

ジェネリック医薬品の製剤としての品質

青柳 伸男 NOBUO AOYAGI

国立医薬品食品衛生研究所

はじめに

ジェネリック（GE）医薬品の使用促進策がとられているが、その使用は思うほど進展していない。理由の一つとして品質への不安が上げられる。先発品から後発品への切り替えによる血清脂質量の変化^{1, 2)}、先発、後発品間のバイオアベイラビリティの相違³⁾、一部 GE 品による副作用の発現⁴⁻⁷⁾、先発と後発品との間の不純物の差⁸⁻¹²⁾、溶出の差¹¹⁻¹⁵⁾等に関する報告が相次いでなされ、GE の品質への不安を増大させているように感じられる。報告の試験内容、結果を検討し、先発と後発品の差が真に有効性、安全性に影響するものであれば、原因を究明し、適切な対応を図る必要があるが、報告の中には、有効性、安全性上、意味ない比較を行い¹⁶⁾、問題ないような品質の差を取り上げた報告も少なくない。GE 品の品質を正しく理解するには、治療効果を保証するための生物学的同等性試験、溶出試験、医薬品の品質に関する知識に加えて、医薬品のレギュレーションへの理解が必要とされる。それらの理解がないと、場合によっては GE 品に対し偏った評価をしてしまう一方、その偏った評価を正しいものとして受け止めてしまうおそれがある。大切なことは、個々の GE 品の良否を正しく評価し、GE 品を適切に使用することである。本稿では、主としてレギュ

レーションの観点から、しばしば問題視される GE 品の品質について、先発品の品質をも併せて述べる。

医薬品の本質は有効成分であり、先発、後発品間で添加剤、製法が異なっても、有効成分の体内挙動が同じであれば、有効性、安全性は基本的に同じで、添加剤、製法の違いは通常は問題にならない。“基本的に同じ”といった意味は、厳密に同じでなく、また例外もあり得るからである。例えば、クリーム、軟膏等では有効成分の皮膚への移行量、移行速度が薬効を決めていると思われるが、先発、後発品間の基剤の違いが薬効に影響を与える可能性がある（皮膚へ移行した有効成分量を測定し、薬効を比較したデータが少ないので、真実は不明）。したがって、有効性、安全性の観点から、GE 品にとって最も大切なことは、先発品との治療効果の同等性、生物学的同等性の確保であり、それにつながる品質（経口製剤では溶出性）確保が非常に大切となる。そして、GE の品質で安全性上、懸念されるのは含有不純物である。そこで、溶出性と不純物に焦点を当て GE 医薬品の品質について述べてみたい。

1. GE 医薬品の品質に関するレギュレーション

GE 品は承認に際して、1) 生物学的同等性試験で先発品とバイオアベイラビリティが同じであること、2) 加速試験で品質の安定性に問題がないこと、3) 規格及び試験方法で、有効成分の含量、不純物の量、溶出性等が先発品と同程度であり、含量等の規格が適切に設定されていることの確認が求められる。薬事法改正前は上記事項の確認で承認されたが、

*〒 100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2

新霞が関ビル 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
TEL: 03-3506-9452 (ext.5051), FAX: 03-3506-9453
E-mail: aoyagi-nobuo@pmda.go.jp

改正された現在は、原薬及び製剤の製造法を製造販売承認申請書に記載することが求められ、GMP 適合性調査で製造工場の製造及び品質管理に問題がないことを確認されて後、承認される。製造方法、GMP が承認要件化した訳であるが、背景には「品質は規格試験だけでは担保できない。製造方法、工程管理も重要」との認識がある。ICHQ6A ガイドライン（新医薬品の規格及び試験方法の設定について）¹⁷⁾ 及び Q8 ガイドライン（製剤開発に関するガイドライン）は¹⁸⁾、「医薬品の品質は製剤及び工程设计、製法管理で決まる。製品になってから検証すべきものではない」趣旨の記載をしている。つまり、医薬品の品質を保証するには、図1に示したように、合理的な製剤及び工程设计が先ず大切で、その段階で品質に影響を及ぼす処方、製法上の主要要因を解析、特定し、製造工程でそれら要因を適切に制御して製造することが大切となる。最終製品は規格試験で適否を確認されるが、規格試験は品質保証の一手

図1 製剤の合理的な品質保証

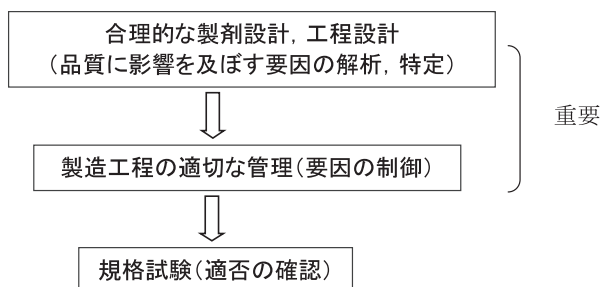
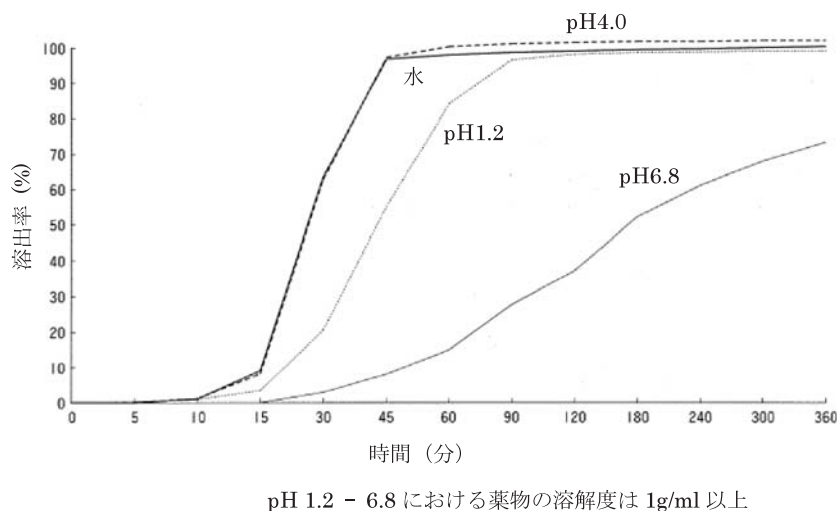


