

後発医薬品 品質情報

令和2年8月

No.14

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24回ジェネリック医薬品品質情報検討会
(令和2年3月(書面)開催) 結果概要..... 2
2. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの
近代化と再構築..... 5

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。



<https://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-patients/0001.html>

PMDA メディナビでどこよりも早く安全性情報を入手できます。



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。



<https://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
ぜひご活用ください。

後発医薬品品質情報

検索

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

① 第24回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和2年3月(書面)開催) 結果概要

1. 審議概要

(1) 書面開催について

新型コロナウイルス感染症対策の状況を鑑み、書面にて意見を収集し、必要な対応を行うこととされた。

(2) 平成30年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告(案)

平成30年度「後発医薬品品質確保対策事業」として、都道府県の協力により実施された医薬品等一斉監視指導の検査結果(案)について、884品目40有効成分を検査対象とし、溶出試験、崩壊試験又は定量・力価試験に係る検査を実施された結果が報告された。

課題となった4有効成分5品目は、いずれも製造販売業者による試験では規格に適合していることが確認され、製造所においても各試験結果に影響を与えるような問題は確認されなかったことから、最終的に適合と判定された。うち1有効成分1品目は溶出率の低下傾向を示したため自主回収され、現在販売されていない。都道府県の試験と製造販売業者の試験間で判定結果に差異が生じた理由について委員から複数の質問があり、対応方法の改善などを進めることとなった。

以上の内容について、了承された。

(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31年4月～令和元年9月(バイオシミラーは平成28年10月～令和元年9月)までの間の文献及び学会発表、並びに令和元年度上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。

グリメピリド製剤に関する文献で指摘された簡易懸濁、経管投与に関する課題については、承認用法外の投与方法であることから、本検討会において製品品質に関する課題としては扱っていないが、医療現場での必要性を考慮し、これらの用法に適した製剤開発や情報提供の必要性が指摘された。情報提供については、各社で実施された試験結果が共通の形式で提供されることが業界団体より説明された。

インフリキシマブ製剤におけるGlycoformの比率の差に関する文献について、Glycoformの違いはADCC(抗体依存性細胞傷害)活性の変動要因であるものの、開発時の品質比較試験においても、先行品と後続品におけるGlycoformの差は見出されており、その差が有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないことが確認されたうえで承認されていることが業界団体より説明された。

お薬相談に寄せられたバルサルタン錠への発がん性物質混入に関する不安に関して、行政からの情報提供が不足しているとの指摘が委員よりなされ、事務局より、バルサルタン及び発がん性物質混入が疑われるその他の医薬品について製造販売業者による分析を進めており、問題がないことを確認できた品目について情報の周知を行うこと、及び厚生労働省発刊の『後発医薬品品質情報No.13』において情報を掲載している旨の説明がなされた。

(4) 小児用ドライシロップ製剤におけるボトル内の有効成分の偏在について

第20回検討会において規格不適合となったクラリスロマイシンドライシロップ製剤について、有効成分のボトル内偏析に関する検討と企業対応が報告された。製剤試験ワーキンググループ(WG)*

が実施した検討により、一部の製剤で粒度毎の有効成分含量に偏析傾向が確認された。一方で、薬局で用いられる分包機を用いた分包時において、有効成分量のばらつきの増加は認められず、分包操作により生じる含量のばらつきのリスクは限定的であることが確認された。

*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、国立感染症研究所及び地方衛生研究所の担当者から構成される WG。

(5) ミコフェノール酸モフェチルカプセルの溶出試験結果報告

第18回検討会で使用時における課題が指摘されたミコフェノール酸モフェチル製剤の溶出挙動について、いずれの後発品も開発時に各社で取得された溶出挙動と大きな変動はないことが報告された。一方で、pH5.0において先発品の溶出が変動している可能性が示された。同製剤の製造販売業者より、ミコフェノール酸モフェチルは弱酸性領域における溶解度のpH依存性が大いこと等が原因として考えられるとの説明がなされ、弱酸性領域での溶出性の管理の重要性が示唆された。

