

令和6年8月6日



国立医薬品食品衛生研究所 創立150周年記念特別衛研シンポジウム

「ジェネリック医薬品の安心」を支える レギュラトリーサイエンス

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

佐藤 陽治



「ジェネリック医薬品」



ジェネリック医薬品とは、
先発の医療用医薬品と
同一の**成分**が
同一**量**含有され
同一の**経路**から**投与**され
同一の**用法・用量**
同一の**効能・効果**
をもつ医療用医薬品
のことです

- ただし、
 - ・ **製造方法**や
 - ・ **添加剤**
(錠剤やカプセル剤などを
作るときに添加する
デンプンや砂糖など)
…は**違っていてもよい**。

ジェネリック医薬品の選択は、
自己負担の軽減だけでなく、医療費
全体の抑制にもつながります。



ジェネリック医薬品を
使ってみませんか！
厚生労働省も使用を推奨しています。



ジェネリック医薬品は、これまで使われてきた
お薬の特許が切れた後に、同等の品質で製造販
売される低価格のお薬です。

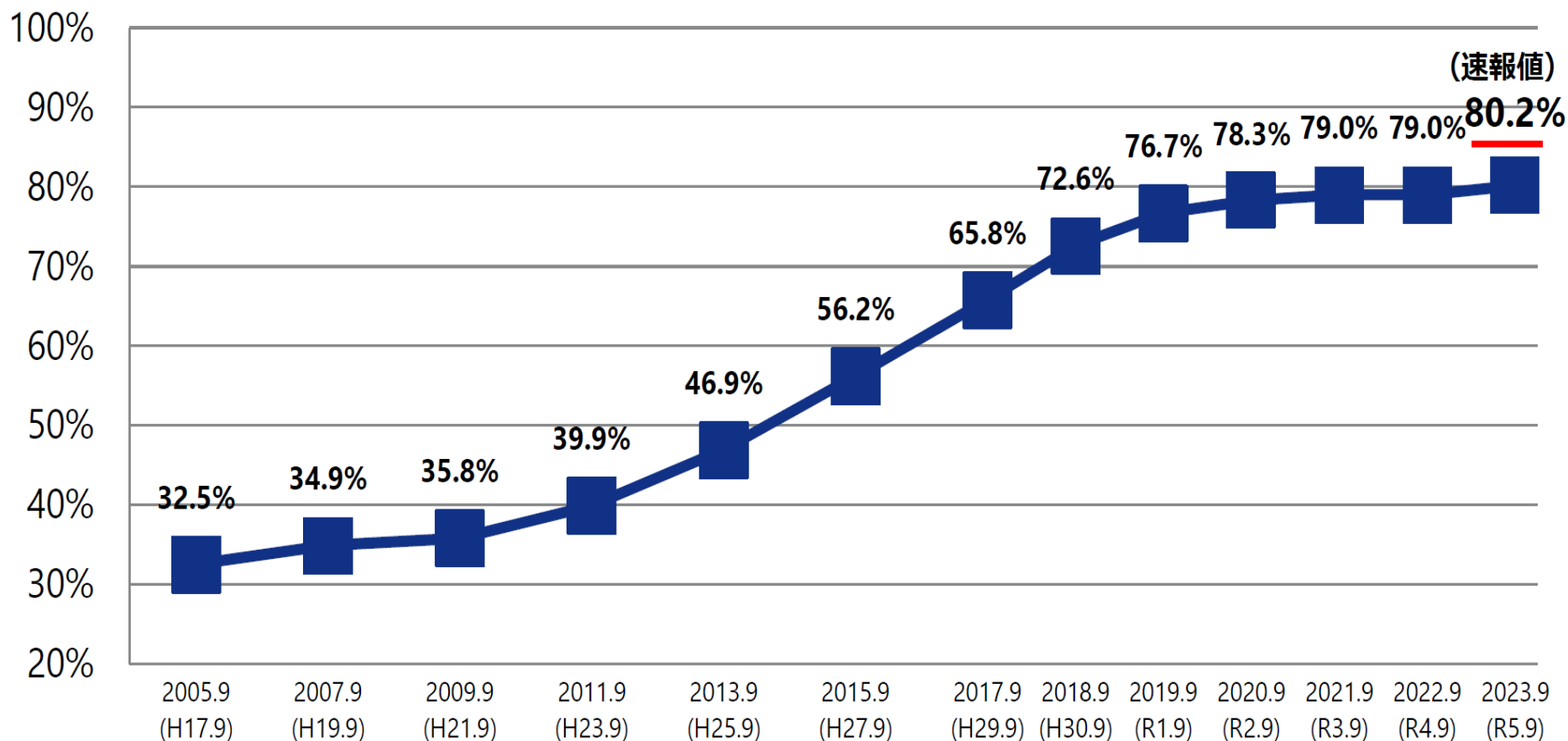


厚生労働省

ジェネリック医薬品使用推進の現状



ジェネリック医薬品使用の数量シェア



効き目は
確か？



効き目はもちろん、
安全性も同等ですので、
安心して使うことができます。



よくいただくご質問



ジェネリック医薬品は、これまで効き目や安全性が実証されてきたお薬と同等と確認された上で、製造、販売が認可されています。



厚生労働省

**「品質や有効性、安全性が同等」とは、
どうすれば判断できるのですか？**

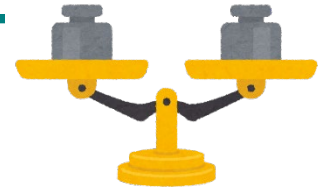


ご回答

**「飲み薬」を例に
以降のスライドでご説明します**

飲み薬の「品質や有効性・安全性が同等」とは？

ジェネリック医薬品の承認を申請するときに
厚労省に提出する資料



有効成分の量 や **不純物の種類・量** 等に差がないか？

(規格及び試験方法に関する資料)

安定性 に差がないか？ (温度40℃、湿度75%、6カ月)

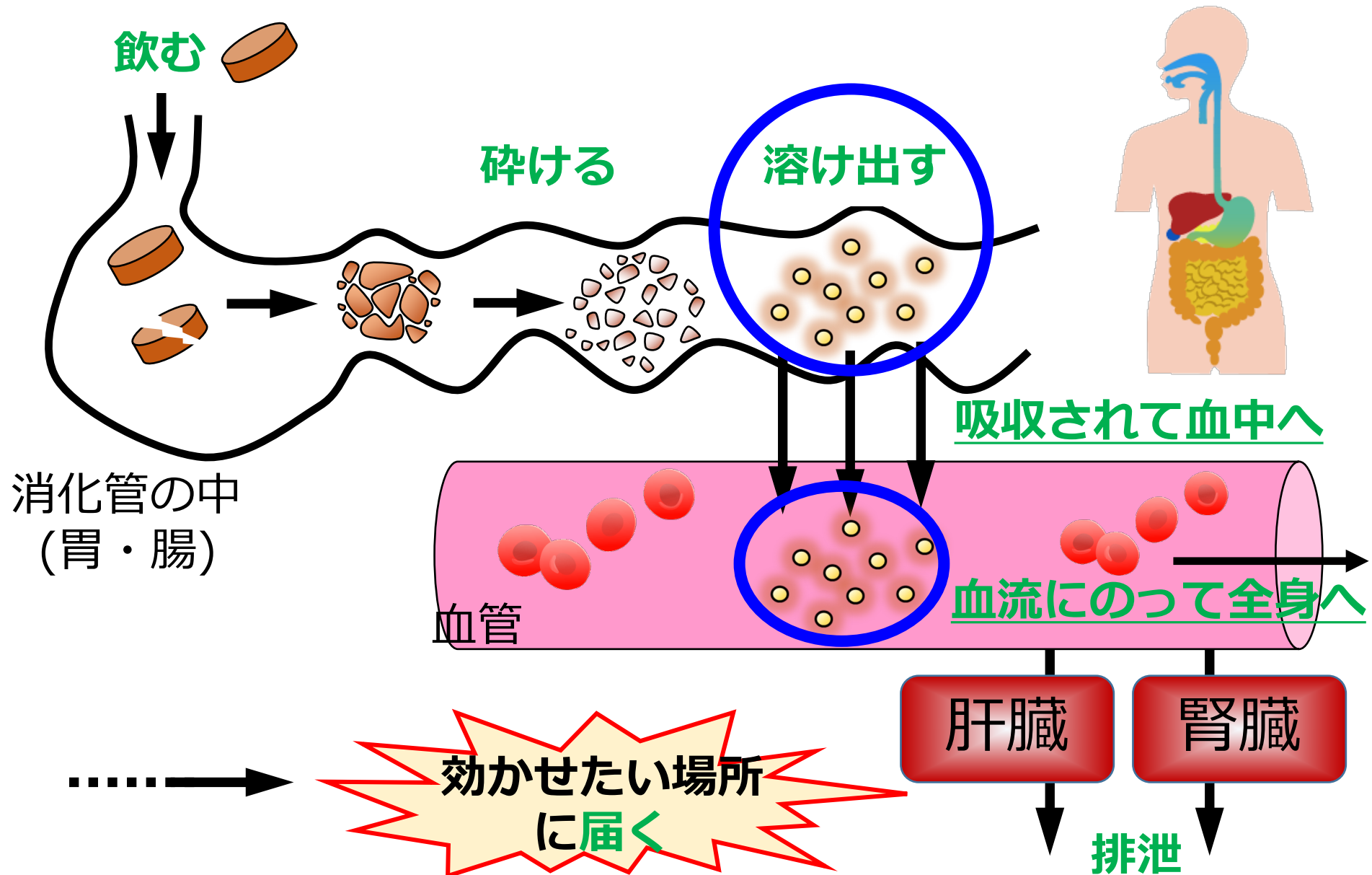
(安定性試験に関する資料)



