

ジェネリック医薬品における情報評価の必要度係数算出

飯嶋久志,^{*,a,b} 黒崎照代,^a 亀井美和子,^a 小清水敏昌,^c 白神 誠^a

Calculation of Drug Information Necessity Factor of Generic Drugs

Hisashi IIJIMA,^{*,a,b} Teruyo KUROSAKI,^a Miwako KAMEI,^a
Toshimasa KOSHIMIZU,^c and Makoto SHIRAGAMI^a*Social and Administrative Pharmacy Science, College of Pharmacy, Nihon University,^a 7-7-1 Narashinodai,
Funabashi 274-8555, Japan, Drug Information Center, Chiba Pharmaceutical Association,^b
5-25 Chibaminato, Chuo-ku, Chiba 260-0026, Japan and Department of Pharmacy,
Juntendo Urayasu Hospital,^c 2-2-1 Tomioka, Urayasu 279-0021, Japan*

(Received June 19, 2003; Accepted September 4, 2003)

The utilization of generic drugs has been promoted, but there is concern about the insufficiency of the information provided on generic drugs. To make an objective evaluation of the amount of information supplied by generic drug manufacturers, we tried to quantify the information supply. The information described in the package insert and the interview form were used in the evaluation. We sent a questionnaire to 1000 randomly selected hospitals nationwide to determine the necessity of each information item in medical practice, and weighted the score allotted to each item based on replies from 524 hospitals. We applied these procedures to diclofenac sodium products and found that the score for a branded drug was 60.5 points and that for generic drugs ranged from 1.6 to 58.3 points. This indicates that there were great variations in information supply activities among the manufacturers. The Qua value, which was the ratio of the points of a generic drug per unit price in the drug tariff to the points of the branded drug, ranged from 0.1 to 2.4. We think that these procedures will make it possible to select the appropriate generic drugs in medical practice.

Key words—generic drugs; drug information; pharmaceutical industry; drug evaluation; necessity factor; drug price

目 的

後発医薬品の使用推進が言われる一方で、後発医薬品については、品質・情報・供給に関し問題があるのではないかと指摘されている。これらのうち、品質に関しては、GMP (Good Manufacturing Practice) の実施や医療用医薬品品質情報集 (日本版オレンジブック) の作成によりほぼ解決が図られている。

一方供給問題については、ある程度の需要がなければ解決できない問題であり、今後需要が増えることにより解決が図られるものと考えられる。

そこで、本論文では後発医薬品の情報提供の実態について検討することとした。そのためには後発医薬品の情報提供量を客観的に評価する必要がある、

我々は医薬品添付文書及びインタビューフォーム (IF) によって提供される情報量を数値化することを試みてきた。^{1,2)} その結果、後発医薬品の情報量は先発医薬品に比べ一般的に少ないこと、しかし後発医薬品の中でのバラツキが大きく、後発医薬品製薬企業間で情報提供内容に大きな差が見られることを明らかにした。

しかしながら、これらの分析においては医薬品添付文書及び IF により提供される情報は、どの情報項目についても記載されていれば 1 ポイント、記載がなければ 0 ポイントと同等に扱ったため、必ずしも医療現場における必要性を反映したものとなっていなかった。そこで今回、DI 室を設置している全国の病院の中から無作為に抽出した病院に対しアンケート調査を行い、添付文書及び IF により提供される情報の項目ごとの必要度を求めた。必要度は、医師らの医療関係者からの問い合わせに対応するという観点から評価するよう依頼した。

^{a)} 日本大学薬学部薬事管理学研究室, ^{b)} 千葉県薬剤師会薬事情報センター, ^{c)} 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院薬剤科

e-mail: h-ijima@c-yaku.or.jp

方 法

1. 評価項目 評価項目は医薬品情報評価基準²⁾ (以下「旧基準」と言う)を基本として、医薬品添付文書又はIFにより提供される情報を対象と

した。医薬品添付文書では、承認事項など製品間で差が見られないことが明らかな項目は除外した。また、IFに関しては日々のDI業務から経験的に医療現場で特に有用と思われる項目を選定した (Table 1)。

