師	・一般名処方 ・ジェネリック医薬品処方に対する経済的誘導（インセンティブ）
薬局・薬剤師	・後発品への変更の義務化 ・ジェネリック医薬品代替調剤（銘柄変更）による薬局収入減（ディスインセンティブ）の是正 ・ジェネリック医薬品代替調剤（銘柄変更）への経済的誘導（インセンティブ）
患者・消費者	・参照価格制度 ・患者の窓口負担の差異化

無断転載禁止

が，フォーミュラリとよばれる，保険者や医療機関が使用できる医薬品のリストを作成しており，この中でジェネリック医薬品を使用することが義務付けられていることが多い．

医師がより安価なジェネリック医薬品を処方することに対して経済的インセンティブを与える制度を導入している国もある．これにも，「診療報酬」などによる誘導と，ジェネリック医薬品シェアが目標に達しない場合の引き下げによる方法などがある．

例えば，フランスでは，ジェネリック医薬品処方の実績に応じた報酬を上乗せするもので，このような実績に対する支払制度は「P4P（Pay for Performance)」として知られている．ドイツは，ジェネリック医薬品の使用が進まなかった場合に対するマイナスインセンティブを与える仕組みとなっている．すなわち，国の薬剤費が予算枠を上回った場合に，医師の報酬を引き下げる仕組みが導入されている．病院については，予算制であることが多いので，通常は低コストであるジェネリック医薬品を使用するインセンティブとなる．

次に，薬局薬剤師に対する使用促進策であるが，薬局におけるジェネリック医薬品への代替の義務化が最も「強力な」使用促進策といえる．代替調剤の義務化についても，医師の一般名処方と同じように，義務と制度上禁止の国とがある．代替が義務化されている国はカナダ（州により異なる），デンマーク，フィンランド，ドイツ，スロバキア，スペイン，スウェーデンであり，制度上代替を認めていない国がオーストリア，ベルギー，ギリシャ，ルクセンブルク，英国とされる．これに関連して，ジェネリック医薬品への代替調剤を行った場合に薬局への報酬の上乗せといった経済的インセンティブを導入している国もある．

既述のように，欧米では医薬品価格は，企業の出荷価格を基準として，公定の卸マージン，薬局マージンが上乗せされることが一般的である．薬局マージンは，出荷価格に応じた定率マージンと，出荷価格に影響されない定額マージンとがあり，定率マージンでは，薬局が低価格であるジェネリック医薬品を調剤すると薬局の収入が減ることになる．薬局における使用促進策の代表的なものが，この薬局におけるジェネリック医薬品使用によるディスインセンティブの是正である．すなわち，ジェネリック医薬品については，定率マージンとせずに，定額マージンとすることで安価なジェネリック医薬品を調剤した場合でも薬局収入の逓減とならないようにしている（フランスなど）．さらに，ドイツでは，薬局における代替調剤のガイダンスを作成しており，これを参考にしてわが国でも銘柄変更ガイダンスが作成されている[11]．

患者に対する使用促進策としては，広報によって患者に対する認識を高める方策のほか，患者負担額に影響を与える政策によってジェネリック医薬品の使用促進のインセンティブを導入している国が多い．これには，ジェネリック医薬品使用により窓口負担が安くなる仕組み―薬剤費部分の定率負担や負担率の格差などと，参照価格などがある．

その他，国・保険者の取り組みとして，企業に対するジェネリック医薬品の情報提供，安定供給，より安価な価格設定を行うことの義務付けや誘導を図ることや，国民に対する情報提供などは，多くの国々で実施している．

一方，わが国におけるジェネリック医薬品の使用促進については，平成 14（2002）年度診療報酬改定において，医療機関がジェネリック医薬品を含む処方せんを発行した場合の処方せん料や薬局におけるジェネリック医薬品調剤について診療報酬上高い評価を設定して以降，あわせて安定供給の指導，品質再評価と医療用医薬品品質情報集（日本版オレンジブック）の公表などの策が講じられてきている．

平成 18（2006）年度改定においては，処方せん様式の変更を行い，医師がジェネリック医薬品に変更しても差し支えないと考える場合に記名・捺印する「ジェネリック医薬品への変更可」欄を処方せんの備考欄に設けることにより，さらに一層の促進を図ることとした．さらに，平成 20（2008）年度改定において，「ジェネリック医薬品への変更可」欄が，「ジェネリック医薬品への変更不可」欄と変更になり，医師がジェネリック医薬品への変更に何らかの問題があると考える場合にのみ記名・捺印することとなった．また，同時に「保険医療機関及び保険医療養担当規則」および「保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則」においてもジェネリック医薬品の積極的な使用促進が盛り込まれている．

無断転載禁止

平成 22（2010）年度改定では，保険薬局におけるジェネリック医薬品在庫のための体制加算や在庫負担を軽減するために「後発医薬品調剤体制加算」が階層化され，平成 24（2012）年度改定でもさらにメリハリがつけられる改定となっている．また，一般名処方に対する診療報酬も盛り込まれた．

こうした診療報酬，調剤報酬改定の内容は，OECD 諸国における薬局のディスインセンティブの是正につながる部分もあるが，それでもわが国のジェネリック医薬品使用は目標にも達しておらず，進んでいるとはいえない．諸外国のジェネリック医薬品使用促進策をみると，わが国の診療報酬制度には，薬局における新薬とジェネリック医薬品との薬価差の違いによるディスインセンティブの存在，患者サイドにおける公費医療（生活保護も含む），高額医療でのインセンティブの欠如などの問題があるといえる．

平成 25（2013）年には，ジェネリック医薬品使用促進のために「ロードマップ」を作成し，その中でのテーマ（課題）として，①安定供給，②品質に関する信頼性の確保，③情報提供の方策，④使用促進に向けた環境整備，⑤医療保険上の事項をあげている．現在，医師側からは品質に関する信頼性が大きな課題とされている[12]が，今後のわが国におけるジェネリック医薬品の使用促進においては，薬局，患者に対するインセンティブに関する検討とあわせて，引き続き，品質確保に関わる企業努力が重要である．

諸外国制度からみたジェネリック医薬品の役割と今後

これまで，OECD 諸国の医療支出，医薬品支出，価格設定ならびにジェネリック医薬品の使用促進策を概観してきた．OECD 加盟国においては，各国とも，財政ひっ迫のもとで様々な医療支出コントロール策を導入しているが，ジェネリック医薬品使用促進は，すべての国で実施されているといえる．

ジェネリック医薬品の使用促進は，単に医療費削減という政策目的だけでなく，先発品の特許切れ後の患者アクセスの向上や，ジェネリック医薬品使用により節約できた医療費を新薬や他の医療技術・サービス使用に振り分けるといった医療費再配分の機能による国民福祉向上にも貢献している．その一方で，様々な医療費コントロール策が医薬品支出，医療支出削減につながったかどうかは明らかになっているとはいえず，同様にジェネリック医薬品シェアと医療支出との関係を検証することも困難である．医薬品市場はダイナミックでグローバル化しており，各国の医薬品市場は他国の制度の影響も大きく受ける．したがって，ジェネリック医薬品使用促進が進んでも，高価な新薬の上市により，ジェネリック医薬品シェア拡大による医薬品支出削減効果が見えなくなってしまう．しかしながら，政策の説明責任を高めるために，政策効果を検証することが重要であり，今後，わが国においては，ジェネリック医薬品使用による医療費や薬剤費への影響について検証していくことが求められる．

一方，これまでのジェネリック医薬品の目標シェアや価格設定に関しては，低分子化合物についての議論が中心であった．しかしながら，現在の新薬開発の中心は，分子標的薬を中心とした遺伝子組換え技術を利用してつくった高分子化合物（バイオ医薬品）が主流となっており，これらの特許が切れたのちは，いわゆるバイオ後続品（バイオシミラー）が上市されることになる．バイオ後続品とは，特許が切れたバイオ医薬品とほぼ同じ品質，安全性，有効性（効き目）であることが証明されたものであるが，生物の細胞を利用して製造しているため，低分子のジェネリック医薬品と違って，成分が完全に同一であることを保証することは困難であるため，「類似」を意味する「バイオシミラー」と称している．現在，わが国のバイオ後続品の上市数はわずか（2013 年 3 月現在，ソマトロピン（成長ホルモン製剤），エポエチンアルファ（赤血球増多因子製剤）の 2 品目）であるが，今後は，バイオ後続品も数多く上市されていくことが予想され，これらの先発品の価格設定のあり方から，使用促進策まで含めて，現行議論で対応可能なのかを検討する必要があると考えている．

参考資料

1）小林大高，坂巻弘之訳（OECD 著）：OECD 医療政策白書―費用対効果を考慮した質の高い医療をめざして．東京：明石書店；2011

無断転載禁止

2）厚生労働省：平成 22 度国民医療費の概況. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/10/dl/kekka.pdf（参照 2013-04-30）
3）OECD：A System of Health Accounts. http://www.oecd.org/els/health-systems/asystemofhealthaccounts.htm（参照 2013-04-30）
4）坂巻弘之，池崎澄江，山崎学ほか：OECD A System of Health Accounts 準拠の国民保健計算に関する研究（第 2 報）2000 ～ 2001 年度の推計結果介護保険部分を中心に．厚生の指標．2005；52：23-34
5）坂巻弘之：平成 15・16 年度厚生労働科学研究「医薬品の使用ならびに価格に関する国際比較研究」総合報告書（主任研究者　坂巻弘之）
6）坂巻弘之訳：図表でみる世界の医薬品政策 ― グローバル市場で医薬品の価格はどのように決められるのか．東京：明石書店；2009
7）Dylst P, Vulto A, Simoens S.：The impact of reference-pricing systems in Europe：a literature review and case studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Dec；11：729-37
8）医療経済研究機構：「薬剤使用状況等に関する調査研究」報告書．平成 24 年 3 月
9）寺脇大，小林大高，坂巻弘之著（寺脇康文，飯島康典監修）：世界の薬剤師と薬事制度．東京：ムイスリ出版；2009
10）ドイツ薬剤師会（ABDA：Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände）へのインタビュー．2013 年 2 月
11）合葉哲也，出石啓，飯島康典ほか：ジェネリック医薬品使用・銘柄変更ガイダンス（第二版）．日本薬剤師会雑誌．2011；63：947-53
12）後発品，シェア拡大一辺倒の再考が必要だ．日本医事新報 No.4637 23, 2013

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

入院時持参薬におけるジェネリック医薬品の使用状況および薬剤師の業務時間

Proportion of Generic Products to Drugs Brought by Inpatients and Related Workload of Pharmacists

三星 知*，山﨑 修治，稲月 幸範，鈴木 憲，山田 仁志，
坂井 厚志，田中 良純，相田 宏美，長井 一彦
Satoru Mitsuboshi*, Shuji Yamazaki, Yukinori Inazuki, Ken Suzuki, Hitoshi Yamada
Atsushi Sakai, Yoshizumi Tanaka, Hiromi Aida, Kazuhiko Nagai

医療法人新潟勤労者医療協会下越病院薬剤課

Received November 6, 2012
Accepted January 29, 2013

Summary：This paper reports the results of research concerning time required for the assessment of drugs brought to hospital by inpatients and for the resulting re-prescription, and concerning the proportion of generic products to such drugs, and the results of examination concerning time spent by pharmacists with relation to drugs brought by inpatients.
There was a significant increase in the overall amount of drugs brought by inpatients from 1,774,407 yen per month in fiscal 2010 to 2,074,494 yen per month in fiscal 2011. The amount of generic products included therein also indicated a significant increase from 287,421 yen in fiscal 2010 to 352,134 yen in fiscal 2011, though the number of newly admitted patients did not significantly change over the same time period. Taking the days of stay at the hospital in October 2010 into account, the amount of drugs brought by inpatients that were used during their hospitalization stood at 994,590 yen（approx. 6,300 yen per inpatient）. Assessment of drugs brought was undertaken in 96.3% of cases, and drugs brought were used in 76.0%. The overall time spent on assessment stood at 35.0 hours per month, and the overall time for re-prescription was 20.0 hours per month. Combinedly, these activities took pharmacists 55 work hours. The actual amount of drugs that were brought by inpatients and were used during hospitalization, taking the days of stay into account, was approx. 1,000,000 yen per month, of which generic products took up 16.1 to 17.1%. Nevertheless, the time required for assessment by pharmacists was not longer relative to other facilities.
This suggests that, even if generic products become more popular than the present, workload on pharmacists may not substantially increase at facilities where drugs brought by inpatients can be managed using an electronic medical record system.

Key words：drugs brought, electronic medical record, pharmacist workload, generic products

* 〒956-0831 新潟県新潟市秋葉区東金沢 1459-1
TEL：0250-22-4711　FAX：0250-22-4760
E-mail：Kaetsu_kusuri@niigata-min.or.jp

無断転載禁止

要旨：持参薬の鑑別・再調剤に係る時間と持参薬に占めるジェネリック医薬品の割合を調査し，薬剤師の持参薬業務全般に係る時間を検討したので報告する．
持参薬総額は 2010 年度 1,774,407 円／月，2011 年度 2,074,494 円／月と有意な増加を認め，ジェネリック医薬品金額も 2010 年度 287,421 円，2011 年度 352,134 円と有意な増加を認めたが，新規入院件数では有意な差を認めなかった．2010 年 10 月の在院日数を考慮した入院中持参薬使用金額は 994,590 円で 1 件あたりの使用金額は約 6,300 円であった．鑑別は 96.3％で実施されており，そのうち 76.0％で持参薬を使用した．総鑑別時間は 35.0 時間／月，総再調剤時間は 20.0 時間／月で月に 55 時間の業務時間を費やしていると考えられる．在院日数を考慮した持参薬の実際の使用金額は月に約 100 万円で，そのうちジェネリック医薬品は 16.1 ～ 17.1％を占めていたが，鑑別時間は他の施設と比較して長くはなかった．従って，今後さらにジェネリック医薬品が普及しても，電子カルテを活用して持参薬管理を行える施設においては薬剤師業務をそれほど圧迫しない可能性が考えられる．

キーワード：持参薬，電子カルテ，薬剤師業務，ジェネリック医薬品

緒　言

2006 年度，2008 年度の制度改正により代替調剤が認められ，処方箋中に特に医師の指示がなければ，保険薬局においてジェネリック医薬品へ変更して調剤することが可能となっている．また 2010 年度からは剤形を越える形での代替調剤が認められるようになった．これらの制度改正によってジェネリック医薬品の使用促進が進んでいる．

一方，診断群分類（Diagnosis Procedure Combination；DPC）包括評価を用いた入院医療費定額支払制度を導入する施設の増加に伴い，医薬品購入費削減のため入院患者に持参薬を利用させる施設が多くなっている．2005 年に日本病院薬剤師会リスクマネジメント特別委員会から「入院時患者持参薬に関する薬剤師の対応について」という文書が出され，また薬剤師の持参薬鑑別（鑑別）により禁忌投薬，重複投薬や手術前に休薬するべき薬剤を発見した報告[1, 2]や，持参薬の規格や用法・用量まで含めた詳細で正確な鑑別は薬剤師が看護師よりも優れているため，薬剤師が鑑別を行うことが持参薬の安全管理には有効であるという報告[3]もあり，医療安全の面からも薬剤師による持参薬管理が強く求められている．薬剤師による持参薬管理は EXCEL®を利用した報告[4]，電子カルテとリンクしたシステム報告[5]，処方オーダー情報を利用した報告[6]など持参薬業務を電子媒体で管理することで効率化に成功した報告がされている．また辻ら[5]は一度調剤された医薬品を再び加工（再調剤）して使用することにより医薬品購入費の節減効果があることを報告している．

しかし，持参薬の鑑別時間について調査した報告[1-6]はあるが，持参薬におけるジェネリック医薬品費の割合や再調剤も含めた持参薬業務に係る時間を比較した報告はない．ジェネリック医薬品の使用が促進している中，病院薬剤師の持参薬業務を圧迫している可能性も考えられる．そこで，持参薬の鑑別・再調剤に係る時間と持参薬に占めるジェネリック医薬品の割合を調査し，薬剤師の持参薬業務全般に係る時間を検討したので報告する．

方　法

1．持参薬総額とジェネリック医薬品金額の割合

下越病院（当院）において，2010 年 4 月から 2012 年 3 月までに使用した持参薬の医薬品費（持参薬総額），ジェネリック医薬品金額と新規入院件数を電子カルテにより調査し，月毎・年度毎に比較検討した．ただしこの金額は在院日数以上の日数で持ち込まれた持参薬の金額も含まれている．また，当院で処方された持参薬のジェネリック医薬品の割合は当院の採用薬に影響を受けると考えられるため，2010 年度から 2011 年度の当院の医薬品購入金額におけるジェネリック医薬品の割合も調査した．医薬品の金額は 2010 年度薬価で計算した．

2．持参薬の使用状況と薬剤師の業務時間

入院期間中に使用された持参薬の医薬品費（入院

無断転載禁止

中持参薬使用金額）を調査するため，2010 年 10 月の単月において，在院日数以上に持ち込まれて使用した持参薬は在院日数分に補正した金額として持参薬の医薬品費を計算し，新規入院数，持参薬鑑別実施件数と持参薬の使用状況を併せて調査した．また，各持参薬の持参日数，使用日数，薬剤品目数を調査した．さらに業務を行った薬剤師が持参薬の鑑別・再調剤に係った時間と持参薬の処方先医療機関を記録用紙に記載した．医薬品の金額は 2010 年度薬価で計算した．

3. 持参薬の鑑別方法

当院は電子カルテ RevoHis®（(株）コムズ・ブレイン）を導入している．鑑別の効率化のため，電子カルテに医薬品検索機能を搭載し，識別本体コードや識別包装コードから一般名・製品名・添付文書等が参照可能である．さらに当院外来や当院系列の診療所（以下，当クリニックと略す）の処方オーダーはドラッグアンドドロップで当院電子カルテの持参薬情報に引用が可能であるため，持参薬入力の効率化や入力ミスの防止に役立っている．鑑別中に不明点があった場合，調剤担当薬剤師または病棟担当薬剤師が患者本人，医師・看護師，保険調剤薬局や他の医療機関に確認を行っている．

4. 統計解析

統計解析として，有意差検定は paired t- 検定と student's t- 検定により行い，両側検定で有意水準を 0.05 未満とした．統計解析は JMP9®を使用した．

結　果

1. 持参薬総額とジェネリック医薬品金額の割合

Fig. 1 に 2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの持参薬総額，ジェネリック医薬品金額，ジェネリック医薬品割合を示す．さらに，Table 1 に 2010 年度，2011 年度における月毎の平均持参薬総額，平均ジェネリック医薬品金額，合計金額に占めるジェネリック医薬品の割合と新規入院件数を示す．また，2010 年度から 2011 年度の当院の医薬品購入金額におけるジェネリック医薬品の割合は約 20%であった．

2. 持参薬の使用状況と薬剤師の業務時間

2010 年 10 月の持参薬総額は 1,713,154 円，入院中持参薬使用金額は 994,590 円であった．新規入院数は 285 件，鑑別の実施は 208 件であった．持参薬の使用状況は，入院時より継続 116 件，入院時より中止 92 件（うち再開 42 件）であった．従って，入院時に持参薬を使用したのは 158 件であった．鑑別未実施 77 件のうち，持参薬無し 69 件，他は心肺停止での救急搬送等による入院で持参薬が鑑別困難な場合であった．平均持参日数は 18.7 日，平均使用日数は 11.4 日，平均薬剤品目数は 7.0 剤であった．

鑑別記録用紙の回収は 151 件で，処方医療機関は当院・当クリニック 79 件（52.3%），他の医療機関 53 件（35.1%），当院又は当クリニックと他の医

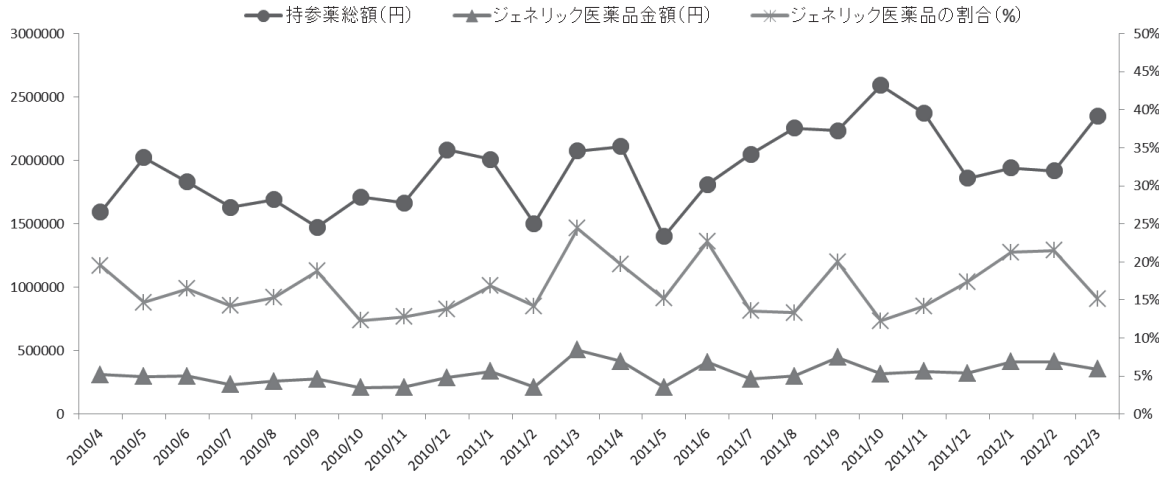


Fig. 1　2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの持参薬総額，ジェネリック医薬品金額とその割合

無断転載禁止

療機関の両方からの持ち込みが 19 件（12.6%）であった．処方医療機関別の持参薬鑑別時間の比較を Fig. 2 に示す．また，平均鑑別時間 ± 標準偏差は 10.1 ± 7.1 分であった．再調剤記録用紙の回収は 93 件，平均再調剤時間 ± 標準偏差は 12.9 ± 8.7 分であった．

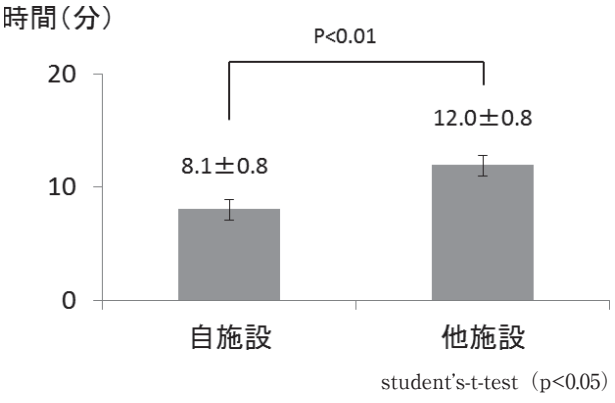


Fig. 2　処方医療機関別の持参薬鑑別時間の比較
自施設：当院・当クリニックのみで処方された持参薬の鑑別時間
他施設：当院・当クリニック以外の医療機関で処方された薬を含む持参薬の鑑別時間

考　察

1．持参薬総額とジェネリック医薬品の割合

持参薬総額とジェネリック医薬品金額は 2010 年度から 2011 年度で有意な増加を認め（Table 1），新規入院件数では有意な差を認めなかった．従って，2011 年度は持参薬の使用が増加していると考えられるが，原因は不明であり今後も調査が必要と考えられる．

また，ジェネリック医薬品金額割合も有意な増加を認め，ジェネリック医薬品の持ち込みが増加していると考えられる．平成 21 年度の日本におけるジェネリック医薬品金額の割合は 8.5%と報告されている[7] のに対し，当院の持参薬におけるジェネリック医薬品金額の割合 16.1 ～ 17.1%は比較的高い数値であると考えられる．この原因として 2010 年度から 2011 年度の当院の医薬品購入金額におけるジェネリック医薬品の割合が約 20%と，当院のジェネリック医薬品の使用頻度が高いことが影響していると考えられる．

Table 2 に各施設における持参薬管理媒体，入院時持参薬使用金額，平均鑑別時間，薬剤品目数，持

Table 1　2010 年度，2011 年度における月ごとの平均持参薬総額，平均ジェネリック医薬品金額，合計金額に占めるジェネリック医薬品の割合と新規入院件数

	2010年度	2011年度	p値
平均持参薬総額（円/月）	1,774,407	2,074,494	0.014
平均ジェネリック医薬品金額（円/月）	287,421	352,134	0.048
平均ジェネリック医薬品金額割合（%）	16.1	17.1	-
平均新規入院件数（件/月）	296	294	0.849

paired t-検定

Table 2　持参薬管理媒体，入院時持参薬使用金額，平均鑑別時間，薬剤品目数，持参日数の比較

文献	持参薬管理媒体	入院時持参薬使用金額	平均鑑別時間	薬剤品目数	持参日数
本報告	電子カルテ	994,590円/月/290床	10.1分	7.0品目	18.7日
門村ら[1]	紙カルテ	340,734円/月/病棟	28.4分	6.9品目	記載なし
金田ら[2]	電子カルテ	記載なし	17分	7.3品目	15日
熊倉ら[3]	電子カルテ	記載なし	記載なし	5.2品目	記載なし
鈴木ら[4]	EXCEL	記載なし	17.4分	5.6品目	記載なし
辻ら[5]	電子カルテ	1,345,473円/月/312床	記載なし	記載なし	記載なし
佐藤ら[6]	電子カルテ	記載なし	15分程度	5.7品目	記載なし

無断転載禁止

参日数の比較を示す．2010 年 10 月の持参薬総額は 1,713,154 円，入院中持参薬使用金額は 994,590 円であった．従って，入院期間中に使用した持参薬の金額は持参薬総額の 58.1%であった．また，1 件あたりの使用金額は約 6,300 円と，既報[1, 5]と同程度の金額で，平均薬剤品目数，平均持参日数にも大きな差を認めなかった（Table 2）．

2. 持参薬の使用状況と薬剤師の業務時間

鑑別は持参薬が無かった患者を除くと 96.3%（208 件／ 216 件）で実施されており，ほぼすべての患者で鑑別を実施できていると考えられる．また，鑑別を行った 208 件中 158 件（76.0%）で持参薬を使用した．

平均鑑別時間 10.1 分，総鑑別件数 208 件より総鑑別時間は 2,100.8 分（35.0 時間）／月と考えられる．既存の報告（Table 2）では鑑別時間に全ての患者面接の時間も含んでいる場合があるため単純に比較できないが，当院の鑑別時間は既存の報告よりも短い傾向であった．当院・当クリニックの持参薬では鑑別時間の有意な短縮を認めているため，電子カルテによる処方引用機能により鑑別時間の短縮ができていると考えられる．再調剤調査用紙の回収は 93 件，平均再調剤時間は 12.9 分より総再調剤時間は 1,199.7 分（20.0 時間）／月と考えられる．従って，持参薬の鑑別・再調剤で月に 55 時間の業務時間を費やしていると考えられる．

以上，在院日数を考慮した持参薬の実際の使用金額は月に約 100 万円で，そのうちジェネリック医薬品は 16.1 ～ 17.1%を占めていた．当院の持参薬におけるジェネリック医薬品の割合は全国平均と比較しても高いと考えられるが，鑑別時間は他の施設と比較して長くはなかった．これは当院・当クリニック処方の持参薬が 50%以上であることにより電子カルテで効率よく持参薬を管理出来ていることを示しており，電子カルテを活用して持参薬管理を行える施設においては，今後さらにジェネリック医薬品が普及しても，薬剤師業務を圧迫しない可能性が考えられる．

一方，本研究では医療機関別の持参薬におけるジェネリック医薬品の割合は調査できず，自院以外からの持ち込みが多い医療機関では薬剤師の業務量が増加している可能性も考えられる．

引用文献

1）門村将太，鈴木智子，浅野尚ほか．持参薬等管理業務の確立と薬剤師の役割．医療薬学，2008；34：671-6
2）金田達也，田邊靖子，細川和代ほか．鳥取大学医学部附属病院における持参薬の実態と調査業務量の分析．医療薬学，2007；33：719-24
3）熊倉康郎，丹羽洋介，伊東亜紀雄ほか．薬剤師が行う持参薬チェックと看護師が行う持参薬チェックの比較．医療薬学，2010；36：568-74
4）鈴木智子，福田由布子，門村将太ほか．入院時患者持参薬確認と EXCEL を用いた管理表作成プログラムの構築．医療薬学，2009；35：177-82
5）辻泰弘，平木洋一，溝口晶子ほか．電子カルテとリンクした持参薬管理システムの構築と医師・看護師による評価．医療薬学，2009；35：525-33
6）佐藤篤郎，坂田洋，天野哲史ほか．処方オーダー歴を利用した「指示書を含む持参薬鑑別報告書」作成システムの開発と評価．日本病院薬剤師会雑誌，2010；46：1101-4
7）廣谷芳彦，八十永理，川瀬雅也ほか．平成 22 年度調剤報酬改定後における後発医薬品の使用状況と薬剤師の意識に関する調査．ジェネリック研究，2012；6：13-9

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

推奨後発医薬品選定による使用推進の取り組み

Approach for Promoting the Use of Generic Drugs through Selection of Recommended Drugs

金田 孝子*，鏑木 芳夫，寺島 裕子，井上 道生
中井 達宏，土屋 大輔，秋山 昌之
Takako Kaneda*, Yoshio Kaburaki, Yuko Terashima, Michio Inoue,
Tatsuhiro Nakai, Daisuke Tsuchiya, Masayuki Akiyama

ファーマライズ医薬情報研究所 DI 室

Received August 29, 2012
Accepted March 8, 2013

Summary：New generic drugs are put on the market twice a year in Japan. On these occasions, more than twenty companies release new generic drugs for popular applications. In our company, pharmacists who work for health insurance pharmacies have to select from such newly released drugs in addition to their busy routine work schedule. Switching from prescribed drugs to equivalent generic drugs by pharmacists was admitted in 2006. Since that time, our DI Office has established criteria for selection, in collaboration with manufacturers of generic drugs, for the purpose of promoting the use of generic drugs. We have selected recommended generic drugs based on those criteria. We have also formulated a list of recommended generic drugs to enable comparison between selection items, and provided the list to drugstores as supporting materials for selection. We also asked drugstores to submit generic drug reports whenever they received complaints from patients following use, they had problems related to delivery, etc., so that the relevant information is shared throughout the company. Seventy to eighty percent of Amlodipine generic tablets that were actually prescribed were took up by items on the list of recommended generic drugs, proving the validity and effects of our selection criteria.

