

ジェネリック医薬品と エビデンス



国際医療福祉大学大学院 教授
武藤正樹
(日本ジェネリック医薬品学会代表理事)

DPC後発医薬品
指数70%達成！

国際医療福祉大学三田病院
2012年2月新装オープン！

目次

- パート1
 - ジェネリック医薬品普及の現状
- パート2
 - ジェネリック医薬品に対する不信・不安
- パート3
 - 循環器病領域におけるジェネリック医薬品
- パート4
 - ジェネリック医薬品の国際比較
- パート5
 - ジェネリック医薬品政策提言



パート1

ジェネリック医薬品普及の現状



2012年までに ジェネリック医薬品の数量シェア30%に！

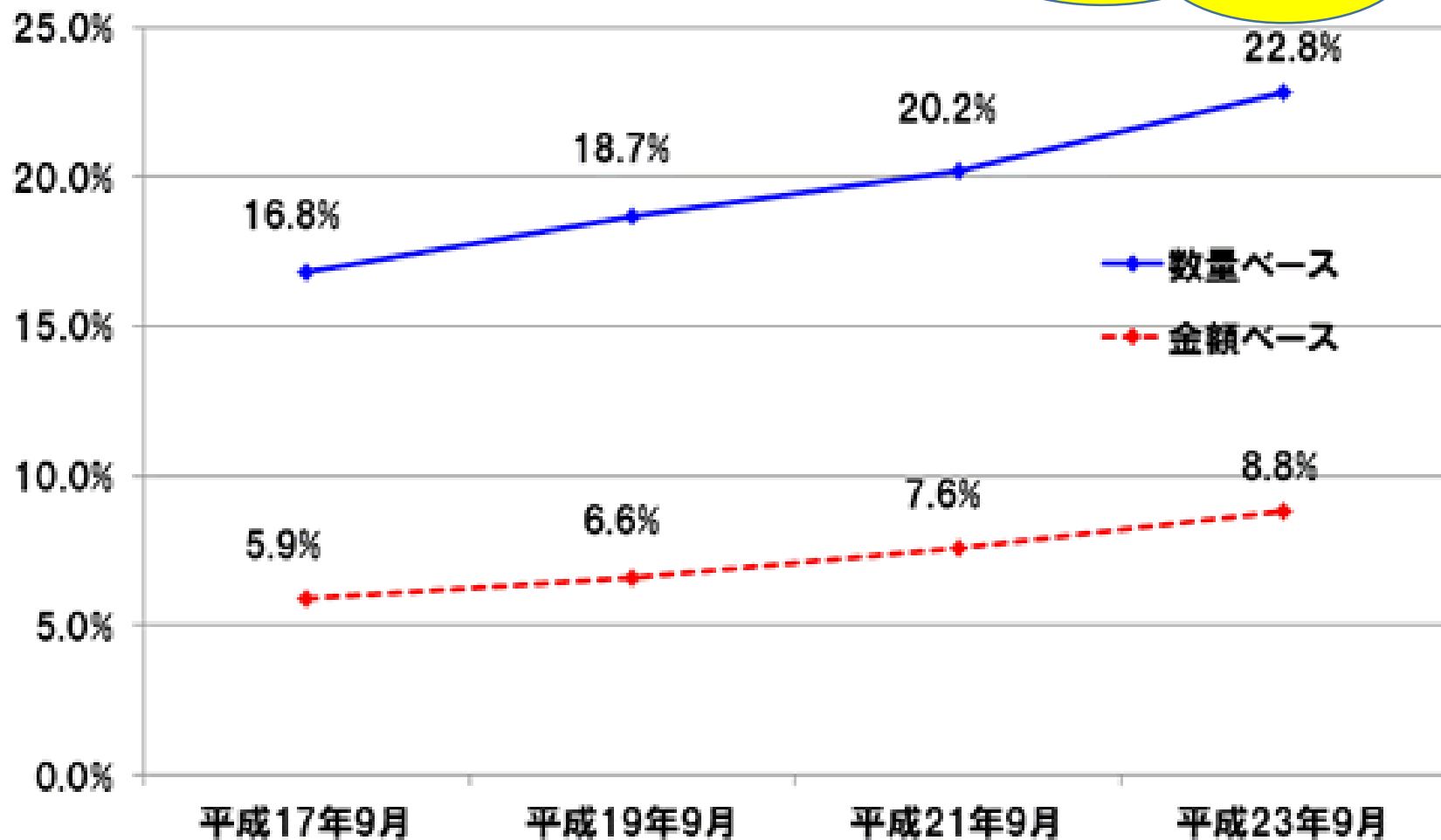
- 経済財政諮問会議
(2007年5月15日)
 - 後発医薬品の数量シェアを2012年までに30%に、5000億円削減
 - 現在の市場シェア20%を30%までに！



経済財政諮問会議

後発医薬品の市場シェアの推移

現状(2013年3月)推計
24.8~26.3%



新たなジェネリック医薬品 普及のロードマップ

新目標は新指標で

2017年度末までに60%

2013年4月5日厚生労働省発表

60%目標を
達成すれば約
1兆円の医療
費節減！

ジェネリック医薬品普及率の指標を変えた

- 旧指標

- $(\text{GE品目数}) / (\text{全医療用医薬品品目数})$

- 新指標

- $(\text{GE品目数}) / (\text{GE品目数} + \text{GEのある医薬品品目数})$
- 新指標では全医療用医薬品からGEのない医薬品(特許切れ前の医薬品)とその他医薬品を除いた
- 国際比較を容易とするため

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ（概要）

- 後発医薬品の数量シェアを平成30年3月末までに60%以上にする。
また、達成状況をモニタリングし、その結果や諸外国の動向を踏まえ、適宜見直す。
※ 数量シェアについては、国際的な比較が容易にできることも踏まえ、後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベースとした数量シェアとする。
- 後発医薬品のさらなる使用促進のための取組についてもモニタリングを行い、その結果を踏まえ必要な促進策を適宜追加する。

— 主な取組内容 —

- ① 安定供給
- ② 品質に対する信頼性の確保
- ③ 情報提供の方策
- ④ 使用促進に係る環境整備
- ⑤ 医療保険制度上の事項
- ⑥ ロードマップの実施状況のモニタリング

この報告書を基
にロードマップ
が作られた

厚生労働省医政局経済課委託事業

平成24年度ジェネリック医薬品の 信頼性向上のための評価基準等 に関する調査検討事業報告書

平成25年3月

三菱UFJリサーチ & コンサルティング

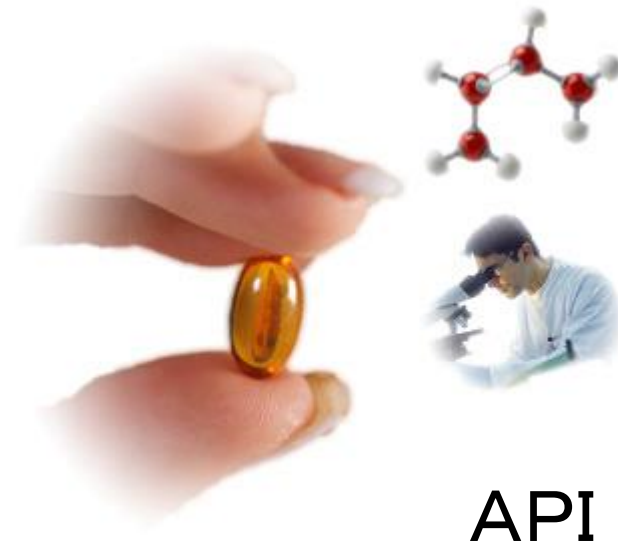
検討委員会委員

- 一條 宏
 - 社団法人日本医薬品卸業連合会 薬制委員会委員長
- 緒方 宏泰
 - 明治薬科大学 名誉教授
- 海宝 徹
 - 沢井製薬株式会社 渉外部リーダー
- 貝谷 伸
 - 全国健康保険協会 理事
- 北村 光司
 - 共和薬品工業株式会社 執行役員 薬制渉外部長
- 小山 信彌
 - 東邦大学医学部 外科学講座 心臓血管外科 教授
- 佐藤 博
 - 一般社団法人日本病院薬剤師会 常務理事
- 永田 泰造
 - 公益社団法人日本薬剤師会 常務理事
- 葉梨 之紀
 - 社団法人日本医師会 常任理事
- 増原 慶壮
 - 聖マリアンナ医科大学病院 薬剤部 部長
- 松本 修一
 - 独立行政法人国立病院機構本部 医療部医療課薬事専門職
- 三上 裕司
 - 社団法人日本医師会 常任理事
- ○ 武藤 正樹
 - 国際医療福祉総合研究所 所長. 国際医療福祉大学大学院 教授

1 安定供給

- 「品切れ品の発生」に課題がある
 - 販売数量の低下、経済上の理由から突然、製造中止になることがある
 - 業界団体による「ジェネリック医薬品供給ガイドライン」の作成(2013年度中)
 - 企業による「安定供給マニュアル」の作成(2014年度中)
 - 指定納期内の配送体制の整備
 - 社内在庫と流通在庫を合わせて平均2カ月以上の確保
 - 品切れが起きた場合の代替品等(共同開発品)の情報提供
 - 原薬の状況に応じたダブルソース化など
 - 2分の1が輸入原薬(中国、韓国、インド、イタリア、フランスなど)
 - シングルソース(76.8%)、ダブルソース(23.2%)

原薬アンケート調査



API

アンケート調査

- 日本ジェネリック製薬協会 (JGA) 加盟41社、製造販売製造業者199社
- 有効回答数 158社 (79.4%)
 - 内資系87.3%、外資系10.8%
- 調査期間
 - 2013年1月24日～3月5日

薬価基準に記載されている後発医薬品の原薬調達状況

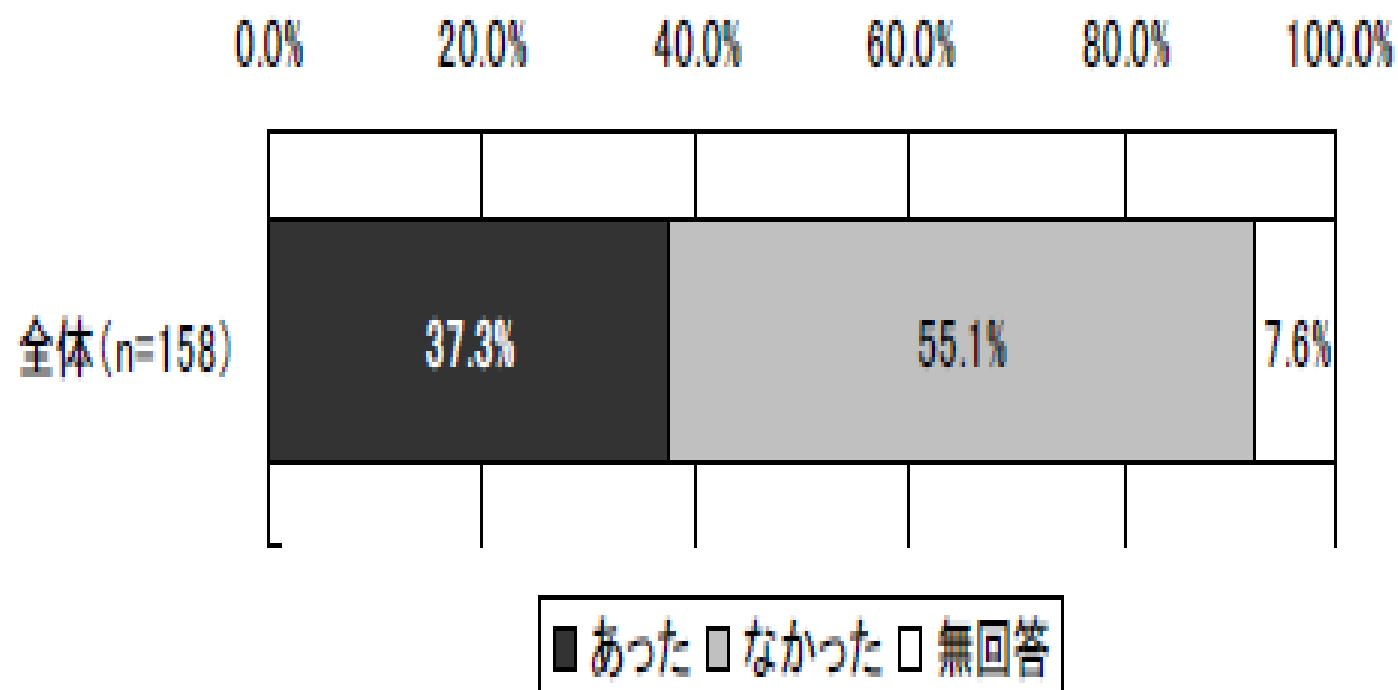
	金額（出荷ベース） （百万円）		品目数	
		構成割合		構成割合
①診療報酬上の後発医薬品製造販売承認取得品目	631,400	100.0%	7,723	100.0%
②すべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目	195,251	30.9%	2,896	37.5%
③中間体を輸入し、国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目	36,443	5.8%	538	7.0%
④粗製品又は最終品を輸入し、国内で精製又は加工する品目	51,753	8.2%	586	7.6%
⑤輸入した原薬をそのまま使用する品目	288,888	45.8%	3,672	47.5%

（注）上記①には、他社に製造委託し、販売のみを行っている企業の品目数が含まれている。

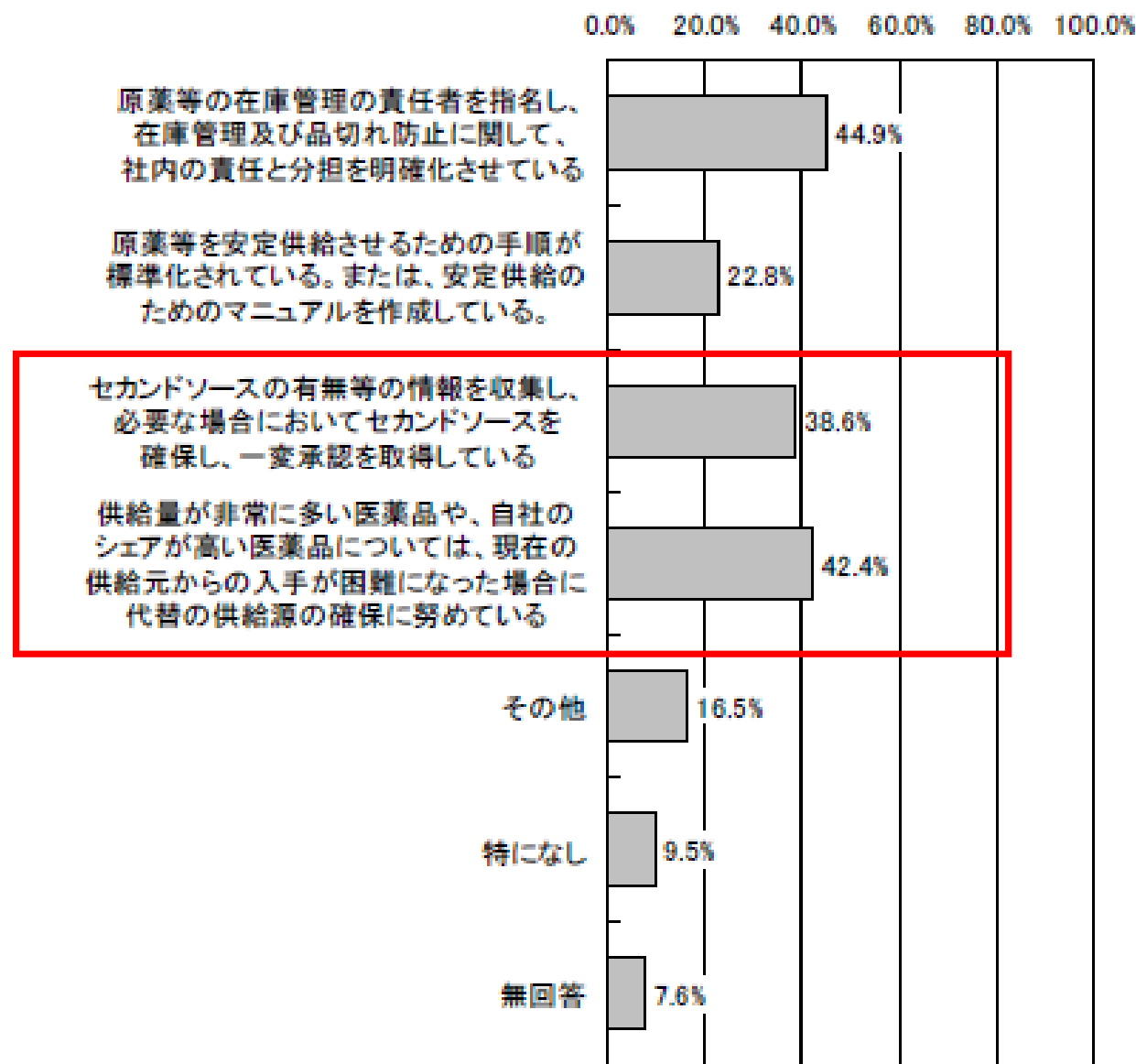
図表 12 自社もしくは輸入業者を介して調達した輸入原薬をそのまま使用する場合の
調達国別の状況（平成 23 年度）

	企業数		調入力額（万円）		成分数		
		構成割合		構成割合		構成割合	
合計	1539	100.0%	6,635,569	100.0%	1893	100.0%	
アメリカ	57	3.7%	243,793	3.7%	64	3.4%	
カナダ	2	0.1%	22,697	0.3%	2	0.1%	
メキシコ	18	1.2%	17,773	0.3%	23	1.2%	
イギリス	7	0.5%	2,792	0.0%	7	0.4%	
フランス	54	3.5%	97,469	1.5%	80	4.2%	
スイス	43	2.8%	177,892	2.7%	47	2.5%	
ドイツ	47	3.1%	54,794	0.8%	61	3.2%	
ベルギー	1	0.1%	101	0.0%	1	0.1%	
イタリア	332	21.6%	592,812	8.9%	426	22.5%	
スペイン	101	6.6%	659,558	9.9%	127	6.7%	
ハンガリー	47	3.1%	559,413	8.4%	58	3.1%	
チェコ	16	1.0%	52,840	0.8%	32	1.7%	
スロベニア	10	0.6%	35,513	0.5%	12	0.6%	
イスラエル	53	3.4%	233,226	3.5%	74	3.9%	
中国	245	15.9%	815,755	12.3%	265	14.0%	
韓国	226	14.7%	2,660,048	31.0%	298	15.7%	
台湾	37	2.4%	60,435	0.9%	41	2.2%	
インド	173	11.2%	475,182	7.2%	194	10.2%	
タイ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
インドネシア	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
ベトナム	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
その他	アルゼンチン	2	0.1%	39,396	0.6%	2	0.1%
	オランダ	9	0.6%	51,716	0.8%	9	0.5%
	デンマーク	5	0.3%	7,297	0.1%	5	0.3%
	ノルウェー	1	0.1%	21,582	0.3%	1	0.1%
	フィンランド	14	0.9%	29,558	0.4%	15	0.8%
	ブルガリア	1	0.1%	3,930	0.1%	1	0.1%
	ポーランド	10	0.6%	31,722	0.5%	13	0.7%
	ポルトガル	4	0.3%	229,326	3.5%	5	0.3%
	マルタ	2	0.1%	2,200	0.0%	2	0.1%
	クロアチア	1	0.1%	4,316	0.1%	1	0.1%
	オーストリア	1	0.1%	9,600	0.1%	2	0.1%
	マレーシア	1	0.1%	487	0.0%	1	0.1%
	シンガポール	2	0.1%	3,659	0.1%	2	0.1%
	プエルトリコ	1	0.1%	4,900	0.1%	1	0.1%
	ブラジル	3	0.2%	16,669	0.3%	3	0.2%
	その他（※）	13	0.8%	17,108	0.3%	16	0.8%

図表 15 平成 19 年 10 月以降、原薬等の調達計画通りにできなかったことの有無



図表 18 後発医薬品の原薬等の在庫管理、品切れ防止の為に実施していること
(複数回答、n=158)

