

医療の最新動向



- ① S U D 再製造
- ② フォーミュラー
- ③ A G
- ④ 米国の薬局薬剤師

国際医療福祉大学大学院教授

武藤正樹

① S U D 再製造



SUD再製造 7月から制度 スタートへ



医療機器・体外診断薬部会（2017年4月21日）

- 使用済みの単回使用医療機器(SUD)の院内滅菌による「再使用」は、不完全な洗浄・滅菌による感染リスクをはじめ、医療機器の性能・安全性を十分に保証し得ないため、行うべきでないことが世界共通の認識。
- 一方、使用済みSUDを収集し、専門事業者が適切に分解、洗浄、部品交換、再組立て、滅菌等の処理を行い、必要な性能等を有することを確認して、再び使用できるようにすること(「再製造」)は、資源の有効活用や医療廃棄物の削減、さらには医療費の低減の可能性などから注目されている。
- 先行して再製造を認めていた米(2000～)、独(2002～)に続き、英、欧州連合(EU)なども、SUD再製造に係る規制枠組みの整備を進めている。
- 昨年度から研究班を設け、国内で再製造を実施する場合の課題整理・ガイダンス作成のため、
 - ① 海外の規制実態等の調査(米、独、英)
 - ② SUD再製造品に関する国内ニーズ調査
 - ③ SUD再製造ガイダンス案の検討などを実施。

研究班での検討を踏まえ、SUD再製造の国内での実施を可能とするための制度の整備を行いたい。

米国で再製造が行われているSUDの例



心臓の電気信号を調べるために心臓内に挿入するカテーテル(EPカテーテル)の例
(※日本光電HPより)

- ・腹腔鏡用血管シーリングデバイス
- ・トロッカー
- ・超音波診断用カテーテル
- ・電極(EP)カテーテル

など

(複雑な製品やコストが見合わない製品は再製造されていない。)

再製造の工程の概要(米国の例)

①使用済みSUDの収集

院内に廃棄ボックスを設置。再製造事業者が収集し再製造工場へ輸送。

再製造工場

②受入



再製造限度回数を超えたもの、著しい不良・汚れ品等を除去。

③洗浄・一次滅菌



洗浄(分解)し、多くの部品を再製造に利用。消耗品は交換。

④部品交換・再組立て・検査・表示・包装



製品の組立て、性能検査を実施し、表示・包装。

⑤滅菌し出荷

米国の規制及び使用実態（研究班の調査結果より）

米国 …オリジナル品とは別の再製造医療機器として流通させるモデル

- 再製造品を新品（オリジナル品）とは別の医療機器とみなし、個々に医療機器としての薬事承認を要求。
- 再製造品の市販前手続きは、オリジナル品と基本的に同じであるが、オリジナル品で求められる情報に加え、次の情報が必要
 - 再製造工程の概要、再製造する最大回数、オリジナル品の原材料仕様等の再製造に関する概要
 - 洗浄（洗浄剤の特性、洗浄工程及び洗浄機械の特定、残留たんぱく基準等）
 - 機能及び性能（最大再製造回数後の機器の機能及び性能が仕様に適合していること）等
- 医療機器への表示
再製造業者（＝当該再製造品に係る医療機器製造業者）の名称（マーク・略称）、シリアル番号・固有のバーコード、再製造品の名称、オリジナル品とオリジナルメーカーの名称等
- 再製造品の市販後安全対策
不具合などの報告、回収・改修等の責任は、再製造業者が負う。



【表示例】

SSS社が再製造したシーリングデバイス
（オリジナル品のメーカーは別企業）

使用等の実態

- 米国の再製造大手ストライカー・サステナビリティ・ソリューションズ社（SSS社）では、再製造SUDの設計開発にリバースエンジニアリング（オリジナル品を分解・解析し、その原理・製造技術などの情報を獲得）の手法が用いられている。
- SSS社では、すべての再製造SUDについて出荷前に機能検査を実施（抜き取り検査ではない）
- 再製造品にはシリアル番号、固有のバーコードが付され、どの病院から収集されたか、何回再製造されたか等を把握。
- 再製造品は新品と同様に承認を受けたものであり、再製造品を使うことについて、患者には特に説明等はしていない。
- 病院関係者によると、再製造品の安全性については「オリジナル品同様問題はない」、「感染事故や故障も不具合もない」。²

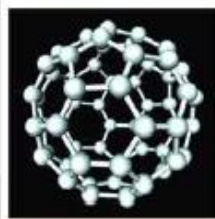
- 使用済みSUDは、使用済み医療材料として取り扱っている（医療廃棄物とはみなさない）。

(参考) 製造工程の例

SSS社におけるリバースエンジニアリング

①再製造対象機器を分解し、原材料、性能等を分析

- 図面作成
 - 製品形状
 - 試験器具
 - 交換部品
 - 許容値/寸法の設定
 - 備品統合
 - 内部部品



- 部品の性能特定
 - 性質
 - 原材料
 - 劣化
 - メカニズム
 - 化学作用

②分析結果を基にオリジナル品と同等の機能等を実現する製造工程を開発



受入 → 分別 → 分解 → 洗浄 → 検査 & 試験 → 包装 → 箱詰 → 滅菌 → 出荷

③オリジナル品と同等の機能を有することを各種検証試験で検証

Summary of testing for projects



※ 再製造SUDの性能について、最大再製造回数後の機器(ワーストケース)のサンプルを使用してオリジナル品と同等の有効性及び安全性を有することを検証する。

■ 検証試験の例

・EPカテーテルの場合

電氣的試験(抵抗、導通、誘電漏洩)、機械的試験(引張試験、トルク試験、操縦性)

・シーラー/デバイダーの場合

電氣的試験(温度分布、最高先端温度、冷却時間、破裂圧、電磁両立性、電氣的安全性)、機能試験(ハンドルロック/アンロック、ジョークローズ、ジョーオープン、切断トリガ作動、ジョークランプ力)

独、英、EUの規制及び使用実態（研究班の調査結果より）

ドイツ …再製造サービスを規制するモデル

・再製造の事業(サービス)を規制

病院は再製造業者と契約。再製造業者により、使用済みSUDが収集、再製造された後、同じ病院に納入される。

(病院での洗浄、滅菌も認められているが、洗浄、滅菌の工程の妥当性確認(バリデーション)をはじめとした厳しい基準(KRINKO勧告による衛生基準)があり、病院では基準を満たすことが困難であるため、外部の再製造事業者へ委託することが一般的。)

・なお、再製造品を特定の病院ではなく、市場に広く流通させる場合は、通常の医療機器と同様にCEマークが必要

【再製造品に係るCEマーク制度の概要】

➤ 再製造品が、新たなリスクを発生させずに、オリジナル品と同じ性能を持つことを示す技術文書及び再製造における品質保証システム(滅菌バリデーション等)について、第三者認証機関の審査を受けた上で、CEマークを表示。

➤ 再製造プロセス、滅菌等のバリデーションについては、上記のサービスモデルと同様の基準(KRINKO勧告による衛生基準)が適用される。

(例) リスク管理、洗浄剤確認、洗浄・滅菌バリデーション、滅菌剤の残留量確認、包装 など

・医療機器への表示

再製造業者の名称(マーク・略称)、再製造品の名称、オリジナル品とオリジナルメカの名称、再製造バッチ番号、バーコード等

・再製造品の市販後安全対策の責任は再製造業者が負う。

- 使用済みのSUDは、使用済み医療材料として取り扱っている。

英国 …米モデル、独モデルのハイブリッド

・ 米国同様、再製造品は医療機器としての認証(CEマーキング)が必要。ただし、ドイツのように、契約により、特定の病院と再製造業者の間でのみ流通。

・ 再製造品の市販後安全対策の責任は、再製造業者が負う。

欧州連合(EU) …米モデルが基本。独モデルも許容。

・ 再製造に係る規制を含む医療機器規則(MDR)を本年5月に施行予定。(移行期間3年) EU加盟国が国内法で再製造を認めた場合に、上記規則に従って実施。

・ 米国同様、再製造品は医療機器としての認証(CEマーク)が必要。病院に対する再製造サービスモデルも許容。

- 英国では、使用済みのSUDは、使用済み医療材料として取り扱っている(医療廃棄物とはみなさない)。

単回使用医療機器(SUD)の再製造に係る制度骨子（案）

【基本的な考え方】

- 医療機関から収集された使用済みSUDを分解、洗浄、部品交換、再組立て、滅菌等を経て、元々のSUD(オリジナル品)と同一用途のSUDとして再び使用できるようにすることを「再製造」と定義
- 再製造SUDを製造販売するには製造販売業の許可を必要とする。
- 再製造されたSUDは、オリジナル品とは別の品目として、承認を必要とする。
- 再製造SUDに係る医薬品医療機器法上の責任は、再製造を行った製造販売業者が担う。（オリジナル品の製販業者と必ずしも同一ではない。）

1. 再製造の対象となる医療機器

- 国内の医療機関で使用されたSUD
- 植込み型医療機器は対象外（収集の困難さ、長期耐久性の懸念などから）
- 原則、使用成績評価期間中の新医療機器は再製造の対象としない。
- 今回の取扱通知で対象と考えているのは、主として欧米で実績があり、また、医療現場において複数回の使用が可能ではないかと考えられている、耐久性のあるSUD。

2. クラス分類、一般的名称

- オリジナル品と同じクラス分類。（ただし、クラスⅠ品の再製造品はクラスⅡとして承認対象にする。）
- オリジナル品とは別の一般的名称を新設

3. 使用済みSUDの選別等

- 脳・脊髄に触れたもの、感染症法に定める感染症の治療に使用されたもの、最大再製造回数の再製造がなされたものは、再製造に用いない。
- 医療機関で選別の上、破損、劣化、汚染が生じないように、他の使用済み医療機器と区分して保管、運搬。
- 使用した医療機関の名称、収集年月日、上記の選別の確認結果等の記録を保管

4. 設計・製造

- オリジナル品と同等の有効性・安全性を有するよう設計、製造。
- 原料となる使用済みSUDを、妥当性が確認されている適当な方法により、血液・体液・粘膜等に由来する病原微生物等を洗浄、滅菌。
- 再製造SUDにシリアル番号を付与し、再生部品、製造、流通のトレーサビリティを確保。シリアル番号は、本体表示。⁵

(参考) 洗浄及び滅菌

既存のガイドライン(例)

- ・内視鏡の洗浄・消毒に関するガイドライン(第2版)(日本消化器内視鏡技師会)
- ・鋼製小物の洗浄ガイドライン 2004(日本医科器械学会)
- ・洗浄評価判定ガイドライン 2012年8月(日本医療機器学会)
- ・医療現場における滅菌保証のガイドライン2015(日本医療機器学会)

滅菌のプロセスの例

- 滅菌工程(高圧蒸気滅菌、酸化エチレンガス滅菌、過酸化水素ガス低温滅菌、等)の選定
- 滅菌条件の設定
- バリデーション(オーバーキル法※等)

- ・医療施設における消毒と滅菌のガイドライン2008(米国疾病管理予防センター(CDC))
- ・医療機器の再製造のための衛生要求事項(病院衛生及び感染防止委員会・ロベルト・コッホ研究所(KRINKO))

※ オーバーキル法

10⁻⁶以下の無菌性保障水準(SAL:製品に1個の微生物が存在する確率)が得られる条件を検証する方法

これらガイドラインは、血液、体液、粘膜等に触れる医療機器(再利用可能なもの)に現に適用されている。



例:内視鏡

再製造SUDに対しても、使用部位や材料などから、再利用可能な医療機器と同程度の汚染と考えられる場合は、これらガイドラインは基本的には準用し得ると考えられる。

洗浄のプロセスの例(鋼製小物の場合)

- 1 乾燥による汚染の固化防止
酵素洗剤への漬け置き等
- 2 汚染物の除去
 - (1)中性・弱アルカリ性酵素洗剤への漬け置き
医療器械用中性洗剤での手洗浄
 - (2)温水によるすすぎ
 - (3)ウォッシャーディスインフェクター(洗浄→すすぎ→熱水消毒→乾燥の一連の工程を自動的に行う装置)等による洗浄
- 3 残留たんぱく質等による洗浄の効果の確認

海外での再製造SUDの洗浄、滅菌の例 (EPカテーテル)

【洗浄剤】

- ・イソプロパノール含有洗浄剤
- ・タンパク質分解酵素洗剤
- ・アルコール

(使用量、使用温度、使用方法、使用時間を規定)

残留タンパク質、パイロジェン(発熱物質)等を測定して、期待される結果が得られることを検証

【滅菌法】

酸化エチレンガス滅菌
(ガス濃度、温度、湿度、処理時間を規定)

国際規格(ISO11135等)に基づき滅菌工程の妥当性を確認

5. オリジナル品についての継続的な把握

- オリジナル品の原材料等の変更を継続的に把握
(例えば、受入工程等で検査を行い、仕様変更がないかモニタリング)し、再製造品の品質等が維持されるよう必要な措置を講じる。
- オリジナル品の安全性情報を継続的に把握し、再製造品に与える影響を分析の上、必要な措置を講じる。

6. 名称、表示

- 販売名には、再製造品であること及び再製造業者名(略称可)をつける。
例：再製造EPカテーテルA (キキカ)
- 再製造SUDの直接の容器等には、「再製造」の文字を記載をする。また、添付文書には、オリジナル品の再製造品であること、再製造業者名を記載する。

7. 業許可・登録

- 使用済みSUDの予備洗浄、分解、洗浄、再生製品の保管を行う施設等も製造業登録の対象とする。
- 製販業、製造業に細菌学的知識を有する者を置く
- 定期QMS調査とは別途、再製造業者の品質管理監督システムの管理状況を、厚労大臣が必要と認めるときは機構が確認する(概ね1年ごと)

8. 承認書

※承認申請書記載上の留意点を別途検討中

【使用目的・効果欄】

- ・ オリジナル品の記載の範囲内
- ・ オリジナル品の適応拡大等があった場合でも、再製造品の適応の記載を変えるには一変が必要。

【形状、構造、原理欄】

- ・ 使用済みオリジナル品由来の部品(再生部品)とそれ以外の部品(交換部品)を区別して形状、寸法等を記載。

【原材料欄】

- ・ 再生部品と交換部品とを区別して、それぞれの規格を規定。
- ・ 再生部品は、それを特定するための情報(オリジナル品の販売名、承認番号、承認日(一変含む)など)、原材料の一般的な名称(ポリスチレン等)などをできるだけ詳細に記載。

