

総合的な同等性評価が問われる後発医薬品 —塩酸ベニジピン錠の剤形変更時の特性および情報提供の比較—

市原絵美, 奥村 学*, 吉田 史, 河野洋平, 大浦華代子, 岩切智美,
保田和哉, 塩月理士, 松田真理, 水元貴美子, 吉田裕樹,
熊谷有紀, 有森和彦
宮崎大学医学部附属病院薬剤部

Generics Should be Evaluated from an Overall Perspective —Characteristics of Benidipine Hydrochloride Tablets whose Dosage Form has been Changed and Comparison of Branded and Generic Products Regarding Drug Information Supplied—

Emi Ichihara, Manabu Okumura*, Fumi Yoshida, Yohei Kawano, Kayoko Ooura
Tomomi Iwakiri, Kazuya Yasuda, Satoshi Shiotsuki, Mari Matsuda
Kimiko Mizumoto, Hiroki Yoshida,
Yuki Kumagai and Kazuhiko Arimori

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

〔 Received June 14, 2007 〕
〔 Accepted January 7, 2008 〕

In Japan, prescription costs account for more than 20% of the national health care budget. In order to curtail such expenditure as much as possible, the government recommends switching from branded products to generics. However, the information available regarding the equivalence of branded products and generics is often insufficient. With this in mind, we evaluated the equivalence of the branded benidipine hydrochloride tablets and generics of it, by comparing such aspects as their passage through a nasogastric tube, and the characteristics of divided tablets. Further, since drug information (DI) is a vital factor for evaluating generics, we conducted an objective evaluation of the adequacy of DI supplied for them.

Among sixteen generic products, the passage through a nasogastric tube was significantly delayed for 2 products and for 1 of these products, there was a large variation in the weight of the halves of divided tablets. Further, the amount of information supplied by the manufacturers of the generics was less than that supplied by the manufacturer of the original product and for most of the former, it took longer to obtain.

In the clinical setting, tablets are often divided or made into suspensions and our results suggest that the generics are not necessarily equivalent to the branded product when used in these ways. We therefore conclude that generics should be evaluated not just from the aspect of bioequivalence with no change in dosage form but from a wider overall perspective.

Key words — generics, branded product, benidipine hydrochloride, drug information, nasogastric tube

緒 言

近年, わが国の国民医療費は急速に伸び続け, 昨年厚生労働省から発表された統計によると, 平成 16 年度は 32 兆円を超え, 前年度比 1.8% の増加となっている¹⁾.

このような医療費財政の困窮改善に対して, 政府が目をつけたのが医薬品費の削減である. その中でも, 薬物治療そのものに何ら検証および改善・改革の手を下す必要のない安直な手段として選択されたのが, 後発品の使用促進である. 政府は, その推進策として昨年には処方せんに「後発医薬品への変更可」の選択肢の記載を義務

* 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200 ; 5200, Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki, 889-1692 Japan

付け、行政手法をも駆使し、後発品へのスイッチに躍起になっている。

このような状況の中、国民が後発品に関して与えられる情報は、後発品製薬会社から発信される、個人負担医療費の減少のみが強調された説明内容に偏りのある広告のみである。そのため、後発品の使用にあたっては、医療費財政戦略先行型の使用促進ではなく、後発品に関する理解を向上させた上での使用者の了承と選択に基づく使用促進でなくてはならないと考える。

このような背景を踏まえ、われわれを含め多くの研究者が、先発品と後発品間の有効成分に関する製剤学的あるいは生物学的同等性に焦点を絞り調査研究を行っている²⁻⁹⁾。一方、臨床現場において錠剤の分割、粉碎、懸濁、経管投与を多く経験することから、剤形変更時の製剤学的同等性は、臨床上重要である。しかし、剤形を変更した時の薬剤の同等性については、承認申請時に必要でないばかりでなく、ほとんど報告がない状況である。先発品から後発品へ切り替えを行う場合、剤形変更を行わず投与する際の生物学的同等性が担保されているのみではなく、剤形変更時の製剤学的特性と剤形変更後の生物学的特性も同等であることが望ましい。今回われわれは、高血圧症、狭心症などに汎用されている塩酸ベニジピン錠について、製剤の品質に加え、錠剤分割性、経鼻チューブ通過性、さらに医薬品情報の充実性について調査することにより、先発品と後発品との総合的な同等性評価を行った。

方 法

1. 試料および試薬

2007年3月時点で製造承認されている塩酸ベニジピン4mg製剤の先発品1製品および後発品16製品を試料とした(表1)。塩酸ベニジピンの原末は協和発酵株式会社より提供されたものを使用し、その他の試薬、溶媒類はすべて市販特級品を使用した。

