

〔第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題
～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨〕

ジェネリック専門メーカーの悩み

市川 尚弘 NAOHIRO ICHIKAWA

大正薬品工業株式会社 学術情報部

キーワード：ジェネリック，悩み，誤解，情報，コスト

1. はじめに

ジェネリック医薬品使用促進の流れの中で、品質、安定供給と共に重要視されているのが、情報提供である。弊社の製品情報室には、医療機関、保険薬局の先生方を始め、一般の方々まで多くの方々からお問い合わせを受ける。今回、2008年のお問い合わせ実績を分析し、傾向を見た。またお問い合わせの中には、対応に悩むような、ジェネリック専門メーカーのお問い合わせ窓口ならではのと思われる内容がある。それらの例を紹介しながら、GE専門メーカーの情報提供の現状を報告する。

2. お問い合わせ分析

(1) お問い合わせ元分析

この期間に製品情報室に寄せられたお問い合わせは全部で1521件であったが、MRを経由してきたものが217件あり、分析の都合上、お問い合わせ元としては含めず1304件を分析対象とした(Table 1)。

お問い合わせ元分析では、最も多かったのは薬剤師の方々からのお問い合わせであり、総数826件63.3%を占めている。そのうち保険薬局薬剤師から566件で全体の43.4%を占めている。これは弊社の製品が内服剤が大半であるため、院外で処方され

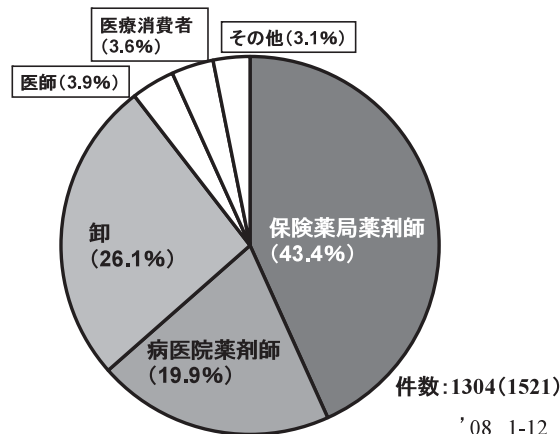
ることが多いことと関連していると思われる。病院、医院の薬剤師の方々からのお問い合わせは、260件あり全体の19.9%となっている。この後のお問い合わせ内容の分析では、この卸からのお問い合わせ分も省き826件を対象とした。

(2) お問い合わせ内容分析

弊社では内容を表のように分類している(Table 2)。

お問い合わせの多い大項目は品質と安全性である。品質の内容としては、生物学的同等性や溶出試験、また無包装や粉碎後の安定性などのデータに関するものを含めている。但し無包装や粉碎といった適応外の使い方のお問い合わせでは、製品によって

Table 1 お問い合わせ元



* 〒520-3433 滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
TEL: 0748-88-3366 FAX: 0748-88-2780
E-mail: Ichikawa@taishoyakuhin.co.jp

データがなかったり、提供に時間がかかる場合がある。比較的多いお問い合わせとして、発売や中止の時期、パッケージに関するもの、コードについてのものなど、管理に属する項目がある。

薬剤師の方々からのお問い合わせの中で最も多いのが品質に関するものであり、237件（28.7%）である。次に、副作用や使用上の注意に関する安全性のお問い合わせが122件（14.8%）、包装や発売・中止に関するもの、表示に関する管理のお問い合わせが106件（12.8%）、以下、資料請求、保険関連、製剤関連となっている（Table 3）。

次に、保険薬局薬剤師、病医院薬剤師からのお問い合わせ内容を比較した。どちらにおいても品質が最も多い。安全性は、病医院では品質に次いで多く保険薬局でも管理に次いで3番目となっている。管理項目に関するお問い合わせが保険薬局では多いが、病医院ではそれほど多くはない。また用法・用量に関するお問い合わせでは、病医院からは3番目に多いのに対して、保険薬局ではかなり少ないこと

が傾向として見られている（Fig.1）。

もっとも多い品質に関するお問い合わせの内容は、保険薬局では、粉碎（分割、脱カプセルを含む）の可否・安定性に関するお問い合わせが最も多く、次いで同等性や無包装での安定性、一包化の可否についてのお問い合わせが多くなっている。これに対して、病医院薬剤師からは圧倒的に簡易懸濁に関するお問い合わせが多くなっており、経管投与が多い病院薬剤師の方々の事情が反映されていることがうかがえる（Table 4）。

