

〔一般論文〕

米国におけるジェネリック医薬品 代替調剤と薬剤師の役割

陳 恵一 CHIN KEIICHI, Pharm.D.

CJC ファーマ（株）代表取締役 明治薬科大学客員教授

Summary : In Japan, with the progress of rapid growth of aging society, the medical expenditure has increased and recorded the highest, 32 trillion yens, for the 2005 fiscal year. Under this circumstance, the use of generic drugs has been promoted in several ways. For example, the prescription format has been changed to a new format since April 2006, so that prescribers can now designate if the prescribed medications can be substituted by generic drugs and dispensed at pharmacies. However, many practitioners (physicians, pharmacists) seem to be confused and concerned about the quality and equivalency of generic drugs or other related issues.

On the other hand, generic drugs have already been used widely in other countries. For example, the share of generic drugs in the US has now reached more than 50%. This has been achieved through establishing the quality and equivalency of generic drugs, publishing so called "Orange Book" by FDA (Food and Drug Administration), enacting the generic substitution laws as well as Hatch-Waxman Act that enabled the cost reductions of generic drugs in the US.

As a matter of fact, Japan seems to have adopted many of those establishments made in the US with some differences. Knowing those backgrounds and facts of generic drugs may relieve some of the practitioners' concerns about the quality and equivalency or other related issues.

In generic substitution practices, pharmacists' roles are essentially important. They need to choose appropriate generic drugs and provide cares based upon individual patients' needs.

本邦においては、高齢化が益々進み、2005年度の医療費は32兆円に達し過去最高を記録した。そうした状況下、ジェネリック医薬品の利用が推し進められている側面がある。具体的には、2006年4月より処方箋様式が変更になり、医師が同意署名すればジェネリック医薬品の薬局での代替調剤と可能となった。しかし、医療現場では、そうしたジェネリック医薬品の品質や同等性などに対して不安を持ち混乱している状況が少なからずあるようだ。

一方、ジェネリック医薬品は、既に多くの国で広く普及している。例えば、米国においてはジェネリック医薬品のシェアは50%を越えている。この普及に至るまでには、同等性や品質の確立、FDAによる「オレンジブック」の発行、代替調剤法、ジェネリック医薬品のコスト削減を可能にした Hatch-Waxman 法などの成立などの過程があった。

本邦においても、いくつかの違いは存在するものの、これら米国におけるジェネリック医薬品普及のための体制を多く取り入れている。医療現場で、こうした背景や事実が共有化されれば、ジェネリック医薬品の品質や同等性などに対する不安はある程度軽減されるかもしれない。

ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割は非常に重要である。個々の患者に応じて適切なジェネリック医薬品の選択し対応をする必要がある。

key word : generic drugs, pharmacist, substitution law

1. はじめに

本邦においては、高齢化が進み、2005年度の医療費が32兆円を超え最高を記録した。そうした背景の下、ジェネリック医薬品推進の動きが本格化し

ている。具体的には、2006年4月より処方箋様式が変更になり、処方医が処方箋にジェネリック医薬品への変更同意する欄に署名すれば薬剤師がジェネリック医薬品に変更して調剤すること（ジェネリック医薬品代替調剤）が可能となった。病院においても、DPC（Diagnosis Procedure Combination）化が進み、ジェネリック医薬品の利用が増えている。また、国民も医療費の自己負担割合が増えたことも

* 〒204-0004 東京都清瀬市野塩 2-522-1 明治薬科大学
TEL: 042-495-8611 (代)
E-mail: keiichi@cjcpharma.com

あり、ジェネリック医薬品による薬剤費削減を求める動きが出てきている。

しかし、医療現場では、そうした薬剤費抑制を求めるプレッシャーの中、ジェネリック医薬品の同等性や品質等に対する不安、ジェネリック医薬品の情報量の少なさに対する不満¹⁾、さらにはジェネリック医薬品代替調剤による在庫増加等の現実的な負担を感じながら、ジェネリック医薬品代替調剤を行っているのが実態のようだ。

そこで、既にジェネリック医薬品のシェアが50%を越えている米国の例を参考に、こうした本邦が抱えるジェネリック医薬品の問題と薬剤師の役割について考えてみたい。

2. ジェネリック医薬品代替調剤法について

米国を含め多くの国で、ジェネリック医薬品代替調剤が既に実施されている（表1を参照）。米国では、ジェネリック医薬品調剤は、一般名処方ではなく、代替調剤によって行われている²⁾。米国の薬事関係法規は州によって若干違うが、表2にカリフォルニア州の代替調剤法（Generic Substitution Law 又は Drug Selection Law と呼ばれる）の概要を示す³⁾。

