

# 日医総研ワーキングペーパー

## 後発医薬品（ジェネリック医薬品） についての基礎研究

No . 82

平成 15 年 5 月 26 日

日医総研

委託研究員 原 祐一

## 後発医薬品（ジェネリック医薬品）についての基礎研究

原 祐一

### キーワード

後発医薬品（ジェネリック医薬品）

薬剤費用

医薬品の品質、安定供給、情報提供

### ポイント

医療機関経営が厳しいにもかかわらず、製薬企業の利益は大きい。この矛盾を是正し、薬剤費を医療の質の向上や医療技術者に対する技術料に振替るための1つの方法としてジェネリック医薬品の活用が考えられる。

ジェネリック医薬品のシェアは諸外国と比較して、著しく小さい。

ジェネリック医薬品企業に対する要望として、品質の確保、安定供給、情報提供の充実などが今以上に求められる。

## 研究の目的

本邦の国民医療費における薬剤費比率は約 25%と言われ、先進諸外国と比較しその比率の高さが目立つ。一方、医療行為における技術料が不当に安く設定されており、医療の質の向上は現場職員の犠牲的な貢献にかかっているともいえる状況である。また、薬価差益が技術料の一部とも言われているが、「このような現状は不適切であるので、薬剤費を低減させ本来の技術料に振り替えるべき」との意見もある。

そのような中で、後発医薬品（ジェネリック医薬品）が話題に上るようになり、平成 14 年 4 月の診療報酬改正に後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進策が盛り込まれた。一方、後発医薬品（ジェネリック医薬品）には、以前より品質に対する不安、安定供給に対する不安、情報提供に対する不信、などが言われており、本邦においてはそのシェアは低い。

そこで、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の歴史、製薬メーカー、ジェネリック医薬品に関する諸制度、諸外国の現状等を研究したので、その結果を報告する。

【研究協力者】 金沢大学大学院自然科学研究科 山崎威志

## ．ジェネリック医薬品の現状と歴史

### 1 ．はじめに

日本を始めとして多くの先進諸国では国民皆医療保障制度を持ち、さらに高齢者が増加している理由などにより、医療費は年々増加してきている。このような事情を反映し、医療費の高騰問題を抱える国々では数々のヘルスリフォーム（医療改革）を行っているが、その1つに後発品医薬品（以下ジェネリック医薬品と言う）の普及政策がある。これは医療費削減のためにジェネリック医薬品について国民に普及・啓蒙を行うと共に、医療機関が採用しやすいように制度的及び経済的なインセンティブを与え、ジェネリック医薬品の使用促進を図るというものである。その結果、一部の例外を除き欧米諸国の医薬品市場では、ジェネリック医薬品のシェアは20～40%の比率を占めるに至っている。これに対して日本ではジェネリック医薬品のシェアは数量ベースで約10%、金額ベースでは4.7%程度しかないのが現状である（平成12年度医薬工業協議会調査）。平成14年4月の診療報酬改定にてジェネリック医薬品の使用推進策がわずかながら取られて入るものの（注1-1）、高齢化や医療保障制度の充実による負担増など他の先進国と同様に医療費上昇の要因を内包しているにもかかわらず、他の先進諸国と比較し制度的にジェネリック医薬品を推進する方策に欠けているといえる。

ジェネリック医薬品を採用することによるメリットは、

先発医薬品より価格が安いことにより、薬剤費の患者負担を軽減させることができる

同様の理由で健康保険支出も減らす事により、国民医療費の上昇を低減させる事が出来る

先発医薬品とジェネリック医薬品の価格差を他の医療資源に振り替える事ができる

などが挙げられる。

一方、デメリットとしては、

品質が先発医薬品と同程度かどうか疑問がある  
品質に関する不信

必要なときにすぐに適切な量の供給ができるかどうか疑問がある

安定供給に対する不信  
副作用等の情報提供が適切に行われるかどうか疑問がある  
情報提供に対する不信  
などの点が挙げられる。

本稿ではこれらジェネリック医薬品の現状と課題を踏まえながら、日本におけるジェネリック医薬品のあり方について考察する。

注 1 - 1 ; 平成 14 年 4 月の診療報酬改定で一般名処方もしくはジェネリック医薬品名で院外処方箋を発行した場合、医療機関側に 1 処方に付き 2 点、調剤薬局側に 1 調剤につき 2 点及び薬剤情報提供料 10 点加算が新設された。

## 2 . ジェネリック医薬品とは

ジェネリック医薬品とは先発医薬品の医薬品再審査(注2-1)が終了し、さらに成分特許が切れたのちに、その先発医薬品製造企業以外の製薬企業が製造した同一成分の医薬品の事を指す。先発医薬品の再審査期間が過ぎてから、初めて「製造承認」の申請が可能となるため再審査期間の6~10年の間に、臨床効果や主たる副作用等の情報が十分に集積されたという前提のもとでジェネリック医薬品の申請が許容されることになる。ジェネリックという言い方は英語の general から来た言い方で、処方箋に「商品名」ではなく「一般名」で記載するというのがその由来である。従って、ジェネリック医薬品とは後発医薬品のみを意味するものではなく「一般成分名」を意味する事になるが、本稿では日本の慣例に従って後発医薬品 = ジェネリック医薬品として考証する。

注2-1 ; 再審査制度は本邦における医薬品市販後調査の1つである。  
医薬品市販後調査は厚生労働省令により GPMSP ( Good Post-Marketing Surveillance Practice ) といわれ、  
「再審査制度」、「副作用・感染症報告制度」、「再評価制度」、「安全性定期報告制度」の4つから成り立っている。

### 3 . 薬価制度とジェネリック医薬品の歴史

昭和 36 年の国民皆保険制スタート時点では、同一成分の医薬品には同一の薬価基準が設定されていた。すなわち、先発医薬品であろうとジェネリック医薬品であろうと同一の価格であったわけである。この薬価基準方式は「統一限定列記方式」と呼ばれていた。

昭和 53 年 2 月の薬価改正において薬価収載方式の改正が行われた。この時の改正では統一限定列記収載方式で収載されていた品目がすべて銘柄別に収載された。これにより、従来同一成分、同一規格であれば、銘柄が異なっても同じ薬価が設定されていたものが、銘柄別(日本薬局方品及び血液製剤等は除く)に薬価が設定されることになった。

この改正の理由は、以前の統一限定列記方式では先発医薬品もジェネリック医薬品も同じ薬価が設定されるため、ジェネリック医薬品の採用により医療機関に薬価差益をもたらしていると言う事が問題視されたからである。また、昭和 30 年代から 40 年代にはジェネリック医薬品業界では、例えば 1000 錠を購入すると 3000 錠の「おまけ」をつけ、事実上 75%引きにする「添付行為」も横行していた。この添付行為も公正取引委員会からの指導によって 40 年代後半に表面上は廃止された。

薬価基準価格と取引価格の差である「薬価差益」が医療機関の利益となり、薬漬けの遠因になるとの意見から、薬価基準の算定に関し薬価差益を縮小するいくつかの方法が取られている。薬価差益を縮小するためには医薬品の薬価基準を市場実勢取引価格に近づける必要がある。銘柄別収載方式もその一つである。その他の薬価差益縮小策として、「バルクライン方式(注 3 - 1)」や「新仕切価制(注 3 - 2)」、「加重平均値一定価格幅方式(後述)」などが実施された。その結果、市場実勢価格が銘柄毎に適正に反映されるようになるが、今度は、同一成分・同一規格での銘柄間の価格差が拡大した。

平成 3 年より薬価の算定に加重平均値一定価格幅方式(リーズナブルゾーン方式)が採用された。この方法は薬価調査から全包装取引価格の加重平均に、現行薬価の一定価格幅(一般に R 幅と言われている)を加えた価格を薬価基準とするものである。(図 3 - 1 参照)

この R 幅は当初は 15%であったが、平成 10 年の改正において 5%(長期収載品は 2%)へ削減された。平成 12 年度からこの R 幅が変わって、薬価流通のための調整幅を設定し、その幅を 2%とした。実質、R 幅が 2%となることとなった。

ジェネリック医薬品における薬価基準算定は、上述以外に特別の方法が取られた。例えば、平成2年の薬価改定において始まったGEルールがその1つである。GEルールとは先発医薬品の最低薬価ランクに対し、2.5分の1以下の低薬価品目については、2.5分の1で薬価を下げ止める価格調整のことを意味する。この方法によりジェネリック医薬品の薬価が著しく下がる事はなくなった。このようなルールを決めた理由としては、限りなく実勢取引価格に近づければ、ジェネリック医薬品の薬価が商品仕切価を割り込み、市場から消える事を考慮したためといわれている。また同時期に、収載方法は銘柄別のものと一般名によるものとが混在する統一薬価収載(GE収載)が実施された。この変更後のルールを一般にGEルール、2.5分の1ルールと言う。(図3-2参照)

