

教育講演

ジェネリック医薬品の新たなロードマップ

～80%への4つのカベ～



国際医療福祉大学大学院教授
武藤正樹

DPC病院として
ジェネリック医薬品使用比率
70%



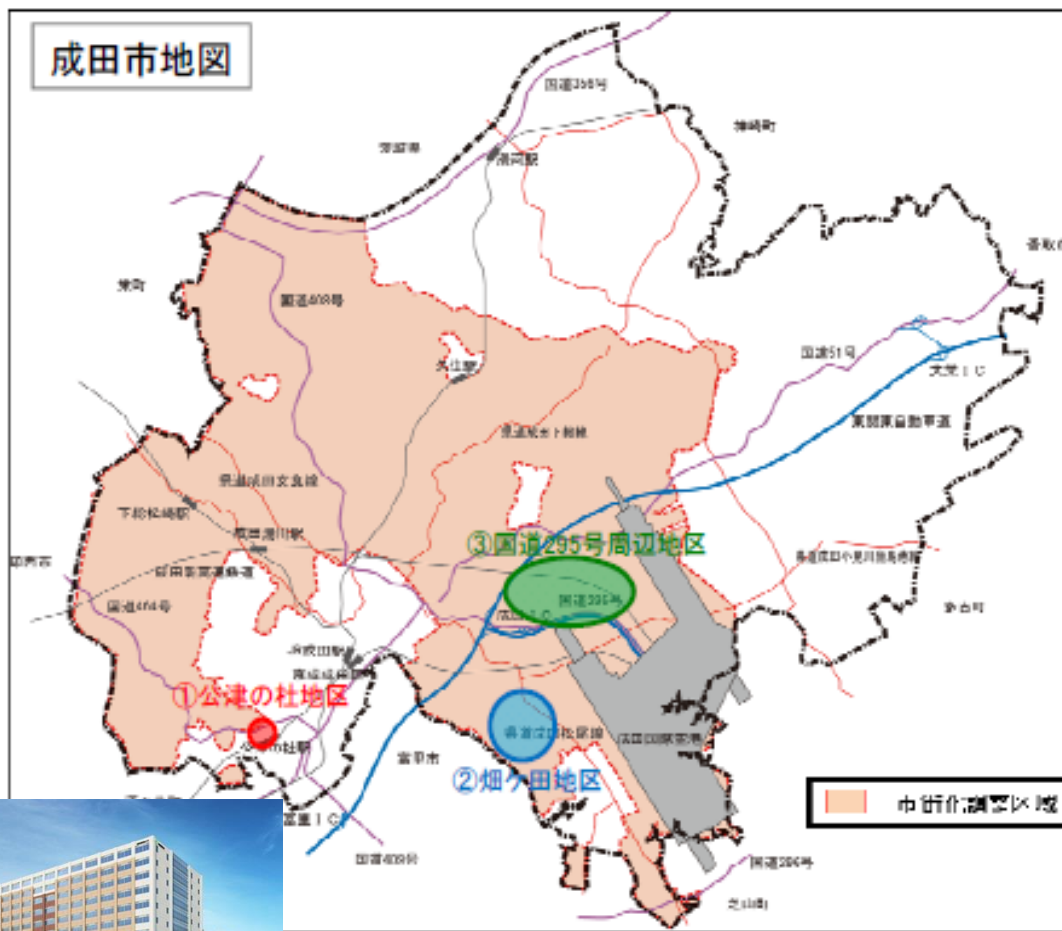
国際医療福祉大学三田病院
2012年2月新装オープン！

国家戦略特区「国際医療学園都市構想」

成田市に
医学部を！

1. 構想の概要(4)

成田市と国際医療福祉大学は、「公津の杜(教育ゾーン)」および「畑ヶ田地区(学術・医療集積ゾーン)」で医学部をはじめとした大学の学部・学科と附属病院などの施設を整備します。



①公津の杜地区

【教育ゾーン】

- 医学部 (1学科)
- 看護学部 (1学科)
- 保健医療学部
(当初4学科⇒順次拡大)

②畑ヶ田地区

【学術・医療集積ゾーン】

- 附属病院
- トレーニングセンター
- グラウンド・テニスコート
- 駐車場

③国道295号周辺地区

【医療産業集積ゾーン】

- 製薬会社
- 診療機材メーカー
- 計測器メーカー
- 福祉設備メーカー
- 画像診断機器メーカー



**INTERNATIONAL
UNIVERSITY OF
HEALTH AND WELFARE**

New School of Medicine will be established in Narita in April 2017 (Government approval of the establishment in process)



目次

- パート1
 - 医師のカベ
- パート2
 - 原薬のカベ
- パート3
 - フォーマジュラリーのカベ
- パート4
 - バイオシミラーのカベ



パート1

医師のカベ

～ジェネリック医薬品に対する
医師の不信・不安～

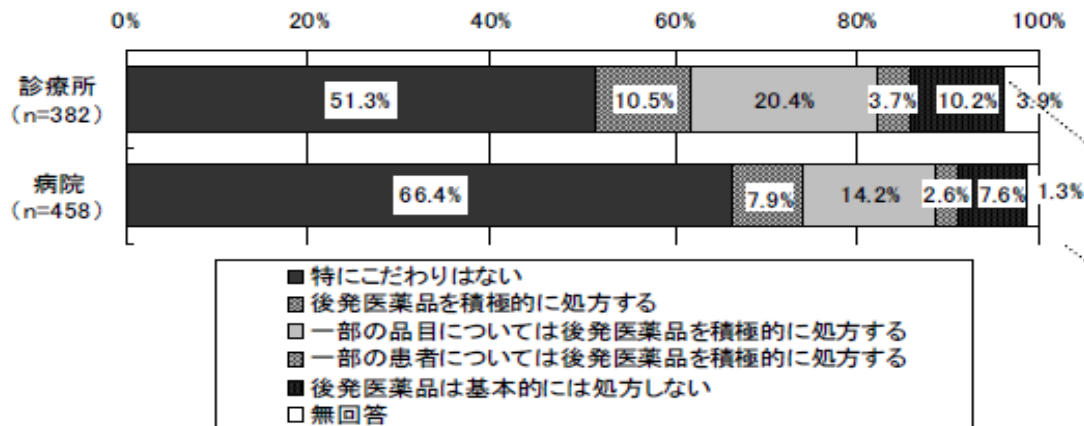


ジェネリック医薬品に対する 医師・薬剤師・患者の不安・不信

安かろう悪かろうの「ゾロ品」イメージが抜けきらない
日本のジェネリック医薬品の
品質が、年々向上していることが周知されていない
ジェネリック医薬品の正しい理解がなされていない

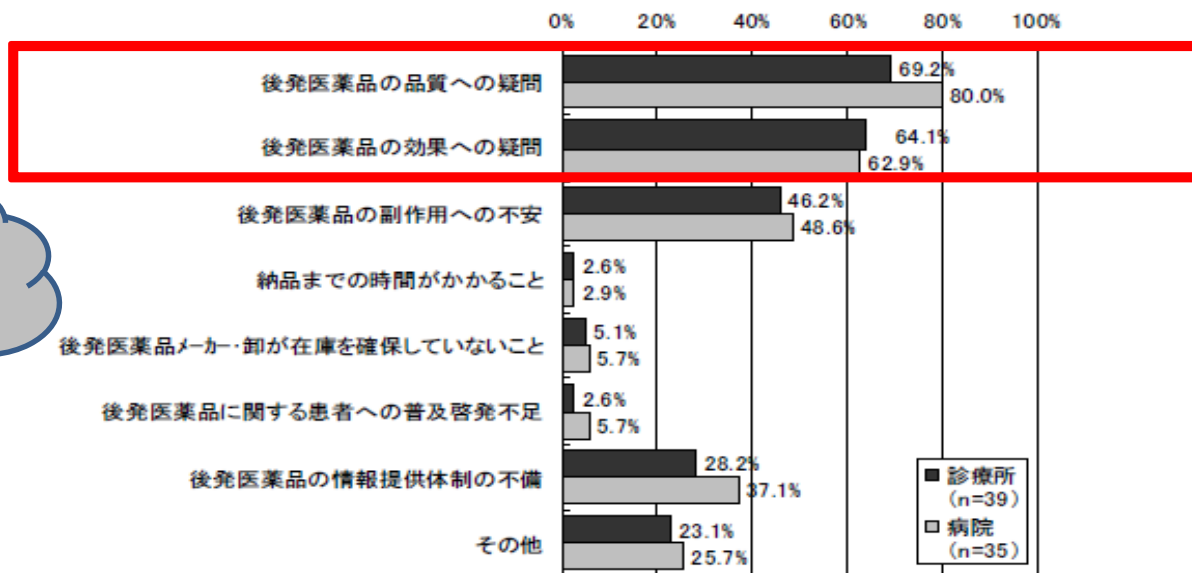


図表 112 外来診療における後発医薬品の処方に関する考え（医師ベース）



(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。

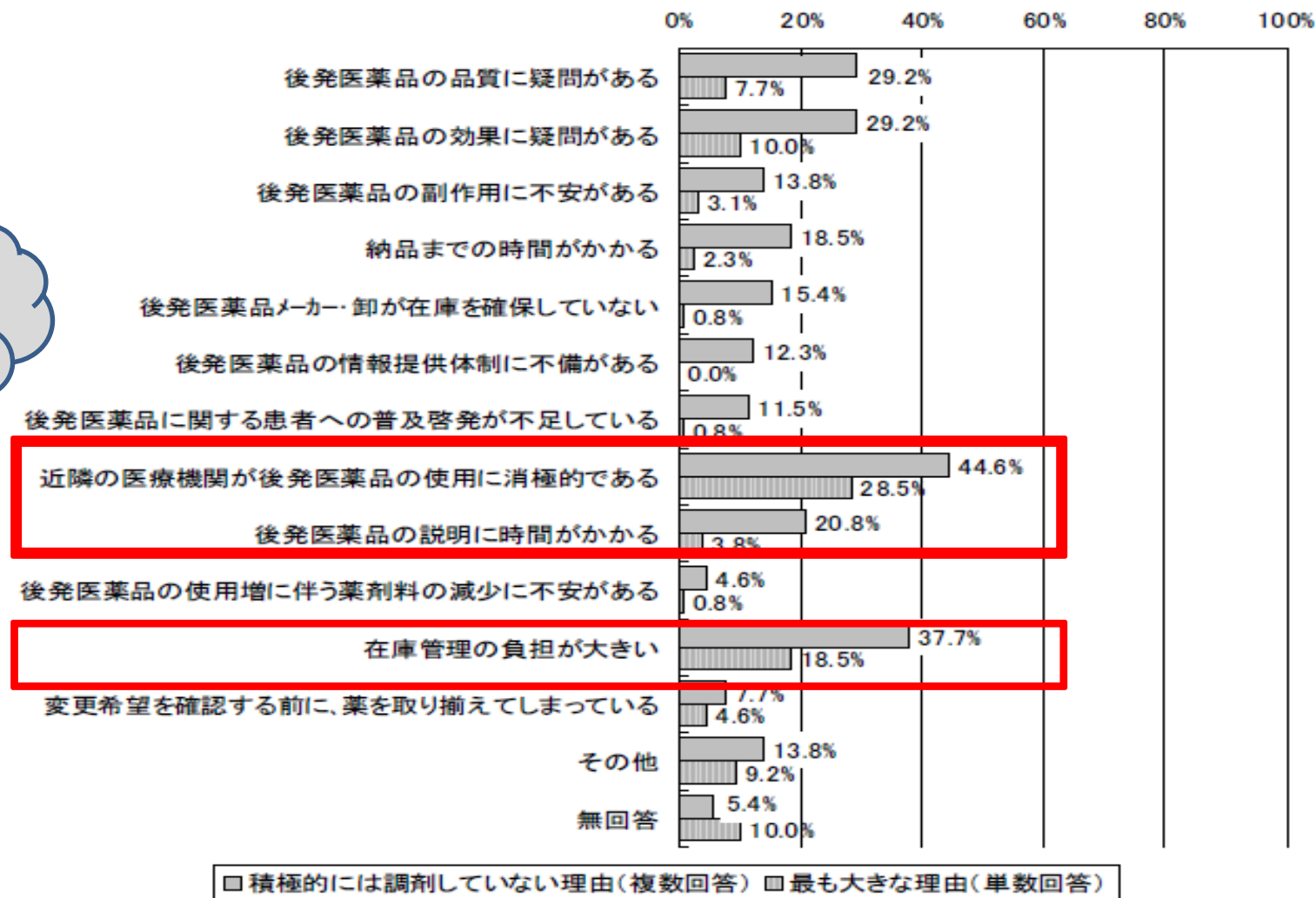
図表 113 外来診療において後発医薬品を基本的には処方しない理由
 (「後発医薬品は基本的には処方しない」と回答した医師、複数回答、医師ベース)



医師の不安、不信

図表 34 あまり積極的には取り組んでいない理由（「後発医薬品の説明・調剤にあまり積極的には取り組んでいない」と回答した薬局、n=130）

薬剤師
の疑問
課題



(注)「その他」の内容として、「短期処方のため」(同旨含め 2 件)、「処方医師が後発医薬品を選択」(同旨含め 2 件)、「患者が不安を感じている」(同旨含め 2 件)等が挙げられた。

平成24年度診療報酬結果検証に係る特別調査

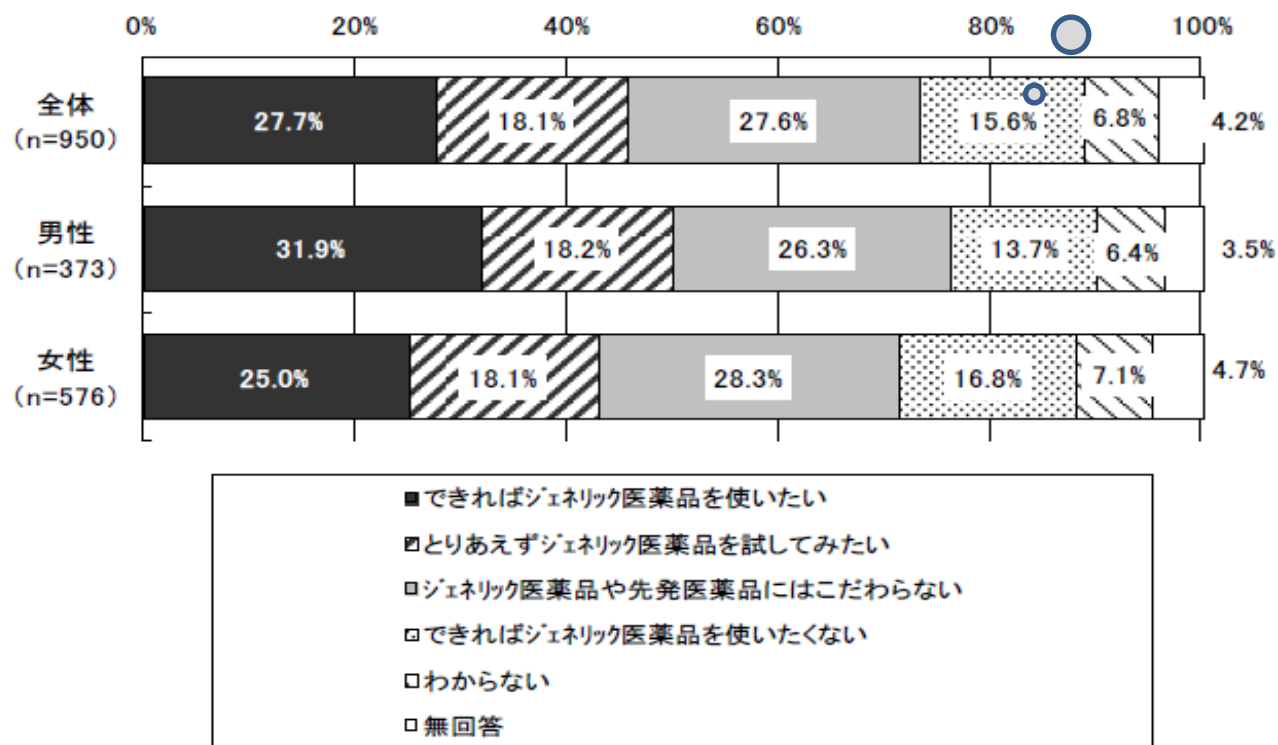
(4) ジェネリック使用に関する経験・意向等

①ジェネリック医薬品に関する使用意向等

1) ジェネリック医薬品の使用に関する考え

患者の意向
「ジェネリックを
使いたくない」
女性に多い

図表 175 ジェネリック医薬品の使用に関する考え (男女別)



