

後発医薬品の生物学的同等性に関する情報提供のあり方
—大学院生の附属薬局研修からの考察—

恩田光子,^{*,a} 兼松美和,^a 北村朋子,^a 酒井隆浩,^a 阪上久美子,^a
田中景子,^a 濱畑有記美,^a 廣岡輝子,^a 藤井貴和子,^a 松田雅史,^a
三木春奈,^a 真下博孝,^b 羽田理恵,^{a,b} 荒川行生^a

Availability of Drug Information on Bioequivalence of Generic Products
—Findings of Graduate Interns at a University Pharmacy—

Mitsuko ONDA,^{*,a} Miwa KANEMATSU,^a Tomoko KITAMURA,^a Takahiro SAKAI,^a Kumiko SAKAGAMI,^a
Keiko TANAKA,^a Yukimi HAMAHATA,^a Teruko HIROOKA,^a Kiwako FUJII,^a Masafumi MATSUDA,^a
Haruna MIKI,^a Hirotaka MASHIMO,^b Rie HADA,^{a,b} and Yukio ARAKAWA^a

^aOsaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1 Nasahara, Takatsuki City 569-1094,
Japan and ^bOsaka University of Pharmaceutical Sciences Pharmacy,
11-14 Kitazono-cho, Takatsuki City 569-0802, Japan

(Received November 21, 2006; Accepted March 6, 2007)

Access to drug information (DI) needed to evaluate generic product bioequivalence was studied to identify problems with the current status of DI availability and encourage proper use of DI. Ten items were chosen from among the stock of branded products at the University Pharmacy, and five corresponding generics were selected for each item. Conditions of access to information on pharmacokinetic tests and dissolution tests were rated and the assigned ratings compared. In the case of pharmacokinetic parameters obtainable from makers of generic drugs, we also performed Welch's *t*-test to compare the difference between values reported for branded and generic products. From the standpoint of individual tests, the pharmacokinetic tests yielded higher scores on the whole than did the dissolution tests, and low scores were obtained for the half-life of blood drug concentration ($T_{1/2}$). We observed a tendency for the adequacy of information to depend more upon the drug item itself than upon the nature of the test. The percentage of tests allowing for comparison with branded products varied from 0%–75% (average 49%). Parameter by parameter, the range of variation was from 35% of T_{max} to 63% of C_{max} . Factors precluding comparison included insufficient data on branded products, mismatch in assayed chemical species between branded and generic, mismatch between final sampling time in AUC_t measurement, dosage inconsistency, and insufficient data on generic products. DI should be provided in a manner that facilitates comparison of information supplied by generic drug makers with data released by makers of branded products.

Key words—branded product; generic product; bioequivalence study; drug information

緒 言

後発医薬品（以下「後発品」とする）は、先発医薬品（以下「先発品」とする）の特許期限が切れた後に上市される医薬品である。先発品と同一の有効成分を同一量含む、同一剤形の製剤で、用法・用量や効能・効果も等しい医薬品であることから、理屈上は、先発品との代替が可能である。¹⁾ 後発品の製造販売承認の取得には、物理化学的性質を評価する

ための規格試験、安定性を評価するための加速試験、薬物動態を評価するための生物学的同等性試験の実施が必須要件とされている。すなわち、その医薬品としての有効性・安全性は先発品の承認時に検証されていることより、先発品との生物学的同等性を証明することで先発品と同程度の有効性・安全性が担保されるとの認識から、²⁾ 後発品の申請時には臨床試験の実施は免除されている。したがって、先発品の場合と比較して、後発品の承認申請に要する期間は短く、研究開発費を含む製造コストも大幅に低く抑えられることにより、後発品の薬価は先発品

^a大阪薬科大学, ^b大阪薬科大学附属薬局

*e-mail: onda@gly.oups.ac.jp

のそれに比べて格段に安く設定されている。

このようなことから、医療現場に対しては、2002年以降、医療費の適正化を目的として、処方箋様式の見直し、後発品を含む処方に対する診療報酬上の評価、後発品の調剤や情報提供に対する調剤報酬上の評価など、経済的インセンティブを与えるという手段で後発品使用の促進策が講じられてきている。しかし、このように医薬品を効率的に活用することが重要であることは当然であるものの、医療機関においては、先発品から後発品への代替を検討する際に、製剤自体の品質や、医薬品情報の量や質、あるいはその提供体制への「不安」が払拭されていないのが現状である。³⁻⁶⁾ その根底には、医療者側に「本当に後発品の有効性・安全性が先発品と同じであるのか」という疑念が本来存在し、これは、治療学的な医薬品評価を行う上で必要な情報の質や量が十分でなく、さらにメーカーと医療者との間の情報交換が不足しているために、両者の後発品に対する認識が乖離していることに起因するのではないかと推察した。

