

平成26年12月5日

株式会社 ファーマシイ
代表取締役 武田 宏 殿

一般社団法人 日本ジェネリック医薬品学会
代表理事 武藤 正樹

2014年11月1日に発行された
「TURNUP19号◆MYOPINION－明日の薬剤師へー」
記事内容についての質問

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

株式会社ファーマシイ様におかれましては、保険薬局として在宅医療など地域医療への先進的な取り組みなど、長年の活動に敬意を表すところであります。

さて、最近貴社より発行されました『TURNUP19号◆MYOPINION－明日の薬剤師へー』記載内容の多くについて、ジェネリック医薬品に関する大きな誤解が見受けられます。該当する記事はインタビュー記事となっており、本来は記事の著者に対してご連絡をさせて頂くべきところですが、この記事を書かれた方のお名前が記載されていないので、貴社の責任記事と判断させていただき、貴社に対し、ジェネリック医薬品に関して長年にわたる活動を致しております、私ども一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会（日本学術会議協力学術研究団体、平成19年9月26日指定）としての見解等を、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

記事中で述べられている順に指摘をさせていただきますため、整理された内容になっていないことを心配しますが、その点はお許しください。

1) 【『メルクマニュアル』や『オレンジブック』を見れば一目瞭然なのですが、先発品とジェネリックの効き目に明らかな違いがあるものがあります。】と記載されています。

メルクマニュアルについて：

米国で過去問題になった医薬品を教科書的、教養書的にまとめたもので、現時点で問題のある医薬品のリストにはなっていません。現時点での状況を述べるためには不適切な例示です。

また、もともと一般名で記載し表現できる内容ではなく、個々の医薬品製剤の特性の問題で、先発か後発かで扱える問題ではないのですが、その点の配慮もされていない記事と考えております。

また、先発もジェネリックと同様の承認データで承認されている点、メルク社はどのような見解を持っているのか、その企業では処方変更、剤形追加も全て臨床試験からやり直しているのか、なども含め、ジェネリック学会として見解を聞きました。

しかし、全般的な回答は得られず、この記載内容は我が国には適用できない旨、HPには記載するとの回答のみがありました。

以上のような内容を有するメルクマニュアルの記載内容のどこに、我が国のジェネリック医薬品に対する問題点が記載されているのでしょうか。ご見解をお聞かせ下さい。

オレンジブックについて：

オレンジブックにジェネリック医薬品の問題点が記載されているとされています。米国あるいは日本どちらのオレンジブックを指しておられるのでしょうか。

米国の場合：劣ったジェネリック医薬品、優れたジェネリック医薬品というランクは付けていません。AとかBとかの記号が付いているために勘違いされて我が国に紹介された方がおられます。米国のオレンジブックは薬剤師の代替調剤の対象の可否に関するリストで有り、代替調剤の対象とならない例として、例えば、FDAの承認が古く現在の生物学的同等性の基準に合っていない場合は、個々の医薬品は個々であるとして、一般名による代替調剤からははずしています。先発品とジェネリックの効き目に明らかな違いがある例示として挙げられているのであれば、どの内容を指されているのでしょうか。ご説明ください。また、私たちのご説明に対する見解をお聞かせください。

我が国のオレンジブックは、経口固形製剤後発医薬品の品質再評価を溶出挙動データで行いましたがそのデータと進行状況をしめしたもので、劣ったジェネリック医薬品、優れたジェネリック医薬品というランクは付けていません。溶出挙動のデータをとるための試験条件は、製剤間の差を大きく拡大できるような条件とし、それでも溶出挙動が重なっておれば問題はないであろうとしており。まずの予試験で類似性が認められれば再評価済みとし、類似性が認められない場合、ヒトを対象とした生物学的同等性試験に依って同等を示すか、製剤処方のある限定された範囲での変更させた医薬品を新たに調製しその溶出挙動が類似している場合は、変更後の製剤を評価済みとするという方法をとっています。この再評価により、非常に多い経口固形医薬品の再評価が一気に進み、患者、医療の信頼性の確保に至っていると私たちは評価しております。先発品とジェネリックの効き目に明らかな違いがある例示とされておられますが、

どの内容を指されているのでしょうか。ご説明ください。また、私たちのご説明に対する見解をお聞かせください。

2) 【特に皮膚科の治療で多用される外用薬では、基剤によるのでしょうか、効き目の違いがしばしば見られます】と述べられています。

外用剤の医薬品の先発医薬品とジェネリック医薬品間の臨床上の有効性、安全性が同等であることは、生物学的同等性試験によって確かめられています。作用発現部位での有効成分濃度に関連して臨床上の有効性、安全性は発現します。この関係に例外はありません。そのため、先発医薬品とジェネリック医薬品間の臨床上の有効性、安全性が同等であることは、例えば、皮膚局所適用製剤である場合には、ヒト角層中の薬物濃度を指標にその値が重なっていることで同等であることが評価されます。薬物濃度が重なっている場合は、薬物が示す有効性、安全性の全てについて同等を担保できます。ステロイド剤が有効成分の場合は有効成分が示す蒼白化反応を指標とするヒト薬理学的試験でも評価されます。

