第 18 巻　第 1 号　2024 年 6 月 20 日発行

ISSN 1881-9117

ジェネリック研究

Volume 18

Number 1　2024

Japanese Journal of Generic Medicines

〔総　説〕

原薬に関連した薬局方を巡る最近の状況について―課題と展望

……四方田 千佳子

医薬品製造過程で生成するニトロソアミン類の現状と展望

……内川 治

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

ジェネリック研究

第18巻　第1号　2024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〕　村田 正弘　3

〔総　　説〕

原薬に関連した薬局方を巡る最近の状況について―課題と展望　四方田 千佳子　5

医薬品製造過程で生成するニトロソアミン類の現状と展望　内川 治　15

〔一 般 論 文〕

都道府県におけるジェネリック医薬品普及促進政策の効果　伍 帥宇，山内 康弘　26

〔短　　報〕

A Survey on Prescriptions of Gastric Secretion Inhibitors during the Proton Pump Inhibitor Supply Restriction　R.Hashida, Y.Kamiya, N.Hokama, T.Ishii, M.Moromi, H.Shiohira, K.Nakamura　35

〔資　　料〕

後発医薬品使用金額ベースにおける医療費抑制の検討　橋爪 敦弘，梶間 渓介，細川 修平　42

〔情 報 B O X〕

令和6年度薬価制度改革の骨子　51

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会 報告書　62

投稿規定　79

Japanese Journal of Generic Medicines
Vol.18, No.1 2024
(Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines)

CONTENTS

〔Foreword〕 M.Murata 3

〔Review Article〕

Current Situation of Drug Substance Pharmacopoeias — Issues and Future Prospects
C.Yomota 5

Current Status and Future Outlook regarding Nitrosamines Produced in Pharmaceutical Manufacturing Processes O.Uchikawa 15

〔General Papers〕

The Effect of Prefectural Policies to Promote the Spread of Generic Drugs in Japan
W.Shuaiyu, Y.Yamauchi 26

〔Short Reports〕

A Survey on Prescriptions of Gastric Secretion Inhibitors during the Proton Pump Inhibitor Supply Restriction R.Hashida, Y.Kamiya, N.Hokama, T.Ishii, M.Moromi, H.Shiohira, K.Nakamura 35

〔Research Results〕

Monetary-based Review of Medical Cost Containment by Promoting the Use of Generic Drugs
A.Hashidume, K.Kajima, S.Hosokawa 42

〔Information BOX〕

Outline of FY2024 Drug Pricing Reform 51

Report: Review Meeting on the Industrial Structure for Realizing a Stable Supply of Generic Drugs 62

Rules for Contributions 79

© Copyright, 2024 by Japanese Society of Generic and Biosimilar Medicines

巻 頭 言

医薬品をめぐる諸問題と制度の抜本的改革

2020年のジェネリック医薬品の服用による死亡事故という衝撃的な事件報道から3年以上が経過した．原因解明の過程において，杜撰な製造販売管理と追いつかない監査システムの機能不全が明らかになる．類似の危険性は他のジェネリック医薬品メーカー，さらに全医薬品産業にも存在することが次々と発覚した．製品の販売停止は，医療現場に必要な薬がないという深刻な影響をもたらし，普及率80％まで進展したジェネリック医薬品業界は一転して対応に追われた．さらに先発メーカーにも波及し，保険調剤を受ける患者・国民の，この国の医療体制に対する不安・不信が広がった．

事件の背景には日本の医療制度，医薬品供給体制，さらに高齢社会において国民の社会保障制度をいかに維持するか―根幹に関わる根深い問題がある．いずれも日本の復興と繁栄を支えてきた基盤としての功績は大きい．しかし，戦後79年，世界情勢，国内人口の分布・構成，経済状況は刻々と変化してきた．さらに情報ツールの画期的革新など生活環境が変化し，なによりも国民の生活意識自体が変わってきた．方式や制度を小手先で変えてみても，抜本的な改革を怠ってきた仕組み全体が限界に達している．

時間的に余裕がない中であるが，機能不全の現況を直視し，抜本的な改革の実践が必要である．多くの識者，賢人による検討や答申がなされているが，実効の芽は未だ見えていない．敢えて大胆な私見を提示してみたい．

医薬品及び関連製品は国民生活に不可欠であることは食品と共通するが，生産や適用など特徴的な相違がある．経口に限らず，注射，外用もあり範囲が広く，製造，販売，使用に規制があるのはやむを得ない．しかし，現状の分類は複雑すぎて，専門である薬剤師でも戸惑うこともあり，説明を受ける一般の国民，患者が理解するのは難しい．

医薬品を医療で使用する医療用医薬品と，処方箋を必要としないOTC医薬品に二分する．現在第三類に分別されるビタミン類，貼付薬等は保健機能食品と同様の扱いとして医薬品から外す．保険適用は医療用医薬品のみを対象とする．OTC医薬品と他の機能性食品に関しての説明は，薬剤師他の資格者によるものとする．

医療用医薬品の中で汎用されるジェネリック医薬品については，世界市場における原薬の確保，生産規模を含め新たな審査体制を導入する．審査・監査は県別から地域ブロック単位とする．流通についても課題は多い．希少疾患や緊急時に使用する医薬品については，山間や僻地を含めた全国津々浦々に配備するためには現在の自由販売制度では成立しない．医療供給公社の設立を提案する．世界に稀な国民皆保険制度を継続するには不採算構造を是正し，公平に予期しない傷病という損害に対する均等負担を図る．

超高齢化社会において国民が安心して暮らせる健康社会を維持，継続するためには，幻影を追うのではなく社会状況の認識と果断の改革が必要である．医療保険制度の意義を正しく説明し，保険給付の範囲を明確化する．セルフメディケーションは国民一人ひとりが理解し，納得し，実践してはじめて成立する．

2024年6月

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会理事
NPOセルフメディケーション推進協議会元会長
村　田　正　弘

無断転載禁止

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会　役員一覧

（2024 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理事， 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	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
	折井　孝男	東京医療保健大学大学院
	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
	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
	村田　正弘	NPO セルフメディケーション推進協議会元会長
	山本　信夫	保生堂薬局開設者
	四方田千佳子	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地域医療福祉支援センター長・ 総合診療科部長
	山本　成男	税理士法人 AKJ パートナーズ　公認会計士・税理士
事務局長	細川　修平	

機関誌　ジェネリック研究　編集委員

委員長	緒方　宏泰	
副委員長	外山　　聡	
委　　員	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
	四方田千佳子	研究者，品質評価　（50 音順）
編集アドバイザー	花田　和彦	
	陸　　寿一	（50 音順）

無断転載禁止

〔総　　説〕

原薬に関連した薬局方を巡る最近の状況について―課題と展望

Current Situation of Drug Substance Pharmacopoeias — Issues and Future Prospects

四方田 千佳子　Chikako Yomota

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

Summary：Due to cases of unreliable supply of cefazolin and other injections, an expert panel was established to consider measures to secure a stable supply of ethical drugs. The panel pointed out that one issue involved in the stable supply of drug substances is the difference in pharmacopeial standards that sometimes exist between the Japanese Pharmacopoeia and pharmacopoeias of western countries, which may weaken Japan's buying power, because 70% to 80% of the drug substances are intended for western countries. To solve this issue, it is considered necessary to review the JP and strive to harmonize it with Ph.Eur. and USP (general tests and drug monographs).
I believe this report provides an overview of the method of setting pharmacopeial standards, the current status of international harmonization, and also finally mentions recent trends of pharmacopoeias concerning drug substances.

Key words：stable supply of ethical drugs, the Japanese Pharmacopoeia, international harmonization

要旨：セファゾリン注射剤などの供給不安事例などから，医療用医薬品の安定確保策に関する有識者会議が設置された．会議では，原薬確保における問題点として，日本薬局方と欧米の薬局方とで規格が異なる場合があり，原薬の7～8割が欧米向けであるなかで，我が国のバイイングパワーの低下に繋がるという指摘があった．この解決策として，JPの見直しとPh.Eur., USPとの調和を強力に進めることが必要（一般試験法，医薬品各条）であるとされている．
本報告では，筆者の知る範囲で，局方規格の設定方法や国際調和の現状などを概説し，最後に原薬に関連した薬局方を巡る最近の動向に触れておきたい．

キーワード：医療用医薬品の安定供給，日本薬局方，国際調和，

1．原薬に関連した日本薬局方を巡る最近の動き

セファゾリン注射剤などの供給不安事例等を受けて，厚生労働省では医薬品の安定確保策について議論するために，令和2年3月に医薬品製造や流通のステークホルダー・有識者を集めた関係者会議とし

* 〒210-9501 川崎市川崎区殿町3-25-26
TEL：044-270-6600　FAX：044-270-6558
E-mail：c-yomota@nifty.com

［筆者略歴］

・学歴
昭和50年　3月　京都大学薬学部卒業
昭和53年　3月　京都大学大学院薬学研究科修士課程製薬化学専攻修了

・職歴
昭和53年　4月　国立医薬品食品衛生研究所入所（当時国立衛生試験所）大阪支所薬品部研究員
平成　3年　9月　同大阪支所 薬品試験部第一室長
平成13年12月　同本所 食品添加物部第一室長
平成17年　4月　同本所 薬品部第一室長
平成25年　4月　独立行政法人医薬品医療機器総合機構テクニカルエキスパート
平成26年　6月　一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事業所副所長
平成28年　6月　同所長
平成29年　4月　神戸薬科大学特任教授
令和　2年　4月　神戸薬科大学客員教授

・学位
昭和62年　3月　京都大学論文博士取得（薬学博士）

・専門分野
分析化学，薬剤学，医薬品規制科学など

・現在関与している委員会等
厚生労働省 後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン検討連絡会議

無断転載禁止

て，「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」が設置された．以後，11 回に渡って，供給不安を予防するための取り組み，供給不安に陥った際の対応策などが議論された[1]．ここで議論のなかで取り上げられた局方関連の事項に触れてみたい．

第 1 回会合では幅広い様々な意見が出されているが，議事録を見ると，薬局方関連の意見として以下のものが見られる（なお，以後，資料などからの抜粋に際しては筆者の理解を基に，より分かりやすくするために一部補足加筆している場合があることをお許しいただきたい）．「原薬確保における問題点として，日本向けのものだけ規格の要求が厳しい場合があり，原薬の 7〜8 割が欧米向けであるなかで，我が国のバイイングパワーの低下に繋がる（日本製薬団体連合会委員）．規格基準に関しては，本当に理由があって日本独自の規格設定となった場合と，単純に歴史的な経緯で違ったものとなっているものもあると思われるので，一つ一つ見直すことが大事なのではないか（国立医薬品食品衛生研究所委員）．」

第 2 回会合の日本製薬団体連合会委員資料[2]では，医薬品の安定確保に向けた課題と解決策の検討（2）のなかで，（3）日本独自の品質要求として，日本薬局方（JP）と欧州薬局方（Ph.Eur.），米国薬局方（USP）との差異，上乗せ規格があると，要求を満たせる製造所が限定されるため，日本向け製品の優先度が低下すると指摘されている．

この解決策として，JP の見直しと，Ph.Eur., USP との調和を強力に進めることが必要（一般試験法，医薬品各条）であるとされているが，他方，原薬規格で海外との差異が生じた原因には，他国からの参入を防ぐために，我が国の医薬品企業が自ら主導したものが多いとの記載も見られる．これは，日局各条の原案作成時に，原案作成会社では達成可能な厳しい規格を設定したことがあったことを意味している．

また，JP に収載されていない原薬の場合には，規格の変更は，承認事項の品質規格の見直しになるために，承認書の変更審査が必要となるが，Ph.Eur., USP に規格が収載されている場合には，Ph.Eur., USP に合わせることが望ましいとされている．また，上乗せ規格がある場合には見直しが必要とされた．

さらに，医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議の構成員を対象にアンケートによる意見の収集をした結果も，第 2 回会合の資料に示されているが，このなかでも，原薬の購入に当たっての購買力の向上のためには，品質規格の国際整合の推進が必要という意見が上げられていた．規格基準等の見直しの必要性では，「日本独特の試験法の必要性について見直す必要がある．技術も進歩していくので時代に合わせることや，世界基準との整合性をとることも必要である．Ph.Eur. や USP は科学技術が日本と同等の先進国で作成及び運用されている規格であるため，JP との相違があったとしても品質に対するインパクトはないと考える．方法論の相違ではなく，品質インパクトがあるか否かの観点で見直すことが有効であると考える．」との記載がある．

見直しに当たっての課題，規格基準の設定の背景として，以下のような指摘がされている．「規格基準といっても，製造販売業者が審査の過程で上乗せ規格を設定させられたり，製剤の製造方法や溶出との兼ね合いで粒度等を設定させられたりというケースがあり，製剤技術で対応できないものは特殊グレードを購入するしかない．規格の上乗せは商取引上の優劣及び患者のための利便性，使用感を良くしようとして，製販各社が自社技術を高め，それを生かすために発生したものと考えている．日本特有と思われる製剤の外見にこだわる文化的な問題もある．色，臭い，異物等の外見に関する要求も日本は厳しいが，患者とドクターのニーズだと考えると見直すのは難しい．現在の承認事項の一部変更では，変更前後における品質の同等性が前提となっており，規格を見直す場合のハードルが高い．規格を緩和する場合や試験項目を減らす場合，どのような根拠があれば有効性及び安全性が確保できていると説明できるか，考え方を示していただきたい．製薬企業間で規格基準に対する考え方が不一致であることにも問題がある．」

これらの指摘を基に，「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議 取りまとめ（案）」が第 4 回会合で示され，同時に示された医薬品の安定確保を図るための取組（Fig. 1）には，今後予定している新たな取り組みとして，（3）実際に供給不安に陥った際の対応として，⑦迅速な承認審査により，「品質規格基準についての国際整合の観点からの見直しの検討」を行うことが必要とされた．

他方，日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会では，学会の原薬分科会（分科会長 武藤正樹）より，2023 年 9 月に，「ジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保の維持継続に向けて」として，

無断転載禁止

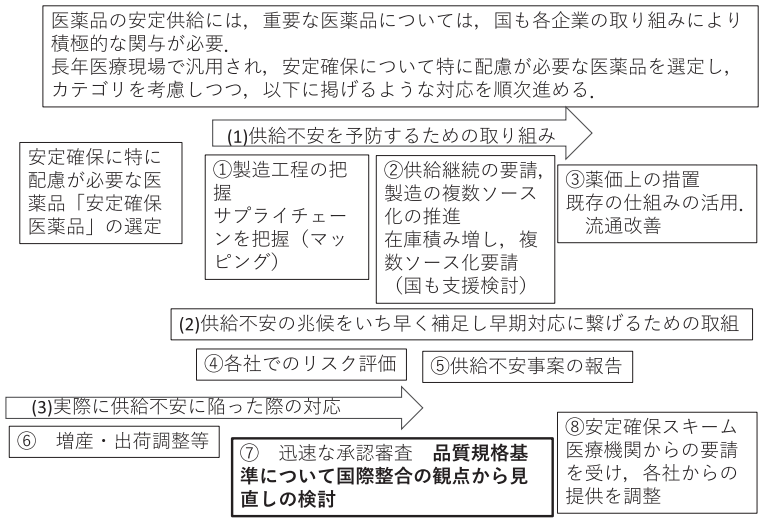

Fig.1　医薬品の安定確保を図るための取組（現状と今後の取組）（第４回会議資料２より改変）

5つの提言を公表している[3]．このうちの1つが，「提言2 原薬安定供給を継続するための，JPの改正検討体制の整備」であり，この記載を巡って議論があった際に，学会関係者より局方の規格が，どこでどのように決められているのかほとんど知られていないし，原薬の規格に関する国際的な取り組みとその現状などは，更に知られていないとのご意見があった．そこで，本稿ではまず筆者の知る範囲で，以下に局方の規格の設定方法，国際調和の現状などを概説し，最後に，原薬に関連した薬局方を巡る最新動向に触れておきたい．

2．日本薬局方とは

日本薬局方は我が国の医薬品の品質を確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す国が定めた公的な規範書であり，医薬品，医療機器等の品質，有効性，及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）の第四十一条に以下のように定められている．「厚生労働大臣は，医薬品の性状及び品質の適正を図るため，薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて，日本薬局方を定め，これを公示する．2 厚生労働大臣は，少なくとも十年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように，その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない.」

すなわち，日本薬局方は告示であり，医薬品をめぐる最上位の法律書で，品質の根幹をなす規格基準書である．医薬品医療機器等法第56条（販売，製造等の禁止）には，「次の各号のいずれかに該当する医薬品は，販売し，授与し，又は販売若しくは授与の目的で製造し，輸入し，貯蔵し，若しくは陳列してはならない．1 日本薬局方に収められている医薬品であって，その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの」とされている．すなわち，JPに収載されている医薬品では，JPの規格に適合しない製品は国内で流通できない．基本的に，医薬品の出荷試験では，医薬品各条に記載されている全試験項目の試験を実施し，適合していることを示さなければならない．

＜第十九改正日本薬局方作成の5本の柱＞

（1）保健医療上重要な医薬品を優先して収載することによる収載品目の充実
（2）最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
（3）医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進
（4）必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
（5）日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の国内外への普及

Fig.2　第十九改正日本薬局方作成基本方針

JPは1886年に初版が発行され，当初は10年ごとに改定されていたが，第9改正以後は5年ごとに全面改正が行われ，さらに第12改正以後は5年間に2回の追補が出されるようになっている．現在は第18改正日本薬局方第一追補（2023年12月12日）が出た状態で，2024年6月頃に同第二追補，2026年春頃に第19改正の発刊が予定されている．

これに伴い，2021年には，第19改正日本薬局方作成基本方針がFig. 2のように示されている[4]．記

無断転載禁止

載内容は，基本的に第 18 改正日本薬局方作成基本方針と大きな差はなく，基本方針は長きに渡る懸案事項であるともいえる．(3) 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進，(4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用は，正に，原薬問題におけるご指摘の問題解決に重要な点である．

3. 日本薬局方の審議体制と組織

Fig. 3 に日本薬局方（JP）の審議体制を図示した．

JP の事務局は以前，厚生労働省に置かれていたが，平成 16 年に医薬品医療機器総合機構（PMDA）が設立されて以来，PMDA 内に事務局が設置され，JP の原案作成，国際調和などに関わる事務局業務を厚生労働省より委託されている．日本薬局方原案検討委員会がすべての審議を行う主体で，Fig. 4 に日本薬局方原案検討委員会の構成メンバーを示した．

国立医薬品食品衛生研究所や感染症研究所，都道府県衛生研究機関等の研究機関の専門家が中心となり，関連する薬学部等の大学の先生方，製薬業界からの委員など延べ 260 名程度の委員から構成されている．Fig. 3 に示したように，原案検討委員会からの検討結果を踏まえて各種日局原案が作成され，必要に応じて製薬業界や薬剤師会等の関係者との意見調整を行い，最終的な原案は，まず PMDA から国民や関係者に意見が公募される．PMDA における意見公募は，原案作成の参考にされることはあっても，その質問事項や回答は公に示されず，結果の取り扱いは明確ではない．

最終的に確定された原案は厚生労働省に報告され，薬事食品衛生審議会日本薬局方部会に諮問される．この内容は厚生労働省のホームページの日本薬局方部会の会議資料などで確認することができる．審議会からの答申を経て，厚生労働省は再度，国民や関係者に最終的な意見公募を行う．ここの意見公募では，どのような意見が出されたか，対応する回答もホームページ上に公開されるので，コメントの取り扱いが明確である．原案は，再度原案検討委員会でコメントへの対応が検討され，最終的に厚生労働大臣告示として発出される．

Fig. 5 に第 18 改正日本薬局方の文書構成を示した．第 18 改正日本薬局方の告示部分は Fig. 5 の四角で囲んでいる（1）通則から（4）医薬品各条までで，その下の参照スペクトルや参考情報，附録の原子量表などは告示に含まれず，参考とされるべき情報として収載されているものである．

告示のなかで，通則には日本薬局方全般に関わる方針などが記載されており，さらに総則は生薬，製剤に関わる方針が示されている．一般試験法は 8 つのカテゴリーに分類された 86 試験法から成っている．医薬品各条は，化学薬品等と生薬等に分けられており，第 18 改正時には，化学薬品等は 1706 品

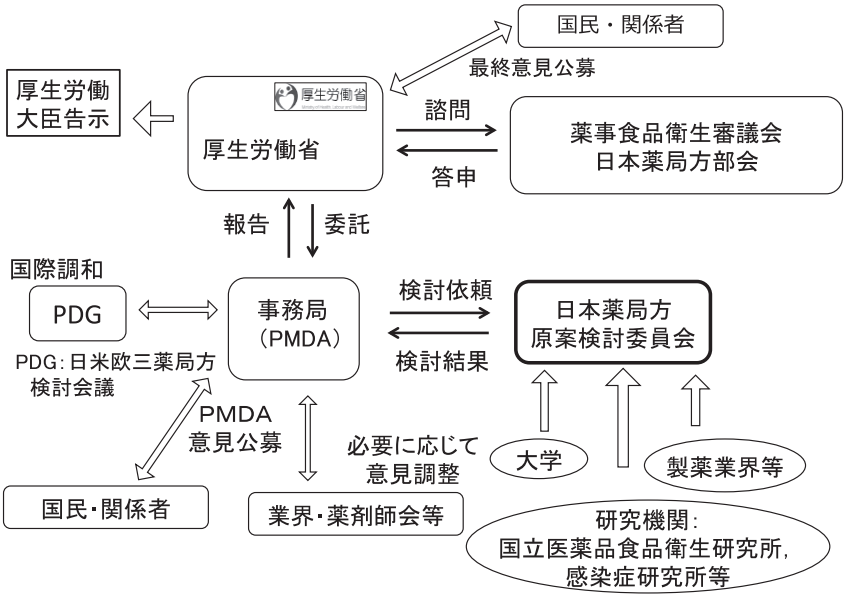

Fig.3　日本薬局方の審議体制

無断転載禁止

- 人数：延べ約260名
- 研究機関の専門家
  - 国立医薬品食品衛生研究所，国立感染症研究所，都道府県衛生研究機関，その他公的研究機関
- 大学の専門家
  - 薬学部，その他の理工系学部の教授等
- 医薬品関係業界の専門家
  - 関西医薬品協会，日本製薬団体連合会，東京医薬品工業協会，日本医薬品添加物協会，日本製薬工業協会，レギュラトリーサイエンス財団，日本漢方生薬製剤協会，日本生薬連合会，東京生薬協会，日本家庭薬協会など

Fig.4　日本薬局方原案検討委員会の構成メンバー

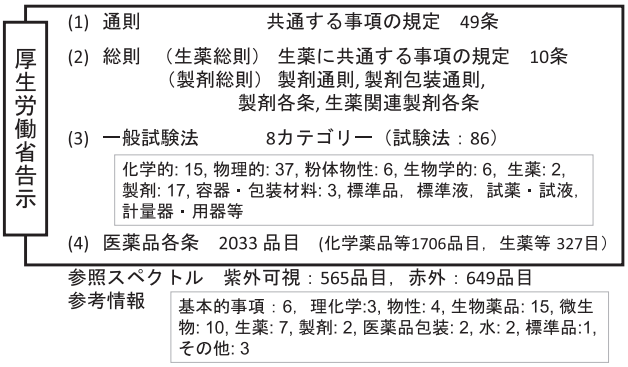

Fig.5　第 18 改正日本薬局方の構成

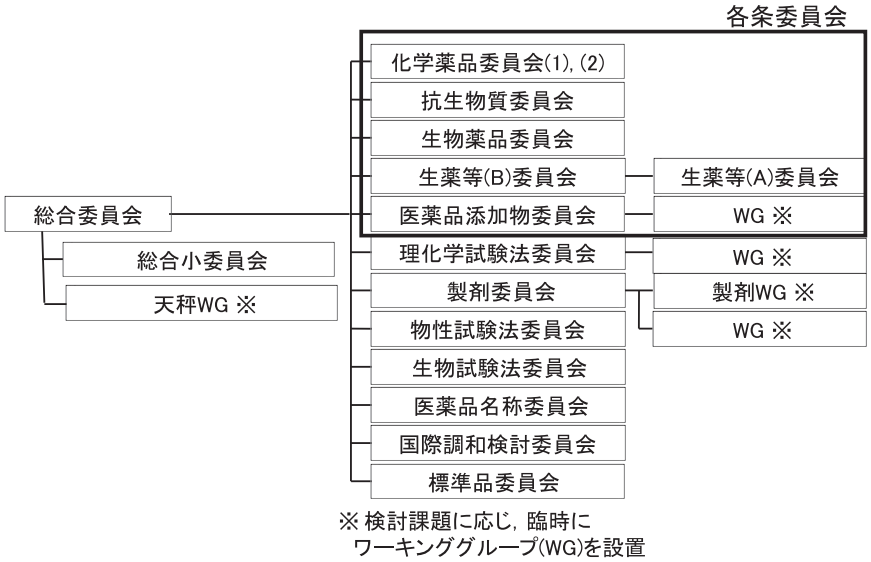

Fig.6　日本薬局方原案検討委員会の組織図（2023 年 7 月現在）

目，生薬等は 327 品目となっている．

Fig. 6 には日本薬局方原案検討委員会の組織図を示した．JP の各条の審議に当たっているのが，四角で囲んでいる化学薬品委員会，抗生物質委員会，生物薬品委員会，生薬等（A）（B）委員会，医薬品添加物委員会であり，提出された各条原案を基に，それぞれの表記物質の各条設定のための審議を行っている．その他の委員会は主に一般試験法の作成等に当たっている．各委員会の下には必要に応じてワーキンググループ（WG）が設置され，それぞれに専門性の高い委員が委嘱されている．

ここで特に原薬問題と関わりが深いのは，化学薬品委員会と抗生物質委員会で，製薬メーカーからの委員は基本的に東京医薬品工業協会局方委員会と関西医薬品協会技術研究委員会からそれぞれ選出されている．従って，各条委員会に参加している製薬メーカーは基本的に新薬メーカーである．これは，各条の原案審議に承認申請に係る非公開情報が使用されるためとされているが，試験法委員会や WG などには必要に応じてジェネリック医薬品メーカーが参加している場合もある．

各検討委員会の座長は，研究機関からの委員が選出されることが多いが，各検討委員会の座長が集まって総合委員会が編成され，全体的な方針などの審議が行われている．総合小委員会は，日本薬局方記載要領の改訂を担当する委員会で，各条の記載方針などが審議，改訂されている．

無断転載禁止

4. 日本薬局方の収載候補品目の選定から各条収載までの流れ

新規の JP 収載候補品目は，(1) 医薬品製造販売承認取得企業からの収載要望に基づき，日本薬局方原案検討委員会にてその妥当性が確認された医薬品，(2) 日本薬局方原案検討委員会により選定された医薬品，(3)PMDA 審査マネジメント部にて選定後，日本薬局方原案検討委員会にてその妥当性が確認された医薬品，の 3 種類の選定方法により決定される．

企業からの収載要望にあたっては[5]，第十九改正日本薬局方作成基本方針において，保健医療上重要な医薬品を優先して収載することを 1 つの柱とし，有効性及び安全性に優れたもの，他の承認薬が存在しないまたは他の治療薬もしくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる（著しい安全性の向上を含む）画期的な医薬品，医療上の必要性が高いもの，代替薬がない医薬品（希少疾病用医薬品等），対象患者が多く医療現場で広く用いられている医薬品等，国内外で広く使用されているもの，日本薬局方外医薬品規格，日本薬局方外生薬規格，医薬品添加物規格等の公的規格集に収載済みで，国内で長年広く使用されている医薬品，USP や Ph.Eur. 等に収載され，国際的に広く使用されている医薬品，日本薬局方の一層の国際化を推進するもの，他の薬局方に先駆けて JP に早期収載すべき医薬品について，優先的に局方に収載することとされている．

このような品目の日本薬局方への収載を希望し，当該医薬品収載原案の作成に協力できる場合には，様式に日本語で必要事項を記入の上，PMDA に連絡することとされている[5]．要望については，PMDA の日本薬局方原案検討委員会での検討を経て，厚生労働省に報告され，薬事審議会日本薬局方部会において新規収載候補品目として了承されれば，日本薬局方新規収載候補品目リストに正式に追加される．

収載候補品目は，PMDA 案の段階で意見募集が行われ，その後の薬局方部会での審議時には会議資料として公開されるので，確認することができる．例えば，令和 6 年 1 月 22 日の令和 5 年度第 1 回薬局方部会の資料 No.3 に示された候補品では，企業からの収載要望はアロチノロール塩酸塩など 16 品目，日本薬局方原案検討委員会にて選定されたものは，ポリソルベート 20 など 5 品目，PMDA 審査マネジメント部で選定されたものは，アセチルフェネトライドなど 26 品目となっている．

Fig. 7 に日本薬局方医薬品各条収載までの流れを示した．新規収載候補品目のうち，企業収載要望以外の品目については，PMDA 事務局により原案作成会社を決定し，原案の作成を依頼する．原案作成会社は自社の承認申請データを用いて，日本薬局方原案作成要領[6] に従って各条原案を作成する．

提出された各条原案は原案検討委員会で審議され，不明点や修正すべき箇所などを原案作成会社に照会する．原案作成会社は必要な修正等を含めた回答を PMDA へ提出し，何度か同様のやりとりの後，

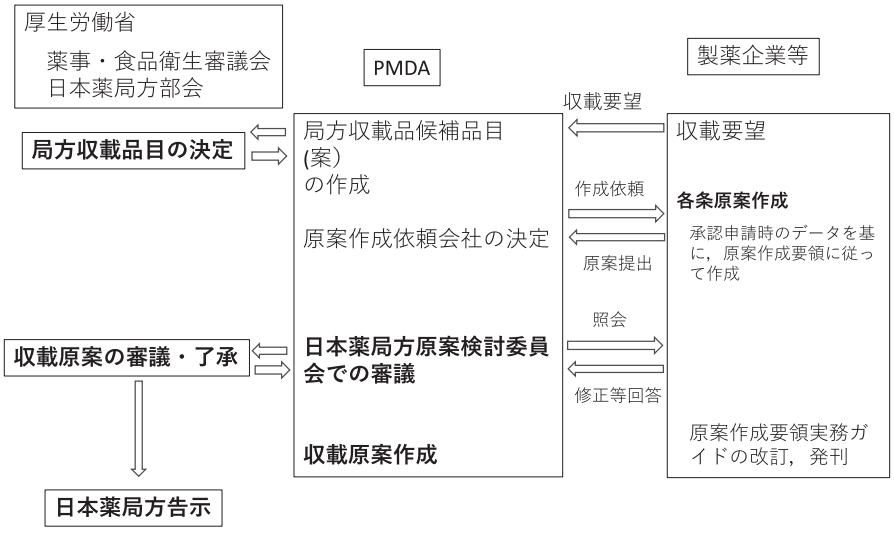

Fig.7　日本薬局方医薬品各条収載までの流れ

無断転載禁止

収載原案が作成される．

以上の流れにより提出された各条原案は，日本薬局方の記載要領により若干の修正等は行われるが，基本的に原案作成会社の承認申請書の規格と類似のものとなる．ただし，USP や Ph.Eur. の各条設定方針と日本薬局方の記載要領が異なる部分があるため，同じメーカーが同じような原案を提出した場合でも，他局の各条とは記載ぶりが異なっていくこともある．記載要領は一般試験法の改正などにより随時変更されており，他局の記載方針と異なっているために起こる不整合は，総合小委員会の場で随時修正希望が出されていくことが期待される．

なお，製薬企業は，原案作成会社としての協力の他，各検討委員会のメンバーとして審議にあたる場合もあり，さらに製薬企業向けに，原案作成要領を詳細に解説した原案作成要領実務ガイドの編纂にもあたり，このガイドは東京医薬品工業協会及び関西医薬品協会により発刊されている．

5．局方の国際調和の現状

薬局方の国際調和に関しては JP, USP 及び Ph.Eur. により，薬局方ごとに異なる試験法や適否の判定基準を共通化して試験を実施する製薬企業の負担を軽減することを目的として，1990 年代に薬局方調和国際会議（PDG）が設置された．当初は完全調和を目指していたが，使用される試験法や規制環境の違い，各国の既流通品への影響などが懸念されて調和が進まないことから，部分調和が導入された[7]．Harmonization Policy では，完全調和の達成が困難であるならば，項目ごとの調和を導入し，非調和部分については各薬局方における「代替法の許容」など，他の方策に期待するとされている[8]．

なお，さらなる国際調和を目指して，2023 年 10 月には，日米欧以外の薬局方として初めてインド薬局方（IPC）が新メンバーとして加わっている．

PDG では，一般試験法と医薬品添加物各条について調和活動が行われてきた．各条の国際調和についてはこれまで医薬品添加物に限定し，原薬（有効成分）については PDG の調和対象には含まれていなかった．

この間 2008 年より，Ph.Eur. と USP の間において，PDG とは独立した位置づけで，原薬の規格の国際調和に関する試行的な取組みが実施された[9]が，日局はこの取り組みには参加しなかった．その結果，Celecoxib, Montelukast sodium, Rizatriptan benzoate, Sildenafil citrate の 4 つの原薬について，USP と Ph.Eur. 間でほぼ調和されたモノグラフが作成された．その後も，USP と Ph.Eur. 間で引き続き検討が進められ，Sitagliptin phosphate など 10 個の原薬と Sitagliptin tablets など 9 個の製剤について，共通のモノグラフが作成された[9]．

各条の調和の調整にあたっては，分析方法は調和しても，規制値は承認国の事情に合わせるようにされ，不純物の同定にあたっては USP は不純物標準品と相対リテンションタイムも使用するが，Ph.Eur. では同定された標準品とシステム適合性試験用標準品のみを使用して，相対リテンションタイムは使用しない，システム適合性試験法に関しては，USP, Ph.Eur. のそれぞれの一般試験法の記載に従うこととする，製剤の溶出試験に関しては，USP では複数の試験条件と規格を収載するが，Ph.Eur では 1 つの溶出試験規格のみを記載するなど，若干の差が許容された[9]．

その後，モンテルカストナトリウムが JP の収載候補品目となった時に，JP がこのような原薬の医薬品各条の国際調和活動に参加する際の技術的，制度的な課題を検証するため，原案検討委員会にプロスペクティブハーモナイゼーション WG が組織され，Ph.Eur. と USP 間で調和された各条の「Montelukast sodium」を具体的な事例として，国際調和を考慮した原案審議が実施された．

モンテルカストナトリウムの 17 改正日局収載案の PMDA 意見公募では，「この原案は通常の日本薬局方収載原案とは異なり，システム適合性の設定，標準品の設定方針，類縁物質の種類の記載など，第十七改正日本薬局方原案作成要領に一部，則っていない部分があるため，他の原案とは区別し，本件のみ独立した形で意見公募をする」と明記し，上記の背景を含めた文章が添付されている[10]．

6．原薬や製剤の新規各条の国際調和に関わる最新動向

最近，PMDA の薬局方に関する国際的な活動として，PMDA のホームページに相次いで 2 つのプレスリリースが掲載されている．まず，2023 年 10 月のプレスリリース[11]では，JP 及び USP は，医薬品原薬及び製剤各条に関する薬局方基準の調和を推進するプロスペクティブなパイロットプログラム

無断転載禁止

に着手したことが発表された．

このプロスペクティブなパイロットプログラムは，USP と厚生労働省（MHLW）／独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）で締結した協力覚書に則した活動の一環として，PDG における従来の試験法及び医薬品添加物各条の調和活動の枠を超えて実施される．薬局方の調和は，規制の異なる地域において薬局方の基準を整合することにより，公定書が定める試験を実施する製薬関連企業の負担を更に軽減するため，このプロスペクティブな調和パイロットは，現在 PDG が行っている薬局方基準の調和作業を医薬品原薬や製剤に拡大することを目指すと記載されている．

このパイロットプログラムでは「ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物」及び「ダパグリフロジンプロピレングリコール錠」が対象品目とされ，JP 及び USP は，この 2 つの各条の二国間調和に取り組み，医薬品原薬及び製剤の薬局方基準の国際調和拡大の可能性や課題を議論し，得られた教訓を基に薬局方の調和と各地域の薬局方との国際協力に更に貢献していくという意向が示された．日本薬局方としては，この調和活動を検討するワーキンググループ（WG）を日本薬局方原案検討委員会に設置し，検討を行う予定としている [11]．

