

平成 24 年 6 月 19 日

東京保険医協会  
会長 拝殿 清名 殿

社団法人 日本ジェネリック医薬品学会  
代表理事 武藤 正樹

「社団法人日本ジェネリック医薬品学会への返書(2012. 4. 16 付)」  
に対する弊会の見解について

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

さて、貴会より平成24年4月16日付にてご提出をいただきました、「社団法人日本ジェネリック医薬品学会への返書(2012. 4. 16付)」につきまして、弊会としての見解並びに再度のお願い等を、以下に述べさせていただきます。

ご意見並びにご批判等を賜れば幸いに存じ上げます。

敬具

記

I はじめに

医薬品の品質に関する科学的視点は、科学技術情報の蓄積の中で形成されていきます。具体的な医薬品の承認や製造上、使用上のシステムのレイアウトを構築する上で各国の行政は、その科学的視点をガイドラインや指針の形に表現していきます。この際には、政治的、経済的、文化的な配慮から、科学が弱められる可能性はあります。また、ガイドラインをベースに個々の医薬品の評価を行う際に、適用に甘さやブレが生じる場合も否定は出来ません。また、承認後の製造、供給において種々の原因からトラブルが生じるかも知れません。

医療に供給された医薬品に問題があると「認識」された場合、その原因究明は、「認識」された問題の再発を防ぐために重要、不可欠なことです。しかし、何らかのトラブルの発生が「認識」された場合、その結果をもって、トラブル発生の「認識」を生じさせた医薬品や医薬品群、メーカーを全否定することはあまりにも乱暴であり、これは、原因究明を行い、再発を防ぎ、良質の医薬品で治療を受けたいという患者の期待に反するものになります。

先発医薬品とジェネリック医薬品の品質に関連したデータの比較がされますが、それは、あくまで、医療で用いられる「医薬品」としての比較であるべきです。医薬品として求められる実態の範囲外での事項について比較し、「医薬品」として問題であるとの「認識」がされたとした場合、それは、「認識」の対象とされた医薬品に問題があるのではなく、「認識」した方の見識が問われるのが常識的です。また、あるジェネリック医薬品が投与された際に、何らかのトラブルが発生したと「認識」された場合、それを直ちに、ジェネリック医薬品(群)全般の問題によると結論づけることが良くされます。即ち、ジェネリック医薬品という存在によって引き起こされたトラブルと即断されることです。それは短絡的である場合が多いように思われます。原理的には、医薬品群全体に共通する不都合の表現として生じたトラブル、先発医薬品群とジェネリック医薬品群の違いから生じたトラブル、それぞれを背景に、その「認識」されたトラブルは生じます。この場合、あるメーカーのジェネリック医薬品が投与された際に生じたと「認識」されたトラブル事象という情報のみからは、どの原因によるのかの結論は、直ちにはつけられないはずですが、我が国の現状では、あるメーカーのジェネリック医薬品が投与された際に「認識」されたトラブル事象によって、先発医薬品群とジェネリック医薬品群の違いから生じたトラブルであると即断されている場合が非常に多いのではないかと考えています。私たちは、冷静な科学的な目を向けていく必要があると思っています。

貴協会が出されたポスター「ジェネリック(後発医薬品)は医師に相談して」(以下、「ポスター」1)を拝見させていただきました。その中で、ジェネリック医薬品が承認され、製造されるシステムに問題があることを中心に問題提示がされておりましたが、それらのご指摘は、医薬品の品質を見る視点が現在の科学技術の到達点から大きくずれたものになっていると感じました。トラブルの「認識」それ自体の問題です。そのため、私たちは、貴協会の「ポスター」で述べられた事項に対して、平成24年3月26日に提出させていただきました弊社からの意見書2)において事項毎に、そのお考えの不十分さを指摘させていただきました。科学的に議論を積み上げ深めることを当学会では望んでおり、一つ一つ問題点を煮詰めていきたいと考えているからです。しかし、貴協会が私たちの意見書に対して、平成24年4月16日に出された、「当協会院内掲示用ポスターに対する 貴学会の意見に関する見解について」(以下「見解」)3)には、私たちの指摘に関して具体的に妥当と考えられるのか、異なる見解であるのかについての回答がなされず、別の項目を挙げられるということが目立ち、議論を積み上げて相違点を互いに克服していく姿勢が認められず、誠に残念に思います。改めて、貴協会の見解をお聞きしたいと思います。

貴協会の「見解」では、医薬品の品質に関する体系やシステムに関しての考察を深め

るといふより、ジェネリック医薬品に関して、既に公表されている問題提起論文を引用されることにより、これだけ問題があるのだという形での意見の展開がなされたと思っています。貴協会にて妥当な内容であるとの確認の後にそれらを引用されたと思います。が、それら引用論文・報告に対する私たちの検討・評価では、その多くが「ジェネリック医薬品」としての臨床上的有効性・安全性の問題点を誤って把握しているものであると判断せざるを得ませんでした。その結果、これらの引用された報告・論文をもとに貴協会がなされた『問題があるとの「認識」』自体に、誤認があるのではないかと考えております。そのため、これら引用されています具体的な事例に関しましては引用された章とは関係なく、後半において私たちの検討結果をまとめて述べさせていただきます。

今後、番号順に項目を挙げて述べさせていただきますが、これは、貴協会の「ポスター」に記載されている表現をそのまま引用させていただいており、私たちの表現ではないことを付け加えさせていただきます。

## II 医薬品の品質を考えるための基本的な視点

### 1 新薬（先発医薬品）と「同じ成分、同じ効能か」

貴協会の「ポスター」では、「新薬（先発医薬品）の承認申請では26項目のデータチェック。ジェネリックは有効性・安全性は新薬で確認済みなので、安定性・同等性等のみのチェック。だから、副作用のチェックがもれるなどまるまる同一ではありません」と述べられています。

それに対し私たちは、26項目という数ではなく、「有効成分の物質特許がきれ社会財産となった場合、その物質の基本的な情報は公的に既知の知識となっていますので、ゼロから検討し直すことは必要なく、医薬品として用いるためには、先発医薬品として用いられてきた品質と同等かそれ以上であることが確認すれば良いことになっています。そのために、有効性物質の化学特性、薬理効果、毒性などの基礎情報は、検討対象からは外します。」と述べました。しかし、貴協会の「見解」は、「この点は存じております」とのみ述べられており、検討対象から外すことが妥当であることについて了解されたのか明確ではありません。

「同じ有効成分を同量用いても、製剤の特性が異なると、臨床上的有効性、安全性は異なってくる可能性を有しています。その場合に利用しているのは、比較する両医薬品の血中濃度推移が重なった状態にあれば、例外なく、両製剤の臨床上的有効性、安全性は同等であるという、臨床薬理学の基本原則です。ですから、既存の医薬品にすでに蓄

積され存在する有効性、安全性の臨床データは自動的に新規の医薬品の臨床データとして利用できることとなります。ジェネリック医薬品と先発医薬品の間で、投与した後の有効成分の血中濃度が重なっているかを確認する試験を、生物学的同等性試験と呼んでいますが、この試験は、薬物動態を明らかにすることを目的とした試験ではなく、実質的には、临床上の有効性、安全性が両者の間で『同等』であると判断することを目的とした『臨床試験』と位置づけています。」と私たちは述べました。それに対し、貴協会の「見解」では、「生物学的同等性試験は健康成人志願者を対象に行われるものであり、実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児などの年齢要件、妊産婦、授乳婦、肝機能障害、腎機能障害などの特殊条件を考慮した試験ではないため、「臨床試験」と同等ではないと考えます。」と述べられています。

私たちは、まず、「比較する両医薬品の血中濃度推移が重なった状態にあれば、例外なく、両製剤の临床上の有効性、安全性は同等であるという、臨床薬理学の基本原則です。ですから、既存の医薬品にすでに蓄積され存在する有効性、安全性の臨床データは自動的に新規の医薬品の臨床データとして利用できることとなります。」という原理を指摘させていただき、その意味から、生物学的同等性試験は、事実上、「臨床試験」の内容を有していると表現させていただきました。「臨床試験」云々はさておき、生物学的同等性試験の持つ意味について、更に、貴協会から問題が提起されていませんので、同意されたと解して良いでしょうか。

