

[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 1

Evaluating Information on the Efficacy and Safety of Generic Drugs from Published
Articles Examined by the Generic Drug Quality Information Study Group – Part 1

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 Generic Drug Quality Information Study Group was established in July 2008 and meets twice a year, with 14 meetings having been held up to October 2015. One project is about the results of a survey of literature related to the quality of generic drugs. All literature and academic reports related to quality evaluation or clinical evaluation of generic drugs in Japan which were listed in the JAPIC database in the 6 months before the study group meeting were collected, whether peer-reviewed or not. This paper is about the quality-related problems and clinical-related problems which were pointed out in published papers. The problems with generic drugs that were pointed out by the authors were classified by content, and I evaluated the clinical significance of the papers.

First, I tried to formulate a perspective for evaluating the quality, efficacy and safety of generic drugs as pharmaceuticals. Then I created a flowchart for evaluating articles according to that formulation, and evaluated the points for clarifying articles. The creation of the flowchart for evaluating articles and evaluation of the points for clarifying articles will be published in the next issue.

Key words : Generic drugs, Perspective for equivalence evaluation of the quality of generic drugs, Perspective for clinical equivalence evaluation of generic drugs, Items for understanding the relation between generic drugs and original drugs as equivalent, Items for understanding the relation between generic drugs and original drugs as different

要旨: 2008年7月にジェネリック医薬品品質情報検討会が設置され、年2回開催され、2015年10月まで14回開催された。事業の一つに、「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について」がある。検討会開催前の6か月の間にJAPIC 医薬品情報データベースに収載された国内のジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価に関連する文献及び学会報告（査読の有無にかかわらず）のすべてが収集された。本稿では、公表されている品質関連の問題指摘論文及び臨床関連の問題指摘論文を対象に、ジェネリック医薬品が問題を有すると著者から指摘されている内容を分類し、そ

* 〒105-6027 東京都港区虎ノ門4-3-1 城山トラストタワー
27 階（税理士法人 AKJ パートナース内）
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

れら論文が有する臨床上の意義について評価することを試みた。

まず、ジェネリック医薬品の品質及び有効性・安全性を、医薬品として評価するための視点をまとめることを試みた。そのまとめに従って、論文を評価するためのフローチャートを作成し、論文が明らかにしようとしている論点の評価を行った。なお、論文を評価するためのフローチャートの作成と、論文が明らかにしようとしている論点の評価については、次号に掲載する。

キーワード：ジェネリック医薬品、ジェネリック医薬品の品質に関する同等性評価の視点、ジェネリック医薬品の臨床上の同等性評価の視点、ジェネリック医薬品と先発医薬品の間の関係を同等で把握する項目、ジェネリック医薬品と先発医薬品の間の関係を相違で把握する項目

1. はじめに

1. ジェネリック医薬品品質情報検討会

2008年7月にジェネリック医薬品品質情報検討会が国立医薬品食品衛生研究所に設置された。その趣旨は、「ジェネリック医薬品は、生物学的同等性試験結果等に基づき、品質、有効性及び安全性が先発医薬品と同等であることを確認した上で、薬事法に基づき承認されたものである。しかしながら、品質に対する懸念も見られることから、ジェネリック医薬品普及のためには、その品質の信頼性の向上を図ることが急務となっている。このため、厚生労働省の委託を受けて、国立医薬品食品衛生研究所が、ジェネリック医薬品の品質に関する意見・質問・情報等について、学術的観点からの検討を、有識者の協力を得て行うこととした。具体的には、本研究所の所長を座長とする検討会を設け、ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して、学術的な課題となるものを選定し、必要に応じて当該品目に関する試験検査を実施し、その品質の確認を行うこととする。検討結果については、必要に応じ提言を付した上で、厚生労働省医薬食品局に報告することとする。」とし、検討事項には、「下記に挙げられた事項について、学術的な課題を選定の上、必要な検討を行う。(1)学会等での発表・研究論文の内容、(2)(独)医薬品医療機器総合機構に設置された後発品相談窓口寄せられた意見・質問・情報、(3)その他、ジェネリック医薬品の品質に関する懸念等」が挙げられている¹⁾。

年2回開催で、現在(2015年10月)まで14回開催された。検討内容は個人の秘密及び企業の知的財産等に関連する部分を除き、国立医薬品食品衛生研究所ホームページに公開されてきている。検討会で報告され、検討されている事項に、「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について」がある。その資料作成は日本ジェネリック製薬協会に

委託され、その調査結果に基づいて、検討会で評価を行い、了承された内容が公開されている。

文献調査は以下の方法でなされている²⁾。

1. 文献検索等の条件

○データベース：JAPIC 医薬品情報データベース

○検索文献等：検討会開催前の6か月の間にJAPIC 医薬品情報データベースに収載された国内の関連文献及び学会報告(査読の有無にかかわらず、すべて収集した)

○検索条件：

(1) 品質関係(「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード)と「ジェネリックの品質評価」に関係するキーワード)のどちらも含む論文)

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬) × (品質 or 溶出 or 同等性 or 生物学的利用率 or 崩壊 or 純度 or 溶解性)

(2) 臨床関係(「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード)と「臨床的な評価」「安全性」と同義のキーワード)のどちらも含む論文)

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬) × (有効性 or 有用性 or 結果再現性 or 医薬品評価 or 安全性 or 副作用)

2. 検索した文献等の採用条件

上記の検索結果より、「ジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価についての文献等」という目的から外れる以下の内容の論文については除外。

1) ジェネリック医薬品全般についての総論・解説

2) 単に先発医薬品と添付文書におけるそれぞれの血中濃度を比較しただけの生物学的同等性の論文

3) ジェネリック医薬品についてのアンケート調査をまとめた論文

3. 調査の方法

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の見解を求めた。また、詳細が不明な文献等については著者に照会を行い、詳細なデータの提供等を依頼した。

2. ジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価についてわが国において公表された論文数

ジェネリック医薬品品質情報検討会の第1回（平成20年7月10日）から第14回（平成27年2月23日）までに報告された、わが国において公表されたジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価に関する論文数の推移をFig. 1-1, 1-2に示す。

問題指摘数は「ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について」をそのまま引用した数字である。検討会には、論文に加え学会報告も挙げら

