

ジェネリック医薬品における重要度及び必要度係数に基づく情報評価

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

Evaluation of Information for Generic Drugs Based on Importance and Necessity

Hisashi IJIMA,^{*,a,b} 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-shi, Chiba 274-8555, Japan, Drug Information Center, Chiba Pharmaceutical Association,^b 7-1 Chibaminato, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-0026, Japan, and Department of Pharmacy, Juntendo University Urayasu Hospital,^c 2-2-1 Tomioka, Urayasu-shi, Chiba 279-0021, Japan

(Received February 25, 2005; Accepted June 30, 2005; Published online July 1, 2005)

Limited use of generics in Japan has been justified on the basis of problematic quality, distribution and information. Of these three problem areas, the state of provision of information in particular has never been objectively evaluated. We therefore sought to evaluate information according to its necessity and importance to medical practice. To establish criteria for evaluation, we weighted 36 separate pieces of drug information found in package inserts and interview forms according to necessity and importance, based on the results of a survey of nationwide medical institutions with DI offices. We then used the evaluation criteria to evaluate currently available drugs with 20 or more products per formulation. We evaluated 14 formulations (324 products). Generic drugs were found to have 25.3 ± 18.7 to 46.1 ± 14.2 % (Mean \pm S.D.) the information of brand name drugs when products were compared for quantity of information by formulation. However, comparison according to manufacturer returned a larger range of variation at 14.4 ± 8.6 to 64.3 ± 14.2 % (Mean \pm S.D.). These data reveal that manufacturer differences play a large role in the provision of drug information. Drug information was also compared separately by category for both brand name and generic drugs. Generic drugs were found to have insufficient information on clinical data, pharmacokinetics, safety, side effects, and nonclinical tests. Brand name drugs also scored low points for information on pharmacokinetics. It is imperative that both brand name and generic drugs provide more information on pharmacokinetics.

Key words—generic drug; drug information; necessity factor; importance factor

緒 言

医療費が高騰する中、薬剤費を抑えることは各国の緊急の課題となっている。そのため、新薬の価格の抑制とともに、後発医薬品の使用促進はその有効な手段と考えられている。

わが国では平成14年度の診療報酬改定により、後発医薬品使用促進方策が導入されたが、後発医薬品の使用は十分な状況とは言えない。その理由として、従来から品質・流通・情報という3つの問題が指摘されてきた。¹⁾ これらの問題のうち、品質については承認審査において、生物学的同等性が確認さ

れ、また、生物学的同等性は溶出する薬物速度に起因することから、厚生労働省は日本版オレンジブックとも言える「医療用医薬品品質情報集」を作成することで溶出試験を定め、同等性を保証している。²⁻⁴⁾ また、流通問題では、ある程度の需要がなければ解決できない部分もあり、今後需要が増えることでさらに解決が図られると考えられる。

一方、厚生労働省国立病院部の調査によると、後発医薬品の採用で現実問題となったケースの上位5項目のうち、4項目は情報提供体制に関わることであった。⁵⁾ しかし、それら情報提供の実態については、客観的な評価が行われていないのが現状である。

先にわれわれは医療機関医薬品情報 (DI) 室の薬剤師が医師からの問い合わせに対する頻度を基に、後発医薬品の情報提供を評価してきた。⁶⁻¹⁰⁾ し

^a日本大学薬学部薬事管理学研究室, ^b社団法人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

かし、薬剤師がチーム医療に積極的に関わる医療現場においては、薬剤師が必要と考える項目はこれらとは異なってくる可能性がある。

そこで、本報告ではこれまで使用してきた医薬品情報評価基準（第2版）に薬剤師が必要と考える程度を反映させて、医薬品情報評価基準（第3版）を作成し、これにより後発医薬品の情報評価を試みた。

方 法

1. 評価項目 評価を行うに当たってどのような項目を評価対象とするかが問題となる。ここでは、後発医薬品に切り替えようとする医療現場ではなく、初めてその成分を使用する医療現場を想定して、その際必要と思われる項目を選定することとした。

評価項目は医師からの利用頻度に基づいた医薬品情報評価基準（第2版）⁸⁾と同様に、医療用医薬品添付文書（以下「添付文書」）又は医薬品インタビューフォーム（以下「インタビューフォーム」）により提供される情報を対象とした。添付文書では、承認事項など製品間で差がみられないことが明らかな項目は除外した。また、インタビューフォームに関しては日々のDI業務から経験的に医療現場で特に有用と思われる全36項目を選定した（Table 1）。

2. 重要度係数と医薬品情報評価基準（第3版） 各項目に医療現場での重要度を反映させるため、重み付けを行い重要度係数とした。重要度係数は、平成16年2月に医療機関へアンケート調査を実施して算出した。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。

