

News Release

「メルクマニュアル家庭版への意見書」とその後の対応についてのお知らせ

拝啓

時下ますますご清栄の事とお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、私ども日本ジェネリック医薬品学会では昨年6月にメルクマニュアル家庭版のジェネリック医薬品の項に記載されている文言に、特に日本において多くの誤解を生む表現が含まれ、研究者がその文言を誤引用する状況が多数見受けられたため、その内容の是正を依頼する意見書を万有製薬株式会社(現 MSD株式会社)に送付いたしました。

私たちの主張の主要なものは、ジェネリック医薬品は先発医薬品と同等レベルの品質を有する有効成分を用い、同等の有効性・安全性を保障する製剤特性を有しており、仮に、問題が生じた場合には、それは、個々のメーカーの製剤あるいは品質管理の問題である場合と、ジェネリック医薬品の承認に関わるガイドラインの問題の、どちらかです。前者の場合には、『ジェネリック医薬品』とひとくくりにして論じることができないものであり、対象となった医薬品名を挙げて論じるべきです。一方、後者である場合は、その問題点を指摘すべきです。また、後発医薬品の承認に関するガイドラインは、先発医薬品の一部処方変更、剤形追加、含量違いの医薬品の追加の承認においても準用されているものです。その点では、全医薬品を対象とした承認基準を問題とすることになります。

メルクマニュアル家庭版に掲載されている『変更が不適切とされる後発医薬品一覧』は、先に述べました前者に該当する項目が中心で、米国の医薬品を対象としたものです。我が国のジェネリック医薬品では不適切とされる問題は生じていません。そのため、米国の医薬品に対して限定した一覧であることを述べることを求めました。また、後者の視点からの問題提起がされている事項も見受けられる点に関し、先発医薬品メーカーとしての実績、問題提起の基礎資料を求めました。

その後

- ・2010年6月23日にMSD株式会社より第一回目の回答
- ・2010年7月22日に再度弊会より質問状を送付
- ・2010年9月3日にMSD株式会社より第二回目の回答

など何度かのやり取りを通じて、本年1月末にMSD株式会社より、

- ・ジェネリック医薬品の項の冒頭部分(<http://merckmanual.jp/mmhe2j/sec02/ch017/ch017a.html>)に

「注釈)メルクマニュアル家庭版は、米国の状況について記載されています。「ブランド薬とジェネリック薬」の章についても、日本における状況と異なる場合がありますので、あらかじめご了承ください。

ジェネリック薬の詳しい情報については、日本ジェネリック医薬品学会のサイトをご覧ください。

www.generic.gr.jp]

- ・代替調剤に関する一覧のタイトル、および表上の太字部分(<http://merckmanual.jp/mmhe2j/sec02/ch017/ch017c.html>)に「注釈)米国で出版された原書に掲載されているジェネリック薬の代替調剤に関する一覧表は、米国の状況について記載されたものです。日本のジェネリック医薬品に関して述べたものではありませんので、あらかじめご了承ください。ジェネリック薬の詳しい情報については、日本ジェネリック医薬品学会のサイトをご覧ください。

www.generic.gr.jp]

との文言を挿入していただくことの提案を受け両者が合意いたしましたのでここにお知らせいたします。

2011年2月吉日
日本ジェネリック医薬品学会
代表理事 武藤 正樹

【お問合せ先】 社団法人 日本ジェネリック医薬品学会事務局 :担当/細川 修平
電話:03-3438-1073 /Fax:03-3438-1013 / Email:hosokawa@ge-academy.org

万有製薬ホームページにおけるジェネリック医薬品解説記事について

日本ジェネリック医薬品学会
代表理事 武藤 正樹

貴社がホームページで紹介しているメルクマニュアル日本語版(<http://mmh.banyu.co.jp/mmhe2j/index.html>)において、ジェネリック医薬品に代替できないとする医薬品について解説し、表には医薬品名が記載されています。しかし、その内容には多くの不備が認められ、我が国においてジェネリック医薬品の使用に消極的な態度を示される方の根拠として、貴社のこの解説文および表が引用される場合が多々あり、科学的にジェネリック医薬品を考えて行こうとする「日本ジェネリック医薬品学会」としては、無視し得ない状況となっております。そこで、以下の理由から、貴社の見解をお聞かせ頂きたいと考えます。