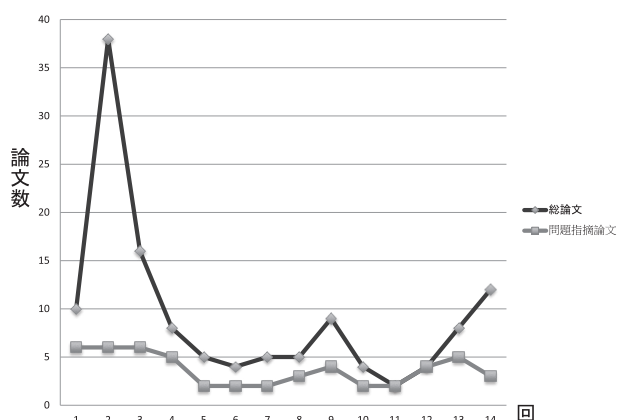


Fig. 1-1 ジェネリック医薬品品質情報検討会において取り上げられた品質関連論文数の推移

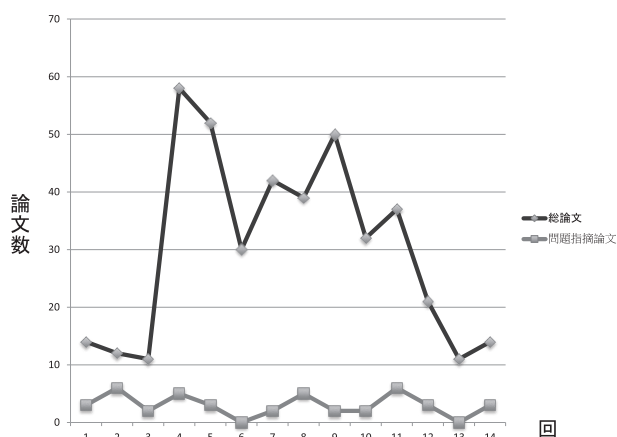


Fig. 1-2 ジェネリック医薬品品質情報検討会において取り上げられた臨床関連論文数の推移

れているが、公表論文は内容が詳細に確認できると考え、公表論文のみに限定して本総説では検討対象とした。この間、品質関連論文の総数は130、そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている論文総数は52、臨床関連論文の総数は423、そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている論文総数は42であった。この1、2年は両関連論文の総数は20程度、そのうち問題指摘論文総数は10よりも少なくなってきた。先にも述べたように、調査は学会発表についても行われており、品質関連発表の総数は153、そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている発表総数は100、臨床関連発表の総数は199、そのうちジェネリック医薬品の問題指摘を行っている発表総数は78となっている。

以下、ジェネリック医薬品の問題指摘を行っている論文（品質関連及び臨床関連）を対象に、指摘している内容について評価検討を行った。

II. ジェネリック医薬品の品質及び臨床上の有効性・安全性のとりえ方

公表論文内容の評価、検討するにあたり、先発医薬品との対比においてジェネリック医薬品の同等な有効性、安全性を評価するための原則点を確認しておきたい³⁻⁵⁾。

1. 医薬品の情報に関する基本構造

a) 血中薬物濃度が有する意味³⁾

全身適用を期待する医薬品では、投与後、有効成分（以下、薬物という）が全身循環に到達し、全身循環を介して作用発現部位に運ばれる。そこで、薬物は血管から細胞間液を経由して細胞内に移行し、細胞内に存在する受容体に結合し、作用効果を引き起こすスイッチをオンにし、その結果、効果、作用が発現する。以上の効果、作用発現の流れを狭く表現すると、血液中の薬物濃度が原因要因となり、結果、作用効果が発現される。この関係には例外がない。この関係は薬物の主作用、副作用に共通した関係である。

薬物の血中濃度は時間的に推移するが、治療効果を最大に引き出し、副作用、有害事象をできるだけ抑制するように血中薬物濃度の時間推移を制御する役割を製剤が担う。医薬品として確立〔固定〕した有効性、安全性は、薬物の血中濃度の時間推移を原因要因としており、その薬物の血中濃度の時間推移

は製剤によって規定されている。言い換えると、薬物と製剤によって血中薬物濃度が規定され、それに依存して有効性、安全性が発現していることになる。薬物が決まれば自動的に有効性、安全性が決まるものではない。この薬物／製剤に依存して血中濃度が規定され、その上に最終的な臨床上的有効性、安全性が発現している。先発医薬品では、この3点セットを完成させ、医療に提供されていることになる。

ジェネリック医薬品が医療に提供できるようになる条件は、薬物の特許が切れること、及び、再審査が行われることである。この場合、物質としての薬物と先発医薬品の上に蓄積されている臨床上的有効性、安全性の情報は社会的財産として取り扱うことが可能となる。そのため、薬物の品質が先発医薬品に用いられている場合と同等以上であること、及び、先発医薬品と同等な臨床上的有効性、安全性を示すように製剤が作られていることが確認できれば、社会財産として蓄積されている薬物そのものの物理化学的特性や生物学的活性などの基礎情報は取り直すことは必要なく、また、ジェネリック医薬品を患者に投与し臨床上的有効性、安全性の臨床データを収集することも必要ないことになる。

この考え方は、当然、先発医薬品であって、既承認の先発医薬品と同等な有効性、安全性を維持しつつ、新たに製剤上の改良を加えた医薬品や異なる剤形の医薬品の開発の際にも適用される。その意味からは、先発医薬品、後発医薬品の区別なく、既承認医薬品と臨床同等な製剤が異なるメーカーから開発される場合や、同一のメーカーにおいて、新たに製剤上の改良を加えた医薬品や異なる剤形の医薬品が開発される場合には、すべて共通した考え方で、臨床同等な製剤が開発されているかが評価される。

b) 有効成分の特性

薬物そのものの物理化学的特性や生物学的活性などの基礎情報は、あらためてゼロから収集する必要はない⁴⁾。社会的に公知の事実となっているからである。用いられる薬物の品質が既承認の先発医薬品に用いられている場合と同等以上であることの確認のみが求められる。

