

日本小児神経学会、日本てんかん学会、同薬事委員会、理事会は以下を提言します。

てんかん患者の抗てんかん薬治療においては、先発医薬品と後発医薬品、あるいは後発医薬品同士の切り替えに際して、医師および患者の同意が不可欠であるとともに、十分な情報提供が求められる。

上記の根拠は以下の通りです。

厚生労働省の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成18年11月24日）によれば、後発医薬品（ジェネリック医薬品）とは、「先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で、用法用量も等しい医薬品」であって、先発医薬品に対する治療学的な同等性を保証するために生物学的同等性試験が行われる。生物学的同等性試験では、通常、先発医薬品と後発医薬品のバイオアベイラビリティ（未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量）が、健康成人で、比較される。それが困難な場合、又は、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品では、原則として、先発医薬品と後発医薬品との間で、効力を裏付ける薬理作用を比較（薬力学的試験）、又は、主要効能に対する治療効果を比較（臨床試験）される。また、経口製剤では、溶出挙動が生物学的同等性に関する重要な情報を与えるので、溶出試験も実施される。

生物学的同等の許容域は、AUC（血中濃度－時間曲線下面積）及びC_{max}（最高血中濃度）が対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき0.80～1.25である。90%信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準5%の2つの片側検定（two one-sided tests）で評価してもよい。試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。90%信頼区間による判定法では、バイオアベイラビリティの要求基準を満たさず品質の劣る後発医薬品が生物学的同等性試験に合格する確率（消費者危険率）は5%以下であり、他の方法でも消費者危険率は5%以下に維持されなくてはならないとする。

すなわち、後発医薬品では、有効性・安全性については既に先発医薬品で確認されていることから、安定性試験・生物学的同等性試験等を実施して基準をクリアすれば製造承認がなされる。血中濃度の推移が同等であれば生物学的効果に差がないとする考え方は諸外国でも同様に認められた解釈である。承認申請時に必要な書類は、原則として、規格および試験方法、加速試験、生物学的同等性試験のみである。しかし、薬の形や薬を作る技術の差があり、不純物の混入があり

うる、賦形剤が異なる、長期服用におけるバイオアベイラビリティが検証されていないと云った指摘がある（表1）。

表1 先発医薬品と後発医薬品の相違

	先発品	後発品	備考
バイオアベイラビリティ	100%	80-125% (90%信頼区間)	後発品の消費者危険率は5%以下
価格	高い	安い	
情報提供	多い	少ない	
供給	安定	やや不安定	
種類	1種類	しばしば多種類	後発品製造会社は複数であることが多い
外観	同じ	異なる可能性あり	心理的影響
賦形剤	同じ	異なる可能性あり	吸収に影響
有効期限	同じ	異なる可能性あり	

てんかんは長期にわたる一貫した治療を必要とする。

てんかん発作治療における多くの抗てんかん薬は治療域が狭く、少量の変化で発作の再発や副作用が懸念される。もし先発医薬品と後発医薬品との間に治療的な差があれば、長く発作の抑制されている患者で急にこれらを入れ替えると、思わぬ発作の再発や副作用を発生することがありうる。その場合の帰結として、外傷、事故、死亡、社会的安定の喪失（失職、運転免許の停止など）があり得、患者に対する影響は極めて大きい。またそれに起因する医療経済的負担も増加する。消費者危険率5%を許容するというのは、治療の一貫性が必要なこれらの患者にとってはリスクが少なくないと言わざるを得ない。

したがって、先発医薬品と後発医薬品、あるいは後発医薬品同士の切り替えには医師および患者の同意が不可欠であるとともに、十分な情報提供が求められる。特に発作が消失している場合はそうである。

先発医薬品と後発医薬品、あるいは後発医薬品同士の切り替えによる弊害の事象は医師および当局が着実に蓄積していくことが重要であり、そのための報告システムの確立が求められる。ア

アメリカ神経学会は次の諸点を報告することを会員に勧告している(Berg, 2007)：1) 切り替え後に再発発作や副作用が現れたときの血中濃度、2) 再び元の薬に戻して状態が安定したときの血中濃度、3) 服薬遵守の確認、4) (患者が希望して) 再び切り替える場合、少なくとも半減期の5倍の期間後の血中濃度を測定し、再び再発発作や副作用が生じないように用量を調節する。

アメリカの神経科医を対象としたアンケート調査では(Wilner, 2004)、回答率が4.7%(301名/6420名)と極めて低いが、回答者の67.8%が先発薬から後発薬への切り替えにより発作がおきたと報告し、56%が副作用が増加したと回答していた。一方、後発薬から他の後発薬への切り替えに際しては、これらの出現率は低かった(それぞれ33%, 27%)。同様の調査はドイツ・オーストリア・スイスでも行われ(Kraemer et al, 2007a)、21%の有効回答(594/2800名)で、後発品を扱ったことのある480名の医師のうち約半数が先発品から後発品への切り替えの際に問題があったと報告し、後発品同士の切り替え(31%)や後発品から先発品への切り替え(16%)における問題よりも多かった。フランスでは(Biraben et al, 2007)、18%の有効回答(312/1735名)で、70%が切り替えにより何らかの問題が生じたと報告し、1/3で発作再発や副作用を報告していた。

