

# 後発医薬品 品質情報 No.3

平成 27 年 5 月

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. 第 13 回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要	1
2. 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 ～血中濃度のばらつきと『同等』の評価の信頼性～	3
3. 経口固形製剤の後発医薬品における溶出試験の考え方	6
(コラム) PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム 「海外の原薬は大丈夫ですか？」という患者さんへの対応	7
(参考情報) 後発医薬品の品質情報等のホームページ	8

## ① 第 13 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (平成 26 年 9 月 3 日開催) 結果概要

### 1. 審議概要

(1) 第 10 回ジェネリック医薬品品質情報検討会で製剤ワーキンググループ\*の検討対象となった抗不安・睡眠剤、精神神経用剤の溶出試験結果報告

第 10 回検討会において選定された抗不安、睡眠剤及び精神神経用剤（リスペリドン錠、ゾルピデム酒石酸塩錠、トフィソパム錠、ゾピクロン錠、パロキセチン塩酸塩錠、フルボキサミンマレイン酸塩錠、ミルナシプラン塩酸塩錠、スルピリド錠、ジアゼパム錠、クアゼパム錠、クエチアピソフマル酸塩錠）の溶出試験結果について、報告された（表参照）。

評価対象とした製剤について、いずれも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。

後発製剤のうち、ゾルピデム酒石酸塩錠、トフィソパム錠、ゾピクロン錠、パロキセチン塩酸塩錠の一部は、溶出試験において、製剤ワーキンググループで規定した類似性の範囲から外れる結果とな

表 第 10 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 11 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
リスペリドン錠	1mg, 2mg, 3mg	1mg	14	O.B.	HPLC(UV)	O.B., 先発製剤
ゾルピデム酒石酸塩錠	5mg, 10mg	5mg	32	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
トフィソパム錠	50mg	50mg	10	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
ゾピクロン錠	7.5mg, 10mg	7.5mg	7	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
パロキセチン塩酸塩錠	5mg, 10mg, 20mg	10mg	29	承認申請書、日局	HPLC(UV)	先発製剤
フルボキサミンマレイン酸塩錠	25mg, 50mg, 75mg	25mg	17	承認申請書、日局	UV	先発製剤
ミルナシプラン塩酸塩錠	12.5mg, 15mg, 25mg, 50mg	25mg	11	O.B.	HPLC(UV)	O.B., 先発製剤
スルピリド錠	50mg	50mg	8	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
ジアゼパム錠	2mg, 5mg, 10mg	2mg	8	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
クアゼパム錠	15mg, 20mg	15mg	7	承認申請書	UV	先発製剤
クエチアピソフマル酸塩錠	25mg, 100mg, 200mg	25mg	18	承認申請書	HPLC(UV)	先発製剤

O.B.: オレンジブック、日局：日本薬局方

り、メーカーによる確認と改善対応が行われるとの報告があった。

先発製剤については、スルピリド錠、ジアゼパム錠の1製剤で類似性の範囲から外れていたことから、メーカーによる対応について検討する旨の報告があった。

その他の製剤は、いずれも類似性の範囲内にあった。

\*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。

## (2) ジェネリック医薬品品質情報検討会で溶出挙動の課題が指摘され品質改善がなされた製剤の再試験結果報告

これまでの検討会において溶出試験を実施し、溶出挙動の課題が指摘された製剤について、各メーカーによる品質改善対応の完了が報告された5品目（アマンタジン塩酸塩錠、チクロピジン錠、シメチジン錠、アテノロール錠、ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル）について、溶出試験を行った。いずれの製剤も、類似性の範囲にあり、適切な改善がなされていることが確認された。

## (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

平成25年10月～平成26年3月までの間の文献及び学会発表、並びに平成25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。