Key words：selection criteria for generic drugs, list of recommended generic drugs, generic drug reports, promoting the use of generic drugs

要旨：後発医薬品（以下：後発品）の発売は，年 2 回あり，繁用医薬品では 20 社以上が同時発売する．当社の保険薬局の薬剤師は，多忙な日常業務の中で採用の選定をしなければならない．当社 DI 室では，処方せんが後発品に変更可能になった 2006 年より，後発品使用促進を目的として，後発品メーカーと医薬品について選定基準を設定し，それに基づいて推奨後発品を選定してきた．また，選択項目を比較できる「推奨後発品リスト」を作成し，選択の資料として店舗に提供し支援してきた．更に，店舗からは，使用後の患者からの苦情や供給面などについて問題があった際に，「後発品報告書」を提出してもらい，社内での情報の共有化を図った．アムロジピン錠の後発品の使用量は，70 ～ 80％推奨後発品に集約されており，選定基準の妥当性とその効果が確認できた．

キーワード：後発品選定基準，推奨後発品リスト，後発品報告書，後発品使用促進

* 〒164-0011 東京都中野区中央 1-38-1
TEL：03-3362-7130（代）　FAX：03-3362-7190
E-mail：t-kaneda@pharmarise.co.jp

無断転載禁止

はじめに

ファーマライズホールディングス（株）（以下：当社）には，全国に 175 軒の保険薬局（2012 年 6 月時点）がある．当社では 2002 年より準備を進め，DI 室では，処方せん様式が後発医薬品（以下：後発品）代替調剤可能になった 2006 年より，本格的に後発品使用促進を目的として新しい後発品の発売時と繁用医薬品について推奨後発品を選定し店舗を支援してきた．この支援によって，一般名処方せんに対応できるように薬剤師の職能をさらに高めることが可能であり，同時に後発品使用に関し各地域の傘下の保険薬局において，その情報を共有することが業務の効率化へもつながる．また，後発品の適正な使用促進ならびに患者負担の軽減化にも寄与することになる．

選定基準を設けることは，使用促進の取り組み方法として適切であると考える．横井等の報告でも，病院・薬局における使用促進の取り組みの例として，「他院の情報を収集している」：40%，「採用基準を策定している」：32%，「勉強会をしている」：10%となっている[1)]．

後発医薬品の発売は，年 2 回あり，繁用医薬品では 20 社以上が同時発売する．当社の個々の店舗では，多忙な日常業務の中で，採用の選定が困難な状況にある．後発医薬品使用促進の阻害因子の一つは，同一規格の後発品が多品目存在することにあると考える．

廣谷等は，使用頻度が高く，後発品の製造販売社数が 35 と多いベシル酸アムロジピンにおいて後発品変更について調査し，341 の保険薬局で 29 社の品目が採用されており，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と報告している．この結果から，後発品普及阻害因子の一つとして，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になっていることを示唆している[2)]．

行政からも，「2010 年度の新たな施策として，たとえばアムロジピンの場合，同一規格の後発品が 35 社から出されるなど，後発品は一般的に品目数が非常に多い．同じ成分であっても品目数が多い後発品を調剤するにあたり，どれを採用するかという選択の難しさが薬局の負担になっており，使用促進を図る上での阻害要因の一つとなっている．こうした負担の軽減を図るため，後発品の採用に積極的な病院におけるその採用基準，採用品目リストなどを都道府県においてとりまとめ，地域の医療機関，薬局に提供するとともに，後発品の採用に積極的な病院や薬局の専門家（薬剤師）を講師として，地域の薬剤師を対象とした研修会を開催する『ジェネリック医薬品採用ノウハウ普及のための事業』を実施する．これにより，どの後発品をどのような考え方で採用しているかなど，医薬品選択についてのノウハウを地域で共有する体制の構築を図る」として，同一規格多品目がある中，選定基準の情報共有の必要性を述べている[3)]．

このような状況の下，本研究では，保険薬局における内用薬の後発品選定の評価項目についての考え方を明らかにし，多品目の例としてアムロジピンの使用量を調査して，選定基準の妥当性を検討した．更に，店舗からの「後発品報告書」の提出により使用経験の共有を図った成果，問題点について報告する．

方　法

後発品選定は，社内 DI 室と店舗の 2 段階で行っている．まず，社内 DI 室では，「後発品製造・販売会社（以下後発品メーカー）」から得られる薬剤情報をもとに，後発品メーカーと医薬品において選定基準を設定した（Table 1, Table 2）．選定基準に基づき，3 ～ 5 品目の推奨品を選定し，推奨後発品リスト（Table 3）を定期的に社内に配信した．複数の DI 担当者が作業を分担して行い，作業過程の中で見出した問題点について議論し，選定基準の共通認識を持つようにした．第 2 段階の店舗では，推奨後発品リストの中から，情報提供，流通などを考慮して採用を決定する方式とした．

新規後発品は，6 月と 12 月に薬価収載される．品目が多い場合は推奨品を 4 ～ 5 社に絞り込み，薬価収載日から 2 週間以内に社内に発表し，患者から要望のある品目については，店舗が早期に備蓄できるように配慮している．これとは別に，内用薬については，2006 年に繁用医薬品 134 品目の推奨後発品を選定したが，更なる使用推進のために，2010

無断転載禁止

Table 1　後発品メーカー選定基準

1）ホームページの情報提供の充実
　1-1）溶出試験，生物学的同等性試験，安定性試験
　1-2）先発品との対比表
　1-3）剤形写真
　1-4）大手卸の取り扱い
2）MR による情報提供
　特に注意が必要な薬剤（抗がん剤，精神科用薬，糖尿病薬など）は，同効薬の発売実績を評価し，医師との連絡を重視

Table 2　後発医薬品選定基準

2-1）生物学的同等性試験，溶出試験データ
2-2）剤形，添加物
2-3）薬価，包装
2-4）無包装状態の安定性（苛酷試験データ）
2-5）粉砕データ，簡易懸濁法
2-6）先発品との適応症の違い
2-7）同一成分における剤形，複数規格の対応
2-8）供給状況
2-9）使用量

Table 3　推奨後発品リスト

先発品	メーカー	規格	性状	薬価	包装	添加物
アムロジン錠 5 mg	大日本住友	5 mg	白色フィルムコート錠　直径 8.0	58.8	100T 500T 700T 1000T バラ 500T	結晶セルロース，デンプングリコール酸 Na，ヒプロメロース，無水リン酸水素 Ca，カルナウバロウ，ステアリン酸 Mg，タルク，酸化チタン
ノルバスク錠 5 mg	ファイザー	5 mg	白色フィルムコーティング錠 8.0-3.7	57.5		

後発品	メーカー	規格	性状	薬価	包装	添加物	安定性	対比表	備考
アムロジピン錠 5 mg「A 社」	A 社	5 mg	白色フィルムコーティング錠　8.1-3.6	30.9	100T 500T 1000T 3000T バラ 1000T	結晶セルロース，デンプングリコール酸 Na，ヒプロメロース，無水リン酸水素 Ca，カルナウバロウ，ステアリン酸 Mg，タルク，酸化チタン	①温度〔40℃ 3 カ月〕→安定，②湿度〔25℃ 75% RH3 カ月〕→規格内の変化．③光〔60 万 Lx・hr〕→安定．⑤簡易懸濁法可能	有	小包装有り．剤形，ヒート包装，添加物も類似しており無難
アムロジピン錠 5 mg「B 社」	B 社	5 mg	白～微黄白色フィルムコーティング錠 8.1-3.6	37.6	100T 140T 500T 700T 1000T バラ 500T	結晶セルロース，デンプングリコール酸 Na，ヒプロメロース，カルナウバロウ，マクロゴール 6000，リン酸水素 Ca，ステアリン酸 Mg，タルク，酸化チタン	①温度〔40℃ 3 カ月〕→安定．②湿度〔25℃ 75% RH3 カ月〕→硬度低下（5.4 → 3.4 kg）．③光〔60 万 Lx・hr〕→微黄白色．④粉砕〔室温散光下 30 日間〕→含量低下 4.6%	有	ウィークリー包装有り．カラテ錠で分割しやすい．マクロゴール 6000 含有
アムロジピン錠 5 mg「C 社」	C 社	5 mg	白色フィルムコーティング錠　8.2-3.6	34.8	20T 100T 140T 500T 700T バラ 500T	セルロース，カルボキシメチルスターチ Na，ヒプロメロース，リン酸水素 Ca，無水ケイ酸，カルナウバロウ，マクロゴール，ステアリン酸 Mg，タルク，酸化チタン	①温度〔40℃ 3 カ月〕→安定，②湿度〔25℃ 75% RH3 カ月〕→硬度低下（109 → 62N），③光〔120 万 Lx・hr〕→含量低下 4.1%	有	ウィークリー包装・小包装有り．割線はオリジナルで 1/4 分割可能

年から「薬効別薬価基準　保険薬事典」を参考にして，後発品が発売されているほぼ全品目について推奨品を選定した．

1．後発品メーカーの選定基準

推奨後発品メーカーは，ホームページと MR による情報提供で選定した．後発品メーカーは，先発品メーカーに比較して MR の数が少なく，情報はホームページから入手しなければならない．このため，ホームページの情報の充実を選択基準とした．この中で，「先発品との対比表」は，川添も述べているように検討資料として活用できる[4]．薬価，添加物，溶出試験，生物学的同等性試験などのグラフもあり，保険薬局では，薬剤師が，患者に薦める際の説明資料として有用である．

MR による情報提供も重要な項目とした．抗がん剤や精神科用薬，糖尿病薬など，特に注意が必要な医薬品は，同効薬の販売実績を評価し，診療科の医師との連絡が取りやすい MR のいる先発品メーカーや子会社を優先した．また，中枢神経系用薬や抗生物質など特定の分野に特化した後発品メーカーは，その分野の選定において優先した．

2．後発品の選定基準

推奨後発品メーカーを優先し，推奨後発品メーカーが販売していない品目については，その他の後発品メーカーも検討した．

厚生労働省は，2007 年に「後発医薬品の安心使

無断転載禁止

用促進アクションプログラム」を策定し，品質，供給体制，情報提供体制など後発品使用促進にかかる環境整備や医療保険制度上の事項について国や関係者，主に後発品メーカーが行うべき取り組みを明らかにしている[3]．

これにより，医薬品の選定基準の中で，2-1）生物学的同等性試験，溶出試験データ，2-6）先発品との適応症の違い，2-7）同一成分における剤形，複数規格の対応の項目についての問題点は，解消される方向にある．

2-1）生物学的同等性試験，溶出試験データ

製剤の品質の最も重要な項目である．「対比表」に掲載されており，オレンジブック保険薬局版からも入手できる．保険薬局のレベルでは，厚生労働省が発売を認可した時点で，品質には問題が無いと判断してよいと考えられる．この点の疑問については，「ジェネリック医薬品への疑問に答えます～ジェネリック医薬品 Q&A」（平成 24 年 7 月厚生労働省）で詳細に述べられている．

2-2）剤形，添加物

錠剤の大きさは，先発品よりも小さいものの評価を高くした．錠剤の大きさに関しては，「飲みやすい（7 ～ 8 mm）」，「摘みやすい（5 ～ 8 mm）」という報告がある[5]．

普通錠と OD 錠では，認知症など嚥下困難な疾患では，OD 錠が優先されるが，OD 錠や OD フィルム剤では成分の味が出やすいため注意が必要である．また，フィルム剤は，ボグリボース錠のように，他剤と服用時点が異なる薬剤では有用性が高いが，用法が同じ場合は一包化できないので，選択時には考慮すべきである．

添加物では，当初は，添加物が先発品より少ないものか同じものを優先していたが，それよりも，無包装状態の安定性の方を優先することにした．また，添加物が特許を取得している場合もある．例えば，ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠では，苦味をマスクする効果のあるカラギーナン，アトルバスタチン錠では，分解を抑える沈降炭酸カルシウムである．このような場合は，先発品と同じであるという基準は採用できない．

個別の成分では，「黄色 4 号（タートラジン）」は，喘息誘発物質と考えられる[6]ので，含有製品は推奨しないこととした．「トウモロコシデンプン」もアレルギーの原因となるが，現時点では，含有する製剤が多いので，「推奨後発品リスト」の備考欄に記載することにした．「マクロゴール 6000」は，簡易懸濁法で，温度幅が狭く 56 ～ 61℃で凝固する[7]ので，備考欄に記載し注意を促した．「l- メントール」は，矯味剤として，特に主薬の味が出やすい OD 錠に添加されることが多いが，好みがあり，中には苦いと感じる人もいることから，これも備考欄に記載した．

2-3）薬価，包装

後発品の使用目的を考慮して，薬価の低い製品を選択するようにした[8]．包装については，100 錠などの小包装，ウィークリーシート，バラ錠などは選択の基準となる．特に，一般的な保険薬局では，小包装で在庫管理を行っているので，大きな包装では，傘下や近隣の薬局からの小分けで対応しなければならない煩雑さがある．ヒートシールでは，先発品と似た製品が多いが，中には他の先発品と似通っていて，服用時にまぎらわしいとの苦情があった例があり注意を要する．錠剤は，刻印ではなく薬品名を印字してあるものが出てきている．薬品名が印字されているものでは，識別コードが無くても一包化の監査ができる利点は大きい．

2-4）無包装状態の安定性（苛酷試験データ）

承認時には要求されず，インタビューフォームに記載されていないことが多いが，一包化調剤に必要であり，保険薬局の薬剤師が，最も薬学的観点から判断できる品質に関わる項目であるといえる．エナラプリルマレイン酸塩錠の先発品は吸湿性が高いため，一包化した際，湿度の高い夏季に錠剤が砕けたりすることがあり，ピモベンダンの先発品はカプセルをはずせないが，それぞれ後発品で改善されている製剤があり，後発品の優れた面が発揮できる項目でもある．OD 錠では，自動錠剤分包機使用の可否も項目とした．

2-5）粉砕データ，簡易懸濁法

粉砕後の安定性や簡易懸濁法の可否も，高齢者の増加により需要が多いため必要な情報である．

2-6）先発品との適応症の違い

先発品から後発品に変更する際に，使用者としては，最も問題となる項目である．臨床の混乱を避け

無断転載禁止

るために，かなり速やかに承認が進められている．例えば，ロサルタンカリウム錠の後発品では，2012 年 6 月発売時で，「高血圧及び蛋白尿を伴う 2 型糖尿病における糖尿病性腎症」が認められていなかったが，2 カ月後の 8 月以降は各社順次認可を受けている．

2-7）同一成分における剤形，複数規格の対応

この項目は，2012 年 3 月までに，1 成分につき先発品がある全ての規格を揃えるように製薬メーカーに対して厚生労働省から指導があり，繁用剤形，規格のみを販売している会社は，今後，製造中止のおそれがあるため，剤形，規格が揃っている後発品メーカーを優先した．追加の剤形や規格販売が相次ぎ，追加せず製造中止となった製品もある．今後は，この件に関しては，市場が安定すると考えられる．

2-8）供給状況

大手卸の取り扱いが望ましい．納品，返品が速やかで，後発品に関する販売担当者（MS）からの情報提供も貴重である．「後発品報告書」においても，納品の遅滞が最も問題となっている．

2-9）使用量

推奨後の店舗の使用実績も考慮することにした．使用量が多いことは，全ての選択基準を満たしているからこそ，使用が継続していると判断した．

3. 推奨後発品リスト

先発医薬品の下に推奨後発品を記載し，薬価，錠剤の大きさ，包装，添加物や無包装状態の安定性を併記して比較しやすい形式にした．適応症の異なる製剤についても明記した．Excel で作成し，薬効番号で分類し，薬効番号毎にブック形式とし同効薬が比較できるようにした．また，店舗の選定資料として役立つように，判断理由も備考欄に明記するように努めた．社内広報は，Web 上の社内掲示板に掲示し，店舗が必要時に閲覧，印刷できるようにした．

4. アムロジピン錠の後発品についての検討

アムロジピン錠の後発品は，普通錠は 2008 年 7 月，OD 錠は翌 2009 年 11 月に発売となった．カルシウム拮抗薬の中で，最も繁用されているため，販売会社は，普通錠 35 社，OD 錠は 25 社である．発売から 3 ～ 4 年を経た 2012 年 2 月と 6 月時点で，当社 DI 室が設定した医薬品の選定基準の項目についての妥当性を，アムロジピンの使用量を踏まえて検討した．

5. 後発品報告書

患者から苦情や意見があった後発品について，店舗の薬剤師から，「後発品報告書」を提出してもらい集計した．その結果を社内の掲示板に載せている．

結　果

1. 推奨後発品メーカーの選定

2012 年 6 月での推奨後発品メーカーは，大手後発品メーカーの上位 3 社で 48.1%，その他も含めた上位 10 社では 78%の品目を占めていた．

2. 推奨後発品の選定

1 品目当たりの推奨品目数（内服薬 811 品目 2012 年 6 月）を示した（Fig. 1）．

主要な内服薬の後発品の選定をほぼ終えた時点で，1 品目当たりの推奨後発品メーカー数を調べた．推奨後発品メーカーが 1 社のみは，247 品目（30.5%）だった．2 社のものは，171 品目（21.1%）だった．3 ～ 4 社のものは，366 品目（45.1%）だった．5 社以上の品目は，新規後発品が多い．

3. 推奨後発品リスト

推奨後発品リストでは，無包装状態の安定性データや対比表の有無が一目で分かり，この結果，データの不備なものは選定されない傾向にあった．

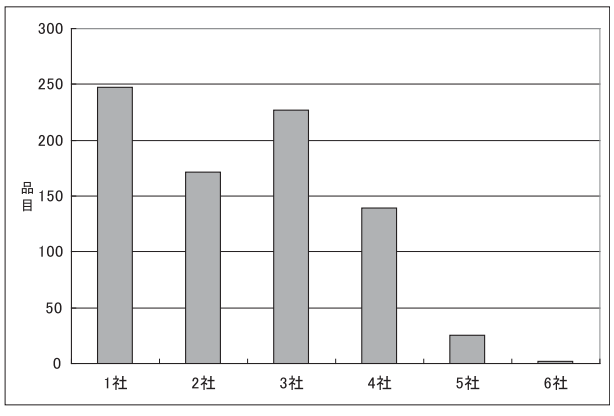


Fig. 1　1 品目当たりの推奨品目数
（内服薬 811 品目　2012 年 6 月）

無断転載禁止

4. アムロジピン錠の後発品についての検討（Table 4）

1）アムロジピン錠の後発品使用量（Fig. 2）

2012 年 6 月の使用量は，先発品，後発品全体で，錠 5 mg：42.5%，OD 錠 5 mg：30.8%，錠 2.5 mg：17.7%，OD 錠 2.5 mg：8.2% の順で，普通錠，OD 錠とも 5 mg 錠が繁用されていた．10 mg 錠は，普通錠と OD 錠合わせても 0.8% と少なかった．

先発品と後発品の使用割合は，2 月と 6 月で錠 2.5 mg は 46.0% から 54.4%，5 mg は 46.8% から 57.0%，OD 錠 2.5 mg は 26.0% から 32.8%，OD 5 mg 錠は 31.5% から 38.7% に，それぞれ上昇し，6 月時点で，普通錠では後発品の方が先発品よりも使用量が多くなり逆転した結果となった．

2）アムロジピン錠の推奨後発品使用量（Table 5）

アムロジピン錠は発売時に 7 品目，OD 錠は 6 品目を推奨した．2012 年 6 月では，普通錠は上位 10

Table 4　アムロジピン錠の後発品

	先発品	後発品		薬価（2012 年 4 月）		
剤形・規格	発売年月	発売年月	販売会社数	先発品（2 社）	後発品	後発品薬価差
錠 2.5 mg	1993 年 5 月	2008 年 7 月	35 社	31.1 32.1	最低　9.6 最高　22.7	13.1
錠 5 mg				57.5 58.8	最低　23.1 最高　42	18.9
錠 10 mg	2010 年 12 月	2012 年 6 月	4 社	87.5 89	最高　63 最低　52.2	10.8
OD 錠 2.5 mg	2006 年 7 月	2009 年 11 月	25 社	31.1 32.1	最低　13.5 最高　22.7	9.2
OD 錠 5 mg				57.5 58.8	最低　23.1 最高　42	18.9
OD 錠 10 mg	2010 年 12 月	2012 年 6 月	1 社	87.5 89	63	—

Table 5　アムロジピン錠の推奨後発品使用量（2012 年 6 月）

	上位	推奨	推奨（改訂）	取り扱い品目数
錠 2.5 mg	10 社　94.3%	5 社　72%		18 社
錠 5 mg	10 社　94.3%	7 社　78.4%		19 社
OD 錠 2.5 mg	7 社　96%	6 社　45.3%	6 社　86.2%	9 社
OD 錠 5 mg	7 社　93.8%	6 社　30.6%	6 社　89.9%	17 社

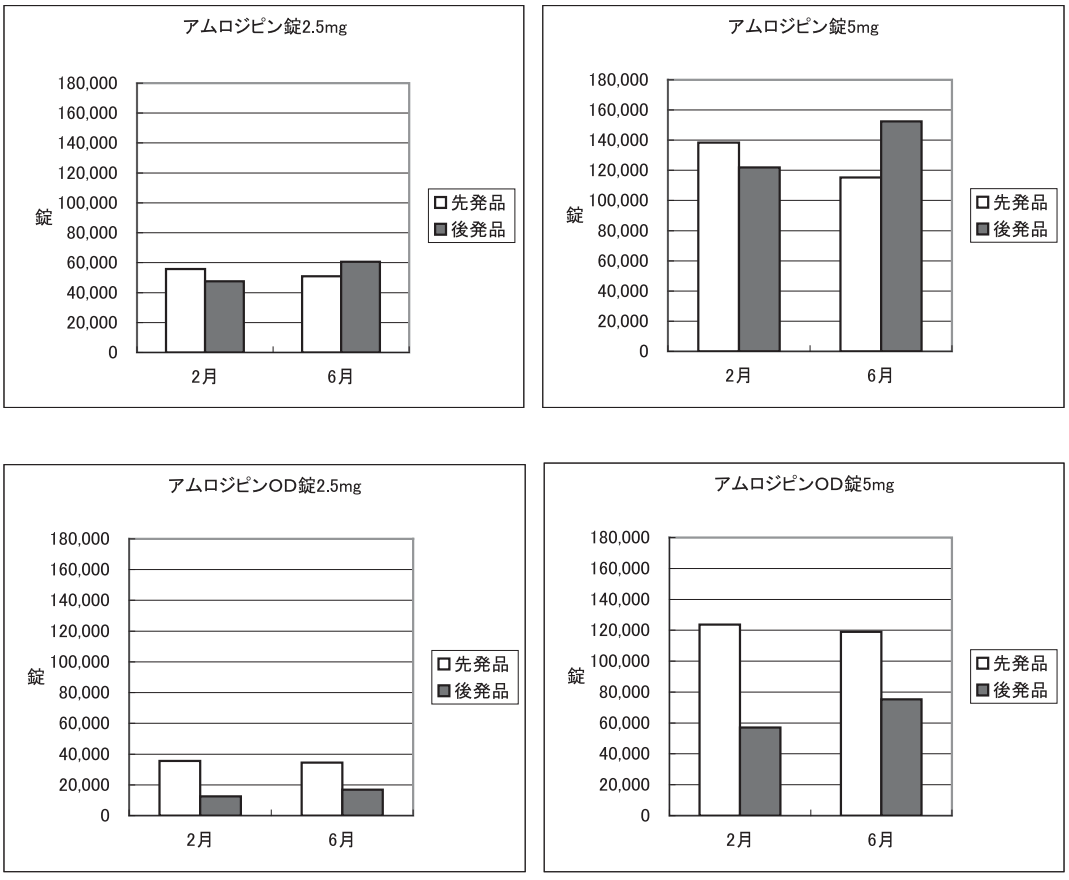


Fig. 2　アムロジピン錠の後発品使用量（2012 年 2 月と 6 月）

無断転載禁止

品目で，OD 錠では上位 7 品目で使用量 93％以上を占めた．応需処方せんの銘柄指定を含めて，普通錠 2.5 mg 錠と 5 mg 錠，OD 錠 5 mg では 20 社以内，OD 錠 2.5 mg では 9 社に集約されていた．推奨品の普通錠の使用量は，2.5 mg 錠：72％，5 mg 錠：78.4％だった．

推奨したが使用されなかったのは 3 品目だった．OD 錠では，DI 室の推奨品ではなく，他の医療機関からの銘柄指定による 1 品目が最も多く使用されていた．これを推奨品に追加した．推奨品の見直しの結果，OD 錠の推奨品の使用量割合は，1 品目の入れ替えにより，2.5 mg 錠で 45.3％から 86.2％，5 mg 錠で 30.6％から 89.9％と上昇した．

5.「後発品報告書」の結果（Fig. 3）

2012 年 5 月時点での集計結果を示す．服用・使用感は，OD 錠で 6 件あった．OD 錠は，成分の味が出やすく，製剤毎に服用感の違いが現れると考えられる．外用薬の貼付剤の使用感についても 7 件あり，「はがれやすさ」と「密着性」のバランスは難しく，製品改良を重ねる必要のある領域である．

薬効は，患者の心理を反映しているのか，「効果不十分」が多かった．服用感，使用感は，個人的なもので，計測しにくい項目と考えられ，DI 室の選定評価項目にはしないこととした．そのため，「後発品報告書」を集計した結果は，店舗の参考資料として提供している．

考　察

我々が本格的に選定を開始した 2006 年時点で，

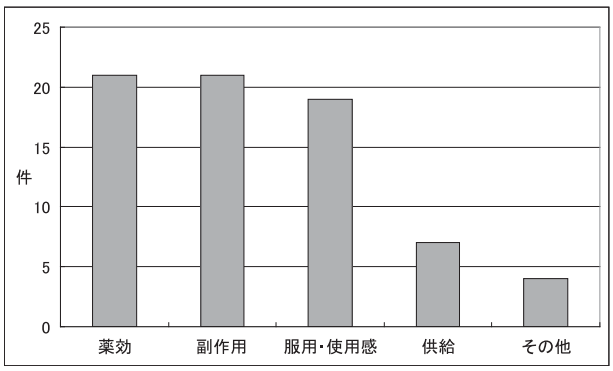


Fig. 3　後発品報告書の結果

病院では，同様に選定のポイントを設けて後発医薬品を選定しているところがあった．病院・保険薬局に共通の評価項目としては，供給体制，情報提供など，また，錠剤の一包化など使用実態に即した項目として，承認時には要求されない開封後，粉砕後の安定性がある[8,9]．

病院と保険薬局の取り組みの違いは剤形にある．舘野は，DPC 導入病院での後発医薬品への変更は，外用剤，注射剤，内用剤の順であり，特に，注射剤においてのみ著しく後発品変更が確認されたと報告している[10]．反対に，保険薬局では，後発医薬品変更可能な処方せんを活用するために，内用薬と外用薬を優先しなければならない．病院と保険薬局では，同じ項目でも細部に評価の違いがあり，全国に店舗展開している保険薬局が，利便性を考慮した独自の選定基準を設けることは意義があると考えられる．

当社では，DI 室と店舗で選定を 2 段階で行い，DI 室では推奨品を 1 社に絞らず，最終的な採用は各店舗で決定する方式としている．これは，1 社が製品回収されたり，製造中止になるなど，品質や流通に問題が生じたときに対応できるためである．また，地域により流通が異なるため，その点も配慮した．店舗の管理薬剤師の自主性を促す目的もある．

