

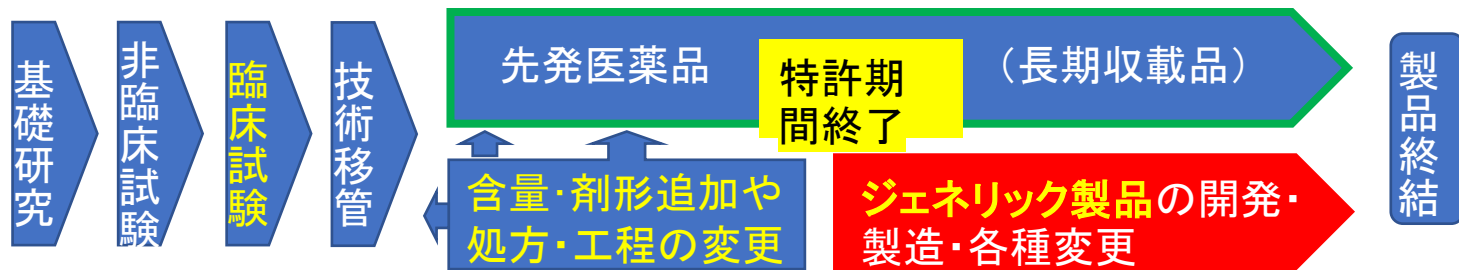
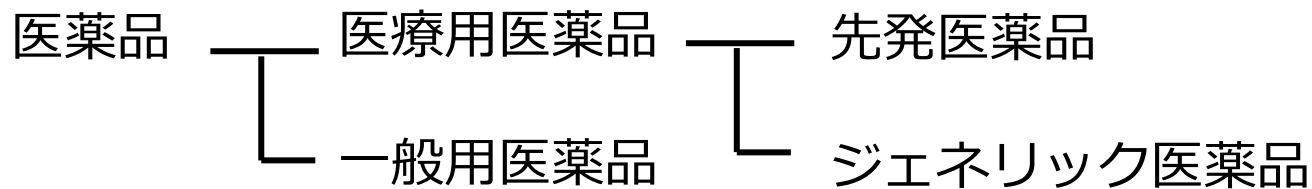
ジェネリック医薬品の 品質確保に向けた レギュラトリーサイエンス研究

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
(2020年7月作成)

安心使用の基礎としての品質確保

ジェネリック（後発）医薬品とは？

- 新薬(先発医薬品)の特許が切れた後に製造販売される、新薬と同一の有効成分を同一量含み、同一の効能・効果*を持つ医薬品 (*例外あり)



先発医薬品

商品名：ロキソニン
剤形：錠
含量：60mg
薬価：14.5



ジェネリック医薬品

成分名：ロキソプロフェンナトリウム
剤形：錠
含量：60mg
屋号：「ファイザー」
薬価：5.6-9.6

ジェネリック医薬品の使用促進

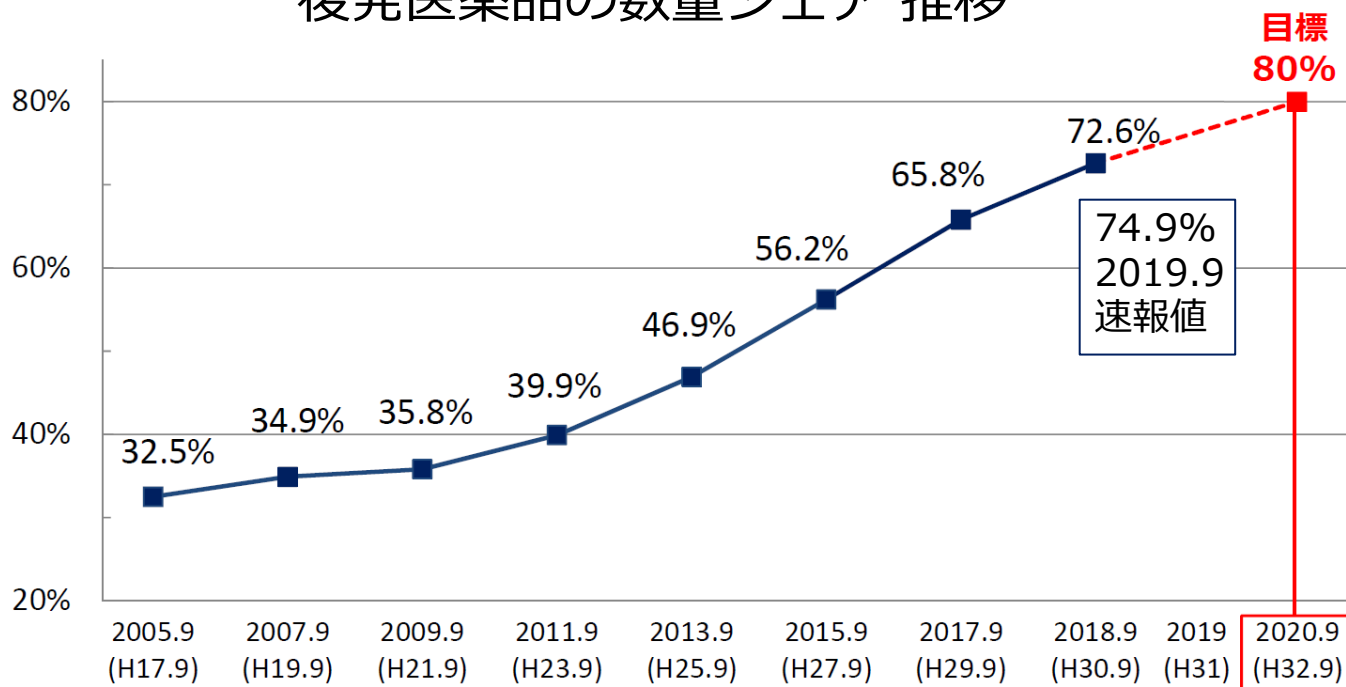
- 急速に高齢化が進む中で、後発医薬品を普及させることにより、薬剤費の伸びを抑え、患者負担の軽減や医療保険財政の改善