飲んだときの **効き目** が同じ？

(生物学的同等性試験に関する資料)

そもそも…飲んだクスリは体の中でどう効くのか？



ジェネリック医薬品は大丈夫？

薬の溶け出しやすさ で評価する

**溶けだす速度（溶出速度）が似ていれば
薬の効き目に 著しい差は出ないと考えられます**



1998年から飲み薬の品質の見直し

1995年以前に承認された経口製剤の溶出速度の再確認

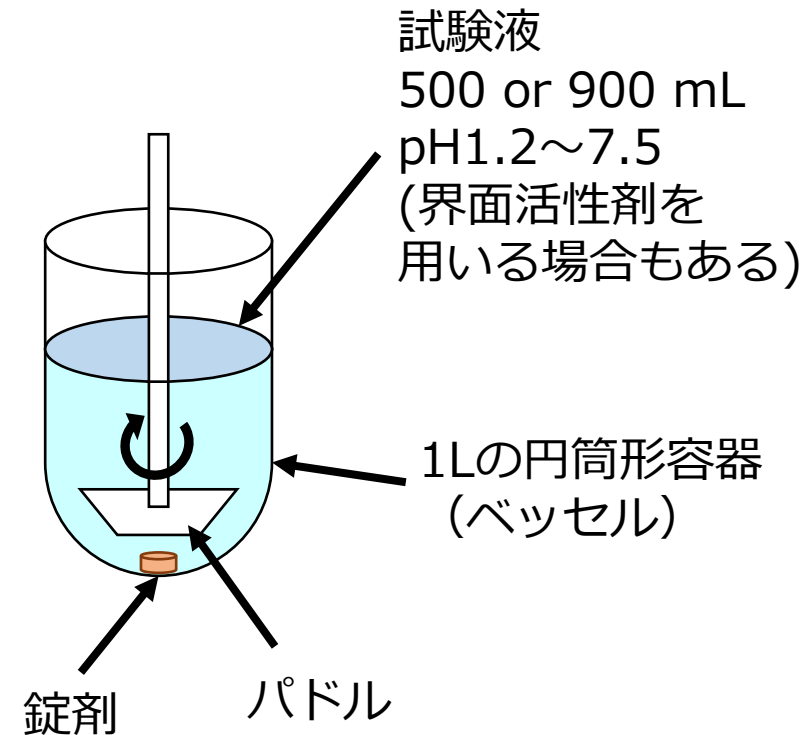
（品質再評価事業）



国立医薬品食品衛生研究所
& 各都道府県の地方衛生研究所

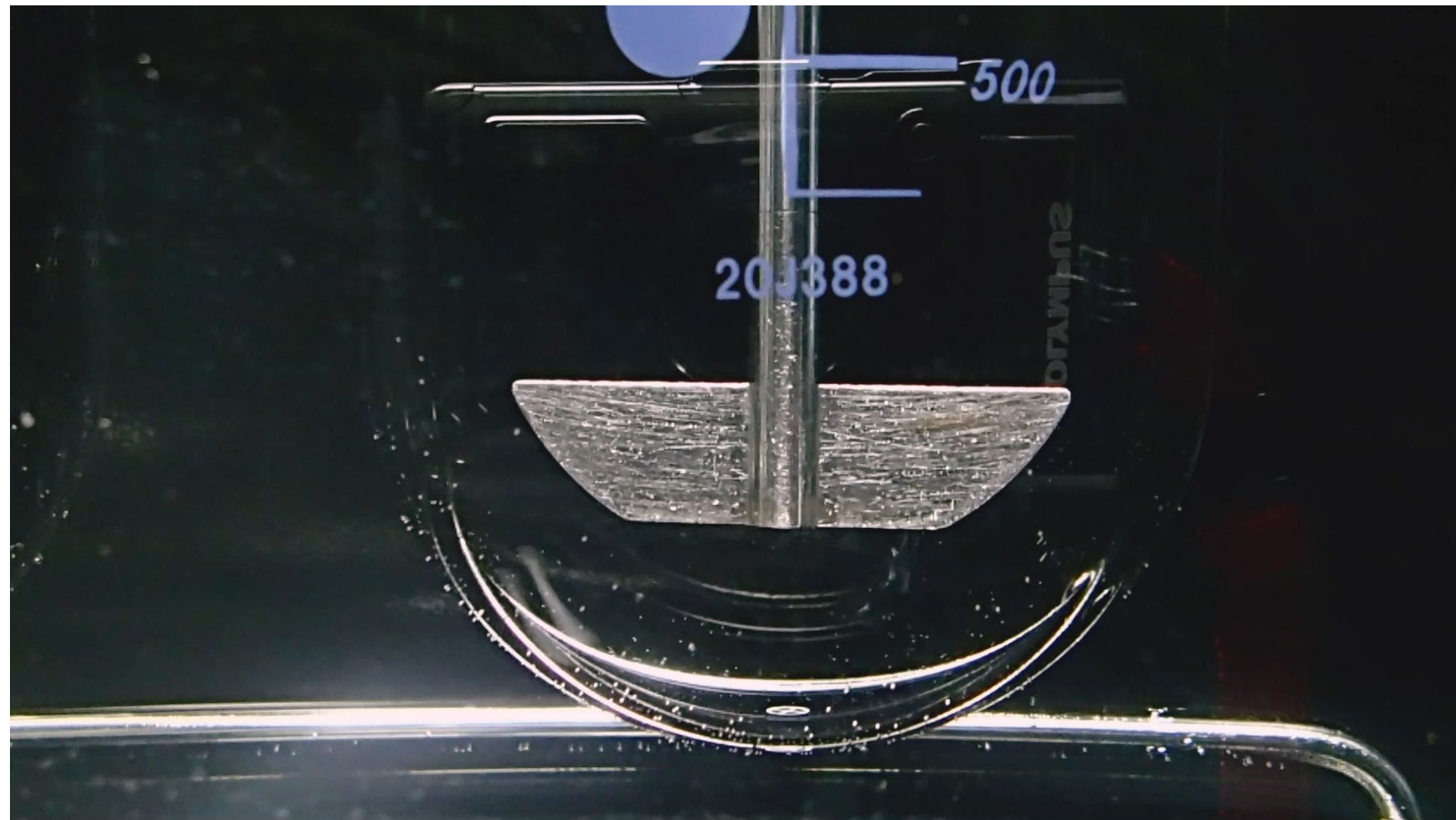
溶出速度を評価する方法：溶出試験

溶出試験の1例(パドル法)