さらに，2024 年 4 月のプレスリリース [12] では，日本薬局方及び欧州薬局方（Ph. Eur.）は，医薬品原薬及び製剤各条に関する薬局方基準の調和を目標としたプロスペクティブな二薬局方間プログラムに着手したことが発表された．前述の USP とのパイロットプログラムと同様に，PDG の従来の枠組みを越えて，欧州医薬品医療品質部門（EDQM）と MHLW ／ PMDA で 2016 年 9 月に締結された協力覚書及び守秘協定に則した活動の一環として実施するとされている．

この協力では「マシテンタン」及び「マシテンタン錠」が最初の対象候補として選択され，第一弾として，JP 及び Ph. Eur. はそれぞれの規制の枠組みの特徴を考慮の上，この 2 つの各条の二薬局方間調和に共同で取り組み，医薬品原薬及び製剤の薬局方基準の調和拡大を進めるなかで，今後の可能性や課題の概要を議論する予定とされた．

以上により，日本薬局方との間で各条の調和の動きが，対 USP，対 Ph. Eur. で並行して動き出すことになっている．ゆくゆくは PDG の枠組みで，インド薬局方も含めた形での各条調和が実現していくことが強く期待される．

7．日本薬局方の改正要望の現状と日薬連が主導する既収載原薬各条の欧米薬局方との整合の動き

従来より，日本薬局方の改正要望については，PMDA のホームページに，「日本薬局方に収載されている内容に関しまして，改正要望がある場合は，理由を明記の上，下記まで改正要望書をご提出下さい．改正要望の提出にあたっては，要望書とともに添付資料（改正の根拠となる資料を含む）の提出をお願いいたします．」という記載がある [13]．

基本的には，原案作成会社でなくても，要望すれば各条の改正は可能と受け取れるが，各条の改正要望時に提出を求められている添付文書は，1）原案総括表（様式 1），2）日局改正案（様式 3）改正要望項目だけではなく当該品目の医薬品各条全文，3）改正の根拠となる資料，である．このなかで，特に 1）原案総括表は，収載原案提出時用に原案作成会社が提出する文書用に作成された様式であるため，規格設定の元となっている各規格項目の 3 ロットの測定データや，各スペクトルのチャート，分析法バリデーションデータなど網羅的なものを求めている．これらは原案作成会社でなくては入手しにくいものであるため，改正要望はあくまで原案作成会社からのものを想定しているように思われる．

原薬分科会 5 つの提言 [3] に示しているように，昨今の供給不安の背景に基づいた局方の改正要望では，原薬製造メーカーや原薬輸入企業からも，必要に応じて積極的に改正を要望できるような局方審議体制としていくことが急務と思われる．

このような状況のなかで，日本製薬団体連合会（日薬連）安定確保委員会／局方品の国際整合化プロジェクトは，2024 年 3 月 26 日に，加盟団体に対して，「局方の欧米局方との不整合に伴う調達リスクに関する調査について（依頼）（日薬連発第 195 号）」を送付した．同プロジェクトは，これに先だって，「局方品の調達リスクに関する調査について（依頼）」（2023 年 5 月 26 日付 日薬連発第 382 号）」により日局品の調達に課題がないか調査を行っており，この調査結果から，エリスロマイシンとセファゾリンナトリウムについて，日局規格適合原薬の調達難が原因で製品の安定供給リスクが発生していることが判明し，この 2 つの原薬について

無断転載禁止

は，第 19 改正日本薬局方において規格を欧米局方に合わせることにより，調達リスクを低減する方向で行政と議論を行っていると記載されている．

これらの画期的な動きのなかから，より適切な改正の流れができていくのではないかと思われる．また，日薬連により，さらに類似の問題を抱えている原薬がないか改めて調査が依頼されているため，国際整合を目指す改正が加速されていくと思われる．

なお，局方の欧米局方との不整合が具体的にどういう内容を指しているのだろうといった疑問が品質関係者のなかで出されていたが，今回の日薬連発第 195 号には，具体的な規格の差と状況が示されていて大変に興味深いものであった．これらの概略を以下に示す．

エリスロマイシン

・状況：原薬受入時に行った確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）において，従来品にはない 2045cm^{-1} 付近の吸収が認められた．この吸収は JP の参照スペクトル及び JP 標準品のスペクトルに見られないため，JP に不適合（ただし，欧州薬局方（Ph.Eur.）や米国薬局方（USP）には適合）となり，使用不可となった．原薬メーカー（海外）の在庫も全て同様に日局不適（Ph.Eur. ／USP 適合）であったため，当該原薬の調達が不可能となり，製品の供給が滞った．

・規格の相違点：Ph.Eur. と USP では，被検物質のスペクトルを標準物質のスペクトルと比較するときに，不純物として含まれるチオシアン酸イオンに由来する 1980～2050cm^{-1} の吸収帯を除外するように規定している．一方，日局には相当する除外規定がない．（ここで，Ph.Eur., USP ではチオシアン酸イオンを類縁物質の項で管理しているため，確認試験でピークを除外しても品質は担保されている．）

・改正要望案：確認試験（1）赤外吸収スペクトル

Ph.Eur. や USP に合わせて，1980～2050cm^{-1} の間を判定から除外する規定を追加する．

純度試験（3）チオシアン酸（新規設定）

赤外吸収スペクトルの除外規定に関連して，Ph.Eur. ／USP では当該不純物を管理するために純度試験としてチオシアン酸を規定している．JP においても本試験を新たに設定し，含量を規定する．

セファゾリンナトリウム

・状況：各薬局方の pH 規格が，JP では 4.8～6.3 であるのに対して，Ph.Eur.：4.0～6.0, USP：4.0～6.0 であり，JP のみが異なっている．セファゾリンの pH は経時的に下がる傾向があり，JP では，pH 規格不適合となるリスクが大きい．使用期限は 3 年であるが，保管後 18 ヶ月で pH が 4.8 を下回り JP 不適となるケースがある．海外の製造所での pH が 5.6 以上であっても，輸入後の受入試験（製造後 2～4 ヶ月）で 5.2～5.4 まで低下し，製剤製造所での受入試験（製造後 4～6 ヶ月）で 5.0～5.2 まで低下していることから，国内で在庫を積み増すことは解決に繋がらない．

・改正要望案：pH の規格の下限を Ph.Eur., USP に合わせて pH 規格を 4.0～6.3 とする．

さいごに

以上，JP の規格設定方法，国際調和の現状，最近の国際調和の動き，医療用医薬品の安定供給を目指すための既収載各条の欧米薬局方との整合の動きなどについて概説した．

JP では，今までに既収載各条の見直しや改正を積極的には進めてきていないが，今回の安定供給の問題により，より柔軟性のある規制のあり方が認識され，医薬品供給のためにより良い方向に進むことが期待される．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

参考文献

1） 厚生労働省．医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議．https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_10314.html（参照 2024-05-12）．
2） 厚生労働省．医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議（第 2 回）資料 5．https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12096.html（参照 2024-05-12）．
3） 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会．ジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保の維持継続に向けて 原薬分科会 5 つの提言．https://www.ge-academy.org/img/teigen202309.pdf（参照 2024-05-12）．
4） 厚生労働省．第十九改正日本薬局方作成基本方針．https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000847145.pdf（参照 2024-05-12）．
5） 医薬品医療機器総合機構．新たに日本薬局方への収載を希望する品目の要望について．https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/

無断転載禁止

jp/0006.html（参照 2024-05-12）.
6） 医薬品医療機器総合機構．第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正）．https://www.pmda.go.jp/files/000245627.pdf（参照 2024-05-12）.
7） 前川彦一郎．日本薬局方の国際調和活動について―PDG 活動の紹介など―．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，PMDRS，2024；55：126-8.
8） Pharmacopoeial Discussion Group. PDG Statement of Harmonization Policy (2023). https://www.pmda.go.jp/files/000266950.pdf（参照 2024-05-12）.
9） European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Prospective harmonisation of quality standards: A model for pharmacopoeial convergence. https://www.edqm.eu/en/-/prospective-harmonisation-of-quality-standards-a-model-for-pharmacopoeial-convergence（参照 2024-05-12）.
10） 医薬品医療機器総合機構．日本薬局方収載原案に関するご意見の募集について（平成 26 年 12 月分その 2），6．第十七改正日本薬局方改正案の追加改定（意見募集），モンテルカスト．https://www.pmda.go.jp/files/000198126.pdf（参照 2024-05-12）.
11） 医薬品医療機器総合機構. 日本薬局方プレスリリース（2023 年 10 月）：日米薬局方が医薬品原薬及び製剤各条に関する薬局方基準の調和を推進するパイロットプログラムに着手．https://www.pmda.go.jp/files/000264969.pdf（参照 2024-05-12）.
12） 医薬品医療機器総合機構. 日本薬局方プレスリリース（2024 年 4 月）：日欧薬局方が医薬品原薬及び製剤各条に関するプロスペクティブな二薬局方間調和パイロットプログラムに着手．https://www.pmda.go.jp/files/000267848.pdf（参照 2024-05-12）.
13） 医薬品医療機器総合機構．日本薬局方の改正要望について．https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0007.html（参照 2024-05-12）.

無断転載禁止

〔総　　説〕

医薬品製造過程で生成するニトロソアミン類の現状と展望

Current Status and Future Outlook regarding Nitrosamines Produced in Pharmaceutical Manufacturing Processes

内川 治　Osamu Uchikawa

東和薬品株式会社取締役

Summary：Six years have passed since we first received reports of contamination of drugs with nitrosodimethylamine (NDMA), which is known to be carcinogenic. At the present time, not only contamination with various nitrosamine impurities such as NDMA, but also NDSRIs, in which the amino groups of a drug substance are directly nitrosated, are shaking the pharmaceutical industry worldwide. The overall picture of the repercussions of such contamination has still not been clarified, and both the causes and countermeasures remain unclear. Here, I would like to express my humble opinion regarding how we should approach the task of eradication of nitrosamines.

Key words：nitrosamine, metformin, NDMA, NDSRIs, NOx

要旨：発がん性が認められているニトロソジメチルアミン（NDMA）が薬剤に混入しているとの報道を耳にして6年が経ち，現在はNDMAのような様々なニトロソアミン不純物の混入にとどまらず，原薬を構成するアミン部分が直にニトロソ化されたNDSRIsが全世界の製薬業界を揺るがしている．その波紋の全体像はいまだに杳として知れず，混入の原因と対策は混沌としている．ニトロソアミン類の根絶に対して，私達はどう向き合うべきかについての私見を述べたい．

キーワード：ニトロソアミン，メトホルミン，NDMA，NDSRIs，NOx

はじめに

「発がん性が疑われている*N*-ニトロソジメチルアミン（*N*-**N**itroso**d**i**m**ethyl**a**mine = NDMA）が降圧剤であるバルサルタン原薬（薬の有効成分）に混入[1]」との2018年の報道に端を発した回収事例が他の薬剤にも急拡大している（Fig. 1）．すべての医薬品製造販売業者に対して，2019年には欧州[2]で，2020年には米国[3]で，2021年10月には日本[4]で，混入リスクを評価して適切な低減策を講じるための

* 〒570-0081 大阪府守口市日吉町2-5-15
TEL：06-7167-8760　FAX：06-6991-3355
E-mail：o-uchikawa@towayakuhin.co.jp

［筆者略歴］

・学歴

1982年　3月　九州大学理学部化学科卒業
1984年　3月　九州大学大学院理学研究科 化学専攻修士課程修了

・職歴

1984年　4月　武田薬品工業株式会社 医薬研究本部化学研究所
2011年　4月　武田薬品工業株式会社 医薬研究本部化学研究所所長
2017年　4月　立命館大学 グローバルイノベーション研究機構教授
2018年　4月　東和薬品株式会社 執行役員原薬事業本部長
2021年　6月　大地化成株式会社 代表取締役会長（現任）
2022年　3月　TOWA International 取締役
2023年　6月　東和薬品株式会社 取締役（現任）

・学位

1997年　6月　理学博士（九州大学）

・専門分野

有機化学，創薬化学

・受賞歴

メラトニン受容体作動薬TAK-375の創製（製品名：ロゼレム　一般名：ラメルテオン）
2002年11月　日本薬学会 医薬化学部会賞
2009年　3月　日本薬学会 創薬科学賞
2015年　6月　全国発明表彰 日本弁理士会 会長賞

無断転載禁止

通達及びガイダンス（以下，「通知」と略す）が相次いで発出されたことは記憶に新しい．

表題のニトロソアミン類とは，例えばニトロソニウムイオン（NO^+）とアミン類（RR'NH など）とが結合した化合物群を指しており，バルサルタンの場合は“溶媒として使用されたジメチルホルムアミド（DMF）から副生したジメチルアミン（DMA）”と“原薬製造時に使用された亜硝酸ナトリウム（$NaNO_2$）由来のニトロソニウムイオン”が結合した NDMA を指す．現在は NDMA のようなニトロソアミン不純物の混入にとどまらず，原薬を構成するアミン部分が直にニトロソ化された NDSRIs[5-6]（**N**itrosamine **d**rug **s**ubstance **r**elated **i**mpurities，例えば RR'N-NO など）が全世界の製薬業界を揺るがしている（Fig. 2）．

アミンは薬剤の構成成分として汎用されるため，これまで私たちが服用してきた身近な薬剤にも，発がん性が疑われるニトロソアミン類混入のリスクが忍び寄っている．リスク回避策は 2 つ，“混入ありきの許容摂取量（閾値）の設定”and／or“ニトロソアミン類生成の根絶”である．

管理および試験法，ガイドラインに関しては，厚生労働省から既にいくつかの報告[7]が示されているが，“許容摂取量（閾値）の設定”については，薬剤毎の“服用期間を考慮した発がん性の可能性”についての議論を待たねばならず，一朝一夕には結論を下せない状況にある．よってここでは，“ニトロソアミン類の根絶”にフォーカスを絞り，弊社で発生したメトホルミン製剤への NDMA 混入とその原因解明についての事例研究[8-9]を交えながら，現段階でどのような対策を講じることができるかについて私見を述べたい．本拙論がニトロソアミン類の生成・混入を根絶する一助となり，安心・安全な医薬品の安定供給に繋がれば幸いである．

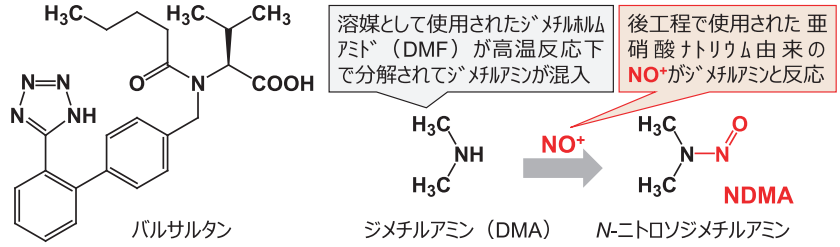

Fig. 1　バルサルタンならびに混入した *N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）の化学構造

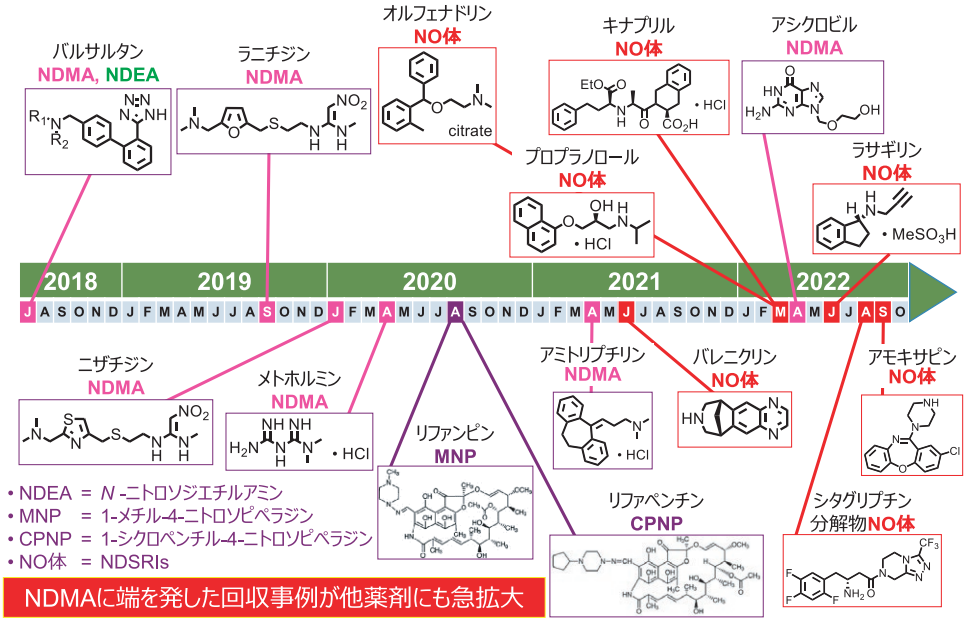

Fig. 2　ニトロソアミン類混入による主な回収事例と推移

無断転載禁止

潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理（ICH-M7）に関するガイドライン

薬事規制の国際調和を推進するために，世界各国の医薬品規制当局や製薬業界の代表者が一堂に会して，薬事規制に関するガイドラインを作成する医薬品規制調和国際会議（***I**nternational **C**ouncil for **H**armonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* = **ICH**）が 1990 年に創設され，医薬品の承認審査や市販後安全対策などのガイドライン作成の役割を担っている．具体的には，①患者が新しい医薬品を適時にかつ継続的に利用できるようにする，②不必要なヒト臨床試験の重複を避ける，③安全性・有効性・品質の高い医薬品が効率的に開発・登録・製造される，④安全性・有効性を判断するための動物試験は必要最小限にとどめる，などの国際調和や公衆衛生の促進が目的とされている．2023 年 10 月時点での ICH メンバーは 21 団体（厚生労働省・医薬品医療機器総合機構，米国食品医薬品局，欧州委員会・欧州医薬品庁，日本製薬工業協会，米国研究製薬工業協会，欧州製薬団体連合会，国際ジェネリック・バイオシミラー医薬品協会など），ICH オブザーバーは 37 団体（世界保健機構，国際製薬団体連合会，医薬品原薬委員会，国際医学団体協議会，米国薬局方，ビル＆メリンダ・ゲイツ財団など）にのぼる．

具体的には，専門家作業部会（Expert Working Group = EWG）が，科学的見地から医薬品承認に必要な品質（Quality = Q），有効性（Efficacy = E），安全性（Safety = S）および複合領域（Multidisciplinary = M）に関するガイドラインを定めており，NDMA は“複合領域（M1～M15）の M7 =潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理指針[10]”に分類（ICH-M7）されている．

ニトロソアミン類の生成・混入は，原薬の製造工程由来と考えるのが適切だろうか？

「バルサルタン原薬に NDMA が混入」との一報を受けた当初は，真っ先に原薬の製造工程を疑った．ケミストならば，“アミン類＋亜硝酸塩（NO 源）⇒ ニトロソアミン類の生成＆混入”のスキームを即刻思い浮かべるはずである．真相は知る由もないが，溶媒の *N*，*N*-ジメチルホルムアミドが熱分解によってジメチルアミン（DMA）を生じ，後工程の過剰量のアジ化ナトリウム（NaN_3）を分解するために使用された亜硝酸ナトリウム（$NaNO_2$）が NO 源となって NDMA の生成・混入に至ったとされている（Fig. 1）．原薬の製造法起因による生成・混入であれば予見可能だが，残留／回収溶媒や製造設備由来の交差汚染によるニトロソアミン類生成となると予見は難しく，原因解明は困難を極める．従って“原薬中の不純物混入（アミン類やニトロソアミン類）の有無を常にウォッチングして，異常検知の際は速やかに原薬製造所に警告を発して対策を講じる”しか手はない．

ここでニトロソアミン類に加えてアミン類をも視野に入れておかねばならない理由は，後述するように，ニトロソアミン類の生成には空気中の極微量の窒素酸化物 NOx（NO，NO_2，NO_3，N_2O，N_2O_3，N_2O_4，N_2O_5 など）も関与していると考えている[8-9]からである．すなわち原薬中に残存しているアミン類が NOx に曝されると，例えば NOx を含む圧縮空気を用いてアミン類を含有する原薬を粉砕すると，当該のニトロソアミン類が生成することは論をまたない．

アミン類と NOx が反応してニトロソアミン類を生成するのか？

メトホルミン製剤において NDMA が検出（2019 年 12 月）され，シンガポールで本製剤の自主回収が行われたことは記憶に新しい[11]．メトホルミンは 2 型糖尿病治療の第一選択薬として位置づけられており，”Standards of Medical Care in Diabetes”として米国糖尿病学会（ADA）および欧州糖尿病学会（EASD）がその服用を推奨し，数多くの患者がその恩恵を享受している．従って，発がん性が懸念される NDMA 混入と供給不安は，医療関係者はもとより数多くの服用患者を不安に陥れた．弊社においても，厚生労働省の通知[12]を受け，国内 2 工場（大阪工場および山形工場：相互補完／バックアップ生産体制）で製造されたメトホルミン製剤全 881 バッチの NDMA 含有量を測定した結果，一部のバッチ（全体の 1.9%）から暫定基準値（43 ppb）を上回る NDMA が検出され自主回収[13]するに至った．

まず原薬製造工程での NDMA 混入を疑ったが，原薬への混入は一切認められなかった．一方で，製剤処方や添加物，印刷インク，包装資材，水含有不

無断転載禁止

純物によるニトロソ化が起こっていたのであれば，一部の製品群にとどまらず，数多くの製品が同様に暫定基準値を超えたはずである．そこで「製剤化工程で，果たしてニトロソアミン類を生成する化学反応が起こるのだろうか？」との半信半疑の思いで，NDMA 混入バッチに紐づく各種データを検証したところ，“同じ原薬”ならびに“同じ添加物”を使用していたにもかかわらず，“大阪工場製造品の一部のバッチのみに，暫定基準値（43 ppb）を上回る NDMA を検出”という事実が判明した．原薬中に NDMA が存在せず，製剤中で NDMA が検出された事実には驚きを隠せなかったが，流通過程を含め外部からの混入は考えられず，改めて原薬製造工程ならびに製剤化工程を徹底検証した．

Fig. 3 に示すように，ジメチルアミン（DMA）とニトロソ基（NO）から構成されている NDMA が原薬中に不純物として存在せず，製剤中にのみ混入しているのならば，原薬中に微量の DMA が不純物として紛れ込んでいるに違いないと推測した．そこで原薬中の微量分析を実施したところ，予想通り微量の DMA を検出した．すなわち，原薬中の微量の DMA が，製剤工程においてニトロソ化されて NDMA が混入したことが疑われた．次に確認すべきポイントは，“NO 源の特定”と“製剤化工程での NDMA 生成の可否”に絞られた．

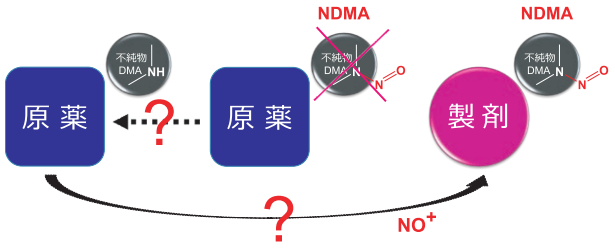

Fig. 3　どの製造工程で NDMA が発生・混入したのか？

NO 源の特定

大阪工場製造品のみに NDMA が検出されたことから，NO 源は工場の立地条件の違いによるものと考えて，各工場の所在地である大阪府門真市および山形県上山市の空気中の二酸化窒素（NO_2）濃度公表値を調査した．その結果，驚くべきことに“製剤中の NDMA 含有量（Fig. 4 の●，○）”と“空気中の NO_2 量の季節変動（同，×，－）”との間に各々明確な相関が認められた．

741 バッチ（大阪工場製造品 400 バッチ，山形工場製造品 341 バッチ）の NDMA 含有量を左の Y 軸に準じてプロット，右の Y 軸に準じて空気中の NO_2 濃度をプロットして得られた“経時的な NDMA 含有量の推移”を Fig. 4 に示す．

1）門真市（大阪工場所在地）の空気中 NO_2 濃度公表値（×）は約 8～24 ppb，上山市（山形工場所在地）の空気中 NO_2 濃度公表値（－）は約 2～8 ppb で推移していた．

2）年間を通じて，門真市の NO_2 濃度公表値（×）

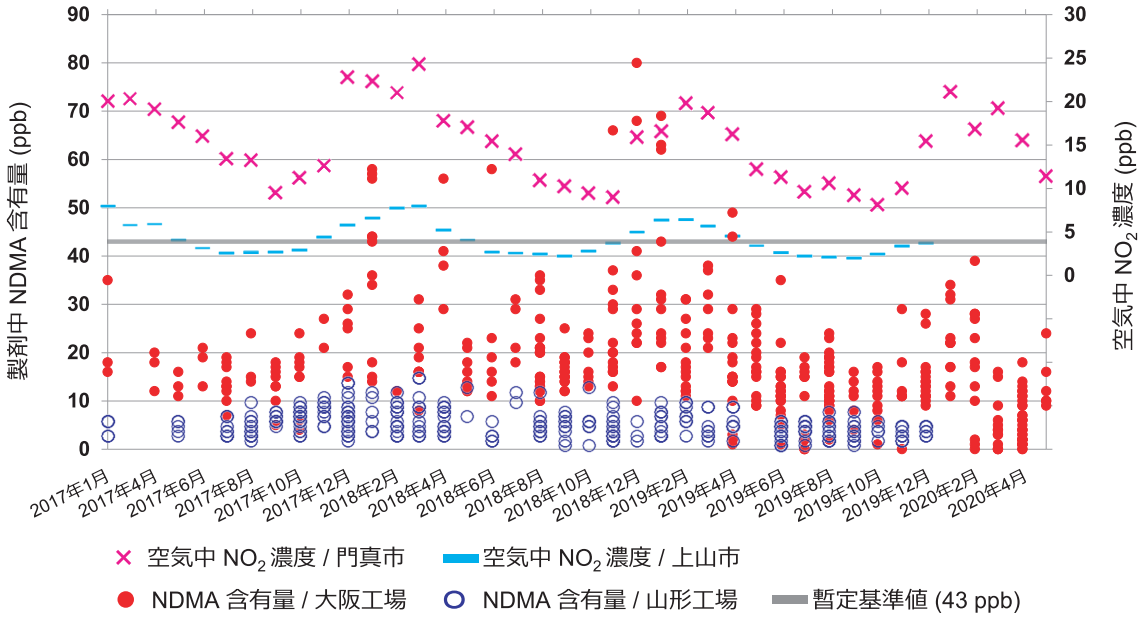

Fig. 4　メトホルミン製剤中の NDMA 含有量と二酸化窒素濃度（2017～2020 公表値）

無断転載禁止

は上山市（−）よりも高く，NDMA 含有量（● vs. ○）にも同様の傾向が認められた．

3）NO_2 濃度公表値には季節変動があり，NDMA 含有量との相関性が認められた．すなわち製剤中の NDMA 含有量は，空気中 NO_2 濃度が高い冬季に上昇しており，暫定基準値（43 ppb）を超えた 17 バッチのうち，16 バッチが 10 月から 3 月に製造されていた．

経時変化軸を除いて，“製剤中の NDMA 含有量（Y 軸）vs. 空気中 NO_2 濃度公表値（X 軸：月平均値）”にフォーカスを当てて再解析したデータを Fig. 5 に示す．

1）空気中の NO_2 濃度の増加に伴って，製剤中の NDMA 含有量が増加する傾向が認められた．

2）NO_2 濃度が 8.7 ppb 未満のタイミングで製造された NDMA 含有量は暫定基準値（43 ppb）以下であった．

3）A 社製の原薬を用いて製造したメトホルミンのみに，暫定基準値（43 ppb）を超える NDMA（●）が検出された．

以上の結果から，“NO 源が空気中の NOx であり，製剤化工程において原薬中に含まれていた微量の DMA が空気中の窒素酸化物 NOx と反応して NDMA を生じた”とする道筋がおぼろげながら見えてきた．NO_2 濃度公表値と NDMA 生成量との齟齬を説明するために，後日，大阪工場ならびに山形工場の吸気口付近の空気をサンプリングして NOx 濃度を連続測定[14]したところ，門真市および上山市の公表値とおおむね一致すること，いくつか認められていた異常値は製造時間帯の風向により説明できることがわかった．

モデル実験により製剤化工程での NDMA 生成の可否を検証

次の疑問は，“製剤化工程での NDMA 生成の可否”であった．NO 源が空気中の NOx ならば，製剤化工程で大量の空気（給気）に曝露されるタイミングが必ず存在するはずである．各工程を精査したところ，加温下で大量の空気を導入する“造粒工程”や“乾燥工程”がその線上に浮上した．

そこで早速，NDMA が検出された製剤に使用された原薬および添加物を用いて，温度ならびに NO_2 濃度可変モデル実験系を構築，得られた各種データをもとに上記仮説を検証した（Fig. 6）．

メトホルミン塩酸塩（原薬），アドソリダー®（軽質無水ケイ酸）を攪拌しながら，濃度可変 NO_2 ガスを流入させ，スプレーガンから造粒液（エタノール：水＝1：5.5）を噴射，直列に接続した 2 つのトラップ管の水を通して排気した．なお，ヒドロキシプロピルメチルセルロースを造粒液から除いて顆粒形成を阻止，生成する気体が速やかに気化してトラップ管に捕集されるように誘導した．

NO_2 濃度を変化させて（0，25，50，100 ppb），A 社製メトホルミン原薬を造粒条件（65℃，150 min）

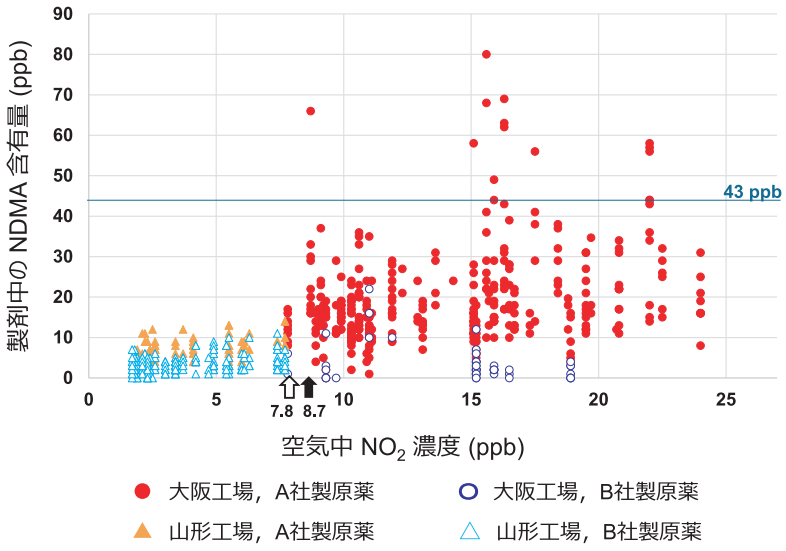

Fig. 5　メトホルミン製剤中の NDMA 含有量と二酸化窒素濃度

無断転載禁止

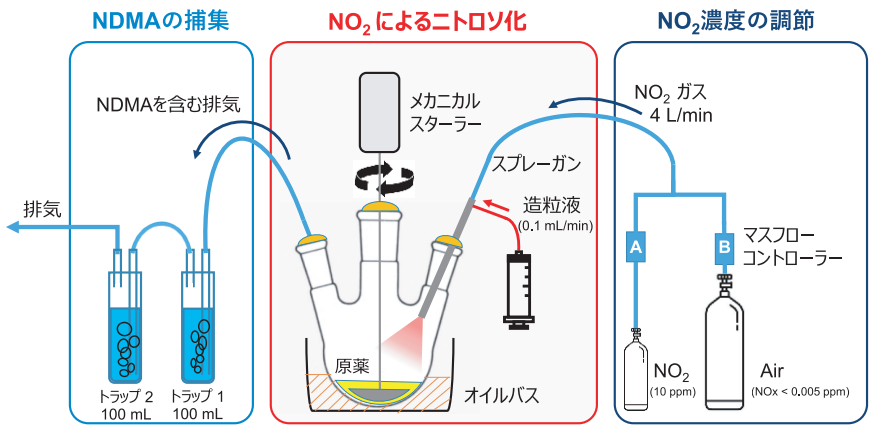

Fig. 6　NDMA 生成の可否を検証（モデル実験）

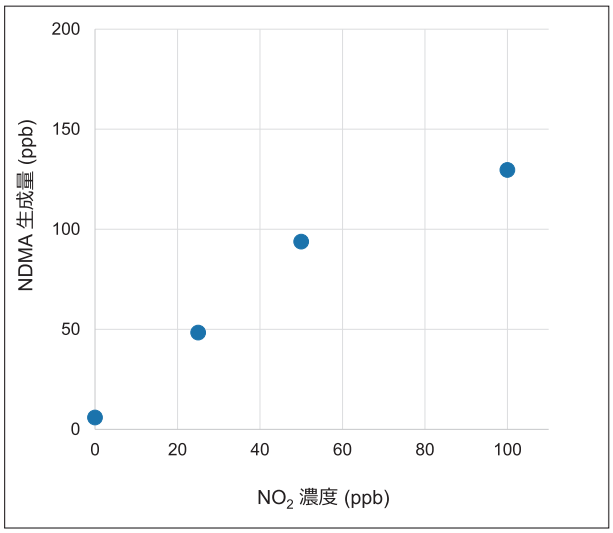

Fig. 7　NDMA 生成量 vs. NO_2 濃度（モデル実験）

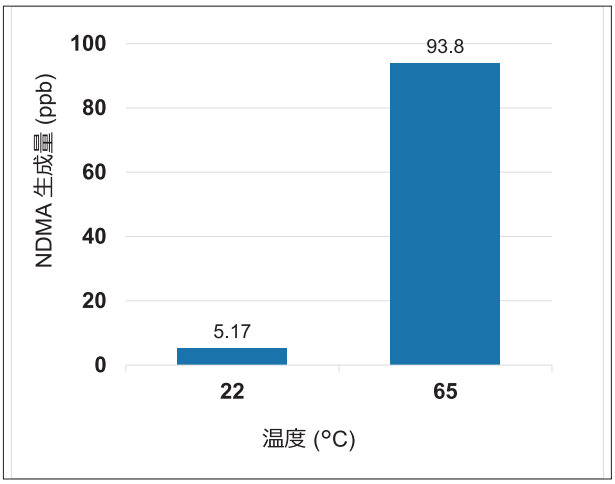

Fig. 9　NDMA 生成量 vs. 温度（モデル実験）

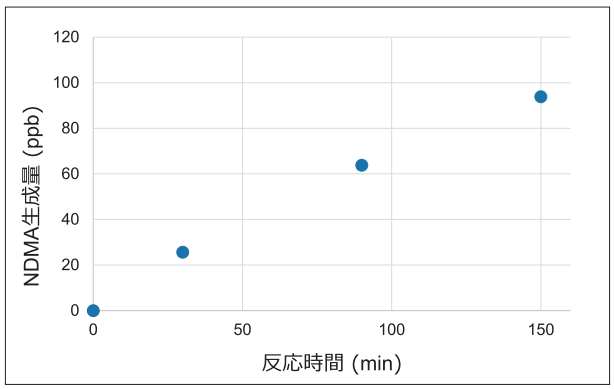

Fig. 8　NDMA 生成量 vs. 反応時間（モデル実験）

に付したところ，“NDMA が NO_2 濃度依存的に生成，増加”した（Fig. 7）．NO_2 濃度と温度を固定（NO_2 = 50 ppb，65℃）して反応時間を変化させた場合は，“時間経過と共に NDMA 生成量が直線的に増加”した（Fig. 8）．また NO_2 濃度と時間を固定（NO_2 = 50 ppb，150 min）して加温（65℃）したところ，NDMA 生成量が大幅に増加した（Fig. 9）．どの反応条件においてもフラスコ内に残った原薬中に NDMA は検出されず，NDMA はトラップ管のみで検出された．

以上のモデル実験結果から，“製剤化工程において原薬中に含まれていた微量の DMA が，空気中の窒素酸化物 NOx と反応して NDMA を生じた”とする道筋が裏付けられた．

なお，NO_2 によるニトロソ化は，NO_2 の二量化とニトロソニウムイオンの生成，ニトロソニウムイオンによるアミンのニトロソ化を経て起こっている[15]と考えられる（Fig. 10）．