2. 含量および含量均一試験

錠剤1錠をメタノール/希釈リン酸(1→500)混液(1:1)(緩衝液)70 mLを加えて十分に振とう混和後、緩衝液を加えて正確に100 mLとし、遠心分離した。その後、上澄液10 mLを正確に量り、緩衝液を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とした。別に定量用標準品0.04 gを正確に量り、緩衝液に溶解し標準溶液とした。試料溶液および標準溶液20 μ Lにつき、HPLCを用い測定を行い、ピーク面積からベニジピン含量を対表示値含有率(%)として算出した。各製品10錠について測定を行い、含量の平均値、標準偏差を算出した。また、以下に示す日本薬局方の判定式に従い含量均一性を判定し、判定値が15%

表1. 評価対象とした先発品および後発品16製品とその錠剤の形状

	製品	錠剤形状
先発品	コニール錠4	特許形状
後発品	A	①
	B	①
	C	①
	D	②
	E	②
	F	①
	G	②
	H	②
	I	①
	J	②
	K	②
	L	②
	M	②
	N	②
	O	②
	P	②

①先発品と類似した形状



②通常の割線錠



を超えないときを適合とした。

$$\text{判定値(\%)} = |100 - \text{平均値}| + 2.2 \times \text{標準偏差}$$

3. 純度試験

錠剤1錠をとり、緩衝液約15 mLを加え、1時間攪拌した後、緩衝液を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とした。試料溶液20 μ Lにつき、HPLCにより測定を行い、それぞれのピーク面積を面積百分率法により算出した。

4. HPLCによる測定条件

HPLCは株式会社島津製作所製を使用した。カラムはDevelosil ODS-UG(150×4.6 mm I.D.5 μ m)を使用し、カラム温度は40℃、流速は0.9 mL/min、測定波長は237 nmを用いた。

5. 簡易懸濁法による試料の調製

錠剤1錠を遠心管に入れ、55℃の温湯を10 mL加え5分間室温で放置した。その後15回転倒混和し、完全に崩壊していない場合、さらに5分間室温に放置し、同様の操作を行った。

6. 経鼻チューブ通過性試験

ペリスタポンプ(アトー(株))に装着したチューブに3方コックを介して経鼻チューブ(JMS 栄養カテーテル:8フレンチ 800 mm, (株)ジェイ・エム・エス)を接続させ、試験装置とした。3方コックから上記簡易懸濁法で調製した一定量の懸濁液を注入した。その後ペリスタポンプを用いて3.5 mL/min の速度で送液を開始し、経鼻チューブ終末断端から流出する最初の3 mLを破棄した後、連続して6回に分けて0.5 mLずつ採取し試料溶液とした。この試料溶液中のベンジピン濃度をHPLCにて測定し通過性を評価した。

7. 錠剤分割性試験

錠剤硬度計(Pharma Test 社)を用いて、図1に示すように割線の反対側に直径1 mmの金属棒を挟んで圧力をかけることによって錠剤を分割し、分割時にかかる力を各製品10錠について測定した。また、割線面を下にして置いた錠剤を上から親指で押して分割し、その分割性についての感覚的な評価をスコア化した(表2)。被験者は6名としスコアの平均値を算出した。さらに、3名が1名あたり各製品2錠ずつを分割し、分割後の半錠の重量を測定した。なお、分割は、錠剤を持ち両手を用いて行った。

8. 医薬品情報量の評価

インタビューフォームの内容について、製品間で差がみられないことが明らかな項目は除外した上で、日々の業務から特に必要性の高いと考えられる30項目を選定した。記載があるものは○、記載がないものは×とし、○の数を医薬品情報量のスコアとした。「生物学的同等性(溶出試験)」、「生物学的同等性(血中濃度)」の項目は、先発品に関しては溶出試験結果、血中濃度測定結果が示されていれば○とし、後発品に関しては先発品との比較が記載もしくは図示されている場合を○とし、対象医薬

表2. 錠剤分割性の感覚的評価に用いたスコア

スコア	評 価
1	非常に分割しやすい
2	分割しやすい
3	やや分割しやすい
4	普通
5	やや分割しにくい
6	分割しにくい
7	非常に分割しにくい
8	分割できない