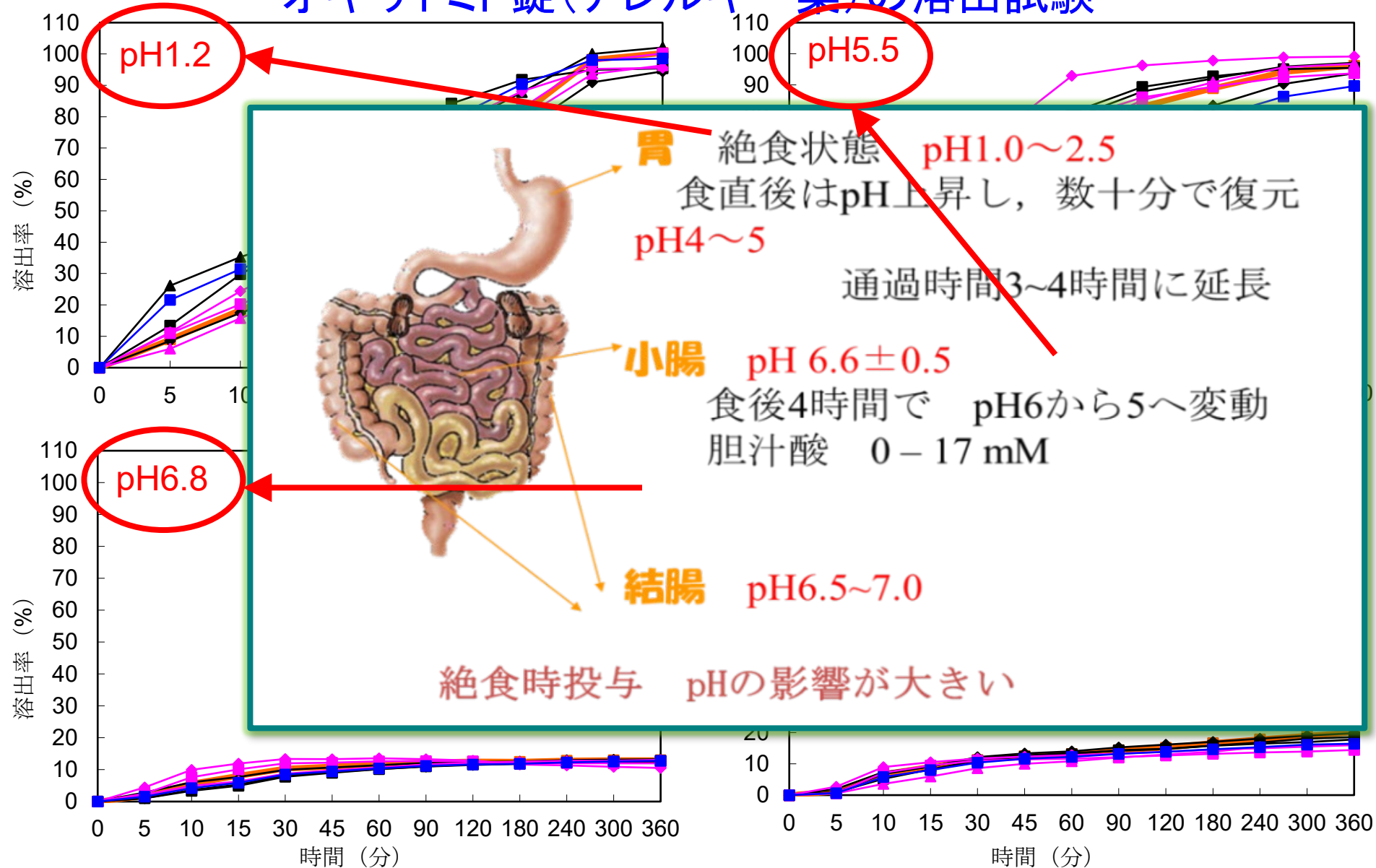


6連溶出試験機（富山産業(株)）

溶出速度を評価する方法：溶出試験

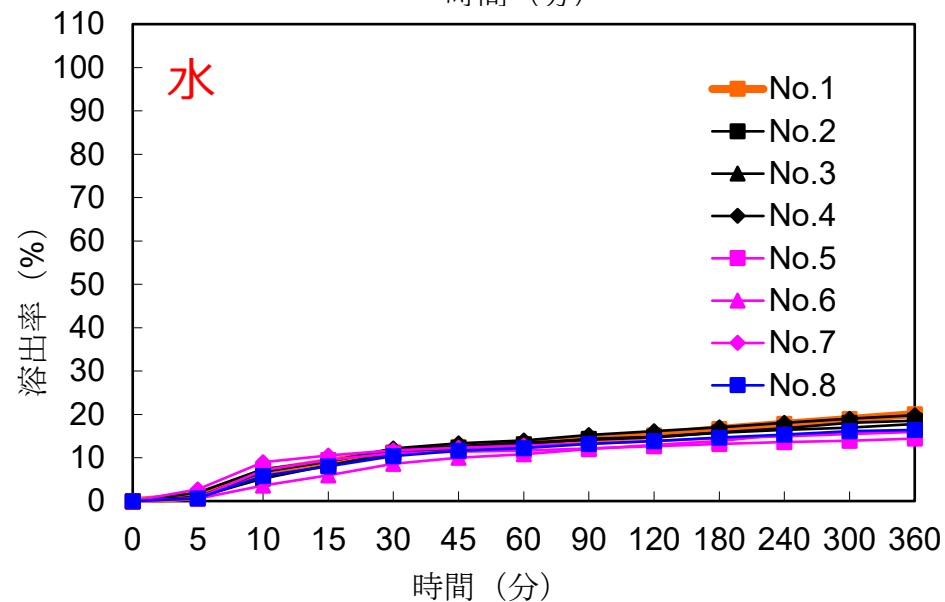
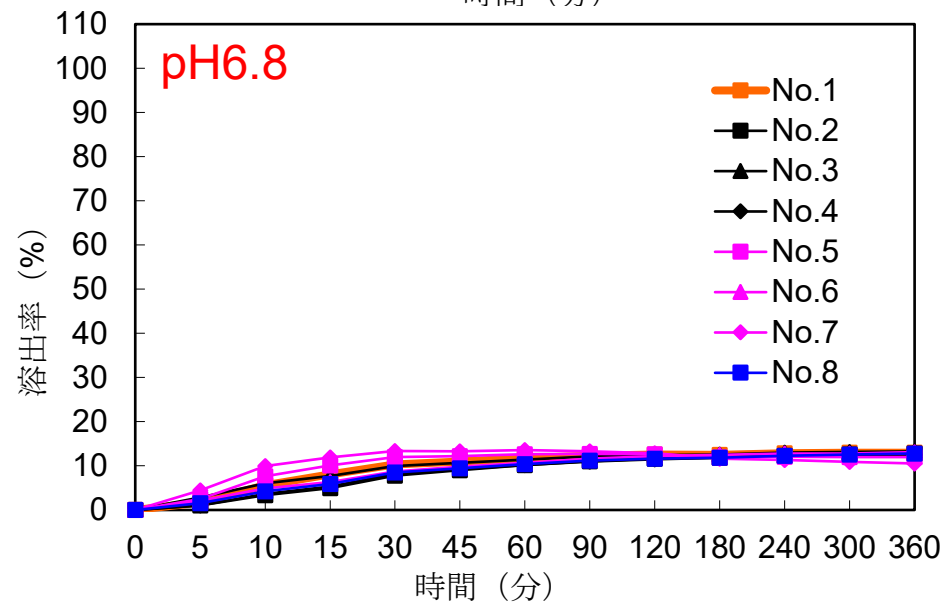
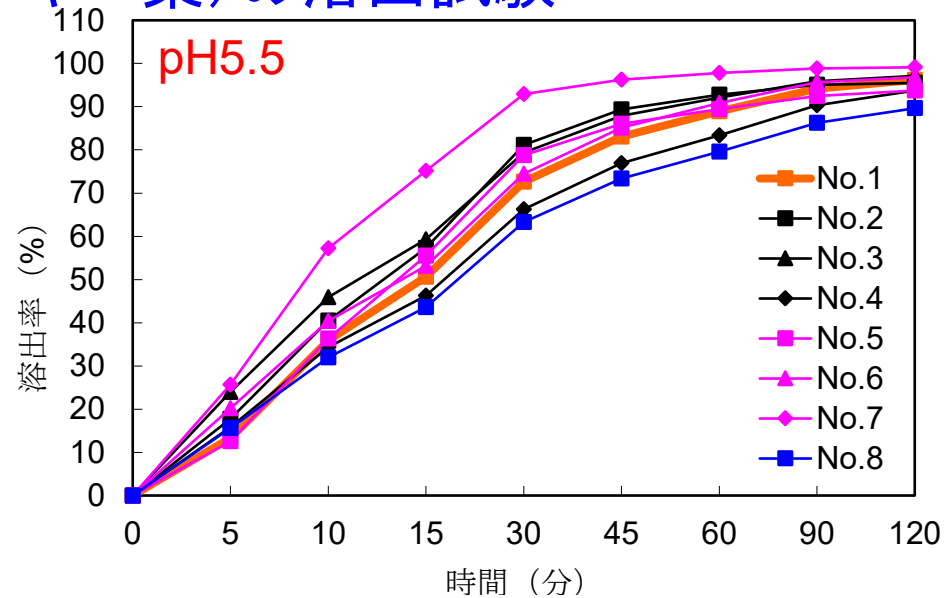
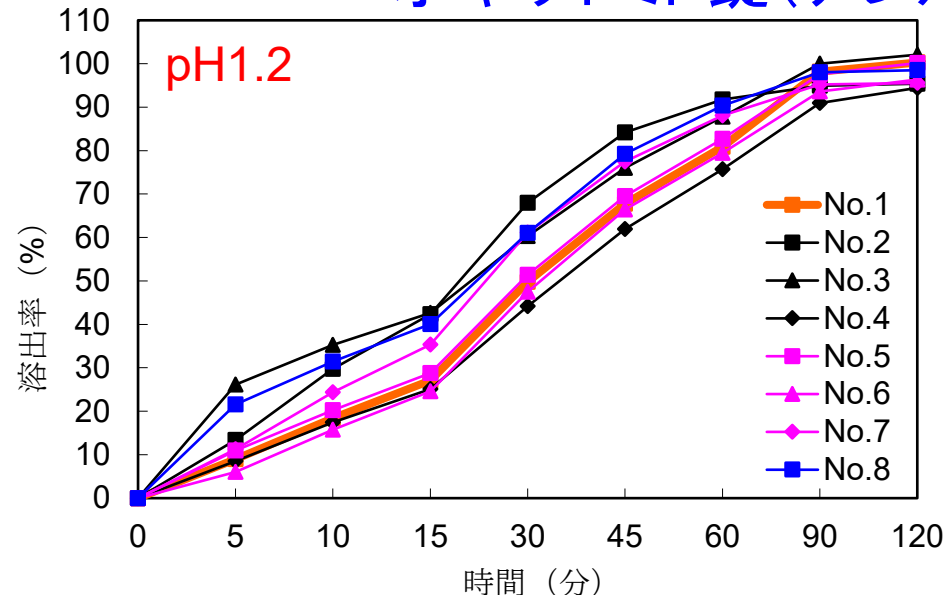