それぞれの項目について「非常に重要」―「重要でない」の4段階のどれに該当するかを選択してもらった。また、「非常に重要」を100、「重要でない」を0としたときの「重要」及び「あまり重要でない」の相対的な位置付けを知るために、Visual Analogue Scale (VAS) 法を用い、それぞれどの程度を示しているのかを尋ねた。それぞれの項目に対する各施設のスコアを求め、これらの平均値をその項目についての重要度数 β_i とした。求めた β_i を各項目の合計が100となるように、Eq. (1)より重要度係数 β'_i を求めた。

$$\beta'_i = (\beta_i / \sum \beta_i) \times 100 \quad (1)$$

同様に必要度の重み付けを行って求めた必要度係数 α'_i ⁸⁾及び重要度係数 β'_i の平均値を F_i とし（Eq. (2)）、評価項目毎に F_i を示したものが医薬品情報評価基準（第3版）である（Table 1）。

$$F_i = \frac{\alpha'_i + \beta'_i}{2} \quad (2)$$

3. 医薬品情報の数値化 医薬品情報評価基準（第3版）に基づいて、添付文書、インタビューフォームいずれかに当該項目の記載が認められれば係数 F_i を、認められなければ0を加算することとし、これらの合計をそれぞれの医薬品の情報ポイント（ DI_j ）とした。

4. 評価医薬品 20社以上から製品が市販されている成分を対象とした。ただし、裸錠と特殊な製剤（徐放性製剤など）とは同じ会社の製品であっても別製品として集計した。

先発医薬品が複数存在する成分については、先発医薬品のうち情報ポイントの最も高い品目を情報評価の上での先発医薬品とした。

5. 解析 先発医薬品の情報ポイント（ DI_0 ）を基準とする後発医薬品の情報ポイント（ DI_j ）の割合（ DIr_j ）をEq. (3)より求めた。

$$DIr_j (\%) = (DI_j / DI_0) \times 100 \quad (3)$$

このEq. (3)より、成分別、製薬企業別に医薬品情報量を比較した。また、情報項目の分類別に先発医薬品、後発医薬品の医薬品情報量を比較した。情報項目の分類別比較では、それぞれの分類に属する項目の平均を求めてその分類の値とした。

なお、添付文書、インタビューフォームは平成16年5月現在のもの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39.2%（392/1000件）、有効回答率は37.0%（370/1000件）であった。

選択肢「非常に重要」―「重要でない」のうち、「非常に重要」及び「重要」を「重要」に、「あまり重要でない」及び「重要でない」を「重要でない」としたとき、重要度の上位及び下位のそれぞれ10項目はFig. 1の通りであった。

2. 重要度係数と医薬品情報評価基準（第3版） 必要度係数 α'_i と重要度係数 β'_i の差を比較する

Table 1. Drug Information Evaluation Criteria Score Chart

		α'_i	β'_i	F_i	
1. General outline	(1)Development process	1.8	1.9	1.8	
	(2)Characteristics and usefulness of product	3.6	3.1	3.4	
	(3)Sales situation abroad	1.7	1.9	1.8	
2. Active ingredient	(1)Description	3.1	2.6	2.9	
	(2)Hygroscopicity	3.7	3.0	3.3	
	(3)Stability	3.4	3.0	3.2	
3. Properties of the product	(1)Description	3.2	2.8	3.0	
	(2)Additives	2.1	2.3	2.2	
	(3)Stability	3.3	3.0	3.2	
	(4)Drug interactions	4.1	3.3	3.7	
	(5)Dissolution test	1.4	2.2	1.8	
4. Clinical data	(1)Signature reason	4.4	3.4	3.9	
	(2)Clinical efficacy	3.8	3.2	3.5	
	(3)Clinical pharmacology review	2.4	2.6	2.5	
	(4)Exploratory trial	1.3	2.0	1.6	
	(5)Confirmatory trial	1.3	2.0	1.7	
	(6)Therapeutic use	2.6	2.8	2.7	
5. Pharmacology	(1)Mechanism of action	4.1	3.2	3.7	
	(2)Efficacy tests	2.4	2.8	2.6	
6. Pharmacokinetics	(1)Blood concentration	①Parameter (T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$, AUC, CL)	2.5	2.8	2.6
		②Effective concentration	3.3	3.2	3.2
		③Toxic concentration	3.0	3.2	3.1
	(2)Distribution	①Blood-brain barrier penetration	2.6	2.9	2.8
		②Placental barrier penetration	2.8	3.0	2.9
		③Distribution to milk	2.9	3.0	3.0
		④Distribution to cerebrospinal fluid	2.2	2.8	2.5
	(3)Metabolism	①Metabolic pathway	3.5	3.1	3.3
		②Metabolic enzymes	2.3	2.7	2.5
		③Percentage first-pass effected	2.2	2.7	2.4
		④Percentage metabolized	2.2	2.6	2.4
		⑤Parameter of active metabolite	1.9	2.5	2.2
	(4)Excretion	3.5	3.1	3.3	
7. Safety		4.2	3.3	3.8	
8. Side effects		4.1	3.3	3.7	
9. Non-clinical tests	(1)Pharmacological effect	1.6	2.2	1.9	
	(2)Toxicity study (ID_{50} , ED_{50} , IC_{50})	1.5	2.3	1.9	
Total				100.0	

