

平成19年度学術委員会学術第7小委員会報告

後発医薬品に関する調査研究

委員長

北海道大学大学院薬学研究院

井関 健 Ken ISEKI

委員

日本薬剤師会

飯島 康典 Yasunori IJIMA

東邦大学薬学部臨床薬学研修センター

柳川 忠二 Chuji YANAGAWA

日本薬剤師会

藤田 義人 Yoshito FUJITA

共立薬科大学薬学部（現：慶應大学薬学部）

松山 賢治 Kenji MATSUYAMA

アドバイザー

新潟大学医歯学総合病院薬剤部

佐藤 博 Hiroshi SATO

広島大学病院薬剤部

木平 健治 Kenji KIHARA

国際医療福祉大学薬学部

池田 俊也 Shunya IKEDA

東京通信病院薬剤部

大谷 道輝 Michiteru OTANI

東京大学大学院情報学環・大学院薬学系研究科

澤田 康文 Yasufumi SAWADA

福井大学医学部附属病院薬剤部

中村 敏明 Toshiaki NAKAMURA

名城大学薬学部

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

亀田総合病院薬剤部

佐々木忠徳 Tadanori SASAKI

福井大学医学部附属病院薬剤部

政田 幹夫 Mikio MASADA

はじめに

後発医薬品は、安全性、有効性の情報は先発医薬品で確認済みであるとの理論的前提に基づいて、先発医薬品との同等性を規格および試験法、安定性試験（加速試験）、生物学的同等性を確認することで認可されている。平成14年度の診療報酬改定により後発医薬品使用促進方策が導入されたが、その普及率は欧米に比べて少ない。国策として後発医薬品の積極的利用を推進しているが、医療の質を低下させることなく医療費を削減するためには、クリアしなければならない幾つかの問題点を抱えている。

こうした問題を解決するためには、後発医薬品が安価な理由、安価な分どのような情報があり、ないのか、ない情報にどのように対応するか、ない情報を構築するために何を行うかを考える必要がある。そこで、学術委員会学術第7小委員会（以下、本小委員会）では、①すでに問題点として明らかにされている事例の収集、②ジェネリック医薬品適正使用に向けての取り組み事例の収集、③「後発医薬品」で気付いた問題点等の収集の3項目について調査・研究を行うこととした。

このうち①に関しては、平成18年度活動報告にて公表したので割愛させていただき、平成19年度は②、③について主に調査・研究した結果について報告する。

②ジェネリック医薬品適正使用に向けての取り組み

医薬品および医薬品情報の管理・供給に携わる薬剤師は、リスクマネジメント、経済性、有効性、安全性などの観点から後発医薬品を評価し、円滑な後発医薬品の導入および導入後の再評価にまで関与すべきであると考えられる。そこで、インタビューフォームを用いて情報量の比較、製剤的な観点から溶解性、皮膚外用剤の皮膚透過性および混合後の安定性を比較した。さらに、臨床的な観点から後発医薬品導入後の同効薬の使用量変動および後発医薬品の有効性、副作用を比較検討した。

1. インタビューフォームを用いた情報量の比較

北海道大学病院において購入額の大きい注射剤について、インタビューフォームの記載項目を必要度および重要度¹⁾に応じてスコア化した。その際、後発医薬品においては自社データが少なかったことから、自社での検討データを重要視し評価するために重みづけをして、後発医薬品企業間での比較を行った。その結果、後発医薬品企業でも最もスコアの高かった企業と最も低かった企業ではスコアに約3倍もの差が認められ、各製薬企業の対応を十分に調査・検討する必要性が示された。

2. 製剤評価

(1) 先発品と後発医薬品の溶解性の比較

溶解性の違いが指摘されている2剤（セファゾリンナ

トリウム、塩酸エピルピシン) に対し製剤の溶解性を比較したところ、いずれの後発医薬品も先発医薬品に比較して有意に溶解時間が長いことが認められた。さらに、塩酸エピルピシン製剤について調製に要する時間の比較を行ったが、調製所要時間も後発医薬品のほうが有意に長くかかることが示され(平成19年度日本病院薬剤師会病院薬局協議会にて公表済み)、医療現場における各製剤の取り扱いやすさなども検討する必要があることが示された。塩酸エピルピシン製剤については、その後メーカー側による製剤改良が成され、溶解性の問題は解消している。