品のみの溶出試験結果、血中濃度測定結果を示している場合は×とした。

9. 医薬品情報提供の迅速性の評価

2006年11月6日(月曜日)午前10時から30分間に、各製品の添付文書に記載された文献請求先あるいは本社に電話にてインタビューフォームとパンフレットリーフを請求した。提供方法は指定せず、「最も早いと判断される方法で」とだけ伝え、提供の要請から情報提供に要した時間をもって提供の迅速性を評価した。

10. 統計解析

群間比較を行う統計解析には、Dunnettの多重比較検定を用い、有意水準1%をもって判定した。

結 果

1. 含量および含量均一性

各製剤の含量の平均値、含量均一性の判定値を表3に示す。すべての製剤において、含量均一性の判定値は15%以下であり、適合とされる範囲内であった。後発品C, J, Kにおいて95%以下のものもあったが、今回、表には示していないが、抽出時間を2倍の60分に延長することによりいずれも95%以上となった。

2. 純度

各製品の純度を評価した結果を図2に示す。類縁物質の含有量は先発品が最も低かった。これに対し、後発品によっては類縁物質の総量が先発品と比較して2倍以上高い製品も存在した。

3. 簡易懸濁液の経鼻チューブ通過性

すべての製剤において、錠剤は温湯中で容易に崩壊し、55℃の温湯を加えて10分後には均一な懸濁液が得

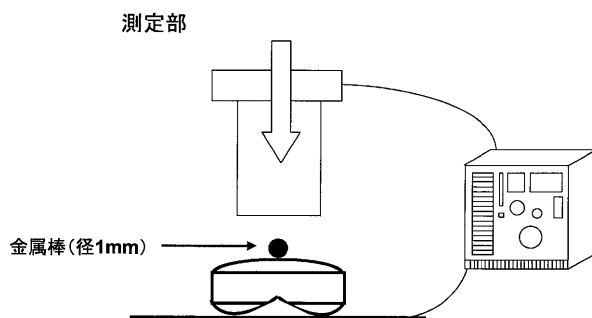


図1. 錠剤硬度計

割線の反対側に直径1 mmの金属棒を挟んで圧力をかけることによって錠剤を分割し、分割時にかかる力を測定装置(Pharma Test)社にて測定した。

表 3. 含量および含量均一性

販売会社		コニール錠4	後発品A	後発品B	後発品C	後発品D	後発品E	後発品F	後発品G	後発品H	後発品I	後発品J	後発品K	後発品L	後発品M	後発品N	後発品O
個々の錠剤の 含量 (%)	1	101.0	104.1	100.5	98.4	102.4	102.6	101.6	100.6	101.0	100.5	98.2	100.3	99.0	100.1	102.0	98.5
	2	102.7	103.7	100.7	99.2	101.8	101.1	99.8	99.3	101.4	99.1	96.6	97.9	99.5	100.9	100.9	100.6
	3	102.1	102.4	97.7	97.8	103.0	102.3	100.7	97.1	99.6	100.5	95.5	94.1	97.7	98.0	101.2	101.2
	4	101.4	100.4	100.3	97.6	102.6	102.7	101.9	98.9	99.2	100.8	95.9	97.3	97.3	101.1	101.9	100.6
	5	102.2	102.7	99.3	96.5	102.5	102.7	100.9	100.1	99.0	100.0	93.0	98.3	97.1	100.7	102.7	100.1
	6	100.4	101.1	98.4	94.2	102.3	102.8	101.4	98.8	98.8	100.2	94.9	100.5	96.9	100.4	99.8	98.7
	7	101.4	102.5	97.7	97.1	101.6	99.9	99.8	98.4	98.3	99.7	96.5	96.7	96.4	101.0	101.0	98.1
	8	100.2	101.7	99.7	96.9	102.5	102.5	100.4	100.2	100.8	99.4	96.0	101.1	98.9	100.4	101.0	102.1
	9	102.3	101.3	100.2	86.0	102.1	102.6	99.7	100.2	99.9	99.3	96.6	100.4	98.0	99.4	103.2	100.6
	10	102.5	103.7	100.1	96.8	99.8	101.6	100.7	99.1	100.1	99.8	96.3	98.7	98.2	100.4	101.3	97.4
平均値		101.6	102.4	99.2	96.1	102.1	102.1	100.7	99.3	99.8	99.9	95.9	98.5	97.9	100.2	101.5	99.8
標準偏差		0.9	1.2	1.5	3.8	0.9	0.9	0.8	1.1	1.0	0.6	1.3	2.2	1.0	0.9	1.0	1.5
含量均一性		3.7	5.3	4.3	13.0	4.2	4.3	2.6	3.3	2.7	1.5	7.3	6.6	4.5	2.5	3.8	3.8

