

ジェネリック医薬品品質情報検討会 の活動について

ジェネリック医薬品品質情報検討会

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み
2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について
3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容
 - 学会等での発表・論文に関する調査・検討
 - 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討
 - 後発医薬品の「試験」と「評価」
 - 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
4. まとめ

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み
2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について
3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容
 - 学会等での発表・論文に関する調査・検討
 - 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討
 - 後発医薬品の「試験」と「評価」
 - 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
4. まとめ

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ

1. 安定供給

数量シェア目標

2. 品質確保

2020年9月度末に**80%**以上

<実績（安心使用促進プログラム）>

- 品質に関する試験検査の実施・結果の公表
- メーカーによる試験実施・情報提供体制の構築

<課題>

- 後発医薬品の**品質に対する信頼度**は大幅に向上したが、医療関係者に残る不安が積極的な採用を阻む障害となっている

<取り組み>

（国・都道府県）

- 審査・GMP査察体制等の強化
- 一斉監視指導での試験継続
- ジェネリック医薬品品質情報検討会
（後発医薬品メーカー）
- 品質管理の徹底
- 情報収集、対応と提供
- 海外製造所に対する適切かつ合理的な品質管理

3. 情報提供

4. 環境整備

5. 医療保険制度

後発医薬品の品質に対する信頼性確保には？

- 治療学的な同等性を重視した**開発**
 - 的確な**審査**と基盤となる評価法などの策定
 - 品質変動の少ない**生産**
 - 製品に応じた**流通**と**情報提供**
 - 疾患や患者さんの個人差に配慮した**製剤選択**と**適正使用**
- ジェネリック医薬品
品質情報検討会
- 公的機関による製造や製品品質の**確認**
 - 医療機関と患者さんからの**フィードバック**

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み
2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について
3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容
 - 学会等での発表・論文に関する調査・検討
 - 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討
 - 後発医薬品の「試験」と「評価」
 - 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
4. まとめ

ジェネリック医薬品品質情報検討会について

趣旨

ジェネリック医薬品は、生物学的同等性試験結果等に基づき、品質、有効性及び安全性が**先発医薬品と同等**であることを確認した上で、薬事法に基づき承認されたものである。

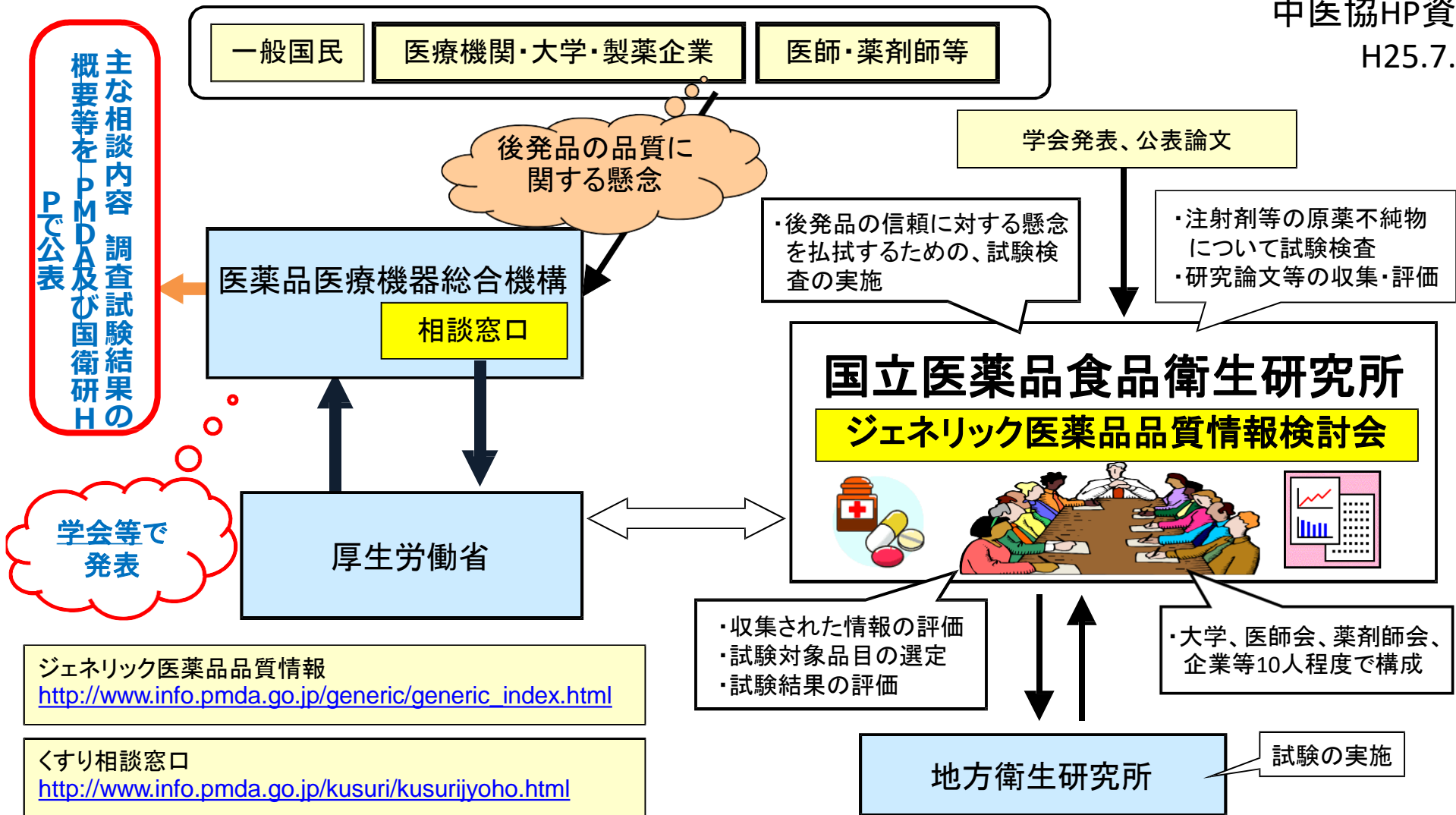
しかしながら、品質に対する懸念も見られることから、ジェネリック医薬品普及のためには、その**品質の信頼性の向上**を図ることが急務となっている。このため、厚生労働省の委託を受けて、国立医薬品食品衛生研究所が、ジェネリック医薬品の品質に関する意見・質問・情報等について、**学術的観点からの検討**を、有識者の協力を得て行うこととした。(平成20年)