(2) 皮膚外用剤の比較

① 皮膚外用剤の皮膚透過量に対する検討

皮膚科で使用頻度の多い軟膏剤(吉草酸酢酸プレドニゾロン製剤、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン製剤)の皮膚透過性をHos: Hr-1系ヘアレスマウスを用いて検討した。吉草酸酢酸プレドニゾロン製剤間の皮膚透過はほとんど同等であったが、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン製剤間には皮膚透過量に有意な差が認められ(平成19年度日本病院薬剤師会病院薬局協議会にて公表済み)、外用剤の同等性についてさらなる議論の必要性が示された。

② 混合後の安定性に対する検討

混合処方されることが多いステロイド剤アンテベート®と保湿剤ヒルドイド®(へパリン類似物質)とその後発医薬品の混合軟膏の安定性を検討した。混合直後に105,000×gで40分遠心し分離した水相重量を測定したところ、製剤間に約10倍ものばらつきが認められ、配合変化情報の取り扱いに留意する必要があることが再確認できた。

3. 臨床評価

① バンコマイシン製剤における検査値異常発生率の比較

後発医薬品点滴静注用バンコマイシン0.5「MEEK」®(以下、MEEK:明治製薬株)中の添加剤(PEG400、マンニトール)にはラットを用いた検討(vancomycin 400mg/kg)で腎障害を抑制するという報告²⁾があるが、臨床使用時にも腎保護効果を有するかは定かではない。そこで、臨床使用時の腎障害抑制効果を北海道大学病院の入院患者を対象としてレトロスペクティブに調査し、先発品塩酸バンコマイシン点滴静注用®(以下、S-VCM:塩野義製薬株)と比較検討した。MEEK投与群とS-VCM投与群の検査値異常出現率は、腎機能項目、肝機能項目および全体項目と

も若干MEEK投与群のほうが高い傾向が認められたものの、有意な差は認められず、臨床的な腎毒性保護効果に差はないと判断される。

③ 「後発医薬品」で気付いた問題点等の収集

本小委員会では、後発医薬品を適正に利用促進するためには、これに伴い発生する後発医薬品関連の問題点のシグナルを早期に収集・解析するが必要であると考え、病院薬剤師が直面している後発医薬品関連の品質・情報・安全性・有効性・流通など「後発医薬品」で気付いた問題点等の収集システムを構築した*(図1~3)。

まとめ

2008年4月には後発医薬品の使用促進を目的とした療養担当規則等の改訂がなされ、保険医療における医薬品選択の基本的なルールにおいて後発医薬品を考慮することが、保険薬剤師、保険薬局、保険医すべてに求められている。今後、後発医薬品の適切な使用拡大が実施されるためには、病院勤務薬剤師と保険調剤薬局薬剤師が就業形態の壁を越えて何が真に患者の利益となるのかを真剣に議論していく必要がある。後発医薬品導入時に際しては製剤学的な観点などからできる限り評価を行い、導

「後発医薬品」で気付いた問題点等の収集について(依頼)
平成19年8月

日本病院薬剤師会
学術第7小委員会(平成19年度)

後発医薬品は、医療資源として安心・安全に有効活用されることが求められています。後発医薬品を適正に利用促進するためには、これに伴い発生する後発医薬品関連の問題点のシグナルを早期に収集・解析する必要があります。

そこで、病院薬剤師が直面している後発医薬品関連の品質・情報・安全性・有効性・流通など問題点を、下記の様式にご記入頂き日本病院薬剤師会までご連絡ください。

収集した内容は、学術第7小委員会にて整理し、ある程度解析できた時点で報告する予定です。皆様のご協力を、何卒宜しくお願い申し上げます。

★お願い:過去のご経験されました事例につきましても是非ともご報告を頂きますようお願い申し上げます。

Q1 施設基本情報【*は必須項目】

E-Mail

事業所

お名前

郵便番号 半角数字 例)123-4567

都道府県 お選びください

電話番号 半角数字 例)03-1234-5678

Q2 問題となった後発医薬品の製品名(商品名)【必須項目】

商品名

規格

販売メーカー

製造メーカー

【必須項目】(1個まで回答可)

ロット番号

不明 Lot

図1 後発医薬品で気付いた問題点等の収集ホームページ(その1)

*: 後発医薬品で気付いた問題点等の収集ホームページ, <http://www.jshp.or.jp/cont/kouhatu.html>.

