ジェネリック医薬品の製剤品質管理リスク評価の日米比較及びジェネリック医薬品の持つ社会経済的インパクトに関する研究

神戸大学大学院医学系研究科社会情報医学講座 教授
鎌江伊三夫
代理発表者：武蔵野大学薬学部薬学研究所製剤学研究室 教授
（写真上） 大塚　　誠
神戸大学都市安全研究センター助手
（写真下） 柳沢振一郎

本来この発表は統括責任者である鎌江の方からご報告させて頂くべきですけれども、今回諸般の事情により、海外出張しておりますので、私、大塚と柳沢が代理で講演させて頂きます。

【スライド-1】

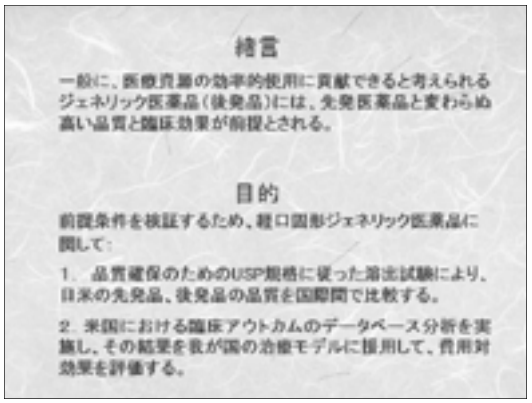
演題と致しまして、「ジェネリック医薬品の製剤品質管理リスク評価の日米比較及びジェネリック医薬品の持つ社会経済的インパクトに関する研究」と題しまして、発表させて頂きます。

スライド-1

【スライド-2】

最近、ジェネリック医薬品が限られた医療資源を有効に活用するために注目されております。このジェネリック医薬品と先発品が変わらぬ品質を持っているということが前提とされるわけですけれども、そのことがどのように科学的に立証されているかどうかを個々に検証しているということは、現状ではあまり聞かれておりません。そのため我々は、日米のジェネリック医薬品の認可に関し、実際の製品をマーケットから入手いたしまして、品質の同等性を確認し、また、それを使用した時の医療経済的インパクトについて検討したわけであります。

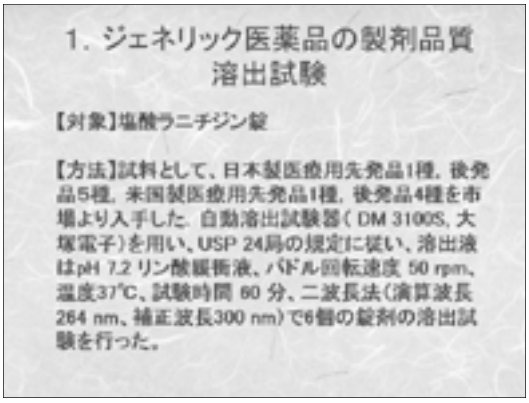
スライド-2



【スライド-3】

一つ目には、溶出試験を使った品質管理試験、二つ目には米国の共同研究者でありますDr. Jim JorgennsonとDr. Gary M. Oderdaらの研究によって、米国でのデータベー

スライド-3



スライド-4

スによる分析を実施して、その治療における費用対効果を評価しました。

対象としては、塩酸ラニチジン。

試験法としては、日米で指定されております溶出試験器を用いまして、日本の医療用先発品1種と後発品5種、米国先発品1種と後発品4種を入手いたしまして、溶出試験を行いました。

【スライド-4】

これが実際に我々が入手し溶出試験に用いたラニチジンのサンプルであります。左側が日本製、右側が米国製であります。米国製は色といい、非常に個性的ですけれども、日本は、日本人が色に対して敏感でありますので、だいたい白が多くなっております。

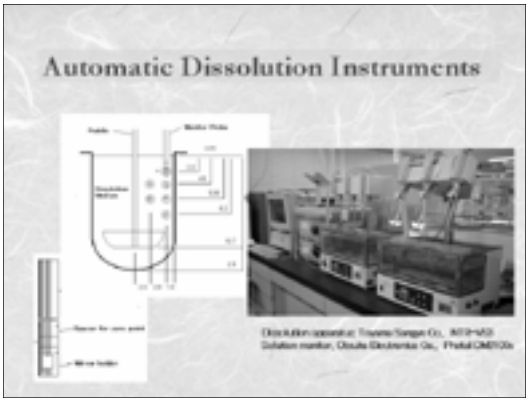
【スライド-5】

これが用いた自動溶出試験器であります。これは日本薬局方に規定されている方法であります。

【スライド-6】

まず最初に、薬物の含有量の均一性について試験を行ないました。ここに示しますように、アメリカの物、あるいは日本の物、共に含有量に関しましては、それぞれの国の規定では、問題はありませんでした。但し、日本の規定をアメリカに適用させま

