

ジェネリック医薬品の品質

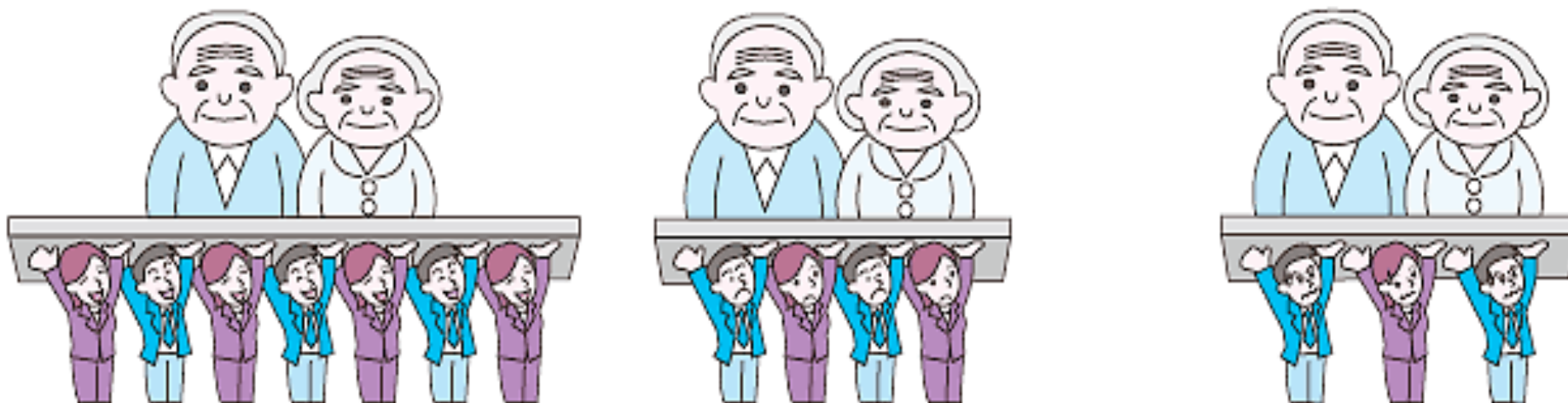
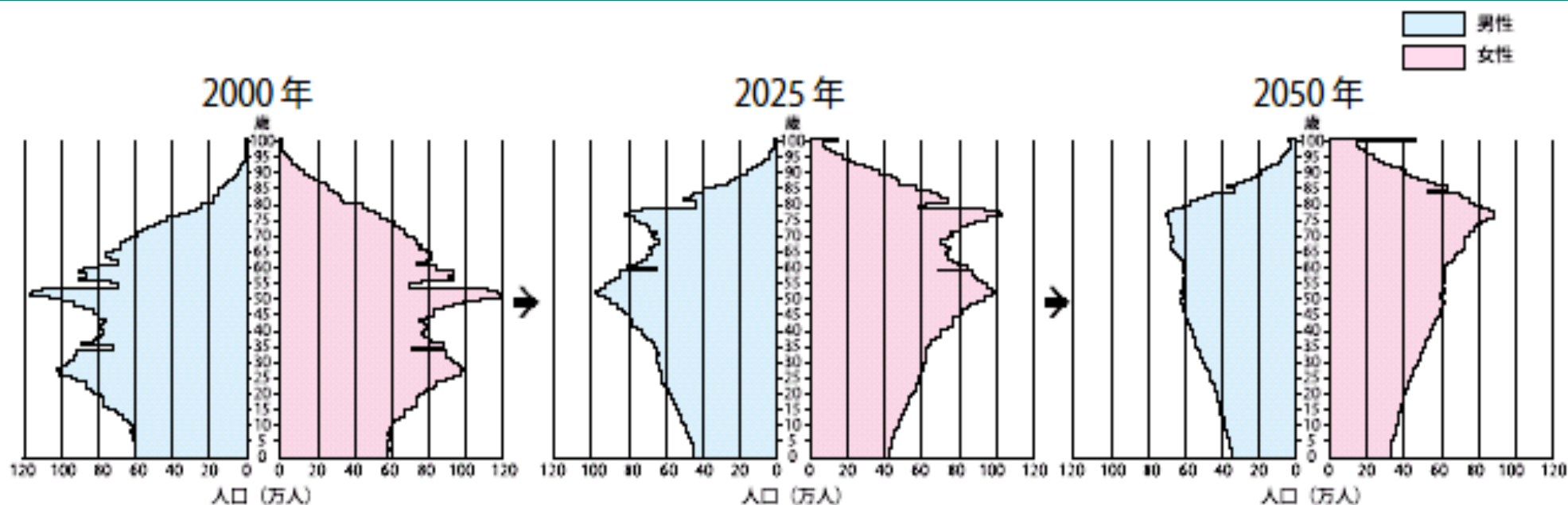
高山祭り(宵祭り)

