第1巻　第1号　2007年5月25日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 1

Number 1　May 2007

Japanese Journal of Generic Medicines

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

SANDOZ

A healthy decision

私達は、高品質な医薬品を適正な価格で提供し、
世界中の人々が常に安心して
治療を受けられるように努めます。

私達は、革新的な技術で
ジェネリック医薬品の新しい世界を切り拓きます。

私達は、新たなリーダとして、
ジェネリック医薬品に対するご要望にお応えします。

私達は、思いやりと情熱を持って
患者さんや医療関係者に接し、
社会に貢献します。

Sandoz -「健全な選択」

www.sandoz.jp

ジェネリック研究

第1巻　第1号　2007年5月
（日本ジェネリック医薬品学会機関誌）

目　次

日本ジェネリック医薬品学会発足にあたって　武藤　正樹　2

〔編 集 長 寄 稿〕
ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験と溶出試験　緒方　宏泰　4

〔一　般　論　文〕
米国におけるジェネリック医薬品　代替調剤と薬剤師の役割　陳　　惠一　24

ジェネリック医薬品（後発医薬品）の使用促進について　磯部総一郎　31

21世紀のジェネリック医薬品　～DPCと代替調剤の新時代を迎えて～　武藤　正樹　36

大学病院勤務医にとってのジェネリック医薬品　藤巻　高光　47

後発医薬品　薬局の対応　戸島　喜幸　52

医療保険，特に診療報酬の視点から……後発医薬品を中心に　福田　祐典　57

投稿規定　63

日本ジェネリック医薬品学会発足にあたって

2003年に医師，薬剤師，患者らがそれぞれの立場からジェネリック医薬品について研鑽し学ぶための研究会として，日本ジェネリック研究会が発足いたしました．それ以来，研究会では6回の学術集会の開催，ホームページ上でのジェネリック医薬品比較サイトである「ジェネリック医薬品情報システム（GIS)」の運用，および患者さん向けのジェネリック医薬品検索システムである「かんじゃさんの薬箱」の運用，さらに患者さん向けの「ジェネリック医薬品お願いカード」等の発行を行い，わが国のジェネリック医薬品の健全な普及育成に貢献してまいったと自負しております．

このたび2007年4月より，研究会発足4年目を機に，日本ジェネリック研究会を基盤として「日本ジェネリック医薬品学会」を結成し，新たに発足いたすことにしました．

新たに発足する日本ジェネリック医薬品学会は従来の日本ジェネリック研究会の活動を引き継ぐとともに，以下のような新たなテーマのもと，ジェネリック医薬品の研究を行っていきたいと思います．

①ジェネリック医薬品に関する臨床試験研究
②ジェネリック医薬品の製剤評価研究
③ジェネリック医薬品の品質・情報・供給体制に関する研究
④ジェネリック医薬品の第三者評価に関する研究
⑤ジェネリック医薬品の国際研究
⑥ジェネリック医薬品の普及・啓発活動
⑦その他

日本ジェネリック医薬品学会は，このために年1回の総会と学術集会，および学会誌「ジェネリック研究」の発行を行います．本学会はわが国におけるジェネリック医薬品の唯一の専門学会として，これからも日本のジェネリック医薬品の健全な普及育成に努力していく所存です．

各界，各位のご指導，ご鞭撻の程お願い申し上げます．

2007年4月

日本ジェネリック医薬品学会理事長
武　藤　正　樹

日本ジェネリック医薬品学会　役員一覧

（2007 年 5 月現在）

理 事 長	武藤　正樹	国際医療福祉大学附属三田病院　副院長
副理事長	佐藤　　博	新潟大学教授，新潟大学医歯学総合病院薬剤部長
理　　事	青柳　伸男	国立医薬品食品衛生研究所　客員研究員
	池田　俊也	国際医療福祉大学薬学部　教授
	漆畑　　稔	日本保険薬局協会　常勤顧問
	緒方　宏泰	明治薬科大学薬剤学教授　薬学博士
	木村　和子	金沢大学大学院　教授
	小山　信彌	東邦大学医学部　教授
	佐々木忠徳	医療法人鉄蕉会・医療本部　薬剤管理部長
	増原　慶壮	聖マリアンナ医科大学病院　薬剤部部長
	三屋　裕子	筑波スポーツ科学研究所　副所長
	村田　正弘	明治薬科大学アドバイザー　薬学博士
	（以上，五十音順）	
監　　事	山本　成男	税理士法人　赤坂共同事務所　公認会計士・税理士
事務局長	細川　修平	

機 関 誌　ジェネリック研究　編集委員

委 員 長　緒方　宏泰

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

ジェネリック研究　**01**(1)004–023(2007)

〔編 集 長 寄 稿〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験と溶出試験

緒方　宏泰　OGATA HIROYASU
明治薬科大学薬剤学

ジェネリック医薬品としての基本的条件

我が国の医薬品の製造承認制度においては，新規の有効成分を含有する医薬品（先発医薬品）が開発され6年経過した後は，他のメーカが，同一薬物を同一量含有し，効能・効果，用法・用量が同一である医薬品を製造販売することを認めている．いわゆる，ジェネリック医薬品（後発医薬品）である．新規の医薬品は人類が初めて手にし，身体に投与するものである．新薬として製造・販売の承認を受けてはいるが，その有効性，安全性の評価，確認はたかだか1000人オーダーの患者を対象として行われたにすぎない．製造・販売の承認を受けて先発メーカによる医療への独占的な提供が行われ，膨大な数の使用経験，臨床データが患者，医師・看護師・薬剤師などの医療スタッフおよび企業の共同作業を通じて積み上げられる．医薬品としての総合的な評価を行う基礎的条件は，これらのデータの集積，公表を通じて作り上げられていく．

一方，医薬品の特許が切れ，物質として独占的占有が解かれ，事実上，社会の財産となる．さらに，再審査により，6年間の臨床における使用実績とその間に蓄積された膨大なデータに基づく医薬品としての評価が，一定程度完成する（即ち，医薬品情報の社会財産化）．この二つの社会的財産化を受けて，ジェネリック医薬品の製造・販売が認められる．ジェネリック医薬品は，原薬およびその特性，および，医薬品としての臨床情報の両者を社会財産として利用し，メーカとしては製剤化することのみで開発される．そのため，開発費が少なく，それを背景に，薬価が低く設定される．ただし，先発医薬品の臨床情報をそのまま使うためには，ジェネリック医薬品の有効性，安全性を担保する成り立ちが先発医薬品と同じになっていることが必要な条件である．そのため，当然ながら，ジェネリック医薬品の有効性，安全性が先発医薬品と同一である条件にあることの実証が，製造・販売の承認の根本的な条件となっている．

以下，厚生労働省がジェネリック医薬品の製造，販売の承認にあたって臨床上の有効性，安全性を確保するために求めている内容を，その目的のために示されているガイドラインの考え方および具体的な試験方法の概要を述べることによって明らかにするとともに，最近，医師，薬剤師などから示されているジェネリック医薬品に対する批判的意見に関して考察を加えた．

先発医薬品に対しジェネリック医薬品が同等な臨床上の有効性，安全性を有することを実証する方法

医薬品には全身適用を目的とするものと，局所適用を目的とするものがある．臨床上の有効性，安全性を確認する考え方は同一であるが，個別的には異なる指標を用いる．

全身適用剤

全身作用を期待する医薬品においては，薬物が生体に投与されたとき，薬物は全身循環血中に到達し，

* 〒 204-0004 東京都清瀬市野塩 2–522–1
TEL : 0424–95–8460，FAX : 0424–95–8460
E-mail: hiroogat@my-pharm.ac.jp

全身循環血の流れによって作用発現部位に運ばれ，更に，血液から作用発現部位に移行する．作用発現部位中の薬物濃度が作用の強さや発現頻度を決定する．投与直後の短い時間をのぞいて作用発現部位中薬物と循環血中薬物は平衡状態にあり，そのため，作用発現部位中薬物濃度は全身循環血中薬物濃度に置き換えて考えてもよい．そこで，全身循環血中薬物濃度が原因となって，薬物の作用，効果が結果として現れると考えることができる．新規の医薬品の場合には，血中濃度と効果，作用の関係は明らかでないため，その関係は患者を対象に検討される．このようにして，先発医薬品における血中濃度と効果，作用との関係は明らかにされ，確定される．このような状態をうけて，先発医薬品と同等な臨床上の有効性，安全性を有していることを条件に，ジェネリック医薬品が医療に登場することが認められる．

ジェネリック医薬品が先発医薬品と同等の作用，効果を有するかどうかを評価する方法には，二つの方法がある（図 1）．

一つは，直接に臨床上の効果，作用を比較し，同等かどうかを結論づける方法である．もう一つは，血中濃度を比較することである．血中濃度が重なっていれば，例外なく同等な作用，効果になり，異なることはない．

この二つの方法のうち，後者，すなわち，血中濃度の比較が採用されている．その理由は，主に，次にあげる二つである．一つは，薬物によって引き起こされる効果，作用は複数あり，そのすべてについて同等であることを実証することは実際上，困難である．一方，すべての効果，作用の源となっている薬物血中濃度を検討の対象とする場合，血中濃度が重なっているということのみを実証すればよく，非常に容易である．もう一つは，後者の変動が前者と比べ非常に小さい点にある．一般に，同一の大きさの平均値の差を，統計的に「有意」な差であると検出するためには，変動性が大きいデータを対象とする場合には，より多くのデータ数が必要となる．血中濃度と効果作用をそれぞれ指標とした場合には，血中濃度を指標とする場合の方がデータ数は遙かに少なくてすむ．また，変動が小さいのであれば，さらに，有意な差異とする基準値をより小さく設定することも可能となる．

図 1　ジェネリック医薬品の先発医薬品との臨床上の有効性，安全性が同等であることを実証する方法

◆有効性、安全性の指標を対象に、比較試験を行う
個々の指標全てを測定し、比較する
変動が大きく、多数の被験者を必要とする。
◆作用部位中薬物濃度を対象に、比較試験を行う
薬物濃度のみを測定し、比較する
変動が小さく、少数の被験者で行える。小さな差異を同等とする基準に規定できる

このようにして，血中濃度を指標に「同等性」を評価することによって，効果，作用を直接に評価する場合では取り得ない厳しさで，臨床上の効果，作用の全てにわたって同等性を担保することができる．

全身作用を期待する医薬品であっても，効果，作用と関連性がある代替指標が存在し，しかも，測定が容易であるならば，その測定値によっても臨床上の同等性は実証できる．また，血中の薬物濃度が測定できず，効果，作用と関連性がある代替指標もない場合には，臨床効果，作用を直接的に測定して同等性を実証することになる．

局所適用剤

局所適用を目的とする医薬品の場合には，血中の薬物濃度と効果，作用とは原理的には関係なく，実際にも関連性が明らかになっていない場合がほとんどである．そのため，血中濃度を指標に同等性を証明する方法は一般には採らない．最近，皮膚局所適用製剤の生物学的同等性試験のガイドライン（平成 15 年通知）が示されたが，皮膚の角層内あるいはそれより深い部分が作用発現部位である医薬品では，角層中薬物濃度を指標に，先発医薬品とジェネリック医薬品を投与した場合の臨床上の効果，作用の同等性を評価する方法が示されている．

このように，局所適用部位での薬物濃度を測定することが可能であり，しかも，その薬物濃度が臨床上の効果，作用に関連している場合には，その薬物濃度を指標に同等性を担保することができる．不可能な場合には，薬物濃度に代わる方法，すなわち，薬物が示す臨床上の効果，作用，あるいはその代替指標を対象に同等であることを実証することが求められる．

レギュレーション上，対象としていない臨床上の効果，作用

主薬の濃度に依存した臨床上の効果，作用を対象

に，ガイドラインは構築されている．そのために，主薬の濃度に依存した効果，作用以外の要因によって引き起こされる臨床上の効果，作用は，成り立ちからすると「同等」ではないかもしれない．しかし，それらに関して，誤解が多いのも事実である．

基剤，添加剤

製剤が異なる場合，当然，医薬品を構成している基剤，添加剤が異なる．しかし，そのため，自動的に，医薬品の効果，作用の程度が異なることにはならない．基剤，添加剤は製剤からの主薬の放出に影響を与える可能性を有している．しかし，その点に関しては，生物学的同等性試験で主薬の血中濃度あるいは作用発現部位での濃度を測定し，薬物濃度が同じであることを確認している．

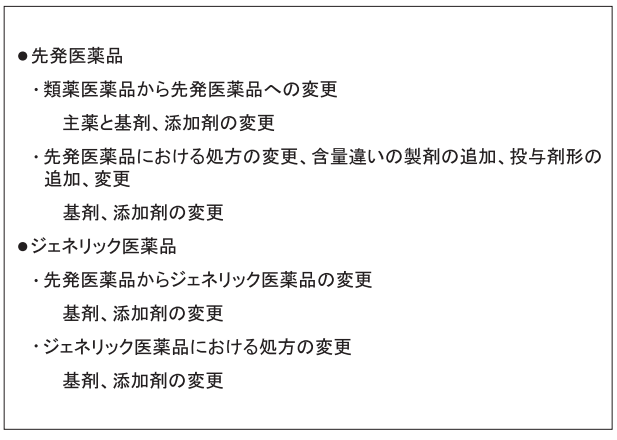
基剤，添加剤は主薬の効果に直接影響を与えない物質との規定がされ，その安全性が確認されたものについて使用が認められている．また，基剤，添加剤が疾病の進行や治癒に影響を与える可能性は，これら物質の承認条件からしてない．しかし，軟膏基剤については皮膚疾患の病態に対応して選択すべきとされてきた．しかし，各メーカが疾病の状態に対応して各種基剤を変えた医薬品を製造する，あるいはそれを前提に治験を行い，データを収集し，用法用量に規定するといったことは実際にはされていない．そのため，ガイドラインでは，原則的に，主薬の濃度に依存して現れる有効性，安全性に基剤効果はないことを前提として，角層中での薬物濃度を指標に同等性を保証している．

基剤，添加剤が異なることによって，発現する副作用の種類と頻度が異なる可能性を指摘される場合がある．医薬品に使用することができる医薬品添加物，基剤は，使用の承認を受けたものに限定される．その品質，安全性は検討され，安全性を十分に保証するための規格が設定されている．医薬品に用いることができる添加剤の数は限られたものとなっている．他の医薬品と同様であるが，これら限られた添加剤の承認条件は，完全に副作用が発現しないこととはしていない．使用される状況をも勘案し，許容できる副作用の種類とその頻度は判断される．そのため，個々の患者においては，その許容内の確率においては発現することは否定し得ない．

先発医薬品，ジェネリック医薬品ともに，医薬品を変更した場合には，当然，基剤，添加剤は異なる．また，同じ添加剤であったとしても規格内での差異ではあっても，ロット間，あるいはメーカ間で品質の差異は存在する．それが原因となって，許容範囲内での低頻度の副作用発現はあり得る．そのため，この種の副作用発現に関しては，その回避，あるいは発現した場合の対応は，医療の現場で医師，薬剤師が行う職能行為の一つとなっている（図2）．

原則的には，医薬品を変更した場合には，基剤，添加剤の変更に伴う新たな副作用発現に関して注意深く観察することが求められる．しかし，先発医薬品を採用する場合には，それまで使用していた類薬に対し，主薬と添加剤が同時に変更されるため，主薬の有するベネフィット，主薬自身の副作用の陰に隠れ，基剤，添加剤の変更によって現れた低頻度の副作用発現はほとんど意識されていない可能性がある．しかし，患者にとって許容できない程度での副作用発現の場合には，先発医薬品の変更は当然，類薬など医薬品の変更となっている．一方，ジェネリック医薬品への変更では，同一主薬での治療が継続してきたことを前提にし，製剤の変更は，基剤，添加剤の変更のみとなる．その場合にも，先に述べたように，それらの変更によって新たに低頻度の副作用発現が個別的には発現する可能性を有しているが，そのような要因によって引き起こされた副作用を，「ジェネリック医薬品」の本質的な副作用と断定する傾向が生まれている．このような変更は我が国の医療スタッフにとっては経験が少ないこと，また，基剤，添

図2　医薬品の基剤，添加剤の変更



加剤のみを変更したことによって発現した副作用という面が明確となることなどから，基剤，添加剤を変更することへの不安が一部で強調され，ジェネリック医薬品批判に結びついていると考えられる．

先発医薬品においても，承認後，製造条件の改善，保存性，使用性などの改善を目的に，その製剤処方は変更されていく．その場合は，基剤，添加剤は当然，変更されている．そのため，先発医薬品の基剤，添加剤が変更された後に医療の現場に届けられ，患者に初めて投与されるときには，先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えたと同様の状況となっている．その場合には医薬品名の変更はないため，ジェネリック医薬品に対する警戒，不安ほどには意識されず，可能性としてあり得る新たな副作用発現についても，意識されないまますまされてきているのではないかと推定される．また，主薬は同一で，同一投与経路での新たな製剤の追加，含量の異なる医薬品の追加などが先発メーカによって行われるが，その場合も，ジェネリック医薬品の承認と全く同じ方法，基準で審査され，医療の現場に提供されている．このような点では，添加剤，基剤の違いが効果，作用の変化を引き起こしていないこと，また低頻度の副作用発現も医薬品としての許容する範囲の中での発現であること，医療スタッフは日常の臨床業務の中でうまく対応していることは，ジェネリック医薬品を通じてというより，むしろ，処方変更された多くの先発医薬品，先発メーカによる新たな製剤の追加，含量の異なる製剤の追加を通じて，我が国の医療スタッフは意識しないまま，すでに，試され，経験済みであるとも言える．

プラセボ効果

患者の示す医薬品の効果，作用は主薬や不純物により引き起こされるとともに，患者の心理的要因によっても引き起こされる．患者の心理的要因によって引き起こされる効果，作用をプラセボ効果と呼んでいる．ジェネリック医薬品は，先発医薬品からの変更という条件下で用いられ，切り替えた前後での効果，副作用の変化によって，ジェネリック医薬品の効果，作用が先発医薬品と比較される．臨床上の実務上は当然であるが，医薬品の有効性，安全性を客観的に評価するという条件から考えると，客観的に効果，作用が評価されにくい条件にある．実務上の経験からでてきた評価と，科学的に客観的に条件を整えた条件で出てきた評価は異なる．最も異なる点は，想定されるプラセボ効果を除去できている条件かできていない条件かである．医薬品の有効性，安全性を科学的，客観的に評価する際には，二重マスク化された条件で試験が行われ，プラセボ効果は除去されるような工夫がなされている．一方，臨床実務では，当然，二重マスク化は無理である．すなわち，後者では，プラセボ効果を織り込んで効果，副作用を経験することになる．臨床上の体験，経験が，医薬品の真の効果，副作用とは食い違う面があることを意識して理解しておくことが必要である．また，一般に，プラセボ効果は持続せず，短期間のうちに消失するとされている．そのため，切り替え後の注意深い患者モニターとフォローは，切り替え後の短期間は特に意識して行われる必要がある．また，プラセボ効果の発現を抑えるためには，患者によく説明し，患者の納得を得た上で切り替えが行われることも必要と考えられる．

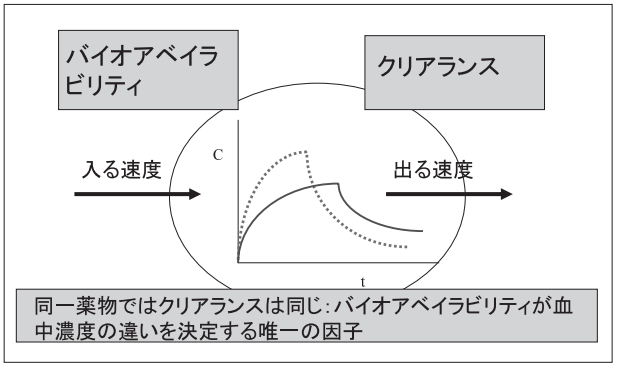
バイオアベイラビリティと生物学的同等性の評価

同一の薬物を含有する医薬品を投与した場合の薬物の作用部位中濃度の時間変化は，薬物が投与された部位から作用部位中に到達する速度と，薬物が作用部位中から消失する速度との差の時間変化から決定される（図3）．

薬物作用部位中濃度の変化の割合 ＝
（作用部位中へ薬物が入ってくる速度）－（薬物が作用部位中から消失する速度）

薬物の作用部位中から消失する速度は作用部位が薬物を処理する能力（クリアランス）と薬物作用部位中濃度の積によって決定される．

図3　薬物の作用部位中濃度を決定している因子



薬物の作用部位中からの消失速度 ＝
（クリアランス）・（薬物作用部位中濃度）

クリアランスは薬物ごとに固有の値を示す．そのため，同一の薬物を対象にした場合にはクリアランスは同一であると考えてよいので，作用部位中から消失する速度を決定している因子は同一と考えられる．そのため，同一薬物を含有する複数の医薬品を投与した場合の薬物作用部位中濃度の時間推移に差異が生じた場合には，専ら，薬物が作用部位中に入ってくる側の要因によって生じたことになる．

作用部位中に入る速度が同じで，作用部位中に到達した総量が異なる場合（a）は，薬物の作用部位中濃度の時間推移は，相似形の曲線となり，総量が多ければ多いほど，曲線下の面積（AUC）は大きくなり，作用部位中濃度は高くなる．一方，作用部位中に到達した総量が一定で，作用部位中に到達する速度が異なる場合（b）には，AUC は同一であるが，速度が遅ければ遅いほど，最高濃度（Cmax）は低く，最高濃度を示す時間（tmax）は遅くなる（図 4）．

このように，投与した同一薬物を含有する医薬品の作用部位中濃度の時間推移は，薬物の作用部位中に到達する速度と作用部位中に到達した薬物量によって決定される．作用部位中に入る速度と作用部位中に到達した総量を合わせてバイオアベイラビリティと呼んでいる．

全身適用を目的とした同一薬物を含む複数の医薬品を投与した場合の血中濃度の時間推移の比較を行うことは，それら医薬品のバイオアベイラビリティの比較を行うことになる．薬物の血中濃度の推移が重なり合うためには，全身循環血中に到達する速度（Cmax，tmax）が同じであることと同時に，全身循環血中に到達した全量（AUC）も同じであることが必要であることが分かる．生物学的同等性試験においては，実際には，Cmax と AUC の同等性を評価している（図 5）．

臨床上の効果，作用が同等であるとするためには，Cmax と AUC について，実際にはどの程度の差異までは許容するかが問題である．医薬品によって，作用の強度は色々であり，薬物血中濃度が 2 倍から 3 倍違っても作用には大きな差異はないものから，作用の強度が血中濃度に対し比例的に現れる場合もある．一般に，ガイドラインでの基準は，目的とする有効性，安全性の確保を余裕を持って保証できることを前提に設定される．生物学的同等性試験でも同等の臨床上の有効性，安全性を十分保証できる厳しい条件を設定している．すなわち，ジェネリック医薬品（試験製剤）の示す Cmax と AUC がそれぞれ，標準製剤である先発医薬品の 80 %から 125 %に入っていることを基準としている．

ガイドラインにおける
生物学的同等性試験の歴史的経緯

医薬品の製造承認のために用いられているガイドラインが現在のものに至る歴史的経緯の概略を述べる（図 6）．

ガイドラインの中に，生物学的同等性の概念が盛り込まれたのは，1971 年である．それには，比較は

図 4　バイオアベイラビリティと作用部位中薬物濃度時間推移

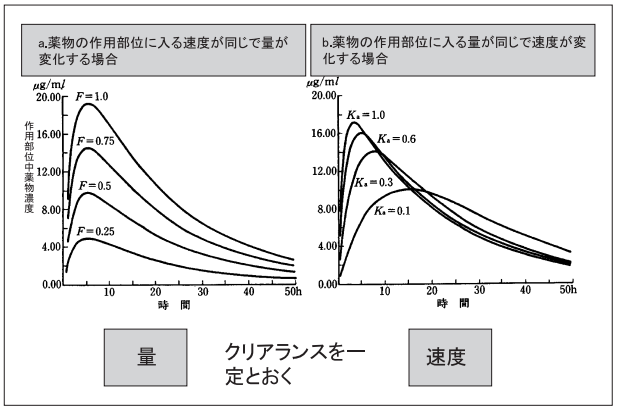
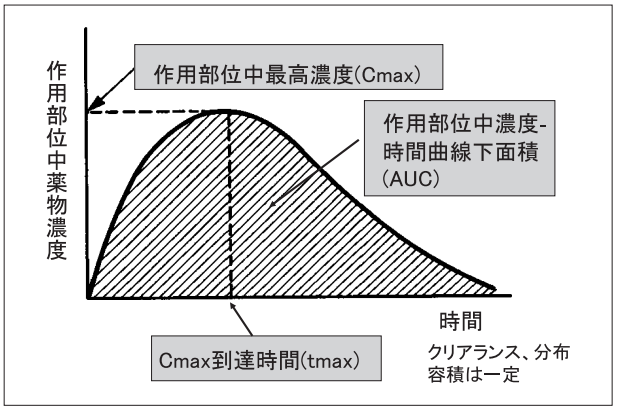


図 5　バイオアベイラビリティを表現する薬物動態パラメータ



家兎や犬などの大動物を用いて行い，同一時間の血中濃度の平均値を個々に仮説検定法で比較し，有意な差がないことで，血中濃度の重なりを示すこととしていた．この試験法では，現実には，医療に非同等な医薬品が供給されることへの歯止めとはなっていなかった．その理由で最も中心的なものは，評価試験を動物で行っていたことにある．それら大動物で評価された結果が，必ずしもヒトでの結果と一致しないことが明らかにされた．また，後述するが，仮説検定法での比較では，元来非同等な医薬品を同等と評価するリスクへの対応がとれない方法であった．

これらの問題点の解明を受けて，1980 年にガイドラインは大幅に改訂された．このガイドラインが現在のガイドラインの基礎となっている．試験は原則，健常成人を対象とし，血中濃度の重なりは，AUC と Cmax の同等性で評価を行うとされた．その際，AUC と Cmax の平均値の差が標準製剤（先発医薬品）のそれらの 20 %以内であることを前提条件とし，それらパラメータの平均値間の統計的評価は仮説検定法で行うが，元来非同等な医薬品を同等と評価するリスクを 20 %以下に抑えた条件で検定を行うこととしている．この様に，1971 年のガイドラインが有していた問題点が抜本的に改善された．ただし，試験は原則ヒトを対象とするとされたが，抗腫瘍剤のように，健常被験者に投与できない医薬品や血中濃度が有効性の指標にならない医薬品に関しては，代替法として大動物による試験も認めていた．

1997 年に，さらに改訂が行われた．健常被験者を対象としたヒト試験を原則とし，健常被験者での試験が困難である場合，あるいは，健常被験者での同等性の評価が患者での同等性を担保できない可能性を示唆する場合には，患者を対象とする試験を行うとした．動物による試験は，評価結果がヒトと対応しているというデータがある場合に限るとされた．また，血中濃度の重なりを，試験製剤の AUC と Cmax の平均値の 90 %信頼区間が標準製剤（先発医薬品）のそれらの 80 %から 125 %の範囲に入っていることにより示すこととなった．仮説検定法の有する欠点の改善となった．また，経口固形医薬品の生物学的同等性の評価の一部に，複数条件によって行われた溶出試験結果を利用する方法が取り入れられた．

2003 年，皮膚局所適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインが示された．健常被験者の角層中薬物濃度を測定対象とする試験法などが提示されている．

2008 年，それぞれのガイドラインの一部内容の改訂がなされ，現在に至っている．

生物学的同等性試験の概要

我が国の現時点でのガイドラインに示す生物学的同等性試験の概要を経口投与剤を例に示す（図 7）．生物学的同等性試験は世界各国でほぼ同一なものを用いている．

被験者

原則，健常な成人を対象とする．患者に対して医薬品は投与されるので，患者にそれぞれの医薬品を投与した場合の絶対的な値を正確に求めることが比較の前提条件のように考えがちであるが，生物学的同等性試験の目的は，あくまで，複数医薬品について，患者に投与した場合にそれらの血中濃度が重なるのかどうかを見極めることにある．相対関係の誤りのない評価が目的である．そのため，患者以外の被験者を対象に比較試験を行い，血中濃度が重なる

図 6　生物学的同等性試験の歴史的経緯

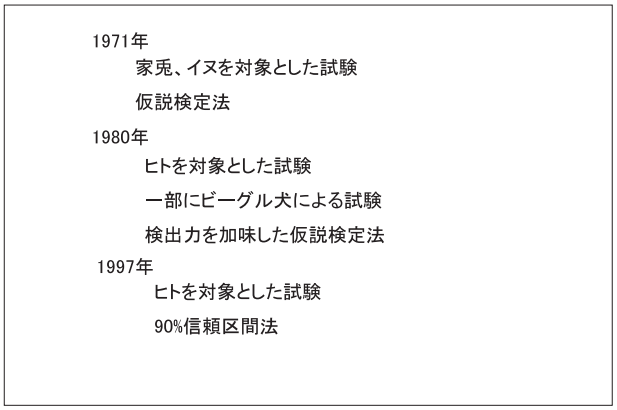
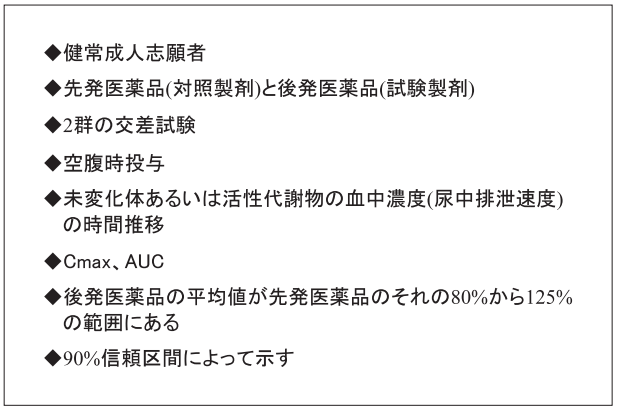


図 7　全身作用を期待する経口投与医薬品の生物学的同等性試験の概要



医薬品であるかを評価した場合に，その評価が患者での評価と食い違わなければよい．患者で比較し評価するより，評価がより容易に，しかも，より厳密に行うことができるのであれば，必ずしも，患者を対象とすることにこだわることはないと考えている．

経口投与製剤の場合，消化管の条件をできるだけ均一な条件に整え，バイオアベイラビリティの個体間，個体内の変動をできるだけ小さくした条件で相対比較試験を行う．変動が小さい値になるように努力するのは，誤った評価をさけるための条件である．ただし，医薬品は患者に投与されることが前提であり，健康成人と患者で生物学的同等性の評価が異なることは避けなければならない．そのため，ガイドラインでは，被験者選択の条件を設定し，該当する場合には，低胃酸の健常人，あるいは，患者を被験者にすることを求めている．

低胃酸

図 8 は我が国の健常な成人を対象とした胃液酸度の調査を行った結果を示している．それぞれの年齢群内での低胃酸の被験者の割合を示している．高齢者ほど低胃酸の割合は増加し，50 才を越えると，50 %以上の方が低胃酸であることがわかる．他の国における胃液酸性度の調査結果の報告は少ないが，このように低胃酸の被験者の割合が高齢者で多いという状態は我が国の特異的な状況であるようである．グローバルには，胃内の pH は 1 前後と考え，製剤評価試験が行われている．しかし，我が国においては低胃酸の比率が大きいため，胃内 pH は 1 から 7 と広く分布していることを前提にする必要がある．

図 9 は我が国のジアゼパム製剤（カプセル剤）を対象とした研究結果を示している．ジアゼパムは弱塩基性の薬物であり，pH 1 では全医薬品が速やかな溶出性を示している．しかし，pH 4 においては溶解度が低下し，そのため，メーカ間の技術力，考え方の差異が現れ，医薬品間に大きな溶出速度の差異が認められた．これらの医薬品の中から，検討したどの pH においても速やかな溶出性を示した製剤 A および，pH 4–6 で小さな溶出速度を示す B，C，D を選択し，正常な酸性度の被験者と低胃酸の被験者を対象にそのバイオアベイラビリティを測定した．検討したどの pH においても速やかな溶出性を示した製剤 A では，両被験者群でバイオアベイラビリティはほぼ同じ結果を示したが，pH 4–6 で遅い溶出速度を示した製剤 C では両被験者群でバイオアベイラビリティの速度に大きな差異が認められ，低胃酸の被験者で低い Cmax 値となった．

このような結果から，中性（pH 6.8）付近（但し，弱塩基性薬物は pH 3.0 ～ pH 6.8））での両医薬品間で溶出速度が大きく異なる場合には，生物学的同等性の評価が，ジアゼパムの例に示されたように，正常な胃液酸性度を有する被験者群と低胃酸の被験者群において異なる可能性があることが示唆される．そこで，このような場合には，生物学的同等性試験の被験者には低胃酸の被験者をあて，低胃酸の被験者群において生物学的同等性が認められることを示さなければならない．そうすれば，正常酸性度を有する被験者群を含め，その医薬品

図 8　日本人における低胃液酸度を有している被験者の割合

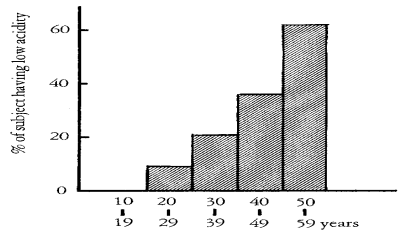
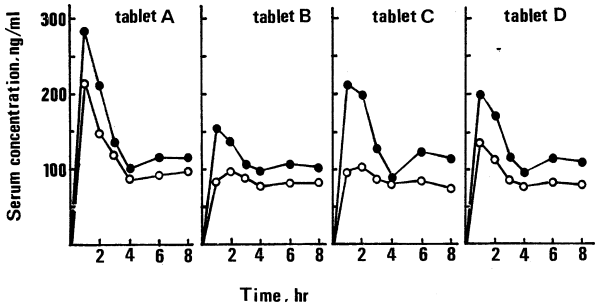


FIG. 7. *Percentage of the Subjects Having Low Gastric Acidity in Healthy Subjects Tested (n=223) Using GA-Test in Each Age Category (10—19 years: n=4, 20—29 years: n=97, 30—39 years: n=81, 40—49 years: n=25, 50—59 years: n=16)*

H.Ogata, N.Aoyagi, et al., J.Pharm.Dyn., 7, 656-664 (1984)

図 9　経口ジアゼパム錠投与後の血中ジアゼパム濃度に対する，胃液酸度の影響



Mean Diazepam Serum Concentration of High Gastric Acidity Group (●) and Low Gastric Acidity Group (○) after Oral Administration of Four Preparations of Diazepam Tablets

H.Ogata, N.Aoyagi, N.Kaniwa, M.Koibuchi, T.Shibazaki and A.Ejima, Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol., 20, 166-170 (1982).

