

後発医薬品 品質情報 No.2

平成 26 年 12 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12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の有効性・安全性が『同等』であるジェネリック医薬品の評価
～生物学的同等性を考える～…………… 3
3. 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

① 第12回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (平成26年3月5日開催) 結果概要

1. 審議概要

(1) 第9回検討会及び第10回で製剤ワーキンググループ*の検討対象となった品目の溶出試験結果
第9回検討会(平成24年9月)及び第10回検討会(平成25年2月)において検討対象となり、製剤ワーキンググループで試験を行った3品目(ファモチジン口腔内崩壊錠(OD錠)(H2受容体拮抗剤)、アロプリノール錠(高尿酸血症治療剤)及びスマトリプタン錠(片頭痛薬))の溶出試験結果について報告された(表参照)。

*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。

表 第9回及び第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 3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
ファモチジン OD 錠	10mg, 20mg	20mg	15	承認申請書	HPLC(UV)	先発製剤(OD錠)
アロプリノール錠	50mg, 100mg	100mg	20	O.B.	UV	O.B., 先発製剤
スマトリプタン錠	50mg	50mg	12	承認申請書	UV	先発製剤

O.B.: オレンジブック

結果は、いずれの後発医薬品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として、ファモチジン OD 錠の 1 製剤について、溶出規格は満たしていたものの溶出が遅い傾向を示した。当該製剤のメーカー実施の溶出試験においても同ロット製剤の溶出速度の変動が確認されたが、原因を把握し、既に溶出性を改善した製剤の生産が行われているとの報告があった。今後については、国立医薬品食品衛生研究所において、改善状況の確認のための試験を実施することとなった。

(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 25 年 4 月～平成 25 年 9 月の間の文献、学会発表及び機構相談等の内容について報告された。

アレルギー性鼻炎治療薬について、一部の製剤で使用されている添加剤パラベンとアスピリン喘息との関係は明確でないものの、注意喚起を促す学会報告が紹介されたことから、添加剤によるアレルギーについて医薬品全般の課題として注視していくべきとの認識が確認された。

リトドリン塩酸塩注射液（切迫流・早産治療剤）に関する前回（第 11 回検討会）審議の文献については、現在のところ、原因等については明らかになっていないとの報告があった。本製剤では、過去、検討会での指摘をもとに不純物を低減させる品質改善が行われている。品質改善時期と当該機関における使用及び症例の関係について、さらに情報を収集することとなった。

(3) 今後の検討品目等

今後の検討品目として、平成 26 年度はアレルギー用薬を対象とし、販売数及び後発医薬品数を考慮して選定する旨が報告され、了承された。

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/12Generic.html>) 及び医薬品医療機器総合機構 (http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_20140305.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 12-1 第 9 回および第 10 回検討会で検討対象となった 3 品目の溶出試験結果
- (4) 資料 12-2-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (5) 資料 12-2-2 文献一覧表
- (6) 資料 12-2-3 問題指摘論文集（著作権に関わるため非公開）
- (7) 資料 12-3 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 12-4 平成 26 年度製剤試験 WG の検討対象候補品目リスト
- (9) 参考資料 リトドリン塩酸塩注射液の品質に関する検討状況について

② 先発医薬品と临床上の有効性・安全性が『同等』であるジェネリック医薬品の評価 ～生物学的同等性を考える～

明治薬科大学名誉教授 緒方宏泰

1. 生物学的同等性の評価基準、評価方法

先発医薬品とジェネリック医薬品を被験者に服用していただき、その場合の血中薬物濃度の重なりを指標に先発医薬品と新たに開発されたジェネリック医薬品との間の临床上の有効性・安全性の同等性を判定しているのが生物学的同等性試験です。血中薬物濃度の時間推移の重なりを評価しますが、そのための指標は、最高血中薬物濃度 (C_{max}) と血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) としています。血中薬物濃度の時間推移の重なりを評価しますが、指標値 (C_{max} 及び AUC) の対数値が左右対称の正規分布を示すことを前提に、標準製剤に対する試験製剤の対数値の差、すなわち、標準製剤に対する試験製剤の比、を指標とするとき、試験製剤が標準製剤の 80～125% の範囲にあることであるとしています。試験製剤が示す血中薬物濃度が標準医薬品より低すぎても絶対値の差として -20% (比として 0.8)、高すぎても絶対値の差として +20% (比として 1.25) の範囲にあること、すなわち、大きさの差の絶対値が ±20% 以内であるとしています。

