

# 後発医薬品 品質情報

平成 26 年 4 月

No.1

編集・発行

厚生労働省医薬食品局審査管理課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2  
TEL 03-3595-2431(直通)  
FAX 03-3597-9535

## 目次

1. ジェネリック医薬品品質情報検討会…………… 2
2. 第 11 回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要…………… 3
3. 先発医薬品と臨床上的有効性・安全性が『同等』であるジェネリック医薬品の評価  
～生物学的同等性を考える～…………… 5
- (参考情報) 後発医薬品の品質情報等のホームページ…………… 6

## 「後発医薬品品質情報」発行にあたって

厚生労働省では、後発医薬品の品質に対する更なる信頼性の確保のため、平成 20 年から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を設置し、検討会を行ってきたところです。検討会の情報は、国立医薬品食品衛生研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載し、公表してきたところですが、より積極的な情報発信を行うため、新たに「後発医薬品品質情報」を発刊し、検討会の情報をはじめ、後発医薬品の品質に関する情報を発信することにしました。本情報は主に医療関係者向けですが、後発医薬品を使用する一般の方も是非読んでいただければと考えております。

本情報が後発医薬品の使用に際して、医療関係者にとって有用な情報源となるとともに、後発医薬品の更なる信頼性の向上の一助となれば幸いです。

平成 26 年 4 月

厚生労働省医薬食品局審査管理課

# ① 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の品質に対する信頼性確保のためには、適切な製剤評価試験を公的機関で実施するなど科学的な分析・評価を踏まえた対応が必要である。そこで、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を設置し、科学的な検討をすすめているところである。

本検討会では、日本ジェネリック製薬協会の調査により検索された学会発表や公表論文、及び医薬品医療機器総合機構の薬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のうち、学術的な課題となるものを選定する。必要に応じて国立医薬品食品衛生研究所と地方衛生研究所からなる製剤ワーキンググループ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、国立医薬品食品衛生研究所及び医薬品医療機器総合機構のホームページ上に掲載し広く公表している。また、平成25年12月から、PMDA メディナビによる本検討会の結果概要等の発信を開始したところである。