Table 1. Drug Information Evaluation Criteria Score Chart

分類	項目	α_i	α'_i	備考	
1. 概要	(1)開発の経緯	38.8	1.8	• 当該医薬品の特徴を把握できるか	
	(2)製品の特徴及び有用性	78.9	3.6		
	(3)主な外国での発売状況	36.8	1.7		
2. 有効成分	(1)外観・性状	68.7	3.1	• 製剤粉碎時の判断材料となり得るか	
	(2)吸湿性	80.9	3.7		
	(3)有効成分の各種条件下における安定性	74.0	3.4		
3. 製剤	(1)組成・性状 ^{※1}	70.1	3.2	• 製剤の特徴を把握判断する材料となり得るか ※1. 識別コード, 外観など ※2. 薬発第 853 号より定められた以外の添加物	
	(2)添加物 ^{※2}	45.4	2.1		
	(3)各種条件下安定性	73.3	3.3		
	(4)配合変化	90.3	4.1		
	(5)溶出試験	31.8	1.4		
4. 治療	(1)用法及び用量:投与方法とその理由	96.4	4.4	• 薬物治療・計画を行う際に必要な試験成績などが記載されているか	
	(2)臨床効果	83.8	3.8		
	(3)臨床薬理試験	52.0	2.4		
	(4)探索的試験	28.9	1.3		
	(5)検証的試験	29.0	1.3		
	(6)治療的使用	56.7	2.6		
5. 薬効薬理	(1)作用部位・作用機序	89.7	4.1	• 臨床適用の裏付け資料となり得るか • 有効性を確認するための情報	
	(2)薬効を裏付ける試験成績	53.6	2.4		
6. 薬物動態 ^{※3}	(1)血中濃度	①関連パラメータ (Tmax, Cmax, T _{1/2} , AUC, CL)	55.8	2.5 ^{※4}	• 有効性及び安全性の判断材料となり得るか ※3. ヒトでのデータ ※4. Tmax, Cmax, T _{1/2} , AUC, CL 各 0.5
		②治療上有効な血中濃度	71.4	3.3	
		③中毒症状を発現する血中濃度	65.9	3.0	
	(2)分布	①血液-脳関門通過性	57.1	2.6	
		②胎児への移行性	60.7	2.8	
		③乳汁中への移行性	63.3	2.9	
		④髄液への移行性	48.1	2.2	
		⑤胎盤への移行性	48.1	2.2	
	(3)代謝	①代謝部位及び代謝経路	77.8	3.5	
		②代謝に関する酵素の分子種	49.6	2.3	
		③初回通過効果の有無及びその割合	48.1	2.2	
		④代謝物の活性の有無及び比率	48.2	2.2	
		⑤活性代謝物のパラメータ	40.6	1.9	
(4)排泄	77.6	3.5			
7. 安全性 (使用上の注意など)に関する項目 ^{※5}		91.2	4.2	※5. 医薬品添付文書記載内容に関する解説	
8. 副作用発生状況		89.1	4.1	• 治験, 再審査, 再評価における有害作用の把握	
9. 非臨床試験	(1)一般薬理試験	34.4	1.6	• 安全性を確認するための情報	
	(2)毒性試験 (ID ₅₀ , ED ₅₀ , IC ₅₀ など)	33.6	1.5		
合計		2191.6	100.0		

(注) アンダーライン () は新基準より加えた項目。

2. 必要度係数 医薬品情報を評価するにあたり、各項目に医療現場での必要性を反映させるため、重み付けを行い必要度係数とした。必要度係数は医療機関へアンケート調査を実施して算出した。調査に先立って千葉県内の10医療機関に対し、各項目について医師らからの問い合わせに対応するための利用頻度と薬剤師自身が考える重要度を調査し

たところ、重要度では各項目に差が見られなかった。そこで、全国調査では利用頻度を調査し、必要度係数に反映させることとした。調査は全国でDI室を設置している3843医療機関（日本病院薬剤師会調査）より1000医療機関を無作為抽出し、調査票を郵送により配布及び回収した。調査票を別添として示す（Fig. 1）。

項 目		①	②	③	④	#	
概要	開発の経緯						
	製品の特徴及び有用性						
	主な外国での発売状況						
有効成分	外観・性状						
	吸湿性						
	有効成分の各種条件下における安定性						
製 剤	組成・性状						
	添加物						
	各種条件下安定性						
	配合変化						
治 療	溶出試験						
	用法及び用量：投与方法とその理由						
	臨床効果						
	臨床薬理試験						
	探索的試験						
薬理	検証的試験						
	治療的使用						
薬効	作用部位・作用機序						
	薬効を裏付ける試験成績（ID ₅₀ , ED ₅₀ , IC ₅₀ など）						
薬物動態	血中濃度	関連パラメータ					
		治療上有効な血中濃度					
		中毒症状を発現する血中濃度					
	分 布	血液-脳関門通過性					
		胎児への移行性					
		乳汁中への移行性					
		髄液への移行性					
	代 謝	代謝部位及び代謝経路					
		代謝に関する酵素の分子種					
		初回通過効果の有無及びその割合					
代謝物の活性の有無及び比率							
排 泄	活性代謝物のパラメータ						
安全性（使用上の注意など）に関する項目							
副作用発生状況							
非臨床試験	一般薬理試験						
	毒性試験						

①よく利用する, ②ときどき利用する, ③あまり利用しない, ④利用しない, # 当該項目に関する問題点・意見など。

Fig. 1. Questionnaire

また、利用頻度を「よく利用する」—「利用しない」の4段階で表現して調査を行ったが、その程度について回答者による受け取り方に違いがある可能性があり、均等に点数を割り当てることが適当ではないと考えられたので、改めて事前調査を行った千葉県内の10医療機関に対し「よく利用する」を100「利用しない」を0としたときに「ときどき利用する」及び「あまり利用しない」それぞれの程度をどのように感じているかを、Visual Analogue Scale (VAS) 法によりたずね、平均値を T_x とした (Fig. 2).

