

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24659070

研究課題名(和文) 後発医薬品評価支援のための市販後情報収集・解析システムの構築

研究課題名(英文) Development of post-marketing information collecting and analyzing system to support the evaluation of generic drugs

研究代表者

堀 里子 (HORI, Satoko)

東京大学・大学院情報学環・准教授

研究者番号：70313145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、我々が独自に構築・運営している市販後情報収集・共有システムを介して、GE 医薬品の市販後情報を迅速かつ効率的に収集できた。さらに、構築した製剤評価基準に基づいてこれらの市販後情報を評価することで、製品の的確な選択を助ける情報を創製し、医療現場に間断なく情報を提供する体制を整えることができた。本研究により、GE 医薬品の特徴を薬物動態学的、製剤学的、医薬品情報学的に評価することが可能となり、医療現場では創製された評価情報に基づき患者に適切な説明を行うことができるようになることが期待される。また、本研究成果は、GE 医薬品の育薬と適正使用に大きく寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we efficiently collected post-marketing information about generic drugs (GE) using our developed information-collecting and sharing system for medical staff, including pharmacists and medical doctors, and for medical representatives (MR) of pharmaceutical companies. We also evaluated individual GE products to support the appropriate choice of GE products by both patients and medical staff and showed that the information should be useful. The wide availability of these results should contribute significantly to the proper use of GE drugs.

研究分野：医療薬学、医薬品情報学、薬物動態学

キーワード：後発医薬品 市販後情報 PK/PD解析 製剤評価 処方実態調査

1. 研究開始当初の背景

後発医薬品(ジェネリック医薬品、以下 GE 医薬品)は患者負担の軽減や医療保険財政の改善の観点から使用が推進されている。平成 19 年 10 月に厚生労働省は平成 24 年度までに GE 医薬品の数量シェアを 30% 以上にすることを目標とした「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」を発表している。平成 22 年 7 月の報告では 20% に到達していることが報告されている。しかし、その一方で GE 医薬品の評価情報の創製は立ち後れている。我々が過去に実施した調査では、薬剤師は GE 医薬品を製剤情報に基づいて選択したいと考えているものの、実際には情報不足のため、流通面での利便性や製造企業の規模などが主な選択基準となっていることが示されている。GE 医薬品は先発医薬品と主成分が同一であるが、製剤(剤形、形態、色、添加物など)は異なっているのが一般的である。このため、先発医薬品との間に何らかの差異を生じることがある。事実、医療現場から我々に寄せられた事例の中には、効果や副作用変化の訴えをはじめ、貼付剤の使用感や飲み薬の服用感の違い、外観の変化などによる服薬ノンコンプライアンスなど患者の治療効果を左右しかねない実に様々な情報が含まれている。とりわけ、製剤設計の相違による薬物体内動態や薬効・副作用の変動は大きな課題である。GE 医薬品の使用促進のためにはこういった医療現場のトラブルを回避するための情報創製が焦眉の急である。

その後、厚生労働省では平成 25 年 4 月に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を策定し取組を進めており、平成 29 年央に 70% 以上とするとともに、平成 30 ~ 32 年度末までの間のなるべく早い時期に 80% 以上とする、新たな数量シェア目標が定められている。なお、平成 27 年 9 月における数量シェアは 56.2% である。

2. 研究の目的

本研究では、GE 医薬品の市販後情報(治療効果、副作用、貼付剤の使用感や飲み薬の服用感の違い、外観の変化などによる服薬コンプライアンスの変化など)を全国的な情報網を利用して効率的に収集し、的確な評価基準に基づいて個々の製品評価を行い、製品の的確な選択を助ける情報を創製し、医療現場に間断なく情報を提供する体制を整えることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) GE 医薬品の市販後情報の収集

医療現場における GE 医薬品の市販後情報の収集は、我々がこれまでに構築してきた市販後情報収集・共有システム[薬剤師間情報交換システム及び医師向け情報提供シス

テム(それぞれ登録者約 15,000 名、6,000 名)、協力薬局グループ内臨床事例の簡易投稿・共有システム、及び協力 GE 医薬品メーカーにおける MR 市販後情報収集システムなど]を通じて行った。収集された素情報のうち、重要な情報についてはシステムを活用した実態調査により詳細を解析した。

