

ジェネリック医薬品80%時代に向けての医療現場の課題2

ー調剤薬局の立場からー



パスカル薬局
横井正之

ジェネリック医薬品の使用促進は誰がするべき？

- ジェネリック医薬品の評価に必要な知識分野

薬剤学、製剤学、医薬品情報学、薬物動態学、
医療統計学、医薬品製造学、薬品工学・・・etc

これらに一番精通しているのは？

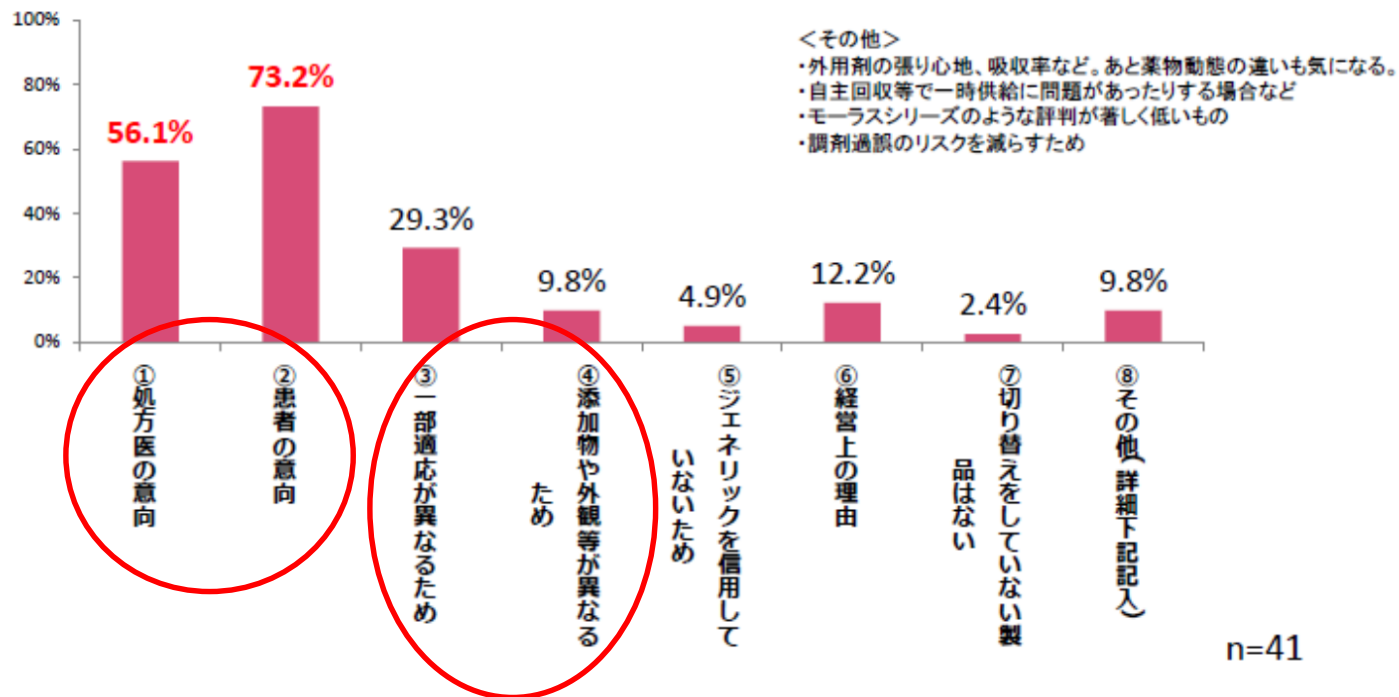
薬剤師に他ならないと思いませんか？

特に従来、創薬や製薬技術の教育に偏って
いたとされる4年制薬学卒の皆さん、力の発揮
どころです。



切り替えしていない理由は？？？

Q1_現在多くのGE医薬品が発売されていますが、先発品からの切り替えを行っていない製剤に関して、切り替えをしていない理由は何ですか？（複数回答）



- ◆処方医の意向よりも患者の意向でGEへの切り替えがされていないケースが多い
- ◆安心してGEへ切り替えていただける説明がポイント

(株)ネクスウェイホームページより

http://www.nexway.co.jp/omatome_yoriyoku/research/research01.html

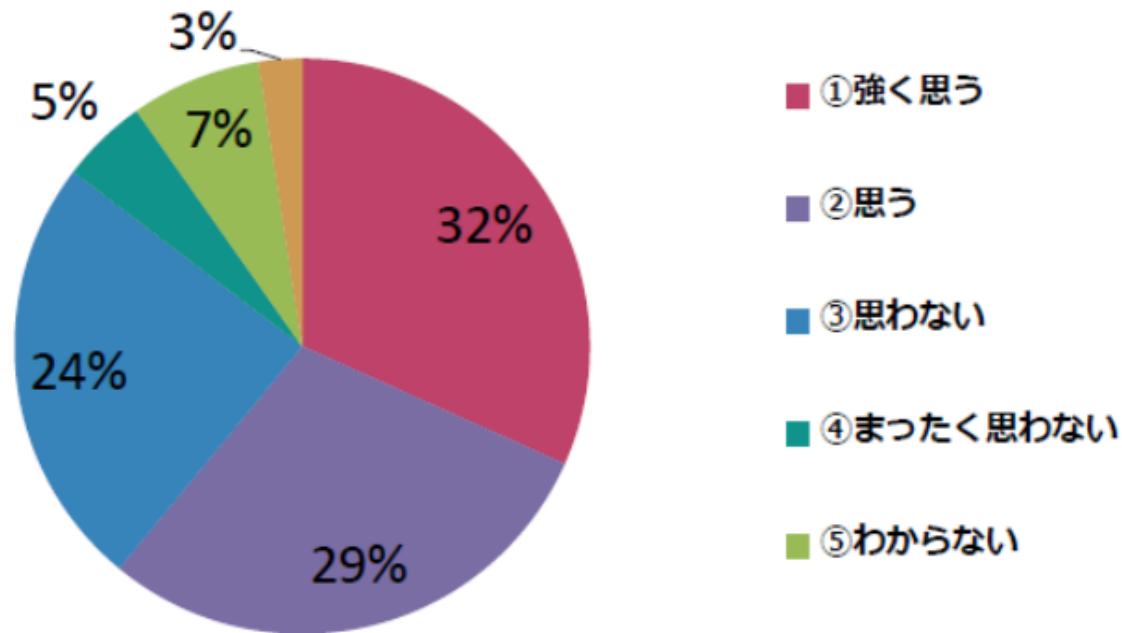