必要度係数は、以下の Equation (1) により算出した。

$$\alpha_i = \frac{T_a n_{ai} + T_b n_{bi} + T_c n_{ci} + T_d n_{di}}{n_{ti}} \quad (1)$$

Eq. (1) より求めた係数 α_i を各項目の合計が100となるように、Eq. (2) より係数 α'_i を求めた。

$$\alpha'_i = (\alpha_i / \sum \alpha_i) \times 100 \quad (2)$$

T_a : 「よく利用する」 (=100)

T_b : 「ときどき利用する」

T_c : 「あまり利用しない」

T_d : 「利用しない」 (=0)

n_a : 回答数 「よく利用する」

n_b : 回答数 「ときどき利用する」

n_c : 回答数 「あまり利用しない」

n_d : 回答数 「利用しない」

n_t : 当該項目の有効回答数 (= $n_a + n_b + n_c + n_d$)

3. 医薬品情報の数値化 上記で求めた必要度を基に、医薬品添付文書及び IF で提供される医薬品情報をスコア化した。数値化は当該項目がいずれかに記載してある場合は必要度係数とし、いずれにも記載していない場合は0とした。これらを合計し医薬品ごとの情報提供量とした。

4. 解析 Diclofenac sodium を含有する医薬品について、先発医薬品の情報量 (DI_0) を基準とする後発医薬品の情報量 (DI_i) の割合 (DIr_i) を Eq. (3) より求め、情報提供量を比較した。

$$DIr_i (\%) = (DI_i / DI_0) \times 100 \quad (3)$$

また、それぞれの薬価を基準として、1単位 (1円) 当たりの医薬品情報量 (DI/P) を求めた。さらに、先発医薬品 DI_0/P_0 を基準値とする、後発医薬品 DI_i/P_i の割合 Qua_i を Eq. (4) から求めた。