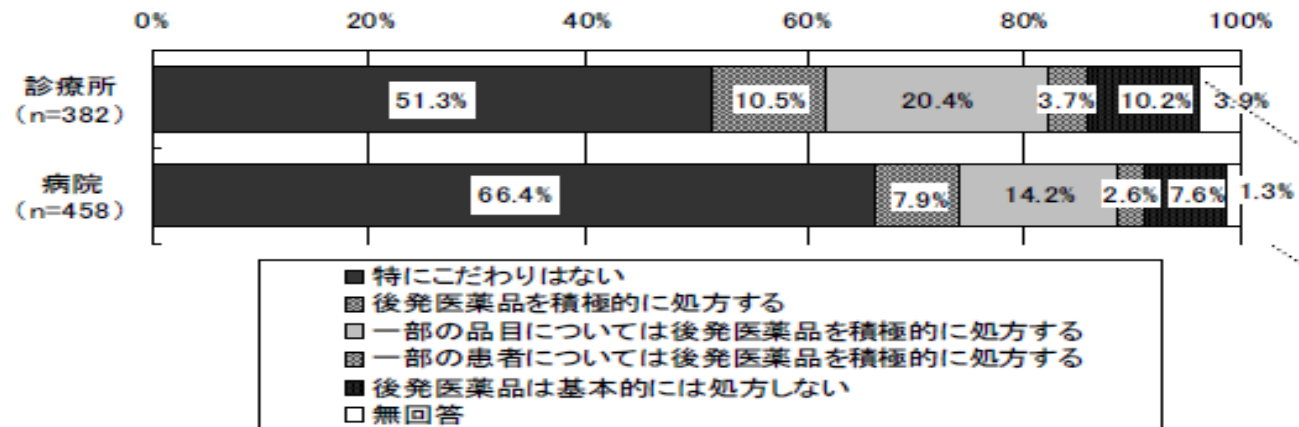


パート2

ジェネリック医薬品の品質 に関する不信・不安

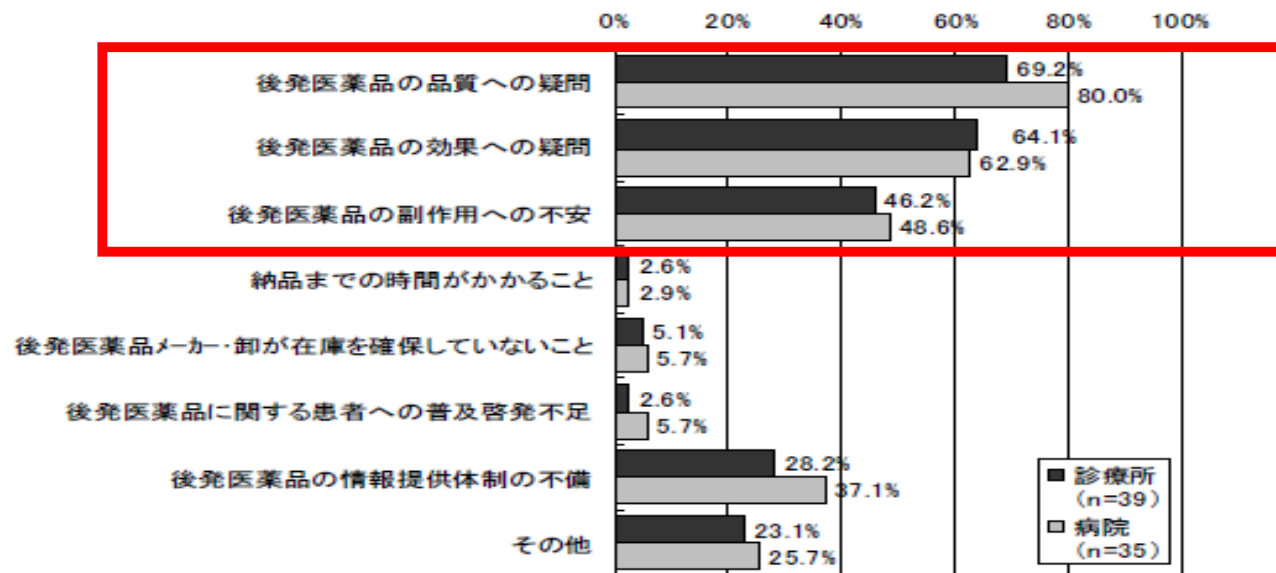


図表 112 外来診療における後発医薬品の処方に関する考え（医師ベース）



(注)「特にこだわりはない」は一般名処方や「変更不可」欄にチェック等を行わない場合を含む。

図表 113 外来診療において後発医薬品を基本的には処方しない理由
 (「後発医薬品は基本的には処方しない」と回答した医師、複数回答、医師ベース)



広島県医師会

- 広島県医師会ポスター
 - 添加剤などが異なりジェネリック医薬品と先発品は全く同じではない
 - 先発で行われている試験の一部しか行われず、合成法や精製法も異なる場合もあり、ジェネリック医薬品には安全性と有効性が異なる可能性もある
 - 副作用被害救済制度の対象ではない抗がん剤があるなどジェネリック医薬品に適していない医薬品がある

ジェネリック医薬品は先発医薬品で使われた主成分のみは同じものですが、それ以外の添加剤や薬剤、あるいは皮膚から吸収しやすくする剤（リゾマー）の処理など先発医薬品とは異なっています。すなわち、

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は先発医薬品と全く同じ製剤ではないのです

ジェネリック医薬品は安い分、先発医薬品で行われた試験の一部しか行われずに販売されています。たとえば毒性試験は行われていません。ジェネリック医薬品と先発医薬品は、合成法や精製法が異なる場合もあり、基準内に入っているとはいえ、有効成分の種類・含量についてまで全く同じものではないのです。従って、

ジェネリック医薬品には安全性と有効性が異なる可能性もあります

ジェネリック医薬品によって副作用が生じた場合、副作用被害救済制度で保障されることになっていますが、最終的には当該企業の個別対応となります。十分な対応が可能なのが不安なところです。また、その責任の所在は国にもあると考えますが、明らかではありません。そのうえ抗がん剤のように医薬品副作用被害救済制度の対象にならない薬もジェネリック医薬品として販売されています。

ジェネリック医薬品に適していない医薬品があり、これが安易に使われている可能性があるのです

広島県医師会は学術専門団体として、ジェネリック医薬品の必要性は認めながらもこうした問題点についても指摘してまいりました。しかし国は医療費の抑制だけを目的に、医師に対してジェネリック医薬品を処方する努力義務を課しています。努力義務に変われば保険医として活動できなくなる可能性も危惧されているのです。処方せんの様式も「原則としてジェネリック医薬品が処方される」ものに変更しました。第二種ジェネリック医薬品を使って医療費を下げられる効果も期待されています。

ジェネリック医薬品を選ぶかどうかの最終決定は、薬局での患者の替薬の判断にゆだねられる場合が格段に増えることになったのです

私どもは、皆様方の健康を守り、今後とも医薬品の適正使用に努力する所存です。そのためには、科学的に安心してジェネリック医薬品を使うことができる医療環境を作ることにも努力をしなければならぬと考えております。

どうぞ私ども医師の真意をおくみ取りいただきたいと思います。処方せんに書く際にはご注意ください。処方せんに申しあげたいは存じますが、ジェネリック医薬品の使用にあたりましては、上記のことについてかかりつけ医や薬剤師とご相談の上、ジェネリック医薬品への変更が否かをお決めになりますようお願い申し上げます。

ジェネリック医薬品は特許が切れた後発医薬品を基に作られた医薬品です。従って、ジェネリック医薬品は安い分、先発医薬品で行われた試験の一部しか行われずに販売されています。ジェネリック医薬品は、合成法や精製法が異なる場合もあり、基準内に入っているとはいえ、有効成分の種類・含量についてまで全く同じものではないのです。従って、ジェネリック医薬品には安全性と有効性が異なる可能性もあります。ジェネリック医薬品に適していない医薬品があり、これが安易に使われている可能性があるのです。ジェネリック医薬品を選ぶかどうかの最終決定は、薬局での患者の替薬の判断にゆだねられる場合が格段に増えることになったのです。

**ジェネリック医薬品（後発医薬品）に関する
広島県医師会からのお知らせです**

徹底追及 第2弾

米国で

ジェネリック 飲んで

ジェネリック医薬品への
疑問に答えます

糖尿病、リウマチから抗がん剤まで!

厚生省はとにかく推進

エネリック薬の中には、先発のブランド薬と生物学的に同等とは言いい切れないものがあります。そして、「ジェネリック薬での代替調剤が適切でないこともあり得る場合」という表が掲載されており、次のような例があげられている。

・抗けいれん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸など）、ジゴキシン（心不全と関係）

かけ離れているかた。今号では臨床高血圧薬などより（な薬の量）に影響が生ずる。（中略）ある製品が効なら、別のものへの代替えはすべきでない。ほかに、降圧薬、チコステロイド薬の錠剤、ホルモン剤、血糖降下薬、痛風治療薬、抗精神病薬、抗うつ薬などで、切り替

も深刻な問題に

医薬品

はしいけない 15種類

ジャーナリスト 鳥集

ジェネリックへの切り替えは慎重に判断したほうが良い薬の例

薬の種類	注意点
高血圧薬（降圧薬）	ジェネリックに切り替えた後しばらくは、血圧をしっかり測定して数値に問題がないかチェックすること
コレステロール低下薬 糖尿病治療薬（血糖降下薬）	ジェネリックに切り替えて、血液検査で数値が下がらなければ、医師・薬剤師に相談を
狭心症薬	主成分がゆっくり溶けたタイプ（徐放剤）を使用している場合は、ジェネリックへの切り替えは慎重に
抗血小板薬	冠動脈のステント治療後、血栓ができるかと命に関わるので、ジェネリックへの切り替えは慎重に
抗不整脈薬	安全域（毒性量と有効量の差）が狭く、副作用が出やすいのでジェネリックへの切り替えは慎重に
ぜんそく薬	張り薬の気管支拡張剤は吸収速度が違うと朝の発作を抑えられない場合がある
皮膚外用薬（軟膏・クリーム）	基剤の成分にはらつきがあるので、ジェネリックに切り替えて湿疹や炎症が出たり、効果がないと感じた場合は、医師・薬剤師に相談を
抗リウマチ薬	ジェネリックに切り替えて、症状が再燃した場合は医師・薬剤師に相談を
抗てんかん薬	日本小児神経学会、日本てんかん学会が、ジェネリックへの切り替えを推奨しないとする提言を出している。双極性障害や認知症に使う場合もあるので要注意
抗うつ薬	病状が安定した頃にジェネリックに切り替えると、問題が起こる可能性もあるので慎重に
抗精神病薬	ジェネリックに切り替えて、効果がない、眠れないと感じた場合は、医師に相談を
抗不安薬・睡眠薬	ジェネリックに切り替えて、効果が異なる可能性もある効果が違うと再発予防や延命効果に差が出る可能性もあるので、納得して使う必要あり
抗がん剤	

次号5月21日号は5月15日

もし効かなかったとしたら
厚生労働省が「先発薬に進んでいるジェネリックで、薬によってけ

インドといった国々から乗っ取り出しています。品質管理や法令順守ができていない心配で、なにより高度な技術が必要な生物学的製剤の製造を外国にまかせる

前回も紹介したが、薬の



ジェネリック医薬品品質情報検討会

- 趣旨

- ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して、学術的な課題となるものを選定し、必要に応じて当該品目に関する試験検査を実施し、その品質の確認を行うこととする。

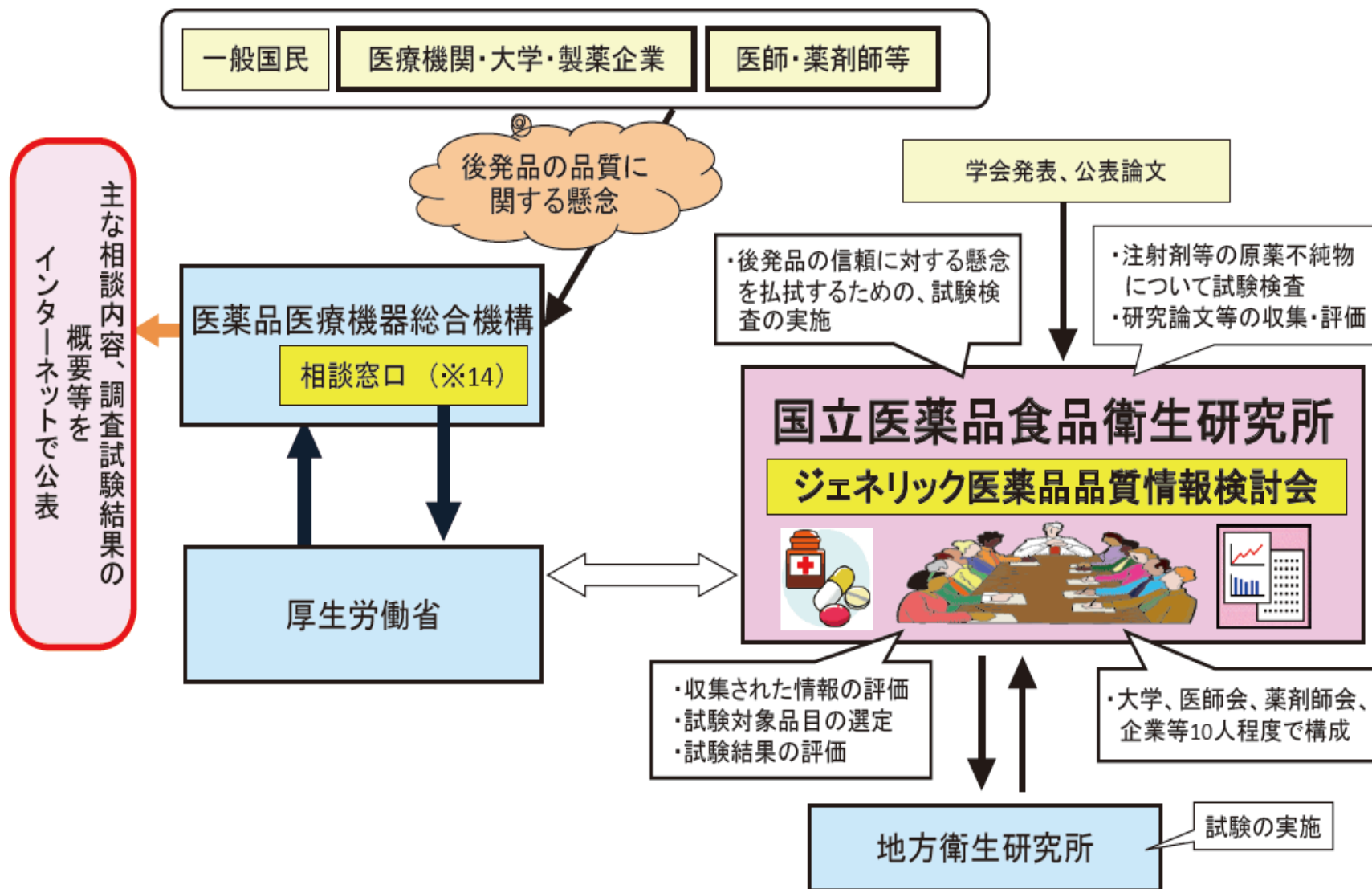
- 検討事項

- 学会等での発表・研究論文の内容
- (独)医薬品医療機器総合機構の後発品相談窓口寄せられた意見・質問・情報など
- その他、ジェネリック医薬品の品質に関する懸念等

- 構成

- 座長 川西徹(国立医薬品食品衛生研究所所長)

ジェネリック医薬品品質情報検討会

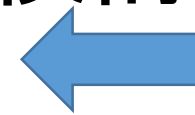


ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー

- 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所所長（座長）
- 鈴木 邦彦 （社）日本医師会常任理事
- 富山 雅史 （社）日本歯科医師会理事
- 曾布川 和則 （社）日本薬剤師会常務理事
- 武藤 正樹 有限責任中間法人日本ジェネリック医薬品学会代表理事
- 永井 恒司 NPO法人ジェネリック医薬品協議会理事長
- 西島 正弘 昭和薬科大学学長
- 喜多村 孝幸 日本医科大学武蔵小杉病院・脳神経外科教授
- 緒方 宏泰 明治薬科大学名誉教授
- 檜垣 和孝 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授
- 楠本 正明 有限会社あい薬局代表取締役
- 四方田 千佳子 （独）医薬品医療機器総合機構規格基準部
- 三上 栄一 愛知県衛生研究所衛生化学部主任研究員

ジェネリック医薬品品質情報検討会

<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>



クリックして下さい

会議名	開催日	掲載案件名
第1回	平成20年 7月10日	議事概要 および 会議資料
第2回	平成20年12月17日	議事概要 および 会議資料
第3回	平成21年 7月 2日	議事概要 および 会議資料
第4回	平成22年 1月14日	議事概要 および 会議資料
第5回	平成22年 9月15日	議事概要 および 会議資料
第6回	平成23年 2月 9日	議事概要 および 会議資料
第7回	平成23年 9月28日	議事概要 および 会議資料
第8回	平成24年 2月22日	議事概要 および 会議資料
第9回	平成24年 9月26日	議事概要 および 会議資料
第10回	平成25年 2月25日	議事概要 および 会議資料
第11回	平成25年10月17日	議事概要 および 会議資料
第12回	平成26年 3月 5日	議事概要 および 会議資料
第13回	平成26年 9月 3日	議事概要 および 会議資料
第14回	平成27年 2月23日	議事概要 および 会議資料

第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会 抗菌剤の後発品による薬剤熱

大阪大学医学部付属病院感染制御部 橋本章司



- 2006年7月～2007年10月の16ヶ月間
- スルバクタム・アンピシリンおよびセファゾリンナトリウムの後発品2薬剤による約50例の「**薬剤熱**」症例（一部は薬剤性肺炎や血小板減少などを合併）を経験した。
- 薬剤熱の発生頻度が各々の先発薬よりも著明に高いため、当院では2007年10月にこの後発品2薬剤を削除し、先発2薬剤を再採用した。
- その後先発2剤による薬剤熱の頻度は、後発薬採用以前とほぼ同程度であり、後発2薬剤に含まれた**夾雑物**が発熱の原因と考えられた。
- 以上を、平成20年12月17日の第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告を行った。
- 成人病と生活習慣病39巻11号p1243～1247（2009年11月）

注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と 後発医薬品における品質比較

木村康浩*¹, 大浜 修², 土井穂波¹, 柴田ゆうか¹, 木平健治¹
広島大学病院薬剤部¹, 福山大学薬学部²

Quality Assessment of Original and Generic Formulations of Injectable Cefazolin Sodium Products

Yasuhiro Kimura*¹, Osamu Ohhama², Honami Doi¹
Yuuka Shibata¹ and Kenji Kihira¹

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital¹
Faculty of Pharmacy, Fukuyama University²

{ Received December 27, 2007 }
{ Accepted March 3, 2008 }

Very little information is available on the quality of generic products and it has recently been reported that anaphylaxy shock occurred when a generic formulation of an injectable cefazolin sodium product was used in a patient before surgery. This suggests that the generic product contained impurities that caused such an adverse reaction. It is therefore important to determine the constituents of generic products and compare them with those of the original products.