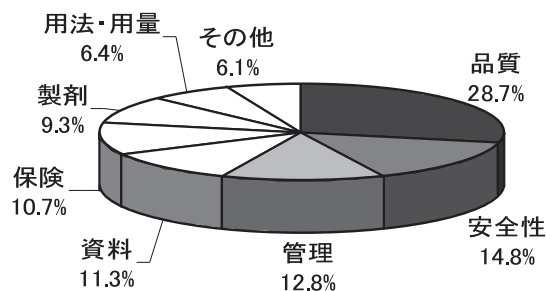
病医院で2番目、保険薬局で3番目に多い安全性の分析を次に示す（Table 5）。

この安全性については、保険薬局、病医院薬局のいずれも傾向は同じで、最も多いのが副作用であり、次いで相互作用、使用上の注意、妊婦・授乳婦への投与となる。

Table 2 内容分類方法

大分類	主な内容
効能・効果	治療 薬効・薬理 適応外
用法・用量	使用方法 投与量・期間 特殊患者 小児・高齢者
体内動態	体内動態
安全性	副作用 使用上の注意 妊婦・授乳婦 相互作用
保険	効能差異 長期投与 後発点数 経過措置 その他
品質	同等性 溶出試験 安定性 粉碎 簡易懸濁 無包装
製剤	成分 性状 添加物 配合変化 貯法 その他
管理	発売・中止 使用期限 表示・鑑別 流通 包装 コード
品質（苦情）情報	クレーム
資料請求	比較表 製剤見本 患者用資材 製品資材
その他	その他

Table 3 薬剤師からのお問い合わせ



保険薬局薬剤師 (566) 病医院薬剤師 (260)

Fig.1 保険薬局薬剤師と病医院薬剤師のお問い合わせ内容の比較

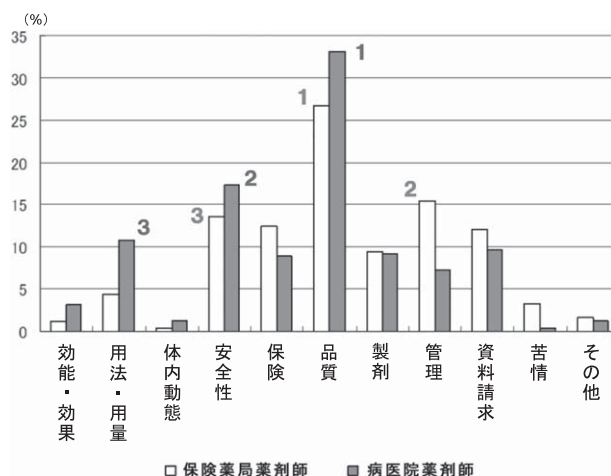
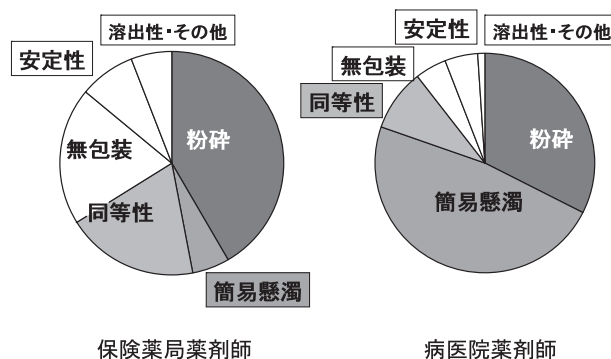


Table 4 品質に関するお問い合わせの対比



保険薬局薬剤師

病医院薬剤師

粉碎 (粉碎:49、脱カプセル:20、分割:24)

副作用についてのお問い合わせは、「ある製品で副作用が出たが、そのような報告はあるのか」というものが多い。しかし実際に自発報告に結びつく例は必ずしも多くない。副作用に関する情報は、自発報告を頂き次第MRが訪問し調査している。このようなお問い合わせには、積極的、かつ十分な検討をしており、ご協力をお願いしたいと考える。