$$Qua_i = (DI_i / P_i) / (DI_0 / P_0) \quad (4)$$

さらに、算出された Qua_i を基にして、現在の薬

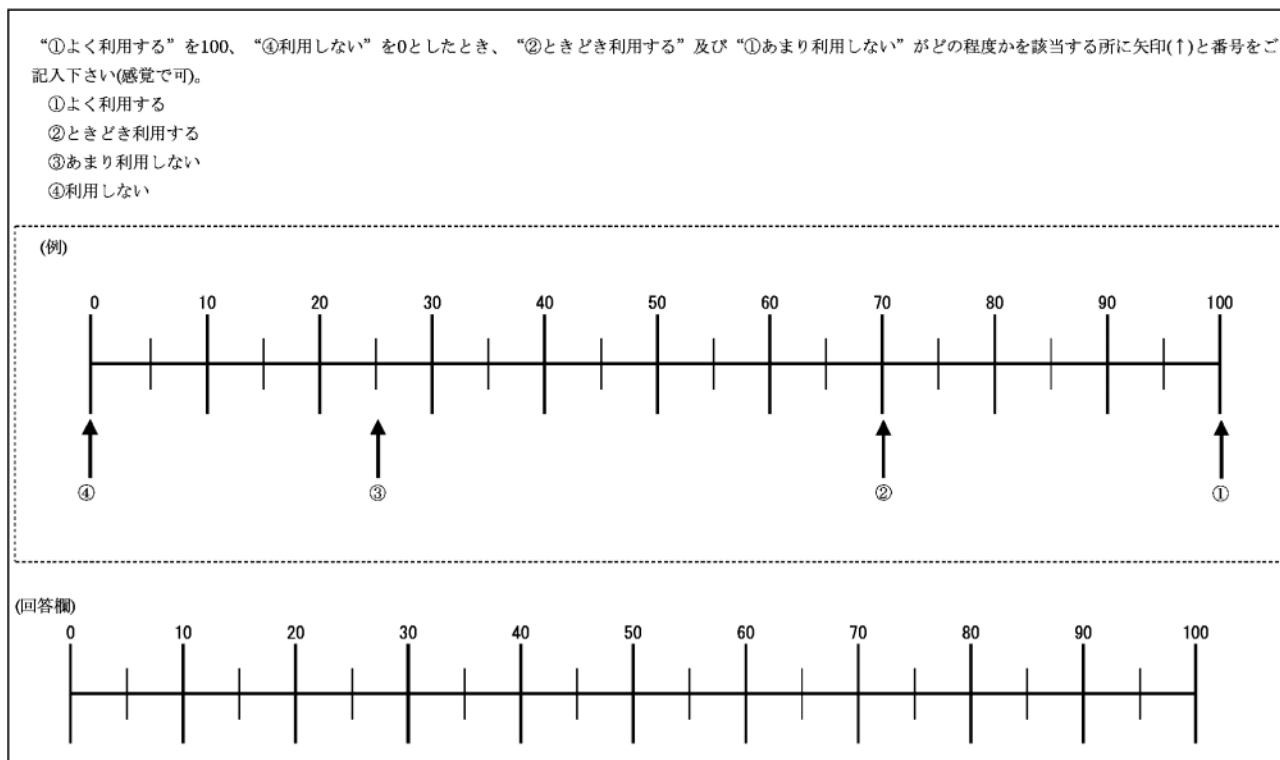


Fig. 2. Evaluation of Alternative by Visual Analogue Scale Questionnaire

価算定に医薬品情報を考慮すると仮定したときの薬価を Eq. (5)から求めた。

$$\text{薬価} = \text{現在の薬価} \times \text{Qua}_i \quad (5)$$

次に今回の評価基準の特徴を明らかにするために、 Qua_i を医薬品情報評価基準（旧基準）から得られた結果と比較した。

なお、医薬品添付文書、IF は平成 14 年 3 月 15 日現在のものを、薬価は平成 12 年 4 月 1 日を評価の対象とした。

結 果

1. アンケート結果 本調査におけるアンケート回収率は 52.4% (524/1000 件) であった。

選択肢「よく利用する」―「利用しない」のうち、「よく利用する」及び「ときどき利用する」を「利用する」に、「あまり利用しない」及び「全く利用しない」を「利用しない」としたとき、利用頻度が 90% 以上及び 50% に満たない項目は Fig. 3 の通りであった。

2. T 値 「よく利用する」を 100, 「利用しない」を 0 とした VAS 法による 10 医療機関への調査では「ときどき利用する」が 66.5 ± 7.7 (Mean \pm SD), 「あまり利用しない」が 25.6 ± 7.7 (Mean \pm

SD) となった。

3. 必要度係数 調査結果を基に Eq. (1)―(2) より各情報項目の必要度係数を算出したところ、Table 1 のようになった。

算出した必要度係数では、「用法及び用量：投与方法とその理由」が 4.4, 「安全性（使用上の注意など）に関する項目」が 4.2, 「配合変化」, 「作用部位・作用機序」及び「副作用発生状況」が 4.1 と特に高い値を示した。また、必要度係数が低い項目としては用量・用量設定試験における対象者、試験方法・結果を記載する「探索的試験」及び無作為化平行用量反応試験, 比較試験, 安全性試験, 患者・病態別試験について記載する「検証的試験」が 1.3, 「溶出試験」が 1.4 であった。

4. Diclofenac Sodium における情報量評価 Eq. (3)―(4)により diclofenac sodium における情報提供量を評価したところ、Eq. (1)で求めた α_i の合計は先発医薬品で 60.5 ポイント, 後発医薬品では 1.6―58.3 ポイントであった (Fig. 4)。また、先発医薬品を基準とする後発医薬品の情報 DIr_i は 2.6―96.4% であり、後発医薬品間で医薬品情報提供量に大きな差が見られた (Fig. 4)。

