

ジェネリック医薬品の品質と生物学的同等性試験ガイドラインにおける最近の動き

四方田千佳子

Trends in the quality evaluation of generic products and bioequivalence guidelines

Chikako Yomota

Recent activities on the generic products such as the revision of bioequivalence guidelines, the accomplishment of the reevaluation of the oral dosage forms approved before 1995, and the action program for promoting comfortable use of generics issued by MHLW in 2007, were summarized in this review.

The bioequivalence guidelines established in 1997 were revised in 2012 based on the discussion in a dissolution working group (WG). The WG consists of the members from pharmaceutical companies, academia and regulators belonging to MHLW, PMDA and NIHS. In the revision, some flexibility in the dissolution test conditions was achieved considering the many experiences. And also the special Q&A for the combination products was published at the same time.

The reevaluation of the oral products since 1997 was completed in 2010, and 1361 dissolution specifications for 4133 oral products were noticed. Through the reevaluation the sufficient similarity in the dissolution profiles between the standards product and the generic products was achieved in the Japanese pharmaceutical market.

In the action program to promote the share of generics, the special committee was established in the NIHS to assess the scientific papers that reported the quality concern of the commercial generic products and to confirm the target quality of the products by testing. Many generic products were checked their dissolution profile similarities to the reference products in multimedia dissolution tests and the appropriate similarities were shown in most products. In some preparations, the purity tests were performed and the content of the impurity is confirmed to be in the acceptance range.

Keywords: bioequivalence guidelines, generic products, quality reevaluation, dissolution profiles, impurity

我が国の医療保険制度の破綻を防ぐために、医療制度の改革が叫ばれている。その医療費抑制にむけた施策として、ジェネリック医薬品（後発医薬品）の普及、使用促進が大きな柱となっている。また、ジェネリック医薬品の使用の促進により、医療の質を落とすことなく、患者の薬剤費の自己負担を軽減することができるほか、医療現場で求められる新薬の開発を促すことが可能となる

など、限られた医療費資源をより有効に活用することも目指されている。

本稿では、ジェネリック医薬品の品質の根幹をなしている生物学的同等性ガイドラインを巡る最近の動きと、品質再評価事業の終了、ジェネリック医薬品使用推進の活動等についてまとめてみたい。

1. ジェネリック医薬品とは

既承認の医薬品と、有効成分が同じで、含量、剤形、効能・効果、用法・容量がすべて同じで、生物学的に同等であるとして承認された医薬品をジェネリック医薬品（後発医薬品）と呼んでいる。我が国では、従来、後発医薬品の用語が用いられ、現在も法律的にはこちらが使

To whom correspondence should be addressed:

Chikako Yomota; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-8486; Fax: +81-3-3700-8469; E-mail: yomota@nihs.go.jp

用されているが、諸外国では一般名が商品名に用いられることからgeneric drugと呼ばれ、この名称が我が国でもメディアを通して普及、定着してきた。本稿では、ジェネリック医薬品を基本用語とするが、必要に応じて後発医薬品も使用する。

今までに、日常の会話の中で、ジェネリック医薬品が薬局等で販売される一般用医薬品と混同されている場面にしばしば出くわした。再確認のため、医薬品の分類を図1に示した。ジェネリック医薬品はあくまで医療用医薬品として病院で処方箋に基づいて出される医薬品であり、薬局で販売される一般用医薬品とは承認システム、規制も全く異なるものである。一般用医薬品は、14薬効群について、一般用医薬品製造販売承認基準が定められ、原則、承認権限が都道府県知事に委任されているのである。

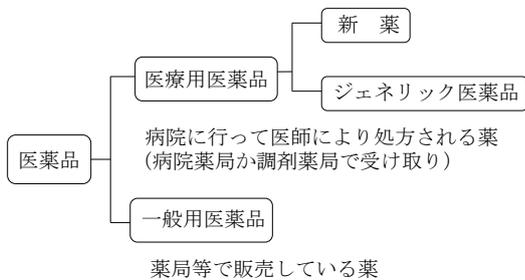


図1 医薬品の分類

新規の生理活性を有する化合物が見いだされ、最終的に医薬品となるためには、化合物の探索に始まり、薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験、毒性試験などの非臨床試験を経て、臨床試験に至るための製剤化研究、臨床試験においてヒトでの製剤の有効性、安全性を明らかとするまで、通常十数年をかけ承認申請にまで至ることになる。費用的にも新薬の開発には数百億円が必要と言われている。新薬には、承認後、有効性と安全性のさらなる確認のために、通常4年から10年の再審査期間が設けられる。この期間はたとえ特許が満了してもジェネリック医薬品の申請ができないこととされている。また、新薬は通常、20年から25年の特許による独占権を有している。従って、ジェネリック医薬品とは、新薬の再審査期間後あるいは特許が切れた後に、他社が、有効成分が同じで、含量、剤形、効能・効果、用法・用量がすべて同じものを、ジェネリック医薬品として製造販売承認を受けて販売するものである。

ジェネリック医薬品では、有効成分以外の添加物は同じであることは求められていない。そのため、製剤として先発製剤と同一であることを示す必要があり、安心して広く医療関係者や消費者に受け入れられるためには、

有効性・安全性が同等であることを保証することが重要である。そのためには、品質規格における化学的な同等性、生物学的同等性による臨床的な効力における同等性が担保されなくてはならない。

2. ジェネリック医薬品の製造販売承認申請

ジェネリック医薬品の承認申請には、製剤の品質規格、安定性（加速試験）、生物学的同等性に関する資料が要求され、新薬の申請時に較べて、毒性試験や、臨床試験成績の資料等は必要とされない。これは、有効成分が同じであれば、基本的な薬理作用や、生物に対する影響には差がないということを前提とし、製剤の製造にあたって、医薬品添加剤の種類、量などの処方設計、製造方法などは異なるので、製剤としての効果を比較するために必要なデータを要求すれば充分であるという考えに基づいている。ジェネリック医薬品の承認審査では、製剤中の有効成分量の確保、不純物量の確認などのための規格試験方法の設定、安定性試験（主に加速試験）による安定性の確認、有効性が同様であることを示す生物学的同等性試験が必要とされており、これらを同一性調査と称している。ジェネリック医薬品の規格試験法は、先発製剤とほぼ類似した規格が設定されている場合が多いが、生物学的同等性が担保されていることを前提に異なる溶出性規格が設定されている場合もある。ジェネリック医薬品における不純物の取り扱いは、しばしば問題視されることがあるが、医薬品承認申請実務担当者研修会において、残留溶媒、不純物、類縁物質に関する検討資料を申請時に必ず提出すること、ICHガイドラインすなわち平成14年の原薬の不純物に関するガイドライン、平成15年の製剤の不純物に関するガイドラインに従って説明することが指導されており、事実上新薬と同じ取り扱いとなっている。

3. ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験

ジェネリック医薬品のうち、全身作用を意図する製剤では、血中濃度推移が同じであれば、有効性に差はないという医薬品開発の基本となる考えから、生物学的同等性試験が実施されている。ただし、静脈投与の注射剤であって、完全に溶解した状態にある場合には、全量が等しく循環血中に達すると考えられるため、生物学的同等性試験の実施は必要とされていない。

