第９巻　第２号　2015 年 12 月 10 日発行
ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Number 2 2015
Volume 9

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕
ジェネリック医薬品品質情報検討会において検討された公表論文を
対象としたジェネリック医薬品の有効性・安全性の情報の評価 – その 1
……緒方 宏泰
〔学術大会講演録〕
バイオ後続品の規制の動向……沢登 健治
外用製剤の品質確保のためのサイエンス……山内 仁史

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

NICHI-IKO

創造をチカラに、
世界への挑戦

日医工株式会社
富山市総曲輪1丁目6番21 http://www.nichiiko.co.jp/
お客様サポートセンター (0120)517-215

ジェネリック研究
第９巻　第２号　2015年
（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

〔巻　頭　言〕　西山 正徳　71

〔総　説〕
ジェネリック医薬品品質情報検討会において検討された公表論文を対象としたジェネリック医薬品の有効性・安全性の情報の評価 – その１　緒方 宏泰　73

〔一 般 論 文〕
後発医薬品添付文書の課題
山田 信江，岩﨑 茜，長谷川 寿一，西 利道　85

〔学術大会講演録〕
第９回学術大会シンポジウム「バイオシミラーの開発と使用促進にむけて」より
バイオ後続品の規制の動向　沢登 健治　93

第９回学術大会シンポジウム「製剤の品質と医薬品選択」より
外用製剤の品質確保のためのサイエンス　山内 仁史　99

〔情 報 ＢＯＸ〕
「経済財政運営と改革の基本方針 2015」より抜粋　105

投稿規定　106

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.9, No.2 2015
(Japan Society of Generic Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 M.Nishiyama 71

〔Review Article〕

Evaluating Information on the Efficacy and Safety of Generic Drugs from Published Articles Examined by the Generic Drug Quality Information Study Group – Part 1 H.Ogata 73

〔General Papers〕

Issues Concerning Package Inserts for Generic Drugs N.Yamada, A.Iwasaki, T.Hasegawa, T.Nishi 85

〔Lecture Reports〕

9th Lecture Symposium: From "The Development of Biosimilar Products and the Promotion for Use"

Regulation of Biosimilar Products in Japan K.Sawanobori 93

9th Lecture Symposium: From "The Quality of Formulation and the Selection of Pharmaceuticals"

The Science behind the Quality Assurance of Topical Drug Products H.Yamauchi 99

〔Information BOX〕

Extracted from "Basic Policy on Economic and Fiscal Management and Reform 2015" 105

Rules for Contributions 106

© Copyright, 2015 by Japan Society of Generic Medicines

巻 頭 言

後発品使用促進診療報酬について

周知の通り診療報酬改定は2年に一度行われ，今回も来年4月に向けての改定論議が活発になりつつあります．この2年というサイクルは，法律に書かれたものではなく，単なる中医協における取り決めごとです．従って，3年に一度とか毎年とかの議論がなされたことはありますが，常に財源論議と重なって，薬価改定が2年に一度なので，そのタイミングと合わせて行うことから2年に一度に決着するわけです．薬価改定が2年に一度というのも単なる中医協での取り決めごとで，このところ毎年の薬価改定を主張する方もおられますが，薬価調査のスケジュールなど関係者の合意が得られず，結局は2年に一度に落ち着いているのが現状です．

さて，診療報酬改定については，本学会も後発品の普及促進を計る観点から重要な関心事項の一つであり，毎回要望書という形で政府や中医協に意見を述べています．後発品を促進する現在の診療報酬には，後発医薬品使用体制加算およびDPC病院における後発品使用促進のための機能評価係数が，また，調剤報酬には，後発医薬品調剤体制加算があります．簡単に言えばそれぞれ後発品の使用率が高ければ，そのコストに見合う費用を加算という形で支給しようとするもので，これは，この世界で最近流行っている診療行動の医療経済的誘導措置の一つです．患者にとっては後発品利用という自己負担が安くなる反面，体制加算のある医療機関で治療を受ければ，その分高くなります．また，機能評価係数加算は「診断群分類別に，どこの医療機関でも同じコストにする」というDPCの本来の趣旨からはズレていく方法です．つまり，DPCにおいては医薬品は包括されているので，後発品を使うか使わないかでコストや自己負担が異なるのは趣旨に反すると思います．また，同じ疾患でも後発品係数算定医療機関の方が自己負担は高くなるのは不合理です．その理由は，DPCは医療を見えやすくし，その質を高めていくことも一つの目的で，しかしながら後発品やオーソライズドジェネリックを使っているDPC病院の方が，先発品を使っている病院よりも機能が高く評価される（診療報酬が高い）というのも問題があると思います．それぞれの課題について検証が必要ですが，医師の処方行動に対する経済的誘導方法は長い診療報酬の歴史の中でも初めてのことだと思います．

さて，ちょうど私が医療課長をしていた平成16年当時には，上記の項目はありませんでした．また，後発品使用促進の議論もほとんどなされず，思い出すのは後発品薬価を先発品の何割にするか，結局7割に落ち着いたわけですが，そうした項目だけでした．今では首相官邸までが重要項目としてあげており，隔世の感があります．その当時の医療費適正化の主要課題は，在院日数の短縮化と「包括診療報酬」の促進で，そのような中でDPCや外来総合診療料が生まれて来ました．しかしながら，その後の医療費も伸び続け現在では40兆円を超える数字になっています．その理由としては患者の増大と新薬シフトにあると考えています．その時代時代の医療費適正化診療報酬があると思います．上記後発品使用促進診療報酬など，それぞれの項目が如何に医療費を適正化してきたかという検証が必要だと思います．

2015年12月

日本ジェネリック医薬品学会理事
（社）Medical Platform Asia 代表理事（元厚生労働省健康局長）
西　山　正　徳

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2015 年 12 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	一般社団法人日本病院薬剤師会副会長
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
	川上　純一	浜松医科大学医学部附属病院　教授・薬剤部長
	小山　信彌	東邦大学医学部特任教授
	佐々木忠徳	昭和大学統括薬剤部長・病院薬剤学講座教授
	西山　正徳	一般社団法人メディカル・プラットフォーム・エイシア代表理事
	増原　慶壮	聖マリアンナ医科大学病院薬剤部参与
	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
	山本　信夫	保生堂薬局開設者
	四方田千佳子	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事業所副所長・標準品事業部長
	（以上，五十音順）	
監　　事	蓮岡　英明	備前市立備前病院外科・診療部長
	山本　成男	税理士法人 AKJ パートナーズ　公認会計士・税理士
事務局長	細川　修平	

機関誌　ジェネリック研究　編集委員

委員長	緒方　宏泰	
副委員長	外山　　聡	
委　　員	上野　和行	臨床薬学，品質評価，TDM
	楠本　正明	薬剤師，適正使用
	佐々木忠徳	病院薬剤師，適正使用
	漆畑　　稔	保険薬局，適正使用
	村田　正弘	保険薬局，適正使用
	陳　　惠一	薬剤師，米国医療，医療経済
	池田　俊也	医師，研究者，薬剤経済
	津谷喜一郎	医薬政策，臨床薬理，EBM

無断転載禁止

〔総　　説〕

ジェネリック医薬品品質情報検討会において検討された公表論文を対象としたジェネリック医薬品の有効性・安全性の情報の評価 – その 1

Evaluating Information on the Efficacy and Safety of Generic Drugs from Published Articles Examined by the Generic Drug Quality Information Study Group – Part 1

緒方 宏泰　Hiroyasu Ogata

明治薬科大学名誉教授
日本ジェネリック医薬品学会理事

Summary：The Generic Drug Quality Information Study Group was established in July 2008 and meets twice a year, with 14 meetings having been held up to October 2015. One project is about the results of a survey of literature related to the quality of generic drugs. All literature and academic reports related to quality evaluation or clinical evaluation of generic drugs in Japan which were listed in the JAPIC database in the 6 months before the study group meeting were collected, whether peer-reviewed or not. This paper is about the quality-related problems and clinical-related problems which were pointed out in published papers. The problems with generic drugs that were pointed out by the authors were classified by content, and I evaluated the clinical significance of the papers.
First, I tried to formulate a perspective for evaluating the quality, efficacy and safety of generic drugs as pharmaceuticals. Then I created a flowchart for evaluating articles according to that formulation, and evaluated the points for clarifying articles. The creation of the flowchart for evaluating articles and evaluation of the points for clarifying articles will be published in the next issue.

Key words：Generic drugs, Perspective for equivalence evaluation of the quality of generic drugs, Perspective for clinical equivalence evaluation of generic drugs, Items for understanding the relation between generic drugs and original drugs as equivalent, Items for understanding the relation between generic drugs and original drugs as different

要旨：2008年7月にジェネリック医薬品品質情報検討会が設置され，年2回開催され，2015年10月まで14回開催された．事業の一つに，「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について」がある．検討会開催前の6か月の間にJAPIC医薬品情報データベースに収載された国内のジェネリック医薬品の品質評価，臨床評価に関連する文献及び学会報告（査読の有無にかかわらず）のすべてが収集された．本稿では，公表されている品質関連の問題指摘論文及び臨床関連の問題指摘論文を対象に，ジェネリック医薬品が問題を有すると著者から指摘されている内容を分類し，そ

* 〒105-6027 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）
日本ジェネリック医薬品学会事務局
TEL：03-3438-1073　FAX：03-3438-1013
E-mail: hi-ogata@wa2.so-net.ne.jp

［筆者略歴］

・学歴，学位
1971 年　3 月　京都大学大学院薬学研究科博士課程修了
薬学博士（京都大学）

・職歴
1971 年　4 月　国立衛生試験所入所（薬品部薬品第二室）
1980 年　4 月　国立衛生試験所薬品部薬品第一室室長
1985 年　4 月　明治薬科大学薬剤学教授
2009 年　4 月　明治薬科大学名誉教授

・賞罰
2004 年 11 月　日本私立薬科大学協会教育賞
2008 年　9 月　日本医療薬学会功労賞
2009 年　3 月　日本薬学会教育賞

・政府関係
厚生労働省　後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会委員
国立医薬品食品衛生研究所　ジェネリック医薬品品質情報検討会委員
国立医薬品食品衛生研究所薬品部　客員研究員

・地方自治体関係
山梨県後発医薬品安心使用促進協議会委員

・財団，法人関係
独立行政法人医薬品医療機器総合機構　専門委員

・学会，研究会役員
学会長：日本アプライド・セラピューティクス学会
理　事：日本ジェネリック医薬品学会

無断転載禁止

れら論文が有する臨床上の意義について評価することを試みた．
まず，ジェネリック医薬品の品質及び有効性・安全性を，医薬品として評価するための視点をまとめることを試みた．そのまとめに従って，論文を評価するためのフローチャートを作成し，論文が明らかにしようとしている論点の評価を行った．なお，論文を評価するためのフローチャートの作成と，論文が明らかにしようとしている論点の評価については，次号に掲載する．

キーワード：ジェネリック医薬品，ジェネリック医薬品の品質に関する同等性評価の視点，ジェネリック医薬品の臨床上の同等性評価の視点，ジェネリック医薬品と先発医薬品の間の関係を同等で把握する項目，ジェネリック医薬品と先発医薬品の間の関係を相違で把握する項目

I. はじめに

1. ジェネリック医薬品品質情報検討会

2008年7月にジェネリック医薬品品質情報検討会が国立医薬品食品衛生研究所に設置された．その趣旨は，「ジェネリック医薬品は，生物学的同等性試験結果等に基づき，品質，有効性及び安全性が先発医薬品と同等であることを確認した上で，薬事法に基づき承認されたものである．しかしながら，品質に対する懸念も見られることから，ジェネリック医薬品普及のためには，その品質の信頼性の向上を図ることが急務となっている．このため，厚生労働省の委託を受けて，国立医薬品食品衛生研究所が，ジェネリック医薬品の品質に関する意見・質問・情報等について，学術的観点からの検討を，有識者の協力を得て行うこととした．具体的には，本研究所の所長を座長とする検討会を設け，ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して，学術的な課題となるものを選定し，必要に応じて当該品目に関する試験検査を実施し，その品質の確認を行うこととする．検討結果については，必要に応じ提言を付した上で，厚生労働省医薬食品局に報告することとする．」とし，検討事項には，「下記に挙げられた事項について，学術的な課題を選定の上，必要な検討を行う．(1) 学会等での発表・研究論文の内容，(2) (独) 医薬品医療機器総合機構に設置された後発品相談窓口に寄せられた意見・質問・情報，(3) その他，ジェネリック医薬品の品質に関する懸念等」が挙げられている[1)]．

年2回開催で，現在（2015年10月）まで14回開催された．検討内容は個人の秘密及び企業の知的財産等に関連する部分を除き，国立医薬品食品衛生研究所ホームページに公開されてきている．検討会で報告され，検討されている事項に，「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について」がある．その資料作成は日本ジェネリック製薬協会に委託され，その調査結果に基づいて，検討会で評価を行い，了承された内容が公開されている．

文献調査は以下の方法でなされている[2)]．

1. 文献検索等の条件

○データベース：JAPIC医薬品情報データベース

○検索文献等：検討会開催前の6か月の間にJAPIC医薬品情報データベースに収載された国内の関連文献及び学会報告（査読の有無にかかわらず，すべて収集した）

○検索条件：

(1) 品質関係（「“ジェネリック医薬品”と同義のキーワード」と「“ジェネリックの品質評価”に関係するキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：（ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬）×（品質 or 溶出 or 同等性 or 生物学的利用率 or 崩壊 or 純度 or 溶解性）

(2) 臨床関係（「“ジェネリック医薬品”と同義のキーワード」と「“臨床的な評価”“安全性”と同義のキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：（ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬）×（有効性 or 有用性 or 結果再現性 or 医薬品評価 or 安全性 or 副作用）

2. 検索した文献等の採用条件

上記の検索結果より，「ジェネリック医薬品の品質評価，臨床評価についての文献等」という目的から外れる以下の内容の論文については除外．

1) ジェネリック医薬品全般についての総論・解説
2) 単に先発医薬品と添付文書におけるそれぞれの血中濃度を比較しただけの生物学的同等性の論文
3) ジェネリック医薬品についてのアンケート調査をまとめた論文

無断転載禁止

3. 調査の方法

品質等の問題を指摘する文献に対して，該当する製剤を製造販売する日本ジェネリック製薬協会の会員会社の見解を求めた．また，詳細が不明な文献等については著者に照会を行い，詳細なデータの提供等を依頼した．

2. ジェネリック医薬品の品質評価，臨床評価についてわが国において公表された論文数

ジェネリック医薬品品質情報検討会の第1回（平成20年7月10日）から第14回（平成27年2月23日）までに報告された，わが国において公表されたジェネリック医薬品の品質評価，臨床評価に関する論文数の推移をFig. 1-1，1-2に示す．

問題指摘数は「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について」をそのまま引用した数字である．検討会には，論文に加え学会報告も挙げられているが，公表論文は内容が詳細に確認できると考え，公表論文のみに限定して本総説では検討対象とした．この間，品質関連論文の総数は130，そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている論文総数は52，臨床関連論文の総数は423，そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている論文総数は42であった．この1，2年は両関連論文の総数は20程度，そのうち問題指摘論文総数は10よりも少なくなってきている．先にも述べたように，調査は学会発表についても行われており，品質関連発表の総数は153，そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている発表総数は100，臨床関連発表の総数は199，そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている発表総数は78となっている．

以下，ジェネリック医薬品の問題指摘を行っている論文（品質関連及び臨床関連）を対象に，指摘している内容について評価検討を行った．

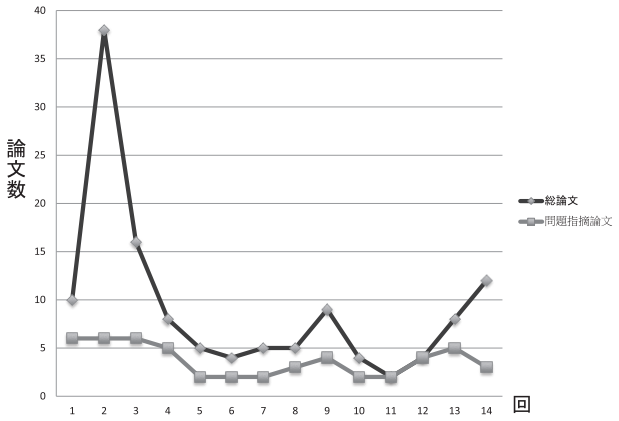


Fig. 1-1　ジェネリック医薬品品質情報検討会において取り上げられた品質関連論文数の推移

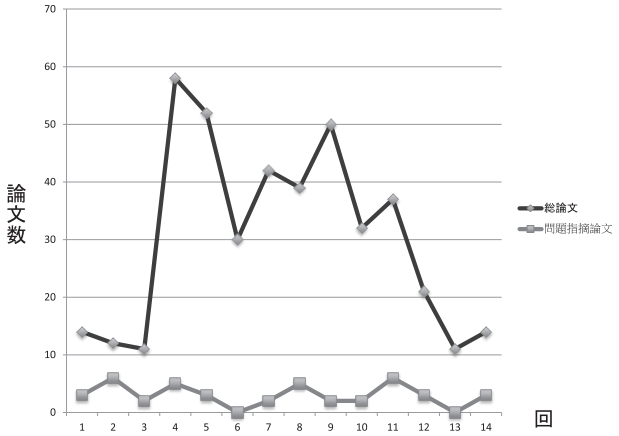


Fig. 1-2　ジェネリック医薬品品質情報検討会において取り上げられた臨床関連論文数の推移

II. ジェネリック医薬品の品質及び臨床上の有効性・安全性のとらえ方

公表論文内容を評価，検討するにあたり，先発医薬品との対比においてジェネリック医薬品の同等な有効性，安全性を評価するための原則点を確認しておきたい[3-5]．

1. 医薬品の情報に関する基本構造

a）血中薬物濃度が有する意味[3]

全身適用を期待する医薬品では，投与後，有効成分（以下，薬物という）が全身循環に到達し，全身循環を介して作用発現部位に運ばれる．そこで，薬物は血管から細胞間液を経由して細胞内に移行し，細胞内に存在する受容体に結合し，作用効果を引き起こすスウィッチをオンにし，その結果，効果，作用が発現する．以上の効果，作用発現の流れを狭く表現すると，血液中の薬物濃度が原因要因となり，結果，作用効果が発現される．この関係には例外がない．この関係は薬物の主作用，副作用に共通した関係である．

薬物の血中濃度は時間的に推移するが，治療効果を最大に引き出し，副作用，有害事象をできるだけ抑制するように血中薬物濃度の時間推移を制御する役割を製剤が担う．医薬品として確立〔固定〕した有効性，安全性は，薬物の血中濃度の時間推移を原因要因としており，その薬物の血中濃度の時間推移

無断転載禁止

は製剤によって規定されている．言い換えると，薬物と製剤によって血中薬物濃度が規定され，それに依存して有効性，安全性が発現していることになる．薬物が決まれば自動的に有効性，安全性が決まるものではない．この薬物／製剤に依存して血中濃度が規定され，その上に最終的な臨床上の有効性，安全性が発現している．先発医薬品では，この３点セットを完成させ，医療に提供されていることになる．