その後、中央社会保険医療協議会(中医協)から、ジェネリック医薬品は始めて薬価収載される際に、先発医薬品と同じ薬価では高すぎるとの指摘があり、またジェネリック医薬品の収載が2年に一回であるのは、新薬の年四回に比べて不公平との意見もあり、後発医薬品の薬価算定ルール及び収載の頻度の見直しについて検討を行った。平成5年11月、中医協診療報酬基本問題小委員会は、「薬剤の評価のあり方に関する当面の取り扱いについて」をまとめ、ジェネリック医薬品の収載価格は、先発医薬品と比較して低い開発コストを勘案した上で、先発医薬品の最低薬価より低く設定することを決めた。従来、ジェネリック医薬品の最初の薬価は、先発医薬品の最低薬価と同額で収載するのが基本であったが、これを最低薬価の90%に変更した。また、平成7年にはジェネリック医薬品の新規収載時の価格設定については、「直近のジェネリック医薬品の市場実勢価格の動向を踏まえ適切に対処する必要がある」として、90%を80%に引き下げた(注3-3)。

平成14年の改正より、銘柄別市場実勢価格の加重平均値を基に薬価改定する方式を原則としながらも、12年間続いたGEルールはジェネリック医薬品の採用による薬価差益の拡大、および実勢取引価格の低下を助長しているとの点から中止となった。また、先発医薬品の最高薬価ランクに対して20/100以下のグループのジェネリック医薬品は取引価格の加重平均値で薬価設定し、一般名収載する新しいルールが導入された。平成14年4月の薬価改正でGEルール(1/2.5ルール)が廃止されたことにより、薬価が大幅に引き下げられたこととなった。今まで医療機関の経営原資にされてきた「薬価差益」というジェネリック医薬品を使用するインセンティブが縮小し、ジェネリック医薬品使用が後退する可能性も指摘されている。

一方、平成14年4月の診療報酬改定で院外処方をした際にジェネリック医薬品を処方箋に記載した場合、2点の処方箋料の加算を新設し、ジェネ

リック医薬品の使用推進を図っており、上述のマイナス面とこのプラス面のどちらが大きな影響を与えるか期待される。

注3-1 ; 取引価格とその数量の分布にて、総取引量に対し、低下の方より例えば90%目に相当する価格を新薬価基準とする方法。90%とすると、90%バルクラインと言うこととなる。

注3-2 ; 公正取引委員会の独占禁止法上の指摘を受け、平成4年より各製薬企業は完全建値制度を実施した。値引き補償なども廃止となった。

注3-3 ; 先発医薬品の特許が切れた後に、始めに製造販売されるジェネリック医薬品の価格は先発医薬品最低価格の80%となる。

図3 1

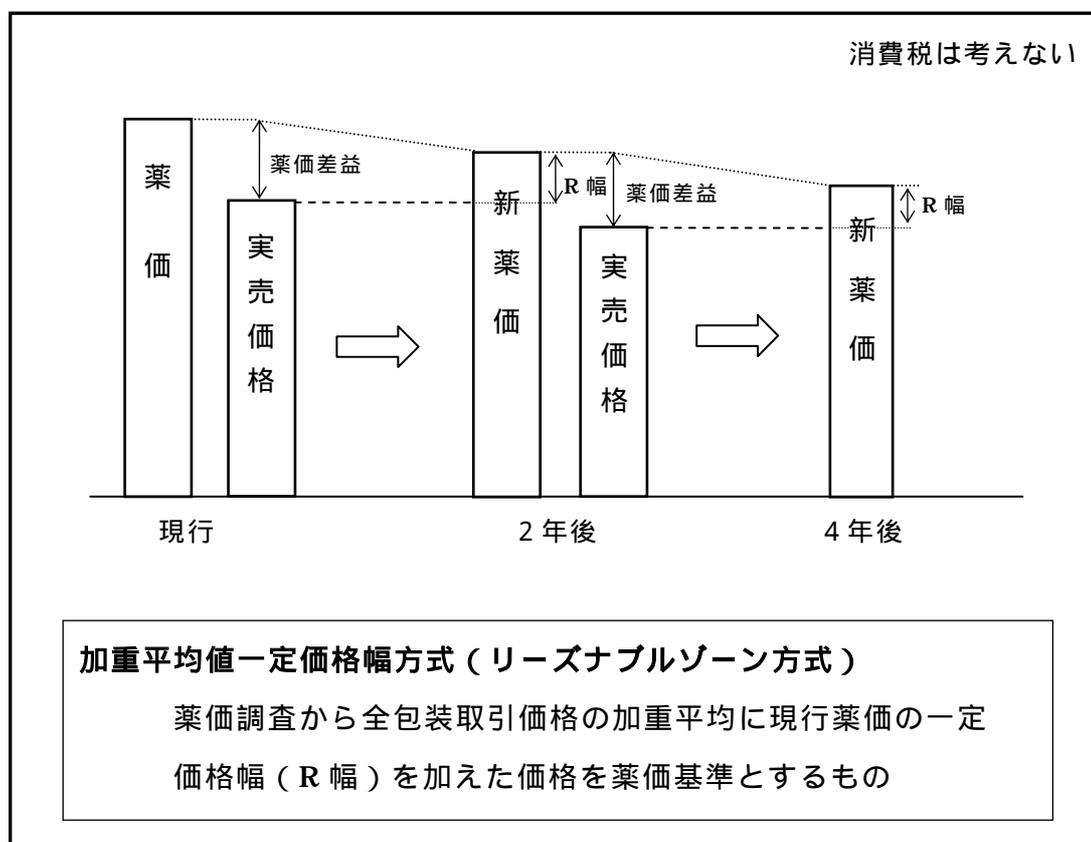
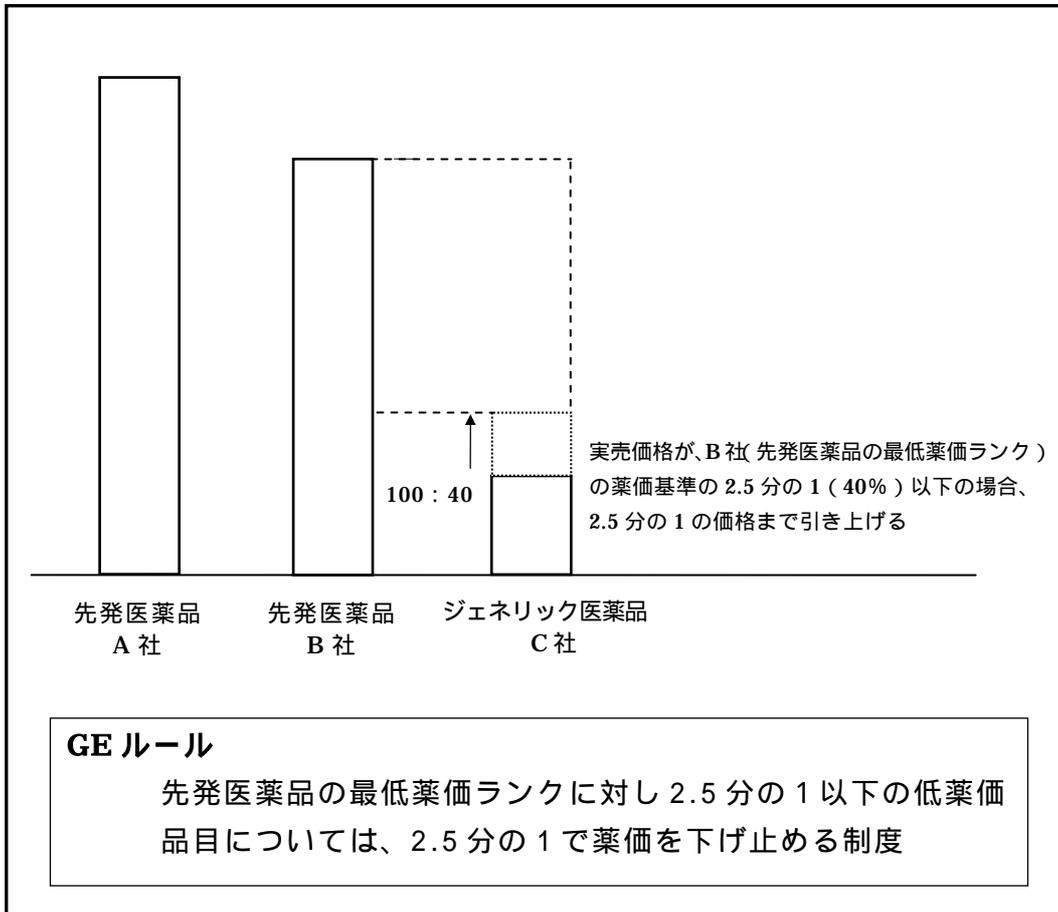


図 3 2



## 4. ジェネリック医薬品の評価方法

ジェネリック医薬品の評価は主に2点に絞られる。第一は先発医薬品と成分が同等であるという点、第二はその製品が時代遅れになっていないかという点である。順番にその概要を説明したい。

### 同等性の評価

ジェネリック医薬品は先発医薬品と効能・効果・用法・用量が同一であることを条件としているので、有効性が先発医薬品と同一であることの実証が、製造承認の重要な条件となる。先発医薬品の有効性・安全性は再審査期間において明らかにされ、臨床における使用例を通じて再評価も行われている為、有効性・安全性を実証する方法は、先発医薬品の場合とは異なる。

