

# ジェネリック研究

Number 1 2022

Volume

16

*Japanese Journal of Generic Medicines*

〔プロジェクト活動報告・提言〕

安全、安心なジェネリック医薬品の継続的な供給を  
実現するための提言

…… GMP 違反再発防止プロジェクト

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会  
Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines



Kyorin 

# 健康は キョーリンの願いです。

わたしたち

キョーリンリメディオ株式会社は、

「キョーリンは生命を慈しむ心を貫き、

人々の健康に貢献する

社会的使命を遂行します」という

キョーリン製薬グループ共通の企業理念の下、

「信頼される医薬品企業」を

目指しております。

**キョーリン リメディオ株式会社**

〒920-0017 石川県金沢市諸江町下丁287番地1 TEL.076-239-2270 <http://www.kyorin-rmd.co.jp>

わたしたちはキョーリン製薬グループのジェネリック医薬品・OTC医薬品を製造販売しています。

# ジェネリック研究

第16巻 第1号 2022年

(日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会機関誌)

## 目次

〔巻頭言〕	亀井 美和子	3
〔プロジェクト活動報告・提言〕		
安全, 安心なジェネリック医薬品の継続的な供給を実現するための提言 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 GMP 違反再発防止プロジェクト		5
〔一般論文〕		
ドセタキセル注射液 160 mg の複数回使用による廃棄コストの削減 中村 暢彦, 春名 康裕, 武田 智子, 長谷川 晃司, 矢野 義孝, 楠本 正明		14
バイオセイム製剤導入が使用量と薬剤費へ与える影響の検討 関屋 裕史, 緒方 豊, 森木 豊栄, 福永 洋子, 池田 龍二		22
〔短報〕		
Evaluating Injector Preferences for Biosimilar Insulin Preparations 石村 淳, 岡安 彩佳, 清水 裕		34
〔情報BOX〕		
塗布剤の最低薬価の設定および不採算品の安定的な継続供給に関する要望書		41
投稿規定		43

# Japanese Journal of Generic Medicines

Vol.16, No.1 2022

(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

## CONTENTS

{Foreword}	M. Kamei	3
{Project Activity Report/Proposal}		
Proposal to Achieve a Continuous Supply of Safe and Secure Generic Drugs		
The Prevention of Recurrent GMP Violation Project		5
{General Papers}		
Reduction of Disposal Costs by Using Docetaxel Injection 160mg Multiple-dose Vials		
N.Nakamura, Y.Haruna, T.Takeda, K.Hasegawa, Y.Yano, M.Kusumoto		14
Examining the Impact of Introducing a Biosame on Drug Usage and Cost		
H.Sekiya, Y.Ogata, T.Moriki, Y.Fukunaga, R.Ikeda		22
{Short Reports}		
Evaluating Injector Preferences for Biosimilar Insulin Preparations		
A.Ishimura, S.Okayasu, Y.Shimizu		34
{Information BOX}		
Request for Setting the Lowest Drug Price for Ointments, and a Stable Continuous Supply of Unprofitable Products		41
Rules for Contributions	43	

## 巻頭言

お店に行かなくても PC やスマホで欲しい商品を注文すれば、翌日には手元に届く。そんな便利な世の中になり、それが当たり前と感じていたが、2020 年以降、手に入らないものや入りにくいものが増えてきた。手元に届くまでの歯車のどこかに不具合があると、他の歯車がいくら頑張ってもスムーズに動かないから大変である。不具合の原因は、人為的・非人為的に関わらず起こった不確実な出来事である。そういった出来事が起こったとしても、修理や技術だけで完全に復旧できるものは回復して元通りになるかもしれないが、文化・信条・風土が関わることはそう簡単にはいかない。回らなくなったというよりは無理して回していたのではないかと感じるものもいくつかある。急速に成長した後発医薬品市場を背景に相次いだ医薬品製造の不祥事もその一つと思われるが、ほかにも医療に関して急展開した（している）分野について注意が必要である。

現在、薬学教育の質改善を巡って議論が行われているところであるが、これも急速に薬学部の入学定員が拡大した結果であり、薬学教育全体の質の低下が懸念される事態となっている。規制を変える視点は必要であったかもしれないが、社会の利益につながっていない。

コロナ禍で一層急展開している医療職の業務の効率化の議論についても、その業務の文化や風土を十分理解せずに仕組みを構築することには注意が必要ではないか。薬剤師業務の効率化については、薬剤師には薬剤師にしかできない業務に時間をかけてほしいと私も考えているが、非効率な部分を片っ端から削れば質が改善するかというと、そうとは思えない。機械やデジタル技術を適切に活用した効率化は恐らく問題ないが、調剤の外部委託や無資格者の労力を使うことによる効率化には、人や組織の歯車が増える点で注意が必要である。委託の仕組みは容易に作れるかもしれないが、異なる文化・風土を持つ人・組織が組み合わせあって歯車を動かすことは意外に大変かもしれない。

人や組織の考えや習慣は容易には変わらず、かと言って既得権益を主張するだけでは国民の理解は得られない。変えないと国民の不利益になるのであれば何としても変えなければならない。しかし、医療人を育成する教育現場や、健康に関わる医療や介護の現場においては、非効率な部分が必要でもある。国民の不利益になるようなものがあれば削る必要があるが、そこに関わる職種が責任を果たすために大切にしていることまでは急いで効率化しなくてもよいのではないか。医療の質を改善するための効率化の推進であってほしい。

個人の考えを長々と書かせていただいたが、当学会の会員の皆様と医療の質改善に向けた議論ができる機会があることを願っている。

2022 年 5 月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会評議員  
帝京平成大学薬学部長・教授

亀井美和子

## 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 役員一覧

(2022年6月現在)

代表理事	武藤 正樹	社会福祉法人日本医療伝道会衣笠病院グループ相談役, よこすか地域包括ケア推進センター長
副代表理事	佐藤 博	新潟大学名誉教授
理事	有山 良一	
	岩月 進	ヨシケン岩月薬局
	漆畑 稔	公益社団法人日本薬剤師会相談役
	緒方 宏泰	明治薬科大学名誉教授, 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
	折井 孝男	NTT 東日本関東病院 Senior pharmacist, 東京医療保健大学大学院臨床教授
	川上 純一	浜松医科大学医学部附属病院教授・薬剤部長
	楠本 正明	一般社団法人京都府薬剤師会副会長, 有限会社あい薬局
	小山 信彌	東邦大学名誉教授, 一般社団法人日本私立医科大学協会参与
	佐々木忠徳	昭和大学薬学部臨床薬学講座医薬品適正使用学部門特任教授
	外山 聡	新潟大学医歯学総合病院教授・薬剤部長
	西澤 健司	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長
	西山 正徳	一般社団法人メディカル・プラットフォーム・エイシア代表理事
	増原 慶壮	聖マリアンナ医科大学客員教授
	村田 正弘	NPO セルフメディケーション推進協議会会長
	山本 信夫	保生堂薬局開設者
	四方田千佳子	神戸薬科大学客員教授, 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
	(以上, 50音順)	
監事	蓮岡 英明	社会医療法人社団陽正会寺岡記念病院外科部長
	山本 成男	税理士法人AKJ パートナース 公認会計士・税理士
事務局長	細川 修平	

## 機関誌 ジェネリック研究 編集委員

委員長	緒方 宏泰	
副委員長	外山 聡	
委員	池田 俊也	医師, 研究者, 薬剤経済
	石井 明子	研究者, バイオ医薬品
	漆畑 稔	保険薬局, 適正使用
	楠本 正明	薬剤師, 適正使用
	佐々木忠徳	病院薬剤師, 適正使用
	村田 正弘	保険薬局, 適正使用 (50音順)
編集アドバイザー	花田 和彦	
	陸 寿一	(50音順)

[プロジェクト活動報告・提言]

## 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 GMP 違反再発防止プロジェクト 安全、安心なジェネリック医薬品の継続的な供給を実現するための提言

—掲載にあたって—

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事

武藤 正樹

GMP 違反再発防止プロジェクト座長

緒方 宏泰

2020 年末に小林化工製造販売の医薬品により引き起こされた死亡事例に端を発し、複数のジェネリック医薬品メーカーにおいて GMP 違反が多数露呈し、行政処分が多く発せられる事態となりました。ジェネリック医薬品の使用割合が 80% によく到達しようとする、その時期に起こった事に対し驚きと失望を禁じ得ませんが、これら事案が製造上の単なるミスによって引き起こされたものではなく、もっと根深い所に原因があるのではないかと感じました。そこで、再発防止の為に、ジェネリック医薬品の社会的信頼を取り戻し、国民健康のインフラとして将来にわたって安定的に供給されるための提言が必要であると考えました。緒方宏泰理事を座長とする GMP 違反再発防止プロジェクトを 2021 年 3 月 9 日に発足させ、約 1 年間にわたる検討を経て、2022 年 2 月 28 日にプロジェクト内にて「提言」をまとめ、弊社理事会において検討を加え、承認がなされました。ここに、弊会の提言として公表いたします。

この度発出しました提言については、関係する各所において内容を確認いただくと共に、確実な実行を検討いただく事を希望し、状況が今後、どのように推移しているのかについて、学会としても定期的な調査を引き続き実施していくことにしております。

## 安全、安心なジェネリック医薬品の継続的な供給を実現するための提言

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会  
GMP 違反再発防止プロジェクト

弊会は、2003年の創設（前身、日本ジェネリック研究会）以来、学会としての立場から一貫して、日本におけるジェネリック医薬品・バイオシミラー製剤の健全な普及を目指して活動を行ってきた。有効成分の特許期間が満了し、国民の財産として利用できるようになった条件を活かし、薬価を抑え、しかも、安全、安心で使用性の高い医薬品を薬物治療に供していくことは、国民の大きな期待でもある。

しかし、一方、非常に残念な事案が起こっている。小林化工、日医工、長生堂製薬とジェネリック医薬品製造販売企業による不祥事や、それによる行政処分などが相次いで発出されており、ジェネリック医薬品の社会的信頼が毀損されていることに強い危機感を持っている。

弊会では、問題を起こした企業の不祥事として糾弾し、規制を強化するだけでなく、これ以上の再発を防ぐため、その不適切な行為が何故行われたのか、行わざるを得なかったかの要因の調査検討が重要であり、またGMP監査体制、医薬品需給などの背景に関しても検討の必要があると考えた。そこで、弊会として多様な検討を行うため、2021年3月9日、GMP違反再発防止プロジェクトを発足させた。プロジェクトでは、関係各所の協力を得ながら、学会という第三者の立場で、生産、管理部門、規制や法的な側面からの課題の究明を行った。2021年11月には、主に何が起こっていたかの具体的な情報（報告書など）をもとにした中間報告（ジェネリック研究2021；15：061-069）を行った。

[http://www.ge-academy.org/img/GE15\\_2\\_00\\_PJ\\_61\\_69.pdf](http://www.ge-academy.org/img/GE15_2_00_PJ_61_69.pdf)

ジェネリック医薬品の使用促進が政策として採られ、現在、ジェネリック医薬品の使用率が80%に到達する段階に来ている。この間の使用促進に向けての各方面での取り組みが、一方では、ジェネリック医薬品の開発、承認、製造、供給の一連の体制に内在していた矛盾を拡大させてきていた。その矛盾や破綻が見える形で表面に噴出してきたのが、今回の不祥事であったと見て取ることができた。そのため、単に違反事項に限定した再発防止策を考察、提示するに留まらず、80%時代のジェネリック医薬品の開発、承認、製造、供給とつながるインフラ再整備を目指すことが必要という認識に至り、今回具体的な提言を行うこととした。

提言は、三つの章で構成している。

第一章「企業体制・理念の整備と再構築」では、主に企業が今回の事態を踏まえ自らを省みる事を期待した提言をまとめた。

第二章「GMP体制の再構築」では、医薬品品質の根幹を担うGMPの機能を安定的に運用する事を期待した提言をまとめた。

第三章「環境整備」では、将来にわたりジェネリック医薬品が安定的に供給される環境を実現する事を期待した提言をまとめた。

メンバー（アイウエオ順・敬称略）

◎緒方宏泰（明治薬科大学名誉教授，GEBS 学会理事）

小池博文（横浜市立大学附属病院副薬剤部長，GEBS 学会評議員）

寶田哲仁（東京理科大学薬学部プロジェクト研究員）

蛭田 修（熊本保健科学大学特命教授）

村田正弘（NPO セルフメディケーション推進協議会会長，GEBS 学会理事）

四方田千佳子（神戸薬科大学客員教授，GEBS 学会理事）

陸 寿一（沢井製薬株式会社元顧問）

事務局

細川修平（GEBS 学会）

◎座長

GEBS 学会：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

## 第一章：企業体制・理念の整備と再構築

「医薬品を製造し、供給する」その中心的な役目は、企業である。本章では、今回の一連の事件を契機として、企業自身がこれまでの企業理念、教育体制を見直し、国民の健康福祉を守るのは自分たちであるとの強い使命を、経営者のみならず医薬品製造に携わる全ての人に持っていただくための考察と提言を行う。

有効成分の特許期間が満了し、国民の財産として利用できるようになった条件を活かし、薬価を低く抑え、しかも、安全、安心で使用性の高い医薬品をジェネリック医薬品として薬物治療に安定的に供していくことは、ジェネリック医薬品企業としての社会的使命であり、その達成のためには高い倫理感のもとに常に自己の活動に対する検証を行う事が求められる。

今回の調査を進める中で、企業内で生じていた企業の体質や体制および倫理観に関する諸問題への意識的な対応が弱く、その結果、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」(Good Manufacturing Practice, 以下、GMP と略す) 違反を引き起こし、その違反を隠蔽し放置する温床となっていたことが明らかとなった。研究開発や製造において、現場の処理能力以上の開発計画、製造計画を強いたことが、その根本原因であると考えられる。TMI 総合法律事務所から日医工に対し提出された調査報告書、特別調査委員会から小林化工に対し提出された報告書に詳細に述べられている。

- ・ TMI 総合法律事務所から日医工に対し提出された調査報告書 (2021 年 2 月 16 日)  
[https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541\\_20210303\\_01.pdf](https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf)
- ・ 特別調査委員会から小林化工に対し提出された報告書 (2021 年 4 月 16 日)  
[https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416\\_surveyreport.pdf](https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf)

具体的に述べると、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、薬機法と略す)、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準」(Good Quality Practice, 以下、GQP と略す) および「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準」(Good Vigilance Practice, 以下、GVP と略す) では、いわゆる三役(「総括製造販売責任者」、「品質保証責任者」、「安全管理責任者」)の設置が義務付けられている。本来であれば経営層と同等の立場で GMP 違反の状態を認知、報告、改善し、場合によっては市場への出荷を止めなければならない立場にある。しかし、問題が発生した企業では、残念ながらその責務が果たされているとは思われない状況であった。研究開発や製造において、現場の能力以上の開発計画、製造計画が進められている現実に対して、議論、検討の対象とさえされていない。また、一部の企業では、経営層が製造現場に立ち入る事も無く、実態を把握する努力も怠っていた。現場の実情を無視、軽視した経営層の高い売上目標だけが独り歩きし、一方、「三役」は無理な製造と不適切な品質管理を黙認し、GMP 違反を是正する義務も放棄するか、経営層に具申しても封殺されていた事実も明らかとなった。製造現場においても、本来であれば内部通報制度により、GMP 違反の状況や現場状況が無視した生産計画、開発計画が行われていることを報告できる仕組みがあったが、これも全く機能していなかったことも明らかとなった。

これらを解決するためには、売り上げ至上主義の企業の風土や体質の改善と共に、社内で発生している問題を検出し是正するために、ガバナンス強化策、品質マネジメントシステム強化策などを多元的に組み立てることが求められる。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 以下、PMDA と略す)や地方庁等の公的な GMP 調査機関の強化が図られるのに合わせ、企業自らが独自に外部の民間の GMP 監査機関等を活用し、その結果を真摯に検討し、全社員に公表し、全社員教育に利用するといった積極的で自主的な取り組みを促したい。

企業体制整備に関する提言：

- ◆社内ガバナンス体制をより強固なものにするため、企業自らが、自らを律するため多面的な制度の確立を行う。
  - ・上場、非上場企業に限らず、経営中枢に客観的な判断力が入るための制度、例えば「社外取締役」を設置する。
  - ・各企業は独自に第三者による審査（例えば試験室管理や試験結果の信頼性確保のための ISO/IEC17025 の認定取得や外部の民間監査機関等に委託した定期的な GMP 監査の実施）を検討し、それらの報告書を企業内で精査することにより、研修の場に付すと共に、その報告書をホームページに公表する。
  - ・内部通報と通報者保護の制度の確立を行う。内部通報が行われない事による社会的損害について周知徹底を定期的な教育に組み込む。
  - ・GMP に関する全社員研修（製造・品質関連業務に関わらないその他の社員や管理者、経営層に対して）の定期的実施を義務づける。併せて、実施内容をホームページ等で広く公開し、個々の企業だけでなく業界のノウハウとして活用する。

## 第二章：GMP 体制の再構築

医薬品を製造する際は、定められた品質規格に適合することを確認するだけでなく、製造する過程についても適切に管理し、品質の良い優れた医薬品を恒常的に製造する必要性が求められる。本章では、この一連の管理を考察し、確実に安定的に運用するための体制整備を期待した提言を行う。

製造過程を制御することによって良質な製品を恒常的に得られるとのコンセプトに基づき、医薬品を製造するための要件を規定したものが GMP である。GMP の目的は、以下に置かれる。

- 1 人為的な誤りを最小限にする。
- 2 医薬品の汚染、品質の低下を防ぐ。
- 3 高い品質を保証するシステムを設計する。

しかし、製造過程により作り出された製品（最終製品）が品質規格に適合していることが医療に供給される医薬品の規制要件である一方、GMP に従った製造を行うという規制要件の両方の規範が企業に課せられており、GMP 適合が示される機会は当局調査時等に限られ、実態が顕在化し難いことから、品質規格合格が GMP による製造に比して、より重要視される事項として取り扱われる要因となってしまうと推定される。

PMDA および都道府県では、品目毎に、医薬品を製造する国内外の製造所に対して、その製造設備や製造管理手法が医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準である GMP に適合し、適切な品質のものが製造される体制であるかどうかを書面や実地により調査している。これを GMP 適合性調査（以下、GMP 調査という）といい、企業側の調査申請に基づいて行われる。

GMP 調査には、以下の 2 種類がある。

- ①新規の製造販売承認申請時または製造販売承認された事項の一部変更に係る承認申請時に行う GMP 調査
- ②製造販売承認の取得後 5 年を経過するごとに行う GMP 調査

生物学的製剤、新医薬品、放射性医薬品の国内製造所及び海外製造所に対しては PMDA が行い、ジェネリック医薬品を含むその他の医薬品の国内製造所に対しては都道府県が行う。また、5 年毎の中間（2～3 年）においては、企業からの申請だけでなく、PMDA、都道府県側が立入検査の必要性を決定し、無通告での立入検査を行うこともある。

企業からの申請に基づく GMP 調査は、適切に医薬品を製造することができるシステムが整っているかど

うかの確認を行うことに主眼が置かれ、製品ごとに製造販売承認の要件を満たしているかの確認を行うことを目的として行われる。すなわち、承認内容との齟齬及び不適切な逸脱・変更処理の有無を含む、事業者の製造管理または品質管理における作為的な問題点を検索することを目的としては行われているわけではない。

GMP 調査の調査項目は、GMP に基づき、厚生労働省が定める GMP 調査要領等をもとに調査手順書において網羅的に設定されている。GMP 調査員は、限られた調査時間の中で、これらの全ての調査項目について確認することが求められるため、各項目についての調査の深度は浅くならざるを得ない。そのため、悉皆的な実地調査が行われたとしても、事業者による隠蔽行為が明らかになることや、GMP 管理外の書類などのように、事業者として当局への提示を意図していない資料を発見することは、非常に困難であると考えられる。また、ジェネリック医薬品の製造販売承認の申請は、年 2 回の薬価収載時期を逆算した時期に集中しており、その対応に追われている。審査が遅れることは企業活動に重大な影響を与えることになり、調査員は、時間的なプレッシャーの中で GMP 調査を行っている状況にある。

都道府県の調査は当該職員で教育訓練を受け認定されたものが当たってはいるが、数年で異動することが一般的であり、高度な専門家集団としての存在が数、質の両面において維持されているとは考えにくい状況となっている。

