

後発医薬品 品質情報 No.5

平成 28 年 2 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 15 回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要…… 2
2. 医薬品リスク管理計画について…………… 4
3. まず ADME (アドメ) を確かめよ！ …… 6

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15回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (平成27年9月8日開催) 結果概要

1. 審議概要

(1) 第12回ジェネリック医薬品品質情報検討会で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アレルギー用薬の溶出試験結果報告

第12回検討会（平成26年3月）において、選定された6成分のアレルギー用薬（オキサトミド錠、セチリジン塩酸塩錠、エピナスチン塩酸塩錠、ロラタジン錠、エバスチン錠及びオロパタジン塩酸塩錠）の溶出試験結果について、報告された。

エピナスチン塩酸塩錠の一部の後発医薬品において、溶出規格には適合するが、オレンジブック及び先発医薬品の溶出挙動と類似の範囲にない製剤が認められたことから、メーカーにより改善の対応がなされることとなった。また、メーカーによる改善対応も踏まえ、製剤試験WGにおいて、今後再試験を行い、溶出性の改善確認を行うこととなった。

また、同様に、ロラタジン錠の一部の後発医薬品において、先発医薬品の溶出挙動と類似の範囲にない製剤が認められたことから、メーカーにより改善の対応がなされることとなった。また、メーカーによる改善対応も踏まえ、製剤試験WGにおいて、今後再試験を行い、溶出性の改善確認を行うこととなった。なお、ロラタジン錠の一部の後発医薬品は、先発医薬品と溶出挙動が異なる製剤を用いて生物学的同等性を確認し承認を受けている。これらの製剤について、承認時と同じ溶出挙動を示す製品が継続的に製造されていることを確認する方法を、業界団体等と検討することとなった。

さらに、オロパタジン塩酸塩錠で溶出規格を満たさないことが示された製剤が1製剤あり、メーカーにおいても当該ロットの保存品が溶出規格を満たさないことが確認されたことから、昨年既に回収が行われ、原因究明が進められていることが報告された（第14回検討会 参考資料2にて報告済）。なお、製剤試験WGにおいては、他ロットについて追加の試験を行い、問題がないことを確認しているが、引き続き、改善確認等のフォローを行っていくこととなった。

委員より、昨今の1品目あたりの後発医薬品数の増大を踏まえ、評価結果について共同開発メーカーの情報も含めて議論すべきであるとの意見があり、事務局にて取り扱いを検討することとなった。

(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26年10月～平成27年3月までの間の文献及び学会発表並びに平成26年度下半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容について報告された。

文献等で品質に関する指摘の多いケトプロフェン貼付剤などの局所皮膚適用製剤について、品質確保の方法について事務局で情報収集するとともに、専門家の協力を得て今後検討していくこととなった。

シスプラチン製剤に関する2文献について、試験デザイン等を含めて検討し、直接の品質課題を示すものではないと判断された。国立医薬品食品衛生研究所において実施した純度試験の結果を第6、7回検討会に報告し、純度に問題がないことを確認しているが、引き続き、同様の報告を注視していくこととなった。

ゲムシタピン注射剤のうち、一部の液剤化された後発医薬品で血管痛の発生率が高いとの報告があ

るが、血管痛の定義や手技等も影響しており、現時点では必ずしも品質に起因する問題とまでは言えないと判断されたことから、引き続き、情報収集に努めることとなった。

(3) その他

事務局より、後発医薬品の品質確保対策の推進について、本検討会を中心とした後発医薬品の品質向上への取り組みを強化していく旨の説明がなされた。

また、一般雑誌等でメサラジン製剤の品質に関する記事が出ていることから、関連の情報を収集するとの報告があった。

* 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. 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/15Generic.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/0017.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15-1 第12回ジェネリック医薬品品質情報検討会で製剤試験 WG の検討対象となったアレルギー用薬の溶出試験結果報告

(4) 資料15-2-1 後発医薬品文献調査報告書(概要)