その結果、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し、更なる信頼性の確保を目指すものである。

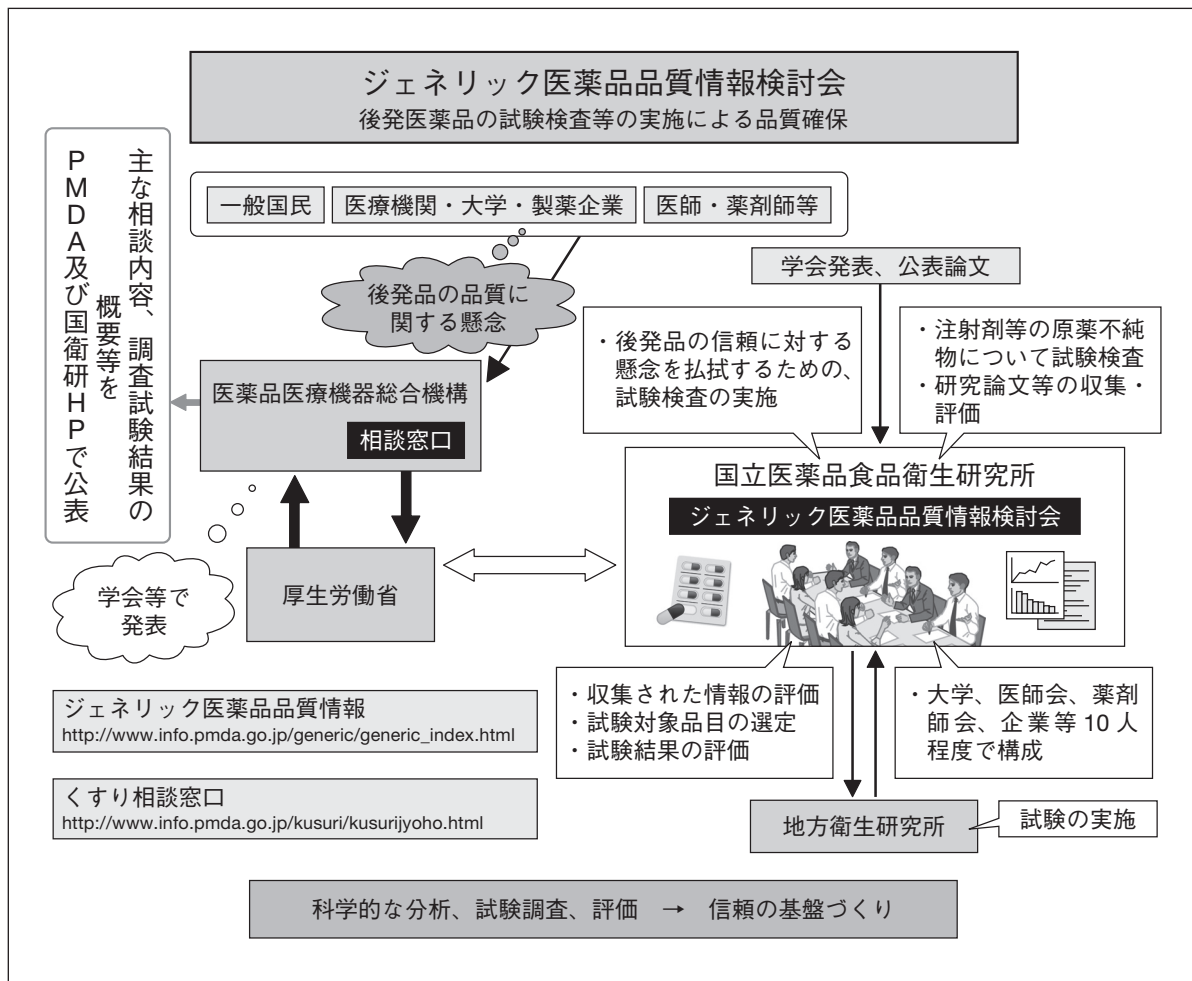


図 ジェネリック医薬品品質情報検討会

## ② 第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要

### 1. 審議概要

(1) 第8回検討会で製剤ワーキンググループの検討対象となった糖尿病薬等の溶出試験結果

第8回検討会において検討対象となり、製剤ワーキンググループ（製剤WG）で検討を行なった糖尿病薬7品目（グリメピリド錠、グリメピリドOD錠、アカルボース錠、アカルボースOD錠、メトホルミン塩酸塩錠、ピオグリタゾン塩酸塩錠、ピオグリタゾン塩酸塩OD錠）及びベザフィブラート徐放錠（高脂血症用剤）の溶出試験結果について報告された（下表参照）。

いずれの後発品も公的溶出規格に適合していた。なお、溶出試験の結果から判明した事項は以下のとおり。

- ・アカルボース錠について、一部製剤において溶出が遅い傾向を示した。当該製剤のメーカー実施の溶出試験においても同ロット製剤の溶出速度の変動が確認され、原因調査と改善を要請した。
- ・ベザフィブラート徐放錠の後発品のうち、1製剤について類似性の許容範囲よりも速い溶出が確認され、メーカーが改善対応することとなった。
- ・ベザフィブラート徐放錠の先発2製剤が溶出規格に適合しない可能性が考えられた。各メーカーに問い合わせたところ、該当ロットを含めた前後20ロットにおいて、品質上問題となる製剤はなかったことが確認されたものの、溶出にバラつきが生じやすい製剤であることから、今後は工程管理を厳しくすることで、製品品質を確保していくとの回答が得られた。

\*製剤ワーキンググループ：ジェネリック医薬品の品質に関して、試験検査を実施し確認を行うため、国立医薬品食品衛生研究所及び地方衛生研究所の担当者から構成されるワーキンググループ。

表 第8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 8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
グリメピリド錠	0.5mg, 1mg, 3mg	1mg	32	O.B.	HPLC(UV)	O.B., 先発製剤
グリメピリドOD錠	1mg, 3mg	1mg	6	承認申請書	HPLC(UV)	先発製剤(普通錠)
アカルボース錠	50mg, 100mg	100mg	9	O.B.	HPLC(UV)	O.B., 先発製剤
アカルボースOD錠	50mg, 100mg	100mg	3	承認申請書	HPLC(UV)	先発製剤(普通錠)
メトホルミン塩酸塩錠	250mg	250mg	7	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
ピグリタゾン錠	15mg, 30mg	15mg	19	承認申請書	UV	先発製剤
ピグリタゾンOD錠	15mg, 30mg	15mg	8	承認申請書	UV	先発製剤(普通錠)
ベザフィブラート徐放錠	100mg, 200mg	200mg	10	O.B.	UV	O.B., 先発製剤