以上の状況からは、5 年毎の中間（2～3 年）において、企業からの申請ではなく、PMDA、都道府県側が企画して製造所に対して行う無通告で行う立入検査に GMP 違反事項の発見、摘発を期待せざるを得ないのである。

富山県の調査によると年間の GMP 調査の件数は、過去 5 年の平均で 181.2 件、調査員 1 人当たりの年間の GMP 調査の件数は、36.5 件～69.0 件と報告されており、調査対象の施設数に比較して調査人員が不足していると考えられる。

- ・富山県 GMP 査察調査委員会から富山県に提出された「富山県の GMP 査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」（2021 年 5 月 28 日）

<https://www.pref.toyama.jp/documents/19750/toyamagmpsasataukekka.pdf>

また、質の高い調査を実施するためには個々の調査員のスキルを高める必要があるが、都道府県の GMP 調査員は都道府県の雇用であるため、上述したように、数年ごとに他部署への異動が発生する。そのため、調査スキルの高い熟練の調査員は恒常的な不足状態であると考えられる。熟練の調査員による質の高い GMP 調査を実施できる仕組みを検討しなければならない。

ジェネリック医薬品では、承認を得るにあたり、商業生産でねらいとするスケールよりも小規模（パイロットスケール等）で製造した製剤による試験で得たデータを元に承認申請するケースが多く、そのため、承認申請後のスケールアップにおいて、申請した製造方法の見直しが発生する場合は多々ある。その場合に、見直しの内容によっては承認取得の遅延や製造手順の変更手続きが必要になる場合もある。

企業側としては、ジェネリック医薬品の初収載の承認が得られなければ、発売遅延によりシェア確保が難しくなるばかりでなく、次期収載の場合は既収載ジェネリック医薬品の最低薬価が設定されることから、承認時期の遅延は是非とも避けなければならない事項と捉えている。一方、「製造販売承認事項一部変更」の手続を伴う場合においても、申請から承認までに通例約 1 年を要し、その間は必要な供給量を製造できず、市場シェアを他社に譲らざるを得ないことも起こりうる。これらの状況が承認手順と実際の製造手順書の齟齬が長年改善されず蓄積されてきた一因であるとも考えられる。

#### GMP 調査体制に関する提言：

##### ◆ GMP 調査を担う質の高い人員の確保と増員をはかる

- ・登録査察員制度を設立し、専門家集団の確保、運用をはかること
- ・登録査察員については定期的に監査能力に対する適格性の評価方法を確立し、それに基づき登録すること

- ・年齢制限は設けないこと
- ・PMDA 及び地方自治体の要請により，GMP 立入検査に参画すること
- ◆早期の専門家育成のプログラムの整備
  - ・若手を早期にシニア調査員にまで育成する積極的なプログラムの確立
  - ・複数都道府県によるブロック間での調査員育成のプログラムの確立
- ◆現行の GMP 調査体制の改革
  - ・複数都道府県によるブロック単位で GMP 調査グループを構成すること
  - ・GMP 調査に対する企業からの苦情を受ける制度の充実と積極的活用
- ◆GMP 制度に対する社会の正しい理解の推進
  - ・GMP に関する教育活動を，企業，薬学部等に対して行うこと

### 第三章：環境整備

承認制度および、それに引き続く薬価制度が今回の GMP 違反事案を引き起こした遠因であるとの指摘が個々の事項において指摘された。本章では、将来にわたりジェネリック医薬品が安定的に供給されるための環境整備を期待する提言を行う。

現在の医療保険制度では、保険で使用される医薬品について、医療保険から医療機関等に支払われる公定価格として薬価を定めている。ジェネリック医薬品の初収載時の薬価は、現在、先発医薬品の薬価の 50%（内用薬の場合、10 銘柄を超える場合は、先発品の薬価の 40%）をジェネリック医薬品の薬価としている。銘柄別市場実勢価格主義を大原則とする日本の薬価制度では、銘柄ごとに、卸売事業者等から医療機関、薬局に販売される市場実勢価格を調べ、それに合わせて新たな薬価を決めるのを基本としている。ジェネリック医薬品は、ほかの医療用医薬品と同様に、2021 年度から毎年（但し、西暦奇数年度の「中間年改定」は「乖離の大きい」品目が対象）に基づき薬価の改定が行われる。

保険医療体制では医薬品価格を含め、行われた医療行為には公定価格をもうけ、保険団体から医療機関に主として「出来高払い」として支払う償還制度をとっている。しかし、わが国の医療の現状においては、医療機関と卸の取引は自由競争の中で行われているので、卸売事業者等から医療機関への納入価（市場実勢価）と薬価の差額（いわゆる「薬価差」）が歴然と存在し、これが医療機関の重要な経営原資（薬価差益）となっている。

また、医薬品の多くは卸売事業者を介しての流通が行われており、メーカーは卸売事業者に仕切価で納入しており、卸売事業者等から医療機関へ納入された納入価を市場実勢価としている。しかしながら、医薬品流通特有の商習慣において、納入価が仕切価より低くなることにより発生する「一次売差マイナス」とそれにより生じた損失を補填するための「アローアンス・リベート（割戻し）」などが存在している。これら取引、価格の不透明性が、「医療用医薬品の流通改善に向けて流通関係者が遵守すべきガイドライン」およびその改訂版において指摘されている。

- ・医政発 0123 第 9 号，保発 0123 第 3 号，平成 30 年 1 月 23 日，「医療用医薬品の流通改善に向けて流通関係者が遵守すべきガイドライン」
- ・医政発 1130 第 14 号，保発 1130 第 3 号，令和 3 年 11 月 30 日，「医療用医薬品の流通改善に向けて流通関係者が遵守すべきガイドライン」の改訂について

その一部を引用すると、

「薬価調査における適切な市場実勢価の把握を行うに当たっては、流通関係者が、公的医療保険制度に

おける薬価基準で定められた公定価格を踏まえつつ、透明な市場実勢価の形成に努めることが必要である。  
.....

○銘柄別収載を基本とする薬価基準制度の趣旨を踏まえ、価格交渉の段階から個々の医薬品の価値を踏まえた単品単価交渉を行うことを基本とし、少なくとも前年度より単品単価交渉の範囲を拡大していくこと。

○医薬品の価値を無視した過大な値引き交渉は、個々の医薬品の価値を反映した銘柄別の薬価収載を行う現行の薬価制度とは相容れない行為である。また、安定供給に必要な流通コストを考慮しない値引き交渉を行うことは、一次売差マイナスの一因となり、医薬品の安定供給や卸売業者の経営に影響を及ぼしかねない。

○こうした観点から、卸売業者は、個々の医薬品の仕切価に安定供給に必要なコストを踏まえた適切な価格設定を行うとともに、保険医療機関・保険薬局ごとにその根拠と妥当性を説明するなどにより、価格交渉を進めること。

○取引条件等を考慮せずにベンチマークを用いての値引き交渉、取引品目等の相違を無視して同一の総値引率を用いた交渉などは互いに慎むこと。

○正当な理由がないのに、医薬品をその供給に要する費用を著しく下回る対価で継続して供給することにより、他の卸売業者の事業活動を困難にさせるおそれがある場合には、独占禁止法上の不当廉売に該当する可能性があることに留意すること。」

など、問題点を指摘し改善を求めている。

先発品とジェネリック医薬品間で医薬品製造、販売のための必須な基礎的な経費には大きな差異は無く、販売促進費、開発費などに大きな差異がある。ジェネリック医薬品には相対的に納入価格を下げうる割合は小さくなっているという状況がある。先発品とジェネリック医薬品の値引率が同じであった場合、ジェネリック医薬品の薬価は先発品の $1/2$ 以下であるので薬価差益は $1/2$ 以下になる。購入側からは薬価差益の維持、または拡大を求めて納入価格の引き下げ（スライドダウン）要求があり、ジェネリック医薬品企業は先発品よりも値引き率を上げて納入せざるをえなくなる。医療機関は薬価改定ごとに購入価格のスライドダウンを要求するため、その都度、結果として薬価が下がり、コスト割れ品目を多く抱え、安定供給に対するリスク要因となるという矛盾を抱えている。

また、1つの成分に対して複数の銘柄が同時に販売されるジェネリック医薬品では、薬価をわかりやすく整理し、医療機関や薬局の手間を軽減することで、ジェネリック医薬品の使用促進を図ることを目的に価格の近い銘柄をまとめて1つの薬価とする「価格帯」という仕組みが設けられている。これは、銘柄別市場実勢価格主義とする大原則との間の矛盾を引き起こし、各企業の営業活動とは異なる次元での予知不能な薬価の決定がなされる状況となっている。

先に述べたように、ジェネリック医薬品は、ほかの医療用医薬品と同様に、2021年度から毎年（但し、西暦奇数年度の「中間年改定」は「乖離の大きい」品目が対象）、市場実勢価格に基づく薬価の改定が行われる。ジェネリック医薬品企業は上述した納入価低下による利益減を補うために、薬価が相対的に高く設定されるジェネリック医薬品初収載を目指して承認申請が集中する傾向にある。

このため、共同開発を利用してでも初収載に参入しようとする傾向が次第に強くなっている。事実、共同開発によるジェネリック医薬品は年々増加し、2019年度におけるジェネリック医薬品の全製造販売承認取得品目数に占める共同開発品の品目数の割合は36.4%と $1/3$ を超えている。

・三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社。厚生労働省医政局経済課委託事業。後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査。2020年3月。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000829156.pdf>

ジェネリック医薬品の複数企業による共同開発について、日医工の不祥事を受けて富山県の医薬品製造・品質管理専門部会が7月にとりまとめた報告書において、「ジェネリック医薬品使用推進施策の一つとし

て、ジェネリック医薬品メーカーに規格の取り揃えが求められている。需要が低い規格（例えば、先発品に 5 mg 錠、10 mg 錠、20 mg 錠の規格があるが、20 mg 錠は殆ど使われない、など）について単独で開発を行うと採算がとれなくなることから、一社が代表して開発を行い、複数の会社が開発費用の一部を負担すること等によって開発資料を得て、それを用いて自社製品として承認申請を行う「共同開発」が行われることがある。こうした共同開発でも、他社が行った開発の過程や製剤開発についてよく把握し、自社でも適切に製造できればよいが、詳細を把握せずに製造を行っている場合は、手順の意義を理解せず作業や判定を行うことになり、適切な製造ができないなどの問題が生じる可能性がある。」と述べている。

- ・ 医薬品の不正製造事例の再発防止及び富山県の医薬品産業に対する信頼回復の方策についてのとりまとめ。富山県薬事審議会医薬品製造・品質管理専門部会 2021 年 7 月。

<https://www.pref.toyama.jp/documents/20849/matome20210713.pdf>

現状では、共同開発において関与している各メーカーの寄与が不明確となっている。共同開発が、上述されたような開発コスト削減、企業の利益確保の手法という側面があるが、一方、医療関係者にとっては、医療に供給されているジェネリック医薬品の実体の把握を困難にしている。特に、共同開発に加わっている一部の会社に薬機法、GMP 上の齟齬があった場合、全共同開発会社の品目の安定供給に影響を与えるため、共同開発に参画している企業名、申請の為に関与した試験名、製造を行っている施設場所などの情報が公開されていることが、医療関係者がとる対応のためには不可欠な情報とされる。

以上、薬価初取載の製造承認を得ることが、ジェネリック医薬品企業の経営を左右する状況にまでなっていることを、主に薬価、流通の面から述べたが、そのため、申請に必要な各種試験の内容、製造方法の確立が不十分なまま、場合によってはデータの改ざん、取り替えも行われるという状況を生み出し、他方、それを審査する側の過重負担を強いている状況を見ることができる。

#### ジェネリック医薬品の継続的な安定供給を実現する環境整備に関する提言

上述したように、当時の新薬、長期取載品をベースにした制度・環境を下にしたスキームの中にジェネリック医薬品もあてはめ、ジェネリック医薬品の使用促進を中心とした政策が取られ、その過程で生じた矛盾の改善を加えるという対応がなされてきた。しかし、その対応だけでは解決できない矛盾が現われてきていると考察できる。ジェネリック医薬品のシェアが増大してきた昨今においては、社会的財産としてのジェネリック医薬品とそれを製造販売する企業を維持していくため、制度的インフラを整備することが喫緊の課題となってきたと考えられる。特に、薬価制度、流通の面については、今回の GMP 違反事案発生の遠因になったことは明らかと考えられる。ジェネリック医薬品に期待される社会的責務を維持、確保するための薬価制度、流通の制度に関し、抜本的な改善に向けての検討を求めたい。

#### ◆検討されるべき事項

以下、箇条書き的に検討されるべき事項を列挙する。

- ・ ジェネリック医薬品の製造承認申請・薬価取載の時期、取載回数
- ・ 自由競争下で決められる仕切価、納入価のあり方
- ・ 各医薬品の価値を反映した銘柄別薬価大原則下でのジェネリック医薬品の価格帯集約加重平均方式による薬価改定のあり方
- ・ 共同開発における負の面の改善

〔一般論文〕

## ドセタキセル注射液 160 mg の複数回使用による廃棄コストの削減

## Reduction of Disposal Costs by Using Docetaxel Injection 160 mg Multiple-dose Vials

中村 暢彦<sup>\*a</sup>, 春名 康裕<sup>b</sup>, 武田 智子<sup>b</sup>, 長谷川 晃司<sup>b</sup>, 矢野 義孝<sup>a</sup>, 楠本 正明<sup>a</sup>  
 NOBUHIKO NAKAMURA<sup>\*a</sup>, YASUHIRO HARUNA<sup>b</sup>, TOMOKO TAKEDA<sup>b</sup>, KOJI HASEGAWA<sup>b</sup>,  
 YOSHITAKA YANO<sup>a</sup>, MASAAKI KUSUMOTO<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター, <sup>b</sup> 京都中部総合医療センター薬剤部

[ Received October 11, 2021 ]  
 [ Accepted December 9, 2021 ]

**Summary** : In Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) established the criteria for the divided use of anticancer injection drugs in 2018. It is specified that the storage period should be within the day of use, and that the multiple uses of the same vial will be allowed "up to twice" for safety reasons. However, in the United States, docetaxel injection 160 mg can be used in a multiple-dose vial for up to 28 days when stored at an appropriate temperature. In this study, we examined whether docetaxel injection 160 mg is suitable for use of the unused remainder in the vial under the conditions of use in Japan. We used data from patients treated with docetaxel injection during the 3-year period from 2016 to 2018. As the baseline, we set the disposal cost of single-dose vial formulations (20 mg and 80 mg, approved in Japan) when it is used only on the day of use. We evaluated the impact of two different use conditions on reducing the cost. Assuming that 20 mg and 80 mg vials can be used only on the day of use and reused by other patients, the average cost of disposal was 1,362 yen (reduction rate: 4.4%). In contrast, assuming that a multiple-dose vial formulation (160 mg, approved in the United States) could be used up to 28 days and reused by other patients, the average cost of disposal was 117 yen (reduction rate: 91.8%). Rapid development of a new vial formulation for generic injection is desired, and a stable multiple-dose vial formulation that can be used for up to 28 days is needed. In order to reduce the unused remainder in injection vials, it is necessary to change the period of use to 28 days from the day of use, under the current conditions of use in Japan.

**Key words** : generic drugs, docetaxel, drug disposal, vial specification, multiple use

**要旨** : 本邦では、厚生労働省が2018年に注射用抗がん剤の分割使用に関する基準を策定した。保管期間は当日内とし、同じバイアル製剤の複数回使用は安全性の観点から「2回まで」と明記された。しかしながら米国では、適切な温度で保管すると、複数回使用のバイアル製剤としてドセタキセル注射液 160 mg は28日間までの使用が可能である。本研究では、ドセタキセル注射液 160 mg が本邦の使用条件下で残薬の使用に適しているかどうかを検討した。2016年から2018年までの3年間に実施されたドセタキセル注射液で治療された患者のデータを使用した。単回使用のバイアル製剤（本邦承認：20 mg, 80 mg）の使用当日のみをベースラインとして、2つの異なる使用条件が廃棄コストの削減に与える影響を評価した。20 mg と 80 mg のバイアル規格が当日のみ使用可能で、他の患者が再利用できると仮定すると、平均廃棄額は1,362円（削減率：4.4%）であった。対照的に、複数回使用のバイアル製剤（米国で承認：160 mg）が28日まで使用可能で、他の患者が再利用できると仮定すると、平均廃棄額は117円（削減率：91.8%）であった。新しい後発医薬品注射用のバイアル製剤の開発は早期に望まれており、最大28日間の利用可能な安定している複数回使用バイアルが必要である。注射用バイアル製剤の無駄な残薬を減らすためには、本邦の使用条件下において当日から28日間まで使用可能に変更する必要がある。

**キーワード** : 後発医薬品, ドセタキセル, 薬剤廃棄, バイアル規格, 複数回使用

## 緒言

\* 〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5  
 TEL : 075-595-4671 FAX : 075-595-4777  
 E-mail : nobu\_nakamura@mb.kyoto-phu.ac.jp

注射用抗がん剤の残液を無駄なく使用するため  
 に、ひとつのバイアル製剤を使用して残った注射用

抗がん剤を廃棄せずに別の患者に分割して使用する、複数回使用の取り組みが注目されている。通常、複数回使用は単回使用のバイアル製剤を同時にまたは一定期間後に患者に使用すること、同一の患者または複数の患者に使用する場合があると定義されている<sup>1)</sup>。複数回使用に基づく適切な保険請求を実施するために、厚生労働省は2017年7月に複数回使用した場合、それぞれの患者に対してバイアル単位で請求するのではなく、使用量に応じて保険を請求する疑義解釈を発出した<sup>2)</sup>。

また、安全な複数回使用を実施するために、2018年4月には、厚生労働省は抗がん剤を複数回使用する場合の安全基準「注射用抗がん剤の適正使用と残液の取扱いに関する手引き」を発出した<sup>1)</sup>。保管期間は原則当日内とし、複数回使用する場合の調製方法は、同一バイアル製剤への穿刺は「2回まで」と明記された。調製環境と微生物汚染を防ぐ観点を検討され、ISO Class 5相当の調製環境で複数回使用のバイアル製剤が使用された場合、バイアル製剤の使用可能な期間は、一般注射製剤室内（ISO Class 8相当）で保管した場合は2日間、無菌室内（ISO Class 5相当）で保管した場合は7日間まで使用可能とした。

複数回使用の取り組みが進められているが、研究班の調査では全国291施設のうち197施設（68%）が注射用抗がん剤の複数回使用を実施していない<sup>1)</sup>。しかし、複数回使用を導入した医療機関では、注射用抗がん剤への最初の穿刺から6時間以内に完了する基準で、12ヵ月間で674バイアル、薬剤費の総額は約500万円が節約できたと評価した<sup>3)</sup>。また、7日間の週単位で複数回使用を検討した結果、6ヵ月間あたりで注射用抗がん剤の廃棄分に相当する薬剤費の総額を3億6,300万円から8,958万円に削減できると推定された<sup>4)</sup>。

一方、米国における複数回使用は、複数回の投与または穿刺を目的としてバイアル製剤が設計されている。米国薬局方の第797章において、調製環境と使用期限が定められており、複数回使用のバイアル製剤の使用期限は最初の穿刺から28日以内と規定されている<sup>5)</sup>。また、単回使用のバイアル製剤を複数回使用する場合には、ISO Class 5以上の清浄度の環境下において、最初の穿刺から12時間までの使用を認めている<sup>5)</sup>。しかし、本邦では複数回使用を目的としたバイアル製剤は設計されておらず、単

回使用のバイアル製剤を複数回使用する場合の安全基準に従って使用されているのが現状である。

今回、非小細胞肺癌、乳がん、大腸がんなどの多岐にわたる固形がんのキードラッグとして使用されるドセタキセル注射液に着目した。本邦の後発医薬品ドセタキセル注射液は、20 mg, 80 mg および 120 mg が単回使用のバイアル製剤として承認されている〔ドセタキセル点滴注射液「ホスピーラ」添付文書、ファイザー（株）、2021年6月改訂〕。一方、米国の後発医薬品ドセタキセル注射液は20 mg, 80 mg および 160 mg が複数回使用のバイアル製剤として承認されている〔DOCETAXEL INJECTION package insert, Baxter Healthcare Co., December 2017〕。この複数回使用のバイアル製剤は、最初の穿刺後、遮光の有無に関わらず2℃～8℃で保存された場合、28日間安定である。本研究では、この米国の後発医薬品ドセタキセル注射液160 mg が本邦の使用条件と比べ注射用抗がん剤の残液の活用には有用であるかを検討した。