(注) 「全体」には、性別について無回答の1人が含まれる。

専門医のカベ

実は、ジェネリック医薬品に
対する不信は専門医にも強い

有効成分が
同じジェネリ
ックは臨床
試験をする
必要はない



ジェネリックは
臨床試験をして
いないのでエビ
デンスがない！

武藤

桑島巖先生

臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)理事長

なぜ日本の専門医は ジェネリック医薬品に対して 不信・不安を持つのか？

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と？

- 原薬・製剤の品質に問題があるのではないかと？
- 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と？
- 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

		先発	後発			先発	後発
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)

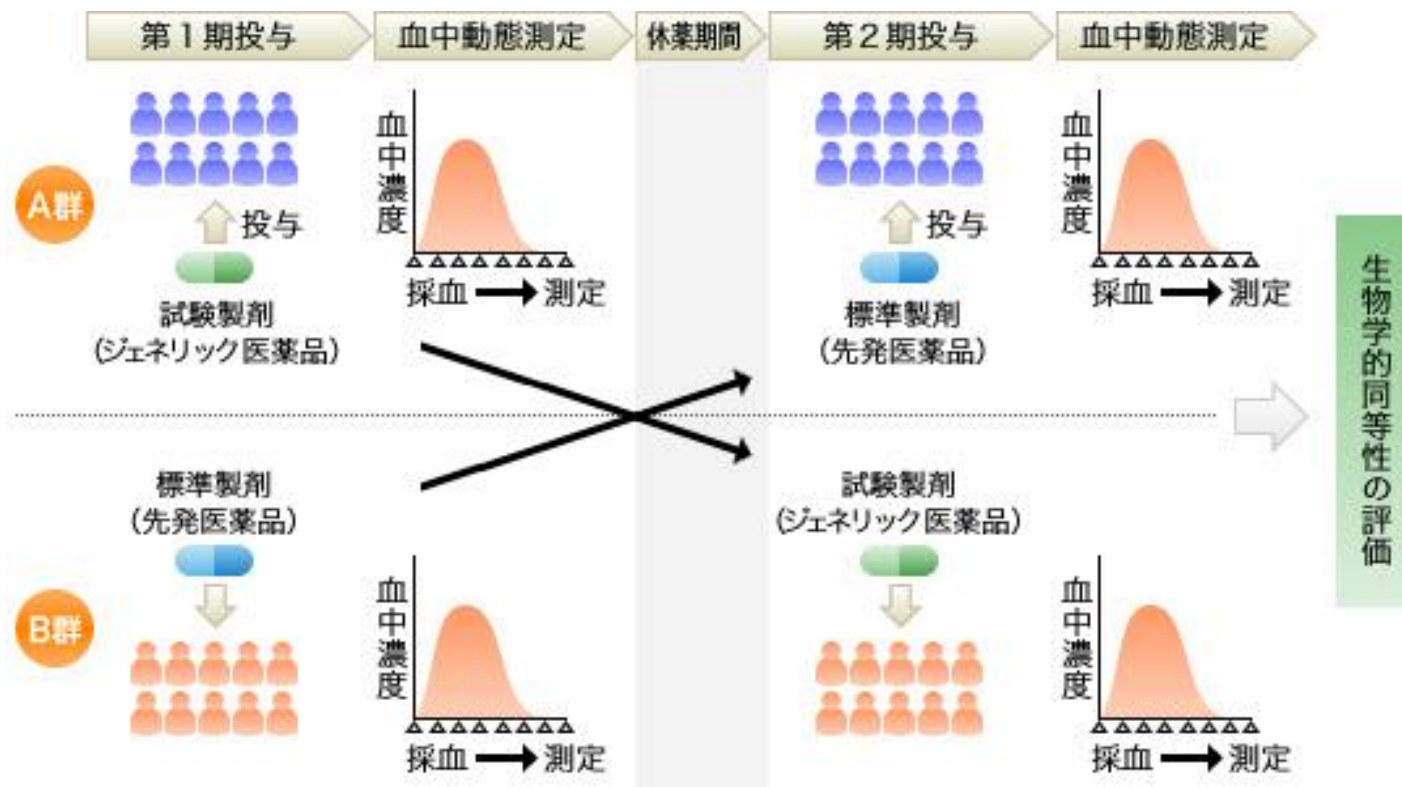
ジェネリック医薬品の 承認申請に必要な3つの試験

- 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(Cmax、AUC)
 - 溶出試験→オレンジブック

臨床試験は省略することができる

生物学的同等性試験(健康人)

クロスオーバー試験



承認方法に対する不信と誤解

ジェネリック医薬品では
臨床試験が省略されている

Q かつては後発品も臨床試験
を行っていたって本当？

臨床上の有効性、安全性の
同等性を確認する方法

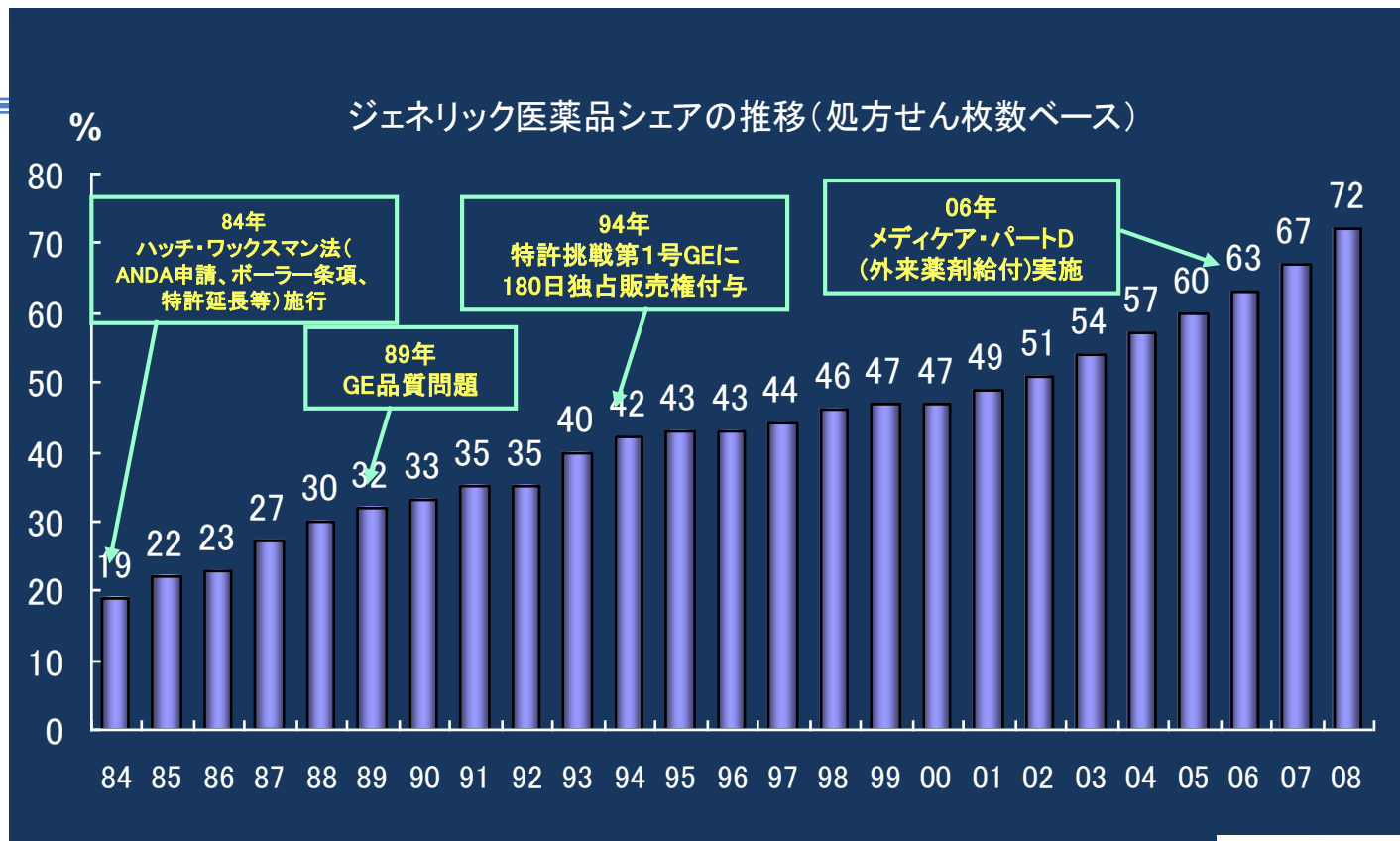


日米ジェネリック医薬品シンポジウム (米国大使館 2009年12月)



米国マイラン、フェザー社長、コーリー会長 佐藤社長

米国のジェネリック医薬品普及推移



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+ブランドドGE)

(2008年：Moving Annual Total, Nov. 2008)



1984年ハッチ・ワックスマン法以前は後発品も臨床試験を行っていた

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



米国でもジェネリック医薬品に
対する専門医の不信感は強かった



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

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

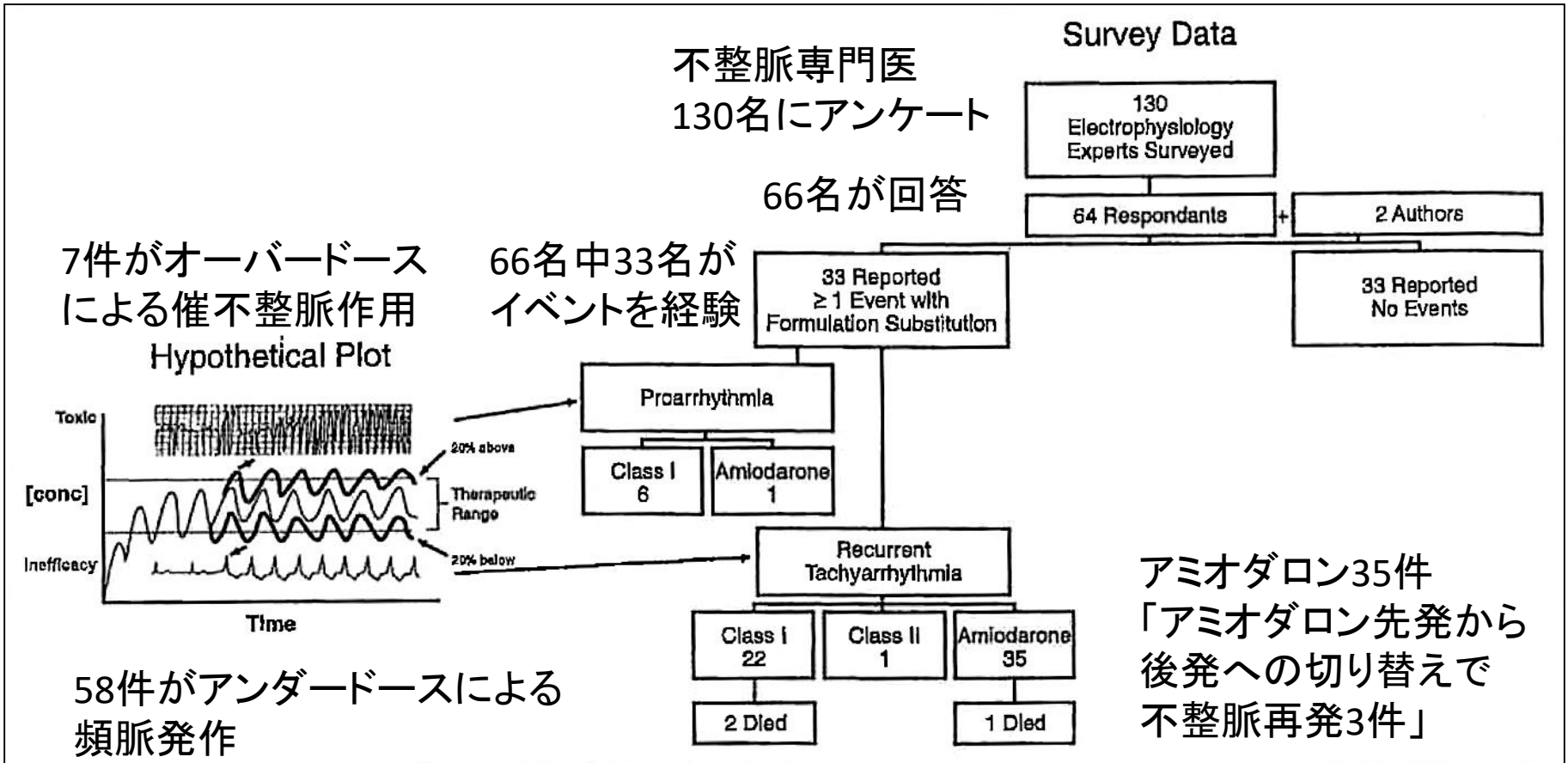
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

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).