後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム (2007-)

後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ (2013-)

安定供給 品質確保 情報提供 環境整備 医療保険制度

後発医薬品の数量シェア 推移



注) 「使用割合」とは、後発医薬品のある先発医薬品]及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の使用割合をいう。

厚生労働省調べ

開発時の評価

ジェネリック医薬品の開発時には、品質が同等以上かの観点から
PMDAで審査、厚労省で承認される

有効成分の有効性や安全性は、新薬の開発時に確認されているとして
新たな評価は行わない

差異が生じる可能性がある部分を審査・確認

医薬品としての有効性・安全性が確保されていること

有効成分の含量、純度

製剤の放出性などの機能

原薬と製剤の製造

(狭義の) 品質

先発医薬品、他のジェネリック医薬品と同様な使用が出来ること

生物学的同等性, 治療学的同等性

同等性

新薬と後発品の開発時の評価項目

| 分野 | 項目 | *新薬 | **後発薬 |
|----------------------------------|--------------------|-----|-------|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況 | 1 起原又は発見の経緯 | ○ | × |
| | 2 外国における使用状況 | ○ | × |
| | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法 | 1 構造決定及び物理的・化学的性質等 | ○ | × |
| | 2 製造方法 | ○ | △ |
| | 3 規格及び試験方法 | ○ | ○ |
| ハ 安定性 | 1 長期保存試験 | ○ | × |
| | 2 苛酷試験 | ○ | × |
| | 3 加速試験 | ○ | ○ |
| ニ 薬理作用 | 1 効力を裏付ける試験 | ○ | × |
| | 2 副次的薬理・安全性薬理 | ○ | × |
| | 3 その他の薬理 | △ | × |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄 | 1 吸収 | ○ | × |
| | 2 分布 | ○ | × |
| | 3 代謝 | ○ | × |
| | 4 排泄 | ○ | × |
| | 5 生物学的同等性 | × | ○ |
| | 6 その他の薬物動態 | △ | × |
| ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性 その他の毒性 | 1 単回投与毒性 | ○ | × |
| | 2 反復投与毒性 | ○ | × |
| | 3 遺伝毒性 | ○ | × |
| | 4 がん原性 | △ | × |
| | 5 生殖発生毒性 | ○ | × |
| | 6 局所刺激性 | △ | × |
| | 7 その他の毒性 | △ | × |
| ト 臨床試験の成績 | 臨床試験成績 | ○ | × |
| チ 添付文書等記載事項 | 添付文書等記載事項 | ○ | ○ |

原薬と製剤の品質規格

| 項目 | 原薬 | 製剤 |
|----------|----|----|
| 名称 | ○ | ○ |
| 構造式 | △ | × |
| 分子式及び分子量 | ○ | × |
| 基原 | △ | △ |
| 成分の含量 | ○ | ○ |
| 表示規定 | ○ | ○ |
| 確認試験 | ○ | ○ |
| 示性値 | △ | △ |
| 純度 | ○ | △ |
| 乾燥減量・水分量 | △ | △ |
| 強熱残分 | △ | × |
| 製剤試験 | × | ○ |
| 意図的混入物質等 | △ | △ |
| その他の試験 | △ | △ |
| 定量法 | ○ | ○ |
| 標準品 | △ | △ |
| 試薬・試液 | △ | △ |

- 医薬品毎に重要項目の規格設定
- 頻用医薬品は日本薬局方に収載し、公的な共通基準としている

インドメタシンカプセル

Indometacin Capsules

本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するインドメタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄: 357.79)を含む。

