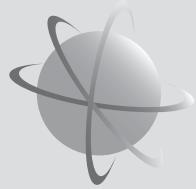


JGA NEWS



2012年(平成24年)5月 49号

CONTENTS

・トピックス

後発医薬品の「科学的見解」策定、医療関係者の不安払拭へ 1

・リレー随想（荻原 茂） 3

・お知らせ

第109回日本内科学会総会・講演会 5

第3回日本アプライドセラピューティクス学会学術大会 5

ジェネリック医薬品への疑問に答えます

～ジェネリック医薬品 Q&A～(厚生労働省作成) 7

・賛助会員から

伊藤忠ケミカルフロンティア株式会社 26

・活動案内 28



後発医薬品の「科学的見解」策定、 医療関係者の不安払拭へ

厚生労働省は、後発医薬品の承認審査基準の科学的な妥当性や先発医薬品との同等性などについて解説した「ジェネリック医薬品Q&A」（科学的見解）を作成し、3月末に公表した。医療関係者の後発医薬品に対する誤解や不安を払拭するために策定したもので、添加剤が先発医薬品と異なっても品質や有効性・安全性に関する同等性に問題がないことや、承認済みの後発医薬品のデータを用いた検証で、現行の生物学的同等性試験ガイドライン（GL）で定める同等性の判定基準（許容域）の妥当性が確認されたことなどが示されている。

厚労省は2008年3月に「後発医薬品のQ&A」（15項目）を作成、公表しているが、後発医薬品に対する誤解や不安の声は依然として残る。

そのため、2012年度診療報酬改定をめぐる昨年の中医協の議論では、一般名処方加算の新設をはじめとする新たな後発医薬品使用促進策の実施に合わせ、品質確保や信頼性向上の取り組みを強化するよう求める意見が相次いだ。そのため厚労省は、米FDA（食品医薬品局）が09年10月に公表した「ジェネリック医薬品に関する事実と誤解」を参考に、新たなQ&Aを策定した。策定には、国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器総合機構や日本ジェネリック医薬品学会などが協力した。

Q&Aは計11項目で構成。添加剤が先発医薬品と異なることについては、「先発医薬品が上市後に添加剤を変更する場合と同様、添加剤の違いによって有効性、安全性に違いが生じないことを確認している」と明記した。

生物学的同等性試験ガイドラインで定める同等性の判定基準（血中濃度の許容域＝先発医薬品の80～125%）について、最大で治療効果が45%の範囲で異なることを意味するとの見方があることに対しては、「許容域の幅は治療効果の差を意味するわけではない。この許容域を満たせば治療効果は安全域をもって同等となる」と否定。許容域の妥当性を確認するため、2004年4月から11年1

月までに承認された後発医薬品の生物学的同等性試験データ（930件）を検証した結果で「先発医薬品と後発医薬品の血中濃度にほとんど差がなかった」ことも示した。

薬局で先発医薬品を後発医薬品に変更調剤し、患者に副作用が発生した場合の責任については、「医師が適正に処方を行い、薬剤師が適正に変更調剤を行った場合は、医師や薬剤師にその責任が生じるものではない」とした。

後発医薬品の薬価が安い理由については、「品質が劣るからではなく、研究開発費等が先発医薬品ほどからないため」と説明。先発医薬品企業と比べMRの訪問頻度が少ないとについては「（先発医薬品で）安全性や有効性の情報が蓄積された上で市場に出ることになるため、提供すべき新たな情報が多くないことから、訪問頻度が少なくなることはあり得る。その場合でも必要な情報提供を行うことが求められる」とした。

一般名処方を推進する理由については、「薬剤師が患者に後発医薬品を勧めやすくなり、薬局での在庫負担軽減につながる」との見解を示した。



リレー隨想

この業界に来て、改めて思うこと

キヨーリンリメディオ株式会社

荻 原 茂

杏林製薬からこの会社に出向して早くも2年が過ぎました。杏林製薬ではいろいろな部門に在籍していましたが、長年、製品のLCM（ライフサイクルマネージメント）に携わり、特にムコダイン（カルボステイン）については、剤形追加、改良、治療上の新しいエビデンスの構築などを担当していました。

ムコダインは昭和55年に発売された去痰剤で、薬価が安いながら（250mg錠9.30円）、昨年の販売額は215億円と今でも主力商品の一つになっています。発売当初は、250mg錠（後に、小型化へ改良、500mg錠を追加）と2%シロップ剤（後に5%に改良）の2剤形があり、適応症は種々の急性・慢性呼吸器疾患の去痰でした。その後、耳鼻科領域の適応症追加、細粒剤、高齢者用懸濁シロップ剤（後に販売中止）、33.3%ドライシロップ（後に50%に改良）など小児から高齢者まで服用しやすい最適な剤形の品揃えに努力してきました。また、かつて慢性気管支炎、肺気腫と呼ばれていた疾患がCOPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患）と呼ばれるようになり、2004年にはその急性増悪予防に対する効果を検証する臨床研究が企画され、日本ではオープン試験、中国ではプラセボを対象とした二重盲検試験が実施されました（この2つの試験はPEACE Studyと名づけられた）。この試験により、ムコダインはCOPDの急性増悪を抑制し、患者さんのQOLを改善することが証明されました。中国の試験結果はERS、APSIRなどの学会で発表され、大きな反響があり、また、論文はTHE LANCETに掲載され、その年のベスト3論文に選定されました。