錠剤に成型すればニトロソアミン類は増えないか？

原薬や製剤化工程において NOx に曝されることによるニトロソアミン類生成・混入の可能性につい

無断転載禁止

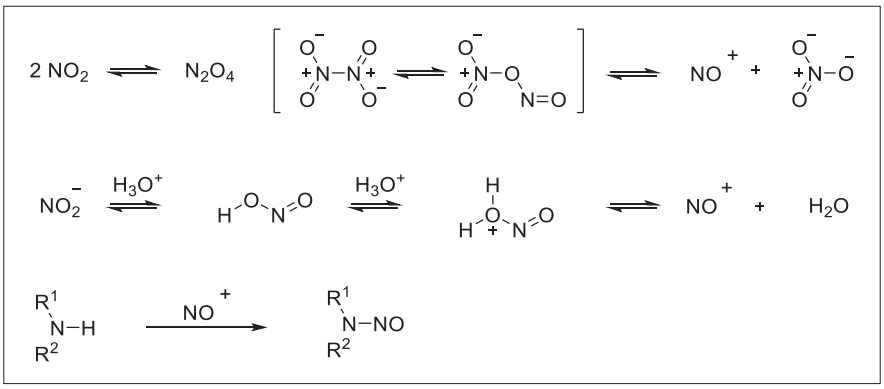

Fig. 10　ニトロソニウムイオンによるニトロソ化の反応メカニズム

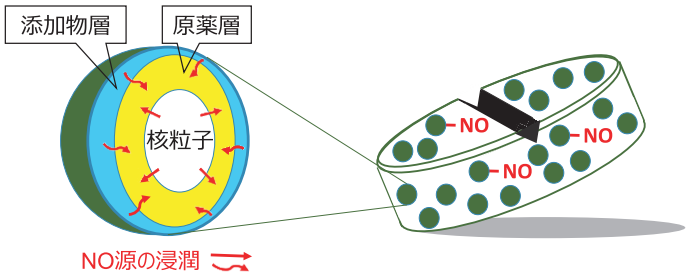

Fig. 11　核粒子や添加物層から NO 源が原薬層に浸潤してニトロソアミン類を生成（モデル図）

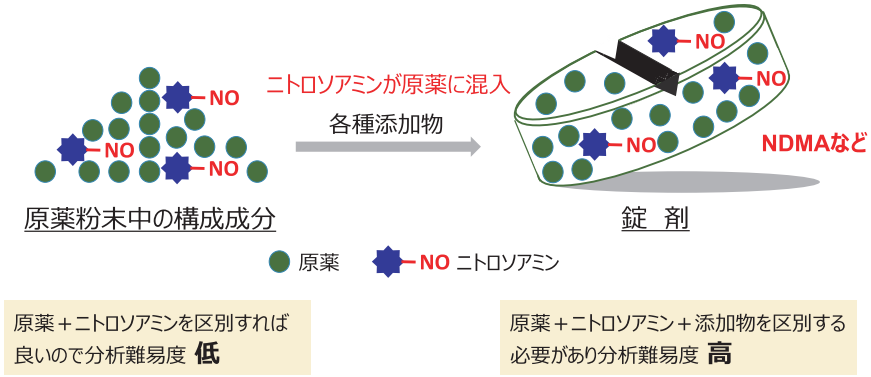

Fig. 12-1　原薬および錠剤中の構成成分（イメージ図）

て述べたが，例えば錠剤に成型した後の閉鎖された環境下においても，亜硝酸イオンを含む添加物（賦形剤，結合剤，崩壊剤，滑沢剤など）が共存すれば，経時的に NO 源が浸潤，ppm オーダーのニトロソ化が進行してニトロソ体が増加，検出される（Fig. 11）．従って，製剤化処方の抜本的な見直しと共に，印刷インクや包装資材についても個々に検証する必要がある．

どうやってニトロソアミン類を確実に検出するか？

薬剤の製造にあたっては，服用時の吸収や安定性，服用方法，服用者の利便性などを考慮した製品化を実現するために，原薬に各種添加物（賦形剤，結合剤，崩壊剤，滑沢剤など）が加えられるのが一般的である．従って，例えば薬の成分の大半を占める原薬＋添加物の中から，微量の厚生労働省通知のニトロソアミン 9 種類[4]を検出して分析することは容易ではない．

そこでまずバルサルタンの事例にならって，“ニトロソアミン類が原薬製造時点から混入している”との前提に立って，各種添加物が加えられる前の原薬粉末中のニトロソアミン類分析による，“分析の負担軽減”ならびに“分析難易度の低減”を図った（Fig. 12-1）．

無断転載禁止

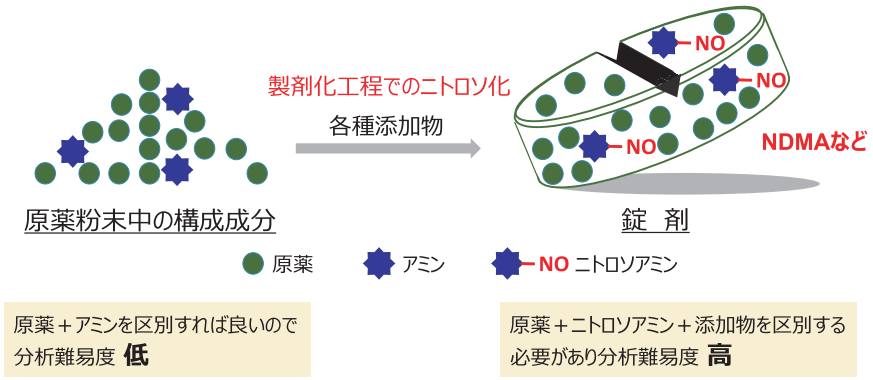

Fig. 12-2　原薬および錠剤中の構成成分（イメージ図）

アミン類	ニトロソアミン類	アミン類	ニトロソアミン類
ジメチルアミン（DMA）	*N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）	ジイソプロピルアミン（DIPA）	*N*-ニトロソジイソプロピルアミン（NDIPA）
ジエチルアミン（DEA）	*N*-ニトロソジエチルアミン（NDEA）	*N*-メチルピペラジン（MeP）	メチルニトロソピペラジン（MeNP）
メチル-4-アミノ酪酸（MBA）	*N*-ニトロソ-*N*-メチル-4-アミノ酪酸（NMBA）	ジブチルアミン（DBA）	*N*-ニトロソジブチルアミン（NDBA）
N-メチルアニリン（MPA）	*N*-ニトロソメチルフェニルアミン（NMPA）	モルホリン（MOR）	*N*-ニトロソモルホリン（NMOR）
エチルイソプロピルアミン（IPEA）	*N*-ニトロソイソプロピルエチルアミン（NIPEA）	ジプロピルアミン（DPA）	*N*-ニトロソジプロピルアミン（NDPA）

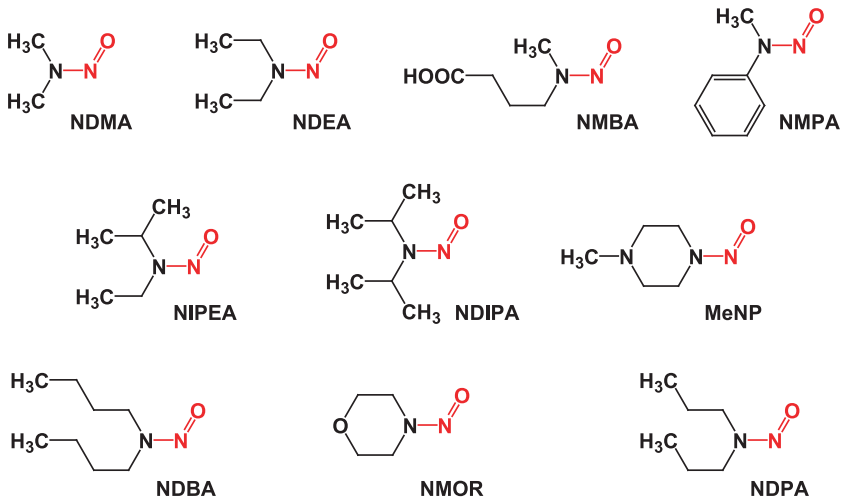

Fig. 12-3　東和アミンアプローチ　選抜 10 種アミン類

一方，先述の通り，ニトロソアミン類が原薬製造以降の製剤化工程で混入するのならば，ニトロソ化されるべきアミン類が原薬中に必ず潜んでいる．そこで 300 成分を超える原薬とアミン 10 種類（厚生労働省通知 9 種＋ジプロピルアミン（DPA）を加えた計 10 種）との分離を可能とする網羅的分析法（東和アミンアプローチ）を構築[16]してスクリーニングを実施，“分析の負担軽減”ならびに“分析難易度の低減”を図った（Fig. 12-2，12-3）．

原薬の構成成分であるアミンが直にニトロソ化された NDSRIs に関しては，製剤の分析難易度が高いこともあいまって，その波紋の全体像はいまだに明

無断転載禁止

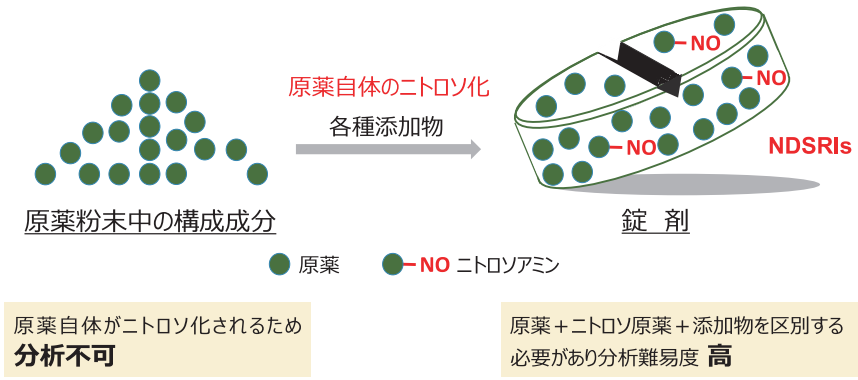

Fig. 12-4　原薬および錠剤中の構成成分（イメージ図）

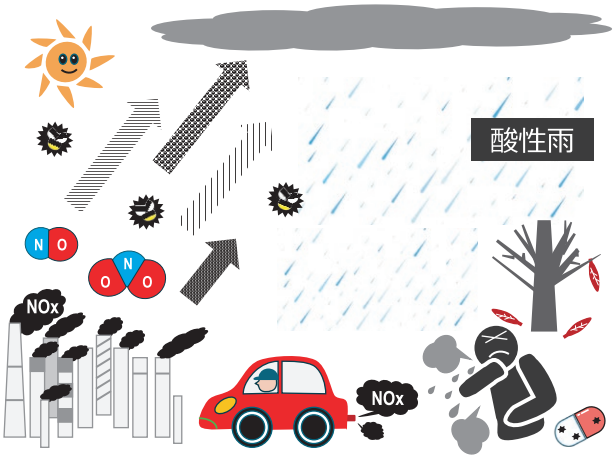

Fig. 13　NOx の大気循環

確ではなく，許容摂取量（閾値）はもとより混入原因や具体策は混沌としている（Fig. 12-4）．

さいごに

空気のおよそ 8 割を占める窒素 N_2 分子は化学的に安定だが，高温下では窒素と酸素が結合（吸熱反応）して一酸化窒素 NO をはじめとするさまざまな窒素酸化物が生成する．空気中の窒素酸化物の大部分は，移動発生源（自動車など）や固定発生源（工場のボイラーなど）からの人為的排出ガスであり，その濃度は，気象条件や地域，高度差によって変化する．これらの窒素酸化物が環境汚染物質（光オキシダント，光化学スモッグ，酸性雨など）として広く知られている一方で，NO はシグナル伝達に関与し，その血管拡張作用を活かしてニトログリセリンやミノキシジル，シルデナフィルなどの薬剤が見出された．また NO_2 が，多くの窒素化合物の製造原料として，必要不可欠な存在であることは言うまでもない（Fig. 13）．

ニトロソアミン類混入が話題に上がった当初は，「机上で NDMA 混入の回避策を講じることが可能ではないか？」と考える向きもあったが，上述したように混入原因が非常に多岐に渡っており，予見することは容易ではない．机上のみで混入の可否を判断するのではなく，原薬や製剤をひとつひとつ丁寧に分析して対策を講じる手間と時間を惜しんではならない．

食品への NDMA の混入[17-18]は古くから知られており，“ビール製造における麦芽のガスバーナー直火焙燥（発芽した麦の成長を止めるために加熱，乾燥させる醸造工程）で生じた NOx が，麦芽中の DMA と反応して NDMA が生成・混入する[19]”として世間の耳目を集めたこともあった．その後，焙燥工程の熱源を，ガスバーナー直火から電気乾燥に切り替えることにより NOx の生成が抑制され，NDMA 混入の不安は払拭された．すなわち“NOx 源を断つことが問題解決”に繋がった．

今回取り上げたメトホルミン製剤のケースは，“原薬や製剤の製造条件の見直し”に加えて，“原薬中に不純物として微量混在していたジメチルアミンの除去”and／or“NOx の除去”により NDMA の生成・混入を回避することができる．一方，アミンが原薬分子に組み込まれている NDSRIs のニトロソ化を阻止するためには，“アミンの反応性を考慮”の上で，“原薬や製剤の製造条件の見直し”and／or“NOx 除去”が必要である（Fig. 14）．

“ニトロソアミン類生成の根絶”を究極の目標に，製造工程（原薬，製剤）の見直しはもとより，各種ニトロソ化物質の特定や添加物の見直し，そして空気中の ppb（10 億分の 1）レベルの NOx 濃度コン

無断転載禁止

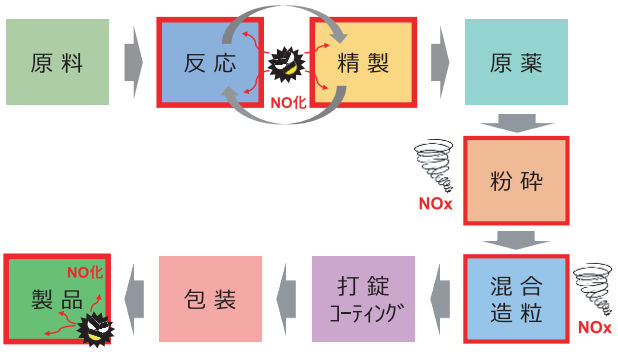

Fig. 14　どの製造工程でニトロソアミン類が生成するか？

トロールによる安心・安全な医薬品の安定供給の実現に向けて，今後もたゆまぬ追究と挑戦を続ける覚悟である．

謝辞

NOx 測定ならびに解析に関して多くのご助言をいただいた竹中規訓先生（大阪公立大学・教授／現代システム科学研究科長），本プロジェクトを牽引した吉田逸郎氏（東和薬品・代表取締役社長），原因解明のために毎日のように共に議論を重ねた近藤加奈子氏（同分析技術統括部），分析法を確立して881 バッチにのぼる分析データを取得した中瀬裕美子氏，柴田崇博氏（同分析技術統括部），鈴木健介氏（同製剤技術統括部），東和アミンアプローチの確立と運用に注力した星山雄大氏，福田昭平氏（同分析技術統括部），モデル実験系を構築して製剤化工程での生成・混入を証明した福本正司氏（同原薬事業統括部）ら多くの関係諸氏に深謝いたします．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

1) European Medicines Agency. EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU. 5 July 2018. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity-some-valsartan-medicines-being-recalled-across-eu（参照 2024-05-27）.
2) European Medicines Agency. Nitrosamine impurities. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities（参照 2024-05-27）.
3) The Daily Journal of the United States Government. A Notice by the Food and Drug Administration on 09/03/2020. https://www.federalregister.gov/documents/2020/09/03/2020-19519/control-of-nitrosamine-impurities-in-human-drugs-guidance-for-industry-availability（参照 2024-05-27）.
4) 厚生労働省．医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について．薬生薬審発 1008 第 1 号，令和 3 年 10 月 8 日．https://www.pmda.go.jp/files/000243028.pdf（参照 2024-05-27）.
5) FDA. Guidance for Industry, Updated Information | Recommended acceptable intake limits for nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related（参照 2024-05-27）.
6) Fukuda S, Nakase Y, Imagaki K, et al. Simple and practical method for the quantitative high-sensitivity analysis of *N*-nitroso duloxetine in duloxetine drug products utilizing LC-MS/MS. *ACS Omega*, 2024; 9: 13440-6.
7) 医薬品医療機器総合機構．医薬品におけるニトロソアミン類混入リスクへの対策．https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0371.html（参照 2024-05-27）.
8) Fukuda S, Kondo K, Fukumoto S, et al. *N*-nitrosodimethylamine formation in metformin drug products by the reaction of dimethylamine and atmospheric NO_2. *Organic Process Research & Development*, 2023; 27: 2123-33.
9) 内川治．発がん性ニトロソアミン類混入の問題解決に向けて～メトホルミン製剤に *N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が混入した原因解明に迫る～．*Pharm Tech Japan*, 2024；40：427-33.
10) 医薬品医療機器総合機構．複合領域（Multidisciplinary）：品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン．https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0066.html（参照 2024-05-27）.
11) Keire DA, Bream R, Wollein U, et al. International regulatory collaboration on the analysis of nitrosamines in metformin-containing medicines. *The AAPS Journal*, 2022; 24: 56.
12) 厚生労働省．メトホルミン塩酸塩における発がん性物質の検出に対する対応について．事務連絡，令和元年 12 月 9 日．https://www.pmda.go.jp/files/000232925.pdf（参照 2024-05-27）.
13) 東和薬品株式会社．プレスリリース：メトホルミン塩酸塩錠 500 mgMT「トーワ」自主回収（クラスⅠ）のお知らせ．2020 年 9 月 16 日．

無断転載禁止

https://www.towayakuhin.co.jp/company/press/2020/09/500 mgmt.php（参照 2024-05-27）.
14）紀本電子工業株式会社，窒素酸化物自動計測機 NA-721. https://www.kimoto-electric.co.jp/product/pdf/NA721.pdf（参照 2024-05-27）.
15）López-Rodríguez R, McManus JA, Murphy NS, et al. Pathways for *N*-nitroso compound formation: Secondary amines and beyond. *Organic Process Research & Development*, 2020; 24: 1558-85.
16）福田昭平，星山雄大，近藤加奈子ほか．ニトロソアミン生成原因アミン 10 種の一斉分析法の開発．日本薬学会第 144 年会（横浜），31P-am151.
17）国立医薬品食品衛生研究所．国際化学物質簡潔評価文書 2008, No.38 N- ニトロソジメチルアミン. https://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/no38/full38.pdf（参照 2024-05-27）.
18）慶田雅洋，津郷友吉．食品中のニトロソアミンについて．食品衛生学雑誌，1969；10：59-67. https://www.jstage.jst.go.jp/article/shokueishi1960/10/2/10_2_59/_pdf/-char/ja（参照 2024-05-27）.
19）真木俊夫，田村行弘，嶋村保洋ほか．ビール中のニトロソアミンとその成因について．食品衛生学雑誌，1980；21：184-8 https://www.jstage.jst.go.jp/article/shokueishi1960/21/3/21_3_184/_pdf（参照 2024-05-27）.

無断転載禁止

〔一 般 論 文〕

都道府県におけるジェネリック医薬品普及促進政策の効果

The Effect of Prefectural Policies to Promote the Spread of Generic Drugs in Japan

伍 帥宇[a]，山内 康弘[*b]
Wu Shuaiyu[a], Yasuhiro Yamauchi[*b]

[a] 近畿大学大学院経済学研究科，[b] 近畿大学経済学部総合経済政策学科

Received November 28, 2023
Accepted February 19, 2024

Summary：We collected data on the actual situation regarding prefectural policies promoting the spread of generic drugs in Japan, and have quantitatively evaluated the effect of these policies. The results revealed that prefectural government measures, such as the distribution of generic drug request cards and the publication of lists of generic drugs adopted by local government, have effectively contributed to the spread of generic drugs.

Key words：generic drugs, promotion policies, prefectures, quantitative analysis

要旨：都道府県におけるジェネリック医薬品普及促進政策について，各地方自治体の実態に関するデータを収集するとともに，その効果を計量的に検証した．その結果，「希望カード」の配布や「採用リスト」の公開といった地方自治体による各施策がジェネリック医薬品の普及に対して有効に寄与していることが明らかとなった．

キーワード：ジェネリック医薬品，促進政策，都道府県，計量分析

緒　　言

日本における国民医療費は，「令和 2（2020）年度国民医療費の概況（厚生労働省保険局調査課）」によると，2020 年度時点で 42 兆 9,665 億円に達しており，国内総生産（GDP）に対する比率において約 8.02％を占めるに至っている．国民医療費が増大する主な要因は高齢化の進展と医療技術の進歩に他ならないが，患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資するため，後発医薬品（Generic Drug，以下 GE）の使用促進が，引き続き注目されている．GE は先発品に比べて薬価が安く，患者の医療費負担の軽減を直接もたらすとともに，競争促進によって長期収載品の価格低下を促し，医療費の軽減に対して間接的にも貢献しうる（中村，2009）[1]．また，規格の見直しによって，医療費削減に対して複合的に貢献することが期待できる（森田ほか，2011，宇佐美ほか，2022）[2,3]．

しかしながら，「後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査報告書（令和 3 年 3 月）」[4] 内の記述によると，日本における GE の普及は，諸外国に比して低位で推移していると指摘されている．厚生労働省が示した主要先進国の GE 数量シェア（2020 年）は，米国が 95.2％，ドイツが 88.8％，英国が 80.0％などであり，日本（69.8％）は他の先進国よりも GE 普及率が相対的に低い．また，金額シェア（2020 年）においても，英国の 59.7％，ドイツの 55.2％，フランスの 52.3％に比して，日本（36.9％）は相対的に低位となっている．

国はこれまで「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」（2007 年）や「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」（2013 年）などの指針を示すとともに，後発医薬品使用体制加算，後発医薬品調剤体制加算などの様々なインセンティブ方策を活用して，諸外国と同様，GE の普及促進に努めてきた（坂巻，2013，稲荷，2019）[5,6]．

* 〒 577-8502 大阪府東大阪市小若江 3-4-1
TEL：06-6721-2332　FAX：06-6726-3213
E-mail：yyamauchi@eco.kindai.ac.jp

無断転載禁止

加えて，個々の医療関係者，産業界等の努力もあり，GE の全国数量シェア（新指標）［GE の数量／（GE のある先発医薬品の数量 + GE の数量）］は，2022 年 9 月の厚生労働省「医療品価格調査（薬価調査）」の速報値で約 79.0％に達しており，2021 年 6 月に政府が示した「2023 年度末までに全ての都道府県で 80％以上」とする目標に向けて，着実に推移しているように見える．

しかし数多くの先行研究が指摘しているとおり，GE の普及率にはかなりの地域差が存在する．Fig. 1 は，厚生労働省ホームページ「医科・歯科・調剤医療費の動向調査：集計結果」における「調剤医療費（電算処理分）の動向（年度版）」の公表データをもとに，2013 年から 2021 年（各年 3 月時点）の 9 年間における都道府県の GE 普及率（数量ベース・新指標）を一般的な箱ひげ図で示したものである．2013 年を例にとれば，普及率が最も高い沖縄県（66.5％）と最も低い徳島県（42.4％）を比較すると，20％ポイント以上もの普及率の差が生じている．年を経て普及率が上昇するにつれて四分位範囲（箱の部分）も縮小し，地域差が減少しているように見えるが，2021 年時点においても最大値（沖縄県・89.2％）と最小値（徳島県・78.5％）の差は依然として 10％ポイント以上も存在する状況である．

後述するとおり，GE の普及に関して，国による普及促進政策の効果や社会的要因，地域要因による影響を考察した先行研究は数多く存在するものの，地方自治体が各地域で実施している普及促進政策がその普及にどのような影響を与えているのかどうかを統計的に実証した研究は我々が知る限り見当たらない．本稿は，都道府県レベルで行われている GE 普及促進政策の実態に関するデータを独自のアンケートによって収集し，計量的なアプローチを用いて分析する．そして，GE の普及に寄与する政策的な地域要因や様々な社会要因等を抽出し，促進政策の効果を明らかにすることを目指す．

先行研究

GE の普及率に地域差が存在する理由について言及している研究や文献は数多く存在する．赤瀬ほか（2017）[7] は，GE 普及の都道府県格差の要因を経営学的なエリアマーケティングの手法により検討しており，診療所数，歯科診療所数，薬局数といった医療関連の因子のほかに，大学進学率，1 人あたりの医療費，平均年金月額など，生活水準に関連する因子が GE の普及に影響していると指摘している．

高齢者の GE 利用に関する研究として，菅原（2018）[8] は GE の利用率決定要因について，都道

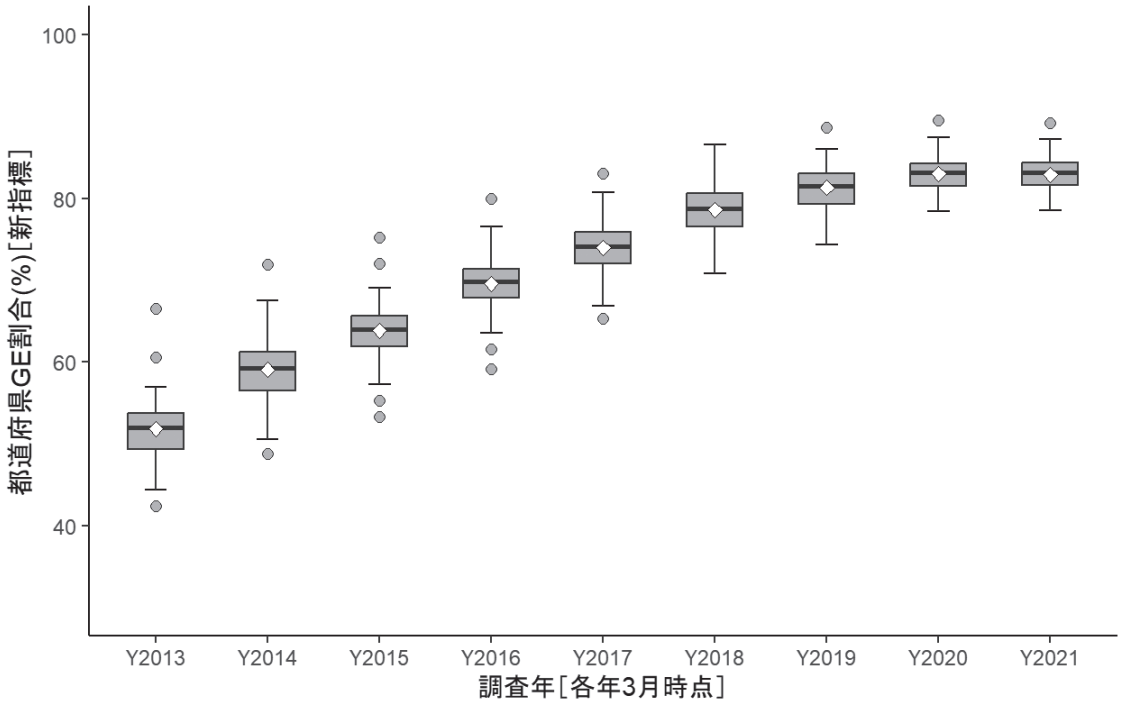

Fig. 1　都道府県の GE 普及率（数量ベース・新指標）

無断転載禁止

府県レベル及び二次医療圏レベルのデータを用いて回帰分析を行っており，高齢化率がGEの利用率へ負の影響を持つことを示している．また，その理由として，(1) 高齢者が薬の変更について強い抵抗感を持つ可能性があること，(2) 高齢者の特性上，医師や薬剤師がGEへの切り替えに慎重であること，(3) 高齢者に対してGEの説明をより丁寧に行う必要があること，(4) 高齢者の自己負担率が相対的に低く，GEへの切り替えによる経済的な恩恵が少ないことを挙げている．横井・横井ほか (2011)[9] は，男性のGEへの変更希望率は年齢による差は大きくはないものの，女性は70代以降でGEへの変更希望率が下がる傾向にあることを示している．一方，Itoほか (2020)[10] は日本における75歳以上の高齢者を対象として，先発品とGEの選択に及ぼす慣性の影響を分析しており，特定の薬物（ピタバスタチン）に限定したロジット・モデルによる分析の結果，基本的に高齢者は先発品に対して高い選好を持っているが，GEを選択してもらうためにはナッジ（nudge）手法などを利用して慣性を除去する必要があると指摘している．

患者側の経済的要因に関する言及として，田名 (2017)[11] は沖縄県においてGE普及率が高い理由について，1人あたり県民所得が低いため，「効果が同じであれば安い薬がいい」と県民は考え，後発医薬品を受け入れやすい素地があるのではないかと指摘している．

GE市場への参入や供給側の観点からアプローチした研究として，Iizuka (2009)[12] は2003年から2005年までの処方マイクロデータを用いて，GE市場の参入企業数について負の二項回帰モデル（Negative Binomial Regression Model）による検証を行っている．その結果，GEの参入は価格規制や制度によってもたらされた処方パターンに感応的であるとし，GE市場の潜在規模が大きく，小規模で医薬分業が行われていない医療機関の割合が大きいほどGEの参入が進んでいることを示している．また，Iizuka (2012)[13] では，垂直統合された（vertically integrated）病院では薬価差益（markup）の違いがGEと先発品の選択に影響を与えているのに対し，垂直統合されていない病院では，薬価差益を得ていないためその影響は見られないとも指摘している．

GEの情報提供に関する報告として，中村 (2009)[1] はGEの普及を阻害している要因として6者（支払者，政府，流通業者，競合企業，医療サービス提供者，患者・消費者）のプレイヤーの視点から考察を行い，GE間ならびにメーカー間の違いに関する分かりやすい情報提供の必要性を唱えている．横井・大崎ほか (2011)[14] は，GE代替可の処方箋発行率や，GEの流通，品質，医薬品情報提供についての懸念などが，地域におけるGE普及率に影響を与えていると指摘している．

以上は，GE普及の地域差に関連した研究であるが，具体的に国によるGE普及促進策の効果について検証している研究や文献も存在する．玉石 (2013)[15] は，2003年度から2012年度に導入された主要なGE使用促進政策が市場シェアに及ぼした影響を政策別および薬効群別にDID（Difference in Differences）分析の手法を用いて定量的に評価を行っている．その結果，診断群分類（DPC）制度の導入，処方箋様式の変更，後発医薬品調剤体制加算が，薬効別に影響の違いはあるものの，時間の経過に伴い，統計的に有意な効果を発揮していることを示している．菅原ほか (2014)[16] は，先発品とGEの相互関係を考慮した市場シェア決定の理論モデルを提示し，政府の政策によって先発品がGEに対して有する差別化の程度が大きい場合でも，先発品の持つグッドウィル（広告宣伝活動の蓄積）の優位性を縮小させることによって，GEは参入しやすくなることを示している．また，2001年7月から2013年6月までの12年間にわたる高脂血症薬「プラバスタチン」に関する売上データを用いて，GEの市場シェアを被説明変数（目的変数）とする回帰分析を実行し，処方箋様式の変更（2008年・変更不可署名欄への変更），後発医薬品使用体制加算の導入（2010年），後発医薬品使用体制加算の見直し（2012年）を示すダミー変数がそれぞれ正に有意となり，国による普及促進政策が一定の効果を発揮していることを示している．

一方，地方自治体によるGE普及促進策の言及については，厚生労働省委託による「ジェネリック医薬品使用促進の取組事例とその効果に関する調査研究報告書」（平成22年度から平成28年度）や「後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査報告書」（平成26年度から継続）が存在する．これらの報告書によれば，各地方自治体が実施している主な促進政策は，(1) 安心使用促進協議会の開催，

無断転載禁止

(2) 一般住民や医療機関関係者を対象とした意識調査，(3) 採用リストの作成・公開，(4) 理解を深める取り組み，(5) 希望カード（シール）の作成・配布，(6) 差額通知事業の実施，(7) その他（各地方自治体のアイデアによる政策）に分類されている．(1) の「安心使用促進協議会」は，患者や医療関係者が GE を安心して利用できる環境づくりのための環境整備を図るために，各都道府県等に設置される協議会である．(2) の「意識調査」は，GE の認識度，使用状況，供給状況などに関して，一般住民や医療関係者を対象として実施されるアンケート調査である．(3) の「採用リスト」は，医薬品の種類，成分，品名，薬価などの情報を含めた，地域で採用されている GE のリストのことである．(4) の「理解を深める取り組み」とは，GE に関するパンフレットやチラシ類などの配布，ポスターの掲示，YouTube 等での配信など，様々な方法を含めたものを指す．(5) の「希望カード（シール）」は，患者が GE を希望する場合，処方箋と一緒に薬剤師にカード（シール）を見せるだけで GE を調剤してもらうことができるものである．そして，(6) の「差額通知」とは，処方された薬品名とともに，GE に切り替えた場合の自己負担相当額，軽減額を患者に伝えるものである．これらの研究報告は地方自治体等による GE 普及促進策の現状を詳細に把握し，大変貴重なデータを我々に提供しているが，地方自治体等による普及促進策が普及率の向上にどの程度寄与しているかどうかを統計的に実証したものではなく，記述的なものに留まっていると言える．本稿の貢献はこの点にあると言える．

方　法

1. 予備調査（ヒアリング調査）

実証研究を進めるにあたり，都道府県等における GE の普及促進政策の実態を把握するため，2022 年 5 月，至近にある大阪府健康医療部生活衛生室薬務課，及び，大阪府後期高齢者医療広域連合事務局のご協力のもと，ヒアリングによる予備調査を行った．大阪府後期高齢者医療広域連合では，GE 希望カードの配布，差額通知の発送，パンフレット配布やイベント実施による広報（コロナ渦の時期は中止），使用ガイド付きの医薬品集の策定など，積極的に GE の普及促進に努めていることが確認できた．各都道府県等の GE 普及促進策については，この予備調査（ヒアリング調査）での経験をもとに，アンケートによる調査を行い，実態把握に努めた．

2. 計量分析の方法とデータ

2. 1　推定方法

本研究では，横断面データと時系列データを組み合わせたパネルデータを用いて回帰分析を行った．横断面は市区町村とし，分析期間は厚生労働省「調剤医療費（電算処理分）の動向」から市区町村の GE 普及率（数量シェア・新指標）のデータが得られる 2013 年から 2018 年の 6 年間である．被説明変数（目的変数）を市区町村における GE 普及率（数量シェア・新指標）とし，説明変数には，赤瀬ほか (2017)[7] などの先行研究で有意性が指摘された高齢化率などの社会的要因，環境要因を表す変数を採用するとともに，本研究が着目する，都道府県等における GE 普及政策の実施を表す変数を挿入した．また，標準的なパネルデータ分析と同様，個体によって異なる「個別効果」と時間を通じて異なる「時間効果」を含めたモデルを使用し，一般的な F 検定及び Hausman 検定によってモデルの特定化を行った．なお，各推定における計算は R（バージョン 4.2.1）を用いて行った．

2. 2　データ

Table 1 に，本研究で使用する市区町村のデータの記述統計とデータの出所を示している．

被説明変数（目的変数）は，厚生労働省「調剤医療費（電算処理分）の動向（年度版）」で示されている市区町村別の GE 普及率（数量シェア・新指標）である．ただし，当該データは月次であるため年度の平均値を用いている．また，このデータは保険薬局のレセプト電算処理システムで処理されたものであり，院内処方（入院，院内調剤）や紙によるレセプトは含まれていない．なお，年間を通じて保険請求があった薬局数が 4 に満たない場合など，集計されていない市区町村は，欠測値とした．

説明変数は，赤瀬ほか (2017)[7] などの先行研究を参考とし，人口要因を示す (1) 年少人口率（15 歳以下）と (2) 高齢化率（65 歳以上）を採用した．また，社会経済的な要因や産業構造を示す都道府県別の (3) 1 人当り所得と (4) 大学進学率，地域の医療提供体制の充実度を示す各市区町村における人

