

博士学位論文

医療機関における後発医薬品・バイオ後続品の使用状況と課題
—国家公務員共済組合連合会三宿病院のデータ分析から—

指導教授

豊島 聰

2017年3月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

鎌田 泉

論文要旨

【目的】

急激な少子・高齢化の進展などから日本の医療を取り巻く環境は非常に厳しい。医療費の節減が大きな課題であり、患者負担の軽減や医療保険財政の改善のため後発医薬品（ジェネリック医薬品：以下、GE）やバイオ後続品（Biosimilar：以下、BS）の使用推進が必要とされている。

本研究の目的は、国内の医療機関におけるGE、BSの使用状況と課題を調査・分析し、GEおよびBSの使用推進に資する方策について提言することである。

【方法】

GE、BSの使用推進に必要な方策の構築、および使用推進を阻害する要因を探るため、国家公務員共済組合連合会三宿病院（以下、三宿病院）において医薬品使用データを収集し、3種類のテーマで分析・検討を行った。

① 後発医薬品選定方法と課題：

医療機関におけるGE使用推進を目的に、効率的なGE選定方法がないか調査を行い、選定手順の改善によりGE使用率を高める方策を検討した。

② バイオ後続品の有用性：

医療費抑制の点からは、GE以上に薬価が高額なBS利用への期待が高まっているが、国内でのBS使用は低分子化学医薬品であるGEに比較し進んでいない。そこで、三宿病院においてBSへの切り替えが完了しているG-CSF製剤の同等性および経済効果について、フィルグラスチムBS注および対照薬であるグラン®とで、レトロスペクティブに比較検討を行い、BSの有用性を検証した。

③ インフリキシマブBSの症例が増えない理由：

G-CSF製剤と異なり、三宿病院においても切り替えの進まないインフリキシマブBSについて調査を行い、問題点を検討した。

【結果】

三宿病院は 2003 年から GE の積極的利用に取り組み、電子カルテによる処方オーダーシステム導入や DPC 移行を経て GE 品目数は増加している。しかし、診療報酬における DPC 後発医薬品係数（機能評価係数Ⅱ）新設時には、係数の満点（数量ベースで GE 60%以上）は達成できなかった（2014 年）。そのため、三宿病院のような中小規模の施設で効率よく GE 選定を行う方策がないか、文献検索や関係者へのインタビューにより調査を行った。

調査結果から汎用できる客観的で効率的な選定方法は見出せなかった。それでも、オーソライズド・ジェネリックの活用や、本調査で得た共同開発情報を選定に利用することで効率を上げ、数量シェアの政府目標は期限前に達成できた。

一方、国内での BS 使用が GE に比較し進んでいない主たる原因は、医師、薬剤師の BS と先行バイオ医薬品（以下、先行品）との同等性に関する認識が必ずしも十分でないためと考えられた。そのため、G-CSF 製剤の BS についての研究を行った。実診療において有効性・安全性について劣性はなく、経済効果も得られたことから、切り替えが有用であったことが確認できた。

しかし、インフリキシマブ製剤に関しては G-CSF 製剤と異なり、三宿病院においても BS の使用症例が増えていない。インフリキシマブでは医薬品費の公費補助を受ける患者が多く、切り替えにより患者本人に経済的なメリットが生じないことが主因と考えられた。また、患者・医師の「BS を避けたい」理由は、「BS の有効性・安全性が先行品に劣る・先行品から BS に切り替えることは禁止されている」といった不正確な認識に基づくことが、限られた例数ではあるが調査結果から確認できた。こうしたことから、薬剤部門などからの介入なしには、BS 使用が進まない現状が生じていると考えられた。

【考察および課題】

GE の生物学的同等性や安全性に関しては多くの報告があり、ここ数年で国内の使用状況は格段に進んだ。これには DPC における後発医薬品係数新設が大きく影響し、三宿病院でも GE 切り替え手順の効率化を図り、閣議決定による「平成 30 年度から平成 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」を前倒しに達成できた。国内において GE 切り替え手順の構築や評価方法の確立などの検討段階は、ほぼ完了したともいえよう。しかし、30 銘柄以上の GE 新発売の現状が選定作業を煩雑化することは明確である。「共同開発銘柄の情報開示」が今後の課題の一つであり、記号番号などで商標名に明示するなどの方策が望まれる。

一方、BS の品質・有効性・安全性については、PMDA の承認審査により先行品との同等性が明らかになっている。また、GE に比較して経済効果が明確であるにも関わらず、BS を積極的に使用する医療機関数の増加はあまり顕著ではない。その理由として、①対象がクリティカルな症例、②不正確な知識（対照品から切り替え不能など）、③医師の先発品志向、④薬剤部門などでのコミュニケーションや情報提供不足等、医師、薬剤師の BS と先行品との同等性に関する認識が必ずしも十分でないことが考えられた。

そこで、G-CSF 製剤の BS への切り替えにおける有効性および安全性が、先行品と比べ劣性が生じていないことを三宿病院のデータで検証した。高額なバイオ医薬品の BS 利用により、健康保険制度における医薬品費および患者の負担金額が節減でき、医療機関、患者、国（保険者）にとって有用である。しかし、医師や患者からの信頼性の獲得が大きな課題であり、BS 使用に関する非劣性（同等）報告が増えることで、国内での使用推進が期待される。

しかし、インフリキシマブ製剤では、症例報告の増加のみでは問題解決を図れず、医療機関が個別に BS 使用推進に取り組むことに限界がある。GE 使用推進の契機となった後発医薬品係数新設と同様に診療報酬に何らかのインセンティブを設けることや、高額療養費制度や難病の医療費用支援などでは BS の優先使用を規定する等の施策が望まれる。

【まとめ】

医療費用の節減を GE や BS の使用促進のみで解決することはできず、医療機関の薬剤部門においても様々な業務改革に取り組んでいる。しかし、医薬品の適正使用の観点では、新薬の導入検討を遅滞なく行うと共に、GE や BS の使用推進が薬剤師に課せられた大きな使命であることに変わりはなく、本研究で得た知見をもとに更なる取り組みを続けたい。

目次

論文要旨

第1章 研究背景	1
1.1 日本経済と医療	1
1.2 医療費における後発医薬品	2
第2章 医療機関における後発医薬品選定方法と課題（研究テーマ①）	5
2.1 方法	6
2.1.1 文献検索	6
2.1.2 インタビュー調査	6
2.1.3 後発医薬品選択方法の比較検討	6
2.2 結果	7
2.2.1 文献検索	7
2.2.2 インタビュー調査結果	8
2.2.3 後発医薬品選択方法の比較検討	8
2.3 考察および提言	13
第3章 医療機関におけるバイオ後続品の有用性（研究テーマ②）	14
3.1 方法	14
3.1.1 使用データの種類と収集	14
3.1.2 先行品と後続品の有効性評価	15
3.1.3 先行品と後続品の安全性評価	15
3.1.4 処方医への聴き取り調査	15
3.1.5 経済性の評価	15
3.1.6 統計処理	16
3.1.7 倫理的配慮	16
3.2 結果	16
3.2.1 対象症例とデータ	16
3.2.2 先行品と後続品の有効性評価	17
3.2.3 先行品と後続品の安全性評価	23
(A) リンパ腫の症例を対象とした検討	23
(B) 発熱性好中球減少症の症例を対象とした検討	26

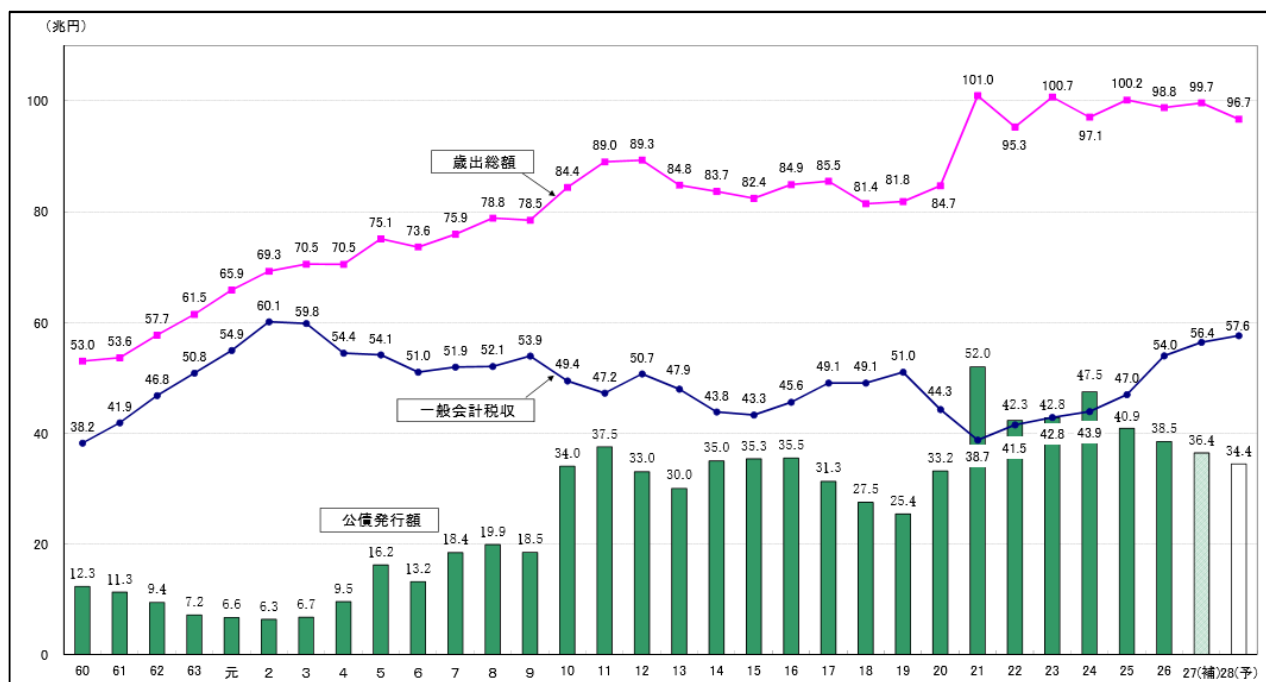
3. 2. 4 処方医への聴き取り調査.....	34
3. 2. 5 経済効果.....	34
3. 3 考察.....	35
第4章 インフリキシマブ BS の症例が増えない理由（研究テーマ③）.....	37
4. 1 方法.....	37
4. 1. 1 GE・BS と先発医薬品・先行医薬品の費用節減効果分析.....	37
4. 1. 2 対象とするインフリキシマブ使用症例のデータ収集.....	37
4. 1. 3 処方医を対象とした BS の知識・意識に関するインタビュー調査.....	38
4. 2 結果.....	39
4. 2. 1 BS による費用節減効果.....	39
4. 2. 2 インフリキシマブ使用症例の状況.....	40
4. 2. 3 医師へのインタビュー.....	41
4. 3 考察および提言.....	42
第5章 総括・提言.....	45
5. 1 総括.....	45
5. 2 提言.....	45
5. 3 本研究の問題点と今後の課題.....	46
利益相反.....	46
謝 辞.....	46
引用文献.....	47
参考図書.....	49

第1章 研究背景

まず、研究テーマを明確にするため、日本における経済および医療費の状況、後発医薬品の利用意義などを公開されている情報から確認した。

1. 1 日本経済と医療

日本経済は第二次世界大戦の終結を始点に飛躍的な成長を続けた。しかしバブル景気¹破綻後の経済対策費や急激な高齢化等に伴う経費の増大など、一般会計歳出は図1-1に示すように、税収が伸び悩むなか一般会計歳出に占める国債費の割合が増加している。その結果、一般会計から国債費、地方交付税交付金等を除いた一般歳出比率が減少した。これは政策的経費の大幅低下を意味し、わが国の財政は危機的状況にあるといえる。



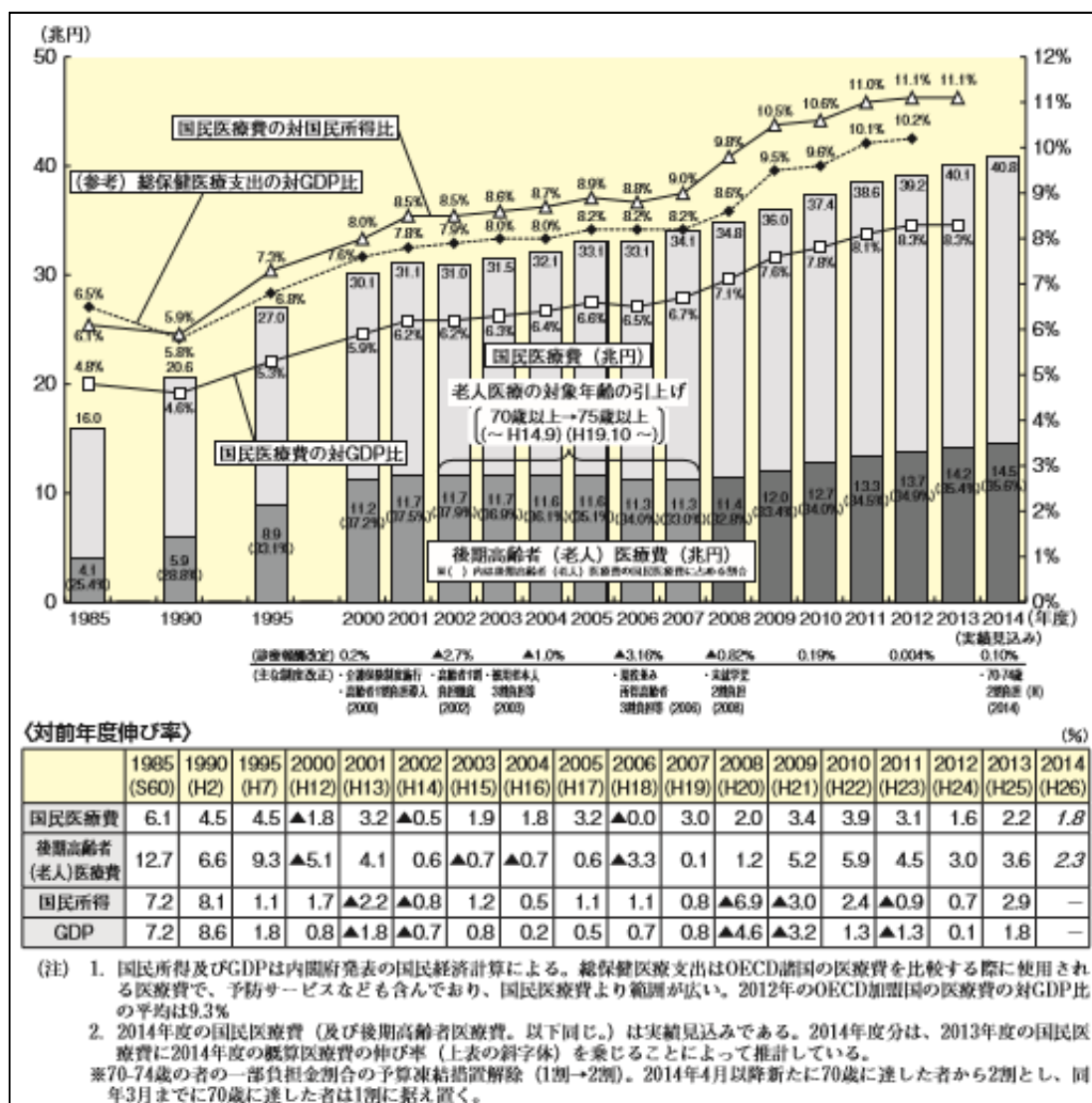
(出所：財務省 わが国の税制の概要^[1])
 図1-1 一般会計税収、歳出総額及び公債発行額の推移

一方、医療費の推移を直近のデータで確認すると、「平成26年度の国民医療費は 40兆8,071億

¹ バブル景気とは日本の経済史上で1980年代後半～1990年代初頭にかけてみられた好景気である。指標の取りかたにもよるが、概ね、1986年12月から1991年2月までの4年3か月（51ヶ月）間を指すのが通説となっている。この場合、いざなぎ景気（1965年11月～1970年7月の4年9か月（57ヶ月）間が通説）に次ぐ戦後3番目に長い好況期間となる。

<http://wpedia.search.goo.ne.jp/search/%A5%D0%A5%D6%A5%EB%B7%CA%B5%A4/detail.html?LINK=1&kind=epedia>

円、前年度の40兆610億円に比べ7,461億円、1.9%の増加となっている。人口一人当たりの国民医療費は32万1,100円、前年度の31万4,700円に比べ6,400円、2.0%の増加となっている。国民医療費の国内総生産(GDP)に対する比率は8.33%（前年度8.30%）」^[2]、と発表されている（図1-2）。



(出所：平成28年度厚生労働白書 資料編^[3])

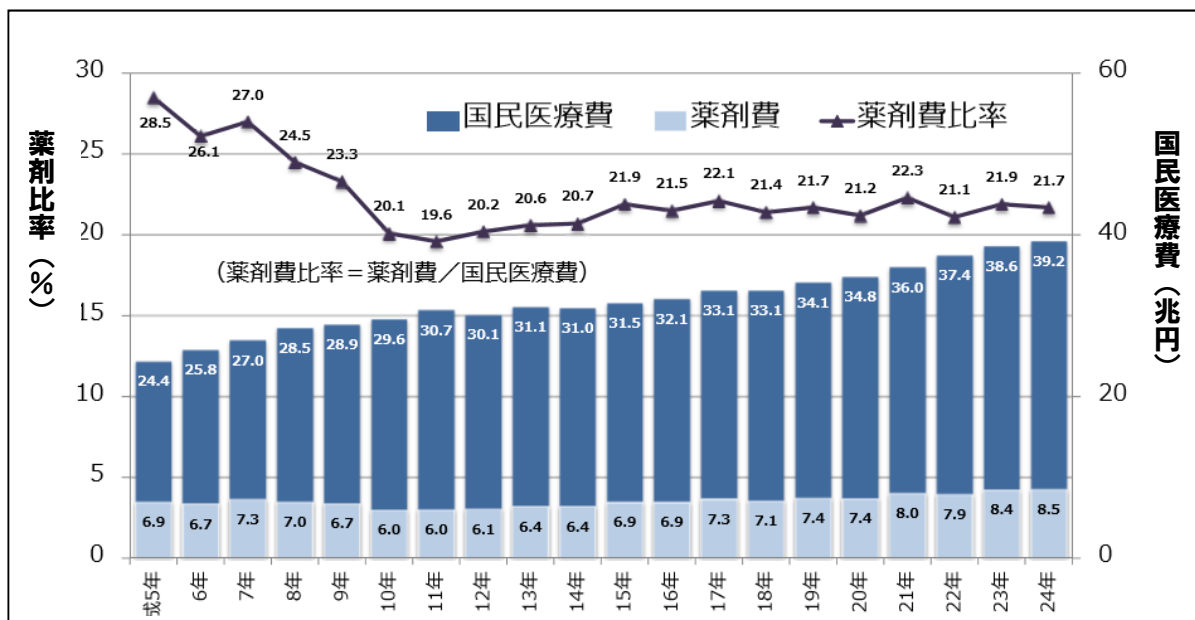
図1-2 医療費の動向

すなわち景気低迷により国民所得が伸び悩んでいるにもかかわらず、国民所得に占める医療費率は上昇している。かねてより医療費の問題は様々議論されてきたが^[4]、この先、団塊の世代が後期高齢者(75歳以上)に達する2025年に向け医療費率の上昇傾向は一層強まると予測される。