被験者は原則、健康成人 (健康人) としています。試験の目的は血中薬物濃度を指標とする製剤間の比較を行うことですので、患者で示される製剤間の差異が検出できるのであれば必ずしも患者でなくても良いと考えています。健康人の状態は比較的安定しており、ばらつきが小さい条件で評価が出来ることから、健康人を対象とした試験が第一選択ですが、製剤間の差異が患者と健康人で異なって表現される可能性があると推定される場合には患者を対象とすることとしています。

製剤中に含まれている有効成分は、投与された後に、製剤から放出あるいは溶出される必要があります。そのため、試験管内での放出速度や溶出速度を比較検討することで、それら製剤を投与後の有

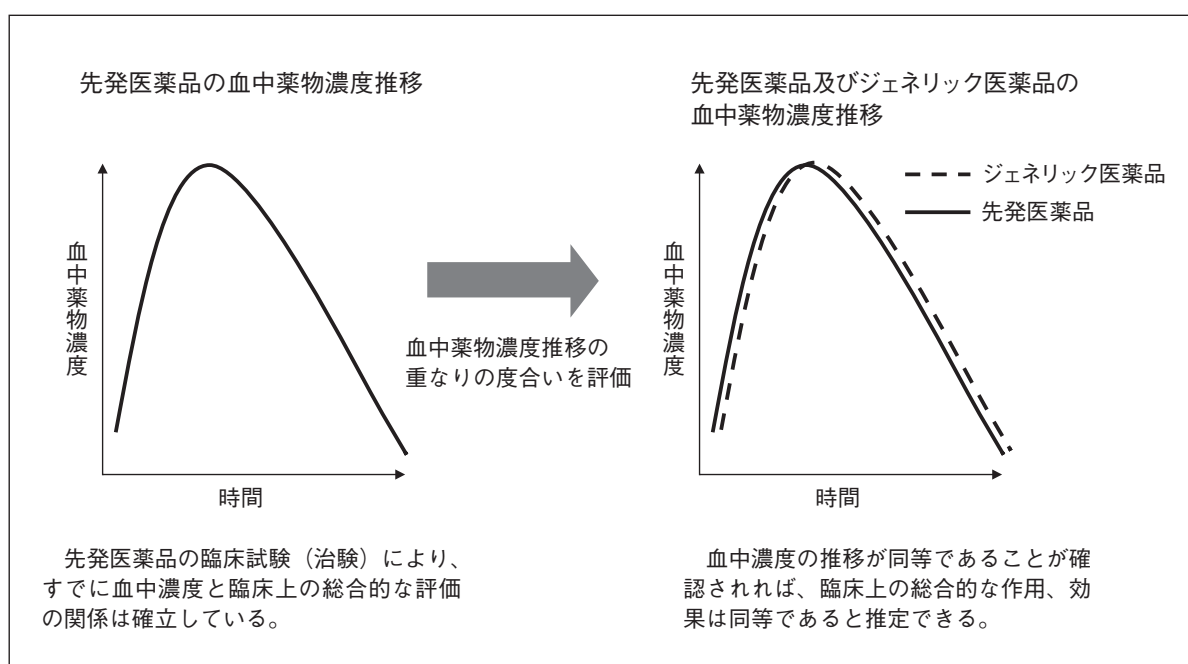


図1 先発医薬品とジェネリック医薬品の血中薬物濃度の比較

効成分の血中濃度や作用発現部位中の濃度は推定でき、ヒト試験の代わりになるのではと期待される面があります。しかし、従来の研究結果からは、同等でない医薬品を高い比率で検出できる能力は小さいと評価され、医薬品間の生物学的同等性の評価には用いていません。そのため、試験管内での放出速度や溶出速度を比較したデータのみで、生物学的に同等か非同等かを推定することは、前提条件を厳しくした限定された状況でない限り、一般的には意義があることではないと考えています。