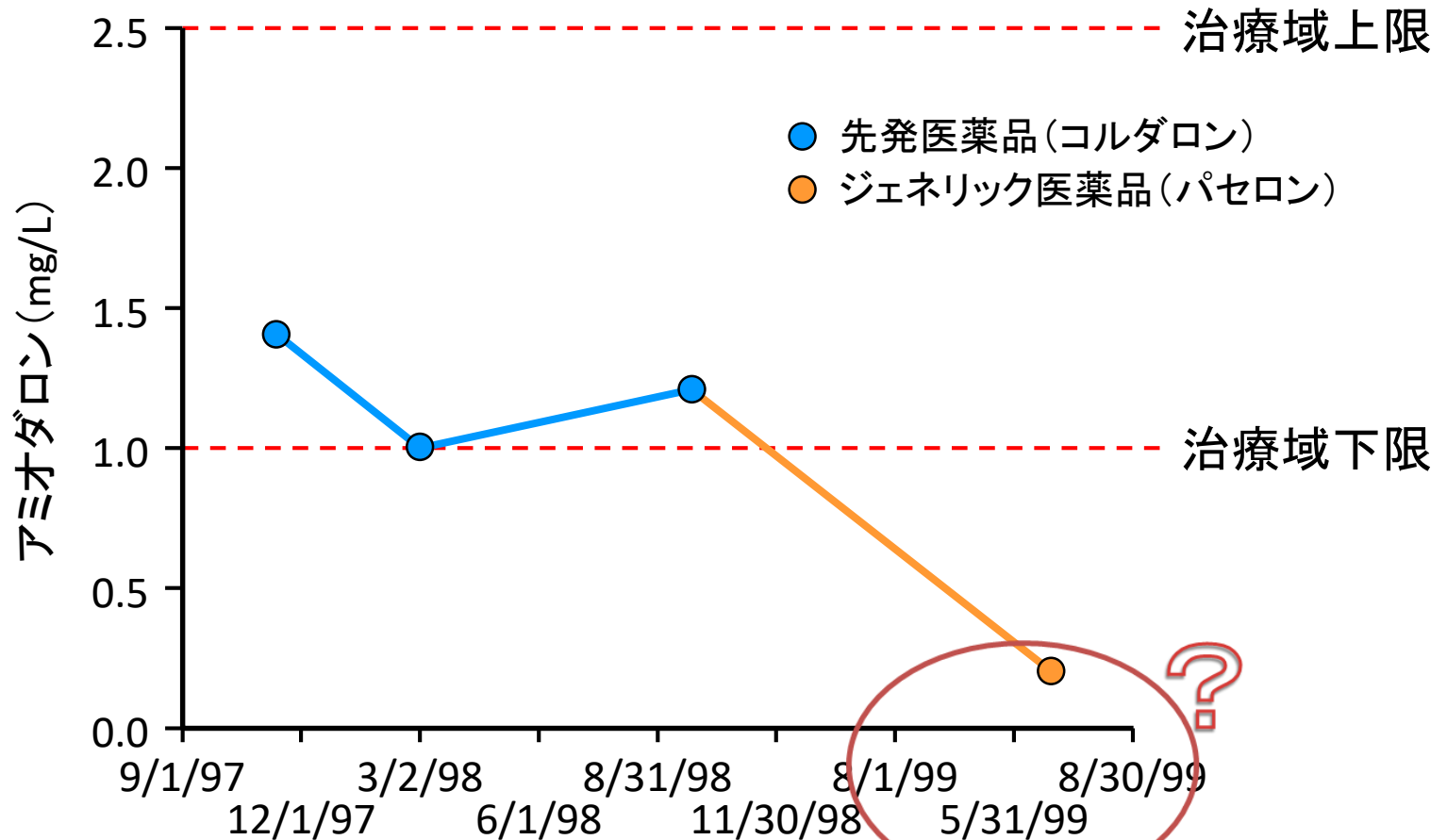
Additionally, there were 2 definite and 5 probable

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.

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.

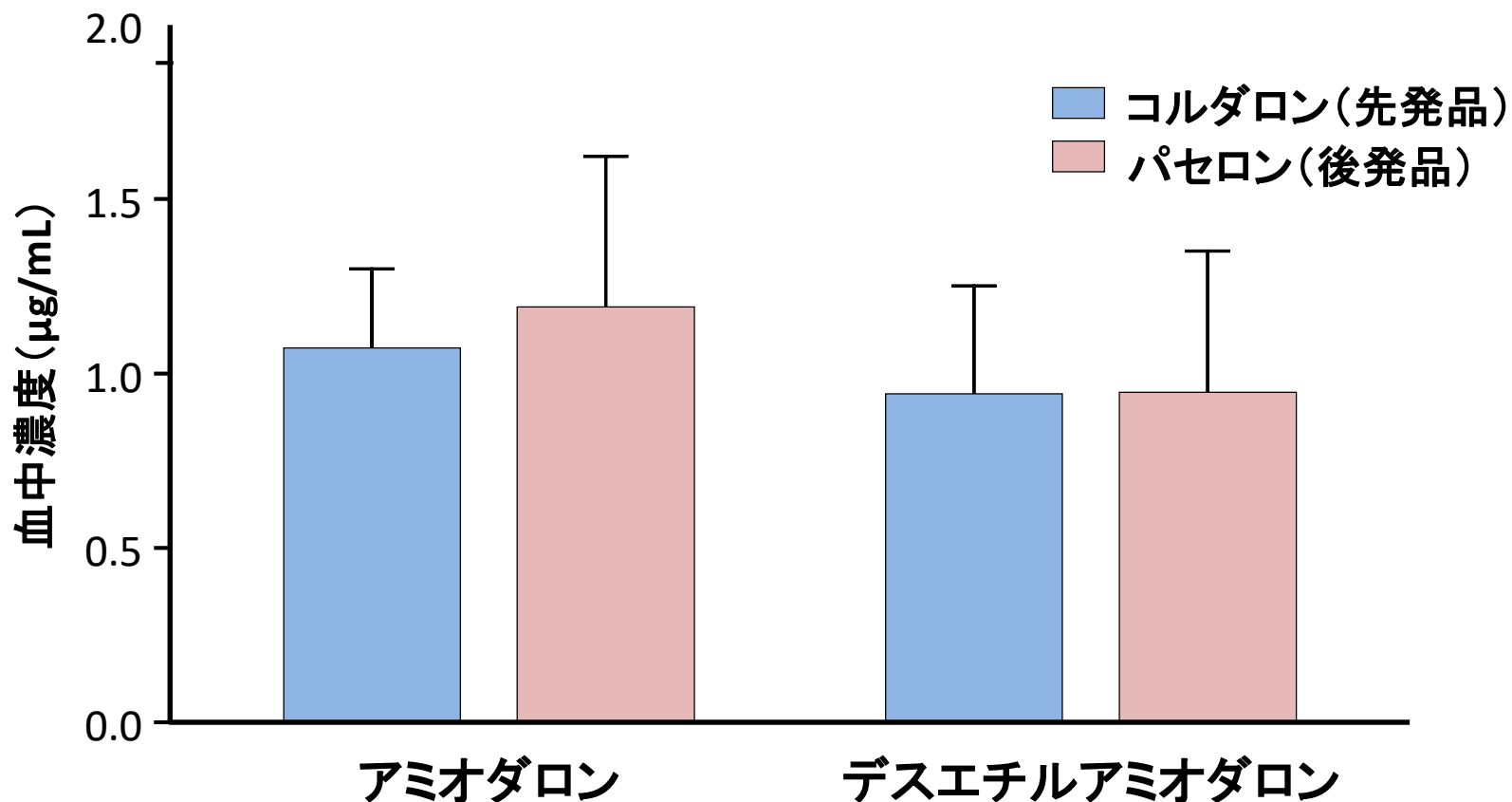
RESULTS: Seventy-seven patients had steady-state plasma concentrations documented for each product at the same dose. The mean steady-state plasma concentrations of amiodarone were not significantly different for Cordarone compared with Pacerone (1.07 ± 0.48 vs. 1.19 ± 0.66 $\mu\text{g/mL}$, respectively); 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.

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。

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

A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Dec. 3, 2008
Vol300 No21

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,

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,

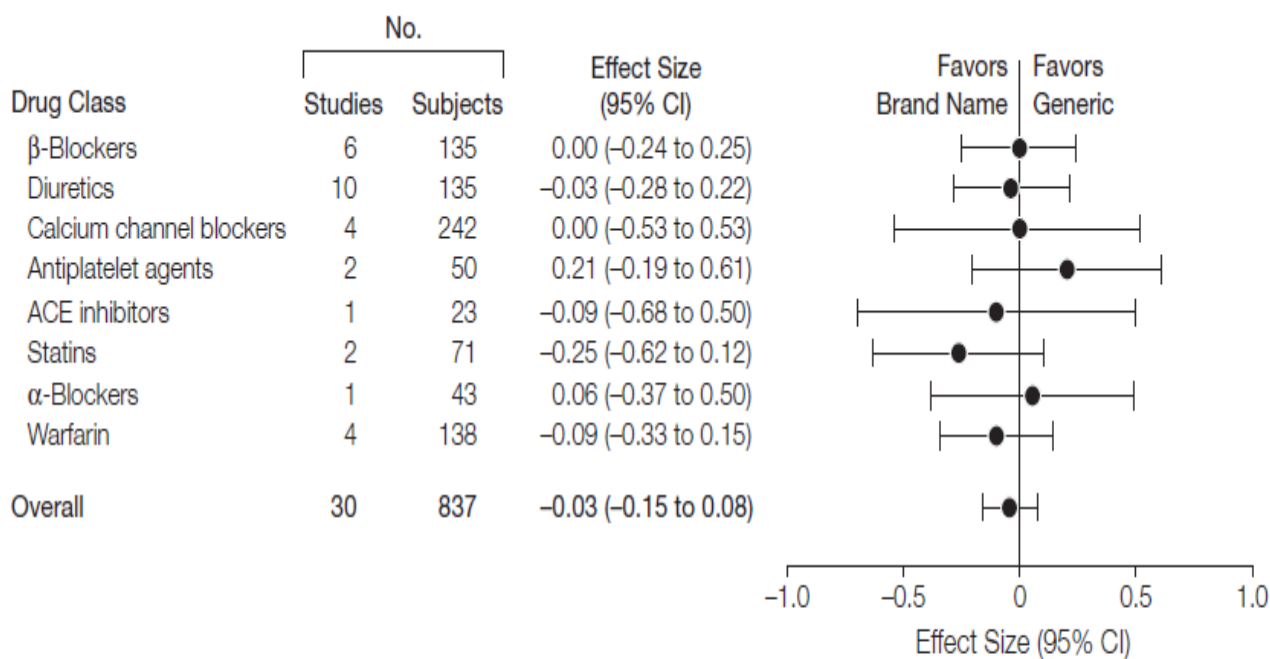
THE PROBLEM OF rising prescription drug costs has become a critical policy issue, driving the budgets of public/private insurers and contributing to adverse outcomes by reducing adherence to important medications.^{2,3} Drivers of elevated drug costs include brand-name drugs, which have higher prices during a period of market protection and market exclusivity approval by the Food and Drug Administration (FDA).⁴ To contain costs, many payers and providers

ジェネリック医薬品と先発品の臨床的同等性に関するメタ解析論文

1984年から2008年までに発表された循環器薬の先発品とジェネリック医薬品に関する47論文(そのうち38論文がランダム化比較試験を行っていた)についてメタ分析を行っている。

対象薬剤:βブロッカー、利尿剤、Ca拮抗剤、抗血小板凝固剤、ACE阻害剤、スタチン、ワーファリン

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.

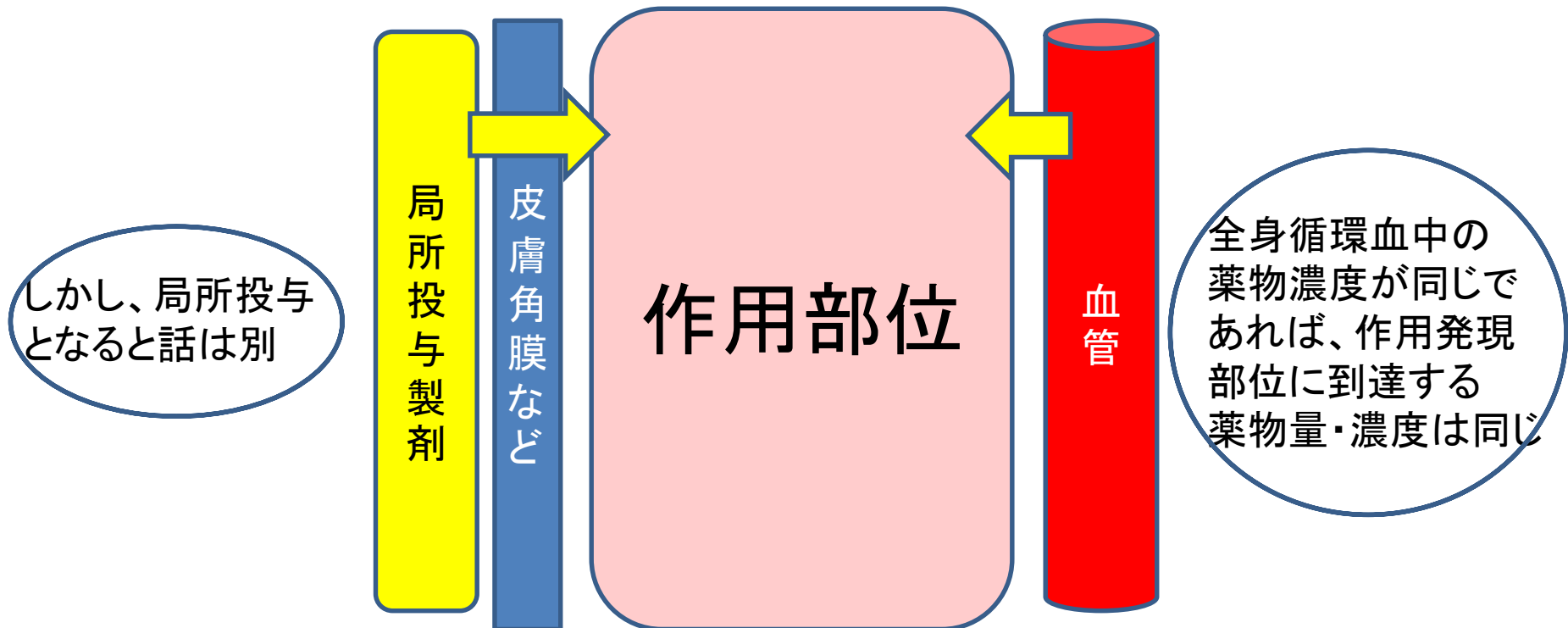
and pressure a
between b
versions of a
, New York
Two studi
tistically si
measured cl
interval on ele
there were:
heart rate or
either of

udies evaluat
idogrel; [P
New York,
ted aspirin
the angioten
(ACE) inhibitor
erck, Whitehouse
the statin simva-

Delkenheim, Germany] and procain-
amide [Pronestyl; E. R. Squibb & Sons,
New Brunswick, New Jersey)].^{59,60} The

maintenance organization (HMO), a
commercial HMO, and a municipal hos-
pital in the United States. All of these

全身投与の薬剤であれば
血中濃度が同じであれば臨床的にも同等であると言える



臨床試験を省くことができる

緒方宏泰先生資料より

しかし、臨床試験が
必要である場合もある・・・

局所投与製剤の場合

薬理作用、臨床効果による 評価が必要な製剤

非全身投与性、すなわち局所投与、
局所作用発現性医薬品
点眼剤、貼付剤、吸入剤等

吸入粉末剤

- 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価は原則として、臨床試験を実施
 - 並行群間試験またはクロスオーバー試験
 - 被験者は気管支喘息またはCOPDを対象とする
 - 単回投与または反復投与で試験を行う
- 評価項目
 - ベースラインからトラフ1秒率(FEV1)変化量
 - ベースラインから朝のPEF変化量等

ヒト試験の免除 (Biowaiver)

- 原則的に同等であることは試験結果に基づいて確認しなくても自明である場合
 - 水溶性静脈内注射剤
 - 水溶性経口製剤
 - 消化管膜透過が律速である医薬品、添加剤の影響が無視される場合
 - 水溶液製剤
 - 添加剤、物理的・化学的性状の差異の影響が無視される場合
- BE試験免除のバイオウエーバーが海外では拡大している