1. 2 医療費における後発医薬品

日本では医療費に占める医薬品比率が際立って高いという調査結果^[5]などから、政府は医薬品

費用の抑制に特に力を入れるようになった。医療費に占める薬剤比率は 1999（平成 11）年度には 19.6%にまで圧縮された。しかし近年、薬剤比率は横ばいで医療費の伸び率と同程度となっている（図 1－3）。



(出所：医療費の伸びの構造について [6])

図 1－3 薬剤費と薬剤比率の動向

後発医薬品（ジェネリック医薬品：以下、GE）は、先発医薬品（以下、先発品）と治療学的に同等として製造販売が承認される。研究開発費が低く抑えられ、先発品に比べて薬価が安価であり、GE の普及は患者負担の軽減や医療保険財政の改善に期待できる。



(出所：厚労省 HP 後発医薬品の市場シェア [7])

図 1－4 我が国の後発医薬品の数量シェアの推移と目標

こうしたことから、厚生労働省は「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（2013年4月）、取り組みが進められている。ロードマップにおける目標値は、「2017年央に70%以上とするとともに、2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上とする」新たな数量シェアが閣議決定された（2015年6月：図 1－4） [7]。

数量シェアでみた GE 利用率の上昇に伴い、医療費における GE による経済効果も確実に上昇している（表 1－1）。

	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26
① 後発医薬品の額（億円）	—	3,002	3,619	4,203	4,958	5,999	7,195
② 試算上対応する先発医薬品のある後発医薬品の額（億円）	1,461	1,994	2,702	3,235	3,937	4,935	6,107
②' ②の医薬品に対応する推定先発品相当額（億円）	3,172 ～3,221	4,158 ～4,220	5,566 ～5,694	6,515 ～6,656	7,878 ～7,946	9,620 ～9,698	12,477 ～12,579
②'-② 適正効果額（億円）	1,711 ～1,760	2,164 ～2,226	2,864 ～2,992	3,280 ～3,421	3,941 ～4,009	4,686 ～4,763	6,370 ～6,471
（最高額と最低額の平均）（億円）	1,735	2,195	2,928	3,350	3,975	4,724	6,420
適正効果額の対前年増加分(億円)	—	459	733	422	624	750	1,696
調剤医療費の対前年度伸び率への影響（%）	—	▲0.8	▲1.2	▲0.7	▲1.0	▲1.1	▲2.4

< 推計方法と考え方 >

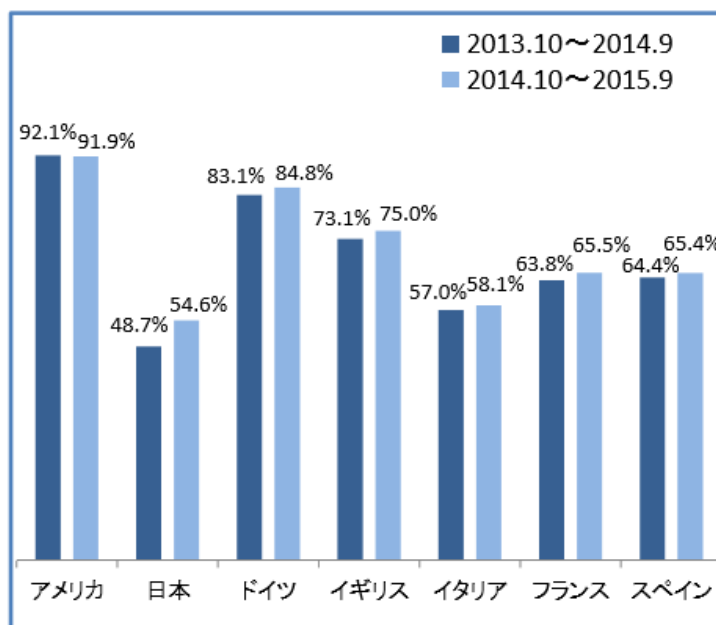
- 薬局で処方された後発品のうち、個別に対応する先発医薬品（同一剤形・規格の先発医薬品）がある後発品について、先発品の薬価に置き換えた場合の薬剤費を算定し、置換えによる効果額を試算した。
- 同一剤形・規格で複数価格の先発品がある品目については、最高額と最低額の先発医薬品に置き換えた場合の医療費適正効果額を算出し、効果額を(○～○)とした。

※ 平成26年度の後発医薬品割合は、数量ベースで56.4%(後発医薬品のある先発医薬品と後発医薬品の数量の合計を分母とした新指標における年度平均値)となっている。

（出所：医療費の伸びの構造について^[6]）

表 1 - 1 後発医薬品の効果

しかし、諸外国との比較（図 1 - 5）でみると、我が国の GE 利用には更なる努力が必要ともいえる。



（出所：厚労省 HP 後発医薬品の市場シェア^[7]）
図 1 - 5 各国の後発医薬品のシェア（数量ベース年平均値）

以上、第 1 章では研究背景として、日本経済の状況などから医療費用の節減および GE の更なる使用推進が求められている現状を確認した。

第2章 医療機関における後発医薬品選定方法と課題（研究テーマ①）

本章には、医療機関における GE 選定方法と課題について行った研究内容を記述する。

診療報酬や社会情勢の変化に伴い、国家公務員共済組合連合会三宿病院（以下、三宿病院：表 2-1-1、表 2-1-2 に基本情報を示す）は、外来調剤を全て院外処方化するなどの取り組みを続けてきた。GE に関しては、2003 年 4 月から切り替えを促進してきた。当初は、「先発品に比べ剤形が優れている」ことを理由に GE に切り替えたり、「期限内消尽が困難で廃棄リスクが高い先発品」を GE に切り替えたり、利便性や経済性の向上が期待できる品目に焦点を絞り検討を行っていた。しかし、DPC 病院への移行および診療報酬制度における後発医薬品係数（DPC 機能評価係数Ⅱ）の新設などから、限られた時間で多くの GE 切り替えが必要となった。切り替えは薬剤部門が事務局を担うが、三宿病院の規模では医薬品情報担当に薬剤師は 2 名（1 名は兼任）しか配置できず、情報整理の負担が大きかった。そこで、効率的な GE 選定方法および課題について、調査・検討した。

表 2-1-1 三宿病院の基本情報（2016 年 4 月現在）

国家公務員共済組合連合会（KKR）三宿病院（〒153-0051 東京都目黒区上目黒 5-33-12）	
2010 年 7 月より DPC 対象病院	
許可病床数	244 床（うち 38 床は療養病床で DPC 対象外）
外来患者数	約 500 人／日
院外処方せん枚数	約 300 枚／日
院外処方せん発行率	約 96%（院内処方 は 休日夜間処方、治験や院内処方限定の特殊薬剤など）
入院調剤	約 100 枚／日
注射調剤	約 300 件／日
薬剤部門の常勤薬剤師数	10 名

表 2-1-2 医薬品購入に関する情報（三宿病院）

2015 年度の医薬品購入品目数（※）：	
内服 446（うち GE 99）、注射 465（GE 106）、外用 165（GE 33）	
2015 年度に切り替えた GE 数：内服 12、注射 8、外用 8	
購入数量でみた GE 割合：	
39.9%（2012 年 10 月～2013 年 9 月）	
60.7%（2013 年 10 月～2014 年 9 月） <u>DPC 処方数量</u> は 60%（満点）に至らず	
82.8%（2014 年 10 月～2015 年 9 月）2016 年度の後発品係数：満点	
【医薬品年間購入品目数の推移】	
2012 年度	1,093 品目（うち GE 163 品目 15%）
2013 年度	1,076 品目（うち GE 158 品目 15%）
2014 年度	1,171 品目（うち GE 240 品目 20%）DPC 後発医薬品係数の新設
2015 年度	1,076 品目（うち GE 238 品目 22%）

※ 品目数：同銘柄の規格違いは別品目としてカウント

2. 1 方法

2. 1. 1 文献検索

GE 選定方法について、以下の検索を行った（武蔵野大学図書室）。

- ① キーワードを「後発医薬品」として先行研究の文献調査
検索対象データベース：検索番号：4fptZxVJ3ca1（2014年4月5日）
検索条件：L1 SEARCH 後発医薬品
- ② キーワードに「選択基準」、「採用マニュアル」を加えてインターネット検索（and 検索：goo）

2. 1. 2 インタビュー調査

先進的な GE 採用実績のある医療機関、学会理事や調査責任者 6 施設 8 名²に、GE 選定方法や課題について聴き取り調査を行った（2014年7月～10月：インタビュー手許資料を次ページに示す）。

2. 1. 3 後発医薬品選択方法の比較検討

「同一成分で多数の（30 を超える場合もある）販売銘柄から採用 GE を選定する」視点で、文献検索・インタビュー調査結果、国家公務員共済組合連合会（以下、KKR）グループ病院³、および当院の評価方法について、比較検討した。

² KKR①新小倉病院病院長（渋谷恒文氏）、薬剤部長（溝口玄一郎氏）②東京共済病院医事課長（正木智明氏）、薬剤部長（渡辺和夫氏）、③立川病院薬剤部長（阪本康典氏）。医学部付属病院で GE 切り替えが進んでいる④横浜市大付属病院薬剤部課長補佐（小池博文氏）。ジェネリック医薬品学会理事⑤亀田メディカルクリニック薬剤部長（佐々木忠徳氏）。平成 25 年度厚生労働省委託事業「ジェネリック医薬品使用促進の取組事例とその効果に関する調査」実施責任者⑥東京理科大学経済学部教授（坂巻弘之氏）

※ 全て調査当時の肩書

³ 全国に 33 の医療機関がある。<http://www.kkr.or.jp/hospital/>

インタビュー手許資料（GE 使用推進に関するキーワードなど事前整理）

GE 利用する意識：**国民** 自己負担金額の節減だけでなく・・・

GE 使用する必要性：**政府**

GE 使用促進のための更なるロードマップ H.25.4 月

選挙公約、公費節減・社会保障体制継続に必要な原資の確保

GE 使用する必要性：**保険調剤薬局**

インセンティブの確保：GE 利用に係る加算

在庫抱えるリスク：廃棄金額の低減

GE 販売する必要性：**企業**

政策立案における既合意事項、長期収載品問題、新薬創出加算の試行など

GE メーカーに承継し先発メーカーが銘柄整理・・・

GE 利用する意義：**医療機関**

① 医薬品購入費の節減可能、GE 係数

② アドバンスト・ジェネリックと称される、先発品よりも剤形改良された薬品の利用

視点：生物学的利用率、口腔内崩壊錠、溶解済み注射剤、先発にない剤形

③ 高額な（特にバイオ系）新薬を採用するための基盤づくり（一増一減）

医療機関における課題

① 診療側の協力を取り付けられるか

② 銘柄選択・切り替えに必要な事務作業の負担増

③ 医療安全を阻害しないか

④ 切り替えた銘柄の品質、安定供給、情報提供体制：別銘柄への切り替え検討が必要か？

↓

銘柄選択に際しての基準（例）富山県、KKR オレンジブック

三宿病院の基準：経済効果、名称、取引関係（供給や情報提供）、剤形など

（事務局での絞込み後、最終的には納入額の見積もりを取る）

その他

・ 30 社以上から発売になる内服 GE 新規収載銘柄についての意見

・ オーソライズド・ジェネリック医薬品利用状況・意見

・ バイオ後続品：対象銘柄との同等性に疑問の声、切り替え不能という誤った情報

2. 2 結果

2. 2. 1 文献検索

■ 検索結果

JSTPlus（1981-；25,894,335 件 2014.03.26 現在 本年度更新回数：48 ）

JST7580（1975-1980；2,140,136 件 1980.12.8 現在 本年度更新回数：0 ）

■ 検索条件：L1 SEARCH 後発医薬品 ヒット件数： 1,051 件

① 検索の結果 1,051 文献がヒットした。生物学的同等性試験や剤形改良についての評価報告は多く存在したが、銘柄選択基準の報告はなかった。

- ② 「後発医薬品」、「選択基準」、「採用マニュアル」をキーワードに and 検索し、鹿児島県(2009)、滋賀県(2010)、北海道(2013)、兵庫県(2013)の評価表を確認した。その結果、「鹿児島県後発医薬品採用マニュアル」および「滋賀県後発医薬品採用マニュアル」の記述内容(謝辞など)から、富山県の「ジェネリック医薬品採用マニュアル(2006)^[8]」が一次資料であることが判明したので、比較検討のため購入した(以下、富山県版)。

2. 2. 2 インタビュー調査結果

結果の一部を記述する。

亀田総合病院は「制度当初から DPC 対象病院であったこともあり、GE 切り替え指針に客観的評価^[9]を作成した。この活動が日本ジェネリック医薬品学会の発足に至った。蓄積情報から現在は点数評価を必要としてない」とのことであった(佐々木薬剤部長)。

横浜市大病院薬剤部の小池主任は、GE 比較検討情報である「初収載ジェネリックガイド(月刊薬事付録)」編集から得た知見や共同開発(後述)について情報提供くださった。

東京理科大学の坂巻教授は「オーソライズド・ジェネリック(以下、AG⁴)の可能性と将来(2014)」などの資料から今後の動向をご教示くださった。AG は原薬、添加物および製法等が先発品と同一であり、有効性・安全性に関する懸念がない。従って、取り急ぎ GE に切り替えたい場合などでは選定手順を省略できるメリットがある。しかし、今回のインタビューでは「今の所、AG よりも先発薬にない特長を有する GE を支持する」という声が複数あった。それは、インタビュー対象が先進的な GE 採用実績のある医療機関であり、時間をかけて経済効率が良く(あとから発売される GE の方が、薬価がより安い)先発品にない優れた剤形特性を有する製剤(アドバンスト・ジェネリック:例として、口腔内崩壊錠、簡易懸濁可能な製剤など)を選択するだけの時間的猶予を有することが理由であると分かった。

2. 2. 3 後発医薬品選択方法の比較検討

富山県が検討着手した 2000 年代当初は GE への不安が課題であった。品質、情報収集・提供体制、供給体制・リスクマネジメントに 50 のチェック項目を設定しており、鹿児島県、滋賀県、北海道もほぼ同等に項目設定している(表 2-2)。兵庫県の評価表(2013)は富山県版が集約

⁴ AG の公式な定義はないが「先発メーカーから許諾を得て製造した、原薬、添加物および製法等が先発品と同一のジェネリック医薬品や、特許使用の許可を得て、優先的に先行して販売できるジェネリック医薬品」と説明されている。特許契約によっては先発品の特許が切れる前から販売できるため、一般的な GE に先駆けて販売される場合もある。新薬開発のコストがかからない分、新薬と同じ有効成分でありながら、先発品より安い薬価がついている。<http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/generic/authorized/>

されており、ジェネリック医薬品協議会版（亀田総合病院にて基本方針を策定した）も分類はサンプルである。しかし、これらは採用薬の基本情報としては重要であるが、多銘柄からの GE 選定に利用するには兵庫県版でも各銘柄について 30 以上の項目検討と集約が必要で、作業量が膨大となり実行は困難であった（表 2-3-①、②）。

KKR 直営・旧令病院（33 施設、うち DPC 対象 25）は年 2 回開催の薬剤部長会議に「ジェネリック医薬品使用推進部会（WG）」をおき、2006 年より GE 使用促進に取り組んできた。各病院が分担し注射薬の「KKR 版後発医薬品品質情報集（オレンジブック：内容は非公開）」第 1 版が完成した。内服薬は部会が資料収集し情報提供される（表 2-3-③）。作成に多くのエネルギーを要するが、オレンジブックでの銘柄確定は難しい。「KKR として点数化・ランク付けし銘柄を絞り込めないか」と会議の席で提案したことがある。賛同は得られたが銘柄特定は困難との結論であった。なお、現在は WG のご尽力で GE ランク付け作業も試みられている。

三宿病院については「GE 切り替えの主目的は経済性」を基本方針に、価格優先で銘柄を絞り込んでいる。包装単位や剤形、錠剤一包化・粉碎・簡易懸濁の可否など付加価値があれば、高薬価帯でも検討対象とする。KKR 病院であるため情緒的な判断を避け、公正性（特定の販売元、特定の医薬品卸に偏らない）への配慮も心掛けている。インタビューでは異論もあったが、三宿病院では効率性を優先し、内服薬は AG を積極的に選択した（配合剤以外で販売されている 5 銘柄全て）。最大の課題は、AG が存在せず多数の販社がある GE の銘柄絞り込み方法であった。

こうした検討過程で外観情報の類似性（錠剤サイズ：長径、短径、厚さ）および生物学的同等性試験情報（薬物動態パラメータ：AUC）から、「同一工場（バルク）で製造し刻印のみ変え複数企業が販売する」事例の存在が確認できた。この経験を生かし、バラシクロビル錠では 30 銘柄が 10 群に集約できた（表 2-3-④）。これは共同開発⁵の規制区分であることを「後発医薬品のロードマップ達成状況に関する調査^[10]」で知った。共同開発 GE は 2010 年には既に存在し、企業間の関係性も公表されている（図 2-1）。しかし、添付文書情報から共同開発状況は読み取れず、インタビューフォームにも製造工場は開示されていない。

⁵ 「共同開発品とは、開発に携わった複数の会社が同一の内容で承認を取得した製品を指します。共同開発品に関する情報により、変更薬選定に際して共同開発した他企業の製品を選択しやすくなるという意見があります」調査用紙より転載