無断転載禁止

Table 1　記述統計

変数	観測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
被説明変数					
GE 普及率（数量シェア・新指標）［%］(a)	7,079	63.8	11.6	24	93
説明変数					
(1) 年少人口率（15 歳以下）［%］(b)	7,079	12.4	2.1	5.3	21.0
(2) 高齢化率（65 歳以上）(b)	7,079	28.9	5.9	13.9	52.5
(3) 1 人当り所得［千円］(c)	7,079	2,967.2	609.4	2,054	5,530
(4) 大学進学率［%］(d)	7,079	47.6	8.4	31.8	73.1
(5) 一般診療所数（人口千人当り）(e)	7,079	0.72	0.33	0.05	8.72
(6) 病院数（人口千人当り）(e)	7,079	0.078	0.053	0	0.401
(7) 病院病床数（人口千人当り）(e)	7,079	13.0	8.8	0	82.0
(8) 歯科診療所数（人口千人当り）(e)	7,079	0.46	0.23	0	6.65
(9) 薬剤師数（人口千人当り）(f)	7,079	1.91	2.45	0	75.89
(10) 希望カード配布（有 =1，無 =0）	7,079	0.85	0.36	0	1
(11) 採用リスト公開（有 =1，無 =0）	7,079	0.44	0.50	0	1

【データの出所】(a)『調剤医療費（電算処理分）の動向』，(b)『住民基本台帳に基づく人口，人口動態及び世帯数調査』，(c)『県民経済計算』，(d)『学校基本調査』，(e)『医療施設調査』，(f)『医師・歯科医師・薬剤師統計』

口千人当りの（5）一般診療所数，（6）病院数，（7）病院病床数，（8）歯科診療所数，（9）薬剤師数を挿入した．なお，薬剤師数を集計している『医師・歯科医師・薬剤師統計』は隔年調査であるため，調査が実施されない年については前後の調査実施年のデータから線形補間した．

（1）年少人口率については，各市区町村が実施する小児医療費の助成制度によって，相対的に自己負担額が無料もしくは少額であることが多く，患者側が GE を希望する経済的な誘因が少ないため，負の符号を予想することができる．（2）高齢化率についても，高齢者は一般的に GE の使用や切り替えに慎重であり，相対的に自己負担額が低いため，菅原（2018）[8] などが指摘するとおり負の符号を予想することができる．（3）1 人当り所得については，高所得者は自己負担額に感応的ではないと想定できるため，田名（2017）[11] などが指摘するとおり負の符号を予想することができる．（4）大学進学率については，経済的な要因等から赤瀬ほか（2017）[7] の研究では負の符号を示している．地域の医療提供体制の充実度を示す変数については，明確に符号を予想することは難しいが，尾関（2011）[17] や櫻井ほか（2011）[18] が指摘するとおり，GE 選択の意思決定には薬剤師による情報提供が重要であり，（9）薬剤師数が多い地域において，相対的に GE への理解が進んでいると想定でき，正の符号が期待できる．

これらの説明変数に加えて，後述するアンケート調査によって収集した，都道府県等における GE 普及政策の実施を表す変数（ダミー変数）である（10）希望カード配布の有無，（11）採用リスト公開の有無を表す変数を挿入する．GE 普及政策が有効に機能しているとすれば，これらの変数は正の符号を示すことが期待できる．また，後述するとおり，GE 普及政策の実施を表すこれらの変数（ダミー変数）とその他の変数（高齢化率，一般診療所数，薬剤師数）との交差項を説明変数として適宜追加することとする．

2. 3. アンケート調査によるデータの収集

本研究は，各地方自治体の GE 普及促進政策の実態に関するデータを収集するため，全国の都道府県担当部署（GE の普及促進を担当する部署）及び後期高齢者医療広域連合事務局に対し，アンケート調査を実施した．本来であれば国民健康保険を所管する市区町村にもアンケートを実施すべきところであるが，基本的に医療政策を所管するのは都道府県であり，政策実施の地域差を測定するため，上記の調査先とした．調査期間は 2022 年 5 月 19 日（発送日）から 7 月 31 日である．調査内容は以下のとおり要約できる．

無断転載禁止

1. 安心使用促進協議会設置の有無，開始年度
2. GE 採用リスト（使用実績リスト）の公開の有無，開始年度
3. GE の理解を深めるための取り組み内容
4. 差額通知実施の有無，開始年度，他機関連携の有無
5. GE 希望カード（シール）の配布，開始年度
6. GE に対する住民向けの意識調査実施の有無（実績）
7. ナッジ理論活用の有無
8. その他独自の取り組みなど

なお，差額通知，希望カード（シール）配布については，基本的に後期高齢者医療広域連合での実施実績を調査したものである．調査の結果，幸いにも，42 の都道府県担当部署（GE の普及促進を担当する部署）と 45 の後期高齢者医療広域連合事務局から調査期間内に回答があり，回収率は 92.6% であった．無回答であった都道府県等についても，電話による意見聴取，公開されているホームページや報告書等による記述によってデータを補足し，全ての都道府県における GE 普及促進政策を取りまとめた．Table 2 は，アンケート調査等の結果をもとに，各都道府県で実施されている GE の普及促進策の実施状況を取りまとめたものである．

GE の理解を深めるための取り組み（理解促進）については全ての都道府県で実施されており，安心使用促進協議会設置と差額通知については，2016 年度から全ての都道府県で実施されていた．希望カード（シール）の配布については，2013 年度は約 8 割であったが，2018 年度には約 9 割に上昇している．採用リスト（使用実績リスト）の公開については，2013 年度で 34.0% の都道府県での実施率であり，その他の施策よりも少ない実施率となっているが，2018 年度には 55.3% と上昇している．GE に対する住民向けの意識調査の実施（実績）については 42.6% の都道府県の実施率であった．なお，ナッジ理論の活用を確認できた自治体は 5 都道府県（10.6%）と極めて少なかった．ナッジ理論の活用は，一般的に，選択の自由を保障しながら望ましい選択肢が選ばれやすいように提示方法を工夫することを指すが，定義が抽象的であるため，回答が難しかった可能性がある．よって，これらのアンケート結果により，GE 普及率の地域差に影響しうる説明変数として，希望カード（シール）の配布に関するダミー変数，採用リスト（使用実績リスト）の公開に関するダミー変数を採用するに至った．

推定結果

Table 3 に検証を行った主要なモデルの推定結果を示している．上述したとおり，横断面は市区町村であり，分析期間は市区町村の GE 普及率（数量シェア・新指標）のデータが得られた 2013 年から 2018 年の 6 年間である．各市町村の富裕度（経済状況）を示しうる変数である「1 人当り所得」と「大学進学率」，医療提供体制の充実度を示しうる変数である「一般診療所数」，「病院数」，「病院病床数」，「歯科診療所数」，「薬剤師数」については，相関性が強いため，適宜，除外して推定を行った．なお，パネルデータ分析におけるモデルの特定化にあたっては，F 検定及び Hausman 検定の結果，いずれも統計的に有意であったため，市区町村の「個別効果」を含む「固定効果モデル」の結果を示している．

推定の結果，検証したモデルにおいて，人口要因を示す「年少人口率」は負，「高齢化率」は正で有意となった．「年少人口率」の符号（負）については予想どおりであったが，「高齢化率」の符号（正）については，高齢者は一般的に GE の使用や切り替えに慎重であり，相対的に自己負担額が低いため符

Table 2　各都道府県における GE 普及促進政策実施状況

年度	促進協議会	採用リスト	理解促進	差額通知	希望カード	意識調査
2013	93.6%	34.0%	100.0%	89.4%	78.7%	42.6%
2014	93.6%	40.0%	100.0%	97.9%	83.0%	
2015	97.9%	42.6%	100.0%	97.9%	85.1%	
2016	100.0%	44.7%	100.0%	100.0%	85.1%	
2017	100.0%	53.2%	100.0%	100.0%	89.4%	
2018	100.0%	55.3%	100.0%	100.0%	89.4%	

※差額通知及び希望カード配布の実施については基本的に後期高齢者医療広域連合からの聴取による．

無断転載禁止

Table 3　推定結果

	被説明変数　GE 普及率［%］						
説明変数	モデル Ⅰ	モデル Ⅱ	モデル Ⅲ	モデル Ⅳ	モデル Ⅴ	モデル Ⅵ	モデル Ⅶ
年少人口率(15 歳以下)［%］	-1.037 ***	-1.095 ***	-0.934 ***	-0.914 ***	-0.889 ***	-0.939 ***	-0.917 ***
	(0.218)	(0.221)	(0.213)	(0.213)	(0.213)	(0.213)	(0.212)
高齢化率(65 歳以上)	4.898 ***	5.720 ***	4.614 ***	4.632 ***	4.631 ***	4.625 ***	4.570 ***
	(0.092)	(0.079)	(0.092)	(0.092)	(0.092)	(0.092)	(0.092)
1 人当り所得［千円］	0.020 ***		0.019 ***	0.020 ***	0.020 ***	0.020 ***	0.019 ***
	(0.0009)		(0.0008)	(0.0009)	(0.0009)	(0.0009)	(0.0009)
大学進学率［%］		0.765 ***	0.712 ***	0.711 ***	0.712 ***	0.711 ***	0.710 ***
		(0.042)	(0.041)	(0.041)	(0.041)	(0.041)	(0.041)
一般診療所数(人口千人当り)	2.865 *	3.215 **	3.411 ***				
	(1.135)	(1.152)	(0.988)				
病院数(人口千人当り)	-16.88 **	-22.81 ***		-16.74 **			
	(6.175)	(6.261)		(5.289)			
病院病床数(人口千人当り)	0.037	0.028			0.0005		
	(0.037)	(0.037)			(0.0006)		
歯科診療所数(人口千人当り)	-4.309 **	-3.615 *				-5.415 ***	
	(1.432)	(1.453)				(1.271)	
薬剤師数(人口千人当り)	2.702 ***	3.275 ***					2.601 ***
	(0.368)	(0.371)					(0.354)
希望カード配布(有 =1，無 =0)	20.44 ***	19.604 ***	19.620 ***	19.313 ***	19.450 ***	19.192 ***	19.430 ***
	(1.422)	(1.445)	(1.395)	(1.395)	(1.396)	(1.395)	(1.389)
採用リスト公開(有 =1，無 =0)	-1.541	-1.047	-0.921	-2.020 *	-1.887 *	-2.026 *	-0.540
	(0.872)	(0.89)	(0.844)	(0.795)	(0.795)	(0.794)	(0.813)
希望カード配布と高齢化率の交差項	-0.647 ***	-0.646 ***	-0.616 ***	-0.605 ***	-0.611 ***	-0.604 ***	-0.615 ***
	(0.053)	(0.054)	(0.052)	(0.052)	(0.052)	(0.052)	(0.052)
採用リスト公開と一般診療所数の交差項	4.850 ***	6.730 ***	3.942 ***	5.424 ***	5.521 ***	5.627 ***	5.537 ***
	(1.200)	(1.213)	(1.178)	(1.083)	(1.083)	(1.080)	(1.080)
採用リスト公開と薬剤師数の交差項	-0.005	-0.199	0.387	0.460	0.334	0.383	-0.478
	(0.331)	(0.336)	(0.304)	(0.307)	(0.304)	(0.304)	(0.322)
決定係数(自由度修正済)	0.819	0.813	0.826	0.826	0.826	0.826	0.827

注：*** は 0.1% 有意水準，** は 1% 有意水準，* は 5% 有意水準でそれぞれ統計的に有意であることを示す．カッコ内の数値は標準誤差．

号は負であると予想していたが異なった．社会経済的な要因を示す「1 人当り所得」は正，「大学進学率」は正で有意となった．これらの変数についても予想とは異なる推定結果となった．その要因の考察については後述する．また，地域の医療提供体制の充実度を示す「一般診療所数」は正，「病院数」は負，「歯科診療所数」は負，「薬剤師数」は正で有意となった．「薬剤師数」については，薬剤師が多い地域では GE への理解が進み易いという理由で正の符号を期待していたが予想通りの結果となった．本研究注目の政策変数である「希望カード配布」は正となり，「希望カード配布」と「高齢化率」との交差項については負で有意となった．また，「採用リスト公開」はいくつかの推定モデルで負となり，「採用リスト公開」と「一般診療所数」との交差項は正で有意となった．なお，「採用公開リスト」と「薬剤師数」との交差項は統計的に有意な結果を示さなかった．交差項の解釈など詳細な考察は後述するが，各地域で取り組んでいる GE 希望カードの配布の取り組みが GE の普及に寄与していると統計的に推定できる．

考　察

本研究では，2013 年度から 2018 年度までの市区町村レベルの地域データとアンケートデータにより，日本の GE 普及率に影響する要因を探索し，各都道府県等が実施している GE 普及促進策の効果について検証した．なお，当該分析で使用したデータは保険薬局のレセプト電算処理システムで処理されたものであり，院内処方（入院，院内調剤）や紙によるレセプトは含まれていない．

前述の推定結果のとおり，人口要因を示す「年少人口率」は負，「高齢化率」は正で有意となった．「年少人口率」が負となった要因としては，各市区町村が実施する小児医療費の助成制度によって，患者側が GE を希望する経済的な誘因が少ない場合が

無断転載禁止

多いことが考えられるだろう．また，処方する医師や調剤する薬剤師も患者側に経済的な利点が少ないことを知っているため，比較的高価な先発品を処方，提供しやすい可能性が考えられる．また，患者が年少であることから，患者の家族，医師，薬剤師ともに，歴史の浅いGEを選択せず，処方実績の多い先発品を選択するという危険回避的な行動をとっている可能性がある．予想に反して「高齢化率」が正で有意となった要因としては，高齢者は一般的にGEの使用や切り替えに慎重であると言えるが，また一方で所得の低さ等から価格に敏感であり，慢性的な疾病に対してGEへの選好を強める傾向があるかもしれない．また，社会経済的な要因を示す「1人当り所得」も予想に反して正で有意となった．一般的に，高所得者は自己負担額に感応的ではないと想定できるが，「大学進学率」が正に有意となった結果から考察すると，所得が高く知識層が多い地域では，GEへの正しい理解が浸透しやすく，普及率を押し上げているのかもしれない．地域の医療提供体制の充実度を示す「一般診療所数」は正，「病院数」は負となった．クリニック等の診療所では医師と患者との距離感が相対的に近く，GEへの理解度が進みやすいことが挙げられる．「薬剤師数」も正で有意となっており，医師や薬剤師が患者に対してGEへの正しい理解に向けて丁寧に説明することが普及率向上につながっていると推察される．

本研究が注目する政策変数「希望カード配布」は正で有意となり，「希望カード配布」と「高齢化率」との交差項については負で有意となった．「希望カード配布」が正に有意となり係数が概ね20を示していることから，各都道府県等が希望カードやシールを配布することによって，患者が医師や薬剤師に対してGE使用の希望を伝えやすくなり，GEの普及に大きく寄与していることを示していると言える．また一方で，交差項の符号と係数（概ね-0.6）から判断すると，その効果は高齢化が進んでいる地域では限定的であるとも言える．高齢者が円滑にGEの希望を伝達できるよう，マイナンバーカードの健康保険証利用における取り扱いも含め，工夫を検討する必要があるかもしれない．「採用リスト公開」についてはいくつかわずかに負となるモデルも存在したが（モデルⅥで係数-2.026），「一般診療所数」との交差項は明確に正で有意となった（モデルⅥで係数5.627）．「一般診療所数」の平均値（0.72）を考慮すれば，基本的には有効に寄与していると言える．よって，単純に採用リストを公開することによる効果は明らかではないが，比較的小規模であるクリニック等の診療所の医師への情報提供等を通じ，採用リストの公開は間接的にGEの普及に寄与していることを示している．先行研究である上村（2015）[19]は，医師や薬剤師と処方される薬品について話し合っている患者はGEが処方される確率が高く，GEの処方経験がありその効能が先発品と同等以上であると感じた者はGEへの支払い許容額が高いことを示している．GEへの更なる理解に向けて丁寧に説明していく必要があるだろう．また，武藤（2017）[20]は，後発医薬品の更なる普及促進のためには，医師の不信・不安を取り除くことが必要であると指摘している．これらの結果は，GEの普及に留まらず，バイオシミラー（バイオ後続品），バイオセイム（後発バイオ医薬品），オーソライズド・ジェネリック（AG）の普及促進策にも援用できるものと考えられる．

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し，開示すべき利益相反関係はない．

引用文献

1） 中村洋．医療経済から見たジェネリック医薬品．ジェネリック研究，2009；3：5-17.
2） 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.
3） 宇佐美英績，木村美智男，浅野裕紀ほか．アザシチジンジェネリック大容量規格バイアル導入による医療費削減効果．ジェネリック研究，2022；16：65-71.
4） 三菱UFJリサーチ＆コンサルティング．後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査報告書（厚生労働省医政局経済課委託事業）．2022.
5） 坂巻弘之．医療費に関わる論点とジェネリック医薬品の役割―医療支出，医薬品支出，ジェネリック医薬品使用促進策の国際比較をもとに―．ジェネリック研究，2013；7：5-16.
6） 稲荷恭三．医療保険上のジェネリック医薬品使用促進策のこれまで．ジェネリック研究，2019；13：15-25.
7） 赤瀬朋秀，一瀬彩，渡邉一則ほか．ジェネリック医薬品の普及に及ぼす各種環境因子の影響に関する研究．ジェネリック研究，2017；11：39-48.
8） 菅原琢磨．後発医薬品にかかる政策課題―普及促進策と後発医薬品利用率の決定要因―．小黒一正・菅原琢磨編著．薬価の経済学，東京：日本経済新

無断転載禁止

聞出版社；2018. p.75-103.
9） 横井正之，横井裕子，林和美ほか．患者の後発医薬品希望動向調査から見た使用促進の課題．ジェネリック研究，2011；5：51-7.
10） Ito Y, Hara K, Kobayashi Y. The effect of inertia on brand-name versus generic drug choices. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 2020; 172: 364-79.
11） 田名毅．沖縄でジェネリック医薬品が何故普及しているのか？．ジェネリック研究，2017；11：増刊号（第 11 回学術大会要旨集）：46.
12） Iizuka T. Generic entry in a regulated pharmaceutical market. *The Japanese Economic Review*, 2009; 60: 63-81.
13） Iizuka T. Physician agency and adoption of generic pharmaceuticals. *American Economic Review*, 2012; 102: 6: 2826-58.
14） 横井正之，大崎祥子，寺倉宏美ほか．ジェネリック医薬品の使用促進が進まない地域における要因の調査．ジェネリック研究，2011；5：14-21.
15） 玉石仁．後発医薬品使用促進政策の効果．医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ，2013；61.
16） 菅原琢磨，南部鶴彦．後発医薬品の市場シェア決定要因と普及促進政策の効果：高脂血症薬「プラバスタチン」における後発医薬品参入の事例．経済志林，2014；81：83-108.
17） 尾関佳代子．小学生の子どもを持つ母親のジェネリック医薬品使用状況とその関連要因．社会医学研究：日本社会医学会機関誌，2011；29：79-85.
18） 櫻井秀彦，伊東佳美，橋詰加奈子ほか．保険薬局における後発医薬品への変更に対する患者意識調査．医薬品情報学，2011；12：149-57.
19） 上村一樹．後発医薬品に関する選好の決定要因―後発医薬品の認知・処方経験・支払い許容額について．経済論集，2015；40：227-40.
20） 武藤正樹．ジェネリック医薬品数量シェア 80％への壁～ジェネリック医薬品，バイオシミラー使用促進について～．ジェネリック研究，2017；11：7-23.

無断転載禁止

〔短　　報〕

A Survey on Prescriptions of Gastric Secretion Inhibitors during the Proton Pump Inhibitor Supply Restriction

注射用プロトンポンプ阻害薬供給停止時の胃酸分泌抑制薬処方量の推移

Ritsu Hashida, Yusuke Kamiya, Noboru Hokama, Takeo Ishii, Makiko Moromi, Hideo Shiohira, Katsunori Nakamura*

橋田 律，神矢 佑輔，外間 登，石井 岳夫，諸見 牧子，潮平 英郎，中村 克徳*

Department of Pharmacy, University of the Ryukyus Hospital

琉球大学病院薬剤部

Received January 5, 2024
Accepted March 13, 2024

Summary：Over recent years, achieving a stable supply of medicines has become difficult in Japan for various reasons. In October 2021, the supply of original brand-name injectable omeprazole, an intravenous proton pump inhibitor (PPI), was suspended on the Japanese market. Consequently, even though the brand-name injectable omeprazole was not adopted, the supply of two injectable PPIs used at the University of the Ryukyus Hospital was restricted. Eventually, the supply was discontinued until the end of June 2022. In response, a switch to alternative injectable and oral gastric secretion inhibitors was recommended at the University of the Ryukyus Hospital. In this study, the volume of gastric secretion inhibitors prescriptions was surveyed to determine the status of alternative drug prescriptions when the supply of intravenous PPIs was discontinued. The volume of intravenous and oral gastric secretion inhibitors prescriptions in hospitals was examined before and after the restriction on the supply of intravenous PPIs. Data were extracted from electronic medical records. During the suspension of the PPI injection supply, the number of prescriptions for injectable omeprazole and lansoprazole significantly decreased (*P* value: <0.001 and <0.001), whereas the number of prescriptions for injectable H_2-receptor inhibitors significantly increased (*P* value: <0.001). No significant changes in the number of prescriptions for oral gastric secretion inhibitors were observed. The study results highlight the importance of maintaining a stable supply of drugs administered via the same route, even when the same drugs that can be administered through other routes are available.

Key words：proton pump inhibitor, H_2-receptor inhibitor, stable supply, original brand drugs, generic drugs

要旨：【背景】近年，本邦では様々な理由から医薬品の安定供給困難事例が多発している．2021 年 10 月，プロトンポンプ阻害薬（PPI）の先発品である注射用オメプラゾールの国内供給が停止された．その結果，先発品の注射用オメプラゾールの採用がないにも関わらず，琉球大学病院（当院）で使用されていた 2 種類の注射用 PPI の供給が制限され，2022 年 6 月末に院内供給が停止となり，代替の注射剤および経口胃酸分泌抑制剤への切り替えを推奨した．本研究では，PPI の注射製剤の供給が中止された際の代替薬の処方状況を明らかにするため，胃酸分泌抑制薬の処方量を調査検討した．
【方法】PPI の注射製剤の供給が制限された前後の当院における胃酸分泌抑制薬の注射剤および経口剤の処方量を調査した．データは電子カルテから抽出した．
【結果】PPI 注射剤の供給停止期間後，注射剤であるオメプラゾールおよびランソプラゾールの処方数は供給停止前に比べて有意に減少した（*P* 値：<0.001 および <0.001）が，注射剤である H_2 受容体拮抗剤の処方数は有意に増加した（*P* 値：<0.001）．経口胃酸分泌抑制薬の処方量には有意な変化は認められなかった．
【結論】本研究の結果として，他の経路で投与可能な同じ薬剤が入手可能な場合でも，同じ経路で投与される薬剤の安定供給を維持することの重要性が示唆された．

* 〒 903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207
TEL：098-895-3331　FAX：098-895-1477
E-mail：nkatsu@med.u-ryukyu.ac.jp

無断転載禁止

キーワード：プロトンポンプ阻害薬，H_2 受容体拮抗剤，安定供給，先発医薬品，ジェネリック医薬品

Background

In Japan, government-led efforts have been expended to promote the use of generics and biosimilars. In particular, the "Roadmap for Further Use of Generic Drugs" was formulated in April 2013 [1], and the volume share of generics reached 79.0% in September 2022 [2]. Nonetheless, over recent years, achieving a stable supply of pharmaceuticals has become a problem in Japan, with problems in the procurement of active pharmaceutical ingredients [3] causing difficulties in the supply of cefazolin generic drug (GE) products in 2019 [4, 5] and with several GE manufacturers being subjected to administrative punishment from 2021 [6] owing to fraudulent manufacturing, resulting in product recalls and suspension of business; consequently, the GE supply has become unstable. Under these circumstances, the supply of brand-name injectable omeprazole, a proton pump inhibitor (PPI), was discontinued in October 2021 [7]. The University of the Ryukyus Hospital had adopted omeprazole GE and Takepron®, an original intravenous lansoprazole product, as PPIs for injection, and the brand-name injectable omeprazole was not used. However, the supply of these adopted drugs also became unstable because of the increased domestic demand for injectable PPIs following the suspension of the supply of brand-name omeprazole product for injection, and the University of the Ryukyus Hospital was temporarily unable to meet the in-house demand. In response to this problem, we have announced and promoted changes for alternative drug prescriptions, not only in injectable formulations but also in oral formulations, considering that several gastric secretion inhibitors have been adopted in the hospital.

To date, no study has investigated whether the route of administration or same-component medicines are preferred for inducing a change to an allogeneic drug under a drug supply restriction. Therefore, the present study aimed to examine prescription fluctuations under injectable PPI supply instability and to investigate prescription trends for the same drug and similar drugs administered via different routes before and after a period of PPI supply suspension.

Methods

Study design

The surveillance covered the period around June 16, 2022 (from May 17, 2022, to August 9, 2022) when the supply of injectable PPIs was unstable. Data on prescription quantities (vials, ampoules, packets, tablets, and capsules) of injectable gastric secretion inhibitors (omeprazole, lansoprazole, and famotidine) and five of the most frequently prescribed oral gastric secretion inhibitors (esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, vonoprazan, and famotidine) used in our hospital in May 2022 were extracted from electronic medical records (MegaOakDWH, NEC Corp.). Ranitidine for injection, which had been adopted in our hospital, was excluded because it was no longer on the market. Oral raftidine was also excluded because the number of prescriptions was very small.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed on two groups, before and after 30 days around June 16, 2022 (from May 17, 2022, to July 15, 2022). Parametric and nonparametric tests were performed for normally distributed and non-normally distributed data, respectively. The before and after groups were compared using Welch's *t*-test for parametric and unequal-variance data and the Mann-Whitney *U* test for nonparametric data. For multi-group analyses, the Kruskal-Wallis test was employed, followed by the Steel-Dwass test. Statistical analysis was performed using EZR version 1.55 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University) [8], with statistical significance set at $P<0.05$.

Ethics approval

This study does not involve personal information.

無断転載禁止

Therefore, it does not constitute Medical or Health Research Involving Human Subjects.

Results

Supply of PPIs for injection and the response of the pharmacy department

Fig. 1 shows the PPI supply during the study period (from May 17 to August 9, 2022), as well as the response and notifications to the hospital from the pharmacy department. On June 3, 2022, the stock of 20 mg omeprazole for injection became unstable in the hospital owing to a supply adjustment. As the supply of the two adopted injectable PPIs was expected to be insufficient to meet the demand in the hospital from around June 16, the pharmacy department requested doctors and pharmacists in the hospital to consider switching to other drugs (e.g., injectable drugs with the same effect or oral drugs with the same component). The pharmacy department's request was not specified as a drug indication, and the drug indication was left to the physician's discretion. On June 27, orders in the electronic medical record system were suspended due to the end of in-hospital stocks of injectable PPIs. On July 1, prescription orders were resumed because of the arrival of injectable PPIs.

Trends in the prescription of injectable gastric secretion inhibitors before and after the PPI supply restriction

Fig. 2 presents the number of daily prescriptions during the study period (from May 17 to August 9, 2022). The number of prescriptions for 20 mg omeprazole for injection and 30 mg Takepron® for injection peaked on June 23 and June 21, respectively, but declined to zero on June 29 and July 7, respectively. As for 20 mg famotidine for injection, an H_2-receptor inhibitor with no supply restriction (an average of approximately 15.5 ampoules in the immediately preceding month; Table 1), the number of prescriptions from June 27 increased to 53, 60, 53, and 59 ampoules on June 28, June 29, June 30, and July 1, respectively.

A comparison of the change in the average number of prescriptions per day for each drug for 30 days before and after June 16 revealed that the number of prescriptions for 20 mg injectable omeprazole and 30 mg injectable Takepron® significantly decreased (from 31.1 to 19.6 vials, P=0.005, and from 12.1 to 6.4 vials, P=0.007, respectively) after the supply restriction, whereas the number of prescriptions for 20 mg injectable famotidine significantly increased (from 15.5 to 31.7 ampoules, P=0.0002) (Table 1). Prior to the supply restriction, 20 mg omeprazole for injection was the most prescribed injectable gastric secretion inhibitors, with significantly more prescriptions for 20 mg injectable omeprazole than for 30 mg Takepron® and 20 mg famotidine (P value: <0.001 and <0.001). A comparison of daily mean values for 30 days after June 16 indicated that the number of prescriptions for 20 mg injectable famotidine was significantly higher than that for the other two drugs. The total drug costs for omeprazole, lansoprazole and famotidine calculated at 2022 standard drug prices, were JPY 197,760, 141,710 and 47,433 (total 386,903) before supply restrictions, but decreased to JPY 120,922, 73,153 and 90,695 (total 284,770) after supply restrictions.

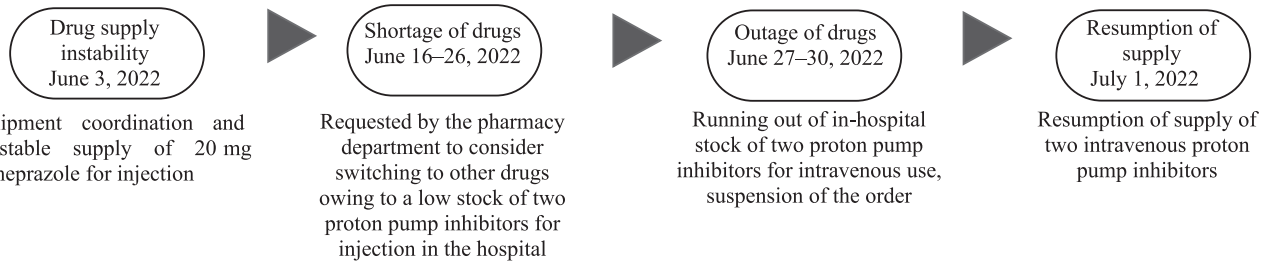

Fig. 1 Supply of injectable proton pump inhibitor preparations during the period covered and the response of the pharmacy department

無断転載禁止

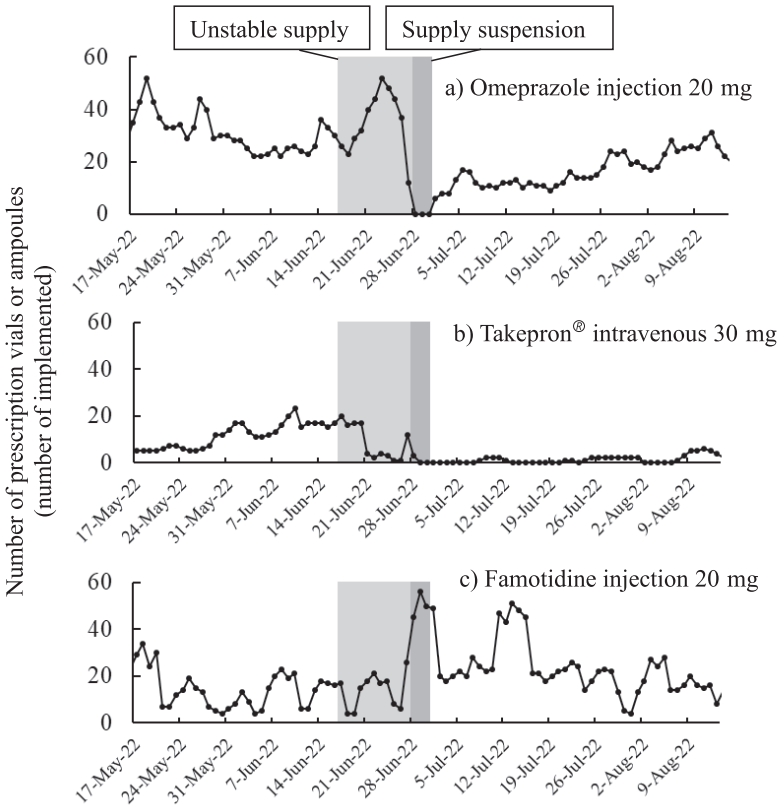

Fig. 2 Trends in the number of daily prescriptions before and after supply restriction on injectable gastric secretion inhibitors. The number of prescriptions per day for injectable gastric secretion inhibitors during the study period was plotted: (a) 20 mg injectable omeprazole, (b) 30 mg intravenous Takepron®, and (c) 20 mg injectable famotidine.

Table 1 Comparison of the daily amount of prescription per drug for injectable gastric secretion inhibitor for 30 days before and after supply restriction

	Before (V or A)	After (V or A)	*P* value
20 mg of omeprazole injection	31.1 ± 7.63	19.6 ± 15.0	< 0.001
30 mg of intravenous Takepron®	12.1 ± 5.44	6.37 ± 7.94	< 0.001
20 mg of famotidine injection	15.5 ± 8.75	31.7 ± 17.4	< 0.001

Data are expressed as mean ± standard deviation.
Statistical analysis was performed using Welch's *t*-test and the Mann-Whitney *U* test.
V: vials, A: ampoules.

Trends in the prescription of oral gastric secretion inhibitors before and after the supply restriction

Table 2 shows a comparison of the average number of prescriptions per day for each drug over 30 days before and after June 16, when the switch to another drug was requested because of supply instability. The number of prescriptions for oral gastric secretion inhibitors remained almost constant (Table 2), with no drugs exhibiting significant changes before and after June 16, when the switch to injectable PPIs and other administration routes was requested. Similarly, no significant changes were observed in the total number of OD preparations available by the simplified suspension method.

Discussion

This study evaluated the trends in in-hospital prescriptions of gastric secretion inhibitors during the period of in-hospital injectable PPI supply instability induced by injectable omeprazole supply constraints and revealed that the injectable H_2-receptor inhibitor was used as an alternative. During the period

無断転載禁止

Table 2 Comparison of the daily amount of prescription per drug for oral gastric antisecretory drugs for 30 days before and after supply restriction

	Before	After	*P* value
Nexium® granules for suspension 10 mg	11.3 ± 17.3	11.1 ± 9.13	0.305
Nexium® capsules 20 mg	39.6 ± 40.4	37.2 ± 30.3	0.862
Lansoprazole OD tablets 15 mg	71.8 ± 68.1	82.5 ± 68.8	0.688
Sodium rabeprazole tablets 10 mg	14.7 ± 13.8	15.4 ± 14.8	0.939
Takecab® tablets 10 mg	35.2 ± 40.4	34.1 ± 33.5	0.744
Takecab® tablets 20 mg	21.4 ± 20.5	22.5 ± 18.5	0.958
Famotidine OD tablets 10 mg	13.2 ± 14.8	19.9 ± 22.4	0.280
Famotidine OD tablets 20 mg	8.13 ± 8.89	10.9 ± 13.2	0.619
OD formulation	2757.9 ± 50.2	3263.0 ± 53.2	0.395

Data are expressed as mean ± standard deviation for tablets, capsules, and packets.
As all data were nonparametric, the Mann-Whitney *U* test was performed.
OD: orally disintegrating.

when the number of injectable PPI prescriptions was "zero", the number of injectable H_2-receptor inhibitor prescriptions increased, completely replacing the PPI prescriptions in the average number of prescriptions per day over 30 days after the onset of supply instability, as compared to that before 30 days (Fig. 2 and Table 1). The total price of the three drugs decreased by JPY 102,133 due to increased prescribing of cheaper famotidine. In contrast, there was no change in the number of prescriptions for oral gastric secretion inhibitors (Table 2), suggesting that drugs with the same effects and route of administration (instead of drugs with the same ingredients) were selected as alternatives. Injectable PPIs and H_2-receptor inhibitors were used in the intensive care setting to prevent stress gastric ulcers[9, 10] and in the surgical setting as part of the clinical pathway for perioperative management[11-13]. In this study, oral lansoprazole was available with the same ingredients as injectable lansoprazole, and esomeprazole (Nexium®) was available as an equivalent oral substitute for injectable omeprazole and injectable lansoprazole in the hospital. However, the number of prescriptions did not increase to compensate for the decrease in injectable PPI prescriptions. This was considered because injectable drugs were selected for intensive care or surgery and oral medications were difficult to use, particularly under sedation or anesthesia. These results emphasize the need to consider not only the efficacy of drugs but also their route of administration according to the intended use of these drugs when selecting alternative drugs in the event of drug supply instability or interruption.