オキサトミド錠(アレルギー薬)の溶出試験



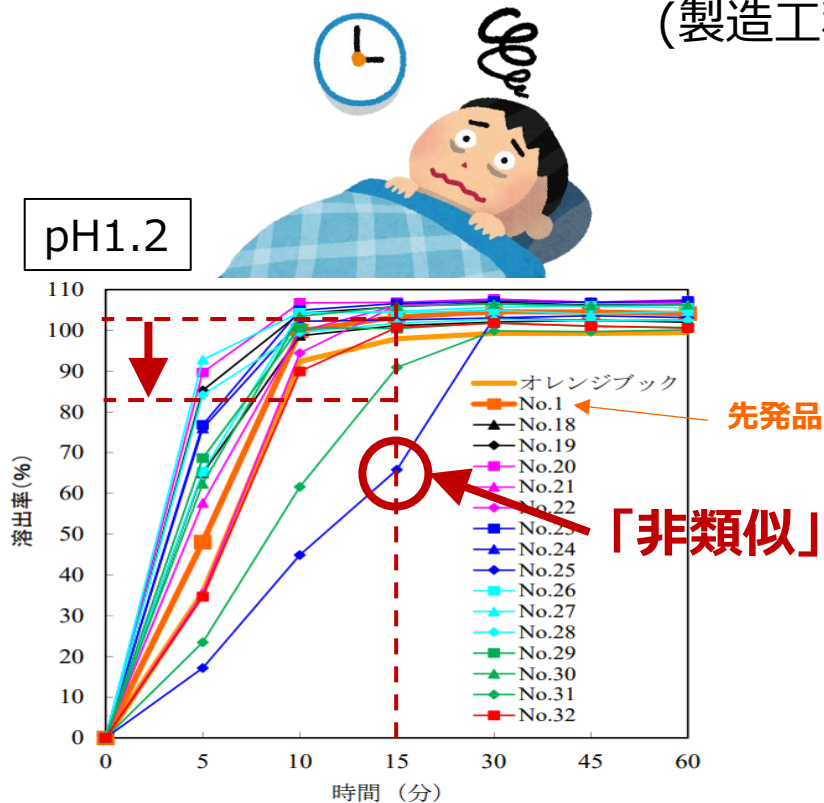
溶ける速さは同じレベル！（＝決められた判定基準の範囲内）

オキサトミド錠（アレルギー薬）の溶出試験



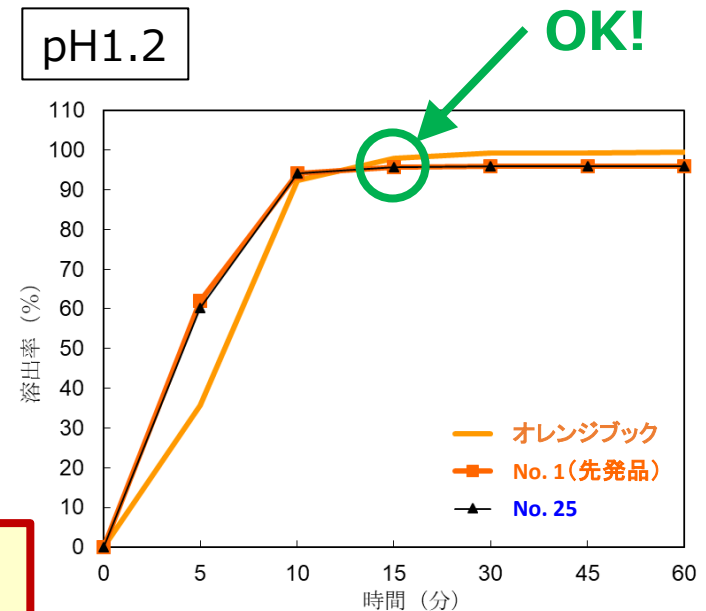
【事例】溶出試験:ゾルピデム酒石酸塩錠5mg

- ゾルピデム酒石酸塩（不眠症治療薬）の「溶け出し方」を先発医薬品と比較
- 決められたばらつきの範囲（判定基準）とは異なる（＝非類似の）後発医薬品
- ➡ メーカーに確認依頼 ➡ メーカー側で自主的に改善
（製造工程のパラメータ及び工程内管理項目を適格化し、素錠の崩壊遅延を改善）



判定基準
後発品『15分時点で、先発品の溶出率の±20%以内か?』

改善後の製剤を再試験で確認



ジェネリック医薬品は大丈夫？

薬の溶け出しやすさ で評価する

**溶けだす速度（溶出速度）が似ていれば
薬の効き目に 著しい差は出ないと考えられます**



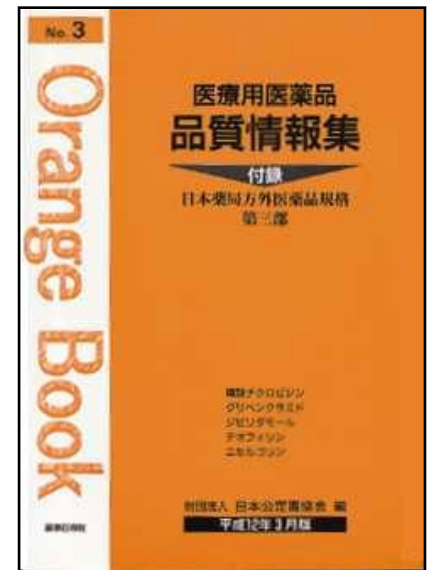
1998年から飲み薬の品質の見直し

1995年以前に承認された経口製剤の溶出速度の再確認

（品質再評価事業）



**結果は医療用医薬品品質情報集
（オレンジブック）という文書で公表されています**



国立医薬品食品衛生研究所
& 各都道府県の地方衛生研究所

ジェネリック医薬品の品質確保のために・・・

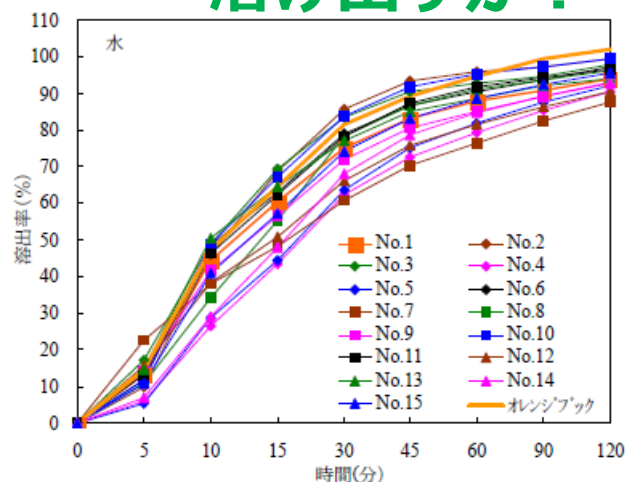
国内で流通しているジェネリック医薬品について、
溶出試験などの**品質検査**を行っています。