そこで本研究では、後発品メーカーが提供している資料、特に後発品にとって治療学的に最も重要な特性である生物学的同等性を評価するために必要な情報資料の提供状況（ヒアリングを含めたメーカーの対応）、及びその情報自体の質に着目した検討を行った。さらにこれによって得られた知見に基づき、後発品の情報提供の問題点及び適正使用を進めるための課題について考察した。なお、これら検討は、新人保険薬剤師である本学大学院の学生10名が、大学附属薬局における研修（2006年6月-8月）の課題の1つとして行ったものである。

対 象 ・ 方 法

1. 対象とした後発品の選定 大阪薬科大学附属薬局に在庫する先発品のうち、繁用品目の中から近々にその後発品の採用を予定している10品目を選んだ（Table 1）。次に、それら各品目に対応する後発品を各々5製剤ずつ（アダラート®CRの後発品については4製剤）、合計49製剤を選定した。後発品の選定に際しては、オレンジブック（2006年度保険薬局版）へ掲載されている品目の薬価基準記載年月、薬価（価格帯）、メーカー特性（企業規模、後発品専門企業か先発品開発企業などを考慮）を調べてリストアップし、それらの組み合わせがなるべく異なるものを選定するよう心掛けた。

2. 方法 (1) 先発品及び後発品各々のメーカーに対して、添付文書、インタビューフォーム（IF）、製品情報概要、製剤写真又は見本の提供を依頼するとともに、適宜、各企業のホームページ（HP）から生物学的同等性を評価するために必要なデータを入手した。これらの手段で入手困難であった情報は、別途、メーカーへのヒアリング、学術部門へのメール又は電話を通じての照会を行いデータの提供を依頼した。これら情報のうち、特に、生物学的同等性の評価に重要な、薬物動態試験に関する項目〔最高血中濃度（ C_{max} ）、血中濃度-時間曲線下面積（ AUC_t ）、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）、血中濃度消失半減期（ $T_{1/2}$ ）、生物学的同等性試験（クロスオーバー試験）のグラフ〕、及び溶出試験に関する項目（数値データ、溶出挙動グラフ）につき入手の状況を比較した。比較にあたっては、これら項目の情報の入手状況を、「IF、添付文書、メー

Table 1. Branded Products Corresponding to Generic Products Under Consideration

商品名 (規格)	一 般 名	薬 効
ザイロリック®錠 (100 mg)	アロプリノール	尿酸生成阻害薬
パナルジン®錠 (100 mg)	塩酸チクロピジン	血小板凝集抑制薬
カルスロット®錠 (20 mg)	塩酸マニピピン	カルシウム拮抗薬
リポバス®錠 (5 mg)	シンバスタチン	HMG-CoA 還元酵素阻害薬
アダラート®CR 錠 (20 mg)	ニフェジピン (徐放錠)	カルシウム拮抗薬
ガスター®D 錠 (20 mg)	ファモチジン (口腔内崩壊錠)	H ₂ 受容体拮抗薬
メバロチン®錠 (10 mg)	プラバスタチンナトリウム	HMG-CoA 還元酵素阻害薬
レニベース®錠 (5 mg)	マレイン酸エナラプリル	ACE 阻害薬
フオイバン®錠 (100 mg)	メシル酸カモスタット	蛋白分解酵素阻害薬
ロキソニン®錠 (60 mg)	ロキソプロフェンナトリウム	非ステロイド性抗炎症薬

カー HP から入手できた」, 「メーカーに請求して入手できた」及び「メーカーに請求するも入手できなかった」に分け, それぞれを2点, 1点及び0点として, 各品目5製剤(アダラート®CR後発品に関しては4製剤)につき合計し評点とした(各品目あたり5製剤についての合計で10点満点).

