

## ジェネリック医薬品における独自情報の客観的評価

飯嶋久志,<sup>\*,a,b</sup> 小清水敏昌,<sup>c</sup> 白神 誠<sup>a</sup>

## Objective Evaluation of Generic-Specific Drug Information

Hisashi IIJIMA,<sup>\*,a,b</sup> Toshimasa KOSHIMIZU,<sup>c</sup> and Makoto SHIRAGAMI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Social and Administrative Pharmacy Science, College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi City 274-8555, Japan, <sup>b</sup>Drug Information Center, Chiba Pharmaceutical Association, 7-1 Chibaminato, Chuo-ku, Chiba 260-0026, Japan, and <sup>c</sup>Department of Pharmacy, Juntendo University Urayasu Hospital, 2-2-1 Tomioka, Urayasu City 279-0021, Japan

(Received July 27, 2006; Accepted December 2, 2006)

Growth in the use of generic drugs remains flat in Japan, and one of the reasons cited is information availability. We previously showed that the amount of information available on generic drugs differs greatly from one pharmaceutical industry to another, though, on average, it is inferior to that for original, brand name drugs. This report looks at information on individual generic drug products, rather than the active ingredients contained therein. In May 2004, we studied ingredients sold by at least 20 pharmaceutical industries. Here, for the same, particular ingredient, we evaluate current availability of generic-specific information (as of August 2005), as well as change over time. On the basis of ingredient, the amount of information provided for generic drugs is  $31.1 \pm 17.5$ — $57.3 \pm 11.7\%$  that for the corresponding original drugs (Mean  $\pm$  S.D.), but in the company-by-company comparison, a large dispersion of  $16.6 \pm 5.0$ — $69.4 \pm 11.9\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) is observed. In terms of information content, generic drugs provided less than 50% as much information on “drug interactions”, “clinical efficacy”, and “outline of side effects”, as that for original drugs. The difference between generic and original drugs was smaller in comparisons focusing on information specific to generics than on those including all drug information. Our study also revealed that, over time, some pharmaceutical industries have added to the amount of information provided. When information is a deciding factor, the quantity available at the current time is not the only relevant aspect; it is best to select a pharmaceutical industry that is proactive about supplementing information post-release.

**Key words**—generic drug; drug information; drug evaluation; pharmaceutical industry

## 目 的

平成 14 年度診療報酬改定より、後発医薬品の処方や調剤に対する加算が認められ、さらに平成 18 年度診療報酬改定では処方せん備考欄に後発医薬品への変更可否についての項目が設定され後発医薬品の使用推進が図られている。諸外国における後発医薬品の普及は、数量ベースで米国 53%、英国 55%、ドイツでは 46% に達しているが、わが国では 17% にも満たない状況である。<sup>1)</sup> その理由として、従来から後発医薬品には品質・流通・情報提供における問題があると指摘されてきた。

先にわれわれはそれら問題のうち情報提供について、医療機関が初めて当該成分を採用するときの判断資料という観点から、後発医薬品が提供する情報について客観的な評価を実施してきた。<sup>2-7)</sup> その結果、後発医薬品が提供する情報量は先発医薬品と比較すると劣るが、同時に製薬企業間での差が大きかった。また、内容を分析したところ、後発医薬品では特に臨床と密接な関係を示す項目で情報が不足する傾向にあった。

以上の調査は新規に後発医薬品を採用する場合に必要とされる、情報の提供の実態を明らかにするという観点から評価したものであるが、それら情報の中には先発医薬品から入手可能なものが多数含まれている。そこで、本調査では個々の製品で独自に求められる情報の提供の実態を比較検討した。

<sup>a</sup>日本大学薬学部薬事管理学ユニット、<sup>b</sup>社団法人千葉県薬剤師会薬事情報センター、<sup>c</sup>順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院薬剤科

\*e-mail: h-ijjima@c-yaku.or.jp

## 方 法

**1. 評価医薬品** 先にわれわれは平成16年5月現在で1成分につき20社以上から市販されている成分を対象に調査を行った。<sup>7)</sup> 本論文では、平成16年に対象とした14成分について、平成17年8月時点で市販されている全製品を再度調査し、情報を分析した。また、情報の経時変化も比較するため、これらのうち平成16年5月時点で発売されているものについて情報量を比較した。

