

ジェネリック医薬品品質情報検討会

後発医薬品の試験検査等の実施による品質確保

中医協 薬-2-1
25.7.31

一般国民

医療機関・大学・製薬企業

医師・薬剤師等

PMDA及び国衛研HPで公表
主な相談内容、調査試験結果の概要等を

後発品の品質に関する懸念

学会発表、公表論文

医薬品医療機器総合機構

相談窓口

・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

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、企業等10人程度で構成

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>

地方衛生研究所

試験の実施

科学的な分析、試験調査、評価 → 信頼の基盤づくり

ジェネリック医薬品品質情報検討会における 溶出試験について（1）

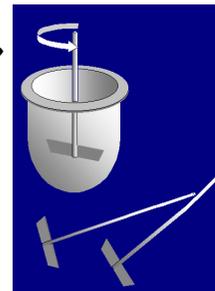
○ 目的

本検討会では、ジェネリック医薬品の溶出挙動を、先発製剤あるいは品質再評価※時の標準曲線と比較して、溶出の類似性が適切に維持されているかを評価することとした。

溶出試験器の例



ベッセルとパドル

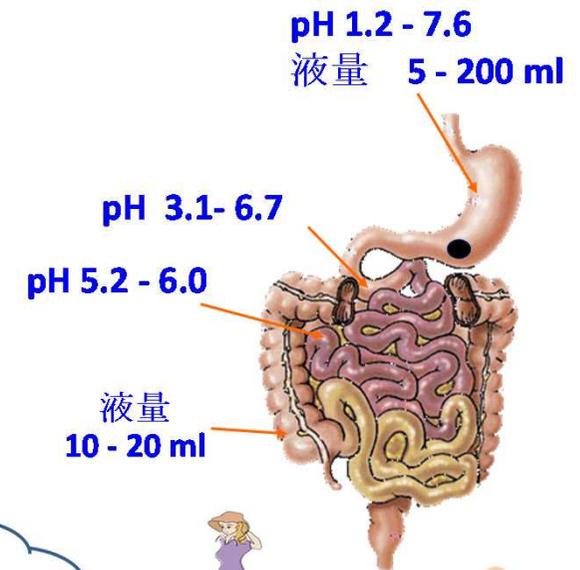


- ◆ 標準製剤と後発医薬品の溶出挙動を比較
- ◆ 試験条件(品質再評価時の場合)
 - ・ パドル法
 - ・ 試験液量: 900 mL
 - ・ 回転数: 50 rpm (必要に応じて上げる)
 - ・ 4種類の試験液(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

※ 品質再評価

【対象】平成7年3月以前に申請された医薬品(ロット間の生物学的同等性を保証するための溶出試験が設定されていないもの)