## 方 法

### 1. 対象患者

2016年1月から2018年12月末までの3年間、京都中部総合医療センターにおいてドセタキセル注射液で治療した入院および外来の実施患者のデータを抽出した。患者のデータ項目は、性別、年齢、体重、ドセタキセル注射液の投与量、疾患名、治療レジメンとした。

### 2. 単回使用と複数回使用におけるドセタキセル注射液の薬剤費と廃棄額の比較

実施患者のデータを利用し、単回使用と複数回使用におけるドセタキセル注射液の廃棄額の比較には、既に我々が提案した抗がん薬の注射バイアル規格の妥当性を評価する方法を使用した<sup>6-8)</sup>。

ベースラインは単回使用（本邦承認：20 mg, 80 mg）で当日のみ使用可、他の患者は使用不可とした。比較する複数回使用（本邦承認：20 mg, 80 mg）は手引き通り当日のみ再利用を可能と設定した。大容量の複数回使用は米国承認の160 mg 製剤の添付文書に則り、28日間まで再利用を可能と設定した。本邦承認のドセタキセルの最大容量である120 mg 製剤は、大容量とみなし評価に加えた。一方80 mg 製剤は、ドセタキセルの投与量の中央

値が90 mgである観点から複数回使用の設定は妥当性に欠け、大容量製剤としての評価から除外した。

調査期間内に得られた患者の実施投与量を基に、ドセタキセル注射液の薬剤費、廃棄額および廃棄率の1症例あるいは総数の平均値を算出した。薬価は保険薬事典 Plus+ 令和2年4月版（薬業研究会、じほう、2020年3月）より、後発医薬品ドセタキセル注射液 20 mg バイアルの価格が4,790円であることから比例換算して1 mgあたり239.5円に設定した。すなわちドセタキセル注射液 20 mg は4,790円であるが、比例換算のため80 mg 製剤は19,160円、120 mg 製剤は28,740円、160 mg 製剤は38,320円で検討した。「廃棄量」および「廃棄率」は既報に準じ<sup>6,8)</sup>、以下の様に定義した。

・「廃棄量」＝「バイアル製剤の準備量」－「合計した投与量」

・「廃棄率」＝（「廃棄量」／「バイアル製剤の準備量」）× 100

・「廃棄額」＝「廃棄量」× 1 mg 単位の薬価

「廃棄額」は「廃棄量」に薬価を乗じて算出した。「廃棄額の削減率」は、ベースラインの単回使用した廃棄額に対して複数回使用を導入した場合の廃棄額から削減率を求めた。

・「廃棄額の削減率」＝（（「単回使用による廃棄額」－「複数回使用による廃棄額」）／「単回使用による廃棄額」）× 100

今回検討したドセタキセル注射液の薬剤費および廃棄額は全て概算値である。薬剤費は後発医薬品ドセタキセル注射液 20 mg 製剤の薬価を基準に、規格間調整を行わず比例換算しているために80 mg 製剤、120 mg 製剤および160 mg 製剤は実際の薬価ではなく予測値である。また、一般にバイアル製剤には採取のために過量充填されているが、製剤規格に応じた用量が採取可能とし、例えばドセタキセル注射液 160 mg/16 mL は全量 16 mL を採取した場合の予測値である。

### 3. 倫理的配慮

本研究は京都薬科大学（承認日：2019年1月29日、承認番号：18-27）及び京都中部総合医療センター（承認日：2019年2月23日、承認番号：C-228）の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

## 結 果

### 1. 患者背景

2016年1月から2018年12月までの3年間にドセタキセル注射液で治療を受けた患者背景をTable 1に示す。ドセタキセル注射液で治療を受けた患者数は66名、延べ処方数は227件であった。

性別では男性患者の割合が41.0%、女性患者の割合が59.0%を占めていた。年齢の中央値は70.0歳（範囲、32.0–86.0歳）、体表面積の中央値は1.587 m<sup>2</sup>（範囲、1.264–2.247 m<sup>2</sup>）であった。

Table 2にドセタキセル注射液の治療レジメンにおける平均投与量を示す。治療レジメンは、6つの診療科で227件のうち呼吸器科が86件（37.9%）を占めていた。ドセタキセル注射液の用法は、60 mg/m<sup>2</sup>が4つの診療科を合わせて128件（56.4%）であった。

平均投与量は泌尿器科のweeklyドセタキセル療法の42.0 mg から、乳腺科のカペシタビン+ドセタキセル療法の135.0 mg と3倍以上の差が生じた。ドセタキセル療法の投与量は10 mg 毎に件数を積算し、Fig. 1にドセタキセル療法の1回投与量の実施データの分布を示した。投与量の中央値は90 mg（範囲、40–135 mg）であった。なお、同一の患者が複数回治療を受けた場合、治療期間中に患者の体重に増減があり、ドセタキセル注射液の投与量は必ずしも同一ではなかった。

Table 1 患者背景

項目	値
処方数(患者数)	n = 227 (66)
性別 - 件数(%)	
男性	93 (41.0%)
女性	134 (59.0%)
年齢(歳)	
中央値	70.0
範囲(最小値 - 最大値)	32.0–86.0
体表面積(m <sup>2</sup> )	
中央値	1.587
範囲(最小値 - 最大値)	1.264–2.247
投与量(mg)	
中央値	90
範囲(最小値 - 最大値)	40–135

Table 2 ドセタキセル注射液の治療レジメンにおける平均投与量

治療レジメン	DTX 用法 (mg/m <sup>2</sup> )	件数 (n = 227)	平均投与量 (mg)
呼吸器科			
DTX	60	47	83.3
RAM + DTX	60	31	82.9
CDDP + DTX	40	8	55.5
泌尿器科			
DTX	75	41	107.7
weekly DTX	30	5	42.0
消化器科			
5-FU + CDDP + DTX	70	23	109.3
DTX	60	12	69.0
乳腺科			
DTX	60	23	73.9
PER + HER + DTX	75	6	118.0
CPA + DTX	75	4	135.0
頭頸部科			
5-FU + CDDP + DTX	60	15	89.7
婦人科			
CBDCA + DTX	75	12	71.7

5-FU：フルオロウラシル，CPA：カペシタビン，CBDCA：カルボプラチン，CDDP：シスプラチン，DTX：ドセタキセル，HER：トラスツズマブ，PER：ベルツズマブ，RAM：ラムシルマブ

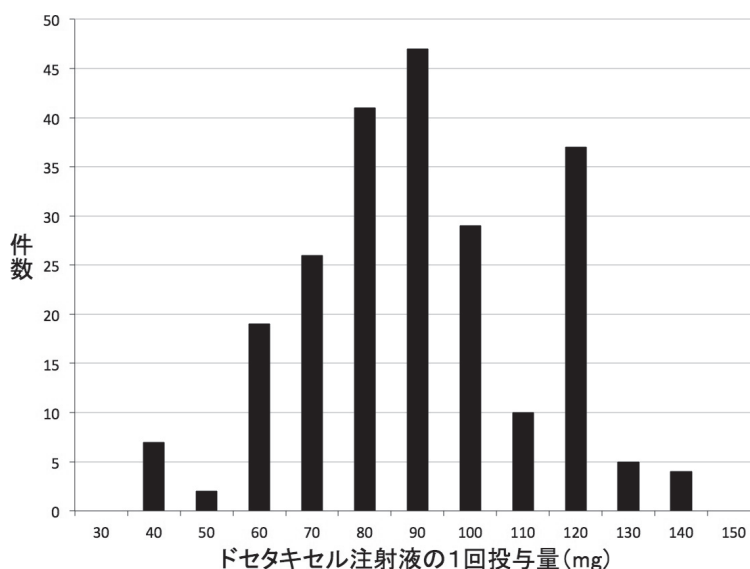


Fig. 1 ドセタキセル注射液の1回投与量の分布

## 2. 単回使用と複数回使用におけるドセタキセル注射液の薬剤費と廃棄額の比較

延べ処方数 227 件の結果から、単回使用と複数回使用におけるドセタキセル注射液の薬剤費と廃棄額の比較を示す (Table 3)。ベースラインであるドセタキセル注射液 20 mg と 80 mg の組合せの場合、1 症例あたりのドセタキセル注射液の平均薬剤費は 22,578 円であった。当日のみドセタキセル注射液の再利用を可能とした場合、平均薬剤費は 22,515 円であった。一方、28 日間までドセタキセル注射液

160 mg の再利用を可能と設定した場合、平均薬剤費は 20,160 円であった。3 年間あたりの総薬剤費は、ベースラインの単回使用の 5,125,300 円に対し、当日のみ使用が可能な複数回使用では 5,110,930 円、28 日間までドセタキセル注射液 160 mg の再利用が可能な複数回使用では 4,576,320 円であった。本邦承認のドセタキセル注射液 120 mg も 160 mg 製剤と同様の結果を示した。平均薬剤費は 21,270 円、3 年間あたりの総薬剤費は、4,828,320 円であった。

単回使用と大容量複数回使用を仮定した場合

Table 3 ドセタキセル注射液の単回使用と大容量複数回使用を仮定した場合における薬剤費と廃棄額の比較

薬剤規格	20 + 80 mg	20 + 80 mg	120 mg	160 mg
調製方法	単回使用	複数回使用	複数回使用(大容量)	
残液の取扱い	当日のみ患者個別で使用	当日のみ使用可	28日間まで使用可	
1症例あたりの平均薬剤費(円)	22,578	22,515	21,270	20,160
1症例あたりの平均廃棄額(円)	1,425	1,362	117	117
廃棄率(%)	6.3	5.7	0.55	0.55
総薬剤費(円)	5,125,300	5,110,930	4,828,320	4,576,320
総廃棄額(円)	323,565	309,195	26,585	26,585
総廃棄額の削減率(%)	NA	4.4	91.8	91.8

NA: not applicable

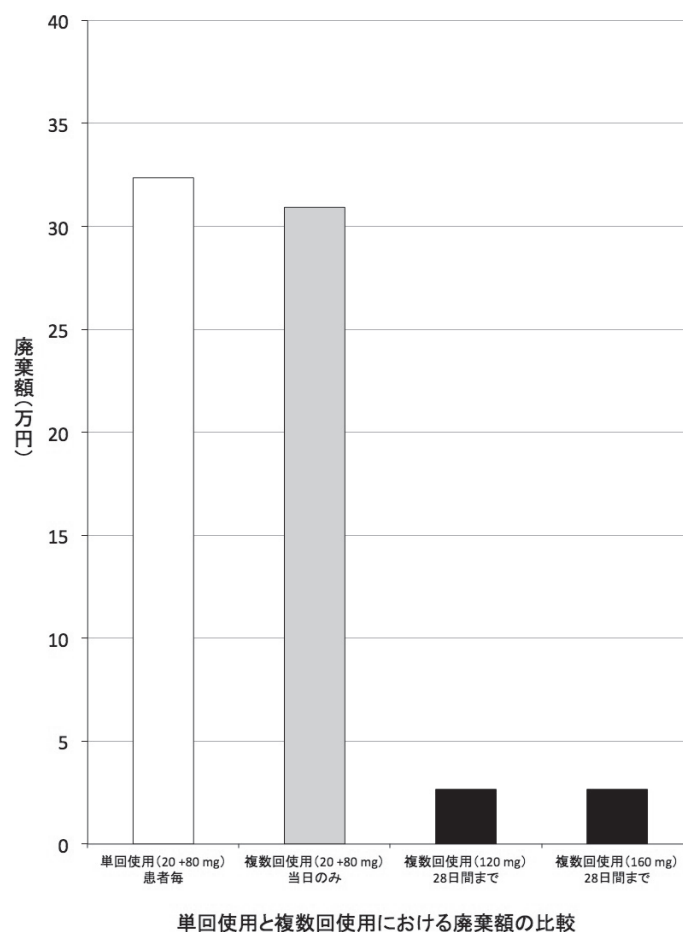


Fig. 2 ドセタキセル注射液の単回使用と大容量複数回使用を仮定した場合における廃棄額の比較

における薬剤費と廃棄額の比較を示す (Table 3, Fig. 2). ベースラインであるドセタキセル注射液 20 mg と 80 mg の組合せの場合では、廃棄率は 6.3%, 1 症例あたりのドセタキセル注射液の平均廃棄額は 1,425 円であった。当日のみドセタキセル注

射液の再利用を可能とした場合、廃棄率は 5.7%, 平均廃棄額は 1,362 円であった。一方、28 日間までドセタキセル注射液 160 mg の再利用を可能と設定した場合、廃棄率は 0.55%, 平均廃棄額は 117 円であった。3 年間あたりの総廃棄額は、ベースライン

の単回使用の323,565円に対し、当日のみ使用が可能な複数回使用では309,195円（削減率：4.4%）、28日間までドセタキセル注射液160mgの再利用が可能な複数回使用では26,585円（削減率：91.8%）であった。本邦承認のドセタキセル注射液120mgも160mg製剤と同様の結果を示した。廃棄率は0.55%、平均廃棄額は117円であった。3年間あたりの総廃棄額は、26,585円（削減率：91.8%）であった。なお、当日のみドセタキセル注射液20mgと80mgの再利用が可能な件数は227件のうち18件（8.0%）、28日間までのドセタキセル注射液160mgの再利用が可能な件数は227件（100%）であった。

## 考 察

本研究では、米国の後発医薬品ドセタキセル注射液160mgが本邦の使用条件と比べ注射用抗がん剤の残液の活用には有用であるかを検討した。得られた結果として、3年間あたりの総廃棄額は、ベースラインの単回使用の323,565円に対し、当日のみ使用が可能な複数回使用では309,195円（削減率：4.4%）であった。28日間までドセタキセル注射液160mgの再利用が可能な複数回使用では26,585円（削減率：91.8%）の高い削減効果が認められた。本研究によって、ドセタキセル注射液の残液を無駄なく使用するためには、当日のみではなく28日間まで複数回の使用を可能にする重要性が明らかになったといえる。ドセタキセル注射液160mgは28日間まで複数回の使用条件で残液の活用には有用であると示唆された。

今回、ベースラインの単回使用はドセタキセル注射液の規格を20mgと80mgで検討した。山村らの報告による複数規格製剤の検討によるとドセタキセル注射液の廃棄率は6.1%であり<sup>9)</sup>、本研究で得られた廃棄率6.3%と同程度であった。ただし、ドセタキセル注射液は3規格（20mg, 80mg, 120mg）で検討されていた<sup>9)</sup>。また、25成分の複数規格製剤の注射用抗がん剤の廃棄率の範囲は1.6%から40.0%の範囲であった<sup>9)</sup>。ドセタキセル注射液120mgは20mgと80mgとの組合せで代用できるため、廃棄率への影響は限定的であることが示唆される。ベースラインとしたドセタキセル注射液の2規格の単回使用における廃棄率6.3%は山村ら<sup>9)</sup>の報告では平均的な数値であり、2規格の設定

は妥当性が低いとは評価できない。今回の結果からドセタキセルの1回投与量は227件のうち46件（20.3%）が120mg以上であった。ドセタキセル注射液120mgは調製に使用するバイアル本数を減らし薬剤師の業務負担を軽減するため有用であることが容易に推測される。

比較した複数回使用の使用条件1つ目は、手引き通り当日のみ再利用を可能と設定した。ドセタキセル注射液の規格は20mgと80mgで検討した。3年間あたりの総廃棄額は、ベースラインの単回使用の323,565円に対し、当日のみ使用が可能な複数回使用では309,195円の結果が得られ、廃棄額の削減率は4.4%であった。また、当日のみドセタキセル注射液20mgと80mgの再利用が可能な件数は227件のうち18件（8.0%）であった。これらの結果より、当日の複数回使用にドセタキセル注射液の20mgと80mgを使用しても廃棄額の削減効果は小さいことが示唆された。規格の種類についてカルボプラチン注射液では、150mgの1種類から50mg, 150mg, 450mgの3種類を採用することで廃棄量を58.6%削減する効果が示されている<sup>10)</sup>。しかし一方で、注射調剤の最も起こしやすい調剤過誤は規格違いであることから<sup>11)</sup>、単回使用する場合、規格の種類は必要最小限の規格数とすることが望ましい。複数回使用の期間についてペバシズマブ注射液では、100mg製剤を7日間まで使用可能とした場合、廃棄率は0.38%と推計された<sup>8)</sup>。ペバシズマブ注射液は、無菌環境の下で室温7日間の条件では、製剤への細菌汚染はなく製剤は安定である<sup>12)</sup>。ペバシズマブ注射液の規格は100mgと400mgの2種類であるが、100mgは大容量の400mgで代用できるため、複数回使用にあたっては規格よりも使用可能な期間が重要である。これらの結果から、本邦で承認された注射用抗がん剤の残液を活用するには、製剤の無菌性と安定性を確認した上で使用可能な日数を検討する必要がある。

比較した複数回使用の使用条件2つ目は、ドセタキセル注射液の規格は160mgとし、米国の添付文書に則り28日間まで再利用を可能と設定した。3年間あたりの総廃棄額は、ベースラインの単回使用の323,565円に対し、28日間までドセタキセル注射液160mgの再利用が可能な複数回使用では26,585円の結果が得られ、廃棄額の削減率は91.8%であった。また、28日間までのドセタキセル注射

液 160 mg の再利用が可能な件数は 227 件 (100%) であった。これらの結果より、28 日間までドセタキセル注射液 160 mg を使用すると廃棄額の削減効果は大きく、廃棄額を削減するためには、当日のみではなく 28 日間までの複数回使用が重要であることが示唆された。また、今回の検討結果から本邦承認のドセタキセル注射液 120 mg は複数回使用 160 mg 製剤の代替となり得る可能性が示唆された。

28 日間までの複数回の使用を導入するためには、注射用抗がん剤の安定性が重要であり、凍結乾燥製剤のように溶解後の安定性が低い注射用抗がん剤では、複数回使用には不向きである。注射用抗がん剤の残液を無駄なく使用するためには、製剤の安定性が低い場合は小容量の新規規格の追加が望ましい<sup>9,13,14)</sup>。安定性が高い場合は、米国と同様に複数回の投与または穿刺を目的とした大容量のバイアル製剤の導入が望まれる。多様なバイアルサイズを製造することは、国の医療システムの費用負担を大幅に削減することに寄与する<sup>15)</sup>。

大容量のバイアル製剤の導入は、複数回使用の取り組みが促進される要因のひとつになり得ることが考えられる。さらに、複数回使用のバイアル製剤は、使用量に応じた保険請求が促進されることが期待される。多くの注射用抗がん剤は、安定性や保管期間の問題からやむを得ず廃棄する場合、使用量と単回使用の残余を合わせたバイアル単位での保険請求が可能である。しかし、複数回使用のバイアル製剤が導入された場合、単回使用の残余で廃棄される薬剤が減少するため、この単回使用の残余の保険請求が削減され、医療費の軽減になると考えられる。旭川医科大学病院では、実際に複数回使用により未使用とできたバイアルを抽出し薬剤費を算出したところ、節約できた年間の薬剤費の総額は約 500 万円であった<sup>3)</sup>。本検討では、医療材料である閉鎖式薬物移送システム (closed system drug transfer device : 以下, CSTD) の使用は必須としていない。著者らは現行の診療報酬の仕組みでは、患者への請求がバイアル単位から使用量単位に変更することで薬剤費の削減が必ずしも病院の利益とならないことを指摘している。

仮に 28 日間使用可能な大容量のバイアル製剤が承認された場合、残余で廃棄されていた薬剤も含めて単回使用のバイアル製剤よりも高く薬価は設定されることが予想される。患者にとっては使用量に応

じた保険請求となり、残余で廃棄される薬剤が含まれた保険請求とはならない。故に大容量のバイアル製剤の導入は、本来の正しい実態に応じた保険請求になり得ると考えられる。

今回の研究結果にはいくつかの限界が存在する。本検討では、ドセタキセル注射液 80 mg の 28 日間までの複数回使用の検討は行っていない。また、複数回使用のための最適な大容量規格も検討していない。ドセタキセルは、抗がん剤の危険度が I に分類されており<sup>16)</sup>、注射調製時の CSTD の使用が推奨されている<sup>17)</sup>。大容量のドセタキセル製剤の調製すべてに CSTD を使用した場合、調製に使用するバイアル本数が少なくなるに伴い CSTD 費用も削減となることが推測されるが、検討はできていない。

## 結 語

この研究はドセタキセル注射液の残液を定量的に評価した。28 日間の複数回使用が可能な安定性のあるバイアルが必要であり、新規の後発医薬品注射用バイアル製剤の開発が早期に望まれる。注射用バイアル製剤の無駄な残薬を減らすためには、本邦の使用条件下において当日から 28 日間まで使用可能に変更する必要がある。

## 利益相反 (COI) の開示

本論文のすべての著者において、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省保険局医療課. 注射用抗がん剤の適正使用と残液の取扱いに関する手引きについて. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203050.pdf> (参照 2021-09-01).
- 2) 厚生労働省保険局医療課. 疑義解釈資料の送付について (その 13). <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000172956.pdf> (参照 2021-09-01).
- 3) 小野尚志, 新田悠一朗, 川田悠貴ほか. 抗がん剤調製における drug vial optimization 導入と評価. 日本病院薬剤師会雑誌, 2020 ; 56 : 384-8.
- 4) 照井一史, 兵藤壘, 中川潤一ほか. 注射用抗がん剤使用状況調査に基づく医療費削減のための drug vial optimization 実施方法に関する検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2020 ; 56 : 1445-51.
- 5) United States Pharmacopeia. General Chapter <797>. Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations. <https://www.usp.org/compounding/>

general-chapter-797 (参照 2021-09-01).

