

## ジェネリック医薬品の品質評価と検討会の活動

\*伊豆津健一, 阿部康弘, 吉田寛幸

### Evaluation and improvement of quality of generic pharmaceutical products

\*Ken-ichi Izutsu, Yasuhiro Abe, Hiroyuki Yoshida

This article provides an overview of regulatory science approaches pursued by Drug Division in National Institute of Health Sciences to improve and assure the quality of generic pharmaceutical products. It supports assessment of the literature information by the Expert Committee on Quality of Generic Drug Products, which was organized in NIHS under the corporation of Ministry of Health Labor and Welfare (MHLW) to deliberate quality issues. Some laboratories including National Institute of Infectious Diseases (NIID), prefectural health institutes, and NIHS form formulation evaluation working group that perform detailed evaluation of the products. These laboratories also perform annual official testing of approximately 900 products. Some challenges, including clarification of performance-related formulation attributes and provision of information, were discussed.

*Keywords: quality, dissolution, generic pharmaceuticals*

#### 1. はじめに

急速に人口動態の高齢化が進む中で国民の負担増加を抑えつつ医療の質を確保するため、ジェネリック（後発）医薬品の使用促進が進められてきた。この10年間に進められた「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」と「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」での総合的な施策により数量シェア（ジェネリック医薬品が存在する品目での割合）は約34%から約70%と大幅に高まっている。

品質に優れた製品の安定供給は、全ての医薬品を安心して使用していくための基礎となっている。特にジェネリック医薬品の使用促進策の開始にあたって、品質に対する信頼の向上が医療関係者や国民から広く受け入れられるために不可欠であった。国立衛研薬品部では、厚生労働省の担当部署との協力により、原薬と製剤の品質評価方法に関する研究を進めるとともに、製品の試験と詳細な評価、およびジェネリック医薬品品質情報検討会の

活動を事務局としてサポートすることで、ジェネリック医薬品を安心して選択、活用できる環境整備に品質面から取り組んできた<sup>1,2)</sup>。本稿ではその活動を、ここ5年間の動きを中心に紹介する。

#### 2. 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（検討会）は、製品品質の向上と医療関係者への情報提供を進める目的で、平成20年に厚生労働省の委託を受けて国立衛研に設置された。検討会の委員は医療と薬学分野の有識者（現在は13名）で構成され、年2回の検討会で、ジェネリック医薬品の品質や有効性・安全性に関する学会や論文報告、PMDAの相談窓口寄せられた相談内容、薬事行政上の課題等について学術面からさまざまな検討・審議が行われる<sup>3)</sup>。また、製剤の詳細な評価と科学的な検証が、国立衛研薬品部（事務局）、国立感染症研究所、各都道府県の衛生研究所で構成される製剤試験ワーキンググループ（WG）が担当している。

#### 3. 学術情報の検討

ジェネリック医薬品の品質に関する報告が学会発表や論文として毎年約100件公表されている。そのうち開発時の定式的な生物学的同等性試験を除くものについての精査が、検討会の作業の大きな柱となっている。第

To whom correspondence should be addressed: Ken-ichi Izutsu; Division of Drugs National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44270-6505; FAX: +81-44-270-6511; E-mail: izutsu@nihs.go.jp

一段階となる情報の収集は、日本ジェネリック製薬協会（JGA）の協力で行われる。作業では客観性を担保するため、設定したキーワードを含む発表をJAPIC医薬品情報データベース中から検索・抽出した後に、臨床と品質領域に発表内容を分けた上で、概要と関連製品のメーカーおよびJGAの評価と対応を付した資料が作製される。該当する製品や検討方法の詳細が発表資料で明らかでないものは、著者への問合せの後に検討が進められる。文献情報のリストは原報とともに委員に送られ、事務局及び行政からの情報とあわせて、内容の評価と必要な対応についての検討が行われる。重要度が高い課題に関しては、事務局による関連情報の調査結果を付して審議される。

検討会では、PMDAのお薬相談窓口へ寄せられた相談のうち、品質等への懸念に関する具体的なものについても、メーカーによる見解や対応等を付したリストをもとに審議が行われる。集計内容の中心は製剤の使用感などに対する患者さんからの指摘となっているが、トレンドの把握により製剤の機能面や安定性の課題が示唆され、メーカーの改善対応に進んだ例もある。