生物学的同等性試験は、薬物の個体間変動が非常に大きいことを考慮して、成人健常者を被験者として2群に分ける。一方の群には、先発医薬品からジェネリック医薬品、他方の群ではその逆の順に投与するクロスオーバー法により試験を行い、通常、経時的に採血し、その薬物の血中濃度を測定する（図2）。最大血中濃度（Cmax）

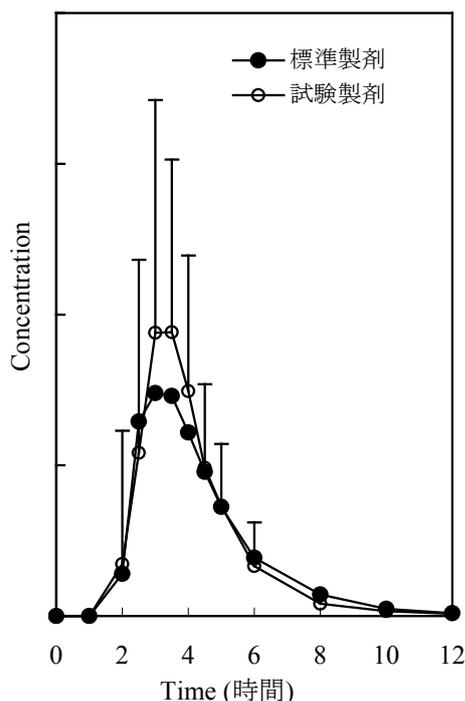


図2 成人男子20名に絶食投与した場合の平均血中濃度推移の例

は、血中濃度の推移の指標となり、血中濃度曲線下面積(AUC)は、血循環血液中に入る薬物量の指標となる。単回投与試験では、AUC_t(最終サンプリング時間tまでのAUC)及びC_{max}を生物学的同等性判定パラメータとする。対数変換したパラメータにつき、クロスオーバー法の分散分析表を作成し、得られた残差平方和を用いて、90%信頼区間を求める。表1に、各パラメータの平均値と、対数値の平均値の差と、90%信頼区間を示す。90%信頼区間は、90%の確率で、パラメータの対数値の差がこの区間内に含まれることを意味する。生物学的同等性では、信頼区間の数値が0.8-1.25の範囲内に収まる必要がある。表1では、信頼区間は0.89-1.24, 0.95-1.14であり、いずれの数値もこの範囲内に収まっている。

生物学的同等性試験において、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WHO、米国FDA、EMAを始め諸外国でも同様に認められている。

我が国の、ジェネリック医薬品の生物学的同等性確保の歴史は、世界的な動きとほぼ同時期に、昭和55年5月に厚生省薬務局より、「生物学的同等性に関する試験基準」(旧ガイドライン)が出されたことに始まっている。旧ガイドラインが出される前は、動物試験による血中薬物濃度の比較等で、後発医薬品を承認していた。しかし、医薬品のバイオアベイラビリティが、動物とヒトで一致しないことが広く知られるようになり¹⁾、ガイド

表1 薬物動態パラメータ(平均±標準偏差)及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数平均値の差 (90%信頼区間)
C _{max}	560±230	600±240	1.05 (0.89-1.24)
AUC (0-12h)	990±360	104±400	1.04 (0.95-1.14)

ラインで、初めて原則としてヒトでの生物学的同等性試験が必要と明記された。その後、平成9年には、大改正が行われ、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」が出された。

平成9年の大改正では、統計的な判定法にWHOのガイドライン等に呼応して90%信頼区間法がとりいれられたこと、溶出試験を生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付けた点などであった。溶出試験は、先発医薬品の標準製剤とジェネリック医薬品の溶出挙動を、回転数50rpmのパドル法で、消化管内のpHに関連する4種類の液性の試験液(pH1.2, pH6.8, その他のpHおよび水)で試験を実施し、溶出プロファイルを比較することとされている。ガイドライン中での溶出試験は、(1)生物学的同等性試験でのサポートデータとして、また(2)胃酸度等の個体差に対応した生物学的同等性の保証のために使用されている。同等性の判定は、前述のように通常は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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき同等とするが、薬物動態の個体間のバラツキの大きな医薬品では、上記の判定基準に適合しない場合でも、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が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定することができる。この判定法は、我が国独自のものであり、溶出試験プロファイルは、非同等のリスクを押さえるためのサポートデータとして活用されている。ただし、徐放性製剤の場合には、溶出挙動の同等性は必要条件であり、試験製剤の溶出が先発製剤と同等でなければ、ヒトによる同等性試験を実施することができない。

胃酸度等の個体差に対応した生物学的同等性の保証に関しては、我が国では高齢者に低胃酸の人が多いということが報告されており²⁾、中性付近の溶出性が低胃酸の人における有効性に大きく影響することから³⁾、pH6.8の中性領域(塩基性薬物ではpH3.0~6.8)の試験液での標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」が認められる場合には、生物学的同等性試験を低胃酸の被験者により実施することが必要で、低胃酸の患者でも製剤の有効性が保証されている^{4,5)}。

経口固形剤の処方変更のガイドラインに関しては、昭和57年に、不必要にヒト試験を実施しないようにする目的で、承認事項一部変更承認申請に関わる生物学的同等性に関する取り扱いについての通知が出され、処方変更等の一変時には、溶出試験を活用し、溶出試験が実施できない場合には、ビーグル犬等の大動物での試験を認めることとされていた。その後、平成12年には、新ガイドラインに対応した含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性ガイドライン及び処方変更のガイドラインが出された。

平成20年には、生物学的同等性に関わる講演会において⁶⁾、10年以上のガイドライン適用の経験から、製薬企業より種々の改正要望が出てきていることが報告された。そこで、産官学の議論を基にガイドラインの改正を目指すことが望ましいということになり、平成21年には、産官学のメンバーから構成された医薬品品質フォーラムワーキンググループ (WG) を設置し、1年半の間に9回のWGを開催し、製薬協の品質委員会製剤研究部会、ジェネリック製薬協会製剤研究会、医薬品医療機器総合機構、審査管理課、大学などから多くのメンバーの参加の下に、事例データなどを交えて活発な議論が行われた。

最終的に、議論された内容は、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会で審議の上、パブリックコメントを経て、平成24年2月に現行の改訂ガイドラインが発出されるに至った。WGの議論は主に溶出試験に関わる部分であり、経口固形剤の生物学的同等性ガイドラインにおける溶出試験条件の製剤特性等に応じた柔軟性のあり方、溶出試験を生物学的同等性試験や品質管理試験に適用する際に生じている、試験方法や評価方法の問題点の解決が主たる論点であった。

平成24年度に発出されたガイドラインの主な変更点は以下の通りである。溶出試験において、パドル法50回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積するために溶出性が悪いことが示された場合、パドル法75回転、あるいは回転バスケット法100回転で試験を実施することが認められた (ただし、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、ヒト試験を実施する場合のみパドル法75回転での試験を採用できる)。

