

〔第3回学術大会「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」要旨〕

ジェネリック医薬品品質情報検討会および ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループの活動について

Activities of Review Conference on Quality Information of Generic Drugs and Working Group for Review Conference on Quality Information of Generic Drugs

四方田 千佳子*, 西島 正弘

CHIKAKO YOMOTA*, MASAHIRO NISHIJIMA

国立医薬品食品衛生研究所

1. ジェネリック医薬品品質情報検討会設立の経緯

医療費増大による医療保険財政の破綻が大きな問題となり、保険料の負担および患者負担を軽減するための施策として、ジェネリック（後発）医薬品の使用が強く推進されている。種々のジェネリック医薬品使用促進策が講じられてきたにもかかわらず、平成19年1月の中央社会保険医療協議会・診療報酬改定結果検証部会において、ジェネリック医薬品への代替が進んでいないことが報告された。これをうけて、同年5月の経済財政諮問会議において、厚生労働大臣は、ジェネリック医薬品のシェアが、当時16.8%であったものを平成24年度までに数量ベースで30%まで引き上げることを掲げた。さらにこれが、平成19年6月19日には、「経済財政改革の基本方針2007」で閣議決定され、10月15日には医政局経済課から「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」¹⁾が出されるに至って、安定供給や品質の確保への具体的な取り組みなどの課題が示されている。

品質確保についての国の実施目標は、次の2点で

あった。(1)ジェネリック医薬品の品質確保のための収去試験の実施とその結果を公表すること。(2)ジェネリック医薬品の品質に関する研究論文等を収集整理するとともに、ジェネリック医薬品相談窓口へ寄せられた品質に関する意見等も精査し、品質の確認のために必要と考えられた場合には、試験検査を実施してその結果を広く公表していくこと。

この背景には、ジェネリック医薬品の導入が推進されるにつれて、大学や病院薬剤部などがジェネリック医薬品の品質評価試験を実施して、学会発表や研究論文として報告することが増えたこと、それらの論文の中には、必ずしも規格試験法として適切とは思われない試験が実施されていたり、評価法が妥当でないなど、いたずらにジェネリック医薬品の品質に対する不信感をつのらせる原因となっている事例も散見されたことがある。ジェネリック医薬品の品質に対する信頼性確保のためには、適切な製剤評価試験を公的機関で実施するなどのサイエンスとしての対応が必要であると考えられた。そこで、平成20年度より、国立医薬品食品衛生研究所にジェネリック医薬品品質情報検討会を設置することとなった。

後発医薬品の品質情報提供推進費におけるジェネリック医薬品品質情報検討会の役割の概念を Fig. 1

*〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
TEL: 03-3700-1141 FAX: 03-3707-6950
E-mail: yomota@nihs.go.jp

に示した。国立医薬品食品衛生研究所の所長を座長とする検討会を設け、日本ジェネリック製薬協会の調査により検索された学会発表や公表論文、及び医薬品医療機器総合機構のくすり相談窓口の相談内容から、ジェネリック医薬品の品質に対する懸念を示したもののうち、学術的な課題となるものを選定する。必要に応じて国立医薬品食品衛生研究所と10地方衛生研究所からなる製剤試験ワーキンググループにより製剤評価試験を実施し、得られた試験検討結果を厚生労働省に報告後、医薬品医療機器総合機構のホームページ上²⁾に掲載して広く公表する。その結果、一般国民、医療機関、医師・薬剤師等のジェネリック医薬品の品質に対する懸念を払拭することを目指すものである。

2. ジェネリック医薬品品質情報検討会開催状況

1) 第一回ジェネリック医薬品品質情報検討会

平成20年7月に第一回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催された。第一回検討会では、設立の趣旨が説明され、運営方法では、企業の知的財産権が開示されることによる不当な利益、不利益をもたらすことの無いように、原則として非公開とするとされた。

検討会の構成委員は座長の他、日本医師会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、日本ジェネリック医薬品学会、NPO ジェネリック医薬品協議会、大学薬学部、大学病院医師、大学病院薬剤部、地方病院薬

剤部、地方衛生研究所、医薬品医療機器総合機構から各1名ずつの12名から構成されており、その他参考人として、日本ジェネリック製薬協会、日本製薬団体連合会、事務局として、厚生労働省の審査管理課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課、医薬品医療機器総合機構一般薬審査部、医薬品医療機器総合機構安全部、国立医薬品食品衛生研究所薬品部が臨席する形をとった。