2009.11.5

略 歴

- 牛王恭彦 ごおうやすひこ
- 岐阜県生まれ
- 昭和56年3月 岐阜大学 農学部 農芸化学専攻 修士課程
- 同 年 4月 大洋薬品工業株式会社入社 臨床開発部配属
- 昭和58年4月 同社研究部配属
- 平成8年4月 同社 学術部配属 市販後調査管理責任者
- 平成15年4月 同社 営業学術部配属 MR教育管理責任者
- 平成19年4月 明治薬科大学 客員教授(医療経済学教室)
- 平成21年10月 大洋薬品工業株式会社 学術部長
- 現在に至る

人口ピラミッドの変化



(注) 総人口のピークは、2006年の1億2,774万人。

(出典) 「日本の将来推計人口」 (国立社会保障・人口問題研究所、平成14年1月) による。

ジェネリック医薬品って何？



日本で最初に開発された
高価な医薬品
『新薬(先発品)』

新薬の特許消滅後に
発売される安価な医薬品
『ジェネリック医薬品(後発品)』

成分・効き目

特許ってなに？

- 発明に対して独占的に利用できる権利。知的所有権
- 期間内においては、独占的に利潤を得ることが出来る。
- ただし、先進国では一定の期限が設けられている。
- 特許期間が過ぎれば、誰でも使える公知の知識となる。