We analyzed the original cefazolin sodium product and 4 generics of it by means of high performance liquid chromatography in order to determine differences in quality between them. Three impurities were found in the original product and 4 in the generic products, respectively. However, the impurity content of all of the generic products was significantly higher than that of the original product and on analyzing synthetic samples of impurities which could possibly be contained in the

結 果

1. 各製品における成分分析

各製品の成分を HPLC により分析した結果、クロマ

また、ピーク 4 に相当する夾雑物は先発品では認められなかったが、後発品ではすべての製品においてその存在が確認された。なお、各製品のセファゾリン標準溶液を分析した結果、製品間のセファゾリンピーク面積は同等であり、有意差は認められなかった。

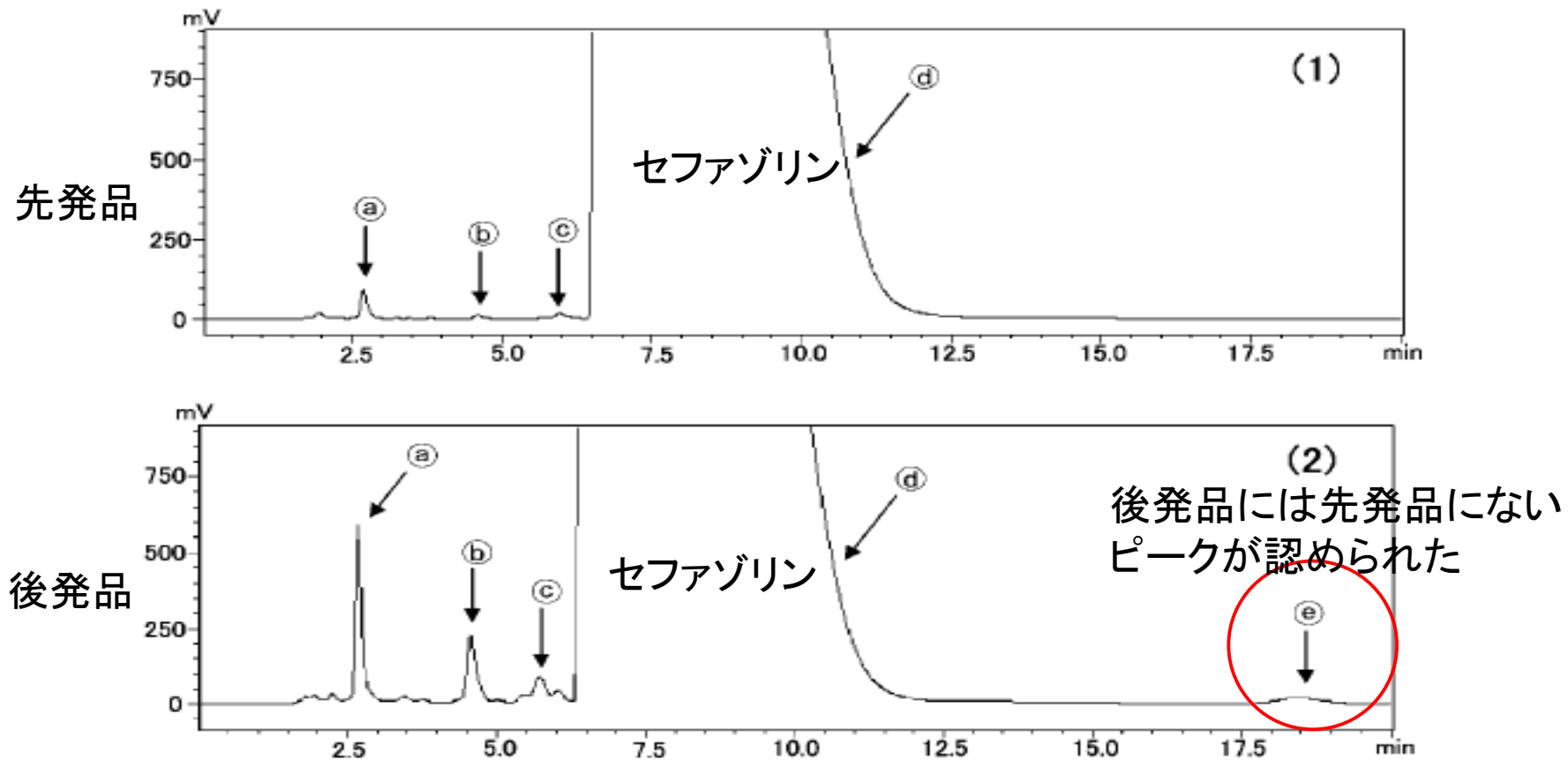


図 2. 注射用セファゾリンナトリウム製剤の HPLC クロマトグラム

(1)先発品 (2)後発品の一例(製品 A)

Ⓐ: ピーク 1, Ⓑ: ピーク 2, Ⓒ: ピーク 3, Ⓓ: セファゾリン,

Ⓔ: ピーク 4

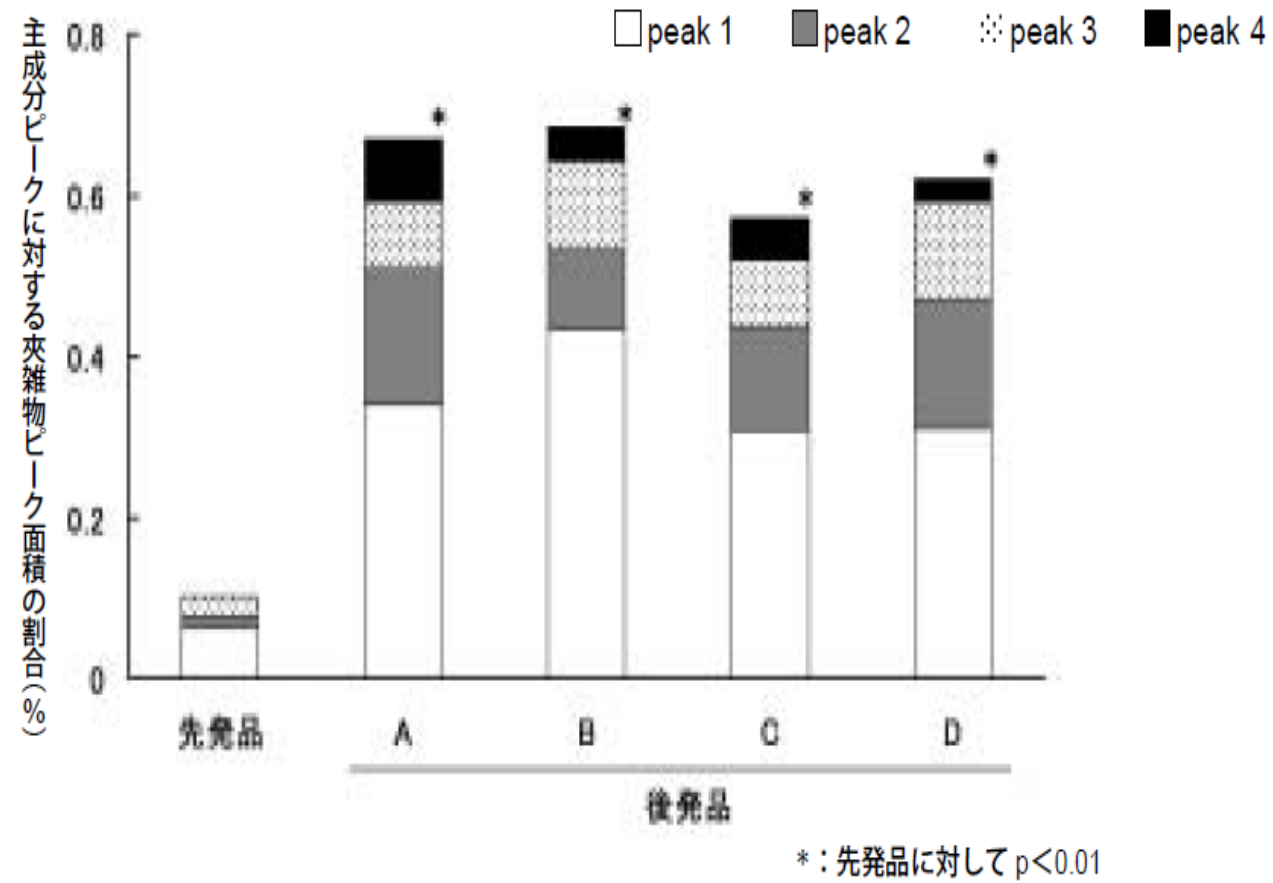


図3. 主成分に対する先発品および後発品の総夾雑物含有量の割合

物質である可能性が高いことが報告されているため⁹⁾、4種類のセファゾリン類縁物質を用い、夾雑物の同定を試みた。

に設定し試料注入量は 20 μ L とした。使用した試薬はすべて特級で、移動相用の溶媒は HPLC grade を使用した。

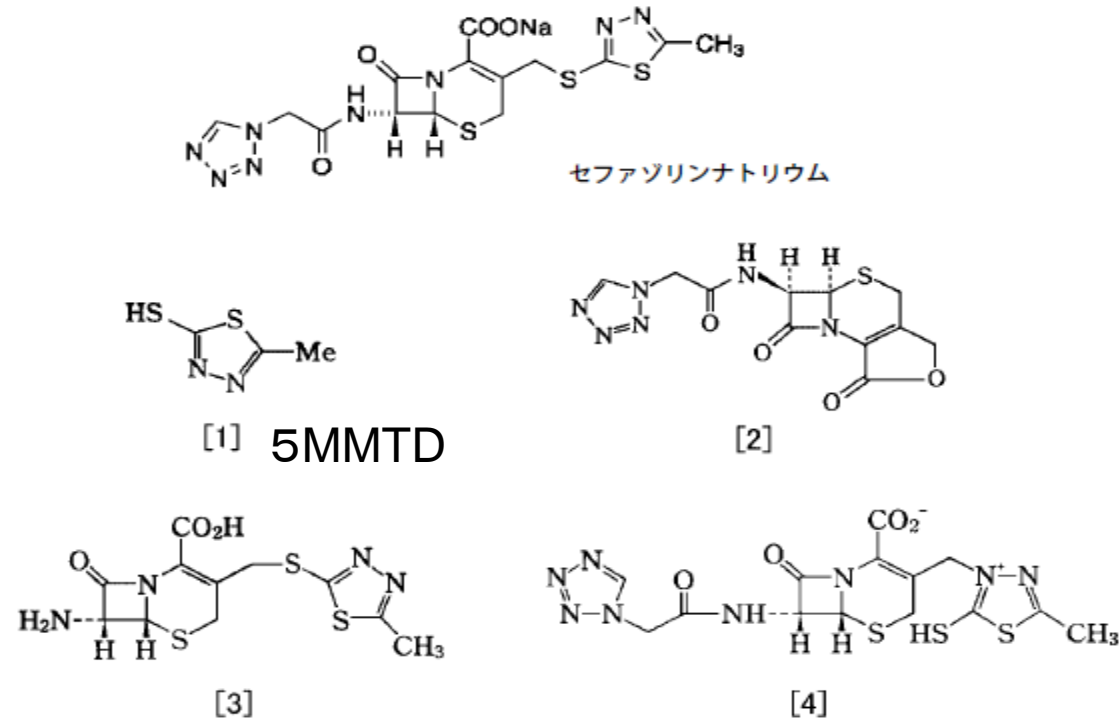


図 1. セファゾリンナトリウムおよび類縁物質[1][2][3][4]の構造

- [1] : 5-methyl-1,3,4-thiaziazole-2-thiol
- [2] : N-[(5 aR,6 R)-1,7-dioxo-1,4,6,7-tetrahydro-3H, 5aH-azeto [2,1-b] furo [3,4-d] [1,3] thiazin-6-yl]-2-(1 H-tetrazol-1-yl)acetamide
- [3] : (6 R,7 R)-7-amino-3- [(5-methyl-1,3,4-thiaziazol-2-yl)sulfanyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid
- [4] : (6 R,7 R)-3-[(5-methyl-2-thioxo-1,3,4-thiaziazol-3(2 H)-yl)methyl]-8-oxo-7-[(1 H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

セファゾリンナトリウム注 射用製剤の不純物に関する 検討結果

第9回ジェネリック医薬品
品質情報検討会資料9-3

1. 試験製剤

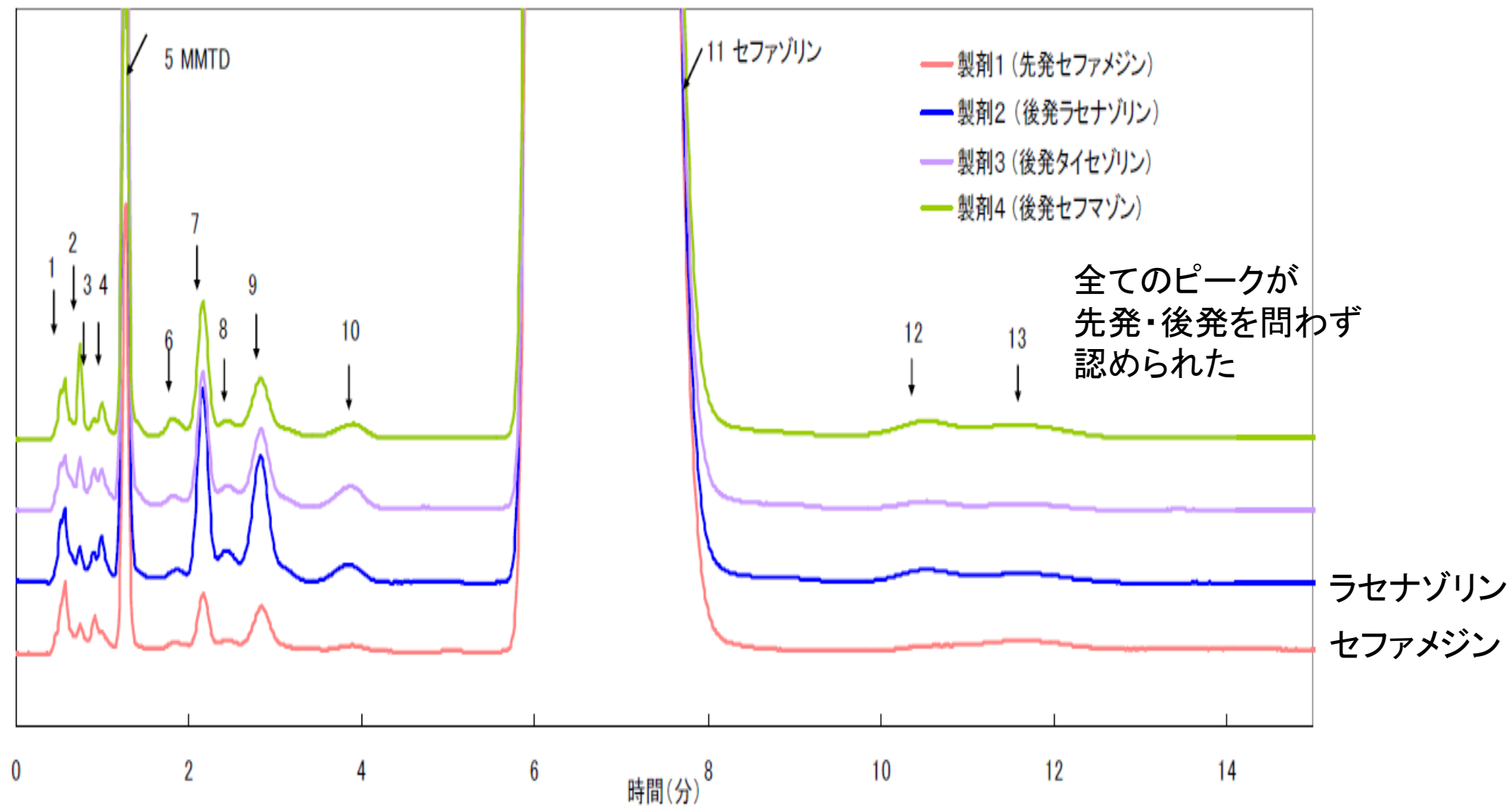
試験に使用した製剤を表1に示した。

表1. 製剤リスト

製剤番号	製品名	ロットNo.		製造販売元
		日局条件	EP条件	
1(先発)	セファメジン α 注射用1g	A057F01	B017F01	アステラス製薬株式会社
2	ラセナゾリン注射用1g	8R154	9R123	日医工ファーマ株式会社
3	タイセゾリン注射用1g		910365	大洋薬品工業株式会社
4	セフマゾン注射用1g		09G07	ニプロファーマ株式会社

国立医薬品食品衛生研究所薬品部で
先発を含む後発品3製品の再試験を行った

図2 注射用セファゾリンナトリウム製剤の HPLC クロマトグラム



それぞれのピーク1.5%以下、合計2.5%以下で規格内 (日本薬局方)

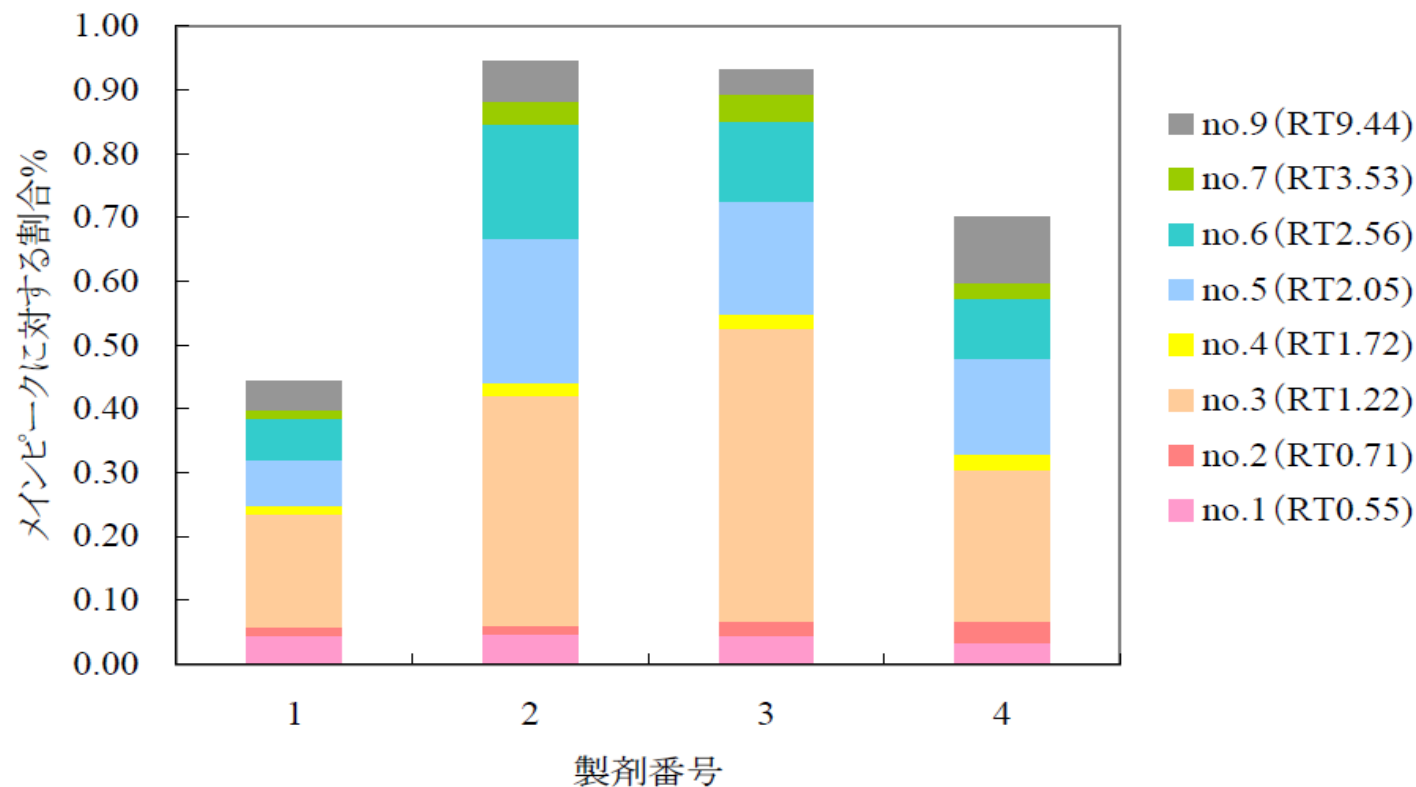


図3 注射用セファゾリンナトリウムのメインピーク以外のピーク面積のセファゾリン面積に対する割合 (%)