実際の審議では、まず、日本ジェネリック製薬協会から、JAPIC 医薬品情報データベースによる平成19年9月から平成20年3月にかけて出された国内の関連論文、学会発表の検索結果が示され、記載内容の説明、それに対するジェネリック製薬協会としての見解が説明された。このリストでは、検索結果からジェネリック医薬品全般についての総論・解説、生物学的同等性を示しただけの報告、アンケート調査等の論文は除外されている。論文等のリストの詳細は国立医薬品食品衛生研究所のホームページのジェネリック医薬品品質情報検討会の部分に掲載されている²⁾。

品質関係では、文献が10報、学会発表が13報であり、このうちジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは、文献で6報、学会発表で6報であった。臨床的な有効性、安全性関連のものでは、文献が14報、学会報告が7報であり、ジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは、文献で3報、学会報告で3報であった。

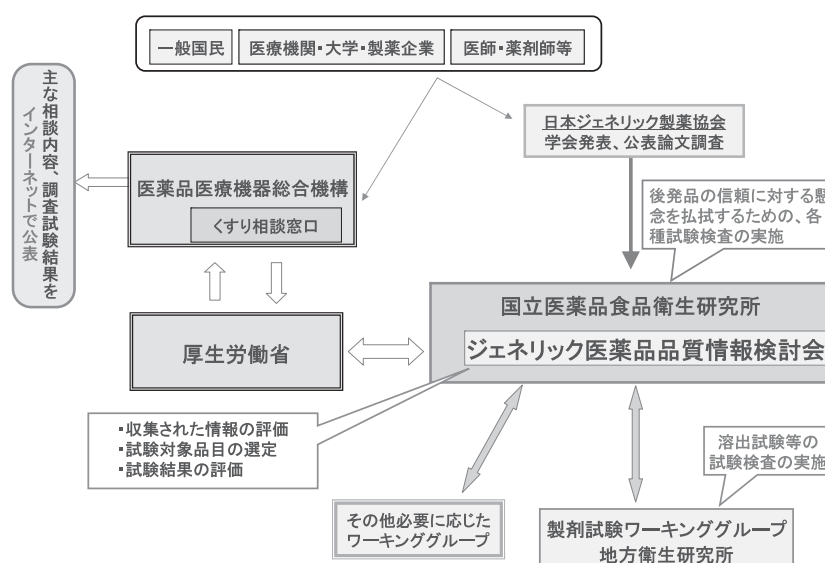


Fig. 1 ジェネリック医薬品品質情報検討会の概念図

これらのなかで、特に議論となったものは、睡眠薬の錠剤をマウスに投与する実験を行った論文であった。錠剤をすりつぶしてマウスに投与し、各群3匹の行動観察を行うと共に、投与1時間後の血中濃度の測定から有効性を比較評価したもので、その評価方法が適切でないと考えられた。さらに、錠剤1錠を乳鉢ですりつぶしてそのまま溶解させて定量し、主成分の含量が70%程度であったと記載されていた。我が国で発売されている通常の化学薬品では、含量規格で規格に適合しない場合があるとは考えにくく、通常の規格試験法とは大きく異なる方法で定量されているためと推測された。そこで、取り上げられていたトリアゾラム錠、プロチゾラム錠について、承認申請書の規格試験法に従った定量試験を実施すると共に、医療用医薬品の品質再評価で先発製剤との溶出の類似性が担保されていることから、溶出性を比較して品質の確認を行うこととされた。これらの例から、医薬品の規格試験法に対する感覚が、薬学の研究者と、品質管理に関わる者とは大きく異なっていることが実感された。医薬品産業における品質管理の厳しさに対する薬学研究者の認識不足が一因と考えられた。

第一回の検討会での文献情報から検討課題として選定されたものは、経口固形製剤の溶出試験では7製剤（アマンタジン錠、クラリスロマイシン錠、トリアゾラム錠、プラバスタチンナトリウム錠、プロチゾラム錠、ロキソプロフェンナトリウム錠、ノルフロキサシン錠）、注射剤の純度試験ではイオパミドール注射剤、そして睡眠薬の定量試験（プロチゾラム錠およびトリアゾラム錠）であった（Table 1）。なお、これらの取り上げられた製剤は、品質に対して疑いがあると判断されたものではなく、あくまで品質を確認し、安心して使用できるようにすることを目的として取り上げられたものである。

