

〔一般論文〕

我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の
臨床的同等性評価のレビュー研究Ⅰ：試験デザインの評価Review of Clinical Equivalence Evaluation between Innovator and Generic Products
in Japanese Clinical Studies I: Evaluation of Study Design塩見 真理^{*a}, 伊藤 永久佳^b, 緒方 宏泰^{a,b}MARI SHIOMI^{*a}, TOWAKA ITOH^b, HIROYASU OGATA^{a,b}^a 明治薬科大学薬剤学^b 明治薬科大学大学院臨床薬学専攻〔Received November 10, 2008〕
〔Accepted June 8, 2009〕

Summary : Eight Japanese clinical studies were conducted to evaluate the clinical equivalence between an innovator product and one of its generic products, and the articles were published from 1983 to 2006. We reviewed the study designs and statistical issues of these articles.

Six out of eight studies observed changes of laboratory test values in the same individuals before and after switching from an innovator product to a generic product. Only two studies out of eight were conducted with 0.8 or higher power of analysis, successfully showing clinical equivalence between these drugs. Whereas other studies were conducted with fewer subjects than the number required to detect a 20% difference with 0.05 of α and 0.2 of β .

Four studies on pravastatin formulations showed an equivalent level of laboratory data and their variance, with an insufficient number of subjects to detect a statistical difference. Two of them did not show a significant difference, whereas the other two showed significance differences. The former was a comparison of the differences in laboratory data before and after switching of the drug, and the latter was a comparison of change in the ratio of laboratory data before and after the switch. The latter was either with a higher α risk due to the fewer subjects sampled from a higher variable data or with a higher power of analysis, both suggests that the result shown in the latter may be not significant from a clinical viewpoint.

In this review, we concluded that most Japanese clinical studies evaluating the clinical equivalence between the innovator and the generic products published from 1983 to 2006 could not be acceptable because of their poor quality as clinical studies without reliable data.

Key words : generic medicines, clinical equivalence, study design, power of analysis, number of subjects

要旨：我が国において1983年から2006年に公表され、先発医薬品とそのジェネリック医薬品のひとつとの臨床的な同等性を評価している論文8報について、試験デザインや統計解析方法の問題点を検討した。8試験のうち6試験は、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替える前後で同一被験者内で臨床検査値を比較する試験として計画されていた。しかしながら、2試験のみが、0.8以上の検出力で試験が実施され、結果は先発医薬品とジェネリック医薬品が臨床的に同等であることを妥当に示していた。一方、他の研究では、0.8以上の検出力を得るために必要な被験者数より少ない被験者数で行われていた。プラバスタチンを対象とした4試験において共通して観察された臨床検査値の値およびその変動が同程度であり、統計的な差を検出するには不十分な症例数で実施されていたが、2試験は有意差が認められず、

* 〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

TEL・FAX: 0424-95-8869

E-mail: shiomi@my-pharm.ac.jp

残りの2試験では有意差が検出されるという、統計的には異なる結果を示していた。前者は検査値の差の比較で、後者は検査値の変化率の比較で統計解析がなされており、変動性が大きい集団から少数例を抽出した場合に α の過誤の増大が認められる可能性、あるいは統計解析上検出力が高くなっている可能性がある。以上、我が国において1983年から2006年までに報告された、臨床効果を指標にした先発医薬品とジェネリック医薬品の比較試験結果を系統的に評価した結果、ほとんどの報告で臨床試験の質が低く、信頼性のある情報の提供が出来ていないと判断した。

キーワード：ジェネリック医薬品、臨床的同等性、試験デザイン、検出力、被験者数

1. 緒論

ジェネリック医薬品とは、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含み、同一の投与経路から同一の用法・用量で投与される医薬品である¹⁾。すなわちジェネリック医薬品は、一般的に、作用発現部位中薬物濃度の時間推移がジェネリック医薬品と先発医薬品で類似していることを実証する生物学的同等性試験によって、先発医薬品と臨床上、有効性・安全性が同等であることが証明された医薬品であり、先発医薬品と臨床上、代替可能な医薬品として位置づけられる医薬品である。作用発現部位中薬物濃度、すなわち全身適用の場合には血中薬物濃度の時間推移が類似することによって臨床上の有効性、安全性の同等性を担保できるのは、作用発現部位中薬物濃度が臨床上の効果・作用の唯一の原因因子であるからである。結果として引き起こされる臨床上の効果、作用は多岐にわたり、発現の強度、発現の頻度も異なる。それらをすべてモニターし、先発医薬品とジェネリック医薬品間の差異を統計的に『同等』と評価することは非常に困難である。個体内変動が非常に大きいことと、作用によっては発現頻度が非常に少ないものもあるためである。一方、臨床上の効果・作用の唯一の源となっている作用発現部位中薬物濃度あるいは血中薬物濃度の時間推移は一元的に把握が可能であり、しかも、固体間、固体内の変動性が相対的に小さいことから、両医薬品を投与後に得られた薬物濃度の時間推移が類似していることに関する統計的評価は、少人数データによっても精度よく容易に行うことができる。これらの特徴から、先発医薬品とジェネリック医薬品の間の臨床上の同等性を実証する試験法としては、生物学的同等性試験が第一選択となっている。生物学的同等性試験においては、比較のための指標として臨床上発現するマ