切り替えしていない理由

1位	患者の意向	73.2%
2位	処方医の意向	56.1%
3位	一部適応症が異なるため	29.3%
4位	経営上の理由	12.2%
5位	添加剤や外観が異なるため	9.8%

⇒社会の中で薬について薬剤師の
リーダーシップは？

AGがあれば切り替えたい 61%

Q2_既にGEが発売されているが先発からの切り替えを行っていない製剤に関して、AGであれば切り替えをしたいと思えますか？



n=41

- ◆強く思う+思うが61%と過半数に
- ◆AGへの信頼性や患者への説明のしやすさがポイント

最大の現場の課題 : 薬の専門知識

- ① 医薬品の開発
- ② 医薬品の添加剤
- ③ 医薬品の結晶多形
- ④ 薬学管理と薬剤の評価

そもそも4年制薬学部では創薬や製造技術に教育が偏っていた？

第1章 適応症

では、さっそく薬の専門家という観点から
ジェネリック医薬品の品質について
始めましょう……………



採用の際に重視する項目の調査？

適応症が先発医薬品と一致していること

大変重視する	・ ・ ・ ・	58.3%	
やや重視する	・ ・ ・ ・	31.7%	90%!!
あまり重視しない	・ ・ ・ ・	7.9%	
全く重視しない	・ ・ ・ ・	0.9%	

