

後発医薬品 品質情報

No.6

平成 28 年 6 月

編集・発行

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

〒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 16 回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要 2
2. 医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック)の作成について 4
3. 吸入粉末剤及び水性点眼剤の後発医薬品の
生物学的同等性評価に関する基本的考え方について 5
4. 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
5. ジェネリック医薬品 Q&A 7
- (参考情報) 後発医薬品の品質情報等のホームページ 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：03-3506-9457

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。

<http://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-patients/on-drugs/0002.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。



<http://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利用ください。

後発医薬品品質情報

検索

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/

① 第16回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (平成28年3月2日開催) 結果概要

1. 審議概要

(1) 製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG)*の検討対象となった製剤の再試験結果報告

これまでのジェネリック医薬品品質情報検討会において溶出挙動の課題が指摘された製剤で、各メーカーによる品質改善が進められた3品目(ロキソプロフェンナトリウム錠、ベニジピン塩酸塩錠、ファモチジン口腔内崩壊(OD)錠)の溶出試験結果について、資料16-1のように報告された。

いずれの製剤も溶出性の改善がなされていることが確認され、内容について了承された。

*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) 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27年4月～平成27年9月までの間の文献及び学会発表(資料16-2)並びに平成27年度上半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容(資料16-3)について報告された。

セボフルラン吸入麻酔液については、海外の後発メーカーにより問題が提起され改善の対応を行ったことに関する文献であることが確認された。国内では本件に係る報告はないものの、念のため、経緯についてメーカーの協力を得て調査することとなった。

ニフェジピン徐放錠の放出機構について質問があり、先発製剤と同様にマトリックス型製剤であ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) ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況について

第11回検討会から第15回検討会において検討され、課題が指摘された製剤のその後の改善状況について、資料16-4のように報告された。それぞれの成分について製剤の改善が完了次第、再試験を実施し品質改善の確認を行うことについて、了承された。

(4) ジェネリック医薬品品質情報検討会の設置要綱の改訂等について

後発医薬品の品質確保の取り組みとしてこれまで厚生労働省において行ってきた『後発医薬品品質情報提供等推進事業』と『後発医薬品品質確保対策事業』の見直しを行い、本検討会を司令塔として後発医薬品の品質に関する監視指導と学術的評価を一元的に実施することとしており、これを平成32年(2020年)度までに集中的に行う方針について報告された(資料16-6)。この事業で、年間約900品目の先・後発品の試験を実施すること(資料16-7)、得られた結果を成分毎に体系的にとりまとめたデータシート(医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック))を作成することが報告された(資料16-9)。さらに、ブルーブック作成を担当するワーキンググループを本検討会の下に新たに設置することとなった。

以上の内容について、確認され了承された。

(5) 平成 28 年度製剤試験 WG の検討対象候補品目について

次年度の製剤試験 WG の試験について、第 14 回検討会で委員より提案のあった解熱鎮痛消炎剤と抗菌剤・抗ウイルス剤等を対象に、試験品目を選定し、溶出試験を実施することが報告された（資料 16-8）。また、解熱鎮痛消炎剤として使用される坐剤も評価対象に加えることが委員から提案された。以上の内容について、確認され了承された。

(6) その他

厚生労働省審査管理課より、後発医薬品品質情報の発刊について報告された（参考資料 1、2）。

また委員より、本検討会の活動内容が医療現場で活用されるよう、関連学会や薬剤師会などを通じて、情報発信するよう提案があった。

さらに、検討会ホームページ上のデータの解釈について詳細な説明を付すなど、よりわかりやすい情報提供を行うよう要望があった。

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/16Generic.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/0018.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 16-1 製剤試験 WG の検討対象となった製剤の再試験結果報告

(4) 資料 16-2-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）

(5) 資料 16-2-2 文献一覧表

(6) 資料 16-2-3 問題指摘論文集（著作権に関わるため非公表）

(7) 資料 16-3 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況

(8) 資料 16-4 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

(9) 資料 16-5 ジェネリック医薬品品質情報検討会について

(10) 資料 16-6 「後発医薬品品質確保対策事業」について

(11) 資料 16-7 「後発医薬品品質確保対策事業」における試験対象品目の選定方針について

(12) 資料 16-8 平成 28 年度製剤試験 WG の検討対象候補品目リスト

(13) 資料 16-9 医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）WG の設置について

(14) 参考資料 1 後発医薬品品質情報 No.4

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/h2711_04.pdf

(15) 参考資料 2 後発医薬品品質情報 No.5

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/h2802_05.pdf

(16) 参考資料 3 医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）イメージ

② 医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の作成について

1. 後発品を巡る取り組み

平成 27 年 6 月に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2015」において、「後発医薬品に係る数量シェアの目標値については、2017 年（平成 29 年）末に 70%以上とするとともに、2018 年度（平成 30 年度）から 2020 年度（平成 32 年度）末までの間のなるべく早い時期に 80%以上」という新たな目標が設定されました。