アトルバスタチン錠の開封後の安定性に関する文献が紹介され、薬局における一包化と処方長期化を考慮した製剤の開発が望まれるとの意見があった。

タモキシフェン錠及びレボフロキサシン錠の溶出性について、今後、製剤ワーキンググループでの検討対象とするかどうか検討することとなった。

## (4) 第11・12回検討会で課題指摘のあったリンドルフ点滴静注50mgの調査結果報告

リトドリン塩酸塩注射液（切迫流・早産治療剤、リンドルフ点滴静注50mg）について、1) 当該病院における製剤の使用時期と投与群の背景因子について詳細な解析を行ったが、副作用との明確な関連は見られないこと、2) 昨年までの9年間で同製剤の使用量は増加しているが、副作用の報告数に顕著な変化は見られないこと、3) 製造工程と原薬供給元の変更により不純物量が減少していること、が紹介され、報告内容は概ね妥当と考えられることが確認された。

## 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/13Generic.html>)及び医薬品医療機器総合機構(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0006.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13-1 第10回検討会で検討対象となった抗不安・睡眠剤、精神神経用剤の溶出試験結果
- (4) 資料13-2 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後に改善された製剤の再試験結果
- (5) 資料13-3-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (6) 資料13-3-2 文献一覧表
- (7) 資料13-3-3 問題指摘論文集（著作権に関わるため非公開）
- (8) 資料13-4-1 リンドルフ点滴静注50mg（現販売名：リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」）の品質改善前後における副作用発生の比較検討（概要）
- (9) 資料13-4-2 リンドルフ点滴静注50mg（現販売名：リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」）の品質改善前後における副作用発生の比較検討（詳細資料）（承認情報を含むため非公開）
- (10) 資料13-5 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (11) 参考資料1 品質再評価の具体的手順とステップ（オレンジブックNo.31、p.4、（財）日本公定書協会編。著作権に関わるため非公開）
- (12) 参考資料2 JGAより文献調査への協力に関する今後の流れ

## ② 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 ～血中濃度のばらつきと『同等』の評価の信頼性～

明治薬科大学名誉教授 緒方宏泰

有効成分（薬物）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す医薬品の場合、その作用・効果は全身循環血中の薬物濃度の時間推移によって規定されます。そのため、ジェネリック医薬品を投与した後の薬物の血中濃度の時間推移が先発医薬品を投与した後の薬物の血中濃度の時間推移と重なっていれば、例外なく薬物が示す有効性・安全性は先発医薬品と同等となることは明らかです（後発医薬品品質情報 No.1、No.2 参照）。

薬物が全身循環血に入った後の動きは、その成分固有の特性によって決まりますので、先発医薬品とジェネリック医薬品の比較において、血中薬物濃度の時間推移が異なるとすれば、それは、薬物を全身循環血に送る製剤特性の違いによると考えられます。言い換えますと、生物学的同等性試験では製剤特性の違いを評価していることになります。

しかしながら、実際には、生物学的同等性試験において、血中薬物濃度の測定値の変動を引き起こす可能性がある要因としては、勿論、製剤が異なることがあります。体が薬物を処理する（吸収し、代謝し、排泄する）能力の被験者間の変動や、血中薬物濃度の測定誤差なども挙げられます（図1）。そのため、単純に先発医薬品とジェネリック医薬品が投与された時の血中薬物濃度の違いを比較することでは、試験の目的である製剤特性の正確な比較・評価にはなりません。被験者の薬物を処理する能力による変動、測定法などの誤差などを可能な限り同一にする条件で試験を行い、製剤特性のみの比較になっていると言える条件に整えることが必要です（図2）。具体的には、同一被験者に同一条件で先発医薬品とジェネリック医薬品を服用していただき（交差試験）、血中薬物濃度の測定も均一化した測定条件で行い、ばらつきを均等化するなどの配慮を行います。

