

後発医薬品 品質情報

令和5年10月

No.17

編集・発行
厚生労働省
医薬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29回ジェネリック医薬品品質情報検討会
(令和4年10月開催) 結果概要……………2
 2. 第30回ジェネリック医薬品品質情報検討会
(令和5年1月開催) 結果概要……………5
- (コラム) PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム
「ジェネリック医薬品の品質に不安があるのですが？」
という患者さんへの対応……………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：03-3506-9425

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
ぜひご利用ください。

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29回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和4年10月開催) 結果概要

1. 審議概要

(1) 開会

委員15名で開会が告げられた。

(2) 第26回検討会で検討対象となった精神神経用剤等の溶出試験結果について

第26回検討会(令和3年2月)において選定・了承された精神神経用剤を含む8品目(アリピプラゾール錠、ミルタザピン錠、プレガバリンOD錠、レボセチリジン塩酸塩錠、シクロスポリンカプセル、タクロリムスカプセル、シロスタゾール錠、セフカベンピボキシル塩酸塩細粒)について、製剤試験ワーキンググループ(製剤試験WG)*にて、それぞれ4種類の試験液を用いた溶出挙動の検討を行い、その結果が資料29-1のように報告された。

アリピプラゾール錠およびシクロスポリンカプセルにおいて、先発品と類似の範囲内にはない後発品については、当該メーカーに状況確認がなされ、いずれも申請時の自社製品また標準製剤の溶出挙動と類似の範囲内にあり、問題ないことが確認された。

セフカベンピボキシル塩酸塩細粒については、pH1.2を除く試験液において複数の後発品が先発品と類似の範囲内にはないことが確認された。各メーカーより、いずれも申請時の自社製品の溶出挙動と類似の範囲内にあり品質については問題ないものの、溶出が早い傾向にあることから、溶出性に影響を及ぼす変更がなかったかを調査し、溶出挙動の改善について検討を促すとの回答が報告された。後発品の溶解が早いことで薬理効果に影響を及ぼす可能性については、pH1.2で先発品、後発品とも速やかな溶出特性を示し、胃内ではほぼ完全に溶解することが想定されることから、薬理効果には影響がないと考えられる旨の説明がなされた。

以上について、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、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。

(3) 製剤試験WGの検討対象となった製剤の再試験結果報告について

これまでの検討会において溶出挙動の課題が指摘された後、各メーカーによる品質改善の対応がなされた製剤2品目(エピナスチン塩酸塩錠、フルコナゾールカプセル)について、溶出挙動を比較、検討した。いずれの製剤も先発品またはオレンジブックの溶出と類似の範囲内にあり、適切な改善がなされていることが確認された(資料29-2)。

今回報告した2品目の他、セフジニルカプセルの改善対象品目(第23回検討会報告)については、溶出挙動の改善に必要な一部変更申請の手続きのため時間を要しているとの報告があり、改善品の出荷が開始次第、再試験を実施することとされた。

以上の内容について、確認され了承された。

(4) 学会等での発表・研究論文及び医薬品医療機器総合機構への相談内容について

後発医薬品及びバイオシミラー(対象期間:令和3年10月~令和4年3月)に関する文献及び学会発表(資料29-3、資料29-4)、並びに令和3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29-5)について報告された。

スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤に関して、後発品への変更により有意に皮疹や肝障害の発現率が高くなったとの学会発表が報告された。ST合剤は副作用発現頻度の高い医薬品とされる。先発品と後発品は異なる時期の使用での比較ながら例数の多い臨床報告として、製剤間の差に関連する情報を引き続き注視していく方針が示された。

セファゾリンナトリウム注射剤に関しては、後発品の使用により薬剤性アナフィラキシーが疑われた三例に関する学会発表について報告された。第9回検討会において、先発品と3銘柄の後発品についてすべての製剤は規格を満たしており、含まれている不純物の種類にも大きな差はないことが報告されている。一方で、セファゾリンナトリウムは原薬の流通問題を受け、先発品、後発品とも原薬の生産国に変更が生じている可能性があることを踏まえ、製剤試験WGにおいて再試験を検討することとされた。

経口固形製剤への簡易懸濁法の適用において製剤間での比較をした文献について議論された結果、通常簡易懸濁法は承認外の用法にあたり、薬剤師の専門性により臨床で実施されている状況を踏まえ、検討会で扱う品質課題の範囲外にあたる（味覚等使用感その他に関する文献等に分類する）ことが確認された。

