

〔総 説〕

ジェネリック医薬品品質情報検討会において検討された公表論文を対象とした ジェネリック医薬品の有効性・安全性の情報の評価 - その2

Evaluating Information on the Efficacy and Safety of Generic Drugs from Published Articles Examined by the Generic Drug Quality Information Study Group - Part2

緒方 宏泰 HIROYASU OGATA

明治薬科大学名誉教授
日本ジェネリック医薬品学会理事

Summary : The purpose of this article was to evaluate the validity of the collected data, data evaluation methods and conclusions that have been drawn in articles discussing the quality, clinical efficacy and safety issues of generic drugs. Firstly, I created an evaluation flowchart. Among the articles discussing issues of drug quality, 51 of 52 articles evaluated drugs under different conditions than those specified in the standards. Among the 51 articles that evaluated the drugs under different conditions than those specified in the standard, only 1 article assessed justification of the study conditions or explained the rationale. I concluded that only 2 articles appropriately indicated quality issues of generic drugs produced by manufacturers. Among 42 articles that discussed issues of clinical efficacy/effects, approximately three-quarters of the articles did not involve the collection of data for comparison (22 articles only presented case reports and 9 articles did not include human data). I concluded that only 4 articles appropriately indicated issues of clinical efficacy/effects of generic drugs produced by manufacturers. This article revealed that an adequate understanding of the basic conditions for the evaluation of quality, efficacy and safety of drugs has not been achieved in either the academic or medical fields yet. It was also revealed that interactions between and integration of both the administrative and clinical research fields are critical issues to understand the quality and efficacy/safety status of generic drugs adequately, and to provide the necessary information to people in Japan.

Key words : Generic drugs, Basic conditions to evaluate quality of drugs, Basic conditions to evaluate efficacy and safety of drugs, Cisplatin nephrotoxicity, Running time of continuous hemodiafiltration (CHDF) with nafamostat, Side effects of ritodrine, Clinical efficacy of spherical adsorptive carbon, Bioequivalence of itraconazole

要旨 : ジェネリック医薬品の品質及び臨床上的の有効性, 安全性の問題点を提起している論文を対象に, 収集されているデータ, そのデータの評価法, 導かれている結論などに関し, それらの妥当性を評価することを本論文の目的とした。

* 〒105-6237 東京都港区愛宕 2-5-1
愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 37 階
(税理士法人 AKJ パートナーズ内)
日本ジェネリック医薬品学会事務局
TEL : 03-3438-1073 FAX : 03-3438-1013
E-mail : hi-ogata@wa2.so-net.ne.jp

[筆者略歴]

・学歴, 学位
1971年 3月 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了
薬学博士 (京都大学)

・職歴
1971年 4月 国立衛生試験所入所 (薬品部薬品第二室)
1980年 4月 国立衛生試験所薬品部薬品第一室室長
1985年 4月 明治薬科大学薬剤学教授
2009年 4月 明治薬科大学名誉教授

・賞罰
2004年 11月 日本私立薬科大学協会教育賞

2008年 9月 日本医療薬学会功労賞

2009年 3月 日本薬学会教育賞

・政府関係
厚生労働省 後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイド
ライン検討委員会委員
国立医薬品食品衛生研究所 ジェネリック医薬品品質情
報検討会委員
国立医薬品食品衛生研究所薬品部 客員研究員

・地方自治体関係
山梨県 後発医薬品安心使用促進協議会委員

・財団, 法人関係
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員

・学会, 研究会役員
学会長 : 日本アブライド・セラピューティクス学会
理 事 : 日本ジェネリック医薬品学会

評価するためのフローチャートをまず作成した。医薬品の品質を対象とした問題提起の論文のうち、規格に設定されている条件とは異なる条件で検討がなされている論文が52論文中51をしめていた。医薬品の規格に設定されている条件とは異なる条件で検討がなされている51論文中、その試験条件の設定理由を検討している、あるいは論拠を述べている論文数は1に限られていた。あるメーカーのジェネリック医薬品が品質上の問題点を有することを妥当に指摘できていた論文は2に過ぎないと評価した。臨床上的効果・作用を対象に問題提起を行っている42論文の内、比較のためのデータが収集されず、症例報告に留まっている論文数が22、ヒトデータが検討対象とされていない論文数が9と、おおよそ4分の3の論文を占めていた。あるメーカーのジェネリック医薬品が臨床上的効果・作用発現に問題が認められることを妥当に指摘できている論文は4に過ぎないと評価した。医薬品の品質及び有効性、安全性を検討するための基礎条件に関し、十分な理解がアカデミック、医療のそれぞれの領域で確立が十分ではなく、わが国においてジェネリック医薬品の品質、有効性・安全性の正確な状況把握と理解が国民に行き渡るには、行政研究と臨床研究のそれぞれの分野の交流、融合も重要な課題であることが明らかとなった。