また、薬価 1 円当たりの情報量を先発品のそれら

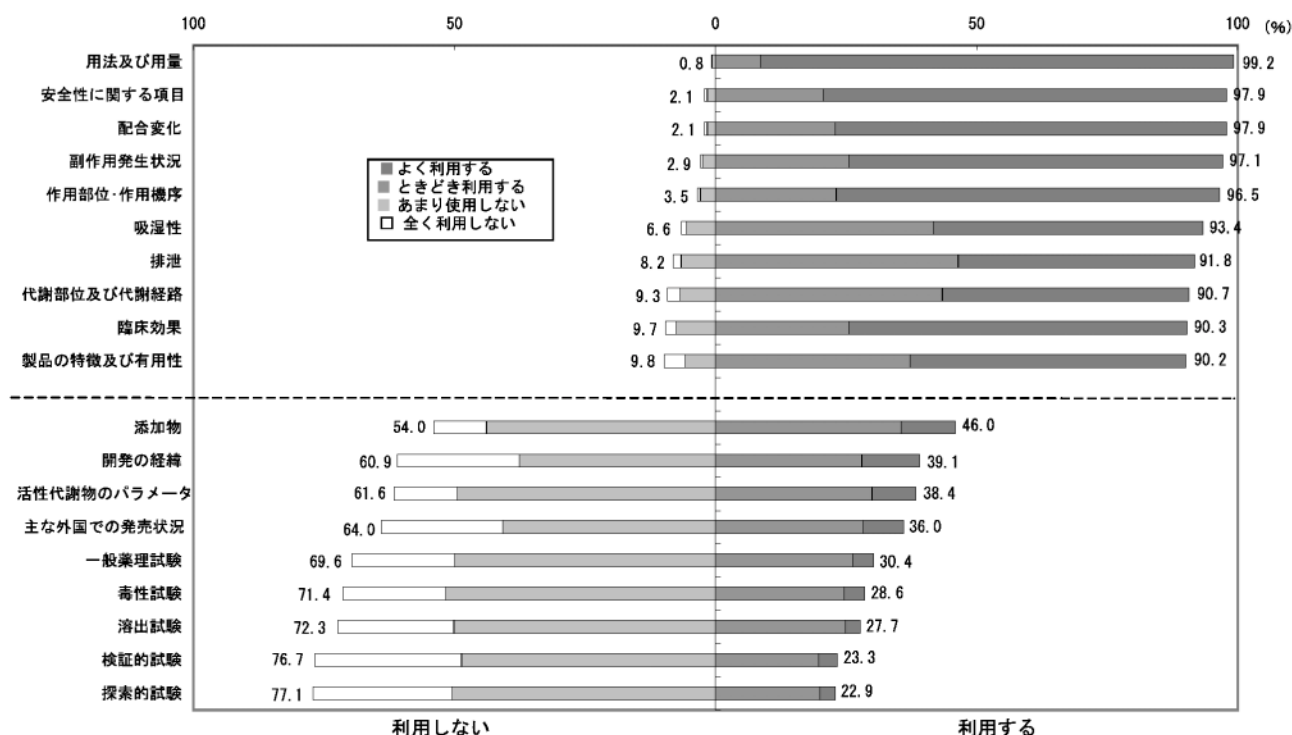


Fig. 3. Distribution of Investigation Item

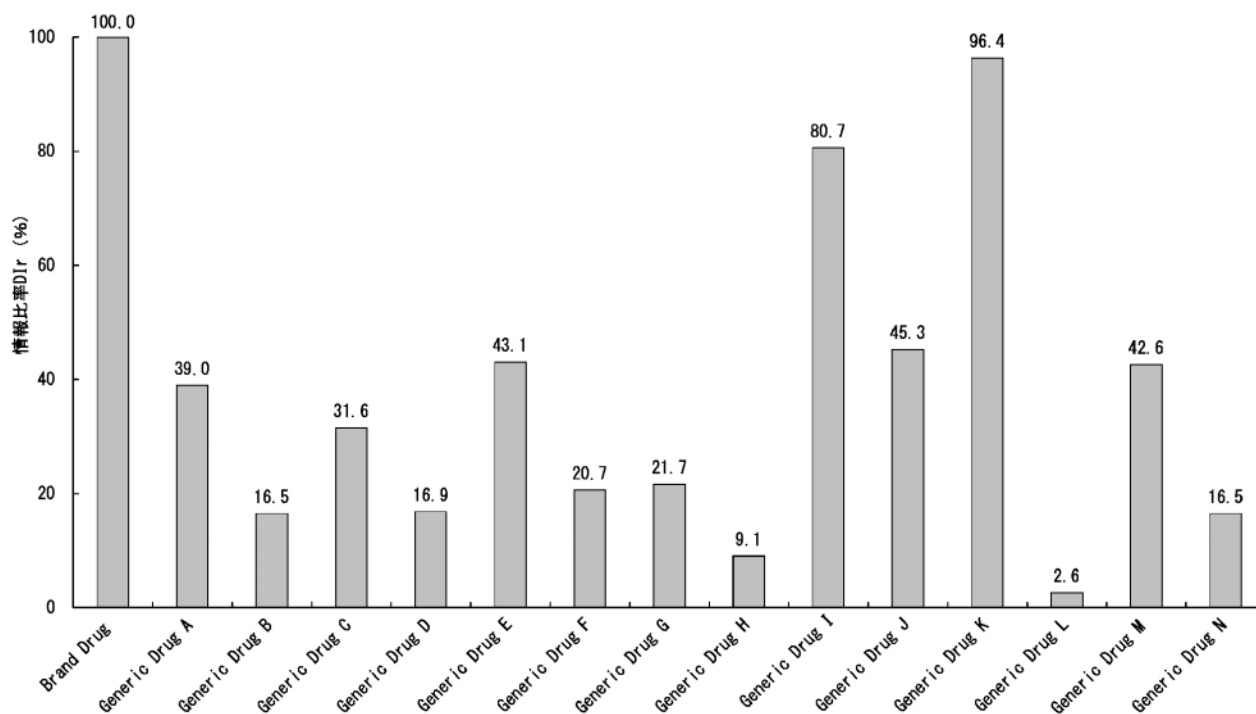


Fig. 4. The Ratio of Information for Generic Drugs to Information for Brand Drugs