(2) 後発品各メーカーから入手できた上記情報のうち, 薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC_t , T_{max} , $T_{1/2}$) について, その特徴を評価するため, これら値が先発品のそれらとどの程度の異同があるかについてウエルチの t 検定 (危険率5%未満) を試み, 両値を比較した. さらに, 生物学的同等性の評価において必須のパラメータである C_{max} と AUC_t については, 後発品メーカーが行った単回投与クロスオーバー試験における後発品の値と先発品(標準製剤)の値, 及び先発品メーカーが行った単回投与試験における自社製剤(先発品)の値を, それらの比

をとって比較した.

結 果

1. 情報提供の状況 後発品10品目49製剤についての評点を Table 2 に示す. 品目別では, アロプリノール, 塩酸チクロピジンの評点が特に低く, ついでメシル酸カモスタットが低かった. 概して, これら製剤の薬価基準収載年月は古く, 新ガイドライン²⁾に沿ったデータそのものが用意されていないことがうかがえた. 項目別では, 薬物動態試験項目が溶出試験項目よりも総体としては高評点であったが, 血中濃度消失半減期 ($T_{1/2}$) については評点が低かった. 各品目における項目別の評点のバラツキは, 各項目における品目別の評点のバラツキ(標準偏差)よりも小さい傾向にあり, 情報提供の充実度は項目よりも品目に依存する傾向がうかがえた.

Table 2 には, 情報をメーカーに請求するも入手

Table 2. The Scores of Provided Information about Generic Products

品目名 (後発品製剤数) [薬価基準収載年月; 対先発品薬価比率]	薬物動態試験項目*					溶出試験項目*		平均評点 (標準偏差)
	C_{max}	AUC_t	T_{max}	$T_{1/2}$	クロスオーバー 試験グラフ	数値 データ	溶出挙動 グラフ	
アロプリノール (5 製剤) [1974 年 3 月~1979 年 4 月; 21.2—59.3%]	3 ^③	3 ^③	3 ^③	3 ^③	1 ^④	8	5 ^①	3.7(2.1)
塩酸チクロピジン (5 製剤) [1990 年 7 月~1996 年 7 月; 12.7%]	6 ^①	6 ^①	6 ^①	5 ^①	6 ^①	2 ^④	4 ^②	5.0(1.4)
塩酸マニジピン (5 製剤) [2004 年 7 月; 45.5—67.4%]	8	8	8	8	9	8	9	8.3(0.5)
シンバスタチン (5 製剤) [2003 年 7 月~2004 年 7 月; 44.7—70.3%]	10	10	9	9	10	10	8 ^①	9.4(0.7)
ニフェジピン徐放錠 (4 製剤)** [2004 年 7 月~2006 年 7 月; 58.2—66.4%]	10	10	10	6.3	10	10	10	9.5(1.3)
ファモチジン口腔内崩壊錠 (5 製剤) [2002 年 7 月~2005 年 7 月; 32.1—70.9%]	9	9	9	8	10	6 ^②	6 ^②	8.1(1.5)
プラバスタチンナトリウム (5 製剤) [2003 年 7 月~2005 年 7 月; 46.4—60.1%]	9	9	9	9	9	9	9	9.0(0.0)
マレイン酸エナラプリル (5 製剤) [2000 年 7 月; 17.7—56.3%]	10	10	10	9	9	8 ^①	7 ^①	9.0(1.1)
メシル酸カモスタット (5 製剤) [1996 年 7 月~1997 年 7 月; 13.4—22.1%]	8	8	8	8	9	3 ^③	9	7.6(1.9)
ロキソプロフェンナトリウム (5 製剤) [1997 年 7 月~1998 年 7 月; 27.5—46.8%]	10	10	10	6 ^②	8 ^①	8 ^①	8 ^①	8.6(1.4)
平均評点 (標準偏差)	8.3(2.1)	8.3(2.1)	8.2(2.1)	7.1(1.9)	8.1(2.6)	7.2(2.6)	7.5(1.9)	—

* 各評点の上付きの○数字は, 5 製剤のうち資料を請求したが入手できなかった製剤数を示す ** $n=5$ の場合と同様に, 満点が10点になるように補正

できなかった製剤（評点0点）の数を示すが（Table 2 各セル内の評点上付きの○数字），これらには，薬物動態試験項目については比較的古い製剤（アロプリノール，塩酸チクロピジン，メシル酸カモスタット，ロキソプロフェンナトリウム）のみが含まれるが，溶出試験項目についてはこれら古い製剤のほか，比較的新しい製剤（シンバスタチン，ファモチジン，マレイン酸エナラプリル）も含まれていた。