溶出試験で試験液が水の場合に、水特有の吸着やイオン性相互作用等が生じる問題がある場合、水を除いた3種類の試験液での結果で評価しても良いこととなった (ただし、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、ヒト試験を実施する場合にのみ、水の試験結果を除いて評価できる。ただし、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合には、水に替えて、0.2% 塩化ナトリウム

溶液を用いてよいこととなった。)

溶出試験で、ポリソルベート80が薬物や添加剤と相互作用し、薬物の溶出挙動に影響する場合など、緩衝剤をリン酸二水素カリウムの代わりにリン酸二水素ナトリウムを用いてラウリル硫酸ナトリウムを使用してもよい。ただし、ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は、ポリソルベート80の最大許容添加濃度を添加した場合の溶解度を超えてはならない。すなわち、後発医薬品のガイドラインでは1%、含量違い製剤、処方変更のガイドラインでは、0.1%のポリソルベート添加時の溶解度を超えることはできない。

溶出試験の類似性の判定では、ガイドラインの規定に従うと、比較する時点が15分よりも早い時間となる場合があるが、この場合には比較時点を15分まで遅らせて比較することが認められた。

含量違い製剤、処方変更のガイドラインに限る内容で大きなものは、フィルムコーティング層における変更水準の緩和で、フィルムコーティング層が溶出に対して影響しないことを示した場合に限り、内核の質量あたりのフィルム層の質量の値が7.0%以下の変更にあつては、変更水準はB水準となることとされた。これは、コーティング層の変更水準は我が国独自の厳しい管理が行われてきたが、フィルムコートは、薬物の放出制御を目的としない、光遮蔽や苦味マスキングを目指すものもあり、溶出に対して非機能である場合が多々あり、そのようなフィルム層の変更でヒト試験が要求されるのは厳しすぎるとの指摘に基づいている。その他、各ガイドラインのQ&Aに、標準製剤選択条件の緩和等が追記されている。なお、これらの改正にあわせて、医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験についてQ&A、さらに、含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験についてQ&Aが作成されて発出された。これは、経口配合剤の承認申請件数が増加し、医薬品医療機器総合機構からの共通の考え方を示したいという提案に基づいたものである。いずれも基本的には後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、有効成分ごとに生物学的同等性を評価すること、評価時に対象としていない方の有効成分は賦形剤とみなして変更水準を決めることとされた。

平成24年度の改正は、運用上の問題点を認識した産側の意見を原動力として改正を試みた前例の無い画期的なものであり、より柔軟性のあるガイドラインへと進化することができたと思われる。

また、この一連のガイドライン改正にあたり、かねてから対応が遅れがちであった英文版の作成にあたった。産側の強力な助力の下に、全てのQ&Aまで含めた生物学的同等性試験ガイドラインの英文版が完成し、厚生労働

働科学研究報告として公開した⁷⁾。我が国のガイドラインを広く国際的に理解頂くためには大変有用であり、活用が期待される。

4. 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験ガイドライン

非経口製剤に対する生物学的同等性は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン中の、その他の製剤の部分で扱われている。従って、経口固形製剤以外の製剤は基本的にこの部分に従うことになる。しかし、特に取り扱いが特殊な局所皮膚適用製剤に関しては、動物の薬理試験等で承認されてきていたため、評価をヒト試験により行うようにガイドラインが作成された。平成15年に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試験ガイドライン⁸⁾及び局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドラインが出され、その後、平成22年には局所皮膚適用製剤の処方変更のためのガイドラインが発出された。

局所皮膚適用製剤に関しては、従来、動物の薬理試験を基に承認されてきていたが、動物の皮膚は、角層の厚さ、毛穴の数等がヒトと大きく異なるため、何らかのヒトでの同等性試験が望ましい。局所皮膚適用製剤では、適用部位周辺の皮膚の局所で薬効を発揮するもので、血中に入る前に作用部位で薬物が代謝されたり、分解されたりすることもあり、適用部位周辺の薬物濃度は必ずしも薬物の血中濃度と一致せず、特殊な評価方法をとる必要がある。局所皮膚適用製剤のバイオアベイラビリティは、経口製剤の場合と異なり、薬物が作用部位へ到達する速度と量で定義される。また、生物学的同等性試験は健全な皮膚を用いて実施されるため、病態の皮膚における製剤間の差が表れにくいように、製剤側の縛りとして、製剤の物理化学的特性が似ていることが必要である。例えば、軟膏ではW/O型製剤かO/W型製剤であるか等の類似性が求められる。

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価に使用可能な試験方法は、基本的には、皮膚薬物動態学的試験を実施することとし、薬理的試験、残存量試験、薬物動態学的試験は代替試験と考えられている。皮膚薬物動態学的試験は、皮膚の角質層の薬物濃度はほとんど定常状態にあることから、定常状態にある角層の薬物濃度を測定し、標準製剤との同等性が得られれば、薬効が同等であることが示せるという考えで、皮膚の角層を粘着テープで10～20回の一定回数剥離し、薬物濃度を測定して比較するものである。測定のパラツキが大きいため、皮膚の剥離方法において、種々の条件を一定となるように工夫する必要がある。その他、最後の選択肢として臨床試験、作用部位が皮膚表面に限られる消毒剤などではIn

vitro効力試験・動物試験も適用される。

局所皮膚適用製剤の放出試験は、製剤の特性に依存し、バイオアベイラビリティとの相関は極めて疑わしく、経口固形製剤のような非同等を防ぐためのサポートデータとしての活用は望めない。ガイドラインではin vitro放出試験は、標準製剤を選択するための物理化学的試験法として利用されており、それぞれの製剤の特性維持のための規格試験法としては有効であると考えられる。局所皮膚適用製剤の放出試験は、米国薬局方や欧州薬局方に収載されているバドルオーバーディスク法、シリンドー法または拡散セル法等を使用できる。

局所皮膚適用製剤では生物学的同等性試験の他に、副作用の強い医薬品においては、暴露量試験の実施が必要になる。皮膚のバリエー能が低下している場合に全身血流に多量の医薬品が移行することのないように、角層を完全に剥離したヒト又は動物を対象として、薬物動態学的試験及び残存量試験で評価する。

局所皮膚適用製剤の処方変更のガイドラインでは、製剤組成の変更率を規定した上で、変更率が低い場合には、放出試験あるいは動物皮膚を用いた透過試験において同等性の判定基準に合致すれば製剤間の生物学的同等性を担保できるとしている。処方変更水準は、使用される添加剤の種類、添加量などを考慮して、実際に起こりうる変更率を想定している。A水準では特に資料を要しないが、B水準では放出試験、C水準では動物皮膚による透過試験及び放出試験での同等性が示せれば、皮膚薬物動態学的試験などを実施することなく、処方変更が可能である。D水準では、皮膚薬物動態学的試験などの実施が避けられない変更と見なされる。局所皮膚適用製剤の処方変更のガイドラインで規定された放出試験法の試験条件と同等性の判定基準を表2に、動物皮膚を用いた透過試験の試験条件と同等性の判定基準を表3に示した。局所皮膚適用製剤に関しては、皮膚薬物動態学的試験、処方の変更幅や、放出試験法、透過試験法の詳細など、経験の少ない状態での模索の賜であると言え、今後、実際の承認データにおける多くの経験を基に、適切な修正を加えながら、より適切なガイドラインとしていくことが望ましい。