図2 先発糖衣錠の溶出曲線



段にすぎないという位置づけになっている。

承認後、GE 品は、GQP, GMP の製法及び品質管理下で製造されるが、製剤処方を変更する場合は先発品と同様、生物学的同等性試験が必要とされる¹⁹⁾。製造法、製造場所を変更する場合、小さい変更の場合は軽微変更の届け出、大きい変更の場合は承認事項の一部変更申請が必要とされるが、生物学的同等性試験は要求されない。欧米では、いずれの場合も生物学的同等性試験が必要とされる²⁰⁻²²⁾。

2. 溶出性

1) 先発品の溶出性

先発と後発品の溶出を比較する報告が増えてきているが、後発品の溶出の是非を論じるには、基準となる先発品の溶出について理解しておく必要がある。品質再評価では先ず先発品の溶出について調べられるが、そこから浮かび上がってきたのは、溶出性に問題のある品目が少なからず存在するという事実である。図2に、局外規第3部（通称、オレンジブック）より抜粋したある先発糖衣錠の溶出曲線を示した。溶解度が非常によい薬物であるが、pH6.8では6時間経っても70%程度しか溶出しない。図3は共同開発された先発2社の錠剤の溶出曲線である。本来は同じ溶出を示さなければならないが、両者は異なった溶出挙動を示している。図4は含量が異なる製剤の溶出である。通常は、含量の低い製剤の方が飽和溶解度に達しにくいので溶出が速くなる傾向を示すが、この医薬品では含量の低い製剤の方

図3 共同開発された先発2社の錠剤の溶出曲線

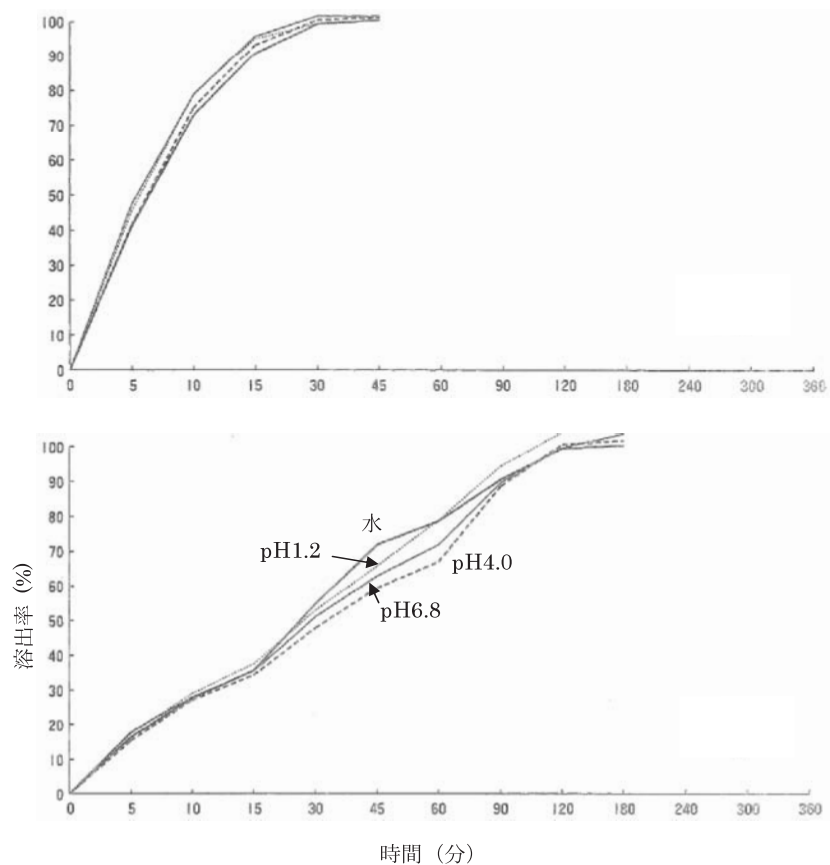
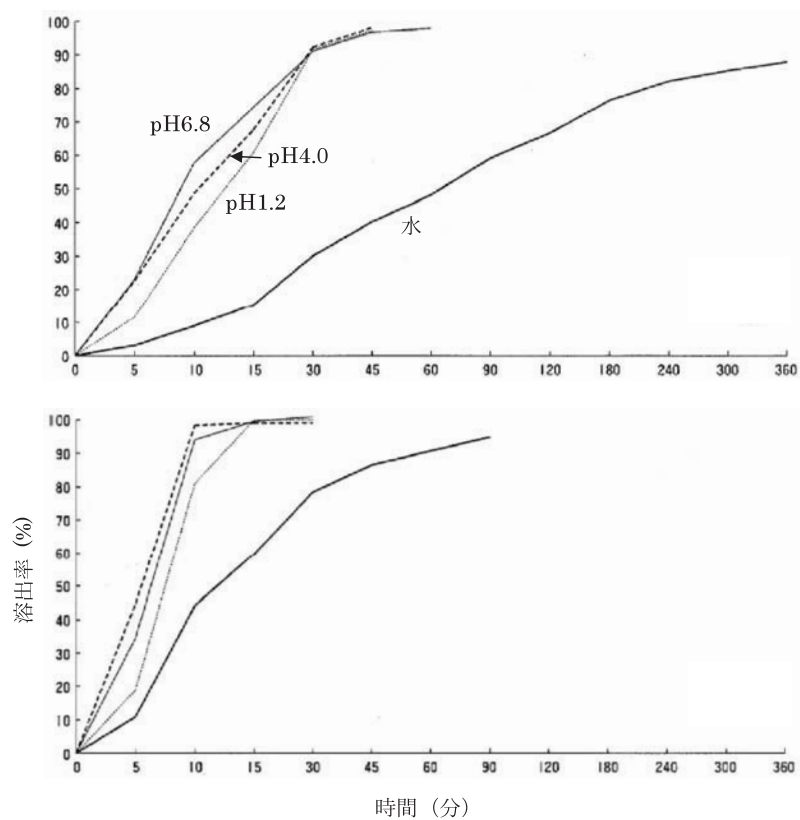


