先発医薬品と後発医薬品の剤形類似性の検討

庄野文章^{*1}, 日浦田崇紘¹, 前田恵里¹, 原田香穂里¹

土井沙由梨¹, 富田かおり¹, 土屋浩一郎²

徳島文理大学薬学部医療薬学講座¹, 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医薬品機能生化学分野²

Consideration of the Visual Resemblance between Original and Generic Drugs

Fumiaki Shono^{*1}, Takahiro Hiurata¹, Eri Maeda¹, Kaori Harada¹,

Sayuri Doi¹, Kaori Tomita¹ and Koichiro Tsuchiya²

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University¹,

Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School²

〔 Received November 26, 2012 〕
〔 Accepted March 19, 2013 〕

Generic medicines are often put on the market with shapes and PTP packaging similar to those of the original drugs, which may cause preparation and medication errors. However, there has been no comparative study on the visual resemblance between original and generic drugs. We extracted eight items related to the similarity in appearance from their interview forms, and compared them using the cluster analysis method.

According to the results, most generic drugs converged in the same group as their originals, while a few of them were classified into different groups.

In addition, there was no relationship between the result of the cluster analysis and their therapeutic classes, and no apparent intention of manufacturers to give a similar appearance to their generic products.

Our findings demonstrate the effectiveness and applicability of cluster analysis for drug classification by resemblance.

Key words —— original drug, generic drug, visual resemblance between drugs, cluster analysis, interview form

諸 言

後発医薬品の使用環境の拡大と促進政策により、平成24年3月厚生労働省は条件付きで、異なる含量規格および類似する別剤形への変更を可能としたことで、さらに後発医薬品使用の機会が増えることが予想される。後発医薬品の普及は患者負担の軽減や医療保険財政の改善に結びつくが、その反面、医療従事者や患者の医薬品に対する情報伝達等に影響を及ぼし適正な使用が難しくなることも予想される。厚生労働省は後発医薬品の使用促進のため後発医薬品調剤体制加算の見直し、後発医薬品に関する情報提供の薬剤服用歴管理指導料への算定等、様々な施策を行うとともに、

後発医薬品の品質確保を目指し独立行政法人・医薬品医療機器総合機構内にジェネリック医薬品品質情報検討会を設けている (http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)。ところで、従来から先発医薬品に剤形やPTP包装形態を類似させた後発医薬品は市販されており、外観類似性による調剤ミスや服薬ミスへの懸念が報告されている。¹⁾ こうしたなか、安全・安心な後発医薬品の使用促進を目指して製薬企業では先発医薬品とのPTP包装の識別性は勿論のこと、一包化調剤時の過誤防止や錠剤鑑別時の作業軽減から色、大きさ、刻印などの違いにより識別が可能な製剤の開発が進められている。さらに厚生労働省が「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項」²⁾を

* 徳島県徳島市山城町西浜傍180

示したことから、将来的に医薬品の取り違え事故の防止が進むと考えられている。

ところで、患者がどのような方法で服用時に医薬品を識別しているかについて調査した結果によると、「PTP 包装の外観のみ」(46.5%)に続いて「薬本体の外観のみ」(18.7%)「PTP 包装の外観 + 薬本体の外観」(13.5%)、「薬の名称のみ」(9.7%)の順であった。また「薬本体の外観のみ」で識別しているのは 60 歳代以上の患者で多かったと報告している¹⁾ことから、医薬品の本体の外観が識別に関する大きな因子となっていることが伺えた。このことは、特に高齢者の患者において先発医薬品から後発医薬品への変更における医薬品の外観の類似性も、薬局からの情報提供の重要な要素になり得ることを意味している。しかし、後発医薬品の医薬品本体等の外観についてどの程度先発医薬品と類似しているかを比較調査した報告は見当たらない。そこで、先発医薬品と後発医薬品の剤形の類似性の現状について医薬品インタビューフォーム (IF) で確認できる項目を抽出し、類似性およびその程度を分析する手法としてクラスター解析を用い 12 成分 219 品目を検討したところ、類似性において分類することができたので報告する。

