第８巻　第１号　2014年６月10日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 8

Number 1　2014

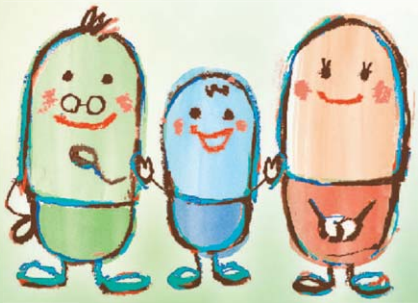
Japanese Journal of Generic Medicines

〔招待論文〕
薬剤給付管理（PBM）とジェネリック医薬品
～日米 PBM シンポジウムより～……武藤 正樹

〔情報 BOX〕
後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果

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

日本ジェネリック医薬品学会
第8回学術大会



テーマ：ジェネリック医薬品に出来ること

～ 薬物治療の向上、患者満足度の向上、医療経済への貢献の視点から～

プログラム

- **特別講演**【7/12(土)】
  演者: 国際薬学連合(FIP)会長　Michel Buchmann 氏
- **大会長講演**【7/12(土)】
  「ジェネリック医薬品に出来ること」
  ～薬物治療の向上、患者満足度の向上、医療経済への貢献の視点から～
  (社団法人 愛知県薬剤師会 副会長 岩月 進 氏)
- **ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について**【7/12(土)】
  (国立食品衛生研究所 薬品部 第一室長 伊豆津 健一 氏)
- **招待講演.1**【7/12(土)】
- **招待講演.2**【7/12(土)】
- **シンポジウム**【7/12(土)】
  1:在宅医療とジェネリック医薬品
- **シンポジウム**【7/13(日)】
  2: 地域包括ケアシステム実現と後発医薬品の情報共有
  3: バイオシミラーの最近の動向とその経済効果
  4: ジェネリック医薬品の安定供給を考える
  5: 年度改定の流通改善
- **教育講演**【7/13(日)】
  ジェネリック医薬品の品質、情報
  ～改めて、臨床上の有効性・安全性の「同等」を考える～
- **ランチョンセミナー**【7/12(土)・7/13(日)】
- **一般演題事例研究発表**【7/13(日)】
- **企業展示**【7/12(土)・7/13(日)】

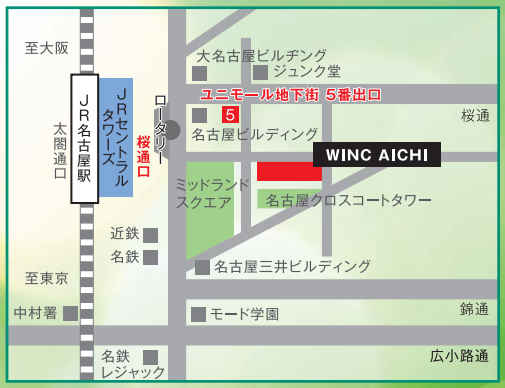
本学術大会では会期中に研修シール(研修認定薬剤師制度研修シール)を交付いたします。

会　期　2014年7月12日(土)～13日(日)

会　場　ウインクあいち　愛知県産業労働センター
(愛知県名古屋市中村区名駅4丁目4-38)

大会長　岩月 進　(一般社団法人 愛知県薬剤師会 副会長)

後　援　厚生労働省、日本医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本保険薬局協会、全国健康保険協会、健康保険組合連合会、愛知県薬剤師会、愛知県病院薬剤師会



参加申込受付期間:2014年1月21日(火)～6月16日(月)/一般演題募集期間:2014年3月10日(月)～6月5日(木)
ホームページ受付先 ： http://www.ge-academy.org/seminnar2014_info.html

参加費

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

申込先

日本ジェネリック医薬品学会第8回学術大会事務局
クリックトライ内
〒113-0033 東京都文京区本郷3-37-3 富士見ビル401
TEL:03-5840-8528 FAX:03-5684-1022
E-mail:jge8@clicktry.jp
URL:http://www.ge-academy.org

「思いやりが信頼を生む」

RELIABLE GENERIC

私たちの未来のために、ジェネリック医薬品

田辺製薬販売株式会社

http://www.tanabe.co.jp/

テバ製薬

すこやかで自分らしい人生をおくりたい。
たとえ人種や文化が異なっても、それは、わたしたち人類共通の大きな「願い」です。

およそ一世紀前、イスラエルに誕生したTEVAは、
その大きな願いにこたえる医薬品をこれまで120カ国以上の人々へ届けてきました。
一人でも多くの人の暮らしを、命を、支えていきたい。
その想いはいま、新薬やジェネリック医薬品の枠を超え、かつてない領域へと広がっています。
これまでの歴史が築いた信頼を礎に、発想の転換で新たな可能性を生み出していく。
優れた医薬品が、わたしたち人類の共有財産となるように。

すこやかで自分らしい人生をおくってほしい。
そんな、医療にたずさわるすべての方々の共通の大きな「願い」に応えつづける製薬会社でありたい。
わたしたちは、TEVAグループです。

優れた医薬品は、時間を超える。国境を越える。
Your Health, Our Care.

A Health & Care Company
テバ製薬株式会社

ジェネリック研究

第８巻　第１号　2014年
（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

〔巻　頭　言〕　岩月 進　3

〔招 待 論 文〕
薬剤給付管理（PBM）とジェネリック医薬品～日米 PBM シンポジウムより～　武藤 正樹　5

〔一 般 論 文〕
先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違に関する研究
近藤 恵美子，加藤 祐太，石黒 智恵子，比嘉 辰伍，野口 敦，豊口 禎子，白石 正，松田 勉　10

〔学術大会講演録〕
第７回学術大会シンポジウム「医薬分業の理念とジェネリック医薬品～更なるジェネリック医薬品の使用促進と薬剤師の未来～」より
薬局薬剤師の役割とジェネリック医薬品の使用促進―薬剤師によるジェネリック医薬品の剤形活用―
横井 正之　19

第７回学術大会シンポジウム「バイオシミラーをめぐる最近の動き」より
バイオシミラーに係わるガイドラインと最近の動き　荒戸 照世　25

第７回学術大会シンポジウム「今後必要となる医薬品情報とは？」より
欧米における添付文書情報等の Public Domain（公有）性の現況　陸 寿一　31
適正使用に向けた Academic Detailing 情報活動の重要性　山本 美智子　38

〔情 報 Ｂ Ｏ Ｘ〕
後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果――厚生労働省医政局経済課委託事業「平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」報告書（平成 25 年 3 月）より　44

投稿規定　54

無断転載禁止

Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.8, No.1 2014

(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 S.Iwatsuki 3

〔Invited Papers〕

Pharmacy Benefit Management (PBM) and Generic Medicine
—Review of the Japan-USA PBM Symposium— M.Muto 5

〔General Papers〕

A Study on the Differences in Additives between Brand-name and Generic Drugs
E.Kondo, Y.Kato, C.Ishiguro, S.Higa, A.Noguchi, T.Toyoguchi, T.Shiraishi, T.Matsuda 10

〔Lecture Reports〕

7th Lecture Symposium : From "Principle of the Separation of Medical and Dispensary Practice —Further Promotion of the Use of Generic Medicine and the Future of Pharmacists"

Roll of Community Pharmacists and Promotion of Generic Medicine
—Use of Various Medicine Formulations by Pharmacists— M.Yokoi 19

7th Lecture Symposium : From "Recent Movements around Biosimilar Products"

Guidelines and Recent Trends concerning Biosimilar Products T.Arato 25

7th Lecture Symposium : From "What Drug Information Is Required from Now on?"

The Public Domain of Generic Drug Labeling in Japan, the U.S. and the E.U. J.Riku 31

Importance of Academic Detailing Information Activities to Ensure Proper Use M.Yamamoto 38

〔Information BOX〕

Results of the Survey concerning the Procurement Status of Active Pharmaceutical Ingredients for Generic Drugs —From the Report on the Commissioned Project of the Economic Affairs Division, Health Policy Bureau of the Ministry of Health, Labour and Welfare "Research and Examination Project concerning the Evaluation Criteria for Reliability Improvement of Generic Drugs in FY2012" (March 2013) 44

Rules for Contributions 54

© Copyright, 2014 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8回学術大会にあたって

日本各地で最高気温の更新が風物詩のような昨今ですが, 名古屋の夏の暑さは昔から有名です. この暑さは, 名古屋の西に位置する鈴鹿山系や紀伊半島がもたらすフェーン現象によるもので, 夏型の気圧配置になると, 高気圧のへりに沿って湿った西風が鈴鹿山系を登り, 乾いた熱い空気が濃尾平野に下りてくることによるものだそうです.

この度, 第8回の大会会長に指名され, 本年7月12日(土)～13日(日)の2日間, 名古屋駅直近の愛知県産業労働センター(ウインクあいち)に於いて, 日本ジェネリック医薬品学会　第8回学術大会(テーマ:ジェネリック医薬品に出来ること)を開催する運びになりました. 大会会長を務めさせていただくにあたり, 重責を感じながら学会と呼ばれるのにふさわしい学術集会を目指して準備を進めているところです.

後発医薬品の使用促進については, 本学会も関与した「後発医薬品使用促進のためのロードマップ」が平成25年に策定され, 平成30年までに後発医薬品置き換え率(新指標)を60%にまで高めることとされ, その達成率をモニタリングし, 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.

本年4月の診療・調剤報酬改定では, このロードマップを反映させる形で, DPC病院の評価に後発医薬品使用比率の係数を含める, また保険薬局の後発医薬品体制加算の算定要件を引き上げるなどの60%達成に向けた改定がなされたところです.

そこで, 本大会では, このロードマップを軸に, 過去を見つめ直し, 現状の課題を今一度検討し, 将来を展望する機会にしていきたいと考えています. 参加者の皆様へより多くの情報を提供すべく, 基調講演, シンポジウム, 一般口演, ポスター発表, スポンサードシンポジウム, ランチョンセミナー, 教育講演等を企画しています.

1997年, スイス西部レマン湖北部にあるフリブールという人口2,000人程の小さな町で,「薬剤師と医師によるクオリティサークル(PPQC)」が生まれました. 患者の薬物治療の質を落とすことなく医療保険のコストを減らすと同時に, 薬剤師と医師の関係を改善し, 同時に生涯教育の質を高めるために, 薬剤師有志が医師に働きかけ設立したものです. 国際薬剤師・薬学連合(FIP)の会長Michel Buchmann博士は, このクオリティサークル発案の中心人物であり, ローザンヌ大学病院薬剤師や大学教授, 地域の薬剤師や医師, 地方行政, 保険者を巻き込んでこの活動を展開してこられました. 彼の素敵な薬局は, 小高い丘にあるフリブールの街中にあり, 時間があれば, 一人の開局薬剤師として薬局に立ち, 地域住民からも慕われている様子を拝見したことがあります.

本年5月に, 日本薬剤学会他で講演活動をされたばかりですが, 短期間のうちに再来日していただき, 再び彼の講演を提供できる機会が得られたことを大変うれしく思います.

もとより, 後発医薬品の使用促進は, そのこと自体が目的ではなく, 医療費の適正化のための一つの手段です. 日本ジェネリック医薬品学会は, 医療費の効率化を図りながら, 医療の質の低下を招くことなく, 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をもって活動しています.

この認識がさらに多くの方々のご理解を得て, 多くの方にご参加いただき, 活発な討論を通じて熱風が吹き出していくような学術大会が, 暑い名古屋で開催できますよう, ご関係各位に心中よりお願い申し上げます.

2014年6月

日本ジェネリック医薬品学会理事
岩 月　　進

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2014 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	認定 NPO セルフメディケーション推進協議会会長代理・専務理事
	四方田千佳子	独立行政法人医薬品医療機器総合機構テクニカルエキスパート
	（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

〔招 待 論 文〕

薬剤給付管理（PBM）とジェネリック医薬品 ～日米 PBM シンポジウムより～

Pharmacy Benefit Management（PBM）and Generic Medicine —Review of the Japan-USA PBM Symposium—

武藤 正樹　Masaki Muto

国際医療福祉大学大学院

Summary：In September 2012, a Japan-USA Symposium on the theme, "US-Japan Comparison of Pharmacy Benefit Management (PBM) and Generic Medicine" was held as part of the International Joint Research sponsored by Pfizer Health Research Foundation at the International University of Health and Welfare Graduate School. PBM is a mechanism of implementing "appropriate management of pharmacy benefit from the viewpoint of drug cost and disease management as percieved by various stakeholders such as insurers, pharmaceutical companies, pharmaceutical wholesalers, pharmacies, medical institutes and patients". Among the operations of PBM, the list of preferred drugs covered by benefit plans (formulary) has mostly contributed to the diffusion of generic drugs in the United States. In this study, we discuss the current situation of the PBM model in Japan, and the possibility of introducing it.

Key words：Pharmacy Benefit Management, generic medicine, formulary

要旨：2012 年 9 月，国際医療福祉大学大学院において，ファイザーヘルスリサーチ振興財団国際共同研究の一環として「薬剤給付管理（PBM：Pharmacy Benefit Management）とジェネリック医薬品に関する日米比較」をテーマとした日米シンポジウムが開催された．PBM とは「保険者，製薬企業，医薬品卸，薬局，医療機関，患者といった様々な利害関係者の間に立って，医薬品のコストや疾病管理の観点から薬剤給付の適正なマネジメントを行う仕組み」のことである．PBM の業務の中でも保険の給付対象となる医薬品推奨リスト（フォーミュラリー）が米国におけるジェネリック医薬品の普及に貢献した．本研究では我が国における PBM モデルの現状と，その導入の可能性について検討した．

キーワード：薬剤給付管理，ジェネリック医薬品，フォーミュラリー

* 〒107-0052 東京都港区赤坂 8-5-34 戸田ビル青山 4 階
TEL：03-5772-3396　FAX：03-5772-3391
E-mail：mutoma@iuhw.ac.jp

［筆者略歴］

・学歴
1974 年 3 月　新潟大学医学部卒業
1978 年 3 月　新潟大学大学院医科研究科修了

・職歴
1978 年 4 月　国立横浜病院にて外科医師として勤務，同病院在籍中 1986～88 年までニューヨーク州立大学家庭医療学科に留学
1988 年 4 月　厚生省関東信越地方医務局指導課長
1990 年 6 月　国立療養所村松病院副院長
1994 年 4 月　国立医療・病院管理研究所医療政策研究部長
1995 年 6 月　国立長野病院副院長
2006 年 4 月　国際医療福祉大学三田病院副院長・国際医療福祉総合研究所長・同大学大学院教授
2014 年 4 月　参議院厚生労働委員会調査室客員調査員（兼務），現在に至る．

・学位
医学博士

・研究分野
医療経営管理分野

・所属学会
日本医療マネジメント学会副理事長，日本ジェネリック医薬品学会代表理事，日本疾病管理研究会会長，医療材料マネジメント研究会代表幹事，医療福祉建築協会理事，日本外科学会会員

無断転載禁止

1．日米シンポジウム「PBM とジェネリック医薬品」の開催

2012 年 9 月 9 日に，国際医療福祉大学大学院（東京都港区）で，ファイザーヘルスリサーチ振興財団国際共同研究「薬剤給付管理（PBM：Pharmacy Benefit Management）とジェネリック医薬品に関する日米比較」主催の日米シンポジウムが開催された．米国からは米国の PBM 事情に詳しい，Gregg L. Mayer&Company 代表取締役 Gregg L. Mayer 氏，米国の HMO（健康維持組織）の老舗カイザーパーマネンテで薬剤部長も務めたことのある MedImpact Healthcare Systems 前副社長 Clifford L. Wong 氏，日本側からは国際医療福祉大学薬学部の池田俊也氏，日本大学薬学部の亀井美和子氏，株式会社ファーマベネフィットの三津原庸介氏らをお招きして，PBM とジェネリック医薬品について，当日のシンポジウム参加者およそ 50 名とともに討議した（Photo. 1）．

PBM は日本語では「薬剤給付管理」と訳されている．そのコンセプトは一言で言えば，「保険者，製薬企業，医薬品卸，薬局，医療機関，患者といった様々な利害関係者の間に立って，医薬品のコストや疾病管理の観点から薬剤給付の適正なマネジメントを行う仕組み」のことである．この PBM の仕組みが米国においてジェネリック医薬品普及の推進力となっている．本シンポジウムではこの PBM の仕組みを理解することと，我が国におけるジェネリック医薬品の普及推進，そして日本版 PBM の実施可能性について検討を行った．

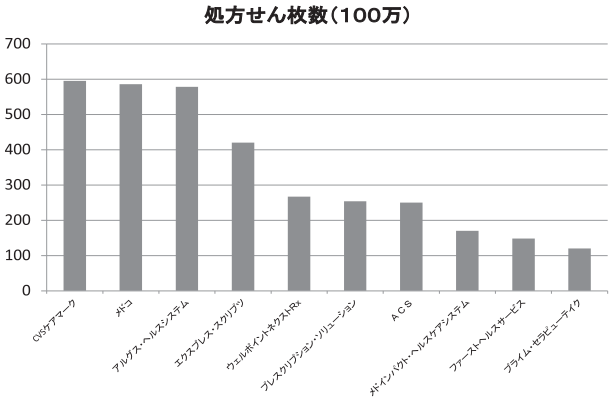
2．米国における PBM

シンポジウムの中で，米国側の参加者の Gregg L. Mayer 氏，Clifford L. Wong 氏の発表や文献調査などから，まず米国における PBM の現状と歴史，コンセプトを見ていこう．米国では PBM コンセプトはすでに民間ビジネスモデルとして定着していて，現在，100 社近くの PBM 会社が活躍している．Fig. 1 に米国の PBM 会社の処方せん取り扱いトップ 10 位までの会社名と年間処方せん取り扱い枚数を示したが，全米の PBM 会社全体では，医療保険に加入している患者の 90％の調剤報酬支払いに関与している．

さて，ここで PBM の歴史を振り返ってみよう．米国では 1970 年代に国民医薬品費の高騰を受けて保険者に代わって薬剤費の保険償還を請け負うビジネスモデルとして PBM がスタートした．その後 80 年代になって PBM 会社は薬局チェーンのマネジメントを行ったり，90 年代からは，後述する保険者に推奨する保険償還可能医薬品リスト（フォーミュラリー）を作成したり，医薬品メールオーダー事業や専門薬局（Specialty Pharmacy）のマネジメント等も行うようになる．2000 年代に入ってからはさらに PBM は進化して，医薬品を通じた慢性疾患患者の疾病管理プログラムを実施するまでに至っている．

このように PBM のコンセプトやビジネスモデルは多様であり，日々進化しつつあるが，そのモデルは前述したように，民間医療保険やメディケアなど公的医療保険，企業健保などの「保険者」を顧客として，製薬企業，医薬品卸，薬局，医療機関，患者といった様々な利害関係者の間に立って，薬剤給付の適正化をはかるマネジメントモデルであると言える．実際に米国では現在 PBM 会社は，先述したように

Photo.1　日米 PBM シンポジウム（国際医療福祉大学大学院，東京都港区，2012 年 9 月 9 日）
左より筆者，Gregg L. Mayer 氏，Clifford L.Wong 氏，三津原庸介氏，池田俊也氏，亀井美和子氏らシンポジスト



ALS's Pharmacy Benefit Survey Results: 1st Quarter 2009 資料より

Fig. 1　米国の PBM 会社と取り扱い処方せん枚数

無断転載禁止

全米で 100 社近くもあり，その成り立ちも製薬企業系や民間保険会社系や独立系などさまざまである．

3．PBM の業務モデル

では PBM 会社は具体的にはどのような業務を行っているのだろうか？　その主な業務モデルを以下に見ていこう．

まず PBM 会社は，保険者に代わって「薬剤費の請求や支払い」，「メーカーや卸との薬剤の価格交渉」，「保険の支払いの対象となるフォーミュラリーの作成」などの業務を行う．Fig. 2 に米国の PBM の業務フローを示した．そしてこれらの業務に加えて，処方薬の宅配である「メールオーダー事業」，バイオ医薬品，血液製剤など特殊な医薬品（Specialty Drug）を扱う「専門薬局の経営」など，さまざまな取り組みを積極的に行っている．とくにこの Specialty Drug については，2012 年 2 月に米国アリゾナで開催された PBM 学術大会でも，Specialty Drug 関連演題が多数を占めていて，同大会に出席した三津原庸介氏によれば，「米国では PBM のビジネスモデルの関心が，明らかにジェネリック医薬品から Specialty Drug にシフトしている」とのことだった．

ジェネリック医薬品の普及について，我々日本側が注目したのは，PBM 会社が行うフォーミュラリーの作成である．フォーミュラリーは，PBM 会社が保険者に代わって，臨床的，経済的な見地から高品質でかつ安価な薬剤を選択し，保険者に推奨する医薬品リストのことである．フォーミュラリーは以下のようなプロセスで作成するという．

まず PBM 会社の社内で文献，治験データ，臨床データ，診療ガイドラインなどの資料から基本情報を整理して，保険者に対して推奨すべき医薬品リストを作成する．それから社外の医師，薬剤師より構成される第三者機関の委員会で，この推奨医薬品リストに関する医学的評価や，新薬，新規適応，臨床応用例について検討し，さらにジェネリック医薬品の置き換えなどの経済性についても検討して，医薬品フォーミュラリーを決定するという．

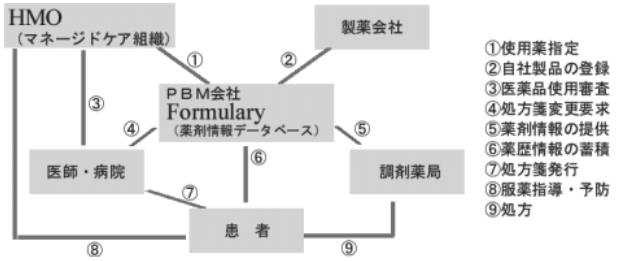


Fig. 2　米国の PBM（Pharmacy Benefit Management）の業務モデル

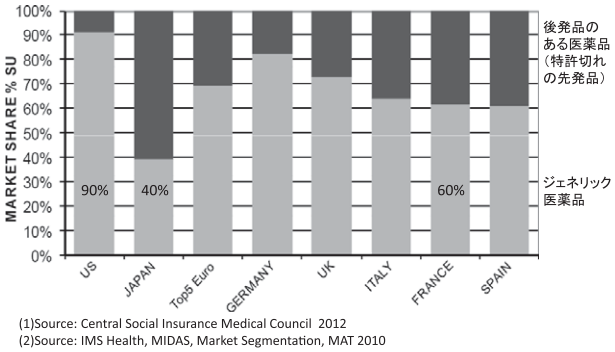
そして保険者は，契約先の PBM 会社がフォーミュラリーに採用した医薬品しか保険償還の対象としない．もし医師がこの保険者に加入する患者にフォーミュラリー以外の処方を行うと，患者の自己負担となってしまう．このフォーミュラリーには経済性の観点から，多数のジェネリック医薬品が採用されている．こうしたフォーミュラリーのおかげもあって米国では，ジェネリック医薬品の普及が進み，現在ではジェネリック医薬品のある医薬品に対するジェネリック医薬品の数量ベースのシェア率は 90％に達している（Fig. 3）．シンポジウムの中でも米国側参加者が発言していたが，「米国に PBM の仕組みが，仮にないとしたら，ジェネリック医薬品の普及は現在でも 50 ～ 60％止まりだっただろう」とのことだった．

さて PBM では，数あるジェネリック医薬品から，どのように特定のジェネリック医薬品を選択するのだろうか？　この選択基準はジェネリック医薬品の価格とともに，ジェネリック医薬品企業からのジェネリック医薬品に関する情報提供サービスやリベートにより選択するとのことだった．このため米国内の医薬品メーカーは，PBM 会社の作成するフォーミュラリーへの自社医薬品の搭載をめざして，激烈な市場競争に晒されているとのことだった．

ところで PBM 会社の収益源はどこにあるのだろう？ それは以下の 5 つである．

①製薬企業からのリベート

②償還差益



(1)Source: Central Social Insurance Medical Council 2012
(2)Source: IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, MAT 2010

Fig. 3　ジェネリック医薬品のある医薬品に占めるジェネリック医薬品の割合（置き換え率）の国際比較

無断転載禁止

③薬剤償還に関する手数料
④メールオーダー事業
⑤専門薬局の経営からの収益

①の製薬企業からのリベートは，フォーミュラリーを設定することでメーカーの絞り込みができる．そして採用されたメーカーは大量発注の見返りにPBM会社にリベートを支払う．②の償還差益はPBM会社が保険者から受け取る薬剤費と，薬局に支払う薬剤費の差額である．③の薬剤償還に関する手数料は処方せん枚数当たりで徴収する．しかし最近のPBM会社の大きな収益源は，④のメールオーダー事業と，⑤の専門薬局経営であるという．

④のメールオーダーというのも日本ではなじみがないが，医薬品に関する規制緩和が進んでいる米国では初回の調剤は薬局で薬剤師との対面で行うが，慢性疾患については，それ以降は，メールオーダーによって患者の手元に医薬品が宅配される．この仕組みは，最初は在郷軍人局が高齢の退役軍人向けにスタートさせた医薬品の宅配サービスであったが，これが2000年以降，全米に広く普及することとなった．

⑤の専門薬局が，現在の米国ではPBMの高収益モデルとして注目されている．専門薬局はバイオ医薬品，抗がん剤や血友病の血液製剤，インターフェロン製剤，HIV治療薬など，おもに高額で，服薬指導や有害事象のモニターが必要なハイリスク医薬品を取り扱い，訓練を受けた専門薬剤師がそれらの服薬指導や有害事象モニターで活躍する．それと同時に，薬剤師による服薬アドヒアランスを向上させるプログラムや，患者情報を収集し医師にフィードバックするプログラムなども実施して，これらの疾患の疾病管理（Disease Management）に貢献している．シンポジウムの中では，米国の地域薬局における疾病管理の状況として，亀井美和子氏よりアッシュビル・プロジェクトが紹介された．

シンポジウムの質疑の中では，PBM会社の収益源，とくに製薬企業からのリベートに質問が集中した．「リベートが結果的に医薬品の価格の高騰を招くのではないか？」，「PBM会社はコストセービングを優先するのか？　それとも自社の利益を優先するのか？」などの質問が会場から出された．これに対して米国側参加者は「リベートはフォーミュラリーの管理に必要であるし，その内容についてはクライアントに情報公開している」とのことだった．