バイオシミラーについても問題指摘文献について議論がなされた結果、検討会で追加検証を要する事項はなかったが、今後も品質・安全性に関わる情報の収集に努めることが確認された。

以上について確認され、了承された。

(5) 球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書（第3報）について

第1回検討会で品質課題が指摘された球形吸着炭製剤について、第25回検討会開催後の企業による対応状況が報告された（資料29-6）。球形吸着炭カプセル/細粒「マイラン」（旧製品名：メルクメジン）については、製造販売業者により製造販売後データベース調査が実施され、臨床使用実態下における有効性・安全性に関する調査報告書（別添1）が提出された（別添2は別添1より概要を抜粋したもの）。提出されたデータより、球形吸着炭「マイラン」の臨床上的有効性・安全性について問題がないことが確認された。また、品質を担保するための方策として規格値を厳格化した規格及び試験方法（案）が提示され、試験の妥当性が確認された。

本報告を含む計3回の検討会の成果として、品質への懸念が示された球形吸着炭製剤の後発品について、1) 吸着能の差が認められた製剤について製法変更により吸着能を改善、2) 臨床使用下における有効性・安全性について先発品との同等性を再確認、3) 吸着能に関する規格及び試験方法について尿毒症関連物質を用い可能な限り統一した方法で管理する方針、により今後は先発品と有効性・安全性が同等な後発品が継続して製造販売されることが期待される旨、報告され、了承された。

(6) 日本てんかん学会から報告された抗てんかん薬供給不安問題に関するアンケート調査結果について

昨今の後発品メーカーにおける様々な問題が発生したことに伴い、医薬品の供給不安が続いている。その中で、抗てんかん薬の供給不安に関して本年3月に日本てんかん学会によりアンケート調査が実施され、結果が公表された（資料29-7）。本調査結果では、抗てんかん薬の切り替え時の薬剤選択に起因した問題の他、後発品の品質や副作用の問題も指摘されている。そのため、本件について検討会にて議論された。

今回の抗てんかん薬の供給問題は、抗てんかん薬の販売が多い後発品メーカーが行政処分を受けたことその他、医薬品物流倉庫の火災事故、医療機関における在庫確保のための過剰発注など複数の要因があり、まずは供給問題の解消が第一である旨、確認された。その中で、厚生労働省の取組として、限定出荷の解除、医療機関等への適切な数量の発注の呼びかけ、安定確保品目のカテゴリーに応じた

優先的な審査等への対応について報告された。

抗てんかん薬は、薬物治療モニタリング（TDM）による精密な血中濃度管理の重要性や服薬管理の難しさから、成分が細分化され、剤形、投与量などを慎重に選択して投与されているため、医療側での製剤の変更は容易ではないこと、また企業においては、個々の製品の安定供給について、特に配慮される必要があることが確認された。

一方で抗てんかん薬など有効血中濃度域の狭い医薬品の開発時に行われる評価法について、専門的な検討と医薬品規制調和国際会議（ICH）等での議論を通じ、更新を進めていくことが報告された。

今回のアンケート調査結果は、特定の製剤の品質課題を指摘したものではないと判断された。一方で臨床での不安感に対して現在の流通品の品質情報を提供する観点から、第7回検討会で報告したバルプロ酸製剤やカルバマゼピン製剤を対象とした溶出性評価を、供給問題が解消したところで改めて実施することとなった。

(7) その他

第28回検討会で溶出挙動の変動が示唆されたラベプラゾールNa錠の先発品について、当該メーカーに確認した結果が報告された。本剤は、規格に溶出性が設定されていないため、溶出性に関する情報はないものの、副作用報告数や症状に経時の変化は認められないことから、安全性、有効性に変化は生じていないと考えられること、また製品品質照査報告書から、崩壊試験結果はほぼ一定の値で推移しており、その他の規格項目もバラツキや偏りが認められないことから、品質変動も少ないと考えられる、との回答が報告され、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/29Generic.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/0034.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29-1 第26回検討会で検討対象となった精神神経用剤等の溶出試験結果
- (4) 資料29-2 製剤試験WGの検討対象となった製剤の再試験結果について
- (5) 資料29-3-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (6) 資料29-3-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ
- (7) 資料29-3-3 後発医薬品問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (8) 資料29-4-1 バイオシミラー文献調査報告書（概要）
- (9) 資料29-4-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ
- (10) 資料29-4-3 バイオシミラー問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (11) 資料29-5 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (12) 資料29-6 球形吸着炭製剤の品質等に係る報告書（第3報）
 - 別添1 マイラン製薬製造販売後データベース調査報告書（非公開）
 - 別添2 マイラン製薬製造販売後データベース調査報告書（概要抜粋）
 - 別添3 規格及び試験方法案（承認情報を含むため非公開）
- (13) 資料29-7 抗てんかん薬供給不安問題に関するアンケート調査結果報告書
（2022年3月29日日本てんかん学会。2022年11月22日ウェブ掲載確認）
- (14) 参考資料1 令和4年9月20日時点ブルーブック掲載状況
- (15) 参考資料2 後発医薬品品質情報 No.15