推奨後発品メーカーでは，大手後発品メーカーが上位を占めた．これは，ホームページが充実しており，情報入手が容易であるためと考えられる．抗がん剤や精神科用薬，糖尿病薬など，特に注意が必要な医薬品は，MR による情報を重視したが，大手後発品メーカーにおいても，薬剤によって情報提供に強弱をつけ，このような分野では，MR による積極的な情報提供が必要であると考える．また，現在は，主要薬品に各社が集中しているが，既に販売している先発品と同じ領域の後発品を発売して，自主的に分野を特定していくことも特徴を出す一つの方法だと考える．今後は，先発品メーカーの子会社が，主力商品を新規販売するので，販売力の面を評価し，推奨後発品メーカーに追加したいと考えている．

先発品と後発品を比較した対比表は，店舗からの要望が強い．後発品メーカーは，対比表をホームページ上で公開しており，中には，無包装状態の安定性や粉砕，簡易懸濁法のデータまで掲載されていて，検討資料として活用できる．また，後発品が

無断転載禁止

どの先発品に対応しているかの資料として，通常は，「保険薬事典（薬効別）」やオレンジブックなどを参照するが，例えば，「ヘパリン類似物質」の軟膏は，繁用されている「ソフト軟膏」の後発品は無く，「クリーム」の後発品があるが，商品名は，軟膏（3社）とクリーム（2社）が混在しており，商品名から判別できず，調剤過誤の原因ともなっている．対応している先発品を明確にするためにも対比表は必須である．2012年3月に，製薬協から「生物学的同等性試験，溶出試験」の記載，添付文書に明記された「一般名」「規格」「薬効分類名」「効能・効果」「用法・用量」を標準品と並べて記載することは問題無いとの見解が出ている（製薬協発第140号）．以上のことから，規制は緩和したと解釈でき，今後は，先発品メーカー及びその子会社も対比表を公開することが必要と考えられる．

無包装状態の安定性については，先発品メーカーやその子会社ではホームページ上で公開されていることは少なく，情報室への問い合わせで入手しなければならない．また，インタビューフォームには，最終流通包装の安定性を示す「加速試験」のデータはあるが，「苛酷試験」のデータが掲載されている薬剤は限られている．ドネペジル塩酸塩錠やラベプラゾールナトリウム錠などの製剤設計を簡潔にまとめた資料は，薬剤師が職能を発揮できる資料として有用である．冊子型の「品質情報集」は，「添付文書集」や「製品一覧」などと共に利便性が高い．製薬メーカーには，先発品，後発品を問わず，製剤的な特徴を解説した情報提供を行うことが重要と考える．

推奨後発品については，1社のみの発売では，あえて推奨品にする必要は無いかもしれないが，後発医薬品の有無や内容を確認するためにリストに載せた．使用量の少ない薬品は，2社程度が望ましく，繁用薬品については，店舗での選定が可能な3～4品目の範囲が最も妥当であると考えられる．5社以上の品目は，新規後発品が多いので，市場が安定した2年程度で，使用実績を評価し，3～4品目に絞り込む必要があると考えられる．同一規格の多品目の製剤において，適切な推奨後発品選定の流れを図に示した（Fig. 4）．

現在，問題となっているのは，発売時に製造メーカーが知らされず，同じ製品が何社かから販売されていることである．現状では，製品の回収で明らかになる場合があり，その際には，自社開発能力のある後発品メーカーを見極める機会としている．

使用量の検討において，2012年6月時点で，アムロジピンの普通錠は，先発品よりも後発品が多くなっていた．2012年4月から後発医薬品調剤体制加算の施設基準の見直しが行われ，数量ベースの目標値が上昇したことから，各店舗の薬剤師の努力により後発品使用が促進された結果であると考えられた．OD錠は，普通錠よりも1年発売が遅く，また，OD錠では味の問題があるので後発品変更が進んでいないと考えられた．

廣谷等は，前述のように，ベシル酸アムロジピンにおいて後発品変更について調査し，上位4社は12%台で，35社中29社に分散している傾向がみられると報告している[2)]．本研究では，普通錠，OD錠ともに，20社以内の分散となり，特にOD錠の2.5 mgは，推奨後発品5社，その他4社の合計9社と少ない．これは，銘柄処方せんの影響が少なく，推奨後発品が優先された結果と考えられる．

アムロジピン錠の後発品では必ずしも薬価の低い製品が選択されてはいなかった．後発品内の薬価差は，2.5 mg錠で13.1円，5 mg錠で18.9円だったが，この程度の1日薬価差では，他の評価項目より大きな利点とはなりにくいと考えられた．剤形については，普通錠では，各社錠剤の大きさに大差は無く，全て「飲みやすい（7～8 mm），摘みやすい

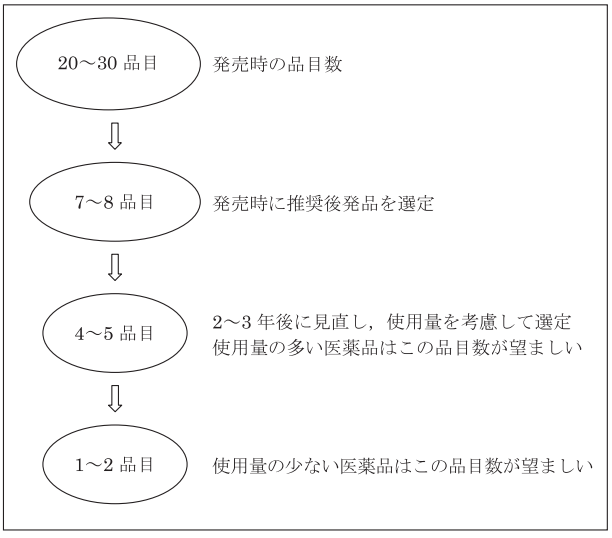


Fig. 4　推奨後発品選定の流れ

無断転載禁止

(5 ～ 8 mm)」の範囲に入っていた[5] (Table 6). しかし，他社が円形であるのに比べて，推奨品とした1社が楕円形であったが，形や色が先発品と印象が大きく異なるものは避けられる傾向にあり，5 mg錠の使用量は全体の3位だったが，2.5 mg錠は13位と使用量が少なかった.

推奨品として追加したものはOD錠の1品目で，最も大きな製剤が最も多く使用されていた. OD錠は口腔内で崩壊するため，大きさは問題無いと考えられた. 当社DI室では，薬価が高いことと錠剤が大きいことにより推奨しなかったが，この製剤は，温度，湿度や光に対する安定性が高く，自動錠剤分包機が使用可能で利便性が高い. また，他社に先駆けて，普通錠と同時にOD錠が発売され，1社のみの期間が1年間あったことで，他の医療機関からの銘柄指定により使用が定着したためと考えられた.

推奨したが使用されなかった3品目のうち，普通錠の1品目は，無包装状態の安定性の記載が無いものだった. 2.5 mg錠の使用量は少なかったが，5 mg錠の使用量が多かったので，見直しは行わなかった. OD錠では推奨品の中では最も大きい製剤で，2.5 mg錠，5 mg錠とも使用量が少なく，店舗数が2店舗以下だったので推奨品からはずすことにした.

患者からの情報を得る方法として，一定期間，患者へのアンケート形式によって調査する例があるが[11]，患者への負担を軽減するために，当社では，薬剤師が患者から聞き取った内容を，一定の書式で報告する方法とした.「後発品報告書」の集計により，服用感や使用感は，個人的なもので計測しにくい項目と考えられ，DI室の選定評価項目には入れないこととした. 集計結果は，社内掲示板で，店舗の参考資料として提供している. 後発品の使用経験を社内で共有できたことで，後発品変更の主体者として薬剤師の意識が向上したと考えられる.

これまで行ってきた推奨後発品選定作業により，社内DI担当者や店舗の薬剤師は，複数の候補品目の中から，最も適切な医薬品を選択するというプロセスを経験した. 薬剤師の立場から医薬品評価方法について学ぶ良い機会であり，今後増加する一般名処方せんに対しても対応できる能力を身に付けたと考えられる. 今後も，社内DI室では，店舗が自主的に後発品を選択できるような資料を提供していきたい.

Table 6　アムロジピン製剤の大きさ（単位：mm）

剤形・規格	先発品(2社)	最小・最大製品	備考
錠 2.5 mg	円形　6.0-3.0 6.0-2.8	円形　6.0-2.8 6.1-3.1	楕円形(1社) 4.8-6.9-2.0
錠 5 mg	円形　8.0-3.7 8.0-3.5	円形　7.6-3.3 8.6-3.3	楕円形(1社) 5.9-8.7-2.8
OD錠 2.5 mg	円形　6.0-2.7	円形　5.5-2.6 7.5-3.2	最も大きい製品が使用量1位
OD錠 5 mg	円形　7.0-3.0	円形　7.0-3.0 8.5-3.5	最も大きい製品が使用量1位

参考文献

1) 横井正之，大崎祥子，寺倉宏美ほか：ジェネリック医薬品の使用促進が進まない地域における要因の調査，ジェネリック研究，2011；5：14-21
2) 廣谷芳彦，三田康子，池田賢二ほか：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，ジェネリック研究，2010；4：24-9
3) 厚生労働省医政局経済課：後発医薬品の推進と今後の展望－行政の立場から，月刊薬事，2010；52：1443-50
4) 川添哲嗣：くろしお薬局におけるジェネリックへの対応，調剤と情報，2006；12：1303-9
5) 大嶋耐之，堀真也，毎田千恵子ほか：内用固形製剤の服用しやすさ，摘みやすさに及ぼす製剤の大きさ・形状の影響（第1報）：高齢者と学生の比較，医療薬学，2006；32：842-8
6) 木下昭生：医薬品添加剤の臨床関連事項について(3)，薬事新報，1998：995-8
7) 倉田なおみ：内服薬経管投与ハンドブック第2版，藤島一郎監修，東京：じほう；2006, p.22
8) 飯久保尚：病院におけるジェネリック採用のプロセス（東邦大学医療センター大森病院），調剤と情報，2006；12：1285-9
9) 富山県厚生部くすり政策課編：ジェネリック医薬品採用マニュアル，東京：薬事日報社；2006
10) 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
11) 河合優，小島しのぶ，矢野宗敏：外来患者の後発医薬品による意識調査と処方イベントモニタリングによる後発医薬品の評価，ジェネリック研究，2008；2：44-9

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究 II：比率を対象にした検定の問題点の検討

Review of Clinical Equivalence Evaluation between Innovator and Generic Products in Japanese Clinical Studies II：Examination of Issues in the Statistical Method Comparing Changes in the Ratio

塩見 真理 *[a]，伊藤 永久佳 [b]，緒方 宏泰 [a, b]
Mari Shiomi *[a], Towaka Itoh [b], Hiroyasu Ogata [a, b]

[a] 明治薬科大学薬剤学
[b] 明治薬科大学大学院臨床薬学専攻

Received October 26, 2012
Accepted April 15, 2013

Summary：It has been reported that, of four pravastatin studies that were conducted with similar numbers of subjects and showed similar changes in serum lipid levels, two studies reported significant differences in the comparison of changes in the ratio of laboratory data used as the efficacy criterion, while the other two studies reported no significant differences in the comparison of the differences in laboratory data used as the efficacy criterion. We therefore investigated the causes of the discrepancy in these statistical tests by using a simulation algorithm.

Under the assumption of log-normal distribution for population, two sub-populations were randomly sampled from two hypothetical populations, each of which consisted of 1,000 study data with the same indicators generated by random numbers. To compare these two sub-populations, independent and paired t-tests were conducted on observed values, and a paired t-test was conducted on the ratio of the observed values. Mean value distributions were studied for each indicator of the 1,000 study data generated by random numbers. Distribution was also studied for mean values of the logarithmic transformation of the ratio. Statistical tests were conducted on this data to obtain the power to detect a 20% difference and the probability of detecting a significant difference.

In the analysis of the difference between observed values, the statistical power decreased with an increase in inter-and intra-individual variability, while the probability of detecting a significant difference was maintained at a level of approximately 5% in both independent and paired t-tests. When a test was conducted on the same observed values converted into ratios, although a decrease in the statistical power was again observed with an increase in inter-and intra-individual variability, the probability of detecting a significant difference increased. When a test was conducted on the log-transformed ratios, the power decreased with an increase in inter-and intra-individual variability, while the probability of detecting a significant difference was maintained at a level of approximately 5%. Mean value distributions of differences and log-transformed ratios were symmetric, while that of ratios was skewed and the modes deviated from 1 with an increase in variability.

When a statistical test was conducted using ratio values, despite the statistical power decreasing with an increase in inter-and intra-individual variability, the probability of detecting a significant difference increased. The cause of the seemingly contradictory result was revealed to be the skewed distribution of the ratio values, which was improved by using log-transformation. It was concluded that the significant

* 〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1
TEL & FAX：0424-95-8869
E-mail：shiomi@my-pharm.ac.jp

無断転載禁止

differences observed in the statistical test using the ratio values were produced by a type I error whose risks were increased while handling comparative indicators.

Key words：equivalence study, t-test, test on the ratio, statistical power, probability of detecting a significant difference, skewed t-distribution

要旨：プラバスタチンを対象とした 4 試験では，血清脂質の臨床検査データの変動は同程度であり，被験者数も同程度であったにもかかわらず，効果の指標に比率を用いて比較を行った 2 試験で有意差が報告され，効果の指標の差を用いて比較を行った 2 試験では有意差が認められなかったことが報告されている．そこで我々は，この統計検定における評価の食い違いの原因をシミュレーションの手法を用いて検討した．対数正規分布の母集団を仮定し，乱数により発生させたデータ 1,000 試験分のそれぞれの指標の同一集団からランダムにサンプリングした 2 群に関し，測定値を用いた対応のない 2 群比較，対応のある 2 群比較および測定値の比率を用いた対応のある 2 群比較を行った．乱数によりランダムに発生させたデータ 1,000 試験分のそれぞれの指標の平均値の分布を把握した．比率を対数値に変換した平均値の分布も検討した．これらについて統計検定を行い，20%の差を検出する検出力および有意な差が検出される割合を得た．
観測値の差で評価した場合，対応のない 2 群比較，対応のある 2 群比較いずれにおいても，個体間変動・個体内変動の上昇に伴って検出力は低下したが，有意差検出率は 5%程度で維持された．一方，同一の値を比率に変換し検定を行った場合，個体間変動・個体内変動の上昇に伴う検出力の低下が認められたが，有意差検出率は増大した．比率を対数値に変換したところ，個体間変動・個体内変動の上昇に伴い検出力は低下し，有意差検出率は 5%程度を維持した．平均値の分布は，差および比率の対数値は左右対称であったが，比率の分布は歪みがある上，最頻値は変動性が大きくなるほど1から外れた値を示した．比率で統計評価した際，個体間変動・個体内変動の上昇に伴って検出力は低下するにも拘わらず，有意差検出率は上昇する一見矛盾する結果の原因は，比率の値の分布に偏りが生じるためであることが明らかになった．この分布の歪みは対数で表現することで改善した．比率で統計検定を行った結果，有意差が認められたのは比較指標の取り扱い上で生み出された第 1 種の過誤の増大によることが明らかとなった．

キーワード：同等性試験，t-検定，比率を用いた検定，検出力，有意差検出率，t 分布の偏り

1．緒言

我が国において，一部の薬剤で，臨床上の効果の指標マーカーを対象に先発医薬品とジェネリック医薬品との間の比較試験を行い，その結果が報告されている．先に我々は，先発医薬品とそのジェネリック医薬品の一つである医薬品との臨床的な同等性を評価している論文を系統的に評価し，臨床試験デザインや統計の手法について検討した．検討対象とした全ての論文において統計手法は検定法が用いられており，採用されている試験プロトコルの多くに，試験デザイン上の問題点のあることを認めた[1)]．

特に，プラバスタチンを対象とする 4 研究[2, 3, 4, 5)]において，解析に用いられる統計手法においても問題が存在することが認められた．4 研究とも観察された臨床検査値の変動の程度は同程度であり，また症例数もほぼ同数で実施されており，被験者数および変動性から検出力は小さいと推定される試験であるものの，4 報告のうち，2 試験[2, 3)]は効果指標値に有意差を認めたとする結果を示し，他の 2 試験[4, 5)]は有意差がないという検定結果を示し，統計評価の結果に相違が認められていた．効果に有意差を認めたとする試験はすべて，ジェネリック医薬品投与後の効果マーカー値をジェネリック医薬品投与直前値に対する比率に変換して検定を行っており，一方，有意差を認めなかった報告は，上記の両測定値の差で検定が実施されていた．本研究では，差あるいは比率という指標によって検定結果が異なる可能性について，本来差がない場合でも有意な差異があるとして統計的に判定される危険率（第一種の過誤；α）と試験デザイン，統計手法等の関連性をシミュレーションの手法を用いて検討した．

2．方法

1）仮想の測定値の発生

正規分布あるいは対数正規分布を仮定し，試験データを発生させた．平均値を 150 と設定し，対数

無断転載禁止

正規分布の場合は個体間変動に相当する変動係数を20，30，50，70および100%（該当する標準偏差は，30，45，75，105および150）の条件で，正規分布の場合は，変動係数20，30%（該当する標準偏差は，30，45）の条件で，それぞれ10,000点から成る仮想の測定値をモンテカルロシミュレーションにより発生させ，データが全て正の値であることを確認した．乱数発生はS-PLUS（Version 6.2；TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA）を使用した．

2）対応のない２群比較試験を想定したシミュレーション

1）で発生させたデータから40点を離散一様分布乱数に基づき，無作為（ランダム）抽出した．抽出した40点のデータの分布は，仮定したすべての条件で母集団とほぼ同一であり，偏りなく且つランダムに得られていることを確認した．このデータを用い，1群の被験者を20名と想定し，抽出した40点のうちランダムに20点を対照医薬品群，残りの20点を試験医薬品群の測定値とし，それぞれの群の平均値に対し対応のないt検定（第1種の過誤の危険率（α）= 0.05）を行った．帰無仮説は，2群の平均値の差を0とした．検定に使用したt値（t_{01}）は，以下に示した式（1）-（3）を用いて得た．

$$\sigma_1^2 = \frac{\sum (x_i - \mu_1)^2}{n_1 - 1}, \quad \sigma_2^2 = \frac{\sum (y_i - \mu_2)^2}{n_2 - 1} \tag{1}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sigma_1^2 (n_1 - 1) + \sigma_2^2 (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}} \tag{2}$$

$$t_{01} = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \tag{3}$$

ここで，σ_1^2，σ_2^2（式（1））は対照医薬品投与群および試験医薬品投与群での分散，x_i，y_iは，対照，試験医薬品投与群におけるi番目の被験者値，μ_1，μ_2は各群の平均値，n_1，n_2は各群の例数とした（いずれも20例とした）．

また，最小検出差をその試験で得られた対照医薬品群平均値μ_1を基準としてその20%，一群の被験者数を20，αを0.05とした条件で，その試験で得られた対照医薬品群と試験医薬品群の標準偏差を用いて算出した合成分散の平方根σ（式（2））を用いて検出力（1-β）[6]を算出した（式（4））．

$$\Pr\{t_{01} \le -t(n_1 + n_2 - 2, \alpha)\} + \Pr\{t_{01} \ge -t(n_1 + n_2 - 2, \alpha)\} \tag{4}$$

なお対立仮説の条件下，t_{01}が自由度$\phi = n_1 + n_2 - 2$，非心パラメータ$\lambda = \sqrt{n_1 \cdot n_2 / (n_1 + n_2)} \cdot ((\mu_1 - \mu_2)/\sigma)$の非心$t$分布$t'$（$\phi$，$\lambda$）に従うとした．

以上の操作を1,000回繰り返し，それぞれの検定における検出力の平均値（平均検出力）を求めると同時に，検定において有意な差が検出された試験数をカウントして有意差検出率を算出した．

3）対応のある２群比較試験を想定したシミュレーション

3-1）評価項目に測定値を用いた統計検定

1）で発生させた平均値150，個体間変動を想定した分散を持つ10,000点から成る仮想の測定値から20測定点をランダムに抽出し，この値をそれぞれの20症例のデータの分布の中央値とした．中央値は，仮定したすべての条件で，母集団から偏りなく抽出されていることを確認した．この中央値に対して，個体内変動を想定した変動係数をそれぞれ20，30，50，70および100%（該当する標準偏差は，30，45，75，105および150）を有する対数正規分布を仮定し，1,000データを発生させ，その同一分布内からランダムに2観測値を抽出し対にし，それぞれ，対照医薬品値，試験医薬品値とした．20症例分の対になったデータを1試験とし，対応のあるt検定（α = 0.05）を行った．帰無仮説は2群の差の平均値が0であるとし，t値（t_{02}）は以下の式（5），（6）を用いて算出した．

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}} \tag{5}$$

$$t_{02} = \frac{\bar{d}}{\frac{\sigma_d}{\sqrt{n}}} \tag{6}$$

ここで，σ_dは20名分の被験者データ対における差の標準偏差（式（5））を，d_iはi番目の被験者におけるデータ対の差，$\bar{d}$は差の平均値，nは例数（20例とした）を示す．参考にしたプラバスタチンの文献[2,3]

無断転載禁止

では，個々の値を対数変換して比較はされていないため，これを踏襲し対数正規分布を仮定した場合にも対数変換は行わず，値をそのまま比較に用いた．

対照試験値の平均値を基準としてその20%値を最小検出差，対データ総数を20，αを0.05とした条件で，差の標準偏差を用い，各試験の検出力[6]を算出した（式（7））．

$$\Pr\{t_{02} \le -t(n-1,\alpha)\} + \Pr\{t_{01} \ge -t(n-1,\alpha)\} \qquad (7)$$

なおt_{02}が自由度$\phi = n-1$，非心パラメータ$\lambda = \sqrt{n}\cdot\Delta$の非心$t$分布$t'$（$\phi$，$\lambda$）に従うとした．ここで$\Delta = d/\partial_d$とする．

これを1,000回分試験し，それぞれの検定における検出力の平均値（平均検出力）を求めると同時に，検定において有意な差が検出された試験数をカウントして有意差検出率を算出した．

3-2）評価項目に比率を用いた統計検定

3-1）で得た同一のデータを用い，その比率を算出した．比率（ratio；R）は式（8）に定義した．

$$R = \frac{X_g}{X_i} \qquad (8)$$

X_i，X_gは，それぞれ，対照医薬品値および試験医薬品値を示す．検定は，RまたはRの対数値を用い，対応のあるt検定，Wilcoxon符号付順位検定（Wilcoxon signed-rank test）を$\alpha = 0.05$の条件で行った．帰無仮説は，Rの平均値が1，Rの対数値の場合は平均値が0とし，t値（t_{03}）は以下の式に基づいて計算した．

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{\sum(R_i - \overline{R})^2}{n-1}} \qquad (9)$$

$$t_{03} = \frac{\overline{R}}{\frac{\sigma_R}{\sqrt{n}}} \qquad (10)$$

ここでσ_Rは20名分のデータ対における標準偏差を，R_iはi番目の被験者の比率，比率の平均値を$\overline{R}$とした．Rの対数値の場合も同様にした．

Rの最小検出差は$\overline{R}$値の0.2とした．Rの対数値においても同様に，20%の相違を検出する最小検出差として，$\ln(1.2/1) = \ln(1.2) = 0.182$および$\ln(1/0.8) = \ln(1.25) = 0.233$から，より厳しい基準である0.182を採用した．対データ総数は20，αを0.05とした条件で，RあるいはRの対数値の標準偏差を用い，各試験の検出力[6]を算出した（式（7））．なお式（7）の条件で，比率は$\Delta = R/\partial_R$，比率の対数は$\Delta = \ln(R)/\partial_{R_\log}$とした．1,000回分試験し，それぞれの検定における検出力の平均値（平均検出力）を求めると同時に，検定において有意な差が検出された試験数をカウントして有意差検出率を算出した．

3-3）対応のある2群比較における個体内相関の寄与

3-1）で発生させたデータに個体内相関を仮定し，相関を有する条件下で，評価項目の違いが有意差検出率へどのように影響を与えるかを検討した．

二つの変数xとeがそれぞれ分散の等しい母集団から独立に抽出された無作為標本であるとき，相関ρをもった標準正規乱数をx，yとすると，yはxとeの線形結合$Y = \rho X + ae$で表現される．aは任意の実数，Xおよびeは標準正規確率変数である．確率変数YはN（0，$(a^2 + \rho^2)^{1/2}$），$(a^2 + \rho^2)^{1/2} = 1$，$a = (1 - \rho^2)^{1/2}$より，$y = \rho x + (1 - \rho^2)^{0.5} e$と表現できる[7]．この関係を利用して，データ$x$に対して，相関をもつ新規データ$y$を発生させた．元になるデータ$x$は3-1）の検討で使用した対照医薬品のデータ$X_i$をそのまま使用し，$e$は$X_i$の同一母集団から無作為抽出して得た．上記の関係を用いて相関係数を0.5から0.8まで変化させ，データxに対応する0.5から0.8の相関を有するデータyを発生させ，同一被験者での対照医薬品値（元データX_i）と，試験医薬品値（x_iに対して相関を仮定して発生させたX_g）として対にし，被験者1の試験結果とした．これを20症例分実施し，1試験とした．

評価項目に測定値の差を用いた統計検定では，3-1）と同様に，式（5），（6）を用いてt値（t_{02}）を算出し，対応のあるt検定（$\alpha = 0.05$）を行った．評価項目に比率を用いた検定は，3-2）と同様に比率は式（8）のように定義した．検定は，RまたはRの対数値を用い，対応のあるt検定を$\alpha = 0.05$の条件で行った．なおt値の算出には式（9），（10）を用いた．

3-4）観測値の差，比率および比率の対数値の分布の確認

シミュレーション研究で得られた，対応のある2群比較における対照医薬品値と試験医薬品値の差，比率および比率の対数値の平均値の分布を確認する

無断転載禁止

ために，被験者 20 名分の平均値を試験毎に算出した．これらの平均値を 1,000 試験分集計して，度数をプロットし，その分布の形状を把握した．度数分布の階級区切り（度数の区切り，横軸の刻み）は，カーネル密度分布を用いた確率密度分布[8] を参考にしながら，目視により区切りを決定した．また各試験で得られた t 値についても同様に，確率密度分布の区切りを参考にして目視で度数を決定し，t 値の分布をプロットした．α が 0.05 以下の確率となる t 値の割合を分布から確認した．

3. 結果

1）対応のない２群比較試験

正規分布または対数正規分布を仮定し，対応のない 2 群比較において，1 群の被験者数を固定した条件で，t 検定による有意差検出率および対照医薬品平均値の 20%の値を有意な差として検出する検出量の平均値と個体間変動との関係を検討し，その結果を Fig. 1 に示した．

正規分布あるいは対数正規分布のいずれにおいても，1 群の被験者数を固定した条件で，個体間変動の大きさに関係なく，有意な差ありと判定される比率はおおよそ 5%と一定の値を示し，一方，検出力は個体間変動の上昇に伴い低下した．これらの関係は，想定通りの妥当な結果である．

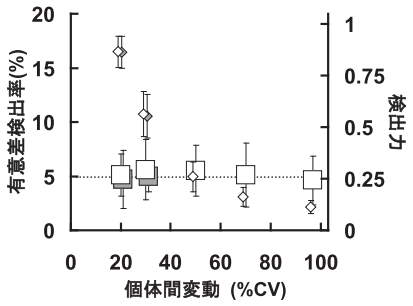


Fig. 1　対応のない２群比較における有意差検出率，平均検出力と個体間変動の関係
母集団：正規分布および対数正規分布を仮定．
■；正規分布データによる平均有意差検出率，□；対数正規分布データによる平均有意差検出率
◆;正規分布データによる平均検出力，◇;対数正規分布データによる平均検出力
破線は有意差検出率 5%を示す

2）対応のある２群比較試験

同一被験者に対し対照医薬品および試験医薬品を投与し得られた測定値の差あるいは測定値の比率を指標として t 検定を行い，有意差検出率を求めると共に，20%の差を有意な差として検出する検出力の平均値を求めた．Fig. 2 に，母集団に対数正規分布を仮定した条件で，個体間変動を 100%に固定し個体内変動を 20 から 100%に変化させた場合の，有意差検出率および平均検出力の変化を示した．

測定値の差を指標とした場合（Fig. 2-（a））では，対応のない 2 群間比較（Fig. 1）と同様に，有意な差ありと判定された比率はおおよそ 5%と一定の値を示し，一方，検出力は個体内変動の上昇に伴い低下し，妥当な結果が示された．一方，比率を指標とした比較（Fig. 2-（b））では，個体内変動が大きくなるに従い，検出力は低下する傾向が認められているにも拘わらず，有意差検出率は 5%より，更に大きくなる傾向にあることが認められた．さらに統計手法を母集団の分布に依存しないノンパラメトリック法である Wilcoxon 符号付順位検定で検定した場