間の生物学的同等性は確かである．

健常成人と比較し，疾患や年齢などの条件によって，胃や小腸の pH が異なるかどうかは明らかではない．そこで，ガイドラインでは，適用集団が限られている医薬品においては，健常成人で評価した生物学的同等性が，実際の適用患者においてはその同等性が異なることを避けるために，pH 1 から pH 7 の間で両医薬品間に溶出速度が大きく異なる場合には適用集団を対象とした生物学的同等性試験を行うとしている．

薬効または副作用が強いという安全性の理由から健康人での試験が好ましくない場合には，先のガイドライン（1980 年）ではビーグル犬を対象とした試験を行うとされていたが，ガイドラインの改定（1997 年）により，当該医薬品の適用患者で行うように変更がなされた．薬効または副作用が強い医薬品では特に生物学的同等性の評価に曖昧さが有っては困る医薬品である．しかし，ビーグル犬が示すバイオアベイラビリティが必ずしもヒトにおけるバイオアベイラビリティと相関するとは限らないことが明らかにされている．そのため，我が国のジェネリック医薬品の信頼性を担保する方法として，このような医薬品については，適用患者で試験を行うことにされた．

現在，血管内に直接投与する以外のジェネリック医薬品についてはすべて，原則的にはヒトを対象に，臨床上の有効性，安全性が先発医薬品と同等であることを実証することが求められる．ヒトを対象とした試験に代わる他の方法を採る場合には，その試験結果がヒト試験の結果と対応していることが明らかにされていることが条件とされている．

投与条件

生物学的同等性試験においては，服用される条件の中で最もバイオアベイラビリティの差異が現れやすい条件を選択し，その条件でも同等とする範囲（80 %から 125 %）に入っているジェネリック医薬品は，実際の臨床条件での同等性は，さらに積極的に保証できるとの考え方を採用し，空腹時投与の条件が選択されている．摂取した食事が胃や小腸に存在すると，消化管のぜん動運動，分泌液の分泌などにより医薬品の崩壊，分散，溶解などの過程の速度が促進される可能性があり，そのため，空腹時投与では大きな差異が認められている製剤間のバイオアベイラビリティが，食後投与では，その差異が小さくなる傾向が認められる場合が多い．そのため，生物学的同等性試験においては，空腹時投与を原則としている．

対象とする医薬品の用法において食後服用が規定されている場合でも，可能であれば空腹時投与条件で生物学的同等性試験は行う．

空腹時投与ではバイオアベイラビリティの程度が著しく低く，血中濃度測定が難しい場合，空腹時投与では消化管に対する副作用が発現しやすい場合などには，食後投与による試験の実行も可能であるとしている．食事内容は低脂肪食（700 kcal 以下，且つ，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20 %以下）となっている．脂肪摂取により胆汁の分泌が促進され，水に溶けにくい医薬品は胆汁の働きにより溶解性が高まる．先に述べたように，生物学的同等性試験では，服用される条件の中で最もバイオアベイラビリティの差異が現れやすい条件を選択し，その条件でも同等とするジェネリック医薬品を医療に提供しようというスタンスをとっている．そのため，胆汁による影響はできるだけ抑えた条件で試験は行いたいということから，低脂肪食が規定されている．

試験計画

一般には，同一被験者に両製剤を投与する交差（クロスオーバー）試験による割付法がとられる．バイオアベイラビリティの程度は AUC で評価されることは上述したが，それは次式の関係による．

$$F \cdot D = CLtot \cdot AUC$$

D は薬物の投与量，F は全身循環血に入った薬物の割合，CLtot は全身クリアランスを表す．

全身クリアランス（CLtot）が一定であることを前提条件とすると，全身循環血中に入った薬物量（F ・ D）は AUC に比例することがわかる．この関係から，AUC 値を全身循環血中に入った薬物量の指標に用いている．しかし，CLtot が一定でない場合には，AUC の値から F ・ D を推定することに誤差が生じる．言い換えると，F ・ D が一定の値を示したとしても，CLtot の変動で AUC は変動する．

そのため，CLtot ができるだけ変動していない条件で AUC を比較することが必要である．

CLtot は実際には個体によって異なる．一方，同一の個体においても同じ値を示すことはなく，変動している．このように，CLtot は個体間においても個体内においても変動する．しかし，一般に，個体間の変動は個体内変動より大きい．そのため，同一被験者に両製剤を投与する交差試験法に従った試験が推奨されている．交差試験法によって得られた両製剤の AUC 値の変動には，CLtot の個体間変動による変動は含まれないからである．このような割付で試験を行っても，CLtot の個体内変動による AUC の変動はさけることはできないが，CLtot が一定とする条件に近づけることは可能となり，CLtot の変動による AUC 値の変動は小さくなる．

生物学的同等性の評価法

生物学的同等性の許容域

AUC，Cmax ともに，試験製剤と標準製剤のパラメータの平均の差を標準製剤の平均に対する比として表した場合に，＋/－ 20 %の範囲に入っていることを同等とする基準にしている．この範囲に入っていれば，臨床上の同等性は担保できるとする考えに基づいている．薬物濃度と効果の関係からすると，AUC，Cmax ともに，試験製剤が標準製剤の＋/－ 20 %の範囲に入っていれば効果が＋/－ 20 %の範囲からはみ出ることはあり得ない．臨床上の効果や作用を指標にする場合には，更に広い範囲にあっても同等としている場合が殆どである．尚，平均値の比較を統計手法に従って行う場合，原則として比較する測定値の頻度は平均値を中心に左右対称の釣り鐘上の広がりを示す正規分布をとっていることを前提としている．AUC や Cmax の測定値は平均値が分布の中心にないような分布を示す傾向を有している．しかし，それらの対数値をとると平均値を中心に左右対称の広がりを示す．それを対数正規分布すると言う．この場合，試験製剤の対数値の平均値が標準製剤の対数値の平均値の＋/－ 20 %の範囲に入っていることが，同等とする条件となる．その場合には，標準製剤のパラメータの平均との比で表すとき，試験製剤が 0.8 ～ 1.25 の範囲にあれば同等であるとなる．

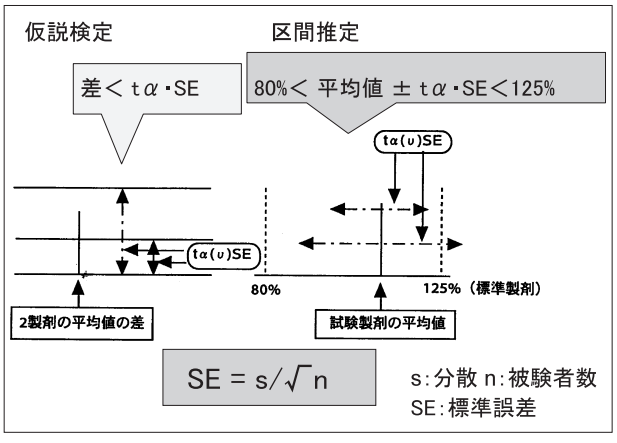
統計的手法

比較する二つ群の平均値が同等であるかどうかを統計的に判断する方法には，二つの方法がある．仮説検定法と区間推定法である（図 10）．

仮説検定法

仮説検定法では，それぞれの群での測定値の平均値の差異と測定値の平均値としてのばらつき度（標準誤差）を比較し，標準誤差のおおよそ 2 倍の値より平均値の差異が小さい場合には，変動に隠れる程度の差異と判断し，差がなかった（有意差なし），即ち，同等であると判断する．この方法では，同等であるかどうかは，平均値の差異と変動の相対的関係で決まり，ジェネリック医薬品が先発医薬品の 80 %から 125 %の範囲内に入っているという内容は組み込まれない．また，平均値の差異が一定の場合には，変動が大きければ標準誤差が大きくなり，結果として同等と判定されやすくなる．即ち，信頼性の低い試験を行う方が同等としやすい傾向を有する．そのため，元来非同等な製品を同等品と誤って評価され患者に服用させるリスク（消費者リスク）に歯止めがないが，一方，元来同等であるものを非同等と判定されるリスク（生産者リスク）は 5 %以内にとどめられる方法となっている．積極的にジェネリック医薬品の同等性を保証する方法ではない．先のガイドライン（1980 年通知）までは，仮説検定法を採用してきた．ただし．消費者リスクの歯止めとして，判定に用いた検定法が，元来非同等なものを同等と判定するリスクが 20 %以下になっている試験でなければならないという制限を設け，判定結果の信頼性を担保

図 10　生物学的同等性の統計的評価法



していた．このように，判定の信頼性は担保していたが，複雑な構造を有した判定方法となっていた．

信頼区間推定法

信頼区間推定法では，ジェネリック医薬品の測定値が存在する可能性がある区間（信頼区間）を推定し，その区間が，先発医薬品の平均値の 80 %から 125 %の範囲内に存在すれば，同等と判断する．信頼区間とはジェネリック医薬品の測定値の平均値を中心として両側に標準誤差のおおよそ 2 倍の幅を取った区間である．この方法では，同等とする基準（80 %から 125 %の範囲内）を判定の中に組み込めている．また，変動が大きければ区間が広くなり，同等とする確率は低くなる．この判定法では，元来非同等な製品を同等品として判断し患者に服用させるリスク（消費者リスク）は 5 %以内にとどめられ，逆に，元来同等である製品を非同等と判定されるリスク（生産者リスク）には歯止めがない．標準誤差を小さくすることで生産者リスクを小さく抑えることができる．即ち，変動の少ない試験を行うことが求められる．このように，変動がどのような値であっても，患者側のリスクは 5 %以下と一定の値を保証し，試験を行う生産者側のリスクは自己の努力によって制御できるという特性を有しており，医薬品の同等性の評価を行うには，優れた方法である．

同等であると判定される確率は両製剤のパラメータの平均値の差が小さいほど，また，標準誤差が小さいほど高くなる．標準誤差は平均値の分布の平均的ばらつき度を表す指標で，平均値を求めている例数（被験者数）に依存する．例数が多いほど標準誤差は小さくなる．そのため，パラメータ値個々のばらつき度（標準偏差）と平均値の差の値をもとに同等と判定されるに必要な被験者数を見積もり，試験計画をたてることができる．

生物学的同等性試験データの評価についての考察

I. なぜ，添付文書に記載されている動態パラメータ平均値の比較では，生物学的同等性の情報が得られないか

添付文書に記載された各医薬品の薬物動態パラメータの平均値を比較すれば，生物学的同等性の評価項目になっている Cmax，AUC の平均値は先発医薬品のそれらの値に対し 80 %から 125 %の範囲に入っているはずであると一見考えられる．しかし，80 %から 125 %の範囲から大きくずれている医薬品が存在することが示された（図 11）．この点をとらえて，生物学的同等性試験の信頼性を疑う向きがある．

添付文書は，申請に用いたデータをもとに作成されており，生物学的同等性が成立していないにもかかわらず，申請され，承認されるということはあり得ない．この添付文書に記載されているデータとして注意を向けなくてはならないのは，平山らも指摘している様に，各ジェネリックメーカが試験をした先発医薬品（標準製剤）とジェネリック医薬品（試験製剤）の対になったデータを示しているのではなく，ジェネリック医薬品のみのパラメータ値が記載され，それを比較している点である．

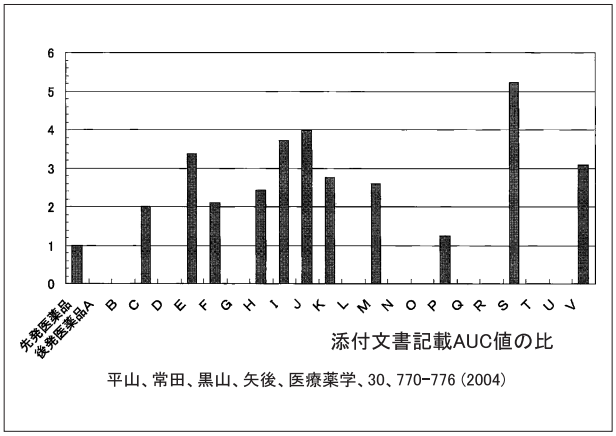
例えば，AUC に関し考察する．

F ・ D と AUC の間の関係は次式で表現される．

$$F \cdot D = CLtot \cdot AUC$$

ここで，CLtot が一定であれば，AUC は F ・ D に比例して変動する．一方，F ・ D が一定であれば，AUC は CLtot に反比例して変動する．実際，ジェネリック医薬品の F ・ D は先発医薬品の 80 %から 125 %の範囲にあることは確認されている．そうであれば，AUC の絶対値のみを切り離し，各メーカが別々に報告している添付文書の AUC 値を比較することは，平均 AUC 値の試験間の違いを比較していることになり，それは CLtot の平均値の試験間変動の大きさを見ていることになっている．AUC はどのような状況であっても，F ・ D を表す

図 11　プラバスタチン製剤の AUC 値の比較



平山、常田、黒山、矢後、医療薬学、30、770−776 (2004)

と見て，比較することは誤りである．

一方，先発医薬品（標準製剤）とジェネリック医薬品（試験製剤）が対になったデータを有しているにもかかわらず，添付文書にあえて切り離して記載させていたことは，結果として，生物学的同等性を示すデータを添付文書に記載させるという意図に反し，異なった内容の情報を生み出したことになっていた．現在では，ジェネリック医薬品に関しては，標準医薬品と試験医薬品（該当するジェネリック医薬品）の血中濃度と薬物動態パラメータを同時に記載することに改訂された．誤解がこの記載法の改善によって消失することが期待される．

II. なぜ，生物学的同等性試験のプロトコルは，各社間で統一されていないのか

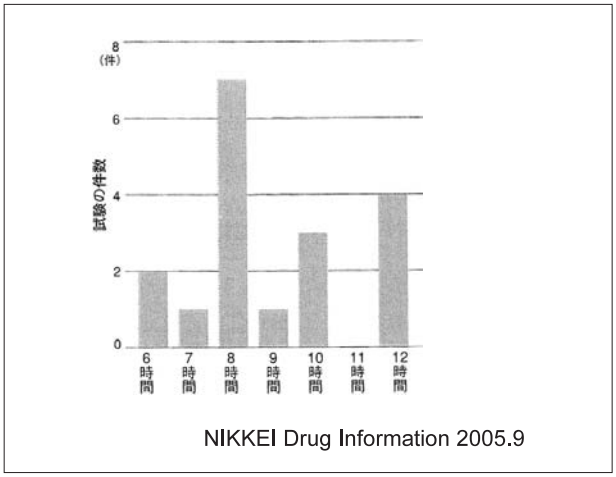
AUC 測定値の平均値の報告値がメーカ毎に異なる原因の一つに，試験プロトコルが異なることを指摘し，測定され，比較されている AUC 値などの信頼性に疑問を投げかける主張がある．確かに，AUC 値を測定している測定時間が，試験メーカ毎に異なる（図 12）．指摘者はすべて同じプロトコルで行うべきであると主張している．

$$F \cdot D = CLtot \cdot AUC$$

上式において，AUC は 0 時間から血中濃度が減少し測定できなくなるまでの時間（無限時間と表現する）追跡し得られる値である．しかし，先発医薬品もジェネリック医薬品も同一プロトコルで測定し，相対比較することが目的であり，AUC 値の正確な絶対値が個々の被験者で測定されていることが，同等性評価の前提条件であるとはしていない．原理的には血中濃度が減少し測定できなくなるまでであることから，ガイドラインでは，その 80 %以上に相当する AUC 値を得ることが望ましいとはしているが，絶対的な条件とは考えず，相対比較であるという試験目的から柔軟に考えている．

生物学的同等性試験のプロトコル作成にあたっては，必ず予備試験を行い，その測定結果をもとに，適正なプロトコルを作成することをガイドラインは求めている．しかし，予備試験は少数の被験者で行い，本試験は別の被験者多数で行われる．

図 12　同一薬物を対象とする生物学的同等性試験の最終採血時間の違い



試験毎に被験者が異なり，しかも，予備試験は少数による試験であることより，元来体内動態の変動性が大きい薬物では，全身クリアランスや分布容積が異なることは想定され，その結果，設定されるプロトコルが試験間によって異なることもあることは，当然である．また，予備試験の結果から想定した値と異なり，血中濃度が測定できなくなるまでの AUC の 80 %以上になるように測定されていないことは，個々には当然出てくる．

原理的には血中濃度が測定できなくなるまでの AUC が必要である．この条件が揃っておれば，変動は小さくなる．一方，意図的か偶然かは別にして，実際の個々の被験者の半減期からすると比較的短時間でサンプリングが中止されている場合には，AUC の測定値には，初期の吸収速度の影響も受けやすくなり，変動性が大きな AUC 値の測定となることが推定される．同等であることを判定するための統計手法として，仮説検定法と区間推定法があることはすでに述べた．測定値の変動性から考えると，仮説検定では，変動が大きいほど同等と判定しやすく患者側のリスクが高くなるので，その場合には，ガイドラインに動態パラメータの測定方法など細かく規定し，信頼性の高い値で比較するようにしなければならない．一方，区間推定法では，変動が大きいほど，非同等と判定されるようになるが，患者側のリスクには変化がない．逆に，生産者側リスクが大きくなる．そのため，試験者であるメーカが，生産者リスクを抑えた試験を行うために厳密な試験を行うための試験管理

に迫られる．そのため，この場合にはガイドラインとしては細かな規定を加えることは必要がない．

このようなスタンスがより明確に示されているのが，半減期が長い薬物における AUC の測定値の考え方である．半減期に関係なく，無限時間まで測定され得られた AUC の 80 %以上に相当する測定値になるよう，前ガイドライン（1982 年通知）では規定されていたが，ガイドラインの改定（1997 年通知）において，72 時間までは測定するとの内容に変更されている．80 %以上は測定されなければならないという考え方が放棄されている．これは，統計上の判定方法を信頼区間推定法に変更したことを受けた改訂である．この改訂は，一見，試験者側，すなわち，メーカ側にとって益がある改訂のようにとらえられるが，先にも述べたが，F ・ D の指標として変動が少ない AUC 値を得るには，80 %以上はカバーする AUC 値を得ることがより好ましい．それは，信頼区間法ではメーカ側のリスクを低下させるための条件となる．半減期の長い薬物において，72 時間までという選択肢を採用するか，80 %以上の時点までの試験を行うかは，試験者側の判断に任せている．どちらが採用されようとも，患者側のリスクは 5 %以下である．

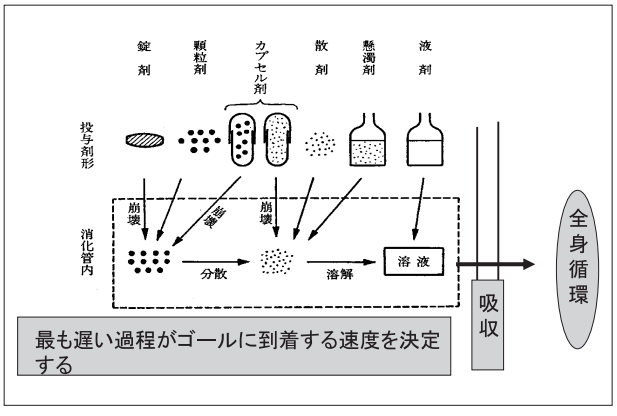
このように，現在，生物学的同等性は信頼区間推定法によって判定されているため，ガイドラインは，試験のプロトコルを厳しく規定する考え方はとらず，方向性を示すというスタンスを明確にしている．試験プロトコルが各社異なっていることから，統一し，管理した試験を行うべきと主張するのは，信頼区間推定法においては，生産者リスク軽減のためであり，患者リスク軽減のためには有益ではない．仮に杜撰な試験がされていても，患者リスクは一定であり，それは，試験者側，すなわち，メーカのリスクであり，ジェネリック医薬品の信頼性が失われると考えることは誤りである．体内動態パラメータを正確に算出することを求めること自身は一見正しい主張のように見えるが，目的に対する妥当性からは，必ずしも正しい要求とはならないという例と考えられる．

薬物動態パラメータ値そのものの正確な測定は，薬物動態試験において要求されるが，生物学的同等性試験においては，必ずしもそれが絶対的な要求とはならない．この様に，試験目的によって，同じ薬物動態パラメータ，たとえば AUC 値，であっても要求される条件は異なる．先発医薬品においては，AUC 値は薬物動態試験の値として要求され，測定される．一方，ジェネリック医薬品においては，AUC 値は生物学的同等性試験の比較項目として要求される．添付文書で，薬物動態の項で，両者が区別されずに記載されていることも混乱を与える原因となっているかもしれない．

経口固形医薬品の
バイオアベイラビリティと溶出速度

固形医薬品を経口投与した場合，製剤はまず，崩壊し，崩壊後には粒子，微粒子に分散する．含有されている薬物は順次，消化管の分泌液に溶解し，消化管粘膜から吸収され，腸間静脈から，門脈を経て，全身循環血中に到達する．全身循環血中への到達をゴールと考えると，ゴールに到着する速度（バイオアベイラビリティ）は，固形製剤中の薬物が全身循環血中に到達するまでに経る各過程，すなわち，固形医薬品が崩壊する過程，粒子に分散する過程，薬物が溶解する過程，さらに溶液中の薬物が吸収される過程，末梢血中の薬物が全身循環血中に運ばれる過程の内，最も遅い過程の速度によって決定される（図 13）．実際には，薬物が溶解する過程がもっとも遅く，溶解速度がバイオアベイラビリティを決定している場合が多い．そのため，経口固形製剤のバイオアベイラビリティを決定する製剤特性として，薬物の溶出速度に注意が向けられてきた．溶出速度とバイオアベイラビリティの間の関係が多く研究されたが，その結果，製剤処方や製剤設計の内容が異なる複数銘柄の医薬品を対象とした場合と，一つの

図 13　経口固形製剤中薬物が全身循環血中に到達するまでの過程



医薬品を対象とした場合で，異なる考え方をとる必要のあることが明らかになってきている．

複数銘柄の医薬品を対象とした溶出速度とバイオアベイラビリティの関係

溶出過程がバイオアベイラビリティを決定しているのであれば，異なる医薬品間でバイオアベイラビリティが同等であるかどうかは，溶出速度を比較することによって分かるはずである．*in vivo*（ヒトにおけるバイオアベイラビリティ）と *in vitro*（溶出試験法によって測定された溶出速度）の間の相関性に関し数多くの研究が行われてきた．しかし，結論から言うと，市販されている同一薬物を含有する複数の経口固形製剤間でバイオアベイラビリティと溶出速度との間の有意な相関性は殆ど認められていない．溶出速度が速い製剤は血中濃度が高くなり，溶出速度が遅い製剤は低くなるという関係は必ずしも得られていない．特に，臨床に提供する医薬品の評価にあたっては，統計的な傾向という判断だけでなく，非同等な医薬品を同等な医薬品と誤って判断するリスクがある基準以下の方法でないと採用できない．そのため，日本薬局方収載の溶出試験法は生物学的同等性を確保するための試験ではなく，「内用固形製剤の品質を一定水準に確保し，併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的とする」としている．また，米国薬局方，英国薬局方などでは，溶出試験の目的に，生物学的同等性に関連した言及は一切されておらず，単に，溶出性を測定する試験法とされているのみである．複数銘柄を対象とする 1 条件により測定される溶出速度の意義が非常に限定されていることへの認識が，限定した考え方がかなり昔に採用されているにもかかわらず、我が国ではまだまだその認識が広がっていないことが感じられる．

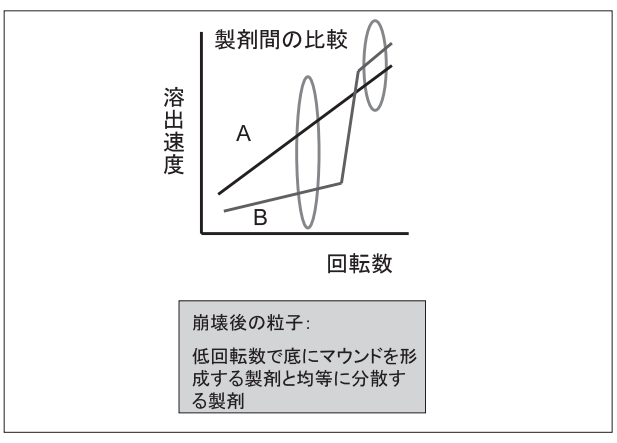
溶出挙動の類似性

経口固形医薬品のバイオアベイラビリティは溶出過程によって決められている場合が多いという事実がありながら，実際には測定された溶出速度との相関性がとれないという一見矛盾した現象となっている原因は，溶出試験法の方法と条件にあると考えられる．消化管における薬物の溶出挙動を，*in vitro* 溶出試験法による方法では把握できていないためと考えられる．

例えば，2 製剤は崩壊が速やかで，直ちに 2 次粒子となるとする．しかし，一つの製剤（B）からの粒子は比較的大きく，パドル法での低速の攪拌ではビーカーの底に溜まり，そのため，極端に遅い溶出性を示す．しかし，攪拌を大きくすると，粒子は溶媒中に分散し速い溶出性を示す．一方の製剤（A）から生じた粒子はパドル法での低速の攪拌でも溶媒中に均一に分散しパドルの回転数に比例して溶出速度は大きくなり，先の製剤のように，高速の攪拌で突然溶出性が大きくなることはない（図 14）．この様な特徴ある 2 製剤を考えたとき，例えば，50 rpm の条件では，各製剤からの溶出速度は，それぞれ異なった因子によって決定されている速度を測定していることになっている．一方，より回転数が大きい条件では，粒子を溶媒中に均等に分散させた条件での溶出速度を測定している．製剤間の溶出速度の比較をどの条件で行えばよいのかは，非常に微妙であることが分かる．2 製剤ではなく，さらに製剤特性が異なる製剤が対象に加えられると，さらに，複雑となる．溶媒の攪拌力，粒子に対する分散力，押しつぶす力，こする力，などなどの組合せが丁度，うまく消化管内での条件に合ったときに，それらの条件下で測定された製剤の溶出速度は，消化管内での溶出速度に対応し，結果としてバイオアベイラビリティとの相関性が見られると考えられる．このような条件を見いだすことは非常に難しいことが推察される．

しかし一方，複数の製剤の特性が非常に近く，例えば，全ての製剤が速やかに崩壊し，崩壊後生成した粒子が，全ての製剤についてパドル法での低速の攪拌で溶媒内に均等に分散し，その挙動は

図 14　製剤特性の違いによる溶出速度の変化



他の試験法である回転バスケット法において回転数を変化させても変わらないとすれば，うまく消化管内での条件に合った溶出試験条件を見つけなくても，これらの方法の一つで測定された溶出速度の差異は消化管内での溶出速度とも対応している可能性は高く，結果として，バイオアベイラビリティとの相関性を示す可能性は非常に高いと考えられる．

このように，*in vitro* 溶出試験のある 1 条件で測定された溶出速度は，製剤が有している溶出特性の一面を表しているだけである．しかし，*in vitro* 溶出試験の条件を増やしていけば，それだけ異なった複数の側面から製剤が有する溶出特性を見ることになる．そのため，複数の条件で溶出速度を測定することによって製剤の 立体的（多次元的）な溶出特性を推定しようという考え方が確立されてきた．仮に，このようにして推定された立体的な溶出特性が製剤間で類似していると判断された場合，その測定結果から，溶出速度を測定する環境を変化させても両者の溶出速度はほぼ平行して変化することが考えられるので，製剤からの薬物の溶出速度の差異がバイオアベイラビリティの差異に反映されている可能性は極めて高いと推定できる．