【性能及び安全性に関する規格欄】

- ・ 洗浄後の清浄性の規格
- ・ 繰り返し再製造する場合の最大再製造回数
- ・ 最大再製造回数後でも仕様に適合すること
- ・ 使用済みSUDを医療機関において選別する方法
- ・ 使用済みSUDの受入れ規格
- ・ オリジナル品の変更監視の方法、条件

【製造方法欄】

- ・ 洗浄及び滅菌の方法、条件

【製造販売する品目の製造所欄】

- ・ 洗浄及び滅菌のプロセスについては、洗浄方法や滅菌方法の別を製造所ごとに記載する。
など

関連法令の改正スケジュール案

改正を想定している関連法令等

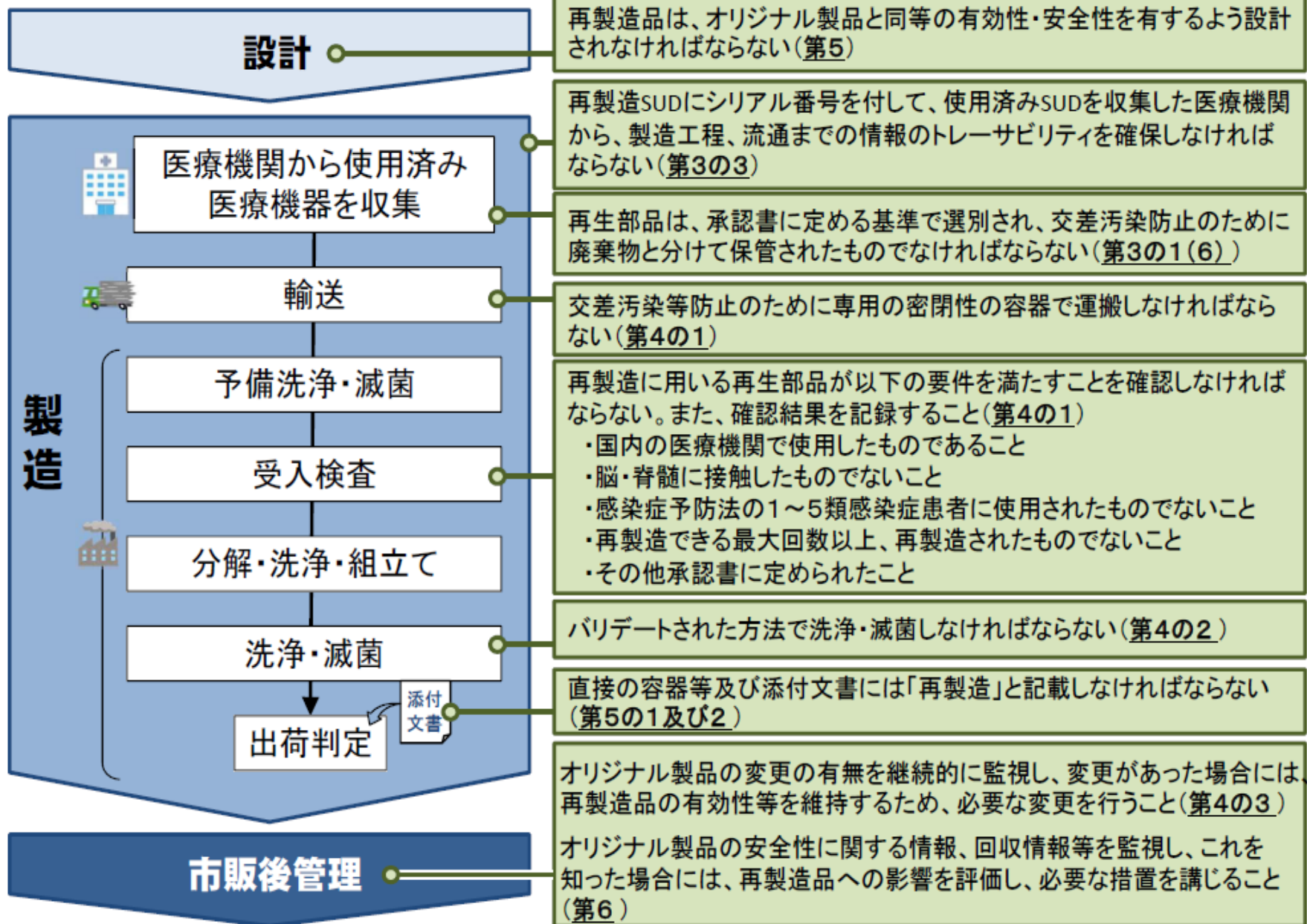
- **施行規則**（省令改正） …製造業登録の範囲、細菌学的知識を有する者の配置、QMSの追加的調査の対象にすること、など
- **手数料規則**（省令改正） …QMSの追加的調査の費用
- **手数料令**（政令改正） …厚労大臣が必要と認めるときの調査（概ね1年）の費用（本件については、別途、手数料改正の際にあわせて検討する）
- **QMS省令**（省令改正） …生物由来医療機器等に準じた製造管理及び品質管理の基準
- **42条基準**（告示新設） …原材料となる使用済みSUDの要件及び検証記録、製造の要件、オリジナル品の変更等の監視、表示、など
- **再製造SUDの取扱通知** …承認申請、不具合報告等の取扱いなど

（注） 新規に一般的名称を作成する際は、随時、クラス分類告示改正

スケジュール案

- 4～5月 制度概要、告示基準案等の部会審議
その後、省令、告示案等のパブリックコメント（1か月）
- 6月ごろ 告示基準案の薬事分科会審議
- 7月ごろ 関連法令の公布、制度施行

SUD再製造に係る42条基準（案）の概要



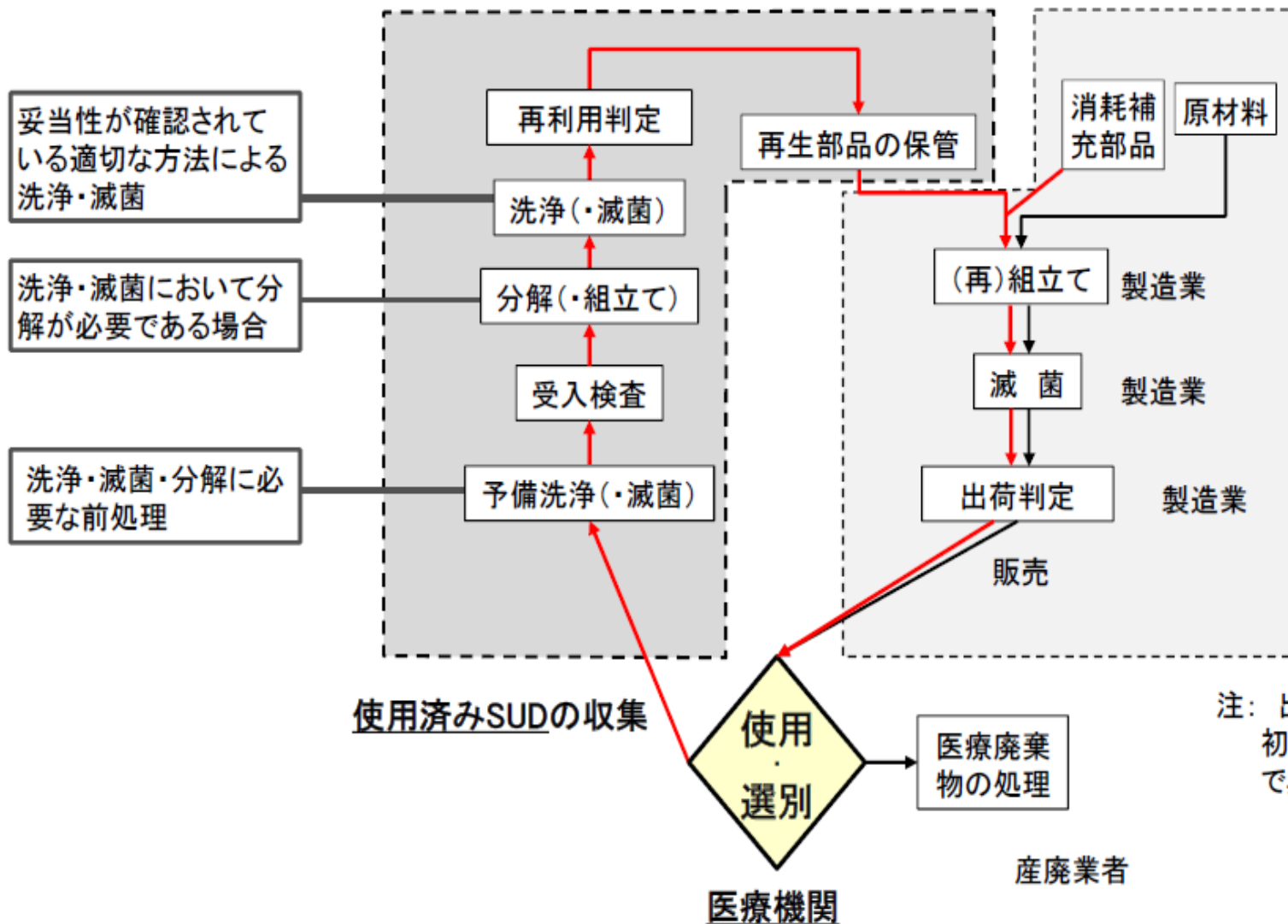
(参考) SUDの再製造工程の事例イメージ (自社品の場合)

SUDの再製造の流れ:



再製造に特有の工程

初回、再製造に共通の工程



② フォーマュラリー

フォーマュラリー

「臨床上の科学的根拠に経済性も加味して策定
する推奨医薬品リスト」

処方へのルール化への機運

- **2015年4月** 財務省の財政制度等審議会財政制度分科会
 - 高額な降圧剤**ARB**が国内医薬品売上の上位を占めることを例に「生活習慣病治療薬等について処方ルールを設定すべき」との案が示されている。
- **2016年6月** 「経済財政運営と改革の基本方針」(骨太の方針)
 - 「生活習慣病治療薬等の処方のあり方等について今年度より検討を開始し、**2017年度中に結論を得る**
- フォーマリナーへの機運が高まっている

2018年診療報酬改定へ向けて

(中医協総会 2016年12月21日)

- (1) 医療機能の分化・連携の強化、
地域包括ケアシステムの構築の推進
 - ①入院医療
 - 医療機能、患者の状態に応じた評価
 - 7対1、地域包括ケア病棟、介護療養病床の転換（介護医療院）
 - DPC制度における調整係数、機能評価係数Ⅱの見直し等
 - 調整係数の廃止
 - 医療従事者の負担軽減やチーム医療の推進等に係る取組
 - ②外来医療
 - かかりつけ医機能とかかりつけ歯科医機能
 - かかりつけ医機能とかかりつけ薬剤師・薬局機能の連携
 - 生活習慣病治療薬等の処方
 - フォーミュラリー
 - 紹介状なしの大病院受診時の定額負担
 - ③在宅医療
 - 重症度や居住形態、患者の特性に応じた評価
 - 訪問診療、歯科訪問診療、訪問看護、在宅薬剤管理指導等
 - 訪問リハビリテーション指導管理²

聖マリアンナ医科大学病院 フォーミュラー先進病院



増原慶壮参与（元薬剤部長）

薬事委員会規程の見直し(2014年4月) ～フォーミュラリーの作成に関する審議を規程～

薬事委員会規程

第3条 委員会は、次の事項を審議する。

- ▶ 標準薬物治療を推進するためのフォーミュラリーの作成に関する事項

第4条 運営及び採決

- ▶ 委員会は、フォーミュラリー小委員会を置くことができる。

薬事委員会細則規程

(同効薬等の新規採用基準)

第6条

- ▶ 既存の同種同効薬の採用がある場合は、原則、後発医薬品等の廉価な薬剤を優先し、有効性や安全性に明らかな差がない場合は採用を認めない。
- ▶ 同種同効薬は、原則として2剤までとし、経済性を考慮した「フォーミュラリー」を作成し、院内の使用推奨基準を設ける。

整理番号* 探 第 27 - 30 号

医薬品新規採用評価書

申請科 呼吸器内科

申請者

【薬事委員会担当薬剤師記載欄】

1. 医薬品概要

商品名	ジオトリパ錠40mg
一般名	アフアチニブマレイン酸塩
薬効分類	抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
販売元(製造販売元)	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
適応症	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
投与量	通常、成人にはアフアチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
投与量の調整の必要性(肝・腎機能低下例)	1. 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。 (副作用のグレード1又は2) 同一投与量を継続 (副作用のグレード2(症状が持続的 [※] 又は忍容できない場合)若しくはグレード3以上) 症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する 注1) グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。 注2) 1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。 注3) 一旦減量した後は、増量を行わないこと。 ※48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害 2. 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、肺炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。
作用機序	ErbB受容体ファミリー(EGFR、HER2、ErbB3(HER3)並びにErbB4)のATP結合ポケット内のシステイン残基と共有結合することでチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害し、ErbB受容体ファミリーが形成するホモ及びヘテロダイマーの活性を阻害することにより、異常シグナルを遮断し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。
薬物動態	生物学的利用率: ヒトにおける絶対バイオアベイラビリティは明らかになっていない 血漿蛋白結合率: 95% 半減期: 約37時間 代謝: CYP450を介する酸化的代謝はほとんど受けない 排泄: 糞便中に85.4%、尿中に4.3%に排泄
禁忌・警告	<禁忌> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <警告> 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
副作用	<重大な副作用>1. 間質性肺疾患(3.1%)、2. 重度の下痢(27.3%)、3. 重度の皮膚障害(22.7%)、4. 肝不全(頻度不明)、肝機能障害(8.3%)、5. 心障害(0.8%)、6. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、7. 消化管潰瘍、消化管出血(頻度不明) 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、安全性評価対象229例(日本人54例)中228例(99.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢218例(95.2%)、発疹141例(61.6%)、爪囲炎130例(56.8%)等であった。(承認時) 化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第I/II相臨床試験の第II相部分において、安全性評価対象62例中全例(100.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢62例(100.0%)、発疹52例(83.9%)、爪囲炎42例(67.7%)、肺炎40例(64.5%)等であった。(承認時)