(6) 配合坐剤（軟膏）からの絞り出し量について

第23回検討会でチューブから絞り出される量の差異が指摘された強力ポステリザン（軟膏）の後発品について、使用時における絞り出し量の検討結果が報告された。製剤によって絞り出し量に差が認められるものの、相談に寄せられた差異よりは小さい結果となった。実際の使用時には、容器の持ち方等によっても絞り出し量の変動すると考えられるものの、容器の柔軟性や形状も影響する可能性があることから、開発段階等で考慮されることが望ましいとの意見が出された。

(7) 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23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報告された。一部の品目では、製造販売業者より品質改善済との報告があった製剤の再試験で溶出挙動の類似性が認められなかったことから、再度品質改善のための検討を行っていることが説明された。

(8) 令和2年度製剤試験 WG の検討対象候補品目について

令和2年度製剤試験 WG の検討対象候補品目リストについて、事務局から報告がなされ、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 (<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/24Generic.html>) 及び医薬品医療機器総合機構 (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0029.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24-1 平成30年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書
- (4) 資料24-2-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (5) 資料24-2-2 文献調査結果のまとめ
- (6) 資料24-2-3 問題指摘論文集（著作権に関わるため非公表）
- (7) 資料24-3-1 バイオシミラー文献調査報告書（概要）
- (8) 資料24-3-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ

- (9) 資料 24-3-3 バイオシミラー問題指摘論文集（著作権に関わるため非公表）
- (10) 資料 24-4 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (11) 資料 24-5 小児用ドライシロップ製剤におけるボトル内の有効成分の偏在について
- (12) 資料 24-6 ミコフェノール酸モフェチルカプセルの溶出試験結果報告
- (13) 資料 24-7 配合坐剤（軟膏）からの絞り出し量について
- (14) 資料 24-8 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況
- (15) 資料 24-9 令和2年度製剤試験 WG の検討対象候補品目リスト
- (16) 参考資料1 クラリスロマイシン小児用 DS10% 小児用「日医工」の改善経過について（企業
情報を含むため非公表）
- (17) 参考資料2 後発医薬品品質情報 No.13

② 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの近代化と再構築

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

ジェネリック医薬品等審査部 栗林 亮佑

1. はじめに

ヒトを対象とした生物学的同等性（BE）評価に関する考え方は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（薬食審発 0229 第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日）において示されているところである。BE 試験は、同一有効成分を含有する標準製剤に対する試験製剤の臨床上的有効性及び安全性の同等性を評価するために実施される試験である。標準製剤に対する試験製剤¹の幾何平均比の 90% 信頼区間が 80–125% の範囲に含まれるとき同等と判断される。前回の BE ガイドライン改正から 8 年が経過したが、その間に、医薬品開発の国際化、新技術を用いた医薬品製剤の開発、欧米との BE 評価の異同等、時代の流れに対応したガイドラインの見直しが求められてきた。そのような背景のもと、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討連絡会議及び生物学的同等性評価法の国際動向とガイドラインの向上に関する研究班会議において平成 24 年に発出された BE ガイドラインを精査し、時代の流れに対応した BE ガイドライン改正に向けて検討を行ってきた。その結果、令和 2 年 3 月 19 日に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（薬生薬審発 0319 第 1 号 令和 2 年 3 月 19 日）が発出された。本稿では、今回の BE ガイドラインの主な改正内容を紹介する。