医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容では、平成19年5月から平成20年3月までの122件について検討された。消炎鎮痛用固形軟膏剤では端からぼろぼろ剥がれるという苦情があり、使用後は蓋をしっかりと閉めることが指導された例、錠剤表面に色むらがあるという指摘では、外国で製造していたためで、国内製造に変えることで対処した例などがあった。相談内容には、特に品質に対する疑いを強く示唆するものはなかったとして、今後の更なる情報の蓄積を見守ることとされた。

Table 1 第一及び第二回ジェネリック医薬品品質情報検討会で取り上げられた検討課題

第一回検討会

溶出試験 7 製剤

対象品目	含量の種類	汎用含量	製剤数	溶出試験法	
				収載先	試験法
アマンタジン塩酸塩錠	50mg, 100mg	50mg	8	オレンジブック	蛍光分光光度計
クラリスロマイシン錠	50mg, 200mg	200mg	18	オレンジブック	HPLC (UV), 8倍希釈
トリアゾラム錠	0.125mg, 0.25mg	0.25mg	10	オレンジブック	HPLC (UV), 倍希釈
プラバスタチンナトリウム錠	5mg, 10mg	10mg	26	オレンジブック	UV(倍希釈)
プロチゾラム錠	0.25mg	0.25mg	17	オレンジブック	HPLC
ロキソプロフェンナトリウム錠	60mg	60mg	24	オレンジブック	UV(倍希釈)
ノルフロキサシン錠	50mg, 100mg, 200mg	200mg	14	オレンジブック	UV(4倍希釈)

錠剤の定量 2 製剤

対象品目	含量の種類	汎用含量	製剤数	定量法
プロチゾラム錠定量法	0.25mg	0.25mg	17	承認申請書 (HPLC:含量均一性から)
トリアゾラム錠定量法	0.125mg, 0.25mg	0.25mg	10	承認申請書 (HPLC:含量均一性から)

注射剤の純度試験 1 製剤

対象品目	含量	汎用含量	製剤数	試験法
イオパミドール注射剤	30.62%, 61.24%, 75.52%	61.24%	4	日局原薬 HPLC

第二回検討会

溶出試験 1 製剤

対象品目	含量の種類	汎用含量	製剤数	溶出試験法	
				収載先	試験法
ウルソデオキシコール酸錠	50mg, 100mg	100mg	6	オレンジブック	HPLC (UV), 4倍希釈

別に、第一回検討会において、特にジェネリック医薬品の品質の懸念に関わる象徴的な製剤となっていて、イトラコナゾール製剤と球形吸着炭につき、特別に取り上げて詳細に検討することが提案され、了承された。

イトラコナゾール製剤は、抗真菌症治療薬で、皮膚科の医師らにより効き目に対する疑いが示唆されているもので、以前から先発製剤とジェネリック製剤間での溶出性の比較や³⁾、ビーグル犬による経口投与後の血中濃度の比較などの論文⁴⁾が出されていた。イトラコナゾールは、難溶性薬物であるため、高分子を基剤とした固体分散体として、溶解性を向上させた特殊な製剤である。

球形吸着炭については、特殊な細孔構造を有する球形の活性炭を、尿毒症を併発した慢性腎不全患者に投与し、腸管にたまった尿毒症の原因となる毒素を吸着し排泄させることにより、腎不全患者が透析へ移行するまでの期間を遅延させることを目的としている。球形吸着炭に関しては、物理化学的な吸着能を先発後発間で比較した論文^{5,6)}、慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸の除去能の比較⁷⁾、腎不全患者における血中インドキシル硫酸濃度を比較した論文⁸⁾などが出されている。

2) 第二回ジェネリック医薬品品質情報検討会

平成20年12月には第二回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催された。第二回検討会では、第一回と同様に日本ジェネリック製薬協会の調査結果から、平成20年4月から平成20年9月の間の国内の関連論文、学会発表のリストが説明された。品質関連のものは文献が38報、学会発表が12報であり、このうちジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは、文献で6報、学会発表で11報であった。臨床的な有効性、安全性関連のものでは、文献が12報、学会報告が5報であり、品質に問題有りとしていたものは、文献で6報、学会報告で2報であった。

品質関連で問題有りとされた論文6報のうち、3報が製剤のざらつき感や苦みの問題を取り上げたもので、2報は簡易懸濁法における問題点であった。医薬品の使用感の問題は、実際の服薬時には時として重要な問題となりうると思われるが、品質評価試