セファゾリンナトリウムの 薬剤熱がある時点から 消えた・・・

セファゾリンナトリウムは
有効成分のみで添加物は含まれていない

溶出試験における 溶出挙動の違い

第14回ジェネリック医薬品品質情報検討会

図3 タムスロシン塩酸塩徐放カプセルの pH6.8 における溶出挙動

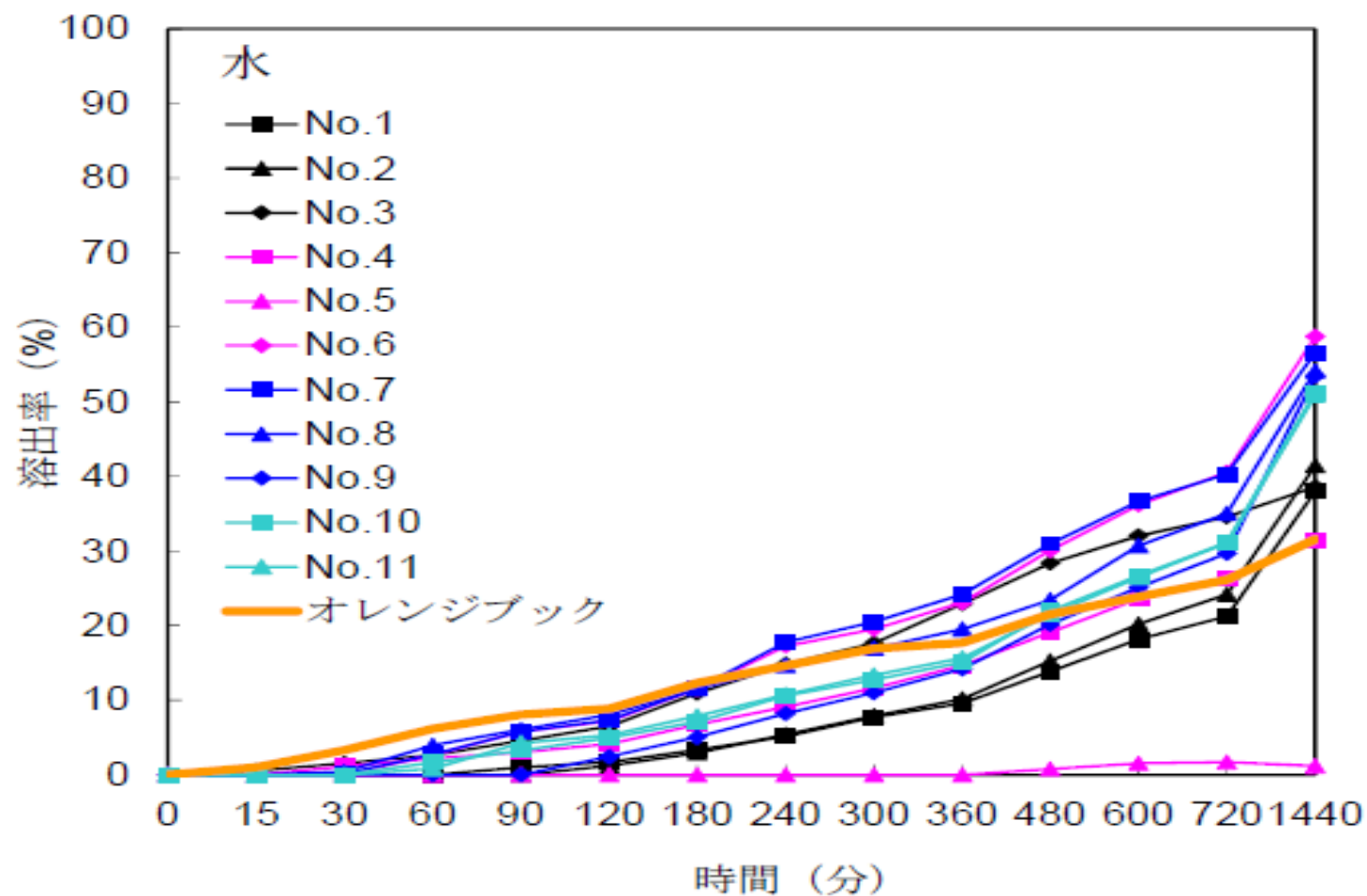
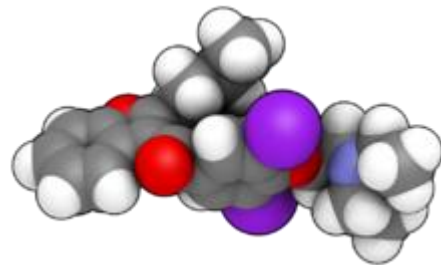


図4 タムスロシン塩酸塩徐放カプセルの水における溶出挙動

パート3

循環器領域における ジェネリック医薬品



アミオダロン

なぜ日本の医師は ジェネリック医薬品を使わないのか？

以下のようなジェネリック医薬品の品質に対する懸念からその使用率が低いのではないか？

- 原薬・製剤の品質に問題があるのではないか？
- 先発医薬品と生物学的同等性の検証に疑問があり、例えば、ジェネリック医薬品に切替えると、異なった血中濃度推移を示すのではないか？
- 生物学的同等性(BE)試験は健常人を対象とした単回経口投与試験であり、長期投与の検証がなされていない。長期投与の患者でもジェネリック医薬品は先発医薬品と血中濃度推移と同等であるのか？

先発医薬品とジェネリック医薬品の承認申請内容の違い

		(1)*	(2)**			(1)*	(2)**
イ-1	期限又は発見の経緯	○		ニ-4	変異原性	○	
イ-2	外国における使用状況	○		ニ-5	がん原性	△	
イ-3	特性及び他の医薬品との比較	○		ニ-6	局所刺激	△	
ロ-1	構造決定	○		ニ-7	その他の毒性	△	
ロ-2	物理化学的性質等	○		ホ-1	効力を裏付ける試験	○	
ロ-3	規格及び試験方法	○	○	ホ-2	一般薬理	○	
ハ-1	長期保存試験	○		へ-1	吸収	○	
ハ-2	苛酷試験	○		へ-2	分布	○	
ハ-3	加速試験	○	○	へ-3	代謝	○	
ニ-1	単回投与毒性	○		へ-4	排泄	○	
ニ-2	反復投与毒性	○		へ-5	生物学的同等性		○
ニ-3	生殖発生毒性	○		ト	臨床試験	○	

*: 新有効成分含入医薬品(先発医薬品)

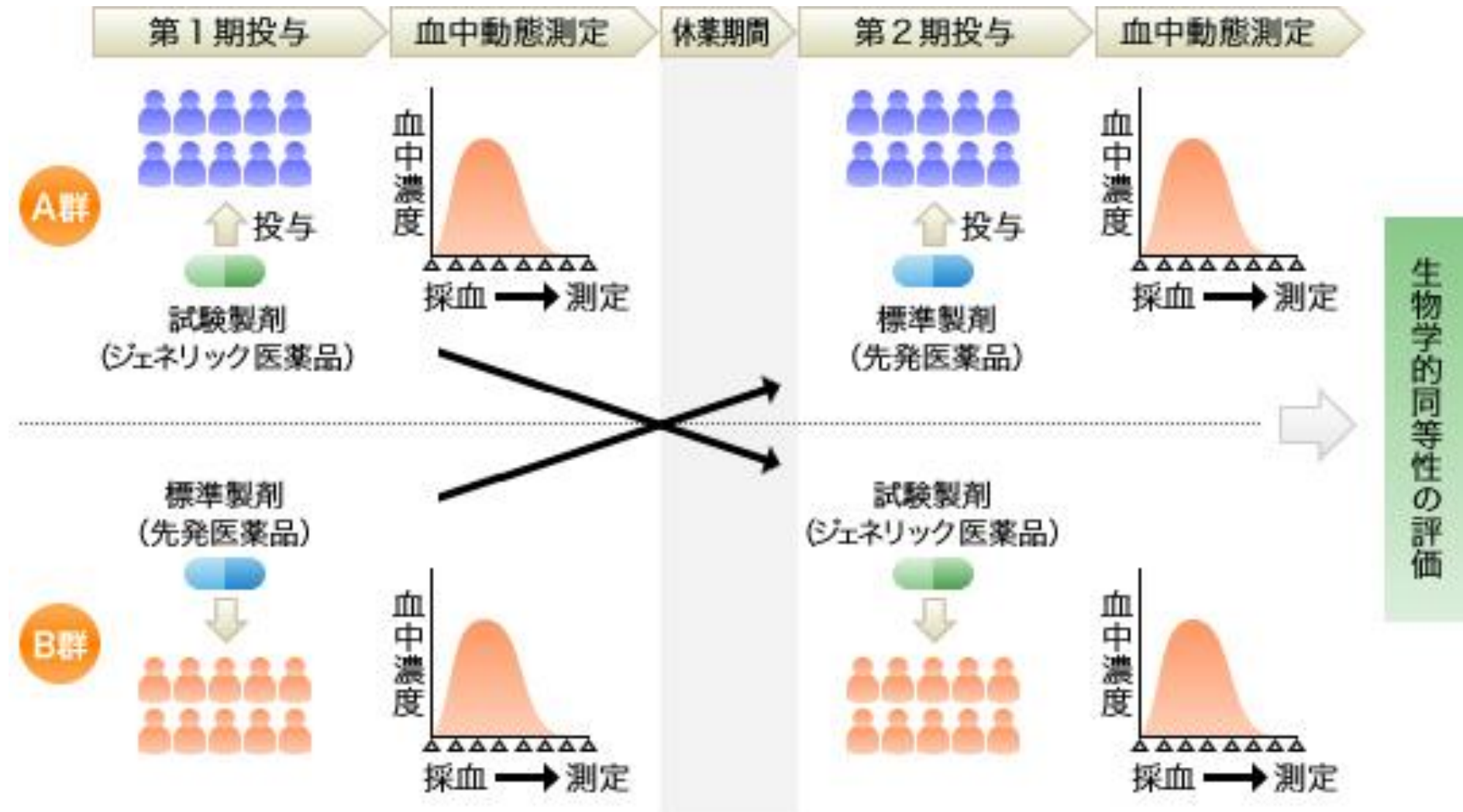
** : その他の医薬品(ジェネリック医薬品)

(平成11年4月8日 医薬発481)

ジェネリック医薬品の 承認申請に必要な3つの試験

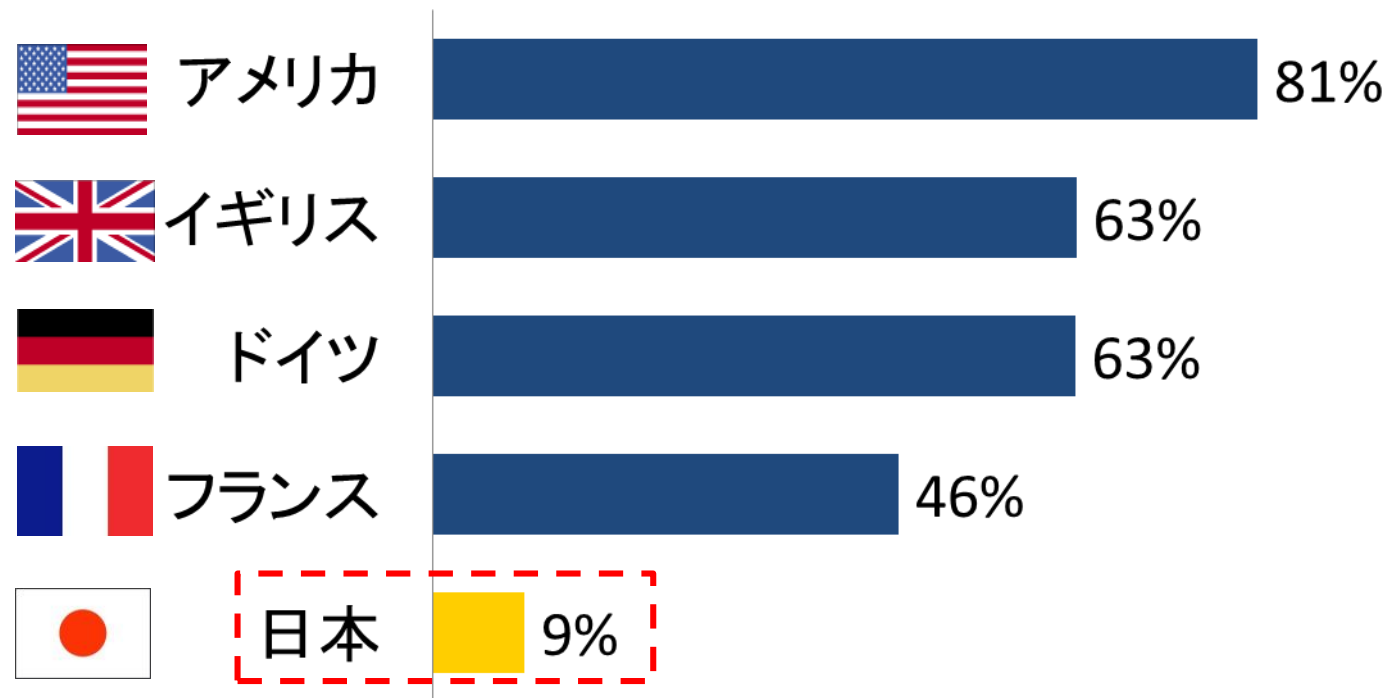
- 規格及び試験方法
 - 1錠中の含有量の規格や有効成分の確認試験法を規定
 - 溶出試験
- 加速試験
 - 安定性試験
 - 40°C、湿度(75%RH)で6ヶ月保存→3年間の安定性の担保
- 生物学的同等性試験
 - 血中濃度の比較(C_{max}、AUC)
 - 溶出試験→オレンジブック

生物学的同等性試験(健康人) クロスオーバー試験



抗不整脈薬のジェネリック医薬品シェアの国際比較 (2010年)

抗不整脈薬ジェネリックの数量シェア



Source :Estimated based on IMS MIDAS, Dec 2010 MAT
Reprinted with permission.

Note: Products with no generics are included in share calculation

Copyright 2012 IMS Health. All rights reserved

なぜ日本の医師は 抗不整脈薬のジェネリック医薬品を使わないのか？

- 抗不整脈薬は強力な抗不整脈作用を持つ反面、催不整脈作用による除脈や頻脈などの副作用を発生させる可能性がある
- 概して治療域が狭く、患者背景に応じて用法用量を決定し、服用中も厳密な管理が必要
- そのため医師は、先発医薬品とジェネリック医薬品の生物学的同等性だけでなく臨床的同等性に、より敏感になる可能性がある。



実際に、抗不整脈の臨床的同等性の検討状況について、抗不整脈薬の文献のシステマティックレビューを行った。

不整脈治療薬の ジェネリック医薬品に関する文献の システマティックレビュー

国際医療福祉大学大学院

伊藤かおる、池田俊也、武藤正樹

調査の目的と方法

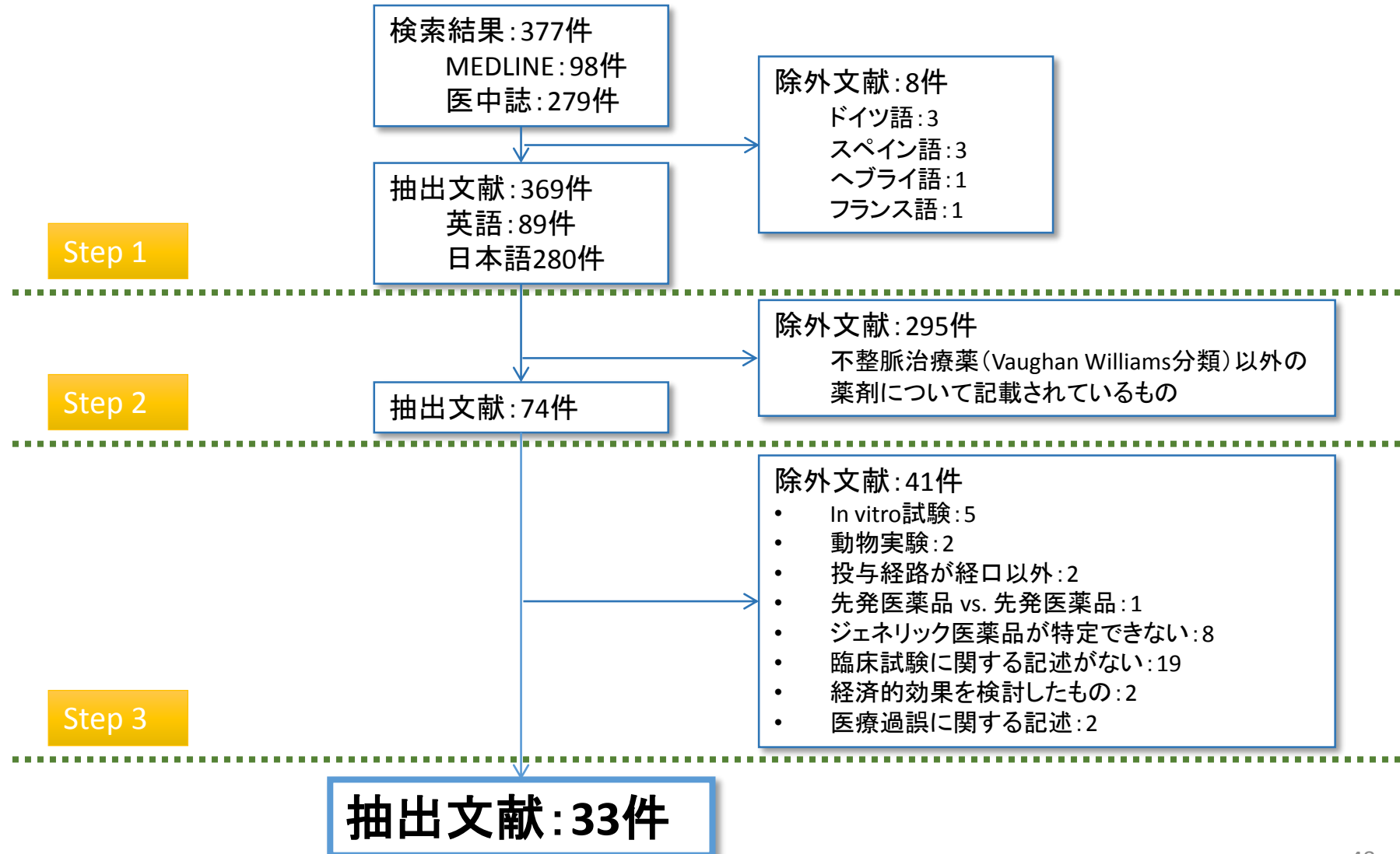
- 目的

- 不整脈治療薬のジェネリック医薬品について臨床効果や安全性に関する記載がある文献のシステマティックレビューを行い、先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床的同等性について考察する。

- 方法

- 1) データベース(MEDLINE, 医中誌WEB)による文献検索
- 2) 除外基準による文献の抽出と分類
- 3) 臨床試験のエビデンスレベルを評価
- 4) 文献データの抽出

除外基準による文献抽出プロセス



方法2: 文献の分類

- ジェネリック医薬品に否定的 (Negative) な論文

- ① 先発医薬品とジェネリック医薬品の薬物動態に違いが認められたもの
- ② 先発医薬品の方が、ジェネリック医薬品よりも臨床的に効果的であったと考えられたもの
- ③ ジェネリック医薬品の方が先発医薬品より有害事象の発現が多かったもの

- ジェネリック医薬品に肯定的 (Positive) な論文

– 上記の①、②、③以外のもの

方法3: 臨床試験のエビデンスレベルの評価

エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究(コホート研究)
IV b	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

結果1:レビュー対象医薬品

V-W分類		活動電位 持続時間	Naチャネル/ 結合解離	一般名
I Na チャネル遮断薬	a	延長	中間	キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、 アジマリン、シベンゾリン、ピルメノール
	b	不変		アプリンジン
		短縮	速い	リドカイン、メキシレチン、フェニトイン
		c	不変	遅い
II	交感神経遮断薬 (β遮断薬)		プロプラノロール、メプロロール、 アテノロール	
III	活動電位持続時間延長		アミオダロン、ソタロール、ニフェカラント	
IV	Ca拮抗薬		ベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジル	

結果2:エビデンスレベル分類

【臨床試験のエビデンスレベル分類の内訳】

	I	II	III	IVa	IVb	V	VI
	システマティック・レビュー/RCTのメタ解析	1つ以上のRCTによる	非RCTによる	分析疫学的研究(コホート研究)	分析疫学的研究(症例対照研究・横断研究)	記述研究(症例報告やケースシリーズ)	患者のデータに基づかない、専門員会や専門家の意見
肯定的論文数	1	16	2			3	1
否定的論文数		5					
合計	1	21	2	0		3	1

アミオダロン論文の批判的吟味



アミオダロン錠

ジェネリック医薬品に否定的な論文1

CLINICAL STUDIES

Altered metabolite
concentrations with amiodarone
generic substitution cannot be
observed without monitoring

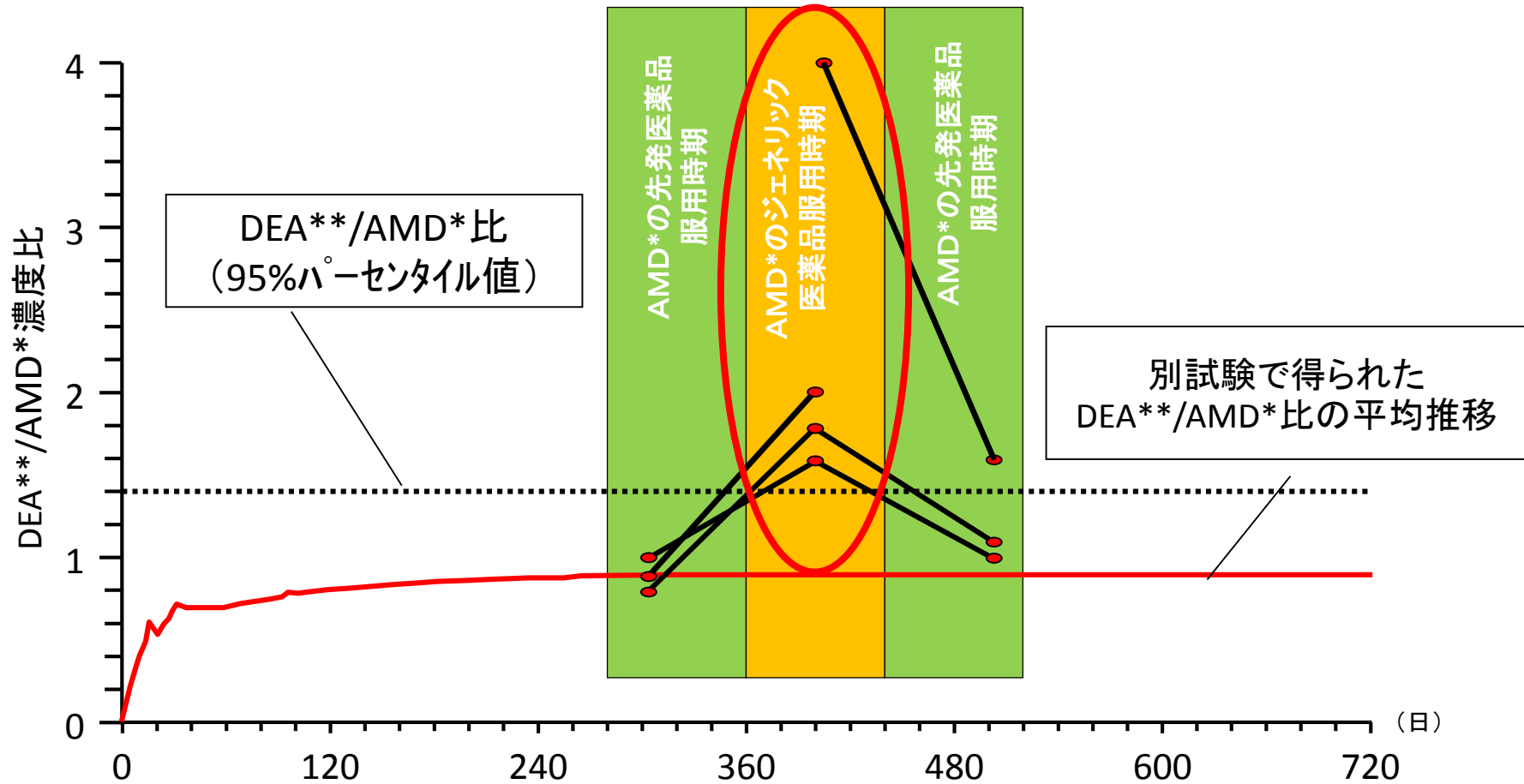
P Timothy Pollak MD PhD

PT Pollak. Altered metabolite concentrations with amiodarone
generic substitution cannot be observed without monitoring.
Can J Cardiol 2001;17(11):1159-1163.