基剤が異なる医薬品間では、有効性、安全性の同等性を保証し得ないとの意見が強く出されているように思います。経口投与剤と同様に、添加剤〔この場合は基剤〕が異なっても、作用発現部位中で有効成分の濃度が重なっておれば、局所皮膚適用製剤では角層中薬物濃度が重なっておれば、有効成分が源となる有効性・安全性は同等になり、異なる理由がないと考えています。

但し、基剤の違いが、適用した際の感触（肌触り）、展延性、など患者が感じる点が異なる事があります。この点まで、同じあるいは同等にしなければならないとはされていません。これらの点は、先発医薬品、後発医薬品を含め、多くなった選択肢の中から選んでいただければ良いと考えています。先発か後発かの二元論ではなく、多くある中から選択すればよいと考えています。

また、場合によっては、軟膏に於ける基剤の物理化学的型の違いという事を挙げられている場合も有りますが、これは外用剤適用のプロとしての基本的視点として、皮膚の病態に適した基剤の選択は当然行われるべきであり、それは、医薬品の基剤の内容をみれば、プロであれば分かり、選択されるべき内容です。この点についても先発も後発もありません。同等とされる製剤の中で、最も妥当と思われる基剤の医薬品を選択していただくことで対応を期待しています。

しかし、実際に、*in vitro*での透過性の試験データでは、医薬品製剤間で大きな差異が認められていると主張されているようですが、その点は、3) で述べさせていただきます

3) 【同じ主薬でも基剤の違いにより、ジェネリックでは溶解度や皮膚浸透性など大きな製剤学的差異があることが報告されている（【資料】）】と記述されています。これは文の流れからしますと、前段での【特に皮膚科の治療で多用される外用薬では、基剤によるのでしょう、効き目の違いがしばしば見られます。】を受けた文と推察いたしました。

in vitroの皮膚透過性を指標に医薬品間の差異を検討し、差異があることが、臨床上の有効性・安全性の差異の証拠のように述べられる方がおられますが、現在、in vitroのデータはヒトに適用する医薬品の同等性の評価には用いていません。その理由を、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインのQ&Aで説明していますが、その概略を紹介しますと；『製剤を皮膚に適用した場合、製剤から角層への薬物放出過程と、それに続く角層からの薬物の消失過程の連続的な繋がりによって薬物の移動が説明され、一般には、角層からの消失過程の速度が遅く、その結果、薬物の角層への移行過程や製剤中での薬物の移動過程は律速になり得ない』と記載されています。in vitroの透過試験条件では、一般的には、製剤中の薬物の移動過程が律速となっており、ヒトに投与した場合と律速過程が異なる可能性があることを指摘し、in vitro試験などの代替試験による結果によって臨床上の有効性、安全性を評価することは危険とし、ヒト試験での結果を評価に用いています。特に、外用剤の有効性、安全性に関する話が、in vitro試験での結果からのみ述べられている場合が多いのですが、その問題提起が臨床上の有効性・安全性に対する問題提起になっていないと考えられる理由は、この点にあります。

資料として掲載されています「外用薬における先発品とジェネリックとの製剤学的特性の差異の大きさ」は、「外用薬の組成のほとんどは基剤で、この基剤により主薬の溶解度や皮膚浸透性、皮膚刺激、保湿能などに大きな差異があるのは周知のとおりだ。・・・同じ主薬でも基剤の違いにより、ジェネリックでは溶解度や皮膚浸透性など大きな製剤学的差異があることが報告されている」と説明されています。しかし、他の箇所では、「特に皮膚科の治療で多用される外用薬では、基剤によるのでしょう、効き目の違いがしばしば見られます」との記述されており、この資料は、in vitro皮膚透過性の医薬品間の違いが、医薬品間の臨床上の有効性・安全性の違いを示唆するものとして示されたと判断しました。しかし、検討対象となっている医薬品は先発品と同等であるとのデータを示し承認を受けています。それを考えますと、測定されているin vitro皮膚透過性が臨床上の有効性、安全性を反映するとするならば、全ての医薬品に関し同じin vitro皮膚透過性を示すデータを示さなければなりません。しかし、医薬品間に大きな差が認められたと言うことは、ここで測定されているin vitro皮膚透過性のデータは、何ら医薬品の臨床上の有効性・安全性に対応した値とはなっていないと見るのが、最も、素直な見方になります。それは、ガイドラインで述べられている考えと一致するデータと考えます。一方、このin vitroデータと同時に試験対象となった製剤の臨床上の有効性の評価を行い、その結果がin vitro結果と対応しているとの提示があれば、研究者が示すin vitro試験法がヒト試験の代替となる