方 法

1. 先発医薬品と後発医薬品の外観調査

調査品目は 12 成分 (表 1) の先発医薬品と後発医薬品 (先発医薬品 14 品目、後発医薬品 205 品目、合計 219 品目) について、製薬会社から提供されている IF を基に形状、色、刻印、割線の有無、面積、厚さ、質量の各調査項目について集計した。表 2 にはプロチゾラムの例を示す。

2. クラスター分析

クラスター分析とは、異なる性質のものが混ざり合っている集団 (対象) のなかから、1 つ以上の因子に着目し互いに似たものを集めて集落 (クラスター) をつくり、対象を分類しようという方法を総称したもので、その応用範囲は広く、遺伝子工学や電気工学,³⁾ 農学分野⁴⁾ でグループ分け

を行うときに汎用されている。先発医薬品と後発医薬品の剤形がどのようなクラスターにグループ分けされるかを検討する目的で階層的クラスタリング法を用い、かつ分類感度が高いと言われている Ward 法により、以下のように応用を試みた。

表 2 について徳島文理大学薬学部の健康な学生 5 名 (23~27 歳、男 1 名、女 4 名) により IF から収集可能でかつヒトの視覚、感覚で認知可能な 8 項目 (形状、色、表刻印、裏刻印、割線、面積、厚さ、質量) について検討した。またクラスター分析 (Ward 法) を用いるため、以下に示すように視覚でも判断が容易な「形状」や「色」は基準として 2 倍の係数、「面積」、「厚さ」、「質量」は 20% 以上の変動で 0.5 倍、その他の項目は先発医薬品と同様の場合 1、違う場合 0 として以下の 8 種の指標を用いて判別性を数値化した。

- A 先発医薬品の形状 = 2 として、後発医薬品が違う形なら 1 にする。(2 倍値)
- B 先発医薬品の色 = 2 として、後発医薬品が違う色なら 1 にする。(2 倍値)
- C 表刻印 先発医薬品と同様 = 1、違う = 0
- D 裏刻印 先発医薬品と同様 = 1、違う = 0
- E 割線 先発医薬品と同様 = 1、違う = 0
- F 面積 (πr^2) 先発医薬品と同様 = 1、20% 増又は減 = 0.5
- G 厚さ (mm) 先発医薬品と同様 = 1、20% 増又は減 = 0.5
- H 質量 (mg) 先発医薬品と同様 = 1、20% 増又は減 = 0.5

このように、重み付けにより得られた集計結果 (表 2) に対し、ユークリッド平方距離により非類似度を算出し、得られた値を用いてクラスター分析 (Ward 法) により解析を行った。