2. 薬物動態パラメータの比較 先発品と比較検定できた後発品製剤の数を，各品目の各パラメータ別に Table 3 に示す．比較が可能であった割合は，品目別にみると，アロプリノールとシンバスタチンにおける0%からプラバスタチンナトリウムの75%までのバラツキを示した（平均49%）．同様に，パラメータ別でのバラツキの範囲は， T_{max} の35%から C_{max} の63%であった（平均48%）．これらを全体的にみても，比較可能であった場合は約

Table 3. Numeral Score of Available Data of Pharmacokinetic Parameters of Generic Preparations for the “Generic-to-branded” Comparison

パラメータ 品目名	先発品と比較できた後発品製剤の数*					備考・注
	C_{max}	AUC_t	T_{max}	$T_{1/2}$	合計/総製剤数	
アロプリノール	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	0/20	○未変化体データ（先発品と1製剤のみに代謝物データあり）. 1)先発品・後発品ともにデータ不足.
塩酸チクロピジン	0	0	4	4(1)	8(1)/20	○先発品の投与量が異なるため C_{max} , AUC_t は直接比較不可.
塩酸マニジピン	5(4)	5(2)	0 ²⁾	4(2)	14(8)/20	○先発品は外国人データ. 2)先発品にデータ不足.
シンバスタチン	0 ³⁾	0 ³⁾	0 ³⁾	0 ³⁾	0/20	3)後発品は全てプロドラッグ体の，先発品は総物質と活性体のデータで直接比較不可.
ニフェジピン 徐放錠	4	4 ⁴⁾	0 ⁵⁾	4 ⁶⁾	12/16	○後発品は実質的には2製剤. 4)48 hr と∞時間との比較. 5)先発品にデータ不足. 6)MRT（平均滞留時間）の比較.
ファモチジン 口腔内崩壊錠	5(1)	5(3)	0 ⁷⁾	0 ⁷⁾	10(4)/20	○後発品は実質的には4製剤. 7)先発品にデータ不足.
プラバスタチン ナトリウム	5	0 ⁸⁾	5	5(1)	15(1)/20	8)最終サンプリング時間が異なるため直接比較不可.
マレイン酸 エナラプリル	4(2) ⁹⁾	2(1) ¹⁰⁾	4 ⁹⁾	4(1) ⁹⁾	14(4)/20	○活性代謝物のデータ. 9)1製剤はプロドラッグ体のデータで直接比較不可. 10)2製剤は最終サンプリング時間が異なり，1製剤はプロドラッグ体のデータのため比較不可.
メシル酸 カモスタット	4(1)	2(1) ¹¹⁾	0 ¹²⁾	4(1)	10(3)/20	○活性代謝物のデータ. ○先発品は原未投与. 11)3製剤は最終サンプリング時間が異なるため直接比較不可. 12)先発品にデータ不足.
ロキソプロフェン ナトリウム	4(2)	2(2) ¹³⁾	4(1)	2(1)	12(6)/20	○後発品は全てプロドラッグ体（1製剤のみ活性体データあり）. ○先発品は活性体データとプロドラッグ体両者のデータあり. 13)2製剤は最終サンプリング時間が異なり，1製剤はデータ不足のため比較不可.
合計/総製剤数	31(10)/49	20(9)/49	17(1)/49	27(7)/49	95(27)/196	—

* ()内は平均値の差の検定で有意差を示した製剤の内数.

49%にとどまった。比較が不可能であった原因としては、先発品のデータ不足（5品目 44例）、先発品—後発品間での、測定化学種の不一致（2品目 24例）・ AUC_t 測定における最終サンプリング時間の不一致（4品目 12例）・投与量の不一致（1品目 10例）、及び後発品のデータ不足（5品目 26例）であった。なお、測定化学種の不一致では、先発品がプロドラッグの代謝活性体を測定しているのに対し、後発品では未変化体（不活性体）の測定データしかない場合があった（シンバスタチン、マレイン酸エナラプリル）。また、最終サンプリング時間の不一致は7品目の後発品製剤間でもみられた（アロプリノール、塩酸チクロピジン、シンバスタチン、プラバスタチン、マレイン酸エナラプリル、メシル酸カモスタット、ロキソプロフェンナトリウム）。さらに、先発品と比較検定できた後発品製剤のうち、先発品と有意差を示した後発品製剤数を Table 3 の括弧内に示す。有意差を示した場合の全体的割合は 28%であり、品目別では7品目について、項目別では全4項目について有意差を示す例があり、各々、特に、塩酸マニジピンにおいて 57%、 AUC_t において 45%と比較的高率を示した。