具体的には、本研究所の所長を座長とする検討会を設け、ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して、学術的な課題となるものを選定し、必要に応じて当該品目に関する**試験検査**を実施し、その**品質の確認**を行うこととする。検討結果については、必要に応じ提言を付した上で、厚生労働省医薬食品局に報告することとする。

ジェネリック医薬品品質情報検討会について

中医協HP資料
H25.7.31

後発医薬品の試験検査等の実施による品質確保



科学的な分析、試験調査、評価 → 信頼の基盤づくり

検討会組織・委員（第18回）

■ 委員

川西徹 国立医薬品食品衛生研究所所長
(座長)
鈴木邦彦 日本医師会常任理事
杉山茂夫 日本歯科医師会常務理事
村松章伊 日本薬剤師会常務理事
西島正弘 昭和薬科大学学長
武藤正樹 日本ジェネリック医薬品学会代表理事

渡邊善照 ジェネリック医薬品協議会理事長
緒方宏泰 明治薬科大学名誉教授
喜多村孝幸 日本医科大学武蔵小杉病院教授
檜垣和孝 岡山大学薬学部長
楠本正明 京都薬科大学教授
守安貴子 東京都健康安全研究センター
医薬品部医薬品研究科長
四方田千佳子 (一財) PMRJ 大阪事業所所長

■ 行政

厚労省医薬食品局 審査管理課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課

■ 参考人

日本製薬団体連合会

日本ジェネリック製薬協会

■ 製剤試験ワーキンググループ

愛知県衛生研究所

大阪府立公衆衛生研究所

富山県薬事研究所

神奈川県衛生研究所

京都府保健環境研究所

福岡県保健環境研究所

埼玉県衛生研究所

静岡県環境衛生科学研究所

兵庫県立健康生活科学研究所

東京都健康安全研究センター

国立感染症研究所

国立医薬品食品衛生研究所

■ 課題毎のワーキンググループ

球形吸着炭ワーキンググループ

イトラコナゾールワーキンググループ

臨床、大学、行政、国立衛研で構成

(敬称略)

検討会の背景について

- ジェネリック医薬品品質情報検討会は、医療機関と患者さんからの意見、公的機関等による品質評価を製品の改善に反映させるための組織として、海外からも注目されている

欧州・米国

ジェネリック医薬品の使用による患者さん、または民間保険機関への直接的な経済的メリット

長期間かけての移行(1990年代-)

(承認後の国による品質への関与)
適切な製造(GMP)と品質規格の確認に注力

日本

国民皆保険のもとで、負担の軽減を直接感じにくい構造

政策による比較的短期間での移行

製剤間の差異に対する高い注目

品質規格の確認とともに、先発製剤と「同等以上」による信頼性確保
(ユーザー代表としての側面)

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み
2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について
3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容
 - 学会等での発表・論文に関する調査・検討
 - 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討
 - 後発医薬品の「試験」と「評価」
 - 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
4. まとめ

検討会の主な活動内容

- ジェネリック医薬品の品質に関する文献情報等の評価
 - 学術論文、学会発表等の精査
 - PMDA「お薬相談」等の検討
 - その他の品質情報についての検討

- 公的機関における流通製剤の品質評価
 - 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
 - 「試験」とあわせた計画・実施
 - その他の製剤品質評価

ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果

- 日本医薬情報センター (JAPIC) の医薬品情報データベースから日本ジェネリック製薬協会の文献調査チームが、品質、臨床（副作用等）の文献、学会報告を調査（同等性試験を含めると年間200報程度）
- 品質課題等を指摘する報告に関しては、メーカーの見解を求めるとともに、詳細が不明な文献等については著者等に照会を行い、詳細なデータの提供等を依頼した。
- 第13回・14回検討会での検討対象報告数

	論文		学会報告	
		うち問題指摘		うち問題指摘
品質関係	20	8	14	9
臨床（有効性・安全性） 関係	25	3	25	11
味覚等使用感関係	7		10	

ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果

第13, 14回検討会

■ 品質関連

- 凍結乾燥注射剤の溶解速度
- レボフロキサシン錠の溶出性
- アトルバスタチン錠開封後の保存による溶出低下
- 緑内障点眼薬の同等性
- 貼付剤の日光暴露安定性
- クラリスロマイシンドライシロップの粒子系
- エダラボン注射剤のラジカル消去能比較

■ 臨床

- シスプラチンの先発品と後発品による腎障害
- ニカルジピン塩酸塩注による血管障害
- イトラコナゾール製剤の同等性
- プラバスタチン製剤による皮疹
- 添加剤によるアレルギー
- ドセタキセル錠の有害事象比較

等

ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査結果

14回検討会

内容

関連会社及び業界団体の評価

CL3	医薬品と食物アレルギー	小児科 55(5)787-795 手島玲子(国立医薬品食品衛生研究所食品部)	2014.5	<p>・他文献を引用して、プロチプラム製剤であるレンドルミン錠は後発品との間で効果に違いがあることが報告され、この効果の違いは添加物の違いによる可能性が指摘されている。添付文書を調査すると、先発品だけがゼラチンを使用しており、プロチムなどはとうもろこしでんぷんが使用されている。</p> <p>・後発品が添加剤を変えてアレルギーを誘発しなかったアレルギー、逆に後発品を選択する回避できる可能性もある。</p>	<p>・著者が引用したプロチプラムの文献は、第1回検討会(H20.7)で検討され、「文献等で用いられた試験方法等に関する問題が、当該文献等の内容のみでは、後発医薬品の品質について判断できない。」とされ、WGが設置された。WGで溶出試験、含量均一性試験が実施され、後発17製剤すべての製品が規格に適合していることが第4回検討会(H22.1)で報告された。</p> <p>・「添付文書を調査すると、先発品だけがゼラチンを使用しており、プロチムなど12件の後発品はとうもろこしでんぷんが使用されていることが確認できる。」との記載があるが、実際には先発品もとうもろこしでんぷんが使用されている。</p>
-----	-------------	--	--------	--	---