4．日本でのPBMの現状と応用可能性

さて，ここでPBMの日本での現状と応用可能性について考えてみよう．

シンポジウムでも池田俊也氏が述べていたように，「保険制度の違いで米国のPBMモデルをそっくり我が国に導入することは困難である．しかしその機能を部分的に導入することは，ジェネリック医薬品の使用促進に有効である．例えば保険者が主体となり薬剤利用審査を行い，処方医に対して処方パターンをフィードバックしたり，薬局に対してジェネリック医薬品調剤状況について情報提供することなどが考えられる．また学会などが主体となり，費用対効果を勘案した推奨医薬品リスト（フォーミュラリー）を作成するなど，処方者に対して薬物療法の経済的エビデンスに関する情報を提供することも有用である」と考えられる．

次に我が国でもすでに行われている日本版PBMの現状について以下に見ていこう．それは，①調剤報酬の直接審査と，②医療費通知サービス（特にジェネリック医薬品差額通知サービス）の2つである．

①の調剤報酬の直接審査の仕組みについては，すでに我が国でも導入されている．たとえば我が国でも，保険者が支払基金を通さずに保険薬局と調剤報酬に関して直接審査支払いを行う，いわゆる「直接審査」を行う健保組合が少しずつ増えている．そしてそれに伴って，その業務を代行する民間企業も増えてきた．こうした民間企業がまず日本版PBMのモデルに近いと言える．そうした民間企業は保険者と保険薬局の間に立ち，オンライン・レセプトデータを用いて，審査，支払い，疑義照会についての業務代行を行う．メリットは支払基金経由では保険薬局が2ヶ月かかっていた調剤報酬の受け取りが，こうした企業のおかげで1ヶ月に短縮することができる．

シンポジウムの中でもPBM会社が取り組んでいるITインフラやデータベースが話題となった．米国ではPBMの仕組みの中で処方医，薬局，保険者の間に張り巡らされたITネットワークがキーファクターだという．このネットワークを通じて医師が処方を行うと，瞬時に医薬品選択の臨床的，経済的な意思決定のための介入がPBM会社のITネットワークを通じて行われているという．それを支援するのが医薬品データベースで，データベースには全米で使用されている12万種類の医薬品コード，企

無断転載禁止

業名，有効成分，剤形，用量などのデータと，過剰・過小使用，禁忌，妊娠などの安全ガイドラインが含まれていて，処方医や薬剤師の意思決定を支援しているという．

次に②の医療費通知サービスについて見ていこう．日本では保険者と加入者の間に立って，保険者が医療機関に支払われた医療費や医薬品費の支払い額を加入者に通知する「医療費通知サービス」の代行を行う民間企業もある．これも一種の日本版PBMモデルの一つと言ってもいいだろう．こうした通知サービスでは最近，ジェネリック医薬品差額通知サービスが注目されている．

現在，我が国のジェネリック医薬品の普及率は40％程度（Fig. 3）だが，ようやく最近その普及がわずかではあるが進み始めた．とくに最近では，保険者が医療費削減のためジェネリック医薬品を加入者に推奨していて，少しずつ実績を上げている．

たとえば中小企業の保険組合である協会けんぽ（旧政管健保）は，3,500万人の加入者にジェネリック医薬品の啓発活動や「ジェネリックお願いカード」の発行を行っている．そして2009年度から自己負担軽減額（差額）通知によるジェネリック医薬品の差額通知サービスを実施したところ，加入者のジェネリック医薬品への置き換えで，累計の医薬品費節減額は約125億円に達したと公表している．協会けんぽの場合，このジェネリック医薬品通知サービスは外部の民間企業に委託して行っている．こうした民間企業の多くはレセプトデータベースを扱う会社である．このようなIT系，データベース系の民間事業者も日本版PBMのモデルと言えるだろう．

この他，我が国でも日本版PBMの展開の萌芽とも言うべきビジネスモデルはいくつか考えられる．例えば処方薬を宅配するメールオーダーは，米国ではPBM会社で一般的に行われている業務だ．我が国でも保険薬局が処方せんを患者から受け取ったあとで処方薬を宅配するサービスを一部行っているところもある．我が国でも患者の利便性や保険薬局業務の効率化を考える上で，メールオーダーの議論も必要だろう．

また，我が国でも今後，抗がん剤，バイオ医薬品，インターフェロン，血液製剤など特殊な医薬品を扱う専門薬局のネットワーク運営が課題として考えられる．さらに保険薬局において付加価値のある患者アドヒアランスの向上プログラムなど，いわゆる患者アウトカムに関与できる疾病管理プログラムへの発展も同様である．このような保険薬局の運営や新たなプログラムへの進出に関しても，今後，日本版PBMモデルの応用が考えられる．

日本版PBMビジネスモデルの今後の展開に期待したい．

＊本セミナー報告はファイザーヘルスリサーチ振興財団国際共同研究「薬剤給付管理（PBM: Pharmacy Benefit Management）とジェネリック医薬品に関する日米比較」の一環として実施された．

参考文献

1） 加藤貴子．米国におけるPharmacy Benefit Management（PBM：薬剤給付管理）の動向～医薬品の物流とコスト構造を探る～．国際医薬品情報，2010.1.11, p19-23.
2） 武藤正樹ほか．「薬剤給付管理とジェネリック医薬品に関する日米比較」日米共同シンポジウム資料．2012年9月9日．

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違に関する研究

A Study on the Differences in Additives between Brand-name and Generic Drugs

近藤 恵美子*[a]，加藤 祐太[a, b]，石黒 智恵子[c]，比嘉 辰伍[c]，野口 敦[a]，
豊口 禎子[b]，白石 正[b]，松田 勉[a]

Emiko Kondo*[a], Yuta Kato[a, b], Chieko Ishiguro[c], Shingo Higa[c], Atsushi Noguchi[a],
Teiko Toyoguchi[b], Tadashi Shiraishi[b], Tsutomu Matsuda[a]

[a] 山形大学大学院医学系研究科医薬品医療機器評価学講座
[b] 山形大学医学部附属病院薬剤部
[c] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Received February 16, 2014
Accepted April 9, 2014

Summary：The apprehension toward generic drugs may be due in part to a perception of differences in additives between brand-name and generic drugs. In this study, we conducted an analysis of additives that may induce adverse reactions such as allergies or aspirin-induced asthma. Using information provided in package inserts, we examined the use of the target additives in orally administered drugs, topical drugs, and injectable drugs, and compared the differences in additive use between brand-name and generic drugs. In addition, we also compared the additive content between brand-name and generic injectable drugs, and investigated the relationship between additive content and warning statements.
The results showed that for all target additives, there were no statistical differences in the frequencies of additive use between brand-name drugs and generic drugs, regardless of the administration route. However, the analysis revealed that there were certain additives that were more frequently used in either generic drugs or brand-name drugs. Furthermore, there were no major differences detected in additive content, indicating the need for cautious utilization of both brand-name drugs and generic drugs based on factors such as patient history of adverse drug reactions and food allergies.
The lack of consistent findings with regard to the association between additive content and warning statements suggests that, as exemplified by the European system, Japan should consider the necessity of developing scientifically based guidelines for warning statements concerning drug additives.

Key words：additives, generic drugs, drug allergy, side effects

要旨：後発医薬品を不安視する理由の一つとして，後発医薬品が先発医薬品と異なる添加剤を使用しているとの指摘がある．そこで，本研究では，アレルギーやアスピリン喘息の原因となる可能性のある添加剤を対象とし，添付文書情報を利用して，内用剤，外用剤，注射剤それぞれにおける対象添加剤の使用状況を調査し，先発医薬品と後発医薬品の添加剤の相違を比較した．さらに，注射剤での先発医薬品と後発医薬品の添加剤含有量の比較及び添加剤含有量と注意喚起表示の関係についても調査した．
その結果，対象添加剤全体では，いずれの剤型でも先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかったが，一部に後発医薬品での使用頻度が高い添加剤，及び先発医薬品での使用頻度が高い添加剤が認められた．また，添加剤含有量には大きな違いは認められず，先発医薬品，後発医薬品かにかかわらず，患者のアレルギー歴等を踏まえた注意が必要と考えられた．
添加剤含有量と注意喚起表示の有無に関しては一貫性が認められず，日本においても，欧州の制度を参考に，添加剤の注意喚起表示に関し科学的根拠に基づくガイドライン等の必要性を検討すべきと考えられた．

キーワード：添加剤，後発医薬品，アレルギー，副作用

* 〒990-2331 山形県山形市飯田西 2-2-2
TEL & FAX：023-628-5257
E-mail：EMIKO_KONDO@env.go.jp

無断転載禁止

諸　言

患者負担の軽減や医療保険財政の改善の観点から，政府は積極的な後発医薬品の使用促進を推奨してきているが，必ずしも後発医薬品に十分な信頼が得られていないことなどを背景に目標が達成されていない．後発医薬品への不安の一つには添加剤の違いがあり，我々はアレルギー等の原因になる可能性のある添加剤に着目して，注射剤における先発医薬品と後発医薬品の添加剤の相違について，有効成分及びその規格が同一の先発医薬品と後発医薬品が共に存在する製剤を対象として包括的な検討を行い報告している[1]が，最も品目数の多い内用剤や外用剤に関する検討及び添加剤の量に着目した比較は未実施であった．

そこで，本研究では，内用剤及び外用剤について，先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の製剤を対象に，先発医薬品と後発医薬品でのアレルギー等の原因となる添加剤の使用状況の比較検討を行うとともに，注射剤についても内用剤及び外用剤と同様の方法により再集計し比較検討を行った．また，注射剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の含有量を比較検討し，さらに，添加剤に対する注意喚起表示の現状を，表示の有無と含有量の関係から検討した．

方　法

(1) 対象添加剤

以下に該当する添加剤を対象添加剤とした(Table 1)．

①添付文書の使用上の注意において，添加剤への過敏症の観点から，禁忌，慎重投与等の注意喚起の記載の事例がある添加剤．

②食品衛生法でアレルギー表示が義務付けまたは推奨されている食品に由来する添加剤．

③安息香酸ナトリウムカフェインを有効成分とする医薬品で，アスピリン喘息の患者を禁忌としている事例があったことから，アスピリン喘息の起因物質になる可能性がある添加剤[2]．

なお，日本での多くの医薬品の使用上の注意において，「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌等としているが，これらの記載は上記①における注意喚起の記載として扱わなかった．

(2) 対象医薬品

2011年4月版保険薬事典（じほう発行）に収載され，かつ，独立行政法人医薬品医療機器総合機構が提供している医薬品医療機器情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）より添付文書が入手可能なものを対象医薬品とした．なお，添付文書の出力は2011年11月から2012年3月に行った．

Table 1　対象添加剤

添加剤の由来		添加剤
食品	卵	卵黄レシチン（精製卵黄レシチン，水素添加卵黄フォスファチジルコリン，エッグフォスファチジルグリセロール，水素添加卵黄フォスファチジルセリンを含む），卵白，卵黄油
	牛乳	カゼイン（カゼインナトリウム，脱脂粉乳を含む），ペプトン，乳糖（無水乳糖，乳糖水和物を含む）
	牛	牛脂
	豚	ヘパリンナトリウム，ペプシン，豚脂
	牛または豚	ゼラチン（精製ゼラチン，ゼラチン加水分解物，コハク化ゼラチンを含む）
	その他の動物	ヒアルロン酸ナトリウム（ニワトリ由来），コンドロイチン硫酸ナトリウム（哺乳動物の軟骨由来）
	小麦	小麦粉，コムギデンプン（アルファ化デンプン，アクリル酸デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム，カルボキシメチルスターチナトリウムを含む），小麦胚芽油
	大豆	大豆レシチン（精製大豆レシチン，水素添加大豆レシチンを含む），ダイズ油
	その他食品	落花生油，オレンジ油
食品以外		チメロサール 亜硫酸ナトリウム，亜硫酸水素ナトリウム，乾燥亜硫酸ナトリウム，乾燥亜硫酸水素ナトリウム，ピロ亜硫酸ナトリウム，ピロ亜硫酸カリウム 黄色4号 安息香酸（安息香酸ナトリウム，安息香酸ナトリウムカフェインを含む） メチルパラベン，エチルパラベン，プロピルパラベン，イソプロピルパラベン，ブチルパラベン，イソブチルパラベン及びこれらのナトリウム塩 ポリオキシエチレンヒマシ油 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 人血清アルブミン ベンジルペニシリンカリウム ポリソルベート80

無断転載禁止

(3) 対象添加剤の使用状況の調査

原則として承認書に記載したすべての添加剤成分は添付文書に記載することになっている[3]ことから，添付文書の「組成・性状」の項に記載されている添加剤を，当該医薬品に使用されている添加剤とした．

なお，集計に当たっては，水素添加卵黄レシチンはレシチンとして，安息香酸ナトリウムや安息香酸ナトリウムカフェインは安息香酸に含める等，塩違いや類似の添加剤はまとめて集計した（Table 1）．

(4) 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の使用頻度の比較

先発医薬品と後発医薬品の比較は，対象医薬品のうち，先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分を対象として剤型毎に行った．また，承認時期が古い医薬品では先発医薬品と後発医薬品の区別が困難であることから，厚生労働省の医薬品の製造承認に関する基本方針が施行された 1967 年 10 月以降に承認された新医薬品（ただし，1980 年 10 月以前は新有効成分含有医薬品に限る）を先発医薬品とした．また，後発医薬品は保険薬事典の区分の通りとした．なお，先に実施した注射剤を対象とした検討[1]においては，有効成分及びその規格が同一の先発医薬品と後発医薬品が共に存在する製剤を対象として，注射剤における先発医薬品と後発医薬品の添加剤の比較検討を行ったが，本検討では，内用剤及び外用剤と同一条件で比較するために，注射剤についても先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の製剤を比較の対象とした．

また，使用添加剤については，同一の効果を有する亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫酸塩，メチルパラベン等のパラベンについては，それぞれ，亜硫酸塩，パラベンとしてまとめて集計した．

先発医薬品と後発医薬品において，添加剤の使用頻度に差があるか否かを評価するため，先発医薬品における添加剤使用頻度と比べたときの，後発医薬品における添加剤使用の相対頻度を表す指標として，オッズ比，及びその 95% 信頼区間と P 値をロジスティック回帰を用いて算出した．なお，有効成分の各組合せにおける先発医薬品の数と後発医薬品の数にばらつきがあることから，有効成分で層別したロジスティック回帰分析を用いたときのオッズ比，95% 信頼区間及び P 値も算出した．なお，検定の有意水準は 5% とし，解析には SAS 9.2 を使用した．

(5) 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の含有量の比較

注射剤は添付文書に添加剤含有量が記載されているが，内用剤と外用剤は記載されていないことから，同一有効成分の先発医薬品，後発医薬品の両方で対象添加物を含有している注射剤を対象に，後発医薬品各製剤における有効成分量あたりの添加剤の含有量を同一規格の先発医薬品のそれらと比較した．含有量の比較に当たり，亜硫酸塩は亜硫酸水素ナトリウムに換算した値を，安息香酸類は安息香酸に換算した値を，パラベンはメチルパラベンに換算した値をそれぞれ用いた．なお，これら同種の添加剤（例：メチルパラベンとエチルパラベン）を換算値ベースで同量程度使用している製剤間では，換算値は厳密には同一ではない場合があるため，後発医薬品の添加剤含有量換算値が先発医薬品の 0.9 倍から 1.1 倍の場合には，先発医薬品の含有量と同量として扱った．

(6) 注射剤における添加剤含有量と注意喚起表示との関係について

対象医薬品のうち，注意喚起表示がなされている医薬品の事例がある添加剤（ゼラチン，チメロサール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ベンジルペニシリンカリウム，卵黄レシチン，大豆レシチン，亜硫酸塩，ポリオキシエチレンヒマシ油，人血清アルブミン及びポリソルベート 80）が使用されている注射剤を対象に，添加剤の量と注意喚起表示の有無について添付文書の情報から調査した．また，製剤間で注意喚起表示に差が認められた添加剤を使用している全製剤の添加剤含有量を箱ひげ図で示した．

添加剤の含有量は，添付文書の添加剤の含有量と用法及び用量の記載から，通常成人に対する一日投与量（投与量に幅がある場合はその製剤の通常の投与量における最大値，効能によって投与量が異なる場合には最も投与量が多い効能における通常の投与量の最大値）中に含有される量を算出した．体重または体表面積あたりの用量が設定されている場合には体重は 60 kg，体表面積は 1.6 m^2 とし，麻酔薬等通常の一日投与量の算出が困難なもの及び小児に対する効能は対象外とした．

無断転載禁止

結　果

(1) 全対象医薬品における対象添加剤の使用状況

内用剤では，全対象医薬品 7,933 製剤中，5,813 製剤（73.3%）でいずれかの対象添加剤が使用されていた．乳糖は最も多く使用されていた添加剤で，4,458 製剤（56.2%）に使用されていた．そのほか，コムギデンプン，ゼラチン，ポリソルベート 80，プロピルパラベン等のパラベン，黄色 4 号，安息香酸が多く使用されていた．

外用剤では，全対象医薬品 2,428 製剤中，660 製剤（27.2%）でいずれかの対象添加剤が使用されていた．メチルパラベンは最も多く使用されていた添加剤で，241 製剤（9.9%）に使用されており，また，348 製剤（14.3%）にはいずれかのパラベンが使用されていた．そのほか，ポリソルベート 80，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ゼラチンが多く使用されていた．

注射剤での使用状況は先の報告[1]のとおり，全対象医薬品 3,315 製剤中，692 製剤（20.9%）で対象添加剤が使用され，亜硫酸水素ナトリウムが最も多く 217 製剤（6.5%）に使用され，324 製剤（9.8%）にはいずれかの亜硫酸塩が使用されていた．

内用剤，外用剤及び注射剤の合計（全医薬品）では，全対象医薬品 13,676 製剤中，7,165 製剤（52.4%）でいずれかの対象添加剤が使用されていた．乳糖は 4,578 製剤（33.5%）と最も多く使用されていたが，外用剤と注射剤で乳糖を使用していた製剤はともに 2.1%であった．

(2) 先発医薬品と後発医薬品の比較

同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が共に存在したのは，内用剤 264 組 4,510 製剤（先発医薬品 771 製剤，後発医薬品 3,739 製剤），外用剤 76 組 747 製剤（先発医薬品 183 製剤，後発医薬品 564 製剤），注射剤 106 組 1,266 製剤（先発医薬品 317 製剤，後発医薬品 949 製剤）であった．

それぞれの剤型における先発医薬品・後発医薬品毎の対象添加剤の使用頻度及び先発医薬品に対する後発医薬品の添加剤の使用に関するオッズ比，95%信頼区間，P 値を Table 2 ～ Table 4 に示した．

層別ロジスティック回帰分析の結果，添加剤全体ではいずれの剤型でも先発医薬品と後発医薬品の添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかったが，内用剤でのパラベン及び乳糖では統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高く，内用剤での安息香酸及びポリソルベート 80，外用剤でのゼラチンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった．なお，先発医薬品では使用されておらず後発医薬品でのみ使用されていたのは内用剤での黄色 4 号（67 製剤），カゼイン（3 製剤）及び大豆レシチン（2 製剤），外用剤での牛脂（1 製剤），コンドロイチン硫酸ナトリウム（2 製剤），ヒアルロン酸ナトリウム（2 製剤）及びポリオキシエチレンヒ

Table 2　内用剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

	内用剤　N=4,510									
	先発医薬品 N=771		後発医薬品 N=3,739		ロジスティック回帰（調整なし）			層別ロジスティック回帰[1]		
	添加剤使用製剤数	%[2]	添加剤使用製剤数	%[3]	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
添加剤全体[4]（以下のいずれかを使用）	568	73.7	2,851	76.3	1.15	(0.96–1.37)	0.13	1.23	(0.96–1.58)	0.10
乳糖	402	52.1	2,079	55.6	1.15	(0.98–1.34)	0.08	1.41	(1.10–1.80)	0.006
ガセイン	0	0	3	0.1	–[5]	–	–	–	–	–
ゼラチン	116	15.0	442	11.8	0.76	(0.61–0.94)	0.01	0.95	(0.67–1.36)	0.79
コムギデンプン	95	12.3	615	16.4	1.40	(1.11–1.77)	0.004	1.23	(0.90–1.69)	0.20
ダイズ油	1	0.1	2	0.1	0.41	(0.04–4.55)	0.47	1.37	(0.10–18.94)	0.81
大豆レシチン	0	0	2	0.1	–	–	–	–	–	–
オレンジ油	1	0.1	4	0.1	0.83	(0.09–7.39)	0.86	0.89	(0.08–10.27)	0.93
落花生油	2	0.3	0	0	–	–	–	–	–	–
亜硫酸塩	7	0.9	14	0.4	0.41	(0.17–1.02)	0.06	0.65	(0.21–2.00)	0.46
黄色4号	0	0	67	1.8	–	–	–	–	–	–
安息香酸	21	2.7	35	0.9	0.34	(0.20–0.58)	<0.0001	0.32	(0.17–0.63)	0.001
パラベン	24	3.1	162	4.3	1.41	(0.91–2.18)	0.12	2.05	(1.17–3.57)	0.01
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	10	1.3	22	0.6	0.45	(0.21–0.96)	0.04	0.76	(0.31–1.86)	0.54
ポリソルベート80	52	6.7	204	5.5	0.80	(0.58–1.09)	0.16	0.52	(0.34–0.80)	0.003

1）組み合わせ（成分）で調整
2）先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の先発医薬品（N=771）に占める対象添加剤使用先発医薬品の割合
3）先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の後発医薬品（N=3,739）に占める対象添加剤使用後発医薬品の割合
4）対象添加剤をいずれか1種以上使用していることを意味している
5）ーは計算不能

無断転載禁止

マシ油（8 製剤），注射剤でのゼラチン（6 製剤）であり，逆に後発医薬品では使用されておらず先発医薬品でのみ使用されていたのは内用剤での落花生油（2 製剤），注射剤での大豆レシチン（1 製剤）で，これらはロジスティック回帰分析（調整なし）及び層別ロジスティック回帰分析ともに添加剤の使用に関するオッズ比は計算不能であった．また，注射剤でのコンドロイチン硫酸ナトリウム，ダイズ油，ポリオキシエチレンヒマシ油及びポリソルベート 80 は，これらの添加剤が使用されている医薬品を含む層（組み合わせ）において，その先発医薬品及び後発医薬品のすべてにおいて使用されていたため，層別ロジスティック回帰分析において添加剤の使用に関するオッズ比は計算不能であった．

（3）注射剤における対象添加剤の含有量の比較

注射剤において，先発医薬品，後発医薬品の両方に含有されていた 9 添加剤で，添加剤毎，成分毎に後発医薬品の添加剤含有量を先発医薬品と比較した．比較した後発医薬品の成分数及び製剤数は，亜硫酸塩類は 8 成分，87 製剤，安息香酸類は 1 成分，2 製剤，パラベンは 3 成分，14 製剤，ポリオキシエチレンヒマシ油は 1 成分，7 製剤，ポリソルベート 80 は 2 成分，2 製剤，卵黄レシチンは 2 成分，12

Table 3　外用剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

	外用剤　N=747									
	先発医薬品 N=183		後発医薬品 N=564		ロジスティック回帰（調整なし）			層別ロジスティック回帰[1]		
	添加剤使用製剤数	%[2]	添加剤使用製剤数	%[3]	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
添加剤全体[4]（以下のいずれかを使用）	51	27.9	190	33.7	1.32	(0.91–1.90)	0.14	1.53	(0.96–2.46)	0.08
乳糖	3	1.6	4	0.7	0.43	(0.10–1.93)	0.27	1.00	(0.03–29.81)	1.00
ゼラチン	6	3.3	3	0.5	0.16	(0.04–0.64)	0.01	0.12	(0.02–0.65)	0.01
牛脂	0	0	1	0.2	–[5]	–	–	–	–	–
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0	0	2	0.4	–	–	–	–	–	–
ヒアルロン酸ナトリウム	0	0	2	0.4	–	–	–	–	–	–
コムギデンプン	1	0.5	3	0.5	0.97	(0.10–9.41)	0.98	0.86	(0.07–10.41)	0.90
大豆レシチン	2	1.1	2	0.4	0.32	(0.05–2.30)	0.26	0.61	(0.07–5.38)	0.65
亜硫酸塩	2	1.1	6	1.1	0.97	(0.20–4.86)	0.97	0.50	(0.08–3.31)	0.47
安息香酸	3	1.6	2	0.4	0.21	(0.04–1.29)	0.09	0.53	(0.05–5.23)	0.59
パラベン	32	17.5	95	16.8	0.96	(0.62–1.49)	0.84	1.41	(0.81–2.45)	0.22
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	8	4.4	26	4.6	1.06	(0.47–2.38)	0.89	1.50	(0.58–3.84)	0.40
ポリオキシエチレンヒマシ油	0	0	8	1.4	–	–	–	–	–	–
ポリソルベート80	11	6.0	66	11.7	2.07	(1.07–4.02)	0.03	0.96	(0.40–2.32)	0.92

1）組み合わせ（成分）で調整
2）先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の先発医薬品（N=183）に占める対象添加剤使用先発医薬品の割合
3）先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の後発医薬品（N=564）に占める対象添加剤使用後発医薬品の割合
4）対象添加剤をいずれか1種以上使用していることを意味している
5）ーは計算不能