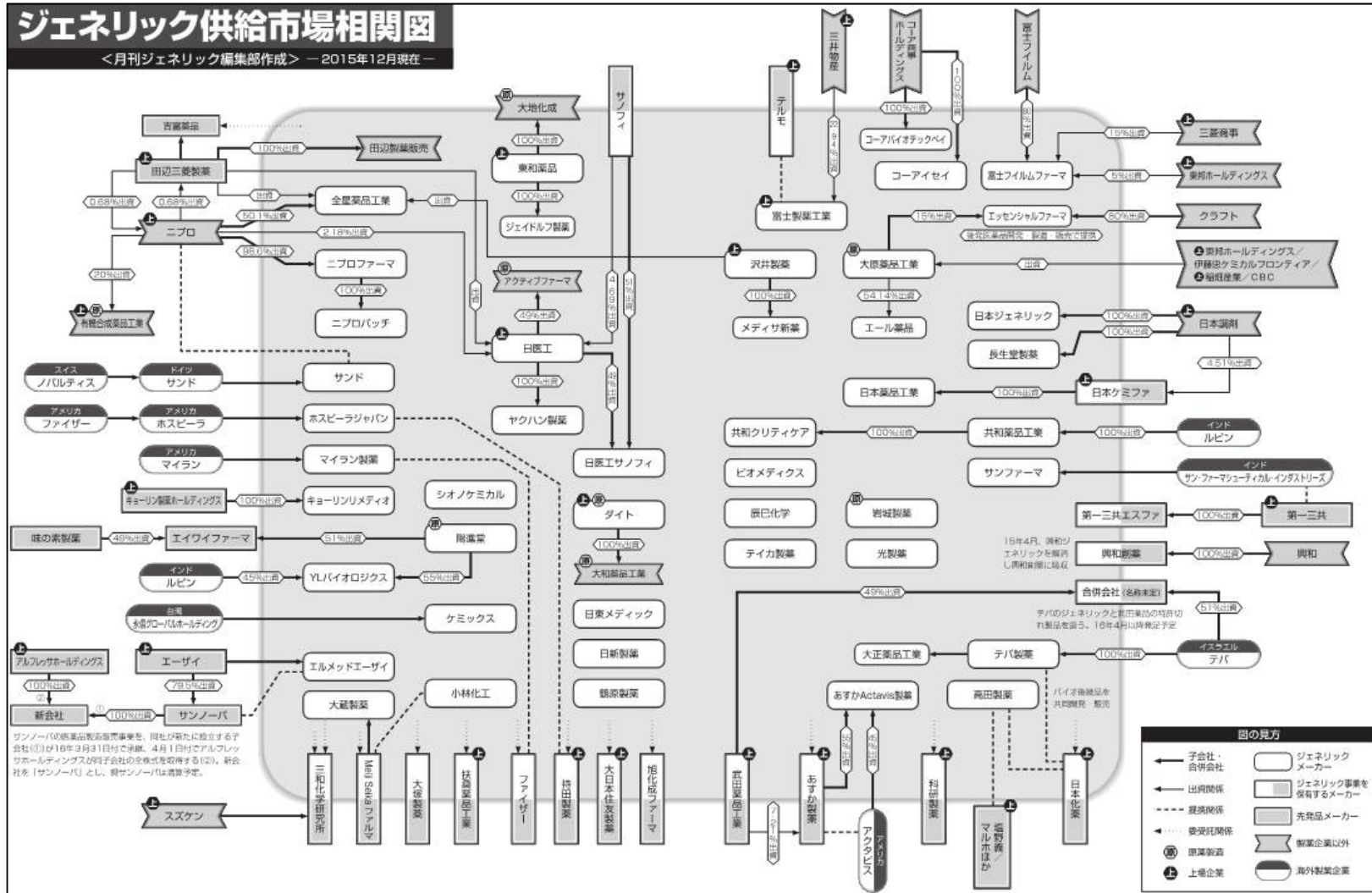
表2-2 地方自治体の評価表比較（富山県、鹿児島県、滋賀県、北海道）

評価項目（富山県2006）		鹿	滋	北	
大	中項目	小項目	2009	2010	2013
品質	安定性	安定性試験(下記①又は②)の結果は良好か	○	○	○
		①加速試験:40℃±2℃/75%RH±5%RH, 6ヶ月間 ②長期保存試験:[25℃±2℃/60%RH±5%RH]又は[30℃±2℃/65%RH±5%RH], 有効期間			
		光安定性, 粉碎後安定性, 無包装・カプセル開封後安定性(一包化の可否), 他剤との配合変化等の試験が実施されている場合, その結果は良好か	○	○	○
		有効期限		○	○
		貯法		○	○
		規格及び試験方法(原体, 製剤)	含量, 性状, 確認試験, 示性値, 純度試験, 乾燥減量・強熱減量又は水分, 強熱残分・灰分または酸不溶性灰分, 製剤試験(重量偏差試験や溶出試験など), 特殊試験, 定量法等の規格及び試験方法の結果について	○	○
	生物学的同等性試験	錠口製剤の生物学的同等性試験に際して溶出試験が実施されており, その結果は良好か			○
		生物学的同等性試験が実施されており, その結果が良好か(昭和55年4月以前に承認された品目は除く)	○	○	○
	添加物	使用されている添加物の使用目的, 安全性等について	○	○	○
	オレンジブック収載	日本版オレンジブック(医療用医薬品品質情報集)又はオレンジブック総合版に収載されているかの確認:平成7年4月以前申請の857成分5000品目以上の医薬品	○	○	○
	容器包装	容器・包装の材質, 安全性(容器からの溶出物等)に関する情報開示の可否	○	○	○
	GMP	GMPIに係わる査察評価資料等の開示の可否	○		○
製剤改良	製剤改良による付加価値が加わっているか(使用感の同等性または向上性, 新規格等)	○	○	○	
情報収集・提供体制	情報部門	学術部門(DI室等)の有無	○	○	○
		PMS部門の体制(GVP等の遵守)	○	○	
	MR	MR教育(認定試験, 継続教育の受講の有無)	○	○	○
		県内活動拠点の有無と担当MR	○	○	○
	緊急連絡	訪問回数	○	○	○
		緊急連絡体制(DI情報, 品質クレーム等への対応)	○	○	○
	IT	ホームページの開設とメンテナンスの状況	○	○	○
		ホームページの内容の確認	○	○	○
		・企業概要			
		・添付文書			
		・インタビューフォーム			
		・緊急安全性情報			
情報冊子	・再審査・再評価結果				
	・使用上の注意改訂のお知らせ				
	電子メール等による情報提供		○	○	
	インタビューフォームの有無	○	○	○	
その他	添付文書集の有無とメンテナンス状況	○	○		
	製品情報概要の有無		○	○	
	使用上の注意事項の解説書や適正使用ガイドの有無	○	○	○	
	他病院における採用及び供給状況に関する情報の開示	○	○	○	
	地域の医療機関での採用実績	○	○	○	
	後発医薬品に関し, 医療施設に対するMR・学術部門等による勉強会	○	○	○	
供給体制・リスクマネジメント	在庫対応	後発医薬品に関し, 患者を対象としたマスメディアやパンフレット等の配布による啓発活動	○		○
		販売中止品目に関する情報の開示	○	○	○
		1か月以上のメーカー在庫		○	○
		流通在庫		○	○
	規格の同一性	全用法用量に対応可能か(先発医薬品と同一規格の全製品を製造)			○
	小包装対応	小包装	○	○	○
		バラ包装		○	○
	回収対応	ウィークリーシートがあるか	○	○	○
		不良医薬品等回収対応(マニュアル)		○	○
	製造中止対応	製造中止の案内	○	○	○
	納入経路	卸経由か直販か	○		
	流通トラブル回避	流通ラインのトラブルに対する回避対応	○	○	○
流通緊急対応	供給元の時間外対応(緊急注文等)	○	○	○	
納入可能日	納入可能日	○	○	○	
適応症	先発医薬品との適応症との同一性	○	○	○	
製造トラブル回避	製造ラインのトラブルに対する回避対応				
名称・外観	名称(商品名)について当該先発医薬品との類似性(平成19年以降に承認され, 一般名が名称に含まれている品目は除く)	○	○	○	
	名称(商品名)について既採用品(当該先発医薬品を除く)との類似性	○	○	○	
	外観の類似性(既採用品との比較)	○	○	○	
	特許係争	現在係争中であるか, 係争危惧案件があるか		○	○
納入品	納入時, 製造番号の統一対応	○	○	○	
	納入時, 残有効(使用)期限	○	○	○	
発売年数	発売からの経過年数の長短			○	

表 2-3 後発医薬品評価方法の比較

① 兵庫県（内服・注射・外用 共通）2013			② ジェネリック医薬品協議会（内服） 詳細項目は省略			③ KKR 病院																																																													
品質	科学的データ	①適応症の同一性	外観	商品名	点 数 評 価 で 小 項 目 チ ェ ッ ク	品質資料	①主薬原料バルク 入手先国		品質資料あり																																																										
		②添加物関連資料		外観・形状			企業名																																																												
		③オレンジブック記載の有無		規格・包装単位			②製造 自社工場																																																												
		④安定性		体内動態			OEM等																																																												
		⑤規格試験					安定性	①有効期限 年																																																											
		⑥生物学的同等性					粉砕・脱カプセル・簡易懸濁法	②安定性データ(長期保存・加速試験・過酷試験)																																																											
		⑦包装・容器の安全性		医薬品情報			配合変化情報	④製剤の性状(色・外形・サイズ)		③添加物(安全性・添付目的・先発品での使用状況)																																																									
		⑧注射関連資料								添加物	⑤生物学的同等性試験																																																								
		⑨確認試験データ								主薬	⑥適応症の先発との同一性																																																								
	①GMP等評価資料	問い合わせ窓口	⑦一包化の安定性																																																																
情報	その他	②剤形	情報提供Q&A	⑧粉砕・脱カプセル時の安定性																																																															
		同等性	情報提供NET	⑨簡易懸濁																																																															
		使用感の同等性・優越性	流通関連	安定供給	⑩販売できる最小単位数、バラ包装																																																														
		その他		経済性	供給 ①二ヶ月以上の流通在庫																																																														
		情報提供・収集体制	情報提供・収集体制	①近畿エリア内MR数	付加価値	製剤改良	その他 ①医療安全面等の製剤学的付加価値の有無																																																												
				②MR専門性		それぞれの特長など	④ バラシクロピル 500mg 錠の比較 (2013年12月薬価収載時)																																																												
				③学術部門			<table border="1"> <thead> <tr> <th>バラシクロピル錠「屋号」</th> <th>AUC※</th> <th>長径/短径/厚さ</th> <th>印字</th> <th>割線</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GSK(バルトレックス錠)先発</td> <td>12.74</td> <td>18.5/7.3/6.1</td> <td>片面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「DSEP」ほか、計17</td> <td>10.13</td> <td>18.5/7.5/6.2</td> <td>両面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「DK」、「科研」、計2</td> <td>13.5</td> <td>18.7/7.4/5.8</td> <td>片面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「MEEK」、「明治」、計2</td> <td>13.81</td> <td>18.7/7.5/6.0</td> <td>両面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「YD」、「EE」、計2</td> <td>146.4</td> <td>18.7/7.4/6.3</td> <td>片面</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>「F」、「日医工」、計2</td> <td>12.2</td> <td>17.9/7.4/6.7</td> <td>片面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「トーフ」</td> <td>12.3</td> <td>17.6/8.2/6.0</td> <td>両面</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>「CEO」</td> <td>15.4</td> <td>17.6/8.8/5.3</td> <td>片面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「サワイ」</td> <td>135.4</td> <td>17.3/8.1/6.5</td> <td>両面</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>「わかもと」</td> <td>9.8</td> <td>17.0/8.0/7.1</td> <td>両面</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>「ツルハラ」</td> <td>10.94</td> <td>16.6/6.9/6.2</td> <td>片面</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	バラシクロピル錠「屋号」	AUC※	長径/短径/厚さ	印字	割線	GSK(バルトレックス錠)先発	12.74	18.5/7.3/6.1	片面	なし	「DSEP」ほか、計17	10.13	18.5/7.5/6.2	両面	なし	「DK」、「科研」、計2	13.5	18.7/7.4/5.8	片面	なし	「MEEK」、「明治」、計2	13.81	18.7/7.5/6.0	両面	なし	「YD」、「EE」、計2	146.4	18.7/7.4/6.3	片面	あり	「F」、「日医工」、計2	12.2	17.9/7.4/6.7	片面	なし	「トーフ」	12.3	17.6/8.2/6.0	両面	あり	「CEO」	15.4	17.6/8.8/5.3	片面	なし	「サワイ」	135.4	17.3/8.1/6.5	両面	あり	「わかもと」	9.8	17.0/8.0/7.1	両面	なし	「ツルハラ」	10.94	16.6/6.9/6.2	片面	なし
				バラシクロピル錠「屋号」				AUC※	長径/短径/厚さ	印字	割線																																																								
				GSK(バルトレックス錠)先発				12.74	18.5/7.3/6.1	片面	なし																																																								
「DSEP」ほか、計17	10.13			18.5/7.5/6.2				両面	なし																																																										
「DK」、「科研」、計2	13.5			18.7/7.4/5.8				片面	なし																																																										
「MEEK」、「明治」、計2	13.81			18.7/7.5/6.0				両面	なし																																																										
「YD」、「EE」、計2	146.4			18.7/7.4/6.3				片面	あり																																																										
「F」、「日医工」、計2	12.2	17.9/7.4/6.7	片面	なし																																																															
「トーフ」	12.3	17.6/8.2/6.0	両面	あり																																																															
「CEO」	15.4	17.6/8.8/5.3	片面	なし																																																															
「サワイ」	135.4	17.3/8.1/6.5	両面	あり																																																															
「わかもと」	9.8	17.0/8.0/7.1	両面	なし																																																															
「ツルハラ」	10.94	16.6/6.9/6.2	片面	なし																																																															
④苦情及び緊急連絡体制	それぞれの特長など	① 富山県版 50 項目を集約																																																																	
⑤最新情報の提供体制		② 経済性などビジョンが明確																																																																	
⑥PMS部門		③ 品質資料、簡易懸濁情報あり																																																																	
⑦ホームページの開設		④ 30 銘柄新規収載で同薬価：AUC、錠剤サイズ (mm) などから共同開発品が判明し、30 社が 10 グループに集約できた (三宿病院資料)																																																																	
⑧インフォフォーム、製品概要、添付文書集の提供																																																																			
⑨患者向服薬指導用資料の提供																																																																			
供給体制・流通体制		供給体制・流通体制	① 取扱い卸業者																																																																
			② 兵庫県立病院での採用状況																																																																
			③ 大学病院での採用状況																																																																
	④ 製品在庫の確保																																																																		
	⑤ 残有効期限確保																																																																		
	⑥ 先発医薬品と同一規格の全製品を製造																																																																		
	⑦ 小包装・バラ包装品の供給																																																																		
	⑧ 特許に関する係争事項の有無																																																																		
	⑨ その他必要事項																																																																		
その他	情報企業	① 企業に関する情報があるか？																																																																	
		② 各種団体への加盟状況は？																																																																	
		① 回収履歴の有無																																																																	
その他	その他	② その他																																																																	

図2-1 ジェネリック供給市場相関図



※ 月刊ジェネリック（株式会社アズクルー）2016年1月号より、許可を得て転載

2. 3 考察および提言

2013年9月のGE数量シェアは国内平均46.9%、三宿病院は約40%であった。こうした状況のなか、中小規模の病院でも効率よく作業が行えるGE選定方法がないか模索したが、汎用できる客観的な評価方法は見出せなかった。それでも、ここでの検討結果を生かし、三宿病院では医薬品購入金額順に短期間で網羅的にGE切り替えを行い、数量シェアの政府目標（2018年度から2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上）を前倒しに達成できた。他のKKR病院も同様で、これには薬剤部長会議におけるWG活動（オレンジブックによる情報共有化など）、および、GEの一部で共同購入方式が採択される（KKR本部が医薬品卸と価格交渉）など、グループ病院である恩恵は小さくなかった。しかし、銘柄の絞り込みは病院ごとで行う必要があった。

その点、AGは「先発品と同一」という点で患者・処方医の納得を得やすく、かつ選定作業を省略できる。しかし米国の1,002（規格違い含む）^[11]に比べ、国内では内服10、注射1（2016年10月現在）と種類が限定されている。また、インタビュー結果のように剤形や経済上のメリットからAGが選択されない場合も多いが、三宿病院ではGE選定作業の省力化に有用であった。

一方、企業にとって「選択されない理由の明確化」は重要であろうが、GEに「何を期待するか」が薬品ごと施設ごとに異なる。従って、GE評価の一般化が困難なのであろう。加えて、30銘柄以上のGE新発売の現状が作業の煩雑化の大きな理由と考えられるが、「共同開発品」のグループ開示で混乱の一部は収束可能といえよう。三宿病院では共同開発情報により選定手順を効率化できたが⁶、これは販売中止や供給遅滞など代替GE選択が必要な際にも必須な情報であり、添付文書や商標名に記号などで明示されることを期待する。

三宿病院では処方医の抵抗が大きく、全医師対象にGE意向調査を行った経緯がある（2008年）。施設の基本方針が明確でないと、こういった決断が先送りされかねない。聴き取り調査の中で「2時間審議しても切り替えが進まないため、病院長自ら薬事委員会に出席し判断せざるを得なかった」との回答があり、施設の意向や管理者の方針など、ビジョンが明確であることが重要と考えられた。また、KKRなどの資料があっても、発売時にGEの有効性・安全性を限られた情報から判断することは困難である。亀田メディカルクリニックの佐々木氏は「GE導入後の有効性・安全性の検証が臨床薬剤師の責務」と述べられた。これを受け、三宿病院においてバイオ後続品の有用性に関する研究を行った。次章にこの研究報告について記述する。

なお、本章の一部は共済医報に報告した^[12]。

⁶ 共同開発情報でグループ集約ができた具体例としては、アレグラ[®]錠、アレジオン[®]錠、ガスモチン[®]錠、バルトレックス[®]錠、ほか多数ある。一方で、ディオバン[®]錠は共同開発が少なく、グループ集約はできなかったがAGが発売されたため、AGを選択した（三宿病院2014年）。

第3章 医療機関におけるバイオ後続品の有用性（研究テーマ②）

第2章では、医療機関におけるGE選定方法に関する研究について述べた。DPC制度における後発医薬品係数の新設などを契機に、ここ数年で国内のGE使用率は順調に増加した(図1-4)。このような状況のなか、次なる医薬品費用の節減に関する課題は、高額なバイオ医薬品であると考えられた^[13]。先行バイオ医薬品(以下、先行品)の特許期間、再審査期間終了後に発売されるバイオ後続品(Biosimilar:以下、BS)の品質・有効性・安全性は、PMDAの承認審査により先行品との同等性が明らかである。経済的恩恵も明確(先行品薬価の0.70~0.77倍)であるが^[14]、国内のBS使用率は化学薬品のGEに比較し進んでいない^[15]。その主たる原因は、BSの有効性・安全性が先行品に劣る、先行品からBSに切り替えることは禁止されているといった患者・医療関係者の不正確な認識と推測され、使用実績に基づき有効性・安全性の非劣性を報告する必要があると考えられた。そのため三宿病院においてBSへの切り替えが完了しているGranulocyte colony-stimulating factor(G-CSF:顆粒球コロニー刺激因子)製剤について、先行品に比較しBSに有効性・安全性で劣性がないことを実臨床のデータで比較検討した。G-CSF製剤は好中球前駆細胞に作用してその増殖を促進する等の作用を有し、がん化学療法時に好中球減少期間の短縮、発熱性好中球減少症(以下、FN)発現率の抑制などに用いられる。本章には、医療機関におけるG-CSF BS有用性の検討結果を記述する。

3. 1 方法

3. 1. 1 使用データの種類の種類と収集

2012年4月から2015年3月の3年間に三宿病院でG-CSFが施用された症例を、病院内の電子カルテシステム(富士通GXおよびTOSHO調剤支援システムVP-win)にて抽出した。

有効性および安全性評価のデータは血液内科にて、Cyclophosphamide、Hydroxy-daunorubicin、Oncovin®(vincristine)、Prednisolone(以下、CHOP)、もしくはtetrahydropyranil Adriamycin、Cyclophosphamide、Pirarubicin、Oncovin®(vincristine)、Prednisolone(以下、THP-COP)の組み合わせ化学療法が施行された悪性リンパ腫の患者で、抗がん剤の内服がなく、当院にて初回化学療法を受け、フィルグラスチム製剤(グラン®シリンジまたは、フィルグラスチムBS注シリンジ「F」)の投与を受けた22名から収集した。

データの収集は、性別、年齢、body mass index(以下、BMI)、病理分類、臨床病期(Ann Arbor分類)、フィルグラスチムの投与日数・投与量、レジメンの種別(CHOPまたはTHP-COP)、リツキシマブの使用有無、血液検査値について行った。

3. 1. 2 先行品と後続品の有効性評価

有効性評価は、フィルグラスチム投与が FN の発症に影響することなどから、Engert ら^[16]、木山ら^[17]、および大坪ら^[18]の報告を参考に、リンパ腫の症例に関して、化学療法のサイクル 1 における使用状況から検討した。指標として、FN の発生状況、好中球数および白血球数を用いた。

