

# PASKaraNEWS (51)

## ジェネリック薬の同等性試験の落とし穴？

ジェネリック薬は先発薬と異なり、臨床試験など時間やお金のかかる試験が大幅に免除されています。その代わりに、内服薬の場合ですと、血中濃度の比較試験や溶出試験などの先発薬との生物学的な同等性を証明する試験が必須項目として義務付けられています。

我々は、その同等性試験が厚生労働省の示す基準を満たしているからこそ、ジェネリック薬は先発薬と同じ薬ですよと患者さんや医師の皆さんに説明しているわけです。同等性試験の結果はいわばジェネリック薬を信用する際の大前提の項目になるわけです。

ところが、最近、その大前提に疑問を感じさせる事実を知ってしまいました。今回はそれについてお話をしてみましょう。ジェネリック薬アレルギーの方には、それみたことか！となってしまうかもしれませんが・・・

### 他社データと一致する血中濃度パラメーター

民間病院の薬剤科長をしていた頃からジェネリック薬の選定項目の一つに血中濃度パラメータをあげ、先発薬との比較をしていました。いくつかのジェネリック薬間でそれらの先発薬との乖離具合をチェックするのは。厚生労働省が決めた基準をクリアしている製品ばかりなので、臨床的には意味が無い比較だと言われますが、厚生労働省が主催する国家試験を合格した薬剤師はみなさん同じレベルでしょうか？ピンからキリまであるでしょう。だったらジェネリック薬だってより良いものを選びたいではないですか。という意味で血中濃度もチェックしているのですが、最近、異変を見かけるようになりました。添付文書上では、みな独自に同等性試験をした結果として『標準薬と生物学的同等性が確認された』という表現があるのですが、血中濃度パラメーターを見ますと、他社と全く同じデータというのが散見されるのです。

今回メーカー名は出しませんが、エパデール S のジェネリック薬で少なくとも二社間で、コメリアン 100mg 錠のジェネリック薬では少なくとも 3 社間で、オノンカプセルのジェネリックでは少なくとも 2 系統で 2 社間ずつで全く血中濃度のデータが一致していました。偶然の一致では考えられないため、あるジェネリックメーカーに確認をとってみました。

(表はコメリアン 100mgGE)

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

	製剤投与量 (ジラゼブ塩酸塩 水和物として)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12hr</sub> (ng·hr/mL)
	1 錠 (100mg)	46.96±13.38	0.8±0.2	4.0±0.4	141.52±65.93
標準製剤 (錠剤、50mg)	2 錠 (100mg)	48.20±15.14	0.9±0.3	4.0±0.5	142.23±72.08

(Mean±S.D.)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
100mg	141.52±65.93	46.96±13.38	0.80±0.25	4.04±0.42
標準製剤 (錠剤、50mg)	142.23±72.08	48.20±15.14	0.89±0.34	4.02±0.52

(Mean±S.D.,n=28)

	判定パラメータ			参考パラメータ
	AUC <sub>12</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	
(錠剤、100mg)	141.52±12.46	46.96±2.53	0.80±0.05	
標準製剤 (錠剤、100mg)	142.23±13.62	48.20±2.86	0.89±0.06	

(Mean±S.E., n=28)

SD 値と SE 値の違いか？

## 1) 他社の同等性試験を利用できる場合がある。

平成十四年の薬事法改正で、同じ製造方法(担当者はレシピと表現)であれば、共同開発ということで、いずれか1社の製品で血中濃度試験、溶出試験、崩壊試験などで実施した結果を、他社が製造許可を得るための資料として使用できるようになりました。

## 2) どこの社の同等性試験を利用したかを明記する必要はない

生物学的同等性試験を実施した会社の製品名の明記は義務化されておらず、添付文書上は自社において同等性試験を実施したこととして明記できます。そのため、添付文書(インタビューフォームを見ても)を見ただけでは、まるで自社製品が生物学的同等性試験を実施したかのような表現になっていますが、実際には自社で製造した商品についてはなんら試験をしていない製品が存在することになります。

## 3) 共同開発が増えている背景

医療費抑制政策の一環として国がジェネリック薬の利用を推進していますが、使用促進のために、近年、国からジェネリック医薬品は売れ筋の規格のみの製造ではなく、他の規格品の製造販売もするようとの指示が出されました。いくら臨床試験が免除されているとは言え、生産ラインの拡張や生物学的同等試験の実施などで費用がかさみます。先発薬メーカーと比べて規模も小さい後発薬メーカーとしては共同でできる部分は共同でして費用を折半しコストを抑えるという策をとらざるを得ないとも言われ、今後もこの傾向は続くようです。

今回の事例でいえば、コメリアン錠のジェネリックは従来50mg錠がほとんどでした。その際の血中濃度は各社とも別々のデータですが、規格を揃えなさいという指示が出て以降、100mg錠に関しては各社共同で開発するようになり、共通するデータとなっているというのです。

### 何か落とし穴がありそうな気がしませんか？

ここで問題となるのは、例えばA社が自社製品を使って生物学的同等性試験をした結果を共同開発社であるB社も使用できるのですが、その場合、同じレシピで製造したというだけでOKで、実際にB社で製造された製品は溶出試験などの義務もないという点です。製法が同じだからといって、打錠機などの機械が全く同じとは考えられず、多少の製品間にずれが生じるのではないかと思います。以前、打錠機によっては添加物を替えないとうまく錠剤を成型できないという話も聞いたことがあります。そこに落とし穴が潜んでいるかもしれないと思うのは考え過ぎでしょうか？

せめて溶出試験だけでもすべきではないかと思いますが、発売後の会社の自主性に任せるのみだそうです。

このような問題を回避するためには、実際に生物学的同等性試験を実施したメーカーの後発薬を採用すると安心ということになりますが、選択する際に一つ手間が増えそうで困った問題です。

☛これで添加物でも違えば大変なことになるぞと先のコメリアン100mg錠GEの添加物を調べましたが、これに関しては一致していたので一安心。ただ、直径、厚み、重さは三社とも同じなのですが、下記に示したように形が微妙に違っています。さてさて、同じものと言えますか？