2. 生物学的同等性評価の指標のばらつき

血中薬物濃度の時間推移の重なりを評価するための指標 (C_{max} 及び AUC) 値を測定するとばらつきが認められます。ばらつきを引き起こしている要因には、異なる製剤による系統的な差異（この差異に対し、標準製剤に対する試験製剤の比を指標とするととき試験製剤が標準製剤の80～125%の範囲にあることを基準として設定）に加え、試験に用いる個々の製剤中の薬物含量の変動、血中濃度測定上の変動、体内動態の個体間変動・個体内変動などが含まれます。同一被験者に試験製剤と標準製剤を投与する（交差試験；クロスオーバー試験（図2参照））ことで、製剤間差の評価に薬物動態の個体間変動の影響が入ることを原理的にはなくすことを行いますが、完全ではありません。また、時期を違えて同一被験者に投与するため測定値の比較に薬物動態の個体内変動を除去することはできません。さらに、同一の時期に同一の服用条件、同一のサンプリング方法、同一の薬物濃度測定法などで試験を行うことにより、製剤間差の評価に個体間変動以外の変動の影響を可能な限り小さくする努力を行うようにしますが、完全に除去することは出来ません。このように、試験の計画及び試験の実施において、ばらつきを少なくするように配慮していますが、ばらつきを完全になくすことはできません。