(結果は厚生労働省に報告
→HP上で公表)

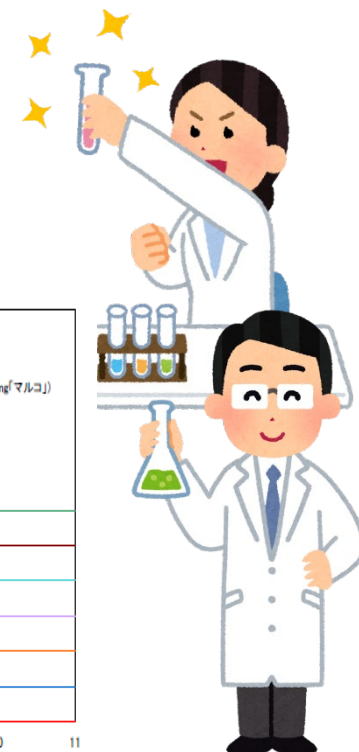
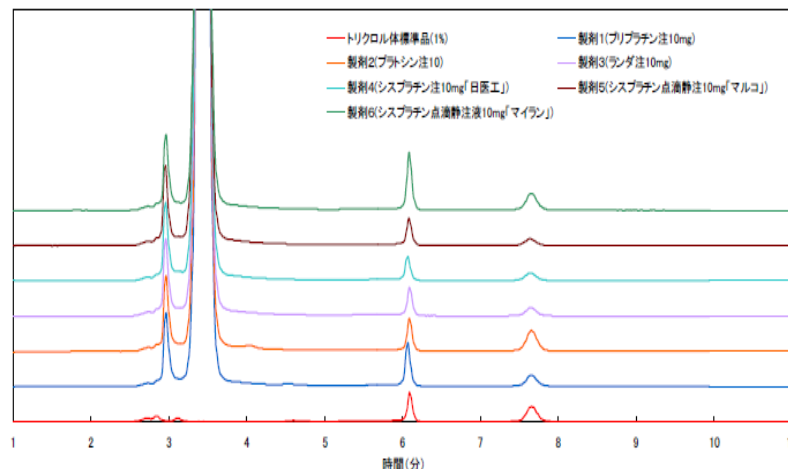
【これまでの実績】

数百件／年のジェネリック医薬品、
2021年度までに延べ約8,600品目を検査

ちゃんと
溶け出すか？



不純物は
ないか？



ジェネリック医薬品の品質確保のために・・・

国内で流通しているジェネリック医薬品について、
溶出試験などの**品質検査**を行っています。

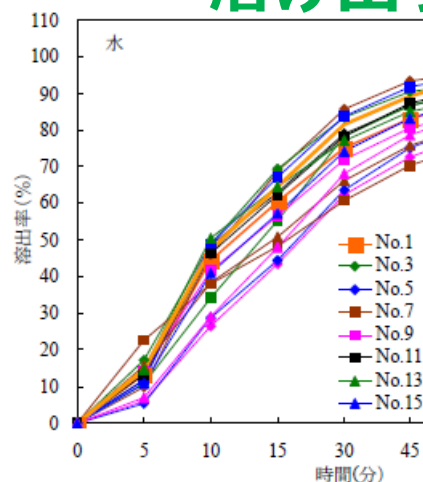
(結果は厚生労働省に報告
→HP上で公表)

【これまでの実績】

数百件／年のジェネリック医薬品、
2021年度までに延べ約8,600品目を検査

ちゃんと
溶け出すか？

不純物は
ないか？

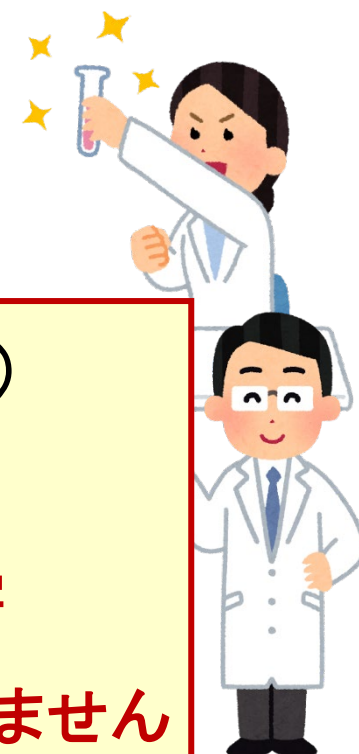


「不適合」は0.2%(20品目)

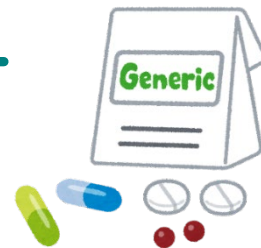
⇒ メーカーに確認・対応を依頼

⇒ これらによるとされる健康被害

の報告はありません



まとめ（１）



ジェネリック医薬品は本当に大丈夫なんだろうか？

- ◆ ジェネリック医薬品については、慎重な対策が講じられており、先発医薬品（新薬）と比べて品質も効果も同じレベルであることを確認しています。**流通する少なくともほとんどのジェネリック医薬品の品質には問題はありません。**



先発医薬品、ジェネリック医薬品を問わず・・・

- ◆ お薬について分からないことやご不安なことがありましたら、ご担当の医師／歯科医師または薬剤師にお問い合わせください
- ◆ 医薬品医療機器総合機構（PMDA）と日本薬剤師会も「おくすり相談窓口」＊を開設しています

＊ <https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-patients/on-drugs/0001.html>

先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えたところ、
それまで得られていた効果が得られなくなったことがありました。
どうしてそのようなことが起こるのでしょうか？



ご回答

医療現場からもそのような報告あることがあります。
これらは、「プラセボ効果」*や「切り替え効果」**
によるケースもあると思われますが、そうした事例は
『**ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会**』
での科学的検証の対象となり得ます。

* いわゆる「偽薬効果」

** クスリへの耐性獲得と切り替えのタイミングがたまたま重なった場合

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会では、
品質に関する情報を学術的観点から検討し、
品質確保のための必要な試験・評価を実施しています。

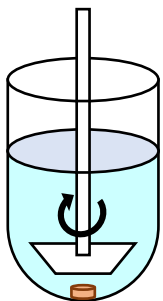
【検討事項】

- **研究論文・学会等での発表内容（効き目の違いなどについての発表）**の情報収集
- 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の**おくすり相談窓口**に寄せられた**意見・質問**等
- その他、ジェネリック医薬品・バイオシミラーの**品質に関する懸念**等

- ➡ 検討の結果、**科学的な精査が必要とされた課題**
- ➡ 製剤試験ワーキンググループが**試験・検査**を実施



【製剤試験ワーキンググループ（国立／地方試験研究機関）】



愛知県衛生研究所
神奈川県衛生研究所
埼玉県衛生研究所
東京都健康安全研究センター
兵庫県立健康生活科学研究所
国立感染症研究所

大阪健康安全基盤研究所
京都府保健環境研究所
静岡県環境衛生科学研究所
富山県薬事総合研究開発センター
福岡県保健環境研究所
国立医薬品食品衛生研究所



一般名

先発品の商品名

になる際は、グラフ（溶出曲線）と合わせて報告書の概要をご覧ください。

	一般名	先発品名	試験製剤 リスト	試験 項目	詳細
ア行	アカルボース錠	グルコバイ錠		溶出	
	アカルボースOD錠	グルコバイOD錠		溶出	
	アクトリット錠	オークル錠、モーバー錠		溶出	
	アジスロマイシン錠	ジスロマック錠		溶出	
	アジスロマイシンカプセル	ジスロマックカプセル小児用		溶出	
	アスピリン腸溶錠	-		溶出	
	アセトアミノフェン錠	-		溶出	
	アセトアミノフェン細粒	-		溶出	
	アセトアミノフェンドライシロップ	-		溶出	
	アテノロール錠	テノーミン錠	 (第9回)  (第13回)	溶出	
	アゼルニジピン錠	カルブロック錠		溶出	
	アトルバスタチン錠	リビトール錠		溶出	
	アマンタジン塩酸錠	シンメトレル錠	 (第4回)  (第13回)	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	
	アムバロ配合錠	エックスフォージ配合錠		溶出	
	アリビブラゾール錠 New !	エビリファイ錠		溶出	
	アレンドロン酸ナトリウム錠	フォサマック錠、ボナロン錠		溶出	
	アロチノロール塩酸塩錠	アロチノロール塩酸塩錠「DSP」		溶出	
	アロプリノール錠	ザイロリック錠		溶出	

溶出試験の累積データの評価

Morita *et al.* (2024)