ーカーを用いてはいないが、臨床上の同等性を積極的に科学的に実証するための試験となっている。ただし、全身適用でない医薬品で、作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替体液中薬物濃度が測定出来ない場合には、臨床上の効果・作用のマーカーを用いた薬理作用または治療効果に関する比較試験が行われる。海外でも臨床上の有効性・安全性の同等性を実証する方法は生物学的同等性によって行われる。しかも、先発医薬品とジェネリック医薬品の同等性を臨床上の効果で比較したメタ解析が実施された結果、臨床効果に有意な差は認められないとの報告がなされており⁶⁾、生物学的同等性が臨床上の同等性を保証していることが実証されている。

このように、ジェネリック医薬品の製造販売承認を受けるための試験は、作用発現部位中の薬物濃度、あるいは、それに代わる妥当な体液中の薬物濃度の時間推移を比較対象とする生物学的同等性試験によって殆どの場合に行われている。しかし、一方、医薬品の臨床上の同等性は臨床上の効果・作用を対象とした比較試験でのみ評価されるべきとの意見が我が国においてある。わずかであるが、研究的に、臨床上の効果の指標マーカーを対象として臨床に供給されている先発医薬品とジェネリック医薬品との間の比較試験が行われ、報告されている。しかも、一部の研究では、先発品とジェネリック医薬品との臨床効果・副作用を比較した結果、ジェネリック医薬品の効果が減弱している例²⁻⁵⁾が報告されている。それらの例を理由に、我が国のジェネリック医薬品の生物学的同等性試験による臨床上の有効性、安全性の評価の甘さ、不確かさが、一部の研究者から指摘されている。

そこで本研究では、我が国において臨床上の効果、作用のマーカーを比較項目として先発医薬品とジェネリック医薬品を比較検討している論文を対象に、実

施されている臨床試験デザインや比較の手法，統計上の検出力について検討し，臨床効果によるジェネリック医薬品の評価に関し，試験デザインの面から課題を明らかにすることを目的に研究を行った。

2. 方法

医学中央雑誌(1983年から2006年)を対象に，ジェネリック医薬品および後発医薬品の統制語を検索語とし，系統的に論文検索を行った。論文を研究主題により分類し，臨床効果に関する論文を抽出した。

論文の評価 (1)；試験デザインの評価

有効性を検討した論文について，実施されている試験デザイン，試験期間，被験薬，対照薬，ブラインド(盲検)の有無等を調査し，評価した。

論文の評価 (2)；必要症例数の妥当性

試験計画の妥当性を検証するために，比較項目の20%の差を有意な差として検出するのに必要となる症例数を算出し，評価する論文中で検討されている実際の症例数と比較した。症例数算出に使用した式⁷⁾を以下に示す。

$$N = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times SD^2}{\Delta^2}$$

ここで， Δ は有意な差異として検出したい差を示し，先発医薬品の比較項目の平均値の20%に設定し， α （第一種の過誤）は有意水準として5%， $1 - \beta$ （検出力）は0.8の条件を設定した。 $Z_{\alpha/2}$ は $\alpha/2=0.025$ に対応する標準正規偏位， Z_{β} は β に対する標準正規偏位，SDは標準偏差（個体間変動）として論文中の値を用いた。尚，多くの試験は並行群比較ではなく，同一被験者内の比較試験となっていた。しかし，同一被験者内における差の値の変動値が報告されていなかった。また，一部の研究では，同様に同一被験者内の比較試験であり，しかも，同一被験者内における差の値の変更直前値に対する比率（変化率）で統計検定を行っていたが，この比率の値の変動値も示されていなかった。そのため，すべて，並行群比較の仮定のもとに，上式を用い必要被験者数を算出した。