(5) 資料15-2-2 文献一覧表

(6) 資料15-2-3 問題指摘論文集(著作権に関わるため非公表)

(7) 資料15-3 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況

(8) 参考資料1 後発医薬品の品質確保対策の推進について

(9) 参考資料2 後発医薬品品質情報 No.3

② 医薬品リスク管理計画について

本稿では、前回 No.4 でご説明した医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）の概要に引き続き、後発医薬品の RMP 適用及び PMDA（医薬品医療機器総合機構）ウェブサイトでの公表についてご紹介します。

1. 最近の取り組み

(1) 後発医薬品への適用

平成 24 年 4 月に「医薬品リスク管理計画指針について」を発出した時点では、後発医薬品については「適用時期は別途通知」としていましたが、平成 26 年 8 月 26 日付けで「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について」を発出し、RMP の策定を検討する時点等が示されました（発出日より適用）。

後発医薬品の RMP の策定を検討する時点については、以下のように定めています。

- ① 医薬品リスク管理計画書が「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け）に基づき公表されている先発医薬品に対する後発医薬品のうち、「効能又は効果」等が先発医薬品と同一のものの承認申請を行おうとする時点
- ② 医薬品の製造販売後において、新たな安全性の懸念が判明した時点

(2) PMDA ウェブサイトへの掲載

RMP を公表することで、医薬品の安全対策について医療関係者の一層の理解を得て、適正使用の推進を図るとともに、製造販売後の調査及び試験の円滑な実施に資するものと考えます。

平成 25 年 3 月 4 日付けで「医薬品リスク管理計画書の公表について」を発出し、公表にあたっての取り扱いを示し、公表の対象としては、以下のとおりとしました。

- ① 平成 25 年 4 月 1 日以降に製造販売承認申請を行う新医療用医薬品及びバイオ後続品で、PMDA に提出されたリスク管理計画書
- ② 平成 25 年 4 月 1 日以降に製造販売後に新たな安全性の懸念が判明し、PMDA に提出されたリスク管理計画書
- ③ 上記①または②により PMDA に提出されたリスク管理計画書について変更を行い、提出されたリスク管理計画書

このほか、(1) でご紹介した「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について」において、後発医薬品の RMP についても「医薬品リスク管理計画書の公表について」に従い公表対象とすることになりました。

RMP の公表品目数は増えており、順次 PMDA ウェブサイトに公表されています。

2. 医療関係者へのお願いと今後の取り組み

医薬品の安全対策をより充実させるには、RMP の周知と着実な実施が望まれます。RMP は特定された安全性検討事項と安全対策をまとめたもので、市販後に新たに安全性の懸念が判明した場合や、各活動に対して設定された節目の時期に、医薬品のベネフィット・リスクバランスを評価し、適正に見直されます。重要な安全性の懸念（安全性検討事項）や有効性に関して、どのような検討事項があるか、また、それらがどのような根拠のもとに設定されているか、それに対して、どのような活動が

医薬品リスク管理計画の掲載ページ


RMP提出品目一覧

医療従事者の皆様へのお願い

RMPをご覧いただくことで、それぞれの医薬品に、現時点でどのような重要な安全性の懸念(安全性検討事項)があるのか、また、安全対策として製造販売業者が医療現場等においてお願いしていることや協力をお願いしている市販後の調査や臨床試験が、どのような目的で実施されているのかの理解に役立てて頂ければ幸いです。

RMPにおいて実施が予定されている調査や臨床試験は、その結果を医薬品の適正使用に活用して頂くために行うものですので、皆様のご理解とご協力をよろしくお願いいたします。

RMP提出品目一覧

この情報はPMDAメディアナビとして、電子メールで配信しています。本情報をタイムリーに把握することを希望する方はPMDAメディアナビ登録をおすすめします。登録する方はこちらを  してください。

RMPの作成・改訂・公表は速やかに行いますが、市販後に新たに安全性の懸念が判明した場合は、それに対応するための活動を先に実施し、RMPの作成・改訂が事後になる場合もありますので、ご理解の程、よろしくお願いいたします。