化学療法後の経過観察（図 3-1-1）に好中球数でなく白血球数を指標としたのは、好中球数の検査頻度が少なく比較検討に足るデータが存在していなかったこと、および、G-CSF 製剤の添付文書等には「好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する」と明記されており、製薬企業が実施する製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）の記入項目も好中球数もしくは白血球数となっていることによる。なお、FN は「腋窩体温 37.5℃以上で ANC (absolute neutrophil counts) 500/ μ L 未満または ANC 1,000/ μ L 未満で 48 時間以内に 500/ μ L 未満を予測できる状態」の定義^[19]に従った。

3. 1. 3 先行品と後続品の安全性評価

安全性評価は、院内で発生した重篤な有害事象が薬剤部門に報告されるルールとなっていることから、その記録を参照・検討して行った。さらに白血球数が基準値もしくは化学療法開始時の数値に回復した時点（安全性評価日）での血液検査データ比較も行った。安全性評価の対象は、リンパ腫以外で化学療法を実施した症例も対象とした。

3. 1. 4 処方医への聴き取り調査

G-CSF 全使用科から切り替えにより有害事象の発生状況について変化の有無を処方医から聴き取り、安全性の面で BS への切り替えに問題がないかの判断根拠とした。なお、有効性に不安があれば、処方医は BS でなくグランを選択可能とした。

3. 1. 5 経済性の評価

経済性評価は、2013 年度および 2014 年度に使用された数量に薬価を乗じた金額をデータとした。本来は納入価格で算出すべきであるが、医薬品購入に際する個別の価格が明らかでないこと等から、経済効果は医薬品の薬価で試算した。なお、2012 年度は BS が未発売であることから、経済性評価の対象外とした。

3. 1. 6 統計処理

患者背景における、性別、化学療法レジメン種別、リツキシマブ療法有無、FN 発症有無、CRP 陽性割合はフィッシャーの正確検定にて、その他の患者背景についてはマン・ホイットニーの U 検定にて、それぞれ有意水準 0.05（両側）で検定した。なお、統計ソフトは IBM SPSS Statistics Ver.23（S&I 株式会社）を使用した。

3. 1. 7 倫理的配慮

本研究のうち、リンパ腫患者における G-CSF の有用性・安全性の比較研究に関しては、三宿病院倫理委員会の承認を得て実施した（平成 27 年 11 月 10 日開催）。また、患者データは個人情報保護法および院内の規定に沿って管理した。

3. 2 結果

3. 2. 1 対象症例とデータ

調査対象とした 3 年間に三宿病院内で G-CSF 製剤を投与された患者を電子カルテよりデータ抽出し、外来・入院合わせて 101 症例を得た。年度ごとの症例数も確認したが、複数年度にわたり投与を受けた症例があるため、2013 年度、2014 年度は、新規患者数も確認した（表 3-1）。

有効性評価対象症例は対象期間 3 年間に CHOP、または THP-COP のレジメンで治療された症例を電子カルテよりデータ抽出し、CHOP 14 症例、THP-COP 30 症例を得た。CHOP、THP-COP の標準投与期間が 1 クール 21 日であるため、化学療法実施直前から投与後 1 ヶ月程度の各種データを収集し検討材料とした。ただし、院内で行われる化学療法は処方監査、薬剤調達、投薬時の混注業務、投与時の立会い及び投与後の経過観察を全て薬剤部門で掌握しており、実際の観察期間は調査対象期間に限定されない。

CHOP 14 名の内訳：4 名 G-CSF 未投与。1 名レジメン中断。4 例は悪性リンパ腫でない（多発性骨髄腫 3 名、リンパ性白血病 1 名）。内服（VP16）併用 1 名。以上差し引き 4 名を研究対象とした。THP-COP 30 名の内訳：他院で初回投与 4 名、過去に治療歴あり 8 名、差し引き 18 名を研究対象とした。ただし、化学療法のサイクル 1 の検討を行うため、18 名のうち 2 例は 2011 年度に遡ってデータを追加収集した。

CHOP2 症例、THP-COP18 症例の合計 22 症例（表 3-1 血液内科 68 名に含まれる）をグララン®使用と BS 使用に分けたところ、各 11 名ずつとなった。

表 3-1 G-CSF 製剤使用患者の内訳

診療科	2012 年度	2013 年度	2014 年度	2012.4~2015.3 延数
血液内科	20	30	37	68
呼吸器科	9	10	5	17
外科	1	3	2	5
消化器内科	3	2	0	4
泌尿器科	3	0	0	3
一般内科	1	0	0	1
脳神経外科	0	2	1	3
計	37	47	45	101

(うち新患 33) (うち新患 31)

※ 使用数量確認目的で 2012 年 4 月～2015 年 3 月の 3 年間に三宿病院でグラン®、ノイトロジン®、フィルグラスチム BS「F」の投与を受けた全ての患者データを電子カルテより抽出し、施用科ごとにまとめた

※ 複数年度にわたり投与を受けた症例があるため、2013 年度、2014 年度は新規患者数も確認した

3. 2. 2 先行品と後続品の有効性評価

対象とした悪性リンパ腫患者の背景、および評価に用いた臨床データを表 3-2 に示した。化学療法のサイクル 1 における白血球数および体温の推移状況の把握に、先行品群と BS 群の平均値の比較を図 3-1-1 に示した。データ数が少なく好中球数での検討はできなかった。

G-CSF 投与開始までの平均日数は先行品群で 8.7 ± 2.5 日 (4 日目～13 日目：中央値 9 日目)、BS 群で 5.6 ± 1.6 日 (3 日～9 日：中央値 5 日目) と BS 群が有意に短かった ($P=0.004 < 0.05$)。これは G-CSF 製剤使用に関するガイドラインの改訂により^[19]、化学療法後の G-CSF 投与開始時期が早まったことによる。現在は FN 発症率の高いレジメン使用では G-CSF の予防投与が推奨され、白血球数 (好中球数) が低下する前に投与が行われている。本調査において、化学療法後の白血球数最低値が先行品群に比較し BS 群がやや高かったことは、白血球数の低下がなくとも G-CSF を投与したことによると考えられる。

また、投与期間の平均値は先行品群が 6.4 ± 2.7 日 (2 日～12 日：中央値 6 日目)、BS 群が 5.9 ± 2.3 日 (2～10 日：中央値 6 日目) で、先行品群がやや長かった。期間中に投薬されたフィルグラスチムの平均量は対照品群が $580 \pm 435 \mu\text{g}$ 、BS 群が $430 \pm 178 \mu\text{g}$ と、先行品群がやや多かった。白血球数が基準値もしくは化学療法開始時への回復 (回復日：安全性評価日) に要した平

均日数は、先行品群が 17.4 ± 2.6 日（G-CSF 初回投与からは 4 日後～14 日後：中央値 7 日目）、BS 群で 19.1 ± 6.3 日（G-CSF 初回投与からは 6 日後～22 日後：中央値 9 日目）で、先行品群がやや短かったが有意差はなかった(表 3-2)。なお、安全性評価日における白血球数は先行品群が有意に高かった ($P=0.036 < 0.05$) が、いずれも三宿病院基準値 ($4000 \leq$ 白血球数 < 9000) の範囲内であった(表 3-2)。統計上の有意差はなかったが G-CSF 投与期間・投与量ともに先行品群がやや多いことが安全性評価日における白血球数 (BS 群より優位に多い) に影響を及ぼしたと考えられた。

なお、化学療法後の白血球数推移をみると、先行品群の方が BS 群よりも血球減少の程度が大きい(図 3-1-1)。確認期間を 21 日間としたのは、悪性リンパ腫に使用されたレジメン(CHOP、THP-COP) が 21 日サイクルであり、白血球数が $2000 / \mu\text{L}$ に回復しないと次回の化学療法が実施できないからである^[20]。BS 群では化学療法後の 21 日間に白血球数が $4000 / \mu\text{L}$ (三宿病院基準値の下限) を下回る割合が少ないことが図 3-1-1 から分かる。がん診療ガイドラインの改訂により先行品と BS で G-CSF の投与開始時期に差異があること、好中球数でなく白血球数をデータとしていることから、図 3-1-1 の比較が適切でないことは認識している。しかし、白血球数と体温データを並べて視覚化することで、治療上の視点から BS の効果が対照品の効果に劣っていないことが確認できたと考える。

表3-2 患者背景および評価対象としたリンパ腫症例の臨床データ

Gr.	No.	SEX (M/F)	Age ※1	BMI	Disease	Stage	Chemo. ※2	R※3 (有/ 無)	FN (有/ 無)	化療day1		白血球数最低日			安全性評価日データ※4				ケモ 合計 回数	G-CSF					
										WBC数	好中球数	化療 days	WBC数	好中球数	化療 days	G-CSF投与 後日数※5	WBC数	好中球数		CRP (陽/陰)	開始日 化療days	投与 日数	使用総 量(μg)		
先行品(グラン)群	1	F	80	14.2	バーキットリンパ腫	不明	T	○	○	3220	n.d.	12	293	n.d.	17	13	4870	3630	<0.3	6	4	9	675		
	2	F	80	16.4	大細胞型びまん性リンパ腫	IV A	T	○	×	5150	3420	16	1350	651	20	7	8620	6860	<0.3	6	13	6	450		
	3	M	70	20.0	悪性リンパ腫	不明	T	○	×	5030	n.d.	8	2090	n.d.	19	7	4160	2160	<0.3	4	8	2	150		
	4	F	70	18.5	悪性リンパ腫	IV	T	○	×	8610	n.d.	11	760	330	18	7	5570	3730	<0.3	6	11	5	375		
	5	F	70	24.6	悪性リンパ腫	IV B	T	○	×	6910	n.d.	13	670	370	16	7	4660	4030	1.05	6	9	8	600		
	6	M	80	20.5	末梢性T細胞リンパ腫	IV A	T	×	○	7220	n.d.	11	390	50	22	14	6020	4990	2.84	3	8	6	675		
	7	M	80	13.6	悪性リンパ腫	Ⅲ~Ⅳ	T	○	×	6990	6680	10	60	10	20	14	6110	5710	1.87	3	6	12	1800		
	8	M	80	19.6	悪性リンパ腫	IV	T	○	○	2770	n.d.	11	1260	660	15	7	6520	n.d.	0.92	4	8	7	525		
	9	F	50	20.6	大細胞型びまん性リンパ腫	Ⅲ	C	○	○	6030	n.d.	12	1080	n.d.	15	6	14500	12000	1.44	6	9	6	450		
	10	M	60	21.7	悪性リンパ腫	IV	C	○	×	9380	n.d.	11	1400	810	14	5	14860	12670	0.62	6	9	5	375		
	11	M	60	28.8	精巢悪性リンパ腫	不明	C	○	○	3120	1550	11	860	160	15	4	8410	5860	1.59	6	11	4	300		
データ数 6/5		11	11		11	11	T8/C3	10/1	5/6	11	3	11	11	8	11	11	11	10	7/4	11	11	11	11		
平均値		73.8	19.9							5857.3	928.5	11.5	928.5	380.1	17.4	8.3	7663.6	6164.0		5.1	8.7	6.4	579.6		
標準偏差		9.5	4.4							2223.3	585.7	2.0	585.7	300.8	2.6	3.6	3740.4	3519.5		1.3	2.5	2.7	434.9		
中央値		76.8	20.0							6030.0	860.0	11.0	860.0	350.0	17.0	7.0	6110.0	5350.0		6.0	9.0	6.0	450.0		
7年以内TASBS群	1	F	70	20.4	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	IV	T	×	×	2520	1990	13	730	410	17	8	2040	1560	<0.3	4	9	6	450		
	2	F	90	23.8	悪性リンパ腫	IV	T	○	×	5830	n.d.	11	1050	700	13	7	4380	n.d.	0.78	6	3	10	750		
	3	M	80	17.8	悪性リンパ腫	Ⅲ~Ⅳ	T	○	×	5500	4850	8	40	0	23	16	4620	n.d.	<0.3	3	7	8	525		
	4	M	80	19.1	悪性リンパ腫	IV	T	○	×	1650	n.d.	7	1360	730	23	16	3460	1280	0.39	5	7	2	75		
	5	F	90	24.8	B細胞リンパ腫	II A	T	○	×	6590	4510	12	2970	1720	26	20	6540	4870	<0.3	6	6	3	225		
	6	M	90	21.7	B細胞リンパ腫	II	T	○	○	5110	4200	19	1560	1000	28	22	4140	2650	0.85	1	6	6	450		
	7	F	80	17.1	末梢性T細胞リンパ腫・詳細不明	ⅢA	T	×	×	4930	3110	15	1570	450	24	9	5070	3050	<0.3	6	5	4	300		
	8	M	80	17.8	血管内大細胞型B細胞性リンパ腫	IV	T	○	×	7790	6950	9	480	170	13	9	5580	4430	n.d.	6	4	6	450		
	9	F	80	23.1	B細胞リンパ腫	不明	T	○	×	8970	8360	9	1160	520	11	6	4770	3480	1.73	4	5	7	525		
	10	M	80	18.5	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	不明	T	○	×	8550	6280	対象外(白血球低下せず)										1	5	6	450
	11	M	60	15.7	B細胞リンパ腫	IV	C	○	○	5910	3670	11	2570	1070	13	8	7850	5420	0.49	6	5	7	525		
データ数 6/5		11	11		11	11	T10/C1	9/2	2/9	11	9	10	10	10	10	10	10	8	5/4	11	11	11	11		
平均値		83.3	20.0							5759.1	1349.0	11.4	1349.0	677.0	19.1	12.1	4845.0	3342.5		4.4	5.6	5.9	429.6		
標準偏差		7.8	3.0							2269.2	893.7	3.6	893.7	495.9	6.3	5.8	1600.3	1504.6		2.0	1.6	2.3	177.8		
中央値		83.8	19.1							5830.0	1260.0	11.0	1260.0	610.0	20.0	9.0	4695.0	3265.0		5.0	5.0	6.0	450.0		
有意確率※6		1.0	0.459	0.942	—	—	0.293	0.53	0.36	0.797	0.482	0.756	0.282	0.173	0.705	*0.043	*0.036	*0.034	0.311	0.438	*0.004	0.898	0.606		

※1 匿名化のため詳細は示さず

※2 T: THP-COP、C:CHOP

※3 リツキシマブ併用療法

※4 化学療法に伴う G-CSF 投与後、白血球数が基準値または化療開始時に回復した時点のデータ比較

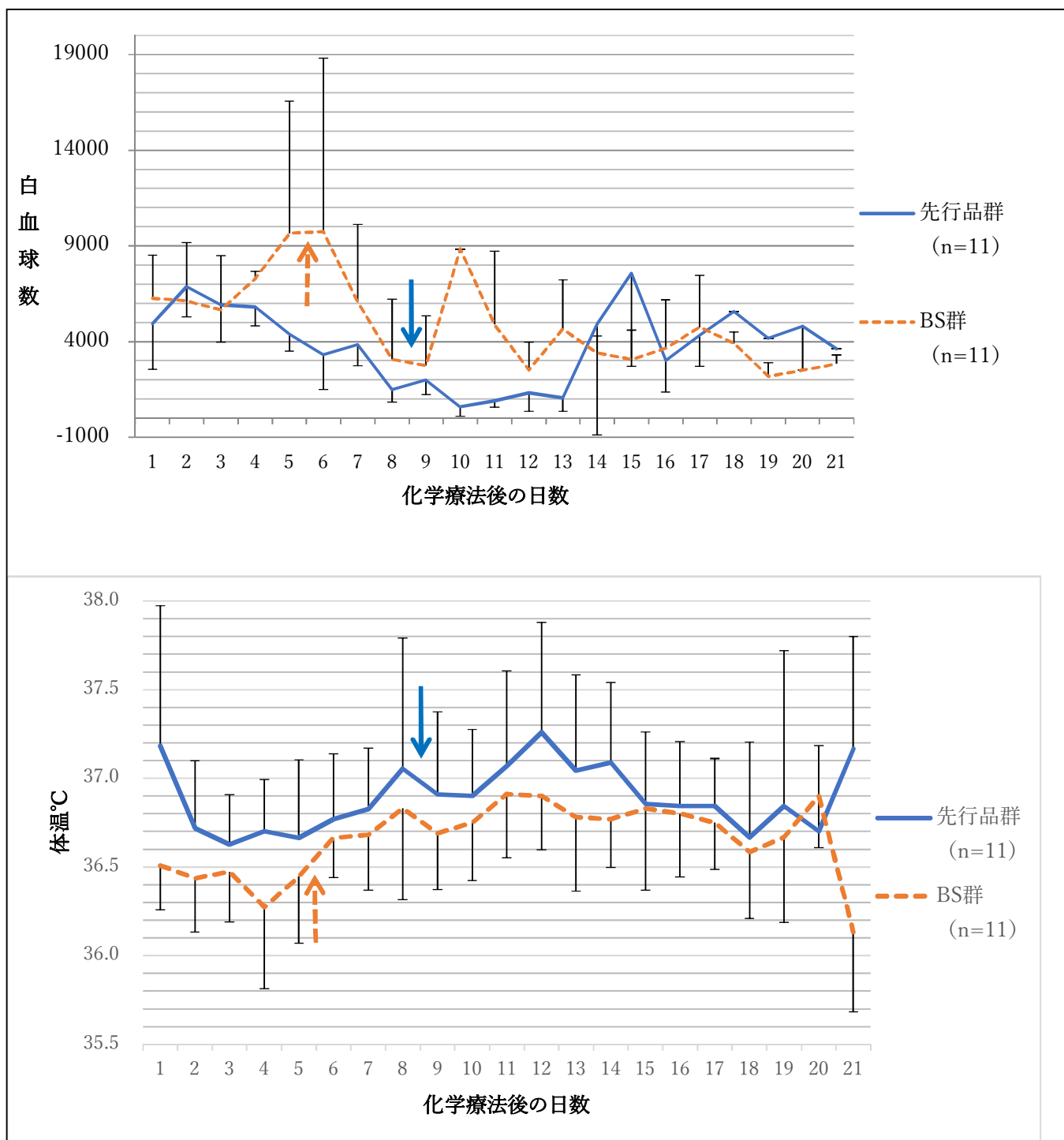
※5 G-CSF 投与初日を 0 日目としてカウント (化療 days は投与初日を 1 日目としてカウント)

※6 性別、化学療法レジメン種別、リツキシマブ療法の有無、FN 発症有無、CRP 陽性割合はフィッシャーの正確検定、その他はマン・ホイットニーの U 検定

症例の選択方法

1. 実施レジメンを電子カルテで検索し CHOP14 症例、THP-COP30 症例を得た。
2. G-CSF 未投与 4 名、初回化学療法を他院で受けた患者 4 名、投与中断患者 1 名、リンパ腫でない 4 名 (多発性骨髄腫 3 名、リンパ性白血病 1 名)、過去に化学療法歴ある患者 8 名、内服抗がん剤併用 1 名を除外し、22 症例を得た。
3. 投与された G-CSF の種別で 2 群 (G:グラン[®]、および BS) に分けたので、これら 22 名の患者は Table 1 の血液内科患者 68 名に含まれる。

