

平成 24 年 5 月 14 日

東京保険医協会
会長 拝殿 清名 殿

特定非営利活動法人
ジェネリック医薬品協議会(GEDA)
理事長 永井恒司

**東京保険医協会の「当協会院内掲示ポスターに対する貴学会の意見に関する見解
について(2012年4月16日)」に対する当協議会(GEDA)の見解**

東京保険医協会(以下、貴協会という)は、平成 24 年 3 月 27 日付の当協議会(以下、GEDA という)の見解、および同日付日本ジェネリック医薬品学会の見解に関わり、貴協会の HP 上で「当協会院内掲示ポスターに対する貴学会の意見に関する見解について(2012 年 4 月 16 日)」と題して先のポスターに沿う内容を公表しておりますが、GEDA としてこれに再反論をいたします。

貴協会は冒頭に、「GE 医薬品一般が先発品に比べ薬効が劣っていたり、副作用が多いと主張しているのでは決してない。」「現行の後発医薬品の承認審査内容に不安を感じている。」「BE 試験は、健康成人を対象としており、実際の臨床で使用される高齢者や乳幼児など年齢要件、妊産婦等の特殊要件を考慮していない試験ではないため『臨床試験』と同等ではない。」と改めて見解を表明されています。

先の GEDA 見解では、p2、13 行目から「ジェネリック医薬品は、先発医薬品と同一成分、含量、剤形、投与経路が要求されますが、添加剤は、同じである必要はありません。添加剤が違っていても、有効性、安全性が先発医薬品と同等であることを確認するため、生物学的同等性試験(BE 試験)が要求されています。先発医薬品も剤形を変更する場合(普通錠から OD 錠に変更する場合等)は、添加物の種類も量も大幅に違ってきますが、その場合もジェネリック医薬品と同じように BE 試験により、従来の普通錠と同等であることを確認しています。」と述べています。このような場合、先発医薬品も臨床試験ではなく、BE 試験で製造承認を取得していることを、貴協会はどのように受け止められておられるのでしょうか。是非ご意見をお聞きかせ戴きたいところであります。

また、厚生労働省は2012年3月20日に「ジェネリック医薬品Q&A」を発表しているが（<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026nso.html>）、その質問4の回答として、「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み内容であり、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と安全性を有すると判断できます。これは、米国や欧州の各国でも同様であり、最新科学的知見に基づく世界標準の考え方です。」としていることをご確認願います。

次に、貴協会は、文献名を挙げて、ジェネリック医薬品に関して球形吸着炭の吸着能、イオパミドールの不純物質、医薬品医療機器開発機構 PMDA からの薬効、副作用報告、ロキソプロフェンナトリウム、シメチジンの溶出試験等の問題指摘をされています。

この件に関して、GEDA は、先の見解の中で、[2007年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、有識者\(当協議会も参加している\)の協力を得て学術的観点からのジェネリック医薬品品質情報検討会\(以下検討会という\)を主催している](#)旨を紹介しています（<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>）。この検討会の趣旨は、「ジェネリック医薬品に対する品質に対する懸念も見られることから、・・・その信頼性向上を図ることが急務」として、まさに貴協会のようなジェネリック医薬品に対する懸念に応えるべく、試験検査を実施し、必要に応じてワーキンググループ(WG)を設置し、検証結果を HP 上で公表しています。

第4回検討会(平成22年1月14日)WGの球形吸着炭の検証結果は、本剤が消化管から吸収されずに薬効を示すものであり、確かにご指摘の通り、ジェネリック医薬品の中には、吸着性能の指標の選択によっては、ばらつきがあるものの尿毒症の毒素からどの吸着性能の指標を選択するか、吸着性を評価する物理化学的試験法等、先発医薬品の規格試験内容も現状から見ると不十分であることも指摘されております。ジェネリック医薬品の参入によって、当該剤のような特殊な製剤の場合、後発メーカー、先発メーカーに限らず両者に一層の品質向上が要請されておりますので、球形吸着炭に関する第一報の文献をそのまま取り入れるのではなく、その後、追試した検討会の検証結果もご参照されることも必要と考えます。