【販売名(五十音順)】

英数字 ア=オ カ=ク サ=ソ タ=ト ナ=ノ ハ=ホ マ=モ ヤ=ユ ラ=ロ ワ=ヰ 漢字

【ア-オ】

販売名	承認取得者名	一般名	医薬品 リスク管 理計画 書	提出年 月	添付文書
~~~~~					

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) :

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

どのような目的で計画・実施されているのか、医療関係者にご理解頂くことは、医薬品の適正使用の推進や安全性を確保する上で極めて重要です。

医療現場でのRMPの活用を更に進めることも目的に、医療の現場の実情により即したRMPの提供のあり方について、今後、検討をしていく予定です。RMPにおいて実施が予定されている調査や臨床試験につきましても、その趣旨をご理解のうえ、医療関係者のより一層のご協力をお願いします。

## 参考文献

1. 「医薬品リスク管理計画」の実施について 医薬品・医療機器等安全性情報 (No. 300, 平成25年3月発行)
2. 医薬品リスク管理計画について 医薬品・医療機器等安全性情報 (No. 324, 平成27年7月発行)
3. 医薬品リスク管理計画指針について (平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知)
4. 医薬品リスク管理計画の策定について (平成24年4月26日付け薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知)
5. 医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集 (Q & A) について (平成24年9月7日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課事務連絡)
6. 医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用等について (平成26年8月26日付け薬食審査発0826第3号・薬食安発0826第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知)