ジェネリック医薬品が医療に提供できるようになる条件は，薬物の特許が切れること，及び，再審査が行われることである．この場合，物質としての薬物と先発医薬品の上に蓄積されている臨床上の有効性，安全性の情報は社会的財産として取り扱うことが可能となる．そのため，薬物の品質が先発医薬品に用いられている場合と同等以上であること，及び，先発医薬品と同等な臨床上の有効性，安全性を示すように製剤が作られていることが確認できれば，社会財産として蓄積されている薬物そのものの物理化学的特性や生物学的活性などの基礎情報は取り直すことは必要なく，また，ジェネリック医薬品を患者に投与し臨床上の有効性，安全性の臨床データを収集することも必要ないことになる．

この考え方は，当然，先発医薬品であって，既承認の先発医薬品と同等な有効性，安全性を維持しつつ，新たに製剤上の改良を加えた医薬品や異なる剤形の医薬品の開発の際にも適用される．その意味からは，先発医薬品，後発医薬品の区別なく，既承認医薬品と臨床上同等な製剤が異なるメーカから開発される場合や，同一のメーカにおいて，新たに製剤上の改良を加えた医薬品や異なる剤形の医薬品が開発される場合には，すべて共通した考え方で，臨床上同等な製剤が開発されているかが評価される．

b）有効成分の特性

薬物そのものの物理化学的特性や生物学的活性などの基礎情報は，あらためてゼロから収集する必要はない[4]．社会的に公知の事実となっているからである．用いられる薬物の品質が既承認の先発医薬品に用いられている場合と同等以上であることの確認のみが求められる．

原薬は同一の製法で作られるとは限らない．製法が異なれば，含まれる不純物の種類や量は異なる可能性がある．含まれる不純物の量は少ないほど好ましいことであろう．しかし，ゼロにすることはないと考えられる．治療を妨げず，新たな危害を生体に加えないと考えられる量であれば許容できるからである．また，新規の不純物の存在が認められた場合はどのような場合にも，単離し，化学構造を決定し，安全性の評価を行うことは必要ではない．歴史的に莫大なデータが蓄積されてきており，それに基づき，国際的な検討を経て，ガイドラインが作られ，それぞれの検討を必要とする不純物量の上限〔閾値〕が設定されている．

このような考え方のもとに，医薬品原体及び製剤の品質規格は，安全域を加味し，しかも，安定的に製造し医療に提供できることも考慮し，個々の医薬品ごとに検討され設定される．そのため，それら規格内にあれば，その中での量や種類が異なることは意味がなく，医薬品の品質としては「同等」と取り扱う．同一の原薬，同一の医療用添加物，同一の製剤処方，同一の製法，同一の製造ラインという条件で同一メーカでは医薬品が製造され，供給される．医薬品の原薬や医療用添加物の製造，供給は，１製造単位（ロット）ごとに行われ，ロット内であってもロット間でも，個々の製造物の品質は変動している．しかし一方で，許容範囲としている範囲であっても異なることも事実であり，異なる不純物によって，低頻度ではあるが，限定された患者ではアレルギーなどが発現することは否定できない．

c）有効性，安全性の同等性の評価

医薬品の臨床上の有効性，安全性が既承認の医薬品と同等であることを確認する方法を考える[3]．一つは，標準薬である既承認の医薬品と試験薬である新たに開発された医薬品を患者に投与し，有効性，安全性の指標データを収集，比較し，両医薬品間の同等性を確認することである．もう一つは，上述したように，既承認の医薬品では薬物／製剤の組み合わせによって血中濃度推移が規定され，その上に最終的な臨床上の有効性，安全性が発現しているという３点セットが確立していることを利用し，投与後の血中薬物濃度が両医薬品間で互いに重なっていることをもって，臨床上の有効性，安全性が同等であると確認することである．

前者の方法，即ち，患者が示す有効性，安全性の指標データを収集，比較する方法では，評価対象の指標に限界がある．有効性の指標では臨床上のアウトカムを対象とすべきか，代替指標でよいのか，複数ある代替指標のどれを対象にするのか，指標収集期間はどのように設定すべきか，それぞれは限定せ

無断転載禁止

ざるを得ない．また，安全性の指標においても，副作用の重篤度，発現頻度，モニターする期間などについては限定せざるを得ない．全てにおいて，評価項目，検討期間は限定的にならざるを得ない．また，後段で述べるが，比較試験のプロトコルを考えた場合にも課題は多い．それぞれの指標について，臨床上重要と考えられる差をまず設定し，その差と発現頻度から必要被験者数を設定する．しかも，同等であることを統計的に評価することを目的にすると，多くの場合，新規医薬品を対象とする試験より被験者数は多くならざるを得ない．

後者の方法，即ち，臨床上の有効性，安全性を発現させている3点セットが確立していることを利用する方法では，投与後の血中薬物濃度推移が両医薬品間でそれぞれ重なっていれば，その結果として発現する臨床上の有効性，安全性の全ての指標（短期，長期，高頻度，低頻度も含め）において，同等となることは明らかである．なぜなら，例外のない関係であるからである．しかも，投与後の血中薬物濃度が互いに重なっていることを確認するためには，そのプロトコルは任意性なく規定でき，統計的にも評価する条件も規定でき，その目的のための被験者数も却って少なくてよいなど，科学的に考えても，すぐれた方法であると考えられる．

なお，全身適用を目的とした医薬品で，血中薬物濃度が測定できない場合には，当然，血中薬物濃度を対象にした比較は行えない．また，局所作用を目的に局所適用する医薬品では，全身循環血中の薬物濃度が臨床上の有効性，安全性の原因要因とはならない．その場合，作用発現部位での薬物濃度の測定が可能であれば，作用発現部位での薬物濃度を指標に比較し，互いに重なっていることで同等性を確認する．作用発現部位での薬物濃度の測定が不可能である場合には，薬力学的指標の比較，臨床効果指標による比較を行う．例えば，局所皮膚適用製剤では，皮膚内が作用発現部位である場合，角層中薬物濃度を比較する[6]．また，緑内障治療のための点眼剤では，眼圧低下度を代替指標に比較を行っている[7]．

2. ジェネリック医薬品と先発医薬品とが同等とする事項と異なる事項

a）同等とする事項

上述したように医薬品の化学的，生物学的，製剤的特性のうち，規格として設定している事項については，規格内か規格から外れているかが評価を行う視点であり，その規格内にある評価事象の両医薬品間での差異を議論することには意義がない．

製剤に用いられる医療用添加物は製剤機能を制御するために不可欠な物質である．医療用添加物[5]は，その安全性が担保され，使用経験があり，医薬品の作用に直接に影響を与えないことを基本条件に承認を受け，品質の規格に合格した物が提供されている．しかも，医療用添加物も工場生産されているため，同一のものは供給されておらず，規格基準内の品質のものが供給される．医薬品の品質の章でも述べたが，規格内であれば同等として取り扱う．規格内の差異は問わない．用いられる医療用添加物が異なることにより，製剤が有する特性が異なること，その結果，血中薬物濃度が変化し，臨床上の有効性，安全性の同等性が保たれなくなる可能性はある．その点の不安を指摘する向きもあるが，添加物が異なれば不可避的に血中薬物濃度の変化が引き起こされる訳ではない．しかも，同等性を示すように製剤が作られているかは，血中薬物濃度の重なりによって最終的には確かめている．

近年，医薬品製剤の改良や新たな製剤追加が頻繁に行われるようになってきている．先発医薬品も例外ではない．その場合は，当然，医療用添加物の変更を伴うが，血中薬物濃度推移は変化させない条件でそれら改良や追加は行われている．一方，逆に，同一の原薬，同一の医療用添加物，同一の製剤処方，同一の製法，同一の製造ラインという条件で製造された医薬品間であっても，血中薬物濃度推移が自動的に重なることは保証されない．製造上，不可避的な変動があるためである．

通常は，このような条件で製造された医薬品間の血中濃度比較は検討されないが，最近，ジェネリック医薬品として医療に提供される医薬品の中に，同一の原薬，同一の医療用添加物，同一の製剤処方，同一の製法（同一の製造ラインであるかどうかは明らかではないが）という条件で製造され，ラベルとしてジェネリック医薬品名で医療に供給される，いわゆるオーソライズド・ジェネリック医薬品（AGと略す）がある．その中に，先発医薬品とAGの血中濃度比較を情報として公開しているケースが認められるが，それによると，生物学的同等性は確認されているが，血中薬物濃度推移はおおよそ平均値で

無断転載禁止

10%も異なっている．同一の原薬，同一の医療用添加物，同一の製剤処方，同一の製法であっても血中薬物濃度は同一にはならず，現実には同等な医薬品として存在している．

b）異なる事項

品質及び有効性，安全性が確保できることが明らかであれば，機械的に同一を要求することは行われない．

同一でなければならないとされる理由の一つに，低頻度で許容範囲ではあるが医療用添加物[5]が有する副作用が挙げられることがある．添加物の変更が副作用を引き起こす可能性は否定できない．しかし，この可能性は医薬品全てが有しているものである．ジェネリック医薬品に特有の問題ではない．このリスクに対する対応は，医師，薬剤師の専門職能にゆだねられており，アレルギー歴のある患者に対しては，医薬品に用いられている添加物を精査することが求められる．

先発医薬品の有効成分の特許期限が終了し，医薬品が承認された後に8年が経過し，再審査が終了した後にジェネリック医薬品が医療に提供される条件が揃う．この先発医薬品の承認時から，ジェネリック医薬品の医療への提供が開始されるまでの8年以上の時間的なズレの間には，製剤技術の進歩があり，また，先発医薬品が医療で用いられてきた中での製剤改良（ラベルの記載法，大きさ，味，舌触り）への願望がある．これらを背景に開発されたジェネリック医薬品には，先発医薬品と比して製剤的な改良点が認められる．この違いは医療スタッフ，患者にとってメリットとなる．

医療経済上，最も望まれているのが安い薬価である．上述したように，ジェネリック医薬品は先発医薬品が積み上げてきた社会的財産をベースに原薬の品質を同程度以上に整え，臨床上の有効性，安全性が同等となるよう製剤開発を行うことが中心的な課題であり，その結果，開発費は大きく軽減できる．これを背景に薬価は低く抑えられる．

III．臨床上の有効性，安全性の同等性を評価するための情報（指標）の取扱い

1．臨床上の有効性，安全性を比較評価するための情報（指標）

a）血中薬物濃度の比較[3]

血中薬物濃度推移の重なりを指標に臨床上の有効性，安全性の同等性を確認する．そのための試験を狭義の生物学的同等性試験と呼ぶ．医薬品を投与後の血中薬物濃度の時間推移は，経時的な血液のサンプリングによって得られる．薬物を全身循環に入れる速度と全身循環から消失させる速度の釣り合いによって，血中薬物濃度の変化速度は決定される．全身循環から薬物が消失する速度を決定している薬物動態上のパラメータは，クリアランスと呼ばれる．一方，投与した製剤から薬物を全身循環に入れる速度と全身循環血中に到達した薬物量を決定している薬物動態上のパラメータは，バイオアベイラビリティと呼ばれる．先発医薬品とジェネリック医薬品の比較においては，同一薬物の血中濃度の比較になるため，クリアランスは同じ条件での比較となる．そのため，先発医薬品とジェネリック医薬品の比較においては，バイオアベイラビリティの比較を行うことと同義となる．即ち，投与した製剤から薬物を全身循環に入れる速度を決定しているのは製剤特性であるため，先発医薬品とジェネリック医薬品の薬物を全身循環に入れる製剤特性を比較することになる．

バイオアベイラビリティは全身循環血に入った薬物量の指標としてAUC〔血中濃度時間曲線下面積〕，薬物の全身循環血に入る速度の指標としてCmax〔最高血中濃度〕を用い，それぞれの値において，先発医薬品に対するジェネリック医薬品の比が0.8～1.25の範囲にあることを同等と判断する基準としている．AUC，Cmaxそれぞれ，ジェネリック医薬品の製剤特性が取り得る値の範囲は先発医薬品より低くても比として0.20，高くても0.25であると規定している．この範囲にあれば，臨床上の有効性，安全性は十分同等性を確保できるとの判断に拠っている．

全身作用を期待する医薬品で，水溶液状態で直接に静脈内投与する医薬品においては，バイオアベイラビリティが異なることはないので，生物学的同等性の評価は行わない．しかし，一部で，静脈内投与注射剤において血中薬物濃度のデータを示している．非科学的な行為であることから，日本ジェネリック医薬品学会，また，ジェネリック医薬品品質情報検討会もこのような情報提供を求めること，更に情報を提供することに対する自粛を求めている[8,9]．

局所作用を期待し局所に投与される医薬品では，全身循環血中薬物濃度は作用・効果をもたらす因子

無断転載禁止

とはならない．局所皮膚適用製剤では作用発現部位が角層あるいは更に深部にある場合，角層中薬物濃度を測定し，その重なり度を見ることによって同等性を評価する．また，作用発現部位が皮膚表面にある場合は，皮膚表面上に適用した際に認められた薬力学的作用や臨床効果で評価する．

b）同等性の評価

生物学的同等性試験において，血中薬物濃度の変動は製剤因子のみによって引き起こされる訳ではない．血中薬物濃度の変動を引き起こす可能性がある因子は，製剤因子以外に，体が薬物を消失させる能力（クリアランス）の被験者間の変動や，血中薬物濃度の測定誤差などもある（Fig. 2）．そのため，単純に先発医薬品とジェネリック医薬品が投与された時の血中薬物濃度の違いを比較することでは，試験の目的である製剤特性の正確な比較・評価にはならない．

被験者の薬物を処理する能力による変動，測定法などの誤差などを可能な限りは同一にする条件で試験を行い，製剤特性のみの比較になっていると言える条件に整えることが必要となる（Fig. 3）．具体的には，同一被験者に同一条件で先発医薬品とジェネリック医薬品を投与し（交差試験），血中薬物濃度の測定も均一化した測定条件で行い，ばらつきを均等化するなどの配慮を行う．Fig. 4 は同一医薬品に関し異なる時期に公表されている血中薬物濃度の絶対値を示している．公表時期が異なるため，投与条件，血中薬物濃度の測定法などが同じ条件とされたかは不明であるが，被験者が異なることは確かであろう．おおよそ 2 ～ 3 倍もの違いが認められる．同

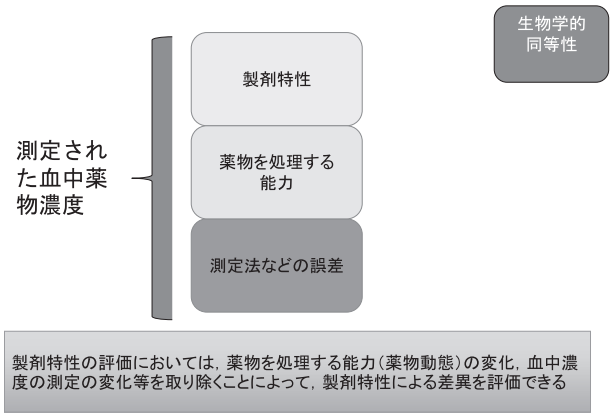


Fig. 2　薬物血中濃度測定値の変動に関与している因子

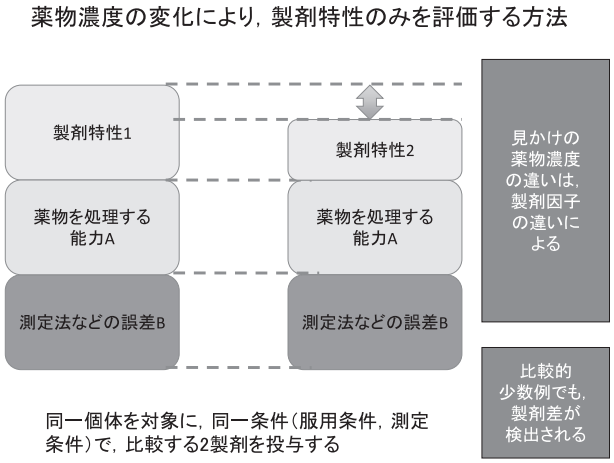
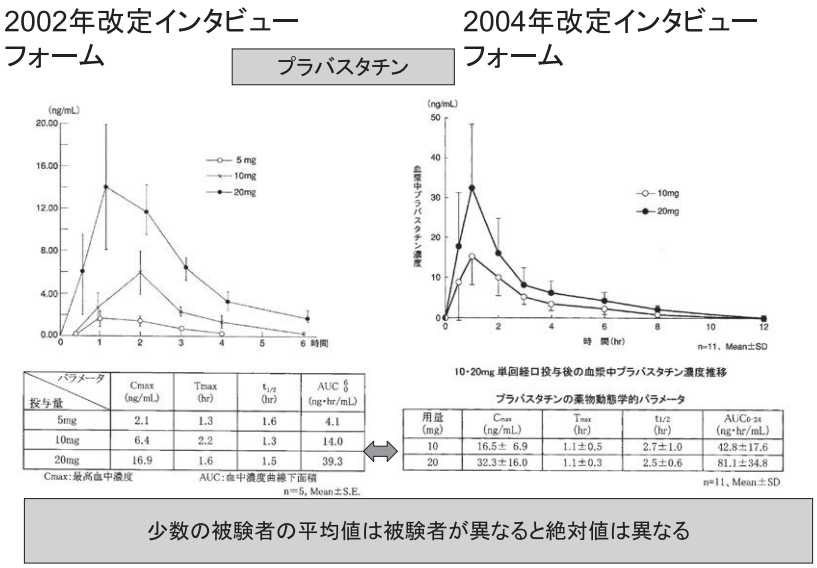


Fig. 3　薬物濃度の変化により，製剤特性のみの評価が可能となるための条件



パラメータ / 投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC $_0^6$ (ng・hr/mL)
5mg	2.1	1.3	1.6	4.1
10mg	6.4	2.2	1.3	14.0
20mg	16.9	1.6	1.5	39.3

用量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC0-24 (ng・hr/mL)
10	16.5± 6.9	1.1±0.5	2.7±1.0	42.8±17.6
20	32.3±16.0	1.1±0.3	2.5±0.6	81.1±34.8

Fig. 4　同一有効成分を同一量含有する同一メーカ製品の薬物動態値の差異

無断転載禁止

一医薬品の比較でもこのように異なるのである．この差を相殺する方法として，交差試験法がとられる．

薬物を処理する能力については，同一被験者に同一医薬品を同一条件で，時期を違えて投与するが，その場合でも，全く同じ血中薬物濃度推移は得られない．それは，同一の個体内であっても，生理的状態や体調などの変化により，クリアランスなどが変化しているためと推定される．個体内変動（誤差）と呼ばれる．しかし，それによる値を特定することはできない．また，血中薬物濃度を測定する場合でも，同一の血液から同一の前処理によって測定用のサンプルを作成し，それを同一の測定条件に調整した同一の機器で繰り返して測定しても，完全に同一の測定値は得られない．測定内変動（誤差）と呼ぶ．おそらく，見かけ上同一に置いても，個々には変動しているためであろうと推定はできるが，その原因を特定することはできない．

