

平成 24 年 3 月 26 日

東京保険医協会
会長 拝殿 清名 殿

社団法人 日本ジェネリック医薬品学会
代表理事 武藤 正樹

「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」院内掲示用のポスター
に対する日本ジェネリック医薬品学会の意見について

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

東京保険医協会様におかれましては、保険医団体としての長年の活動に敬意を表すところであります。

さて、最近、貴協会ホームページに記載された『「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」院内掲示用のポスター』記載内容の多くについて、ジェネリック医薬品に関する大きな誤解が見受けられます。ジェネリック医薬品に関して長年にわたる活動を致しております、私ども一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会（日本学術会議協力学術研究団体、平成19年9月26日指定）としての見解並びにお願い等を、以下に述べさせていただきます。

ご意見並びにご批判等を賜れば幸いに存じ上げます。

敬具

記

1：新薬（先発医薬品）と「同じ成分、同じ効能」か？

新薬（先発医薬品）の承認申請では26項目のデータチェック。ジェネリックは有効性・安全性は新薬で確認済みなので、安定性・同等性等のみのチェック。だから、副作用のチェックがもれるなどまるまる同一ではありません、と述べられています。

ご存じのとおり新薬（先発医薬品）の承認審査にあたっては、これまで未知の有効成分を人体に投与するため、有効成分の化学的特性、薬理効果、毒性などの基礎検討、並びに、医薬品としての効能・効果、代謝経路、用法・用量の確認、副作用の調査などの試験を実施する必要があるため、チェック項目数が26になります。また、承認後においても市販後調査を通じで、さらに大規模かつ長期間の使用経験を経て、その医薬品の有効性、安全性の情報が収集、蓄積され、公的な知識となっていきます。

有効成分の物質特許が切れ、社会財産となった場合、その物質の基本的な情報は公的に既知の知識となっていますので、ゼロから検討し直すことは必要なく、医薬品として用いるためには、先発医薬品として用いられてきた品質と同等かそれ以上であることが確認されれば良いことになっています。そのために、有効性物質の化学特性、薬理効果、毒性などの基礎情報は、検討対象からは外します。

しかし、同じ有効成分を同量用いた場合でも、製剤の特性が異なると、臨床上的有効性、安全性は異なってくる可能性を有しています。その場合に利用しているのは、比較する両医薬品の血中濃度推移が重なった状態にあれば、例外なく、両製剤の臨床上的有効性、安全性は同等であるという、臨床薬理学の基本原則です。ですから、両医薬品の血中濃度推移が重なった状態にあれば、既存の医薬品にすでに蓄積され存在する有効性、安全性の臨床データは自動的に新規の医薬品の臨床データとしても利用できることとなります。

ジェネリック医薬品と先発医薬品の間で、投与した後の有効成分の血中濃度が重なっているかを確認する試験を、生物学的同等性試験と呼んでいます。この試験は、薬物動態を明らかにする試験ではなく、実質的には、臨床上的有効性、安全性が両者の間で『同等』であると判断することを目的とした『臨床試験』と位置づけています。

このような背景にあるため、ジェネリックメーカーが検討する項目は少なくなっていますが、そのことによって、医薬品の基礎情報が抜けているわけではありません。

この考え方は日本だけでなく米国、欧州など世界の標準的な考え方であり、全面的に有効性、安全性が同等であることを前向きに、しかも安全域を持たせて示すことができていると考えられています。

尚、先発医薬品でも承認後、製剤の添加剤を変更、あるいは剤形も変更することは多いのですが、その場合も主成分の量は同じで品質も同レベルにしていますので、ジェネリック医薬品と同じく、変更後の医薬品と変更前の医薬品の生物学的同等性が確認された場合には、先に用いていた医薬品の代替医薬品として、用いることができるとされています。先発メーカーが、カプセル剤からOD錠などに製剤を変更することはしばしばありますが、ジェネリック医薬品の場合と同様に、添加物の変更であるにも関わらず、しかも、患者を対象とした所謂、臨床試験データはとられていないにも関わらず、品質や有効性、安全性に疑問を投げかけることもなく、変更前と同じように患者に投薬されているという現実があります。ジェネリック医薬品を承認しているシステムには問題がないことを示す事実だと思っています。

また、先発医薬品もジェネリック医薬品も、その添加剤を変更するにあたって用いる医薬品添加剤は、第16改正日本薬局方（平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号）では、次のように規定しています。

「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または有用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない、また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。」

つまり、法律の規定で、添加剤は有効成分への薬理作用を示さず無害でなければならないため、添加剤を変更したとしてもその効能効果は言うに及ばず副作用においても影響を及ぼすことはありません。もちろん、患者さんの体質によっては、添加剤が原因でアレルギー反応などの副作用等を引き起こすことがまれにありますが、これは、先発医薬品であってもジェネリック医薬品であっても同様に起こりえることであり、医療関係者として等しく注意しなければならないことであると考えます。

2：ジェネリックの効能に“ばらつき”がある

新薬と比べるとチェック項目が少ないので、製法などが少し違っている場合があるとされていますが、これは全くの間違いです。先発医薬品であろうとジェネリック医薬品であろうと全ての医療用医薬品は等しくGMPの基準に合格した工場でのみ製造され、GMPの基準に従って製造管理が行われます。原材料が工場に入る時点から、最終製品が工場を出るところまで、各製造ステップでチェックされ、生データは保存され、定期的な査察の対象とされます。

また、同一有効成分を含み同一の効能効果、同一の用法用量の医薬品は製法を同じで

なければならぬとはされていません。異なっても、同等の品質を有し同等の有効性、安全性を有する医薬品の製造は十分可能です。また、最近では、先発医薬品の製造については先発自社の工場で製造せずアウトソーシングに出すことも多くなってきており、先発医薬品の製造を受注しているジェネリックメーカーが多くなってきています。