5. 後発医薬品の品質再評価について

ジェネリック医薬品の化学的品質評価に関しては、平成5年の「21世紀の医薬品のあり方に対する懇談会」の報告書を基に、医薬品の製造管理・品質管理の徹底のために、溶出試験の導入、GMPパリの義務づけ、及び査察の実施が打ち出された。この流れの中で、平成9年より、平成7年3月以前に承認申請された溶出試験規格のない先発医薬品への溶出規格の設定、ジェネリ

表2 局所皮膚適用製剤の処方変更のための同等性試験ガイドラインにおける放出試験

試験条件	
装置	パドルオーバーディスク法, 拡散セル法
製剤の大きさ	放出および透過する薬物量のばらつきを考慮して決める
試験液の温度	32±0.5°C
試験液	通常, pH 5 ~ 7 の緩衝液 (イオン強度0.05程度) 標準製剤の試験を行うとき, 24時間後の平均放出率が20%に達しない場合 イオン強度の変更, 界面活性剤の添加, pHの変更 製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合, 膜の構造に影響を与えなければ 水-アルコール混液, 有機溶媒を用いることができる.
試験液量	パドルオーバーディスク法: 原則として200mL, 500mL又は900mL, 拡散セル法等: 装置に応じた試験液量
回転数	パドルオーバーディスク法: 50rpm, 拡散セル法等: 装置に応じて適切な回転数
試験液の採取時間	試験時間の最終時点から遡って4点, 最終時点を含め計5点以上とし, 放出プロファイルが分かるようなサンプリング時点
試験液の補充	サンプリング毎にサンプリングした試験液と同量の試験液を補充. ただし, 薬物放出量に影響を及ぼさないと考えられる場合には, 試験液を補充しなくてもよい.
平均放出率による同等性の判定	
規定された試験時間又は透過率がプラトーに達した後の1時点及び同時点の透過率の半分程度透過した時点の1点	
$0.8 \leq \text{試験製剤の平均透過率} / \text{標準製剤の平均透過率} \leq 1.2$	
ただし, 試験製剤の透過率のばらつきは, 標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さいものとする.	

表3 局所皮膚適用製剤の処方変更のための同等性試験ガイドラインにおける動物の皮膚を用いた透過試験

試験条件	
動物の種類	ラット, マウス又はブタ等
動物の部位	腹部又は背部等
装置	拡散セル法
試験液の温度	32±0.5°C
試験液	皮膚のバリア機能に影響を及ぼさない試験液 原則, 水又は緩衝液 試験が困難な場合には, ポリエチレングリコール400を40%まで, または, ポリソルベート80を1%まで添加することが認められる. 有機溶媒は使用しない.
試験液量	装置に応じた試験液量
回転数	適切な回転数
試験液の採取時間	試験時間の最終時間までに4点, 合計5点とし, 透過プロファイルが分かるような時点とする
試験液の補充	サンプリング毎にサンプリングした試験液と同量の試験液を補充
平均透過率による同等性の判定	
規定された試験時間又は透過率がプラトーに達した後の1時点及び同時点の透過率の半分程度透過した時点の1点	
$0.7 \leq \text{試験製剤の平均透過率} / \text{標準製剤の平均透過率} \leq 1.3$	
ただし, 試験製剤の透過率のばらつきは, 標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さいものとする.	

ック医薬品と標準製剤の溶出プロファイルの比較による同等性の確保を目指す医療用医薬品質再評価が開始された。本来, 生物学的同等性確保のためには, 同等性ガイドラインに従ったヒト試験での再評価が望ましいが, 経費的にも, 時間的にも無理があり, 我が国の溶出試験に対する「先発品と後発品の溶出速度が類似していれば, そのバイオアベイラビリティに著しい差が生じる可能性は少ない。」という考え方が最大限に活用され

た¹⁰⁾。

品質再評価の流れは, まず対象成分が選定され, 対象となる標準製剤製造業者 (通常は先発企業) が, 予試験を実施して溶出試験条件を提出する。提出された案は, 10ヶ所の地方衛生研究所¹¹⁾と国立医薬品食品衛生研究所からなる溶出試験検討班で精査し, 再評価指定を行う。その後, 先発メーカーは標準製剤を選定して溶出試験規格案を提出する。溶出試験検討班は, 実際に溶出試