冒頭の貴協会の「GE 医薬品一般が先発品に比べ薬効が劣っていたり、副作用が多いと主張しているのでは決してない。」としておられますが、GEDA としても賛同でき

るものであります。確かにジェネリック医薬品の中にも適正を欠く製剤もある一方、先発医薬品でも同じことが言えます。第5回検討会(平成22年9月15日)では、イトラコナゾール製剤について、「先発企業においては、当該製品について生物学的同等性が得られなかった原因とロット間ばらつきを最小化する製造管理の検討と確立を速やかに行う必要性がある。」という異例の要請がなされております。この事実は、ジェネリック医薬品だけに品質の不安を抱く貴協会の主張の根幹を揺るがすこととなります。不都合な検証結果は、敢えて省かれたのでしょうか。我々GEDAは、このような不毛の論争を繰り返すことを避けなければならないと考えております。

貴協会は、「ジェネリックが新薬と比べるとチェック項目が少ないので、製法など少し違っている」との表現が誤っていたとし、後段で、「字数の関係もあり」と言い訳をされています。少しでも薬剤費の負担軽減を求める患者に誤解を与えるような表現の「院内掲示するポスター」は、避けるべきでしょう。

これまで開催された8回までの検討会資料「文献調査結果まとめ」には、品質関連183、臨床関連357、使用感等11、総計551の報告がありました。その内でジェネリック医薬品の問題を指摘した文献は、品質関連96、臨床関連38でした。「まとめ」表の右欄「評価及び対応」に示されるように、関連会社及び日本ジェネリック製協会(JGA)は問題の指摘を受けて、文献等の内容に真摯に対峙して原因を追究しています。更に問題を克服すべく、記述に不明な点の認められる文献の著者や発表者に照会を試み問い合わせをしていますが、これに応えず無視する著者や発表者が数10パーセントもあります。おおよそ科学とは縁遠い無責任なこの種の文献がジェネリック医薬品への不信を殊更に煽り立て、そしてこれに同調する医療関係者のいることは、国民皆保険制度を維持する視座からも極めて不幸なことと言わざるを得ません。ジェネリック医薬品への根拠のない不信感を抑制し払拭するには、科学的根拠に基づいた学会発表はもとより、専門誌に掲載される論文の査読・選択を適切かつ充分に行う必要があります。回答のない原因としては、学位論文のために発表し、学位取得後の卒業等により、連絡が取れなくなってしまうこと、あるいは業界からの照会には応える義務を持たないとしている筆者のあることなどが考えられます。学会や専門誌の権威を失墜するような文献等の筆者に警鐘を鳴らすことへのご協力も貴協会から是非とも得たいところであります。

「GE薬協(JGA)における文献調査について」と題するレポートの文献指摘事項の疑問点を列記しますと以下の通りであります。文献の一方的なジェネリック医薬品に対する批判、それらの文献を無批判にそのまま取り入れ、殊更にそれを協調されるよう

なことは、患者への影響力の大きい医療関係者には充分慎んでいただきたいところであります。

1. 錠剤として同等性を確保するように製剤設計されているにもかかわらず、粉砕して投与したのでは製剤の適正な評価が出来ず、粉砕した場合の粒度分布の違いによる影響等の検証もなされていない。
2. 血漿総コレステロール含量を測定した試験で、コントロール群を置いていないため、効果の相対的比較が出来ない。
3. 簡易懸濁法は、承認された使用法ではなく、元の剤形で血中濃度がコントロールされている製剤設計を崩壊するものである。また、簡易懸濁法の適用の可否で先発、後発の優劣をつけることは疑問である。
4. 徐放性製剤を簡易懸濁してしまうと、徐放性で製剤設計された意味が全くなり、寧ろ危険と思われる。
5. 抽出溶媒の適切性等分析のメソッドバリデーションが行われていない。
6. 定量値が先発の 72% と大きく逸脱した場合、自身が行った分析結果のレビューが行われているか疑問である。その後、検討会で市場流通品を承認申請書の試験法で定量を行い全て合格であることを確認した。
7. 日局製剤と腸溶錠の規格値が異なり、メーカーの保存検体の試験結果では、腸溶錠の規格には適合している(腸溶錠を試験したにもかかわらず、普通錠の規格値を適用)。
8. 安定供給を指摘されたが、医療事故防止のため、販売名称を変更し、別名で販売されている。
9. クリーム剤の保存剤が溶解していないと指摘されたが、当該会社は基材成分であり問題ないと反論している
10. 先発医薬品の溶出挙動がオレンジブックの溶出挙動と一致していないものがあり、その違いを考察していない。
11. 先発とジェネリック医薬品の成分に何らかの差があることを指摘されたが、症例数が少なく、これだけで差があると結論付けは疑問である。