- 6) 中村暢彦, 中嶋江美, 森田直ほか. 抗がん薬における注射バイアル規格の妥当性評価手法の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2017; 53: 1389-95.
- 7) 中村暢彦, 吉良俊彦, 上田佳澄ほか. ニボルマブ製剤における残液廃棄を考慮した注射バイアル規格と薬剤費の検討. 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2018; 7: 1-7.
- 8) 中村暢彦, 楠本正明, 中嶋江美ほか. ベバシズマブ製剤の使用量請求がもたらす経済性の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2018; 54: 1251-7.
- 9) 山村翔, 荒木良介, 加藤加奈恵ほか. 注射用抗がん剤の残液廃棄に関する調査と小容量規格製品の追加による薬剤費削減効果の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2017; 53: 1240-6.
- 10) 森田貴大, 野村守弘, 杉浦麗子ほか. カルボプラチン製剤の多規格採用とジェネリック医薬品への切り換えによる経済効果. ジェネリック研究, 2011; 5: 32-8.
- 11) 齊藤麻美, 吉田実, 渡邊裕之ほか. 実習生が起こしやすい調剤過誤の要因解析と過誤防止のための教育 (1) 注射剤の場合. 日本病院薬剤師会雑誌, 2006; 42: 659-62.
- 12) Signorello L, Pucciarelli S, Bonacucina G, et al. Quantification, microbial contamination, physico-chemical stability of repackaged bevacizumab stored under different conditions. *Curr Pharm Biotechnol.*, 2014; 15: 113-9.
- 13) 福岡智宏, 宇佐美英績, 木村美智男ほか. ボルテゾミブの残薬破棄による経済的損失と分割調製による薬剤費削減効果の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2016; 52: 297-300.
- 14) 中村暢彦, 春名康裕, 一島知樹ほか. トラスツズマブにおける無駄となる薬剤のコスト削減に対する最適なバイアル規格の提案. 日本病院薬剤師会雑誌, 2021; 57: 1372-8.
- 15) Nakamura N, Kusumoto M, Yano Y. Optimal vial sizes for infliximab injection: a simulation study of Japanese demographic data. *Int J Pharm Pract.*, 2021; 29: 344-9.
- 16) 日本病院薬剤師会. 抗悪性腫瘍薬の院内取り扱い指針 抗がん薬調製マニュアル. 東京: じほう; 2019. p.306-7.
- 17) 日本がん看護学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本臨床腫瘍薬学会. がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン. 東京: 金原出版; 2019. p.53-5.

〔一般論文〕

## バイオセーム製剤導入が使用量と薬剤費へ与える影響の検討

### Examining the Impact of Introducing a Biosame on Drug Usage and Cost

関屋 裕史<sup>\*a</sup>, 緒方 豊<sup>b</sup>, 森木 豊栄<sup>c</sup>, 福永 洋子<sup>c</sup>, 池田 龍二<sup>a</sup>  
HIROSHI SEKIYA<sup>\*a</sup>, YUTAKA OGATA<sup>b</sup>, TOYOSAKA MORIKI<sup>c</sup>, YOKO FUKUNAGA<sup>c</sup>, RYUJI IKEDA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>宮崎大学医学部附属病院薬剤部, <sup>b</sup>株式会社アステム, <sup>c</sup>鴻池メディカル株式会社

〔 Received December 9, 2021  
Accepted February 18, 2022 〕

**Summary:** Social security costs, including medical expenses, are rising in Japan due to the super-aged society and advances in medical care. The use of generic drugs, biosimilars (BS), and formularies are therefore being promoted as countermeasures to the rise in medical expenses. In August 2019, an authorized generic (AG) of darbepoetin alfa (DA), a long-acting erythropoiesis stimulating agent (ESA), was launched ahead of a BS. In this study, we have investigated the effect of introducing an AG on DA. The effects of introducing the AG were assessed by observing the drug cost reduction, the amount of DA use before and after AG introduction, and the percentage of DA use among adopted ESAs. The results showed that drug cost reduction was 1,809,835 yen during the 12 months following AG introduction. There were no changes in the amount of DA use before and after AG introduction or the percentage of DA use among the adopted ESAs. Drug cost reduction was lower than the projection made before AG introduction due to a significant drug price reduction of originator drugs due to Japan's NHI (National Health Insurance) price revision. To promote the use of AGs of biological drugs, it is important to consider how Japan's NHI drug pricing system provides economic benefits to patients and medical institutions.

**Key words:** medical expenses, drug cost, authorized generic, drug price reduction, NHI (National Health Insurance) drug pricing system

**要旨:** 超少子高齢化、医療の高度化により、本邦の医療費を含む社会保障費が増加している。そのため、医療費の抑制策として、後発医薬品やバイオシミュラー（BS）、フォーミュラリーの普及が進められている。2019年8月、持続型赤血球造血刺激因子製剤（ESA）であるダルベポエチン アルファ（DA）のオーソライズドジェネリック（AG）がBSよりも先に上市された。今回、宮崎大学医学部附属病院では、DAのAG導入に取り組んだ。AGの導入効果は、薬剤費削減額と導入前後の使用数量と採用ESAにおける使用割合で評価した。結果、薬剤費削減額は、AG導入後12ヵ月間で1,809,835円となった。また、AG導入前後のDAの使用数量と採用ESAにおける使用割合に変化はなかった。なお、薬剤費削減額は、薬価改定による先発医薬品の大幅な薬価引き下げにより、AG導入前の予想よりも下回った。生物学的製剤のAGの普及には、患者や医療機関が経済的な利点を得られる薬価制度のあり方を検討していくことが重要である。

**キーワード:** 医療費、薬剤費、オーソライズドジェネリック、薬価引き下げ、薬価制度

### 緒 言

本邦の人口は、国土交通省の「国土の長期展望」最終とりまとめ<sup>1)</sup>において、2008年の12,808万人（高齢化率22.1%）をピークに、2050年には10,192

万人（高齢化率37.7%）に減少することが予測されている<sup>1)</sup>。一方、内閣官房、内閣府、財務省、厚生労働省の「2040年を見据えた社会保障の将来見通し（議論の素材）」<sup>2)</sup>について、「医療費の将来見通し」では、2018年度から2040年度の期間における保険料、公費、自己負担などの国民医療費は、全て増加する見込みとなっている<sup>2)</sup>。また、財務省の1975年から2021年までの「一般会計税収、歳出総額及び公債発行額の推移」において、1975年以

\* 〒 889-1692 宮崎市清武町木原 5200  
TEL : 0985-85-1512 FAX : 0985-85-4626  
E-mail : hiroshi\_sekiya@med.miyazaki-u.ac.jp

降、歳出が税収を上回る状況が続いており<sup>3)</sup>、2021年度的一般歳出における社会保障関係費の割合は53.6%を占めている<sup>4)</sup>。革新的な医薬品の上市や医療技術の進歩により、人口減少とは反対に医療費はさらに増加する可能性があり、医療費の抑制だけでなく、医療技術評価の検討<sup>5)</sup>やマクロ経済スライド<sup>6)</sup>による調整についても議論されている。

医療格差の是正と医療費の抑制に対する政策では、後発医薬品 (Generic drugs : 以下, GE)<sup>7)</sup>やバイオ後続品 (Biosimilar : 以下, BS)<sup>8)</sup>、フォーミュラー<sup>9)</sup>の普及が進められている。特に近年は、高額なバイオ医薬品の使用が増加しており、先行バイオ医薬品と同等/同質で安価なBSの普及に向けた施策が世界で実施されている<sup>10)</sup>。本邦では、2017年以降の「経済財政運営と改革の基本方針」や厚生労働省の「医薬品産業ビジョン2021」<sup>11)</sup>にBSの研究開発や普及の推進が盛り込まれている。また、BSの普及による医療費適正化効果の検討<sup>12)</sup>や薬剤費に与える影響に関する調査結果<sup>13)</sup>なども報告されており、BSの活用に向けた制度のあり方や課題について、多角的な視点からの検討も進められている。しかしながら、BSに対する医療従事者や国民の理解不足、BS導入におけるインセンティブ不足、高額療養費制度、供給不安定などが原因となり、全体的なBSの十分な普及には至っていない<sup>14)</sup>。

そのような状況のなか、本邦では2019年8月に、バイオ医薬品である持続型赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents : 以下, ESA) において、ダルベポエチン アルファ (darbepoetin alfa : 以下, DA) のオーソライズドジェネリック

(authorized generic : 以下, AG) が、BSよりも先に上市された。バイオ医薬品のAGはバイオセーム (以下, バイオAG) と呼ばれ、バイオAGはBSと異なり、先行バイオ医薬品と同一である。また、BSとの適切な競争環境の維持を踏まえ、薬価は先発医薬品の0.5倍ではなく0.7倍に設定され<sup>15)</sup>、バイオAGとBSの薬価は同じである。一方、バイオAGの適応はBSと同様に先発医薬品と同じではない場合があり (Table 1)、DAの先行バイオ医薬品にありバイオAGとBSにない適応は、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : 以下, MDS) である。なお、2021年11月時点で、DA以外の新たなバイオAGは上市されていない。

宮崎大学医学部附属病院 (以下, 当院) は、29診療科、632床を有する診断群分類別包括評価 (diagnosis procedure combination/per-diem payment system : DPC/PDPS) 対象病院で、都道府県がん診療連携拠点病院、基幹災害拠点病院に指定されている特定機能病院である。

当院では、2014年10月よりGEの導入に向けた体制を強化し、2019年4月より、GE使用体制加算1を算定している。しかし、GEを導入する際は、診療科や医師、患者のGEに対する抵抗が強く、GEへの切替えはシミュレーションを基に具体的な数字を示し、段階的に進めてきた<sup>16)</sup>。また、継続したGEの普及に向けて、2017年10月の薬事委員会にて、薬剤部より「AGが発売になった先発医薬品は、薬剤部にて在庫調整後速やかにAGへ切替え、その旨を直近の薬事委員会で報告することで可とする運用」を提案し、病院運営審議会で承認後、病院の方針として承認された。その後、既にGEへ

Table 1 バイオ後続品と後発バイオ医薬品の比較

	いわゆるバイオシミラー (バイオ後続品)	バイオAG (後発バイオ医薬品)
概要	先発品と同一ではないが、同等/同質の品質、安全性、有効性を有することが治験等により確認されているバイオ医薬品	先発品と、有効性のみならず、原薬、添加物、製法が同一である後発品で薬事承認を受けたもの (先発品と同一の成分を小分けしたものなど)
新規取載時薬価	先発品の0.7倍 臨床試験の充実度に応じて、10%を上限として加算	先発品の0.7倍
取載時薬価の設定の考え方	患者を対象とした臨床試験の実施など、研究開発・製造のコストが低分子である化学合成品の後発医薬品よりも高いことを踏まえて設定	バイオシミラーとの適切な競争環境の維持を踏まえて設定
適応	先発品と一致していない場合がある (一部外挿あり)	先発品と一致していない場合がある

厚生労働省：令和2年度薬価制度改革の概要 (一部改変)

切替えた医薬品についても、AGが上市後にAGへ切替える運用が追加となった。ただし、先発医薬品とAGの適応が同じでない場合は、薬事委員会で審議の場を設けて検討することとなっている。2014年10月から2017年10月の期間に11品目（9成分）、2017年11月から2019年12月の期間に32品目（26成分）のAGを採用し、AGはGEの普及に貢献している。一方、BSは、2015年11月に1品目（1成分）、2018年6月に6品目（3成分）、2020年5月に1品目（1成分）を採用している。BSの導入においては、GEの導入初期と同様に計画的に進めることができていない状況であったが、2018年6月に導入に取り組んだ3成分は、病院のガバナンス下でBSへの切替えを実施した<sup>17)</sup>。また、薬剤部では、レジメン管理できる抗がん剤等のBSは、診療科より承諾が得られた適応指定で採用を進めるなど、先行バイオ医薬品との並行導入も含め、柔軟に対応できる体制構築に努めている。

以上のことから、当院では、バイオAGの方が導入しやすい環境にあり、バイオAGは先行バイオ医薬品と適応が同じではない場合があるが、今後のBSの普及に向けた布石になるとも考え、2020年1月より、採用薬であったDAの先行バイオ医薬品4規格（20 µg, 30 µg, 40 µg, 60 µg）においては、BSではなくバイオAGの導入に取り組んだ。今回、バイオAG導入がDAの使用量や薬剤費へ与える影響について検討した結果を報告する。

## 方 法

### 1. 情報収集

医薬品の使用量は、電子カルテと連携した医薬品在庫管理システムの実施情報から後方視的に情報収集した。なお、使用量に関わる情報は、電子カルテ（富士通株式会社：HOPE/EGMAIN-GX）、部門マスタシステム（株式会社トーショー：Fusion）、医薬品在庫管理システム（株式会社アステム：SPICA）から取得した。薬剤価格は、「保険薬事典 Plus<sup>+</sup> プラス<sup>-</sup>（平成30年4月版、令和2年4月版）」と厚生労働省の「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発0613第1号）」、「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件（厚生労働省告示第八十七号）」に掲載されている薬価を用い、単位は円とした。

### 2. バイオAGの導入方法

DAのバイオAGの4規格（20 µg, 30 µg, 40 µg, 60 µg）は、先行バイオ医薬品と適応が異なることから、診療科より申請後、薬事委員会で審議され、病院運営審議会で承認後、2020年1月から採用薬として導入した。なお、バイオAGの3規格（20 µg, 30 µg, 40 µg）は、先行バイオ医薬品の消尽後に導入とした。先行バイオ医薬品のみが有する適応のMDSへは、先行バイオ医薬品の60 µg規格を使用可とし、60 µg規格は先行バイオ医薬品とバイオAGの並行導入とした。並行導入にあたり、処方せんに印字される医薬品名の後には【MDS貧血】と表示し、調剤時に薬剤師が直接適応を確認する体制とした。バイオAGの適応に対し先行バイオ医薬品が処方された場合は、バイオAGへの切替えを医師へ依頼した。また、バイオAGの120 µg規格は、2020年2月に診療科より患者指定で申請があり、当院の患者指定での医薬品購入手順に従い2020年3月より採用した。

### 3. バイオAG導入前のシミュレーションによる薬剤費削減額の予測

バイオAG導入による薬剤費削減額の予測は、2018年7月から2019年6月の期間で実施した。薬剤費削減額は2019年8月の薬価を使用し、先行バイオ医薬品の使用量に先行バイオ医薬品とバイオAGの薬価差を掛けて算出した。また、バイオAGが有していない適応のMDSへの使用と考えられる先行バイオ医薬品60 µg規格4本の処方分は、対象外とした。

### 4. バイオAG導入がDAの使用量と採用ESAにおけるDAの使用割合に与える影響の検討

バイオAGの導入前後の採用DAの4規格に2020年3月より患者指定で採用した120 µg規格を加えた5規格の使用量と採用ESA（Table 2）におけるDA（5規格）の使用割合を、バイオAGの導入を開始した2020年1月を含む2019年7月から2020年9月の期間で調査した。比較期間は、導入前の2019年7月から11月と導入後の2020年3月から7月とした。

### 5. バイオAG導入後の薬剤費削減効果

バイオAG導入後の薬剤費削減額は、2020年1月から12月の期間のバイオAGの使用量に先行バ

Table 2 採用持続型赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 一覧

分 類		採用薬
長時間作用型	バイオ AG	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注 20 µg シリンジ*
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注 30 µg シリンジ*
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注 40 µg シリンジ*
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注 60 µg シリンジ* 【並行導入】
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注 120 µg シリンジ 【患者指定】
	先行バイオ医薬品	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注射液 20 µg プラシリンジ**
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注射液 30 µg プラシリンジ**
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注射液 40 µg プラシリンジ**
ダルベポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注射液 60 µg プラシリンジ** 【並行導入】		
短時間作用型	先行バイオ医薬品	エポエチン アルファ (遺伝子組み換え)注射液 750
		エポエチン アルファ (遺伝子組み換え)皮下用 24000 シリンジ
		エポエチン ベータ(遺伝子組み換え)注シリンジ 1500
		エポエチン ベータ(遺伝子組み換え)注シリンジ 3000
		エポエチン ベータ(遺伝子組み換え)皮下注シリンジ 24000
長時間作用型	先行バイオ医薬品	エポエチン ベータ ベゴル(遺伝子組み換え)注シリンジ 50 µg
		エポエチン ベータ ベゴル(遺伝子組み換え)注シリンジ 75 µg
		エポエチン ベータ ベゴル(遺伝子組み換え)注シリンジ 100 µg

1) 2020年1月より\*\*から\*へ切替えを実施

2)\*\*の60µg規格は骨髄異形成症候群のみへの使用を条件として採用を継続

バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差を掛けて算出した。薬価は、2020年1月から3月は2019年10月の薬価を、2020年4月から12月は2020年4月の薬価を使用した。

## 6. バイオ AG 導入後とバイオ AG 導入前のシミュレーションによる薬剤費削減額の比較

バイオ AG 導入後とバイオ AG 導入前のシミュレーションによる薬剤費削減額の比較は、12ヵ月間で実施した。バイオ AG 導入後の薬剤費削減額は、2020年4月の薬価を用い、2020年4月から2021年3月の期間におけるバイオ AG の使用量に先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差を掛けて算出した。また、バイオ AG 導入前のシミュレーションによる薬剤費削減額は、2019年8月の薬価を用い、2018年7月から2019年6月の期間においてバイオ AG 導入前にシミュレーションで算出した薬剤費削減額を用いた。

## 7. 薬価改定が薬剤費削減額へ与える影響の検討

薬価改定が薬剤費削減額へ与える影響は、2020年4月から2021年3月の12ヵ月間におけるバイオ AG の使用量に、2019年8月と2020年4月の薬価を基にした先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差

を掛け、薬価改定前後の薬剤費削減額を比較して評価した。

## 8. バイオ AG 上市後の薬価改定が薬価へ与える影響の検討

同一品目間および同一規格の先行バイオ医薬品とバイオ AG 間における薬価と薬価差の比較は、DAの4規格(20 µg, 30 µg, 40 µg, 60 µg)に2020年3月より患者指定で採用した120 µg規格を加えた5規格において、2018年4月、バイオ AG 上市時(2019年8月)、2019年10月(消費税率10%引上げに伴う薬価改定後)、2020年4月の薬価を用いて比較した。

## 結 果

### 1. シミュレーションによる薬剤費削減額の予測結果

2018年7月から2019年6月の12ヵ月間における採用薬である先行バイオ医薬品の使用量は、Fig. 1Aに示す。また、先行バイオ医薬品をバイオ AG へ切替えたと仮定した場合の薬剤費削減額の予測は、月単位では229,853円から353,213円(Fig. 1B)、12ヵ月間では3,393,821円となった(Fig. 1C)。