One of the measures to be taken in case of a drug shortage is to switch to alternative products with the same composition (products from other companies). In the present case, we did not switch to an alternative PPI product with the same composition as a response to the restriction in the supply. In Japan, the handling of drugs used in medical institutions or hospitals is generally determined by the pharmaceutical committee of each institution for so-called "in-hospital" or "out-of-hospital" adopted drugs[14, 15], which are subsequently registered in the in-hospital logistics and ordering system for purchase and prescription. In such an operation, drugs from a particular manufacturer, including their dosages, are specified for use in hospitals, and selection and switching to alternatives are necessary for each case of detailed conditions whenever the drug supply is restricted. This makes it difficult to flexibly respond during a period of supply instability. The drug supply situation in Japan has seen a number of cases of shortages in the supply of ethical drugs[16] since the difficulty in cefazolin GE product supply in 2019[3]. In December 2021, the Ministry of Health, Labour and Welfare issued the "Response to shortages in the supply of ethical drugs"[17], which requires relevant organizations to take action in reallocating resources and quickly restoring a stable drug supply

無断転載禁止

system. The pharmaceutical supply survey from May 2023 [18] described that "restricted" and "suspended" items accounted for 14.5% and 8.1% of the total pharmaceutical supply in Japan, respectively. However, those in GE were higher, at 33.0% and 11.4%, respectively. The survey also showed the percentage of each reason for "limited shipments" and revealed the large gap in the percentage of "influence of other companies" as a reason for limited shipments in GE (14.6%), compared to 1.5% in brand-name drugs [18]. Against this background, it can be inferred that the impact of supply restriction on certain pharmaceutical companies or drugs is greater in GE than in originator pharmaceutical companies. In the present study, because of the short duration of injectable PPI shortage, a request was made to consider changing the prescription to an injectable equivalent or an oral equivalent with no restriction on supply, rather than purchasing a temporary alternative same-ingredient drug; however, it would have been difficult to change the adopted drug to another GE drug. This study showed that injectable H_2-receptor inhibitors, drugs with the same indications as PPI, were prescribed as alternatives. Based on these results, proposing drugs with the same route of administration and abundant supply as alternatives would be an effective way to address drug supply insecurity in the event of drug-limited shipments or disruptions.

This study has a few limitations. First, it only examined the number of prescriptions for drugs and did not evaluate the actual drug use in each patient. Ethical issues prevented the evaluation of operating conditions, such as the number of ICU and HCU admissions, where gastric secretion inhibitors are commonly used. Second, the actual impact of pharmacy announcements (e.g., requests to stop orders or to consider switching to another drug) on changes in physician prescription trends was not evaluated. It is possible that when a physician attempted to prescribe an injectable PPI, the PPI order was stopped in the system and the H_2-receptor inhibitor, which could have been entered directly on the injectable order screen, was selected. Further investigation of the patient's background and the actual route of administration were required. Thirdly, this study has been conducted in a single centre study, multi-site study may be more valid.

Conclusions

The present study examined the trends in drug prescriptions during drug supply disruptions at our hospital. Our results indicate the importance of maintaining a stable supply of drugs administered via the same route, even when drugs with other routes of administration are available. As the situation of unstable drug supply in Japan continues, it is hoped that the results of this study will aid in counteracting the drug supply instability during supply disruptions.

Acknowledgements

This study was supported by JSPS KAKENHI (grant number: JP22K06743).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Roadmap for the further use of generic drugs.": <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr-att/2r9852000002z7it.pdf>, Cited 21 Jun 2023.
2) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Roadmap for further use of generic drugs and biosimilar." : <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/kouhatu-iyaku/index.html>, Cited 21 Jun 2023.
3) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Shortage of cefazolin products.": <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000527494.pdf>, Cited 21 Jun 2023.
4) The Japanese Association for Infectious Disease, Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Society for Clinical Microbiology, Japanese Society of Environmental Infections. "Recommendations of the four societies for a stable supply of antimicrobials.": < https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1909_teigen.pdf>, Cited 21 Jun 2023.
5) Tanimura T. Pharmaceutical material shortage problem. *Bull Coll Healthc Manag*. 2020; 12: 54-7. Japanese.
6) Tobita Y, Tamamoto G, Kudou T, et al. Recent non-conformity with PMD Act at pharmaceutical manufacturing sites and preventing measures for

無断転載禁止

reoccurrence of such non-conformity. *J Natl Inst Public Health*. 2022; 71: 140-6. Japanese.
7) AstraZeneca K.K. "Omepral® for injection 20 discontinuation notice.": <https://www2.astrazeneca.co.jp/revise/revdisp.asp?revision_no=277>, Cited 21 Jun 2023.
8) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 452-8.
9) Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013; 41: 693-705.
10) Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2016; 20: 120.
11) Mizuki A, Tatemichi M, Nikaido M, et al. Clinical pathway for bleeding peptic ulcers. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2006; 103: 283-9.
12) Otani K, Kameoka Y, Otaki Y, et al. The evaluation of our clinical pathways for upper gastrointestinal bleeding. *J Jpn Soc Emer Med*. 2014; 17: 49-55. Japanese.
13) Yamasaki M, Fukuda Y, Tanimoto A, et al. Reduction in the rate of postoperative delirium by switching from famotidine to omeprazole in Japanese hepatectomized recipients. *J Pharm Health Care Sci*. 2019; 5: 10.
14) Higashi T, Fukuhara S. Antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infection in Japan. *Intern Med*. 2009; 48: 1369-75.
15) Zamami T, Shiohira H, Nakamatsu M, et al. Revised hospital antibiotic formulary reduces antimicrobial consumption and promotes a shift towards narrow-spectrum antibiotic usage. *Int J Clin Pract*. 2021; 75: e14523.
16) Izutsu KI, Abe Y, Kurita M, et al. Shortages of prescription drugs due to compliance and quality issues in Japan. *Yakugaku Zasshi*. 2023; 143: 139-52. Japanese.
17) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Response to shortages in the supply of ethical drugs.": <https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/000869891.pdf>, Cited 26 Jun 2023.
18) The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of Japan. "Survey on the status of the supply of medicines. May 2023.": <http://www.fpmaj.gr.jp/StableProcurement/documents/2023/202306overview.pdf>, Cited 26 Jun 2023.

無断転載禁止

〔資　　料〕

後発医薬品使用金額ベースにおける医療費抑制の検討

Monetary-based Review of Medical Cost Containment by Promoting the Use of Generic Drugs

橋爪 敦弘*[a]，梶間 渓介[a]，細川 修平[b]

Atuhiro Hashidume*[a], Keisuke Kajima[a], Shuhei Hosokawa[b]

[a] 株式会社日本医薬総合研究所

[b] 一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局

Received September 13, 2023
Accepted January 19, 2024

Summary: In this study we analyzed the monetary effect of the usage rate of generic drugs (GDs) in the Tokyo metropolitan area, in view of the national government's goals of promoting the use of GDs. The FY 2020 data indicated a national average GD usage rate of 78.2% in volume terms, but as low as 48.7% in monetary terms, suggesting room for medical cost containment. Hospitals in Tokyo in particular tended to show a low GD usage rate in monetary terms, which was most pronounced in 400-bed or larger hospitals in Shinjuku and Bunkyo wards. When we looked at spending levels for biosimilars (BSs), large hospitals with 600 beds or more showed lower levels than the national average. This study suggests that promoting the use of GDs in monetary terms and actively introducing BSs at large hospitals will likely contribute to further medical cost containment.

Key words: generic drugs, monetary terms, medical cost containment, Tokyo metropolitan area, biosimilars

要旨：本研究は，政府の後発医薬品使用促進目標に関連し，首都圏での後発医薬品の金額ベースでの使用率を分析した．2020 年のデータに基づけば，後発医薬品の数量ベースでの使用率は全国平均 78.2%であったが，金額ベースでは 48.7%と低く，医療費抑制の余地が示された．特に東京都における病院では金額ベースの後発品使用率が低い傾向があり，新宿区・文京区の 400 床以上の病院で顕著だった．また，バイオシミラー（BS）の使用金額に焦点を当てると，600 床以上の大病院では全国平均よりも低い結果が得られた．本研究から，後発医薬品の金額ベースでの使用促進と大病院での BS の普及によって，さらなる医療費抑制に寄与できる可能性が示唆された．

キーワード：後発医薬品，金額ベース，医療費抑制，首都圏，バイオシミラー

はじめに

我が国の医療費・薬剤費は年々増大し続けており，保険医療制度の崩壊危機が叫ばれるなか，限られた医療資源を有効活用し，医療保険制度を持続可能なものとするために，後発医薬品の使用促進事業が進められてきた．

政府は 2023 年度末までに後発医薬品の「数量シェア 80%」以上という目標を掲げ，使用促進に注力してきた．現在，その目標達成は時間の問題となっているものの，後発医薬品の使用促進によるさらなる医療費抑制は，極めて重要な課題である．

2023 年 7 月に告知された第四期医療費適正化計画（2024～2029 年度）[1] の見直しにおいて，後発医薬品に関しては，現時点の目標値「数量シェア 80%」を達成していない都道府県は，当面の目標として「可能な限り早期に数量シェア 80%の達成」を目指すこととする，と記載されている．また，バイオ後続品について，「『80%以上置き換わった成分数』が全体の 60%以上」との新目標を追加することや，目標達成に向けて，例えば「保険者等による差額通知の実施の支援」「フォーミュラリに関する

* 〒 100-6739 東京都千代田区丸の内 1-9-1
グラントウキョウノースタワー 39 階
TEL：03-6810-0812　FAX：03-5288-8692
E-mail：hashidume@jpmedri.co.jp

無断転載禁止

医療関係者への周知をはじめとした必要な取り組み」などを進めることなどが新たに追加されている．

2017年10月の経済財政諮問会議[2]より，何度かフォーミュラリについて取り上げられており，数量ベースでの後発医薬品への置き換えが進む一方で，医療経済的に効率のよい後発医薬品の使用が求められている．

既存の医薬品と類似した新薬が発売された際に，それまで使用されていた後発医薬品から新薬へ切り替えが行われること等が問題としてあげられていたが，2023年度第四期医療費適正化計画では，「金額ベース等の観点」を踏まえ政府目標を設定するとされている．

後発医薬品の金額シェアは依然として低率であるという状況を踏まえ，現状の後発医薬品の金額シェアを確認するとともに，金額ベースの医療費適正化計画を運用するためには，どのような解析が必要であるかを検討するため本研究を行った．

研究目的

本研究は，後発医薬品使用の指標を数量ベースから金額ベースにシフトすることで，医療費抑制のポイントを特定することを目的とし，医薬品市場として医薬品使用金額が高い首都圏エリアを中心に調査し，医療費適正化計画を作成する際のポイントについて研究を行った．また，新たに目標へ追加されたバイオシミラー（BS）の使用に関しても実態調査を行った．

方　法

1. NDB（期間：2020年4月～2020年9月）より医薬品使用数量及び医薬品使用金額データを収集し，全国の医薬品使用数量及び後発医薬品使用数量割合（以下：後発率），医薬品使用金額割合及び後発医薬品使用金額割合（以下：使用金額率）の算出を行った．
2. 各地域の医薬品使用実態調査を行うため，都道府県ごとの医薬品使用金額，使用金額率を算出し，解析を行った．
3. 首都圏における医薬品使用調査を行うために，全国と首都圏（南関東圏：東京都，埼玉県，神奈川県，千葉県）における医薬品使用状況を先発品・長期収載品・後発医薬品・その他の4つに分け，数量・金額の割合を算出し，比較を行った．
4. 首都圏における医薬品使用調査を行うために，全国と首都圏における医薬品薬効群比較を薬効中分類ごとに集計し，全国と首都圏，東京都，千葉県，埼玉県，神奈川県の後発率の比較を行った．
5. 全国と東京都における医薬品使用状況を確認するために，薬効小分類ごとに使用金額を算出し，医薬品使用ランキング及び使用金額率の算出を行った．
6. 東京都における地域状況を確認するために，23区と23区外に分類し，各地域における使用金額率を算出し，各病床区分の使用金額率の算出も行った．
7. BSの使用状況を確認するために，全国及び東京都のバイオ医薬品の使用金額を先発品・BSごとに算出し，比較を行った．

結　果

1. 全国の後発率及び使用金額率

2020年4月から9月までのNDBデータを解析し，全国での後発医薬品が存在する医薬品の使用数量及び使用金額を100%とし，全国の後発率および使用金額率の算出を行った．後発率を示す後発品数量は78.2%であった．使用金額率を示す後発品金額では48.7%であった．仮に後発率80%を達成した際の使用金額率を算出すると，51.4%であった（Fig. 1：Fig. は本文後に一括掲載）．

2. 医薬品使用金額市場・使用金額率

医薬品金額ベースの医薬品市場は主に大都市圏に集中しており，東京，埼玉，神奈川，千葉からなる南関東圏（首都圏）が全国の医薬品使用金額の上位に位置することが確認された．後発品の使用金額率においては，大都市圏の東京都，大阪府，愛知県の順で長期収載医薬品の使用金額が多く，使用金額率が低いことが確認された（Fig. 2）．

3. 首都圏の医薬品使用内訳

公共交通機関の普及により医療機関へのアクセスが容易と考えられる首都圏において，比較を行った．解析の結果，長期収載品の使用金額率では東京都が16.9%で，全国平均の16.1%を上回った．また薬効別の使用金額率では，東京都がほぼ全ての薬効群において全国平均を下回る唯一の地域であった（Fig. 3～8）．

無断転載禁止

4. 東京都における地域別の状況調査

東京都におけるエリアごとの状況を把握するために，23 区と 23 区外での使用金額率調査を行った．その結果，使用金額率が新宿区，文京区ではそれぞれ 29.7%，30.2%と大幅に低いことが確認された．さらに病床別に解析を行ったところ，全体として 400 床以上の大病院では使用金額率が低い傾向が見られ，新宿区や文京区など大病院が多いエリアで，使用金額率が低いことが確認された（Fig. 9, 10）．

5. BS の使用状況の分析

地域状況解析を踏まえ，東京都全体と全国平均の比較を行った．また，特に使用金額率が低い 600 床以上の大病院において，同様の比較を行った（Table 1）．

東京都全体の BS 使用金額率は 17.0%で，全国平均と変わらなかった（Table 2）．東京都の 600 床以上の大病院では 12.4%と，全国平均よりも 1.8 ポイント低い結果が得られた（Table 3）．

Table 1　バイオシミラー（BS）調査品目

ベバシズマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ（遺伝子組換え）
ソマトロピン（遺伝子組換え）
トラスツズマブ（遺伝子組換え）
エタネルセプト（遺伝子組換え）
アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）
リツキシマブ（遺伝子組換え）
インスリンリスプロ（遺伝子組換え）
テリパラチド（遺伝子組換え）
ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）
インスリングラルギン（遺伝子組換え）
フィルグラスチム（遺伝子組換え）
エポエチンアルファ（遺伝子組換え）

Table 2　全国対東京都　BS 使用金額及び使用金額率

	区　分	金額（百万円）	金額率
全国平均	長期品	243,915	83.0%
	後発品	49,839	17.0%
	合　計	293,754	100.0%
東京都	長期品	14,062	83.0%
	後発品	2,873	17.0%
	合　計	16,935	100.0%

全国平均と東京都では，BS の使用金額率に大きな差は確認できなかった

Table 3　全国対東京都　600 床以上での BS 使用金額及び使用金額率

	病床区分	区　分	金額（百万円）	金額率
全国	600 床以上	長期品	77,418	85.8%
		後発品	12,856	14.2%
		合　計	90,274	100.0%
東京都	600 床以上	長期品	6,643	87.7%
		後発品	936	12.4%
		合　計	7,579	100.0%

全国の 600 床以上の病院よりも東京都の 600 床以上の使用金額率が低く，東京都の使用金額率ベース低下の一因となっていることが推測される

考　察

今回の結果より，政府目標である後発率 80%の達成は目前であるが，使用金額率に指標を変えると，51.4%と約半分の医療費を削減するにとどまることがわかった．全国の後発率は高くなっているが，医療費抑制の観点においては，使用金額率で 50%を下回ることが示された．

各都道府県における使用金額率を算出した結果，医薬品市場として使用金額が高い首都圏において使用金額率は低く，政府目標の後発率 80%には，全国平均で到達しようとしているが，医療費抑制の指標として使用金額率を目標数値として使用し，医療費抑制のポイントとして明確化する必要があると考察される．

特に，首都圏における調査からは，「1. 医薬品の使用状況」，「2. 使用促進が進んでいる地域と遅れている地域の分類」，「3. 病床区分単位・病院単位」，「4. 薬効群単位」の 4 点を調査することにより，BS を含めた使用金額率を用いて，削減額の明示化が可能となることが示唆された．明示化された削減額を目標とすることで，使用金額率の低い薬効群を対象とした医療費抑制プランを，エリア・病院単位にまで構築できることが示唆された．

今回解析例として提示を行った東京都は 500 床以上の大病院が多く大学病院も多いため，高額医薬品の使用や新規治療法に関する臨床研究も盛んである地域と推察され，後発率及び使用金額率が低いと考察される．東京都全体としては，使用金額率が全国平均を下回るものの，地域単位解析により葛飾区，

無断転載禁止

足立区，台東区など，使用金額率が 50％を超えているエリアも存在することがわかった．

今回は，病院単位での解析は算出しなかったが，使用金額率の高いエリアの自治体病院をモデル病院とし，エリア内においてバイオシミラーも含めた使用金額率が高い薬効群を特定後，自治体病院からそれらの薬効群使用医薬品推奨リストの策定・発信などを行い，連携医療機関に浸透させる．そして浸透後に，新たな使用金額率の低い薬効群使用医薬品推奨リストなどの制定を行い，徐々に使用医薬品推奨リストを拡大していくといった方策も，医療費抑制プランの一つとして考察できる．

結　　語

後発率から使用金額率へと評価の軸を移すことにより，医療費抑制金額と目標設定をより明確化することが可能であると確認された．今回の解析により，エリアごとに医薬品使用実態調査を行い，長期収載医薬品だけではなく，薬効ごとに新薬を含めたすべての医薬品分析を行う必要があると考察する．類似新薬が出た場合には，考察で述べた薬効群使用医薬品推奨リストのように明確な使用ルールを制定することが必要であり，そのためには治療ガイドラインに則したエビデンスベースのフォーミュラリの適切な運用が必要であると考える．

第四期医療費適正化計画において，フォーミュラリも表記されているが，フォーミュラリを導入する際には，最初のステップとして今回の解析のような地域ごとの医薬品使用実態調査が必要となる．その後，医薬品実態に則した薬効群使用医薬品推奨リストや医薬品の使用ルールを地域単位で策定することが必要である．

本研究で行った首都圏のみならず，各都道府県単位で同様な解析を行い，その地域にあったフォーミュラリを含めた医療費抑制プランを策定することが必要と考える．

利益相反（COI）の開示

本稿作成にあたり，全ての著者は開示すべき利益相反関係はない．

参考文献

1）　厚生労働省：医療費適正化に関する施策についての基本的な方針の全部を改正する件（令和 5 年厚生労働省告示第 234 号）（改正告示），令和 5 年 7 月 20 日．

2）　内閣府：平成 29 年第 14 回経済財政諮問会議，平成 29 年 10 月 26 日，議事要旨 4 ページ．

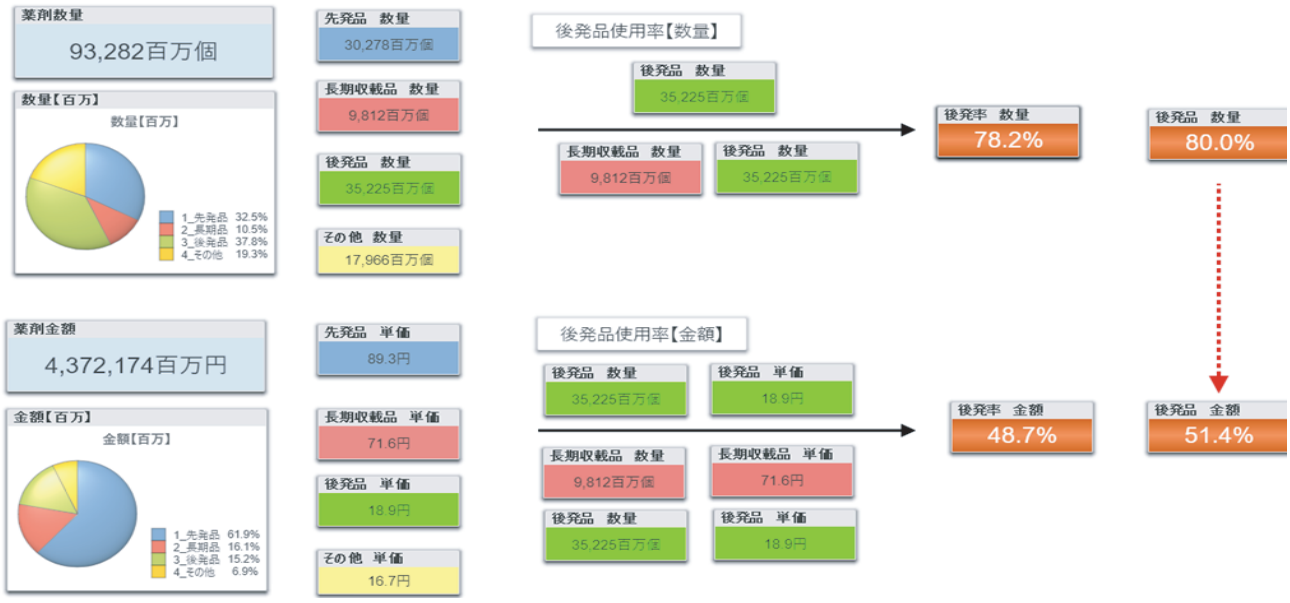

Fig. 1　全国後発品使用状況：後発率と使用金額率（2020 年 4 月～ 2020 年 9 月）
使用数量 78.2%→ 80.0%を達成しても，金額ベースでは 51.4%の削減であり，改善の余地はまだ存在する

無断転載禁止

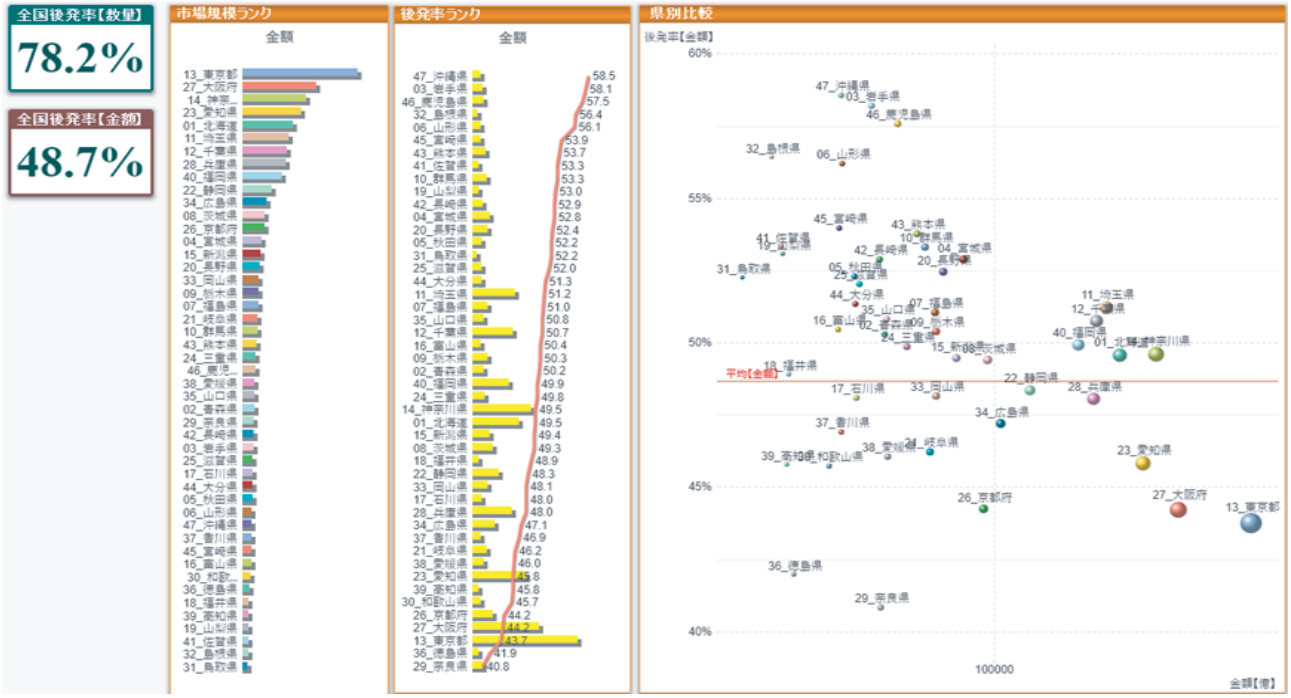

Fig. 2　全国医薬品市場規模ランキング及び使用金額率ランキング
医薬品市場規模ランキングは人口が多い首都圏が上位を占めており，首都圏における後発医薬品使用金額割合を調査することとした

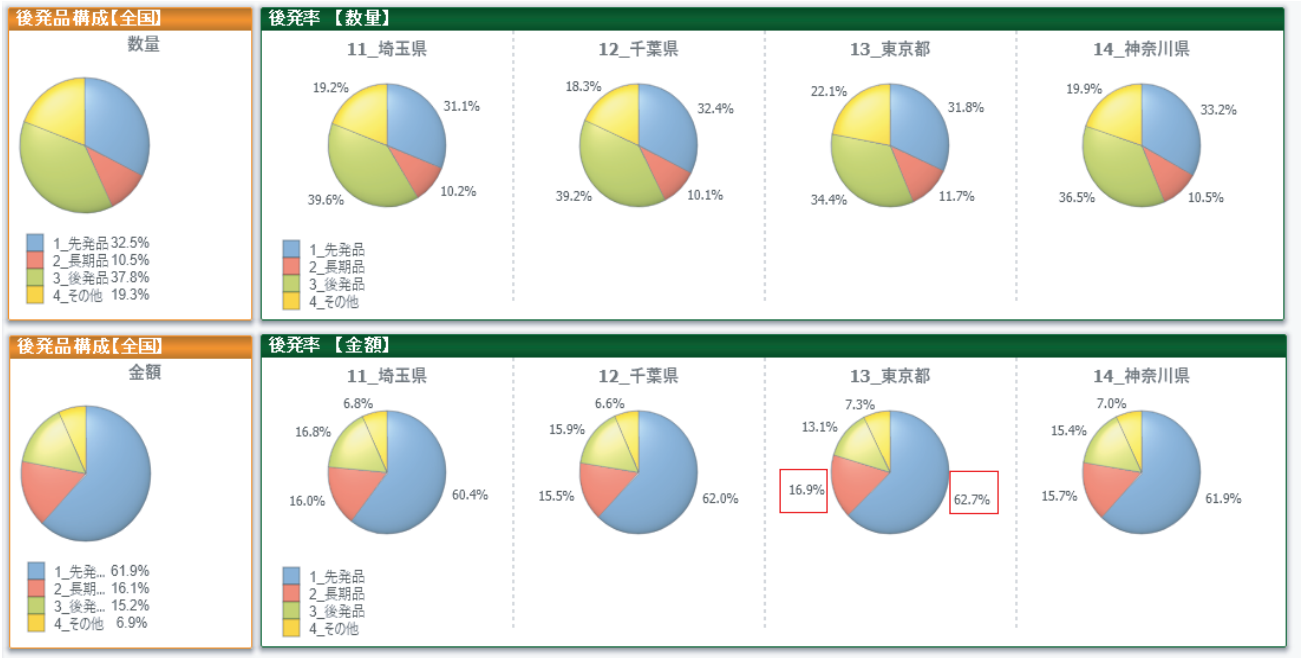

Fig. 3　全国対首都圏　後発率と使用金額率
全国対首都圏の比較では東京都のみ，先発医薬品と長期収載品目の使用金額割合が高いことが示された

無断転載禁止

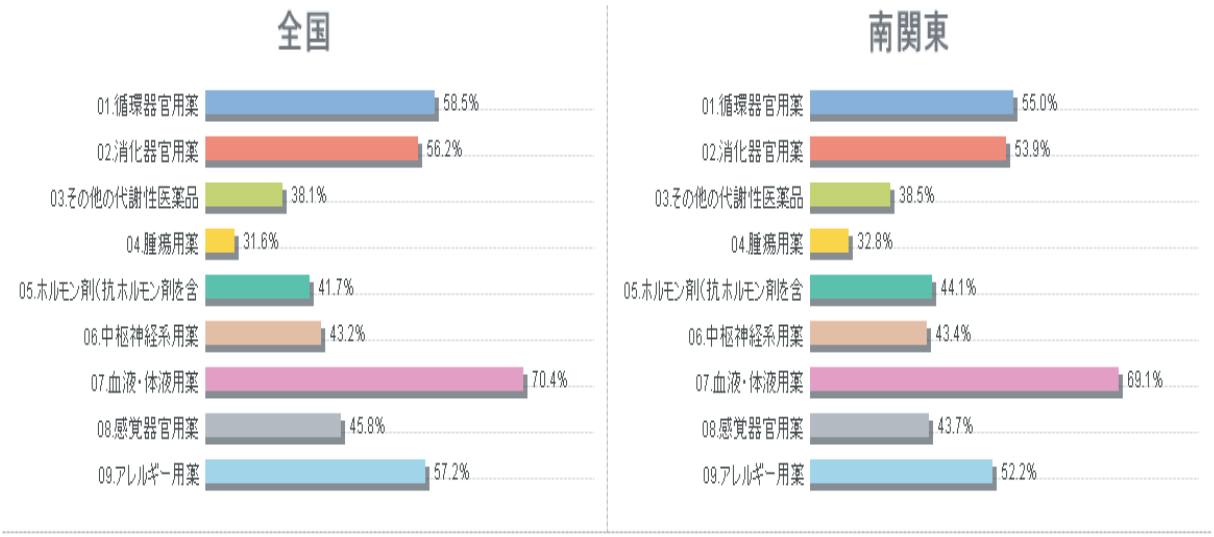

Fig. 4　全国対首都圏　使用金額率【薬効中分類】
薬効中分類における全国平均と首都圏の使用金額ベース割合を比較すると，首都圏では全国平均よりも使用金額割合が低い傾向

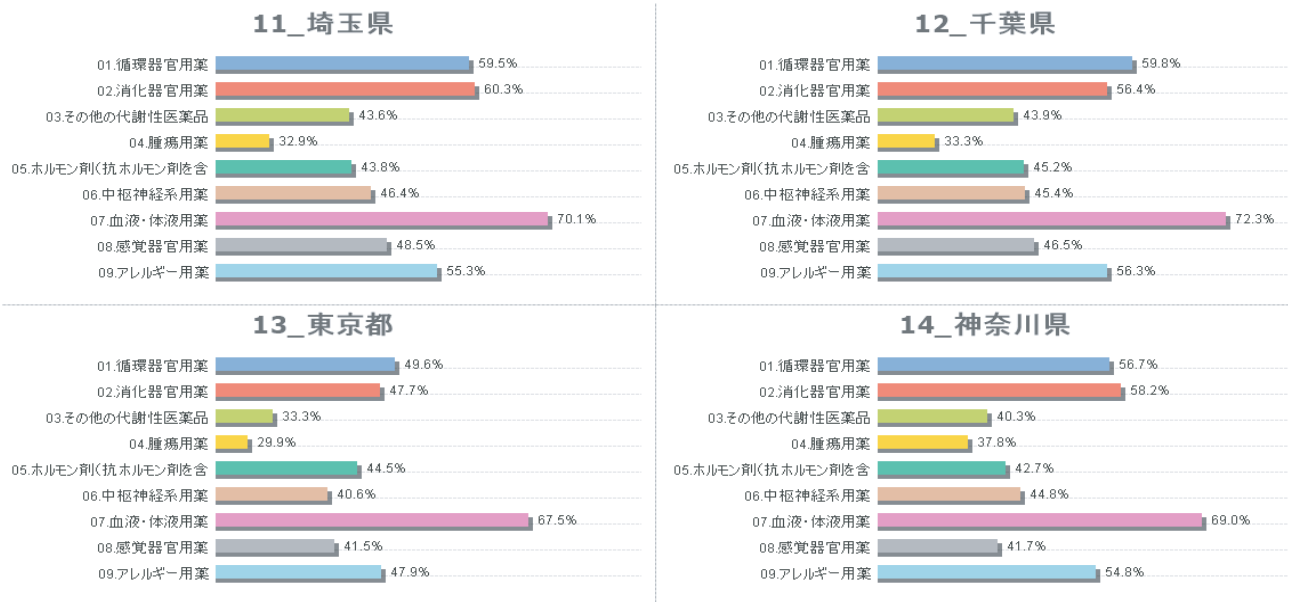

Fig. 5　首都圏　県別の使用金額率【薬効中分類】
薬効中分類における全国平均と一都三県の使用金額ベース割合を比較すると，東京都のみ，ほぼすべての薬効で全国平均よりも低いことが示された