キーワード：ジェネリック医薬品、医薬品の品質を検討するための基礎条件、医薬品の有効性、安全性を検討するための基礎条件、シスプラチンの腎毒性、ナファモスタットの持続血液濾過透析（CHDF）における running time、リトドリンの副作用、球形吸着炭製剤の臨床上的有効性、イトラコナゾールの生物学的同等性

IV. 公表された論文を評価するための フローチャート

ジェネリック医薬品の品質、臨床上的有効性、安全性に関係した事項、データについて、論文が言及する内容の妥当性を評価するための考え方を、その1（前号¹⁷⁾で述べた。

次に、ジェネリック医薬品に問題があるとしている論文について検討を加えることを目的に、提起されている問題点の評価を行うためのフローチャートを作成し、その流れに従って評価をまとめることを試みた。

1. 品質（Q）に関連した問題（トラブル）提起を 評価するためのフローチャート（Fig. 8）

提起されている問題が医薬品の品質を確保するために規定している規格設定事項であるかの検討

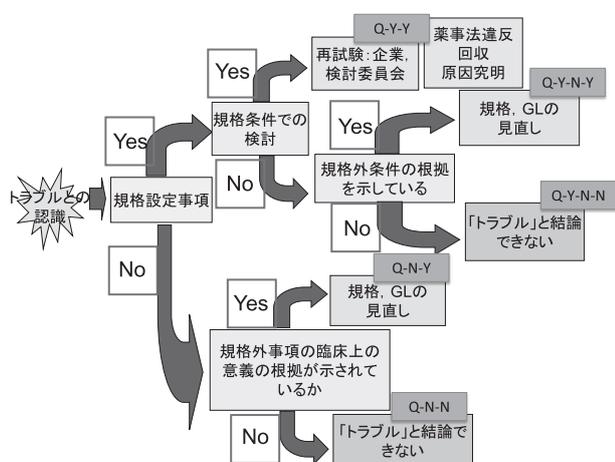


Fig. 8 品質に係る「トラブル」を評価するためのフローチャート

を行う。該当している場合、**Q-Y**、該当していない場合を、**Q-N**とする。Q-Yで、規格に設定されている試験条件で検討された結果である場合、**Q-Y-Y**とする。その場合には、規格内であっても新たな問題提起であるため、当該の企業あるいは第三者が再試験を行い、結果の妥当性を確認する。それでも、問題（トラブル）事項の発現が確認された場合、該当する医薬品は薬事法違反の医薬品であり、製品の回収、原因因子の検討と改善がなされるまでの製造販売中止の措置が執られる。

規格に設定されている試験条件以外で検討された結果である場合を**Q-Y-N**とする。この場合、規格に設定されている試験条件以外で検討された理由や、その試験条件と臨床事象との関連性が述べられているかによって、**Q-Y-N-Y**あるいは**Q-Y-N-N**とした。**Q-Y-N-Y**の場合には、設定されている規格の見直しや、場合によってはガイドラインの見直しをも指摘する内容になる可能性を有している。一方、**Q-Y-N-N**の場合には、著者が指摘した品質上の問題（トラブル）を臨床上的重要な問題（トラブル）とする根拠がなく、問題（トラブル）と結論するには至らないと判断できる。

他方、報告されているデータが、品質を規定するための検討対象外である**Q-N**の場合には、規格に設定されている試験条件以外の試験条件と臨床事象との関連性が述べられているかによって、**Q-N-Y**あるいは**Q-N-N**とした。**Q-N-Y**の場合には、設定されている規格の見直しや、場合によってはガイドラインの見直しをも指摘する内容になるかも知れない。一方、**Q-N-N**の場合には、著者が指摘した品質上の問題（トラブル）を臨床上的重要な問

題（トラブル）とする根拠がなく、問題（トラブル）と結論できるには至らないと判断できる。

ジェネリック医薬品品質情報検討会（第1回から第14回）において、文献調査結果にてジェネリック医薬品の品質に関係した問題指摘を行っているとした52論文（37有効成分）を対象に、フローチャートに従って、論文が示す問題提起の妥当性について評価を行った。なお、ジェネリック医薬品品質情報検討会では、品質等の問題を指摘する文献に対して、該当する製剤を製造販売する日本ジェネリック製薬協会の会員会社（一部会員外会社）の見解を記載し、検討会での協議に資料として供しているが、本論文では、著者が独自に検討した。検討を行った論文内容に関し評価結果をTable 1に示した。全論文について、フローチャートに従って分類分けした論文数をTable 2に示した。