パート2 原薬のカベ



CPhI

韓国企業のGMP違反で後発品企業13社 に厚労省が改善命令 (2013年1月29日)

- ・2012年相次いだ後発医薬品の販売休止問題で、国内後発品メーカーが原薬の製造を委託していた韓国のSSファーマがGMPに違反していた。
- ・厚生労働省は2013年1月29日、原薬の供給を受けていた製造販売元の国内後発品メーカー13社に対し製造管理・品質管理に関する改善命令を出した。
- ・医薬品医療機器総合機構(PMDA)が海外製造所のGMP調査を開始した2004年以降、13社に一斉に改善命令を出すのは初めて。

三田病院で抗がん剤のジェネリック置き換えに当たって医師の意見を聞きました



後発品切り替えに対する医師意見 「抗がん剤」(2008年)

- 外科医師

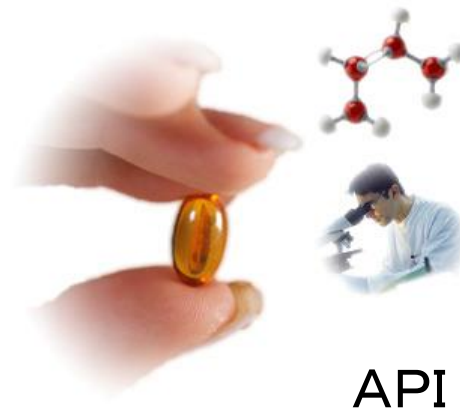
- 抗がん剤の後発薬は安全性や有効性が保障されているのか？合併症発生時や緊急時の情報提供体制は大丈夫か？
- 原薬はどこから来ているのか？
- メーカーの説明会を実施
 - タキソール→パクリタキセル(日本化薬)
 - パラプラチン→カルボプラチン(サンド)

入院患者さんへジェネリック 医薬品のお知らせ

- 当院ではジェネリック医薬品を使用することがあります。
- ジェネリック医薬品に対するご質問がありましたら担当医や薬剤師にお聞きください。
- 患者クレームは2件
 - 医師の入院患者からのクレーム1件のみ「ゾロは使ってもらいたくない！」
 - VIP患者さんから「抗がん剤のジェネリックはいやだ」
 - 抗菌剤アレルギー体質の患者から、抗菌剤のジェネリックを使って欲しくないという要望

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

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

薬価基準に収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。

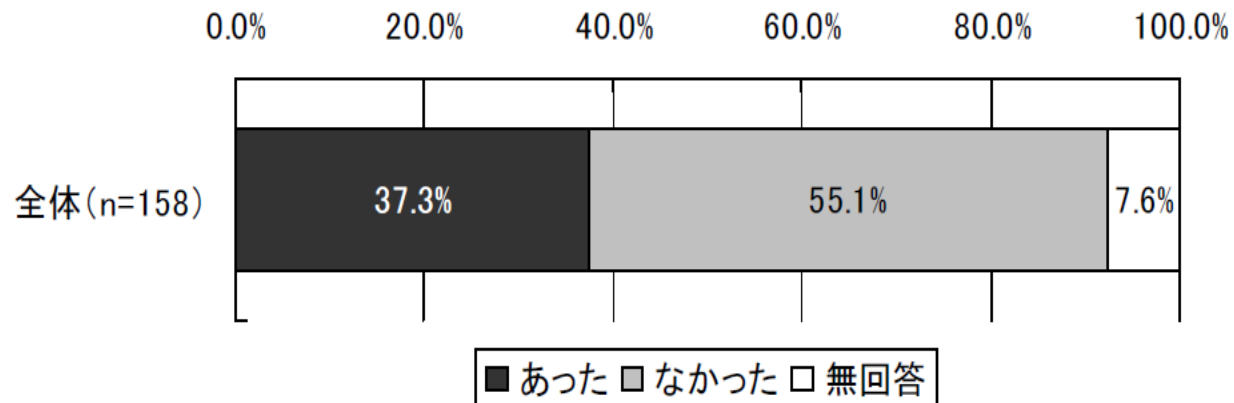
図表 11 自社もしくは輸入業者を介して粗製品又は最終品を輸入し国内精製または加工したものの調達国別の状況（平成 23 年度）

	企業数		購入金額（万円）		成分数		
		構成割合		構成割合		構成割合	
合計	255	100.0%	719,377	100.0%	299	100.0%	
アメリカ	12	4.7%	4,672	0.6%	15	5.0%	
カナダ	4	1.6%	6,115	0.9%	3	1.0%	
メキシコ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イギリス	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
フランス	15	5.9%	2,964	0.4%	13	4.3%	
スイス	4	1.6%	231	0.0%	8	2.7%	
ドイツ	12	4.7%	68,701	9.6%	12	4.0%	
ベルギー	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イタリア	15	5.9%	10,364	1.4%	15	5.0%	
スペイン	3	1.2%	4,081	0.6%	3	1.0%	
ハンガリー	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
チェコ	1	0.4%	1	0.0%	1	0.3%	
スロベニア	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
イスラエル	4	1.6%	6,133	0.9%	4	1.3%	
中国	104	40.8%	173,638	24.1%	110	36.8%	
韓国	25	9.8%	187,384	26.0%	35	11.7%	
台湾	6	2.4%	10,131	1.4%	9	3.0%	
インド	36	14.1%	215,723	30.0%	50	16.7%	
タイ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
インドネシア	1	0.4%	140	0.0%	2	0.7%	
ベトナム	2	0.8%	844	0.1%	4	1.3%	
その他	アイルランド	1	0.4%	2,171	0.3%	1	0.3%
	オランダ	1	0.4%	1,556	0.2%	1	0.3%
	スウェーデン	1	0.4%	10	0.0%	1	0.3%
	ルーマニア	1	0.4%	1,696	0.2%	1	0.3%
	オーストリア	3	1.2%	1,591	0.2%	3	1.0%
	マレーシア	1	0.4%	1,994	0.3%	1	0.3%
	サウジアラビア	1	0.4%	1,500	0.2%	2	0.7%
	ブラジル	1	0.4%	200	0.0%	3	1.0%
	東南アジア	1	0.4%	150	0.0%	1	0.3%
	ペルー・その他	N.A	0.0%	17,388	2.4%	1	0.3%

（注）企業数、購入金額、成分数の合計欄は、各回答を足し上げた数値である。

原薬調達が計画通りでできなかった

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



●PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム

「海外の原薬は大丈夫ですか？」という患者さんへの対応



?

ジェネリック医薬品は海外で製造した粗悪な原料でできているのではないですか。

先発医薬品と効き目や安全性が同等であることが証明されたものだけが、ジェネリック医薬品として承認されています。

海外の原薬の製造所に対しても、厳格なチェックが行われています。



海外原薬に対する不信が強い！

ジェネリック医薬品 品質情報検討会の事例より

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に寄せられた意見・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
- 小泉 政幸 （社）日本歯科医師会常務理事
- 村松 章伊 （社）日本薬剤師会常務理事
- 武藤 正樹 （一社）日本ジェネリック医薬品学会代表理事
- 渡邊 善照 昭和薬科大学教授
- 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教授
- 緒方 宏泰 明治薬科大学名誉教授
- 檜垣 和孝 岡山大学薬学部長
- 楠本 正明 （有）あい薬局代表取締役
- 四方田 千佳子 （一財）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
- 守安 貴子 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科長

ジェネリック医薬品品質情報検討会

後発医薬品の試験検査等の実施による品質確保

中医協 薬-2-1
25.7.31

一般国民

医療機関・大学・製薬企業

医師・薬剤師等

主な相談内容、調査試験結果の概要等を
PMDA及び国衛研HPで公表

後発品の品質に関する懸念

医薬品医療機器総合機構
相談窓口

学会発表、公表論文

・後発品の信頼に対する懸念を払拭するための、試験検査の実施

・注射剤等の原薬不純物について試験検査
・研究論文等の収集・評価

国立医薬品食品衛生研究所
ジェネリック医薬品品質情報検討会

学会等で発表

厚生労働省

ジェネリック医薬品品質情報
http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html

くすり相談窓口
<http://www.info.pmda.go.jp/kusuri/kusurijyoho.html>

・収集された情報の評価
・試験対象品目の選定
・試験結果の評価

・大学、医師会、薬剤師会、企業等10人程度で構成

地方衛生研究所

試験の実施

科学的な分析、試験調査、評価 → 信頼の基盤づくり

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

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 anaphylaxis 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 cefazolin sodium products, the chromatographic peaks of three of them overlapped with the peaks observed in the chroma-

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 に相当する欠種物は元来中に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。

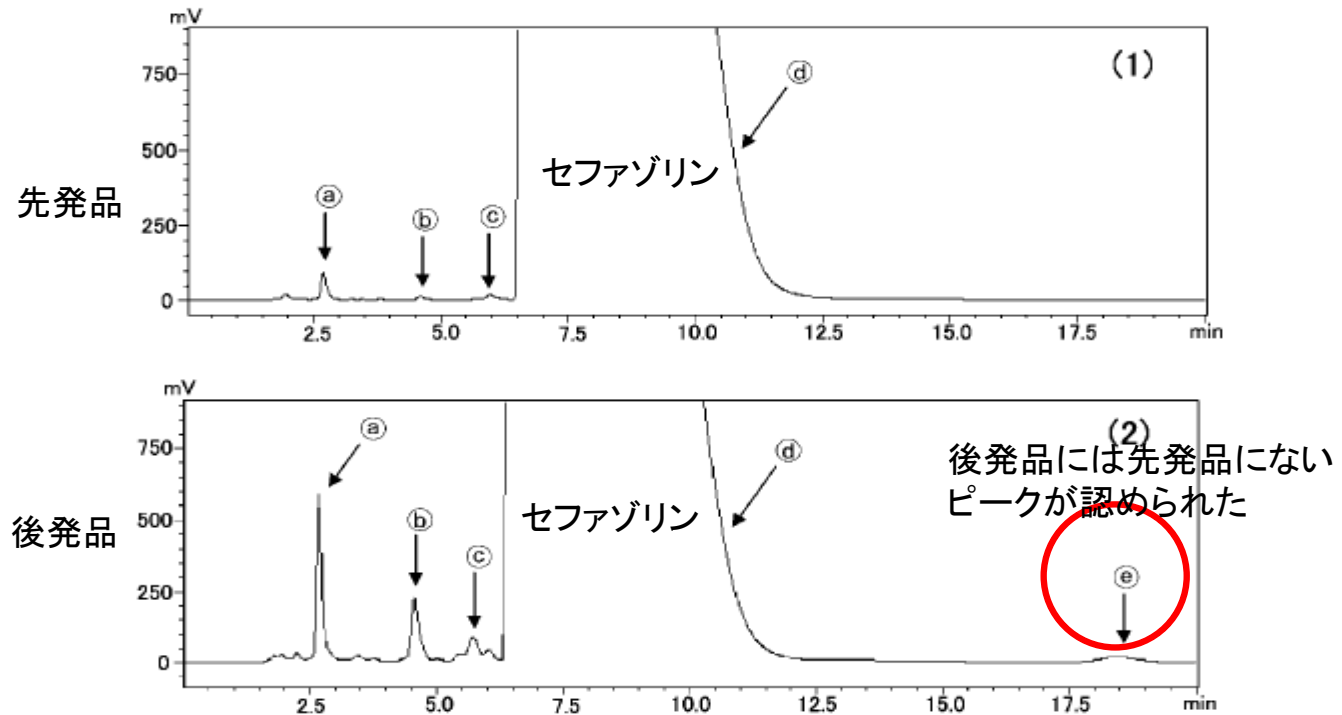


図 2. 注射用セファゾリンナトリウム製剤の HPLC クロマトグラム

(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

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。

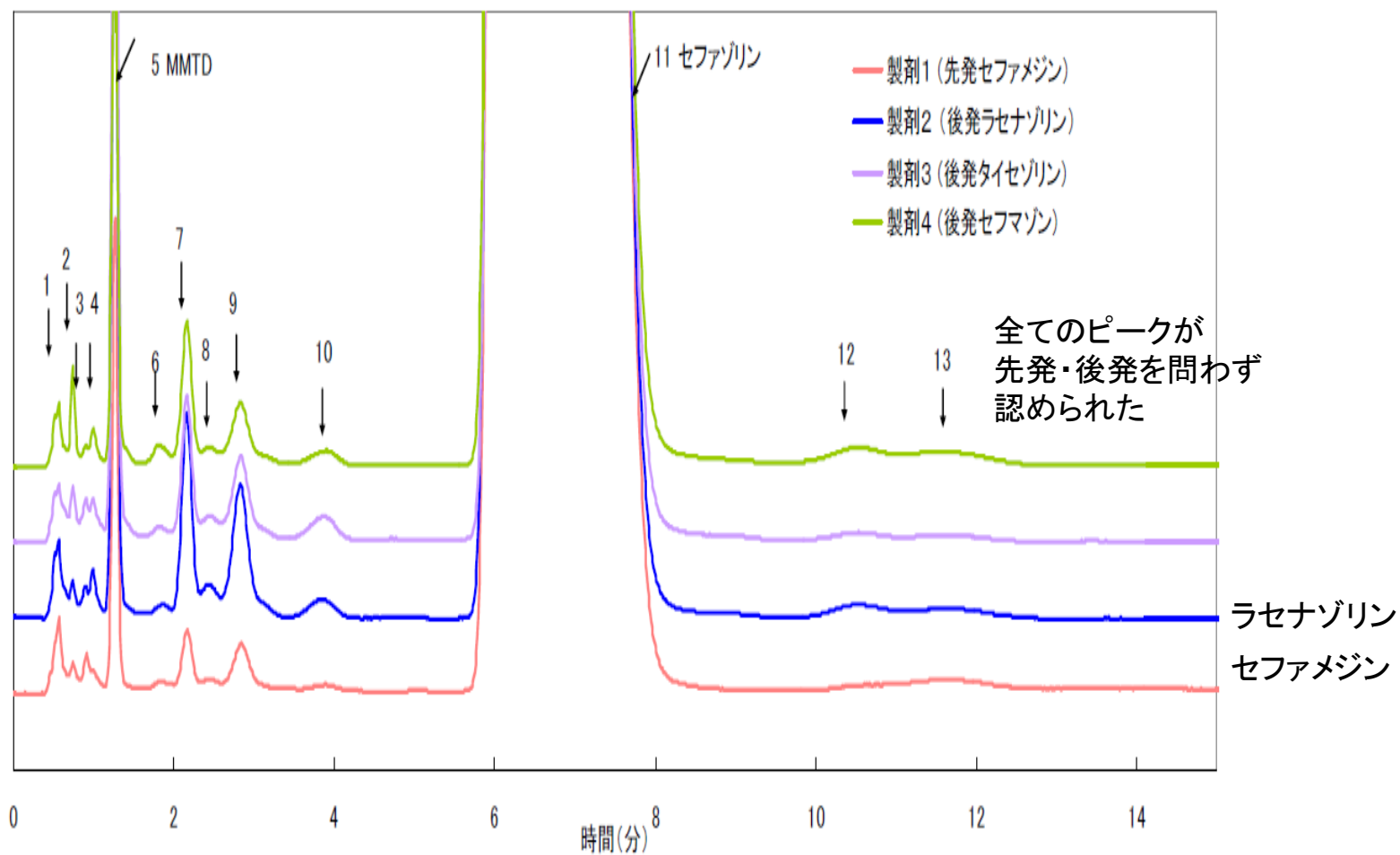
表1. 製剤リスト

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

セファゾリン類縁物質 7-Aminocephalosporanic Acid (7-ACA)