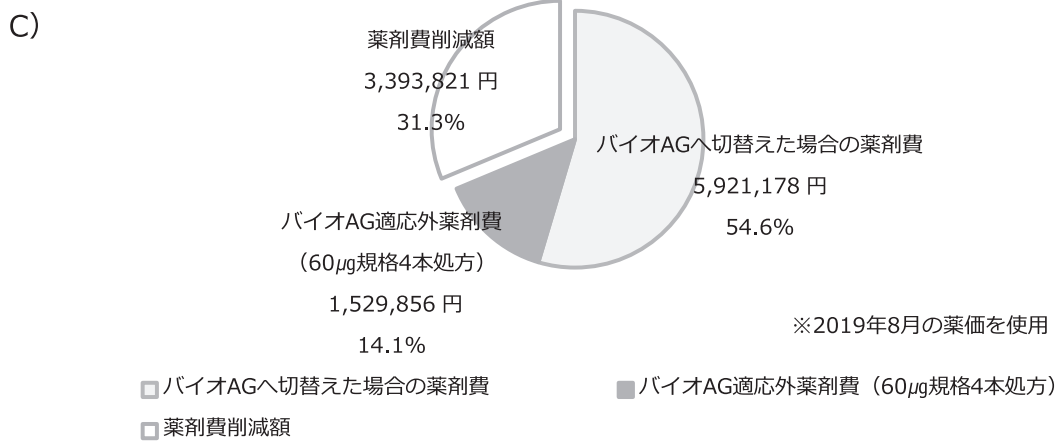
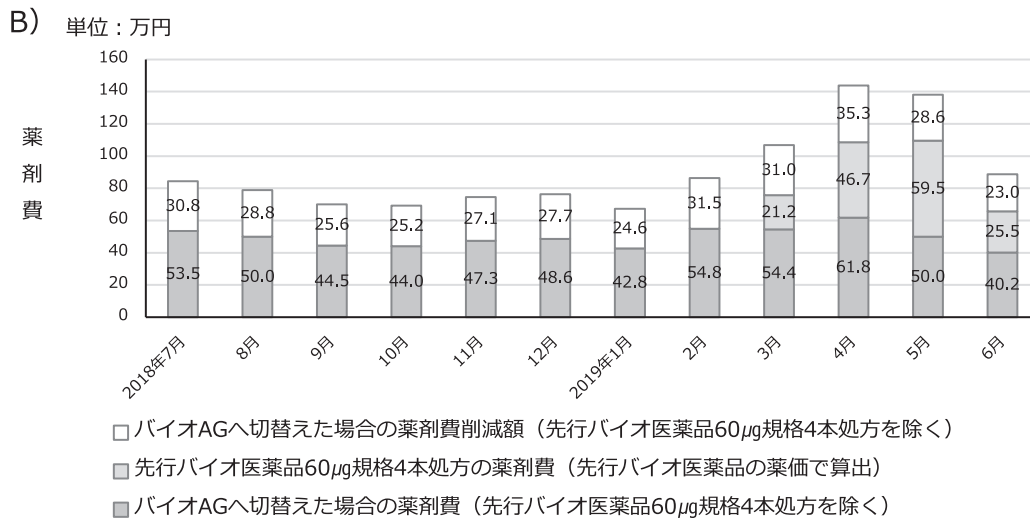
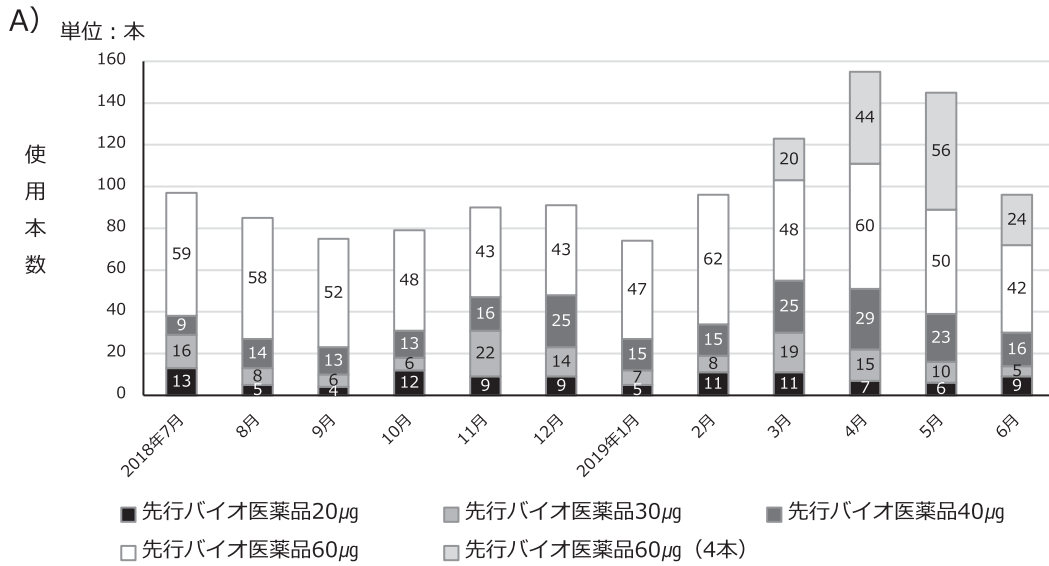


Fig. 1 シミュレーションによる薬剤費削減効果予測

A : DA の先行バイオ医薬品 4 規格の使用量の推移

B : DA の先行バイオ医薬品 4 規格をバイオ AG へ切替えた場合の薬剤費削減額（先行バイオ医薬品 60 µg 規格 4 本処方を除く）と先行バイオ医薬品 60 µg 規格 4 本処方の薬剤費（先行バイオ医薬品の薬価で算出），バイオ AG へ切替えた場合の薬剤費（先行バイオ医薬品 60 µg 規格 4 本処方を除く）の推移

※バイオ AG へ切替えない場合の薬剤費は，薬剤費削減額（先行バイオ医薬品 60 µg 規格 4 本処方を除く）と先行バイオ医薬品 60 µg 規格 4 本処方の薬剤費，バイオ AG へ切替えた場合の薬剤費の合計

C : 2018 年 7 月から 2019 年 6 月の期間に使用された DA の先行バイオ医薬品 4 規格をバイオ AG へ切替えた場合の薬剤費と薬剤費削減額（先行バイオ医薬品 60 µg 規格 4 本処方を除く）の年間予測

2. バイオ AG 導入が DA の使用量と採用 ESA における DA の使用割合に与える影響

バイオ AG 導入前後の比較期間（各 5 ヶ月間）における DA の 5 規格（20 µg, 30 µg, 40 µg, 60 µg, 120 µg）の月平均の使用量と採用 ESA における DA の使用割合は 102.4 本と 94.6 本, 39.8%と 37.6%で

あった (Fig. 2A, B).

3. バイオ AG 導入後の薬剤費削減額とバイオ AG 導入前のシミュレーションによる薬剤費削減額の比較

バイオ AG 導入後の月単位での薬剤費削減額

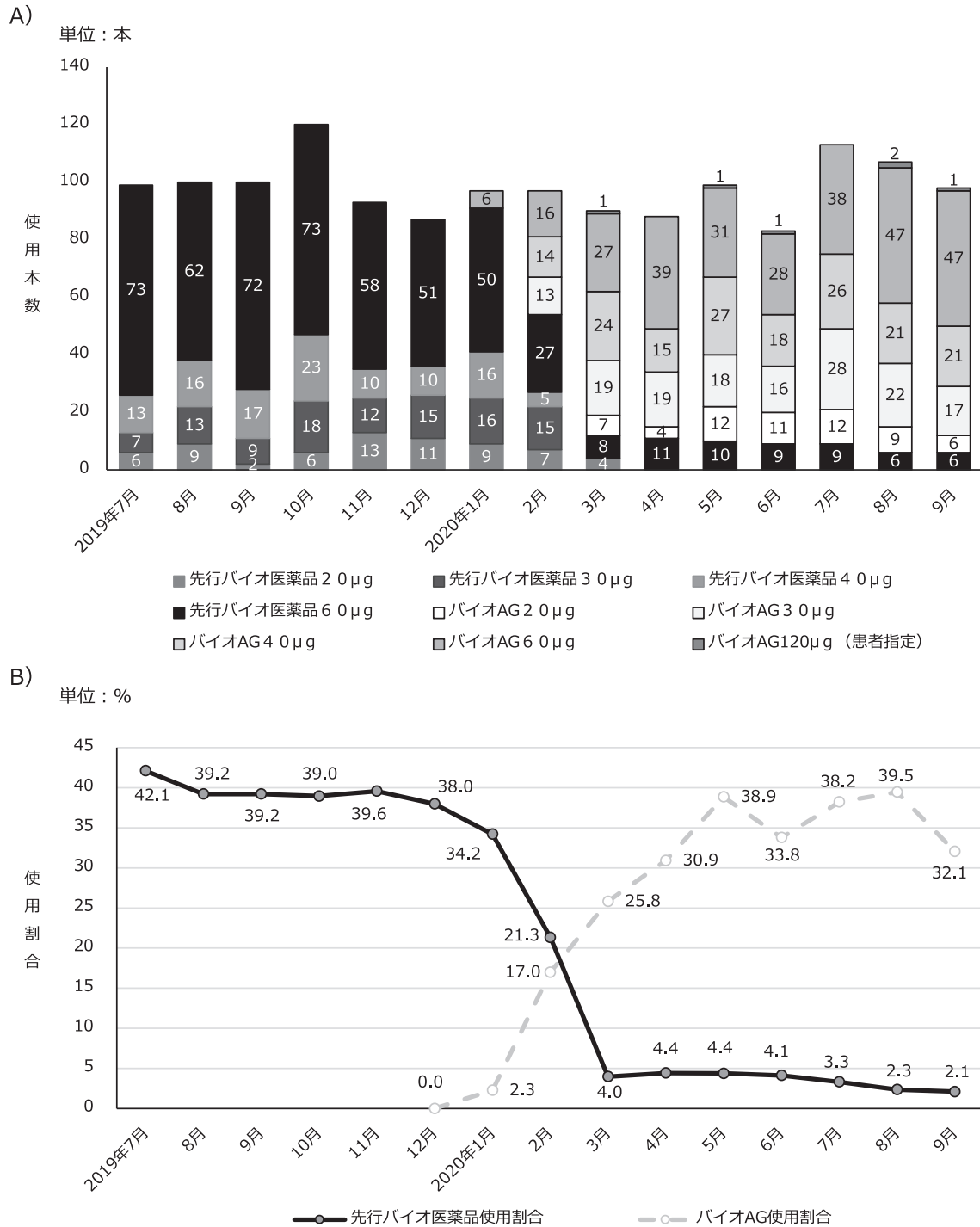


Fig. 2 DA (5 規格) の使用量と採用 ESA における DA の使用割合の推移

A ; DA (5 規格) の先行バイオ医薬品とバイオ AG の規格ごとの使用量推移

B ; 採用 ESA における DA の先行バイオ医薬品とバイオ AG の使用割合の推移

は、Fig. 3 に示す。バイオ AG 導入後の 2020 年 1 月から 12 月の実際の薬価による薬剤費削減額は、1,809,835 円であった。また、薬価改定後の 2020 年 4 月から 2021 年 3 月の 12 ヶ月間の薬剤費削減額は 1,955,244 円であった。これは、2018 年 7 月から 2019 年 6 月の先行バイオ医薬品の使用量を基にシミュレーションした 12 ヶ月間の薬剤費削減額の 3,393,821 円より低い結果であった。

#### 4. 薬価改定が薬剤費削減額へ与える影響の検討

2020 年 4 月から 2021 年 3 月の期間におけるバイオ AG の使用量に、薬価改定前後の 2019 年 8 月と 2020 年 4 月の薬価を基にした先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差を掛け算出した薬剤費削減額は、3,136,543 円と 1,955,244 円となり、1,181,299 円の差となった (Fig. 3)。

#### 5. バイオ AG 上市後の薬価改定が薬価へ与える影響の検討

DA の先行バイオ医薬品とバイオ AG の 5 規格 (20 µg, 30 µg, 40 µg, 60 µg, 120 µg) の 2018 年 4 月、バイオ AG 上市時、2019 年 10 月、2020 年 4 月の薬価を Table 3 に示す。DA の 5 規格において、2019 年 8 月と 2020 年 4 月の薬価における同一

品目間の薬価差は、先行バイオ医薬品が 726 円から 3,287 円、バイオ AG が 154 円から 669 円であった。また、同一規格の先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差は、2019 年 8 月の薬価では 1,435 円から 6,913 円、2020 年 4 月の薬価では 863 円から 4,295 円であった。2019 年 8 月と 2020 年 4 月の先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差の差は、572 円から 2,618 円であった。2019 年 8 月と 2020 年 4 月の薬価と薬価差を比較した結果、同一品目間の薬価の減少割合は、バイオ AG が 5.6% から 5.7% (平均値 5.7%) に対し、先行バイオ医薬品が 16.7% から 17.5% (平均値 17.3%) となっており、その差が 11.1% から 11.9% (平均値 11.7%) となっていた (Fig. 4A)。また、バイオ AG 上市後 1 年以内に、同一規格の先行バイオ医薬品とバイオ AG 間における薬価差が 35.7% から 39.9% (平均値 38.1%) 低下していた (Fig. 4B)。

### 考 察

2015 年度から 2020 年度の単位薬価帯ごとの当院の医薬品購入額とバイオ医薬品の医薬品購入額に占める割合を調査した結果、2017 年度以降、単位薬価が 10 万円以上の薬剤の購入費が増えていた (Fig. 5A)。また、医薬品購入額に占めるバイオ医

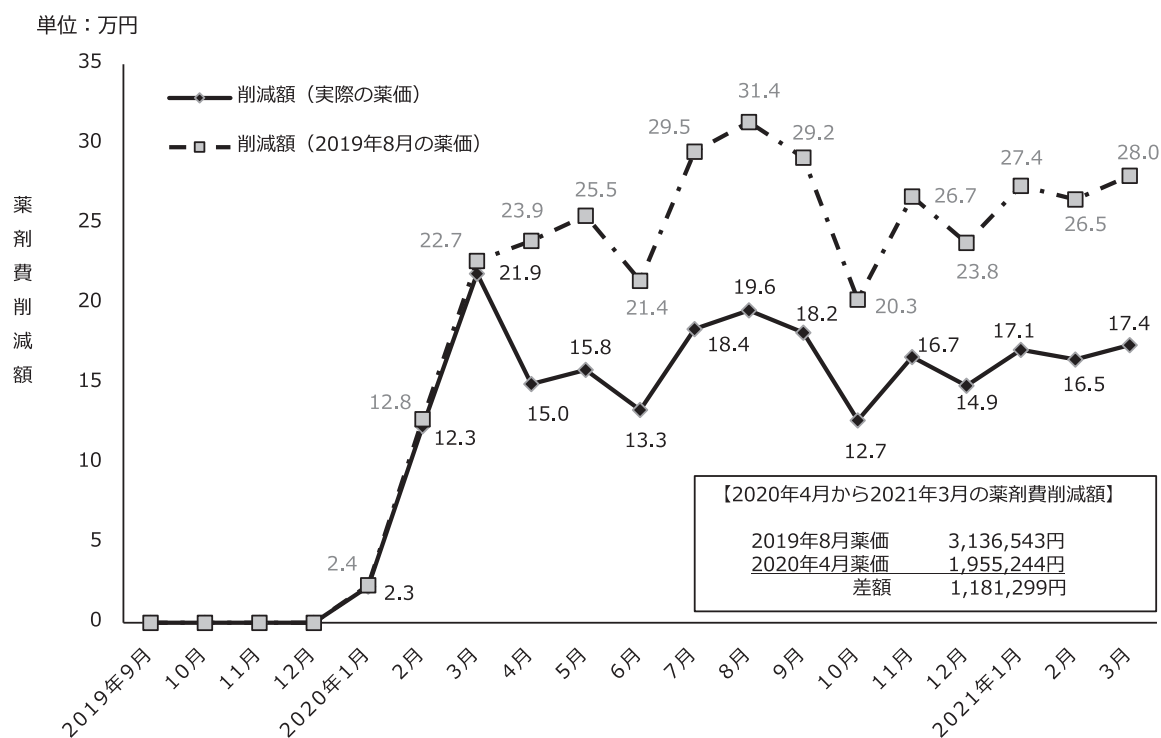


Fig. 3 バイオ AG 導入後の薬剤費削減額に薬価改定が与える影響

Table 3 薬価改定によるDA（5規格）の薬価と薬価差の推移

採用医薬品	1本の薬価			同一品目間 薬価差 *1 - *3	同一規格間の先行バイオ医薬品 とバイオAGとの薬価差 *4		薬価差の差 *5 薬価差 *1 - 薬価差 *3
	2018年4月から 2019年9月*1	2019年10月から 2020年3月*2	2020年4月以降 *3		薬価差 *1	薬価差 *3	
バイオ AG 注 20 µg シリンジ	* 2,727.0	2,573.0	2,573.0	154.0			
バイオ AG 注 30 µg シリンジ	* 3,801.0	3,586.0	3,586.0	215.0			
バイオ AG 注 40 µg シリンジ	* 4,811.0	4,539.0	4,539.0	272.0			
バイオ AG 注 60 µg シリンジ	* 6,706.0	6,327.0	6,327.0	379.0			
バイオ AG 注 120 µg シリンジ○	* 11,831.0	11,162.0	11,162.0	669.0			
先行バイオ医薬品 注射液 20 µg ブラシリンジ	4,162.0	3,957.0	3,436.0	726.0	1,435.0	863.0	572.0
先行バイオ医薬品 注射液 30 µg ブラシリンジ	6,015.0	5,746.0	5,009.0	1,006.0	2,214.0	1,423.0	791.0
先行バイオ医薬品 注射液 40 µg ブラシリンジ	7,393.0	7,019.0	6,099.0	1,294.0	2,582.0	1,560.0	1,022.0
先行バイオ医薬品 注射液 60 µg ブラシリンジ	10,624.0	10,102.0	8,782.0	1,842.0	3,918.0	2,455.0	1,463.0
先行バイオ医薬品 注射液 120 µg ブラシリンジ**	18,744.0	17,801.0	15,457.0	3,287.0	6,913.0	4,295.0	2,618.0

単位：円

- 1) \*：2019年8月5日バイオAG発売時の薬価，\*：該当期間ごとの薬価(薬価改定後)，○：患者指定で使用，  
 \*\*：採用薬ではないが、バイオAG注120µgシリンジと比較するため記載  
 2) \*4：同一規格の先行バイオ医薬品とバイオAGの\*1と\*3の各期間における薬価差  
 3) \*5：同一規格の先行バイオ医薬品とバイオAGの\*1と\*3の各期間ごとの薬価差\*1と薬価差\*3の差

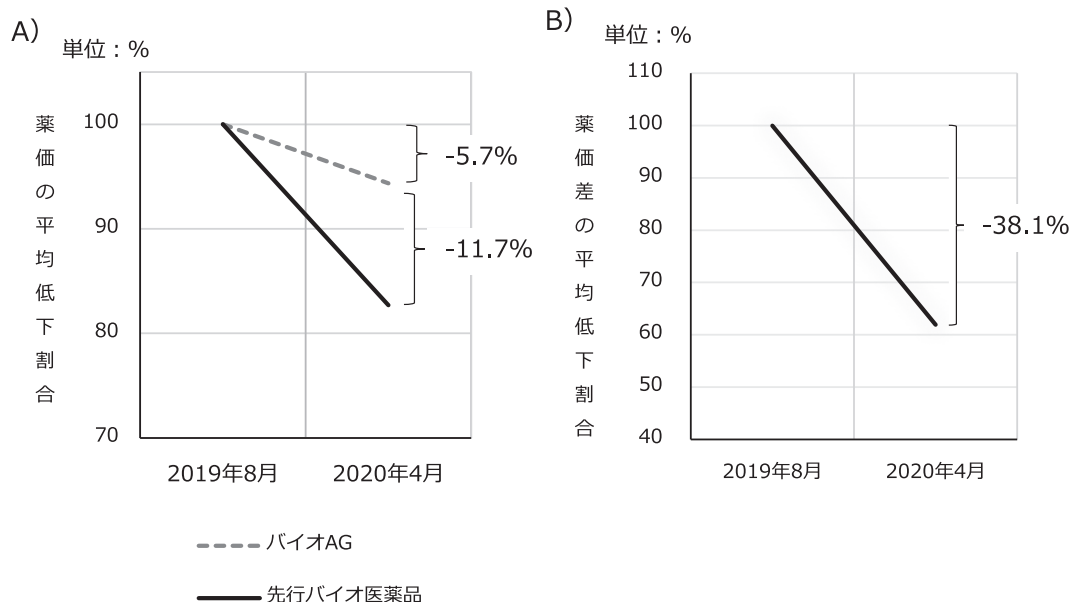


Fig. 4 DA（5規格）のバイオAG上市時から2020年4月までの薬価と薬価差の平均低下割合

- A；DA（5規格）の先行バイオ医薬品とバイオAGの同一品目間における薬価の平均低下割合の比較  
 ※2019年8月の薬価を「100%」として算出  
 B；DA（5規格）の同一規格間における先行バイオ医薬品とバイオAGの薬価差の平均低下割合  
 ※2019年8月の薬価を「100%」として算出