3. 結果

検索語より，医学中央雑誌（1983年から2006年）から抽出した論文219報中，臨床効果・作用に関する論文は20報^{2-5,8-23)}であった。

論文の評価 (1)；試験デザインの評価

臨床効果に関する論文20報^{2-5,8-23)}中で，先発品とジェネリック医薬品の臨床効果を並行群で2群比較した報告は2報^{2,14)}，同一被験者内比較で検討している報告は6報^{4,5,11-13,15)}であった。ジェネリック医薬品のみを投与し，その効果・安全性を検討した報告は4報¹⁶⁻¹⁹⁾，効果または副作用の症例報告は8報^{3,8-10,20-23)}であった。

先発医薬品とジェネリック医薬品の効果を比較した8報^{2,4,5,11-15)}の概要をTable1に示した。

試験に用いられた医薬品名が先発医薬品，ジェネリック医薬品名が記載されている論文は3報¹³⁻¹⁵⁾，先発医薬品名のみが明らかにされているのは，5報^{2,4,5,11,12)}であった。すべてについて，試験に用いられた製剤のロット番号は記載されていなかった。

すべての試験において，用いられた製剤の含量，不純物などの化学的特性，崩壊性，溶出性などの製剤学特性がそれぞれの規格基準に合致していることを確認した記述は認められなかった。

すべての試験でブラインドの設定がなされていなかった。

試験プロトコルに主要評価項目が明記されていた研究は3試験^{2,13,14)}のみであり，他の研究では評価項目中に有意差が認められた場合の，その臨床的意義の軽重に関する事前の規定はなされていなかった。

例数設計が実施されている試験はボグリボース¹³⁾の報告のみであった。

8報中7報^{2,4,5,11-13,15)}で，予め一定期間先発品を投与した患者を対象にジェネリック医薬品に休薬期間を置くことなく変更し，ジェネリック医薬品の投与直前およびある一定期間継続的に投与した後での比較項目値を同一被験者内比較で行っていた。

並行群間試験でもグリチルリチン製剤²⁾の比較研究では先発品を投与された患者を先発医薬品の投与を継続した群とジェネリック医薬品に変更した群の2群に分け，それぞれの群内での変化を検討する

Table 1 先発品とジェネリック医薬品の臨床効果を比較した論文概要

	論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
2)	古庄ら：臨床と研究 2003；80：179-84	グリチルリチン	先発品を6ヶ月以上服用しているC型慢性肝炎患者	静脈内投与	並行群間比較；但し変更群内でALTを変更前、3ヵ月後で比較。変動率のみ群間比較	設定せず	先発継続群；36 変更群；48	設定せず	ALT
4)	平野；Prog Med 2005；25：2415-7	プラバスタチン	先発品を3ヶ月以上服用している高脂血症患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前と1-3ヶ月後の血清脂質値、変化率で比較	設定せず	30	設定せず	TC, TG
5)	一森ら；Ther Res 2006；27：2271-4	プラバスタチン	先発品を3ヶ月以上服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前3-4ヶ月後の血清脂質値、変化率で比較	設定せず	23	設定せず	TC, LDL-C, TG
11)	国領ら；医療薬学 2006；32：912-6	プラバスタチン	先発品を12週間継続服用している2型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前と12週間後の血清脂質値比較	設定せず	27	設定せず	なし
12)	松本ら；公立甲賀病院紀要 2005；8：27-32	プラバスタチン	先発品を4週間継続服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前と4週間後の血清脂質値比較	設定せず	14	設定せず	なし
13)	貴田岡ら；薬理と治療 2006；34：499-510	ボグリボース	先発品を8週間以上服用している2型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前、8週間後の血糖値、グリコアルブミン、HbA1c	設定せず	55	検出力80%で50例に設定	なし
14)	長谷川ら；アレルギー・免疫 2006；13：882-94	プロピオン酸フルチカゾン	スギ花粉症患者	鼻腔内噴霧	並行群間比較；投与から2週間の平均鼻状態合計スコアを群間比較	設定せず	先発群；58, GE群；61	設定せず	なし
15)	福島ら；新田塚医療福祉センター雑誌 2006；3：17-9	メトトレキサート	先発品を1年以上服用しているリウマチ患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前、1, 3, 6ヶ月後の臨床検査値	設定せず	102	設定せず	CRP*, ESR**