経口固形製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性（図 15，16，17）

ガイドラインでは，標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性の基準を設けている．試験はパドル法とし，50 rpm，100 rpm の 2 条件，試験溶媒は pH 1.2，pH 3–5，pH 6.8 の 3 条件を設定し，これらの複数の条件で測定して得られた両製剤の溶出速度の平均値の差が ± 15 %以内であれば溶出挙動は類似しているとしている．しかし，たとえ，溶出挙動の類似性が見られても，ヒト試験なしに生物学的同等性を結論づけることは無理である．それほどまでの絶対的な意味を溶出挙動の類似性が有しているとは考えられない．実際にも，溶出挙動が類似した複数の医薬品間で生物学的同等性が示されない例が認められている．溶出速度のみから，複数の処方内容，製造内容が異なる医薬品のバイオアベイラビリティが異なるのか，同じなのかを判定することは，このように，非常に困難である．

但し，20 名から 30 名の被検者による生物学的同等性試験を行っても同等とは判定できなかった場合で，バイオアベイラビリティの値の平均値が 90 %から 111 %の範囲にある場合に，溶出挙動の類似性が認められる場合には，被検者を追加した試験を行う必要はなく生物学的に同等と見なすことができると，ガイドラインはしている．20 名から 30 名の被検者による試験において，バイオアベイラビリティの値の平均値が 90 %から 111 %の範囲にある場合にはほぼ生物学的には同等であると判定できる条件にあるが，残念なことに，ばらつきが大きく同等とは判定されなかった場合と推定される．この場合には，溶出挙動の類似性というデータがあるのであれ

図 15　溶出挙動の類似性を検討するための溶出試験条件

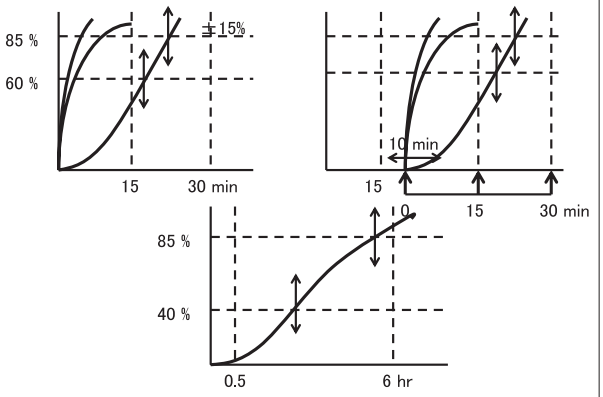
- 試験回数
  - – 1 条件につき、各製剤12ベッセル以上
- 試験時間
  - – pH1.2；2時間、その他の試験液；6時間、標準製剤の平均溶出率が85%を超えた時点
- 試験条件
  - – パドル法、900 mL、37±0.5℃

図 16　溶出挙動の類似性を検討するための溶出試験条件：酸性薬物を含む製剤

回転数（rpm）	pH
50	①1.2 ②5.5 ～ 6.5[a)] ③6.8 ～ 7.5[a)] ④水
100	①、②、③のうちのいずれか一つ[a)]

a）　標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85% 以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85% 溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。

図 17　溶出挙動の類似性の判定基準
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85 %に達する場合



ば，追加のヒト試験を行わず生物学的同等性と判定してもよいのではないかというのが，「ガイドライン」の考え方である．このような溶出試験の利用は世界的にも初めての試みである．

経口固形製剤の生物学的同等性を示す前提に，まず，溶出挙動の類似性が必要であると考えられている向きが一部にある．これは，全く誤解である．生物学的同等性は，ヒト試験による同等性の実証が重要であり，それに，前提条件は何ら付けていない．また，ヒト試験に代わる方法も現時点ではない．上述した溶出挙動の類似性の利用は，あくまで，行ったヒト試験の結果において，20–30例という数での試験で平均値からは90–111％を示しながら，変動が大きく信頼区間幅が80–125％に入らなかった例において，同等性を強く推すサポート的データとして取り扱っているにすぎない．即ち，ヒト試験からは，生物学的同等性を強く推定させる結果となっており，更に溶出挙動が類似している副次的サポートデータによって溶出挙動がきわめて類似した製剤であると推定できるので，生物学的同等性を有していると判定してもかまわないであろうとしている．溶出特性が非常に似通った製剤であることを推定するために溶出速度が用いられており，溶出速度から，ヒトにおけるバイオアベイラビリティを推定できるという考え方は採用していない．

経口徐放性製剤の生物学的同等性試験における溶出速度の類似性

生物学的同等性において，溶出挙動が類似していることが前提とはされないことは全ての医薬品に通じる考え方である．しかし，我が国の生物学的同等性ガイドラインでは，固形の経口徐放性製剤については，先発医薬品とジェネリック医薬品との間に溶出挙動の類似性があることを前提条件においている．

経口固形徐放性製剤では投与回数の減少がもたらされる．逆に言うと，1製剤あたりに含まれる薬物量は多くなっている．また，薬物を徐放化させるために高度な製剤工夫が組み込まれている．そのような，徐放機構を有した製剤が消化管の中を移動していくが，移動に応じて製剤がさらされる環境条件は大きく異なる．1製剤あたりに含まれる薬物量は多くなっているので，特に，安全性の面から，以上のような条件においても，安定した徐放性を維持することが製剤には求められる．そのため，我が国のガイドラインでは，製剤の大きさ，消化管内での製剤の移動を含めた挙動，徐放性製剤からの主薬の放出制御機構なども先発医薬品とジェネリック医薬品で似通っていることを承認の条件に加えている．放出制御機構が似通っていることの検証として，複数条件で測定された溶出速度が類似していることを求めている．このように絞った上で，さらに，生物学的同等性を有していることを求めている．

一方，複数試験条件から測定される溶出挙動の類似性のデータは，放出制御機構が似通っていることの検証として求めているが，品質管理上の試験としては複数試験条件による試験を行うことを求めてはいない．このように，溶出試験は，試験条件，要求度を，目的に応じて変化させ，使い分けている．

単数の医薬品を対象とした溶出速度とバイオアベイラビリティの関係

ある限定された一つの医薬品では，製剤を構成している基剤，添加剤は同じであり，製造方法，製造のために用いる機器も同じである．ただし，基剤，添加剤のロットが異なり，わずかであるが物性が異なる可能性はある．また，製造方法も同一にはしているが，各工程での調製方法，機器の調製具合が許容範囲であってもわずかではあるが異なることはある．これらの累積によって，主薬の製剤からの溶出速度が異なり，結果として，血中濃度が異なる可能性のあることは考えなくてはならいことである．いわゆる，製造管理，製品管理上の問題である．

この場合には，製剤特性が非常に近似した中での溶出性の違いとバイオアベイラビリティの関係の検討になるため，バイオアベイラビリティの相違を検出できる溶出試験条件は比較的容易に設定できる．基礎的研究において，*in vitro* の条件で測定された溶出速度がヒトにおけるバイオアベイラビリティと相関性が示されている場合がある．それらは，ほぼ，例外なく，対象とする製剤の処方や製造の条件が似通ったものであり，検討対象とする因子のみを変更させ製造された製剤である．

これらの事実が，ある限定された医薬品を対象に，バイオアベイラビリティと関連づけて溶出試験法の確立は可能であることを示している．

そのため，1製剤を対象とした場合には，バイオアベイラビリティの相違を検出できる溶出試験条件を製剤試験法として設定することで，同一工場によって生産された医薬品間の非同等性は回避できると考えられている．このような考え方に基づいて，現在，我が国では，経口固形医薬品に関しては，先発医薬品もジェネリック医薬品も，自己の医薬品の生物学的同等性を担保するための溶出試験を設定することが義務づけられている．

図18，19は，2001年に通知された，「新医薬品の規格および試験方法の設定」に示されている，製剤の溶出試験の判定基準の設定に関するフローチャートである．

品質の再評価

品質の再評価の目的

1995年3月までに申請された医薬品では，ロット間の生物学的同等性を保証するための識別性を有した試験（溶出試験）法を設定し，その試験によって生産管理を行うことは，先発医薬品，ジェネリック医薬品に関わらず行われていなかった．そのため，結果として医療に供給されている医薬品の中に，生物学的に同等でない医薬品が存在する可能性を否定できない状態であった．そこで，厚労省はジェネリック医薬品の信頼性を高める目的で，すでに医療に供給されている経口投与を目的とした固形医薬品（1995年3月以前に申請された医薬品）の「品質の再評価」を1998年より開始した．

品質の再評価の方法（図20）

製造承認されている経口投与を目的とした固形製剤全てについて，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を改めて行うことはせず，まず，溶出速度を利用して医薬品をスクリーニングする方法を採った．

ジェネリック医薬品は一度生物学的同等性試験で先発医薬品と生物学的同等性を示すことが確認されている．また，その当時と製剤処方，製剤方法，製

図18　製剤の溶出試験の判定基準の設定
どのタイプの判定基準を設定すべきか？

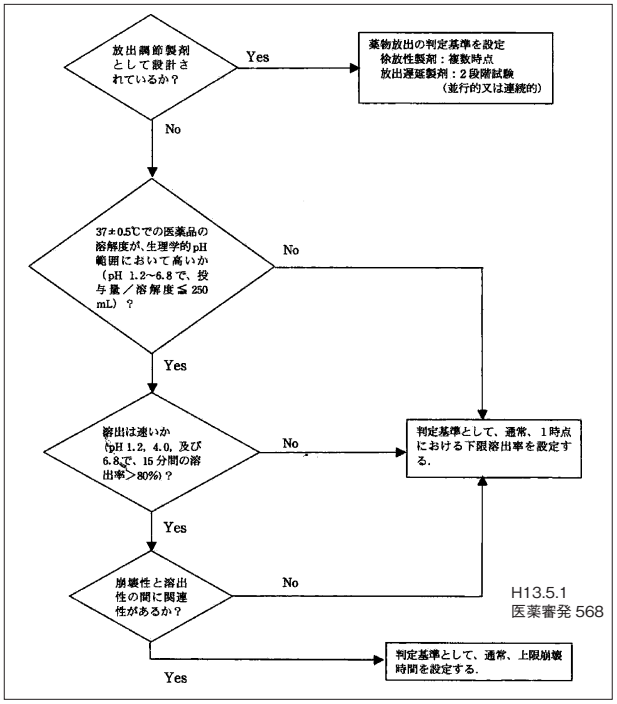


図19　製剤の溶出試験の判定基準の設定
速放性製剤の試験条件と判定基準

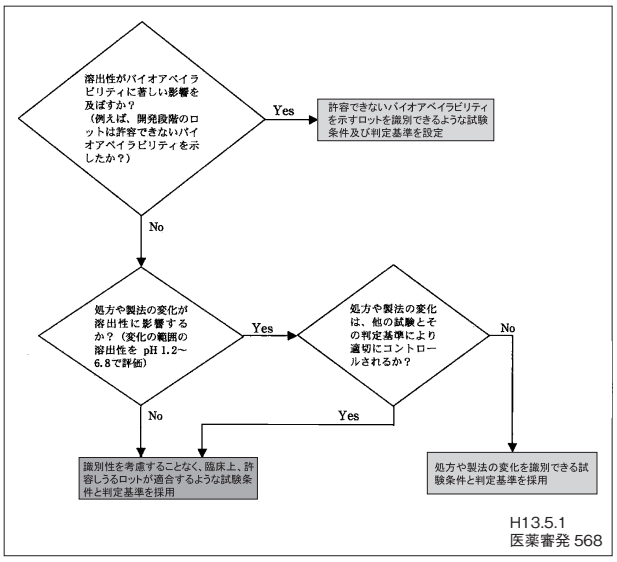
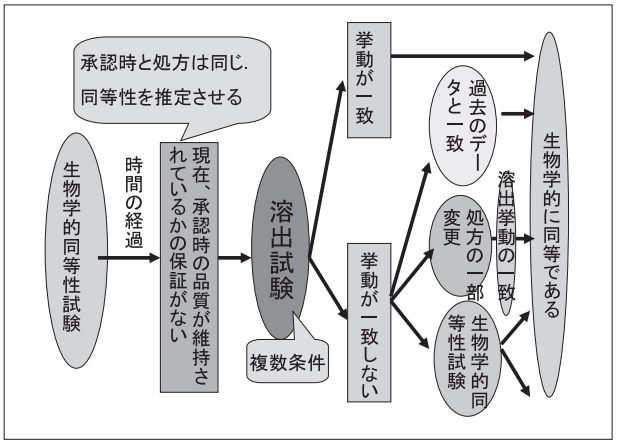


図20　品質の再評価における検討フロー図



剤機械は変更されていない．ただし，日常的生産を繰り返す中で，先発医薬品，ジェネリック医薬品が共に少しずつ品質を変化させ，結果として医療に供給されているジェネリック医薬品の中に，先発医薬品と生物学的に同等でない医薬品になっている可能性があるというのが，再評価を行おうとしている場合の状況と考えてよい．

このような状況において，複数の条件すべてでジェネリック医薬品の溶出挙動が先発医薬品に類似していることが示された場合には，生物学的同等性を示している確率はかなり高いとして，ヒト試験を行うことなく同等であると判定することにした．もともと，生物学的同等性に近い医薬品であることを前提に，溶出挙動が類似しているというサポートデータを得たことで，生物学的同等性は維持されていると判断するという考え方を採用した．溶出挙動の類似性のみで同等性を結論づけたわけではない．

また，先発医薬品に対し全ての試験条件で類似した溶出挙動を示さなかった医薬品においては，生物学的同等性には影響を与えない程度の製剤処方のマイナーな変更を加え，そのマイナーな変更を加えた医薬品が，複数の条件全てにおいて先発医薬品との溶出挙動の類似性を示した場合，その製剤処方の一部を変更した医薬品を，先発医薬品と生物学的同等性を示している確率はかなり高いとして，ヒト試験を行うことなく同等であると判定している．この場合も，1度，ヒト試験で生物学的同等性は確かめられ，生物学的同等性は変化させない程度の製剤処方のマイナーな変更のみが加えられていることを前提に，複数の条件で先発医薬品の溶出挙動と類似した溶出速度を示しているというサポートデータを得たことで，同等という結論を下している．

先発医薬品と溶出挙動が類似しない医薬品でも，製造承認を受けた試験製剤と，現在供給している医薬品の間で溶出性が変化していないとのデータを有する場合は生物学的同等性が維持されていることが明らかである．また，先発医薬品と溶出挙動が類似しない医薬品でも，ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い，同等であることを改めて示した医薬品は，当然，同等な医薬品としての評価を受ける．

このようにして，同等であると評価された医薬品は，品質の再評価に合格した医薬品として医療用医薬品品質情報集（日本版「オレンジブック」）に収載される．

品質の再評価を受けた医薬品の溶出試験法

再評価を受け，合格した医薬品には，その後，生産されたロットはそれぞれ生物学的同等性を維持した製品であることを保証するために，溶出試験法の設定が必要となる（図 21）．

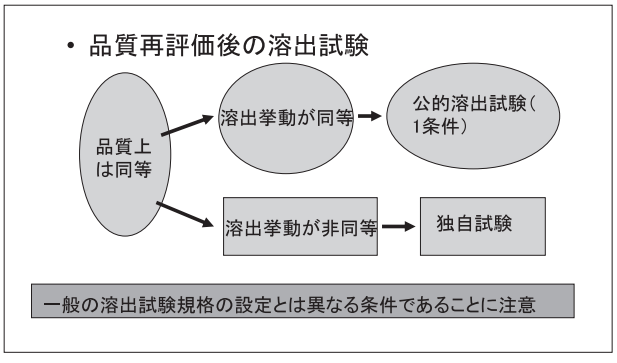
再評価を受けた医薬品には 2 種類の医薬品が存在する．一つは，先発医薬品と溶出挙動が類似しているとのデータによって合格となった医薬品群である．これらの医薬品群は複数条件すべてにおいて先発医薬品と類似した溶出挙動を示し，溶出性から見るときわめて類似した特性を有する医薬品群と考えることができる．そのため，これらの医薬品群では，生物学的同等性を保証する 1 種類の溶出試験条件を共通に設定することが可能となる．このような目的で設定された試験法を「公的溶出試験法」と呼んでいる．

もう一つは，先発医薬品と溶出挙動が類似していないが，生物学的同等性は示している医薬品である．これらの医薬品は，それぞれに，独自に生物学的同等性を保証するための溶出試験条件を設定することになる．このような目的で設定された試験法を「独自溶出試験法」と呼んでいる．

日本版オレンジブック（医療用医薬品品質情報集）

「品質の再評価」に指定を受けた経口投与を目的とした固形医薬品について，再評価の進捗状況，評価結果，評価後の品質管理のための溶出試験法が，日本版「オレンジブック」に公表されている（図 22）．

図 21　溶出試験規格設定の考え方



対象は，製造承認を受けた全ての経口投与を目的とした固形医薬品となっている．再評価において合格とされない医薬品は，製造承認は取り消されるので，収載されているのは，全てジェネリック医薬品として製造承認され，取り扱える医薬品のリストとなる．

日本版「オレンジブック」と言われるのは，米国FDA（食品医薬品局）が出している「オレンジブック」に対比させて呼んでいるからである．しかし，FDAオレンジブックは，製造承認を受けている医薬品の治療的同等性に関する情報を収載しており，我が国の「オレンジブック」とは趣を異にしている．米国では製造承認と代替調剤可の医薬品を区別しており，オレンジブックはあくまで，代替調剤の対象になる医薬品かどうかをしめしたリストである．代替調剤とは，医師が処方箋に記載した医薬品名を，他のジェネリック医薬品に薬剤師が交換して調剤するととを指す．交換できる医薬品リストをオレンジブックで示しており，薬剤師はこのリストの中から選択して調剤する．交換できるとは，治療上同等である医薬品ということとなる．

FDAオレンジブックでは，代替調剤が可能な医薬品名（A）と，代替調剤の対象とすることができない医薬品名（B）が記載されている（図23）．生物学的同等性を示す医薬品は当然，代替が可能な医薬品である．オレンジブックで，B，即ち代替調剤ができないとされている理由は，一つはヒトを対象とした生物学的同等性試験を行わずに製造承認を受けている医薬品である．生物学的同等性ガイドラインが示される前に承認を受け，ジェネリック医薬品としては製造承認を現在も受けている医薬品である．また，一部の徐放性製剤についてBとなっている．FDAの製造承認の歴史の中で，徐放性製剤に関し，明確な生物学的同等性の基準がないまま個々の医薬品を承認した経緯があり，そのため，それらの医薬品の血中濃度推移は重なっておらず，Bとしている．また，研究により，生物学的同等性に疑義がある製品の存在が認められた場合，医薬品の試験規格外の測定値でなければ，製造中止や市場からの収去とはならない．これは，我が国でも同じある．しかし，米国では代替調剤の対象からははずすことになり，Bとしている．メーカが改めて生物学的同等性を示すデータを提示すればAに戻しているようである．

我が国では代替調剤が行われておらず，そのため，医薬品に関するリストは製造承認を行っている医薬品のリストのみとなる．そのため，Bというリストはあり得ないことになる．また，オレンジブックに限れば，品質の再評価の進捗状況と再評価結果を示すリストであり，不適の場合は，承認対象ではないため，Bという医薬品は医療に供給されている医薬品ではあり得ないことになる．医薬品行政上の背景の違いが，「オレンジブック」の記載内容や役割の違いとなっている．

経口固形医薬品の溶出速度データの評価についての考察

I. なぜ，ジェネリック医薬品の中に溶出速度が大きく異なるものがあるのか

設定された目的によって，得られる結果の評価が異なる．

品質の再評価が終了し，評価後の医薬品が同時に品質管理のための溶出試験法，公的溶出試験法か独自溶出試験法を設定する．それぞれに該当する医薬品は，工場からの出荷に当たっては必ず，溶出試験を行うことは義務づけられている．それでも，規格

図22　我が国におけるオレンジブック

製造承認を受けている経口固形医薬品が対象

- 品質の再評価の進捗状況の公開
- 全ての製剤を再評価している
- 再評価済みの医薬品の溶出試験法の公開
  - 公的溶出試験
  - 独自溶出試験

図23　米国FDAのオレンジブック

製造承認を受けた医薬品のうち代替調剤が行える医薬品のリスト

A: 代替調剤可　B:代替調剤不可

米国の製造承認の基準およびその歴史的経過が反映されている

TE Code：B

1982年以前に承認され、しかも、現在までBE データが提出されていない医薬品

特殊製剤に関し、ヒトBEのデータなしに承認

基準からはずれているとすれば，製造管理あるいは流通における管理が十分でないことを示す．販売中止などの行政処置の対象となる．このような，規格外の医薬品の流通は，ジェネリック医薬品に限らず，先発医薬品も含め全医薬品の共通の問題であり，日常，複数のレベルでモニターがされている．また，溶出試験法が公表され，ユーザーである医療機関でも，試験を行うことが可能な条件が整備された．モニターの一部を担うことが期待されている．

再評価が行われていない医薬品については，溶出試験法も設定されていない．そのため，報告された溶出データは，研究者が設定した方法あるいは，日本薬局方の試験条件を準用しているケースが多い．溶出試験条件は，明確にバイオアベイラビリティとの対応を意識して，その裏付けのもとに条件が設定されていない限り，溶出速度の違いから，バイオアベイラビリティの違いを推定することはできない．そのため，そのような条件で測定されたデータから言及できる内容は非常に限られていると言える．しかし，多くの報告では，過大的にデータの差異から，バイオアベイラビリティの差異の可能性にまで言及している．

経口徐放性製剤については，生物学的同等性試験を用いて臨床上の同等性を実証する条件を有した医薬品であるかどうかの評価に，溶出挙動の類似性を用いている．このデータはあくまで，同等性試験を行う対象であるかを評価するためのもので，該当する医薬品のバイオアベイラビリティを保証するための試験とは位置づけられていない．医薬品のバイオアベイラビリティを保証するための試験法は別に規定している．そのため，溶出挙動の類似性を検討する条件でデータを収集し，医薬品間での比較を行っても，そのデータ自身に大きな臨床的意義は付与できない．むしろ，医薬品としての溶出試験法に則ったデータの方が意義が高い．

II. 現在臨床に提供されている医薬品の中に，明らかに生物学的同等性を疑わせる医薬品が存在することが報告されているが，なぜか

臨床に供給されている薬物Xを対象に，複数の医薬品の生物学的同等性試験が指示され，学会に報告されている[10]．十分なデータが公表されていないので，検討できないが，明らかに非同等な製剤が臨床に供給されていることを示していると考えられる．このことから，現時点でも，我が国における製品管理体制が十分な機能を発揮していないことを示すものと考えられる．この場合の問題点のあり方は，該当する医薬品の承認時期，あるいは，品質の再評価を受けた医薬品であるかに依存する．

1995年3月までに申請された経口固形医薬品は，製造された製品の生物学的同等性を保証する溶出試験法を設定していない．先発医薬品，ジェネリック医薬品ともである．そのため，品質の再評価を現在進めている．改めて，品質の再評価の意義を再確認するデータであるかもしれない．

該当する医薬品が品質の再評価も受けた医薬品である場合であれば，品質を保証するための溶出試験法も設定されている．それにもかかわらず，明らかに非同等な医薬品が臨床に供給されているとするならば，改めて，設定された溶出試験法の再検討を必要とするデータであるかもしれない．あるいは，該当する医薬品の流通過程の品質管理を問題にするべきかもしれない．

該当する医薬品が1995年4月以降に申請された医薬品であれば，生物学的同等性試験データおよび，生産段階での同等性を保証するための溶出試験法の設定のための根拠データは審査の対象となっている．それにもかかわらず，医療の場に非同等な製品が供給されていることは，該当するメーカが設定した溶出試験法の不備が考えられる．溶出試験法設定のガイドラインの見直しや具体的な運用を見直すことの必要性を示すデータとして捉えることができる．どちらにしても，この研究は意義の高い研究であり，それぞれの該当する状況において，検討課題を提起している．しかし，このデータをもってジェネリック医薬品全体の否定の根拠にする論は，あまりにも乱暴で，前進的でない．

ま と め

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験とそれに関連した溶出試験の目的およびそれを具体化するための試験法の設定の考え方を概説するとともに，一部の課題に関する私見を加えた．生物学

的同等性試験を構成している総合的な概念は，試行錯誤を繰り返し，世界の科学者の真摯な検討，議論をもとに作り上げられてきている．一方，我が国の医薬品は，我が国の行政体制，医療体制の歴史と枠組みの中で規定されている．生物学的同等性試験にある普遍性と独自性の理解が，我が国における生物学的同等性試験の理解に結びつき，ひいては，ジェネリック医薬品の理解に至ると考える．また，それが構築されてきた歴史的経過を知ることが，今後の課題を展望する基礎となるであろう．

以上の視点から，背景となる概念を中心に概説した．一枚の葉，それだけを見れば，これから繁ろうとしているのか，あるいは，枯れようとしているのか，樹の下部に位置するのか，あるいは，上部に位置するのか，何故下を向いているのか，斜め右上を向いているのか，などなど，その存在および理由の立体的な把握は困難であり，そのため，瞬間的な表面的な印象でとられても，実態と合っていないことになりがちである．真の内容をつかみきれず，誤った把握に進むことにもなりがちである．一枚の葉，それだけを見るのでなく，樹木全体像，樹木全体の方向性を捉えるなかで，一枚の葉の総合的な実態が把握でき，生きた実像が浮かび上がるものと思われる．

ジェネリック医薬品の臨床上の有効性，安全性を保証するシステム，その実行を確認するための試験法を支える科学，概念は，ジェネリック医薬品に極限的に適用されるものではない．広く，先発医薬品，ジェネリック医薬品をカバーする体系の上に構築されている．ジェネリック医薬品によって，にわかにクローズアップされた「製剤」という機能を材料に，臨床的機能が「同等」とする概念と評価，逆にそれでも同等とはならない機能を考えることによって，我々は医薬品という大きな枠の中で確立している概念を改めて再認識することになると考える．

ジェネリック医薬品を巡る批判，誤解が渦巻いているが，この状態が我が国に根付いてしまうことは，単に，ジェネリック医薬品が我が国では受け入れられないという結果になることより，さらに，危惧するのは，医薬品を構成している科学的な概念そのものが破壊されていくことである．一枚の葉の誤った把握が多数となったとき，樹木全体の構成とは関係なく，繁ろうとしている葉を，枯れようとする葉であると断定してしまい，その結論をサポートする虚構の理論が新たに作られてしまうことになる．その危惧を抱きながら，本論文は，可能な限り，樹木を描くこと，紹介することに大半を使った．その中で，一枚の葉の見かけの情報によって作り上げられている見解の批判的検討を行った．生物学的同等性試験が抱えている課題，その改善の展望は，本論文の目的とはしなかった．別稿に譲りたい．

参　考　文　献

1）平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
2）平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
3）平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号通知「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」
4）平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号通知「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」
5）平成 15 年 7 月 7 日薬食審査発第 0707001 号通知「皮膚局所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」
6）平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号通知「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」
7）平成 6 年 9 月 1 日薬審 586 号通知「新医薬品の規格および試験方法の設定に関するガイドライン」
8）平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号通知「医療用医薬品の品質に係る再評価に実施等について」
9）平成 13 年 5 月 1 日薬審 568 号通知「新医薬品の規格および試験方法の設定」
10）内田信也，内田英二，大橋京一，薬物 X の先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較，第 26 回日本臨床薬理学会年会 プログラム・抄録集，臨床薬理 36，Suppl．s287（2005）

ジェネリック研究　**01**(1)024–030(2007)

〔一　般　論　文〕

米国におけるジェネリック医薬品　代替調剤と薬剤師の役割

陳　惠一　CHIN KEIICHI, Pharm.D.
CJC ファーマ（株）代表取締役　明治薬科大学客員教授

Summary : In Japan, with the progress of rapid growth of aging society, the medical expenditure has increased and recorded the highest, 32 trillion yens, for the 2005 fiscal year. Under this circumstance, the use of generic drugs has been promoted in several ways. For example, the prescription format has been changed to a new format since April 2006, so that prescribers can now designate if the prescribed medications can be substituted by generic drugs and dispensed at pharmacies. However, many practitioners (physicians, pharmacists) seem to be confused and concerned about the quality and equivalency of generic drugs or other related issues.

On the other hand, generic drugs have already been used widely in other countries. For example, the share of generic drugs in the US has now reached more than 50%. This has been achieved through establishing the quality and equivalency of generic drugs, publishing so called "Orange Book" by FDA (Food and Drug Administration), enacting the generic substitution laws as well as Hatch-Waxman Act that enabled the cost reductions of generic drugs in the US.

As a matter of fact, Japan seems to have adopted many of those establishments made in the US with some differences. Knowing those backgrounds and facts of generic drugs may relieve some of the practitioners' concerns about the quality and equivalency or other related issues.

In generic substitution practices, pharmacists' roles are essentially important. They need to choose appropriate generic drugs and provide cares based upon individual patients' needs.