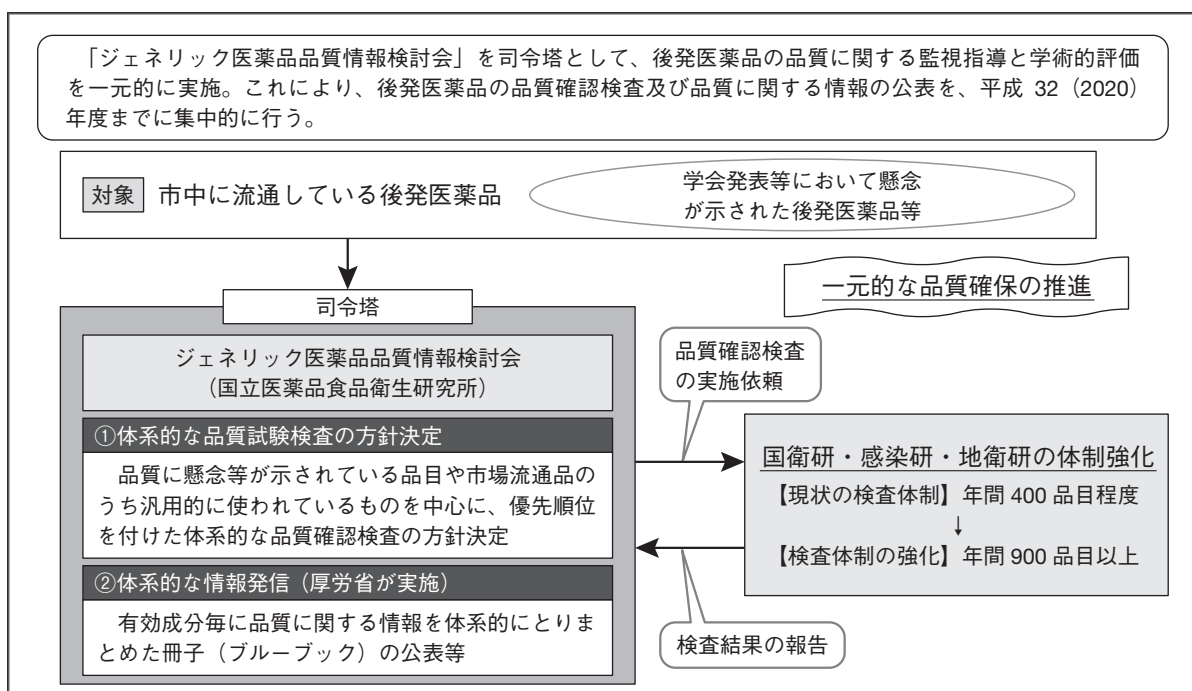
また、平成 27 年 9 月には、厚生労働省において、「医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～」が策定され、その中で、後発医薬品の使用の加速化に向けた各種の取り組み等が取り上げられており、品質確保対策、情報提供・普及啓発等の一つとして、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の検討も挙げられています。

2. ブルーブックの概要

平成 28 年度から、ジェネリック医薬品品質情報検討会を司令塔として、これら後発医薬品の品質に関する学術的評価と監視指導を連動させた一元的な品質確保を推進し、後発医薬品の品質に対する更なる信頼性の向上を図って行くこととしました。

具体的には、ジェネリック医薬品品質情報検討会において、品質に懸念等が示されている品目や市場流通品のうち汎用的に使われているものを中心に、優先順位を付けて体系的な品質確認検査の方針を決定し、これに基づき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において品質確認検査を実施していきます。さらに、当該検査結果等を踏まえ、後発医薬品の品質確認検査及び品質に関する情報を有効成分毎に体系的にとりまとめたデータシート（ブルーブック）の作成・公表を、平成 32（2020）年度までに集中的に行うこととしています。

学術的評価と監視指導を連動させた一元的な品質確保の推進



ブルーブックについては、平成28年3月2日に開催した第16回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、本検討会の下にブルーブックの作成作業及び内容確認を行うワーキンググループを設置することとし、主に以下の項目について、最新の情報を掲載していくこととしています。