2. 有用性に関する臨床的エビデンス

(有効性を示す主要な臨床試験の概要 例)プラセボ対照、既存治療薬対照、NNT等)

試験デザイン	対象患者	介入方法	アウトカム	結果	コメント
LUX-Lung1試験 ¹⁾	海外第IIb/III相試験 RCT 二重盲検 多施設	1又は2LJシジメンの化学療法(少なくとも1LJシジメンはプラチナベースを含む)、及びEGFR-TKIsによる治療歴が12週以上あるPS0-2の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者n=585	アフアチニブ50mg(30mgまで減量可)1日1回 vs プラセボ 両群とも支持療法あり	主要評価項目: 全生存期間(OS)	アフアチニブ(n=390)vsプラセボ(n=195) 10.8ヵ月vs12.0ヵ月 (HR 1.08, 95%CI 0.86-1.35, one-sided p<0.74) 統計学的有意差なし
LUX-Lung3試験 ²⁾	海外第III相試験 RCT 非盲検 2群間並行群間比較試験 多施設	EGFR遺伝子変異陽性のPS0-1のIIIb/IV期肺癌患者の未治療患者n=345 下記を層別化 <EGFR遺伝子変異(n)> > del19 :170 L858R :138 その他:37 <人種(n)> > アジア(日本含む):249 非アジア :96	アフアチニブ40mg1日1回(20~50mgまで増減可) vs CDDP 75mg/m ² +PEM 500mg/m ² q3w(最大6コース)	主要評価項目: 無増悪生存期間(PFS); independent review)	アフアチニブ(n=230) vs CDDP+PEM(n=115) 11.14ヵ月vs15.9ヵ月 (HR 0.58, 95%CI 0.43-0.78, p<0.0001) 統計学的有意差あり
LUX-Lung6試験 ³⁾	海外第III相試験 アジア(中国・韓国・タイのみ) RCT 非盲検 多施設	EGFR遺伝子変異陽性のPS0-1のIIIb/IV期肺癌患者の未治療患者n=364(日本人の参加なし) 下記を層別化 <EGFR遺伝子変異(n)> > del19 :186 L858R :138 その他:40	アフアチニブ40mg1日1回(20~50mgまで増減可) vs CDDP 75mg/day)+GEM 1000mg/m ² (day1,8) q3w(最大6コース)	主要評価項目: 無増悪生存期間(PFS); independent review)	アフアチニブ(n=242) vs CDDP+GEM(n=122) 11.0ヵ月vs5.6ヵ月 (HR 0.28, 95%CI 0.20-0.39, p<0.0001) 統計学的有意差あり
LUX-Lung3 and LUX-Lung6試験 ⁴⁾	海外第III相試験 RCT 非盲検 多施設	(LUX-Lung3試験およびLUX-Lung6試験の「対象患者」を参照)	(LUX-Lung3試験およびLUX-Lung6試験の「介入方法」を参照)	主要評価項目: ①全生存期間(OS)(in the whole patients) ②OS(for patient with del19-positive tumours) ③OS(for patient with L858R positive tumours)	①OS(in the whole patients) ①LUX-Lung3試験 アフアチニブ(n=230) vs CDDP+PEM(n=115) 28.2ヵ月vs28.2ヵ月 (HR 0.88, 95%CI 0.66-1.17, p=0.39) ②LUX-Lung6試験 アフアチニブ(n=242) vs CDDP+GEM(n=122) 23.1ヵ月vs23.5ヵ月 (HR 0.93, 95%CI 0.72-1.22, p=0.01) 統計学的有意差なし ②③ del19 positiveの患者のみOSに統計学的有意差あり

【情報源】

①PMDA申請資料 ②国内ガイドライン(肺癌診療ガイドライン) ③海外ガイドライン(NCCN・ASCO・ESMO・ACCP) ④NICEガイドライン ⑤Medline ⑥その他(海外添付文書)

3. 安全性とモニタリング項目

他のEGFR-TKIsと同様に発疹/皮膚障害、肺炎、爪囲炎などの頻度が高く、LUX-Lung3では19.2%が発疹/皮膚障害、10.0%が肺炎、13.5%が爪囲炎を理由に減量している¹⁴⁾。
また、兼ねてより重篤な下痢が危惧されており、LUX-Lung3では、95.2%で下痢が出現し、そのうちGrade3以上が14.4%であった。さらに下痢によって減量となった患者が19.7%、中止が1.3%と報告されている²⁾。臨床試験での死亡例は報告されていないが、国内の市販後調査⁵⁾では下痢による脱水・消化管出血をきたし、急性腎前性腎不全および末梢循環不全の結果、死亡に至った例が1例報告されている。さらにEGFR-TKIs間の効果の違いを評価したメタ分析¹⁵⁾では、イレックサやタルセクと比べて下痢が多いとの結果が示されている。承認前に実施された国内外の46臨床試験において59/3865例(日本人7/128例)で間質性肺疾患発症事象が報告されており、15例は致死性であった¹⁶⁾。本薬との因果関係が否定できない事象は28例(日本人4例)で認められ、投与を中止している。国内の市販後調査⁵⁾でも間質性肺疾患発症事象が確定患者約2100例のうち31例で報告されており、これらの転帰は死亡が2例、未回答が6例と報告されている。EGFR-TKIsは化学療法より副作用が少ないと考えられているが、LUX-Lung3における本剤とCDDP+PEMのGrade3以上の有害事象の発現率(60.7% vs 56.8%)および投与中止に至った有害事象の発現率(14.0% vs 15.3%)はほぼ同等であり、また減量に至った有害事象は57.2%とCDDP+PEMの16.2%よりもはるかに高い割合であった¹⁾。

4.ガイドラインでの推奨

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン⁹⁾では、IV期非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異陽性・PS0-1・75歳未満の1次治療のみ、他のEGFR-TKIと同様に推奨グレードA(第一選択)に位置づけられている。
 NCCN 2015 (National Comprehensive Cancer Network) 肺癌学臨床診療ガイドライン⁹⁾では、PSおよび年齢に関する記載はなく、EGFR遺伝子変異陽性の1次治療に対してタルセバおよびジオトリフの使用がカテゴリー1で推奨されている。
 ESMO 2014 (European Society for Medical Oncology) のclinical practice guidelines¹⁰⁾では、PS0-2のEGFR遺伝子変異陽性のTKIs未治療症例には、いかなる時点での治療でも全てのEGFR-TKIs(イレッサ、タルセバおよびジオトリフ)を使用することがエビデンスレベル1・推奨グレードで推奨されている。PS3-4の1次治療症例でもエビデンスレベルII・推奨グレードAで全EGFR-TKIsを提供可能としている。
 PS3-4の2次治療以降の推奨は記載されていない。
 ASCO 2011 (American Society of Clinical Oncology) およびACCP 2013 (American College of Chest Physicians) のstageIVのNSCLCに対する治療ガイドラインには、afatinibに関する記述はない。

5. 経済性

ジオトリフ錠40mg(1日1回連日)	235,168.50円/3w
タルセバ錠150mg(1日1回連日)	223,494.60円/3w
イレッサ錠250mg(1日1回連日)	140,966.70円/3w
アムタ注射用(500mg/m ² /day1)単剤	273,870.00~370,748.00円/1.4~2.0m ² /3w
シスプラチン静注(75mg/m ² /day1)+アムタ注射用(500mg/m ² /day1)	285,476.00~386,456.00円/1.4~2.0m ² /3w
シスプラチン静注(75mg/m ² /day1)+アムタ注射用(1000mg/m ² /day1.8)	29,739.00~ 41,006.00円/1.4~2.0m ² /3w

6. 考察

本剤はEGFRだけでなく、ErbB受容体ファミリーのチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害する第2世代EGFR-TKIである。未治療患者に対する2つの大規模臨床試験では、標準的な化学療法に対してPFOSおよび奏効率などで有意な結果を示したが、OSは有意差を示さなかった。既存EGFR-TKIとの比較については、メタ解析では^{11),12)}ではOSに有意な差を認められなかったが、現在既存EGFR-TKIとの臨床試験(LUX-Lung7,8試験)が進行中である。
 既存EGFR-TKI治療後の2次治療については、既存EGFR-TKIと作用機序が異なることから、イレッサ・タルセバ治療後の効果も期待されていたが、LUX-Lung1試験¹⁾ではOSの有意差を認めず、米国および欧州では本剤は初回治療にしか承認されていない。
 本剤と化学療法併用による上乗せ効果が期待されているが、ジオトリフを12週以上投与後に進化した患者を対象に、医師が選択した化学療法単剤とジオトリフ+パクリタキセルの併用療法を比較したLUX-Lung5¹³⁾ではOSの有意な差を認めない。ペパシマブとの併用は、国内でもphase IIの臨床試験が始まったばかりであり、効果は不明である。
 本剤の臨床試験の多くはPS0-1を対象としており、PS2以降での臨床データは限られている。
 副作用としては、既存EGFR-TKIと同様に皮膚障害が多く、さらに重篤な下痢に注意が必要である。
 以上のことから、PS0-1のEGFR遺伝子変異陽性肺癌例に対して、患者およびその家族が薬剤を適切に使用できる環境下でのみ、処方考慮できる薬剤と思われる。

臨床上の必要性

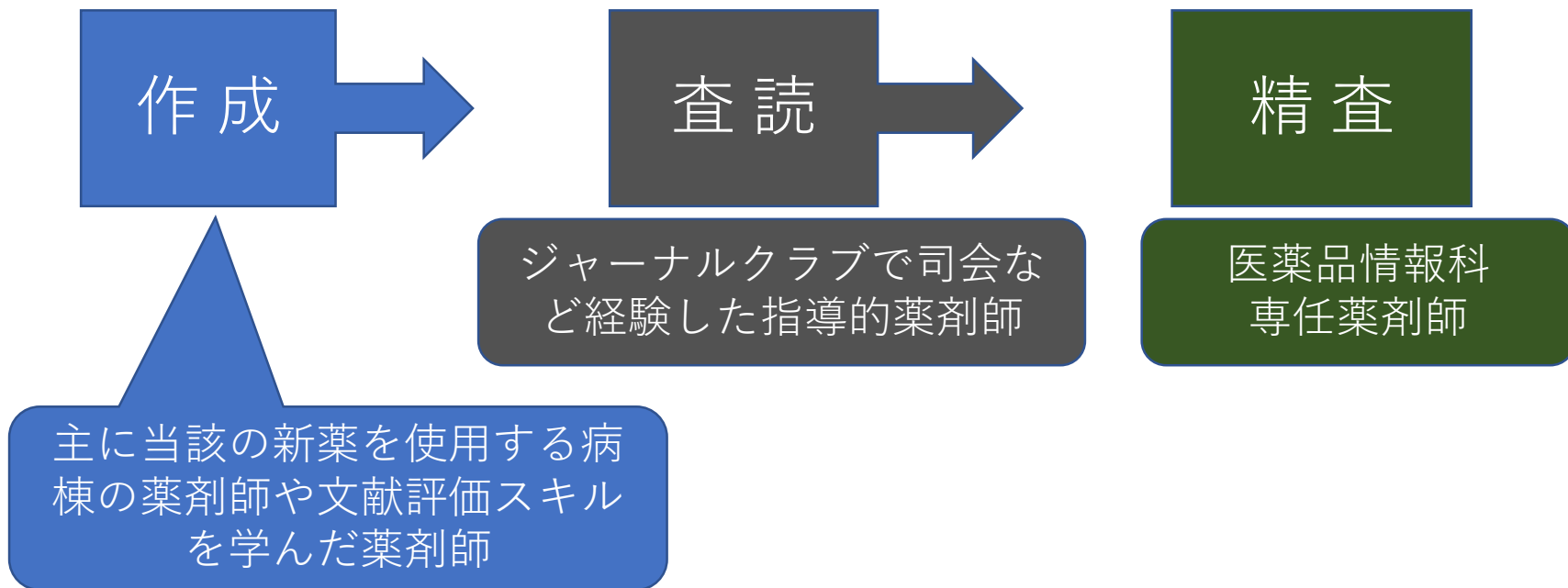
- 1. 代替薬がなく、臨床上の必要性が高い
- 2. 同効薬が少なく、治療の選択肢が少なく、臨床上の必要性が高い
- 3. 代替治療はあるが、新しい機序の薬剤ではある。しかし、既存治療を上回るエビデンスは不十分
- 4. 代替薬はないが同効薬が多数存在し、必要性は低い
- 5. 代替薬があり、臨床上の必要性は低い

7. 参考文献

- 1) Miller VA, Hirsh V, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 528-38.
- 2) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-34.
- 3) Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-22.
- 4) Yang JC, Wu YL, et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-151.
- 5) ジオトリフ[®]錠 市販後調査(最終報告)。日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社。作成日付2015年2月
- 6) Haspinger ER, Agostoni F, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015; 94(2): 213-227.
- 7) Benson AB 3rd, Ajani JA, et al. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2918-26.
- 8) 日本肺癌学会編集(2014)『EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2014年版』。金原出版。201頁
- 9) National Comprehensive Cancer Network (2015). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-small Cell Lung Cancer Version 5.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf-address/(accessed 2015-4-13).
- 10) Reck M, Popat S, et al. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3: iii27-39.
- 11) Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3342-50.
- 12) Popat S, Mok T, et al. *Lung Cancer*. 2014; 85(2): 230-8.
- 13) Schuler MH, Yang C-H, et al. *J Clin Oncol*. 2014; 32: (5 Suppl): Abstr 8019.
- 14) ジオトリフ[®]錠 審議結果報告書。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構。作成日付平成25年11月26日

相互作用	<p><併用注意></p> <p>1. P-糖蛋白阻害剤(リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等): P-糖蛋白(P-gp)の基質である本剤は、これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-糖蛋白阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時に又は本剤投与後に投与すること。</p> <p>2. P-糖蛋白誘導剤(リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウトギリソウ(St. John's Wort)等): これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。</p>			
妊婦・授乳婦	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与〔動物実験では催奇形性が報告〕FDA分類D 授乳を中止させること〔ラットで乳汁中へ移行することが報告〕Hale記載なし</p>			
取 扱	劇薬・処方箋医薬品	包 装	14錠	
仮採用期間	<input checked="" type="checkbox"/> 有(開始日:平成25年8月12日) <input type="checkbox"/> 無	使用実績 (調査期間:10カ月間 平成26年8月12日~平成27年5月)		
保険適応	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	院外	372 錠	
薬価	1錠 11,198. ⁵⁰ 円	院内	272 錠	
分類	<input checked="" type="checkbox"/> 先発医薬品 <input type="checkbox"/> 後発医薬品	合計	644 錠 (13例)	
同種同効薬 使用量	<input type="checkbox"/> フォーミュラーの必要性(理由:)			
使用実績	院外	院内	合計	症例数
2014年8月~	3,651	333	3,984	34例
2015年5月	1,833	170	2,003	8例
	1,586	647	2,233	14例
	2,454	382	2,836	20例
	355	214	569	4例
	679	133	812	9例

