

資料10-2. ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

○日本ジェネリック製薬協会調査分

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	現在の改善状況
第2回 (開催日：平成20年12月17日)	リンドルフ注（リトドリン塩酸塩注射液）	マルコ製薬→日医工	加熱滅菌によりピーク4の不純物が増加	製造工程の変更を検討	製造工程の変更の検討の結果、製造工程の変更ではなく、原料追加（変更）を行うことにしました。原料追加の一変申請は、平成23年1月に承認を得ました。 以降、使用原料をより不純物の少ない新規原料（ルンドベック）に切り替えたことにより、トレオ体、加熱滅菌により増加するピーク4の不純物などの含有量を減少させることができ、変更前の製品と比べ、改善されたものと考えます。 原薬以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合（%） 変更前製品：トレオ体(0.35)、ピーク4(0.29) トレオ体以外の最大値(0.29) トレオ体以外の合計値(0.81) 変更後製品：トレオ体(0.01)、ピーク4(0.04) トレオ体以外の最大値(0.04) トレオ体以外の合計値(0.14) なお、改善された製品は平成23年3月より出荷しています。
第4回 (開催日：平成22年1月14日)	シーヌン錠200mg（ノルフロキサシン錠）	辰巳化学	pH6.8試験液及び水で、オレンジブックとの溶出挙動に類似性なし	発売中止を進めている	本指摘を受ける以前から、他の合成抗菌剤が複数あり競合していたこと、採算性の問題等で販売中止を検討していました。本製品の最終製造製品の使用期限が平成24年6月であり、市場での製品在庫を考慮し、平成23年11月に薬価削除願を提出致しました。統一名収載により、官報告示されていないが、現在、経過措置期間になっており、平成25年3月31日に薬価削除される予定です。
	ノトラー錠200mg（ノルフロキサシン錠）	サンド	pH1.2の試験液で、オレンジブックとの溶出挙動に類似性なし	発売中止を進めている	平成18年3月10日付、医政発第0310001号「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」の通知への対応ができないことから、平成22年9月3日に薬価削除願を提出しました。
	ノフロキサン錠200mg（ノルフロキサシン錠）	日医工	pH1.2の試験液で、オレンジブックとの溶出挙動に類似性なし	発売中止を進めている	小分け製剤で承認を取得していましたが、販売量も少なく、経済的な見地から発売中止を考え、平成21年12月に薬価削除願を提出しました。

ストバニール錠200mg (ノルフロキサシン錠)	大洋薬品工業→テバ製薬	pH1.2及びpH4.0の試験液で、オレンジブックの溶出挙動に類似性なし	処方あるいは製法の一部変更を予定している	製剤の溶出挙動を担保できる主薬原料が入手困難なため、製造販売を中止し、平成24年4月9日に承認整理を行いました。
アテネジン50 (アマンタジン塩酸塩錠)	鶴原製薬	すべての試験液で錠剤間の溶出率のばらつきが大きく錠剤間で溶出性に大きな差があった	フィルムコートのバラツキ等の改善を検討	ロット間のばらつきを小さくするべく改善検討継続中です。なお、当時も回答しましたが、溶出立ち上がり（5分、10分）にばらつきが認められますが、30分にはほぼ全体に95%前後に達し問題ないのではないかと考えていますが、製造方法等を継続して検討して参ります。素錠については溶出のばらつきは認められないため、コート層に何らかの原因があると考えており、フィルムコート層の被覆工程に工夫をして適切な溶出パターンを示すことを検討しています。現在の製品の溶出率のばらつきについては、当時より改善はしており、標準化をさらに検討しております。新たに購入した先発品と比較したところ、ほぼ同様のばらつき及び溶出パターンを示しております。
トーフアルミン錠50 (アマンタジン塩酸塩錠)	キョーリンリメディオ	pH6.8の試験液で、平均溶出率の差もf2関数値も許容範囲外で、オレンジブックとの類似性が十分でない	製法検討による改善を検討	従来の製法に軽微な変更を加えることで、pH6.8の試験液での溶出性を遅くすることができ、オレンジブックの挙動と類似となる製品が得られるようになりました。なお、改善された製品は平成24年6月より出荷しています。
ボイダン錠50mg (アマンタジン塩酸塩錠)	イセイ	pH6.8の試験液で、平均溶出率の差もf2関数値も許容範囲外で、オレンジブックとの類似性が十分でない	製法検討による改善を検討	バインダー液量、練合時間、乾燥温度及び混合顆粒サイズ等の製造方法の検討・改善を行った結果、溶出プロファイルにてpH6.8の類似性を得ることができています。また、定期的な溶出プロファイルのpH6.8でも類似性が得られており、pH1.2及び水の溶出プロファイルも類似性が得られています。ロット間でのバラツキはあるものの、ワーキンググループのような溶出曲線とは異なり、オレンジブックにより近い溶出曲線が得られておりますので、溶出性は改善されています。なお、改善された製品は平成23年12月より出荷しています。
ウナスチン錠60mg (ロキソプロフェンNa錠)	マイラン製薬	pH1.2の試験液でオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし	製法の検討を終了	本件については、製造工程のパラメーターを調整することで改善済みである。pH1.2の試験液での溶出挙動は、オレンジブックと類似性があると判断した。なお、改善された製品は平成24年9月より出荷しています。