**2. 医薬品情報評価基準** 評価項目は先の報告<sup>7)</sup>で評価対象とした情報項目のうち、個々の製品に独自に求められる情報を対象とし、項目の数量化はその際算出した係数 $F_i$ を利用した (Table 1)。係数 $F_i$ は医師の視点からみた必要度及び薬剤師が重要と考える重要度を全国1000医療機関に対して調査し、各項目の重み付けを行い、これを基に算出している。医療用医薬品添付文書、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。

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. (1) より求めた。

Table 1. Drug Information Evaluation Criteria Score (Excerpt)

|                           |  | $F_i$ |
|---------------------------|--|-------|
| General outline           | Characteristics and usefulness of product                | 3.9   |
|                           | Description  | 3.0   |
|                           | Additives  | 1.7   |
| Properties of the product | Stability  | 3.5   |
|                           | Drug interactions  | 4.7   |
|                           | Dissolution test   | 1.1   |
| Clinical data             | Clinical efficacy (Bioequivalence)                       | 4.2   |
| Pharmacokinetics          | Parameter ( $T_{max}$ , $C_{max}$ , $T_{1/2}$ , AUC, CL) | 2.4   |
|                           | Excretion  | 3.8   |
| Outline of side effects   |  | 4.6   |
| Total                     |  | 32.9  |

$$DIr_j(\%) = (DI_j/DI_0) \times 100 \quad (1)$$

この Eq. (1) より、成分別、製薬企業別、情報項目の分類別に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。

また、生物学的同等性試験については、業界の申し合わせにより後発医薬品の添付文書等には記載しないこととされていることから、「臨床効果」を除外した情報量も算出した。

## 結 果

**1. 評価医薬品** 平成16年の調査で対象となった14成分 (324品目) のうち、平成17年までに製造中止になったのは18品目、新規に発売されたのは8品目であった。製造中止あるいは新規発売されたものはすべて後発医薬品であった。

**2. 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22.8—32.9ポイント、後発医薬品では $9.9 \pm 5.6$ — $16.0 \pm 2.9$ ポイント (Mean  $\pm$  S.D.) であった。この数値を基に  $DIr_j$  を算出したところ、後発医薬品の情報は先発医薬品の $31.1 \pm 17.5$ — $57.3 \pm 11.7\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であり、「臨床効果」の項目を除外した場合には、 $32.8 \pm 17.7$ — $67.0 \pm 28.0\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であった (Fig. 1)。なお、先に報告した医薬品情報評価基準の全項目を評価対象とした場合、この値は $27.7 \pm 18.7$ — $50.0 \pm 25.7\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であった。

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 $4.9 \pm 1.6$ — $20.4 \pm 1.8$ ポイント、 $DIr_j$  は $16.6 \pm 5.0$ — $69.4 \pm 11.9\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であり、「臨床効果」の項目を除外した場合には、 $19.4 \pm 5.8$ — $72.3 \pm 9.2\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であった (Fig. 2)。なお、医薬品情報評価基準全項目を対象とした評価では、 $15.0 \pm 8.6$ — $64.2 \pm 14.4\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であった。

評価医薬品について、情報内容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「臨床効果 (生物学的同等性)」、「薬物動態」、「副作用発生状況の概要」で先発医薬品の50%にも満たなく、特に「副作用発生状況の概要」では先発医薬品の1.4%と著しく低い値であった (Fig. 3)。また、後発医薬品の情報について平成16