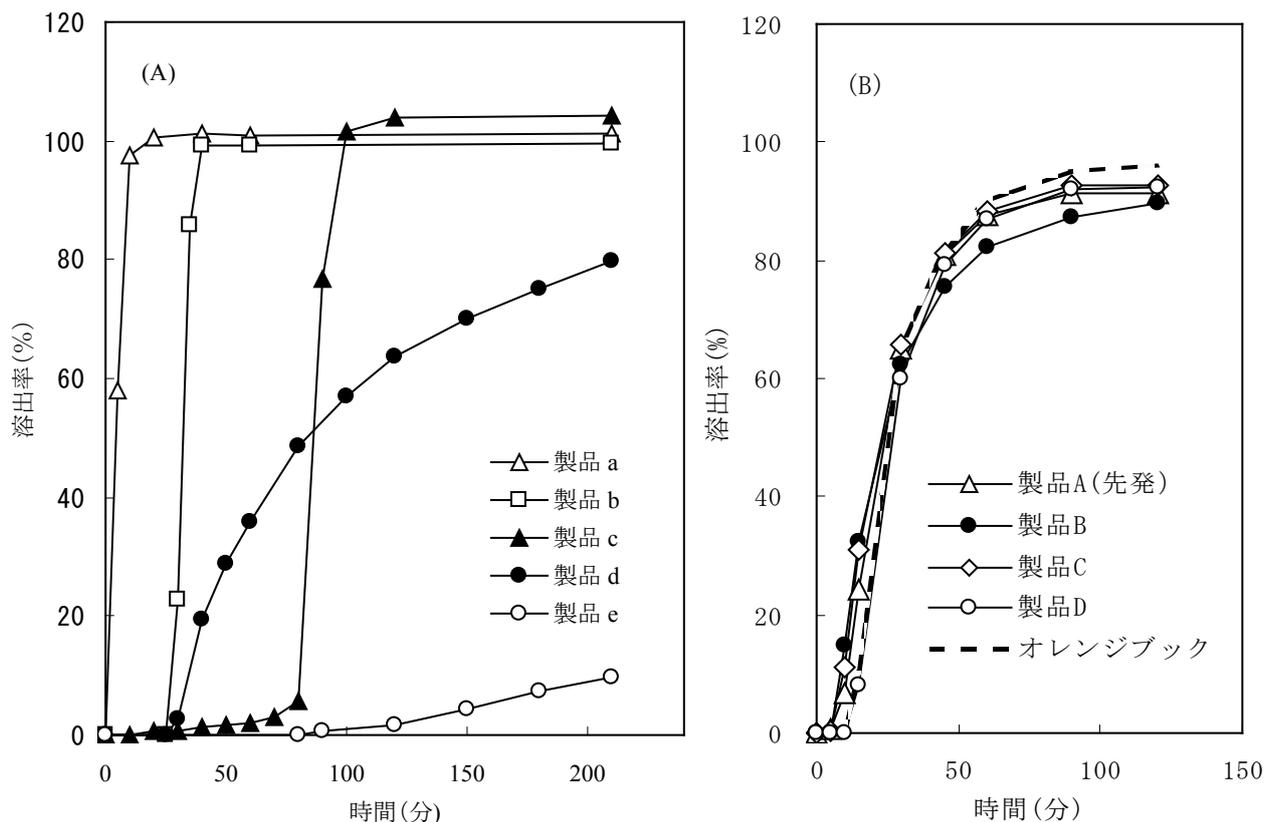


図3 イブプロフェン錠の溶出パターンの変遷

(A) 1991年 当時の USP 規格試験法：リン酸緩衝液 pH7.2, 回転バスケット法, 100回転

(B) 2008年 公的溶出試験規格：酢酸緩衝液 (pH5.5), パドル法, 75回転

験を実施しながら溶出試験条件の妥当性を検証し、公的溶出試験（案）の設定と標準製剤の溶出プロファイルを報告する。その後、ジェネリック医薬品メーカーが、溶出試験を行って再評価を実施、その結果を通知するというものである。溶出挙動の類似性の担保のためには、必要に応じて5%以内の範囲で処方変更が行われた。ここで、溶出の類似性が担保されない場合にはヒト試験による生物学的同等性結果を必要とされるため、承認整理された製剤もある。

最終的には、17回の再評価指定により857成分が指定され、36回の再評価結果通知により、705成分、1361規格、4133品目についての再評価を終了した。再評価指定されたものの、難溶性で溶出試験規格の設定が困難であったもの、適切な分析方法が無いものなどを除くと、ほぼ全ての再評価を終了している。品質再評価により設定された溶出試験規格は、平成11年から平成23年までの間に発刊された32冊の医療用医薬品情報集（局外規第三部、通称オレンジブック）に収載された。これらの規格はホームページ上にも公開されている¹²⁾。オレンジブックには、再評価が終了した標準製剤（先発製剤）及びジェネリック医薬品リストの他、公的溶出試験の規格試験方法

と、標準製剤のpH1.2～pH6.8における溶出パターン、各医薬品の溶出試験液への溶解度、pKa等の物理化学的性質が記載されている。医療用医薬品情報集（オレンジブック）は、先発医薬品とジェネリック医薬品の溶出特性の類似性の担保を示すばかりでなく、それぞれの製剤の品質特性を知る上でも極めて有用な品質情報集である。

この品質再評価前後における溶出挙動の変遷を示す試験結果の例を図3に示した。1991年に国立衛研大阪支所で行ったイブプロフェン錠に対する溶出試験結果を(A)に示した¹⁴⁾。当時、日局には溶出試験規格がなかったため、USPの規格試験法で検討したもので、回転バスケット法100回転での試験である。多くの製品の中から、溶出挙動の異なる例をいくつか示しているが、溶出の速い製品aから溶出の悪い製品eまでの多様性が見られる。イブプロフェン錠の品質再評価は平成19年に結果が通知されており、その後の市販製剤の溶出挙動を確認した結果を図3(B)に示した。イブプロフェン錠の製剤数は医薬品の世代交代のために大きく減っているが3製剤の溶出挙動は先発製剤と類似していた。このように、品質再評価によって、古いジェネリック医薬品に関しても溶

出の類似性が担保され、我が国の経口固形製剤は全体として品質の確保が行き届いている状態となっている。

我が国の品質再評価事業は、世界に例を見ないものであったが、最近、同様の取り組みを韓国が始めており、中国も新たにジェネリック医薬品の品質確保を大きな目標として掲げ、再評価の開始を表明している。

なお、日本薬局方医薬品は品質再評価の対象外であったため、品質再評価終了後、溶出試験規格の設定されていなかったものについては、別に、局方製剤委員会製剤WGにおいて規格設定を進めた。他方、オレンジブック収載品は順次局方への収載が進められており、中には収載にあたって若干規格が変更された場合もあるので注意を要する。この場合、局方が有効な規格となり、局外規第三部は自動的に効力を失うことになる。

6. ジェネリック医薬品の使用推進の動き

ジェネリック医薬品のシェアを平成24年度までに数量ベースで30%まで引き上げることが、「経済財政改革の基本方針2007」で閣議決定され、平成18年10月には医政局経済課から「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」¹⁵⁾が出され、安定供給や品質の確保への具体的な取り組みなどの課題が示された。品質確保についての国の実施目標は、(1)ジェネリック医薬品の品質確保のための収去試験の実施とその結果を公表すること。

(2)ジェネリック医薬品の品質に関する研究論文等を収集整理するとともに、ジェネリック医薬品相談窓口寄せられた品質に関する意見等も精査し、品質の確認のために必要と考えられた場合には、試験検査を実施してその結果を広く公表していくこと、の二点である。国衛研では(1)の品質確保のための一斉収去試験も長年にわたって実施してきており、最近では経口固形製剤の溶出試験の他、貼付剤やテープ剤の放出試験、注射剤の純度試験など幅広く試験を行った。また、(2)の受け皿として、平成20年度より、国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質情報検討会が設置された。国立医薬品食品衛生研究所の所長を座長とし、日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、日本ジェネリック医薬品学会、NPOジェネリック医薬品協議会、大学薬学部、大学病院医師、大学病院薬剤部、地方病院薬剤部、地方衛生研究所、医薬品医療機器総合機構から各一名ずつの12名から成る検討会を設け、事務局として、厚生労働省の審査管理課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課、医薬品医療機器総合機構一般薬審査部、医薬品医療機器総合機構安全部、国立医薬品食品衛生研究所薬品部が臨席する形となっている。平成20年7月に第1回検討会を開催して以来、年2回の開催を4年間継続し、平成24年2月には第8回検討会を開催した。検討会では、学会発表や論文、さ

らに医薬品医療機器総合機構のくすり相談窓口の相談内容から、ジェネリック医薬品の品質に対する懸念を示したものを精査し、科学的な検証が懸念を払拭するために必要であると判断される課題を選定し、必要に応じて国立医薬品衛生研究所と10地方衛生研究所からなる製剤WGにより製剤評価試験を実施し、得られた試験検討結果を厚生労働省に報告後、医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所のホームページ(HP)上¹⁶⁾に掲載して広く公表してきている。製剤WGの構成機関は、品質再評価における経験を重視して、同一参加機関としている¹¹⁾。各検討会の議論の詳細はホームページを参照頂くこととして、以下に概要を記す。