※特許の権利期間は、出願から原則20年間。ただし、医薬品の物質特許は5年延長する権利が認められている。

物質特許とは

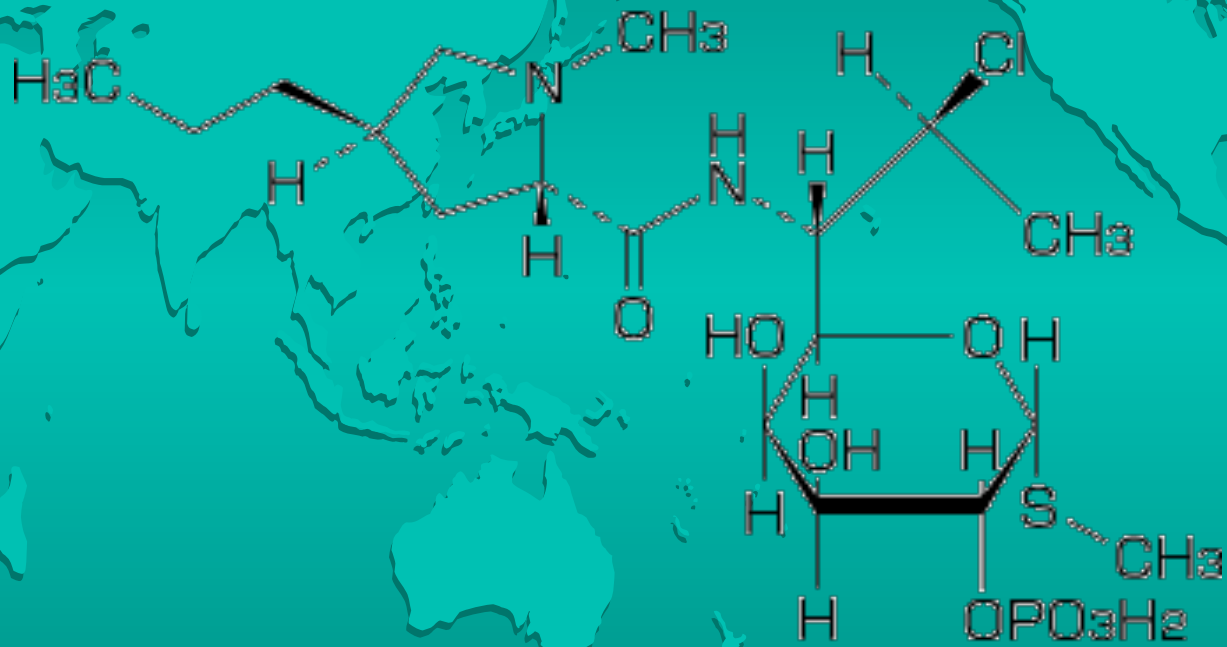
医薬品成分の発明に係る特許

物質特許以外の特許

- 用途特許 効能や効果に係る特許
- 製剤特許 製剤の製法に係る特許
など

化学構造式は同じ

クリンダマイシンリン酸エステル



製剤化

製剤の処方決定



特許をくぐり抜け、先発製剤と同等以上の品質を追求



特許に守られた医薬品

商品名(先発名)	先発の特許の	特許の内容
パルナックカプセル(ハルナールカプセル)	1	徐放化技術
セフジールカプセル(セフゾンカプセル)	2	原薬の結晶型
キネックス錠(キネダック錠)	5	原薬の結晶型、製剤の安定性 フィルム組成の特許
タピゾールカプセル(タケプロンカプセル)	11	原薬の製造方法、製剤の安定性 製剤の製造方法
ゴプロン錠(コバジル錠)	10	原薬の製造方法、結晶型 製剤の安定性
ベンジックス錠(ベイスン錠)	13	原薬の製造方法

先発の特許

大洋の特許

商品名(先発名)	特許の内容
パルナックカプセル(ハルナールカプセル)	徐放に関する技術
セフジールカプセル(セフゾンカプセル)	安定性に関する製剤技術
キネックス錠(キネダック錠)	安定性に関する製剤技術
タピゾールカプセル(タケプロンカプセル)	安定性に関する製剤技術
ゴプロン錠(コバジル錠)	安定性に関する製剤技術
ベンジックス錠(ベイスン錠)	安定性に関する製剤技術
パルレオン錠(ハルシオン錠)	即崩壊性錠剤の技術
シンベラミンD錠(レンドルミンD錠)	即崩壊性錠剤の技術
アボダースうがい液4%(アズノールうがい液4%)	溶解技術
カイマックス錠(マグラックス錠)	味改善の技術
オキリコン注(キサンボン注射用)	安定性に関する製剤技術