原薬は同一の製法で作られるとは限らない。製法が異なれば、含まれる不純物の種類や量は異なる可能性がある。含まれる不純物の量は少ないほど好ましいことであろう。しかし、ゼロにすることはないと考えられる。治療を妨げず、新たな危害を生体に

加えないと考えられる量であれば許容できるからである。また、新規の不純物の存在が認められた場合はどのような場合にも、単離し、化学構造を決定し、安全性の評価を行うことは必要ではない。歴史的に莫大なデータが蓄積されてきており、それに基づき、国際的な検討を経て、ガイドラインが作られ、それぞれの検討を必要とする不純物量の上限〔閾値〕が設定されている。

このような考え方のもとに、医薬品原体及び製剤の品質規格は、安全域を加味し、しかも、安定的に製造し医療に提供できることも考慮し、個々の医薬品ごとに検討され設定される。そのため、それら規格内にあれば、その中での量や種類が異なることは意味がなく、医薬品の品質としては「同等」と取り扱う。同一の原薬、同一の医療用添加物、同一の製剤処方、同一の製法、同一の製造ラインという条件で同一メーカーでは医薬品が製造され、供給される。医薬品の原薬や医療用添加物の製造、供給は、1製造単位（ロット）ごとに行われ、ロット内であってもロット間でも、個々の製造物の品質は変動している。しかし一方で、許容範囲としている範囲であっても異なることも事実であり、異なる不純物によって、低頻度ではあるが、限定された患者ではアレルギーなどが発現することは否定できない。

c) 有効性、安全性の同等性の評価

医薬品の臨床上的有効性、安全性が既承認の医薬品と同等であることを確認する方法を考える³⁾。一つは、標準薬である既承認の医薬品と試験薬である新たに開発された医薬品を患者に投与し、有効性、安全性の指標データを収集、比較し、両医薬品間の同等性を確認することである。もう一つは、上述したように、既承認の医薬品では薬物／製剤の組み合わせによって血中濃度推移が規定され、その上に最終的な臨床上的有効性、安全性が発現しているという3点セットが確立していることを利用し、投与後の血中薬物濃度が両医薬品間で互いに重なっていることをもって、臨床上的有効性、安全性が同等であると確認することである。

前者の方法、即ち、患者が示す有効性、安全性の指標データを収集、比較する方法では、評価対象の指標に限界がある。有効性の指標では臨床上的アウトカムを対象とすべきか、代替指標でよいのか、複数ある代替指標のどれを対象にするのか、指標収集期間はどのように設定すべきか、それぞれは限定せ

ざるを得ない。また、安全性の指標においても、副作用の重篤度、発現頻度、モニターする期間などについては限定せざるを得ない。全てにおいて、評価項目、検討期間は限定的にならざるを得ない。また、後段で述べるが、比較試験のプロトコルを考えた場合にも課題は多い。それぞれの指標について、臨床上重要と考えられる差をまず設定し、その差と発現頻度から必要被験者数を設定する。しかも、同等であることを統計的に評価することを目的にすると、多くの場合、新規医薬品を対象とする試験より被験者数は多くならざるを得ない。

後者の方法、即ち、臨床上の有効性、安全性を発現させている3点セットが確立していることを利用する方法では、投与後の血中薬物濃度推移が両医薬品間でそれぞれ重なっていれば、その結果として発現する臨床上の有効性、安全性の全ての指標（短期、長期、高頻度、低頻度も含め）において、同等となることは明らかである。なぜなら、例外のない関係であるからである。しかも、投与後の血中薬物濃度が互いに重なっていることを確認するためには、そのプロトコルは任意性なく規定でき、統計的にも評価する条件も規定でき、その目的のための被験者数も却って少なくてもよいなど、科学的に考えても、すぐれた方法であると考えられる。

なお、全身適用を目的とした医薬品で、血中薬物濃度が測定できない場合には、当然、血中薬物濃度を対象にした比較は行えない。また、局所作用を目的に局所適用する医薬品では、全身循環血中の薬物濃度が臨床上の有効性、安全性の原因要因とはならない。その場合、作用発現部位での薬物濃度の測定が可能であれば、作用発現部位での薬物濃度を指標に比較し、互いに重なっていることで同等性を確認する。作用発現部位での薬物濃度の測定が不可能である場合には、薬力学的指標の比較、臨床効果指標による比較を行う。例えば、局所皮膚適用製剤では、皮膚内が作用発現部位である場合、角層中薬物濃度を比較する⁶⁾。また、緑内障治療のための点眼剤では、眼圧低下度を代替指標に比較を行っている⁷⁾。

2. ジェネリック医薬品と先発医薬品とが同等とする事項と異なる事項

a) 同等とする事項

上述したように医薬品の化学的、生物学的、製剤

的特性のうち、規格として設定している事項については、規格内か規格から外れているかが評価を行う視点であり、その規格内にある評価事象の両医薬品間での差異を議論することには意義がない。

製剤に用いられる医療用添加物は製剤機能を制御するために不可欠な物質である。医療用添加物⁵⁾は、その安全性が担保され、使用経験があり、医薬品の作用に直接に影響を与えないことを基本条件に承認を受け、品質の規格に合格した物が提供されている。しかも、医療用添加物も工場生産されているため、同一のものは供給されておらず、規格基準内の品質のものが供給される。医薬品の品質の章でも述べたが、規格内であれば同等として取り扱う。規格内の差異は問わない。用いられる医療用添加物が異なることにより、製剤が有する特性が異なること、その結果、血中薬物濃度が変化し、臨床上の有効性、安全性の同等性が保たれなくなる可能性はある。その点の不安を指摘する向きもあるが、添加物が異なれば不可避免的に血中薬物濃度の変化が引き起こされる訳ではない。しかも、同等性を示すように製剤が作られているかは、血中薬物濃度の重なりによって最終的には確かめている。

近年、医薬品製剤の改良や新たな製剤追加が頻繁に行われるようになってきている。先発医薬品も例外ではない。その場合は、当然、医療用添加物の変更を伴うが、血中薬物濃度推移は変化させない条件でそれら改良や追加は行われている。一方、逆に、同一の原薬、同一の医療用添加物、同一の製剤処方、同一の製法、同一の製造ラインという条件で製造された医薬品間であっても、血中薬物濃度推移が自動的に重なることは保証されない。製造上、不可避免な変動があるためである。