各検討会では、日本ジェネリック製薬協会がJAPIC医薬品情報データベースにより一年を4月から9月と、10月から翌年3月とに分けて、検索した文献情報を調査したものを、検討会に報告頂き、検討会で論文内容を精査し、ジェネリック医薬品の品質の確認のために試験を実施する製剤を選択する。製剤試験は、多くが溶出試験であるが、他に含量や製剤均一性試験の規格からの逸脱が指摘された場合にはこれらの試験を実施してきた。また、注射剤の純度試験に関しては、検討会発足前の平成19年度事業で多くを検討後、いくつかを追加検討した。過去の8回の検討会で、課題として取り上げられ、すでに試験結果の報告がホームページに掲載されている製剤の全リストを表4に示した。溶出試験を実施した製剤は32製剤、定量試験が2製剤、製剤均一性試験が2製剤、注射剤の純度試験を実施したのは14製剤であった。これらの製剤は、ジェネリック医薬品に置き換えることが多く、しばしば論文等で取り上げられることの多い製剤であるが、ほとんどの製剤で問題が無く、わずかに溶出の類似性からの逸脱が見られたものに関しては、製造中止となったものもあるが、その他の物は既に改善されている。表4の試験法の記載場所をしめしてある部分から分かるように、溶出試験では、4製剤以外はすべてオレンジブック収載品で、事実上品質再評価のその後の状態を確認する作業ともなっている。すべての製剤の溶出挙動等の詳細な試験結果は、製剤名、ロット番号までを明記してホームページ上に公開している¹⁶⁾。

溶出挙動の類似性の試験にあたっては、品質再評価の対象となったものはオレンジブックの標準製剤のプロファイルの試験方法、その他のものは製造承認申請書の生物学的同等性試験の溶出試験結果を精査して試験を実施する。製剤によっては、生物学的同等性試験において、溶出の類似性を示さないことを明示してヒト試験を実施しており、この場合には溶出の類似性の判定は行わない。溶出挙動の類似性の検討例としてプロモクリプチンメシル酸塩錠の結果を図4に示した。検討会における溶

表4 ジェネリック医薬品品質情報検討会で試験を実施し、品質を確認した製剤のリスト

溶出試験32製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	選定検討会
アスピリン腸溶錠	100mg	7	承認申請書	第6回
アセトアミノフェン錠	200mg,300mg	9,2	オレンジブック	第7回
アマンタジン塩酸塩錠	50mg	8	オレンジブック	第1回
ウルソデオキシコール酸錠	50mg,100mg	6	オレンジブック	第2回
エチゾラム錠	0.5mg	16	オレンジブック	第3回
カルバマゼピン錠	100mg, 200mg	3, 4	オレンジブック	第6回
クラリスロマイシン錠	200mg	18	オレンジブック	第1回
グリクラジド錠	20mg, 40mg	3, 7	オレンジブック	第4回
グリベンクラミド錠	2.5mg (a, b)	9, 1	オレンジブック	第6回
ジソピラミドカプセル	100mg	8	オレンジブック	第6回
ジソピラミドリン酸塩徐放錠	150mg	7	オレンジブック	第6回
シメチジン錠	200mg	21	オレンジブック	第3回
チクロピジン塩酸塩錠	100mg	15	オレンジブック	第3回
テオフィリン徐放錠	100mg (a, b, c)	2, 4, 3	オレンジブック	第5回
テオフィリン徐放錠	100mg (a, b, c)	2, 4, 3	オレンジブック	第6回
テオフィリン徐放ドライシロップ	20%	9	オレンジブック	第3回
トリアゾラム錠	0.25mg	10	オレンジブック	第1回
ニカルジピン塩酸塩錠	20mg	11	オレンジブック	第3回
ニトレンジピン錠	10mg	15	オレンジブック	第5回
ニフェジピンCR錠	20mg	6	承認申請書	第3回
ニフェジピンL錠	20mg	16	オレンジブック	第3回
ノルフロキサシン錠	200mg	14	オレンジブック	第1回
バルプロ酸ナトリウム錠	100mg, 200mg	3, 6	オレンジブック	第6回
バルプロ酸ナトリウム徐放錠	200mg	3	オレンジブック	第6回
ピペリデン塩酸塩錠	1mg	3	オレンジブック	第3回
ブラゾシン錠	0.5mg, 1mg	2, 2	オレンジブック	第6回
ブラバスタチンナトリウム錠	10mg	26	オレンジブック	第1回
ブレドニゾロン錠	5mg	10	日本薬局方	第5回
プロチゾラム錠	0.25mg	17	オレンジブック	第1回
プロモクリプチンメシル酸塩錠	2.5mg	11	オレンジブック	第5回
ランソプラゾールカプセル	15mg	10	承認申請書	第3回
ロキソプロフェンナトリウム錠	60mg	24	オレンジブック	第1回

定量試験 2製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	
トリアゾラム錠	0.25mg	10	承認申請書	第1回
プロチゾラム錠	0.25mg	17	承認申請書	第1回

含量均一性試験 2製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	
ブラバスタチンナトリウム錠	5mg, 10mg	25, 25	承認申請書	第3回
リマプロストアルファデクス錠	5µg, 10µg	7, 1	承認申請書	第3回

純度試験14製剤				
対象品目	試験製剤含量	製剤数	試験法	選定検討会
イオパミドール注射液	61.24%	4	日局原薬	第1回
エルカトニン注射液	10エルカトニン単位	13	日局原薬	平成19年度
オザグレルナトリウム注射液	20mg1管、80mg1管	5	承認申請書	平成19年度
シスプラチン注射液	10mg	6	日局原薬, EP原薬, 承認申請書	第4回
注射用オザグレルナトリウム	20mg 1瓶	11	第一追補	平成19年度
注射用セファゾリンナトリウム	1g1瓶	5	第一追補	平成19年度
注射用ナファモスタットメシル酸塩	10mg 1瓶	15	承認申請書	平成19年度
注射用バンコマイシン塩酸塩	0.5g 1瓶	8	日局	平成19年度
注射用ピペラシリンナトリウム	1g1瓶	7	日局	平成19年度
注射用ファモチジン	20mg 1管	6	日局	平成19年度
注射用ミノサイクリン塩酸塩	100mg 1瓶	6	第一追補	平成19年度
ニカルジピン塩酸塩注射液	10mg1管	7	日局	平成19年度
ファモチジン注射液	20mg 1管	1	承認申請書	平成19年度
リトドリン塩酸塩注射液	50mg1管	10	日局原薬	平成19年度