図3-1-1 化学療法後の白血球数（図上）と体温（図下）の推移



※ CHOP または THP-COP レジメンであり、標準的な1クールは21日間である
 ※ 先行品群 (n=11)、BS 群 (n=11) の平値を折れ線で、標準偏差を縦線で示す
 ※ G-CSF 投与開始平均日 (Originator≒8.7days, BS≒5.6days) を矢印 ↑ ↓ で示した
 ※ データ数が少なく好中球数の経時変化は比較できなかった

参考のため、患者ごとの白血球数および体温の推移状況を図3-1-2、図3-1-3に示した（煩雑になるのでG-CSF初回投与日を示していない）。

図3-1-2 化学療法後の症例ごとの白血球数推移（上：グラン[®]、下：BS）

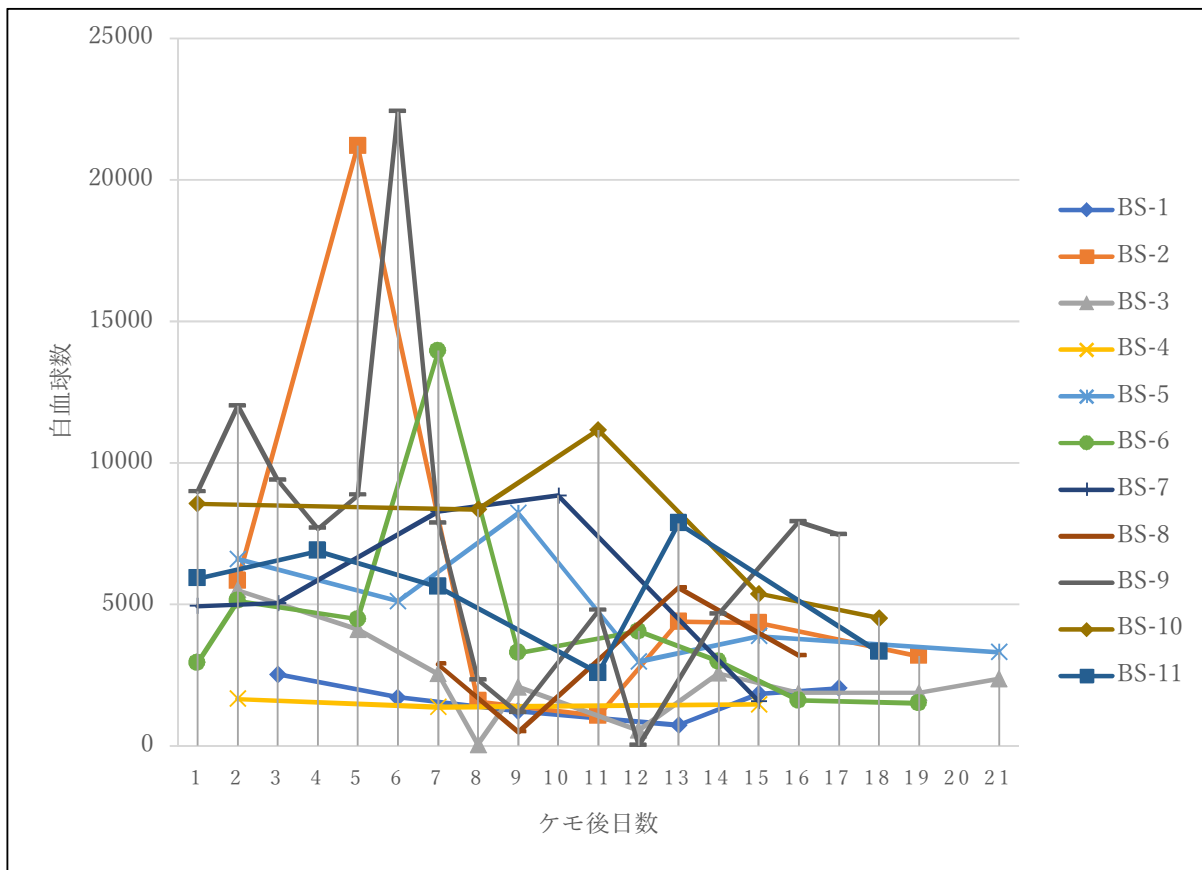
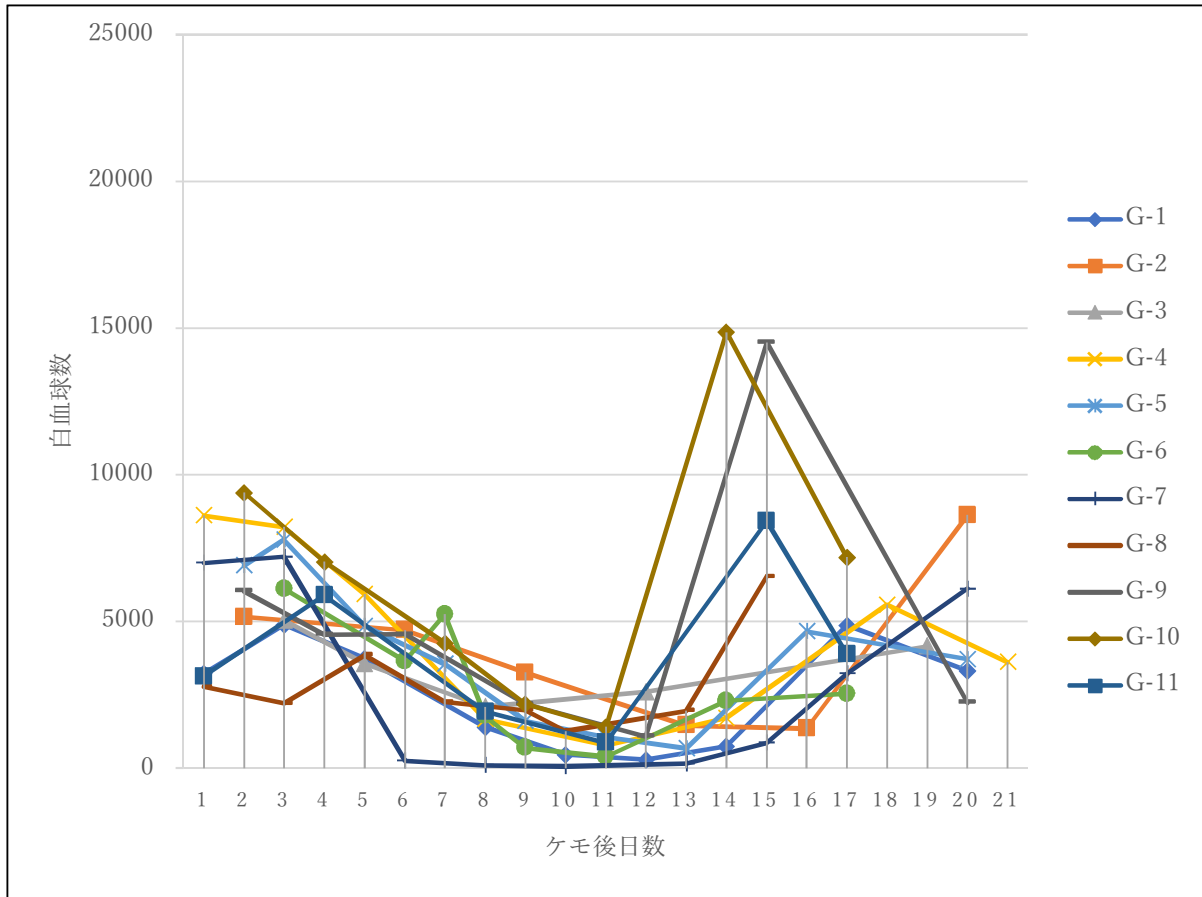
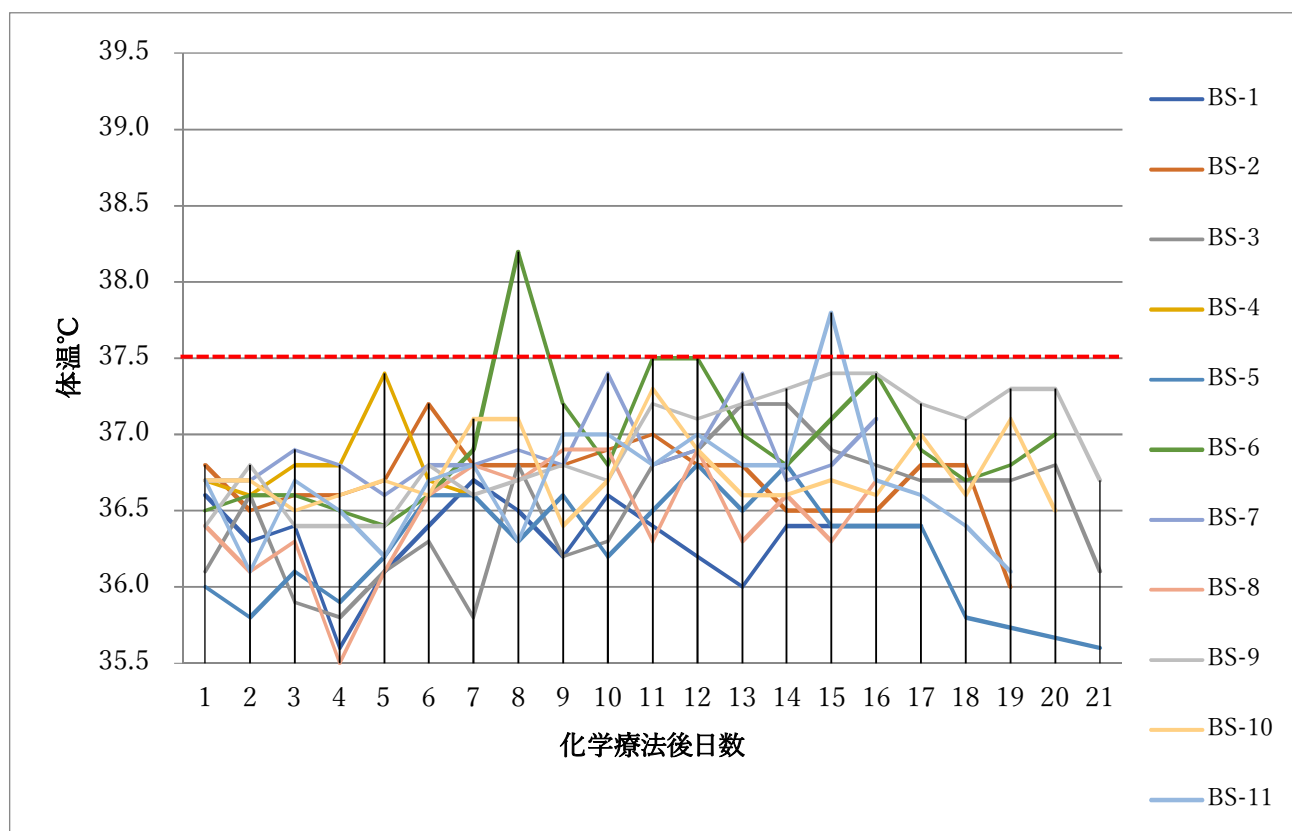
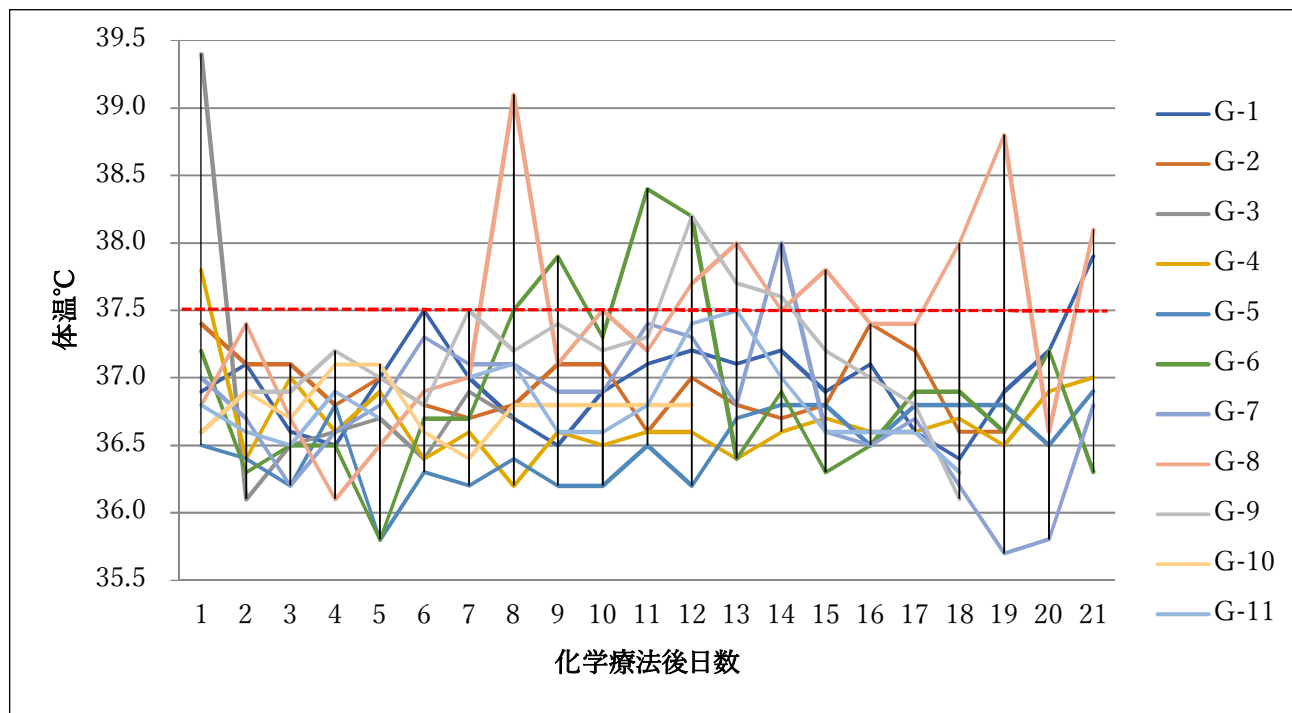


図3-1-3 化学療法後の症例ごとの体温推移（上：グラン®、下：BS）



3. 2. 3 先行品と後続品の安全性評価

(A) リンパ腫の症例を対象とした検討

リンパ腫症例について、化学療法に伴う FN 発症率を表 3-3 に示す。サイクル 1 の化学療法時のみでなく、引き続き実施された同一レジメンでの全化学療法（標準は 6 回）データも確認した。サイクル 1 に限っていえば BS 群の FN 発症率が低かったが、化学療法の全期間でみると、先行品群と BS 群の間で FN の発症率、白血球数に有意差はなかった。ただし、両群とも化学療法の回数が増えると白血球数が低下する傾向が確認できた(表 3-3)。

表 3-3 化学療法に伴う FN 発症率および白血球数の最低値 (n=22)

	サイクル 1 のみ		化学療法の合計回数 (平均±SD)	
			5.1±1.3	4.4±2.0
	先行品群	BS 群	先行品群	BS 群
FN 発症数	5/11	2/11	5/11	4/11
発症割合 (%)	45.5	18.2	45.5	36.4
白血球数最低値 (数/μL)	970.0 ± 110.0	1,160 ± 0	696.0 ± 371.2	662.5 ± 440.7

※ FN 発症症例および化学療法回数の詳細は表 3-2 参照

副作用については、BS への切り替え後に頭痛の訴えから先行品に戻した症例があったが、同症例に BS 再投与の機会があり頭痛は再現しなかったことから BS に起因する副作用とは考えられなかった。そのほか、両群ともフィルグラスチム投与に起因したと考えられる副作用は認められなかった。

また、フィルグラスチム初回投与後の検査データから、基準値外の頻度を調査した。延べ 63 項目が検査されており、三宿病院の基準値を外れたデータのある 43 項目について両群で頻度および重篤度を比較したが、その傾向に差異はなく、安全性に特に問題はなかった(表 3-4-1)。なお、BS 群には化学療法後の観察期間中に白血球数が基準値を下回らず、発熱も見られなかった症例が 1 症例存在したため、安全性評価にはこの症例を除外した。

表3-4-1 基準値の外れ値を示した検査項目の頻度比較 (単位: %): リンパ腫症例

検査項目	先行品	BS	検査項目	先行品	BS		
赤血球障害	赤血球	90.9	100.0	肝臓・胆管障害	AST (GOT)	18.2	18.2
	血色素	81.8	90.9		ALT(GPT)	18.2	18.2
	ヘマトクリット値	90.9	90.9		γ-GTP	18.2	9.1
	MCV	9.1	27.3		総ビリルビン	9.1	0.0
	MCH	9.1	27.3		アミラーゼ	0.0	9.1
	MCHC	18.2	0.0		総蛋白	27.3	27.3
	網状赤血球数	9.1	0.0	アルブミン	54.5	54.5	
	RET-He	0.0	18.2	A/G	18.2	9.1	
白血球・網内系障害	白血球	72.7	63.6	LDH	72.7	36.4	
	桿状核球	63.6	100.0	ALP	27.3	9.1	
	分葉核球	54.5	54.5	代謝・栄養障害	BUN	27.3	36.4
	好塩基球	9.1	27.3		クレアチニン	36.36	36.36
	好酸球	0.0	9.1		β2-ミクログロブリン	9.1	0.0
	リンパ球	36.4	45.5		CK	18.2	0.0
	単球	45.5	18.2		Na	9.1	18.2
血小板	36.4	63.6	K		27.3	27.3	
IPF%	0.0	18.2	Cl		18.2	18.2	
血小板・出血凝血障害	プロトロンビン時間 (%)	18.2	9.1	Ca	0.0	18.2	
	プロトロンビン時間 (INR)	18.2	27.3	P	0.0	18.2	
	APTT	27.3	0.0	一般的全身障害	CRP	63.6	54.6
	フィブリノーゲン	9.1	9.1		可溶性IL-2レセプター	18.2	9.1
	D-ダイマー	72.7	63.6				

※ 安全性評価日 (表3-2参照) の血液検査データ (先行品群 n=11、BS群 n=10)

※ 63項目実施された血液検査のうち、三宿病院基準値から外れたデータ数 (43項目) の頻度をカウント

なお、検査データ外れ値の頻度で安全性評価の比較を行ったのは (表3-4-1)、医薬品の製造販売後調査などの方法に準じた (表3-4-2)。

表 3-4-2 副作用発生頻度資料（インタビューフォームより）

	グラン®		フィルグラスチム BS 「F」
	承認時 (1991.10)	使用成績調査 (1991.12～1997)	承認時 (2012.11)
皮膚・皮膚付属器障害	0.7%	0.2%	4.8%
筋・骨格系障害	6.1%	1.2%	70.2%*
中枢・末梢神経障害	0.2%		4.8%
自律神経障害	0.2%	0.0%	
視角障害	0.3%		
消化管障害	1.0%	0.1%	5.8%
肝臓・胆管障害	2.5%	2.9%	1.0%
代謝・栄養障害	12.7%	3.5%	
心拍数・心リズム障害	0.3%		1.0%
呼吸器系障害	0.1%	0.0%	1.0%
白血球・網内系障害	0.2%	0.2%	1.0%
血小板・出血凝血障害	0.3%		
一般的全身障害	0.7%	1.1%	3.9%