Table 4 には、 C_{max} と AUC_t に関し、後発品メーカーが行った単回投与クロスオーバー試験における

後発品の値（G 値）と先発品（標準製剤）の値（GB 値）、及び先発品メーカーが行った単回投与試験における自社製剤（先発品）の値（B 値）を、それらの比をとって品目別に比較した結果を示す。G/GB 比は、全品目の C_{max} 、 AUC_t いずれについても、ほぼ 0.9–1.1 の範囲にあってバラツキも小さく、ガイドラインの規定を裏付けるものであった（ファモチジンの AUC_t についての 1 例を除く）。これに対し、G/B 比は、GB/B 比の変動を反映して、 C_{max} 比で 0.51–1.50（平均 0.99）、 AUC_t 比で 0.65–1.67（平均 1.11）と、いずれも平均値から $\pm 50\%$ の範囲の変動を示した。一方、これら GB/B 比を総体としてみた場合、それらの平均値は 0.99 及び 1.11 であり、バラツキは比較的大きいものの、平均としては G/GB 比とほぼ同等な値を示した。

以上、製剤の薬物動態パラメータについての調査においては、製薬企業が提供する情報には何が不足しているのか、あるいはどのような不備があるのかを、製剤毎にそれらの頻度傾向とともに把握することができた。また、後発品製剤の薬物動態パラメータを評価する際の、先発品メーカーによる先発品のデータの取り扱いや試験例数などについての知見も得られた。

Table 4. Comparison of Pharmacokinetic Parameters

品目名	パラメータ比			AUC _t 比		
	G/GB	GB/B	G/B	G/GB	GB/B	G/B
アロプリノール	0.96	0.83	0.62–0.80	—	—	—
塩酸チクロピジン	0.89–1.09	—	—	0.99–1.08	—	—
塩酸マニジピン	0.93–1.00	0.51–1.40	0.51–1.39	0.92–1.02	0.70–1.81	0.68–1.67
シンバスタチン	0.97–1.04	—	—	0.99–1.05	—	—
ニフェジピン徐放錠	0.91–1.00	1.02–1.09	0.99–1.02	0.95–0.96	0.89–1.12	0.84–1.08
ファモチジン口腔内崩壊錠	0.99–1.04	0.95–1.36	0.95–1.36	0.99–1.26	0.96–1.67	1.01–1.67
プラバスタチンナトリウム	0.95–1.03	0.79–1.36	0.75–1.40	0.98–1.06	—	—
マレイン酸エナラプリル	0.97–1.03	0.96–1.47	0.95–1.50	0.95–1.06	1.13–1.15	1.07–1.22
メシル酸カモスタット	0.90–1.05	0.59–1.01	0.53–0.99	0.94–1.03	0.69–0.94	0.65–0.93
ロキソプロフェンナトリウム	0.90–1.00	1.04–1.36	0.94–1.29	1.00–1.04	1.25–1.51	1.25–1.51
平均（標準偏差）	0.99 (0.04)	1.01 (0.24)	0.99 (0.25)	1.01 (0.06)	1.10 (0.30)	1.11 (0.29)
[後発品製剤数]	[42]	[33]	[35]	[41]	[20]	[21]

G：後発品メーカーが行ったクロスオーバー試験における後発品の値。GB：後発品メーカーが行ったクロスオーバー試験における先発品（標準製剤）の値。B：先発品メーカーが行った薬物動態試験における自社製剤（先発品）の値。

考 察

日本において1997年に改正された現行の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」は、WHOガイドラインを基にして作成されている。⁸⁾ WHOガイドラインの主目的は標準的試験法を定めることによって粗悪なジェネリック品が発展途上国で製造又は輸入されるのを防ぐことにあるが、もう1つの目的は生物学的同等性試験の国際調和を図ることである。⁸⁾ ガイドラインでは、試験を行うにあたって、被験者（集団の特性や例数）、投与条件（食事、投与時間、投与方法）、測定成分（未変化体、主要活性代謝物）、評価パラメータ、統計手法、データの変換、同等判定の許容域などについて規定されている。ガイドラインの作成にあたっては、試験法の設定理由や根拠について国際的な議論がなされ、統計手法やデータの変換などいくつかの項目にはコンセンサスが得られており、その内容を考慮して自国のガイドラインを定めることが推奨されている。