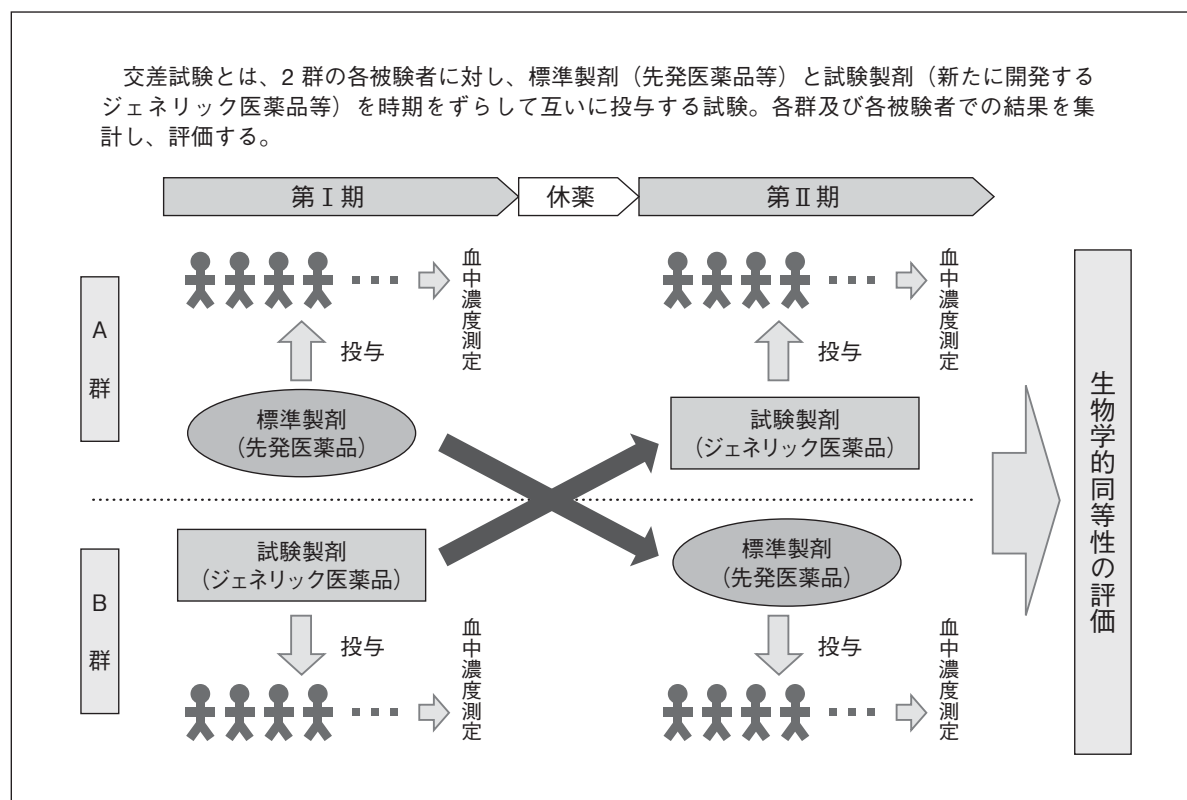


図2 交差試験（クロスオーバー試験）

そのため、平均値による評価を行わざるを得なくなります。得られた平均値が同一の値であっても、測定に当たってのばらつき度が大きければ大きいほど、その平均値の信頼性は低いと考えられます。生物学的同等性の評価では、標準製剤と試験製剤がそれぞれ示す測定値の差の平均値にばらつき度を加味して信頼区間を推定します。信頼区間とは平均値が確率論的に存在する範囲（区間）を示し、ばらつき度が大きくなるほど信頼区間は広くなります。逆にばらつき度が小さい場合には信頼区間は狭くなります。推定された信頼区間が、生物学的同等性の基準以内（標準製剤に対する試験製剤の比を指標とするとき、試験製剤が標準製剤の80～125%の範囲にあること）にあれば、同等であると判断でき、信頼区間が基準からはみ出ている場合は、得られているデータからは統計的には同等とは言えないと判断します。

厚生労働省は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が発足した2004年4月1日～2011年1月15日までに承認された経口製剤のジェネリック医薬品について実施された930件の生物学的同等性試験について、ジェネリック医薬品と先発医薬品の差の検証を行った結果を示しています。C_{max}及びAUCの差を先発医薬品に対する比で表して、930試験について平均すると、C_{max}については4.6%、AUCについては3.9%となり、ジェネリック医薬品と先発医薬品の平均値の差はほとんどないことが示されています。しかも、その比は殆ど1.0であることから、どちらかに偏ってもないことが示されています。（図3参照）