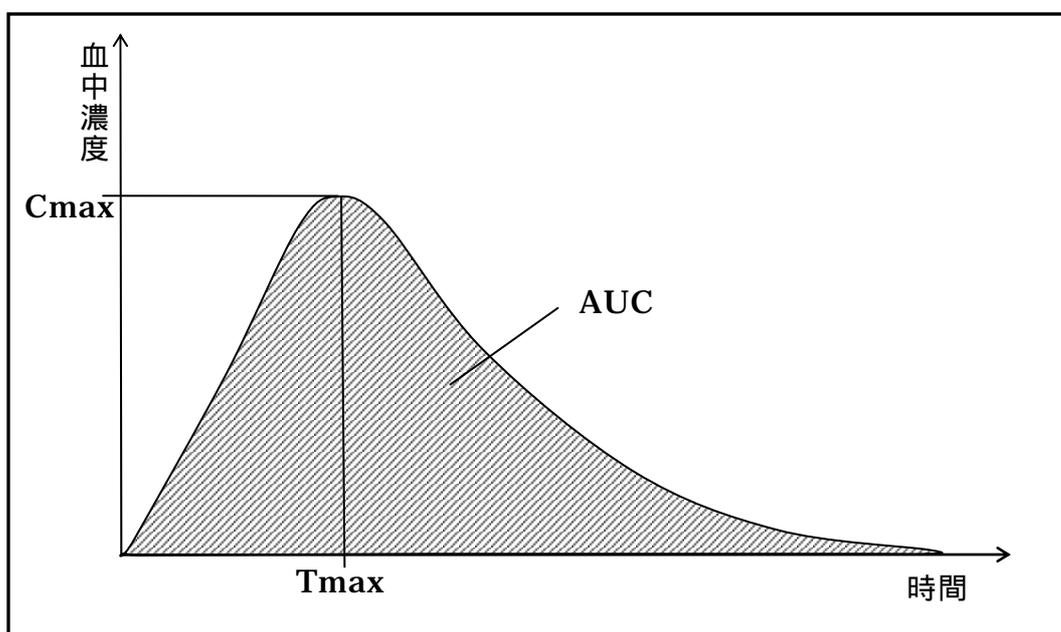
ジェネリック医薬品の販売認可には、先発医薬品と同等であるという証拠が必要となり、同等であるという項目に「生物学的同等性」、「溶出試験」、「安定性試験」などが挙げられる。米国においてはFDAが出版している「オレンジブック」がこの同等性を公的に証明した文章となっている(<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>)。ちなみに、オレンジブックの由来はこの本の表紙がオレンジ色ということから来ている。内容については、FDAのホームページから閲覧可能である。本邦における同等性に関する公的文章は財団法人・日本公定書協会から刊行されている「医療用医薬品品質情報集」があり、一般に日本版オレンジブックと呼ばれている(オレンジブックについては巻末資料参照)。この書籍は平成9年の厚生省告示第15号「再評価を受けるべき医薬品を指定した件」のいわゆる医薬品の「品質再評価」により一定の手順により先発品と同等性が確認されたものを銘柄ごとに記載したものとなっている。

ジェネリック医薬品の有効成分の含有量については、先発医薬品と全く同一に設定されている為、ジェネリック医薬品と先発医薬品の有効性を比較するには、ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験に関するガイドラインに従って有効成分の血中濃度の時間推移を測定して同等性を評価する必要がある。1997年以降の新ガイドラインでは全ての医薬品に関して、ヒトを対象とする生物学的同等性試験により、同等性を示すことになっている。生物学的同等性の統計的判断基準は、先発品に対する後発品の示すバイオアベイラビリティの平均値の90%信頼区間が80%から125%の範囲にあることとし、厳格に患者危険率を5%以内にとどめる評価法を採用している。

実際の被験者数は10名から30名がジェネリック医薬品メーカーでは一般的である。

同一薬物を含む医薬品の薬物血中濃度の時間推移の検討は、薬物の生物学的利用能を比較検討する事になる。実際には、最高血中濃度( $C_{max}$ )、最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )及び血中薬物濃度時間曲線下面積(AUC)という薬物動態を表現するパラケーター値の同等性によって評価している。(図4-1参照)

図4-1



### 再評価制度（時代遅れでないかどうかのチェック）

既に承認された医薬品についての有効性と安全性の評価は、医学・薬学の進歩とともに変化するため、承認時に医薬品として適切であったものが現在の医学・薬学の水準では不適切になる場合がある。そこで、既に承認された医薬品の有効性と安全性の再確認を行う場合の方法として、昭和47年に再評価制度が開始された。この再評価制度には、その歴史的経過から「第一次再評価制度」、「第二次再評価制度」、「新再評価制度」と3段階の再評価がある。

昭和47年度に当時の厚生省は新医薬品の承認審査の方針を変更し、昭和42年10月以前に承認された医薬品についての有効性と安全性の再確認を行った。これが行政指導による再評価であり、第一次再評価制度と言われている。次に、昭和54年の薬事法改正により、再評価について規定(薬事法第14条の4)が設けられ、昭和42年10月から昭和55年4月までに承認された成分を対象に再確認が実施された。これが薬事法に基づく再評価であり、第二次再評価と言われている。

昭和63年5月30日の薬発第456号により、すべての医療用医薬品について5年ごとに定期的に有効性と安全性を見直す定期的な再評価がスタートした。また同時に、緊急の問題が発生した場合や薬効群全体の有効性・安全性が問題になった場合に行う臨時再評価もスタートし、この二つを合わせて「新再評価」とよんでいる。

このように既存の医薬品については再評価制度で、また新薬については再審査制度や市販後直後調査等で厳重に有効性や安全性の再確認を行っているところであるが、患者の安全性をより重視するのであれば、新薬承認審査の段階でより厳格な審査が望まれるところである。

再評価制度は本邦における医薬品市販後調査の1つである。医薬品市販後調査は厚生労働省令により GPMSP ( Good Post-Marketing Surveillance Practice ) といわれ、「再審査制度」、「副作用・感染症報告制度」、「再評価制度」、「安全性定期報告制度」の4つから成り立っている。

1996年4月にアバン(武田製薬)が当時の厚生省から有効性なしと判断され自主回収を余儀なくされたが、これは臨時再評価の結果であった。アバンは脳代謝改善薬として1986年12月に承認され、1996年3月の再審査には合格していた。

## 5 . 諸外国でのジェネリック医薬品の現状

### ( 1 ) アメリカ合衆国

アメリカでは代替調剤等によりジェネリック医薬品の使用促進が図られている。公的保険であるメディケイド(低所得者医療扶助制度：米国医薬品市場の 13～15%に相当)では、薬剤師は処方箋に D.A.W.(Dispense as Written)と記載されない限り、医師に相談することなく先発医薬品からジェネリック医薬品に代替調剤できる。さらに米国政府は代替調剤の他に、一般成分名での処方も推進している。

アメリカでジェネリック医薬品を積極的に進めている大きな理由としては 1970 年代から 80 年代の国民医療費の著しい増加(特に、Medicare 費用の増加)が原因として挙げられる。Medicare は米国政府が所管する老人医療保障制度であるが、1965 年に米国ではじめての公的医療保障制度として誕生した。政府から医療機関への診療報酬支払方式が経費償還制(注 5-1)であったため、医療費が増大し、1980 年には年率 18%の増加を記録している。そのために、医療費低減策として代替調剤や一般成分名処方といったジェネリック医薬品の推進が進められた。

このようにアメリカのジェネリック医薬品推進策は政府主導によって始まったが、現在は民間保険会社が自らの支出を削減するために進めている。

注 5-1 ;日本の診療報酬の点数制はあらかじめ各行為についての定価が決まっているが、米国のメディケアが採用していた経費償還制は病院がかかった経費を政府に請求できる仕組みであった。そのため、病院は設備をいくら最新にしようと、給与を高くしようと収入は保証されていたのである。この医療費の高騰対策として 1983 年に米国連邦政府はメディケアの入院医療費の支払に DRG/PPS を採用した。

### ( 2 ) ドイツ

ドイツでは国民のおよそ 90%が公的保険制度である疾病金庫に加入している(残りの 10% は民間健康保険に加入しているが、これは一定以上の収入がある被雇用者と自営業者が対象である)。医療機関は機能別に役割分担され、外来医療は診療所の開業医、入院医療は開業医の紹介を受けた病院が行うことを基本にしている。開業医も一般開業医および各専門医の診

療の範囲がそれぞれ規定されている。診療報酬体系も機能別に分離されている。

1989年の制度改革では医薬品メーカーへの支払い価格に事実上の上限を設定する参照価格制度を導入し、さらに患者の一部負担を増加させた。1993年の制度改革では薬剤の総額予算枠の設定、処方薬剤額の引き下げ、患者一部負担の引き上げおよび医師の処方パターンへの規制の強化などが図られた。

この結果、医師の総額予算枠に対する過剰反応が先発医薬品の使用を抑制し、ジェネリック医薬品の市場の拡大をもたらした。さらに、医薬品の患者一部負担に関しては償還限度額を超える部分は自己負担となる償還限度額制度が採用されたため、ジェネリック医薬品の選択が増え価格低下を余儀なくされている。