本邦においても、2006年4月より部分的ではあ

るが代替調剤が可能となったが、米国の代替調剤と比較していくつか大きな違いもある。

代替調剤の可否について（処方箋様式）

まず、本邦の場合、処方医が代替調剤に同意署名した場合のみ薬剤師による代替調剤が可能となっているのに対し、カリフォルニア州の場合は処方箋上に処方医等の「代替調剤不可（Do Not Substitute）」等の記載がない限り代替調剤可能となっている点である。本邦ではジェネリック医薬品代替調剤可能な処方箋の割合はまだ少ないが、カリフォルニア州の場合ほぼ全ての処方箋で代替調剤が可能となっている。この差は、この処方箋様式の違いに因るところが大きい。

ジェネリック医薬品代替調剤可能な処方箋の割合は、薬局の在庫に大きく影響する。米国の場合、ジェネリック医薬品のみを保険適用にする医療保険が多いこともあるが、特許の切れた薬はジェネリック医薬品でほぼ対応できるため在庫はそれ程増えない。薬局も処方箋を面で受けることが可能だ。一方、本邦においては、先発医薬品とジェネリック医薬品の両方を在庫する必要があるため、薬局の在庫が増えてしまう状況が生まれている。

責任の所在

その他の違いとして、代替調剤における責任の

表1 海外と日本のジェネリックのシェア・制度の比較²⁾

	米国	ドイツ	イギリス	フランス	日本
ジェネリックのシェア(数量)	52%	50%	52%	12%	12%
ジェネリックのシェア(金額)	9%	29%	17%	3%	5%
代替調剤	○	○	△	○	×→△
一般名処方の慣行	×	○	○	△	×

（出典：大和総研、後発医薬品業界の現状と将来展望 2005 を参考）

表2 カリフォルニア州における代替調剤法の概略³⁾

- 薬剤師は「調剤変更不可 (Do Not Substitute などのような記述がある場合)」と指定されていない限りジェネリックを選択し調剤出来る。
- ジェネリックとはブランド名の薬と同じ活性成分、同じ量を含み、同じ剤形(カプセルであればカプセル)の薬。
- 患者の同意が必要。
- 安くなくてはならない。
- 代替調剤によって発生する問題の責任は処方した医師ではなく薬剤師にある。

所在の明確化の有無がある。カリフォルニア州の代替調剤法では、代替調剤によっておこる問題の責任は薬剤師にあり処方した医師（等）にはない、と明文化されている。ただし、この代替調剤における薬剤師の責任は、ジェネリック医薬品の副作用をも薬剤師が責任を持つということではない。後述するように、ジェネリック医薬品では不活性成分、外見、名称等は先発医薬品とは違う。薬剤師が、そのような違いを意識し個々の患者に対してジェネリック医薬品代替調剤の可否判断やジェネリック医薬品の選択等を、責任を持って行うという意味である。例えば、シロップ等の液剤は味覚等が違う場合があり、活性成分が同じでもコンプライアンスに違いが出てくることが起こり得る。こうした対応は、実際の薬の性状等を容易に知りえる薬剤師だからこそ対応できる部分でもある。

一方、本邦においては、そうした責任の所在が未だ明文化されていない。代替調剤によって生じる問題を処方医が全て負うのであれば、当然のことながらジェネリック医薬品銘柄の指定が起きてくる。実際、ある大学病院では、近隣の薬局に対して代替調剤すべきジェネリック医薬品銘柄を予め指定し通知し始めている。ジェネリック医薬品は、ひとつの成分に30種類以上の製品が存在する場合もある。もし、個々の医療機関がジェネリック医薬品銘柄指定を始めれば、特に、かかりつけ薬局における代替調剤自体が不可能になる危険性があり、医薬分業の崩壊にも繋がりがかねない。

以上のように、米国の代替調剤法との処方箋様式の違いや責任の所在の明確化の有無は、薬局の在庫のみならず医薬分業自体の存続にも影響を及ぼしかねない、非常に重要な意味を内包している。