各国におけるジェネリック医薬品の承認では、ジェネリック医薬品の有効性・安全性が先発医薬品のそれと「同等」であることを確認するために、化学的品質の同等性および生物学的同等性を求めています。しかも、先発医薬品メーカーが既承認の先発医薬品に替えて、その添加剤を変更した医薬品を開発する、あるいは、異なる剤形の医薬品を開発する、または、異なる主薬含量の医薬品を開発するなどの場合にも同様に、新たに開発されて先発医薬品の有効性・安全性が既承認先発医薬品のそれと臨床「同等」であることを確認するために、ジェネリック医薬品を評価する場合と全く同じ方法、規準で、化学的品質の同等性および生物学的同等性を求めています。

仮に、ジェネリック医薬品と先発医薬品間、あるいは、上記で述べたような新たに開発が行われた先発医薬品と既承認の先発医薬品間で有効性・安全性に問題が生じている場合、以下問題が発生している可能性があります。

- ①ガイドラインの化学的品質の同等性および生物学的同等性を規定している方法・基準が不十分である
- ②承認後、医療に提供されている製品に基準外の製品があるという品質管理が不十分である

どちらに属する問題であるかは、良く吟味されないと、議論が混乱します。

後者(②承認後、医療に提供されている製品に基準外の製品があるという品質管理が不十分である)であれば、それは、製造工程さらには流通過程での品質管理の問題であり、それは、先発医薬品、ジェネリック医薬品に関係なく共通の規準とシステムで実施されていますので、その実施上で生じた問題となります。そのため、後者の例は、個別論となります。表では米国で認められた例が挙げられていると考えます。降圧剤、経口投与用の抗ぜんそく薬、ステロイド錠剤、ホルモン、抗糖尿病薬、痛風を抑える薬、抗精神病薬、抗うつ薬、カリウム、その他の薬の項にあげられた内容です。それは、米国の中で解決されるべき内容であり、その事象を日本国民に示しても、意味のないことです。例え、外国で製造された製品がそのまま我が国で販売される場合も、我が国は個別に独立的に審査し、承認後も個々の製品に関する監視制度を運用しております。また、問題を見いだせば、我が国の制度に従って対処し、米国で問題のある製品が我が国の医療でそのまま用いられることはあり得ません。他国製品のトラブルを一般名で記載しても、我が国では何ら有用な情報とはなりません。一般名ではなく、具体的な製品名とロット番号を挙げた記載をすべきであり、しかも、その事象がどのように対応され、現在、米国の該当する製品はどうか対処されて現在に至っているかを記載すべきです。一般名で示される全ての製品が代替が出来ないとの印象を与えることは、誤解を生む原因となります。

また、表中に記載された医薬品には、FDA のオレンジブックでは A(薬剤師による代替調剤可)と記載されている製品が含まれており、この表で挙げられている医薬品の記載規準が明確ではありません。過去にあった例を、改善されているにも拘わらず、代替が不適切な医薬品としてあげられている医薬品名も見受けられます。ジェネリック医薬品を用いていけないリストにあげることは適当でないと考えます。また、オレンジブックで B(薬剤師による代替調剤不可)は米国での歴史的な経過、あるいは何らかのデータに基づいたFDAの行政上の対応であり、これは、我が国の医療に提供されている医薬品には全く該当しません。このように我が国の国民にはまったく意義のない製品の情報を一般的な表現で示すことは、ジェネリック医薬品という社会的存在全体に誤った認識を与えることになってしまいます。この解説文が、貴社の意図とは異なるとは思いますが、ジェネリック医薬品全体にたいし不安感を醸し出す論文となっているとの認識を深く持っていただきたいと思うところです。

次に、前者(①ガイドラインの化学的品質の同等性および生物学的同等を規定している方法・基準が不十分である)の問題点、即ち、ガイドラインの化学的品質の同等性および生物学的同等性を規定している方法、基準が不十分である場合です。表に挙げられた項の内、1938年以前に承認を受けた医薬品、中毒域と有効量の差がわずかな薬、エアロゾル製剤、特に抗ぜんそく薬、ステロイドのクリーム、ローション、軟膏の項が該当していると考えます。