通常は、このような条件で製造された医薬品間の血中濃度比較は検討されないが、最近、ジェネリック医薬品として医療に提供される医薬品の中に、同一の原薬、同一の医療用添加物、同一の製剤処方、同一の製法（同一の製造ラインであるかどうかは明らかではないが）という条件で製造され、ラベルとしてジェネリック医薬品名で医療に供給される、いわゆるオーソライズド・ジェネリック医薬品（AGと略す）がある。その中に、先発医薬品とAGの血中濃度比較を情報として公開しているケースが認められるが、それによると、生物学的同等性は確認されているが、血中薬物濃度推移はおおよそ平均値で

10%も異なっている。同一の原薬、同一の医療用添加物、同一の製剤処方、同一の製法であっても血中薬物濃度は同一にはならず、現実には同等な医薬品として存在している。

b) 異なる事項

品質及び有効性、安全性が確保できることが明らかであれば、機械的に同一を要求することは行わない。

同一でなければならないとされる理由の一つに、低頻度で許容範囲ではあるが医療用添加物⁵⁾が有する副作用が挙げられることがある。添加物の変更が副作用を引き起こす可能性は否定できない。しかし、この可能性は医薬品全てが有しているものである。ジェネリック医薬品に特有の問題ではない。このリスクに対する対応は、医師、薬剤師の専門職能にゆだねられており、アレルギー歴のある患者に対しては、医薬品に用いられている添加物を精査することが求められる。

先発医薬品の有効成分の特許期限が終了し、医薬品が承認された後に8年が経過し、再審査が終了した後にジェネリック医薬品が医療に提供される条件が揃う。この先発医薬品の承認時から、ジェネリック医薬品の医療への提供が開始されるまでの8年以上の時間的なズレの間には、製剤技術の進歩があり、また、先発医薬品が医療で用いられてきた中での製剤改良（ラベルの記載法、大きさ、味、舌触り）への願望がある。これらを背景に開発されたジェネリック医薬品には、先発医薬品と比して製剤的な改良点が認められる。この違いは医療スタッフ、患者にとってメリットとなる。

医療経済上、最も望まれているのが安い薬価である。上述したように、ジェネリック医薬品は先発医薬品が積み上げてきた社会的財産をベースに原薬の品質を同程度以上に整え、臨床上的有効性、安全性が同等となるよう製剤開発を行うことが中心的な課題であり、その結果、開発費は大きく軽減できる。これを背景に薬価は低く抑えられる。

III. 臨床上的有効性、安全性の同等性を評価するための情報(指標)の取扱い

1. 臨床上的有効性、安全性を比較評価するための情報(指標)

a) 血中薬物濃度の比較³⁾

血中薬物濃度推移の重なりを指標に臨床上的の有

効性、安全性の同等性を確認する。そのための試験を狭義の生物学的同等性試験と呼ぶ。医薬品を投与後の血中薬物濃度の時間推移は、経時的な血液のサンプリングによって得られる。薬物を全身循環に入れる速度と全身循環から消失させる速度の釣り合いによって、血中薬物濃度の変化速度は決定される。全身循環から薬物が消失する速度を決定している薬物動態上のパラメータは、クリアランスと呼ばれる。一方、投与した製剤から薬物を全身循環に入れる速度と全身循環血中に到達した薬物量を決定している薬物動態上のパラメータは、バイオアベイラビリティと呼ばれる。先発医薬品とジェネリック医薬品の比較においては、同一薬物の血中濃度の比較になるため、クリアランスは同じ条件での比較となる。そのため、先発医薬品とジェネリック医薬品の比較においては、バイオアベイラビリティの比較を行うことと同義となる。即ち、投与した製剤から薬物を全身循環に入れる速度を決定しているのは製剤特性であるため、先発医薬品とジェネリック医薬品の薬物を全身循環に入れる製剤特性を比較することになる。

バイオアベイラビリティは全身循環血に入った薬物量の指標としてAUC〔血中濃度時間曲線下面積〕、薬物の全身循環血に入る速度の指標としてCmax〔最高血中濃度〕を用い、それぞれの値において、先発医薬品に対するジェネリック医薬品の比が0.8~1.25の範囲にあることを同等と判断する基準としている。AUC、Cmaxそれぞれ、ジェネリック医薬品の製剤特性が取り得る値の範囲は先発医薬品より低くても比として0.20、高くても0.25であると規定している。この範囲にあれば、臨床上的有効性、安全性は十分同等性を確保できるとの判断に拠っている。

全身作用を期待する医薬品で、水溶液状態で直接に静脈内投与する医薬品においては、バイオアベイラビリティが異なることはないので、生物学的同等性の評価は行わない。しかし、一部で、静脈内投与注射剤において血中薬物濃度のデータを示している。非科学的な行為であることから、日本ジェネリック医薬品学会、また、ジェネリック医薬品品質情報検討会もこのような情報提供を求めること、更に情報を提供することに対する自粛を求めている^{8,9)}。

局所作用を期待し局所に投与される医薬品では、全身循環血中薬物濃度は作用・効果をもたらす因子

とはならない。局所皮膚適用製剤では作用発現部位が角層あるいは更に深部にある場合、角層中薬物濃度を測定し、その重なり度を見ることによって同等性を評価する。また、作用発現部位が皮膚表面にある場合は、皮膚表面上に適用した際に認められた薬力学的作用や臨床効果で評価する。

b) 同等性の評価

生物学的同等性試験において、血中薬物濃度の変動は製剤因子のみによって引き起こされる訳ではない。血中薬物濃度の変動を引き起こす可能性がある因子は、製剤因子以外に、体が薬物を消失させる能力（クリアランス）の被験者間の変動や、血中薬物濃度の測定誤差などもある（Fig. 2）。そのため、単純に先発医薬品とジェネリック医薬品が投与された時の血中薬物濃度の違いを比較することでは、試験の目的である製剤特性の正確な比較・評価にはなら

