

令和5年度ジェネリック医薬品の使用促進に係る研修会
2024年3月13日（水） 18:30~20:30

医薬品の品質確保に向けた 国立医薬品食品衛生研究所の取り組み



国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
吉田 寛幸



本内容は発表者の個人的見解を含みます

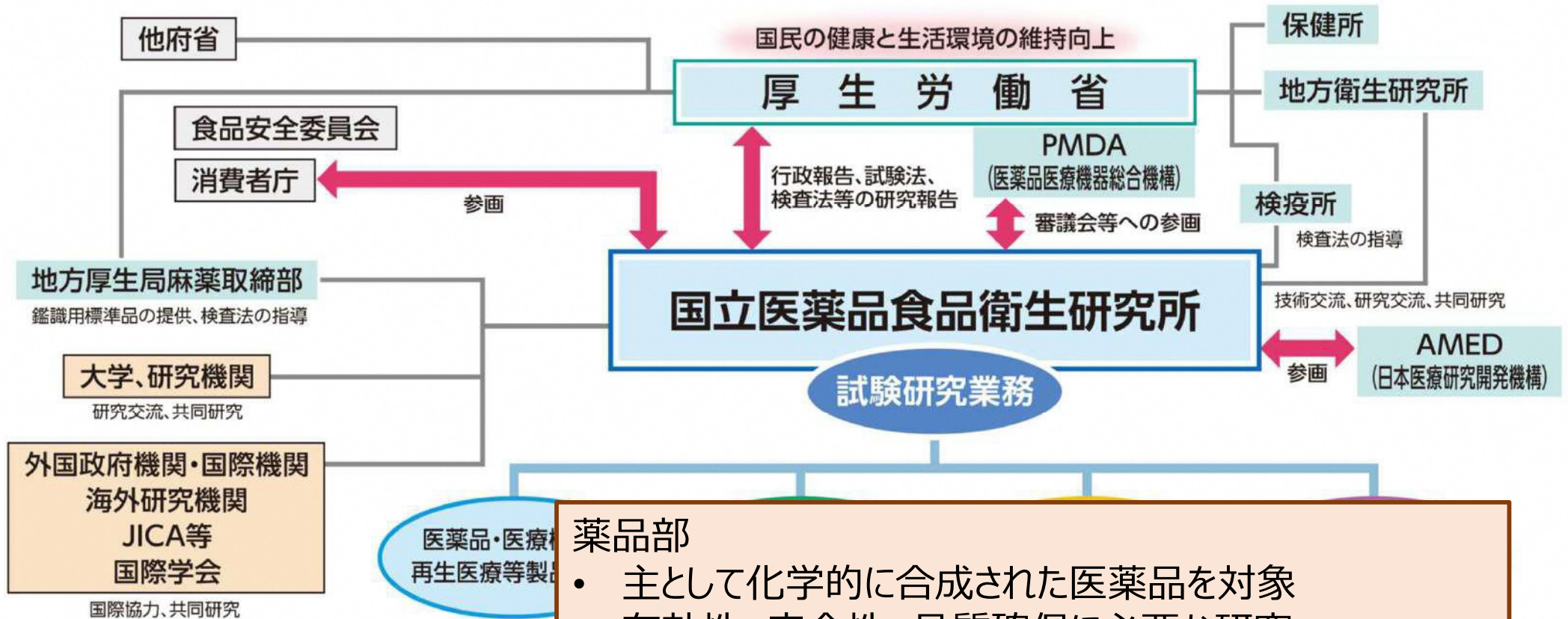
国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）について

- 明治7年（1874年）～。管轄は厚生労働省。神奈川県川崎市。研究者数約210名。
- 医薬品、医療機器、食品、化学物質についての品質、安全性、有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を実施する機関。
- それらの成果を主に厚生行政に反映し、国民の健康と生活環境を維持・向上させることに役立てることを目的とする。



- 2017年10月神奈川県川崎市へ移転。

国衛研における試験研究業務とその役割



薬品部

- 主として化学的に合成された医薬品を対象
- 有効性、安全性、品質確保に必要な研究
- 生物学的同等性（BE）試験等の生物薬剤学的評価法、高機能性製剤の製剤学的特性評価法、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、バリデーションに関する研究など
- 日本薬局方を初めとする公定医薬品規格の策定
- 薬事監視員対象の教育の実施

薬品部

- 生物薬品部
- 生薬部
- 再生・細胞医療製品部
- 遺伝子医薬部
- 医薬安全科学部
- 医療機器部

生食部

食衛部

はじめに

令和4年度ジェネリック医薬品に関するアンケート調査結果（【病院】の回答より一部抜粋）
（長崎県福祉保健部薬務行政室）

問11.ジェネリック医薬品を使用することに関して、不安感はありますか？（単一選択式）

- 「はい」が42.4%、「どちらともいえない」が32.6%であり、「いいえ」は22.8%にとどまった。
- 不安感を抱いている内容については、「ジェネリック医薬品の供給体制の問題」が91.3%で最も高く、続いて「ジェネリック医薬品の品質の問題」が39.1%、「メーカーの情報提供体制の問題」が39.1%であった。

問21. あなたの医療機関がジェネリック医薬品を選ぶ際に、国の「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書を参考にしていますか？（単一選択式）

- 「参考にしている」が12.0%であり、「掲載していることを知らない」が30.4%であった。

問22. 医学的見地から、ジェネリック医薬品が適さない、使用したくないと考える領域等（疾患など）があれば、お答えください。（自由記載）

- 外用薬関係が6件で最も多く、続いて精神科関係が4件であった。
- 外用薬関係 6件
 - ・使用感に違いがある。
 - ・添加物や基剤が異なり先発品の品質と同一と必ずしも言えない等
- 精神科関係 4件
 - ・医薬品の見た目が変わることによって過敏に反応をされる等
- 循環器内科関係 4件
 - ・ジェネリックと先発品が同等の効果を得られないデータがあるから等
- 抗てんかん薬関係 3件
 - ・血中濃度が同様に維持できるか注意が必要等

内容

1. 後発医薬品
 - 1-1. 後発医薬品とは
 - 1-2. 品質確保に向けた取り組み
2. バイオシミラー
 - 2-1. バイオシミラーとは
 - 2-2. バイオシミラーに関する試験結果と文献報告
3. 後発医薬品の品質に関する情報提供
4. 公的試験法と基準策定
5. まとめ

後発医薬品（ジェネリック医薬品）とは

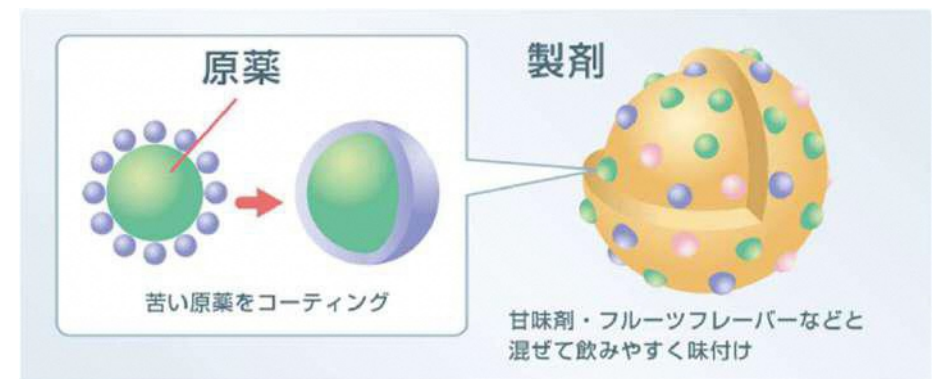
先発医薬品の特許期間満了後に、先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であるものとして、厚生労働大臣により製造販売の承認を取得した医薬品

- 新薬（先発医薬品）と有効成分、投与経路、含量が同一。
- 効能・効果、用法・用量が原則的に同じ。
- 先発医薬品に比べて薬価が安い。製剤工夫も。（小型化、剤形変更、味の変更、識別性の向上、開封性・取り出しやすさ）

例) アトルバスタチンCa錠 10mg
先発品 72.8円 /錠
後発品 17.6-45.2円 /錠

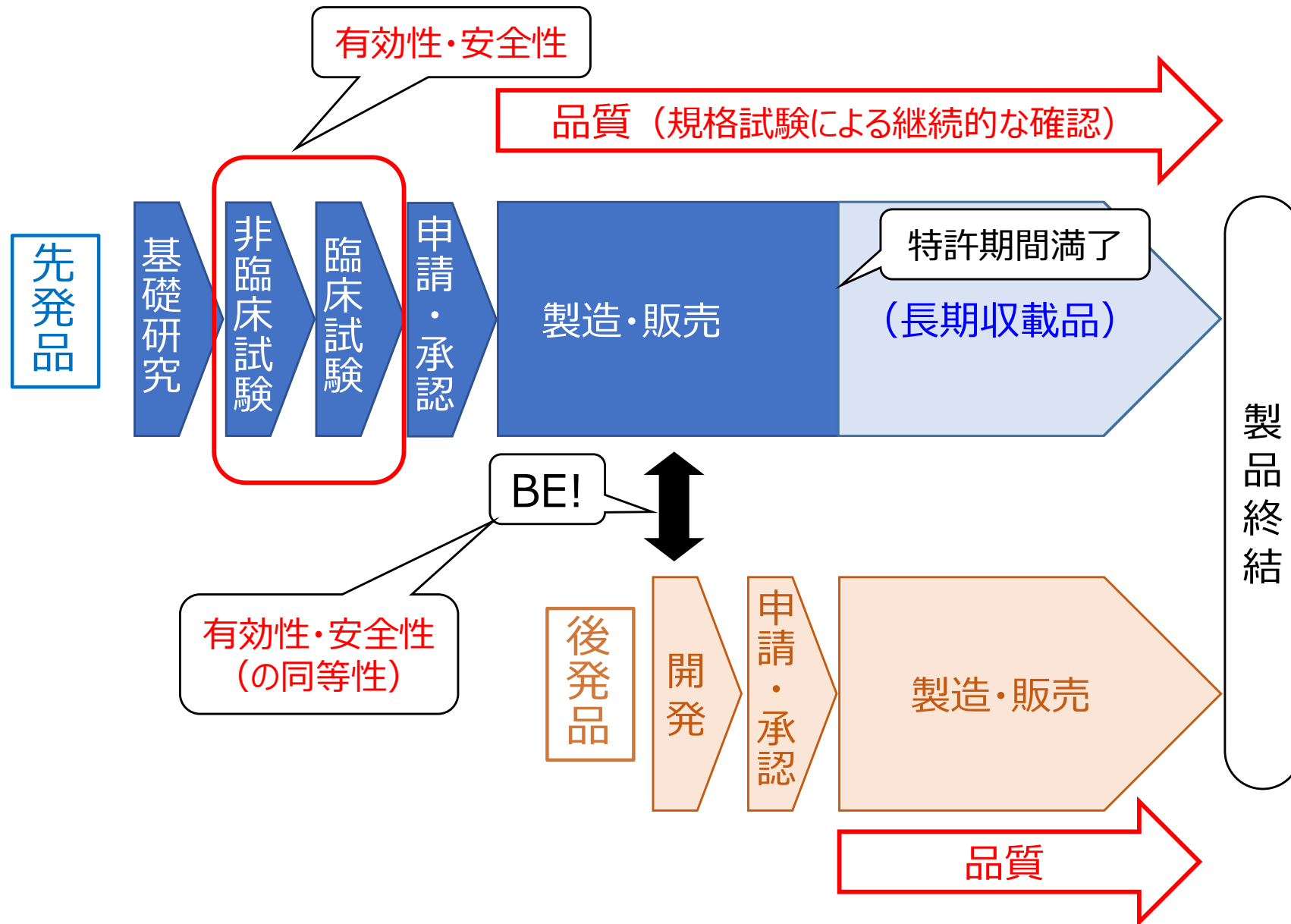


東和薬品(株)HP



高田製薬(株)HP

有効性・安全性と品質の関係



先発・後発医薬品の承認時に必要な資料の比較

分野	項目	*新薬	**後発薬
	1 起原又は発見の経緯	○	×
有効成分の量 や 不純物の種類・量 等に差がないか？			
□ 製造方法並びに規格及び試験方法	2 製造方法	○	×
	3 規格及び試験方法	○	○
	1 長期保存試験	○	×
八 安定性	2 苛酷試験	○	×
	3 加速試験	○	○
	1 長期保存試験	○	×
安定性に差がないか？（温度40℃、湿度75%、6カ月）			
ホ 吸収、分布、代謝、排泄	2 分布	○	×
	3 代謝	○	×
	4 排泄	○	×
	5 生物学的同等性	×	○
	1 吸収	○	×
有効性・安全性に差がないか？			
へ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性 その他の毒性	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	△	×
	4 がん原性	△	×
	5 生殖発生毒性	○	×
	6 局所刺激性	△	×
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	○	○

医薬品の承認申請について(H26, 薬食発1121第2号)をもとに作成, *新有効成分含有医薬品、**その他医薬品に該当、△は個々の医薬品ごとに判断される

安定性試験（製剤）

先発品：安定性試験ガイドライン（ICH Q1A（R2））
（2003年5月3日、医薬審発第0603001号）

試験の種類	保存条件	申請時点での 最小試験期間	試験ロット数
長期保存試験	25℃±2℃／60%RH±5%RH	12 カ月	3ロット以上
加速試験	40℃±2℃／75%RH±5%RH	6 カ月	3ロット以上

*苛酷試験は、探索的な試験として原薬を対象に実施され、参考資料として提出される。

後発品：医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて
（1991年2月15日、薬審第43号）

試験の種類	保存条件	申請時点での 最小試験期間	試験ロット数
加速試験	40℃±1℃／75%RH±5%RH	6 カ月	3ロット

*加速試験が試験目的に合致しないと判断されるは、長期保存試験が実施される。

試験項目は、保存により影響を受けやすい測定項目及び有効性・安全性に影響を与えるような測定項目を選定する。

例：含量や力価、分解物（不純物）、外観、物理的項目の他、剤形に応じてpHや溶出性など

生物学的同等性試験：経口固形製剤の場合

血中濃度の変化が同じ

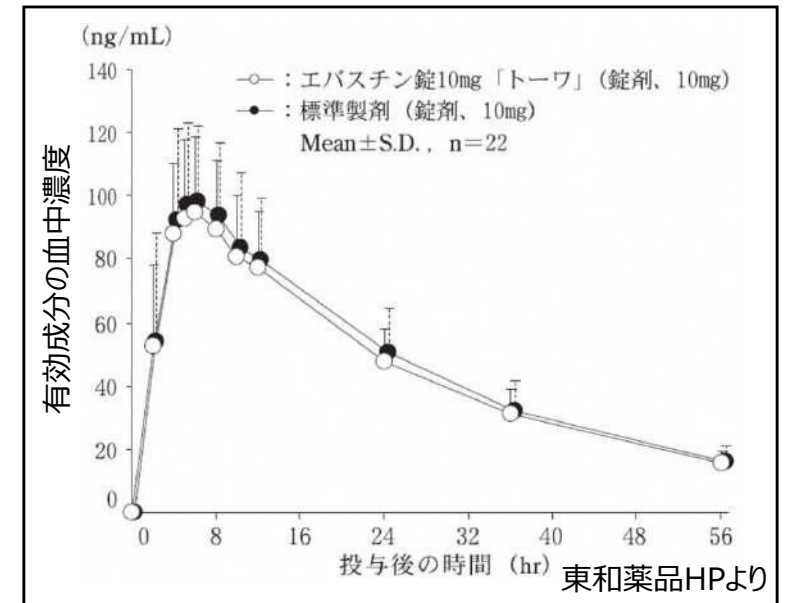
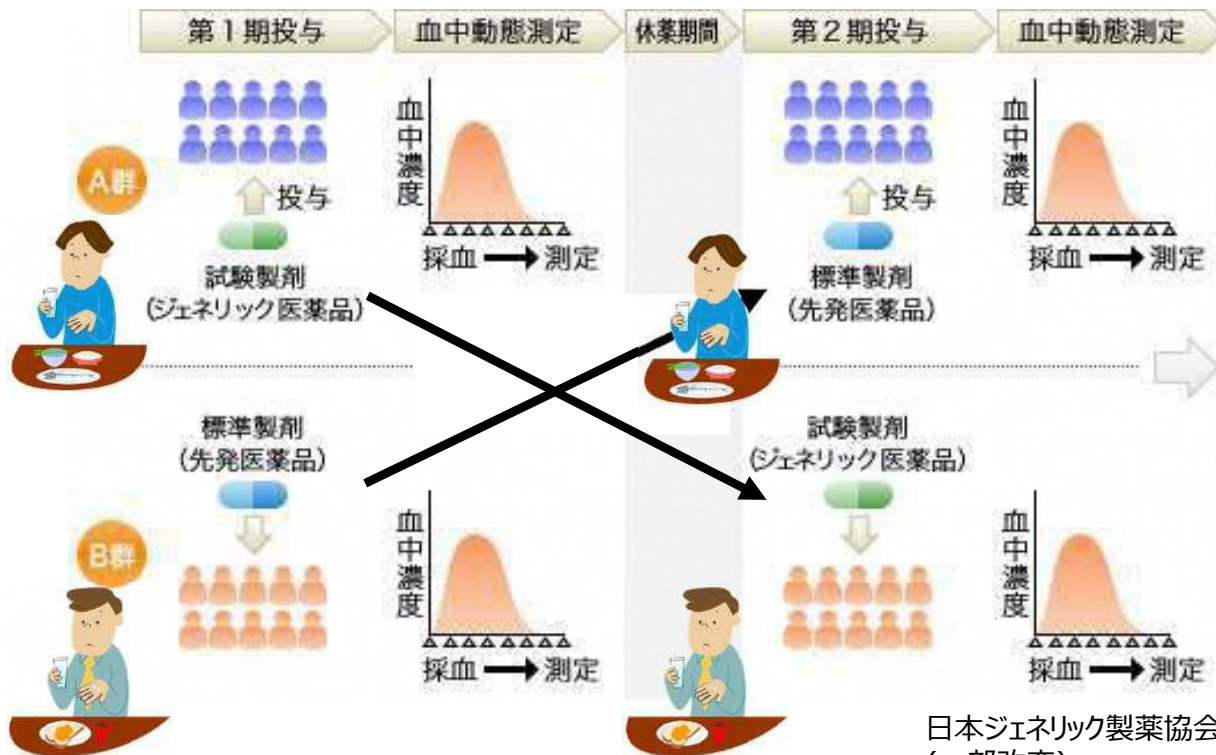
||