1:1938年以前に承認を受けた医薬品

1938年以前に承認を受けた医薬品はオレンジブックにおいて薬剤師が代替調剤を行う対象から外しているということであると理解します。米国では制度として薬剤師に対し代替調剤を認めており、その対象とする医薬品のリストがオレンジブックに記載されています。歴史的経過、政治的配慮など種々の面から政策は決定されますので、そこから外されていることの是非などは一概には議論できません。米国の問題です。

2:中毒域と有効量の差がわずかな薬

中毒域と有効量の差がわずかな薬について、代替不可の医薬品とすべきと主張されています。この裏付けとなるデータ、研究結果が示されないまま記述されていますので、貴社のお考えの妥当性を判断することは残念ながら出来ません。このうち、表中にも記載がある循環器用医薬品、抗てんかん剤の一部については、米国の医薬品を対象とした臨床上の有効性、安全性の指標に基づいた研究をメタ解析した研究論文が発表され、臨床的に同等であると結論づけられています。

3:エアロゾル製剤

エアロゾル製剤について、米国では評価基準法を開発中であり、代替不可と表現しています。我が国も含め各国の共通のスタンスは、基本ガイドラインに従い、個々の医薬品の特殊課題については、現時点で最も妥当な評価方法で評価し判断することが行政的に行われています。不可知論的な議論を採用し、結論を引き延ばし、結果としてジェネリック医薬品が患者の手に届かない不利益が生じることは可能な限り避けなければなりません。このように、総合的な評価、判断の下に医薬品は承認されます。

4:ステロイドのクリーム、ローション、軟膏

ステロイドのクリーム、ローション、軟膏の製品が、皮膚反応で評価されていることに疑問を呈し、基剤によって効果が異なることから代替不可とすべき医薬品としています。ステロイド剤に関し皮膚を対象とした蒼白化現象はステロイド剤の効果判定法として広く世界的に認められており、我が国の「局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」にも収載された評価方法となっています。また、我が国のガイドラインでは、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤はそれぞれ異なる剤形として取り扱うとして規定しています。更に、我が国では、蒼白化反応だけでなく、角層中薬物濃度を測定し同等性を評価する方法も採用しています。また、表中には、基剤の効果を理由として挙げている点では、主薬に関係なく全てのクリーム、ローション、軟膏剤に対し、代替不可の主張を行うという趣旨と受け取ることが出来ます。ステロイド剤に限定して述べている点は、主張に一貫性がないと思われます。

このように、同等と判定する方法や規準に問題が有ると述べられる場合、先にも明らかにしましたように、この評価方法、評価基準は、ジェネリック医薬品の評価のみに適用しているものではありません。貴社のような先発医薬品メーカーが既承認の先発医薬品の添加剤を一部変更した医薬品を開発した場合、剤形を違えた医薬品を追加する場合、主薬含量を変えた医薬品を開発する場合、さらには、臨床開発中に前相まで用いていた治験薬の添加剤の変更、剤形の変更、含量違い製剤の追加など、以上挙げました全てのケースで、同じガイドライン、規準で評価を行っています。

仮に、前者を問題とされる場合、先発メーカーのそれぞれに該当する医薬品もすべて不安である、不可であると主張されなくてはならないと思います。その点で、ジェネリック医薬品のみに限定して述べられていることは、適切ではありません。

医薬品の正しい理解を拡げていくことが、メーカーにとっても重要な社会的責務であると思っております。しかし、ジェネリック医薬品の正しい理解を損なうような解説記事を掲載されていることに、深い憂慮の念を抱かざるを得ません。貴社の見解をお聞かせ下さると共に、適切なご対応を早急に望むものであります。

メルクマニュアル日本語版に関する6月23日付御社回答に対する弊会の見解について

日本ジェネリック医薬品学会
代表理事 武藤 正樹
2010年7月22日

2010年5月25日付けで、貴社ホームページに掲載されていますメルクマニュアル家庭版中のジェネリック医薬品に関する記事に関し、不適当な内容を指摘し、貴社の回答を要望いたしました。