「生物学的同等性試験」が健康成人志願者を対象に行われているが、「実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児などの年齢要件、妊産婦、授乳婦、肝機能障害、腎機能障害などの特殊条件を考慮した」試験を行うべきであるということが、貴協会の見解であると解しました。

同一の有効成分を同一量含む、異なる製剤間で有効成分の血中濃度推移が重なっているかどうかを検討するのが、生物学的同等性試験です。ジェネリック医薬品の評価で言えば、製剤の機能として血中濃度推移が先発医薬品の示す血中濃度推移と重なるように調整されているかを確認することが目的となります。有効成分が全身循環血中に入ったのちは、有効成分の体内での動きは同一の機構によってコントロールされますので、投与された製剤中の有効成分が全身循環血中に到達するまでの過程において、先発医薬品とジェネリック医薬品の違いがあるかを評価することを目的としていることとなります。

貴協会がご指摘された「実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児などの年齢要件、妊産婦、授乳婦、肝機能障害、腎機能障害などの特殊条件を考慮した被験者」を対象とすべきとは何を想定されているのでしょうか。この分野の従来研究成果からは、高齢者や乳幼児などの年齢要件、妊産婦、授乳婦、肝機能障害、腎機能障害などの特殊条件によって、製剤間の相対的な評価が異なってくる、即ち健康成人では同等であるが、高齢者では非同等である、あるいは逆に、健康成人では非同等であるが、高齢者では同等であるといった現象とその要因は明らかにされていません。しかしながら、その可能性は否定できません。そこで、我が国のガイドラインでは、投与される患者群が特定されている経口固形製剤については、先発医薬品とジェネリック医薬品の溶出挙動を5つの異なる条件（液性や攪拌強度）で測定し、その条件の一つででも大きく異なることが認められた場合は、健康成人での評価とは異なる評価の可能性が患者群で否定できないとして、生物学的同等性試験は該当する患者群を対象にすると規定しています。一方、広範囲の液性条件においても、両製剤からの溶出挙動が類似している、例えば、両製剤ともある条件では早く溶け、ある条件では遅く溶けるといった場合には、健康成人被験者の消化管条件とは異なる条件にある患者群に投与されても、両者の溶け方は類似することが推定されるため、両者間の関係は健康成人被験者を対象とした試験で十分評価できると考えられています<sup>4)</sup>。この考え方は妥当であると私たちは考えています。新規の有効成分が全身循環血中に移行した後の体内動態の違いを検討することとは、全く、状況と目的が異なっています。

私たちは、「先発医薬品でも承認後、製剤の添加剤を変更、あるいは剤形も変更することは多いのですが、その場合も主成分の量は同じで品質も同レベルにしていますので、ジェネリック医薬品と同じく、変更後の医薬品と変更前の医薬品の生物学的同等性が確認された場合には、先に用いていた医薬品の代替医薬品として、用いることができるとされています。先発メーカーが、カプセル剤からOD錠などに製剤を変更することはしばしばありますが、ジェネリック医薬品の場合と同様に、添加物の変更であるにも関わらず、しかも、患者を対象とした所謂、臨床試験データはとられていないにも拘わらず、品質や有効性、安全性に疑問を投げかけることもなく、変更前と同じように患者に投薬されているという現実があります。」と指摘しましたが、この点に関し貴協会は「見解」で応えられていません。先発医薬品も製剤の添加物を変更、あるいは剤形も変更することを行っており、その場合もジェネリック医薬品と同じ方法で承認を得たのちに医療に供給されているという事実に関しては、貴協会は同意されたと解してよいのでしょうか。

医薬品添加物についてですが、私たちは、「法律の規定で、添加物は有効成分への薬理作用を示さず無害でなければならないため、添加物を変更したとしてもその効能効果は言うに及ばず副作用においても影響を及ぼすことはありません。」と述べました。それに対し貴協会の「見解」では、医薬品添加物の規定に対し、応えられていません。

一方、貴協会の「見解」では、医薬品添加物に関する言及を避け、「実際の臨床使用において薬効に疑問があったり、後発医薬品独自の副作用例を経験しており、」「薬学者、薬剤師の先生方の中からも後発品の有効性と安全性が生物学的同等性試験のみでは担保されないのではないかという声も聞かれます。」と述べられ、添加物の違いによって、有効性、安全性が異なるかという議論には応えず、ジェネリック医薬品と先発品の有効性、安全性の全般的な議論に向けられています。また、述べられた事例は、医薬品添加物の違いに起因した問題の事例ではないように思います。

それ以降の箇所では報告例や文献をあげられていますが、問題点を整理することなく列挙されているため、これら各事項についての私たちの見解は後段にまとめて述べさせていただきます。

## 2. ジェネリックの効能に“ばらつき”がある

私たちは、『「新薬と比べるとチェック項目が少ないので、製法などが少し違う場合がある」とされていますが、これは全くの間違いです。先発医薬品であろうとジェネリック医薬品であろうと全ての医療用医薬品は等しくGMPの基準に合格した工場でのみ製造され、GMPの基準に従って製造管理が行われます。原材料が工場に入る時点から、最終製品が工場を出るところまで、各製造ステップでチェックされ、生データは保存され、定期的な査察の対象とされます。また、同一有効成分を含み同一の効能効果、同一の用法用量の医薬品は製法を同じでなければならないとはされていません。異なっても、同等の品質を有し同等の有効性、安全性を有する医薬品の製造は十分可能です。』と述べ、貴協会の「ポスター」の間違いを指摘させていただきました。それに対し、「見解」では「新薬と比べるとチェック項目が少ないので、製法などが少し違う」との表現が誤解を招いたとされています。しかし、後段で、「①ジェネリックは新薬と比べると承認審査のためのチェック項目が少ない、②ジェネリック医薬品は物質特許が切れていても製剤特許や製法特許が残っているため新薬と同一の製剤や製法でない場合が多い」ことが、「効能」のばらつきの要因の一つとされています。

しかし、同じ章の後段で挙げられている例は、製法が異なる医薬品間の有効性・安全

性の相違を例示し指摘しているものではないと考えます。

先に私たちは、「同一有効成分を含み同一の効能効果、同一の用法用量の医薬品は製法を同じでなければならないとはされていません。異なっても、同等の品質を有し同等の有効性、安全性を有する医薬品の製造は十分可能です。」と述べさせて頂いています。仮に製法や製剤に用いる添加物が同一であっても、自動的に同等の品質を有し同等の有効性、安全性を有する医薬品が製造されるとは限りません。均一の品質を保持した医薬品が医療に供給されるよう、GMPの基準に合格した工場でのみ製造され、GMPの基準に従って製造管理が行われます。原材料が工場に入る時点から、最終製品が工場を出るところまで、各製造ステップでチェックされ、生データは保存され、定期的な査察の対象とされます。

他方、製法や製剤に用いる添加物が異なっても、同等の品質、同等の有効性、安全性を有していることは、原薬や製剤の品質に関する検討内容、製剤の生物学的同等性によって確認され、更に、製剤の製造工程を明示することにより製造工程の管理も審査の対象となっています。このように、トータルなシステムとして医薬品の同等の品質、同等の有効性、安全性を確保・維持しようとしています。そのため、製法や添加物の変更は、先発医薬品でもジェネリック医薬品でも行って良いことになっています。

貴協会におかれましては、それでも製法が同一でないと臨床上、同等である医薬品は製造できないとお考えでしょうか。

この章の後段は、「効能にばらつきがある」例を挙げられていますが、それらの例が、「①ジェネリックは新薬と比べると承認審査のためのチェック項目が少ない、②ジェネリック医薬品は物質特許が切れていても製剤特許や製法特許が残っているため新薬と同一の製剤や製法でない場合が多い」ことと対応した事例ではないように思います。この章では、製法の違いと医薬品の品質、有効性・安全性に関する言及に留めたいと思います。例示された内容に関しては、後段でまとめて、私たちの見解を述べさせていただきます。

尚、貴協会が「見解」で「効能」として表現されている内容は、効能ではなく「効果」ではないかと推察いたします。そのため、効能は効果と読み替えて、意見を述べさせていただきます。