薬の効果が同じ

生物学的同等性試験：健康成人が服用した場合の血中濃度の変化が先発品と試験品と同等であること。

投与 → 崩壊・溶出 → 吸収（全身） → 作用部位（薬理作用）

- 臨床上的有効性・安全性評価よりも高い検出力で評価できる
- 製剤間差の評価が目的（患者で試験をする必要はない）



パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$

生物学的同等性はなぜ80%-125%？

許容域：対照製剤（先発品）と試験製剤（後発品）のそれぞれが示す血中薬物濃度パラメータ（ C_{max} 、AUC）の比の90%信頼区間が「0.80～1.25」にある。

- 医薬品の血中濃度と効果・作用の関係から、十分に同等と推定できる範囲

血中濃度に差をもたらす要因

- 回避困難な潜在的ばらつき
 - 投与する含量の違い（ばらつき：含量規格は通常、平均95～105%）
 - 血中濃度測定上のばらつき（通常、10～20%前後）
 - 薬物動態の個体内のばらつき（通常、10～20%） など
- 製剤間の違い……生物学的同等性試験で確認

➔ 製剤間差に依らない、潜在的なばらつきも含め、平均値の比の推定値（信頼区間）が0.80～1.25にあることを求めている

- 一部、生物学的に同等な製剤も、同等性を示せないリスクがある。

後発医薬品の使用促進

2007(H19). 6.19「**経済財政改革の基本方針2007**」(閣議決定)

2007(H19).10.15「**後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム**」(厚労省)

→2012(H24)年度に数量ベースで30%(旧指標)

2013(H25). 4. 5「**後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ**」(厚労省)

→2018(H30)年3月末までに数量ベースで60%(新指標)

2015(H27). 6.30「**経済財政運営と改革の基本方針2015**」(閣議決定)

→2017(H29) 年央に70%以上、2018-2020年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上。2017年央において、その時点の進捗評価を踏まえて、80%以上の目標の達成時期を具体的に決定。

令和5年9月時点で80.2% (速報値、厚生労働省資料)

「**経済財政運営と改革の基本方針2023**」(骨太方針2023) (R5.6.16閣議決定)

➤ 後発医薬品への置換え目標を、数量ベースから金額ベースに。

審査体制と調査の強化・効率化

■ PMDAにジェネリック医薬品等審査部の設置（2014）

- 迅速な審査・相談への対応

■ CTD(コモン・テクニカル・ドキュメント)/eCTDによる申請（2017）

■ 審査報告書を作成・公表

- 審査の透明性の確保

■ 海外製造所のGMP調査の拡充

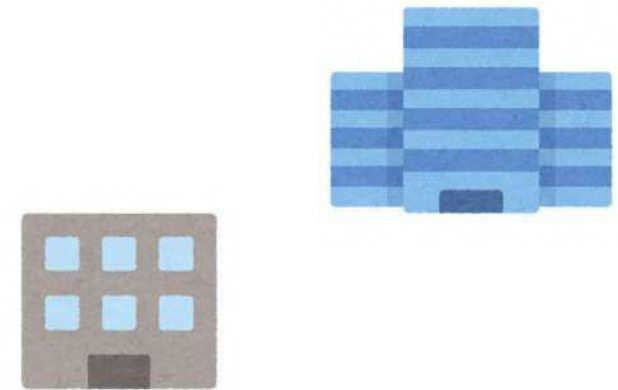
- 海外からの原薬、製剤の品質向上
- PIC/Sの活用

■ GMP調査の都道府県との協力・研修

- 製造所の所在地によらない水準の確保

■ BE関連ガイドラインの整備

- 国内ガイドラインの改訂と、ICHにおける国際調和



内容

1. 後発医薬品

1-1. 後発医薬品とは

1-2. 品質確保に向けた取り組み

1-2-1. ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会

1-2-2. 後発医薬品品質確保対策事業

2. バイオシミラー

3. 後発医薬品の品質に関する情報提供

4. 公的試験法と基準策定

5. まとめ

後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム (H19.10)

『平成24年度までに、後発医薬品の数量シェアを30% (現状から倍増) 以上』という政府の目標達成に向け、患者及び医療関係者が安心して後発医薬品を使用することができるよう、①安定供給、②品質確保、③後発品メーカーによる情報提供、④使用促進に係る環境整備、⑤医療保険制度上の事項に関し、国及び関係者が行うべき取組を明らかにする。

- ①安定供給
- ②品質確保
- ③後発メーカーによる情報提供
- ④使用促進に係る環境整備
- ⑤医療保険制度上の事項

①安定供給

医療現場の声

発注から納品までに時間がかかることがある等

国	○安定供給の指導の徹底 ・医療関係者からの苦情の受付、メーカー
後発品メーカー	●納品までの時間短縮 ・卸への翌日までの配送100% (19年度中) ●在庫の確保 ・社内在庫・流通在庫1か月以上 (19年度中) ・品切れ品目ゼロ (21年度中)

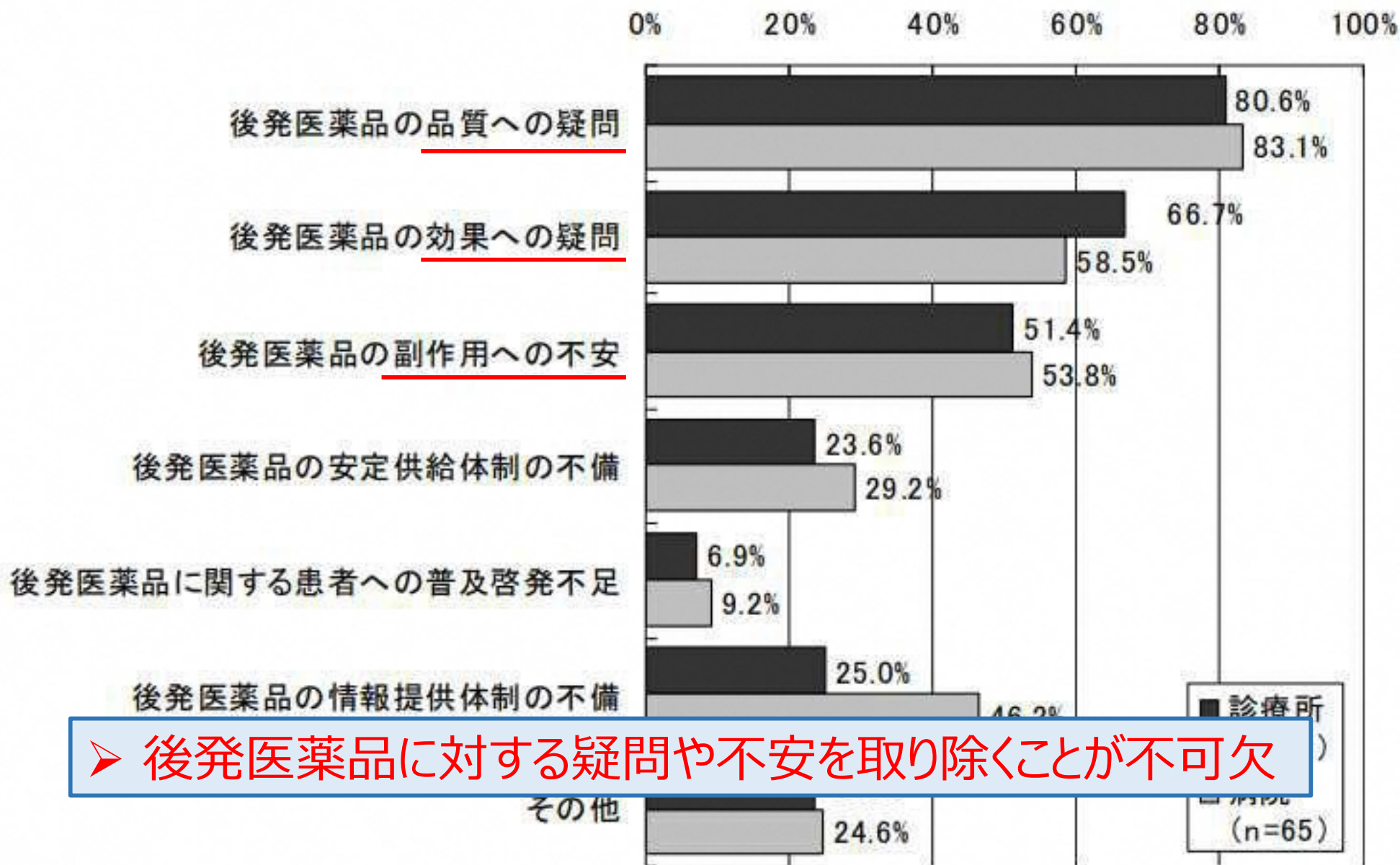
②品質確保

医療現場の声

一部の後発品では、溶出性・血中濃度が先発品と異なるのではないかなど

国	○ <u>後発品の品質に関する試験検査の実施・結果の公表</u> ・注射剤等を対象に、不純物に関する試験を実施 ・後発品の品質に関する研究論文等を収集整理し、また、「後発医薬品相談窓口」に寄せられた品質に関する意見等を検討の上、必要に応じ、試験検査を実施。(予算要求中)
国	○ <u>一斉監視指導の拡充・結果の公表</u> (予算要求中) ・都道府県及び国の立入検査によるGMPに基づく指導 ・検査指定品目の拡充
後発品メーカー	●品質試験の実施・結果の公表 ・ロット毎に製品試験を実施 (19年度中) ・長期保存試験など、承認要件でない試験についても、未着手のものは、年度内に着手 (19年度中) ●関連文献の調査等 ・関連団体の医薬工業協議会において、後発品の関連文献を調査・評価し、必要な対応を実施 (19年度中)

図表 98 外来診療において後発医薬品を基本的には処方しない理由
(複数回答、医師ベース)

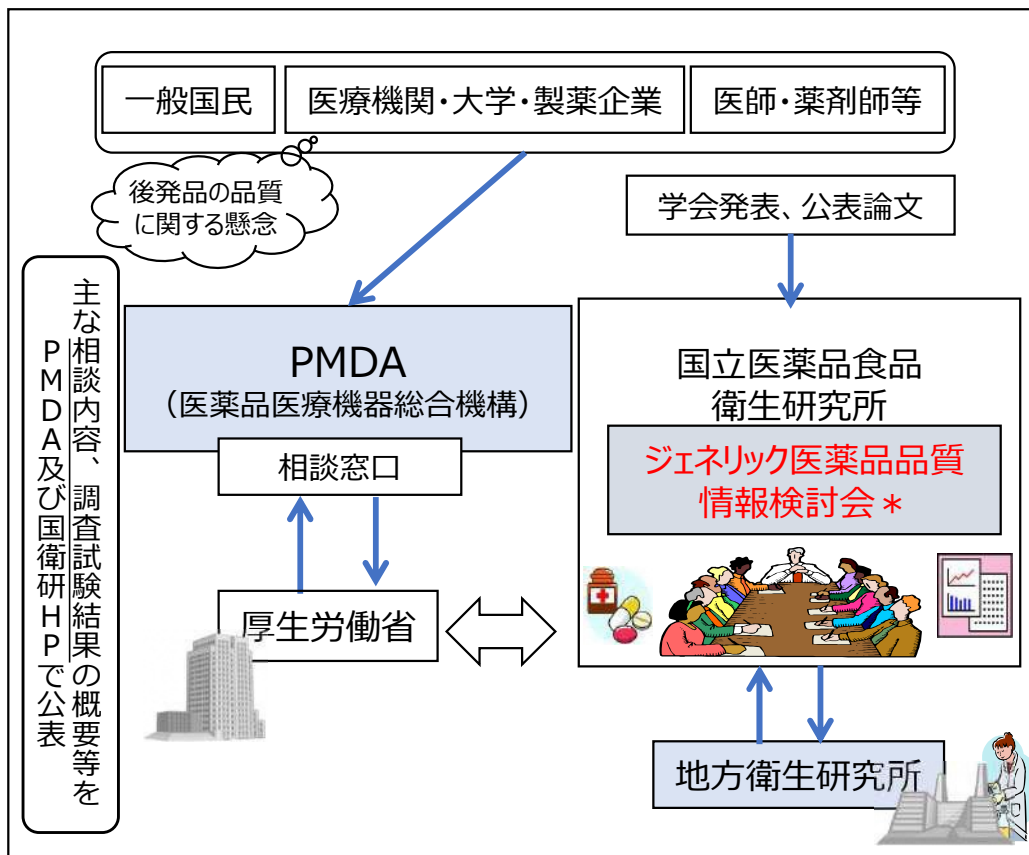


➤ 後発医薬品に対する疑問や不安を取り除くことが不可欠

後発医薬品の品質確保に向けた取り組み

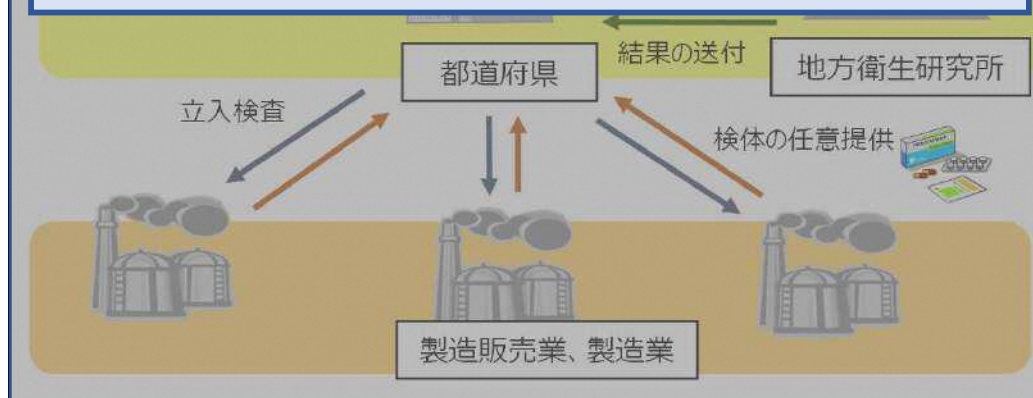
後発医薬品品質情報提供等推進事業

- 後発医薬品の品質の信頼性のさらなる向上を図るため、学会発表等やPMDAの後発医薬品相談窓口寄せられた意見等について、科学的に検討。
- 必要に応じて医薬品に関する試験検査実施（約100品目/年）。



概要

- 後発医薬品の品質確保と、国民と医療関係者の信頼性向上が目的
- 専門の委員による課題選定と評価
- 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
- 情報提供と製剤の品質向上に向けた結果の公表



* 2024年より「ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会」に改称。以降

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会

旧名称：ジェネリック医薬品品質情報検討会

■ 構成

- 検討会は年2回定期的に、また特別の場合に開催する
- 国立衛研の所長を座長として、3師会、臨床医、薬剤師の他、アカデミア研究者、試験機関代表者らで構成
- 厚労省、国衛研が事務局を担当、医薬品医療機器総合機構の協力を得る
- 業界団体は参考人として参加する

■ 検討事項

- 学会等での発表・研究論文の内容
- (独) 医薬品医療機器総合機構に設置されたお薬相談窓口に寄せられた意見・質問・情報
- その他、ジェネリック医薬品の品質に関する懸念等
- 試験・評価を目的としてワーキンググループ（製剤試験WG）を構成