*C反応性タンパク、**赤血球沈降速度

方法をとっていた。試験開始から被験者を2群に分け、並行群間比較を実施しているのは、プロピオン酸フルチカゾン¹⁴⁾の報告のみであった。

また報告された論文のうち半数(4報)がプラバスタチンに関するもの^{4,5,11,12)}であった。血清脂質の変化とその変動および検討症例数が、報告された4報でほぼ同様であるにもかかわらず、統計解析の上の結果に相違が認められ、有意差ありが2報^{4,5)}、有意差なしが2報^{11,12)}であった。

論文の評価(2)；必要症例数の妥当性

Table1に示した試験について、それぞれの評価項目について、先発医薬品が示した項目の平均値に対しジェネリック医薬品が20%の差異を示した時に $\alpha = 0.05$, $1 - \beta \geq 0.8$ の条件で、その差異を有意な差として統計上検出するために必要な被験者数を算出した(Table2)。Δ値を生物学的同等性試験では20%と規定しているが、一般に、臨床上の効果や作用あるいはその代替マーカーは更に大きな差異であっても臨床上是同等として許容されている。今回の検討では、生物学的同等性試験基準に準拠して検討を行った。

多くの試験は並行群比較ではなく、同一被験者内の比較試験となっていた。しかし、個体内での差の変動値あるいは個体内での差の比率の変動値が報告されていなかったことより、すべて、並行群比較を仮定して上式を用いて、必要被験者数を算出した。そのため、算出した必要被験者数は過大に見積もっている可能性がある。

ボグリボース¹³⁾とプロピオン酸フルチカゾン¹⁴⁾の試験は、十分な症例数で試験されていたが、それ以外の報告症例数は、必要症例数を下回っていた。ボグリボース、プロピオン酸フルチカゾンの場合、20%以上の差異を有意差ありと検出するに十分な被験者数で試験され、その結果、平均値が20%以内であり、しかも、有意な差が検出されなかったことより、両試験は、試験されたジェネリック医薬品が先発医薬品と臨床上同等であることを積極的に示す結果となっていた。

一方、プラバスタチン^{4,5,11,12)}の研究では、20%の差を有意な差として検出するのに必要な症例数は用いられておらず、実際の試験の検出力は0.1-0.4であった。平均値の差異は20%以内であった。そのため、有意な差が認められなかった論文^{11,12)}に

Table 2 報告症例数と必要症例数の比較

	論文名	治療薬	評価項目	報告症例数	投与前の 平均値	投与後の 平均値	標準偏 差	平均値の 20%の差	検出力	必要 症例数
2)	古庄ら：臨牀と研究 2003；80：179-84	グリチルリチン	ALT (IU/L)	先発品継続；36	61.1	59.9	25	12.2	0.533	67
				GEへ切り替え；48	64.7	109.9	25	12.9	0.706	60
4)	平野；Prog Med 2005 ；25：2415-7	ブラバスタチン	TG (mg/dL)	30	137	158	78	27.4	0.267	128
5)	一森ら；Ther Res 2006；27：2271-4	ブラバスタチン	TG (mg/dL)	23	129	151	51.7	25.8	0.380	64
11)	国領ら；医療薬学 2006；32：912-6	ブラバスタチン	TG (mg/dL)	27	139	153	77.9	27.8	0.250	124
12)	松本ら；公立甲賀病院 紀要 2005；8：27-32	ブラバスタチン	TG (mg/dL)	14	150	168	109	30.0	0.105	206
13)	貴田岡ら；薬理と治療 2006；34：499-510	ボグリボース	食後2時 間血糖値	55	224.6	224.6	48.1	44.9	0.998	19
14)	長谷川ら；アレルギー・ 免疫 2006；13：882-94	プロビオン酸フ ルチカゾン	鼻症状合 計スコア	先発群；58	7.3	3.4	1.5	1.46	0.999	18
				GE群；61	6.9	3.3	1.5	1.38	0.999	20
15)	福島ら；新田塚医療福 祉センター雑誌 2006； 3：17-9	メトトレキサート	CRP (mg/dL)	102	0.5	0.8	記載 無し	0.1	算出 できず	算出 できず

おいては、統計的結果のみから積極的に同等と主張することは出来ない結果となっていた。それらの中で、有意な差異が統計上検出されたとする論文が2報^{4,5)}あった。平野ら⁴⁾、および一森ら⁵⁾の報告では測定値の平均値の差は20%以内であり、しかも、必要被験者数より少ない被験者で試験が行われていたにもかかわらず、脂質値の変化率には統計上は有意な差が認められていた。

