



2017年2月22日放送

「ジェネリック医薬品を科学する」

東北医科薬科大学薬学部 臨床感染症学教授
藤村 茂

本日は、近年わが国において使用が推奨されているジェネリック医薬品について取り上げますが、特に抗菌薬のジェネリックについてお話しします。

ジェネリック医薬品とその普及・推進

ジェネリック医薬品は、後発医薬品ともいわれておりますが、これは製薬会社が新規に医薬品を開発した場合、その新薬は、製造技術、化合物、薬品名など様々な特許により保護されています。こうした特許は、発売後概ね10年程度で特許保護が終了することから、別の製薬会社がその薬剤を製造販売することが可能になります。こうしてつくられた医薬品がジェネリック医薬品と呼ばれています。後発医薬品を製造する会社の視点に立てば、よく売れた先発医薬品は、その後発品でも売れると予想されることから、作る会社の数すなわち競合する会社も多くなる傾向がみられます。

こうしたジェネリック医薬品が承認される基準は、医薬品の主成分が同一であることとされています。すなわち、それ以外の添加物等は各ジェネリック会社の独自性に委ねられているということです。これにより例えば小児に用いられる経口抗菌薬のドライシロップ剤などは、ジェネリック医薬品ごとに味が全く異なるのです。

さて、そもそもわが国でジェネリック医薬品を普及・推進した理由は何でしょうか？患者個人の医薬品代を安くするということがばかりがクローズアップされていますが、わが国の医療経済上、国民医療費を削減する目的があります。これは経済的にみると非常に重要なことですので、ジェネリック医薬品の普及はその一翼を担う意味合いから推進されるのは大切です。但し、これを全ての医薬品に適応するのは、やや難しいと考えています。

ジェネリック抗菌薬の問題例

お薬には、糖尿病や生活習慣病治療薬など慢性疾患を対象にするものと感染症など急性疾患に用いられるものに大別されます。後者は、今まさに命に係わる状況にある患者に投与されることが多いのです。ジェネリック医薬品は先に述べたように主成分こそ同じですが、薬剤としてみれば先発品と同一ではありません。これは静注用セフトリアキソンの先発品とジェネリック品の内容物の違いを示した成績です。塩化カルシウムと配合した際、析出される不溶性微粒子、すなわち沈殿物の数を比較したのですが、7社のうち2社のジェネリック医薬品は、先発品や他の後発品に比較して沈殿物の数が150-400倍多く検出されています。また臨床例として、手術前にセファゾリン注

のジェネリック品を投与された患者が、アナフィラキシーショックを引き起こしたため手術を中止した症例も報告されています。この報告では、のちの検査でセファゾリンの先発品ではアレルギー反応を示さなかったことが確認され、ジェネリック品に含まれる類縁物質がアレルゲンになった可能性が指摘しています。

抗菌薬のジェネリックには、このほかにも問題点が報告されています。

これは私共が行った調査成績ですが、注射用バンコマイシンの後発品の多くが、1バイアル中に含まれるバンコマイシンの量が先発品より7%ほど少ないこと、さらにそのうち1社のジェネリック品は15%も少ないことが明らかになりました。このパーセントの差は、日本薬局方では許容範囲内にあるので法的には問題になりません