	ロゼオール錠60mg (ロキソプロフェンNa錠)	辰巳化学	pH4.0及び6.8の試験液及び水でオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし	製法の確認予定	製法の確認をした結果、滑沢剤ステアリン酸マグネシウムのメーカーを変更し、試行錯誤しながら製剤の改善を行い、先発品の許容範囲に入ることができました。更に改善を進め、オレンジブックの許容範囲に入るよう製剤の処方を変更し、平成25年中に一部変更承認申請を行いたいと考えています。
	メルクメジン (球形吸着炭)	マイラン製薬	インドキシル硫酸の吸着性がクレメジンと比較してかなり弱い。	インドキシル硫酸の吸着性を改善及び使用成績調査を実施し、先発品と臨床効果に一定の同等性があることを確認することを提案。	ご指摘を受けておりましたメルクメジンのインドキシル硫酸等の吸着性能に関しては、現在販売しています球形吸着炭「マイラン」においては吸着性能が改善されており、追加規格を設定するため、検討を行っているところです。また、メルクメジンに対しての使用成績調査は既に終了し、一定の同等性があることは確認していますが、吸着性能を改善した球形吸着炭「マイラン」に対しても、来年度に実施を予定しており、現在プロトコールを検討しています。なお、改善された製品は平成21年11月より出荷しています。
	キューカル (球形吸着炭)	日医工	インドキシル硫酸の吸着性は同等であるが、クレメジンと比較して吸着能の低い物質のある可能性	使用成績調査を行うことで、臨床効果を確認することを提案	慢性腎不全 (進行性) に関するキューカルの有効性・安全性に関する使用成績調査を平成19年7月1日～平成22年1月31日に行い、調査対象期間において81例を収集し、先発品であるクレメジンと文献的考察において比較した結果、安全性及び有効性において遜色ない結果を得ました。その結果について下記の文献にて公表しました。 新薬と臨床, 61(10) 60-75, 2012
第5回 (開催日：平成22年9月15日)	ダンスール錠200mg (シメチジン錠)	三和化学研究所	水で、オレンジブックと先発品の15分での溶出率との比較において類似性が十分でない	崩壊時間を短くするため添加物のグレード変更、打錠圧を下げ改善	平成22年12月に左記対応に沿って溶出挙動を改善するための一部変更承認申請を行い、平成24年6月に一部変更承認を取得しました。なお、改善された製品は平成24年7月より出荷しています。
	マイトジン錠100mg (チクロピジン塩酸塩錠)	鶴原製薬	pH1.2の試験液でオレンジブックと先発品の両方の溶出挙動に類似性なし	製法の検討し、錠剤間のバラツキを少なくする	フィルムコート層の被覆工程に工夫をして適切な溶出パターンを示すことを検討していますが、年間製造数量が少ないため検討が遅れています。ひとまず改善パターンの見込みがついていますので、さらにロット間のばらつきを少なくするべく、平成25年度中に標準化を終了させたいと考えています。なお、改良した製品は平成22年より供給しております。

	チクピロン錠100mg (チクロピジン塩酸塩錠)	メディサ新薬	pH1.2の試験液でオレンジブックと先発品の両方の溶出挙動に類似性なし	先発品とより溶出挙動が類似した製剤への承認申請書の一部変更届を提出済み	錠剤物性改善のため、承認申請書の一部変更（処方変更有り）申請を平成22年1月28日に行い、平成23年3月9日に承認されました。 改善された製品は、平成23年5月より出荷しています。初回ロット品にて4液性の溶出挙動を調査し、先発製剤と同等の挙動を示すことを確認しています。 保管サンプルにて使用期限後の4液性の溶出挙動を確認する予定です。 加速条件下の安定性試験（公的溶出試験）により溶出遅延なしを確認済みです。 長期安定性試験実施中（公的溶出試験）、1年経過品で異常は認められず、4年経過まで確認の予定です。
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)	大洋薬品工業→テバ製薬	いずれの試験液でも、オレンジブックの溶出挙動に類似性なし	状況を確認して対応する	取組み事項① 溶解性の低い原薬を有効成分とする製剤を開発する際には、原薬粒子径というパラメータが重要であると判明したことから、粒子径違いの原薬を最大限入手あるいは作成し、原薬物性の溶出を含めた品質に対する影響を確認しております。 さらに、重要工程（混合、造粒、打錠圧など）のパラメータ変更等のリスクアセスメントを実施するとともに原薬の受入規格で粒子径等の重要な物性を管理しております。 取組み事項② クラウナート錠20mgで含量違い薬（クラウナート錠40mg）の開発情報を有効に活用できていなかったことに関して、平成24年2月より既存含量違い薬の開発情報（原薬、処方）を開発品の製剤設計に有用な情報として活用しております。 取組み事項③ クラウナート錠20mg（グリクラジド）は平成23年10月24日に自主回収を行い、製造販売を休止致しました。現在、薬価削除願いを提出済み（経過措置 平成25年3月末予定）であり、経過措置終了後に承認整理を行う予定です。