Altération des concentrations de métabolites
associée à l'amiodarone générique, non décelée
faute de vérification

ジェネリック医薬品に否定的な論文例

血中DEA**濃度/血中AMD*濃度比率の経時変化



Can J Cardiol; Pollak PT; 2001

*:アミオダロン **:デスエチルアミオダロン

検証:ジェネリック医薬品に否定的な論文_その2

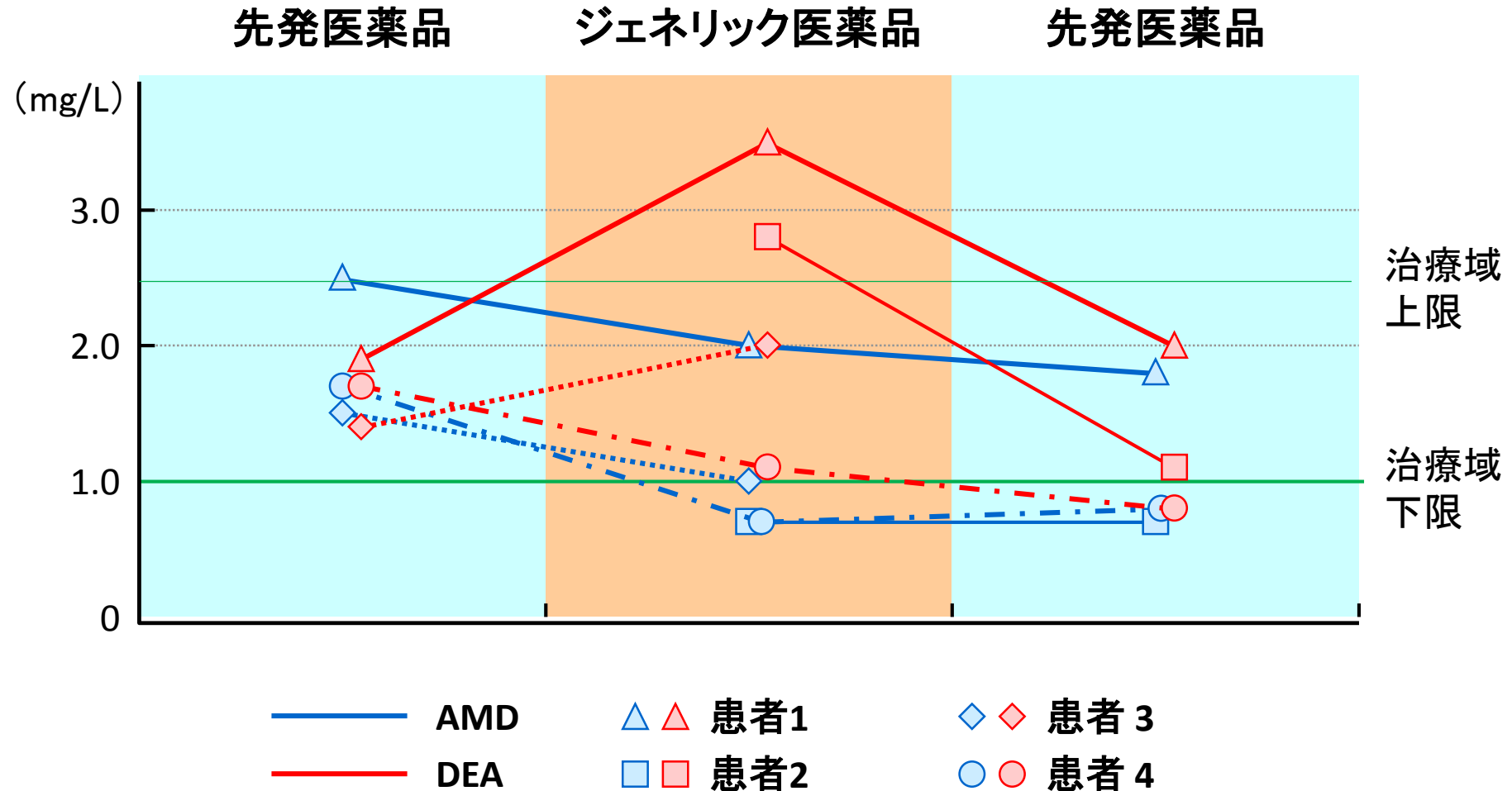
4症例の生データ

Dosing sequence and resultant serum amiodarone and desethylamiodarone metabolite (DEA) concentrations in four patients switching formulations of amiodarone

	Sequence of formulation changes		
	Cordarone*	Generic	Cordarone*
Patient 1			
Dose (mg/day)	400	400	400
Duration (months)	41	1	10
Serum amiodarone (mg/L)	2.5	2.0	1.8
Serum DEA (mg/L)	1.9	3.5	2.0
Patient 2			
Dose (mg/day)		200	200
Duration (months)		11	3
Serum amiodarone (mg/L)		0.7	0.7
Serum DEA (mg/L)		2.8	1.1
Patient 3			
Dose (mg/day)	200	200	
Duration (months)	36	3	
Serum amiodarone (mg/L)	1.5	1.0	
Serum DEA (mg/L)	1.4	2.0	
Patient 4			
Dose (mg/day)	400	300	300
Duration (months)	18	15	1
Serum amiodarone (mg/L)	1.7	0.7	0.8
Serum DEA (mg/L)	1.7	1.1	0.8

*Wyeth-Ayerst, Canada

アミオダロン・デスエチルアミオダロン 血中濃度推移



Can J Cardiol Vol 17 No 11 November 2001より改変、抜粋

研究の限界

- 4例のみの症例報告で、統計的な有意差も検証されていない。
- この論文の考察でも、「血中濃度は様々な因子に影響を受けるため、後発品切替えによる影響を厳密に追及することは困難である」と研究デザインの限界を認めている。
- (p.1161 右段 10行目以降)

ジェネリック医薬品に否定的な論文2

Generic Antiarrhythmics Are Not Therapeutically Equivalent for the Treatment of Tachyarrhythmias*

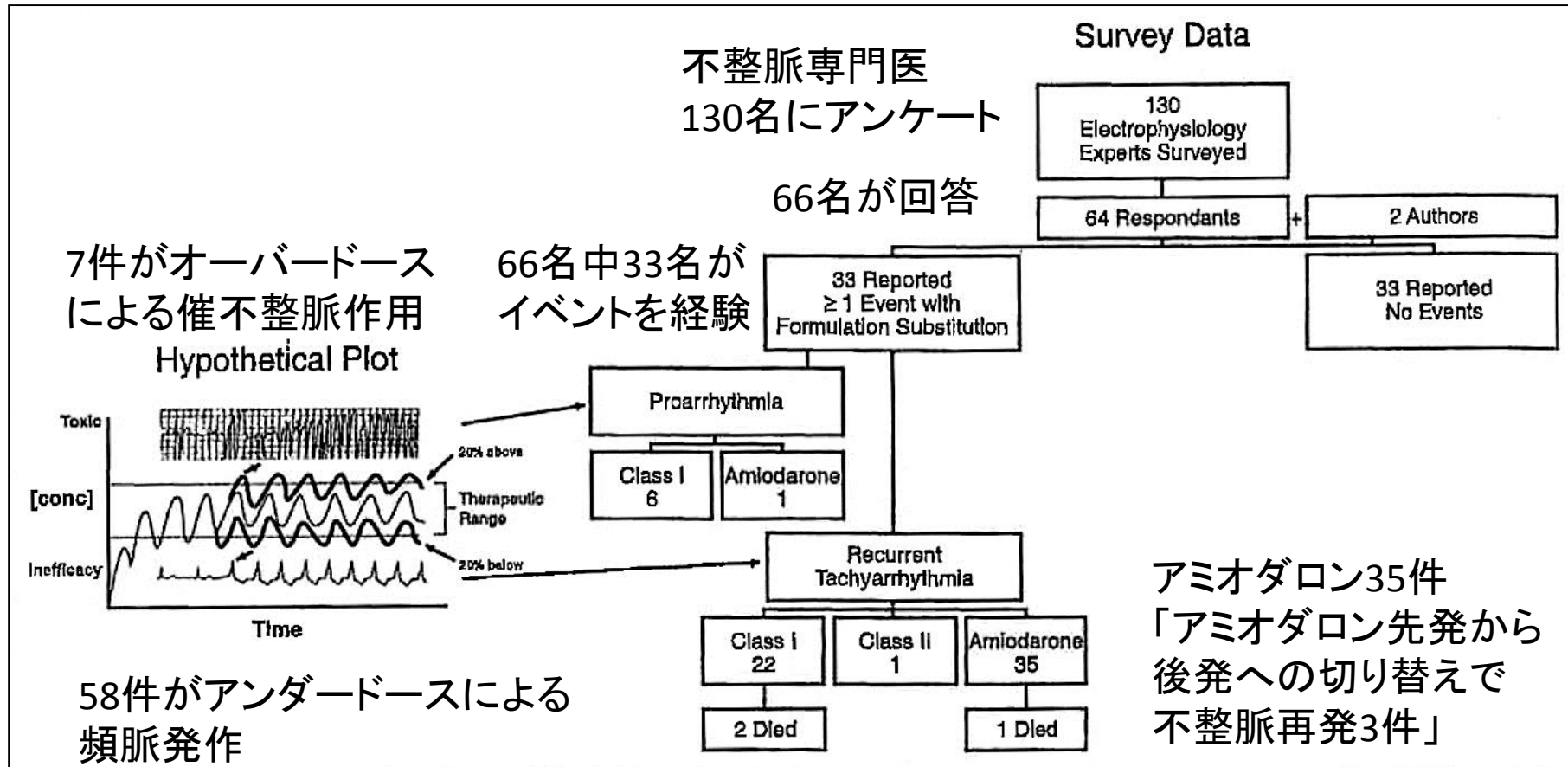
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

Antiarrhythmic drugs (AAD) have been the mainstay of arrhythmia therapy. For serious arrhythmias, AAD failure may result in death. If AAD levels fall below the minimum effective concentration, arrhythmias can recur.¹⁻⁴ Conversely, proarrhythmic risk increases as drug effect increases. The therapeutic window represents drug concentrations above the minimum effective concentration but below those that result in serious adverse effects. For some drugs/some clinical settings, the therapeutic window may be quite wide, in others, quite narrow (narrow therapeutic index [NTI]).⁵ Thus, when NTI drugs are used, fluctuations in drug levels¹⁻³ may have adverse consequenc-

metoprolol, and 32 with a change in amiodarone formulation (virtually all being a switch from Cordarone to Pacerone). Among these 54 recurrences, there were 3 deaths associated with the FS (ventricular fibrillation with quinidine, VT with procainamide, VT with amiodarone). More may have been seen in the absence of implantable cardioverter defibrillator (ICD) backup. Five recurrences were verified by rechallenge studies; 2 were written up in a published abstract,⁷ at least 3 with amiodarone were reported to the U.S. Food and Drug Administration, and several were verified with serum levels (Figure 2).

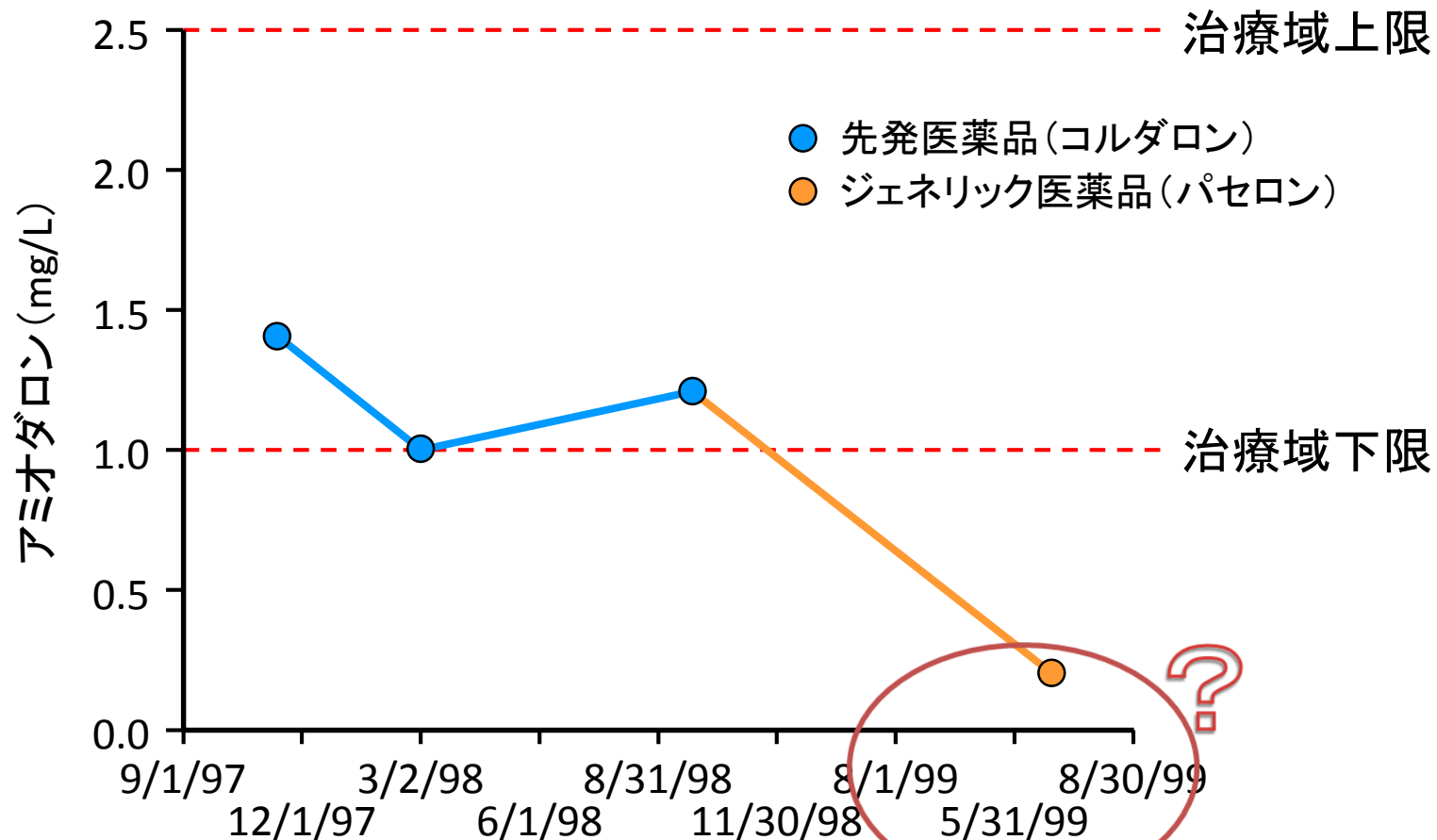
Additionally, there were 2 definite and 5 probable

不整脈専門医のアンケート集計結果



A hypothetical time versus concentration plot and diagram of the response to the survey. Serum level of the antiarrhythmic drug is on the y-axis, and time on the x-axis. The drug is started orally at time zero, and is dosed every half-life. The thin line indicates the levels attained with the initiator drug. Darker lines indicate the levels that could be seen with formulation substitution, under Food and Drug Administration bioequivalence standards. The electrocardiographic tracings of recurrent ventricular tachycardia (below) and polymorphic torsades de pointes (above) indicate the possible results of excursions of the serum concentration (conc) below or above (respectively) the therapeutic range. The survey responses on the right indicate the number of such responses reported.

1 症例の呈示



A representative case showing serum amiodarone concentration before and after substitution of Pacerone for Cordarone in a 28-year-old patient with ventricular tachycardia S/P repair of Tetralogy of Fallot. This case was provided by Dr. Gerry Naccarelli. Courtesy G.N./HMC.

この1症例への疑問点

- こうした概略的な報告の中に、突然この表が現れる。
- おそらくアンケート協力者の一人であろうDr. Gerry Naccarelli氏からの症例提示。
- これは一見するとまさに、「青で示した先発医薬品コルダロン服用期間から、オレンジで示したジェネリック医薬品パセロンへの変更により血中濃度が下がってしまった」という印象を与える。
- 国内でもこの図が頻繁に引用されている。

この1症例への疑問点

- アミオダロンの投与量(変更の有無)
- この症例の肝機能の変動状況
- 体重変化、アルブミン量の変化
- 併用薬の有無、変更等の状況
- TDMの採血手技(実施時刻、服用状況)は統一されていたかどうか
- コルダロンからパセロンへの変更後、TDM実施までの期間が約12ヶ月と長すぎる
- この12ヶ月間の、患者の服薬コンプライアンスは確認されているのか

この図に示されている内容だけでは、後発医薬品への切り替えのみが血中濃度低下に影響しているとは断定できない。

ジェネリック医薬品に肯定的な論文

Cardiology

Comparison of Plasma Concentrations for Two Amiodarone Products

Shari C Sauro, Douglas D DeCarolis, Gordon L Pierpont, and Charles C Gornick

BACKGROUND: A generic formulation of amiodarone was recently approved by the Food and Drug Administration based on single-dose equivalence data. Because amiodarone has complex pharmacokinetic properties, a narrow therapeutic range, and a significant adverse effect profile, concern about equivalency persists.

OBJECTIVE: To compare steady-state plasma concentrations of the brand-name reference product Cordarone with the AB-rated generic formulation, Pacerone, in patients exposed to both products.

METHODS: A retrospective analysis was performed at the Minneapolis Veterans Affairs Medical Center on 138 patients who were taking a stable dose of amiodarone before and after an amiodarone generic product substitution.

RESULTS: Seventy-seven patients had steady-state plasma concentrations documented for each product at the same dose. The mean steady-state plasma concentrations of amiodarone were not significantly different for Cordarone compared with Pacerone (1.07 ± 0.48 vs. 1.19 ± 0.66 $\mu\text{g/mL}$, respectively); similarly, the concentrations of the active metabolite (desethylamiodarone) did not differ (0.95 ± 0.30 vs. 0.96 ± 0.49 $\mu\text{g/mL}$, respectively). However, the variability in plasma drug concentrations between products was increased as compared to variability within each product.

CONCLUSIONS: This study indicates that comparable steady-state concentrations can be achieved with a change in formulation from Cordarone to Pacerone. However, individual responses vary, suggesting that monitoring of plasma concentrations is prudent 1–3 months after any change from one product to another.