(2) 先発医薬品と各種 GE 医薬品の製剤間比較評価試験の構築

我々はこれまでに患者や医療従事者の視点に立って評価項目を設定し評価系を構築・製剤評価を実施してきた(引用文献 1-3)。本研究においても、収集された市販後情報にもとづき、製剤間比較のための各種試験方法を構築し、評価を行った。主な試験を ~ に示す。また、収集された市販後情報にもとづき、薬剤師及び患者における製剤・包装ニーズを明らかにするための意識調査()を行った。

貼付剤の全身移行性予測試験：我々はこれまでにツロプテロールテープ製剤を対象とした全身移行性の予測を報告してきた(引用文献 1)。今回の試験では、ケトプロフェンテープ製剤を対象として実施した。パドルオーバーディスク法により対象製剤の *in vitro* 放出試験を行い、得られた放出プロファイルを初期 burst 現象を組み込んだ W.I. Higuchi 式により解析した。先発医薬品の放出プロファイルおよび先発医薬品貼付時の血中濃度推移の報告値に対して、テープ、皮膚および血液からなるコンパートメントモデルを当てはめ、PK パラメータを算出した。放出過程以外の PK パラメータは先発医薬品と GE 医薬品で同等であると仮定し、GE 医薬品の放出試験の解析結果を用いて、GE 医薬品貼付時の血中濃度推移を予測した。さらに皮膚透過性亢進時の血中濃度推移の予測も行った。

貼付剤の剥がれやすさ評価試験：貼付剤の剥がれやすさを評価するための試験として、1)粘着力測定装置を用いて、対象製剤の粘着面の粘着力評価、2)マイクロメーターを用いた対象製剤の厚み測定、3)対象製剤のたるみ測定に基づく柔軟性評価を実施した。各製剤の公開資料(1)製剤の形状・大きさ、2)粘着力試験結果、3)製剤の添加物)の調査結果も統合して製剤間比較を行った。

錠剤の欠けやすさ、PTP シートからの取り出しやすさ評価試験：錠剤の欠けやすさ、PTP シートからの取り出しやすさを評価するために、健康成人を対象とした 5 段階尺度による対象製剤の 1)PTP シートからの錠剤取り出しやすさ、2)PTP シートの硬さ評価試験、対象製剤の 3)落下試験及び 4)振動試験を実施した。各製剤の公開資料(PTP シートの材質・錠剤の硬度)の調査結果も統合して製剤

間比較を行った。

錠剤の半錠分割のしやすさ評価試験：錠剤の半錠分割のしやすさを評価するために、3段階尺度による 1)錠剤の持ちやすさ、2)錠剤の硬さ、3)分割後の製剤の外観、の評価、及び 4)半錠分割に適した製剤であるかの総合評価を実施した。2)～4)については 5 種の分割方法(素手、錠剤分割用器具 3 種、スパーテル)により評価した。

先発医薬品と GE 医薬品の外観類似性に対する意識及び GE 医薬品に対するニーズ調査:(薬剤師対象)平成 25 年 4～5 月に、インターネットによる薬剤師間情報交換・研修システムに登録している薬剤師を対象に、ウェブアンケートを行った。剤形ごとに先発品と対応する後発品の外観は似ていた方がよいか、所属医療機関で採用後発品を決める際に対応する先発品との外観類似を考慮するか等を主な質問項目とした。

(患者対象)調査会社 2 社に依頼し、それぞれ平成 25 年 12 月および平成 26 年 1 月にウェブアンケートを実施した。対象は、医療機関から処方された内服薬を半年以上継続して服薬している 40 歳以上の男女とした。質問項目は、現在服用している医薬品を GE 医薬品に変更すると仮定した場合に希望する GE 医薬品の外観およびその理由、経済的負担軽減以外に GE 医薬品に求める要望、今後の GE 医薬品使用の意思などとした。

(3) GE 医薬品の市販後情報の医療現場への還元

(1)により収集された市販後情報及び(2)により創製された市販後情報を各種市販後情報収集・共有システムを通じて医療従事者(医師、薬剤師等)及び製薬企業に提供した。

4. 研究成果

(1) GE 医薬品の市販後情報の収集

薬剤師間情報交換システム及び医師向け情報提供システム、協力薬局グループ内臨床事例の簡易投稿・共有システム、及び協力 GE 医薬品メーカーにおける MR 市販後情報収集システムなどを通じて GE 医薬品の市販後情報を継続的に収集することができた。