このように、ムコダインに対しては、ジェネリック医薬品対策という側面もあったかもしれませんのが、一つの新薬の製品価値をどれだけ高められるかという視点に立ち、また、「患者さんにとって」という考え方でLCMを考えてきま

した。構造を少しモディファイすれば比較的簡単に承認が取れた時代、先発メーカーは薬価が下がってしまうと、次の製品に切り替え、患者さんにとって経済的にも有用であった薬が消えていってしました。先発メーカーも、もう古くなってしまった薬に対して、患者さんの立場に立って製品を改良したり、新しい学問レベルで再検証することにもっとコストを掛けてもよいのではないかと思います。私は、古い薬は悪い薬ではなく、良し悪しと関係なく、たまたま早い時期に開発された薬だと認識しています（アスピリンなどもその一つだと思います）。

一方、ジェネリック医薬品の業界では、同時に多くのメーカーから発売されることもあり、差別化の一つとしてOD錠のように患者さんにとって優しい製品の開発が活発に行われています。しかしながら、これらの開発にはコストが掛かり、本来のジェネリック医薬品の役割とはやや異なっているように思います。

医療機関に対する情報提供も時には先発メーカー並みの活動が求められます。MRの確保など、海外のジェネリック事情とは大きく異なっており、これらもコストアップに繋がる要因になっていると思われます。

いずれにせよ、医療費が切迫している状況下で、先発医薬品、ジェネリック医薬品の果たす役割は何なのか、また、ジェネリック医薬品企業は何を目指して進むべきか考える時が来ていると思います。これを機会に、本協会の諸先輩方のご指導を改めてお願いして、本稿を終わらせていただきます。

次号は、(株)ポーラファルマの稻岡社長にお願いします。



☆ 第109回日本内科学会総会・講演会

2012年（平成24年）4月13日（金）～4月15日（日）の3日間、みやこめっせ（京都市左京区岡崎成勝寺町9-1）で開催されました「第109回日本内科学会総会・講演会」にて、当協会が展示ブースを出展いたしました。薬剤師向け・一般向けへのイベント出展に加え、医家向けに対するジェネリック医薬品の普及啓発活動も視野に入れた当協会の活動方針に基づき出展し、展示ブースでの対応者は約100名と薬剤師向けのイベントに比して数は少ないものの、現場で採用された際の問題点や、現場の状況を踏まえた上での真剣な問い合わせ、質問が相次ぎ、中身の濃い対応のうちに無事終了いたしました。



ご協力いただきました運営実施委員の皆様には、この場をお借りしまして御礼申し上げます。

☆ 第3回日本アプライドセラピューティクス学会学術大会

2012年（平成24年）4月21日（土）～4月22日（日）の2日間、日本大学医学部キャンパス 記念講堂・臨床講堂（東京都板橋区）で開催されました「第3回日本アプライドセラピューティクス学会学術大会」にて、当協会がランチョンセミナーを以下のとおり共催いたしました。



○ランチョンセミナー

日 時：4月21日（日）12：35～13：35

場 所：第三会場（臨床講堂・1階第1臨床講堂）

テーマ：「乳がんの診療ガイドライン」

座 長：橋田 亨（神戸市立医療センター中央市民病院）

演者／演題：渡辺 亨（浜松オンコロジーセンター）

「ガイドラインの賢い使い方」

演者／演題：宮本康敬（浜松オンコロジーセンター）

「乳がん薬物治療のS O A P マスターファイル」

ランチョンセミナー来場者は約80名で盛会のうちに無事終了いたしました。

ご協力いただきました運営実施委員の皆様には、この場をお借りしまして御礼申し上げます。

☆ ジェネリック医薬品への疑問に答えます～ジェネリック医薬品Q&A～

ジェネリック医薬品への疑問に答えます

～ジェネリック医薬品Q&A～

厚生労働省

< 目 次 >

質問1

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は、先発医薬品とは使用する添加剤が違うのだから、先発医薬品と同じと言えないのではないか。 4

質問2

世界で最も進んでいるといわれる日本の医療の中で、どうしてわざわざジェネリック医薬品を普及させる必要があるのか。 6

質問3

薬局で、先発医薬品の銘柄が記載された処方せん（変更不可欄に「レ」または「×」の印等の無いもの）をジェネリック医薬品に変更し、その薬を服用した患者に副作用が発生した場合は、誰が責任を負うのか。 7

質問4

ジェネリック医薬品の承認審査の際に求められる試験項目は、先発医薬品（新薬）の場合と比べて非常に少ない。だから、ジェネリック医薬品は、先発医薬品と比べて有効性や安全性の面で劣るのではないか。 9

質問5

厚生労働省が定める基準によると、生物学的同等性試験の許容域を80%～125%としているが、これはすなわち、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果が最大45%の範囲で異なるということを示しているのか。 11

