

# 後発医薬品 品質情報 No.7

平成 28 年 12 月

編集・発行

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〒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17回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要…… 2
  2. まず ADME (アドメ) を確かめよ! (2) …………… 4
- (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/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/)

# ① 第17回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (平成28年9月7日開催) 結果概要

## 1. 審議概要

### (1) 第14回検討会で検討対象となった抗パーキンソン剤および高脂血症用剤の溶出試験結果報告

第14回検討会（平成27年2月）において選定された抗パーキンソン剤5成分（ドロキシドパカプセル、カベルゴリン錠、プラミペキソール塩酸塩錠、ペルゴリドメシル酸塩錠、レボドパ・カルビドパ錠）及び高脂血症用剤4成分（アトルバスタチン錠、シンバスタチン錠、ピタバスタチンカルシウム錠、フルバスタチン錠）について、製剤試験ワーキンググループ（製剤試験WG）\*にて溶出挙動の検討を行い、その結果が資料17-1のように報告された。

カベルゴリン錠の1製剤が、規格には適合するものの水での溶出が遅く、先発品およびオレンジブックの溶出曲線と類似の範囲になかった。メーカーの調査により、原薬の凝集性が承認取得時より増していることが確認された。凝集性を改善した原薬の安定的な入手が困難なことから、販売を中止する予定との報告がなされた。

検討会におけるこれまでの評価品目の中で、原薬の粒子径や凝集性などに由来すると思われる溶出挙動の変動が数件見られた。製剤の継続的な品質確保に向けて、原薬の変更時などの対応について、事務局を中心として整理することとされた。

アトルバスタチン錠の溶出性評価では、先発品において試験中にベッセル底部でマウントまたはコーン（円錐状堆積物）の形成が認められたため、後発品との溶出性の比較は行わないこととなった。同様な場合には、回転数を上げるなどコーン形成を抑制する条件での評価も検討すべきとの意見が出された。

シンバスタチン錠の溶出挙動はpH1.2以外の3試験液においていずれの製剤も先発品と類似性を示した。シンバスタチンは酸性条件で不安定であり、pH1.2の試験液では試験中の分解による溶出率（未変化体）の減少が認められた。なお、同製剤のオレンジブック作成時の評価法には、分解物を含めた数値を溶出率としたため、異なる曲線となったことが説明された。

今回のように溶出試験挙動の比較が難しい場合には、データの解釈に誤解が生じないように十分な説明を付した上で、情報を公表すべきとの提案がなされた。

以上の内容について、確認され了承された。

\*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) 平成26年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告

都道府県等の協力のもと、平成26年度の「後発医薬品品質確保対策事業」として実施された医薬品等一斉監視指導の検査結果について、資料17-2のように報告された。22有効成分398品目について、溶出試験、力価試験及び純度試験に係る検査を実施した結果、22有効成分390品目が適合とされ、不適合品目はなかったものの、3有効成分8品目については試験結果に対する疑義が生じた等により、判定不能とされた。試験方法の改善等により判定不能の発生を避けるとともに、再試験が必要との意見が出された。

### (3) 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10月～平成28年3月までの間の文献及び学会発表（資料17-3）並びに平成27年度下半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容（資料17-4）について報告された。

リトドリン塩酸塩注射液については、製剤間の差あるいは添加剤を疑う臨床報告がなされている

が、安全性との相関を説明するには至っていないため、引き続き注視していくこととされた。

本検討会では有効性・安全性に関連する事項を中心に、品質の課題を評価・審議してきた。一方でジェネリック医薬品の普及とともに、医療機関や薬局における製品選定や患者への説明の重要性が高まっていることから、経口剤の味覚や外用剤の使用感等の情報についても、薬剤師による収集・活用と、メーカーからの情報提供が重要であることが指摘された。

以上の内容について、了承された。

(4) ジェネリック医薬品品質情報検討会の経口固形製剤の溶出性評価における「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された」後発医薬品の今後の扱いについて製剤試験WGが行う経口固形製剤の溶出性評価において、溶出挙動が先発医薬品の類似範囲外となった後発医薬品のうち、「先発医薬品と溶出挙動が異なる製剤を用いた生物学的同等性(ヒト)試験により同等性を確認し承認されている」ことが確認された製剤については、これまでメーカーへの問い合わせ等を行ってこなかったが、今後は該当製剤を製造するメーカーに対し、これらの製剤が開発時の溶出特性を保持していることを確認することとされた(資料17-5)。