このような，被験者内での変動，測定法における変動などによって生じる血中濃度の測定値の変動など，特定が不可能で不可避的な変動が，先発医薬品とジェネリック医薬品それぞれに，相殺できないばらつきを生み出していると想定される．このような不可避的な変動を加味して医薬品間の差が確率的に存在する幅（90％信頼区間）を求め，臨床上同等として扱える最大幅（比として 80％～125％）に入っている場合に，同等と判断するのがガイドラインの考え方である．

この評価法では，不可避的な変動を，証明しようとする側（企業側）の負担にゆだねており，消費者側（患者側）にとっては，この評価法により，両医薬品の製剤特性は同等であると積極的に評価されている医薬品を受けとることができる．証明しようとする側（企業側）では不可避的な変動を小さくするための努力（ばらつきの小さな試験の実施，被験者数の増加など）が求められる．

このような考え方に即して生物学的同等性の評価が行われているが，そのデータの読み違いが認められる．その例の一つは，先発医薬品を含め，各ジェネリック医薬品が被験者に投与された際の血中薬物濃度に基づくパラメータ値を該当する各メーカの添付文書から収集し，比較することである．

生物学的同等性試験では多くが同一被験者に標準薬（先発医薬品）と試験薬（ジェネリック医薬品）が投与される交差試験が採用されるので，両医薬品のパラメータ値が対として表示されているにも拘わらず，ジェネリック医薬品の値のみを収集し，先発医薬品のパラメータ値は先発医薬品が単独で投与された際の値が当てられる．Fig. 5 はツロブテロール貼付剤の Cmax 値，AUC 値を添付文書から収集し表に示した．各メーカごとにデータを見る（図中破線）と，ジェネリック医薬品，先発医薬品はほぼ同等の平均値を示している．この値をもとに同等であることを示している．ところが，例えば Cmax 値について，試験製剤の Cmax（図中実線）を拾うと，大きく異なっている．各メーカの医薬品は生物学的に同等であることは示しているにも拘わらず，この

ツロブテロール2 mg貼付剤

	Cmax(ng/mL)			AUC0-48(ng・h/mL)		
	対照製剤	試験製剤	対数の平均値の差(90%信頼区間)	対照製剤	試験製剤	対数の平均値の差(90%信頼区間)
シオノケミカル，祐徳	1.82	2.00	1.063(0.952-1.186)	39.24	37.85	0.965 (0.901-1.033)
久光製薬	1.56	1.64	0.998(0.864-1.152)	34.92	34.85	0.964 (0.864-1.077)
大原薬品工業	1.43	1.54	0.904(0.981-1.224)	30.10	31.37	0.960 (0.943-1.148)
沢井製薬，帝國製薬，メディサ新薬	1.24	1.29	1.04(0.94-1.15)	29.65	27.62	0.94 (0.86-1.03)
ジェイドルフ製薬	1.10	1.03	0.890(0.801-0.989)	23.92	24.15	0.947 (0.868-1.033)
高田製薬	1.24	1.12	0.896(0.845-0.950)	28.95	27.66	0.973 (0.924-1.025)
日医工	1.51	1.49	0.953(0.846-1.075)	31.80	31.21	0.953 (0.895-1.014)
ニプロパッチ，ニプロファーマ	1.53	1.39	0.903(0.828-0.986)	33.40	32.09	0.954 (0.898-1.014)
アボットジャパン(IF)	1.35			27.8		

Fig. 5　ツロブテロール２mg 貼付剤の先発医薬品及び
ジェネリック医薬品のおのおのが示す Cmax 値，AUC 値

無断転載禁止

ような大きな違い（変動）が絶対値として現れているのは，被験者間変動が大きく現れているためと考えられる．

2. *in vitro* 試験データ情報の評価

a）経口固形医薬品：溶出試験[1, 2]

生物学的同等性試験ガイドライン[10]では，同等であることの実証は，ヒトを対象とした試験で行うことを求めている．言い換えると，例えば，経口固形医薬品において，ヒトを対象に得られる血中薬物濃度の医薬品間の相対的関係が，*in vitro* 溶出試験結果あるいはビーグル犬や家兎の動物モデルに投与後の血中薬物濃度では把握できない例が多いと判断していることを示している．

経口固形医薬品を対象とする *in vitro* 溶出試験は次の三つの異なる視点・目的で行われている[3]．

溶出試験は製造された経口固形医薬品製剤の有効性，安全性を担保するための試験と位置づけされている．しかし，*in vitro* 溶出試験データとヒトに投与後の血中薬物濃度との間には必ずしも相関性が得られないため，ヒト生物学的同等性試験に替わる方法とはされていない．そのため，溶出試験はヒト血中濃度を推定する，即ち，生物学的同等性を推定するための代替試験とは位置づけできない．製剤特性の評価のための規格試験法である．この基準は，規格に合格していれば，生物学的同等性を十分に担保できるとする見極め目的に設定されている．製品管理，製造管理の目的のためにも用いられる．溶出速度が規格内に入っていれば，同等性は保証できるが，規格の中での溶出速度の違いが，また，規格から外れた溶出速度が，血中濃度の違いに結び付くかの検討はなく，議論の対象ではない．また，生物学的同等性の視点からは，溶出試験基準に合格していなくても同等である可能性は否定しない．許容域を設け，基準値は狭く設定し，生物学的に非同等な製剤を合格とは判定しないが，同等な製剤を不合格に判定する可能性は否定しないというスタンスである．他の医薬品製剤の理化学的規格と同様に，合格していれば，医薬品としては同等であると見なす．当然，この規格に用いられる溶出試験条件は，上記の視点での基礎検討の上に決定されており，この規格試験条件以外で試験を行い，製剤間の差異を認めたとしても，試験結果の意味する内容が十分に示されていなければ，臨床上は意義を見いだすことができないと判断され，議論の対象とすることはできない．

後述するが，研究者が独自に設定した試験条件で溶出速度を測定し，測定された製剤間の差異を重要な差異として議論する論文が見受けられるが，独自に設定された試験条件の設定理由，測定された溶出速度の差異の臨床的意義を明確にしておくことが必要である．差異は血中薬物濃度の差異を引き起こすであろうといった期待で終わらせるのでは，報告された溶出速度の差異については検討する意義はないと考える．

医薬品間の溶出挙動の類似性，溶出挙動の同等性を評価するための溶出試験が生物学的同等性試験ガイドライン[10, 11]に記載されている．液性 4 条件（酸性から中性の液性），撹拌速度 50 rpm という低撹拌条件で測定された溶出挙動（溶出の時間経過）が，全ての条件で重なっていることを評価している．採用されている測定条件は，製剤特性のわずかな差異でも拡大し検出することを目標に設定された．この場合にも，溶出挙動の類似性，溶出挙動の同等性を示す医薬品間では生物学的同等性が示されるという前提には立っていない．溶出速度を指標に両製剤間の製剤特性の差異は小さいことを評価することを目的としている．この溶出挙動の類似性，溶出挙動の同等性の評価をガイドラインでは次の二つに限定して利用している．

ヒトを対象とした投与試験の結果，血中薬物濃度の残差変動が大きく，その信頼区間が生物学的同等性の比としての基準，80～125％を超えているが，その平均値の差は 10％以内にあるという絞り込んだ条件で，更に，*in vitro* 溶出挙動が先発医薬品（標準医薬品）とジェネリック医薬品（試験医薬品）の間で類似しているということがあれば，溶出速度から見た製剤特性間の差異は小さく，残差変動が大きいという理由は主に体内動態上のばらつきによるものと推定し，被験者数を更に増やして同等性を確認することはなく，生物学的には同等と判断するとしている[10]．

既承認医薬品に対し，その製剤処方の一部を変更した医薬品が開発される場合，原理的にはヒトを対象とした生物学的同等性の評価を，両医薬品間で行う必要がある．しかし，製剤処方の一部変更には，マイナーな変更から大きく変更するなど，変更の幅が広い．従来の研究や経験から血中薬物濃度の変化

無断転載禁止

はもたらさない程度のマイナーな変更であると考えられる場合には，製剤特性が変化していないことが担保できれば，ヒト試験は必要ないと考えられた．この，製剤特性が変化していないことを担保する手段として，溶出挙動の同等性というデータが示されることにした[11]．

溶出挙動の類似性の評価は，固形医薬品の再評価に用いられた．再評価が行われる以前は，製剤特性の評価のための溶出試験が設定されていなかったため，承認時は生物学的同等性試験により同等であることは確認されているが，その後の実生産された医薬品についてロットごとに生物学的同等性に関連する品質のチェックを行ってこなかったため，製剤特性が変化している可能性が指摘された．この問題点は先発医薬品，ジェネリック医薬品に共通したものであった．承認時の品質が維持されているかの評価が必要であったが，承認時の溶出試験データがないため，溶出試験規格に合格しているかの評価は不可能であった．

代替法として，先発医薬品とジェネリック医薬品を対象に溶出挙動の類似性の評価を行った．一度，生物学的同等性試験が行われ同等と評価された医薬品ではあり，しかも，製剤処方，製造法なども変更が加えられていないため，再評価時点でもジェネリック医薬品は同等である条件に極めて近い状況にあると考えられる．そこで，溶出挙動が先発医薬品と類似していれば，品質の変化は承認時と比して極めて小さく，同等であると評価してもよいと考えられた．一方，溶出挙動が類似していない場合は，それ自身が生物学的に同等でないとの情報ではないが，積極的に同等と判断できる情報が不足していると考えられた．その場合，改めて，ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行う，あるいは，上述したガイドラインの規定に従って，血中濃度を変化させない程度の範囲内の添加物の変更を行った後の製剤の溶出挙動が先発医薬品と同等である場合には，ヒト試験を行うことなく同等と判断することができるとした．再評価された医薬品には，先発医薬品を含めて溶出試験の規格が設定された．このように，再評価を受けた医薬品では，評価時に溶出挙動のデータが採られた．

ジェネリック医薬品品質情報検討会は，ジェネリック医薬品を対象に，わが国の学会での口頭発表や研究論文を収集し，ジェネリック医薬品の問題指摘を行っている内容を精査しているが，溶出試験データから見て問題があると指摘された以外にも，他の事項での問題指摘数が多い医薬品については，指摘内容が妥当でない場合であっても，検討会として医療に供給されている医薬品を対象に，溶出試験による品質の検証を行っている．

この場合は，まず，規格に合格しているかの検討は基本的な検討事項であるが，合格している場合にも，その医薬品が品質の再評価済みの医薬品である場合には，再評価において検討された条件で溶出挙動の類似性の評価を行っている．この場合には，現時点で医療に提供されている医薬品と再評価時の医薬品を比べ，検出力の高い条件で品質における変化を検討することを目的としている．変化が認められたということだけでは，有効性，安全性の変化を直接に示唆できる内容ではないが，安定的に同等な品質の製品が製造されていないことを暗示するデータとして解し，製造メーカに変化の要因の検討，製造法，製剤処方の再検討を促し，問題点を有する医薬品が医療に出ないための改善を要請している．その結果は随時，報告を受けている．

b）局所皮膚適用製剤：放出試験，透過試験

経口固形製剤の場合と同様に，*in vitro* 放出試験，動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験は，臨床上の有効性，安全性を推定するための試験法とは位置づけられていない[12]．速度論的な原理からすると，ヒト皮膚に適用された場合，皮膚角層中を移行する過程が遅く，製剤中の薬物の移動速度は角層中薬物濃度を決定する因子とならない．一方，*in vitro* 条件で測定される製剤からの放出速度の測定においては，製剤中での薬物の移動過程の速度を決定している因子の評価を行っており，ヒト皮膚に適用された場合とは評価している側面が異なっているケースもあるからである．

ただし，局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン[13]では，経口固形医薬品における処方の一部を変更した医薬品の生物学的同等性の評価と同様に，従来の研究や経験から角層中薬物濃度の変化はもたらさない程度のわずかな処方の変更であると考えられる場合に，製剤特性が変化していないことを担保する手段として，放出挙動あるいは動物の皮膚を用いた透過挙動の同等性を確認し，その場合にはヒト試験が必要ないとした．

上述したように，臨床上の有効性，安全性を推

無断転載禁止

定するための試験法とは位置づけていない．特に，ヒトに投与した場合を決定している律速過程と，*in vitro* 放出試験，動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験の速度を決定している律速過程は必ずしも一致しないと考えている．そのため，局所皮膚適用製剤の評価において，*in vitro* 放出試験，動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験の結果から，先発医薬品とジェネリック医薬品の生物学的同等性について言及する研究が見られるが，その試験法による評価の妥当性が具体的に示されていない場合は，*in vitro* 試験データは問題提起の一つとはされるが，その評価は自ずと低く位置づけされる．

3. 臨床上の有効性，安全性情報の比較

臨床上の有効性，安全性の指標を対象としたジェネリック医薬品と先発医薬品間の比較が報告されている．比較を行う際の原則をまず述べてみたい．臨床上の効果，副作用の指標の発現を，先発医薬品を服用している場合とジェネリック医薬品を服用している場合で比較検討することが行われている．フィールド研究では，時に1，2例の症例報告や発現数のみが報告されている場合がある．ジェネリック医薬品の問題点を議論するためには，症例総数を明らかにし，発現率（頻度）として表し，比較する条件を整えることが必須条件である．しかし，このような症例報告でも，限定されたメーカの医薬品についての報告が積み重なってくれば，問題提起として検討対象になり得る．そのような視点で検討対象とされる．

基本的な原理からすると，効果，副作用の指標の変化は，用いた医薬品の実態の影響と考えがちであるが，更に患者の病態の変化，治療環境の変化などの背景の変化，更にプラセボ効果も含まれる

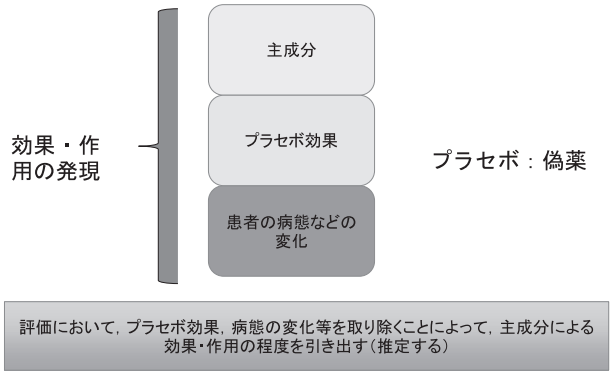


Fig. 6　有効性，安全性の指標の変動に関与している因子

(Fig. 6)．新薬の臨床試験においては，医薬品の実体としての効果，副作用の発現を比較するために，背景が似通った2群の患者に対し，二重盲験条件で試験薬と対照薬を投与し，得られた両者のデータの差をとる（比較する）(Fig. 7)．この方法によって，患者の病態の変化，治療環境の変化などの背景の変化，更にプラセボ効果が相殺され，医薬品の実体としての効果のみによる比較が可能となる．

ジェネリック医薬品の臨床上の有効性，安全性に関する比較試験報告では，主に実臨床の場で，同一患者における先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた前後の指標の比較が行われている．この場合には，患者の病態の変化，治療環境の変化などの背景の変化はコントロールされていない，また，プラセボ効果に関しては全くコントロールされていないなど，比較するための条件づくりが難しいデータが収集される例が多い．

統計評価についても課題が多い．2群間比較を行うが，主に2群間の平均値の差について検定が用いられる．この比較によって「同等」を評価するための要件は，塩見らの報告に詳しい[14, 15]．

概略的に述べると，比較を行うにあたって，まず評価対象の指標について，臨床上の重要な差を規定すること，それを基礎に，おおよその変動を想定して必要被験者数を試算しプロトコルを立案すること，検定を行った際には，検定結果と同時に検出力を算出し，検定結果を総合的に評価することが必要である．検定の結果のみによって，有意差がないと同等，有意差が認められると非同等と単純に取り扱うことは避けることが必要である．有意差がない場

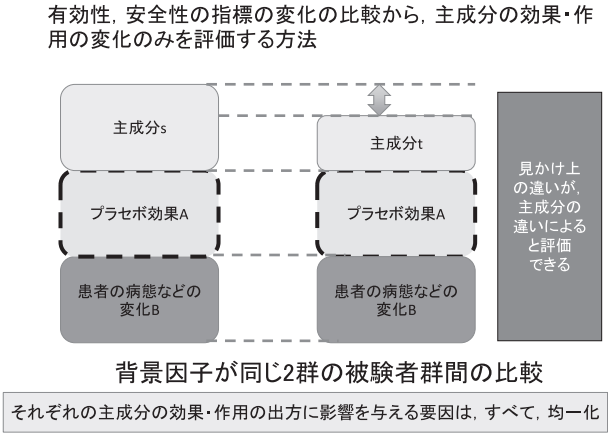


Fig. 7　有効性，安全性の指標の変化の比較から，主成分の効果・作用の変化のみの評価が可能となるための条件

無断転載禁止

合にも，平均値の差が臨床上の重要な差の範囲内であるかの検討とともに，検出力が小さすぎた可能性についても考察すべきである．また，有意差が出た場合には，検出力についての考察とともに，測定された平均値の差が臨床上の重要な差以上となっているかの判断は特に重要である．

統計検定と検出力を合わせて評価することを同時に行えるのが，信頼区間による評価である．生物学的同等性試験ガイドライン[10]で採用している．生物学的同等性試験では，臨床上の重要な差を標準製剤と試験製剤のそれぞれが示す評価パラメータ値の平均値の比が80％～125％の範囲にあることと規定している．この統計手法を臨床評価においても用いることが望ましい．また，評価指標を変化の比率にしてt-検定されている場合は，分布が正規分布から大きく歪むため，過大に有意差が検出される確率が高まるので注意が必要である[15]．この場合には，比率の対数値をとることにより，分布曲線を左右対称にできる．また，日本ジェネリック医薬品学会「ジェネリック研究」編集委員会では，学会誌への投稿の際に考慮を期待する「統計解析などに関する推奨事項」を明らかにしている[16]．

Ⅳ．公表された論文を評価するためのフローチャート

以下は本誌次号（10巻1号）にて掲載する予定である．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

1） ジェネリック医薬品品質情報検討会について，第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会，平成20年7月10日　http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html（参照2015-12-07）
2） ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について，ジェネリック医薬品品質情報検討会について，第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会，平成20年7月10日　http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/shiryou1-2.pdf（参照2015-12-07）
3） 緒方宏泰，ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験と溶出試験，ジェネリック研究，2007; 1: 4-23
4） 青柳伸男，ジェネリック医薬品の製剤としての品質，ジェネリック研究，2007; 1: 73-84
5） 四方田千佳子，医薬品添加物について，ジェネリック研究，2012; 6: 5-12
6） ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤，ジェネリック研究，2012; 6: 175-210
7） ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集　ラタノプロスト点眼液，ジェネリック研究，2010; 4: 62-90
8） 日本ジェネリック医薬品学会代表理事武藤正樹，静脈内注射剤必要資料に関する意見書（2010年6月12日）　http://www.ge-academy.org/img/jyou20100612.pdf（参照2015-12-07）
9） 第6回ジェネリック医薬品品質情報検討会議事概要（平成23年2月9日）　http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/6Generic.html（参照2015-12-07）
10） 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン，平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号，別紙1
11） 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン，平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号，別紙3
12） 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインQ&A，Q1，平成22年11月1日付事務連絡，別添
13） 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン，平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号，別添
14） 塩見真理，伊藤永久佳，緒方宏泰，我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅰ：試験デザインの評価，ジェネリック研究，2009; 3: 18-26
15） 塩見真理，伊藤永久佳，緒方宏泰，我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅱ：比率を対象にした検定の問題点の検討，ジェネリック研究 2013; 7: 31-9
16） 統計解析などに関する推奨事項，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，http://www.ge-academy.org/img/toukeikaiseki.pdf（参照2015-12-07）

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

後発医薬品添付文書の課題

Issues Concerning Package Inserts for Generic Drugs

山田 信江*[a, b]，岩﨑 茜[a, b]，長谷川 寿一[a, b]，西 利道[a, c]
Nobue Yamada[a, b], Akane Iwasaki[a, b], Toshikazu Hasegawa[a, b], Toshimichi Nishi[a, c]

[a] 日本ジェネリック製薬協会安全性委員会
[b] 東和薬品株式会社
[c] 大原薬品工業株式会社

Received August 10, 2015
Accepted September 14, 2015

Summary：We examined the safety issues associated with differences in the descriptions of package inserts between original drugs and their generics in order to ensure safety of generics, including authorized generics (AGs). In the US and Europe, package inserts for original drugs and their generics are identical except for the information on the patented contents. In Japan, however, it has not been considered legitimate to quote the clinical study results of original drugs in the package inserts for their generics without permission from the marketing authorization holders of the original drugs. Package inserts for original drugs include "See PHARMACOKINETICS," "See CLINICAL STUDIES," and "See ADVERSE REACTIONS" as references in the section of "WARNINGS," "CONTRAINDICATIONS," "Careful Administration," and "Important Precautions." In contrast, package inserts for their generics do not include such reference information, and safety information is lacking. In package inserts for AGs, the description provided is different for each drug. For some generic drugs, their originals have had their approvals cancelled and were subsequently withdrawn from the market. Because the package inserts for these original drugs have also been withdrawn, their reference information cannot be found. Therefore, from the safety viewpoint, the information in the package inserts for original drugs should be provided in the package inserts for their generics.