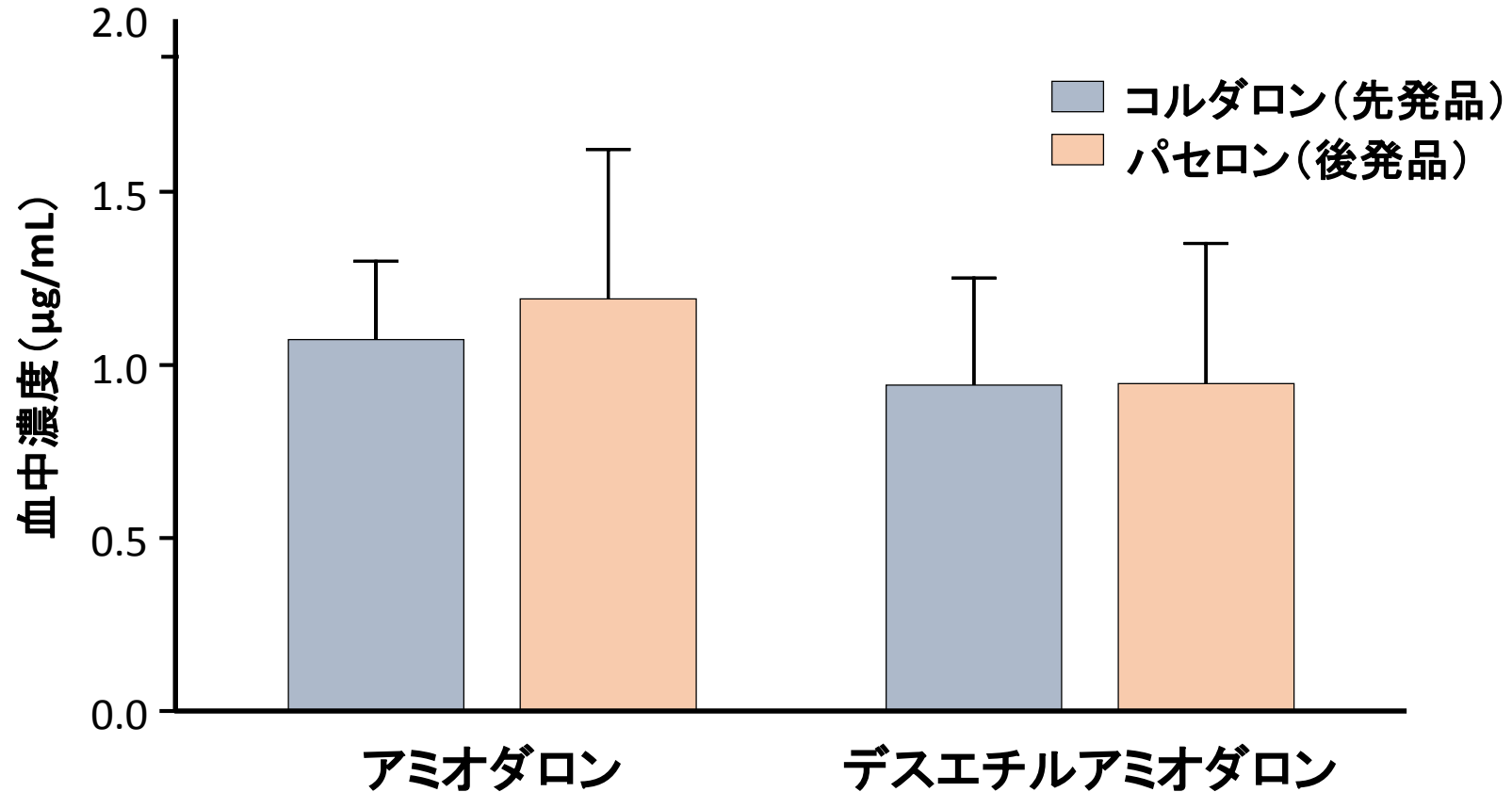
KEY WORDS: amiodarone, anti-arrhythmic agents, arrhythmia.

Ann Pharmacother 2002;36:1682-5.

この試験の方法

- ミネアポリス退役軍人病院で試験を実施
- アミオダロン先発医薬品(コルダロン)からジェネリック医薬品(パセロン)切り替え経験のある症例138例をレトロスペクティブに解析
- 血中濃度などデータが揃っている77例を対象に解析を実施
- 各薬剤の投与期間について、症例間のバラツキについて記述なし
- 血中濃度について、先発医薬品・ジェネリック医薬品とも、アミオダロン濃度ならびにデスエチルアミオダロン濃度に有意差なし

アミオダロンの先発品・ジェネリック医薬品の 血中濃度で有意差なし



77名の血中濃度(アミオダロン、デスエチルアミオダロン)は、
先発品、後発品間でも統計学的有意差なし。

本論文(2002)の批判的吟味

評価される点

- 大人数(77名)による検討である
- 全例で、先発医薬品(コルダロン)を1998年3月から1999年3月の間、ジェネリック医薬品(パセロン)をその後から2000年2月まで服用
- 4~6ヶ月間隔で定期的なTDM実施
- 統計学的見地での評価
- 有害イベントを認めなかった

更なる検討を要する点

- レトロスペクティブ
- クロスオーバー検討であるが、盲検化されていない
- 研究開始('98年3月)以前からのアミオダロン先発医薬品の服用期間が不明
- 個々の患者の肝機能、体重等、血中濃度の変動に影響を及ぼす因子について不明な点がある

Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease

A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Dec. 3, 2008
Vol 300 No 21

Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

Alexander S. Misono, BA

Joy L. Lee, BA

Margaret R. Stedman, MPH

M. Alan Brookhart, PhD

Niteesh K. Choudhry, MD, PhD

William H. Shrank, MD, MSHS

THE PROBLEM OF RISING PRESCRIPTION drug costs has emerged as a critical policy issue, straining the budgets of patients and

public/private insurers¹ contributing to adverse outcomes by reducing adherence with important medications.^{2,3} Key drivers of elevated drug costs are brand-name drugs, which are sold at high

Context Use of generic drugs, which are bioequivalent to brand-name drugs, can help contain prescription drug spending. However, there is concern among patients and physicians that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs.

Objectives To summarize clinical evidence comparing generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease and to assess the perspectives of editorialists on this issue.

Data Sources Systematic searches of peer-reviewed publications in MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1984 to August 2008.

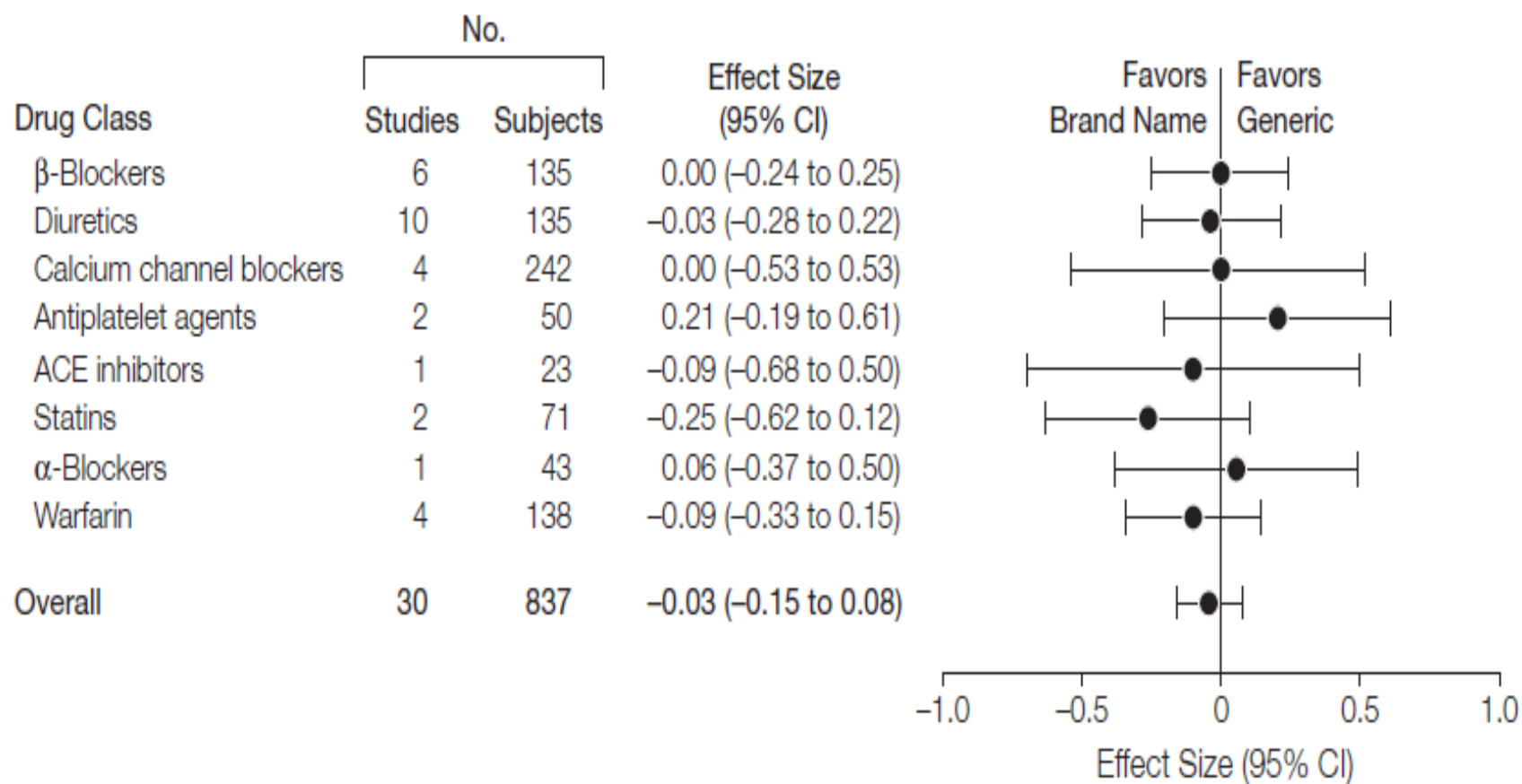
Study Selection Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points. We separately identified editorials addressing generic substitution.

Data Extraction We extracted variables related to the study design, setting, par-

ジェネリック医薬品に肯定的な論文

...ls was as-
performed
ors' posi-
r medica-
tions, of which 38 (81%) were randomized controlled trials (RCTs). Clinical equiva-

Figure 2. Drug Class and Aggregate Meta-analyses of Trials Comparing Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease



ACE indicates angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval.

本調査のまとめ

- 不整脈治療薬に肯定的な論文のほうが否定的な論文よりエビデンスが高い論文が多かった。
- 不整脈治療薬のエビデンスの低い論文が、国内でも頻繁に引用されて、不整脈治療薬のジェネリック医薬品に対する不信を増強している。
- 論文の批判的吟味が必要。
- さらなる臨床的同等性の検証が必要であるとするれば、既存の診療データやナショナル・レセプト・データベースなどから今後行ってはどうか？

国際医療福祉大学グループ におけるジェネリック医薬品 置き換の現状



国際医療福祉大学三田病院

アミオダロンも
ジェネリックへ！

先発品	後発品	先発品	後発品
イソジンガーグル液	イオダインガーグル液	デパケンシロップ	バレリンシロップ
ネオラール	シクロスポリンカプセル (BMD)	ガスモチン錠	モサプリドクエン酸錠(ト ワ)
キネダックス錠剤	エパルレスタット錠剤(F)	ガスターD錠	ファモチジンOD錠(ト ワ)
フェロミア錠	フェロチーム錠	レンドルミン錠	プロチゾラムOD錠(JG)
フロモックス錠	セフカペンピボキシル塩酸 塩錠	アルロイドG内容液	アルグレイン内用液
クラリス錠	クラリスロマイシン錠(ト ワ)	ザイロリック錠	アロシトール錠
ハルナールD錠	タムスロシン塩酸塩OD錠 (トワ)	マイスリー錠	ソルビデム酒石酸塩錠 (トワ)
レニベース錠	エナラプリルマレイン酸塩 錠(トワ)	ユーパスタコーワ軟膏	イソジンシュガーパスタ軟 膏
アンカロン錠	アミオダロン塩酸塩		

先発品	後発品	先発品	後発品
リピトール錠	アトルバスタチン錠剤(サンド)	カソデックス	ビカルタミド錠(NH)
アリセプトD錠	ドネペジル塩酸塩OD錠剤(サンド)	パリエット	ラベプラゾールNa錠(トーワ)
アンプラーク錠	サルボグレラート塩酸塩錠(F)	アムロジンOD錠	アムロジピンOD錠(トーワ)
キサラン	ラタノプロスト点眼液(わかもと)	アレグラ錠	フェキソフェナジン塩酸塩錠(トーワ)
ビソルボン吸入薬	プロムヘキシン塩酸塩吸入液(タイヨー)	ベイスンOD錠	ボグリボースOD錠(トーワ)
ニューロタン錠	ロサルタンカリウム錠(サンド)	メバロチン錠	プラガスタチンNa錠(トーワ)
オノンカプセル	プランルカストカプセル(サワイ)	タケプロンOD錠	ランソプラゾールOD錠(トーワ)

先発品	後発品	先発品	後発品
ムコソルバン錠	アンプロキソール塩酸錠 (トーフ)	アダラート錠	ニフェジピンCR錠(トーフ)
ロキソニン錠	ロキソプロフェンNa錠(トーフ)	ムコダイン錠	カルボシステイン錠(トーフ)
メインテート錠	ビソプロロールフマル酸塩 酸錠(トーフ)	サアミオン錠	ニセルゴリン錠(トーフ)
アマリール錠	グリメピリド錠(トーフ)	プロレナール錠	リマルモン錠
セルベックスカプセル	テプレノンカプセル(トーフ)	シノベール錠	シベンポリンコハク酸塩錠 (トーフ)
シグマート錠	ニコランマート錠(トーフ)	ラキソベロン内用液	チャルドール内用液
小児用ムコソルバンシロップ	アンプロコソール塩酸塩シ ロップ小児用(トーフ)	ラキソベロン錠	コンスーベン錠
カルデナリン錠	ドキサゾシン錠8トーフ)	イソンジンゲル	ネオヨジンゲル

先発品	後発品		
アモバン錠	ソピクロン錠剤(トーワ)		
クラビット錠	レボフロキサシン(タカタ)		
デパス錠	エチゾラム錠(トーワ)		
ビタミンジン配合カプセルB25	シグマビタミン配合カプセルB25(トーワ)		
メチコバル注射液	イセコバミン注(日本ジェネリック)		
ラシックス錠	フロセミド錠剤(テバ)		
ミノマイシン錠	塩酸ミノサイクリン錠(日医工)		
ソル・コーテフ注	サクシゾン注(テバ)		

医師からの意見

- クラビット点眼液(眼科)
 - 先発品はディンプルボトル(高齢者にやさしい)
 - 後発品には不純物が多い、添加剤が異なる
 - 後発品は臨床試験がなされていない
- ムコダインDS(小児科)
 - 後発品にすることで、配合変化や、味の変化がある。
 - クラリスロマイシンと同時投与すると苦味が増加してコンプライアンスの低下が心配
- バクタ配合錠、アレジオン錠、クラリス錠小児用(小児科)
 - 東京都は15歳まで小児は無料のため、母親は先発品を要望する意識が高い
- ユニコール(内科)
 - 高血圧ばかりでなく異型狭心症の患者に用いるため



アレルギー性疾患治療剤
日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩錠
フェキソフェナジン塩酸塩錠 30mg (SANIKI)
Fexofenadine Hydrochloride 60mg (SANIKI)
近頃発売
特許は、アレイブ


日本初の
オーソライズドジェネリックです

Authorized
Generic

Fexofenadine Hydrochloride

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効用・効果、用法・用量、副作用については患者の啓蒙資料「アレルギー性鼻炎」をご覧ください。

 Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.

オーソライズド・ジェネリック (AG:Authorized Generic)とは？

- 特許期間中に先発薬メーカーが子会社などに独占販売権を与え、他のGEに先駆けて発売する医薬品をAGと呼ぶ
- 先発薬と全く同じ薬なので、生物学的同等性試験などは必要がない
- 米国などでは、新薬の特許が切れるとあっという間にGEに置き換わる
- これに対し先発薬メーカーは、特許係争や適応追加といった対抗措置を取るが、その1つとして自らGEをつくる
- 同一原薬、同一製法で、適応も全く同じですから、置き換えにまつわる問題はないジェネリックと言える

武田薬品ブロプレスのAG、 あすか製薬が発売へ

- 武田薬品工業は2014年5月16日、あすか製薬が承認を取得しているARB「ブロプレス」(一般名=カンデサルタン)のオーソライズド・ジェネリック(AG)、「カンデサルタン錠あすか」について、あすかが6月の薬価追補収載後に発売することを明らかにした。
- 他社に先駆けて発売されるAGはこれが初めて
- ブロプレスは2013年度売り上げが1258億円
- あすか製薬は他社がジェネリック参入以前3~6カ月早く販売することができる
- (2014年5月16日)

AGのメリットとは

- ユーザー側
 - 先発薬と全く同じ薬なので、同等性や適応違いなどを気にする必要がない
 - 使い慣れた薬をそのままGEの価格で使える
 - ただし、名称は一般名に変わる
 - AGはジェネリックの市場の競争性を高め、歓迎すべき
- メーカー側
 - ジェネリックに市場を占有される前に、AGで市場占有できるメリットがある

AGにも実は種類がある



材料



レシピ



コック



キッチン

全て先発メーカーと同じ、子会社が製造

生物学的同等性
試験いらない

先発メーカーと同じ

子会社が製造

原薬企業は
異なる

レシピは
同じ

子会社が製造

生物学的同等性
試験必要な場合が
ある

しかし、企業はこうした情報を開示してはいない！

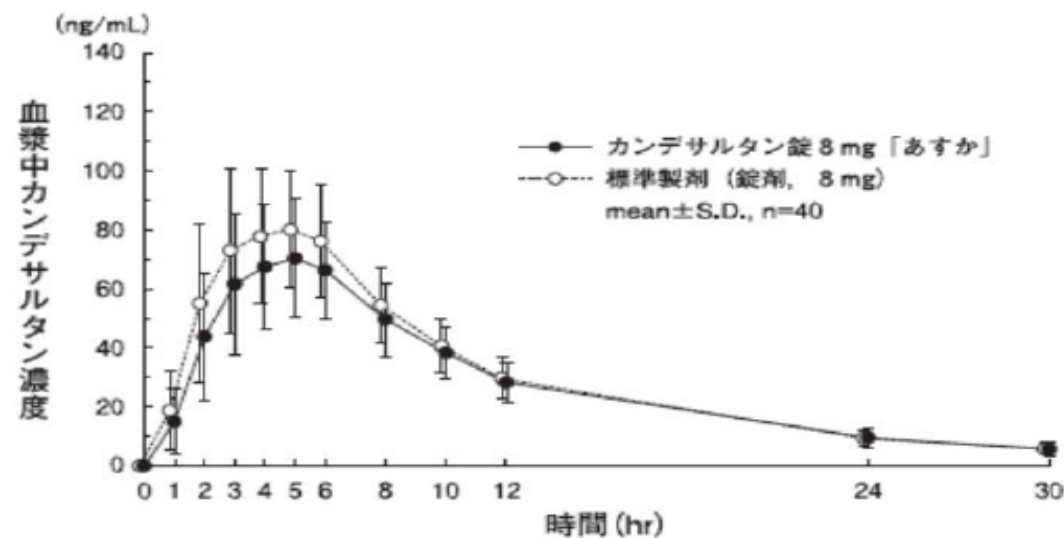
1) 生物学的同等性試験⁶⁾

<カンデサルタン錠 8mg 「あすか」>

健康成人男性にカンデサルタン錠 8mg 「あすか」と標準製剤それぞれ1錠（カンデサルタンシレキセチルとして 8mg）をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中カンデサルタン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、AUC₀₋₃₀ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ log(0.867)~log(0.958)及び log(0.813)~log(0.950)で生物学的同等性の基準である log(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カンデサルタン錠 8mg 「あすか」	834.8 ±177.4	76.47 ±20.28	4.6 ±1.2	7.6 ±1.5
標準製剤 (錠剤、8mg)	918.9 ±200.6	87.25 ±23.63	4.7 ±1.1	7.4 ±1.5

(mean ± S.D., n=40)