製法 本品は「インドメタシン」をとり、カプセル剤の製法により製する。

確認試験 本品の内容物を取り出し、粉末とし、「インドメタシン」0.1 gに対応する量を取り、クロロホルム20 mLを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液をろ過する。ろ液を蒸発乾固し、冷後、メタノール20 mLを加えて溶かす。その液10 mLにメタノールを加えて50 mLとする。この液2 mLにメタノールを加えて100 mLとし、試料溶液とする。この液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長317～321 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本品の内容物を取り出し、粉末とする。「インドメタシン」0.10 gに対応する量を取り、メタノール10 mLを正確に加えてよく振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にインドメタシン標準品25 mgをとり、メタノールに溶かし、正確に50 mLとする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。以下「インドメタシン」の純度試験(4)を準用する。

製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、内容物を取り出し、1 mL中にインドメタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄)約1 mgを含む液となるようにメタノールに溶かし、正確にV mLとする。この液をろ過し、初めのろ液10 mLを除き、次のろ液5 mLを正確に量り、内標準溶液3 mLを正確に加え、更に移動相を加えて100 mLとし、試料溶液とする。別にインドメタシン標準品を105℃で4時間乾

その約25 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正mLとする。この液5 mLを正確に量り、内標準溶液3 mLに加え、更に移動相を加えて100 mLとし、標準する。以下定量法を準用する。

メタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄)の量(mg)

$$: \times Q_7 / Q_8 \times V / 25$$

インドメタシン標準品の称取量(mg)

準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルのメタノール溶液(→1000)

6.10) 試験液に水/pH 7.2のリン酸塩緩衝液混液900 mLを用い、回転バスケット法により、毎分100試験を行うとき、本品の20分間の溶出率は75%以上

1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液以上をとり、孔径0.8 μm以下のメンブランフィルタ過す。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液V mLを量り、1 mL中にインドメタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄)約28 μg液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、液とする。別にインドメタシン標準品を105℃で4時間し、その約30 mgを精密に量り、試験液に溶かし、正00 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、0 nmにおける吸光度A₇及びA₈を測定する。

メタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄)の表示量に対する溶出率(%)

$$: \times A_7 / A_8 \times V' / V \times 1 / C \times 90$$

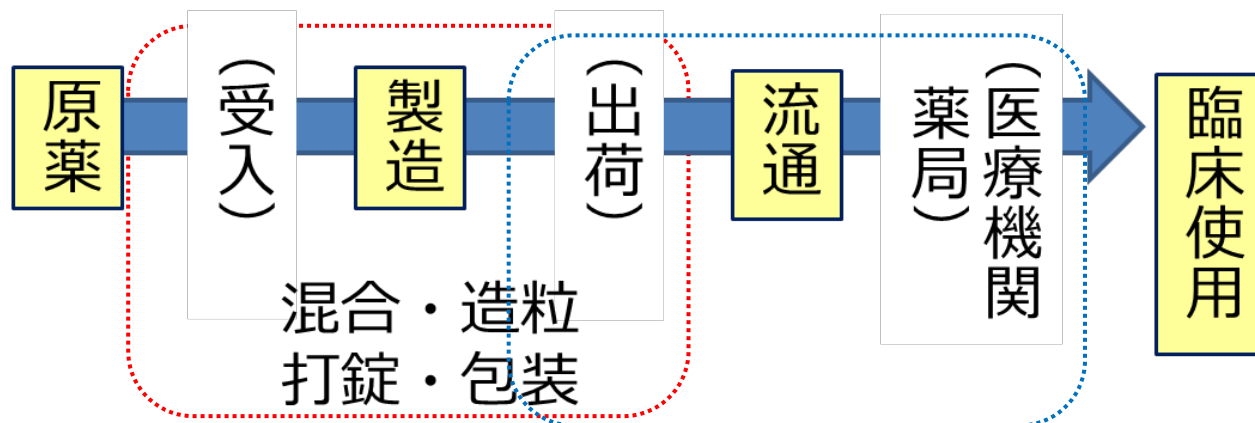
インドメタシン標準品の称取量(mg)

1カプセル中のインドメタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄)の表示(mg)

本品20個以上をとり、カプセルを切り開き、内容物を注意して取り出し、その質量を精密に量り、粉末とする。インドメタシン(C₁₉H₁₆ClNO₄)約50 mgに対応する量を精密

医薬品製造と流通の基準

- 医薬品の製造は**GMP**（医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準）に従い、原料受入から最終製品の出荷までの、**製造及び品質管理**が行われる
- 医薬品の流通に関する薬局開設者等および卸売販売業者の業務基準を**GDP**として規定
- 日本は2014年に**PIC/S**（薬事行政当局によるGMPおよびGMP適合調査の整合性確保に関する枠組み）に加盟し、製造所査察結果の共有などを開始した
 - 海外の原薬工場などに対する査察の効率化