Crawford(1996)は、種々の薬種の後発品への切り替えが行われた251人の患者の10.8%において副作用や再発発作が確認され、何も問題がなかったのは70.5%であったと報告している。イギリスでの患者1851名を対象とした調査(Goodwin, 2005)では、調査期間に1/3の患者で後発品が使用され、そのうち1/4の患者が発作の増加や副作用を経験したと報告されている。さらに5カ国での医師と患者を調査したHaskinsら(2005)の報告では、435名の医師の27%、974名の患者の23%が、後発薬への切り替えによる発作の増悪を経験したという。

これまで、フェニトイン(Tyrer et al., 1970)、バルプロ酸(Macdonald, 1987)、プリミドン(Wyllie et al., 1987)、カルバマゼピン(Gilman et al., 1993)について、後発品への切り替えに際して不耐性や再発発作の出現が報告されているが、Andermannら(2007)は、先発品を後発品に切り替えたが再び先発品に変更せざるをえなかった割合をバルプロ酸(1770名)、クロバザム(1483名)、ラモトリジン(1354名)について調べ、それぞれ20.9%、20.7%、12.9%であったと報告している。これに対してスタチンやSSRIでは1.5-2.9%であった。またラモトリジンの後発品が継続された症例では後発品の用量が有意に増えていたという。

後発品への切り替えは、国により事情が異なる。安い後発薬への切り替えの権利(スペイン、カナダなど)ないし義務(ドイツなど)を薬剤師がもつ国もある。すべてを網羅することはできないが、例をあげると、

- ベルギーではコスト以外は考慮されない

- カナダのオンタリオ州ではすべての先発品が薬局で後発品に置換される。これを止めるには医師の文書が必要
 - アメリカのいくつかの州では条件が揃えば薬剤師が後発品に置換する
 - ドイツでは自動的切り替えの強制があるが、発作抑制されている／副作用がない患者で先発品や後発品を切り替える場合には患者に情報提供して同意を得なければならない
 - フランスでは医師が自動的切り替えを止めることができる
 - デンマークでは自動的切り替えの場合、信頼区間 90%の生物学的同等性の許容域が 90-111%の後発品に制限された
 - イギリスでは先発品が処方に記載されている場合に後発品に置き換えることはできない
 - スウェーデンでは抗てんかん薬の変更がリスクを伴うことが認識されている。
- これらは、すでに各国のてんかん学会／協会の働きかけの結果であることもある（表1）。デンマークでの信頼区間の縮小には専門医および協会の影響がある(Bialer, 2007)。

Pecucca ら(2006)は、後発薬置換のリスク／長所に関する適切なランダム化比較対照試験がないことを指摘しつつも、発作が抑制されている患者で後発薬への切り替えが推奨されないこと、後発薬同士の切り替えも避けるべきであること、徐放剤と非徐放剤の切り替えをしてはならないこと、そして患者にリスクを含めて十分に説明したうえでその意見を尊重すべきであるとしている。Bialer(2007)も、個々の患者における後発品の生物学的等価性に関するデータが確立するまでは、あるいは後発品への切り替えに反応する患者群を同定できるツールが出現するまでは、発作の抑制されている患者で抗てんかん薬を変更するのはすすめられないとしている。

Kraemer ら(2007b)は、治療域の狭い薬の切り替えに際しては血中濃度を測定して必要に応じて薬量を調節すること、また切り替えそのものおよび形や色や名前の変更に伴う不安や adherence に注意すべきであること（特に認知障害を伴う場合など）（表3）、合併障害がある場合や経口避妊薬を使用している場合にも細心の注意が必要であること、そして医療関係者および患者への情報提供の必要性を喚起している。

また、後発薬の供給不安定の可能性、法的責任の問題が生じる可能性についても指摘されている(Crawfold et al, 2006; Heaney et al, 2007)。

これらの文献をまとめると、てんかん患者の抗てんかん薬治療に際しては、

- 1 先発医薬品と後発医薬品の治療的同等性を検証した質の高いエビデンスはない。
- 2 しかし、一部の患者で、先発医薬品と後発医薬品の切り替えに際し、発作の悪化、副作用の出現が報告されている。
- 3 したがって、発作が抑制されている患者で、服用中の医薬品を切り替えるのは推奨されない。発作の再発は、大きな社会的・身体的・心理的影響を残し、医療経済的にも負担を増す。