O.B.: オレンジブック

(2) 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で品質課題が指摘されたリトドリン塩酸塩注射液の再試験結果報告

第2回検討会において不純物についての課題が報告されたリトドリン塩酸塩注射液2製剤について、第10回検討会で報告された改善状況を確認するため、純度試験を実施した。市場流通品を試料とした試験において、第2回検討会で指摘された不純物については、大幅な減少が確認された。その他の不純物についても原薬規格内であることが示された。現在の市場流通品は不純物含量に問題がないことが確認された。

(3) 学会等での発表・論文及び医薬品医療機器総合機構への相談内容に関する審議

平成24年10月～平成25年3月の間の文献、学会発表、機構相談等において、明らかに後発品の品質に問題があることを示すものはないと評価された。

エダラボン点滴静注製剤について、一部の製剤に含まれる酸化防止剤が *in vitro* の実験においてラジカル消去能を示すとの学会発表があったが、第9回及び第10回検討会で報告された文献と同様な内容であり、エダラボン製剤間で臨床作用に有意な差を生じるとは考えにくいとする審議結果が確認された。

リトドリン塩酸塩注射液の先発品と後発品について副作用発現頻度を比較した文献が事務局から紹介された。引き続き関係部署と協力し、情報収集を行なうと共に、必要に応じて本検討会で品質確認等の対応を行なうこととなった。

(4) 今後の検討品目等

文献等で取り上げられたものにつき、当該文献等の内容のみでは後発品の品質について判断できないため、念のために製剤WGで検討することとした品目は以下のものである。

リスペリドン内用液（精神神経用剤）（内服液）

ガベキサートメシル酸塩注射液（蛋白分解酵素阻害剤）

## 2. 提出資料

当該検討会の資料は、国立医薬品食品衛生研究所（<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>）及び医薬品医療機器総合機構（[http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)）のホームページをご覧ください。

(1) 議事次第

(2) ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー

(3) 資料11-1 第8回検討会で製剤WGの検討対象となった糖尿病薬等の溶出試験結果

(4) 資料11-2-1 リトドリン塩酸塩注射液の再試験結果報告

(5) 資料11-2-2 リンドルフ参考文献（日本周産期・新生児医学会雑誌第49巻第1号P288-294）

(6) 資料11-3-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）

(7) 資料11-3-2 文献一覧表

(8) 資料11-3-3 問題指摘論文集

(9) 資料11-4 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況

### ③ 先発医薬品と臨床上的有効性・安全性が『同等』であるジェネリック医薬品の評価 ～生物学的同等性を考える～

明治薬科大学名誉教授 緒方宏泰

#### 1. ジェネリック医薬品とは

ジェネリック医薬品は、先発医薬品の有効成分を同一量含み、投与経路も同じで、用法・用量、効能・効果が同じ医薬品です。具体的には有効成分の物質としての特許が切れ、医薬品の再審査が終了した先発医薬品に対し先発メーカー以外の他社が開発し、承認を受けた医薬品です。

#### 2. ジェネリック医薬品を評価するポイント

先発医薬品が既に医療の場に8年間提供され、8年間の有効性・安全性のデータが承認時のデータに追加されてきています。このように蓄積されてきた有効性・安全性データをそのまま移転・継承できる医薬品であることがジェネリック医薬品の条件となります。言葉を換えると、臨床上的有効性・安全性が先発医薬品と同等である条件を有している医薬品です。

有効成分を同一量含む製剤であれば自動的に臨床上的有効性・安全性は同等となるものではありません。製剤に含まれる有効成分の不純物の種類と量も医薬品としての許容範囲であるかの検討がなされます。製剤の違いによって、有効成分の放出速度が異なり、結果として有効性、安全性が同等でなくなる可能性もあります。先発メーカーと異なるメーカーが製造する製剤が先発医薬品と同等の臨床上的有効性・安全性を示す製剤であるかを検討しなければなりません。その条件を満たしているかどうかの検討が、承認の際の基本事項です。