医薬品の開発と特許出願



新規物質の
検索

製剤化
安定化
溶出挙動制御

臨床試験

薬効追加試験

徐放化など
のマイナー
チェンジ

物質・結晶形や合成
方法などの製造に関
する発明

製剤に関
する発明

薬効に関
する発明

効能追加に
関する発明

製剤に関する
発明

一つの製剤で様々な時期に様々な特許が出願される。⇒ジェネリック品は価格面で庶民の味方。

さて、医薬品って何？

全ての医薬品は、品質・有効性(効き目)・安全性が確認できるデータを厚労省に提出し、承認・許可を受けて始めて販売できます。

だから

品質

経済性

さらに

有効性



安全性

もっと患者さんに優しいお薬を・・・

品質・有効性(効き目)・安全性をクリアした上で、更に使いやすいお薬を提案しています。

飲みやすく
小型化

苦味の軽減

包装の改善



造粒

混合

打錠

フィルム
糖衣

印刷
検査

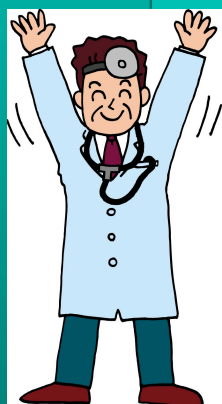
包装



処理能力

120kg仕込 1台

15kg仕込 1台



改良型ワースター

造粒

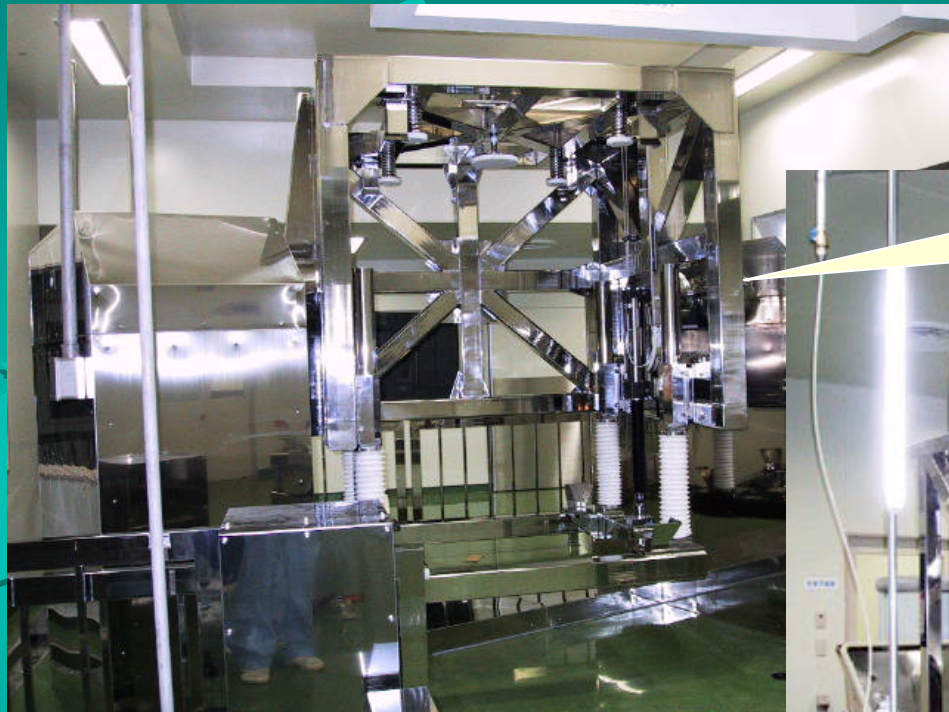
混合

打錠

フィルム
糖衣

印刷
検査

包装



処理能力

800kg仕込 1台

コンテナブレンダー

造粒

混合

打錠

フィルム
糖衣

印刷
検査

包装



処理能力

22本立・打錠機 2台
(52800錠／時)

29本立・打錠機 2台
(69600錠／時)

45本立・打錠機 4台
(135000錠／時)

67本立・二層打錠機 1台
(160800錠／時)

32本立・リング打錠機 1台
(57600錠／時)

打錠機(回転盤脱着式)

製剤と粒子学会 工場見学と講演

2/20(金)



工場説明



南工場見学



水野次長講演

◆小型化の研究

カロナール錠(昭和薬化)



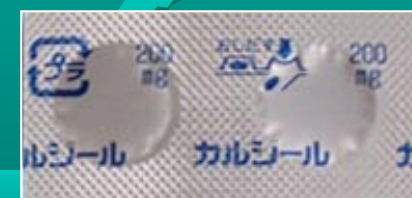
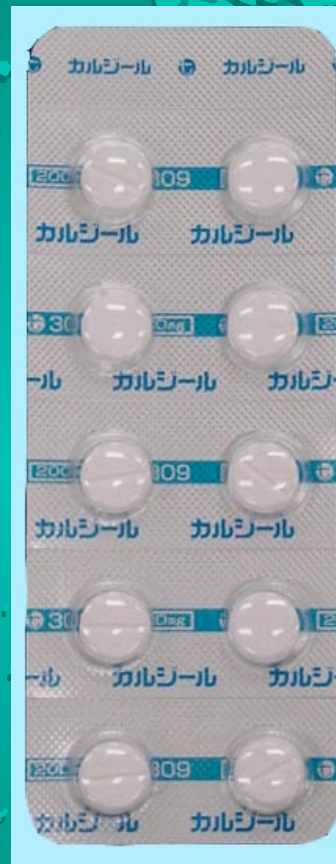
表