方法であると確認ができますが、該当する研究論文にはそのようなデータに関する言及は認められません。

私たちは、以上のように考えますが、どのような意図で、この【資料】を示されたのでしょうか。ご説明をいただくと同時に、私たちの見解に対するお返事をいただければ幸いです。

4) 【宮地氏は「たとえば」と言って、アンテベート軟膏（一般名：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）を例に挙げて説明してくれた。】との記述がありますが、これも、前段での【特に皮膚科の治療で多用される外用薬では、基剤によるのでしょうか、効き目の違いがしばしば見られます。】を受けた文と推察いたしました。しかし、記載されている内容には、先発医薬品とジェネリック医薬品の比較に関する内容がありません。

5) 【宮地氏が、ジェネリックについて疑問を持ち、見識を深めるきっかけになったのは苦い体験だった。】として、マイザー軟膏（一般名：ジフルプレドナート）というステロイド軟膏について、知り合いの開業医の話が記述されています。残念ながら、この記事から、この例を検証、検討する術がありません。

同様の症例の報告はよく耳にします。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開催しています「ジェネリック医薬品品質情報検討会」の席にも報告されています。先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替え生じた効果減弱や副作用発現、更にジェネリック医薬品から先発医薬品の戻した場合に効果の復帰や副作用の消滅の事例をもってジェネリック医薬品の問題であると結論づけることは困難です。望むらくは、同一背景因子を有する患者を対象とした先発医薬品投与とジェネリック医薬品投与による2群比較、同一背景因子を有する患者を対象とした2群比較でなくても、解析力は落ちますが、先発医薬品とジェネリック医薬品を投与された患者を対象として有効性、安全性に関する多数データの収集を基にした発現比率の検討など科学的、統計的比較が可能な条件作りによる検討が必要です。このような条件を有する研究論文も報告されるようになり、議論が動き始めています。投与総症例数に対する効果や副作用発現が変化した症例数を是非、報告していただき、サイエンスベースでの検討が出来る条件作りにご協力をいただけると、建設的な解決に向かっての議論、検討が出来るものと期待しております。

6) 【ある大学の薬剤部の先生が、数種類のジェネリックと先発品をくらべた結果、場合によっては血中濃度に数倍の差異が生じることがわかりました。血中濃度が高くなるジェネリックを教えてくれれば、量を減らして処方するのですが……（笑）。】の記載がされています。

確かに後発医薬品（複数）の血中濃度が先発医薬品と比べ低いということが示されました。

国立医薬品食品衛生研究所、厚生労働省などが中心となっていて行われているジェネリック医薬品品質情報検討会でも検討されました。しかしながら、その検討結果の内容がこの記事には残念ながら正確に引き継がれていません。ジェネリック医薬品品質情報検討会の検討結果は公表されています。

<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/item/itraconazole.html>

この場合、標準薬の血中薬物濃度が従来報告されているデータより高いとの指摘が出てきました。そのため、先発メーカーに古いロットと新しいロットの製剤間の血中濃度の比較をしていたら結果、新しいロットで血中薬物濃度が高くなっていることがわかりました。先発メーカー品の品質が変化していたということになりました。後発品が悪いのではなく、先発品の製造管理が悪く、血中濃度が高くなるような製剤に変わってきている、それを先発メーカーは捉えていなかったという結果でした。当該医薬品の有効性、安全性に関連した治療域は広く、このように血中薬物濃度が高くなっていても、特には特別な措置は必要ないとされましたが、現在、先発メーカーに医薬品製剤としての品質をコントロールするための検討を依頼していると報告されています。

このような状況にある当該医薬品に関し、ジェネリック医薬品の有効性を疑う例として示された意図と、私たちが説明させていただいた内容から、どのように考えられるかお聞かせください。

7) 【日本でジェネリックを増やそうとするならば、小手先の誘導作戦ではなく、アメリカのようにきちんとした臨床試験を行い、医師を納得させればよいのです。】と記載され、その言に、【効果がほぼ同じとの臨床試験のデータに関する知識を持っていてもらいたいものだと、宮地氏の弁を聞いて強く感じた。】と著者が賛同されています。