28

Chem. Pharm. Bull. 72, 28–35 (2024)

Vol. 72, No. 1

Regular Article

2009年度～2022年度の間に国内の公的試験機関で実施された
127成分1675製剤(飲み薬)の**溶出試験に関する累積データ**を評価

Analysis of Factors Related to Variation in Dissolution Profiles Estimated from Continuously Conducted Dissolution Tests of Generic Products

Tokio Morita,^a Hirovuki Yoshida,^{*,a} Yasuhiro Abe,^a Koji Tomita,^b Akihiko Nakamura,^c
Chikako Hada,^d Chiyori Nakai,^e Keishi Kina,^f Makoto Takahashi,^g Nozomi Uemura,^h
Tetsuya Yoneda,ⁱ Maki Yasui,^j Yoriko Shintani,^k Naomi Tomita,^a Aoi Inagaki,^a
Ken-ichi Izutsu,^{a,†} and Yoji Sato^a

^aDivision of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3–25–26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210–9501, Japan: ^bAichi Prefectural Institute of Public Health, 7–6 Nagare, Tsujimachi, Kita-ku, Nagoya 462–8576, Japan:

^cOsaka Institute of Public Health, 1–3–3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537–0025, Japan: ^dKanagawa

Prefectural Institute of Public Health, 1–3–1 Shimomachiya, Chigasaki, Kanagawa 253–0087, Japan: ^eKyoto

Prefectural Institute of Public Health and Environment, 395 Murakami-cho, Fushimi-ku, Kyoto 612–8369, Japan:

^fSaitama Prefectural Institute of Public Health, 410–1 Ewai, Yoshimi-machi, Hiki-gun, Saitama 355–0133, Japan:

^gShizuoka Institute of Environment and Hygiene, 232–1, Yainaba, Fujieda, Shizuoka 426–0083, Japan: ^hTokyo

Metropolitan Institute of Public Health, 3–24–1 Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169–0073, Japan: ⁱToyama

Prefectural Institute for Pharmaceutical Research, 17–1 Nakataikouyama, Imizu, Toyama 939–0363, Japan: ^jHyogo

Prefectural Institute of Public Health Science, 1819–14 Kanno, Kanno-cho, Kakogawa, Hyogo 675–0003, Japan: and

^kFukuoka Institute of Health and Environmental Sciences, 39 Mukaizano, Dazaifu, Fukuoka 818–0135, Japan.

Received September 20, 2023; accepted November 19, 2023

地方衛生研究所とともに実施した試験の結果において
溶出性プロファイルの非類似性が認められた製品について、その要因を分析

ジェネリック検討会 製剤試験WGの累積試験結果の評価

評価対象の製品	1,675製品、127原薬（2009年度～2022年度報告）
非類似性発生の潜在的要因	①ジェネリック検討会での報告年度（2009年度～2022年度）
	②医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)の収載品か否か
	③公的保険における医薬品カテゴリー分類
	④複数社による共同開発品かどうか
	⑤有効成分中に存在する残基の特性と試験液の性質
	⑥製造販売業者
	⑦溶出性の差の製剤学的要因（製造販売業者による原因調査）

ジェネリック検討会 製剤試験WGの試験における溶出類似性の判定基準

対照製品（オレンジブック／先発品） の溶出量	同等性判定基準	
	生物学的同等性ガイドライン	ジェネリック検討会
≥ 85% in 15 min	±15% at 15 min	±20% at 15 min
≥ 85% in 15–30 min	±15% at two time points	±20% at two time points
	f ₂ ≥ 42	f ₂ ≥ 35
<85% at 30 min		
a)所定の試験時間内で ≥85%	±15% at two time points f ₂ ≥ 42	±20% at two time points f ₂ ≥ 35
b)所定の試験時間内で 50–85%	±12% at two time points f ₂ ≥ 46	±16% at two time points f ₂ ≥ 42
c)所定の試験時間内で <50%	±9% at two time points f ₂ ≥ 53	±12% at two time points f ₂ ≥ 46

- ◆ 承認申請時のロットと検体との品質の差
- ◆ 試験施設間の差
- を考慮し、国内ガイドラインの基準よりも若干緩めに設定

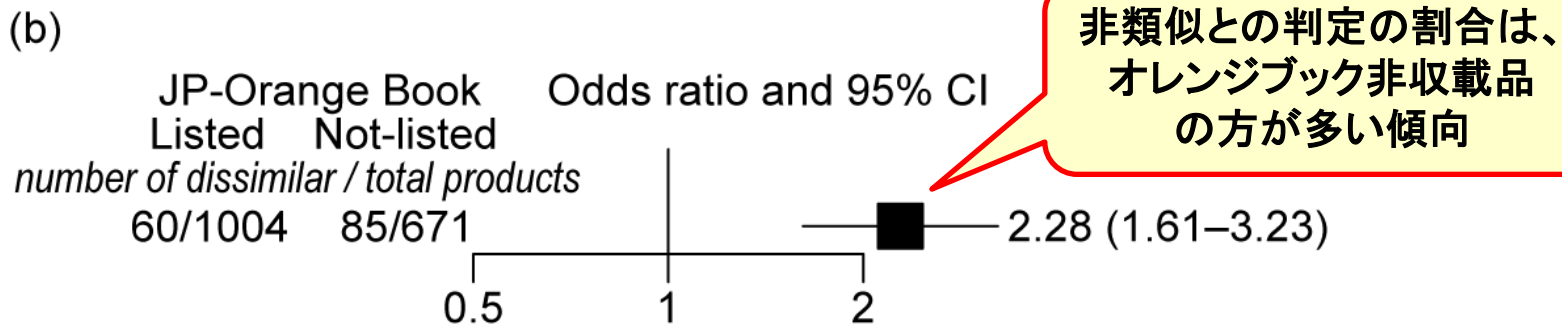
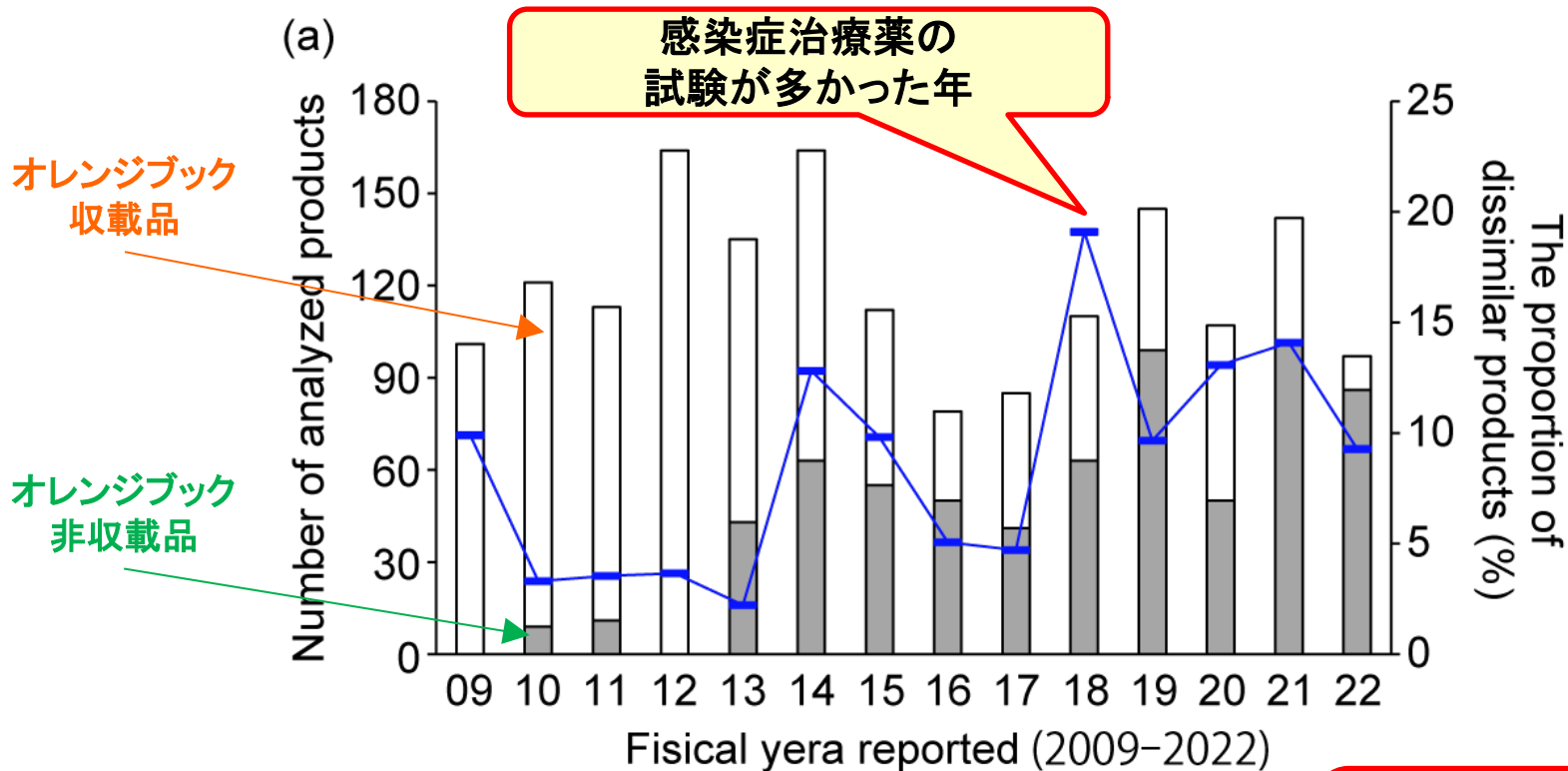
ジェネリック検討会 製剤試験WGの累積試験結果の評価