裏



カルジール錠200

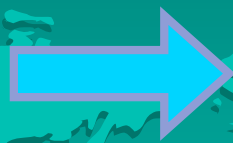


◆一錠化

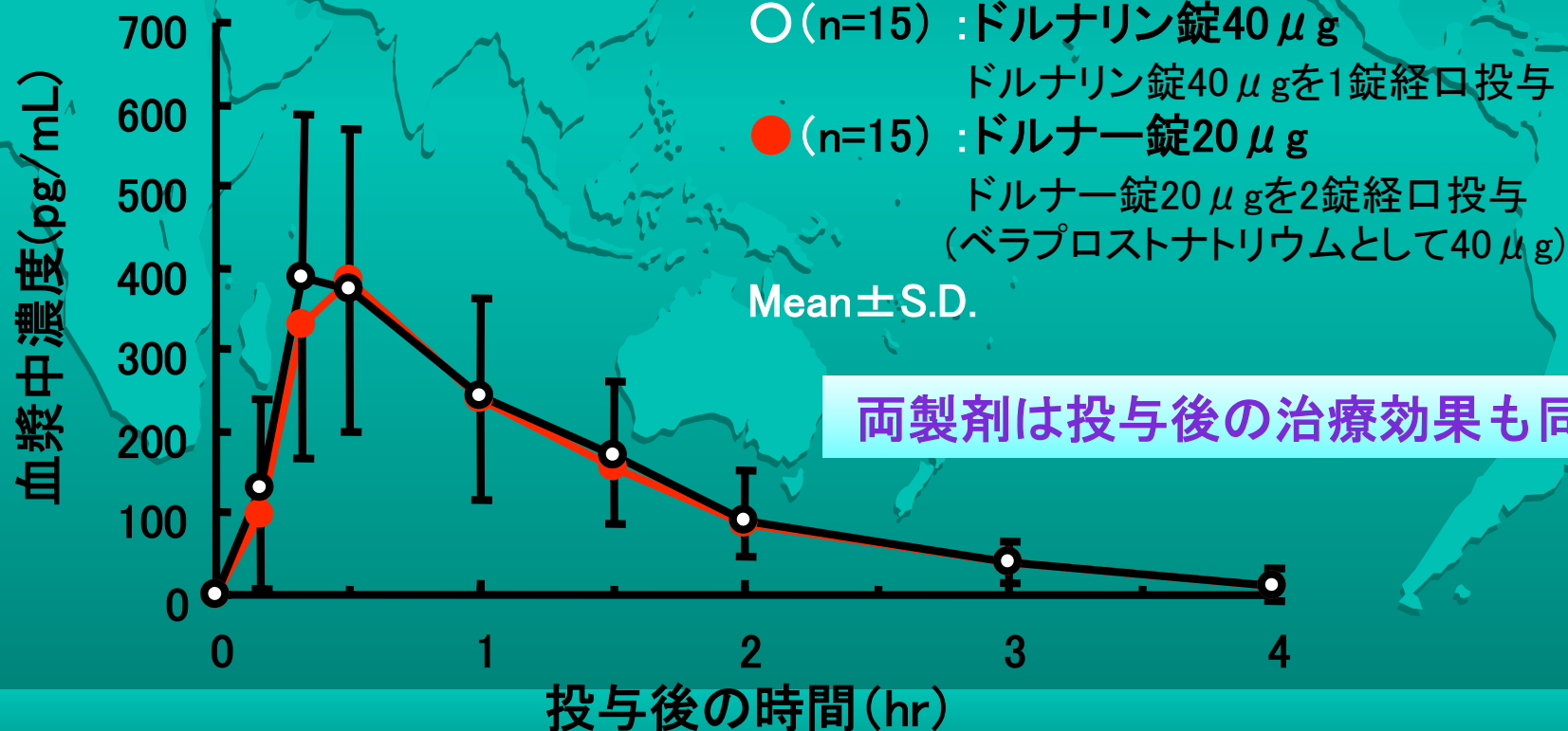
慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善の場合