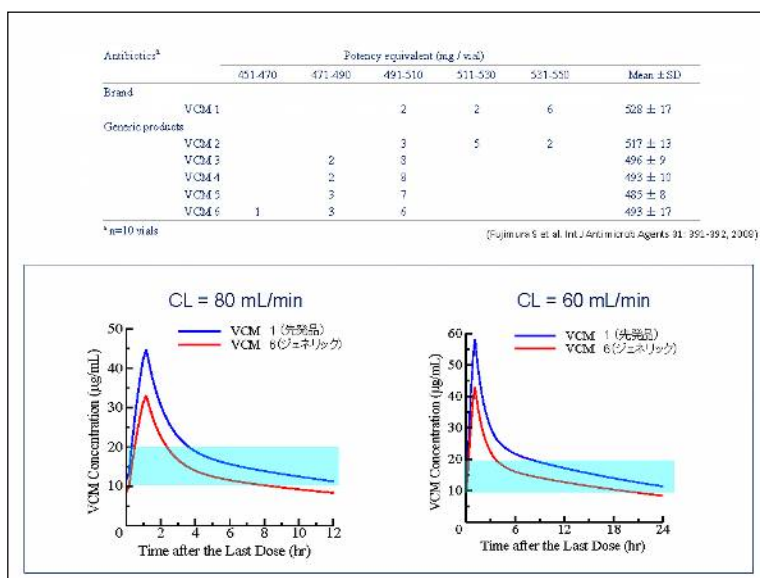
これは私共が行った調査成績ですが、注射用バンコマイシンの後発品の多くが、1バイアル中に含まれるバンコマイシンの量が先発品より7%ほど少ないこと、さらにそのうち1社のジェネリック品は15%も少ないことが明らかになりました。このパーセントの差は、日本薬局方では許容範囲内にあるので法的には問題になりません

先発品と後発品の一部が同等とはいえない例

セフトリアキソンと2%塩化カルシウムとの配合による10 μ m以上の不溶性微粒子数の比較

Preparations	No. of insoluble microparticles per mL				
	Immediately	5min	10min	30min	60min
Rocephin	1.27 \pm 0.12	1.80 \pm 0.72	1.80 \pm 0.72	2.27 \pm 1.63	3.53 \pm 2.53
Generic-1	1.00 \pm 0.87	1.67 \pm 1.00	<u>2.93\pm1.81</u>	<u>27.2\pm3.50</u>	<u>501.47\pm200.43</u>
G-2	0.73 \pm 0.42	1.00 \pm 0.40	1.73 \pm 0.76	1.60 \pm 1.40	2.13 \pm 2.83
G-3	1.20 \pm 1.04	1.87 \pm 1.42	2.20 \pm 0.87	2.20 \pm 0.87	2.40 \pm 0.60
G-4	2.27 \pm 1.47	1.53 \pm 0.83	2.68 \pm 2.00	2.87 \pm 1.45	4.80 \pm 1.06
G-5	0.53 \pm 0.31	0.73 \pm 0.23	1.07 \pm 0.31	1.20 \pm 0.53	2.93 \pm 1.67
G-6	0.80 \pm 0.53	1.60 \pm 0.72	<u>3.00\pm0.53</u>	<u>41.13\pm20.31</u>	<u>1299.93\pm454.54</u>
G-7	0.87 \pm 0.42	1.33 \pm 0.83	1.33 \pm 0.83	1.87 \pm 0.12	1.53 \pm 0.99

(Tange *et al.*, Chem Pharm Bull 60:429-31, 2012, 本邦特許)