ない。

被験者の薬物を処理する能力による変動、測定法などの誤差などを可能な限りは同一にする条件で試験を行い、製剤特性のみの比較になっていると言える条件に整えることが必要となる（Fig. 3）。具体的には、同一被験者に同一条件で先発医薬品とジェネリック医薬品を投与し（交差試験）、血中薬物濃度の測定も均一化した測定条件で行い、ばらつきを均等化するなどの配慮を行う。Fig. 4 は同一医薬品に関し異なる時期に公表されている血中薬物濃度の絶対値を示している。公表時期が異なるため、投与条件、血中薬物濃度の測定法などが同じ条件とされたかは不明であるが、被験者が異なることは確かであろう。おおよそ2～3倍もの違いが認められる。同

薬物濃度の変化により、製剤特性のみを評価する方法

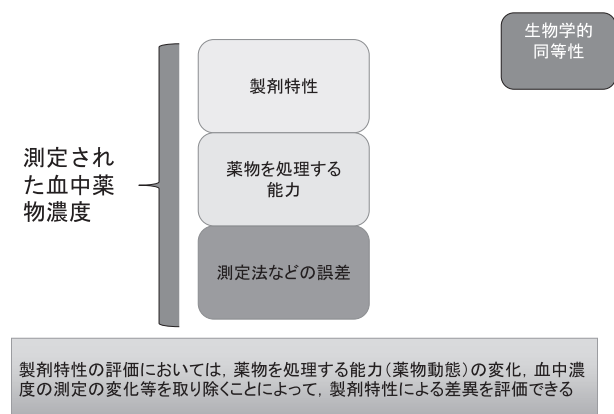


Fig. 2 薬物血中濃度測定値の変動に関与している因子

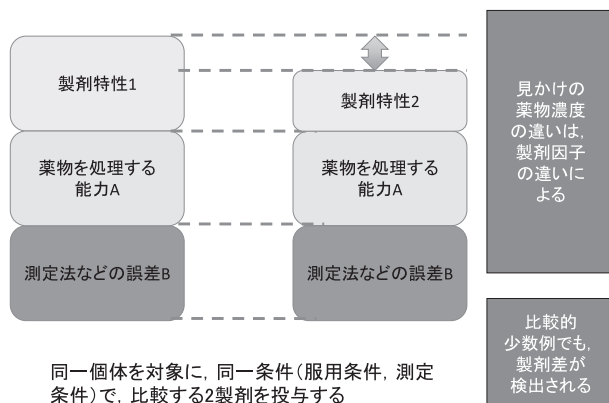
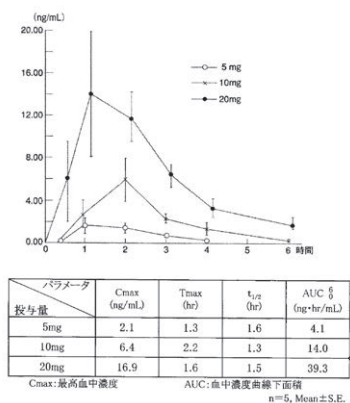


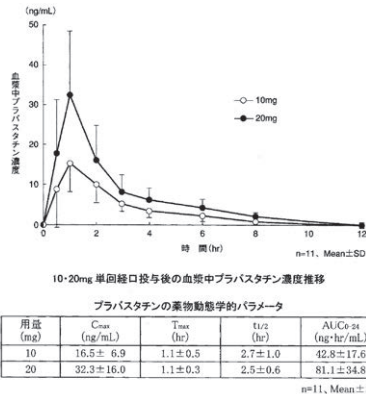
Fig. 3 薬物濃度の変化により、製剤特性のみの評価が可能となるための条件

2002年改定インタビューフォーム

プラバスタチン



2004年改定インタビューフォーム



少数の被験者の平均値は被験者が異なると絶対値は異なる

Fig. 4 同一有効成分を同一量含有する同一メーカー製品の薬物動態値の差異

一医薬品の比較でもこのように異なるのである。この差を相殺する方法として、交差試験法がとられる。

薬物を処理する能力については、同一被験者に同一医薬品を同一条件で、時期を違えて投与するが、その場合でも、全く同じ血中薬物濃度推移は得られない。それは、同一の個体内であっても、生理的状态や体調などの変化により、クリアランスなどが変化しているためと推定される。個体内変動（誤差）と呼ばれる。しかし、それによる値を特定することはできない。また、血中薬物濃度を測定する場合でも、同一の血液から同一の前処理によって測定用のサンプルを作成し、それを同一の測定条件に調整した同一の機器で繰り返して測定しても、完全に同一の測定値は得られない。測定内変動（誤差）と呼ぶ。おそらく、見かけ上同一に置いても、個々には変動しているためであろうと推定はできるが、その原因を特定することはできない。

このような、被験者内での変動、測定法における変動などによって生じる血中濃度の測定値の変動など、特定が不可能で不可避免の変動が、先発医薬品とジェネリック医薬品それぞれに、相殺できないばらつきを生み出していると想定される。このような不可避免の変動を加味して医薬品間の差が確率的に存在する幅（90%信頼区間）を求め、臨床上同等として扱える最大幅（比として80%～125%）に入っている場合に、同等と判断するのがガイドラインの考え方である。

この評価法では、不可避免の変動を、証明しよう

とする側（企業側）の負担にゆだねており、消費者側（患者側）にとっては、この評価法により、両医薬品の製剤特性は同等であると積極的に評価されている医薬品を受けとることができる。証明しようとする側（企業側）では不可避免の変動を小さくするための努力（ばらつきの小さな試験の実施、被験者数の増加など）が求められる。

このような考え方に即して生物学的同等性の評価が行われているが、そのデータの読み違いが認められる。その例の一つは、先発医薬品を含め、各ジェネリック医薬品が被験者に投与された際の血中薬物濃度に基づくパラメータ値を該当する各メーカーの添付文書から収集し、比較することである。

生物学的同等性試験では多くが同一被験者に標準薬（先発医薬品）と試験薬（ジェネリック医薬品）が投与される交差試験が採用されるので、両医薬品のパラメータ値が対として表示されているにも拘わらず、ジェネリック医薬品の値のみを収集し、先発医薬品のパラメータ値は先発医薬品が単独で投与された際の値が当てられる。Fig.5はツロブテロール貼付剤のCmax値、AUC値を添付文書から収集し表に示した。各メーカーごとにデータを見る（図中破線）と、ジェネリック医薬品、先発医薬品はほぼ同等の平均値を示している。この値をもとに同等であることを示している。ところが、例えばCmax値について、試験製剤のCmax（図中実線）を拾うと、大きく異なっている。各メーカーの医薬品は生物学的に同等であることは示しているにも拘わらず、この