Q-Y-Yは1論文のみであると評価した。グリクラジドの公的溶出試験法に沿った試験を行い得られた溶出試験データにおいて一部不合格のデータがあったとの報告¹⁸⁾である。該当する論文では試験を行った医薬品のロット番号が記載され、企業でも試験を行うなど、検討が進んだことが報告されている。一方、ジェネリック医薬品品質情報検討会で独自に溶出試験を行った結果が第7回に報告されている（第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会資料7-1¹⁹⁾）。論文において不適が指摘された医薬品も品質情報検討会では検討されており、すべて問題はないとされた。溶出試験データは試験条件によって変動しやすく、厳格な条件設定のもとに繰り返し試験が必要とされる。問題を指摘する文献に取り上げられていた医薬品は37に対し、品質情報検討会において測定された医薬品は24になっている。医薬品の規格に設定されている条件とは異なる条件で検討がなされている論文が52論文中51をしめていた。

医薬品の有効性、安全性に関する問題提起を行う場合、用いる試験条件と臨床上的有効性、安全性の

Table 2 品質に関係した「トラブル」報告の分類分け

Y-Y	Y-N-Y	Y-N-N	N-Y	N-N
規格条件	規格外条件：根拠あり	規格外条件：根拠なし	規格外事項：根拠あり	規格外事項：根拠なし
1	1	3	0	47

52論文, 37有効成分

関連性が確認されていることが基本的条件である。そのような基本的条件が欠けている試験法によって検出された差異については、臨床上的の意味が不明であり、臨床、問題があるとは判断できない。医薬品の規格に設定されている条件とは異なる条件で検討がなされている51論文中、試験条件の設定理由を述べている論文数は1に限られていた。医薬品の品質を検討する基礎条件の理解が、行政研究と臨床研究のそれぞれの分野で大きく異なっていることを示している。

2. 臨床効果・作用（C）に関連した問題（トラブル）

提起を評価するためのフローチャート（Fig. 9）

提起されている問題がヒトを対象としているかの検討が、まず必要である。動物モデル、*in vitro*試験などによるデータである場合をC-Nとし、臨床上的の問題（トラブル）が起こっているデータとは取り扱わない。ヒトを対象としているデータである場合をC-Yとし、そのデータが、先発医薬品とジェネリック医薬品との臨床指標の比較が可能なデータセットになっているかを判断する。比較のためのデータセットとなっている場合をC-Y-Y、比較のためのデータセットとなっていない場合、例えば、少数の症例報告などをC-Y-Nとした。C-Y-Nでは、ジェネリック医薬品として有効性、安全性の問題（トラブル）を有する医薬品との確認ができないとした。