Table 4　注射剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

	注射剤　N=1,266									
	先発医薬品 N=317		後発医薬品 N=949		ロジスティック回帰（調整なし）			層別ロジスティック回帰[1]		
	添加剤使用製剤数	%[2]	添加剤使用製剤数	%[3]	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
添加剤全体[4]（以下のいずれかを使用）	48	15.1	146	15.4	1.02	(0.72–1.45)	0.92	0.83	(0.29–2.43)	0.74
卵黄レシチン	4	1.3	12	1.3	1.00	(0.32–3.13)	1.00	–[5]	–	–
乳糖	6	1.9	11	1.2	0.61	(0.22–1.66)	0.33	0.61	(0.17–2.20)	0.45
ゼラチン	0	0	6	0.6	–	–	–	–	–	–
コンドロイチン硫酸ナトリウム	4	1.3	7	0.7	0.58	(0.17–2.00)	0.39	–	–	–
ダイズ油	2	0.6	8	0.8	1.34	(0.28–6.34)	0.71	–	–	–
大豆レシチン	1	0.3	0	0	–	–	–	–	–	–
亜硫酸塩	25	7.9	101	10.6	1.39	(0.88–2.20)	0.16	1.20	(0.22–6.53)	0.84
安息香酸	3	0.9	2	0.2	0.22	(0.04–1.33)	0.10	–	–	–
パラベン	8	2.5	14	1.5	0.58	(0.24–1.39)	0.22	0.26	(0.06–1.22)	0.09
ポリオキシエチレンヒマシ油	2	0.6	7	0.7	1.17	(0.24–5.66)	0.85	–	–	–
ポリソルベート80	3	0.9	3	0.3	0.33	(0.07–1.65)	0.18	–	–	–

1）組み合わせ（成分）で調整
2）先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の先発医薬品（N=317）に占める対象添加剤使用先発医薬品の割合
3）先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の後発医薬品（N=949）に占める対象添加剤使用後発医薬品の割合
4）対象添加剤をいずれか1種以上使用していることを意味している
5）ーは計算不能

無断転載禁止

製剤，乳糖は 3 成分，7 製剤，ダイズ油は 1 成分，8 製剤，コンドロイチン硫酸ナトリウムは 1 成分，7 製剤であった．

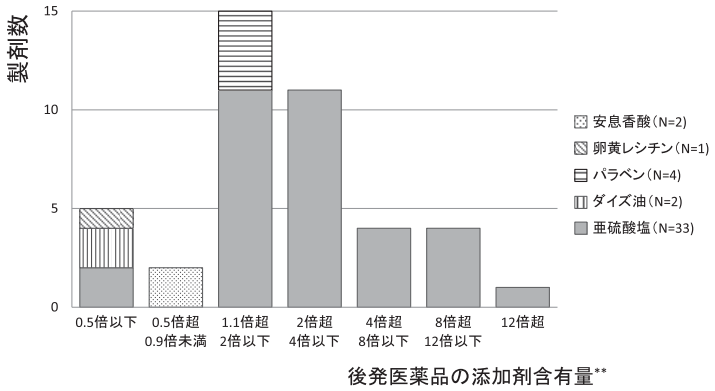
その結果，添加剤全体では 104 製剤（71%）が先発医薬品と添加剤含有量が同量であり，35 製剤（24%）は先発医薬品より含有量が多く，7 製剤（5%）は先発医薬品より含有量が少なかった．

添加剤の含有量が先発医薬品より多かった後発医薬品 35 製剤及び少なかった 7 製剤，合計 42 製剤について，先発医薬品の添加剤含有量を 1 としたときの添加剤含有量の分布を確認したところ，亜硫酸塩では，先発医薬品の 4 倍から 12 倍以上もの添加剤が含有されている後発医薬品が認められたが，パラベンでは，先発医薬品より多い場合でもいずれも 2 倍以内であり，大きくは異なっていなかった（Fig. 1）．

亜硫酸塩が含有されていた 8 成分のうち，ゲンタマイシン硫酸塩，イセパマイシン硫酸塩，アルベカシン硫酸塩，アミノ酸製剤，高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤の 5 成分では，29 製剤中 27 製剤（93%）が同量であったが，ドパミン塩酸塩，アミカシン硫酸塩，ドブタミン塩酸塩では後発医薬品の添加剤含有量にばらつきが認められた．これら 3 成分それぞれについて，すべての先発医薬品（同一規格の後発医薬品がない製剤を含む）及び後発医薬品の有効成分あたりの添加剤含有量を確認したところ，ドブタミン塩酸塩で後発医薬品の亜硫酸塩含有量が多い例が認められたものの，先発医薬品間でも添加剤含有量にはばらつきが認められ，全体的には先発医薬品と後発医薬品の含有量の分布は類似していた（Fig. 2）．

（4）注射剤における添加剤含有量と注意喚起表示との関係

調査した 10 種類の添加剤のうち，ゼラチン，チメロサール，ポリオキシエチレンヒマシ油，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びベンジルペニシリンカリウムの 5 添加剤は，使用しているすべての製剤



*：添加剤含有量が先発医薬品と同量（0.9倍以上1.1倍以下）の104製剤を除いた後発医薬品42製剤について示した．
**：先発医薬品の添加剤含有量（有効成分あたり）を1としたときの後発医薬品の添加剤含有量（有効成分あたり）．

Fig. 1　添加剤含有量が先発品と異なる後発医薬品の添加剤含有量分布 *

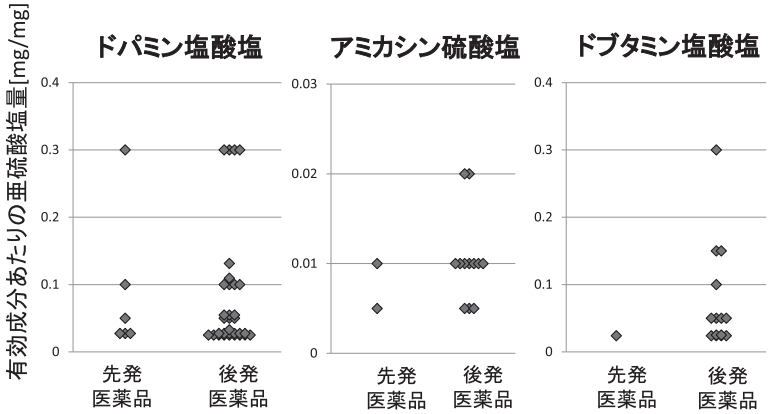


Fig. 2　ドパミン塩酸塩等における先発医薬品と後発医薬品の亜硫酸塩含有量の分布

無断転載禁止

の添付文書に注意喚起表示が行われていた．ただし，ポリオキシエチレンヒマシ油は，10 製剤中 9 製剤はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤に対し過敏症の既往歴のある患者が禁忌とされているのに対して，添加剤含有量の少ない 1 製剤では重要な基本的注意の項にショックに関する注意事項等が記載されていた．

大豆レシチンは 3 製剤中 2 製剤に注意喚起が表示されていたが，卵黄レシチン，亜硫酸塩，人血清アルブミン及びポリソルベート 80 は，注意喚起表示があったのは 1 または 2 製剤のみであり，ごく一部の製剤にしか注意喚起表示がなされておらず，また，添加剤含有量と注意喚起表示の有無に関して一貫性は認められなかった（Fig. 3）．

考　察

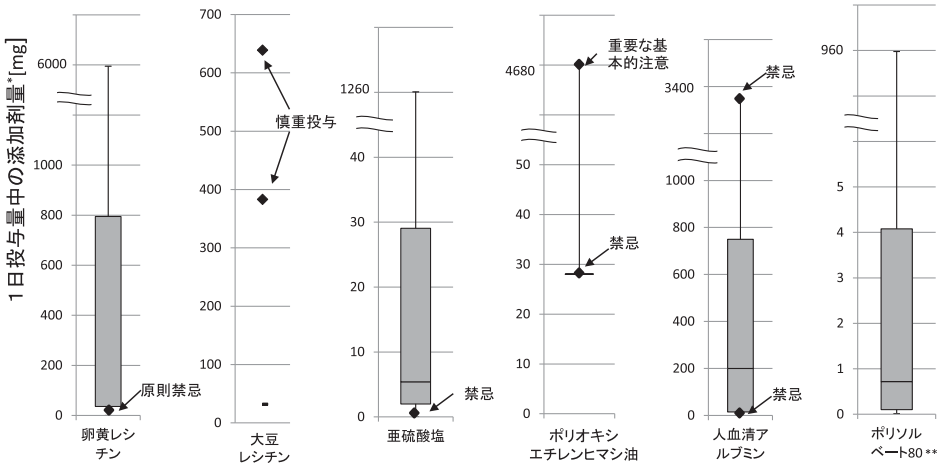
先発医薬品及び後発医薬品の対象添加剤の使用状況を剤型毎に層別ロジスティック回帰分析により比較した結果，いずれの剤型でも対象添加剤全体では統計学的有意差は認められなかったが，内用剤の乳糖とパラベンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高く，内用剤の安息香酸とポリソルベート 80，外用剤のゼラチンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった．このように，対象添加剤により先発医薬品と後発医薬品の使用頻度の傾向に違いが認められたが，いずれの場合でも特定のブランドにおいて特異的にこれらの添加剤が使用されているという状況ではなく，先発医薬品と後発医薬品とで差が認められた原因は明らかではなかった．なお，有効成分と規格が同一の注射剤 1,173 製剤（先発医薬品 287 製剤，後発医薬品 886 製剤）について先発医薬品と後発医薬品を比較した先の報告[1]も，今回の結果と同様の傾向であった．

後発医薬品でのみ使用されていた内用剤のカゼインは，経口セフェム系抗菌薬に添加されており，これに起因するアレルギー症例報告がなされている[4-5]．1999 年に当該製剤で「牛乳に対しアレルギーのある患者」への使用を禁忌とする添付文書の改訂が行われ[6]，その後カゼインナトリウムを含まない製剤が製造承認され，牛乳アレルギーがある患者に対しても使用可能になったことが知られている．

また，注射剤のゼラチンについては，乾燥弱毒生麻しんワクチン等一部のゼラチン含有製剤で副作用報告があり，ゼラチンがアナフィラキシー反応の原因となったとの研究報告もあったことから，1995 年にゼラチン含有注射剤の投与によるショック等に関する注意を喚起する添付文書の改訂が行われている[7]．

カゼインを使用している全内用剤で牛乳アレルギーに関する注意喚起はされており，また，ゼラチンでも使用している全注射剤でゼラチンによるアナフィラキシー様症状に関する注意喚起はされているが，より一層の安全性を確保するため，製剤設計上可能であれば他の添加剤への切り替えを検討することが望ましいと考えられた．

さらに，黄色 4 号については，錠剤等の着色に使用



*：通常成人に対する一日投与量（投与量に幅がある場合にはその製剤における最大投与量）中に含まれる添加剤量．
麻酔薬等一日投与量の算出が困難な製剤を除いて集計した．
ポリオキシエチレンヒマシ油の場合は比重を1mg/mLとして重量に換算した値．
**：ポリソルベート80で「禁忌」の注意喚起表示がある2製剤の添加剤含有量は，添付文書に「適量」と記載されていた．
◆は注意喚起表示がある製剤の添加剤量を示している．

Fig. 3　注意喚起表示に差がある添加剤の含有量の分布

無断転載禁止

され，その使用量も微量であるが，黄色 4 号を含めたアゾ色素を使用した内用剤に対して欧州のガイドラインでは注意喚起表示を求めており[8]，安全性に関する新たな知見等に注意する必要があると考えた．

乳糖については，全内用剤の 56.2％に使用され，先発医薬品と後発医薬品を比較した内用剤では先発医薬品の 52.1％，後発医薬品の 55.6％に使用されており，統計学的有意に後発医薬品に多く使用されていた．乳糖は，牛乳から高度に精製して製造され，また，第 16 改正日本薬局方の乳糖水和物，無水乳糖の各条においても，蛋白質の含有量が規制されているが，それでも 0.3％程度の牛乳蛋白質が残存することが知られている[9-10]．なお，乳糖を使用した内用剤を投与した患者で乳糖に由来するアレルギー反応を示したとの報告は確認できず，欧米のガイドライン等でも乳糖のアレルギーに着目した注意喚起表示は求めていない[8]．しかしながら，先発医薬品及び後発医薬品の両方において高頻度で使用されていること，乳糖を使用した注射剤，吸入剤を投与した患者で乳糖に由来するアレルギー反応を示したとの報告があること[11-13]，牛乳に感受性が極めて高い患者は乳糖にも注意すべきとの指摘もあること[14] から，安全性に関する更なる知見の集積に注意が必要と考えられた．

注射剤における対象添加剤の含有量の比較では，一部の添加剤で同一規格の先発医薬品に比べて後発医薬品の添加剤含有量が多い傾向が認められたが，先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の含有量は類似した分布を示していた．

注射剤の添加剤含有量とアレルギー等に関する注意喚起表示の有無等に関して今回調査した範囲では，添加剤が使用されているすべての製剤に統一的な注意喚起表示が行われていたのは，ゼラチン，チメロサール，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びベンジルペニシリンカリウムの 4 添加剤であり，その他の添加剤では，注意喚起表示と添加剤含有量との間に一貫性は認められなかった．

注意喚起表示が統一されていた 4 添加剤のうちゼラチンとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油は，厚生省（当時）からの行政指導がなされている[7, 15]．一方，チメロサールは世界各国でワクチンの保存剤として古くから使用されてきた水銀化合物であり，有機水銀であるとの性質上，古くから安全性に対する関心がもたれてきたこと，ベンジルペニシリンカリウムは有効成分としても古くから使用されている抗生物質であり，ペニシリン系抗生物質によるショックはよく知られていることなどから，統一的な表示がなされていたものと考えられる．

添加剤に由来する注意喚起表示が統一的に行われていない原因は，日本においてガイドライン等が存在していないことが考えられた．添加剤に由来する注意喚起表示に関しては，欧州では欧州医薬品庁（EMA）から Directive に基づく包括的なガイドラインが示されており[8]，米国では，アスパルテーム等の一部の添加物に関して表示の規則が定められている．例えば，安息香酸，パラベン，ポリオキシエチレンヒマシ油，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等は，EMA のガイドラインでは，投与経路別に記載すべき注意事項が示されている．一方，日本では，個々の添加物・医薬品に対し，厚生労働省からの通知等により注意喚起表示の添付文書への記載が指導されている．このようなシステムは，個々の有効成分に関する添付文書の改訂では合理的なシステムであるが，添加剤のように多数の製剤で幅広く用いられる可能性がある場合には，EMA のガイドラインのような包括的なルールが有効であり，日本においても，欧州の制度を参考に，添加剤の注意喚起表示に関し科学的根拠に基づくガイドライン等の必要性を検討すべきと考えられた．ただし，いずれの方法にせよ，注意喚起の記載は科学的な根拠に基づくことが必要であるため，医薬品添加物の安全性に関する知見の集積，共有が望まれる．

なお，本論文は筆者らの個人的見解であり，独立行政法人医薬品医療機器総合機構の正式見解ではない．

謝辞

この研究の一部は，2010-11 年度厚生労働科学研究費補助金「医薬品添加剤等の安全確保に関する研究　研究代表者　手島玲子」による研究助成を受けて行った．

引用文献

1） 加藤祐太，近藤恵美子，石黒智恵子ほか．注射剤の先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違に関する研究．ジェネリック研究，2013；7：110-5.
2） 『喘息・予防管理ガイドライン 2009』作成委員会．喘息予防・管理ガイドライン 2009. 8-2. アスピリン

無断転載禁止

喘息．東京：協和企画；2009. p.160-2.
3） 医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて．日本製薬団体連合会，2001 年 10 月．
4） 柏木玲一，犬童道治，恩田真弓ほか．経口抗生剤に添加されたカゼインナトリウムによるアナフィラキシーの 1 例．小児科，2001；41：114-9.
5） 長谷川大輔，河島尚志，小穴信吾ほか．カゼイン含有抗生剤によるアレルギー小児例の検討．アレルギー，2000；49：1111-4.
6） 医薬品・医療用具等安全性情報．厚生省，2000；No.159.
7） 医薬品副作用情報．厚生省，1995；No.132.
8） Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. European Medicines Agency ウェブページ．http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf（参照 2013-11-12）.
9） アレルギー物質を含む食品に関する表示について．食企発第 2 号・食監発第 46 号厚生労働省医薬局食品保健部企画課長・監視安全課長連名通知；2001 年 3 月 21 日．
10） アレルギー表示検討会最終報告書（追加分のみ記載）．食品表示研究班アレルギー表示検討会中間報告，最終報告．独立行政法人国立健康・栄養研究所ウェブページ．http://www0.nih.go.jp/eiken/chosa/pdf/12gaiyo.pdf（参照 2013-11-12）.
11） 小林明日香，菅井和子，塩谷裕美ほか．乳糖添加静注用ステロイド製剤による即時型アレルギー反応を示した 2 例．アレルギー，2007；56：387.
12） 森下雅史，山口英明，伊藤浩明ほか．乳糖含有静注用ステロイド製剤によりアナフィラキシーをきたした 1 例．アレルギー，2002；51：303.
13） Asthma inhalers may pose risks in the milk-allergic child. *Child Health Alert*, 2005；23：1-2.
14） 厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き 2011．リウマチ・アレルギー情報センターウェブページ．http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/05/05_2011.pdf（参照 2013-11-12）.
15） 医薬品副作用情報．厚生省，1986；No.79.

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第７回学術大会シンポジウム「医薬分業の理念とジェネリック医薬品～更なるジェネリック医薬品の使用促進と薬剤師の未来～」より

薬局薬剤師の役割とジェネリック医薬品の使用促進
―薬剤師によるジェネリック医薬品の剤形活用 ―

Roll of Community Pharmacists and Promotion of Generic Medicine
― Use of Various Medicine Formulations by Pharmacists ―

横井 正之　Masayuki Yokoi

パスカル薬局

Summary：The role of community pharmacists in the separation process of pharmacies and clinics is controversial in Japan. Pharmacists with expertise play an important role in the promotion of generic medicine, since knowledge of practical pharmacy and drug informatics is essential for evaluating generic medicines. The taste, formulation, size, and stability of various generic medicines are variously modified prior to marketing; therefore, it is important for community pharmacists to choose wisely among them for their patients.
On the other hand, this contradicts the Japanese government's policies that restrict medical expenses because it allows manufacturing companies to sell many expensive product varieties in small quantities. It is necessary to balance economic considerations with the improvement of patient medication compliance. In addition, there is a need to advertise the quality of generic medicines in Japan, where trust in generic medicines is not well established. It is necessary to consider the appropriate amount and type of preparations strategically in Japan, which is facing a super-aging society. To this end, community pharmacists must play a positive role that includes the evaluation of generic medicines.

Key words：generic medicine, formulations, community pharmacist, super-aging society

要旨：医薬分業が進展していく中で，薬剤師の役割について議論が活発になっている．ジェネリック医薬品の使用促進には，その評価に薬剤学や医薬品情報学の知識が必要であり，本来これらを専門とする薬剤師の活躍が必要であるはずである．ジェネリック医薬品が数多く販売されることにより，味覚や剤形，大きさや，安定性など，さまざまな製剤工夫がなされるようになってきており，これらを患者に合わせて選択することが薬局薬剤師の重要な仕事となりつつある．その一方でメーカーを少量多品種に向かわせることは，医療費抑制に反する方向であり，服薬状況の改善による経済的メリットとのバランスが必要になってくる．また，まだまだジェネリック医薬品に対する信頼が確立できていないわが国では，品質の PR の必要性もある．最終的には，超高齢化社会を迎えるにあたり，どのような製剤がどのくらい必要であるかを戦略的に考えていく必要があり，その中で薬局薬剤師も積極的にジェネリック医薬品の評価をはじめとして，その役割を果たしていく必要があると言える．

キーワード：ジェネリック医薬品，製剤，薬局薬剤師，超高齢化社会

1．はじめに

医薬分業により薬剤師は，その専門性を発揮することが求められるようになっているにもかかわらず，その役割が果たし切れていない，もしくは見えにくいという声が近年目立つようになってきた[1)]．こうした環境の中で，保険薬局におけるジェネリック医薬品の使用促進は，医療費削減は言うまでもなく，薬剤師の専門性発揮という意味で大きな意義があるはずである．こうした背景を前提に，ジェネリック医薬品の使用促進と薬剤師による剤形活用について論じてみたい．

* 〒525-0032 滋賀県草津市大路 1-11-16
TEL：077-562-9354　FAX：077-562-9353
E-mail：pascal@nike.eonet.ne.jp

無断転載禁止

2. 薬剤師の役割とジェネリック医薬品の進化

2.1 保険薬剤師の役割と専門性

わが国においては，長年院内処方に親しんできた国民からは，薬を処方しているのは医師であり，薬の専門知識は医師にあると考えがちで，ある意味で薬局現場の薬剤師に対する国民の期待が薄いのが現状である．当初期待された併用薬のチェックにおいても，医療機関の門前型の医薬分業が進んでしまったために，少なくとも国民医療費というレベルの単位で考えたときに，薬剤費の削減において目立った成果をあげたとまでは言いづらい[2]．このように，少なくとも患者目線で医薬分業を見たときに，薬剤師の専門性が見えにくくなっていることは否めない．

こうした中で，ジェネリック医薬品の評価や選択は，製剤学，薬物動態学などいわゆる薬剤学と称される分野と医薬品情報学の分野が主な領域である．それらに加えて，薬品工学や医薬品製造学といった創薬や製薬分野の知識が求められることになるが，こうした分野は，いわばかつての 4 年制薬学部で力を入れていた分野である．しかも，特に薬剤学に関しては，他の学部ではほとんど専門的に教育されていない場合が多く，4 年制，6 年制を問わず本来薬剤師の独壇場であるはずである．

2.2 ジェネリック医薬品の進化の動向

ジェネリック医薬品は，新薬の再審査や特許期間の終了後に発売される医薬品であり，新薬が発売されてから 8 ～ 10 年後に販売される．この間およそ 10 年の間には，携帯電話に代表されるように，通信機器や情報技術をはじめとする世の中の技術は大いに進歩し，多くの製品は性能が上がって価格は安くなっている．世の中の電子情報技術の発展に伴い，分析技術や制御技術，そしてそれらの集積である製剤技術も進歩していることは歴然とした事実として認識していいだろう．すなわち，分析技術が進歩すれば，安定性に影響する不純物を分析して取り除くことができるかもしれないし，レーザー技術が進めば，錠剤に製品名を印刷することもできるようになる．あるいは，新しいコーティング技術が開発できれば，苦味を気にせず，一包化にも適した口腔内崩壊錠や胃瘻チューブを詰まらせないような製剤を開発できるかもしれない．

競争相手がいるということが前提のジェネリック医薬品メーカーは，コスト削減のための生産技術の導入も含めて，自ずと最新技術を取り入れていく必要がある．現場の状況に合わせた製剤工夫もあれば，ピンポイントに，例えば錠剤を普通に水で服用する場面のみに絞って，一包化にも粉砕にも対応しない代わりにコスト削減まっしぐらという戦略もあるだろう．それぞれの製剤ごとに，一定程度メーカーに戦略があっていい．

その一方で，ジェネリック医薬品が販売されるまでの間，先発医薬品に製剤改良が行われているかというと，必ずしもそうとは限らない．そもそも競争相手がいない先発医薬品のみのマーケットにおいては，製剤改良にコストをかける動機が少ないし，バリエーションも必要はない．また，この期間の薬の売上は，主に処方する医師にかかっており，患者などそれ以外の者が介入する余地は少ない．ましてや製剤評価については，特に院外処方においては専門家である薬剤師が選択過程にほとんど関与できないでいる．医師以外の現場の声がなかなかメーカーに届いていないというのが，正直な感想である．

かつては，ジェネリック医薬品の製剤工夫というと，たまたま製剤が大きくなったからつかみやすくしたというような，出来上がってしまった製品に対する後づけ的な理由も散見された．しかし，最近では現場のニーズを取り入れるなど，明らかに方向性を持って改良されている製品も出てきている．また，メーカー側も積極的に現場の薬剤師の意見を吸い上げるようなシステムを持って開発している所も増えてきた．

ここでは，製剤工夫における患者メリットを狭くとらえるのではなく，保険財源や医薬分業の健全な進展が患者メリットになるということを踏まえつつ，紹介したい．

3. 特徴的な製剤工夫の実例

3.1 販売名の工夫

現在のわが国の院外処方制度下でジェネリック医薬品を促進するためには，保険薬局の薬剤師の立場からすると，実はこの販売名の工夫が一番重要である．

平成 17 年の厚生労働省の通知[3] 以降，後発医薬品の販売名については，「一般名＋剤形＋規格＋屋号」という形で概ね統一されつつあり，このこと自体は歓迎すべきことである．ただし，薬局現場としては，これだけでは十分ではなく，屋号の部分もア

無断転載禁止

ルファベット文字の方がよいのである．これは，屋号が漢字やカタカナであるとその部分が他より目立つからで，例えば患者の中には，その漢字などの屋号の部分を薬の販売名と勘違いしていることもある．また，欠品や製造中止，流通上の遅れなどが生じた場合，アルファベットであれば，変更しても記号としてとらえているせいかクレームになりにくいが，漢字やカタカナの場合は，特に苦労して変更した高齢の患者を中心に，了解がとりにくいケースも出てくる．

一定程度こだわる患者や医師がいるのは仕方ないと考えるべきかもしれないが，こうした比率がわが国ではまだまだ多い．いかに薬剤師が専門家であっても，現行制度下においては，薬局でジェネリック医薬品へ変更するには，医師と患者の同意がない限りは進めることができない．政府が考えるようなスピードでジェネリック医薬品の使用促進を考えるならば，医師や患者をはじめとする薬の非専門家に対するアプローチがもっと必要だろう．こうした環境下では屋号のアルファベット化により，余分なトラブルを避けるという意味は非常に大きい．同じということを一番信用してもらうのには，どんなに科学的な説明よりも「販売名が同じ」であることが重要というのが正直な実感である．できれば，医療機器同様に，ジェネリック医薬品も一物多名称を認めて，1名称は必ず屋号部分をアルファベット名にするようにできれば，院外処方における普及に大いに資すると，薬局現場の一人として考えている．

3.2　味覚

味覚については，保険調剤ということを考えたときに，どこまでの範囲を保険で対応するかという論点が常について回るだろう．かつては，「良薬口に苦し」と言われたように，薬は苦くて当たり前という考え方があった．現在でも保険財源を考えれば，味までケアする必要はないとする考え方もあるだろう．しかし，現代においては，慢性疾患など継続服用が必要な医薬品も多く，患者のQOL向上を考えたときに，イソソルビド液のように味覚改良の価値があると思われる薬剤が存在することもまた確かである．この問題は，結局は，味覚による服薬不十分や放棄と，そのことを回避した場合の医療の効率性や，患者のQOL向上等とのバランスの問題ということになるだろう．