7. 医薬品リスク管理計画書の公表について (平成25年3月4日付け薬食審査発0304第1号・薬食安発0304第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知)

### ③ まず ADME (アドメ) を確かめよ！

国際医療福祉大学大学院教授 武藤 正樹

#### 1. 臨床医のジェネリック医薬品に対する誤解

ジェネリック医薬品の普及に伴い最近では、臨床の専門学会でもジェネリック医薬品のセッションが盛んに行われるようになってきた。ただそうした学会で、いまだに臨床医から以下のような質問を受けることがある。「先発品とジェネリック医薬品の生物学的同等性試験の許容域を 80%~125% としているが、これはいささか広すぎるのではないか?」「ジェネリック医薬品の治療効果が、先発医薬品の最大 45% の範囲内に収まっていればいいというのはジェネリック医薬品に対して基準が甘すぎるのではないか?」

先日もこのような質問がある循環器病系の学会で出たので、以下のスライドを提示した。図1は抗不整脈薬の先発品とジェネリック医薬品の健常人の血中濃度の推移である。先発品でもジェネリック医薬品でも、その血中濃度は被験者ごとに大きくばらついている。ただ個々の被験者についてみれば、そのばらつきは低い。この大きな血中濃度のばらつきは被験者間の個体差に由来するものなのだ。

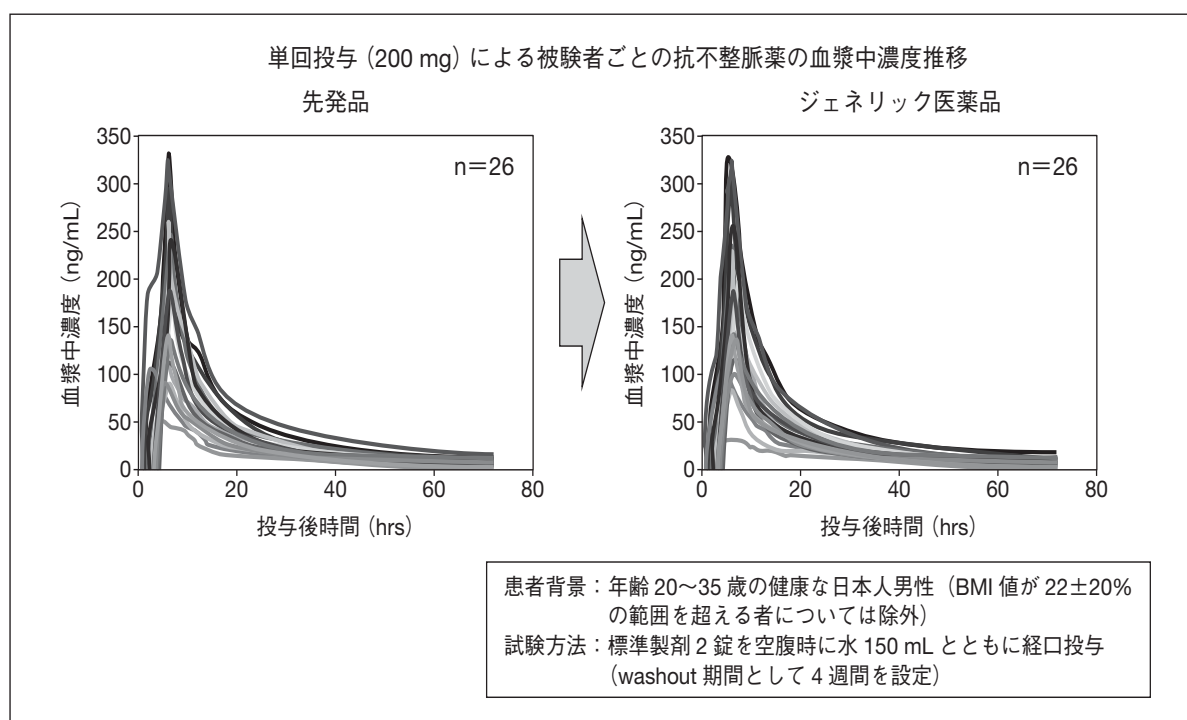


図1 生物学的同等性試験 (ある抗不整脈薬の例)

アミオダロンの血漿中濃度推移は、先発品、ジェネリック医薬品のいずれにおいても個体差が著しい

この血中濃度における差が、同一被験者間では少ないことの検証が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) においても行われている (図2)。検証は 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 930 件の生物学的同等性試験について行われた。ジェネリック医薬品と先発医薬品における血中濃度の平均的な差を比較するために、生物学的同等性試験の評価パラメーターである  $C_{max}$  (最高血中濃度) 及び  $AUC_t$  (血中濃度曲線下