質問6

注射剤については、承認審査の際に臨床試験（生物学的同等性試験）のデータを求めていないにもかかわらず、なぜ、同等と言えるのか。 13

質問7

ジェネリック医薬品の原薬は海外の粗悪なものを使っているのではないか。 14

質問8

ジェネリック医薬品メーカーは、先発医薬品メーカーと比べて1社あたりの製造販売品目が多いので、各品目に対する品質管理が不十分になるのではないか。 … 15

質問9

先発医薬品とジェネリック医薬品が同等であるならば、なぜジェネリック医薬品の薬価は安いのか。やはり、品質が劣るからではないのか。 ……………… 16

質問10

ジェネリック医薬品は、先発医薬品に比べてメーカーMRの頻繁な訪問、情報提供が無いため、患者への説明不足、不安が生じないか。 ……………… 17

質問11

厚生労働省は、なぜ一般名処方を推進するのか。 ……………… 18

質問1

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は、先発医薬品とは使用する添加剤が違うのだから、先発医薬品と同じと言えないのではないか。

ジェネリック医薬品と先発医薬品とは、有効性や安全性について基本的に違いはありません。ジェネリック医薬品が先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合も、先発医薬品が上市後に添加剤を変更する場合と同様に、添加剤の違いによって有効性・安全性に違いが生じないことを確認しています。

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含有しており、效能・効果や用法・用量も基本的には変わりません（※1）。先発医薬品と治療学的に「同等」であり、先発医薬品と代替可能な医薬品であることを、必要なデータに基づいて審査を行ったうえで厚生労働大臣が承認をしたものだけが、ジェネリック医薬品として供給されているのです。

しかし、ジェネリック医薬品は、先発医薬品と全く「同じ」である必要はありません。例えば、先発医薬品が製剤特許を有している場合などは、ジェネリック医薬品は先発医薬品と異なる添加剤を使用することがあります。

先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合であっても、日本薬局方の製剤総則の規定（※2）により、薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げたりする物質を添加剤として使用することはできません。使用前例のある、安全性が確認された添加剤のみが使用されています。仮に、使用前例の無い添加剤を医薬品に使用する場合には、その添加剤の毒性試験などを実施してあらためて安全性等の審査を受けなければなりません。

添加剤の成分や配合量が先発医薬品と異なっていても、有効性や安全性に違いが出ることがないように、ジェネリック医薬品の承認審査においては、生物学的同等性試験（※3）のデータの提出を求めて、主成分の血中濃度の挙動が先発医薬品と同等であることを確認しています。

患者さんの体質によっては、添加剤が原因でアレルギー反応などの副作用等を引き起こすことがあります、これは、先発医薬品であってもジェネリック医薬品であっても、同様に起こりうることです。

なお、既に上市されている先発医薬品でも、承認を受けた当初の製剤と異なる添加剤への変更がなされる場合があります。（すなわち、同じ銘柄の先発医薬品でも、例えば10年前の製品と現在流通している製品とで添加剤が異なるケースがあります。）こうした場合についても、生物学的同等性試験によって、当初の製剤（標準となる先発医薬品）と添加剤を変更した後の先発医薬品とで有効性、安全性が変化していないことを、ジェネリック医薬品と同じ方法で確認をしています。

米国のジェネリック医薬品は先発医薬品と必ず同じ添加剤を使用している、という話を聞くことがあります、これは完全な誤解であり、そのような事実はありません。

※1 先発医薬品の特許が一部有効である等の理由により、効能・効果や用法・用量が先発医薬品と異なるケースが、例外的に存在します。「効能効果、用法用量等に違いのある後発医薬品リスト」が日本ジェネリック製薬協会のホームページに掲載されており、平成24年3月26日現在で28成分がこれに該当します。

<http://www.jga.gr.jp/pdf/Effect%20correction%20list.pdf>

※2 第16改正日本薬局方（平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号）では、医薬品添加物について、次のように規定されています。

「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または有用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない、また、添加物は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。」

<http://jpdb.nihs.go.jp/jp16/>

※3 生物学的同等性試験とは、ジェネリック医薬品が、先発医薬品と治療学的に同等であることを証明するために実施する試験で、BE試験とも呼ばれます。

ヒト（健康成人）に先発医薬品とジェネリック医薬品を常用量投与して、両者の血中濃度の推移に統計学的な差がないことを確認するものです。

試験の実施、同等性の評価にあたっては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づいて行うことが求められます。

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120302I0080.pdf>

質問2

世界で最も進んでいるといわれる日本の医療の中で、どうしてわざわざジェネリック医薬品を普及させる必要があるのか。

世界で最も優れていると言われる日本の医療の質を落とすことなく、国民皆保険制度を今後も持続させていくためには、ジェネリック医薬品の使用促進により医療資源の効率的活用を図ることが必要です。

日本の医療保険制度は、昭和36（1961）年に「国民皆保険」を達成して以来、一定の自己負担で必要な医療サービスが受けられる体制を整備することにより、世界最長の平均寿命や高い保険医療水準を達成してきました。しかし、それから半世紀が経過した今日においては、急速な高齢化の進展等、医療を取り巻く環境は大きく変化しており、医療保険財政の厳しさが続く中で、今後とも必要な医療を確保しつつ、人口構造の変化に対応できる持続可能なシステムを作り上げていく必要があります。

近年の国民医療費の動向を見ると、その支出は国民所得の伸びを上回る勢いで増えています。平成21（2009）年度の国民医療費は約36兆円、前年度と比べると1年間で約1.2兆円増加しています。国民所得のうち医療費が約10.6%を占めています。

10年前の平成11年度の時点では、医療費が約31兆円、国民所得に占める割合は8.4%でした。わずか10年の間に医療費の総額も、国民所得に占める割合も、大幅に増えていることになります。（※4）