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)

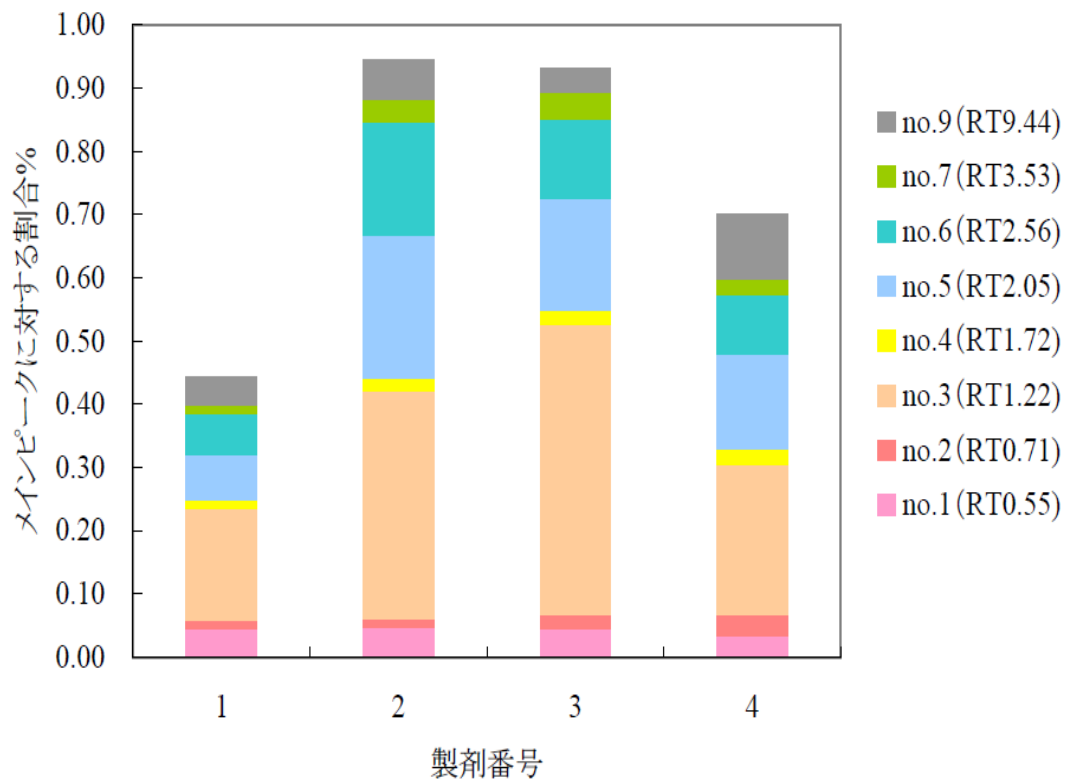


図3 注射用セファゾリンナトリウムのメインピーク以外のピーク面積のセファゾリン面積に対する割合 (%)

グリクラジド錠20mg

第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会

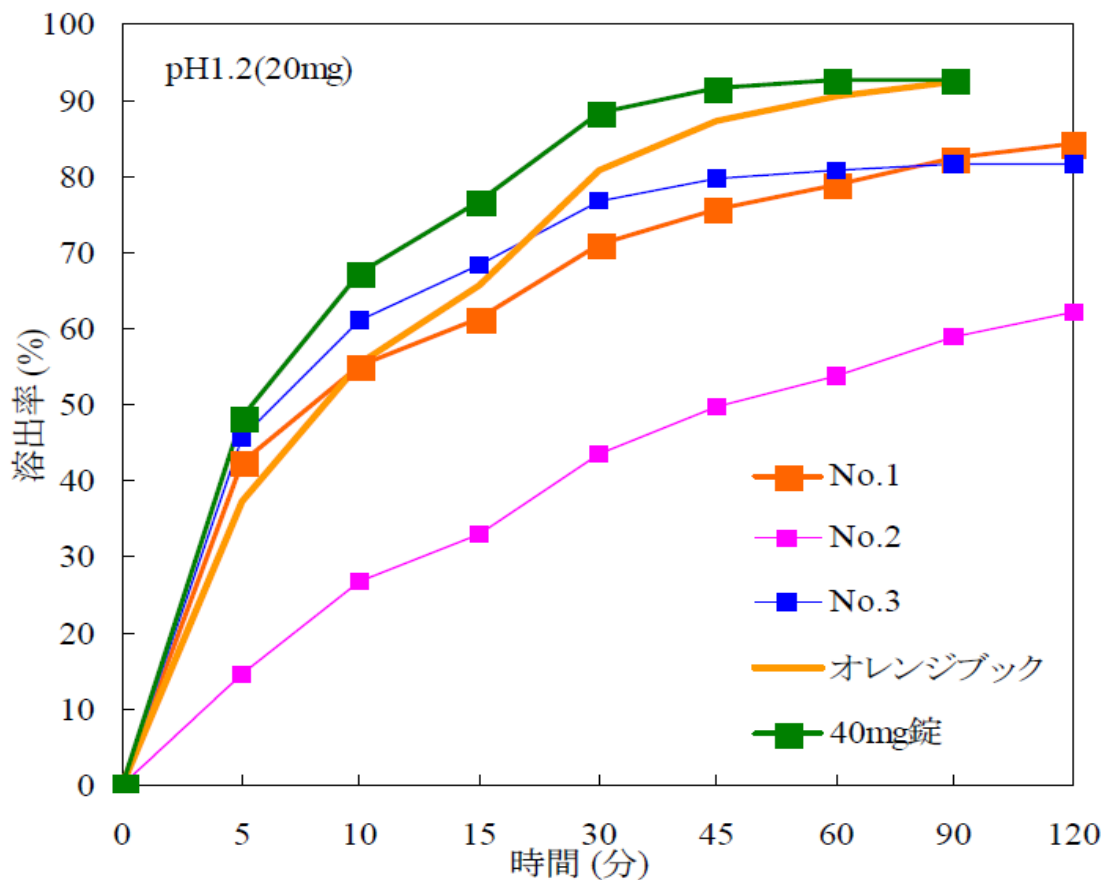


図5 グリクラジド錠 20mg の pH1.2 における溶出挙動

SU製剤

グリクラジド20mg錠剤

- グリクラジド20mg錠については、製造販売業者から原薬の粒子径が原因と推定され、これを含め、品質に影響を与えるパラメーターを製造の工程管理に反映することで安定した品質を確保すると回答されていることが報告された。
- 同剤は、念のため、自主回収を行っていることも報告された。

パート3

フォーミュラーのカベ

米国でなぜジェネリック医薬品シェア
90%にまで至ったか？

米国のジェネリック促進と 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)

米国で90%を達成した
のはフォーミュラー
の効果

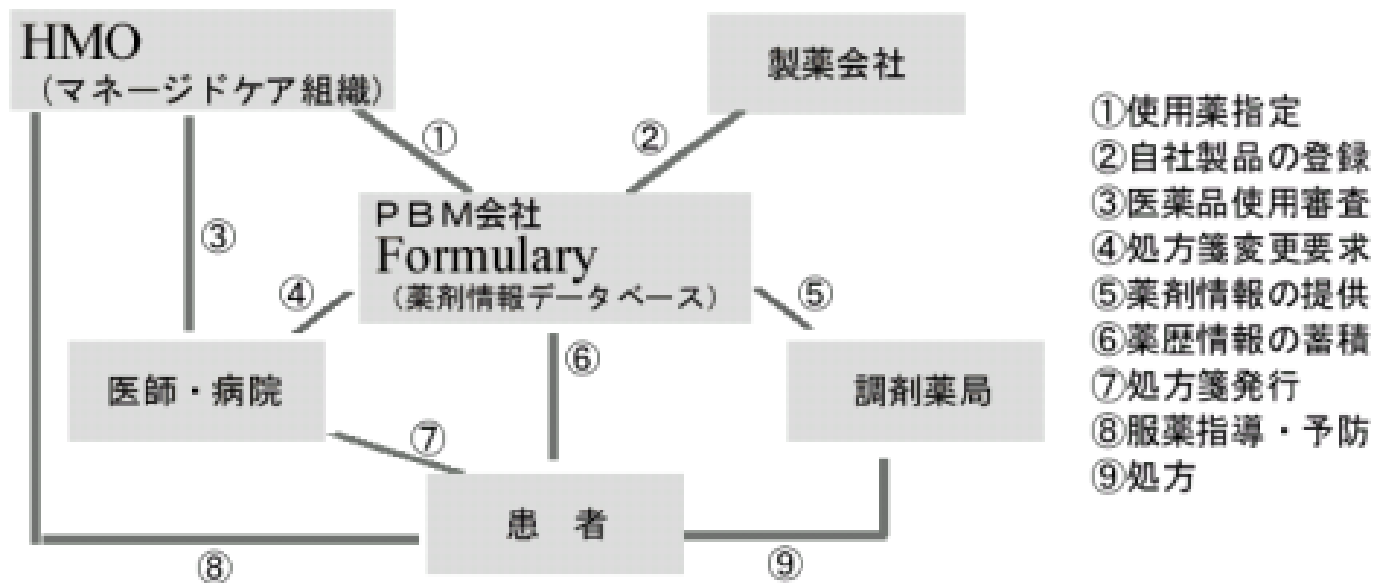
2012年9月9日 国際医療福祉大学大学院(東京青山)

PBM(薬剤給付管理)

- 薬剤給付管理(PBM: Pharmacy Benefit Management)
- PBM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会社が保険償還医薬品リストであるフォーミュラリーを作成する
- 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

PBMの役割

図：Pharmacy Benefit Management



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
 - 保険償還医薬品リストとして用いる

80%の壁を乗り越えるための フォーミュラリーのカベ

フォーミュラリー

「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」

日本でもフォーミュラーへの 機運が高まっている

- 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
- フォーミュラ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



増原慶壮先生(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を行うこと。
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 多施設 1又は2L2ジメンの化学療法(少なくとも1L2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vs10.93ヵ月 (HR 0.88, 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/m ² (day1)+GEM 1000mg/m ² (day1,8) q3w(最大6コース)	主要評価項目: 全生存期間(OS)(in the whole patients) CLUX-Lung6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) CLUX-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)	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) <予め計画されたサブグループ解析> ②OS(for patient with del19-positive tumours) ③OS(for patient with L858R-positive tumours)	①OS(in the whole patients) CLUX-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) CLUX-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)	統計学的有意差あり

【情報源】
 PMDA申請資料 国内ガイドライン(肺癌診療ガイドライン) 海外ガイドライン(NCCN・ASCO・ESMO・ACCP) NICEガイドライン Medline 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stage IV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)+ゲムシタビン注射用(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-TKIs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PFFS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-TKIs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-TKIsとの臨床試験(LUX-Lung7,8試験)が進行中である。
 既存EGFR-TKIs治療後の2次治療については、既存EGFR-TKIs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週以上投与後に進行した患者を対象に、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-Lung5³⁾ではOSの有意な差を認めない。ペバシマブとの併用は、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-TKIs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

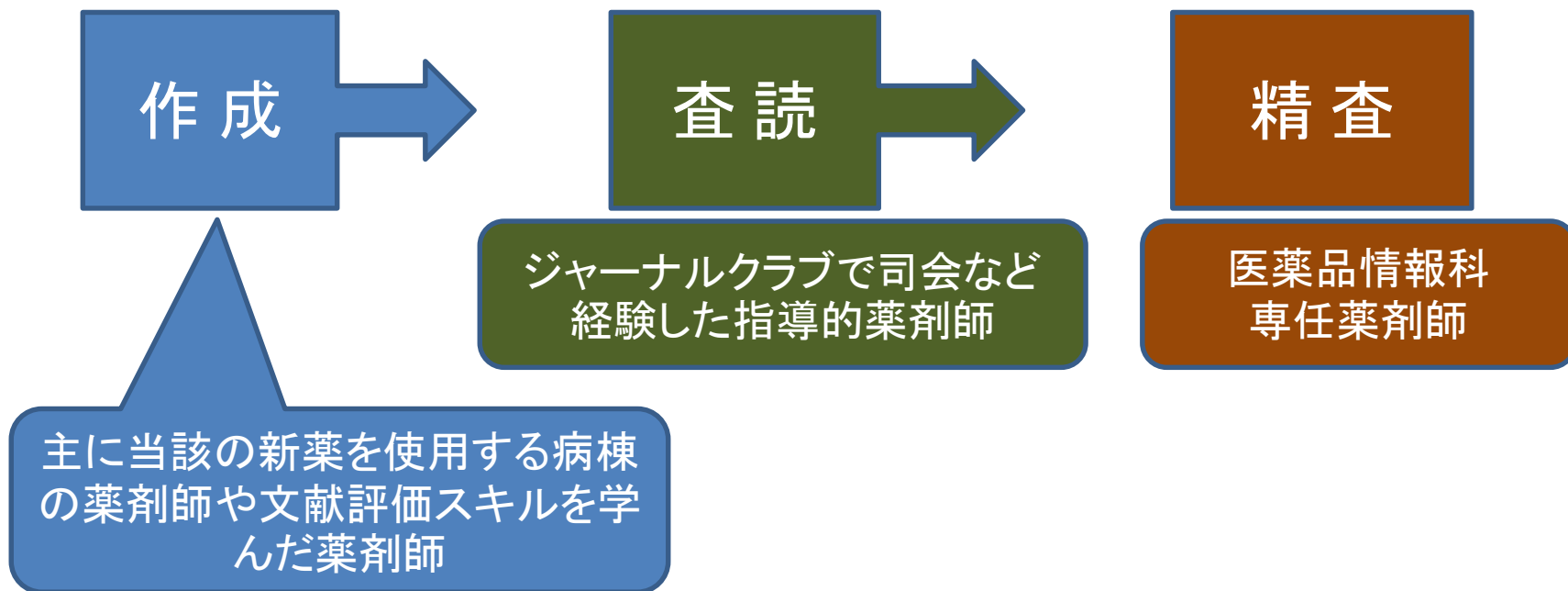
- 1. 代替薬がなく、臨床上の必要性が高い
- 2. 同効薬が少なく、治療の選択肢が少なく、臨床上の必要性が高い
- 3. 代替治療はあるが、新しい機序の薬剤ではある。しかし、既存治療を上回るエビデンスは不十分
- 4. 代替薬はないが同効薬が多数存在し、必要性は低い
- 5. 代替薬があり、臨床上の必要性は低い

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)。日本ベ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、ペラパミル等): 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、本剤投与と同時に本剤投与を中止すること。</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			
		院内	272 錠			
薬価	1錠 11,198. ⁵⁰ 円	合計	644 錠 (13例)			
分類	<input checked="" type="checkbox"/> 先発医薬品 <input type="checkbox"/> 後発医薬品					
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 2014年8月~ 2015年5月 症例数	院外	院内	合計	院外	院内	
	イレッサ錠250mg	タルセバ錠25mg	100mg	150mg	臨ジオトリフ錠20mg	臨30mg
	3,651	1,833	1,586	2,454	355	679
	333	170	647	382	214	133
3,984	2,003	2,233	2,836	569	812	
34例	8例	14例	20例	4例	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) ゲルファスト(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(ハイオシマー)	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)