これらのうち、協力薬局グループ内臨床事例の簡易投稿・共有システムを用いた市販後情報収集を例に示す。本簡易投稿システムで収集された GE 医薬品にまつわる事例を平成 26 年 5 月時点(投稿事例数 8,055 件)で検索した結果、GE 医薬品関連事例は 710 件(全体の 8.8%)と多く集積されていた。収集された市販後情報のなかには、製剤の切り替えに伴い、患者が効果や副作用の変化、使用(服用)性の变化を訴えた事例も含まれていた。例えば、ツロブテロール貼付剤の先発医薬品から GE 医薬品への切り替えに伴い振戦を訴えた症例も報告されており、我々が

先に報告した先発・後発ツロブテロール貼付剤の PK/PD 解析(引用文献 1)に基づき、本症例を考察すると副作用の増強が示唆される切り替えであったと考えられた。

各種市販後情報収集システムを通じて得られた事例の大部分は、先発医薬品から GE 医薬品の切り替えや一般名処方に伴う製剤選択や、調剤・処方チェック・服薬ケア上のトラブルやニーズ情報であった。例えば、先発医薬品と GE 医薬品の外観類似あるいは相違によるトラブルは数多く認められた。この結果を受けて(2)の意識調査を実施した。このほか、GE 医薬品使用時に、貼付剤が剥がれた、錠剤が欠けた・割りにくい、PTP シート包装から取り出しにくい等の調剤あるいは患者の服薬に関連した市販後情報も集積された。これらの結果を受けて、(2)～の評価試験を実施した。

システムを活用した実態調査の例を以下に示す。ツロブテロールテープ製剤の銘柄間切り替えに伴う喘息症状、副作用、製剤使用感の変化に関する実態調査の結果を以下に示す。医師 138 名、薬剤師 390 名から回答を得た。調査の結果、製剤の切り替えにより、喘息の症状や副作用に変化が生じた症例が計 44 例(医師から 18 例、薬剤師から 26 例)得られ、GE 医薬品に切り替え後喘息の症状の悪化(30)や副作用の発現(21)がみられた。また、切り替えにより、使用感に変化が生じた症例が計 96 例(医師から 18 例、薬剤師から 78 例)得られ、GE 医薬品の方がはがれやすい(60)という回答が多くみられた。この調査から、GE 医薬品への切り替えにより喘息症状が悪化した症例及び副作用が発現した症例が多く得られた。さらには、切り替えにより使用感に変化が生じた症例も多く得られた。以上から、ツロブテロール製剤の切り替えを行う際には患者の治療効果、副作用、使用勝手の変化に十分注意した上で慎重に行う必要があると考えられた。

(2) 先発医薬品と各種 GE 医薬品の製剤間比較評価試験の構築

(1)で収集された GE 医薬品の市販後の素情報に基づき、製剤間評価のための試験法の確立と情報創製を行った。

貼付製剤の全身移行性予測試験：非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)の局所皮膚適用製剤は局所作用を目的として用いられるが、全身性副作用の報告や、全身血流を介した経路も薬理作用に寄与しているとの報告がある。したがって、医薬品適正使用のためには、その全身移行性に関する情報も必要である。しかし、局所皮膚適用製剤の GE 医薬品には先発医薬品との製剤学的同等性は求められておらず、また、薬物動態学的(PK)試験も必須ではない。そこで本研究では、ケトプロフェンテープ先発医薬品および GE 医

薬品 9 製剤の全身移行性の予測を行った。各製剤の *in vitro* 放出プロファイルには顕著な差異が認められた。また、予測した各製剤貼付時の血中濃度推移は、放出率を反映した結果となり、 C_{max} は先発医薬品比 0.46 ~ 2.15 と製剤間で大きく異なった。GE 医薬品は、先発医薬品と比較して全身移行性が同等の製剤、高い製剤、低い製剤の 3 タイプに分けられた。すべての製剤において、皮膚透過性の亢進に伴い C_{max} が上昇することが予測され、その上昇率は製剤間で異なった。以上の結果より、ケトプロフェンテープ先発医薬品および GE 医薬品間で、安全性、有効性に違いがあることが示唆された。特に先発医薬品と比較して全身移行性が高いと予測された GE 医薬品は、先発医薬品からの切替時などにおける副作用発現のリスクが高いことが懸念された。