医療技術の進歩や高齢化等により、今後も医療費の上昇が見込まれる中、国民皆保険を堅持していくためには、必要な医療を確保した上で、効率化できる部分は効率化を図ることが重要です。

ジェネリック医薬品は、先発医薬品と治療学的に同等であるものとして製造販売の承認がなされた医薬品でありながら、開発費用を低く抑えられることから、低価格での供給が可能であり、高価な先発医薬品と代替可能な医薬品と位置づけることができます。したがって、ジェネリック医薬品の使用の促進によ

り、医療の質を落とすことなく、患者さんの薬剤費の自己負担を軽減することができるほか、革新的新薬の創出など、新たに求められる治療に対して限られた医療費資源を振り向けることも可能となるのです。

世界で最も優れていると言われる日本の医療保険制度を、今後も持続させていくためにはどうすればよいかを検討することは、社会保障政策の中の重要なテーマの一つであります。その点において、質を落とすことなく医療資源の効率的活用を図ることができるジェネリック医薬品の果たす役割は、極めて大きいと言えます。

※4 国民医療費及び国民所得に占める医療費の割合の数値は、「平成21年度国民医療費の概況（平成23年9月29日公表）」に基づきます。

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/09/kekka1.html>

質問3

薬局で、先発医薬品の銘柄が記載された処方せん（変更不可欄に「レ」または「×」の印等の無いもの）をジェネリック医薬品に変更し、その薬を服用した患者に副作用が発生した場合は、誰が責任を負うのか。

医師が適正に処方を行い、ジェネリックへの変更が可能な処方薬について薬剤師が適正に変更調剤を行った場合には、その医薬品により副作用が発生したとしても、医師や薬剤師にその責任が生じるものではありません。

医師が先発医薬品を適正に処方し、変更不可欄に「レ」または「×」の印等の無い処方せんについて、薬剤師が適正に先発医薬品からジェネリック医薬品に変更した場合には、仮にその医薬品により副作用被害が発生したとしても、医師や薬剤師にその副作用の責任が生じるものではありません。

適正に使用したにもかかわらず副作用による一定の健康被害が生じた際には、先発医薬品であれ、ジェネリック医薬品であれ、製造販売業者の社会的責任に基づく拠出金等を財源とした「医薬品副作用被害救済制度」の対象となり得ます（※5）。ジェネリック医薬品だからという理由で救済制度の対象から外れるということはありません。

患者さんの体质によっては、医薬品の有効成分だけでなく、添加剤が原因でアレルギー反応などの副作用等を引き起こすことがあります。これは、先発医薬品であってもジェネリック医薬品であっても、同様に起こり得ることです。副作用の事前予測は困難ですので、常に、医薬品投与後、再診察あるいは服薬指導の際に患者さんの副作用症状確認をすることが、医師や薬剤師に求められていると言えます。先発医薬品、ジェネリック医薬品を問わず、患者さんの医薬品によるアレルギー等の副作用既往歴を確認することが、こうした副作用の発現を防止するために有用と考えられます。

※5 副作用救済給付の対象となる健康被害は、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による疾病（入院を必要とする程度のもの。）、障害（日常生活が著しく制限される程度の状態のもの。）及び死亡です。

但し、医薬品の製造販売業者などに損害賠償の責任が明らかな場合や、がんその他の特殊疾病に使用される医薬品で厚生労働大臣の指定するもの（対象除外医薬品）による場合など、救済の対象とならない場合もあります。それは、先発医薬品であってもジェネリック医薬品であっても同様です。

詳しくは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページ「医薬品副作用被害救済制度」をご覧ください。

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>

質問4

ジェネリック医薬品の承認審査の際に求められる試験項目は、先発医薬品（新薬）の場合と比べて非常に少ない。だから、ジェネリック医薬品は、先発医薬品と比べて有効性や安全性の面で劣るのではないか。

ジェネリック医薬品の審査の際に省略される試験項目は、先発医薬品において既に確認済の内容であり、試験項目が先発医薬品と比べて少なくとも、先発医薬品と同等の有効性や安全性を有すると判断することができます。これは、米国や欧州の各国でも同様であり、最新の科学的知見に基づく世界標準の考え方です。

医薬品の有効性、安全性を確認するために必要となる試験項目は、「有効成分に関する試験」と「製剤化された医薬品に関する試験」の大きく2つに分けられます。

先発医薬品の承認審査の際には、毒性試験や薬理作用の試験及び治験と呼ばれる臨床試験等により、その医薬品の主成分（有効成分）と製剤の有効性や安全性の確認がなされています。一方、ジェネリック医薬品については、添加剤は異なるものの主成分そのものは先発医薬品と同じですので、主成分の有効性や安全性は、こうした「有効成分に関する試験」や、先発医薬品の市販後調査のデータにより、既に確認がなされています。

あとは「製剤化された医薬品に関する試験」のデータにより、先発医薬品と同じ有効成分を同一量含有するジェネリック医薬品が、先発医薬品と同様の血中濃度推移を示すことが確認できれば、医薬品としての作用の強さや影響は同じということになり、治療効果すなわちヒトにとっての有効性や安全性は、先発医薬品と同等であると判断することができます。この判断を行うための試験が、生物学的同等性試験です（p.4参照）。

このように、ジェネリック医薬品の試験項目が先発医薬品と比べて少なくとも、先発医薬品と同等の有効性や安全性を有すると判断することができます。こうした考え方は日本だけのものではなく、米国や欧州の各国でも同様であり（※6）、最新の科学的知見に基づく世界標準の考え方です。