学会等での発表・研究論文等の調査

- 日本医薬情報センター (JAPIC) の医薬品情報データベースより、日本ジェネリック製薬協会の信頼性向上プロジェクト文献調査チームにおいて、品質、臨床（副作用等）の文献、学会報告を調査。
- 品質課題等を指摘する報告に関しては、会員会社（一部会員外）の見解を求めるとともに、詳細が不明な文献等については著者等に照会を行い、詳細なデータの提供等を依頼。

文献検索：JAPIC医薬品情報データベースに収載された国内の関連文献及び学会報告（査読の有無にかかわらず、すべて収集）

(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」のどちらも含む文献）
実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発) and (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 or 製剤 or 物理化学的 or 配合) or 球形吸着炭

(2) 臨床（安全性・有効性）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」のどちらも含む文献）

実際の検索式：(ジェネリック or 同種医薬品 or 後発) and (有効性 or 有用性 or 臨床 or 結果 or 再現性 or 医薬品評価 or 安全性 or 副作用) or 球形吸着炭

ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査の例-1

第21回検討会

臨床-学会報告

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CAS	添加物が異なる後発品リトドリン塩酸塩点滴静注液の副作用発現頻度の検討	第27回日本医療薬学会年会 藤谷 みなみ (地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院)ほか	2017.11	<ul style="list-style-type: none"> リトドリン塩酸塩点滴静注液 (RD注) は妊婦の切迫流産・早産に使用される薬剤であり、投与日数が長期になることもある。副作用としては皮疹、肝障害、CK上昇などが知られている。 当院では RD 注使用の際には、まず後発品 RD 注 (A) を使用し、副作用が現れた場合は、先発品に変更していた。今回、A よりもさらに安価でアレルギーの原因とされる ピロ亜硫酸 Na が含まれない後発品 RD 注 (B) に変更した。A と B 間での 副作用発現率に差があるのかを評価検討した。 除外基準に該当しない 2016 年 9 月～12 月までに A 投与終了した妊婦と 2016 年 12 月～2017 年 3 月までに B 投与終了した妊婦の副作用発現状況を電子カルテから後方視的に調査した。 A 投与例は 23 例、B は 17 例であり、A の副作用は皮疹 4 例、肝障害 4 例、CK 上昇 1 例、B では皮疹 2 例、肝障害 1 例、CK 上昇 1 例で、有意な差はなかった。副作用発現後、先発品に変更し改善した例数は、A の中 	<ul style="list-style-type: none"> 本学会報告は、リトドリン塩酸塩点滴静注液の 2 種の後発品による副作用発現状況を調査した 報告であり、先発品と後発品を比較したものではない。但し、後発品にも使用されている 添加物ピロ亜硫酸 Na (Na₂S₂O₅) が副作用発現に関連している可能性を指摘している。 リトドリン塩酸塩点滴静注液の後発品は 7 品目ある。また、ピロ亜硫酸 Na が含まれていない製品は、先発品及び 2 品目の後発品である。 後発 A (Na₂S₂O₅ 含有) を先発 (Na₂S₂O₅ 非含有) に変更して副作用の一部が改善し、後発 B (Na₂S₂O₅ 非含有) を先発 (Na₂S₂O₅ 非含有) に変更しても改善しなかったことから、後発 A が含む Na₂S₂O₅ の副作用への関与可能性を指摘している。一方で、後発 A、後発 B とともに有意差なく副作用が発現している。 今回の報告により Na₂S₂O₅ と副作用の明確な関連が示されたとは考えにくいですが、当該添加剤の安全性については、注視をしてみたい。
				<p>かったことから、ピロ亜硫酸 Na の有無が副作用発現にかかわっている可能性がある。</p>	

- 副作用発生に、一部の製剤で添加剤として含まれるピロ亜硫酸Naの関与を推測する論文等が以前より報告されている。
- 両者の関係は明確となっていないが、引き続き使用状況や臨床報告について注視していく。

ジェネリック医薬品の品質等に係る文献調査の例-2

臨床-学会報告

第25回検討会

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CAI	メサラジン 腸溶錠 (アサコール) を後発医薬品に変更した症例の検討	第 29 回日本医療薬学会年会 細川 宜嗣 (福山第一病院薬剤科) 他	2019.11	・アサコール 錠は経口メサラジン (5-アミノサルチル酸; 5-ASA) 製剤である。メサラジンは抗炎症作用を發揮するものの、経口投与では大部分が小腸で吸収される。潰瘍性大腸炎 (UC) の病変部である大腸に十分なメサラジンを送達させることを目的に消化管内の pH に着目し回腸末端から大腸全域に放出されるように設計されている。	○ 本学会報告の文献は、メサラジン 先発品を後発品に切り替えた症例での症状の変化を観察した研究報告であり、後発品への切り替え後の症状悪化については、患者の腸内 pH と腸溶性製剤の溶出挙動が影響している可能性が示唆されている。 ○ 腸溶性製剤として、各個体間で異なる腸内 pH を考慮

品質-学会報告

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QAI	メサラジン錠の先発医薬品から後発医薬品への切り替えによる治療効果の減弱- 溶出挙動からの考察 -	第 29 回日本医療薬学会年会 原田 恭江 (福山第一病院薬剤科) 他	2019.11	・当院外来患者数において、メサラジン錠の先発品から後発品に切り替えたところ、治療効果が減弱し疾患が再燃した症例を経験した。治療効果変動の要因としては、後発品への変更のタイミングで生じたコンプライアンスの低下、併用薬や食事の影響等のほか、想定外の消化管内移動速度や小腸内 pH の変動によるメサラジン錠の溶出挙動への影響も	【該当企業の見解】 本文献にも記載されておりますが、後発品に対する生物学的同等性を否定するものではないと考えます。弊社において確認したところ、メサラジン錠を先発品から後発品に切り換えた際に、疾患が再燃した事例について、本事例以外に該当する報告は見当たりませんでした。

- 報告のあったpH領域での溶出性について製剤試験WGで検討した。
- 各メーカーは品質の恒常性を重視し、現在の溶出挙動を維持した製剤を製造することが望ましいとされた。なお現在使用している製剤で疾患状態が適切に管理されている患者においては、本結果を理由とした銘柄変更は必要なく、また変更する場合は患者と医療機関との十分な情報共有が重要とされた。

いる場合、メサラジンが十分に溶出していない状態で大腸に移行し、治療効果が減弱する可能性が考えられる。今回の結果は特殊な症例における作用減弱の可能性を推定したもので、後発品の生物学的同等性を否定するものではないが、治療効果の減弱がみられた場合は、まず後発品への切り替え有無の確認を行う必要がある。先発品で治療効果が得られている場合は後発品への切り替えは慎重に行うことが必要と思われる。

効能・効果である潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜にや潰瘍ができる炎症性疾患です。弊社の 400mg 錠は、小腸下部まで崩壊せず、回腸末端付近で崩壊へ到達するよう製剤設計されています。胃内 (pH 1.5) および小腸上部 (pH 6.5) では製剤の溶出は起きず、回腸末端付近 (pH 7.5) においてコーティング被膜が崩壊し、メサラジンが溶出します。本剤は、クロスオーバー法により健康成人男性それぞれ 1 回 3 錠 (メサラジンとして 1,200mg) を 1 日 6 日間連続経口投与した際の血漿中メサラジン濃度を測定した試験によって生物学的同等性が確認されています。また、潰瘍性大腸炎モデルを用いた試験によって生物学的同等性が確認されています。

本剤は、BE ガイドラインに適合し、治療学的に同等な製剤であることを前提に、患者様によっては腸内 pH の部位間変動、日内変動、日間変動が生じるため、pH7 付近の溶出時間のわずかな差異が治療効果に与える影響は無いものと考えております。
なお、該当のロットについて、製造記録、規格試験結果および安定性モニタリングの結果を確認しましたが、品質に問題はありませんでした。

球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書-1

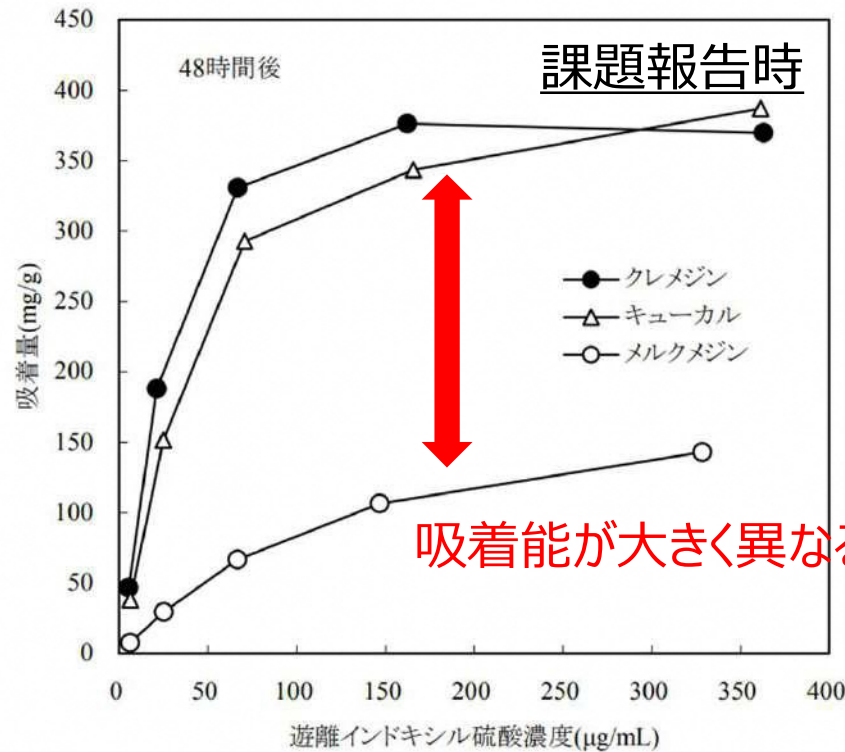
- 球形吸着炭製剤の後発品（メルクメジン、キューカル）の品質に関しては、第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、「検討会」という。）において、先発品（クレメジン）と後発品（メルクメジン）の同等性について懸念を示す論文*1について検討され、ワーキンググループ（以下、「WG」という。）を設置して検討することとなった。
- その後、さらに2つの論文が報告された。宮崎らの論文*2では、後発品のキューカルを含む3種類の球形吸着炭の物理化学的性質と吸着特性の比較が示された。また、稲葉らの論文*3では、慢性腎不全患者22例を対象としてクレメジンとメルクメジンについて無作為化並行群間比較試験の結果が示され、血清インドキシル硫酸変化率等において統計的に差があると指摘された。

製品リスト

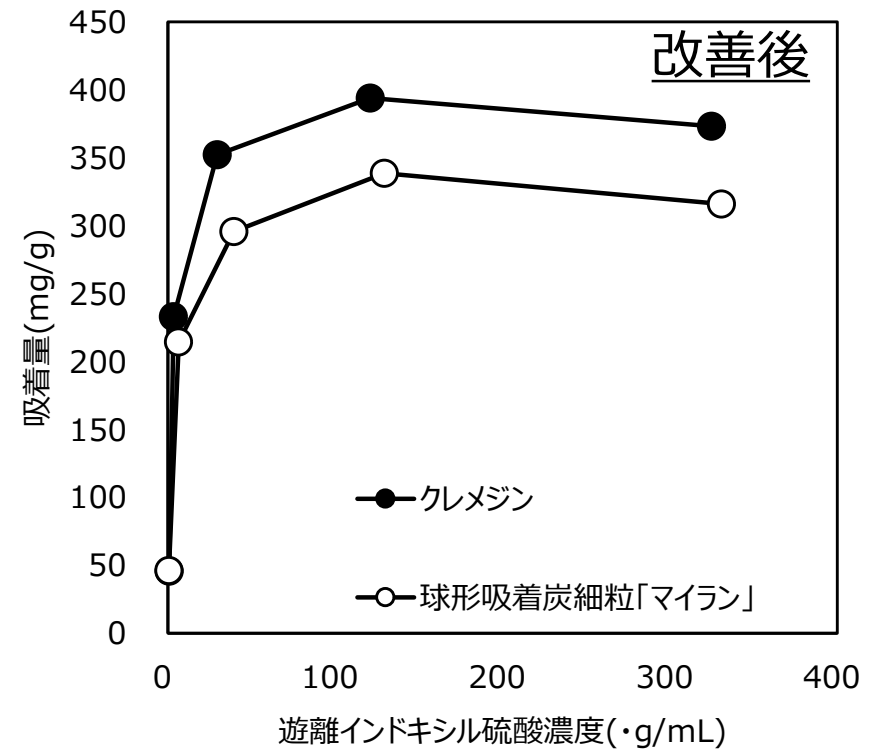
先発・後発	製品名	製造販売元
先発品	クレメジン	(株)クレハ
後発品	球形吸着炭「マイラン」（旧製品名：メルクメジン）	マイラン製薬(株)
後発品	球形吸着炭「日医工」（旧製品名：キューカル）	日医工(株)

吸着能に課題が認められた 球形吸着炭製剤

インドキシル硫酸の吸着等温線



製剤改善
(製法変更)



- 吸着能の差が認められた製剤については、企業による製法変更で吸着能改善を実施。
- 吸着炭WGによる再評価で、吸着能改善を確認。

「第1報」で検討が提案された事項とその対応-2

1-2. メルクメジンとクレメジンを投与した場合における臨床的な使用成績調査行い、両者の臨床効果に一定の同等性があることを確認すること。

- 臨床使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、球形吸着炭先発製剤（カプセル及び細粒分包）と安全性、有効性に差異がないことを確認するための特定使用成績調査を実施するとの報告（実施予定期間：2020年5月1日～2022年10月31日）。

→第29回検討会にて『製造販売後データベース調査報告書』を提出。

2. キューカルについて

2-1. 臨床的な使用成績調査を行うことにより、その臨床効果を確認すること。

- 臨床的な使用成績調査結果が実施され、8割以上の症例で有効であることを報告。（第11回ジェネリック医薬品品質情報検討会の問題なし文献(CLG12)、『堀江亮太（日医工株式会社信頼性保証本部安全管理部）、慢性腎不全（進行性）に対する経口球形吸着炭製剤キューカルの有効性・安全性に関する使用成績調査, 新薬と臨床61(10)2000-15:2012』）

