

ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

(平成31年2月27日時点)

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	第16回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール	第20回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール	第22回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール
第11回 (平成25年10月17日)	アカルボース錠 100mg「マイラン」 (アカルボース錠、No.9)	マイラン製薬(株) →ファイザー(株) <sup>1)</sup>	全ての試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原因の調査と改善のための検討を実施する。	2015年3月31日に現行原薬の製造所に対するFDAの査察において、指摘事項が発出されたことを受け、弊社は製品の安定供給確保のため、新規原薬への変更を優先的に検討を行っておりました。このため溶出挙動の改善検討につきましては、この新規原薬を用いて溶出挙動の改善を検討、計画しており、平成28年8月までに改善方法を確立させる予定です。なお、改善品は平成29年6月に市場出荷される見込です。	原薬変更および製造プロセス調整により、一定の溶出改善は認められました。しかしながら、4液性の溶出プロファイルの同等性は確保できておりません。現在、原薬の粒子径と溶出性に影響が推察されるため、さらなる検討を実施中であり、平成30年12月末迄に対応を決定する見込です。	経緯としまして第20回検討時までの状況(以下、前回報告)について詳細をご報告いたします。本件につきましては第11回検討会でのご指摘を踏まえ、溶出プロファイルの改善を進めるべく、崩壊剤のグレード変更の検討を行ってきました。加えて、原薬の粒子径が溶出性に影響を及ぼすとの知見が得られたことから、粒度分布が異なる原薬を別製造メーカーから入手し、各種の検討を行いました。少量試製においては、先発品の溶出挙動と同等レベルの製剤が得られました。これらを元の実生産規模でのプロセスバリデーション(3ロット)を行ったところ、試験液が水である場合は先発品と同様の溶出挙動が得られたものの、その他の試験液(pH1.2, 4.0, 6.8)では同等性が認められませんでした。そのため、5ロットの追加検証を行うこととしました。その結果を踏まえ、平成30年12月末まで対応を決定する予定としておりました。しかしながら、追加検証の結果、プロセスバリデーション結果と同様に水においては比較的良好な溶出挙動が得られたものの、その他の試験液(pH1.2, 4.0, 6.8)については同等性が認められない結果となりました。現状の処方では先発品との同等の溶出挙動を示すことは難しいと判断せざるを得ず、これ以上の改善のためには、生物学的同等性の検証を含め、根本的な処方変更等が必要と考えております。なお、本製品につきましては、本年2月15日付で供給停止事前報告書を提出し、薬価削除に向けて手続きを進めているところから、今後の改善検討は不要と判断しております。
第13回 (平成26年9月3日)	トロンヘイム錠 50mg (トフィンパム錠、No.5)	日医工(株)	pH3.0、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。スケールアップ時の製造条件の見直しを検討する。	小スケールでの検討では溶出挙動の類似性が認められておりましたが、実生産のスケールで溶出挙動の類似性を担保するには原薬の製造に関する工程管理を行うことが必要であることが確認されました。弊社の製造管理範囲で先発品およびオレンジブックに示された溶出挙動との類似性を安定的に担保するために、処方および製法変更が必要との結論に至りました。今後は平成29年7月を目途に、処方の変更等のための一部変更承認申請を行い、速やかに対応します。	平成29年7月に処方及び製法変更等の一部変更承認申請を目標に種々検討を実施し、変更処方にて生物学的同等性試験を実施しましたが、期待する結果を得ることができませんでした。このため、今後の方策について検討中です。	平成31年6月末までに処方変更の被験薬の製造を行い、その後生物学的同等性試験を実施する予定です。

第15回 (平成27年9月8日)	ロラタジン錠 10mg「サワイ」 (ロラタジン錠、 No.15)	沢井製薬(株)	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製造方法等の見直し及び試験法の見直しを行う。	検討の結果、pH3.0の試験液での溶出挙動は錠剤の崩壊性の影響を受けやすく、その崩壊性は打錠前粉末の平衡相対湿度の影響を受けることが判明した。このことから、次回以降の製造(平成28年5月、8月予定)にて、打錠前粉末の平衡相対湿度を調整し溶出挙動の改善を確認する予定である。 改善品の供給可能時期:平成28年10月予定	同製剤については、平衡相対湿度の調整による溶出挙動の改善を実施した結果が、実生産において期待される結果が得られなかった。 その後の検討により結合剤として使用しているデンプン溶液の調製法を見直すことにより、溶出挙動が改善することが判明した。 工場での設備を用いた改善後の製造方法による試作において4液性に適合する結果が得られており、本年8月頃市場出荷予定の実生産品で確認する予定です。	「結合剤として使用しているデンプン溶液の調製法を変更することにより、pH3.0における溶出挙動を抑える」、という予備検討に基づき、工場での設備を用いた試作を行い、先発品に対して溶出挙動が類似である試作品を得た。  しかしながら本試作品は、経時変化により、承認規格(溶出規格)は満たすもののpH3.0の溶出が速くなり、先発品に対して非類似となり、実製造に進むことができなかった。  従って、2018年に供給した製品については、pH3.0における溶出挙動の類似性については改善されていない状況である。  現在、pH3.0での溶出挙動を改善するために、製法・処方変更も含めた検討を行っています。検討結果を年内に報告させていただきます。
第19回 (平成29年8月28日)	メロキシカム錠 5mg「TCK」 (メロキシカム錠、No. 3)	辰巳化学(株)	pH6.8の試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。	原因究明と改善の検討を行う。	-	現在使用している原薬が製造元の都合により製造終了となるため、新たな原薬追加を予定しております。 原薬追加の際に併せて溶出挙動改善のための製造方法変更を行うことを予定いたしております。 現在は追加予定原薬の物性を確認中であり、今後のスケジュールについては現時点で明確な時期をお伝えできる状況にはございません。	溶出挙動改善の検討を継続しておりましたが、改善には至らず、また改善の見通しもたないことから、当該製品については販売中止することを決定し、2018年11月20日付にて厚生労働省経済課宛に供給停止事前報告を提出致しました。
第21回 (平成30年9月5日)	バラシクロビル錠500mg「日医工」 (バラシクロビル錠、No.19)	日医工(株)	水の試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。	ロット間のばらつきが認められたことから、改善の検討を行う。	-	-	錠剤の管理幅を厳格化し、4液(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)の溶出挙動のバラツキが抑制され、開発時のデータと同等性が確認されました。
	バラシクロビル錠500mg「ツルハラ」 (バラシクロビル錠、No.26)	鶴原製薬(株)	pH1.2、5.0、水の試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。	錠剤間のばらつきがあることから、調査と改善の検討を行う。	-	-	原薬メーカーの変更や製造パラメータの調整を行い、錠剤間のばらつきの改善を検討していく予定ですが、本品の製造頻度が少なくまだ実施に至っておりません。
	フルコナゾールカプセル100mg「サワイ」 (フルコナゾールカプセル、No.4)	沢井製薬(株)	pH4.0、pH6.8、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	ロット間のばらつきがあることから、同一の品質を再現できるように努める。	-	-	2018年8月27日に報告した時点で先発品及び当社品は同等、それ以降に生産した当社品の溶出挙動は同等あるいは類似の範囲内であり、品質が安定したことを確認した。

1) 本製品は平成25年5月1日付でファイザー株式会社へ承継された。承継前製造販売会社はマイラン製薬株式会社である