### 3. ジェネリックの効能格差は最大40%

貴協会が「ポスター」で、先発医薬品では効能格差が+5%～-5%の範囲と述べられておられることに関し、「何を想定しておられるのか不明です。主成分の含量巾のことでしょうか。そうであればジェネリック医薬品も先発医薬品も同じです。」と述べました。この点に関し、「見解」には回答がありません。

私たちは、「信頼区間の両端の値は、測定値の平均値（両製剤間の差、あるいは両製剤間の比）を中心に、両側、誤差に約1.7-1.9付近の値をかけた値（この値が大きくなるほど、測定値の平均値の信頼性は小さいこととなります）を上げた値（実際には平均値にマイナスあるいはプラスした値）にしています。この方法で80-125%（あるいは、差として表現した場合は-20%から+20%）の範囲に入るためには、実質、製剤間の平均値の差（絶対値）は3-4%以下ぐらいに抑えられていないと合格しないことが、実際のデータでも確認されています。また、差として-20%から+20%の範囲内ということは、ジェネリック医薬品だけが最大40%違っていても良いということではあり得ません。標準医薬品（先発医薬品）を基準に、ジェネリック医薬品が取り得る範囲は20%以内でなければならないとしていますので、ジェネリック医薬品が40%も動けば信頼区間からはみ出してしまいます。」として、有効成分の血中濃度について最大40%の差を認めた基準でないことを述べました。これに対する貴協会のお考えが、「見解」では述べられていません。

私たちは、「先発医薬品に処方変更が実施された場合も、ジェネリック医薬品と同じく血中濃度のパラメータ値の差の平均値の90%信頼区間が-20%~+20%、比で表現した場合には80-125%に収まることが確認された場合に承認されています。」と述べ、先発医薬品についても該当する医薬品については同一のガイドラインに準拠して生物学的同等性を確認しており、ジェネリック医薬品のみの規定ではないと述べました。先発医薬品であっても添加物に変更されるということは製法も変更されることとなります。製造工程も変わり、製品管理も変わりますので、医薬品としての品質、有効性・安全性が変化する可能性があります。しかし、それらの心配に対しては、既に述べてきましたように、原薬や製剤の品質に関する検討内容、製剤の生物学的同等性によって確認され、更に、製剤の製造工程情報をもメーカーから求めることにより製造工程の管理も審査の対象となっています。このように、トータルなシステムとして医薬品の同等の品質、同等の有効性、安全性を確保・維持しようとしています。

貴協会の見解である、製法、添加物が変わることは認められない、生物学的同等性試験が不十分であるとされる場合は、先発医薬品の該当する医薬品も同様の問題点を有するとの主張になるのではないかと考えています。先発医薬品企業が、先発医薬品の添加物を一部変更した医薬品、剤形の異なる医薬品、含量が異なる医薬品があらたに開発する場合でも、ジェネリック医薬品が開発される際に求められる試験項目だけで審査され承認された後に、それら医薬品を医療の場に提供しています。しかし、貴協会はこのように同じ制度、システムで承認されている先発医薬品に関しては問題点を指摘されておらず、例示もされていません。一貫して貴協会は、ジェネリック医薬品が承認されるシステムが医薬品の有効性・安全性を確認するシステムとして不十分であると主張されていますが、同様の基準に基づき承認されている先発医薬品で、添加物を一部変更した医

薬品、剤形の異なる医薬品、含量が異なる医薬品については、全く問題がないというご認識であるならば、承認や製造のシステムに原因を求められてきた貴協会の認識に誤りがあったのではないかと思います、いかがでしょうか。

生物学的同等性試験の方法や評価基準は基本的には世界共通です。ですから、生物学的同等性試験に合格した医薬品の先発医薬品との差はどの国においても同程度になる背景を有しています。ご指摘のように、米国でのデータではC<sub>max</sub>(最高血中濃度)で平均4.35%、AUC(血中濃度時間曲線下面積)で平均3.56%であると報告されています<sup>5)</sup>。我が国では、C<sub>max</sub>で平均4.61%、AUCで平均3.87%となっていると報告されています<sup>6)</sup>。また、日本ジェネリック医薬品学会では、学会誌「ジェネリック研究」の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において、個々の被験者の血中濃度も含めた試験の結果を掲載し、また、ジェネリック医薬品情報検索システムによって情報提供を行っています<sup>7)</sup>。また、日本ジェネリック製薬協会でも情報提供システムによる情報の提供を行っております<sup>8)</sup>し、各都道府県の薬剤師会、ジェネリック医薬品使用促進協議会でもジェネリック医薬品の情報収集や情報提供を行っています。それらでは、平均値だけでなくそのばらつき度を表す統計情報も入れるなど、情報提供の体制整備が進んでいます。身近の薬剤師と連絡を密にいただければ、よりの確な我が国の情報が届くと思います。

貴協会では「解熱鎮痛剤を後発品に変更したところ効果が明らかに低下したという実臨床の経験をもつ」と述べられています。しかし、残念ながら公開されていないようです。それらのデータを公開していただくことが、ジェネリック医薬品の問題点を解明する糸口になります。また、独立法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）、ジェネリック医薬品品質検討委員会(以下、「検討会」)などの言及がされていますが、貴協会がそれら組織に対し、是非、情報を提供していただきたいと願います。

ここまでの、貴協会のポスターが原則的な事項についての誤解が有るのではないかと指摘させていただいた内容のうちで、今回の「見解」で触れられていない点です。それぞれに、貴協会の見解をお聞かせ下さい。

### III 「見解」において例示されている個別の事例、報告についての私たちの考え

貴協会がジェネリック医薬品の有効性・安全性に問題があるとされる根拠は、今回例示された報告、論文に置かれていると解しました。医薬品の承認要件や製造条件はともかく、具体的に問題点が出ているのではないかとのご指摘が、貴協会のお考えかと推察いたします。冒頭でも述べましたが、貴協会の見解の根拠として引用されている、それら報告、論文は貴協会でも十分、科学的にも吟味されたものを提示されたと解し、私た

ちの見解を述べさせていただきます。また、厚労省の委託を受けて、国立医薬品食品衛生研究所が、「検討会」を立ち上げ、我が国のジェネリック医薬品の品質上の問題点について検討をおこなっています9)。その結果も公表されておりますし、貴協会の「見解」でも、「検討会」の活動は評価されていますので、私たちの見解を述べる際にも、それらの情報も参考に述べさせていただきます。

### In Vitro試験結果

医療に提供される医薬品の臨床上的有効性・安全性の評価についてですが、開発段階、研究段階で予備検討としてin vitro試験を用いることは行われますが、最終的に医療に供給される、あるいは、すでに供給されている医薬品についての評価にin vitro試験結果を用いることは、そのin vitro試験結果が臨床上的有効性・安全性と対応していることがデータなどによって裏付けされていなければ用いていません。

球形吸着炭の例が、バイオアベイラビリティに関連した引用で記載されていますが10)、この章の例として挙げることは妥当でないと考えます。球形吸着炭は吸収されて全身循環血中に移行し、効果を示す医薬品ではありませんので、血中薬物濃度によるバイオアベイラビリティは測定できず、血中濃度測定値で推定されるバイオアベイラビリティの議論はできない医薬品です。そのため、投与後の血中に存在する尿毒素物質の低下という薬力学的な指標及び動物を用いた有効性評価試験により、有効性が同等であることを評価しています。引用されています研究報告では、in vitro条件でモデル物質の吸着性の比較を行っているだけであり、ヒトを対象とした、あるいはモデル動物を用いた薬力学的な指標による評価は行なわれていません。先発医薬品とジェネリック医薬品のin vitro条件で銘柄間に吸着性に差異があったとしているのみです。

私たちは以下のように考えております。先に述べましたように、in vitro試験データのみでは医薬品の有効性や安全性に差異があるかまで言及できません。該当する医薬品の品質を維持し、評価するための試験条件での吸着性は先発医薬品、ジェネリック医薬品ともに規格内であり、この報告内容が臨床上的有効性に反映することを裏付けするデータは報告されていません。また、著者が吸着性を検討している試験条件や吸着性を測定しているモデル物質に関しても、その妥当性には検討の余地があると考えています。これらのことから、このデータのみから臨床上的有効性、安全性に問題があるとする事はできないと考えています。臨床データ報告は他の研究者によって報告されていますが、統計上の有意差は認められる場合もない場合もあり、有意差が認められた場合にもその臨床上的重要性が明確でなく結論が出されない状況です。「検討会」ワーキンググループでは更に詳細な検討を行うことにし、現在、検討中となっていること9)は、妥当なことであると考えます。