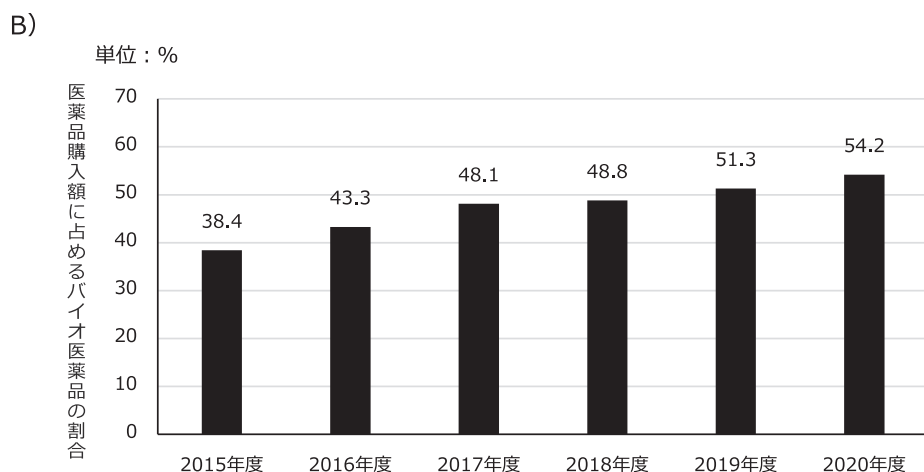
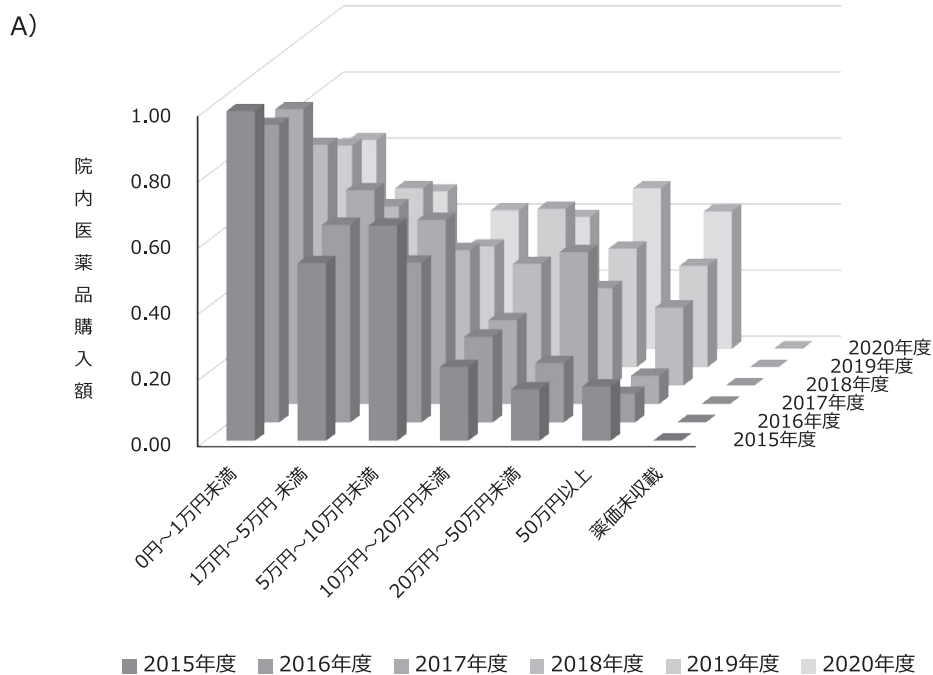


Fig. 5 単価薬価ごとの医薬品購入額と医薬品購入額に占めるバイオ医薬品の割合の推移

A: 2015年度から2020年度の単価薬価ごとの医薬品購入額の推移  
 ※ 2015年度の0円～1万円未満の購入額を「1.0」として表示  
 B: 2015年度から2020年度の医薬品購入額に占めるバイオ医薬品の割合の推移

薬品の割合は、2015年度38.4%、2020年度54.2%と増加していた (Fig. 5B)。革新的医薬品の上市やバイオ医薬品市場の拡大は、医療機関における医薬品購入額へ影響している。そのため、国民皆保険の継続や標準的医療の全国民への提供の固守、医療費の国民負担軽減、病院経営マネジメントにおいて、GE、BS、フォーミュラーの普及は重要である。

2020年1月より当院で導入したDAのバイオAGは、本邦で初のバイオ医薬品のAGであり、2019年8月に上市された。

DAのバイオAG導入後の先行バイオ医薬品とバ

イオAGの使用量の比較では、導入前後で使用量の変化は認められなかった。また、バイオAG導入は、当院の採用ESAにおけるDA使用割合にも影響を与えなかった。これは、2014年10月より取り組みを強化したGEの導入において、AGを積極的に採用してきたことが要因と考える。一方、バイオAGではなくBSを普及するためには、医療従事者や患者への教育の重要性が報告されており<sup>18,19)</sup>、GEやAGと同様にBSに対する理解を国民全体で深める取り組みが必要と考える。

2020年4月から2021年3月の期間におけるバ

イオ AG 導入による薬剤費削減額は、2019 年 8 月の薬価では 3,136,543 円、2020 年 4 月の薬価では 1,955,244 円となり、2020 年 4 月の薬価で算出した薬剤費削減額の方が 1,181,299 円も低い削減額となった。

そこで、DA の 5 規格の 2019 年 8 月と 2020 年 4 月の先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価と薬価差を比較した結果、薬価改定による同一品目の薬価の平均減少割合は、バイオ AG が 5.7%、先行バイオ医薬品が 17.3% となり、その差が 11.7% であり、先行バイオ医薬品の薬価の下げ幅がバイオ AG を上回っていた。また、バイオ AG 上市後 1 年以内の同一規格の先行バイオ医薬品とバイオ AG 間における薬価差の平均減少割合は、38.1% であった。なお、バイオ AG と BS の薬価は同じであり、先行バイオ医薬品をバイオ AG または BS へ切替えた場合の経済効果は同等である。そのため、バイオ AG と BS を導入する際は、上市後すぐに使用できる体制を医療機関が整備することで高い薬剤費削減効果を得られるが、その効果は薬価改定の影響を受けて短期間になる可能性が示唆された。この原因には、医薬品の納入価格等のサプライチェーンの状況を反映する薬価算定方式<sup>20)</sup>の影響が考えられ、バイオ AG や BS の上市以降に短期間で先行バイオ医薬品の薬価が一定以上下がらない薬価算定方式を導入するなどの対策が必要と考える。また、バイオ AG や BS は、先行バイオ医薬品と比較して同等/同質<sup>21)</sup>以上の薬剤が安価で使用できることが利点である。そのため、薬価改定により、その経済的利点が短期間で損なわれていることは、バイオ AG や BS の普及の障害になる<sup>22)</sup>。なお、BS の上市の影響を受け、DA と同様に先行バイオ医薬品と BS との薬価差が著しく減少している医薬品にテリパラチド皮下注キット、反対に薬価差が増加している医薬品にインフリキシマブ点滴静注用があげられる (data not shown)。バイオ AG や BS を導入する際は、薬価改定ごとの薬価や薬価差の推移を事前に確認しておくことが重要である。

特に DA の先行バイオ医薬品とバイオ AG、BS の薬価や薬価差の変動は、企業戦略<sup>23)</sup>の影響が考えられる。DA の場合、2019 年 8 月のバイオ AG 上市後、BS が 2019 年 11 月 (2 社) と 12 月 (1 社) に上市され、次に HIF-PH (hypoxia inducible factor prolylhydroxylases) 阻害薬<sup>24)</sup> が 2019 年 11 月に

1 剤、2020 年 8 月から 2021 年 4 月までに 4 剤上市されている。この間、バイオ AG 上市の 2 ヶ月後と 9 ヶ月後に 2 度の薬価改定があり、先行バイオ医薬品とバイオ AG の薬価差が約 38% 低下している。また、バイオ AG が先に上市されることにより、当院のようにバイオ AG が BS よりも優先的に採用される可能性もあり、BS の普及に影響を与えることが示唆された。そのため、DA で新設された GE の区分にあるバイオ AG の位置付け、バイオ AG における適応や薬価の設定、BS や新薬との市場競争における公平性については、定期的に議論や評価を実施することが必要と考える。

医薬品の安定供給の面では、2018 年の診療報酬改定において、包括化されていた人工透析医療費の引き下げが実施され、DA のバイオ AG に加え、BS の需要も増加した。しかし、急激な需要に BS の供給が追いつかない状況となり、BS の普及が後退した。国には、医療現場や患者、BS の普及に支障が生じないように、医事情報に加えて、医薬品の購入情報、製薬企業や卸の備蓄情報などを収集する体制を整備し、医薬品の使用と物流のデータ分析に基づいた緻密で堅実な政策や医療マネジメントの実施を求める。一方、生物学的製剤の供給不足に伴う同成分間の生物学的製剤のスイッチには、課題がある。臨床試験における同成分間の切替えについては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブで報告されており<sup>25-27)</sup>、効果や副作用において有意な差は認められていない。しかし、エタネルセプトの先行バイオ医薬品から BS への切替えに関する報告では、製品の針の太さや添加物の違いによる投与時の痛みやアレルギー反応が原因となり、切替え前の先行バイオ医薬品へ戻った事例が報告されている<sup>28)</sup>。また、他国では、薬局レベルにおける先行バイオ医薬品から BS への切替えについて法律やガイドランスが作成されるなど対策が取られている<sup>29)</sup>が、本邦では進んでいない。そのため、医師や患者の意向以外の環境要因による同成分間の切替えに関しては、慎重な対応が必要である。BS の普及において、医療従事者は、本邦の医療制度の特性も理解し、副作用報告制度を積極的に活用するなど、上市された BS の安全性と適正使用の確保に努め、育薬と医療水準の維持に寄与していく必要がある。

最後に、DA のバイオ AG 導入は、当院において使用量や採用 ESA における使用割合に影響を与え

ず、患者や医師の抵抗もなく、一定の薬剤費削減効果を得ることができた。国民皆保険や医薬品の安定供給体制の維持と継続、医療費の国民負担軽減を達成するためには、バイオ AG の選択肢も有用と考える。しかし、バイオ AG や BS の普及には、医療費抑制の視点だけでなく、患者や医療機関が経済的な利点を得られる薬価制度や診療報酬の仕組みについても検討していくことが重要である。また、バイオ AG においては、GE に分類することに対する議論もあり、先行バイオ医薬品と同一にも関わらず適応が同じではない場合があること、BS と同じ薬価設定であること、BS や新薬との市場競争や診療報酬における公平性などについて、継続した議論と評価が必要である。国や医療機関、医療従事者、国民には、医療における様々な課題に対し、適切な情報に基づいた柔軟な対応と理解が求められる。

#### 利益相反 (COI) の開示

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

#### 引用文献

- 1) 国土交通省. 「国土の長期展望」最終とりまとめ. 国土交通省ウェブサイト. <https://www.mlit.go.jp/policy/shingikai/content/001412278.pdf> (参照 2021-11-12).
- 2) 厚生労働省. 2040 年を見据えた社会保障の将来見通し (議論の素材) について. 厚生労働省ウェブサイト. <https://www.mhlw.go.jp/content/12600000/000536591.pdf> (参照 2021-11-12).
- 3) 財務省. 一般会計税収, 歳出総額及び公債発行額の推移. 財務省ウェブサイト. [https://www.mof.go.jp/tax\\_policy/summary/condition/003.pdf](https://www.mof.go.jp/tax_policy/summary/condition/003.pdf) (参照 2021-11-12).
- 4) 財務省. 令和 3 年度一般会計歳出・歳入の構成. 財務省ウェブサイト. [https://www.mof.go.jp/tax\\_policy/summary/condition/002.pdf](https://www.mof.go.jp/tax_policy/summary/condition/002.pdf) (参照 2021-11-21).
- 5) 湯浅晃, 米本直裕. 諸外国と日本における医療技術評価の現状. *薬理と治療*, 2021; 49: 509-16.
- 6) 厚生労働省. プレスリリース「令和 3 年度の年金額改定についてお知らせします～年金額は昨年度から 0.1% の引き下げです～」. 厚生労働省ウェブサイト. <https://www.mhlw.go.jp/content/12502000/000885298.pdf> (参照 2021-11-12).
- 7) 日本ジェネリック製薬協会. ジェネリック医薬品について (医療関係者の方向け). 日本ジェネリック製薬協会ウェブサイト. <https://www.jga.gr.jp/medical/about.html> (参照 2021-11-16).
- 8) 日本バイオシミラー協議会. バイオシミラーについて. 日本バイオシミラー協議会ウェブサイト. <https://www.biosimilar.jp/biosimilar.html> (参照 2021-11-16).
- 9) フォーミュラー編集委員会編. フォーミュラーマネジメント. 第 1 章 フォーミュラーがつくるこれからの医療. 東京: 薬事日報社; 2019. p.8-82.
- 10) 新見伸吾. “interchangeability” に特に注目したバイオシミラーの使用の普及に実施されている施策などの世界における現状 前編. *PHARM TECH JAPAN*, 2020; 36: 1360-8.
- 11) 厚生労働省. 医薬品産業ビジョン 2021～医療と経済の発展を両立させ、安全安心な暮らしを実現する医薬品産業政策へ～. 厚生労働省ウェブサイト. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000831973.pdf> (参照 2021-11-29).
- 12) 坂巻弘之, 伊藤央樹, 湯浅晃. 日本におけるバイオ医薬品市場の将来推計とバイオシミラーによる医療費適正化効果の検討. *薬理と治療*, 2021; 49: 691-700.
- 13) 後藤悌, 土屋孝範, 田邊康祐. リアルワールドデータを用いたバイオ医薬品を取り巻く環境とバイオシミラーの使用が薬剤費に与える影響に関する調査報告. *医学と薬学*, 2019; 76: 193-207.
- 14) 松野博明. 5. バイオシミラー普及の現状. *PROGRESS IN MEDICINE*, 2021; 41: 35-41.
- 15) 厚生労働省. 令和 2 年度薬価制度改革の概要. 厚生労働省ウェブサイト. <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000607236.pdf> (参照 2021-11-12).
- 16) 関屋裕史, 緒方豊, 梶原隆広ほか. 医薬品 SPD システムを活用した後発医薬品導入と薬剤費削減効果の検討. *医薬品情報学*, 2021; 23: 38-46.
- 17) 関屋裕史, 緒方豊, 梶原隆広ほか. バイオシミラー導入への取り組みと薬剤費削減効果. *ジェネリック研究*, 2020; 14: 25-33.
- 18) Kolbe AR, Kearsley A, Merchant L, et al. Physician understanding and willingness to prescribe biosimilars: Findings from a US national survey. *BioDrugs*, 2021; 35: 363-72.
- 19) 坂巻弘之, 舟越亮寛, 有澤賢二ほか. 保険薬局薬剤師のバイオシミラーに関する意識調査. *薬理と治療*, 2021; 49: 1569-79.
- 20) 厚生労働省. 薬価算定の基準について. 保発 0329 第 1 号. 平成 31 年 3 月 29 日. 厚生労働省ウェブサイト. <https://www.mhlw.go.jp/content/000497468.pdf> (参照 2021-11-12).
- 21) 黒川達夫. 日本におけるバイオシミラーの品質・有効性・安全性の同等性/同質性評価. *ジェネリック研究*, 2021; 15: 5-19.
- 22) 田島健太郎, 松本亜美. バイオシミラーおよび医療費に関する患者意識調査. *PROGRESS IN MEDICINE*, 2020; 40: 651-60.
- 23) 広崎心. 先発医薬品企業における低価格帯戦略—オーソライズドジェネリックのインパクトとそのポジショニングについて—. *産業学会研究年報*, 2019; 34: 69-89.
- 24) 大石大輔, 白井小百合. HIF-PH 阻害薬. *腎と透析*, 2016; 80: 567-70.
- 25) Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomized,

- double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017; 389: 2304-16.
- 26) Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 2017; 176: 928-38.
- 27) Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, phase III equivalence study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017; 76: 1679-87.
- 28) 松野博明. 関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオシミラーから別のバイオシミラーへ切り替えた場合の有効性と安全性. *臨床リウマチ*, 2020 ; 32 : 245-50.
- 29) 日本バイオシミラー協議会. 日・EU・米のバイオシミラーに関するガイドライン等の主な比較. バイオシミラー協議会ウェブページ. [https://www.biosimilar.jp/pdf/Comparison\\_of\\_the\\_Guidelines.pdf](https://www.biosimilar.jp/pdf/Comparison_of_the_Guidelines.pdf) (参照 2021-11-16).

〔短 報〕

## Evaluating Injector Preferences for Biosimilar Insulin Preparations

インスリン製剤におけるバイオシミラーの適正な選択方法の検討

ATSUSHI ISHIMURA\*<sup>a</sup>, SAYAKA OKAYASU<sup>a</sup>, YUTAKA SHIMIZU<sup>b</sup>

石村 淳\*<sup>a</sup>, 岡安 彩佳<sup>a</sup>, 清水 裕<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Pharmacy, Nihon Pharmaceutical University

<sup>b</sup> Pharmaceutical department, Sainokuni Higashiomiya Medical Center

<sup>a</sup> 日本薬科大学薬学科臨床薬学分野

<sup>b</sup> 彩の国東大宮メディカルセンター薬剤部

[ Received December 2, 2021 ]  
[ Accepted January 17, 2022 ]

**Summary:** Biosimilars, which are insulin preparations used for the treatment of diabetes, were launched successively, starting with insulin glargine in 2015, to help curb medical expenses. Since the manufacturers and distributors of biological products and biosimilars are different, it may be necessary to acquire new procedures due to changes in syringes. Thus, along with reduction in medical costs, syringe operability is also equally important. To promote appropriate biosimilars, we investigated the usage status of biosimilars and the operability issues associated with changes in insulin injectors.

As a result, in FY2019, the usage rate of biosimilars was 45.5%, and for individuals of the age of 20s to 40s, the usage rate of biosimilars exceeded that of the biological products. To assess the operability of the insulin injector, an injector similar to that currently used for treatment was selected, particularly in patients with chronic use of insulin. Therefore, when switching to biosimilars, it may be preferable to focus on curbing medical expenses for young people who have a short history of insulin use. However, for elderly patients with chronic insulin use, along with medical expenses, it is important to select a drug, considering an injector that is similar to the injector in use. This is required to ensure accurate self-injection even after switching to biosimilars.

