

## 「はじめに」

以前、私共が全国400店舗の薬局を対象にジェネリック薬（以下ジェネリック）の保険別使用度調査を行った結果、一番使用しているのが被用者保険（3割負担）で、次が国民健康保険（3割負担）、その次に高齢者医療制度（1割負担）と続いて、公的保険で最もジェネリックを使っていないのが、日頃、ジェネリック使用促進をうるさいほど言っている厚生労働省のお役人達が加入している共済保険でした。お役人も自分や家族が使用する薬について本当は信頼しておらず、ジェネリックを使いたくないのでしょうね。そんなわけで、信用がイマイチのジェネリックについて使えるポイントと使えないポイントを中心にお話をさせていただきます。

## 「似て非なるものジェネリック」

薬は医薬品の部分と嵩を調節する賦形薬や安定化薬などの部分から成り立っています。ジェネリックは主薬の特許は切れていますが、それ以外の製剤の特許は有効なものも多いです。アダラートCRはニフェジピンの徐放性製剤で1日1回の投与で、高血圧や狭心症の治療薬として使用されています。錠剤から薬が溶出してくるところに最大の工夫がなされており、ブランド薬は2層錠構

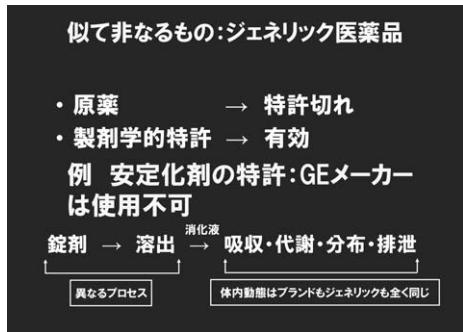


図1 ジェネリックとブランド薬の相違は溶出まで、あとは一緒

造で特許をとり、消化液が豊富ところで溶ける外殻錠にはニフェジピンの含量を少なく、大腸など消化液が少ないところで溶ける内層錠には多く含ませることで、24時間一定の割合でニフェジピンを溶解させます。一方、ジェネリックメーカーはこの2層錠は特許の関係で使用できず、錠剤の剤皮を高分子の膜で工夫することにより徐放性を獲得しております。この膜が何かの条件で一挙に溶けたり、破壊されるとニフェジピンが大量に放出されて反射性頻脈など大変危険な状況に陥ります。ニフェジピンに限らず、徐放性製剤では、1錠中に3回投与分の薬用量を詰め込みますから、一挙に放出すれば命にも関わる問題を惹起します。徐放性製剤は、溶出挙動が命ですが、ジェネリックはこの製剤特許は取得することができません。先発薬が信頼される所以です。同じカルシウム拮抗薬でもアムロジピンは一旦、血管平滑筋の脂質二重層に潜り込み、膜外にジワジワと染み出るように上って行き、膜外にあるL-型カルシ

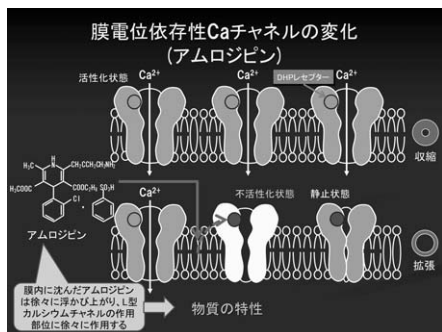


図2 アムロジピンの作用メカニズム

ウムチャンネルをジワジワと遮断しますので、反射性頻脈は製剤組成如何に関わらずみな一定です。したがって、アムロジピン(ノルバスク)のジェネリック品は安ければ安いほど良いジェネリックと評価できます(図2)。

## 「製剤組成」

また、タケプロンの場合も、主薬の特許が切れていますが、その安定化薬などの特許は切れておらず、後発メーカーは他の安定化薬を使わざるを得ません。従って、タケプロンのように分解しやすい医薬品については患者さんに先発薬を勧め、どうしても後発品を使う場合には、2週間で完全に飲みきるように服薬指導することも重要になってきます。