3. ジェネリック医薬品の同等性や品質について (オレンジブックについて)⁴⁾

米国においても、かつて、ジェネリック医薬品の同等性や品質は大きな問題であった。同等性とは一体何なのか、そういった基本的な判断基準から考える必要があった。30年以上前には、国による統一基準もなく、薬事関係法規を管理する各州自治体は大きく混乱していたようだ。

そこで、1980年に米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）が、通称オレンジブックと呼ばれる Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations⁴⁾ という本を発行し、初めて国の判断基準を示した。表3に、現在の米国オレンジブックにおけるジェネリック医薬品の同等性の判断基準の概要を示す。本邦においても、近年、日本版オレンジブックが発行されている。外見や不活性成分について

米国版オレンジブックでの同等性とは、治療上の同等性であり、活性成分の同等性が重要であり、外見や不活性成分は同等である必要はないとしている。実際、多くのジェネリック医薬品は、先発医薬品がカラフルで様々な外見の薬が多いのに対し、白色で円形の錠剤が多い。

同等性について（生物学的同等性）

治療上の同等性を決めるのは活性成分であり、同等性判断にはその活性成分の生物学的同等性試験結果が用いられている。治療効果の同等性は、対象医薬品との大規模比較臨床試験によっても評価することも可能かもしれないが、後述する Hatch-Waxman 法を踏まえた ANDA（Abbreviated New Drug Application、簡素化された新薬承認申請）に基づいて、活性成分の生物学的同等性（薬の吸収速度と量

表3 米国オレンジブックにおける治療上同等なジェネリック医薬品の定義の概略⁴⁾

- 製剤的に同等な薬 (pharmaceutical equivalents)
 - － 同じ剤形で同量の活性成分を含み、品質、純度などの基準を満たす
 - － GMP にそって製造されている
- 生物学的に同等な薬 (bioequivalents)：AUC, Cmax
 - － クロスオーバー試験、健常者が対象、80-125% (90%信頼区間)
- 不活性成分 (匂い、味、防腐剤、色)、形、錠剤の割線の有無、有効期限の違いはあるが、FDA は「同等な臨床効果と安全性が十分期待できると信じている」としている。

の同等性)の試験結果をもって治療上の同等性を判定している。経口薬であれば、ヒトにおけるクロスオーバー比較試験を統計処理して判定する。この試験は比較的少人数のヒトを対象とした試験であるため、ヒトの個体差をキャンセルするためにクロスオーバー試験が用いられている。

判定結果は、A判定(同等とみなされる)とB判定(同等でない、或いは、同等とみなすには十分なデータがない)であらわされている。経口薬であれば、AUCやCmaxなどの生物学的同等性試験データを基に治療上の同等性を判定することは可能であるが、例えば、外用薬やインヘラーなど、局所的に作用する薬に関しては、*in vitro*試験等を用いた判定が必要になる場合もあり、血中濃度測定をもって行う単純な生物学的同等性試験では不十分な場合がある。従って、以前は、B判定のジェネリック医薬品は相当数あった。さらに、徐放製剤などにおいても、AUCやCmaxだけでは判定できない、製剤上の特性の違いも考慮した要因を入れた試験の必要性があったため、こうしたB判定結果が用いられてきた経緯があるようだ。

本邦のオレンジブックも、こうした米国版オレンジブックに準じており、生物学的同等性を判断要因にしている。さらに、異なる条件での溶出試験を用いて判定している。ただし、本邦ではA判定やB判定はない。これは、米国でオレンジブックが1980年に発行された当時は、上記のような様々な生物学的同等性判定方法が確立されていなかったためB判定が必要であったのに対し、本邦でのオレンジブック発行時点では、それらの同等性判定試験が既に確立されているためだと言われている。

品質について

すべてのジェネリック医薬品は、先発医薬品と同様に、GMP基準に添って製造されることが前提となっている。従って、ジェネリック医薬品の品質に関しては問題とならない、というのがFDAの基本的な見解であるようだ。もちろん、GMPに適さない不適切な医薬品が製造された場合は、市場から回収されなければならない。実際、米国では、先発医薬品、ジェネリック医薬品に関わらず、リコールが比較的頻繁に発生している。

4. ジェネリック医薬品の情報量について (Hatch-Waxman法の成立⁵⁾)

ジェネリック医薬品使用にあたって、医療現場でよく聞かれる問題として、その医薬品情報量の少なさが挙げられている。実際、ジェネリック医薬品の添付文書には臨床試験結果などは記載されていない場合が多い。また、ジェネリック医薬品メーカーにそれらの試験結果を問い合わせても、データを持ち合わせていないと回答される場合があるようだ。そうした状況から、ジェネリック医薬品メーカーの姿勢あるいはジェネリック医薬品自体への信頼に対する不安が助長されている可能性がある。