3.2.1　ドライシロップの味覚

味を改良した製剤の代表として，クラリスロマイシンのドライシロップが挙げられる．クラリスロマイシンは，元々の成分の苦さもあって服薬に苦労する場合が多い．特に低年齢の場合，嘔吐するケースもあり治療に影響するケースも散見される．

また，イチゴ味やバナナ味などいくつかの味覚の種類がある場合に，それを示して患者に選択をしてもらうという活用方法もある．選択肢を示して患者が選ぶ機会を設定するということは大事なことである．これにより，患者が自分で選んだという意識を持つようになれば，コンプライアンスの向上に資するだろう．さらには，その先の「お任せ医療」から「医療への参加」という患者の意識変化にもつながっていくことを期待したい．

3.3　剤形

製剤については，薬学的な製剤の選択の幅で考えたいところだが，ここでは主に患者視点を交えていくつか紹介したい．

3.3.1　ゼリー剤形

降圧剤のアムロジピンのジェネリック医薬品は，錠剤の他にゼリー剤が販売されている[4]．

錠剤の服用が困難な嚥下困難患者や，あるいはOD錠の味などを嫌う患者に対し，水なしで手軽に服用できる製剤として選択肢を与えてくれている．この製剤は，味も悪くなく，OD錠によく使用されているアスパルテームの味を嫌う患者に対しても有効である．また，この剤形は，先発医薬品にはない剤形で，そういう意味ではジェネリック医薬品により剤形選択の幅が広がったという例である．

3.3.2　ピレノキシン点眼液0.005%，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物うがい液4%

これらの製剤は，いずれも先発医薬品が顆粒状の薬剤を溶解して使用するタイプであったものを，最初から液剤として使い勝手を向上したものである[5,6]．

溶解型の薬剤は，患者の溶解作業の失敗や振とう不足による溶解不良など患者サイドの手技等の問題からトラブルになるケースがある．入院患者の場合には，こうした問題は起きにくいかもしれないが，院外処方，特に今後在宅患者が増えていくことを考えると，このような患者の手技上の問題を解決できる製剤は有用であると考えられる．

無断転載禁止

3.3.3　OD 錠使用場面のバリエーション

保険薬局の場合，現状ではジェネリック医薬品への変更には患者の同意が前提で，ジェネリック医薬品に切り替えても単なる味や舌触りの問題から先発医薬品に戻ってしまうケースがある．薬剤師が，味以外の効能効果は同じと説明しても，患者の頭からは，「味が悪い≒医薬品としての品質が悪い≒ジェネリック医薬品の品質は悪い」という等式が離れないことが多い．その結果，他剤のジェネリック医薬品変更へも影響が出てきてしまうことになってくる．ジェネリック医薬品が患者に対して，一定の信頼を得るには今しばらく時間がかかると考えられ，それまでは，特に味や PTP など，目に見えてわかる部分については，少なくとも先発医薬品に劣らないというイメージが必須の要素である．

また，言うまでもなく，OD 錠の選択は，薬剤師の腕の見せ所でもある．嚥下困難患者に有益であることは，各方面から指摘されている所で，確かに現場でもそのようなケースは見かける．それ以外にも，例えば簡易懸濁法にも OD 錠は向いている場合が多い．

その他にも OD 錠は，病態によって有益なケースがある．例えば，中途覚醒するタイプの不眠症患者に対する頓服の OD 錠の利用は，起き上がって水を調達するなどするうちに本格的に目が覚めてしまうのを防いだり，水分補給によりトイレに立つ回数が増えることを防止するなど，睡眠妨害因子を抑えることも考えられる．車中の酔い止めや下痢止めも同様である．製造技術があるからと言ってやみくもに OD 錠の種類を増やすのではなく，このように実際の臨床現場を想定したメーカーの開発を期待したい．

3.4　錠剤の大きさ

近年，製剤特徴として，小さくして飲みやすくしたという製剤が多く見られるようになってきた．確かに小さくなることにメリットがあるケースも多いが，例えば糖尿病で末梢神経に障害が出て指先の感覚に影響が出ているような場合では，錠剤が大きいほうがよいケースがある．他に視力に障害がある場合やパーキンソン症状でも同様である．

つまみにくいなどのケースへの対応例としては，糖尿病の薬であるグリメピリド錠 0.5 mg の先発品の大きさは直径 4.5 mm と[7]，特に糖尿病などの疾患を抱えていない場合でもつかみにくい大きさである．これに対し，ジェネリック医薬品のグリメピリド錠 0.5 mg「NP」は直径 6 mm で，先発品よりも認識したり，つかみやすい大きさになっている[8]．このように，疾患の特徴を前提とした製剤設計も有用である．

3.5　保存

湿度や温度，光に対する劣化など，保存性について改良されている製品もある．

3.5.1　一包化の安定性

バルプロ酸ナトリウムの徐放製剤の中には，吸湿性に問題があり一包化には向かないと言われているものがある[9]．これに対し，バルプロ酸 Na 徐放 B 錠 100 mg ／ 200 mg は，無包装状態での安定性データが公開されており，温度は 40℃ 3 か月で，外観，硬度，含量，溶出性に変化がなし，湿度は 25℃ 75% 3 か月で，外観，硬度，含量，溶出性に変化がなし[10]，とある．一定条件下では劣化に対して他の製剤よりは安定性にすぐれ，一包化の際には参考となる．

3.6　医療安全：鑑査及びフェールセーフ

3.6.1　錠剤・ピッチ印字

錠剤に製品名が印字されている製品[11]は，一包化の際などの薬剤師の鑑査には便利であるし，患者が医療機関に持参した際では医師にもわかりやすい．また自宅でピルケースに入れている患者は多いが，ひっくり返したり入れ間違いをしたときに製品名が誰にでもすぐわかるようになっているのは，その後の飲み間違いを防ぐという意味でも有用である．

4．今後の医療現場における，薬剤師による後発医薬品剤形活用の重要性

4.1　薬剤師の役割

わが国では急速に高齢化が進み，それに伴い在宅医療が進行中である．患者の状態も，高齢化や社会状況の変化により，一時代前と様変わりしてきている．それに合わせて，特に院外処方や在宅医療では，それぞれの場面に適した剤形選択が必要になってきている．薬剤を有効に使用するためには，製剤学をはじめとする薬剤学的なアプローチは不可欠で，ここを科学的にコントロールできる臨床の専門職は，本来薬剤師だけのはずである．薬剤師は，そ

無断転載禁止

れぞれの場面でジェネリック医薬品をはじめとする製剤の特徴をよく理解し，患者に適合した剤形のジェネリック医薬品に変更するなり，医師に提案することが期待されるようになってきている．

4.2　ジェネリック医薬品の価格と製剤工夫のバランス

ところで，ジェネリック医薬品の存在価値は価格が安いということであり，このことが最優先されるべきであることは間違いない．しかし，医療費全体の節減を考えたときに，薬を飲めない，あるいは飲みにくいという嚥下困難患者に服薬しやすい製剤を供給するということは，結果として薬の服用遵守につながり，病状の早期の回復や安定にもつながる．在宅訪問をしているある現場の看護師から，「薬を飲めていない患者が多く，自分の担当する中では半分以上はきちんと飲めていない．医師に相談しても解決してくれず，毎回こぼしたり吐き出したりしてほとんど飲めていない．こうした問題を薬剤師が解決できる部分があるのではないか？」と訊かれたことがある．今後，在宅医療が進んでいくと考えられる中で，適切な剤形選択が医療の現場で重要になってくることは容易に推測できる．

このように嚥下困難患者のような病状から来る服薬困難は，薬学的にも対応する必要があると言えるが，患者の嗜好や利便性の部分について必要以上に追及しコストをかけるというのは，限られた保険財政の中では自ずと限界があるはずである．この点，その線引きにはもう少し現場の研究と国民の合意形成が必要だろう．しかし，例えばジェネリック医薬品にいたずらに臨床試験を求めるなど，明らかに不要なコストはかけるべきではないことは言うまでもない．

4.3　医薬分業制度下の薬剤師の活用と医薬品製剤の開発戦略

このような状況を考えた場合，個々の製剤について，患者にどのようなメリットが出ているのかを薬剤師がきちんと評価することが必要だろう．さらには，その評価に基づき，院外処方については薬剤師をもっと活用し，製剤の選択について患者とよく話し合って生活状況なども踏まえたうえで，ジェネリック医薬品に限らず製剤を選択することが大切である．そして，さらにその先に，薬剤師の製剤に対する工夫やアプローチの機会を増やして，多規格の製剤や配合剤に頼るのではなく，もっと薬剤師の調剤技術を活用することにより，無駄な開発費や廃棄する薬剤を減らしていくという考え方も必要である．

バリエーションのある製剤開発は，必然的に少量多品種製造の方向へメーカーを向かわせることになり，医療費全体のコストを考えればマイナスである．OD 錠のように，水でも飲める，水なしでも飲める，一包化もでき，簡易懸濁法にも使用でき，胃瘻チューブに入れても詰まらないといったオールマイティ型の製剤があるのならば，場合によってはそこに集約していく必要もあると考えられる．また，薬剤師の仕事として既存の製剤を選択するだけでなく，粉砕であるとか，半割，一包化といった調剤行為をできるだけ利用することにより，少量多品種による開発コストの増大や製造効率の悪さ，それに薬局の在庫問題を解消していくという道筋もつけていくべきだろう．制度面も含めて，このメリハリの部分についての議論はこれからである．

また，製剤選択とともに，製剤評価も必要である．これまで薬は錠剤やカプセル，散剤，シロップ，注射剤などの形で開発されてきた．しかし，高齢化が進み，寝たきり患者などが増えるにつれ，簡易懸濁法，胃瘻からの注入，一包化など，現在の製造販売承認時の想定とは違う方法での使用場面が増えてきている．ほとんどの製剤は，これらに対応するべく開発された製品ではないため，必要なデータが不足しているケースが多い．これらのデータを今後は薬剤師が，薬剤師会や大学などと共同することによりデータを出して検討することが必要だろう．もちろん，メーカーが保証している訳ではないので，数ロットでデータを取得しても 100％それに頼るわけにはいかないが，少なくとも現状のように目安となりうるデータすらほとんどないという状況は，あまりにも問題があるだろう．薬剤師自身が評価して，その幅や劣化がどの程度進むかなど，ある程度の目安か感触を得ておく必要はあるだろう．

5．おわりに

現在のわが国の医薬品の承認制度は，ほぼ有効性と安全性のみで判断されており，経済性や実用性という観点が抜けているように思えて仕方ない．現在 13,000 種類もの院外処方対象薬があると言われているが，有効な医薬分業を図るためには，もう少し薬を整理し，薬局機能を活用する方向も打ち出さない

無断転載禁止

と，各薬局の在庫品目数は物理的にも経営的にも限界があり，今後医療費の抑制は益々難しくなるばかりである．現状では，医療機関の門前薬局以外の薬局では，満足に薬が揃わないことが多いというわが国の現実も直視するべきだろう．その一方で，超高齢化社会となってきて一般的になってきた簡易懸濁法，胃瘻からの注入，一包化などについても考慮した承認制度があってもよいのではないだろうか．

平均寿命も延び，疾病患者の平均年齢も上がるにつれ，標準と想定される患者年齢も上げていくべきではないだろうか．薬理作用的な観点だけでなく，医療現場の将来像をもっと議論し，必要な製剤や現実的な在庫数などを踏まえたうえでの，わが国の医薬品開発戦略があっていいはずである．

参考文献

1） 公益社団法人日本薬剤師会．皆様の健康と薬の安全のために．公益社団法人日本薬剤師会ウェブページ．http://www.nichiyaku.or.jp/yakuzaishi.php?global_menu=&side_menu=Topics%20Archives&id=643 （参照 2014-04-15）

2） 前田由美子．医師と薬局および薬剤師の業務についての一考察．日本医師会総合政策研究機構．公益社団法人日本医師会ウェブページ．http://www.jmari.med.or.jp/research/dl.php?no=508（参照 2014-04-15）

3） 厚生労働省．平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」

4） 大正薬品工業株式会社．アムロジピン内用ゼリー 2.5 mg ／ 5 mg「TYK」インタビューフォーム

5） 参天製薬株式会社．カリーユニ点眼液 0.005％インタビューフォーム

6） 株式会社日本点眼薬研究所．アズノールうがい液 4％インタビューフォーム

7） サノフィ株式会社．アマリール 0.5 mg 錠／ 1 mg 錠／ 3 mg 錠添付文書

8） ニプロ株式会社．グリメピリド錠 0.5 mg「NP」／ 1 mg「NP」／ 3 mg「NP」添付文書

9） 興和株式会社．セレニカ R 錠 200 mg ／ 400 mg 添付文書

10） 東和薬品株式会社．バルプロ酸 Na 徐放 B 錠 100 mg「トーワ」／ 200 mg「トーワ」インタビューフォーム

11） 大原薬品工業株式会社．レパミピド錠 100 mg「EMEC」添付文書

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第７回学術大会シンポジウム「バイオシミラーをめぐる最近の動き」より

バイオシミラーに係わるガイドラインと最近の動き

Guidelines and Recent Trends concerning Biosimilar Products

荒戸 照世　Teruyo Arato

北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門

Summary：Somatropin BS, epoetin alfa BS, and filgrastim BS have been approved by demonstrating biosimilarity through comparisons of their quality attributes with those of the original biologics, and non-clinical and clinical data, according to the guidelines for biosimilars in Japan. Clinical efficacy was basically demonstrated either by a comparative PK study and a comparative Phase Ⅲ study or a comparative PK study and a comparative PD study. However, the clinical data package and indication of Somatropin BS were different depending on each country. Epoetin alfa BS was approved based on comparative Phase Ⅲ study data, even though the PK parameters were outside the acceptance range. The clinical data packages of two filgrastim BS products were not essentially the same. Post-marketing surveillance was necessary for all products.

Key words：biosimilar, guideline, clinical data package

要旨：日本で承認されたソマトロピン BS，エポエチンアルファ BS，フィルグラスチム BS は，ガイドラインに従い，品質特性について先行バイオ医薬品との比較を行うとともに，非臨床試験及び臨床試験のデータも含めて，同等／同質であることが示されている．臨床的有効性は，基本的に PK 比較試験及び第Ⅲ相比較臨床試験，あるいは PK 比較試験及び PD 比較試験により評価されていた．しかしながら，ソマトロピン BS の臨床データパッケージと承認効能・効果は国によって異なっていた．エポエチンアルファ BS では，PK パラメータが同等性許容域を満たしていなかったものの，第Ⅲ相試験で同等性が示されたことを踏まえ承認されていた．フィルグラスチム BS では，それぞれ臨床データパッケージが異なっていた．また，すべての製品において製造販売後調査が要求されていた．

キーワード：バイオ後続品，ガイドライン／指針，臨床データパッケージ

はじめに

化学合成品と異なり，バイオ医薬品は，1）分子量が大きく複雑な構造を有すること，2）糖タンパク質の糖鎖のように有効成分そのものが不均一で，それらが活性や薬物動態に影響することがあること，3）宿主細胞由来タンパク質（host cell protein，以下，HCP）のような不純物によるアレルギーの懸念があることなどから，バイオ後続品の開発においては化学合成品の後発品（以下，ジェネリック）と同様のアプローチは適用できないと考えられ，日本では 2009 年 3 月に「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（以下，指針）」等の通知が発出された[1]．指針において，バイオ後続品は「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオ医薬品（以下，先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質，安全性，有効性を有する医薬品として異なる製造販売業者により開発される医薬品」と定義され，バイオ後続品の開発においては，独自に製造方法を確立した上で，その品質特性を明らかにし，加えて品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要があるとされている．さらに，原則として，非臨床試験及び臨床試験のデータも含めて，同等／同質であることを示す必要があることが記されている（Fig. 1）．このような考えに基づき，日本では，2009 年に「ソマトロピン BS 皮下注「サンド」」[2] が，2010 年に「エポエチンアルファ BS 注「JCR」」[3] が，2013 年には「フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」及び「F」」[4]

* 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
TEL & FAX：011-706-5365
E-mail：arato@med.hokudai.ac.jp

無断転載禁止

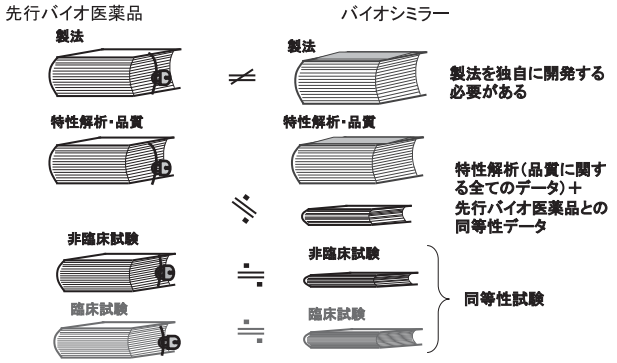


Fig. 1　バイオ後続品に求められるデータ

並びに「フィルグラスチム BS 注シリンジ「NK」及び「テバ」」[5] が，2014 年に「フィルグラスチム BS 注シリンジ「サンド」」脚注 1) がバイオ後続品として承認を取得している．

なお，欧州では，オムニトロープ（日本で承認されたソマトロピン BS 皮下注「サンド」と同じ製品）[6] の審査過程において，欧州医薬品庁からバイオシミラー承認申請のガイドラインが発出され [7-9]，既に 10 以上の製品がバイオシミラーとして承認されている．さらに，カナダ [10]，韓国 [11] や WHO [12] などもガイドラインを作成しており，2012 年 2 月には米国においてもガイダンス案 [13-15] が提示された．

1．臨床データパッケージ

日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージは Table 1 のとおりであるが，バイオ後続品の開発においても，臨床試験の占める位置付けは大きい．そこで，各規制当局のガイドラインにおいて要求されている臨床試験の内容や，国内外で既に承認されているバイオ後続品の承認審査に用いられた臨床データパッケージを比較し，バイオ後続品の開発に必要とされる臨床試験データについて紹介したい．

日本の指針 [1] では，原則として PK の同等性を確認する必要があり，先行バイオ医薬品が複数の投与経路を有する場合にはそれぞれについて検討する必要があることが示されている（Fig. 2）．また，可能であれば，臨床効果を反映する PD マーカーを選択し，比較を行うこととされている．加えて，有効性が同等／同質であることを確認するために適切な比較臨床試験をデザインする必要があるが，PK／

脚注 1)　審査報告書未公開のため，今回の検討には含めない

Table 1　日本で承認されたバイオ後続品のデータパッケージ

		バイオ後続品通知	ソマトロピンBS	エポエチンBS
製造方法	構造決定及び物理的化学的性質等	○+比	○+比*1	○+比*1
規格及び	製造方法	○	○	○
試験方法	規格及び試験方法	○	○	○
安定性	長期保存試験	○	○	○
	苛酷試験	△	−	○
	加速試験	△	○	○
薬理作用	効力を裏付ける試験	○	比	比
	副次的薬理，安全性薬理	−	−	○
	その他の薬理	−	−	−
薬物動態	吸収，分布，代謝，排泄	△△△△	−−−−	比（単回のみ）○○○
	生物学的同等性	−	−	−
	その他の薬物動態	△	−	−
毒性	単回投与毒性	△	△*2	○
	反復投与毒性	○	○	○
	遺伝毒性	−	−	○
	がん原性	−	−	−
	生殖発生毒性	−	−	○
	局所刺激性	△	比（劣化品のみ）	○
	その他の毒性	△	−	−
臨床試験	臨床試験成績	○	比	比

*1：通常の特性解析に加えて，先行バイオ医薬品との品質特性の比較がなされている．
*2：単回投与毒性は反復毒性試験結果を用いて評価されている．

		バイオ後続品通知	フィルグラスチムBS（富士&持田）	フィルグラスチムBS（日本化薬 &デバ）
製造方法	構造決定及び物理的化学的性質等	○+比	○+比*1	○+比*1
規格及び	製造方法	○	○	○
試験方法	規格及び試験方法	○	○	○
安定性	長期保存試験	○	○	○
	苛酷試験	△	比	○
	加速試験	△	比	○
薬理作用	効力を裏付ける試験	○	比	比
	副次的薬理，安全性薬理	−	−	比（副次的薬理），○
	その他の薬理	−	−	−
薬物動態	吸収，分布，代謝，排泄	△△△△	−−−−	○−−−
	生物学的同等性	−	−	−
	その他の薬物動態	△	−	−
毒性	単回投与毒性	△	○	○
	反復投与毒性	○	○	○
	遺伝毒性	−	−	−
	がん原性	−	−	−
	生殖発生毒性	−	−	−
	局所刺激性	△	△	比
	その他の毒性	△	−	比
臨床試験	臨床試験成績	○	比	比

*1：通常の特性解析に加えて，先行バイオ医薬品との品質特性の比較がなされている．

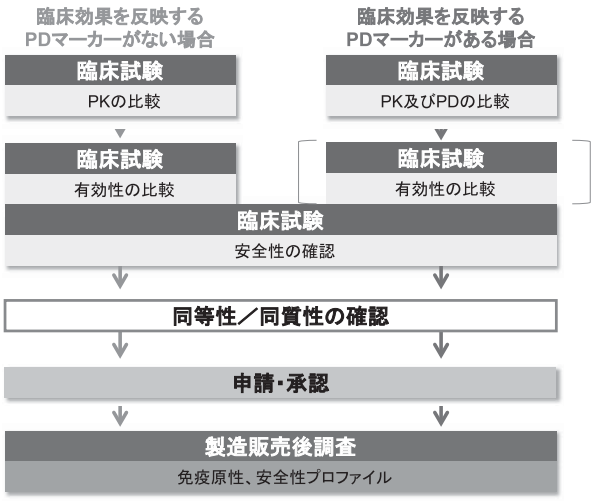


Fig. 2　バイオ後続品の臨床試験の流れ

PD 試験により同等性／同質性を保証できるデータが得られた場合には，省略できる場合があることが示されている．これらは，他の規制当局のガイドラインもほぼ同じ考えである．

無断転載禁止

(1) ソマトロピン BS「サンド」

日本では，日本人健康成人を対象としジェノトロピンとの PK を比較した試験のみが評価資料とされ，成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児患者を対象として海外で実施されたジェノトロピン対照第Ⅲ相試験等は参考資料とされた（Table 2）[2]．しかしながら，審査報告書では，ジェノトロピン対照第Ⅲ相試験は参考資料であるものの，同等性／同質性の評価に際して重要視されていた．一方，EU では，ガイドラインで「PK 比較試験は，同等性評価の重要な一部」とされているにもかかわらず，ジェノトロピンとの PK 比較試験はデータパッケージに含められておらず，成長ホルモン分泌不全症小児患者を対象としたジェノトロピン対照第Ⅲ相試験等の成績をもって，同等性／同質性の評価がなされている[6]．

(2) エポエチンアルファ BS

エポエチンアルファ BS「JCR」の先行バイオ医薬品であるエスポー注射液（容れ目は 750，1500，3000）（以下，エスポー）は「透析施行中の腎性貧血」と「未熟児貧血」の 2 つの効能を有し，投与経路はそれぞれ静脈内投与と皮下投与である．したがって，エポエチンアルファ BS「JCR」[3] では，「血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした静脈内投与による単回投与クロスオーバー試験」及び「健康成人を対象とした皮下投与による単回投与クロスオーバー試験」によって，エスポーとの薬物動態の比較がなされている（Table 3）．これらの PK 比較試験では生物学的同等性の判定基準を満たさなかったが，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にエスポーとの有効性及び安全性を比較するために実施された第Ⅱ／Ⅲ相試験において主要評価項目が同等性の許容域の範囲内であることをもって承認された．

また，欧州で承認されているエポエチンアルファのバイオシミラーである Abseamed, Binocrit 及び Epoetin alfa Hexal（以下，Abseamed. 3 者は同じデータパッケージ）[16] や Retacrit 及び Silapo（以下，Retacrit．両者は同じデータパッケージ）[17] においても，健康成人を対象に静脈内と皮下の両投与経路において先行バイオ医薬品である Eprex ／ Erypo との薬物動態の比較がなされている（Table 3）．加えて，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした Eprex ／ Erypo との第Ⅲ相比較試験が実施されている他，がん化学療法による貧血の患者を対象とした試験が実施されていた．

(3) フィルグラスチム BS

フィルグラスチム BS の先行バイオ医薬品であるグランは，静脈内投与と皮下投与の投与経路を有することから，フィルグラスチム BS「F」及び「モチダ」[4]，フィルグラスチム BS「NK」及び「テ

Table 2　ソマトロピン BS 皮下注「サンド」の臨床データパッケージ

試験番号		対象	日本	EU	カナダ	米国
EP00-106	5mg製剤，10mg製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	日本人健康成人男子54例	○			
EP00-104	5mg製剤，凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人36例	△		○	
EP00-105	10mg製剤，凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験	外国人健康成人36例	△		○	
EP2K-99-Ph Ⅰ SUSA	凍結乾燥5.8mg旧製剤のプラセボ対照無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人12例	△	○	○	○
EP2K-99-Ph Ⅰ USA	凍結乾燥5.8mg旧製剤及びジェノトロピンの無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人24例	△			○
EP2K-00-Ph Ⅰ AQ	5mg製剤及び凍結乾燥5.8mg旧製剤の無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験	外国人健康成人24例	△	○	○	○

試験番号		対象	日本	EU	カナダ	米国
EP2K-99-Ph Ⅲ／EP2K-00-Ph Ⅲ Fo	ジェノトロピン対照海外第Ⅲ相試験（凍結乾燥5.8mg旧製剤）	GHD小児患者89例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph Ⅲ AQ（Part A）	海外第Ⅲ相同等性確認試験（凍結乾燥5.8mg製剤，5mg製剤）	GHD小児患者86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph Ⅲ AQ（Part B）	海外第Ⅲ相長期投与試験（5mg製剤）	GHD小児患者86例	△	○	○	○
EP2K-00-Ph Ⅲ b-E	長期投与試験（5mg製剤）	未治療のGHD小児患者70例	△		○	
EP2K-02-Ph Ⅲ Lyo	長期投与試験（凍結乾燥5.8mg製剤）	未治療のGHD小児患者51例	△	○	○	