ジェネリック製薬協会 みずほ情報総研株式会社

「後発医薬品の使用状況に関する調査」調査結果の概要資料. 平成27年5月 より

例えば、ネットでは適応症について・・・

プラビックスの適応症

1. 虚血性脳疾患
2. 経皮的冠動脈形成術適用の安定狭心症・心筋梗塞
3. 末梢動脈疾患（発売当時一部GEで未承認）

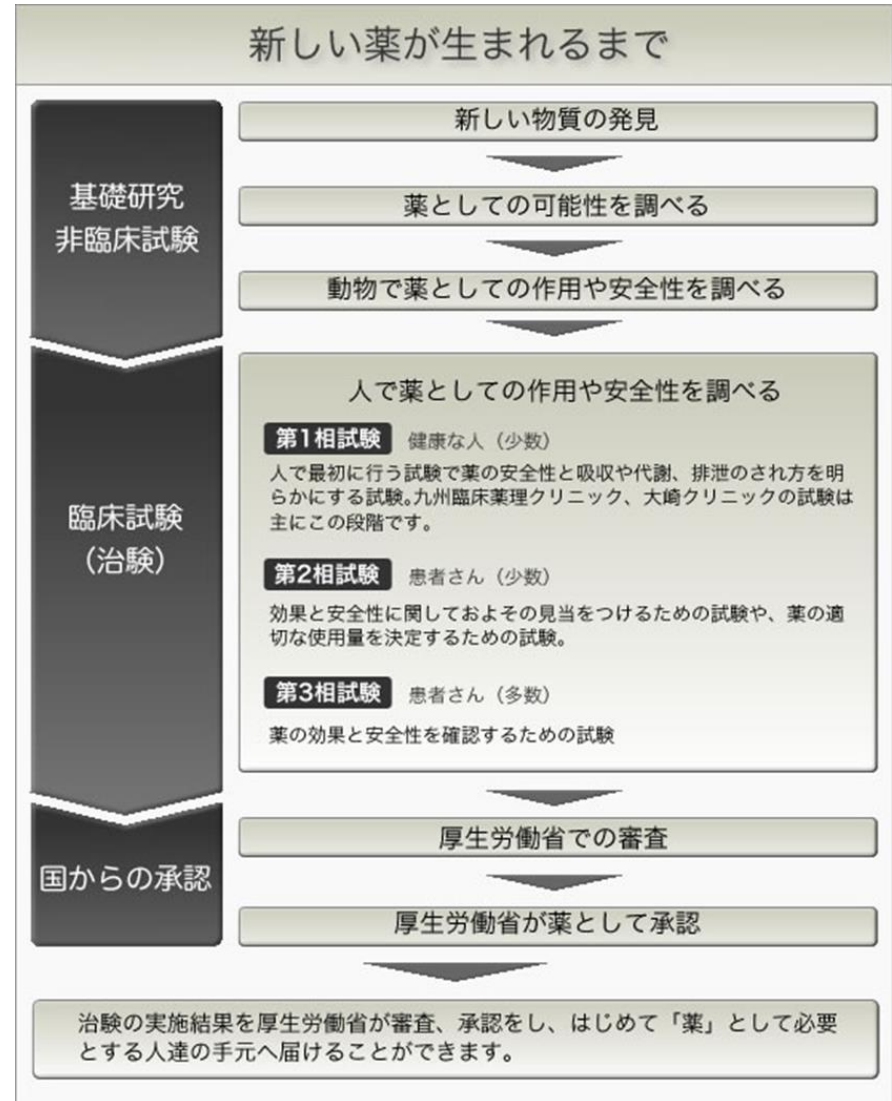
《代表的な意見》

⇒抗血小板薬という、やや慎重にならざるを得ない薬剤においてこのような問題があるということは、薬剤師としてさらに気を遣う選択を強いられそうです。