結 果

1. 目視と IF による分類と先発医薬品と後発医薬品の類似性の検討

錠剤の外観 (形状、色、刻印、割線の有無、面積、厚さ、質量) 8 項目について著者らが目視と IF を基に分類と類似性の検討を行った。

表1 12成分の先発品および後発品会社リスト

アムロジピン錠 2.5 mg	エナプリルマレイ ン酸塩 10 mg	クラリスロマイシン 錠 200 mg	シロスタゾール錠 100 mg	ドネペジル塩酸塩錠 5 mg	トリアゾラム 0.25 mg 錠
ファイザー 大日本住友 日医工ファーマ エルメッドエーザイ 鶴原製薬 小林化工 東和薬品 ザイダスファーマ 第一三共エスファ キョーリンリメディオ ピオメディクス 共和薬品工業 日医工ファーマ 大興製薬 日本薬品工業 日新製薬 長生堂製薬 田辺三菱製薬 シオノケミカル 大原薬品工業 メディサ新薬 マイラン製薬 サンド 富士製薬工業 ニプロファーマ 陽進堂 日本ジェネリック Meiji Seika ファルマ 日医工 辰巳化学 あすか製薬 沢井製薬 救急薬品工業	MSD テバ製薬 小林化工 日新製薬 辰巳化学 共和薬品工業 ダイト 日本ジェネリック サンド マイラン製薬 メディサ新薬 沢井製薬 ジェイドルフ製薬 長生堂製薬 大原薬品工業 東和薬品 日医工 日本薬品工業	アボット 大正製薬 東和薬品 ニプロファーマ キョーリンリメディオ 長生堂製薬 サンド 田辺三菱製薬 メディサ新薬 マイラン 小林化工 シオノケミカル 大正薬品工業 テバ製薬 沢井薬品 日医工 辰巳化学 日本薬品工業 高田製薬	大塚製薬 東和薬品 テバ製薬 沢井薬品 日医工 大正薬品工業 旭化成ファーマ 陽進堂 ファイザー 寿製薬 日本薬品工業 大原薬品工業 サンド 高田製薬 長生堂製薬 マイラン ニプロファーマ 小林化工 シオノケミカル ダイト 日本ジェネリック	エーザイ 大日本住友製薬 富士フィルムファーマ 日本ジェネリック 共和薬品工業 日本ケミファ 鶴原製薬 サンド テバ製薬 田辺三菱製薬 東和薬品 マイラン キョーリンメディオ シオノケミカル 大正薬品工業 日医工 MeijiSeika ファルマ 辰巳化学 ニプロファーマ 沢井製薬 高田製薬 日新製薬 ピオメディクス 第一三共エスファ 陽進堂 大原薬品工業	ファイザー サンノーバ 辰巳化学 長生堂製薬 日新製薬 小林化工 大興製薬 日医工 テバ製薬 鶴原製薬 寿製薬 富士薬品
アトルバスタチン 10 mg	レバミピド	ノルフロキサシン錠 200 mg	チクロピジン塩酸塩 錠 100 mg	プロチゾラム	ロラタジン
アステラス 東和薬品 サンド 沢井薬品 エルメッドエーザイ 小林化工	大塚製薬 大興製薬 日本ジェネリック 寿製薬 メディサ新薬 ニプロファーマ シオノケミカル 鶴原製薬 大正薬品工業 全星薬品工業 キョーリンリメディオ 日新製薬 陽進堂 あすか製薬 共和薬品工業 日本ケミファ 沢井製薬 田辺三菱製薬 東和薬品 ファイザー マイラン製薬 日医工 MeijiSeika ファルマ 辰巳化学 大原薬品工業 日本薬品工業 高田製薬	杏林製薬 エルメッドエーザイ サンノーバ 沢井薬品 イセイ 辰巳化学 陽進堂 鶴原製薬 全星薬品工業	サノフィアベンティス 東和薬品 テバ製薬 メディサ新薬 日医工 小林化工 辰巳化学 陽進堂 鶴原製薬 サンド キョーリンメディオ 三和化学 ニプロファーマ 日新製薬	BoehringerIngelheim 東和薬品 テバ製薬 メディサ新薬 日医工 辰巳化学 陽進堂 日新製薬 共和薬品工業 大原薬品工業 長生堂製薬 マイラン製薬 大正薬品工業 田辺三菱製薬 アルフレッサファーマ 大興製薬 ニプロファーマ	MSD あすか製薬 エルメッドエーザイ 富士フィルムファーマ 日本ジェネリック ニプロファーマ 陽進堂 共和薬品工業 ダイト 沢井製薬 長生堂製薬 ファイザー テバ製薬 日医工 日新製薬 辰巳化学 小林化工