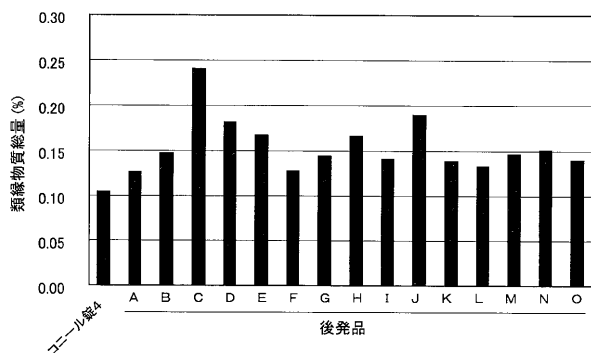


図 2. 類縁物質総量

各ピークのピーク相対面積を面積百分率法により算出し、主薬以外のピーク相対面積の合計を類縁物質総量とした。

られた。図 3 に示すように、時間が経過したフラクションであるほど、後発品 D および M では、主薬の濃度が他の後発品と比較し有意に高くなっており、経鼻チューブ内の通過性に違いがあることが示唆された。

4. 錠剤分割性

親指で押して分割を試みた結果、後発品 E, G, H, J, K, M, N, O および P は分割できなかった。後発品 D および L は割線以外の部分にも亀裂が入り、破壊と評価した。先発品と後発品 A, B, C, F および I は親指での分割が可能であり、さらにその分割は比較的容易であった。