医薬品の使用で生じる課題は、有効成分の特性によるものの他、製剤の不純物や機能、使用方法、患者さんの個人間差など様々な要因により生じる。ジェネリック医薬品の品質を考える上では、このうち製剤間の差異による患者さんの不利益が生じていないかの観点が重要となる。ジェネリック医薬品に関する臨床からの学会や論文での発表は、ほとんどが症例報告または医療機関における製剤切替え前後の治療成績等を比較した後向き（retrospective）研究であり、個別の文献のみでは対応の判断が難しいことが多い。特に有効成分の製剤間におけるバイオアベラビリティの差異を原因とした副作用の発生や治療効果の不足は、TDM（薬物濃度モニタリング）等による直接的なデータを伴わないと把握が難しいなどの特徴がある。そのため課題が指摘された製剤の臨床情報の継続的な把握とともに、原因となりうる製剤側の特性評価が重要となる。

ジェネリック医薬品の品質に関する発表内容は多岐にわたり、製品の承認規格に設定されていない特性の重要性を示すものが多い。承認後のジェネリック医薬品の品質に関する国の関与は、原則として開発時に試験法とともに承認書に記載される有効成分の含量や溶出性、製剤均一性などの規格への適合の判断に限られてきた。製品の規格項目は製造ロット毎の出荷試験等で確認されるとともに、後述する一斉試験の判定基準となる。

規格項目以外にも臨床上重要な製剤の機能特性（例として小児用製剤での苦味マスキングなど）は多い。これ

らの特性が薬事規制の直接の対象とならないことによる一部製剤での配慮の不足が、ジェネリック医薬品全体への不安感・不信感の原因となってきたことが指摘されている。そのため検討会では、ジェネリック医薬品の品質に関して広い視点で評価し、必要に応じて当該メーカーによる製剤改善が要請される他、後述の製剤試験WGによる試験等の対象となる。この考え方は、医薬品規制調和国際会議（ICH）のQ6A（新医薬品の規格及び試験方法の設定）における、医薬品の品質の定義「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと」とも一致する。一方で製剤特性の多様性確保や改良の機会を阻害しないため、規格項目以外の特性について、先発製剤との一致をどこまで求めるかの判断が難しい製剤も多い。この臨床からのフィードバックは、海外にはない大きな特徴となっている。

なお検討会では、メーカーに製剤の改善等を求める対象を、個別の製剤を通常の方法で使用した場合に、有効性・安全性に影響を与えうる課題に絞っている。医療機関では、製剤の一包化や経管投与を目的とした簡易懸濁化、輸液としての配合など様々な段階で、製剤の切り替え時に添加剤の違いなどを原因とした課題が発生する場合がある。多様な使用方法における製剤間の差異の抑制は重要な課題ながら、全ての条件で同じ特性を示す製剤の設計・製造は困難であるとともに、製剤の改良を妨げるなどの可能性もある。そのため、薬剤師による専門性の高い操作で生じる製剤間の差異については、学会とメーカー間での検討や情報提供を進める方が現実的との立場をとっている。

#### 4. 製剤試験ワーキンググループ

審議対象となった文献等での指摘のうち、さらに科学的な精査が必要な課題については、10都道府県の衛生研究所と国立衛研、国立感染症研究所で構成する製剤試験WGで、測定・評価が進められる。上記のように製剤間の総合的な比較を行うため、WGでは規格試験以外の項目を含めた詳細なデータを取得することが多い。検討会では先発医薬品と同等以上の品質の確保、および治療学的な同等性の保持の観点から、品質規格にない項目の管理を提言する場合がある。品質課題が複雑な一部の品目については、外部の専門家も含めた個別のWGにより、評価法の妥当性を含めた検討の対象としている。

#### 5. 注射剤等における有効成分の純度

生体内に直接投与される溶液の静脈注射用製剤は、製品間でのバイオアベラビリティの違いによる有効性・安全性の差異を生じにくい製剤の典型とされる。一方で長年にわたり、製剤中の不純物等に対する潜在的な不安

が、ジェネリック医薬品の積極的な採用を躊躇させる一因となってきた。そこで検討会では発足当初から、注射剤の純度等についての詳細な検討を行っている。例として、テイコプラニン（グリコペプチド系抗生物質）について、部分構造が異なる有効成分分子の構成比が製剤により異なり、有効性や安全性の差異を生じているのではとの文献での課題提起があり、注射剤に含まれる有効成分の検討を行った（第14回検討会）。その結果、評価対象とした製剤に含まれるテイコプラニンの成分含量比は、いずれも日本薬局方及び欧州薬局方の原薬規格の範囲内にあることが確認された（図1、表1）。なお医薬品の有効成分の純度や構成成分比は、高精度の分析が可能な原薬で類縁物質として規格設定し、製剤では含量規定で間接的に管理されている場合も多い。そのため製剤試験WGでは必要に応じて原薬の規格値を評価指標としている。