* 太字は成分名
および先発会社

表2 プロチゾラム製剤の先発品と後発品の外観調査と数値化

	会社名	商品名	形状・表面処理・色調			刻印・割線の有無			直径 (mm)	表面積 (F)* (mm ²)	厚さ (G)* (mm)	質量 (H)* (mg)
			形状 (A)*	表面	色 (B)*	刻印表 (C)*	刻印裏 (D)*	割線 (E)*				
先発	BoehringerIngelheim	レンドルミン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	○ (1)	○ (1)	8	16π (1)	2.5 (1)	150 (1)
	東和薬品	ゼストロミン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.4 (1)	150 (1)
	テバ製薬	プロチゾラム錠 0.25 mg「タイヨー」	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.4 (1)	160 (1)
	メディサ新薬	レンデム錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.8 (1)	約 175 (1)
	日医工	プロチゾラン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	7	12π (0.5)	2.5 (1)	120 (1)
	辰巳化学	ネストローム錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	7.1	13π (0.5)	2.3 (1)	120 (1)
	陽進堂	プロチゾラム錠 0.25 mg「YD」	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	約 8	16π (1)	約 2.4 (1)	150 (1)
	日新製薬	アムネゾン錠 0.25 mg	楕円 (1)	裸錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	× (0)	長径 10 短径 6.5	16π (1)	2.8 (1)	170 (1)
後発	共和薬品工業	ロンフルマン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	6	9π (0.5)	2.1 (1)	80 (0.5)
	大原薬品工業	レドルパー錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.3 (1)	150 (1)
	長生堂製薬	プロチゾラム錠 0.25 mg「CH」	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.4 (1)	150 (1)
	マイラン製薬	プロメトン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	7	12π (0.5)	3.1 (0.5)	120 (1)
	大正薬品工業	ソレントミン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.3 (1)	約 150 (1)
	田辺三菱製薬	グッドミン錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.4 (1)	150 (1)
	アルフレッサ ファーマ	ノクスタール錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.3 (1)	150 (1)
	大興製薬	プロチゾラム錠 0.25 mg「JG」	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.4 (1)	160 (1)
	ニプロファーマ	プロゾーム錠 0.25 mg	丸 (2)	素錠	白 (2)	○ (1)	× (0)	○ (1)	8	16π (1)	2.3 (1)	150 (1)

*A 先発品の形状(丸)=2(2倍値)として、後発品が違う形なら1にする

*B 先発品の色(白)=2(2倍値)として、後発品が違う色なら1にする

*C 表刻印 先発品と同様(刻印有り)=1, 違う(刻印無し)=0

*D 裏刻印 先発品と同様(刻印有り)=1, 違う(刻印無し)=0

*E 割線 先発品と同様(割線有り)=1, 違う(割線無し)=0

*F 表面積(πr²) 先発品と同様=1, 20%増又は減=0.5

*G 厚さ(mm) 先発品と同様=1, 20%増又は減=0.5

*H 質量(mg) 先発品と同様=1, 20%増又は減=0.5

「形状」や「色」は目視やIFで判別が容易であるが「面積」,「厚さ」,「質量」に関してはIFでは情報を入手できるが,患者や薬剤師が製剤を見て客観的に評価するには難しい項目である。その結果,先発医薬品との違いが割線の有無によって分類された製剤はシロスタゾール,ノルフロキサシン,刻印の裏の表示有無による違いにより分類

できた製剤はプロチゾラム,ロラタジン,アムロジピンやドネベジル(以上,目視)。面積や質量の違いで分類された製剤はクラリスロマイシンとなった(以上,IF)。レパミピド,チクロピジン,エナラプリル,アトルバスタチン製剤は分類への決め手となる特徴を欠くことから,先発医薬品と後発医薬品の分類は困難であった。一方,トリア

ゾラムは先発医薬品と後発医薬品の類似性はほとんど認められなかった（データは示していない）。

2. クラスター分析（ward 法）による分類と類似性の検討

分析例としてプロチゾラム（表 2）のクラスター解析（ward 法）結果のデンドログラム（図 1）を示した。図 1 からプロチゾラム製剤 17 品目について平方距離が①の位置で切断すると日新製薬（株）の『プロチゾラム錠 0.25 mg』と先発医薬品であるベーリンガー社の『レンドルミン錠 0.25 mg』を含む後発医薬品に大きく 2 分類できた。さらに平方距離が②の位置で評価すると、ベーリンガー社の『レンドルミン錠 0.25 mg』（グループ A）、さらに後発医薬品のうち『ゼストロミン錠（東和薬品（株））』、『プロチゾラム錠 0.25 mg 「タイヨー」』（テバ製薬（株））』、『レンデム錠 0.25 mg（メディサ新薬（株））』、『プロチゾラム錠 0.25 mg 「YD」』（（株）陽進堂）』、『レドルパー錠 0.25 mg（大原薬品工業（株））』、『プロチゾラム錠 0.25 mg 「CH」』（長生堂製薬（株））』、『ソレントミン錠 0.25 mg（大正薬品工業（株））』、『グッドミン錠 0.25 mg（田辺三菱製薬（株））』、『ノクスター錠 0.25 mg（アルフレッサファーマ（株））』、『プロチゾラム錠 0.25 mg 「JG」』（日本ジェネリック（株））』、『プロゾーム錠 0.25 mg（ニプロファーマ（株））』のグループ（グ