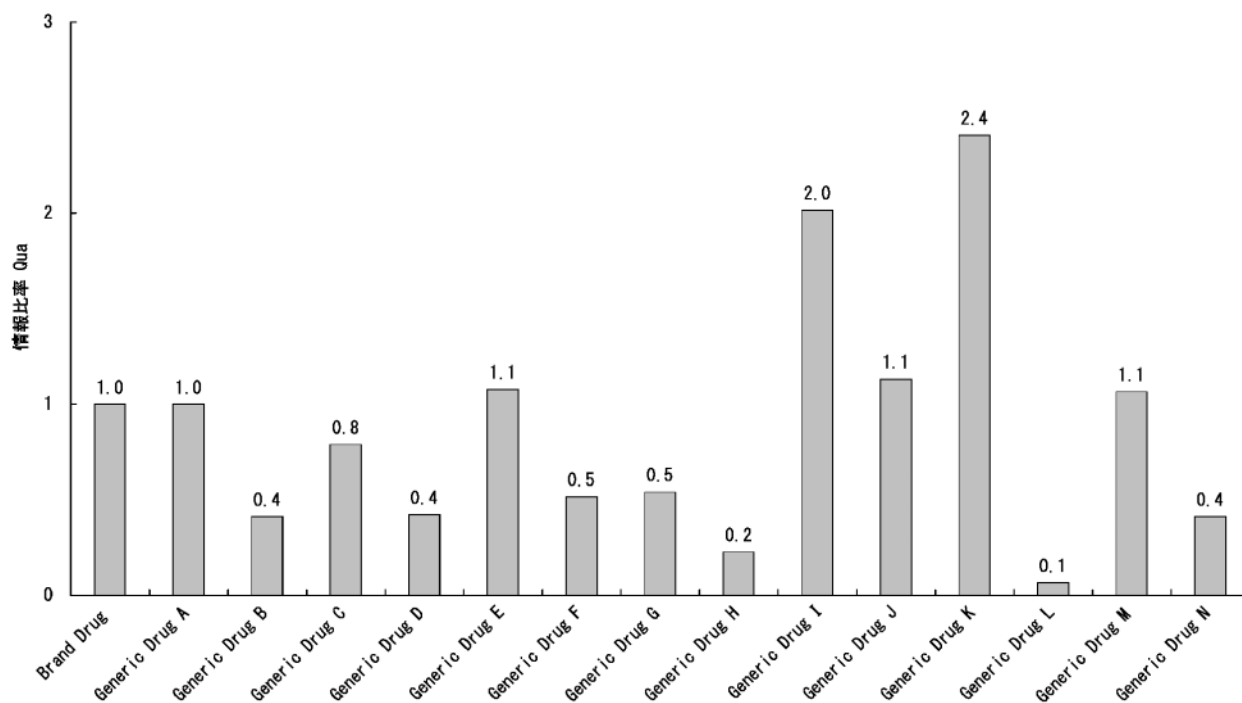


Fig. 5. The Ratio of Information per Unit for Generic Drugs to Information for Brand Drugs

と比較した Qua_i においては後発医薬品では 0.1—2.4 であった (Fig. 5). Qua_i を基にした薬価を Eq. (5) から求めた結果, 後発医薬品の薬価は 0.5—17.8 円となった (Fig. 6).

新旧医薬品情報評価基準を比較したところ, 新基準でポイントが下がった製品は 5 品目, 上がった製品は 9 品目であった (Fig. 7).

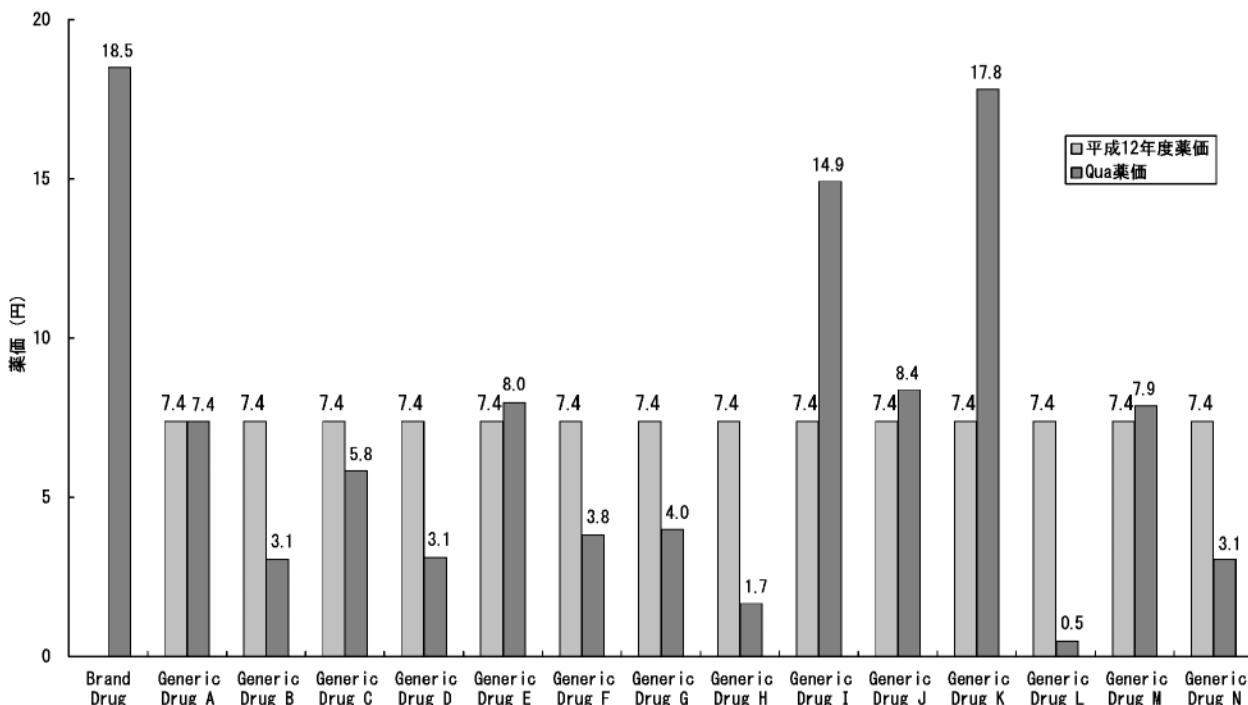


Fig. 6. Price on a Basis of Drug Information (Diclofenac Sodium)