無断転載禁止

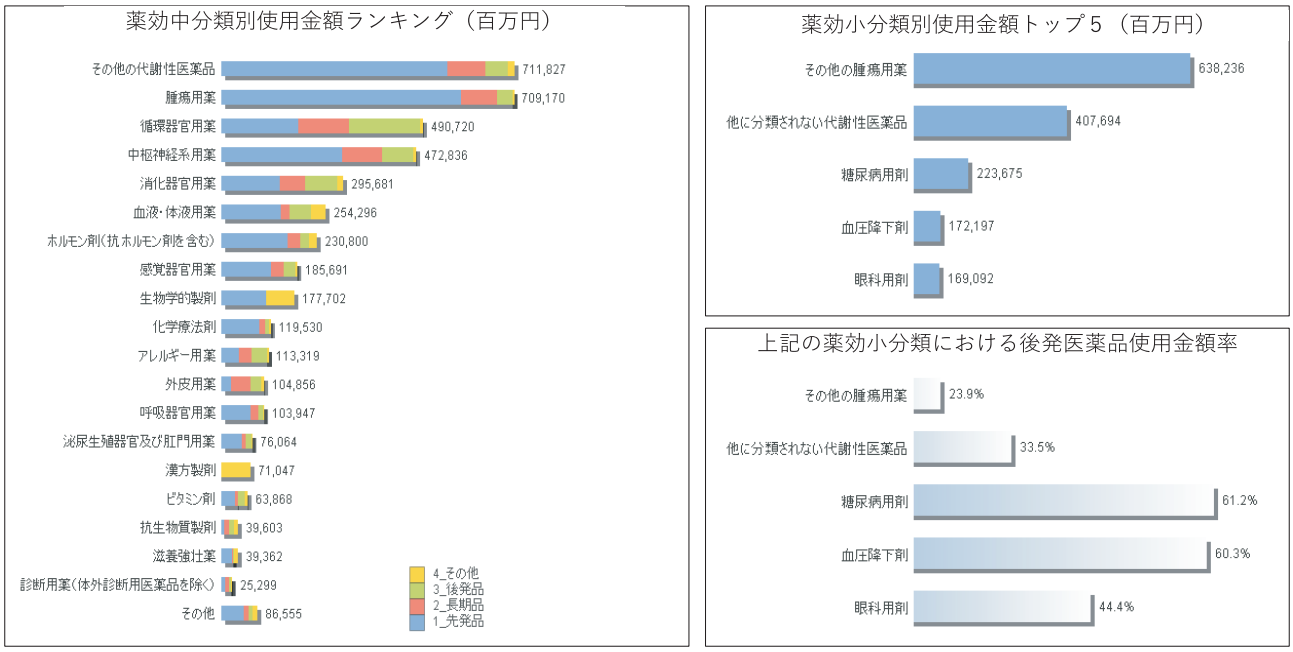

Fig. 6　全国の医薬品使用金額ランキング【薬効小分類】
さらに薬効中分類から薬効小分類に分解し，金額ベースでの比較検討を行った

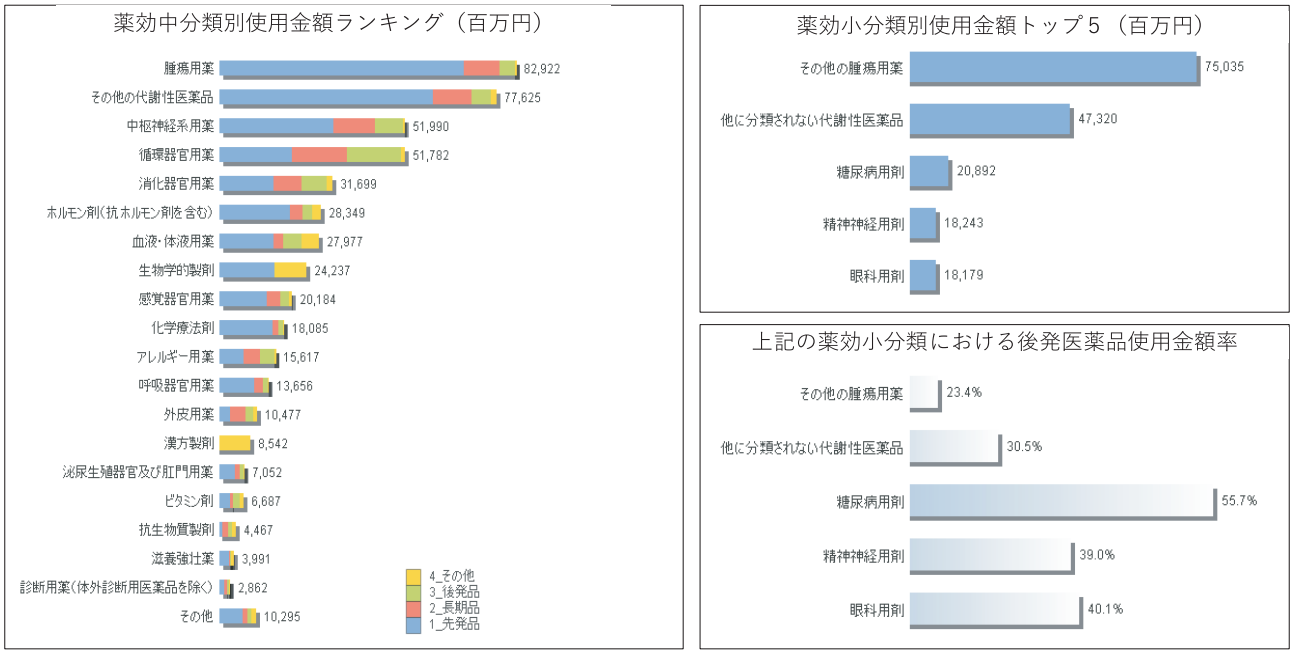

Fig. 7　東京都の医薬品使用金額ランキング【薬効小分類】
東京都のみで薬効中分類から薬効小分類に分解し，金額ベースでの比較検討を行った

無断転載禁止

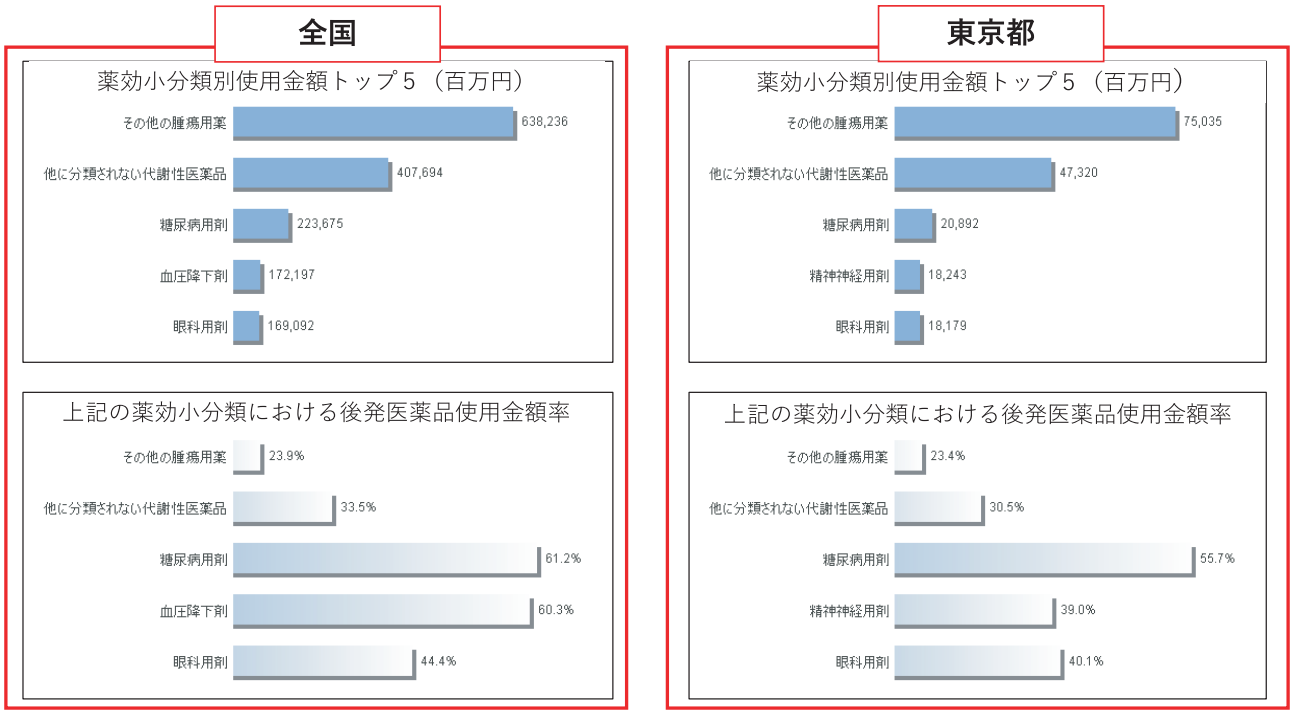

Fig. 8　全国対東京　医薬品使用金額ランキング【薬効小分類】
東京都での薬効小分類別使用医薬品トップ５における後発医薬品使用金額率は，全国と比べて低い割合となっていることが示された．薬効群を用いて比較することで対象エリアの特徴も見え，金額ベースでのより効果的な医療費抑制案を検討可能であることが示唆された

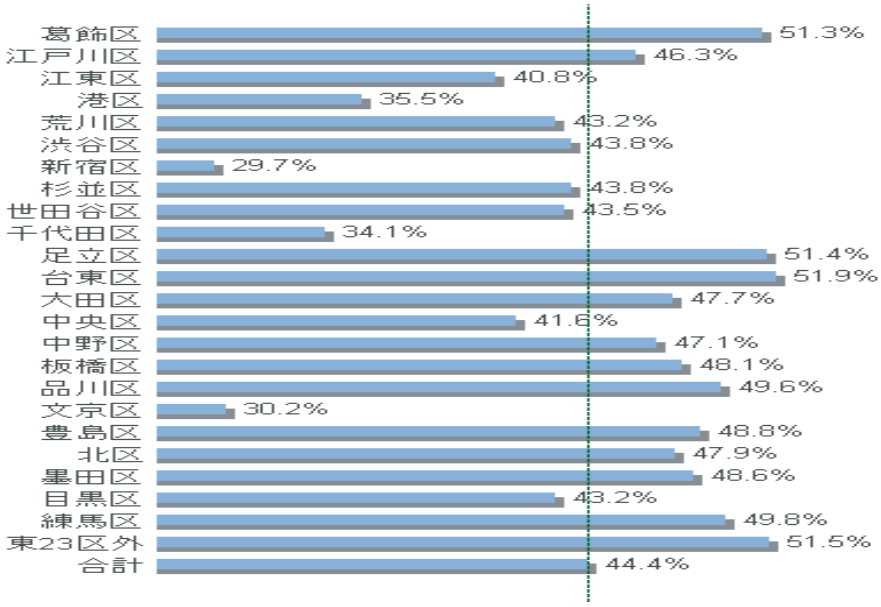

Fig. 9　東京都エリア別　使用金額率
東京都の 23 区と 23 区外で後発医薬品使用割合を調査した結果，区単位でのばらつきを確認できた．これにより，地域特性の調査が可能であることが示唆された

無断転載禁止

HPエリア名	合計	1_19床以下	2_20~99床	3_100~199床	4_200~399床	5_400~599床	6_600床以上
合計	**44.5%**	**49.5%**	**43.4%**	**48.5%**	**47.9%**	**41.1%**	**31.2%**
葛飾区	**51.3%**	54.2%	45.1%	56.2%	44.6%	-	-
江戸川区	**46.3%**	50.4%	40.8%	29.3%	59.0%	33.8%	-
江東区	**40.8%**	51.5%	53.2%	51.6%	52.2%	42.2%	16.1%
港区	**35.5%**	43.8%	27.2%	7.6%	31.5%	44.2%	31.2%
荒川区	**43.2%**	46.8%	43.2%	69.1%	-	29.4%	-
渋谷区	**43.8%**	43.0%	35.4%	70.5%	83.7%	65.9%	28.3%
新宿区	**29.7%**	41.6%	50.7%	34.8%	43.7%	39.0%	22.7%
杉並区	**43.8%**	45.1%	37.7%	45.5%	42.0%	-	-
世田谷区	**43.5%**	43.9%	48.4%	50.4%	47.5%	32.5%	54.4%
千代田区	**34.1%**	36.3%	41.3%	30.3%	18.3%	34.8%	-
足立区	**51.4%**	53.9%	42.7%	46.6%	56.1%	-	-
台東区	**51.9%**	51.5%	37.6%	58.3%	-	51.8%	-
大田区	**47.7%**	51.1%	51.1%	51.4%	49.8%	47.1%	36.6%
中央区	**41.6%**	45.6%	52.2%	-	-	36.9%	-
中野区	**47.1%**	46.3%	58.4%	55.5%	38.8%	50.9%	-
定義外	**51.0%**	33.5%	8.8%	57.3%	57.8%	-	-
板橋区	**48.1%**	50.0%	51.0%	56.7%	49.3%	45.1%	45.4%
品川区	**49.6%**	50.1%	49.0%	45.9%	52.5%	48.2%	50.5%
文京区	**30.2%**	45.6%	33.2%	54.9%	-	-	27.5%
豊島区	**48.8%**	49.4%	44.4%	53.8%	51.5%	43.9%	-
北区	**47.9%**	50.1%	38.2%	37.1%	59.9%	-	-
墨田区	**48.6%**	50.8%	10.5%	52.9%	49.5%	44.7%	53.5%
目黒区	**43.2%**	44.4%	61.9%	-	44.1%	-	36.8%
練馬区	**49.8%**	52.7%	54.2%	69.2%	46.5%	31.4%	-
東23区外	**51.5%**	54.1%	49.8%	54.3%	56.8%	41.1%	45.2%

Fig. 10　東京都エリア別，病床区分別　使用金額率
400 ～ 599 床及び 600 床以上の病院において，後発医薬品使用金額率が低い傾向にあり，600 床以上の病院を有するエリアでは使用金額率がより低い傾向にあることが示された

無断転載禁止

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。

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薬協会員の30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。 ※2024年4月時点	アクセスはこちらから!
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」**の一覧表も掲載しています。	アクセスはこちらから!
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。	アクセスはこちらから!
製品の供給状況について	製品ごとの「出荷量の状況」「製造販売業者の対応状況」「出荷停止又は限定出荷の解消見込み時期」、各製品の出荷状況に関する「案内文書」の情報を掲載しています。	アクセスはこちらから!

【会員会社一覧】

あゆみ製薬株式会社/岩城製薬株式会社/大蔵製薬株式会社/キョーリンリメディオ株式会社/共和薬品工業株式会社/コーアイセイ株式会社/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/全星薬品工業株式会社/大興製薬株式会社/ダイト株式会社/高田製薬株式会社/辰巳化学株式会社/鶴原製薬株式会社/トーアエイヨー株式会社/同仁医薬化工株式会社/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/ネオクリティケア製薬株式会社/株式会社ビオメディクス/光製薬株式会社/株式会社陽進堂/ロートニッテン株式会社

JGA
Japan Generic Medicines Association
日本ジェネリック製薬協会

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

@official_jga

YouTube

情報BOX

令和 6 年 1 月 17 日開催／中央社会保険医療協議会 総会（第 579 回）
資料 総 - 2 参考 1 より作成

令和６年度薬価制度改革の骨子

（令和 5 年 12 月 20 日 中央社会保険医療協議会 了解）

第１　基本的考え方

これまでの累次の薬価改定の結果や現下の課題，「経済財政運営と改革の基本方針 2023」（令和 5 年 6 月 16 日閣議決定）において，「創薬力強化に向けて，革新的な医薬品，医療機器，再生医療等製品の開発強化，研究開発型のビジネスモデルへの転換促進等を行うため，保険収載時を始めとするイノベーションの適切な評価などの更なる薬価上の措置（中略）を推進する．これらにより，ドラッグラグ・ドラッグロスの問題に対応する．」，「医療上の必要性を踏まえた後発品を始めとする医薬品の安定供給確保（中略）を図る．」とされていることなどを踏まえ，令和 6 年度薬価制度改革においては，以下の点に基づき対応することとする．

- ➢ 我が国の創薬力強化とともに，ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの解消を実現するため，革新的新薬のイノベーションの適切な評価を推進するための薬価上の措置を行う．
- ➢ 後発品を中心とした安定供給の課題を解消するため，後発品企業の産業構造の転換を促すとともに，医療上必要性の高い品目の安定供給の確保につなげるための薬価上の措置を行う．
- ➢ なお，これらの薬価上の措置を行うとともに，長期収載品から後発品へのさらなる置換えを従来とは異なる方法で進めることにより，我が国の製薬産業について長期収載品に依存するモデルから高い創薬力を持つ研究開発型のビジネスモデルへの転換を進めていく．

第２　具体的内容

1．ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの解消に向けた革新的新薬のイノベーションの適切な評価

(1) 日本への早期導入に関する評価

①革新的新薬を日本へ迅速に導入した場合の評価【基準改正】

○薬事制度の先駆的医薬品に対応する先駆加算に準じた取扱いとして，以下の要件を全て満たす品目について，新規収載時の補正加算，追加された効能・効果又は用法・用量における改定時加算及び市場拡大再算定における補正加算として，日本へ迅速に導入したことを評価する．（迅速導入加算）

- ・国際的な開発が進行している（国際共同治験の実施）又は日本において海外と同時若しくは海外より先に治験が実施されている品目
- ・医薬品医療機器等法における優先審査品目
- ・承認申請時期が欧米より早い又は欧米で最も早い申請から 6 か月以内の品目
- ・承認時期が欧米より早い又は欧米で最も早い承認から 6 か月以内の品目

②収載後の外国平均価格調整【基準改正】

○収載後の外国平均価格調整について，令和 6 年度以降に収載される品目に対しては，現行の原価計算方式における対応に加え，類似薬効比較方式（Ⅰ）で算定される品目についても適用することとし，具体的には，以下に掲げる要件の全てに該当する医薬品については，薬価改定の際に，1 回に限り，外国平均価格調整を

無断転載禁止

行うこととする．ただし，当該医薬品に係る後発品が薬価収載されるか，当該医薬品の薬価収載の日から 15 年を経過するまでの間に限る．

○価格調整方法は，収載時の外国平均価格調整のルールに準じて対応するが，価格の引上げに関しては，患者負担増への影響等を配慮する必要があることから，改定前薬価の 1.20 倍を上限とすることとする．

〈適用対象となる医薬品〉

・原薬・製剤を輸入しているもの
・薬価収載時に参照できる外国価格がなかったもの
・薬価収載後，いずれかの外国価格が初めて掲載されたもの

(2) 新薬創出・適応外薬解消等促進加算の見直し

①新薬創出等加算の見直し【基準改正】

新薬創出・適応外薬解消等促進加算（以下「新薬創出等加算」という．）を革新的新薬の薬価を維持する制度とするため，以下のとおり見直すこととする．

〈企業要件・企業指標〉

○制度が試行的に導入された当初から未承認薬・適応外薬の解消等の取組を評価する趣旨で企業の取組みを評価していたが，

・品目要件により革新的な医薬品を評価の対象とすることで，このような品目の開発促進という企業側のインセンティブにつながると考えられること
・企業要件・企業指標は企業の規模に依存するところがあり，ベンチャー企業やスタートアップ企業では高いポイントを得られにくい状況であること

等を考慮し，企業指標に基づく加算係数の設定（加算額の調整）については廃止する．

○企業指標は廃止するが，本制度において革新的医薬品の国内開発を進めていく趣旨を継続させるため，新薬創出等加算の対象となる企業については，現行の対象企業の要件に加え，上記加算係数の設定に用いた企業指標に倣い別添 1 の項目のとおり企業ごとの開発状況を確認し，過去 5 年間いずれの項目も満たさない場合には，新薬創出等加算の加算対象外とする．

○なお，別添 1 の確認事項に関しては，新薬創出等加算の対象企業の確認に用いるとともに，「第 3 その他（1）ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの解消，イノベーションの適切な評価」における検証においても活用する．

〈品目要件〉

○品目要件として，新薬創出等加算の対象に以下の品目を追加する．

・薬価収載時において小児の効能・効果，用法・用量が明確であり，小児加算による評価の対象となり得る品目（令和 6 年度以降に収載される品目に限る．）及び小児に係る効能・効果等が追加され薬価改定時の加算が適用された品目
・1.（1）の日本への早期導入に関する加算の対象品目

〈加算額〉

○現行の加算額の計算式を見直し，改定前薬価を維持する加算額とする．ただし，その実勢価格の薬価との乖離率が全品目の平均乖離率を超える品目については，加算を適用しない．

○なお，新薬創出等加算の累積額控除については，従来どおり，控除の時期にそれまでの累積額を控除する．

〈控除時期〉

○加算の累積額の控除時期については，令和 6 年度薬価改定においては従来どおり改定時に控除する．

○今後の控除時期については，令和 6 年度薬価改定に伴う見直しによる医薬品開発への影響等を検証した上で，次期薬価改定において結論を出すこととする．

②その他の運用の見直し【基準改正】

○新薬創出等加算の品目要件である「新規作用機序医薬品から 3 年以内・3 番手以内であり新規作用機序医薬

無断転載禁止

品が加算適用品又は基準該当品」との規定について，薬理作用によらず，

1）有用性加算等に該当し品目要件を満たす品目を比較薬として算定された品目

2）1）に該当する品目を比較薬として算定された品目

については，有用性加算等に該当する品目の収載から 3 年以内に収載され，3 番手以内のものに限り，品目要件を満たすものと扱うこととする．

（3）新薬の薬価収載時における評価

①有用性系加算の定量的評価の評価項目の見直し【運用上の対応】

○有用性系加算の定量化に関して，最近の医薬品の開発状況等を踏まえ，「有用性系加算の定量的評価の評価項目の見直し」（別添 2）のとおり，新たに評価項目を追加し，令和 6 年度の新薬収載時から用いることとする．

②補正加算における加算率付与の考え方の見直し【運用上の対応】

○市場性加算，小児加算等の有用性系加算以外の補正加算に関して，最近の医薬品の開発状況（国際共同治験など国際的な医薬品開発の状況）や，症例数等による治験の実施の困難さ等を踏まえ，現在規定されている範囲内で，加算率を柔軟に判断することとする．また，薬価改定時の加算や再算定時の補正加算についても，同様に取り扱うこととする．

（4）新薬の薬価改定時における評価

①薬価改定時の加算の併算定【基準改正】

○薬価改定時の加算に関して，複数の効能追加がなされた場合には，追加された効能ごとに加算の該当性を判断することとし，現在併算定を認めていない範囲のものについて，互いに併算定を認めることとする．その際，患者負担増への影響等を配慮する必要があることから，改定前薬価の 1.20 倍を上限とすることとする．

②薬価改定時の加算と新薬創出等加算の適用方法【基準改正】

○薬価改定時の加算と新薬創出等加算の適用方法について，薬価改定時の加算の評価を適切に薬価に反映させるため，「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」を適用してから，「既収載品の薬価改定時の加算」を適用する形とする．その際，患者負担増への影響等を配慮する必要があることから，改定前薬価の 1.20 倍を上限とすることとする．

（5）小児用の医薬品に関する評価

①小児用医薬品の評価充実

○新規収載時，薬価改定時及び市場拡大再算定適用時における，小児用の医薬品に関する加算の加算率について，最近の医薬品の開発状況や，症例数等による治験の実施の困難さ等を踏まえ，現在規定されている範囲内で，加算率を柔軟に判断することとする．（1.（3）②参照）【運用上の対応】

○小児の効能・効果，用法・用量が明確であり，小児加算による評価の対象となり得る品目は，新薬創出等加算の品目要件に追加する．（1.（2）①参照）【基準改正】

②成人と小児の同時開発に係る評価【基準改正】

○薬事制度において，新有効成分含有医薬品又は新効能医薬品については，成人用途の開発時に企業判断で小児用途の開発計画も同時に策定し，審査当局である独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が確認する仕組みを設けることとされていることを踏まえ，PMDA の確認を受けた開発計画に基づき開発を進め，小児の適応が承認された場合には，薬価収載時，薬価改定時及び市場拡大再算定適用時における小児加算の加算率をより高く評価する．

無断転載禁止

③小児開発に取り組んでいる企業の評価【基準改正】

○小児開発は困難であり，採算があわないことが指摘されていることから，②における成人用途の開発時に小児用途の開発計画が同時に策定された品目であって，当該計画に沿って開発が進められている品目について市場拡大再算定が適用される場合（類似品としての再算定が適用される場合を含む.）は，開発中の段階であっても市場拡大再算定の補正加算と同様の評価を行い，引下げ率を緩和することとする.

(6) 新規モダリティのイノベーション評価

①原価計算方式における開示度向上

○原価計算方式における開示度向上はかねてからの課題であり，開示度に応じた措置を講じているが，最近の新薬の開発が世界的な新興企業によって進められているものが多いこと，開発・製造が企業やグループ会社内で完結するものではなく，委託なども含め様々な企業が関わりながら進められている現状を踏まえると，ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスへの影響を回避しながら実効性を伴う見直しを行うことは難しいことを踏まえ，今回の薬価改定では特段の見直しは行わず，次期薬価改定に向けて検討を進めることとする.

○原価計算方式には透明性の確保に関する課題があることを踏まえ，類似薬効比較方式（Ⅰ）による算定をより積極的に進めるための具体的な方策について，次期薬価改定に向けて検討を進めることとする.

②新規モダリティのイノベーション評価

○医薬品の例により対応する再生医療等製品も含め，新規モダリティ等の類似薬がない革新的新薬における薬価上の適切なイノベーション評価の在り方等について，次期薬価改定に向けて検討を進めることとする.

(7) その他のイノベーション評価に関する事項

①標準的治療法の考え方【運用上の対応】

○薬価収載時の有用性系加算の適用に係る標準的治療法の取扱いについて，薬価算定時点において国内のガイドラインに記載されていない場合であっても，薬価収載後には本邦で標準的治療法となることが明らかであると見込まれる場合等は，評価の対象として取り扱うこととする.（⑤1）参照）

②比較薬における G1 品目及び G2 品目の取扱い【基準改正】

○ G1 ／ G2 品目を配合成分に含む新医療用配合剤や G1 ／ G2 品目と有効成分が同等で投与経路が異なる新薬など，特に必要と認められる場合は，G1 ／ G2 品目を新薬の薬価算定における比較薬とできるようにする.

○その際，G1 ／ G2 品目は後発品を基準とした薬価に引下げが行われていることを踏まえ，当該品目を比較薬とする場合には，G1 ／ G2 ルールが適用される直前の薬価を用いて一日薬価合わせを行う（新医療用配合剤の薬価算定を行う場合を除く.）こととする.

③剤形追加等の取扱い【基準改正】

○新薬創出等加算の品目要件を満たす既収載品と組成及び効能・効果が同等であって，製造販売業者が同一の品目について，既収載品の収載から間を置かずに薬価基準収載希望書が提出されたものの，有用性系加算が適用されないなど品目要件を満たさない場合は，当該既収載品と同様に新薬創出等加算の対象として扱い，当該既収載品について加算額を控除する際に同時に加算額を控除することとする.

○一方で，既収載品と組成及び効能・効果が同等であって，製造販売業者が同一の品目について，既収載品の収載から 5 年を経過するなど大きく間をおいて薬価基準収載希望書が提出された場合には，当該新規収載品について有用性系加算が適用される場合であっても，新薬創出等加算の対象としないこととする.

④類似薬効比較方式（Ⅰ）における薬価の適正化

○原価計算方式に代わり類似薬効比較方式（Ⅰ）による算定をより積極的に進めるのであれば，臨床試験成績，

無断転載禁止

薬事承認内容等から，比較薬とは臨床上の位置づけ等が異なり，単純に一日薬価合わせを行うことが同等の評価とはいえないと考えられる新規収載品目については，一日薬価を合わせて算定した後，一定の範囲で減算することを可能とする規定を設けることが適当であるが，適用に当たって考慮すべき因子や調整の幅等については慎重に検討する必要があることから，引き続き検討することとする．

⑤その他

1）新薬に係る薬価制度の見直しに伴う対応

○①～③のような取扱いをはじめとして，今回の新薬の薬価収載時等の評価に係る対応に関しては，個別の事例ごとに判断するものであるため，薬価算定組織における個別品目の薬価算定において今回の改正内容に係る事項があれば，その点も含め議論するとともに，薬価収載の審議を行う中医協総会において必要に応じて説明することとする．

2）薬価基準収載希望書への記載【その他（通知改正）】

○今回の新薬に係る薬価制度の見直しに伴い，国内外の開発状況等が把握できるよう，薬価基準収載希望書に以下の事項を記載・添付することを求めることとする．

・国際共同治験を含む治験の実施時期等の開発計画がわかる資料
・欧米における承認の有無及びその時期
・欧米における小児適応の開発状況
・日本における小児用途の開発計画及び当該計画について PMDA の確認を受けたことがわかる資料（審査報告書，治験相談記録等）

(8) 市場拡大再算定の見直し

①市場拡大再算定の類似品の取扱い【基準改正】

○市場拡大再算定における類似品の取扱いについて，企業の予見性への配慮や近年の競合性の複雑さを踏まえ，取扱いを見直すこととする．

○特に，特定の領域では，類似薬であっても品目によって効能が様々であり，効能が一つでも重複すれば類似薬として再算定の対象となる状況があることを踏まえ，あらかじめ中医協で領域を特定して，当該領域については類似品としての再算定の適用を除外することとする．なお，この取扱いについては，令和 6 年度の四半期再算定から適用することとし，特定すべき領域は今後中医協で議論することとする．

②市場拡大再算定の補正加算

○効能追加により市場拡大再算定の対象となった場合における補正加算の適用については，改定時の加算※との関係性も含め整理が必要であることから，引き続き検討することとする．

※効能追加がなされる医薬品は非常に多く，改定時の加算については，これらをどのように評価するか等の検討が必要

③その他

○上記のほか，市場拡大再算定における価格の引下げ率，算定方式による適用条件，年間販売額，予想販売額比，計算式については現行制度のとおりとし，引き続き，必要に応じて見直しを検討することとする．

(9) 長期収載品における対応

○長期収載品については，我が国の製薬産業を長期収載品に依存するモデルからより高い創薬力を持つ産業構造に転換する方針の中で，社会保障審議会医療保険部会の議論において，長期収載品の保険給付の在り方の見直しが行われることとされたことを踏まえ，今回の改定においては長期収載品に係る薬価改定ルールの見

無断転載禁止

直しは行わず，後発品への置換えの状況等について検証し，さらなる長期収載品の薬価上の措置について検討することとする．

2．後発品を中心とした医薬品の安定供給確保のための対応

(1) 後発品の安定供給が確保できる企業の考え方

①企業指標の導入及び評価【基準改正】

○安定供給が確保できる企業を可視化し，当該企業の品目を医療現場で選定しやすくなるよう，「後発品の安定供給が確保できる企業の評価指標及び評価方法」（別添3）に基づき，企業の安定供給体制等を評価し，評価結果を以下の②のとおり薬価制度において活用する．

○また，安定供給に必要な情報の可視化に関する事項については，公開すべき情報提供の内容や判断基準等の考え方を令和5年度中に示した上で，企業による準備期間を設け，令和6年度前半のできる限り早いうちに企業による公表を開始することとする．

②企業指標の評価結果の薬価制度における取扱い【基準改正】

○令和6年度薬価改定では，試行的な導入として最小限のものから適用することとし，具体的には，別添3に基づきA区分と評価された企業の品目について，価格帯増加の影響を最小限とするため，以下の対象医薬品のうち，以下の適用条件のすべてに該当する品目に限定して，現行の後発品の改定時の価格帯集約（原則3価格帯）とは別に，該当する品目のみを集約することとする．

〈対象医薬品〉

・最初の後発品収載から5年以内の後発品

・安定確保医薬品A又はBに該当する後発品（基礎的医薬品を除く．）

〈適用条件〉

・後発品全体の平均乖離率以内の品目であること

・仮に現行ルールにより価格帯集約を行った場合，後発品のうち最も高い価格帯となる品目であること

・自社理由による限定出荷，供給停止を来している品目でないこと

(2) 後発品の新規収載時の価格【基準改正】

○後発品（バイオ後続品を除く．）の新規収載時の薬価算定における，同時に収載される内用薬が10品目を超える場合に先発品の0.4掛けとする規定について，最近の新規後発品の収載時の品目数や収載直後の乖離率の状況を踏まえ，同時に収載される内用薬が7品目を超える場合に先発品の0.4掛けとすることとする．

(3) 価格の下支え制度の充実

①基礎的医薬品【基準改正】

○収載からの経過期間に関する要件について，25年から15年に短縮することとする．

○乖離率の要件等により基礎的医薬品から外れた品目については，その後の改定時に再び基礎的医薬品となった場合であっても薬価の引上げは行わず，改定前薬価を維持することとする．

②不採算品再算定

○不採算品再算定については，急激な原材料費の高騰，安定供給問題に対応するため，企業から希望のあった品目を対象に特例的に適用する．

○適用に当たっては，通常の不採算品再算定の「製造販売に要する原価等が著しく上昇したと認められるもの等」における要件のうち，「（当該既収載品と組成，剤形区分及び規格が同一である類似薬がある場合には，全ての類似薬について該当する場合に限る．）」又は「（当該既収載品と組成，剤形区分及び規格が同一である類似薬（新規後発品として薬価収載されたものに限る．）がある場合には，当該全ての類似薬について該当す

無断転載禁止

る場合に限る.)」の規定は適用しないこととするが，企業から希望があった品目のうち，令和5年度薬価調査結果において，前回の令和4年度薬価調査における全品目の平均乖離率である「7.0%」を超えた乖離率であった品目は対象外とする.

○今回の改定において不採算品再算定を適用される品目については，次回の薬価調査における乖離状況を確認し，流通状況を検証するとともに，不採算品再算定の特例的な対応を昨年度の薬価改定に続き実施することを踏まえ，不採算品再算定の適用の在り方について今後検討することとする.

3. その他の課題

(1) 医薬品流通

①医薬品流通に関する課題

○過度な薬価差の偏在に関する課題も含め，医薬品流通に関する課題については，医療用医薬品の流通の改善に関する懇談会（流改懇）やその他の関係会議において，薬価差の実態に関するデータ等も踏まえ検討されているところであり，これらの検討結果を踏まえ，必要な薬価上の対応について引き続き検討することとする.

②調整幅

○これまで継続して検討課題とされてきた調整幅の在り方については，医薬品流通に直接関わるものであり，①の検討においても調整幅の取扱いに影響を与える内容もあることから，これらの検討状況を踏まえ，引き続き検討することとする.

(2) 診療報酬改定がない年の薬価改定

○診療報酬改定がない年の薬価改定の在り方については，引き続き検討することとし，令和6年度速やかに議論を開始することとする.

(3) 高額医薬品に対する対応

○「高額医薬品（感染症治療薬）に対する対応について」において検討課題とされている薬価算定方法等に関しては，引き続き，個別品目（ゾコーバ錠）の本承認や再算定等の状況も踏まえて検討することとする.

○また，高額医薬品に対する対応については，これまで感染症治療薬（ゾコーバ錠）や認知症薬（レケンビ点滴静注）において対応してきたところであるが，引き続き，令和4年度薬価制度改革の骨子のとおり対応することとする.

第３　その他

令和6年度薬価制度改革における改定事項に関しては，次回以降の薬価制度改革の検討に向けて，以下のような改定内容の検証等を行うこととする.

(1) ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの解消，イノベーションの適切な評価

日本への早期導入に関する評価，新薬創出等加算の見直し，小児用の医薬品に関する評価など，新薬に係る薬価制度改革に関する妥当性を検証するため，今後の革新的新薬の創出，ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロス解消等の医薬品開発に対する影響を製薬業界の協力のもとで分析・評価等を行うとともに，革新的新薬の薬価の在り方について引き続き議論を行う.

(2) 医薬品の安定供給確保

医薬品の安定供給確保に向けて，後発品の産業構造の転換を進めていくための製薬業界としての対応や行政の検討状況を踏まえながら，今回規定した企業指標及び評価方法の妥当性とともに，後発品に係る今回の薬価制度改革による影響等について検証を行いつつ，安定供給が確保できる企業の考え方や評価結果の薬価制度における取扱いに関して引き続き議論を行う.