検討した試験のうち、ジェネリック医薬品への変更により、平均値が20%以上の変化が認められたものは、グリチルリチン製剤²⁾の場合のみであった。グリチルリチン製剤の場合、試験は必要被験例数60名より少ない48名で行われていたが、先発医薬品からジェネリック医薬品へ切り替えた被験者において切り替える前後のALT値に20%以上の大きな変化が認められており、そのため、有意な差が認められたと考えられる。ただし、先発医薬品をそのまま継続投与された群と先発医薬品からジェネリック医薬品へ切り替えた群の並行した試験が行われているにもかかわらず、両群間での比較は行われていなかった。

またメトトレキサート¹⁵⁾については、変動性を示したグラフは掲載されているものの、それが標準偏差か標準誤差かの記載がなかったため、必要被験者数は算出できず、以後、検討の対象には入れなかった。

4. 考察

論文で公表された結果の評価研究は、一般には、審査制度を有した論文誌に掲載された論文であることは最低の条件とされるが、本研究では、そのような条件をあえて採用しなかった。それは、我が国において行われ公表されている臨床試験全てを対象とすることで、我が国におけるジェネリック医薬品を対象とする臨床比較試験の課題を明らかにすること、また、ジェネリック医薬品の臨床効果が先発医薬品に比して劣るとし、しかも、その結果が頻繁に引用される論文をも対象として検討することを研究目的としたためである。

すべての報告において、用いられた製剤の含量、不純物などの化学的特性、崩壊性、溶出性などの製剤学的特性がそれぞれの規格基準に合致していることの確認に関する言及がなされていなかった。臨床試験を行い臨床効果の同等性を検討する場合には、化学的特性、製剤学的特性が規格基準内にあることが確認されている製剤であることが前提である。特に、主薬が同一である先発医薬品とジェネリック医薬品の比較においては、その有効性、安全性の違いを生じさせる因子は製剤特性のみであり、規格内に入っていた製品であることの確認は不可欠である。臨床的に明らかな非同等性を示したグリチルリチン製剤²⁾では、比較された先発医薬品とジェネリッ

ク医薬品間で有効活性成分の含量が異なっていたことが明らかとなっている。ジェネリック医薬品の品質管理の不十分さが原因ではなく、混合物であるグリチルリチンの含量規格の設定の変更が先発医薬品とジェネリック医薬品を含めすべての医薬品を対象に一斉に行われず、先発医薬品の規格基準の変更が先行したことによる一時的な問題であったことが明らかにされている。臨床試験を行う際に含量の測定が行われておれば、このような誤解を生じる評価はなされなかったと考えられる。

試験に用いられた先発医薬品、ジェネリック医薬品の銘柄名が記載されている論文は3報¹³⁻¹⁵⁾、先発医薬品名のみが明らかにされているのは5報^{2,4,5,11,12)}であった。ジェネリック医薬品全般に関わるテーマで研究がなされている場合には、検討対象とされた医薬品が全体を表す特性であること、即ち、選択理由が明らかにされれば、場合によっては、検討に用いた医薬品銘柄名を伏せても研究目的に合致し、論文の価値は低下しないと考えられる。しかし、今回検討した論文では、すべて、ジェネリック医薬品のうちのある特定医薬品の臨床効果を検討しており、しかも、銘柄名を伏せても一般性が主張できるという論拠が示されていない。その点では、ジェネリック医薬品の個別を対象とした研究に留まるものと考えられる。それにもかかわらず、医薬品の銘柄名が伏せられていること、しかし、結論としては、ジェネリック医薬品全般に拡張するような言及がなされているなど、実際になされた研究内容と考察に大きな乖離が認められる論文となっていた。

先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床効果、作用の指標の測定値の変動には、検討したい製剤間の違いによって引き起こされる臨床効果、作用の違い以外に、測定値の個体間変動と個体内変動が含まれる。これらは、臨床効果、作用の製剤間の差異を評価目的とするときには、製剤間の差異の検出を妨げるバックグラウンドの変動（誤差）となる。比較の際、可能な限り製剤要因のみの比較になるように、試験計画と評価方法を工夫する必要がある。この誤差を可能な限り小さくすることが、信頼性が高く、精度のよい評価を行うために必要となる。

有効性・安全性を比較する際の臨床試験デザインは大きく分けて2種類ある。被験薬剤と対照薬剤を

異なる患者に投与し、それぞれの患者群間比較を行う並行群試験と、同一患者に時期を変えて被験薬剤および対照薬剤を投与し、個体内比較を基礎に置く交差試験である。一般に個体間変動は個体内変動より大きい場合が多く、そのため、後者のように同一被験者に比較する両製剤を投与する方法の方が、前者のように異なる被験者に一方の製剤を投与する方法に比べバックグラウンドの変動は小さくなる。同一被験者数での比較を基礎に置く後者の方法の差の検出力は前者に比べ大きくなる。そのため、後者と同等の検出力をもとに比較するためには、前者の方法では被験者数を多くすることが一般には必要となる。