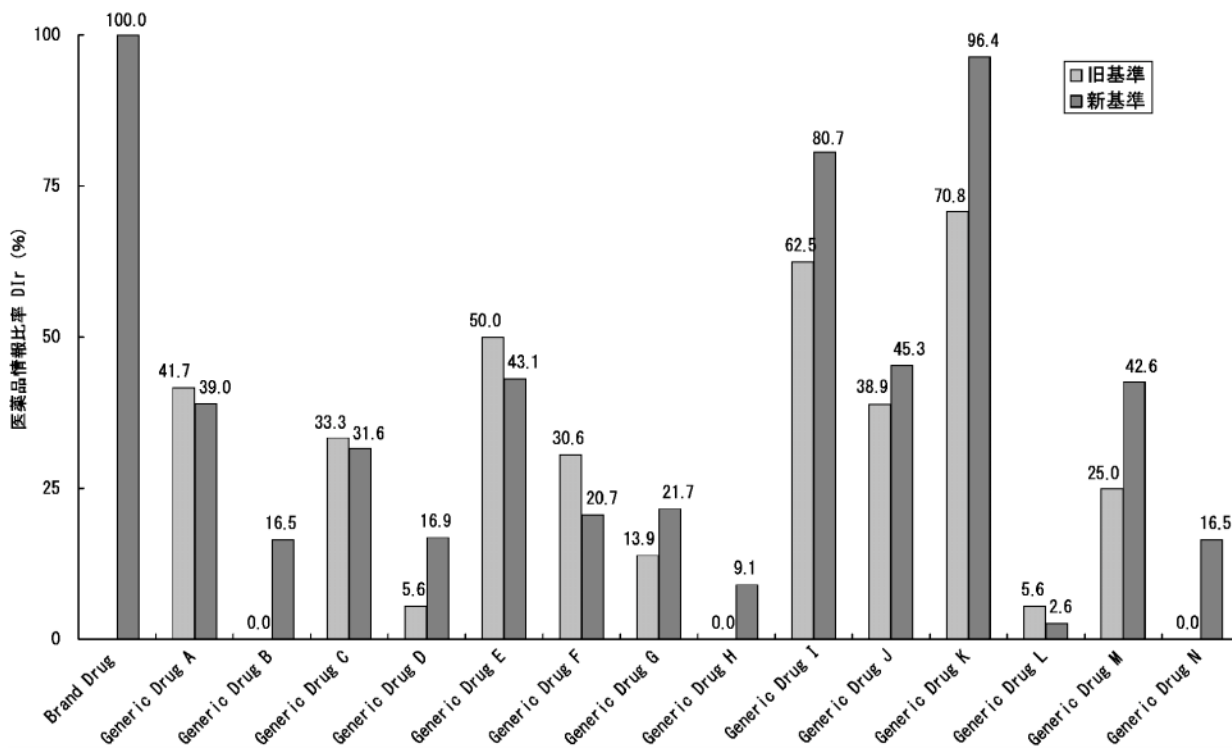


Fig. 7. Comparison of Evaluation (Diclofenac Sodium)

考 察

製薬企業からの医薬品情報提供量を評価するため

に、医薬品添付文書又はIFで提供される情報の数値化を試みてきたが、今回、医療現場における必要性を数値化に反映させるために、全国1000医療機

関を対象にアンケート調査を実施した。

アンケート調査においては利用頻度を「よく利用する」—「利用しない」の4段階でたずねたが、回答者によりその程度の受け取り方に差があることが考えられたので、事前調査を行った10施設に対しVAS法によりその程度の受け取り方をたずねたところ「ときどき利用する」 66.5 ± 7.7 、「あまり利用しない」 25.6 ± 7.7 となった。もしこれらが均等に配置されているとすれば「ときどき利用する」は66.7、「あまり利用しない」は33.3となるはずであるが、実際には「あまり利用しない」ではそれよりもかなり低い点数となった。より正確を期すためには調査に際して「利用する」—「利用しない」がどの程度を表しているかそれぞれの施設に対したずねるか、VAS法などを用いてオープンな形で利用の程度をたずねる方がよかったかもしれない。