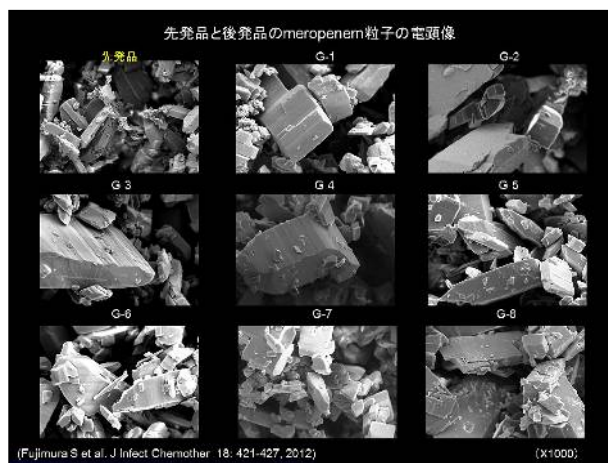
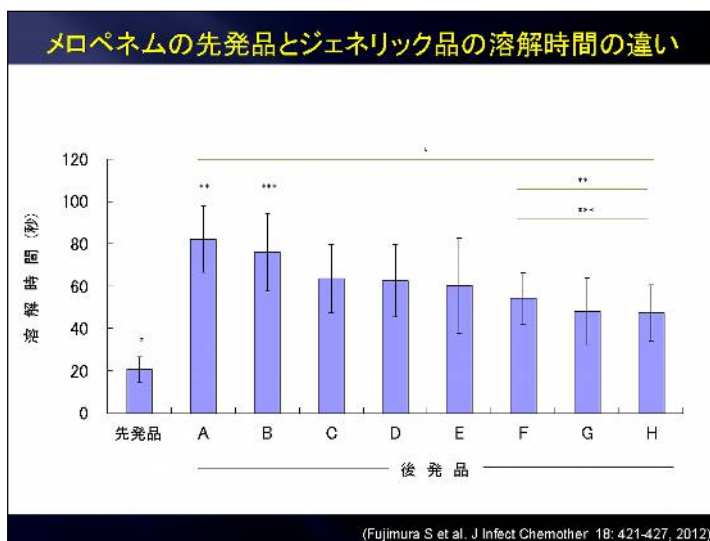


が、臨床的には問題があると思っています。今日の治療で注射用バンコマイシンを投与する際にはTDMを実施するのが当たり前になってきています。そしてその血中濃度解析に用いられる解析ソフトは、先発医薬品メーカーが自社の製品を用いて長年集めた母集団パラメータをもとに作られているのです。したがってバイアル中の含有量が15%少ないジェネリックバンコマイシン-6を使う際に、先発メーカーのTDM解析ソフトを使うと、スライドに示すように実は目標トラフ値に到達しないなど解析データにズレが生ずる恐れがあるのです。

ジェネリック薬製造会社の中には、自社のジェネリック薬を用いたデータをもとに解析ソフトを作成し、そのジェネリック品と解析ソフトをセットで準備する会社もわずかに存在していますが、後発医薬品メーカー各社には、こうした企業努力が必要なのではないかと思います。また、海外の成績で、静注用バンコマイシンのジェネリック薬を使用するとバンコマイシンのMICが2g/mLを示す低感受性MRSAを選択しやすいといった報告もみられます。なぜこんなことが起こるのか？その答えは明らかになっていませんが、期待した血中濃度に届かないジェネリックがあるとすれば、予想した効果が得られにくくなり、投薬期間の長期化により低感受性株が選択されるのではないかと考えられます。

さて、このスライドではメロペネムの後発薬の検討成績をお示ししますが、従来、医療現場において、「カルバペネム系抗菌薬の後発品は、生理食塩水に溶けにくい」と言われておりました。このスライドでは、先発品が20秒ほどで溶けるのに対し、ジェネリック品は2~4倍かかることが明らかにされています。この原因

は次のスライドにお示しします。G1-G8に示されるジェネリックメロペネム薬の原末粒子は、先発品に比べ明らかに大きいことが分かります。さらに先発品には原末粒子以外に小さい粒子が確認されますが、ジェネリック品の中には確認されないものがみられます。これは溶解補助剤といわれるものです。この違いはなぜ起こるのか、



その理由は、メロペネムのジェネリック品の原末は、ほとんど海外で生産されたものであることが関係していると思います。先発品はもちろん日本製ですが、こうした海外における製法に関して不明であることから、日本製のものとは異なり大きくなってしまったのではないかと思います。また溶解補助剤の添加については、その添加量も含め、ジェネリック医薬品の承認要件には含まれないため、各社の判断にゆだねられることになります。

冒頭でも述べましたが、抗菌薬は急性期疾患が圧倒的に多い細菌感染症に用いられる薬品です。特にメロペネムやバンコマイシンは、比較的重篤な感染症の患者に用いられることが多い抗菌薬ですが、価格だけのメリットで選択するのではなく、こうした研究データを見極めながら選択することが重要だと考えられます。ジェネリック品は先発品と比べ、成分こそ同じですが、薬剤としてみれば同一ではないと考えるべきです。