#### (5) その他

- ・第16回検討会で後発品の品質に関して情報収集を行うこととされたセボフルラン吸入麻酔液について、資料17-6のように説明がなされた。添付文書やインタビューフォームに記載された、気化器を含めた適切な管理・使用の継続が重要であることが確認された。
- ・厚生労働省医薬品審査管理課より、後発医薬品品質情報No.6の発刊について報告された(参考資料1)。
- ・溶出試験の規格と4液性での評価に関するデータの見方について、医療従事者・アカデミア向けの解説書が提案された(参考資料2)。
- ・委員より、本検討会の活動内容の周知が未だ不十分であることから、医療現場で医師・薬剤師により多く活用されるよう、関連学会や薬剤師会などを通じてより積極的な情報発信をするよう提案があった。

## 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/17Generic.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/0019.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17-1 第14回検討会で検討対象となった抗パーキンソン剤および高脂血症用剤の溶出試験結果
- (4) 資料17-2 平成26年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書
- (5) 資料17-3-1 後発医薬品文献調査報告書(概要)
- (6) 資料17-3-2 文献一覧表
- (7) 資料17-3-3 問題指摘論文集(著作権に関わるため非公表)
- (8) 資料17-4 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (9) 資料17-5 経口固形製剤の溶出性評価における「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された」後発医薬品の今後の扱いについて(案)
- (10) 資料17-6 セボフルラン吸入麻酔薬の安定性等に関する文献情報まとめ
- (11) 参考資料1 後発医薬品品質情報No.6
- (12) 参考資料2 溶出試験の規格と4液性での評価について(医療従事者・アカデミア向け解説)

## ② まず ADME (アドメ) を確かめよ！ (2)

国際医療福祉大学大学院教授 武藤 正樹

前回（後発医薬品品質情報 No.5：参考文献1）から体内における薬物動態の基礎知識として、吸収（Absorption）、分布（Distribution）、代謝（Metabolism）、排泄（Excretion）の頭文字を取った ADME について振り返ってみている。例えば、消化管からの吸収が阻害されれば最高血中濃度は期待より下がる。また、心不全で体内の水分量が増えれば薬剤の体内分布は変わり、血中濃度は下がる。さらに、アルブミンと可逆的に結合して運ばれる医薬品の場合、低アルブミン血症によっても血中濃度は変わる。また、代謝や排泄に障害があれば血中半減期も変わる。このため薬物の血中濃度測定いわゆる TDM（Therapeutic drug monitoring）が体内の薬物動態を知るうえでは重要だ。しかし、TDM の値を見るときは、常に ADME を念頭に置きながら見るのが大切だ。

さて、今回はアミオダロンの先発品から後発品に切り替えた場合血中濃度が下がったという海外論文を紹介した。アミオダロンは重症不整脈に必須な抗不整脈薬であるが、治療域が比較的狭く、その血中半減期も長く、血中濃度が定常状態に達するまで長時間を要する。また、アミオダロンは重篤な副作用も懸念される。こうした薬剤特性や、また以下にあげるような後発医薬品そのものに対する不信・不安感から循環器系の臨床医はアミオダロンの後発医薬品をなかなか使いたがらない。

医師の懸念は「アミオダロンの後発医薬品の原薬・製剤の品質は先発医薬品と同じなのか?」、「アミオダロンの後発医薬品の承認時の生物学的同等性試験は、健常人を対象とした単回経口投与試験であり、長期投与の検証がなされていない。このため長期投与の患者においても、ジェネリック医薬品（後発医薬品）は先発医薬品と血中濃度推移と同等であるのか?」、また「先発医薬品を使っている途中で、後発医薬品に切り替えると異なった血中濃度を示すという海外論文もあるではないか?」など。

実際に前回は取り上げた海外論文のように、アミオダロンの先発医薬品を後発医薬品に切り替えた場合血中濃度が治療域より下がったという論文が国内でも引用されている。今回は、こうした論文の中から2001年にカナダから発表された論文（参考文献2）を取り上げてみよう。この論文もよく国内で引用されている。この論文のポイントとなる図1を見てみよう。

図1は、アミオダロン（AMD）の先発品からジェネリック医薬品へ切り替えた際に、AMD とその活性代謝物デスエチルアミオダロン（DEA）の血中濃度比の変化を見たグラフである。なお、DEA は、AMD が体内の肝代謝酵素 CYP3A4 の代謝を受けて産生される代謝物である。DEA の抗不整脈作用は AMD と同程度とされているが、脂肪組織への蓄積性は AMD より低く体内分布が異なる。