評価対象の製品	1,675製品、127原薬（2009年度～2022年度報告）
非類似性発生の潜在的要因	①ジェネリック検討会での報告年度（2009年度～2022年度）
	②医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)の収載品か否か
	③公的保険における医薬品カテゴリー分類
	④複数社による共同開発品かどうか
	⑤有効成分中に存在する残基の特性と試験液の性質
	⑥製造販売業者
	⑦溶出性の差の製剤学的要因（製造販売業者による原因調査）

溶出試験の累積データの評価

Morita *et al.* (2024)

「①報告年度」「②オレンジブック掲載の有無」の影響



ジェネリック検討会 製剤試験WGの累積試験結果の評価

評価対象の製品	1,675製品、127原薬（2009年度～2022年度報告）
非類似性発生の潜在的要因	①ジェネリック検討会での報告年度（2009年度～2022年度）
	②医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)の収載品か否か
	③公的保険における医薬品カテゴリー分類
	④複数社による共同開発品かどうか
	⑤有効成分中に存在する残基の特性と試験液の性質
	⑥製造販売業者
	⑦溶出性の差の製剤学的要因（製造販売業者による原因調査）

溶出試験の累積データの評価

Morita et al. (2024)

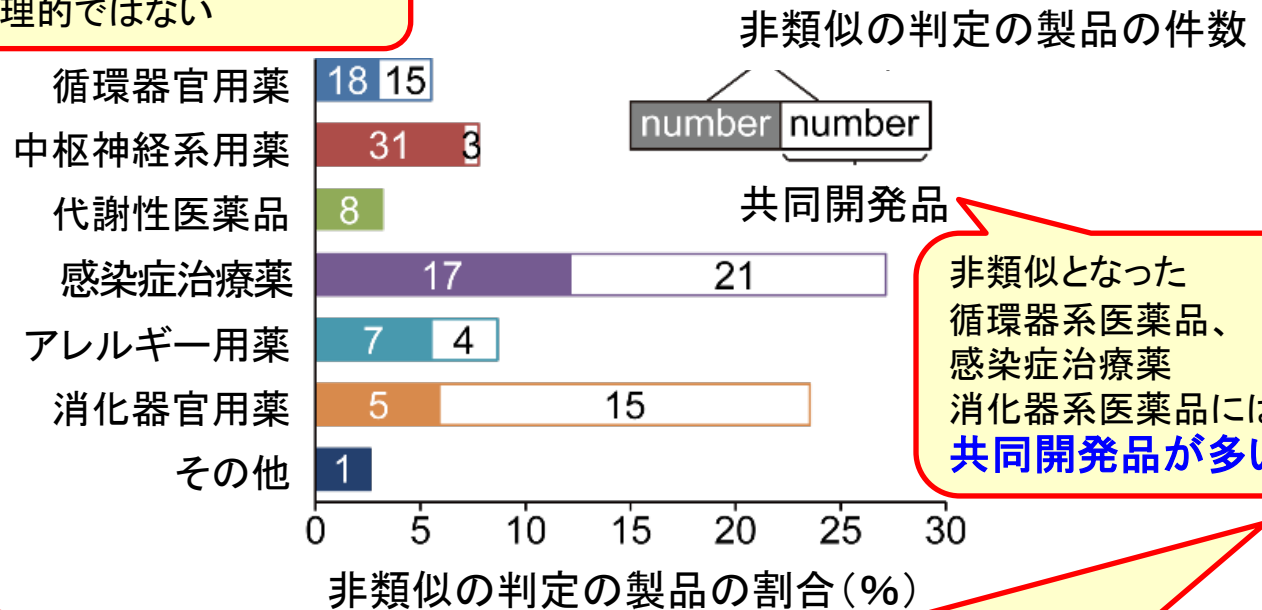
「③医薬品カテゴリー分類」「④共同開発品かどうか」の影響

特定の医薬品カテゴリーであること自体が非類似判定が多いことの原因と考えるのはあまり合理的ではない

とは言え、感染症治療薬は、生物学的同等性のコントロールが難しいのかもしれない



対象品目には循環器系と中枢神経系の医薬品が多い



非類似となった循環器系医薬品、感染症治療薬、消化器系医薬品には**共同開発品が多い**

ジェネリック医薬品としての薬価収載第1号を狙う製薬企業
⇒ **共同開発品** (製剤特性・製造工程が同じ製品) 増加の流れ
⇒ ・ 特定のカテゴリーで非類似判定が多いことに寄与？
・ オレンジブック非収載品に非類似判定が多いことにも関係？
・ 生物学的同等性等の品質上の問題が発生した際には供給不全が問題になりやすい？

ジェネリック検討会 製剤試験WGの累積試験結果の評価

評価対象の製品	1,675製品、127原薬（2009年度～2022年度報告）
非類似性発生の潜在的要因	①ジェネリック検討会での報告年度（2009年度～2022年度）
	②医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)の収載品か否か
	③公的保険における医薬品カテゴリー分類
	④複数社による共同開発品かどうか
	⑤有効成分中に存在する残基の特性と試験液の性質
	⑥製造販売業者
	⑦溶出性の差の製剤学的要因（製造販売業者による原因調査）

「⑤試験液の酸性度（酸性／中性）」の影響

	非類似判定の製品の割合(%)	
クラス (有効成分中の残基の性質)	酸性の試験液 (pH 1.2 と pH 4.0 の結果)	中性の試験液 (pH 6.8と水の結果)
すべての製品	4.1	3.2
塩基性基のみ	3.3	6.4*
酸性基のみ	3.9	1.7
酸性基と塩基性基の両方	5.0	2.6

* 酸性試験液よりも有意に高い ($p < 0.05$)

塩基性基をもつ医薬品成分の溶出は、試験液が酸性である方がコントロールしやすく、試験液の酸性度が低くなれば溶解性が低下するために溶出はコントロールしにくくなる。非類似の判定が多くなるのがおそらくそのためと考えられる。

ジェネリック検討会 製剤試験WGの累積試験結果の評価

評価対象の製品	1,675製品、127原薬（2009年度～2022年度報告）
非類似性発生の潜在的要因	①ジェネリック検討会での報告年度（2009年度～2022年度）
	②医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)の収載品か否か
	③公的保険における医薬品カテゴリー分類
	④複数社による共同開発品かどうか
	⑤有効成分中に存在する残基の特性
	⑥製造販売業者
	⑦溶出性の差の製剤学的要因（製造販売業者による原因調査）

「⑥製造販売業者」の影響

非類似判定だった製品の数 が 40件以上であった製造販売業者における
試験対象製品総数に対する非類似判定製品の割合

* 最近のGMP違反により厚生労働省から停止命令を受けた業者

製販業者	試験対象製品の数	非類似製品の割合(%)
A*	42	17
B	61	16
C	70	16
D*	46	15
E	45	11
F	45	11
G	48	10
H*	93	9.7
I	96	7.3
J*	45	6.7
K	110	6.4
L*	63	6.3
平均 (違反なし)		11.1 ± 1.4 (mean ± SEM, n=7)
平均 (違反あり)		10.9 ± 2.2 (mean ± SEM, n=5)