「第1報」で検討が提案された事項とその対応-3

3. 品質を担保するための方策について

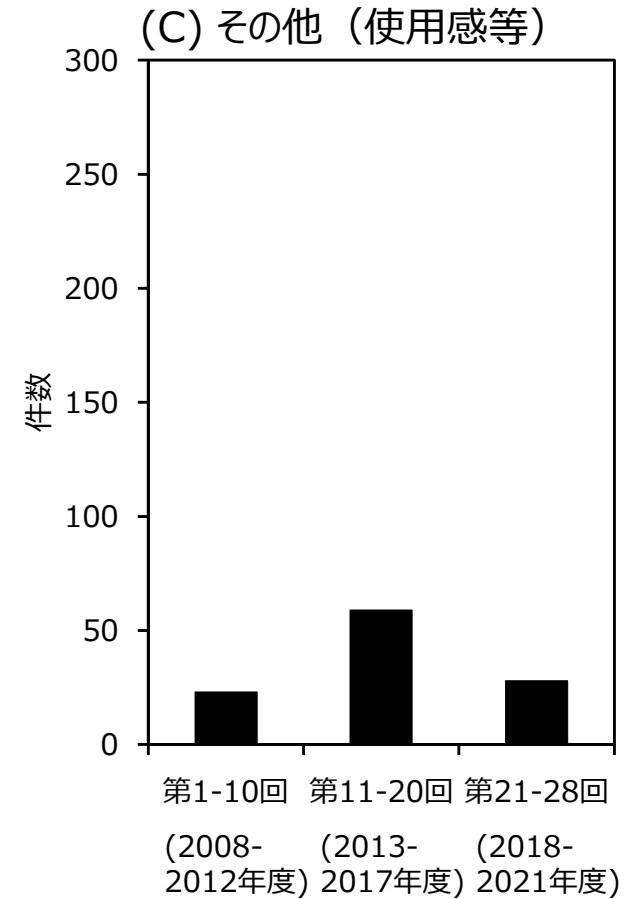
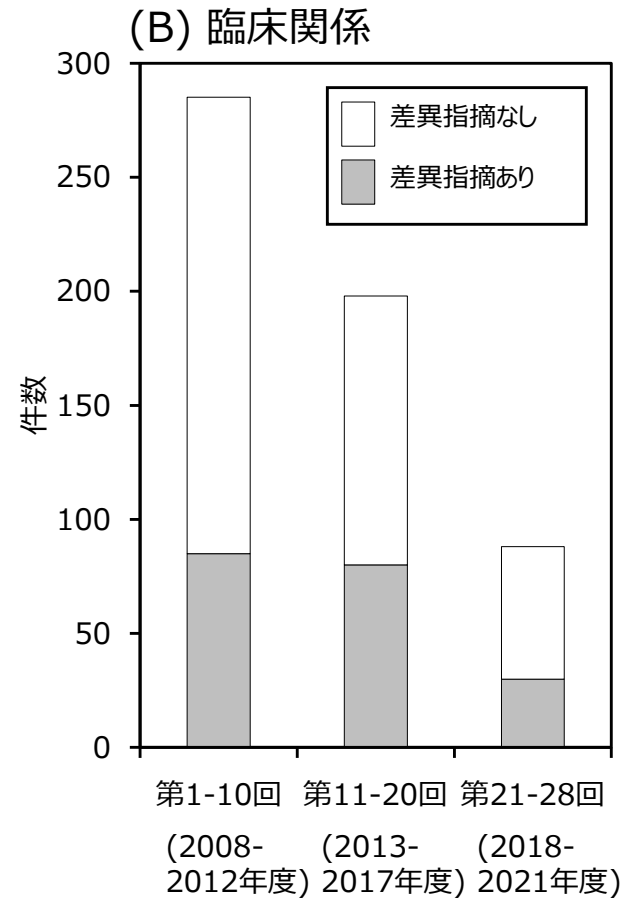
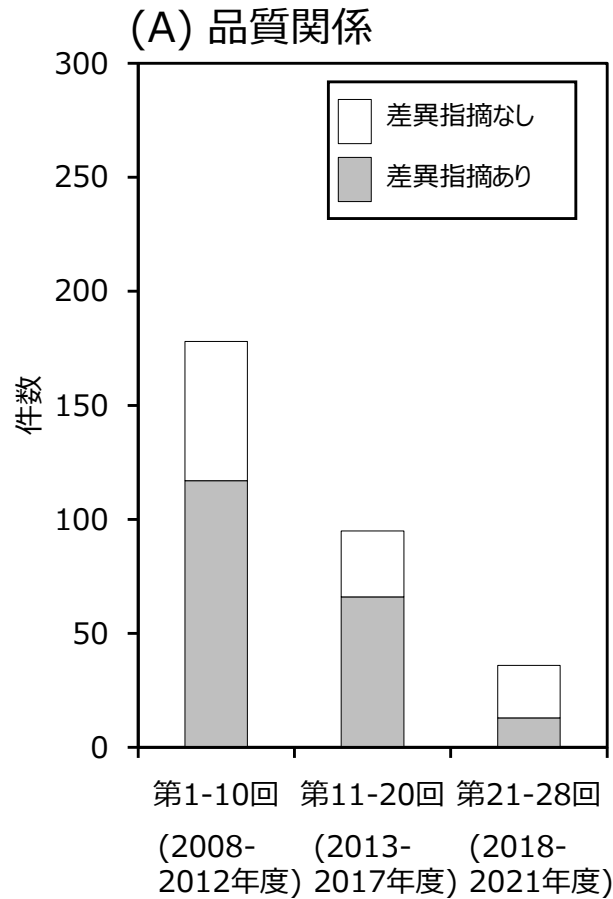
3-1. 本剤のような特殊な製剤が出てくる状況を踏まえ、品質を担保するための方法について検討すること。

- 各社より追加の規格および試験方法設定（案）が提案。
- 企業からの提案に対し、規格および試験方法設定にあたり、球形吸着炭WGから各企業へ以下の通り提言。製販より再度、規格および試験法（案）が報告され、WGにて一定の妥当性を確認。
 - ✓ インドール酢酸、トリプトファン、 α -アミラーゼ及びインドールを吸着指標とし、規格値を設定する。それ以外の物質は、任意で規定すること。
 - ✓ 試験条件は、製剤ごとに、物質量と溶媒量を設定し、混合方法を規定すること。
 - ✓ 混合時間については、適切に設定すること。
 - ✓ 残存濃度は%で規定すること。
 - ✓ 焼灼時間など、吸着能に影響を及ぼすと考えられる製造条件を承認書に記載すること。

【検討会、WGの結論】

- 上記を踏まえた厳格な規格及び試験方法（案）が提示された。
- 提案された方法（案）について、検討会およびWGにて一定の妥当性を確認した。
- 一部変更承認申請を経たのちに、新たな規格及び試験方法で管理されることとなった。

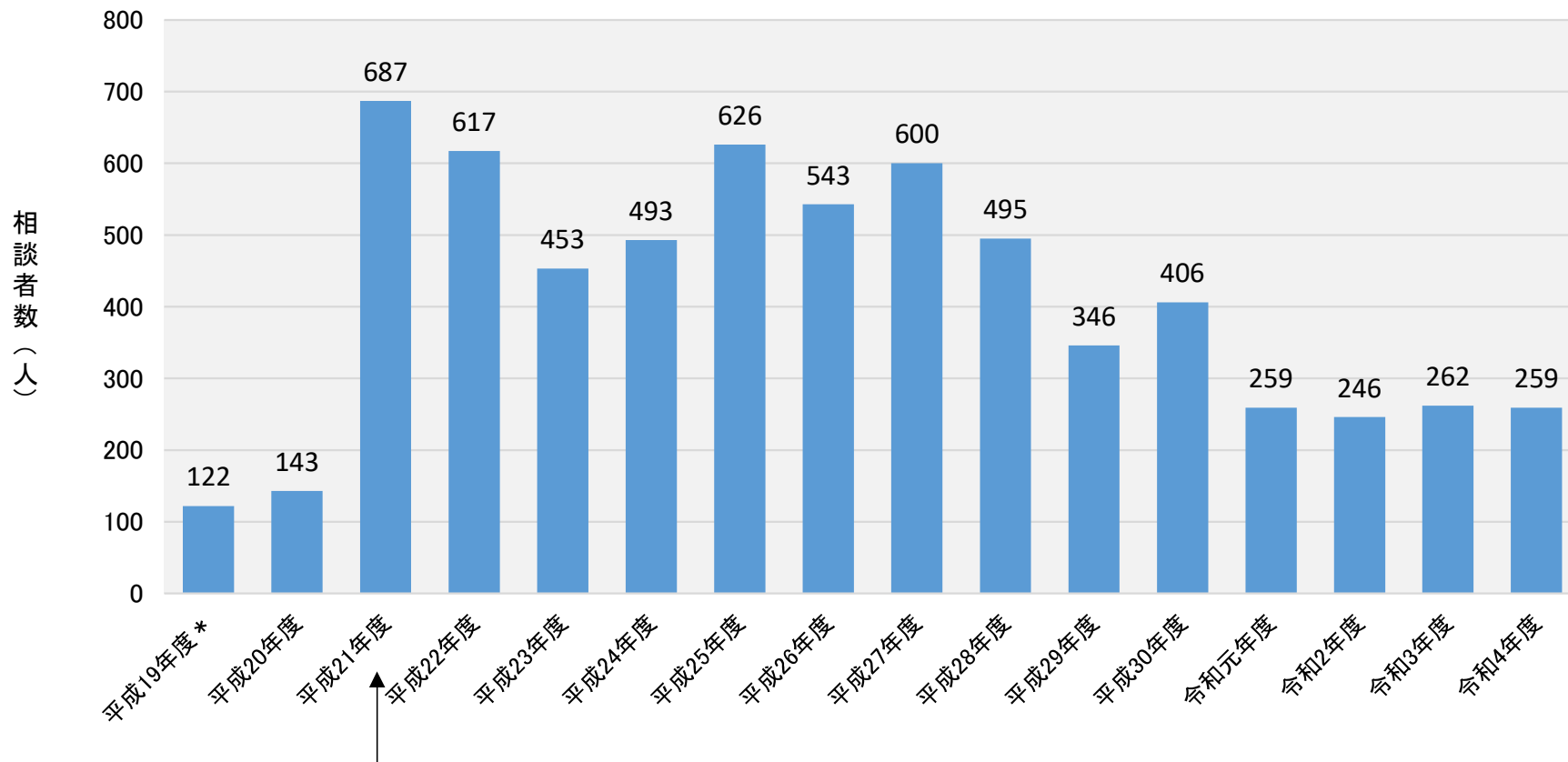
論文・学会報告件数の変化(5年/5年/4年単位)



PMDAお薬相談窓口への相談

■ 医薬品医療機器総合機構の「おくすり相談」によせられた相談内容のうち、後発品の品質に関する具体的な相談内容について検討

年度別相談者の推移 平成19年5月～令和5年3月



「国民健康保険における後発医薬品(ジェネリック医薬品)の普及促進について」
保国発0120001号(平成21年1月20日) 厚生労働省保険局国民健康保険課長通知の発出

* 平成19年5月から相談受付開始

相談内容の分類 令和2年度下半期～令和5年度上半期

分類	令和2年 下半期	令和3年 上半期	令和3年 下半期	令和4年 上半期	令和4年 下半期	令和5年 上半期
1. 漠然とした不安*	24	20	21	28	15	27
2. 効果不十分の疑い(自己判断を含む)**	5	2	4	3	4	3
3. 有害事象の疑い(自己判断を含む)**	5	6	8	5	6	6
4. 品質関連**	0	2	2	4	1	4
5. 添加物関連	0	4	3	0	0	1
6. 薬価	6	1	3	5	2	1
7. 診察・調剤報酬関連	1	0	1	1	1	2
8. 医薬品・メーカーの確認	19	23	33	25	37	29
9. 先発医薬品との違い	0	1	0	1	0	0
10. 適応症	1	1	0	1	3	0
11. 生物学的同等性	0	0	0	0	1	0
12. 後発医薬品への変更に関する相談	19	12	21	16	16	13***
13. 後発医薬品に係る相談の業務内容	0	0	1	0	0	0
14. その他(次のスライド参照)	74	47	69	49	50	39

注:複数の項目に分類される相談がある。

* 具体的な症状のない有効性・安全性への不安、安価であることや試験項目が少ないことへの不安など(製剤が不特定の相談を含む)

** 製剤が特定された相談 *** 後発医薬品を希望する相談 9件、先発医薬品を希望する相談 3件、薬局の対応への相談 21件

相談内容の分類：「その他」の内訳

分類	令和2年 下半期	令和3年 上半期	令和3年 下半期	令和4年 上半期	令和4年 下半期	令和5年 上半期	
ジェネリック医薬品に関する一般的事項	4	14	15	17	7	9	
内訳	ジェネリック医薬品とは	3	7	11	10	5	6
	オーソライズドジェネリックとは	1	6	4	6	1	1
	原料や製造所に関する相談	0	1	0	1	1	2
ジェネリック医薬品使用促進策に関する相談 <small>ジェネリック医薬品希望カード・シール、使用促進通知に関する相談 およびジェネリック医薬品促進通知策に関する意見等</small>	7	5	8	2	11	6	
バイオシミラーに関する相談	1	0	0	0	1	0	
ジェネリック医薬品が発売されていない医薬品に関する相談	5	2	4	1	5	3	
開発に関する相談	0	0	0	0	0	1	
行政処分報道を受けた不安、意見・苦情等	51	11	12	13	10	5	
安定供給問題に関する不安、意見・苦情等		6	28	14	12	5	
意見・要望・苦情等	6	10	6	4	6	13	

注：複数の項目に分類される相談がある。

安定供給問題に関するものは令和3年度上半期から集計を開始した。

タゾピペ配合静注用製剤中の変異原性不純物の調査-1

第21回検討会、PMDAの薬相談窓口

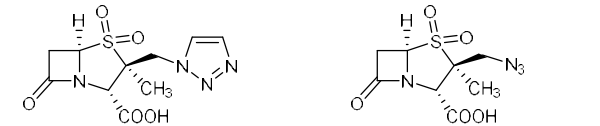
後発医薬品名	相談内容
<ul style="list-style-type: none">● タゾピペ配合静注用（論文では規格2.25、6社のメーカー名不明） （タゾバクタム・ピペラシリン水和物、薬効分類：主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの）	<p>病院薬剤師である。①ゾシン静注用の後発医薬品の採用を考えている。①の後発医薬品5品目のうち4品目に変異原性が認められたという情報があった。後発医薬品の安全性が心配である。</p> <p>※「Journal of Antimicrobial Agents」に論文In silico Evaluation of Impurities Found in Some Generic Drugs of Piperacillin/Tazobactam Fujimura Shigeruが掲載されている（ただし、6品目中5品目とある）</p>

製造販売業者等の見解

薬価収載されている全後発医薬品（10社28品目）について、詳細を調査中。

メモ

- タゾバクタム・ピペラシリンの配合剤、β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤、先発品はゾシン静注。
- タゾバクタムのアジド化合物（不純物A、図1）について、QSAR（定量的構造活性相関）を用いたin silico評価で、警告にあたる結果が示された報告。
- 後発医薬品はICH-M7（潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理）の対象外。



タゾバクタム

タゾバクタムのアジド化合物
(不純物A)

図1. タゾバクタムおよび不純物Aの構造式

タゾピペ配合静注用製剤中の変異原性不純物の調査-2

表1：潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類と管理措置

クラス	定義	提案される管理措置 (詳細は7項及び8項に記載)
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的な許容限度値以下で管理する
2	発がん性が不明の既知の変異原性物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性*であり、げっ歯類の発がん性データがない物質）	許容限度値（適切なTTC）以下で管理する
3	警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない	許容限度値（適切なTTC）以下で管理する、又は細菌を用いる変異原性試験を実施する 変異原性がない場合はクラス5 変異原性がある場合はクラス2
4	警告構造を有するが、試験によって変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物（工程中間体など）と同じ警告構造である	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性もしくは発がん性のないことを示す十分なデータが存在する	非変異原性不純物として扱う

ICH-M7 より

不純物Aに関する検討の経過

- ICH-M7に照らしクラス2またはクラス3と仮定。
- TTCは0.006%（60 ppm）
- 一部の後発品中の含量が、TTCを超過していることを確認。
- 国衛研によるQSARにおいても、警告構造を有することを確認。
- 各社のAmes試験で陽性を確認。
- トランスジェニック突然変異試験により、変異原性を示さないことを確認。
- 検討会において、不純物Aを非変異原性不純物として扱うこと（クラス5）について了承。

TTC：一日最大投与量から算出される管理に必要な閾値

配合坐剤（軟膏）からの絞り出し量-1

第23回検討会、PMDAの薬相談窓口

後発医薬品名

- ①強力ポステリザン（軟膏）
- ②ヘモポリゾン軟膏
（大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、その
他の痔疾用剤）

概要

①を②へ変更したところ、患者から量が少ないとの相談。薬局で実際に計量したところ、①の2 g 包装は1.6 g 出すことができるが、②の2 g 包装は1.3 g しか出すことができなかった。

製造販売業者等の見解

充填後、ウェイトチェッカーで全数質量検査を実施している。
チューブ製剤の場合、チューブの形や絞り方（慣れ）などで、実際に取り出せる量に違いが出てくることもある。
容器内のロス分につきましては、剤型上回避し得ない。
「通常1日1～3回適量を患部に塗布又は注入する」作用する量は塗布（又は注入）量の一部である。
今後も同様の事例の発現に留意し、情報収集に努める。

検討会での方針

痔疾治療剤である大腸菌死菌・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。

配合坐剤（軟膏）からの絞り出し量-2

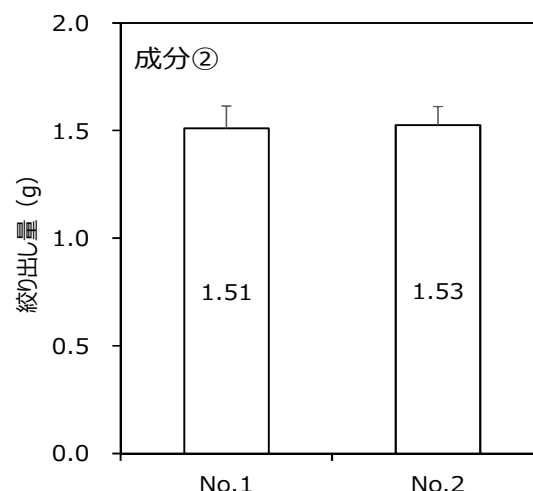
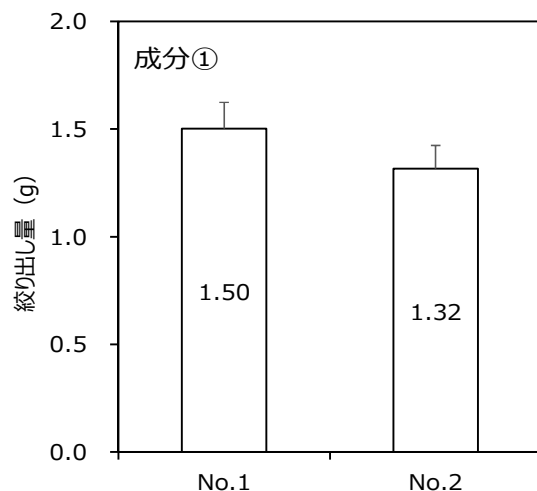
第24回検討会
資料24-7

- 相談のあった製剤の他、用法としてノズル部分を肛門内に注入する旨の記載があり、後発品が存在する合計2品目（4製剤）を選定。

- お薬相談に寄せられた結果のため、試験方法は不明。

表1. 製剤リスト

成分	製剤No.	製品名	製造販売元	包装表示量
① 大腸菌死菌浮遊液 ヒドロコルチゾン	No.1	強力ポステリザン（軟膏）	マルホ(株)	2 g
	No.2	ヘモポリゾン軟膏	ジェイドルフ製薬(株)	2 g
② ヒドロコルチゾン フラジオマイシン硫酸塩 ジブカイン塩酸塩 エスクロシド	No.1	プロクトセデイル軟膏	EAファーマ(株)	2 g
	No.2	ヘモレックス軟膏	ジェイドルフ製薬(株)	2 g



平均値±SD, n = 25 (5本/名、5名)

成分①

- 後発品から絞り出された薬物量は先発品と比較して約12%少なかったが、相談に寄せられた差よりは少なかった。
- チューブを切開し、内容物全量の重量を評価したところ、いずれも2 g以上あることを確認（No.1: 2.05 g, No.2: 2.03g, n = 3）。

成分②

- 絞り出された薬物量は、先後発品で同程度。
- 実際の使用時の絞り出し量は、容器の持ち方等によっても変動すると考えられる。

医薬品医療機器総合機構のお薬相談窓口

The screenshot shows the PMDA website interface. At the top, there is a navigation bar with the PMDA logo and name in Japanese and English. Below this, there are search and utility buttons. A main navigation menu includes categories like 'Safety Information', 'Medical Products', and 'Medical Devices'. A secondary menu offers navigation by user type: 'General', 'Medical Professionals', 'Academy', and 'Business'. A horizontal menu highlights 'Safety Countermeasures Business'. The breadcrumb trail indicates the current page is 'Quick Consultation Window' under 'Safety Countermeasures Business'.