公的試験法や基準策定に向けた研究

ジェネリック医薬品の品質向上の取り組み

- 先発医薬品との治療学的な同等性を重視した開発
- 的確な品質規格の設定と審査
- 適切な原料選択と品質変動の少ない生産
- 製品に応じた流通と情報提供
- 疾患や患者さんの個人差に配慮した製剤選択と適正使用
- 公的機関による製造や製品品質の確認
- 医療機関と患者さん・大学等からのフィードバック

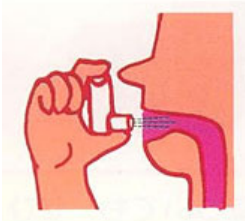


医薬品メーカー、医療機関、大学等、行政の協力が不可欠

薬品部の業務関連領域

日本薬局方など公定書の試験法

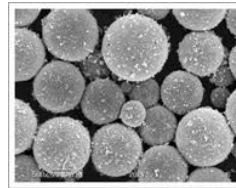
- 新製剤の構造や機能に関する試験法について検討し、公定試験法として開発効率化と品質の恒常性確保（先発品、ジェネリック品）



吸入剤



注射剤（長期放出制御型）



点鼻薬



- 吸入剤の空気力学的粒子径評価の例
試験装置・条件の妥当性検討 ⇒ 薬局方へ収載

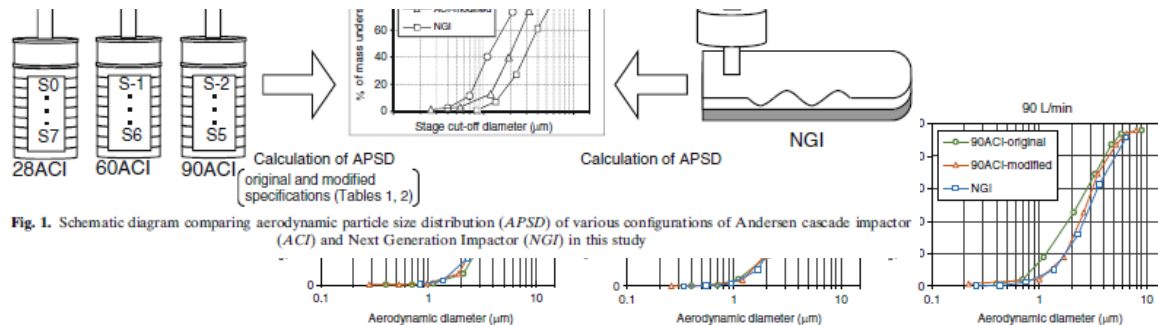


Fig. 1. Schematic diagram comparing aerodynamic particle size distribution (APSD) of various configurations of Andersen cascade impactor (ACI) and Next Generation Impactor (NGI) in this study

Fig. 2. Aerodynamic particle size distribution (APSD) of Relenza® obtained using Next Generation Impactor (NGI) and various configurations of Andersen cascade impactor (ACI) using original and modified sets of cut-off diameter specifications. Each result is the mean of three independent experiments

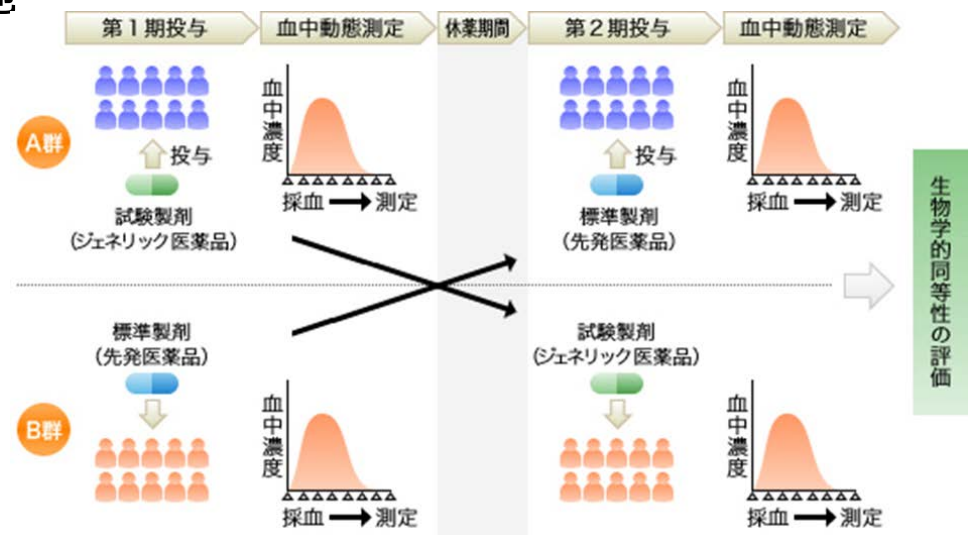


新収載された装置

生物学的同等性試験ガイドライン

- 製剤開発, 変更時のガイドライン類
 - **経口固形製剤** (後発品, 徐放性製剤, 配合剤, 含量変更・処方変更・剤形変更・製法変更)
 - **局所皮膚適用製剤** (後発品, 剤形追加, 処方変更)
- 同じ有効成分を同量含む医薬品の**製剤間** (自社、他社) で、同程度吸収され**治療学的に同等** (互換性) であることを保証する試験
- ジェネリック医薬品の開発時には先発品を標準製剤として、健康成人の被験者による、環血中濃度推移 (**バイオアベイラビリティ**) 比較を**クロスオーバー法**で実施