ジェネリック医薬品に限定されませんが、承認後の製品管理のための試験法、また、医薬品の製造行程とその管理内容も検討されます。

#### 3. 臨床上的『同等性』を評価する方法

有効成分が全身循環血に入り、体内の各臓器に運ばれ作用を引き起こされる医薬品の場合、その作用・効果は全身循環血中の有効成分濃度の時間推移によって規定されます。そのため、他社が開発したジェネリック医薬品を投与した後の有効成分の血中濃度の時間推移が先発医薬品を投与後の有効成分の血中濃度の時間推移と重なっておれば、例外なく有効成分が示す有効性・安全性は先発医薬品と同等となることは明らかです。この原理のもとに、先発医薬品とジェネリック医薬品間の臨床上的有効性・安全性の同等性を確認することが行われています。この目的のために実施されるのが、生物学的同等性試験です。有効成分が示す全ての作用・効果の源が血中有効成分の濃度ですので、生物学的同等性が確認できれば、改めて臨床試験を行い、既に蓄積されている臨床上的有効性・安全性を検討することは必要なくなります。

同一の原理は生物学的同等性試験以外にも医療では適用されています。薬物消失臓器障害により薬物の消失（クリアランス）が低下し血中薬物濃度が上昇した場合には効果の増強、副作用の発現などのリスクが想定されます。その場合に、投与速度を調節し、変化（クリアランスが低下）する前の血中薬物濃度に戻すように調節をすることが多く行われています。これも、血中薬物濃度をほぼ同等のレベルに戻せば、有効性・安全性は変化前の状態に維持できるという考えに基づいている対応策で

す。この原理を製剤評価に適用したのが生物学的同等性試験とも言えます。

また、有効成分の血中濃度と作用・効果に関連がない医薬品があります。投与した局所部位で作用が発現する医薬品です。その場合は作用を引き起こす部位での有効成分濃度が規定する因子になります。しかし、その濃度が測定できない場合、臨床上的効果あるいは効果に関連する薬力学的な指標の強度や頻度の総量や指標の時間推移が重なっているかを評価します。

このように、状況に応じて、臨床上的有効性、安全性の同等性を評価する試験法を選択することになります。ただし、血中薬物濃度の重なりを指標に評価する場合と、有効性、安全性に関連した指標値で同等性を評価する場合とを比べると、前者の方が製剤間の差の測定値のばらつきが小さく、差の検出力が高い傾向があるため、同等とする規準をより狭く設定し評価することを行っています。

(次回に続く。)

## (参考情報) 後発医薬品の品質情報等のホームページ

---

後発医薬品の品質情報等の情報が掲載されているホームページをご紹介します。

- 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)  
URL <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>  
(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)  
URL [http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)
- ジェネリック医薬品品質情報検討会において今まで実施した試験製剤一覧  
(国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/kentou-list.html>
- ジェネリック医薬品品質情報検討会において今まで報告された公表論文及び学会報告の文献検索  
(日本ジェネリック製薬協会)  
URL <http://www.jga.gr.jp/medical/literature/index.cgi>
- 生物学的同等性試験のガイドライン関連 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <http://www.nihs.go.jp/drug/guide.html>
- ジェネリック医薬品 (後発医薬品) の使用促進について (厚生労働省)  
URL <http://www.mhlw.go.jp/seisaku/2012/03/01.html>
- 効能効果、用法用量等に違いのある後発医薬品リスト (日本ジェネリック製薬協会)  
URL <http://www.jga.gr.jp/pdf/Effect%20correction%20list.pdf>
- ジェネリック医薬品協議会  
URL <http://www.ge-da.com//index.html>

PMDA メディナビ（医薬品医療機器情報配信サービス）をご活用下さい。

緊急安全性情報、使用上の注意の改訂指示等、医薬品や医療機器の安全性等に関する重要な情報・ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する情報を、電子メールで受け取れるサービスである「PMDA メディナビ」が、(独) 医薬品医療機器総合機構より提供されています。安全性情報等をより早く、効率的に入手できます。利用は無料です。迅速な情報収集に、ぜひお役立て下さい。

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。

→ <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>