作成日 2015年5月15日 薬剤部長 横山 美恵子
 作成薬剤師 渡邊 努 作成薬剤師 湊川 紘子



新薬評価書の作成

聖マリアンナ医科大学のフォーミュラリー

薬効群	第一選択薬	第二選択薬	備考	削減効果
PPI注射薬	オメプラゾール注用(後発品)	タケプロン静注用 (先発品)		▼1,131,200円
H ₂ 遮断薬 (内服薬)	ファモチジン (後発品) ラニチジン (後発品)			▼832,760円
α グリコシ ダーゼ阻害薬	ボグリボース (後発品) セイブル (先発品)		新規導入においてはボ グリボースを優先する	▼911,530円
グリニド系薬	シェアポスト (先発品) グルファスト (先発品)			508,390円
HMG-CoA還 元酵素阻害薬	アトルバスタチン錠 (後発品) ピタバスタチン錠 (後発品)	プラバスタチン (後発品) クレストール (先発品)	新規導入には後発品を 優先する	▼2,280,130円
RAS系薬	ACE阻害薬 (後発品) ロサルタン (後発品) カンデサルタン (後発品)	ミカルディス、オルメテック、ア ジルバ、 (いずれも先発品)	新規導入にはACE阻害薬 又は後発品を優先する	▼3,612,660円
ビスフォスホ ネート剤	アレンドロン酸塩錠35mg (後発品) リセドロン酸Na錠17.5mg (後発品)	ボナロン点滴静注バッグ900μg (先発品)	立位・座位を保てない 患者	▼1,074,407円
PPI経口薬	オメプラゾール (後発品) ランソプラゾール (後発品) ラベプラゾール (後発品)	タケキャブ (先発品) (消化器内 科限定)	ネキシウム、タケキャ ブを院外へ	▼2,034,290円
GCS製剤	フィルグラスチムBS (パ [®] イミラー)	ノイトロジン (先発品)		▼2,014,590円

2016年4月現在

9 フォーミュラリー作成による削減効果

合計13,383,177円／年

カレンダー表示

2015/08/20 ~ 2015/08/20

登録方法 予定入力

並び替え 展開 補助情報

- 診察室
- ルート入力
- カレンダー起動
- 中央処置室
- 漢字入力
- 使用量オプション

Rp	薬剤名	使用量	単位	コメント
Rp01				
	たけふろん			



注射

? 院内フォーミュラーでは第2選択の薬剤です。使用制限をご確認下さい。よろしいですか?

はい(Y) いいえ(N)

やめる(C)

クリア

確定(Y)

地域フォーミュラー

聖マリアンナ医大と地元薬剤師会の間で
採用医薬品リスト共有⇒地域フォーミュラー

米国のフォーミュラ リーとPBMの役割

薬剤給付管理

(PBM: Pharmaceutical Benefit Management)

日米共同PBMシンポジウム (ファイザーヘルスケアリサーチ振興財団)



2012年9月9日 国際医療福祉大学大学院(東京青山)

P B M(薬剤給付管理)

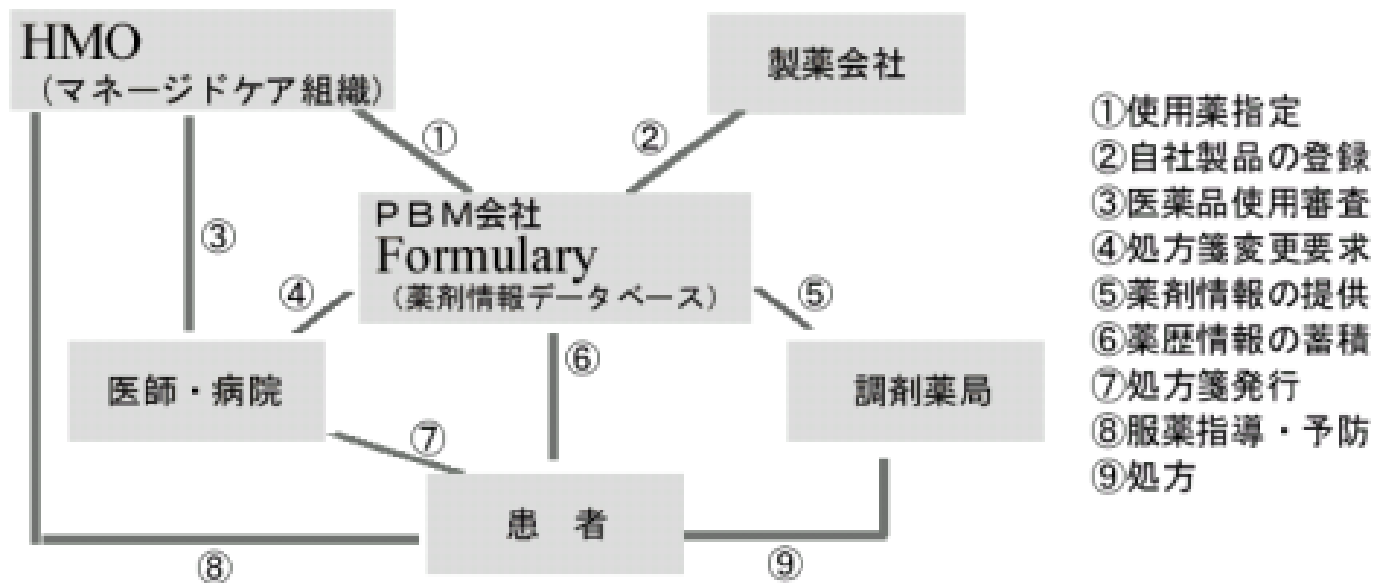
- 薬剤給付管理（P B M：Pharmacy Benefit Management）
- PBMとは保険者、製薬企業、医薬品卸、薬局、医療機関、患者といった様々な利害関係者の間に立って、医薬品のコストや疾病管理の観点から薬剤給付の適正なマネジメントを行うことである
- PBMは米国では**150社**あり、上位**8社**で市場シェア**75%**を占める
- MerckやLillyなどの製薬企業が保有するPBMや保険会社が経営するもの、卸出身など、所有形態、サービス形態は多様である。

米国のPBMの歴史

- 1970年代
 - 医薬品費の高騰を受けて保険者に代わって薬剤費の保険償還を請け負うビジネスモデルとしてスタート
- 1980年代
 - 保険薬局チェーンのマネジメントを行う
- 1990年代
 - 保険償還医薬品リスト（フォーミュラ-リー）を作成したり
 - 医薬品メーカオーダー事業
 - 専門薬局のマネジメント等も行うようになる
- 2000年
 - 医薬品を通じた慢性疾患患者の疾病管理プログラムを実施するまでに至っている。

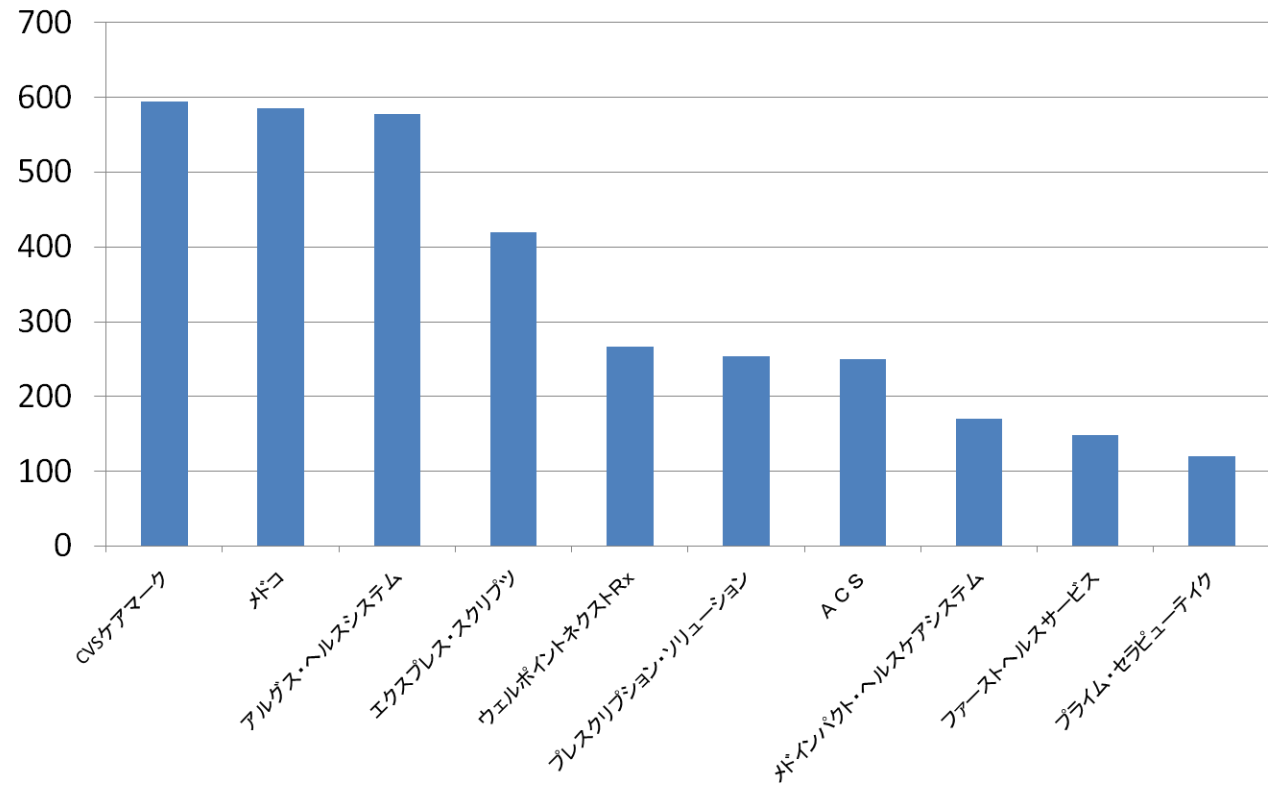
PBMのビジネスモデル

図：Pharmacy Benefit Management



米国のPBM会社と取り扱い処方せん枚数

処方せん枚数(100万)



PBMの主な役割

- 保険者に代わって製薬企業とのリベート、ディスカウント交渉、薬剤請求を管理する
- 推奨医薬品リスト（フォーミュラリー）を作成する
- メールオーダー
- 専門薬局の経営

医薬品フォーミュラリー

- 推奨医薬品リスト（フォーミュラリー）
 - 臨床的、経済的な見地から高品質でかつ安価な薬剤を選択し、保険者に推奨する医薬品リストのことである。
 - コストを削減し、エビデンスに基づく医薬品のリスト
 - 薬剤費をコントロールし、ジェネリックの使用を促進し、低いコストの薬剤を選択、治療のステップ化に繋がる
- 疾病管理（Disease Management）
 - 医薬品使用データと薬剤請求データの統合し、医療提供の全ての面（予防、治療、管理など）において、最適な臨床・経済効果の向上を目的としたプログラムを提供する

専門薬局 (Speciality Pharmacy)

- バイオ医薬品、抗がん剤や血友病の血液製剤、インターフェロン製剤、H I V 治療薬などおもに高額で、服薬指導や有害事象のモニターが必要な医薬品を取り扱う薬局
- 訓練を受けた専門薬剤師がそれら服薬指導や有害事象モニターを行う
- 薬剤師による服薬アドヒアランスを向上させるプログラムや、患者情報を収集し、医師にフィードバックするプログラムで、これらの疾患の疾病管理に貢献している。

メールオーダー (Mail Order)

- 医薬品に関する規制緩和が進んでいる米国では初回の調剤は薬局で薬剤師との対面で行うが、慢性疾患についてはそれ以降は、メールオーダーによって患者の手元に医薬品が宅配される
- この仕組みは最初、在郷軍人局が高齢の退役軍人むけにスタートさせた医薬品の宅配サービスであるが、これが2000年以降、全米に広く普及することとなった。

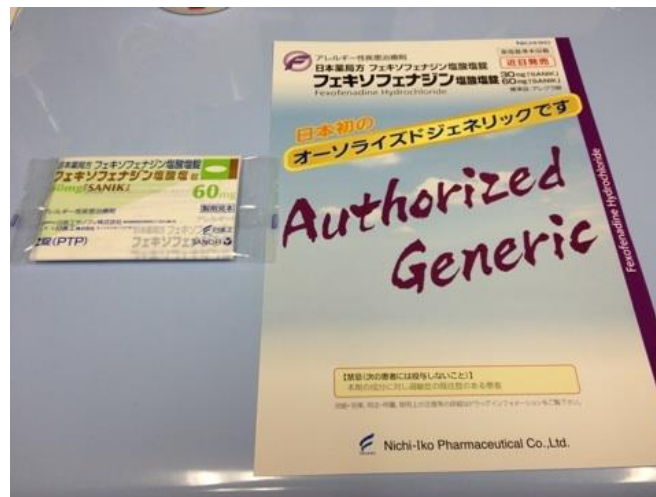
PBMビジネスの収益構造

- ①製薬企業からのリベート
 - リベートはフォーミュラリーを設定することで、メーカー絞り込みができて採用されたメーカーは大量発注の見返りにPBM会社へリベートを支払う。
- ②償還差益
 - 償還差益はPBM会社が保険者から受け取る薬剤費と、薬局に支払う薬剤費の差額
- ③薬剤償還に関する手数料
 - 薬剤償還に関する手数料は処方せん枚数当たりに徴集する
- ④メールオーダー事業
- ⑤専門薬局の経営

将来の医薬品卸の 役割は？

PBMビジネスモデルに学んでは？

③ オーソライズド・ジェネリック



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)