日本のガイドラインは、1) 患者への配慮、2) 科学性、3) コストベネフィット、4) 国際調和への配慮という4つのポリシーを念頭において作成されているが、⁸⁾ 後発品メーカーが本ガイドラインに基づいて生物学的同等性試験を実施する際には、上記4点の他に「臨床現場において後発品を評価する視点からの配慮」が求められるのではないかと考える。その配慮の中には、ガイドラインの解釈及び試験の実施方法の双方を含んでいる。以下、本研究で得られた知見に沿って考察を加える。

1. 情報提供の状況 日本のガイドラインの特徴は、すべての経口製剤に対して溶出試験を要求し、生物学的同等性を裏付ける手段として重視されている点である。⁹⁾ その背景には、コストベネフィットの面から、溶出挙動が同等と判定されれば、ヒトでの試験の例数を減らすことを可能にしている現状がある。そのような現状であればなおさら、溶出試験項目（数値データ、溶出挙動グラフ）は、必ずインタビューフォームへ記載したりホームページ上で公開したりすべきであるにもかかわらず、メーカーに情報請求するも入手できなかった製剤が少なからず存在していたことは、情報提供の改善が必要であることを示唆している。また、ヒトによるクロ

スオーバー試験が義務付けられる以前に製造承認を受けた比較的古い製剤についても、クロスオーバー試験を実施し、薬物動態試験項目に関するデータを迅速に提供することが望まれる。

2. 薬物動態パラメータの比較 本研究では、先発品と比較検定できた後発品製剤の数、及び比較検定できなかった後発品製剤の数を、各品目の各パラメータ別に比較した結果、比較可能であったケースは50%弱にとどまっていた。このことから、先発品メーカーが公開しているデータと後発品メーカーが提供する情報の比較を容易にするような配慮が、先発品メーカー、後発品メーカー双方に必要ではないかと考える。例えば、メシル酸ナファモスタットの場合、先発品メーカーは製剤前の原末でのデータを公開しているが、製剤におけるデータが公開されていなければ実質的な意味をなさない。また、先発品メーカーが活性代謝物でのデータを公開している場合、後発品メーカーも活性代謝物としてのデータを提供することが望ましい。本研究では、そのような問題意識で情報提供に取り組んでいることがうかがえた事例として、ロキソプロフェンナトリウムにおいて活性代謝物としてのデータを提供している後発品メーカーが1社存在していた。

メーカー間、あるいは同一医薬品内における被験者間のデータのばらつきに関して、その解釈や見解は様々である。被験者や試験条件が異なることによる吸収率、初回通過効果率の違い、遺伝子多型の存在などのため、データがばらつくのはやむを得ないと割り切る意見がある一方で、¹⁰⁾ ばらつきの背景、要因を詳細に検討すべきとする慎重な意見もある。⁶⁾ 既存のガイドラインに定められた生物学的同等性試験の方法は、「薬物血中濃度の推移が他の臨床試験と比較して、被験者内・間での変動が小さいため、臨床効果に関するデータよりも少数の被験者（1群10例又はそれ以上）でも可能である」との前提において採用されているが、⁹⁾ 本研修期間中にメーカーから提供された薬物動態パラメータ（特に C_{max} と AUC_t ）に関する数値（社内資料を含む）をみる限り、それらは同一医薬品における被験者間、またメーカー毎の生物学的同等性試験間で大きくばらついていた。被験者が健常成人であることから、被験者による個体差や遺伝子要因によるばらつきの発生は不可避であるが、標準偏差（誤差）の値が大

きく、しかも、20例以上のデータの平均値においても大きな差がみられることに多少の不安が残った。また、先発品メーカーが行った単回投与試験における自社製剤（先発品）の値と、後発品メーカーが行った単回投与クロスオーバー試験において標準製剤の結果として公開している先発品の値との顕著な差も懸念された。

今回、後発品メーカーに対して、データのばらつきに対する見解についてヒアリングしたところ、いずれのメーカーも「被験者の個人差によるものでやむを得ない」、「ガイドラインの原則を守って実施しているので問題はない」との回答であった。データの分布に著しい偏りがみられた場合の例数の増加や、試験方法の妥当性などについて検討するといった配慮なしに、データのばらつきの原因をすべて「被験者の個人差」で片付ける姿勢で、果たして医療現場の信頼を獲得できるのかという疑問が残った。このことから、第三者機関によりデータの妥当性を評価する仕組みを構築すれば、後発品に対する信頼性が向上するのではないかと考える。