比較のためのデータセットとなっているC-Y-Yの場合に、比較に用いられるデータセットが臨床上的の有効性、安全性を示すマーカーとして妥当である

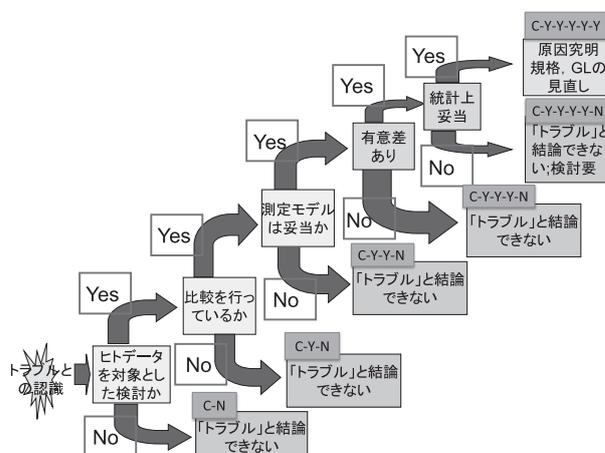


Fig. 9 臨床上的の効果・作用に関する「トラブル」を評価するためのフローチャート

Table 1 品質に関する問題指摘論文の評価結果

医薬品名	Y				N	品質情報検討会における検討
	Y-Y	Y-N-Y	Y-N-N	N-Y	N-N	
アトルバスタチン					規格外試験：開封条件での安定性	
アトルバスタチン					規格外試験：開放条件下での安定性	
アトルバスタチン					規格外試験：開封条件での安定性	
アマンタジン、チクロピジン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、プロチゾラム及びクラリスロマイシン					溶出：規格外条件、簡易懸濁	溶出試験：アマンタジン：4回、13回、チクロピジン：5回、13回、ロキソプロフェン：4回、プロチゾラム：4回、クラリスロマイシン：4回
イオバミドール					不純物：規格外条件	純度試験：第4回
クアゼパム					規格外試験：開封条件での安定性；退色	溶出試験：第13回
クラリスロマイシン					規格外試験：ドライシロップ粒子径	溶出試験：第4回
クラリスロマイシン					苦み、ザラツキ感、粒度別含量；規格外事項	
クラリスロマイシンドライシロップ					規格外：ドライシロップの粒度別含量、苦み	
クラリスロマイシンドライシロップ					規格外：ドライシロップ；味、分散性	
クラリスロマイシンドライシロップ／各種カルボシステイン製剤					規格外：苦み	
グリクラジド	公的溶出試験：ロットにより不合格					溶出試験：第7回
ケトプロフェン					規格外試験：直射日光暴露	
ケトプロフェンテープ					規格外試験： <i>in vitro</i> 放出試験、薬物動態学的モデル解析	
ゲムシタピン					規格外試験：溶解率	
酸化マグネシウム					安定性；無包装加湿条件	
ジプロピオン酸デキサメタゾン					規格外試験：混合後の析出	
スタチン製剤					規格外試験：安定性試験	
ステロイド外用剤					規格外：放出試験	
ステロイド外用薬					規格外試験：ヘアレスラットに背部皮膚を用いた <i>in vitro</i> の皮膚透過性	
セファゾリンナトリウム注射用					不純物：規格内	純度：第2回、第9回
セフトリアキソンナトリウム					規格外試験：溶解時間	
セフトリアキソンナトリウム注射用					規格外試験：生理食塩水に溶解後の不溶性微粒子	
テイコブラニン					成分含量比：規格内、たん白結合、FPIA測定値	成分含量比：第14回
テイコブラニン					抗菌力	成分含量比：第14回
テオフィリン					規格外試験：分割した徐放性錠剤の溶出	徐放錠溶出試験：第7回
ドネベジル					試験外試験：口腔崩壊錠の崩壊性	
トリアゾラム					規格外試験：溶出試験	溶出試験：第4回、含量：第4回
トリアゾラム錠、プロチゾラム錠及びフルニトラゼパム錠					粉碎、マウス投与	
トリクロルメチアジド					安定性；規格外試験	溶出試験：第9回
ナファモスタット					running time；規格外	純度：第2回
ニザチジン					規格外試験：加速安定性試験	
ニフェジピンの0次放出制御型製剤					溶出試験；規格外条件	溶出試験：第5回
バンコマイシン					溶解時間；規格外事項	
バンコマイシン含有骨セメント					用法外使用	
ファモチジン口腔内崩壊錠					安定性；規格外事項	溶出試験：第12回
ブシラミン		安定性、異臭				
ブラバスタチン			溶出試験：5分後値の比較			溶出試験：第4回
ブラバスタチン					簡易懸濁	溶出試験：第4回、含量均一性：第5回
フロセミド					光安定性に対する包装材料；規格外	
プロモクリプチン					溶出試験：規格外条件、ラット投与	溶出試験：第7回
ベザフィブラート徐放錠			溶出挙動；規格外 pH 条件			溶出試験：第11回
ベニジピン					不純物、簡易懸濁	溶出試験：第9回
マクロライド系ドライシロップ					規格外試験：ドライシロップ粒子径	
ラタノプロスト					規格外試験：房水内濃度、細胞障害性	
リマブロスタアルファデクス					規格外試験：開封時安定性	含量均一性試験：第5回
レボフロキサシン			溶出試験：試験液(pH12)			
ワルファリン					粉碎後の粒度分布；規格外試験	
球形吸着炭製剤					吸着性；規格外条件	吸着性：第4回
後発医薬品 82 剤					簡易懸濁	
抗がん薬注射剤					臨床試験データ	品質情報検討会見解：第3回
抗生物質					規格外試験：溶解に必要な時間	