面積)を用いて検証した。それぞれのパラメーターの差を先発医薬品に対する比で表して、930件の試験で平均すると、 $C_{max}$ については4.6%、 $AUC_t$ 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差はわずかという結果となった。

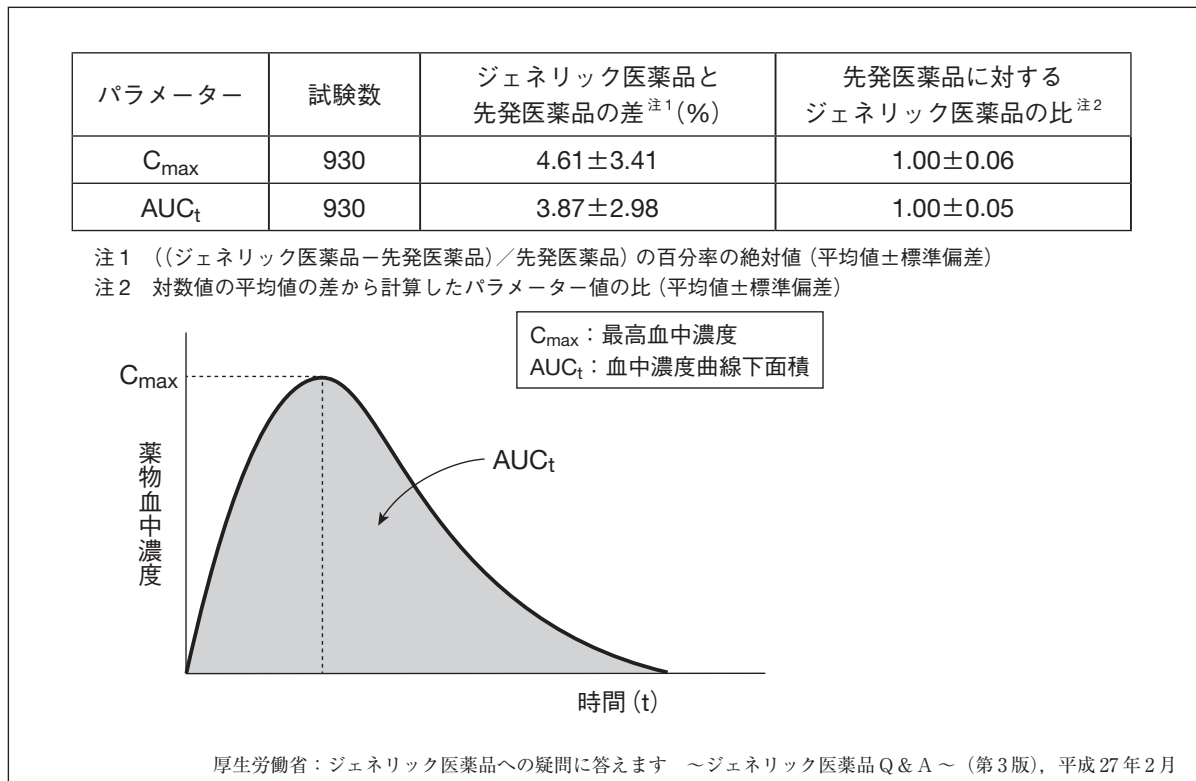


図2 ジェネリック医薬品と先発医薬品の差

## 2. ADME (アドメ) とは？

では80%～125%という広い許容域を設定している理由は何だろうか？先述したように、同一の被験者間での先発品とジェネリック医薬品の差はわずかである。あとは測定法の誤差も考えられる。ただ測定誤差もわずかだろう。では最も大きな差はやはり被験者間の個体差である。試験条件を厳密に整えてもこの個体差だけはどうにもならない。この個体差は別にジェネリック医薬品だからばらついている訳ではない。図1を見ても分かる通り、先発品でも同様にばらついているのだ。

ではこの個体差はどこから生まれるのだろうか。これが今回のテーマであるADME(アドメ)である。ヒトに経口で投与された薬物は、消化管から吸収されて循環血液中に入り、作用部位に到達し薬効を発現する。その間、生体内に分布し、肝臓などで分解(代謝)され、尿中に排泄され、生体内から消失する。このため薬物の作用部位における濃度は、次の4つの因子によって決まる。①吸収(Absorption)、②分布(Distribution)、③代謝(Metabolism)、④排泄(Excretion)の4つである。この頭文字をとってADME(アドメ)と呼ぶ。

ではそれぞれを見ていこう。まず薬物が経口で投与されると、消化管内で溶解しその薬物の吸収(A)が始まる。この吸収の過程に影響を与える因子も数多い。薬物と一緒に服用する水の量や食事との関係、胃内停留時間、薬剤により異なる小腸粘膜からの吸収様態など。

さらに血液循環に入ってから、多くの薬物は血清アルブミンと可逆的に結合して運ばれる。一部は結合せず遊離型で運ばれる。細胞膜を透過できるのは遊離型である。このため低アルブミン血症の患