3：ジェネリックの効能格差は最大40%！

先発医薬品では効能格差が+5%～-5%の範囲、と述べられていますが、何を想定しておられるのか不明です。主成分の含量中のことを指されているのでしょうか。そうであればジェネリック医薬品も先発医薬品も同じです。

ジェネリックは許容範囲が+20%～-20%であり、効き目が強いものと弱いものがあります、と述べられています。

先発医薬品もジェネリックも、臨床データのばらつきの大きいことは不可避です。同じ平均値であってもその平均値を得た個々の値が大きくばらついている場合と、殆どばらついていない場合があるとしますと、前者の平均値は後者の平均値に比べ、信頼性が小さいということになります。そのことより、平均値の信頼性にも差があるとするならば、単に平均値の大きさの大小によってのみ評価することはできないことが分かります。信頼性を加味して、平均値の差を評価する、それが統計的に評価するということです。

そのため医薬品では、信頼区間を用いて評価を行っています。平均値間が殆ど離れていない場合でも、信頼性が低い試験を行いますと測定されている平均値の差に信頼性がないわけですので、平均値の差の真値が存在するであろうとする区間は広くならざるを得ません。そうすれば、両製剤間の比較を比で表現した場合には80-125%（あるいは、差として表現した場合は-20%から+20%）の範囲からはみ出ることになって、この場合は、同等であると言える状況にはないとなります。信頼区間法で『同等』と判断された場合は、積極的に『同等』と評価できている方法となります。

具体的には、信頼区間の両端の値は、測定値の平均値（両製剤間の差、あるいは両製剤間の比）を中心に、両側、誤差に約1.7-1.9付近の値をかけた値（この値が大きくなるほど、測定値の平均値の信頼性は小さいこととなります）を上げた値（実際には平均値にマイナスあるいはプラスした値）にしています。この方法で80-125%（あるいは、差として表現した場合は-20%から+20%）の範囲に入るためには、実質、製剤間の平均値の差（絶対値）は3-4%以下ぐらいに抑えられていないと合格しないことが、実際のデータでも確認されています。また、差として-20%から+20%の範囲内ということは、ジェネリック医薬品だけが最大40%違っていても良いと言うことではあり得ません。標準医薬品（先発医薬品）を基準に、ジェネリック医薬品が取り得る範囲は20%以内でなければならぬとしていますので、ジェネリック医薬品が40%も動けば信頼区間からはみ出してしまいます。

また、臨床効果・副作用の指標の発現中も同じだとはしていません。一般に血中濃度

と効果・副作用の関係は、血中濃度の変化に対し、その結果現れる効果・副作用の変化はより小さくなるという関係にあります。その点では、臨床上の作用からすると、厳しすぎるほどの制限を行って、臨床上の効果、副作用の同等性を保証していると考えています。

このようにポスターに示されている+5%~-5%と-20%~+20%の指摘はそもそも比較設定に誤りがあり、それを持って効き目の強弱の差があるとの指摘は誤りと言えます。

また、繰り返しになりますが、先発メーカーが先発医薬品の添加剤を変更した場合も、製剤を例えばカプセル剤から錠剤に変更した場合も、ジェネリック医薬品と同じく、変更前の医薬品と変更後の医薬品の血中濃度のパラメータ値の差の平均値の90%信頼区間が-20%~+20%、比で表現した場合には80-125%に収まることが確認された場合には、同等な医薬品として承認されております。その場合には、医療の現場で、変更後の医薬品に効き目が強いものと弱いものがあるのご指摘やご不審の声を聞いたことがありません。

4：薬局でよく効くジェネリックはもらえるのか？

薬局ごとに採用しているジェネリックは違っていて、よく効くジェネリックを調剤してもらえらるとは限りません、と述べられています。

ジェネリック医薬品は先発医薬品と同等で代替できると確認された上で承認され販売されています。医薬品として、よく効く、効かないということは有りません。貴協会もそのような医薬品の存在を許容されているとは思えませんが、もし先発医薬品と比較して「よく効く」または「効かない」医薬品があれば、いずれの場合も先発医薬品と同等効果ではないため、製造中止となります。

ジェネリック医薬品間、あるいは、あるジェネリック医薬品と先発医薬品間で異なるとしましたら、色、形、保存性、飲みやすさ、味などが異なる可能性があります。治療に用いる主成分を医師が選択していただければ、ジェネリック医薬品間のそれら製剤特性上の違いまで医師に調べていただかなくても、薬剤師は、患者さんの気持ち、反応をお聞きし、観察することによって、最も妥当な医薬品を選択できる情報源と職能を持ち、また、そのための教育も受けているため、安心して任せられると思います。

また、一般名による処方箋記載が進められています。主成分は一般名で医師が選択し、個々の医薬品は薬剤師が選択するという合理的な制度に是非、ご理解をいただきたいと思えます。

以上、貴協会作成の「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」ポスターに関するご認識に対して、日本ジェネリック医薬品学会の意見を述べさせていただきました。

我々は、貴協会発行のポスターにつきまして、残念ながらその内容が患者さんに対し

て誤解をもたらす可能性が高いとの認識を持っております。

そのため、貴協会に於かれましては、早急な現在のポスターの回収または内容の変更の検討をしていただきますよう、何卒お願い申し上げます。

最後に、日本ジェネリック医薬品学会におきましては、微力ながら先生方への情報提供を含めまして、今後とも地道にジェネリック医薬品を含めた医薬品適正使用に向けて、学術活動を続けて参る所存であります。

末筆ながら、貴協会の今後ますますのご発展を祈念致しております。

以上