○：評価資料，△：参考資料

Table 3　エポエチンアルファのバイオ後続品の臨床データパッケージ

PK/PD試験

	エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
薬物動態比較試験	安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照単盲検試験 ・単回皮下 ・健康成人♂24例	PKの補足的データ ・反復皮下 ・健康成人6例	
		PK試験 ・単回＆反復皮下 ・健康成人72例	
		パイロット試験 (PK & PD) ・静注＆皮下 ・健康成人6例	
	安全性及び薬物動態を検討する多施設共同非盲検2群2期クロスオーバー試験 ・単回静注 ・血液透析患者24例	PK及びPDを比較するための無作為化並行群間試験 ・反復静注 ・健康成人76例	薬物動態を比較する2期クロスオーバー試験 ・単回静注 ・健康成人24例
	安全性及び薬物動態を検討する多施設共同非盲検2群2期クロスオーバー試験 ・単回皮下 ・健康成人♂32例	PK及びPDを比較するための無作為化並行群間試験 ・反復皮下 ・健康成人74例	薬物動態を比較する3期クロスオーバー試験 ・単回皮下＋単回皮下＆静注 ・健康成人48例

第Ⅲ相試験他

		エポエチンアルファBS「JCR」	Abseamed	Retacrit
腎性貧血（IV）	検証的試験	有効性及び安全性を比較する第Ⅱ／Ⅲ相試験（多施設共同二重盲検比較試験） ・血液透析患者329例	有効性及び安全性を比較する多施設共同無作為化二重盲検併行群間試験 (+ 28週以降の安全性評価) ・血液透析患者403例	多施設共同無作為化二重盲検併行群間試験(投与初期) ・血液透析患者541例
				国際共同無作為化二重盲検併行群間試験(維持期) ・血液透析患者239 例
	長期／安全性	有効性及び安全性を検討する長期投与試験（多施設共同非盲検試験） ・血液透析患者143例		抗EPO抗体の発現に焦点をあてた安全性試験 ・上記試験を終了した患者745 例
がん化学療法による貧血（CIA）			有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検試験(比較試験ではない) ・固形癌患者60例	安全性試験（血栓性の事象の発生情報） ・癌患者216例

無断転載禁止

バ」[5] ともに，PK の同等性は静脈内投与及び皮下投与における PK 比較試験により確認されている（Table 4）．加えて，グランが有する効能・効果は G-CSF の「好中球増加作用」及び「造血幹細胞の末梢血中への動員作用」に基づくものであることから，これらを反映する PD マーカーである好中球数絶対数及び CD34 陽性細胞数を指標とした比較試験により有効性の同等性が検討され，有効性の同等性を検証するための比較臨床試験は実施されていない．

しかしながら，フィルグラスチム BS「F」及び「モチダ」[4] では，乳がん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（対照群なし）において安全性及び有効性の検討がなされていた．一方，フィルグラスチム BS「NK」及び「テバ」[5] では，同一の原薬から製造された製品を用いたがん患者対象の海外第Ⅲ相試験（3 試験）成績も参考資料とされているが，審査報告書では安全性のみの評価に止まっていた．

2．バイオ後続品に特徴的な安全性の懸念

バイオ後続品の開発において，先行バイオ医薬品との安全性プロファイルの比較評価は重要な要素であり，ジェネリックと異なる懸念事項の一つは抗体産生である．ソマトロピン BS「サンド」[2] では，ジェノトロピン対照海外第Ⅲ相試験において，バイオ後続品群で抗成長ホルモン（growth hormone，以下，GH）抗体及び抗 HCP 抗体の発現率が高かったことが報告されている．その理由として，製剤中の HCP の含有量が高かったことが考えられ，精製工程を追加し HCP を低減した製剤が開発された．改良製剤に切り替え後，抗 GH 抗体の発現率は減少した．このような検討の結果，抗 GH 抗体発現の原因と考えられている HCP は問題のない量に管理されているとの判断がなされているが，これは臨床試験により安全性を確認することの重要性を示す事例であると言えよう．

Table 4　フィルグラスチムのバイオ後続品の臨床データパッケージ

	PK/PD	富士＆持田	日本化薬＆テバ
静注	PK	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験* ・健康成人♂24例 ・PKの同等性検証	国内第Ⅰ相単回静脈内投与試験 ・健康成人♂20例 ・PKの同等性検証
		国内第Ⅰ相単回点滴静脈内投与試験 ・健康成人♂24例 ・PKの同等性検証	
皮下	PK		国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PKの同等性検証（150μg投与）
		国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂40例 ・PK＆PD（ANC）の同等性検証	国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PKの同等性検証（300μg投与）
	ANC		国内第Ⅰ相単回皮下投与試験 ・健康成人♂30例 ・PD（ANC）の同等性検証
	CD34	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 ・健康成人♂42例 ・PD（CD34）の同等性検証	国内第Ⅰ相反復皮下投与試験 ・健康成人♂60例 ・PD（CD34）の同等性検証

＊：1例に重度のアナフィラキシー様反応が認められたため，第Ⅰ期で中止

		富士＆持田	日本化薬＆テバ
評価資料		国内第Ⅲ相試験 ・無作為化非盲検試験（対照群なし） ・フルオロウラシル，エピルビシン及びシクロホスファミド併用レジメンの乳癌患者104例 ・有効性（ANC減少期間）・安全性を評価	
参考資料*	審査報告書		海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較対照試験** ・ドセタキセル/ドキソルビシン施行乳癌患者348例
			海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・白金系化学療法施行　非小細胞肺癌患者237例
			海外第Ⅲ相試験 ・単盲検比較試験** ・CHOP療法施行　非ホジキンリンパ腫92例

＊：安全性のみ評価

＊＊：対照薬Neupogen，被検薬の製剤処方は日本で開発された製剤と異なる

3．効能・効果の外挿可能性

日本の指針において，先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合，治験を実施した効能においてバイオ後続品と先行バイオ医薬品の有効性が同等であり，治験を実施した効能と他の効能について薬理学的に同等の作用が期待できるのであれば，先行バイオ医薬品の他の効能をバイオ後続品に外挿することが可能とされている．これは，他の規制当局のガイドラインもほぼ同じ考えである．

（1）ソマトロピン BS「サンド」

ソマトロピン BS「サンド」（オムニトロープ）の各国における効能・効果を比較したところ（Table 5），第Ⅲ相試験の対象は「成長ホルモン分泌不全性低身長症」のみであったにもかかわらず，日本では，薬理作用を踏まえ他の効能・効果に対しても有効性が期待できるものと判断された結果，先行バイオ医薬品であるジェノトロピンの再審査期間が満了したすべての効能・効果で承認されている[2]．その後 2011 年 4 月には，ジェノトロピンの「成人成長ホルモン分泌不全症」の再審査期間の満了に伴い，当該効能も取得した．EU では，申請

Table 5　ソマトロピン BS 皮下注「サンド」の承認効能・効果

効能・効果		ジェノトロピン（日本）	日本	EU	カナダ	米国
成長ホルモン分泌不全性低身長症		○	○	○	○	○
次の疾患における低身長	ターナー症候群	○	○	○		
	慢性腎不全	○	○	○		
	軟骨異栄養症					
	プラダーウィリー症候群	○		○		2010/04
成人成長ホルモン分泌不全症		○	2011/04	○	○	○
SGA性低身長症		○		○		2010/04
特発性低身長						2010/08

無断転載禁止

データパッケージには「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の患者を対象とした試験しか含まれていなかったが，ジェノトロピンの有する全ての効能・効果で承認されている[6]．一方，カナダ[18]及び米国[19]では，初回承認時に取得した効能・効果は，臨床試験の対象疾患である「成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「成人成長ホルモン分泌不全症」のみであった．なお，米国でも，2010年4月に「プラダーウィリー症候群」と「SGA性低身長症」，8月に「特発性低身長」の効能が追加された[20]．

(2) エポエチンアルファBS

エポエチンアルファBS「JCR」の臨床試験の対象は血液透析施行中の腎性貧血患者のみであるが，薬理作用を踏まえ，他の効能・効果に対しても有効性が期待できるものと判断された結果，先行バイオ医薬品であるエスポーの有する「透析施行中の腎性貧血」及び「未熟児貧血」の2つの効能・効果で承認されている（Table 6）[3]．Abseamed[16]やRetacrit[17]においても，臨床試験の対象であった「血液透析施行中の腎性貧血」や「がん化学療法による貧血」の効能・効果のみならず，先行バイオ医薬品であるEprex／Erypoの有する「透析導入前の腎性貧血」等の効能・効果も取得している．

Table 6　エポエチンアルファのバイオ後続品の承認効能・効果

		エポエチンアルファBS			Retacrit			Abseamed		
		先行バイオ医薬品*1	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	先行バイオ医薬品*2	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	先行バイオ医薬品*2	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果
透析施行中の腎性貧血	血液透析	○	○	○(IV)	○	○	○(IV,SC)	○	○	○(iv)
	腹膜透析									
	維持期		○			○			○	
	投与初期					○				
透析導入前の腎性貧血					○		○(IV,sc)	○		○(iv)
未熟児貧血		○		○(sc)						
自己血貯血					○		○(iv)	○		2008追加(IV)
がん化学療法による貧血					○	○	○(sc)	○	○	○(sc)
整形手術					○		2013追加(SC)	○		○(SC)

*1：エスポー750，1500，3000
*2：Eprex，英国の添付文書より

Table 7　フィルグラスチムのバイオ後続品の承認効能・効果

		先行品	富士&持田			日本化薬&テバ		
		効能・効果	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果	臨床薬理試験 PDマーカー	第Ⅲ相試験の対象	取得効能・効果
造血幹細胞の末梢血中への動員		○	CD34 Cmax CD34 tmax		○	CD34 AUEC CD34 Cmax		○
造血幹細胞移植時の好中球の増加促進		○			○			○
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	○			○			○
	悪性リンパ腫 他	○			○		△	○
	その他のがん腫	○	ANC Cmax	○	○	ANC AUEC	△	○
HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症		○	ANC tmax		○	ANC Cmax		○
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症		○			○			○
再生不良性貧血に伴う好中球減少症		○			○			○
先天性・特発性好中球減少症		○			○			○

(3) フィルグラスチムBSシリンジ

フィルグラスチムBS「F」及び「モチダ」[4]，フィルグラスチムBS「NK」及び「テバ」[5]ともに，PK比較試験に加え，先行バイオ医薬品であるグランが有する効能・効果を反映するPDマーカーを指標とした比較試験により有効性の同等性が検討されていること，グランが有するすべての効能・効果は再審査期間を満了していることから，グランが有するすべての効能・効果で承認されている（Table 7）．カナダのガイドライン[10]には，PK／PD試験で十分な場合には，他の効能を取得できるとされており，これに該当する事例と言えよう．

4．製造販売後調査等

臨床試験から得られる情報には限界があり，バイオ後続品では免疫原性の問題等，化学合成品である後発品とは異なる要素があることから，製造販売後にも安全性プロファイル等について引き続き調査をすることが必要とされている．その際，開発段階には十分に評価できなかったリスクを想定し，適切な製造販売後調査計画を立案する必要があるが，特に臨床試験が実施されなかった効能・効果における有効性及び安全性を確認することや，抗体の発現とその影響について情報収集することがこれに該当するであろう．

また，有害事象のトレーサビリティの確保の観点からも，先行バイオ医薬品との代替や混用を避ける必要があるとされている．

引用文献

1) 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号）．http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakusyokushinsahatu-0304007.pdf（参照 2014-04-24）
2) ソマトロピンBS「サンド」審査報告書．http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900093/270428000_22100AMX01031000_A100_2.pdf（参照 2014-04-24）
3) エポエチンアルファBS「JCR」審査報告書．http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r09/1106/53

無断転載禁止

0210000_22200AMX00238000_A100_1.pdf.pdf（参照 2014-04-24）
4） フィルグラスチム BS「F」，同「モチダ」審査報告書．http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200149/790005000_22400AMX01419000_A100_2.pdf（参照 2014-04-24）
5） フィルグラスチム BS「NK」，同「テバ」審査報告書．http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300017/530191000_22500AMX00855_A100_1.pdf（参照 2014-04-24）
6） Scientific Discussion: Omunitrope. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf（参照 2014-04-24）
7） Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04（30 Oct. 2005）．http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf（参照 2014-04-24）
8） Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BMWP/49348/2005（22 Feb.2006）．http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf（参照 2014-04-24）
9） Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005（22 Feb. 2006）．http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf（参照 2014-04-24）
10） Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics（SEBs）. Health Canada（2010/03/05）．http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf（参照 2014-04-24）
11） Guidelines on the Evaluation of Biosimilar Products. KFDA（Sep, 2010）．http://www.kfda.go.kr/jsp/common/download.jsp?fileinfo=S*1*% B5% BF% B5% EE% BB% FD% B9% B0% C0% C7% BE% E0% C7% B0% 20% C6% F2% B0% A1% 20% B0% A1% C0% CC% B5% E5% B6% F3% C0% CE% 20（% BF% B5% B9% AE）.pdf*c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*pdf*/files/upload/1/TB_N_GUIDE/388/c5a30ce86c9e42853b8f4f6d6105e38d*265676*2010:12:30% 2013:47:09（参照 2014-04-24）
12） Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products（SBPs）. WHO（Oct 2009）．http://www.biosimilars.ca/docs/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf （参照 2014-04-24）
13） Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product DRAFT GUIDANCE（Feb, 2012）．http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf（参照 2014-04-24）
14） Guidance for Industry: Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product DRAFT GUIDANCE（Feb, 2012）．http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf（参照 2014-04-24）
15） Guidance for Industry: Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 DRAFT GUIDANCE（Feb, 2012）．http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf（参照 2014-04-24）
16） Scientific Discussion: Abseamed．http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf（参照 2014-04-24）
17） Scientific Discussion: Retacric．http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf（参照 2014-04-24）
18） Summary Basis of decision: Omnitrope．http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2009_omnitrope_113380-eng.pdf（参照 2014-04-24）
19） Labelling: Omnitrope．http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021426s000TOC.cfm（参照 2014-04-24）
20） Highlights of prescribing information: Omnitrope. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021426s015lbl.pdf（参照 2014-04-24）

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第７回学術大会シンポジウム「今後必要となる医薬品情報とは？」より

欧米における添付文書情報等の Public Domain（公有）性の現況

The Public Domain of Generic Drug Labeling in Japan, the U.S. and the E.U.

陸　寿一　Juichi Riku

沢井製薬株式会社研究開発本部

Summary：The situation concerning the public domain of generic drug medical information was considered, focusing on package inserts. In the U.S. and the E.U., the sameness of the content of a package insert for a generic drug (GE) with that of the original drug is regulated by law. Since the content of a package insert must be approved, the GE manufacturer cannot revise it independently. On the other hand, Japan has no such rule stipulating that the content of package inserts for GEs be the same as those for the original drug. The content does not require approval, which results in descriptions being determined by the manufacturer. In other words, in Japan, the public domain, or sharing of the original drug's information, is not guaranteed even on a package insert obligated to be provided under the Pharmaceutical Affairs Law. In a situation where the originator pharmaceutical company is not willing to provide medical information to the GE manufacturer, the GE manufacturer tends to refrain from citing the original data to avoid the risk of piracy. These circumstances have led to criticism over the lack of information on GEs.
For the promotion of GE, the regulating authority is expected to play a leading role in placing original drug information in the public domain to allow wider use of GEs.

Key words：generic, public domain, package insert, labeling, medical information

要旨：医薬品情報の Public Domain（公有）性の現状について添付文書に焦点をあてて比較検討した．米国，EU では先発医薬品とジェネリック医薬品（以下，GE と略）の添付文書記載内容の同一性が法的に規定されている．その内容は承認事項となっており，GE メーカーが独自に修正することは禁止されている．日本では，先発医薬品と GE の添付文書内容の同一性について規定した規則はない．また，添付文書記載の内容は承認事項ではなく，究極のところメーカーの自主設定に委ねられている．すなわち，日本では，薬事法でその提供が法的に義務づけられている添付文書においても先発医薬品情報の公有，共有化が法的に担保されていない．先発医薬品メーカーが GE メーカーに情報を快く提供するという環境下ではなく，GE メーカーは著作権紛争リスクを避けるため，先発医薬品データの引用に躊躇する傾向がある．これらの状況により，GE の医薬品情報は少ないという批判を受ける結果となっている．
GE 使用促進のためにも，規制当局がリーダーシップを発揮し，先発医薬品の情報が Public Domain 化され，国民が広く利用できるような措置を取ることが期待される．

キーワード：後発医薬品，情報公有性，添付文書，医薬品情報

はじめに

日本では，医師，薬剤師から「ジェネリック医薬品（GE）の情報が少ない，遅い．MR が少ない．」というクレームが少なからずある．一方，GE 使用先進諸国では，MR はほとんど皆無で，メーカーによる医療機関への情報伝達も日本と比較して有意に優れているという事実はない．にもかかわらず欧米で GE の情報提供に問題があるという指摘はほとんどない．これは何故なのか？　この違いは，①米国，EU では医薬品情報は国民の共有財産であるという考えが浸透しており，先発品の情報は Public Domain（公有）として広く GE に利用される環境があること，②日本では医師，薬剤師の医薬品情報の収集手段はもっぱらメーカーに依存しているが，米国，EU では医療機関がメーカーに情報を求めるということは少なく，薬剤師，医療関係者は，主として第三者的専門情報機関にアクセスして情報の収集を行っている．

* 〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30
TEL：06-6105-5746　FAX：06-6394-7317
E-mail：j.riku@sawai.co.jp

無断転載禁止

本稿は，筆者が 2013 年 7 月 7 日，日本ジェネリック医薬品学会第 7 回学術大会シンポジウム「今後必要となる医薬品情報とは？」―欧米における添付文書情報等の Public Domain（公有）性の現況―においてパネリストとして講演した内容を基礎にしたものである．とくに日本の薬事法上その提供が義務づけられており，医薬品情報として最も基本的な重要な情報である添付文書に焦点を当て，日米 EU における GE 添付文書に対する規制と先発医薬品の添付文書との同一性について考察するものである．なお，講演以降，日米で大きな動きがみられたので，それらも追加して論述していることを断っておく．

1．米国

(1) 添付文書同一性規則

米国における添付文書は連邦規則 21CFR201.57 にその記載要領が規定されており[1]，項目別にガイダンスが発出されている．

GE の添付文書（Package Insert：Labeling）は，GE と先発医薬品との生物学的同等性を規定した連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act：FDCA）の 1984 年に制定されたいわゆるハッチ・ワックスマン法の Section 505 (j) (2) (A) (v) 及び連邦規則 21CFR314.94 (8) (iv)[2] により「ジェネリック医薬品のラベル（Labeling：添付文書等）は，特許で保護された適応症，製剤部分等を除き，先発医薬品（Reference Listed Drug）と同一でなければならない（must be the same as）」と規定されている．

Fig. 1 に Atorvastatin Calcium Tablets の先発医薬品（LIPITOR®，Pfizer 社）と GE（米国 Sandoz 社）の例を示した．両者の添付文書の違いは先発医薬品の添付文書記載の薬剤名 LIPITOR® が，GE の添付文書では国際一般名（International Nonproprietary Name: INN）の atorvastatin calcium に変更されている以外は，臨床試験の詳細，副作用の種類及びその頻度，血中動態（AUC, C_{max}）等の記述は，文言，数値を含め全て同一となっており，先発医薬品の情報が全て引用，共有されている．

(2) 連邦最高裁判所判決

添付文書記載内容の同一性厳守に関して，患者の利益を保護するという観点から別の問題が発生している．米国では 2012 年，全医療用医薬品中 GE シェアは数量ベースで 84%[3]，GE のある市場（長期収載品市場）中では 95%（置換え率）[4] に達しており，GE 発売後の患者の大多数は GE を服用している現状である．このような医療環境下においては，先発医薬品服用時には報告されていなかった副作用，あるいは知られてはいたが先発医薬品の添付文書に記載されていなかった副作用が発生する可能性がある．

GE を服用していた患者が副作用を発現し，その副作用が先発医薬品及び GE の添付文書に記載されていなかったとして添付文書記載不備で先発メーカーあるいは GE メーカーを訴える事件が少なから

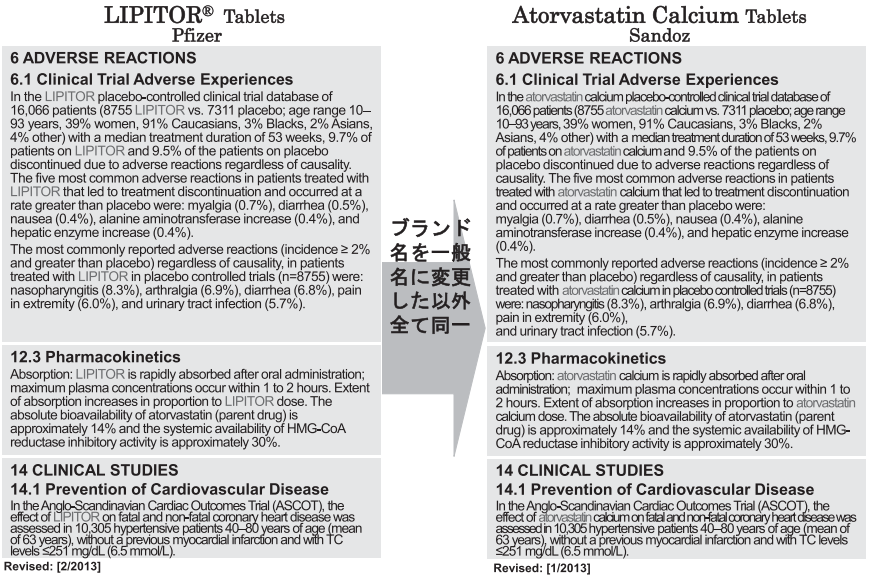


Fig. 1　米国アトルバスタチン添付文書比較（先発・GE 現物品抜粋）

無断転載禁止

ず発生している．これらの訴訟において，先発メーカーは自社の薬剤服用による副作用被害ではないので無罪を主張，GE メーカーはハッチ・ワックスマン法の規定により先発医薬品の添付文書に記載されていないことを記載することは法的に禁止されているとして無罪を主張した．

同種数件の下級審では，原告患者側の勝訴，被告メーカー側勝訴と判決が分かれていたが，2011 年 6 月 23 日の原告患者 Mensing 対被告 Pliva 社訴訟，次いで 2013 年 6 月 24 日，原告患者 Bartlett 対被告 Mutual 社訴訟において，連邦最高裁判所は『GE メーカーの添付文書は，連邦法「ハッチ・ワックスマン法」の規定により先発医薬品の添付文書と同一でなければならないと規定されている．異なる記載は禁止されている．従って，先発医薬品の添付文書に記載されていない副作用が GE 服用によって発生し，その副作用がその GE の添付文書に記載されていなかったとしても，製造物責任法違反（Design Defect）の責任はない』と GE メーカーに無罪の判決を言い渡した[5]（Fig. 2）．このことは，GE の添付文書は先発医薬品のそれと完全に同一でなければならないことを最高裁判所が傍証したものである．

（3）FDA の対応

FDA はこの判決を受け，患者保護の立場からこの添付文書問題は放置できないとして，2013 年 11 月 13 日，GE 添付文書についての改定ガイドライン案を発出し，パブリックコメントを開始した[6]．案の骨子は，これまでは FDA が先発医薬品の安全性情報の変更を検証し，承認するまでは GE メーカーは改訂できなかったものが，改定案では GE メーカーが新たな安全性情報を得たならば FDA の審査前に自主的に添付文書を改訂することができるというものである．

この FDA 案に対して，米国 GE 協会（GPhA）は 2014 年 2 月，「FDA の改定案は，1984 年のハッチ・ワックスマン法設定以来 30 年間，科学的に培われてきた GE と先発医薬品の“同一性”の基礎を崩壊させるものである．同一有効成分製剤の同等性が担保されている多数の GE がそれぞれ異なった内容の安全性情報を記載した場合，患者，医師，薬剤師の間に大混乱を引き起こす」として改定案に強く反対している[7]．この問題は，現在，米国議会，利害関係者の間で広く論議されているところである（2014 年 4 月時点）．

2. EU

EU における日本の添付文書に相当するものは Summary of the Product Characteristics（SmPC）である．その記載要領についてはガイドラインが発出されている[8]．

ドイツにおける Atorvastatin Calcium Filmtabletten の先発医薬品（Sortis® Filmtabletten, Pfizer 社）と GE（Atorvastatin HEXAL Filmtabletten, Sandoz 社傘下の HEXAL 社）の例を Fig. 3 に示した．先発医薬品の添付文書は，臨床成績の項で先発医薬品名が使用されている以外，ほとんどの項で atorvastatin が使用されている．従って，両者の添付文書は表記薬物名もほとんど同じで，米国と同様，臨床試験の詳細，副作用及びその頻度，血中動態等は文言，数値を含め全て同一となっている．

最高裁判決（評決5:4）：Bartlett v. Mutual Pharm. Case, 2013年6月24日

判決	(1)	GEメーカーは，連邦法「ハッチ・ワックスマン法」の規定により，先発品の添付文書（Label）内容と同一でなければならない．異なることは許されない．従って，未記載による損害賠償の責務はない．
	(2)	州法の製造物責任法には，重篤な副作用の記載義務がある．しかし，GEメーカーは連邦法によって先発品未記載の副作用は記載できない．従って，この州法の製造物責任法は連邦法に矛盾し，本件には適用されない（「連邦法の専占：Pre-emption」）．

①当事者： ●GEメーカー：ミューチュアル社（Mutual）
●患者：バートレット（Bartlett）
抗炎症剤クリノリル（メルク）のGEスリンダク，2004年服用．スティーブンス・ジョンソン症候群の副作用発症．

②患者訴状： 添付文書に当該副作用の記載がなく（先発品にも記載なし），ニューハンプシャー州製造物責任法に違反（Design Defect）．
損害賠償金2106万ドル（約21億円）請求．

③控訴審： 連邦控訴裁判所 2012年5月18日：患者側勝訴，メーカーに賠償命令．
メーカー側，上告．

Fig. 2　米国 GE 添付文書最高裁判決

無断転載禁止

バイオ後続品（Biosimilar Medicinal Product）のSmPCについては，上述の低分子化合物に適用される規定とは別にQRD Template[10]が通知されており，「先発バイオ医薬品の情報がバイオ後続品に適用可能な情報の場合，両者は同一でなければならない（has to be consistent with）」と規定されている．

