

# 後発医薬品 品質情報

令和2年3月

No.13

編集・発行

厚生労働省  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〒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. 第23回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要……………2
2. 医薬品中の発がん性物質(ニトロソアミン)について……4

### PMDA「ジェネリック医薬品相談窓口」(くすり相談)

受付時間：月曜日～金曜日（祝日・年末年始を除く）  
午前9時～午後5時  
電話番号：03-3506-9457

ジェネリック医薬品に関する相談体制の充実を図るために、平成19年5月に開設されました。

ジェネリック医薬品の品質、有効性及び安全性等の相談を受けております。



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

### PMDA メディナビでどこよりも早く安全性情報入手できます。



厚生労働省、PMDA からの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html> 【登録はコチラ】

### 「後発医薬品品質情報」は、厚生労働省のHPから入手可能です。

バックナンバーをHPから入手して  
ぜひご活用ください。

後発医薬品品質情報

検索

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kouhatsu\\_iyakuhin/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/)

# ① 第23回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和元年11月7日開催) 結果概要

## 1. 審議概要

### (1) 第20回検討会で検討対象となった血圧降下剤等の溶出試験結果報告

第20回検討会(平成30年3月)において選定・了承された10品目の降圧剤(フロセミド錠、テモカプリル塩酸塩錠、リシノプリル水和物錠、アゼルニジピン錠、カルベジロール錠、テルミサルタン錠、バルサルタン錠、マニジピン塩酸塩錠、メトプロロール酒石酸塩錠、ロサルタンカリウム錠)について、製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG)\*にてそれぞれ4種類の試験液を用いた溶出挙動の検討を行い、前年度に報告できなかった1品目の抗菌薬(セフジニルカプセル)とともに報告された。

先発リシノプリル錠10mgの1製剤、テルミサルタン錠40mgの後発3製剤、マニジピン塩酸塩錠10mgの後発1製剤、セフジニルカプセル100mgの先発1製剤、後発5製剤が、溶出規格には適合するものの、比較対象となる先発、又はオレンジブックの溶出曲線と類似の範囲にないことが確認され、メーカーへの状況確認がなされた。なお、一部の製剤は承認時に先発と溶出挙動が非類似で生物学的同等性(BE)試験によりBEが確認され承認された。当該メーカーに溶出挙動の確認を行い、必要に応じて改善対応が行われることとなった。なお、承認時の自社製剤と現在流通品の溶出挙動が類似であると報告があった製剤については、データの提出を受けて事務局で類似性を確認していることが報告された。また、メーカーが今後改善を行うと報告された製剤については、一定期間後に製剤試験WGで再度評価を行う予定である旨、説明がなされた。

複数の委員から、ロサルタンカリウム錠の事例のように、指標となる先発の溶出挙動が開発時から変化している可能性について問題提起がなされ、製品ライフサイクルを通したBE確保の観点から先発メーカーに状況を照会する方針で意見が一致した。

また、委員からいわゆるオーソライズドジェネリックに該当する製剤がどれであるか分かるようにして欲しいとの要望がなされ、事務局内で検討することとなった。

以上の内容について、確認され了承された。

\*製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG):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、国立感染症研究所及び地方衛生研究所の担当者から構成されるWG。

### (2) 製剤試験WGの検討対象となった製剤の再試験結果報告

従前の検討会において溶出挙動の課題が指摘された後、各メーカーによる品質改善の対応がなされた製剤4品目(ゾルピデム酒石酸塩錠、ゾピクロン錠、パロキセチン錠、ジアゼパム錠)及びクラリスロマイシン錠について、溶出挙動の検討を実施した。いずれの製剤も先発又はオレンジブックの溶出と類似の範囲にあり、適切な改善がなされていることが確認された。

以上の内容について、確認され了承された。

### (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30年10月~平成31年3月までの間の文献及び学会発表、並びに平成30年度下半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容について報告された。

ゲムシタピン製剤の副作用である血管痛の発現頻度については、先発・後発間で有意差は認められないものの、引き続き情報収集に努めるとの企業の回答があった。委員から統計学的に差がなくても、

臨床的に意味がある場合もあるので十分注視すべきとの意見がなされた。当該案件については、大学病院等で臨床的な検証が進められていることが事務局より紹介された。

大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン配合軟膏について、先発と比較して後発でチューブから絞り出せる量が少ないとの相談内容を踏まえ、事務局が情報収集することとなった。また容器に関して、委員から、多様な疾患や年齢層の患者さんに配慮した適当な柔らかさのチューブである必要性が言及された。以上の内容について、了承された。