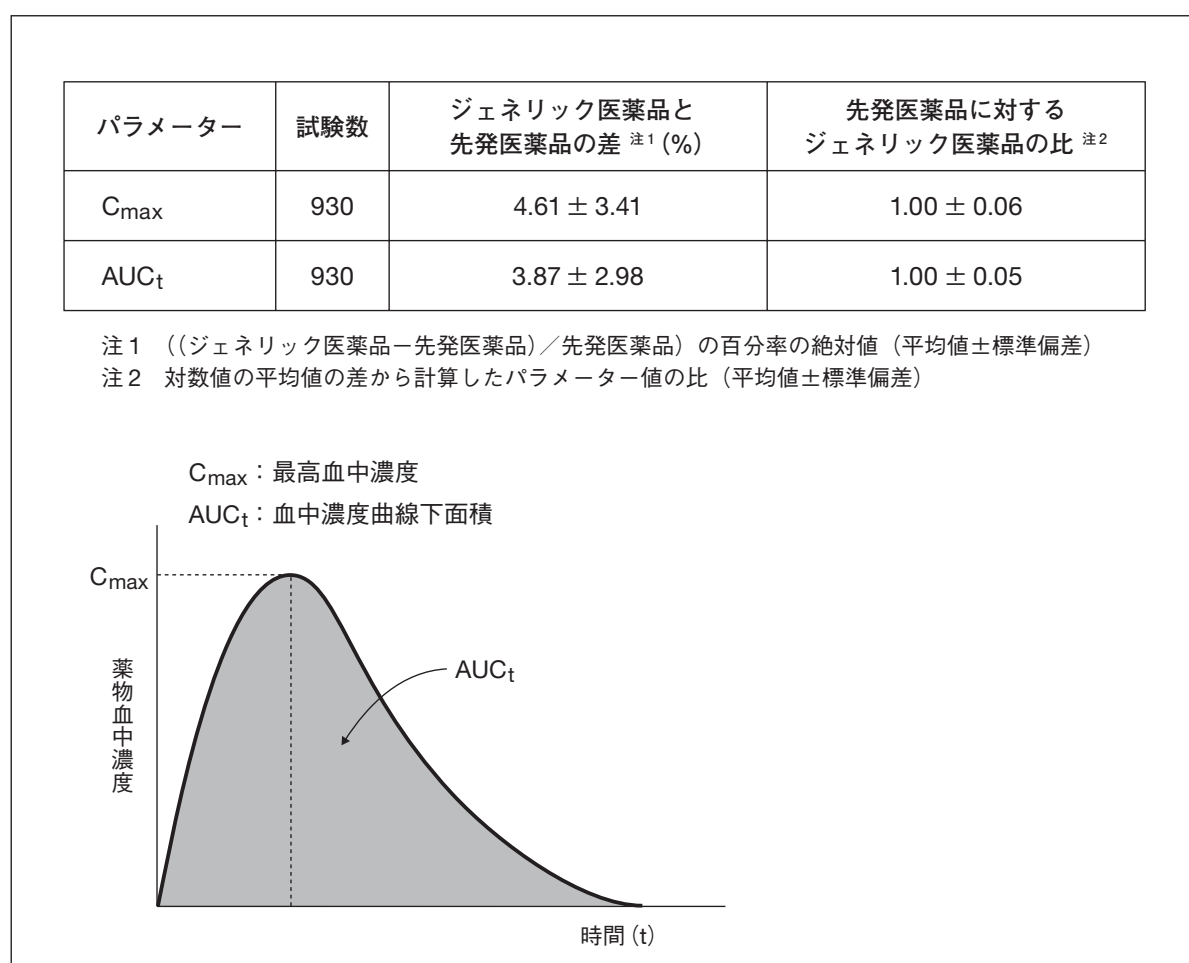


図3 ジェネリック医薬品と先発医薬品の差

●コラム●

試験製剤と標準製剤の比が80%～125%とは？

ばらつきのあるデータに対し、統計を用いて比較する場合、原則、対象とするデータは正規分布（平均を中央に最も発現頻度が高く、左右対称に発現頻度が広がっている）していることが必要です。

まず、測定値そのものが正規分布をしている場合を考えます。

試験製剤の測定値を P_t 、標準製剤の測定値を P_s とし、その際に P_s を 100 とした場合、両者の差が 20 で取り得る巾を考えます。 P_t と P_s のどちらが大きいかは決まっていないとします。 P_t と P_s の差 ($P_t - P_s$) が取り得る最大の範囲は、生物学的同等性の許容域より、

$$80 - 100 = -20$$

$$120 - 100 = +20$$

差は最大±20 となります。範囲の中央は 0、すなわち、 $P_s = P_t$ を目指して後発医薬品を製造すれば、生物学的同等性試験は合格しやすくなります。

しかし、多くの場合、生物学的同等性を評価する C_{max} や AUC の測定値の広がりには正規分布からはやや歪みがあり、それらに対数値に変換して広がりをみると、正規分布を示しやすいことがわかっています。

そのような広がりを示す場合について、次に考えます。

試験製剤の測定値 P_t と標準製剤の測定値 P_s の対数値の差をとり、検討します。このとき、上と同じ考察を行います。許容域をあてはめると、

$$\ln P_t - \ln P_s = \ln(P_t/P_s)$$

$$\ln 80 - \ln 100 = \ln(80/100) = \ln(0.8) = -0.223 = L_{lower}$$

$$\ln 120 - \ln 100 = \ln(120/100) = \ln(1.2) = +0.182 = L_{upper}$$

となります。このように許容域を設定すると L_{lower} と L_{upper} の中間値は -0.0204 となり、この中間値を P_s を 100 として元の測定値に戻すと 98 となります。すなわち、標準製剤の BA の 98% を目指して後発医薬品を製造すると、生物学的同等性試験は合格しやすくなってしまいます。しかし、医薬品の製造目標は 98% でなく、100% とすべきです。よって、 $L_{lower} = -0.223$ に対し、 $L_{upper} = +0.223$ とすると、試験製剤の同等許容域の上限は標準製剤の 125% となります。

$$\ln 125 - \ln 100 = \ln(125/100) = 0.223$$

上記から、生物学的同等性について、測定値を対数変換して検討する場合には、その製剤比の許容域は 80%～125% になります。

③ ジェネリック医薬品 Q&A

質問

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は、先発医薬品とは使用する添加剤が違うのだから、先発医薬品と同じと言えないのではないか。