**Key words:** insulin therapy, biosimilars, insulin injector, operability

**要旨:** 糖尿病の薬物治療に用いられるインスリン製剤のバイオシミラーは、医療費の抑制に寄与するために、2015年のインスリンゲラルギンを皮切りに次々と発売された。先行バイオ医薬品とバイオシミラーでは、製造販売業者が異なるため注入器の変更が伴い、新たな手技の獲得が必要となることがあるため、医療費削減だけでなく注入器の操作性も重要である。そこで、適切なバイオシミラーの推進を目的に、バイオシミラーの使用状況とインスリン注入器の変更に伴う操作性の調査を行った。

その結果、2019年度では、バイオシミラーの使用率は45.5%となり、20歳代から40歳代までは、バイオシミラーの使用率が先行バイオ医薬品を上回っていた。また、インスリン注入器の操作性では、特にインスリン使用歴が長い患者において、現在、治療で使用中の注入器と類似性のある注入器を選択することが明らかとなった。したがって、バイオシミラーに変更する場合、インスリン使用歴の短い若年層には医療費の抑制を中心に考えて良い可能性がある。しかし、インスリン使用歴の長い高齢層が、変更後も正確な自己注射を実践するためには、医療費だけでなく、使用中の注入器と同様の注入器を考慮した薬剤を選択することが重要であると考えられた。

**キーワード:** インスリン療法, バイオシミラー, インスリン注入器, 操作性

\* 〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 10281

TEL : 048-721-1155

E-mail : atsushiishimura@nichiyaku.ac.jp

### Introduction

For the treatment of diabetes, diet, exercise, and

drugs are used to maintain blood sugar levels within an appropriate range. Intensive insulin therapy, which is a typical drug-based treatment for diabetes, involves frequent injections of multiple insulin preparations, to replicate insulin secretion in a healthy individual. Insulin preparations are biotechnological drugs (biological products) and contribute significantly to modern medical care, but many of the biological products are extremely expensive, which puts pressure in terms of medical costs.

Therefore, in recent years, biosimilars are attracting attention of the same safety, and efficacy as the biological products<sup>1)</sup>. The greatest significance of biosimilars is their contribution to the reduction in medical expenses, and the drug price is approximately 70% of the biological products. Insulin glargine, lispro, and aspart were launched in 2015, 2020, and 2021, respectively (Table 1). If only the control of medical expenses is emphasized, it would be viable to change from biological products to biosimilars. Indeed, the increased financial burden results in frequent interruption of treatment in diabetic patients<sup>2)</sup>; thus, it is important to reduce the burden of medical expenses. In contrast, since most patients on insulin therapy self-administer insulin by injection, the quality, type, dosage accuracy, and operability of insulin preparations may affect treatment compliance and therapeutic effects. However, because the manufacturers and distributors of the biosimilars and the biological products are different, the injector

may change, and it may be necessary to follow a new procedure. Thus, along with the reduction in medical costs, the operability of the injector is considered an important issue for promoting biosimilars for patients on insulin therapy.

Therefore, we investigated the operability of insulin injectors in patients with diabetes undergoing self-injection insulin therapy, using the latest biosimilars in insulin preparations. We conducted an investigation to promote the appropriate selection of biosimilars and injectors in insulin preparations.

## Method

### 1. Survey of latest biosimilar usage in insulin preparations

Insulin glargine was investigated using open data from the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB), published on the website of the Ministry of Health, Labor, and Welfare. The survey included biological products (Lantus<sup>®</sup> injection SoloStar<sup>®</sup> and Lantus XR<sup>®</sup> Injection SoloStar<sup>®</sup>) and biosimilars (insulin glargine BS injection MirioPen<sup>®</sup> “Lilly” and insulin glargine BS injection kit “FFP”). The number of injections and usage rates of the biosimilar and the biological products were calculated from the fiscal year (FY) 2014 to FY2019. Also, from the latest data of FY2019, we calculated the usage rates of biological products and their corresponding biosimilars based on the age group of patients.

Table 1 List of insulin biosimilars

Generic name	biological products	Drug price (yen)	Biosimilars	Drug price (yen)
Insulin Glargine	Lantus <sup>®</sup> Injection SoloStar <sup>®</sup>	1,685	Insulin Glargine BS Injection MirioPen <sup>®</sup> [Lilly] (Released in 2015)	1,316
			Insulin Glargine BS Injection Kit [FFP] (Released in 2016)	
Insulin Lispro	Humalog <sup>®</sup> Injection MirioPen <sup>®</sup>	1,342	Insulin Lispro BS Injection SoloStar <sup>®</sup> HU [Sanofi] (Released in 2020)	1,203
Insulin Aspart	NovoRapid <sup>®</sup> Injection FlexTouch <sup>®</sup>	1,799	Insulin Aspart BS Injection SoloStar <sup>®</sup> NR [Sanofi] (Released in 2021)	1,418
	NovoRapid <sup>®</sup> Injection FlexPen <sup>®</sup>	1,817		
	NovoRapid <sup>®</sup> Injection InnoLet <sup>®</sup>	1,761		

(as of November 2021)

Additionally, we calculated that similar investigation at Sainokuni Higashiomiya Medical Center.

## 2. Investigating the operability of an insulin injector

### (1) Study participants

Patients with diabetes who visited the Department of Diabetes Medicine of Sainokuni Higashiomiya Medical Center for four months, from July 20, 2021, to November 19, 2021, and who had been using a pen-type injector of Mirio Pen<sup>®</sup> (Eli Lilly: MP) or Solostar<sup>®</sup> (Sanofi: SS) for more than two months were enrolled in the study. The subjects were asked to perform a self-injection procedure using Novo Nordisk Flex Touch<sup>®</sup> (FT), Flex Pen<sup>®</sup> (FP), and

Inolet<sup>®</sup> (IL). Exclusion criteria were as follows: mental or physical ineligibility, unwilling to participate, earlier history of using FT, FP, and IL, and inability to self-inject.

### (2) Survey flow and survey items

The researcher explained the purpose of this research and the outline of the research in writing and verbally and obtained written informed consent. As a general rule, a survey can be used to conducted during the waiting time, until the medical examination. The participants were evaluated by an interview, and by using an independently prepared insulin injector selection confirmation table (confirmation table) (Fig.1). The confirmation table consisted of <Survey item 1>, that can be investigated from electronic

Insulin injector selection confirmation table	
<Survey item 1 >	
Gender :	Male · Female
Age :	( ) years old
Disease type :	Type 1 · Type 2 · Others ( )
HbA1c at the time of investigation:	( ) %
Insulin usage history :	( ) months
Insulin in use :	( · )
Insulin unit :	( · )
Comorbidities:	Yes · No
[ Yes ;	neuropathy, retinopathy ( ) stage, nephropathy ( ) stage ]
<Survey item 2>	
The injection needle is not equipped with an injector	
Question 1.	Ease of putting on and taking off the cap ( )
Question 2.	Ease of putting on and taking off the injection needle ( )
Question 3.	Ease of unit setting ( )
Question 4.	Easy-to-read display (number) of administration memory ( )
Question 5.	Ease of hearing the sound when setting the unit ( )
The injection needle with injector	
Question 6.	Good stability when grasped ( )
Question 7.	Ease of pressing the injection button ( )
Question 8.	Difficulty of slipping of syringe during injection ( )
Question 9.	Ease of understanding when the injection button is pressed all the way down ( )
Good choice	
Question 10.	Easy to carry and store ( )

Fig.1 Insulin injector selection confirmation table

medical record information and <Survey item 2> that the pharmacist observes and investigates. The amount of insulin in <Survey item 2> was set to the same unit as the daily dose. When basal/additional insulin was administered more than once per day, the one with the larger dose was used. The injection needle used in the survey was a BD Micro Fine Plus TM32G 4 mm needle (Becton Dickinson, Japan). The history of insulin use was calculated as 96 months (8 years) for patients who have been using electronic medical records since February 2014.

This study was approved by the Japan Pharmaceutical University Ethics Committee (approval number: Nichiyakurin 3-3) and the Higashiomiya Sainokuni Medical Center Ethics Committee (approval number: 38).

### 3. Analytical method

For statistical analysis, js-STARXR release 1.1.1j was used, along with unpaired Welch's t-test; the

significance level was set at 5%.

## Results

### 1. Usage of biosimilars in insulin preparations

The number of insulin glargine injections used is shown in Fig.2. In FY2014, before the launch of biosimilars, the total number of biological products was 6,525,315. In FY2015, when biosimilars were released, their usage rate was 547,223 (8.5%) out of a total of 6,448,460. Following this, the usage rate of biosimilars increased from FY2016. In FY2019, the usage rate of biosimilars was 2,776,407 (45.5%) out of a total of 6,101,489. Additionally, at the Sainokuni Higashiomiya Medical Center, the switching of biosimilars has been carried out since FY2015. In FY2019, the usage rate of biosimilars was 381 (100%) out of a total of 381 patients.

Further, Fig.3 shows the usage rate by age group in FY2019. In the age group of 20-40 years, the usage rate of biosimilars exceeded that of the biological

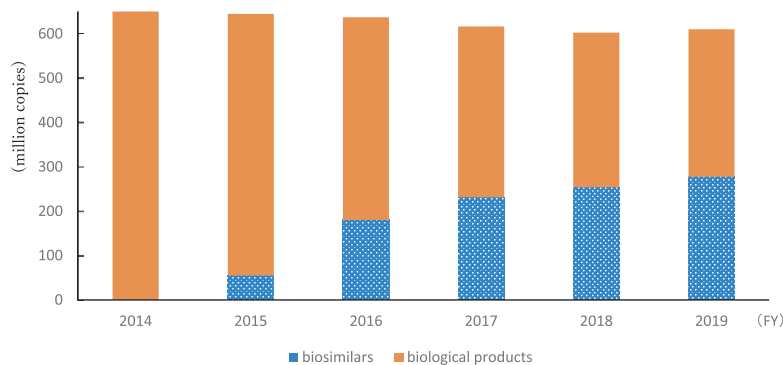


Fig.2 Usage of biosimilars for insulin preparation (insulin glargine)  
FY: Fiscal year

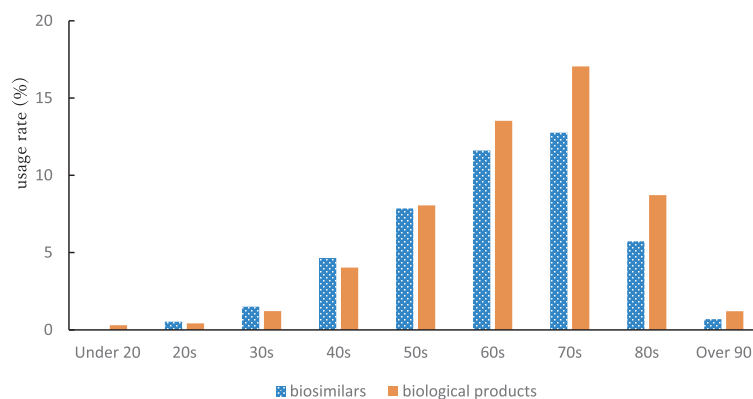


Fig.3 Usage rate of insulin glargine by age group in FY2019

products. However, after the age of 50-60 years, the predecessor biopharmaceutical exceeded the usage rate of biosimilars, and the usage rate of the biological products was the highest in individuals aged 70 years and above. Also, at Sainokuni Higashiomiya Medical Center, unlike NDB data was switched to 100% biosimilars.

## 2. Operability due to change of insulin injector for patients with diabetes

The survey included 83 patients with diabetes (type 1 diabetes, n=5; type 2 diabetes, n=73, other illnesses, n=5). Table 2 lists the attributes of the study participants. Table 3 shows the number of people who chose the insulin injector for each question in the confirmation table. For most of the questions, the majority of the people selected FP, except for questions 6 and 8, where FT was selected by majority of the participants. For six or more of the 10 questions, FP was the most frequently selected injector by the participants at 43 (51.8%), followed by FT 11

Table 2 Background of study participants

Sex	Male : 46 Female : 37
Age	30s : 1
	40s : 4
	50s : 13
	60s : 22
	70s : 27
80s : 16	
Disease type	Type 1 diabetes : 5
	Type 2 diabetes : 73
	Other illnesses : 5
Insulin usage history of participants	Less than 12 months : 18
	12-60 months : 30
	60 months or more : 35
Insulin unit (Survey implementation unit)	Less than 10 credits : 34
	10 credits or more : 49
HbA1c at the time of investigation(%)	6.9% or less : 26
	More than 7% : 57
Complications	Neuropathy : 13
	Omentum : 19
	Nephropathy : 45

(Number of people)

(13.3%), and IL 2 (2.4%). The remaining 27 (32.5%) participants chose various injectors, depending on the question.

## 3. Comparison of patient backgrounds between those who chose FP and those who chose injectors other than FP

Of the 10 questions, 43 (51.8%) participants selected FP for 6 or more questions and 40 (48.2%) selected other questions, and the patient background (age, insulin usage history, insulin usage) was compared. It was observed that those who chose FP had a significantly longer history of insulin use than those who chose FP ( $p < 0.004$ ) (Table 4).

## Discussion

In this study, we first examined the use of biosimilars for insulin preparations using NDB open

Table 3 Number of people who chose insulin injectors for each question

	FP	FT	IL
Question 1	37	24	22
Question 2	57	24	2
Question 3	48	21	14
Question 4	38	21	24
Question 5	60	17	6
Question 6	36	40	7
Question 7	41	30	12
Question 8	29	47	7
Question 9	39	34	10
Question 10	60	14	9
Question (6/10) or more	43	11	2

FP : Flex Pen<sup>®</sup>, FT : Flex Touch<sup>®</sup>, IL : Inolet<sup>®</sup>

(Number of people)

Table 4 Comparison of patient backgrounds between those who chose FP and those who chose other injectors

	FP	Other than FP	<i>p-value</i>
Age	69.8 ± 11.3	66.8 ± 11.3	0.243
Insulin usage history	58.5 ± 33.7	36.5 ± 32.5	0.004
Insulin unit	12.9 ± 7.3	13.3 ± 10.8	0.851

(mean ± standard deviation)

data. When comparing data from FY2014, before the launch of glargine biosimilars, with the latest data in FY2019, the total number of patients initially using biosimilars was almost nil, which increased annually up to 45% by FY2019. In the younger age group (up to 40 years), the usage rate of biosimilars was higher than that in the biological products. This is because there is no difference in the time-action profile, effect, and patient blood glucose fluctuation after administration, between the biological products of insulin glargine and its biosimilar<sup>3,4)</sup>. The data from continuous glucose monitoring confirmed these results<sup>5)</sup>. Therefore, it could have been recommended to gradually switch to biosimilars, because these would be cheaper for young people, who have a large amount of out-of-pocket insurance, while warranting that the effect of drug changes on treatment would be small. In terms of the operability of the injector, SS of the biological products and MP of the biosimilars were also evaluated for the “ease of operability” of the injector among healthcare professionals and patients with diabetes<sup>6)</sup>, which was found to be similar. The only difference was the retention time after injection, but since the retention time of SS is 10 s or more and that of MP is 5 s or more, the retention time of the biosimilar was shorter. From this data, it could be concluded that the switch to biosimilars was encouraged as a result of the reduction of resistance to switching patients, in addition to acceptance by medical professionals for reasons such as drug efficacy, drug price, and operation method.

The number of insulin lispro and insulin aspart biosimilars released in recent years is not yet listed in the NDB open data, owing to a more recent launch. However, based on clinical practice, the switch is not progressing in a manner observed with insulin glargine. The reason may be that there is a limit to the number of days that a newly launched drug in Japan can be prescribed, but it was speculated that this was due to a different syringe change than that for insulin glargine. Unlike once-daily injection of glargine, lispro and aspart need to be administered three times daily, but the injectors for both these biosimilars are SS; thus, the post-injection

retention time is longer than MP, FT, or FP. It is speculated that such changes in the injector may affect the psychological burden on the patient.

Therefore, in this study, we evaluated the effect of changing the injector on the difference in operability by making patients using MP or SS use FP, FT, and IL, which they had never used. As a result, in the comprehensive patient operability evaluation, the improved syringe (FT) was not selected, and most of them chose a syringe (FP) that has the same morphology as the in-use syringe. FP accounted for more than half of the total injections. In addition, those who chose the conventional injector (FP) had a long history of insulin use. Previous studies have compared FT with conventional injectors and reported that FT is preferred over MP or SS<sup>7,8)</sup>. Certainly, FT has the characteristic that the length of the injector and the injection pressure do not change compared to that in MP and SS<sup>9,10)</sup>. In addition, it is thought that the thickness and shortness of the injector can be improved, and the ease of grip can be evaluated. In the results of this study as well, FT was selected by most of the people in questions 6 and 8 of “Stability when gripped”. In contrast, for questions 7 and 9 of “Easy to push”, most people chose FP instead of FT. In many conventional pre-filled pen type injectors such as MP and SS, the length of the injector changes when the injection button protrudes, depending on the dose setting. The force of the thumb pushes the injection button, resulting in injection of the drug solution; thus, accurate administration cannot be performed unless the injection button is pushed all the way with a force greater than the maximum injection resistance<sup>11)</sup>. The developed FT does not protrude the injection button, and semi-automatically injects it using an internal triple spring<sup>12)</sup>, making it possible to inject the drug solution without relying on the force of the thumb<sup>6)</sup>. However, the operation of injectors such as MP, SS, and FP has been left to the patient's own control. Therefore, the semi-automatic operation of the FT may make it difficult for the patient to understand how long the injection button should be pressed. Additionally, Japanese people inject a lower

daily dose of insulin than that by Westerners; thus, it is possible that they have less resistance to pushing out the injection button. Therefore, it can be inferred that the conventional habitual injector may be preferred over the improved injector.

Thus, when switching from biological products to biosimilars, it is expected to guarantee the quality of medical care, such as drug efficacy. When switching to biosimilars, it may be possible to focus on curbing medical expenses for young people who have a short history of insulin use. However, for elderly people with chronic insulin use, along with medical expenses, it is important to select a drug considering an injector that is similar to the injector in use, to practice accurate self-injection even after switching.

In summary, insulin injectors are used daily by diabetics, and diabetics' preferences, ease of use, and confidence in the injector can affect treatment adherence and efficacy. Therefore, for patients who have switched to biosimilars, to practice accurate self-injection, it is necessary to select an injector suitable for the patient, to allow accurate operation. We expect that the results of this survey will be useful for selecting an accurate injector.

#### Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to disclose concerning this article.

#### References

- 1) Takayasu Y, Tsukamoto T, Development and perspective for the biosimilar medicines, *Folia Pharmacologica Japonica*, 2016; 147: 303-9.
- 2) Tanaka M, Ito H, Oshikiri K, et al. Factors that hinder the characteristics and reverse referrals of diabetic patients in illness diagnosis and illness cooperation. *Practice*, 2013; 30: 641-8.
- 3) Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2015; 17: 726-33.
- 4) Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2015; 17: 734-41.
- 5) Kondo K, Kato R, Kida M, et al. Validity of CGM and examination of equivalence by comparing fluctuation of blood glucose between glargine and glargine biosimilars. *Japanese Journal of Pharmaceutical and Diabetes*, 2017; 6: 201-6.
- 6) Asakura T, Hyllested-Winge J, Hoshino T. Usability and preference evaluation on prefilled insulin devices: FlexTouch®, SoloSTAR® and MirioPen® among diabetic patients and health care professionals in Japan. *Japanese Journal of Pharmaceutical and Diabetes*, 2014; 3: 147-56.
- 7) Oyer D, Narendran P, Qvist M, et al. Ease of use and preference of a new versus widely available prefilled insulin pen assessed by people with diabetes, physicians and nurses. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011; 8: 1259-69.
- 8) Bailey T, Thurman J, Niemeyer M, et al. Usability and preference evaluation of a prefilled insulin pen with a novel injection mechanism by people with diabetes and healthcare professionals. *Current Medical Research and Opinion*, 2011; 27: 2043-52.
- 9) Wielandt JO, Niemeyer M, Hansen MR, et al. An assessment of dose accuracy and injection force of a novel prefilled insulin pen: comparison with a widely used prefilled insulin pen. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011; 8: 1271-6.
- 10) Hemmingsen H, Niemeyer M, Hansen MR, et al. A prefilled insulin pen with a novel injection mechanism and a lower injection force than other prefilled insulin pens. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2011; 13: 1207-11.
- 11) Asakura T, Seino H. Comparison of infusion resistance of commercial insulin injectors with that for infusion using special injection needles, and cautions in instructing patients on injection technique. *Iryo Yakugaku*, 2006; 32: 723-8.
- 12) Asakura T. Function and clinical usefulness of flextouch®, a prefilled insulin injector with a semi-automatic injection mechanism. *Progress in Medicine*, 2015; 35: 585-94.