錠剤硬度計により測定した錠剤分割に要する力と人に

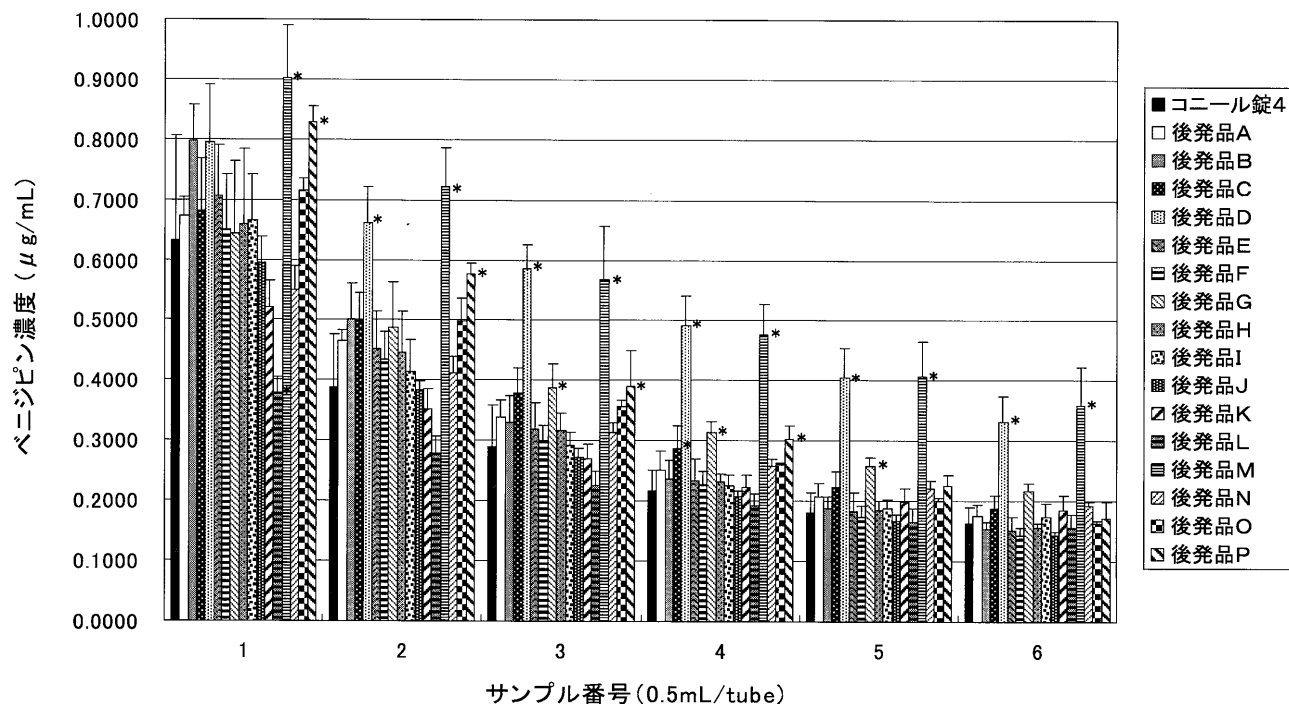


図 3. 経鼻チューブ通過性

ペリスタポンプを用いて経鼻チューブ内を通過させた簡易懸濁液を 6 回に分取し、各試料液中のベニジピン濃度を測定した。

平均値±標準偏差(N=5) *p<0.01 vs 先発品

よる感覚的評価との関係を図4に示す。破壊と評価した後発品D, Lを除くと、錠剤硬度計により測定した力と感覚的評価は良好な相関性を示した。

半錠重量のばらつきの評価結果を図5に示す。後発品Mが最もばらつきが大きく、その他の後発品においても先発品と比較し均等に分割しにくい製品が認められた。

5. 医薬品情報量の評価

インタビューフォーム各項目の記載有無の調査結果を表4に示す。先発品の情報項目数は29であり、最も多かった。また、後発品の医薬品情報量は7～22であり、さらに、後発品の半数以上の9製剤に関しては、先発品の29項目の3分の1にも満たない9項目以下であった。

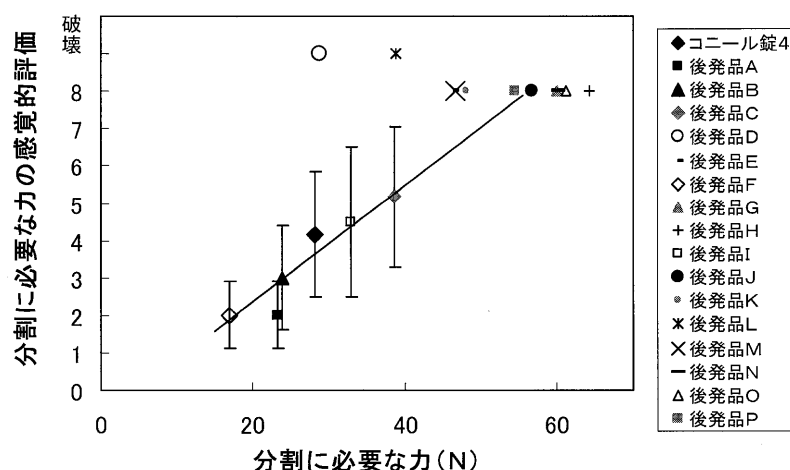
6. 医薬品情報提供の迅速性の評価

表5に示すように、先発品と後発品Kは請求した当日にMRにより提供された。後発品Aは請求翌日に郵送で提供され、後発品BはMRにより提供された。後

発品C, D, E, F, H, L, M, N, Pは二日後に郵送で提供された。後発品Iは三日後にMRにより提供され、後発品J, Oは郵送で提供された。後発品Gに関しては最も時間を要し四日後に郵送で提供された。

考 察

今回、塩酸ペニジピン錠の先発品と後発品間における品質、錠剤分割性、経鼻チューブの通過性およびインタビューフォームの情報量と提供迅速性に関する評価を行い、すべての項目について両者が同等であるとは認められないことが明らかとなった。1997年に新薬承認時の溶出試験規格が設定されたこともあり、近年発売されている後発品の品質は、以前と比較し改善されているといわれ、溶出挙動や含量など有効成分の製剤学的同等性を評価する項目において逸脱がみられる製品は少ないと考えられる。われわれの評価においても、含量均一性試験においては製品間で違いは認められず、本文には示して



	錠剤硬度計		感覚的評価							
	平均値	標準偏差	各被験者のスコア						平均値	標準偏差
コニール錠4	28.1	1.6	2	7	3	5	4	4	4.17	1.7
後発品A	23.2	1.7	1	1	3	2	3	2	2	0.9
後発品B	23.9	1.6	1	2	3	3	5	4	3	1.4
後発品C	38.5	2.4	2	7	4	5	6	7	5.17	1.9
後発品D	28.8	3.5	破壊	破壊	破壊	破壊	破壊	破壊	破壊	0
後発品E	46.3	3.4	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品F	16.9	1.5	1	1	2	3	3	2	2	0.9
後発品G	60.0	4.0	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品H	64.3	5.3	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品I	32.9	1.5	2	6	2	5	5	7	4.5	2.0
後発品J	56.6	4.8	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品K	48.1	4.6	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品L	38.9	2.3	破壊	破壊	破壊	破壊	破壊	破壊	破壊	0
後発品M	46.5	3.0	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品N	60.2	4.0	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品O	61.1	2.5	8	8	8	8	8	8	8	0
後発品P	54.5	4.6	8	8	8	8	8	8	8	0