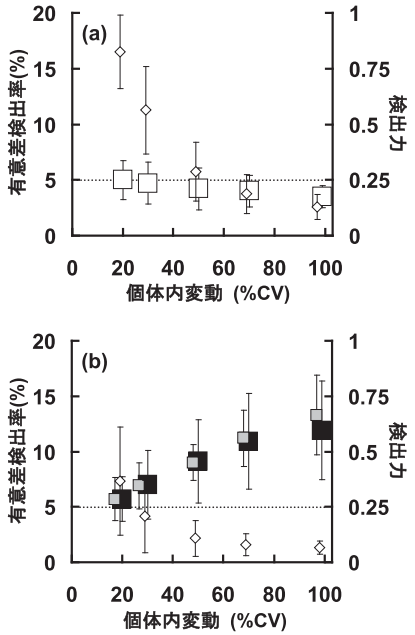


Fig. 2　同一被験者内比較における測定値の差（a）または比率（b）の有意差検出率，平均検出力と個体内変動の関係
母集団：対数正規分布を仮定
□；指標に差を用いた平均有意差検出率，■；指標に比率を用い t 検定にて算出した平均有意差検出率，■；比率を Wilcoxon 検定にて算出した平均有意差検出率
◇；平均検出力，破線は有意差検出率 5%を示す

無断転載禁止

合でも，t 検定の結果と同様の傾向を示した（Fig. 2-(b)）．

個体内変動を固定した条件における，個体間変動と有意差検出率との関係は，先の個体内変動と有意差検出率の関係と同様の傾向を示した（図は省略）．ただし，個体内変動がより大きく有意差検出率に影響を与えていた．また，母集団を正規分布に仮定したシミュレーション結果も対数正規分布と同様の傾向を示した（図は省略）．

以上の検討は，同一分布内からランダムにサンプリングして得たデータを検定対象にしたが，実際の臨床データにおいては，個体内において相関性を有する可能性がある．そこで，同一被験者内で相関を持つデータを発生させ，個体内相関の程度を 0.8 から 0.5 と変化させて，測定値の差あるいは測定値の比率で比較し，有意差検出率への個体内相関の寄与を検討した．結果を Fig. 3 に示した．

個体内相関性が高いほど比較に用いる指標が測定値の差か測定値の比率かに関係なく，有意差が検出される比率が大きくなった．しかし，差と比率の比較では，結果に乖離が認められ，同一被験者内に相関を設定しても，比率で比較すると差を指標とした場合と比べて有意差検出率が上昇する傾向は変わらなかった．

次に 3-2）で発生させた比率を対数に変換し，t 検定を行い，1,000 試験分の検出力の平均値と有意差検出率を検討した．比率の対数値における有意差検出率と平均検出力の関係を，個体間変動を 100% に固定し個体内変動を 20 から 100% に変化させた場合を例として Fig. 4 に示した．

比率を対数値に変換し，個体内変動を上昇させた場合，個体内変動が大きくなるに従い，検出力は低下した．また有意差検出率は，測定値での比較と同じ約 5% 程度で，一定値を示し，比率での比較で認められた個体内変動の上昇に伴う有意差検出率の上昇は認められなかった．個体間変動を変化させた場合も同様の結果であった（図は省略）．

以上の結果から，測定値の比率を用いた場合にのみ，有意差検出率と個体内変動との関係が同一方向に変化するという異常な結果を示すことが明らかとなった．その原因は比率の平均値の分布による可能性を考え，これを検証するために，シミュレーションにより 1,000 試験分発生させた測定値の差，比率および比率の対数について，平均値の度数をグラフ化することにより，それぞれ分布の形状を確認した．各指標における平均値の 1,000 試験分度数分布を個体間変動は 100% とし，個体内変動は 20% から 100% に変化させてプロットした（Fig. 5）．

観測値の差の平均値（Fig. 5-(a)）は，個体内変動の大きさに関係なく，最頻値はほぼ 0 であり，かつ 0 を中心にほぼ左右対称の分布を示した．しかし比率の分布（Fig. 5-(b)）は歪みがある上，変動性が大きくなるほど最頻値が 1 から正の方向に外れた．この比率を対数で表現した場合（Fig. 5-(c)）は，観測値を差で比較した場合と同様に 0 を中心とした左右対称の分布を示し，分布の歪みは改善した．これらの指標における平均値の分布の形状が，t 値の分布にどの程度影響するか確認するために，平均値を標準誤差で標準化し，t 値の度数をプロットした（Fig. 6）．

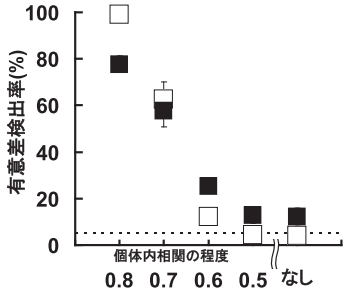


Fig. 3　個体内相関を考慮した同一被験者内比較における有意差検出率
母集団：対数正規分布を仮定
□；指標に差を用いた平均有意差検出率，■；指標に比率を用いた平均有意差検出率

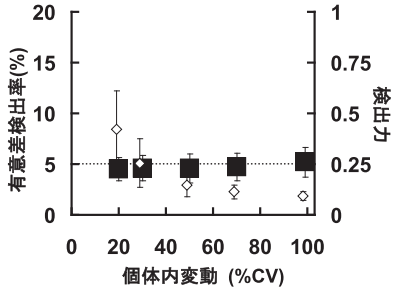


Fig. 4　同一被験者内比較における比率の対数値の有意差検出率，平均検出力と個体内変動の関係
母集団：対数正規分布を仮定
■；平均有意差検出率，◇；平均検出力
破線は有意差検出率 5%を示す

無断転載禁止

観測値の差のｔ値（Fig. 6-(a)）および比率の対数値のｔ値（図は省略）は，理論どおり，0を中心とした正規分布に近い分布を示した．ところが比率のｔ値（Fig. 6-(b)）は，個体内変動に伴って最頻値が0から外れ，平均値の分布の歪みの影響が見られた．この偏りのため，比率のｔ値は個体内変動が大きいほど，$p<0.05$ を示すｔ値から外れる確率が大きくなることが分布から確認できた．

4．考察

プラバスタチンの臨床効果を血漿脂質濃度の変化によって比較検討した4報告[2, 3, 4, 5]は，変化の程度と変動性がほぼ同程度であったにも拘わらず，観測値の比較をｔ検定で行っている2報では，被験者数が少ないこともあって有意差が認められないという結果になっていたが，比率の比較を行った場合，有意な差が検出されていた．その評価結果の食い違いを生じさせた可能性は，2つ考えられる．

一つは，測定された平均値の差は20%以内であり，しかも，臨床検査値の正常範囲内の推移となっていることから，比較項目を比率に取ることで検出力が過大となった可能性があると考えられる．二つ目は，測定値および比率の分布の問題が挙げられる．正規分布を仮定した同一母集団から得た観測値の差は正規分布を示す．一方比率で表現すると，試験医薬品の効果が対照医薬品より小さい場合は，0から1の範囲の値しかとらないのに対し，試験医薬品の効果が対照医薬品より大きい場合は，1以上のあらゆる値を取り，分布は左右対称にならないと推定される．更に変動性の大きな集団では，分布の歪みの影響を大きく受け，最頻値が1からずれていく可能性が考えられる．ｔ検定による比較検定は，正規分布を仮定した検定法であるため，この偏りがｔ値の分布の歪みを生み，指標に差を用いたときより，比率で比較した方が有意と判定される確率が上昇している可能性がある．本研究は，これらの可能

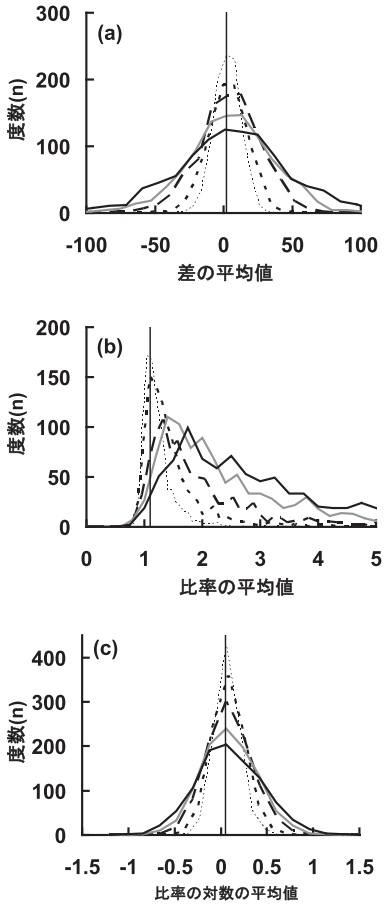


Fig. 5　観測値の差(a)，比率(b)および比率の対数値(c)における平均値の度数分布
母集団：対数正規分布
個体内変動は ┈┈；20%，┅┅；30%，╍╍；50%，──；70%，━━；100%で示した．黒の実線は（a），（c）では0，（b）では1を含む度数を示す

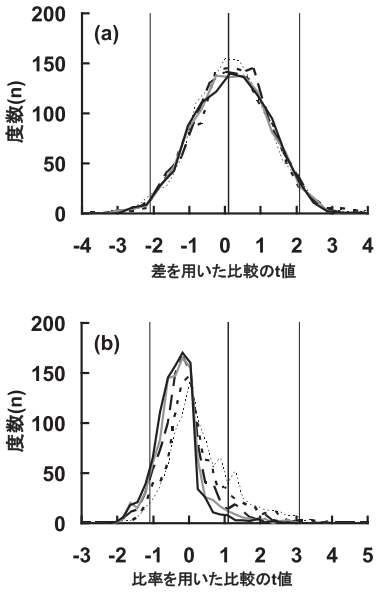


Fig. 6　観測値の差（a），比率（b）におけるｔ値の度数分布
母集団：対数正規分布
個体内変動は ┈┈；20%，┅┅；30%，╍╍；50%，──；70%，━━；100%で示した．黒の実線は，━━；(a) はｔ＝0，(b) はｔ＝1，――；$p = 0.05$ のｔ値，(a) はｔ＝± 2.093，(b) はｔ＝-1.093, 3.093 を示す．

無断転載禁止

性をシミュレーションの手法により検討した．

シミュレーション研究により，同一分布内からデータを20例ずつサンプリングし，それらの差の平均値の比較を行うと，対応のない2群比較（Fig. 1），対応のある2群比較（Fig. 2-(a)）の方法に関係なく，個体内変動および個体間変動の増大に伴って，20%の相違を検出する検出力は低下し，また条件設定通り5%前後の有意差検出率を示した．一方，同一データを比率で表現し検定を行った場合，検出力は個体内変動および個体間変動の増大に伴って低下した．しかし同一被験者内比較では5%より高い比率で有意な差が検出され，個体内変動および個体間変動が大きくなるほど，有意差検出率はむしろ上昇する傾向が認められた（Fig. 2-(b)）．この傾向は，個体間変動より個体内変動の程度に大きく影響を受ける傾向にあった．比率の比較で認められた有意差検出率の上昇は検出力の上昇とは関係がなく，観測値を比率に変換したことにより検出力が過剰に増大した可能性は否定された．

二つの測定値が独立に正規分布あるいは対数正規分布に従う場合でも，その測定値の比率に変換したデータは，もとの測定値データの分布と同一であるとはみなせない可能性があるため，ノンパラメトリックな統計手法でもあわせて検討した．しかしWilcoxon符号付順位検定にて検定した結果でも，t検定で検定した結果と同様に，比率で比較すると個体内変動が大きいほど有意な差として検出される頻度は上昇する傾向が得られた（Fig. 2-(b)）．有意差を検出する確率にパラメトリックかノンパラメトリックかによる検定手法の相違が与える寄与は，小さいものと考えられた．

同一被験者内の比較では，同一被験者の前後の値に相関性が存在する可能性がある．この寄与の程度を確認するために，個体内相関を組み込んだシミュレーションもあわせて実施した．相関を有するデータを対にし，対応のあるt検定にて検定を行ったところ，個体間・個体内変動を大きく（70%）設定した場合，個体内相関の程度の低下に伴い，測定値を用いた場合と比率を用いた場合での有意差を検出する比率の乖離が認められた．従ってデータの個体内に相関性を規定しても，比率を指標とする比較で有意差検出率が上昇する傾向は変わらなかった（Fig. 3）．

比率での比較において，個体内変動の増大に伴い20%の差を検出する検出力は低下しているが，有意差を検出する確率は上昇するという一見矛盾した結果を，各指標の平均値およびt値の分布を確認することで説明を試みた．有意差検出率の検討で得られたデータの各指標の平均値の度数およびt値の確率密度をプロットしたところ，比率の平均値およびt値の分布は，観測値の差の分布と異なり，左右対称でなく，最頻値が1からずれる偏りが見られた（Fig. 5-(b)，Fig. 6-(b)）．この偏りは個体内変動の増大に伴って大きくなった．比率で比較を行うと，t値の分布が，有意差を示す$p<0.05$の確率にシフトしてしまい，差の場合と比べて有意差検出率が増大することが原因であることが明らかとなった（Fig. 6）．またこの分布の偏りは，比率を対数値に変換することにより改善することが明らかになった．そこで比率を対数に変換して同様に検出力，有意差検出率を評価したところ，個体内変動，個体間変動がそれぞれ大きくなると検出力は低下し，有意差検出率はほぼ5%となった．対数に変換することで，本来差がないデータの場合と同様の結果が得られることが検証できた（Fig. 4）．ノンパラメトリックな検定も同様に行ったところ，比率を対数変換した指標は，変動性の増大に関係なく有意差検出率は5%前後を示し，これらの結果は統計手法の影響を受けないことがわかった．

以上より，プラバスタチンの効果を対象にした比較試験において，比率で統計検定を行った結果認められた検定結果は，比較指標の取り扱いが統計解析上適切でないことにより，第1種の過誤の増大を引き起こしていた可能性が確認できた．比率の値を用いて検定手法により評価を行う場合には，対数に変換した後に検定を行うべきであることが明らかになった．この結果は，生物学的同等性に限らず，普遍的に複数群間の比較を検定で行う場合に適用できると考える．

引用文献

1) 塩見真理，伊藤永久佳，緒方宏泰．我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅰ：

無断転載禁止

試験デザインの評価．ジェネリック研究．2009;3:18-26
2) 平野勉．プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動．*Prog Med*. 2005；25：2415-7
3) 一森伸二, 三森史朗，三森佳子ほか．糖尿病合併高脂血症患者におけるプラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への変更に伴う血清脂質の変動．*Ther Res*. 2006；27：2271-4
4) 國領俊之，松本名美，菅原義生ほか．プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較．医療薬学．2006；32：912-6
5) 松本名美，國領俊之，菅原義生ほか．プラバスタチン Na 製剤の先発品と後発品の臨床的比較．公立甲賀病院紀要．2005；8:27-32
6) 永田靖．サンプルサイズの決め方．東京:朝倉書店;2003. p.105-28
7) 山田剛史，杉澤武俊，村井潤一郎．R によるやさしい統計学．東京：オーム社；2008. p.326-9
8) Venables WN and Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S-PLUS 4th ed*. New York：Springer-Verlag；2002. p.126-32

無断転載禁止

ジェネリック研究　2013;7：040–046

情報BOX—①

薬食審査発 0229 第 10 号　平成 24 年 2 月 29 日

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

第 1 章　緒言
第 2 章　用語
第 3 章　製剤の処方変更水準と要求される試験
　1. 製剤の処方変更水準
　2. 要求される試験
第 4 章　溶出試験
第 5 章　溶出挙動の同等性の判定
付録
　1. f2 関数と溶出率比較時点
　2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法
　3. フィルム層の溶出に対する影響の評価法
　4. 製剤の処方変更水準と要求される試験

第 1 章　緒言

本ガイドラインは，既承認の経口固形製剤と有効成分，効能・効果，用法・用量及び剤形は同一で，有効成分の含量が異なる（以下，「含量違い」という）製剤の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものであり，含量違い製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的としている．

既承認の製剤からの処方変更の程度に応じて，異なる試験を実施する．

第 2 章　用語

基準処方

臨床試験で有効性及び安全性が確認された，又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方．

標準製剤

既承認の製剤 3 ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，第 4 章に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数 6 ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，A 水準の変更においては，標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよい．また，①あるいは②の試験液において 3 ロットとも 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合，いずれのロットを標準製剤にしてよい．

①規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

②第 4 章に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも 1 ロットにおいて薬物が平均 85％以上溶出する場合は溶出速度が最も遅くなる試験液，いずれの溶出試験液においてもいずれのロットも平均 85％以上溶出しない場合は溶出速度が最も速くなる試験液．

試験製剤

標準製剤に対する含量違い製剤であって，実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが，実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．なお，実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで，両者の品質及びバイオアベイラビリティは同等であるものとする．

徐放性製剤にあっては，標準製剤と大きさ，形状，比重，放出機構などが著しく異ならず，標準製剤と溶出挙動が類似していなければならない．溶出挙動の類似性については，平成 9 年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号一部改正）・別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，「後発医薬品ガイドライン」という）の第 3 章，B. Ⅳ. 4. に示す基準による．

難溶性薬物を含む製剤

後発医薬品ガイドラインの第 3 章，A. Ⅴ. 3. 3）による．

第 3 章　製剤の処方変更水準と要求される試験

1．製剤の処方変更水準

処方変更水準は，基準処方を基にして計算する．表 1 又は表 2 に示す「添加剤の配合目的と成分」について，それぞれの変更の程度を求める．B 以下の場合には B 水準，B より大きく C 以下の場合には C 水準，C より大きく D 以下の場合には D 水準，D を超える場合には E 水準とする．

無断転載禁止

治療濃度域が狭い薬物を含む製剤，徐放性製剤，腸溶性製剤以外の医薬品における次の①から③の変更を表1，表2での変更の程度に関係なくA水準とする．

①微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更*

②有効成分の含有率の差が0.5%以内の変更であって，製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更

③「その他」に分類される成分を同じ配合目的で1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内の範囲内で入れ替える変更（例：矯味剤から他の矯味剤への変更）

また，治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が7.0%以下のフィルム層の変更であって，付録3に従い，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示した場合，表2のフィルム層の変更の程度に関係なくB水準とする．

製剤の処方変更水準は，それらの中で最も大きい水準とする．ただし，腸溶性製剤において，腸溶機能を有す

表1　非コーティング製剤の変更の程度

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

*1) 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．微量記載成分は除く

表2　コーティング製剤の変更の程度

		含有率の差又は変更率（%）		
部分	添加剤の配合目的と成分	B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	3.0	6.0	9.0
	その他	1.0	2.0	3.0
	結合剤	0.50	1.0	1.5
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
	その他	1.0	2.0	3.0
	流動化剤			
	タルク	1.0	2.0	3.0
	その他	0.10	0.20	0.30
	賦形剤	5.0	10	15
	その他*1)（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)	1.0	2.0	3.0
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層*2)	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3)	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	10	20	30

*1) 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．微量記載成分は除く．

*2) 防水皮膜，下掛け皮膜，腸溶性皮膜，放出制御皮膜など糖衣層以外のあらゆる皮膜．

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

無断転載禁止

る基本構成単位の直径を 4 mm 未満から 4 mm 以上への変更，あるいはその逆の変更をする場合は，E 水準とし，後発医薬品ガイドライン第 3 章，B. II. 1. に従って食後投与試験を追加して実施し，後発医薬品ガイドライン第 3 章，A. II. 2. に従って判定する．

* コーティング製剤にあっては，フィルム層，糖衣層のすべての成分の組成比が等しいことに加え，内核の単位表面積あたりのフィルム層質量，糖衣層質量が等しいことをいう．

2. 要求される試験

生物学的同等性試験は，原則として用量の上限を超えない範囲の同一投与量で行う．やむを得ず異なる投与量で試験を行う場合は，薬物動態パラメータを表示量に基づく投与量で補正する（ただし，投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立する製剤に限る）．

溶出試験は，原則として 1 ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の含量を超えない範囲で行う．

A 水準

標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験（12 ベッセル以上）を行う．標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されていない場合には，第 4 章に示す溶出試験を行う．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

B 水準

第 4 章に示す溶出試験を行う．ただし，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で，標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均 85% 以上溶出しない医薬品は，上記 A 水準に規定される試験を行うことでよい．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って試験を行う．

C 水準

即放性製剤及び腸溶性製剤にあっては，第 4 章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤を除く）．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．ただし，表 3 に示す薬物を含む製剤（以下，「治療濃度域が狭い薬物を含む製剤」という）にあっては，第 4 章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85% 以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

徐放性製剤にあっては，第 4 章に示す溶出試験を行う（治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第 5 章に示

表 3　治療濃度域が狭い薬物*[1)]

アプリンジン	イソプレナリン
エチニルエストラジオール	エトスクシミド
カルバマゼピン	キニジン
グアネチジン	クリンダマイシン
クロナゼパム	クロニジン
ジギトキシン	シクロスポリン
ジゴキシン	ジソピラミド
スルフォニルウレア系血糖降下剤*[2)]	ゾニサミド
タクロリムス	テオフィリン類*[3)]
バルプロ酸	フェニトイン
フェノバルビタール	プラゾシン
プリミドン	プロカインアミド
メトトレキサート	リチウム
ワルファリン	グリブゾール

*[1)] 平成 11 年以降に承認される有効成分については，上記リストを参考にして，治療濃度域が狭い薬物であるかどうかを決定する．

*[2)] グリベンクラミド，トルブタミド，グリクロピラミド，アセトヘキサミド，トラザミド，グリクラジド

*[3)] テオフィリン，ジプロフィリン，プロキシフィン，アミノフィリン，コリンテオフィリン

無断転載禁止

す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

D 水準

即放性製剤にあっては，第 4 章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第 4 章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85% 以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

腸溶性製剤及び徐放性製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

E 水準

後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

第 4 章　溶出試験

後発医薬品ガイドラインの第 3 章 A. Ⅴ及び第 3 章 B. Ⅳに従って試験を行う．ただし，パドル法の回転数は，50 回転に替えて 75 回転で試験することはできない．水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合，水に替えて，0.2% 塩化ナトリウム溶液を用いてよい．難溶性薬物を含む製剤の試験においてポリソルベート 80 を添加する場合，その濃度は 0.1% 以下とする．また，腸溶性製剤にあっては下記に示す条件の試験を追加する．ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は，ポリソルベート 80 濃度が規定されている最大濃度の場合の溶解度を超えてはならない．

試験：0.01 mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.005 mol/L クエン酸を用いて pH 6.0 に調整した 900 mL の試験液を用いるパドル法，50 回転

第 5 章　溶出挙動の同等性の判定

溶出試験条件それぞれについて，以下に示す（1）及び（2）の基準を満たすとき，溶出挙動が同等と判定する．ただし，規定された試験時間内に少なくとも 1 つの溶出試験条件において，即放性製剤及び腸溶性製剤については標準製剤の平均溶出率が 85% に，また，徐放性製剤については標準製剤の平均溶出率が 80% に達しなければならない．

なお，「規定された試験時間」とは，後発医薬品ガイドラインの第 3 章 A. Ⅴ. 2. 又は，第 3 章 B. Ⅳ. 2. に規定された試験時間のことである．また，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は付録 1（2）による．即放性製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤，試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線をラグ時間で補正することができ（付録 2），この場合には基準はラグ時間以降について適用する．ただし，溶出曲線を補正する場合，試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない．

比較時点が 15 分未満となる場合，比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい．なお，ラグ時間補正をする場合，比較時点 15 分とは補正前の時間である．

腸溶性製剤においては，溶出試験液が pH 1.2 の場合，既定された試験時間（2 時間後）の溶出率だけで溶出挙動の評価を行ってもよい．

（1）平均溶出率

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合　試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10% の範囲にある．

②標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合　標準製剤の平均溶出率が約 60% 及び 85% となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10% の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

③標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合，以下のいずれかの基準に適合する．

即放性製剤及び腸溶性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となるとき，標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10% の範囲にあるか，又は f2 関数の値は 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% 以上 85% に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8% の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試

無断転載禁止

験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にあるか，又はf2関数の値が61以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にある．

徐放性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が80%以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が30%，50%，80%附近の適当な3時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか，又はf2関数の値が50以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上80%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8%の範囲にあるか，又はf2関数の値が55以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にあるか，又はf2関数の値が61以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にある．

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する．

a. 標準製剤の平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，± 25%の範囲を超えるものがない．

b. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%（徐放性製剤では80%）に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 ± 12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，± 20%の範囲を超えるものがない．

c. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 ± 9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で，± 15%の範囲を超えるものがない．

付録 1．f2 関数と溶出率比較時点

(1) f2 関数の定義

f2の値は，次の式で表す．

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^{n} (Ti - Ri)^2}{n}}} \right]$$

ただし，Ti及びRiはそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率，nは平均溶出率を比較する時点の数である．

(2) 溶出率比較時点

①標準製剤が15分～30分に平均85%（徐放性製剤では80%）以上溶出する場合　15分, 30分, 45分.

②標準製剤が30分以降，規定された試験時間以内に平均85%(徐放性製剤では80%)以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が約85%（徐放性製剤では80%）となる適当な時点をTaとするとき，Ta/4, 2Ta/4，3Ta/4，Ta.