図4 5mg錠（上図）と10mg錠（下図）の溶出曲線



が溶出が遅い。その他、顆粒、錠剤、カプセル間で溶出が大きく異なる、溶出のラグ時間が非常に長い、賦形剤に吸着されて薬物が十分溶出しない等、多くの問題が見つかった。溶出が遅い製剤はバイオアベイラビリティが低く、十分な薬効を発揮できなかったり、溶出が異なる製剤は生物学的に同等でない可能性がある。先発品は臨床試験で有効性、安全性が確認されているので、溶出に問題があっても有効性、安全性の問題がないのではないか、という意見もあるが、多くの先発品は過去の臨床試験で評価されていること、臨床試験は検出力が低いことを考えると、問題がないと言い切ることはできない。本当に問題がないかどうかは、生物学的同等性、薬物動態、薬効等のデータが無いと判断できないが、溶出が遅い製剤、製剤間で異なる溶出を示す製剤を取って造ることはない、その意味では溶出の欠陥といえる。先発品に、溶出の欠陥が生じた原因として、1) 不適切な製剤設計、2) スケールアップの失敗、3) 溶出試験でチェックされずに製品が出荷された、4) 製造工程管理の不備、5) 経時変化が考えられる(表1)。その背景には、多くの先発品は10年以上前に開発されたものであり、バイオアベイラビリティ、溶出に関する知識、製剤技術に限られていたこと、レギュレーションも不十分であったことがあげられ(表1)、止むを得ずして起きた問題でもある。溶出に欠陥が生じた原因がどこにあるかについては、製法、溶出に関する履歴データが乏

しいため、今となっては究明が難しい(多分、製剤設計に最大の原因があると思うが)。また、先発品でロット間に比較的大きな溶出の差がみられることも問題点としてあげられる。図5はその一例であるが、攪拌速度が75 rpmと比較的速いにも拘わらず、ロット間で最大30%を超える溶出率の差がみられる。また、一部先発品の中には、溶出に経時変化がみられたものもある。このように、現在、医療場で使用されている先発品は完璧なものではなく、溶出に問題があるものも少なくない。そのような先発品を基準に後発品が承認されていることを理解しておく必要がある。

図5 抗炎症薬の先発素錠3ロットの溶出曲線(平均値±標準偏差)パドル法, 75rpm, 水 900ml.

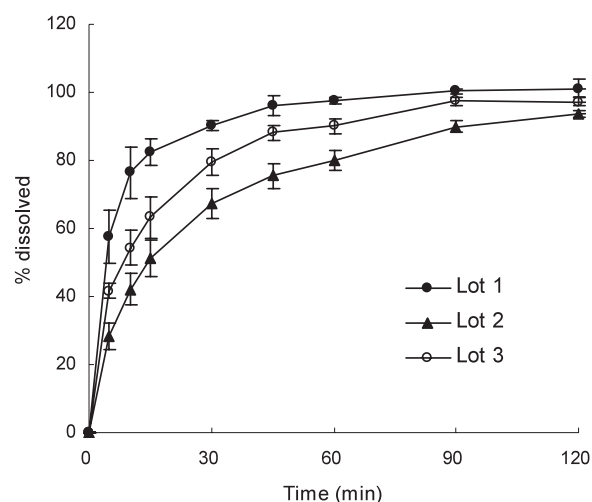


表1 先発品の溶出における欠陥の原因と背景

原因	背景
不適切な製剤設計	製剤技術が不十分で、バイオアベイラビリティ、溶出性に関する知識が限られていた頃、製剤が開発された。
スケールアップの失敗	承認後、市販製剤を製造するにはスケールアップが必要で、その際、臨床試験ロットと実生産ロットとの間で生物学的同等性(BE)を確認する必要があるが、日本ではこれまでBE試験が要求されてこなかった。
溶出性のチェック無し	新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン(平成6年9月1日医薬審第586号薬務局審査課長通知)により溶出試験規格の設定が要求されるまで、規格が設定されていない品目が多かった。
製造工程管理の不備	薬事法改正により、2005年以降は承認申請書への詳細な製法記載が要求されるようになったが、それ以前は製法はほとんど記載されていなかった。
経時変化	溶出試験規格がないため、溶出の経時変化はチェックされなかった。

2) GE 医薬品の溶出性の評価について

GE 医薬品の溶出性を問題視する報告がなされているが¹¹⁻¹⁵⁾、多くは、規格には適合しているが、先発品と溶出プロファイルが違うというものである。しかし、そこにはいくつかの誤り、問題点がある。第一の誤りは、溶出プロファイルが違うという判断基準に、品質再評価あるいは後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン²³⁾で示されている溶出の類似性の許容域である 15%、または処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン¹⁹⁾で示されている溶出の同等性の許容域である 10% を適用していることである¹²⁻¹⁵⁾。それらは承認時の許容域であって市販製剤に適用すべき許容域ではない（行政上の要求は溶出試験規格の適否だけである）。そこには、承認時に先発標準製剤と後発試験製剤の溶出率の差が 15% 以内であるなら、市販製剤の溶出率の差も 15% 以内の筈である、という誤解がある。第二には、先発品、後発品のロット間変動を考慮していないこと^{11,13-15)}があげられる。具体的に説明するならば、仮に、生物学的同等性試験に使用した後発試験製剤（Bio-lot）と先発標準製剤の 30 分後の平均溶出率がそれぞれ 70%、80% であったとする。承認後、後発企業は先発標準製剤の 80% の溶出率を目標に市販品を製造するのでなく、Bio-lot との生物学的同等性を確保すべく、溶出率 70% を目標に製造する。だが、市販品の溶出率は常に 70% となることはなく、ロット間で変動する。一方、先発品の溶出率もロット間で変動する（図 5 に示したように大きく変動することもある）。このようなロット間変動のため、たまたま入手した先発、後発品の 1 ロットについて試験を行い、溶出率に 15% 以上の差があったからといって不思議でない。承認時の溶出の許容域を市販製剤に適用することの誤り、ロット間変動を考慮せずに GE 品の溶出を評価することは適切でないことが理解されよう。