※ 報告数のない項目は省略した

*乳癌患者対象試験（グラン®/BS ランダム化二重盲検クロスオーバー試験）で背部痛（60.6%）、骨痛（9.6%）、関節痛（5.8%）のデータあり⁷

⁷ 富士製薬工業株式会社 社内資料（臨床薬理試験－乳癌患者におけるがん化学療法による好中球減少症に対する好中球数回復作用の検討－）

(B) 発熱性好中球減少症の症例を対象とした検討

20 年以上におよぶ国内での使用実績から、G-CSF 製剤は副作用の少ない安全性の高い医薬品であると考えられている（表 3-4-2）。国内におけるフィルグラスチムの最初の BS は 2012 年に承認され、現在のところ、フィルグラスチム対照品（グラン®）とフィルグラスチム BS の有害事象について、発生頻度や発症時期を比較した詳細報告は存在しない。

三宿病院においても、投与を見合わせねばならないような重篤な有害事象の報告はない。しかし、「院内で副作用報告がないため BS の安全性が先行品と同等である」とはいえず、前項 (A) で十分な検討結果を提示できたとは考えられなかった。そこで、「基準値の外れ値を示した検査項目の頻度比較」について対象症例を拡大し、安全性評価について新たな比較検討を行った。

【本項 (B) における対象】

表 3-1 (101 症例) を母集団とし、ここでは G-CSF 製剤の適応症⁸のうち、対象を「がん化学療法により FN を発現した症例」とした。理由としては、三宿病院における G-CSF 使用症例の大部分が「がん化学療法による好中球減少」であること、および FN では頻回に血液検査が実施されており比較検討に足る検査データが存在することによる。そのため 101 症例から、がん化学療法および FN 病名登録の有無で絞り込み、さらにグラン®以外の G-CSF 先行品（ノイトロジン®）使用症例を除外し、フィルグラスチム（グラン®または BS）使用症例 33（乳がん：2 症例、肺がん：3 症例、血液疾患：28 症例）を得た（FN 症例）。FN 症例のフィルグラスチム使用実績はグラン群 11 症例（すべて血液疾患）、BS 群 22 症例（乳がん：2 症例、肺がん 3 症例、血液疾患：17 症例）であった。フィルグラスチム投与日数は 2 日から 22 日（平均：7.2±4.0 日、中央値：6）、総投与量は 150 μg から 6,600 μg（平均：1031.8±1256.6 μg、中央値：525）と幅があった。これは、症例ごとで疾患（がん種別）が異なり化学療法のレジメン内容が異なること、および同一レジメンであっても化学療法の回数が増すほど好中球減少を来し易くなることによる。ここではフィルグラスチムの有効性を論じないので詳細には触れない。

【FN 症例の安全性評価方法と結果】

FN 症例について、G-CSF 投与により白血球数が基準値もしくは化学療法開始時の数値に回復した時点 [(A) の安全性評価日と同定義] における血液検査データを抽出した。63 項目実施さ

⁸G-CSF 製剤の適応症：造血幹細胞移植時（ドナー・レシピエント）、がん化学療法による好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症、骨髄異形成症候群・再生不良性貧血に伴う好中球減少症、HIV 感染症治療に支障を来す好中球減少症

れていた血液検査項目のうち、外れ値がなかった項目など一部は省略し、43項目について外れ値の頻度を2群間（グラン®群：n=11、BS群：n=22）で比較したところ、外れ値の頻度は類似していた（表3-4-3）。

表3-4-3 基準値の外れ値を示した検査項目の頻度比較（単位：％）：発熱性好中球減少症

検査項目	グラン®	BS	検査項目	グラン®	BS
赤血球数低値	100.0%	100.0%	総ビリルビン	0.0%	13.6%
血色素量低値	100.0%	90.9%	総蛋白低値	9.1%	13.6%
ヘマトクリット値低値	100.0%	100.0%	アルブミン低値	18.2%	36.4%
白血球数高値	27.3%	18.2%	A/G 低値	9.1%	9.1%
白血球数低値	9.1%	18.2%	アミラーゼ低値	18.2%	0.0%
血小板数低値	54.5%	59.1%	BUN 高値	0.0%	40.9%
IPF%高値	9.1%	13.6%	BUN 低値	36.4%	9.1%
桿状核球数高値	81.8%	63.6%	クレアチニン高値	9.1%	22.7%
分葉核球数高値	9.1%	18.2%	クレアチニン低値	27.3%	0.0%
分葉核球数低値	36.4%	31.8%	尿酸高値	0.0%	4.5%
好塩基球	0.0%	0.0%	Na 低値	18.2%	27.3%
好酸球数低値	0.0%	9.1%	K 低値	27.3%	22.7%
リンパ球数低値	72.7%	68.2%	Cl 高値	0.0%	13.6%
単球数高値	27.3%	31.8%	Cl 低値	9.1%	18.2%
プロトロンビン時間(%)短縮	9.1%	4.5%	Ca 低値	0.0%	4.5%
プロトロンビン時間(INR)延長	9.1%	13.6%	P 高値	0.0%	4.5%
フィブリノーゲン低値	9.1%	0.0%	P 低値	0.0%	4.5%
D-ダイマー高値	36.4%	22.7%	CK 低値	9.1%	0.0%
AST(GOT)高値	9.1%	9.1%	CRP 陽性	90.9%	86.4%
ALT(GPT)高値	0.0%	13.6%	可溶性 IL-2 レセプター高値	9.1%	4.5%
LDH 高値	63.6%	54.5%			
ALP 高値	18.2%	13.6%			
γ-GTP 高値	18.2%	9.1%			

※ フィルグラスチム（グランまたはBS）投与後、白血球数が基準値またはケモ開始前値に回復した時点の検査値
 ※ グラン 11 症例（すべて血液疾患）、フィルグラスチム BS 「F」 22 症例（乳がん 2、肺がん 3、血液疾患 17）

フィルグラスチム投与後の平均日数（投与日を day1 としてカウントした安全性評価日までの日数）は、グラン®群が 11.3±4.9 日、BS 群が 9.7 日±6.5 日であった。白血球数の回復に要した日数が BS 群でやや短いのは、リンパ腫対象研究 (A) と同様に G-CSF ガイドラインの改訂 [FN 発症率の高いレジメン使用では G-CSF の予防投与が推奨され、白血球数（好中球数）が低下する前に投与が行われる]^[19]により、化学療法後のフィルグラスチム投与開始時期が早まったことによると考えられた。

【データベースによる副作用報告の比較】

対象症例数を増やし FN 症例で再検討し、検査外れ値の比較に関してはリンパ腫症例と類似した結果が得られた。文献検索などで調査したが、このデータを利用して統計解析など明確な検討を行える条件を見出すことはできなかった。そこで、PMDA が 2012 年より公開している JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database⁹) から、国内における G-CSF 対照品であるグラン®とフィルグラスチム BS の有害事象について、発生頻度や発症時期の比較を試みた。フィルグラスチム BS については報告数が少なく、安全性評価に十分とはいえなかった。グラン®について JADER (2004 年 1 月 1 日から 2015 年 1 月 31 日までの報告分) を用いて、5 例以上の報告がある「有害事象基本用語 (Preferred Term: PT)」のうち、1 例以上の重大転帰 (死亡・後遺症・未回復) が報告されているものを「重要な PT」として選択した。JADER に報告されていたグラン®の症例 390 例を解析し、重大転帰が報告されている 25 の重要な PT を選択した (表 3-5)。

一方、欧州では 2008 年からフィルグラスチム BS が承認されており、WHO の副作用データベース VigiBase^{®10}に症例が蓄積してきている。日本の先行品グラン®、欧州の先行品 Neupogen® と BS について、安全性プロファイルの比較を試みた。VigiBase[®]についても同様に、5 例以上の報告がある有害事象で重大転帰 (死亡・後遺症・未回復) が報告されているものを、「重要な PT」として選択した。

⁹JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database) : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) が提供する「医薬品副作用データベース」であり、「副作用が疑われる症例報告に関する情報」について公表されているラインリスト形式のデータ及びそれらの CSV データを合わせたもの。(平成 16 年度以降の報告)

識別番号、報告回数、性別、年齢、身長、体重、報告年度・四半期、状況、報告の種類、報告者の資格、医薬品の関与、医薬品 (一般名及び販売名)、経路、投与開始日、投与終了日、投与量、分割投与回数、使用理由、被疑薬の処置、再投与による再発の有無、有害事象、転帰、副作用/有害事象の発現日、原疾患等に関する情報をダウンロード可能 (使用報告義務あり)。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>

¹⁰ VigiBase[®] : WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Centre(UMC) が医薬品の副作用データを各国から収集したデータベース。

<http://www.umd-products.com/DynPage.aspx?id=73300&mn1=1105&mn2=5810>

表3-5 グラン®390例について JADER で重大転帰（死亡・後遺症・未回復）の症例が報告されている PT（重要な PT）と転帰不明以外の例数に対する重大転帰の割合^[21]

PT（有害事象基本用語）(JADER)	総症例数	重大転帰	割合	参考：報告割合*
血中乳酸脱水素酵素増加	5	4	0.8	1%
骨髄異形成症候群	9	5	0.83	2%
急性骨髄性白血病	5	4	0.8	2%
骨髄壊死	5	4	0.8	2%
肺炎	10	5	0.56	3%
ショック	4	1	0.25	1%
血中アルカリホスファターゼ増加	6	2	0.33	2%
肺塞栓症	4	1	0.33	1%
貧血	4	2	0.5	1%
敗血症	14	5	0.38	4%
呼吸不全	10	4	0.4	3%
腎機能障害	5	2	0.4	1%
急性呼吸窮迫症候群	15	5	0.33	4%
血小板数減少	10	2	0.22	3%
間質性肺疾患	86	17	0.2	22%
輸血関連急性肺障害	4	1	0.25	1%
C-反応性蛋白増加	6	1	0.17	2%
肝障害	13	1	0.08	3%
肝機能異常	8	1	0.13	2%
発熱	21	2	0.11	5%
好中球減少症	12	1	0.1	3%
可逆性後白質脳症症候群	6	1	0.17	2%
発熱性好中球減少症	16	1	0.09	4%
白血球数減少	13	1	0.08	3%
好中球数減少	14	1	0.08	4%

*報告症例総数に対する重要な PT の報告割合

欧州では、ほとんどの PT について、先行品における発現割合は 3 つの BS と類似していた。ついで、VigiBase® (Dataset data: 2016-08-03, Tot. No. ICSRs: 12,565,490) における重要な

PT の報告数と報告症例の総数に対する報告割合をグラン®について求め、欧州の先行品 Neupogen®と比較した。欧州で 100 例以上の報告がある BS (Zarzio®, Tevagrastim®, および Nivestim®) についてはこれらを合算し、重要な PT の報告割合を Neupogen®と比較した (表 3 - 6)。

表 3 - 6 VigiBase® における各薬剤の報告症例総数に対する重要な PT の報告割合

Preferred Term : PT (VigiBase)	グラン®	Neupogen®	Biosimilar
Blood lactate dehydrogenase increased	1%	1%	1%
Myelodysplastic syndrome	4%	0.1%	0.2%
Acute myeloid leukemia	2%	1%	0%
Bone marrow necrosis	2%	0.1%	0%
Pneumonia	4%	1%	1%
Shock	5%	0.2%	0%
Blood alkaline phosphatase increased	4%	1%	0.2%
Pulmonary embolism	2%	1%	0.2%
Anemia	1%	2%	1%
Sepsis	5%	2%	1%
Respiratory failure	2%	1%	0%
Renal impairment	2%	0.4%	0%
Acute respiratory distress syndrome	3%	2%	0%
Platelet count decrease	2%	1%	0.2%
Interstitial lung disease	13%	1%	0.4%
C-reactive protein increased	1%	1%	0.2%
Liver disorder	2%	0%	0%
Hepatic function abnormal	3%	0.1%	0%
Pyrexia	6%	8%	5%
Neutropenia	3%	3%	12%
Posterior reversible encephalopathy syndrome	2%	0.1%	0%
Febrile neutropenia	4%	2%	4%
White blood cell count decreased	3%	1%	0.4%
Neutrophil count decreased	3%	0.4%	2%

※ Biosimilar は Zarzio®289 例、Tevagrastim®124 例、及び Nivestim®156 例の合計

安全性評価のために検討してきた検査外れ値（L：low、H：high などのマークが付く）は、LDH が 212 でも H とマークされる。頻度でなく実際の検査値を数量評価できないか、数値化可能で、JADER および VigiBase® に共通の PT で、数値比較可能な 5 項目（LDH 増加、ALP 増加、血小板数減少、CRP 増加、白血球数減少）のうち、CRP 以外について検査データを平均値、標準偏差、中央値で比較した。参考のため三宿病院の基準値も示した（表 3-7）。

白血球数は安全性評価日（化学療法後の白血球数が基準値もしくは化学療法開始時の値に回復した時点）のデータを採択していることから、基準値内の値であった。ALP の平均値は基準値から外れておらず、外れ値の頻度割合に沿った結果であった。LDH は基準値に比較し平均値も中央値も高く、検査外れ値の頻度が高かったことを裏付けている。同様に血小板数は基準値に比較し平均値は大きく外れていなかったが、中央値は低くばらつきも大きかった。

表 3-7 FN 症例の検査値を数値で比較（JADER と VigiBase® の共通項目）

検査項目	基準値 (三宿病院)	グラン®(n=11)				フィルグラスチム BS「F」(n=22)			
		データ数	平均値	標準偏差	中央値	データ数	平均値	標準偏差	中央値
LDH	106-211	11	296.4	159.0	251.0	15*	245.0	109.9	214.0
ALP	104-338	6	307.8	100.0	306.0	6	367.2	136.9	341.5
血小板数	12-35	11	11.72	9.65	5.20	18	11.32	8.88	6.45
CRP	<0.3	11	(陽性：10例 90.9%)			20	(陽性：18例 86.4%)		
白血球数	4000-9000	11	8099.1	4631.1	6390.0	22	6140.5	2402.1	5900.0

[*異常値 1 件 (LDH:5,650) を対象外とした]

参考) 検査外れ値の頻度比較 (Table 3 から再掲)

検査(外れ値)項目	頻度(グラン® n=11)	頻度(BS「F」 n=22)
LDH 高値	63.6%	54.5%
ALP 高値	18.2%	13.6%
血小板数低値	54.5%	59.1%
CRP 陽性	90.9%	86.4%
白血球数低値	9.1%	18.2%

なお、本研究は安全性評価方法の検討を目的としており、検証結果は参考値である。本来であれば「有害事象の初回発症時期の比較が必須」であり、「年齢・性別・BMI・喫煙歴・飲酒歴・併用薬・合併症等を考慮して調整オッズ比を求めるべき」であるが、レトロスペクティブな調査であるため、患者背景や群間の患者数を考慮した比較が行えなかった。こうした理由から血液検

査結果や検査外れ値頻度などのデータの統計処理は行っていない。また、前述のように JADER ではフィルグラスチム BS のデータが入手不能であったことから、副作用の発現割合、発症時期、転帰などを、日 (JADER)・欧 (VigiBase[®]) の副作用データベースで比較した (表 3-8)。

以上、三宿病院における FN 症例について JADER および VigiBase[®]に共通の PT で数値評価可能な血液検査項目を選択し安全性評価を試みた。限られた症例数ではあるが、対照品に比較しフィルグラスチム BS の安全性に劣性はないとしたリンパ腫症例研究に沿った結果が得られた。検討の過程で実検査値の確認が重要であることが再認識されたが、がん化学療法を受けている症例では多くの項目の血液検査が実施されており、全ての項目に関して実データで評価することは煩雑でもあると共に、データの解釈が複雑となる。また、検査値の変動幅が大きい項目 (例: LDH = 5,650) をどのように扱うかなど、実検査値の平均値で評価することに様々な課題があった。さらに、こうした研究の限界として、副作用の報告数は国の医療環境の影響を受けやすく、特に自発報告については民族的意識の違いも大きいことに注意が必要であろう。いずれにしても欧州におけるフィルグラスチム BS の PT 報告割合比較から得られた結果は、安全性評価に際しどのような検査項目に着眼すべきかの根拠にするなど、日本における BS の安全性検討にも参考になると考えられた。今後、フィルグラスチム BS の JADER における副作用報告の推移を継続して見守る必要がある。

表 3-8 G-CSF 製剤に関する有害事象報告の日・欧比較
(Table 4, Table 5 から再掲)

PT	JADER	VigiBase [®]		
	グラーン [®]	グラーン [®]	Neupogen [®]	Biosimilar
LDH 高値	1%	2%	1%	1%
ALP 高値	2%	4%	1%	0.2%
血小板数減少	3%	2%	1%	0.2%
CRP 増加	2%	1%	1%	0.2%
白血球数減少	3%	3%	1%	0.4%

また、医療機関から PMDA への副作用報告はウェブサイト上から簡便に行うことが可能となったこともあり、三宿病院では薬剤部門も積極的に協力し報告件数は確実に増加している。しかし、これまで安全性評価の視点で JADER を利用した経験が院内にはなく、国内の多くの医療機関も同様の状況といえよう。JADER 利用方法の周知は十分とは考えられず、多くの医療現場での活用が期待される。

【参考資料】

三宿病院におけるフィルグラスチム BS の有用性評価からは逸れるが、日・欧のデータベースに基づく副作用報告比較によって得られた結果および考察などを、参考資料として記述する。

欧州における Neupogen[®]の 1,266 例と BS の 569 例 (Zarzio[®]289 例、Tevagrastim[®]124 例、及び Nivestim[®]156 例) について報告されていない重要な PT としては、輸血関連急性肺障害があった。ただし、VigiBase[®]では日本におけるグラン[®]の症例 114 例についてもこれらの報告はなく、肝障害は肝機能異常として、好中球減少症は好中球数減少として報告されていると考えられた。骨髄異形成症候群や間質性肺疾患等、いくつかの PT については Neupogen[®]とグラン[®]の報告割合は大きく異なっていたが、Neupogen[®]と欧州の後続品とは、ほとんどの PT について報告割合が類似していた (表 3-6)。

なお、JADER および VigiBase[®]による PT の報告割合では全体的にグラン[®]では報告割合が高い傾向にあった。これは欧州で骨痛の報告件数が多いため、PT 報告割合が低く算出されたためと考えられた。骨痛の報告割合を確認したところ、先行品が 10%、BS 全体で 8%であった。日本のグラン[®]は 2%で、いずれも転帰が回復または軽快の症例であった。これは日本では骨痛は重大転帰に至ることが少ないため報告がないか少なかったと考えられる。この点は国内の副作用発生頻度資料 (表 3-4-2) からも「筋・骨格系障害」の発生頻度が 1990 年代の調査に比較し 2012 年の調査結果は大きく異なり、調査方法の差異により報告数に変動することが示唆された。また、詳細は述べないが、発熱と好中球数減少の発症時期を解析し先行品と BS との間に有意差は認められなかった。

以上、3. 2. 3には (A) リンパ腫症例、および (B) FN 症例を対象にフィルグラスチム先行品と BS での安全性比較結果を記述した。

3. 2. 4 処方医への聴き取り調査

全診療科の処方医（表3-1）にインタビューしたが、BSの有効性・安全性の視点で先行品の購入中止に異議を申し立てる医師はいなかった。加えて、入院（DPC対象）患者の医薬品費の懸念が診療内容に影響を及ぼす可能性もあるが、BSの経済効果が医師の不安を軽減するとインタビューにより確認できた。