図4. 錠剤分割に要する力と人による分割時の感覚的評価との相関性
X軸：錠剤硬度計を用いて測定した分割に必要な力(N=10),
Y軸：親指で押して分割した時の感覚的評価のスコア(N=6)

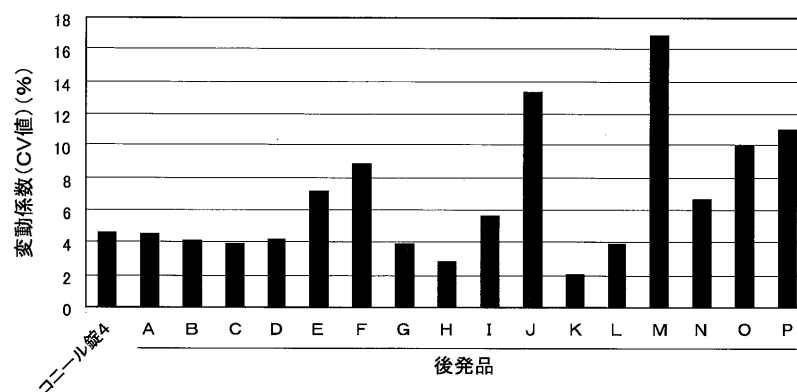


図5. 半錠の重量のばらつき

両手を用いて錠剤を分割後、半錠の重量を測定し、その平均値、標準偏差から変動係数を算出した。変動係数 (CV) = 標準偏差 / 平均値 × 100 (N=6)

表4. インタビューフォームにおける記載の有無

項目		先発品	後発品															
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
概要	1 開発の経緯	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○
	2 製品の特徴及び有用性	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3 外国での使用状況	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×
有効成分	1 溶解性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2 吸湿性	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	3 各種条件下における安定性	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×
	4 試験法	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
製剤	1 添加物	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2 長期保存試験	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	3 苛酷試験	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	4 加速試験	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○
	5 パラ包装下の安定性	○	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○
	6 粉砕後の安定性	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	7 分割後の安定性	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	8 生物学的同等性 (溶出試験)	○	○	○	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	×	○	×
治療	1 臨床試験成績	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
薬効・薬理	1 作用部位・作用機序	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2 薬効を裏付ける試験成績	○	○	×	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×
薬物動態	1 生物学的同等性 (血中濃度)	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○
	2 吸収	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×
	3 分布	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×
	4 代謝	○	○	×	×	○	○	×	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×
	5 排泄	○	○	×	×	○	○	×	×	○	×	○	×	○	×	×	×	×
	6 透析	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×
非臨床試験	1 単回投与毒性	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×
	2 反復投与毒性	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	3 生殖発生毒性	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	4 変異毒性	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	5 癌原性	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	6 その他の毒性	○	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
スコア		29	22	11	7	11	20	7	9	14	7	14	9	13	8	9	9	9

いないが、予備的に行った各製品の溶出挙動の比較においても、厚生省の定める同等性試験ガイドライン⁷⁾の基準内であった。溶出挙動や含量等の同等性が保証されてきてはいるものの、実際、いくつかの製品においては、後発品に切り替えた後、先発品とは異なる副作用を経験したとする報告がなされており^{8,9)}、有効成分の製剤学的あるいは生物学的同等性だけでは医薬品の有効性、安全

性について評価することは困難である。厚生省のガイドラインは、製剤を剤形変更することなく投与した際の生物学的同等性のみを求めるものである。しかしながら、臨床ではしばしば経験する剤形変更時に際しては、変更時の製剤学的同等性および剤形変更後の生物学的同等性については何ら担保されていない。今回のわれわれの研究結果からも、先発品と後発品には、変更時の製剤学的

表 5. 情報提供の迅速性

	提供方法	提供時間
コニール錠 4	MR	当日
後発品 A	郵送	翌日
後発品 B	MR	翌日
後発品 C	郵送	二日後
後発品 D	郵送	二日後
後発品 E	郵送	二日後
後発品 F	郵送	二日後
後発品 G	郵送	四日後
後発品 H	郵送	二日後
後発品 I	MR	三日後
後発品 J	郵送	三日後
後発品 K	MR	当日
後発品 L	郵送	二日後
後発品 M	郵送	二日後
後発品 N	郵送	二日後
後発品 O	郵送	三日後
後発品 P	郵送	二日後

特性において違いが生じる後発品が存在することが明らかとなった。また、医療従事者が先発品と後発品の総合的同等性に関してエビデンスに基づいて評価せず、その使用を無責任に推奨することは、患者に誠実に接していかなければならないわれわれ医療者のあるべき姿に背を向けることにも繋がると考える。