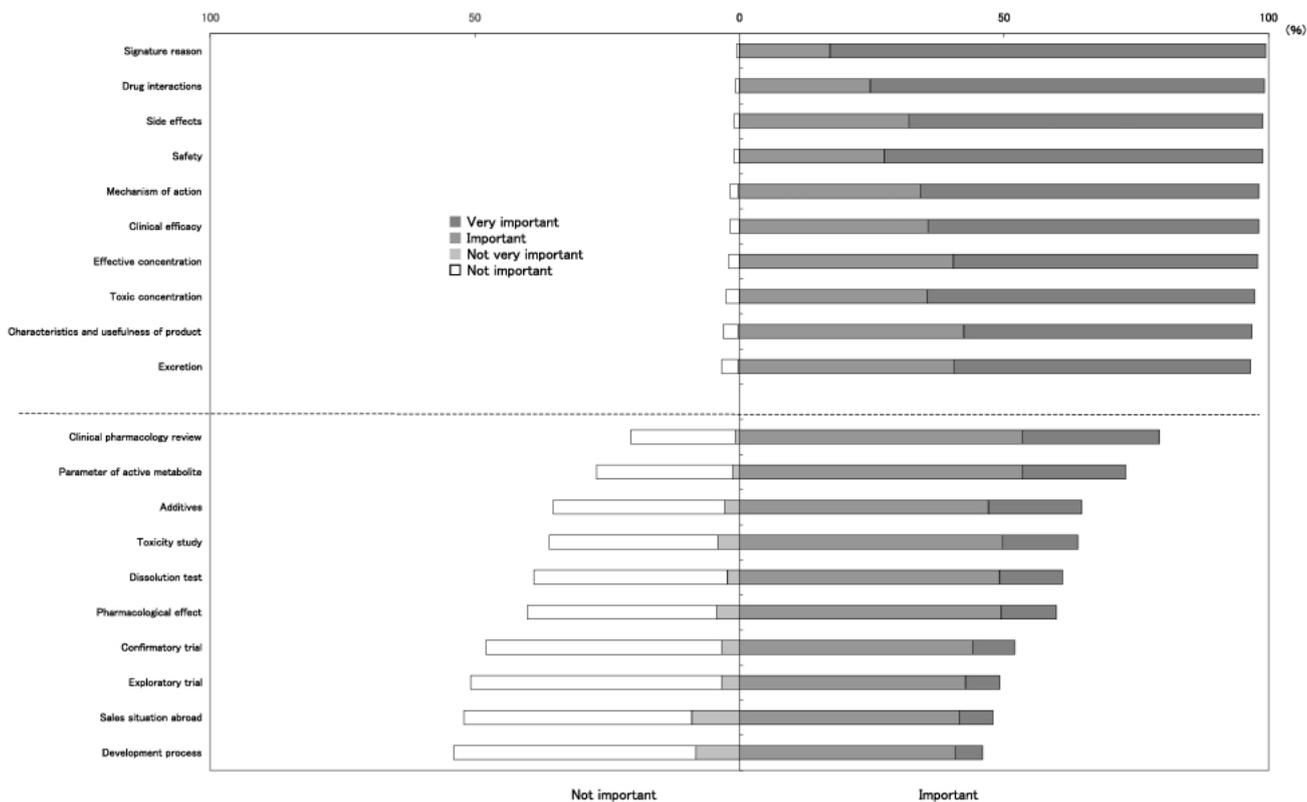


Fig. 1. Score Chart of Distribution of Importance Item

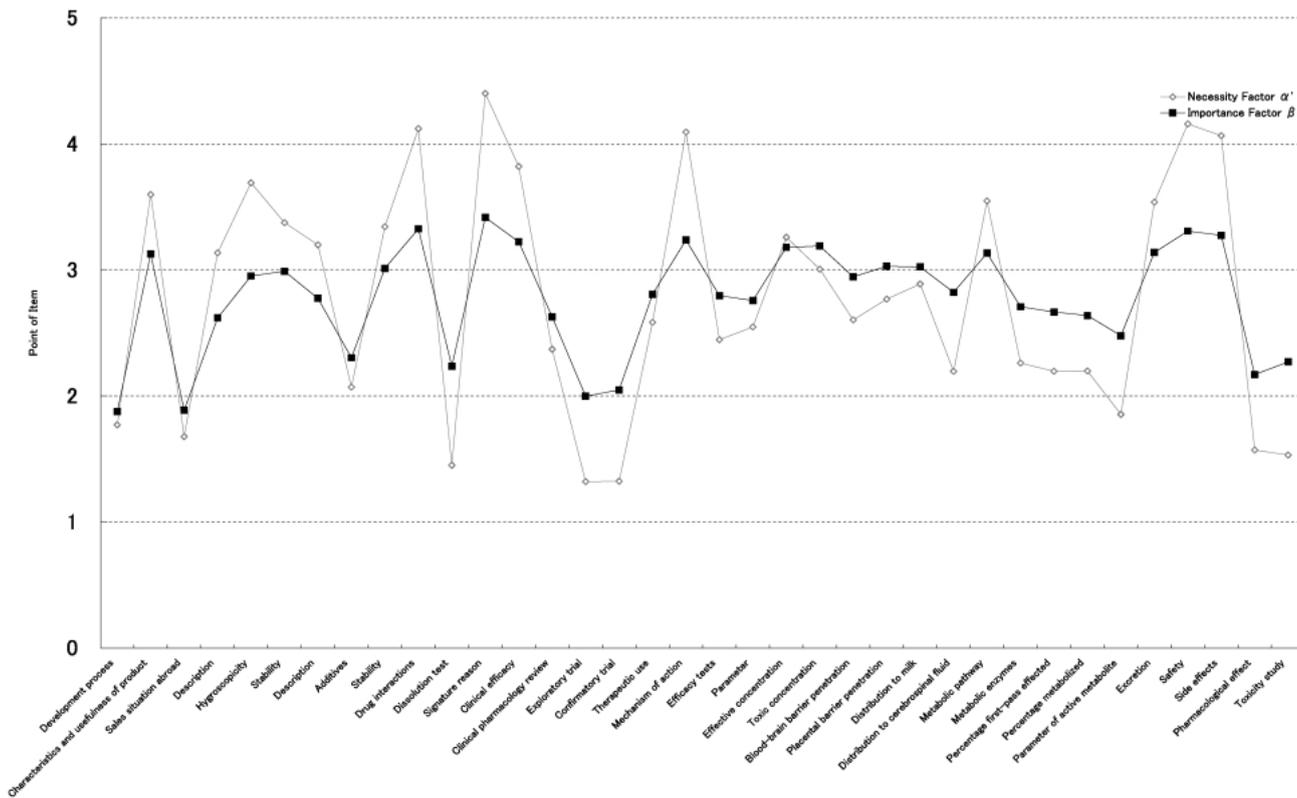


Fig. 2. Necessity and Importance for Each Drug Information Item Evaluated by Pharmacists

と、重要度係数 β_i の方が高い値を示す項目としては「溶出試験」(α_i と β_i の差 0.8), 「毒性試験」(同 0.8), 「検証的試験」(同 0.7), 「探索的試験」(同 0.7), 「髄液への移行性」(同 0.6) などであった。一方で必要度係数 α_i の方が高い値を示す項目としては「副作用発生状況」(同 0.8), 「配合変化」(同 0.8), 「安全性」(同 0.9), 「作用部位・作用機序」(同 0.9), 「投与方法とその理由」(同 1.0) などであった (Fig. 2)。

また、必要度係数 α_i と重要度係数 β_i から Eq. (2) に基づき係数 F_i を算出したところ、「用法及び用量：投与方法とその理由」3.9, 「安全性（使用上の注意等）に関する項目」3.8, 「作用部位・作用機序」, 「副作用発生状況」, 「配合変化」がそれぞれ 3.7 と高い値を示した。また、係数 F_i が低い項目としては「探索的試験」1.6, 「検証的試験」1.7, 「開発の経緯」及び「主な外国での発売状況」1.8 などであった (Table 1, Fig. 3)。

3. 評価医薬品 1 成分につき 20 品目以上市販されている医薬品は, 14 成分 (324 品目) であった (Table 2)。

Table 2. Number of Package Inserts and Interview Forms Studied

	Companies	Package inserts	Interview forms
Alfacalcidol	23	23	19
Allopurinol	23	23	15
Ambroxol hydrochloride	30	30	24
Atenolol	22	22	18
Cilostazol	20	20	20
Cimetidine	29	29	24
Enalapril maleate	23	23	21
Loxoprofen sodium	26	26	25
Lysozyme chloride	21	21	11
Oxatamide	23	23	21
Pravastatin sodium	23	23	22
ProbucoI	20	20	11
Trimebutine maleate	20	20	14
Ubidecarenone	21	21	15