3. ジェネリック専門メーカーの悩み

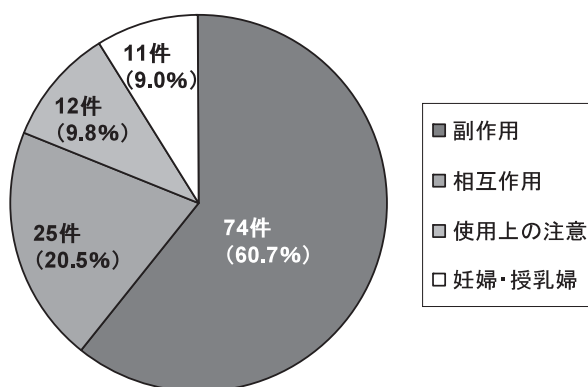
お問い合わせの内容の中から我々が困惑する、悩みについて紹介する。「誤解との戦い」「情報開示と限界」「情報提供とコスト」の三つに分類した。

(1) 誤解との戦い

ジェネリック医薬品業界では多くの、噂に基づくと思われる誤解がある。「安い原薬を使っているから安い」「薬価に差があるのは、原薬の量が異なるから」「承認試験は溶出試験のみしかない」「不純物が多い」等々数多くある。その大半が誤解や噂にすぎないものであることはいうまでもないが、未だにその噂を信じておられる方が少なくないのが現状であると思われる。今回はその中で、昔から言われている「後発品の錠剤では溶けないでそのまま糞便中に排泄されてくるものがある」というものについて検証した。

弊社にはそのようなクレームがあがってきた製品が2製品ある。リスラミドR錠150mgとフレムフィリン錠100・200であるが、今回はリスラミドR錠150mgを紹介する。

Table 5 安全性に関するお問い合わせ



122件:お問い合わせ826件中14.8%

ある医療機関から、弊社の製品名リスラミドR錠150mg（一般名リン酸ジソピラミド、先発品名＝リスモダンR錠150mg）が「錠剤がレントゲンに写り、糞便中からそのままの形で発見された。どうということか」というお問い合わせを頂き、実際に糞便中に発見されたリスラミドR錠150mgそのものを送っていただいた。そこで、パッケージから出した製品である保存品と、回収されたクレーム品の両方の溶出試験を行った。

回収されたクレーム品は、外観は汚れ、形が崩れているもののほぼ原形を保っている。「形そのままに排泄された」というクレームの状況が外観的に確認できる。しかし重量は保存品の約280mgに対して44.5mgであり、しかもその断面はひび割れ、空間があり、多孔性であることが確認できた。この回収品の溶出試験をすると、10時間後も外観はほぼそのままの形状を示すが、溶出率は1.5%に過ぎないことが確認された。すなわち、クレーム回収品の有効成分は生体内で放出されていたことが明らかであった (Fig.2)。

これがどういうことかということ、先発品であるリスモダンR錠150mgはその徐放の機構に特許があり、我々はその特許を侵害せずと同等性が得られる製剤設計を行う必要があった。そこで有効成分であるリン酸ジソピラミドに賦形剤を混合し、エチルセルロースを結合剤として造粒したものに、更にマトリクス基材であるメタアクリル酸コポリマーLD（オイドラギッド）を結合剤として再度造粒した。これを型にいれて打錠したものにコーティングを施した。この製剤が経口投与されると、コーティングによって胃では溶けず、腸に達してから腸溶性のメタアクリル酸コポリマーLDが溶け出し、エチルセルロースのすき間から主薬であるリン酸ジソピラミドが徐々にゆっくりと放出され、長時間にわたって徐放効果を得ることができるという構造になっている (Fig.3)。

簡単にいえば、腸で溶ける主薬と賦形剤と、溶けない結合剤を混ぜて造粒したことにより、溶けない結合剤の網目構造の間から、溶ける主薬と賦形剤がじわじわと放出されるという機構になっている。