本邦においては，高齢化が益々進み，2005 年度の医療費は 32 兆円に達し過去最高を記録した．そうした状況下，ジェネリック医薬品の利用が推し進められている側面がある．具体的には，2006 年 4 月より処方箋様式が変更になり，医師が同意署名すればジェネリック医薬品の薬局での代替調剤と可能となった．しかし，医療現場では，そうしたジェネリック医薬品の品質や同等性などに対して不安を持ち混乱している状況が少なからずあるようだ．

一方，ジェネリック医薬品は，既に多くの国で広く普及している．例えば，米国においてはジェネリック医薬品のシェアは 50% を越えている．この普及に至るまでには，同等性や品質の確立，FDA による「オレンジブック」の発行，代替調剤法，ジェネリック医薬品のコスト削減を可能にした Hatch-Waxman 法などの成立などの過程があった．

本邦においても，いくつか違いは存在するものの，これら米国におけるジェネリック医薬品普及のための体制を多く取り入れている．医療現場で，こうした背景や事実が共有化されれば，ジェネリック医薬品の品質や同等性等に対する不安はある程度軽減されるかもしれない．

ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割は非常に重要である．個々の患者に応じて適切なジェネリック医薬品の選択し対応をする必要がある．

key word ： generic drugs, pharmacist, substitution law

1．はじめに

本邦においては，高齢化が進み，2005 年度の医療費が 32 兆円を超え最高を記録した．そうした背景の下，ジェネリック医薬品推進の動きが本格化している．具体的には，2006 年 4 月より処方箋様式が変更になり，処方医が処方箋にジェネリック医薬品への変更に同意する欄に署名すれば薬剤師がジェネリック医薬品に変更して調剤すること（ジェネリック医薬品代替調剤）が可能となった．病院においても，DPC（Diagnosis Procedure Combination）化が進み，ジェネリック医薬品の利用が増えている．また，国民も医療費の自己負担割合が増えたことも

* 〒 204-0004　東京都清瀬市野塩 2–522–1　明治薬科大学
TEL : 042–495–8611（代）
E-mail: keiichi@cjcpharma.com

あり，ジェネリック医薬品による薬剤費削減を求める動きが出てきている．

しかし，医療現場では，そうした薬剤費抑制を求めるプレッシャーの中，ジェネリック医薬品の同等性や品質等に対する不安，ジェネリック医薬品の情報量の少なさに対する不満[1]，さらにはジェネリック医薬品代替調剤による在庫増加等の現実的な負担を感じながら，ジェネリック医薬品代替調剤を行っているのが実態のようだ．

そこで，既にジェネリック医薬品のシェアが50%を越えている米国の例を参考に，こうした本邦が抱えるジェネリック医薬品の問題と薬剤師の役割について考えてみたい．

2. ジェネリック医薬品代替調剤法について

米国を含め多くの国で，ジェネリック医薬品代替調剤が既に実施されている（表1を参照）．米国では，ジェネリック医薬品調剤は，一般名処方ではなく，代替調剤によって行われている[2]．米国の薬事関係法規は州によって若干違うが，表2にカリフォルニア州の代替調剤法（Generic Substitution Law又はDrug Selection Lawと呼ばれる）の概要を示す[3]．

本邦においても，2006年4月より部分的ではあるが代替調剤が可能となったが，米国の代替調剤と比較しいくつか大きな違いもある．

代替調剤の可否について（処方箋様式）

先ず，本邦の場合，処方医が代替調剤に同意署名した場合のみ薬剤師による代替調剤が可能となっているのに対し，カリフォルニア州の場合は処方箋上に処方医等の「代替調剤不可（Do Not Substitute）」等の記載がない限り代替調剤可能となっている点である．本邦ではジェネリック医薬品代替調剤可能な処方箋の割合はまだ少ないが，カリフォルニア州の場合ほぼ全ての処方箋で代替調剤が可能となっている．この差は，この処方箋様式の違いに因るところが大きい．

ジェネリック医薬品代替調剤可能な処方箋の割合は，薬局の在庫に大きく影響する．米国の場合，ジェネリック医薬品のみを保険適用にする医療保険が多いこともあるが，特許の切れた薬はジェネリック医薬品でほぼ対応できるため在庫はそれ程増えない．薬局も処方箋を面で受けることが可能だ．一方，本邦においては，先発医薬品とジェネリック医薬品の両方を在庫する必要があるため，薬局の在庫が増えてしまう状況が生まれている．

責任の所在

その他の違いとして，代替調剤における責任の

表1　海外と日本のジェネリックのシェア・制度の比較[2]

	米国	ドイツ	イギリス	フランス	日本
ジェネリックのシェア（数量）	52%	50%	52%	12%	12%
ジェネリックのシェア（金額）	9%	29%	17%	3%	5%
代替調剤	○	○	△	○	×→△
一般名処方の慣行	×	○	○	△	×

（出典：大和総研，後発医薬品業界の現状と将来展望2005を参考）

表2　カリフォルニア州における代替調剤法の概略[3]

- 薬剤師は「調剤変更不可（Do Not Substituteなどのような記述がある場合）」と指定されてない限りジェネリックを選択し調剤出来る．
- ジェネリックとはブランド名の薬と同じ活性成分，同じ量を含み，同じ剤形（カプセルであればカプセル）の薬．
- 患者の同意が必要．
- 安くなくてはならない．
- 代替調剤によって発生する問題の責任は処方した医師ではなく薬剤師にある．

所在の明確化の有無がある．カリフォルニア州の代替調剤法では，代替調剤によっておこる問題の責任は薬剤師にあり処方した医師（等）にはない，と明文化されている．ただし，この代替調剤における薬剤師の責任は，ジェネリック医薬品の副作用をも薬剤師が責任を持つということではない．後述するように，ジェネリック医薬品では不活性成分，外見，名称等は先発医薬品とは違う．薬剤師が，そのような違いを意識し個々の患者に対してジェネリック医薬品代替調剤の可否判断やジェネリック医薬品の選択等を，責任を持って行うという意味である．例えば，シロップ等の液剤は味覚等が違う場合があり，活性成分が同じでもコンプライアンスに違いが出てくることが起こり得る．こうした対応は，実際の薬の性状等を容易に知りえる薬剤師だからこそ対応できる部分でもある．

一方，本邦においては，そうした責任の所在が未だ明文化されていない．代替調剤によって生じえる問題を処方医が全て負うのであれば，当然のことながらジェネリック医薬品銘柄の指定が起きてくる．実際，ある大学病院では，近隣の薬局に対して代替調剤すべきジェネリック医薬品銘柄を予め指定し通知し始めている．ジェネリック医薬品は，ひとつの成分に 30 種類以上の製品が存在する場合もある．もし，個々の医療機関がジェネリック医薬品銘柄指定を始めれば，特に，かかりつけ薬局における代替調剤自体が不可能になる危険性があり，医薬分業の崩壊にも繋がりかねない．

以上のように，米国の代替調剤法との処方箋様式の違いや責任の所在の明確化の有無は，薬局の在庫のみならず医薬分業自体の存続にも影響を及ぼしかねない，非常に重要な意味を内包している．

3．ジェネリック医薬品の同等性や品質について（オレンジブックについて）[4)]

米国においても，かつて，ジェネリック医薬品の同等性や品質は大きな問題であった．同等性とは一体何なのか，そう言った基本的な判断基準から考える必要があった．30 年以上前には，国による統一基準もなく，薬事関係法規を管理する各州自治体は大きく混乱していたようだ．

そこで，1980 年に米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）が，通称オレンジブック呼ばれる Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations[4)] という本を発行し，初めて国の判断基準を示した．表 3 に，現在の米国オレンジブックにおけるジェネリック医薬品の同等性の判断基準の概要を示す．本邦においても，近年，日本版オレンジブックが発行されている．

外見や不活性成分について

米国版オレンジブックでの同等性とは，治療上の同等性であり，活性成分の同等性が重要であり，外見や不活性成分は同等である必要はないとしている．実際，多くのジェネリック医薬品は，先発医薬品がカラフルで様々な外見の薬が多いのに対し，白色で円形の錠剤が多い．

同等性について（生物学的同等性）

治療上の同等性を決めるのは活性成分であり，同等性判断にはその活性成分の生物学的同等性試験結果が用いられている．治療効果の同等性は，対象医薬品との大規模比較臨床試験によっても評価することも可能かもしれないが，後述する Hatch-Waxman 法を踏まえた ANDA（Abbreviated New Drug Application，簡素化された新薬承認申請）に基づいて，活性成分の生物学的同等性（薬の吸収速度と量

表 3　米国オレンジブックにおける治療上同等なジェネリック医薬品の定義の概略[4)]

- 製剤的に同等な薬（pharmaceutical equuivalents）
  - 同じ剤形で同量の活性成分を含み，品質，純度などの基準を満たす
  - GMP にそって製造されている
- 生物学的に同等な薬（bioequivalents）：AUC，Cmax
  - クロスオーバー試験，健常者が対象，80-125%（90%信頼区間）
- 不活性成分（匂い，味，防腐剤，色），形，錠剤の割線の有無，有効期限の違いはあるが，FDA は「同等な臨床効果と安全性が十分期待できると信じている」としている．

の同等性）の試験結果をもって治療上の同等性を判定している．経口薬であれば，ヒトにおけるクロスオーバー比較試験を統計処理して判定する．この試験は比較的少人数のヒトを対象とした試験であるため，ヒトの個体差をキャンセルするためにクロスオーバー試験が用いられている．

判定結果は，A 判定（同等とみなされる）と B 判定（同等でない，或いは，同等とみなすには十分なデータがない）であらわされている．経口薬であれば，AUC や Cmax などの生物学的同等性試験データを基に治療上の同等性を判定することは可能であるが，例えば，外用薬やインヘラーなど，局所的に作用する薬に関しては，*in vitro* 試験等を用いた判定が必要になる場合もあり，血中濃度測定をもって行う単純な生物学的同等性試験では不十分な場合がある．従って，以前は，B 判定のジェネリック医薬品は相当数あった．さらに，徐放製剤などにおいても，AUC や Cmax だけでは判定できない，製剤上の特性の違いも考慮した要因を入れた試験の必要性があったため，こうした B 判定結果が用いられてきた経緯があるようだ．

本邦のオレンジブックも，こうした米国版オレンジブックに準じており，生物学的同等性を判断要因にしている．さらに，異なる条件での溶出試験を用いて判定している．ただし，本邦では A 判定や B 判定はない．これは，米国でオレンジブックが 1980 年に発行された当時は，上記のような様々な生物学的同等性判定方法が確立されていなかったため B 判定が必要であったのに対し，本邦でのオレンジブック発行時点では，それらの同等性判定試験が既に確立されているためだと言われている．

品質について

すべてのジェネリック医薬品は，先発医薬品と同様に，GMP 基準に添って製造されることが前提となっている．従って，ジェネリック医薬品の品質に関しては問題とならない，というのが FDA の基本的な見解であるようだ．もちろん，GMP に適さない不適切な医薬品が製造された場合は，市場から回収されなければならない．実際，米国では，先発医薬品，ジェネリック医薬品に関わらず，リコールが比較的頻繁に発生している．

4．ジェネリック医薬品の情報量について（Hatch-Waxman 法の成立 [5]）

ジェネリック医薬品使用にあたって，医療現場でよく聞かれる問題として，その医薬品情報量の少なさが挙げられている．実際，ジェネリック医薬品の添付文書には臨床試験結果などは記載されていない場合が多い．また，ジェネリック医薬品メーカーにそれらの試験結果を問い合わせてみても，データを持ち合わせていないと回答される場合があるようだ．そうした状況から，ジェネリック医薬品メーカーの姿勢あるいはジェネリック医薬品自体への信頼に対する不安が助長されている可能性がある．

Hatch-Waxman 法と申請簡素化（ANDA：Abbreviated National Drug Application）

米国では，1984 年頃まで，ジェネリック医薬品の新薬承認申請に際して先発医薬品とほぼ同じ試験結果の提出が求められ，ジェネリック医薬品の開発費用が先発医薬品と同じようにかかり，ジェネリック医薬品の価格がそれ程安価でない時期があった．そのため市場で寡占状態にある先発医薬品に対抗できず，特許が切れた後に本来確保されるべき公平な競争が損なわれ，結果として，国民の不利益につながっていると考えられた．

そこで，特許で既に明らかにされている臨床試験効果や毒性試験結果に対しての提出を課すことは不必要であり，その代わり，ジェネリック医薬品メーカーに対してはヒトにおける生物学的同等性試験結果の提出を求めるという，合理的な判断を行った．さらに，先発医薬品に対しては，特許の延長を行い新薬開発のモチベーション維持も図ることを盛り込んだ，Hatch-Waxman 法が出来た．この法律により，国民は「安価な薬」と「新しい薬」の両方を手にすることができるようになった，と言われている．

本邦におけるジェネリック医薬品の新薬承認申請も，この米国の Hatch-Waxman 法を受けた ANDA とほぼ同じ内容となっている．表 4 に先発医薬品とジェネリック医薬品の承認申請書類の比較 [6] を示す．ジェネリック医薬品には多くの試験が免除され，その代わりに生物学的同等性が課せられているのがわかる．医療従事者もこうした背

表４　先発医薬品とジェネリック医薬品の新薬承認申請書類の比較[6)]

	添付資料			新薬	ジェネリック
イ	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等	1	起源又は発見の経緯	○	×
		2	外国における使用状況	○	×
		3	特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×
ロ	物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等	1	構造決定	○	×
		2	物理的化学的性質等	○	×
		3	規格及び試験方法	○	○
ハ	安定性	1	長期保存試験	○	△
		2	苛酷試験	○	×
		3	加速試験	○	○
ニ	急性毒性，亜急性毒性，慢性毒性，催奇形性その他の毒性	1	単回投与毒性	○	×
		2	反復投与毒性	○	×
		3	生殖発生毒性	○	×
		4	変異原性	○	×
		5	がん原性	△	×
		6	局所刺激性	△	×
		7	その他の毒性	△	×
ホ	薬理作用に関する資料	1	効力を裏付ける試験	○	×
		2	一般薬理	○	×
ヘ	吸収，分布，代謝，排泄	1	吸収	○	×
		2	分布	○	×
		3	代謝	○	×
		4	排泄	○	×
		5	生物学的同等性	×	○
ト	臨床試験の試験成績	臨床試験成績		○	×

（出典：日本製薬工業協会, DATABOOK 2004）

景や事実の共有が必要と思われる．

添付文書と三次資料の利用

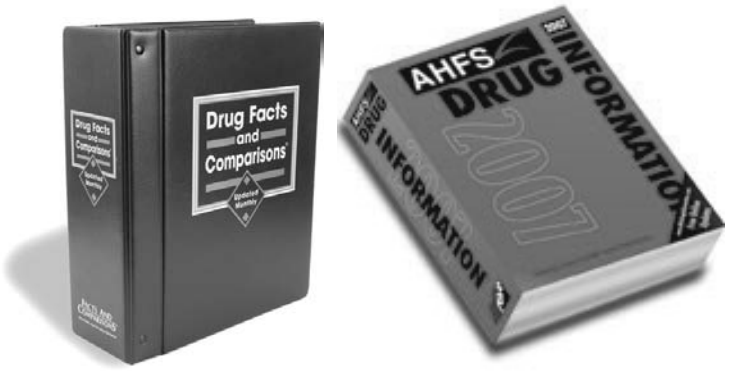
本邦において薬の情報源はこれまで添付文書が主であった．これは，適応症など，公的文書的な性質の添付文書情報に従って薬物治療を行う必要がある保険制度によるところが大きいと考えられる．

一方，米国においては，エビデンスに基づいた適応外薬物治療はよく行われる．例えば，アスピリンが血栓予防薬としていち早く使用できていたのはこうした状況があったからなのであろう．

こうした事情から，米国では，薬の情報源として，添付文書よりも，むしろ，Drug Facts and Comparisons や AHFS　Drug Information　などの書籍のような，医薬品情報が成分毎に包括的に書かれた三次資料を用いるのが一般的である（図１を参照）．両書は，ほぼどこの薬局でも備えている必須情報源的存在で，成分毎に添付文書情報のみならず適応外使用等についてもエビデンスに基づいて記載されている．

本邦においても，先発医薬品と後発医薬品との情報量の違いもあり，こうした第三次資料等を情報源とする環境が今後必要になってくる可能性がある．

図１　米国の薬局で使われている三次資料



５．ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割と責任について

ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割は非常に重要だ．一成分につき数十種類のジェネリック医薬品があることも珍しくない．そうした中から適切なジェネリック医薬品を選択し代替調剤することだけでも大変だ．また，個々の患者に対応しなくてはならない．米国では，このような薬剤師や医療従事者の対応責任は，FDA（オレンジブック）や代替調剤法で明記されている．

例えば，ジェネリック医薬品は外見など先発医薬品と違い，割線の有無などの違いもある．そうした活性成分以外の違いが治療上重要になってくることがある．また，不活性成分も「稀に」アレルギー反応が起こる得るため，個々の患者に対応した薬剤師の対応が求められる．

さらに，薬剤名の違いも非常に大事だ．特に，本邦においてはこれまでジェネリック医薬品にも製品名があるため，患者が以前服用していた先発医薬品と違った薬であると誤解する可能性がある．最悪の場合，違う医師から同じ成分の薬を二重に処方され，調剤されてしまう危険性さえもある．こうしたことから，米国では，本邦における薬袋に相当する薬ラベルに製品名と成分名の併記が義務付けられている．

本邦においては，薬局間及び医療機関間の薬歴の共有化として「お薬手帳」が用いられているが，一つの成分で数十種類ある製品名を薬剤師がすべて目視で判断することは現実的には難しいかもしれない．将来は，IT 技術や IC チップを用いた電子媒体での成分ベースでの薬歴共有化が必要となってくると感じる．

６．今後

病院の DPC 化が進み，価格の上で優位なジェネリック医薬品の使用が注目されている．さらに，高齢者の外来医療も今後包括化（定額制）を進めるとの厚労省の方針が決定したと報道されている．今後医療の包括化が進むと，同じ効果の薬であればより安価な薬剤を選ぶ努力が生まれ，ジェネリック医薬品の使用は益々増えていくことが考えられる．その際重要になってくるのが，EBM（Evidenced Based Medicine）のような科学的根拠に基づいた医療であり，さらに，医薬品採用担当者らの conflict of interest（利益相反）が起きないような環境作りである．

薬剤部や薬局は，包括医療下では，単に人件費のコントロールだけではなく薬剤費のコントロールが求められるようになっていく可能性がある．薬剤費は薬剤部や薬局の人件費に比べると莫大な金額であり，たとえ薬剤師が薬剤費コントロールのためより多くの時間と労力を使ったとしても，それ以上の薬剤費抑制効果をもたらすことは十分可能であり，医療費全体に与える経済的インパクトは大きい．そうした中，薬剤師に対する評価や報酬も必然的に変わってくる可能性がある．

さらに，EBM を中心とした医療が台頭すると，EBM に当てはまらない個々の患者に対する対応はこれまで以上に重要になり，薬剤師を含む医療関係者の倫理観が問われる程，忍耐強い対応が求められる時代が到来するかもしれない．「患者志向」という姿勢があらためて問われるかもしれない．

7. まとめ

本邦においては，ジェネリック医薬品の使用は今まさに始まったばかりである．医療現場では，ジェネリック医薬品の品質や同等性に対する不安や医薬品情報の提供不足に対する不満があるようだ．しかし，オレンジブックや生物学的同等性についての意味，ジェネリック医薬品の簡素化された新薬承認申請などの事実が，医療現場で広く共有されれば，かなりの部分でこうした不安や問題は解消されていくかもしれない．その上で，科学的根拠に則った議論をキチンと積み重ねていく必要があるのだろう．

ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割は，包括化医療が進む中，個々の患者に「患者志向」で対応することが求められ，今後益々重要になってくると考えられる．

今回，米国におけるジェネリック医薬品の現状や薬剤師の役割を参考に，本邦におけるジェネリック代替調剤の現状を考えてみた．一薬剤師としての私見が入っていた部分もあるかもしれないが，医療現場で活躍されている方々に何らかの一助になれば幸いである．

参 考 文 献

1）日本医師会，ジェネリック医薬品に関わる緊急調査についての結果
http://www.med.or.jp/teireikaiken/20060912_1.pdf
2）大和総研，後発医薬品業界の現状と将来展望 2005
http://www.dir.co.jp
3）California Board of Pharmacy, Lawbook for Pharmacy
http://www.pharmacy.ca.gov/laws_regs/index.htm
4）FDA, Electronic Orange Book
http://www.fda.gov/cder/ob/
5）History of Federal Regulation: 1902-Present
http://www.fdareview.org/history.shtml
6）日本製薬工業協会, DATABOOK 2004
http://www.jpma.or.jp

ジェネリック研究　**01**(1)031–035(2007)

〔一　般　論　文〕

ジェネリック医薬品（後発医薬品）の使用促進について

磯部　総一郎　SOICHIRO ISOBE
厚生労働省保険局医療課

1．はじめに

ジェネリック医薬品を普及させることは，患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資することから，政府としては積極的に推進している（参考 1，2）．

しかし，現状では，欧米諸国に比べ我が国ではジェネリック医薬品が普及していない（表 1）．これには，種々の理由が考えられるが，主として，ジェネリック医薬品の品質に対する不安やその製造販売企業に対する安定供給や情報提供に対する不安が患者や医療関係者に存在していることが大きな原因と考えられる．本稿では，このような不安に対して，行政がどのような対策を講じているかを説明したい．

2．ジェネリック医薬品に対する消費者の意識

平成 18 年 9 月に公正取引委員会が行った消費者モニターアンケート調査（1,056 名回答）によれば，ジェネリック医薬品を選びたいとしている消費者は多く，場合によっては選ぶとしている消費者でも，医師，薬剤師から安全性や効き目について説明を受けて納得できた場合にはジェネリック医薬品を選ぶとしている（グラフ 1，2，3）．

この調査結果から，多くの消費者は，ジェネリック医薬品に不安は持っているものの，品質が同じだと理解できれば，ジェネリック医薬品を使いたいという意識を持っていることが読み取れる．

* 〒 100-8916　東京都千代田区霞が関 1–2–2
TEL : 03–3595–2577，FAX : 03–3508–2746
E-mail: isobe-soichiro@mhlw.go.jp

3．ジェネリック医薬品の品質，有効性，安全性の確保について

◎承認申請について

ジェネリック医薬品が薬事法に基づく厚生労働大臣の製造販売承認を得るためには，品質，有効性，安全性が先発医薬品と治療学的に同等であることを確認するため，通常，以下の①～③の試験結果を提出する必要がある．

審査機関である独立行政法人医薬品医療機器総合機構においては，以下の試験結果を基に，先発医薬品と申請されたジェネリック医薬品とが同レベルの品質，有効性，安全性を有するかどうかの審査を行い，品質，有効性，安全性が同レベルにあることが確認されたジェネリック医薬品だけが厚生労働大臣の製造販売承認を得ることができる．

なお，当該成分について，初めてジェネリック医薬品が上市されるなどの場合，提出された試験結果の信頼性を確認するため，生データのチェックも受けることとされている．

加えて言えば，このようなジェネリック医薬品の審査基準は米国 FDA など欧米の審査・規制当局の基準と同様のものである．

①規格及び試験方法

先発医薬品と有効成分の含有量，不純物の程度，また内用固形製剤の場合，溶出の程度などが同レベルにあることを，有効成分の確認試験や含量規格，純度試験，溶出試験（内用固形製剤の場合）などを設定し，原則として，3 ロッ

参考１　経済財政運営と構造改革に関する基本方針 2006（抄）
（平成 18 年７月７日　閣議決定）

第2章　成長力・競争力を強化する取組

1．経済成長戦略大綱の推進による成長力の強化

以下の施策をはじめとして、政府・与党一体となって策定した「経済成長戦略大綱」及び「工程表」の基本的考え方と戦略目標を政府全体で広く共有し、一貫性のある取組を推進する。各施策の着実な実現のため、毎年度、「基本方針」の策定過程で定量的にローリングを行い改定する。優先実現項目は、経済財政諮問会議等で集中的に議論する。

経済成長戦略大綱を推進することにより成長率押上げ効果が期待される。これによって歳出・歳入一体改革に伴う財政面からのマイナス要因を吸収し、場合によっては、それを上回る効果の実現が視野に入ることが期待される。

（1）国際競争力の強化

①我が国の国際競争力の強化

・医薬品・医療器産業の国際競争力の強化のため、治験環境の充実等を推進するとともに、2006年度中にアクションプログラムを策定する。

第4章　安全・安心の確保と柔軟で多様な社会の実現

1．社会保障制度の総合的改革

（医療）

・「健康フロンティア戦略」やライフサイエンス研究の一層の推進を図る。「がん対策基本法」に基づき、がん対策推進基本計画を作成し、がんの予防と早期発見、緩和ケアの推進、専門医等の養成、医療の均てん化、研究等を推進する。また、医薬品・医療機器の承認審査の迅速化、市販後安全対策の充実、後発医薬品市場の育成を図る。

参考２　経済成長戦略大綱（抄）（平成 18 年７月６日　財政・経済一体改革会議決定）

第1．国際競争力の強化

1．我が国の国際競争力の強化

（7）医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行う。また、後発医薬品の安定供給や情報提供の充実を図り、後発医薬品市場の育成を図る。

これらの実現に向けて、官民対話を積極的に行うとともに、2006年度中にアクションプログラムの策定を行う。

表１　各国のジェネリック医薬品シェア

国　名	市場シェア（数量ベース）	市場シェア（金額ベース）
アメリカ合衆国（2005）	56	13
イギリス（2004）	49	21
ドイツ（2004）	41	23
フランス（2004）	12	6
イタリア（2004）	4	2
スペイン（2004）	9	5
デンマーク（2004）	65	32
ポーランド（2004）	87	65

（出典）アメリカ合衆国：Generic pharmaceutical association、ヨーロッパ各国：European generic medicines association

国　名	市場シェア（数量ベース）	市場シェア（金額ベース）
日本（2004年度）	16．8	5．2

（出典）医薬工業協議会調べ（2004年度）

トについて実際の試験結果を提出する．

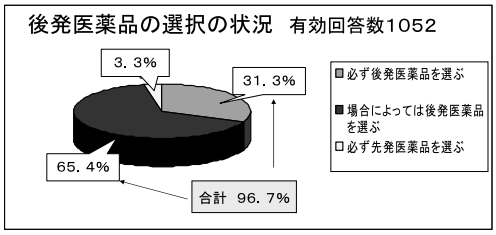
なお，溶出試験では強酸性～中性の pH が異なる溶液中での溶出の程度に関する試験結果を提出する．

②安定性試験

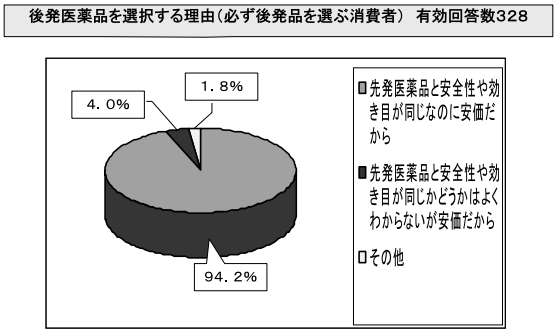
先発医薬品と同レベルの安定性があることを，完全包装された状態で通常の保存条件より厳しいレベル（40 ℃で 75 %の湿度）で 6 ヶ月

グラフ１　後発医薬品に対する消費者の意識（1）

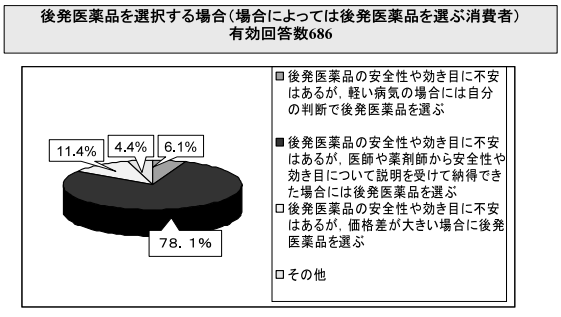
医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書
（平成18年9月27日　公正取引委員会）
消費者モニターアンケート調査1,084名（発送）、1,056名（回収、回収率97.4%）



グラフ２　後発医薬品に対する消費者の意識（2）



グラフ３　後発医薬品に対する消費者の意識（3）



間保存した後であっても有効成分の含有量や不純物の程度が規格及び試験方法の範囲内であることを，実際に確かめるため試験を行い，通常の保存条件における 3 年間（又は先発医薬品で設定されている保存期間）の安定性を推測する結果を提出する．

また，ジェネリック医薬品の承認に際しては，製造販売企業に対して，通常条件下において 3 年間保存する試験を実施するよう求めている．

③生物学的同等性試験

内用薬や外用薬，注射薬（静注薬を除く）などの場合，先発医薬品と薬物動態が同レベルにあることを，健康成人に先発医薬品とジェネリック医薬品とを，別々に時間をあけて同一条件で投与し，血液中の濃度を測定する．それぞれの Cmax（最高血中濃度），AUC（血中濃度時間曲線下面積）が統計学的に同等であると検証するとともに，tmax（最高血中濃度到達時間），MRT（平均滞留時間），kel（消失速度定数）などについても評価を行う試験結果を提出する．

生物学的同等性試験ガイドラインにおいて，同等性の判定基準は，90 %信頼区間として標準製剤のバイオアベイラビリティの 80 %から 125 %の範囲にあることとされており，症例数はそれが検証できる数が必要であるが，通常，10 ～ 30 例程度である．

なお，生物学的同等性試験は治験であるため，GCP（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）に適合することが求められる．

◎ GMP（製造管理及び品質管理に関する基準）

また，製造販売承認を取得し，製造販売する場合には，先発医薬品と同じ GMP が適用され，薬事法に基づき製造販売承認の規格及び試験方法に合致した製品しか供給できないこととされている．

製造する工場には先発医薬品と同様に都道府県の薬務主管課等が定期的に査察を行い，GMP に適合していることを確認している．

以上のことから，ジェネリック医薬品の品質，有効性，安全性については，先発医薬品と同じ有効成分を同量含有し，不純物の程度も同じレベルで，製剤の薬物動態も同様であることが確認されていることから，治療学的には先発医薬品とジェネリック医薬品とは同等と言える．

◎品質再評価について

平成 7 年 3 月末までに承認申請された内用固形製剤については，規格及び試験方法で溶出試験を設定していなかったことから，ジェネリック医薬品の品質をより高めるため，平成 10 年度より品質再評価を実施し，先発医薬品と溶出性が同等か否かを順次確認してきている．品質再評価は概ね終了しつつあるが，その結果を医療関係者などに情報提供するため，医薬品医療機器総合機構のホームページに医療用医薬品品質情報集として公表している．

◎添加剤について

添加剤については，米国等と同様に，先発医薬品と同じ添加剤を使用することを要求しているわけではないため，先発医薬品とジェネリック医薬品とで添加剤が異なることがある．しかし，その場合でも，他の製品での使用経験などがあり人体に対する安全性が確認された添加剤を使用することとされている．

注射剤で他剤と配合して使用する場合には，添加剤の違いから先発医薬品では起こらなかった浮遊物が生じる可能性はありうるので，配合する場合は，使用している添加剤をよく確認して使用する必要がある．

4．ジェネリック医薬品の安定供給について

ジェネリック医薬品については，これまで，どこに注文したら納品されるのかわからないとか，いつのまにか発売中止しているのではないかとか，注文してもいつになったら納品されるのかわからないといった先発医薬品ではほとんどみられない安定供給の問題があることが指摘されてきた．

これについては，薬価基準収載医薬品である以上，ジェネリック医薬品も全国レベルで保険医療機関・保険薬局の注文に応じて継続的に供給することが必要であることから，平成 18 年 3 月に厚生労働省医政局長通知で，製造販売企業が遵守すべき安定供給の要件を以下のとおり明確に定め，医療関係者の方々が安心して使用できるようしたも

のである．

①正当な理由がある場合を除き，少なくとも 5 年間は継続して製造販売し，保険医療機関・保険薬局からの注文に迅速に対応できるよう，常に必要な在庫を確保すること．
②注文を受け付けてから，適切な時間内で保険医療機関・保険薬局に届けられるよう全都道府県における販売体制を整備すること．また，容易に注文受付先がわかるよう保険医療機関・保険薬局に必要な情報を提供すること．
③保険医療機関・保険薬局からの安定供給に関する苦情を迅速かつ適切に処理しその改善を行う体制を整備し，その実施に努めること．

保険医療機関・保険薬局からみて，以上の要件が遵守されていないと思われる場合には，厚生労働省医政局経済課に連絡していただき，経済課より当該製造販売企業に対し，必要な調査及び改善指導を行う仕組みを設けている．

経済課に寄せられた問題事例については，製造販売企業に事実確認を行い改善が必要ないかどうかなど必要な調査等を行っている．

5．ジェネリック医薬品の規格・効能効果を揃えることについて

◎医療上必要な規格を揃えることについて

ジェネリック医薬品では，汎用規格しか供給されないことが多く，汎用されない規格は供給しない製造販売企業がある．

しかし，患者の病状の変化に対応して用量を変更する場合や病状の重症度が異なる多様な患者に的確に必要な用量を投与する場合，先発医薬品にある医療上必要な規格を製造販売企業が供給しなければ，ジェネリック医薬品への切替がスムーズにできないのではないかとの指摘に対応して，新規発売のジェネリック医薬品については，平成 20 年度以降，既発売のジェネリック医薬品については，平成 23 年度末までに，先発医薬品にある医療上必要な規格を揃えて供給することを求めることとした．