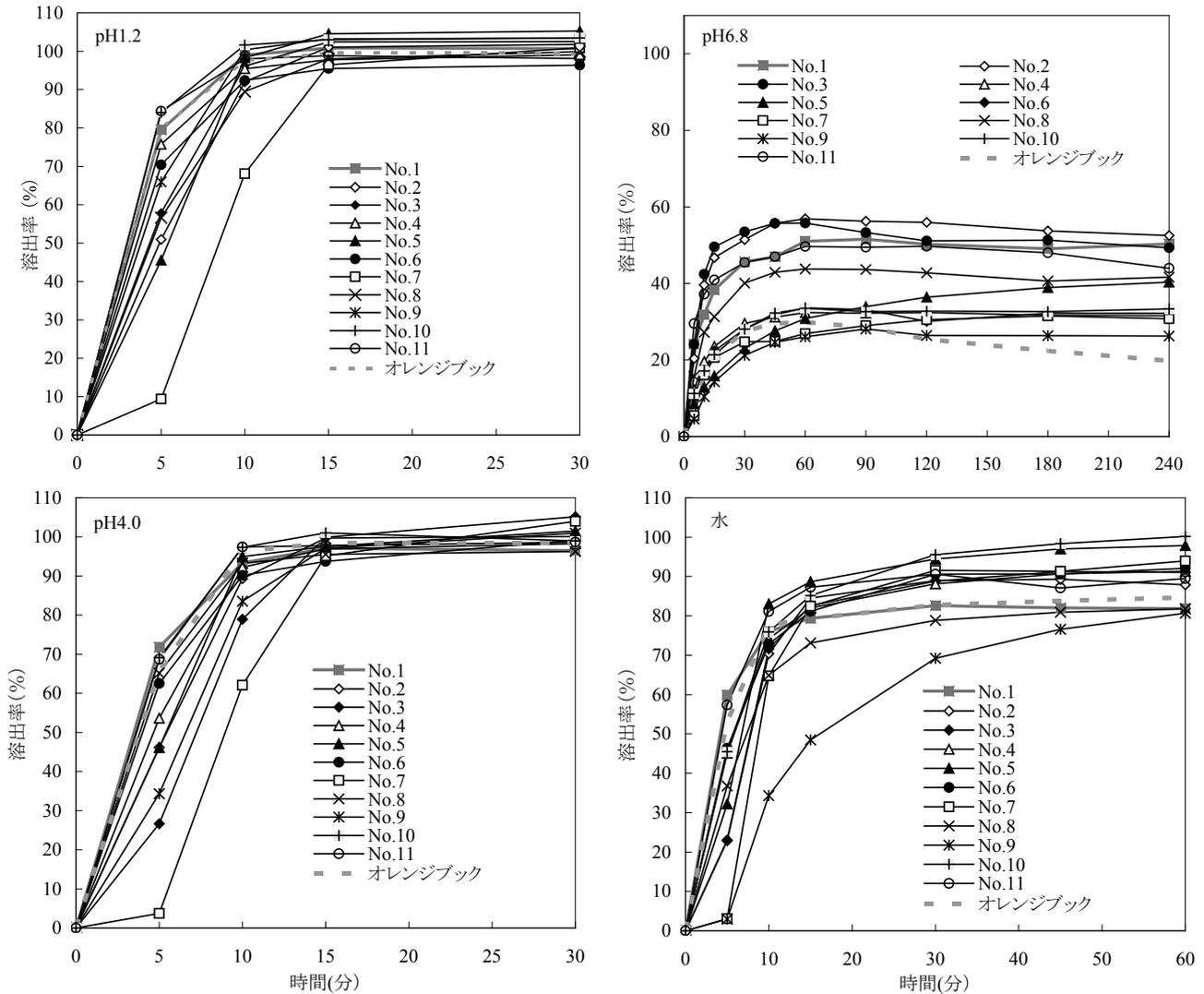


図4 プロモクリプチンメシル酸塩錠の溶出プロファイル

出性の判定は、標準製剤としている先発製剤等のロット間の差、試験機器による若干の結果の差等も考慮して、ガイドラインの判定よりも若干許容範囲を広げている。標準製剤は多くの場合先発製剤であり、試験時の市販ロットをNo.1として示し、品質再評価時の標準製剤の挙動をオレンジブックの曲線で表している。図4に示すように、通常製剤では4種類の液性で試験を実施する。プロモクリプチンメシル酸塩錠では、pH1.2およびpH4.0ではいずれの製剤も15分で85%以上溶出するため全て類似と判定される。pH6.8において、溶出率は全体として低くなり、試験器具やフィルターへの吸着が著しいために溶出率が試験のたびに大きく変動する傾向が認められた。オレンジブックのプロモクリプチンメシル酸塩に対する物理化学的特性を参照すると、pH6.8の試験では溶解度が0.0003mg/mLとpH1.2における0.37mg/mL、水の0.005mg/mLと比較しても格段に小さく、医薬品の特性

によるものと考えられたため、pH6.8では類似性の判定は行わないこととした。また、水を試験液とした場合には、No.8の製剤で大きく溶出率が下がっているが、5分の溶出率が5%以下であるため、溶出のラグタイム補正を行うと類似と判定された。図4では、先発製剤の挙動とオレンジブックの溶出挙動はpH6.8以外の試験液ではほぼ一致しているが、検討会で課題となった医薬品の中には、先発製剤の溶出挙動が品質再評価時から大きく変わっている場合もしばしば認められ、ロット間での溶出挙動の維持管理は、先発においても課題であることも示された。このような多液性における溶出挙動の維持管理は、現在は、ジェネリック医薬品メーカーの自主管理によって達成されており、我が国における経口固形製剤の品質管理は世界に類を見ない領域に達していると言える。

定量試験や、製剤均一性試験は、規格に適合しないと

表5 今後試験結果を公表する製剤

溶出試験 血圧降下剤 10製剤				
対象品目	試験製剤	製剤数	試験法	選定検討会
アテノロール錠	50mg	16	オレンジブック	第7回
アムロジピンベシル酸塩錠	5mg	36	オレンジブック	第7回
イミダプリル塩酸塩錠	5mg	15	オレンジブック	第7回
エナラプリルマレイン酸塩錠	5mg	20	オレンジブック	第7回
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル	100mg	4	オレンジブック	第7回
ジルチアゼム塩酸塩徐放錠	30mg	9	オレンジブック	第7回
スピロノラクトン錠	25mg	13	オレンジブック	第7回
ドキサズシンメシル酸塩錠	1mg	15	オレンジブック	第7回
トリクロルメチアジド錠	2mg	11	オレンジブック	第7回
ベニジピン錠塩酸塩錠	4mg	20	オレンジブック	第7回
溶出試験 糖尿病薬7製剤				
対象品目	試験製剤	製剤数	収載先	
アカルボースOD錠	100mg	2	オレンジブック	第8回
アカルボース錠	100mg	8	オレンジブック	第8回
グリメピリドOD錠	1mg	5	オレンジブック	第8回
グリメピリド錠	1mg	31	オレンジブック	第8回
ピオグリタゾンOD塩酸塩錠	15mg	7	承認申請書	第8回
ピオグリタゾン塩酸塩錠	15mg	18	承認申請書	第8回
メトホルミン塩酸塩	250mg	5	オレンジブック	第8回
溶出試験 その他 2製剤				
アミオダロン錠	100mg	5	オレンジブック	第7回
ベザフィブラート徐放錠	200mg	8	オレンジブック	第8回