国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧①

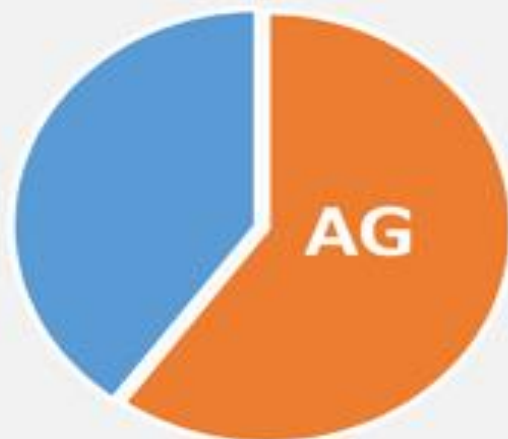
	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
1	アレグラ	サノフィ	フェキソフェナジン 「SANIK」	日医工	2013年6月
2	ディオバン	ノバルティスファーマ	バルサルタン「サンド」	サンド	2014年6月
3	ゾメタ	ノバルティスファーマ	ゾレドロン酸「サンド」	サンド	2014年6月
4	ブロプレス	武田薬品工業	カンデサルタン「あすか」	あすか製薬	2014年9月
5	クラビット	第一三共	レボフロキサシン「DSEP」	第一三共 エスファ	2014年12月
6	プラビックス	サノフィ	クロピドグレル「SANIK」	日医工	2015年6月
7	ソリタ	エイワイファーマ	YD-ソリタ	陽進堂	2015年6月
8	エックスフォージ	ノバルティスファーマ	アムバロ「サンド」	サンド	2015年12月

国内販売中のオーソライズド・ジェネリック 一覧②

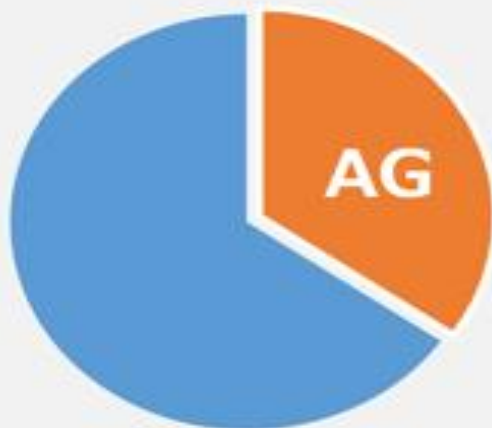
	先発製品名	メーカー名	AG品名	メーカー名	発売
9	ユニシア	武田薬品工業	カムシア「あすか」	あすか製薬	2016年3月
10	コディオ	ノバルティスファーマ	バルヒディオ「サンド」	サンド	2016年6月
11	バルトレックス	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル「アスペン」	アスペン ジャパン	2016年7月
12	キプレス /シングレア	杏林製薬/MSD	モンテルカスト「KM」	キョーリン リメディオ	2016年9月
13	エカード	武田薬品工業	カデチア「あすか」	あすか製薬	2016年9月
14	パキシル	グラクソ・スミスクライン	パロキセチン「アスペン」	アスペン ジャパン	2016年9月
15	サンドスタチン	ノバルティスファーマ	オクトレオチド「サンド」	サンド	2016年12月
16	イミグラン	グラクソ・スミスクライン	スマトリプタン「アスペン」	アスペン ジャパン	2017年1月
17	ユーゼル /ロイコボリン	大鵬薬品工業 /ファイザー	ホリナート「タイホウ」	岡山大鵬薬品	2017年1月

後発品に占めるAGの市場シェア

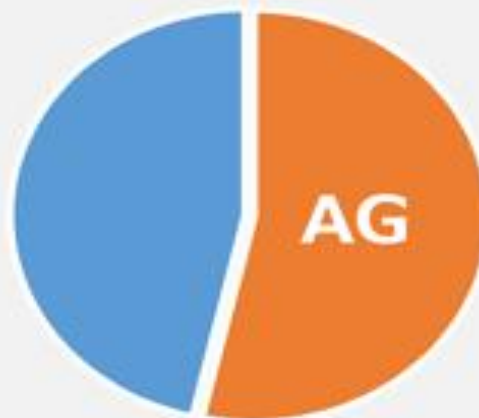
カンデサルタン



フェキソフェナジン



クロピトグレル



企業の公表資料や調査会社のレポートをもとに作成

承認取得済み・未発売AG製品

(2017年2月20日現在)

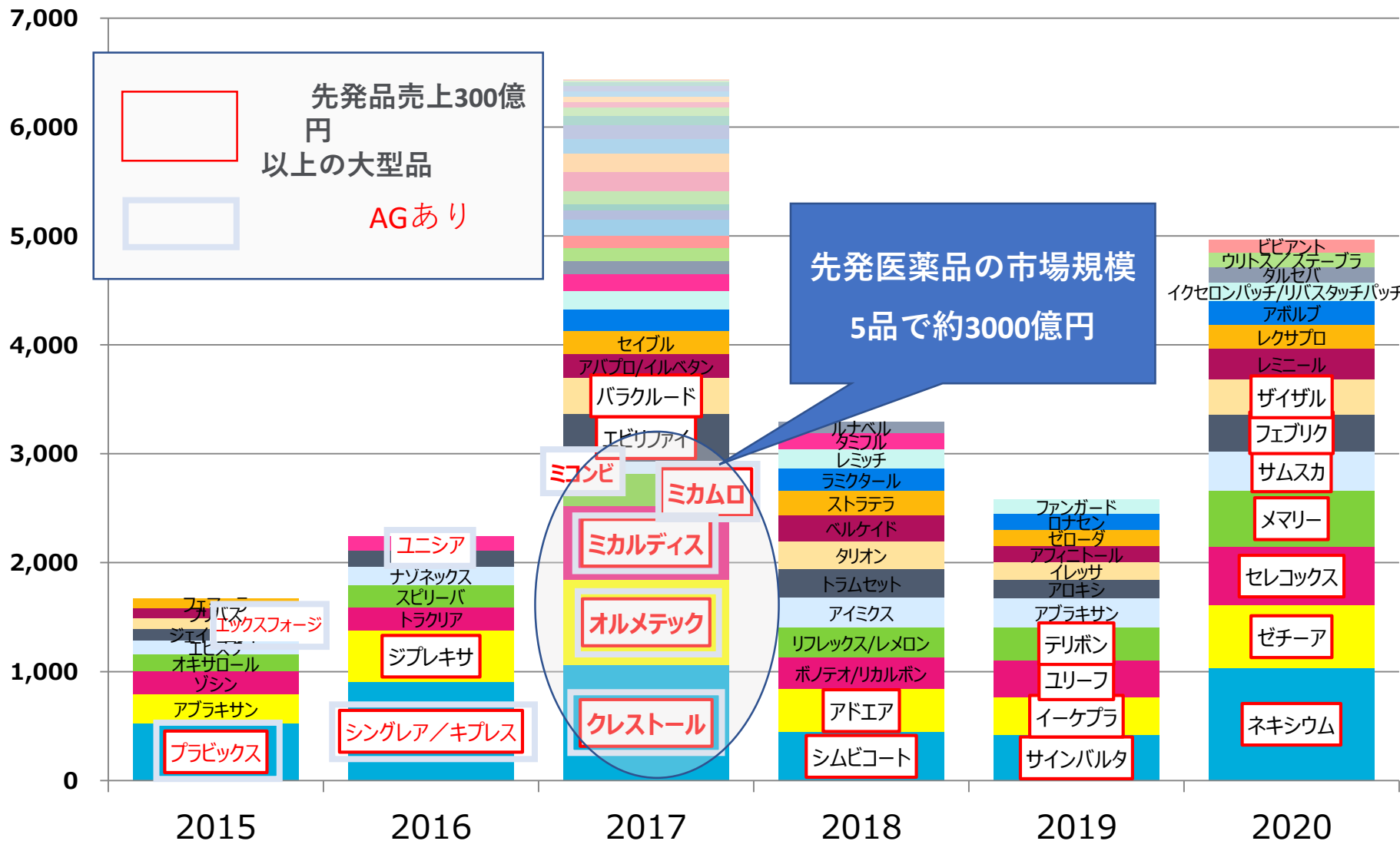
	先発製品名（一般名）	先発メーカー	AG申請者	AG承認月	AG販売開始日
1	リバロ（ヒ°タバスタチン）	興和	テイカ製薬	2013年2月	未定
2	グリベック（イマチニブ）	バルティス	サンド	2013年8月	未定
3	パキシルCR（ハ°ロキセチンCR）	GSK	アスペン	2016年2月	未定
4	タリオン（ハ°ホ°タスチン）	田辺三菱	田辺製薬販売	2016年8月	未定
5	ミカルデイス（テルミサルタン）	日本BI(アステラス)	第一三共エスファ	2017年2月	2017年6月予定
6	ミカムロ（テルミサルタン/アムロジピオン）	日本BI(アステラス)	第一三共エスファ	2017年2月	2017年6月予定
7	ミコンビ（テルミサルタン/ヒト°ロキセチン）	日本BI(アステラス)	第一三共エスファ	2017年2月	2017年6月予定
8	オルメテック（オルメサルタン）	第一三共	第一三共エスファ	2017年2月	未定
9	レザルタス（オルメサルタン/アゼルシジピオン）	第一三共	第一三共エスファ	2017年2月	未定
10	グレースビット（シタフロキサシン）	第一三共	第一三共エスファ	2017年2月	未定
11	クレストール（ロバスタチン）	アストラゼネカ	第一三共エスファ	2017年2月	未定
12	ムコスタ（レバミピド）	大塚	大塚製薬工場	2017年2月	未定
13	TS-1（テガフル等）	大鵬	岡山大鵬	2017年2月	未定
14	ディナゲスト（ジエナゲスト）	持田	持田製薬販売	2017年2月	未定

今後の後発品参入時期とAG

映写のみ

2017・2020年度を中心に、大型品の特許切れを迎え、後発医薬品市場の拡大が予想される。

先発品薬価消化高 2016.12MAT (単位：億円)



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

オーソライズドジェネリックに
関する薬剤師・医師アンケート調査
(2016年3月)

オーソライズドジェネリック調査（医師調査）

【調査目的】

- ジェネリック医薬品及びオーソライズド・ジェネリックの認知度、受容度を確認する。

- 調査手法 : Web調査
- 調査ボリューム : 24問(※弊社カウント)
- 調査エリア : 全国
- 抽出フレーム : アンテリオ医師パネル
- 調査対象診療科 : 一般内科、循環器内科