安全対策業務

- 安全対策業務の概要
- 副作用・不具合等情報の収集・整理業務
- 安全対策の検討・実施に関する相談(企業向け)
- 調査・分析業務(疫学調査等)
- MID-NET
- 情報提供業務
- 患者・一般の方からの相談窓口
 - くすり相談窓口**
 - くすりQ&A
 - 知っておきたい薬の知識
 - くすり相談の受付状況
- 医療機器相談窓口

くすり相談窓口

PMDAでは、医師から処方されたくすり(医療用医薬品)や薬局などで購入するくすりに関するご相談を電話にて受付けております。

なお、通話内容につきましては、正確な記録及び内容の再確認、サービス向上などの観点から録音させていただきますので、あらかじめご了承ください。

くすり相談窓口

<電話相談窓口> 03-3506-9425 月曜日から金曜日(祝日・年末年始を除く) 午前9時から午後5時

自動音声でご案内いたしますので、ガイダンスに従って、初めに「1」、次に「1」をプッシュしていただきますよう、よろしくお願いいたします。

(注)電話番号をよく確かめておかけください。間違い電話により、多大な迷惑を被る方がいらっしゃいます。

くすりの効果効果、飲み合わせ、飲み方・使い方などのご相談に、専任の相談員がお答えします。ジェネリック医薬品及びバイオシミラーについては、患者・一般の方のほか、医療従事者からの品質・有効性・安全性に関するご相談も受付けております。

ただし、診断や治療など医療行為に関するご質問や、医療機関・薬局の対応への苦情には対応しておりませんので、予めご了承ください。

検討会に設置されたワーキンググループ（WG）

■ 製剤試験WG

- 製剤の溶出試験、純度試験を中心とした検討

愛知県衛生研究所

東京都健康安全研究センター

大阪健康安全基盤研究所

富山県薬事総合研究開発センター

神奈川県衛生研究所

兵庫県立健康科学研究所

京都府保健環境研究所

福岡県保健環境研究所

埼玉県衛生研究所

国立感染症研究所

静岡県環境衛生科学研究所 国立医薬品食品衛生研究所

- 先発製剤との同等性確保を重視
- 公的規格が設定されていない項目も含めて検討

■ 課題毎のWG

- 臨床、大学、行政、国立衛研のメンバーで構成
- 球形吸着炭WG
- イトラコナゾールWG 等

原薬・製剤の純度評価

- 後発医薬品の注射剤は、一部を除き先発品と同様の不純物規格が設定され管理されている。
- 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後発品の積極使用を躊躇する代表的な要因。
- 先発品、後発品の純度を詳細に比較し、評価対象としたほぼ全ての注射剤は製剤または原薬の純度規格を満たした。また多くの後発品の不純物の種類と量は先発品と同程度であった。

(試験を実施した主な製剤)

イオパミドール注射液、エルカトニン注射液、注射用オザグレルナトリウム、ガベキサートメシル酸塩注射用、シスプラチン注射、注射用ナファモスタットメシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩注射液、注射用バンコマイシン塩酸塩、リトドリン塩酸塩注射液など

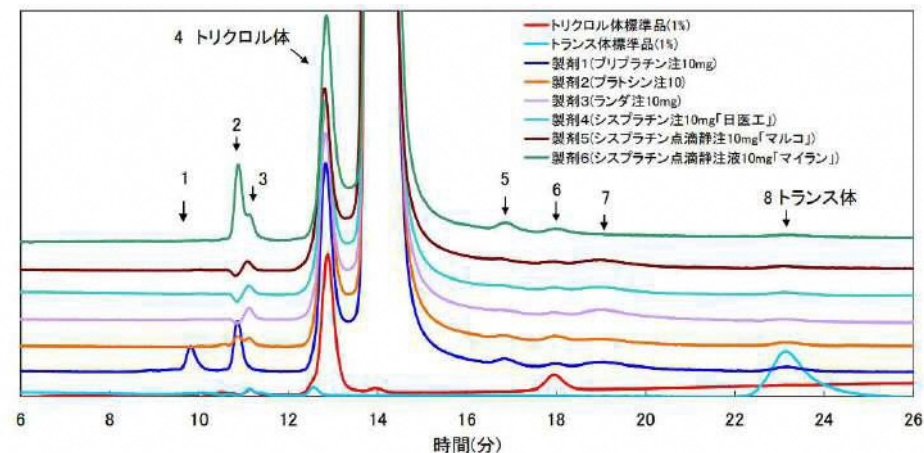


図2 標準溶液とシスプラチン注射剤の HPLC クロマトグラム

純度に課題が認められた リトドリン塩酸塩注射液

○ リトドリン塩酸塩注射液の2製剤で、他に比べ高濃度の不純物が見られた

表3 第2回ジェネリック医薬品品質情報検討会で報告された試験結果

(第2回検討会)

表27 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合%

Peak No.	1	2	3	4	5*	6	7	8	9	10**	11	12	トレオ体 以外合計
Retention time (min)	2.39	2.62	3.11	3.70	4.23	5.86	6.45	7.47	7.66	13.73	20.47	27.79	
ウテメリン注50mg	-	-	-	0.01	0.01	-	-	-	-	0.01	-	0.01	0.02
リトドリン注「科薬」	-	0.00	0.00	0.01	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.13
ルテオニン注	-	0.01	0.00	0.05	0.04	0.03	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.19
リメトラーク点滴静注液50mg	-	-	-	0.01	0.04	0.02	0.01	-	0.01	0.03	-	0.07	0.15
ウテロトップ注	0.00	0.15	0.02	1.06	0.08	0.04	0.01	-	0.01	0.10	0.03	0.01	1.40
リトドール点滴静注液50mg	0.00	0.00	-	0.03	0.04	0.02	-	0.01	-	0.02	0.03	0.03	0.17
ピロスデン静注液50mg	-	0.01	-	0.04	0.01	-	-	-	-	0.32	0.04	-	0.10
ウテメナル点滴静注液50mg	-	0.00	-	0.01	0.04	0.01	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.11
リンドルフ注	0.02	0.04	0.02	0.29	0.12	0.02	0.05	0.05	0.06	0.35	0.05	0.08	0.81
ウテロン注	0.00	0.01	0.02	0.03	0.01	-	-	-	-	0.28	0.04	0.01	0.11

* チラミン体

** トレオ体



- メーカーによる原因検討により、加熱滅菌過程での亜硫酸イオン付加が示唆された
- 原薬の供給先変更や工程の改善

(第11回検討会)

表2 リトドリン注射液のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7**	8	9	トレオ体 以外合計
Retention time (time)	3.2	3.7	5.0	6.4	6.8	7.9	11.9	24.1	27.2	
ウテメリン注50mg	-	0.02	0.01	0.01	-	0.01	0.05	0.02	0.06	0.12
ウテロトップ点滴静注液50mg	0.02	0.02	0.01	-	0.01	0.01	0.01	0.03	-	0.11
リトドリン塩酸塩点滴静注液50mg「日医工」	0.02	0.02	0.01	-	-	-	0.01	0.03	-	0.08

** トレオ体

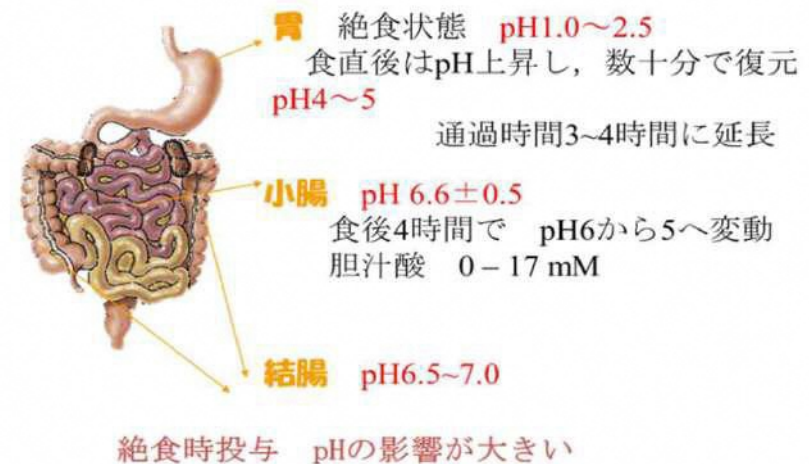
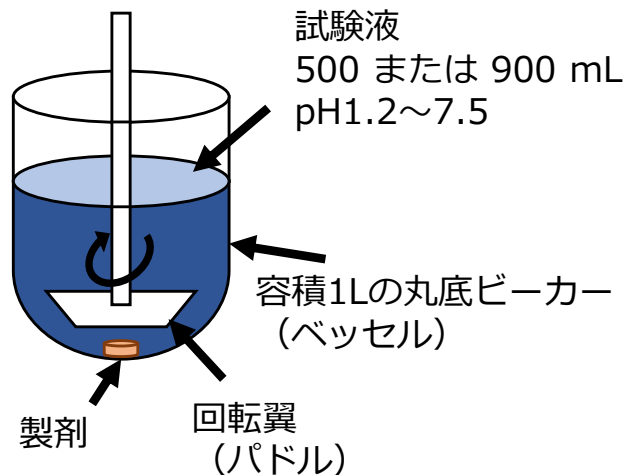
- 市販製剤における当該不純物の減少を確認した
- 臨床関係の情報について、引き続き情報収集を行う

溶出プロファイルの評価による同等性の継続的確保

- 経口固形製剤は長期間にわたる製造と販売において、原薬や添加剤の特性のばらつきや製造工程の規定の範囲内でのばらつきにより溶出挙動が変動する可能性。
原薬：粒子径
添加剤：物性、粒度
製造工程：造粒、打錠、製造装置、温度、湿度
- 溶出挙動の変動や、有効性の欠如を示唆する報告のあった品目製剤、または別途、治療領域別に品目を選定し、試験を実施。
- 「主薬が消化管内で同様の速度で溶出すれば、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」と考えられることから、溶出試験を活用して製剤の特性を長期的に管理。

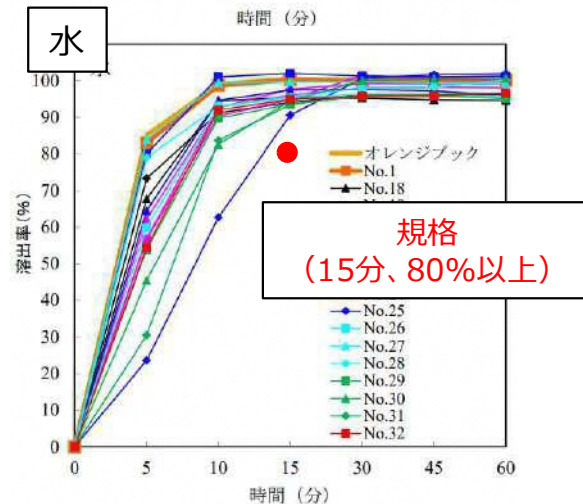
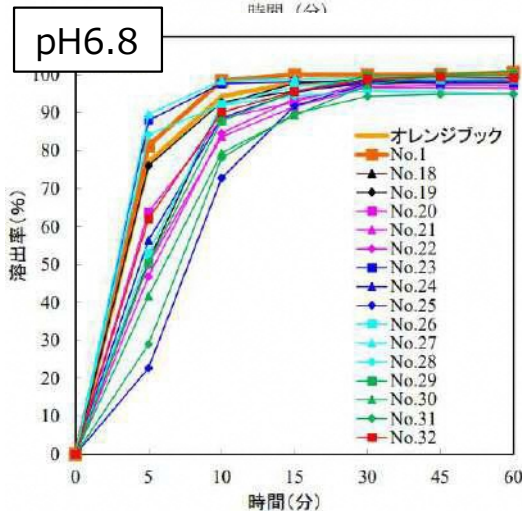
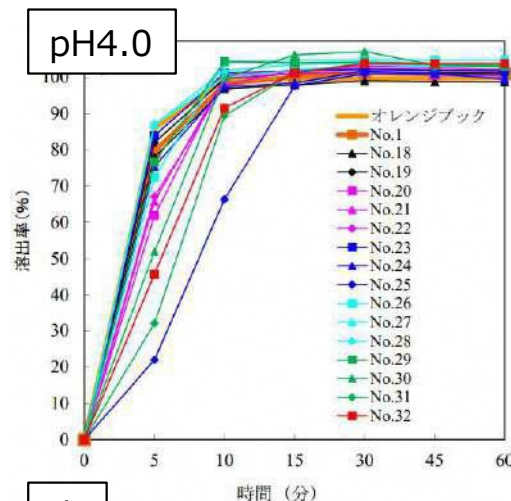
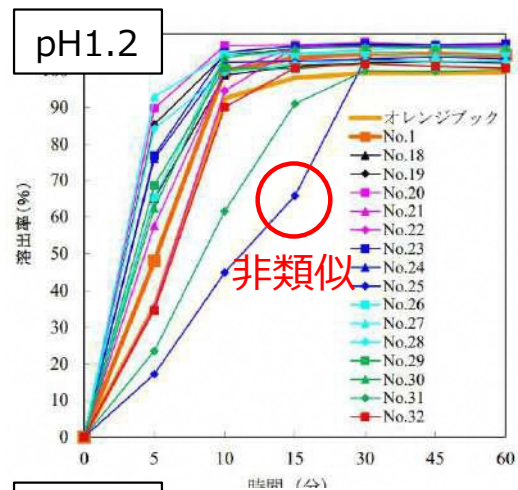


溶出試験装置の例（パドル法）

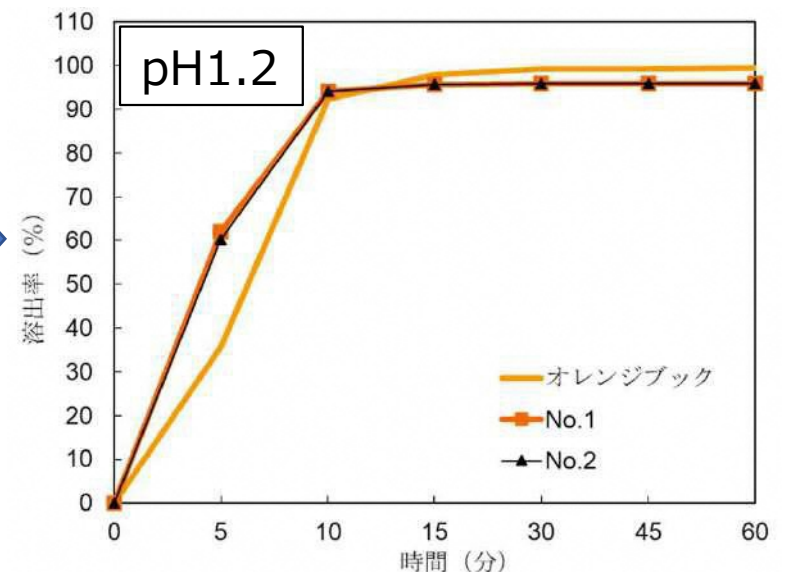


ゾルピデム酒石酸塩錠5mgの例

- 先発製剤と溶出挙動を f_2 関数で評価（溶出規格よりも厳しい自主基準で管理）
- 溶出挙動が異なる（非類似）と判定された製剤はメーカーで改善。（製造工程のパラメータ及び工程内管理項目を適格化し、素錠の崩壊遅延を改善）