### (3) フランス

政府は薬剤費抑制のためにジェネリック医薬品使用の促進をはかろうとしている。市場でのジェネリック医薬品のシェアは3%程度に留まっており、英国の約40%、ドイツの約30%と比較するとはるかに低い水準にある。

ジェネリック医薬品シェアの向上をはかるために、政府は薬剤師団体に対していくつかのインセンティブを設けた。2000年より薬剤師にジェネリック医薬品による代替調剤権を与えると同時に、価格の安いジェネリック医薬品を調剤しても収入が減少しないように診療報酬制度の改定を行い、さらにはジェネリック医薬品についてはメーカー出荷価格の10.7%（先発品は2.5%）までの値引き仕入れを認める等の優遇策を講じた。その他にも、かかりつけ医を通じた一般名処方の推進などの施策も講じられている。

### (4) オランダ

オランダの公的医療は、強制加入の医療費法（全国民が対象）と任意加入の疾病金庫法（人口の約62%をカバー）の2つの制度より原則成り立っている。その他、私的医療保険（32%）や公務員に対して給付を行う制度（人口の約6%）も併せて存在している。

オランダでは一般成分名処方と代替調剤が奨励されている。ジェネリック医薬品は生物学的同等性が証明されれば約6ヶ月で許可され、ジェネリック医薬品の価格は先発医薬品と比較すると約25%安く、領域によってはマーケットシェアの50%を占めている。また、先発医薬品の処方をジェネリック医

薬品、あるいは並行輸入品に代替した場合、その差額の 1/3 が薬局の収入となるシステムが存在し、処方箋薬局に対するインセンティブとなっている。

表 5 1 欧米諸国のジェネリック医薬品シェア及び普及制度

	アメリカ	ドイツ	フランス	オランダ
市場シェア	金額ベースシェア 8.2% 処方ベースシェア 42% (1999年) (IMSデータ)	金額ベースシェア 31.8% 処方ベースシェア 48% (1999年) (AVR)	金額ベースシェア 3% 処方ベースシェア 5% (2001年) (フランス保健省)	金額ベースシェア 14% 処方ベースシェア 37% (1998年) (オランダ保健省)
薬剤師の代替調	代替調剤可能  医師に拒否権あり	代替調剤可能  医師が処方箋に「代替許可」と記載した場合のみ。	代替調剤可能  1999年6月から代替調剤が可能となったが、医師と患者に拒否権あり	代替調剤可能  先発医薬品とジェネリック医薬品の差額の30%は薬局の収入となる
医療保険制度	公的医療保障 民間医療保険 無保険者が約25%存在	社会保険方式 民間保険	社会保険方式	公的医療保障 民間保険

## 6 . 医薬品の国内市場とジェネリック

日本では 1950 年に薬価基準制度が始まるが、1960 年の医薬品生産金額は約 1700 億円であった。1970 年には約 1 兆円、1980 年に約 3.5 兆円、2000 年には約 6 兆円まで成長している（OTC 薬を含む金額）。また、1960 年度は生産額のうち約半分が医療用であったが、2000 年には約 85%が医療用となり、医療用医薬品の増加が著しい。その中で、ジェネリック医薬品の金額シェアであるが、正式な統計は存在しない。一般的に以前より 7%程度といわれてきたが、平成 11 年～12 年にかけて医薬工業協会が行った会員製薬企業に対する調査によると約 4.7%、金額にすると約 3200 億円とされている。

世界的に見ると日本の医薬品のシェアは約 16%であり、米国について 2 位の消費規模となっている。そのため、製薬企業にとって日本市場開拓の意味は大きい。ジェネリック医薬品の拡大策が取られ、本邦においてもジェネリック医薬品のシェアが伸びれば日本のジェネリックメーカー、米国・欧州のメーカー等の注目が集まるであろう。

品目数からジェネリック医薬品を見ると、平成 12 年度に薬価収載された新医薬品の合計は 48 成分 83 品目であったことに対し、ジェネリック医薬品は 101 成分 366 品目であった（表 6 - 1、表 6 - 2）。

なお、過去 5 年間の新薬及びジェネリック医薬品の薬価収載状況は下記の通りである。また、平成 14 年 3 月現在の薬価基準収載品目は 11,191 品目である（表 6 - 3）。

表 6 - 1 過去 5 年間新薬薬価収載状況

	平成 8 年	平成 9 年	平成 10 年	平成 11 年	平成 12 年	累 計
成分数	23	28	26	52	48	177
銘柄数	40	51	49	84	83	307

表 6 - 2 過去 5 年間後ジェネリック医薬品薬価収載状況

	平成 8 年	平成 9 年	平成 10 年	平成 11 年	平成 12 年	累 計
成分数	170	134	114	131	101	650
銘柄数	578	345	498	322	366	2,109

表 6 - 3 薬価基準収載品目数

	内用薬	注射薬	外用薬	歯科用薬剤	計
銘柄数	6,036	3,222	1,894	39	11,191

(平成 14 年 3 月、厚生労働省資料)

品目数の割合と金額シェアを比較すると、いわゆる新薬は品目数では 5.8%に過ぎないが、金額シェアでは 19.1%となる。一方、ジェネリック医薬品は品目数では 42.4%もあるが、金額は 6.9%しなかないことがわかる(表 6 - 4 )。

表 6 - 4 長期収載品目と全医薬品との市場規模比較

		品目数シェア	金額シェア
先発医薬品	再審査期間中のもの	5.8%	19.1%
	再審査期間は終了しているが、ジェネリック医薬品なし	11.7%	33.4%
	再審査期間は終了しており、後発医薬品あり (長期収載医薬品)	15.6%	33.6%
ジェネリック医薬品		42.4%	6.9%
その他品目(局方品・生薬等)		24.6%	8.0%

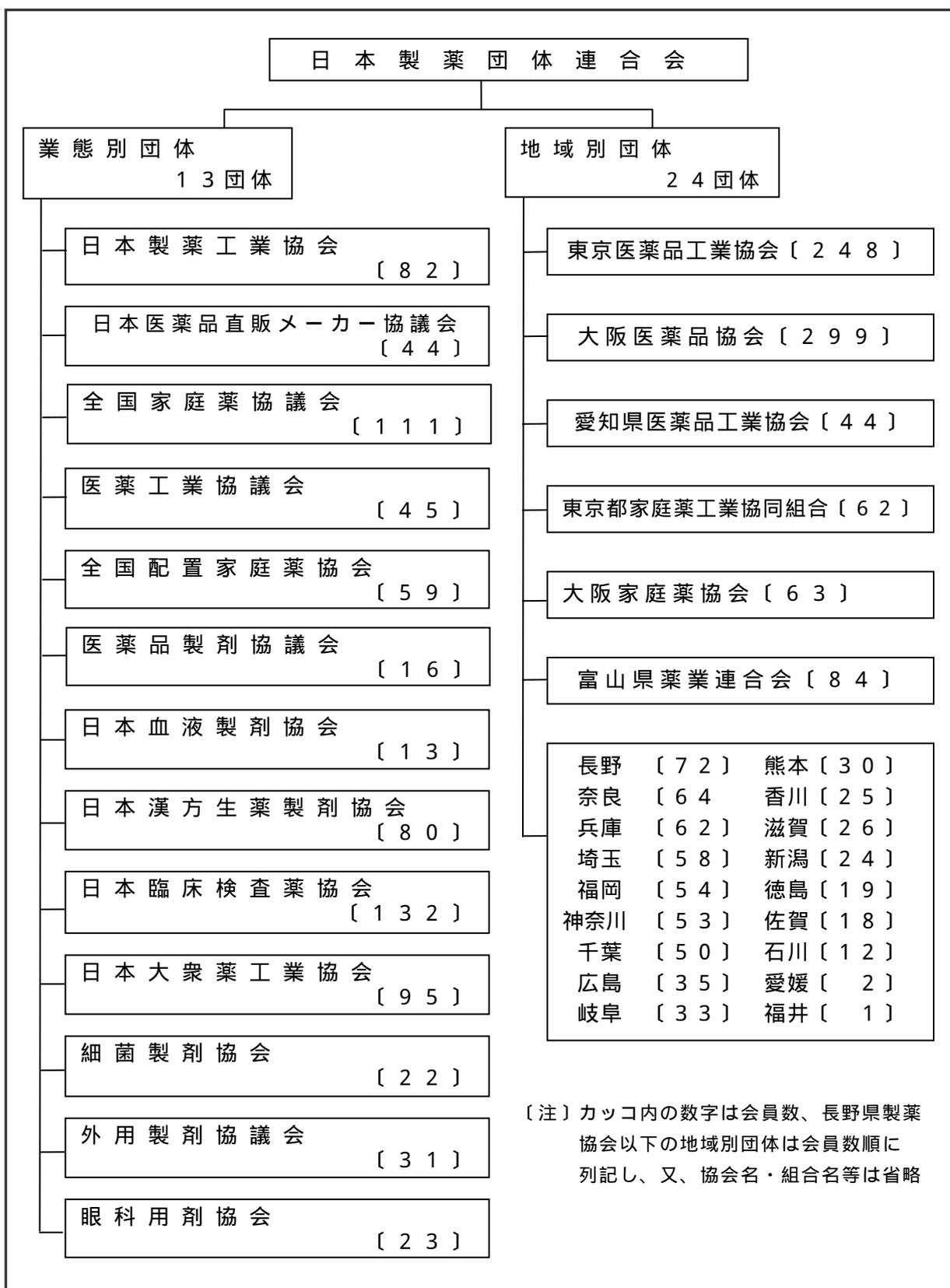
(平成 14 年薬価基準および厚生労働省資料より作成)