ツロブテロール2 mg貼付剤

	Cmax(ng/mL)			AUC0-48(ng・h/mL)		
	対照製剤	試験製剤	対数の平均値の差(90%信頼区間)	対照製剤	試験製剤	対数の平均値の差(90%信頼区間)
シオノケミカル、祐徳	1.82	2.00	1.063(0.952-1.186)	39.24	37.85	0.965(0.901-1.033)
久光製薬	1.56	1.64	0.998(0.864-1.152)	34.92	34.85	0.964(0.864-1.077)
大原薬品工業	1.43	1.54	0.904(0.981-1.224)	30.10	31.37	0.960(0.943-1.148)
沢井製薬、帝國製薬、メディサ新薬	1.24	1.29	1.04(0.94-1.15)	29.65	27.62	0.94(0.86-1.03)
ジェイドルフ製薬	1.10	1.03	0.890(0.801-0.989)	23.92	24.15	0.947(0.868-1.033)
高田製薬	1.24	1.12	0.896(0.845-0.950)	28.95	27.66	0.973(0.924-1.025)
日医工	1.51	1.49	0.953(0.846-1.075)	31.80	31.21	0.953(0.895-1.014)
ニプロパッチ、ニプロファーマ	1.53	1.39	0.903(0.828-0.986)	33.40	32.09	0.954(0.898-1.014)
アボットジャパン(IF)	1.35			27.8		

Fig. 5 ツロブテロール 2 mg 貼付剤の先発医薬品及びジェネリック医薬品のおのおのが示す Cmax 値、AUC 値

ような大きな違い（変動）が絶対値として現れているのは、被験者間変動が大きく現れているためと考えられる。

2. *in vitro* 試験データ情報の評価

a) 経口固形医薬品：溶出試験^{1, 2)}

生物学的同等性試験ガイドライン¹⁰⁾では、同等であることの実証は、ヒトを対象とした試験で行うことを求めている。言い換えると、例えば、経口固形医薬品において、ヒトを対象に得られる血中薬物濃度の医薬品間の相対的關係が、*in vitro* 溶出試験結果あるいはビーグル犬や家兎の動物モデルに投与後の血中薬物濃度では把握できない例が多いと判断していることを示している。

経口固形医薬品を対象とする *in vitro* 溶出試験は次の三つの異なる視点・目的で行われている³⁾。

溶出試験は製造された経口固形医薬品製剤の有効性、安全性を担保するための試験と位置づけされている。しかし、*in vitro* 溶出試験データとヒトに投与後の血中薬物濃度との間には必ずしも相関性が得られないため、ヒト生物学的同等性試験に替わる方法とはされていない。そのため、溶出試験はヒト血中濃度を推定する、即ち、生物学的同等性を推定するための代替試験とは位置づけできない。製剤特性の評価のための規格試験法である。この基準は、規格に合格していれば、生物学的同等性を十分に担保できるとする見極め目的に設定されている。製品管理、製造管理の目的のためにも用いられる。溶出速度が規格内に入っていれば、同等性は保証できるが、規格の中での溶出速度の違いが、また、規格から外れた溶出速度が、血中濃度の違いに結び付くかの検討はなく、議論の対象ではない。また、生物学的同等性の視点からは、溶出試験基準に合格していても同等である可能性は否定しない。許容域を設け、基準値は狭く設定し、生物学的に非同等な製剤を合格とは判定しないが、同等な製剤を不合格に判定する可能性は否定しないというスタンスである。他の医薬品製剤の理化学的規格と同様に、合格していれば、医薬品としては同等であると見なす。当然、この規格に用いられる溶出試験条件は、上記の視点での基礎検討の上に決定されており、この規格試験条件以外で試験を行い、製剤間の差異を認めたとしても、試験結果の意味する内容が十分に示されていなければ、臨床には意義を見いだすことがで

きないと判断され、議論の対象とすることはできない。

後述するが、研究者が独自に設定した試験条件で溶出速度を測定し、測定された製剤間の差異を重要な差異として議論する論文が見受けられるが、独自に設定された試験条件の設定理由、測定された溶出速度の差異の臨床的意義を明確にしておくことが必要である。差異は血中薬物濃度の差異を引き起こすであろうといった期待で終わらせるのでは、報告された溶出速度の差異については検討する意義はないと考える。

医薬品間の溶出挙動の類似性、溶出挙動の同等性を評価するための溶出試験が生物学的同等性試験ガイドライン^{10, 11)}に記載されている。液性4条件（酸性から中性の液性）、攪拌速度 50 rpm という低攪拌条件で測定された溶出挙動（溶出の時間経過）が、全ての条件で重なっていることを評価している。採用されている測定条件は、製剤特性のわずかな差異でも拡大し検出することを目標に設定された。この場合にも、溶出挙動の類似性、溶出挙動の同等性を示す医薬品間では生物学的同等性が示されるという前提には立っていない。溶出速度を指標に両製剤間の製剤特性の差異は小さいことを評価することを目的としている。この溶出挙動の類似性、溶出挙動の同等性の評価をガイドラインでは次の二つに限定して利用している。

ヒトを対象とした投与試験の結果、血中薬物濃度の残差変動が大きく、その信頼区間が生物学的同等性の比としての基準、80～125%を超えているが、その平均値の差は10%以内にあるという絞り込んだ条件で、更に、*in vitro* 溶出挙動が先発医薬品（標準医薬品）とジェネリック医薬品（試験医薬品）の間で類似しているということがあれば、溶出速度から見た製剤特性間の差異は小さく、残差変動が大きいという理由は主に体内動態上のばらつきによるものと推定し、被験者数を更に増やして同等性を確認することはなく、生物学的には同等と判断するとしている¹⁰⁾。

既承認医薬品に対し、その製剤処方の一部を変更した医薬品が開発される場合、原理的にはヒトを対象とした生物学的同等性の評価を、両医薬品間で行う必要がある。しかし、製剤処方の一部変更には、マイナーな変更から大きく変更するなど、変更の幅が広い。従来の研究や経験から血中薬物濃度の変化