#### (4) その他

・厚生労働省監視指導・麻薬対策課から、ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する国内での対応状況について説明があった。委員から医療現場での混乱を避けるため、企業対応を統率するとともに、代替措置を明確にするよう指導して欲しいとの要望があり、監視指導・麻薬対策課から情報発信の方法も含めて検討していく旨回答があった。

・厚生労働省医薬品審査管理課から、後発医薬品品質情報 No.12 の発刊について報告された。また、令和元年 11 月 6 日時点で、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）作成対象予定の後発医薬品のうち約 65% について、データシートの作成・公表が行なわれていることが報告された。

・委員から、新たな品質課題に適切に対応できるよう、試験対象の選択や国研・地衛研のリソース活用の見直しが望ましいとの意見や感染症領域の薬剤の供給停止問題を受け、供給困難になった場合に臨床現場への影響が大きい医薬品について、重点的に品質を評価していくことが望ましいとの意見が出された。

以上の内容について、了承された。

## 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/23Generic.html>) 及び医薬品医療機器総合機構 (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0028.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 23-1 第 20 回検討会で検討対象となった血圧降下剤等の溶出試験結果
- (4) 資料 23-2 製剤試験 WG の検討対象となった製剤の再試験結果報告
- (5) 資料 23-3-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (6) 資料 23-3-2 文献調査結果のまとめ
- (7) 資料 23-3-3 問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (8) 資料 23-4 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (9) 参考資料 1 ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について（令和元年度第 9 回安全対策調査会資料 4-1）
- (10) 参考資料 2 ラニチジン塩酸塩における発がん物質の検出に対する対応について（事務連絡）（令和元年度第 9 回安全対策調査会資料 4-2）
- (11) 参考資料 3 後発医薬品品質情報 No.12
- (12) 参考資料 4 令和元年 11 月 6 日時点ブルーブック掲載状況

## ② 医薬品中の発がん性物質（ニトロソアミン）について

### 1. はじめに

2018年6月のスペイン当局からの、バルサルタン原薬に発がん性物質である*N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が混入しているとの連絡を契機に、ニトロソアミンの医薬品中への混入について諸外国と同様に国内でも対応が行われており、あすか製薬のバルサルタン錠「AA」をはじめ回収等が行われています。本稿ではその経緯と留意点をご紹介します。

### 2. 経緯

#### 1. 行政の対応

2018年7月のあすか製薬によるバルサルタン錠「AA」の自主回収の後、同年9月に開催された安全対策調査会において、そのリスクに関する報告を行いました。その後、同年11月に開催された同調査会において、サルタン系医薬品（バルサルタンなどのテトラゾール環を有する高脂血症治療薬）に対するNDMA、*N*-ニトロソジエチルアミン（NDEA）の管理指標の報告が行われ、これを受けてサルタン系医薬品の全製造販売業者に対して、リスク評価と分析の指示を行いました。

その後、諸外国におけるラニチジンからのNDMAの検出を踏まえ、2019年9月にラニチジン及び類似の構造を有するニザチジンについて分析の指示を行いました。

また、同様にメトホルミンについても、同年12月に分析の指示を行いました。

これらの混入は、製造工程における交叉汚染によるケース、合成過程において副成されるケースや分解反応等によって生じるケースなどが考えられています。

#### 2. 回収事例

国内では、以下のとおり回収が行われています。服用中の方におかれましては、いずれの医薬品についても、自己判断で服用を中止することなく、医療関係者への相談を行うようお願いしています。