⇒各メーカーからプロモーションが始まるかと思しますので、しっかり情報収集して判断していきたいと思えます。

GEの先発品との適応症違いを なぜそんなに気にするのですか？

- 適応症が違うことは臨床データが違う？
- 薬の効果が違う？
- 特許の尊重？
- 患者に対する責任？

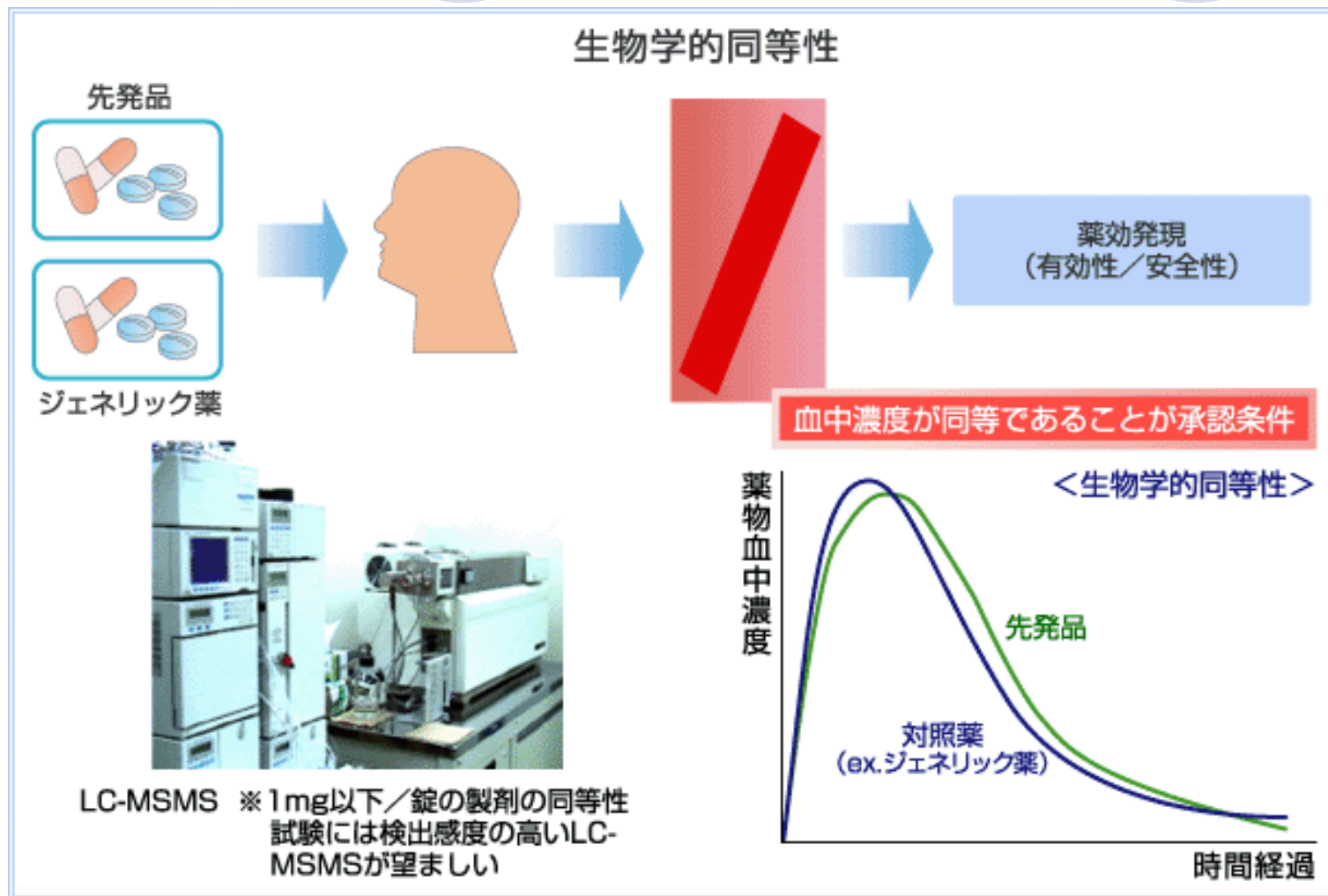


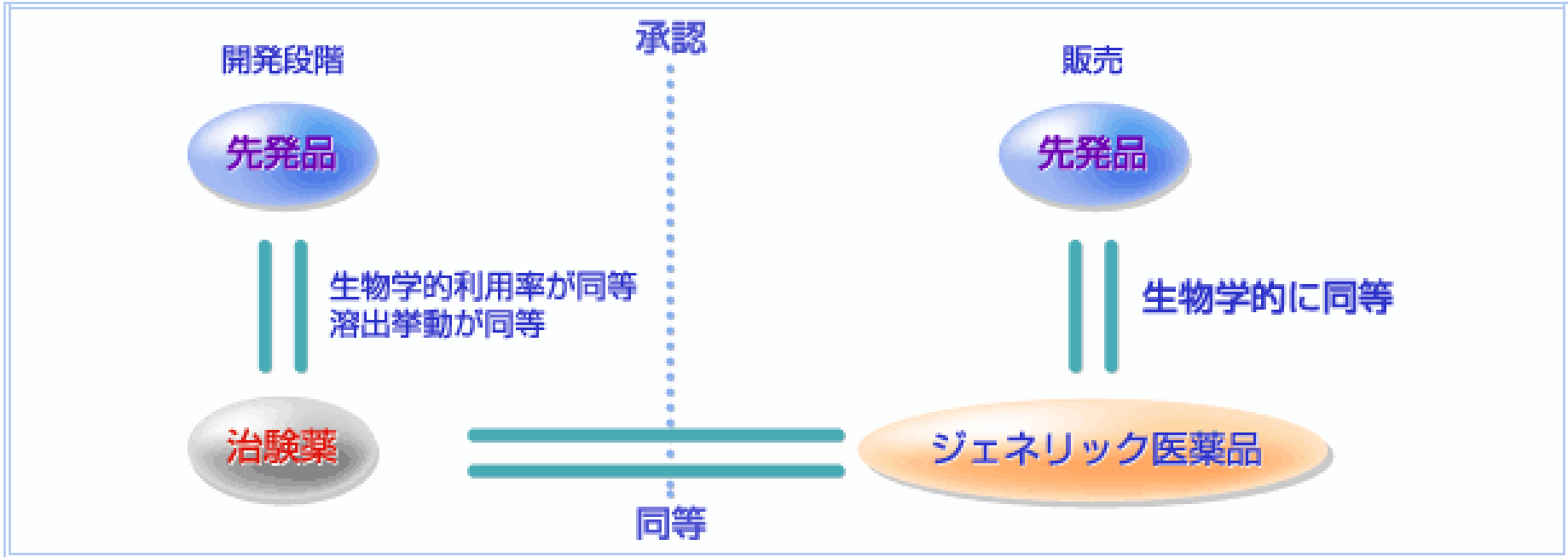
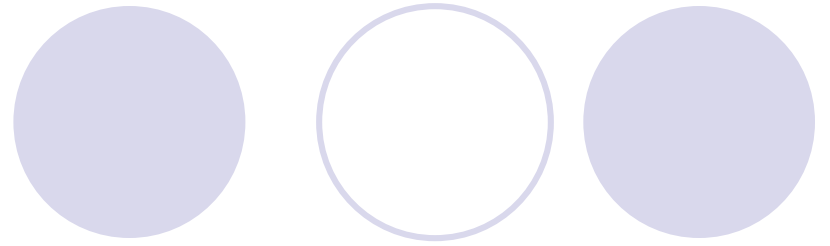
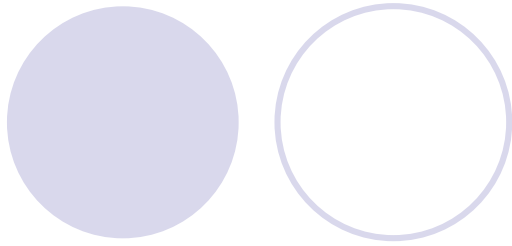
ジェネリック医薬品の製造販売承認制度