添加剤によるアレルギーについて
医薬品全体の問題として対応すべきとの認識が確認された。

QA3	電子スピン共鳴法を用いたエダラボンの先発薬	STROKE2014 第39回日本脳卒中学会総会第39回ス	2014.3	<p>・エダラボンの先発、後発薬6種に関して、hydroxyl radical 消去能、superoxide radical 消去能を電子スピン共鳴法(ESR)にて比較検討した。</p> <p>・先発薬と後発薬2製剤の消去能が低下し</p>	<p>・本発表はラジカル消去能を、電子スピン共鳴法を用いて評価しているが、第9回検討会(H24.9.26)のCL2、第10回検討会(H25.2.25)のCA6、第11回検討会(H25.10.17)のCA3、第12回検討会(H26.3.5)のCA1と趣旨は同じ発表である。</p>
-----	-----------------------	-------------------------------	--------	--	---

エダラボン注射剤のラジカル消去能比較
同添加剤が生体内で有意な作用を示すとは考えにくいとする審議結果が確認された。

CAG2	ドセタキセル後発医薬品切り替えにおける有害事象発現などに関する調査	第17回日本医薬品情報学会総会学術大会 中原良介(大分大学医学部附属病院薬剤部)	2014.7	<p>・当院において先発薬ワンタキソテール点滴静注から後発薬ドセタキセル点滴静注「ホスピーラ」への切り替えが行われた2014年2月の前後6ヶ月間の患者を対象として有害事象の発現率を比較検討し、その結果、期間内では61名で先発薬がされた患者は17名、後発薬がされた患者は11名において、抑制や消化器症状、発現率に有意な差は見られなかった。</p>	<p>—</p>
------	-----------------------------------	---	--------	--	----------

ドセタキセル錠の有害事象(差無し)について
国際的にも品質に対する関心が高いことから、
情報を収集し検討を進めることとなった。

医薬品医療機器総合機構 後発医薬品相談受付状況

- 医薬品医療機器総合機構の「おくすり相談」によせられた相談内容のうち、品質に関する具体的な相談内容について検討

No	相談内容	後発医薬品名	製造販売業者等の見解
1	<p>アトピー性皮膚炎でプロトピック軟膏0.1%を5年間使用していたが、薬局でジェネリック医薬品のタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」に変更された。<u>変更後治りが遅い。塗布後にピチヨツとした感じがある。</u></p> <p>軟膏の作用・使用感</p>	<p>タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」 (一般名:タクロリムス水和物、薬効分類:その他の外用剤)</p>	<p>本剤につきましては、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性ガイドライン」に基づいて、先発医薬品であるプロトピック軟膏0.1%との生物学的同等性を確認しております。従って、本剤はプロトピック軟膏0.1%と同等の効力を発揮するものです。一部の添加物は異なるものの、物性(軟膏の硬さやのびやすさ)につきましても先発医薬品と大きな差はありません。発売から現在まで、品質試験で有効成分の含量、物性等に問題はありませんでした。</p> <p>プロトピック軟膏0.1%から本剤に切り替わった際の患者さんの状態が悪化傾向にあった場合などは効きが悪くなったと感じられることがあるかもしれません。</p> <p>また、プロトピック軟膏0.1%に比べ、本剤の場合は、チューブの口径がやや小さいため、6cmで0.5g相当になります。使用量の違いが効果に影響している可能性もあり、適正使用に関して引き続き情報提供に努めるとともに、今後同様の事例の発現に留意して参ります。</p>
2	<p>ジクロフェナクNaテープ30mg「日本臓器」1袋7枚入りを処方されたが、これまで使用した<u>20枚のうちの1枚がとても剥がれにくく、皮膚がくっついて剥がれてしまった。</u></p> <p>軟膏の粘着力</p>	<p>ジクロフェナクNaテープ30mg「日本臓器」 (一般名:ジクロフェナクナトリウム、薬効分類:鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤)</p>	<p>相談内容から推察すると、テープの粘着力に起因するものと思われるので、過去2年間に出荷した製品ロットについて、粘着力試験結果を確認しました。その結果、全て規格内でありパラツキはほとんど認められませんでした。</p> <p>従いまして、本製品の品質に懸念を生じるものではないと考えますが、今後も同様の事例発現に留意して参ります。</p>

内容に応じて

- ワーキンググループでの品質評価・改善策検討
- 国、メーカーの安全性関連部門による調査・確認
副作用情報等との比較
- 製品の（自主的な）改善
規格内での品質の違い（純度・溶出性）
製剤の使用性
- 適正使用に向けた注意喚起
添付文書等
- 新たな基準やガイドラインの策定
生物学的同等性ガイドライン
薬局方試験法

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み

2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について

3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容

- 学会等での発表・論文に関する調査・検討

- 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討

- 後発医薬品の「試験」と「評価」

- 注射剤の純度評価

- 経口固形製剤の溶出性評価

4. まとめ

公的機関による製剤の品質試験・評価

後発医薬品品質確保対策事業（一斉試験）

- 不良な医薬品等の発見や管理体制などの統一的な監視指導が目的
- 毎年一定期間を設けて厚生労働省と都道府県等が連帯して実施
- 後発品の品質確保の観点から、検査品目と項目を拡充
- 広範な医薬品を対象とし、承認規格への適合判定を行う
- 不適合には薬事法上の対応

ジェネリック医薬品品質情報検討会による評価（H20～）

- 後発医薬品の品質確保と、国民と医療関係者の信頼性向上が目的
- 専門の委員による課題選定と結果の評価
- 国衛研と地方衛研で構成する製剤試験WGによる測定、分析
- 先発製剤と同等以上の品質、治療学的な同等性確保を重視
- 規格に設定されていない項目も含めて検討
- 情報提供と製剤の向上に向けた結果の公表

後発医薬品品質確保対策事業・一斉試験

事業内容：市場流通している後発医薬品を入手し、品質（規格）検査を実施。

検査品目：後発医薬品392品目16有効成分（H27）

検査内容：溶出試験（341品目12有効成分）純度試験（14品目1有効成分）
力価試験（37品目3有効成分）

検査結果：適合 = 391品目16有効成分
不適合 = 1品目1有効成分

不適合率は0.4%程度
H29度より試験製剤を倍増

試験実施：地方衛研（40都道府県）、国立衛研、国立感染研

年度		H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27
対象	成分	31	35	33	19	22	22	22	16
	製剤	874	637	321	475	447	441	398	392
不適合	成分	2	2	2	2	1	0	*0	1
	製剤	2	3	3	3	1	0	*0	1

(*一部で判定不能あり 厚労省HPより作成)