- | | |
|-------------|------------------------|
| ① 有効成分 | ⑨ BCS・Biowaiver option |
| ② 品目名 | ⑩ 薬効分類 |
| ③ 効能効果／用法用量 | ⑪ 規格単位 |
| ④ 添加剤 | ⑫ 生物学的同等性試験結果 |
| ⑤ 解離定数 | ⑬ 溶出試験結果 |
| ⑥ 溶解度 | ⑭ 後発医薬品品質確保対策事業検査結果 |
| ⑦ 安定性 | ⑮ 分析法 |
| ⑧ 膜透過性 | |

ワーキンググループにおいて、作成・検討を終えたものから、順次、厚生労働省ホームページ等で公表をしていく予定です。

ブルーブックの公表を通じて、後発医薬品の品質等に関する最新の情報を発信していくことで、後発医薬品の更なる信頼性の向上につながるものと考えています。

参考文献

1. 経済財政運営と改革の基本方針2015について（平成27年6月30日閣議決定）
2. 医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～（平成27年9月4日厚生労働省）
3. 第16回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料

③ 吸入粉末剤及び水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について

平成27年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の改正に関する研究」（研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所薬品部客員研究員 四方田千佳子）の分担研究「後発医薬品等の生物学的同等性評価のあり方に関する研究」（研究分担者：一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会理事 緒方宏泰）において、以下の考え方が取りまとめられ、平成28年3月11日付で厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課の事務連絡として発出しましたので、お知らせします。

なお、発出済みの事務連絡については、「厚生労働省法令等データベースサービス（<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/>）」にて検索いただけます。

(1) 「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方」

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発に際して、先発医薬品との間の生物学的同等性評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を示したもの。

(2) 「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方」

完全に溶解している水性点眼剤の後発医薬品の開発に際して、先発医薬品との間の生物学的同等性の評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を示したもの。

④ 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. 溶出挙動の類似性判定方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」における溶出試験は、1時点の溶出率で判定を行なう規格試験とは異なり、溶出挙動を経時的に評価するため複数の時点でサンプリングを行ない、2つの判定基準によって類似性を確認します。一つは平均溶出率の差、もう一つはf2関数の値であり、そのいずれかが基準を満たしていれば、2つの溶出挙動は類似であると判定します。判定基準は、先発医薬品の溶出挙動によって異なり、例えば先発医薬品が30分以降に85%以上溶出する場合は、先発医薬品の溶出率40%および85%付近の適当な2時点における平均溶出率の差が±15%以内（判定基準1）、もしくは4時点（ $Ta/4 \sim Ta$ ）の溶出率より算出したf2関数の値（判定基準2）が42以上となることが求められます（図）。いずれも複数時点の溶出率をもとに判定を行なうことで、製剤からの薬物の溶出プロファイルを捉え、その挙動が著しく異なる製剤を検出することができます。

2. ジェネリック医薬品品質情報検討会における溶出試験結果の扱い

溶出試験は、製剤間の生物学的同等性を推定するための一つの手段であり、溶出挙動の類似性情報のみで同等性を保証するものではありませんが、製剤品質の恒常性を確認する方法としては大変優れた方法です。後発医薬品は、ほとんどの先発医薬品の溶出挙動と類似の製剤について承認を受けており、先発医薬品の溶出曲線と比較することで、その品質が継続的に保たれていることを確認することができます。そこでジェネリック医薬品品質情報検討会では、第16回検討会までに70品目、952製剤（先発医薬品含む）について4つの試験液を用いた溶出試験を実施し、その結果についてホームページ上で公開しています。溶出挙動の類似性が認められない製剤が、ただちに生物学的に非同等な製剤とはならないものの、承認時の溶出挙動を保持していることは、上記の理由から、製品の品質上、非常に重要であると考えられます。後発医薬品メーカーにおいても、製剤の品質確認のために、積極的な溶出試験の活用が期待されます。