POINT

ジェネリック医薬品と先発医薬品とは、有効性や安全性について基本的に違いはありません。ジェネリック医薬品は、先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合がありますが、先発医薬品が上市後に添加剤を変更する場合と同様に、添加剤の違いによって有効性・安全性に違いが生じないことを確認しています。

ジェネリック医薬品（後発医薬品）は、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含有しており、効能・効果や用法・用量も基本的には変わりません^{*1}。先発医薬品と治療学的に「同等」であり、先発医薬品と代替可能な医薬品であることを、必要なデータに基づいて審査を行ったうえで厚生労働大臣が承認をしたものだけが、ジェネリック医薬品として供給されているのです。

しかし、ジェネリック医薬品は、先発医薬品と全く「同じ」である必要はありません。例えば、先発医薬品が製剤特許を有している場合などは、ジェネリック医薬品は先発医薬品と異なる添加剤を使用することがあります。

先発医薬品と異なる添加剤を使用する場合であっても、日本薬局方の製剤総則の規定^{*2}により、薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げたりする物質を添加剤として使用することはできません。使用前例のある、安全性が確認された添加剤のみが使用されています。仮に、使用前例の無い添加剤を医薬品に使用する場合には、その添加剤の毒性試験などを実施してあらためて安全性等の審査を受けなければなりません。

添加剤の成分や配合量が先発医薬品と異なっても、有効性や安全性に違いが出ることがないように、ジェネリック医薬品の承認審査においては、生物学的同等性試験^{*3}のデータの提出を求めて、主成分の血中濃度の挙動が先発医薬品と同等であることを確認しています。

患者さんの体質によっては、添加剤が原因でアレルギー反応などの副作用等を引き起こすことがまれにありますが、これは、先発医薬品であってもジェネリック医薬品であっても、同様に起こりうることです。

なお、既に上市されている先発医薬品でも、承認を受けた当初の製剤と異なる添加剤への変更がなされる場合があります。（すなわち、同じ銘柄の先発医薬品でも、例えば10年前の製品と現在流通している製品とで添加剤が異なるケースがあります。）こうした場合についても、生物学的同等性試験によって、当初の製剤（標準となる先発医薬品）と添加剤を変更した後の先発医薬品とで有効性、安全性が変化していないことを、ジェネリック医薬品と同じ方法で確認をしています。

米国のジェネリック医薬品は先発医薬品と必ず同じ添加剤を使用している、という話を聞くことがありますが、これは完全な誤解であり、そのような事実はありません。

※1 先発医薬品の特許が一部有効である等の理由により、効能・効果や用法・用量が先発医薬品と異なる

ケースが、例外的に存在します。「効能効果、用法用量等に違いのある後発医薬品リスト」が日本ジェネリック製薬協会のホームページに掲載されています。

<http://www.jga.gr.jp/medical/about/generic01/>

※2 第16改正日本薬局方（平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号）では、医薬品添加物について、次のように規定されています。

「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または有用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない、また、添加物は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。」

<http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/YAKKYOKUHOU16.pdf>

※3 生物学的同等性試験とは、ジェネリック医薬品が、先発医薬品と治療学的に同等であることを証明するために実施する試験で、BE試験とも呼ばれます。

ヒト（健康成人）に先発医薬品とジェネリック医薬品を常用量投与して、両者の血中濃度の推移に統計学的な差がないことを確認するものです。

試験の実施、同等性の評価にあたっては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づいて行うことが求められます。

<http://www.nihs.go.jp/drug/guide.html>

（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.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.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品質情報検討会において今まで報告された公表論文及び学会報告の文献検索
（日本ジェネリック製薬協会）
URL <http://www.jga.gr.jp/medical/literature/index.cgi>
- 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/seisaku/2012/03/01.html>
- 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/pdf/Effect%20correction%20list.pdf>
- 「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/>

PMDA メディナビ（医薬品医療機器情報配信サービス）をご活用下さい。

緊急安全性情報、使用上の注意の改訂指示等、医薬品や医療機器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提供されています。安全性情報等をより早く、効率的に入手できます。利用は無料です。迅速な情報収集に、ぜひお役立て下さい。

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。→ <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>