先発品から後発品への変更後に発生する副作用の原因として、光学異性体などの精製技術の精度による活性有効成分の含有量の違いや、添加物や不純物の違いが考えられる。われわれが今回行った純度試験では、ほとんどの製品において不純物の量は同様であったが、後発品 C において他の製剤と比較し不純物の含有が多かった。有効成分の含有量に比して極めて微量であるため、この違いがどの程度臨床症状に影響を与えるかは、さらに検証が必要である。しかし、アナフィラキシーショックなどが、不純物が極微量であってもその原因となり得ることを考慮すると、決して軽視はできない項目であると考えられる。一方、先発品は最も不純物が少なく、この項目においては最も高い品質を有していると判断される。

日常の臨床業務において、錠剤を粉碎して経鼻チューブより投与しなければならない症例を多く経験する。しかし、われわれが確認する限り、経鼻チューブ通過性や通過後の有効成分の量に関する先発品と後発品間の違いに関する報告はない。そこで、この点に着目し、効果に差異が生じる可能性のある項目の一つとして、近年汎用されている簡易懸濁法で調製された薬剤の経鼻チューブ通過性試験を行った。その結果、後発品 D および M において他の後発品と比較し有効成分が経鼻チューブ内に残りやすいことを示す結果が得られた。この通過性にお

ける差は添加剤の違いにより生じている可能性が考えられる。先発品で用いられている 9 種類の添加剤のうち、製品 D は 5 種類を、製品 M では 6 種類を含み、さらに先発品に含まれない添加剤をそれぞれ 5 種類と 4 種類含んでいる。先発品とまったく同一の 9 種類を含んでいる製品 G を始めとして、1 種類の相違があるものが 9 製品と、添加物も先発品とほぼ変わらない製品が多い中、これら 2 製品の添加剤の先発品との相違は比較的多く、この添加物の違いが懸濁した際の粒子径や経鼻チューブへの吸着性などに影響し通過性に影響を与えていることも十分に考えられる。このように、有効成分の溶出挙動、含有量が同じであっても、添加剤の相違や製剤学上の性質の違いにより、投与方法によっては臨床効果に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

先発品と後発品の違いを検証するにおいて、臨床効果や副作用に与える項目が最も重要であるが、それ以外の製剤的付加価値も大きな評価基準となる。その一つに錠剤の分割性が挙げられる。分割性は、調剤時や患者が自ら分割するときの容易さのみならず、分割の正確性から服用後の効果にも影響を与える項目でもある。そこで、分割性を向上させるため錠剤設計に工夫を施すことにより特許を取得している先発品と後発品とを比較検討した。今回、親指による分割が可能であった後発品 A, B, C, F および I はすべて先発品と酷似した形状を採用している。一方、親指で分割できなかった、もしくは破壊してしまった後発品 D, E, G, H, J, K, L, M, N, O および P は、先発品とは異なり通常の割線錠の形状を採用していた。さらに、客観的に分割性を評価するために、錠剤硬度計を用いた分割に必要な力と人の親指による分割性の評価との相関性を求めたが、両者には良好な相関性があり、感覚的な評価の正確性が示された。このように分割性に関する先発品との同等性は、その形状により大きく左右されることが明らかとなった。しかし、分割性能は分割の容易さのみではなく、その正確性が伴わなくてはならない。そこで、この点を検証するために、半錠の重量のばらつきについて評価を行ったところ、後発品 J と M はばらつきが有意に大きかった。また、特に後発品 M に関しては、経鼻チューブの通過性においても有意に劣る結果であったことを考えると、製剤上の問題が危惧されるところである。

今日の情報化社会において、医薬品に関する情報の充実性、正確性および伝達の迅速性は、先発品と後発品を評価する際に、製剤学および生物学的同等性と同等に、製造物責任法の観点からも非常に重要となることから、近年、後発品の医薬品情報の評価に関する報告も多くなされるようになってきている¹⁰⁻¹²⁾。後発品の申請時に必要な項目は先発品と比較し圧倒的に少ないが¹³⁾、申請に最低限必要な情報のみを載せているだけでは、臨床