学術的評価と監視指導の連動による一元的な品質確保推進

「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を司令塔として、後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施。これにより、後発医薬品の品質確認検査及び品質に関する情報の公表を、平成32(2020)年度までに集中的に行う。

対象

市中に流通している後発医薬品
【約9500品目】

学会発表等において懸念が
示された後発医薬品等

司令塔

ジェネリック医薬品品質情報検討会
(国立医薬品食品衛生研究所)

①体系的な品質試験検査の方針決定

品質に懸念等が示されている品目や市場流通品のうち汎用的に使われているものを中心に、優先順位を付けた体系的な品質確認検査の方針決定

②体系的な情報発信(厚労省が実施)

有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめた冊子(ブルーブック)の公表等

一元的な品質確保の推進

品質確認検査の
実施依頼

国衛研・感染研・地衛研の体制強化

【現状の検査体制】年間400品目程度



【検査体制の強化】年間900品目以上

検査結果の報告

厚労省資料より作成

年間900～940品目程度の後発医薬品を、各都道府県が入手(卸からの任意提供・買い上げ)

※品目数はいずれも仮置き

溶出試験を行う品目 約500品目/年

地衛研では試験が難しい品目 約400品目/年

抗生物質以外

抗生物質等

地方衛生研究所

10都府県(東京、神奈川、埼玉、静岡、愛知、富山、大阪、兵庫、京都、福岡)を中心に、全国の地衛研で分担して溶出試験を実施

各研究所の溶出試験機が老朽化していることから、品目増(平均350品目程度→500品目)に対応するため、溶出試験機の更新を行うとともに、薬品費等を増額

国立医薬品食品衛生研究所

- ・不純物の混入等を確認するための純度試験
- ・有効成分確認のための定量試験
- ・安定性確認のための崩壊試験
- ・品質確保のための新たな試験法の開発等

- ・溶出試験以外の試験の増加に対応できるよう、国衛研での検査受入体制を拡充
- ・微量の重金属の検出が可能なICP-MSを導入

国立感染症研究所

生物製剤に関する知見を活かして抗生物質等に関する試験を実施

- ・効果を担保するための力価試験
- ・主成分の特性を確認するための確認試験

品目増に対応するための、機器(HPLC)の更新や薬品費、賃金等の予算を計上

ジェネリック医薬品品質情報検討会において評価



平成32(2020)年度までに、ブルーブック(仮称)に順次掲載

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み

2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について

3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容

- 学会等での発表・論文に関する調査・検討

- 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討

- 後発医薬品の「試験」と「評価」

- 注射剤の純度評価

- 経口固形製剤の溶出性評価

4. まとめ

検討会 製剤試験WGによる評価

- ジェネリック医薬品の使用が進まなかった原因
 - ・ 制度整備前（1980年代以前）の粗悪品経験
 - ・ 「品質規格」は満たしても、品質が劣るとの危惧
 - ・ 先発製剤との治療学的な同等性への不安
- 共通した条件で「評価」を行ない、詳細なデータ提示
- 注射剤等の純度・・・医療関係者の関心が高い
経口固形製剤の溶出挙動・・・有効性・安全性の差の原因をおもに検討
- 先発製剤の改善が求められる場合もある

注射剤における純度試験

- 「規格は満たすものの、先発品より純度が低いのでは」との不安が、後発の注射剤の積極的な採用を阻んでいた。

表1 注射剤の純度試験実施製剤一覧

製剤	規格	含量	対象製品数
エルカトニン注射液	日局、原薬	10エルカトニン単位 1管	13 (先1, 後12)
注射用オザグレルナトリウム	第一追補	20mg 1瓶	11 (先2, 後9)
オザグレルナトリウム注射液	承認申請書	20mg 1管、80mg 1管	5 (先0, 後5)
注射用セファゾリンナトリウム	第一追補	1g 1瓶	5 (先1, 後4)
ニカルジピン塩酸塩注射液	日局	10mg 1管	7 (先1, 後6)
注射用バンコマイシン塩酸塩	日局	0.5g 1瓶	8 (先1, 後7)
注射用ピペラシリンナトリウム	日局	1g 1瓶	7 (先1, 後6)
注射用ファモチジン	日局	20mg 1管	6 (先0, 後6)
ファモチジン注射液	承認申請書	20mg 1管	1 (先1, 後0)
注射用ミノサイクリン塩酸塩	第一追補	100mg 1瓶	6 (先1, 後5)
注射用ナファモスタットメシル酸塩	承認申請書	10mg 1瓶	15 (先1, 後14)
リトドリン塩酸塩注射液	日局、原薬	50mg 1管	10 (先1, 後9)
		合計	94 製剤

シスプラチン注射剤の純度試験

- シスプラチン注射剤の後発品で腎障害が多いとの研究報告があり、検討会で評価対象として選定
- 先発品を含む6製剤について、日本薬局方のシスプラチン（原薬）規定に準じた方法を含む3条件で純度を検討 (第6, 7回)

表1. 試験に使用した製剤

製造番号	製品名	ロットNo.	製造販売元
1	プリプラチン注10mg	OB5733i	ブリスター・マイネーズ株式会社
2	プラチン注10	341EK	ファイザー株式会社
3	チンダ注10mg/20mL	105f20	日本化薬株式会社
4	シスプラチン注10mg「日医工」	CIC600	日医工株式会社
5	シスプラチン点滴静注10mg「マルコ」	Y101	日医工ファーマ株式会社
6	シスプラチン点滴静注10mg「マイザン」	BD032	マイザン製薬株式会社

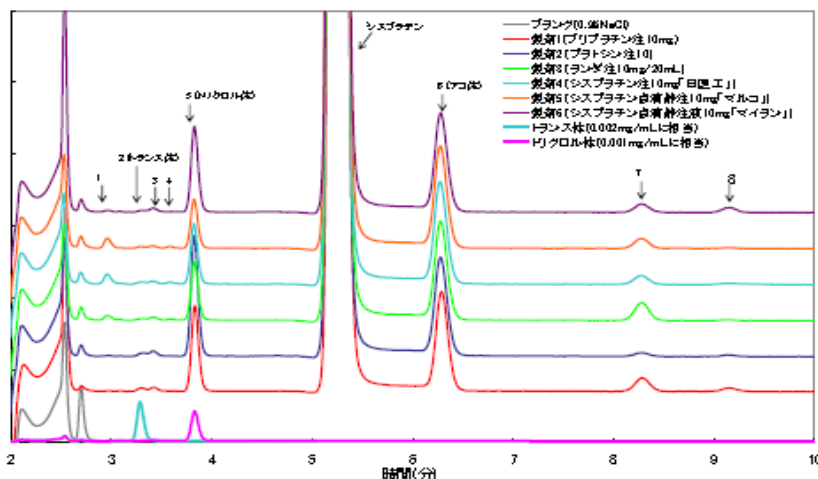


表6 シスプラチン注射剤のメインピーク以外のピークのシスプラチン面積に対する割合 [%]