また、先発医薬品であっても、添加剤を変更する際や、口腔内崩壊錠などを

追加で上市する際に必要となる承認審査については、「有効成分が同じで添加剤が変わる」という位置づけであり、求められる試験項目および基準は、ジェネリック医薬品と同じです。

ジェネリック医薬品の承認審査の際に求められる試験項目が先発医薬品よりも少ないがゆえに、その品質等が不安だと指摘されることがあります、もし本当に承認審査の際に求められる試験項目に問題があるとすれば、ジェネリック医薬品の承認基準によって承認された先発医薬品についても問題があることになります。ジェネリック医薬品の試験項目が少ないと問題があるというのではなく、誤解であり、先発医薬品とジェネリック医薬品のどちらも、有効性や安全性が確認されたもののみが承認されているのです。

※6

- ・ FDA（アメリカ食品医薬品局）：Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations, March 2003
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>
- ・ EMA（欧州医薬品庁）：Guideline on the Investigation of Bioequivalence, August 2010
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

質問5

厚生労働省が定める基準によると、生物学的同等性試験の許容域を80%～125%としているが、これはすなわち、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果が最大45%の範囲で異なるということを示しているのか。

生物学的同等性試験で設定されている許容域の幅は、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果の差を意味するわけではありません。この幅は、医薬品を服用した後の血中濃度が、被験者の体質や体調によって大きくばらつく中で、統計的な評価を適確に行うために設定されたものです。この許容域を満たせば、治療効果は安全域をもって同等となります。

実際に承認されている医薬品のデータの検証を実施したところ、先発医薬品とジェネリック医薬品の血中濃度にはほとんど差がありませんでした。

生物学的同等性試験の許容域は、ジェネリック医薬品と先発医薬品の血中濃度の比の幅を示しているのであって、治療効果そのものの差の幅を示しているわけではありません。したがって、生物学的同等性試験の許容域内であれば、治療効果は同等であると考えられます。

血中濃度に関しては、同じ人が同じ医薬品を服用した場合であっても、服用する人の体質や体調等が医薬品の吸収、代謝及び排泄に影響を及ぼすなど、除外できない自然のばらつきが常に起こり得ます。生物学的同等性試験の許容域は、このような血中濃度のばらつき等を考慮したうえで、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果が同等と評価できる幅を安全域を含めて設定しています（※7）。

実際に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が発足した2004年4月1日～2011年1月15日までに承認された経口製剤のジェネリック医薬品について実施された930件の生物学的同等性試験について、ジェネリック医薬品と先発医薬品の差の検証を行いました。これは、上記に示す品目全体の約8割に当たります。

ジェネリック医薬品と先発医薬品における血中濃度の平均的な差を比較するために、生物学的同等性試験の評価パラメーターであるCmax（最高血中濃度）

及び AUC_t（血中濃度曲線下面積）を用いて検証を行いました。それぞれのパラメーターの差を先発医薬品に対する比で表して、930 試験について平均すると、C_{max} については 4.6%、AUC_t については 3.9%となり、ジェネリック医薬品と先発医薬品の差はほとんどないという結果になりました（表1参照）。

のことからも、生物学的同等性試験の許容域を、単純にジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果の差と置き換えることは誤りであることが理解できると思います。

表1 ジェネリック医薬品と先発医薬品の差

パラメーター	試験数	ジェネリック医薬品と先発医薬品の差 ^{注1} (%)	先発医薬品に対するジェネリック医薬品の比 ^{注2}
C _{max}	930	4.61 ± 3.41	1.00 ± 0.06
AUC _t	930	3.87 ± 2.98	1.00 ± 0.05

注1 ((ジェネリック医薬品－先発医薬品)／先発医薬品) の百分率の絶対値（平均値±標準偏差）

注2 対数値の平均値の差から計算したパラメーター値の比（平均値±標準偏差）

※7 生物学的同等性試験の許容域は、先発医薬品とジェネリック医薬品の比を 1 と仮定した場合に、先発医薬品とジェネリック医薬品の血中濃度における平均値の比の幅（信頼区間）が 100%を中心として±20%（対数変換を行う場合は 80%～125%）内にあることを意味しているのであって、ジェネリック医薬品と先発医薬品が最大 45%異なるということを意味しているわけではありません。仮に、ジェネリック医薬品と先発医薬品の血中濃度の平均値に 45%の差がある場合、それらの比が生物学的同等性の許容域に収まることはできません。なお、対数変換を行う場合、信頼区間の上側限界が 125%とされていますが、これは、対数変換して統計処理を行うことを考慮したものであり、対数変換しない場合に比べて許容域が広いことを意味するものではありません。

質問6

注射剤については、承認審査の際に臨床試験（生物学的同等性試験）のデータを求めていないにもかかわらず、なぜ、同等と言えるのか。

通常、医薬品の薬理作用は、有効成分の血中濃度に従って発現しますので、経口剤などでは吸収された後の血中濃度が先発医薬品と同様の挙動を示しているかどうかを確認するため生物学的同等性試験を行う必要があります。

しかしながら、有効成分が完全に溶解した注射剤で、血管内に投与するものについては、血中濃度の推移を変化させる要因がそもそも存在しないため、生物学的同等性試験を行う必要はありません。