験という観点からは、規格設定されていないことから取り上げられず、他方、簡易懸濁法については、本来の製剤の用法外のものであり、取り上げるべきでないとされた。最終的に、第二回の検討会で実際に試験実施する課題として取り上げたものは、学会発表において一部の製剤でぎりぎり溶出試験規格に適合しないものがあることが示唆されていたウルソデオキシコール酸錠の溶出試験である。製剤数等をTable 1に示した。

医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容では、平成20年4月から平成20年9月までの85件の電話相談のうち、品質に関する事例は6件であったが、特に品質に対する疑いを示唆するものではないため、さらに今後の情報を見守ることとされた。

さらに、第二回検討会では、検討会発足前の平成19年度後発医薬品品質情報提供等推進費による注射剤の純度試験結果を報告した。検討会のホームページを公開の場とする方針が採られた。この結果については、後でまとめて記載する。

3) 第三回ジェネリック医薬品品質情報検討会

平成21年7月に第三回ジェネリック医薬品品質情報検討会が開催された。第三回検討会では、日本ジェネリック製薬協会の調査結果から、平成20年10月から平成21年3月の間の国内の関連論文、学会発表のリストが説明された。品質関連のものは文献が16報、学会発表が14報であり、このうちジェネリック医薬品の品質に問題有りとしていたものは、文献で6報、学会発表で7報であった。臨床的な有効性、安全性関連のものでは、文献が11報、学会報告が11報であり、品質に問題有りとしていたものは、文献で2報、学会報告で3報であった。品質で問題有りとされた論文のうち、医薬品を用法外の方法で使用したもの、溶解液が水とされている製剤を他の溶液で溶かした通常の使用法でない状態での評価など、ジェネリック医薬品の品質そのものの評価と言えない報告が多かった。また、規格試験法と異なる試験方法で試験を実施して、ジェネリック医薬品が含量均一性試験を逸脱しているとした報告が見られ、第一回と同様に、規格試験法に対する薬学研究者の認識の違いが議論となった。しかし、

これらの含量均一性に対する疑念を払拭する必要はあると判断され、リマプロストアルファデクス錠について含量均一性試験を実施することとされた。

医薬品医療機器総合機構くすり相談窓口における相談内容では、平成20年10月から平成21年3月までの58件の電話相談で、特に品質に関する事例は6件であった。この中で、ボグリボース錠でアルコール臭がするという相談があり、その後の調査で、製剤の製造メーカーによる分析の結果、微量のナフタレンが含まれていたことが明らかとされた。ナフタレンは製造工程中の消毒剤由来とされたが、次回検討会までに、混入の経緯やその後の対応について詳細な報告書を提出することとされた。

また、くすり相談内容から出てきた品質に関する心配事項に関しては、相談を契機として品質の確認をするという観点から、ランソプラゾールカプセル、ニフェジピンCR錠、ニフェジピンL錠、ビペリデン塩酸塩錠、エチゾラム錠に対する溶出試験を取り上げることとされた。このうち、ランソプラゾールカプセル、ニフェジピンCR錠はオレンジブックで取り上げられていない、比較的新しい製剤である。

なお、今回、抗癌薬注射剤等の採用に当たり、ジェネリック医薬品の同等性を示すために、ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介されたことから、注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は、投与後ただちに血中に入ることによって製剤間の差が生じるとは考えられず、ヒトによる生物学的同等性試験を不要としている現行ガイドラインの取扱いが科学的に適切と考えられることが再確認され、議事録中に記録として残すことが妥当と判断された。

4) ジェネリック医薬品品質情報検討会ワーキンググループの設立および試験の実施状況

第一回検討会で、実際に試験を実施する検討項目が決定された後、試験実施に際しては、検討会の下に地方衛生研究所10機関（東京都健康安全研究センター、埼玉県衛生研究所、神奈川県衛生研究所、静岡県環境衛生科学研究所、富山県薬事研究所、愛知県衛生研究所、京都府保険環境研究所、大阪府立公衆衛生研究所、兵庫県立健康環境科学研究所センター、福岡県保健環境研究所）と国立医薬品食品衛

