

## ジェネリック医薬品（後発医薬品）の品質等に係る文献調査結果について

平成 19 年 10 月 3 日

医薬工業協議会

平成 19 年 8 月 1 日中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、ご指摘いただきましたジェネリック医薬品の品質、副作用等の文献調査結果について、下記のとおり報告いたします。

### 1. 文献検索等の条件

- データベース：医中誌 WEB 及び JDream II（JOIS より改名）

理由：国内文献サービスは複数存在するが医療機関、大学、製薬企業等で過去より広く利用されており、医中誌と J Dream II を検索すればほぼ国内文献は網羅出来ると判断した。

- 検索文献：国内文献で査読されている文献

理由：日本のジェネリック医薬品は国内において製造販売承認され流通しているため、国内文献を検索対象とした。

また、文献評価の信頼性を確保するため、査読されている文献のみを対象とした。

- 検索期間：直近 3 年間（平成 16 年 9 月～平成 19 年 8 月）

理由：製剤の使用期限は概ね 3 年であるため。

- 検索条件：

#### (1) 品質関係

（「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード」と「ジェネリックの品質評価」に関係するキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬)×(品質 or 溶出 or 同等性 or 生物学的利用率 or 崩壊 or 純度 or 溶解性)

#### (2) 臨床関係

（「ジェネリック医薬品」と同義のキーワード」と「臨床的な評価」「安全性」と同義のキーワード」のどちらも含む論文）

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発品 or 後発医薬品 or 後発薬)×(有効性 or 有用性 or 結果再現性 or 医薬品評価 or 安全性 or 副作用)

理由：中医協においてご指摘いただいた項目である品質、副作用等を含め広く調査するため。

## 2. 検索した文献の採否

上記の検索結果より、「ジェネリック医薬品の品質評価、臨床評価についての文献」という目的から外れる以下の内容の論文については除外した。

- ①ジェネリック医薬品全般についての総論・解説
- ②単に先発医薬品と添付文書におけるそれぞれの血中濃度を比較しただけの生物学的同等性の論文
- ③ジェネリック医薬品についてのアンケート調査をまとめた論文
- ④会議録(学会、研究会および各種機関・団体に発表される抄録や要旨)

採用した文献は、品質関係、臨床関係それぞれ次の通りであった。

- (1) 品質関係： 21 報
- (2) 臨床（有効性・安全性）関係： 19 報

## 3. 文献調査結果のまとめ

目的とする文献を下記のとおり分類し、別添表にまとめた。

- (1) 品質関係
  - ア. 主に純度を比較しているもの
  - イ. 純度以外の品質を比較しているもの
  - ウ. 味覚、服用感等の違いを取り上げているもの等
  - エ. その他
- (2) 臨床（有効性・安全性）関係

## 4. 文献調査結果の総括及び今後の対応

以上により文献調査した結果を下記に総括としてまとめた。

- ① 品質関係
  - ・ 分類ア. の注射剤の不純物の量に関するものが 6 報、分類イ. の純度以外の品質に関するもの（動物試験による結果の違い、経口剤の溶出速度の違い等）が 6 報、分類ウ. の品質規格というよりは口腔内崩壊錠の崩壊時間の違い、味覚等の違いに関するものが 4 報、承認規格\*又は日本薬局方（以下「公定規格」という。）とは異なる試験法により比較したものが 3 報あった。
    - ※承認規格：厚生労働省の承認を受けるにあたって医薬品医療機器総合機構による先発品との同等性の審査を受けるが、その際に安全性と有効性を担保するために承認書において決められる規格。
  - ・ 今回調査した文献における指摘は、公定規格の範囲内での規格値の変動、品質というよりは口腔内崩壊錠の崩壊時間の違い、味覚等の比較、公定の試験法とは異なる試験法による比較等が多く、公定の規格から外れる製剤はなかった。