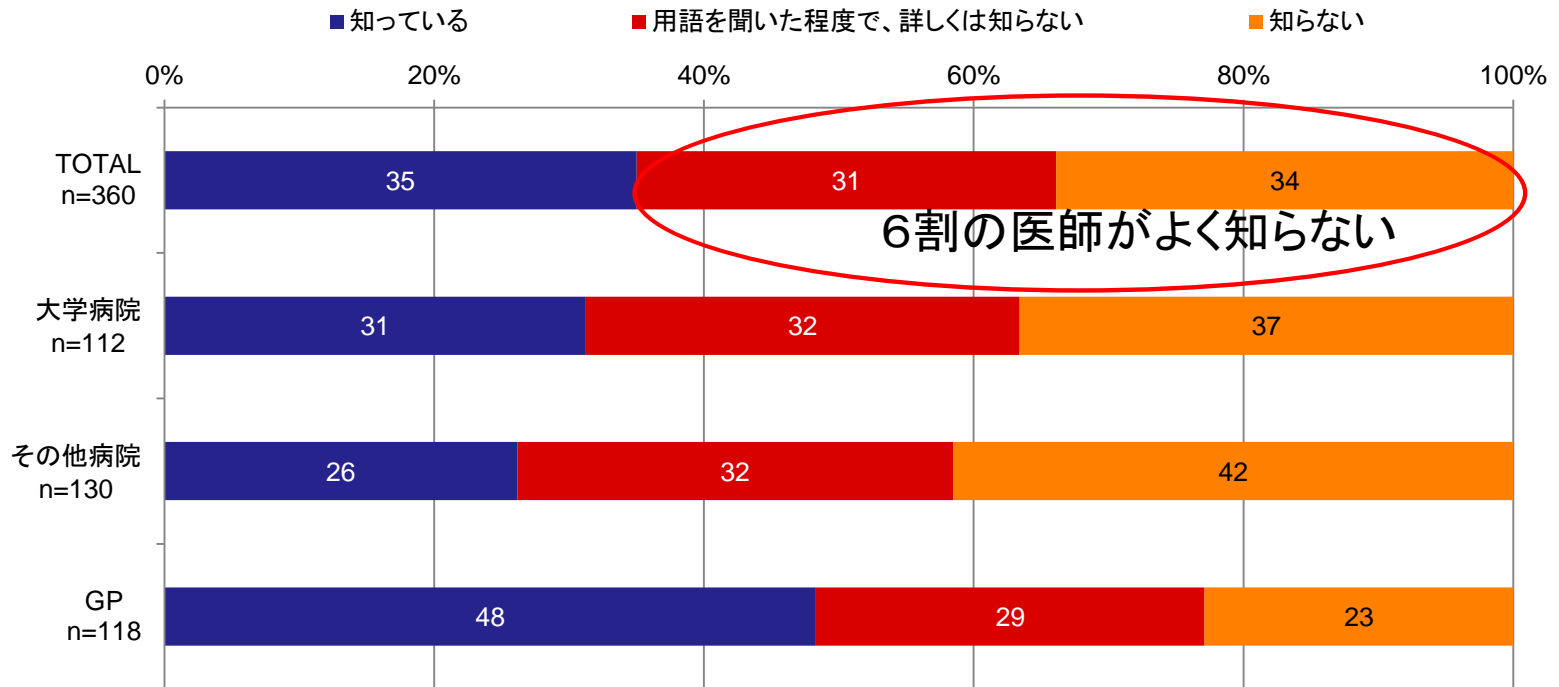
サンプルサイズ : 360s

TOTAL	大学病院		その他病院		GP	
	循環器内科	一般内科	循環器内科	一般内科	循環器内科	一般内科
360s	112s		130s		118s	

- 対象者条件 : 高血圧治療患者数50人以上/月

AGの認知状況

Q7: 先生はオーソライズド・ジェネリック(AG)を見聞きされたことはありますか。



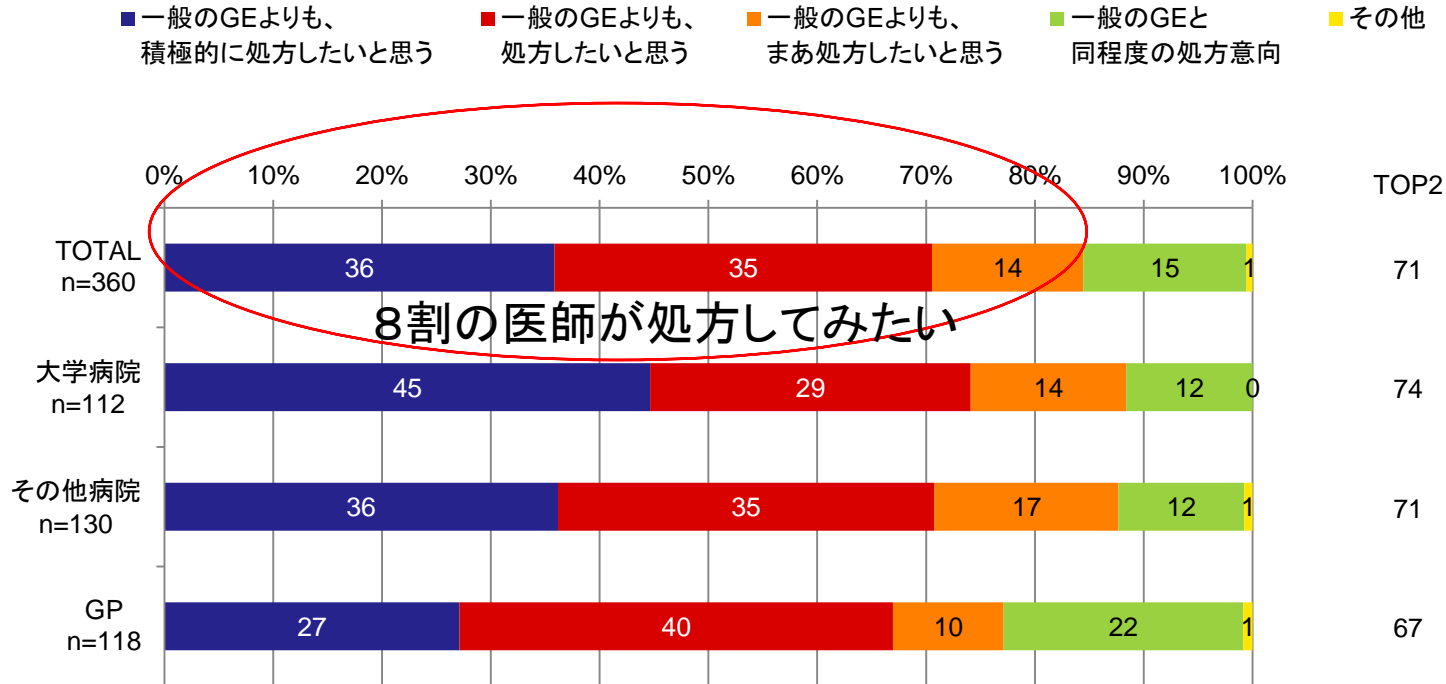
オーソライズド・ジェネリック

オーソライズド・ジェネリック(略してAGといいます)とは、ジェネリック医薬品の種類の一つであり、先発医薬品（新薬）を製造するメーカーから特許等の許諾を受けて、原薬、添加物、製造方法まで**先発医薬品と同一なジェネリック医薬品**です。

AGの特徴	AG	一般的なジェネリック
有効成分	同一	同一
原薬	同一	異なる場合が多い
添加物	同一	
製法	同一	
製造工場	原則同一	
形状・色・味	同一	
効能・効果	同一	同一
自己負担	先発医薬品の4～5割	先発医薬品の4～5割

(資料提示後) AGの処方意向

Q10: オーソライズド・ジェネリック(AG)に対する先生の処方意向をお知らせください。



※TOP2(%):「一般のジェネリック医薬品よりも、積極的に処方したいと思う」+「一般のジェネリック医薬品よりも、処方したいと思う」

実は、専門医もオーソラ イズド・ジェネリックスを 知らない

桑島先生は「ジェネリック医薬品は臨床試験を行っていないのでエビデンスはない」とおっしゃるが、AGをご存じですか？



知らなかった。先発薬と全く同じAGであれば問題ない！

武藤

桑島巖先生

臨床研究適正評価教育機構（J-CLEAR）理事長

でも、AGには実は種類がある



材料



レシピ



コック



キッチン

全て先発メーカー製品と同じ、子会社が小分け販売

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
いらない

生物学的
同等性試験
必要な場合がある

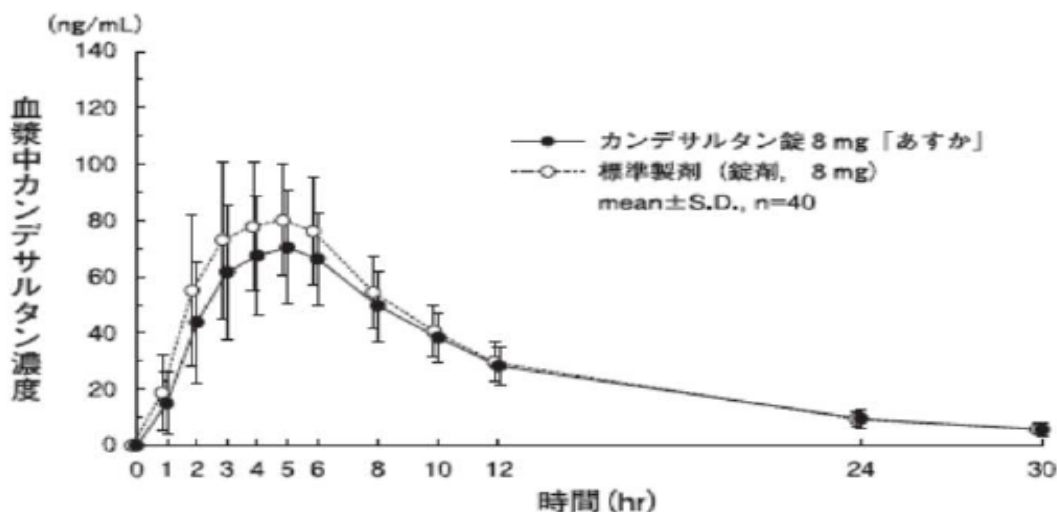
1) 生物学的同等性試験⁶⁾

<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、Cmax）について統計解析を行った結果、AUC₀₋₃₀ 及び Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.867) \sim \log(0.958)$ 及び $\log(0.813) \sim \log(0.950)$ で生物学的同等性の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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)



ジェネリック医薬品の開発の手法

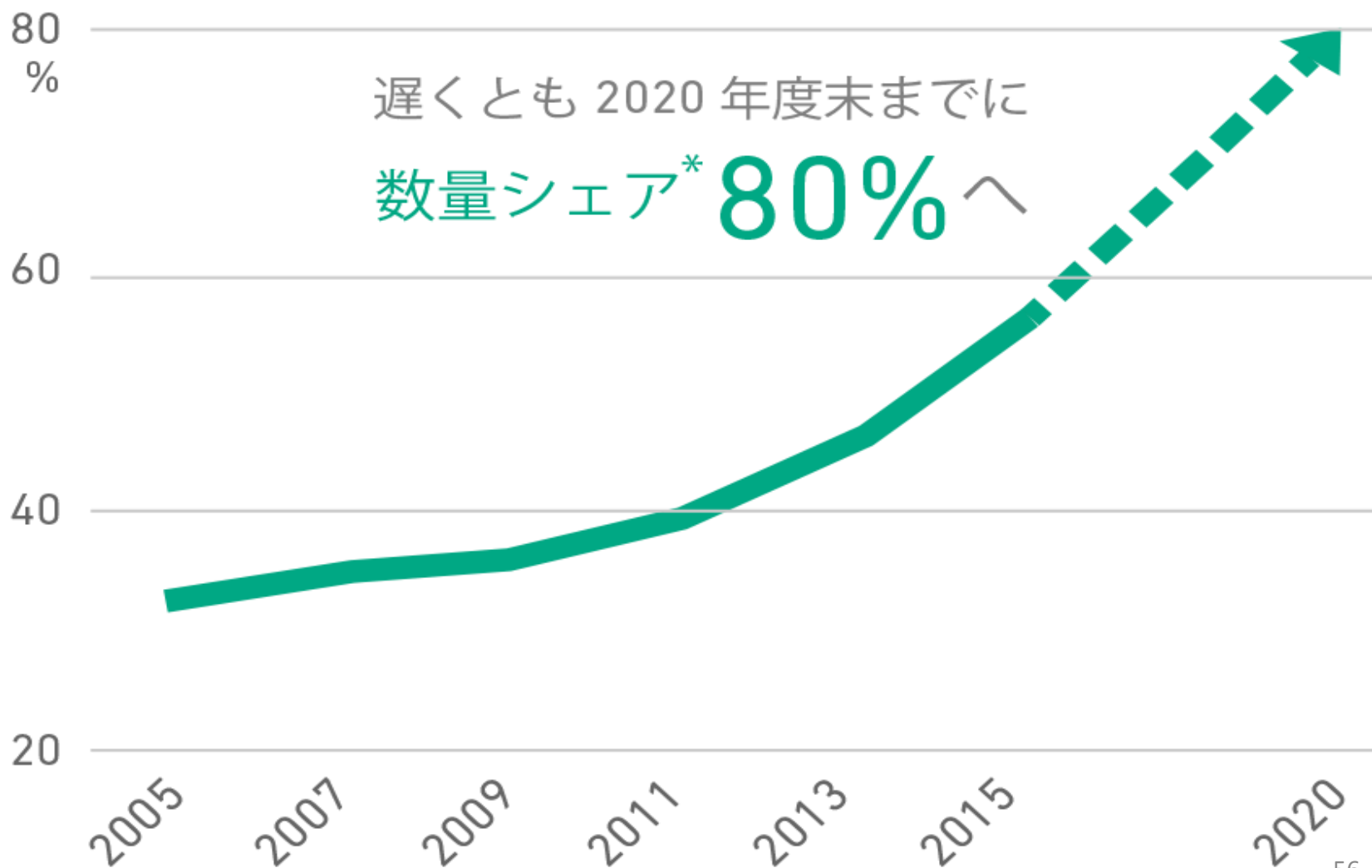
	単独または共同 開発	小分け	承 継	導 入 (仕入)
概要	開発から承認取得まで 単独または共同で実施	第三者が承認を取得した申請データを用い申請し、承認を取得	製造販売承認を第三者から引き継ぐ	第三者が承認を取った品目を仕入れ販売する
承認 ホルダー	単独または共同 開発メーカー	小分けを受けたメーカー	承継されたメーカー	第三者
承認 タイミング	同時	第三者の承認書をもとに申請を実施した後、1年後	承継手続き3ヶ月後	承認はもたない
製品名	〇〇「自社屋号」	〇〇「自社屋号」	〇〇「自社屋号」	〇〇「第三者屋号」
包装表示	製造販売元： 自社名	製造販売元： 自社名	製造販売元： 自社名	製造販売元：第三者 販売元：自社名
薬事対応	有	有	有	無
GVP・クレーム 対応	有	有	有	有
薬価	先発品薬価×0.5 (10社超は ×0.4)	先発品薬価×0.5 (10社超は ×0.4) ※先行GEが既に発売 されている場合最低薬価	第三者製品の薬価	第三者製品の薬価

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）



17年に70%、18～
20年度末までの間の
なるべく早い時期
に80%以上達成

2020年度末までに80%！

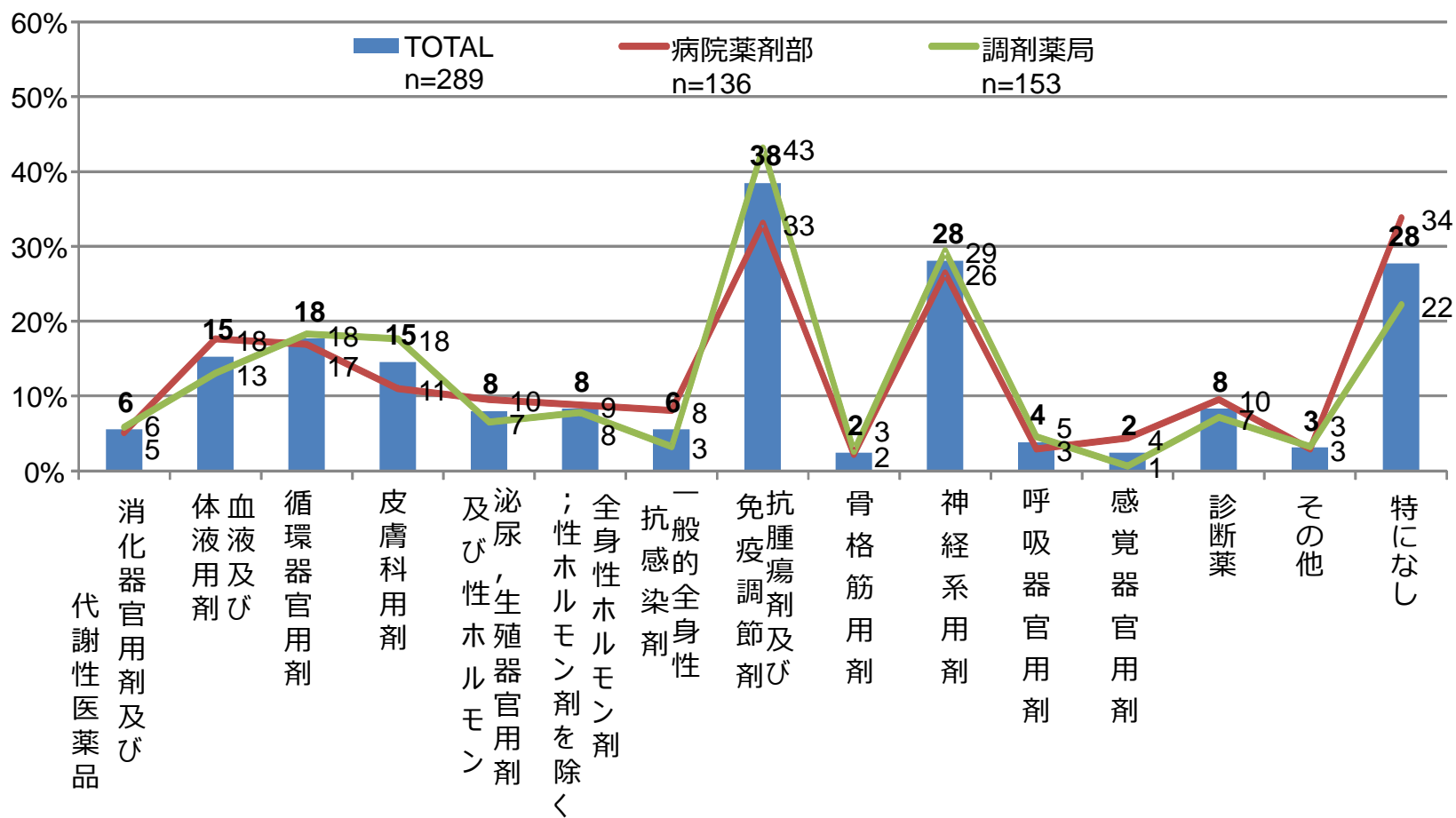


80%目標達成は大変、
富士登山で言えば八合目の難所



後発品を積極的に調剤しない、調剤にくい領域

Q3：後発品を積極的に調剤していない、あるいは後発品を調剤しにくい領域の薬剤はありますか。



8合目では置き換え困難品目の
置き換えが必要

置き換え困難薬の御三家

抗がん剤、免疫抑制剤、向精神薬

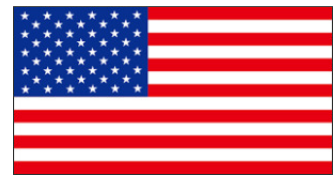
オーソライズドジェネリック
の力の見せ所！

④米国の薬局薬剤師




MTM と CDTM

米国の薬局に学ぶ、日本の薬局の近未来



MTM (薬物治療管理) とは？ (Medication Therapy Management)