しかしこのため、溶出試験では試験後も錠剤の形は刻印まで含めほぼそのままの形状を示す。また人

Fig.2 リスラミド R 錠 150 mgの品質情報調査結果

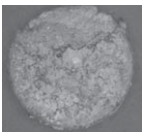
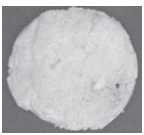
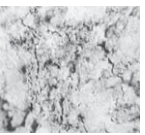
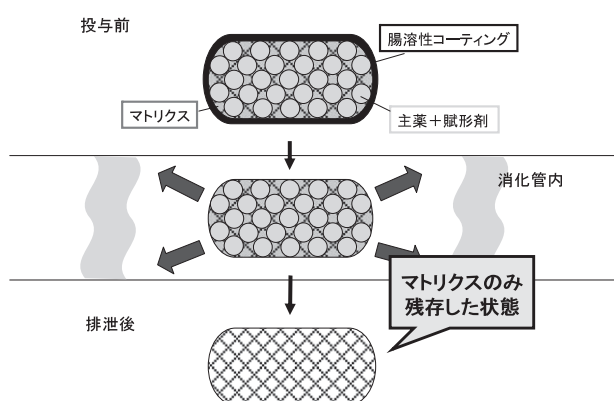
		外観	製剤断面	性状等
便中からの回収品	溶出試験前			外形:長径9.6×短径9.5mm、厚み3.2mm 重量:44.5mg(24時間乾燥) 断面:ひび割れが見られ、密度に差があり空間が観察された。
	溶出試験後			外観:薄く変形し、端の極一部が欠落していた。 外形:長径10.6×短径9.3mm、厚み2.5mm 重量:30.5mg(溶出試験後24時間乾燥) 断面:ひび割れが見られ、密度に差があり空間が観察された。 溶出試験結果:10時間後の溶出率1.5%

Fig.3 リスラミド R 錠の製剤構造



体に投与した場合には、通常は軽石状のものがバラバラになって排泄されることが多いが、ごくまれにこのようにほぼ形を残して排泄されることがある。このために「溶けなかった」と誤解されてしまうことがある。これは我々メーカーの情報伝達の不十分が起こした事例であり、他の事例がすべてこのような誤解に基づくものだとするつもりはない。しかし、このような事例が口コミで広がる間に大きな誤解となり、後発品全体の安かろう悪かろうイメージを増幅させていたことが推測される(09年7月現在、添付文書改訂検討中)。

(2) 情報開示と限界

続いて、「情報開示と限界」である。医療機関などで後発品の採用を検討されるときに、提出を求められるチェックリストに良く見られる調査項目を表にまとめた (Table 6)。先発品の採用ではまず聞かれることのない「会社に関する項目」が並んでいる。

これに対して回答はするが、このような情報は変わることが多く、そのメンテナンスが事実上不可能であることが悩みである。時にはこの内容を雑誌などに掲載されることがあり、その事実も知らされないまま情報が一人歩きしていくことが悩ましい問題となる。

最近増加したのが、製品に関する項目の中の「バルクメーカー (国)」に関する問題である。「御社の製品で原薬が中国の製品をすべて教えて欲しい」というような要望が一時期多く寄せられた。しかしこれも回答に困る問題である。原薬は必ずしも一ヶ所から仕入れるわけではなく、安定供給を考えると二ヶ所以上からの仕入れルートを確認しておく必要がある場合もある。必要に応じ時期的に変わることもあり、単一工程でできあがるものではないため、一部の工程が中国である場合もありうる。お問い合わせに対し、的確にお答えすることが難しい問題である。特に、最近是中国というだけで門前払いされることもあるが、医薬品に関しては厳しい基準があることをご承知いただきたい。

ジェネリックメーカーに限らず、日本の製薬メーカーが使う原薬は、アメリカ (USP) よりもヨーロッパ (EP) よりも厳しい基準をクリアしたものでなければ使うことができないのが現実である。例としてファモチジンの局方規格を見ると、原薬の不純物では USP, EP が 1% 以下であるのに対し、日局では 0.5% 以下とされている。また、錠剤中の含量においても USP が 90%～110%とされているのに対し、日局では 94%～106%と厳しい基準となってい

る (Table 7). 中国産に限らず東欧, イタリアなど世界各国から原薬は輸入されているが, すべてこういう厳しい基準をクリアしているものである. その基準は治療学的に有効性, 安全性に影響を及ぼさないとされる範囲であり, 不純物をとっても, これ以上に純度をあげてもコストが増えるだけというレベルが設定されている. 近年, 機器の検査レベルが向上し, 今まで検出されなかったものが検出されるようになってきているが, そこまでのレベルで検討することは意味がないとされる.

(3) 情報提供とコスト

最後に「情報提供とコスト」の問題である. ジェネリック医薬品は情報が少ないとお叱りを受けることが多い. しかし学会の展示ブース等で直接お話を伺いすると, 実際にはMRが来ないことが情報の少なさと同一視されていると感じられることが多い. ジェネリック医薬品が参入するまでは, 先発メーカーのMRが医療機関を訪問し, 情報提供する体制であるため, ジェネリック医薬品についてもMRが宣伝しにこなれば医療機関の関係者が専門外の領域について取りに行かれることは少ないのではないと思われる.