無断転載禁止

〔凡例〕

「第 2 具体的内容」の各項目における下記の記載の意義については，下記のとおり．

【基準改正】　　：「薬価算定の基準」の改正により対応する事項

【運用上の対応】　　：今後の薬価算定等の運用において対応する事項

【その他（通知改正）】：関連通知の改正により対応する事項

以上

【別添 1】

新薬創出等加算における対象企業の確認事項（1.（2）関係）

	確認事項（過去 5 年の実績）
A-1	国内試験（日本を含む国際共同試験を含む）（実施数）（Phase Ⅱ以降）
A-2	新薬収載実績（収載成分数）
A-3	革新性のある新薬の収載実績（収載成分数）
A-4	薬剤耐性菌の治療薬の収載実績（収載成分数）
A-5	新型コロナウイルスの治療等に用いる医薬品の開発実績（承認取得数）
B-1	開発公募品（開発着手数）（B-2 分を除く）
B-2	開発公募品（承認取得数）
C-1	世界に先駆けた新薬の開発（品目数）
C-2	特定の用途に係る医薬品の開発（品目数）（A-4 分を除く）

【別添 2】

有用性系加算の定量的評価の評価項目の見直し（1.（3）関係）

（下線部が追加項目）

① 臨床上有用な新規の作用機序（該当する項目ポイントの合計により算出．a，b はいずれか 1 つ）		
		ポイント
a.	薬理作用発現のための薬剤の作用点（部位）が既収載品目と大きく異なる	2p
b.	薬理作用発現のための薬剤の標的分子（酵素，受容体など）が既収載品目と異なる	1p
c.	a 又は b を満たす場合であって，標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする	+1p
d.	a 又は b を満たす場合であって，創薬及び製造のプロセスが類似薬等と大きく異なることに基づいた臨床上の有用性が示される	+1p
e.	a 又は b を満たす場合であって，同じ疾患領域において，新規の作用機序の新薬が長期間収載されていない	+1p
f.	a 又は b を満たす場合であって，示された新規の作用機序が臨床上特に著しく有用であると薬価算定組織が認める	+1p

② 類似薬に比した高い有効性又は安全性（②-1 と②-2 のポイントの積により算出）		
		ポイント
②-1 高い有効性又は安全性の内容（該当する項目ポイントの合計）		
a.	臨床上重要な有効性指標において類似薬等に比した高い有効性が示される	1p
b.	重篤な副作用の発現状況など，臨床上重要な安全性指標において類似薬等に比した高い安全性が示される	1p
c.	a 又は b を満たす場合であって，高い有効性又は安全性が臨床上特に著しく有用であると薬価算定組織が認める	+1p

無断転載禁止

② -2 高い有効性・安全性の示し方(いずれか 1 つ)		
a.	ランダム化比較臨床試験による※	2p
b.	その他，患者数が少ない等の理由で比較試験の実施が困難な難病・希少疾病等に対する新薬であって，単群試験の成績等に基づいて類似薬等に比した高い有効性又は安全性が客観的かつ信頼性を持って示されていると薬価算定組織が認めるなど，客観性及び信頼性が確保された方法による	1p

※新規配合剤で単剤に対する高い有効性の場合には 1p

③ 対象疾病の治療方法の改善(該当する項目ポイントの合計により算出)		
		ポイント
a.	既存の治療方法では効果が不十分な患者群，あるいは安全性等の理由で既存の治療方法が使用できない患者群において効果が認められる	1p
b.	対象疾病に対する標準的治療法として位置づけられる	1p
c.	既存の治療方法に比べて効果の発現が著しく速い若しくは効果の持続が著しく長い，又は使用に際しての利便性が著しく高い(製剤工夫によるものを除く)	1p
d.	既存の治療方法との併用により臨床上有用な効果の増強が示される	1p
e.	作用機序に基づいて特定の患者集団に適応が限定され，当該集団に対して高い効果が示される	1p
f.	患者 QOL の向上など，臨床試験での重要な副次的評価項目において既存の治療方法に比べた改善が示される	1p
g.	上記の他，特に著しい治療方法の改善が示されていると薬価算定組織が認める	1p
h.	a～g のいずれかを満たす場合であって，標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする	+1p

④ 製剤工夫による高い医療上の有用性(該当する項目ポイントの合計により算出)		
		ポイント
a.	投与時の侵襲性が著しく軽減される	1p
b.	投与の簡便性が著しく向上する	1p
c.	特に安定した血中薬物濃度が得られる	1p
d.	上記の他，特に高い医療上の有用性があると薬価算定組織が認める	1p

※減算規定：臨床試験によって示された有効性の程度や範囲が限定的であるなど，加算率の減算が特に必要であると薬価算定組織が判断する場合には，上記①～④により算出されたポイントから 1 ポイントを減ずることができる．

無断転載禁止

【別添 3】

後発品の安定供給が確保できる企業の評価指標及び評価方法（2.（1）関係）

（1）評価指標及び評価方法

次の表の左欄に掲げる評価指標ごとに，右欄に掲げる評価方法に基づき算出したポイントを合計したポイントを企業指標に基づくポイントとする．

なお，令和 6 年度薬価改定においては，企業指標のうち「3. 製造販売する後発品の供給実績」（①を除く．），「4. 薬価の乖離状況」に基づき評価を行う．

評価指標	評価方法
1．後発品の安定供給に関連する情報の公表など	
① 製造販売する品目の製造業者名の公表	今後整理予定
② 製造販売する品目の原薬の製造国の公表	今後整理予定
③ 共同開発され承認取得した品目の共同開発先企業名の公表	今後整理予定
④「安定供給体制等を指標とした情報提供項目に関する情報提供ページ（厚生労働省ウェブサイト）」で安定供給体制等に関する情報を掲載	今後整理予定
⑤ ジェネリック医薬品供給ガイドラインに準拠した安定供給マニュアルの作成と運用	今後整理予定
2．後発品の安定供給のための予備対応力の確保	
① 製造販売する品目の原薬の購買先を複数設定	今後整理予定
② 製造販売する品目のうち「安定確保医薬品」について，一定以上の余剰製造能力又は在庫量確保	今後整理予定
3．製造販売する後発品の供給実績	
① 製造販売する品目についての品目毎の月次出荷実績（製造計画と実際の出荷量の比較）の公表	今後整理予定
② 製造販売する安定確保医薬品の品目数	200 品目以上：10pt，100 品目以上 200 品目未満：8pt，50 品目以上 100 品目未満：5pt，10 品目以上 50 品目未満：3pt，1 品目以上 10 品目未満：1pt，0 品目：0pt ただし，安定確保医薬品 A は 1 品目で 2 品目に相当するものとして算出する。
③ 製造販売する品目に係る自社理由による出荷停止又は出荷量の制限の実施	【限定出荷品目割合】 20%以上：▲ 5pt，10%以上 20%未満：▲ 3pt，10%未満（0% を除く。）：▲ 2pt，0%：0pt 【出荷停止品目割合】 20%以上：▲ 10pt，10%以上 20%未満：▲ 7pt，10%未満（0% を除く。）：▲ 5pt，0%：0pt
④ 出荷量が増加した品目，出荷量が減少した品目の割合	【出荷量増加品目割合】 50%以上：5pt，30%以上 50%未満：4pt，20%以上 30%未満：3pt，20%未満（0% を除く。）：2pt，0%：0pt 【出荷量減少品目割合】 50%以上：▲ 5pt，30%以上 50%未満：▲ 4pt，20%以上 30%未満：▲ 3pt，20%未満（0% を除く。）：▲ 2pt，0%：0pt
⑤ 他社が出荷停止又は出荷量の制限を行った医薬品に対する自社品目の追加供給の実施	他社が限定出荷・出荷停止の制限を行っている品目のうち，増産対応していると報告のあったものについて，評価対象企業が製造販売する品目数に占める割合（小数点以下四捨五入した百分率）をポイントとして加点 ただし，上限は 20pt
⑥ 他社の長期収載品のうち G1 区分の品目の市場撤退に伴う製造販売承認の承継，又は自社品目の追加供給の実施	同一剤形・同一成分において，G1 増産対応企業として決定した品目ごとに 5pt

無断転載禁止

4．薬価の乖離状況	
① 企業ごとの後発品平均乖離率が一定値を超える	企業ごとの後発品全体の平均乖離率について，薬価調査におけるすべての後発品の平均乖離率を 100 とした場合の指数を算出し，以下のとおり評価 150 未満：0pt，150 以上 200 未満：▲ 5pt，200 以上 250 未満：▲ 10pt，250 以上：▲ 15pt
② 製造販売承認を取得した新規後発品について，薬価収載後の５年間にわたる薬価改定時の乖離率が一定値を超える	薬価収載から５年以内の後発品に係る企業ごとの後発品全体の平均乖離率について，薬価調査におけるすべての後発品の平均乖離率を 100 とした場合の指数を算出し，以下のとおり評価 150 未満：0pt，150 以上 200 未満：▲ 5pt，200 以上 250 未満：▲ 10pt，250 以上：▲ 15pt
③ 新規収載された後発品のうち，５年以内に撤退した品目数	薬価収載から５年以内に供給停止事前報告書が提出された品目ごとに▲ 1pt
④ 不採算品再算定を受けた品目について，その後の５年間にわたる薬価改定時の乖離率が一定値を超える	過去５年以内に不採算品再算定を受けた品目について，各改定の薬価調査における平均乖離率を超えた品目ごとに▲ 1pt ただし，平均乖離率を複数回超えた品目については，超えるごとに▲ 1pt

(2) 分類方法

後発品を製造販売する企業について，(1) のポイントの合計が次の表の右欄に該当する企業について，左欄のとおり区分する．ただし，評価時点から１年以内に製造販売する品目の医薬品医療機器等法違反に基づく行政処分の対象となった企業については，A 区分に分類された場合であっても，B 区分とみなす．

区　分	範　囲
A	上位 20%※
B	A，C 以外
C	0pt 未満

※上位 20 パーセンタイルの企業指標点数の企業が複数存在する場合，当該点数までの企業数が全体の企業数の 25%を超えないことを限度として，当該点数の企業はA区分として取り扱う．

無断転載禁止

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会報告書

令和 6 年 5 月 22 日
後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会

目　　次

はじめに …… 62
第 1 章　後発医薬品産業の現状と安定供給等の実現に向けた諸課題 …… 63
第 2 章　後発医薬品産業の在るべき姿 …… 66
第 3 章　対策の方向性 …… 66
1. 製造管理・品質管理体制の確保 …… 66
2. 安定供給能力の確保 …… 68
3. 持続可能な産業構造 …… 70
4. 企業間の連携・協力の推進 …… 73
おわりに …… 75

はじめに

○経済財政運営と構造改革に関する基本方針[1)]においてはじめて「後発医薬品市場の育成」が謳われたのは 2004（平成 16）年のことである．政府の累次の使用促進策，医療保険者，医療機関・薬局等関係者の協力もあって，後発医薬品は今や取引数量では医薬品全体の約半数を占め，後発医薬品がある医薬品における使用数量では約 8 割と，国民の健康・生命を守る医療の重要な基盤として成長した．

○しかしながら，2021（令和 3）年の後発医薬品企業に係る行政処分に端を発する一連の供給不安は，その医療の基盤である後発医薬品産業が，品質や安定供給の観点から未だ脆弱性を抱えていることを明らかにした．

○2022（令和 4）年 9 月から議論を開始した医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会（以下「有識者検討会」という．）は，「市場が大きく拡大する中で，必ずしも十分な製造能力や体制を確保できない多くの企業が新規品目を上市することや，十分な製造管理も行われない中で少量多品目生産が行われるといった後発品産業の産業構造上の課題」があることを指摘し，「今後，これまでのような大きな市場拡大が見込めない中にあっても，後発品の安定供給を確保するためには，このような産業構造のあり方そのものを見直していくことが必要」として，後発医薬品産業の在るべき姿やその実現のための具体策を検討するための会議体を新設することを提言した．

○後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会（以下「本検討会」という．）は，上記の提言を踏まえ，後発医薬品産業を安定供給が確保された産業構造として再構築するため，産業の在るべき姿，その実現に向けた産業政策について幅広い議論を行うため開催されたものである．

○本検討会における計 13 回にわたる議論の結果を以下のとおりとりまとめ，報告する．政府においては，当該報告を踏まえ，必要な政策の検討を速やかに行い実施することを期待する．そして，後発医薬品を

1）「経済財政運営と構造改革に関する基本方針 2004 について」（平成 16 年 6 月 4 日閣議決定）

無断転載禁止

扱う企業（以下「後発医薬品企業」）各社においても，後発医薬品産業界全体としても，国民医療の基盤たる産業として，品質の確保された医薬品を安定的に供給する社会的責任を自覚し，将来にわたって持続可能な企業，産業となるよう，自ら率先して産業構造改革に取り組むことを期待する．

第 1 章　後発医薬品産業の現状と安定供給等の実現に向けた諸課題

（現下の供給不安）

○医薬品は，国民の健康及び生命を守る重要な物資であり，その供給が途絶えてしまうことは，国民生活に重大な影響を及ぼしかねない．我が国では，品質の確保された医薬品が安定的に供給されてきたが，近年，後発医薬品を中心に出荷停止や限定出荷が広がり，国民の医薬品のアクセスという観点から極めて深刻な事態となっている．

○現下の供給不安の背景として，有識者検討会においては，後発医薬品の産業構造上の課題，薬価基準制度上の課題，サプライチェーン上の課題と，新型コロナウイルス感染症の感染拡大による一部医薬品への需要増加が指摘されている．

○本検討会では主に，後発医薬品産業に特有な産業構造上の課題について検討を行った．

（度重なる品質管理に関する違法事案）

○2020（令和 2）年，小林化工株式会社が製造販売する抗真菌剤に睡眠誘導剤が混入し，健康被害が報告されるという事案が発生した．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（昭和 35 年法律第 145 号．以下「薬機法」という．）に基づき，厚生労働省，福井県，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という．）による立入検査が実施され，福井県から業務停止処分及び業務改善命令，厚生労働省から承認取消処分及び業務改善命令が行われた．

○これを皮切りに，2024（令和 6）年 4 月までに 21 の企業に対して，薬機法違反による業務停止，業務改善等の行政処分が行われている．

○小林化工株式会社をはじめとする後発医薬品企業による薬機法違反に対する一連の行政処分については，各企業における不十分なガバナンスや教育，過度な出荷優先の姿勢，バランスを欠いた人員配置などが，製造管理及び品質管理上の管理不備やコンプライアンス違反につながったことが直接的な原因と指摘されている．

（行政処分等による出荷停止，限定出荷の拡大）

○現在の医薬品の供給不安は後発医薬品企業による薬機法違反が相次ぎ発生し，これに伴い，違反企業の製品について出荷停止が行われたことが端緒となっている．

○最近の医薬品の供給状況を見ると，日本製薬団体連合会の調査によれば，2024（令和 6）年 5 月現在，医薬品全体の 23％に当たる 3,906 品目が出荷停止又は限定出荷の状況にある．内訳をみると，先発品（長期収載品を含む．）が 379 品目（約 10％）であるのに対し，後発医薬品は 2,589 品目（約 66％），となっており，後発医薬品を中心として医薬品の供給不安が発生している状況にある．

○違反企業の製品が出荷停止となることに伴い，当該製品と同一成分規格にある他社製品に発注が増加し，当該同一成分規格の製品を製造する他の企業では在庫の消尽を防止するために限定的な出荷とすることで，結果的に，出荷停止が行われている品目の数倍もの品目について限定出荷が行われている状況にある．

○こうした法令違反による出荷停止を受けて限定出荷が行われている背景には，限定出荷をしている企業の製造能力が限定的で，需要の急激な増加に応じた増産に対応できないということがある．

○これに加えて，政府において，後発医薬品企業に対し，薬価収載後少なくとも 5 年間の安定供給や必要な在庫の確保を義務づけており，需要の急激な増加の中で在庫消尽を防ぐために，逆に限定出荷となったことが指摘されている．

○次に，このような後発医薬品企業の品質管理に係る違反事案とそれを端緒とする供給不安の背景として，後発医薬品企業・産業・市場の特性を検討する．

（後発医薬品の普及促進による市場の拡大）

○後発医薬品を普及させることは，医療の質を保ちつつ患者負担の軽減や医療費の効率化を図ることができ，医療保険財政の改善に資する．このため，厚生労働省は，2007（平成 19）年に「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」[2)]，2013（平成 25）年に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロー

2）「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」（平成 19 年 10 月 15 日厚生労働省とりまとめ）

無断転載禁止

ドマップ」[3] を作成し，後発医薬品の数量シェアについて目標を定め，後発医薬品の使用を進めてきた．2021（令和 3）年 6 月の「経済財政運営と改革の基本方針 2021」[4] においても「後発医薬品の品質及び安定供給の信頼性の確保を柱とし，官民一体で，製造管理体制強化や製造所への監督の厳格化，市場流通品の品質確認検査などの取組を進めるとともに，後発医薬品の数量シェアを，2023 年度末までに全ての都道府県で 80%以上」という新たな目標を定めている．

○このように，後発医薬品の使用促進策を進めてきた結果，後発医薬品は，今や取引数量では医薬品全体の約半数を占め，後発医薬品がある医薬品全体を分母とした後発医薬品の使用数量の割合では過去 15 年間で約 35%から 80%になる [5] など，現在，国民が服用している医薬品の多くが後発医薬品となり，後発医薬品は国民に対する医療を支える重要な構成要素の 1 つとなっている．とりわけ，国民が日常的にアクセスする外来医療の現場においては，使用経験の長い後発医薬品が多く用いられており，後発医薬品産業は我が国の医療基盤を支える産業となってきている．

○少子高齢化が進展し医療の需要が変化する中にあっても，今後も引き続き，後発医薬品に対する一定の需要が見込まれ，後発医薬品企業には将来にわたって品質の確保された医薬品を安定的に供給し続けることが求められている．

（後発医薬品企業の概況）

○後発医薬品企業は 2009（平成 21）年の 225 社から 2023（令和 5）年の 190 社となっている．そのうち約 6 割の 105 社が主に後発品を扱う企業 [6] であり，全ての後発医薬品の品目数のうち，約 74%が主に後発品を扱う企業の品目である．後発医薬品企業のうち，後発医薬品以外も扱う企業は約 30%が大企業である一方で，主に後発医薬品を扱う企業は 105 社中 86 社（約 82%）が中小企業と，規模が比較的小さい傾向にある．

○個々の企業の取扱品目数でみると，主に後発医薬品を扱う企業では，取扱品目数が 9 品目以下の企業が 51 社（約 49%）である一方で，51 品目以上となっている企業が 25 社（約 24%）となっている．主に後発医薬品を扱う企業の品目数は極めて少ないか，極めて多いかの両方に分かれる傾向にある．

○後発医薬品企業 190 社のうち，数量シェアで見ると，上位 9 社で後発医薬品市場の 50%を占め，それ以外の企業で残りの 50%を分け合っており，供給数量が少ない企業が多い．

（少量多品目生産の要因）

○こうした中で，後発医薬品企業においては，取扱品目数が多い中で少量ずつ生産する少量多品目生産が広がっていると考えられる．

○少量多品目生産となる背景としては以下の要因が指摘されている．

・2005（平成 17）年施行の薬事法改正により，医薬品製造の委受託が可能となったことと併せて，後発医薬品の共同開発が認められることとなり，開発コストが低廉化した．これにより，新規収載品が上市しやすくなり，同成分同規格の製品が多数の企業から製造販売されるようになったこと．また，政府においても，新規収載品を上市しようとする企業に対し，一定の製造能力を求める等の供給量を担保させる取組を行ってこなかったこと

・後発医薬品の新規収載時の薬価については，収載直後は比較的収益性が高いため，多くの後発医薬品企業が新規薬価収載を希望し，製造販売品目数の増加が進んだこと

・後発医薬品を製造販売する企業は，薬価収載後少なくとも 5 年間の安定供給が求められており，医療上の必要性がある限り供給継続が求められていること

（少量多品目生産の問題点）

○生産能力や生産数量が限定的な企業が多い中での少量多品目生産においては，事前準備や洗浄等の工程が増加することによる製造工程の複雑化に伴う製造の

3）「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」（平成 25 年 4 月 5 日厚生労働省とりまとめ）

4）「経済財政運営と改革の基本方針 2021　日本の未来を拓く 4 つの原動力～グリーン，デジタル，活力ある地方創り，少子化対策～」（骨太方針 2021）（令和 3 年 6 月 18 日閣議決定）

5）　後発医薬品の使用割合の取り方については，2013（平成 25）年度の数値目標以降，旧指標による使用割合（全医療用医薬品を分母とした後発医薬品の使用割合）から新指標による使用割合（後発医薬品のある先発医薬品及び後発医薬品を分母とした後発医薬品の使用割合）に変更されているため，新指標による使用割合に統一している．

6）　企業の取扱い品目のうち，95%以上が後発医薬品及びその他品目（局方品，漢方エキス剤，生薬，生物製剤（ワクチン，血液製剤等）及び承認が昭和 42 年以前の医薬品等）である企業をいう．この主に後発品を扱う企業のうち 3 社はバイオシミラーのみ取り扱っている．

無断転載禁止

非効率に加え，以下のデメリットが指摘されている．

・管理業務の増大につながり，人員配置や教育研修など，製造所の生産全体を管理監督する体制のリソース不足につながること
・製造工程の管理上の不備や汚染等による品質不良のリスクの増大につながること
・常に製造キャパシティの限界に近い稼働状況であるため，緊急増産等の柔軟な対応は困難であること

○限られた生産体制下での少量多品目生産という非効率な生産構造の下で製造された後発医薬品は，後述する薬価下落の影響も受け，その収益性が低くなる傾向にある．また，こうした収益構造の中で，一部の後発医薬品企業は早期に市場を退出する実態もあり，結果的に市場に残った企業が低薬価での供給継続を行うこととなり，企業間での不公平も指摘されている．

○後発医薬品企業では，こうした低収益を補うため，先発品の特許切れがあると，さらに新規収載品を上市する傾向にあり，このことが品目数の増加につながるとともに，少量多品目生産の構造を更に強くするという悪循環を生じさせている．また，少量多品目生産の影響等により，製造余力はほとんどない状況にあることに加え，複雑な製造計画の中で，緊急増産等の柔軟な対応も困難な状況にあり，結果として，現下の供給不安の改善に時間を要することにもつながっていると考えられる．

（後発医薬品の低収益構造）

○後発医薬品の低収益構造は，以下に記載する後発医薬品の流通慣行や製品特性に起因していると考えられる．

・後発医薬品企業自らがシェア獲得のため値引きして販売することや，流通取引において，いわゆる総価取引[7)]の際の調整弁として使用されることにより，取引価格が下落し，それが市場実勢価格となるため，薬価改定の都度，取引価格を反映する形で薬価が引き下げられ，中には不採算品も生じている．
・後発医薬品同士は同じ有効成分，同じ効能・効果を有するという特性上，価格以外で差別化しにくいことから，自社の品目を他の企業より多く販売するための価格競争が繰り返されることとなる．

（本検討会での議論）

○現下の後発医薬品を中心とした医薬品の供給不安の要因は，品質管理に係る違反事案を発端とした供給停止や限定出荷の拡大だけにとどまらず，比較的中小規模の企業が多く生産能力や生産数量が限定的な中で，比較的収益性の高い新規製品の薬価収載を繰り返し，容易に市場から撤退することができないという医薬品特有の事情もあいまって，少量多品目生産が広がっていること，そのことが生産の非効率等の問題を招いていること，薬価収載後も総価取引等の流通慣行や価格競争によりさらに価格が下落し低収益構造につながることなどの後発医薬品産業全体の構造的問題に起因していると考えられる．

○また，こうした構造的問題により製造設備への投資や人材確保・人材育成に経営資源を割くことが難しいということも，品質確保や安定供給に係る問題の一因となっていると考えられる．

○このような状況から，これまでに培ってきた我が国の後発医薬品業界への品質・安定供給に関する信頼は失われつつある．今や後発医薬品は，国民の医療に欠かせないものとなっており，後発医薬品業界への品質・安定供給に関する信頼の回復は，日本の医薬品産業全体にとって，大きな課題であり，早急な対応が求められている．

○後発医薬品を中心とした医薬品の供給不安は我が国だけの問題ではない．諸外国においても，それぞれ異なる複合的な要因があると考えられるものの，国外の原薬や製品への依存の高まりといったサプライチェーンの課題，製造における品質問題，災害，後発医薬品の低収益構造による製造からの撤退等に起因する医薬品の供給不足問題が発生しており，これに対する取組が進められている．

○これらを踏まえ，本検討会では，後発医薬品に係る産業構造の在り方そのものを見直していくために，今後，後発医薬品産業が在るべき姿を明確化するとともに，有識者検討会において指摘された

・上市にあたって十分な製造能力等を求める仕組みの構築
・安定供給を行う企業の評価
・品目数の適正化・業界再編に向けた取組
・医薬品の安定供給の確保に向けた政府による基盤整備

7） 複数の品目が組み合わされている取引において，総価で交渉し総価で見合うよう個々の単価を医薬品卸売販売業者の判断により設定する契約（単品総価契約）又は個々の単価を薬価一律値引で設定する契約（全品総価契約）をいう．

無断転載禁止

等について議論を行ってきた.

○以下では，本検討会での議論を踏まえ，後発医薬品産業の在るべき姿及びその姿を目指す上での対策の方向性について記載する.

第２章　後発医薬品産業の在るべき姿

○現下の後発医薬品を中心とする医薬品の供給不安の背景には，

・後発医薬品市場が過去 15 年間で急拡大する中で，未だ後発医薬品産業には比較的中小規模で，生産能力や生産数量が限定的な企業が多いこと，その中で，

・収益性の高い新規製品の薬価収載を繰り返して収益を確保する一方，上市後 5 年間の安定供給が要請され，薬価削除にも一定の手続が必要であることなどから，少量多品目生産が広がり，品質不良リスクや生産効率，収益性の低下を招いている

という後発医薬品産業の構造的課題がある.

○こうした課題を抱える中で，2021（令和 3）年以降，品質管理に係る違反事案により業務停止処分等が相次いでいるが，元々生産能力に余裕がない中で，他社が供給停止等になり急激に需要が増大しても容易に増産して対応することができず，一社が供給停止になると一定の在庫を確保するため，同効薬に限定出荷が拡大していることが，長引く供給不安の一因と考えられる.

○現下の供給不安を早急に解消し，将来にわたって後発医薬品が安定的に供給されるためには，後発医薬品企業それぞれが真摯に後発医薬品の信頼回復と供給不安の解消，再発防止に取り組むとともに，後発医薬品産業の 10 年後，20 年後を見据えて，その在り方そのものを変えていく構造改革をそれぞれの企業と後発医薬品産業界が自ら率先して行っていくことが求められる.

○このため，まずは，医薬品を国民に供給する企業の社会的責任として当然の前提，いわばベースラインとして，品質の確保された医薬品を安定的に供給できるように，後発医薬品産業の本来在るべき姿を取り戻さなければならない．具体的には，以下の 3 点の実現を目指していく必要がある.

①全ての企業において製造管理・品質管理体制が整っていること（製造管理・品質管理体制の確保）

②それぞれの企業において医薬品を安定的に供給できる体制が保たれるとともに，産業全体として必要に応じて増産を行う余力のある体制が確保できていること（安定供給能力の確保）

③収益と投資の好循環が確立しており，産業として持続可能な形になっていること（持続可能な産業構造）

○この在るべき姿の実現に当たっては，個々の後発医薬品企業と産業全体において，これらを実現するための適切な体制が構築されていることが重要であり，次章以降に示す徹底した自主点検の実施，ガバナンスの強化，個々の企業における安定供給確保体制の整備，生産効率の向上，企業間の連携・協力の推進といった対策を業界自らのイニシアティブで進めていくべきである.

○対策の実施にあたっては，現下の供給不安の解消のためにも，5 年程度の集中改革期間を設定して，実施できるものから迅速に着手しつつ，実施すべき対策を整理したロードマップを速やかに策定し，実施状況を定期的にきめ細かくフォローアップしながら供給不安の早期の解消と再発の防止を着実に行っていく必要がある.

第３章　対策の方向性

1．製造管理・品質管理体制の確保

○品質が確保された後発医薬品を安定的に供給し続けるに当たり，製造管理及び品質管理の徹底は当然の前提である．品質管理に関する薬機法違反事案が相次いでいることが現下の供給不安の端緒となっている現状を踏まえ，後発医薬品への信頼回復と供給不安の再発防止のためにも，製造管理・品質管理体制の強化が必要不可欠である.

○後発医薬品企業においては自らの襟を正し，製造管理・品質管理の徹底を図り，産業全体が一丸となって後発医薬品の信頼回復と供給不安の解消，再発防止に取り組まなければならない.

（徹底した自主点検の実施）

○これまでも，厚生労働省通知に基づく医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る一斉点検[8)]や，

8）「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」（平成 28 年 1 月 19 日薬生審査発 0119 第 1 号各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）令和 6 年 4 月から 10 月にかけて実施

無断転載禁止

日本ジェネリック製薬協会（JGA）が作成した製造販売承認書チェックリスト[9]に基づく各企業の自主点検が行われてきているが，それにもかかわらず，製造管理・品質管理に関する薬機法違反事案が続いている現状を踏まえ，2024（令和 6）年 4 月から，JGA 会員企業以外も含めた後発医薬品企業全てにおいて，徹底した自主点検を早急に実施することとされた[10]．

○その際，中立な立場からチェックができるよう製造部門とは独立した部門が点検を担当することになるが，第三者である外部機関の活用も推奨するとともに，書面による点検に加え，書面と実際の乖離がないかを確認するため，製造・試験等に従事している従業員等へのヒアリングも実施することが重要である．また，点検結果を企業情報の可視化の取組の中で公表するとともに，所管都道府県・厚生労働省へ確実に報告し，実効性を担保することが重要である．

（ガバナンスの強化）

○相次ぐ一連の行政処分において，各企業におけるガバナンスの不備や不十分な教育，過度な出荷優先の姿勢，バランスを欠いた人員配置などが製造管理及び品質管理上の管理不備やコンプライアンス違反につながったことが指摘されており，法令遵守を含むガバナンスの強化や人材育成を推進する必要がある．

○製造管理・品質管理を徹底するためには，各社のクオリティ・カルチャーの醸成が重要である．特に，人材育成については，OJT・座学による GMP 教育だけでなく，クオリティ・カルチャーの醸成を踏まえた人材育成を行うべきである．

○後発医薬品産業は比較的規模が小さい企業が多く，品質管理のためになぜこのような手順で作業しなければならないのかを理解するための作業教育や GMP 教育を行うことに時間やリソースを割くことが難しい場合も多いと考えられる．そうした人材育成やクオリティ・カルチャー醸成を行うリソースやノウハウが不足していると考えられることや，従来のマインドセットからの転換が必要であることを踏まえると，個々の企業での取組には一定の限界がある．従って，業界団体を中心に，外部での研修の実施・活用や，品質管理を重視した人事評価や人材育成に係るベストプラクティスの共有，委受託等企業間での連携の際の知識・技能の伝達などを検討し，息の長い風土改善を推進していくべきである．また，例えば，複数企業による品質管理業務の協業などの好事例の展開や，品質管理上ミスが発生しやすい事項や指摘を受けた事項の共有を行うこと，リスキリングやリカレント教育の活用などにより，効率的な製造管理・品質管理を推進していくべきである．

（薬事監視の強化・向上）

○薬事監視については，有識者検討会において，「製造所における管理体制に係る評価項目の見直しを含め都道府県における薬事監視の体制を強化するとともに，国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い，薬事監視の質的な向上を図る必要がある」と指摘されている．

○厚生労働省においては，都道府県に対して，後発医薬品の承認審査時に行われる GMP 適合性調査について，調査対象の製造所において，製造品目数，製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認することを依頼[11]するとともに，後発医薬品の GMP 適合性調査において重点的に調査すべき事項を整理し都道府県へ周知[12]している．

○また，2023（令和 5）年度からは，都道府県及び厚生労働省が連携の上，全国の製造所から相対的に高リスク製造所[13]を抽出し，PMDA と都道府県が合同で無通告立入検査を行う，「合同無通告立入検査」の取組を開始している．

○さらに，国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備としては，2022（令和 4）

9）「ジェネリック医薬品の信頼性確保に関する対応について」（令和 3 年 3 月 25 日 GE 薬協会発第 25 号日本ジェネリック製薬協会）

10）「後発医薬品の製造販売承認書と製造方法及び試験方法の実態の整合性に係る点検の実施について」（令和 6 年 4 月 5 日医政産情企発 0405 第 1 号，医薬薬審発 0405 第 8 号，医薬監麻発 0405 第 1 号各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課長，厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長，厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長連名通知）

11）「医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について」（令和 3 年 7 月 2 日薬生薬審発 0702 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長，薬生監麻発 0702 第 5 号監視指導・麻薬対策課長連名通知）

12）「GMP 調査要領の制定について」（令和 6 年 3 月 29 日医薬監麻発 0329 第 9 号各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）

13） 直近の被調査実績や取り扱う医薬品の種類や品目数，その他当該製造所における品質管理の状況に懸念を生じさせる情報の有無等に基づき抽出

無断転載禁止

年度から，国内の GMP 査察能力を向上させるため，PMDA において，都道府県調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行による知識共有等を行うとともに，PMDA の調査員及び外部専門人材の確保を行う，「GMP 管理体制強化等事業」を実施しており，2024（令和 6）年度からは，本事業を拡充し，国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い，薬事監視の質的な向上を図るため，厚生労働省，PMDA 及び都道府県が連携して，全国の GMP 調査において判明した不備事項を収集・蓄積・分析・共有等を行うこととしている [14]．

2. 安定供給能力の確保

○品質の確保された医薬品が安定的に供給されるためには，それぞれの企業において医薬品を安定的に供給できる体制が保たれるとともに，産業全体として必要に応じて増産する余力のある体制が確保できている必要がある．

○個々の企業における安定供給体制の確保とは，具体的には，各企業において適切に需要の予測を行い，それに対応した生産計画を構築すること，また需要の増大に応じて柔軟に対応するために一定の在庫の確保を行うとともに，増産が可能となるよう生産能力の確保を行うことであると考えられる．

○また，産業全体としての安定供給とは，感染症の流行や災害，個々の企業の供給停止等の様々な要因によって起こる需要の変動に対応して医薬品の供給を行うための生産能力の確保や在庫の放出を各企業が補いあいつつ着実に実施することであると考えられる．

○そして，個々の企業がそれぞれで把握する需要の増大を統合して把握し，市場全体での需要の変動を探知し対応することは困難であることから，国において平時から医薬品の需給状況のモニタリングを行う必要がある．また，感染症や各企業における供給停止等を起因とする需給の変動に対応して，産業界のみならず医療機関等や医薬品卸売販売業者を含めて対応措置を講じるための司令塔機能として，国のマネジメントシステムが必要であると考えられる．

①個々の企業における安定供給確保体制整備

○我が国においては，これまで品質の確保された医薬品が，安定的に供給されてきており，個々の企業の安定供給の確保について統一的な枠組みが確立されていなかった．

○薬価基準収載医薬品は，全国レベルで保険医療機関又は保険薬局の注文に応じて継続的に供給することが必要であることから，後発医薬品については，厚生労働省通知 [15] に基づき，安定供給の要件を規定し，

・正当な理由がある場合を除き，少なくとも 5 年間は継続して製造販売し，保険医療機関及び保険薬局からの注文に迅速に対応できるよう，常に必要な在庫を確保すること．また，医薬品原料の安定的かつ継続的な確保に留意すること

・注文を受け付けてから，適切な時間内で保険医療機関及び保険薬局に届けられるよう全都道府県における販売体制を整備すること．また，容易に注文受付先がわかるよう保険医療機関及び保険薬局に必要な情報を提供すること

・保険医療機関及び保険薬局からの安定供給に関する苦情を迅速かつ適切に処理しその改善を行う体制を整備し，その実施に努めること

を求めている．

○また，産業界における自主的な取組としては，日本製薬団体連合会において，2014（平成 26）年から「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」を作成しており，2024（令和 6）年 1 月改訂の最新ガイドライン [16] では在庫管理に関する手順について，

・「在庫管理の担当者」を定め，生産実績，販売実績及び在庫状況を把握し，必要に応じて，生産計画・購買計画の見直し等を要請すること

・社内在庫及び流通在庫を合わせて，平均 3 か月以上を目途に確保すること

等を定め，各後発医薬品企業においては当該ガイドラインに準拠した「安定供給マニュアル」を作成し，適切な運用を図ることとしている．

14）「GMP 調査結果報告書情報を用いた情報収集・蓄積・分析・共有等事業実施要領の策定について」（令和 6 年 3 月 29 日各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

15）「後発医薬品の安定供給について」（平成 18 年 3 月 10 日付医政発 0310003 号日本製薬団体連合会会長あて厚生労働省医政局長通知）

16）「「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」の改訂について」（2024 年 1 月 19 日日薬連発第 037 号日本製薬団体連合会安定確保委員会）

無断転載禁止

（安定供給責任者の指定，供給実績の確認）

○さらに，後発医薬品の収載を希望する企業には，従前より医薬品の安定供給体制に係る概要や「安定供給マニュアル」等の提出を求めていたが，2024（令和 6）年度から，安定供給に寄与する組織・責任者に関する資料を求めるとともに，薬価収載後の各品目の供給実績の確認を実施することとしている[17]．

（企業の安定供給体制の確保に関する措置の検討）

○まずは，業界における自主的な取組であるジェネリック医薬品供給ガイドラインに準拠した各企業の「安定供給マニュアル」に基づく取組を着実に実施していくべきである．

○その上で，企業の安定供給体制の確保を実効あるものとしていくため，これまでの仕組みが法令等で担保されたものではなかったことや，本検討会でも各企業に「安定供給マニュアル」はあるもののその運用がおざなりになっているという指摘があったことも踏まえ，安定供給確保に関する責任者の設置等ジェネリック医薬品供給ガイドラインで既に実施することとされている事項も参考としつつ，企業に求めるべき事項を整理して一定の対応措置を講ずることを求め，これを企業に遵守させるための枠組みを整備することが考えられる．

○具体的には，

・安定供給責任者の設置，要件，実施すべき事項
・後発医薬品企業だけではなく，医薬品を製造販売する全ての企業を含めた統一的な枠組みとすること
・安定供給を図るため，企業が遵守すべき事項として，安定供給に係る組織体制の整備や，運用マニュアルの整備，製造委託先企業や原薬メーカー等との契約締結にあたって明確にすべき安定供給に関する事項を定めること
・一定の在庫や生産管理に関する事項
・当該枠組みの実効性を確保するための措置

等を規定することが考えられる．これらの枠組み及び間接的に取組の措置実行を遵守させる仕組みとしての薬価収載時の取扱いについて，「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」等において検討を進めるべきである．

（企業間の委受託関係の透明化・責任の明確化）

○個々の企業の安定供給体制確保に関する枠組みの整備を検討する際には，後発医薬品企業の間では相互に委託製造を行うことが広がっており，その際の企業の安定供給体制の確保に係る責任の所在が必ずしも明確ではないことを踏まえ，企業情報公表の枠組みの中で委受託の関係を透明化するとともに，安定供給体制の確保に係る責任の在り方を整理していく必要がある．

②医薬品等の安定供給確保に係るマネジメントシステムの確立

○従来，国における医薬品等に係る需給情報の把握については，厚生労働省通知[18]に基づき，供給不足が生じるおそれがある場合には，製造販売事業者から厚生労働省に対して速やかに情報提供するよう求めるとともに，状況の詳細をヒアリングし，供給不安解消に向けて，医療機関等への適正使用依頼や製造販売企業への増産依頼，医療機関向け案内文書発出の指導等の供給不安解消に向けた対応を行ってきた．

○2024（令和 6）年度からは，今後の供給不足が生じるおそれがある場合に早期報告により当該不足を未然防止することを目的とする供給不安報告と，供給情報の速やかな医療機関への共有を目的とする供給状況報告の 2 つの報告制度に整理し，収集情報の拡充を行うとともに，供給状況報告については，報告内容を随時，厚生労働省ウェブサイトに公表することで医療機関等へ早期に情報を提供することとしている．