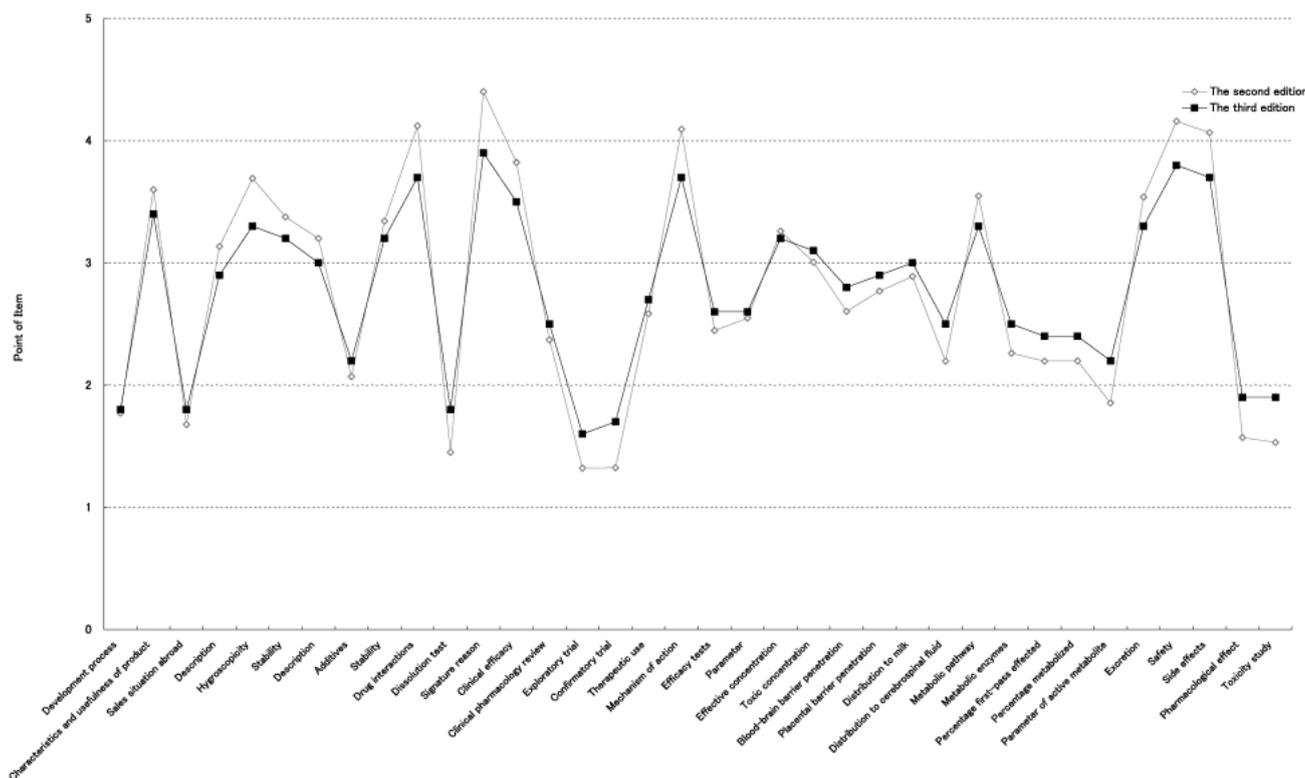


Fig. 3. Comparison of Information Points Allocated to Each Drug Information Item between the Second Edition and the Third Edition

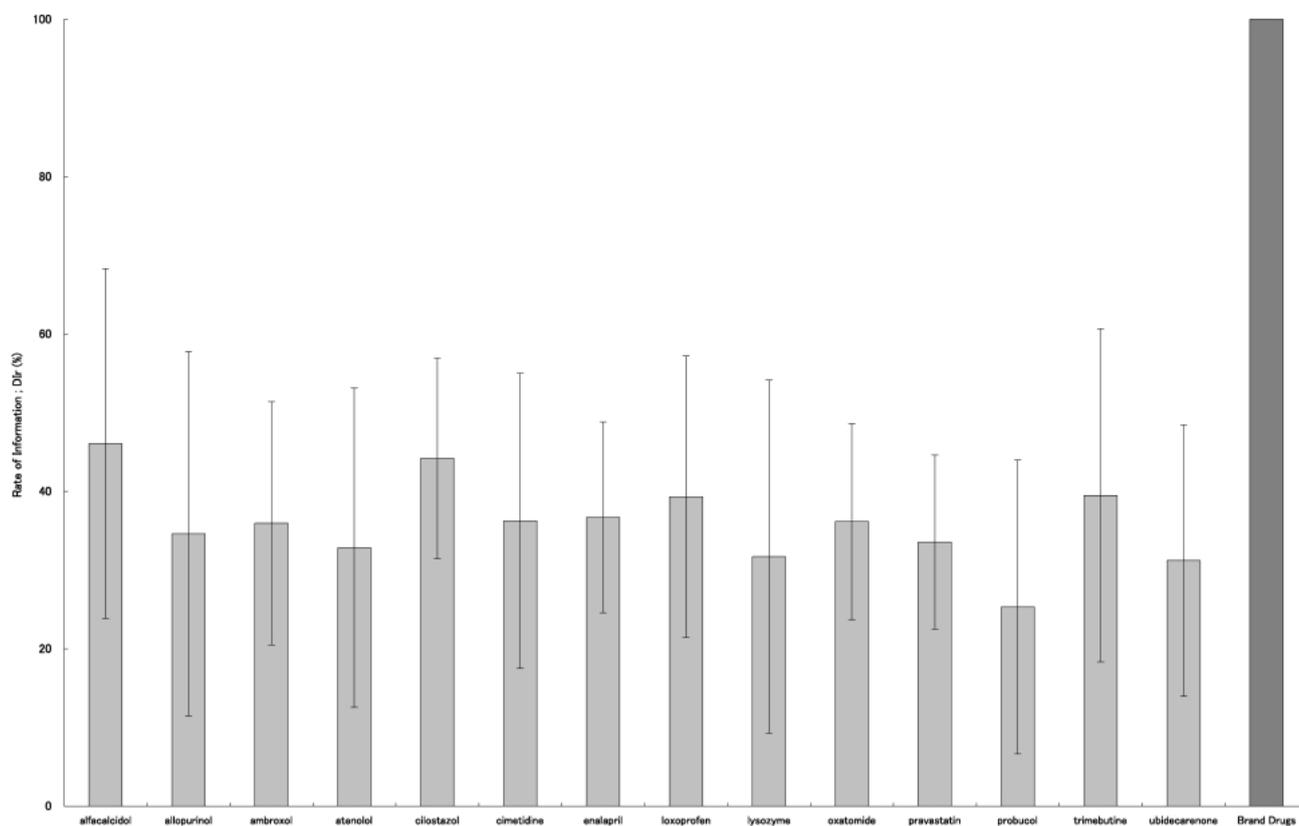


Fig. 4. Rate of Information Points: Generic Drug against Brand Drug

4. 医薬品情報の評価 評価医薬品を成分別にスコア化したところ、 DI_j は先発医薬品で50.4—82.8ポイント、後発医薬品では 16.0 ± 11.3 — 31.8 ± 9.2 ポイント (Mean \pm S.D.)であった。この数値を基に DIR_j を算出すると 25.3 ± 18.7 — $46.1 \pm 22.2\%$ (Mean \pm S.D.)であった (Fig. 4)。