第三の問題点として、溶出試験データの施設間差を考慮していないことがあげられる。例えば、ロキソプロフェンナトリウム錠、シメチジン錠について、先発品の 15 分後の平均溶出率 70.6%、75.4% をそれぞれ基準とし、後発品の溶出の優劣を評価している報告があるが¹⁴⁾、局外規第 3 部の溶出曲線からは、それぞれ 58%、82% と読み取ることができ、溶出

率に違いがみられる。その違いは施設間差あるいは先発品のロット間の溶出の差に起因することが考えられるが、全く言及されていない。溶出試験は変動要因が多いため、再現性のよい試験結果が得にくい試験であり、施設間で 10% 以上の平均溶出率の差が生じることは珍しくない²⁴⁾。施設間差への配慮が大切である。

第四の問題点として、意味のない時点での溶出率の比較、また使用する理由がよく分からないパラメータによる比較があげられる。例えば、15 分で 100% 溶出する製剤について 4 分で溶出率を比較し、先発品と後発品との間で差があったと述べている報告¹⁵⁾、70% 溶出率への到達時間を比較し、先発品と後発品とでは品質に違いがあると述べている報告である¹¹⁾。いずれも、そのような溶出の差がバイオアベイラビリティあるいは有効性、安全性上、どのような意味を有するかについては述べていない。差を出すためだけの比較に思えてしまう。先発品と後発品の溶出の差を比較することは大切だが、意味ある比較を行うことが大切である。

3) 溶出性の問題発生要因

以上、先発品と後発品の溶出を比較するに際し、偏った評価を行わないよう、いくつかの報告にみられた問題点、誤りを述べた。先発と後発品の溶出プロファイルを比較することは意義あることで、規格の適否だけでは見つけることのできない溶出の問題を明らかにできる可能性がある。実際、溶出に関するレギュレーションは完璧なものではなく、承認後の製剤で溶出に問題を引き起こす要因は残されている。一部の後発品にみられる先発品との溶出プロファイルの大きな相違¹¹⁾、規格不適合¹²⁾、ロット間の溶出の大きな差は¹²⁾、それが顕在化したもののように思われる。また先発、後発品間のバイオアベイラビリティの差³⁾にも懸念される要因が係わっている可能性がある。

最も懸念される要因は、パイロットスケールの試験製剤から実生産スケールの市販製剤へのスケールアップであり、その段階で溶出の変化が起こる可能性がある。溶出に影響を及ぼす製造上の因子（添加剤の物性、製造装置、環境等）は多種多様で、それら因子は相互作用をしやすく、未知の因子も含まれ

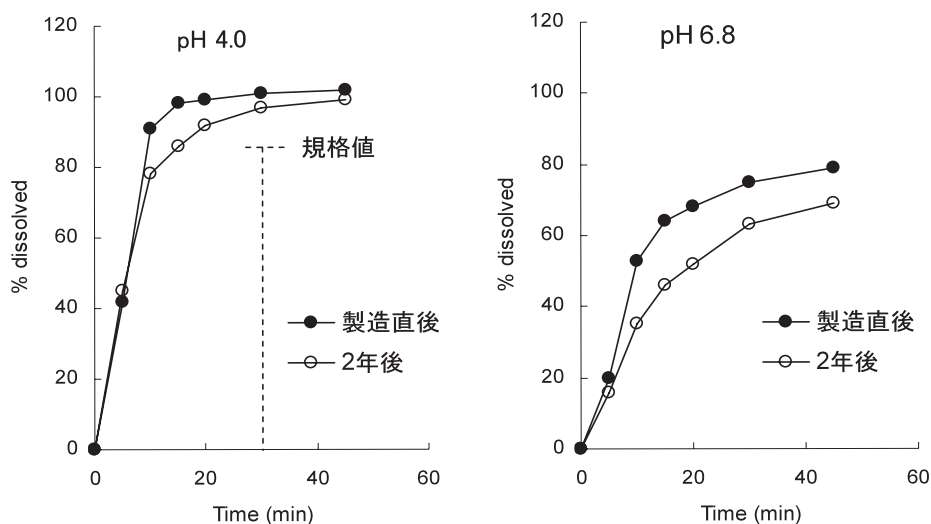
ているため、製造因子を完全に制御して製造することは簡単でない。スケールアップは製造装置、製造場所の変更、原料の増大等を伴うので、実生産品と試験製剤とでは溶出が違いやすい。そのため、欧米ではスケールアップに対して生物学的同等性試験ガイドラインを設定し²⁰⁻²²⁾、溶出試験による同等性あるいはヒト試験によるBEの確認を求めているが、我が国は求めている。後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインのQ&Aで、「スケールアップする場合は、適切な溶出試験で実生産ロットの溶出挙動が生物学的同等性試験に用いたロットのそれと類似又は同等であることを確認すれば十分であるが、場合によってはヒト試験により生物学的同等性の確認を行う必要がある」と述べているにすぎない。このQ&Aに強制力はなく、適切な溶出試験の内容まで規定している訳でない。このため、規格の適否だけで溶出性をチェックしている企業もあれば、pH1.2-6.8で溶出プロファイルを確認している企業まで対応は様々である。スケールアップに伴い、溶出プロファイルが変化してしまうおそれがあるので、厚生労働科学研究で作成された経口固形製剤（通常製剤、腸溶性製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案²⁵⁾に従い、溶出の同等性を確認することが望まれる。

