平成18年度学術委員会学術第８小委員会報告

後発医薬品に関する調査研究

委員長
北海道大学大学院薬学研究院
井関　　健　Ken ISEKI

委　員
日本薬剤師会
飯島　康典　Yasunori IIZIMA

国際医療福祉大学薬学部
池田　俊也　Shunya IKEDA

東京逓信病院薬剤部
大谷　道輝　Michiteru OTANI

広島大学病院薬剤部
木平　健治　Kenji KIHIRA

名城大学薬学部
後藤　伸之　Nobuyuki GOTO

亀田総合病院薬剤部
佐々木忠徳　Tadanori SASAKI

福井大学医学部附属病院薬剤部
中村　敏明　Toshiaki NAKAMURA

日本薬剤師会
藤田　義人　Yoshito FUJITA

武庫川女子大学薬学部
松山　賢治　Kenji MATSUYAMA

東邦大学薬学部臨床薬学研修センター
柳川　忠二　Chuji YANAGAWA

目　的

医療技術や医薬品の急速な進歩により日本人の平均寿命は年々延び，少子高齢化社会の到来が国を挙げての大きな課題となっている。この社会背景を踏まえ，厚労省は急性期医療の包括医療制度への移行や平成18年４月には処方せん様式が「後発医薬品への変更可処方せん」に変更されるなど，国策として後発医薬品の積極的利用を推進している。しかしながらその一方で，医療の質を低下させることなく医療費を削減するためには後発医薬品の使用拡大に伴いクリアしなければならない幾つかの問題点を抱えていることも事実である。

そのような視点から，本研究では医薬品の適正使用を担保した医薬品費の抑制の在り方を見出すために，後発医薬品の使用実態を調査し，それによって生じている問題点を明らかにするとともに問題点の解決方法について検討し，特に医療の品質を確保できる方法を見出すための調査研究を行った。

活動経過

１．後発医薬品の使用実態調査と活動体制

小委員会を開催し，基本的な活動体制について話し合われた。その結果，学術委員会学術第８小委員会は研究開発のための委員会とすることが提案され，了承された。また，後発医薬品の功罪両方を示せるような委員会にすることが必要との意見が出された。具体的な活動内容としては，日病薬のホームページで会員からの後発医薬品に関する意見を収集することと，ターゲットを絞ったアンケート調査を並行して実施することとなった。

方策として，

① 現在抱えている問題点を拾い上げるために，日病薬ホームページ上に後発医薬品に関する意見を書き込めるようにする。

② そのための雛形を作成し，メーリングリストを通じて各委員の意見を集約する。

③ ターゲットを絞ったアンケート調査を実施する。

④ DPC施設に対し，入院患者に対する後発医薬品の使用経験についてアンケート調査する。

等のことが決定された。

２．問題の抽出

すでに問題点として明らかにされている事例として，以下のことが委員会のなかで報告された。

- ある種の造影剤品質試験に関する検討では，先発品には認められない数種の未知物質が後発品にのみ認められた[1]。
- 製薬企業のホームページ等に後発医薬品での代替調剤が不適切な事例を明示しているケースがある（**表１**「メルクマニュアル医学百科 最新家庭版」万有製薬ホームページ）。
- ウテメリン（塩酸リトドリン）の血管痛の副作用の発生頻度の違い[2]と，その原因と考えられる（？）混入物チラミンと数種の未知物質の先発品と後発品の含有量の違いが報告されており[3]，これらの報告は後発メーカー間でさえも大きく異なる。
- クレメジンの先発品と後発品の*in vitro*における吸着能の違い[4]と，臨床の場での効果の違い[5]。
- プレドニゾンの後発品と先発品の溶解速度が，酸性領域と中性領域で異なる（添加物の違い？）ことによる

表１　ジェネリック医薬品での代替調剤が不適切な場合

医薬品の種類	例	備考
中毒量と有効量の差がわずかな薬（安全域が狭い）	フェニトインなど	安全域が比較的狭い（少量では効かず，多過ぎると副作用を起こす恐れがある）。
降圧薬	ヒドララジンなど	これらの薬のジェネリック薬は，ブランド薬と生物学的に同等でない。
経口投与用の抗ぜんそく薬	テオフィリンなど	これらの製品は一般に生物学的に同等でないため，１つの製品が有効なら，どうしても必要でない限り，別の製品への切り替えはすべきでない。
ステロイドのクリーム，ローション，軟膏		これらの製品は皮膚反応のテストで標準化され，多くはFDAによって生物学的に同等であると評価されている。しかし，反応は様々で，薬の基剤（クリーム，軟膏，ゲル）によって効果も異なる。反応が予測できないので，ある製品が効果があるなら，別のものへの切り替えはすべきでない。
抗うつ薬	アミトリプチリンなど	すべての製品が互換性があるとは限らない。特定のジェネリック薬がFDAによりブランド薬と生物学的に同等であるとみなされているかどうかは，薬剤師に尋ねるとよい。