◎効能効果等を揃えることについて

また，先発医薬品とジェネリック医薬品の効能効果等が合致していない場合がある．これは，主として，先発医薬品が効能効果を追加等した場合，それに対応してジェネリック医薬品メーカーが効能効果の追加等の承認申請をしていないことから生じている課題である．これについては，新処方せん様式でジェネリック医薬品に変更して調剤する場合，保険薬局での効能効果等のチェックに多大な負担をかけることになるので，再審査期間中又は特許期間中の効能効果等を除き，速やかに効能効果等の是正を図るよう製造販売企業に求めている．

6．ジェネリック医薬品の情報提供の充実について

ジェネリック医薬品の添付文書には，その使用にあたって必要な情報が記載されていないのではないかとの指摘に対応し，ジェネリック医薬品の添付文書の記載に当たって特に留意すべき点を以下のとおり明示し，添付文書の改善を求めることとした．

①医薬品添加物を記載すること．
②生物学的同等性試験結果等を記載すること．
③安定性試験結果を記載すること．
④文献請求先等を記載すること．

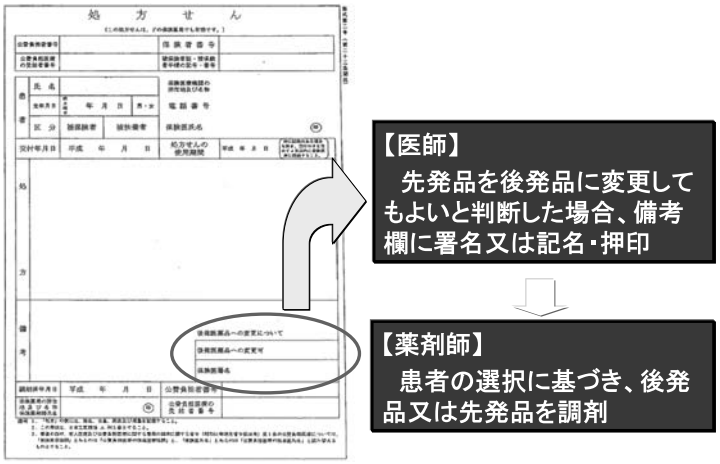
なお，既作成の添付文書については，遅くとも平成 20 年 3 月末までを目途にできるだけ速やかに改訂することとし，医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に添付文書の速やかな掲載・更新を要請した．

7．処方せん様式の変更について

ジェネリック医薬品を含む処方せん・一般名記載の処方せんに対する処方せん料への評価，それに基づいて調剤を行った場合の調剤料への評価に加え，平成 18 年度の診療報酬改定において，処方医が先発医薬品からジェネリック医薬品への変更を可とする意思表示を容易にするため，中医協での激しい議論を経て，保険処方せん様式が平成 18 年 4 月から変更された．処方医がジェネリック医薬品への変更を可とした場合には，患者の選択に基づき，ジェネリック医薬品か先発医薬品かを調剤することとされている（図 1）．

平成 18 年 10 月の処方せん受付分について，全国から無作為抽出（都道府県別に層化）した 1000 薬

図１　処方せん様式の見直し



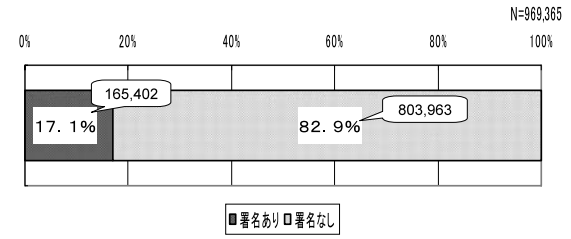
局を対象に処方せん様式の変更に伴いジェネリック医薬品の使用状況がどうなったか調査したところ，「後発医薬品への変更可」欄に処方医が署名等した処方せんが全体の 17.1 %で，「変更可」とされた処方せんのうち，5.7 %の処方せんがジェネリック医薬品に変更されたとの結果であった．ジェネリック医薬品に変更するには，ジェネリック医薬品を備蓄しなければならなくなることや患者への説明に時間がかかることなどの要因もあって，ジェネリック医薬品への変更対応は満足できるレベルにはないが，積極的に対応している医療機関・薬局もある．そのため，今後このような医療機関・薬局をどのようにしたら増やしていけるのか十分検討していく必要がある（グラフ 4，5，6）．

8．おわりに

ジェネリック医薬品の使用促進は患者・国民から強く求められている施策である．このニーズに対して医療関係者，特に薬剤師の皆様におかれては，ジェネリック医薬品の品質や安定供給がどのように確保されているのかを十分ご理解いただければありがたい．また，批判があれば行政当局においては更なる改善のため必要な対策を講じ，患者・国民のニーズにより的確に応えていけるように努力していく所存である．

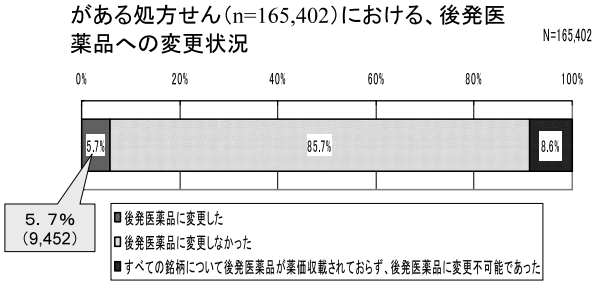
グラフ４　後発医薬品の使用状況調査（速報）概要
（平成 18 年度第 10 回診療報酬改定結果検証部会）

・1ヶ月間の全ての処方せん枚数全体(n=969,365)に占める「後発医薬品への変更可」欄に処方医の署名等がある処方せんの割合



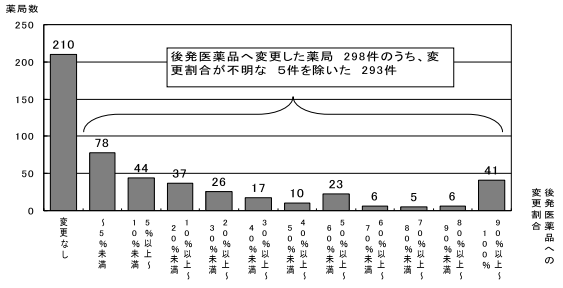
グラフ５　後発医薬品の使用状況調査（速報）概要
（平成 18 年度第 10 回診療報酬改定結果検証部会）

「後発医薬品への変更可」欄に処方医の署名等がある処方せん(n=165,402)における、後発医薬品への変更状況



グラフ６　後発医薬品の使用状況調査（速報）概要
（平成 18 年度第 10 回診療報酬改定結果検証部会）

「後発医薬品への変更可」欄に処方医の署名等がある処方せんを取り扱った薬局のうち、後発医薬品へ変更可の処方せん(後発医薬品が存在するもの)に占める、後発医薬品への変更割合別の度数分布



ジェネリック研究　**01**(1)036–046(2007)

〔一　般　論　文〕

21 世紀のジェネリック医薬品
～ DPC と代替調剤の新時代を迎えて～

武藤　正樹　MUTO MASAKI
国際医療福祉大学附属三田病院副院長・国際医療福祉総合研究所所長・同大学大学院教授

は　じ　め　に

ジェネリック医薬品が新しい時代を迎えている．ジェネリック医薬品の新時代のキーワードは「診断群別包括支払い制（Diagnosis Procedure Combination：DPC)」と「代替調剤」の二つである．

2003 年より 83 病院で始まった診断群別包括支払い制（DPC）は，来年 2008 年には一挙に 700 病院近くに膨れ上がるはずだ．最終的には DPC 病院は全国 9000 病院のうち 1200 病院，わが国の一般病床の半分を占めることになるだろう．DPC では疾病別に包括支払いなので，包括範囲に含まれる医薬品は一転してコストとなる．このため同じ効果であるのならジェネリック医薬品が選択される．

また日本ではその実現が当面無理といわれていた「代替調剤」が，2006 年にあっけなく導入されることが決まった．こちらも医師の承認があれば患者が保険薬局の薬剤師と協議して先発品をジェネリック医薬品に換えることができるという画期的な制度だ．

この二つのキーワード「DPC」と「代替調剤」が，ジェネリック医薬品の普及に大きく係わってくることになる．これについて以下，見ていくことにする．

* 〒 108–8329　東京都港区三田 1–4–3
国際医療福祉大学附属三田病院
TEL : 03–3451–8121，FAX : 03–3454–0067
E–mail: mutoma@iuhw.ac.jp

1．診断群別包括支払い制（DPC）とジェネリック医薬品

(1) DPC 病院の拡大

2003 年より 82 の特定機能病院（大学病院等）でスタートした DPC であるが，2006 年 4 月の診療報酬改定で，その病院数が一気に拡大して 360 病院（17.7 万床）となった．さらに 2006 年 4 月以降 DPC の準備病院に手上げをした病院が 2006 年 12 月現在で，371 病院（11.4 万床）．あわせて 731 病院（29.1 万床）が DPC に関連する病院となった．最終的に DPC 関連病院は，2010 年ごろまでに全国約 9000 病院のうち 1200 病院規模まで達して，その病床数は 50 ～ 60 万床でおよそ一般病床 92.3 万床の半分程度になると考えられている．

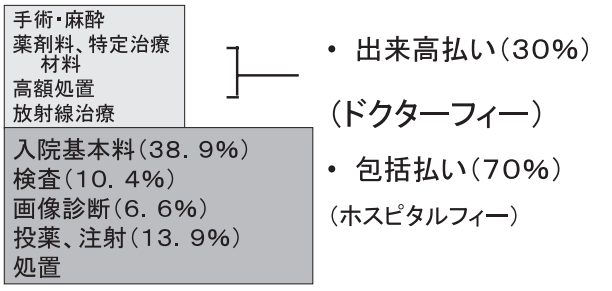
さて，DPC では疾病ごとに 1 日あたりの包括料金が設定される．包括範囲には入院基本料，検査，画像診断，投薬，注射，処置が含まれている（図 1)．このため包括範囲内では，医薬品や検査をどんなにしても一定支払い額なので，同じ臨床効果であるならば安価なジェネリック医薬品を使用する傾向が強まるといわれている．

実際にその傾向は，中医協の DPC 評価分科会が実施した 2005 年 4 月の調査結果でも明らかだ．中医協の DPC 評価分科会では DPC が与えた医薬品使用に対する影響調査を，DPC 関連病院について行っている [1)]．この診療科アンケートでは，DPC 対象病院と DPC 調査協力病院について行っている．DPC 対象病院とは DPC の算定を実際に行っている病院で，DPC 調査協力病院とは，DPC 算定を行っ

ていないがDPC調査に協力している病院のことで，DPC対象病院のコントロール群といえる．このDPC調査協力病院ではDPC導入後も注射薬については「変化なし」との回答が94.6％であったのに対して，DPC算定を行なっているDPC対象病院では「変化なし」は43.3％で，「注射薬を後発品へ置き換えた」(15.2％)，「注射薬を絞り込んだ」，「注射薬を中止した」，「注射薬の処方日数を減らした」などを合わせると60％近くに達した（図2）．

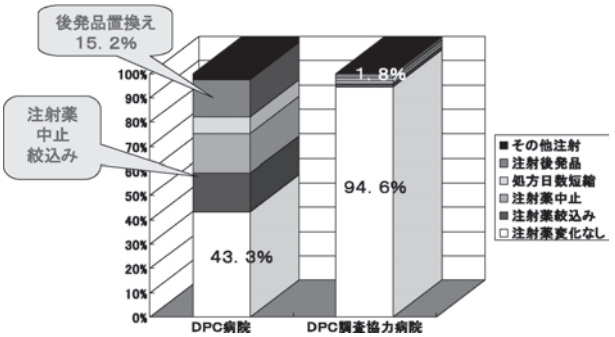
これは内服薬についても同様で，DPC調査協力病院では「変化なし」との回答が90.5％であったのに対して，DPC対象病院では「変化なし」は44.5％で，「内服薬を後発品に置き換えた」(10.9％)，「内服薬を絞りこんだ」，「内服薬を中止した」，「内服薬の処方日数を減らした」などを合わせるとやはり60％近くにも達して，DPC算定により医薬品の処方パターンが大きく影響を受けていること，特にジェネリック医薬品の採用ドライブがかかったことがわかる（図3）．DPC対象病院の今後のジェネリック医薬品の採用推移に注目したい．

図1　DPC包括範囲



包括払いでは、どんなに医薬品や検査をしようが、一定額の支払い！

図2　DPC病院の注射薬の変化について



中医協DPC評価分科会資料（2005年4月）

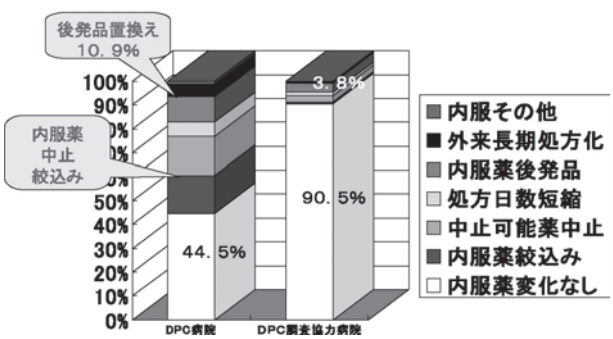
(2) DPCデーターからみたジェネリック医薬品

さてDPC関連病院はDPC参加にあたって，厚生労働省保険局に疾病名などの疾病関連情報とレセプト情報を提出することを義務づけられている．保険局への提出フォーマットは様式1とEFファイルと呼ばれていて，様式1は疾病名や診療関連情報からなり，EFファイルはレセプト関連情報となっている．こうして集められたDPCデータベースからはさまざまな情報を分析することができる．

ここではこのDPCデータベースの分析から見えてきたジェネリック医薬品関連の情報について見ていこう．DPCデータ分析には（株）メディカルアーキテクツの「ヒラソル」という分析ソフトを用いた．まずDPC関連病院17病院における周術期に予防的に投与される抗菌剤のDPC導入前後の変化についてみてみた．調査の対象となった17病院のうち15病院は2005年段階ではDPC調査データのみを提出していて算定は行っていないDPC準備病院である．残りの2病院がDPCの算定をすでに行っているDPC対象病院である．この17病院が2006年にはすべてDPC対象病院となった．つまり2005年と2006年を見るとDPCの算定前後におけるジェネリック医薬品の導入状況の比較ができるというわけだ．

さて「ヒラソル」を使って17病院の周術期の抗菌剤投与症例2万症例について，2005年と2006年を比較してみると，2005年にジェネリック医薬品の使用率は7％であったが，2006年にDPCをすべての病院が算定しだすと，その使用率は26％と約4倍に跳ね上がった（図4）．つまりDPCによって周術期の予防的抗菌剤がジェネリック医薬品にシフ

図3　DPC病院の内服薬の変化について



中医協DPC評価分科会資料（2005年4月）

トしたことが分かる．さらに具体的な銘柄名の変化もDPCデータからわかる．これによると2005年に予防的投与に多く使われていた先発品の「ユナシンS静注用1.5g」が，ジェネリック医薬品の「オーツカCEZ注－MC」へ，同様に「パンスポリン静注用1gバッグS」が「ラセナゾリン注射用1g」に置き換わったことも分かった．

ただジェネリック医薬品への置き換え率は病院によってばらついていた．周術期の抗菌剤の90％以上を置き換えた病院から，5％程度しか置き換えが進んでいない病院までまちまちであった．

DPCデータからはさまざまな医療の質の指標も検証できる．たとえば入院死亡率や再入院率などもわかる．これらの指標は医療の質をあらわす代表的な臨床指標とよばれている．これらの指標がジェネリック医薬品の導入前後で変動したかを見てみた．というのも，安価なジェネリック医薬品を導入しても，医療の質が落ちてしまっては元も子もないからだ．

やはりこれを分析ソフト「ヒラソル」を用いて分析してみた．分析はさきの17病院のうちとくにジェネリック医薬品へのシフトの大きかった上位8位までの病院のデータを用いた．この8病院の抗菌剤をジェネリック医薬品にシフトした症例について，死亡率と再入院率が変化したかどうかを見た．結果はジェネリック医薬品のシフト前後の2005年と2006年の比較で，死亡率や再入院率は図5のように変化はしていなかった．ただ入院後の発症率といって入院してから発生した病名が付けられた率は2006年に増えていた．しかしこれはDPC算定によって厳密な病名付けが行われた結果で，ジェネリック医薬品の影響ではないと考えられた．つまり結果としては，周術期の予防的投与の抗菌剤をジェネリック医薬品に置き換えても医療の質には影響がないことが分かった．

(3) DPCの新たな調整係数

さてDPCの「調整係数」が2010年には消えるという．調整係数というのはDPC導入時に，大幅な赤字病院が出ないように前年度の病院の収入を担保するために導入された係数である．前年度のDPCの包括範囲の出来高実績を包括実績で割ったもので，前年度の実績を下回らないように調整するための係数である．この係数はもともと制度導入時の暫定的な措置であるために，2010年には消えるという．

われわれはこの消える調整係数に対して，より合理的な係数を提唱していこうと考えている．調整係数に替わる係数として，われわれはP4P係数を提案している．P4PとはPay for Performance（医療の質に基づく支払い）とよばれていて，現在欧米の医療分野では支払い方式への応用が2000年ごろからすでに始まっている．P4Pの考え方は「より高質で効率的な医療提供に対しては経済的なインセンティブつまりはボーナスを与えよう」，そして「それによって医療提供の質と効率を高めよう」という考え方である．

P4Pの経済的インセンティブの与え方には次の3

図4　周術期抗菌剤予防投与
ジェネリック医薬品シフトの最新状況

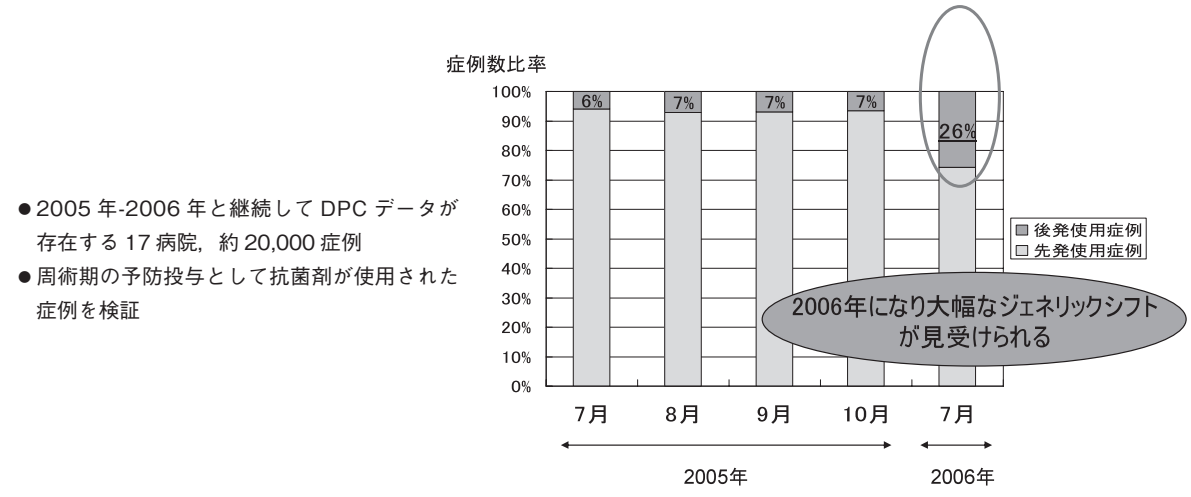
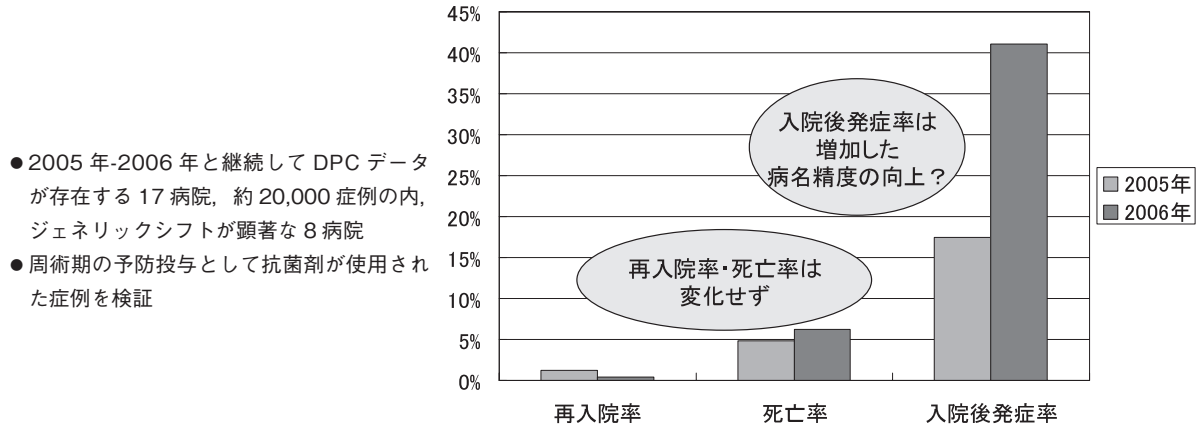


図5　ジェネリック医薬品シフトによる臨床指標の変化



つの方式がある．方式 1 は医療の質パフォーマンスに応じた保険償還の割り増しを行うというもので，医療の質の達成基準や診療ガイドラインの準拠率によって病院の格付けを行って上位の病院に診療報酬のボーナスを支払うというものだ．方式 2 はコスト削減プログラムに対するインセンティブを与える方式だ．医療の質が変わらなければよりコストを削減した病院にインセンティブを与えるという方式だ．たとえば前述したように死亡率や再入院率といった医療の質を測定する指標で変化がなければ，ジェネリック医薬品の使用率の高い病院にボーナスを支払うという方式だ．方式 3 は以上の基盤として IT 化を実施することに対するインセンティブや質データを報告することに対するインセンティブを与えるという方式である．

われわれはまずジェネリック医薬品の使用率で，病院の格付けを行って，それを DPC の新たな調整係数に応用してはと考えている．

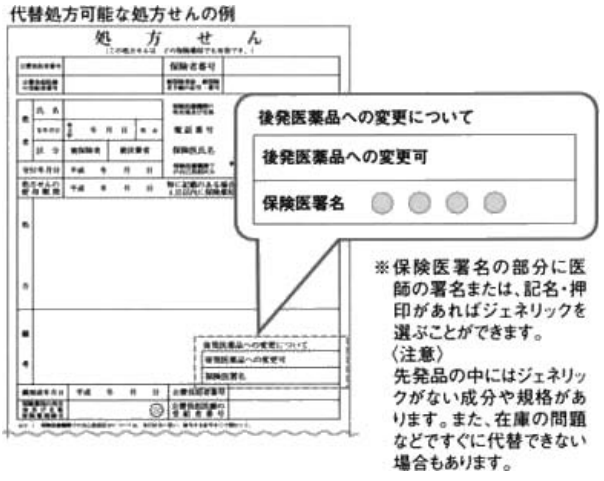
2．代替調剤とジェネリック医薬品

(1) 代替調剤に対応した新しい処方箋様式

2006 年 4 月診療報酬改定により新しい処方箋様式による代替調剤が始まった．新しい処方箋様式は備考欄に医師が「後発医薬品への変更可」に同意すれば記名押印するという形式で，「医師承認型の代替調剤方式」と呼ばれる方式である（図 6）．2 ～ 3 年前には代替調剤は「医師の処方権を侵害する」という日本医師会の反対もあって，こんなに早く始まるとは夢にも思ってもいなかった．ところが 2005 年 6 月 10 日，広中和歌子議員の国会質問で，にわかに代替調剤が表舞台に躍り出てくる．広中議員による質問は以下のようである．「医師が処方箋を出す場合，『代替調剤可』などと記載したり，ゴム印を押したりすることで，薬剤師が患者と相談しながらジェネリックを出すことは現行法上可能か」，「また患者が医師にジェネリックの処方を要望したり，患者が医師に提出するための，『ジェネリックの処方をお願いします』などと表記されたカード等を各種団体等が作成し，配布することは法律上可能か」．これに対する政府回答は「代替調剤可」については「現行法上可能である」，また「ジェネリックお願いカード」については「現行法上，特に禁じる規定はない」というものであった．

ちなみに「ジェネリックお願いカード」は患者が受診時に医師にこのカードを手渡すことで，ジェネリック医薬品の処方や一般名処方について患者の意志を表明するカードである．現在，日本ジェネリック医薬品学会のホームページからダウ

図6　後発品への変更可能な処方箋



ンロードできる（http://www.ge-academy.org/one-gai_gif.html）（図 7）.

（2）上田市での代替調剤の結果と課題

さてこうして始まった代替調剤の実態はどのようなものだろう．筆者が 2006 年 3 月まで勤務していた長野県上田市にある国立病院機構長野病院（以下，長野病院）では，2006 年 4 月診療報酬改定に先立って 2005 年 12 月より一足お先に代替調剤を開始した．その結果について，2006 年 1 月に上田薬剤師会と日本ジェネリック研究会（当時）が共同で行ったアンケート調査からみていこう．アンケートは，2005 年 12 月に長野病院での代替調剤の処方箋発行直後から 1 カ月間に会員薬局が受け付けた長野病院の処方箋が，実際にどのような調剤につながったかを調べたものだ．アンケートには上田薬剤師会の対象 83 薬局中，82 薬局が回答した．調査期間の 2005 年 12 月の 1 カ月中の処方箋総受付枚数は 9 万 7532 枚，長野病院の代替調剤に対応した処方箋総受付枚数は 4873 枚で全体の 5 % だった.

調査結果によると，長野病院の代替調剤が可能な処方箋で後発医薬品を希望した患者は全体の 33 % であった．しかし，実際に保険薬局で銘柄を後発品に変更した処方箋の割合は 18 % だった．この患者希望割合と実際の変更割合のギャップは，以下の理由による．まず，「そもそも先発品に後発品がないため」，「保険薬局に後発品の在庫がないため」，「先発品とジェネリック医薬品の間で適応症に違いがあるため」の 3 つである.

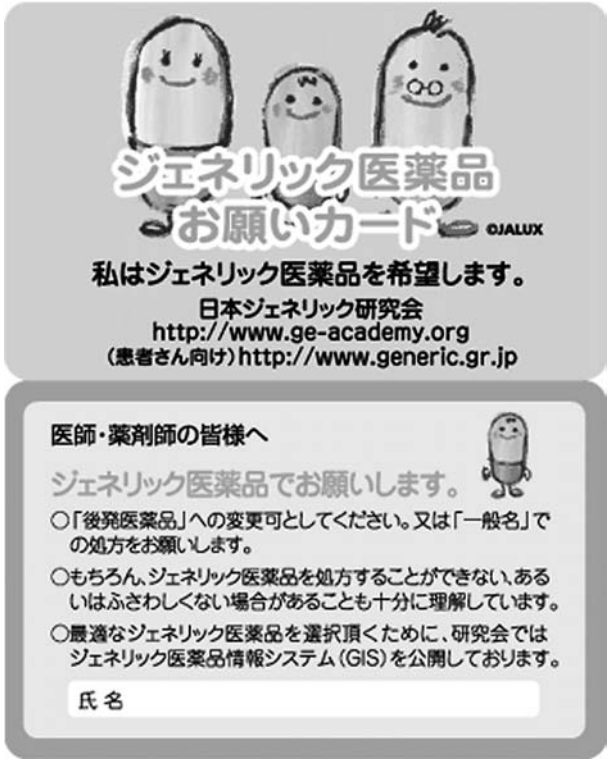
ちなみに，この調査期間中に，後発医薬品に銘柄が変更された主な医薬品は，ガスター錠 10 ／ 20 mg，ロキソニン錠，メバロチン錠 5 ／ 10mg，ベイスン錠 0.2 ／ 0.3 mg，セルベックスカプセル，メチコバール錠 500 μg，ミオナール錠，パナルジン錠などだった（表 1）.

また，代替調剤の効果を上田薬剤師会の会員薬局 82 軒に質問（複数回答）したところ，回答は以下のようであった．「国民医療費の削減」62 件，「薬剤師としての職能責任が高まる」35 件，「ジェネリック医薬品在庫リスクの軽減」32 件，「患者との信頼関係が高まる」26 件，「患者の医薬品への知識が向上する」19 件など（図 8）.

一方，今回，長野病院が発行した代替調剤に対応した処方箋の問題点や課題を聞いたところ，「先発品との適応症の違いで迷う」59 件，「ジェネリック医薬品在庫数増加による経営的問題」52 件，「患者への説明が増え効率が悪化する」39 件，「医薬品選択基準に迷う」38 件，「その他」10 件となった（図 9）.