溶出時間(分)	2.95	3.28	3.41	3.58	3.82	6.27	8.28	9.13	合計
ピークno.	1	2*	3	4	5**	6***	7	8	(2,5,6を除く)
1	-	-	-	-	0.97	1.83	0.31	0.08	0.39
2	-	-	-	-	0.99	1.36	0.07	0.03	0.10
3	-	-	-	-	0.49	1.37	0.30	0.01	0.31
4	0.09	-	-	-	0.50	1.42	0.15	0.02	0.26
5	0.10	-	-	-	0.44	1.53	0.19	0.02	0.31
6	-	-	-	-	0.72	1.40	0.14	0.08	0.22

*トランス体, **トリコロール体, ***アロ体
EPに従って、0.05%以下のピークは無視できるピーク(-)とした。

- 試験方法により、類縁物質の分離状態が異なる
- シスプラチン注射剤の不純物量について、検討に用いた試験条件では、製剤間で不純物量に大きな差は認められなかった。

リトドリン塩酸塩注射剤の不純物について

■ リトドリン塩酸塩注射液の2製剤で、他に比べ高濃度の不純物が見られた

表3 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告された試験結果

表27 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合%

(第2回)

Peak No.	1	2	3	4	5*	6	7	8	9	10**	11	12	トレオ体 以外合計
Retention time (min)	2.39	2.62	3.11	3.70	4.23	5.86	6.45	7.47	7.66	13.73	20.47	27.79	
ウテメリン注50mg	-	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-	0.01	-	0.01	0.02
リトドリン注「科薬」	-	0.00	0.00	0.01	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.13
ルテオニン注	-	0.01	0.00	0.05	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.19
リメトラーク点滴静注液50mg	-	-	-	0.01	0.04	0.02	0.01	-	0.01	0.03	-	0.07	0.15
ウテロトップ注	0.00	0.15	0.02	1.06	0.08	0.04	0.01	-	0.01	0.10	0.03	0.01	1.40
リトドール点滴静注液50mg	0.00	0.00	-	0.03	0.04	0.02	-	0.01	-	0.02	0.03	0.03	0.17
ピロスデン静注液50mg	-	0.01	-	0.04	0.01	-	-	-	-	0.32	0.04	-	0.10
ウテメナル点滴静注液50mg	-	0.00	-	0.01	0.04	0.01	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.11
リンドルフ注	0.02	0.04	0.02	0.29	0.12	0.02	0.05	0.05	0.06	0.35	0.05	0.08	0.81
ウテロン注	0.00	0.01	0.02	0.03	0.01	-	-	-	-	0.28	0.04	0.01	0.11

* チラミン体

** トレオ体



- メーカーによる原因検討により、加熱滅菌過程での亜硫酸イオン付加が示唆された
- 原薬の供給先変更や工程の改善

(第11回)

表2 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7**	8	9	トレオ体 以外合計
Retention time (time)	3.2	3.7	5.0	6.4	6.8	7.9	11.9	24.1	27.2	
ウテメリン注50mg	-	0.02	0.01	0.01	-	0.01	0.05	0.02	0.06	0.12
ウテロトップ点滴静注液50mg	0.02	0.02	0.01	-	0.01	0.01	0.01	0.03	-	0.11
リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」	0.02	0.02	0.01	-	-	-	0.01	0.03	-	0.08

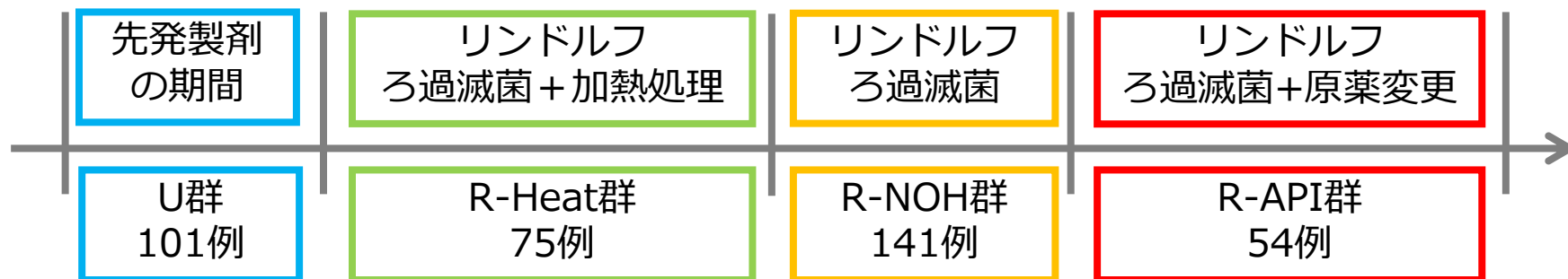
** トレオ体

- 市販製剤における当該不純物の減少を確認した
- 臨床関係の情報について、引き続き情報収集を行う

リンドルフ点滴静注50mg の調査結果報告

- 一部のリトドリン製剤で後発品の副作用発生頻度が高率であるとの報告があった。日本周産期・新生児医学会雑誌 49-1 (2013)
- 医療機関の協力を得て、メーカーより製剤の使用時期と背景因子の詳細な解析が行われ、副作用と明確な関連は見られないこと、等が報告された。
- 報告内容は概ね妥当と考えられること、同社が品質の確保と臨床情報の収集に努めること、及びアレルギーの原因と指摘される添加剤（ピロ亜硫酸ナトリウム）を含まない製剤の開発を進めることが妥当とされた。

2003年1月 2006年7月 2008年中 2011年中 2012年7月



副作用発生件数	U群	R-Heat群	R-Filt群	R-API群
症例数	101	75	141	54
AST/ALT上昇	1 (1.0%)	0 (0.0%)	10 (7.1%)	9 (16.7%)
CK高値	3 (3.0%)	4 (5.3%)	8 (5.7%)	- (0%)
皮膚症状	- (0%)	4 (5.3%)	- (0%)	3 (5.6%)

ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み

2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について

3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容

- 学会等での発表・論文に関する調査・検討

- 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討

- 後発医薬品の「試験」と「評価」

- 注射剤の純度評価

- 経口固形製剤の溶出性評価

4. まとめ

生物学的・治療学的同等性について

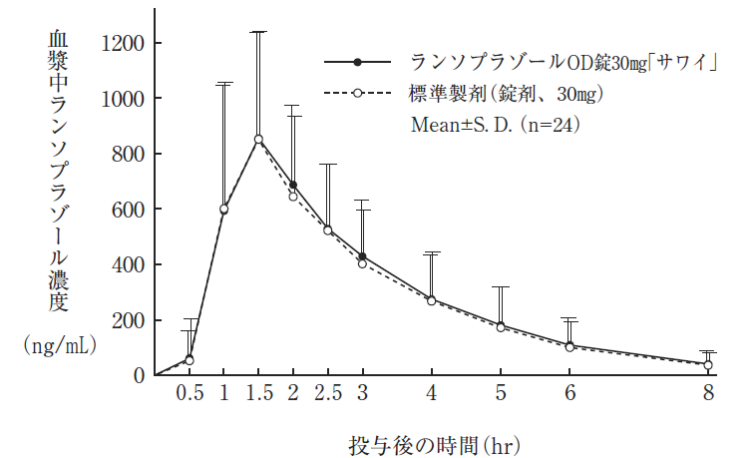
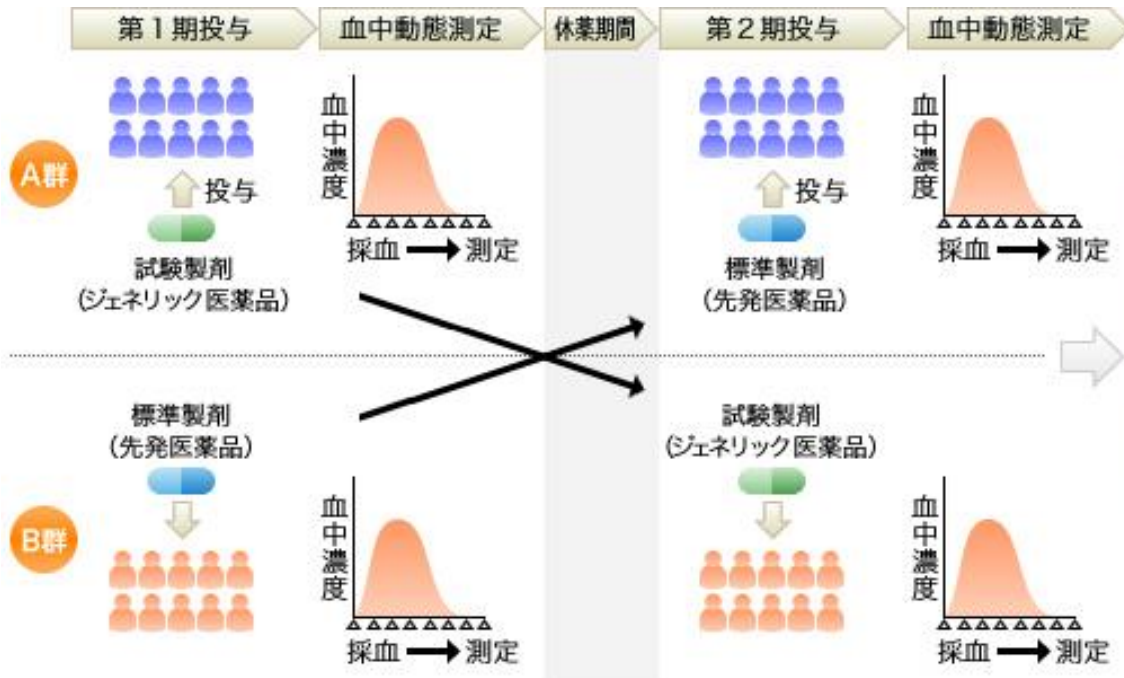
- 後発医薬品の開発では、先発医薬品の開発時に行われる試験の一部（主に有効成分の特性に関する試験）が免除される一方で、**同一性、同等性**を確認する試験が重視される
- 経口固形製剤では、消化管内における有効成分の吸収量（**バイオアベラビリティ**）の製剤間での差が、有効性・安全性に大きな影響を与える
- 経口固形製剤の後発品開発時には、血中濃度推移を指標とした生物学的同等性試験により、先発製剤とのが行われる
- 経口固形製剤の後発品開発時には、血中濃度推移を指標とした生物学的同等性試験が行われる

医薬品の承認時に必要な資料の比較

分野	項目	*新薬	**後発薬
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況	1 起原又は発見の経緯	○	×
	2 外国における使用状況	○	×
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×
	2 製造方法	○	△
	3 規格及び試験方法	○	○
ハ 安定性	1 長期保存試験	○	×
	2 苛酷試験	○	×
	3 加速試験	○	○
ニ 薬理作用	1 効力を裏付ける試験	○	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×
	3 その他の薬理	△	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄	1 吸収	○	×
	2 分布	○	×
	3 代謝	○	×
	4 排泄	○	×
	5 生物学的同等性	×	○
	6 その他の薬物動態	△	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性 その他の毒性	1 単回投与毒性	○	×
	2 反復投与毒性	○	×
	3 遺伝毒性	○	×
	4 がん原性	△	×
	5 生殖発生毒性	○	×
	6 局所刺激性	△	×
	7 その他の毒性	△	×
ト 臨床試験の成績	臨床試験成績	○	×
チ 添付文書等記載事項	添付文書等記載事項	○	○