また、対象製品を6品目以上製造している企業を比較したところ、 DI_j は 9.5 ± 4.9 — 44.3 ± 10.6 ポイント、 DIR_j は 14.4 ± 8.6 — $64.3 \pm 14.2\%$ (Mean \pm S.D.)であった (Fig. 5)。

評価医薬品について、情報項目の分類別に先発医薬品、後発医薬品の情報量を比較したところ、後発医薬品では「治療」、「薬物動態」、「安全性」、「副作用」、「非臨床試験」において先発医薬品の情報の3割にも満たなかった。なお、「薬物動態」では先発医薬品においてもポイント1.0以下であった (Fig. 6)。

考 察

1. 重要度 各項目に対して「非常に重要」又は「重要」と回答した人の割合を求めた。Figure 1

はその割合が高かった項目及び低かった項目を示したものである。

割合が高かった項目は、「用法及び用量」99.5%、「配合変化」99.2%、「副作用発生状況」99.0%などで、一方割合が低かった項目は、「探索的試験」49.2%、「主な外国での発売状況」47.9%、「開発の経緯」46.0%などであった。必要度の調査においては、「よく利用する」又は「利用する」と回答した人の割合が高かった項目は「用法及び用量」99.2%、「安全性に関する項目」97.9%、「配合変化」97.9%、低かった項目は「溶出試験」27.7%、「検証的試験」23.3%、「探索的試験」22.9%などと高かった項目と低かった項目との間で割合に大きな差が認められたのに比べ、重要度では必要度ほどの差は認められなかった。

2. 重要度係数 Figure 2における必要度係数 α'_i と重要度係数 β'_i の比較において、必要度と重要度のPearson相関係数を求めたところ、0.909と強い相関関係が認められ、必要度の高い情報は重要度も高くなっている。しかし、各項目を比較すると、医師からの問い合わせを基にした必要度係数 α'_i で