このうち「適応症の違い」が，今回の代替調剤では大きな問題としてうかびあがってきた．新薬とジェネリック医薬品で適応や効能に違いがでるのは，新薬が上市されてから以降，あらたな臨床試験で医薬品の適応が拡大して，効能追加が起きる場合だ．この場合にも新たな適応や効能については特許で保護されている．このためこの特許期

図 7　ジェネリックお願いカード



（日本ジェネリック医薬品学会のホームページ http://www.generic.gr.jp/からダウンロードできる）

表 1　上田薬剤師会における代替調剤置き換え品目ベスト 10（上田薬剤師会調査 2006 年 1 月）

第 1 位　ガスター	第 6 位　セルベックス
第 2 位　ロキソニン	第 7 位　メチコバール
第 3 位　メバロチン	第 8 位　ミオナール
第 4 位　レニベース	第 9 位　パナルジン
第 5 位　ベイスン	第 10 位　アルファロール

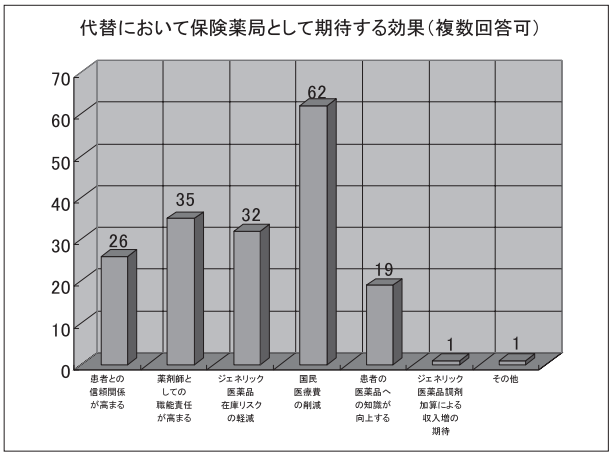
間がすぎないとジェネリック医薬品も適応を追加することができない．たとえばプレタールは脳梗塞の再発に適応症をもつが，プレタールの後発品にはその適応がないといった具合である．こうした適応症違いの医薬品リストを表2にかかげておくので参照されたい．かなりの数の医薬品が含まれていることに気づく．

さてアンケートにもどると，銘柄変更する際の医薬品選択基準については，「安定供給の確立されているメーカー」69件，続いて「地域で流通している医薬品」46件，「情報提供体制の整っているメーカー品」39件，「オレンジブックを参照」33件，「取引卸のメーカー品」28件，「大規模メーカー医薬品」25件，「薬価の低い医薬品」22件，「剤形的付加価値のある医薬品」17件などという結果だった（図10）．

(3) 2006年4月以降の全国の代替調剤調査

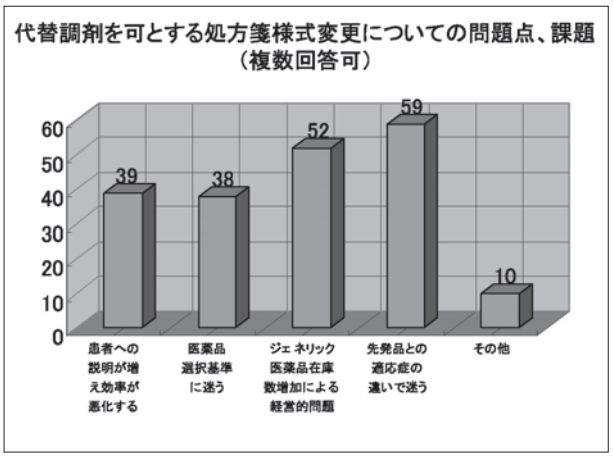
さて，2006年4月診療報酬改定以降，全国に新しい処方箋様式による代替調剤が広まった．この結果についても，すでにいくつかの調査が行われている．たとえば上田薬剤師会も2006年6月に2005年12月の調査と同様の調査を再度行っている．この調査によると回答した保険薬局は83軒で，代替調剤可の署名のあった処方箋の比率は25％，そのうちジェネリック医薬品に1つでも変更が行われた処方箋の比率は24％で，結果として代替調剤がなされた処方箋の比率は前2者を掛け合わせて6.4％であった．同様に鎌倉・茅ヶ崎薬剤師会の2006年6月の44保険薬局の調査では，代替調剤可署名率は28％，そのうちジェネリック医薬品に実際に変更が行われた処方箋比率は23％，代替調剤処方箋の比率は6.4％であった．また2006年4月に静岡県

図8　代替調剤への期待



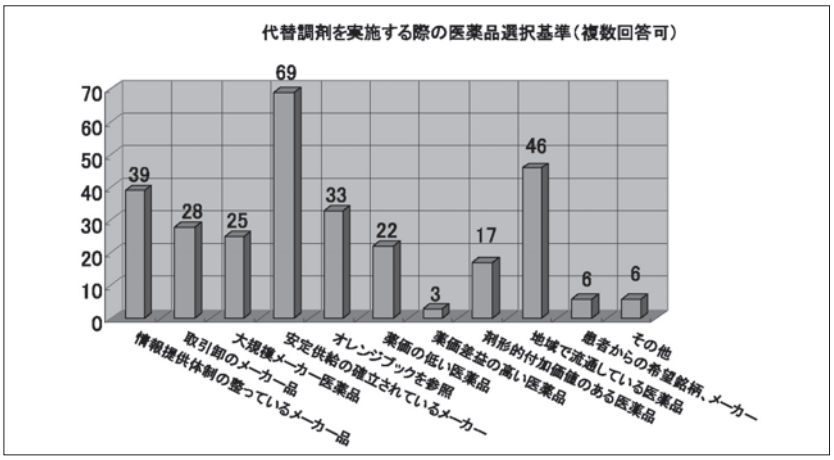
上田薬剤師会・日本ジェネリック研究会合同調査（2005年2月）

図9　代替調剤の問題点



上田薬剤師会・日本ジェネリック研究会合同調査（2005年2月）

図10　代替調剤における医薬品選択基準



上田薬剤師会・日本ジェネリック研究会合同調査（2005年2月）

表 2　先発品と後発品で適応が違う薬剤の例（上田薬剤師会 2006 年 1 月調査）
適応違い先発品リスト〔カッコ内は先発品にはあるが，後発品にない適応〕

・ナイキサン錠（痛風発作等に適応ある）
・シンメトレル錠（脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下に適応あり）
・ムスカルム顆粒（変形性脊椎症に伴う筋緊張状態の改善に適応あり）
・メキシチールカプセル（糖尿病性神経障害に適応あり）
・インデラル（本態性高血圧症の適応について他剤無効例に適応あり）
・アーチスト（虚血性心疾患または拡張性心筋症による心不全に適応あり）
・ミニプレス（前立腺肥大症に伴う排尿障害に適応あり）
・コメリアンコーワ（IgA 腎症の蛋白尿に適応あり）
・ペルサンチン（ワーファリンとの併用による心臓弁膜置換手術後の血栓予防に適応あり）
・アダラートカプセル（本態性高血圧症，腎性高血圧症に適応あり）
・スピロペント（腹圧性尿失禁に適応あり）
・オメプラール（ヘリコバクター・ピロリの除菌に適応あり）
・タケプロン（ヘリコバクター・ピロリの除菌に適応あり）
・セルベックス（急性胃炎，慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変に適応あり）
・アプレース顆粒（急性胃炎，慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変に適応あり）
・ウルソ錠（原発性胆汁性肝硬変における肝機能改善効果に適応あり）
・プレタール（脳梗塞の発症後の再発抑制に適応あり）
・ドルナー（原発性肺高血圧症の適応あり）
・エパデールカプセル（高脂血症状に適応あり）
・オパルモン（腰部脊椎管狭さく症に伴う自覚症状の改善に適応あり）
・ネオーラル（心臓移植，肺移植，膵移植の拒絶反応抑制等に適応あり）
・フォイパン錠（術後逆流性食道炎に適応あり）
・モニラック・シロップ（小児における便秘の改善に適応あり）
・リファジンカプセル（感受性のあるらい菌，ハンセン病の適応あり）
・イトリゾールカプセル（爪カンジダ症，カンジダ性爪囲炎に適応あり）

を中心とした 604 軒の保険薬局調査では署名率 26.6 %，ジェネリック医薬品に変更された処方箋比率 30.4 %，実際の代替調剤処方箋比率は 7.96 % であった．日本薬剤師会も 2006 年 4 月，5 月に同様な調査を全国 126 の保険薬局で実施している．これによると，署名率 10.2 %，実際に代替調剤がおこなわれた処方箋比率は 1.8 % と，上田薬剤師会をはじめとした他の調査結果よりは低い値がでている（図 11）．

これらの調査をおしなべてみると，実際に代替調剤がおきた処方箋の比率は 2 ～ 8 % の間であることがわかる．この数値は代替調剤が鳴り物入りで始まったにしては意外に低い数値かもしれない．ただ年間に発行される院外処方箋枚数は 6 億枚である．2 ～ 8 % の間の 5 % の値をとったとしても，6 億枚のうち 3000 万枚の処方箋において，ジェネリック医薬品への置き換えが起こったと考えられる．こうしてみると代替調剤スタート元年としてはまずまずのスタートであったと言えるかもしれない．

図 11　2006 年 4 月以降の調査

調査	静岡県を中心に調査（4月）	日薬全国調査（4月、5月）	上田薬剤師会（6月）	鎌倉・茅ヶ崎薬剤師会（6月）
調査薬局軒数	604軒	126軒	83軒	44軒
代替調剤可署名率	26. 6%	10. 2%	25%	28%
後発品へのシフト率	30. 4%		24%	23%
代替調剤率	7. 96%	1. 8%	6%	6. 4%

＊代替調剤率＝院外処方せんの署名率　×　後発品へのシフト率

（4）代替調剤普及のための 5 つの壁

さて，今後代替調剤を普及させるためにはどのような方策があるだろうか？　これについてはまず代替調剤率が何によって決定されているかを見るのがよい．代替調剤率は以下の式で決定されている．

代替調剤率＝①院外処方箋発行率×②保険医署名率×③患者の希望率×④薬剤師の推奨率×⑤（1－適応違い医薬品の率）

この式から代替調剤の普及を阻害している 5 つの壁も見えてくる．

第 1 の壁：院外処方箋発行率の壁

まず代替調剤は院外処方箋が前提となる．つまり院外処方箋でなければ患者は保険薬局に持ち込めないので，代替調剤は起こりえない．この院外処方箋の発行率は現在，全国平均が 50 % である．

外来処方箋のうち2枚に1枚が今回の新しい処方箋様式になったといえる．

ただ院外処方箋の発行率は全国の都道府県や地区でまちまちだ．先の上田薬剤師会のある長野県上田市のような医薬分業の先進地区では院外処方箋発行率が80％以上のところもあれば，北陸3県のように低い医薬分業率にとどまっているような地域もある．

このためまずは院外処方箋の普及の度合いが代替調剤の最初の壁となる．

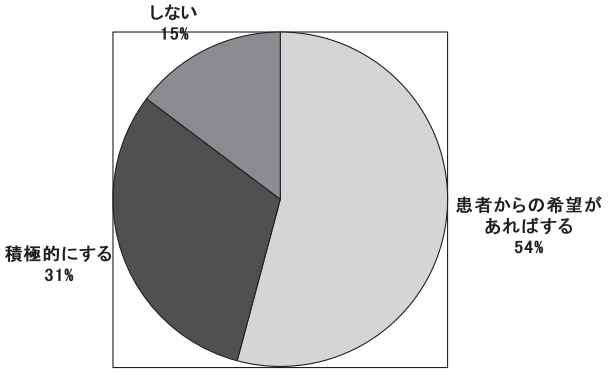
第2の壁：医師の壁

次の壁は医師が新しい処方箋様式の「後発医薬品への変更可」の欄に署名捺印をしないと代替調剤は普及しない．医師の代替調剤に関する意識調査を行った2006年4月の日経ドラッグインフォメーションの調査（医師461名の調査）によると，医師で積極的に代替調剤の署名を行う割合は31％にとどまっていた．また代替調剤の署名をしないとしている医師も15％で，残りの54％の医師は「患者からの要望があればする」としている（図12）．この点では，医師の壁を突き崩すには患者からジェネリック医薬品を希望することが大事であることが分かる．

第3の壁：患者の壁

ただ，この患者のジェネリック医薬品の希望率もいまのところ少ない．上田薬剤師会の調査でも希望率は33％にとどまっていた．これだけテレビコマーシャルでジェネリックメーカーの宣伝を行っているので，患者の希望率が増えてもよさそうであるが，単にジェネリック医薬品という言葉を聞いたことがあるくらいでは，実際の行動に結びついていないのが現状である．この間の事情は2006年8月にNTTレゾナントと三菱総合研究所が行ったインターネット調査でも明らかだ．調査対象2192人のうち「知っているが使ったことはない」が54％，「言葉は聞いたことがあるが詳しくは知らない」29％，あわせて83％と大多数を占めることがわかる．

図12　後発医薬品への変更可処方箋に対する医師の署名に関する意識調査



日経DI，2006年4月調査（461人の医師を対象）

また，糖尿病の患者にジェネリック医薬品のことを聞いたアンケート調査でも同様な結果が明らかになっている．糖尿病患者552人にインターネット調査を2006年8月に行ったところ，71％がジェネリック医薬品を知っていたが，そのうち糖尿病薬にジェネリック医薬品があることを知っていたのは，わずか17％であった．このようにまだまだ一般人や患者にジェネリック医薬品についての知識が浸透しているとはいえないのが現状だ．

第4の壁：薬剤師の壁

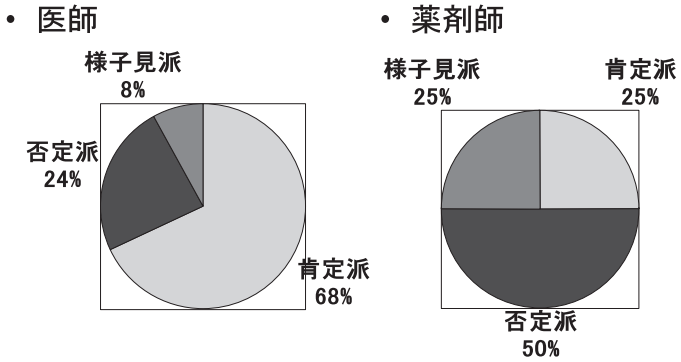
さて薬剤師の壁も厚い．というのは後発医薬品変更可の処方箋を持って保険薬局に患者があらわれたときに薬剤師の対応いかんで患者のジェネリック医薬品の選択率が変化するからだ．先述した上田薬剤師会の調査でもわかるように，先進的な上田薬剤師会の会員薬局でも代替調剤について「患者への説明負担が増えた」と感じる薬局が多かった．このことからも言えるように，保険薬局の窓口で，十分なジェネリック医薬品の説明を行うことに対しては負担感が大きく，しばしば患者への説明もなしに医師の処方どおりの調剤が行われるケースもまだまだ多いのだろう．

さらに，薬剤師は医師よりジェネリック医薬品に対する不信感も高いようだ．これは2006年5月の医薬品卸アステムによる病院，診療所，保険薬局のヒヤリング調査からも明らかだ（図13）．ヒヤリング調査は591病院（200床未満），1455診療所，2047保険薬局で行われた．その結果によると，ジェネリック医薬品に対して肯定派は医師では68％であるに対して薬剤師では25％にさがる．一方，ジェネリック医薬品の否定派は医師では24％であるのに対して薬剤師では50％にも達していた．このようにジェネリック医薬品については薬剤師の意識が大きな壁になっていることがわかる．

第5の壁：適応違いの壁

上田薬剤師会のアンケート調査からも明らかだ

図 13　第 4 の壁：薬剤師の壁



医師にジェネリック医薬品肯定派多く、薬剤師に否定派が多い

（医薬品卸アステムによるヒヤリング調査　2006年5月、調査対象、591病院（200床未満）、1455診療所、2047保険薬局）

が，先発品とジェネリック医薬品の適応違い問題が保険薬局の現場では頭が痛い問題だ．保険薬局と医療機関の間で患者の疾病情報が共有化されていないことが最大の原因としてあげられる．このため適応症違いがある先発品については，おのずから保険薬局で代替調剤控えがおきてしまう．というのも適応違いの医薬品を調剤した場合，疾病名と調剤された医薬品を支払い基金で照合したときに適応違いが発見されると，医療機関側で処方箋料がカットされてしまうからだ．こうした適応違いの問題は，処方する医師と保険薬局の薬剤師が患者の疾患情報を共有化することで克服することができる．処方箋に疾患情報を盛り込むことは，患者への病名非告知例についてはどうするのかなど問題は多いが，疾患情報の共有化はぜひとも解決していきたい問題だ．

3．どんなジェネリック医薬品がよく使われているのか

さて，DPC や代替調剤の進展にともなって，着実にジェネリック医薬品の採用は進んでいる．それではどのような医薬品が保険医療機関や保険薬局で採用されているのだろうか？ この調査もしだいに進んできた．たとえば国立病院機構グループは政策的にジェネリック医薬品導入を薦めていることもあって，グループの採用品目リストも最近充実していきた．最近，公表された同機構グループ内での採用リストとしては，「後発医薬品使用に係る留意事項について」（国立病院機構本部医療部長，2005 年 10 月）の中に掲載されたリストがある[3]．このリストでは，2400 品目の後発医薬品採用リストが掲載され，さらにそれぞれのジェネリック医薬品を，全国 149 の国立病院機構グループ病院のうち何施設が使用しているかの施設数まで記載してある．このリストよりジェネリック医薬品の採用施設順位別のベスト 300 を作成したところ，表 3 のようであった．こうした表をもとにジェネリック医薬品を選択していくことも，今後は必要だろう．

また代替調剤で置き換えられるジェネリック医薬品には，先の上田市の代替調剤によって置き換えられた先発品リスト（表 1）をみると，長期にわたって服用する生活習慣病薬が多い．やはり長期投薬ほどジェネリック医薬品の自己負担分の軽減効果がでてくるからだろう．

4．日本ジェネリック医薬品学会について

さて，日本ジェネリック医薬品学会が 2007 年 4 月スタートする．本学会は，前身の日本ジェネリック研究会が発展改組して作られた，日本で始めてのジェネリック医薬品に関する学会である．本学会は医師，薬剤師，患者などのジェネリック医薬品のユーザーの立場からジェネリック医薬品を研究することを目的としている．現在会員数は 2000 名あまり，役員は会長，武藤正樹（筆者），副会長，佐藤博（新潟大学教授，新潟大学医歯学総合病院薬剤部長）である．活動としては年 1 回の学術大会，学術雑誌の発行，ジェネリック医薬品情報システム（GIS）の運営，ジェネリックお願いカード，出版等を行っていく．

このうちジェネリック医薬品情報システムは国

表 3　国立病院機構病院採用ジェネリック医薬品ベスト 300
10 施設以上採用：2005 年 5 月（カッコ内は採用施設数）

1 位	インクレミンシロップ（108）	14 位	ペンコール（53）
2 位	ソルデム 3A 500ml（106）	15 位	AZ 点眼薬（51）
3 位	キシロカインポンプスプレー（104）	15 位	ハイセレン細粒 40 %（51）
4 位	SP トローチ明治（97）	16 位	サージセル・アブソーバブル・ヘモスタット（51）
5 位	メチコバール錠 500 μg（94）	17 位	カロナール錠 200（48）
6 位	カリーユニ点眼液（93）	18 位	レミナロン注射用 100mg（47）
7 位	ソルデム 3A 200ml（87）	19 位	イントラリポス 20ml（44）
8 位	ニトロペン錠（86）	20 位	ムコサールドライシロップ（43）
9 位	デキサルチン軟膏（80）	⋮	⋮
10 位	ジヒデルゴット（70）	300 位	
11 位	カロナール細粒 20 %（68）		
11 位	サクシゾン 100（68）		
11 位	MS 温シップ（68）		
12 位	バファリン 81mg（66）		
13 位	オイパロミン 300ml シリンジ（63）		

文献 3 より

図 14　ジェネリック医薬品情報システム（日本ジェネリック医薬品学会のホームページ http://www.generic.gr.jp/からアクセスできる）

内初めてのジェネリック医薬品比較サイトで，本学会のホームページ（http://www.ge-academy.org/）よりアクセスできる（図 14）．これも利用してほしい．また 2006 年 1 月よりこのシステムをもとに「かんじゃさんの薬箱」として，患者用ジェネリック比較サイトも開設した（図 15）．こちらも患者さんから好評で 1 月よりすでに 20 万件以上のアクセス数がある．こちらも参考にしてほしい．

お わ り に

さて，特許の切れた新薬から作られるジェネリック医薬品はいわば人類共通の財産である．こうしたジェネリック医薬品を選び，育てるのは，現場の医師，薬剤師，そして消費者である患者にほかならない．それにはまず専門家も一般市民もジェネリック医薬品を正しく知り，その良い面も不安な点もふく

図 15　かんじゃさんの薬箱（日本ジェネリック医薬品学会のホームページ http://www.generic.gr.jp/からアクセスできる）

かんじゃさんの薬箱

| HOME | GE研トップ | E-mail |

[処方薬検索トップ] [戻る]

■入力検索処方薬

該当薬品名	区分	メーカー名	薬価(円)
ベイスン錠0.2	先発品	武田	49.6

■同等の医薬品一覧

該当薬品名	区分	メーカー名	薬価(円)
ベンジックス錠0.2	ジェネリック医薬品	大洋薬品	30.5
ボグシール錠0.2	ジェネリック医薬品	日本ケミファ 日本薬工	30.5
ボグリボース錠0.2mg「SW」	ジェネリック医薬品	沢井製薬	34.5
ベイグレース錠0.2mg	ジェネリック医薬品	サンド株式会社 沢井製薬 メディサ	35.0
ボグリボース錠0.2mg「トーワ」	ジェネリック医薬品	東和薬品	35.3
ベスタミオン錠0.2	ジェネリック医薬品	科研 日新:山形	25.1
ベイスロース錠0.2mg	ジェネリック医薬品	小林製薬工業 富士製薬 陽進堂	27.3
ボグリボース錠0.2mg「メルク」	ジェネリック医薬品	メルクホエイ	28.9
ボグリダーゼ錠0.2	ジェネリック医薬品	日医工	29.5
ジャミール錠0.2mg	ジェネリック医薬品	高田	30.5
ベルデリール錠0.2mg	ジェネリック医薬品	長生堂	35.3
ベロム錠0.2	ジェネリック医薬品	ファルマー	36.4
ボグリース錠0.2	ジェネリック医薬品	小林化工 明治製菓	36.4
ボグリボース錠0.2「タツミ」	ジェネリック医薬品	辰巳	36.4
ベイスン錠0.2	先発品	武田	49.6

©2005-2006 日本ジェネリック研究会　All rights reserved.

めて情報を公開して広く議論していくことが大切であると考える．こうした議論の場として日本ジェネリック医薬品学会がお役に立てればと考えている．

参　考　文　献

1）厚生労働省ホームページ：平成 17 年度診療報酬調査専門組織・ DPC 評価分科会報告，2005 年厚生労働省保険局医療課
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/s0412-4.html
アクセス　2005 年 9 月 27 日

2）戸島喜幸（社団法人上田薬剤師会）「上田地区における，処方せん様式変更に伴う，後発医薬品利用促進への取り組み」　第五回日本ジェネリック研究会抄録集　平成 18 年 2 月

3）国立病院機構本部医療部長「後発医薬品使用に係る留意事項について」（2005 年 10 月）

ジェネリック研究　**01**(1)047–051(2007)

〔一　般　論　文〕

大学病院勤務医にとってのジェネリック医薬品

藤巻　高光　FUJIMAKI TAKAMITSU
帝京大学医学部脳神経外科

はじめに

厚生労働省は医療費抑制政策の一環として，ジェネリック医薬品（後発品）の使用促進をはかっている．2006年4月からは，ジェネリック医薬品への代替処方を行なった場合，処方箋料に20円を加算することとし，医師，医療機関にジェネリック医薬品の処方をさらに促そうとしている．本稿では大学附属病院の勤務医という筆者の立場で，ジェネリック医薬品と従来どういう関係であったか，また今後いかにむきあうべきかを私感を交え概観する．

従来までの大学病院勤務医にとっての ジェネリック医薬品

大学病院勤務医にとってジェネリック医薬品は「近くて遠い存在」であった．多くの大学病院において，ジェネリック医薬品の採用はかぎられており，本務地においては内服薬，注射薬とも先発品を用いるのが通常であった．一方，ほとんどの大学病院において外勤と称するアルバイトが認められている．これは，国公立においては優れた技能と専門的知識を民間病院に活かすという建前であるが，民間病院との医師の給与格差の補填のためというのが実態であろう．もちろん私学も給与は国公立なみあるいは以下で，同様の趣旨である．外勤先は多くは民間中小病院であり，経営的判断でジェネリック医薬品が採用されている場合も少なくはない．大学病院勤務医は本務地との名称の差にとまどいながらも，外勤先で採用されているジェネリック医薬品を使い慣れた薬剤と同一成分のものから選んで処方してきた．また，継続処方の場合も，前回診療した医師の処方の同処方，というかたちで，多くのジェネリック医薬品を処方してきた．この場合，どのジェネリック医薬品を使うか，という点も含めて，まったく受け身の処方であったといえる．

一方，本務地においては，中小の病院から転院の患者さんを受け入れる場合，紹介状の処方薬とは異なるジェネリック薬の持参薬をもってくることもしばしば経験する．これは紹介状を書いている医師自体がその病院での採用薬を知らない場合があることを示している．その医師がもともと非常勤で大学病院等からの短期あるいは一日の派遣医師である場合も少なくないからであるとも考えられる．このような例の1例をしめす（図1）．持参薬はジェネリック薬であると思われるがカプセルに記号符号がまったくなく，薬剤名の特定が非常に困難であった．

大学病院勤務医とジェネリック医薬品との 関係の現状

現在，多くの大学病院では保険診療は出来高払いから准包括制度といえるDPC（Diagnosis Procedure Combination）を用いた支払い制度へと代わり，経費の圧縮を行なう必要が生じてきている．薬剤費もその例外ではない．従来は，大学病院の医療の質を維持する，という観点，あるいは一貫性という観点から最初に採用された先発品がずっと採用

*〒173–8605　東京都板橋区加賀2–11–1
TEL：03–3964–1211，FAX：03–5375–1716
E-mail: tfujimak-tky@umin.ac.jp

され続けてきた．しかし医療費圧縮の観点より，またかつてのいわゆる「ジェネリック医薬品は質も悪い」「安定供給が保証されていない」という一般的な見方とは異なり，最近では質，供給体制とも問題のない薬剤がふえているとし，品目を選んで大学病院の採用薬をジェネリック医薬品と置き換える事が進みつつある．これらの変化は，現状では医師よりは薬剤部主導で行なわれていることも多く，大多数の医師にとっては，どのような薬剤を使うかということに関して，相変わらず，受け身であると言っても過言ではない．

脳神経外科医である筆者とジェネリック医薬品

前項にも書いた通り，筆者も多くの大学病院勤務医と同様に，本務地では先発品，外勤先ではジェネリック医薬品と双方を使い，またその違いについてあまり意識していなかった．筆者は脳神経外科医であり，抗痙攣剤を処方する頻度も高い．外勤先の病院において，抗痙攣剤を処方していた女性より「妊娠したが，内服を継続したほうが良いかどうか」という問い合わせを受けた．妊婦への抗痙攣剤の投与は安全性は確認されていない．すなわち「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する」と添付文書にも記載されている．実際，抗痙攣剤は薬剤により差はあるとはいえ胎児への催奇形性が指摘されているところであり[1,2,3]，可能であれば投与すべきではない．しかしてんかんの症例では抗痙攣剤を中止することによりけいれん発作を生ずる危険性がある．妊娠中にけいれんを生ずると，低酸素等で，胎児に対しても悪影響があると考えられている．流産，早産の危険性も高くなる[1,2,3,4]．したがって抗痙攣剤を内服中のてんかんの症例では，抗痙攣剤は容易には中止できない．また，これらのデータについても，時代とともに情報は変化する．添付文書の内容のみでは本症例に対してどうすべきか判断が困難であり，情報が充分ではないと考えられたため，内服していたこの薬剤の製造メーカーに問い合わせた．たまたま本薬剤はジェネリック医薬品であったが，このジェネリック医薬品メーカーは「添付文書以上の情報はない」との返答であった．本来医薬品に関する情報提供は発売元の義務であると考えられたが，あまりに情報量が少なく，また，実際に患者指導に困難を感じた事から，同一成分の先発薬メーカーに事情を話して情報提供を依頼した．もちろん先発品メーカーに直接の責任はないが，主要成分である抗痙攣剤そのものの一般情報であれば，ということで情報提供をいただいた．情報提供については速やかにファックスで多くの情報を送信いただき，また後日，追加情報を郵送でお送りいただいた．催奇形性の実際，またどのような場合に生じやすく，多少とでも予防になる方法等についての情報が得られ，結果的に服薬指導ができた．もちろん添加物等が先発品，ジェネリック医薬品で同一ではないので，これらの情報のみでは充分とはいえないが，実用上はあまり問題とならない程度の患者への指導ができた．これらの経緯について朝日新聞に投稿し，採用された[5]．

図1　他院より転院した症例が持参した内服薬．
カプセル薬（矢頭）はジェネリック医薬品と思われるが，カプセルには記号符号がなく無印で同定が不可能である．

脳神経外科領域における
ジェネリック医薬品使用に関する問題

てんかん患者は国内では推計100万人程度いるといわれ[6]，その多くが抗痙攣剤を内服している．抗痙攣剤投与にあたっては血中濃度の管理が重要であり，低下の場合，痙攣を，そして過量の場合には中毒症状を生ずる．しかしフェニトインなど薬剤の種類によってはわずかの投与量の変化で著しい血中濃度の変化をきたすものがあり，注意を要する[3,7]．先発品からジェネリック医薬品，その逆，あるいはジェネリック医薬品のなかでの他社品への変更が，血中濃度変化をもたらし危険であるので変更すべきではない，と指摘している論文もある[8]．しかしながら，前述のごとくジェネリック薬の使用はかならずしも医師や患者主導ではなく行なわれており，診療機関が変われば使用される薬剤も変わりうる，というのが現状である．同一成分，同一量の薬剤を処方しても，製品が変われば血中濃度の変化が生じうることを，処方する医師がきちんと認識すべきであると考えるが，それについての情報がかならずしも抗痙攣剤を処方する医師に伝わっていない点は大きな問題である．これからジェネリック薬の普及を考える場合，さけて通れない問題であると考える．

一方，先発薬とジェネリック薬の適応症の違いの問題がある．たとえば抗血小板剤シロスタゾールはもともとの適応は「慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍，疼痛・冷感等の虚血性諸症状の改善」であるが，適応拡大で「脳梗塞（心原性脳梗塞症を除く）発症後の再発抑制」が先発品では適応症追加された．しかし，ジェネリック薬ではこれは追加されておらず（本稿執筆時），この目的で先発品を処方し，「ジェネリック医薬品調剤可」としても実際にはジェネリック医薬品を処方することはできない．こういった適応の違いがあることは本剤だけではないが，非常に混乱を招く．広く指摘されている問題ではあるが，あらためて指摘しておきたい．

ジェネリック医薬品普及のために
今後整えるべき条件（私見）

ジェネリック医薬品に関する現状やいろいろな問題点を羅列的に記載してきた．ジェネリック医薬品普及のためだけではなく，薬物に対する正しい知識を身につけるためにも，医師自身が先発品の名称で薬品を覚えるのではなく，一般名をきちんと記憶し，一般名処方ができるようになるべきであることが重要であることはいうまでもない．

ジェネリック医薬品の品質に関しては以前よりかなり改善されてきたとされている．反面，依然遅れていると考えられるのは情報提供である．ジェネリック薬は同等品ではあるが，同一品ではないことをあらためて医師が認識する必要があるが，ある意味これはジェネリック医薬品全般の普及を図りたい行政の責任であるとも言える．一方個々の事例については，ジェネリックメーカーの責任も小さくない．適応拡大がされていない薬品が多い事は，ジェネリックメーカーのホームページ等では記載されているが，全国紙1面を使っての広告には，新薬（先発品）にはジェネリック医薬品がない場合があることは記載されているが，適応が一致していない場合があることは一言も触れていない[9]．患者さんへの正しい情報提供はメーカーの責務であり，それなくして，ジェネリック医薬品の販売のみを押し進めるのは企業倫理にもとる．

それと同等に重要なのが医師にたいする情報提供である．医薬品メーカーの情報担当者（MR）の数は大手の先発品メーカーでは1社あたり1500人ないし2000人という会社が少なくないが，ジェネリックメーカーでは某社が400人体制をめざしているとするのがもっとも多く，200人以上の会社が3社，ジェネリック薬品メーカーの団体である医薬工業協議会に加わる約40社（年度により変動あり）全体でMR数が2000人程度である．ジェネリックメーカーの売り上げはこの約40社を合計しても，先発品メーカー第1位の武田薬品工業の約4分の1であり，企業の規模はかなり小さい．売り上げベースで比較すれば，ジェネリックメーカー大手3社ではMRの数はかなり努力して配置しているともいえる．しかし，絶対数が少ないことは事実であり，先発薬メーカーのMRはしばしば大学病院勤務医に宣伝もかねてではあるが，情報提供のための訪問をし，また緊急安全性情報が出た場合は，それに応じた体制での情報提供をするのが一般的

であるが，ジェネリックメーカーのMRからそのような情報提供をうける機会は非常に少ないのが現状である．また，筆者が経験した事例にみるような，「添付文書の内容しか情報としてもっていない」ジェネリックメーカーは論外と言えよう．すくなくともその薬剤について発売する以上，医学論文として発表されているデータについて収集し内容を確認する事は，製造責任といえる筈である．すなわちジェネリック薬が普及するためには，それぞれのメーカーの情報提供体制をきちんと整備する必要がある．医師は，医療訴訟においては，その時点においての医学水準に基づいて，適切な治療であったか否かが問われる．薬剤についても同様の筈で，ジェネリックメーカーといえども情報収集を怠ってはならない．