2. 主な改正内容

2.1 食後条件の BE 試験の追加

ヒトを対象とした BE 試験デザインを考えると、しばしば医師や患者が持つ疑問として、用法及び用量で食後に投与される後発医薬品において、食後に投与されたヒト BE 試験成績がなくて問題ないか、との質問を受ける。また、欧米の BE ガイドラインと比較した際に、欧米では食後に投与される後発医薬品については食後条件下（米国は絶食下も必要）での BE 試験が求められている¹⁾のに、日本ではなぜ絶食下の BE 試験が求められるのか、との質問を受ける。従来、日本ではヒトを対象とした BE 試験は製剤間差を最も感度よく評価可能な絶食条件下で行われてきた。BE 試験の目的は先発医薬品と後発医薬品間の製剤間差を評価することである。バイオアベイラビリティ（BA）に与える食事の影響を排除することで、より感度よく製剤間差を評価可能との考えに基づき、日本での BE 試験は絶食条件下で実施することとされてきた。改正後の BE ガイドラインにおいても、通常の即放性製剤においては、従来のとおり、絶食条件下の BE を実施することが上記理由で適切と考えた。しかし、近年では、溶解性の低い原薬を製剤化による特殊技術で溶解性を改善させ、BA を向上させた製剤が承認されている。これらの溶解性改善製剤について、今回の BE ガイドライン改正にあたり、絶食条件下の BE 試験に加え、食後条件下の BE 試験も求めることになった²⁾。その理由として、溶解性改善製剤は、特殊な放出制御機構及び特殊な製剤設計によって製剤機能を保証しているため、その機能が絶食下に加え、食後にも先発医薬品と後発医薬品間で同等に働いていることを確認することは重要と考えたからである³⁾。今回の BE ガイドライン改正で主な溶解性改善技術として、固体分散体、アモルファス、マイクロエマルジョン、ナノ粒子が記載されている。事例として、これら技術を利用した医薬品を表 1 にまとめた。一方で、添付文書の用法で食前投与のみと記載されている製剤に

¹ 先発医薬品や製剤処方の変更前の製剤を標準製剤、後発医薬品や製剤処方の変更後の製剤を試験製剤と言う。

については、絶食条件下のBE試験のみで十分と考える。

次に、放出調節剤の1つである腸溶性剤についても検討を行った。腸溶性剤についても、これまで絶食条件化のBE試験のみが実施されていた。しかし、今回の改正により、腸溶性剤についても絶食下のBE試験に加え、食後条件下のBE試験も求めることに改正した。その理由は、食後投与時に胃から腸への移動速度に違いが生じ、その結果、先発医薬品と後発医薬品間で血中濃度－時間曲線が異なる可能性があるためである³⁾。腸溶性剤の代表例としては、デュロキセチンやエソメプラゾールが承認されている。一方で、腸溶性剤についても、添付文書の用法で食前投与のみと記載されている剤については、絶食条件下のBE試験のみで十分と考える。

以上の内容を含め、経口固形剤のBE試験条件を図1にまとめた。即放性剤のうち、特殊な製剤技術を利用した溶解性改善や腸溶性剤について、改正後のBEガイドラインでは絶食下に加え、食後のBE試験が求められることがわかる。

2.2 予試験及び例数追加試験の再検討

BEガイドライン改正前は、BE試験は3段階で評価可能であった(図2)。すなわち、予試験、本試験及び例数追加試験の3段階でBE評価を行うことが認められていた。予試験の結果をヒトBE試験のデータとして評価に用いることができたため、同等の場合には試験終了、予試験で非同等の場合には、本試験を実施できた。次に、本試験を実施し、同等の場合には試験終了、非同等の場合には、例数追加試験を実施できた。本試験と例数追加試験を併合して評価し、同等の場合には試験終了、非

表1 溶解性改善剤の例

一般名	溶解性改善技術
エトラビルン	固体分散体
エベロリムス	
テラプレビル	
ベムラフェニブ	
ロピナビル・リトナビル	
スボレキサント	
アプレビタント	ナノ粒子
シロリウムス	
レバグリニド	アモルファス

添付文書の用法		即放性剤				徐放性剤		腸溶性剤	
		通常の剤		溶解性改善剤		絶食	食後	絶食	食後
		絶食	食後	絶食	食後				
改正前	絶食/食後の規定なし	○	×	—	—	○	○	○	×
	絶食のみ	○	×	—	—	○	○	○	×
	食後のみ	○	×	—	—	○	○	○	×
改正後	絶食/食後の規定なし	○	×	○	○	○	○	○	○
	絶食のみ	○	×	○	×	○	○	○	×
	食後のみ	○	×	○	○	○	○	○	○