算出した必要度係数を分類別（各項目の平均）で比較すると、「安全性に関する項目」4.2、「副作用発生状況の概要」4.1など安全性に関連し頻繁に改訂される項目が高く、「概要」2.4、「非臨床試験」1.6など開発段階の情報でほとんど改訂されることがない項目が低い傾向を示した。このことは、医薬品の安全性に関する情報が迅速に提供されることの必要性を示しており、医薬品情報の迅速性は有用性・安全性に関与するとの報告もされている。^{4,5)}しかし、Marroum³⁾は薬物療法の安全性と有効性に薬物動態・薬動力学情報が重要な位置を占めるとしているが、本調査による全体の必要度係数は 27.8 ± 0.91 (Mean \pm SD) に対して、薬物動態では 26.8 ± 0.53 (Mean \pm SD) であった。これは医療現場で薬剤師が重要と考える情報と、必要度が必ずしも一致していないことが考えられる。

医薬品情報項目のうち、「用法及び用量：投与方法とその理由」、「配合変化」、「安全性（使用上の注意など）に関する項目」は高いポイントを示しており、特に、「用法及び用量：投与方法とその理由」については、「よく利用する」、「ときどき利用する」合計の割合が99.3%、必要度係数が4.4であった (Table 1, Fig. 3)。しかし医療用医薬品添付文書記載要領⁶⁾ではこれらの項目を記載するようには規定しておらず、医療現場ではIFから入手することになる。IFの目的は、あくまで医薬品添付文書などの情報を補完するものであり、このように有用性の

高い項目に関しては医薬品添付文書への記載が必要であると思われる。

Diclofenac sodium を例に新旧基準による数値化を比較した。先発医薬品を基準とした DIr_1 において、Generic Drug K では旧基準で70.8%であったが、新基準では96.4%とさらに高い値を示し、一方で Generic Drug L に関しては、旧基準で5.6%、新基準で2.6%とさらに低い値を示している。医療現場での必要性を反映させることにより情報提供体制の善し悪しが一層明確にされる (Fig. 7)。なお、Generic Drug B・H・N では旧基準で0.0ポイントであったが、重み付けをした新基準ではポイントが生じている。これは新基準で新たに加えた項目があるためである。

Qua は先発医薬品の1単位当たりの医薬品情報を基準とし、後発医薬品の情報を比較したものであり、Qua=1.0のときに単位当たりの医薬品情報が先発医薬品と同等であると認められる。Diclofenac sodium における Qua では、後発医薬品14品目のうち6品目に $Qua \geq 1.0$ の関係が認められ、そのうち2品目が $Qua = 2.0, 2.4$ と特に高い値を示した。Diclofenac sodium において後発医薬品の薬価は同額にされているが、 $Qua = 2.0, 2.4$ の医薬品では他の品目と比べて質の高い情報提供が行われていると考えられ、薬価を医薬品の価値評価結果と考えるならば、後発薬品間で薬価に差があってもおかしくないということになる。仮に情報提供量だけで薬価が決定されるとすると、Qua を基にした薬価は Fig. 6 のように導き出された。

本報告では先発医薬品と後発医薬品の情報を評価するにあたり、従来まで使用してきた医薬情報評価基準の各項目に医療現場での必要度を反映させるために必要度係数を求めることを目的とした。その結果、本評価基準は比較的改訂頻度が高い基本情報に重点が置かれるものとなった。今回の必要度は薬剤師としていわば受身の情報源としての必要度を見たものであるが、その専門性を活かし医療に積極的に参画しようとする薬剤師にとって、必要とする情報は違ったものとなるであろう。しかし、回答者がそのような環境にあるのかどうかを見ずにアンケートをとったのでは結果が不正確なものになる恐れもあり、調査票の設計を含めこの点については、今後の課題としたい。また、製薬企業による情報提供は添

付文書やインタビューフォームという紙媒体だけではなく、インターネットなどの電子媒体や、MRによる情報提供も重要な役割を果たしている。今後これらも含めて情報提供の評価を行っていく必要がある。今後、本評価基準を用いて、後発医薬品の情報提供量を評価することにより、医療現場では医薬品採用時の資料として、また製薬企業においては情報提供内容の不足している項目を改善することが可能となるものと考え。また、医薬品情報は医療現場からの報告でさらに充実し、医療現場ではその結果得られた情報を評価・加工することで、さらなる充実が期待される。

謝辞 本調査を実施するにあたり、アンケート調査にご協力いただいた日本病院薬剤師会、医療機関の先生方へ深く感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Iijima H., Koshimizu T., *Jpn. J. Drug Informatics*, **4**, 21–26 (2002).
- 2) Iijima H., Kurosaki T., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Jpn. J. Drug Informatics*, **5**, 33–34 (2003).
- 3) Marroum P. J., Gobburu J., *Clin. Pharmacokinetics*, **41**, 161–169 (2002).
- 4) Vrobel T. R., Miller P. E., Mostow N. D., Rakita L., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **31**, 393–426 (1989).
- 5) Schutz M, Quick, reference guide to antiretrovirals, *Eur. J. Med. Res.*, **29**, 219–227 (2001).
- 6) Ministry of Health and Welfare, PAB Notification No. 606, SDB Notification No. 59, Apr. 25, 1997.