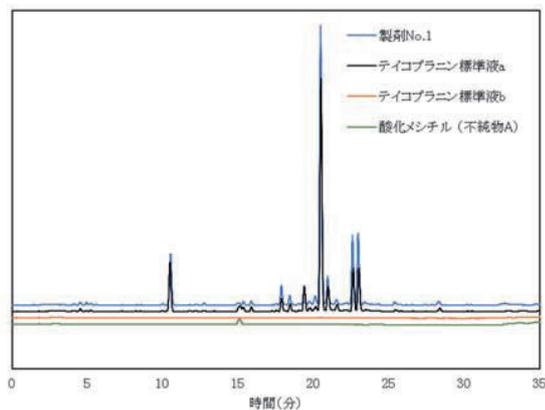


図1 テイコプラニン標準溶液と製剤のクロマトグラム例

表1 テイコプラニン注射剤の各成分及び成分群の含量比

成分含量比規格	A <sub>3</sub> 群	A <sub>2,1</sub> 群	A <sub>2,2</sub>	A <sub>2,3</sub> 群	A <sub>2,4</sub> 群	A <sub>2,5</sub> 群	A <sub>2</sub> 群	不純物
	15%以下	20%以下	35%-55%	20%以下	20%以下	20%以下	80%以上	5.0%以下
No. 1	9.096	11.292	47.926	6.031	11.690	13.074	90.012	0.892
No. 2	7.071	9.642	49.649	8.055	16.342	8.650	92.337	0.592
No. 3	7.334	10.641	47.312	8.361	15.625	9.932	91.871	0.795
No. 4	5.988	9.278	47.978	8.319	17.101	10.710	93.386	0.626
No. 5	6.850	8.857	47.942	7.556	17.866	9.854	92.075	1.074
No. 6	7.330	8.724	44.742	8.080	16.660	13.593	91.800	0.871
No. 7	7.907	7.266	48.963	6.567	17.870	10.582	91.247	0.846
No. 8	7.140	8.114	47.967	8.242	17.677	10.182	92.182	0.678
No. 9	8.195	8.180	44.855	8.283	19.121	10.687	91.126	0.679
No. 10	7.219	10.003	47.253	8.258	16.439	10.072	92.025	0.756
No. 11	4.888	9.473	47.606	8.452	17.734	11.294	94.559	0.553
No. 12	6.249	14.915	53.580	12.868	9.005	3.383	93.751	0.000
No. 13	7.384	8.564	48.652	7.415	17.477	9.705	91.813	0.801

その他の多くの製剤について、純度の規格を満たすだけでなく、類縁物質の種類や量が先発医薬品と同等以上の水準にあることが確認されている。一方でリトドリン塩酸塩注射剤では、一部で比較的高濃度の不純物が観察され、その後の原薬調達先の変更や工程改善などの対応による純度改善が製剤試験WGにより確認されている。またガベキサートメシル酸塩注射液では、すべての製剤