ループ B）と、『プロチゾラム錠 0.25 mg（日医工（株））』、『ネストローム錠 0.25 mg（辰巳化学（株））』、『ロンフルマン錠 0.25 mg（共和薬品工業（株））』、『プロメトン錠 0.25 mg（マイラン製薬（株））』のグループ（グループ C）および日新製薬（株）の『プロチゾラム錠 0.25 mg』（グループ D）に分類された。すなわち平方距離が②の位置で評価するとプロチゾラム製剤は 4 グループに分類されることが示された。また、デンドログラムより、平方距離の分岐の高さで検討すると、日新製薬（株）の『プロチゾラム錠 0.25 mg』はほかの医薬品と際立って大きく異なることが読み取れた。これは表 2 から、『プロチゾラム錠 0.25 mg』のみ割線を有しないこと、また錠剤の形が楕円であることが強く影響していると考えられた。また、グループ B に属する錠剤間の平方距離の相違は 0 であり、これは今回の評価項目（表 2）においてこれら 11 製剤に違いがなかったことが反映されている結果である。グループ C に属する 4 製剤はデンドログラムの結果から、さらに 3 つのサブグループに分類されることが示された（図 1）。

同様の解析を行うことにより、レパミピド、エナラプリル、チクロピジンやアドルバスタチン製剤は先発医薬品を含むグループに多くの後発医薬品が分類され、それぞれの製剤に属する残りの後発医薬品同士の類似性はほとんど見られなかつ

図 1 プロチゾラム製剤のクラスター解析（Ward 法）によるデンドログラム
図中の①と②の平方距離は、それぞれ 3, 1 の位置を示す。

た。一方、トリアゾラムは7グループに分類され、先発医薬品を含むグループに含まれる後発医薬品も少なかった（図2）。

3. 後発医薬品の先発医薬品との類似性の検討

先発医薬品との類似性を見るため、製剤ごとの先発医薬品が含まれる群を「Aグループ」と定義し（図2）、医薬品全体に占めるAグループの医薬品数を図3に示した。レパミピド（88%）、エナラプリル（88%）、アドルバスタチン（80%）、ドネペジル（72%）やチクロピジン（70%）の順で先発医薬品と類似性の高い後発医薬品が多く供給されており、一方トリアゾラムは低かった（15%）。

4. 各製薬会社での先発医薬品との類似率

後発医薬品製薬会社41社が12成分を後発医薬品として製造しているが、どの程度先発医薬品と類似しているかについて検討した（図4）。各後発医薬品製造会社が発売している医薬品に占める「Aグループ医薬品」の割合は、今回検討した12成分中、日医工、辰巳化学が10品目、沢井製薬、東和薬品が9品目と多いが、これら4社の先発医薬品との類似率は平均61%であった。また、6品目以上の後発医薬品を販売している製薬会社の平均類似率は約51%であった。

考 察

今回、我々は先発医薬品と後発医薬品の外観上の類似性を、生物工学分野で遺伝子の類似性を判定する際に汎用されているクラスター分析を用いて検討した。

今回クラスター解析を用いるにあたって、著者らの観点から錠剤の外観（形状、色、刻印、割線の有無、面積、厚さ、質量）8項目について重み付けを検討しそれぞれ数値化した。項目数と種類は分析者によって様々な値を取り得ることができ、重み付けの最適化については今後の検討課題であるが、必要な評価項目を選択したうえでクラスター解析を行うことにより、これまで目視等の主観に依っていた医薬品の外観上の違いを客観的