## 7 . 日本の製薬メーカーの現状

### ( 1 ) 日本の医薬品業界

本邦の医薬品メーカーの業界団体の関連は、図 7 - 1 のようになっている。組織的には、すべての業界団体の上に日本製薬連合会（日薬連）がある。日薬連の構成団体として、先発医薬品メーカーの団体である日本製薬工業協会（製薬協）やジェネリック医薬品メーカーの団体である医薬工業協会（医薬協）がある。日薬連の主張は近年においてジェネリック医薬品を進める論調になりつつある。また、各下部組織の意見はその置かれた立場によってさまざまであるが、ここではジェネリック医薬品に対してどのような意見を各団体が主張しているかを俯瞰してみたい。

図 7 1 日本製薬団体連合会 組織図



## (2) 関係団体の主張

### (A) 日本製薬団体連合会

先発医薬品業界である日本製薬団体連合会は過大な薬価差が解消した現在、現行の薬価基準制度は完成度の高い制度であると認識し、今後も堅持することを主張している。なお、同連合会は先発医薬品・ジェネリック医薬品の問題について、以下のように主張している。

先発医薬品とジェネリック医薬品の問題と新薬の価格評価は、基本的に次元の異なる問題である。先発医薬品は当該成分の安全性情報の収集・分析・評価を担う一方、ジェネリック医薬品には良質廉価での安定供給が求められている。このような役割の違いを踏まえて、先発医薬品とジェネリック医薬品が共存できる仕組みを構築することが医療の効率化に資するものである。そのためには、「薬価制度改革の基本方針」に述べられているとおり、ジェネリック医薬品の品質再評価等による、ジェネリック医薬品全体に対する信頼性の向上、医療機関・患者双方にコスト意識が働く仕組み、医療機関・患者双方への薬剤の情報提供体制等、薬価差によらない先発医薬品とジェネリック医薬品の競争を実現するための環境整備が行われることが不可欠である。また、先発医薬品とジェネリック医薬品との間に価格差が存在しなければ、ジェネリック医薬品は使われない。仮にこれらを同一薬価にすれば、先発医薬品かジェネリック医薬品、何れかの役割・存在意義が失われ、市場からの撤退を余儀なくされ、国民医療・国民経済に大きな損失をもたらす。

## (B) 医薬工業協議会 (ジェネリック医薬品業界団体)

これに対して、ジェネリック医薬品メーカーの業界団体である同協議会は、以下のように主張している。

現行の薬価基準制度では、医療機関側に高薬価品（先発医薬品）を使用するインセンティブが働き、また、患者の自己負担率が低いこともあり、低薬価品（ジェネリック医薬品）の処方拡大しないのが現状である。すなわち、第一義的には、制度的にジェネリック医薬品が使用されないシステムとなっている。

また、保険薬に高薬価医薬品と同種同効の低薬価医薬品があることをほとんどの国民が知らないか、もしくは知らされていないために、患者の医療費・薬剤費に対するコスト意識が起こらないことも大きな一因となっている。つまり、第二義的には国民に保険薬等に関する情報公開やPRが遅れていること、また、患者の選択権(Informed Choice)が事実上、存在しないこと等が、後発医薬品の使用が促進されない大きな要因となっている。

医療費は限りある資源であり、その効率的且つ合理的な有効活用が図られることが重要である。ジェネリック医薬品が使用促進されることは、医療費及び薬剤費を抑制し、延いては国民の医療費・薬剤費負担の軽減に資するとともに、それにより効率化された資源を有用性の高い画期的な新薬開発へ配分することが可能になると考える。その結果、低薬価のジェネリック医薬品と有用性の高い新薬(先発医薬品)の二極化による使用促進策が図られる。それがグローバルスタンダードな考え方である。

また、現在進められている薬価制度改革に対して、中医協総会で了承された「薬価制度改革の基本方針」を支持するが、この薬価制度改革の最大のポイントである先発薬品とジェネリック医薬品に係る薬価問題については、医薬協独自の提案を行っている。すなわち、これまで検討されてきた、同一成分の先発医薬品とジェネリック医薬品をグルーピングして、同一の公定価格(上限価格)とする方法は、価格をスパイラルダウンさせ製薬業界を疲弊させるのみで、低薬価のジェネリック医薬品の使用促進に繋がらない。

以上のことから、国民の薬剤費軽減策として、患者が高薬価の医薬品と低薬価の医薬品を選択できるような制度を導入すべきであり、ジェネリック医薬品業界の現状を鑑み、ソフトランディング策として、届出公定価格等の新しい薬価制度及び患者に選択権を与える等の新医療制度を同時に実施するような改革案を提言している。

( 医薬協ホームページより引用 )

### (3) 先発医薬品メーカーとジェネリック医薬品メーカー

日本では、欧米諸国と比べジェネリック医薬品のシェアが非常に低いことは先に述べた通りである。平成5年に行われた「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」において、ジェネリック医薬品を有効活用するための条件整備として、安定供給の確保、情報収集・提供体制、品質・製造管理の徹底等が示されている。その後、一部のジェネリック医薬品企業はMR数を増員する、品質の安定性を図る、採算割れ商品の製造を中止しないなどの企業努力を行っているが、シェアは伸びない。ドイツなどではジェネリック医薬品メーカーが売上高ベスト10に入るなど大きく売上げを伸ばし、医療費軽減に貢献していることから、現行制度のさらなる変更が必要であろう。

売上高規模で先発医薬品企業と比較すると、ジェネリック医薬品業界トップの東和薬品が197億円、2位の沢井製薬が174億円、3位の日本医薬品工業が147億円である。

一方医薬品業界1位の武田薬品とジェネリック医薬品業界1位の東和薬品の売上比率は50対1となっており、非常に大きな規模の違いが見られる。

表7 1 先発医薬品企業上位3社及びジェネリック医薬品業上位3社比較

	順位	社名	売上高 (百万円)	経常利益 (百万円)
先発医薬品企業 ベスト3	1	武田薬品	1,005,060	359,213
	2	三共	548,893	81,272
	3	山之内製薬	481,327	100,021
ジェネリック 医薬品企業 ベスト3	1	東和薬品	19,666	2,415
	2	沢井製薬	17,399	1,773
	3	日本医薬品工業	14,663	1,267

(平成13年度)

## ．今後のジェネリック医薬品の課題

### 1 ．流通形態の課題 安定供給

医療用医薬品は医薬品卸企業（以下、卸と言う）を經由して医療機関に届けるのが一般的である。一方、ジェネリック医薬品メーカーはこの卸を經由せずにメーカーが直接に医療機関に医薬品を供給することが多い。このような方式を「直販方式」というが、ジェネリック医薬品メーカーが直販制度を行っている現状と供給の現状について考える。

まず卸の利益は取り扱い医薬品の価格の一定割合であることが一般的である。従って、薬価の安いジェネリック医薬品は卸にとっては利益が出にくいいため、敬遠されがちである。また、日本の多くの卸は先発医薬品メーカーの系列下に入っており、ジェネリック医薬品メーカーと取り引きしにくい環境下にあることも、ジェネリック医薬品メーカーの製品を取り扱わない一因である。

そのため、ジェネリック医薬品メーカーは独自の販売システムを構築し、直接医療機関に販売を行っている。また、地域ごとに販売専用の子会社（販社）を設立する、小規模卸（代理店）を系列下に置き販売委託を行うなどの方式も採用している。

このように、ジェネリック医薬品メーカーは先発医薬品メーカーと違う流通チャンネルで医薬品の販売を行ってきたが、これも取扱量が全医薬品の1割以下という現状のために可能となっているのが現状である。平成14年4月の診療報酬改定で、使用環境整備の観点からジェネリック医薬品使用に対し、処方箋料、調剤料等にインセンティブが与えられた。

その結果、従来取引の無かった病院及び調剤薬局との取引が増える傾向にあり、このような流通体制で大規模な流通を行うことができるかが今後の課題となる。特に、小規模のジェネリック医薬品メーカーにおいては、安定供給の確保が今後の信用における鍵となる。

安定供給という点では、ジェネリック医薬品メーカーの倒産も大きなリスクである。ここ10年はGEルール（先発医薬品の最低薬価ランクに対し2.5分の1以下の低薬価品目については、2.5分の1で薬価を下げ止める制度）という恩恵によって小規模のジェネリック医薬品メーカーも存続することができていたとも考えられるが、平成14年4月の診療報酬改定によってGEルールが廃止されたために薬価の低下がおき、またそれに伴い医療機

関の薬価差益幅も縮小するため、販売不振に陥るメーカーが出てくることが予想される。その結果としてメーカーの倒産が頻発すればジェネリック医薬品の安定供給に疑問が生じることになる。他方で中小メーカー倒産により、ジェネリック医薬品メーカーの統廃合が進めば、長期的にはジェネリック使用の環境整備にとって良い結果になる可能性もある。