患者さんのために  
もっと飲みやすく、  
ずっと使いやすく。



高田製薬イメージキャラクター タカちゃんファミリー

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

私たち高田製薬は常に患者様の  
服薬アドヒアランス向上、医療従事者の使用利便性向上、  
また、医療過誤リスクの低減などの高付加価値を有する  
医薬品開発を目指しています。  
私たちが常に大切にしていること、それは「信頼」です。  
長年培ったノウハウと、時代を見越したオリジナリティあふれる  
製品で、これからも人びとの健康に貢献してまいります。

—— 人びとの健康を願って ——

高田製薬株式会社

www.takata-seiyaku.co.jp

日本ジェネリック製薬  
協会加盟の原薬製造国  
情報の自主的公開

ジェネリック医薬品の一層の信頼性の確認のため、GE  
薬協会の36社が各社ホームページ上で原薬製造国の  
公開を行っています。 ※2022年4月時点



ジェネリック医薬品に対する  
信頼の回復に向けた  
当協会の取組みについて

ジェネリック医薬品の信頼の回復に向けて、製造管理・  
品質管理の徹底、コンプライアンス・ガバナンス体制の  
徹底を図る取組みを行い公表しています。会員各社の「情報  
公開状況」や「供給調整状況」の一覧表も掲載しています。



JGApedia

製薬業界などで使われる用語について分かりやすく解説  
しています。各都道府県で設置されている「後発医薬品の  
安心使用促進のための協議会」の取組みをまとめた記事  
も掲載しています。



【会員会社一覧】

岩城製薬株式会社/大蔵製薬株式会社/大原薬品工業株式会社/キョーリンリメディオ株式会社/共和クリティ  
ケア株式会社/共和薬品工業株式会社/コアアイセイ株式会社/寿製薬株式会社/沢井製薬株式会社/サンド  
株式会社/サンファーマ株式会社/ジェイドルフ製薬株式会社/金星薬品工業株式会社/大興製薬株式会社/  
タイト株式会社/高田製薬株式会社/武田テバファーマ株式会社/辰巳化学株式会社/長生堂製薬株式会社/  
鶴原製薬株式会社/テイカ製薬株式会社/トアエイヨー株式会社/同仁医薬化工株式会社/東洋カプセル株式  
会社/東和薬品株式会社/日医工株式会社/日新製薬株式会社/日東メディック株式会社/ニプロ株式会社/日本  
ジェネリック株式会社/日本薬品工業株式会社/株式会社ビオメディクス/光製薬株式会社/富士製薬工業株式  
会社/マイラン製薬株式会社/株式会社關通堂/ロートニッペン株式会社

【賛助会員】

伊藤忠ケミカルフロンティア株式会社/株式会社菊水製作所/協和発酵バイオ株式会社/コア商事株式会社/  
造谷工業株式会社/住商ファーマインターナショナル株式会社/株式会社ハウレック/株式会社ハーマケム  
アジア/株式会社畑織工所/フロイント産業株式会社/株式会社ミューチュアル



GE薬協のWEBサイトでは、  
ジェネリック医薬品に関する  
様々な情報を公開しています。



ジェネリックで拓く、医療の未来。

https://www.jga.gr.jp GE薬協

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-4日本橋本町ビル7F

「効能効果・供給状況  
の更新情報」等の情報  
をいち早くお届けする  
ため、医療関係者の皆  
様向けにメールマガジ  
ンを配信しております。



登録無料

日本ジェネリック製薬協会  
公式SNS  
はじまりました！  
@official\_jga



製薬業界関連のお役立ち  
情報を発信!



Dr.ジェネリック  
2022年5月作成

## 情報BOX

# 塗布剤の最低薬価の設定および 不採算品の安定的な継続供給に関する要望書

令和3年9月15日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

日本ジェネリック医薬品バイオシミラー学会  
代表理事 武藤 正樹  
〒105-6237 東京都港区愛宕2丁目5番1号  
愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 37階  
TEL 03-3438-1073 FAX 03-3438-1013

我々医療に関わる者にとって皮膚疾患で来院する患者の治療には塗布剤が必要不可欠ではありますが、ステロイド外用剤、抗真菌剤を中心として採算が合わないことを理由に製造中止になる製品が散見されます。

我々は低薬価でも治療に必要な薬剤がなくなるのは患者の不利益になると考えます。

現在、医療用医薬品の中で「塗布剤」の最低薬価は設定されておりません。メーカーによると、経口剤、注射剤など他の剤型に比べて塗布剤は、薬価に対する原材料費率が非常に高く、特に包装単位が小さなものが必要なステロイドはその傾向が強く、恒常的に不採算の状態が続いていると聞いております。

例えば、別紙1は外用製剤協議会調べの本年6月末時点での薬価および企業から納入している施設軒数を示しています。低価格にも関わらず施設の要望に応じて製造供給を行っている状況をうかがうことができます。

現行制度に基づき継続的な薬価引き下げが続いた場合には、新たな皮膚外用剤の開発および既存製品の安定供給が困難となり、患者のQOLの改善のために本来必要な低薬価の外用剤が失われかねません。

以上のことから、我々医療従事者の治療の選択肢を減らさず、患者にとってより良い薬剤を選択できるよう、製造販売会社からの安定供給を継続するためにも塗布剤の最低薬価の設定を強く要望いたします。

また今般、恒常的な不採算状態にあるステロイドが、安定供給が厳しい品目として、不採算品再算定の希望が製造販売企業から提出されていると聞き及んでいます。

本学会といたしましても、適切な薬価で再算定され、今後も安定供給が損なわれないよう、ご検討ご配慮を賜りますようお願い申し上げます。

以上

別紙1) ステロイドで不採算状態が続いている品目 (令和3年6月外用製剤協議会調べ)

医薬品・規格名	薬価 単位	現行 薬価	製造販売元	納入軒数	
				医療機関	薬局
メサデルム軟膏 0.1%	1g	14.00	岡山大鵬薬品	30,260	
メサデルムクリーム 0.1%	1g	14.00		20,910	
ジフロラゾン酢酸エステル軟膏 0.05% 「YD」	1g	8.70	陽進堂	359	7,217
フルオシノロンアセトニド軟膏 0.025% 「YD」	1g	7.70		53	735
プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステルクリーム 0.3% 「YD」	1g	6.70		13	271
プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏 0.3% 「YD」	1g	6.70		41	680
ジフルプレドナートクリーム 0.05% 「イワキ」	1g	6.80	岩城製薬	13,650	
ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「イワキ」	1g	6.80		28,409	
ジフルプレドナートローション 0.05% 「イワキ」	1g	6.80		2,948	
アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 0.1% 「イワキ」	1g	15.00		8,825	
サレックスクリーム 0.05% (一般名ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル)	1g	11.20		3,440	
サレックス軟膏 0.05% (一般名ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル)	1g	11.20		8,952	
モメタゾンフランカルボン酸エステルクリーム 0.1% 「イワキ」	1g	13.90		718	
モメタゾンフランカルボン酸エステル軟膏 0.1% 「イワキ」	1g	13.90		2,867	
モメタゾンフランカルボン酸エステルローション 0.1% 「イワキ」	1g	13.90		2,598	
スピラゾンクリーム 0.3% (一般名プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル)	1g	6.70		6,373	
スピラゾン軟膏 0.3% (一般名プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル)	1g	6.70		13,341	
スピラゾンローション 0.3% (一般名プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル)	1g	6.70		11,303	
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「MYK」	1g	11.20		前田薬品	2,359
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05% 「MYK」	1g	11.20	4,529		24,012
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルローション 0.05% 「MYK」	1g	11.20	3,528		19,395
モメタゾンフランカルボン酸エステルクリーム 0.1% 「MYK」	1g	13.90	35		757
モメタゾンフランカルボン酸エステル軟膏 0.1% 「MYK」	1g	13.90	123		2,823
モメタゾンフランカルボン酸エステルローション 0.1% 「MYK」	1g	13.90	90		1,905
ジフルプレドナート軟膏 0.05% 「MYK」	1g	10.90	44		197
ジフルプレドナートローション 0.05% 「MYK」	1g	10.90	94		688
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05% 「JG」	1g	11.20	日本ジェネリック (製造：前田薬品)	201	3,592
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05% 「JG」	1g	11.20		572	8,432
プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステルクリーム 0.3% 「TCK」	1g	6.70	辰巳化学	—	—
プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏 0.3% 「TCK」	1g	6.70		—	—

## 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・バイオシミラー学会の会員とする。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・バイオシミラー学会に帰属する。

## 3. 論文の内容

分野はジェネリック医薬品(GE: バイオシミラーを含む)の製剤、品質、同等性、付加価値などの科学的な報告、情報提供・安定供給に関わる調査研究、薬事・医療経済等の研究、調査、解説・報告に関するもので、既に学術誌等に発表あるいは投稿されていないものに限る。

ヒトおよびヒト組織を対象とした研究では、世界医師会のヘルシンキ宣言の倫理基準に従い、研究課題によっては、所属施設等の倫理委員会またはこれに準じるものの承認を必要とする。また、動物実験に関しては、所属機関の定める動物実験ガイドラインに基づいて行うこととする。

### 3-1 具体的な分野の例

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

### 3-2 類別

本誌は主として、一般論文、短報、資料、総説を受け付ける。

- ・一般論文：原則として、独創的研究により得られたGEに関する新知見を含むものであることを必要とする。
- ・短報：原則として、断片的な研究であっても新知見や価値あるデータ、症例報告などを含むものとする。
- ・資料：必ずしも新知見だけではないが、価値あるデータなどを含むものとする。
- ・総説：
  - 総合論文：著者の研究実績に基づき、その関連領域の研究等をまとめ評したものとする。
  - 招待論文：編集委員会が執筆依頼する論文。

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

### 3-3 用語

和文または英文とする。

### 3-4 長さ

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

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

### 3-5 書式

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

省略する),②論文題名,③雑誌名,④発行年,⑤巻数,⑥頁数の順に記す。欧文雑誌名はイタリック体とする。

単行本の場合は,①著者名,②書名(および章の見出し),③版数および巻数,④編集者名,⑤発行地,⑥出版社,⑦発行年,⑧頁数の順に記す。なお,ウェブページの場合は,参照日付も記す。

(引用例)

論文

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

単行本

- 4) Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York : McGraw-Hill;2002. p. 93-113.
  - 5) 山口静子. 官能検査入門. 5. 官能テスト. 佐藤信編. 東京 : 日科技連 ; 1986. p. 61-75.
- ウェブページ
- 6) 日本ジェネリック製薬協会. 6. ジェネリック医薬品を取巻く環境. 日本ジェネリック製薬協会ウェブページ. <http://www.jga.gr.jp/medical/generic06.html>(参照2011-05-10).

・脚注

脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する。挿入箇所は本文中に明記する。

・利益相反(COI)の開示

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

例) 利益相反なし。

利益相反あり. 本研究に関する費用は株式会社〇〇が負担した。

#### 4. 投稿手続き

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

・送付先 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

「ジェネリック研究」編集委員会 宛

〒105-6237 東京都港区愛宕2-5-1 愛宕グリーンヒルズMORIタワー37階(税理士法人AKJパートナーズ内)

Tel. 03-3438-1073 Fax. 03-3438-1013

E-mail: [journal@ge-academy.org](mailto:journal@ge-academy.org)

問い合わせ: 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局学会誌担当

- ・学会誌担当からのメールの返信をもって受付完了とする。1~2営業日経過後も受付完了のメールが届かない場合は, 正しく受付されていない場合があるため, 再度送信するか問い合わせること。

#### 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られることがある。掲載は投稿受付順を原則とするが, 審査・編集上の都合によって前後することがある。

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

#### 6. 論文掲載料

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

- ・刷り上り1頁ごとに2000円。
- ・3-4の長さ規定を超えた場合は, 超過1頁ごとに3000円を加算する。
- ・図表作成代: 別途作成を要した場合, 50 cm<sup>2</sup>につき2000円。

#### 7. 別刷り

著者には発行時に該当するページのPDFファイルを付与する。印刷した別刷を希望する場合は, 校正時に必要部数を申し込むこととし, 有料にて作成する。

#### 8. その他

- ・著者校正は1回行うこととする。誤植以外の追加・修正は原則として認められない。
- ・本規定は第14巻第1号掲載分より適用する。なお, 投稿者は投稿時点における最新の投稿規定(学会ホームページ上に掲載しているもの)を必ず参照することとする。

別表 投稿類別ごとの取扱い

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

## 統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

### 試料

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

### 統計

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

- 1) 測定値の変動を示すパラメータは、原則、標準誤差でなく、標準偏差で示すこと。また、Boxプロットなどにより、視覚的にデータがどのような分布をしているのかを示すことが望ましい。
- 2) 群間の平均値の比較を行う際、
  - 2-a) 比較する群間において、評価項目以外の背景因子(項目)が均等に配置されているかに関し、考察を行うこと。

- 2-b) 対象となる指標値が、群間でどの程度の差になっていることが意味の差(临床上の有意差)であると考えられるのか、考えを述べること。
- 2-c) 研究において対象とした被験者数、症例数を決定した根拠を述べること。
- 2-d) 3群以上の群間での比較では多重比較を用いること。
- 2-e) p値は $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ などと表記せず、正確なp値を記載すること。
- 2-f) 統計検定、統計推定の結果の考察においては、統計上の有意差検定などの結果に加え、临床上の有意差、データ数(被験者数、症例数)なども加味して、考察を加えること。統計的結論がそのまま、临床上の「同等」、「非同等」に直結しないことに注意を向けること。信頼区間を併記、利用することにより、これらの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れない。

以上、推奨事項としてご考慮をお願いします。

## 1. Qualification of Contributors

As a rule, the principal author of a paper shall be a member of the Japanese Society of Generic and Biosimilar 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 Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines.

## 3. Details of Papers

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

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

### 3-1 Examples of Subject Areas

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

### 3-2 Type

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

- General papers: as a rule, they need to include new findings on GE obtained from original research activities.
- Short reports: they shall include new findings, valuable data, case reporting and others as a rule, even if it is fragmentary research.
- Research results: they shall include valuable data, although it is not necessary to include new findings.
- Review articles:

Comprehensive papers: these should be based on the author's research performance and include an overview and comments on studies associated with the author's field.

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

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

### 3-3 Languages

Japanese or English

### 3-4 Length

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

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

### 3-5 Format

- The first page of the manuscript shall state the title, the names of each author (if the paper is in Japanese, the names in Roman alphabet are to be given as well), the name and address of each institution (the address is only required for the principle author), contact e-mail address, the contact for requesting copies and the contact address for proofreading.
- The second page shall contain an English summary of up to 250 words (with its Japanese translation) and up to 5 keywords (with their Japanese translations).
- The main text should start from the third page.
- Figures, tables and photographs shall be labeled as Fig., Table, and Photo respectively. Serial numbers are to be given if there is more than one. They should carry their own titles and be supplied separately from the main text. In principle, the original figures, tables, and photographs prepared by the author should

be provided. Citation of figures, tables and photographs shall be indicated in the text or in the margin.

- Units: International System of Units (SI) should be used based on the Japanese Pharmacopoeia, 16th edition (2011).
- References: References are numbered in the order in which they are cited, and the number of each reference is given followed by a closing parenthesis as a superscript to the relevant part, along with a closing parenthesis. All references are summarized in the references section at the end of the paper.
- Description of references

For journals, give the details in the following order: 1) name of the author (names of a maximum of 3 authors should be given; other names have to be omitted), 2) title of the paper, 3) name of the journal, 4) year of publication, 5) volume number and 6) page numbers. The name of the journal with its title in the Roman alphabet is typed in italics.

For published books, give the details in the following order: 1) name of the author, 2) title of the book (and the section title), 3) edition and volume number, 4) name of the editor, 5) place of publication, 6) name of the publisher, 7) year of publication and 8) page number. The accessed date should also be given for web pages.

#### Example

Journal articles:

- 1) Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2005 ; 7 : 98-105.
- 2) Grant R, O'Leary K, Weilburg J, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med.*, 2004 ; 164 : 2343-8.

Books:

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

#### - Footnotes

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

#### - Disclosure of Conflict of Interests (COI)

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

Example: No conflict of interests.

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

## 4. Contribution Procedure

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

- Address: The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines  
c/o Japanese Society of Generic and Biosimilar

Medicines

Atago Green Hills Mori Tower 37th fl. 2-5-1,

Atago, Minato-ku, Tokyo 105-6237

(inside the office of Zeirishi-Hojin AKJ Partners)

Tel: 03-3438-1073 Fax: 03-3438-1013

E-mail: journal@ge-academy.org

Contact: Japanese Journal of Generic Medicines,  
Office of Japanese Society of Generic and Biosimilar  
Medicines

- The acceptance procedure shall be deemed complete when the contributor receives an e-mail response from the contact. If no such e-mail arrives within one or two business days, the contributor shall make an inquiry to the contact as to whether to re-send the contribution data as there could be cases where contribution data fail to be properly received.

## 5. Evaluation of the Papers and Results

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

However, review articles (invited papers) and lecture reports defined in 3-2 are not subject to the assessment mentioned above, but shall be accepted for publication or rejected based on the judgment of the chair of the editorial board; however, the journal may request partial corrections of a manuscript for publication.

## 6. Publication Fees

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

- 2,000 yen per printed page
- 3,000 yen per page exceeding the length provided in 3-4
- Figures and tables preparation fee if they are prepared separately: 2,000 yen per 50 cm<sup>2</sup>

## 7. Separate Off-Prints

The journal provides PDF file of relevant page to the author at the time of publication.

If the author wishes to obtain printed separate off-prints, the number of copies to be needed can be ordered at the time of proofreading, which is available for a fee.

## 8. Others

- The author may proofread a paper only once. As a rule, no additions or corrections shall be accepted thereafter, except for typographical errors.
- These rules shall apply from the papers published in the journal, volume 14, number 1. Contributors should refer to the current rules for contributions (available on the web site of the Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines).

**Appended table: Instruction by submission type**

Type	Length	Evaluation	Publication fee	Notes
General papers	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Short reports	The printed paper shall not exceed 5 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Research results	The printed paper shall not exceed 7 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Comprehensive papers	The printed paper shall not exceed 10 pages	Subject to assessment	2,000yen × number of pages	
Review articles: Invited papers	The printed paper shall not exceed 13 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	
Lecture reports	Lectures of up to 30 minutes: the printed paper shall not exceed 5 pages Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages	Not subject to assessment: partial corrections may be requested by the judgment of the chair of the editorial board.	Free	Submissions based on short presentations are handled as general papers.

## Recommendations concerning statistical analysis, etc.

The editorial board of the Japanese Journal of Generic Medicines

### Samples

When study samples are drugs used for medical purposes, give the name of the manufacturer and the lot numbers if possible. If symbols such as “A,” “B,” etc. are used, provide the reason.

### Statistics

For comparison between 2 or more groups, it is recommended to prepare the paper taking the following matters concerning data aggregation, statistical analysis, and discussion into consideration:

- 1) The parameter that shows the fluctuation of measured values should basically not be given in standard error, but in standard deviation. It is desirable to show the data distribution visually such as by a Box plot.
- 2) For comparison of the mean between groups,
  - 2-a) Discuss the uniformity of the arrangement of background factors (items) other than the evaluation item between the groups to be compared.

- 2-b) Describe the authors' opinion on how large a difference in the value of the subject indicator has to be considered as a meaningful difference (clinically significant differences).
- 2-c) Describe the justification for the selection of the number of subjects and the number of cases in the study.
- 2-d) Use multiple comparison to compare 3 or more groups.
- 2-e) The p value should not be shown as  $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ , etc; the precise p value should be shown.
- 2-f) For the discussion of results based on statistical tests and statistical estimations, clinically significant differences, the number of data (number of subjects and number of cases), etc. should be considered in addition to the results such as statistical significance tests. Note that the statistical conclusion is not directly connected to clinical “equivalence” or “nonequivalence.” It may help to include and utilize a confidence interval so that a hasty discussion can be avoided.

Please take the recommendations listed above into consideration.

ジェネリック研究 第16巻 第1号

2022年6月10日 発行

---

編集委員会

委員長：緒方宏泰 副委員長：外山聡

委員：池田俊也 石井明子 漆畑稔 楠本正明 佐々木忠徳 村田正弘

編集アドバイザー：花田和彦 陸寿一

---

編集・発行者：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 ©

東京都港区愛宕 2-5-1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 37 階  
(税理士法人 AKJ パートナース内)

TEL. 03-3438-1073 FAX. 03-3438-1013

URL : <http://www.ge-academy.org/>

---

制作：株式会社 法研

定価：本体 2,000 円 (税別)

---

無断転載禁止