図1で縦軸は、DEA/AMD 比率、横軸は AMD の服用期間である。グラフ下段の曲線と水平線は、同一著者らによる先発医薬品の長期投与77例（平均観察期間2年）の DEA/AMD 比で、水平線は、先発医薬品投与の定常状態における DEA/AMD 比の95パーセンタイルラインである。今回の論文で先発医薬品から後発医薬品に切り替えた患者4例は、後発医薬品投与中の DEA/AMD 比は全て95パーセンタイル値を上回っていた。そして先発医薬品へ戻した際、その比率が低下していたということを示している。このグラフを見る限り、アミオダロンの後発医薬品への切り替えで血中濃度が大きく変化したような印象を受ける。

しかし、この4症例について、論文中の別の表（図2）を使って、先発医薬品から後発医薬品への切り替え前後の AMD および DEA の血中濃度の生データ（絶対値）の変化をグラフ化してみた。

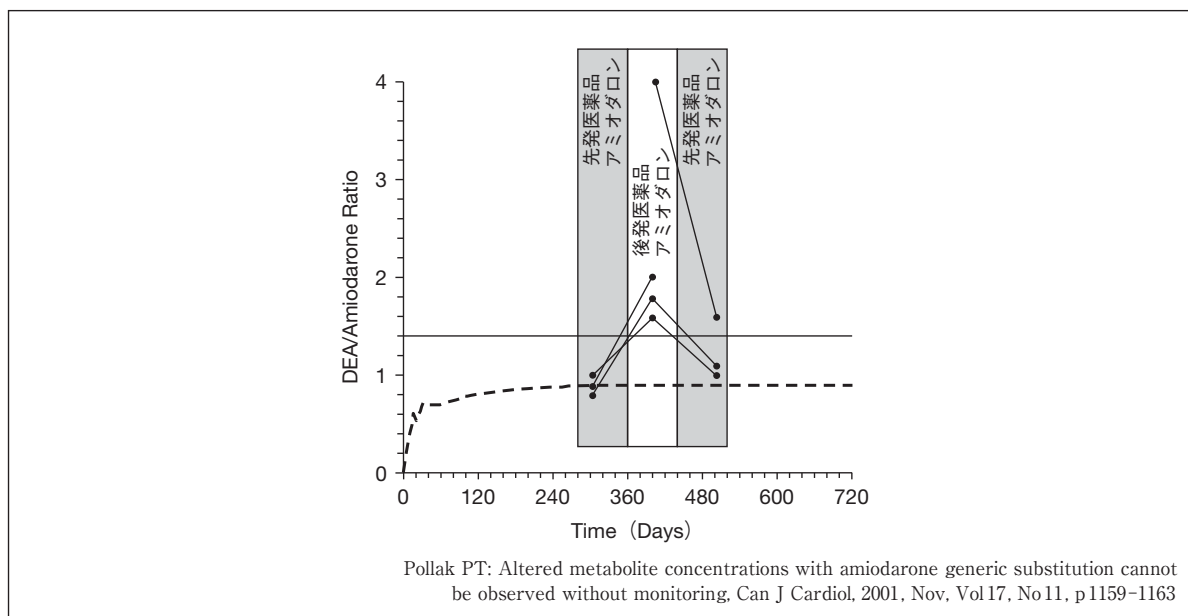


図1 デスエチルアミオダロン (DEA)/アミオダロン (AMD) 比の変化

註釈 (以下、武藤による脚注)

網掛け部分は、先発医薬品の服用期間を、白抜き部分は、後発医薬品の服用期間を示す。(ただし実際の服用時期・期間を示すものではない)。表中、実線は、本報告の4症例の血中DEA/AMD比の変動を示す。また、破線は、本報告の同一著者の別報告(参考文献3:77症例)から得られたDEA/AMD比の平均推移を示す。なお、同比の95パーセンタイル値(定常状態)は1.4(水平線)である。

Dosing sequence and resultant serum amiodarone and desethylamiodarone metabolite (DEA) concentrations in four patients switching formulations of amiodarone

	Sequence of formulation changes		
	Cordarone*	Generic	Cordarone*
<b>Patient 1</b>			
Dose (mg/day)	400	400	400
Duration (months)	41	1	10
Serum amiodarone (mg/L)	2.5	2.0	1.8
Serum DEA (mg/L)	1.9	3.5	2.0
<b>Patient 2</b>			
Dose (mg/day)		200	200
Duration (months)		11	3
Serum amiodarone (mg/L)		0.7	0.7
Serum DEA (mg/L)		2.8	1.1
<b>Patient 3</b>			
Dose (mg/day)	200	200	
Duration (months)	36	3	
Serum amiodarone (mg/L)	1.5	1.0	
Serum DEA (mg/L)	1.4	2.0	
<b>Patient 4</b>			
Dose (mg/day)	400	300	300
Duration (months)	18	15	1
Serum amiodarone (mg/L)	1.7	0.7	0.8
Serum DEA (mg/L)	1.7	1.1	0.8