非イオン性造影剤イオパミドールの例が記載されています**11)**。不純物を高速液体クロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィーで検討されている場合、展開溶媒の組成によって検出されなかったり検出されたりします。そのため、複数の溶媒で検討することが求められています。それらの基礎検討の上に、不純物の上限を決めるための試験法とその規格が決定されています。そのため、規格試験法でない条件で異なる不純物が検出されたこと**12)**は特に目新しいものではないと考えます。

原薬および製剤中に存在する未知の不純物に対しては、先発医薬品、ジェネリック医薬品のどちらであっても必ず「毒性試験」を行うとすることは、一見正しいように見えますが、非科学的で不合理な意見と思います。ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)において長い期間をかけた検討の結果、原薬又は製剤の不純物試験のあり方について合意されました。報告が必要とされる閾値、構造決定が必要とされる閾値、安全性の確認が必要とされる閾値を規定しています。それぞれの閾値より低い濃度の不純物は仮に未知物質であっても該当する報告や安全性の確認は、原則、不要とされています。この基準は日米EUの合意事項として我が国でもガイドラインとして実施されており、先発医薬品およびジェネリック医薬品の審査において使用されています。この基準に従って検討され妥当とされた場合に承認を受けています。この基準の示す考え方は妥当であると私たちが判断しております。しかし、閾値が妥当かどうかは注意深く見ていく必要があると考えます。このガイドラインの見直しを提案するのであれば、それを裏付ける具体的なデータが必要ですが、言葉の上だけで「検討が必要」と述べられていても、科学的ではありません。その点から見ますと、貴協会が引用されていますイオパミドールの報告例は、基準の許容内における不純物の事象であり、その事象だけが報告されており、異なる不純物が特に副作用などを引き起こしていることを推察させるデータはこの論文中には示されていません。その点では、ジェネリック医薬品としての具体的な問題を提示している報告ではないと、私たちは判断しました。尚、イオパミドール注射剤の不純物については「検討会」で検討対象に挙げられ、第4回会議で報告されています。全ての医薬品が規格内であったとされています。

ファモチジン注射剤の「溶出試験」によってジェネリック医薬品に有意に夾雑物が多いことの報告**13)**が引用されていますが、溶出試験によって夾雑物を検出する、あるいは、量を測定することは致しませんし、また、夾雑物が存在することで薬物の血中濃度が異なることの可能性を述べている報告ではありませんので、貴協会が取り違えられ、引用の目的と箇所が間違っているのではないかと思います。先に述べさせていただいた製剤中の不純物の種類と量が異なることの例として挙げられるべき例と思います。医薬品の有効性、安全性に関する指摘として見た場合、不純物は**0.1%未満**で規格内であることは、論文の著者も認めています。が、「極めて微量であるため、臨床上どのような影響を及ぼすか未知である。しかし、アナフィラキシー作用は、繰り返し投与において

極微量でも惹起される可能性があることを考慮すると、微量といっても看過すべきでないと考え。」と議論しています。しかし、私たちは、ジェネリック医薬品が医薬品として問題であることを具体的に指摘している論文ではないと考えました。その理由は、すでに述べさせていただいています。

セファゾリンナトリウム注射剤中の類縁物質が原因でのアナフィラクシーショックの症例<sup>14)</sup>が引用されています。この例も生物学的同等性を対象とした文献では有りません。貴協会が引用されています「検討会」の第2回資料に後発医薬品注射剤における純度試験結果が報告されております。平成16年9月から平成19年8月までの期間において文献により注射剤の不純物に関する指摘がされた有効成分を対象に行われております。その中に貴協会が例示されましたセファゾリンナトリウム注射剤の純度試験の結果も報告されており、先発医薬品とは異なる類縁物質がジェネリック医薬品には不純物として認められていましたが、不純物の規格内の濃度であったとされています。例え規格内であっても不純物によってアナフィラクシーショックが発現する可能性は低頻度であってもあることは、医療に従事する者であれば誰もが認識していると思います。発現した1症例があることをもってジェネリック医薬品に問題があると結論づけることはできないと考えます。なお、その後のフォローでは更に同一の医薬品でアナフィラクシーショックが多く発現しているとの報告は行われておりません。

溶出試験についての報告を引用されています。先にも述べましたがin vitro試験を先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床上の有効性・安全性の同等性の最終的な評価に用いることは、そのin vitro試験結果が臨床上の有効性・安全性と対応することが確認されていない限り行いません。溶出試験データは、原則、臨床上の有効性・安全性と対応しないことが確認されていますので、生物学同等性の評価は、ヒトを対象として血中濃度を指標に評価を行っています。逆にいいますと、先発医薬品とジェネリック医薬品のin vitroにおける溶出性が異なっても、実際にヒトに投与したときのバイオアベイラビリティが同等であれば、そのジェネリック医薬品は同等と判定されます。この場合、in vitroにおける溶出性の差はバイオアベイラビリティに影響する差ではない理解されます。一方、生物学的同等性ガイドラインでは、非常に限定した条件でヒト試験の免除が可能かの判断に使っています。例えば、既承認の医薬品（先発医薬品、ジェネリック医薬品）の添加物を変更した医薬品が開発される場合、バイオアベイラビリティの変化が想定されない非常に狭い範囲内で変更する場合には、in vitro溶出速度を多条件で測定しても変化していないとの確認の元に、ヒト試験の免除を行っています<sup>4)</sup>。

もう一つの溶出試験法の利用があります。それは、該当する一つの医薬品に限定し、製造されたロット毎の有効性・安全性の同等性を担保するための溶出試験です。その場合には、その医薬品の有効性・安全性が確保できるとのデータに基づいて溶出試験法と

その規格値が決められています。そのため、個々の医薬品毎に溶出試験法と規格値は決定されます。

以上、まとめますと、臨床上の有効性、安全性との対応性が明確でない試験条件で行われた溶出試験法では、測定された溶出速度が先発医薬品と異なっていることだけでは、臨床上の有効性、安全性に対する問題提起になりません。そのため、臨床上の有効性、安全性との対応性が明確でない溶出試験法によるデータが報告されても、直ちに、臨床上の有効性などへの問題提起としては評価できないということになります。このような報告例は多くあり、引用には注意深い検討が必要であると考えています。

貴協会が引用された溶出試験の報告(15)は、医療用医薬品の品質再評価事業の開始後4年目に公表された報告で、取り上げられているロキソプロフェンナトリウム(「検討会」第4回会議で溶出挙動が報告)、シメチジン(「検討会」第5回会議で溶出挙動が報告)、塩酸ジルチアゼムはいずれも品質再評価結果通知が1999年に出されており、実際に試験に用いられた製剤は、その当時には品質再評価に対応した製剤ではない可能性が考えられます。実際に、「検討会」での試験結果と比較しますと、ロキソプロフェンナトリウムで指摘されているような15分時点での溶出性の低い製剤は現在見いだされていません。また、この報告中では、品質再評価の際に標準製剤とされた先発医薬品の溶出挙動に言及されていませんが、場合によっては、先発医薬品製剤の溶出挙動が品質再評価の標準製剤の溶出挙動から変化している場合があります。特にシメチジンにおいては、先発製剤の溶出が遅くなっている傾向があります。同様の傾向は「検討会」での試験結果からも示されており、標準製剤に合わせたジェネリック医薬品の溶出が早いのは当然の現象であると言えます。従って、溶出挙動の比較検討には、個々の製剤の過去の履歴を適切に捉えなければ意味が無く、慎重な評価が必要であると考えています。

また、品質の再評価に用いられた *in vitro* 溶出試験法は再評価に当たってのヒト試験の免除の可否の判断に用いられており、この試験法により測定された溶出速度が類似していることを生物学的同等性の判定基準にしているわけではありません。

このように、過去にデータが存在していたとしても、その後、品質の再評価がなされ、現在医療に提供されている該当する医薬品は再評価が行われた後の医薬品であります。

### **PMDA への報告事例**

PMDAへの相談件数が示されていますが、これは、「検討会」で報告、検討されたデータだと思えます。平成19年度以降、現在まで、「検討会」では我が国においてジェネリック医薬品に問題があると指摘された報告について、その内容を吟味し専門的な視点から問題点を見いだす努力が行なわれていると、私たちは評価しています。個別の事例