ドルナリン錠20 μ g 2錠/回

ドルナリン錠40 μ g 1錠/回



◆薬物動態



◆包装品 ～100mL～

ジフルカン静注液0.2%(ファイザー)



フルカード静注液0.2%



フルカード静注液0.2%はプラスチック性で取り扱い性・廃棄性に優れる

後発医薬品製剤の工夫例

フルナーゼの場合

定量噴霧式鼻過敏症治療剤

●指定医薬品

ファビ[®]点鼻液 50 μ g 56噴霧用

PHAVI[®] 50

(プロピオン酸フルチカゾン点鼻液)

フルナーゼと

同じ



フルチカゾン点鼻液 50 μ g「サワイ」28噴霧用

FLUTICASONE

¥759.4(先発: \ 1084.8)

無臭



メントール



ミリカレット[®]点鼻液 50 μ g 28噴霧用

ミリカレット[®]点鼻液 50 μ g 56噴霧用

¥1517(先発: \ 2167)

先発製剤が発売されて、10年以上経過してから後発品が発売される。製剤技術の進歩により、後発品の方が製剤的に優れている場合も多い。

- ・錠剤の小型化、速崩錠化による服用性の向上
- ・シリンジ化による作業性改善、医療過誤防止
- ・味の向上
- ・調剤性の向上
- ・安定性の向上
- ・経済性アップ など



製剤技術の優れた
後発品にしよう！

医薬品添加物に関する規程 (先発品もジェネリック医薬品も共通)

- ・ 第15改正日本薬局方, 製剤総則, 製剤通則 : 「添加剤は、製剤に含まれる有効成分以外の物質で、医薬品の有効性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は外観をよくするためなどの目的で用いられるものである。
(略) ただし、使用される添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療を妨げず、又は試験に支障をきたすものであってはならない」
- ・ 医薬品添加物事典 : 日本薬局方 (局方)、医薬品添加物規格 (薬添規)、日本薬局方外医薬品規格 (局外規)、公定書に収載されていないが既承認医薬品で使用前例があり、用途や使用量が確認されている添加物1,228品目 (日本医薬品添加物協会, 2007)。
- ・ 使用前例のない添加物や、前例があっても投与経路が異なったり、前例を上回る分量の場合は、新添加物としての品質や安全性に関する資料提出が必要 (医薬品の承認申請にさいし留意すべき事項について, 厚労省医薬食品局審査管理課長通知, 薬食審査発第0331009号, 2005.3.31)



後発品の添加剤



医薬品添加物
事典・日局などに記
載された範囲。厚
労省が安全性を確
認。

日本医薬品添加剤協会

会長会社 信越化学工業(株)

副会長会社 旭化成ケミカルズ(株)、(株)ツムラ、三栄源エフエフアイ(株)、日本カラコン(株)