貼付剤の剥がれやすさ評価試験：構築した試験方法により製剤間比較試験を実施した。その結果、剥がれやすさの市販後情報が収集されていた製品 A は先発医薬品に比べ、粘着面の粘着力が低く、製剤が厚いことがあきらかとなり、このことが製剤の剥がれやすさの原因となっていると考えられた。

錠剤の欠けやすさ、PTP シートからの取り出しやすさ評価試験：構築した試験方法により製剤間比較試験を実施した。その結果、試験協力者（非高齢男女）による PTP からの錠剤の取り出しやすさの評価は、取り出しにくいとの市販後情報が収集された製品 B が試験製剤の中で最も低く、PTP の硬さも 5 段階で最も硬いとの評価結果であった ($n=6$)。試験製剤間で取り出しやすさに差異が認められた。なお、公開資料より、試験製剤のうち、製品 B のみ PTP シートの材質が異なっていた。錠剤自体の強度については、全ての製剤で落下や振動による錠剤の破損は確認されず、錠剤の硬度や強度には問題は認められなかった。

錠剤の半錠分割のしやすさ評価試験：構築した試験方法により製剤間比較試験を実施した。その結果、取り出しにくいとの市販後情報が収集された製品 C は、素手およびスパーテルで分割したところ、他の製剤と比較して軟らかい傾向、割線に沿ってきれいに分割しにくい傾向が見られた。分割後の重量のばらつきが他の製剤と比較して最も大きかった。今回の試験から、製品 C における「錠剤分割後の評価」および「半錠分割時の総合的な評価」は、他製剤と比較して低かったことから、医療現場においても同様の事例が認められたものと考えられた。分割方法のなかでは、錠剤ハサミによる分割が最も高い評価を得ていた。

先発医薬品と GE 医薬品の外観類似性に

対する意識及び GE 医薬品に対するニーズ調査：一方で、患者（453 名/458 名）を対象としたアンケートでは、から、GE 医薬品の外観は似ていても似ていなくてもどちらでも良いと考えている患者が 4~5 割と最も多く、その理由として、「見た目は気にしない」という意見が最も多かった(約 80%)。一方で、薬剤師（236 名）を対象としたアンケートでは、薬剤師は、「患者にとって GE 医薬品の外観は先発品と似ているほうが良い(約 80%)」と考えており、薬剤師の認識との間に大きな乖離が見られた。また、薬剤師は採用後発品を決める際には、外観を評価項目の 1 つとする(31%)、他の項目で差がない場合に考慮する(17%)という意見が認められ、外観が似ている場合に肯定的な評価をするという回答が多かった。

患者を対象としたアンケートでは、GE 医薬品に対する経済的負担軽減を除いた要望（複数回答、最大 3 つ）についてもたずねた。その結果、「薬が小さく、飲み込みやすい」(それぞれ 40/42%)、「何に薬なのか分かりやすい表示がある」(39/36%)、「取り出しやすい」(26/26%)との意見が多かった。今後の GE 医薬品使用の意思については、「意思、薬剤師の説明を聞いてから決める」という意見が最も多く(49/38%)、次いで「GE 医薬品を選択する」(33/40%)との意見が多かった。一方、「GE を選択しない」とした患者はごくわずかであった(4.6/5.2%)。GE 医薬品の使用促進のために、「小さく、飲み込みやすい」「何に薬なのか分かりやすい表示がある」「取り出しやすい」といった患者のための GE 医薬品の開発が望まれる。一方で、GE 医薬品を拒否する患者は 1 割未満であり、患者の GE 医薬品に対する抵抗感はほとんど無くなってきていると考えられた。患者の選択には医師・薬剤師の説明によるところが大きいと示唆され、医師・薬剤師に信頼される GE 医薬品の開発ならびに GE 医薬品に対する医師・薬剤師の理解が今後ますます重要になると考えられた。

(3) GE 医薬品の市販後情報の医療現場への還元

(1)により収集された市販後情報及び(2)により創製された市販後情報を各種市販後情報収集・共有システムを通じて情報提供することで医療現場（医師、薬剤師等）や製薬企業に還元した。

結論として、本研究により、我々が独自に構築・運営している市販後情報収集・共有システムを介して、GE 医薬品の市販後情報を迅速かつ効率的に収集できた。さらに、構築した製剤評価基準に基づいてこれらの市販後情報を評価することで、製品の的確な選択を助ける情報を創製し、医療現場に中断なく情報を提供する体制を整えることができた。本研究により、GE 医薬品の製剤学的、医薬