4 治療の開始時、あるいは発作の抑制されていない患者では、供給の安定性、安全性を確認したうえで、**患者の同意のもとに医師が**後発医薬品を使用するのは差し支えない。

5 先発医薬品と後発医薬品、あるいは後発医薬品同士の切り替えに際しては、リスクの認識、不安の解除、治療への adherence を保つために、患者／介護者への十分な情報提供が求められる。

6 先発医薬品と後発医薬品、あるいは後発医薬品同士の切り替えに際しては、医師および患者の同意が不可欠である。

7 後発医薬品の有害事象報告および情報提供システムの構築が望まれる。

表2 先発抗てんかん薬の後発品への切り替えに関する各国のガイドライン

国	組織	推奨
イギリス	NICE (2004)	後発品への切り替えに懸念を表明。特に吸収のわずかな変化が治療効果に大きく影響するような薬物動態を示す薬に。しかし一般的な推奨のエビデンスが乏しい。
スコットランド	SIGN (2005)	抗てんかん薬製剤は置換できない。後発品への切り替えはすべきでない。
ドイツ	ドイツてんかん学会 (2005)	発作の抑制されている患者では切り替えすべきでない。発作抑制されていない患者では低コストの薬に替えることを考慮。治療開始時は低コストの薬物を考慮。後発品へ切り替えた場合には血中濃度を測定。切り替えるときにはリスクを患者に説明。
イタリア	イタリアてんかん学会 (2006)	治療開始時 (単剤、置換、付加) には後発品の使用可能性について情報提供する。先発品で発作抑制されていない場合には後発品に切り替えるのが合理的。発作が完全抑制されている患者では切り替えは薦められない。
ポーランド	ポーランドてんかん学会 (2004)	悪化のリスクが高い患者では切り替えは禁忌。薬剤師は医師の許諾無しに先発品を切り替えてはならない。切り替えた場合にありうることを医師は患者に説明する。
スウェーデン	スウェーデン医薬品局 (2002)	製剤の切り替えは発作の不安定さのリスクを伴う。
オランダ	WINap (2006) オランダ小児神経学会 (2005)	後発品への切り替えはリスクを伴う。 徐放性剤は切り替えるべきではない。 先発品と後発品の切り替えはすべきではない。
アメリカ	アメリカ神経学会 (2007) てんかん財団 (2006)	主治医の承認なしにてんかん治療のための抗てんかん薬を後発品に切り替えることに反対する。 先発品を後発品へ、あるいは後発品同士で切り替える前に、医師と患者に知らせ、同意を得る。
デンマーク	デンマーク国立薬品局 (2004)	自動的切り替えの場合、信頼区間 90%の生物学的同等性の許容域を 90-111%に制限した。

(Kraemer et al., 2007b より、一部改変)

表3 後発品の処方に際して考慮すべきこと

	治療を開始する患者	現在の薬で順調に経過している患者	現在の薬で発作抑制されていない患者
目標	有効な治療が継続できること	再発のリスクを最小化すること	早急に発作を抑制し、その状態を持続すること
留意すべき点	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢や用量に応じて切り替え可能な製剤があること ・供給の安定 ・賦形剤の安全性 	<ul style="list-style-type: none"> ・再発のリスク ・副作用のリスク ・服薬の確実性 ・心理的問題 ・血中濃度モニターの必要性 	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢や用量に応じて切り替え可能な製剤があること ・供給の安定 ・賦形剤の安全性

(Kraemer et al., 2007b より、一部改変)

参考文献

厚生労働省医薬食品局審査管理課：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、平成18年11月24日（薬食審査発第1124004号）

Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):464-9.

Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs?: a call to action. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):1245-6.

Bialer M. Generic Products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is It an Issue? *Epilepsia*, 48(10):1825-1832, 2007

Biraben A, De Toffol B, Semah F, Rouaud T. [Use of generic anti-epilepsy drugs in France: survey of neurologists and review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Apr;163(4):455-61.

Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. (1996) Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure* 5:1-5.

*Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):165-76.

Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. (1993) Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 43:2696-2697.

Goodwin M. The importance of brand continuity in epilepsy drugs. *Nurs Times*. 2005 Jun 21-27;101(25):26-7.

Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005 Aug;7(1):98-105.

*Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):465-8.

Kramer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfafflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia*. 2007a Mar;48(3):609-11.

*Kramer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, Josephs D, van Rijckeversel K, Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2007b Aug;11(1):46-52.

Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW; The American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):1249-50.

MacDonald JT. (1987) Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 37:1885.

Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:16-20.

Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. (1970) Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *British Medical Journal* 4:271-273.

Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. (1987) Increased seizure frequency with generic primidone. *JAMA* 258:1216-1217.

Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004 Dec;5(6):995-8.

*推奨される review paper