- ①ジェネリック医薬品は、すでに先発医薬品の成分※の有効性と安全性が確かめられた後に発売されています。
- ②また、ジェネリック医薬品は、どれだけの速さで、どれくらいの量の薬の成分が血液中に入っていくかを調べる試験(生物学的同等性試験)を行って、同等であることが確認されてから発売されますので、先発医薬品と同じ効果が認められています。

ジェネリック医薬品のキーワード

生物学的同等性試験





製造販売承認申請書ってご存知ですか？

薬局製剤製造販売承認申請書

名称	一般的名称			
	販売名	別紙のとおり		
成分及び分量又は本質		薬局製剤指針による		
製造方法		同上		
用法及び用量		同上		
効能効果		同上		
貯蔵方法及び有効期間		同上		
規格及び試験方法		同上		
製造販売する品目の製造所	名称	所在地	許可区分又は認定区分	許可番号又は認定番号
	〇〇薬局	東京都〇〇市△ △-□□	薬局製剤製造業	
原薬の製造所	名称	所在地	許可区分又は認定区分	許可番号又は認定番号
	空欄			
備考	薬局の名称 〇〇薬局			
	開設許可年月日 平成〇年〇月〇日			
	許可番号 第〇〇〇号			

薬局製剤製造業の許可番号を記載してください。

これに添付資料として「生物学的同等性試験資料」等がつきます。

上記により、薬局製剤の製造販売の承認を申請します。

平成 年 月 日

薬局の有効期間の開始日・許可番号又は「平成 〇年〇月〇日薬局開設許可申請中」と記載してください。

白線の直線をなされる際に窓口で記載してください

つまり、適応症違いの問題ですが・・・

- ① 2012年1月申請 適応症A,B
- ② 2013年1月先発品適応症Cが追加
- ③ 2014年1月申請 適応症A,B,C

★①と③の違いはデータの違いではなく、申請書の
の効能・効果欄の**ワープロの印字文字**の違い
だけです。

★**GEの適応症の違い**を云々することは、そもそも
治療の効果という視点では意味がないのです。

昭和55年通知の内容

「保険診療における医薬品の取扱いについて（昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局長通知）」（社会保険診療報酬支払基金理事長あて）（抄）