Fig. 4に，バイオ医薬品フィルグラスチム（Filgrastim）の先行バイオ医薬品としてAmgen社Neupogen® 30MU（0.3 mg/ml）と，そのバイオ後続品として英国Sandoz社のZarzio® 30MU/0.5 mlの例をあげた．バイオ後続品は低分子医薬品の場合と異なり，その特性がsameではなくsimilarであるところから要求される，独自の臨床成績を有しているケースが多いので，それらのデータを踏まえて副作用，薬物動態等それぞれ独自の記載となっている．

3．日本

（1）非公有性

日本における医療用医薬品の添付文書の記載要領は，1997年4月25日薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」等の行政通知で規制されており，GEに関しては，2006年3月24日薬食安発第0324006号「後発医薬品に係る情報提供の充実について」において生物学的同等性試験，安定性試験データ等の記載の充実を図るよう通知が出されている．しかし，米国，EUと異なり先発医薬品とGEの添付文書内容の同一性記載についての規制はなく，記載する情報の同等性を担保する行政措

Fig. 3　ドイツ・アトルバスタチン添付文書比較（先発・GE現物品抜粋）

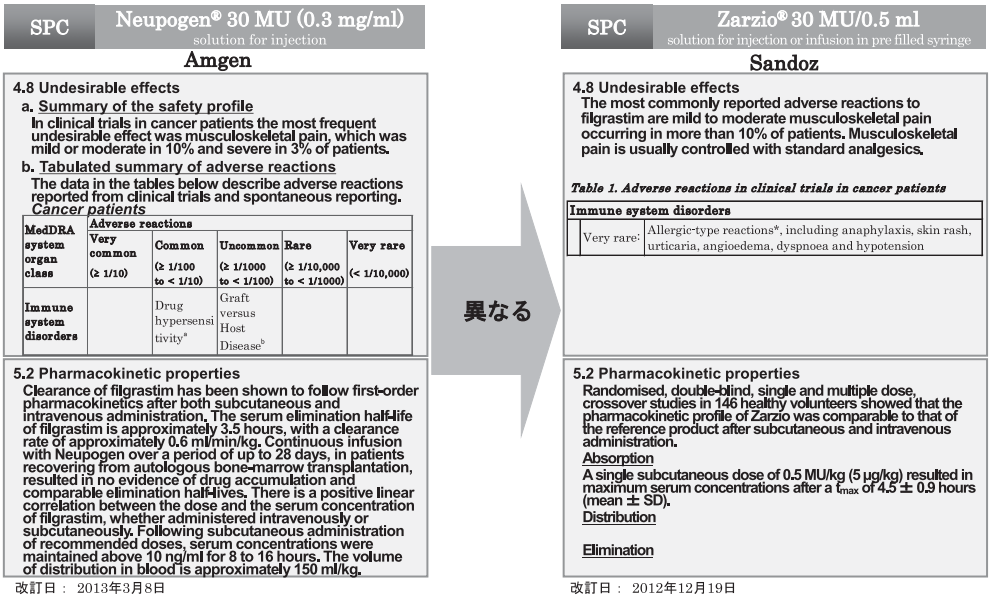


Fig. 4　英国フィルグラスチム添付文書比較（先行バイオ医薬品・バイオ後続品現物品抜粋）

無断転載禁止

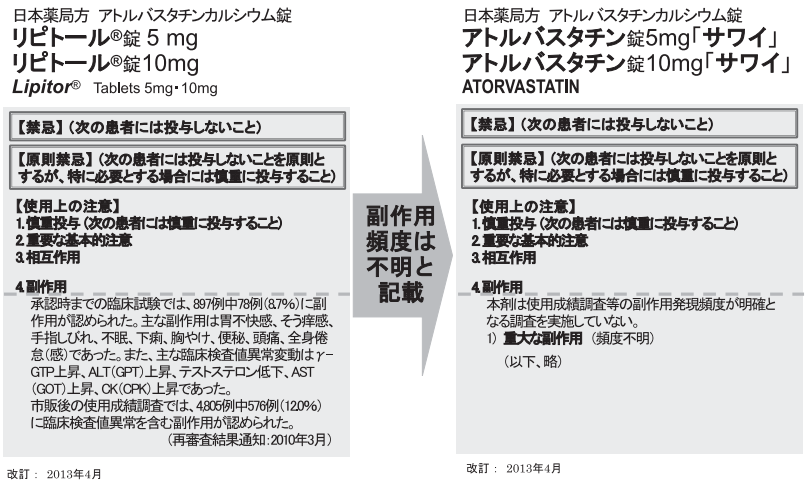


Fig. 5　日本アトルバスタチン先発医薬品・GE 添付文書比較（一部抜粋）

置は積極的には取られていない.

アトルバスタチンカルシウム錠の先発医薬品（リピトール® 錠 5 mg・10 mg，ファイザー社）と GE（アトルバスタチン錠 5 mg・10 mg「サワイ」，沢井製薬）の添付文書の例を Fig. 5 に示した.

GE 添付文書の「使用上の注意」中の「警告」，「禁忌」等の文言は先発医薬品と同一であるが，「副作用」の項では「本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない」と断り，副作用の内容は同一であるがその頻度は「頻度不明」と記載されている．また，先発医薬品の「臨床成績」，「薬効薬理」の情報は記載されておらず，米国，EU の GE の添付文書と比較して情報不足は否めない.

日本では，GE メーカーが先発医薬品の添付文書，例えば，臨床試験データ，副作用頻度を引用しようとした場合，「著作権」問題を懸念する土壌がある．しかし，実験結果等のデータ自体は事実であって，創作性を有する著作物ではなく，万人の共通財産として著作権法上の自由な利用が許されるべきであるとの裁判所の判決がある[11]．しかし，GE メーカーは先発メーカーからの引用承諾が得られにくいことから，紛争リスクを回避して，先発医薬品データの引用を控えているのが現状である.

かかる現状に対して，日本ジェネリック製薬協会（JGA）は，2010 年 2 月 17 日，厚生労働省あてに要望書「先発品情報の後発品への情報共有について」を提出し，GE と先発医薬品の情報が欧米と同様に同一にできるよう要望した.

厚生労働省審査管理課，安全対策課は 2010 年 3 月 31 日付事務連絡で，承認事項に関連する「効能・効果」又は「用法・用量」に関連する使用上の注意において，適正使用上特定の情報を参照することとされているものに限定し，先発医薬品製造販売業者の事前承認を前提に，先発医薬品記載事項引用時の留意事項を通知した.

	日本	米国	欧州（EMA）
1 名称	添付文書	Labeling	SmPC
2 法令	薬事法第52条，他（法律）	21 CFR 201.100(c)(d)（連邦法・連邦規則）	Directive 2001/83/EC（法律）
3 内容承認	×	○	○
4 同一記載規則	×	21CFR314.94（特許・データ保護事項除く）	Regulation (EC) No 726/2004（特許・データ保護事項除く）
同等性データ	記載義務通知：薬食安発第0324006号 2006年3月24日	×	×
臨床データ	限定使用通知：用法用量・効能関連「臨床成績の項」の一部. 先発会社へ連絡義務（審査管理課・安全対策課事務連絡2010年3月31日）	限定なし，全て同一	限定なし，全て同一

SmPC：Summary of the Product Characteristics

Fig. 6　日米欧 GE 添付文書規制比較

(2) 添付文書の位置づけ

日本においては，先発医薬品と GE の添付文書の法的位置づけは，米国，EU と異なり承認事項ではない．使用上の注意等重要な情報については行政の指導・監督の下で作成されているが，その作成の責任の所在はあくまでも製造販売業者にある．Fig. 6 にまとめたように日本の添付文書の位置づけは欧米に比較して不明確であった．この問題を改善するため，2010 年 4 月 28 日，「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言[12] の中で，添付文書の位置づけとして，

①添付文書を承認の対象とするなど承認時の位置付けを見直し，公的な文書として行政の責任を明確

無断転載禁止

化すること
②承認審査時点以降も速やかに，かつ，定期的に最新の知見を添付文書に反映すること
が提言された．

上記の「最終提言」を踏まえ，厚生科学審議会では医薬品等の安全対策の強化について検討するため医薬品等制度改正検討部会を設置し，2012 年 1 月 24 日，「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」をまとめた．この中で添付文書の位置づけについては，その重要性に鑑み，承認の対象とするか，企業に届出義務を課すかについて議論された．その結果，厚生労働大臣に予め届け出る義務を課す規定の新設が提案された．また，常に最新の知見に基づいて作成されるべきものであることから，製造販売業者にその義務を課す規定も提案された[13]．

(3) 改正薬事法（「医薬品医療機器等法」）

上記の答申を踏まえ，製造販売業者に対して添付文書は最新の知見に基づいて作成し，厚生労働大臣へ届け出ることを義務づける改正薬事法が国会を通過し，2013 年 11 月 27 日に公布され，一年以内に施行すると定められた．改正薬事法は名称が変わり「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律（略称：医薬品医療機器等法）」に変わった．

おわりに

これまで日米 EU における医薬品情報の Public Domain（公有）性の現状について添付文書に焦点をあてて比較検討してきた．米国，EU では先発医薬品と GE の添付文書記載内容の同一性が法的に要求されており，その内容は薬事法上の承認事項となっている．GE メーカーが独自に削除，追加，修正することは禁止されている．日本では，先発医薬品と GE の添付文書内容の同一性について規定した行政規則はない．また，添付文書記載の内容は医薬品製造販売承認時の承認事項ではなく，究極のところメーカーの自主設定に委ねられている[14]．すなわち，日本では，薬事法でその提供が法的に義務づけられている最も重要な添付文書においても，先発医薬品情報の公有，共有化が法的に担保されていないのである．

市場で競合する関係にある先発医薬品メーカーが GE メーカーに情報の提供を快く提供するという環境下ではない．有効性，安全性に関わる医薬品情報は，ある特定のメーカーだけによって得られたものではなく，広く患者，学会，斯界関係者の参画の下で蓄積されてきたものである．患者の安全性を守るという観点から，医薬品の有効性，安全性に関する情報は国民の共有財産として広く利用されるべきである．

添付文書は医療関係者がほぼ最初に接触する基本的医薬品情報である．その GE 添付文書の内容がこれまで使用されてきた先発医薬品の添付文書と比較して量的質的に乏しい場合，その印象は好ましいものではないであろう．このことが「GE の情報が少ない」という先入観を植えつけるきっかけとなっている可能性がある．政府は，2018 年 3 月末までに GE のシェア（置換率）を GE のある市場において現在（2013 年 9 月時点）の 47%から 60%にするロードマップを設定した[15]．これまで GE 使用促進が進まない原因の一つとして情報提供不足が指摘されてきた．しかし，日本においては，米国，EU と比較して先発医薬品情報の Public Domain 化が未成熟であり，情報入手をもっぱら MR に依存してきたという問題が横たわっている．

この改善のためにも，行政当局がリーダーシップを発揮し，先発医薬品情報が広く Public Domain 化される措置が取られるよう期待するものである．

謝辞

本稿執筆にあたり，欧米の添付文書をご提供していただきましたサンド株式会社開発本部長の小林純一様，共和薬品工業株式会社執行役員事業戦略室の加藤真也様に心から感謝申し上げる次第である．

参考文献

1) FDA. 21CFR201.57. Sec. 201.57 Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products described in 201.56(b)(1). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57（参照 2014-04-30）
2) FDA. 21CFR314.94（8）（iv）. (8) Labeling,（iv）Comparison of approved and proposed labeling. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.94（参照 2014-04-30）
3) IMS Health. Declining Medicine Use and Costs: For Better or Worse? A Review of the Use of Medicines in the United States in 2012（May 2013）. http://

無断転載禁止

static.correofarmaceutico.com/docs/2013/05/20/usareport.pdf#search='Declining+Medicine+Use+and+Costs%3A+For+Better+or+Worse%3F'（参照 2014-04-30）
4) IMS Health. Avoidable Costs in U.S. Healthcare. The $200 Billion Opportunity from Using Medicines More Responsibly (June 2013). http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Institute/RUOM-2013/IHII_Responsible_Use_Medicines_2013.pdf#search='http%3A%2F%2Fwww.imshealth.com%2Fdeployedfiles%2Fimshealth%2FGlobal%2FContent%2FCorporate%2FIMS%2520Institute%2FRUOM2013%2F'（参照 2014-04-30）
5) Supreme Court of the United States. Mutual Pharmaceutical Co., Inc. v. Bartlett. Decided June 24,2013. http://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-142_8njq.pdf（参照 2014-04-30）
6) FDA. Supplemental Applications Proposing Labeling Changes for Approved Drugs and Biological Products. http://www.hpm.com/pdf/blog/Proposed%20Rule.pdf（参照 2014-04-30）
7) GPhA to Congress: FDA Proposed Rule on Labeling Risks Widespread Confusion, Undermines Hatch-Waxman. http://www.gphaonline.org/gpha-media/press/gpha-to-congress-fda-proposed-rule-on-labeling-risks-widespread-confusion-undermines-hatch-waxman（参照 2014-04-30）
8) EC. Summary of the Product Characteristics (SmPC) September 2009. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf#search='Guideline+on+Summary+of+Product+Characteristics+%28SmPC%29'（参照 2014-04-30）
9) EU. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf#search='Regulation+%28EC%29+No+726%2F2004%2C+31+March+2004.+Article+3%2C+3%28b%29%2C'（参照 2014-04-30）
10) EMA. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. QRD Template, EMA/627621/2011, 3 May 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf（参照 2014-04-30）
11) 知的財産高等裁判所. 平成 17 年（ネ）10038 号 著作権侵害差止等請求控訴事件, 2005/05/25. http://husei.hanrei.jp/hanrei/um/469.html（参照 2014-04-30）
12) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）. 平成 22 年 4 月 28 日. http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0428-8a.pdf（参照 2014-04-30）
13) 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会. 薬事法等制度改正についてのとりまとめ. 平成 24 年 1 月 24 日. http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm-att/2r98520000020uz3.pdf（参照 2014-04-30）
14) 厚生労働省. 第4回厚生科学審議会医薬品等制度改正部会資料. 参考資料 2. 日米 EU の添付文書制度の類似点と相違点. 平成 23 年 6 月 20 日. http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001flxb-att/2r9852000001fm2t.pdf#search='%E6%97%A5%E7%B1%B3eu%E3%81%AE%E6%B7%BB%E4%BB%98%E6%96%87%E6%9B%B8%E5%88%B6%E5%BA%A6+%E9%A1%9E%E4%BC%BC'（参照 2014-04-30）
15) 厚生労働省.「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について. 平成 25 年 4 月 5 日. http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr-att/2r9852000002z7it.pdf（参照 2014-04-30）

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第７回学術大会シンポジウム「今後必要となる医薬品情報とは？」より

適正使用に向けた Academic Detailing 情報活動の重要性

Importance of Academic Detailing Information Activities to Ensure Proper Use

山本 美智子　Michiko Yamamoto

昭和薬科大学薬学部

Summary：The backdrop to academic detailing, which has become a focus of attention, is the non-appropriate use of drugs, safety problems for patients, and the remarkable rise in medical costs. If we depend solely on clinical experience and information derived from commercial activities, it may lead to improper prescription practices. Therefore, it is necessary to provide proper information in addition to considering the cost-effectiveness of prescription drugs to ensure their appropriate use in clinical practice.
Academic detailing is an approach of interactive educational outreach to physicians for the purpose of providing unbiased, non-commercial, evidence-based information about medications and other drug therapies, with the goal of improving patient care. In Western countries, public funds are used to support universities and other research institution programs. Clinical pharmacists are acting as detailers in Europe and US, and this contributes to improvements in the quality of medical services. It is hoped that the importance of academic detailing activities will also be recognized in Japan.

Key words：academic detailing, appropriate use of drugs, evidence-based medicine, drug information, cost effectiveness

要旨：Academic Detailing が注目される背景には，医薬品の不適正な使用，患者の安全性問題，医療費の高騰などがある．コマーシャルベースの情報や臨床経験のみに頼っていては，不適正な薬物治療につながりかねない．そのために，適正使用に向け臨床の現場への薬物治療に関し費用対効果も考慮したエビデンスに基づいた情報提供が必要である．
Academic Detailing とは，医師に対するインタラクティブな教育的なアウトリーチの手法で，医薬品や薬物治療に関しバイアスのない，コマーシャル的ではないエビデンスに基づいた情報を提供し，患者ケアの改善をゴールとする．欧米各国では，公的機関や大学が実施する同プログラムが普及し，公的資金が導入されている．Detailer の多くを欧米では臨床薬剤師が担っており，医療の質の向上に貢献している．Academic Detailing 活動の重要性が国内でも認識されることを期待したい．

キーワード：アカデミック・ディテーリング，医薬品の適正使用，根拠に基づく医療，医薬品情報，費用対効果

1．はじめに

医薬品の適正使用は，患者の安全性確保はもとより，不要な医療費の削減に大きく貢献する．医療費の総額は，2012 年時点で 40 兆円に達し，団塊世代が 75 歳以上となる 2025 年には 60 兆円を超すといわれている．薬物治療においても，根拠に基づき有効性・安全性を評価し，費用対効果を考慮した治療の推進が重要な課題である．そのような状況下，Academic Detailing は医薬品の適正使用に向けた活動として注目を集めており，欧米各国では，大学，公的な機関や自治体などが実施する同プログラムが広がり，公的な資金が投入されている．薬学教育が 6 年制となり，医療の高度化に伴い医薬品の有効で安全な使用といった社会的要請に応え，医療の担い手としてより専門性をもった薬剤師の育成が進められている．厚生労働省医政局通知の「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」にあるように，薬剤師がチーム医療に主体的に参画し，薬の専門家として医療に貢献することが期待されている[1)]．

* 〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165
TEL & FAX：042-721-1534
E-mail：m-yamamoto@ac.shoyaku.ac.jp

2．Academic Detailing とは何か

Academic Detailing とは，医療従事者に対する教育的なアウトリーチの手法で，訓練を受けた

無断転載禁止

Academic Detailer が，医師，特にプライマリ・ケア医（多くは開業医）に医薬品や薬物治療に関し有効性・安全性・費用対効果を考慮した適切な臨床上の判断が行えるように支援・推進する活動のことをいう．Academic Detailing という表現のほかに“Educational detailing”，“Counter detailing”または“Educational visiting”[2] という言い方などが用いられている．

Academic Detailing の方法は国によっても異なるが，ある治療に関するトピックや問題に対し，処方医と Detailer がフェイスツーフェイスで話し合うというのが基本である．Academic Detailing モデル例としては，まず公的機関や自治体等が，最近の処方動向などの分析を踏まえその問題点や課題に対し，医療費の削減や不適正な使用の是正を目的にプログラムを立ち上げる[3]．エビデンスとなるデータなどレビューした詳しい資料をもとに，説明用に要点をまとめたパンフレットなどを用意する．Detailer は処方医の処方パターンの傾向や Detailing に対する理解を確認しながら，医学的エビデンスに基づいた，患者の安全性の支援および費用対効果を考慮した薬剤の選択ができるような薬物治療の改善を目指すためにインタラクティブなコンサルテーションを行う（Fig. 1）．

Detailer は，多くは医師，薬剤師，看護士等の医療従事者が担っているが，とりわけ臨床薬剤師やその経験者が多といわれている．米国では，臨床薬剤師は約 2 年間のレジデンシーを受けた医療チームで薬物治療の助言や評価を行うスペシャリストである．ちなみに，製薬会社が医師に対し医薬品の販売促進を目的に detailing 活動を行っているが，Academic Detailing は，それを中立的な立場から行うものである．同様にコミュニケーションスキルも求められ，短時間で要領よくポイントを解説し理解してもらい，最終的には薬物治療の改善につなげる必要がある．Academic Detailing のゴールを Table 1 に示す．

Table 1　Academic Detailing のゴール

- 薬物治療（処方）が有効性，安全性および費用対効果について最新の正確なエビデンスに基づくこと．
- 最善の利用可能な科学と実際の臨床での処方との間でのギャップを埋めること．
- 医学的エビデンスに基づいた，患者の安全性の支援，費用対効果を考慮した薬剤の選択ができるような処方の改善を目指すこと．

3．臨床における医薬品情報提供の現状

国内における医師が薬剤を新たに処方する際に最も影響を与える情報源としては，公益財団法人 MR 認定センターの調査（2012 年）によると MR が最も多い[4]．しかし，臨床の現場で医薬品の適正な使用に資するためには，臨床経験等に加え，臨床論文など医薬品や薬物治療に関する情報を網羅的に収集し的確に評価する必要があるが，そのような情報を収集するには多くの時間や労力がかかる．そこで Academic Detailing は，このような情報を網羅的に集め系統的に評価した上で，中立的な立場から要点を押さえてわかりやすく提供しようとするものである．医師を含む医療従事者にとって最終的に必要とされるのは，薬物治療についてエビデンスに基づいた研究結果やコミュニケーション（情報提供）であり，これは公共の利益にも結び付くといえる[5]．

4．Academic Detailing の効果は？

Academic Detailing 活動は，米国ハーバード大

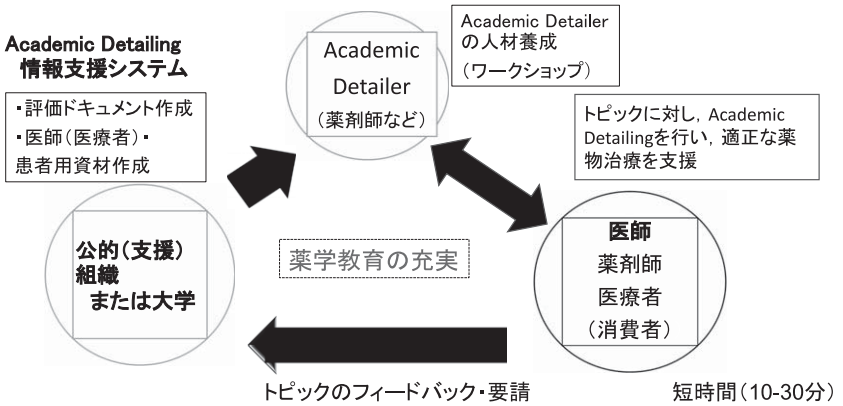


Fig. 1　Academic Detailing のフローチャート（文献 17 参照）

無断転載禁止

学医学部の Jerry Avorn 氏らによって提唱された．New England Journal of Medicine の記事 “Improving Drug-therapy Decisions through Educational Outreach”[6]（1983）の中で同氏らは Academic Detailing という言葉を初めて用いた．同氏は，NaRCAD[7] の共同ディレクターを務めており，米国内を中心に世界各国で Academic Detailing を推進している．上記論文の臨床試験では，435 人の処方医を対象に，過剰使用されていた 3 薬剤の処方を減らすことができるかどうかを検証したところ，薬剤師による Detailing による介入は薬物治療の質を改善し不要な医療費の削減に有用であったと結論づけている．

また，最近では，2007 年にコクランライブラリーから出されたシステマティックレビュー “Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes”[8] によると，69 件の研究を解析したところ，処方の改善については一貫した効果があり，その重要性を示唆するものであった．

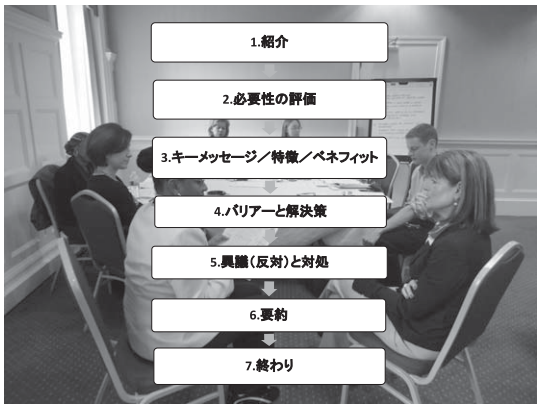


Fig. 2　Academic Detailing のプロセスとトレーニングの様子（NaRCAD Academic Detailing トレーニング 2012 年 10 月 1-2 日）

5. Detailing におけるプロセスと考え方の一例

Academic Detailing は，臨床上の決定を最適化するため中立的で厳格な情報を医療者に提供するサービスである．エビデンスに則った実際の推奨を受け入れてもらうために，通常，Fig. 2 のようなプロセスを踏むことが成功へ導くステップとなろう．臨床医の医療行為の関心事，患者ケアを改善するための態度や行動を変えることをゴールとする．Academic Detailing の手法の一例として，脂質管理に関する薬物治療を紹介する．これは，筆者が参加した NaRCAD Academic Detailing のトレーニングコースで取り上げられたものである[9, 10]．Detailer から医療者向けの説明用として用意されたパンフレットの一部を Fig. 3 に示す．

Ⅰ．脂質管理に関するエビデンスに基づく治療

心血管系疾患は大きな死亡原因の一つであり，血清コレステロールの管理，特に LDL（low-density lipoprotein）を低下させることが心血管系（CV）疾患や死亡の減少に重要である．米国では，脂質低下薬に年間 190 億ドルが費やされ，200 万件以上処方されているが，不適切な脂質管理のケースもみられる．スタチン製剤には，高コレステロール血症治療が CV リスクを減少させるといった多くのエビデンスがあり，冠動脈疾患（CAD）の一次および二次予防において死亡率を改善することを示す唯一の治

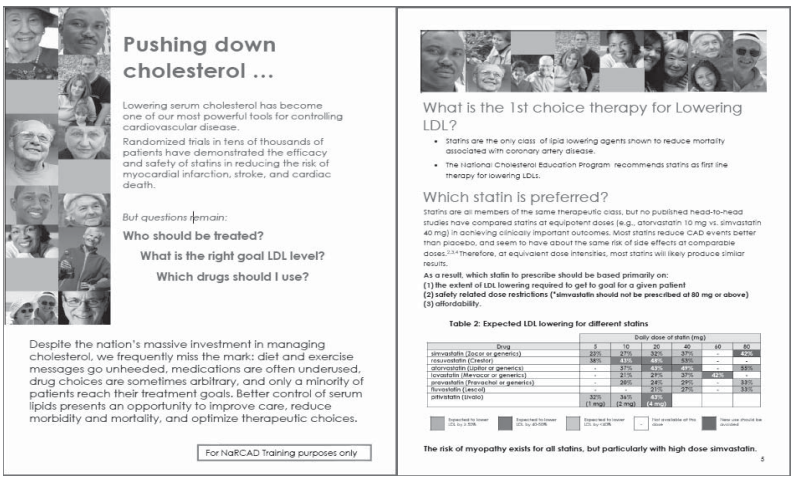


Fig. 3　管理に関する Academic Detailing 資料の例（NaRCAD Academic Detailing トレーニング用資料より 2012 年 10 月 1-2 日）