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

要旨：先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載が異なることによる後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック（AG）を含む）の安全確保の観点から懸念される問題点を検討した．欧米では，先発医薬品と後発医薬品の添付文書の内容は特許を有する一部の箇所を除き同一である．日本では，臨床試験結果について先発医薬品製造販売業者の許可なく後発医薬品は引用できない．先発医薬品添付文書の「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項には，参照先として「薬物動態の項参照」「臨床成績の項参照」「副作用の項参照」が示されている．しかし，後発医薬品添付文書には参照情報の記載がなく，安全確保に要する情報が不足している．AG 添付文書では，医薬品ごとにこれら記載内容が異なっている．また，後発医薬品の中には先発医薬品が承認整理され，先発医薬品が存在しない後発医薬品がある．このような後発医薬品は，先発医薬品の添付文書情報が消滅しているため，参照情報を確認できない．後発医薬品の安全確保の観点から，先発医薬品添付文書情報を後発医薬品添付文書にも記載する必要があると考える．

キーワード：後発医薬品，添付文書，医薬品情報

経　緯

後発医薬品添付文書については「後発医薬品に係る情報提供の充実について」（平成 18 年 3 月 24 日付薬食安発第 0324006 号）により記載内容の充実が図られてきた．この通知でそれまでの後発医薬品添付文書に追加で記載が求められた項目は，「添加物」「生物学的同等性試験結果」「溶出挙動」「安定性試験結果」などである．

その後，一部の極めて限定的な製品について後発

* 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-3-4
日本ジェネリック製薬協会
TEL：03-3279-1890　FAX：03-3241-2978
E-mail：generic@jga.gr.jp

無断転載禁止

医薬品の添付文書に先発医薬品の記載内容の掲載が許容されているものの[1]，承認事項に関連する使用上の注意「効能・効果又は用法・用量に関連する使用上の注意」に限られ，引用する場合の留意点として「必ず事前に，先発医薬品の製造販売業者に連絡し，引用する部分とその理由を明示する.」ことを求めている.

このように先発医薬品添付文書の記載内容を後発医薬品添付文書に利用することに関して依然として制約があるため，後発医薬品添付文書の記載内容は，量的・質的に医療従事者からの要望に応える水準には至っていない．また，そうした制約は，後発医薬品製造販売業者に対して，昨年施行の医薬品医療機器等法による添付文書記載要件強化[2]への対応を難しくしている．これは，先発－後発医薬品間で添付文書の記載内容を原則同一にすることが義務付けられている欧米と比較すると，極めて異質な状況であり，安全確保の観点から，先発医薬品添付文書情報を後発医薬品添付文書にも記載する必要があると考える.

後発医薬品普及の政策的後押しを受けて，後発医薬品の市場占有率は5割を超え，先発医薬品を経験することなく，最初から後発医薬品を扱う医療従事者も増えている状況もあることから，医薬品の適正使用を図り，国民の健康・安全を守るうえで，後発医薬品添付文書の内容充実は喫緊の課題と言える.

日本ジェネリック製薬協会安全性委員会はこれらの状況を勘案し，2014年9月に「後発医薬品添付文書検討ワーキングチーム」を設置し，先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載が異なることで，後発医薬品の安全確保の観点から懸念される問題点をまとめた.

方　法

日本ジェネリック製薬協会安全性委員会加盟会社である14社16名がワーキングチームに参加し(Table 1)，国内外の後発医薬品添付文書，国内のオーソライズド・ジェネリック(AG)添付文書，先発医薬品が承継されずに承認整理され，後発医薬品だけが製造販売されている事例について検討を行った.

結　果

今回，後発医薬品の安全確保の観点から，先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載内容を検討したところ，以下の数々の問題点が確認された.

(1) 薬物動態

薬物動態の項に問題がみられた事例を示す.

1)「薬物動態」に記載されている情報が引用できていない事例

Fig. 1に塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5 gの添付文書の例を示した．先発医薬品と同様に後発医薬品にも，腎障害患者，高齢者，小児等への投与に関して血中濃度をモニタリングするよう記載がある．先発医薬品では血中濃度モニタリングの際に「薬物動態の項参照」と記載されているが，後発医薬品には「薬物動態」の項がなく，参照することができない．さらに先発医薬品では，有効性を確保し，かつ副作用の発現を避けるための具体的な血中濃度が示されているが，後発医薬品には記載がない．また，先発医薬品では腎機能障害患者への投与法として，投与量ノモグラムが示されており，クレアチニンクリアランスから簡易な用量調節が可能である．しかしながら，後発医薬品ではこれらの記載がなく重要な情報が不足している.

2)「薬物動態の項参照」の記載はないが，引用が必要な事例

Fig. 2に静注用キシロカイン2%の添付文書の例を示した．静注用キシロカイン2%は静脈注射用製剤である．後発医薬品の承認申請において，使用時に水溶液である静脈注射用製剤は同等性試験が免除されている[3]．そのため，後発医薬品は血中濃度データを取得しておらず，「薬物動態」の項に記載がない．しかし，「薬物動態の項参照」の文言がなくても，高齢者への投与では半減期が延長する情報などを記載する必要がある.

(2) 副作用，臨床成績

副作用の項，臨床成績の項に問題がみられた事例を示す.

Table 1　ワーキングチームメンバー

氏名	会社名	氏名	会社名
稲津　秀一	沢井製薬㈱	徳元　亜希	共和薬品工業㈱
今田　隆太郎	日新製薬㈱	中山　陽子	高田製薬㈱
入野田　一彦	テバ製薬㈱	二宮　都	大原薬品工業㈱
黄地　岸子	アイロム製薬㈱	能多　弘枝	日医工㈱
金澤　和夫	日本ケミファ㈱	橋本　和恵	テバ製薬㈱
神永　ひろみ	マイラン製薬㈱	前神　武彦	大正薬品工業㈱
河本　雅夫	岩城製薬㈱	櫻田　文夫	日本ジェネリック㈱
北村　扶佐子	沢井製薬㈱	◎山田　信江	東和薬品㈱

◎ワーキングチームリーダー　　2015年3月31日現在

無断転載禁止

【使用上の注意】

1. 慎重投与

(1)腎障害のある患者［排泄が遅延し，蓄積するため，血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること．［「薬物動態」の項参照］

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下している場合が多いので，投与前及び投与中に腎機能検査を行い，腎機能低下の程度により投与量・投与間隔を調節し，血中濃度をモニタリングするなど慎重に投与すること．［「薬物動態」の項参照］

7. 小児等への投与

腎の発達段階にあるため，特に低出生体重児，新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので，血中濃度をモニタリングするなど，慎重に投与すること．［「薬物動態」の項参照］

【薬物動態】

1．血中濃度モニタリング

有効性を確保し，かつ副作用の発現を避けるため，長期間投与中の患者，低出生体重児，新生児及び乳児，高齢者，腎機能障害又は難聴のある患者，腎障害，聴覚障害を起こす可能性のある薬剤（アミノグリコシド系抗生物質等）を併用中の患者等については，血中濃度をモニタリングすることが望ましい．点滴終了1～2時間後の血中濃度は25～40μg/mL，最低血中濃度（谷間値・次回投与直前値）は10μg/mLを超えないことが望ましい．点滴終了1～2時間後の血中濃度が60～80μg/mL以上，最低血中濃度が30μg/mL以上が継続すると，聴覚障害，腎障害等の副作用が発現する可能性があると報告されている[4]．

2. 腎機能障害患者への投与法

腎機能障害患者では健康者より血中濃度の半減期が延長するので，投与量を修正して使用する必要がある．クレアチニンクリアランスから投与量を修正する目安は図1により算出できる[5]．

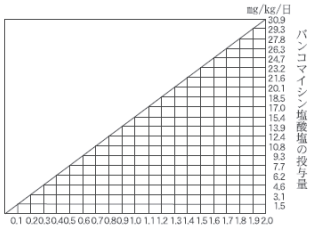


図1　投与量ノモグラム

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 1　　事例：塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5 g（バンコマイシン塩酸塩）
1991 年 11 月販売　〈2014 年 10 月改訂〉

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)著明な洞性徐脈，刺激伝導障害のある患者［症状を悪化させるおそれがある．］

(2)循環血液量が減少している患者，ショック状態にある患者，あるいは心不全のある患者［心停止を起こすおそれがある．］

(3)重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者［中毒症状が発現しやすくなる．］

(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

過量投与を避けるため，できるだけ頻回の血圧測定及び心電図の連続監視下で投与すること．

【薬物動態】

1. 吸収及び血中動態

(1)外国人健康人にリドカイン塩酸塩25，75，100mgを静脈内注入したとき，血清中濃度は注入直後に最高濃度を示し，いずれも約2時間の半減期で減少した[1]．生物学的パラメーターを下表に示す．

投与群	Vd(L/kg)	$T_{1/2}$(hr)	CLtot(mL/min/kg)
25mg	3.21±0.45	1.80±0.10	20.6±2.6
75mg	3.92±0.41	2.04±0.17	22.5±1.9
100mg	3.34±0.46	2.09±0.14	18.1±1.9

平均値±標準誤差

(2)外国人患者にリドカイン塩酸塩1mg/kgを静注後，2～3mg/分の速度で点滴静注したとき，血中濃度は注入終了時に2.0～6.5μg/mLの最大値を示し，約90分の半減期で減少した[2]．

(3)高齢者にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の終末相半減期は140分を示し，若齢者の81分に比べて延長した[3]．

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 2　事例：静注用キシロカイン 2%（リドカイン注射液）
1976 年 11 月販売　〈2015 年 1 月改訂〉

1）「副作用発現頻度」が引用できていない事例

Fig. 3 にアンカロン錠 100 の添付文書の例を示した．先発医薬品と同様に後発医薬品にも「警告」及び「重要な基本的注意」の項に，「本剤による副作用発現頻度は高く」「発現頻度の高い副作用に十分留意」と記載されており，その参照先として「副作用の項参照」と記載されている．発現頻度が高い重要な副作用が予測される製剤の場合はその頻度を記載することが重要と考えられる．

2）「臨床成績」が引用できていない事例

Fig. 4 にグリベック錠 100 mg の添付文書の例を示した．先発医薬品の「使用上の注意」には，長期投与について「臨床成績の項参照」との記載があるが，後発医薬品では「臨床成績の項参照」の記載がなく，参照先に指定されている「臨床成績」の項も記載がない．長期投与の安全性が確立していない根

無断転載禁止

【警告】
2. 患者の限定
他の抗不整脈薬が無効か，又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること．［本剤による副作用発現頻度は高く，致死的な副作用（間質性肺炎，肺胞炎，肺線維症，肝障害，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎）が発現することも報告されているため．「4. 副作用」の項参照］

【使用上の注意】
2. 重要な基本的注意
（2）本剤の投与に際しては，下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し（副作用の項参照），頻回に患者の状態を観察するとともに，脈拍，血圧，心電図検査，心エコー検査を定期的に実施すること．なお，諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい．
3）肝臓…肝酵素の上昇があらわれることがある．通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが，重篤な肝障害が起こる場合もあり，致死的な場合も報告されている．［「4. 副作用」の項参照］
4. 副作用
総症例104例中，副作用は63例（60.6%）に認められた．主な副作用は，甲状腺機能異常27件，角膜色素沈着22件，血清T_3値上昇12件，T_4値の増加10件及びTSH上昇10件であった．（承認時）
総症例1,248例中，副作用は556例（44.6%）に認められた．主な副作用は，肺機能障害107件，角膜色素沈着106件，甲状腺機能低下96件，甲状腺機能異常55件及びTSH上昇40件であった．（再審査終了時）
（1）重大な副作用
1）間質性肺炎，肺線維症，肺胞炎…間質性肺炎（1.9%），肺線維症（1.1%）及び肺胞炎（頻度不明）があらわれることがあり，致死的な場合もある．胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合，また咳，呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い，投与を中止し，必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと．
なお，肺拡散能の15%以上の低下が認められた場合にも上記副作用の出現の可能性を有するため，各種検査を，より頻回に行うこと．
2）既存の不整脈の重度の悪化，Torsades de pointes，心不全，徐脈，心停止，完全房室ブロック，血圧低下… 既存の不整脈を重度に悪化させる（1.8%）ことがあるほか，Torsades de pointes（0.3%），心不全（1.2%），徐脈（2.5%），徐脈からの心停止（0.2%），完全房室ブロック（0.3%）及び血圧低下（0.6%）があらわれることがある．定期的に心電図検査等を行い，異常が認められた場合は，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．
3）劇症肝炎，肝硬変，肝障害…劇症肝炎，肝硬変（頻度不明），肝障害（1.3%）があらわれることがあり，致死的な場合も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 3　事例：アンカロン錠 100（アミオダロン塩酸塩）
1992 年 10 月販売　〈2014 年 4 月改訂〉

【使用上の注意】
2.重要な基本的注意
（5）本剤の長期投与時における安全性は確立されていないので，長期投与にあたっては観察を十分に行うこと．（【臨床成績】の項参照）

【臨床成績】
慢性骨髄性白血病（カプセル剤によるデータ）
1.外国における臨床試験結果[10]（表参照）
（1）慢性期慢性骨髄性白血病
インターフェロンアルファ（以下，IFN）不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者532例に400mg/日より投与開始し，600mg/日まで増量を可能とする臨床試験が実施され，血液学的完全寛解（CHR）が94.5%（503/532）に認められた．また，細胞遺伝学的効果（Major CyR）は64.5%（343/532）に認められ，そのうち完全寛解（Complete CyR）は48.3%（257/532）であった．投与期間の中央値は，883.5日（範囲：16～959日）であった．なお，200mg/日投与以下での有効性は確認されていない．
細胞遺伝学的効果 Major Cytogenetic Response（Major CyR）：骨髄中のPhiladelphia染色体（Ph）が0%となる完全寛解Complete Cytogenetic Response（Complete CyR）と骨髄中のPhiladelphia染色体が1～35%以下に減少するPartial Cytogenetic Response（Partial CyR）を含む．
（2）移行期慢性骨髄性白血病
移行期慢性骨髄性白血病患者235例に400mg/日，あるいは600mg/日より投与を開始する臨床試験が実施され，血液学的効果は71.5%（168/235）に認められ，そのうち血液学的完全寛解（CHR）は42.1%（99/235）であった．また，細胞遺伝学的効果（Major CyR）は，27.2%（64/235）に認められ，そのうち完全寛解（Complete CyR）は20.4%（48/235）であった．投与期間の中央値は，553日（範囲：6～1,056日）であった．なお，200mg/日投与以下での有効性は確認されていない．
（3）急性期慢性骨髄性白血病
急性期慢性骨髄性白血病患者260例に400mg/日，あるいは600mg/日より投与を開始する臨床試験が実施され，血液学的効果は30.8%（80/260）に認められた．また，細胞遺伝学的効果（Major CyR）は，15.4%（40/260）に認められた．投与期間の中央値は，121日（範囲：3～1,071日）であった．なお，200mg/日投与以下での有効性は確認されていない．
2.国内における臨床試験結果
（1）慢性期慢性骨髄性白血病に対する第Ⅰ相臨床試験結果[11]
IFN不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者12例（200mg/日投与群及び400mg/日投与群各3例，600mg/日投与群6例）における血液学的完全寛解率は91.7%（11/12）であった．また，細胞遺伝学的効果（Major CyR）は66.7%（8/12）であり，そのうち完全寛解（Complete CyR）は58.3%（7/12）であった．投与期間の中央値は，338日（範囲：189～502日）であった．なお，200mg/日投与以下での有効性は確認されていない．

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 4　事例：グリベック錠 100 mg（イマチニブメシル酸塩）
2005 年 7 月販売　〈2014 年 9 月改訂〉

拠となる臨床成績の記載が必要である．

（3）AG

Fig. 5 にブロプレス錠の添付文書の例を示した．先発医薬品の「使用上の注意」には「薬物動態の項参照」の記載があり，AG も同一の記載である．参照先である「薬物動態」の項は，先発医薬品と AG でほぼ同一の記載となっているが，AG では各項に「（参考）」と記載され，先発医薬品の主要文献ではなく日本薬局方解説書を引用している．また，原薬，添加物及び製造方法が同じであるにも拘わらず「生物学的同等性試験」及び「溶出挙動」を記載していた．「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」「薬効薬理」の項では，先発医薬品と同じ公表文献が引用されている．また，AG には「臨床成績」の項の記載がなかった．

Fig. 6 にアレグラ錠の添付文書の例を示した．先発医薬品の「使用上の注意」等に参照すべき項についての記載はない．先発医薬品と同様に AG にも「薬物動態」の項に成人及び小児の血中濃度の記載はあるが，吸収・代謝・排泄ほかについては記載がなかった．また，「臨床成績」の項も記載がなかった．