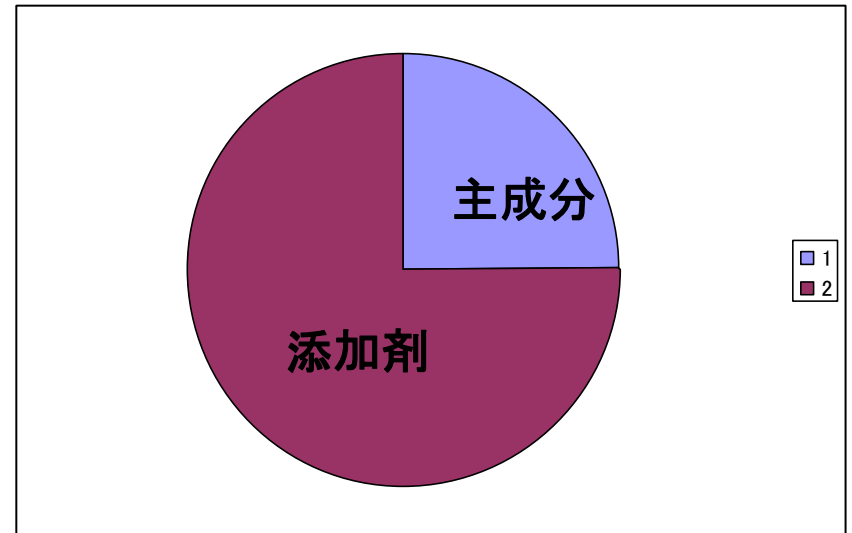
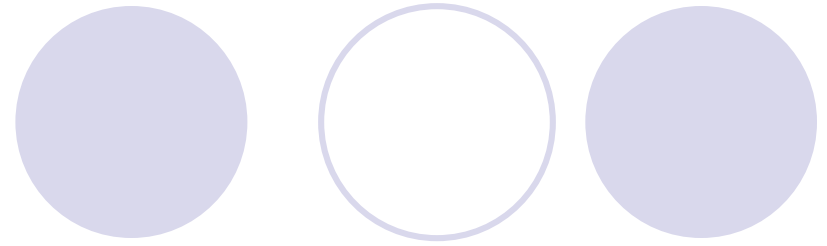
記

- 1 保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量（以下「効能効果等」という。）によることとされているが、有効性及び安全性の確認された医薬品（副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。）を薬理作用に基づいて処方した場合の取扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。
- 2 診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適用することによって都道府県の間においてアンバランスを来すことのないようにすること。

★より根拠の薄いジェネリック医薬品以外の適応外使用について、どのくらい気を使っているのでしょうか？

★もし、それを医師の責任だからといって無関心でいるとしたら、薬剤師の患者に対する責任はどこへ行くのでしょうか？

第2章 添加劑



ガスター錠 vs ガスターD錠

- 無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、**ステアリン酸カルシウム**、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、白糖、乳酸カルシウム、マクロゴール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ
- エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、トリアセチン、シクロデキストリン、香料、D-マンニトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アメ粉、**ステアリン酸カルシウム**

添加剤を気にする方は多いですが・ ・ ・

1) 添加剤が同じなら、同じ製剤でしょうか？

⇒添加剤は、賦形剤、打錠の滑沢剤、表面のコーティング、矯味剤、といろいろな目的で使用されています。

2) 添加剤が同じでも、製造工程が違えば？

⇒量や使う順番が違えば、料理と同じで違うものができてきます。

同じ素材で同じ料理が出来ますか？



ただし、

- ・ 製造方法は特許があるものもあります
- ・ **同じ素材**・**違う方法**・**違う設備**で、**同じもの**を作らなければなりません

添加剤

ジェネリック医薬品に使用される添加剤は、長年の実績があり安全性が確認されたものしか使用できません。従って先発医薬品の添加剤よりむしろ安全と言えます。

ただし、添加剤が変更されることにより、添加剤に対するアレルギーは稀に発生します。

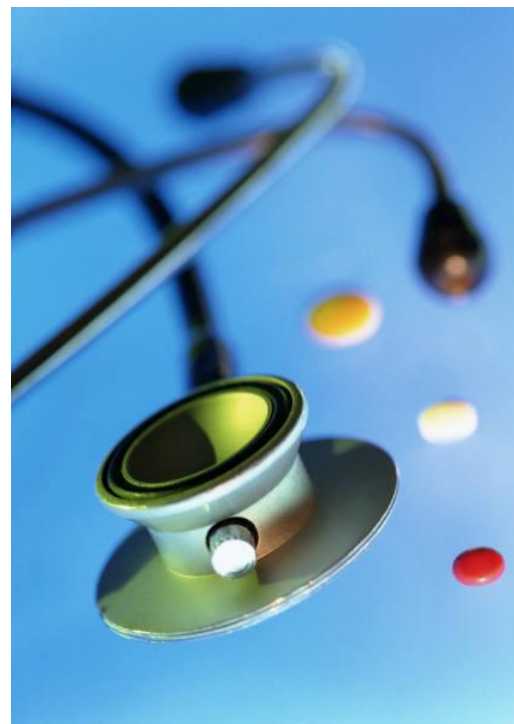
例：バレイショデンプン → とうもろこしデンプン

でも新薬や新規に患者さんに薬が出たとき、どこまで気にしてありますか？



第3章 結晶多形

次は、結晶多形の話題です。これも、ご存知とは思いますが念のため・・・



最近の結晶多形に関する特許の話題

クロピドグレル(プラビックス)の結晶多形特許

クロピドグレル硫酸塩に関する特許権について

サノフィ株式会社（以下「当社」）は、クロピドグレル硫酸塩を有効成分とする「プラビックス錠®25mg」、「プラビックス錠®75mg」（以下「プラビックス錠®」）を製造販売しております。