生研究所からなる製剤ワーキンググループが設置された。

これらの地方衛生研究所は、平成10年から開始され平成19年度に終了した医療用医薬品の品質再評価事業にご協力いただいていた機関であり、長年、溶出試験に従事してきた経験を有している。これらの機関は、平成19年度には注射剤の純度試験も担当してきており、平成20年度の検討会の発足により、製剤ワーキンググループとして新たに再編成されたことになる。検討会で試験を実施することとされた製剤について、原則として市場流通品を国立医薬品食品衛生研究所で購入し、製剤ごとに分担する機関を決定して試験を実施した。第一回検討会及び第二回検討会で取り上げられた検討課題の試験製剤数、含量規格や試験方法をまとめてTable 1に示した。これらの試験結果は平成20年度事業の報告書として各機関から提出されており、全体をとりまとめた上で、第四回の検討会に報告書が提出されることになっている。特に溶出性の妥当性の判断では、同等性ガイドラインに示されている溶出の類似の許容範囲をやや広げる方向で結果を取りまとめる方向にある。

第一回検討会で、特別に取り上げられたイトラコナゾール製剤と球形吸着炭については、それぞれ有識者と医師などからなるワーキンググループが組織された（メンバー詳細についてはホームページ参照²⁾）。イトラコナゾール製剤に関しては、先発メーカー及びジェネリック医薬品メーカーにより生物学的同等性試験の再試験を実施する方向で検討が進められている。球形吸着炭に関しては、まず、国立医薬品食品衛生研究所においてトキシン類の吸着能の比較試験を実施することとされ、吸着等温線を求めることにより製剤間の差を比較検討中である。

5) 注射剤の純度試験の試験結果

注射剤の純度試験は、ジェネリック医薬品の品質に関する論文^{9,21)}から、注射剤の純度試験に関わるもの10成分を選定し、流通している94品目について、医療用医薬品の品質再評価事業に参加していた10カ所の地方衛生研究所と国立医薬品食品衛生研究所で試験を実施したものである。これらの結果の詳細な報告書もホームページに掲載されてい

る²⁾。Table 2 に示したように、12 製剤中の 10 製剤についてはそれぞれの注射剤に設定された純度試験方法で実施し、2 製剤については日本薬局方の原薬の純度試験法を準用して試験を実施した。

注射剤は各メーカーから送られたものを使用した。HPLC による純度試験では、ピークをどこまで読み取るか明確な取り決めがないため、製薬メーカー 9 社にアンケートをお願いしたところ、既知物質、未知物質共に定量限界以上と回答したメーカーが 70% を占め、その他の回答では、面積百分率で 0.01% 以上、検出限界以上が散見された。そこで、定量限界以上を読み取ることとし、まず JIS K 0124 高速液体クロマトグラフィー通則の繰り返し注入による方法により検出限界を求め、定量限界はその 3 倍と設定した。各製剤に含まれる添加剤については、それぞれを適量注入して、HPLC 上でのピーク位置を確認し、不純物ピークとしてカウントしないよう

に除外した。また、可能な限り各ピークの三次元スペクトルを測定した。

注射剤の純度試験規格が設定されていた 10 製剤については、すべて注射剤の純度試験規格に適合し、不純物含量に大きな問題は無いと考えられた。製剤の純度試験が設定されていないので、原体の純度試験を流用した 2 製剤では、通常の規格試験ではないために企業の出荷試験では実施されない試験であり、薬事法の規制上の問題とならないものの、エルカトニン注射剤では、2 製品でライン等からの極微量のフェノールの混入が疑われ (Table 3)、リトドリン塩酸塩注射剤では、2 製品で加熱滅菌していたことによりリトドリンの亜硫酸イオン付加体が若干増えていたことが明らかとなった (Table 4)。ただし、Table 4 中の数値は、0.05% 以下のものは簡略化のため削除している。

リトドリン塩酸塩注射剤の純度試験の HPLC ク

Table 2 注射剤の純度試験実施製剤一覧

純度試験実施製剤	規格の有無	対象製品の規格	対象製品数
エルカトニン注射剤	日局、原薬	10エルカトニン単位	14 (先1, 後12)
注射用オザグレルナトリウム	第一追補, 注射用	10mg/0.5mL~5mL	12 (先2, 後9)
オザグレルナトリウム注射液	承認申請書	10mg/mL, 20mg/mL	5 (先0, 後5)
注射用セファゾリンナトリウム	第一追補, 注射用	1g	6 (先1, 後4)
ニカルジピン塩酸塩注射液	日局, 注射液	10mg/10mL 1管	7 (先1, 後6)
バンコマイシン塩酸塩注射剤	日局, 注射用	0.5g 1瓶	8 (先1, 後7)
ピペラシリンナトリウム	日局, 注射用	1g	8 (先1, 後6)
注射用ファモチジン	日局, 注射用	20mg 1管	6 (先0, 後6)
ファモチジン注射液	承認申請書	20mg 1管	1 (先1, 後0)
注射用ミノサイクリン塩酸塩	第一追補, 注射用	100mg 1瓶	6 (先1, 後5)
メシル酸ナファモスタット	承認申請書	10mg 1瓶	16 (先1, 後14)
リトドリン塩酸塩注射剤	日局、原薬	50mg	10 (先1, 後9)
合 計			99 品目