② 第30回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (令和5年1月開催) 結果概要

1. 審議概要

(1) 開会

委員16名で開会が告げられた。

検討会の広報を目的として作成されたクリアファイルについて参加者に提示された。今後学会等で医療関係者に配布し、検討会の活動の周知に利用することが報告された。

(2) 令和3年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告(案)について

令和3年度「後発医薬品品質確保対策事業」として都道府県等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について、552品目48有効成分の溶出試験、崩壊・定量・純度・力価試験、およびバイオ後続品の生物活性等試験に係る検査等の結果が報告された(資料30-1)。

48有効成分551品目は承認書に定める規格に適合したが、パンテチン細粒20%「KN」について溶出試験で規格値を下回る結果となった。都道府県により当該品目の製造販売業者及び製造業者に対する立入等調査が実施され、溶出試験法について製造販売承認書で引用する公的試験法との軽微な相違が見られたものの、当該相違が不適合となった原因とは判断できなかった。本製品については既に自主回収が行われていること、および溶出性が承認規格を下回った場合においてもその程度はわずかであることから、重大な健康被害が発生する恐れはないとの製造販売業者の見解が報告された。

以上の内容について、確認され了承された。

(3) 学会等での発表・研究論文について

後発医薬品及びバイオシミラー(対象期間:令和4年4月~令和4年9月)に関する文献及び学会発表(資料30-2、資料30-3)について報告された。

後発医薬品に関しては、当該期間に問題を指摘する文献がないことが報告された。

リツキシマブバイオシミラーについては、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の初発患者において、リツキシマブ先行品使用群に比べてリツキシマブバイオシミラー使用群のInfusion reaction発現率が高い傾向にあることが報告された。一方で、症例数が少ないこと、および群ごとのリスク因子に関する具体的な記載がないことから、学会抄録のみで議論をすることは難しい点が指摘された。今後より詳しい情報を収集できるよう検討するとの説明があり、了承された。

(4) (独) 医薬品医療機器総合機構の後発医薬品相談窓口相談について

令和4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(資料30-4)。

ヘパリン類似物質油性クリーム在先発品と後発品の保湿作用の差に関する相談について、同剤剤の開発時には保湿効果を指標とした生物学的同等性試験が実施されていることが製造販売業者の見解として説明された。一方で、事例のように半固形の皮膚適用剤では製品間で効果についての患者の実感の差異を指摘する報告が散見されるため、これらの剤剤については、生物学的同等性試験において臨床の評価を重視する方向で検討を進めていることが事務局より説明された。

催眠鎮静剤・抗不安剤であるアルプラゾラム錠で、割線のある先発品から割線のない後発品へ変更された事例が報告された。当該医薬品は複数品目が承認されている先発品の銘柄によって割線のある剤剤とない剤剤が存在し、この事例で用いられた後発品は割線のない先発品に対応して開発された製

剤であった。同様な医薬品においては、医療現場と薬局間での情報共有が望まれるとともに、後発医薬品の開発段階において、先発品の割線の有無や使用方法が適切に考慮されるよう、承認審査の過程においても確認する方向で検討することとされた。

以上の内容について、確認され了承された。

(5) ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

第21回検討会から第29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（資料30-5）。各メーカーにより品質改善の対応がなされた製剤については、次年度に製剤試験WGにおいて確認のための品質評価を実施することとなった。一部製品は、先発品との生物学的同等性を確認した自社製品と溶出挙動が類似の範囲にあることが報告された。

以上の内容について、了承された。

(6) 令和5年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト

令和5年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト（資料30-6）について、治療領域別に選定するほか、過去の後発医薬品品質確保対策事業の結果等を考慮して選定した旨、事務局から報告された。

以上の内容について、了承された。

(7) その他

本検討会の成果をまとめた総説二報が紹介され、引き続き学会誌等への公表により周知を進めていくことが確認された。

委員より、ブルーブックの共同開発品に関する情報について、より明確にされたいとの利用者の意見が伝えられた。事務局より、記載内容と方法の改善を業界団体の意見も踏まえつつ、WGで検討するとの回答があった。