パート4

ジェネリック医薬品の国際比較



米国



フランス

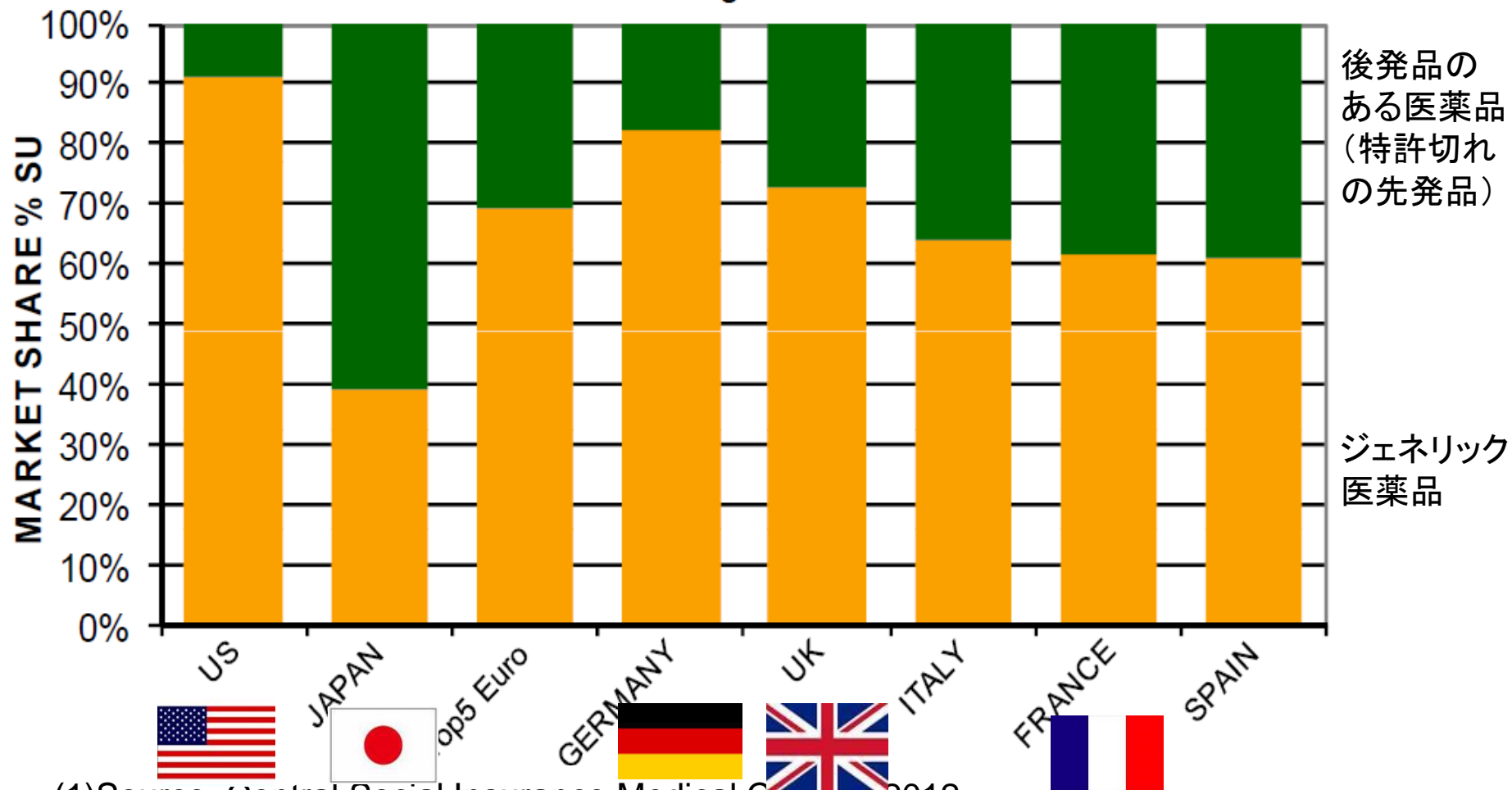


イギリス



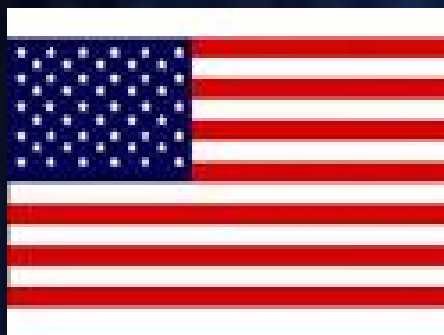
ドイツ

後発品のある医薬品に占める ジェネリック医薬品の割合（置き換え率）の国際比較



(1)Source: Central Social Insurance Medical Council 2012

(2)Source: IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, MAT 2010

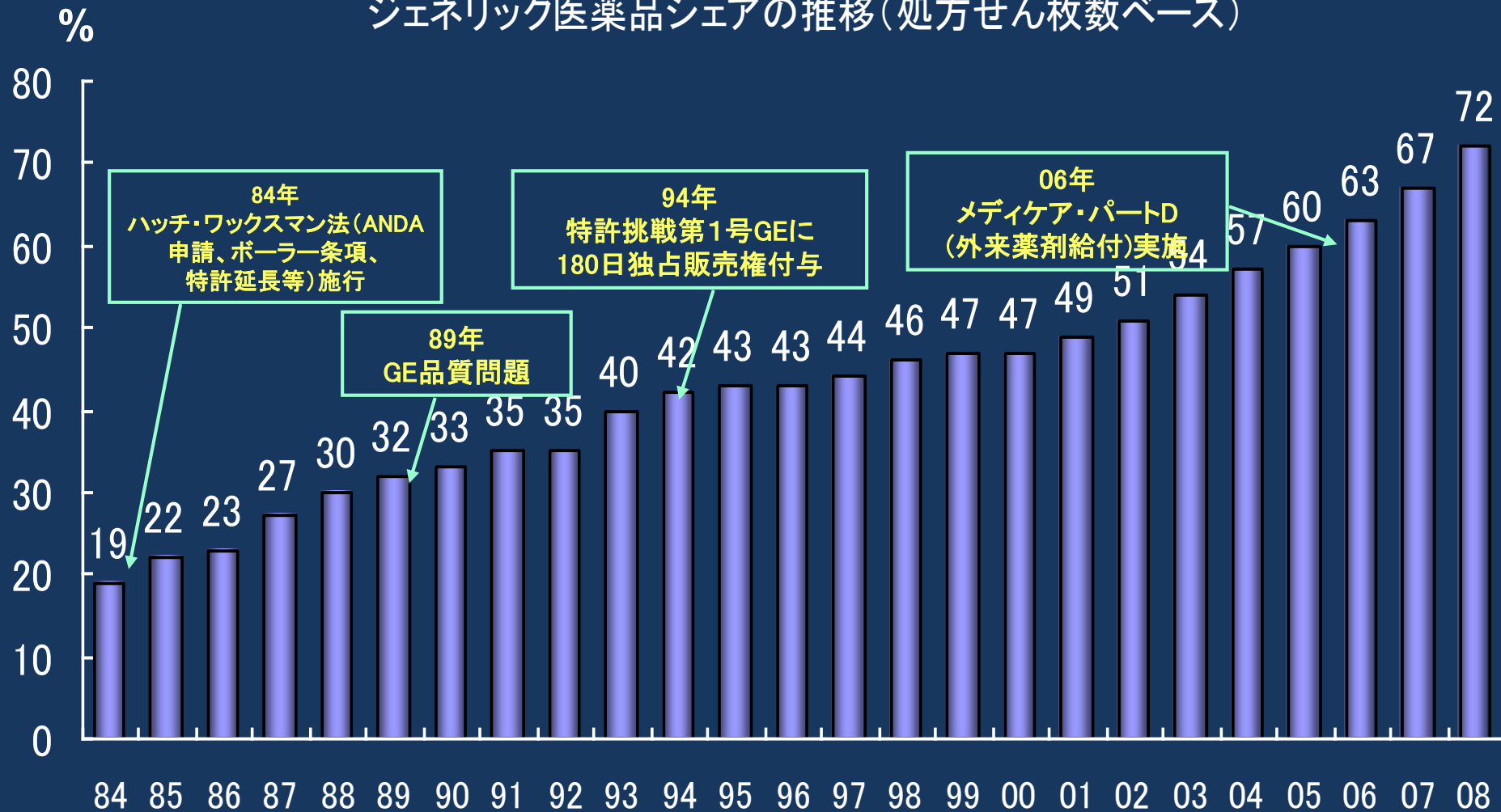


日米ジェネリック医薬品シンポジウム
(米国大使館 2009年12月)



米国マイラン、フェザー社長、コーリー会長 佐藤社長

ジェネリック医薬品シェアの推移(処方せん枚数ベース)



出典：アメリカジェネリック医薬品協会 Annual Report 2009
 IMS Health, National Sales Perspectives TM, Nov 2008 (GE+ブランデッドGE)
 (2008年：Moving Annual Total, Nov. 2008)



ジェネリック医薬品の品質と価格

- 1972年、エドワード・ケネディを委員長とする「ジェネリック医薬品の品質と価格」に関する公聴会

- ジェネリック医薬品の品質についての大論争

- ハッチ・ワックスマン法

- ジェネリック医薬品の簡易申請と先発品の特許期間の延長

- エドワード・ケネディ



米国



1. ハッチ・ワックスマン法

「医薬品の価格競争と特許期間回復法」(1984年)

先発医薬品の特許期間の延長と後発品承認申請の簡略化

2. 代替調剤法

州ごとに異なる代替調剤法

ジェネリックへの代替の強制度は、州によって異なる。

- ・カリフォルニア州が最初(1976年5月)。
- ・**ニューヨーク州、マサセッチュ州**

GE代替必須。患者の先発品希望はだめ。医師がブランド品を処方する時は、当局の事前承認必要(PA: Prior Authorization)。

- ・**フロリダ州**

医師がブランド品を処方する場合、手書きで “Brand Medically Necessary” と記載しなければならない。

3. オレンジブック発効(1980年)

治療学的同等性評価リスト、特許情報、データ保護期間

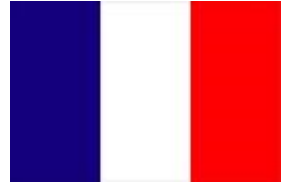
ハッチ・ワックスマン法以前はジェネリックでも臨床試験を行っていた!

医療保障総合政策調査・研究基金事業
後発医薬品による医療費適正化に
関する調査研究報告書
(英仏独調査)

健康保険組合連合会

平成25年6月

フランス



- 参照価格制度 (TFR)
 - 2003年 後発品の平均価格を参照とする参照価格制度を投入した
 - ブランド薬を選択すると、後発品との差額は患者自己負担となる。
 - 2008年時点で1.4億ユーロの節減につながったという

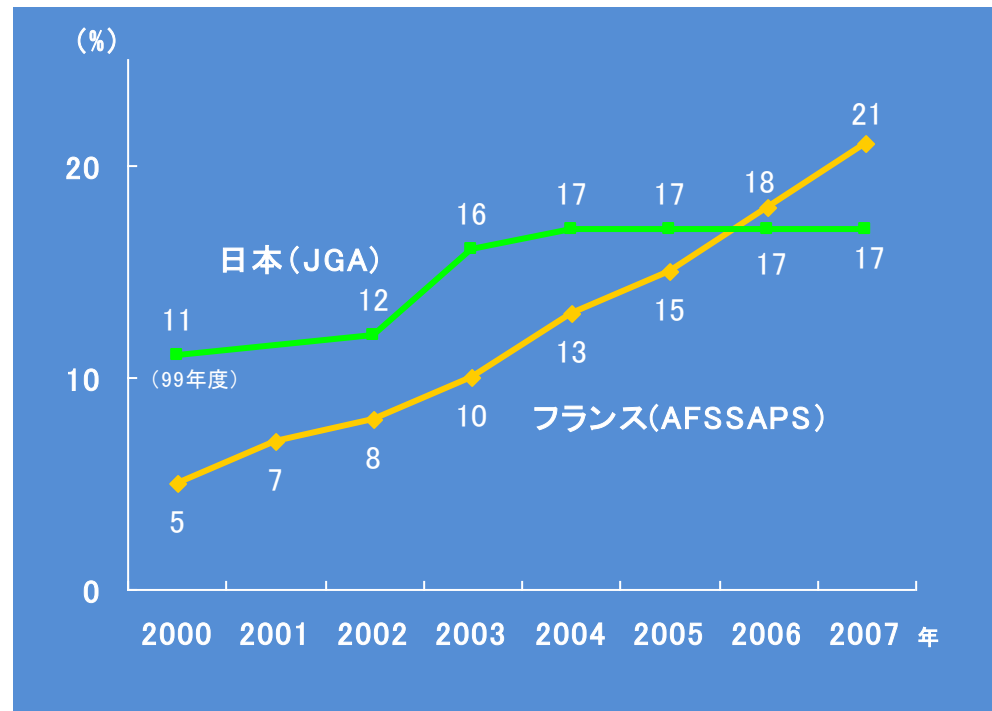
フランス



- ジェネリック医薬品P4Pの導入
 - P4P (Pay for Performance)
 - 医療の効率性、質指標を設定して、指標をクリアすると報奨金を与える
- ジェネリック医薬品P4P
 - 診療所医師
 - 抗生剤、PPI、スタチン、降圧剤、抗うつ剤などの薬効群ごとに後発医薬品処方率の目標を設定して、それをクリアすると報奨金を与える
 - 薬局薬剤師
 - 有効成分別に後発医薬品調剤率の目標値を設定して、それをクリアすれば報奨金が支払われる
- P4P財源
 - 後発医薬品による医薬品費節減額を当てた

日本・フランスジェネリック医薬品シェア推移

フランスのジェネリック医薬品シェアは急速に伸びた



出典：フランス：AFSSAPS／償還薬剤数量ベース
日本：JGA／償還薬剤数量ベース

イギリス

- 一般医(GP)による一般名処方の普及がジェネリック医薬品普及のカギ
 - 医師が一般名処方すると地域薬局で後発品を調剤する
 - 地域薬局の薬剤師は銘柄処方の代替調剤はできない
- プライマリケアトラスによる一般医(GP)のジェネリック医薬品使用目標設定
 - 目標達成のため一般医への経済的インセンティブ
 - 診療所の設備等の購入費の補てん、IT化への補助
 - プライマリケアトラスの処方アドバイザー(薬剤師)
 - 診療所医師の処方分析やベンチマークを行い後発医薬品の処方率の低い医師に対する介入も行っている。
 - 一般名処方率の低いGPに対する勧告

英国のガイドライン



- 英国ではNHSが診療ガイドラインを公表
- たとえば高血圧ガイドラインでは、降圧剤選択のアルゴリズムやジェネリック医薬品を選択するガイドラインがある

NCGC National Clinical Guideline Centre

Update of clinical guidelines 18 and 34

Hypertension

The clinical management of primary hypertension in adults

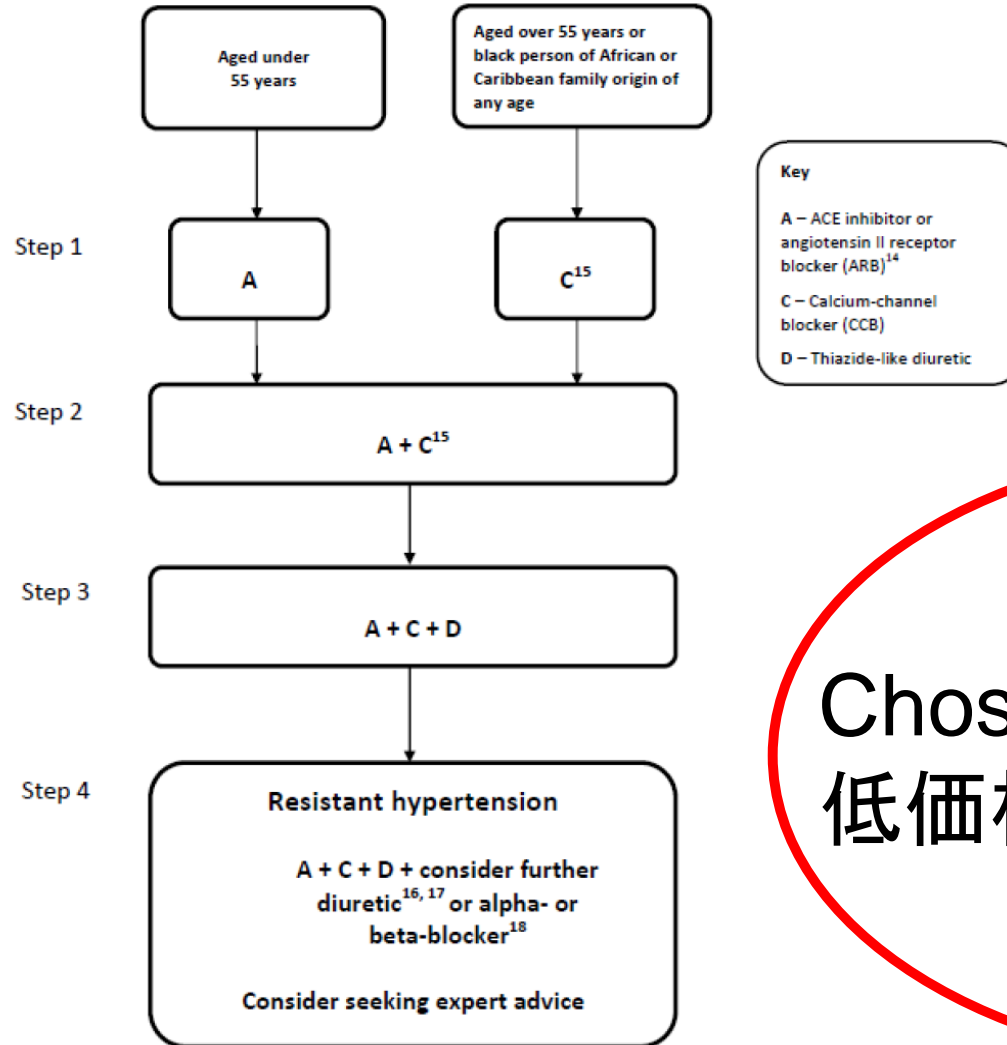
Clinical Guideline 127

Methods, evidence, and recommendations

August 2011

*Commissioned by the National Institute for
Health and Clinical Excellence*





Chose a low-cost ARB
低価格のARBを選択せよ

¹⁴ Choose a low-cost ARB.

¹⁵ A CCB is preferred but consider a thiazide-like diuretic if a CCB is not tolerated or the person has oedema, evidence of heart failure or a high risk of heart failure.

¹⁶ Consider a low dose of spironolactone¹⁷ or higher doses of a thiazide-like diuretic.

¹⁷ At the time of publication (August 2011), spironolactone did not have a UK marketing authorisation for this indication. Informed consent should be obtained and documented.

¹⁸ Consider an alpha- or beta-blocker if further diuretic therapy is not tolerated, or is contraindicated or ineffective.

to be more commonly prescribed in the future than historically. The impact of using the cheapest and most expensive drug in each class was also tested in sensitivity analyses. Drug costs used are summarised in Table 91.

Table 91: Drug costs per year

	Used in basecase analysis	Cheapest drug	Most expensive drug
ACEi	Ramipril (10mg): £20.73	Ramipril (10mg): £20.71	Cilapril (5mg): £163.08
ARB	Losartan (100mg): £25.94	Losartan (100mg): £25.94	Valsartan (320mg): £263.71
B	Atenolol (100mg): £13.17	Atenolol (100mg): £13.17	Acebutolol (800mg): £485.45
C	Amlodipine (10mg): £18.64	Amlodipine (10mg): 18.64	Isradipine (10mg): £431.22
D	Bendroflumethiazide (2.5mg): £11.86	Bendroflumethiazide (2.5mg): £11.86	Xipamide (20mg): £50.74

The cost of diuretics are also analysed in a further sensitivity analysis using the cost for: chlortalidone (50mg(a)): £19.81; indapamide (2.5mg): £16.03.

a) 25mg was considered the optimal dose but a cost for this tablet size was not listed in the BNF.