##### ①バルサルタン錠「AA」（2018/7/5）

あすか製薬株式会社のバルサルタン原薬から高濃度の（後に設定される管理値を上回る）

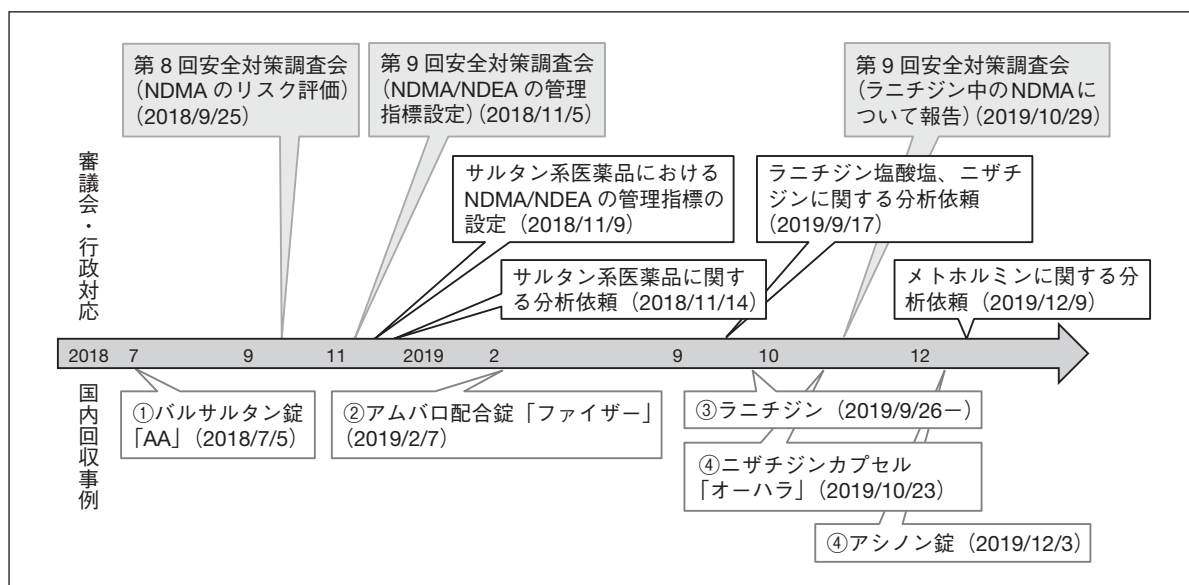


図 経緯のまとめ

NDMA（後にNDEAも）が検出されたことから、自主回収。

②アムバロ配合錠「ファイザー」（2019/2/7）

ファイザー株式会社の5ロットが、バルサルタン原薬から管理値を上回るNDEA、管理値は上回らないもののNDMAが検出されたことから、自主回収。

③ラニチジン（2019/9/26-）

海外におけるNDMA検出等を受け、国内のラニチジン製造販売業者全社が自主回収。

国内においても複数の製造販売業者の製品で管理値を上回るNDMAが検出されている。

④ニザチジン（2019/10/23-）

大原薬品工業株式会社の2ロット、ゼリア新薬工業株式会社14ロットで管理値を上回るNDMAが検出され、自主回収。

### 3. 留意点

本事案は製造所における交叉汚染の他、その合成工程における生成等による混入が示唆されていることから分かります。先発医薬品、後発医薬品に関わらないものとなっています。

行政としても引き続き諸外国とも連携を図りながら、品質確保のために必要な対応を行ってまいります。製造販売業者等におかれましてもより一層の品質確保に向けた対応を検討してください。また、医療関係者におかれましては、プレスリリースなどの内容をご確認いただき、適切にご対応いただきますようよろしくお願いいたします。重ねてになりますが、服用中の方におかれましては、自己判断で服用を中止することなく、医療関係者と相談するようにしてください。

### 4. おわりに

後発医薬品を含む医薬品の品質確保対策についてはこれまでも取り組んできているところですが、今般の事案を踏まえ、より一層の品質確保に向けて取り組んでいるところです。関係者の皆様のご理解とご協力をよろしくお願いいたします。

### 5. 参考情報

- 医薬品等安全対策部会安全対策調査会（資料、議事録）

[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji\\_127869.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127869.html)

- 各種関連通知

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0010.html>

- プレスリリース（自主回収に関するお知らせ）

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/mhlw-released/0001.html>

- 米国における情報発信

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>

- 欧州における情報発信

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities-overview>

- カナダにおける情報発信

<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71770a-eng.php>

## (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 <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.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>
- 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧 (国立医薬品食品衛生研究所)  
URL <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>
- ブルーブック連携データベース (一般財団法人 日本医薬情報センター)  
URL <https://www.bbdb.jp>
- ジェネリック医薬品の品質等に関わる文献の検索 (日本ジェネリック製薬協会)  
URL <https://system.jga.gr.jp/literature/>
- 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>
- 後発医薬品 (ジェネリック医薬品) の使用促進について (厚生労働省)  
URL [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/)
- 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 <https://www.jga.gr.jp/medical/confirm-effective/>
- 「ジェネリック医薬品」情報システム (日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会)  
URL <http://www.ge-academy.org/GIS/>