品情報学的特徴を評価することが可能となり、医療現場では創製された評価情報に基づき患者に適切な説明を行うことができるようになることが期待される。また、本研究成果は、GE 医薬品の育薬と適正使用に大きく寄与すると考えられる。

<引用文献>

- 1) 渡邊 哲夫、佐藤 宏樹、堀 里子、三木 晶子、大谷 壽一、澤田 康文、ツロブテロール貼付後の血漿中濃度に及ぼす製剤特性と皮膚透過性の影響に関する薬物動態学的解析、薬学雑誌、Vol.131、no.10、2011、pp.1483-1492
- 2) 松尾 律子、田中 祥子、加納 美知子、磯野 喜美子、田中 泰羽、田浦 智子、浅田 由貴、赤嶺 有希子、沢井 一、木下 正和、須藤 智美、久野木 良子、三木 晶子、堀 里子、佐藤 宏樹、大谷 一、澤田 康文、クラリスロマイシンシロップと各種カルボシステイン製剤併用時の苦味強度における先発医薬品と後発医薬品間の違い、薬学雑誌、Vol.128、no.3、2008、pp.479-485
- 3) 齊田 翌美、井上 綾子、石橋 久、富永 宏治、堀 里子、三木 晶子、大谷 壽一、小野 信昭、澤田 康文、患者を対象としたケトプロフェンテープの使用感に関する製剤間比較調査、薬学雑誌、Vol.128、no.5、2008、pp.795-803

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

阿波 圭介、佐藤 宏樹、堀 里子、澤田 康文、ケトプロフェンテープ先発・後発医薬品の全身移行性の *in vitro* 放出試験による予測、薬学雑誌、査読有、Vol.132、no.1、2012、pp.135-144.
DOI:10.1248/yakushi.132.135

泉 太郎、堀 里子、佐藤 宏樹、三木 晶子、澤田 康文、ツロブテロールテープ製剤の銘柄間切り替えに伴う喘息症状、副作用、製剤使用感の変化に関する実態調査、薬学雑誌、査読有、Vol.132、no.5、2012、pp.617-627.
DOI:10.1248/yakushi.132.617

[学会発表](計 4 件)

佐藤 宏樹、高橋 斉、玉木 啓文、澤田 康文、ジェネリック医薬品に対する患者の意識および要望、第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、2014 年 7 月 13 日、かごしま県民交流センター（鹿児島県、鹿児島市）

高橋 斉、佐藤 宏樹、玉木 啓文、澤田 康文、ジェネリック医薬品の PTP 包装の外観に対する患者の気持ちと薬剤

師の認識の乖離、第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、2014 年 7 月 13 日、かごしま県民交流センター（鹿児島県、鹿児島市）

玉木 啓文、高橋 斉、佐藤 宏樹、三木 晶子、堀 里子、澤田 康文、薬剤師から見て、先発医薬品とジェネリック医薬品の外観は似ていた方が良いのか、第 23 回日本医療薬学会年会、2013 年 9 月 22 日、東北大学（宮城県、仙台市）

岡元 大輔、堀 里子、三木 晶子、佐藤 宏樹、澤田 康文、投薬ミス防止のための背後要因構造化によるインシデント・アクシデント事例分析、第 23 回日本医療薬学会年会、2013 年 9 月 22 日、東北大学（宮城県、仙台市）

[図書](計 2 件)

堀 里子、澤田康文、望月 眞弓、武立 啓子、堀 里子編集、山崎 幹夫監修、東京大学出版、医薬品情報学 第 4 版、2016、90-104

澤田 康文、三木 晶子、堀 里子、佐藤 宏樹 執筆・編集、澤田康文監修、じほう、処方せんチェック・ヒヤリハット事例解析第 2 集 調剤事故防止のためのヒント 50、2012、193

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀 里子 (HORI, Satoko)
東京大学・大学院情報学環・准教授
研究者番号：70313145

(2) 研究分担者

澤田 康文 (SAWADA, Yasufumi)
東京大学・大学院薬学系研究科・特任教授
研究者番号：80114502

佐藤 宏樹 (SATOHI Hiroki)
東京大学・大学院薬学系研究科・特任助教
研究者番号：80451855