懸念される第二の要因として、後発品に対し長期安定性試験が必須の要求事項になっていないことがあげられる。必要に応じて実施する事項で、実際は

承認後で実施することを求められているようであるが、是非とも実施すべき試験である。なぜなら、後発品に対して要求されている加速試験では、室温保存条件における物性の変化、溶出性の変化を十分検出できないからである。特に、結晶多形、溶媒和を有する医薬品、非晶質医薬品、フィルムコーティング製剤、カプセル剤等、物性の変化が懸念される医薬品で長期安定性試験は重要である。安定性の評価で大切なことは、規格試験の適否あるいは測定値で評価するのではなく、pH1.2-6.8における溶出プロファイルから安定性を評価することである。一例を図6に示したが、pH6.8で薬物が十分溶出しないう場合、規格はpH4.0で設定されることが多い。そして、30分、85%以上と規格値を設定した場合、溶出挙動が変化しても、30分の溶出率は余り変わらないため、その時点でしか溶出率を測定していない場合、安定と判断してしまう。しかしながら、溶出プロファイルには経時変化がみられ、その変化はpH6.8で大きい。溶出の変化がバイオアベイラビリティに影響しないのであれば問題ないが、それを否定できるデータが無い限り、pH1.2-6.8において溶出プロファイルを測定しておくことは大切である。

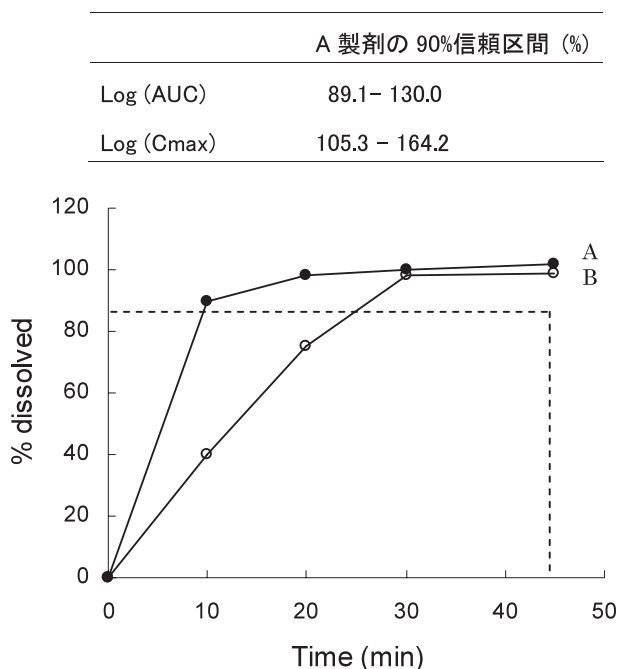
懸念される第三の要因は、溶出試験規格のみに依存した品質管理である。先発、後発品を問わず、承認後は規格のみで品質管理を行っている企業が多い。溶出が速やかな場合、あるいは基準となる先発品の製剤設計が完璧で、溶出試験規格が適切に設定

図6 長期保存試験における錠剤からの有効成分の溶出性



されていれば規格による品質管理のみで問題ない。しかし、上述したように、先発品の中には本来速やかに溶出すべき薬物であるにも拘わらず、製剤設計が不適切等の理由より、pH6.8等で溶出が遅くなっている即放性製剤がある。それら製剤の溶出試験規格は、60分以上の時点で規格設定されたり、あるいはpH6.8でなく、1時間以内に溶出する別の試験液を選んで規格設定されていたりする。前者の場合、例えば、規格が60分、80%以上であるとする、それ以上、速く溶出する限り、全て規格に適合となる。しかし、生物学的に同等とならないことはある。FDAのHussain氏が報告した実例を図7に示した²⁶⁾。いずれもUSPの規格(45分、85%以上)に適合しているが、溶出の速やかな製剤はAUC、Cmax共、90%信頼区間の上限が生物学的同等性の許容域である125%を超えている。溶出試験規格の設定に問題があることは事実であり、非同等性の問題を避けるには、2時点以上で規格を設定し、溶出プロファイルを規定する必要がある。しかし、現在、即放性製剤の多くは一時点の規格で、我が国でも同様の問題は起こり得る。したがって、品質管理は永遠に溶出試験規格のみに頼るのではなく、溶出プロファイルを定期的にチェックすることが大切である。

図7 USP 溶出試験規格に適合した製剤の生物学的非同等性



懸念される第四の要因は、各企業における製品の適否判定である。一部の後発企業では、規格ぎりぎりの製品でも規格に適合していれば出荷しているようである。しかし、これは“Good” manufacturing Practiceの精神に反する。臨床試験ロットと同じ高品質の製品を製造することが大切で、規格に適合すればよいだけの製品を作ることではない。本来の規格より厳しいアラートレベルの規格を設定し、品質を厳しく管理すべきである。

以上、紹介したように、スケールアップ、溶出試験規格、安定性試験、品質管理は決して万全なものではなく、承認後の製剤に先発、後発を問わず、溶出に問題を起こす可能性は残されている。一部GE品について報告されている溶出の問題^{11,12)}、生物学的非同等性の問題には³⁾、上記の要因が関与している可能性がある。多大のリソースを費やし、有効性、安全性あるいは生物学的同等性を確認しても、市販製剤に基準となるBio-lotの品質が引き継がれなければ意味をなさない。各企業が自主的に対応を図り、Bio-lotと同じ品質の市販製剤が供給されることを望む。

3. 不純物

化学合成で製造される原薬の不純物は、有機および無機物不純物、残留溶媒に分類される。類縁物質と呼ばれる有機不純物は原薬の製造過程あるいは保存中に生じるもので、合成原料、反応副生成物、中間体、有機試薬、分解生成物が含まれる。無機不純物は、合成に用いた無機試薬、触媒等で、残留溶媒は、精製、再結晶等に使用した溶媒が原薬中に残っている場合である。製剤中の不純物には、原薬由来の分解物を含めた不純物、製剤化で使用する溶媒、添加物及び容器由来の不純物がある。添加物由来の不純物は別途規制されており、容器由来の不純物は液状の製剤を除いて、通常、問題とはならない。不純物で注意すべきは、1) 変異原性、抗原性の強い不純物、2) 薬物の全量が直接、体内に急速に入ってしまう注射剤中の不純物、3) 長期間、高用量が投与される医薬品である。