3. 2. 5 経済効果

薬価ベースでのG-CSF製剤の銘柄別購入費用を表3-9に示す。これは、表3-1に提示した101症例に投与されたフィルグラスチム製剤の合計を金額換算したデータである。

表3-9 G-CSF製剤銘柄別使用量

G-CSF 銘柄	薬価 (¥)	使用 本 数	2013 年度		薬価 (¥)	使用 本 数	2014 年度	
			費用(¥)				費用(¥)	
			実数	グラン®で算出			実数	グラン®で算出
ノイトロジン®100	10,445	4	41,780		0	0		
グラン®シリンジ 75	10,055	217	2,181,935		9,481	5	47,405	
グラン®シリンジ 150	20,048	0	0		18,936	0	0	
グラン®シリンジ 300	24,926	101	2,517,526		23,542	115	2,707,330	
小計		322	4,741,241			120	2,754,735	
フィルグラスチム BS「F」75	6,882	253	1,741,146	2,543,915	6,143	413	2,537,059	3,915,653
フィルグラスチム BS「F」150	10,871	79	858,809	1,583,792	9,987	123	1,228,401	2,329,128
フィルグラスチム BS「F」300	17,179	62	1,065,098	1,545,412	15,093	123	1,856,439	2,895,666
小計		394	(A) 3,665,053	(B) 5,673,119		659	(A') 5,621,899	(B') 9,140,447
合計		716	8,406,294			779	8,376,634	
BSの割合(数量%)		55.0				84.6		
BSの割合(費用%)		43.6				67.1		
節減できた費用			(B) - (A)	2,008,066			(B') - (A')	3,518,548

※ BSを利用したことの経済効果をグラン®の薬価（置き換えなかった場合）で算出した

G-CSF製剤の年間使用量に占めるBSの数量割合は2013年度55.0%、2014年度84.6%であった。G-CSF製剤の年間使用量に占める金額割合（薬価ベース）は2013年度43.6%、2014年度67.1%であった。G-CSF製剤における対象品との薬価差から算出した三宿病院におけるBS切り替えの経済効果は2013年度2,008,066円、2014年度3,518,548円であった。医薬品購入費全体に占めるフィルグラスチムBSの経済効果を表3-10に示す。

2013年度には63品目（規格違い含む）のGE+BSで、2014年度には119品目（規格違い含む）のGE+BSで節減効果を比較した。GE品目数は158から240と約1.5倍になっているが、

切り替え効果の金額は 2,496 万円から 3,391 万円と約 38%の増加にとどまっている。そうしたなか、2014 年度にはフィルグラスチム 3 規格で節減額の 10%に相当する効果となった。

表 3-10 フィルグラスチム BS の経済効果

年度	年間購入医薬品		後発医薬品 (GE+BS) 切替効果			フィルグラスチムBSの経済効果		
	品目数	総額：C	対象数	金額：D	D/C	対象数	金額	Dに占める割合
	(GE+BS)	(¥)	(※)	(¥)	(%)		(¥)	(%)
2013	1,076 (158)	584,310,865	63	24,958,606	4.3	3	2,008,066	8.0
2014	1,171 (240)	576,774,672	119	33,906,799	5.9	3	3,518,548	10.4

※ 対象としない GE : DPC 以前から購入、対象となる先発品が存在しない、先発品と金額差なし、等

3. 3 考察

三宿病院は年度ごとに主な GE による節減金額 (切り替え効果) を算出し、GE 切り替え計画の資料としている。2013 年度に 158 品目であった GE+BS が 2014 年度に 240 品目に増加したのは (表 3-10)、2014 年度新設の DPC 後発医薬品係数対策であった。医療機関の背景は、DPC 対象病院 [22] であるか、出来高算定の保険診療かなど様々であるが、GE 等による経済効果を期待するなら、バイオ医薬品のような高額医薬品の BS への切り替えが効率的であることが、本調査結果から確認できた。

経済効果が明確であるなか、フィルグラスチム BS 製剤を積極的に使用する医療機関数の増加はあまり顕著ではない [23]。その理由として、①対象が血液疾患や抗がん剤治療中などクリティカルな症例、②不正確な知識 (対照品から切り替え不能など)、③医師の先発品志向、④薬剤部門などでのシミュレーションや情報提供不足等、医師、薬剤師の BS と先行品との同等性に関する認識が必ずしも十分でないことが考えられる。

こうした状況に配慮し、三宿病院ではフィルグラスチムについて、BS の製造販売後調査を実施しつつ、段階的に先行品から BS へ置き換えた。結果的に三宿病院では先行品の G-CSF 製剤 (ノイトロジン®、グラン®) の購入を中止し、現在はフィルグラスチム BS のみを患者に使用している。これは、フィルグラスチム BS が実診療において有効性・安全性の面で先行品に比し劣性がなく、患者に不利益が生じていないことを意味する。この点を患者データからどのように検証すべきか、試行錯誤を繰り返した。国内の報告を検索する中で悪性リンパ腫化学療法におけるフィルグラスチム BS の評価についての先行研究を見出したので (文献 [17]、[18])、これを参考に三宿病院のリンパ腫患者のデータ調査を試みた。

本研究で臨床データを比較した血液疾患患者は、同じ化学療法レジメンでも病期および身体状況から薬剤の減量割合など条件が異なる。また、対象症例を全て抽出した比較研究ではあるが、

病理分類および臨床病期の確定した症例が少ないことから、統計学的な検定処理が不能な項目も存在した。

また、ガイドライン改訂^[19]により、がん化学療法後の G-CSF 投与開始時期が早まったことも、調査結果に影響を及ぼした。現在は FN 発症率の高いレジメン使用では G-CSF の予防投与が推奨され、白血球数（好中球数）が低下する前に投与が行われており、本研究のデータもその動向に一致している（表 3-2、図 3-1-1）。すなわち、BS 群では投与開始日が早まったことから投薬期間が短縮傾向にあり、化学療法による白血球減少および回復に要する時間への影響が先行品群より小さかった。

以上のように投与プロトコルが異なること、および限られた症例数での研究であることから、この調査結果が先行品に比べ BS が有用と判定する根拠とはならない。しかし、BS 群では早期にフィルグラスチムを投与することで、白血球数が 4,000 を下回ることが少なかったこともあり、対象患者のその後の化学療法継続に悪影響を与えていない。従って、実臨床において BS に劣性はないと考えられた。

安全性評価の視点で、対象患者の血液検査データを比較したが、先行品群 - BS 群で差異はなかった。この結果は、公開されているデータから G-CSF 製剤の副作用頻度が低いこと^[24]、および「欧州で承認されている G-CSF 製剤の BS と、先行品の Neupogen®との有害事象の発生頻度が類似している」との小林哲らの研究データ（前項にその一部を記述した）^[25]とも一致している。

本研究により、G-CSF 製剤の BS への切り替えにおける有用性および安全性は、先行品使用と比べ臨床上の劣性が生じていないことを確認できた。また、高額なバイオ医薬品の BS 利用により自己負担のある外来患者にとっては医薬品費用が減少し、健康保険制度における医薬品費も節減できる。以上より、フィルグラスチム BS への切り替えは医療機関、患者、国（保険者）にとって有用であると考えられる。

本章に記述した研究内容の一部は、レギュラトリーサイエンス学会誌に報告した^[26]。

第4章 インフリキシマブ BS の症例が増えない理由（研究テーマ③）

第4章では、BSの更なる課題として、三宿病院におけるインフリキシマブ BS 使用状況調査および医師・患者への聞き取りなどから調査・考察した研究結果について述べる。

三宿病院は GE の積極的利用が施設全体の目標であり、これまで述べてきたように、既に数量シェアの政府目標に到達し、BS は対象症例の存在しないエポエチンアルファ BS 注（透析患者対象）以外、全て院内で使用実績がある（外来院外処方：ソマトロピン BS 皮下注。以下、入院・外来全て：フィルグラスチム BS 注、インフリキシマブ BS 注、グラルギン BS 注）。特に G-CSF 製剤はペグフィルグラスチム注以外、先行医薬品を全て採用削除としフィルグラスチム BS 注のみを使用している。フィルグラスチム BS 注の有用性（有効性、安全性、経済性）については、第3章に述べた通り、2012 年度から 3 年間の院内データで検証し報告を行った。フィルグラスチム BS 注は製造承認取得時から準備を始め、切り替え完了に約 2 年を要した。

一方、抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ BS 注もフィルグラスチムと同様の手順を踏み、2014 年 11 月の薬価収載時には採用申請手続きが完了した。医薬品購入費用の節減は確実に達成できるが、2016 年 5 月までの症例数は 1 名のみであった。フィルグラスチムと異なり、インフリキシマブの切り替えが進まない理由を、処方実態の分析および処方医へのインタビュー調査から考察した。

4. 1 方法

4. 1. 1 GE・BS と先発医薬品・先行医薬品の費用節減効果分析

3 年間の医薬品購入実績データから GE・BS 切り替えによる費用節減効果を分析した。なお、本来であれば経済効果は納入価格で算出すべきであるが、医薬品購入に際する個別の価格が明らかでないこと等から薬価で試算した。

4. 1. 2 対象とするインフリキシマブ使用症例のデータ収集

院内の電子カルテシステム（富士通 GX および TOSHO 調剤支援システム VP-win）にて 2014 年 4 月から 2016 年 3 月の処方調査を行い、インフリキシマブが使用された 16 例を得た。これに 2016 年 6 月の新規症例を加え、合計 17 症例を対象とした。検討に必要な患者背景および使用状況（2014 年 4 月～2016 年 10 月）などのデータを電子カルテより入手した。

4. 1. 3 処方医を対象とした BS の知識・意識に関するインタビュー調査

処方調査の結果を元に 2016 年 5 月から 6 月に 3 科 3 名の医師（消化器科、内科、整形外科）と個別に面談した。所要時間はそれぞれ約 60 分で、インフリキシマブの症例数、投薬量データに基づき、GE、BS に関する意向などを確認した。インタビューの目的は医師の率直な意向を聴き取り、その結果を今後の医薬品購入管理計画に生かすことであり、回答結果の統計処理は行っていない。

資料：インタビュー内容

① フェイスシート

卒業年次、勤務年数、専門領域

② 聴き取り内容

GE について

1 使いたい 2 ケースバイケース 3 仕方がない 4 使いたくない 5 その他
2008 年の（院内で実施した）後発医薬品調査に比較し評価に変化はあるか

- GE の課題は？、問題は？

BS について

1 使用している 2 よく知っている 3 少しは知っている 4 知らない 5 その他
1 使いたい 2 ケースバイケース 3 仕方がない 4 使いたくない 5 その他

【参考】現在販売されている BS

成長ホルモン、エリスロポエチン、フィルグラスチム、インフリキシマブ、グラルギン
院内で購入している・利用している製品についての知見
(エリスロポエチン以外は全て使用実績あり)

当院の今後の課題について聴き取り

院内は数量ベースで既に GE が 80%以上：当院以外も係数満点の DPC 病院がほとんど
(Key words：例) 医療費の問題、財務省や経産省からの要請
公費の問題：生保や公費こそ GE という意見もあるが・・・

4. 2 結果

4. 2. 1 BSによる費用節減効果

薬価差で算出した GE による購入費用節減効果を示す（表 4-1）。診療状況などで変化はあるが、ここ数年、三宿病院は約 1,000 銘柄 6 億円程度の医薬品を購入している。数量シェアの政府目標達成のため、GE の占める数量割合は 3 年で約 40% から 80% に倍増し、DPC 以降に切り替えた医薬品による節減金額および購入費用に占める割合とも 3 年で約 2 倍となった。それでも、節減金額の割合は購入費用の 10% 程度に過ぎなかった。

表 4-1 GE 切り替え効果に占める BS の経済効果（表 3-10 を改変し 2015 年度データを追加）

年度	年間購入医薬品		後発医薬品（GE+BS）切替効果			フィルグラスチムBSの経済効果		
	品目数	総額：C'	対象数	金額：D'	D'/C'	対象数	金額	D'に占める割合
	(GE+BS)	(¥)	(※)	(¥)	(%)		(¥)	(%)
2013	1,076 (158)	584,310,865	63	24,958,606	4.3	3	2,008,066	8.0
2014	1,171 (240)	576,774,672	119	33,906,799	5.9	3	3,518,548	10.4
2015	1,076 (238)	597,146,617	160	56,625,749	9.5	3	6,207,798	11.0

※ 対象としない GE：DPC 以前から購入、対象となる先発品が存在しない、先発品と薬価差なし、等
 注：フィルグラスチム BS は 2013 年 6 月より段階的に切り替えを行い 2015 年度は先行品購入なし
 参考：レミケード（購入費 ¥28,561,984）の BS 切り替えで約 900 万円の費用減が見込める

BS について、既に院内の切り替えが終了しているフィルグラスチム注でその効果をみると、1 銘柄（フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」）3 規格のみで、切り替えの完了した 2015 年度では節減効果の 11% を占め、経済効率が高いことが最新のデータで確認できた。なお、比較資料として 2015 年度の医薬品購入費上位 30 銘柄（2015 年度：表 4-2）を示す。

表4-2 医薬品購入費用ランキング（三宿病院：2015年度 上位30）

金額順	後発	種別	品目名	購入数	購入金額合計	分類
1	なし×	酵素補充	ファブラザイム点滴静注用 35mg ※1)	54	¥39,245,472	注射
2	一部▲	抗体薬	レミケード点滴静注用100	319	¥28,561,984	注射
3	発売予定	癌	リツキサン注 500mg 50mL ※2)	129	¥27,808,917	注射
4	切替済	抗菌剤	ゾシン静注用 4. 5	4,570	¥12,279,590	注射
5	なし×	抗菌剤	ファンガード点滴用 50mg	1,780	¥12,036,360	注射
6	なし×	癌	リユープリンSR注射用キット11.25mg	161	¥11,749,458	注射
7	なし×	癌	レブラミドカプセル 5mg	1,200	¥10,937,040	内服
8	なし×	骨粗鬆症	テリボン皮下注用 5.6 5ug 溶解液付	819	¥10,927,098	注射
9	なし×	癌	ベルケイド注射用 3mg	56	¥9,500,176	注射
10	なし×	脳卒中	グルトパ注 600万単位	185	¥9,397,075	注射
11	なし×	抗菌剤	クラビット点滴静注バッグ 500mg	1,560	¥8,545,680	注射
12	なし×	癌	ゾラデックスLA10 8mgデポ	114	¥7,775,142	注射
13	なし×	喘息：抗体	ゾレア皮下注用 150mg	170	¥7,748,260	注射
14	なし×	G-CSF	ジーラスト皮下注 3. 6mg 1シリンジ	69	¥7,359,540	注射
15	なし×	血液製剤	献血ヴェノグロブリン H5% 静注200mL	80	¥7,222,080	注射
16	なし×	抗凝固：DIC	リコモジュリン点滴静注用 12800	178	¥7,021,744	注射
17	なし×	酵素補充	ファブラザイム点滴静注用 5mg ※1)	54	¥7,018,056	注射
18	なし×	癌	アバスチン点滴静注用 100mg/ 4mL	144	¥6,748,560	注射
19	なし×	MDS	ビダーザ注射用 100mg	129	¥6,633,309	注射
20	適応無×	抗トロンピン	スロンノンH注 10mg/ 2mL	1,840	¥6,121,680	注射
21	発売予定	癌	リツキサン注 100mg 10mL ※2)	124	¥5,462,200	注射
22	なし×	造影剤	イオメロン 350注シリンジ 100mL	500	¥5,425,500	注射
23	なし×	造影剤	オプチレイ 350注 100mL	600	¥5,415,000	注射
24	後発品	輸液	生食注シリンジ「オーツカ」5mLルアーロック	47,200	¥5,192,000	注射
25	後発品	脳卒中	エダラボン点滴静注 30mgバッグタカタ	1,970	¥5,100,330	注射
26	後続品	G-CSF	フィルグラスチム BS注 75ugシリンジF	801	¥4,920,543	注射
27	なし×	骨粗鬆症	プラリア皮下注 60mgシリンジ 1mL	162	¥4,745,952	注射
28	一部▲	関節注	アルツディスポ間接注 25mL グラスシリンジ	3,210	¥4,664,130	注射
29	なし×	癌	ベクティビックス点滴静注 100mg 5mL	60	¥4,663,560	注射
30	発売予定	癌	ハーセプチン注射用 150mg 希釈液無	81	¥4,658,715	注射

※ 複数規格購入、インフリキシマブ BS は 242 位 (6 瓶 ¥358,884)

4. 2. 2 インフリキシマブ使用症例の状況

対照とした 17 症例について使用量・使用推移の概略を示す (表 4-3)。内訳は消化器科、内科、整形外科の 3 科でクローン病 7 例、潰瘍性大腸炎 3 例、ベーチェット病 1 例、関節リウマチ 6 例であった。また、このうちの 11 例が医療費用支援を受けることのできる難病症例であった。

なお、BS 症例の内訳は以下の通りである。まず、BS 発売時に健康保険における患者負担軽減が期待できる関節リウマチ症例 (1 回量 200 mg 以下) を薬剤部門で抽出し、主治医に BS 切り替えを提案し承諾された (2015 年)。患者 2 名に説明し、1 名は GE への不信感を理由に切り替えに同意されなかった。同意取得できた 1 名を BS に切り替えた (外来施用)。また、2016 年の潰瘍性大腸炎症例も薬剤部門の提案により BS で開始された (入院で 2 クール使用し、その後は外来施用)。

表4-3 インフリキシマブ製剤使用症例(2014.4~2016.10)

No.	性別	薬品名	診療科	病名	2014	2015	2016	投与量(mg)	
1	M	レキード	消化器	クローン病				260	医療費助成あり／本人負担不変
2	M	レキード	消化器	クローン病				300	
3	M	レキード	消化器	クローン病				300	
4	M	レキード	消化器	クローン病				320	
5	M	レキード	消化器	クローン病				375	
6	M	レキード	消化器	クローン病				600	
7	M	レキード	消化器	クローン病				600	
8	M	レキード	消化器	潰瘍性大腸炎				290	
9	F	レキード	消化器	潰瘍性大腸炎				290	
10	F		BS 消化器	潰瘍性大腸炎			BS新規	260	
11	F	レキード	膠原・リ	ヘーチット病		新規 (BS適応なし)		260	BSで負担減
12	F	レキード → BS	膠原・リ	関節リウマチ			2015.8~BS	200	
13	F	レキード	膠原・リ	関節リウマチ				200	
14	M	レキード	膠原・リ	関節リウマチ		2015.8アテムラに変更		250	
15	M	レキード	整形	関節リウマチ		2015.9転院		200	
16	F	レキード	整形	関節リウマチ				400	高額
17	F	レキード	整形	関節リウマチ				600	

※ 使用年度を塗りつぶしている (先行品：グレー、BS：ドット)

膠原・リ：リウマチ膠原病専門外来 (内科)

4. 2. 3 医師へのインタビュー

医師 (医師名は A、B、C とする) からの聞き取りの概略を表4-4に、また発言の一部を以下に示す。

① GEに関する認識

院内の切り替えが数量ベースで80%に達していることもあり、3名とも2008年 (全医師対象にGEの意向調査を院内で実施した：有効回答数=81) 当時に比較しGEへの忌避感 (選択したくない、評価しない) は減じていたが、社会情勢や当院の方針などから受容せざるを得ないとの消極的な態度であった。しかし、過去にGE処方により有効性・安全性で問題が生じた経験を尋ねたところ、「有効性が劣る事例があると聞いたことがある」といった漠然とした回答のみで、薬剤名を挙げての具体的な指摘はなかった。