- 新規製剤のin vitro試験法を中心に検討



規格と基準の国際調和

■ 医薬品規制調和国際会議（ICH）

- ・ 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関する **ガイドライン** を科学的・技術的な観点から作成
- ・ 品質・有効性・安全性の各領域評価
- ・ 新薬に関する日米欧の取り決め
 - **ジェネリック医薬品も対象**、参加国増加（2018以降）

■ 日米欧三薬局方検討会議（PDG）

- ・ 欧州薬局方(EP)、日本薬局方(JP)、米国薬局方（USP）間で **試験法** と医薬品添加物各条の調和活動

- 品質、生物学的同等性領域を中心とした専門家としての参画
- 根拠データの取得

ジェネリック医薬品品質情報検討会

検討会ホームページ

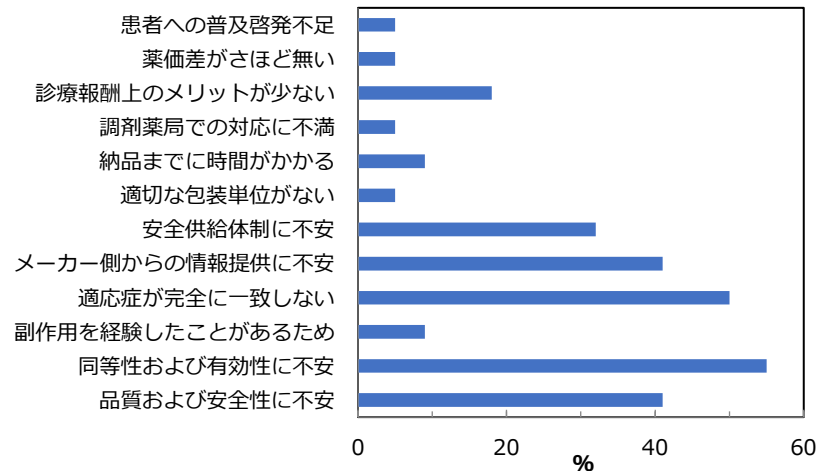
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>



学術情報の検討と製品の評価

- ジェネリック医薬品の品質について学術的見地からの検討を進めるため、国立衛研に2008年に設置された
- 医療従事者団体、学会、大学から約15名の専門家が委員として参加し、ジェネリック医薬品の品質のあり方を「規格」以外の項目も含めて検討
- 学術情報の検討と試験・評価の組み合わせにより、製品の改善と医療関係者の「漠とした不安」を解消

ジェネリック医薬品の選択に積極的でない医療機関があげた理由（新潟県）



■ ジェネリック医薬品の品質に関する文献情報等の評価

- 学術論文、学会発表等の精査
- PMDA「お薬相談」等の検討

| | | | | 内容 | 関連会社及び業界団体の評価 |
|------|-----------------------------------|---|--------|---|--|
| CL3 | 医薬品と食物アレルギー | 小児科 55(5)787-795 手島玲子 (国立医薬品食品衛生研究所食品部) | 2014.5 | <p>他文献を引用して、プロテラム製剤であるレンドルミン錠は後発品との間で効果の違いがあることが報告され、この効果の違いは添加物の違いによる可能性が指摘されている。添付文書を確認すると、先発品だけがゼラチンを使用しており、プロテラムな</p> <p>添加剤によるアレルギーについて 医薬品全体の問題として研究班で検討することとなった。</p> | <p>題があつて、当該文献等の内容のみでは、後発医薬品の品質について判断できない。」とされ、WGが設置された。WGで溶出試験、含量均一性試験が実施され、後発17製剤すべての製品が規格に適合していることが第4回検討会(H22.1)で報告された。</p> <p>「添付文書を確認すると、先発品だけがゼラチンを使用しており、プロテラムなど12件の後発品はともろこしでんぶんが使用されていることが確認できる。」との記載があるが、実際には先発品もともろこしでんぶんが使用されている。</p> |
| QA3 | 電子スピン共鳴法を用いたエダラボンの定量 | STROKE2014 第39回日本脳卒中学会総会第 91 部ス | 2014.3 | <p>エダラボンの先発、後発薬6種に関して、hydroxyl radical 消去能、superoxide radical 消去能を電子スピン共鳴法 (ESPR) (エダラボンの添付文書参照)</p> <p>エダラボン注射剤のラジカル消去能比較 一部の製剤で用いられる添加剤が生体内で有意な作用を示すとは考えにくいとする審議結果が確認された。</p> | <p>本発表はラジカル消去能を、電子スピン共鳴法を用いて評価しているが、第9回検討会 (H24.9.26) の CL2、第10回検討会 (H25.3.25) の CA6、第11回検討会 (H25.10.17) の CA3、第12回検討会 (H26.3.5) の CA1 と趣旨は同じ発表である。</p> |
| CAG2 | ドセタキセル後発医薬品切り替えにおける有害事象発現などに関する調査 | 第17回日本医薬情報学会総会学術大会 中原泉介 (大分大学医学部附属病院薬務部) | 2014.7 | <p>当院において先発薬ワンタキソ点滴静注から後発薬ドセタキセル点滴静注「ホスピーア」への切り替えが行われた2014年2月の前後6ヶ月間の患者を対象として有害事象の有無を調査し、その結果、期間内は61名で先発薬がされた患者は17名者11名においては発熱や消化器症状、発熱率に有意な差は見られなかった。</p> <p>ドセタキセル錠の有害事象(差無し)について 国際的にも品質に対する関心が高いことから、情報を収集し検討を進めることとなった。</p> | - |