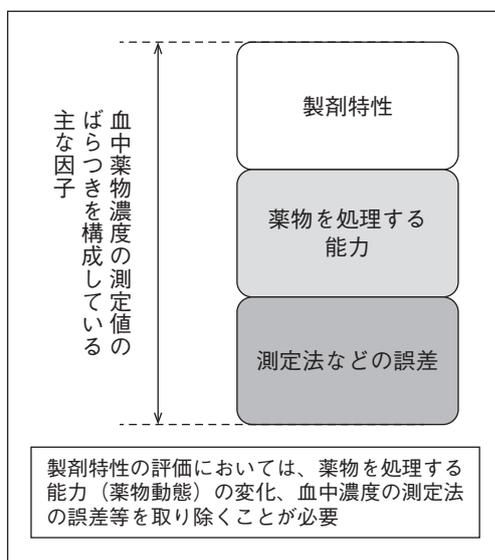


図1 薬物濃度の変化を決めている要因

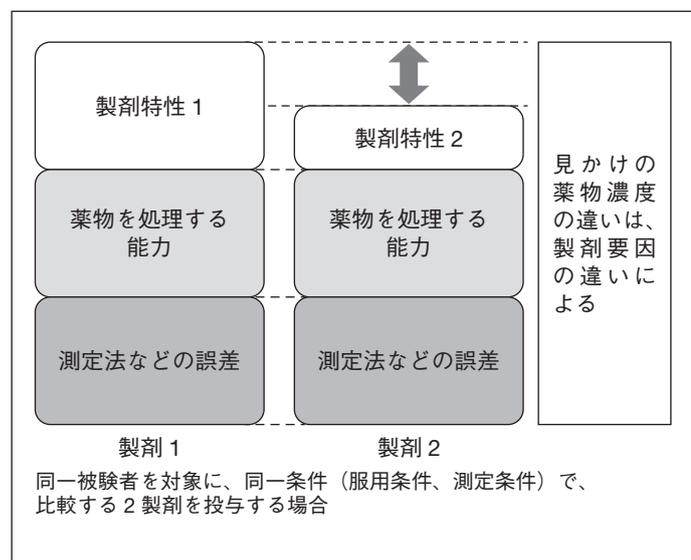
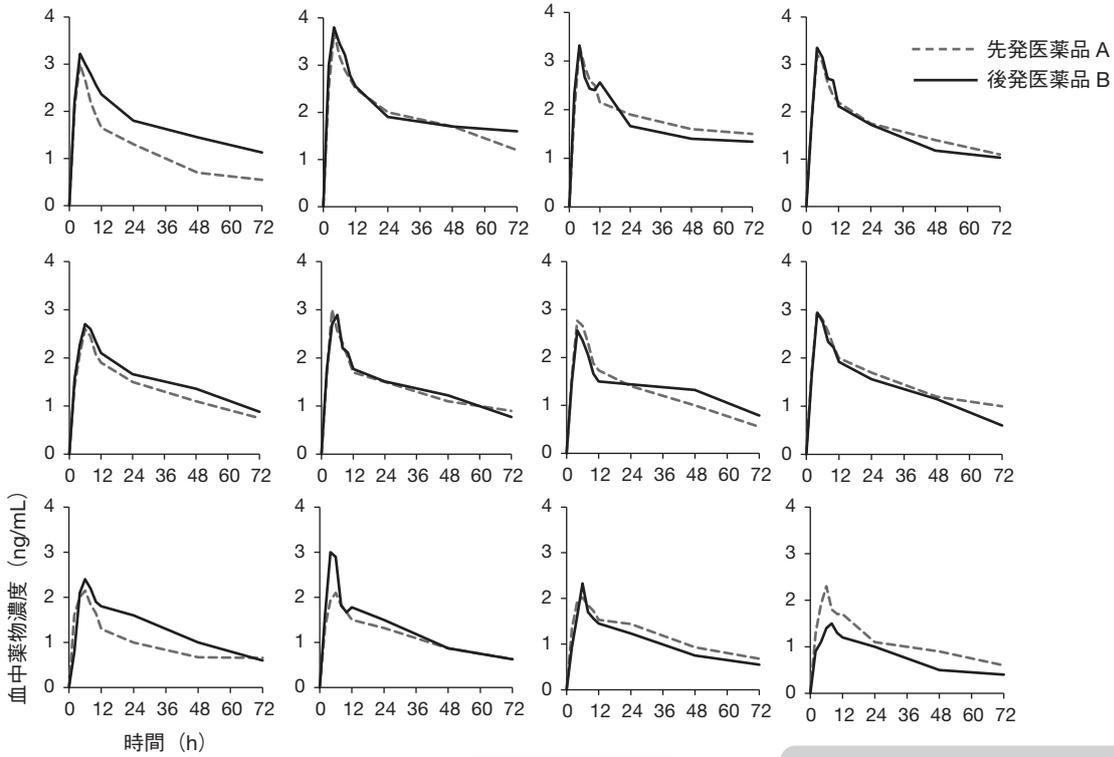