に記述できることが示された。

後発医薬品は先発医薬品に類似させて製造することで、後発医薬品への処方変更時に調剤過誤の防止やコンプライアンスの向上さらにはプラセボ効果を期待するとの考えがあったのかもしれない。^{5,6)}しかし、後発医薬品市場へ多くの製薬会社が参入し、また厚生労働省の「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」による数量シェアの数値目標設定による使用量の増加により、以前からの外観類似による調剤ミスや服用ミスをさらに複雑化しており、渡辺らは先発医薬品と後発医薬品のPTP外観類似性が服薬セーフティマネジメントに及ぼす影響を調査し、医薬品の外観類似性は調剤エラーに対して大きな影響を及ぼすことを確認した。¹⁾また患者の服薬ミスに及ぼすPTP包装の外観類似性の危険性を再検証したところ、14%の患者で包装類似が原因となった飲み間違えを経験したとの報告がある。

こうした状況の下、先発メーカーと同様に後発医薬品メーカーもPTP包装の外観や規格・含量などの記載に配慮した製品化が行われているようであるが、製品の剤型類似性を解析した報告はほとんどないことから、本研究では後発医薬品の形状等の外観についてどの程度先発医薬品と類似しているかをIFによる分類とクラスター分析により求め、検討した。調査品目は2011年冬初収載された脂質異常症治療薬、抗認知症薬、抗アレルギー薬をはじめ既存収載品の抗菌薬、降圧薬、抗血小板薬、睡眠薬等である。12成分219品目についてIFによる8項目を調査した結果から、錠剤の形状や色については殆どの後発医薬品が類似していた。しかし、刻印、割線の有無、面積、厚さ、質量ではそれぞれ異なるところも見られた（表2）。IFを基にした分類では、「形状」「割線・刻印の有無」「面積」「重量」のような明記されている項目を個々に比較は可能であるが、総合的な比較やサブグループ分けの解析は不可能であった。そこでこれらの点を克服する手法として、IFから得られた結果を数値化して類似性をクラスター分析（Ward法）によって客観的に評価することを試みた。

その結果、IFを基にしたヒトによる分類では、

プロチゾラム

クラリスロマイシン錠200mg

ドネペジル塩酸塩錠5mg

アトルバスタテン錠10mg

アムロジピン錠2.5mg

シロスタゾール錠100mg

ロラタジン錠10mg

図2 11種類の薬剤のクラスター解析（Ward法）によるデンドログラム

図中の黒丸（●）を付けた薬剤は先発品で商品名印字，星印（★）を付けた薬剤は後発品で成分名印字を示す。横軸は平方距離を示し，各薬剤は平方距離が1点破線の位置で評価を行った。

エナブラプリルマレイン酸塩10mg

テクロロジン塩酸塩錠100mg

トリアゾラム0.25mg錠

レバミピド錠100mg

図3 製剤毎の先発品と後発品の類似性

濃い網掛けは、各製剤中の先発品が含まれるグループ(Aグループ)に属する品目数、薄い網掛けは全品目数(Aグループを含む)を示す。横棒グラフ右端の数字は、全品目数中のAグループ品目数の百分率(%)を示す。

なお、棒グラフ中の星印(★)は成分名印字を示す。

図4 メーカー毎の先発品と後発品の類似性

濃い網掛けは、各製剤中の先発品が含まれるグループ(Aグループ)に属する品目数、薄い網掛けは全品目数(Aグループを含む)を示す。横棒グラフ右端の数字は、上位16社における、全品目数中のAグループ品目数の百分率(%)を示す。

なお、棒グラフ中の星印(★)は成分名印字を示す。

総合的な類似性の比較のみならず、不可能であったサブグループ解析についても図2に示すように類似性をデンドログラムによって表記できる可能性が示された。

この解析から、同一薬効成分の医薬品であっても後発医薬品の多くが先発医薬品と同じグループ(グループA)に集約されるレバミピド、エナラプリル、アトルバスタチンやチクロピジンと、トリアゾラムのように7グループに細分されて錠剤間の類似性に乏しい製品というように、薬効分類そのものが共通の剤形類似性を示すという傾向は見られないこと(図3)、また、各製薬会社での先発医薬品との類似性については6品目以上の後発医薬品を製造している製薬会社の平均類似率は約51%で、同一会社内において先発医薬品との類似性を高める強い意図は読み取れないことなど(図4)、多数の後発医薬品を様々な視点で分類できる可能性も示すことができた。