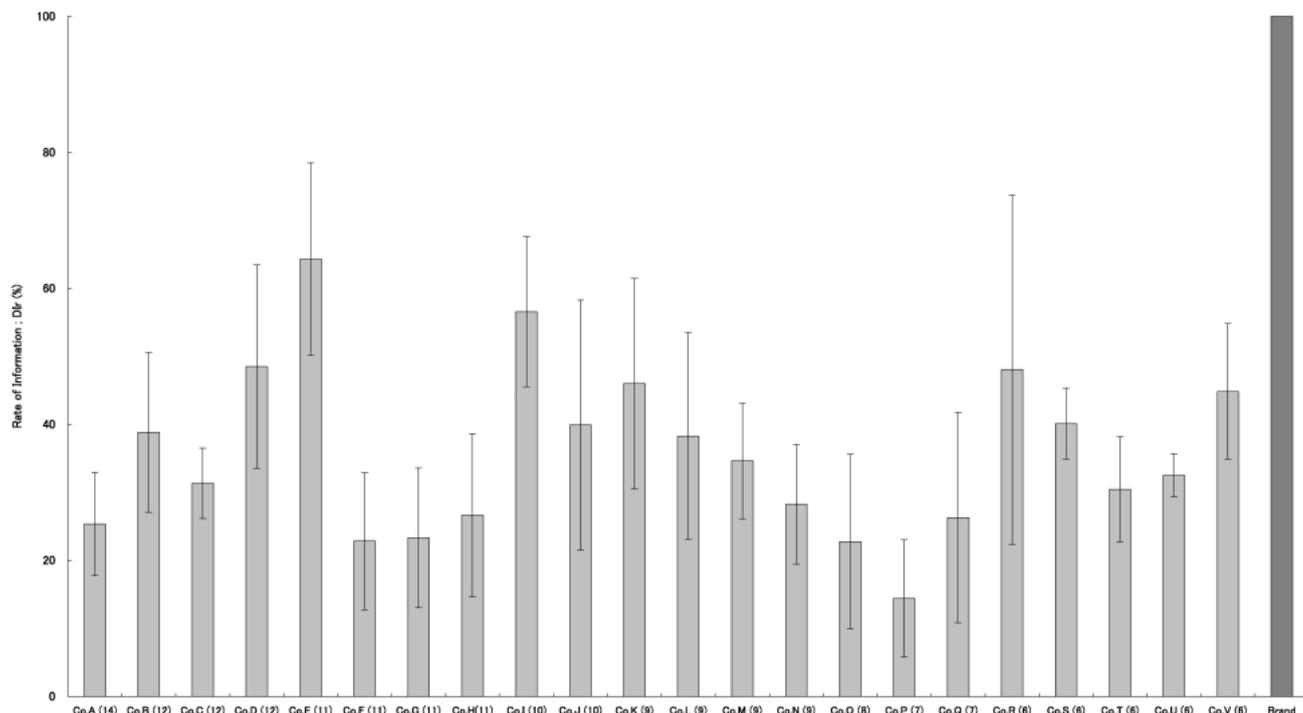


Fig. 5. Company-by-company of Drug Information Quantity

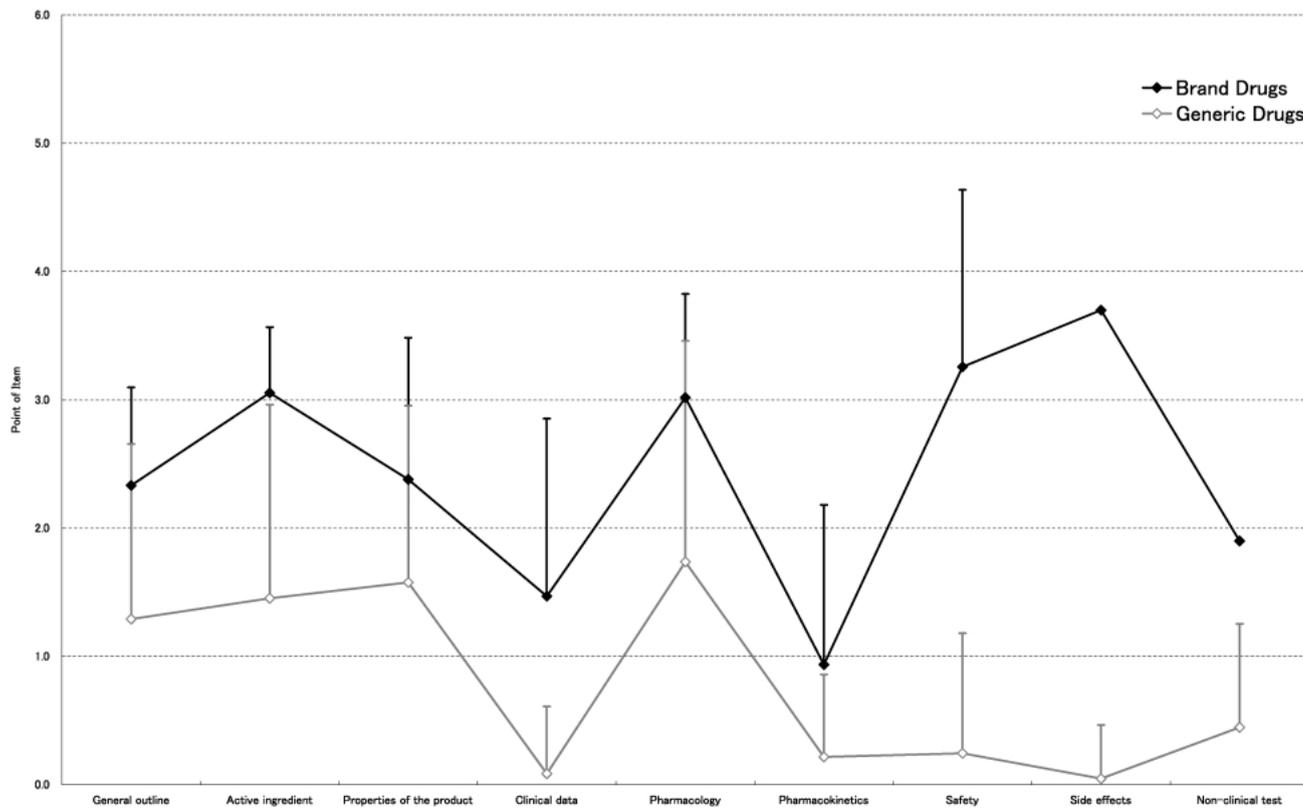


Fig. 6. Comparison of Brand and Generic Drugs by Information Items

は効果や安全性などに関連した項目で高い値を示し、一方で薬剤師からの観点を基にした重要度係数 β'_i では「薬物動態」、「非臨床試験」、「溶出試験」など薬剤師の能力・判断が問われる項目で高い値を示しており、これは Fig. 3 における係数 F_i の算出に反映されている。Marroum ら¹¹⁾ は薬物療法の安全性と有効性に、薬物動態・薬動力学の情報が重要な位置を占めるとしているが、薬物動態 13 項目中 10 項目で重要度係数 β'_i は必要度係数 α'_i を上回る数値であった。これは、医師の必要とする情報（必要度係数 α'_i ）と、薬剤師が重要とする情報（重要度係数 β'_i ）がかならずしも一致しないことを示している。

重要度数 β_i を加味した第 3 版では、必要度係数 α'_i と重要度係数 β'_i の比較から明らかとなったように、第 2 版と比較して薬剤師の能力・判断が問われる基本情報で高い値を示している。より有効性・安全性に優れた薬物治療の遂行を目指して薬剤師自らが情報提供していくために必要な情報の提供が添付文書等により行われているかどうかの評価には、第 3 版がより有用であろう。

α'_i は医師からの問い合わせに対する情報提供を、 β'_i は薬剤師が重要と考える情報に基づいて算出している。本報告では必要度から求めた α'_i と、重要度から求めた β'_i を 1:1 で扱い係数 F_i を Eq. (2) より算出した。薬剤師の能動的な情報提供の必要性をより評価するのであれば、 F_i を算出する際に β'_i の α'_i に対する比率を大きく変化させる必要がある。