【方法】ヒト生物学的同等性試験を改めて行うことはせずに、溶出試験法を利用したスクリーニングを実施。4液性すべてについて適合を確認。



生理的pHの範囲(酸性、弱酸性、中性)及び製剤間の溶出挙動に差が出やすい液(水)。



個体差

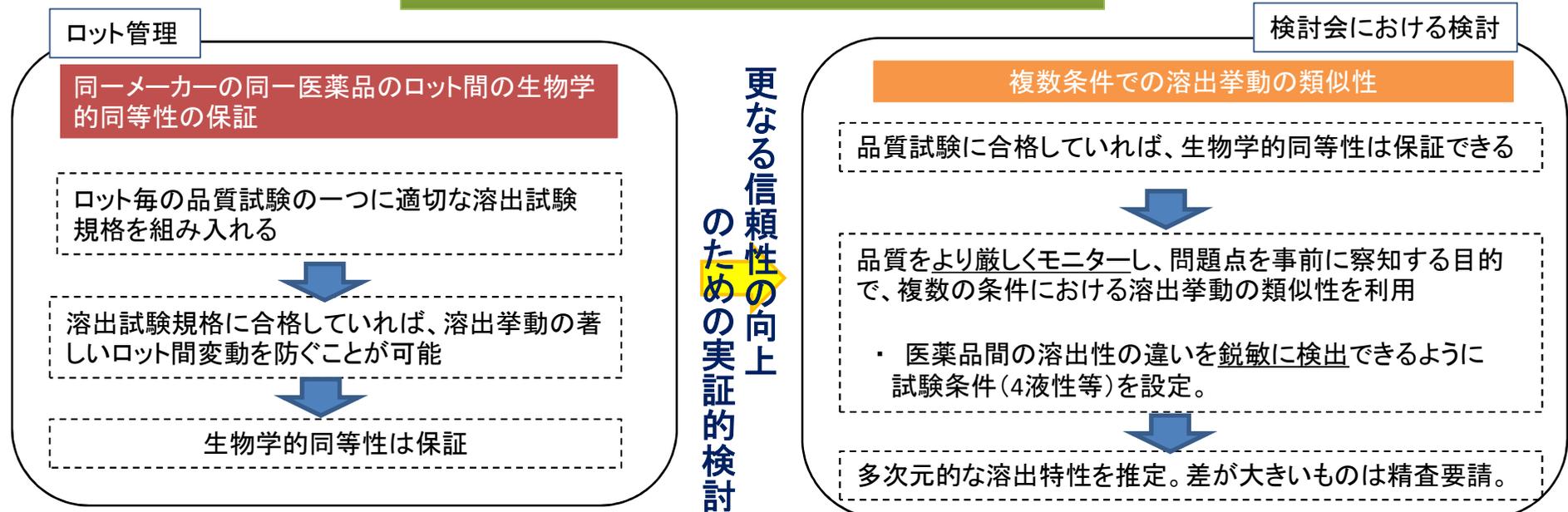
ジェネリック医薬品品質情報検討会における 溶出試験について（2）

○ 試験製剤と試験方法

各試験対象製剤は市場流通品を使用することとし、原則として卸業者を通じて国立医薬品食品衛生研究所で購入。

溶出試験は、原則として、品質再評価対象製剤については、オレンジブックの標準曲線の試験条件に従って4液性で試験を実施し、その他の製剤では、承認書中の条件を含め4液性での溶出試験条件を参考に試験を実施。

品質管理と検討会における評価の考え方



品質試験での適合で十分であるが、さらに溶出挙動の類似性で問題点を抽出

ジェネリック医薬品品質情報検討会

～試験後の状況～

第1回～第9回で溶出試験等の結果を報告した成分数及び製品数 **55成分、713製品**（内訳は以下のとおり）

- 注射用純度試験（12成分、104製品）
- 溶出試験（39成分、524製品）
- 定量試験（2成分、27製品）
- 含量均一性試験（2成分、58製品）

第1回～第9回の試験結果を踏まえて製法を変えるなど品質の向上を図る旨の回答があったもの

11成分、22製品（第9回で報告）

- 使用成績調査を実施し、先発品と比較し安全性及び有効性において遜色ない結果が得られた...1製品
- 既に改善した製剤を出荷している等...15製品
- 薬価削除、承認整理を行った等...**6製品**

検討会後に一層の品質改善等の対応がとられている

ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後 承認整理等を行った事例(6事例) (1)

ノルフロキサシン錠

第1回検討会の文献調査(学会報告)において、ノルフロキサシンを含有する後発品(錠剤)からの溶出挙動を先発品と比較した結果、生物学的同等性ガイドラインの基準で溶出性の同等性が得られない製品が複数存在したとの報告。



【各社への照会結果】

当該製剤を製造販売する各社から、自社の出荷時の試験結果が公的溶出試験規格に適合することを確認した旨の回答。



確認のため、当該検討会において溶出試験を実施。

ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後 承認整理等を行った事例(6事例) (2)

グリクラジド錠

第4回検討会の文献調査(学会報告)において、グリクラジドを含有する後発品(錠剤)の溶出試験をおこなったところ、規格に適合しないものがあったとの報告。



【各社への照会結果】

当該製剤の製造販売業者から、自社の試験結果では、承認規格に問題ない旨回答。



確認のため、当該検討会において溶出試験を実施。

ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後 承認整理等を行った事例(6事例)(3)