スライド-5



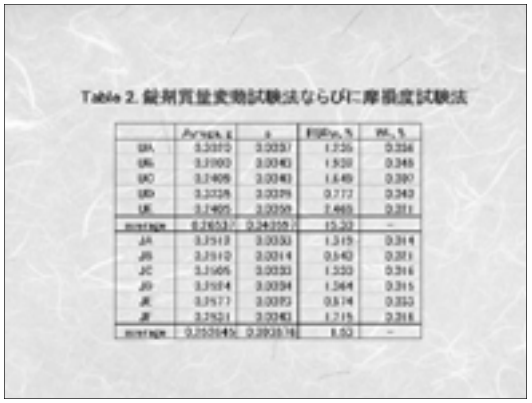
スライド-6

すと、スライド-4の製品写真の右の上から二番目の製品については、日本の規定には合わないのですが、米国の規定には合うということですので、それぞれの薬局方には適合したということです。

【スライド-7】

次に、錠剤自体の硬度とともにこの錠剤の堅さ、つまり輸送中における壊れ易さを検査しました。摩損度試験と言いまして、壊れ易さの試験ですけれども、これも日米共に品質として問題がないことが確認されました。

スライド-7



【スライド-8】

次に溶出試験ですけれども、左側に示しました日本製のラニチジンの溶出特性というのは、すべての溶出パターンが同等でオーバーラップしまして、非常に再現性のよいものでした。それに対して、米国製はここに示しますように、かなりの溶出のばらつきが認められました。この溶出試験をそれぞれの規定について評価したのが、次のスライドです。

【スライド-9】

評価方法と致しまして、80％溶出時間、つまり80％溶出するまでに掛かった時間を左側に、上が米国製で下が日本製で、個々のブランドについて評価いたします。

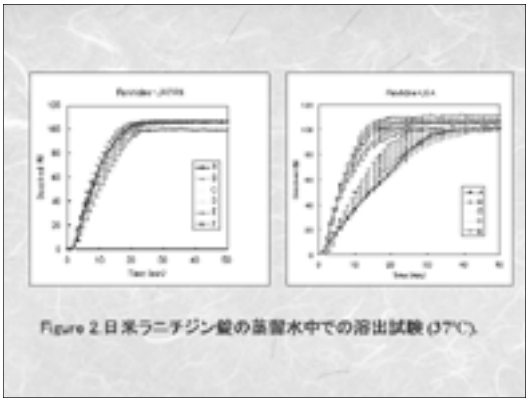
アメリカ製の場合には、科学的統計でt検定（有意差検定）の5%危険率で、この星印が付いている製品については、先発品に対して有意差があるという結果です。日本の場合には、全ての製品について有意差がありませんでした。