\* Wyeth-Ayerst, Canada

Pollak PT: Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. Can J Cardiol, 2001, Nov, Vol 17, No 11, p1159-1163

図2 DEA/AMD 比率を求める前の生データ

それが図3である。このグラフでみると、先発医薬品→後発医薬品→先発医薬品の3点で血中濃度を測定している例のうち、DEA 血中濃度が後発品に切り替えで上昇した1例以外は、血中濃度の絶対値の変化はさほど大きくはないことが分かる。いずれにしても切り替え前後の3ポイントで測定した症例が2例しかないこともあって、その前後の統計的な有意差検定も行うことはできない。つまり

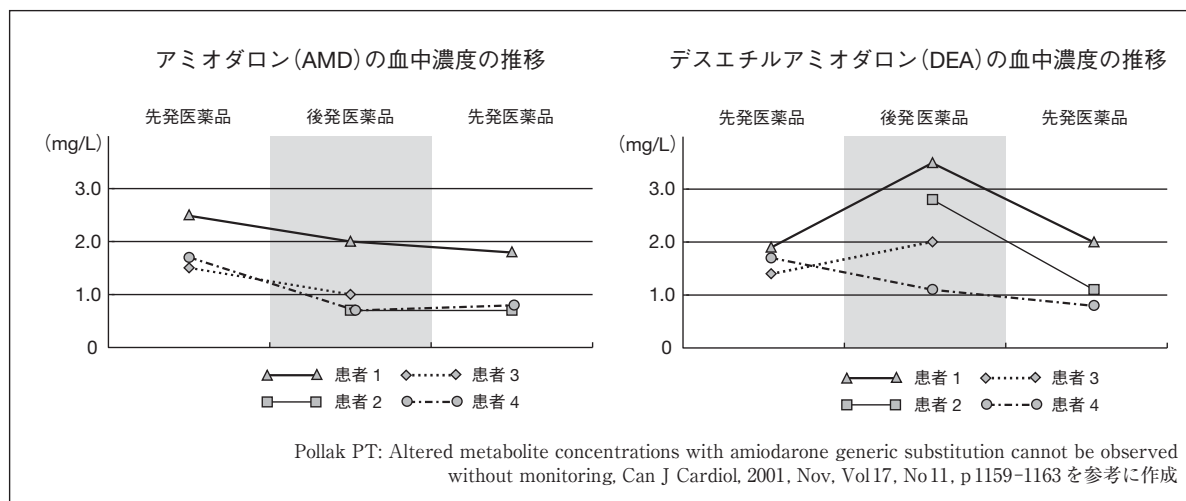


図3 アミオダロン (AMD) とデスエチルアミオダロン (DEA) の血中濃度の推移

AMD と DEA の絶対値の変化でみれば切り替え前後の変化は少なく、また少数例の事例報告であり、エビデンスレベルも低いことが分かる。

さらに後発医薬品に切り替えてからの血中濃度の測定期間も図2でみるように、1カ月から15カ月とまちまちである。とくに15カ月と長期にわたる場合には、この間にADMEに変化があった可能性が否めない。しかし、論文にはAMDやDEAの血中濃度の変動に影響する背景因子である肝機能検査値、体内分布に影響を与える心不全による体重変化や体脂肪率などの情報については示されていない。そして肝心の有効性（抗不整脈効果）と安全性（不整脈再発、催不整脈作用）との関連性についても、まったく示されていない。確かにこの論文の考察でもこの点について、「血中濃度は様々な因子に影響を受けるため、後発医薬品切り替えによる影響を厳密に追及することは困難である」と研究デザインの限界を認めている。

さて、この論文のポイントは以下に要約できる。なぜDEAとAMDの比率で先発医薬品と後発医薬品の切り替え前後で比較を行う必要があったのか？ その臨床的な意味が不明である。単に数値差異を強調することが目的であったのではないのか。そして、研究デザインの限界を認めているように、後発医薬品への切り替えのみが血中濃度に影響を与えている訳ではない。やはりADMEに関するデータを論文中に明記すべきだ。個体間でADMEは大きく変わる。また、同一の個体であっても時間経過の中で病態変化もあってADMEに関する体内環境も大いに変わっている可能性があるからだ。