無断転載禁止

療法でもある．治療のオプションとして，LDLレベル低下の効果等について，スタチン製剤（LDL低下率：18～55%），胆汁酸排泄促進薬（15～30%），フィブラート製剤（5～20%），ニコチン酸（5～25%），エゼチミブ（約18%）について示された．

また，ATPⅢ（Third Report of the Adult Treatment Panel）のパネルは，National Cholesterol Education Program's（NCEP）の臨床ガイドラインを公表しており，2002年に初版，2012年に最新版が出ている[11]．これによると，まず，リポ蛋白レベルを決定，CADおよびCADリスク相当を同定，他のリスクファクターを決定（2つ以上リスクファクターがある患者は今後10年間のCADリスクを計算）後，リスクを分類しLDLゴールを設定，LDLがゴール値を上回っていれば，治療の変更を開始し，LDLの目標値を超えている場合は，追加の薬物療法を検討することなどを推奨している．ATPⅢガイドラインは，治療のためのLDLゴールや境界を確定するためにCVリスクの観点から患者を層別化し，コレステロール低下療法の第一のゴールとしてLDL管理を推奨している．

Ⅱ．全てのスタチンは同じか？　どのスタチン製剤を処方すべきか？

スタチン製剤間での効果についてはヘッドツーヘッドの研究はなく，限られたデータからの比較であり，おおよその目安として示している（Table 2）．スタチン製剤はそれぞれのLDL低下レベルに応じて選ばれる．患者のLDLの低下レベルの目標が40%以下であれば，すべてのスタチンが治療の検討対象になるが，大幅な低下を期待する場合は，アトルバスタチンやロスバスタチンが考慮される．効果が同等のスタチン製剤の場合は，コストを比較して，ジェネリック製品が選択肢として検討されるべきであろう．スタチン製剤の等用量は同様の効果で同様に安全のようにみられるが，スタチン製剤の処方はNCEPゴールを達成するために要求されるLDLの低下レベルに基づいて行われるべきである．

6．各国の状況

米国では，Academic Detailingに関する法案に関しては，2008年にIndependent Drug Education Act（IDEA)of 2008が可決され，2010年にはヘルスケア改革法に含まれた．現在，医療研究・品質調査機構AHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality）の資金提供によりNaRCAD等がこの取り組みを推進している．また，NaRCADと連携した中立的な医薬品情報システムiDiS（Independent Drug Information System）[12]には，最近の文献をレビューした薬物療法や医薬品情報の資料が提供されている．慢性疾患や生活習慣病を中心とした，抗精神病薬療法，うっ血性心不全，HIV/AIDS，慢性疼痛，心房細動，不眠，骨粗鬆症，慢性閉塞性肺疾患，認知障害，2型糖尿病，降圧療法，脂質低下療法，抗血小板療法，酸抑制療法等の治療や処方支援に関する情報資材が提供されている．これらは，医療従事者用と患者用の両方の資材が提供されている．

Table 2　脂質管理におけるスタチン製剤間での用量別効果のレベル（LDL低下）と月額費用（米ドル）の比較

	Daily dose of statin (mg)					
Drug	5	10	20	40	60	80
rosuvastatin (Crestor)	$155	$155	$156	$156	-	-
atorvastatin (Lipitor)	-	$120	$165	$167	-	$165
atorvastatin (generic)	-	$100	$130	$130		$130
lovastatin (Mevacor)	-	-	-	$146	-	-
lovastatin (Altoprev ER)	-	-	$400	-	$375	-
lovastatin (generic)	-	$4	$4	$4	-	-
Simvastatin (Zocor)	$77	$94	$174	$165	-	$179
Simvastatin (generic)	$18	$20	$28	$28	-	$36
pravastatin (Pravachol)	-	$140	$122	$173	-	$192
pravastatin (generic)	-	$4	$4	$4	-	-
fluvastatin (Lescol)	-	-	$118	$110	-	$146
pitivistatin (Livalo)	$126 (1 mg)	$125 (2 mg)	$125 (4 mg)	-	-	-
Ezetimibe (10 mg) + simvastatin (Vytorin)	-	$150	$146	$146	-	$145

The cost of each medication is based on the price available on: www.drugstore.com and www.walmart.com. Prices obtained April 2012.

Expected to lower LDL by ≥50%
Expected to lower LDL by 40-50%
Expected to lower LDL by <40%
- Not available at this dose

（NaRCAD Academic Detailing トレーニング用資料より）

無断転載禁止

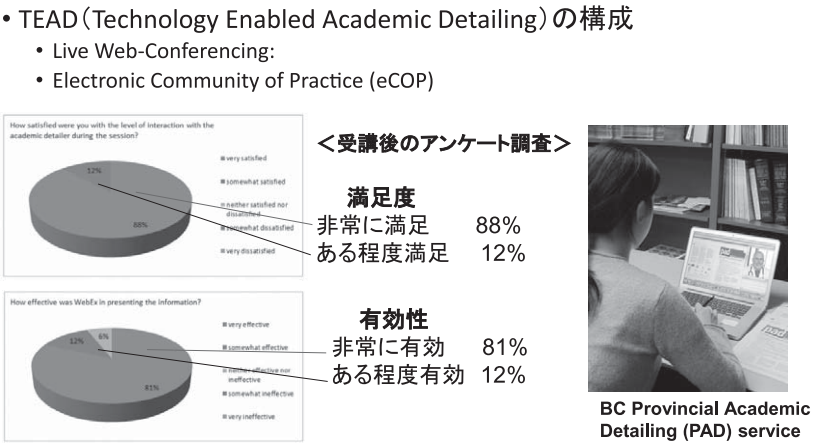


Fig4　カナダ CADTH（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health）eHealth Strategy Office, TEAD における受講者の評価

カナダも，公的な医療支援策として Academic Detailing プログラムを積極的に推進している国の一つである．カナダの公的機関 CADTH（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health）[13] は，Academic Detailing の介入のために必要となる構成要素の検証や評価を目的とし，レビューされた資材や資材評価のためのツールなどを多数作成し提供している．ブリティッシュコロンビア州では TEAD（Technology Enabled Academic Detailing）[14] として，2012 年から Web 上で行うライブセミナーやオンラインのコミュニティである eCOP（Electronic Community of Practice）を設けている．事後のアンケート調査では参加者の 9 割以上が満足したという結果であった[3]（Fig. 4）．

英国では，国民保健サービス NHS（National Health Service）傘下の NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）や RDTC（Regional Drug&Therapeutics Centre）などで Academic Detailing のプロジェクトが推進されている[15, 16]．

7．今後の課題

今後，国内での Academic Detailing 活動の推進には，以下の事項についての整備が必要と思われた[17]．

1）根拠に基づいた医薬品情報基盤の構築と情報の共有化
2）薬物治療・医薬品情報評価教育の充実
3）コミュニケーション能力の向上

この中でもっとも重要なことは，根拠に基づいた医薬品情報基盤の構築や整備である．適正な医療の推進にあたり，診療ガイドラインや医薬品評価の情報基盤の共有化が求められる．もちろん，臨床薬学教育の充実は必須で，なかでも臨床情報（薬物治療や医薬品情報）評価教育を推進する必要がある．このようなアカデミックなスキルと同時に，コミュニケーション能力も重要である．ほかの医療従事者，特に医師とコミュニケーションをとる場合，積極的に会話を進め理解を得ながら，議論し対処していく上で戦略的なトレーニングも必要と思われた．

8．おわりに

国内の医療費は高騰を続けており，今後は有効性，安全性の評価に加え，費用対効果を加味した医薬品評価，医療経済的なアプローチが必要となってきた．そのような取り組みに向け薬剤師が社会からのニーズに応えること，いわゆるソーシャルマーケティング活動の一環として，社会的問題の解決を目的に，社会全体の利益向上を追求するといった社会貢献が期待されている．

引用文献

1）厚生労働省医政局通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」（医政発 0430 第 1 号平成 22 年 4 月 30 日）．
2）Craig SS. Academic detailing: What's in a name? *J ManagCare Pharm*, 1996; 2: 89-90.
3）Yamamoto M. Academic detailing for best practice and pharmacists' role. *Yakugaku Zasshi*, 2014; 134: 355-62.
4）公益財団法人 MR 認定センター．「MR 実態調査報告書」2012 年 11 月．
5）山本美智子．薬剤師職能・薬学 6 年制を欧米から学ぶ アカデミック・ディテーリングと薬剤師の役割．医薬ジャーナル，2013; 49: 643-9.

無断転載禁止

6） Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based "detailing". *N Engl J Med*, 1983; 308: 1457-63.
7） NaRCAD (National Resource Center for Academic Detailing). http://www.narcad.org/
8） O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, Oct 17; (4): CD000409.
9） 山本美智子．米国 NaRCAD Academic Detailing Training Program に参加して．月刊薬事，2012; 54: 2252-5.
10） 山本美智子．米国 NaRCAD Academic Detailing Training Program に参加して（2）．月刊薬事，2013; 55: 305-12.
11） ATP Ⅲ（Third Report of the Adult Treatment Panel）ガイドライン． http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf
12） iDiS（Independent Drug Information System). http://www.alosafoundation.org/clinical-materials/
13） CADTH（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). http://www.cadth.ca/
14） TEAD（Technology Enabled Academic Detailing）Academic Detailing in BC. http://ehealth.med.ubc.ca/projects/tead/
15） NHS NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）Academic Detailing Aids. http://www.nice.org.uk/usingguidance/implementationtools/Academicdetailingaids.jsp
16） NHS RDTC（Regional Drug & Therapeutics Centre). http://rdtc.nhs.uk/publications/publication-type/academic-detailing
17） 山本美智子． Academic Detailing ―医薬品適正使用のための根拠に基づくアプローチ．月刊薬事，2013; 55: 1178-82.
（最終アクセス年月日 : 2014 年 4 月 30 日）

無断転載禁止

情報BOX

後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果

――厚生労働省医政局経済課委託事業「平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」報告書（平成 25 年 3 月）より

掲載にあたって

『ジェネリック研究』編集委員会委員長　緒方　宏泰

「平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業」は，平成 24 年 11 月～平成 25 年 3 月にかけて実施され，その報告書が作成され，公開されています．

本事業の目的は，①「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」の実施状況等の検証，②安定供給体制等を指標とした製造販売業者等の評価基準策定のための検討，③後発医薬品の原薬調達状況に関する調査を実施し，企業の安定供給等に対する取組を促進することにより，医療関係者や国民が安心して後発医薬品を使用できる環境づくりを図ること，とされています．

上記③に関しては，日本ジェネリック製薬協会の協力のもと，薬価収載実績のある製造販売業者等全 199 社に対するアンケート調査を実施し，158 社から得られた回答を集計・分析しています．

日頃は目にすることの少ない貴重な資料となっていることから，この度，③「後発医薬品の原薬調達状況に関する調査」の報告書全文を，厚生労働省医政局経済課の許諾を得て掲載することといたしました．関係する幅広い方々の参考となり，ご活用されることを期待しております．

無断転載禁止

後発医薬品の原薬調達状況に関する調査結果

1. アンケート実施概要

○目的：我が国における後発医薬品の原薬調達の実態を把握し，今後の後発医薬品の信頼性向上に係る諸施策を検討する上での基礎資料とすることを目的とする．

○調査対象：日本ジェネリック製薬協会加盟全社（41社），及び後発医薬品の薬価収載実績のある製造販売業者等全社　計199社

○調査実施方法：自記式の調査票を郵送または電子メールにて各対象企業に配布し，回答調査票を電子メールまたは郵送で回収した．電子メールによる調査票の配布は，日本ジェネリック製薬協会の協力を得て，当協会を通じて配布し，回収は本調査事務局に直接送信する形で実施した．

○実施期間：2013年1月24日(木)～2013年3月5日(火)（回答期限である2月18日までに回答のなかった企業に対して督促を実施した）

2. 回収数及び有効回答数

アンケート調査の回収数及び有効回答数は以下の通りである．

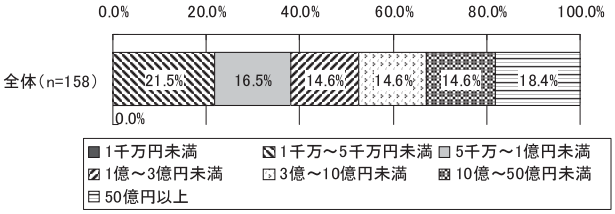
対象企業数	有効回答数	有効回答率
199	158	79.4%

3. アンケート回答企業概要

①資本金

回答企業の資本金規模については，「1千万～5千万円未満」が21.5%と最も多く，次いで，「50億円以上」（18.4%），「5千万～1億円未満」（16.5%）の順となった．

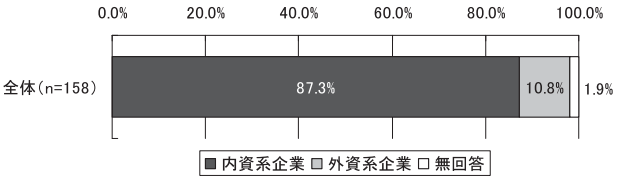
図表1　資本金



②資本上の区分

資本上の区分については，「内資系企業」が87.3%，「外資系企業」が10.8%であった．

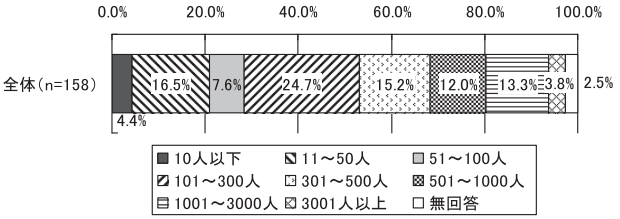
図表2　資本上の区分



③医薬品関係従業者数

医薬品関係従業者数については，「101～300人」が24.7%と最も多く，300人以下の企業が全体の5割を超えた．「301～500人」が15.2%，「501～1000人」が12.0%，「1001～3000人」が13.3%，「3001人以上」が3.8%であった．

図表3　医薬品関係従業者数

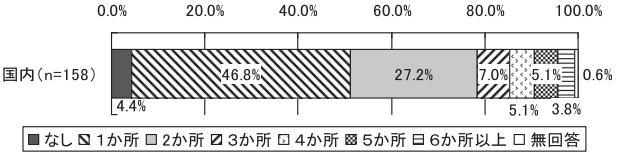


④製造所数

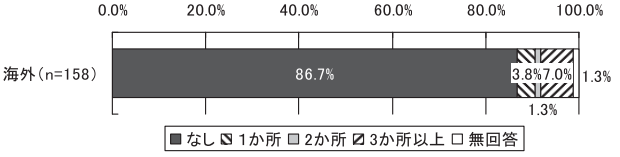
製造所数については，国内製造所数が「1か所」という企業が46.8%で最も多く，「2か所」が27.2%となった．この他，「3か所」が7.0%，「4か所」が5.1%，「5か所」が5.1%，「6か所以上」が3.8%であった．

海外製造所のない企業が86.7%であった．この他，「1か所」が3.8%，「2か所」が1.3%，「3か所以上」が7.0%であった．

図表4　製造所数（国内）



図表5　製造所数（海外）



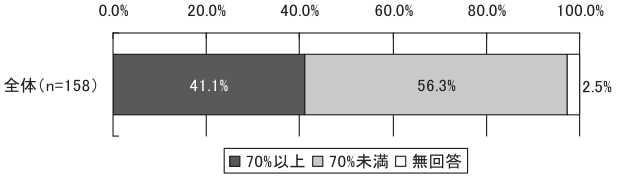
⑤医療用医薬品売上高のうち後発医薬品売上高の占める割合

医療用医薬品売上高のうち後発医薬品売上高の占める

無断転載禁止

割合が「70%以上」という企業が41.1%，「70%未満」という企業が56.3%であった．

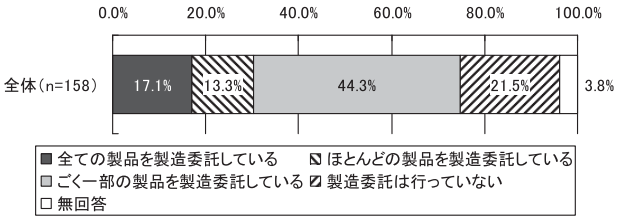
図表６　医療用医薬品売上高のうち後発医薬品売上高の占める割合



⑥後発医薬品の製剤化工程の製造委託の状況

後発医薬品の製剤化工程の製造委託の状況をみると，「全ての製品を製造委託している」という企業が17.1%，「ほとんどの製品を製造委託している」という企業が13.3%，「ごく一部の製品を製造委託している」という企業が最も多く44.3%で，「製造委託は行っていない」という企業が21.5%であった．

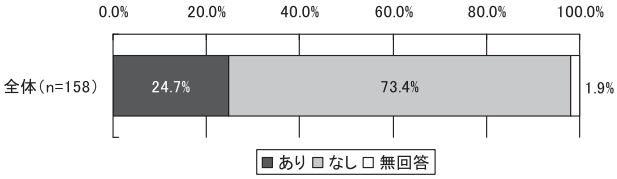
図表７　後発医薬品の製剤化工程の製造委託の状況



⑦日本ジェネリック製薬協会の加盟の有無

日本ジェネリック製薬協会の加盟の有無については，「あり（加盟）」が24.7%，「なし（非加盟）」が73.4%であった．

図表８　日本ジェネリック製薬協会の加盟の有無



4．薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬等の調達状況

①原薬等の調達状況

平成23年度における薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬等調達状況別にみた金額と薬価収載の品目数は以下の通りであった．

診療報酬上の後発医薬品製造販売承認取得品目の品目数は7,723品目であり，このうち，3,672品目と5割近くが「輸入した原薬をそのまま使用する品目」であった．この他，「すべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目」が2,896品目（全体の37.5%），「中間体を輸入し，国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目」が538品目（7.0%），「粗製品又は最終品を輸入し，国内で精製又は加工する品目」が586品目（7.6%）という状況であった．（図表9，次頁の参考）

②原薬等の調達先の状況

平成23年度において薬価基準に収載された後発医薬品の原薬等の調達状況は以下の通りであった．

後発医薬品のうち，原薬等の薬事承認上の調達先が1か所となっている品目は5,903品目であり，調達先が複数か所となっている品目は1,784品目であった．割合では調達先が1か所となっている品目が全体の76.8%を占めている．

詳細をみると，調達先が1か所である品目のうち，「海外で原薬等の調達を行っている品目」が3,137品目であり，全品目の40.8%を占めている．また，調達先が複数か所である品目のうち，最も多いのは「海外のみで原薬等の調達先が複数か所になっている品目」であったが，この場合，調達先が「複数国で複数か所になっている品目」が610品目で全品目の7.9%となっており，「海外の同一国内で複数か所になっている品目」（192品目，全品目の2.5%）よりも多くなっている．（図表10）

図表９　薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬調達状況

	金額（出荷ベース）（百万円）		品目数	
		構成割合		構成割合
①診療報酬上の後発医薬品製造販売承認取得品目	631,400	100.0%	7,723	100.0%
②すべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目	195,251	30.9%	2,896	37.5%
③中間体を輸入し，国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目	36,443	5.8%	538	7.0%
④粗製品又は最終品を輸入し，国内で精製又は加工する品目	51,753	8.2%	586	7.6%
⑤輸入した原薬をそのまま使用する品目	288,888	45.8%	3,672	47.5%

（注）上記①には，他社に製造委託し，販売のみを行っている企業の品目数が含まれている．

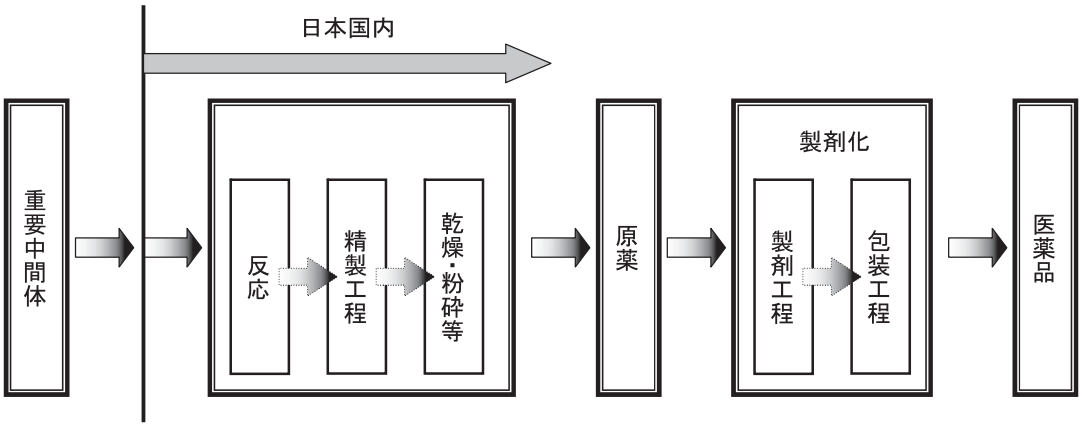
無断転載禁止

（参考）

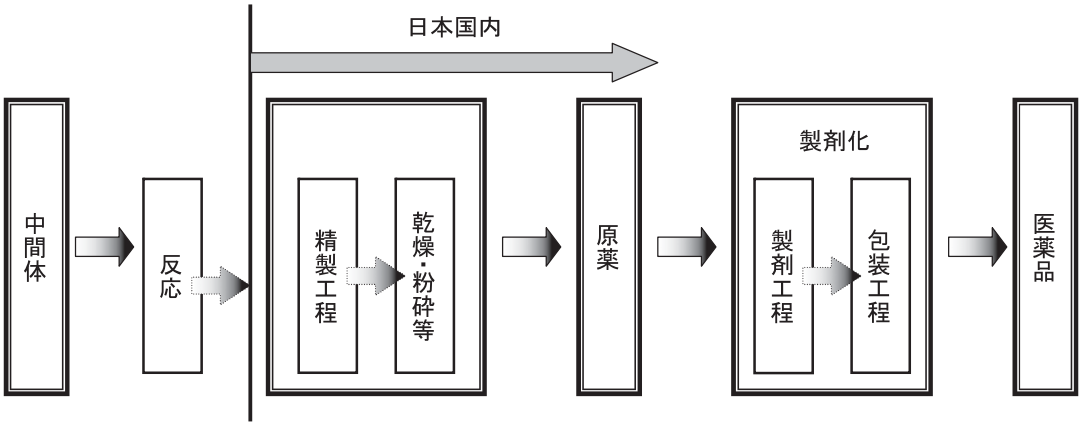
上記図表の「中間体」とは，化学合成薬の場合，原薬合成工程で製造される物質であり，原薬になるまでに分子的な変化をうける物質をいう．ただし，ここでの反応工程とは共有部分結合が形成あるいは切断する反応とし，塩交換反応は含んでいない．

なお，上記図表中の③～⑤の主な製造工程は，次のとおりである．

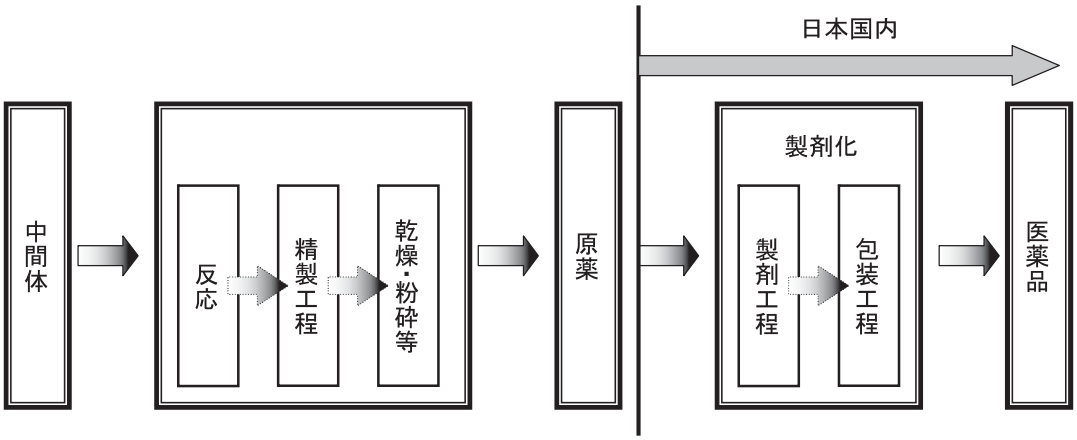
・ ③の場合



・ ④の場合



・ ⑤の場合



無断転載禁止

図表 10　薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬等の調達状況（平成 23 年度）

	品目数	構成割合
合計(①＋④)	7,687	100.0%
①後発医薬品のうち，原薬等の薬事承認上の調達先が 1 か所になっている品目	5,903	76.8%
②①のうち国内で原薬等の調達を行っている品目	2,766	36.0%
③①のうち海外で原薬等の調達(※)を行っている品目	3,137	40.8%
④後発医薬品のうち，原薬等の薬事承認上の調達先が複数か所になっている品目	1,784	23.2%
⑤④のうち日本国内のみで原薬等の調達先が複数か所になっている品目	488	6.3%
⑥④のうち日本国内と海外で原薬等(※)の調達先が複数か所になっている品目	506	6.6%
⑦⑥のうち主に日本で原薬等の調達をしている品目	294	3.8%
⑧⑥のうち主に海外で原薬等の調達(※)をしている品目	208	2.7%
⑨④のうち海外のみで原薬等の調達先(※)が複数か所になっている品目	800	10.4%
⑩⑨のうち海外の同一国内で複数か所になっている品目	192	2.5%
⑪⑨のうち複数国で複数か所になっている品目	610	7.9%

※輸入業者を介して調達した場合も含む.
(注 1)回答には他社に製造委託をし，販売しているものだけの品目も含まれる.
(注 2)1 品目が複数原薬からなり，その原薬を複数か所で調達している場合は，それぞれ 1 品目として計上している.
(注 3)配合剤を含めて回答となっている企業もあり，必ずしも内訳の合計は一致しない.