場合には**C-Y-Y-Y**、妥当でない場合、**C-Y-Y-N**とした。比較対象とするデータが妥当な測定値である場合、その統計的な比較評価の結果から、有意な差が検出されている事項であるのか、有意な差は検出されていない事項であるのかを見る。それぞれ、統計上の検定の結果のみでは、臨床上の重要性が不明であるため、更に、検出力や臨床上の重要性を判断できる情報が加えられているかを見る。統計上有意差が検出され、同時に検出力、臨床上の重要性の視点からも、結果が受け入れられる条件にある場合、**C-Y-Y-Y-Y-Y**とする。原因究明を行い、その結果をもとに、品質規格設定のあり方やガイドラインの見直しをも要求する結果と判断できる。統計上有意差が検出されたが、検出力、臨床上の重要性の視点から見て、検出力が過大であると判断できる場合、**C-Y-Y-Y-Y-N**とする。臨床上の問題（トラブル）としては結論できないが、関連事項の詳細な検討が必要であることを示唆していると判断する。

統計上有意差が検出されず、検出力、臨床上の重要性の視点から見て、両者間に有意な差異がないと判断できる場合を**C-Y-Y-Y-N**とする。この場合には、問題（トラブル）としての認識が誤っていたことになる。ジェネリック医薬品品質情報検討会において研究報告を分類している方法からすると、統計的に有意な差が検出されておらず、ジェネリック医薬品に関する何らかの問題点に言及していない論文は、問題指摘論文として取り上げていないため、上記の分類においては、**C-Y-Y-Y-N**に該当する事例は落とされていると考えられる。各問題指摘論文の評価は、ジェネリック医薬品品質情報検討会で行われている評価結果を基に、各研究内容の評価を行ったが、場合によっては原著に戻り、独自に評価を行った。

検討を行った論文内容に関し評価結果を Table 3

に示した。全論文について、フローチャートに従って分類分けした論文数を Table 4 に示した。

全 42 論文の内、比較のためのデータが収集されず、症例報告に留まっている論文数が 22、ヒトデータが検討対象とされていない論文数が 9 と、おおよそ 4 分の 3 の論文が検討すべき条件を有していなかった。医薬品の有効性、安全性を検討する基礎条件の理解も、行政研究と臨床研究のそれぞれの分野で大きく異なっていることを示している。

C-Y-Y-Y-Y-Yに該当する論文として、シスプラチン、ナファモスタット、リトドリンの論文を挙げた。

シスプラチンの副作用評価を多数症例によって検討している論文が公表されてきているが、同一メーカーのジェネリック医薬品を対象に、先発医薬品と比してより多くの副作用（腎毒性）が発現しているとの結果（先発医薬品：n=296；ジェネリック医薬品：n=321²⁰⁾）と、発現に差が認められないとする結果（先発医薬品：n=499；ジェネリック医薬品：n=797²¹⁾）が発表されている。両報告ともにレトロスペクティブに行われた研究であった。また、製剤中の不純物に関する詳細な検討がジェネリック医薬品品質情報検討会（第 7 回報告¹⁹⁾）で行われた。日本薬局方（日局）原薬の純度試験に採用されている分析条件を準用した検討、承認申請書記載法で HPLC 法を用いた検討、ヨーロッパ薬局方（EP）の原薬の純度試験に準じた分析条件を準用した検討が行われたが、それぞれの分析条件においても製剤間で不純物に関し差異は認められなかった。以上の結果から、ある特定のジェネリック医薬品が腎毒性発現の要因を有しているとの結論には至っていない。

ナファモスタットでは、有効性、安全性に係わる事項の測定ではないが、あるジェネリック医薬品の

Table 4 臨床上の効果・作用に関係した「トラブル」報告の分類分け

ヒトデータが対象					ヒトデータが対象でない
Y-Y-Y-Y-Y	Y-Y-Y-Y-N	Y-Y-Y-N	Y-Y-N	Y-N	N
比較・測定対象・統計などが妥当	比較・測定対象などが妥当。有意差は示されているが統計上妥当性がない	比較・測定対象などは妥当。有意差は示されていない	比較などが妥当。測定対象が妥当でない	比較が行われていない	ヒトデータが対象とされていない
4	5	0	2	22	9