これら不純物の中で、最も問題視されるのは有機不純物(類縁物質)である。成分、含有量が原薬、製剤、保存条件によって様々で、エポキシド、ニ

トロソ体等の変異原性を有する化学構造の不純物が混入してくる可能性があるためである。1995年、ICHQ3A 原薬の不純物に関するガイドラインが発行されて類縁物質に対する規制はかなり厳しくなったが、以前はそれ程厳しくなく、個別の成分で含有量が1%を越えた場合に規格値設定が求められる程度であった。現在、市場にある多くの後発品は規制が緩かった頃の前発品を基準に、類縁物質が同程度であることを条件に承認されたものであることを理解しておく必要がある。

1) GE 医薬品の不純物の評価について

先発、後発品間の含有不純物量、種類の違いを指摘し、問題視している報告が最近、急増している。海外では、発展途上で製造されたGE品の不純物の深刻な問題を指摘している報告があるが²⁷⁾、報告数自体は少なく、異常を感じる程である。GE品の類縁物質に関する批判報告の多くは、先発品と比べてGE品には類縁物質の量が多い、違った類縁物質が含まれている等の報告である。しかしながら、先発品を基準とした比較から単純にGE品の品質が劣る、あるいは優れていると評価することに疑問を感じる。0.1%以下の類縁物質の総量を比較し、有意差があったことを指摘した上で、「アナフィラキシー作用もあるので微量の不純物でも看過すべきでない」と述べている報告もあれば¹¹⁾、0.001%以下の特定の類縁物質を比較し、「先発品と後発品とでは5.7倍の差があった。微量に含まれる不純物含量の違いは製剤の品質を決定する大きな要因の一つになる」と述べている報告もある⁸⁾。これらの主張に従えば、表2、3に示したように^{28,29)}、ICHガイドラインが最大1日投与量2g以下の医薬品につい

て、安全性確認の閾値として許容している0.15%（原薬）、0.2%（製剤）を下回る微量な不純物でも一律に規制すべきということになってしまい、先発、後発品を問わず、製薬企業にとって相当過酷な要求となる。無論、類縁物質の中には微量でも薬理活性、変異原性等が強いものがあるので、安全性への注意は必要だが、類縁物質は一般に有効成分より薬理活性が低く、含有量も少ないため、医薬品中に多少の類縁物質が含まれ、ロット間で含有量に差があっても、安全性に差が検出されることは希である。また、低分子の化学医薬品中にアナフィラキシー作用を有する物質が存在する可能性は一般に少ない。これらを考えると、安全性に問題を引き起こしかねない場合は注意が必要だが^{4,7)}、一般論として、先発品を基準に0.1%以下の微量の類縁物質を比較し、品質の優劣を論じることには大きな疑問を感じる。

2) 類縁物質の安全性

類縁物質の安全性は、通常、原薬の安全性試験あるいは臨床試験で使用された製剤中に含まれる類縁物質の量から評価され、最大存在量までは安全性が確認されたものとして扱われる。上記の量を超える類縁物質が存在する場合、規格の上限レベルで安全性を確認し、規格値の妥当性を検証する。上述したように、現在、市販されている先発品の多くはICH不純物ガイドラインが発行する以前に承認されたものであるため、既承認の前発、後発品には1%程度の類縁物質は含まれている可能性が高く、その範囲内で先発、後発品間で類縁物質に差がみられても不思議でない。だが、GE品の類縁物質は未知物質を含めて先発品と同等以下であることを求める意見がある¹⁰⁾。無論、少なくするに越したことはなく、こ

表2 原薬中に含まれる分解生成物について、報告、構造決定、安全性の確認が必要とされる閾値

最大一日投与量 ¹⁾	報告の必要な閾値 ^{2,3)}	構造決定の必要な閾値 ³⁾	安全性の確認が必要な閾値 ³⁾
≤2g/日	0.05%	0.10%又は1日摂取量1.0mg (どちらか低い方)	0.15%又は1日摂取量1.0mg (どちらか低い方)
>2g/日	0.03%	0.05%	0.05%

1) 1日当たりの原薬の摂取量。

2) これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

3) 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

表3 新製剤中に含まれる分解生成物について、安全性の確認が必要とされる
閾値

最大一日投与量 ¹⁾	報告が必要な閾値 ^{2,3)}
≤ 1g	0.1%
> 1g	0.05%

最大一日投与量 ¹⁾	構造決定が必要とされる閾値 ^{2,3)}
< 1mg	1.0%あるいは一日総摂取量 ²⁾ 5 μgのいずれか低い方
1mg～10mg	0.5%あるいは一日総摂取量 20 μgのいずれか低い方
> 10mg～2g	0.2%あるいは一日総摂取量 2mgのいずれか低い方
> 2g	0.10%

最大一日投与量 ¹⁾	安全性の確認が必要な閾値 ^{2,3)}
< 10mg	1.0%あるいは一日総摂取量 ²⁾ 50 μgのいずれか低い方
10mg～100mg	0.5%あるいは一日総摂取量 200 μgのいずれか低い方
> 100mg～2g	0.2%あるいは一日総摂取量 3mgのいずれか低い方
> 2g	0.15%

- 1) 一日に投与される原薬の量
- 2) 分解生成物の閾値は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率、あるいは分解生成物の
1日総摂取量で表されている。分解生成物の毒性が非常に強い場合には、これより低い閾値を用いるのが適切であろう。
- 3) これより高い閾値を用いる場合は、その科学的妥当性を示すこと。

れから承認される後発品は同等以下とすべきであろう。だが、既承認 GE 品へ、同等以下を要求すると
なると相当無理がある。既承認品の類縁物質を減ら
すとなると、後発企業は原薬の入手先を変更しな
ければならず、それに伴い、結晶形、粒子径まで変
わってしまう可能性があり、製剤設計を変えなけれ
ばならないことも起こり得る。既承認後発品の類縁
物質が安全性を脅かしている可能性があるのであれば^{4,7)}、
類縁物質を減らす必要がある。だが、既に医療の
場で使用され、十分な使用実績があって安全性に
支障を来していないものについては、安全性が確
認されたものとみなすことができ、無理に類縁物質
を減らす必要性はないと考えられる。但し、それで
全てよしということではない。企業が、品質または製
造管理が適切でない製造元から原薬を入手している
場合、あるいは原薬の入手先を変更した場合、類縁
物質の種類、量が既存のロットより増えるおそれ
がある。増えたときは、過去の使用実績は安全性保証
に役立たない。その危険性を無くすには、ICHQ7A
原薬 GMP ガイドラインに従い³⁰⁾、これまで使用さ