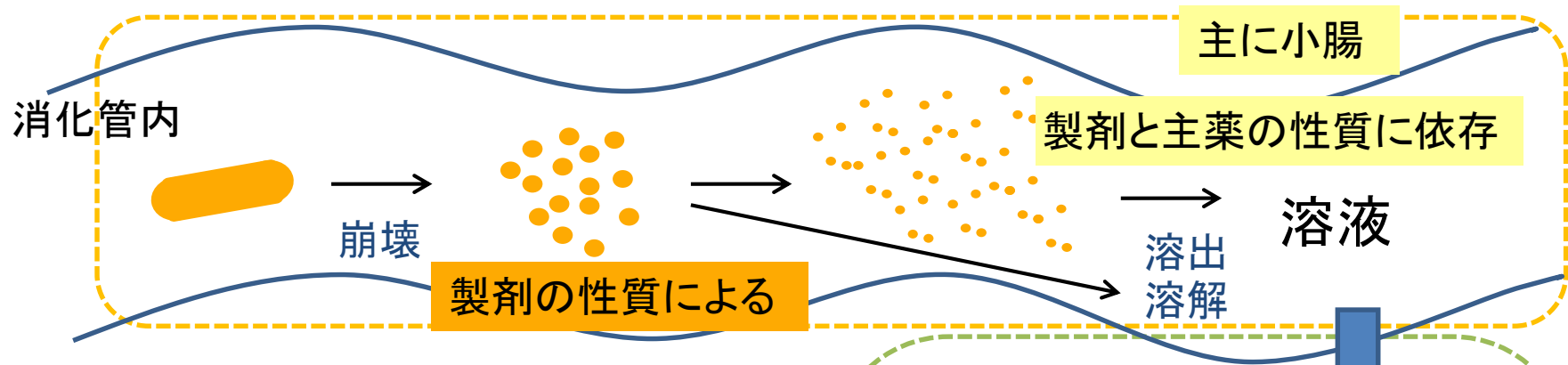
経口固形製剤の同等性確保

- 経口固形製剤の後発品開発時には血中濃度推移を指標とした同等性評価(バイオアベラビリティ比較)が行われる
- 同等性を判定するのに十分な人数(通常は20名程度以上)の健康成人を2グループに分け、標準製剤(先発医薬品)と試験製剤(後発医薬品)を交互に服用し、血中濃度を測定する(クロスオーバー法)



血中濃度推移比較の例
添付文書より

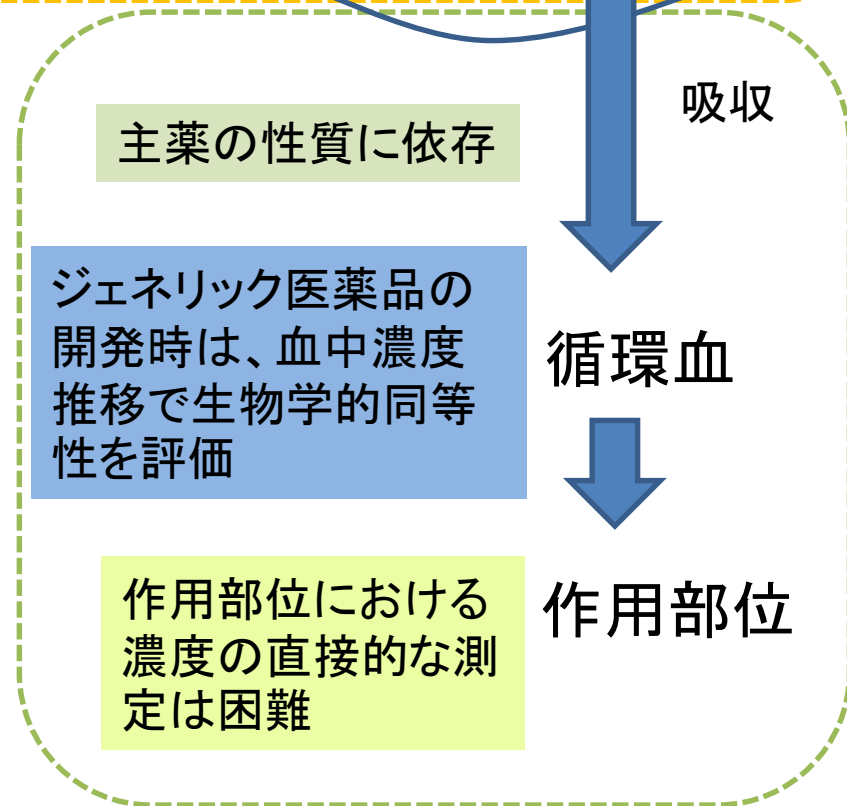
経口固形製剤の溶出性評価



■ 医薬品の溶出性とバイオアベイラビリティは各種の要因により変動

- 原薬の結晶形、結晶サイズ
- 添加剤の粒子径、水分量
- 製剤工程での混合状態 打錠圧

溶出挙動を一定範囲内に保持することにより、治療学的な同等性を長期にわたって確保



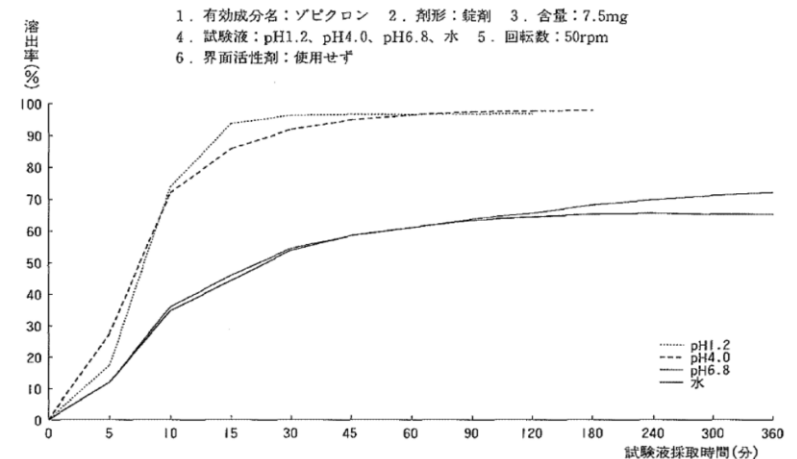
生物学的同等性と溶出試験 (品質再評価とオレンジブック)

- 後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン (H9) にもとづき、「**品質再評価**」として、1995年(H7)以前に申請された経口製剤の**溶出試験**を設定
- パドル法を用いた毎分50回転、**4液性 (pH 1.2, 4.0, 6.8, 水)** を基本に、製剤の特性に応じて界面活性剤添加などを行い、試験規格を設定
- 製剤毎の溶出規格とともに、**溶出プロファイル**のデータを、医療用医薬品品質情報集 (日本版オレンジブック(OB)) に収載した (~2011)
- メーカーは対象製剤について、品質再評価時の標準製剤の溶出プロファイルと同等であることの定期的な確認と、医療関係者等の求めに応じた、情報提供を行う