が薬局方の原薬規格を満たすものの、一部の製剤で分解生成物にあたるパラオキシ安息香酸エチルの濃度が比較的高い傾向が見られた（図2、3）（第18回検討会）。

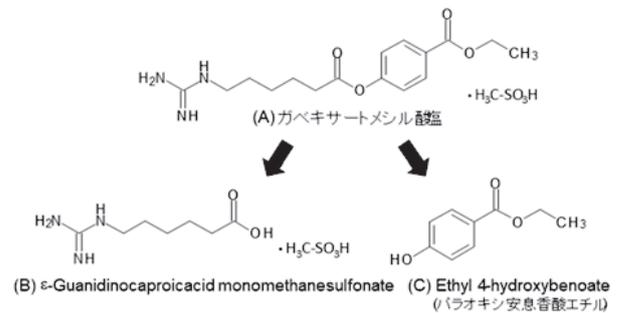


図2 ガベキサートメシル酸塩 分解の機構と構造式

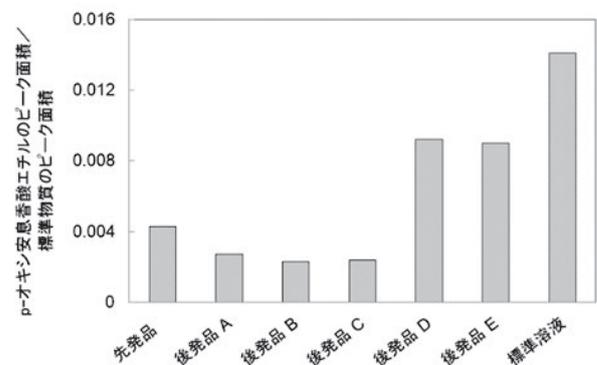


図3 ガベキサートメシル酸塩注射液の分解物量比較

### 6. 経口固形製剤の溶出性

経口固形製剤の溶出性変動は、開発時に先発医薬品との生物学的同等性を血中濃度推移の評価により確認されたジェネリック医薬品が、その後に同等性を保持できなくなるリスクの主要な要因となる。製剤試験WGでは標準となる製剤との著しい生物学的非同等性を防ぐ目的で詳細な溶出性の評価を行ってきた。具体的には消化管内のpHを反映した複数の試験液（pH1.2、3-5、5.5-7.5、水）を用いて先発医薬品とジェネリック医薬品の経時的な溶出挙動（溶出プロファイル）を測定し、生物学的同等性試験ガイドライン（BEガイドライン）の規定を準用して溶出挙動の類似性が評価される。なお「医療用医薬品の品質再評価」プログラム（～平成23年）では平成7年までに申請された医薬品について、標準製剤の溶出プロファイルが医療用医薬品品質情報集（日本版オレンジブック）に記載され、後発品メーカーは、溶出プロファイルを標準製剤と同等とするために工程等を変更するとともに同等であることの定期的な確認が行われている。そのため再評価プログラムの対象となった品目では、現行の先発品で得られた結果とともに、標準とされたオレンジブックに記載された溶出曲線も比較対象としている。

製剤試験WGでは、文献情報で課題が指摘された製剤に加え、治療濃度域の狭い医薬品や、血圧降下剤、糖尿病薬、抗不安・睡眠剤、精神神経用剤など薬効群別の製剤を選定し、第19回検討会までに81品目1143製剤について溶出性評価を行なった(図4)。評価対象とした製剤のうち、先発・後発各1製剤は承認規格(規定された試験液と時間での溶出率)を外れて、メーカーの確認後に回収対象となった。一方で全体の約4%の製剤は溶出プロファイルがオレンジブック記載または現行の先発医薬品との類似の範囲外となり、メーカーによる原因検討と改善の後、製剤試験WGで溶出挙動の再確認が行われた。各社の検討では、開発時からの原薬結晶のサイズや添加剤の水分量、コーティング工程の変動などにより、溶出挙動が変化した可能性が高いとされた。なお開発時の溶出性評価で先発医薬品と異なる挙動を示しつつ、生物学的同等性が確認されている製剤では、承認時の溶出特性の保持が確認される。

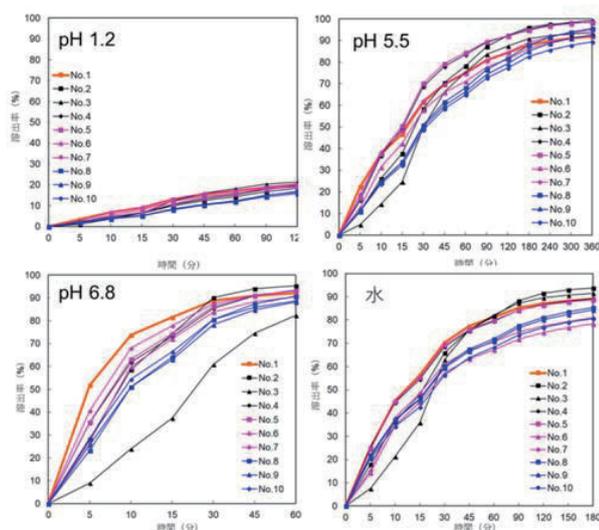


図4 メロキシカム錠 5 mg 4液性での溶出プロファイル

## 7. 公的機関での品質試験

厚生労働省が行う流通医薬品の品質確保対策として、都道府県等との連携による試験が、検討会の発足前から監視指導の一環として行われてきた。この一斉試験では年間400~900製剤を対象に、含量や力価、溶出性などの規格試験が行われ、少数の不適合品(0.5%以下)は回収などの措置がとられる。薬品部では年間約350製剤(平成28・29年度)の試験を公的認定試験検査機関(OMCL)の規定に従っている。ジェネリック医薬品の品質について、製剤試験WGによる評価が製剤間の差異の抑制に重点を置いているのに対し、一斉試験は生産管理体制の確認と不良医薬品の流通抑制を担っている。公的機関による製品の網羅的な試験実施は、ジェネリック医薬品に対する国民からの信頼を高めるためのわ