Hatch-Waxman法と申請簡素化(ANDA: Abbreviated National Drug Application)

米国では、1984年頃まで、ジェネリック医薬品の新薬承認申請に際して先発医薬品とほぼ同じ試験結果の提出が求められ、ジェネリック医薬品の開発費用が先発医薬品と同じようになり、ジェネリック医薬品の価格がそれ程安価でない時期があった。そのため市場で寡占状態にある先発医薬品に対抗できず、特許が切れた後に本来確保されるべき公平な競争が損なわれ、結果として、国民の不利益につながっていると考えられた。

そこで、特許で既に明らかにされている臨床試験効果や毒性試験結果に対しての提出を課すことは不必要であり、その代わり、ジェネリック医薬品メーカーに対してはヒトにおける生物学的同等性試験結果の提出を求めるという、合理的な判断を行った。さらに、先発医薬品に対しては、特許の延長を行い新薬開発のモチベーション維持も図ることを盛り込んだ、Hatch-Waxman法が出来た。この法律により、国民は「安価な薬」と「新しい薬」の両方を手にすることができるようになった、と言われている。

本邦におけるジェネリック医薬品の新薬承認申請も、この米国のHatch-Waxman法を受けたANDAとほぼ同じ内容となっている。表4に先発医薬品とジェネリック医薬品の承認申請書類の比較⁶⁾を示す。ジェネリック医薬品には多くの試験が免除され、その代わりに生物学的同等性が課せられているのがわかる。医療従事者もこうした背

表 4 先発医薬品とジェネリック医薬品の新薬承認申請書類の比較⁶⁾

	添付資料		新薬	ジェネリック	
イ	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等	1	起源又は発見の経緯	○	×
		2	外国における使用状況	○	×
		3	特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×
ロ	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	1	構造決定	○	×
		2	物理的・化学的性質等	○	×
		3	規格及び試験方法	○	○
ハ	安定性	1	長期保存試験	○	△
		2	苛酷試験	○	×
		3	加速試験	○	○
ニ	急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性	1	単回投与毒性	○	×
		2	反復投与毒性	○	×
		3	生殖発生毒性	○	×
		4	変異原性	○	×
		5	がん原性	△	×
		6	局所刺激性	△	×
		7	その他の毒性	△	×
ホ	薬理作用に関する資料	1	効力を裏付ける試験	○	×
		2	一般薬理	○	×
ヘ	吸収、分布、代謝、排泄	1	吸収	○	×
		2	分布	○	×
		3	代謝	○	×
		4	排泄	○	×
		5	生物学的同等性	×	○
ト	臨床試験の試験成績	臨床試験成績	○	×	

(出典：日本製薬工業協会, DATABOOK 2004)

景や事実の共有が必要と思われる。

添付文書と三次資料の利用

本邦において薬の情報源はこれまで添付文書が主であった。これは、適応症など、公的文書的な性質の添付文書情報に従って薬物治療を行う必要がある保険制度によるところが大きいと考えられる。

一方、米国においては、エビデンスに基づいた適応外薬物治療はよく行われる。例えば、アスピリンが血栓予防薬としていち早く使用できていたのはこうした状況があったからなのであろう。

こうした事情から、米国では、薬の情報源として、添付文書よりも、むしろ、Drug Facts and

Comparisons や AHFS Drug Information などの書籍のような、医薬品情報が成分毎に包括的に書かれた三次資料を用いるのが一般的である（図 1 を参照）。両書は、ほぼどの薬局でも備えている必須情報源的存在で、成分毎に添付文書情報のみならず適応外使用等についてもエビデンスに基づいて記載されている。

本邦においても、先発医薬品と後発医薬品との情報量の違いもあり、こうした第三次資料等を情報源とする環境が今後必要になってくる可能性がある。

図1 米国の薬局で使われている三次資料



5. ジェネリック医薬品代替調剤における 薬剤師の役割と責任について

ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割は非常に重要だ。一成分につき数十種類のジェネリック医薬品があることも珍しくない。そうした中から適切なジェネリック医薬品を選択し代替調剤することだけでも大変だ。また、個々の患者に対応しなくてはならない。米国では、このような薬剤師や医療従事者の対応責任は、FDA（オレンジブック）や代替調剤法で明記されている。