また、昨今の連鎖的な回収の要因となった後発品メーカーの不祥事に関して、品質試験等から事前に検出することはできなかったのか、との質問が出された。事務局より、この10年間に行われた流通品の公的試験等で品質に課題があるとされた製剤が多いと報告されている製造所において、重大な製造管理の問題が発覚していること、昨年度から実施されている厚生労働省の総合対策の中で、製品の品質試験と製造所のGMP調査との連携を強化していることなどが説明された。また、審査において各社の製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認するとともに、共同開発品については承認申請者の責任及び承認申請資料の信頼性の確認を実施しているとの説明があった。多くの委員より、本検討会が後発品の品質に関して専門的見地からの検討や提案を行っていくことが重要であるとの意見が出された。

最後に、本会をもって退任する委員4名より退任の挨拶があった。医療における後発医薬品の重要性が検討会の設置時から格段に増した中で、2020年から製造管理や供給の問題が連続して発生していることを受け、製品品質に対する信頼回復に向けた本検討会の役割に対する期待が示された。

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/30Generic.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/0035.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30-1 令和3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30-2-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (5) 資料30-2-2 後発医薬品文献調査結果のまとめ
- (6) 資料30-2-3 後発医薬品味覚・使用感関係その他論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (7) 資料30-3-1 バイオシミラー文献調査報告書（概要）
- (8) 資料30-3-2 バイオシミラー文献調査結果のまとめ
- (9) 資料30-3-3 バイオシミラー問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (10) 資料30-4 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30-5 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況
- (12) 資料30-6 令和5年度製剤試験WGの対象候補品目リスト
- (13) 参考資料1 後発医薬品の継続的な品質改善に向けたジェネリック医薬品品質情報検討会の取り組み（医療薬学 48(10) 431-442 (2022)）(著作権の関係で掲載できません。)
- (14) 参考資料2 医療用医薬品の品質問題と安定供給（YAKUGAKU ZASSHI 143(2) 139-152 (2023)）(pdf)

●PMDA ジェネリック医薬品相談窓口のコラム

「ジェネリック医薬品の品質に不安があるのですが？」という患者さんへの対応

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のジェネリック医薬品相談窓口は、ジェネリック医薬品の品質、有効性及び安全性等に関する相談窓口として2007年5月に開設されました。

2020年以後の一部のジェネリック医薬品メーカーによる不適正事案などの報道を背景に、患者さんのジェネリック医薬品の品質への関心も高まっており、品質への不安を訴える質問が患者さんからたびたび寄せられています。



ニュースを見て、ジェネリック医薬品に不安があるのですが、品質に問題はないのでしょうか。

ジェネリック医薬品の有効性や安全性は先発医薬品と同等であり、先発医薬品と同じ基準のもとで品質管理されています。



製造所に対して「GMP 適合性調査」を実施し、一定の品質を保持する製品が恒常的に製造される体制であるかどうかを確認しています。

医薬品医療機器等法*では、先発医薬品、ジェネリック医薬品を問わず、すべての医薬品の製造所が、GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）に適合することを求めています。これは、医薬品及び医薬部外品の品質確保を図るため、原料の受入れから最終製品の包装、出荷に至るまで、全製造工程における組織的な管理に基づく品質保証体制を確立するために定められた基準です。

PMDA 及び都道府県は、製造所に対して「GMP 適合性調査」を実施し、一定の品質を保持する製品が恒常的に製造される体制であるかどうかを確認しています。GMP 適合性調査は、医薬品の承認前に実施されるほか、承認後も定期的に行われています。

さらに、PMDA や都道府県が、無通告での立ち入り検査を行うこともあります。2021年7月には、都道府県による全国一斉での無通告立入検査が実施されました。違反等が確認された施設に対しては、所轄する都道府県において指導等が行われています。このように、無通告立入検査の実施強化や無通告立入検査ガイドラインの作成を通じた検査手法の向上などの取組により、適切な品質管理体制の確保、不適正事案の再発防止が図られています。

相談窓口では、ジェネリック医薬品の有効性や安全性は先発医薬品と同等であり、先発医薬品と同じ基準のもとで品質管理されていることを患者の皆様にご説明しています。

医療関係者の皆様には、医薬品の製造管理・品質管理のシステムにも関心を持っていただき、そのことが、患者の皆様への不安や疑問の解消につながれば幸いです。

*医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）

(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 <https://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) 及びバイオ後続品 (バイオシミラー) 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.html>
- 「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 <https://www.ge-academy.org/GIS/>