■ 公的機関（国・都道府県）における流通製剤の品質評価

- 注射剤の純度評価
 - 経口固形製剤の溶出性評価
- 「試験」とあわせた計画・実施

中医協HP資料より作成

一般国民

医療機関・大学・製薬企業

医師・薬剤師等

学会発表、公表論文

後発品の品質に関する懸念

・後発品の信頼に対する懸念を払拭するための、試験検査の実施

・注射剤等の原薬不純物について試験検査
・研究論文等の収集・評価

医薬品医療機器総合機構
相談窓口

国立医薬品食品衛生研究所
ジェネリック医薬品品質情報検討会

学会等で発表

厚生労働省



・収集された情報の評価
・試験対象品目の選定
・試験結果の評価

・大学、医師会、薬剤師会、医療関係者で構成

試験の実施

国立感染症研究所

地方衛生研究所

国立衛研

主な相談内容、調査試験結果の概要等をPMDA及び国衛研HPで公表

ジェネリック医薬品品質情報
http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html

くすり相談窓口
<http://www.info.pmda.go.jp/kusuri/kusurijyoho.html>

ブルーブックによる情報公開

これまで個別に公表されてきた、メーカーでの生物学的同等性試験や公的機関による一斉試験及び検討会の評価結果を有効成分毎にまとめ、薬局での品質情報に基づく製剤選定等を進めるための「ブルーブック」として公開している。

添付文書・インタビューフォーム @PMDA

用法・用量、効能・効果、剤形、規格単位、添加剤、医薬品承認時の生物学的同等性試験結果

オレンジブック（医療医薬品品質情報集）

品質再評価事業：1997～2012年にかけて、1995年より以前に承認された経口固形製剤の溶出速度の再確認

後発医薬品一斉試験 結果

一斉監視指導の一環として、後発医薬品の品質確認のための試験検査を実施（約400品目/年）

ジェネリック医薬品品質情報検討会 評価結果

ジェネリック医薬品品質情報検討会における、課題となった製剤の検討結果、品質評価結果（約100品目/年）



ブルーブック（医療用医薬品最新品質情報集）

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冊子
オレンジブックに続く、医薬品品質情報集

公的試験と調査

公的機関による製剤の品質試験・評価

後発医薬品品質確保対策事業（一斉試験）

- 不良医薬品の発見や管理体制などの統一的な監視指導が目的
- 毎年一定期間を設けて厚生労働省と都道府県等が連帯して実施
- 広範な医薬品を対象とし、承認規格への適合判定を行う
溶出性の規格例：パドル法で水を試験液として30分で80%以上
- 不適合には薬事法上の対応

ジェネリック医薬品品質情報検討会による評価（H20～）

- 後発医薬品の品質確保と、国民/医療関係者の信頼性向上が目的
- 国衛研と地方衛研で構成する製剤試験WGによる測定、分析
- 先発製剤と同等以上の品質、治療学的な同等性確保を重視
溶出性の評価例：複数の試験液で先発製剤とプロファイル比較
- 規格に設定されていない項目も含めて検討
- 情報提供と製剤の向上に向けた結果の公表