れてきたロットの不純物プロファイルを求め、現在
の水準以上に類縁物質が増大しないよう GMP で管
理することである。これは先発、後発品を問わない。
不純物プロファイルの管理を完全に実施していない
企業もあるようであるが、それが実施されない限り、
類縁物質の安全性は十分には保証されない。

医療に携われている方々が、患者のリスクを第一
に考え、後発品の類縁物質を厳しく評価しようと
する気持ち、姿勢は理解できるが、過度の厳しい評
価、要求は、企業に過大な負担を課す。コスト―ベ
ネフィットへの配慮も大切で、リスク―辺倒の評価、
要求は避けなければならない。膨大なリソースを費
やして、低濃度の類縁物質を更に低くさせてゼロに
近づけさせるより、規格値の範囲内の類縁物質は特
に安全性上の問題がない限り許容し、一方で、アナ
フィラキシーを起こすような不純物のリスクに備え
て医薬品を使用する方が望ましいと思われる。

3) 新たに承認される GE 品の不純物

以上、不純物に関するレギュレーションを紹介し、

既承認医薬品については不純物プロファイルを管理することの重要性を述べた。一方、これから承認される後発品は、ICH 不純物ガイドラインに従って類縁物質の含有量を管理する必要がある。FDA は後発品の不純物に関するガイドラインを設定し^{31,32)}、GE 品に対して、USP の規格あるいはFDA が認めた不純物の規格以外の不純物はICH ガイドラインに従って、規制することを求めている。日本も現在はGE 品に対し同様の要求を行っており、新たに承認されるGE 品の不純物は先発品と同等以下に厳しく規制される。

4) 添加剤中の不純物

不純物については、原薬だけでなく添加剤の不純物についても注意を払う必要がある。添加剤中の不純物は局方、医薬品添加物規格等で規制されているが、添加剤の製造に医薬品のGMPは適用されず、多くの国では自主基準のGMPの下で製造されている。その基準が高いものであれば問題はないが、そうでない場合、安全性を脅かす不純物の混入が懸念される。委託製造が解禁された今、自主基準の緩い海外で製造された品質の劣る添加剤が使われる可能性は否定できない。添加物は慎重に選定し、不純物を厳しく監視する必要がある。

4. その他の品質

溶出性、不純物以外に、経口製剤であれば含量、含量均一性、注射剤であれば、無菌、エンドトキシン、異物、不溶性微粒子等が品質管理上、重要となる。GMPの下、原材料の管理、工程管理で十分に制御できるものは品質上の問題を起こすことは少ない。例えば、不溶性微粒子は、通常、工程を適切に管理することにより一定水準以下に押さえられるものである。先発、後発品間の不溶性微粒子数の違いが報告されているが³³⁾、規格値内の差であり、格別の問題はないと考えられる。問題となるのは、製法管理で制御しきれないタイプの品質で、保存中あるいは使用時に変化が起こりやすい品質（例えば、アンプル中のガラスフレーク、容器からの溶存物質と医薬品の反応等）については注意する必要がある。企業においては予め検討を行い、問題が生じないよう製品設計を行うことが求められる。

お わ り に

以上、溶出性と不純物を中心に、レギュレーションの観点からそれぞれの品質の現状、問題点と課題を述べた。科学の進歩に伴いレギュレーションも進歩する。過去に承認された医薬品を現在の基準で見直した場合、基準に適合せず、問題が表面化してることがある。欠陥と思えるような先発品の溶出性、先発と後発品間の不純物の差は、基準の違いから生まれた問題でもある。生物学的同等性にしても、クリーム、軟膏等の後発品は、2003年にガイドラインが発行されるまでは、動物試験により承認されていた。動物試験での同等性がヒトでの同等性をどの程度保証し得るかは分からないが、それらの製品は現在、市場にあり、使用されている。過去の基準で承認された医薬品をどう取り扱うかは重要な課題である。品質を全面的に見直し、現在の基準に合うよう品質を改善できればベストであるが、膨大な費用、労力、時間を要する。既承認の後発医薬品については、いつ、どのような基準で、どの先発品を対象に承認されたかを明らかにし公表することが大切と思われる。それにより品質の水準を把握でき、製品選択の参考となる。その一方で、既承認品については、これまで医療の場で使用されてきたことの実績を考慮し、特に問題が指摘されていないのであれば、当該医薬品が有する品質上の問題とそのリスクの程度に配慮し（例えば、含有不純物が1%と0.001%ではリスクが異なる）、有効性、安全性を見極めながら使用するのが適切と思われる。

GE品の品質に関する報告が急増しているが、問題は、先発品を基準に、意味のない比較をしている報告¹⁶⁾が多いことである。不純物に関していえば、規格内であろうと、混入量がどれ程低くとも、GE品の測定値が先発品より高ければ安全性に影響するおそれがあるという主張が多いが、この主張に従えば、品質の基準は常に先発品で規格は不要ということになる。許容値を認めず、先発品の品質のみを基準とするレギュレーションは世界に皆無である。正しい批判は後発品を育てるが、偏った批判は良好な後発品をも潰してしまいかねない。そろそろ報告の一つ一つをフィルターにかけ、正しい報告を選別する時期にきていると思われる。その意味で、

国立医薬品食品衛生研究所に設置され、学会や論文で指摘された GE 医薬品の問題点を科学的に検証する検討会への期待は大きい。GE 品を評価する報告は、今後も多くなされると思うが、医薬品のレギュレーションを理解の上、有効性、安全性の観点から、GE 医薬品の品質を評価されることを望む。品質に取り組む姿勢は企業によって異なるものであり、GE 品の品質が全て先発品より劣るということはない。その意味では、品質を比較するとき、先発品対後発品でなく、個々の製品で比較する方が適切のように思われる。