42 論文, 31 有効成分

Table 3 臨床上的の効果・作用に関する問題指摘論文の評価結果

医薬品名	Y					N	品質情報検討会における検討
	Y-Y-Y-Y	Y-Y-Y-N	Y-Y-N	Y-N	Y-N		
イトラコナゾール					2 症例報告		溶出試験, BE 試験 [先発]: 第 5 回
エダラボン注射剤						<i>in vitro</i> における 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DDPH) ラジカル消去活性	
オフロキサシン点眼薬 / マレイン酸チモール点眼液						角膜障害性, 家兎眼房水内移行動態	
クエン酸第一鉄ナトリウム					1 症例報告		
ケトプロフェン		健康成人への貼付後のテープ中残存量は, 4 及び 24 時間後とも先発品に比し後発品で有意に高く, 吸収率は先発品で 62%, 後発品で 20-44%であった					
ケトプロフェン						外袋の開封のし易さ, ライナー(フィルム)の剥がし易さ	
抗ヒスタミン剤					1 症例報告		
シクロスポリン					1 症例報告		
シスプラチン	腎毒性の頻度: CTC-AE の grade 2-3 の発現率は, 先発品群 9.4%, 後発品群 20.9% で有意差 (p<0.001) があつた						不純物: 第 7 回
シスプラチン		シスプラチンのジェネリック製剤が先発品に比べ腎毒性を増大させることは認められない					純度試験: 第 7 回
セラペプターゼ					1 症例報告		
ツロプテロール					症例報告		
ツロプテロールテープ剤						ラットの健常皮膚と剃毛後粘着テープで角質層を剥離した損傷皮膚	
ツロプテロールテープ剤						切り替え時の問題点の収集	
テルビナフィン					1 症例報告		
テルフィナピン					1 症例報告		
ナファモスタット	後発品の CHDF running time の有意な短縮を認めた						純度: 第 2 回
ナファモスタット					1 症例報告		純度: 第 2 回
ナファモスタット				トロンボテスト時間 (<i>in vitro</i>)			純度: 第 2 回
ニフェジピン徐放剤					透析中の本態性高血圧又は腎性高血圧患者 (77 名) が対象, 切り替えに伴う血圧の有意な変化は認められなかった		溶出試験: 第 5 回
ニフェジピン徐放剤					1 症例報告		
バンコマイシン	トラフ濃度						
ブラバスタチン						含量均一性, ウサギを用いた薬物動態及び薬理効果	溶出試験: 第 4 回, 含量均一性: 第 5 回
برانلカスト					1 症例報告		
برانلカスト水和物 / セフトレキシム					1 症例報告		
ブレドニゾロン					1 症例報告		溶出試験: 第 7 回
プロチゾラム					具体例の記載なし		溶出試験: 第 4 回, 定量試験: 第 4 回
ベニジピン					1 症例報告		
ヘパリン類似物質含有製剤				健康人乾燥皮膚モデル: 角層中水分量			
ベンズプロマロン		BUN 値においてのみ服用 9 年目において, 55 歳以上の患者で有意な上昇がみられた					
ホスホマイシン					1 症例報告		
メパロチン		切り替え前後で HDL-Chol においてのみ有意な低下が認められた					
ラタノプロスト点眼液						<i>in vivo</i> 試験 (家兎) の結果では, 後発品は先発品より角膜障害性が少なかった	
ラタノプロスト点眼液						家兎眼房水内移行濃度, 角膜上皮障害性	
リスバダール					1 症例報告		
リスベリドン					2 症例報告		
リトドリン					2 症例報告		純度試験: 第 2 回, 第 11 回
リトドリン					168 例中 11 例に投与中止, 有害事象 (動悸, 頻脈等の循環器系変化を除く)		純度試験: 第 2 回, 第 11 回
リトドリン	副作用発現率 (3.0 対 13.0%), そのうち肝機能障害発現率 (1.0 対 7.0%) のいずれも R (1 ジェネリック) 群が有意に高かった						純度試験: 第 2 回, 第 11 回
レボカバステチン						ラットのアレルギー性結膜炎モデル (ヒスタミン誘発モデル) 及び抗原 (卵白アルブミン) 誘発モデル	
レボフロキサシン					1 症例報告		
球形吸着炭		インドキシル硫酸 (IS) は, メルクメジン投与群に対してクレメジン投与群の方が有意に血清中濃度の低下率が大きかった					吸着性: 第 4 回

持続血液濾過透析（CHDF）における running time が先発医薬品に比して有意に短縮していることを認めたとする報告²²⁾がある。他方、製剤中の不純物に関する詳細な検討がジェネリック医薬品品質情報検討会（第2回報告²³⁾）で行われた。すべての製品は、その承認書規格、並びに15局第一追補のナファモスタットメシル酸塩の原薬の純度試験規格（ナファモスタットのピーク面積に対する割合として、各ピーク面積0.1%未満、総ピーク面積0.5%未満）にも適合したことが報告された。以上の結果から、ある特定のジェネリック医薬品が running time の短縮要因を有しているとの結論は得られていない。