ジェネリック医薬品の承認にあたっては、基本的には生物学的同等性試験のデータが必要となります。有効成分が完全に溶解した注射剤で、血管内に直接投与する医薬品については、生物学的同等性試験の実施は不要と考えます。

通常、医薬品の薬理作用は、有効成分の血中濃度に従って発現することになります。そのため、先発医薬品と同じ有効成分のジェネリック医薬品は、先発医薬品と同様の血中濃度推移であることが求められます。

しかし、有効成分を均一に溶解させた医薬品を血管内に直接投与する注射剤の場合は、血中濃度の推移を変化させる要因がそもそも存在せず、血管内に投与さえすれば例外なく先発医薬品もジェネリック医薬品も同様の挙動を示すため、血中濃度を測定する必要はありません。含量試験、不純物試験、浸透圧・pHなどの試験及び安定性試験等によって品質が担保されれば、先発医薬品と同等であるということができます。

一方、医薬品を血管外の部位に投与する場合や懸濁剤を血液内等に投与する場合には、有効成分が効果・作用を発揮するためには製剤から放出されて血液内に移行することが必要になりますが、製剤の特性によってその過程は変化する可能性があり、結果として、有効成分の血中濃度がジェネリック医薬品と先発医薬品で異なることがあります。

そのため、血管外に投与するジェネリック医薬品や懸濁剤が先発医薬品と同等であるかどうかを確認するためには、血中濃度が先発医薬品と同様の挙動を示しているかどうかを調べなければならないので、生物学的同等性試験を行う必要があります。

質問7

ジェネリック医薬品の原薬は海外の粗悪なものを使っているのではないか。

有効性及び安全性において先発医薬品と異なる影響を与えるような純度の低い粗悪な原薬による製剤が、ジェネリック医薬品として承認されることはありません。

万が一、純度の低い粗悪な原薬が製剤にそのまま使用されているとすれば、その医薬品の有効性や安全性に悪い影響を及ぼすこともあり得るでしょう。

しかし実際には、承認審査の段階で、原薬及び製剤それぞれの品質がともに先発医薬品の品質と同等あるいはそれ以上であるかどうかを審査するとともに、製剤の生物学的同等性が保証されているかどうかを審査し、問題のない医薬品のみが承認されています。

また、原薬の純度に関する審査にあたっては、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）の合意に基づく「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」を、ジェネリック医薬品についてもそのまま準用しています。

したがって、有効性及び安全性において先発医薬品と異なる影響を与えるような純度の低い粗悪な原薬による製剤が、ジェネリック医薬品として承認されることはありません。

なお、海外からの輸入による原薬は、ジェネリック医薬品だけに使われているわけではなく、先発医薬品として使われているものもあります。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページで公開されている原薬等登録原簿（MF）（※8）には、平成23年3月末の時点で約40か国の原薬メーカーの登録がなされています。

※8 薬事法第14条の11第3項の規定に基づく原薬等登録原簿の公示

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/mf/mfkouji.html>

質問8

ジェネリック医薬品メーカーは、先発医薬品メーカーと比べて1社あたりの製造販売品目が多いので、各品目に対する品質管理が不十分になるのではないか。

先発医薬品メーカー、ジェネリック医薬品メーカーを問わず、すべての医薬品は、GMP基準（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準）等に適合した工場でしか製造が許されていません。

医薬品が製造販売承認を得るためには、その製造所での製造がGMP基準（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準）（※9）に適合していなければなりません。先発医薬品メーカー、ジェネリック医薬品メーカーを問わず、全ての医薬品は、共通のGMP等の基準を満たした製造所でのみ製造が許されていることになります。

GMP等の基準の遵守状況についても、各都道府県に配置された薬事監視員等による定期的な査察により、チェックがなされています。

また、製造された医薬品製剤のサンプルは保存され、出荷後、定期的に品質の変化をチェックすることも行われています。さらに、都道府県等の協力のもと実施している医薬品等一斉監視指導において、実際に市場に流通しているジェネリック医薬品入手し、溶出試験等の品質検査により重点的にチェックを行い、その結果を年度ごとに取りまとめて公表しています（※10）。

なお、現行の薬事法では、医薬品の承認を取得した製造販売業者が別の業者に製造を委託することが可能ですが、先発医薬品であっても、製造委託により、実際にはジェネリック医薬品メーカーの工場で製造が行われることもあります。

もちろん、GMP等はあくまでも医薬品を製造管理・品質管理するための「基準」であり、当然のことながら、全ての医薬品メーカーが高いモラルを持って絶えず品質管理の努力とスキル向上を徹底することが重要になります。

※9 医薬品及び医薬部外品の品質確保を図るため、原料の受入れから最終製品の包装、出荷に至るまで、全製造工程における組織的な管理に基づく品質保証体制を確立するために定められた基準をいいます。

※10 「後発医薬品品質確保対策事業」（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）として実施しており、年度ごとの検査結果報告書についても厚生労働省ホームページよりご覧になることができます。

