

第36回ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会
資料36-5

ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会開催後の改善状況

(令和7年1月時点)

(令和8年1月時点)

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果または報告内容	会社の当時の対応	第34回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール	第36回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール
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㈱	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。	経時的に溶出性が変化する課題について、「①処方はそのままで製造条件のみを変更する方法(流動層乾燥時の乾燥温度の変更)」及び「②処方および製造方法はそのまま包装形態のみを変更する方法(アルミビローや乾燥剤の使用)」では解決が難しいと判断し、「③処方および製造方法を変更する方法(結合剤の種類および造粒方法の変更)」にて検討を進めております。この場合、薬事手続きとして一変申請が必要であり、現時点では2025年12月の申請を目標としております。	経時的に溶出性が変化する課題について、第34回検討会時点の「改善状況、改善品の出荷スケジュール」に記載の通り対応を進めておりましたが、検討が難航しており、当初の一変申請時期としておりました2025年12月までに検討を終了し、一変申請を行うことができませんでした。目標の時期につきましては見直しを行い、現時点では2027年以降の申請を目標としております。
第28回 (令和4年2月16日)	ケトプロフェンテープ20mg「ラクール」、 ケトプロフェンテープ40mg「ラクール」	三友薬品㈱	膏体中に白色粒子(主薬の結晶)が析出	外観品質を損ねる懸念があるため、改善に向け一部変更承認申請を行うべく処方検討を進める。	本剤における膏体のひび割れの原因の一つとして、膏体が経時で硬くなる傾向にあることが考えられたことから、膏体を柔らかくするため、承認の範囲内で、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体(合成ゴム系基剤)のグレードを検討することにしました。検討の結果、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体のグレード変更により、変更品は従来品に比べて、ひび割れに対し改善傾向がみられることが確認されました。更に、薬物の含量に關しても、変更品と従来品の間で顕著な差はなく、同等であるものと考えられました。上記検討結果に従い、2024年12月に実生産機にて本剤の変更バリデーションを実施する予定でしたが、資材の納期遅延により生産時期が2025年1月中旬に延期となっております。1月末に変更バリデーションを実施し、計画されたすべての評価項目に問題がないことを確認した後、グレード変更品の出荷を順次、開始する予定です。尚、出荷時期は現段階では2025年2月末～3月上旬頃を予定としております。	本剤における膏体のひび割れの原因の一つとして、膏体が経時で硬くなる傾向にあることが考えられたことから、膏体を柔らかくするため、承認の範囲内で、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体(合成ゴム系基剤)のグレードを検討することにしました。検討の結果、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体のグレード変更により、変更品は従来品に比べて、ひび割れに対し改善傾向がみられることが確認されました。更に、薬物の含量に關しても、変更品と従来品の間で顕著な差はなく、同等であるものと考えられました。上記検討結果に従い、2025年2月14日に2ロット、6月6日に1ロットの変更バリデーションを実施しました。変更バリデーションを実施した結果、いずれも計画されたすべての評価項目を満たし適合することを確認したため、変更バリデーション品の市場出荷も3月14日より順次行っております。変更バリデーション品の市場出荷から9ヵ月程経過致しますが、保存検体における異常並びに品質情報に及ぶ事例無く、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体グレード変更による、外観品質の改善は効果的に得られているものと判断しています。
	ケトプロフェンテープ20mg「東光」、 ケトプロフェンテープ40mg「東光」	東光薬品工業㈱	膏体中に白色粒子(主薬の結晶)が析出	ひび割れ様による性状(外観)的要因から品質価値が損なわれることが無いよう、処方変更を検討する。	本剤における膏体のひび割れの原因の一つとして、膏体が経時で硬くなる傾向にあることが考えられたことから、膏体を柔らかくするため、承認の範囲内で、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体(合成ゴム系基剤)のグレードを検討することにしました。検討の結果、ステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体のグレード変更により、変更品は従来品に比べて、ひび割れに対し改善傾向がみられることが確認されました。更に、薬物の含量に關しても、変更品と従来品の間で顕著な差はなく、同等以上であるものと考えられました。上記検討結果に従い、2024年8月末に実生産機にて本剤3ロットの変更バリデーションを実施し、計画されたすべての評価項目を満たし適合することを確認しました。そこで、2024年12月16日製造分よりグレード変更品の出荷を順次開始しております。尚、当該変更は迅速かつ軽微な変更で改善を図ったものであり、本剤のひび割れをより改善し、品質の長期的な安定化を達成するには、当該原料の他に添加物の組成を調整した承認事項の一部変更の申請が望ましいと考えております。本検討も上記検証と並行して実施しており、現在はある添加物の効果により、ひび割れがさらに改善する知見が得られています。今後は本内容で実生産機でのサンプル製造を行い、性状や安定性等への影響が確認でき次第、一部変更承認申請に向け準備を進める予定です。	2024年12月16日製造分よりステレン・イソブレン・ステレンブロック共重合体(合成ゴム系基剤)のグレード変更による改善品の出荷をひきつづき行っております(初回出荷日：2025年1月27日)。現時点において、膏体のひびわれについての品質情報は発生しておりません。また、有効期限延長を踏まえた処方見直しによる改良品に関しては、長期的に安定した品質を担保するための検討を行っており、2025年12月に実機スケールにて基礎となる2処方への試作を行っております。今後、これら試作品について安定性及び同等性(放出性及び経皮吸収性)等申請に向けて製剤評価を実施し、処方決定する予定です。