- ・ 注射剤の不純物の量を指摘した論文では、公定規格の範囲内での微量成分の違いであり、これらの製剤については、すべて規格に適合していることを確認した。

純度以外の品質を比較したものについても、いずれも公定規格に適合することを確認した。

口腔内崩壊錠の崩壊時間の違い、味覚等を比較したもの及び公定の規格とは異なる試験法により比較したものについては、承認内容とは異なる観点からの比較であり、特別な対応は不要と考えられる。

そのほか、公定規格に適合するものではあるが、光安定性の改善等取り扱いの万全を期すため、各社に添付文書等での注意喚起を行うよう要請したのもあった。

## ② 臨床（有効性・安全性）関係

- ・ ジェネリック医薬品の有効性と安全性については、注射剤による穿刺部位における発赤(2報)、浮遊感や目のただれ等(1報)、アナフィラキシーショック(1報)、肝機能検査異常(1報)、薬剤性肺炎(1報)、注射剤における結晶の析出等(2報)、先発品からジェネリック医薬品に切り替えた後の血清脂質値の変動(2報)等であった。また、9報については、先発医薬品と有効性・安全性について同等であるとしている。
- ・ 副作用の症例を1~2例報告したものが多く、すでに先発品の使用上の注意に記載されている副作用が多いが、これらについては、今後のこの種の副作用情報に注意するよう各社に要請した。

以上の結果であったが、医薬工業協議会においては、信頼性向上プロジェクトを設置し、今回の調査に限らず、今後もこの種のジェネリック医薬品の品質等の問題を提起する文献を調査し、必要な対応を行うこととしている。

以上

## 別添表

## 文献調査結果のまとめ

## (1) 品質関係

## ア. 主に純度を比較しているもの

	論文タイトル	収録雑誌名	年代	要点	関連会社及び医薬工業協議会の評価と対応
①	ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価	医療薬学	2006	錠剤および注射剤の剤形に関わらず先発品、ジェネリック薬の間には何らかの品質的相違が明らかとなった。	錠剤は品質再評価の結果が公示されるとともに、局方にも収載されている。現時点では全ての製剤は局方規格に適合している。注射剤については微量成分を指摘するもので、承認規格(日本薬局方)に適合していることを確認済み。
②	注射用塩酸リドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較	医療薬学	2006	後発品の中には有意に高い濃度で夾雑物を含有する製剤が存在し、また先発品には認められない成分が一部の後発品に存在することが明らかとなった。	承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。論文に微量の夾雑物が高濃度存在すると指摘されている該当製剤は、より一層の品質改善を図っているところである。
③	注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験	医療薬学	2005	未知物質だけに限ると、ジェネリック薬ではいずれの製品においても有意に多くのピークが検出され、それに伴い未知物質の総含量も全般的に多い傾向であった。	承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。
④	オザグレルナトリウム注射剤の品質比較試験	医療薬学	2005	ジェネリック薬から未知類縁物質が検出された。	承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物及び主成分の含量)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。
⑤	オザグレルナトリウム注射薬の後発医薬品に関する品質評価	医療薬学	2005	加速試験により二量体が生成し、室温で3年間保存した場合に0.1%を超えると予測されるものがある。	承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物及び主成分の含量)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。安定性試験については承認時に求めている試験条件とは異なる一次包装を取り除いた条件下での安定性試験を行っているが、通常の保存条件下では承認規格に適合していることを確認済み。なお、不溶性異物については、該当会社に確認したところ、保存サンプルについて指摘に該当する結果は見られていない。
⑥	ニカルジピン注射剤の先発医薬品と後発医薬品中のニカルジピン分解物(L-1)含有量の違いに関する研究	医療薬学	2005	塩酸ニカルジピン製剤の純度試験結果は、メーカー毎に異なっていた。	承認規格の範囲内での品質上の相違(微量の夾雑物)を指摘するもの。各社承認規格に適合していることを確認済み。問題の指摘のあった製剤でも、承認規格に適合していることを確認しているが、より一層の品質改善を目指し、光、温度について工程管理等を強化した。