クロピドグレル硫酸塩に関する物質特許は既に満了しておりますが、サノフィ・グループ（以下「当社グループ」）は、プラビックス錠®の用途・結晶形・製法特許等、平成27年2月以降も有効に存続する特許権を保有しております。また、当社グループが保有するクロピドグレル原薬のⅡ型結晶に関する特許権（日本特許第3641584号、平成36年6月10日満了）に関し、当社は最終製品中に含まれるクロピドグレル硫酸塩の結晶形を高感度で測定する方法を既に確立しております。

当社および当社グループは、その知的財産権を侵害する行為または侵害するおそれのある行為に対しては、厳正なる法的手段を検討いたします。

クロピドグレル硫酸塩を有効成分として含有する医薬品の製造販売を計画されている企業におかれましては、当社および当社グループの知的財産権を侵害することがないように十分ご留意いただきたく、お願い申し上げます。

平成27年2月10日

サノフィ株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

最終更新日: 2015年02月10日

これについて薬効への影響を心配する声もありますが……？

《ネットの薬剤師の声》

「メーカーが結晶多型による薬効への影響が示されない中で……フォームⅠ、フォームⅡについて語ることはできませんが、やや心配な点であるといえます。」



ユーザー視点で今回の特許での問題点

★結晶Ⅰより結晶Ⅱが熱力学的に安定！？

⇒有効期間3年間安定か！？

⇒製造コストにどう跳ね返るのか！？

先発品：融点177°C

GE品：融点198°C

結晶Ⅱが安定？



結晶多形が薬効に影響するか？

抗生物質で出てきますね。

クロラムフェニコール (chloramphenicol)

では、どうして薬効に影響するかご存知ですか？



結晶多形によっては溶解性が違います。

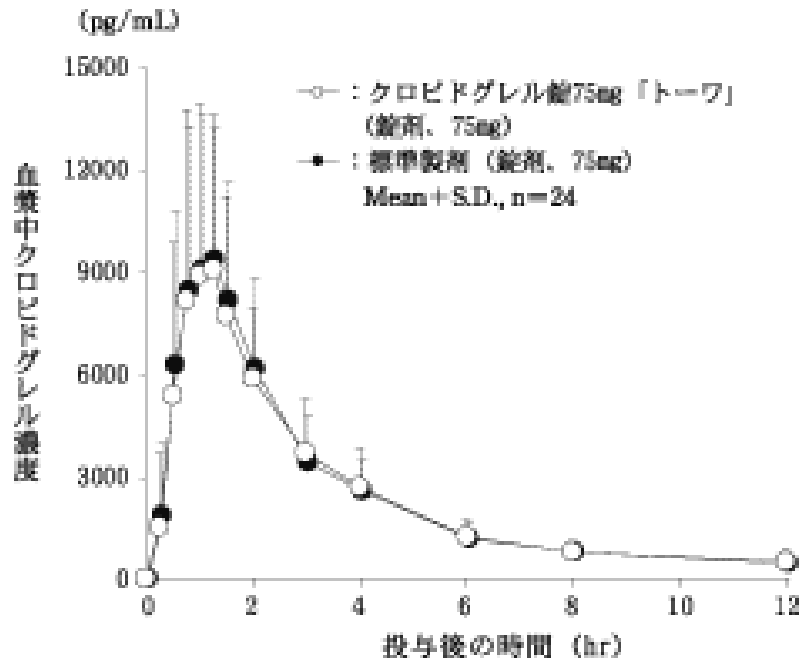
結晶多形とは、同一化学物質で、結晶構造の異なるもののことです。

融点が高く、溶解度の小さいものを**安定形結晶**と
いいます。

融点が低く、溶解度の大きいものを**準安定形結晶**
といいます。

溶解度が小さくなると、経口投与した時に**吸収率に影響がある**ため、薬効に変化が生じます。

さて、**生物学的同等性試験**って何でしたか？



このデータは血漿中の薬物濃度です。経口薬の場合、**吸収された後の血中薬物動態**が同じということが証明されています。

今回は、溶解度は関係ない話です。

結晶形の違いは何？

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-t} (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠 75mg「トーフ」 (錠剤, 75mg)	29357 ± 10957	11089.2 ± 4941.9	1.271 ± 0.726	4.714 ± 1.415
標準製剤 (錠剤, 75mg)	29468 ± 10617	10931.5 ± 4716.4	1.104 ± 0.312	4.673 ± 0.981