② BSに関する認識

医師A：インフリキシマブBSの使用経験がありBSを評価していた。しかし、開始直後や病勢が変化している症例などを切り替えることは避けたいので、「低分子化学薬品のGEと異なり段階的な切り替えが望ましい」との意見であった。

医師B：社会情勢の変化や当院の経営状況を鑑み「BSの選択も止むを得ないが、企業の情報

提供が乏しい点が課題であること、薬剤の性質上、先行品から BS への切り替えは避けたい」との意見であった。しかし、面談を通し当院における BS 使用促進の必要性に理解を示され、即座に科内での勉強会開催に同意が得られた。また、直後の新規症例への BS 使用を提案したところ承諾された。

医師 C：現在の症例では患者に経済的なメリットがなく、「現行の薬物療法で安定している症例の切り替えに必然性がない。今のところ BS について更なる情報提供は必要ない」との意見であった。仮に管理者の意向で院内採用を全て BS に切り替えると判断されれば、「それに応じる」と回答された。

表 4-4 インタビュー調査結果 (GE およびインフリキシマブ BS について)

医師	GE 使用の意識変化	院内の BS 状況	BS 使用	BS の課題など
A	△→○	使用している	○	段階的に切り替えを進めたい
B	×→△	購入実績を知らない	×△	情報不足、切り替えは適切でない
C	×→△	購入実績を知らない	×	患者にメリットがない

◎：使いたい、○：ケースバイケース、△：仕方がない、×：使いたくない

4. 3 考察および提言

三宿病院における 2015 年度の医薬品購入費は約 6 億円（薬価）であった。処方数量は 80%以上が GE に置き換わっているが、主要 160 銘柄で算出した GE による経済効果は医薬品購入費用の 10%弱にすぎない。そのなかで、切り替えの完了しているフィルグラスチム BS は経済効率が低い（約 620 万円）ことがデータから確認できた。同様にインフリキシマブを全て BS に切り替えることで得られる節減額はフィルグラスチムより高額の約 900 万円と試算できる。しかし、2016 年現在、院内のインフリキシマブ症例はわずか 2 例で、全症例数（15 例）の 13%にすぎない。また、インフリキシマブを全て BS に切り替える意思決定が為される場合も、BS に適応がない疾患（ベーチェット病）に関しては先行品の継続購入が必要となる。

インフリキシマブ BS の発売時に、患者負担軽減が期待できる 2 症例に対し販売元から提供された資料^[27]に基づき、医師および薬剤師から説明を行った（2015 年）。同意取得できた 1 症例は BS 切り替えに至り BS を 6 クール使用したが、有害事象や有効性の劣性はなかった。

同様に負担軽減を理由にアプローチした残りの 1 名は、GE への不信感から切り替えに至らなかった。医師へのインタビューでも 3 名のうち 2 名が「BS は避けたい」と回答した。BS を避けたい理由を様々な問いかけ方法で患者・医師に確認したが、「何となく」や、情報提供体制が劣

る（関係性が構築できていない）など、情緒的な理由以外の明確な根拠は発見できなかった。また、「先行品からの切り替えを行わない」理由についても、医師からの明確な根拠提示はなかった。限られた症例数・医師数ではあるが、当院における患者・医師の「BS を避けたい」理由は、BS の有効性・安全性が先行品に劣る・先行品から BS に切り替えることは禁止されている、といった不正確な認識に基づくものと推測された。また、院内での購入手続きが完了していても、薬剤部門などからの介入なしには、BS 使用が進まないのが当院の現状であった。

今後、切り替えに関するエビデンスの蓄積が進んでも、切り替えは避けたい（必然性がない）という当院の医師の説得は以下の状況から困難である。すなわち、抗体製剤のリスクを考慮してか、25 mg~80 mg（金額にして約 2.1 万円~6.7 万円）を廃棄して微細な用量調整を行う慎重さでインフリキシマブを投与している症例が存在すること（表 4-3）。また、インフリキシマブは使用開始して 6 週間の投与以降には点滴時間を短縮できるが、BS 切り替え時には「2 時間以上かけて緩徐に点滴静注する」初期設定にリセットすることが望ましく、患者に時間的な負担を与えること。および、切り替えで患者に経済的メリットが生じない場合が多いこと、等が理由と考えられた。

このように BS の有効性・安全性に懐疑的で生物学的製剤の使用に慎重な医師が、BS 切り替えを患者に納得させることには無理がある。しかし、前述のように医療費用支援を受けられる潰瘍性大腸炎の新規症例への BS（生物学的製剤の新規）導入を主治医が承諾した。BS 推進が必要との意識を医師は有しているが、薬剤部門などの積極的な介入なしには BS 使用に踏み切れないのが三宿病院の現状であった。それでも、BS 新規導入の患者説明は薬剤師も分担し、特定使用成績調査を現在も実施中で、有効性・安全性の面で問題は生じていない（5 回施用し現在も治療継続中）。また、医薬品基礎資料や患者説明用資材などは先行品と同様の種類が BS 販売元から提供され^[25]、現在のところ情報提供の面でも不都合は生じていない。

なお、インフリキシマブ BS 利用が進まない状況は当院に限ったことではなく、2015 年の国内調査でインフリキシマブ BS シェア獲得率は 1%未滿と報告されている^[14]。しかし、欧州における炎症性腸疾患（IBD）専門医への調査（有効回答数 118）で、2013 年（発売前）にインフリキシマブ BS を「ほとんど信用していない 29%、全く信用していない 32%」が、2015 年（発売後）には「完全に信用している 29%、まあまあ信用している 34%」と、専門医の意識が大きく変わり BS に対する信頼度が向上したと報告されている。懐疑的な意見が減少した背景には使用症例数の増加、市販後臨床試験の進捗などが寄与しているようである（2016 年 3 月の欧州クローン病・大腸炎会議学術集会）^[28]。三宿病院の状況は欧州での BS 発売前と似ていた。国内の実態調査報告^[29]をみても BS 使用推進に薬剤部門の介入は重要であり、当院でも GE で実施してきたようなデータ分析に基づく処方提案を BS についても更に進めていきたい。

また、インフリキシマブ BS では高額療養費や難病の医療費用支援制度により患者負担が必ずしも減額しない点が課題であることは、国内の報告 [30], [31] および限られた症例数であるが本調査結果からも明らかである。しかし、ここ最近是国内でも主治医の判断で公費負担の患者へも BS を積極的に導入する事例がみられるようになってきた [31]。医師の意識改革を促すには有効性・安全性に劣性がないという報告増加 [32] や、欧州でみられる啓蒙活動 [33] の更なる推進だけでなく、医療機関における管理者の明確な意思決定、診療報酬における加算（インセンティブの創出）なども必要と考えられる。健康保険制度における医療費用支援制度を将来にわたり堅持するためにも、公費における医療費節減には BS 選択が効果的であり、学会や政府の明確な方針策定に期待したい。

第4章に記述した研究の一部は、日本ジェネリック医薬品学会第10回学術大会(2016年7月)にて演題発表し、学会誌「ジェネリック研究」に報告した [34]。

第5章 総括・提言

本研究にあたり第1章では社会情勢などの背景を、第2章から4章で3つの研究テーマの目的、方法、結果について報告した。第5章では、これらを総合し、研究成果について考察と提言を記述する。

5. 1 総括

急激な少子高齢化と日本経済の低迷などから、医療費の見直しが必要とされ、GEの積極的な利用により医薬品費を節減する取り組みが進められてきた。診療報酬におけるDPC後発医薬品係数の新設などを契機に、医療機関ごとの取り組みにより政府の掲げるロードマップは順調に達成されている。

一方で、GEに比較し経済効果の期待できるBSについてはGEに比較し進捗していない。その理由はBSの有効性・安全性が先行品に劣る、先行品からBSへの切り替えが禁止されているといった、患者・医療従事者の不正確な認識にあると考えられた。三宿病院においてBSへの切り替えが完了しているG-CSF製剤に関して、その有用性をデータで示した。また、三宿病院においても切り替えが進まないインフリキシマブ(抗ヒトTNF α モノクローナル抗体)製剤に関しては、使用実態を調査すると共に処方医対象のインタビュー調査と患者からの聴き取りを行い、分析を試みた。本研究着手時の推測どおり、医師・患者の「BSを避けたい」理由としては、「何となく」や、情報提供体制が劣る(関係性が構築できていない)など、情緒的な理由以外の明確な根拠は発見できなかった。また、「先行品からの切り替えを行わない」理由についても、医師から明確な根拠提示はなかった。

インフリキシマブの切り替えが進まない理由としては、G-CSF製剤の例と同様にBSの有効性・安全性が先行品に劣る、先行品からBSに切り替えることは禁止されている、といった医師・患者の不正確な認識が課題であることが確認できた。また、G-CSF製剤とは異なり、単価が高額なインフリキシマブ製剤は高額療養費の利用や難病の医療費用支援制度などで、BS切り替えで患者に経済的なメリットが生じないことも切り替えが進まない要因であった。

5. 2 提言

GE使用推進を掲げる政府の目標は、順調に達成されてきた。それでも、GEに関する品質や

流通に係る課題が散見される。しかし、品質に対する信頼性の確保に向け、PMDA、国立医薬品食品衛生研究所をはじめ、日本ジェネリック製薬協会や日本ジェネリック医薬品学会などから発信される情報により、問題解決を図れるようになってきている。医療現場における課題としては、30を超える内服薬のGEが発売となり情報収集・整理の事務作業が増加する一方であることや、米国に比較しAGの銘柄が少ないこと等が挙げられよう。

5. 3 本研究の問題点と今後の課題

日本社会の重要な課題である医療費用節減について医療現場で検討すると、その対策としてはGE・BSの利用による医薬品購入費用節減以外にも様々な方策が考えられる。一例として、在庫管理の不便から生ずる医薬品や衛生材料の廃棄や、高齢者に顕著である外来処方医薬品の過剰（重複）処方による未使用廃棄問題などが挙げられる。一方、医療経営の視点では、その時々の診療報酬のあり方に追随し、患者への医療提供体制の見直しが常に必要である。このように、医療資源の節約、経営の合理化のための課題は山積している。そうしたなか、医薬品のGE・BSによる医療費用節減の効果が非常に大きいとは言い難い。その意味で、本研究では医療費用全体に占める医薬品費用およびGE・BSによる節減効果を論じていないことが一つの課題である。また、GE・BSの有用性の根拠を単独の医療機関のデータのみで論じていることも課題であり、今後、BSについては特に、多くの医療機関のデータによる検証が望まれる。

利益相反

本研究に関わったすべての著者について、開示すべき利益相反はない

謝 辞

本研究において、G-CSF製剤安全性評価の具体的手法について御助言いただいた、国立医薬品食品衛生研究所 生物食品部 石井明子部長、小林哲研究員、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第一部 小村 純子 調査役、研究テーマ全般にわたり御指導いただいた武蔵野大学 豊島聰教授、学位論文執筆に御指導いただいた、武蔵野大学 三原潔教授、小野秀樹教授に心より感謝いたします。

引用文献

- [1] 厚生労働省 HP 「国民医療費の推移と見通し」
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/14/dl/kekka.pdf>
- [2] 厚生労働省保険局「医療費の伸びの構造について」平成28年4月8日
<http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/wg1/280408/shiryous3.pdf>
- [3] 厚生労働省 HP「医療費の動向」<http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16-2/dl/03.pdf>
- [4] 吉村仁「医療費をめぐる情勢と対応に関する私の考え方」、『社会保険旬報』第1424号(1983)
- [5] OECD
<https://www.oecd.org/health/health-systems/Country-Note-JAPAN-OECD-Health-Statistics-2015-In-Japanese.pdf>
- [6] 厚生労働省保健局「医療費の伸びの構造について」2016年4月8日
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitu_Shakaihoshoutantou/0000105895.pdf
- [7] 厚生労働省 HP「後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について」
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryohi/iryohi/kouhatu-iyaku/index.html
- [8] 富山県ジェネリック医薬品利用促進協議会「ジェネリック医薬品採用マニュアル」富山県厚生部くすり政策課編、第1版、薬事日報社、東京、2006年
- [9] NPO 法人 ジェネリック医薬品協議会 Web サイト「ジェネリック医薬品選定基準 内服薬編 Ver.1」平成21年4月1日作成 http://www.ge-da.com/doc/GRP01_001.pdf
- [10] 平成26年度厚生労働省医政局経済課委託事業「後発医薬品のロードマップ達成状況に関する調査（2015年1月実施）」三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000095057.pdf>
- [11] U.S. Department of Health and Human Services 「FDA List of Authorized Generic Drugs」 updated of September 30, 2016
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm126391.htm>
- [12] 鎌田泉、豊島聡「医療機関における後発医薬品選定方法と課題」共済医報、Vol.66, No.3, 2017, 掲載予定
- [13] 日本ジェネリック医薬品学会「バイオシミラー使用推進に関する議員立法制定の要望書」2016年11月8日 http://www.ge-academy.org/img/bs_youbou2016.pdf
- [14] 厚生労働省保険局医療課「薬価算定の基準について」事務連絡2016.2.10 http://www.ajha.or.jp/topics/admininfo/pdf/2016/160215_1.pdf
- [15] 日本ジェネリック医薬品学会学術大会「レミケードのバイオシミラー、シェア獲得率は『1%未満』」Pharmacist Magazine 2015年06月17日, <https://www.pharmacist-magazine.com/news/article/1161.html> 2016年3月8日に検索
- [16] Engert, L, Griskevicius et al : XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2009 Mar;50(3):374-9
- [17] 木山聡子、木村修徳、迫田和樹、中村愛、濱崎翔平、三浦布紗子、幸邦憲、平木洋一、真鍋健一、日高道弘「悪性リンパ腫化学療法におけるフィルグラスチム先行品と後続品の有効性の検討」日本病院薬剤師会雑誌 Vol.51,7 (867-870) 2015
- [18] 大坪 達弥, 中川 ゆかり, 藤田 将輝, 石田 曜子, 澤田 真嗣, 友金 幹視, 藤田 敦夫, 魚嶋 伸彦, 小林 裕, 三上 正「悪性リンパ腫におけるフィルグラスチムバイオ後続品「モチダ」と 先行バイオ医薬品の前向きランダム化クロスオーバー比較試験」*医療薬学* Vol.41,11 (793-798) 2015

- [19] 日本がん治療学会「がん診療ガイドライン,G-CSF 適正使用」
<http://jsco-cpg.jp/item/30/index.html>
- [20] 化学療法減量規定および中止基準,化学療法レジメン集, Mishuku Hospital,2009
- [21] 小林哲、鎌田泉、小村純子、豊島聰、石井明子「フィルグラスチムの後続品と先行品における有害事象の報告割合と発症時期の比較：発表スライドを一部改変」日本薬学会第 136 年会、2016
- [22] The Diagnosis Procedure Combination (DPC) Database “What is the DPC?”
<http://plaza.umin.ac.jp/~hmp/cgi-bin/wiki/wiki.cgi?page=DPCCDatabase>
- [23] 株式会社マクロミルケアネット「薬剤師 700 名に聞く バイオシミラーに関する意識調査」2015 年 10 月 http://www.macromillcarenet.jp/pdf/macromill_20151019biosimilar.pdf
2016 年 3 月 6 日に検索
- [24] 医薬品インタビューフォーム「グラン®」,協和発酵キリン株式会社,2016
http://www.kksmile.com/druginfo/interv/grn_in.pdf
- [25] 小林哲、鎌田泉、小村純子、豊島聰、石井明子「フィルグラスチムの後続品と先行品における有害事象の報告割合と発症時期の比較」日本薬学会第 136 年会抄録集,2016
- [26] 日本化薬 患者様指導用資材「知っておきたいバイオシミラーのはなし」、「潰瘍性大腸炎と上手く付き合っていくために インフリキシマブ B S 点滴静注用 100mg 「NK」を使用される患者さまへ」、「潰瘍性大腸炎 体調管理ノート」
https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/?action_product_patient=true 2016 年 11 月 30 日に検索
日本化薬 患者様指導用資材「知っておきたいバイオシミラーのはなし」、「インフリキシマブ・バイオシミラーと関節リウマチ治療のはなし～関節リウマチ治療にもうひとつの選択肢～」、「インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」の投与を受ける患者さまへ 経済的負担を軽減できる高額療養費制度」医療関係者向け情報サイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/?action_product_patient=true 2016 年 11 月 30 日に検索
- [27] Izumi KAMADA, Yasumasa SAITOU, Tadahiro SIMIZU, Kyouko ASAKAWA, Kazuhiro MASUOKA, Tetsu KOBAYASHI, Akiko ISHII-WATABE, Satoshi TOYOSHIMA, Evaluation of the Clinical Benefit of a G-CSF Biosimilar RSMP.,2017, Vol.7 No.1,3-15
- [28] S. Danese, G. Fiorino1, P. Michetti. Has IBD specialists' awareness of biosimilar monoclonal antibodies changed? Results from a survey amongst ECCO members. Poster presentations: Clinical: Therapy & observation ECCO,2016
https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/p312-has-ibd-specialistsx2019-awareness-of-biosimilar-monoclonal-antibodies-changed-results-from-a-survey-amongst-ecco-members.html?category_id=465 2016 年 10 月 13 日に検索
- [29] 毛利光伸「バイオシミラー 日本はどうする」2015 年 10 月 ARC リポート (RS-993)
<file:///C:/Users/QYJ04/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/CI8KG607/993.pdf> 2016 年 12 月 4 日に検索
- [30] 丸山穂高、三宅真二、黒川達夫「患者負担から見たバイオシミラー使用における得失とその問題点の克服に向けた調査研究」医療薬学、2016、42 (7) 499-511
- [31] 金子敦史「関節リウマチの薬物療法におけるバイオシミラー」ジェネリック研究 Supplement July,2016 Vol.10,p.60
- [32] 業界動向「切り替えに関するエビデンスの蓄積進むバイオシミラー—先発品との比較試験結果が相次ぎ発表—」国際医薬品情報 2016 年 11 月 28 日〈通巻第 1070 号〉pp3-4、国際商業出版

- [33] Martina Weise, Marie-Christine Bielsky, Karen De Smet, Falk Ehmann, Niklas Ekman, Thijs J. Giezen, Iordanis Gravanis, Hans-Karl Heim, Esa Heinonen, Kowid Ho, Alexandre Moreau, Gopalan Narayanan, NannaA. Kruse, Gabriele Reichmann, Robin Thorpe, Leon vanAerts, Camille Vleminckx, Meenu Wadhwa, Christian K. Schneider, Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012 Dec 20;120(26):5111-7
<http://www.bloodjournal.org/content/120/26/5111?sso-checked=true> 2016年10月16日に検索
- [34] 鎌田泉、豊島聡「三宿病院におけるバイオ後続品使用状況—インフリキシマブ BS の症例が増えない理由」ジェネリック研究, June.2017 No.2 Vol.11, 掲載予定

参考図書

- 1) 大橋靖雄ら監修「わかりやすい医学統計の報告 医学論文作成のためのガイドライン」中山書店 (2011)
- 2) 新谷歩「今日から使える医療統計」医学書院(2015)
- 3) 岸学「SPSSによるやさしい統計学」オーム社(2015)