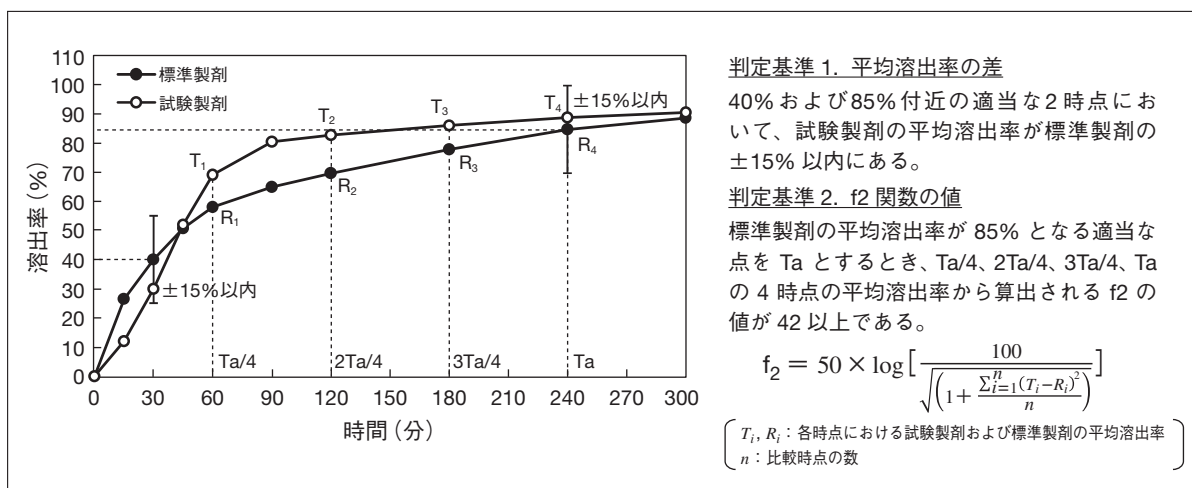


図 溶出曲線と類似性判定の例（標準製剤が30分以降、規定時間以内に85%以上溶出する場合）

⑤ ジェネリック医薬品 Q&A

質問

ジェネリック医薬品の承認審査の際に求められる試験項目は、先発医薬品（新薬）の場合と比べて非常に少ない。だから、ジェネリック医薬品は、先発医薬品と比べて有効性や安全性の面で劣るのではないか。

POINT

ジェネリック医薬品の審査の際に省略される試験項目は、先発医薬品において既に確認済の内容であり、試験項目が先発医薬品と比べて少なくても、先発医薬品と同等の有効性や安全性を有すると判断することができます。これは、米国や欧州の各国でも同様であり、最新の科学的知見に基づく世界標準の考え方です。

医薬品の有効性、安全性を確認するために必要となる試験項目は、「有効成分に関する試験」と「製剤化された医薬品に関する試験」の大きく2つに分けられます。

先発医薬品の承認審査の際には、毒性試験や薬理作用の試験及び治験と呼ばれる臨床試験等により、その医薬品の有効成分と製剤の有効性や安全性の確認がなされています。一方、ジェネリック医薬品については、添加剤は異なるものの、有効成分そのものは先発医薬品と同じですので、有効成分の有効性や安全性は、こうした「有効成分に関する試験」や、先発医薬品の市販後調査のデータにより、既に確認がなされています。

あとは「製剤化された医薬品に関する試験」のデータにより、先発医薬品と同じ有効成分を同一量含有するジェネリック医薬品が、先発医薬品と同様の血中濃度推移を示すことが確認できれば、医薬品としての作用の強さや影響は同じということになり、治療効果すなわち有効性や安全性は、先発医薬品と同等であると判断することができます。この判断を行うための試験が生物学的同等性試験です。

このように、ジェネリック医薬品の試験項目が先発医薬品と比べて少なくても、先発医薬品と同等の有効性や安全性を有すると判断することができます。こうした考え方は日本だけのものではなく、米国や欧州の各国でも同様であり、最新の科学的知見に基づく世界標準の考え方です。

また、先発医薬品であっても、ジェネリック医薬品の承認基準が適用される場合があります。例えば、添加剤を変更する際や、口腔内崩壊錠などを追加で上市する際に必要となる承認審査においては、「有効成分が同じで添加剤が変わる」という位置づけであり、求められる試験項目および基準は、ジェネリック医薬品と同じです。

ジェネリック医薬品の承認審査の際に求められる試験項目が先発医薬品よりも少ないことから、その品質等が不安だと指摘されることがありますが、もし本当に承認審査の際に求められる試験項目に問題があるとするれば、ジェネリック医薬品の承認基準によって承認された先発医薬品についても問題があることとなります。ジェネリック医薬品の試験項目が少ないことに問題があるというのは全くの誤解であり、先発医薬品とジェネリック医薬品のどちらも、有効性や安全性が確認されたもののみが承認されているのです。

(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>
- 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 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatsu-iryaku/
- 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」情報システム (日本ジェネリック医薬品学会)
URL <http://www.ge-academy.org/GIS/>