無断転載禁止

ブロプレス錠 1999年6月販売　＜2014年6月改訂＞	カンデサルタン錠「あすか」 2014年9月販売　＜2014年12月改訂＞
【使用上の注意】 1.慎重投与 (4)肝障害のある患者 （【薬物動態】の項参照） 6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 [1]	【使用上の注意】 1.慎重投与 (4)肝障害のある患者 （【薬物動態】の項参照） 6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 [1]
【薬物動態】 1.血中濃度 [2)~5)] 2.尿中排泄率 [2)~5)] 3.血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響 [6)] 4.代謝 5.蛋白結合率	【薬物動態】 1.生物学的同等性試験 [2)] (1)～(3) 2.血中濃度（参考）[3)] 3.尿中排泄率（参考）[3)] 4.代謝（参考）[3)] 5.蛋白結合率（参考）[3)] 6.溶出挙動 [4)]
【臨床成績】 1～2　高血圧症ほか	【臨床成績】 記載なし
【薬効薬理】 1～4　降圧作用機序 [21)~23)]ほか	【薬効薬理】 降圧作用機序 [5)~7)]
【主要文献】 1）～26）	【主要文献】 1)5)6)7)は先発医薬品同様の公表文献を引用 2)社内資料（生物学的同等性試験） 3)第十六改正日本薬局方解説書・・・・ 4)社内資料（溶出試験） 8)社内資料（安定性試験）

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 5　事例：AG カンデサルタン シレキセチル

アレグラ錠 2007年1月販売　＜2013年5月改訂＞	フェキソフェナジン塩酸塩錠 2013年6月販売　＜2013年6月改訂＞
【薬物動態】 1.血中濃度 (1)成人[1)]（フェキソフェナジン塩酸塩60mg） (2)小児[2)]（フェキソフェナジン塩酸塩30mg，60mg） (3)成人[3)]（OD錠60mg） 2.吸収・代謝・排泄 3.蛋白結合率[5)] 4.高齢者での体内動態（外国人データ）[6)] 5.腎機能障害者における体内動態（外国人データ）[7)] 6.肝機能障害者における体内動態（外国人データ）[8)] 7.食事の影響（外国人データ）[9)] 8.薬物相互作用 (1)～(4)エリスロマイシンほか	【薬物動態】 血中濃度 (1)成人（フェキソフェナジン塩酸塩60mg） (2)小児（フェキソフェナジン塩酸塩30mg，60mg）
【臨床成績】 1～4　国内臨床成績ほか	【臨床成績】 **記載なし**
【薬効薬理】[29) 30)] 1～4　ヒスタミンH1受容体拮抗作用ほか	【薬効薬理】 **日本薬局方解説書を引用**
【主要文献】 1）～30）	【主要文献】 **1)第十六改正日本薬局方解説書・・・・** 2)社内資料：安定性試験

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 6　事例：AG フェキソフェナジン塩酸塩

AG の添付文書記載内容について確認した結果，個々の AG で記載内容に違いがみられた．

(4) 先発医薬品が承継されずに承認整理され，後発医薬品だけが製造販売されている事例

参加 14 社の製造承認販売を有する医薬品を調査した結果，先発医薬品が承継されずに承認整理され，後発医薬品だけが製造販売されている事例は 12 成分であり，そのうち先発医薬品で剤型違いありの事例は 1 成分であった（Table 2）．後発医薬品の添付文書に先発医薬品の添付文書情報が反映されないまま消滅していた．

(5) 海外

欧米では法令により後発医薬品の添付文書は特許で保護された適応症，製剤部分を除き，先発医薬品と同一であることが求められている [4, 5)]．

米国における Paroxetine Hydrochloride Tablet の先発医薬品（PAXIL CR，Glaxo Smith Kline 社）と後発医薬品（Paroxetine Hydrochloride Tablet, Mylan Pharmaceuticals Inc.）の例を Fig. 7 に示した．先発医薬品と比較し，後発医薬品ではブランド名を一般名に変更した以外は全て同一の内容となっており，後発医薬品添付文書内容の充実が図られていた．

無断転載禁止

Table 2　事例：先発医薬品が承継されずに承認整理され，後発医薬品だけが製造販売されている医薬品

後発医薬品名	一般名	承認整理された先発医薬品
メトキシフェナミン塩酸塩錠100mg「トーワ」	メトキシフェナミン塩酸塩	オルソキシン錠 オキシナリン錠
ヒドロクロロチアジド錠12.5mg/25mg「トーワ」 ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」	ヒドロクロロチアジド	ダイクロトライド
ベルベリン硫酸塩注2mg「日新」	ベルベリン硫酸塩水和物	不明
クリストファン注	アスコルビン酸・L-システイン	シービーエム注射液
10%デヒドロコール酸注「ニッシン」	精製デヒドロコール酸	10%デヒコール
ヘキサミン静注液2g「ニッシン」	ヘキサミン	不明
レスカルミン注	ジフェンヒドラミン塩酸塩・臭化カルシウム	レスタミンカルシウムコーワ注
チオスペン注射用400mg	メチルメチオニンスルホニウムクロライド	キャベジンUコーワ注400
タカベンス錠25mg	メリロートエキス	エスベリベン錠
イノシン静注400mg「トーワ」＊	イノシン	不明
ジベトス錠50mg	ブホルミン塩酸塩	クレボン錠
ブライアン錠500mg	エデト酸カルシウムニナトリウム水和物	クレブトン錠 サンクレブトンE錠
ブライアン点滴静注1g	エデト酸カルシウムニナトリウム水和物	不明

＊先発医薬品で剤型違いあり

PAXIL CR®　＜2014年6月改訂＞

ADVERSE REACTIONS
The information included under the "Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials With **PAXIL CR**" subsection of ADVERSE REACTIONS is based on data from 11 placebo-controlled clinical trials. Three of these studies were conducted in patients with major depressive disorder, 3 studies were done in patients with panic disorder, 1 study was conducted in patients with social anxiety disorder, and 4 studies were done in female patients with PMDD. Two of the studies in major depressive disorder, which enrolled patients in the age range 18 to 65 years, are pooled. Information from a third study of major depressive disorder, which focused on elderly patients (60 to 88 years), is presented separately as is the information from the panic disorder studies and the information from the PMDD studies. Information on additional adverse events associated with **PAXIL CR** and the immediate-release formulation of paroxetine hydrochloride is included in a separate subsection (see Other Events Observed During the Clinical Development of Paroxetine).
Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials With PAXIL CR: Adverse Events Associated With Discontinuation of Treatment: Major Depressive Disorder: Ten percent (21/212) of patients treated with **PAXIL CR** discontinued treatment due to an adverse event in a pool of 2 studies of patients with major depressive disorder. The most common events (≥1%) associated with discontinuation and considered to be drug related (i.e., those events associated with dropout at a rate approximately twice or greater for **PAXIL CR** compared to placebo) included the following:

	PAXIL CR (n = 212)	Placebo (n = 211)
Nausea	3.7%	0.5%
Asthenia	1.9%	0.5%
Dizziness	1.4%	0.0%
Somnolence	1.4%	0.0%

ブランド名を一般名に変更した以外全て同一

Paroxetine Hydrochloride Tablet
＜2014年10月改訂＞

ADVERSE REACTIONS
The information included under the "Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials with **Paroxetine Hydrochloride Extended-Release Tablets"** subsection of ADVERSE REACTIONS is based on data from eleven placebo-controlled clinical trials. Three of these studies were conducted in patients with major depressive disorder, three studies were done in patients with panic disorder, one study was conducted in patients with social anxiety disorder and four studies were done in female patients with PMDD. Two of the studies in major depressive disorder, which enrolled patients in the age range 18 to 65 years, are pooled. Information from a third study of major depressive disorder, which focused on elderly patients (60 to 88 years), is presented separately as is the information from the panic disorder studies and the information from the PMDD studies. Information on additional adverse events associated **with paroxetine hydrochloride extended-release tablets** and the immediate-release formulation of paroxetine hydrochloride is included in a separate subsection (see Other Events Observed During the Clinical Development of Paroxetine).
Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials With Paroxetine Hydrochloride Extended-Release Tablets Adverse Events Associated With Dis continuation of Treatment:Major Depressive Disorder; Ten percent (21/212) of patients treated with **paroxetine hydrochloride extended-release tablets** discontinued treatment due to an adverse event in a pool of two studies of patients with major depressive disorder.The most common events (≥ 1%) associated with discontinuation and considered to be drug related (i.e., those events associated with dropout at a rate approximately twice or greater for **paroxetine hydrochloride extended-release tablets** compared to placebo) included the following:

	Paroxetine Hydrochloride Extended-Release Tablets (n = 212)	Placebo (n = 211)
Nausea	3.7%	0.5%
Asthenia	1.9%	0.5%
Dizziness	1.4%	0%
Somnolence	1.4%	0%

下線部：先発医薬品だけに記載がある箇所

Fig. 7　事例：米国 パロキセチン塩酸塩

考　察

欧米においては先発医薬品と後発医薬品添付文書の内容は特許を有する一部の箇所を除き同一である．後発医薬品は先発医薬品と治療学的に同等である，という本質的観点から有効性及び安全性に関する情報は先発医薬品情報と同一とし，これにより情報の差による誤解の発生が抑えられていると考えられていることが背景にあると考えられる．

今回，後発医薬品の安全確保の観点から，先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載内容について検討した結果，数々の問題点が確認された．

後発医薬品添付文書で安全確保に要する情報が不足している点としては，先発医薬品添付文書の「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項に，参照先として「薬物動態の項参照」「臨床成績の項参照」「副作用の項参照」と示されているが，後発医薬品添付文書には参照情報の記載がないこと

無断転載禁止

があげられる．

現行の添付文書記載要領「薬物動態」は，「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号，薬安第 59 号）で次のとおり定められており，臨床試験結果については先発医薬品製造販売業者の許可なく後発医薬品が引用できない状況である．これらについて，日本薬局方記載品目については「薬効薬理」の項同様にその解説書を参照し記載するなどの検討が必要である．

〈平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「12．薬物動態」より抜粋〉

1) ヒトでの吸収，分布，代謝及び排泄に関するデータを記載すること．
2) ヒトでの吸収，分布，代謝及び排泄に関するデータが得られないものについては，これを補足するために本項に動物実験の結果を記載すること．
3) データの根拠がある場合には，腎機能，肝機能等の程度に応じた投与量，投与間隔の解説を記載し，慎重投与等の対象者の記載の後に「薬物動態の項参照」と記載すること．
4) 対象の健康人・患者の区分を記載し，必要があれば，患者の状態についても付記すること．

〈平成 9 年 4 月 25 日付薬安第 59 号「11．「薬物動態」について」より抜粋〉

1) TDM（therapeutic drug level monitoring）が必要とされる医薬品の場合は TDM を充足するために血中薬物濃度，主要な消失経路及び薬物代謝等に関する重要なパラメータを記載すること．
2) 薬物間等の相互作用を防止するために併用される可能性の高い医薬品やアルコール等から優先的に記載し，その程度が定量的に判断できるように症状や血中濃度の増減等の程度を数量的に記載すること．
3) 他剤との比較を記載する場合には，十分な客観性のある比較データであり，かつ，その対照医薬品が原則として繁用医薬品である場合にのみ記載できるものであり，その対照医薬品は一般的名称を記載すること．

「臨床成績の項」や「副作用の項」については，「薬物動態の項」と同様に先発医薬品添付文書の記載内容を引用できない．しかし，近年，状況に変化がみられ，「後発医薬品の製造販売業者による先発医薬品の添付文書記載内容（承認事項に関連する使用上の注意「用法・用量に関連する使用上の注意」にて引用される記載内容）を引用した事例について」（平成 22 年 3 月 31 日付事務連絡，審査管理課・安全対策課）で，先発医薬品添付文書の一部分の臨床試験データの引用が可能となっている．しかし，この場合も引用の範囲は，「用法・用量に関連する使用上の注意」あるいは「効能・効果に関連する使用上の注意」において，「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上でなどの記載がある場合に留まっており，文末にて（「臨床成績」の項参照）等，情報を特定せずに全般的に参照することとされているものは認められていない．また，この事務連絡の中においても，引用にあたっては先発医薬品製造販売業者への事前連絡など配慮が求められている．行政当局においても当時はこれらの通常の試験結果が先発医薬品製造販売業者の許可なく使用できないと認識されていたと思われる．

「薬物動態」「副作用」「臨床成績」の項に記載されている情報は，医療従事者にとって「対象とする患者」や「製剤の特性」に応じて必要な情報である．これら医療上重要と考えられる情報が後発医薬品添付文書では不足していることが明らかとなった．情報の引用が行えないことにより，医療従事者が後発医薬品を使用する度に後発医薬品だけでなく先発医薬品の添付文書も参照する負担が生じていることが推測される．「警告」「禁忌（原則禁忌を含む）」「効能又は効果（効能又は効果に関連する使用上の注意を含む）」「用法又は用量（用法又は用量に関連する使用上の注意を含む）」「使用上の注意」「薬物動態」「臨床成績」「薬効薬理」「主要文献」などの医療上重要な情報は，後発医薬品が承認を受けた範囲で先発医薬品と同一にすることが望ましいと考えられる．

AG 添付文書記載内容の検討の結果，各医薬品で記載内容が異なっていることが確認された．それぞれ先発医薬品会社との契約や協議の結果であると推測される．先発医薬品添付文書の「使用上の注意」等に「薬物動態の項参照」「薬効薬理の項参照」とある医薬品については AG においても同様の記載が

無断転載禁止

あり，その点についての後発医薬品の有する安全確保の懸念は解消されていたが，今後AGにおいても更なる添付文書記載内容の充実及び標準化が必要である．

今回，先発医薬品と後発医薬品の添付文書の記載が異なることで，後発医薬品の安全確保の観点から挙げられた課題を以下にまとめる．

(1) 医療上重要な情報が後発医薬品添付文書には不足している

1) 「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項に，それぞれ「薬物動態の項参照」「臨床成績の項参照」とある先発医薬品添付文書が多数あるが，後発医薬品は当該「薬物動態の項」「臨床成績の項」を引用できない．とりわけ，腎機能のレベルと薬物動態に関連する情報やTDMに関連する情報など重要な情報が引用できないことにより，医療従事者に先発医薬品添付文書を参照する負担が生じていることが推測される．

2) 「警告」の項において，「患者の限定」として，「副作用発現頻度は高く，致死的な副作用が発現する」「副作用の項参照」と記載されている先発医薬品がある．先発医薬品添付文書の副作用発現頻度の数値を後発医薬品は引用できないため，こうした薬剤の場合，後発医薬品では致死的な副作用に対する注意喚起が十分にできない．

3) 静注製剤の場合，後発医薬品の承認審査に血中濃度データは求められないため，後発医薬品添付文書に「薬物動態」の項はないが，高齢者への投与では半減期が延長する情報などを記載する必要がある．

4) AGは各医薬品で記載内容が異なっており，今後AGにおいても更なる添付文書記載内容の充実及び標準化が必要である．

(2) 先発医薬品が承継されずに承認整理され，後発医薬品だけが製造販売されている事例が，少なからず確認された．後発医薬品の添付文書に先発医薬品で蓄積された貴重な情報が反映されないまま消滅しており，安全対策に使用できない．

(3) 欧米では法令により原則として後発医薬品の添付文書は先発医薬品と同一であることが求められている．今後とも長期収載品の承認整理が推測されることから，日本においても先発医薬品が承認整理されたときの情報の確保が必要である．

以上のことから，後発医薬品の安全確保の観点から，先発医薬品添付文書情報を後発医薬品添付文書に記載する必要があると考えることから，厚生労働省医薬食品安全対策課及び審査管理課等に要望していく．

利益相反（COI）の開示

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし．山田信江，岩﨑茜，長谷川寿一は東和薬品株式会社の社員であり，西利道は大原薬品工業株式会社の社員である．

参考文献

1) 平成22年3月31日付事務連絡，厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課「後発医薬品の製造販売業者による先発医薬品の添付文書記載内容（承認事項に関連する使用上の注意「用法・用量に関連する使用上の注意」にて引用される記載内容）を引用した事例について」

2) 医薬品医療機器等法第52条「当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき，『添付文書等記載事項』が記載されていなければならない」

3) 平成24年2月29日付事務連絡，薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」

4) 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2015-06-30）

5) EMA. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. 3 May 2012, EMA/627621/2011, Patient Health Protection. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127589.pdf（参照2015-06-30）

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第９回学術大会シンポジウム「バイオシミラーの開発と使用促進にむけて」より

バイオ後続品の規制の動向

Regulation of Biosimilar Products in Japan

沢登 健治　KENJI SAWANOBORI

医薬品医療機器総合機構

Summary：Biopharmaceutical products have been developed since the 1980s. Many biopharmaceutical products such as insulin, growth hormone, monoclonal antibodies and so on, have also already been approved. The importance of biopharmaceutical products among the development of medical products rises every year, taking into consideration that 7 of the top 10 products as far as sales are concerned in the world in 2014 were biopharmaceutical products.
A biosimilar is a biotechnological medical product that has been developed to be comparable in quality, safety and efficacy to an already approved biotechnology-derived product (the reference product) of another company. A biosimilar can generally be developed based on the data that demonstrates the comparability with the original biologic for quality, safety and efficacy, or other relevant data. Key development concepts of biosimilars are described in "Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics" (PFSB/ELD Notification No. 0304007/March 4, 2009).
Ten biosimilar products have received marketing approval in Japan as of October 2015. It is expected that the development of biosimilar products will be strengthened by the expiration of the patent and reevaluation periods of the reference products.