Table 3 エルカトニン注射液中のメインピーク以外のピーク面積のエルカトニン面積に対する割合 (%)

Peak No.	1	2	3	4	5	6	7	合計
T _R	4.7	10.4	13.3	23.3	27.6	28.0	29.1	
エルシトニン注10単位	-	-	-	-	-	-	-	0
エカトリス筋注10単位	-	-	-	-	-	-	-	0
エルベスター注10	-	-	-	-	-	0.62	-	0.62
エルカ筋注10単位	-	-	1.31	-	-	0.84	-	2.15
エスカトニール筋注10単位	-	-	-	-	-	0.58	-	0.58
エルカトニン注10	-	-	-	-	-	-	-	0
ラスカルトン注10	-	-	-	-	-	-	-	0
エカテニン10注	0.58	-	-	-	-	-	-	0.58
ボセピン注10	-	-	-	-	-	-	-	0
オステラン注10	-	2.86*	-	-	0.55	0.92	-	4.33
オステトニン注10	-	-	-	-	-	0.80	-	0.80
エリンダシン注10単位	-	16.02*	-	-	-	-	1.03	17.05
アデピロック注10	-	-	-	0.66	-	-	-	0.66

日本薬局方エルカトニンの純度試験規格

類縁物質の個々のピーク面積はエルカトニンのピーク面積の1%以下

総ての類縁物質の面積の合計はエルカトニンのピーク面積の3%以下

*プレフィルターや製造ラインに残留したフェノールが混入したものと考えられた。

ロマトグラムの例を Fig. 2 に示した。1 番下の製剤が先発製剤であり、上から 1, 2 番目の製剤がリトドリンの亜硫酸イオン付加体に相当する 4 番目のピークが大きかった製剤である。いずれの場合も特に安全性に影響を及ぼすものではなかったが、それぞれ工程の改善，変更が検討されて対処された。

製剤中の不純物に関しては ICH の不純物ガイドラインが出されており，原薬に対しては ICH Q3A,

製剤中の不純物に関しては ICH Q3B であるが，医薬品の最大一日投与量に応じて，報告の閾値，構造決定の閾値，安全性確認の閾値が決められており，製剤中の通常の不純物量の安全域を示している (Table 5, 6)。すでに承認されたジェネリック医薬品の不純物量が先発医薬品並であることを要求する動きもあるが，製剤中の不純物量をモニターすることを推奨しつつも，安全性に問題がないことを考慮

Table 4 リトドリン注射液中のメインピーク以外のピーク面積のリトドリン面積に対する割合 (%)

Peak NO.	2	4	5*	7	8	9	10**	11	12	トレオ体 以外合計
Retention time	2.62	3.70	4.23	6.45	7.47	7.66	13.73	20.47	27.79	
ウテメリン注50mg	-	0.01	0.01	-	-	-	0.01	-	0.01	0.02
リトドリン注「科薬」	-	0.01	0.04	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.13
ルテオニン注	0.01	0.05	0.04	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.19
リメトラーク点滴静注液50mg	-	0.01	0.04	0.01	-	0.01	0.03	-	0.07	0.15
ウテロトップ注	0.00	0.03	0.04	-	0.01	-	0.02	0.03	0.03	0.17
リトドール点滴静注液50mg	0.01	0.04	0.01	-	-	-	0.32	0.04	-	0.10
ピロスデン静注液50mg	0.00	0.01	0.04	-	-	0.01	0.01	-	0.04	0.11
ウテメナール点滴静注液50mg	0.01	0.03	0.01	-	-	-	0.28	0.04	0.01	0.11
リンドルフ注	0.04	0.29	0.12	0.05	0.05	0.06	0.35	0.05	0.08	0.81
ウテロン注	0.15	1.06	0.08	0.01	-	0.01	0.10	0.03	0.01	1.40