それに対し、6月23日付で回答をいただきましたが、残念ながら、私どもが指摘した内容に対しての回答となっておりません。改めて、質問事項を明確にし、貴社の回答を求めたいと考えます。

先に、本学会は、ジェネリック医薬品に関し問題が有るとするならば、その問題は以下の二つに分類されると指摘し、

- ①ガイドラインの化学的品質の同等性および生物学的同等性を規定している方法・基準が不十分である
- ②承認後、医療に提供されている製品に基準外の製品があるという品質管理が不十分である

どちらに属する問題であるかを吟味すべきであると提起しました。そして、

後者(②承認後、医療に提供されている製品に基準外の製品があるという品質管理が不十分である)であれば、それは、製造工程さらには流通過程での品質管理の問題であり、それは、先発医薬品、ジェネリック医薬品に関係なく共通の規準とシステムで実施されていますので、その実施上で生じた問題となります。そのため、後者の例は、個別論となります。表では米国で認められた例が挙げられていると考えます。降圧剤、経口投与用の抗ぜんそく薬、ステロイド錠剤、ホルモン、抗糖尿病薬、痛風を抑える薬、抗精神病薬、抗うつ薬、カリウム、その他の薬の項にあげられた内容です。それは、米国の中で解決されるべき内容であり、その事象を日本国民に示しても、意味のないことです。例え、外国で製造された製品がそのまま我が国で販売される場合も、我が国は個別に独立的に審査し、承認後も個々の製品に関する監視制度を運用しております。また、問題を見いだせば、我が国の制度に従って対処し、米国で問題のある製品が我が国の医療でそのまま用いられることはあり得ません。他国製品のトラブルを一般名で記載しても、我が国では何ら有用な情報とはなりません。一般名ではなく、具体的な製品名とロット番号を挙げた記載をすべきであり、しかも、その事象がどのように対応され、現在、米国の該当する製品はどうか対処されて現在に至っているかを記載すべきです。一般名で示される全ての製品が代替が出来ないとの印象を与えることは、誤解を生む原因となります。

また、表中に記載された医薬品には、FDA のオレンジブックでは A(薬剤師による代替調剤可)と記載されている製品が含まれており、この表で挙げられている医薬品の記載規準が明確ではありません。過去にあった例を、改善されているにも拘わらず、代替が不適切な医薬品としてあげられている医薬品名も見受けられます。ジェネリック医薬品を用いていけないリストにあげることが適当でないと考えます。また、オレンジブックで B(薬剤師による代替調剤不可)は米国での歴史的な経過、あるいは何らかのデータに基づいたFDAの行政上の対応であり、これは、我が国の医療に提供されている医薬品には全く該当しません。このように我が国の国民にはまったく意義のない製品の情報を一般的な表現で示すことは、ジェネリック医薬品という社会的存在物全体に誤った認識を与えることになってしまいます。

と指摘しました。

しかし、今回の貴社の回答では、

「本書は、米国で出版された原書(英語版)を調訳したものです。医療や医薬品をめぐる状況は国・地域によって異なり、日本における状況を前提に書かれたものではないため、日本の現状にそのまま当てはめることができない記述を含んでいる可能性があります。また、一般の方向けの書物として平易な記述になっているとともに、日本語では必ずしも原文(英語)で表現された意図を厳密に反映しきれない場合があります。」

と回答されていますが、

この文章では、『日本の現状にそのまま当てはめることができない記述を含んでいる可能性』と、一般的な表現に留められています。先にも指摘しましたように、ジェネリック医薬品の個々の品質は、個々のメーカーの品質の問題であり、我が国のジェネリック医薬品の個々の品質に関し述べるのであれば、個別に指摘すべきと述べました。その点では、全く、私たちの指摘、問題提起を理解されていない回答になっています。『may not』あるいは『可能性』という曖昧に表現できる事項でないことは明らかです。このような表現を借りれば、あらゆる全ての医薬品を対象に言及できることになり、他社に対する不当な言及になると考えられます。このように、米国で過去に問題になった医薬品をあげて、いかにも我が国のジェネリック医薬品も同様の問題の『可能性』があります、と述べることは、不当に暗示的に他社の医薬品を非難するという、企業の倫理規範に抵触する行為であると判断できます。