Key words：biosimilar, regulation, review, infliximab, insulin glargine

要旨：バイオ医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品）は，1980 年代から本格的な開発が行われ，ヒトインスリン，ヒト成長ホルモン（hGH），インターフェロン，エリスロポエチン（EPO），顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）等が承認されており，2000 年以降，モノクローナル抗体医薬品の開発が著しい．また，2014 年における世界の医薬品の売り上げ上位 10 製品中 7 品目がバイオ医薬品であり，医薬品開発におけるバイオ医薬品の重要性は年々増している．
バイオ後続品は，既に承認され製造販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）の製造販売業者と異なる製造販売業者が先行バイオ医薬品と同等／同質の品質，安全性，有効性を有するものとして開発するバイオ医薬品である．
本邦におけるバイオ後続品の開発に係る基本的な考え方は，平成 21 年 3 月 4 日付で発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において示されている．バイオ後続品については，化成品の後発医薬品（ジェネリック医薬品）と異なり，その構造が複雑であり先行バイオ医薬品との同一性を示すことが困難であることから，品質・非臨床・臨床試験により，先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示すことが求められる．
本邦でこれまでに承認されたバイオ後続品は，hGH，EPO，G-CSF，インフリキシマブ及びインスリングラルギンの 10 品目であり，今後も，先行バイオ医薬品の特許期間・再審査期間の満了に伴い，開発が進むものと考えられる．
本稿では，承認審査の経験等を踏まえて，バイオ後続品の規制の動向について紹介したい．

キーワード：バイオ後続品，規制，承認審査，インフリキシマブ，インスリングラルギン

1．はじめに

生物に由来する製品は，血液由来製品，組織等由来製品，ワクチン，遺伝子治療用ベクター，インスリン製剤，インターフェロン製剤，酵素製剤，抗体医薬品等，様々な製品が含まれる．本稿では，バイオ後続品の開発対象となるバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）を中心に紹介する．

現在，2014 年の世界の医薬品売上高ランキングトップ 10 のうち，7 品目（ヒュミラ，レミケード，エンブレル，ランタス，リツキサン，アバスチン，ハーセプチン）がバイオ医薬品となっており，インスリングラルギン製剤であるランタス以外の 6 品目が抗体医薬品である．このように，世界の医薬品産業において，バイオ医薬品の重要性が高く，今日で

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

無断転載禁止

は糖尿病，がん，自己免疫疾患等の様々な治療においてバイオ医薬品は不可欠な存在となっている．

2. バイオ医薬品の特徴

バイオ医薬品は，通常，微生物や培養細胞のタンパク質発現系を用いて製造されることから，ウイルスやプリオン等の外来性感染性因子の混入リスクに関する様々なリスクに対する方策を講じることが必要である．

バイオ医薬品の有効成分となるタンパク質は糖鎖付加等の翻訳後修飾のパターンが様々に異なる分子，そのほか，N 末端欠損体，C 末端欠損体，凝集体，酸化体や脱アミド体といった様々な分子種の集合体として得られることがバイオ医薬品の特徴としてあげられる．また，培養条件（血清の有無，培養スケール，培養温度等）の違いにより糖鎖修飾のパターンが大きく変わる場合がある等，製造工程の変動が品質特性に影響を与えやすいこともバイオ医薬品の特徴である．さらに，複雑な高次構造を取ること，また中には複数の機能ドメインを有するものもあることから，現在の科学技術を以てしても，その品質特性を十分に明らかにすることが困難である場合も多い．

以上のようなバイオ医薬品の特徴を踏まえると，一定の品質特性を有する製品を恒常的に製造するために，頑健な製造工程の確立と製造工程の管理が重要である．

3. バイオ後続品

3-1　バイオ後続品とは

バイオ後続品は，既に新有効成分含有医薬品として承認され製造販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）の再審査期間が満了し，先行バイオ医薬品と同等／同質の品質，安全性及び有効性を有する医薬品である．本邦におけるバイオ後続品の開発に係る基本的な考え方は，平成 21 年 3 月 4 日付で発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」[1] において示されている．バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は，品質の特性解析，非臨床試験，薬物動態及び有効性の同等性を検証するための臨床試験を段階的に実施し，それらの成績に基づき評価することとされている．

なお，本邦で既に発出されているバイオ後続品に関する通知，事務連絡については，Table 1 のとおりである．

3-2　バイオ後続品とジェネリック医薬品の違い

化成品の医薬品は，再審査期間が満了すると同一の有効成分を含有する後発医薬品（ジェネリック医薬品）が製造販売される．ジェネリック医薬品は，化学合成品であり，低分子量，構造が単純であることから同一性を示すことが容易であると考えられ，先発品との同一性を示すことが必要である．

一方，バイオ医薬品は第 2 項で述べた特徴を踏まえ，同一の医薬品を製造することは困難であることから，バイオ後続品の開発においては先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示すことが必要とされている．

以上のように，バイオ後続品とジェネリック医薬品の特徴，製造販売承認申請に必要な資料が大きく異なることに留意する必要がある（Table 2）．

Table 1　バイオ後続品に関する通知等

- 「バイオ後続品の承認申請について」（平成21年3月4日付薬食発第0304004号）
- 「バイオ後続品の品質・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）
- 「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」（平成21年3月4日付薬食審査発第0304011号）
- 「バイオ医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成21年3月4日付薬食審査発第0304015号）
- 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成21年7月21日付事務連絡）
- 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成22年3月31日付事務連絡）
- 「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」（平成25年2月14日付薬食審査発0214第1号）
- 「バイオ後続品の一般的名称及び販売名の取扱いについて」（平成25年2月14日付事務連絡）

Table 2　バイオ後続品と化成品の後発品（ジェネリック）の違い

	後発品（ジェネリック）	バイオ後続品
定義	先発医薬品と有効成分，投与経路，用法・用量，効能・効果が同一	先行バイオ医薬品と投与経路，用法・用量，効能・効果が同一。また，品質，安全性，有効性が同等／同質
製品の特性	・低分子量 ・構造が単純である ・同一性を示すことが容易	・高分子量 ・構造が複雑である ・同一性を示すことは困難であり，同等性／同質性を示すことが必要
製造方法	主に化学合成（例外　ヘパリンやヒアルロン酸等の動物由来の医薬品）	細胞培養技術を用いる
承認申請に必要な主な資料	・品質（規格試験，安定性） ・生物学的同等性試験	•品質（特性解析，製造方法，規格試験，安定性） •品質特性の比較 •非臨床試験における比較，毒性試験 •臨床試験における比較（PK,PD/有効性），安全性の確認 •製造販売後調査

無断転載禁止

4. 日本におけるバイオ後続品の開発状況

本邦においては，これまでに7種，10品目のバイオ後続品が承認されており，その内訳は，ヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピン製剤，エリスロポエチン製剤，G-CSF製剤，インフリキシマブ製剤及びインスリングラルギン製剤となっている(Table 3)．医薬品医療機器総合機構におけるバイオ後続品の対面助言の件数は年々増加しており，抗体医薬品のバイオ後続品に関する相談の割合が多くなっていることが挙げられる．

5. バイオ後続品の申請データパッケージ

バイオ後続品の製造販売承認申請に必要となる資料のイメージは，Fig. 1のとおりである．

以下に示す考え方に従い，品質，非臨床及び臨床試験を順に実施し，開発製剤と先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示すことが必要である．

5-1　品質に関する資料

バイオ後続品の開発においては，恒常性・頑健性が高い独自の製造方法を開発する必要があり，最新の科学技術を用いて品質特性について十分に解明して開発する必要がある．また，独自の規格及び試験方法を設定する必要がある．さらに，長期保存試験を実施し，独自の有効期間を設定する必要がある．

先行バイオ医薬品との品質特性の同等性／同質性評価においては，品質特性について多面的な解析を行うことが望ましく，可能な限り複数のロットを用いて解析する必要がある．先行バイオ医薬品と品質特性に差異が認められた場合には，有効性及び安全性への影響を考察し，最終的に同等／同質と考えられるということを説明する必要がある．

Table 3　日本で承認されているバイオ後続品

製品名	一般的名称	製販業者	先行バイオ医薬品	承認年
ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」	ソマトロピン (遺伝子組換え)	サンド	ジェノトロピン(ソマトロピン) (Pfizer)	2009.5
エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」他	エポエチン カッパ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続1]	JCRファーマ	エスポー (エポエチンアルファ) (協和発酵キリン)	2010.1
フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「F」/「モチダ」他	フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続1]	富士製薬/ 持田製薬	グラン (フィルグラスチム) (協和発酵キリン)	2012.11
フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「NK」/「テバ」他	フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続2]	日本化薬/ テバ製薬	グラン (フィルグラスチム) (協和発酵キリン)	2013.2
フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「サンド」他	フィルグラスチム (遺伝子組換え) [フィルグラスチム後続3]	サンド	グラン (フィルグラスチム) (協和発酵キリン)	2014.3
インフリキシマブBS注「NK」/「CTH」他	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]	日本化薬/ セルトリオン	レミケード (インフリキシマブ) (田辺三菱)	2014.7
インスリングラルギンBS注「リリー」他	インスリングラルギン (遺伝子組換え) [インスリングラルギン後続1]	日本イーライリリー	ランタス (インスリングラルギン) (サノフィ)	2014.12

5-2　非臨床試験に関する資料

バイオ後続品の開発における非臨床試験には，薬理作用の同等性確認試験のように先行バイオ医薬品と比較するための試験と，先行バイオ医薬品と不純物プロファイルが異なるバイオ後続品の安全性確認のための試験が含まれる．

薬理試験については，先行バイオ医薬品との薬理作用の同等性／同質性を直接比較する必要がある．*in vitro* 薬理試験による評価で十分な場合には，必ずしも *in vivo* 薬理試験を実施する必要はないが，エリスロポエチン製剤のように *in vitro* の活性と *in vivo* の活性が相関しない場合など，必要に応じて *in vivo* 薬理試験の実施を考慮する．

非臨床薬物動態試験については，エリスロポエチン製剤のように糖鎖の不均一性が体内動態に大きく影響する場合もあることから，非臨床での薬物動態を比較することが有用な場合もある．

毒性試験については，品質特性解析による不純物を含めた同等性／同質性評価の限界も考慮し，臨床試験の開始までに毒性試験を実施し，少なくともヒトに投与するための安全性を確認する必要がある．毒性試験のデザインについては，ICHガイドライン S6[2] を踏まえ，先行バイオ医薬品の毒性プロファイル，臨床試験の実施期間等を踏まえて検討する．

5-3　臨床データパッケージ

臨床試験による同等性評価は，基本的には薬物動態（以下，「PK」）の同等性を検証するための臨床試験，有効性の同等性を検証するための臨床試験の結果に基づき行うこととされている．ただし，臨床効果を反映する適切な薬力学（以下，「PD」）マーカーが利用可能な場合には，PDの同等性を検証す

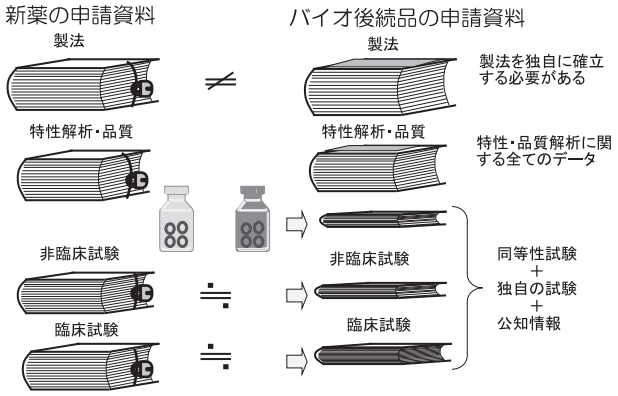


Fig. 1　バイオ後続品に求められるデータ

無断転載禁止

るための臨床試験を実施し，有効性の同等性を検証するための臨床試験を省略できる場合もある．

PK比較試験については，原則としてクロスオーバー試験により実施するものとされているが，抗体医薬品等の消失半減期の長い薬剤では並行群間試験を実施する方が適切な場合もある．被験者集団は，先行バイオ医薬品の特性や対象疾患に応じて，PKの潜在的な差異を検出できるような感度が高く，均一な背景を有する集団であることが望ましい．投与経路については，先行バイオ医薬品が静脈投与や皮下投与等の複数の投与経路を有する場合には，原則として投与経路ごとに同等性を検証する必要がある．用量については，原則として先行バイオ医薬品の推奨用量で検討すべきであるが，妥当性を科学的に説明可能な場合には，先行バイオ医薬品の用量の範囲で，適切な用量を選択することも可能である．同等性許容域については，事前に設定する必要があり，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」[3] に示される同等性許容域は一つの目安であると考えている．

臨床効果を反映する適切なPDマーカーを利用可能な場合には，PDの同等性評価結果に基づき有効性の同等性を説明することが可能である．選択したPDマーカーについては，臨床効果を反映するマーカーとして適切であると考えられること，また先行バイオ医薬品との潜在的な差異を検出する上で適切な感度を有すると考えられることを説明する必要がある．PDの同等性を評価する際の統計的な考え方については，ICHガイドラインE9 Q&A 2[4] に示されるとおりであり，原則として，95%信頼区間を用いる必要があると考える．また，同等性許容域については，先行バイオ医薬品に関する知見等を踏まえ，先行バイオ医薬品と比較して臨床的に意味のある差異はないと考えられる範囲を設定する．

有効性の同等性の検証的試験は，原則として先行バイオ医薬品が本邦で有する効能・効果において，承認用法・用量により実施する必要がある．また，同等性を評価するための主要評価項目については，先行バイオ医薬品と同等性を評価する上で適切な感度を有すると考えられること，臨床上の効果を評価する上で適切と考えられることを説明する必要がある．同等性の評価方法及び同等性許容域に関する考え方は，PDの同等性評価時と同様である．

安全性の確認について，PK及び有効性の同等性を検証する試験において，安全性を同時に評価するよう計画し，データを取得することでよいとされているが，必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討することが求められている．また，インスリン製剤や抗リウマチ薬のように長期投与が想定される薬剤については，長期投与時の安全性及び有効性を評価することが求められる．

5-4　製造販売後調査

承認時までに得られる臨床試験成績が限られ，特に免疫原性の問題等，ジェネリックと異なる要素があることから，製造販売後に引き続き安全性に係る情報を収集することが求められる．製造販売後調査計画の立案にあたっては，臨床試験を実施しなかった効能・効果における安全性及び有効性に関する情報を一定数以上収集することが重要と考えられることから，事前に計画で定めた時期に医薬品医療機器総合機構に報告することが求められる．

6. 本邦で承認されたバイオ後続品

平成26年度に本邦において承認されたバイオ後続品2品目について，以下に概説する．

6-1　インフリキシマブBS「NK」/「CTH」[5]

日本化薬株式会社とCelltrion Incが承認申請した，「レミケード点滴静注用100」（以下，「レミケード」）（田辺三菱製薬株式会社）を先行バイオ医薬品とする，本邦で初めて承認された抗体医薬品のバイオ後続品である．

インフリキシマブBS「NK」/「CTH」の効能・効果の取得状況を，Table 4に示した．初回申請時には，レミケードが有する関節リウマチ，クローン

Table 4　インフリキシマブBS注「NK」/「CTH」

●効能・効果の取得状況

レミケードの効能・効果		レミケードの再審査期間	インフリキシマブBS注「NK」/「CTH」の取得状況	臨床試験
既存治療で効果不十分な下記疾患	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	満了	取得（初回時）	PK，有効性の同等性試験
	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	平成29年1月まで	－	
	尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症	満了*	取得（一変時）	
	強直性脊椎炎	平成32年4月まで	－	
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法	中等度から重症の活動期にある患者 外瘻を有する患者	満了	取得（初回時）	
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）		満了	取得（初回時）	

＊初回申請時点で再審査期間が満了していなかった

無断転載禁止

病及び潰瘍性大腸炎について再審査期間が満了しており，これらの効能・効果について承認申請され，品質，非臨床，関節リウマチ患者を対象とした臨床試験成績を以て，レミケードとの同等性／同質性が判断され，3つの効能が承認された．また，乾癬の効能・効果についても再審査期間が満了したことから，本年7月に，乾癬の効能追加に係る一変申請が承認されている．

初回申請時には，国内PK試験と海外第Ⅲ相試験から成る臨床データパッケージが構築された．

日本人関節リウマチ患者対象の国内PK比較試験において，インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードのAUC及びCmaxの幾何平均値の群間比の90%信頼区間は同等性許容域を満たしており，血中薬物濃度の推移も類似していることから，PKが同等であるとされている．

外国人関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において，有効性の同等性評価がされた．主要評価項目として関節リウマチ薬の有効性の評価で広く使われている投与後30週でのACR20%改善率が設定されており，インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードのACR20%改善率の差は事前に設定された同等性許容域である±15%を満たしていた．副次評価項目においても，インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードは同様の値を示しており，これらの結果から，インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードの有効性は同等であると判断されている．また，安全性プロファイルについても，インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードで大きな差異はないと判断されている．

製造販売後において，使用成績調査及び特定使用成績調査が実施されることとされている．使用成績調査については，1,000例の関節リウマチ患者を対象とし，また，レミケードで報告されている主な副作用に加え，臨床試験でレミケードと比較してインフリキシマブBS「NK」/「CTH」投与群で活動性結核が多く認められたことから，結核についても重点調査項目として設定されている．特定使用成績調査については，臨床データパッケージに含まれていなかったクローン病と潰瘍性大腸炎の患者300例を対象として全例調査が実施されることとなっている．

6-2　インスリングラルギンBS「リリー」[6)]

日本イーライリリー株式会社が承認申請した，「ランタス注ソロスター」及び「ランタス注カート」（以下，「ランタス」）（サノフィ株式会社）を先行バイオ医薬品とするインスリングラルギン後続品である．承認申請時には，初回申請時には，海外臨床薬理試験と国際共同第Ⅲ相試験から成る臨床データパッケージが構築された．

外国人健康被験者対象の海外臨床薬理試験において，インスリングラルギンBS「リリー」とランタスのAUC及びCmaxの最小二乗幾何平均の群間比の90%信頼区間は同等性許容域を満たしており，血中薬物濃度の推移も類似していることから，PKが同等であると判断されている．また，臨床的に確立されたグルコースクランプ施行下のグルコース注入率を指標としたPDの同等性も評価されており，インスリングラルギンBS「リリー」とランタスのPDパラメーター（Gtot及びRmax）の最小二乗幾何平均の群間比の95%信頼区間は同等性許容域を満たしており，グルコース注入率の推移も類似していることから，PDが同等であると判断されている．

国際共同第Ⅲ相試験が実施されているが，上述した臨床薬理試験でPDの同等性が確認されたことから，有効性の同等性が判断できたとしたことを踏まえ，承認審査において国際共同第Ⅲ相試験については有効性及び安全性を評価する上で補足情報として利用されている．なお，主要評価項目である24週時点のHbA1cについて，インスリングラルギンBS「リリー」とランタスにおいて同様の値を示していることを確認し，安全性についても低血糖等の安全性について同様のプロファイルを示していると判断されている．

製造販売後において，1型糖尿病及び2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査により，1,000例の長期投与時の安全性情報が収集される．重点調査項目として，インスリン製剤の副作用として重要な低血糖や過敏症反応，注射部位反応が設定されている．

7．今後の検討課題・展望

今後，エタネルセプトやハーセプチン等の抗体医薬品を中心としたブロックバスターの再審査期間及び特許期間の終了が控えていることから，これらの製品に対するバイオ後続品の開発が盛んに行われる

無断転載禁止

ことが見込まれる．実際に，海外において既にこれらのバイオ後続品が承認されている．

また，これらの抗体医薬品のバイオ後続品の開発においては，現時点で確立されたPDマーカーが想定されていないことから，有効性の同等性を検証する第Ⅲ相試験を実施する必要があり，海外試験や国際共同試験の利用が考えられる．それらの試験を利用した臨床データパッケージを構築する際には，PKの同等性の検証的試験や有効性の同等性の検証的試験の少なくともいずれか一方において，日本人を組み入れていただく必要があると考える．また，日本人を組み入れた国際共同試験として実施する場合の日本人症例数について，「国際共同治験に関する基本的考え方について」[7] に示されている方法1または方法2を直接適用することはできないと考えるが，日本人集団の結果と全体集団の結果に矛盾がないことを説明するような計画が必要であると考える．

本邦においてバイオ後続品の開発が盛んに行われ，バイオ後続品の開発経験が蓄積されてきた一方で，様々な課題が残されている．バイオ後続品の開発において，開発の早期から綿密に規制当局と十分議論していくことが重要であると考える．

なお，本内容は著者の個人的な見解であり，医薬品医療機器総合機構としての見解ではないことを申し添える．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はなし．

引用文献

1) 平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
2) 平成24年3月23日付薬食審査発0323第1号通知「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」
3) 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」，別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
4) 平成10年11月30日付医薬審第1047号通知「「臨床試験のための統計的原則」について」
5) 平成26年5月8日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構，①インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「NK」，②インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「CTH」審査報告書
6) 平成26年10月10日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構，インスリングラルギンBS注カート「リリー」，同注ミリオペン「リリー」審査報告書
7) 平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号通知「国際共同治験に関する基本的考え方について」

無断転載禁止

〔学術大会講演録〕
第９回学術大会シンポジウム「製剤の品質と医薬品選択」より

外用製剤の品質確保のためのサイエンス

The Science behind the Quality Assurance of Topical Drug Products

山内 仁史　Hitoshi Yamauchi

ニプロパッチ株式会社春日部工場

Summary : A guideline for the bioequivalence of topical drug products has recently been established in Japan. Dermatopharmacokinetic (DPK) tests, pharmacological tests, measurement of the unabsorbed amount, pharmacokinetic tests, clinical trials, in vitro efficacy tests, and animal tests are applied as test methods to assess the bioequivalence of topical drug products. In case of DPK, the bioavailability in the skin can be estimated by measuring the amount of the drug in the stratum corneum by stripping this superficial skin layer using adhesive tape. It is thought that the effect of differences in the physicochemical properties of topical drug products based on the absorption of drugs can be evaluated using these methods. For post-approval formulation changes, release tests, such as the paddle over disc method, in vitro drug permeation tests using animal/human cadaver skin or the above-mentioned methods are used depending on the level of the formulation change from the original product.