かりやすい行政手段として、一定の役割を果たしてきた。一方でジェネリック医薬品のシェアが安定期に入らる中で、実効性のある品質確保や課題解決の観点からは、国研に限られた組織のリソースを、評価方法開発や基準作成を目的とした検討に移行させていくことが重要と考えられる。

## 8. 情報提供とブルーブック

検討会の審議内容と測定結果は可能な限り国立衛研とPMDAのホームページ等で公開している。この情報公開は課題製品の改善を進め、臨床での製剤選択に役立てるとともに、情報不足による不安感を低減することを目的としている<sup>4)</sup>。

さらに平成29年度より医療薬学の専門家と業界の協力を得て、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医療用医薬品最新品質情報集(通称:ブルーブック)を作成し、Web公開を開始している<sup>5)</sup>。ジェネリック医薬品の使用が一般化する中で医療機関や薬局での製剤(銘柄)選択は重要度を増しており、病院や地域で優先順位を付ける「フォーミュラリー」の作成も注目されている。一般に製剤選択は価格や供給状況、適応範囲、品質などさまざまな情報をもとに行われるが、頻用される医薬品では同含量の製品数が20以上承認されることも多く、情報収集の負担は大きいとされる。そこでブルーブックではこれまで各製品のインタビューフォームやオレンジブック、PMDAと検討会のホームページに個別に掲載・拡充されてきた情報を有効成分毎にまとめ、医療関係者によるジェネリック医薬品の製剤選択に必要な品質関連情報把握の効率化への寄与が期待されている。ブルーブックの有効成分毎のページには、品目名、効能・効果、用法・用量、薬効分類、規格単位、添加物、解離定数、溶解度、安定性、生物学的同等性試験結果、検討会での溶出試験結果、後発医薬品品質確保対策事業検査結果、分析法などの情報が掲載される。

## 9. 評価法や基準策定を通じた品質確保

検討会が臨床からのフィードバックによる品質向上を目指すのに対し、指針等の設定はより直接的にジェネリック医薬品の品質と治療学的な同等性の水準に影響する。後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインでは、主に経口固形製剤を対象に、被験者となる健康成人の血中濃度推移を指標とした評価(ヒト試験)を規定するとともに、既承認製剤の処方変更などに関するガイドライン群が整備・改訂されてきた。その他の医薬品における同等性の確保は有効成分や剤形の特徴にあわせて、必要な試験を追加または軽減する形で指針の拡充が進められている。

ヒト試験は健康成人の医薬品への暴露など安全面・倫理面の課題を伴うため、実施は他の方法での評価が適さない場合に絞るべきとされる。この絞り込みの目的で既承認の経口固形製剤の処方等の変更時には、その変更の程度に応じた溶出試験の活用がガイドライン群の中で定められている。平成28年よりICH（医薬品規制調和国際会議）のトピック（M9）として、欧米で制度化されているBCSバイオウエバー（有効成分および製剤の物理化学的特性に基づくヒト試験免除）の調和が議論され、国内のジェネリック医薬品開発時への適用についても、今後の論点になると考えられる。また水性点眼剤について、完全に溶解している水性点眼剤の後発医薬品の開発について、処方と物理化学的特性が同一であれば原則として生物学的同等性試験は不要との「考え方」が示された<sup>6)</sup>。

一方で剤形や投与経路、作用部位などにより、循環血中の濃度推移のみの情報では、治療学的同等性の確保が難しい製剤では、他の情報を合わせた評価が必要とされる。気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)）を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発では、有効成分の患部への到達量が患者さんの病態等と製剤学的特性に依存することから、生物学的同等性の評価において、製剤学的な同等性評価（空気力学的特性など）、薬物動態試験、患者集団での臨床試験等を含めた総合的な評価を行うことが、「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方」として示された<sup>7)</sup>。このうち製剤特性の評価法について、一部は日本薬局方の試験法や参考情報としての整備が行われてきた。最近の例として、吸入剤の送達量均一性試験法および空気力学的粒度測定法の新取載があげられる。