図1 経口固形剤の絶食/食後条件下の生物学的同等性試験の要否

同等の場合には、製剤処方の変更や製造法の変更を行っていた。しかし、何度も試験を繰返し実施できてしまう状況が生じてしまっていたこと、最後の3段階目、例数追加試験を実施する時点では、最大2回非同等の試験成績（予試験と本試験）が出ており、1回同等の成績（例数追加試験）が得られたとしても1勝2敗ではないか（偶発的な結果ではないか）、といった疑問が生じていた。一方、例数追加試験について、2つの試験成績を併合する上でいくつかの条件があり、予めプロトコルで規定しておくこと、例数追加試験は本試験の半分以上の例数で行うこと、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験者の特性に大きな違いがないこと、試験結果（2つの製剤のBAの比）及び残差の分布が2つの試験間で著しく異ならないことが求められていた。これらの点を審査の中で確認していたが、試験結果の解釈を品目固有の背景情報等も踏まえ、総合的に審査で判断することには限界があった。これらの点を解決するために、今回のBEガイドラインの改正では、BE評価の再構築を行い、BEの判断をよりシンプルな形に変更した。具体的には、予試験や本試験の目的の明確化及び例数追加試験は原則認めないことに変更した。予試験は、本試験の必要例数及び体液採取間隔を含む適切なプロトコル（試験デザイン）を立案する情報を得る目的として実施することとし、予試験の結果をBEの評価に用いることはできないことにした。また、本試験は後発医薬品の開発において検証試験であることを明確にした³⁾。既知の情報から、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を計画できない場合には予試験を行う必要があること、予試験実施の有無に関わらず、申請時には本試験の試験計画の妥当性について十分説明できるようにしておくことを記載した。さらに、本試験では被験者の脱落例も考慮した上で、十分な例数で試験を行うこととした。そのため、BE評価においては、本試験のみで同等か非同等の評価を行い、非同等の場合には、製剤処方の変更や製造方法の変更を行うことになる（図2）。ただし、予試験による情報を含めた事前情報から個体内分散が大きく、BEを示すことができない可能性がある場合、本試験の中で中間解析を行うことを受け入れることとした³⁾。ただし、その場合プロトコル立案時から中間解析を計画し、第一種の過誤確率を適切な方法によって制御することが必要となる。今回のBEガイドライン改正により、各試験の位置付けを明確化するとともに、よりシンプルな形に再構築を行うことができたと考える。

2.3 外国人を対象としたBE試験の導入と国内標準製剤使用の明確化

BEガイドライン改正前は、外国人を対象に実施されたBE試験データの受入れは原則行っていなかった。その理由として、外国で実施されたBE試験データが適切に実施されていたかの確認を行え