* チラミン

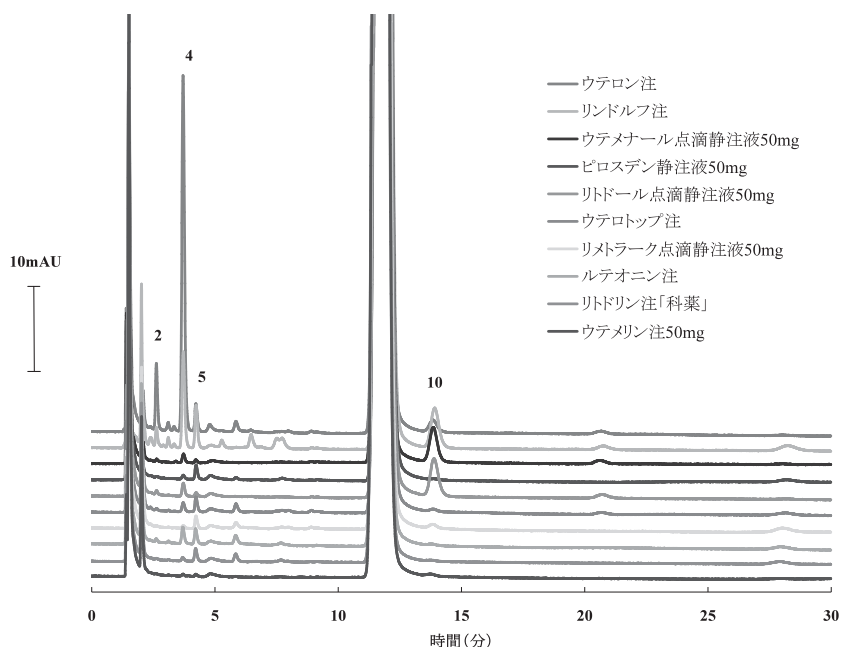
** トレオ体

日本薬局方リトドリン塩酸塩の純度試験規格

トレオ体の面積はリトドリン標準溶液の面積の0.4%以下

それ以外のピークは，リトドリン標準溶液の面積の0.15%以下

トレオ体以外の類縁物質の合計面積はリトドリン標準溶液の面積の2%以下



ピーク 4：リトドリンピロ亜硫酸ナトリウム付加物

ピーク 5：チラミン

ピーク 10：トレオ体

Fig. 2 リトドリン塩酸塩注射液純度試験の HPLC クロマトグラム

Table 5 ICH Q3A 原薬中の不純物の報告、構造決定、安全性確認の閾値

最大一日 投与量	報告の 閾値	構造決定の 閾値	安全性確認 の閾値
≤2g	0.05%	0.10%または 1.0mg/day	0.15%または 1.0mg/day
>2g	0.03%	0.05%	0.05%

Table 6 ICH Q3B 新製剤中に含まれる分解生成物の報告の閾値、構造決定の閾値、安全性確認の閾値

最大一日 投与量	報告の 閾値	最大一日 投与量	構造決定 の閾値	最大一日 投与量	安全性確認 の閾値
		<1mg	1%または TDI 5μg	<10mg	1%または TDI 50μg
		1mg-10mg	0.5%または TDI 20μg	10mg-100mg	0.5%または TDI 200μg
≤1g	0.1%	>10mg-2g	0.2%または TDI 2mg	>100mg-2g	0.2%または TDI 2mg
>1g	0.05%	>2g	0.1%	>2g	0.1%

しながら、冷静に対処すべき問題であると思われる。

以下に、いくつかの注射剤について、今回の純度試験結果と過去の報告との比較を試みた。リトドリン塩酸塩注射液の木村ら²¹⁾の報告は、HPLCのメインピークの前に注目したクロマトグラムを得るように試験条件が設定されており、実際に個別の限度値が設定されているFig.2のトレオ体が分離しない条件で試験を実施しており、加熱処理によって増加するリトドリンのメインピークより早く溶出するピークのみが比較されていた。論文では8種の後発製剤のうち4製剤でピーク4がかなり大きかったが、今回の調査では、9製剤のうちピーク4が多かったのは2製剤のみであり、メーカーによっては、この間に改善されたものがあると思われた。

大久保ら¹⁵⁾のニカルジピン注射剤の報告と今回の結果を比較すると、論文では、HPLCの移動相は規格試験法と若干異なるため全体として溶出は早い、ほぼ類似したHPLCパターンであった。論文では検量線から不純物量を求めているものの、ほぼ同程度の結果が得られていた。

ナファモスタットメシル酸塩注射液では、論文²⁰⁾の試験方法は承認申請書の方法と全く同じで、今回の調査ではカラムも論文と同じものを使用していたが、後発製剤の不純物量は論文の方がかなり多い結果となり、ナファモスタットメシル酸塩注射液における不純物量の減少が示唆された。