「メルクマニュアル医学百科 最新家庭版」万有製薬ホームページより
http://mmh.banyu.co.jp/mmhe2j/sec02.html

図１　処方せん様式の変更（後発医薬品への変更可能様式）

H_2ブロッカー服用者の効果の違い[6]。

・ヘパリンロックシリンジ製剤の加速試験後の先発品と後発品の安定性の違い（添加物の違いであろう）[7]。

・強力ネオミノファーゲンCの先発品と後発品の治療上の違い[8]。

・軟膏剤やクリーム剤の先発品と後発品の違い[9]。

・プラバスタチンの先発品と後発品の生物学的同等性試験（後発医薬品発売28社のうち，厚労省審査申請書のデータを提供してくれた８社の各20〜30例の８時間までのAUCの平均値が４倍も異なる等）における問題点[10]

・イトラコナゾールの生物学的同等性試験（後発医薬品発売８社のうち，厚労省審査申請書のデータを提供してくれた５社のうち３社は絶食時投与，２社は食直後投与（このイトラコナゾール固形製剤は脂溶性が高く，酸性領域・胆汁酸により溶解することが知られており，食直後のほうが吸収が良く[11]，添付文書上も食直後投与と記載されている）とされており，各社の平均AUC_∞を比較すると絶食時投与のほうが大きいという矛盾等）の問題点[12]。

・ターゲティングDDS製剤であるリポ化製剤のキャリアであるべき大豆油が，後発品ではオリーブ油に変わりただの添加物とみなされ[13]，大豆油からオリーブ油に代わることにより有害事象として血管痛が現れた[14]。

後発医薬品を医療資源として安心・安全に有効活用することが求められ，適正な利用を促進するためには，これに伴い発生し得る後発医薬品関連の問題点のシグナルを早期に収集・解析するが必要である。

現時点で，後発医薬品の使用にあたって医療従事者が留意しなければならない点は，

① 後発医薬品製造企業の医薬情報担当者（MR）の数が少なく，重大な副作用等が生じた場合の対応に不安を感じる医師・薬剤師が少なくない。また，比較的市販後調査の量が少なく，成分を由来としない潜在的な問題が存在する恐れがある。

② 有効成分が先発品と同じでも，カプセルの質や錠剤化する技術の差などで有効成分の吸収時間などが微妙に異なる場合がある。

③ 2006年４月より処方せんの様式が変更となり（図１），医師が処方せん中の「後発医薬品への変更可」欄に署名（または記名押印）すれば後発医薬品に変更して調剤することも可能となった。「後発品への変更可」処方せん中に後発医薬品が銘柄で記載されている場合，患者への十分な説明と同意がある場合に限り，ほかの銘柄の後発医薬品に変更が可能である。

今後の活動方針

今後，後発医薬品の適切な使用拡大が実施されるためには，病院勤務薬剤師と保険調剤薬局薬剤師が就業形態の壁を越えて，何が真に患者の利益となるのかを真剣に議論していく必要がある。医薬品・医薬品情報の管理，供給プロフェッショナルとして医療に貢献できる薬剤師たらんとするからには，後発医薬品を先発医薬品と“似

て非なるもの”として正しく認識し，その使用促進に向けて適切に導入する体制づくりが急がれる。

※１：ホームページでの意見募集は６月中に立ち上げる。
※２：９月の病院薬局協議会において中間報告をする。

引用文献

1）中村敏明, 矢野良一ほか：医療薬学フォーラム2004講演要旨集, 札幌, 2004, pp. 154.
2）三室卓久, 石塚文平：ウテメリン注の後発品で頻発した液漏れ, 血管痛などの有害事象についての検討, 産科と婦人科, **71**, 827-830（2004）.
3）柴田ゆうか, 小豆原結佳ほか：医療薬学フォーラム2005講演要旨集, 鹿児島, 2005, pp. 231.
4）柳川忠二, 坂下裕子ほか：クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較, 医薬品研究, **36**, 497-504（2005）.
5）小西圭子, 都志由紀子ほか：第15回日本医療薬学会年会講演要旨集, 岡山, 2005, pp. 329.
6）H. Konishi, K. Kanemoto *et al*.：Fluctuation in Therapeutic Control Associated with Interchange of Prednisolone Tablet Formulations：Assessment of Bioequivalence by Dissolution Test, *YAKUGAKU ZASSHI*, **122**, 813-817（2002）.
7）本田義輝：後発医薬品の品質は先発医薬品と同等か？, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 259-262（2005）.
8）古庄憲浩, 中嶋　寿ほか：C型慢性肝炎に対する静注グリチルリチン治療における強力ネオミノファーゲンC（SNMC）とその後発品投与による効果の比較, 臨床と研究, **80**, 179-184（2003）.
9）大谷道輝：特集 ジェネリック・ガイド ステロイド外用剤, *MB Derma.*, **113**, 71-74（2006）.
10）中村敏明, 福岡美紀ほか：後発医薬品の生物学的同等性試験における試験間差, 医療薬学, **31**, 158-163（2005）.
11）小口勝司, 内田英二ほか：経口真菌剤Itraconazoleの臨床第Ｉ相試験（第２報）－健常人における経口単回および連続投与後の薬物動態の検討－, 基礎と臨床, **25**, 397-407（1991）.
12）渡辺享平, 中村敏明ほか：第15回日本医療薬学会年会講演要旨集, 岡山, 2005, pp. 325.
13）坂谷英亨, 後藤伸之ら：日本薬学会第125年会講演要旨集, 東京, 2005, pp. 157.
14）佐伯秀久：特集 ジェネリック•ガイド 循環器用薬（リプル）, *MB Derma.*, **113**, 51-55（2006）.