③標準製剤が，規定された試験時間以内に平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）に達しない場合
規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約85%（徐放性製剤では80%）となる適当な時点をTaとするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

付録 2．ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の5%溶出するまでに要する時間をラグ時間とする．ラグ時間は，個々の製剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める．

試験製剤及び標準製剤について，個々の製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める．これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め，得られた2つの平均溶出曲線についての同等性を評価する．

付録 3．フィルム層の溶出に対する影響の評価法

(1) 標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれかの溶出試験条件で平均85%以上溶出する医薬品の場合

標準製剤及び試験製剤それぞれの内核錠（素錠）及びフィルムコーティング錠について本ガイドライン第4章に従って溶出試験を行い，内核錠に対してフィル

無断転載禁止

ムコーティング錠がそれぞれ第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす．なお，標準製剤及び試験製剤と同等の製造方法及び製造工程で製造された内核錠（素錠）及びフィルムコーティング錠を用いてもよい．

(2) 標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85％以上溶出しない医薬品の場合

アセトアミノフェン等の溶解度の高い薬物をモデル薬物として用い，有効成分以外の添加剤組成が同じであり，かつ，すべての溶出試験条件で平均85％以上溶出する内核錠を得る．得られた内核錠に変更前後のフィルム層をそれぞれ施し，変更前後のモデルフィルムコーティング錠とする．

内核錠及び変更前後のモデルフィルムコーティング錠について本ガイドライン第4章に従って溶出試験を行い，内核錠に対してそれらの製剤がそれぞれ第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす．

なお，上記 (1) 又は (2) のいずれの場合であっても，フィルム層の変更前後においてその組成比が同じ場合，フィルム層が厚い方（つまり，フィルム層の質量が大きい方）の製剤のみについて内核錠との比較試験を行うことでよい．

無断転載禁止

無断転載禁止

付録４．製剤の処方変更水準と要求される試験

（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）

水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域*1	非難溶性／難溶性	速溶出*3／非速溶出	生物学的同等性の確認
A	即放性製剤	広			溶出試験の規格が設定されている場合：規格に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．溶出試験の規格が設定されていない場合：第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤				第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．ただし，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で，標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85％以上溶出しない医薬品は，A水準に規定される試験を行い，溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性		第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
			難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う．
		狭	非難溶性	速溶出	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
				非速溶出	後発医薬品ガイドラインに従う．
			難溶性		
	徐放性製剤	広			第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う．
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
				非速溶出	後発医薬品ガイドラインに従う．
			難溶性		
		狭			
	腸溶性製剤*2 徐放性製剤				
E	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤				後発医薬品ガイドラインに従う．

*1　広：表３に含まれない薬物．狭；表３に含まれる薬物．

*2　腸溶機能を有する基本構成単位の直径を４mm未満から４mm以上への変更，あるいはその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する．

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

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

第１章　緒言
第２章　用語
第３章　製剤の処方変更水準と要求される試験
　1. 製剤の処方変更水準
　2. 要求される試験
第４章　溶出試験
第５章　溶出挙動の同等性の判定
付録
　1. f2 関数と溶出率比較時点
　2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法
　3. フィルム層の溶出に対する影響の評価法
　4. 製剤の処方変更水準と要求される試験

第１章　緒言

本ガイドラインは，経口固形製剤について有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更（以下,「処方変更」という）する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものであり，承認されている処方変更前の製剤と処方変更後の製剤との間の生物学的同等性を保証することを目的としている．臨床試験で有効性及び安全性が確認された，又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤からの処方変更の程度に応じて，異なる試験を実施する．

第２章　用語

基準処方

臨床試験で有効性及び安全性が確認された，又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方．

標準製剤

処方変更前の製剤３ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で, 第４章に示した溶出試験を行い（ただし, 毎分 50 回転のパドル法のみ, 試験回数６ベッセル以上), 中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，A 水準の変更においては，標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよい．また，①あるいは②の試験液において３ロットとも 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合，いずれのロットを標準製剤にしてよい．

①規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

②第４章に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも１ロットにおいて薬物が平均 85％以上溶出する場合は溶出速度が最も遅くなる試験液，いずれの溶出試験液においてもいずれのロットも平均 85％以上溶出しない場合は溶出速度が最も速くなる試験液．

試験製剤

処方変更後の製剤．実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが，実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．なお，実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで，両者の品質及びバイオアベイラビリティは同等であるものとする．

徐放性製剤にあっては, 標準製剤と大きさ, 形状, 比重, 放出機構などが著しく異ならず，標準製剤と溶出挙動が類似していなければならない．溶出挙動の類似性については，平成９年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（平成 24 年２月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号一部改正）・別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下,「後発医薬品ガイドライン」という）の第３章，B. Ⅳ. 4．に示す基準による．

難溶性薬物を含む製剤

後発医薬品ガイドラインの第３章，A. Ⅴ. 3. 3）による．

第３章　製剤の処方変更水準と要求される試験

１．製剤の処方変更水準

処方変更水準は，基準処方を基にして計算する．表１又は表２に示す「添加剤の配合目的と成分」について，それぞれ変更の程度を求める．B 以下の場合には B 水準，B より大きく C 以下の場合には C 水準，C より大きく D 以下の場合には D 水準，D を超える場合には E 水準とする．

次の①から③の変更については表１，表２での変更の程度に関係なく A 水準とする．

①微量記載成分の変更

無断転載禁止

②治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，「その他」に分類される成分の含有率の差が 0.5%以内の変更であって，製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更

③治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，「その他」に分類される成分を同じ配合目的で 1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内の範囲内で入れ替える変更（例：矯味剤から他の矯味剤への変更）

また，治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が 7.0%以下のフィルム層の変更であって，付録 3 に従い，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示した場合，表 2 のフィルム層の変更の程度に関係なく B 水準とする．

製剤の処方変更水準は，それらの中で最も大きい水準とする．ただし，腸溶性製剤において，腸溶機能を有する基本構成単位の直径を 4 mm 未満から 4 mm 以上への変更，あるいはその逆の変更をする場合は，E 水準とし，後発医薬品ガイドライン第 3 章，B. II. 1. に従って食後

表 1　非コーティング製剤の変更の程度

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

*1) 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．微量記載成分は除く

表 2　コーティング製剤の変更の程度

		含有率の差又は変更率（%）		
部分	添加剤の配合目的と成分	B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	3.0	6.0	9.0
	その他	1.0	2.0	3.0
	結合剤	0.50	1.0	1.5
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
	その他	1.0	2.0	3.0
	流動化剤			
	タルク	1.0	2.0	3.0
	その他	0.10	0.20	0.30
	賦形剤	5.0	10	15
	その他*1)（防腐剤，矯味剤，安定剤など）*1)	1.0	2.0	3.0
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層*2)	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3)	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	10	20	30

*1) 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．微量記載成分は除く．

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

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

無断転載禁止

投与試験を追加して実施し，後発医薬品ガイドライン第3章，A. II. 2. に従って判定する．

2. 要求される試験

A 水準

標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験（12 ベッセル以上）を行う．標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されていない場合には，第 4 章に示す溶出試験を行う．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

B 水準

第 4 章に示す溶出試験を行う．ただし，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で，標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均 85% 以上溶出しない医薬品は，上記 A 水準に規定される試験を行うことでよい．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

C 水準

即放性製剤及び腸溶性製剤にあっては，第 4 章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤を除く）．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．ただし，表 3 に示す薬物を含む製剤（以下，「治療濃度域が狭い薬物を含む製剤」という）にあっては，第 4 章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85% 以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

徐放性製剤にあっては，第 4 章に示す溶出試験を行う（治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

D 水準

即放性製剤にあっては，第 4 章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第 4 章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85% 以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準により溶

表 3　治療濃度域が狭い薬物[*1)]

アプリンジン	イソプレナリン
エチニルエストラジオール	エトスクシミド
カルバマゼピン	キニジン
グアネチジン	クリンダマイシン
クロナゼパム	クロニジン
ジギトキシン	シクロスポリン
ジゴキシン	ジソピラミド
スルフォニルウレア系血糖降下剤[*2)]	ゾニサミド
タクロリムス	テオフィリン類[*3)]
バルプロ酸	フェニトイン
フェノバルビタール	プラゾシン
プリミドン	プロカインアミド
メトトレキサート	リチウム
ワルファリン	グリブゾール

[*1)] 平成 11 年以降に承認される有効成分については，上記リストを参考にして，治療濃度域が狭い薬物であるかどうかを決定する．

[*2)] グリベンクラミド，トルブタミド，グリクロピラミド，アセトヘキサミド，トラザミド，グリクラジド

[*3)] テオフィリン，ジプロフィリン，プロキシフィン，アミノフィリン，コリンテオフィリン

無断転載禁止

出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

腸溶性製剤及び徐放性製剤にあっては，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

E 水準

後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う．

第 4 章　溶出試験

後発医薬品ガイドラインの第 3 章 A. V 及び第 3 章 B. IV に従って試験を行う．ただし，パドル法の回転数は，50 回転に替えて 75 回転で試験することはできない．水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合，水に替えて，0.2%塩化ナトリウム水溶液を用いてもよい．難溶性薬物を含む製剤の試験においてポリソルベート 80 を添加する場合，その濃度は 0.1%以下とする．また，腸溶性製剤にあっては下記に示す条件の試験を追加する．ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は，ポリソルベート 80 濃度が規定されている最大濃度の場合の溶解度を超えてはならない．

試験：0.01 mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.005 mol/L クエン酸を用いて pH 6.0 に調整した 900 mL の試験液を用いるパドル法，50 回転

第 5 章　溶出挙動の同等性の判定

溶出試験条件それぞれについて，以下に示す（1）及び（2）の基準を満たすとき，溶出挙動が同等と判定する．ただし，規定された試験時間内に少なくとも 1 つの溶出試験条件において，即放性製剤及び腸溶性製剤については標準製剤の平均溶出率が 85%に，また，徐放性製剤については標準製剤の平均溶出率が 80%に達しなければならない．

なお，「規定された試験時間」とは，後発医薬品ガイドラインの第 3 章 A. V. 2. 又は，第 3 章 B. IV. 2. に規定された試験時間のことである．また，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は付録 1（2）による．即放性製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤，試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線をラグ時間で補正することができ（付録 2），この場合には基準はラグ時間以降について適用する．ただし，溶出曲線を補正する場合，試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない．

比較時点が 15 分未満となる場合，比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい．なお，ラグ時間補正をする場合，比較時点 15 分とは補正前の時間である．

腸溶性製剤においては，溶出試験液が pH1.2 の場合，既定された試験時間（2 時間後）の溶出率だけで溶出挙動の評価を行ってもよい．

（1）平均溶出率

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合　試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にある．

②標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合　標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合，以下のいずれかの基準に適合する．

即放性製剤及び腸溶性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき，標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値は 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤平均溶出率が 10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にある．

徐放性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80%以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が 30%，50%，80%附近の適当な 3 時点

無断転載禁止

において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 80%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 8%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 6%の範囲にある．

（2）個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する．

a. 標準製剤の平均溶出率が 85%（徐放性製剤では 80%）以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，± 25%の範囲を超えるものがない．

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%（徐放性製剤では 80%）に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 ± 12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，± 20%の範囲を超えるものがない．

c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 ± 9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，± 15%の範囲を超えるものがない．

付録 1．f 2 関数と溶出率比較時点

（1）f2 関数の定義

f2 の値は，次の式で表す．

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^{n} (Ti - Ri)^2}{n}}} \right]$$

ただし，Ti 及び Ri はそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率，

n は平均溶出率を比較する時点の数である．

（2）溶出率比較時点

①標準製剤が 15 分～ 30 分に平均 85%（徐放性製剤では 80%）以上溶出する場合　15 分, 30 分, 45 分.

②標準製剤が 30 分以降，規定された試験時間以内に平均 85%（徐放性製剤では 80%）以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が約 85%（徐放性製剤では 80%）となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta.

③標準製剤が，規定された試験時間以内に平均溶出率が 85%（徐放性製剤では 80%）に達しない場合
規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約 85%（徐放性製剤では 80%）となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta.

付録 2．ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の 5%溶出するまでに要する時間をラグ時間とする．ラグ時間は，個々の製剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める．

試験製剤及び標準製剤について，個々の製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める．これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め，得られた 2 つの平均溶出曲線についての同等性を評価する．

付録 3．フィルム層の溶出に対する影響の評価法

（1）標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれかの溶出試験条件で平均 85%以上溶出する医薬品の場合

内核錠（素錠）及び変更前後のフィルムコーティング錠について本ガイドライン第 4 章に従って溶出試験を行い，内核錠に対して変更前後のフィルムコーティ

無断転載禁止

ング錠がそれぞれ第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす．なお，標準製剤及び試験製剤と同等の製造方法及び製造工程で製造された内核錠（素錠）及びフィルムコーティング錠を用いてもよい．

(2) 標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85％以上溶出しない医薬品の場合

アセトアミノフェン等の溶解度の高い薬物をモデル薬物として用い，有効成分以外の添加剤組成が同じであり，かつ，すべての溶出試験条件で平均85％以上溶出する内核錠を得る．得られた内核錠に変更前後のフィルム層をそれぞれ施し，変更前後のモデルフィルムコーティング錠とする．内核錠及び変更前後のモデルフィルムコーティング錠について本ガイドライン第4章に従って溶出試験を行い，内核錠に対してそれらの製剤がそれぞれ第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす．

なお，上記（1）又は（2）のいずれの場合であっても，フィルム層の変更前後においてその組成比が同じ場合，フィルム層が厚い方（つまり，フィルム層の質量が大きい方）の製剤のみについて内核錠との比較試験を行うことでよい．コーティング製剤を非コーティング製剤へ変更する場合，又はその逆の場合にも適用できる．

無断転載禁止

付録４．製剤の処方変更水準と要求される試験

（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン）

水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域＊1	非難溶性／難溶性	速溶出＊3／非速溶出	生物学的同等性の確認
A	即放性製剤 腸溶性製剤＊2 徐放性製剤	広 狭（微量表示成分の変更のみ）			溶出試験の規格が設定されている場合：規格に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．溶出試験の規格が設定されていない場合：第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
B	即放性製剤 腸溶性製剤＊2 徐放性製剤				第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．ただし，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で，標準製剤が，本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85％以上溶出しない医薬品は，A水準に規定される試験を行い，溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
C	即放性製剤 腸溶性製剤＊2	広	非難溶性		第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
			難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う．
		狭	非難溶性	速溶出	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
				非速溶出	後発医薬品ガイドラインに従う．
			難溶性		
	徐放性製剤	広			第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う．
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
				非速溶出	後発医薬品ガイドラインに従う．
			難溶性		
		狭			
	腸溶性製剤＊2 徐放性製剤				
E	即放性製剤 腸溶性製剤＊2 徐放性製剤				後発医薬品ガイドラインに従う．

＊1　広：表３に含まれない薬物．狭；表３に含まれる薬物．

＊2　腸溶機能を有する基本構成単位の直径を４mm未満から４mm以上への変更，あるいはその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する．

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

無断転載禁止

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン
経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン

Q&A

《総　論》

Q-1　本ガイドラインでは，なぜ，溶出挙動の同等性を以て変更前製剤と変更後製剤を生物学的に同等とみなすことができるのか．なぜ，後発医薬品については溶出試験のみを実施して溶出挙動の同等性でもって先発医薬品と生物学的に同等とみなすことができないのか．

（A）　本ガイドラインの対象は，処方変更前後の製剤である．変更の前後でバイオアベイラビリティが変化する可能性が小さい程度の処方変更幅を設定し，処方変更が生理学的範囲内の種々のpHを含む複数の試験条件のすべてにおいて，溶出挙動に与える影響が殆どないことを確認することにより，ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行うことまでは必要ないと判断するという方法をとった．一方，後発医薬品を新規に申請するときには，製剤処方及び製造条件は先発医薬品と著しく異なることが考えられるために，溶出挙動の同等性を確認することで生物学的同等性を保証することはできない．そのため，後発医薬品の新規申請では，ヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある．

Q-2　本ガイドラインにおいて，処方変更水準，溶出の速さ，医薬品の治療濃度域によって要求される試験が異なる理由は何か．

（A）　本ガイドラインは，ヒト試験によって生物学的同等性を確認する必要がない処方変更範囲を示している．

バイオアベイラビリティが同等の範囲を超えて変化するとは考えられないほどに処方の変更の程度が小さく，変更前後の製剤の性能の変化を溶出試験で評価できる場合に限定した．すなわち，処方の変更の程度が小さく，溶出が速やかな製剤では，変更前後の製剤が複数の試験条件全てにおいて溶出挙動が同等と判定された場合には，消化管内でも同じような挙動を示すと考えられる．製剤からの薬物の溶出が遅くなるほど，消化管内における薬物の溶出と生理学的要因との相互作用の程度が大きくなるので，*in vivo*（消化管内）の製剤の挙動の同等性を*in vitro*試験で判断することが難しくなる．このために，溶出の遅い製剤では溶出試験のみで生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は，溶出の速い製剤に比較して小さくなる．また，治療濃度域が狭い薬物を含む製剤については，溶出試験による生物学的同等性の判定を誤ったときに生じるリスクを考慮し，溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は小さくなっている．

A水準とした，微量表示成分や「その他」に分類される成分の1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内変更は溶出特性のpH依存性に影響しないと考えられるので，規格の試験条件のみで溶出挙動が同等であれば生物学的に同等とみなせるとした．

B水準のように処方変更の程度が小さい場合では，多条件で溶出試験の結果挙動が同等であれば，製剤間でバイオアベイラビリティが大きく異なることはないと考えられる．そのため，本ガイドラインでは，B水準においては，薬物の治療濃度域，溶出速度，即放性製剤，腸溶性製剤，徐放性製剤の如何を問わず，溶出挙動の同等性が確認できた場合には生物学的に同等とみなせるとした．

C水準以上のように処方変更の程度が少し大きい場合，溶出試験で生物学的同等性を保証しうる範囲は限定される．界面活性剤を含まないいずれの溶出試験条件においても「規定された時間」内に製剤からの溶出率が85%に到達しない溶出の遅い「難溶性薬物を含む製剤」においては，溶出試験のみで生物学的同等性を保証することは難しい．このため，「難溶性薬物を含む製剤」のC水準以上の処方変更では，ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要であるとした．

また，治療濃度域が狭い薬物を含有する製剤では，生物学的同等性が確実に保証できなければ，有効性や安全性上の問題が生じる可能性がある．このため，C水準を越える変更では，ヒ

無断転載禁止

ト試験による生物学的同等性の確認が必要とした．ただし，すべての試験条件で30分の平均溶出率が85%以上と速やかで，両製剤の溶出挙動が同等である場合，生物学的に非同等となる可能性は少ないと考えられることから，その場合はヒト試験を要求しないこととした．

D水準以上の変更では，溶出挙動の同等性から生物学的同等性を保証することは難しくなるので，基本的にはヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある．ただし，すべての溶出試験条件で，30分で85%以上と速やかに溶出し，両製剤の溶出挙動が同等ならば，生物学的に非同等となる可能性は小さいと推定される．そこで，そのような製剤で，治療濃度域が狭くない薬物を含有する製剤に限り，D水準の変更でも，ヒト試験を要求しないこととした．

Q-3　本ガイドラインは，米国FDAのガイダンス(SUPAC-IR, SUPAC-MR)* に相当すると思われるが，両者の相違点，類似点などについて説明してほしい．

* SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November, 1995.
SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, September 1997.

(A)　**[類似点]**

本ガイドライン及びSUPACガイダンスは，ともに，処方変更の程度，溶出の速さ，薬物の治療濃度域を考慮した上で，バイオアベイラビリティが同等の範囲を越えて変化するとは考えられないほど処方の変更の程度が小さく，処方変更前後の製剤間の性能が変わっていないことを適切に溶出試験で判定できる場合に限り，溶出挙動の同等性を以て生物学的同等性を保証することができる，という概念の上に成り立っている．治療濃度域が狭い薬物を含む製剤及び徐放性製剤では，そうでない製剤に比較して溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭いという点も類似している．また，溶出の同等の許容域は，両ガイドラインとも，基本的には，製剤間の平均溶出率の差が10%以内であるとしている．

[相違点]

(1) 最も大きく異なるのはBiopharmaceutics classification system (BCS)* の採用，不採用に関してであろう．SUPACガイダンスはBCSに基づき薬物を溶解性及び膜透過性の組み合わせで4つのクラスに分けているが，本ガイドラインはBCSを採用せず，その代わりに溶出の速さから製剤を分類している．SUPACでは，溶解度が低く膜透過性が低い薬物では，*in vivo-in vitro* 相関が低く，生物学的同等性を溶出試験のみで保証することは難しいという立場をとっている．*In vivo-in vitro* 相関の取りにくい薬物ほど，溶出試験によって生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭くなっている．我が国のガイドラインがBCSを採用しなかった理由は，製剤間のバイオアベイラビリティの差は，薬物の粒径，処方，製法などの製剤特性の差に起因し，消化管における溶出挙動の等しい製剤同士は，バイオアベイラビリティの差が生じないであろうという立場をとっている．多様性に富む種々の消化管における溶出挙動の同等性を保証するために，B水準以上では多条件の溶出試験で溶出挙動の同等性を比較することを要求しているのである．

* Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System, August 2000, FDA.

(2) 本ガイドラインでは，糖衣錠を含めたコーティング製剤の場合，内核とコーティング層とに分けて変更の程度を計算することになっているが，SUPACガイダンスでは，コーティング剤は内核に用いられる他の添加剤と全く同じように扱われている．コーティング層は製剤の溶出挙動に大きな影響を与える場合があること，また，コーティング層では重量ではなく厚さが問題になると考えられたので，本ガイドラインでは内核に用いられる添加剤とは同等に扱えないとした．

(3) 本ガイドラインは，処方変更のみを対象としているが，米国のSUPACガイダンスは，それだけではなく，製造場所，製造規模，製造装置，製造工程の変更をも対象としている．この相違はこれまでの日米間の許認可制度の相違に起因するもので，薬事法改正（施行2005年4月）以前は，これらの変更は日本では承認事項に含

無断転載禁止

まれていなかったため，本ガイドラインの対象外となっている．しかし，薬事法改正に伴い承認書に製法の記載が義務づけられ，GMP が承認要件になったことにより，スケールアップや製法の変更等に対しても，生物学的同等性の確認が必須となった．製法を変更する場合は，適当な方法で生物学的同等性を確認する必要がある．

《適用範囲》

Q-4　開発段階に処方変更を行う場合に，当該ガイドラインを準用しても差し支えないか．

(A)　本ガイドラインは，承認後に製剤の処方を変更する場合を対象としたものであり，開発段階での処方変更を対象としたものではない．開発段階での処方変更については，臨床試験のフェーズや処方変更の程度，薬物の有効性，安全性の観点から科学的な考察を行って，製薬会社の責任において本ガイドラインの適用の良否を判断すればよい．

Q-5　本ガイドラインで，「基準処方」を設定した理由を説明されたい．

(A)　基準処方を設けた理由は，臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により，有効性及び安全性あるいは生物学的同等性が確認された製剤の処方から，処方変更を繰り返すことにより処方内容が著しく逸脱してしまうのを防ぐため設けたものである．基準処方を設けたことにより，処方変更水準は基準処方を基にして計算し，一方，必ずしも処方変更時に基準処方の製剤が製造市販されているとは限らないので，生物学的同等性試験における比較の対象である標準製剤は，市販されている製剤としたのである．

Q-6　「基準処方」は「臨床試験で有効性及び安全性が確認された，又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方」とあるが，一度溶出試験のみで処方変更が認められた製剤は，その後，基準処方とはみなされず，次回の処方変更ではいかなる場合もヒト試験が要求されるのか．

(A)　臨床試験で有効性及び安全性が確認された，又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が確認された製剤を特定できる場合には，それを基準処方として溶出試験による同等性の確認のみで連続して処方変更をすることが，好ましくはないが可能である．

Q-7　基準処方の製剤が現在市販されていないとき，基準処方に従って製剤を製造し，これを標準製剤として生物学的同等性試験を行ってよいか．

(A)　できない．処方変更の場合には，標準製剤は常に処方変更前の製剤を用いる．

Q-8　昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号薬務局審査課長，同生物製剤課長通知の別表 2 に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」に従って，溶出試験又は動物試験のみで生物学的同等性が認められた製剤が市販されている場合には，どのようにすればよいか．

(A)　基準処方を基に計算した処方変更水準が，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲であれば，処方変更前の製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って試験を行う．しかし，このような製剤は，処方変更水準が本ガイドラインで溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲を超えていることが多い．その場合には，先発医薬品では処方変更前の製剤を標準製剤として，後発医薬品では先発医薬品を標準製剤として，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下「後発医薬品ガイドライン」という．）に従って試験を行う．

Q-9　後発医薬品であっても，ヒト試験で生物学的同等性が確認されているならば，自社製剤を標準製剤として含量違い製剤を本ガイドラインに従って評価できることを確認したい．このとき，先発医薬品に同一含量の製剤がなくても構わないのか．

(A)　用法用量に定められている範囲内であるならば，先発医薬品に同一含量の製剤がなくても，自社製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って評価できる．

Q-10　先発医薬品に 2 つの含量の製剤（例えば，10 mg 錠及び 20 mg 錠）がある場合，片方の含量の製剤（10 mg 錠又は 20 mg 錠）について生物学的同等性試験を実施すれば，他方の製剤は含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「含量違いガイドライン」という．）に準じて試験を行うことで，同時申請することは可能か．

(A)　可能である．原則として自社の高含量の製剤（例 20 mg 錠）について先発医薬品を標準製剤として，後発医薬品ガイドラインに従って試験を実施し，その製剤を標準製剤として他方の製剤（例 10 mg 錠）を含量違いガイドラインに準じて試験することで，両製剤を同時申請することができる．但し，含量違いガイドラインに準じて行う試験における標準製剤は，先発医薬品と生物学的に同等であることが示されなければなら

無断転載禁止

ない.

Q-11　先発医薬品メーカーに 20 mg 製剤のみがあり，後発医薬品メーカーが 10 mg 製剤のみを申請する場合に，本ガイドラインを適用できるか.

(A)　これは，剤形追加の区分に入るので，「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従う.

Q-12　薬効又は副作用が強いなどの理由で健康人での試験が望ましくない医薬品について処方変更する場合，又は，含量が異なる製剤を開発する場合，ヒト試験の代わりとして動物試験を実施するのでもよいか.

(A)　「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」の Q-15 でも述べた通り，ヒト試験の代わりに動物試験を実施することはできない.

Q-13　ドライシロップは本ガイドラインの対象に含まれるか.

(A)　ドライシロップは，ガイドラインで示す溶出試験で溶出挙動を評価することができるので，本ガイドラインの対象となる．用時溶解するよう規定されている場合は，溶解したあとで溶出試験をすることでよい．用時溶解時，完全に溶解する場合には，標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85% 以上溶出した医薬品と見なされる（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q & A の Q44 を参照）.

Q-14　経口固形製剤であるが，有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待されない医薬品は，本ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を評価することができるか.

(A)　本ガイドラインに示す溶出試験の実施が妥当と判断できる場合には，本ガイドラインに従い，溶出試験により生物学的同等性を評価してもよい．本ガイドラインに示す溶出試験が妥当でないか実施できない場合には，「後発医薬品ガイドライン」の薬力学試験又は臨床試験に従う.

Q-15　軟カプセルは，本ガイドラインに従って生物学的同等性を評価することができるか.

(A)　易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で，標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で 15 分以内に 85% 以上溶出する製剤は，本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい．軟カプセル剤についての易溶性薬物の定義，処方変更の程度の水準などについては，Appendix B を参照されたい.

《用　語》

Q-16　徐放性製剤の定義を明らかにしてもらいたい.

(A)　徐放性製剤とは，即放性製剤では達し得ない臨床上の効果あるいは利便性を達成するために，意図して放出速度を遅くした製剤と定義される．なお，通常の腸溶性製剤は徐放性製剤には含まれない.

Q-17　後発医薬品メーカーが「後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う」場合，ヒト試験における標準製剤は自社製剤なのか，先発製剤なのか.

(A)　処方変更においては変更前後のバイオアベイラビリティの変化が問題とされるため，当然，標準製剤は自社の変更前の製剤となる．先発製剤ではない.

含量が異なる製剤の申請を本ガイドラインに従って行う場合には，ヒト試験の標準製剤は自社製剤とする.

Q-18　徐放性製剤の試験製剤について，大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならないことが条件となっているが，放出機構が同じであれば，大きさ，形状の類似性は不要ではないか.

(A)　多くの徐放性製剤では，製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが予想されるので，製剤の大きさ，形状，比重がその製剤の消化管内移動速度に影響を及ぼし，その結果，薬物の放出速度に影響を及ぼす．製剤の消化管内移動速度は，*in vitro* 溶出試験では全く評価することができないため，大きさ，形状，比重，放出機構の類似性についての規定が必要である.

Q-19　徐放性製剤の試験製剤について，「製剤の大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならない」とはどの範囲をさすのか.

(A)　形状：相似形であること.

大きさ：錠剤の場合，杵の直径の差が 25% 以内であること．顆粒状の徐放性粒子を充填したカプセル剤の場合は，カプセルの大きさの違いは問わない.

比重：溶出試験において製剤の崩壊状況を観察するとき，試験液上に浮遊する粒子，沈殿堆積する粒子，その中間に浮遊する粒子の割合が同程度であること.

放出機構：製剤設計の概念が同じであること及び溶出挙動の類似性で判定する.

Q-20　「含量違いガイドライン」の緒言に述べられている「剤形は同一」とはどのような範囲を指すのか.

無断転載禁止

(A)　「剤形は同一」と見なせる範囲は，承認申請上，承認事項一部変更承認申請が可能である範囲を指している．

《処方変更の水準と要求される試験》

Q-21　含量違いガイドラインにおいて，治療濃度域の狭い薬物を含む製剤，徐放性製剤，腸溶性製剤で試験製剤と標準製剤の処方成分の組成比が同一のときの処方変更水準はB水準とされているが，同じ顆粒を充てんする容れ目違いの硬カプセル剤の場合はどうなるのか．

(A)　散剤・顆粒剤をディスク式（無圧）で充てんした容れ目違いの硬カプセル剤の場合は，硬カプセル剤に特殊な処理を施す場合を除いて生物学的同等性試験は不要である．ただし，崩壊試験，溶出試験等の適切な方法で製剤間に差がないことを確認する必要がある．

Q-22　表3の薬物（治療濃度域の狭い薬物）が選ばれた根拠は何か．

(A)　毒性発現濃度域が治療濃度域下限値の2倍以下の薬物*，及び，特定薬剤治療管理料が診療報酬として認められている薬物を，治療濃度域の狭い薬物とした．

*21 CFR 320.33（c）

Q-23　一つの添加剤で，2つの配合目的で使用している場合，どちらか一方で水準を決めるのか，それとも両方に適用させるのか．

(A)　例えば結合剤と賦形剤のように，配合目的に応じた添加量が識別できる場合は，それぞれの項に従う．しかし，例えば崩壊剤と賦形剤のように，一つの添加剤を2つの配合目的に指定している場合は，それぞれの役割を添加量と正確には対応させることができないので，許容された変更幅が少ない添加剤の項に従う．

例えば，トウモロコシデンプンを賦形剤，崩壊剤の2つの目的に使用した場合，添加したトウモロコシデンプンのどの部分が賦形剤でどの部分が崩壊剤として作用するか特定できない．したがって，変更の許容幅が少ない崩壊剤の項に従う．一方，コーティング製剤において，例えばヒドロキシプロピルセルロースを内核の結合剤とフィルム層のコーティング剤に使用した場合は，それらの役割を特定できるのでそれぞれの項に従う．

Q-24　添加物の全量入れ替えしたときであっても，その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能か．

(A)　適量表示が可能な添加物のうち，乳糖，白糖，精製白糖，バレイショデンプン，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，D-マンニトールについては全量入れ替えが可能である．適量表示が可能な成分の含有率は，その理論値とする．理論配合量から入れ替え率を計算し，処方変更の水準を決定する．その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能である．その他の成分を入れ替える場合には，その成分が主薬と物理化学的に相互作用しないこと，及び，主薬の膜透過性に影響を与えないことを，例えば動物試験や *in vitro* 試験などの実験又は学会誌などの文献によって確認しておく必要がある．

Q-25　治療濃度域が狭い薬物を除き，内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が7.0%以下のフィルム層の変更をB水準とした理由は何か．

また，B水準で要求される試験において，標準製剤が本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品の場合に，A水準に規定される試験を行うことでよいとした理由は何か．

(A)　フィルムコーティングについては，光安定性の改善や苦味マスキングを目的とすることが多いが，これらは製剤の溶出性の制御を行うために行うものではないと推定される．フィルム層の変更を行った場合であっても，変更前後でフィルム層が製剤の溶出性に対して影響しない場合は，変更前後の製剤同士の溶出挙動の同等性が成り立つのであれば，ヒトにおいて生物学的に非同等になる可能性は非常に低いと考え，B水準とした．

第5章における判定基準に従うと，いずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品については，B水準程度の処方変更を行う場合であっても，ヒトにおける生物学的同等性試験が必要となる．一方で，これらの医薬品については，薬物の溶出が非常に遅いため，溶出の速い製剤に比べるとフィルム層の変更における製剤の溶出性に対する影響を受けにくいと思われる．これらの理由から，いずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品に限り，規格及び試験方法に設定された溶出試験条件で評価を行うこととした．

Q-26　カプセル剤はコーティング製剤，非コーティング製剤のいずれと考えたらよいのか．また，

無断転載禁止

カプセル剤の溶出試験法にトリプシン，ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法を適用してもよいか.