の内、更に検討を加えるべき事項が抽出されています。見かけの件数の数字のみから不安だと表現されることだけでは建設的ではありません。一つ一つの問題点の原因を明らかにすることに取り組み、貴協会も、また、ジェネリック医薬品が不安なく使用できる体制作りにも参加していただきたいと願います。

平成19年度にPMDAへの相談の対象となった医薬品を貴協会ではあげられていますが、その後の対応ができたものにつきましては、その情報を述べさせていただきます。

お薬相談窓口の事例は、「検討会」で検討され、品質の確認が必要とされた場合には実際の品質試験を行うような対応が取られています。しかし、大半は、薬の投与されている状態がはっきりせず、必ずしもジェネリック医薬品の品質の問題ではなく、病気の状態などその他の要因による部分が大きいと考えられる場合も多々あり、残念ながら、解明に有用な情報とはなっていません。

貴協会が挙げておられます相談の内容は、過去8回開催された「検討会」のうち、第一回の「検討会」に提出されたお薬相談の内容のみですが、既に述べましたような情報の限界から、これらの内容を基に実際の試験検討を行なうということはされていません。ただし、「検討会」では、ジェネリック医薬品の品質に関わる学術論文の精査も行っており、それらの情報を加味して、挙げられた医薬品のうち、有効性の相談で挙げられている、ロキソプロフェン（第4回会議で溶出挙動が報告）、バルプロ酸ナトリウム（第7回会議で溶出挙動が報告）、グリクラジド（第7回会議で溶出挙動が報告）、有害事象が疑われる事例としてあげられている、グリベンクラミド（第7回会議で溶出挙動が報告）、塩酸チクロピジン（第5回会議で溶出挙動が報告）、ニトレンジピン（第7回会議で溶出挙動が報告）につきましては、医療に提供されている全銘柄のジェネリック医薬品の溶出性のプロファイルが多条件の液性で測定し、先発製剤あるいは医療用医薬品品質情報集の標準製剤の溶出プロファイルと比較しています。その結果、先発医薬品と各銘柄のジェネリック医薬品間の溶出挙動の類似性が確認されています。各々の医薬品の品質規格試験には合格していること、経口固形医薬品の品質再評価におけるデータと一致していることから、品質の面からは問題がないと結論されています。また、ボグリボースに関しましては、厚労省監視指導麻薬対策課のジェネリック医薬品推進の一環として行われている「後発医薬品品質確保対策事業」と関連して検討が行なわれ、ジェネリック医薬品の品質の確認が行なわれています(平成20年度報告書16))。ボグリボースは溶出性にpH依存性が無く、溶出の速い製剤であるため、この試験結果から、すべてのジェネリック医薬品での溶出性の類似が読み取れます。

このように、貴協会が引用されました平成19年度のPMDAお薬相談に寄せられた医薬品だけでなく、それ以外にも、収集された報告内容だけでは有効性、安全性についての関連性が明確に出来ない事例でも、該当する医薬品について、品質の点からの調査を

行い、品質の面では問題のないことを確認する作業が行われ、問題指摘に対する対応が進められております。平成19年度の情報だけを引用されるのではなく、その後の継続的な「検討会」での検討の結果をフォローしていただき、解決できている医薬品名とその事項については紹介していただくことが、「きちんとしたGEメーカーの医薬品はむしろ使用を促進すべき」とされる貴協会のスタンスからすると良いのではないかと思います。このように、過去に問題が指摘されている事例を、現在も問題があるかのような表現で述べられるのは適切でないのではないのでしょうか。

### 有効性・安全性の評価

「単一報告のため評価できないなどとしている事例も多いことは、事例収集分析の点ではさらに踏み込んだ対応が求められると思われまます。」と「検討会」の取り組みについての問題点を貴協会は「見解」で指摘されています。ご指摘のように、まさに、このようなデータのみでは解明が進まないのが実情だと思えます。貴協会に情報提供をお願いします「貴協会での解熱鎮痛剤の実臨床例」は、同様のデータでないことを願います。それでも、「検討会」では、品質の確認をおこなうことが、解明の一助になるとして、必要とされた場合には、医療に提供されている同一有効成分を含む全銘柄の医薬品を対象に品質試験を行うような対応が取られてきています。

医薬品の品質や有効性や安全性の報告例から、その原因を明らかにしていくためには、まず、対象となる医薬品の企業名は最低記載されていなければならないと考えています。全ての事象がジェネリック医薬品固有の問題とされる傾向が有りますが、それは科学的ではないと考えます。ジェネリック医薬品という共通した固有の要因なのか、個々の医薬品としての特定される要因によるものなのかを、まず、見極めることが肝心です。そのためには、まず、対象となる医薬品の名前も含め、基礎情報が明らかにされることが不可欠の条件であると考えます。

効果の変化、副作用の発現をもたらす要因は、一般に、医薬品に起因する場合、病態変化に起因する場合、プラセボ（あるいは、ノセボ）効果に起因する場合、その他の要因である場合などを挙げることができます。しかし、私たちの考察の対象は、生じた効果の変化、副作用の発現が医薬品要因によるかどうかの解明です。単発の症例報告では、病態変化の要因、プラセボ（ノセボ）効果の要因、その他の要因を考察において除去して、医薬品要因のみを抽出することはできません。そのため、有効成分あるいは添加物が有している特有の作用が認められない限り医薬品によると規定できないことが大半です。望ましいのは並行二群比較を行うことです。単発症例を対象とする場合には、先発医薬品と特定の銘柄のジェネリック医薬品の使用の際の有効性や副作用に関するデータを多数例収集し、それぞれの使用母数に対する比率で検討する場合には、病態変化要因、プラセボ効果要因、その他の要因につきましては比較の際に、限界はありますが、

おおよそ消去できます。従って、単発症例報告に留めず、先発医薬品という対照を置きながら、症例母数を把握することを前提に症例数を収集することが必要です。そうしないと、いつまでも、不安である、いや、大丈夫であるとの水掛け論になってしまいます。

貴協会として、ジェネリック医薬品が安心して使用できることには異論がないというお考えを「見解」で述べられていますので、是非、以上述べました学術的、科学的な評価研究に取り組み、積極的に、効果の変化、副作用の発現症例の背景の解明に取り組みられることを提案させていただきます。日本ジェネリック医薬品学会としましても是非共同での取り組みができればと思っており、それが実現すれば、まさに国民の利益にもかなうことではないかと考えます。

「強力ネオミノファーゲンCで先発品から後発品に切り替えたところ症状が悪化した」との報告を引用されています。

まず、引用されている文献が間違っていることを指摘させていただきます。正しい文献を示させていただきます(17)。

この報告は他の報告と異なり、先発医薬品とジェネリック医薬品がそれぞれ並行的に投与される、いわゆる並行二群比較を前向き試験として行われた結果が報告されており、信頼性の高い研究報告と思います。しかし、残念なことに、ジェネリック医薬品名が記載されていません。

私たちは、該当する研究が行われた背景を販売している企業に聞きました。比較研究に用いられた先発品とジェネリック医薬品の試料の主要有効成分量が、短期間ですが、異なっていた状況で行われたことが分かりました。先発医薬品の品質規格試験法が変更、改良され、事実上、有効成分量が多くなり、一方、ジェネリック医薬品には同様の対応をとることが求められていた時期に行われた研究であると推定できます。そのため、この例は注射剤に生物学的同等性試験を行わなくてよいという原理への問題提起とはなってはいませんし、ジェネリック医薬品の問題点を指摘している報告でもないと考えます。現在では、先発医薬品とジェネリック医薬品は同等の品質規格試験法で有効成分量も含め、その品質は確認されており、問題はない医薬品と考えます。

## 製剤機能の評価

「安定性について、後発品の安定性試験は加速試験のみでよいとなっています。・・・長期安定性や、包装から取り出してより苛酷な条件での評価（先発品には求められる苛酷試験）での安定性に関するデータが後発品にも求められると考えます。」と述べられています。