リトドリンでは、製剤中の不純物に関する検討がジェネリック医薬品品質情報検討会（第2回報告²³⁾）で行われた。日局のリトドリン塩酸塩の原薬の純度試験を準用し検討された。10製品のうち、8製品については原薬の規格内であったが、2製品ではあるピーク値が原薬規格を超えていた。該当するピークの不純物が他製品に比べて多くなっている原因が加熱滅菌であり、リトドリンに亜硫酸イオンが付加したものであることが確認されたこと、製品の安全性に特段の影響はないと考えられること、これらの2製品では、より不純物が少ない製品を製造するために工程変更を検討していることがメーカーから報告された。第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会²⁴⁾において、より不純物が少ない製品を製造するための改善状況が報告された。改善された製剤について確認のため、再試験が行われ、その結果が第11回検討会²⁵⁾において報告された。検討の結果、不純物ピークは原薬規格内であり、不純物含量には問題がないことが確認された。

2013年、藤田、梅澤が、先発医薬品に比して、副作用発現率（3.0対13.0%）、そのうちの肝機能障害発現率（1.0対7.0%）のいずれにおいても、あるジェネリック医薬品において有意に高かったことを報告した²⁶⁾。レトロスペクティブに行われた研究であった。この論文結果を受け、更に検討を行うこととされた。第13回ジェネリック医薬品品質情報検討会²⁷⁾において検討結果が報告された。1) 当該病院における製剤の使用時期と投与群の背景因子について詳細な解析を行ったが、副作用との明確な関連は見られないこと、2) 昨年までの9

年間で同製剤の使用量は増加しているが、副作用の報告数に顕著な変化は見られないこと、3) 製造工程と原薬供給元の変更により不純物量が減少していること、が紹介された。審議において、報告内容は概ね妥当と考えられること、リトドリン製剤については欧州で有害事象の発現が指摘されており、全てのリトドリン製剤について注意深い使用が求められることが確認された。また、同社が品質の確保と臨床情報の収集に努めること、及びアレルギーの原因として指摘される添加剤（ピロ亜硫酸ナトリウム）を含まない製剤の開発を進めることが妥当との意見が出され、了承された。

C-Y-Y-Y-Yに該当する論文とはしなかったが、ジェネリック医薬品品質情報検討会が特別に検討した課題に、球形吸着炭製剤の有効性がある。患者を対象としたデータとして、球形吸着炭製剤の先発医薬品に比し、あるジェネリック医薬品のインドキシル硫酸やクレアチニンクリアランスに対する影響が異なることが報告された²⁸⁾。統計検定結果では、先発医薬品に比し、あるジェネリック医薬品の示す値が有意に劣る結果が示されているが、上述（本論文その1）したように、比率で変化を表現した場合、有意差が示されやすいなどの傾向があることも加味して判断することが求められる。同じメーカー製品のモデル物質の吸着性を含む物理化学的特性が先発医薬品と比して異なることが報告されている。

ジェネリック医薬品品質情報検討会では、ワーキンググループで検討を行い、検討結果を報告している（第2回²³⁾、第4回²⁹⁾）。報告書（第4回）では、「現在、市販されているジェネリック医薬品については、平成16年承認当時の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに則った先発医薬品との同等性試験のデータが示されており、また、企業の実施した使用成績調査結果からはその有効性が認められるものと考えられる。しかしながら、今回、吸着試験の実施された複数の尿毒症関連マーカーのうち、インドキシル硫酸は最もよく用いられるマーカーであり、あるジェネリック医薬品におけるインドキシル硫酸の吸着性がクレメジンに比較して低い点を考慮すると、両者の臨床効果に差が見られる可能性が否定できないことから、該当するジェネリック医薬品について製剤上の工夫等によりインドキシル硫酸の

吸着性を改善することは、その信頼性の向上にとって意味があると考え」と述べている。

ジェネリック医薬品品質情報検討会が発足する以前に、イトラコナゾールのバイオアベイラビリティが、先発医薬品に比しジェネリック医薬品で低い値を示す製品があるのではないかとの発表が行われていた。ジェネリック医薬品品質情報検討会は検討のためのワーキンググループを発足させた。あらためて、生物学的同等性試験を行うこととしたが、「先発製剤のロット間で溶出プロファイルのばらつきが大きいのではないかとの指摘が後発企業からなされたため、まずは先発企業において、先発製剤のロット間の生物学的同等性試験（健康成人における薬物血中濃度の比較試験）を行うこととし、品質再評価における標準製剤とほぼ同じ溶出プロファイルを示すロットの製剤を標準製剤とし、市販製剤の数ロットの中で最も速いロットの製剤を試験製剤として実施された。その結果、両ロットの製剤については、当該試験の指標となる最高血中濃度（Cmax）及び血中濃度-時間曲線下の面積（AUC）のいずれにおいても、生物学的に同等であると判定することができないことが明らかとなった。ただし、いずれのロットの製剤も承認規格には適合しており、薬事法上の問題は無い。」（第5回³⁰⁾）とされた。この結果を受けて、現在、先発メーカーが、製剤の品質が安定に製造されるための製法の検討、製剤の品質規格の検討を行っている。