(A)　処方の変更の対象がカプセル内に充填される部分に限られる場合には，非コーティング製剤と考えてよい．ただし，コーティングを施したカプセル剤は，コーティング製剤として扱う（カプセル部分の変更については，Q-27 を参照すること）.

また，溶出試験はヒト試験を免除できる条件にあるかどうかの確認のための試験であり，その試験条件は本ガイドラインで規定された試験条件に限られる．トリプシン，ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法は採用しない.

Q-27　硬カプセルの殻の成分の変更については，どのように考えたらよいのか.

(A)　カプセルの殻の成分の変更は，錠剤で言えば，コーティング層や糖衣層の変更に匹敵する．また，近年，硬カプセルの殻にゼラチン以外の基剤，例えば，コハク化ゼラチン，スターチ，HPMC，プルランなどが使用されるようになってきた．ゼラチンカプセルから非ゼラチンカプセルへの変更は，バイオアベイラビリティへ影響を及ぼす可能性は否定できない．治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品についてカプセルの変更を行う場合には，以下の方法に従って同等性を担保すること.

(1) カラゲナンをゲル化剤として使用しているカプセルの場合

本ガイドライン第 4 章に示す溶出試験（ただし，pH6.8 の試験液には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第 2 液を用いる.）を行い，第 5 章に示す判定基準により溶出挙動が同等となる場合は，生物学的に同等とみなすことができる．なお，上記条件により溶出挙動の同等性を示せない又は示せないことが明らかな場合であって，カプセルの内容物が顆粒の場合は，フィルムコーティング錠の場合と同様に本ガイドラインの付録 3 を参照し，カプセルの殻の成分の変更が溶出挙動に影響しないことを示したうえで，本ガイドライン第 4 章に示す溶出試験に代えて規格及び試験方法に設定された溶出試験により同等性を評価することができる.

(2) カラゲナン以外のゲル化剤を使用しているカプセルの場合

ゲル化剤を使用していないカプセルの場合又は上記（1）において同等性を示せない場合,「後発医薬品ガイドライン」に従い，絶食及び食後投与試験により生物学的に同等であることを確認する．ただし，カプセルを変更してもバイオアベイラビリティに影響しないことを文献等により示せる場合は，本ガイドラインに示す溶出試験により同等性を評価することができる.

Q-28　表 2 のフィルム層において，水溶性コーティング剤と非水溶性コーティング剤において，各水準で許容される変更範囲が同じである理由は何か.

(A)　pH 依存性コーティング剤（例えば，AEA 及びオイドラギット E），エチルセルロースなどのように非水溶性ポリマーであっても水溶性の可塑剤を添加することによって，水に易溶性の膜を作ることは可能である．また，水溶性のコーティング剤に非水溶性の可塑剤を添加することによって非水溶性にすることも可能である．したがって，コーティング基剤の特性から変更許容幅及び適用する試験を特定できない.

Q-29　フィルム層の変更においては，可塑剤の変更は溶出速度に影響を与えないと考えられるので，本ガイドラインの対象としなくてもよいのではないか.

(A)　可塑剤の変更が，溶出速度に影響を与えないとはいえない．可塑剤には，水溶性，脂溶性，その中間の性質を示すものがあり，それらの添加とその量によってフィルム層の性質を変えることができる．したがって，本ガイドラインの対象となる.

Q-30　申請書に示された処方と，実際に工程で仕込む量が異なるとき，どちらを基準に処方変更の程度を計算すればよいのか.

(A)　申請書に示された処方に従って計算する.

Q-31　コーティング層の変更を内核の表面積に対する被覆層の質量を基準にして計算する根拠は何か.

(A)　コーティング層及び内核の処方変更は，それぞれがバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある．コーティング層と内核を分離しないで計算する場合には，コーティング層の質量の変更率は製剤の総質量を基準にして算出される．この場合，コーティング層の質量が内核の質量に比較して小さい製剤と大きい製剤，例えばフィルムコート錠とフィルムコート顆粒では，製剤の総質量に対して同じ変更パーセントを施すと，前者のコーティング層の厚さの変更率は大きくなる．また，糖衣層の質量が大きい糖衣錠と素錠を比較すると，同一の処方変更を内核部分に施すと，前者では総質量に対する変

無断転載禁止

更率が小さく計算されるという不合理を招く．また，溶出試験における被覆層の溶解時間は，類似した皮膜同士では一般的に被覆層の厚さに関係する．過去においてコーティング層がバイオアベイラビリティに影響を及ぼした多くの例に遭遇しており，上記のような不合理を防ぐために，コーティング層と内核とを分離して変更率の計算を行うこととした．

Q-32　内核の表面積を形状に即して計算できないとはどういう場合を指すのか．計算するときの考え方を示してほしい．

(A)　形状に即して計算できないとは，製剤の形状が円柱や球のように単純でなく，正確に製剤の表面積を計算できないことをいう．このような場合，変更前後の形状を球あるいは相似とみなして計算する．変更前の内核の表面積，重量，密度それぞれを S_0，W_0，D_0，変更後のそれらを S，W，D としたとき，変更前後の表面積比 S/S_0 は，$((W/D)/(W_0/D_0))^{2/3}$ で表すことができる．被覆層の変更前の厚さ h_0 に対する変更後の厚さ h の相対値の h/h_0 は，被覆層の変更前後の重量，密度をそれぞれ w_0，d_0 及び w，d で表すとき $((w/d)/(w_0/d_0)) \div ((W/D)/(W_0/D_0))^{2/3}$ で示すことができる．ここで，内核，被覆層とも変更が許容限界内にあるとき変更前後のこれらの密度の変化を無視できるので，被覆層の変更前後の相対的厚さ h/h_0 は，内核の単位面積あたりの被覆層（フィルム層あるいは糖衣層）の変更率を示し，$(w/w_0) \times (W_0/W)^{2/3}$ で計算することができる．

Q-33　被覆の最終工程で矯味剤，流動化剤や帯電防止剤を施す場合があるが，これらはフィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要があるか．

(A)　フィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要がある．なお，微量成分として記載できる成分については，「微量成分の変更」として取り扱うことができる．

《溶出試験，溶出挙動の同等性，生物学的同等性試験》

Q-34　含量違い製剤で，高含量製剤では難溶性薬物を含む製剤（後発医薬品ガイドライン第 3 章 A.V. 3.3 に記載）に相当する溶出挙動を示すが，低含量製剤が難溶性薬物を含む製剤に相当しない場合，溶出試験はどちらの製剤のための試験条件で行えばよいか．

(A)　製剤間の差異が検出しやすい条件で試験を行うことが選択のための基本原則であるが，この様な場合には，比較できる背景を揃えるため，高含量製剤に適用される難溶性薬物を含む製剤のための溶出試験条件を選定することでよい．

Q-35　即放性製剤及び腸溶性製剤の場合には，「後発医薬品ガイドライン」では溶出挙動の類似性（許容域 15%）が判定に用いられるのに対し，本ガイドラインでは溶出挙動の同等性（許容域 10%）が判定に用いられるのはなぜか．また，溶出挙動の同等性の判定において，ばらつきの規定を設けた理由は何か．

(A)　「後発医薬品ガイドライン」では，溶出挙動の類似性又は同等性 * のデータは，生物学的同等性の判定においてヒト試験結果を補助するものとして用いられている．一方，本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす．そのため「後発医薬品ガイドライン」よりも判定基準を厳しくし，また，ばらつきに関する基準も設定することにより，処方変更の前後で品質が一定に保たれるようにした．

* 即放性製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を，徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する．

Q-36　「第 5 章溶出挙動の同等性の判定基準」において，標準製剤の平均溶出率が 85%，及び 50% に達しないとき，それぞれ（1）平均溶出率の許容域が 8%，6%，（2）個々の溶出率の許容域が 12%，9% となっている理由は何か．

(A)　これらの平均溶出率及び個々の溶出率の許容域は，100% 溶出する場合の許容域（平均溶出率：10%，個々の溶出率：15%）を基準に，溶出率の程度を考慮した比例計算により許容域を決めた．

Q-37　A 水準の場合には，なぜ標準製剤の選択は既承認の製剤に設定された規格の溶出試験条件でもよいのか．

(A)　A 水準においては，処方の差が溶出特性にほとんど影響しないと考えられるので，試験製剤の標準製剤との溶出挙動比較を規格の試験条件のみでできるとしている．したがって，標準製剤の選択も標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよいとした．

Q-38　即放性製剤で，規格試験の溶出試験がパドル法 50 回転で行われ，30 分以内に 85% 以上溶出する医薬品では，規格試験の 1 時点（規格の判定時点）のデータで標準製剤を選択してもよいか．

無断転載禁止

(A)　規格試験法の判定時点が 30 分以内に設定されている製剤のうち，パドル法 50 回転で，15 分以内に 85%以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤については，規格試験のデータを基に標準製剤を選択してもよい，また，治療濃度域の狭い薬物は除き，パドル法 50 回転，30 分以内に 85%以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤についても，規格試験のデータを基に標準製剤を選択してもよい．

Q-39　原薬の溶解度が特定の pH で極端に低い場合には，その pH における溶出速度の比較は無意味であると考えられるので，溶解度を示すことによって溶出試験を実施しなくてよいか．

(A)　原薬の溶解度と製剤の溶出挙動とは必ずしも連動しない．そのため，溶出挙動の同等性を判定する場合には，原薬の溶解度が極端に低い pH であっても製剤の溶出試験を実施する必要がある．

Q-40　はじめからヒト試験の実施が予想できる場合には，本ガイドラインに従った溶出挙動の同等性の判定を行わずに，「後発医薬品ガイドライン」に従って試験を行うことでよいか．

(A)　差し支えない．ただし，「後発医薬品ガイドライン」に従う際にも，ヒト試験を始める前に，経口即放性製剤及び腸溶製剤では被験者の選択のために，徐放性製剤では試験製剤の溶出挙動が標準製剤と類似していることを確認するために，溶出試験を実施することが必要である．

Q-41　「溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には，後発医薬品ガイドラインに従って試験を行う」とある．このとき，本ガイドラインで実施した溶出試験のデータを，「後発医薬品ガイドライン」での溶出試験データとしてもよいか．

(A)　差し支えない．

Q-42　腸溶性製剤で，pH 6.0 において「後発医薬品ガイドライン」では用いられていないイオン強度の低い溶出試験条件を加えた理由は何か．

(A)　本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす．腸溶性製剤の溶出挙動は試験液のイオン強度に依存することがあるので，「後発医薬品ガイドライン」における腸溶性製剤に関する溶出試験条件のみでは，生物学的非同等を見逃すおそれがある．そこで，イオン強度が低い試験液を用いる条件を加えた．

Q-43　*in vivo-in vitro* 相関性（IVIVC）が証明された溶出試験法がある場合には，溶出挙動の比較はその条件のみで行ってもよいか．

(A)　IVIVC では，1 条件の溶出試験結果と *in vivo* との相関性しか見られていない．その条件と異なる生理学的要因を有するサブグループにおける生物学的同等性は保証されないことになる．本ガイドラインで定める溶出試験で溶出挙動の同等性を確認する必要がある．

Q-44　溶出挙動を比較する溶出試験条件は「後発医薬品ガイドライン」に従うことになっているが，メーカーは標準製剤の特性を熟知しているので，識別性の高い試験法を保有している．試験液の pH は規定に従うとして，緩衝液，界面活性剤の種類は変更できるとしてほしい．

(A)　本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって，生物学的に同等とみなすので，個々のケースで任意の試験条件と判定基準を採用することはできない．

Q-45　パドル法の 50 回転では，製剤がベッセルの底部に付着したり，崩壊物が堆積することなどにより，溶出が大きくばらつく場合がある．このような製剤の場合，溶出挙動の正確な評価ができない可能性がある．製剤によっては 75 rpm や 100 rpm で試験を行う方が良い場合もあるのではないか．

(A)　溶出試験の結果のみで生物学的に同等と判定するための条件は，50 rpm で試験を行ったとき平均溶出率の差が 10%の範囲にあるときである．75 rpm や 100 rpm で試験を行ったときの溶出挙動の同等性の範囲を，現在のところ特定することは困難である．そのために溶出試験の回転数を変更することは認められない．なお，製剤がベッセルの底部に付着したり，崩壊物が堆積する場合，パドル法，50 回転に替えて，回転バスケット法，100 回転で試験を実施してよい．

Q-46　f2 関数を採用した理由は何か．また，f2 関数によらない判定方法（判定法 1）と f2 関数による判定方法（判定法 2）とで，判定結果が異なるときにはどうするのか．

(A)　判定法 1 は，40%，60%，85%（経口徐放性製剤では 30，50，80%）といった溶出曲線の重要なポイントで判定が行える利点がある．反面，製剤の溶出速度の特性によっては，これらの測定の 1 時点で許容限界をわずかに越えるために非同等になる不合理な面があった．このような面を補うために，f2 関数の適用も可能とした．

判定法 2 は総合的に溶出挙動の差を判定できる利点がある．しかし，f2 関数の値は，比較時

無断転載禁止

点に依存する特徴がある．例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと，f2 の値が大きくなり同等性が得やすくなる．本ガイドラインでは，このような欠点を避ける目的で，比較時点を規定して判定法 2 を適用することにした．

このような条件を加えても，判定法 2 では，溶出曲線のパターンによっては，重要なポイントで比較が行われているとは限らないことがあり得る．そのために，判定法 1 も残した．

2 つの判定方法の間で判定結果が異なることがあるが，溶出試験の個々の判定毎に異なる判定方法を選択しても差し支えない．

Q-47　ラグ時間の補正方法について示してほしい．

（A）　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A の Appendix A に示す．

Q-48　異なる用量で試験を行うとき，「投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立している製剤に限る」とあるが，線形性を示すことをどのように確認するのか．

（A）　医薬品の吸収の線形性は，原薬の粒子径や剤形に依存することがある．そのために，線形性の確認は生物学的同等性試験に用いる製剤又はそれに準じる製剤で確認する必要がある．例えば含量の小さい製剤を用いて投与量と薬物動態パラメータとの関係を検討し，投与量 − AUC の回帰直線が原点を通ることを示す，投与量が変わっても投与量当たりの薬物動態パラメータが同等であることを示す，などによって線形性を確認するのが望ましい．やむを得ずこのような方法で確認できないときには，生物学的同等性の薬物動態パラメータを投与量で補正し，その値を用いて生物学的同等性の判定を行ってもよい．このときには，もし線形性が成り立っていないと生物学的同等性を示すことが困難になるという危険があることを念頭に置いておく必要がある．

無断転載禁止

Appendix A 処方変更の程度の計算例

処方変更の程度の計算は，以下の計算例に示すように，ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より 1 桁多く行い，最後に，四捨五入する．

A-1：経口固形製剤の処方変更

(1) 素錠

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（10.00%）* 1)	40 mg（10.00%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（10.00%）	35 mg（8.75%）
結合剤	ポビドン	20 mg（5.000%）	23 mg（5.750%）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.000%）	4 mg（1.000%）
賦形剤	乳糖水和物	100 mg（25.00%）	97 mg（24.25%）
	結晶セルロース	196 mg（49.00%）	201 mg（50.25%）
製剤の総質量		400 mg	400 mg

* 1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%．

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	−1.25%	(B)
結合剤	ポビドン	0.75%	(C)
賦形剤	乳糖水和物	−0.75%	
	結晶セルロース	1.25%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.00%	(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (1.25 + 0.75 + 2.00)		4.00%	(B)

最も変更の程度が大きい水準は「結合剤」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

(2) フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（10.00%）* 1)	40 mg（9.52%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（10.00%）	45 mg（10.71%）
結合剤	ポビドン	20 mg（5.000%）	23 mg（5.476%）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.000%）	4 mg（0.952%）
賦形剤	乳糖水和物	100 mg（25.00%）	108 mg（25.71%）
	結晶セルロース	196 mg（49.00%）	200 mg（47.62%）
内核の総質量		400 mg	420 mg

* 1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%．

無断転載禁止

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A 成分	7.5 mg（75.00%）* 2)	8.0 mg（74.07%）* 2)
B 成分	2.5 mg（25.00%）* 2)	2.8 mg（25.93%）* 2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	10.8 mg
内核の表面積	2.51 cm^2	2.56 cm^2
単位表面積あたりのフィルム層の質量	3.98 mg/cm^2	4.22 mg/cm^2（106.03%）* 3)

* 2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.
* 3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	0.71%	(B)
結合剤	ポビドン	0.476%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	−0.048%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	0.71%	
	結晶セルロース	−1.38%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.09%	(B)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和（0.71 + 0.48 + 0.05 + 2.09）		3.33%	(B)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	−0.93%	
B 成分	0.93%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.86%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	6.03%	(B)

すべての変更の水準は B であるので，この例における製剤の処方変更水準は B である.

無断転載禁止

（3）糖衣錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	10 mg（8.33%）* 1)	10 mg（8.33%）
結合剤	ポビドン	3.6 mg（3.00%）	3.4 mg（2.83%）
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	0.4 mg（0.333%）	0.6 mg（0.500%）
賦形剤	乳糖水和物	86 mg（71.67%）	82 mg（68.33%）
	結晶セルロース	12 mg（10.00%）	14 mg（11.67%）
	トウモロコシデンプン	8 mg（6.67%）	10 mg（8.33%）
内核の総質量		120 mg	120 mg

* 1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%.

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A 成分	1.17 mg（13.30%）* 2)	1.2 mg（13.48%）* 2)
B 成分	1.63 mg（18.52%）* 2)	1.63 mg（18.31%）* 2)
C 成分	6 mg（68.18%）* 2)	6.07 mg（68.20%）* 2)
フィルム層の総質量	8.8 mg	8.9 mg
内核の表面積	1.495 cm^2	1.495 cm^2
単位表面積あたりのフィルム層の質量	5.89 mg/cm^2	5.95 mg/cm^2（101.02%）* 3)

* 2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.
* 3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

◎糖衣層

	基準処方	試験製剤
D 成分	7.64 mg（12.32%）* 2)	7.6 mg（13.10%）* 2)
E 成分	4.36 mg（7.03%）* 2)	4.4 mg（7.59%）* 2)
F 成分	50 mg（80.65%）* 2)	46 mg（79.31%）* 2)
糖衣層の総質量	62 mg	58 mg
内核の表面積	1.495 cm^2	1.495 cm^2
単位表面積あたりの糖衣層の質量	41.5 mg/cm^2	38.8 mg/cm^2（93.49%）* 3)

* 2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量%.
* 3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

無断転載禁止

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
結合剤	ポビドン	−0.17%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	0.167%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−3.34%	
	結晶セルロース	1.67%	
	トウモロコシデンプン	1.66%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.67%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.17 + 0.17 + 6.67)		7.01%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	0.18%	
B 成分	−0.21%	
C 成分	0.02%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	0.41%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	1.02%	(B)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
D 成分	0.78%	
E 成分	0.56%	
F 成分	−1.34%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.68%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	−6.51%	(B)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤」及び「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

無断転載禁止

A-2：含量違いの経口固形製剤の処方変更

(1) 素錠

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（13.33%）* 1)	80 mg（17.02%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（13.33%）	60 mg（12.77%）
結合剤	ポビドン	20 mg（6.667%）	30 mg（6.383%）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.333%）	6 mg（1.277%）
賦形剤	乳糖水和物	100 mg（33.33%）	135 mg（28.72%）
	結晶セルロース	96 mg（32.00%）	159 mg（33.83%）
製剤の総質量		300 mg	470 mg

* 1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量比.

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	− 0.56%	(B)
結合剤	ポビドン	− 0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	− 0.056%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	− 4.61%	
	結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44%	(C)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和（0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44）		7.34%	(C)

最も変更の程度が大きい水準は，「賦形剤」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である.

(2) フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（13.33%）* 1)	80 mg（17.02%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（13.33%）	60 mg（12.77%）
結合剤	ポビドン	20 mg（6.667%）	30 mg（6.383%）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.333%）	6 mg（1.277%）
賦形剤	乳糖水和物	100 mg（33.33%）	135 mg（28.72%）
	結晶セルロース	96 mg（32.00%）	159 mg（33.83%）
内核の総質量		300 mg	470 mg

* 1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比.

無断転載禁止

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A 成分	7.5 mg（75.00%）* 2)	8.5 mg（73.91%）* 2)
B 成分	2.5 mg（25.00%）* 2)	3.0 mg（26.09%）* 2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm^2	4.17 mg/cm^2（88.35%）* 3)

* 2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比.
* 3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	−0.56%	(B)
結合剤	ポビドン	−0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	−0.056%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−4.61%	
	結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和（0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44）		7.34%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	−1.09%	
B 成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	−11.65%	(C)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」,「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である.

無断転載禁止

（3）糖衣錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg（13.33％）* 1)	80 mg（17.02％）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（13.33％）	60 mg（12.77％）
結合剤	ポビドン	20 mg（6.667％）	30 mg（6.383％）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	4 mg（1.333％）	6 mg（1.277％）
賦形剤	乳糖水和物	100 mg（33.33％）	135 mg（28.72％）
	結晶セルロース	96 mg（32.00％）	159 mg（33.83％）
内核の総質量		300 mg	470 mg

* 1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比.

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A 成分	7.5 mg（75.00％）* 2)	8.5 mg（73.91％）* 2)
B 成分	2.5 mg（25.00％）* 2)	3.0 mg（26.09％）* 2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm^2	4.17 mg/cm^2（88.35％）* 3)

* 2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比.
* 3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

◎糖衣層

	基準処方	試験製剤
C 成分	11.5 mg（12.37％）* 2)	13.0 mg（11.71％）* 2)
D 成分	6.5 mg（6.99％）* 2)	8.0 mg（7.21％）* 2)
E 成分	75.0 mg（80.65％）* 2)	90.0 mg（81.08％）* 2)
糖衣層の総質量	93.0 mg	111.0 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量	43.9 mg/cm^2	40.2 mg/cm^2（91.57％）* 3)

* 2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量比.
* 3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

無断転載禁止

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	−0.56%	(B)
結合剤	ポビドン	−0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	−0.056%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−4.61%	
	結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		7.34%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	−1.09%	
B 成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	−11.65%	(C)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
C 成分	−0.66%	
D 成分	0.22%	
E 成分	0.43%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.31%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	−8.43%	(B)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」,「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である.

無断転載禁止

Appendix B 軟カプセル剤の処方変更製剤又は含量違い製剤

易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で，標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で 15 分以内に 85%以上溶出する製剤は，本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい．ただし，1 回最大用量に相当する量の薬物が，250 mL の溶出試験全条件の試験液に完全に溶解する薬物を易溶性薬物とする．また，内層の処方変更は，安定剤，防腐剤に限られ，剤被については，フィルムコーティング剤と同様な規準が適用される．

①処方変更の水準

処方変更の水準は下表に示す B を超えない場合には B 水準，B より大きく C 以下の場合には C 水準，C を超える場合は D 水準とする

表　軟カプセル剤の処方変更水準

含有率の差または変更率（%）

部分	添加剤	B	C
内層	防腐剤，安定剤	1	3
外層	基剤（ゼラチンなど）	5	15
	苛塑剤（ソルビトール，グリセリンなど）	2	6
	防腐剤，安定剤，滑沢剤	1	3
	外層の各添加剤の含有率の差の絶対値の和	5	15
	単位表面積あたりの外層の質量の変化率*	10	30

* 内層の表面積は形状に即して計算する．形状に即して計算できないときには，内層の形を球とみなし，また処方変更に伴って内層の比重は変化しないものとみなしてもよい．

②要求される試験

B 水準

第 4 章に示す試験を行う．いずれの条件においても，試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85%以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には，両製剤を生物学的に同等とみなす．同等と判定されなかった場合には，後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

C 水準

表 3 に示す薬物を含有する製剤は後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

その他は第 4 章に示す試験を行う．いずれの条件においても，試験製剤及び標準製剤の 30 分の平均溶出率がともに 85%以上であり，且つ，第 5 章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には，両製剤を生物学的に同等とみなす．同等と判定されなかった場合には，後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

D 水準

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

無断転載禁止

剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン

目　　次

第 1 章　緒言
第 2 章　用語
第 3 章　生物学的同等性試験

第 1 章　緒言

本ガイドラインは，既承認の製剤と有効成分及び効能・効果は同一で用法・用量が既承認の範囲内にある剤形が異なる製剤を追加（以下，「剤形追加」という）する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示すものである．本ガイドラインは，剤形追加される製剤と先発医薬品との間の生物学的同等性を保証することを目的としている．経口徐放性製剤は原則的として，本ガイドラインの適用の対象とはならないが，標準製剤，試験製剤がともに，投与後，体内で速やかに徐放性製剤としての基本構成単位として分散する製剤に限り，本ガイドラインの対象とする．

局所皮膚適用製剤については，平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124001 号別添「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従う．

第 2 章　用語

先発医薬品

新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品．

標準製剤

原則として，先発医薬品の 3 ロットにつき，以下の①あるいは②の試験液で，経口即放性製剤及び腸溶性製剤の場合は，平成 9 年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号一部改正）・別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下，「後発医薬品ガイドライン」という）第 3 章，A. V. に示した溶出試験，徐放性製剤の場合は第 3 章，B. IV. に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数は 6 ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，①あるいは②の試験液において 3 ロットとも 15 分以内に平均 85％以上溶出する場合，いずれのロットを標準製剤にしてよい．

①規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

②後発医薬品ガイドラインに示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも 1 ロットにおいて薬物が平均 85％以上溶出する場合は溶出速度が最も遅い試験液，いずれのロットもすべての試験液において平均 85％以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液．

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては，製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．

非経口製剤の場合は，先発医薬品の 3 ロットについて，製剤の特性に応じた適当な放出試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い，中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする．

ただし，有効成分が溶解した状態で投与される製剤は，溶出（放出）試験等を行わずに，適当なロットを標準製剤としてよい

試験製剤

剤形追加しようとする製剤であって，実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが，実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．有効成分が溶解している均一な溶液製剤では，ロットの大きさはこれより小さくてもよい．なお，実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで，両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする．

第 3 章　生物学的同等性試験

後発医薬品ガイドラインの第 3 章に従う．ただし，腸溶性製剤において，腸溶機能を有する基本構成単位の直径が 4 mm 未満から 4 mm 以上になる剤形追加，あるいはその逆の剤形追加の場合には，後発医薬品ガイドライ

無断転載禁止

ン第3章，B. II. 1に従って食後投与試験を追加して実施し，後発医薬品ガイドライン第3章，A. II. 2. に従って判定する．

既承認の散剤・顆粒・錠剤を処方や形態を変えずにゼラチンカプセルに充填した場合又はその逆の場合には，平成12年2月14日医薬審第67号医薬安全局審査管理課長通知（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号一部改正）・別紙3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」のB水準に適用する試験を行う．

非経口製剤の場合は，後発医薬品ガイドラインの第3章，C. に従う．

無断転載禁止

剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A

Q-1　緒言で，経口徐放性製剤は原則的として，本ガイドラインの適用の対象とはならないとあるが，その理由は何か.

（A）　即放性製剤や腸溶性製剤と異なり，徐放性製剤の消化管内での薬物の放出は，製剤特性，即ち，放出機構，製剤の大きさ，形状に大きく依存する．したがって，徐放性製剤では，錠剤，顆粒といった異なる剤形間の生物学的同等性を通常の生物学的同等性試験のみで適切に評価し，保証することは難しい．このような考えに立ち，原則として，剤形，放出機構が異なる徐放性製剤を生物学的同等性試験の対象としない.

しかし，製薬会社が，自社の徐放性散剤・顆粒あるいはカプセルの内容物を徐放性製剤としての基本構成単位とし，基本構成単位の処方や形態を変えずに壊れない製剤にし，標準製剤，試験製剤がともに投与後，体内で速やかに基本構成単位として分散する場合には，標準製剤と試験製剤の消化管内挙動はほぼ等しいと考えられるので，本ガイドラインの対象とする．例えば，徐放性の顆粒剤の顆粒をカプセルに充てんしたカプセル剤のような場合では，経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「処方変更ガイドライン」という.）のB水準に従い，生物学的同等性を確認する．また，試験製剤が徐放性口腔内崩壊錠のような場合には，速やかに顆粒等の基本構成単位として分散することを確認した後に，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「後発医薬品ガイドライン」という.）に従って試験を行う．その場合，処方変更ガイドライン及び後発医薬品ガイドラインにおいて試験製剤に求められている「大きさ，形状，比重」についての要件は適用されないが，試験製剤の放出機構は，標準製剤のものと著しく異ならないものとする.

Q-2　標準製剤は先発医薬品とされている．後発医薬品を標準製剤にできない理由は何か.

（A）　含量違いや処方変更と異なり，剤形の変更は，変更の程度が大きいので，標準製剤は原則として先発医薬品とした.