はもたらさない程度のマイナーな変更であると考えられる場合には、製剤特性が変化していないことが担保できれば、ヒト試験は必要ないと考えられた。この、製剤特性が変化していないことを担保する手段として、溶出挙動の同等性というデータが示されることにした¹¹⁾。

溶出挙動の類似性の評価は、固形医薬品の再評価に用いられた。再評価が行われる以前は、製剤特性の評価のための溶出試験が設定されていなかったため、承認時は生物学的同等性試験により同等であることは確認されているが、その後の実生産された医薬品についてロットごとに生物学的同等性に関連する品質のチェックを行ってこなかったため、製剤特性が変化している可能性が指摘された。この問題点は先発医薬品、ジェネリック医薬品に共通したものであった。承認時の品質が維持されているかの評価が必要であったが、承認時の溶出試験データがないため、溶出試験規格に合格しているかの評価は不可能であった。

代替法として、先発医薬品とジェネリック医薬品を対象に溶出挙動の類似性の評価を行った。一度、生物学的同等性試験が行われ同等と評価された医薬品ではあり、しかも、製剤処方、製造法なども変更が加えられていないため、再評価時点でもジェネリック医薬品は同等である条件に極めて近い状況にあると考えられる。そこで、溶出挙動が先発医薬品と類似していれば、品質の変化は承認時と比して極めて小さく、同等であると評価してもよいと考えられた。一方、溶出挙動が類似していない場合は、それ自身が生物学的に同等でないとの情報ではないが、積極的に同等と判断できる情報が不足していると考えられた。その場合、改めて、ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行う、あるいは、上述したガイドラインの規定に従って、血中濃度を変化させない程度の範囲内の添加物の変更を行った後の製剤の溶出挙動が先発医薬品と同等である場合には、ヒト試験を行うことなく同等と判断することができる。再評価された医薬品には、先発医薬品を含めて溶出試験の規格が設定された。このように、再評価を受けた医薬品では、評価時に溶出挙動のデータが採られた。

ジェネリック医薬品品質情報検討会は、ジェネリック医薬品を対象に、わが国の学会での口頭発表や研究論文を収集し、ジェネリック医薬品の問題指

摘を行っている内容を精査しているが、溶出試験データから見て問題があると指摘された以外にも、他の事項での問題指摘数が多い医薬品については、指摘内容が妥当でない場合であっても、検討会として医療に供給されている医薬品を対象に、溶出試験による品質の検証を行っている。

この場合は、まず、規格に合格しているかの検討は基本的な検討事項であるが、合格している場合にも、その医薬品が品質の再評価済みの医薬品である場合には、再評価において検討された条件で溶出挙動の類似性の評価を行っている。この場合には、現時点で医療に提供されている医薬品と再評価時の医薬品を比べ、検出力の高い条件で品質における変化を検討することを目的としている。変化が認められたということだけでは、有効性、安全性の変化を直接に示唆できる内容ではないが、安定的に同等な品質の製品が製造されていないことを暗示するデータとして解し、製造メーカーに変化の要因の検討、製造法、製剤処方の再検討を促し、問題点を有する医薬品が医療に出ないための改善を要請している。その結果は随時、報告を受けている。

b) 局所皮膚適用製剤：放出試験、透過試験

経口固形製剤の場合と同様に、*in vitro* 放出試験、動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験は、臨床上の有効性、安全性を推定するための試験法とは位置づけられていない¹²⁾。速度論的な原理からすると、ヒト皮膚に適用された場合、皮膚角層中を移行する過程が遅く、製剤中の薬物の移動速度は角層中薬物濃度を決定する因子とならない。一方、*in vitro* 条件で測定される製剤からの放出速度の測定においては、製剤中での薬物の移動過程の速度を決定している因子の評価を行っており、ヒト皮膚に適用された場合とは評価している側面が異なっているケースもあるからである。

ただし、局所皮膚適用製剤の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン¹³⁾では、経口固形医薬品における処方の一部を変更した医薬品の生物学的同等性の評価と同様に、従来の研究や経験から角層中薬物濃度の変化はもたらさない程度のわずかな処方の変更であると考えられる場合に、製剤特性が変化していないことを担保する手段として、放出挙動あるいは動物の皮膚を用いた透過挙動の同等性を確認し、その場合にはヒト試験が必要ないとした。

上述したように、臨床上の有効性、安全性を推

定するための試験法とは位置づけていない。特に、ヒトに投与した場合を決定している律速過程と、*in vitro* 放出試験、動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験の速度を決定している律速過程は必ずしも一致しないと考えている。そのため、局所皮膚適用製剤の評価において、*in vitro* 放出試験、動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験の結果から、先発医薬品とジェネリック医薬品の生物学的同等性について言及する研究が見られるが、その試験法による評価の妥当性が具体的に示されていない場合は、*in vitro* 試験データは問題提起の一つとはされるが、その評価は自ずと低く位置づけされる。

3. 臨床上的有効性、安全性情報の比較

臨床上的有効性、安全性の指標を対象としたジェネリック医薬品と先発医薬品間の比較が報告されている。比較を行う際の原則をまず述べてみたい。臨床上的効果、副作用の指標の発現を、先発医薬品を服用している場合とジェネリック医薬品を服用している場合で比較検討することが行われている。フィールド研究では、時に1, 2例の症例報告や発現数のみが報告されている場合がある。ジェネリック医薬品の問題点を議論するためには、症例総数を明らかにし、発現率（頻度）として表し、比較する条件を整えることが必須条件である。しかし、このような症例報告でも、限定されたメーカの医薬品についての報告が積み重なってくれば、問題提起として検討対象になり得る。そのような視点で検討対象とされる。

基本的な原理からすると、効果、副作用の指標の変化は、用いた医薬品の実態の影響と考えがちであるが、更に患者の病態の変化、治療環境の変化などの背景の変化、更にプラセボ効果も含まれる