有効成分が新規の物質である場合、原薬が分解する機構や生成する分解物といった基本情報を収集するために、原薬を対象に温度、湿度、光、液性など幅広く苛酷な条件で

分解させデータを収集する試験が必要となります。この目的のための試験を苛酷試験と呼んでいます。更に医薬品が通常保存される条件から考えて、やや苛酷な条件（加速試験）、ほぼ標準的な条件（長期保存試験）での検討を加え、原薬の安定性に関する総合的なプロファイルの把握を行います。

原薬は製剤化されて医療に提供されますので、製剤中の有効成分、製剤の諸性状や機能の安定性の情報も収集します。この場合には、試験対象は医療に提供される容器、包装の形態にあるものとされ、試験条件は、ほぼ標準的な条件（長期保存試験）、やや苛酷な条件（加速試験）であり、これらの情報から医薬品の保存条件、有効期限が設定されます。長期保存試験は通常、有効期間を通して行い、データを収集するとされていますが、承認申請時には最低でも1年までのデータは必要とされています。加速試験条件6ヶ月の熱エネルギーはおおよそ、長期保存条件3年の熱エネルギーに相当するとされており、有効期間の設定はやや過酷な条件でのデータをもとに予測的に設定され、承認後も長期保存試験を継続することによって、設定した有効期間の妥当性の検証を行っています。開発においては、製剤の添加物の種類や量の最終的な完成は開発の最終段階になるケースが多いのが現状です。その時点から有効期間を通して、長期保存試験を行うこととなりますと、そのためだけに開発が2年、3年遅れることとなります。そこで、やや過酷な条件での試験結果から推定することで承認し、その後、検証するという方法を採用しています。

ジェネリック医薬品においては、やや苛酷な条件（加速試験）でのデータによって有効期間を設定し、承認申請を行いますが、この状態は、先発医薬品の申請時の条件と似通っています。長期保存試験データは申請時に必要なデータとはなっていませんが、長期保存試験も先発医薬品の場合と同様に、同時に行い、長期保存性を確認することが、厚労省の指導で行われています。

医薬品製剤中の有効成分の安定性の推定にくらべ、製剤特性の推定精度は相対的には低いと指摘されています。どちらにしても、製造された医薬品製剤の有効期間を通じた品質のモニターが必要とされています。品質が原因で自主回収された医薬品は、先発医薬品とジェネリック医薬品はほぼ件数が同じになっており、ジェネリック医薬品だからという事象は起こっていないと思っています<sup>18)</sup>。注意深く見守り、医薬品製剤として安定性の問題点をフォローしていくことは、先発医薬品、ジェネリック医薬品ともに必要と思います。

貴協会が述べられています製剤の非包装状態条件での安定性試験（苛酷試験）は、先発医薬品の承認申請時においても必ずしも求められていません、ICHの安定性ガイドラインには製剤の過酷試験の記載はありません。その実施は、包装形態の検討を行う際に取得したデータであると考えられます。また、光に直接的に製剤を暴露させる光安定性

や特殊な製剤についてその特性の変化を調査するための試験も、苛酷試験と呼ばれ、状況に応じて行うことが求められています。

包装から取り出してより苛酷な条件での評価（苛酷試験）が先発医薬品ではすべて求められているように記載されていますが、それは正しくありません。我が国では、新薬では過酷条件での安定性試験が実施されている例は多いのですが、上で述べましたように、医薬品の特性に対応して、ケースバイケースで検討することになっております。

### 注射剤、徐放剤、外用剤

「生物学的同等性が不要とされたり、評価として十分でないと思われる注射剤、徐放性剤、外用剤などで先発品と後発品では治療安全域が異なる可能性が指摘されている」と述べられています。

「治療安全域が異なる」とは何を指されているのか不明な表現です。

注射剤について生物学的同等試験が免除されるのは、正確には、静脈内に水溶液として投与する注射剤です。この場合、用法通り静脈内に投与されれば、血中の薬物濃度は重ならない理由がないため、改めて血中濃度が重なることを確認する必要は全くありません。この原理を貴協会は認められないような表現になっていますが、貴協会のお考えを聞かせていただきたいと思います。

貴協会が、この原理に対し「しかしながら現実には、・・・」と述べられています。原理は正しいとされるなら、個別の医薬品にその原理を崩す別の理由が存在することを考察することになります。一方、原理が正しくなく、そのために問題が出ているとされるなら、科学研究の上に作り上げられ、広く受け入れられている原理を覆すこととなりますので、幅広い科学的な検討、議論を呼び起こさなければなりません。

現実としてあげられている一つ目の例は、ファモチジン注射剤の例、二つ目の例として、「強力ネオミノファーゲンCで先発品から後発品に切り替えたところ症状が悪化した」報告、三つ目の例として、セファゾリンナトリウム注射剤中の類縁物質が原因でのアナフィラクシーショックの症例です。注射剤のこれらの問題点が、生物学的同等性試験を行っていないことにより発現していると述べられています。詳しい評価は、別な章で述べましたので、参照下さい。

腸溶性製剤、徐放性製剤に関して、言及されていますが、貴協会がこれによって何を言及されようとしているのか良く理解できません。

引用において「腸溶性製剤は消化管内移行によるpHの変動に伴って変化するため、試験液のpHが一定である溶出試験のみで同等性を評価することはできず」19)とされていますが、私たちもその通りだと思います。だからこそ、溶出試験では生物学的同等性の評価は行えないと理解しています。

また、続けて、同一引用文献の「添加剤の違いに注目して、薬剤の崩壊、溶解、吸収過程に及ぼす影響を検討し、正しく評価することが要求されると述べています」を引用されています。総論的には、私たちも全く同じ見解です。具体的には臨床評価としてそれらの影響をどのような手段で評価しようとお考えでしょうか。貴協会が引用をされてきましたin vitro試験結果ではジェネリック医薬品の評価を行うことは困難だと考えます。貴協会は、この言質によって生物学的同等性試験の何を批判され、何を提案されようかとされているのでしょうか。

また、「メーカー公表のデータのみでは先発品との同等性を正確に判断することができないこともあり、情報不足であると指摘しています。」とされていますが、どの情報が不足していると言うのでしょうか。

また、情報を補う方法として「検討会」の活動は高く評価されていると理解して良いでしょうか。それならば、貴協会が例示されました問題提起の大半は「検討会」の検討対象となり、すでにかかなりの問題が解消していると考えますが、いかがでしょうか。

経皮吸収型 $\beta$ 2刺激薬について、「・・・そのため、現行品ではツロブテロールを結晶化するとともに、膏体の厚みを薄くするなどの工夫がなされています。したがってジェネリック貼付剤には「皮膚の刺激試験」、特に経時変化させて劣化させたものの安全性試験が求められ、「含量均一性に関する試験」も必要と思われます」と述べられています。この文脈からは、申し訳ないのですが、前段の先発医薬品の製剤工夫のご説明と、後段で「皮膚の刺激試験」、経時変化させて劣化させたものの安全性試験、「含量均一性に関する試験」が必要とされる関連性が読み取れません。ご説明下さい。

また、「含量均一性に関する試験」は、先発医薬品、ジェネリック医薬品共通に基本的な試験の一つとなっております。また、当該医薬品についても販売している企業に確認しましたが、当然のことながら、行っています。どのような資料で行っていないとされたのでしょうか。お教え下さい。

「経時変化させて劣化させたものの安全性試験」は何をお考えでしょうか。ガイドラインでは、生成した分解物が未知で有る場合には、安全性試験データも必要となるケースがあることは、別の箇所で説明しております。しかし、閾値内の極わずかな量である場合には、ケースによっては検討が必要ないと考えます。貴協会がどのような状況の下で「安全性試験」が必要と述べられているのか不明です。見解をお聞かせ下さい。

「皮膚の刺激試験」はジェネリック医薬品に求める試験項目には入っていません。しかし、ヒトを対象とした生物学的同等性試験実施時の情報等により、事実上、刺激性のデータは収集されています。

「点眼剤は防腐剤に塩酸ベンザルコニウムを用いるかパラベンを用いるか、またその濃度により防腐効果や安定性、刺激性が異なることが報告されています。」と述べられています。防腐剤に用いられている塩酸ベンザルコニウム、パラベンの防腐効果、刺激性は既知であり、製剤に添加できる最大濃度も過去の実績を基に制限されています。従って、若干の刺激性はあるものの医薬品の有効性には影響が無く、その保存剤としての有用性の方が勝ると言う考え方で、添加剤としての使用が認められています。しかも、有効成分に対する安定性の影響は、必ず検討されます。この2防腐剤についてあげられている特性に違いがあることも公知です。ジェネリック医薬品の何を提起されようとしているのでしょうか。ご指摘される意図のご説明をお願いいたします。