また、貴協会は、米国 FDA のオレンジブックのジェネリック医薬品のランク付けを推奨されておられます。1980 年代 ANDA(簡易新薬承認申請)に当たりデータを改竄し、FDA 当局との癒着が「ジェネリック・スキャンダル」として報じられ、ジェネリック業界も一次は壊滅的な危機に直面したという苦い経験を生かして今日に至っています。そもそも OB では、貴協会の見解にある「ランク付け」という表現は使用されず、Code という用語が用いられています。OB の目的は、BE 試験が定かでなかった古い米国薬事法下で承認され現在でも使用されている医薬品がある中で、現場の薬剤師がどのようにして代替調剤可能な薬剤を選択したらよいか、という問題に答えるために連邦

政府が出版したものであり、品質を差別的にランク付けするものではありません。わが国では、「品質再評価」によって古い時代で承認されたジェネリック医薬品の生物学的同等性について再評価され、溶出試験がベースにあったとしても生物学的同等性に疑問がある製剤の承認は既に整理されています。

貴協会は、「ご指摘の通り米国でも生物学的同等性の差として日本と同じく±20%となっていますが、実際は平均約3.5%とされています。それでは日本における実際の後発品の製剤間の平均の差を示して頂けないでしょうか」と問われていますが、先のジェネリック医薬品 Q&A 質問 5 の p11～p12 に「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」と記されています。

先の GEDA 見解にも引用しましたが、1997 年の世界薬学連合 FIP バンクーバー宣言(資料1)には「ジェネリック医薬品製剤の選択は、薬剤師の調剤権に属す」と謳われており、WHO と世界医師会もこれを認知しています。しかしながら貴協会は、一部のジェネリック医薬品に安全性と有効性に疑問を持つ以上、ジェネリック医薬品の選択は処方医にあるとしています。また、厚労省のジェネリック医薬品 Q&A 質問 4 を参考にしますと、先発医薬品の承認の際に「有効成分に関する試験」、すなわち毒性試験や治験により、その医薬品の主成分の安全性や有効性の確認がなされており、あとは有効成分が先発医薬品と同様の体内動態(BE 試験)を示すことが確認できれば、臨床効果すなわちヒトにとっての有効性や安全性は、先発医薬品と同等と判断できるとしています。これをご理解いただければ、ジェネリック医薬品に対する不信は解消できるのではないのでしょうか。

ご承知のようにわが国の国民皆保険制度が発足して半世紀が経過しております。その結果、世界最長の長寿国になり、高い保健医療水準を維持するに至っております。この間、貴協会の果たした役割に敬意を表する次第であります。しかし、少子高齢化の急速な進展と高度な医療技術の進歩は、毎年1兆円以上の増加が見られています。先発医薬品とジェネリック医薬品の棲み分けは、限られた医療資源の効率的活用の有力な手段であります。ジェネリック医薬品の普及は、患者負担の軽減は言うまでもなく、更には逼迫する医療保険財政の改善に資することになります。貴協会と共に我々 GEDA は、世界に冠たる国民皆保険を守る覚悟があります。国民医療の中核にある貴協会におかれましては、ジェネリック医薬品に正しく、公正なご理解を願う次第であります。

以上