改善後の製剤を再試験で確認



課題が指摘された製剤の改善状況の確認

第28回、資料28-6より

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	第28回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール
第11回 (平成25年10月17日)	ベザフィブラート徐放錠200mg「武田テバ」 (旧販売名：ベスタリットL錠200mg) (ベザフィブラート徐放錠、No. 6)	テバ製薬(株) →武田テバファーマ(株)	pH6.8の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。打錠圧を検討する。	製造条件の検討により改善は完了いたしました。改善品は、ロットFA0045(市場出荷判定日：2020/12/11)以降のロットになります。 改善完了
第15回 (平成27年9月8日)	ロラタジン錠10mg「サワイ」 (ロラタジン錠、No. 15)	沢井製薬(株)	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製造方法等の見直し及び試験法の見直しを行う。	前回の検討で類似が確認できたロットの経時的な変化を確認したところ、成り行き室温1Mの時点で溶出が先発品に対し非類似となったため、2021年6月供給予定品は改善条件での製造には至らなかった。これまでの検討結果をもとに糊の調製方法と練合条件をさらに改善し、生産スケールでの製造を行った。その結果、イニシャル時点及び成り行き室温保管6M時点におけるpH3.0での溶出挙動は、同製剤のイニシャル値及び標準製剤と比較して類似の範囲内であることを確認した。この結果から、当該製造条件で製造された製品は一定の改善がされているものと考えており、次回生産(2022年9月供給)に適用する予定である。 改善完了
第21回 (平成30年9月5日)	バラシクロビル錠500mg「ツルハラ」 (バラシクロビル錠、No. 26)	鶴原製薬(株)	pH1.2, 5.0, 水の試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。	錠剤間のばらつきがあることから、調査と改善の検討を行う。	製品の注文が無く2021年も本品の製造がありませんでした。そのため、改善には至っていない状況であります。 検討中

試験製剤数と品質課題への対応状況

- これまでの検討会において品質に課題が認められた製剤について、各メーカーの対応状況を確認するとともに、改善後の市販製剤の品質を再試により確認。

製剤試験ワーキンググループ実施製剤数と品質課題への対応状況（令和5年1月時点）

試験項目	試験製剤数 (成分数)	うち課題が指摘 された製剤数	指摘された課題への対応状況	
			改善対応済	薬価削除*
溶出試験	1776 (133)	62	36	26
純度試験	127 (15)	2	2	0
定量試験	30 (3)	1	1	0
含量均一性試験	72 (4)	0	—	—
成分含量比試験	13 (1)	0	—	—
合計	2018 (156)	65	39	26

*検討会報告時

内容

1. 後発医薬品

1-1. 後発医薬品とは

1-2. 品質確保に向けた取り組み

1-2-1. ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会

1-2-2. 後発医薬品品質確保対策事業

2. バイオシミラー

3. 後発医薬品の品質に関する情報提供

4. 公的試験法と基準策定

5. まとめ

一斉監視指導による品質試験(一斉試験)

後発医薬品品質情報提供等推進事業

- 後発医薬品の品質の信頼性のさらなる向上を図るため、学会発表等やPMDAの後発医薬品相談窓口寄せられた意見等について、

概要

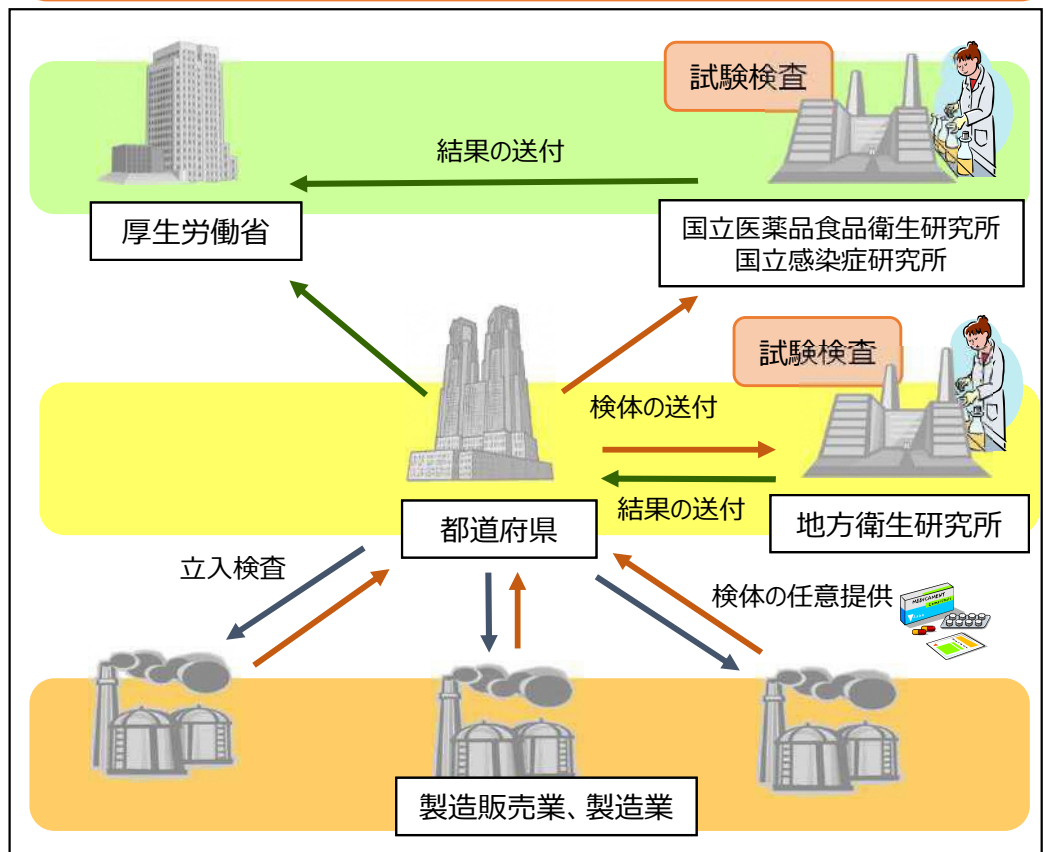
- ❑ 不良な医薬品等の発見や管理体制などの統一的な**監視指導**が目的
- ❑ 広範な医薬品が試験対象
- ❑ 毎年一定期間を設けて厚生労働省と都道府県等が連帯して実施
- ❑ **承認規格への適合判定**を行う
- ❑ 不適合には薬事法上の対応

の概要等を
で公表

地方衛生研究所

後発医薬品品質確保対策事業

- 先発医薬品と後発医薬品の同等性を確保するため、一斉監視指導において、立ち入り検査によるGMPの指導を行うとともに、**品質確認のための試験検査**を実施（約400品目/年→900品目/年）。



「後発医薬品品質確保対策事業」による一斉試験

- 都道府県、感染研、国衛研で年間約900品目（うち国衛研は300品目/年）
 - 市場に流通している後発医薬品を入手し、規格試験を実施。
 - 令和元年度よりバイオシミラーも試験対象
 - R3年度試験（48有効成分552品目）
 - 溶出試験：31有効成分379品目
 - 崩壊・定量・純度・力価試験：16効成分169品目
 - バイオ後続品：3有効成分4品目。
- （一部抜粋）

表 1. 試験項目及び検査結果のまとめ

	成分名	規格	試験項目	品目数	適合数
1	アラセプリル	12.5mg錠	溶出試験	3	3
		25mg錠	溶出試験	4	4
		50mg錠	溶出試験	2	2
2	イミダフェナシン	0.1mg錠	溶出試験	13	13
3	イミダプリル塩酸塩	2.5mg錠	溶出試験	12	12
4	イリノテカン塩酸塩水和物	40mg 2mL瓶	定量試験	9	9
		100mg 5mL瓶	定量試験	9	9
5	エリスロマイシン	200mg錠	力価試験	1	1
6	エリスロマイシンステアリン酸塩	200mg錠	力価試験	1	1
7	オザグレルナトリウム	20mg瓶/筒	定量試験	8	8
		40mg瓶/筒	定量試験	9	9
		80mg瓶/筒/袋	定量試験	10	10
8	オフロキサシン	15mg瓶	定量試験	13	13
9	ガランタミン臭化水素酸塩	4mg錠	溶出試験	10	10
		8mg錠	溶出試験	10	10
		12mg錠	溶出試験	10	10
10	カリジノゲナーゼ	25単位錠	崩壊試験	6	6

一斉試験の検査実績（H20-R3年度）

試験項目ごとの適否品目数

	適合	適合 (注釈付き)	不適合	判定不能 ^{b)}	総数
溶出性	6599	18	15	7	6639
定量・力価	1543	8	5	2	1558
その他 ^{a)}	405	0	0	0	405
総数	8547	26	20	9	8602

^{a)}崩壊試験、含量試験、確認試験、エンドトキシン試験、生物活性試験など

^{b)}試験期間中に使用期限が切れる等の理由で、適否判定をできなかったもの

* 適合(注釈付き)：都道府県等の試験では規格外（OOS）であったが、製販による再試験では適合。立入調査で問題がないことを確認の上で、最終的に“適合”と判定。

不適合または適合(注釈付き)となった場合の対応

- 都道府県の調査で不適合 → 製販に同ロット参考品の再試験を指示。
 - 製販の試験でも不適合 → 製品の自主回収と品質低下の原因究明
 - 製販の試験では適合 → 製販のSOPの確認など、両者で試験結果が異なった原因を調査。
- 判明した主な原因（溶出試験の場合）
 - 試験結果が規格値付近であった
 - 試験機関差により結果が異なった可能性。
 - 容器やフィルターへの薬物吸着発生が疑われた
 - 適切な器具等を選定することで改善。
 - 細粒剤を投入時、製剤がダマになってしまう傾向があった
 - 少しずつ投入することで改善。
- 管理状況（SOPや記録）を都道府県による立ち入り調査により確認
- 改めて一斉試験、もしくは製剤試験WGにて再試験

内容

1. 後発医薬品

1-1. 後発医薬品とは

1-2. 品質確保に向けた取り組み

2. バイオシミラー

2-1. バイオシミラーとは

2-2. バイオシミラーに関する試験結果と文献報告

3. 後発医薬品の品質に関する情報提供

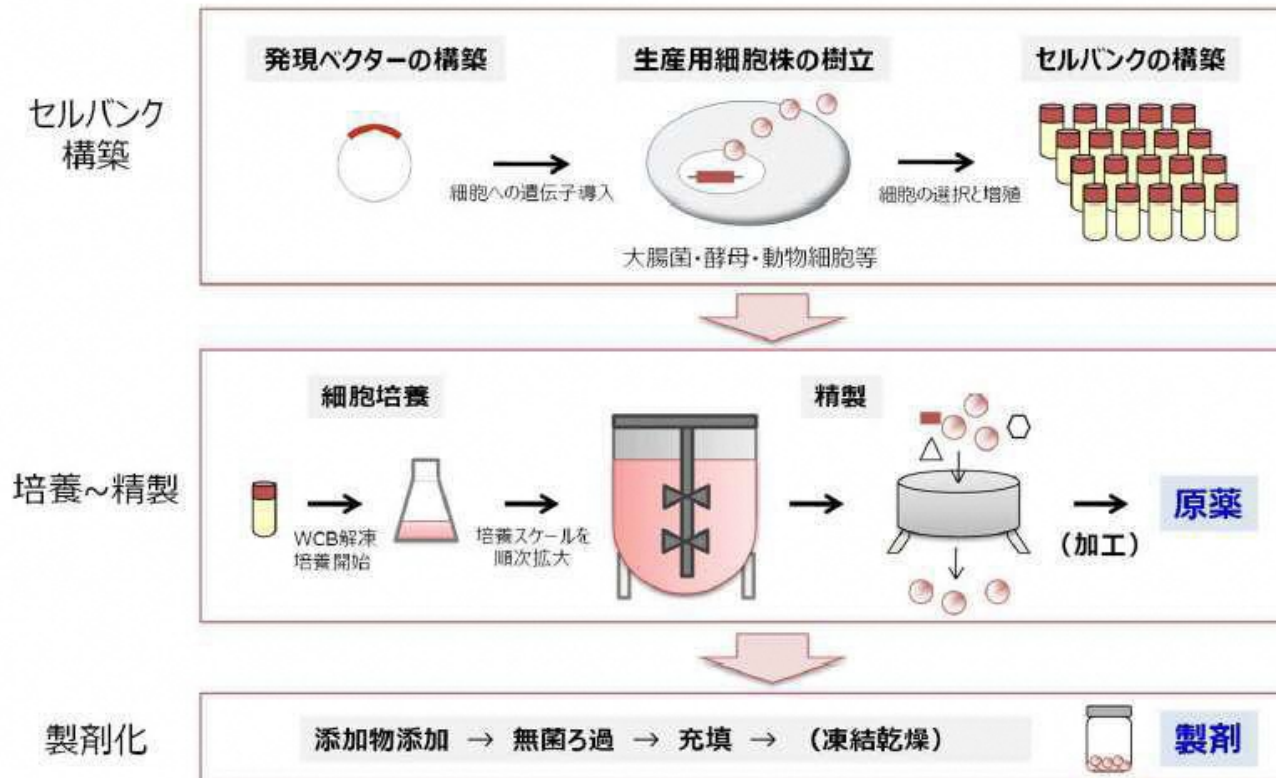
4. 公的試験法と基準策定

5. まとめ

バイオシミラー医薬品とは

バイオ医薬品 = バイオテクノロジー応用医薬品

- 遺伝子組換え技術
- 細胞培養技術



(図表) 石井明子「バイオ医薬品の製造技術」(西島正弘・川崎ナナ編『バイオ医薬品』(株)化学同人、第1版、2013年) p.22より国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部が作成

バイオシミラー（バイオ後続品）とは

国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と**同等／同質の品質、安全性及び有効性**を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品

「同等性／同質性」とは、先行バイオ医薬品に対して、バイオ後続品の品質特性がまったく同一であることを意味するのではなく、品質特性において類似性が高く、かつ、**品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できる**ことを意味する

『バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針』より（薬食審査発第 0304007号, 平成21年3月4日）

バイオシミラーの承認時に必要な資料の比較

分野	項目	*新薬	**後発薬	バイオシミラー
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	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等	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	○	×	○

『医薬品の承認申請について』(H26, 薬食発1121第2号) および『バイオ後続品の承認申請について』(H21, 薬食発 50 0304004号) をもとに作成, *新有効成分含有医薬品、**その他医薬品に該当、△は個々の医薬品ごとに判断される

バイオシミラーの品質に係る文献等の調査

- 日本医薬情報センター (JAPIC) の医薬品情報データベースより、日本バイオシミラー協議会の文献調査プロジェクトにおいて、品質、臨床（副作用等）の文献、学会報告を調査。
- 品質課題等を指摘する報告に関しては、会員会社（一部会員外）の見解を求めるとともに、詳細が不明な文献等については著者等に照会を行い、詳細なデータの提供等を依頼。

文献検索：JAPIC医薬品情報データベースに収載された国内の関連文献及び学会報告（査読の有無にかかわらず、すべて収集）

(1) 品質関係（「バイオシミラー」と同義のキーワード」と「品質」に係るキーワード」のどちらも含む文献）

実際の検索式：(バイオシミラー+バイオ後続品)*(品質)*(品目名（日本語）+品目名（英語）)#総説

(2) 臨床（安全性・有効性）関係（「バイオシミラー」と同義のキーワード」と「臨床の有効性」「臨床の安全性」「臨床の副作用」と同義のキーワード」のどちらも含む文献）

実際の検索式：(バイオシミラー+バイオ後続品)*(有効性+安全性+副作用+臨床)*(品目名（日本語）+品目名（英語）)#総説

バイオシミラーの品質等に係る文献調査結果の例-1

第27回検討会

臨床-論文報告

1-2 臨床 (1文献)