平成 18 年 9 月に公正取引委員会が公表した、医療用医薬品の流通実態に関する実態調査報告において、先発医薬品メーカーによる後発医薬品についての説明という章があり、

- ・ 後発医薬品の使用例について事実に反する情報を提供する
- ・ 特定の後発医薬品についての製造上の欠陥があるなどといった情報について、後発医薬品一般についての情報であるかのような説明を行う
- ・ 試験においてまれに出た結果をもって、後発医薬品一般についてその品質が劣るかのような説明を行う
- ・ 同じ被験者に対し先発医薬品と後発医薬品を投与して比較すべき品質検査のデータについて、異なる被験者で比較したものをを用いて説明を行う

などを挙げ、これらの行為を排除すべき違反行為としています。

貴社のホームページの記述、また、今回の貴社の回答は、まさに、これらに該当する行為であると見ることができます。私たちが指摘したにも拘わらず、敢えて、同様の主張をされることは、厳しく批判されるべき行為とならないのかと危惧します。一般の治療法に関し標準的な治療を挙げ、国によって、患者によってはあてはまらない可能性があります、といったものとは全く異なる事項です。

以上より、最低、『この記事は米国におけることであり、日本のジェネリック医薬品に関し述べたものでない』ことを明記することを、改めて、提案させていただきます。

次に、前者(①ガイドラインの化学的品質の同等性および生物学的同等を規定している方法・基準が不十分である)の問題点、即ち、ガイドラインの化学的品質の同等性および生物学的同等性を規定している方法、基準が不十分である場合です。表に挙げられた項の中で、2: 中毒域と有効量の差がわずかな薬、について言及され、今回の回答でも、中毒域と有効量の差がわずかな薬について、患者に対し安定的に治療が行われている状況において、ジェネリック医薬品に変えることはすべきでないと主張されています。

この点は、色々議論が現在でも行われている事項ではありますが、この事項に関する、貴社のスタンスについて確認させていただきたいと思います。中毒域と有効量の差がわずかな薬物を含む医薬品が先発メーカーの医薬品の場合にも、先発メーカーがその医薬品の添加剤の一部を変更する、剤形を変更する、あるいは新たに剤形を追加する等を頻繁に行っていることはご存じのことと思います。その際、変更あるいは追加する前の既承認の医薬品と変更された、あるいは追加された医薬品の有効性、安全性の同等性の評価は、ジェネリック医薬品の承認を規定するガイドラインに基づき行われており、特に同等とする許容範囲を狭めることはしていません。その点からすれば、貴社の主張に立てば、先発医薬品は、承認後、一切添加剤の変更、剤形の追加等は行うこともしてはいけなく、そうしませんと、先発医薬品であっても患者の治療が維持できないという主張になります。あえて、お聞きしますが、貴社は先発医薬品においても、添加剤の一部変更や剤形追加を行うことはしない、また、してはいけなくと主張されるのでしょうか。また、従来から主張されてきたのでしょうか。もしそうでないなら、自社、あるいは先発メーカーが上記の変更を行っていることは容認、主張し、一方、ジェネリック医薬品に関しては危険であり、変更は認められないという主張になりますが、それは、どのような根拠で行われるのでしょうか。是非、その根拠を示していただくことを要望いたします。

このように、この事項はジェネリック医薬品のみに関わる内容ではなく、先発医薬品、ジェネリック医薬品の区別無く医薬品全体を対象とした課題であると考えています。しかし、『可能性』、『may not』といった曖昧な表現をされることによって、ジェネリック医薬品に対してのみ問題があると言及していることになっている現状を認識していただきたいと思います。その点で、全医薬品を対象にガイドラインの改定を主張されるのか、ジェネリック医薬品特有の課題であることを述べられるのか、これらの課題に対する貴社の明確な見解を明らかにすることが求められます。

以上、改めて、貴社の見解をお聞かせ下さい。