先発と後発品は全てが同一でなく、添加剤等が異なるため、一部の後発品は味、臭いが異なったり、使用感が異なったりする。製剤の色、形の先発品との違いは、“ジェネリック”のイメージ効果も含めて治療効果にまで影響を与える可能性がある。また、開封後の品質の安定性に差が生じたり、注射剤では配合変化に差が生じることもあり得る。それらの違いが許容できる範囲かどうかの判断は重要で、それを含めて個々の GE 品を評価し、GE 品を使用することのリスク、ベネフィットを勘案しながら、GE 品を選択し、使用することが大切と思われる。

参 考 文 献

- 1) 平野勉, プラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への切替えによる血清脂質の変動, *Progress in Medicine*, 25, 2415-2417 (2005).
- 2) 一森伸二, 三森史朗, 三森佳子, 篠原大志, 立山美佐子, 糖尿病合併高脂血症患者におけるプラバスタチンナトリウム先発医薬品から後発医薬品への変更に伴う血清脂質の変動, *Therapeutic Research*, 27, 2271-2274 (2006).
- 3) 内田信也, 内田英二, 大橋京一, 薬物 X の先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較, 第 26 回日本臨床薬理学会年回プログラム・抄録集, *臨床薬理* 36, Suppl, s287, (2005).
- 4) 三輪勝洋, 塩酸リトドリン注の後発医薬品に投与により過敏性血管炎が発現した 1 症例, *Pharma Medica*, 21, 124-125 (2003).
- 5) 平野正志, 長谷部 宏, ウテメリン注の後発品点滴静注で上肢両側に発疹の発現をみた 1 症例, *カレントセラピー*, 24, 102-104 (2005).
- 6) 黒松 肇, 塩酸リトドリンジェネリック医薬品点滴静注で肝機能検査値異常がみられた 1 症例, *Pharma Medica*, 24, 86-88 (2006).
- 7) 谷崎英昭, 神戸直智, 瀧 玲子, 松村由美, 是枝 哲, 十一栄子, 宮地良樹, セファゾリンナトリウムのジェネリック医薬品に含まれる類縁物質が原因と考えられるアナフィラキシーショックの 1 例, *日本皮膚科学会雑誌*, 117, 979-983 (2007).
- 8) 大久保正, ニカルジピン注射剤の先発医薬品と後発医薬品の分解物, *医療薬学*, 31, 121-124 (2005).
- 9) 木村康浩, 柴田ゆうか, 小豆原結佳, 土井穂波, 木平健治, 注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較, *医療薬学*, 32, 667-672 (2006).
- 10) 松浦 克彦, 杉山 正, 片桐義博, オザグレルナトリウム注射剤の品質比較試験, *医療薬学*, 31, 832-838 (2005).
- 11) 鳴戸郁江, 岡本佳菜美, 西方真弓, 松山賢治, ファモチジン錠およびファモチジン注射剤の後発医薬品に関する品質評価, *医療薬学*, 32, 523-530 (2006).
- 12) 山崎啓之, 古屋弓子, 竹元瑞絵, 瀬戸口 奈央, 日高宗明, 岩切智美, 奥村 学, 児玉裕文, 有森和彦, 塩酸アロチノロール製剤の品質評価: 先発医薬品と後発医薬品の比較, *医療薬学*, 32, 898-905 (2006).
- 13) 東 満美, 一丸勝彦, 一色耕平, 梅田貴文, 庄野文章, 久次米 敏秀, 芳地 一, 水口和生, テガフル・ウラシル製剤の溶出挙動における同等性の評価, *薬学雑誌*, 119, 773-779 (1999).
- 14) 小熊公枝, 高井 透, 酒井 洋, 溶出試験による医療用後発医薬品の品質調査, *新潟県保健環境科学研究所年報*, 17, 106-111 (2002).
- 15) 高井 透, 樋口玲輔, 小熊公枝・酒井 洋, 溶出試験による医療用後発医薬品の品質調査 (第 2 報), *新潟県保健環境科学研究所年報*, 18, 97-103 (2003).
- 16) 緒方宏泰, GE の臨床上的有効性・安全性: 先発品と同等な内容と異なる内容, *治療*, 89, 443-450 (2007).
- 17) 新医薬品の規格及び試験方法の設定について, *医薬審発第 568 号*, 平成 13 年 5 月 1 日.
- 18) 製剤開発に関するガイドライン, *薬食審査発第 0901001 号*, 平成 18 年 9 月 1 日.
- 19) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン, *薬食審査発第 1124004 号* (平成 18 年 11 月 24 日).
- 20) Guidance for Industry, Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, US FDA. 1995.
- 21) Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, US FDA. 1997.
- 22) Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, European Medicines Agency, 2001.
- 23) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, *薬食審査発第 1124004 号*, 平成 18 年 11 月 24 日.
- 24) 鹿庭なほ子, 青柳伸男, 小嶋茂雄, 試験室共同実験による溶出試験結果の変動性の研究, *医薬品研究*, 28, 505-511 (1997).
- 25) 青柳伸男, 森川 馨, 園部 尚, 山本恵司, 小嶋茂雄, 檜山行雄, 鹿庭なほ子, 村主教行, 酒井康行, 経口固形製剤 (通常製剤及び腸溶性製剤) の製法変更に関する生物学的同等性試験ガイドライン案について, *医薬品研究*, 35, 295-317 (2004).

- 26) Hussain A. Effective Regulatory system through Process Understanding, 医薬品品質フォーラム第3回国際シンポジウム, November 22, 2004. (<http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/results041122.html>)
- 27) Gomez Y, Adams E and Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel:18 copies versus the original brand, J.Pharm.Biomed.Anal., 34, 341-348 (2004).
- 28) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について, 医薬審発第1216001号, 平成14年12月16日.
- 29) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について, 医薬審発第0624001号, 平成15年6月24日.
- 30) 原薬 GMP のガイドラインについて, 医薬発第1200号, 平成13年11月2日.
- 31) Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances, US FDA, January 2005.
- 32) Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Products, US FDA, August 2005
- 33) 大久保 正, 塩酸セフォチアム注射製剤における先発製剤と後発製剤の不溶性微粒子比較試験による品質評価, 化学療法の領域, 20, 109-112 (2004).