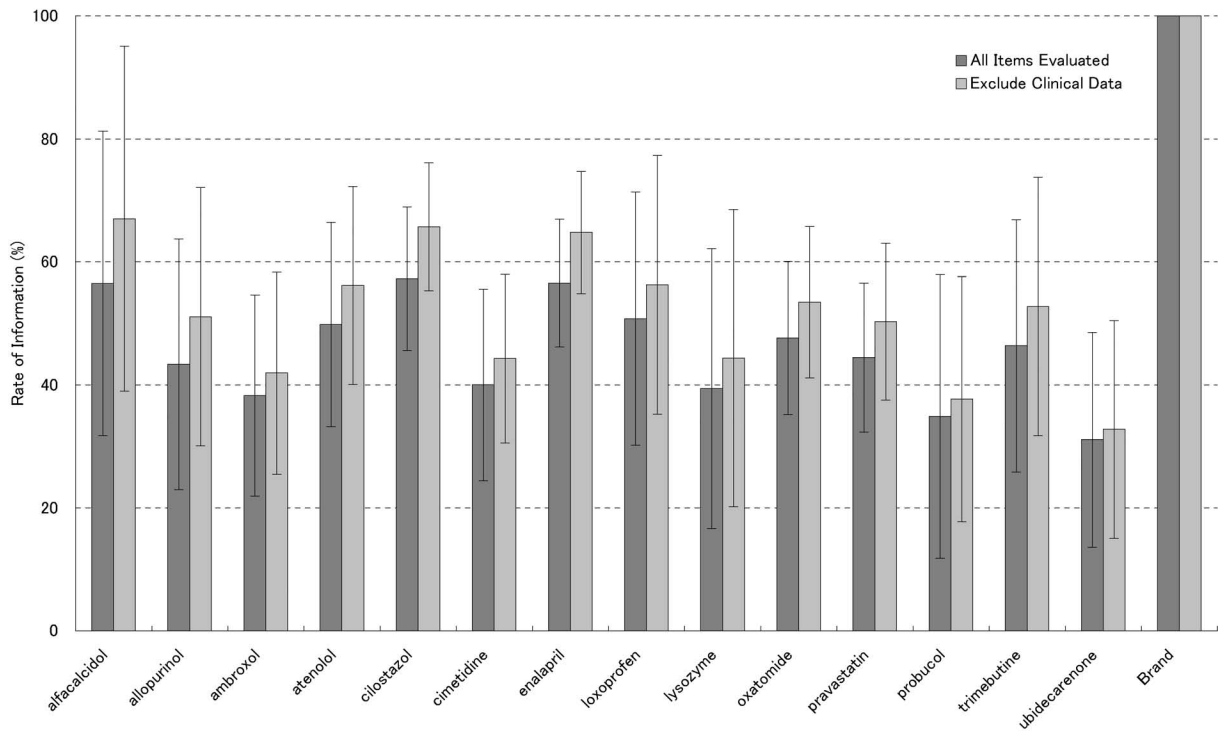


Fig. 1. Rate of Information Points: Generic Drug against Brand Drug

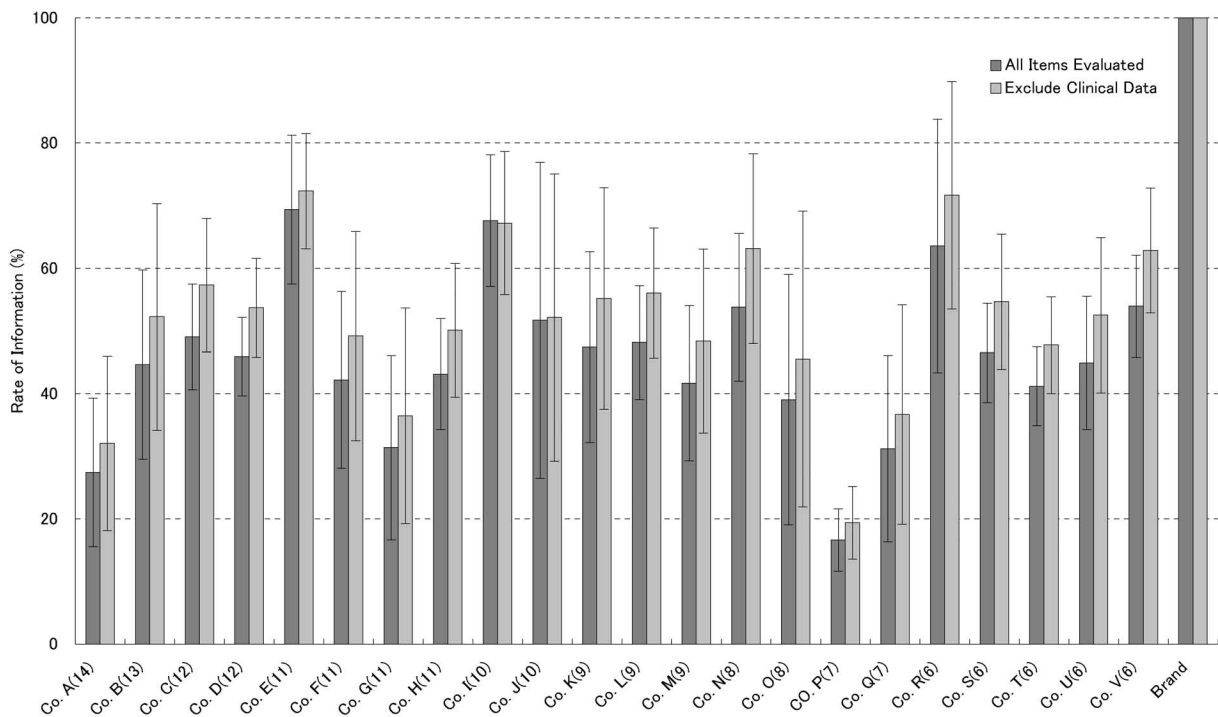


Fig. 2. Company-by-company of Drug Information Quantity

年と平成 17 年の両年で発売している製品を経時的に比較したところ、平成 17 年の情報は平成 16 年と比較して、「添加物」157.7%、「製品の特徴及び有