検討会	医薬品名 【承認日】	製造販売会 社名	適合性	試験結果 OB:オレンジブック	対応状況	参考
第4回(開 催日:平成 22年1月14 日)	シーヌ錠200mg (ノルフロキサシ ン錠) 【平成4年2月10 日】	辰巳化学	規格※1に適合	液性条件のうちpH6.8試験 液及び水で、OBとの溶出挙 動※2に類似性なし	<ul style="list-style-type: none"> 競合品が複数あり、採算性の 問題で販売中止を検討してい た。 回収無し 平成25年4月に承認整理済み。 	【薬価】 先発:71.90円 (H21年6月) 8.10円 (H21年6月)
	ノトラ錠200mg (ノルフロキサシ ン錠) 【平成8年3月15 日】	サンド	規格に適合	液性条件のうちpH1.2の試 験液で、OBとの溶出挙動に 類似性なし	<ul style="list-style-type: none"> 回収無し 規格揃えの対応が困難なこと から、平成23年6月承認整理 済み。 	先発:71.90円 (H21年6月) 14.70円 (H21年6月)
	ノフロキサン錠 200mg(ノルフロキ サシン錠) 【平成10年1月6 日】	日医工	規格に適合	液性条件のうちpH1.2の試 験液で、OBとの溶出挙動に 類似性なし	<ul style="list-style-type: none"> 販売量も少なく、経済的な見地 から販売中止を検討していた。 回収無し 平成23年10月承認整理済み。 	先発:71.90円 (H21年6月) 8.10円 (H21年6月)
	ストバニール錠 200mg(ノルフロキ サシン錠) 【平成7年2月15 日】	大洋薬品工業 (テバ製薬)	規格に適合	液性条件pH1.2及びpH4.0 の試験液で、OBとの溶出挙 動に類似性なし	<ul style="list-style-type: none"> 回収無し 適切な主薬原料が入手困難な ため、販売を中止。平成24年4 月に承認整理済み。 	先発:71.90円 (H21年6月) 8.10円 (H21年6月)
	ノルフロキサシ ン錠200「EMEC」(ノ ルフロキサシン錠) 【平成12年2月18 日】	サンノーバ	規格に適合	液性条件のうちpH1.2試験 液でOBとの溶出挙動に類似 性なし	<ul style="list-style-type: none"> 回収無し 販売計画の変更に伴い販売中 止。平成25年7月に承認整理 予定。 	先発:71.90円 (H21年6月) 18.10円 (H21年6月)

検討会	医薬品名 【承認日】	製造販売会社名	適合性	試験結果 OB:オレンジブック	対応状況	参考
第7回 (開催日: 平成23年 9月28日)	クラウナート錠 20mg(グリクラ ジド錠) 【平成16年2月 20日】	大洋薬品工 業(テバ製薬)	規格(崩壊) ^{※3} に 適合 ^{※4}	液性条件のうち、いずれの 試験液でも、OBの同40mg 錠との溶出挙動に類似性な し	<ul style="list-style-type: none"> 主薬原料が入手困難なため、 販売中止を検討していた。 規格の範囲内であるが、<u>自主的に判断し、自主回収</u>(平成23年 10月24日) 平成25年5月に承認整理済み。 	【薬価】 先発:16.10円 後発:5.80円 (H23年8月)

※1 公的溶出試験規格。品質再評価の結果、先発品と溶出挙動が同等であるものについて設定(1条件)。局外規第三部(オレンジブックにも掲載)に収載。承認書の規格としても設定。

※2 溶出試験の結果、得られた溶出率の時間的経過を示したもの。

※3 承認時に定められた品質規格。グリクラジド錠の公的溶出試験規格は40mg錠のみであり、20mg錠の標準製剤のデータがなかった。

20mg錠では、崩壊性と溶出性に関連が認められ、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(H13.5.1医薬審発第568号)に基づき、溶出性に代わり、崩壊性に関する規格(日局一般試験法の崩壊試験)を設定。

※4 企業から試験結果の報告あり。

ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する学会発表等(1)

2009年度		
総説・解説	PHARMA TEC JAPAN, 26, 371-378(2010)	ジェネリック医薬品を語るための知識 ー最近の動向からー
	株)情報機構, 東京(2010), pp. 181	“最新ジェネリック医薬品戦略”, ジェネリック医薬品の情報, データ, 品質に関する留意点~アクションプログラムをふまえて~
学会発表	日本薬学会第130年会(2010. 3)	LCMS・IT-TOFを用いた注射用セファゾリンナトリウムの不純物解析
講演等	第14回日本薬剤師会学術集会(2009. 9)	ジェネリック医薬品に関する最近の話題ージェネリック医薬品品質情報検討会の活動を中心にー
	第30回臨床薬理学会年会ワークショップ(2009. 12)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動について
	日本ジェネリック医薬品学会第3回学術大会(2009. 6)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動
	日本ジェネリック医薬品学会第3回学術大会(2009. 6)	ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループの活動
	第46回薬事指導協議会(2009. 10)	ジェネリック医薬品品質情報検討会における溶出試験について
2010年度		
総説・解説	PHARMA TEC JAPAN, 26, 909-913(2010)	ジェネリック医薬品を語るための知識, 最近の動向から(2)
	月刊薬事, 52, 1457-1464(2010)	後発医薬品の品質検証はどう行われているのか
学会発表	日本薬剤学会第25年会(2010. 5)	球形吸着炭製剤の吸着特性評価について
	日本薬学会第131年会(2011.3)	市販イトラコナゾール製剤の溶出挙動に及ぼす界面活性剤の影響
講演等	日本ジェネリック医薬品学会第4回学術大会(2010.6)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について
	日本ジェネリック製薬協会ジェネリック医薬品使用促進フォーラム東海ブロック(2011.2)	ジェネリック医薬品の品質について
	徳島県薬務課後発医薬品セミナー(2011.3)	後発医薬品の品質を巡る動き

ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する学会発表等(2)

2011年度		
総説・解説	PHARMASTAGE, 11, 1-2(2011)	後発医薬品の品質確保を巡る動きについて
学会発表	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会(2011.6)	HPLC質量分析計を用いたイオパミドール注射剤の類縁物質解析
講演等	日本ジェネリック医薬品学会第5回学術大会(2011.6)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について
	平成23年度熊本県後発医薬品安心使用に係る研修会(2011.10)	後発医薬品(ジェネリック医薬品)の品質について
	長野県薬剤師会後発医薬品使用促進のための研修会(2011.11)	ジェネリック医薬品の品質及び情報収集について
	山形県後発医薬品安心使用促進事業講演会(2011.12)	ジェネリック医薬品の品質に関わる話題
	栃木県後発医薬品採用基準等研修会(2012.2)	ジェネリック医薬品の品質等について
	日本薬学会第132年会(2012.3)	ジェネリック医薬品の品質について, ~ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動を中心に~
2012年度		
講演等	日本ジェネリック医薬品学会(2012.6)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動
	第45回日本薬剤師学術大会(2012.10)	ジェネリック医薬品の品質情報と普及
	平成24年度日本薬剤師会試験検査センター技術研修会(2012.12)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の進展状況と課題
2013年度		
講演等	日本ジェネリック医薬品学会(2013.7)	ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動
	NPO法人ジェネリック医薬品協議会講演会(2013.5)	ジェネリック医薬品の品質情報について
	日本アプライド・セラピューティクス学会学術大会(2013.7)	正しく理解しようジェネリック医薬品の品質と情報
	防衛省薬学懇話会平成25年度前期薬学講演会(2013.7)	ジェネリック医薬品の品質情報と普及

検討会結果の公表

○ ホームページでの公表

● 国立医薬品食品衛生研究所ホームページ

(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)

会議名	掲載案件名	開催日
第一回	議事概要 および 会議資料	平成20年 7月 10日
第二回	議事概要 および 会議資料	平成20年12月 17日
第三回	議事概要 および 会議資料	平成21年 7月 2日
第四回	議事概要 および 会議資料	平成22年 1月 14日
第五回	議事概要 および 会議資料	平成22年 9月 15日
第六回	議事概要 および 会議資料	平成23年 2月 9日
第七回	議事概要 および 会議資料	平成23年 9月 28日
第八回	議事概要 および 会議資料	平成24年 2月 22日
第九回	議事概要 および 会議資料	平成24年 9月 26日
第十回	議事概要 および 会議資料	平成25年 2月 25日

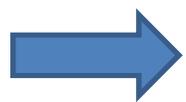
平成25年4月から、
物質毎の一覧も追加



	一般名	先発品名	試験製剤リスト	試験項目	詳細
	アスピリン腸溶錠	-		溶出	
	アセトアミノフェン錠	-		溶出	
	アテノロール錠	テノーミン錠		溶出	
	アマンタジン塩酸錠	シンメレル錠		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	
	イオバドール注射液	イオバミロン注		純度	
ア行	イトラコナゾールカプセル	イトリゾールカプセル	先発品のみ	その他	
	イミダプリル塩酸塩錠	タナトリル錠		溶出	
	ウルソデオキシコール酸錠	ウルソ錠		溶出	
	エチゾラム錠	デバス錠		溶出	
	エナラプリルマレイン酸塩錠	レニベース錠		溶出	
	エルカトニン注射液	エルシトニン注		純度	
	注射用オザゲレルナトリウム	注射用カタクロット、キサンボン注射用		純度	
	オザゲレルナトリウム注射液	-		純度	
カ行	カルバマゼピン錠	テグレートール錠		溶出	
	球形吸着炭製剤	クレメジンカプセル		その他	
	クラリスロマイシン錠	クラリス錠		溶出	
	グリクラジド錠	グリミクロン錠		溶出	
	グリベンクラミド錠	ダオニール錠、オイゲルコン錠		溶出	

● 医薬品医療機器総合機構ホームページ

(http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)



今後、より積極的な情報提供も検討

PMDAメディアナビの活用など