例えば、ジェネリック医薬品は外見など先発医薬品と違い、割線の有無などの違いもある。そうした活性成分以外の違いが治療上重要になってくることがある。また、不活性成分も「稀に」アレルギー反応が起こる得るため、個々の患者に対応した薬剤師の対応が求められる。

さらに、薬剤名の違いも非常に大事だ。特に、本邦においてはこれまでジェネリック医薬品にも製品名があるため、患者が以前服用していた先発医薬品と違った薬であると誤解する可能性がある。最悪の場合、違う医師から同じ成分の薬を二重に処方され、調剤されてしまう危険性さえもある。こうしたことから、米国では、本邦における薬袋に相当する薬ラベルに製品名と成分名の併記が義務付けられている。

本邦においては、薬局間及び医療機関間の薬歴の共有化として「お薬手帳」が用いられているが、一つの成分で数十種類ある製品名を薬剤師がすべて目視で判断することは現実的には難しいかもしれない。将来は、IT技術やICチップを用いた電子媒体での成分ベースでの薬歴共有化が必要となっ

てくると感じる。

6. 今後

病院のDPC化が進み、価格の上で優位なジェネリック医薬品の使用が注目されている。さらに、高齢者の外来医療も今後包括化（定額制）を進めるとの厚労省の方針が決定したと報道されている。今後医療の包括化が進むと、同じ効果の薬であればより安価な薬剤を選ぶ努力が生まれ、ジェネリック医薬品の使用は益々増えていくことが考えられる。その際重要になってくるのが、EBM（Evidenced Based Medicine）のような科学的根拠に基づいた医療であり、さらに、医薬品採用担当者らのconflict of interest（利益相反）が起きないような環境作りである。

薬剤部や薬局は、包括医療下では、単に人件費のコントロールだけではなく薬剤費のコントロールが求められるようになっていく可能性がある。薬剤費は薬剤部や薬局の人件費に比べると莫大な金額であり、たとえ薬剤師が薬剤費コントロールのためより多くの時間と労力を使ったとしても、それ以上の薬剤費抑制効果をもたらすことは十分可能であり、医療費全体に与える経済的インパクトは大きい。そうした中、薬剤師に対する評価や報酬も必然的に変わってくる可能性がある。

さらに、EBMを中心とした医療が台頭すると、EBMに当てはまらない個々の患者に対する対応はこれまで以上に重要になり、薬剤師を含む医療関係者の倫理観が問われる程、忍耐強い対応が求められる時代が到来するかもしれない。「患者志向」という姿勢があらためて問われるかもしれない。

7. まとめ

本邦においては、ジェネリック医薬品の使用は今まさに始まったばかりである。医療現場では、ジェネリック医薬品の品質や同等性に対する不安や医薬品情報の提供不足に対する不満があるようだ。しかし、オレンジブックや生物学的同等性についての意味、ジェネリック医薬品の簡素化された新薬承認申請などの事実が、医療現場で広く共有されれば、かなりの部分でこうした不安や問題は解消されていくかもしれない。その上で、科学的根拠に則った議論をキチンと積み重ねていく必要があるのだろう。

ジェネリック医薬品代替調剤における薬剤師の役割は、包括化医療が進む中、個々の患者に「患者志向」で対応することが求められ、今後益々重要になってくると考えられる。

今回、米国におけるジェネリック医薬品の現状や薬剤師の役割を参考に、本邦におけるジェネリック

代替調剤の現状を考えてみた。一薬剤師としての私見が入っていた部分もあるかもしれないが、医療現場で活躍されている方々に何らかの一助になれば幸いである。

参 考 文 献

- 1) 日本医師会, ジェネリック医薬品に関わる緊急調査についての結果
http://www.med.or.jp/teireikaiken/20060912_1.pdf
- 2) 大和総研, 後発医薬品業界の現状と将来展望 2005
<http://www.dir.co.jp>
- 3) California Board of Pharmacy, Lawbook for Pharmacy
http://www.pharmacy.ca.gov/laws_regs/index.htm
- 4) FDA, Electronic Orange Book
<http://www.fda.gov/cder/ob/>
- 5) History of Federal Regulation: 1902-Present
<http://www.fdareview.org/history.shtml>
- 6) 日本製薬工業協会, DATABOOK 2004
<http://www.jpma.or.jp>