医療機関は全部で9万施設以上ある. 先発メーカーはこれを約5万人, 大手メーカーになると1社でも2,000人以上のMRが訪問し, 広域卸のMSも加えれば膨大な情報源が存在することになる. 一方, ジェネリック医薬品メーカーのMRはせいぜい全体で2,000人程度であり, 医療機関の関係者がMRを目にする機会は圧倒的に少ないといわざるを得ない.

Table 6 チェックリストによくある項目

会社に関する項目	製品に関する項目	その他
株式上場	安定性試験	他施設での採用状況
資本金	規格試験	市場の占有率
売上高	生物学的同等性試験	製造中止前連絡
学術部門の有無(人数)	添加物(安全性・添加目的)	1カ月以上の在庫
PMS部門の有無(人数)	包装・容器の安定性(溶出物)	販売中止品目数
医薬品情報室の有無(人数・時間)	オレンジブック掲載	販売形式(卸・直販)
MR数(全国・担当地区)	製剤的特性	
MR認定試験合格率	無包装	
ホームページ開設	簡易懸濁法	
	バルクメーカー(国)	
	適応症の同一性	

い. 大手のジェネリックメーカーでは増員しているところもあるが, その人件費の増加はコストアップに直結すると思われる. 果たしてそれがジェネリック医薬品の情報提供のあり方としてどうなのかと考えざるを得ない現状がある.

MRに頼らずに如何にして医療関係者に情報を提供するのは実に難しい問題であり, 全く異なったビジネスモデルが必要になると思われる. 一般的には, ホームページや情報誌などのメディアを使うことになるが, これも医療関係者が自身で興味を持って探していただくしかない. 一部レセコンなどを通じて情報提供する仕組みも構築されているが, まだまだ不足しており, まず興味を持っていただくにはどうするか, その上でどのようにしてお届けするか, 悩ましい問題である.

4. お 願 い

ジェネリック専門メーカーの悩みとして, 「誤解との戦い」「情報開示と限界」「情報提供とコスト」に分けて報告した. 最後に我々メーカーとして, 医療関係者の方々に情報提供についてお願いしたいことがある. ジェネリック医薬品には非常に誤解が多いと思われる. 何らかの不審な事態が発生したときには, 「やはりジェネリックは…」と片付けず, メーカーへのお問い合わせをお願いしたい. 多くの誤解がこれだけで解けることがあろうかと思われる.

メーカーとして, 可能なかぎりの情報提供をしたいと考えているが, どうしてもお答えできない部分もあることはご理解をお願いしたいと考える. 情報は極力ホームページなどに掲載しており, 医療関係者ご自身の手を煩わしていただくことにより, より早く入手できることをご了解願いたい.

また, 薬剤師の方々は薬物に関してはご専門であ

Table 7 ファモチジンの日米欧局方規格

	日局 14 (2001年)~	USP 23 (1995年)~	EP 5.0 (2005年)~
原薬不純物	0.5% 以下	1% 以下	1% 以下
錠剤中含量	94~106%	90~110%	—
注射剤中不純物	1% 以下	—	—

るが故に、先生方のご発言は患者さんに、大きなインパクトを持って迎えらる。わずかなネガティブプラセボ的なご発言が、患者さんに大きな不安を与え、有効性・安全性にまで影響を与えてしまうことがあることをご理解頂き、より正確な事実をお伝えいただくようご尽力をお願いしたい。

薬剤師の方々は薬物療法についての専門家であり最も患者さんに近い存在であろうと思われる。患者さんがジェネリック医薬品に対して不安を感じておられるとき、同じ不安を持たれて原薬の生産地を

調べられるのではなく、後発品は国の審査を経て承認を得ている薬剤であり、安心できることを専門家として患者さんにお伝え頂くこと。患者さんと同じ誤解、不安を持たれるのではなく自らお調べ頂いて誤解を解いていただき、より患者さんの年齢、生活習慣などの背景を考慮した薬剤の選択をしていただくことが、患者さんの信頼を得られる最もよい方法ではないかと思われる。何よりも患者さんに安心して薬剤を服用いただき、治療に専念いただける環境創りをお願いしたいと考える。