非類似判定製品の割合は、GMP違反の有無とは無関係

ジェネリック検討会 製剤試験WGの累積試験結果の評価

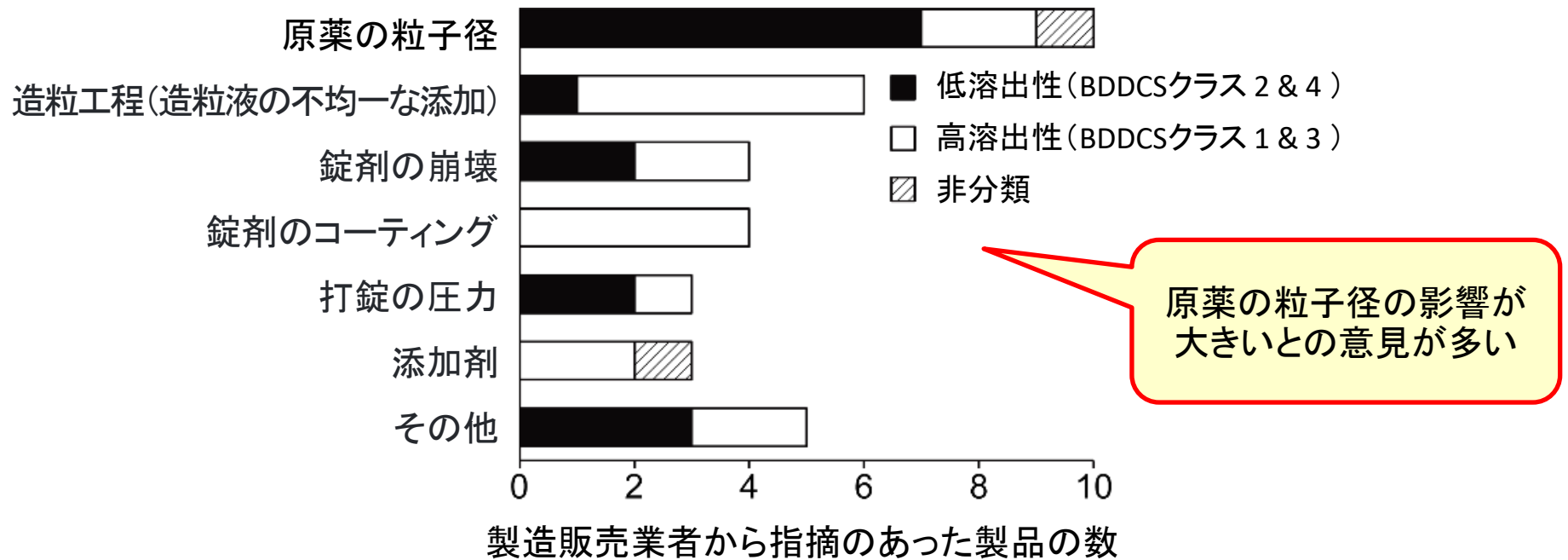
評価対象の製品	1,675製品、127原薬（2009年度～2022年度報告）
非類似性発生の潜在的要因	①ジェネリック検討会での報告年度（2009年度～2022年度）
	②医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)の収載品か否か
	③公的保険における医薬品カテゴリー分類
	④複数社による共同開発品かどうか
	⑤有効成分中に存在する残基の特性
	⑥製造販売業者
	⑦溶出性の差の製剤学的要因（製造販売業者による原因調査）

溶出試験の累積データの評価

Morita *et al.* (2024)

「⑦製剤学的な要因」の影響

製造販売業者による原因調査から判明した非類似性の潜在的要因



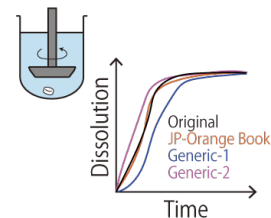
医薬品ライフサイクルを通じての原薬・製品の品質・製造工程の理解(デザインスペースの理解)の向上

➡ 製造の頑健性向上(製造の条件が多少動いても最終製品の品質がキチンと確保できるようにする)

➡ 生物学的同等性をはじめとするジェネリック医薬品の品質確保

まとめ（２）

- 国立衛研は、ジェネリック医薬品の品質確保のために、地方衛生研究所や国立感染症研究所とともに溶出試験などの品質検査を数多く実施してきました。
- 国内で販売・流通されるジェネリック医薬品の溶出試験の累積結果をまとめてみると、溶出性非類似の判定に与する要因がいくつか見つかりました。
- ジェネリック医薬品の品質を承認後に長期にわたって維持するには、こうした要因を考慮しつつ、医薬品ライフサイクルを通じての品質・製造工程の理解と改善のための継続的な努力が必要と考えられます。



謝辞

本発表ならびに日々の試験・研究業務へのご理解とご支援につき、

- ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会の先生方
- 厚生労働省 医薬品審査管理課／監視指導・麻薬対策課の皆様
- 日本医療研究開発機構 規制科学推進課の皆様
- 国立医薬品食品衛生研究所薬品部／総務部の現職員・元職員・関係者の皆様

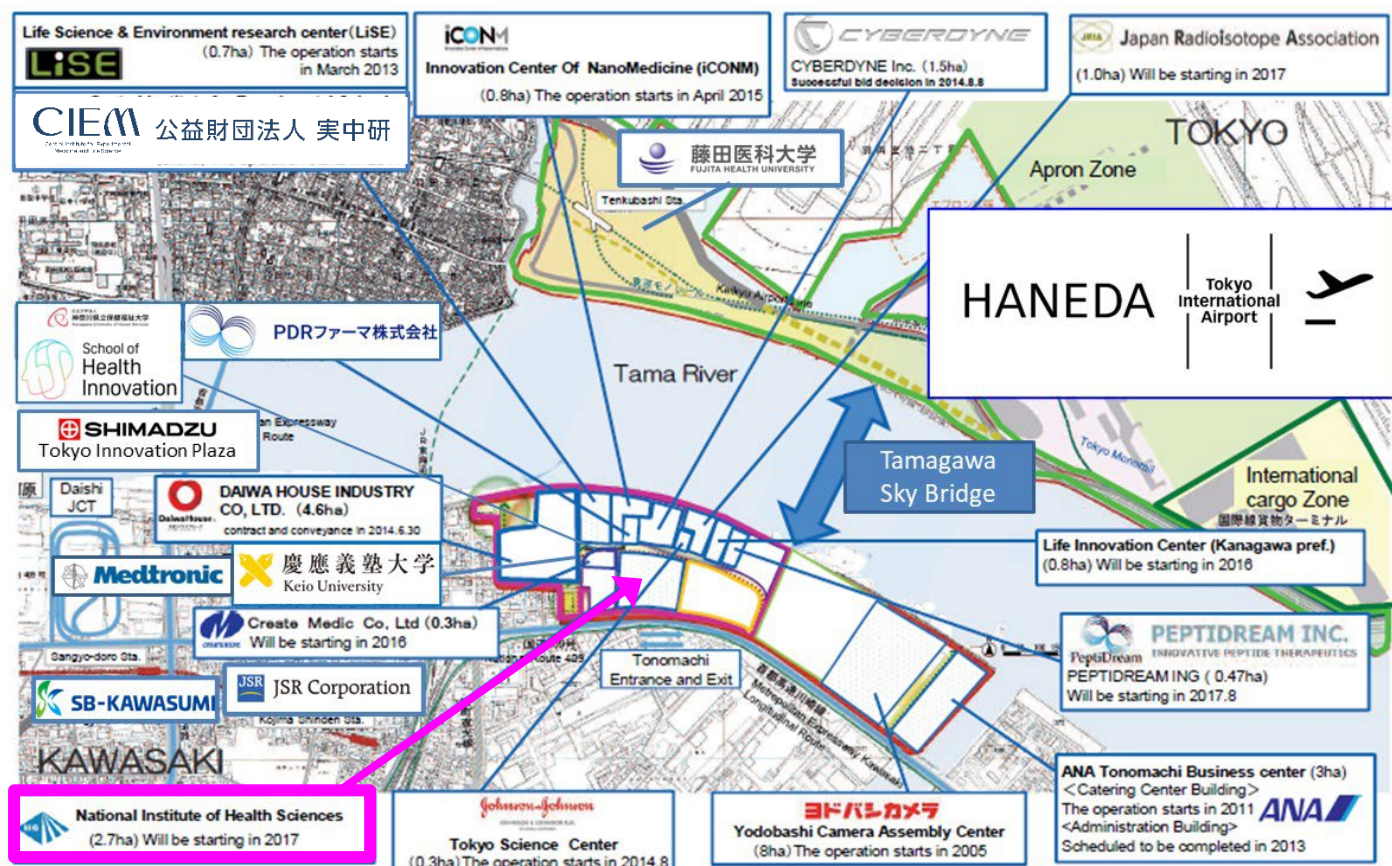
に心から感謝申し上げます

ご清聴、ありがとうございました



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部



* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>

** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html> を改変