図2 薬物濃度の変化により、製剤特性のみを評価する方法

注) 先発医薬品 A と後発医薬品 B の生物学的同等性について、20 名の健康成人男性に絶食時投与し、血中薬物濃度を測定した結果を示した模式図。図 3-1 については、20 名中 12 名の測定値のグラフを掲載。

図 3-1



被験者毎のデータを、先発医薬品 A・後発医薬品 B 毎にまとめると…

図 3-2

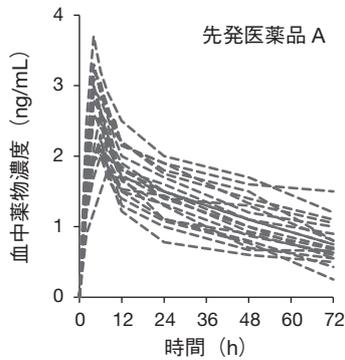
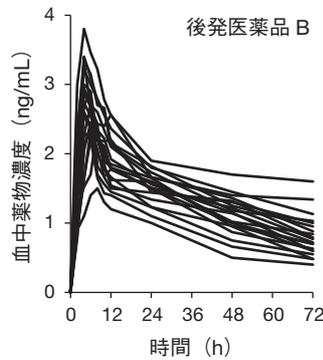
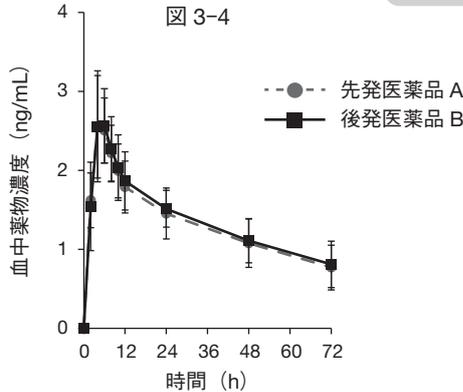


図 3-3



平均値とばらつき (標準偏差) に要約して記載すると…

図 3-4



先発医薬品 A と後発医薬品 B のパラメータ値の対数の差の平均値の 90% 信頼区間  
 Cmax: 0.949-1.039  
 AUC: 0.969-1.101

図 3 先発医薬品 A と後発医薬品 B の個々の被験者の血中薬物濃度及び平均血中薬物濃度

比較のための具体的な操作を概略説明します。先発医薬品とジェネリック医薬品を同一被験者に同一条件で服用していただき得られた血中薬物濃度の時間推移曲線を図3に示します。この図は、実例を元に改変し作成した模式図です。

個々の被験者の血中薬物濃度の推移を示します（図3-1、図3-2、図3-3）。医薬品の添付文書などでは血中薬物濃度の平均値とそのばらつき（標準偏差で示す）に要約して示されています（図3-4）。図によって随分イメージが異なるかも知れません。しかも、両製剤の差を比較する際は、先発医薬品の指標を基準に表現していますので、ジェネリック医薬品のみが変動しているといったイメージを与えているかも知れません。ところが、実際にはこの様に、先発医薬品もジェネリック医薬品も同様にばらつきが見られます。この測定値には上述した変動が全て含まれた値となっており、製剤特性による変動のみを示しているわけではありません。ただし、同一の被験者に先発医薬品とジェネリック医薬品を服用していただいていますので、被験者毎に両製剤の示す指標値の差を得ることができます。つまり、この差は原理的には薬物を処理する能力の被験者間の変動は相殺できていますが、尚、ばらつきが認められ、尚、相殺できないばらつきが残っていることを物語ります。