③自社もしくは輸入業者を介して粗製品又は最終品を輸入し国内精製又は加工したものの調達国別の状況

自社もしくは輸入業者を介して粗製品又は最終品を輸入し国内精製又は加工したものについて調達国別の仕入先企業数，購入金額，成分数は以下の通りであった．購入金額ベースでシェアが最も高いのは「インド」で全体の 30.0%を占めており，次いで「韓国」(26.0%)，「中国」(24.1%)，「ドイツ」(9.6%) という順であった．また，成分数ベースでシェアが最も高いのは「中国」で全体の 36.8%を占めており，次いで「インド」(16.7%)，「韓国」(11.7%) であった．(図表 11)

④自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合の調達国別の状況

自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合について調達国別の仕入先企業数，購入金額，成分数は以下の通りであった．

購入金額ベースでシェアが最も高いのは「韓国」で全体の 31.0%を占めており，次いで「中国」(12.3%) であった．この他，「スペイン」(9.9%)，「イタリア」(8.9%)，「ハンガリー」(8.4%) といった欧州からの調達も多かった．また，成分数ベースでシェアが最も高いのは「イタリア」で全体の 22.5%を占めており，次いで「韓国」(15.7%)，「中国」(14.0%)，「インド」(10.2%) であった．(図表 12)

5．後発医薬品の原薬等を調達する際の課題

①後発医薬品の原薬等の調達先を選ぶ際の基準

企業が後発医薬品の原薬等の調達先を選ぶ際の基準としては，「日本の品質管理基準に適合していること」(86.7%) が最も多く，次いで「供給量が安定していること」(81.6%)，「生産コストが低いこと」(67.7%)，「納期を遵守すること」(64.6%)，「経営が安定していること」(57.6%)，「原薬等国内管理人や認定代理人の資質が高いこと」(55.7%)，「日本企業との取引実績があること」(54.4%) と続いた．これらの項目については回答した企業が半数を超えている．(図表 13)

無断転載禁止

図表 11　自社もしくは輸入業者を介して粗製品又は最終品を輸入し国内精製又は加工したものの調達国別の状況（平成 23 年度）

		企業数		購入金額（万円）		成分数	
			構成割合		構成割合		構成割合
合計		255	100.0%	719,377	100.0%	299	100.0%
アメリカ		12	4.7%	4,672	0.6%	15	5.0%
カナダ		4	1.6%	6,115	0.9%	3	1.0%
メキシコ		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
イギリス		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
フランス		15	5.9%	2,964	0.4%	13	4.3%
スイス		4	1.6%	231	0.0%	8	2.7%
ドイツ		12	4.7%	68,701	9.6%	12	4.0%
ベルギー		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
イタリア		15	5.9%	10,364	1.4%	15	5.0%
スペイン		3	1.2%	4,081	0.6%	3	1.0%
ハンガリー		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
チェコ		1	0.4%	1	0.0%	1	0.3%
スロベニア		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
イスラエル		4	1.6%	6,133	0.9%	4	1.3%
中国		104	40.8%	173,638	24.1%	110	36.8%
韓国		25	9.8%	187,384	26.0%	35	11.7%
台湾		6	2.4%	10,131	1.4%	9	3.0%
インド		36	14.1%	215,723	30.0%	50	16.7%
タイ		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
インドネシア		1	0.4%	140	0.0%	2	0.7%
ベトナム		2	0.8%	844	0.1%	4	1.3%
その他	アイルランド	1	0.4%	2,171	0.3%	1	0.3%
	オランダ	1	0.4%	1,556	0.2%	1	0.3%
	スウェーデン	1	0.4%	10	0.0%	1	0.3%
	ルーマニア	1	0.4%	1,696	0.2%	1	0.3%
	オーストリア	3	1.2%	1,591	0.2%	3	1.0%
	マレーシア	1	0.4%	1,994	0.3%	1	0.3%
	サウジアラビア	1	0.4%	1,500	0.2%	2	0.7%
	ブラジル	1	0.4%	200	0.0%	3	1.0%
	東南アジア	1	0.4%	150	0.0%	1	0.3%
	ペルー・その他	N.A	0.0%	17,388	2.4%	1	0.3%

（注）企業数，購入金額，成分数の合計欄は，各回答を足し上げた数値である．

無断転載禁止

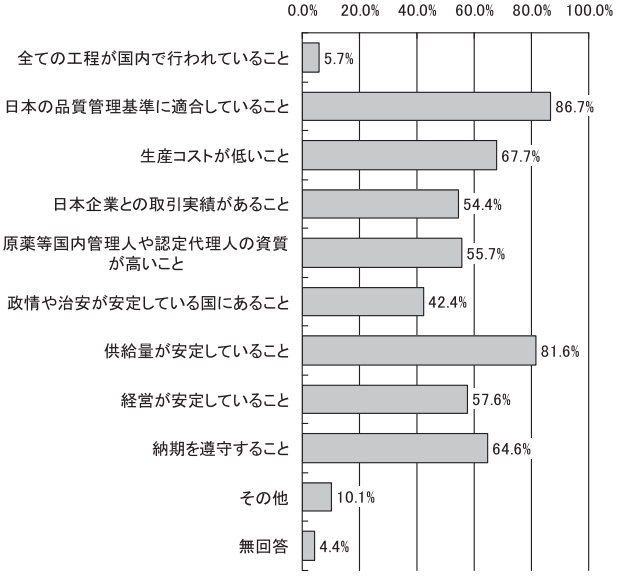
図表 12　自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合の調達国別の状況（平成 23 年度）

		企業数		購入金額（万円）		成分数	
			構成割合		構成割合		構成割合
合計		1539	100.0%	6,635,569	100.0%	1893	100.0%
アメリカ		57	3.7%	243,793	3.7%	64	3.4%
カナダ		2	0.1%	22,697	0.3%	2	0.1%
メキシコ		18	1.2%	17,773	0.3%	23	1.2%
イギリス		7	0.5%	2,792	0.0%	7	0.4%
フランス		54	3.5%	97,469	1.5%	80	4.2%
スイス		43	2.8%	177,892	2.7%	47	2.5%
ドイツ		47	3.1%	54,794	0.8%	61	3.2%
ベルギー		1	0.1%	101	0.0%	1	0.1%
イタリア		332	21.6%	592,812	8.9%	426	22.5%
スペイン		101	6.6%	659,558	9.9%	127	6.7%
ハンガリー		47	3.1%	559,413	8.4%	58	3.1%
チェコ		16	1.0%	52,840	0.8%	32	1.7%
スロベニア		10	0.6%	35,513	0.5%	12	0.6%
イスラエル		53	3.4%	233,226	3.5%	74	3.9%
中国		245	15.9%	815,755	12.3%	265	14.0%
韓国		226	14.7%	2,060,048	31.0%	298	15.7%
台湾		37	2.4%	60,445	0.9%	43	2.3%
インド		173	11.2%	475,182	7.2%	194	10.2%
タイ		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
インドネシア		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
ベトナム		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
その他	アルゼンチン	2	0.1%	39,396	0.6%	2	0.1%
	オランダ	9	0.6%	51,716	0.8%	9	0.5%
	デンマーク	5	0.3%	7,297	0.1%	5	0.3%
	ノルウェー	1	0.1%	21,582	0.3%	1	0.1%
	フィンランド	14	0.9%	29,558	0.4%	15	0.8%
	ブルガリア	1	0.1%	3,930	0.1%	1	0.1%
	ポーランド	10	0.6%	31,722	0.5%	13	0.7%
	ポルトガル	4	0.3%	229,326	3.5%	5	0.3%
	マルタ	2	0.1%	2,200	0.0%	2	0.1%
	クロアチア	1	0.1%	4,316	0.1%	1	0.1%
	オーストリア	1	0.1%	9,600	0.1%	2	0.1%
	マレーシア	1	0.1%	487	0.0%	1	0.1%
	シンガポール	2	0.1%	3,659	0.1%	2	0.1%
	プエルトリコ	1	0.1%	4,900	0.1%	1	0.1%
	ブラジル	3	0.2%	16,669	0.3%	3	0.2%
	その他（※）	13	0.8%	17,108	0.3%	16	0.8%

※イスラエル，中国，韓国，インド，ポーランドの合計（編集部注：1 社がこの 5 カ国の合計金額として回答した）
（注）企業数，購入金額，成分数の合計欄は，各回答を足し上げた数値である．

無断転載禁止

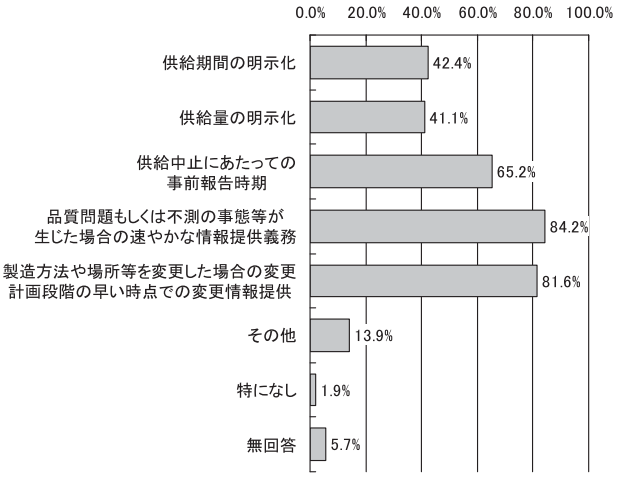
図表 13　後発医薬品の原薬等の調達先を選ぶ際の基準（複数回答，n = 158）



②後発医薬品の原薬等の供給業者（製造業者を含む）との契約の際に考慮していること

後発医薬品の原薬等の供給業者（製造業者を含む）との契約の際に考慮していることとしては，「品質問題もしくは不測の事態等が生じた場合の速やかな情報提供義務」（84.2%）が最も多く，次いで「製造方法や場所等を変更した場合の変更計画段階の早い時点での変更情報提供」（81.6%），「供給中止にあたっての事前報告時期」（65.2%）の順となった．これらの項目は 5 割を超えたが，「供給期間の明示化」（42.4%），「供給量の明示化」（41.1%）は 4 割程度となった．

図表 14　後発医薬品の原薬等の供給業者（製造業者を含む）との契約の際に考慮していること（複数回答，n=158）

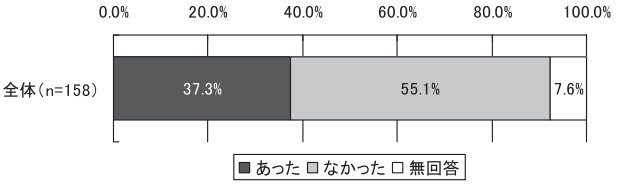


③平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が計画通りにできなかったことの有無

『後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム』が発表された平成 19 年 10 月以降，後発医薬品の原薬等の調達が計画通りにできなかったことの有無については，「あった」という企業が 37.3%，「なかった」という企業が 55.1%であった．原薬等の調達が計画通りにできなかったことがあった企業でも，原薬の調達先を複数確保していたり，あるいは十分な原薬を確保できていたことなどから，後発医薬品の安定供給面において問題はなかったという企業もあった．

原薬等の調達が計画通りにできなかった事例としては，例えば，国内原薬メーカーであるが需要量が製造能力を上回り供給不足になった事例や，まとまった数量にならないと製造を開始しない海外製造業者があって予定納期に遅れが生じた事例，東日本大震災により原薬製造業者が製造できなくなった事例などがあった．中には，海外製造所が製造を中止したがその情報が入手できておらず，慌てて製造所追加の一変申請を行った事例もみられた．

図表 15　平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が計画通りにできなかったことの有無



④平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となり調達先を変更した件数

平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となり調達先を変更した企業数と変更件数は以下の通りとなった．平成 20 年度は 24 件であったが，平成 21 年度が 38 件，平成 22 年度が 65 件，平成 23 年度が 75 件と年々増加傾向がみられる．これは後発医薬品の品目数自体が年々増えていることも影響しているものと思われる．

図表 16　平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となり調達先を変更した件数

	回答企業数	変更件数（合計）
平成 19 年 10 月～平成 20 年 3 月	4	7
平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月	6	24
平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月	19	38
平成 22 年 4 月～平成 23 年 3 月	26	65
平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月	23	75
平成 24 年 4 月～平成 24 年 12 月	27	41

（注）変更件数は，各回答を足し上げた数値である．

無断転載禁止

⑤平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となったため品切れが発生した品目数

平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となったため品切れが発生した企業数と品目数は以下の通りとなった．原薬等の調達が困難となった場合でも，別の調達先を確保するなどの対応により，すぐに後発医薬品の品切れに結びつくわけではない．ここでは，原薬等の調達が困難となったため，結果的に品切れが発生した品目数を回答してもらった．これによると，平成 20 年度が 6 品目であったのが，平成 21 年度は 7 品目，平成 22 年度は 11 品目となり増加しているが，平成 23 年度は 7 品目と前年よりも減少した．しかし，平成 24 年度は 9 か月分での集計値であるにもかかわらず，30 品目と大幅に増加している．

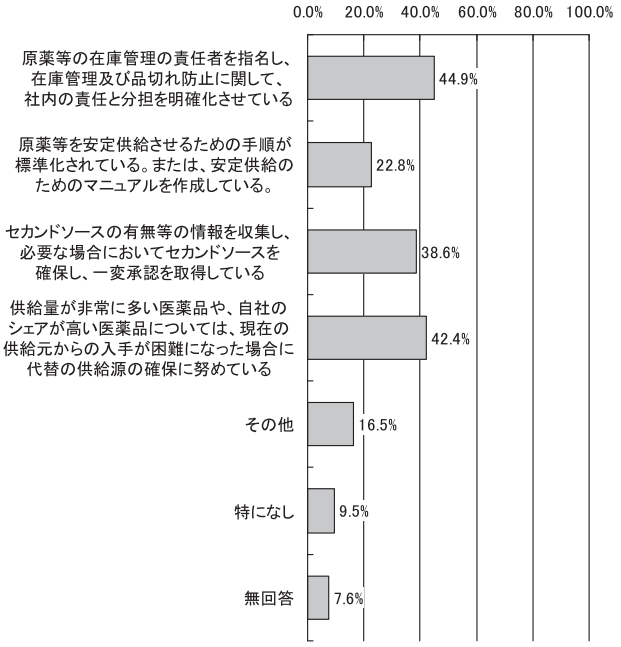
図表 17　平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となったため品切れが発生した品目数

	回答企業数	品目数（合計）
平成 19 年 10 月～平成 20 年 3 月	0	0
平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月	1	6
平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月	4	7
平成 22 年 4 月～平成 23 年 3 月	7	11
平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月	5	7
平成 24 年 4 月～平成 24 年 12 月	14	30

⑥後発医薬品の原薬等の在庫管理，品切れ防止の為に実施していること

後発医薬品の原薬等の在庫管理，品切れ防止の為に製造販売業者等が実施していることとしては，「原薬等の在庫管理の責任者を指名し，在庫管理及び品切れ防止に関して，社内の責任と分担を明確化させている」が 44.9%で最も多く，次いで「供給量が非常に多い医薬品や，自社のシェアが高い医薬品については，現在の供給元からの入手が困難になった場合に代替の供給源の確保に努めている」が 42.4%，「セカンドソースの有無等の情報を収集し，必要な場合においてセカンドソースを確保し，一変承認を取得している」が 38.6%，「原薬等を安定供給させるための手順が標準化されている．または，安定供給のためのマニュアルを作成している」が 22.8%となった．いずれも実施率が 5 割未満となっている．

図表 18　後発医薬品の原薬等の在庫管理，品切れ防止の為に実施していること（複数回答，n=158）



⑦原薬等を購入している海外製造所の GMP 適合性の確認状況

製造販売業者が原薬等を購入している海外製造所に対し実施している GMP 適合性の確認状況は以下の通りであった．「自社の実地調査で確認している」が 1,626 品目で最も多く，次いで「自社で海外製造所から書面を取り寄せて確認している」が 870 品目，「証明書で確認している」が 810 品目，「第三者の実地調査レポートで確認している」が 572 品目となった．

図表 19　原薬等を購入している海外製造所の GMP 適合性の確認状況

	品目数（合計）
証明書で確認している品目	810
自社で海外製造所から書面を取り寄せて確認している品目	870
第三者の実地調査レポートで確認している品目	572
自社の実地調査で確認している品目	1,626

（注 1）　原薬等を国内のみから調達している企業を除く．
（注 2）　1 品目が複数原薬からなり，その原薬を複数か所の工場から調達している場合は，それぞれ 1 品目として数えている．
（注 3）　GMP 上では，確認の方法について規定されていない．

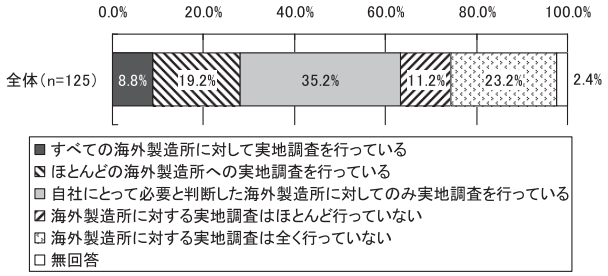
⑧原薬等の海外製造所の実地調査の実施状況

この 5 年間において製造販売業者が行った原薬等の海外製造所の実地調査の実施状況についてみると，「自社にとって必要と判断した海外製造所に対してのみ実地調査を行っている」が 35.2%で最も多くなっている．次い

無断転載禁止

で「海外製造所に対する実地調査は全く行っていない」が 23.2%，「ほとんどの海外製造所への実地調査を行っている」が 19.2%，「海外製造所に対する実地調査はほとんど行っていない」が 11.2%，「すべての海外製造所に対して実地調査を行っている」が 8.8%であった．

図表 20　5 年間での原薬等の海外製造所の実地調査の実施状況



（注）原薬等を国内のみから調達している企業を除いて集計した．

6. まとめ

本調査の結果からは以下の点が明らかとなった．後発医薬品の安定供給体制を確保する上で，原薬等の安定的な調達・確保は重要な課題である．海外製造業者から原薬等を調達している後発医薬品が多い現状では，製造販売業者が海外の原薬製造所に対し実施している GMP 適合性の管理監督や経営状態の確認，原材料の需給動向などグローバルな視点での情報収集，リスクマネジメントが必要といえる．

なお，本調査では，後発医薬品に限定して原薬等の調達状況に関する調査を実施した．このため，本調査で明らかになったことが後発医薬品に限定された課題であるのか，長期収載品などにおいても同様の課題があるのかは検証できていない．これらの点は今後の調査課題といえる．

【調査結果の要約】

・後発医薬品のうち輸入した原薬をそのまま使用するものが全体の 5 割近くを占める一方で，すべての工程を国内で製造する原薬を使用するものも 4 割近くあること．
・後発医薬品の原薬等の薬事承認上の調達先が 1 か所となっているものが品目ベースでおよそ 4 分の 3 を占めていること，このうち 1 か所の海外製造所から調達しているものが全体の 4 割を占めていること．
・粗製品又は最終品を輸入し国内精製または加工している後発医薬品の場合，その調達先としては，購入金額ベースではインド，中国，韓国のシェアが合わせて 8 割を占め，成分数ベースでみてもこの 3 か国で約 65%を占めること．
・輸入原薬をそのまま使用する後発医薬品の場合，その調達先としては，購入金額ベースでは韓国，中国，インドの 3 か国のシェアは 5 割弱であり，成分数ベースでみても 4 割程度となっており，上記の粗製品等を輸入する場合よりはシェアが低いこと．
・輸入原薬をそのまま使用する後発医薬品の場合，イタリア，スペイン，ハンガリーなどの欧州諸国からの調達もそれなりにシェアがあること（成分数でみた場合，イタリアのシェアは 22.7%で最も高い）．
・後発医薬品の製造販売業者等が後発医薬品の原薬等の調達先を選ぶ際の基準としているのは，「日本の品質管理基準に適合していること」，「供給量が安定していること」，「生産コストが低いこと」，「納期を遵守すること」などであること．
・後発医薬品の原薬等の供給業者との契約に際しては，「品質問題もしくは不測の事態等が生じた場合の速やかな情報提供義務」や「製造方法や場所等を変更した場合の変更計画段階の早い時点での変更情報提供」，「供給中止にあたっての事前報告時期」などを考慮していること．
・『後発医薬品のアクションプログラム』の発表後である平成 19 年 10 月以降に，原薬等の調達が計画通りにできなかった経験を有する企業は全体の 4 割程度であるが，これがそのまま後発医薬品の品切れを発生しているわけではないこと．
・同様に平成 19 年 10 月以降，原薬等の調達が困難となり調達先を変更した件数は後発医薬品の普及とともに増加傾向がみられるが，一方で，その結果，後発医薬品の品切れ発生に至った品目は年度ごとにバラツキがある．後発医薬品の品切れ発生はゼロとなっていないが，その要因の一つとして原薬調達上の問題があること．
・「原薬等を安定供給させるための手順を標準化する，または安定供給のためのマニュアルを作成する」，「セカンドソースの有無等の情報を収集し，必要な場合においてセカンドソースを確保し一部変更承認を取得する」，「供給量が非常に多い医薬品や，自社のシェアが高い医薬品について現在の供給元からの入手が困難になった場合に代替の供給源の確保に努めている」，「原薬等の在庫管理の責任者を指名し，在庫管理及び品切れ防止に関して社内の責任と分担を明確化させる」などといった品切れ防止対策についてはいずれも実施率が 5 割未満と低いこと．

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2014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 2014

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８巻　第１号

2014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

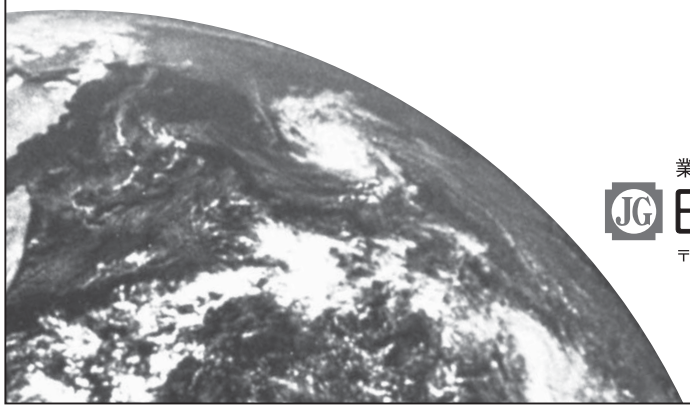
編集・発行者：日本ジェネリック医薬品学会 ©
東京都港区虎ノ門4-3-1　城山トラストタワー27階
（税理士法人AKJパートナーズ内）
TEL. 03-3438-1073　FAX. 03-3438-1013
URL：http://www.ge-academy.org/

制作：株式会社 法研
定価：本体 1,500円（税別）

無断転載禁止

日本の医療環境の発展に
日本ジェネリックは躍進。

心身ともに優しい社会の実現へ大きく貢献する日本ジェネリック。
北から南まで日本全国を結び合う、正規医薬品卸を通じて、
様々な医療シーンでお役に立っています。
患者さまの経済的な負担を低減し、さらには国の医療費抑制を社会的使命として、
いま、ジェネリック医薬品は高い信頼をいただいています。



業界最大手　日本調剤株式会社100%出資のグループ会社です。

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

製品の詳細、使用に関してのご質問は

www.nihon-generic.co.jp

お客様相談室 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

2014年5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

分取・精製、純度確認、不純物分析

(U) HPLC

ICP-MS

ヘッドスペース/GC

ジェネリック医薬品開発のための分析ソリューション

(U) HPLC、LC/MS による有機不純物分析、原子吸光分光光度計、ICP 発光分光分析装置、ICP-MSによる無機不純物分析、ヘッドスペース/GC による残留溶媒分析など、アジレントには豊富なソリューションが揃っています。ワークフローの効率向上はアジレントにお任せください。

分取・精製、純度分析、不純物分析のガイドブック ▶▶
(日本語版) を差し上げます。

下記ホームページからご請求下さい。
www.agilent.com/chem/ppi:jp

アジレント・テクノロジー株式会社
©Agilent Technologies, Inc. 2014
0120-477-111

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ＭＲ数などをまとめています
また、各企業の主要情報も一覧にて表示されます

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

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

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
＊2014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・ジクロフェナクナトリウム・タムスロシン塩酸塩OD錠を掲載

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

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/

ジェネリック研究

編集・発行者
日本ジェネリック医薬品学会

バックナンバーのご案内

第1巻 第1号
2007年5月発行

第1巻 第2号
2007年12月発行

第2巻 第1号
2008年8月発行

第2巻 第2号
2009年3月発行

第2巻 増刊号
2008年6月発行

第3巻 第1号
2009年10月発行

第3巻 第2号
2010年3月発行

第3巻 増刊号
2009年6月発行

第4巻 第1号
2011年1月発行

在庫切れ

第4巻 増刊号
2010年6月発行

第5巻 第1号
2011年12月発行

第5巻 増刊号
2011年6月発行

第6巻 第1号
2012年6月発行

第6巻 第2号
2012年12月発行

第6巻 増刊号
2012年6月発行

第7巻1号
2013年6月発行

第7巻2号
2013年12月発行

第7巻 増刊号
2013年7月発行

バックナンバーのご購入について

バックナンバーのお求めは下記URLよりお申込みください。
http://www.ge-academy.org/mag_buy_form.html
定価　1,500円（税別・メール便送料無料）
お申込み時、在庫切れの場合はご容赦ください。

ジェネリック研究　第八巻　第一号©
二〇一四年　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　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

あなたが選ぶジェネリック

新薬と同等のはたらきを受け継いだジェネリック医薬品。
より飲みやすい薬にするため、
薬の形や大きさなどを工夫し、開発に努めています。
正確で詳細なデータを公開することが、
信頼につながると私たちは考えています。

創造をチカラに、世界への挑戦。
NICHI-IKO 日医工株式会社　富山市総曲輪1丁目6番21
http://www.nichiiko.co.jp/
お客様サポートセンター (0120)517-215

定価：本体一五〇〇円（税別）