後発医薬品品質確保対策事業・一斉試験

事業内容：市場流通している後発医薬品を入手し、品質（規格）検査を実施。

検査品目：先発・後発医薬品884品目40有効成分（H30）

検査内容：溶出試験（578品目17有効成分）

定量・力価試験（258品目22有効成分）

崩壊試験（48品目1有効成分）

検査結果：適合＝884品目40有効成分

（全製剤が適合）

H20-30の不適合率は約0.3%

試験実施：地方衛研（38都道府県）、国立衛研、国立感染研

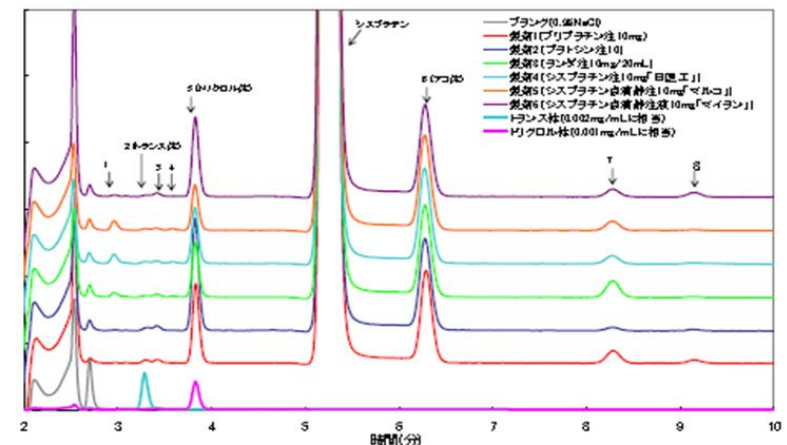
| 年度 | | H20 | H21 | H22 | H23 | H24 | H25 | H26 | H27 | H28 | H29 | H30 |
|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 対象 | 成分 | 31 | 35 | 33 | 19 | 22 | 22 | 22 | 16 | 52 | 55 | 40 |
| | 製剤 | 876 | 640 | 324 | 478 | 448 | 441 | 398 | 392 | 890 | 900 | 884 |
| 不適合 | 成分 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 |
| | 製剤 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 |

(*一部で判定不能あり 厚労省HPより作成)

原薬・製剤の純度評価と微量不純物について

- 注射剤に含まれる不純物への「漠とした不安」は、医療関係者がジェネリック医薬品の積極使用を躊躇する代表的な要因となっていた。
- 先発医薬品、ジェネリック医薬品の純度を詳細に比較し、評価対象としたすべての注射剤は、製剤または原薬の純度規格を満たした。また多くのジェネリック製剤では、不純物の種類と量は先発製剤と同程度であった。
- 製品規格に適合しながら類縁物質を比較的高濃度含む製剤では、メーカーによる原因の検討と改善が行われた。

(主な評価製剤) エルカトニン
オザグレルナトリウム ファモチジン
ニカルジピン塩酸塩 セファゾリンNa
バンコマイシン塩酸塩 ピペラシリンNa
ナファモスタットメシル酸塩
ファモチジン リトドリン塩酸塩

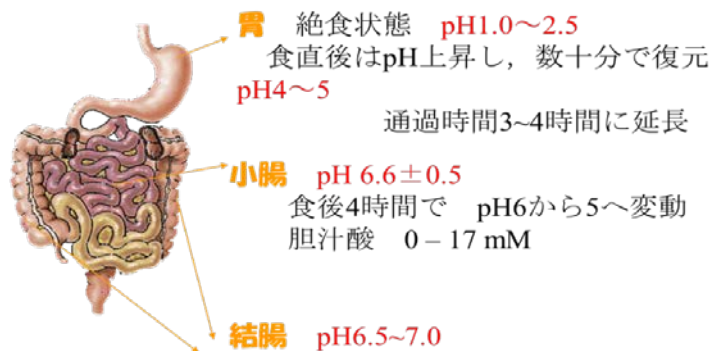
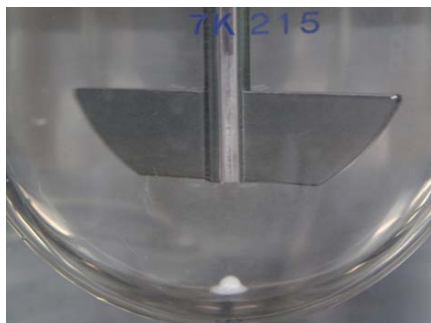


微量不純物（発がん性物質）混入における対応

- 微量不純物（発がん性物質、金属元素、残留溶媒）に対する国際的な規制強化（ICH Q3C, Q3D, M7）
- バルサルタン（高血圧治療薬）原薬、ラニチジン（胃潰瘍薬）製剤等で発がん性が指摘される物質（NDMA）が含まれる報告（2018, 2019）を受け、日本を含む各国で製剤を直ちに回収
- 分析法の開発とリスク評価
 - ・ 原薬、製剤での分析法開発
 - ・ 合成過程が原因であることを確認（バルサルタン）
 - ・ 保存による生成を確認・報告（ラニチジン）
 - ・ 安全性予測評価部、変異遺伝部により発がんリスクを算定
- 他の製剤、構造類似の医薬品の調査・確認
 - ・ サルタン系医薬品、ジメチルアミノメチル基を有するニザチジン等
 - ・ 工程管理の重要性、構造・工程からの生成リスク検討