また，医薬品の開発は，基本化合物の発見・合成から始まり，薬剤の *in vitro* の試験，*in vivo* の試験，動物実験，臨床試験と多くの段階を踏んで開発されている．これらの情報は膨大であり，negative dataなど公表された情報以外の多くの情報を先発品メーカーは握っている．しかしこれらの情報をジェネリックメーカーはごく一部しか把握していない．市販後長期間が経ち安全性が確立された，という前提で許可されるジェネリック薬であるが，あらたに開発された薬剤が古い（ジェネリックの発売されている）薬剤と併用されることは臨床的にありうることである．先発薬メーカーは開発時の情報をもっているので，ある特定の薬物（それが市販されていない物質でも）との併用がなんらかの危険な副作用を生じうるというデータをもっているかもしれない．市販後長時間がたって，その薬剤の単独での安全性が確立されていても，他の新薬との相互作用がおこりうることを先発薬メーカーは予測できる．しかしジェネリックメーカーにはそのようなことは期待できない．極端な場合を想定すると，ジェネリック薬のシェアが上がり，先発薬は採算が取れないとして発売が中止されるような事態が生ずると，ある医薬品について後発品のみが販売される，ということとなる．この場合，先発品メーカーが開発以来もっていた膨大なデータは，その薬品を「販売している」メーカーはどこも持っていない，ということになる．

薬品の副作用を含む情報は製薬メーカーのみのものではなく，それを処方する医師，また服用し，場合によっては副作用が出たということで，製薬メーカーにフィードバックのもととなった患者の共有の財産でもある．これらの情報が公に共有され，また必要な場合にすみやかに情報提供が行なわれる必要がある．これは先発品，後発品をとわない．そのためには公的な機関での薬剤情報の蓄積といったことも必要かもしれない．薬品の開発情報は企業秘密であり，利害がからみ簡単ではなかろう．日本では特に，システムの整備や維持に費用をかけずにものごとを行なおうとする悪い精神風土があるが，「患者さんの安全」は「国民すべての安全」と意味は同一であり，そのためにも，ジェネリック医薬品を発売することにより利益をうける後発品メーカーも費用負担をしての第3者機関による情報管理なども考えるべきであろう．もちろんその費用も考慮したジェネリック医薬品の薬価設定が必要であることはいうまでもない．

結　　論

ジェネリック医薬品の普及のためには，その品質，供給体制の安定はもちろん必要であるが，さらに個々のメーカーの医薬品情報提供体制の整備が必須である．また先発品，後発品をとわず医薬品全体の情報が一括管理され，医師の患者処方がより合理的安全に行なわれる機構の整備も望まれる（表1）．

表1　ジェネリック薬普及に必要な条件

1. ジェネリック医薬品の品質，供給体制の向上
2. 患者へのより詳細な情報提供
3. 医師自身の薬品への知識の向上
   a. 一般名処方の普及
   b. ジェネリック薬自体についての知識の向上
4. ジェネリック薬メーカーの情報収集，提供体制の整備
5. 先発，後発をとわず医薬品全体の情報の収集，管理の一元化

引 用 文 献

1）Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS drugs* 20 : 791–800, 2006
2）山田秀人，藤本征一郎　妊婦と薬物治療の考え方 pp.39–40　in 松田静治編　抗けいれん薬・筋弛緩薬 ヴァンメディカル，1996
3）兼子直　てんかん教室，新興医学出版社，2000
4）Uyanikgil Y, Baka M, Yurtseven M, Turgut M. The effect of experimental epilepsy induced by penicillin administration during pregnancy on nestin expression in the immature rat cerebellum. A light, electron microscopic, and immunohistochemical study. *Childs Nerv Syst.* 20 : 176–82, 2004
5）藤巻高光　直言　後発医薬品の短所も知ろう，朝日新聞，2004. 12. 22
6）www.hosp.go.jp/~szec2/07/07-2-1.htm
7）Richens A, Dunlop A. Serum-phenytoin levels in management of epilepsy. *Lancet.* 1975 Aug 9 ; 2 (7928) : 247–8
8）Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 23 : 173–182, 2000
9）朝日新聞広告　2006. 4.1, 2006. 4.8. 付

ジェネリック研究　**01**(1)052–056(2007)

〔一　般　論　文〕

後発医薬品　薬局の対応

戸島　喜幸　TOSHIMA YOSHIYUKI
（社）上田薬剤師会

平成 18 年 4 月から処方せん様式が変更され，一層の後発医薬品利用促進が図られた．増え続ける医療費の中で，特に薬剤費軽減のために取られた方策だが，様々な情報誌を読んでみても，対応に苦慮している薬局が多いようである．個々の薬局での対応については，いろいろと工夫し成果を上げている例も多く見られる．処方せんを面で受けている地域では，個々の薬局だけでなく組織での対応が必要となる．ここでは，地域の薬剤師会の対応について報告する．

（社）上田薬剤師会は，長野県の東部，2 市 2 町村からなる人口約 20 万人の地域にあり 312 名の会員を擁している．地区内には約 300 の医療機関，82 の会員薬局があり，一ヶ月平均約 60 の医療機関からの 1000 枚ほどの処方せんを応需している．分業率は 80 %近い．（平成 18 年 6 月現在）

4 月に処方せん様式が変更される前，平成 17 年 12 月から，地区内にある独立行政法人国立病院機構長野病院（以下長野病院）から様式変更処方せんが発行され始めた．『銘柄変更可処方せん』で，処方せん下部に『銘柄指定の指示がない限り，薬効別薬価基準における同一薬品の範囲内での変更』が認められた．この処方せんへの様々な対応が現在の基礎となっている．

この時長野病院から薬剤師会への通知の要旨は次のようなものだった．

・患者さんからのジェネリック医薬品の処方希望が増えていること
・処方せんに『代替調剤』が可能である旨の記載があれば法的にもなんら問題はない
・患者さんに代替調剤によりジェネリック医薬品を選ぶことが可能であることを知らせる

調剤業務を行う上で混乱を避けるため統一した考えの下で取り組む必要があり，下記のようなことを打ち合わせた．

・患者さんと協議・合意の上医薬品の選択を行う
・変更した医薬品について，薬剤情報提供文書を用い，患者さんを通じて処方医にフィードバックを行う
・適応症に留意し，疑問がある場合については疑義照会を行う
・名称が似ているものが多いことから起こる調剤事故に十分注意すること

また，薬局店頭での患者さん向け説明用のパンフレットを作成した．この中には先発品・後発品を選択した際のシュミレーションもあり，現在の後発医薬品情報提供料に通じるものだった．会員薬局向けには，適応症に注意を要する医薬品リストを配布した．

長野病院からの様式変更処方せんを受け付け始めた一ヶ月後に，日本ジェネリック研究会と合同で行ったアンケート調査の結果を示す．

新様式の処方せん発行が始まった平成 17 年 12 月を対象としている．

* 〒 386–0016　長野県上田市国分 994–1
TEL : 0268–22–6130，FAX : 0268–22–6809
E-mail: honkai@uedayaku.org

83 薬局中 82 薬局から回答があり以下のデータが得られた.

1 薬局あたりの平均は,

受付処方せん枚数	約 1200 枚
うち長野病院から	約　60 枚
平均備蓄医薬品数	約 1500 品目
後発医薬品備蓄数	約　180 品目

調剤にあたり，後発品を選択できる旨を説明した結果，患者さんが後発品を希望した割合は 33 %，実際に銘柄の変更があった処方せんの割合は 18 %であった.（長野病院発行の処方せんに対しての変更率は 5.9 %）（グラフ 1）

希望率と変更率との差の原因としては，処方中変更できる薬品がなかった，適応症の違いで使用できなかった，後発医薬品の手配が間に合わなかったこと等が考えられる.

平成 18 年 4 月から，処方医の署名・押印があれば後発医薬品への変更が可能となる新様式の処方せんが発行され始めた. 最初の調査から半年が経過し，会員薬局の対応状況を把握するため 2 回目のアンケートを実施した.

平成 18 年 6 月一ヶ月間に応需した処方せんを対象とした．今回の調査では受け付けた全処方せんを対象としている．初めに長野病院からの処方せんについて分析する（グラフ 2）.

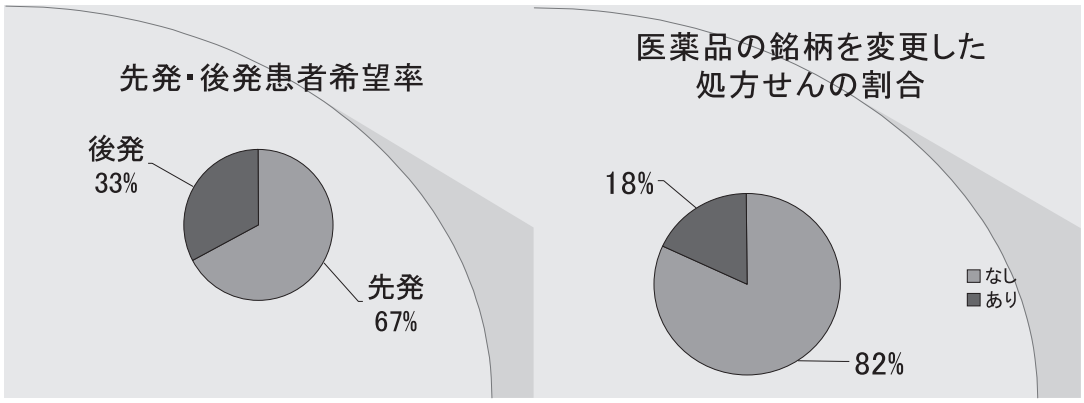
長野病院からの「後発品への変更可」とされた処方せんの発行比率は 74 %，患者さんの後発品希望率が 31 %，そのうち 1 剤でも銘柄を変更した処方せん比率は 20 %だった.

半年前と比較して，変更率は微増との結果が得られた.

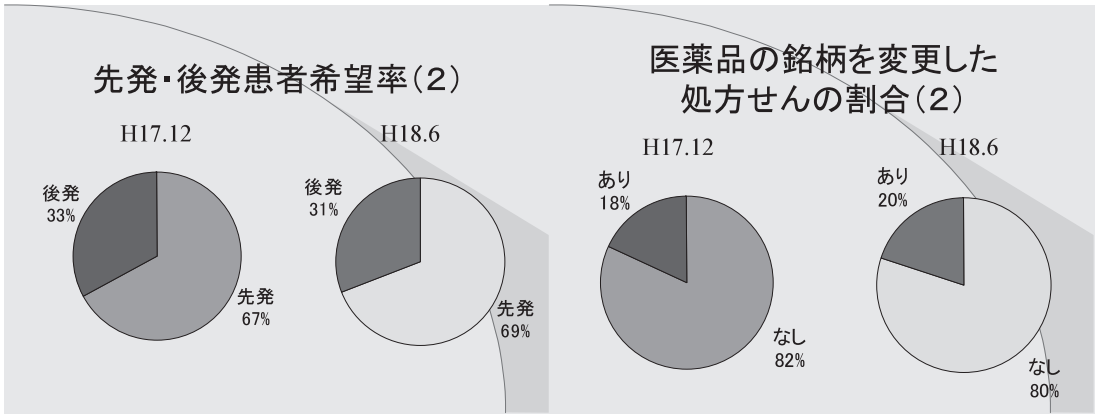
半年間，何度か調剤を受けた患者さんと薬局との間の遣り取りの中で, 負担金の差があまりない場合, 後発医薬品への変更を希望される方が少ない傾向にあることもわかった．処方薬品，投与日数にもよるが，負担金額の差は数十円から数千円と，個々により大きく異なる．大きな負担減があった患者さんからは大変感謝されている.

受け付けた処方せん全体を対象とした「後発品へ

グラフ 1



グラフ 2



の変更可」とされたものの発行比率は 25 %，そのうち 1 剤でも銘柄を変更した処方せん比率は 24 % だった．（全体としての変更率は 6 %）

長野病院以外の医療機関からの処方せんに対しても，後発品への変更をかなり積極的に行っていることがわかる．

新様式の処方せんに対して保険薬局として期待する効果を 17 年 12 月と 18 年 6 月とで比較してみた（グラフ 3）．両回ともに「国民医療費の削減」がトップだった．先発品・後発品の選択は，患者さんと薬剤師が相談して行うので，患者さんとの会話も増え，「患者との信頼関係が高まる」「薬剤師としての職能・責任が高まる」の比率が上がっている．一方，「ジェネリック医薬品の在庫リスクの軽減」を挙げる比率は若干減少したが，後発医薬品の銘柄指定処方が多く，備蓄医薬品数の増加に歯止めがかからない現状があるからだと思われる．

銘柄変更可処方せん様式についての問題点・課題についての回答結果を示す（グラフ 4）．

両回ともほとんど差はなく，「適応症の違いで迷う」「在庫数増加の悩み」が上位になっている．

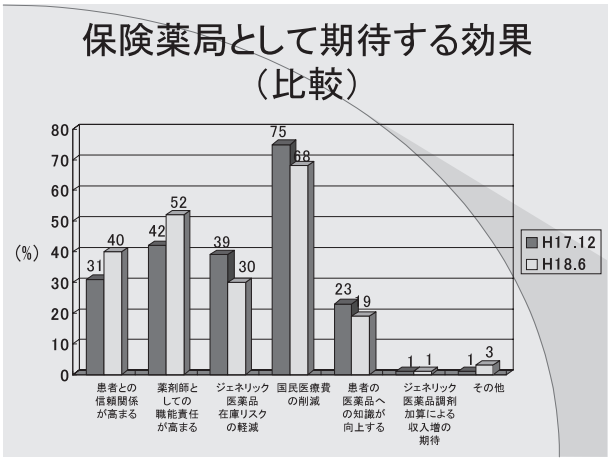
後発医薬品の選択基準を問う設問に対しては，「安定供給の確立しているメーカー」「地域で流通している医薬品」の上位は不変だった（グラフ 5）．薬品が入手できなければ変更に応じることができないので，まずは在庫を確保する必要があるのは当然であろう．半年前は入手に数日～ 1 週間かかっていた後発品もあったが，現在では，即日～翌日には納品されるようになっている．流通に関しては，メーカー，卸会社ともに改善されてきている．「オレンジブックを参照」を挙げる会員も多くある．薬局では今のところ品質に関しての客観的な評価を下すことができないので，国が認めたものを信じざるを得ないのが実情である．

後発医薬品に関して患者さんからは様々な意見があり，代表的なものを挙げてみた（表 1）．今のところ，価格以外はあまり評価されていないように思われる．広告で宣伝されているほど負担金が安くならないことを指摘される方も多数あった．

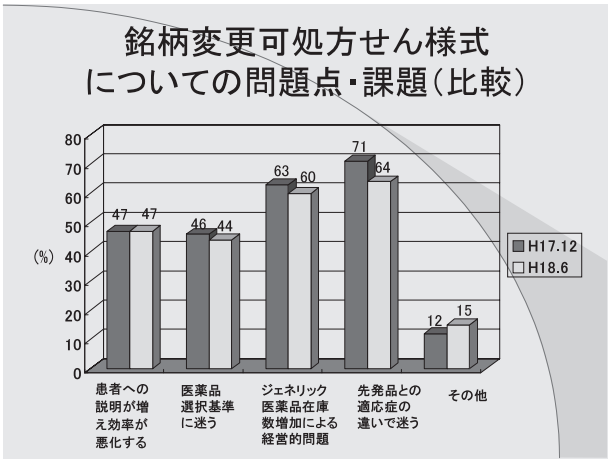
2 回のアンケート結果から以下のことが考えられる（表 2）．

後発医薬品の流通に加え，情報の質と量が重要

グラフ 3



グラフ 4



グラフ 5

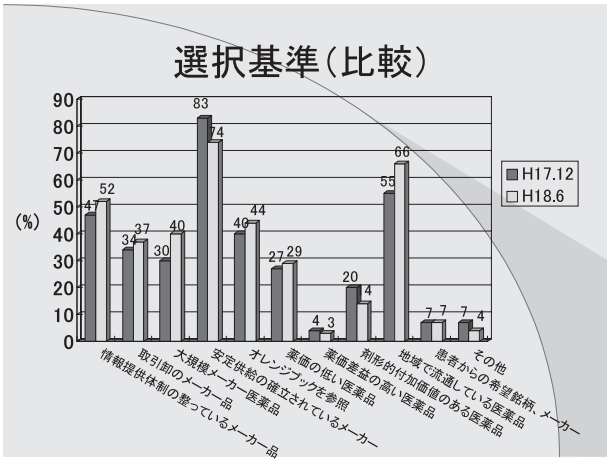


表 1

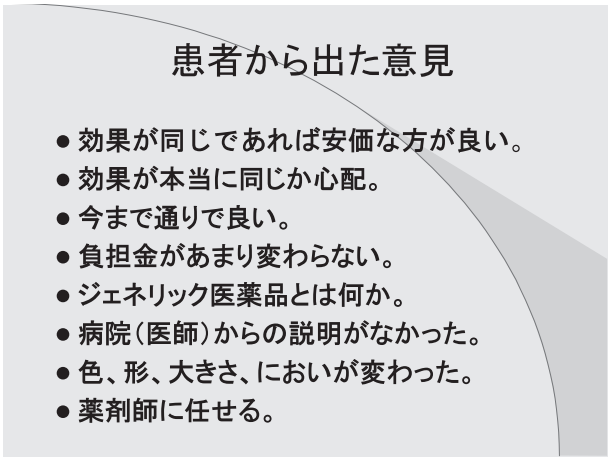
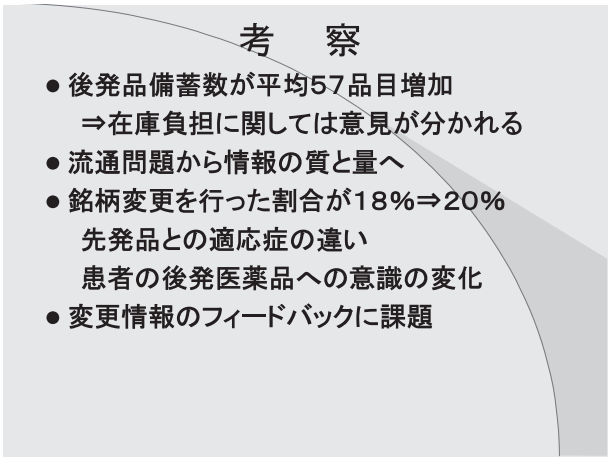


表 2



視されるようになってきている．副作用や相互作用に関して先発品のものを代用するだけでなく，独自の情報の収集・伝達を進める必要がある．

長野病院からの処方せんに関しては，銘柄変更率が微増に留まっているが，これは，当初の処方せん様式と 4 月からの様式との違い，適応症の違いへの対応，患者さんの後発品に対する意識の違い（他の医療機関より 4 ヶ月早い開始のため，この間，後発品の品質等について得られた知識が多い）が影響しているものと考えられる．

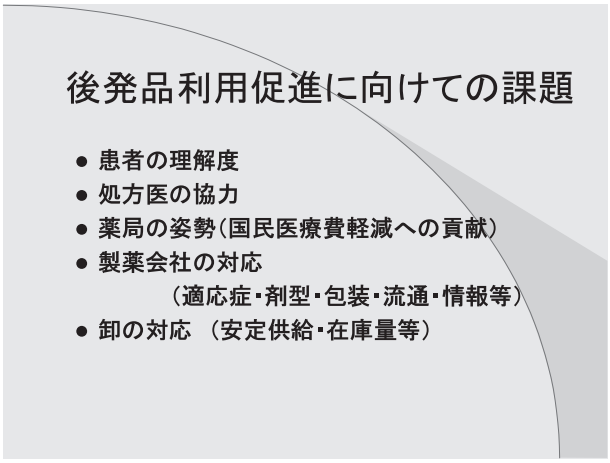
全ての処方せんを対象にした変更割合は 24 % だった（変更率は 6 %）．初めて変更可処方せんを受け取った患者さんが変更を希望する動機は，負担金が安くなることが最大となっているようだ．

後発品利用促進に向けての課題を列挙してみた（表 3）．

現段階では患者さんの後発品選択の基準は価格が大部分を占めている．薬剤師が後発品についての様々な情報（品質・副作用・相互作用等）を伝えることで患者さんの理解度を上げていく必要がある．街の薬局では血中濃度等を調べることはできないが，大きさ，色，味，臭いについては客観的な判断を下すことは可能である．

厚生労働省が構築した後発医薬品のデータベースでは，今のところ添付文書以上の情報を取り出すことはできていない．実際の使用感や副作用情報等を収集・蓄積したものにならないと，後発医薬品を選択する際の判断材料とすることはできない．『生の声』の蓄積が待たれる．

表 3



医療機関では，後発品の銘柄指定ではなく新様式の処方せんを積極的に採用してもらうこと，処方医に患者さんが後発品を選択できることを伝えてもらうことも重要な要素である．現在，当地区において，後発品の銘柄指定処方せんの割合は約 25 % である．実際に後発品が調剤される比率は全処方せんの 30 % ほどになっている．

2002 年 4 月に後発医薬品処方加算が付いて以来銘柄指定が急増した．銘柄指定処方により，1 成分にたいして複数（多いものでは 5 種類以上）の後発品が必要となり，備蓄医薬品数を増加させる原因となっている．5 種類を用意していても，6 種類目のものが処方されれば新たに調達せざるを得ないことにやり切れなさを感じる薬剤師は多い．新様式の処方せん発行増加を期待したい．

製薬会社には適応症の拡大と品質の向上（剤型・味・臭い等）を要望する．適応症については先発品メーカーの企業防衛対策との兼ね合いもあろうが，

現場での混乱を避ける意味でも，速やかな拡大が望まれる．

溶出試験により品質についての一定評価が認められているとはいえ，先発品との血中濃度上昇率の違い等が指摘されている後発品もある．「先発品と同じように溶ける」のではなく，「同じように効く」ことを当然のこととして欲しい．

薬局・薬剤師が国民医療費軽減へ貢献するという明確な姿勢を打ち出すことが最も大切だと考える．老齢人口の増加，人口減等，保険財政は厳しさを増すばかりである．医療費削減が国の方策とされている以上，薬局が保険制度維持に貢献することは必須である．医療チームの一員として薬局が果たすべき役割を全うできないままでいることは許されなくなってきていることに思いを馳せる必要がある．手間を惜しまず，できることを確実に積み上げていくことこそが，薬局の未来に繋がる近道であろう．

ジェネリック研究　**01**(1)057–062(2007)

〔一　般　論　文〕

医療保険，特に診療報酬の視点から ……後発医薬品を中心に

福田　祐典　FUKUDA YUSUKE, MD, MPH, PhD
厚生労働省保険局

Summary : Appropriate use promotion of the generic medicine is an essential to ensure a high quality health care service with efficient manner. Use promotion of the generic medicine is also one of the important pillars to maintain and develop a sustainable health insurance system in Japan. The current status and the challenges were analyzed, and future promotion plan/strategy of generic medicine use was touched upon.

良質な医療を効率的に提供し，持続可能な医療保険制度を維持・発展させていくためには，後発医薬品の使用促進は，我が国にとり必須の重要課題である．後発医薬品使用の現状，課題，さらには今後の促進策とその狙い等について整理を行った．

key word ：医療保険，診療報酬，後発医薬品，医療機能の分化・連携，医療情報の共有

「良質で効率的な医療システムの構築」，このことは，20年以上医療行政の中心的な課題と目標となっており，そのために様々な施策が提案・議論・実施され，また，医療現場の取組も進められてきている．診療報酬の視点からは，医療機能の分化・連携，医療関連情報の積極的な提供，包括化の推進，が基本となっているが，医薬品に目を向けると，強い効率化の要請の中で，後発医薬品の使用促進が喫緊の課題となっている[1)]．そこで，診療報酬の視点から，後発医薬品の使用促進の現状，課題，今後の展望について個人的見解を加味しながら解析を試みた．

1．医療保険を巡る現状

国民医療費はこのところ年間約30兆円の規模であり，そのうち老人医療費は約11兆円である．65歳以上の医療費の国民医療費に占める割合はすでに50％を超えており，将来，75歳以上の後期高齢者の医療費が国民医療費に占める割合も50％を超えることが推計されている．従って，今後は，高齢者，特に後期高齢者の医療費をいかに適正化していくかが大きな課題となっている．

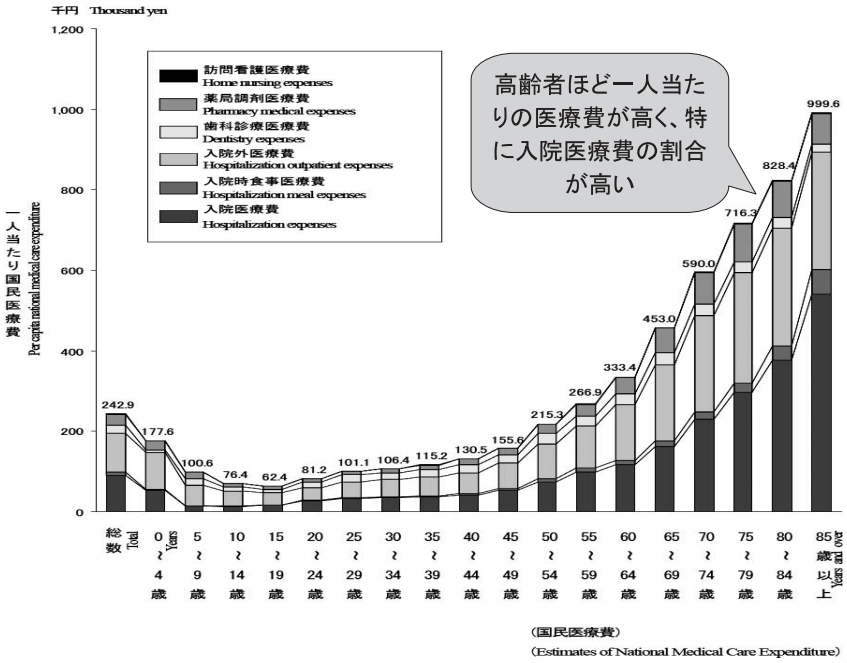
一方，年齢別に医療費の構成を国民医療費等のデータから分析すると，高齢になるに伴って，医療費の内訳中，①薬局調剤医療費，②入院医療費，③入院時食事医療費が目立ってくる．また，社会医療診療行為別調査や患者調査などによれば，高齢者は外来・入院ともに受診回数が多いことや多数の医薬品を処方されていることが知られている（図1）．また，医療費に占める医薬品費の割合はこのところ概ね20％弱であるが，やや上昇する兆しがあるのではないかとの指摘があり，注視していく必要がある．調剤報酬を含む医薬品費の動きとその対応は，医療費に係る施策では極めて重要な位置を占めている．

2．医療制度改革の概要と方向性

今回の医療制度改革は，健康保険法等の一部改正による医療費保障の面からの改革と，医療法等の一

* 〒100–8916　東京都千代田区霞が関1–2–2
TEL : 03–3595–3279，FAX : 03–3508–2746
E-mail: fukuda-yusuke@mhlw.go.jp

図 1　年齢階級別にみた 1 人当たり診療種類別国民医療費（平成 14 年度）



部改正による医療提供体制の面からの改革の 2 本柱が相互に連携・関連しながら進められているものとなっている．一方，過去最大規模のマイナス改定ということもあり，医療現場からは，唐突かつ一貫性に欠く改革であるとの批判が根強い．しかしながら，医療機能の分化・連携の推進，情報提供の促進，医療と介護の役割分担，在宅重視などの例から分かるように，基本的な方向性は従来と軌を一にするものである．医療給付費の伸びについては，医療制度改革により，①生活習慣病対策の着実な実施，②平均在院日数の短縮，等の柱となる施策により，2025 年の医療給付費を約 48 兆円と見込んでいる．これは，2010 年の医療給付費約 30 兆円から見ると 15 年間で 1.5 倍以上の伸びであり，年率で見ると約 3 %の成長が見込まれているということになる．つまり，医療費規模は給付費ベースで見てもなお拡大の方向とされていることに注目する必要がある [2]．

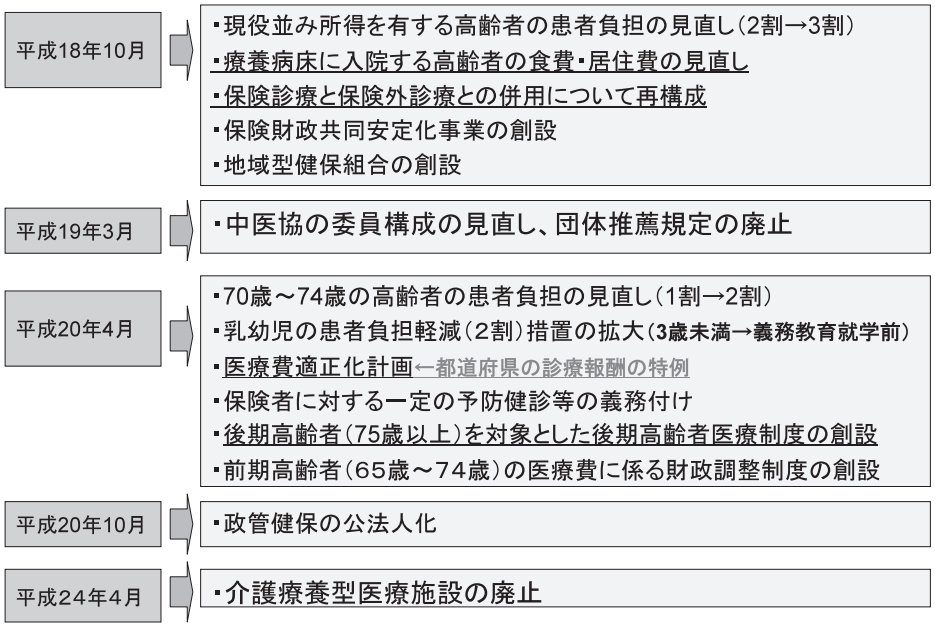
(1) 健康保険法等の一部改正による改革の実施

今次改革に伴う健康保険法等の一部改正は，昭和 59 年の健康保険法大改正を超える意味があるとの声が関係者間には多い．今次改正により向こう 6 年間に，診療報酬に密接に関係する改革だけをピックアップしてみても（図 2）実に様々なメニューが取りそろえられている．

まず，高齢者の食費・居住費に着目した制度改正が平成 18 年 10 月から行われた．療養病床に入院する高齢者について，食費に加え，新たに居住費相当分を加えたものを「入院時生活療養費」として創設し，基準額と標準負担額が定められた．また，いわゆる混合診療の議論の総仕上げとして，「保険外併用療養」制度が創設され，差額ベッドなどの患者さんの好みにより選ばれるものを「選定療養」と，また，例えば，先進医療のような保険に収載されていない先進的な技術等については，将来の保険適用を評価するものとして「評価療養」に位置づけられることとなった．このことにより，医療機関は従来よりも保険と保険外の医療サービスについての併用について，適切な実施が確保しやすくなった．