Source: British National Formulary 60, September 2010³⁰⁶

Update 2011

高血圧治療ガイドライン2014

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION 2014

[JSH2014]

編集 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
発行 日本高血圧学会



日本のガイドラインには
低価格ARB(ジェネリック医薬品)の記載はない

POINT 3c

【降圧療法の費用対効果】

1. 日本において頻用されるARB, ACE阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬を中心とし家庭血圧を重視した降圧療法は費用対効果が良好である。

ドイツ

1. 参照価格制度（1989年）
後発医薬品の価格が保険償還価格
2. 患者自己負担分の軽減措置（2006年）
参照価格よりも30%以上安い薬剤の場合、患者自己負担免除または1/2
3. 代替可処方せんの調剤ルール
 - ①疾病金庫との値引き協定薬剤の調剤義務。
 - ②協定外薬剤で一般名処方の場合、最も安価な品目から3番目までの品目から選択。
(1/3ルール、200年5月)

イギリス、フランス、ドイツ、日本の 後発医薬品使用促進策の比較表

項目	イギリス	フランス	ドイツ	日本
代替調剤	△	○	○	○
参照価格制度	×	○	◎	×
薬剤師への経済的インセンティブ	○	◎	○	○
後発品P4P	△	◎	△	△
自己負担分軽減	×	×	○	×

◎ 高度に実施 ○ 実施 △ やや実施

パート5

ジェネリック医薬品使用進 政策提言案



日本ジェネリック医薬品学会

日本ジェネリック医薬品学会

- **代表理事**

- **武藤 正樹** 国際医療福祉大学大学院 教授

- **副代表理事**

- **佐藤 博** 新潟大学教授、新潟大学歯学総合病院 薬剤部長

- **理事**

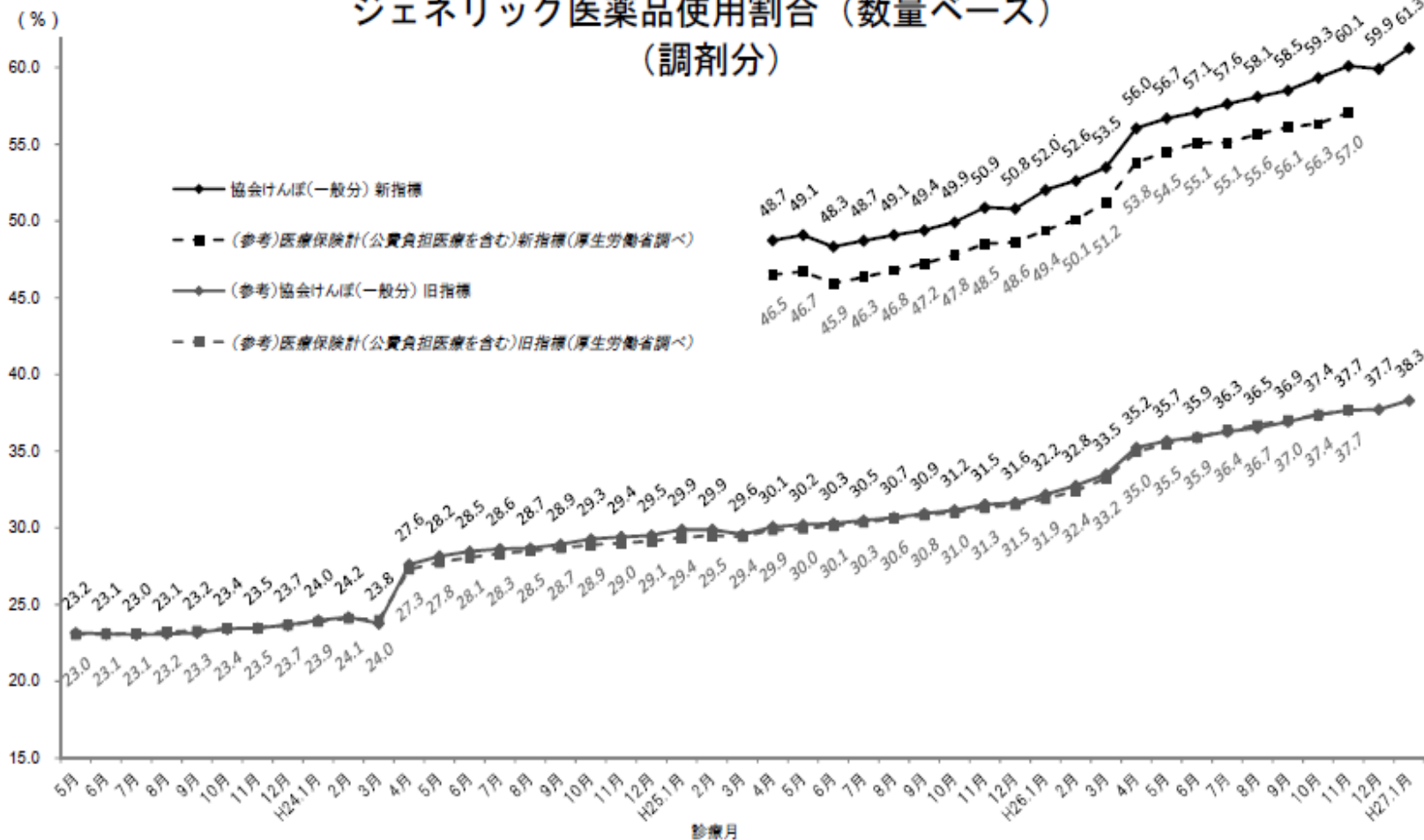
- **有山 良一**(財)横浜市総合保健医療センター 診療部課長
- **岩月 進** ヨシケン岩月薬局／めいぷる薬局
- **漆畑 稔**(社)日本薬剤師会 相談役
- **緒方 宏泰** 明治薬科大学 名誉教授 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
- **折井 孝男** NTT東日本関東病院 薬剤部長
- **川上 純一** 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長



- **小山 信彌** 東邦大学医学部 特任教授
- **佐々木 忠徳** 医療法人鉄蕉会・医療本部 薬剤管理部長
- **西山 正徳** 一般社団法人 メディカル・プラットフォーム・エイシア 理事長
- **増原 慶壮** 聖マリアンナ医科大学病院 薬剤部長
- **村田 正弘** 認定NPOセルフメディケーション推進協議会 会長代理・専務理事
- **山本 信夫** 保生堂薬局 開設者
- **四方田千佳子** 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 標準品事業部長

2015年1月61.3%

ジェネリック医薬品使用割合（数量ベース） （調剤分）



注1. 協会けんぽ(一般分)の調剤レセプト(電子レセプトに限る)について集計したもの(算定ベース)。

注2. 「数量」とは、薬価基準告示上の規格単位ごとに数えた数量をいう。

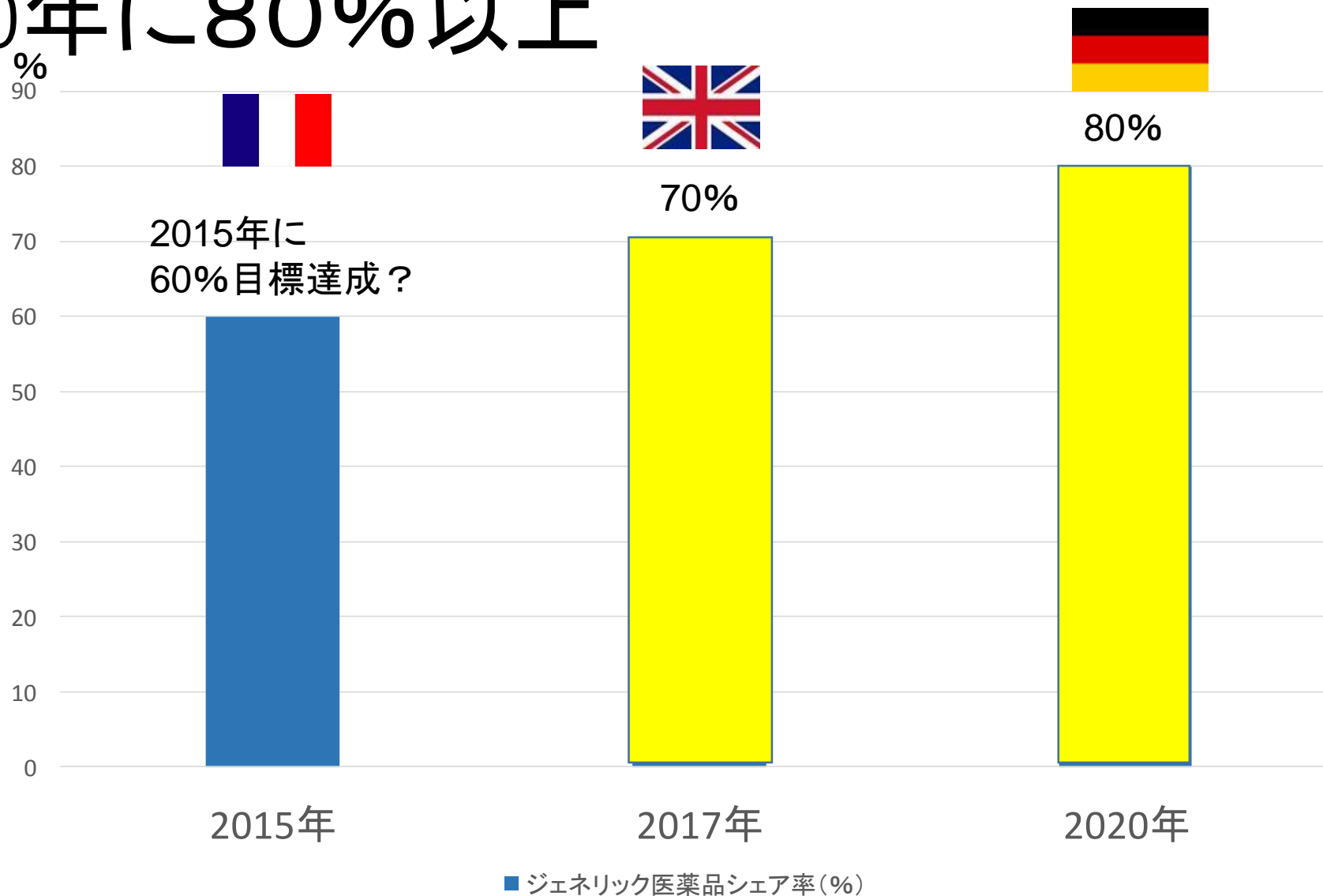
注3. 「新指標」は、〔後発医薬品の数量〕÷〔後発医薬品のある先発医薬品の数量〕+〔後発医薬品の数量〕で算出している。医薬品の区分は、厚生労働省「各先発医薬品の後発医薬品の有無に関する情報」による。速報値である。

注4. 「旧指標」とは、平成24年度までの後発医薬品割合(数量ベース)の算出方法をいう。旧指標による算出では、平成22年4月以降は、経腸成分栄養剤、特殊ミルク製剤を除外し、平成24年4月以降は、経腸成分栄養剤、特殊ミルク製剤、生薬及び漢方製剤を除外している。

注5. 医療保険計(公費負担医療を含む)は、厚生労働省調べ。

注6. 後発医薬品の収載月には、後発医薬品が初めて収載される先発医薬品があると、算出式の分母の対象となる先発医薬品が増えることにより、新指標による後発医薬品割合が低くなることもある。

ジェネリック医薬品シェア率予測 2020年に80%以上



2020年度までに80%達成！ 2080運動



経済財政諮問会議

- 後発品の数量シェア、20年度に80%以上-塩崎厚労相が新目標示す(2015年5月26日)



民間議員
1780

厚生労働省
2280

経済財政運営の指針 「骨太の方針」を閣議決定（2015年6月30日）



「18～20年度末
までの間のなるべく
早い時期に80%
以上達成

NDBを活用した ジェネリック医薬品実態調査

レセプト情報・特定健診等情報データベースの利用

高齢者医療確保法に基づく利用

厚生労働省保険局総務課
医療費適正化対策推進室

都道府県



医療費適正化計画の作成等
のための調査及び分析等

国による分析等



結果の公表

国が公表する結果のほか、都道府県が、国に対し、医療費適正化計画の評価等に必要な情報の提供を要請し、入手



都道府県による
分析等

左記目的以外の利用

厚生労働省内の他部局、他課室
関係省庁・自治体

左記以外の主体
(研究機関等)



医療サービスの質の向上等
を目指した正確なエビデンスに
基づく施策の推進

- 感染症などの疾患の実態把握に基づく施策
- 介護給付費と医療費の実態把握に基づく施策 等

※所掌事務の遂行に必要な範囲内
であることが前提



- 左記のような施策に
有益な分析・研究
- 学術研究の発展に
資する目的で行う
分析・研究



レセプト情報等の提供に関する有識者会議における審査

- ※データ利用の目的や必要性等について審査
- ※データ利用の目的として「公益性の確保」が必要

データ提供の
可否について
大臣に助言



大臣決定

「レセプト情報等の提供に関する有識者会議」構成員

- ・ 飯山 幸雄(いいやま ゆきお) 国民健康保険中央会 常務理事
- ・ 石川 広己(いしかわ ひろみ) 日本医師会 常任理事
- ・ 稲垣 恵正(いながき よしまさ) 健康保険組合連合会 理事
- ・ 猪口 雄二(いのくち ゆうじ) 全日本病院協会 副会長
- ・ 印南 一路(いんなみ いちろ) 慶応義塾大学総合政策学部 教授
- ・ 大久保 一郎(おおくぼ いちろう) 筑波大学医学医療系 教授
- ・ 貝谷 伸(かいや しん) 全国健康保険協会 理事
- ・ 小林 一彦(こばやし かずひこ) 埼玉県後期高齢者医療広域連合 事務局長
- ・ 近藤 剛弘(こんどう よしひろ) 日本薬剤師会 常務理事
- ・ 新保 史生(しんぼ ふみお) 慶応義塾大学総合政策学部 准教授
- ・ 頭金 正博(とうきん まさひろ)
- ・ 名古屋市立大学大学院薬学研究科
- ・ 医薬品安全性評価学分野 教授
- ・ 富山 雅史(とみやま まさし) 日本歯科医師会 常務理事
- ・ 府川 哲夫(ふかわ てつお) 福祉未来研究所 代表
- ・ 松田 晋哉(まつだ しんや) 産業医科大学医学部公衆衛生学 教授
- ・ 三浦 克之(みうら かつゆき) 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生部門 教授
- ・ 宮島 香澄(みやじま かずみ) 日本テレビ報道局 解説委員
- ・ 武藤 香織(むとう かおり)
- ・ 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
- ・ 公共政策研究分野 准教授
- ・ ◎ 山本 隆一(やまもと りゅういち)
- ・ 東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学講座
- ・ 特任准教授
- ・ ◎印:座長

後発医薬品普及促進のための ナショナルレセプトデータベース活用研究

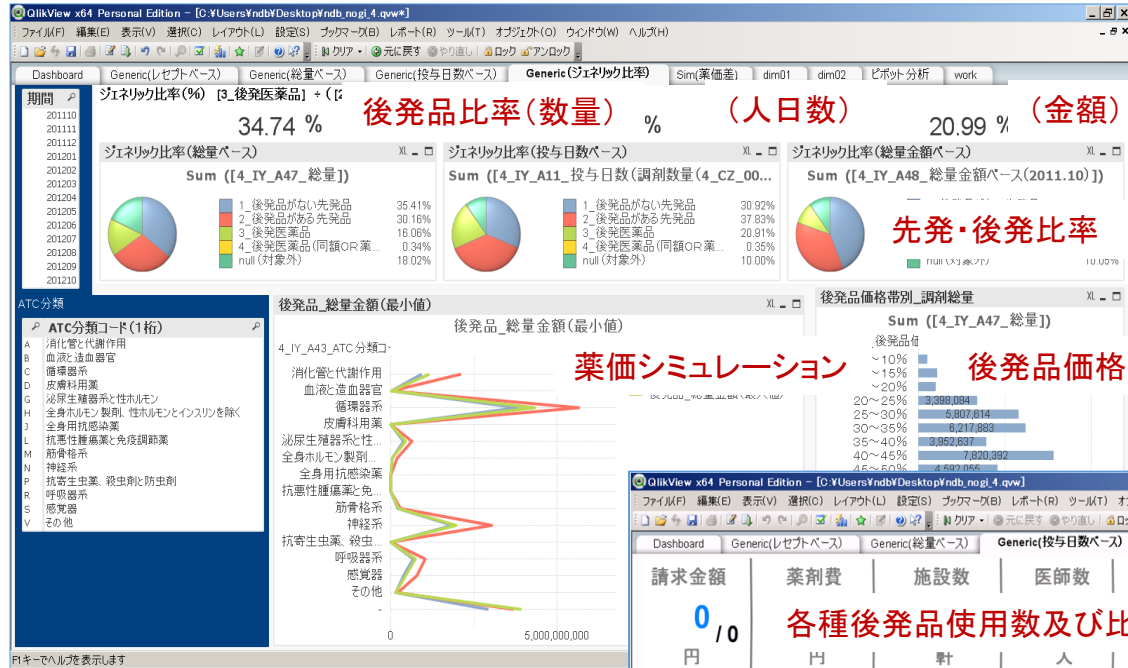


国際医療福祉大学総合研究所で サンプルデータセット申請許可

「医科入院」、「医科入院外」、「DPC」及び「調剤」のレセプトデータセット
一定の割合で抽出されている

ジェネリック医薬品分析アプリの開発
ジェネリック医薬品の薬効別シェア率
ジェネリック医薬品の価格分布

後発品シミュレーション

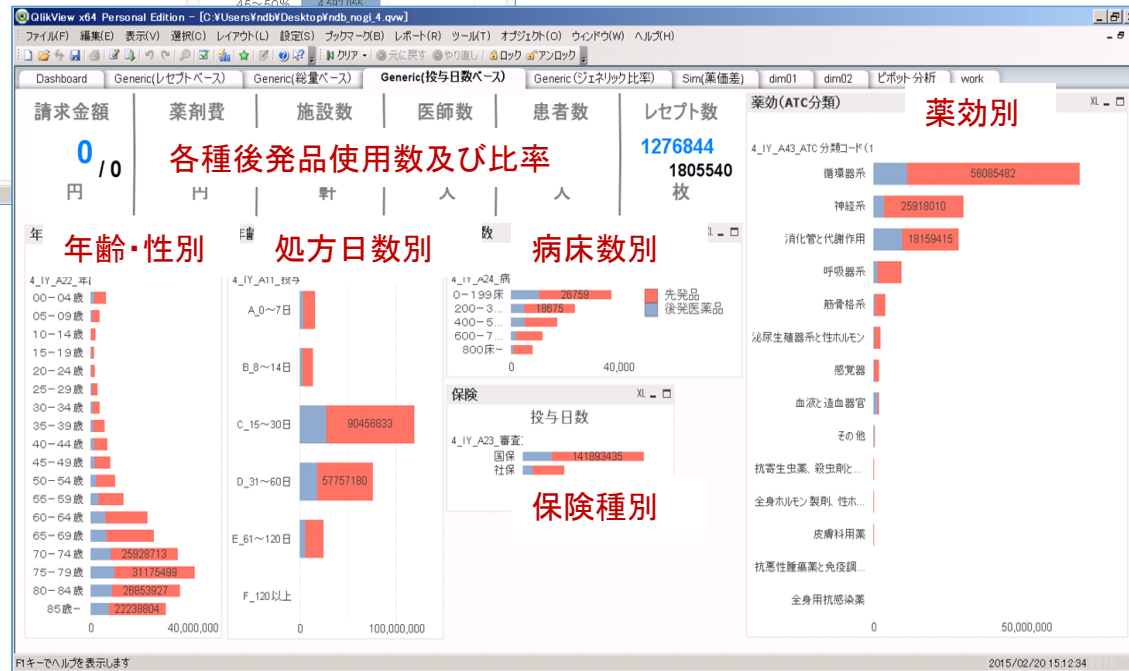


薬価シミュレーション

後発品価格帯

後発品使用実態

後発医薬品置き換えシミュレーション



第10回日本ジェネリック医薬品学会学術大会
2016年7月9日、10日
昭和大学旗の台キャンパス
「ジェネリック2080で世界が変わる！」



大会長 武藤正樹

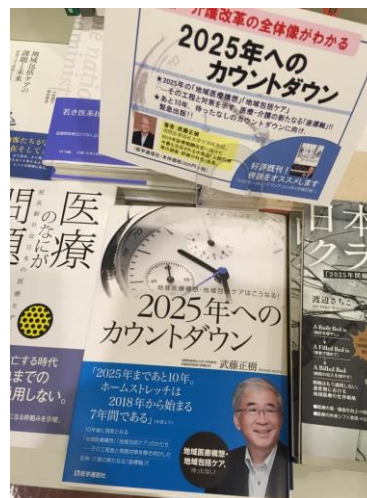
2025年へのカウントダウン

～地域医療構想・地域包括ケアはこうなる！～

- 武藤正樹著
- 医学通信社
- A5判 270頁、2800円
- 地域医療構想、地域包括ケア
診療報酬改定、2025年へ向
けての医療・介護トピックスetc
- **2015年9月発刊**



アマゾン売れ筋
ランキング瞬間風速第一位！



ご清聴ありがとうございました



フェイスブックで「お友達募集」をしています

国際医療福祉大学クリニック <http://www.iuhw.ac.jp/clinic/>
で月・木外来をしております。患者さんをご紹介ください

本日の講演資料は武藤正樹のウェブサイト公開しております。ご覧ください。

武藤正樹

検索



クリック

ご質問お問い合わせは以下のメールアドレスで

gt2m-mtu@asahi-net.or.jp