第9回 (開催 日：平成 24年9月 26日)	ベニジピン塩酸塩錠4 「TCK」(ベニジピン塩 酸塩錠)	辰巳化学	水でオレンジブックと先発品の両 方の溶出挙動に類似性なし	崩壊速度の調整による改善	滑沢剤ステアリン酸マグネシウムと崩壊剤低置換度ヒドロ キシプロピルセルロースのグレードを変更し、崩壊速度を 遅くすることにより、改善を行いました。製造した試作品 につき、溶出プロファイルを測定し、比較しました。その 結果、いずれの試験液においてもオレンジブックの溶出プ ロファイルと類似性が認められました。 平成25年中に、実生産スケールで確認し、更に安定性等の 確認後、平成25年8月頃に改善された製品出荷を予定してい ます。
	ベニジピン塩酸塩錠4mg 「アメル」(ベニジピ ン塩酸塩錠)	共和薬品工業	pH6.8の試験液で先発品との溶出 挙動に類似性ない、また水でオレ ンジブックと先発品の両方の溶出 挙動に類似性なし	崩壊速度の調整による改善	崩壊剤及び滑沢剤のグレードの変更により崩壊速度を調製 し製造した試作品につき、溶出プロファイルを測定し、比 較した結果、いずれの試験液においてもオレンジブックの 溶出プロファイルと類似性が認められました。今後、実生 産ロットでの確認、更に安定性等の確認後、平成25年12月 頃に改善された製品出荷を予定しています。
	ジルチアゼム塩酸塩Rカ プセル100mg「サワイ」 (ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル)	沢井製薬	pH1.2及び4.0の試験液でのオレン ジブックと先発品の両方の溶出挙 動に類似性なし	放出制御皮膜の膜平滑化が不十分 だった可能性があることから、今 後はコーティング後の乾燥を十分 に行うなど膜平滑化の管理を行っ ていく予定	指導以降の製造ロットより、乾燥条件を見直し、製造を行 い、酸性側の溶出性がオレンジブック値±15%範囲内であ ることを確認しました。今後は、乾燥条件を確立し、定期 的な確認を行うことで安定した製造を行います。
	テノミロール錠50mg (アテノロール錠)	小林化工	pH1.2、4.0及び6.8の試験液でオ レンジブックと先発品の両方の溶 出挙動の類似性なし	粒度分布の工程管理規格を変更	溶出挙動のロット間でのバラツキについて追求したとこ ろ、整粒工程後の粒度分布にバラツキがあることが判明 し、これが溶出性への影響に繋がったものと考えます。 直近製造のロットでは全ての試験液においてガイドライン の許容範囲内であり、粒度分布の工程管理規格を変更し、 管理することで溶出性へのバラツキを少なくして参りま す。なお、改善された製品は平成25年初めより出荷を予定 しています。

○審査管理課調査分

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	現在の改善状況
第2回 (開催 日：平成 20年12月 17日)	ウテロトップ注(リト ドリン塩酸塩注射液)	川崎三鷹製薬→共立 製薬	加熱滅菌によりピーク4の不純物 が増加	製造工程の変更を検討	<p>ウテロトップ注の当時の製造方法では、滅菌の工程にて「加熱滅菌」を採用していましたが、この加熱滅菌により、ピーク4の不純物の増加が見られることが判明したため、本剤の製造方法における滅菌方法を「無菌ろ過」に変更すべく、本剤についての「製造販売承認事項一部変更承認申請書」を平成22年1月8日付にて提出し、平成23年5月10日付にて承認されましたので、現在は、本剤の製造過程では「加熱滅菌」ではなく「無菌ろ過」を採用して製造されております。</p> <p>「無菌ろ過」を採用して製造された製品の経時的安定性試験(6か月加速安定性試験及び3年の長期安定性試験)も実施いたしました。その結果、本剤の経時的安定性も確保しております。</p> <p>「ウテロトップ注」は「代替新規申請」により、現在は「ウテロトップ点滴静注液50mg」に「販売名」を変更しています。</p>
第4回 (開催 日：平成 22年1月 14日)	ノルフロキサシン錠200 「EMEC」(ノルフロキ サシン錠)	サンノーバ	pH1.2試験液でオレンジブックと の溶出挙動に類似性なし	発売中止を進めている	<p>H23.7.29 『医療用医薬品供給停止品目の事前報告書』提出 H23.12.21 『薬価基準収載品目削除願』提出 H24.3.5 官報告示(厚生労働省告示第75号) H24.4.1 経過措置品目移行 H25.3.31 経過措置満了 H25.6 承認整理予定</p> <p>なお、第4回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催されたH22.1.14以降(～H23.7.29)の対応は以下の通りである。弊社では代替品の申請・承認時期や製品切り替えのタイミングを考慮し、当該製品の市場への供給責任を果たすべく、このようなスケジュールによる対応を図った。</p> <p>H22.6.30 代替品の新規製造販売承認申請 H23.1 既存品の最終生産(包装) H23.1.17 最終出荷 H23.7.15 代替品の新規製造販売承認取得</p>