におけるニーズを十分に満たすことはできず、インタビューフォームとしての役割を果たすことは不可能である。そこで、われわれはこのインタビューフォームの内容の充実度について評価を行った。表4に示すように、ほとんどの後発品において、その製品のインタビューフォームのみでは、医薬品情報量として不十分であり、各施設においてこれらの後発品を採用薬とした場合であっても、先発品のインタビューフォームが必要になることは必定である。一方で、「本剤と生物学的同等性が確認された製剤においては以下のような結果が得られている」などのコメントとともに先発品の情報を記載することで情報量の補完を図る努力をしている製品もある。医薬品に関する情報の提供を患者に行わなかったことによって、患者の選択権を奪ったとして、医療者が敗訴するように、今日、医薬品使用に関する安全管理が強く求められる中、医薬品情報は非常に重要性を増してきている。このような背景からも情報量の違いが後発品の選択において非常に大きな決定要因になり得ると考える。また、医薬品情報の量や質とともに情報提供の迅速性も重要な評価項目である。後発品の製薬会社の中には支社の数が少ないなどの理由で情報提供のネットワークが整備されていない場合がある。しかし、疾患(患者)に地域間格差があるわけではない以上、地方であっても都心と同等に均一な情報提供を行ってもらわなければならない。今回の調査では、最も遅かった後発品で先発品に四日遅れての提供であり、他の後発品においても後発品K以外はすべて翌日以降の提供であった。情報提供体制は後発品製薬会社における未解決な大きな問題点であることを改めて浮き彫りにする結果となった。

以上、今回、われわれは塩酸ベンジピン錠の先発品と後発品の品質、錠剤分割性、経鼻チューブの通過性および医薬品情報量とその提供の迅速性について評価を行った。DPCの導入、処方せんの様式変更、メディアを通じた国民への啓発などにより、医療施設によっては差があるものの、後発医薬品の普及は確実に進んでいる。次々に新たな後発品が発売される中、後発医薬品の承認基準は決して厳しいとはいえず、まだまだ後発品に対する不安要素は残されている。今回、われわれが評価を行うにあたって、安定供給に問題があり、製品を十分に調達できず、すべての項目を評価することが不可能な製品すら存在した。このような現状において、先発品とすべての後発品を一律に同等と位置づけるべきではない。今後、先発品と後発品との同等性を評価する際には、品質評価

は当然のことながら、薬効、副作用の違いなど臨床における評価とともに、付加価値や医薬品情報の充実を含む総合的評価に基づく報告が多くなされ、質の高い後発品を安心して選択できるような情報環境が築かれることを期待するところである。

引用文献

- 1) 厚生労働省発表, 平成16年度国民医療費の概要, 平成18年8月25日.
- 2) 山崎啓之, 古屋弓子, 竹元瑞絵, 瀬戸口奈央, 日高宗明, 岩切智美, 奥村学, 児玉裕文, 有森和彦, 塩酸アロチノロール製剤の品質評価—先発医薬品と後発医薬品の比較—, 医療薬学, **32**, 898-905 (2006).
- 3) 本田義輝, 齊藤秀之, 注射用ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験, 医療薬学, **31**, 391-398 (2005).
- 4) 鹿島亜沙美, 矢吹宏美, 諸橋朱美, 福本恭子, 上野和行, テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究, 医療薬学, **32**, 1088-1093 (2006).
- 5) 松浦克彦, 林秀樹, 杉山正, 片桐義博, 後発医薬品採用のための品質評価—マレイン酸エナラプリル錠における検討—, 医療薬学, **32**, 306-313 (2006).
- 6) 鳴戸郁江, 岡本佳菜美, 西方真弓, 松山賢治, ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価, 医療薬学, **32**, 523-530 (2006).
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 薬食審査発第1124044号, 平成18年11月24日.
- 8) 医師会発表, ジェネリック医薬品に関わる緊急調査報告(Ⅱ), 平成18年11月7日.
- 9) F. Andermann, M.S. Duh, A. Gosselin, P.E. Paradis, Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes, *Epilepsia*, **48**, 464-469 (2007).
- 10) 飯嶋久志, 小清水敏昌, 白神誠, ジェネリック医薬品における独自情報の客観的評価, 薬学雑誌, **127**, 541-545 (2007).
- 11) 廣谷芳彦, 加藤隆児, 田中一彦, 後発医薬品メーカーに対する後発医薬品の情報提供に関する調査とその解析, 医療薬学, **32**, 700-709 (2006).
- 12) 飯嶋久志, 亀井美和子, 小清水敏昌, 白神誠, HMG-CoA還元酵素阻害剤におけるジェネリック医薬品の情報量の評価, 医療薬学, **30**, 173-179 (2004).
- 13) 厚生労働省医薬食品局長通知, 医薬品の承認申請について, 薬食発第0331015号, 平成17年3月31日.