しかしながら、この製品を先発品とジェネリックに分けて統計検討いたしますと、これはジェネリックとしては、有意差が認められなかったということになります。

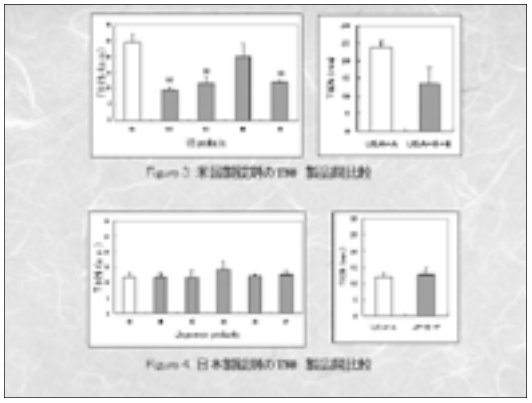
【スライド-10】

もう一つの評価方法としては45分後の溶出率があります。これは日米の局方におけ

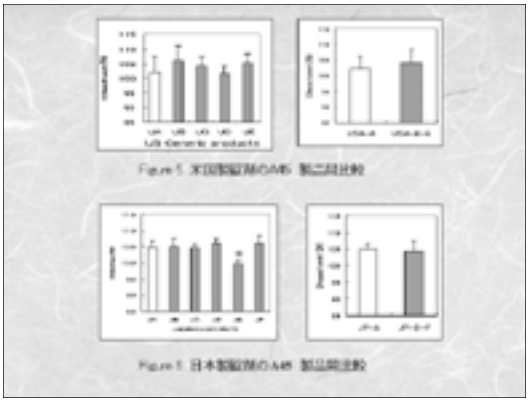
スライド-8



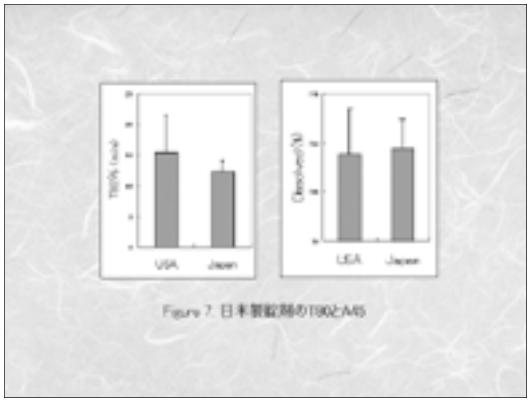
スライド-9



スライド-10



スライド-11



る製品の検定に当たるわけですけれども、この場合には、米国製・日本製共に、先発品に対して有意差はありませんでした。すなわち局方の法律的規定としては、パスしているということになります。

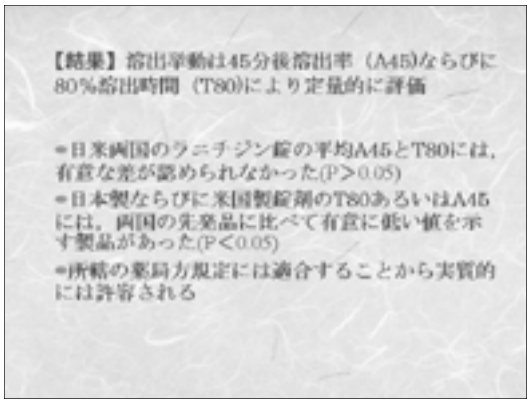
【スライド-11】

日本製品の医薬品と米国の医薬品について、80％溶出時間と45分後溶出率について比較検討しますと、有意差は認められなかったということになります。

【スライド-12】

これらの結果から、溶出試験あるいは品質評価から考えますと、80％溶出時間と45分後溶出率ともに定量的に評価して、日米のラニチジンについては有意な差が認められませんでした。しかしながら、日米の製品間においては、統計的に有意差が認められましたが、所轄の薬局方規定には適合するということで、実質的には許容される範囲内ではないかと思われます。

スライド-12



次に、後半の医療経済学的評価に関しては、神戸大学 柳沢の方から報告があります。

（以下 柳沢氏による発表）

研究協力者として参加させて頂きました神戸大学の柳沢です。変則的な発表になりまして申し訳ございません。お許し下さい。

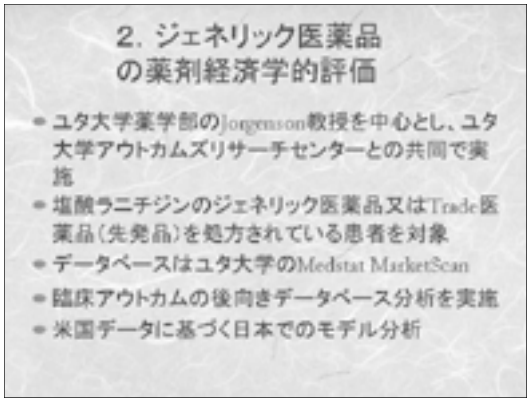
【スライド-13】

それではここから、二つ目の目的であるジェネリック医薬品の薬剤経済学的評価、その費用対効果の評価につきまして、発表させて頂きます。

先の溶出試験では、日米両国とも先発品とジェネリックの間で有意差が認められる

ような製剤というものも現実的には存在しているということが確認されました。そうであれば、そういう薬剤の臨床アウトカムにも何らかの影響が出てくるのではないかと思われたわけです。その問題を短期間のうちに解決するということで、アウトカムのデータベースを解析するという手段を採りました。

スライド-13



そこで、研究協力者である米国ユタ大学のJorgennson教授を中心としました、ユタ大学アウトカムズリサーチセンターの研究者と共同でアウトカム分析を行ないました。