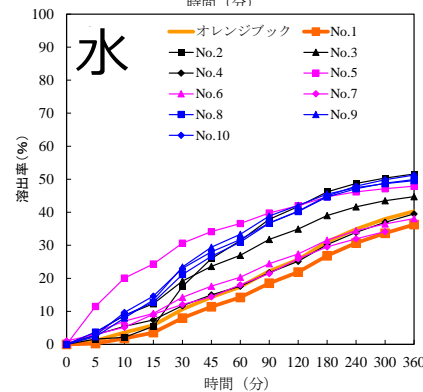
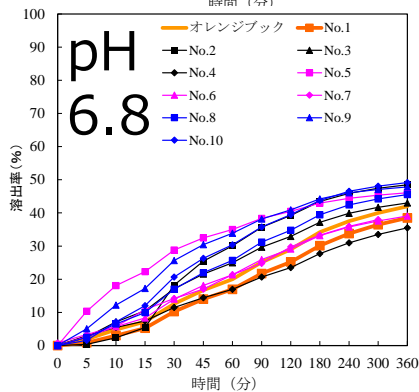
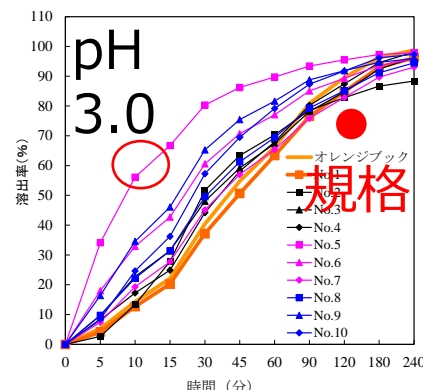
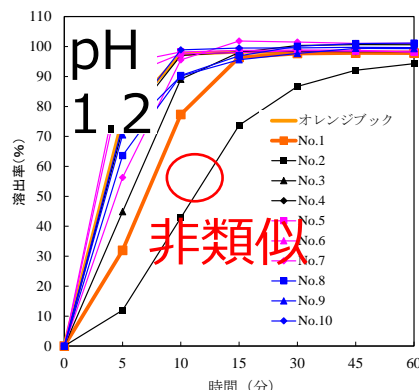
溶出プロファイル評価による同等性の継続的確保

- 開発時に生物学的同等性を確認した製剤間でも、生産を繰り返す間に様々な要因で特性が変化し、バイオアベラビリティの差異による有効性・安全性への影響を与えやすい
- 医療用医薬品の80-85%を占める経口固形製剤の特性変動要因
 - 原薬 : 粒度 結晶形
 - 添加剤 : 種類 物性 粒度
 - 製造法 : 造粒法 打錠法 製造装置 温度 湿度
- 「主薬が消化管内で同様な速度で溶出すれば、その後の吸収と血中濃度に顕著な差が生じる可能性は少ない」ことから、**溶出試験**（一定時間に溶解する医薬品量を測定）を活用して、製剤の特性を長期管理



絶食時投与 pHの影響が大きい

- トフィソパム錠の実施例（50mg、10製剤）
- 4種類の試験液（4液性）を用い、複数時点の溶出挙動（プロファイル）を求める試験を実施。パドル法、毎分50回転。
- 先発製剤の溶出挙動との類似性をF2関数により検討
- 類似の範囲から外れた製剤は、メーカーで改善
- 規格より厳しい自主基準で管理





Home 組織 1室 2室 3室 4室 研究業績 ガイドライン Link

研究概要

- 薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っています。生物学的同等性試験等の生物薬剤学的評価法、薬物体内動態に及ぼす遺伝的多形の影響、ドラッグデリバリーシステム等の種々の機能性製剤の製剤学的特性ならびに安定性の評価法、新しい技術に基づく品質保証の手法ならびに分析法の開発やバリデーションに関する研究を進めるとともに、日本薬局方を初めとする公定医薬品規格の策定に参画しています。また、薬事監視員対象の教育を実施しています。

TOPICS

- 医薬品品質フォーラム第22回シンポジウム「ICH-Qシリーズの現状」～2020年2月26日～
プログラム:  [PDF](#)
- 医薬品品質フォーラム第21回シンポジウム「GDPガイドラインの施行と社会実装に向けて」～2019年2月19日～
プログラム:  [PDF](#)、[発表スライド](#)

NEWS

- 2020年3月19日 [「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」](#)等が一部改正されました。



ジェネリック医薬品
品質情報検討会



医薬品品質
フォーラム



国立医薬品
食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

〒210-9501
神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26
「キングスカイフロント」地区

ありがとうございました