（平成22年度検査結果）<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001kbkd.html>

質問9

先発医薬品とジェネリック医薬品が同等であるならば、なぜジェネリック医薬品の薬価は安いのか。やはり、品質が劣るからではないのか。

ジェネリック医薬品の薬価が安いのは、品質が劣るからではなく、研究開発費等が先発医薬品ほどかからないためです。

ジェネリック医薬品が安いからといって、先発医薬品と比べて品質が劣るわけではありません。

ジェネリック医薬品は先発医薬品の長年にわたる臨床使用経験等を踏まえて開発、製造されます。したがって、ジェネリック医薬品の承認審査にあたっては、先発医薬品ほど多くの試験項目は必要とはなりません（p.9参照）。そのために、研究開発に要する費用が少なくて済むのです。新薬開発に要する費用が、1品目300億円以上といわれるのに対して、ジェネリック医薬品の場合は、1億円程度に収まっているようです。

また、ジェネリック医薬品は、先発医薬品の使用経験により、有効性や安全性に関する評価が既にある程度確立していますので、情報提供等に関する販売管理費も少なくなります。こうした理由により、低価格での提供が可能となります。

先発医薬品（新薬）を開発するためには、研究開発等に莫大なコストを要します。先発医薬品の薬価には、研究開発等に要するコスト相当分を含んでいると言うことができます。

質問10

ジェネリック医薬品は、先発医薬品に比べてメーカーMRによる頻繁な訪問、情報提供が無いため、患者への説明不足、不安が生じないか。

ジェネリック医薬品は、成分について安全性や有効性の情報が蓄積された上で市場に出ることになるため、提供すべき新たな情報が先発医薬品（新薬）ほど多くないことから、MRによる訪問頻度が少なくなることはあります。その場合であっても、メーカーは必要な情報提供を行うことが求められますが、またインターネット等を通じて情報を収集することも可能です。

メーカーのMR（医薬情報担当者）の役割は、医薬品の有効性及び安全性等に関わる情報を医療関係者に提供することです。したがって、その情報提供頻度は、医薬品を有効かつ安全に利用するために必要な情報発生量と比例するものと考えます。

先発医薬品（新薬）は、承認を受けて市場に出すことにより、それまでの治験段階とは比べものにならないほど多数の臨床使用例が発生するため、治験時にはわからなかった有効性及び安全性等に関する新たな情報が発生します。そこで、比較的高頻度にMRが医療現場を訪問して、担当する医薬品の情報収集と情報提供を活発に行い、医薬品の有効性と安全性の確保に努めることになります。

一方、ジェネリック医薬品は、先発医薬品（新薬）の使用経験によって有効性、安全性の情報が蓄積された上で市場に出ることになりますので、先発医薬品が承認された直後と比較すると提供すべき新しい情報が少なくなる傾向にあると考えられます。但し、情報提供が必要な場合には、ジェネリック医薬品も先発医薬品と同様に適切な情報提供を行うことが求められるのはいうまでもありません。また、ジェネリック医薬品メーカーからは、MRの訪問以外の様々な媒体を活用した情報提供が行われています。

ジェネリック医薬品の安全性及び有効性に関する各種の情報については、「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」（平成19年10月15日厚生労働省）（※11）に基づき、各メーカーは自社ホームページへの掲載を含め資料請求への対応を行っているほか、日本ジェネリック医薬品学会や日本ジェネリ

ック製薬協会のホームページからこれらの情報にアクセスすることも可能となっています。

なお、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、登録いただいた方に最新の使用上の注意の改訂内容など医薬品・医療機器の安全性情報等を迅速に配信するサービス「PMDAメディナビ」（※12）を行っていますので、先発医薬品、ジェネリック医薬品に限らず、より迅速な情報収集にご活用ください。

※11 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-00001015-1.html>

※12 医薬品医療機器情報配信サービス（PMDA メディナビ）

<http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

質問11

厚生労働省は、なぜ一般名処方を推進するのか。

一般名処方により、薬剤師が患者さんにジェネリック医薬品を勧めやすくなり、また、薬局における在庫負担の軽減につながります。

医薬品により治療を行う際、患者さんに薬理作用をもたらせているのは、あくまでも有効成分（主成分）であって添加物ではありません。これはオリジナルの先発医薬品もジェネリック医薬品も、また添加物が当初のものから変更された先発医薬品もすべて同じであり、同一の有効成分で同一の效能・効果、同一の用法・用量の医薬品として承認を受けたものは、どれも治療学的には同等ということになります。

したがって、医師が処方行為を行う際には、わざわざ医薬品の銘柄名を指定しなくとも、有効成分名と含量等を指定すれば、患者さんが必要とする治療効果を得られることになります。あとは、処方せんを受け付けた薬剤師が、医師が処方した有効成分の医薬品の中で、患者さんの要望に沿ったかたちで、最も適切なものを選択すればよいのです。

一方、ジェネリック医薬品の特徴として、1つの成分に対して多数の銘柄が上市されていることが多いという点が挙げられます。このことは、薬局にとっては、ジェネリック医薬品の調剤を積極的に進めるためには多くの銘柄の在庫を揃えなければならないことになり、大きな負担になっている実情があります。

一般名処方が推進されれば、銘柄の選択は処方せんを受け付けた薬局に委ねられるため、多数の銘柄の在庫を抱える必要はなくなります。薬局にとっての負担軽減につながるものと考えられます。

こうした理由により、厚生労働省では、平成24年度診療報酬改定において、一般名処方を推進することとなり、医師が一般名処方を行った場合には処方せん料の加算を認めることになりました。