中小ジェネリック医薬品メーカーの種々の問題はジェネリック医薬品の安定供給にとって大きな課題といえる。

## 2 . 情報提供の現状と課題 医薬品情報担当者（MR）

医薬品情報としては、まず厚生労働省や製薬企業等から医療関係者向けに提供される情報と医療関係者がそれらの情報を評価して患者に提供する情報がある。また、近年においては製薬企業等がホームページや電話相談等により国民に直接提供する情報も増加してきている。医薬品は、それがどんな有効性の高い医薬品であっても、適切に使用されるための情報が備わっていなければ、医療に貢献することができない。医薬品は情報と一体になって初めてその目的を達成することができるため適切な情報の提供は不可欠である。

そのための情報提供要員として医薬品メーカーは医薬情報担当者（MR：Medical Representative）を雇用し、実際に医薬品を処方・調剤する医療関係者に対して十分な情報を提供している（MRは以前はプロパーと呼ばれ、医薬品のセールスマンのような要素が大であったが、医薬情報の提供者としての任が期待される）。

そこで大手の先発医薬品企業は多数のMRを雇用し、販売の拡大に当たるとともに、情報の提供も進めている。しかし、それが先発医薬品企業の高コスト体質につながっているのも事実であろう。一方、ジェネリック医薬品企業は低コストである事が求められており、先発医薬品企業と同等のMRの雇用は困難である。そのため前述のオレンジブックなどを利用するなどの方策も必要である。ジェネリック医薬品企業大手の東和薬品や澤井製薬でもMR資格取得者は100人から200人程度と言う事であるが、販売医薬品数も大手先発メーカーと比べ多く、1人のMRの取り扱い医薬品数は数十倍に上る。しかし、単にMRの数を増やせばよいという意見はジェネリック医薬品の価格を押し上げる事につながり、いたし返しの面も否めない。MRの適正数と価格のバランスも今後の大きな課題であろう。また、一部の大手ジェネリック医薬品企業は100人を超えるMRを雇用しているが、ジェネリック医薬品企業の大多数はMRの数が十分でなく、さらにMR資格取得者がまったくいないという企業もあるとのことである。このような企業の姿勢は最低限の情報提供という点からも疑問が残る。ジェネリック医薬品業界として医薬協等がそのような企業の内部指導を行うなどの方策が必要であろう。

多くのジェネリック医薬品企業は直販方式を取っているため、MRとMS（医薬品卸の営業担当・Marketing Specialist）の違いも明確になっていない事が多い。一般にMSは医薬品卸業者の営業担当者をさすことが多

く、現在本邦に約 3 万 3 千人いるとの報告がある。先発医薬品メーカーでは卸との関係から MR と MS の峻別がはっきりしているが、ジェネリック医薬品メーカー内での MR と MS の峻別も重要であろう。

医師に対するアンケートなどから、ジェネリック医薬品を使用しないもっとも大きな原因は適切な情報の不足と言われている。無論、ジェネリック医薬品は販売後十数年経過している先発医薬品と同等のため、副作用などの情報提供などは不要と言う意見もあるが、医師が情報の提供を求めると、先発医薬品の副作用情報のコピーを持ってきたり、MR 資格取得者が不足しているため、まったく関係のないものを持って来られたりする、などの意見はいまだ根強い。このようにまったく不適切な対応をするメーカーばかりとは言えないが、一部のジェネリック医薬品メーカーが業界全体の足を引っ張っている面は否めない。

現在、適切な情報提供はジェネリック医薬品メーカーに最も求められていることのため、ジェネリック業界が率先して情報提供体制を敷くように努力すべきであろう。

### 3 . 行政の課題 医療費問題とジェネリック

本邦の現在の医薬品市場ではジェネリック医薬品のシェアは欧米諸外国と比べ低く、ここ数年はさらにシェアは低下傾向にある。シェア低下には医薬分業が遠因となっているのではないかとの指摘(注8-1)もあり、本邦特有の薬価制度とともに行政の果たす役割は大きい。

ジェネリック医薬品メーカーの自己努力はむろんのことであるが、厚生労働省としてもジェネリック医薬品使用促進策として、下記の施策を進めるのはどうであろうか。

診療報酬においてジェネリック医薬品の使用環境の整備(ジェネリック医薬品を含む処方についての処方せん料の評価、ジェネリック医薬品の調剤の評価等)を図る。

ジェネリック医薬品メーカーがジェネリック医薬品の品質や価格に関する情報を医療関係者及び国民に提供することに対して必要な支援を行う。

再評価やGMP査察を着実に実施することにより、ジェネリック医薬品メーカーの育成を進めるとともに、ついていけないジェネリック医薬品企業の淘汰を進める。

注8-1 ; 医薬分業により医師が患者負担を考えなくなり、宣伝の多いブランド医薬品を処方箋に書く事が増えたのではないかという意見がある。

## ．ジェネリック医薬品に関する提言

ジェネリック医薬品が普及しない最も大きな原因は処方権のある医師の不信感にあることは異論が少ないであろう。信用を得るのは大変だが失うのは容易く、信用を回復するのは得るよりも困難である、とよく言われる。そうであるとすれば、ジェネリック医薬品に対する不信感を払拭する事は並大抵ではあるまい。普及促進のために、経済的な誘導を図っても根本的な解決にはならないであろう。そのような現状の中で、ジェネリック医薬品普及のための方策をいくつか提案したい。

### 1．医師によるジェネリック医薬品の認定制度を創設する

ジェネリック医薬品に対する不信感の原因は一般的には3つがあると言われている。すなわち、品質に対する不信、安定供給に対する不信、情報提供に対する不信である。品質に対する不信の最も大きなものは先発医薬品と本当に同等であるかという点にあると思われる。「ジェネリック医薬品の評価方法」で述べたように、ジェネリック医薬品の製造販売許可は「生物学的同等性」、「溶出試験」、「安定性試験」が必要であるが、医師が最も気にするのは生物学的同等性であろう。では実際にどの程度の被験者数でこの生物学的同等性を統計的に証明しているかであるが、n数は約10～30名、クロスオーバー試験が一般的なため、被験者実数は5～15名程度である。また、あくまでも血中濃度の統計学的同一のみが必須のため、被験者は健常者を使う事が一般的である。つまり、ジェネリック医薬品は有病者に対する試験は行われていないのである。医師は有病者を対象として治療に当たっているため、有病者に対する治療効果が先発医薬品とジェネリック医薬品で同等であることを最も重視するのである。

そこで、ジェネリック医薬品の製造販売に関して（販売後においても）医薬品の対象有病者を使った無作為化比較対照試験（Randomized Controlled trial：RCT）を行った医薬品に対して、何らかの医師団体が認定を与える制度を提案したい。有病者でのRCTは費用もかかるため、全てのジェネリック医薬品メーカーが出来るわけでないので、メーカーの剪定にもつながるであろう。また、有病者に対する使用でも統計学的有意差がない事が証明されれば、多くの医師もジェネリック医薬品に対する不安感・不信感がかなり小さくなるのではないかと考える。この医師団体は日

本医師会が担う事がもっとも適切であろう。

## 2 . ジェネリック医薬品の薬価に加算を設定する

ジェネリック医薬品の利点は安価な薬価にあるのは言うまでもないだろう。しかし、あまりにも安い薬価が医師に不信感を与えている原因の一つとも言える。例えば医師はこのように感じているのではないだろうか。

- ・ このように安いと品質に問題があるのではないか？
- ・ 情報提供活動を行っていないからこのように安いだろうし、この金額では今後も情報提供を行えないだろう。
- ・ 薬価が安くて利益が出なくなると製造を中止してしまうのではないか？

低薬価こそがジェネリック医薬品の本質ではあるが、一定額を下回るとジェネリック医薬品に対する不信感・不安感を助長してしまうと思われる。

そこで、この3つの不信を払拭するメーカーに対しては薬価に加算を認める制度を導入することを提案したい。前述の「認定」を受けた医薬品、情報提供を積極的に行っているジェネリックメーカー、安定供給を確実にしているメーカーの製品に対してそれらに応じた加算を行うのである。例えば、RCTによる同等性が証明されたジェネリック医薬品には10円の加算を行う、1つの製品につき1人以上のMRを雇用しているジェネリック医薬品メーカーの製品には5円の加算を行うなど、具体的に加算内容を明示すれば、それらを行っている証明にもなり、医師にとっての不信感が減少するのではないかと考えられる。また、大まかな製造原価やその他の流通・開発経費も合わせて公表すれば、上記のような不信感・不安感は幾分減少するのではないだろうか。

## 3 . 名称の変更

先発医薬品でないものを本稿においてはジェネリック医薬品という名称を使用していたが、行政文章では後発医薬品と記載されている事が多い。また、以前はゾロ品やコピー品と呼ばれていた時代も長く続いた。さすがに、コピー品といった呼名は無くなっているようであるが、ゾロ品と言う呼称はいまだによく聞かれる。また、ジェネリックも悪いイメージが先行