○これに加えて，新型コロナウイルス感染症への対応を踏まえ，感染症まん延時等において，医薬品等が確実に確保されるよう，緊急時における国から事業者への生産要請・指示や，平時から事業状況の報告を求めることができる枠組みが，感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律（令和 4 年法律第 96 号）により整備され 2024（令和 6）年度から施行された．

○これにより，感染症対策物資等については，改正感染症法に基づき，国による需給状況の把握や供給不安時の対応を行う仕組みが確保されるとともに，そ

17）「後発医薬品の薬価基準への収載等について」（令和 6 年 2 月 26 日医政産情企発 0226 第 1 号日本製薬団体連合会会長あて厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課長通知）

18）「医療用医薬品の供給不足に係る適切な情報提供について」（令和 2 年 12 月 18 日付厚生労働省医政局経済課長通知）

無断転載禁止

れ以外の医薬品等についても，改正医療法に基づき，生産の減少その他の事情によりその供給が不足し，又は不足するおそれがあるため，医療を受ける者の利益が大きく損なわれるおそれがある場合には，国から製造販売業者に対して，生産，輸入，販売といった供給に関する報告を求めるとともに，報告を受けた場合には，国が当該報告に関する情報を公表することが可能となった．

○しかし，改正感染症法に基づく需給状況の把握や供給不安時の対応については感染症対策物資等として指定された医薬品等に限られる．また，改正医療法上，その他の医薬品については供給不足により医療を受ける者の利益が大きく損なわれるおそれがある場合という，いわば緊急時に供給に関する報告を徴収するに止まり，平時からの需給状況の把握ができず，また国から事業者への生産要請等のアクションを行うことができる仕組みとはなっていない．

○現下の供給不安においては慢性疾患に係る医薬品も問題となっていることも踏まえ，医薬品等の安定供給を確保するマネジメントシステムの制度的枠組みについて検討していくべきである．

○その際，後発医薬品以外の医薬品等についてもこのマネジメントシステムの制度的枠組みの対象とすべきであることから「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」等において議論を行うべきである．同会議においては，平時からの需給状況の把握等については改正感染症法を参考に感染症対策物資等以外も対象とすること，供給不安や供給不足が発生した場合の情報の把握等については本年 4 月から開始した供給不安報告・供給情報報告を参考にすること，2020（令和 2）年度以降変更されていない安定確保医薬品についてその対象を検討すること，供給不安解消策として改正感染症法を参考に生産促進要請や輸入要請等を検討すること，医薬品卸売販売業者，医療機関，薬局に対しても協力の要請を行えるようにすること等が議論されている．引き続き，より実効性を高めるための措置の在り方，医療機関・薬局に対する適時適切な情報提供を含め，議論を深めていくべきである．

（サプライチェーンの強靱化）

○医薬品等の安定供給体制確保に係るマネジメントシステムを検討する際には，安定供給に関わる他の要因である原薬・原材料の確保を含むサプライチェーンの強靱化についての検討が必須である．有識者検討会においては原薬等の共同調達の取組の促進や，リスクシナリオの整理とそれを踏まえた行動計画の整備，一連のサプライチェーン上の供給状況を迅速に把握する仕組みの構築を検討するべきとされている．これらの具体策の検討に当たっては，後発医薬品以外も含めた医薬品等全体に関わる課題であることから，厚生労働省で実施している「医薬品供給リスク等調査及び分析事業」における調査分析も踏まえ，「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」等において議論を行うべきである．

3. 持続可能な産業構造

○第 1 章において，後発医薬品産業全体の構造的問題として，

①比較的中小規模の企業が多く生産能力や生産数量が限定的な中で，比較的収益性の高い新規製品の薬価収載を繰り返し，容易に市場から撤退することができないという医薬品特有の事情もあいまって，少量多品目生産が広がっていること，そのことが生産の非効率等の問題を招いていること，

②薬価収載後も総価取引等の流通慣行や価格競争によりさらに価格が下落し低収益構造につながることなどがあると指摘した．

○こうした後発医薬品産業全体の構造的問題を解決し，産業として持続可能な構造とするため，

①個々の企業においては，少量多品目生産を適正化し，生産効率のよい体制とすること，

②産業全体としては，後発医薬品企業が安定的に収益をあげ，品質の確保された医薬品の供給に向けた投資を行う好循環を生み出すための価格や流通の在り方を改善していくことが必要である．

○新規収載品の品目数の適正化を推進する方策や既収載品目の統合について，「2. 安定供給能力の確保」「4. 企業間の連携・協力の推進」における取組とあわせて以下の点について検討すべきである．

①少量多品目生産の適正化等生産効率の向上のための方策

○少量多品目生産の適正化にあたっては，（ア）新規薬価収載の際の品目数の適正化と，（イ）既収載品目については，企業間の品目統合とそれに伴う薬価削除による市場からの撤退の両面のアプローチが考えられる．

○（ア）新規薬価収載の際の品目数の適正化については，

無断転載禁止

令和6年度薬価制度改革において，後発医薬品の新規収載時の薬価算定における，同時に収載される内用薬が10品目を超える場合に先発品の0.4掛けとする規定について，同時に収載される内用薬が7品目を超える場合に先発品の0.4掛けとすることとされた．

○（イ）企業間の品目統合とそれに伴う薬価削除による市場からの撤退については，製造方法等の変更のため薬機法上の手続があることに加え，安定供給の観点から薬価削除の際に一定の手続が課せられるなど，個々の企業単独では容易に撤退の判断が難しいという側面がある．

（製造方法等の変更に係る薬事手続の簡素化）

○厚生労働省において，国際整合等の観点から，製造方法等の変更管理における薬事手続において，欧米と同様の中等度変更事項及び年次報告を試行的に導入することとしている．また，製造方法等の記載事項に係る通知の改正について，リスクベースの変更管理が実現できるよう検討を進めている．これらの対応により，後発医薬品企業間の品目統合や生産効率向上のための製造方法変更等の際の薬事手続の円滑化が期待され，ひいては製造現場における生産効率向上のための創意工夫や改革意識の醸成にもつながることが期待される．引き続き，安定供給に資する製造方法等の変更管理に係る薬事上の対応について必要な対応を検討していくべきである．

（既収載品目の市場からの撤退のための薬価削除等プロセスの明確化・簡素化）

○また，既収載品目を統合し，一方の品目が市場から撤退する際の供給停止や薬価削除については，製薬企業からの供給停止事前報告書の提出や医療現場における医療上の必要性の確認等のプロセスを経る必要がある．

○このため，関係学会や製薬企業双方の負担軽減も考慮し，供給停止・薬価削除プロセスについて，少量多品目生産の適正化の観点からプロセスの明確化を図るとともに，一定の条件の下で簡素化するなどの方策について，「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」等において検討を行うべきである．

○その際，供給停止・薬価削除プロセスの明確化・簡素化の具体策の検討に当たっては，代替品やシェアの状況を踏まえた医療上の必要性や後発医薬品の流通に与える影響に留意すべきである．

（規格揃え原則の合理化）

○薬価基準への収載を希望する後発医薬品については，その承認に当たって標準製剤となった先発医薬品（以下「標準先発品」という．）が有する規格を，全て揃えて薬価基準収載することが求められている[19]．標準先発品が有する規格で，医療上必ずしも必要でないと考える規格がある場合には，製薬企業の報告に基づき個別に判断することとされている．

○規格揃え原則については，需要の少ない規格（非汎用規格）もあるが，製造技術上少量の生産が困難であることから，一定の廃棄数量分を含んだ製造がなされており，赤字品目となっている製品がある．

○このため，後発医薬品の薬価収載時は全規格を取り揃えることを原則としつつ，安定供給が求められる収載後5年間を経過した後は，医療現場での使用状況を踏まえ，医療上の必要性等に照らして全規格を取り揃えることが必ずしも必要ではないと考えられる品目について，一部の規格のみであっても供給停止・薬価削除プロセスを適用できるようにすることを「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」等において検討すべきである．また，薬価収載後5年を待たず，薬価収載時に医療上必ずしも必要でないと考える規格がある場合の取扱いを明確化することも検討すべきである．口腔崩壊錠（OD錠）についてもこの中で検討するべきである．なお，全規格を取り揃える企業とそうでない企業が出てくることから，企業ごとに有利不利が生じないよう配慮が必要であるとともに，規格が揃わないことにより医療現場での調剤に影響が生じないようにすべきである．

（企業間の生産数量等の調整に係る独占禁止法との関係の整理）

○品目統合の加速化に向けて，互いに生産数量や価格，納入先について企業間で情報交換することについては，独占禁止法に抵触するのではないかという懸念が寄せられていることから，平時に適法に情報交換するにはどのような態様で行えばよいのか，公正取引委員会と整理を行い，後発医薬品企業に周知を行うことが考えられる．

19）「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」（平成18年3月10日付医政発0310001号厚生労働省医政局通知）

無断転載禁止

②後発医薬品企業が安定的に収益をあげ，品質の確保された医薬品の供給に向けた投資を行う好循環を生み出すための価格や流通の在り方

○有識者検討会においては，「新規品目の上市に当たって，十分な製造能力を確保していることや継続的な供給計画を有しているといった安定供給を担保するための一定の要件を求め，これらの要件を満たさない企業は結果として市場参入することができなくなる仕組みを検討すべき」と指摘され，その上で，「医薬品の安定供給等に係る企業情報（製造能力，生産計画，生産実績等）の可視化（ディスクロージャー）を行った上で，これらの情報を踏まえた新規収載時及び改定時の薬価の在り方を検討すべき」とされた．

○これらを踏まえ，本検討会及び中央社会保険医療協議会で議論を行った結果，

・企業情報公表の仕組みの創設

・企業情報の薬価制度での活用

を行うこととしている．

（企業情報公表の仕組みの創設）

○企業情報公表の仕組み創設については，中間とりまとめにおいて，品質が確保された後発医薬品を安定供給できる企業が市場で評価され，結果的に優位となることを目指すことを基本的な考え方として，具体的な対応の方向性を示したところである．

○これを踏まえ，厚生労働省において，公開すべき情報提供の内容や判断基準等の考え方を「後発品の安定供給に関連する情報の公表等に関するガイドライン[20]」として公表したところである．2024（令和6）年度前半のできるだけ早いうちに，企業によるウェブサイトでの公表を開始すべきである．

（企業情報の薬価制度等での活用等）

○また，中間取りまとめにおいて，企業情報公表の仕組みにおける「各公表事項については，一定の基準を設定した上で，当該基準に基づき厚生労働省が評価を行う」「評価結果を薬価制度・その他医薬品に係る制度的枠組みに活用することを検討すべきである」としたところである．

○企業情報の薬価制度での活用については，令和6年度薬価制度改革において，企業の安定供給体制等を評価し，評価結果の薬価制度における活用については試行的な導入として最小限のものから適用することとされた．

具体的には，「後発品を製造販売する企業の評価」[21]に基づき，企業の安定供給体制等を評価し，評価が最も高い企業区分（A区分）と評価された企業の品目の一部[22]について，現行の後発医薬品の改定時の価格帯集約（原則3価格帯）とは別に，該当する品目のみを集約することとされ，2024（令和6）年4月から運用が開始された．

○また，基礎的医薬品については，収載からの経過期間に関する要件について，25年から15年に短縮するとともに，不採算品再算定については急激な原材料費の高騰，安定供給問題に対応するため，企業から希望のあった品目のうち，乖離率7.0%以内の品目を対象に特例的に適用することとされた．

○令和6年度薬価制度改革における措置に関しては，前述の品目数の適正化のための措置も含めて，後発医薬品の企業指標の導入や今後の情報公表も踏まえた医薬品の安定供給に対する影響等について，製薬業界の協力を得つつ分析・検証等を行うとともに，こうした課題に対する製薬業界としての対応を踏まえながら，薬価における評価の在り方について引き続き検討することとしている．

○2の①の個々の企業における安定供給確保体制整備に関する措置の内容についても，薬価における企業の安定供給体制等の評価と互いに整合するよう，厚生労働省において検討するとともに，上市にあたって十分な製造能力を求める観点からの企業指標の活用や，安定供給が確保できる企業の品目を医療現場でより選定しやすくするための企業区分の公表についてもあわせて検討する必要がある．

また，企業間の品目統合に伴う薬価削除のように，いわば当該企業の責めに帰すべきでない理由による薬価削除や一時的な出荷量低下によって，企業指標による評価上不利益が生じるおそれがあることから，不利益が生じないようにすることについても検討を加えるべきである．

20）「「後発品の安定供給に関連する情報の公表等に関するガイドライン」の策定について」（令和6年3月29日医政産情企発0329第7号日本製薬団体連合会会長あて厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課長通知）

21）「薬価算定の基準について」（令和6年2月14日中央社会保険医療協議会了解）別表12

22） 最初の後発医薬品収載から5年以内の後発医薬品，安定確保医薬品A又はBに該当する後発医薬品（基礎的医薬品を除く）

無断転載禁止

（AG の在り方）

○オーソライズド・ジェネリック（AG）[23] については，有識者検討会において「先発品と同一の製剤処方で製造されるため，先発品と同様であるといった安心感から市場シェアを獲得しやすい傾向があるが，先発品企業が AG の製造販売業者からライセンス料等を得るケースが多く，形を変えた先発品企業の長期収載品依存となっている」と指摘されている．

また本検討会においては，AG が薬事承認を取った後に薬価収載しない，又はするかどうかわからないという問題が，特にバイオシミラーなど大きな設備投資を要する医薬品の参入を検討する際に，憂慮すべき影響を与えているのではないかといった予見可能性への影響や，結果として AG が出なかった際に後発医薬品企業だけでは十分な供給量とならず安定供給上の問題が生じるといった指摘がなされており，医薬品の供給不安が発生している現状において AG が果たしている役割と，他の後発医薬品の参入に与える影響，令和 6 年度診療報酬改定で長期収載品に対する選定療養の仕組みが導入されることの後発医薬品市場への影響等を考慮しつつ，その動向を注視した上で今後の AG の在り方を検討するべきである．

（流通の在り方）

○有識者検討会において，後発医薬品が総価取引の調整に使用される傾向があり，薬価の下落幅が大きくなっていることが指摘されるとともに，医療上必要性の高い医薬品について従来の取引とは別枠とすることや，購入主体別やカテゴリー別に大きく異なる取引価格の状況や，過度な値引き要求等の詳細を調査した上で，海外でクローバックや公定マージンが導入されていることも踏まえ，過度な薬価差の偏在の是正に向けた方策を検討すべきであると指摘されている．

○また，中央社会保険医療協議会における薬価制度改革の議論においては，薬価の下支え措置を行う前提として，医薬品の価値に応じた取引を行うことで，価格の下落幅が大きくならないよう，流通改善に取り組む必要があることが幾度も指摘されている．

○このため，「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（流通改善ガイドライン）」について，特に医療上の必要性が高い医薬品として基礎的医薬品や安定確保医薬品（カテゴリー A），不採算品再算定品等については価格交渉の段階から別枠とし，単品単価交渉を行うこと，価格交渉代行を利用した場合に流通改善ガイドラインを遵守させること，原則，年度内は妥結価格の変更は行わないこと，返品や一社流通における取扱い等の内容を盛り込み，2024（令和 6）年 3 月 1 日に改訂を行った[24]．

○これを踏まえ，製薬企業，医薬品卸売販売業者，医療機関・薬局等をはじめとした流通関係者全員が流通改善ガイドラインを遵守するとともに，過度な薬価差や薬価差の偏在状況を明らかにして，医薬品特有の取引慣行の是正を図り，適切な流通取引が行われる環境を整備するための方策について，「医療用医薬品の流通の改善に関する懇談会（流改懇）」で検討を行うなど議論を加速するべきである．

○価格や流通の在り方に関連して，特許期間内に利益を出す先発医薬品と何十年も市場で供給され続ける後発医薬品とでは役割や使命が異なるのではないか，薬事規制や薬価も含め，後発医薬品の使命にあわせて在り方を検討すべきではないか，という意見があった．

4．企業間の連携・協力の推進

○有識者検討会においては，「少量多品目生産といった構造的課題を解消し，企業における品目ごとの生産能力を高める観点から，業界再編も視野に入れつつ，品目数の適正化や，適正規模への生産能力の強化を進めることが必要」「こうした観点から薬価の在り方を検討するとともに，他産業での業界再編に向けた取組も参考にしつつ，例えば，品目数の適正化に併せた製造ラインの増設等への支援や税制上の優遇措置を検討するなど，政府において，ロードマップを策定した上で，期限を設けて集中的な取組を行うべき」と指摘されている．

○第 1 章において，後発医薬品産業の構造的課題として，

23） 明確に定義はされていないが，一般的には，有効成分のみならず，原薬，添加物，製法等が先発品と同一である後発品をいう．先発品企業の許諾（Authorize）を受けて，製造販売するため，「オーソライズド・ジェネリック（AG）」と呼ばれている．（平成 29 年 8 月 9 日中央社会保険医療協議会薬価専門部会（第 137 回）資料薬－ 1 p14）

24） 「「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」（令和 6 年 3 月 1 日産情発 0301 第 2 号保発 0301 第 6 号厚生労働省大臣官房医薬産業振興・医療情報審議官・保険局長連名通知）

無断転載禁止

・新規上市を繰り返し，少量多品目生産等により品質不良リスク，生産効率，収益の低下を招いていること
・品質管理に係る薬機法違反事案が続いていること
・比較的中小規模で，生産能力や生産数量が限定的な企業が多いこと，製造ラインに余力がなく，増産対応が困難であること
・一社が供給停止になると一定の在庫を確保するため，同成分の品目に限定出荷が拡大すること

を指摘した．

○こうした構造的課題に対応していくに当たって製造管理・品質管理や安定供給体制の確保のための一定のコストを要する．加えて，今後，これまでのような大きな市場拡大が見込めない中で，ビジネスモデルを転換し，個社ごとにシェアの拡大や品目数の適正化により生産効率や収益性を向上させていくためには，ある程度大きな規模で生産や品質管理等を行っていくための体制を構築していくことも有効な選択肢となっていくと考えられる．

○このため，本検討会では，品質管理や営業等の面での企業間の連携・協力や役割分担，コンソーシアムや企業統合なども考えられるのではないかという観点から議論が行われた．

○各企業において，企業間の品目統合やそれに伴う各企業での品目削除により少量多品目生産を適正化し，品目ごとの生産能力や生産規模を増大させ，採算がとれる生産体制を構築する必要がある．また，品目統合以外についても，製造部門，品質管理部門，営業部門，販売部門など様々な段階での企業間の協業により効率化を図ることが期待できる．

○本検討会での議論に呼応して，後発医薬品企業の間でも，
・大手企業が他の後発医薬品企業を買収し，品目統合や生産・品質管理を集約する等の効率化を実現していくモデル
・後発医薬品企業が事業の一部または全部について，他の企業に譲渡するモデル
・ファンドが介在して複数の後発医薬品企業や事業の買収を行い，統合していくモデル
・複数の後発医薬品企業が集まって，新法人を立ち上げて屋号を統一化する形等により，品目・機能を集約・共有していくモデル

そして，これらの前段階として，
・複数の後発医薬品企業が集まって，それぞれの屋号を残したままで，品目・機能を集約・共有していくモデル
・長期収載品も含め，他企業の工場に製造委託を進める中で，品目の集約化から事業再編を進めていくモデル
・物流の川下の視点からの安定供給に係る働きかけが，製造販売側の品目統合や生産計画にも影響を及ぼし，事業再編の端緒となるモデル

等様々な形で企業間の連携・協力を進める検討が活発化しており，業界再編が行われる機運を高めていく必要がある．

（企業間の連携・協力の取組の促進策）

○こうした業界再編の手法としては，合併・買収による場合や，ホールディングス化，資本提携や業務提携による場合などが考えられ，そのための事前の調査・分析，生産性向上のための設備の導入や老朽化した設備の改修，製造・情報管理システムの統合，品目・製造方法の統合後の薬事手続のための試験等様々な費用が生じることが想定される．後発医薬品産業の構造的課題を考えると，金融機関からの資金調達も困難であることも予想される．

企業間の連携・協力を進めていくためには，他産業での業界再編に向けた取組も参考にしつつ，金融・財政措置等様々な面から政府が企業の取組を後押しする方策を検討していくべきである．

なお，こうした企業間の連携・協力を推進するに当たっては，医療機関・薬局・医薬品卸売販売業者に対する情報提供を丁寧に行うなど，過渡期における安定供給や流通の混乱が生じないようにすることも留意が必要である．

（独占禁止法との関係整理）

○品目統合のための情報交換や協業，企業統合などについて，独占禁止法に抵触する可能性があるという漠然とした懸念により，企業間連携を前向きに検討できていない可能性があることから，厚生労働省において，後発医薬品業界向けに現行法の中で問題なく行える企業間連携等の具体的な事例について，わかりやすく示した事例集等を作成し，業界に積極的に周知を行うことが考えられる．

○その上で，現行法の中でも対応できる企業結合や企業間の共同行為でも，公正取引委員会への事前相談に対する心理的ハードルの高さや手続の煩雑さから，

無断転載禁止

後ろ向きな企業があると考えられるため，厚生労働省に，後発医薬品業界向けの相談窓口を設置し，独占禁止法上の懸念への相談や公正取引委員会への相談のための事務的な手続のサポートを行うことが考えられる．

※後発医薬品の安定供給のために必要な企業間連携であっても，独占禁止法上問題となる事例が一定数存在する場合には，独占禁止法との関係について整理が必要である．

おわりに

○第1章で指摘したように，後発医薬品の使用数量は過去15年間で約35%から80%となり，後発医薬品産業は我が国の医療基盤を支える産業として成長した．後発医薬品の使用促進は医療保険財政の持続可能性の確保のためにも重要であり，身近な医療の現場では今後も後発医薬品が中心的に使われていく．にもかかわらず，既に3年にわたり後発医薬品の品質・安定供給問題が続いていることは異常事態というべきものであり，早急な解決が必要である．

○現在の後発医薬品の品質・安定供給問題は問題を起こした企業の単独・一過性の問題ではない．政府が後発医薬品の使用促進に旗を振る中で，右肩上がりの市場拡大が約束され，多くの企業が参入した．中長期的な展望や足元での収益改善よりも目先の市場機会を捉えた企業規模の成長を優先して，多くの製品を投入した結果，少量多品目生産といった非効率な生産が広がり，少ないシェアで多数の同成分の品目が過当競争を行うという中長期的には成り立たない産業構造となった．そのことにより品質確保や安定供給がおろそかになった．後発医薬品企業が先発医薬品の製造を受託している場合もあり，品質・安定供給に係る問題は医薬品産業全体の問題でもある．

○本検討会では十分な検討を行えなかったが，後発医薬品企業にはオーナー経営の企業も多く経営判断に株主など外部の目線が入りづらかったこと，業界団体としては，30社が加盟する日本ジェネリック製薬協会（JGA）と，業態別・地域別の医薬品製造業者団体が加盟する日本製薬団体連合会があるが，JGAに参加していない後発医薬品企業も多く，各企業の能力を補完し産業として中長期的な展望を示す上で業界団体の機能が適切に発揮されなかったこと，政府においても使用促進の旗は振るものの産業構造の将来像まで見通せず産業育成への関与が不十分であったことなども指摘されている．

○今後は，そのような産業構造から脱却し，製造管理・品質管理体制の確保，安定供給能力の確保といった産業としての社会的責任を果たしつつ，持続可能な産業構造を目指さなければならない．

○これまでは後発医薬品市場が拡大していくため，多数の企業が参入して個社のシェアが低い状況であっても，価格が低くて生産効率が悪く収益性が低い場合でも，市場の拡大に伴って各社の成長が見込めたが，創薬モダリティの変化もあり，低分子の後発医薬品市場の大きな拡大は見込めない．これまでのようなビジネスモデルは，今後は成り立たない．

○その中で，持続可能な産業構造としていくためには，個々の後発医薬品企業は，それぞれ，生産効率の向上と増産，シェアの拡大により収益性を向上させ，筋肉質の収益構造を目指さなければならない．我が国の人口動態の変化を見据え新たな海外市場を開拓していくことや，複雑なジェネリック医薬品[25]，バイオシミラーの研究開発等，収益性の高い分野へ進出していくこと，医療安全や患者や医療機関・薬局にとっての使いやすさに配慮した剤形や包装等の工夫をこらした製品等，先発医薬品にはない利点のある改良型後発医薬品を開発したり，優れた我が国発の後発医薬品を海外展開するなどの期待も寄せられている．

○特にバイオシミラーを始めとする低分子以外の後発医薬品市場は大幅な拡大が予想されることから，現在の後発医薬品企業がバイオシミラー等へ参入することで新たな成長の柱を確立することも期待される．低分子に留まらず，あらゆるモダリティで特許切れ医薬品が安価で提供されることは我が国の医療を持続可能なものとするためにも不可欠であり，中長期的な展望に基づく産業の育成が求められる．

○個々の後発医薬品企業による収益性の向上や品質・安定供給確保に向けた取組は必須ではあるが，大手企業においても単独での対応には限界がある．後発

25） 複雑なジェネリック医薬品については「欧米では特許切れに際して新たに付加価値を付けた工夫製剤や，もともと複雑な先発品に対する複雑なジェネリック医薬品（Complex Generics）の開発が以前から盛んであるが，日本においては公の場で複雑なジェネリック医薬品に関する議論はほとんどない」，「ジェネリックドラッグ・ロスとは特に複雑なジェネリック医薬品が日本で上市されていない事象」という指摘がある．第7回（令和5年12月25日）資料2－3

無断転載禁止

医薬品企業の収益構造の改善のためには，過当競争状態を是正し，過度な低価格競争から脱却するとともに規模の経済が動きやすい企業群へと移行することが必要であり，産業全体として，先を見据えた業界再編の機運を高めていかなければならない．業界の中核を担う自覚のある企業には，こうした動きを牽引し，業界団体を通じて業界全体をリードする役割も求められる．

○持続可能な後発医薬品産業の実現には，後発医薬品企業自身の自助努力に加え，金融機関・投資家の関与や政府の支援も必要であり，市場実勢価に基づいて実施するという薬価改定の性格を踏まえ流通慣行の是正等による適正な価格による取引の推進など，医薬品卸売販売業者や医療機関・薬局などの理解・支援も不可欠である．後発医薬品産業は既に我が国に不可欠のものとなっているのであり，関係者全てが合成の誤謬に陥らず，これを育成していかなければならない．

○何よりも，国民に品質の確保された後発医薬品を安定的に供給するという産業全体の責任を果たさずして，後発医薬品が国民から真に信頼を得ることはあり得ない．

○本検討会は，品質の確保された後発医薬品が将来にわたって安定的に供給されるよう，後発医薬品産業の在るべき姿とその実現に向けた対策について検討を行ってきた．その結論として，製造管理・品質管理体制の確保，安定供給能力の確保，持続可能な産業構造を3つの柱とする在るべき姿と，それぞれの柱に対応した対策の方向性を得た．これらの対策を実施するため，厚生労働省において法的枠組みの必要性も含めて検討を行い，早急に実行に着手すべきである．

○本検討会で示した対応の方向性は，現下の問題を解決し，品質の確保された医薬品を安定的に供給するという医薬品産業としての当然の前提を果たすための在るべき姿と対応策を示したものである．それを達成した上で，さらにあらゆる創薬モダリティの後発医薬品を低コスト・高品質で安定的に供給するという社会的要請に応える産業となるためのビジョンを提示することが次なる課題として残されている．それぞれの後発医薬品企業そして業界団体は，残された課題や後発医薬品産業に寄せられた期待を念頭に，さらに飛躍するための将来ビジョンを自ら描いていくべきである．

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会 報告書概要

後発医薬品産業の在るべき姿

- 品質の確保された医薬品を安定的に供給できるよう①**製造管理・品質管理体制の確保**、②**安定供給能力の確保**、③**持続可能な産業構造**の実現を目指す
- **5年程度の集中改革期間**を設定して、実施できるものから迅速に着手しつつ、供給不安の早期の解消と再発の防止を着実に実施

対策の方向性

1 製造管理・品質管理体制の確保

○**徹底した自主点検の実施**
- JGA会員以外も含む全企業の一斉自主点検の実施（令和6年4月～10月）
- 外部機関の活用を推奨・書面点検と従業員ヒアリング・点検結果公表・行政への報告

○**ガバナンスの強化**
- 各社のクオリティ・カルチャーの醸成とそれを踏まえた人材育成
- 業界団体を中心に外部研修、ベストプラクティスの共有、企業間連携の際の知識・技能の伝達等を推進

○**薬事監視の向上**

2 安定供給能力の確保

①個々の企業における安定供給確保体制整備
- 安定供給責任者の指定、供給実績の確認
- 安定供給確保のため企業に求める対応措置を整理し遵守させる枠組みを整備
- 企業間の委受託関係の透明化・責任の明確化

②医薬品等の安定供給確保に係るマネジメントシステムの確立
- 改正感染症法等を踏まえた、医薬品等の安定供給を確保するマネジメントシステムの制度的枠組みについて検討
- サプライチェーンの強靭化

3 持続可能な産業構造

①少量多品目生産の適正化等生産効率の向上
- 製造方法等の変更に係る薬事手続の簡素化
- 既収載品目の市場からの撤退のための薬価削除等プロセスの明確化・簡素化
- 規格揃え原則の合理化
- 企業間の生産数量等の調整に係る独占禁止法との関係の整理

②収益と投資の好循環を生み出す価格や流通
- 企業情報公表の仕組みの創設
- 企業情報の薬価制度等での活用等
- 改訂流通改善ガイドラインの遵守等

4 企業間の連携・協力の推進

○対策を実行していくためには一定のコストが必要。**ビジネスモデルを転換し、シェアの拡大や品目数の適正化により生産効率や収益性を向上させていく**ためには、ある程度**大規模での生産・品質管理体制の構築も有効な選択肢。企業間の連携・協力や役割分担、コンソーシアムや企業統合などを検討すべき**

○他産業での業界再編に向けた取組も参考にしつつ、**金融・財政措置等様々な面から政府が企業の取組を後押しする方策を検討**

○事例集等の作成、相談窓口の設置等、独占禁止法との関係整理が必要

- これらの対策を実施するため、厚生労働省において、**法的枠組みの必要性も含めて検討**を行い、早急に実行に着手すべき

無断転載禁止

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会　構成員名簿

	氏　　名	現　　職
○	川上　純一	国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院　教授・薬剤部長
	櫻井　信豪	東京理科大学薬学部　教授
	田極　春美	三菱 UFJ リサーチ & コンサルティング株式会社 政策研究事業本部　主任研究員
	堤　　崇士	グロービス経営大学院　教授
	鳥巣　正憲	長島・大野・常松法律事務所　弁護士
	野澤　昌史	株式会社日本政策投資銀行企業金融第 6 部　ヘルスケア室長
	福田　彰子	デロイト トーマツ ファイナンシャルアドバイザリー合同会社 LSHC M&A トランザクションサービス　シニアヴァイスプレジデント
	間宮　弘晃	国際医療福祉大学成田薬学部　准教授
◎	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　理事
	安本　篤史	ネクスレッジ株式会社　代表取締役社長
	柳本　岳史	ボストン コンサルティング グループ マネジング・ディレクター＆パートナー

（◎は座長，○は座長代理）（計 11 名，氏名五十音順）

無断転載禁止

後発医薬品の安定供給等の実現に向けた産業構造のあり方に関する検討会　開催実績

開催日時	議題等
令和 5 年 7 月 31 日 （第 1 回）	・後発医薬品産業における現状について ・本検討会において検討すべき事項等について
令和 5 年 8 月 21 日 （第 2 回）	・本検討会において検討すべき事項等について ・安定供給等のための企業情報の可視化について ・少量多品目構造の解消について
令和 5 年 9 月 19 日 （第 3 回）	・安定供給等のための企業情報の可視化について② ・少量多品目構造の解消について②
令和 5 年 10 月 11 日 （第 4 回）	・中間とりまとめ(案)について ・これまでの議論の整理等について
令和 5 年 11 月 13 日 （第 5 回）	・厚生労働省事務局からの報告について ・生産効率の向上について ・品質管理の在り方について
令和 5 年 12 月 4 日 （第 6 回）	・各会議体における議論の報告について ・品質管理の在り方について(2)
令和 5 年 12 月 25 日 （第 7 回）	・各会議体における議論の報告について ・後発医薬品産業の在るべき姿の明確化について
令和 6 年 1 月 31 日 （第 8 回）	・少量多品目構造の解消について(3) ・安定供給等のための企業情報の可視化について(3) ・これまでの議論の整理等について(2)
令和 6 年 2 月 8 日 （第 9 回）	・業界団体からのヒアリング
令和 6 年 3 月 1 日 （第 10 回）	・後発医薬品の信頼確保へのさらなる取組について ・後発医薬品産業における人材育成の課題について ・医薬品の製造委受託における安定供給の確保について ・後発医薬品産業の在るべき姿と対策の方向性(論点)について
令和 6 年 3 月 27 日 （第 11 回）	・後発医薬品産業の在るべき姿と対策の方向性について
令和 6 年 4 月 24 日 （第 12 回）	・検討会報告書(案)について
令和 6 年 5 月 22 日 （第 13 回）	・検討会報告書(案)について

無断転載禁止

ジェネリック研究　投稿規定

2024年6月

1. 投稿者の資格

投稿原稿の筆頭著者は原則として日本ジェネリック医薬品・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 refil persistence. *Arch Intern Med*., 2004 ; 164 : 2343-8.
3) 吉田昌則, 鈴木学, 藤本良策ほか. 2 型糖尿病患者を対象としたボグリボースOD錠0.3 mg「サワイ」の有効性及び安全性を検討する群内比較試験. 医学と薬学, 2008 ; 59 : 213-23.

単行本

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

ウェブページ

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

・脚注

脚注は挿入される箇所と同一頁に記載する. 挿入箇所は本文中に明記する.

・利益相反(COI)の開示

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

例) 利益相反なし.

利益相反あり. 本研究に関する費用は株式会社○○が負担した.

4. 投稿手続き

投稿データを下記にE-mailにて送信. ソフトはMicrosoft Officeを使用する.

・送付先 『ジェネリック研究』編集事務局 宛

〒162-0801 東京都新宿区山吹町332-6 パブリッシングセンター(株)国際文献社内

TEL: 03-6824-9363 FAX: 03-5206-5332

E-mail: jjgm-edit@bunken.co.jp

問い合わせ:『ジェネリック研究』編集事務局

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

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

6. 論文掲載料

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

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

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18巻第2号掲載分より適用する. なお, 投稿者は投稿時点における最新の投稿規定(学会ホームページ上に掲載しているもの)を必ず参照することとする.

別表　投稿類別ごとの取扱い

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

統計解析などに関する推奨事項

「ジェネリック研究」編集委員会

試料

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

統計

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

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

2）群間の平均値の比較を行う際，

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

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

2-c）研究において対象とした被験者数，症例数を決定した根拠を述べること.

2-d）3群以上の群間での比較では多重比較を用いること.

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

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

以上，推奨事項としてご考慮をお願いします.

Japanese Journal of Generic Medicines — Rules for Contributions

June 2024

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 = 7600 Japanese characters).
  Lectures of up to 60 minutes: the printed paper shall not exceed 10 pages (1,900 Japanese characters by 9 = 17100 Japanese characters).
- Each page should be A4 size, with 40 characters by 40 horizontal lines.
- A figure or a table corresponds to 300-600 Japanese characters depending on its size.

3-5 Format

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

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

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

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

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

Example

Journal articles:

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

Books:

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

– Footnotes

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

– Disclosure of Conflict of Interests (COI)

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

Example: No conflict of interests.

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

4. Contribution Procedure

A contributor shall send the contribution data to the following address by E-mail. Microsoft Office software shall be used for preparing the documents:

– Address: Editorial Office of the Japanese Journal of Generic Medicines
c/o International Academic Publishing Co., Ltd.
Publishing Center, 332-6, Yamabuki-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-0801, Japan
TEL: +81-3-6824-9363 FAX: +81-3-5206-5332
E-mail: jjgm-edit@bunken.co.jp
Contact: Editorial Office of the Japanese Journal of Generic 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^2

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 18, number 2. 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 18 巻　第 1 号

2024 年 6 月 20 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　四方田千佳子

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 パートナーズ内）
TEL. 03-3438-1073　FAX. 03-3438-1013
URL：http://www.ge-academy.org/

制作：株式会社 法研

定価：本体 2,000 円（税別）

無断転載禁止