●贊助会員から――

伊藤忠ケミカルフロンティア株式会社

JGAの皆様、こんにちは。贊助会員の伊藤忠ケミカルフロンティア株式会社です。“贊助会員から”には今回で3回目の寄稿となります。

弊社は、伊藤忠商事株式会社 化学品グループの中核事業会社として、弊社独自のネットワークと伊藤忠商事株式会社 海外現地法人のネットワークをフル活用し、グローバルに事業展開を行っております。弊社医薬事業部におきましても、国内外のネットワークをフルに活用し、お取引様のニーズに合わせて、新規ジェネリック医薬品の原薬や、製剤の導入を行っております。

その為、弊社では営業課の人員確保だけでなく、2005年4月に発足致しました薬事・企画開発課におきましても専門的知識・経験豊かな人材の補充と自社試験室の整備を進めて参りました。2001年4月に滋賀試験室、2007年7月に神奈川のKSP試験室を設立いたしましたが、2011年12月にこの両試験室を川崎市の「かながわサイエンスパーク」内に統合し、使用面積の拡大、設備と人員の増強を行いました。これにより、増加するお客様の後発医薬品原薬のニーズに迅速、正確な対応力を高めただけでなく、ハザード対応の独立した空調区域を設け、高活性化などで扱いが難しくなっている対象原薬への対応力を高めました。国内の後発薬市場は大きな成長が予測されており且つ、世界的に後発薬市場が拡大するなか、原薬の「安定確保」が重要視され続けています。そのような状況を見据え、弊社としてもお取引先様に対して、「安定供給」「品質有効性の確保」及び「詳細な情報提供」を、検査機能の強化を通じてご提供していく所存で御座います。今後も、皆さまのニーズにより一層耳を傾け、海外、国内問わず、より良いジェネリック医薬品原薬、製剤等紹介して参ります。

その一方で、「新規なくして成長なし」も私どものスローガンの一つに掲げて



写真：増築した自社試験室

おります。具体的に新規とは、バイオシミラー等の新規分野、2回目の寄稿の際に少し触れましたが、国産ジェネリック医薬品の海外展開、そしてジェネリック医薬品の枠を超えた新規分野を指します。例を挙げますと、外科用止血剤において、スリー・ディー・マトリックス社に投資、業務提携し医療剤分野への進出も進めております。今後、ジェネリック市場にはバイオシミラー、DDS製剤などこれまで低分子化合物とは一線を画したジェネリック医薬品が登場してきます。市場の変化は私共商社に求められる機能の変化とイコールであり、私共が新規分野においてどういった形で皆さまのご要望に応えていけるのか？模索の最中で御座いますが、こういった新規分野にも積極的に挑戦し、型にはまるのではなく、皆さまのお声を聞きながら柔軟にサポートし、お取引先様のニーズを超えたご提案ができる良きパートナーでありたいと考えております。何かお困りの際には、お気軽にご相談頂ければと存じます。

最後となりますが、今後の更なるジェネリック業界の発展を願い、微力ながらお手伝いさせていただきたく、弊社一丸となり尽力して参る所存でございます。どうぞ今後とも宜しくお願ひ致します。



<日誌>

4月 5日	総務委員会広報部会 J G Aニュース編集会議	日本ジェネリック製薬協会会議室
4月 10日	総務委員会総務部会	"
4月 17日	薬事関連連絡会	"
4月 18日	総務委員会広報部会 グループリーダー会議	メルパルク大阪会議室
4月 19日	常任理事会・理事会	"
4月 23日	透明性ガイドライン説明会	ベルサール八重洲会議室
4月 24日	品質委員会	日本ジェネリック製薬協会会議室
4月 25日	残留溶媒説明会	東京八重洲ホール会議室
"	流通適正化委員会・講演会	ベルサール八重洲会議室

<今月の予定>

5月 8日	総務委員会総務部会	日本ジェネリック製薬協会会議室
5月 9日	総務委員会広報部会 J G Aニュース編集会議	"
5月 23日	常任理事会・理事会	東京プリンスホテル会議室
"	定期総会・講演会・懇親会	"
5月 24日	薬制委員会	日本ジェネリック製薬協会会議室
5月 29日	くすり相談委員会	"
5月 30日	薬事関連連絡会	"

/編/集/後/記/

平成23年3月11日に発生した東北地方太平洋沖地震から、1年以上がたちました。

東北地方の復興は徐々に進んでいるのでしょうか、いまなお仮設住宅に住んでいる方や原発事故の影響で自宅に戻れない方がたくさんいらっしゃると報道されています。

そのような報道を目にするたびに、日々の仕事に忙殺されながらも平穀な生活ができている自分は、被災者の方々に比べて幸せだなと感じる今日この頃です。

さて、最近ニュースなどで活断層について取り上げられているケースが多く、あるサイトで調べてみると、日本には主要なものだけで96もの活断層が確認されているそうです。

特に中部地方はその数が多く、44もの活断層があるそうです。これから考えてもやはり日本は地震大国なのだなと思い知らされます。

また、東海沖や首都圏直下型の地震はいつ来てもおかしくないといわれています。

皆さんは、会社や自宅での地震対策はいかがですか、「喉もとすぎれば何とやら」にならぬように、備えはしっかりとしたいものです。

(H. E)

■編 集

日本ジェネリック製薬協会
総務委員会広報部会

■発 行

日本ジェネリック製薬協会
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-4
日本橋本町ビル7F
TEL:03-3279-1890 FAX:03-3241-2978
URL:www.jga.gr.jp