している感があるため再度の名称の変更を行うことを提案したい。

## 4 . 代替調剤

日本の医薬分業は昭和 30 年に「医薬分業法」が成立し、法的に整備されたが、処方せん料が大幅に引き上げられた昭和 49 年が「医薬分業元年」とも称され、我が国の医薬分業の事実上のスタートと言われている。医薬分業が急速に進展したのは、平成 4 年以降の診療報酬改定で院外処方に対しインセンティブが導入されたことであった。現在は医薬分業率が約 40%と言われている。

医薬分業には賛否両論あるが、この制度がなくなることは考えにくい。一方、医薬分業とは言いつつも本邦薬局薬剤師には代替調剤の権限が認められておらず、欧米の医薬分業とは異なる様相を呈している。代替調剤を認めていない理由としては、医師の処方権の尊重がその根拠として言われている。無論、1994 年 4 月の診療報酬改定に併せて、処方せんへの銘柄名記載（商品名記載）の原則を変更、一般名記載（成分名記載）も認める通知が出されたが、一般名記載（成分名記載）を処方箋に記載する習慣が医師にないためかまったくと言っていいほど普及していない。他方、近年の自己負担割合の増加、厚生労働省による国立病院等へのジェネリック医薬品の推進などのために、医師はジェネリックへの興味を向け始めている。しかし、医師は一般的にジェネリック医薬品や一般名（成分名）の名称を知らないため、ジレンマが起こっているのではないだろうか。

中医協で健康保険組合連合会下村副会長が、ジェネリック医薬品の使用量が以前より減少している実態を受け、「代替調剤をきちんと位置づけて、原則可とすべきではないか」と発言した。また、ジェネリック医薬品メーカー 45 社で構成する医薬工業協議会は、「薬価制度改革に対する医薬協の提言」の中で、ジェネリック医薬品の使用促進のために「調剤薬局における代替調剤を許可」するよう要望している。このような流れが最終的には厚生労働省に対する総務省行政評価局の「代替調剤の導入検討」の勧告に繋がった。

フランスでは 1999 年に患者の同意があれば先発医薬品からジェネリック医薬品変更する(ジェネリック医薬品から先発医薬品変更は不可)代替調剤権を薬局薬剤師に与えたが、変更時に処方医への報告義務をかせなかったため、医師会の抵抗に遭い、思ったより進んでいない。やはり代替調剤

導入は、医師の処方権を尊重した仕組みの中で実施すべきであろう。

## ．おわりに

国民医療費は高齢化の進展、医療の質の向上、医療職従事者の増加などの影響によって年々増加している。厚生労働省はこの医療費の増加を減速させるために、診療報酬をたびたび変更している。そのあおりを受けて医療機関の経営は年々悪化しており、償却費用や教育費用といった再生産費用すら捻出できにくくなりつつあるのが現状である。その中で、大手製薬メーカーの経営は安定しており、医療機関の財務状態とのアンバランスが目立ってきている。このような現状の中で国民医療費の中の薬剤費を抑制し、その差額を医療の質の向上につなげる原資とする必要は高いと考える。国民医療費の中の薬剤費を抑制し、その差額を質の向上に振り替えるためのひとつの方策が、優良な先発品と良質なジェネリック医薬品の2つの体制を進める方策が考えられる。当然のことながら優良な先発品は疾患に対する効果が高く、そのため治癒率も上がる。一方でそれ以外の薬剤については良質なジェネリック医薬品を採用することにより安定した効果を得ることができる。

薬剤費を削減し、医療の質の向上を図る際の具体的例であるが、例えば医療職種の数の増員がある。現在は急性期病院の最も高い看護師配置基準ですら患者2人に対し看護師1名に過ぎない。諸先進国の急性期病院は患者1名に看護師1名以上が常識であり、本邦の医療職種の配置基準は著しく少ない。また、3時間待ち3分診療という言葉が使われて久しいが、現在でも医師のインフォームドコンセントが諸先進国と比較し、少ないのは事実であろう。これも1人の医師の診察する患者数の多さから来るものである。このような実態のもとでは医療の質の向上を求めることには限界がある。さらに、民間病院は現状の診療報酬と医療原価の中では償却費用を捻出できず、病院建物や医療機器が老朽化しているのが実態である。「優良な先発品と良質なジェネリック医薬品」の適切なバランスをとることによって国民医療費の中の薬剤費の低減により捻出した原資は上述のような場所に配分されるべきであろう。

さらに、患者自己負担の面から見ても現在の健康保険制度では、被用者保険本人の給付率は7割、国保本人、家族とも7割のため、自己負担率は3割となっている。社会医療診療行為調査によれば外来医療の30%~40%は薬剤費で占められているため、ジェネリック医薬品の使用が促進されれば、患者の薬剤費負担も軽減されることになる。

今後、ジェネリック医薬品をゾロやコピー品という点から見るのではな

く、医薬品としての良質で安定的な効果の期待、患者の薬剤費自己負担の軽減、国民医療費の低減、およびその結果として得られる医療者の技術料への振替といった視点からもジェネリック医薬品をみていくことも重要である。

無論、ジェネリック医薬品メーカーの品質や供給に対する努力が第一前提であることは言うまでもないことである。

## 参考文献

- 1 . FDA : 医薬品申請手続と関連制度 ソフトサイエンス社  
Dr. G.S. Dominguez、高橋俊夫共 1996
- 2 . FDA ホームページ <http://www.fda.gov/>
- 3 . FDA の知識 薬事日報社 石居昭夫 1994
- 4 . Electronic Orange Book <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>
- 5 . 医療用医薬品再評価 - 品質に係る再評価 - 総合版 日本製薬団体連合会薬効委員会編集 2001
- 6 . 医療用医薬品品質情報集 No.1 ~ No.12 財団法人日本公定書協会
- 7 . 医療医薬品業界の一般知識 じほう 薬事経済研究会 2002
- 8 . 日本医薬品企業の構造改革 薬事日報社 井上良一 2002
- 9 . 医薬品産業の課題とマーケティング戦略 日本能率協会マネジメントセンター ミッキーC. スミス編 1997
- 10 . 製薬メーカーと医薬品卸の経営実態 日医総研ワーキングペーパー No.47 前田由美子 2001
- 11 . 医療財政分析「医療産業の経営実態 2001年度決算から」日医総研ワーキングペーパー No.46 前田由美子 2002
- 12 . 日本製薬工業協会ホームページ <http://www.jpma.or.jp/>
- 13 . 医薬品機構ホームページ <http://www.kiko.go.jp/>
- 14 . 医薬工業協議会ホームページ <http://www.epma.gr.jp/>

## 資料

### オレンジブックの日米比較

#### (1) 米国の場合

アメリカでは1962年から医薬品の申請に際してそれまでの安全性の証明だけではなく、有効性の立証も要求されるようになった。これに伴い1938年から1962年の間に販売された全ての承認医薬品の有効性が評価されることとなり、比較的簡素な新薬申請の考え方 (Abbreviated New Drug Application: ANDA) が発展してきたと言われている。そこで、ある医薬品について、化学物質として既に安全性と有効性が確定しているのであれば、他の医薬品メーカーが同じ化学物質を製造すれば、同一のものとして申請ができると考えられていた。

当初は化学的に同等という面のみ焦点が当てられていたが、その後に生物学的利用能 (bioavailability)、生物学的同等性 (bioequivalence) が加わった。このFDAの政策決定は1970年4月の官報で告示された。FDAは全ての医薬品の安全性及び有効性を保証する義務があったため、ジェネリック医薬品に対しても「有効性評価」のカテゴリー1 (有効性あり、有効性に関する実質的証拠の要件を満足する) に分類されたものについてのみANDA申請を認めた。この頃から連邦政府や州政府は医療保障制度 (メデケアやメディケイド) で支払う医療費を抑制するため、ジェネリック医薬品の使用促進策を進めていた。

"Orange Book"が刊行されるようになった理由として、本書の前書の中に "Background of the Publication" として以下の記載がある。

以前より各州が医薬品コストを抑制するために色々な方法で使用可能な医薬品のリストを作成していたが、統一されたものはなかった。FDAは統一したリストの必要性を感じ、1970年代に検討を開始した。1978年5月に各州政府に意図を伝え、1979年に必要なリストを公表した。その後、各分野から寄せられた意見を吟味し、1980年に第一版が刊行された。1984年11月に施行された「価格競争及び特許期間回復法: Drug Price Competition and Patent Term Retention Act (Waxman-Hatch Act) においてFDAはANDA申請が可能な医薬品のリストを正式に公表することとなった。これにより後発医薬品 (ジェネリック医薬品) の品質保障がおこなわれ、医薬品費の削減に資するものとなる事を期待する。

ここに「Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations」のリストの性格が一層明確となった。このリストはオレンジ色の表紙であったため、本書は通称"Orange Book"と呼ばれるようになった。この"Orange Book"は以下の4つの部分から構成されている。

承認された治療的に同等な処方箋薬

承認された一般薬（OTC drugs）

生物製剤評価研究センターの審査を経て承認された医薬品

承認されたが発売されないか又は発売中止となった医薬品

ジェネリック医薬品が"Orange Book"に収載される前提のANDA申請は日本のジェネリック医薬品とほぼ同様であり、下記の要件を満たさなければならない。

- 1) 先発品(innovator drug)と同じ有効成分を含むこと  
(賦形剤は異なってもよい)
- 2) 有効成分の含量、剤型、投与経路が同じこと
- 3) 先発品と同じ用法・注意事項が記載されていること
- 4) 生物学的に同等であること
- 5) 同一性・含量・純度・品質についてバッチごとに同じ規格を満たしていること
- 6) 先発品に対して要求されているFDAのGMP(製造工程基準)を満たして製造されていること