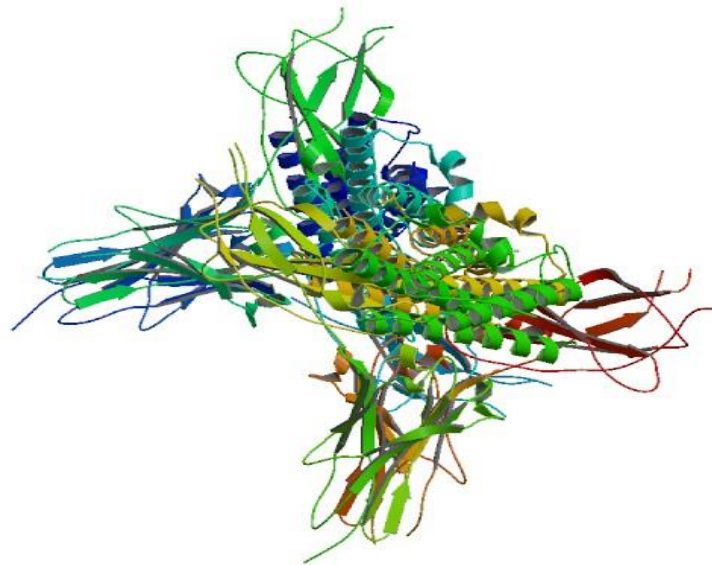
クリア

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

パート4 バイオシミラーのカベ

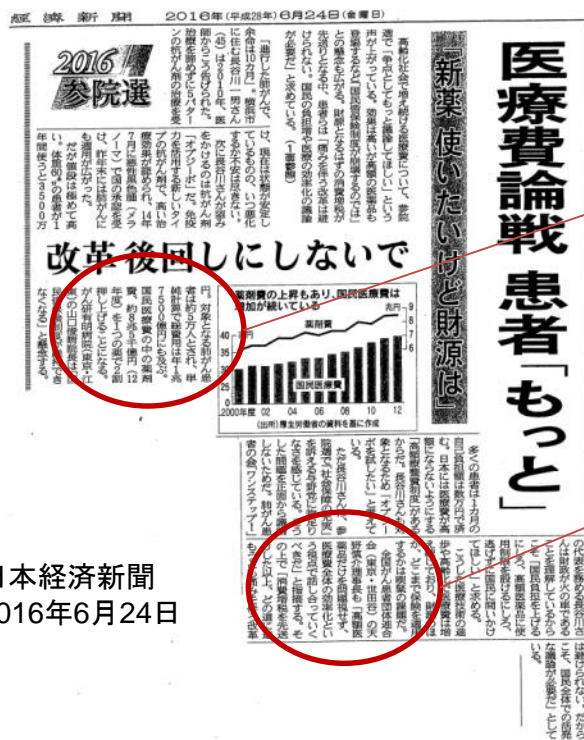


フィルグラスチム

高額薬剤の登場が薬剤費の高騰に拍車をかける

薬剤	販売開始	治療費
オプジーボ(がん)※	2014年9月	約 3,500万円 (1年間投与)
ソバルディ(肝炎)	2015年5月	約 546万円 (12週間投与)
レパーサ(高コレステロール血症)※	2016年4月	約 96万円 (1年間投与)

※バイオ医薬品



日本経済新聞
2016年6月24日

中略、(オプジーボ)対象患者は約5万人とされ、単純計算で総費用は1兆3000億円にも及ぶ。

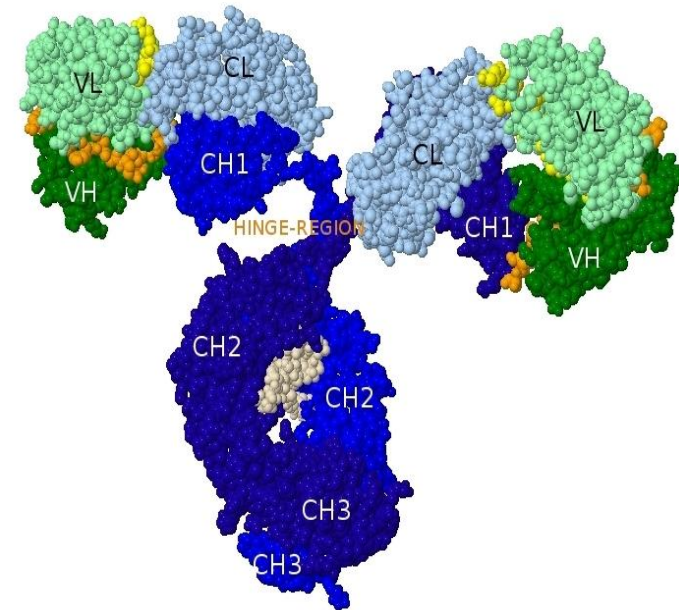
(中略)医療費全体の効率化という視点で話し合っていくべきだ。

バイオ医薬品

- 遺伝子組換えや細胞培養といったバイオテクノロジーを用いてつくり出された医薬品のこと

＜特徴＞

- 化学合成された医薬品に比べ、
分子量が非常に大きい
- ヒトの体内にある物と同じ構造のため、
免疫反応が起きず安全性が高い
- 生物由来の材料を用いているため、
完全に同質のものを製造できない
- **薬価が超高額である**



モノクローナル抗体

バイオリアクター



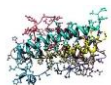
協和発酵キリン資料より

2015年から、バイオ医薬品が 続々と特許切れを迎える

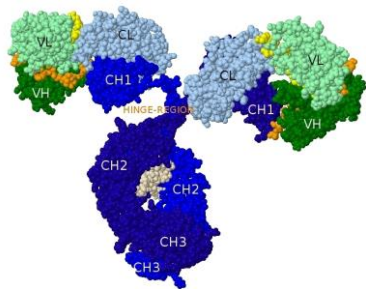


2015年問題

2015年頃を境に、特許切れを迎えるバイオ医薬品が多くなり、バイオシミラーへの注目が高まっている



2015年



一般名	製品名	主な対象疾患	独占権喪失(年)	
			米国	日本
エポエチンアルファ	エポジェン	腎性貧血	2012-2015	失効
フィルグラスチム	ニューポジェン	好中球減少症ほか	2010-2017	失効
ダルベポエチンa	ネスプ	腎性貧血	2012-2015	2019
インターフェロンb-1a	アボネックス	多発性硬化症	2011-2015	失効
エタネルセプト	エンブレル	関節リウマチほか	2011-2019	2015
ラニビズマブ	ルセンチス	加齢黄斑変性症	2011-2017	2021
リツキシマブ	リツキサソ	非ホジキンリンパ腫	2013-2019	2013-2018
トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌ほか	2013-2018	2011-2014
ベバシズマブ	アバスタ	結腸/直腸癌ほか	2013-2018	2018-2023
インフリキシマブ	レミケード	関節リウマチ/クローン病ほか	2014	2014-2020
アダリムマブ	ヒュミラ	関節リウマチ/クローン病ほか	2017	2018-
セツキシマブ	アービタックス	結腸/直腸癌	2015	2016-

2010年世界市場売上上位20位以内品目

バイオ後続品(バイオシミラー)とは

国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(先行バイオ医薬品)と同等／同質※の品質、安全性及び有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である

※先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であることを意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できることを意味する。

- 低分子の化学合成医薬品で用いられる「後発医薬品(ジェネリック医薬品)」と区別され、「バイオ後続品」という名称が用いられる
- 欧州では、「類似の」という意味の「シミラー(Similar)」をつけて、「バイオシミラー」と呼ばれる

バイオ後続品ガイドライン

- 厚生労働省は、バイオ後続品の製造販売承認申請に関する指針(ガイドライン)を取りまとめ、2009年3月4日付で通知を出した
- ガイドラインの中で、先発を「先行バイオ医薬品」、後発を化学合成医薬品の後発医薬品(ジェネリック医薬品)とは区別する新たな名称として「バイオ後続品」とした。
 - 欧州:「バイオシミラー(Biosimilar products)」
 - 米国:「バイオ後続品(Follow-on-products)」
 - カナダ:「後続参入製品(Subsequent-entry-products)」

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

2009年にバイオシミラ
ーガイドラインが発出

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針

バイオテクノロジー応用医薬品については、化学合成医薬品と異なり既存薬との有効成分の同一性を実証することが困難である。

一方、バイオテクノロジー応用医薬品に関する製法及び解析技術等の進歩にともない、諸外国においても、バイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品としてバイオ後続品の開発が進められている。

このような技術の進歩等を踏まえ、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「バイオジェネリックの品質・有効性・安全性評価法に関する研究」（主任研究者 川西徹 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において検討を行ってきたところである。

今般、研究結果を踏まえ、別添のとおり「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（以下「本指針」という。）をとりまとめたので、下記

バイオ後続品の同等性・同質性

- 同等性、同質性

- バイオ後続品は、生体由来の医薬品であり、有効成分の特性、分析手法の限界等により、既存薬との有効成分の同一性等を実証することは困難

- そのため、指針においても「先行バイオ医薬品」と品質特性が全く同じものではないとされる

- 同等性・同質性の評価の目標

- 品質特性において類似性が高く、かつ、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないことを示すことと明記されている。

承認申請に必要な資料

バイオ後続品とは、既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品をいう。

承認申請資料		新有効成分含有医薬品	バイオ後続品	後発医薬品
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○	× △ ○
ハ. 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ○ ○	○ △ △	× × ○
ニ. 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理	○ ○ △	○ × ×	× × ×
ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄、 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	○○○○○ × △	△△△△△ × △	××××× ○ ×
ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性、2. 反復投与毒性、 3. 遺伝毒性、4. がん原性、5. 生殖発生毒性、 6. 局所刺激性、7. その他	○○ ○△○ △△	△○ ××× △△	×× ××× ××
ト. 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×

○: 添付 ×: 添付不要 △: 個々の医薬品により判断

製造販売承認申請

- バイオ後続品の製造販売承認申請

- 品質、安全性、有効性の証明

- 基本的には化学合成医薬品の後発品と同様のアプローチは適用できない
 - 品質特性データに加えて、非臨床試験及び臨床試験データも含め、同等／同質であることを示す必要があるとされている。
 - 安全性に関わる市販後調査も重要とされた。

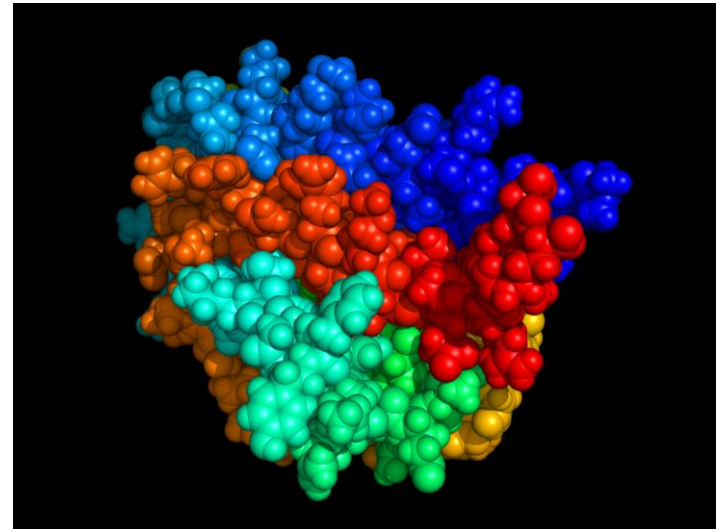
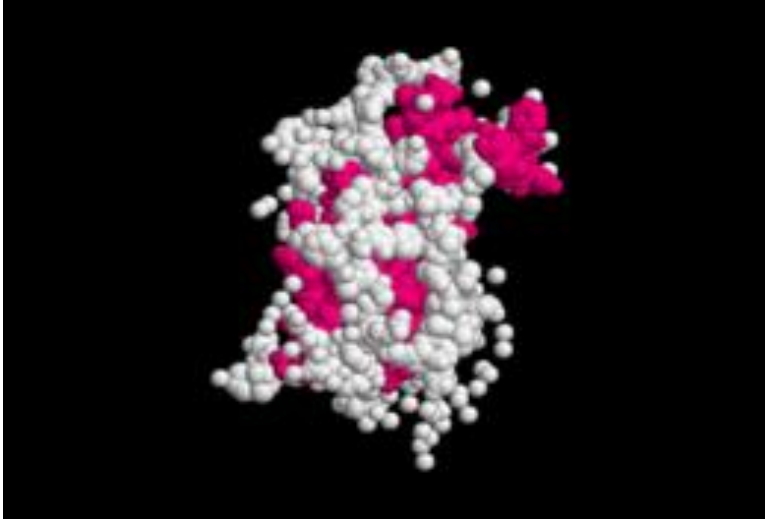
現在市場に出ているバイオ後続品

- ヒト成長ホルモン

- 191アミノ酸、分子量2200
- 2009年

- エリスロポエチン

- 166アミノ酸 分子量34000
- 2010年

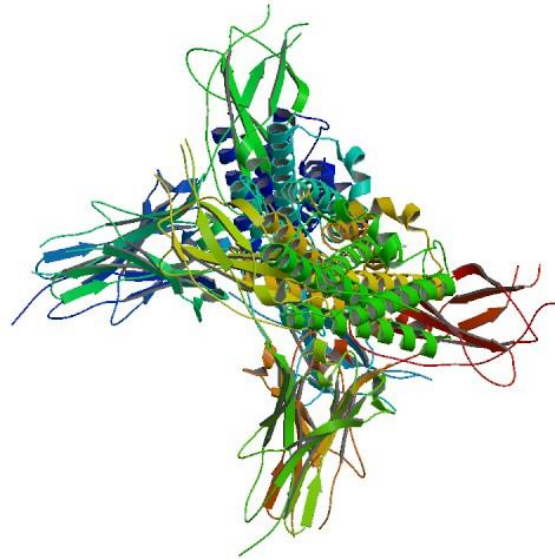


現在市場に出ているバイオ後続品

フィルグラスチム (G-CSF: 顆粒球コロニー刺激因子)