厚生労働省は平成24年度診療報酬改定における環境整備で、後発医薬品調剤体制加算の見直し、薬剤情報提供文書を活用した後発医薬品に関する情報提供、医療機関における後発医薬品を積極的に使用する体制の評価、一般名処方箋の推進、処方せん様式の変更を通じ、後発医薬品使用の普及に対し後押しを進めていることから、今後、各施設において後発医薬品の採用が一層進むことは想像

に難くない。

近年、先発医薬品には製品名がカプセル剤やフィルムコーティング錠に直接印字された製品が見受けられるが、今回の調査でも先発医薬品のクラリスロマイシンとドネペジルに商品名が印字されていた。2011年に新収載されたレバミピド、アドルバスタチンやドネペジルには成分名の印字が9品目に見られた(図3)。また図4では6社9品目に成分名の印字が見られた。園田は製品名表示に対して「1回量包装の際の錠剤鑑別が确实・効率的にできる」、「患者さんの服薬コンプライアンス向上が期待できる」など、評価は極めて高いと述べている。⁷⁾ 今後急速に普及する後発医薬品の差別化には、この3成分のように製品に成分名等を印字することも重要な要素と考えられる。

ところで後発医薬品を導入する場合に、薬剤師をはじめ医療従事者は外観が類似している医薬品よりも識別性の高い医薬品が取り違え等のリスク面での医療安全に貢献すると考えているが、患者からはその逆も考えられる。60歳代以上の患者の多くは服用時に医薬品を「医薬品本体の外観のみ」で識別するとの報告があり、先発医薬品から後発医薬品への変更の場合には類似医薬品を選択したほうが患者の理解が得やすく服用ミスにも繋がらないと考えられる。このことは、中央社会保険医療協議会がまとめた平成22年度の「後発医薬品の使用状況調査」の調査で、後発医薬品についての説明を行ったにもかかわらず患者が後発医薬品の使用を希望しなかった理由として、「これまで使っていた薬(ラベルの色や剤形など)を変えることに抵抗があったから」という項目が最多であった⁸⁾ ことから推測できる。さらに中央社会保険医療協議会がまとめた平成21年度の「後発医薬品の使用状況調査」によると、後発医薬品への切り替えが難しいケースとして『精神科の薬剤は、後発医薬品に切り替える際、形状や色の間

題がある』ことが報告されていることから、⁹⁾ 特に精神科で使用頻度の高い医薬品を後発医薬品に変更する場合の指標として、ここで紹介したクラスター分析で形状や色に重みを置いた客観的な類似性の指標が有効になると考えられる。

以上、今回の報告では上市されている先発医薬品と後発医薬品に対しクラスター解析により剤形類似性が総合的に示されることを明らかとし、またその利用可能性について推定した。

引用文献

- 1) 渡辺洋子, 佐藤弘希, 皆川淑哉, 月岡良太, 杉山康浩, 岡山善郎, 異島 優, 渡邊博志, 門 大介, 安楽 誠, 丸山 徹, 先発および後発医薬品の外観類似性が服薬セイフティマネジメントに及ぼす影響, 医療薬学, 2012, **38**, 18-24.
- 2) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知, “医療用医薬品のバーコード表示の実施要項について”, 薬食安発第0915001号(2006年18年9月15日).
- 3) 大高聡也, クラスター分析を用いた配電用変電所のグループ化に関する研究, ASTE, 2003, **11**, 1-3.
- 4) 能美 誠, クラスター分析を応用した隣接型地域区分法の開発, 農村計画学雑誌, 1997, **16**, 228-239.
- 5) 沼田 稔, 医薬ジャーナル壇, 2011, **47**, 2229-2231.
- 6) Greene JA, Kesselheim AS, Why do the same drugs look different? Pills, trade dress, and public health, *The New England Journal of Medicine*, 2011, **365**, 83-89.
- 7) 園田 努, 高齢者にやさしい医薬品包装・容器の開発の現状, 月刊薬事, 2011, **53**, 539-549.
- 8) 中央社会保険医療協議会資料, 診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査) 2011年9月7日, p.32.
- 9) 中央社会保険医療協議会資料, 診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成21年度調査) 2010年5月26日, p.107.