ANDAが申請されると、FDAの後発品部(OGD)、医薬品評価研究センター(CDER)にて化学的・微生物学的資料、生物学的同等性資料、表示に関する資料、工場査察に関する資料等が審査及び実際に査察を受けて適格性が認められると承認される。

わが国の場合は表示に関する資料提出は特に求められないが、添付文書やラベルに表示すべき事項は別途規制されているので本質的には同様と考えられる。"Orange Book"が最初に刊行されたのは1980年10月で、以後毎年一回更新されて現在、22<sup>nd</sup> Ed.まで発行されている。その他、"Monthly Cumulative Supplement"が発行され、おおむね個々の承認から1ヶ月遅れで収載され、電子ファイルで公表される。"Orange Book"が後述の日本の「オレンジブック」と異なるのは、あらゆる剤型の医療用医薬品を含み、薬局売りのOTC薬や既に市場にはないものまで網羅している点である。

## (2) 日本の場合

日本の「オレンジブック」は、平成9年2月24日の厚生省告示第15号「再評価を受けるべき医薬品を指定した件」によるいわゆる医薬品の「品質再評価」により一定の手順により先発品と同等性が確認されたものを銘柄ごとに記載した「医療用医薬品品質情報集」として財団法人・日本公定書協会から刊行されたものを指す。アメリカの"Orange Book"と同様に表紙がオレンジ色をしているためにしばしば日本版「オレンジブック」と呼ばれる。

アメリカの"Orange Book"が医薬品コストの抑制を明確に目標として記載しているのに対して、日本の「オレンジブック」にはそのような明確な思想は見当たらない。平成10年7月の厚生省医薬安全局長(当時)通知によると、「品質再評価」の目的は「内服固形剤の溶出性に係る品質が適当であることを確認するとともに、適当な溶出試験を設定することにより内服固形剤の品質を一定の水準に確保すること」と記載されている。

当時、数種類の内服剤の有効性に疑問を抱くような発表があり社会的にも話題となったので、有効性を反映できるような品質管理の手法を取り入れることから出発した。溶出試験は欧米ではかなり以前から注目されていたが、日本では1975年に新薬申請に溶出試験成績を提出するようになって必要性が認識されてきたが市販品の品質試験には依然として崩壊試験法のみが適用されていた。溶出試験法は崩壊試験法に比べて個々の剤の生物学的非同等性を判別するのにより適した試験法であることは多くの発表文献で示されている。

「品質再評価」がはじまった平成9年12月には、溶出試験及び生物学的同等性試験を取り入れた「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」が出され、以後のジェネリック医薬品申請(アメリカのANDAに相当)はこのガイドラインによることとなった。「品質再評価」とガイドラインに記載されている溶出試験法及び同等性の判定基準は同一であり、新しいジェネリック医薬品と以前に承認された医薬品を同じ基準で評価する点においては整合性がある。「オレンジブック」には、「品質再評価」により一定の基準により個々に判定され、銘柄ごとに収載される。判定の基準は、先発品の標準剤と原則4条件の溶出プロファイルが一定の条件で同等となるか否かである。この根拠は先発品は全てヒトによる臨床試験で有効性が確認されていること、4条件での溶出プロファイルが一定の範囲内にあれば生物学的に非同等である確率は少ない、即ち薬物の生体内の挙動は先発品のそれと大幅に異なることは少ない、という科学的・経験的な事実に基づいている。

なお、前提として先発品と有効成分の処方量・剤型が同一である必要があるが、賦形剤は同じでなくてもかまわないという点は"Orange Book"と同様である。

従って、有効成分処方量は同一でも錠剤とカプセル剤あるいは顆粒剤がある場合には、それぞれの剤型について先発品と比較することになる。

また、アメリカの"Orange Book"は前述のように先発品を含めてあらゆる剤型の医療用医薬品や薬局売りの OTC 薬も含まれているが、日本の「オレンジブック」は医療用医薬品の中の内服固形製剤に限られ、注射剤・外用剤及び OTC 薬は含まれていない。

溶出プロファイルが基準に合致しない場合には、本質に影響の少ない一定の範囲で賦形剤の処方や製造方法を調整して溶出プロファイルを合わせることが認められている。それでも合致させることが出来ない場合、あるいは徐放性製剤や治療範囲が狭い薬物の場合には生物学的同等性試験を行って証明する必要がある。生物学的同等性試験で同等性が確認できなかった場合には、その品目の承認を取り下げるか新たに臨床試験を行って有用性を証明しなければならない。

日本では「品質再評価」とジェネリック医薬品の承認が必ずしも連動していないため、先発品と溶出性も生物学的同等性も同等として新たに承認された後発品は「オレンジブック」には収載されない。「オレンジブック」に収載されるのはあくまでも「品質再評価」の手順を経て再評価申請したものに限定されている。従って、医療機関においては「オレンジブック」には収載されていないが先発品と同等な後発品が存在することに留意して頂きたい。アメリカでは後発品が生物学的に同等として認可されると"Orange Book"の追補(Supplement)に毎月公表され、その情報はインターネットで誰でも入手できる。

更にジェネリック医薬品を申請する場合、アメリカでは溶出試験は先発品の公的規格に合致しており、生物学的同等性試験で同等性が確認されれば良いこととなっているが、日本では生物学的同等性試験以前に4条件での溶出試験で先発品との溶出性を評価して標準製剤を選択する必要がある。日本では欧米に比して無酸症の比率が高いため、特に中性付近の溶出性が同等であることが求められる。「オレンジブック」には溶出曲線測定例として4条件の溶出プロファイルが示されているが、これらのうち規格試験法に採用されているのは1条件であり、他のプロファイルは参考に過ぎないことに留意すべきである。以上、アメリカの"Orange Book"と日本の「オレンジブック」の性格及び内容の概略を記したが、主な点について表形式にまとめると下記、表1のようになる。

表 1 日米のオレンジブックの相違

項 目	アメリカの"Orange Book"	日本の「オレンジブック」
名 称	Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations	医療用医薬品品質情報集
目 的	医療コストを抑制する等の目的で統一した基準で治療効果的に同等な医薬品を誰でも選択できることを意図する	内服固形剤の溶出性に係る品質が適当であることを確認するとともに、適当な溶出試験を設定することにより内服固形剤の品質を一定の水準に確保するため
初版	1984年11月	1999年5月
最新版	2002年3月〔第22版〕(2002年6月現在)	2002年3月〔第12集〕(2002年6月現在)
発行間隔	毎月	年4回
公表形式	FDAのホームページ Electronic Orange Bookのweb site 出版 Dept. of Health & Human Services(FDA)	厚労省課長通知及び印刷物 (日本公定書協会発行)
収 載 対 象	新薬申請(NDA)及び簡約新薬申請(ANDA)により認可された全ての医療用医薬品、OTC薬	「品質再評価」にて先発品と同等と判定された医療用医薬品の内服固形製剤
収 載 品 目	内服固形剤	(品質再評価を終わったもののみ収載) ~ ×
	注射剤	×
	外用剤	×
	OTC薬	×
	生物学的製剤	×
承認との関係の有無	あり	なし

項目	アメリカの"Orange Book"	日本の「オレンジブック」	
収載手順	医薬品として承認を受ければ約1ヶ月後には Monthly Supplement に自動的に収載	品質再評価の指定を受け、Step-5 まで進まないとは収載されない	
非収載品目	原則としてなし 市場から撤退した製剤も、Monthly Supplement にて情報公開される	現時点で非収載の例(内服固形剤で) ・ 品質再評価指定がされていないもの ・ 再評価指定されても先発企業が試験法未提出等の理由で公的試験法未定のもの ・ 品質再評価終了後承認された後発品	
記載内容	銘柄別		
	剤型別		
	含量別		
	先発・後発の別		
	溶出試験法	×	( Step-5 に進んだもののみ )
	溶出プロフィール	×	(公的規格以外も含めて4条件)
	特許情報	特許のある先発品については特許の満了する時点、特許番号、その後変更があった場合いつから generics が可能かを公表	×
変更等	monthly supplement で記載	変更があっても原則的に記載されず	
同等性の証明	生物学的同等性試験	Clinical Test(NDA 申請品目) Bioequivalence Test Guidance for Industry (ANDA 申請品目)	Dissolution Test(既存医薬品) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
	非同等品目の扱い	BE と判定されたものはAのコード、BE に問題があるとされたものはBのコードを付して全て収載	収載せず 溶出性も BE test も非同等の品目は原則として市場から撤退させられる

## 謝辞

本研究のためにお忙しい中インタビューに応じていただいた東和薬品代表取締役社長吉田逸郎様、専務取締役営業部長 井上昭様、沢井製薬沢井製薬株式会社 代表取締役社長 澤井弘行様、同社常務取締役・管理本部長・経営効率部長 佐藤博之様、医薬工業協議会常務理事 榎本邦男様を始めとした多くの方々に感謝いたします。