対象といたしましたのは、経口の塩酸ラニチジンのジェネリックまたは先発品のみを処方された患者です。使用したデータベースはユタ大学のMedstat Market Scanというデータベースで、これにはおよそ5億件という膨大なレセプトデータが存在しております。そこには、民間保険による医療のデータだけではなくて、政府系のメディケアやメディケイドのデータも含まれております。

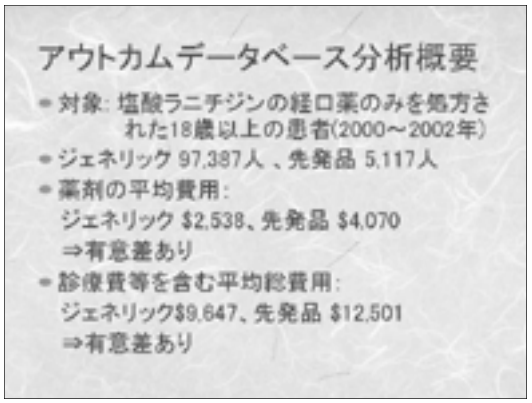
本研究での費用対効果の評価では、そのデータベースを用いまして、塩酸ラニチジンの米国の臨床アウトカムの後ろ向き分析を実施しました。そしてそこでの結果を、外来初期治療の日本型モデルを作りまして、それに援用するという形で行ないました。

【スライド-14】

アウトカムデータベース分析の概要です。

データは2000年から2002年までの3年間を対象としております。ジェネリックまたは先発品で処方されたそれぞれの人数は、ジェネリックで 97,387名、先発品で5,117名であり、圧倒的にジェネリックが多く処方されておりました。ここでは、小児への処方と静注薬は除外しております。費用データにつきましては、薬剤のみの場合、そして総費用の場合でも、平均費用に有意な差が見られております。

スライド-14



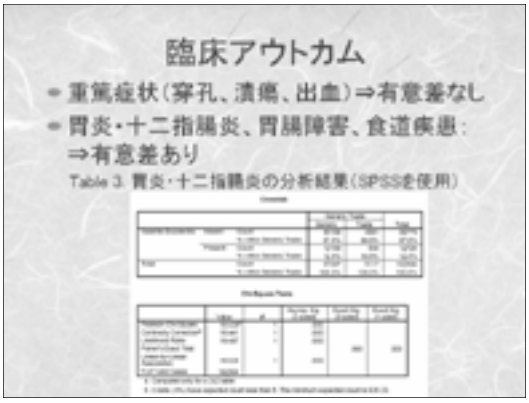
【スライド-15】

次に、臨床アウトカムについての結果です。分析は各症状の有無でのカイ2乗検定、それと穿孔とか潰瘍とか出血などの出現率を、どういう因子が関わるのかという観点から、ロジスティック回帰分析を用いて分析しました。

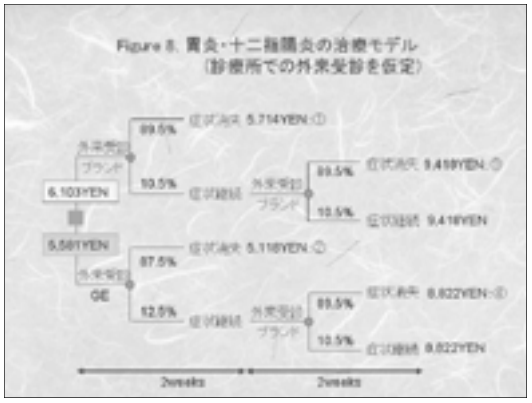
ここではカイ2乗検定の結果を示しております。

穿孔、潰瘍、出血など重篤な症状では有意差は見られておりません。そして膵臓疾

スライド-15



スライド-16



患とか、Hピロリとかの症状についても検討いたしましたが、有意差は認められませんでした。しかしながら、胃炎・十二指腸炎、胃腸障害、食道疾患の3つで有意差が認められました。

一例といたしまして、Table 3に胃炎・十二指腸炎を対象とした分析結果を示しております。症状が消失した率は、ジェネリックで87.5%に対して先発品が89.5％であったということがわかると思います。

【スライド-16】

胃炎・十二指腸炎の治療モデルです。米国での臨床アウトカムの結果を症状の消失率として援用し、日本での治療モデルの決定分析を行ないました。分析モデルは診療所での外来受診とし、症状の消失をエンドポイントにして、期間を4週間と設定しております。2週間で症状が消失しない場合は、いずれの群でも先発品を更に2週間投与するものと仮定しております。