Key words : guideline, topical drug product, dermatopharmacokinetics test, formulation change

要旨：近年，外用製剤のガイドラインが整備され，皮膚薬物動態学的試験，薬理学的試験，残存量試験，薬物動態学的試験，臨床試験，in vitro 効力試験及び動物試験が，生物学的同等性を評価する方法として示されている．皮膚薬物動態学的試験の場合，皮膚での生物学的利用率は，粘着テープによるストリッピングにて角層中の薬物量を測定することにより求める．これらの方法を使えば，外用製剤の基剤の違いも評価できると考えられる．処方変更に関しては，変更の程度に応じて，パドルオーバーディスク法などの放出試験，in vitro 皮膚透過試験あるいは上記の試験を使うことができる．

キーワード：ガイドライン，外用製剤，皮膚薬物動態学的試験，処方変更

はじめに

第 16 改正日本薬局方製剤総則には，皮膚などに適用する製剤（外用製剤）として，外用固形剤，外用液剤，スプレー剤，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤及び貼付剤が示されている．

一方生物学的同等性の観点から，現在日本で市販されているこれらの外用製剤は，皮膚に適用したときに全身作用が期待される経皮吸収型製剤と，局所の疾患での治療効果が期待される局所皮膚適用製剤に大別できる．近年，サイエンスベースによる生物学的同等性試験ガイドラインの整備が図られ，外用製剤においても局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインにより，後発医薬品，剤形追加及び処方の一部変更に活用されている．また日本薬局方においても，特に貼付剤関連の試験方法も整備されつつある．

* 〒344-0057 埼玉県春日部市南栄町 8-7
TEL：048-740-5040　FAX：048-752-7153
E-mail：yamauchi-hitoshi@nipro.co.jp

1．適用されるガイドライン

全身性経皮吸収型製剤の場合は，有効成分が皮膚を通して全身循環血流に送達されることにより有効性を発揮するため，親ガイドラインである「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」（医薬審第 487 号，1997.12.22）に従って評価されることになる．一方，局所の疾患での治療効果が期待される皮膚適用製剤に関するガイドラインは，「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 1124004 号，2006.11.24），「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 1124001 号，2006.11.24）及び「局所皮膚適用製

無断転載禁止

剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第1101第1号，2010.11.1）がある．

2. ガイドラインにおける後発品の定義及び剤形の考え方

局所皮膚適用製剤における後発医薬品とは，単位面積当たりの皮膚に適用される薬物量が同一である製剤で，シート状の製剤では，先発医薬品と面積が同一の製剤であり，液状または半固形状の製剤では，単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一である．また，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤，パップ剤，テープ剤，ローション剤，スプレー剤，散剤，リニメント剤を各々異なる剤形として扱っている．

3. 局所皮膚適用製剤におけるバイオアベイラビリティの考え方

バイオアベイラビリティ試験の本来の目的は，作用部位に達する薬物の量及び速度を知ることにある．局所皮膚適用製剤では，適用部位が外皮で，かつ，作用部位が外皮表面，角層あるいは角層下部近傍であるために，薬物が吸収されてから血液を介して作用部位に到達する量は極めて少ない．それゆえFig. 1に示すようにバイオアベイラビリティの定義は，体循環血流に吸収されて薬効を発揮する製剤では血中に到達する薬物の量及び速度に対し，局所皮膚適用製剤では本来の目的に添った定義，すなわち作用部位に直接到達する薬物の量及び速度としている[1)]．

すなわち，作用部位が角層中またはそれより下部にある医薬品を含む局所皮膚適用製剤については，

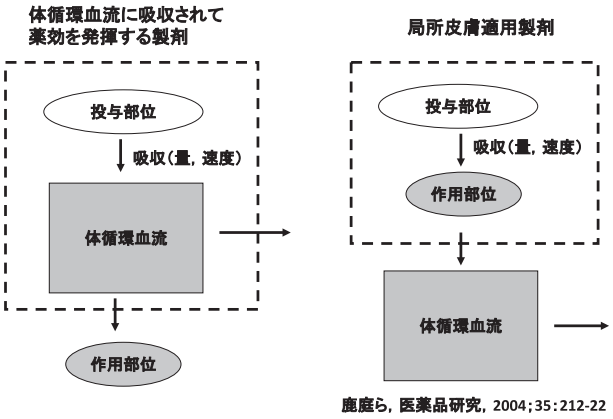


Fig. 1　ガイドラインにおけるバイオアベイラビリティの定義

製剤適用中の角層内の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられることから，投与中において角層内で示される定常状態もしくはそれに近い状態における薬物濃度を指標として評価するため，経口剤や経皮吸収型製剤などのバイオアベイラビリティとは区別する必要がある．

4. 製剤の物理化学的特性の影響

局所皮膚適用製剤の治療学的同等性を保証するために考慮すべきことは，1）薬物の皮膚吸収における健康な皮膚と病態皮膚との相違，2）薬物が全身循環血流に到達した場合の副作用，3）治療効果に及ぼす基剤の影響である．健康な皮膚と病態皮膚では皮膚のバリア機能が異なる，すなわち多くの病態皮膚ではバリア機能が低いと考えられ，健康な皮膚での生物学的同等性試験の結果が，病態皮膚における生物学的同等性に外挿できるとは必ずしも限らない．一方，皮膚の疾患部位は患者間あるいは患者内で均質ではなく，健康に近い部分から非健康な部分までが混在しており，また疾患の治癒あるいは悪化に伴い，皮膚の状態も変化しているため，どの状態を目安にして病態皮膚の生物学的同等性を保証すべきであるかは一概には決められない．このような様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が適用されていることを考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は全身適用の医薬品ほど厳密に保証する必要はないと考えられる．さらに，治療学的同等性を示すための臨床試験では，検出力はきわめて低いことも考慮すると，局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価については，製剤間の物理学的特性の類似性如何に関わらず，健康な皮膚による生物学的同等性試験に優る方法はないと考えられる．

また，製剤間で物理化学的特性が異なる場合，例えばO/W型とW/O型クリーム剤などでは，治療効果に及ぼす基剤の影響が懸念される．しかしながら基剤の違いは皮膚への保護・保湿作用に影響を及ぼすことが多く，このような場合であっても角層内の薬物濃度の差になって現れる可能性が高いと考えられ，製剤の物理化学的性質が大きく異なるほど生物学的同等性は成立しにくくなると考えられることから，6節で示す試験により検証できるものと考えられる．

無断転載禁止

5. 生物学的同等性の許容域

局所皮膚適用製剤ではTable 1に示すとおり，作用の強い医薬品と作用の強い医薬品以外の医薬品で生物学的同等性の許容域を分けている．この理由は，医薬品の使用目的，適用方法を考慮し，有効性，安全性の面から問題ないと判断される医薬品については，広い許容域を適用している．また統計学的解析は，原則，対数変換して解析し，90％信頼区間（非対称，最短区間）で生物学的同等性を評価する．そのとき，試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90％信頼区間が，作用が強い医薬品ではlog（0.80）～log（1.25），作用が強い医薬品以外の医薬品ではlog（0.70）～log（1.43）の範囲にあるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する．

なお，作用が強い医薬品としては，免疫抑制剤，作用強度の強いステロイド剤（例えばstrongest, very strong及びstrongに分類されるステロイド剤），レチノイド，抗がん剤，クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品がガイドラインに例示されている．

6. 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験

局所皮膚適用製剤では，作用部位が角層中またはそれより下部にあるため，適用中の角層内の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられることから，投与中において角層内で示される定常状態もしくはそれに近い状態における薬物濃度を指標として，治療の同等性を保証することにより生物学的同等性を証明する．薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合には，皮膚表面上における薬理学的反応を評価する試験が基本的な試験とされている．具体的な試験方法としては，皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし，薬理学的試験，残存量試験，薬物動態学的試験，臨床試験，in vitro効力試験及び動物試験がある．

Table 1　生物学的同等性の許容域と判定基準

許容域

	作用が強い医薬品	作用が強い医薬品以外の医薬品
試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比として表すとき	0. 80～1. 25	0. 70～1. 43
試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき	−0. 20～+0. 20	−0. 30～+0. 30

判定基準

	作用が強い医薬品	作用が強い医薬品以外の医薬品
試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間	Log(0. 80～1. 25)	Log(0. 70～1. 43)

＊効力試験や臨床試験では，医薬品の特性に応じて適切に設定

6-1. 皮膚薬物動態学的試験

定常状態において角層内に存在する薬物量から生物学的同等性を評価する方法であり，ガイドラインでは基本的な試験方法として位置づけられている．局所皮膚適用製剤の場合，薬物は適用部位の角層を通過し表皮細胞へ到達するため，薬物適用部位の角層を粘着性のテープで剥がし，角層中の薬物を定量することにより，薬物の皮膚へのバイオアベイラビリティを評価する．この方法は作用部位が角層内または角層より深部にある薬物の場合に適用でき，1回の適用で角層を傷つける薬物にはこの方法は適さない．なお予試験において定常状態に達する時間をあらかじめ検討する必要がある．

定常状態における評価だけで，適切に生物学的同等性を評価できるのかという疑問については，tssを定常状態に達する時間とし，見かけの定常状態における濃度（Ccss）に到達後に製剤を取り除くと，角層内濃度－時間曲線下面積（AUC）はCcss・tssで表され，Ccss以上の情報を与えないと考えられ，また，局所皮膚適用製剤では，通常，定常状態に至るまでの過程が問題となるような使われ方はしないので，定常状態に至るまでを評価する必要性は低いと考えられることから，局所皮膚ガイドラインでは，定常状態もしくはそれに近い状態での角層内薬物濃度の同等性を評価すれば十分であるとされている．

軟膏剤のように用法に1日数回塗布すると記載されている製剤と，貼付剤のように1日1回あるいは1日2回貼付すると貼付回数が記載されている製剤について，それぞれ，角層中薬物濃度の測定点の設定の考え方は以下の通りである．

［軟膏剤のように適用時間や適用回数に明確な規定がなく適宜投与される医薬品］

角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点1点で，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約4時間の時点1点で，また，定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には最高値以降の適当な時点1点で，それぞれ標準製剤と試験製剤の比較を行う．

無断転載禁止

［貼付剤のように用法で１日の貼付回数が記載されている医薬品］

貼付している間（適用時間）での有効性の同等性が期待されていることから，投与後角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点１点及び製剤適用の最終時点（用法に従った時点）１点で，また，定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には，投与開始後約４時間の時点１点及び製剤適用の最終時点１点で，定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には，最高値付近の適当な時点１点及び製剤適用の最終時点１点のそれぞれで標準製剤と試験製剤の比較を行う．

参考として，フェルビナクパップ剤（フェルビナク 70 mg 含有）を用いた標準製剤と被験製剤との本試験による生物学的同等性の結果を Fig. 2 に示す[2)]．

Fig. 2 から定常状態は８時間以降と考えられ，また試験製剤と標準製剤の角層中フェルビナク量の対数の平均値の差の 90％信頼区間は，定常状態及び製剤適用の最終時点において生物学的同等性の判定基準である log（0.70）～log（1.43）の範囲内となり，両製剤の生物学的同等性が検証された．なおこの結果はいずれの時点でも判定基準内となった．

6-2. 薬理学的試験

局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して，生物学的同等性を評価する方法である．代表的な製剤としてコルチコステロイドがあげられる．コルチコステロイドを適用すると遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し，薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる．この場合，蒼白化反応と臨床効果との間には，高度の相関性が認められており，蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価することができる．ただし作用の弱いコルチコステロイドでは蒼白化反応が弱いため，注意が必要である．

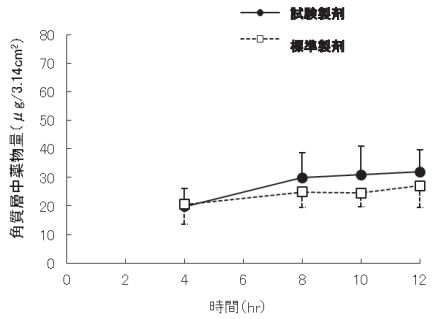
6-3. 残存量試験

皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量から，皮膚に分布した薬物量を推定することにより生物学的同等性を評価する方法である．局所皮膚適用製剤では，製剤中に含有される薬物量に比較し皮膚へ分布する薬物量はわずかである場合が多いため，大量に残存する薬物量から製剤間の差を正確に評価することは難しいが，精度よく求めることができれば簡便で有用な方法である．なお試験を実施する場合の製剤適用時間は，標準製剤及び試験製剤についてあらかじめ角層中薬物濃度のプロファイルを確認し，定常状態に達する時間を把握したのち設定する必要がある．

参考として，ジクロフェナクテープ剤（ジクロフェナクナトリウム 15 mg 含有）を用いた標準製剤と被験製剤との本試験による生物学的同等性の結果を Fig. 3 に示す[3)]．

Fig. 3 から試験製剤と標準製剤の平均薬物移行量の対数の平均値の差の 90％信頼区間は，生物学的同等性の判定基準である log（0.70）～log（1.43）の範

（貼付時間毎の角層中平均フェルビナク量の推移，平均値±S.D., n=10）

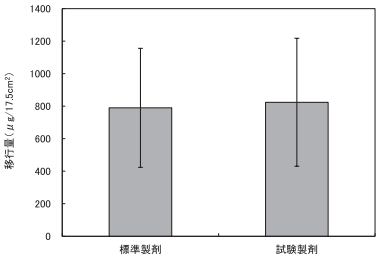


貼付時間	平均値の差の90％信頼区間
4時間	log（0.8127）～log（1.1351）
8時間	log（1.0487）～log（1.3170）
10時間	log（1.0583）～log（1.4262）
12時間	log（1.0773）～log（1.3073）

フェルビナクパップ70mg「NP」インタビューフォーム

Fig. 2　皮膚薬物動態学的試験によるフェルビナクパップ剤の生物学的同等性[2)]

（標準製剤と試験製剤の平均薬物移行量，24時間，平均値±S.D., n=6）



薬物移行量（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90％信頼区間）
薬物移行量（μg/17.5cm²）	789.73±366.08	823.96±393.59	1.060（0.831-1.351）

ジクロフェナクナトリウムテープ「NP」インタビューフォーム

Fig. 3　残存量試験によるジクロフェナクテープ剤の生物学的同等性[3)]

無断転載禁止

囲内となり，両製剤の生物学的同等性が検証された．

6-4. 薬物動態学的試験

製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し，薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である．薬物の作用部位が角層内または角層より下部あるいはその両方にあり，薬効または作用部位濃度と薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法であるが，この試験を適用する場合には，患者における PK/PD 試験などで相関関係を具体的に提示する必要があるなど，実際はこの試験を用いることのできる局所皮膚適用製剤は多くはないものと思われる．

6-5. 臨床試験

臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である．医薬品に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択し，医薬品ごとに適切な同等性の許容域を設定して，統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う．

6-6. in vitro 効力試験

in vitro 効力試験は，in vitro における効力を指標として生物学的同等性を評価する方法で，作用部位が皮膚表面にあるかまたは患部が表面に表れている場合に使用する殺菌・消毒剤など，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がない薬物の場合に用いることができる．

6-7. 動物試験

製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である．薬物の作用部位が皮膚表面にあり，例えば，止血剤，殺菌・消毒剤，創傷治癒促進剤などで，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がないときには，薬物の効力を評価できる適当な動物試験で製剤の同等性を評価することができる．なお抗ウイルス剤や抗真菌剤の外用薬は角層の最下層まで到達する必要があることから，これらの生物学的同等性試験では，皮膚薬物動態学的試験を適用する対象製剤となる．

7. 暴露量試験

正常皮膚に比べ病態皮膚では薬物透過性の亢進しているケースが多いと考えられ，この場合，作用の強い薬物が全身循環血流に到達したために生じる副作用が懸念される．そこでバリア機能が低下している場合の副作用リスクを評価するため，角層が損傷を受けている病態皮膚での薬物の暴露量を評価する必要がある．試験方法としては，薬物動態学的試験あるいは残存量試験に準じて試験を行い，試験製剤の全身循環血流に到達する薬物量（暴露量）が先発医薬品と同程度または許容される程度であることを確認しなければならない．

Table 2 に限度値の考え方を示す．

Table 2　暴露量試験の限度値の考え方

●角層剥離したヒトでPK試験を実施する場合
吸収されて作用を発揮することを期待して投与される製剤における血中濃度，及び後発医薬品が臨床的に使用される最大塗布面積を考慮し，限度値を決定し，試験製剤の暴露量がそれ以下であることを示す
●角層剥離した動物でPK試験を実施する場合 ●角層剥離したヒトまたは動物で残存量試験を実施する場合
標準製剤の暴露量と同等以下（製剤間のパラメータの差の信頼区間上限が＋25%，あるいは点推定では＋10%以下）
＊動物でのPKデータからヒトにおける安全性を外挿できない ＊残存量試験では，ヒトでの動態を推定できない

8. 処方変更ガイドラインで in vitro 試験を採用した考え方

処方変更ガイドラインでは局所皮膚適用製剤のうち，軟膏剤，クリーム剤，ゲル剤等の半固形製剤及び貼付剤について，有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則が示されている．

処方変更ガイドラインでは，処方の変更幅が非常に小さく，今までに積み上げられてきた製剤学的な知見からすれば，あえてヒトを対象とした生物学的同等性試験によって同等であることを確認する必要がない処方変更幅を示すと同時に，一部処方が変更された製剤の特性が，ほとんど変化していないことを確認する試験法として，製剤からの放出試験，及び動物の皮膚を用いた in vitro 皮膚透過試験が示されている．

製剤からの放出速度は，製剤中での薬物の移動過程の中で最も遅い過程を決定している因子によってその速度は決定される．その過程が処方を変更しても変化していないことを確認することができる．

また薬物の透過速度は，皮膚への移行過程を含む皮膚中透過過程を決定している因子によって影響を

無断転載禁止

受ける場合が多い．その過程が処方を変更しても変化していないことを確認することができる．用いる皮膚によって評価している内容が異なる可能性もあるが，処方内容の変更幅を小さく限定し，その処方変更の前後の製剤の相対比較を行うので，製剤特性が変化していないことを確認する方法としては採用できるとされている．