例えば、薬物を処理する能力については、同一被験者に同一医薬品を同一条件で、時期を違えて服用していただいた場合でも、全く同じ血中薬物濃度推移は得られません。それは、ヒトの生理的状态や体調が変化していることなどのためと推定されます。また、血中薬物濃度を測定する場合でも、同一の血液から同一の前処理によって測定用のサンプルを作成し、それを同一の測定条件に調整した同一の機器で測定しても、完全に同一の測定値は得られないのが現状です。このような、被験者内での変動、測定法における変動などによって生じる血中濃度の測定値の変動が、先発医薬品とジェネリック医薬品それぞれに存在し、相殺できないばらつきを生み出していると想定されています。

そのため、このような不可避的な変動を加味して医薬品間の差の確率的に存在する幅（90%信頼区間）を求め、臨床上同等として扱える最大幅（比として80%～125%）（後発医薬品品質情報 No.2 参照）に入っている場合に、同等と判断しますので、両医薬品の製剤特性は同等であると積極的に評価できていると考えています。

## ③ 経口固形製剤の後発医薬品における溶出試験の考え方

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室

### 1. はじめに

ジェネリック医薬品の開発時には、先発医薬品と同等の安全性や有効性（いわゆる治療学的同等性）を確保するため、健康成人を被験者とした生物学的同等性試験（BE試験）が行われます（後発医薬品品質情報No.1、2）。この試験は専門の医療機関で行われますが、健康成人への医薬品の投与は、倫理面からも高い必要性が認められる場合に限られます。そこで、錠剤やカプセル剤を開発する際の製剤設計や製造ロットの品質確保には、ガラス容器内（in vitro）で行える溶出試験が活用されています。ここでは、溶出試験について、その概要と後発医薬品における溶出挙動の考え方を3回にわけて説明します。

### 2. 品質確認のための溶出試験

経口固形製剤は、消化管内で薬物が溶解した後に吸収され、血流により体内の各部位に運ばれて効果を発揮します（図1）。そのため、主薬の溶出性は、吸収され作用する主薬の量（バイオアベイラビリティ）を決める主要因となります。錠剤からの溶出速度は、原料（原薬、添加剤）の物性や製造条件（混合状態、水分量、打錠圧等）などの様々な影響を受けるため、その評価法として、ガラス容器内で主薬の溶出を評価する溶出試験が行われています。

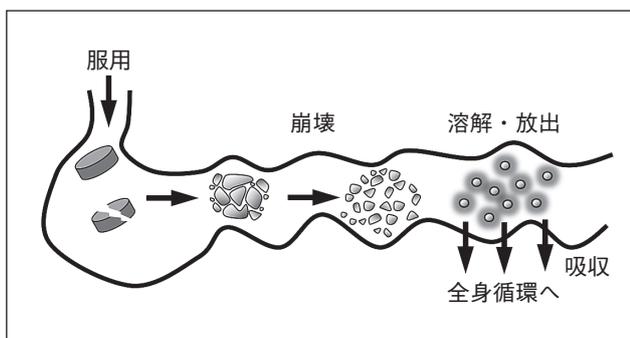


図1 経口投与後の消化管内における薬物吸収

溶出試験は、経口固形製剤について溶出試験規格に適合しているかどうかを判定するために行うものであり、併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的としています（第十六改正日本薬局方）。たとえば、「試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、30分間の溶出率は85%以上である」など、先発・後発医薬品ともに溶出性の規格が設定されており、ロット毎に溶出規格を満たすことを確認することで、継続的に一定の品質が確保されます。また、長期保存した製品の評価も規定されており、有効期間にわたって一定の溶出性を示すことが確認されています。