## 「経皮吸収製剤」

経皮吸収製剤も、ライナーの素材など製剤学的問題点がクリアに薬効に反映されます。図3はツロブテロールの水中放出試験の結果です。

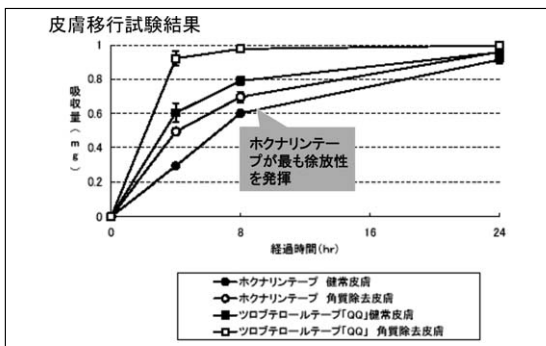


図3 ツロブテロールの水中放出試験

クロマル(一番下)がブランド薬のホクナリンです。同製剤はレジポアシステムと言いまして、微細な結晶をライナーに均一にまぶすことで24時間放出性の経皮吸収製剤となりました。この技術は当然特許が取得され、主薬のツロブテロールの特許は切れても製剤特許のためにジェネリックメーカーはこれを採用することはできません。図3を見てもお分かりのように、中間にある2製剤をのぞき、他のジェネリックは最初の3時間ですべて100%溶出してきています。一般に喘息はモーニングディップと申しまして、明け方に呼吸機能も落ちてきて喘息発作がおきます。ホクナリンはその時にツロブテロールの血中濃度が最高になるように設計されています。溶出試験からもそれが容易に分かると思います。一方、ツロブテロールの経皮吸収製剤は急性気管支炎にも適用があります。咳が出たら一刻も早く咳を止めたいというのが人情でしょう。その様な場合、早く溶出するジェネリックが最適と思われます。これは症状に合わせてジェネリックを使い分けられるという例です。実際、私も風邪をひくと気管支炎になり易い体質ですから、その場合には、溶出の速い一般のツロブテロール経皮製剤を薬局からもらい、それを貼ることで調子がいいです。

## 「メシル酸ガベキサート注射薬」

図4はDICに用いるFOY(エフオーワイ)とそのジェネリック薬についてガラスの底から見た写真です。メシル酸ガベキサートはエステル部分が2か所もあり、大変加水分解しやすい薬です。加水分解と記載しましたように、バイアル中に水があると、分解します。ジェネリックは凍結乾燥状態がわるく完全に水がとんでおらず、バイアルの底がぬれているのが分かると思います。そこで私共は液体クロマトグラフィーで分解物を測定した結果を図5に示します。

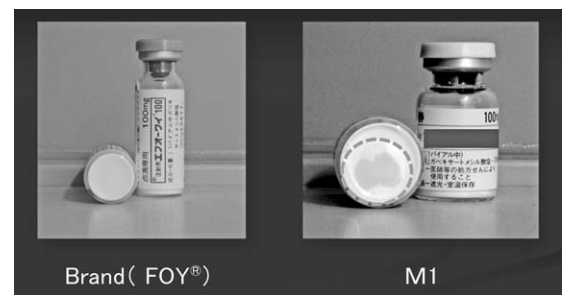


図4 メシル酸ガベキサートの底に見える濡れ

ブランドのエフオーワイを軸に不純物の濃度を測定した結果をダネット検定して有意差を示したものを図5に示しています。その結果、ジェネリックでもパナベート、アロデート、レミナロンはブランド同様にほとんど分解しておりません。一方、ジェネリックでは、一番悪いのがプロビートル、ついでエハバミン、メシル酸ガベキサートS、ソクシゾンという結果になりました。これらのメーカーを調べてみますと、ジェネリックの品質に関する考え方もわかります。ブランド品含めて分解していない製剤はすべて、D-マンニトールが含まれていないことが解りました。D-マンニトールを含ませて凍結乾燥すると十分に水が飛ばないことが伺われます。DICに用いるメシル酸ガベキサートは非常に高価ですが、ジェネリック薬のパナベート、アロデートなどをうまく使用するとコストベネフィット的に最適でしょう。

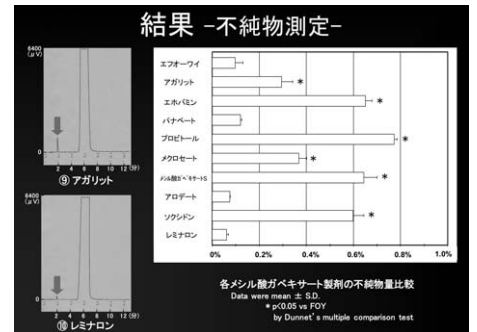


図5 各種メシル酸ガベキサート製剤の1バイアル中の不純物量

## 「ジェネリックは原料に日本製を使用しているものを選ぶ」

ジェネリック薬の命は原料に良質な医薬品を使用しているか否かにかかります。図6は、2013年1月10日の新聞記事で、韓国の医薬品原料を使用していた日本の11社が、出荷禁止をくらったという記事です。医薬品は命にかかわりますから食品以上に品質基準が重要です。安全なジェネリックを選択する基準として、中国産や韓国産を使っていないことを確認するというのも重要な決め手ではないでしょうか? 三共エスポーやエルドメッドエーザイはインドに日本のGMP基準の工場をつくり、そこで生産された原料をジェネリックで使用しています。使える、使えないを見極めるポイントとして、そのジェネリックの原料はどこ産を使用しているかということも重要なポイントではないでしょうか。

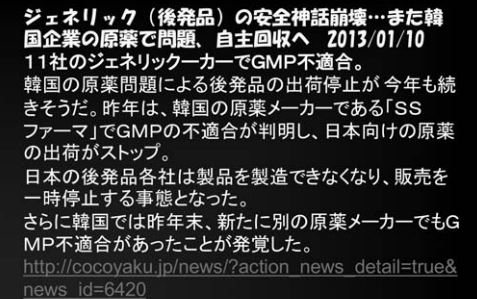


図6 韓国製のジェネリック原料でGMP不適合が判明した記事