用性」121.5%、「各種条件下安定性」118.6%などと増加していた (Fig. 3)。

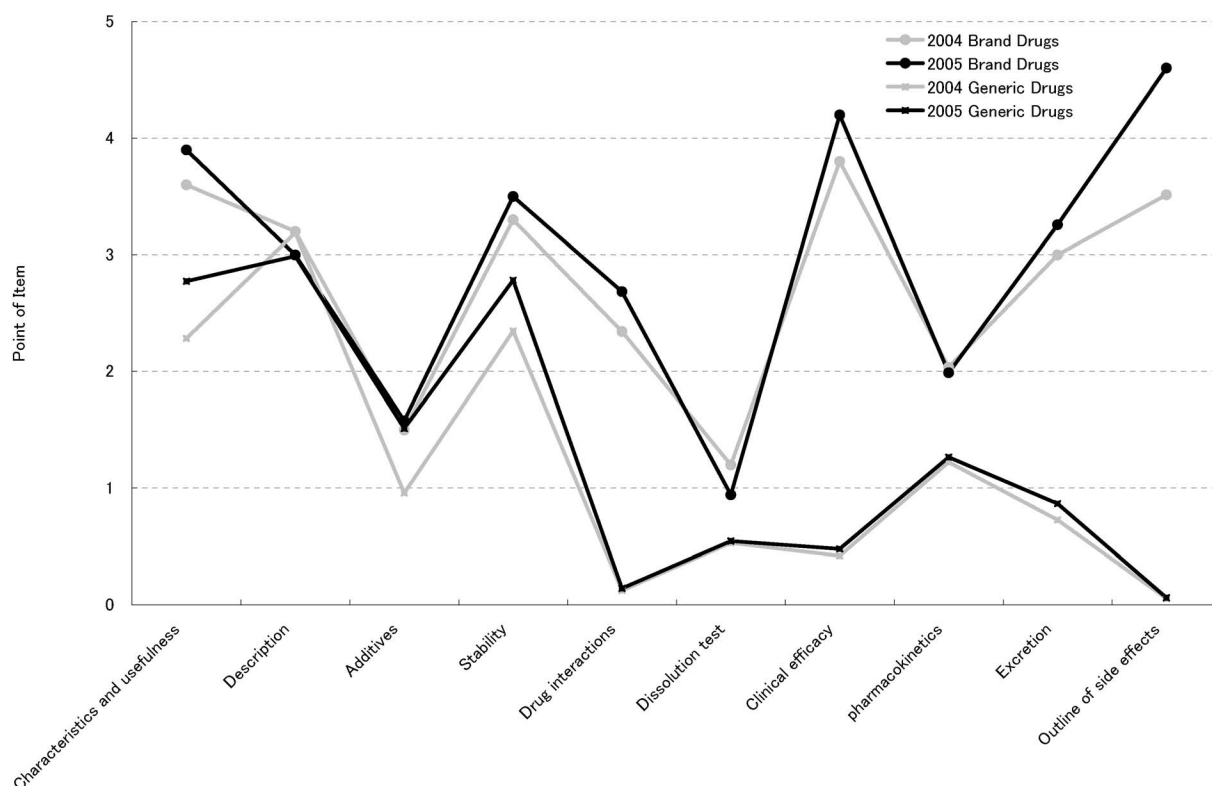


Fig. 3. Comparison of Brand and Generic Drugs by Information Items

## 考 察

本論文では後発医薬品の情報について、医師からの問い合わせに基づいた必要度、及び薬剤師の視点からみた重要度に基づき重み付けをして求めた係数を利用して、医療機関が先発医薬品から後発医薬品へ採用品目を切り替える際に必要とされると思われる情報について評価した。