### 3. 生物学的同等性と溶出試験

溶出試験は、BE試験に比べて簡便で個体内・個体間変動の影響のない優れた方法であるものの、当然ながら、ヒトの体内の複雑な構造や機能を完全に再現することは難しいため、溶出試験で生物学的同等性を直接評価することはできません。しかし、消化管内の各部位に近い複数pHの試験液を用いるなど、適切な条件下で溶出試験を実施し、同じ薬効成分（主薬）を含む製剤間の溶出挙動を類似した範囲内に保つことで、溶出性の違いが原因となる著しい生物学的非同等を防ぐことができると考えられています。（第2回に続く）

## ● PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム

### 「海外の原薬は大丈夫ですか？」という患者さんへの対応



ジェネリック医薬品は海外で製造した粗悪な原料でできているのではないですか。

先発医薬品と効き目や安全性が同等であることが証明されたものだけが、ジェネリック医薬品として承認されています。

海外の原薬の製造所に対しても、厳格なチェックが行われています。



独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のジェネリック医薬品相談窓口は、ジェネリック医薬品の品質、有効性及び安全性等に関する相談窓口として平成19年5月に開設されました。ジェネリック医薬品の使用促進や、相談窓口の電話番号が記載されたジェネリック医薬品希望カードが配布されたことなどにより、相談者数は年々増加し、現在は月平均40～50人となっています。

原薬の供給不足や品質不良に起因するジェネリック医薬品の供給停止などの報道を背景に、患者さんの原薬への関心も高まっており、原薬への不安を訴える質問が患者さんからたびたび寄せられています。薬局では、患者さんから原薬への不安を訴えられ、特に問題なく服用していたにもかかわらず、先発医薬品に戻したというケースもあるとききます。

相談窓口では、先発医薬品と効き目や安全性が同等であることが証明されたものだけが、厚生労働大臣によってジェネリック医薬品として承認されていることだけでなく、海外の製造所の製造設備や製品の品質管理体制に対する行政のチェックについても説明するように心がけています。

医薬品医療機器法<sup>\*</sup>では、先発医薬品、ジェネリック医薬品にかかわらず、医薬品の製造所が、GMP（製造・品質管理基準）に適合することを求めており、PMDA及び都道府県は、製造所に対して「GMP適合性調査」を実施しています。GMP適合性調査は、医薬品の承認前と、更に承認後も定期的実施され、適切な品質のものが製造される体制であるかどうかを確認されます。

例えば、試験・製造記録の確認はもちろんのこと、製造に携わる職員に対する教育訓練や社内の管理システムなども確認をし、万が一改善すべき事項があれば、改善計画の提出を求め、状況を確認した上で、適否について判断しています。

海外の原薬製造所に対してもPMDAが調査をしています。具体的には、米国、イギリス、フランスをはじめ、アジアにおいては中華人民共和国、大韓民国、台湾、インド、タイ、ベトナムなど日本向けに輸出している全ての原薬を製造する製造所に対して調査を行っています。

ジェネリック医薬品は安価であることから、先発医薬品に比較して品質が劣るというイメージを持つ方もいらっしゃいますが、本稿をきっかけとして、医療関係者の皆様には、その品質保証のシステムにも関心を持っていただき、そのことが、患者の皆様の安心使用につながれば幸いです。

<sup>\*</sup> 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

## (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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/generics-info/0004.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 <http://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>
- 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/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-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 <http://www.jga.gr.jp/medical/confirm-effective/>
- 「ジェネリック医薬品」情報検索システム (日本ジェネリック医薬品学会)  
URL <http://www.ge-academy.org/GIS/>

### 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

### PMDA メディナビでどこよりも早く安全性情報を入手できます。



医薬品・医療機器等の安全性等に関する重要な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無料提供されています。本誌もメールで即日入手可能です。迅速な情報収集に、ぜひお役立て下さい。



【登録はコチラ】

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>