- 単なる調剤業務に留まらず、患者中心のケアプロセスに関わる業務
- 個々の薬剤に注目するのではなく、薬物治療マネジメントサイクル全体を評価する
 - 薬物療法レビュー
 - 薬歴
 - 薬剤に関するアクションプラン
 - 介入あるいは紹介
 - 記録とフォローアップ
 - アウトカム評価



MTMの事例 アッシュビル・プロジェクト

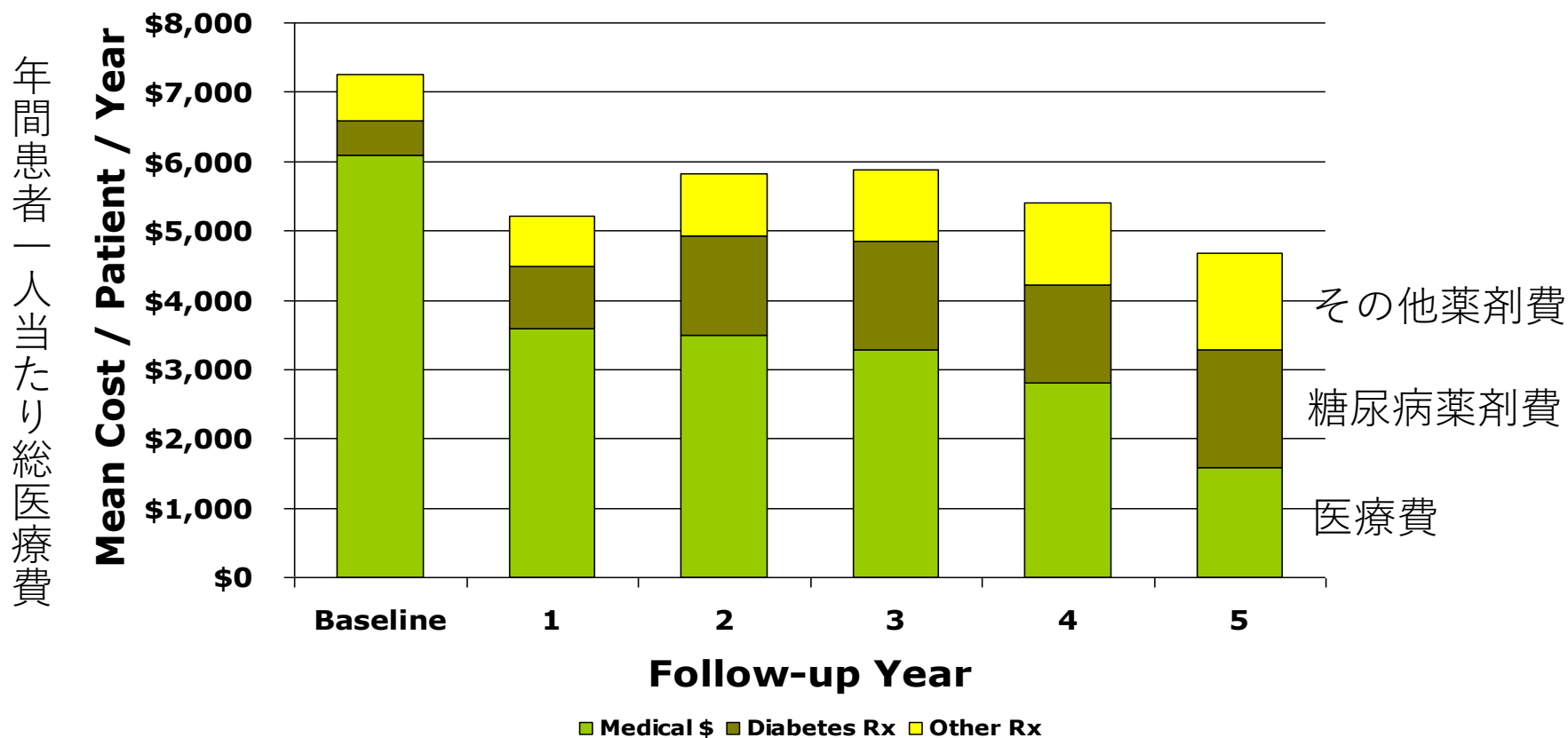
ノースカロライナ州アッシュビル

アッシュビルプロジェクト



- 経緯
 - ノースカロライナ大学と地元薬剤師の企画を、アッシュビル市が採用し、1997年からスタート
- 取り組み内容
 - 糖尿病患者に対する、薬局薬剤師による定期的カウンセリングの実施（血糖・血圧、服薬・療養指導）
 - 企業・団体が糖尿病患者の薬剤費・カウンセリングフィーを全額負担（20～60分/回、1～2ドル/分）
 - 服薬アドヒアランス向上により、重症化予防に貢献、医療費削減につながった。
- 医療費削減効果
 - 5年で一人当たり医療費の34%（24万円）の削減に成功
 - 高血糖や低血糖などによる救急受診や入院が減った
 - 現在、事業化され全米で100以上の企業・団体が採用

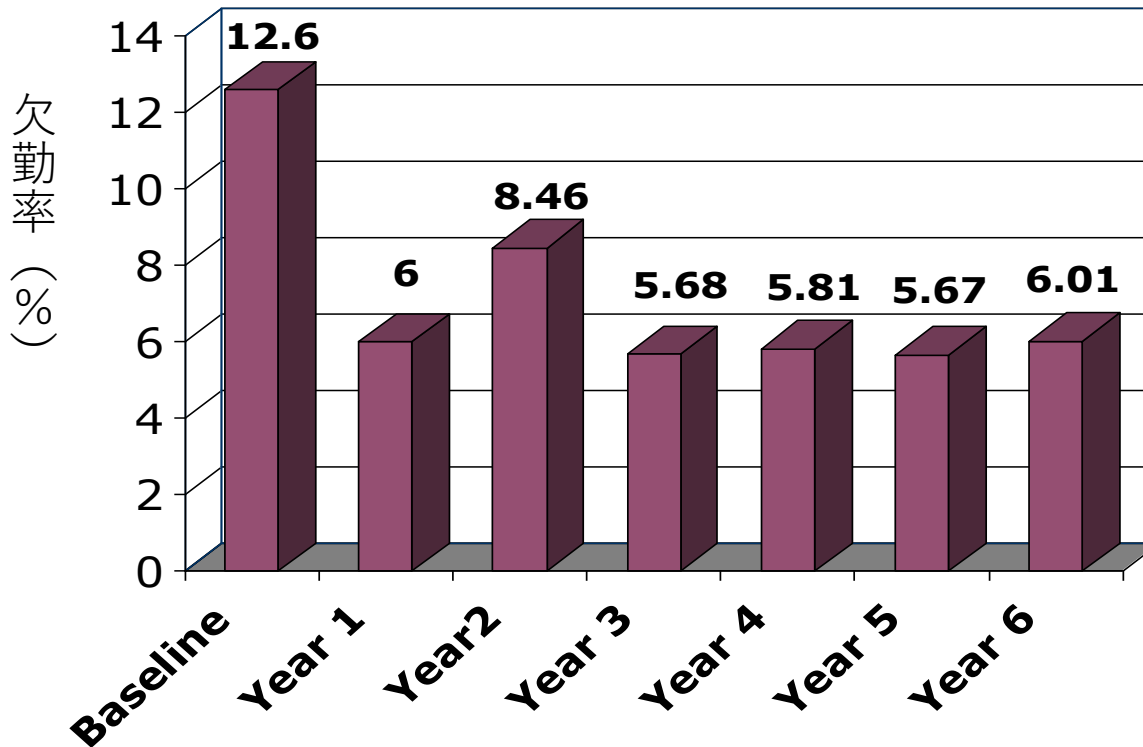
アッシュビル総医療費削減効果



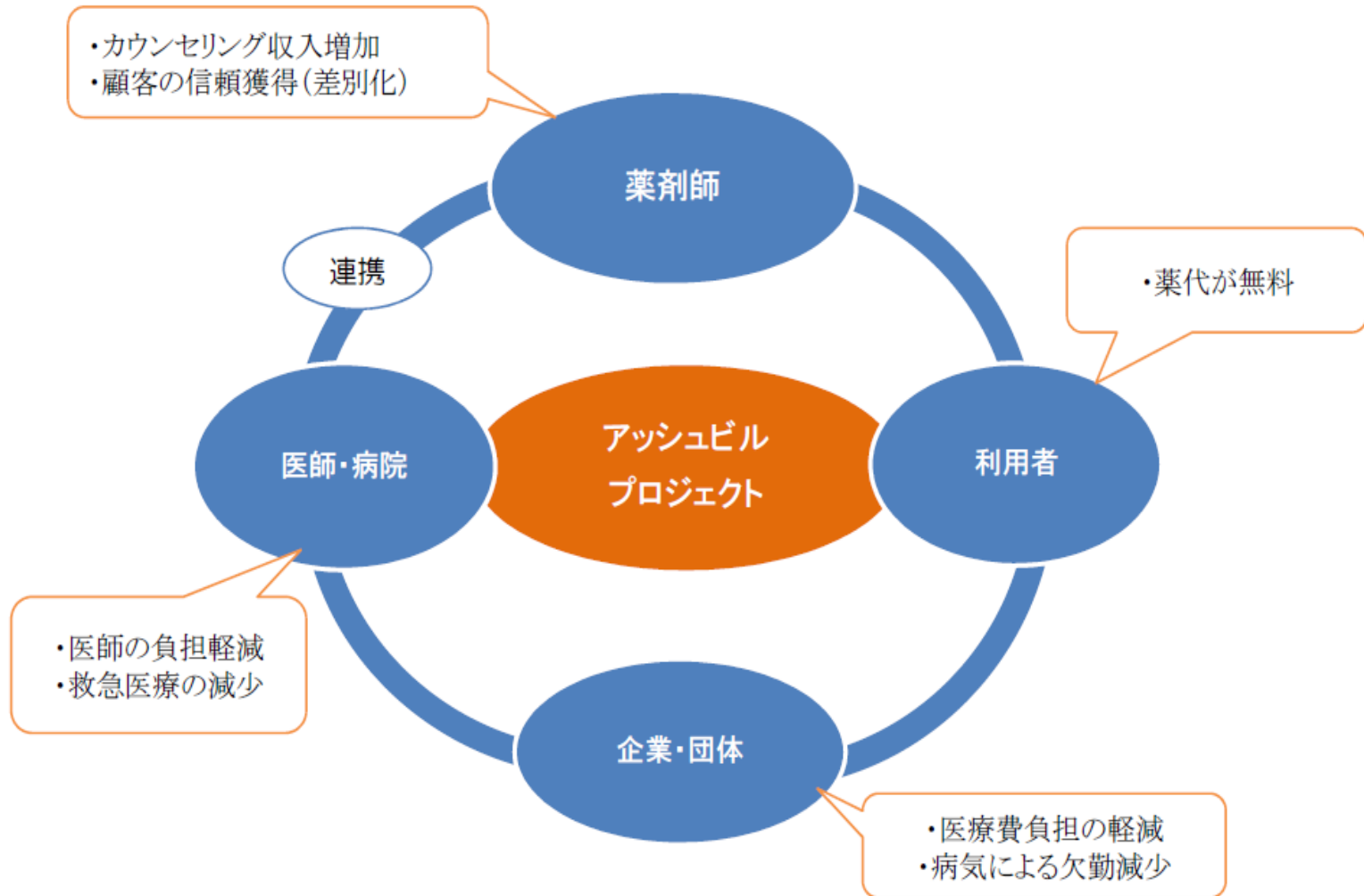
Cranor CW, Bunting BA, Christensen DB.. *J Am Pharm Assoc.* 2003;43:173-84.