3. 医薬品情報の評価 先発医薬品を基準とする後発医薬品の情報 (DIr_j) は成分別で $25.3 \pm 18.7 - 46.1 \pm 22.2\%$ (Mean \pm S.D.) であったが、それを企業別に分類したところ $14.4 \pm 8.6 - 64.3 \pm 14.2\%$ (Mean \pm S.D.) と大きな差が認められ、後発医薬品の情報は企業間格差が大きいと考えられた。現在、後発医薬品の情報提供について議論されているが、この問題は企業間格差が激しいと捉えることができる。

一方、医薬品情報項目を分類別に比較したところ、後発医薬品では主に臨床と密接な関連を示す項目で情報が不足する傾向にあった。後発医薬品では、承認申請資料が先発医薬品と異なり、^{2,3)} 項目によっては情報の入手が困難である。例えば「副作用発現状況の概要」に関しては、治験段階の情報が後

発医薬品で入手困難である。しかし、市販後調査の情報は、後発医薬品においても記載できる情報である。だが、後発医薬品における当該項目のポイントは 0.05 ± 0.42 (Mean \pm S.D.) であり、市販後調査に関する記載が不十分な状況であることが指摘される。

また、「治療」や「薬物動態」に関する情報では、先発医薬品においてもポイントが低い。「治療」に関しては、ICH (International Conference on Harmonization) から 1997 年に“General Considerations for Clinical Trials”が、¹²⁾ 厚生省からは 1998 年に「臨床試験の一般指針」が通知された。¹³⁾ 当該通知では臨床試験の目的を達成するために、適切な科学原則に従った研究デザインやその実施、解析が必要とされている。この指針では臨床試験を臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用に分類しているが、1998 年以前における治験では当時これらの試験が実施されていなかったことから、先発医薬品においても「治療」に関する情報が不足している成分が存在していると考えられる。しかし、今後発売される新医薬品については、これらの臨床試験を実施することで、さらに情報が充実するとと思われる。

また、薬物動態に関しては分布や代謝に関する情報が不足する傾向にある。これらの情報を得るためには、それらを目的とした独自の試験が必要になるが、これらの情報は文献による報告もされている。例えば、allopurinol では文献¹⁴⁻¹⁷⁾ のように、薬物動態の情報が入手可能である。積極的な文献調査をすることで、さらに充実した情報提供が可能になる。

中村¹⁸⁾ らは、企業から入手した資料を基に pravastatin sodium 製剤における薬物動態パラメータを比較し、体内動態パラメータのうち、特に C_{max} , AUC, $T_{1/2}$ で後発医薬品間に大きなバラツキがあることを示している。この結果は、試験間差の要因が推測されるが、被験者情報も不足しており、このような状況では品質を正しく評価するのに困難が生じる。各製剤を的確に評価することを考慮するならば、薬物動態パラメータに関する試験背景も必要な情報であると考えられる。

診療報酬における後発医薬品を処方あるいは調剤した場合の加算が設定されて 2 年余りが過ぎる中、後発医薬品の情報提供・品質・供給など多くの問題

が指摘されている。しかし、これらの問題は後発医薬品すべてに当てはまるものではなく、企業により差があることを明らかにすることができた。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参考資料として活用することが可能であり、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られる。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。もちろん情報提供は添付文書やインタビューフォームのみによって行われている訳ではない。例えばMR (Medical Representative) による情報提供も重要である。今後はこれらすべての情報提供活動を総合的に評価していく必要がある。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Ministry of Health and Welfare, Informal social gathering concern ideal way of medicine of the 21st century (1993).
- 2) Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, Notification No. 481, Apr. 8 (1999).
- 3) Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, Notification No. 666, Apr. 8 (1999).
- 4) Ogata H., *Chozai to Joho*, **5**, 213–264 (1992).
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare, Research on use selection standard of generic drugs, Mar. (2003).
- 6) Iijima H., Koshimizu T., *Jpn. J. Drug Inf.*, **4**, 21–26 (2002).
- 7) Iijima H., Kurosaki T., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Drug Inf. J.*, **38**, 265–272 (2004).
- 8) Iijima H., Kurosaki T., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 1039–1047 (2003).
- 9) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 173–179 (2004).
- 10) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Yakugaku Zasshi*, **124**, 341–347 (2004).
- 11) Marroum P. J., Gobburu J., *Clin. Pharmacokinet.*, **41**, 161–169 (2002).
- 12) International Conference on Harmonization, ICH Harmonised Tripartite Guideline, General Considerations for Clinical Trials, 1997.
- 13) Ministry of Health and Welfare, Notification No. 380, Apr. 21 (1998).
- 14) Chapman T. M., Goa K. L., *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **3**, 117–138 (2003).
- 15) Suri A., Forbes W. P., Bramer S. L., *Clin. Pharmacokinet.*, **37** (Suppl 2) 61–68 (1999).
- 16) Suri A., Bramer S. L., *Clin. Pharmacokinet.*, **37** (Suppl 2) 53–59 (1999).
- 17) Ray A. S., Olson L., Fridland A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 1089–1095 (2004).
- 18) Nakamura T., Fukuoka M., Kayano Y., Goto N., Wakiya Y., Masada M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 158–163 (2005).