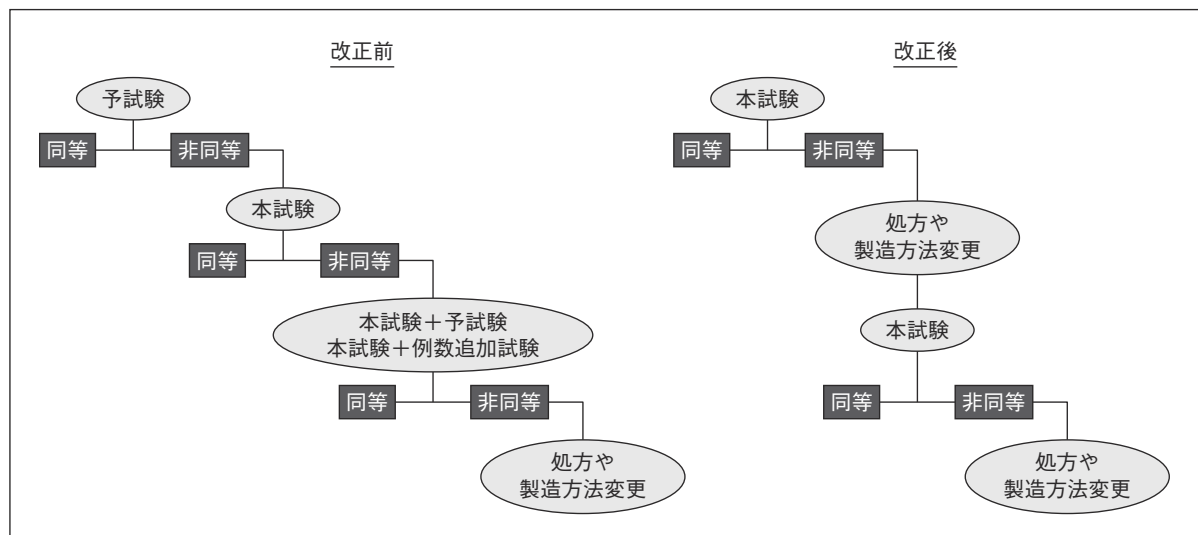


図2 生物学的同等性試験フレームワークの再構築

る体制になかったことから、原則、日本人を対象に実施された試験を添付資料とすることが望ましいとされていた。しかし、近年では、海外で実施された臨床試験が適切に実施されていたかの確認が行える体制整備がなされたため、外国人を対象に実施されたBE試験データの受入れに関する環境整備は整っていると判断した。

次に、BE評価を行う上で人種差を考慮する必要があるかを検討した。その結果、一般的なBE試験は標準製剤と試験製剤間の相対比較であることを踏まえると、被験者の民族的差異が試験結果に与える影響が無視できる程度に小さい場合に限り、海外で外国人を対象に実施されたBE試験は受入れ可能と考えた。ただし、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」がある場合や、製剤特性により胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異がBEの評価に影響すると考えられる場合には、日本人における生物学的同等性を示す必要があるため、日本人を対象としたBE試験を実施する必要があると考えた。

一方で、BE評価は相対比較であることを踏まえると、何と比較するかは重要である。そのため、日本における後発医薬品の承認であることを踏まえると、日本で承認され流通している製剤との製剤間差を比較したデータが必要となることから、標準製剤として日本で承認され流通している製剤を用いる必要があることを明確にした³⁾。

3. 最後に

今回のBEガイドラインの改正では、医薬品開発の国際化、新技術を用いた医薬品製剤の開発、欧米とのBE評価の異同等を踏まえ、時代の流れに対応したガイドラインの見直しを行った。特に、「本試験は後発医薬品の開発において検証的位置付けの試験である」ことを明確に規定できたことはとても意味のあることと考えている。本試験の位置付けを明確に規定したことは、予試験の目的や実施の要否を判断することの明確化にもつながり、BEを評価するための臨床データパッケージを、改正前に比べよりシンプルに議論することが可能になったと考える。また、BE評価をする上で、症例数の設計や測定ポイントの妥当性等、BE試験デザインの妥当性をより慎重に判断することにも影響する。今回のBEガイドライン改正により、より科学的及び合理的にBE評価が行われる体制が整備されたと考える。今後も後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討連絡会議及び生物学的同等性評価法の国際動向とガイドラインの向上に関する研究班会議の活動に筆者も積極的に関与し、日本におけるBEガイドラインをよりよいガイドラインにすることに貢献していきたいと考える。ひいては、必要な後発医薬品をより早くより適切な科学的根拠に基づき、医療現場に届けることで、安心・安全に医師、医療従事者や患者に後発医薬品を使ってほしいと考える。

〈お断り書き〉

本稿は、筆者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

〈謝辞〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン改正の検討に当たり、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討連絡会議及び生物学的同等性評価法の国際動向とガイドラインの向上に関する研究班会議に参加・協力頂いている先生方及び関係者の皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。また、当該ガイドラインの改正に当たり、種々の助言やサポートを頂いた、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ジェネリック医薬品等審査部の高木和則審査役、山口徹審査専門員にこの場を借りて感謝申し上げます。

〈参考文献〉

1. Kuribayashi R, Takishita T, Mikami K. Regulatory Considerations of Bioequivalence Studies for Oral Solid Dosage Forms in Japan. J Pharm Sci. 2016; 105(8): 2270-7.
2. 厚生労働省, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (薬生薬審発 0319 第1号 別紙1)
<https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf>
3. 厚生労働省, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A (事務連絡 別紙1)
<https://www.pmda.go.jp/files/000234569.pdf>

(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 <https://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 <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0003.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 <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/kentou-list.html>
- 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧 (国立医薬品食品衛生研究所)
 URL <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>
- ブルーブック連携データベース (一般財団法人 日本医薬情報センター)
 URL <https://www.bbdb.jp>
- 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 <https://www.nihs.go.jp/drug/guideline.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 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatu-iyaku/
- 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 <https://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・バイオシミラー学会)
 URL <http://www.ge-academy.org/GIS/>