並行群比較では、両製剤が異なる被験者に投与されるため、臨床効果に影響を与える可能性のある製剤以外の要因を、それぞれの製剤を投与される被験者の配置において可能な限り偏りのないようにしておくこと（ランダム化）が必須となる。しかし、交差試験では同一被験者が両製剤を服用するのでそのような配慮が特に強調される必要はない。

交差試験では、同一被験者に両製剤を投与時期を変えて投与する。投与の時期が異なることによって効果、作用の発現が影響を受ける可能性が他方ではある。また、観測が長期間にわたる場合には、病態の進行の可能性もある。そこで、被験者に先発医薬品とジェネリック医薬品のどちらを先に服用させるかはランダムに割り付け、結果として同一時期には先発医薬品とジェネリック医薬品が投与される被験者数はバランスよく均等に割り付けられていることが必要条件となる。しかし、投与する順序によって効果、作用の発現が影響を受ける（順序効果、持ち越し効果）場合には交差試験は組めない。一方、並行に同時に試験が行われる場合には、時期、季節、病態の進行などの影響は、同一時期に試験が行われれば、結果として、これらの因子については同一条件で比較試験は行われることになることから、目的とする評価に対しバックグラウンドの誤差や測定値の偏りを発生させることはない。海外でのメタ解析⁶⁾に採用された臨床試験はすべて、被験者をランダムに2群に割り付け後、並行群比較する試験デザインで実施されていた。

我が国において行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床上的有効性の比較研究の多くがレト

ロスぺクティブに行われているため、先発医薬品で治療を受けていた患者を対象にジェネリック医薬品に変更する直前とジェネリック医薬品を投与後での指標項目の比較を行っている。ジェネリック医薬品を投与している期間中の評価項目の変化はすべてジェネリック医薬品が原因となっているとする論理が採用されていた。しかし、この試験方法では、一見、交差試験に見えるが、交差試験にとって重要な並行での標準製剤に対する試験がなされておらず、そのため、時期効果、病態進行効果など製剤因子以外の因子による効果が、製剤効果と分離できない方法となっている。仮に有意な差が検出されても、その理由を特定することが難しい試験のレイアウトである。

医薬品の臨床上的効果、作用に関しては患者および観測者に対するプラセボ効果があることが示されている²⁴⁾。そのため、ダブルブラインドでの試験が必要とされている。一般臨床の条件で、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた症例を評価の対象にする研究が多いが、この場合、当然、ブラインド下の試験とはなっていない。検討したすべての臨床試験で、ブラインドの条件は取られていなかった。しかし、臨床において用いられている先発医薬品とジェネリック医薬品をブラインド下で投与することは困難である。

統計的比較手法としては、検定が使用されていた。検定手法では、統計上の判定結果と臨床上的有意性が乖離する可能性がある。それを可能な限り一致させるには、実施する試験の検出力、必要被験者数を考慮することが必要である。グリチルリチン²⁾、ボグリボース¹³⁾、プロピオン酸フルチカゾン¹⁴⁾の効果を検討した試験は、投与前値の平均値の20%の差を検出するには十分な症例数で行われていた。また、グリチルリチン²⁾のジェネリック医薬品におけるALT値に有意な上昇が検出されていたが、これは、検出力の増大による見かけ上の結果ではなく、ALT値の20%を超える実質的な変化によるものと考えられる。但し、先に指摘したように、比較は主薬含量が異なる製剤間で行われたと推定され、「臨床上的同等性」を検討する対象とはならない論文である。ボグリボース¹³⁾、プロピオン酸フルチカゾン¹⁴⁾の場合には、検出力が非常に高い試験が行われていた