者では遊離型が増加して作用や副作用が強くなりやすい。そして薬物の体内での分布 (D) が始まる。分布する容積 (分布容積) の大きさで血中濃度が異なる。とくに心不全などによる浮腫で分布容積が大きくなると血中濃度が上がりにくい。さらに小腸から吸収されて門脈を通過して肝臓に運ばれた薬物は、肝臓を1回通過する間に薬物代謝酵素 (CYP) によって代謝 (M) を受けて、血中薬物量が減少する。高齢者ではこうした肝臓の薬物代謝機能が落ちているので血中半減期が長くなり、有害作用が出現しやすい。そして薬物は最後に尿から排泄 (E) される。排泄は糸球体ろ過、尿細管分泌、尿細管再吸収の3つのプロセスがある。高齢者では糸球体ろ過率や尿細管分泌能が低下しているため、薬剤の血中半減期が延長する。

### 3. 先発品からジェネリック医薬品に変えたら血中濃度が下がった！

もう一度、冒頭の循環器病系の学会にもどらう。循環器の専門医が持ち出したものが以下の図3である。The American Journal of Cardiology の2000年の論文に出てくる図であるが、国内ではよく引用されている。この図はたった1例の症例報告であるが、抗不整脈薬を先発品からジェネリック医薬品に変えたら血中濃度が下がったというものだ。ただ先発品 (コルダロン) で血中濃度を測ってからジェネリック医薬品 (パセロン) へ変えて1年後に測った血中濃度を比べたものである。論文では、この間にジェネリック医薬品に変えたこと以外の記載はない。ここで、まず確かめなければならないのが抗不整脈薬の投与量の変更の有無や服薬アドヒアランスである。また併用薬の有無、さらに血中濃度の測定の採血手技 (実施時刻、服用状況) が同じであったかどうかを確かめる必要がある。そしてこの症例の肝機能の変化、体重変化、アルブミン量の変化など ADME を確かめることが何より必要だ。同一の患者においても1年も経過すれば病状の変化とともにこうした条件において全く同じということとは考えにくい。

さて、この図に示されている内容だけでは、ジェネリック医薬品への切り替えのみが血中濃度低下に影響しているとは断定できないことがお分かりであろう。

まずは「ADME を確かめよ！」と言いたい。

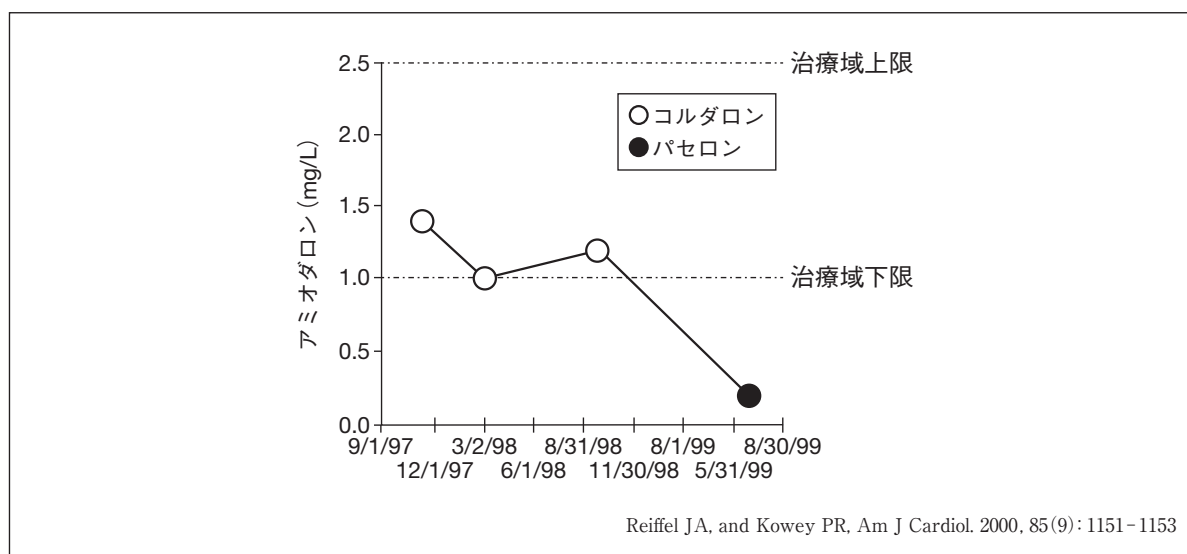


図3 先発品からジェネリック医薬品に変えたら血中濃度が下がった！