検討会で治療効果に影響を与えうる製剤間の差異が指摘された医薬品には、球形吸着炭のように機能特性の評価法が十分に確立されていない製剤も多い。海外においてもグラチラマー酢酸塩、鉄スクロース製剤などについて同様な課題が指摘されており、さらに今後想定されるペプチド医薬品やドラッグデリバリーシステム（DDS）医薬品などのジェネリック製剤化により、対応の重要性が増すとして、これら複雑な分子構造を持つ有効成分や、複雑な構造と機能を持つ製剤をNBCD（バイオ以外の構造が複雑な医薬品）総称して評価法や規格設定等の検討が進められている<sup>8)</sup>。評価項目の設定が難しい医薬品での試験の明示は、ジェネリック医薬品の品質水準を向上させるとともに、品質に優れた製剤の合理的な開発を促進することが期待されている。

## 10. 環境の変化と品質管理

ジェネリック医薬品の品質に関連する申請資料および製造管理についてのシステム整備も進められており、品質および生物学的同等性に関する情報についてのCTD（コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料））形式の資料作成が開発過程の「製品の理解」を深めるとともに、合理的な審査に寄与することが期待されている。また製造管理に関しては、平成26年に日本がGMP査察業務に関する国際的枠組み（PIC/S）に加盟し、国際的な共通性の高いGMP基準の整備と、PMDAおよび都道府県での査察体制の強化が行われた。ジェネリック医薬品に用いられる原薬は、供給元は限られることが多く、GMP不適合等の発生は同じ有効成分を含む各社製剤の大規模な流通停止につながる。そのため、特に情報把握が難しい海外生産品を中心に共同での査察や定期的な状況確認等が行われている。

長期取載品（先発医薬品のうち後発医薬品が発売された製剤）の品質確保に対して、新たな視点からの対応が必要となっている。長期取載品は従来、製品について豊富な情報を持つ先発メーカーにより、同じ原料や方法で継続的な製造が行われるとの理解のもとに、製剤の品質や機能の変動要因が限られるとして扱われてきた。しかし多くの新薬メーカーでは、ジェネリック医薬品の使用増に伴う長期取載品の販売減少と薬価算定方法の変更などコスト低減圧力に対応するため、医薬品ライフサイクルマネジメントの観点から原薬の供給元変更や委託生産への移行、ジェネリック医薬品メーカーへの承認継承が急速に進められている。結果としてジェネリック医薬品と同様に長期取載品にも多くの品質の変動要因が生じている。そのため溶出挙動等工程の影響を受けやすい製剤特性を中心に、指標を明確化した管理の検討が望ましいと考えられる。

## 11. まとめ

ジェネリック医薬品の品質向上は、国民からの信頼と普及率の向上に大きな役割を果たしてきた。品質に対する文献等での報告も、漠とした不安にもとづくものから、リスク制御の観点からメカニズムを重視した検討（例：治療濃度域が狭い医薬品での添加剤の影響など）に移行している。

一方で製剤の有効性と使用感や利便性のバランスをどう判断するかなど課題も多く残されている。検討会と薬品部は関連領域の専門家と協力しつつ、信頼に応えられる製品の供給を確保し、安心して使用できる環境を広げていくことが求められている。

## 参考文献

- 1) 四方田千佳子, 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, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 130, 1-12 (2012)
- 2) 阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 国立医薬品食品衛生研究所における後発医薬品の品質確保の取組, ファルマシア 53, 782-786 (2017)
- 3) H. Shibata, H. Yoshida, K. Izutsu, C. Yomota, Y. Goda, H. Okuda. Scientific and Regulatory Approaches to Confirm Quality and Improve Patient Perceptions of Generic Drug Products in Japan, AAPS Open 2:6 (2016)
- 4) 国立衛研ジェネリック医薬品品質情報検討会ホームページ  
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>
- 5) 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧  
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>
- 6) 水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方  
厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課・事務連絡 (平成28年3月11日)
- 7) 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について  
厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課・事務連絡 (平成28年3月11日)
- 8) 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 複雑なジェネリック医薬品 (NBCD, CGD) の同等性評価と国際的な動向について, PHARM TECH JAPAN, 31: 879-885 (2015)