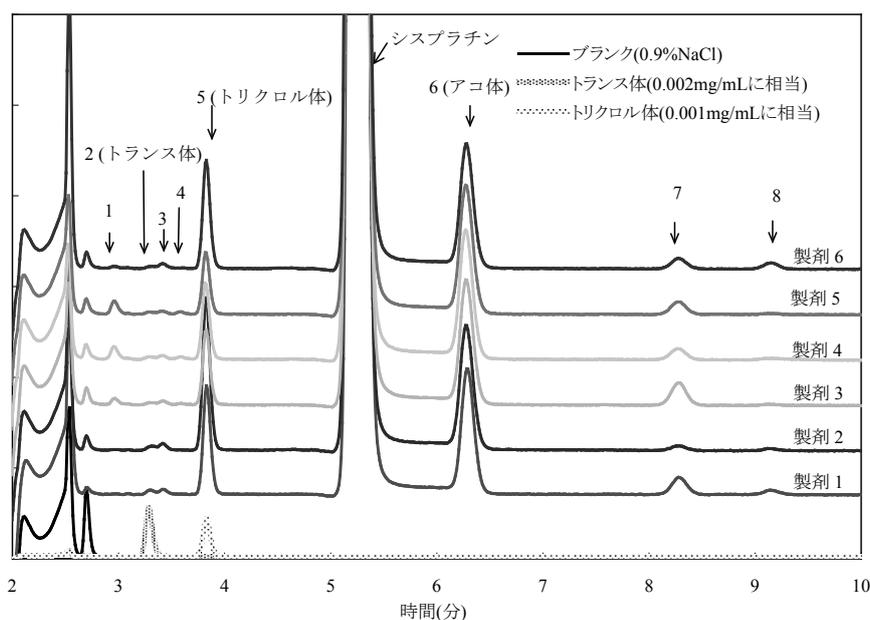


図5 シスプラチン注射剤のEPの類縁物質試験法によるHPLCクロマトグラムカラム：GLSciencelnerstsilC8 (4.6x250mm)，流速：1mL/min

いう論文などでの指摘を受けて、確認のために試験を行い、全て規格に適合していることを示した。我が国の医薬品で、定量値や製剤均一性試験で規格に適合しないことは皆無に近く、ジェネリック医薬品においても同様である。

注射剤の純度試験に関しては、いずれの製剤でも、不純物含量は、製剤や原薬の純度規格と比較しても問題は

認められなかった。最近の検討例として、図5にシスプラチン注射剤のEP（ヨーロッパ薬局方）のシスプラチン原薬に対する類縁物質試験法を準用した場合のHPLCクロマトグラム例を示す。シスプラチンは白金化合物の抗癌剤であるが、ジェネリック医薬品で腎毒性が強くなるとの報告があったため、類縁物質の比較が望まれた。ここで、製剤1と製剤3は先発製剤で、ジェネリック医薬

品は残り4製剤であり、いずれも主薬に塩化ナトリウムが80mg程度添加されたもので、製剤間で添加剤の差は見られなかった。図5のクロマトグラムにおいて、特に規格が定められているトランス体、トリクロル体、ブランクの溶出位置を、最下段に示した。クロマトグラムから明らかのように、それぞれのパターンは良く類似し、製剤間の類縁物質に大きな差は認められなかった。ここでアコ体とあるのは、水付加体である。抗癌剤のジェネリック医薬品に関する医療関係者の不安はしばしば表明され、完全に水溶液の注射剤にあっても何らかの同等性を示す試験を要求されることがあると指摘されている。非科学的な試験を、いたずらにメーカー側に要求することは避けるべきである。

表4に示した製剤以外に、検討会で特に取り上げられた課題として、イトラコナゾールカプセルおよび球形吸着炭製剤がある。詳細はホームページ¹⁶⁾に掲載されているが、これらの製剤は、それぞれに製剤特性が特殊であり、通常のガイドライン等による製剤評価ではその有効性の担保が困難な事例であった。今後、種々の製剤が開発される中で、製剤の有効性と製剤特性の関連をどのように的確に捉えるかは、医薬品の開発、品質の維持管理に極めて重要な課題であることが再認識された。

ジェネリック医薬品品質情報検討会では、ジェネリック医薬品の科学的な評価結果を示すことにより、一般国民、医療機関、医師・薬剤師等のジェネリック医薬品の品質に対する懸念を払拭することを目指している。表5に現在製剤WGで試験検討を進めており、検討会で結果を公表予定としている医薬品一覧を示した。従来の指摘論文に基づく課題の選定のほかに、疾患別に、血圧降下剤、糖尿病薬を検討課題として順に取り上げてきている。今後、さらに品質の確認が望まれる製剤に重点を定めた活動を継続していくことが望ましいと思われる。

以上、生物学的同等性ガイドラインに関する最近の動きと、経口固形製剤の品質再評価の終了、ジェネリック医薬品の使用促進に関連したジェネリック医薬品品質情報検討会の活動について概説した。

謝 辞

本稿の一連の仕事は、西島前所長（ジェネリック医薬品品質情報検討会座長）、川西徹副所長（前薬品部長）、青柳伸男元薬品部長、生物学的同等性試験ガイドライン検討会および医薬品品質フォーラム溶出試験WGのメンバーの皆様、薬品部第一室のメンバーのご協力の下に行われたものであり、ここに深謝致します。

引用文献

1) 緒方宏泰, 医薬品研究, **29**, 818 (1998)

- 2) Morihara, M., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Kojima, S., *Biol. Pharm. Bull.*, **24**, 313 (2001)
- 3) Ogata, H., Aoyagi, N., Kaniwa, N., Koibuchi, M., Shibazaki, T., *Int. J. Pharm. Ther. Tox.*, **20**, 166 (1982)
- 4) 青柳伸男, 医薬品研究, **28**, 355 (1997)
- 5) 青柳伸男, 医薬ジャーナル, **39**, 66 (2003)
- 6) 村主教行, 第36回薬事エキスパート研修会—医薬品の生物学的同等性確保における溶出試験の有用性と限界—要旨集, p35 (2008)
- 7) 平成23年度 厚生労働科学研究報告「後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究」(研究代表者 四方田千佳子), p67, 分担研究報告書報告「生物学的同等性試験ガイドラインの改正」(2012)
- 8) 鹿庭なほ子, 青柳伸男, 医薬品研究, **34**, 4 (2004)
- 9) Pershing, L.K., Neilson, J.L., Corlett, J.L., Shirvastava, S.P., Shar, V.P., *Am. Acad. Dermatol.*, **48**, 740-751 (2003)
- 10) 青柳伸男, 医療, **56**, 457 (2002)
- 11) 溶出試験検討班の地方衛生研究所: 埼玉県衛生研究所, 東京都立健康安全研究センター, 神奈川県衛生研究所, 静岡県環境衛生科学研究所, 富山県薬事研究所, 愛知県衛生研究所, 京都府保健環境研究所, 兵庫県立健康環境科学研究所, 福岡県保健環境研究所
- 12) オレンジブック総合版ホームページ: <http://www.jp-orangebook.gr.jp/data/dataindex.shtml>
- 13) 四方田千佳子, PHARMA TECH JAPAN, **22**, 49 (2006)
- 14) 宮崎玉樹, 四方田千佳子, 岡田敏史, 小室徹雄, 衛試報告, **110**, 122-124 (1992)
- 15) 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて (2007年10月, 医政局経済課) (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>)
- 16) 国立医薬品医薬品食品衛生所のホームページ: <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>
または独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ: http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html