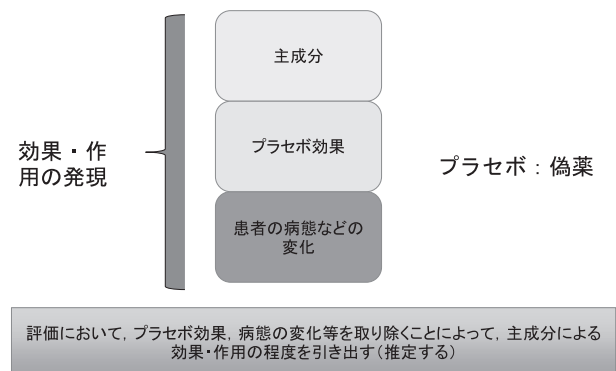


Fig. 6 有効性、安全性の指標の変動に関与している因子

(Fig. 6). 新薬の臨床試験においては、医薬品の実体としての効果、副作用の発現を比較するために、背景が似通った2群の患者に対し、二重盲験条件で試験薬と対照薬を投与し、得られた両者のデータの差をとる（比較する）(Fig. 7). この方法によって、患者の病態の変化、治療環境の変化などの背景の変化、更にプラセボ効果が相殺され、医薬品の実体としての効果のみによる比較が可能となる。

ジェネリック医薬品の臨床上的有効性、安全性に関する比較試験報告では、主に実臨床場で、同一患者における先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた前後の指標の比較が行われている。この場合には、患者の病態の変化、治療環境の変化などの背景の変化はコントロールされていない、また、プラセボ効果に関しては全くコントロールされていないなど、比較するための条件づくりが難しいデータが収集される例が多い。

統計評価についても課題が多い。2群間比較を行うが、主に2群間の平均値の差について検定が用いられる。この比較によって「同等」を評価するための要件は、塩見らの報告に詳しい^{14, 15)}。

概略的に述べると、比較を行うにあたって、まず評価対象の指標について、臨床上的重要な差を規定すること、それを基礎に、おおよそその変動を想定して必要被験者数を試算しプロトコルを立案すること、検定を行った際には、検定結果と同時に検出力を算出し、検定結果を総合的に評価することが必要である。検定の結果のみによって、有意差がないと同等、有意差が認められると非同等と単純に取り扱うことは避けることが必要である。有意差がない場

有効性、安全性の指標の変化の比較から、主成分の効果・作用の変化のみを評価する方法

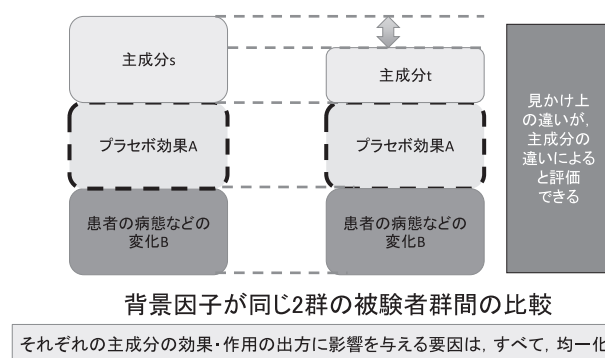


Fig. 7 有効性、安全性の指標の変化の比較から、主成分の効果・作用の変化のみの評価が可能となるための条件

合にも、平均値の差が臨床上の重要な差の範囲内であるかの検討とともに、検出力が小さすぎた可能性についても考察すべきである。また、有意差が出た場合には、検出力についての考察とともに、測定された平均値の差が臨床上の重要な差以上となっているかの判断は特に重要である。

統計検定と検出力を合わせて評価することを同時に行えるのが、信頼区間による評価である。生物学的同等性試験ガイドライン¹⁰⁾で採用している。生物学的同等性試験では、臨床上の重要な差を標準製剤と試験製剤のそれぞれが示す評価パラメータ値の平均値の比が80%~125%の範囲にあることと規定している。この統計手法を臨床評価においても用いることが望ましい。また、評価指標を変化の比率にしてt-検定されている場合は、分布が正規分布から大きく歪むため、過大に有意差が検出される確率が高まるので注意が必要である¹⁵⁾。この場合には、比率の対数値をとることにより、分布曲線を左右対称にできる。また、日本ジェネリック医薬品学会「ジェネリック研究」編集委員会では、学会誌への投稿の際に考慮を期待する「統計解析などに関する推奨事項」を明らかにしている¹⁶⁾。

IV. 公表された論文を評価するための フローチャート

以下は本誌次号(10巻1号)にて掲載する予定である。

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

- 1) ジェネリック医薬品品質情報検討会について、第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会、平成20年7月10日 <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html> (参照2015-12-07)
- 2) ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果について、ジェネリック医薬品品質情報検討会に

- ついて、第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会、平成20年7月10日 <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/shiryou1-2.pdf> (参照2015-12-07)
- 3) 緒方宏泰, ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験と溶出試験, ジェネリック研究, 2007; 1: 4-23
- 4) 青柳伸男, ジェネリック医薬品の製剤としての品質, ジェネリック研究, 2007; 1: 73-84
- 5) 四方田千佳子, 医薬品添加物について, ジェネリック研究, 2012; 6: 5-12
- 6) ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集 ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤, ジェネリック研究, 2012; 6: 175-210
- 7) ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集 ラタノプロスト点眼液, ジェネリック研究, 2010; 4: 62-90
- 8) 日本ジェネリック医薬品学会代表理事武藤正樹, 静脈内注射剤必要資料に関する意見書(2010年6月12日) <http://www.ge-academy.org/img/jyou20100612.pdf> (参照2015-12-07)
- 9) 第6回ジェネリック医薬品品質情報検討会議事概要(平成23年2月9日) <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/6Generic.html> (参照2015-12-07)
- 10) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号, 別紙1
- 11) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン, 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号, 別紙3
- 12) 局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A, Q1, 平成22年11月1日付事務連絡, 別添
- 13) 局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン, 平成22年11月1日付薬食審査発1101第1号, 別添
- 14) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰, 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, ジェネリック研究, 2009; 3: 18-26
- 15) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰, 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II: 比率を対象にした検定の問題点の検討, ジェネリック研究2013; 7: 31-9
- 16) 統計解析などに関する推奨事項, 日本ジェネリック医薬品学会「ジェネリック研究」編集委員会, <http://www.ge-academy.org/img/toukeikaiseki.pdf> (参照2015-12-07)