以上のように，処方変更ガイドラインの特徴としては，処方変更の水準に応じて放出試験や動物の皮膚を用いた in vitro 皮膚透過試験を採用したことにある．局所皮膚適用製剤においては，放出試験は単なる物理化学的試験として，先発医薬品の中から中間的な標準製剤を選ぶための試験と位置付けているが，処方変更ガイドラインでは処方変更幅が小さい場合は製剤の特性がほとんど変化していないことを確認する試験として，放出試験を用いることができる．ただし，放出試験が臨床上の有用性や安全性を推定するための試験として位置づけてはいない点は留意するべきである．動物の皮膚を用いた in vitro 皮膚透過試験の場合，一般的にはヒト皮膚よりも動物皮膚の方が薬物の皮膚透過性が高いと考えられる．そこで処方の変更幅が限られている場合において，ヒトよりも皮膚透過性の高い動物の皮膚を用いて評価することで，平均透過率による判定が基準以内であれば標準製剤と試験製剤の製剤特性がほとんど変化していないと考えられる．

9．品質確保の一環としての貼付剤関連の試験方法

外用製剤の放出試験は，一般的に角層が薬物の吸収性の律速となり，放出性が吸収の律速とはならない．そのため経口固形製剤においては，溶出試験は生物学的同等性ガイドラインで重要な役割を果たしているのに対し，経皮吸収型製剤や局所皮膚適用製剤では品質確保の一環として用いられる．これに対し，処方変更のガイドラインでは前述のように製剤からの放出速度は，製剤中での薬物の移動過程の中で最も遅い過程を決定している因子によってその速度は決定されるため，その過程が処方を変更しても変化していないことを確認することができる方法として用いられる．アメリカやヨーロッパの局方では既にいくつかの方法が収載されており，本邦においても 2016 年に予定されている第 17 改正日本薬局方ではパドルオーバーディスク法，シリンダー法，縦型拡散セル法が，「皮膚に適用する製剤の放出試験法」として収載される見込みである．Fig. 4 に縦型拡散セルの一例を示す．

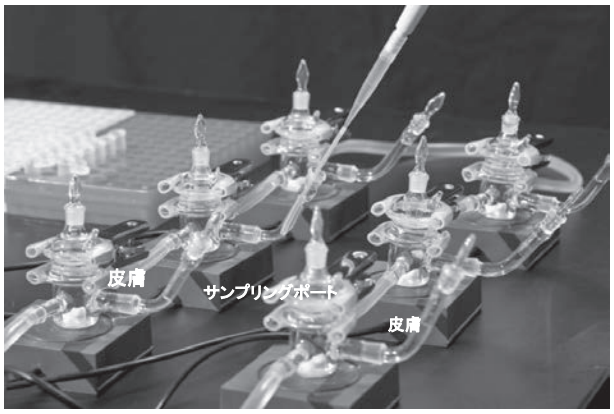


Fig.4　縦型拡散セル（Franz セル）の一例

さらに粘着力試験法としては，今まで医薬品製造販売承認申請指針にのみ記載されていた傾斜式ボールタック試験法に加えて，ピール粘着力試験法，ローリングボールタック試験法及びプローブタック試験法の 4 試験法が，それぞれ収載される見込みである．

このように外用製剤の品質試験法も，日本薬局方の整備や国際化にあわせて整備され，今後ともサイエンス面からのエビデンスの構築が一層進められてゆくことが期待される．

おわりに

各種ガイドラインの整備や日局一般試験法の整備に伴い，科学的妥当性に裏付けされた各種外用製剤が広く医療に貢献することを期待する．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はなし．

参考文献

1）　鹿庭なほ子，青柳伸男：局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインについて，医薬品研究，2004；35：212-22.
2）　ニプロ株式会社：フェルビナクパップ 70 mg「NP」インタビューフォーム
3）　ニプロ株式会社：ジクロフェナクナトリウムテープ「NP」インタビューフォーム

無断転載禁止

情報BOX

平成27年6月30日に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2015～経済再生なくして財政健全化なし～」（骨太方針）より，「薬価・調剤等の診療報酬及び医薬品等に係る改革」の部分を抜粋掲載する．

平成27年6月30日　閣議決定

「経済財政運営と改革の基本方針2015」より抜粋

第3章　「経済・財政一体改革」の取組―「経済・財政再生計画」

5．主要分野ごとの改革の基本方針と重要課題

［1］社会保障

（薬価・調剤等の診療報酬及び医薬品等に係る改革）

後発医薬品に係る数量シェアの目標値については，2017年（平成29年）央に70％以上とするとともに，2018年度（平成30年度）から2020年度（平成32年度）末までの間のなるべく早い時期に80％以上とする．2017年央において，その時点の進捗評価を踏まえて，80％以上の目標の達成時期を具体的に決定する．新たな目標の実現に向け，安定供給，品質等に関する信頼性の向上，情報提供の充実，診療報酬上の措置など，必要な追加的な措置を講じる．国民負担を軽減する観点から，後発医薬品の価格算定ルールの見直しを検討するとともに，後発医薬品の価格等を踏まえた特許の切れた先発医薬品の保険制度による評価の仕組みや在り方等について検討する．あわせて，臨床上の必要性が高く将来にわたり継続的に製造販売されることが求められる基礎的な医薬品の安定供給，成長戦略に資する創薬に係るイノベーションの推進，真に有効な新薬の適正な評価等を通じた医薬品産業の国際競争力強化に向けた必要な措置を検討する．

薬価について市場実勢価格を踏まえた適正化を行うとともに，薬価改定の在り方について，個々の医薬品の価値に見合った価格が形成される中で，先進的な創薬力を維持・強化しながら，国民負担の抑制につながるよう，診療報酬本体への影響にも留意しつつ，2018年度（平成30年度）までの改定実績も踏まえ，その頻度を含めて検討する．あわせて，適切な市場価格の形成に向け，医薬品の流通改善に取り組む．医療機器の保険償還価格については，機器の流通改善に取り組むとともに，開発力の維持・強化に留意しつつ，適正化を検討する．

かかりつけ薬局の推進のため，薬局全体の改革について検討するとともに，薬剤師による効果的な投薬・残薬管理や医師との連携による地域包括ケアへの参画を目指す．平成28年度診療報酬改定において，調剤報酬について，保険薬局の収益状況を踏まえつつ，医薬分業の下での調剤技術料・薬学管理料の妥当性，保険薬局の果たしている役割について検証した上で，服薬管理や在宅医療等への貢献度による評価や適正化を行い，患者本位の医薬分業の実現に向けた見直しを行う．

診療報酬については，保険医療費が国民負担によって成り立つものであることを踏まえ，改定に当たっては，前回改定の効果・保険医療費への影響の検証を行いその結果を踏まえるとともに，改定の水準や内容について国民に分かりやすい形で説明する．

以上

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2015年12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.

・利益相反(COI)の開示

投稿にあたっては, 当学会の利益相反マネジメント規程に準拠し, 全ての共著者の利益相反に関して, その有無を論文本文の末尾に明記する. 利益相反のある場合には, 関係した企業・団体名を明記する. 研究実施や原稿作成などの過程で, 特定の企業の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は, 論文内にその旨を記すこと.

例) 利益相反なし.

利益相反あり. 本研究に関する費用は株式会社○○が負担した.

4. 投稿手続き

投稿データを下記にE-mailにて送信, 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9巻第1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

December 2015

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.

– Disclosure of Conflict of Interests (COI)

In accordance with this Society's Rules on Managing Conflict of Interests, all papers submitted shall carry a declaration at the end of the main text, stating whether or not any of the coauthors has a conflict of interests. If there is a conflict of interests, the name of the company or organization in question shall be stated. If any financial assistance, whether direct or indirect, was received from a specific company in the process of conducting the research or preparing the manuscript, this fact shall be stated in the paper.

Example: No conflict of interests.

Conflict of interests. This study was funded by ○○ Co., Ltd.

4. Contribution Procedure

A contributor shall send the contribution data to the following address by e-mail 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 9, number 1. 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９巻　第２号

2015年12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/

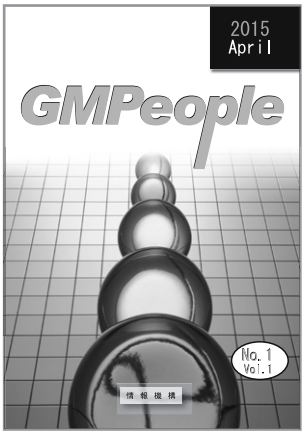
制作：株式会社 法研
定価：本体2,000円（税別）

無断転載禁止

GMPに関わる全ての方へ

2015年 4月創刊！
好評申込受付中！
4月号からのバックナンバーを送付します

GMPeople



2015年4月創刊
ISSN 2189-1907
年間購読料　36,000円+税
毎月1回発行、
年12冊（4月～3月）

※ 期間中の申込につきましては、
バックナンバーを送付させて頂きます

発行　株式会社 情報機構
〒141-0032 東京都品川区大崎3-6-4 3階
TEL 03-5740-8755　FAX 03-5740-8766
http://www.johokiko.co.jp

■創刊にあたって

グローバルスタンダードのGMPとなりつつあるPIC/Sへ、日本は2014年7月、加盟承認されました。これも偏に、官民一体の取組みの賜物と存じ上げます。同時に、真の意味での「リスクマネジメントベースのGMP」へ取組んでいく姿勢が必要になると思われます。

さて、この度、GMP及び製造管理、品質保証・管理に特化した雑誌「GMPeople」を刊行することとなりました。

雑誌タイトルは、医薬品GMPを中心に、医療機器QMS、化粧品GMP（ISO22716）、健康食品GMP等"GMPに関わる全ての方々へ向けて"旨の意味を込め命名致しました。

また、掲載内容は、文書・記録については勿論、GMP（QMS）体制構築から運用・管理まで幅広く、加えて、ハード・ソフトに関わらず日常業務でよく起きる疑問・問題点等にも対応した記事を念頭に企画してまいります。

更に、工場見学セミナー等でのリポート・施設設備の紹介、また、業界関係者へのインタビューなど皆様方とのお付き合いを大切にし、且つ、リレー連載など購読者間での関係構築にも繋がるようなものを目指しております。

業界の最端に居する弊社も、今後益々、GMP関連に注力致してまいる所存ですので、皆様方のご支援・アドバイス等、是非お力添え賜りましたら幸です。

微力ながらGMP関係者の一助になれば、この上ない喜びです。

雑誌「GMPeople」編集部一同

2015.12月号 掲載項目

■Interview　再生医療等製品の品質確保と今後のPMDA調査
　（独）医薬品医療機器総合機構　鳴瀬諒子
■特集1　医薬品包装および設備・機械・工程のGMP・バリデーション
　1. 医薬品包装におけるPIC/S必須知識とCSV対応
　　（株）ソアズ　杉本隆之
　2. 包装資材の購入・受入れ
　　医薬品・食品品質保証支援センター　岡田克典
　3. 包装設備・機械のバリデーション
　　CKDフィールドエンジニアリング（株）
　　鶴岡憲明、松岡篤司
■連載1　GMP監査員の養成
　第9回　文書監査のポイント
　　帝人ファーマ（株）　岡本真人
■連載2　GMP文書・書類の整備
　第9回　自己点検手順書
　　医薬品GMP教育支援センター　高木肇
■リレー連載　製造支援システムのGMPとバリデーション
　第9回　分析法バリデーション
　　シミックホールディングス(株)　河崎孝男
■特集2　生物学的同等性試験
　　明治薬科大学　緒方宏泰
■連載3　GMP査察での英語・通訳
　第9回　第9回　文書照査（1）／松村美也
■連載4　微生物のちから
　第9回　最強のアマチュア研究者、微生物を見つける
　　第一三共RDノバーレ（株）　福田大介
■その他
　私とGMP|GMP質問箱|Report

2016.01月号 掲載予定項目

■Interview　治験薬GMPの理解、品質保証
　　三井倉庫ホールディングス（株）　古田土真一
■特集1　医薬品流通と輸送・配送・倉庫管理
　1. 医薬品のSCM
　　日本通運（株）　山本良介
　2. グローバル化に対応するGDPのケーススタディ
　　DHLサプライチェーン（株）　マイク・ミーキン
　3. 倉庫管理のポイント（清掃・倉庫内防虫等）
　　（株）日本保健衛生協会　多賀輝彦
■連載1　GMP監査員の養成
　第10回　GMP監査計画書及び監査チェックリスト作成の留意点
　　帝人ファーマ（株）　岡本真人
■連載2　GMP文書・書類の整備
　第10回　教育訓練手順書
　　医薬品GMP教育支援センター　高木肇
■リレー連載　製造支援システムのGMPとバリデーション
　第10回　無菌、封じ込めに対応したアイソレータに関する
　　技術動向とそのバリデーションについて
　　（株）エアレックス　川﨑康司
■特集2　高薬理活性薬の製造設備と封じ込め技術
　　日新製薬（株）　川俣知己
■連載3　GMP査察での英語・通訳
　第10回　文書照査（2）／松村美也
■連載4　微生物のちから
　第10回　腸の住人たち
　　アステラスリサーチテクノロジー（株）　山本英作
■その他
　私とGMP|GMP質問箱|Report

【GMPeople購読申込書　ジ研1512】　発行　株式会社 情報機構

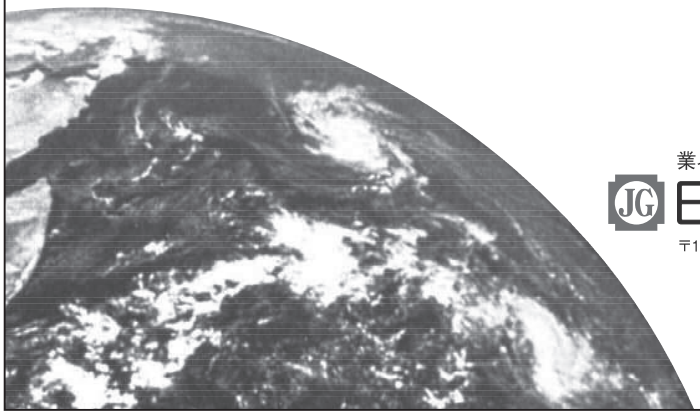
お申込はhttp://www.johokiko.co.jp または　FAX 03-5740-8766まで
※FAX番号はくれぐれもお間違いないようお願い致します。

＜申込要領＞ ※申込要領を確認の上、お申込み下さい。
1.期間中の解約・返金はできませんので予めご了承下さい。
2.各年度終了時期に次年度の更新伺いを致します。購読解約の場合は、お電話（03-5740-8755）または、メール（req@johokiko.co.jp）にてご一報下さい。解約連絡が無い場合は、自動更新させていただきます。
3.お申込書を確認後、5営業日以内にご請求書を発行致します。原則、請求翌月末迄にお振込下さい。
4.振り込み手数料はご負担ください。
5.期間中、止む得ず休刊・廃刊となった場合、差額分を返金致します。

会社名		申込年月日　年　月　日
所属		
姓名		
送付先住所		
e-mail		
TEL・FAX		
申込冊数	※未記入の場合は１冊　冊	今後の商品案内を希望（該当項目にレ） □e-mail　□FAX　□郵送

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。

JG 日本ジェネリック株式会社

〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号　グラントウキョウ ノースタワー39階

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 Pharmaceutical

患者さんのために
もっと飲みやすく、
ずっと使いやすく。

高田製薬イメージキャラクター　タカちゃんファミリー

高田製薬がある埼玉県は、オオタカの生息地。
その「タカ」から「高田製薬」を連想してもらえるよう
タカの家族をイメージキャラクターにしました。

私たち高田製薬は常に患者様の
服薬アドヒアランス向上、医療従事者の使用利便性向上、
また、医療過誤リスクの低減などの高付加価値を有する
医薬品開発を目指しています。
私たちが常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、これからも人びとの健康に貢献してまいります。

―― 人びとの健康を願って ――

高田製薬株式会社

www.takata-seiyaku.co.jp

2015年3月作成

易開封ピローフィルム
「する～カット®」

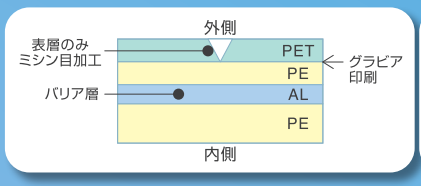
これまでは・・・

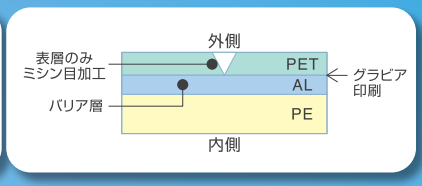
「する～カット®」
導入により

特徴

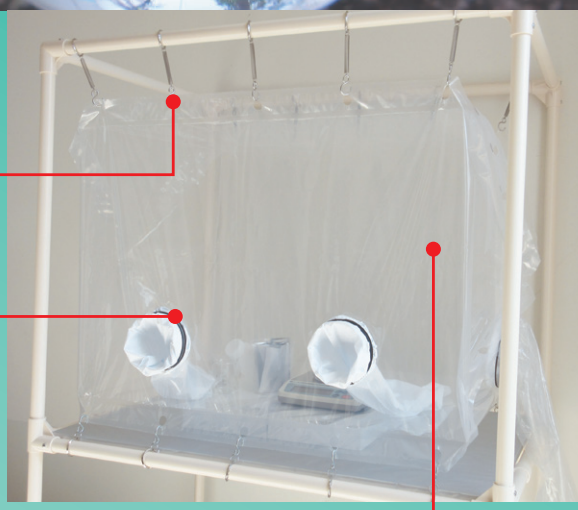
- 開封操作により破れ線が端部まで導かれ、取り出しやすい開口部を形成します。
- ご使用中のピロー包装機を改造することなく、する～カット®フィルムをお使いいただけます。
- 基材部分だけに易開封加工を施す技術で、バリア性を担保するアルミ箔や、医薬品と接触するポリエチレン層には影響を与えません。

適応可能な構成例





シングルユースシステム
BioPhaS®
ソフトアイソレータ



特徴

- クリーンクローズボックスですので、粉末薬剤の飛散を防ぎ、薬剤除去、室内・装置洗浄の手間を省きます（合理化に貢献!!）
- ご使用に合わせ形状・寸法、グローブ・ポート・コネクター等の付設、γ線滅菌等のカスタマイズが可能です。
- 抗がん剤、バイオ製剤、ワクチン他、生理活性の高い物質を簡易封じ込めすることで、作業員への接触リスクを低減します。

お問合せは
右記まで

ZACROS

藤森工業株式会社

東京本社:〒160-0023 東京都新宿区西新宿1-23-7　TEL:03-6381-4226
大阪支店:〒541-0059 大阪府大阪市中央区博労町2-4-11中博ビル　TEL:06-6262-2196
HP:http://www.zacros.co.jp/

TEVA 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100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.

テバ製薬株式会社

ジェネリック研究　第九巻　第二号©
二〇一五年　十二月十日　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
印刷製本　三美印刷株式会社

定価：本体二〇〇〇円（税別）