溶出規格 (例)		溶出率
表示量	規定時間	
7.5mg	30分	80%以上
10mg	30分	80%以上

ゾピクロン錠 7.5 mg



検討会における溶出性評価：対象製剤

- 文献情報等から選定された個別製剤の評価
- 製剤の特性や治療領域毎の薬剤群の評価(年間 150製剤程度)
 - H22 治療濃度域の狭い薬物
 - H23 血圧降下剤
 - H24 糖尿病薬
 - H25 精神・神経用薬
 - H26 アレルギー用薬
 - H27 抗パーキンソン、高脂血用剤

表1 第10回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げられた検討課題

溶出試験 11品目

対象品目	含量の種類	試験製剤	製剤数	参照試験法	定量法	比較対象
リスペリドン錠	1mg, 2mg, 3mg	1mg	14	O.B.	HPLC(UV)	O.B., 先発製剤
ゾルピデム酒石酸塩錠	5mg, 10mg	5mg	32	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
トフィソパム錠	50mg	50mg	10	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
ゾピクロン錠	7.5mg, 10mg	7.5mg	7	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
パロキセチン塩酸塩錠	5mg, 10mg, 20mg	10mg	29	承認申請書、日局	HPLC(UV)	先発製剤
フルボキサミンマレイン酸塩錠	25mg, 50mg, 75mg	25mg	17	承認申請書、日局	UV	先発製剤
ミルナシプラン塩酸塩錠	12.5mg, 15mg, 25mg, 50mg	25mg	11	O.B.	HPLC(UV)	O.B., 先発製剤
スルピリド錠	50mg	50mg	8	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
ジアゼパム錠	2mg, 5mg, 10mg	2mg	8	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
クアゼパム錠	15mg, 20mg	15mg	7	承認申請書	UV	先発製剤
クエチアピンフマル酸塩錠	25mg, 100mg, 200mg	25mg	18	承認申請書	HPLC(UV)	先発製剤

O.B.: オレンジブック、日局: 日本薬局方

検討会における溶出性評価：試験方法

- 市場流通品を試験対象製剤として使用。
- 試験は**オレンジブック**または**局方**の方法に従い、いずれにも記載が無い場合は、各製剤の**承認申請書**記載の方法を用いる。
- 4種類の試験液（4液性）を用い、複数時点での溶出挙動（**プロファイル**）を求める試験を実施。通常はパドル法、毎分50回転。
- 比較対象は、
 - 1) 同機関で測定した**現在の先発製剤**の溶出曲線
 - 2) **オレンジブック**の溶出曲線(過去の先発製剤)
- 溶出の類似性の判定は、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインで設定されている方法（F2関数等）を基本に、測定機関間の変動を考慮した基準で行なう。



ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について

1. 品質と信頼性確保に関する国・都道府県における取り組み
2. ジェネリック医薬品品質情報検討会について
3. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容
 - 学会等での発表・論文に関する調査・検討
 - 医薬品医療機器総合機構への相談内容の検討
 - 後発医薬品の「試験」と「評価」
 - 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
4. まとめ

試験・評価結果の公表

品質情報検討会の試験・評価結果は、国衛研とPMDAのホームページで公表



試験製剤一覧

- 添付文書検索 (独)医薬品医療機器総合機構のHPへ
- ジェネリック医薬品関連文献検索 (日本ジェネリック製薬協会のHPへ)

一般名	先発品名	試験製剤リスト	試験項目	詳細
アカルボース錠 <i>New!</i>	グルコバイ錠	●	溶出	●
アカルボースOD錠 <i>New!</i>	グルコバイOD錠	●	溶出	●
アスピリン腸溶錠	-	●	溶出	●
アセトアミノフェン錠	-	●	溶出	●
アテノロール錠	テノミン錠	●	溶出	●
アマンタジン塩酸錠	ジントレル錠	●	溶出	●
アミオダロン錠	アンカロン錠	●	溶出	●
アムロジピンベシル酸塩錠	アムロジン錠	●	溶出	●
イオバミドール注射液	イオバミロン注	●	純度	●
イトラコナゾールカプセル	イトリゾールカプセル	先発品のみ	その他	●

試験製剤のリスト

表4 アカルボース錠製品リスト

製剤No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	グルコバイ錠100mg	バイエル薬品(株)	JPR2171	2014.04
No.2	アカルボース錠100mg「タイヨー」	大洋薬品工業(株)	AJ6095	2014.11
No.3	アカルボース錠100mg「BMD」	(株)ピオメディクス	1F1	2014.05
No.4	アカルボース錠100mg「JG」	日本ジェネリック(株)	9290	2013.08
No.5	アカルボース錠100mg「NS」	日新製薬(株)	701111	2014.01
No.6	アカルボース錠100mg「YD」	(株)陽進堂	YGC-2	2015.02
No.7	アカルボース錠100mg「日医工」	日医工(株)	JN1201	2014.01
No.8	アカルボース錠100mg「サワイ」	沢井製薬(株)	12101	2015.02
No.9	アカルボース錠100mg「マイラン」	マイラン製薬(株)	M012BU3	2015.03

評価概要

3-3. アカルボース錠

アカルボース錠 100mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

製品名を記載したデータの公開

- 医療機関が製剤を選択するための情報提供
- メーカーの改善促進

評価データ

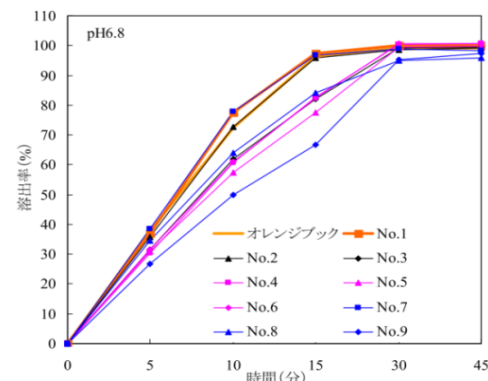


図 19 アカルボース錠の pH6.8 における溶出挙動

まとめ

- ジェネリック医薬品品質情報検討会は、品質に関する多様な情報について学術的観点からの検討と、製剤の試験・評価を進めてきた。
- メーカーの努力とともに、使用促進プログラムで進められた、規格の整備、審査・GMP査察体制の拡充により、ジェネリック医薬品の品質は大幅に向上した。
- ジェネリック医薬品の多様化・複雑化に対応するため、基準等の計画的な整備と、情報収集力の向上による早期の課題把握と改善が求められる。