<p>第31回 (令和5年10月16日)</p>	<p>イトラコナゾール錠100mg「日医工」</p>	<p>日医工(株)</p>	<p>pH1.2の試験液で開発時自社製品の溶出挙動と類似性なし。</p>	<p>溶出規格に適合していることから、ただちに有効性・安全性に影響が出るとは考えにくいものの、溶出性変動の原因究明と改善を行う。</p>	<p>製剤製造所（韓国）にて製造条件を複数検討してはいましたが、2024年2月の協議において、改善の見込のあった試作製造条件においても改善の再現性が得られないことが判明し、改善に向けての具体的なスケジュールの立案に至りませんでした。そこで、2024年2月以降、日医工、韓国製造所両社の開発部、技術部で、製造立ち合いを含めた技術検討の場を設け、協議を重ねております。その結果、原薬と製剤において溶出挙動変動の要因となるパラメータを探るために、今後の実生産においてデータを収集した上で要因特定を行い、製造条件の見直しを行います。</p> <p>（スケジュール） ～2025年2月 製剤製造所とのデータ収集内容の合意 3月～5月 製剤製造所におけるデータ収集の為の製造、データ照査 6月～12月 試作検討 2026年1月～2026年3月 実生産スケールPQでの溶出挙動確認 2026年4月～2026年7月 一変申請に向けての資料準備 2026年8月～一変申請</p>	<p>100mg製剤につきましては、2023年12月より出荷を停止しており、再開には至っておりません。溶出挙動に影響する要因特定を進めておりますが、現状、要因特定に難航しております。</p> <p>製剤製造所（韓国）と協力し、継続して調査を行っておりますが、試作以降のスケジュールについては以下の通り延期といたしました。</p> <p>（スケジュール） 2025年2月 製剤製造所とのデータ収集内容の合意（完了） 2025年3月～2025年12月 製剤製造所におけるデータ収集、データ照査（完了） 2025年11月～要因特定（実施中） 2026年12月～2027年3月 100mg 試作検討 2027年4月～2027年10月 100mg 実生産スケールでの溶出挙動確認 2027年10月～2028年1月 一変申請に向けての資料準備（2月一変申請）</p>
<p>第33回 (令和6年8月29日)</p>	<p>クラリスロマイシン DS 小児用 10%「トーワ」(クラリスロマイシンドライシロップ、No. 5)</p>	<p>東和薬品(株)</p>	<p>pH5.5の試験液で先発品及びオレンジブックの溶出挙動と類似性なし。</p>	<p>開発時以降、pH5.0、pH5.5の溶出挙動に関するデータは取得していないものの、2024年9月の原薬変更に関するバリデーション時に、溶出挙動の確認を実施する予定。</p>	<p>予定していた原薬変更計画に変更が生じたため、今後、溶出試験を実施し報告される予定。</p>	<p>原薬変更計画が変更となったため、当該品の生産に併せて、2025年3月12日に溶出挙動を確認したところ、開発時点同様、pH5.0の試験液において、標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。また、個々の溶出率において、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中0個であったことから、pH5.0は同等であることを確認した。今後も、定期的に溶出挙動を確認する。</p>
<p>第35回 (令和7年8月25日)</p>	<p>ニフェジピンL錠20mg「トーワ」(ニフェジピン徐放L錠20mg、No. 6)</p>	<p>東和薬品(株)</p>	<p>pH6.8の試験液でオレンジブックの溶出挙動と類似性なし。</p>	<p>溶出挙動が変動した要因として、製造方法の他に、原薬の粒子径が考えられるため、影響の程度について引き続き確認し、必要に応じて適切な管理幅を設けることを検討する。</p>		<p>溶出挙動に影響する因子として原薬粒子径と打錠圧力が考えられたため、適切な製造条件について検討したところ、許容範囲が狭いことが推察された。今後の安定的な製造可否について検討中であり、販売中止も視野に入れている。</p>