が、評価項目の変化が殆どなく、そのため、有意な差異が検出されていなかった。臨床上的同等性が積極的に示されている研究結果であると考えられる。

プラバスタチンの効果を検討した4つの報告^{4,5,11,12)}すべてにおいて、試験計画において例数設計がなされておらず、しかも、統計的な差を検出するには不十分な症例数で実施されていた。また、変動性を表す情報を明記していない報告も認められた。そのため、有意な差異が認められなくても、「臨床上的同等性」を積極的に示す研究結果とはなっていない。但し、各研究は同一被験者内での指標項目の変化を評価対象としているが、同一被験者内の差の変動性に関する情報が記載されていないため、異なる被験者による2群比較を仮定して必要被験者数は算出した。そのため、実際の試験結果は検出力がより高くなっていた可能性はある。それらの中で、有意な差異が統計上検出されたとする論文が2報^{4,5)}あった。平野ら⁴⁾、および一森ら⁵⁾の報告では測定値の平均値の差は20%以内であり、しかも、必要被験者数より少ない被験者で試験が行われていたにもかかわらず、脂質値の変化率には有意な差が認められていた。この一見矛盾する結果は次の二点の可能性を考えることができる。一つは、算出した必要被験者数は個体間変動を用いており、変化率ではその変動性が非常に小さくなり、過大な検出力になっていた可能性である。この場合には、上で指摘した様に、統計解析結果だけでなく、臨床上的意味のある差異を重視した判断を行うことが必要となる。このケースでは、平均値の差異は20%以内であり、しかも、測定値は正常値内での変動に留まっており、臨床上的有意な差はない例であると考えられる。二つ目の可能性は、個体間変動が非常に大きい母集団から少数の標本を抽出し、そのデータを変化率で評価する際に現れる α の過誤の増大傾向によるものである。その点は、検討した結果を他の論文で示す。

まとめ

我が国で、1983年から2006年に報告された、臨床効果を指標にした先発医薬品とジェネリック医薬品の比較試験結果を系統的に評価した。

採用されている試験プロトコルの多く(8試験

中 2,4,5,11-15) 6 試験 4,5,11-13,15) は先発医薬品を継続的に投与した患者を対象にジェネリック医薬品に変更し、その後ジェネリック医薬品を継続的に一定の期間投与していた。ジェネリック医薬品を投与している期間中の評価項目の変化はすべてジェネリック医薬品が原因となっているとする論理が採用されていた。しかし、交差試験にとって重要な並行での試験がなされておらず、かつ、ブラインド化されていなかった。従って時期効果、病態進行効果、プラセボ効果など製剤因子以外に効果の指標に反映する可能性のある諸因子がすべてジェネリック医薬品に加算され、製剤効果との分離がなされていない方法となっており、質の低い比較試験プロトコルとなっていると考えられる。

また、試験計画では、最小検出差の設定、それに基づく必要被験者数の考察が1試験を除いて行われていなかった。被験者数が必要被験者数より少数で行われた試験の検出力は小さく、そのために有意な差が検出されなかった試験結果においては、その結果のみでは積極的に「同等」とは評価することはできない。また、検出力が小さいにもかかわらず有意差が検出された試験においては、臨床的に意味のある差より統計的検出力が優っていたことによるものか、あるいは、個体間変動が非常に大きい母集団から少数の標本を抽出し、そのデータを変化率で評価する際に現れる α の過誤の増大傾向によるものと推察された。後者に関する検討結果は他の論文で示したい。

新薬を対象とした有効性・安全性を明らかにする臨床試験は、我が国においてようやく質の高い試験が行われるようになってきた。ジェネリック医薬品の臨床上の同等性は、生物学的同等性試験ガイドラインに沿った試験が質も高く信頼性も高い評価が得られるとして、世界共通に行われてきている。しかし、臨床上の有効性・安全性の指標を対象にジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床比較試験を行っている研究は、その大半において、基本的な試験デザインにおいて問題があることが明らかとなった。レトロスペクティブに診療録からデータ収集されたデータを対象としているためと考えられる。また、新規の医薬品の類薬あるいはプラセボを対照とする臨床上の有効性、安全性を比較検討する試験とは異

なる、独特の試験デザイン上の配慮が必要であることも明らかとなった。しかし、何よりも、生物学的同等性試験の実施が可能な医薬品について、あえて臨床試験を行う必然性は問われるべきである。