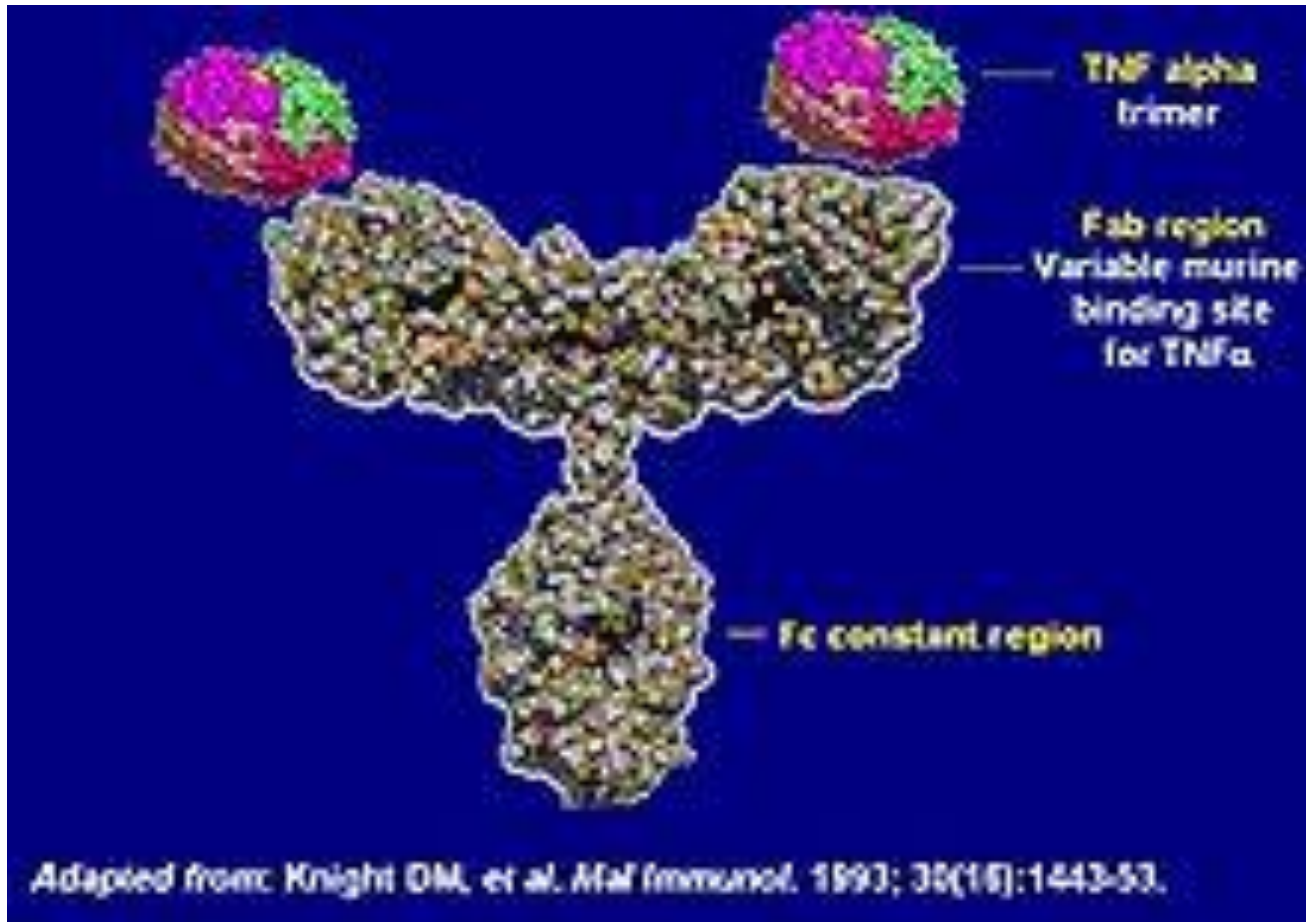
175個のアミノ酸、分子量: 約18,799

2013年

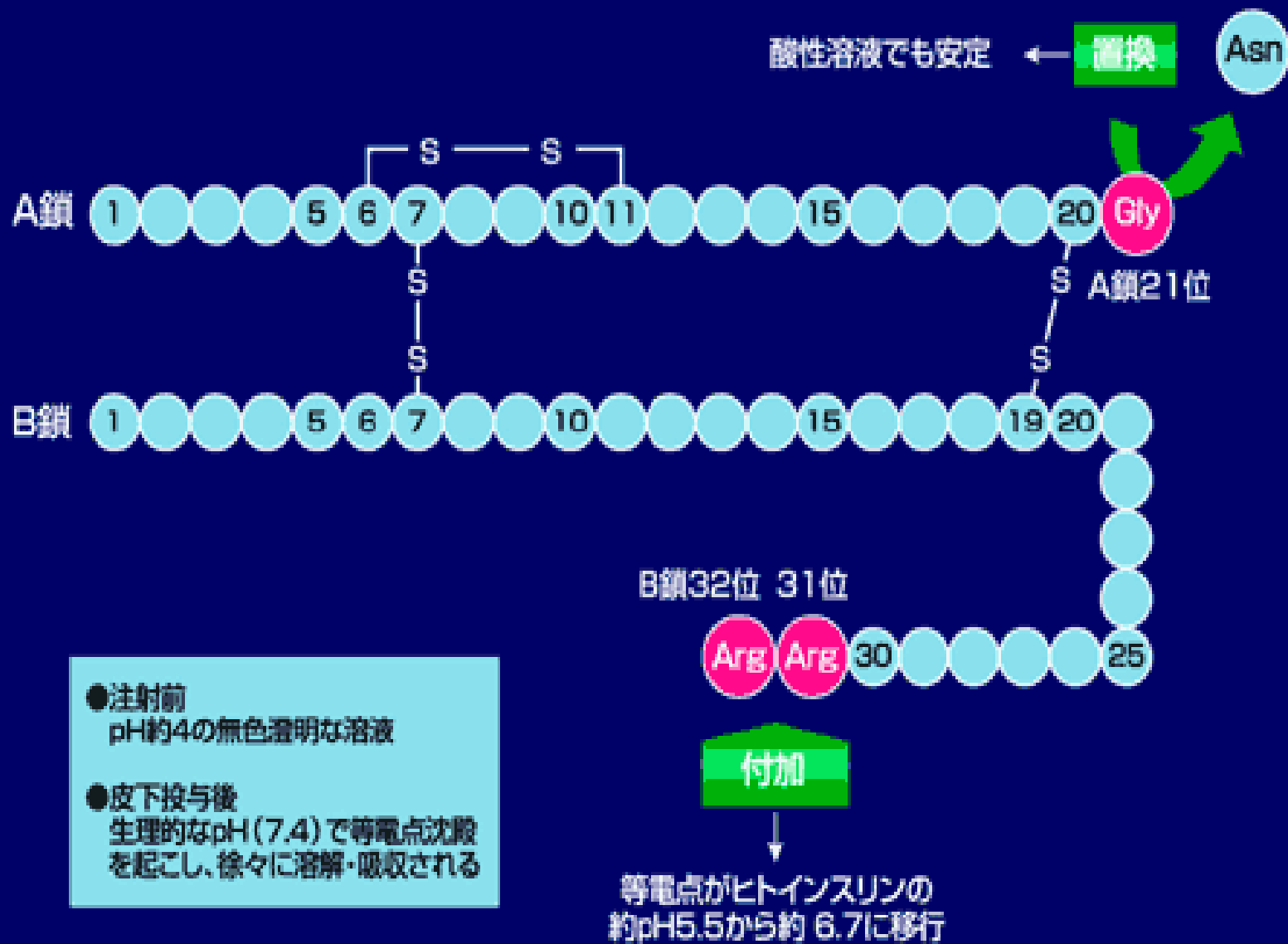


インフリキシマブ

- TNF α モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



グラルギンの製剤設計



日本におけるバイオシミラー（BS）の薬価算定

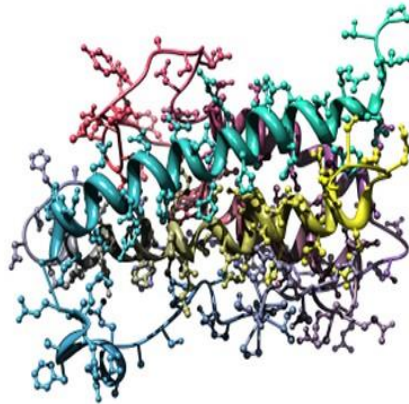
承認申請項目	先発品	BS	後発品
薬物動態	○	○※	同等性試験
臨床試験	○	○※	×
薬価	100%	70~77%	70%

※：一部不要

バイオシミラーの薬価算定

先行バイオ医薬品の0.7倍を基本として、患者を対象に実施した臨床試験の充実度に応じて、10%を上限として加算する

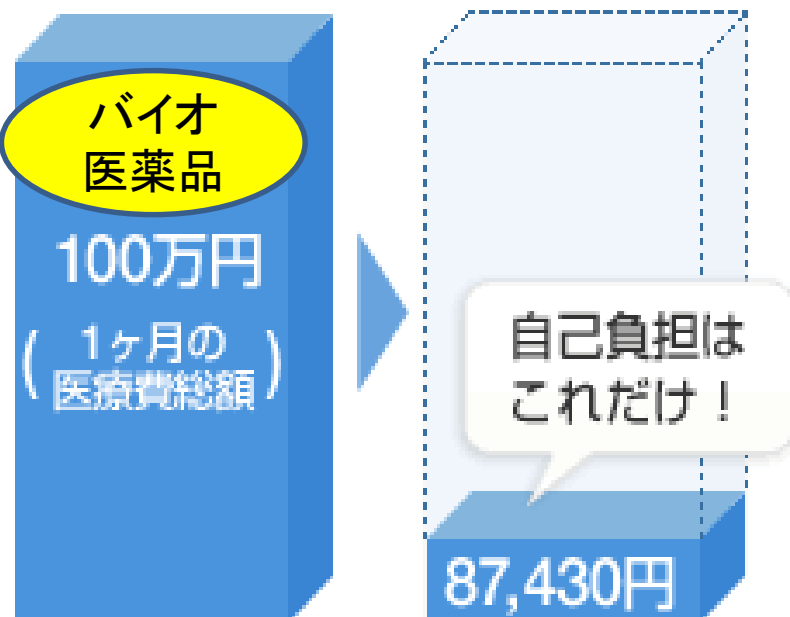
高額療養費制度・公費助成制度と バイオシミラー



成長ホルモン

<医療費の自己負担が小さくなる「高額療養費制度」>

※1
1ヶ月の医療費総額が100万円であっても、自己負担は9万円程度



高額療養費制度の自己負担額の計算方法※2

所得区分が一般の方は

$8万100円 + (\text{ひと月の医療費総額} - 26万7千円) \times 1\%$

1ヶ月の医療費総額が
30万円なら

自己負担 80,430円

1ヶ月の医療費総額が
100万円でも

自己負担 87,430円

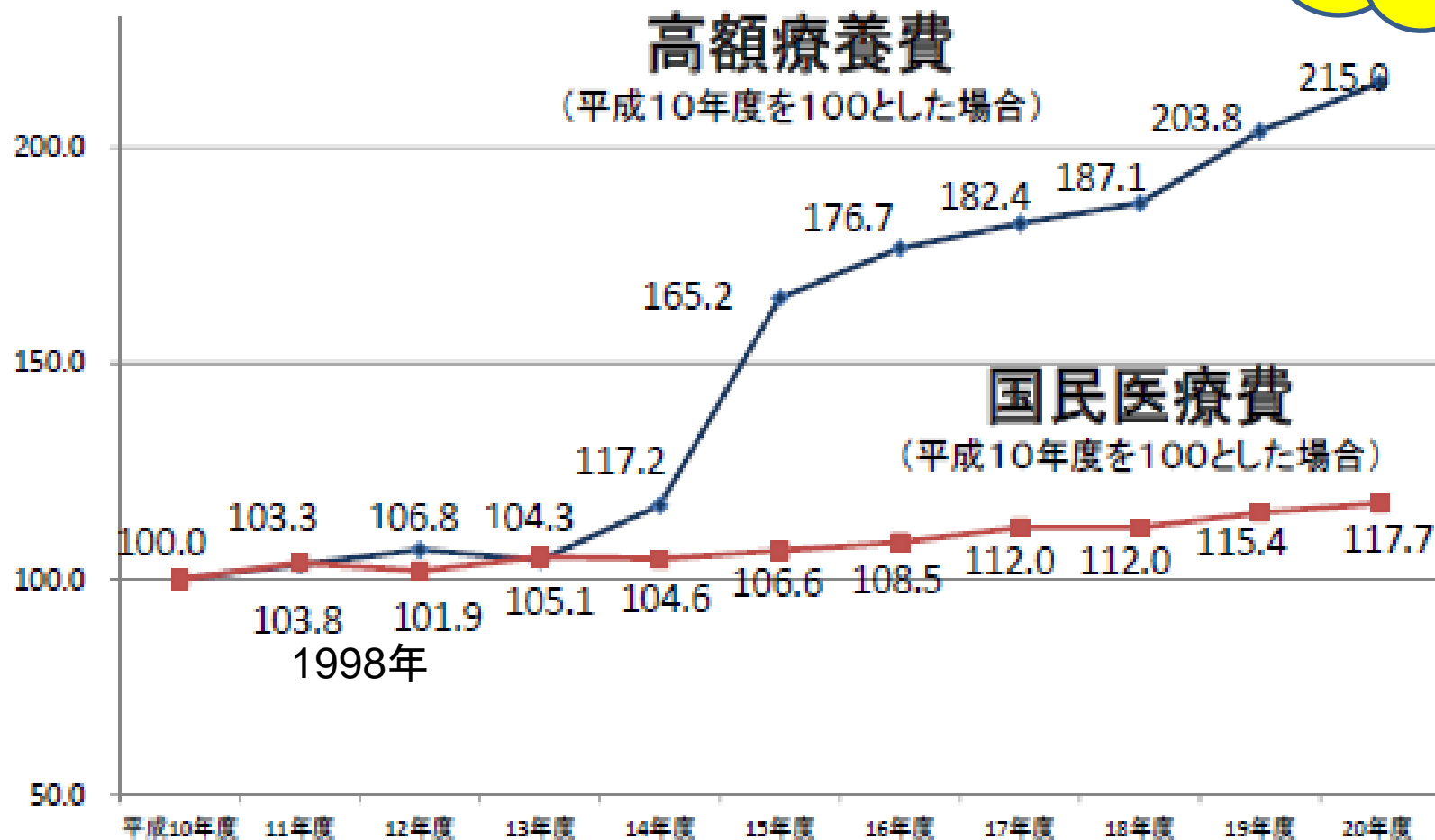
医療費が高額になっても自己負担額は限定的です。

※1 高額療養費制度は「1日～末日」を「1ヶ月」として医療費を計算します。

※2 上記の自己負担限度額は、所得区分が「一般」の方のケースで計算しています。
所得区分によって医療費の自己負担上限額は異なります。

(参考2)国民医療費、高額療養費の指数変化
(平成10年度を100とした場合)