Q-3　先発医薬品の入手が困難な場合，後発医薬品を標準製剤として用いることができるか.

（A）　剤形追加に係る医薬品を含むいずれの後発医薬品を標準製剤に用いてよい.

なお，先発品が入手困難な場合とは，先発品がすでに承認整理されて市場に流通していない場合，あるいは使用量が極めて少ない場合等の限定的な場合に限る.

Q-4　先発医薬品に複数の剤形（例えば，錠剤，カプセル剤，散剤）がある場合，それらと剤形が異なる製剤（例えば，「液剤」）を追加する際に標準製剤として何れを用いるべきか.

（A）　ガイドラインに定義されている先発医薬品であれば，いずれの剤形を標準製剤に用いてよい.

Q-5　腸溶製剤の食後投与試験について，以下の点を説明してほしい.

(1) 腸溶機能を有する腸溶性粒子から構成される口腔内崩壊錠のような製剤の場合，腸溶機能を有する基本構成単位の大きさは，基本構成単位の大きさでよいか.

(2) 食後投与試験を追加で実施するときには，どうして高脂肪食を用いた試験を行わなくてはならないのか.

(3) 用法に食前投与とある場合には，食後投与試験は不要ではないか.

（A）　(1) 胃内で腸溶機能を有する粒子として分散するようになる製剤では，その粒子の直径が，腸溶機能を有する基本構成単位の直径である.

(2) 食事は，薬物の溶出速度や薬物の胃から腸への移動速度を変化させることがある．腸溶性製剤では，製剤あるいは崩壊後放出された腸溶機能を有する基本構成単位の直径の違いによって，食後投与時には特に，胃から腸への移動速度に違いが生じ，その結果，血中濃度 − 時間曲線が異なってしまう可能性が考えられる．そのために，絶食投与と食後投与の両方において，2つの製剤間のラグ時間以降の血中濃度 − 時間曲線が変わらないことを確認する必要がある．食事

無断転載禁止

のバイオアベイラビリティに及ぼす影響は一般に高脂肪食の方が大きいので，高脂肪食を用いた試験を実施する必要がある．

(3) 用法が「食前投与」のみである場合には，食後投与試験は行わなくてよい．

Q-6　腸溶性製剤で腸溶機能を有する基本構成単位の大きさが異なる場合，あるいは徐放性製剤の生物学的同等性試験では，食後投与試験を追加実施するとされているが，腸溶性あるいは徐放性の口腔内崩壊錠の場合には，食後投与試験においても，「水なしで服用」の場合と「水で服用」の場合の試験が必要となるか．

(A)　口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験の実施方法に関してはガイドラインとしては記載されていない状況にあるが，現行の承認審査の状況を踏まえると，通常の口腔内崩壊錠では，「水なしでの服用」と「水で服用」の場合の試験を実施することになっている．また，生物学的同等性試験ガイドラインにおいて，腸溶性製剤では，腸溶機能を有する製剤の大きさの違いによって，食後投与時には特に，胃から腸への移動速度に違いが生じ，その結果，血中濃度 − 時間曲線が異なってしまう可能性があるため，また，徐放性製剤では，苛酷な条件である食後にも放出制御機構が働いていることを確認する必要があるため，食後投与試験を実施することになっている．よって，口腔内崩壊錠の食後投与試験は，原則として水なしで服用する試験のみを実施することでよいとする．ただし，すべての医薬品でこの対応が可能であるとは限らず，製剤の特性に応じた判断が必要である．

Q-7　酸性薬物を含む製剤で，標準製剤がフィルムコーティング製剤，試験製剤がカプセル剤の場合，溶出試験の試験液は標準製剤ではコーティング製剤の試験液，試験製剤では酸性薬物を含む製剤の試験液，と試験液が異なる．どちらの試験液を使用すべきか．

(A)　標準製剤の方の試験液を用いて，後発医薬品ガイドラインに従い溶出試験条件を設定すればよい．

Q-8　含量が異なる剤形追加，例えば先発医薬品が 20 mg の錠剤のみ，試験製剤が 10 mg のカプセルのみの場合でも本ガイドラインの対象となるのか．

(A)　この場合は本ガイドラインの対象である．但し，含量が異なるので，ヒト試験における投与量，溶出試験の製剤の個数については含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従う．

無断転載禁止

医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について

Q&A

《総論》

Q-1　医療用配合剤（複数の有効成分を含有する経口固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施方法について説明してほしい.

（A）　「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下「後発医薬品ガイドライン」という.）に従い，有効成分ごとに生物学的同等性を評価する.

《用語》

Q-2　医療用配合剤の場合，標準製剤はどのようにして選択するのか.

（A）　原則として，先発医薬品3ロットにつき後発医薬品ガイドラインに従って，複数の有効成分について溶出試験を行い，最もロット間の溶出ばらつきの大きい有効成分の溶出試験結果により標準製剤を選択する．ただし，治療濃度域が狭い薬物が含まれている場合は，その成分の溶出試験結果で標準製剤を選択する.

《溶出試験，生物学的同等性試験》

Q-3　複数の有効成分で製剤特性（酸性薬物を含む製剤，中性又は塩基性薬物を含む製剤，コーティング製剤，難溶性薬物を含む製剤，腸溶性製剤，徐放性製剤）が異なる場合の溶出試験方法を説明してほしい.

（A）　後発医薬品ガイドラインに従い，有効成分ごとの製剤特性に対応する溶出試験を実施する.

Q-4　複層錠である配合剤の溶出試験において，パドル法，50回転で製剤を試験液中に落下させたときにベッセルの底部で対象としている有効成分を含む層が上側になるか下側になるかで溶出性が大きく変わる場合，どのようにすればよいか.

（A）　パドル法，50回転でベッセル内の錠剤の向きなどの落下状態により溶出がばらつく場合，定常的な溶出が得られるよう治具やシンカーを用いて製剤を試験液中に投入してもよい.

無断転載禁止

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について

Q&A

《総論》

Q-1　医療用配合剤（複数の有効成分を含有する経口固形製剤）の含量が異なる製剤及び処方変更製剤の生物学的同等性試験実施方法について説明してほしい.

（A）　本 Q&A 記載事項を参照して，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下「含量違いガイドライン」という.）及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，有効成分ごとに生物学的同等性を評価する.

《処方変更水準》

Q-2　複数の有効成分が単一層に含まれている配合剤（単層錠）の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい.

（A）　有効成分ごとに臨床的有用性評価がなされていること，有効成分によって物理化学的性質が異なることから，複数の有効成分をまとめて一つの有効成分とみなすことはできない．生物学的同等性評価の対象としている有効成分以外の有効成分は，含量違いガイドラインの表 1 及び表 2 の賦形剤とし，臨床試験で有効性及び安全性が確認された，又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方からの処方変更の程度を計算する.

Q-3　安定性向上等の目的から，複層錠（例えば二層錠）としている配合剤の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい.

（A）　各層を一つの製剤とみなして計算する．計算例を Appendix に示す.

《溶出試験，生物学的同等性試験》

Q-4　後発医薬品において，含量が異なる製剤の申請を行う場合，有効成分の含量比が異なる含量違い製剤についても含量違いガイドラインを適用して処方変更の程度を計算してよいか.

（A）　含量違いガイドラインに従って処方変更の程度を計算してよい．計算例を，Appendix に示す.

なお，含量違いガイドラインでヒトを対象とした生物学的同等性試験が要求されるようになる場合，含量比が異なる含量違い製剤では同じ投与量で試験を実施できないため，いずれの含量違い製剤も同含量の先発医薬品の後発医薬品として後発医薬品ガイドラインに従った試験を実施することとなる.

Q-5　含量違いガイドラインに従い，含量違い製剤の同時申請を行う場合であって，生物学的同等性を評価しようとする有効成分により高含量製剤が異なる場合（例えば，有効成分 A 10 mg/ 有効成分 B 1 mg，有効成分 A 5 mg/ 有効成分 B 2 mg という含量違いの場合），標準製剤はどのように選択すればよいか.

（A）　複数の有効成分の中で臨床上の有用性や溶出試験の識別性等の観点から，より重要度が高いと判断される有効成分の高含量製剤を標準製剤とする.

Q-6　配合剤に含まれる有効成分ごとに処方変更の程度の計算を行った結果，それぞれの有効成分で処方変更水準が異なる場合，どのようにすればよいか.

（A）　有効成分ごとの処方変更水準に従い，有効成分それぞれについて試験を実施することでよい．例えば，有効成分 A，B についての処方変更水準が，それぞれ，B 水準，E 水準である場合，有効成分 A については溶出試験で溶出挙動が同等であれば生物学的に同等とみなすことができる．有効成分 B については，後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う.

無断転載禁止

Appendix 配合剤における処方変更の程度の計算例

配合剤における処方変更の程度の計算は，以下の計算例に示すように，ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より１桁多く行い，最後に，四捨五入する．

配合剤では，生物学的同等性を評価しようとする（以下「対象とする」という．）有効成分ごとに，処方変更程度を計算する．

(1) 配合剤の処方変更（単層錠の場合）

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	250 mg（50.00%）* 1)	250 mg（55.56%）
有効成分	B	2.5 mg（0.50%）	2.5 mg（0.56%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（8.00%）	40 mg（8.89%）
結合剤	ポビドン	5 mg（1.000%）	5 mg（1.111%）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	5 mg（1.000%）	5 mg（1.111%）
賦形剤	乳糖水和物	157.5 mg（31.50%）	117.5 mg（26.11%）
	結晶セルロース	40 mg（8.00%）	30 mg（6.67%）
製剤の総質量		500 mg	450 mg

* 1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

・有効成分 A を対象とした場合，含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	0.89%	(B)
結合剤	ポビドン	0.111%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	0.111%	(B)
賦形剤	有効成分 B	＋0.06%	
	乳糖水和物	－5.39%	
	結晶セルロース	－1.33%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.78%	(C)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和		7.89%	(C)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における有効成分 A を対象とした場合の処方変更水準は C である．

無断転載禁止

・有効成分 B を対象とした場合，含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	0.89%	(B)
結合剤	ポビドン	0.111%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	0.111%	(B)
賦形剤	有効成分 A	+5.56%	
	乳糖水和物	−5.39%	
	結晶セルロース	−1.33%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		12.28%	(D)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和		13.39%	(D)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の D 水準であり，この例における有効成分 B を対象した場合の処方変更水準は D である．

無断転載禁止

(2) 含量違い配合剤の処方変更（単層錠の場合）

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	20 mg（4.00%）* 1)	10 mg（2.22%）
有効成分	B	10 mg（2.00%）	2.5 mg（0.56%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg（8.00%）	40 mg（8.89%）
結合剤	ポビドン	5 mg（1.00%）	5 mg（1.111%）
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	5 mg（1.00%）	5 mg（1.111%）
賦形剤	乳糖水和物	380 mg（76.00%）	347.5 mg（77.22%）
	結晶セルロース	40 mg（8.00%）	40 mg（8.89%）
製剤の総質量		500 mg	450 mg

* 1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

・有効成分 A を対象とした場合，含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	0.89%	(B)
結合剤	ポビドン	0.111%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	0.111%	(B)
賦形剤	有効成分 B	−1.44%	
	乳糖水和物	1.22%	
	結晶セルロース	0.89%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		3.55%	(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和		4.66%	(B)

すべての変更の水準は B であり，この例における有効成分 A を対象とした場合の処方変更水準は B である．

・有効成分 B を対象とした場合，含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	0.89%	(B)
結合剤	ポビドン	0.111%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	0.111%	(B)
賦形剤	有効成分 A	−1.78%	
	乳糖水和物	1.22%	
	結晶セルロース	0.89%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		3.89%	(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和		5.00%	(B)

すべての変更の水準は B であり，この例における有効成分 B を対象とした場合の処方変更水準は B である．

無断転載禁止

(3) 配合剤の処方変更（二層錠の場合）

処方の変更　二層錠のA層の総質量を変更し，B層は変更しない事例を示す．

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	20 mg（7.69%）*1)	20 mg（10.53%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	20 mg（7.69%）	15 mg（7.89%）
結合剤	ポビドン	5 mg（1.923%）	4 mg（2.105%）
滑沢剤	ステアリン酸Mg	1 mg（0.384%）	1 mg（0.526%）
賦形剤	乳糖水和物	194 mg（74.62%）	135 mg（71.05%）
	結晶セルロース	20 mg（7.69%）	15 mg（7.89%）
A層の総質量		260 mg	190 mg
有効成分	B	10 mg（4.17%）	10 mg（4.17%）
崩壊剤	トウモロコシデンプン	20 mg（8.33%）	20 mg（8.33%）
結合剤	ポビドン	5 mg（2.083%）	5 mg（2.083%）
滑沢剤	ステアリン酸Mg	2 mg（0.833%）	2 mg（0.833%）
賦形剤	乳糖水和物	183 mg（76.25%）	183 mg（76.25%）
	結晶セルロース	20 mg（8.33%）	20 mg（8.33%）
B層の総質量		240 mg	240 mg
製剤の総質量		500 mg	430 mg

*1) 括弧内は製剤の各層の総質量に対する各成分の質量%

・変更するA層について，含有率の差を計算する

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	トウモロコシデンプン	+0.20%	(B)
結合剤	ポビドン	+0.182%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	+0.142%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−3.57%	
	結晶セルロース	+0.20%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		3.77%	(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和		4.29%	(B)

すべての変更の水準はBであり，この例における有効成分Aを対象とした場合の処方変更水準はBである．有効成分Bが含まれるB層については変更がないため，処方変更水準はAとする．

無断転載禁止

情報BOX—②

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ

平成 25 年 4 月 5 日
厚生労働省

Ⅰ．さらなる使用促進の必要性

○後発医薬品（ジェネリック医薬品とも言う.）は，先発医薬品の特許終了後に，先発医薬品と品質･有効性･安全性が同等であるものとして厚生労働大臣が製造販売の承認を行っている医薬品である.

○一般的に開発費用が安く抑えられることから，先発医薬品に比べて薬価が低くなっており，後発医薬品を普及させることは，患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資するものであるが，後発医薬品を普及させることの本来的意義は，こうした医療費の効率化を通じて限られた医療費資源の有効活用を図り，国民医療を守ることにある.

○したがって，平成 19 年に策定した「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」に基づいて，平成 24 年度までに後発医薬品の数量シェア 30％以上にすることを目標に，後発医薬品の普及を図ってきた.

○しかし，後発医薬品の数量シェアについては，平成 23 年 9 月の薬価調査では 22.8％と低い水準にあったが，平成 25 年 3 月末の後発医薬品の数量シェアについて，薬価調査の実績ベース（低位推計），調剤メディアス（「最近の調剤医療費（電算処理分）の動向」）の実績ベース（高位推計），及び両者の按分（中位推計）により試算すると，低位推計で 24.8％，中位推計で 25.6％であり，高位推計でも 26.3％にとどまり，いずれも目標には到達していない.

＊推計方法の詳細については，別添参考資料を参照.

○こうした状況もあり，社会保障・税一体改革大綱（平成 24 年 2 月 17 日閣議決定）の中においても，「後発医薬品推進のロードマップを作成し，診療報酬上の評価，患者への情報提供，処方せん様式の変更，医療関係者の信頼性向上のための品質確保等，総合的な使用促進を図る」ことが盛り込まれたところである.

○以上のことから，後発医薬品のさらなる使用を促進するため，現在の使用促進策に係る課題を明らかにするとともに，新たな目標を設定して，今後，行政，医療関係者，医薬品業界など国全体で取組む施策として「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を策定する.

Ⅱ．新たな目標の設定の考え方とモニタリングの強化

〈新たな目標の設定について〉

○新たな目標の設定にあたっては，国際的な比較が容易にできることも踏まえ，後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベースとした数量シェアとすることとする.

＊後発医薬品の数量シェア（＝［後発医薬品の数量］／（［後発医薬品のある先発医薬品の数量］＋［後発医薬品の数量］））

＊以下，数量シェアについては上記の方法に用いた数値を用いることとし，アクションプログラムにおけるすべての医薬品をベースとした数量シェアの数値については旧指標と言う.

○欧米諸国は我が国に比べて後発医薬品の使用が遥かに進んでいるが，相対的に我が国に近い水準であるフランスやスペイン並みの数量シェアである 60％について，前述の平成 25 年 3 月末の数量シェアを試算した手法で到達時点を推計すると，低位推計では平成 25 年 4 月から約 7 年 3 ヶ月後，中位推計で同じく約 5 年後，高位推計で同じく約 4 年 1 ヶ月後となる.

○また，アクションプログラムにおいては，平成 17 年 9 月時点における数量シェアである 16.8％（旧指標）を平成 25 年 3 月末までに 30％（旧指標）にすることを目標として掲げていたが，この伸び率を前提に 60％に到達する時期を推計すると，平成 25 年 4 月から約 5 年後となる（推計の出発点は，平成 23 年 9 月の薬価調査における後発医薬品の数量シェア）.

○上記を踏まえ，後発医薬品の数量シェアの新たな目標については，平成 30 年 3 月末までに 60％以上とする.

〈モニタリングの強化〉

○ロードマップについては，適宜，モニタリングを行い，使用促進策に係る現状と課題を把握し，その課題を解決することにより効果的・効率的な実施を図ることとする.

○後発医薬品の品質の信頼性を確保するための施策，医療保険制度におけるインセンティブ方策など今後の更なる促進策については，モニタリングの結果等を踏まえ，適宜追加し，実施する．また，新たな目標についても同様にモニタリングするとともに，その結果や参考としたフランスを始めとする諸外国の動向をもとに，例えば新たな促進策の効果や薬価調査の結果などを踏まえ，見直しを行う.

○なお，これまでのアクションプログラムでの取組も継続するとともに，当該取組のモニタリングも引き続き行う.

無断転載禁止

Ⅲ．具体的な取組

1．安定供給

アクションプログラムでの対応及び現状
○安定供給の指導の徹底
・平成 18 年の医政局長通知「後発医薬品の安定供給について」には，少なくとも 5 年間は製造販売を継続，必要な在庫を確保とされている．5 年経過後に販売数量の低下等，経済上の理由などから製造中止になっている例もある．
○納品までの時間短縮
・「卸業者に在庫がない場合，卸業者への即日配送について」は，ほぼ達成済みの状況である．
○在庫の確保
・「品切れ品目ゼロ」については未だ達成されていない状況である．

〈課題〉

○販売数量の低下等，経済上の理由から突然製造中止になるケースがある．
○製造管理，品質管理，原薬確保及び需要予測の誤り等により品切れが発生しており，医薬品メーカーとしての責務が果たされていない．

〈今後の取組〉

【国の取組】

（安定供給等の問題事例に対する指導）
○安定供給や必要な規格の取り揃えに係る問題事例に対し，厚生労働省の職員を現地に派遣し，必要な指導を引き続き行っていく．〔継続事業〕
（諸外国の状況に関する情報提供）
○諸外国における後発医薬品の欠品状況や原薬の調達に関する調査を行い，業界団体に対して情報提供を行う．〔平成 25 年度中〕
（安定供給に関する苦情の収集）
○平成 18 年 3 月 10 日付厚生労働省医政局長通知「後発医薬品の安定供給について」を保険医療機関及び保険薬局に再度周知を行い，安定供給に関する情報収集に努める．〔継続事業〕
（品切れ状況に関する保険医療機関，保険薬局へのモニタリング）
○品切れ状況を把握するため，保険医療機関や保険薬局に対してモニタリング調査を行い，公表する．〔平成 26 年度～〕
（安定供給に支障を生じた場合等の薬価収載時の対応）
○天災等後発医薬品メーカーに責任のない場合を除き，既収載品目の安定供給に支障が生じた事例があった場合等は，原因究明，改善方策，再発防止等を確認し，改善が図られない場合は，新規の薬価収載希望書を受け付けないことを含めた対応をする．〔継続事業〕

【後発医薬品メーカー及び業界団体での取組】

＊後発医薬品メーカーの取組とは，後発医薬品を取扱うすべてのメーカーが行うべき取組である．

（納品までの時間短縮）
○引き続き，卸業者が納期（翌日配送等）を指定する場合に，当該納期に対応する配送体制を確保するとともに，卸業者が在庫切れした場合の即日配送を 95％以上にする．〔継続事業〕
（供給ガイドラインの作成）
○業界団体は，以下の内容を含む「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」を作成する．〔平成 25 年度中〕
・期日指定された場合の指定納期内の配送体制の整備
・社内在庫及び流通在庫を合わせて平均 2 カ月以上確保
・やむを得ず供給を停止する場合の時間的余裕を持った医療関係者への連絡
・原薬の状況に応じたダブルソース化
・製造販売業者による製造所に対する現地における品質管理の確認の徹底
（安定供給マニュアルの作成）
○後発医薬品メーカーにおいては，業界団体で作成する「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」に準拠した「安定供給マニュアル」を作成し，適切な運用を図る．〔平成 26 年度中に後発医薬品メーカー全社が作成〕
（業界団体による支援）
○業界団体は，各企業の「安定供給マニュアル」の作成状況・運用状況等について，モニタリングを毎年行うとともに，後発医薬品メーカーへの助言や研修会の開催等，各企業の安定供給確保に係る活動を支援する．〔平成 25 年度～〕
（製造所に対する品質管理）
○後発医薬品メーカーは，製造所の生産システムを含め品質の管理に万全を期すことはもとより，複数のソースの確保や国内での製造など，供給を継続的に確保する体制を整備する．特に，海外の製剤や原薬の製造所に対し，適切かつ合理的な品質管理が行えるよう専門的な人材等の活用等について関係団体で検討する．〔継続事業〕
（品切れ品目ゼロ）
○天災等後発医薬品メーカーに責任のない場合を除き，品切れ品目をゼロにする．〔平成 27 年度中〕
（品切れを起こした場合の迅速な対応）
○後発医薬品メーカーは，品切れが起きた場合，迅速に代替品等の情報の情報提供を医療機関に行うとともに，一元的に業界団体のホームページに当該情報を掲載する．〔継続事業〕
（原薬調達や供給能力などに関する計画の作成）
○後発医薬品使用促進のための新たな目標である数量シェア 60％を実現するよう，各後発医薬品メーカーは，原薬調達や供給能力などに関する計画を作成する．〔平成 25 年度～〕

無断転載禁止

2. 品質に対する信頼性の確保

アクションプログラムでの対応及び現状
○後発医薬品の品質に関する試験検査の実施・結果の公表
・国においては，後発医薬品の品質に関する研究論文等を踏まえ，国立医薬品食品衛生研究所及び地方衛生研究所において溶出試験検査等を実施するとともに，国立医薬品食品衛生研究所において有識者による「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を設け，医療現場からの後発医薬品の品質に関する意見・質問等について検討し，検討結果について公表している．
○一斉監視指導の拡充・結果の公表
・一斉監視指導において，立ち入り検査の実施や製品の検査の拡充を行ってきた．
○品質試験の実施・結果の公表
・品質に対する信頼性の確保のため，後発医薬品メーカーにおいては，ロット毎に規格及び試験方法に基づく製品試験を実施し，医療関係者等の求めに応じて，速やかに試験結果を情報提供できる体制を確保した．

〈課題〉

○後発医薬品の品質に対する信頼度は，以前と比較すれば格段に上がっていると考えられるが，依然として後発医薬品の品質に不安を感じている医療関係者もおり，積極的に使用しない大きな理由の一つとなっている．このため後発医薬品の品質についての情報提供を積極的に行っていく必要がある．

○「ジェネリック医薬品品質情報検討会」での検討内容について，厚生労働省のホームページでは公表されているが，医療現場まで届いていない状況である．

〈今後の取組〉

【国における取組】

（ジェネリック医薬品品質情報検討会の継続及び医療関係者が必要な情報を容易に入手できる体制の整備）

○「ジェネリック医薬品品質情報検討会」において，文献等で品質上の指摘を受けたものについては，指摘内容の学術的観点からの検討，必要に応じた試験を実施し，品質の確認を引き続き行う．また，検討結果の概要等については取りまとめ後，速やかに公表するとともに，医療関係者がインターネットで必要な情報を容易に入手できる体制を整備する．〔平成 25 年度～〕

（一斉監視指導の継続）

○一斉監視指導や製品の一斉収去･検査の実施について，検査指定品目の拡充・国による立ち入り検査の実施，検査結果の積極的かつ迅速な公表を行う．〔継続事業〕

【都道府県における取組】

（都道府県協議会による研修事業の実施）

○医療関係者の漠然とした後発医薬品の不安に対応するため，都道府県の後発医薬品安心使用促進協議会（以下「都道府県協議会」という．）を中心とした後発医薬品メーカーの工場視察を企画するなど，後発医薬品の品質に対する正しい理解を促進するための研修事業等を実施する．〔継続事業〕

【後発医薬品メーカー及び業界団体での取組】

（国の文献調査への協力）

○業界団体は引き続き，国の文献調査に協力し，「ジェネリック医薬品品質情報検討会」において品質の指摘を受けた品目については，当該後発医薬品メーカーが，品質の改善等必要な対応を迅速に行うとともに，保険医療機関や保険薬局に適切な情報提供を行う．〔継続事業〕

（文献で指摘された品目に対する迅速な対応）

○文献で指摘を受けた自社品目について，各企業で対応可能な場合には自らも迅速な調査を行い，保険医療機関や保険薬局に対して適切な情報提供を行う．〔平成 25 年度～〕

（医療関係者や国民への情報提供）

○後発医薬品の品質に対する，医療関係者や国民の理解を得るため，積極的な情報提供を行う．〔平成 25 年度～〕

（品質管理の徹底）

○製造販売業者による製造所に対する現地における品質管理の確認を徹底する．特に，海外の製剤や原薬の製造所に対し，適切かつ合理的な品質管理が行えるよう専門的な人材等の活用等について関係団体で検討する．〔継続事業〕

3. 情報提供の方策

アクションプログラムでの対応及び現状
○医療関係者への情報提供
・業界団体に所属する後発医薬品メーカーは，インタビューフォーム及び配合変化データを含め，アクションプログラムで掲げた項目について，医療関係者からの資料請求に対する 100％の情報提供体制を確保した．また，業界団体のホームページでは，「ジェネリック医薬品情報提供システム」を運用し，より迅速かつ円滑な情報提供体制を確保した．

〈課題〉

○後発医薬品を採用していない医療関係者は，後発医薬品に関する情報に接する機会が少ないため，それらの医療関係者に対する積極的な情報提供が必要である．

○一部の医療関係者には，後発医薬品の情報が少ないことから，漠然とした不安を持っているケースもある．

○後発医薬品メーカーの数が多いことにより，医療関係者にとって情報収集・評価に負荷が生じている．

○後発医薬品について，副作用などの緊急情報が迅速に提供されないのではないかとの保険医療機関からの不

無断転載禁止

安の声がある.
○「ジェネリック医薬品情報提供システム」に情報を掲載していない後発医薬品メーカーがある.

〈今後の取組〉

【都道府県における取組】

(市区町村又は保健所単位レベルでの協議会の活用)

○薬剤師が少ない病院や薬剤師がいない診療所においては，後発医薬品の情報を単独で集めることが難しいことから，市区町村又は保健所単位レベルでの協議会を地域の後発医薬品の情報収集の場として活用していく.〔平成 25 年度～〕

(汎用後発医薬品リストの作成)

○平成 24 年度に国の委託費で策定する「安定供給体制等を指標とした製造販売業者等の情報提供項目」を活用するとともに，各都道府県協議会や地域の中核的な役割を果たす病院等において，「汎用後発医薬品リスト」を作成し，地域の保険医療機関や保険薬局に情報提供を行う.〔継続事業〕

【後発医薬品メーカー及び業界団体での取組】

(業界団体の「ジェネリック医薬品情報提供システム」の改善・拡充)

○業界団体による「ジェネリック医薬品情報提供システム」の改善・拡充を通じた医療関係者への迅速かつ的確な情報提供，医療関係者にとって利便性の高い情報提供を行う.〔平成 26 年度中〕

(後発医薬品メーカーの情報提供)

○後発医薬品メーカーが，業界団体で運営している「ジェネリック医薬品情報提供システム」を利用して情報提供を行っていくよう，後発医薬品メーカー全体で取組む.〔平成 25 年度～〕

(後発医薬品メーカーによる情報収集・提供体制の整備・強化)

○各後発医薬品メーカーによる以下の情報収集・提供体制の整備・強化を行う.〔平成 25 年度～〕

- MR（「医薬品情報担当者」以下同じ）の質の向上のための教育の充実
- 保険医療機関等からの照会に対し，指定する期間内に 100％対応
- 「使用上の注意」の改訂時の医療関係者への「お知らせ文書」の配布について，引き続き 1 カ月以内に配布
- 平成 24 年度に国の委託費で策定される「安定供給体制等を指標とした製造販売業者に関する情報提供項目」を参考にした情報提供

(MS による情報提供体制の構築)

○ MR による対応や電子媒体による情報提供以外にも，卸業者との連携により，MS（医薬品卸売販売担当者）を活用した情報提供体制の構築を検討する.〔平成 25 年度～〕

4. 使用促進に係る環境整備

アクションプログラムでの対応及び現状

○ポスター・パンフレットによる普及啓発

・国において，国民向けのポスター，リーフレットを作成するとともに，医療関係者向けジェネリック医薬品 Q & A を作成し，配布を行った.