V. まとめ

ジェネリック医薬品品質情報検討会では、わが国のジェネリック医薬品の品質及び臨床上的有効性、安全性が示す問題を提起している発表、論文を収集、評価してジェネリック医薬品が有する問題点を把握し、早急にその問題点を克服して、国民が信頼をもって使用できる基礎条件を作り上げるための取り組みを行っている。7年間14回の開催を通じて収集された論文を対象に、ジェネリック医薬品の品質、臨床上的有効性・安全性に関連した研究の概要を把握することを試みた。

医薬品の品質を対象とした論文では、規格に設定されている条件とは異なる条件で検討がなされている論文が52論文中51をしめていた。医薬品の有効性、安全性に関する問題提起を行う場合、用いる試

験条件と臨床上的有効性、安全性の関連性が確認されていることが基本的条件である。そのような基本的条件が欠けている試験法によって検出された差異については、臨床上的意味が不明であり、臨床上的問題があるとは判断できない。医薬品の規格に設定されている条件とは異なる条件で検討がなされている51論文中、その試験条件の設定理由を検討している、あるいは論拠を述べている論文数は1に限られていた。あるメーカーのジェネリック医薬品が品質上の問題点を有することを妥当に指摘できていた論文は2に過ぎないと評価した。

臨床上的効果・作用を対象に問題提起を行っている42論文の内、比較のためのデータが収集されず、症例報告に留まっている論文数が22、ヒトデータが検討対象とされていない論文数が9と、おおよそ4分の3の論文を占めていた。あるメーカーのジェネリック医薬品が臨床上的効果・作用発現に問題が認められることを妥当に指摘できている論文は4に過ぎないと評価した。

わが国においてジェネリック医薬品の品質、有効性・安全性の正確な状況把握と理解が国民に行き渡るには、行政研究と臨床研究のそれぞれの分野の交流、融合も重要な課題であることが明らかとなった。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 17) 緒方宏泰, ジェネリック医薬品品質情報検討会において検討された公表論文を対象としたジェネリック医薬品の有効性・安全性の情報の評価—その1, ジェネリック研究, 2015; 9: 73-84
- 18) 兼重晋, 有馬希, 松永直哉ほか, グリクラジド後発医薬品の製剤学のおよび治療学的同等性試験, 薬理と治療, 2010; 38: 1133-41
- 19) 第7回ジェネリック医薬品品質情報検討会（平成23年2月28日）, <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0014.html>（参照2016-5-25）
- 20) Sekine I, Kubota K, Tamura Y, et al. Innovator and generic cisplatin formulations: Comparison of renal toxicity, *Cancer Sci J*, 2011; 102: 162-5
- 21) Niho S, Yamanaka T, Umemura S, et al. Renal toxicity caused by brand-name versus generic cisplatin: A comparative analysis, *Jpn J Clin Oncol*,

- 2013; 43: 390-5
- 22) 丹羽英智, 橋場英二, 大川浩文ほか, 持続血液濾過透析施行時における抗凝固薬: メシル酸ナファモスタットの先発医薬品と後発医薬品との薬効効果の相違について, ICUとCCU, 2009; 33: 575-9
 - 23) 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成20年12月17日), <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0007.html> (参照 2016-5-25)
 - 24) 第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成25年2月25日), <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0013.html> (参照 2016-5-25)
 - 25) 第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成25年10月17日), <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0012.html> (参照 2016-5-25)
 - 26) 藤田裕, 梅澤聡, リンドルフ® 静注時は副作用発生の頻度が高率である: 塩酸リトドリンの先発医薬品と後発医薬品における副作用の比較検討, 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2013; 49: 288-94
 - 27) 第13回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成26年9月3日), <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0006.html> (参照 2016-5-25)
 - 28) 稲葉直人, 青柳誠, 棚瀬健仁ほか, 慢性腎臓病(CKD)患者の保存期における球形吸着炭の評価—先発医薬品クレメジン®と後発品メルクメジン®の比較, 日腎会誌, 2009; 51: 51-5
 - 29) 第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成22年1月14日), <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0009.html> (参照 2016-5-25)
 - 30) 第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会(平成22年9月15日), <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0008.html> (参照 2016-5-25)