さて、このようにアミオダロンの先発医薬品から後発医薬品への切り替えで患者血中濃度に差があったという論文がある一方、差はなかったという論文もある（参考文献4）。これは米国のミネアポリス在郷軍人病院で、アミオダロン先発品（コルダロン）を後発医薬品（パセロン）へ切り替え経験のある症例138例をレトロスペクティブに解析したものだ。解析は、血中濃度などデータが揃っている77例について行った。血中濃度について、先発医薬品、後発医薬品とも、AMDならびにDEAの血中濃度に統計学的にも有意差なしというものだ（図4）。ただ、この論文においても各薬剤の投与期間や個々の患者の体重等、血中濃度の変動に影響を及ぼすADME因子について不明な点はある。しかし、77例において統計的な解析がなされている点は前の否定的な論文よりはエビデンスレベルは高いといえる。

以上、アミオダロンの先発医薬品と後発医薬品とを比較した海外論文について見てきた。後発医薬

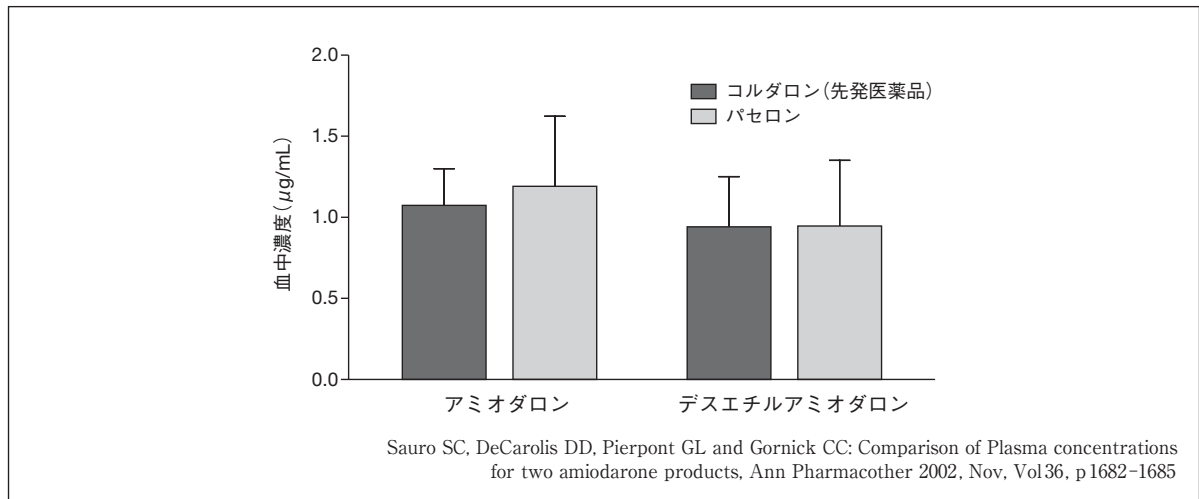


図4 アミオダロンの先発医薬品・後発医薬品の血中濃度で有意差なし

77名の血中濃度（アミオダロン、デスエチルアミオダロン）は、先発品、後発品間でも統計学的有意差なし。

品に対して否定的な論文には少数例で統計解析も行われていない報告や、先発医薬品と後発医薬品の血中濃度の差異はADMEを無視して、後発医薬品切り替えという要因のみを強調している論文が多い。問題はこうしたエビデンスレベルも低く、後発医薬品に対して否定的な論調の論文が国内でも専門学会において繰り返し引用されていることだ。

こうした点を重視して、第9回ジェネリック医薬品品質情報検討会では、国内で市販されているアミオダロンの先発医薬品と4種類の後発医薬品について溶出試験により検証を行った。結果は溶出試験においても先発医薬品と比較して、特に溶出性の問題は認められなかった（参考文献5）。つまり、承認時において、ヒトを対象とした生物学的同等性試験のデータから同等性が認められ、さらに、現在、医療現場に提供されている医薬品は承認時と溶出性に変化は認められなかったということになる。

薬物動態にとって血中濃度測定は基本中の基本である。しかし、その値を読むに当たっては、「まずADMEを確かめよ！」と言いたい。

#### 参考文献

- 1) 後発医薬品品質情報 No.5  
[http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/h2802\\_05.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/h2802_05.pdf)
- 2) Pollak PT: Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring, Can J Cardiol, 2001, Nov, Vol17, No11, p1159-1163
- 3) Pollak PT, Bouillon T, Shafer SL: Population pharmacokinetics of long-term oral amiodarone therapy. Clin Pharmacol Ther. 2000, Jun, Vol67, p642-652
- 4) Sauro SC, DeCarolis DD, Pierpont GL and Gornick CC: Comparison of Plasma concentrations for two amiodarone products, Ann Pharmacother 2002, Nov, Vol36, p1682-1685
- 5) 第9回ジェネリック医薬品品質情報検討会資料9-2

## (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/](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/>