APhA. Pharmacists Improving Care and Reducing Costs for Your Plan Participants. Available at: www.pharmacist.com

アッシュビル市の糖尿病による欠勤率低下



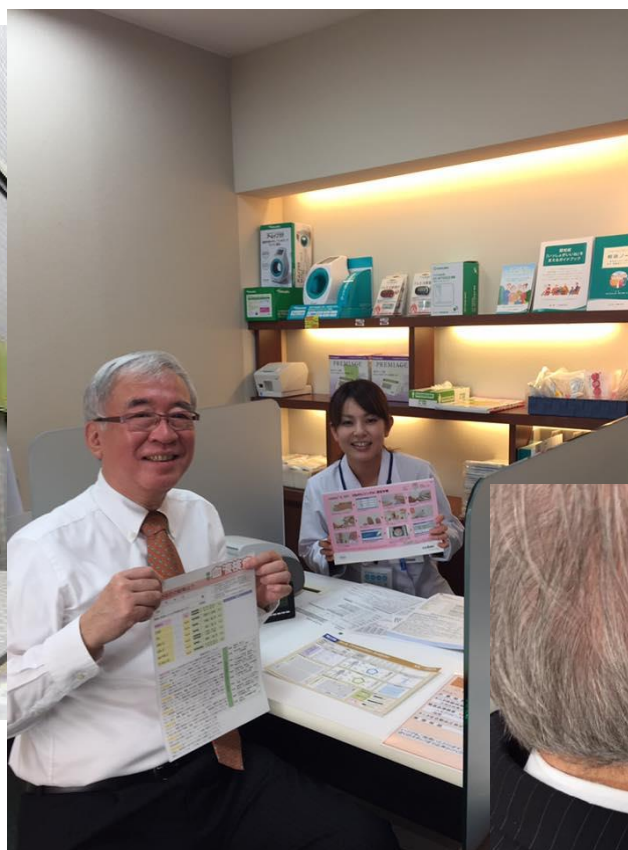
アッシュビルプロジェクト



健康サポート薬局で 自己採血で検体測定



日本調剤麻布十番薬局（港区）



ヘモグロビン A 1 C とコレステロール値
が6分でわかる！ 超便利！

CDTM（共同薬物治療管理）とは？



- 米国臨床薬学会（ACCP）の定義
- Collaborative Drug Treatment Management)
- 「一人以上の医師と薬剤師の間の共同実務契約（CPA：Collaborative Practic Agreement）であり，その契約のなかで，資格を付与された薬剤師は，プロトコールとして規定された内容に沿って働き，患者を評価し，薬物治療と関連する臨床検査を指示し，医薬品を投与し，投与計画を選択し，開始し，モニタリングし，継続し，修正するなどの専門的な責務を担うことが許される。」

MTMとCDTMとの違い

- 患者に対する薬物療法の適正化という目的は同じ
- **MTM**は従来の法律の範囲内で実施でき、必ずしも新たな契約や法律改正を必要としない
- **CDTM**は州法の改正が必要、**CDTM**の方がより多彩な業務が含まれており、医師との事前プロトコールと契約を必要とする

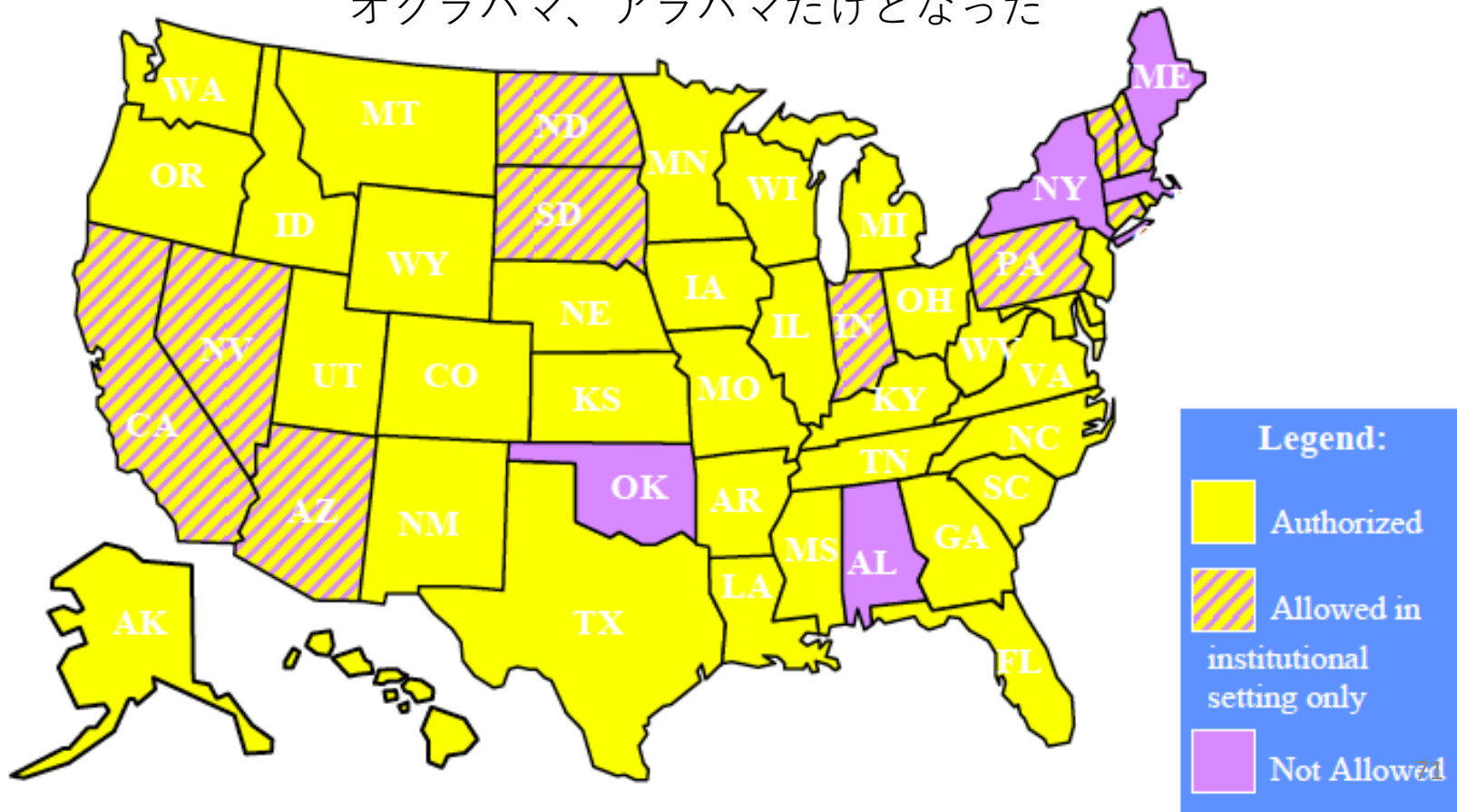
C D T M の歴史



- C D T M (Collaborative Drug Treatment Management)
 - 1970年代-カリフォルニア州及びワシントン州で制度が樹立
 - 患者のケアを向上させるために専門的訓練を受けた有資格の薬剤師が薬の処方をする。
 - 1980年代に法案が通過し、薬剤師が医師と共同で作成したプロトコルの基づいて処方することが可能になった。

Collaborative Drug Therapy Management

現在では、CDTMが州法で認められていないのが
 オクラホマ、アラバマだけとなった



CDTMの米国の現状



- 医師及び薬剤師の間で交された、共同実践作業の契約（CPA）を行う
- 薬剤師の行為、行動の順序を指導し、役割、手続き及び従うべき決定基準を示す（プロトコール）
- ある一定の状況の下では、薬剤師に限定的な処方権や検査オーダー権を移譲することもできる。
- 薬剤師がワクチン接種を行うところもある。
- 薬剤師の慢性疾患管理に寄与する
 - 高脂血症、喘息、抗血液凝固、糖尿病、高血圧
 - 予防接種

**Model Agreement for Collaborative Drug Therapy Management (CDTM)
for Community Pharmacy Practice Settings**

(A sample agreement provided by the Massachusetts Board of Registration in Pharmacy)

Part I. Parties to the CDTM Agreement

A. Authorized Pharmacist

Name:
License No.
Practice Location:

Email Address:
Work Telephone:
Home Telephone:
Mobile Telephone:
Fax Number:
Emergency Contact Info:

B. Supervising Physician

Name:
License No.
Practice Location:

Email Address:
Work Telephone:
Home Telephone:
Mobile Telephone:
Fax Number:
Emergency Contact Info:



Part II. Scope of CDTM Practice – Disease States, Prescriptive Practice Authority, Guidelines and Protocols

A. List the disease state(s), and detail scope of practice, being co-managed under the CDTM Agreement

Disease State	Scope of Practice	Applicable Prescriptive Practice Guidelines and Protocols (attach or reference)
Asthma Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
Diabetes Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
Hypertension Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
Hyperlipidemia Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
Congestive Heart Failure Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
HIV or AIDS Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	
Osteoporosis Diagnosis: Primary <input type="checkbox"/> Co-morbid <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Initiate, modify or discontinue medications <input type="checkbox"/> Order and evaluate laboratory tests <input type="checkbox"/> Obtain and check vital signs <input type="checkbox"/> Collect and review patient histories <input type="checkbox"/> Other: _____	



疾患別の事前
プロトコール

米国の薬局のワクチンショット



CDTMの実施事例（1）

- フェアビュー・ヘルス・サービス（ミネソタ州）

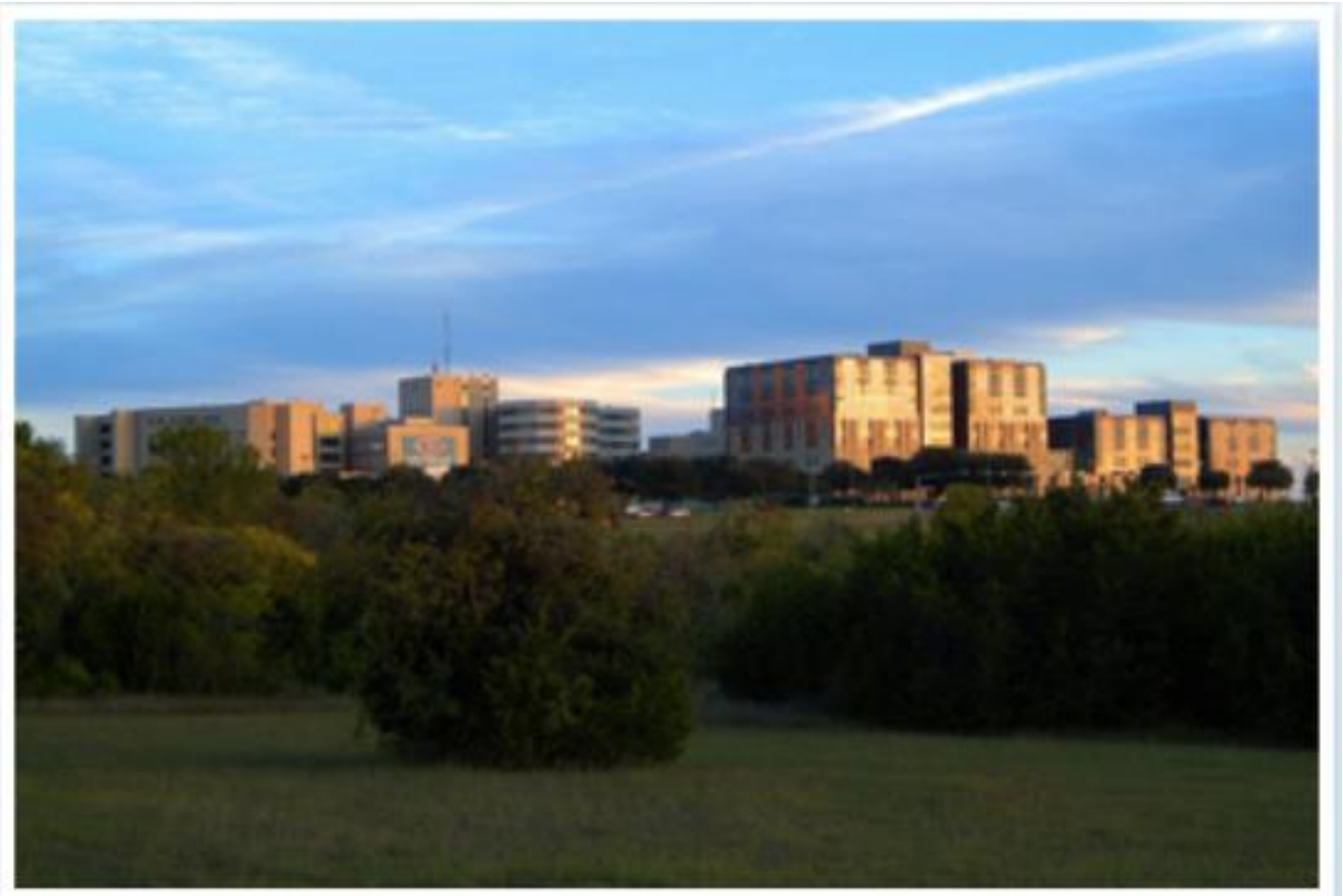


CDTMの実施事例（1）

- フェアビュー・ヘルス・サービス
 - 6カ所のプライマリケアクリニックにおいて、1999年にCDTMを導入した。
 - 特別な訓練を受けた薬剤師は「認定ファーマシューティカルケア・プラクティショナー」としてフェアビュークリニックの院長と契約を結び、クリニックおよび薬局においてCDTMを実施した。
 - 2004年までに、4000人以上の患者に対して、12000件以上の薬物治療に関わる問題を特定し解決に導いた。

CDTMの実施事例（2）

- スコット & ホワイト・ヘルスプラン（テキサス州）



CDTMの実施事例（2）

- スコット & ホワイト・ヘルスプラン
 - 当初は糖尿病と心不全が対象。その後、喘息と高血圧にも実施。
 - 薬局の薬剤師は医師と契約を締結。
 - 薬剤師は加入者と毎月面会し指導。
 - 糖尿病患者については比較対照群と比べて血糖コントロールが良好であった。薬剤費と外来診療費用は増加したが、入院費用が低下したため、トータルでは医療費削減。

CDTMの実施事例（3）

- カイザーパーマネンテ・オブ・ジョージア
（ジョージア州）



CDTMの実施事例（3）

- カイザーパーマネンテ・オブ・ジョージア
 - アトランタ地域のHMOで、15医療機関をもつ
 - 加入者数は25万人以上
 - CDTMの対象患者は脂質異常症、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患
 - 臨床薬剤師とプライマリケア医により事前に患者ごとのプロトコールが作成される
 - プロトコールは2年間有効
 - プロトコールには、薬物療法の変更、量の変更、検査値のモニタリング、アスピリン治療の開始のアルゴリズムなどが含まれている。

CDTMの実施事例（3）

- カイザーパーマネンテ・オブ・ジョージア
 - 情報共有のために電子カルテ(EMR)を活用している。
 - 検査が必要な患者、治療目標に達していない患者、医師の診察を1年以上受けていない患者などが特定できる。
 - 患者も電子カルテを閲覧したり、医療者にメッセージを送ったり、検査結果を見たり、受診の予約を入れたり、薬剤のピックアップや配送に関する注文を行うことなどができる。

質問コーナー