(Mean ± S.D., n=24)

第4章 薬学管理と薬剤の評価

《相談》

プラバスタチンのGEを某メーカー品を採用しているが、先発に戻るなど再変更されるケースが多く、薬剤師から不信感が出ている。採用を他のメーカー品にしたいがどこがいいか？



後発品からの変更が多い？

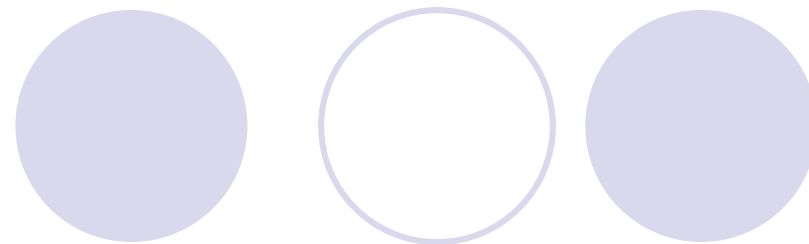
【薬局管理者からの訴え】

後発への変更後、増量または先発へ戻した患者が多い。この後発に問題があるのではないかな？
⇒では多いというが、比較してはどうか？

【方法】

「後発医薬品への変更可」であった処方せんにより、プラバスタチンの後発へ変更した患者64名を調査対象（後発群）とした。その対照として、同期間中に先発（商品名：メバロチン）を処方された患者371名の中から、同数の64名を乱数を用いて無作為に抽出し、調査対象（先発群）に加えた

結局、結果は . . .



【結果】

★後発群64名：

他薬への変更が6名、増量が3名、先発に戻った患者は9名、計18名に何らかの変更があった。

★先発群64名：

期間中に他薬への変更が17名、増量が2名、計19名に変更があった。

以下のように滋賀県薬剤師会誌へ論文投稿

「 プラバスタチン製剤の先発と後発の比較。」

中嶋徹 横井正之。」

滋賀県薬剤師会学術調査部。」

【目的】 滋賀県薬剤師会草津会営薬局において、プラバスタチン製剤の先発医薬品（商品名：メバロチン）を後発医薬品（商品名：プラバチン）に変更した場合と、変更しなかった場合との差異について検討することを目的とした。」

【方法】 平成18年4月1日から平成21年8月31日までの期間に、滋賀県薬剤師会草津会営薬局へ来局した患者を対象とした。この中から、プラバスタチンの後発医薬品を使用した患者と、それと同数の先発医薬品使用患者を無作為抽出した。その中から増量、あるいは他の医薬品への変更があった患者をそれぞれ抽出し、それぞれの変更率を有意差検定し、さらに問題があると考えられる症例については個別の検討も行った。」

【結果】 期間中にプラバスタチンを先発医薬品から後発医薬品に変更した患者数は64名であり、このうち増量、他薬への変更、先発医薬品に戻った患者は18名であった。同一期間に先発医薬品を使用していた患者371名から抽出した64名の中で、増量、他薬への変更があった患者は19名であった。これらの群の比率の差の検定を行ったところ $p = 0.845 (> 0.01)$ 。

薬剤師には、情報リテラシーが必要

医薬品情報をどのように読み解くか、それはジェネリック医薬品だけの問題ではなく、薬剤師として必要な能力です。

ジェネリック医薬品では、その能力がまさに試されますが、実はそれはそれ以外の新薬や漢方薬などでも同じく必要な能力です。



ジェネリック医薬品の使用促進は誰がすべき？

ジェネリック医薬品の評価に必要な知識分野

薬剤学、製剤学、医薬品情報学、薬物動態学、
医療統計学、医薬品製造学、薬品工学・・・etc

これらに一番精通しているのは？

⇒薬剤師に他ならないのです。GE80%時代では、
GEをどう使いこなすかの時代です。そのためには、
何より**基礎薬学**の力が必要です。

さらに知識だけではなく、**問題意識**やその
解決能力が必要です。



そして、そうした力を身に着けるには

学術的な力、すなわち研究能力が必要だと私は思います。論理的な思考やエビデンスを基に考える力は、研究で培われます。

研究的素養がなければ、ジェネリック医薬品をはじめとする医薬品の適正使用に薬剤師が活躍することは難しいと私は考えます。

ジェネリック医薬品80%時代に向けての 薬局現場の課題

《結語》

- ★薬剤師が**薬の専門家**になること
- ★つまり、大学や国家試験の内容(情報)を
現場で生かせる力をつけることであり、
情報リテラシーを身に着けること
- ★そのためには、普段から薬局で積極的に
研究活動を行い、学問的な姿勢が必要