結果ですけれども、費用のところを見ていただければわかると思いますが、期待平均費用は、先発品（ブランド品と書かれています）が6,103円、ジェネリックが5,581円となり、ジェネリックに522円の費用節減が認められるという結果が得られました。

【スライド-17】

このモデルで仮定しました費用の内訳は、初診料、再診料、そして処方せん料、薬剤費、調剤料です。調剤料は調剤薬局によって算定できる金額が若干差が出てきますけれども、代表的なものとして計算しております。

先発品の一日薬価が71円、ジェネリックの薬価が27円として計算しております。薬価および診療報酬は、平成16年4月現在のもので計算しました。

スライド-17

Table 4. モデルで仮定した費用

	BN2W：①	GE2W：②	BN4W：③	GE4W：④
初診料	2,740	2,740	2,740	2,740
再診料	0	0	730	730
処方せん料	690	710	1,380	1,400
薬剤費	994	378	1,988	1,372
調剤料＊1	1,290	1,290	2,580	2,580
（YEN）	5,714	5,118	9,418	8,822

＊1：調剤薬局での処方せん仮定。薬局によって算定できる金額が若干異なる。

【スライド-18】

ジェネリックの症状消失率に対して感度分析を実施しております。先ほどの基本分析は数字を四角で囲んで示したところです。グラフでも矢印で示しております。消失率が先発品と同等であれば、消失率0.895となりますので、596円の節減が可能となりますが、逆のパターンも考えられます。通常は、この同等性というのを仮定して議論されると思われます。

今回の分析によりまして、医療費の節減の効果というものは、症状の消失率という臨床アウトカムにより変化することが改めて確認されました、従って同等性前提の議論というのは医療経済学的には必ずしも充分ではないということです。

【スライド-19】

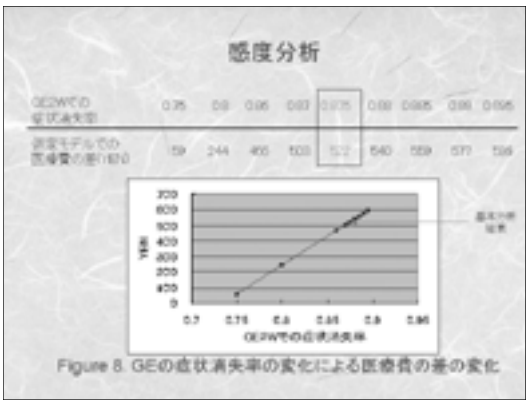
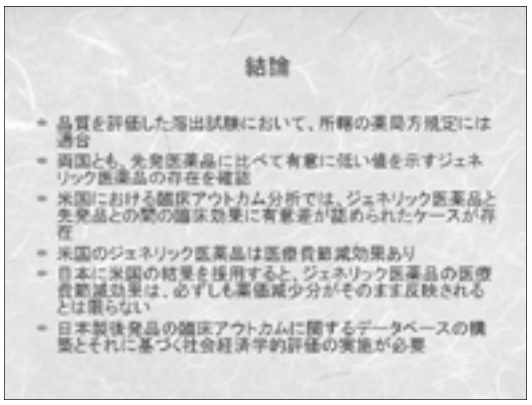
改めて結論を申し述べますと、まず品質を評価した溶出試験において、所轄の薬局方規定には適合しておりましたが、両国とも、先発医薬品に比べて有意に低い値を示す後発品の存在というものも実際にあるということが確認されました。

次に、米国における臨床アウトカム分析では、ジェネリックと先発品との間の臨床効果に有意差が認められるケースが少ないながらも存在することも判明しました。また、米国のジェネリックは医療費節減効果をもつことが確認されました。

そして、日本に米国の結果をそのまま援用して分析しますと、ジェネリックの医療費節減効果は、必ずしも薬価減少分がそのまま反映されることにはならないということが確認されました。

更に、本研究では米国のデータを使用しましたが、日本のデータを利用したとしても単純に薬価の差が全て節減されるわけではないという可能性も示唆されております。従いまして、ジェネリック医薬品の社会経済的評価には、日本製ジェネリックの臨床アウトカムに関するデータベースの構築とその分析が必要になります。そして、その結果に基づいた経済学的評価がされなくてはならないと考えられます。

スライド-18



スライド-19