最近の感染症治療において、抗菌薬投与は患者個々の血中濃度レベルで投与量を設定すること、PK-PD理論の導入により高用量短期間投与が推奨されています。こうした処方設計が要求されるこの分野において、自社製品を用いた臨床試験や市販後副作用調査等が確実に実施されている医薬品が求められます。

ジェネリック医薬品普及の弊害と課題

ジェネリック医薬品の普及により国民医療費における医薬品の占める割合は減少したかもしれません。しかしながら、これに伴う弊害もあるのです。最後に2016年の日本医事新報に掲載された興味深い記事をご紹介します。この内容は今日のジェネリック医薬品の使用促進を啓発するわが国の流れに警鐘を鳴らすもので、その弊害とは、わが国において新規医薬品の開発が消えてしまう可能性があるということです。わが国の製薬産業は、これまで世界中の人びとを救う薬品をたくさん作ってきました。

「林業経営」からみた後発医薬品政策の危うさ

後発品が普及すればするほど新規医薬品の開発はおぼつかなくなるが、なぜだろうか？「林業の経営」からそれが見えてくる。
立派な木材は、一本を切り出せば数十万円から数百万円の収入がある。しかし、収入のかなりの部分は投資に回される。木材を切り出した土地に再び苗木を植えるのであるが、それが商品となるのは数十年先であり、林業経営者は投資しても自分の代では回収できない。後継者、すなわち子や孫のために投資しているのである。医薬品はどうだろうか？先発医薬品メーカーは先発品の販売で得た利潤の多くを次世代の医薬品開発のために回してきた。先発品の薬価の相当部分は、20年後、30年後の医薬品のために投資されてきたのである。ところが、開発費用の部分を削った安価な後発医薬品が普及すればするほど新規の医薬品開発には資金が回らなくなる。後発品メーカーには新規医薬品を開発する力はない。子や孫には我々が食い散らかした今のままの医薬品しか手渡せなくなるが、子や孫のことを考えずに我々は生きていってよいのだろうか？自分たちがよければそれでよいのだろうか？ツケは残したくないものである。

渡辺 豊 日本医事新報 No.4784 98-100 2016(2016年1月2日号)「第2016」より抜粋

ました。抗菌薬もさきほどのメロペネムをはじめ、セファゾリン、セフォチアム、レボフロキサシン、クラリスロマイシン、ピペラシリン・タゾバクタムなど多数あります。しかしながらこれらを製造した先発医薬品メーカーは、相次いで抗菌薬開発から撤退もしくは縮小しています。スライドにあるように、新規医薬品はその化合物発見から製品

として使われるようになるまで10年～20年という長い年月がかかります。すなわち今、開発が止まれば10年後の新薬は望めなくなり、そうした製薬会社が増えれば新規抗菌薬がなくなってしまう事態になるのです。

抗菌薬のターゲットは細菌ですが、彼らはこれまでも新薬に対し耐性という形で進化した生き延びてきています。実際に今、重症感染症の切り札といわれる抗菌薬に耐性を示す細菌が出現しており世界中で問題になっています。新規抗菌薬が10年でないということは、同時に抗菌薬開発にかかるノウハウも失うことになるのです。自分たちの世代だけが生き残ればよいのではなく、次の世代を考え感染症治療薬の開発を止めるべきではないのです。

今回は急性疾患である感染症治療薬のジェネリックに関する科学的問題点を整理し、我々医療者がジェネリック抗菌薬にどう向き合っていくべきか、述べました。

ジェネリック先進国のアメリカでは抗菌薬開発が滞らないよう開発メーカーを保護する政策が勧められています。わが国でもジェネリック推進ばかり先行させるのではなく、そうした手当を同時に進めることが重要です。