ファモチジン注射液では、論文¹⁸⁾でも日局とおなじHPLC条件であったが、内標準を使用するなどデータの取り扱いが若干異なっていた。不純物量は今回の調査の方が若干多めに出ているが、後発間の不純物量の差は論文ほど顕著ではなく、同程度であると言えた。

おわりに

以上、ジェネリック医薬品の品質を巡る動きから、最近始動したジェネリック医薬品品質情報検討会の概要と、その中でのジェネリック医薬品の品質に関わる取り組みについて記載した。検討会で取り上げた試験検討課題については、まだ報告の準備段階であるが、ほとんどの製剤で問題が無いこと、やや懸念があったものについては順次改良が進められることにより、我が国のジェネリック医薬品の安心に寄与することができるとと思われる。サイエンスベースでの品質の確認という地道な取り組みの継続が、ジェネリック医薬品の品質や規格試験に対する正しい認識を広めることに役立ち、引いてはジェネリック医薬品の品質に対する信頼性の向上、さらなる使用促進に繋がるものと期待される。

今後、ライフサイクルマネジメントが進むと、特徴ある先発製剤が増えていき、ジェネリック医薬品の同一性調査の中で特別な製剤評価試験を設定しなくてはならない場合も増加すると思われる。特殊な製剤のジェネリック医薬品の承認申請にあたっては、適切な試験法の設定が行われているかを、サイエンスに基づいて個々の製剤特性を解析しつつ、慎重に検証していく必要性も生じていくと思われる。

文 献

- 1) 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて (2007年10月、医政局経済課)
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>
- 2) ジェネリック医薬品品質情報検討会に関するホームページ
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> (国立

医薬品食品衛生研究所薬品部)

http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html ((独) 医薬品医療機器総合機構)

- 3) 豊口禎子他, イトラコナゾール製剤の比較検討 (1), 新薬と臨床, 2005; 54: 1401-7
- 4) 豊口禎子他, イトラコナゾール製剤の比較検討 (2), 新薬と臨床, 2005; 54: 1408-12
- 5) 柳川忠二他, クレメジンとメルクメジンの理化学的性質の比較, 医薬品研究, 2005; 36: 497-504
- 6) 宮崎靖則他, 球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較, 医療薬学, 2008; 34: 1077-85
- 7) 瀧健太郎他, 慢性腎不全ラットにおけるインドキシル硫酸濃度と腎機能に対する経口吸着剤の効果, 医薬品研究, 2006; 37: 373-80
- 8) 稲葉直人他, 慢性腎臓病 (CKD) 患者の保存期における球形吸着炭の評価—先発医薬品クレメジンと後発品メルクメジンの比較, 日腎会誌, 2009; 51: 51-5
- 9) 吉山友二他, エルカトニン注射剤の先発および後発医薬品における品質試験, 医療薬学, 2007; 33: 365-9
- 10) 松浦克彦他, 後発医薬品の品質比較試験—オザクレルナトリウム注射剤—, PHARMA TECH JAPAN, 2006; 22: 1605-9
- 11) 松浦克彦他, オザクレルナトリウム注射剤の品質比較試験, 医療薬学, 2005; 31: 832-8
- 12) 尾島勝也他, オザクレルナトリウム注射剤の後発医薬品に関する品質評価, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 2005; 31: 761-7
- 13) 大久保正, セフメタゾール注射剤溶解時の先発品と後発品の色調の違いと製剤としての評価, 医薬ジャーナル, 2004; 40: 3304-10
- 14) 木村康浩, 注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較, 2008; 54: 573-7
- 15) 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中のニカルジピン分解物 (L-1) 含有量の違いに関する研究, 医療薬学, 2005; 31: 121-4
- 16) 北橋俊博他, 注射用塩酸バンコマイシン製剤について, 新薬と臨床, 2002; 51: 1039-44
- 17) 山崎博史他, 各種塩酸バンコマイシン注射剤の品質比較, 山口医学, 2007; 56: 176
- 18) 鳴戸郁江他, 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, 2006; 32: 523-30
- 19) 本田義輝他, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の品質試験, 新薬と臨床, 2002; 51: 219-26
- 20) 本田義輝他, 注射用メシル酸ナファモスタット製剤の先発および後発医薬品におけるロット間品質試験, 医療薬学, 2005; 31: 391-8
- 21) 木村康浩他, 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, 2006; 32: 667-72