○都道府県レベルの協議会の設置

・45 の都道府県において都道府県協議会又は類似した検討会等を設置し，後発医薬品の安心使用のための取組を進めている.

○都道府県への先進的な取組のフィードバック

・都道府県における先進的な取組事例について，その内容・効果等に関する調査研究事業を行い，さらにその結果について都道府県にフィードバックしている.

○差額通知事業の実施

・保険者においては，後発医薬品の使用促進に向け差額通知事業を行っており，その通知を受けて変更した患者は中央社会保険医療協議会の調査では，約 40％となっており効果が出ている.

〈課題〉

○国民が後発医薬品を使用することにより，自己負担の軽減だけではなく，医療費全体の抑制，ひいては患者自身の保険料等の負担軽減となる後発医薬品の推進の意義への理解が不足しており，後発医薬品の推進の意義，メリットについて，保険医療機関，保険薬局，国民に対してさらなる理解の促進が必要である.

○都道府県においては，協議会を設けていなかったり，すでに使用促進のための報告書等を作成し，協議会活動を停止しているところがあり，さらなる使用促進に向け，改めて協議会活動を強化する必要がある.

○後発医薬品メーカーは価格だけでなく，製品の魅力を高める必要がある.

〈今後の取組〉

【国の取組】

(さらなる理解の促進)

○後発医薬品の使用推進の意義が理解されるようなリーフレット作成や医療関係者や国民向けセミナーを年 2 回以上開催し，さらなる理解の促進を図る.〔継続事業〕

(後発医薬品シェアの公表の拡充)

○後発医薬品シェアに関する情報の公表資料の拡充を行う.〔必要な経費について，予算要求予定〕

(政府広報等による理解の促進)

○政府広報等による国民への理解の促進を図る.〔継続事業〕

(先進事例調査の情報提供)

○先進事例調査により，都道府県における後発医薬品推進事業の効果的な例を情報提供していく.〔継続事業〕

(ジェネリック医薬品 Q & A の周知)

無断転載禁止

○後発医薬品の品質等に関する正しい理解の周知を図るため，厚生労働省で作成した「ジェネリック医薬品Q & A」のさらなる周知を図る．〔平成 25 年度～〕

（医学薬学教育での後発医薬品に対する理解の向上）

○医学教育や薬学教育において，後発医薬品の使用促進に関する教育内容の充実を促す．〔平成 25 年度～〕

（全国医療費適正化計画における後発医薬品に関する取組の推進）

○都道府県における取組状況及びロードマップを踏まえ，都道府県医療費適正化計画の作成の手法等に関する技術的事項の助言を行うとともに，全国医療費適正化計画において後発医薬品の使用促進に係る医療保険関係者の取組を推進する．〔平成25年度～平成29年度〕

（関係団体に対する後発医薬品の使用促進の要請）

○関係団体に対して，後発医薬品の使用促進のための取組をするよう依頼する．〔平成 25 年度～〕

（後発医薬品利用差額通知等の取組の推進）

○市町村国保及び後期高齢者医療広域連合における後発医薬品希望カード，希望シール，パンフレット，後発医薬品利用差額通知の作成等のための費用に対して必要な財政支援を行う．〔継続事業〕

【都道府県の取組】

（都道府県協議会活動の強化）

○さらなる使用促進に向け，すべての都道府県で協議会を実施するなど，協議会活動を強化する．〔平成 25 年度～〕

（都道府県医療費適正化計画における後発医薬品に関する目標設定及び関連施策の推進）

○各都道府県において医療費適正化のために必要と考える場合，都道府県医療費適正化計画に後発医薬品の数量シェアや普及啓発等の施策に関する目標や取組を盛り込むとともに，その進捗状況等の評価や必要に応じた計画の見直し等への反映を行い，使用促進を図る．〔平成 25 年度～〕

（都道府県協議会への中核的病院の関係者等の参加）

○都道府県協議会に地域の中核的な役割を果たす病院，後発医薬品メーカー，保険者をメンバーとして参加させ，後発医薬品の情報収集や理解の促進等の使用促進策の実施等に役立てる．〔平成 25 年度～〕

（都道府県協議会を中心とした理解の促進のための活動）

○都道府県協議会を中心とした保険医療機関，患者向けのセミナーや理解の促進のための活動を行う．〔継続事業〕

（市区町村又は保健所単位レベルでの協議会の設置）

○市区町村又は保健所単位レベルでの協議会を設置し，差額通知事業，地域レベルでの採用医薬品リストの作成・配布，関係者での問題意識の共有化を図る．〔平成 25 年度～〕

（都道府県協議会の検討内容の公表）

○都道府県協議会での検討内容について，都道府県のホームページ上で公表し，関係者への積極的な情報提供を行う．〔継続事業〕

（診療所医師，診療所歯科医師，薬局薬剤師の情報交流）

○診療所医師，診療所歯科医師，薬局薬剤師の情報交流の場を設け，後発医薬品の情報交換を促進する．〔平成 25 年度～〕

（中核的病院における後発医薬品の使用促進）

○地域の中核的な役割を果たす病院に対して，後発医薬品の使用推進のための計画的な取組を促す．〔平成 25 年度～〕

【後発医薬品メーカー及び業界団体での取組】

（医療関係者，国民向けセミナーの実施）

○医療関係者，国民向けのセミナーの実施により理解の促進を図る．〔継続事業〕

（製剤上の工夫の推進）

○飲み易さや使用感の良さといった最終使用者である患者側の立場に立った改良や，医療過誤の防止や調剤上の利便性の向上をもたらすような調剤側の視点にたった製剤上の工夫を推進する．〔継続事業〕

（一般的名称への切り替えの推進）

○後発医薬品の販売名について，一般的名称を基本とした販売名への切り替えを計画的に進めていく．〔継続事業〕

（共同開発品に関する情報提供）

○医療現場での後発医薬品の評価・採択時の業務負担の軽減のため共同開発品に関する情報提供の在り方を検討していく．〔平成 25 年度～〕

【保険者の取組】

（差額通知事業の推進）

○差額通知の効果が大きいことから，この差額通知事業を推進し，これを通じて，後発医薬品使用の患者のメリットについても周知していく．〔継続事業〕

（後発医薬品希望シール等の普及）

○後発医薬品の使用を希望していることを示すシールやカードの普及を行う．〔継続事業〕

5．医療保険制度上の事項

これまでの医療保険上の対応

○平成 20 年度

・処方せん様式の見直し（後発医薬品に変更が可能と判断した場合に保険医が署名等するようにしていた従来の様式を，後発医薬品に変更が不可能と判断した場合に保険医が署名等する様式に変更）

・保険薬局の調剤基本料における後発医薬品調剤体制加算の設置

・保険医療機関及び保険医療養担当規則，保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則に保険医及び保険薬剤師に対する使用・調剤の努力義務等を規定

無断転載禁止

○平成 22 年度
・保険薬局の調剤基本料における後発医薬品調剤体制加算の見直し
・保険医療機関の入院基本料における後発医薬品使用体制加算の導入
・保険薬局での後発医薬品への変更調剤の環境を整備（含量違いの後発医薬品等の変更可）
・保険医療機関及び保険医療養担当規則に保険医に対して患者の意向確認などの対応の努力義務を追加
○平成 24 年度
・保険薬局の調剤基本料における後発医薬品調剤体制加算の見直し
・保険医療機関における後発医薬品の積極的使用に対する体制の評価
・処方せん様式の見直し（個々の処方薬ごとの後発医薬品への変更の可否を明示するよう，処方せん様式を変更）
・一般名処方加算の導入，一般名処方マスタの公表等により，一般名処方を推進

〈課題〉

○医師，歯科医師，薬剤師の後発医薬品への理解が進むようなさらなるインセンティブの検討が必要である．

〈今後の取組〉

【国の取組】

（処方せんに関する周知）

○医療機関に対し，後発医薬品への変更に差し支えがあると判断した場合を除いては，処方せんの「変更不可」欄にチェックしないこととし，その旨を周知する．〔平成 25 年度～〕

（保険薬局による患者への情報提供の徹底）

○保険薬局に対して，集団指導等を通じて，薬剤服用歴管理指導料を算定するにあたり，後発医薬品に関する患者への情報提供を欠くことのないよう再度周知徹底を行う．〔平成 25 年度～〕

（診療報酬上の使用促進策の検討）

○後発医薬品のさらなる使用促進に向けた診療報酬上の使用促進策について，中央社会保険医療協議会等で検討する．〔平成 25 年度～〕

Ⅳ．ロードマップの実施状況のモニタリング

厚生労働省において，このロードマップの達成状況について，年度ごとにモニタリングを行い，その結果を公表するとともに，専門家，関係者の評価を踏まえ必要に応じ追加的な施策を講じることとする．

参考資料 **推計方法**

(1) 薬価調査の実績ベース〔低位推計〕

○平成 21 年度及び平成 23 年度薬価調査の増加率を延長して推計．

つまり，平成 21 年度（20.2％）及び平成 23 年度（22.8％）薬価調査の結果から，一月当たり後発品シェアの増加率を＋0.108％／月とし，恒常的に増加し続けると推計した．

（注） 留意点として，平成 24 年度診療報酬改定等の影響を十分に評価できていない可能性がある．

(2) 調剤メディアス※1 の実績ベース〔高位推計〕

○過去の実績（別紙参照）から，診療報酬改定時期の急激な増加と，恒常的な増加に区分して推計．

つまり，診療報酬改定時には後発品シェアが＋2％増加し，かつ，恒常的に＋0.08％／月で増加し続けると推計した．

（注） 留意点として，調剤医療費の実績値を基にしており，入院等の調剤以外の分野において薬剤の使用動向が異なる可能性がある．
また，過去の診療報酬改定と同等の政策誘導が継続されることを前提としている．

※1 「最近の調剤医療費（電算処理分）の動向」（厚生労働省保険局調査課）

(3) (1) 及び (2) の合算〔中位推計〕

○調剤分は調剤メディアスの実績をベースに推計し，入院等の調剤以外分は薬価調査の実績をベースに推計．（調剤と入院・入院外・歯科といった調剤以外の分野では，薬剤の使用動向が異なる可能性があるが，各診療種類での数量ベース後発品シェアは明らかでないため．）

つまり，調剤分（薬剤費の構成割合で 54.3％※2）については（2）の推計方法を用い，調剤以外分（薬剤費の構成割合で 45.6％※2）については（1）の推計方法を用いて算出し，合算することで増加ペース推計した．

※2 薬剤費の構成割合について，平成21年度薬剤費（平成24年6月6日中医協資料より）全体8.01兆円，調剤医療費（調剤メディアスより）4.35 兆円（構成割合 54.3％）から，調剤以外 3.66 兆円（構成割合 45.6％）とした．

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2013 年 6 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．
・学術大会講演録：編集委員会が執筆依頼し，本学会の学術大会での講演内容（シンポジウムなど）を講演者がまとめたもの．なお，一般演題に基づく投稿は一般論文として扱う．

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

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

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

3-5 書式

・原稿の 1 枚目に，表題，英文表題，著者名（ローマ字綴りも記載），所属機関名とその所在地（所在地は筆頭著者のみ），連絡用 E メールアドレス，別刷請求先，校正の送り先を記す．
・2 枚目には，250 words 以内の英文サマリー（和訳文を添付する）および 5 個以内の英文 key word とその和訳を記す．なお，英文表題および英文サマリーは，論文受理後，ネイティブスピーカーによる校閲を行った上で掲載する．
・本文は改めて 3 枚目から始める．
・図・表・写真は，それぞれ Fig.，Table，Photo．と記し，複数の場合は通しナンバーを付す．必ず標題を付け，本文とは別に一括する．原則として著者の作成した原図をそのまま掲載する．図表類の引用箇所は本文中あるいは欄外に明記する．
・単位
　単位は，第 16 改正日本薬局方（2011 年）に基づく国際単位系（SI）を用いる．
・引用文献
　本文該当部の右肩に引用順に番号を片カッコで記し，本文最後の文献の項に整理して記す．
・引用文献の記載方法
　雑誌の場合は，①著者名（最大 3 名まで記載し，それ以上は省略する），②論文題名，③雑誌名，④発行年，⑤巻数，⑥頁数の順に記す．欧文雑誌名はイタリック体とする．
　単行本の場合は，①著者名，②書名（および章の見出し），③版数および巻数，④編集者名，⑤発行地，⑥出版社，⑦発行年，⑧頁数の順に記す．なお，ウェブページの場合は，参照日付も記す．
　〈引用例〉
　論文

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

　単行本

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

ウェブページ

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

・脚注

脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する．挿入箇所は本文中に明記する．

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：journal@ge-academy.org

問い合わせ：日本ジェネリック医薬品学会事務局　学会誌担当

5．論文審査と採否

投稿された原稿は審査員 2 名による審査の上，掲載の採否を決定する．審査によって返却され，再提出を求められた原稿は，返送日の 2 ヵ月以内に再提出すること．2 ヵ月を経過して再提出された場合は，新規投稿として扱われる．掲載にあたっては原稿の一部修正を求めることがある．掲載は投稿受付順を原則とするが，審査・編集上の都合によって前後することがある．

なお，3-2 で定める総説：招待論文および学術大会講演録では上記の審査は行わず，編集委員長の判断にて掲載の採否を決定するが，掲載にあたって一部修正を求めることがある．

6．論文掲載料

投稿者（招待論文および学術大会講演録は除く）は，論文受理の決定後に，以下に定める料金（消費税は別）を請求に応じて支払うこと．

・刷り上り 1 頁ごとに 2000 円．

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

・図表作成代：別途作成を要した場合，50 cm^2 につき 2000 円．

・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 6 巻第 2 号掲載分より適用する．なお，投稿者は投稿時点における最新の投稿規定（学会ホームページ上に掲載しているもの）を必ず参照することとする．

別表　投稿類別ごとの取扱い

類別	長さ	審査	掲載料	備考
一般論文	刷り上り 7 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
短報	刷り上り 5 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
資料	刷り上り 7 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
総説：総合論文	刷り上り 10 頁以内	あり	2,000 円 × 頁数	
総説：招待論文	刷り上り 13 頁以内	なし：編集委員長判断により，修正を求めることがある	なし	
学術大会講演録	30 分以内：刷り上り 5 頁以内 60 分以内：刷り上り 10 頁以内	なし：編集委員長判断により，修正を求めることがある	なし	一般演題に基づく場合は一般論文として扱う

統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

試料

研究対象とする試料が医療で用いられている医薬品の場合は，メーカ名及び可能ならロット番号を記載して下さい．特に，A，B などの記号を使う場合はその理由をお知らせ下さい．

統計

2 群あるいはそれ以上の群間の比較を行う場合，データのまとめ，統計解析，及びその考察について，以下の事項を考慮し，論文を作成していただくことが望ましいと考えます．

1）測定値の変動を示すパラメータは，原則，標準誤差でなく，標準偏差で示すこと．また，Box プロットなどにより，視覚的にデータがどのような分布をしているのかを示すことが望ましい．

2）群間の平均値の比較を行う際，

2-a）比較する群間において，評価項目以外の背景因子（項目）が均等に配置されているかに関し，考察を行うこと．

2-b）対象となる指標値が，群間でどの程度の差になっていることが意味の差（臨床上の有意差）であると考えるのか，考えを述べること．

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べること．

2-d）3 群以上の群間での比較では多重比較を用いること．

2-e）p 値は $p < 0.05$，$p < 0.01$ などと表記せず，正確な p 値を記載すること．

2-f）統計検定，統計推定の結果の考察においては，統計上の有意差検定などの結果に加え，臨床上の有意差，データ数（被験者数，症例数）なども加味して，考察を加えること．統計的結論がそのまま，臨床上の「同等」，「非同等」に直結しないことに注意を向けること．信頼区間を併記，利用することにより，これらの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れない．

以上，推奨事項としてご考慮をお願いします．

Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

June 2013

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.
- Lecture reports: these are written at the request of the editorial board of the journal by the presenters of lectures (symposiums, etc.) at the meeting of the Japan Society of Generic Medicines. However, submissions based on short presentations are handled as general papers.

3-3 Languages

Japanese or English

3-4 Length

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

- General papers: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Short reports: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7,600 Japanese characters).
- Research results: the printed paper shall not exceed 7 pages (1,900 Japanese characters by 6 = 11,400 Japanese characters).
- Review articles:
  Comprehensive papers: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17,100 Japanese characters).
  Invited papers: the printed paper shall not exceed 13 pages (1,900 Japanese characters by 12 = 22,800 Japanese characters).
- Lecture reports:
  Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages (1,900 Japanese characters by 4 = 7600 Japanese characters).
  Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17100 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table corresponds to 300-600 Japanese characters depending on its size.

3-5 Format

- The first page of the manuscript shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman alphabet are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principle author), contact e-mail address, the contact for requesting copies and the contact address for proofreading.
- The second page shall contain an English summary of up to 250 words (with its Japanese translation) and up to 5 keywords (with their Japanese translations).
- The main text should start from the third page.
- Figures, tables and photographs shall be labeled as Fig., Table, and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there is more than one. They should carry their own titles and be supplied separately from the main text. In principle, the original figures, tables, and photographs prepared by the author should be provided. Citation of figures, tables and photographs shall be indicated in the text or in the margin.
- Units: International System of Units (SI) should be used based on the Japanese Pharmacopoeia, 16th edition (2011).
- References: References are numbered in the order in which they are cited, and the number of each reference is given followed by a closing parenthesis as a superscript to the relevant part, along with a closing parenthesis. All references are summarized in the references section at the end of the paper.
- Description of references
  For journals, give the details in the following order: 1) name of the author (names of a maximum of 3 authors should be given; other names have to be omitted), 2) title of the paper, 3) name of the journal, 4) year of publication, 5) volume number and 6) page numbers. The name of the journal with its title in the Roman alphabet is typed in italics.
  For published books, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the book (and the section title), 3) edition and volume number, 4) name of the editor, 5) place of publication, 6) name of the publisher, 7) year of publication and 8) page number. The accessed date should also be given for web pages.
  Example
  Journal articles:
  1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2005 ; 7 : 98-105.
  2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med.*, 2004 ; 164 : 2343-8.

Books:

3) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York : McGraw-Hill ; 2002. p. 93-113.

– Footnotes

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

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: journal@ge-academy.org
Contact: Japanese Journal of Generic Medicines, Office of Japan Society of Generic Medicines

5. Evaluation of the Papers and Results

Papers submitted are subject to an assessment for acceptance by two examiners. If a paper is returned after assessment with a request to be resubmitted, it shall be sent back within two months of the day the paper is returned. If the paper is resubmitted after this time, it shall be handled as a new contribution. The journal may request partial corrections to a manuscript for publication. The order in which papers are published shall in principle be the order in which they are received, although it is subject to change for the convenience of assessment and editing.

However, review articles (invited papers) and lecture reports defined in 3-2 are not subject to the assessment mentioned above, but shall be accepted for publication or rejected based on the judgment of the chair of the editorial board; however, the journal may request partial corrections of a manuscript for publication.

6. Publication Fees

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

– 2,000 yen per printed page
– 3,000 yen per page exceeding the length provided in 3-4
– Figures and tables preparation fee if they are prepared separately: 2,000 yen per 50 cm^2
– 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 6, number 2. Contributors should refer to the current rules for contributions (available on the web site of the Japan Society of Generic Medicines).

Appended table: Instruction by submission type

Type	Length	Evaluation	Publication fee	Notes
General papers	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Short reports	The printed paper shall not exceed 5 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Research results	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Comprehensive papers	The printed paper shall not exceed 10 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Invited papers	The printed paper shall not exceed 13 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	
Lecture reports	Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	Submissions based on short presentations are handled as general papers.

Recommendations concerning statistical analysis, etc.

The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines

Samples

When study samples are drugs used for medical purposes, give the name of the manufacturer and the lot numbers if possible. If symbols such as “A,” “B,” etc. are used, provide the reason.

Statistics

For comparison between 2 or more groups, it is recommended to prepare the paper taking the following matters concerning data aggregation, statistical analysis, and discussion into consideration:

1) The parameter that shows the fluctuation of measured values should basically not be given in standard error, but in standard deviation. It is desirable to show the data distribution visually such as by a Box plot.
2) For comparison of the mean between groups,
   - 2-a) Discuss the uniformity of the arrangement of background factors (items) other than the evaluation item between the groups to be compared.
   - 2-b) Describe the authors’ opinion on how large a difference in the value of the subject indicator has to be considered as a meaningful difference (clinically significant differences).
   - 2-c) Describe the justification for the selection of the number of subjects and the number of cases in the study.
   - 2-d) Use multiple comparison to compare 3 or more groups.
   - 2-e) The p value should not be shown as $p<0.05$ or $p<0.01$, etc; the precise p value should be shown.
   - 2-f) For the discussion of results based on statistical tests and statistical estimations, clinically significant differences, the number of data (number of subjects and number of cases), etc. should be considered in addition to the results such as statistical significance tests. Note that the statistical conclusion is not directly connected to clinical “equivalence” or “nonequivalence.” It may help to include and utilize a confidence interval so that a hasty discussion can be avoided.

Please take the recommendations listed above into consideration.

ジェネリック研究　第７巻　第１号

2013年6月10日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**副委員長**：外山聡

委　員：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

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
定価 1,575円（本体 1,500円）

無断転載禁止

患者さまの声にお応えする

製薬会社として。

優れた医薬品を、もっと広く、もっと身近に。私たちはジェネリック医薬品の
普及活動を通して日本の医療環境の発展に寄与してまいります。

JG 日本ジェネリック株式会社
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号　グラントウキョウ ノースタワー39階

www.nihon-generic.co.jp/
お客さま相談室 0120-893-170

TAKATA

安心品質　安定供給　安全情報

私たちの「ジェネリック医薬品」には、3つのAがあります。

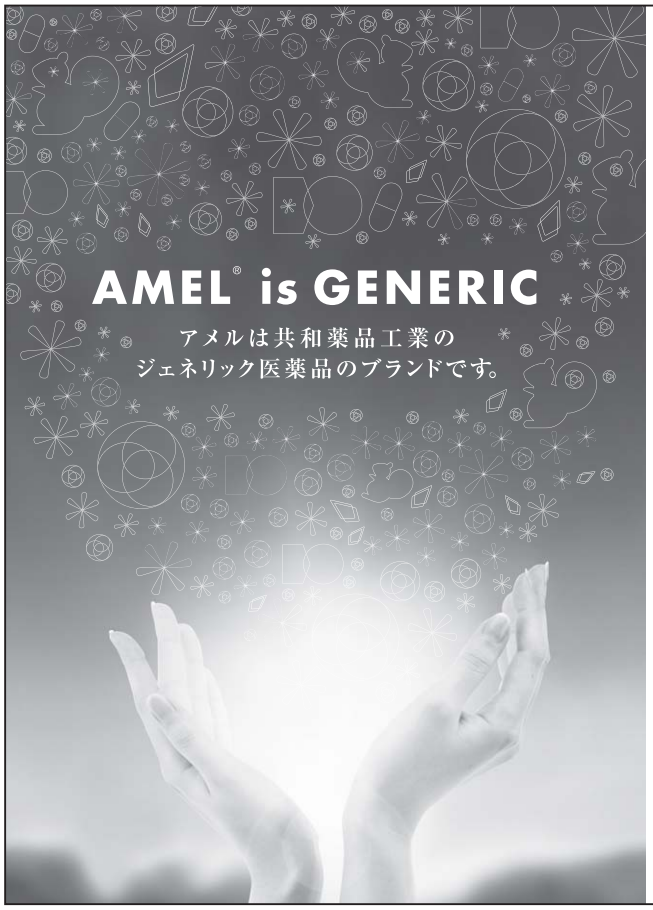
私たち高田製薬は常に患者様の服薬コンプライアンスを向上させた医薬品、医療従事者の使用利便性を向上させた医薬品、また、医療過誤リスクの低い医薬品などの高付加価値を有する医薬品の開発を目指しています。私たちがつねに大切にしていること。それは「信頼」です。長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる製品で、これからも人々の健康に貢献していきます。

信頼で選ばれるジェネリック医薬品

高田製薬
http://www.takata-seiyaku.co.jp

2013年3月作成

高田製薬株式会社　〒331-8588 埼玉県さいたま市西区宮前町203-1　TEL:048-622-2626　FAX:048-623-3065



AMEL®

導くもの
【Amelioration】
「病気が良くなる」「善き方向に向けていく」「改善し導いていく」これは安価で高品質なジェネリック医薬品の真価であり、商品開発への強い志を表すものです。

純粋な強さ
【Amelia】
ひたむきな志、純粋な意志、凛々しさ。20世紀初め、女性で最初の大西洋単独飛行横断に成功した「アメリア・イアハート」の目標に向かう想いの強さを当社の今後のカタチとして象徴していきます。

快適さ
【Amenity】
医薬品が持つ役割、使命として患者様に提供すべきことは、快適さ、心地よさであり、同時に創意工夫された飲みやすいジェネリック医薬品の開発を目指す当社にふさわしいブランドマインドです。

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

0120-041189（ヨイイヤク）
※携帯電話／PHSからはご利用いただけません。
※音声ガイダンスに従って操作いただくと窓口につながります。

http://www.kyowayakuhin.co.jp

ジェネリック医薬品の流通は

全国協会会員企業・専門販社へ

MS認定資格者が全国で活躍中

一般社団法人　日本ジェネリック医薬品販社協会

〒104-0028　東京都中央区八重洲 2-8-11　川京ビル４Ｆ
TEL　03-6225-2095　　FAX　03-6225-2096

Kyorin

私たちは
キョーリン製薬グループの一員として、
ジェネリック医薬品の明日を担うべく
夢と誇りを胸に、
「品質保証」「安定供給」「情報提供」という
責任を果たし、
つねに信頼で選ばれる企業で
ありたいと願っています。

キョーリン リメディオ株式会社
〒920-0017 石川県金沢市諸江町下丁287番地1 TEL.076-239-2270 http://www.kyorin-rmd.co.jp

日本ジェネリック医薬品学会が運営するジェネリック医薬品情報システム

Generic medicine Information System

患者様が安全で、有益になる為に「ジェネリック医薬品」に関する情報を提供しています。

お薬の名前を入力するだけで簡単に医薬品情報が表示されます
・一般名、先発名、ジェネリック名のいずれでも検索可能です

一画面で必要情報を瞬時に網羅できます
・ジェネリック医薬品情報がコンパクトに集約されており、各データファイルは閲覧・ダウンロードともに可能です

企業情報
ジェネリック医薬品販売企業情報の学術、営業、安定供給などの情報と
都道府県ごとの営業、卸情報をまとめています
また、各企業の主要情報も一覧にて表示されます

後発医薬品情報提供資料(案)
患者説明用の情報提供資料が表示されます

薬価比較グラフ
先発医薬品とジェネリック医薬品の薬価を比較したグラフが
表示されます

科学的データ
安定性データ、規格試験データなど各種データの有無と
詳細データが閲覧可能な場合は
生データもご覧いただけます

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報
承認時ヒト試験の生物学的同等性データの生データと溶出試験
使用添加物などの各種情報をご覧いただけます
＊2013年現在アムロジピン・ブランルカスト・ツロブテロール・ラタノプロスト・ラベプラゾールを掲載

日本ジェネリック医薬品学会 〒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 http://www.ge-academy.org/GIS

http://www.ge-academy.org/GIS/

『今日の治療薬』に掲載できなかった ジェネリック医薬品の詳細情報をこの一冊で！

今日の ジェネリック医薬品 2013-2014

最新刊

B6 判・776 頁　2013.6.
定価 3,360 円（本体+税 5%）
ISBN978-4-524-26742-2

編集　増原慶壮／北村正樹／「今日の治療薬」編集室

① 剤形・規格をすべて掲載。
② 薬価順だから選びやすい。
③ 薬価%で負担額の違いをイメージしやすい。
④ 識別コードで一包化の鑑別にも便利。

南江堂　〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6　（営業）TEL 03-3811-7239　FAX 03-3811-7230　http://www.nankodo.co.jp

「信頼のジェネリック医薬品」

RELIABLE GENERIC

田辺製薬販売株式会社は、おかげさまで5周年を迎えることができました。
これからも私たちの未来のために、信頼できるジェネリック医薬品をお届けいたします。

想いをつないで

田辺製薬販売株式会社
http://www.tanabe.co.jp/

ジェネリック研究　第七巻　第一号©
二〇一三年　六月十日　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

2013年7月1日より、透析・輸液関連製品の販売は
味の素製薬㈱から㈱陽進堂へ移管されます。

㈱陽進堂は「創造」と「信頼」を企業理念としています。

製造販売元
エイワイファーマ株式会社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町二丁目31番1号

販売元
株式会社陽進堂
〒939-2723 富山県富山市婦中町萩島3697-8
TEL 076-465-7777(代表)

業務提携
味の素製薬株式会社
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
TEL 03-6280-9500(代表)

定価一五七五円（本体一五〇〇円）