### 不純物の臨床試験

「先発品も当然不純物を含んでいますが「臨床試験」により不純物を含んだ製品としての有効性・安全性が確認されています。」と述べられています。不純物が医薬品中に存在が許容される量は有効成分の1日投与量や不純物の固有の作用強度によって異なりますが、不純物量はわずかな量に抑えられています。そのため、「臨床試験」によって不純物の安全性も同時に確認しているとは言えません。「臨床試験」しているから検討したことになっているとするのは、過大評価だと思います。

不純物の安全性を確認するためには、不純物のみを取り出し、安全性を確認することが必要です。不純物には作用の強弱が当然ありますので、どのような不純物でも未知であれば安全性の確認試験をしなければならないとするのは、不合理です。そこで、未知の不純物が存在していることの報告、未知不純物の構造の決定、未知不純物の安全性の調査のそれぞれを行わなければならない不純物の最大含有量を世界共通のルールとして決定し、その閾値を超えた原薬、製剤を医薬品とする場合には、それぞれ該当する項目の行為を実施し、その結果や他の検討結果をもとに各医薬品に含んでも良い最大量を純度試験規格値として決めなければならないとしています。

「後発品も溶出試験が不要とされる注射剤や外用薬、徐放剤など」と述べられていますが、間違った記述だと思います。おそらく、貴協会が意図されていることを推察しますと、「溶出試験」は「生物学的同等性試験」の間違いではないでしょうか。また、このくりに外用剤、徐放剤が入られていることも間違いではないでしょうか。外用剤、徐放剤は当然、生物学的同等性試験で臨床上的有効性、安全性が同等であることを確認しております。

### 米国の実情

私たちが、我が国のガイドラインが世界的水準に従っていると述べたことに対し、「米国では「後発品と先発品は必ずしも同等でない」との認識に基づき、FDA(米国食品医

薬品局)が「承認医薬品と治療同等性評価」(オレンジブック)で後発品のランク付けを行っており、と述べられ、このようなことを行っていないことが、我が国で問題が生じる要因であるかのように述べられています。それぞれの国で実施している方策はその国の実情と歴史的経緯を背景に出されています。我が国の視点だけで外国の文書を読むと読み間違ふことがよく有ります。

米国では薬剤師による代替調剤を国の制度として制定しています。その際、承認を受けている医薬品の中で、代替調剤の対象とする医薬品は、治療上も同等なものとして取り扱える医薬品であるものをAとし、代替調剤の対象から外した医薬品をBとしています。それを規定したのがオレンジブックです。ジェネリック医薬品のランク付けではありません。但し、州によって適用を変えている場合もあります。FDAが治療上同等であるとする基準は、化学的同等性(有効成分の含量や不純物の上限などを規定している規格に合格していること)、製剤的同等性(製剤機能を規定している試験法に合格していること)および生物学同等性を有していることであり、この基準は我が国と同じです。化学的同等性、製剤的同等性は医薬品の品質の規格基準としての基礎ですので、基本的には生物学的同等性を示しているかが主要な判断基準にされています。生物学的同等性試験の結果で承認された医薬品は対象薬剤Aとなっています。歴史的な経緯の中で、例えば徐放製剤のジェネリック医薬品を承認し始めた頃には現在の同等性の規定がないまま承認した経緯があります。そのため、それらの医薬品は、医薬品としては認めていますが、現在の基準から評価して、一部の徐放性医薬品については徐放性のパターンが異なるため、Bとしています。また、医薬品の品質試験には合格しているが、生物学的同等性が成立していないデータが報告された場合には、Bとし、そのメーカから生物学的同等性を示すデータが提出されるとAに戻すことも行われています20)。

貴協会が引用されています文献が述べている、規格基準内であるが、先発医薬品とは異なる不純物が認められるデータ、あるいは、溶出速度が異なるデータを、治療上の同等性を疑うデータとして検討が行われること、それらを理由にランク付けを行うことは、それぞれ、ないと理解しています。規格基準内にあることが、化学的同等性、製剤的同等性の条件です。

我が国では、ジェネリック医薬品使用促進を前に、先発医薬品とジェネリック医薬品の品質の再評価が行われました。現在、ジェネリック医薬品は承認時には生物学的同等性試験が行われ、同等であることが確認されています。しかし、1980年以前に承認されたものは生物学的同等性試験が明確化されていなかったため、実態が不明瞭な場合もあり、また、1998年まで、先発医薬品、ジェネリック医薬品ともに、製造された医薬品の品質を維持していることを確認する品質試験としての溶出試験が規定されていませんでした。そのため、医療に提供されている経口固形医薬品(先発医薬品、ジェネリック医薬品ともに)の品質が製造を繰り返す中で変化し、互いに同等でなくなっている

危惧が認識され、その払拭のために行われたのが品質再評価です。米国ではこのような国の予算を用いた評価を行っていませんから、その意味では、我が国のほうが前向きに取り組んだとも言えます。

生物学的同等性を確認し、承認をうけ、医療に提供されている医薬品の添加物や製法などは、変更の申請がされない限り変更されていません。しかし、製造段階でのロット毎のばらつきの蓄積の中で次第に品質の差異が生じてくる可能性があります。その確認のためには、原則的には生物学的同等性はヒトを対象とした試験で確認する必要がありますが、医薬品の添加物や製法などが変更されている状況ではありません。そのため、*in vitro*溶出速度を多条件で測定しても先発医薬品とジェネリック医薬品の間には溶出挙動が類似していることが確認できれば、ヒト試験による生物学的同等性の確認は免除できるとされました。溶出挙動が類似していない場合は、制限された範囲内で処方変更を実施して溶出性を合わせることとなりましたが、溶出の同等性が達成できなかった場合は、ヒト試験を行い生物学的同等性が認められたものについて再評価済みとしています。この際に、ヒト試験を実施することなく承認が取り下げられたものもあります。この様にして、我が国では、経口固形医薬品については再評価に合格した医薬品のみが医療には提供されています。ですから、我が国では、米国オレンジブックで言うところのBはないということになります。

「年間数十億円の費用を投じて後発品の治療同等性を評価しています。」と貴協会は「見解」で述べられていますが、これも、私たちの調査では、貴協会の言われていることに該当する事実を見いだすことは出来ませんでした。2012年予算に依れば、FDAのジェネリック医薬品の審査に要する人件費も含めたすべての経費が5千300万ドル、レートを80円で計算すると、42億4千万円です。したがって、オレンジブックの編纂に必要な金額はこのうちの僅かなものと思われまます。貴協会が述べられている金額は、FDAのジェネリック医薬品審査部門の予算額ではないでしょうか。また、米国では別に9千200万ドル、日本円では73億6千万円という数字の予算であるとの説が言われていますがこれにはGMP査察や副作用モニタリング等の安全対策の分担金やほかの間接経費を入れたすべての予算と思われまます。日本でもPMDAの審査部門だけでなく、品質管理部、安全部や厚労省の審査管理課、監視指導課、安全対策課や地方の薬事監視員の人件費を加えると莫大な金額になります。私たちの調査は不十分かも知れません。貴協会がお持ちのデータをお示し下さい。

「従って日本でも、現在の溶出試験による生物学的同等性試験のみでなく、第三者機関においてより積極的に審査評価をすることによって、医療関係者・患者の安心納得に

資することができ、結果的に後発医薬品の普及促進につながると考えます。」と述べられています。

我が国では、「溶出試験による生物学的同等性試験」は行っていません。すでに我が国における生物学的同等性試験に関連した溶出試験法の使用については述べましたので、該当する箇所をお読み下さい。

「第三者機関」にこだわられています。私たちの調査では、米国での第三者機関の存在を確認できませんでした。私たちの調査では、オレンジブックの編集、ジェネリック医薬品の承認はFDAで行っていますし、FDA自身がオレンジブック判定のために生物学的同等性試験を行うことはなく、公表されているデータ、FDAが所有しているデータ、メーカ提出データによって生物学的同等性を評価していると思います。私たちの調査は不十分かも知れません。貴協会がお持ちのデータをお示し下さい。米国で行われているから我が国でも行い、米国で行われていないから我が国でも行わないというものではありませんので、米国の状況に関しては、単に、貴協会の述べられていることの事実確認という意味で述べさせていただきました。