対象医薬品の情報を成分別に評価したところ、後発医薬品は先発医薬品の  $31.1 \pm 17.5 - 57.3 \pm 11.7\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) であった。医薬品情報評価基準の全項目を対象とした場合では、 $27.7 \pm 18.7 - 50.0 \pm 25.7\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) という結果であり、情報量の差は少なくなった (Fig. 1)。また、これら情報を企業別に比較したところ、 $DI_{ij}$  は  $16.6 \pm 5.0 - 69.4 \pm 11.9\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) と大きなバラツキが認められた。企業別の比較においても医薬品情報評価基準の全項目を対象とした場合では、 $15.0 \pm 8.6 - 64.2 \pm 14.4\%$  (Mean  $\pm$  S.D.) と後発医薬品特有の情報のみを比較した場合の方が先発医薬品と後発医薬品の差は少なかった (Fig. 2)。

また、後発医薬品の情報について平成 16 年と平

成 17 年の両年で発売している製品について比較したところ、平成 17 年ではすべての成分で情報が増加していた。企業別では対象となった 21 社のうち 17 社で情報が増加しており、最も増加率の高い企業は 218.8% であった。後発医薬品では、厚生労働省への承認申請資料が先発医薬品と異なることから、<sup>8-9)</sup> 発売段階では先発医薬品と比較して情報量が劣るのが現状である。しかし、発売後に不足している情報を追加することで、さらに充実した医薬品情報の構築をめざす企業も存在する。医療現場で後発医薬品の採用に際して情報を考慮するには、現時点の情報量のみではなく、発売後情報を積極的に追加している企業を選択すべきである。

情報内容の分類別に先発医薬品と後発医薬品とを比較したところ、後発医薬品では臨床と密接な関係を示す情報の不足が特に著しい。このうち「臨床効果」について、後発医薬品では他社と比較した生物学的同等性のデータが該当するが、添付文書等ではそのような情報の提供は行わないむねの申し合わせとなっているために不足しているものである。ちなみに「臨床効果」の項目を除外すると、後発医薬品の情報提供量は先発医薬品の  $32.8 \pm 17.7 - 67.0 \pm$

28.0% (Mean  $\pm$  S.D.) となり, また企業別の比較においても 19.4  $\pm$  5.8—72.3  $\pm$  9.2% (Mean  $\pm$  S.D.) となり, 先発・後発医薬品間の差は少なくなっている (Figs. 1, 2). 厚生労働省は平成 18 年になって, 後発医薬品の医療用医薬品添付文書に医薬品添加物, AUC, C<sub>max</sub>, 安定性試験データ等を記載するよう通知している.<sup>10)</sup> 今後は生物学的同等性に関する情報も提供されるようになるものと期待される. また, 副作用発生状況については, 後発医薬品では通常承認申請のための臨床試験が行われないことから, 市販前の情報は後発医薬品では記載不可能であるが, 市販後データに基づいて記載は可能である. それにも係わらず, この約 1 年の間で副作用発生状況に関しては大きな変化が認められていない. この理由としては, 後発医薬品は先発医薬品と比較して使用量が少ないことが一因として考えられるが, 後発医薬品といえどもが積極的な市販後調査体制を整備する必要があろう.

#### REFERENCES

- 1) Japan Generic Pharmaceutical Manufacturers Association, "Generic Drugs," (2006).
- 2) Iijima H., Koshimizu T., *Jpn. J. Drug Inf.*, **4**, 21–26 (2002).
- 3) Iijima H., Kurosaki T., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 1039–1047 (2003).
- 4) Iijima H., Kurosaki T., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Drug Inf. J.*, **38**, 265–272 (2004).
- 5) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 173–179 (2004).
- 6) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Yakugaku Zasshi*, **124**, 341–347 (2004).
- 7) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 739–747 (2005).
- 8) Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, Notification No. 481, Apr. 8, 1999.
- 9) Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, Notification No. 666, Apr. 8, 1999.
- 10) Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Notification No. 0324006, Mar. 24, 2006.