引用文献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, 平成 18 年 (2006 年) 11 月 24 日; 医薬品薬食審査 発 第 1124004 号, ジェネリック研究 2008; 2: 98-104
- 2) 古庄憲浩, 中嶋寿, 有山巖, 久保徳彦, 柏木謙一郎, 鍋島茂樹, 柏木征三郎, 林純. C 型慢性肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲン C (SNMC) とその後発品投与による効果の比較. 臨床と研究 2003; 80: 179-84
- 3) Konishi H, Kanemoto K, Ikuno Y, Minouchi T, Inoue T, Hodohara K, Fujiyama Y, Yamaji A. Fluctuation in therapeutic control associated with interchange of prednisolone tablet formulations: assessment of bioequivalence by dissolution test. Yakugaku Zasshi 2002; 122: 813-7
- 4) 平野勉. プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動. Prog Med 2005; 25: 2415-7
- 5) 一森伸二, 三森史朗, 三森佳子, 篠原大志, 立山美佐子. 糖尿病合併高脂血症患者におけるプラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への変更に伴う血清脂質の変動 Ther Res 2006; 27: 2271-4
- 6) Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008; 300: 2514-26.
- 7) 永田 靖. サンプルサイズの決め方. 朝倉書店, 東京, 2003; 105-28
- 8) 小川正樹, 矢次信三, 細谷直子, 佐藤朗, 平野秀人, 田中俊誠. 塩酸リトドリンの後発薬品の持続点滴静注により耳下腺腫脹と血清アミラーゼ値の上昇を繰り返した 1 例. 産科と婦人科 2004; 71: 391-4
- 9) 横島孝雄, 徳永ゆみ, 佐藤元昭, 高橋裕也, 安孫子幸人, 五日市恭子, 和賀信継, 千葉佳子. 後発医薬品「アルセノール」の添加物が原因と考えられた薬剤性肝障害の 1 例. 岩手県立病院医学会雑誌 2003; 43: 167-71
- 10) 平野正志, 長谷部宏. ウテメリン注の後発品点滴静注で上肢両側に発疹の発現をみた 1 症例. カレントセラピー 2005; 24: 102-4
- 11) 國領俊之, 松本名美, 菅原義生, 山田衆. プラバスタチン製剤先発医薬品と後発医薬品における臨床効果の比較. 医療薬学 2006; 32: 912-6
- 12) 松本名美, 國領俊之, 菅原義生, 山田衆. プラバスタチン Na 製剤の先発品と後発品の臨床的比較. 公立甲賀病院紀要 2005; 8: 27-32
- 13) 貴田岡正史, 植木彬夫, 宮川高一, 高村宏, 稲澤健志, 西村晴美. 2 型糖尿病患者を対象としたボグリボー

- ス錠 0.2 mg「SW」の有効性および安全性を検討する群内比較試験 *薬理と治療* 2006;34:499-510
- 14) 長谷川雅容, 藤倉輝道, 滝沢竜太, 小山利香, 大久保公裕. フルチカゾン点鼻液 50 μ g「サワイ」28 噴霧用 (プロピオン酸フルチカゾン製剤) のスギ花粉症に対する臨床評価 *アレルギー・免疫* 2006;13:882-94
 - 15) 福島政江, 水上峰宏, 杉本和則. RA 患者に対するリウマトレックスカプセルとそのジェネリック医薬品メトレート錠投与による臨床効果の比較. *新田塚医療福祉センター雑誌* 2006;3:17-9
 - 16) あすか製薬医薬情報部. HMG-CoA 還元酵素阻害剤ラミアン錠 5 mg の安全性に関する調査成績 横紋筋融解症関連症例の発現状況に関するプロスペクティブ調査 *医学と薬学* 2006;55:633-40
 - 17) 田口圭樹. 更年期以降の高脂血症に対するシンバスタチン製剤「ラミアン錠」の臨床効果 *診療と新薬* 2004;41:483-7
 - 18) 矢吹孝志. 高脂血症症例に対するシンバスタチン製剤 (ラミアン錠 5 mg) の使用経験 高齢者を中心とした臨床効果について *Prog Med* 2005;25:2407-14
 - 19) 林良英, 井元節子, 植村博, 織田善城, 井元英二. HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (メバトールテ) の使用成績調査 *新薬と臨床* 2005;54:1287-305
 - 20) 森川香子, 三室卓久, 土井めぐみ, 堀永宏史, 保坂猛, 斉藤要, 平井邦彦, 井槌慎一郎, 斉藤寿一郎, 石塚文平. 後発品は先発品と全く同じか? 塩酸リトドリンについて *日産婦関東連会報* 2005;42:31-5
 - 21) 黒松肇. 塩酸リトドリンジェネリック医薬品点滴静注で肝機能検査値異常がみられた 1 症例 *Pharma Medica* 2006;24:86-8
 - 22) Sakagami J, Kataoka K, Baba T, Taii A, et al. Erythema multiforme type drug eruption caused by generic ursodeoxycholate. *Medical Postgraduates* 2005;43:55-7
 - 23) 三輪勝洋. 塩酸リトドリン注の後発医薬品投与により過敏性血管炎が発現した一症例 *Pharma Medica* 2003;21:124-5
 - 24) Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299:1016-7