一方、我が国では、既に貴協会も評価されています「検討会」が存在しています。また、米国では行わなかった品質再評価も、長い年月をかけて行なわれております。

何度となく指摘させていただきましたが、貴協会の「見解」には、出典が明らかでない事項をもって貴協会の意見を作り上げられている点が多々見受けられます。原理に関しましてはお応えにならず、一方、現実に色々なことが生じているとして例示されました文献には、医薬品の有効性、安全性に関連した指摘として評価できる論文では殆どなく、それ以外のものも、この数年以上の経過の中で再確認のための調査が行われ、問題が認められていないとされたものでした。現時点でこのような論文を並べ、改めて、ジェネリック医薬品が不安だ、だから、貴協会の医師がジェネリック医薬品を選択するのだとされることに戸惑いを感じます。

#### IV おわりに

最後にまとめさせていただきます。

私たちは、貴協会の「ポスター」に関し、貴協会の医薬品の品質に関する基礎的理解が不十分であるために、世間で起こっている現象を正確に把握されていない結果であると考え、丁寧にご説明いたしました。しかし、残念にも、「見解」では、ご指摘した原則的な内容に関しては、同意なのか不同意なのかが述べられず、他方で、このように不信に満ちているとして、その証拠として、主に、薬剤師、薬学研究者が過去に出された論文を示されました。

私たちは、論理に基づいて、積み上げを通じて合意を目指しましたが、誠に残念です。

述べられた米国の状況、引用された文献は、ほぼ、読み間違いと的を外した議論がされているものです。再度、貴協会の「見解」に対する私たちの見解によって、医薬品の品質に関する科学に関し、貴協会との議論、検討を行い、積み上げていきたいと考えております。それこそが、患者のためと思っております。

最も貴協会が混乱し矛盾した立場、態度を取られていると思われるのは、「ジェネリック医薬品の適切な使用を否定しているものではない」とされている一方で、「基準に満たない後発医薬品があれば、米国FDAが実施しているようにランク付けをなさる英断を下されるのであれば」と期待を述べられていることです。

貴協会の「見解」では、我が国で評価、審査するのに準拠している医薬品の品質ガイドライン、生物学的同等性ガイドラインのあり方に対し、強い「疑問」を表現されています。しかし、米国でも評価、審査するのに準拠している医薬品の品質ガイドライン、生物学的同等性ガイドラインはほぼ同じです。それにも拘わらず、一方では、米国で取られている「ランク付け」は、良いジェネリック医薬品を選択する方法のようにお話しになります。先にも述べましたように、米国FDAは我が国と同様の考え方、方法によってジェネリック医薬品を評価、審査しております。また、仮に「ランク付け」を行うとして、そのための基準は、米国でも我が国でも用いている、医薬品の品質ガイドライン、生物学的同等性ガイドラインなのではないでしょうか。混乱と矛盾が有るように見えてしまいます。

私たちは、「厚労省の求める承認基準にこだわる」という方針ではありません。科学的に医薬品の品質のあり方を考え、有効で安全な医薬品が科学的・合理的な考えのもとに生み出され、その益が患者に合理的なシステムの元に届けられる社会制度、医療制度をも考えていきたいと思っております。

先発医薬品かジェネリック医薬品かと、直ちに区分けする思考が大手を振っておりますが、それでは医薬品の品質が関連した有効性、安全性の問題点の解明には役立たず、却って健全な使用を妨害していると考えています。特に重要なのは、ジェネリック医薬品の承認に当たって適用しているガイドラインや申請に際し提出が求められているデータは、ジェネリック医薬品だけに求められているのではなく、先発医薬品メーカーが先発医薬品の添加物の一部変更した医薬品、剤形を変更した医薬品、含量を変えた医薬品の、それぞれの承認を求める際に依拠するガイドラインや提出しなければならないデータはジェネリック医薬品と同一であるという事実です。また、承認を得た医薬品は各メーカーが医薬品製造メーカー共通のガイドライン、ルールに従って製造され、供給されます。これらの承認基準、製造ルールは世界共通になっております。貴協会が評価されている米国も我が国と同じガイドライン、ルールによる承認、製造管理を求めています。

貴協会でも述べられていますように、医師のジェネリック医薬品不信が起きている原因説明が我が国で求められている課題であると考えています。即ち、ジェネリック医薬品だけではなく、先発医薬品メーカーが先発医薬品の添加物の一部変更した医薬品、剤形を変更した医薬品、含量を変えた医薬品の、それぞれの承認を求める際に依拠するガイドラインや提出しなければならないデータも同一であり、また、一度承認を得た医薬品は各メーカーが医薬品製造メーカー共通のガイドライン、ルールに従って製造され、供給されているにも拘わらず、ジェネリック医薬品に限って発現していると指摘され、認識される、効果の減弱や副作用発現の原因は何かという課題です。この課題の究明に取り組むことが、我が国に存在する先発医薬品、ジェネリック医薬品の品質と有効性、安全性の課題を明らかにし、改善を進めるキーであると考えています。

そのための、第一の要件は、ジェネリック医薬品あるいは先発医薬品メーカーが先発医薬品の添加物の一部変更した医薬品、剤形を変更した医薬品、含量を変えた医薬品を承認申請する場合、同じコンセプトにもとづいて同じガイドラインの上に承認され、製造されているという事実の認識です。実は、我が国では、この認識が不十分であると思っております。これは、客観的に見ていただくだけのことで、容易なことです。これに反対される方はおられないと思うのですが、この認識が進んでいません。貴協会の「ポスター」、「見解」を見ましても、失礼ですが、この認識が、十分ではないのではと考えています。このような状態を早く脱却されることが必要です。これによって、ジェネリック医薬品に関する多くの報告、論文が述べている情報を、まず、医薬品に関する科学の視点で評価、整理することが可能になると考えます。

第二の要件は、この文書でも提案させていただいていますが、客観的にそれぞれの持つデータを、広く収集し、客観的に解析する共通の場を作り上げることです。そうすれば、我が国だけに起きている現象、即ち、承認を求める際に依拠するガイドラインや提出しなければならないデータや、製造に当たって依拠するガイドライン、ルールも同一でありながら、ジェネリック医薬品に限って発現していると指摘され、認識される効果の減弱や副作用発現の原因の解明に進めると考えます。その成果は、まさに、翻って、場合に抛りましては、ガイドラインの変更や求めるデータの変更、製造関連のガイドラインやルールの変更をもたらす可能性をも秘めていると期待しています。

以上の私たちの提案の実現のため、貴協会が是非、共同の行動を取っていただくことを願いますと共に、まずは、貴協会が発行されている「ジェネリック（後発医薬品）は医師に相談して」ポスターの変更または回収をされることを、改めてお願いする次第です。

## 引用文献

- 1) <http://www.hokeni.org/top/download/download.html#dl50>
- 2) <http://www.ge-academy.org/iken-tokyo201205.html>
- 3) <http://www.hokeni.org/top/public/generic/2012/120416generic.html>
- 4) <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120302I0080.pdf>
- 5) Ann Pharmacother 2009; 43:1583-97.
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026nso.html>
- 7) <http://www.ge-academy.org/>
- 8) <http://www.jga.gr.jp/>
- 9) <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>
- 10) 医薬品研究、36: 497-505、2005
- 11) 医療薬学フォーラム講演要旨集、12 : 153、2004; 医療薬学、33 : 998-1002、2007
- 12) LIBRA No.43、2-7、2006  
<http://www.abbott.co.jp/medical/library/LIBRA/LIBRA43.pdf>
- 13) 医療薬学、32 : 523-530、2006
- 14) 日本皮膚科学会誌、117: 979-983、2007
- 15) 新潟県保健環境科学研究所年報、17 : 106-111、2002
- 16) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/kouhatu-iyaku/02.html>
- 17) 臨床と研究、80: 179-184 (2003)
- 18) <http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/menu.html>
- 19) <http://www.jshp.or.jp/gakujyutu/gaku3.html>
- 20) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>