Q3 問題となった事例の分類(種類)をチェックして下さい。【必須項目】(2個まで回答可)

- 品質(安定性、規格試験、生物学的同等性、配合変化、添加物など)
- 製薬企業からの情報提供(医薬品情報の提供状況など)
- 病院薬剤師から患者・他の医療従事者への情報提供(患者の誤解など)
- 安全性(先発医薬品では見られなかった副作用など)
- 有効性(先発医薬品と比べ効き方が違うなど)
- リスクマネージメント(外観や容器の形状、名称の類似など)
- 流通(規格・包装単位、納入時期、ロットの統一対応、販売中止など)
- その他

Q4 併用薬の有無をチェックして下さい。【必須項目】(1個まで回答可)

併用薬

- なし
- あり(具体的な薬剤名・商品名・規格を記入してください)

Q5 後発医薬品で問題となった事例の内容を出来るだけ具体的に記入して下さい。【必須項目】

【必須項目】

半角英数字のみ入力してください

発生年月(年)

(例:2007.05)

Q6 後発医薬品を使用し始めてからの当該事例が発現までの期間【必須項目】(1個まで回答可)

- 不明
- 当該の後発医薬品を使用してから何日後程度 (日)

図2 後発医薬品で気付いた問題点等の収集ホームページ(その2)

Q7 当該事例が発現した後にどのような対応されましたか?【必須項目】(1個まで回答可)

- 元の先発医薬品に変更し、回復(改善)した。
- 元の先発医薬品に変更し、回復(改善)しなかった。
- 他の後発医薬品に変更し、回復(改善)した。
- 他の後発医薬品に変更し、回復(改善)しなかった。
- 当該後発医薬品を継続した。
- その他

Q8 当該事例について、関連の疑われる被疑薬の後発医薬品企業へその情報を提供されましたか?【必須項目】

- 後発医薬品企業に連絡した。
- 後発医薬品企業に連絡していない。

Q9 関連の疑われる被疑薬の製造販売業者(後発医薬品企業)の対応は【1個まで回答可】
【08で「後発医薬品企業に連絡した。」と答えた方のみお答えください】

- 満足できる対応であった。
- まあまあ対応であった。
- 不十分であった。(理由を記入して下さい)

Q10 当該事例で改善されるべき課題をご記入ください。

Q11 後発医薬品に関してご意見・ご要望があればご自由にご記入ください。

図3 後発医薬品で気付いた問題点等の収集ホームページ(その3)

入後は臨床データを収集し有効性・安全性を評価し、情報を公開することが重要である。後発医薬品を先発医薬品と“似て非なるもの”として正しく認識し、その使用促進に向けて適切に導入する体制づくりが急がれる。

厚生労働省(以下、厚労省)は、2007年10月15日に政府目標として2012年度までに後発医薬品シェア(数量ベース)30%以上を目指すための後発医薬品の使用促進のための「アクションプログラム」を発表した。メーカー側が達成すべき以下の目標を求めている。進捗状況を国が定期的にチェック、必要に応じて以下のような追加的措置も検討されている。

- ・注射剤に対する不純物試験、品質に関する文献を踏まえた試験検査を実施する。その結果は、医薬品医療機器総合機構のホームページで公表。
- ・長期保存試験や無包装状態での安定性試験など承認時には必要とされていない試験の年度内の着手、医療関係者から求めのあった試験データを速かに提供。
- ・処方せん様式の変更や薬局での在庫管理コストの医療保険制度上で評価。
- ・08年度末までに「卸業者への翌日までの配送100%」。
- ・医療機関からの副作用情報収集や先発品メーカー並みのMR増強が難しいことから、インターネットなどITを用いて情報提供体制の整備を「再徹底を指導」。

先発医薬品と後発医薬品および個々の患者に最適な後発医薬品を後発医薬品間で比較ができる情報環境、情報の透明性が増すために医薬品医療機器総合機構ホームページにて厚労省が行った医薬品を承認するための申請資料、審査経過や評価結果の情報の公開などが必要であると考える。

参考文献

- 1) 飯嶋久志ほか: ジェネリック医薬品における重要度及び必要度係数に基づく情報評価, 薬学雑誌, **125**, 739-747 (2005).
- 2) N. Hodoshima *et al.*: Protective effect of inactive ingredients against nephrotoxicity of vancomycin hydrochloride in rats, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**, 68-75 (2004).