1-2-1 論文 (1文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要点	関連会社又は日本バイオシミラー協議会の評価と対応
27-121-01	関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオシミラーから別のバイオシミラーへ切り替えた場合の有効性と安全性: Efficacy and safety of the switch from etanercept biosimilar to another biosimilar in patients with rheumatoid arthritis	松野 博明(松野リウマチ整形外科) 臨床リウマチ 32(3)245-250	2020.9	関節リウマチ治療にバイオシミラーが使われるようになってきている。多くの臨床研究は先発の生物学的製剤からバイオシミラーに切り替えても効果や安全性に問題がないことを立証している。しかし、 バイオシミラーから別のバイオシミラーに切り替えた研究は未だない 。そこでエタネルセプト BS1 (ETN-BS、開発コード: LBEC0101) で12週以上治療し DAS28-CRP が寛解した症例 102 例を対象に、別の ETN-BS (開発コード: YLB113) に変更し 12 週以上経過した症例を解析した。その結果 ETN-BS を別の ETN-BS に変更しても寛解は維持された 。しかし、 9 例で元の ETN-BS に再変更を余儀なくされた 。理由は 針の刺入痛 6 例、全身の掻痒感 2 例、針刺入部局所発赤 1 例 であった。このことからバイオシミラー間で有効性に違いはないが、有害事象の出現に違いがあることが示された。バイオシミラーを他のバイオシミラーに切り替えるには注意が必要である。	<p><対象となったバイオシミラー製品></p> <p>エタネルセプト BS「MA」 (エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1])</p> <p>エタネルセプト BS「TY」 (エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 2])</p> <p>論文中で問題があると指摘されたのは、「後続 2」</p> <p>(対象製品記載の根拠: 後続 2 については、著者への問い合わせの結果)</p> <p>○エタネルセプト BS1 から BS2 に切り替えた際の有害事象の出現の違いを指摘した論文である。</p> <p>○企業見解を求めたところ、以下の回答を得た。</p> <p>【当該企業 (株式会社 陽進堂) の見解】</p> <p>針刺し時の痛みについては、客観的な指標を基に定量比較することは難しく、また多くの因子が絡み合っているものと考えられるため明確な原因については不明であるが、当該文献中に指摘があるとおり、針の太さの違い及び添加物であるクエン酸緩衝液の濃度が影響しているとの報告がある。</p> <p>全身掻痒及び注射部位の発赤については、本品の添付文書にも記載されているとおり、本製剤の投与により発生することが確認されている有害事象であるが、いずれも本品による過敏症状が原因と推察される。</p> <p>当該文献中でも指摘があるとおり、本品及び比較対象となる BS-1 製剤の有効成分であるタンパク質は、全く同一の</p>

■ エタネルセプトバイオシミラー間の切り替え時の有害事象

■ 有効性に差異があるものではないが、バイオシミラーの切替時には注意を要する。

バイオシミラーの品質等に係る文献調査結果の例-2

第28回検討会

臨床-学会報告

<p>28-122-02</p>	<p>胃癌患者に対するトラスツズマブ療法初回導入時における先行バイオ医薬品とバイオ後続品の Infusion Reaction の発現状況の調査</p> <p>G202102890</p>	<p>日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021 仲田 浩成(九州がんセンター)</p>	<p>2021.3</p>	<p>【目的】バイオ後続品は先行バイオ医薬品（以下、先行品）と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として開発されている。2018年8月にトラスツズマブ BS 点滴静注用「NK」（T-mab 後続品）が発売され、2018年11月に当院採用薬となった。T-mab 後続品は国際共同第Ⅲ相試験の対象である乳がん患者のデータ外挿により胃癌の適応を取得しているため、胃癌患者での使用経験に関する情報が少ない。そこで、今回トラスツズマブ先行品（T-mab 先行品）と T-mab 後続品との Infusion Reaction (IR) 発現状況について調査したので報告する。</p> <p>【方法】2017年1月から2020年8月にトラスツズマブの初回導入となったHER2陽性胃癌を対象と、レトロスペクティブに調査を行った。調査項目は年齢、性別、併用レジメン、IRの発現の有無およびそのGrade（CTCAE v4.0-JCOG）、前投薬投与の有無とし、初回前投薬を使用した症例は除外した。</p> <p>【結果】対象患者は T-mab 先行品;19名(男/女=14/5)、70(35-79)歳であり、T-mab 後続品;17名(男/女=12/5)、71(55-88)歳であった。IRの状況としては先行品群 Grade1(2例)、Grade2(2例)、後続品群 Grade1(2例)、Grade2(7例)であり、主な症状は発熱、悪寒であった。IR発現症例においては、前投薬の使用状況により2回目以降は発現していなかった。</p> <p>【考察】T-mab 後続品においてIRが発現した症例が多かったが、統計学的な有意差は見られなかった(p=0.0899)。T-mab 後続品のIR症状は軽微なものが多く、投与の一時中断やNSAIDs、抗ヒスタミン薬等を使用することでIRの発現はコントロール可能と考えられた。今後より多くのデータ</p>	<p><対象となったバイオシミラー製品></p> <p>トラスツズマブ BS 「NK」（トラスツズマブ（遺伝子組換え）[トラスツズマブ後続1]）</p> <p>（対象製品記載の根拠：使用製品の記載あり）</p> <p>○統計学的な差はみられなかったもののバイオ後続品において Infusion Reaction の発現症例が多かったとの報告である。</p> <p>○著者見解を求めたところ、以下の回答を得た。</p> <p>今回の単施設での限られたデータからは、T-mab 後続品が T-mab 先行品に比べて Infusion Reaction の発現頻度が高い傾向がみられました。発表スライドにも記載していましたが、発現した Infusion Reaction は Grade2 以下の発現であり、臨床胃癌における T-mab 後続品の使用は許容できるものと考えております。また、症例数が少なかったことも今回の結果（頻度）に影響していると考えており、症例数を増やしてさらなる検証が必要と考えております。</p> <p>医療経済の側面からもバイオシミラーが先行品の7割の薬価であり、本調査の結果は使用を抑制するものではなく、臨床では許容範囲内と考えております。</p>
------------------	--	---	---------------	--	---

■ トラスツズマブ製剤の切り替え時の Infusion reaction

■ Infusion Reactionの発現頻度が高い傾向がみられたものの、症例数が少ないため、更なる検証が必要。

「後発医薬品品質確保対策事業」におけるバイオシミラーの評価

- 令和元年度よりバイオシミラーも試験対象
- 国立衛研・生物薬品部にて検討
- 全て各社の承認書に従う

	検査品目	品目数	試験項目	試験結果
R1	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	2 製品	生物活性試験	適
R2	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	1 製品	生物活性試験	適
	トラスツマブ（遺伝子組換え）	2 製品	単量体及び高分子量分子種	適
	リツキシマブ（遺伝子組換え）	2 製品	サイズバリエーション	適
R3	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	1 製品	不溶性微粒子	適
	エタネルセプト（遺伝子組換え）	2 製品	生物活性試験	適
	トラスツマブ（遺伝子組換え）	1 製品	純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー）	適
R4	アダリムマブ（遺伝子組換え）	3 製品	純度試験（陽イオン交換HPLCまたはサイズ排除クロマトグラフィー）	適
	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	1 製品	生物活性試験	適
	エタネルセプト（遺伝子組換え）	1 製品	生物活性試験	適

内容

1. 後発医薬品

1-1. 後発医薬品とは

1-2. 品質確保に向けた取り組み

2. バイオシミラー

2-1. バイオシミラーとは

2-2. バイオシミラーに関する試験結果と文献報告

3. 後発医薬品の品質に関する情報提供

4. 公的試験法と基準策定

5. まとめ

報検討会の試験・評価結果の公表

- 品質情報検討会の試験・評価結果は、国衛研とPMDAのホームページで公表
- 更新時はメディナビでの配信



http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-3.html

試験製剤一覧

- 添付文書検索 (独) 医薬品医療機器総合機構のHPへ
- ジェネリック医薬品関連文庫検索 (日本ジェネリック製薬協会のHPへ)

一般名	先薬品名	試験製剤リスト	試験項目	詳細
アカルボース錠 <i>New!</i>	グルコバイ錠	●	溶出	●
アカルボースOD錠 <i>New!</i>	グルコバイOD錠	●	溶出	●
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	テノミン錠	●	溶出	●
アマンタジン塩酸錠	ジメトレル錠	●	溶出	●
アミオダロン錠	アムロロン錠	●	溶出	●
アムロピジンベシル酸塩錠	アムロジン錠	●	溶出	●
イオバミドール注射液	イオバミロン注	●	純度	●
イトラコナゾールカプセル	イトリゾールカプセル	先薬品のみ	その他	●

製剤の一覧

表4 アカルボース錠製品リスト

製剤No.	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限
No.1	グルコバイ錠100mg	バイエル薬品(株)	JPR2171	2014.04
No.2	アカルボース錠100mg「タイヨー」	大洋薬品工業(株)	AJ6095	2014.11
No.3	アカルボース錠100mg「BMD」	(株)ピオメディクス	1F1	2014.05
No.4	アカルボース錠100mg「JG」	日本ジェネリック(株)	9290	2013.08
No.5	アカルボース錠100mg「NS」	日新製薬(株)	701111	2014.01
No.6	アカルボース錠100mg「YD」	(株)陽進堂	YGC-2	2015.02
No.7	アカルボース錠100mg「日医工」	日医工(株)	JN1201	2014.01
No.8	アカルボース錠100mg「サワイ」	沢井製薬(株)	12101	2015.02
No.9	アカルボース錠100mg「マイラン」	マイラン製薬(株)	M012BU3	2015.03

試験結果

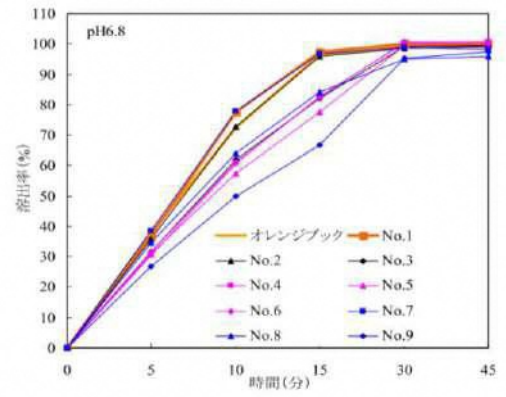


図19 アカルボース錠の pH6.8 における溶出挙動

結果の概要

3-3. アカルボース錠

アカルボース錠 100mg につき、溶出試験を実施した。

(1) 試験製剤

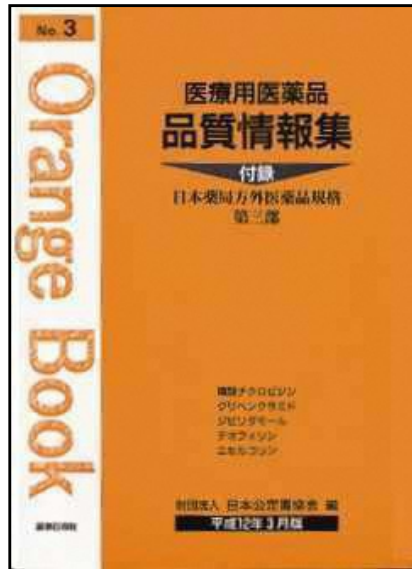
試験に用いたアカルボース錠は9製剤(先薬1製剤及び8製剤)が先行した。

アカルボース錠の溶出試験は、オレンジブックの試験方法(回転速度は毎分75回転である)

製品名を記載したデータの公開

- 医療機関が製剤を選択するための情報提供
- メーカーの改善促進

ブルーブックの作成



オレンジブック
(医療用医薬品品質情報集)

品質再評価事業

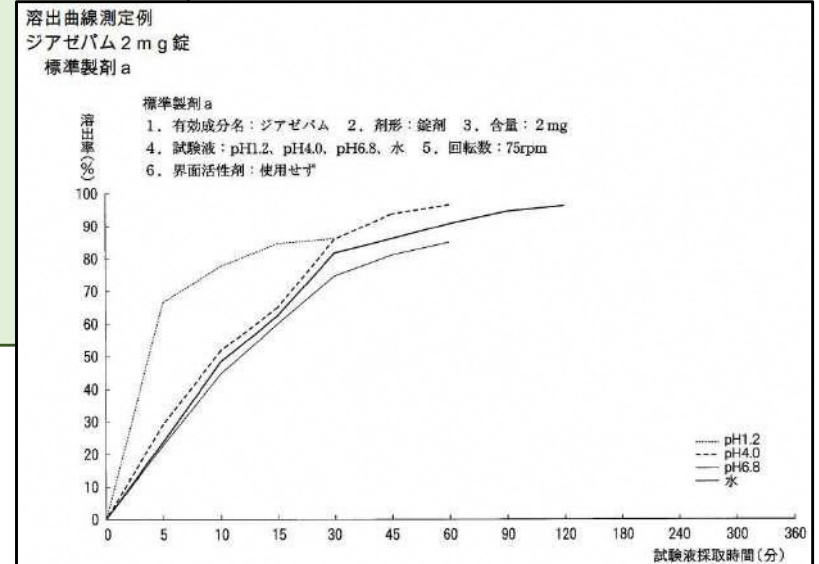
- 1997年から2012年にかけて、1995年より以前に承認された経口製剤の溶出速度の再確認。
- 溶出規格の設定。

製剤の溶出性

- 基本4液性 (pH1.2, 4.0, 6.8, 水) における標準製剤の溶出挙動

主薬の物理化学的性質

- 構造式
- 解離定数
- 基本4液性における溶解度
- 安定性



ブルーブック (医療用医薬品最新品質情報集)

= オレンジブックに続く医薬品品質情報集

ブルーブックとは

- これまでメーカーや公的機関より個別に公表されてきた、品質に関する最新の情報を有効成分ごとに体系的にとりまとめ、薬局等による品質情報に基づく製剤選定等を進めるために作成

添付文書・インタビューフォーム

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

後発医薬品品質確保対策事業

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900品目/年）

後発医薬品品質情報提供等推進事業

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

ブルーブックデータシート一覧

■ ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会HP（国衛研薬品部内）に公表

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会
(旧称：ジェネリック医薬品品質情報検討会)

トップページ 議事概要及び公開資料 試験結果一覧 **ブルーブック一覧** リンク

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

ブルーブックについて

後発医薬品の品質に対する更なる信頼性向上を図るため、ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会での検査結果等を踏まえて、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医療用医薬品最新品質情報集（通称：ブルーブック）を作成し、医療関係者向けに情報提供しております。
ブルーブックでは、有効成分毎に、品目名、効能・効果、用法・用量、薬効分類、規格単位、添加物、溶解定数、溶解度、安定性、生物学的同等性試験結果、溶出試験結果、後発医薬品品質確保対策事業検査結果、分析法などの情報が掲載されております。ブルーブックの記載内容と活用方法については、「[ブルーブック概説](#)」や「[後発医薬品品質情報No.8](#)」をご覧ください。

五十音順

データシート上の情報について、効能・効果、用法・用量、添加物以外は、データシート作成時（データシート発行時点）の情報となります。効能・効果、用法・用量、添加物の情報は、ブルーブック連携データベース（効能・効果、用法・用量、添加物の比較）は[こちら](#)。[運営：（一財）日本医薬情報センター]

ブルーブック連携データベース（効能・効果、用法・用量、添加物の比較）は[こちら](#)。[運営：（一財）日本医薬情報センター]

有効成分名（五十音順） | **ア行** | カ行 | キ行 | ク行 | ケ行 | コ行 | サ行 | シ行 | ス行 | セ行 | ソ行 |

ア行 | **ニ** | イ | ウ | エ | オ |

有効成分名	剤形	データシート
亜鉛華	単軟膏・シート	
アカルボース	錠・OD錠	
アクタリット	錠	
アザゼトロン塩酸塩	静注	
	錠・内服ゼリー	

議事概要および会議資料

試験結果一覧

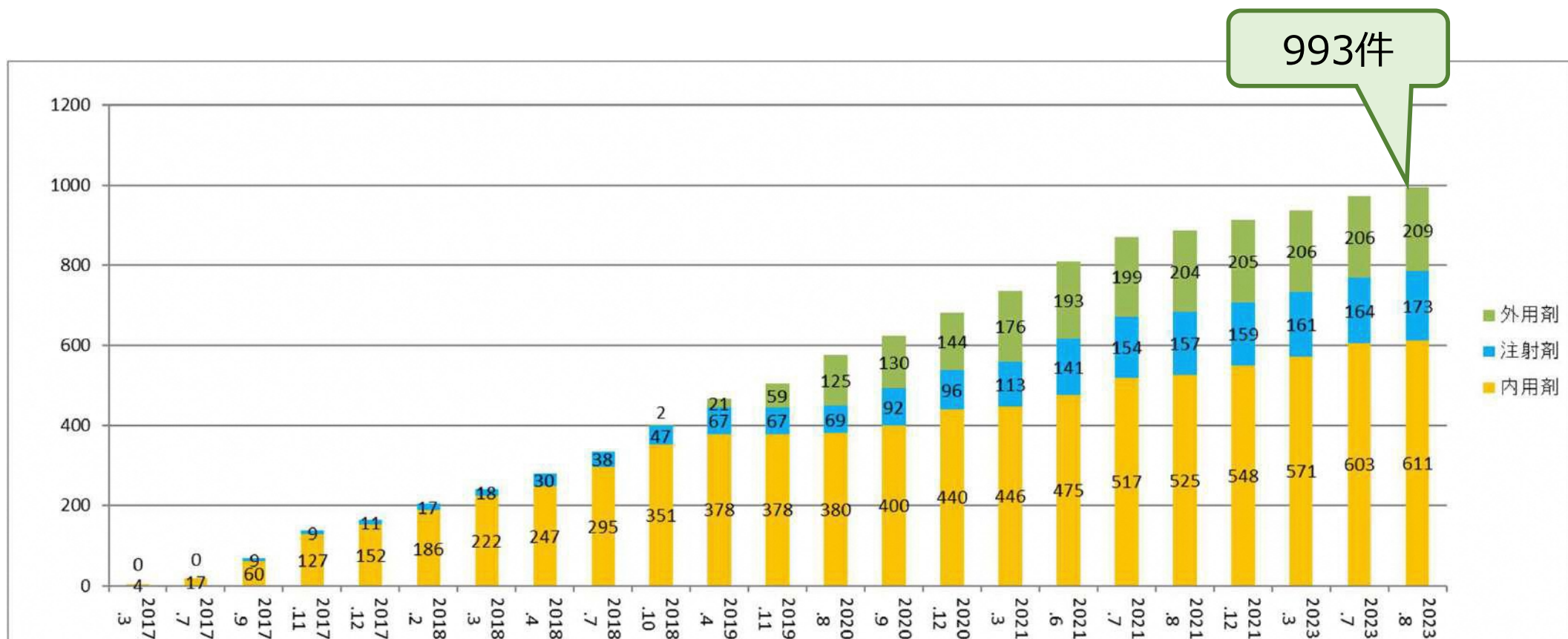
成分/剤形ごとに
1つのシート

後発医薬品の使用促進について
(厚生労働省のHPへ)
後発医薬品品質情報
(厚生労働省のHPへ)
おくすり相談窓口
(PMDAのHPへ)
日本ジェネリック医薬品学会
日本ジェネリック製薬協会
日本製薬師会
日本医薬情報センター(JAPIC)