原因のひとつはバイオ医薬品



診療報酬等の確定額及び各制度の事業年報等を基に作成

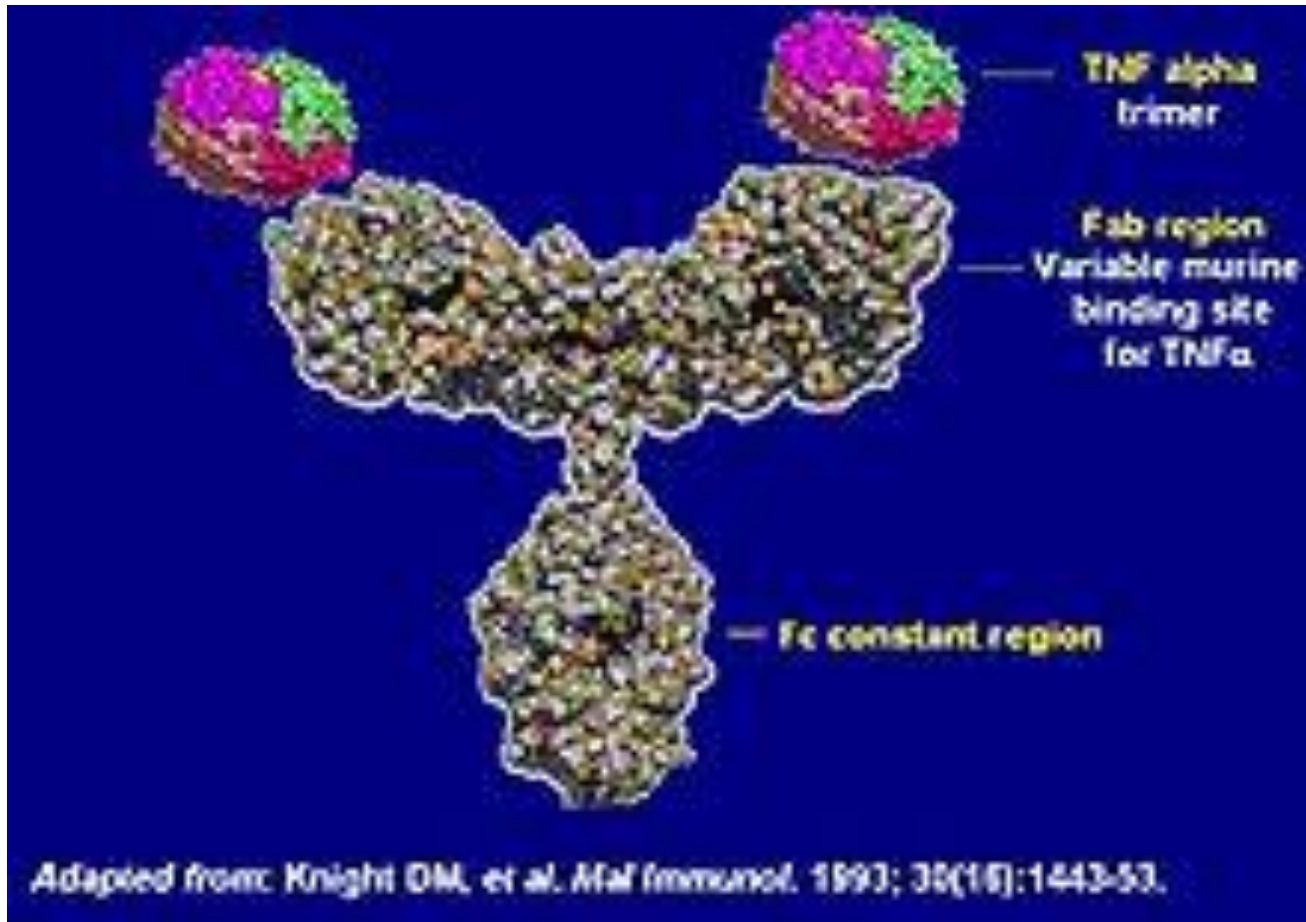
- (注1) 平成13年度の支給額の減少の理由は、13年1月から医療保険の自己負担限度額に上位所得者の区分を設けたこと等による。
 (注2) 平成15年度の大規模な支給額の増加は、14年10月から老人保健制度に1割負担(すべての医療機関)を導入したこと、15年4月から健保本人の自己負担割合を2割負担から3割負担に引き上げたこと等による。

高額療養費制度のため、バイオシミラー —を使って自己負担分を軽減すると いう患者側の動機付けが働かない…



インフリキシマブ

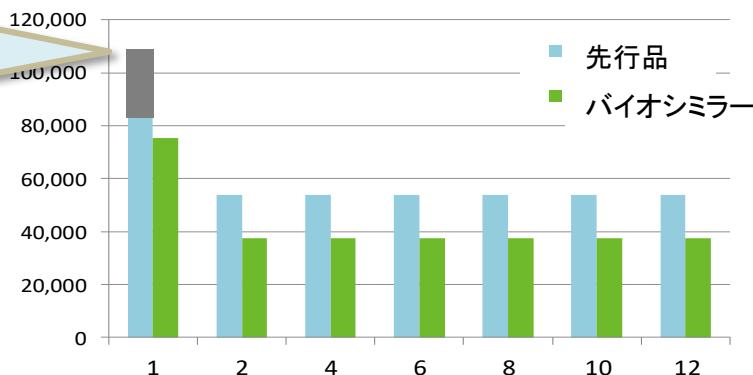
- TNF α モノクローナル抗体
- 関節リュウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎など



インフリキシマブBS (レミケードバイオシミラー)の事例

リウマチ 体重50kg 2バイアル使用 初回のみ
月2回投与以降8週毎 所得一般

高額療養費



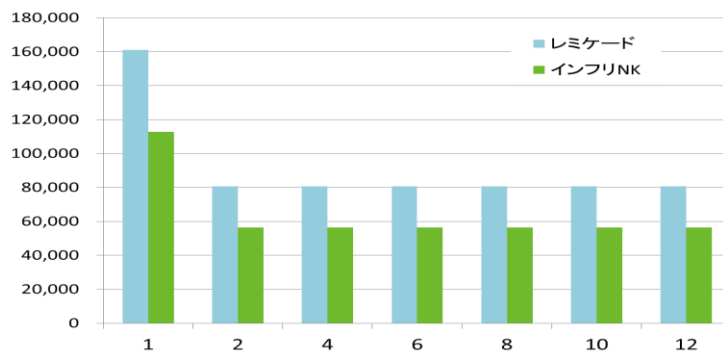
患者は1回の支払額が1.6万円軽減

薬剤費 年間 43万円削減

患者負担 年間10万円負担減

クローン病・潰瘍性大腸炎 体重50kg 3バイアル使用
初回のみ月2回投与以降8週毎 所得一般

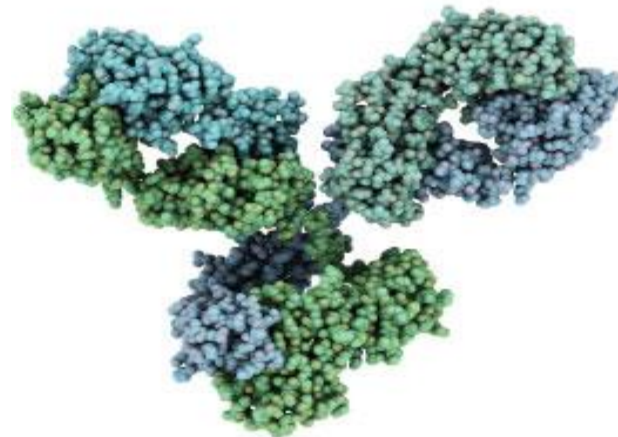
公費助成



患者へのメリットなし

薬剤費 年間 65万円削減

バイオシミラー使用推進策



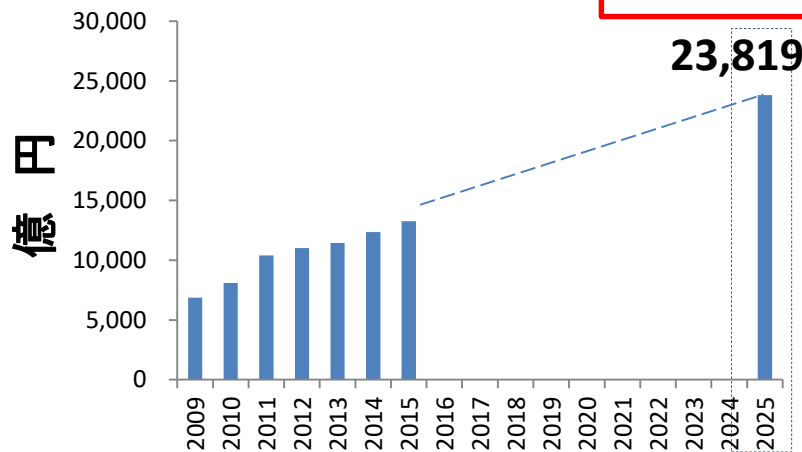
三原じゅん子議員質問 2016年10月13日参院予算委員会

三原じゅん子議員が
バイオシミラー使用促進を
訴える。
塩崎厚労大臣も
保険者機能強化をもとに
普及に努めたいと述べた



バイオ医薬品の薬剤費は今後も増え続ける傾向にあり、 バイオシミラーへ切替えることにより、 2000億円を超える薬剤費削減効果が期待できる

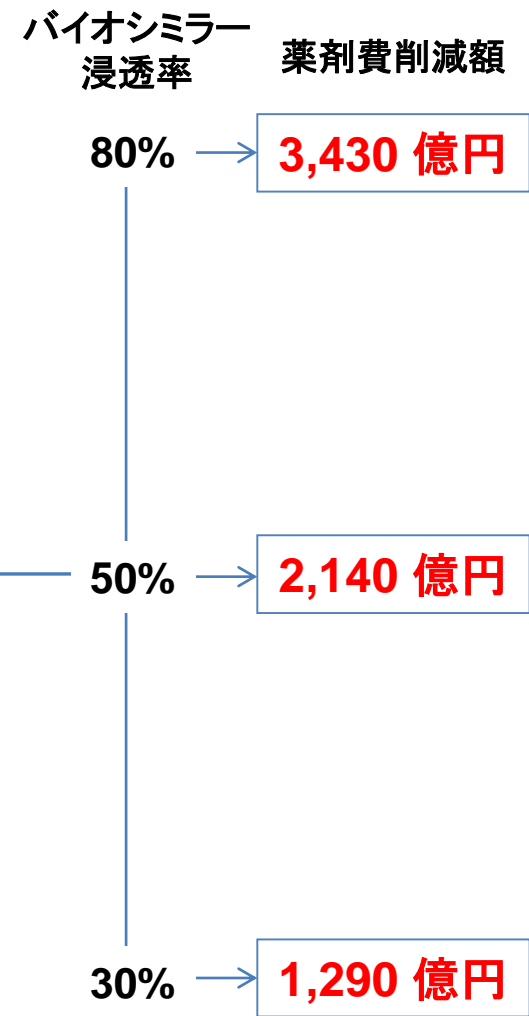
バイオ医薬品費用推移予測



**2025年には
約2.4兆円**

バイオシミラーへ切替えた場合の薬剤費削減効果試算(2025年時点)

- 60%分が特許切れと仮定
- 数量比率が薬価比率と同様と仮定
- バイオシミラーは先行医薬品の70%の薬価と仮定



バイオシミラー使用促進に向けた政策提言

	名称	内容	目的	期待される効果	想定されるリスク
①	バイオシミラー独自の使用目標値の設定	<ul style="list-style-type: none"> ジェネリックと切り離して、バイオシミラー「独自の」目標値設定 数量ベースと金額ベースの2つの指標を採用 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用を促進させ、医療保険財政を改善する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 使用率向上による医療保険財政の改善 	<ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品の選択が制限される可能性への慎重意見が生じる
②	高額療養費制度等の改正	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーと先行バイオ医薬品の薬価の差額を自己負担とする 	<ul style="list-style-type: none"> 患者がバイオシミラーを選択するインセンティブを付与することで、バイオシミラーの使用を促進する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 使用率向上による医療保険財政の改善 医療機関における医療費抑制文化の浸透 	<ul style="list-style-type: none"> 先行バイオ医薬品からバイオシミラーへの切替えに対する慎重意見が生じる
③	バイオシミラー使用体制加算	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用割合の高い医療機関に対して、診療報酬点数で評価 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関へのインセンティブを付与し、バイオシミラーの使用を促進する 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関におけるバイオシミラーへの切替意識の向上 	
④	保険者機能の強化	<ul style="list-style-type: none"> 健保組合加入者がバイオシミラーを使用した場合に、還付金を付与する 	<ul style="list-style-type: none"> 患者がバイオシミラーを選択するインセンティブを付与する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 	
⑤	入院外での包支払い制度導入	<ul style="list-style-type: none"> 入院だけでなく、入院外においても包括支払い制度を導入する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用を促進させ、医療保険財政を改善する 	<ul style="list-style-type: none"> バイオシミラーの使用促進 使用率向上による医療保険財政の改善 	

「ジェネリック医薬品」の健全な育成と普及を目指して

日本ジェネリック医薬品学会



ご質問・お問い合わせ・
各種登録内容のご変更はこちら

日本ジェネリック医薬品学会について

開催学術大会

推奨マーク

学会誌

入会案内

ジェネリック関連リンク集

▶ 平成28年7月
第10回学会学術大会

▶ 平成27年6月
第9回学会学術大会

▶ 平成26年7月
第8回学会学術大会

▶ 平成25年7月
第7回学会学術大会

▶ 平成24年6月
第6回学会学術大会

▶ 平成23年6月
第5回学会学術大会

▶ 平成22年6月
第4回学会学術大会

▶ 平成21年6月
第3回学会学術大会

▶ 平成20年6月
第2回学会学術大会

▶ 平成19年5月
第1回学会学術大会

以下、旧研究会時代学術大会

▶ 平成18年9月
第6回学術大会

▶ 平成18年2月
第5回学術大会

▶ 平成17年7月
第4回学術大会

▶ 平成16年11月
第3回学術大会

■ バイオシミラー使用推進に関する議員立法制定の要望書の提出



11月8日バイオシミラーの使用を促進するための議員立法制定の要望書を昨年、超党派議員によって立ち上げた「バイオシミラー使用推進議連」に所属する議員を中心に提出いたしましたのでご報告申し上げます。

写真はバイオシミラー使用推進議連事務局長の伊東信久衆議院議員(右)と日本ジェネリック医薬品学会事務局長の細川修平(左)

「ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ」

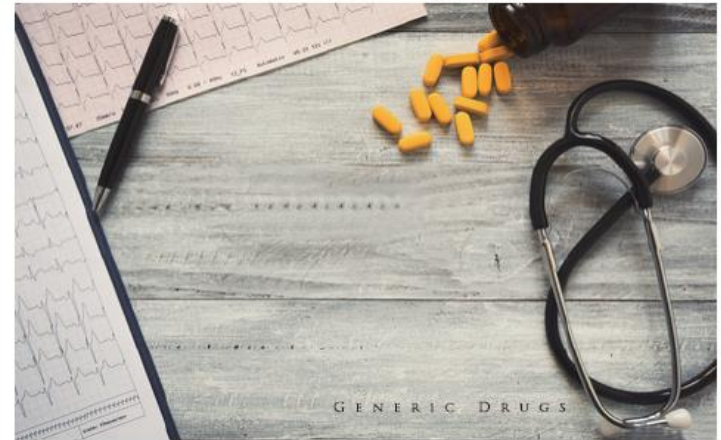
007
5403

- 武藤正樹

- なぜ後発医薬品の使用が推進され、いかに普及が図られているか？
- なぜ医師や薬剤師は不信を抱き、いかにその不信を払拭するか？
- 2020年、ジェネリック医薬品80%時代へナビゲートする！

- 2016年7月1日に

医学通信社より発刊(1200円)



ジェネリック医薬品の 新たなロードマップ

2020年、ジェネリック医薬品80%時代に向けて

京都府立医科大学 教授
日本ジェネリック医薬品学会 代表理事 武藤正樹 MASAKI MUTO

医学通信社

まとめと提言

- ・ジェネリック医薬品・バイオシミラーの普及は国民皆保険堅持のため必須
- ・ジェネリック医薬品80%へむけて4つのカベを乗り越えよう
- ・医師のカベ、原薬のカベ、フォーミュラリーのカベ、バイオシミラーのカベ
- ・ジェネリック医薬品80%とその時代の向こうを見据えて、歩を進めよう

■

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
に公開しております。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