アメリカではジェネリック医薬品の先発医薬品との臨床上的同等性を臨床試験で証明はしていません。このような事実はどこから入手された情報でしょうか。世界の共通した評価方法が生物学的同等性試験です。この誤解と思われる事実認識の上に、我が国のジェネリック医薬品の信頼性が低いことを論じられています。是非、この情報の入手元などの事実を明確にしたいと思っています。

臨床試験による評価は信頼性が高く、生物学的同等性試験による評価は信頼性が低いという認識をお持ちのように感じます。先にも述べましたように、作用発現部位での有効成分濃度に関連して臨床上的有効性、安全性は発現します。この関係に例外はありません。全身作用を期待する医薬品の場合には、有効成分は全身循環を介して作用発現部位に運ばれていきますので、血中の薬物濃度の比較を行います。更に、薬物濃度がすぐれているのは、薬物濃度が重なって

いる場合は、薬物が示す有効性、安全性の全てについて同等を担保できます。有効成分の濃度の関連で、有効性、安全性の指標全てが発現しているからです。しかし、臨床効果を対象に評価を行おうとすれば、評価に用いる指標は限定せざるを得ず、評価は限定的にならざるを得ないこととなります。

8) 【先発メーカーが製造するオーソライズドジェネリック（先発メーカーが子会社などに同じ成分でつくらせたジェネリック）は、安心して処方しています】との医師の言に、【ジェネリックに変更するのであれば、薬のプロフェッショナルなら、先発品と成分がまったく同様のオーソライズドジェネリックであるか否か、あるいは、効果がほぼ同じとの臨床試験のデータに関する知識を持っていてもらいたいものだと、宮地氏の弁を聞いて強く感じた】と全面的な賛意を示されています。

先に述べましたように、添加剤や基剤が同じでないと、臨床上の有効性、安全性が同等にならないとされるのは、全く、現在の科学技術水準をご存知ないことを示していると思います。例えば、先発メーカーでも、製剤の添加剤や剤形の変更を行います。その場合も、臨床上同等な医薬品の製造は可能であり、生物学的同等性試験によって、変更前の先発医薬品製剤とは臨床上同等であることを、ジェネリック医薬品を評価する方法と同じ方法で確認し承認をとっています。そうしますと、記事の執筆者は、このような先発医薬品の変更品は一切認めない、「薬のプロフェッショナル」なら、認めてはならないと主張されるのでしょうか。

私たちは、製剤の添加剤や基剤が異なっても、十分、臨床上「同等」な医薬品は製造可能であり、実際にも多くの医薬品が製造されていることを知っています。そのため、オーソライズドジェネリックもジェネリック医薬品の一つで、特に品質上、また、有効性、安全性が高いとか低いと論じる存在ではないと考えています。このような事実と現実が存在するにも拘わらず、添加剤、基剤は同じでなければならないと主張されるのでしょうか。お考えをお聞かせください。

まとめ

著者は、【加算のニンジンをぶら下げられて、薬の専門家であるにもかかわらず、先発品からジェネリックへの移行をすすめる薬剤師に正義はあるのか——。ふと、そんな思いがよぎった。】とまで述べ、【ジェネリックに変更するのであれば、薬のプロフェッショナルなら、先発品と成分がまったく同様のオーソライズドジェネリックであるか否か、あるいは、効果がほぼ同じとの臨床試験のデータに関する知識を持っていてもらいたいものだと、宮地氏の弁を聞いて強く感じた。】とし、【薬の専門家ならば安易なジェネリックへの変更は、するなかれ】という主張で締めています。

上で述べてきましたように、インタビューを受けられている医師と著者が挙げたジェネリックに対する見解やその根拠とされるデータは、全て不十分な理解、間違った知識に基づいて立てられた見解です。この様な主張を、貴社のような、保険薬局として先進的な取り組みを行ってこられている薬局において受け入れられ、その考えを全国に広げられたことに驚きを禁じ得ません。また、科学的にジェネリック医薬品を選択され、使用促進を進められてきている薬剤師に対し、「加算のエンジンをぶら下げられて、薬の専門家であるにもかかわらず、先発品からジェネリックへの移行をすすめる薬剤師に正義はあるのか——。ふと、そんな思いがよぎった。」と揶揄されている記事を掲載されたことに、驚きから、更に、怒りすら覚えた次第です。

最後に、ジェネリック医薬品を科学的に専門的に把握出来る学問的背景を医療職の中で唯一有している薬剤師を基盤とする貴社が編集発行されている情報誌に、この様な事実に基づかない記事を掲載されていることは、薬剤師の社会的責任、期待される機能からして、大変重要なことと思わざるを得ません。

この様に判断させていただきまして点に関し、貴社の見解をお聞かせください。また、私たちの見解と貴社の見解を、是非、『TURNUP』誌に掲載されますことを要望致します。