平成 20 年 4 月からは，医療費適正化計画が実施にうつされる．この計画は 5 年計画であり，数値目標を置いて，中間年や 5 年ごとに評価をし，その結果を次の施策等に反映させていく仕組みとなっている．注目すべきは，「都道府県毎の診療報酬の特例」を設定できるとの規定が用意されていることである．あくまで特例であり，実施に当たっては中医協で議論されることとなっているので，具体的な見通しについては，現時点ではコメント出来ないが，このような仕組みが置かれていること自体，大いに注目する必要がある．

図２　健康保険法等の一部改正（主なもの）



もう一つ，平成 20 年 4 月からは，新たな後期高齢者医療制度が施行される．この制度は，医療給付費の内，被保険者たる後期高齢者がその約 10 % を，保険者からの支援金（若人の保険料に上乗せされて徴収される予定）が約 40 %，公費が 50 % という財源構成をとるものである．この財源構成を見ても分かるように，増加が容易に予測できる後期高齢者の医療費について，医療費に充当する保険財源自体はある意味拡大しにくい構造となっていることが理解出来ると思う．

後期高齢者医療制度に対応した，後期高齢者の診療報酬体系の検討が始まっている．社会保障審議会に当該事項について議論する有識者による特別部会を設置し，平成 18 年内は，外来医療，在宅医療，入院医療，終末期医療，医療と介護の連携等の諸課題について，現場の専門家からヒアリングを行った．今後の日程としては，ヒアリングの後，関係審議会にも協議しつつ，19 年 3 月から 4 月を目途に議論を取りまとめ，広くパブリックコメントを求める予定としている．さまざまな選択肢を提示するかたちになるのか，ある程度方向性を集約したかたちで，パブリックコメントを求めるのか，については，これからのヒアリングや議論の展開を踏まえて整理していくことになると予想している．

このように見ると，医療費の大きな部分が施策の対象となりやすいことが見て取れる．とすれば，次の段階は間違いなく「医薬品とりわけ後発医薬品に係るもの」が対象のひとつとなることは想像に難くない．

(2) 医療法等の改正による改革の実施

医療法の改正では，次ぎの 2 点が注目される．

まずは，新たな医療計画の策定である．従来の病床規制の考え方から大きく転換し，4 疾病 5 事業について，医療機関の機能分化と連携を，急性期から在宅まで，患者さんを視点の中心において，かかりつけ医等の連携・調整等の支えも活用しつつ，計画に位置づけることとしている．効果的な連携のためには，医療機能の分化が必要であり，連携するためには，医薬品情報を含む医療情報の共有化が求められる．情報は共有しただけでは不十分で，連携医療機関それぞれの立場からの双方向のレビューにより効果が高まる．このようなプロセスを通じて，効率だけでなく質も高まり，患者さんの医療への納得も得られやすくなることが期待される．この連携の中で，薬剤師・薬局は医薬品の専門家として，どのように位置づけられ，機能していくのかが課題であろう．面分業とか，かかりつけ薬局の真の意味が，このような中，問われてくる．

医療情報の提供も重要である．DPC などの活用

で，共通の物差しで医療サービスの相互比較や標準化への取組，さらには，地域における当該医療機関のベンチマーキングなども格段にしやすくなっている．診断群分類毎，地域毎，医療機関・薬局毎などで，後発医薬品の利用状況がマッピングされていくことになるかも知れない．そして，それらのデータが，診療報酬上の評価の指標や患者さんの医療の選択に資する基本情報になっていく可能性がある．これらにより，「医療」をテーマとした平成 7 年厚生白書の，「医療」−「質」，「情報」，「選択」そして「納得」の流れが具現化していくことを期待したい[3]．

3．診療報酬改定の今後の方向性

平成 18 年度の診療報酬改定は，従来と大きく変化した環境で行われた．改定は医療政策の方向性を踏まえたものであることを明確に位置付け・意識したものであり，改定に向けての議論のプロセスなどもパブリックコメントを募集したり，公聴会を実施するなど，透明性を意識しながら進められた．改定率は予算編成の過程で内閣が決定し，基本方針は医療政策を審議する政府の他の審議会が定めることとするなど，いわば 3 権分立するなかで，中医協の役割は，改定率と基本方針を踏まえて，評価項目の創設・改廃や個別項目の適切な評価の役割を担うこととなった（図 3）[4]．

このような中，調剤報酬が適正化すべき項目に位置づけられ，また，薬価等は乖離率を踏まえ，医療費ベースでマイナス 1.8 %であった．調剤報酬自体は全体として依然高い伸びとなっていることから，医療費適正化において，薬価や調剤報酬には，常に厳しい眼が向けられていることに留意すべきである．

4．改革の方向性

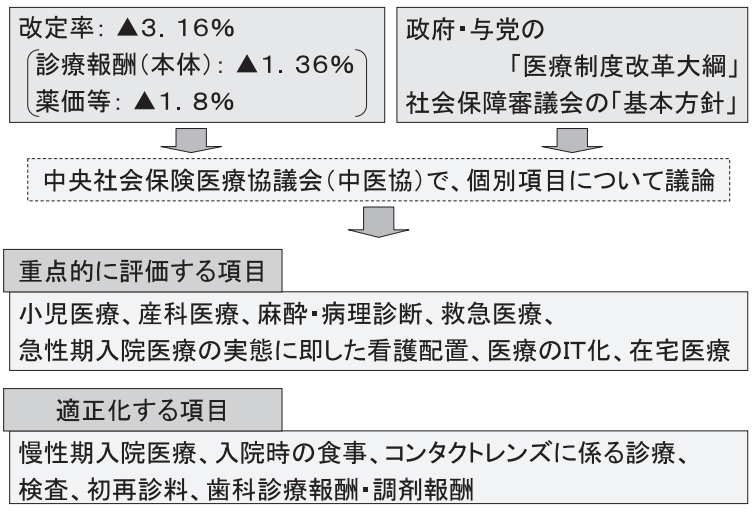
ポイントは，①医療機能の分化・連携，②情報提供の推進，③包括化の推進，の 3 点が基本と思われる．

まず，医療機能の分化・連携であるが，今次改定では，① DPC の評価，② 7 対 1 入院基本料の創設，③技術料の評価などを通じて，急性期医療の評価を行うとともに，連携を促進するため「地域連携パス」への評価を新たに導入するなどした．

次に，情報提供の推進であるが，医薬品に関係するものとしては，領収証の発行の義務化，調剤報酬中，情報提供項目として先発医薬品と後発医薬品との薬剤料の差に係る情報の提供を評価することとしたことなどがある．情報を活用し，連携をすすめることにより，医薬品を含む医療の重複の排除が可能となり，診療内容の相互確認やピア・レビューが図られ，ひいては医療の質の向上が期待できる．

包括化も進められている．入院医療については，平成 15 年 3 月の閣議決定により，包括化をすすめることとされており，今回改定による急性期の DPC 病院の大幅な拡大や，慢性期への患者の病態等を踏まえた包括評価により，大幅に進展した．いずれも基本的には薬剤料を包括している．また，外来医療についても医学管理料や在宅管理料等に見ら

図 3　平成 18 年度改定の全体像



れるように，なるべく薬に頼らない，といった方向性も視野に入れた評価項目にも力点が置かれている．

このような方向性を踏まえれば，今後，医療機関は医薬品の処方，使用，調達等に一層の合理化を進める必要があり，診療部門・管理部門一体となった取組がなされていくことが期待される．特に診療面では医薬品使用の一層の標準化が，医学界，医師会等を中心に加速されることが急務となっていこう[5]．

5．後発医薬品の利用状況

我が国は，数量ベース，金額ベースともに後発医薬品の利用状況は他の先進諸国と比較すると低い状況である（表1）．後発医薬品の使用促進の環境整備のために，診療報酬においては，平成14年度から後発医薬品を含む処方せんには処方せん料に2点の加算が設けられ，また，調剤報酬においても，同じく平成14年度より後発医薬品を調剤した場合は，後発医薬品調剤加算として，所定点数に1調剤につき2点加算が設けられてきた．さらに，後発医薬品に関する主たる情報の提供と後発医薬品を調剤した場合に係る評価として，処方せんの受付1回につき10点（「医薬品品質情報提供料」）が設定されていた[6]．しかしながら，これらにもかかわらず，後発医薬品の利用は進んでいない．このことは，財政当局から見れば，医薬品部分に費用削減の余地があるのだという主張を容易にすることにつながる．

後発医薬品の使用が促進されない理由として，医療機関は，後発医薬品企業への信頼感が薄いことや，安定供給，情報提供等に係る取組が不十分であることなどを問題点として挙げている．さらには，先発品の効能追加等に後発品が手続上追いついていないといった問題や，有効成分以外の成分の影響の問題なども指摘されている．また，今後積極的に後発品を使用する理由としては，患者の一部負担の減少や，安全性に問題がないことなどを挙げている．

以上のような状況を踏まえ，後発医薬品の使用促進のため，後発医薬品の安定供給，後発医薬品に係る安全性情報等の提供，品質に係る再評価の促進などの環境整備に加え，診療報酬・調剤報酬の面からの対応が強く求められている．

表1　我が国と欧米諸国における後発医薬品の市場シェア

後発医薬品の市場シェア（単位：%）		
国名	数量	金額
日本(2003年度)	16	5
米国（2004年）	53	12
英国（2003年）	55	24
独国（2004年）	41	23
仏国（2004年）	10	7

6．18年度改定における診療報酬・調剤報酬の面からの対応（処方せん様式の変更）

後発医薬品の使用促進のため，処方せん様式を変更した（図4）．具体的には，医師は，先発品を後発品に変更してもよいと判断した場合，当該欄に署名又は記名・押印する．保険薬局は，患者の選択に基づき，後発品又は先発品を調剤することとなる．

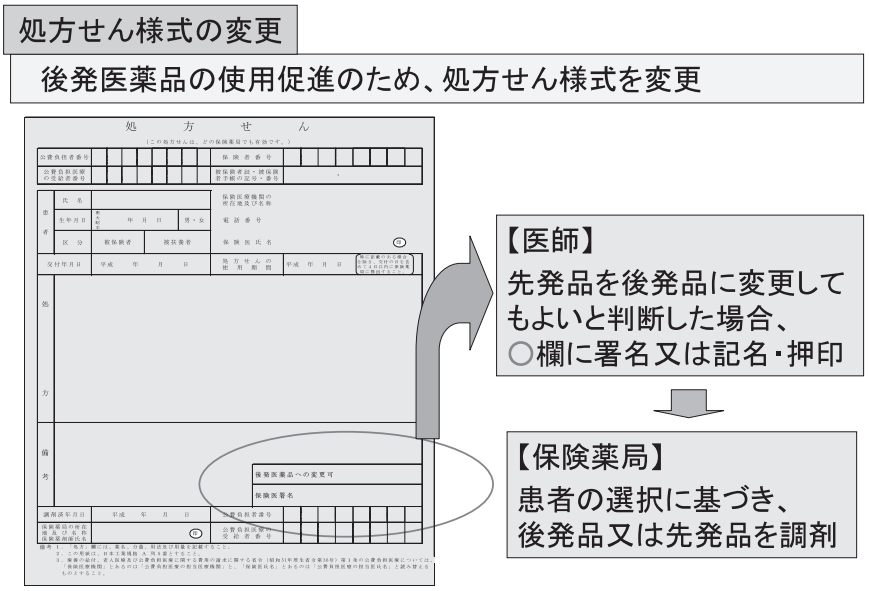
様式についての議論では，以下に示すオプションについても議論があった．「後発医薬品への変更可」と「後発医薬品への変更不可」という2つの欄を追加する案．この案は，医師がきちんと変更の可否を考えるという観点から合理性が高いとして支持する意見もあったが，関係者ができるだけ参加しやすい様式という観点から今回の導入は見送られた．「後発医薬品への変更不可」という欄を設ける考えについては，医師の処方内容について，後発医薬品への変更を原則とする意味合いを強く含むこととにもなり，意味合いが大きく異なることから，更なる議論の深化が必要とされたものと理解している．

これら施策に対応し，専門職能団体も的確に対応されている．平成18年12月1日付けで，日本薬剤師会は，会長名で「後発医薬品の使用促進について」通知を発出[7]するなどが，良い例として挙げられよう．

7．まとめ

後発医薬品の利用促進は当面の医薬品施策の柱の一つとなることは間違いない．後発医薬品の利

図 4　後発医薬品の使用促進



用が進まない場合，次に惹起されうるシナリオとしては，例えば，医療給付費における薬剤比率を下げるために，多段階の給付率の導入（70 %，50 %，30 %など）検討，参照価格制度検討，多剤投薬への何らかの負のインセンティブの導入の検討，など幾度となく繰り返されてきた議論が蒸し返されるおそれが高いと思われる．このことに関連して，「後発品不使用にペナルティーを示唆」という見出しの記事が筆者の講演取材記事としてあった[8]．見出しがやや刺激的なこともあり，念のため筆者の発言の趣旨を解説すると以下のとおりである．「DPC で後発品使用を積極的に行っている病院には，成功報酬的なことを考えないのか」という座長からの質問に対し，「DPC は，後発品を使用すれば，それ自体がすでに経済的なメリットとなるような仕組みとなっており，インセンティブは内包されている．御指摘の点は成功報酬の二重払いになってしまうことから，考えにくいのではないか．むしろ，後発医薬品使用の実態を踏まえて，各診断群分類の一日支払い点数が，適正化されていくこととなっていくのではないか．その場合，合理性があるのに使用しない医療機関は結果として経済的不利益をこうむる可能性がある．」と回答しているので，参考としていただけると幸いである．

後発医薬品の使用促進が，新薬の高い評価の良循環を産み出す原動力になりうる．このような良循環が円滑に機能すれば，新しく有効な医薬品が適時適切に患者さんのもとにとどくとともに，医薬品の専門家である薬剤師の活躍の場も広がり，ひいてはより良質な医療が提供できる環境が整うことになる．

関係者の一層の理解と努力が求められている．

文　　献

1）規制改革・民間開放推進会議答申（2006 年 12 月 25 日）
2）小田清一，量的緩和解除と医療施設整備，社会保険旬報，10-18，No 2278（2006.5.1）
3）平成 7 年版　厚生白書，ぎょうせい
4）福田祐典，中医協審議はどう変わったか－平成 18 年度診療報酬改定の経緯と狙い，社会保険旬報，6-9，No 2278（2006.5.1）
5）福田祐典，DPC の現状と今後の方向，全国自治体病院協議会雑誌　第 45 巻（12），1797-1813, 2006
6）後発医薬品の使用促進のための環境整備について，中央社会保険医療協議会基本問題小委員会平成 17 年 10 月 19 日資料
7）後発医薬品の使用促進について，日本薬剤師会会長通知（日薬発第 223 号，平成 18 年 12 月 1 日）
8）「後発医薬品不使用に対しペナルティーを示唆」，日本医事新報，P23，No 4301（2006 年 9 月 30 日）

ジェネリック研究　投稿規定

2006 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
医療機関側からジェネリックへの要望に関する話題
GE の病院への導入に関わる諸問題に関する話題
病院での GE の使用実態と問題点に関する話題
GE の供給・流通及び情報提供に関する話題
国内外の薬事規制・ガイドラインと GE の開発・製造の関係
GE と医療経済に関わる話題
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．

3-3 用語

和文または英文とする．

3-4 長さ

・一般論文（原則として、独創的研究により得られた GE に関する新知見を含むものであることを必要とする）

刷り上り 6 頁以内（1900 字× 6 枚 =11400 字）とする．A4 判，横書き（40 字× 40 行）を 1 枚とし，原則として本文は 7 枚以内（図表類含む）．

・短報（原則として，断片的な研究であっても新知見や価値あるデータ，症例報告などを含むものとする）

刷り上り 4 頁以内（1900 字× 4 枚 =7600 字）とする．A4 判，横書き（40 字× 40 行）を 1 枚とし，原則として本文は 5 枚以内（図表類含む）．

・資料（必ずしも新知見だけではないが，価値あるデータなどを含むものとする）

・総説（著者の研究実績に基づき，その関連領域の研究等をまとめ評したものとする）

長さは特に規定しない．

3-5 書式

原稿の 1 枚目に，表題，著者名（ローマ字綴りも記載），所属機関名とその所在地（所在地は筆頭著者のみ），連絡用 E メールアドレス，別刷請求先，校正の送り先を記す．

2 枚目には，250words 以内の英文サマリー（和訳文を添付する）と 5 個以内の key word を記す．

本文は改めて 3 枚目から始める．

図・表・写真は，それぞれ Fig.，Table，Photo．と記し，複数の場合は通しナンバーを付す．必ず標題を付け，本文とは別に一括して綴じる．原則として著者の作成した原図をそのまま掲載する．

図表類の引用箇所は本文中あるいは欄外に明記する．

・単位

単位は，第 14 改正日本薬局方に基づく国際単位系（SI）を用いる．

・引用文献

本文該当部の右肩に引用順に番号を片カッコで記し，本文最後の文献の項に整理して記す．

・引用文献の記載方法

雑誌の場合は，①著者名，②論文題名，③雑誌名，④巻数，⑤頁数，⑥発行年の順に記す．欧文雑誌名はイタリック体とする．

単行本の場合は，①著者名，②書名，③版数および巻数，④編集者名，⑤出版社，⑥発行地，⑦発行年，⑧頁数の順に記す．

〈引用例〉

1) Galia E, Horton J, and Dressman JB. Albendazole generics : A comparative in vitro study. *Pharm, Res.* 16 : 1871-1875 (1999).

4．投稿手続き

原稿 3 部（正 1 部，副 2 部）（写真を含むものは正 3 部）およびテキスト形式のデータ（FD，CD-R 等）を下記に送付する．正の図は鮮明な原図または写真とする．図表も可能であればデータとして保存したものを提出することが望まれる．また機種名，ソフト名を記入したメールによる投稿も可能．ただし，電子ファイルが読めない場合は，原稿を郵送する．

・送付先　明治薬科大学薬剤学教室内　「ジェネリック研究」編集委員会　宛

東京都清瀬市野塩 2-522-1

yakuzai@my-pharm.ac.jp

問い合わせ：野村（TEL ： 0424-95-8869）

5. 論文審査と採否

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

6. 論文掲載料

投稿者は，論文受理の決定後に，以下に定める料金（消費税は別）を請求に応じて支払うこと．

・刷り上り 1 頁ごとに 1000 円.
・図表作成代　別途作成を要した場合，50 cm^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

別刷り希望の場合は校正時に申し込むこととし，以下に定める作成料を支払うこと．

本文仕上がり 6 頁まで表紙付き.

20 部　　無料
50 部　　10000 円
100 部　　18000 円
100 部超　単価 160 円を加算

カラー印刷等，特別な経費は実費加算とする.

8. その他

・著者校正は 1 回行うこととする．誤植以外の追加・修正は原則として認められない.
・学会依頼の特別論文等に関しては，その取扱いは別途取り決める.

Japanese Journal of Generic Medicines – Rules for Contributions

December 2006

1. Qualification of Contributors

As a rule, the principal author of a paper shall be a member of the Japan Society of Generic Medicines. However, this does not apply if someone outside Japan submits a paper or if a paper is submitted on request.

2. Copyrights

The copyrights of papers, abstracts, articles and the like that are published in the journal are vested in the Japan Society of Generic Medicines.

3. Details of Papers

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

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

3-1. Examples of Subject Areas

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

3-2. Type

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

3-3. Languages

Japanese or English

3-4. Length

– General papers: as a rule, they need to include new findings on generic medicines obtained from original research activities.

The printed paper shall not exceed six pages (1900 Japanese characters by 6 pages = 11,400 Japanese characters). Each page shall be A4 size, with 40 Japanese characters by 40 lines typed horizontally. The length of the text shall not exceed seven pages as a rule, including figures and tables.

– Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, although it is fragmentary research.

The printed paper shall not exceed four pages (1900 Japanese characters by 4 pages = 7600 Japanese characters). Each page shall be A4 size, with 40 Japanese characters by 40 lines typed horizontally. The length of the text shall not exceed five pages as a rule, including figures and tables.

– Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.

– Review articles: they shall summarize and review research in a related field on the basis of actual research by one or more authors.

The length is arbitrary.

3-5. Format

The first page of the script shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman characters are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principal author), the e-mail address for contact, the contact for requesting copies and the contact address for author's proofreading.

The second page shall have an English abstract consisting of up to 250 words (with a Japanese translation attached) and up to five keywords.

The body of the paper starts on the third page.

Figures, tables and photos are stated as Fig., Table and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there are more than one. Figures, tables and photos shall have titles or captions and be compiled separately from the text. As a rule, original figures, tables and photos created by the author(s) are inserted in the journal without alteration.

The sources for the figures and tables are given in the body of the text or in the margin.

– Units

The International System of Units (SI) is used based on the Japanese Pharmacopoeia 14th edition.

– References

References are numbered in the order in which they are cited, and the number of each reference is given followed by a closing parenthesis as a superscript to the relevant part, along with a closing parenthesis. All references are summarized in the references section at the end of the paper.

– Description of references

For journals, state in the following order (1) the name of each author, (2) the title of the paper, (3) the name of the journal, (4) the volume number, (5) the page numbers, and (6) the year of publication. The name of the journal with title in Roman characters is typed in italics.

For published books, state in the following order (1) the name of each author, (2) the title of the book, (3) the edition and volume number, (4) the name of the editor, (5) the publisher, (6) the place of publication, (7) the year of publication and (8) the page numbers.

4. Contribution Procedure

A contributor shall send three copies of the paper, one original and two duplications (if there are any photos included, three originals) and data in text format (on a floppy disk., CD or suchlike) to the following address. Original figures and photos shall be clearly defined. If possible, it is preferable to send figures and tables in the form of electronic data. Contributors may send papers by email, noting the hardware and software used. If electronic files cannot be read, printed copies will be required.

– Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines, c/o Department of Biopharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University
2-522-1 Noshio, Kiyose-shi, Tokyo
yakuzai@my-pharm.ac.jp
Inquiries to: Ms. Nomura, telephone 0424-95-8869

5. Evaluation of the Papers and Results

Papers submitted are subject to an assessment for acceptance by two examiners. If a paper is returned after assessment with a request to be resubmitted, it shall be sent back within two months of the day the paper is returned. If the paper is resubmitted after this time, it shall be handled as a new contribution. The journal may request partial corrections to a manuscript for publication. The order in which papers are published shall in principle be the order in which they are received, although it is subject to change for the convenience of assessment and editing.

6. Publication Fees

Contributors shall pay upon request the following publication fees (consumption tax not included)) after the paper has been accepted.

– ¥ 1000 per printed page
– Figure/table preparation cost (if there are any figures or tables individually prepared): ¥ 2000 per 50 cm^2
– Figure/table/photo color printing cost: actual cost

7. Separate Off-Prints

A contributor wanting any separate off-prints should apply at the proofreading stage and pay the following fees.

Texts of up to six printed pages with a cover
20 copies: free of charge
50 copies: ¥ 10,000
100 copies: ¥ 18,000
More than 100 copies: a unit price of ¥ 160 added to the cost for 100 copies
Any special costs such as color printing are subject to payment of the actual costs.

8. Others

– The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for misprints.
– Handling of special papers requested by the academic society is subject to separate consultation.

ジェネリック研究　第1巻　第1号

2007年5月25日　発行

編集委員会

委員長：緒方宏泰　**委員**：青柳伸男　上野和行　楠本正明　佐々木忠徳　漆畑稔
村田正弘　陳惠一　池田俊也　津谷喜一郎　角田博道

編集・発行者：日本ジェネリック医薬品学会 ©
東京都港区赤坂1-14-5　アークヒルズエグゼクティブタワー3階
（税理士法人赤坂共同事務所内）
TEL. 03-3583-7710　FAX. 03-5545-7631
URL ： http://www.ge-academy.org/

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

ゲンジボタル（源氏蛍）
日本の代表的な蛍。体長15㎜～20㎜で清流に生息し、初夏の夜、美しい光を放つ。当社神工場横を流れる大原川には、多くのゲンジボタルが飛び交う。6月初めから7月初め、夜8時から10時。満月など明るい光がなく、暖かい夜が見頃。

大原薬品工業株式会社

本　　社／〒520-3433　滋賀県甲賀市甲賀町大原市場43-1　TEL.(0748)88-2200(代)　FAX.(0748)88-2300
東京支店／〒103-0023　東京都中央区日本橋本町4-4-2　東山ビル8階　TEL.(03)3243-8533(代)　FAX.(03)3243-8534
ホームページ　http://www.ohara-ch.co.jp　フリーダイヤル 0120−419363

信頼の医薬品

私たちニプロファーマは、その製品・技術を通じて
これからも医療過誤防止に貢献していきます。

主要販売品目

ダブルバッグ製剤

セフェム系抗生物質製剤
パセトクール®静注用
1gバッグS（注射用塩酸セフォチアム）
指定医薬品、処方せん医薬品注）　＜薬価基準収載＞

※パセトクール静注用（バイアル）もあります。

プレフィルドシリンジ製剤

生食注シリンジ「NP」
10mL・20mL（生理食塩液）
処方せん医薬品注）　＜薬価基準収載＞

半量含有製剤

利尿降圧剤
フロセミド錠10mg「NP」
日本薬局方　フロセミド錠
処方せん医薬品注）　＜薬価基準収載＞

※錠20mg・錠40mgもあります。

注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

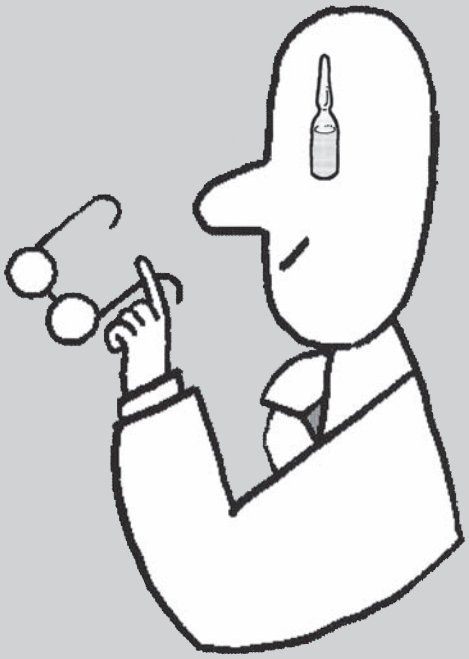
■効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については各製品添付文書をご参照ください。

製造販売
（資料請求先）ニプロファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2丁目2番7号
http://www.np.nipro-pharma.co.jp/

2007年2月作成（AMS）

安価安心安定供給。

ジェネリック医薬品の未来は明るい。ケミファはそう考えました。
信頼できる情報、確かな品質、安定供給。安価なだけでなく。



特許の切れたジェネリック医薬品が、注目されています。医療費全体の削減に大きな力となることは、間違いないからです。だからこそ、いまジェネリック医薬品に求められているのは、ただ安価なだけでなく、信頼できる情報を伴った、安全で確かな品質の医薬品であるかどうかということ。新薬の開発だけでなく、そういう信頼できる、安心できるジェネリック医薬品の安定供給こそ、新薬メーカーである私たちの使命だと、ケミファは考えています。

日本ケミファ株式会社　www.chemiphar.co.jp

指定医薬品　薬価基準収載

ファモチジン口腔内崩壊錠 ――― H_2受容体拮抗剤

ファモスタジン®D錠 10mg 20mg

FAMOSTAGINE®-D TABLETS 10mg/20mg

指定医薬品　薬価基準収載

日本薬局方 ファモチジン散/錠 ――― H_2受容体拮抗剤

ファモスタジン® 散2% 錠10/錠20

FAMOSTAGINE® Powder 2%/Tab.10/Tab.20

指定医薬品、処方せん医薬品（注）　薬価基準収載

日本薬局方 注射用ファモチジン ――― H_2受容体拮抗剤

注射用ファモスタジン®20mg

FAMOSTAGINE® FOR INJECTION 20mg

※（注）注意ー医師等の処方せんにより使用すること。
※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

■ 製造販売元

東和薬品株式会社

571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号
http://www.towayakuhin.co.jp

【資料請求先】
営業学術部 TEL.06-6900-9108 FAX.06-6908-5797

2007年3月作成

AMEL® is GENERIC

アメルはジェネリック医薬品のブランドです。

共和薬品工業株式会社

〒532-0011
大阪市淀川区西中島5-13-9 新大阪MTビル1号館10階
TEL.06-6308-3366　FAX.06-6308-0334
http://www.kyowayakuhin.co.jp/
フリーダイヤル 0120-041189
（医療機関専用お問い合わせダイヤル）

ジェネリック研究　第一巻　第一号©
二〇〇七年　五月二十五日　発行
編集・発行者　日本ジェネリック医薬品学会
東京都港区赤坂一―一四―五　アークヒルズ
エグゼクティブタワー三階（税理士法人赤坂共同事務所内）
電話　〇三―三五八三―七七一〇
制作　株式会社　法研
印刷製本　三美印刷株式会社
定価一五七五円（本体一五〇〇円）

大洋薬品は「ワンストップジェネリック」国内最多の品揃え。

ジェネリックメーカー中トップの品揃えで医療機関のニーズにワンストップで対応いたします。薬価収載数NO.1の品揃えを持つ大洋薬品のスローガンです。

※薬価収載数491品目（平成18年7月現在）

薬価収載数ジェネリック業界NO.1

大洋薬品は1996年から薬価基準追補収載品目数が11年連続の業界トップ。2006年7月現在、薬価基準収載総品目数は491品目で、製薬業界でナンバーワン。業界最大数の品揃えを提供が可能です。

安定供給のために世界初の工場設備を導入

2006年10月、ガラスシリンジの成形から充填・包装迄の一貫製造が可能な、世界初、一日に18万本の製造能力を持つ、プレフィルドシリンジの新ラインを立ち上げました。2007年3月には年間最大60億錠の製造が可能な経口剤専用新工場が完成。また現在の2倍の処理能力を持つ配送センターを整備するなど、安定供給のための設備の充実に取り組んでおります。

情報提供の内容と品質に高い評価

確かな製品知識を持つMRと、それを支援するIT情報によって構成。IT情報で提供する医薬品データは同業界で最も詳しい内容となっております。
また、新薬メーカー54社から208品目の生産を受託。高品質の医薬品を生み出す製造技術と設備が、大洋薬品の製品の信頼性を保証します。

安定した経営

2006年3月期の売上高は291億円と、ジェネリックメーカーNO.1。製品、プロセス、経営手法において独自性のある優れた戦略を実行し、その成果として高い収益性を維持・達成している企業に与えられる第5回ポーター賞を受賞するなど、確かで安定した経営から、信頼される医薬品が生み出されております。

製造販売元　大洋薬品工業株式会社
名古屋市中区丸の内二丁目16-29

本社　名古屋市中区丸の内二丁目16-29
高山工場　岐阜県高山市松之木町1040-22
ホームページ　http://www.taiyo-yakuhin.com

■営業販売情報　営業企画部　TEL（052）205-5002　FAX（052）211-1721　E-mail:kikaku@taiyo-yakuhin.co.jp
■製品・学術情報　メディカルインフォメーションセンター　TEL（052）205-5006　FAX（052）205-5012　E-mail:gakujutsu@taiyo-yakuhin.co.jp

2007年2月作成