ブルーブック連携データベース
JAPIC

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）ホームページ掲載状況

ブルーブック 掲載データシート数推移



令和5年8月28日時点で、ブルーブック作成対象の後発医薬品（薬価削除経過措置期間中のものを除く）のうち約97%について、データシートを作成・公表を行った。

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（JAPIC）が収集した医療用医薬品添付文書情報を元に、「効能・効果」、「用法・用量」、「添加物」を成分ごとに一覧できるデータベース



ブルーブック連携データベース

検索

「ロキソプロフェン」
「外用」
「添加物」

ロキソニンテープ100mg

効能・効果	用法・用量	添加物
-------	-------	-----

添加物 [CSVダウンロード](#)

先発品	
ロキソニンテープ50mg ロキソニンテープ100mg	l-メントール,ジブチルヒドロキシルエン,スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体,ポリイソブチレン,水素添加ロジングリセリンエステル,流動パラフィン,その他2成分
ロキソニンパップ100mg	エデト酸ナトリウム水和物,カルメロースナトリウム,グリセリン,クロタミトン,タルク,ハッカ油,ポリアクリル酸部分中和物,ポリソルベート80,乾燥水酸化アルミニウムゲル,酸化チタン,酒石酸,その他2成分

後発品	
ロキソプロフェンNaテープ50mg「NP」 ロキソプロフェンNaテープ100mg「NP」 ロキソプロフェンNaテープ50mg「三和」 ロキソプロフェンNaテープ100mg「三和」 ロキソプロフェンNaテープ50mg「トーフ」 ロキソプロフェンNaテープ100mg「トーフ」	l-メントール,エステルガム,ジブチルヒドロキシルエン,スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体,流動パラフィン,その他3成分
ロキソプロフェンNaテープ50mg「QQ」 ロキソプロフェンNaテープ100mg「QQ」	l-メントール,ジブチルヒドロキシルエン,スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体,ポリイソブチレン,ミスチン酸イソプロピル,脂環族飽和炭化水素樹脂,流動パラフィン,その他2成分
ロキソプロフェンNaテープ50mg「YD」 ロキソプロフェンNaテープ100mg「YD」	BHT,l-メントール,イソステアリン酸,スチレン・イソブレン・スチレンブロックコポリマー,ポリブテン,脂環族飽和炭化水素樹脂,流動パラフィン,その他2成分

後発医薬品 品質情報

令和5年10月

No.17

編集・発行

厚生労働省

医薬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29回ジェネリック医薬品品質情報検討会
(令和4年10月開催) 結果概要……………2
 2. 第30回ジェネリック医薬品品質情報検討会
(令和5年1月開催) 結果概要……………5
- (コラム) PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム
「ジェネリック医薬品の品質に不安があるのですが？」
という患者さんへの対応……………8

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：03-3506-9425

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。



内容

1. 後発医薬品
 - 1-1. 後発医薬品とは
 - 1-2. 品質確保に向けた取り組み
2. バイオシミラー
 - 2-1. バイオシミラーとは
 - 2-2. バイオシミラーに関する試験結果と文献報告
3. 後発医薬品の品質に関する情報提供
4. 公的試験法と基準策定
5. まとめ

日本薬局方による品質規格の設定

- 汎用医薬品の品質確保において、医薬品品質に関する規格・基準および標準的試験法等を示す公的な規範書。
- 「原薬」と「製剤」の両方について、重要な品質項目の試験方法と満たすべき規格（値）が設定され、出荷試験として行われる。
- 適切な試験法の設定は、データの信頼性や再現性の向上に寄与。
- 汎用医薬品や後発医薬品の開発に合わせた積極的な収載。
- オンラインで公表（無償）、英語版の作成。
- 作成にあたっては、研究機関、アカデミア、業界団体の専門家らで構成される、『日本薬局方原案検討委員会』において審議



薬局方の国際調和：日米欧三薬局方検討会議

- 日米欧三薬局方検討会議（PDG：Pharmacopoeial Discussion Group）は、欧州薬局方（EP）、日本薬局方（JP）、米国薬局方（USP）の3薬局方で1989年に発足
- 薬局方ごとに異なる試験方法や適否の判定基準を共通化し、試験を実施する製薬企業の負担を軽減することが目的
- 一般試験法 29 項目、医薬品添加物 48 項目が調和済（2021年10月時点）
- 調和参加メンバーの範囲が他の国、地域に広げられる予定



医薬品規制調和国際会議（ICH）とは

- 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（Q）・有効性（E）・安全性（S）の評価にかかわる技術的なガイドライン（Mは複合領域）
- 承認申請資料の形式、市販後安全体制も含む



Q E S M

ICHガイドラインのジェネリック医薬品への適用

- 新薬開発に関する日米欧の取り決め、**ジェネリック医薬品も対象**に多くの国が参加（**ただし日本ではGEは対象外**）
- 国内では、ICHに準拠した考え方が、ジェネリック医薬品の不純物管理を中心に適用が進む
 - ICH Q3D（元素不純物ガイドライン）
第十八改正日本薬局方-通則34：「日本薬局方の製剤は、原則として一般試験法の元素不純物に係る規定に従って適切に管理を行う」
（令和3年6月7日告示）
 - ICH-M7（変異原性不純物の評価及び管理）
『医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について』
（令和3年10月8日通知）

医薬品規制調和国際会議（ICH）の薬局方への取り込み

ICH	項目	日本薬局方収載	一般試験法/参考情報
Q1	安定性試験	医薬品の安定性試験の実施方法〈G0-4-171〉	参考情報
Q2	分析法バリデーション	分析法バリデーション〈G1-1-130〉	参考情報
Q3A/B	有機不純物	化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方〈G0-3-172〉	参考情報
Q3C	残留溶媒	2.46 残留溶媒	一般試験法
Q3D	元素不純物	2.66 元素不純物	一般試験法
Q4B		各種試験法	一般試験法/参考情報
Q5シリーズ	バイオ関係	バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方〈G3-1-180〉	参考情報
Q6A/B	規格及び試験方法	医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方〈G0-1-172〉	参考情報
M7	変異原性不純物	新規収載検討中	
Q8	製剤開発	プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための判定基準〈G6-1-171〉	参考情報
Q9	品質リスクマネジメント	品質リスクマネジメントの基本的考え方〈G0-2-170〉	参考情報
Q10	医薬品品質システム	用語集を掲載	

生物学的同等性に関連したICHガイドライン

- ICH-M9（BCSに基づくバイオウエイバー）：2020.12.国内実装
 - 原薬特性（溶解度・膜透過性）と製剤特性（製剤処方・溶出挙動）に基づくヒトBE試験の免除要件
 - まずは先発品で適用を開始

膜透過性: Permeability

		高い	低い
溶解性 Solubility	高い	クラス I 溶解性: 高い 透過性: 高い	クラス III 溶解性: 高い 透過性: 低い
	低い	クラス II 溶解性: 低い 透過性: 高い	クラス IV 溶解性: 低い 透過性: 低い

- ICH-M13（経口即放性製剤の生物学的同等性試験）：調和作業中
 - M13A: BE試験デザイン
 - M13B: 含量追加におけるバイオウエーバー
 - M13C: 個体内変動の大きい薬物や治療濃度域の狭い医薬品のBE評価など

今後の課題：BE評価の観点から見た複雑な医薬品

血中濃度を指標としたBE評価が
必要ない製剤






静注製剤
(水溶液)



血中濃度を指標としたBE評価が
可能な製剤

経口固形製剤
経皮吸収型製剤
(全身作用の貼付剤)
注射剤
(静注以外)
静注製剤
(水溶液以外)

血中濃度を指標としたBE評価が
難しい製剤
(投与・作用部位での定量が困難な製剤)

点眼剤
(水性、懸濁型)  吸入剤 
眼軟膏剤  点鼻剤 
局所皮膚適用製剤 
消化管内で作用する製剤
(メサラジン、球形吸着炭、リン吸着剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬など)

複雑な医薬品

単純

生物学的同等性に関する
ガイドラインが未整備

複雑

柴田ら、Pharm Tech Japan; 31(5);2015、一部改変

外用剤後発品の今後の課題

- 外用剤は後発品の置き換え率が低い。
- 外用剤後発品の使用促進
 - 『有効性』、『安全性』、『品質（安定性）』に加え、第4の重要な因子として『使用感』がある。患者のアドヒアランスに大きく影響している可能性。
- 生物学的同等性評価手法の最適化と国際調和
 - 生物学的同等性をどのように示していくか（皮膚薬物動態学的試験の妥当性の再検証）
 - in vitroでのBE評価手法の確立（臨床効果を反映しうる製剤試験法）

剤型に応じた製剤試験項目

【外用剤全般】

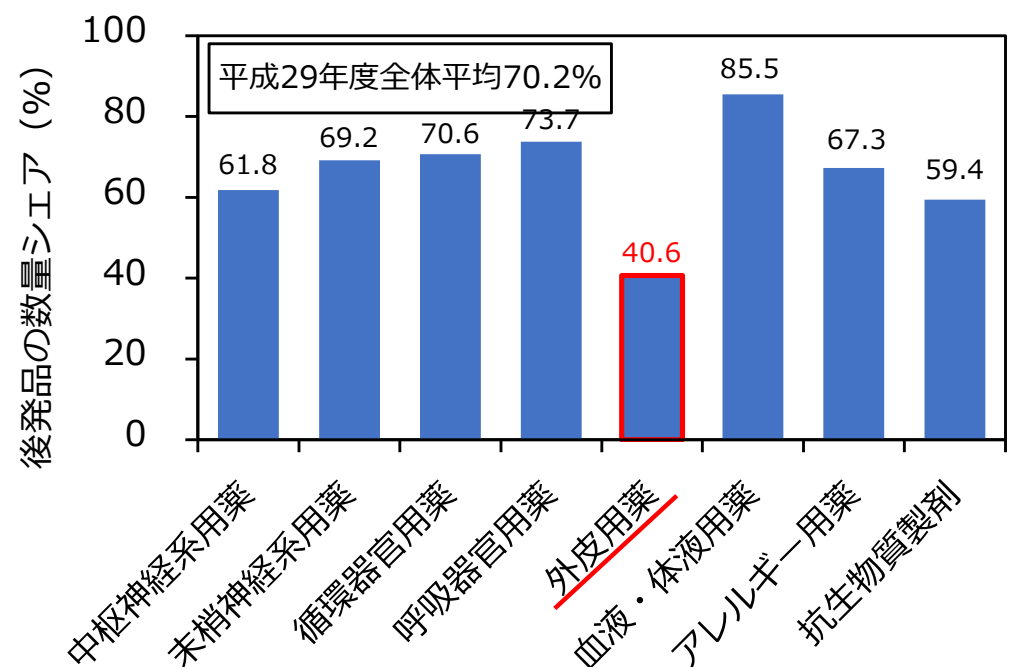
添加剤の種類や量

【貼付剤（テープ剤、パップ剤）】

放出性、透過性、粘着性、etc.

【半固形製剤（軟膏、クリームなど）】

pH、レオロジー、粘度、粒子径、etc.



局所皮膚適用製剤の後発医薬品のためのBEガイドライン

1. 皮膚薬物動態学的試験 (DPK試験)

作用発現部位が皮膚角質内または角質より深部にある場合、角質内薬物濃度を同等性の指標として評価

2. 薬理的試験 (PD試験)

コルチコステロイドによる蒼白化反応

3. 残存量試験

皮膚適用後の製剤中に残存する薬物量から、皮膚への分配量を推定

4. 薬物動態学的試験 (PK試験)

薬物の血中濃度を測定・評価

5. 臨床試験

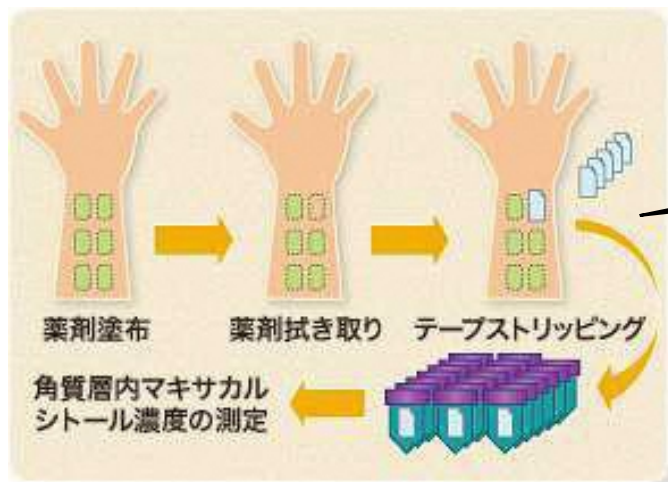
臨床効果を指標とした評価

6. In vitro 効力試験

作用部位が皮膚表面にあるか又は患部が表面に表れている場合に使用する殺菌・消毒剤など

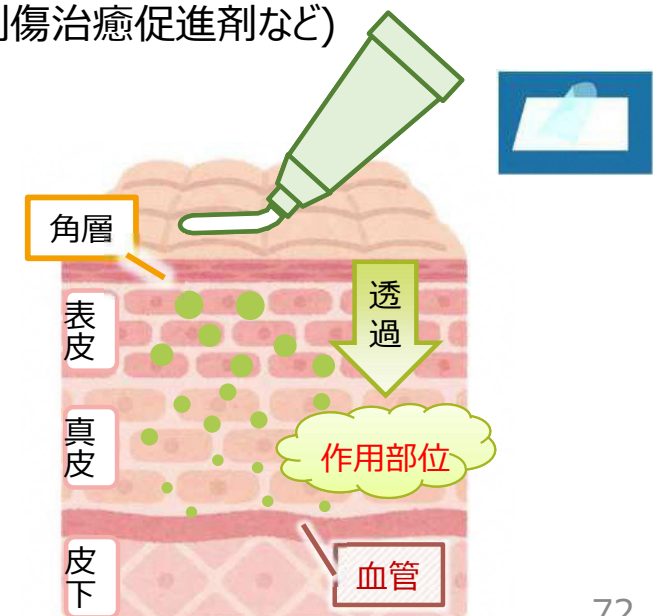
7. 動物試験

動物の皮膚表面に生じる薬理的反応を評価(止血剤、殺菌・消毒剤、創傷治癒促進剤など)



健全皮膚による
評価

Tape Stripping法によるDPK試験 (マルホ(株) HP)



DPK試験対象となる製剤の制限：『基本的考え方』の発出

局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的な考え方について(事務連絡, R4.10.04)

半固形の局所皮膚適用製剤（クリーム剤、軟膏剤など）では、剤形区分が異なる、もしくは同じ剤形区分でも基剤の性状が異なる製剤間では、DPK試験ではなく臨床試験を求めることとなった。（AMED研究班での検討結果）

剤形区分および基剤の性状

異なる

同じ

Q1, Q2, Q3

満たさない

満たす

『基本的考え方』
で新たに追加

作用が強い医薬品
厳密に評価されるべき
医薬品

患者を対象とした
臨床試験

DPK

その他の医薬品

患者を対象とした
臨床試験

DPK

Q1:添加剤の種類が同じ、Q2:添加剤の量が同等、Q3:製剤特性が同等(pH, 粘度, 放出性など)

まとめ

- 厚労省、都道府県と共に流通医薬品の試験検査を実施するとともに、公的試験法やガイドライン策定など後発品の開発環境整備を行うことで、医薬品の品質確保及び保証を図ってきた。
- 後発品の品質は一定水準を担保していると考えられるが、GMP関連違反の多発を受けて、性悪説の立場でのGMP調査や、実効性の高い試験実施を検討する必要がある。

長時間、ご清聴いただきありがとうございました