WHOの見解では、クロスオーバー試験の実施に際して、標準的な例数として18-24、最小例数として12を記載している。しかし、これは通常の生物学的同等性試験に必要とされる例数、最小限、必要とされる例数を示したもので、18-24で試験を行えば十分であることを意味している訳ではない。したがって、個別データの分布を慎重に検討し、ばらつきが大きい場合には、統計的に同等性を証明できるだけの例数を確保する努力も必要ではないかと考える。

一方、メーカーへのヒアリングにより、生物学的同等性試験は外部の試験受託機関へ委託することが一般化しており、委託先における被験者管理（試験までの環境管理を含む）、試験方法における詳細な設定（投与のタイミング、食事の内容、採血スケジュール、最終採血時間などを含む）、測定手技、機器の性能、試験実施におけるガイドラインの遵守状況などはチェックしていないという現状も浮き彫りになった。医薬品の製造過程については、GMP（医薬品の製造管理および品質管理に関する基準）によって管理・監視されている。同様に、生物学的同等性試験についても、被験者の個人差以外のばらつきを極力回避するため、1) プロセスを統一した

上で当該試験を実施する、2) 標準化された基準に基づいた第三者評価制度を設ける、など生物学的同等性試験の精度・質を向上させる施策が必要ではないかと考える。

本研究を通して、研修生が達したコンセンサスは、「現段階では、メーカー側の情報提供の内容や姿勢に多少の問題を感じ、後発品への代替について自信を持って判断するのは難しい。」というものであった。臨床経験はまだ微少であるが、将来医療機関での勤務を志向している彼らの率直な感想から学ぶべき教訓は少なからずあるのではないかと考える。

今後、日本の医療現場において、患者の後発品への代替に対する要望は高まることが予想され、それに的確に対応するためには、メーカーと医療者の「育薬」の視点に立った協働が不可欠である。メーカーの「ガイドラインをクリアするための最低限のデータを提供すればそれでよい」という姿勢は「薬剤の適正選択」にとって阻害要因となろう。また、後発品の採用に際してゲートキーパー的役割を果たすべき薬剤師は、メーカーに対して、生物学的同等性試験の質を向上させるよう要望するとともに、臨床現場が有する懸念、不満、要望、疑問、必要とする情報、情報提供のあり方などについてメーカーとの議論を密にする必要がある。また、後発品メーカーにとっては、生物学的同等性を証明するデータだけでなく、臨床上の意思決定に必要なデータ（一包化調剤に対応した無包装条件下の安定性、原薬の純度、毒性試験、などの結果や副作用事例）も併せて公開することが企業の差別化につながり、そのことが結果として後発品に対する信頼性を高めるのではないかと考える。最後に、今回の取り組みの成果の1つとして、研修生が要望した点を反映させて添付文書及びIFにデータの追加収載を社内決定したメーカーがあったことを申し添えておく。

謝辞 今回の取り組みを行うに当たり、医薬品情報、各種試験データ、社内資料などの提供、また電話や実地ヒアリングでの照会に回答いただきました製薬企業の関係各位に深謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Ogata H., *J. Pract. Pharm.*, **57**(1), 15-23 (2006).

- 2) Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products (<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>) (Division of Drugs, National Institute of Health Sciences).
- 3) Kusumoto M., *J. Pract. Pharm.*, **53**(11), 2791–2804 (2002).
- 4) Honda T., *J. Clin. Exp. Med.*, **210**(2), 133–135 (2004).
- 5) Tokushima Y., Raku M., Kono E., Toyota K., Sogawa M., Takasugi M., *Yakuji Shinpo*, **2122**, 1119–1123 (2000).
- 6) Nakamura T., Fukuoka M., Kayano Y., Goto N., Wakiya Y., Masada M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**(2), 158–163 (2005).
- 7) Honda Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharmacists*, **41**(3), 259–262 (2005).
- 8) Aoyagi N., *Iyakuhin Kenkyu*, **27**(5), 355–369 (1997).
- 9) Hirotsu Y., Tanaka K., *J. Pract. Pharm.*, **55**(11), 2859–2865 (2004).
- 10) Hirayama T., Tokita A., Kuroyama M., Yago K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**(12), 770–776 (2004).