国や製品間で添加剤が相違する例：ファモチジン製剤

公定書	区分	先発医薬品					ジェネリック医薬品			
	国	日本		アメリカ		ドイツ	日本		アメリカ	ドイツ
	商品名	ガスター錠 20 mg	ガスターD錠 20 mg	Pepcid Tablets(20 mg)	Pepcid RPD Tablets(20 mg)	Pepdol mite (20 mg)	ファモチジン錠20 「サワイ」	ファモチジンD錠 20 mg「サワイ」	Famotidine Tablets, USP(20 mg)	Fadol 20 mg
	メーカー	アステラス		Merck		MSD	沢井		製造：Dr.Reddy's 販売：Par	Hexal
	出典	2005 添付文書	2005 添付文書	2007 PDR	2003 PDR	2006 SmPC	2005 添付文書	2006 添付文書	2001 添付文書	2000 SmPC
1局	無水リン酸水素カルシウム	○								
1局	結晶セルロース	○		○		○		○		○
1局	乳糖水和物	○					○			○
1局	ヒドロキシプロピルセルロース	○		○		○	○			
1局	トウモロコシデンプン	○		○		○	○			○
1局	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	○								
1局	白糖	○								
1局	乳酸カルシウム水和物	○								
1局	特許無水ケイ酸	○				○		○		
1局	ステアリン酸マグネシウム			○		○	○	○		○
1局	ステアリン酸カルシウム	○	○					○		
1局、変造錠	マクロゴール	○(分子量不明)						○(400)		○(4000)
1局	酸化ナタン	○		○		○		○		○
1局	タルク	○		○		○		○		○
1局	カルナウバロウ	○		○		○				
変造錠	アモル		○					○		
1局	D-マンニトール		○		○			○		
1局	ヒプロメロース			○		○				○
変造錠	アルファ化デンプン							○		
変造錠	二酸化ケイ素									○
変造錠	エチルセルロース		○					○		
変造錠	アスパルタム		○		○			○		
変造錠	三酸化鉄			○	○					○
1局	ゼラチン				○					
変造錠	キサンタンガム				○					
変造錠	黄色三酸化鉄					○			○	
変造錠	カルボキシメチルスターナトリウム									○
1局	セチノール		○					○		
1局	ウウリム硫酸ナトリウム		○					○		
変造錠	トリアセチン		○					○		
変造錠	シクロデキストリン (α-又はβ-)		○					○		
	香料		○					○		
	メントール				○					
1局	トメントール		○					○		
1局	アラビアゴム							○		
1局	トコフェロール							○		

タケプロンカプセル/OD錠の添加物

タケプロンカプセル15／タケプロンカプセル30

炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

タケプロンOD錠15／タケプロンOD錠30

ポリソルベート80、アスパルテーム、香料、乳糖、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、無水クエン酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

アマロジピン錠／ODも同様、ノルバスクODとの違い

アムロジピンOD錠2.5mg「タイヨー」 アムロジピンOD錠5mg「タイヨー」 先発品との添加物比較

製品名	アムロジピンOD錠2.5mg「タイヨー」 アムロジピンOD錠5mg「タイヨー」		アムロジピンOD錠2.5mg アムロジピンOD錠5mg	ノルバスクOD錠2.5mg ノルバスクOD錠5mg
会社	大洋		大日本住友	ファイザー
添加物	D-マンニトール アスパルテーム クロスポビドン タルク アルファー化デンプン ステアリン酸マグネシウム メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 酸化チタン 無水リン酸水素カルシウム 香料 L-メントール その他4成分	賦形剤 甘味剤 崩壊剤 コーティング剤 結合剤 滑沢剤 賦形剤 コーティング剤 賦形剤 香料 -	D-マンニトール アスパルテーム クロスポビドン タルク タウマチン トウモロコシデンプン ヒプロメロース フマル酸ステアリルナトリウム ポリソルベート80 メタクリル酸コポリマーLD 黄色三二酸化鉄 軽質無水ケイ酸 水酸化ナトリウム 香料 クロスカルメロースナトリウム ヒドロキシプロピルセルロース	D-マンニトール アスパルテーム クロスポビドン タルク タウマチン トウモロコシデンプン ヒプロメロース フマル酸ステアリルナトリウム ポリソルベート80 メタクリル酸コポリマーLD 黄色三二酸化鉄 軽質無水ケイ酸 水酸化ナトリウム 香料 クロスカルメロースナトリウム ヒドロキシプロピルセルロース

※先発品の情報は先発品の添付文書を参考にしています。

アムロジンOD錠2.5mg・5mg ノルバスクOD錠2.5mg・5mg 処方変更前と処方変更後の添加物比較

製品名	アムロジンOD錠2.5mg・5mg【大日本住友】 ノルバスクOD錠2.5mg・ノルバスクOD錠5mg【ファイザー】	
	処方変更前	処方変更後
添加物	D-マンニトール アスパルテーム トウモロコシデンプン 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 軽質無水ケイ酸 フマル酸ステアрилナトリウム 黄色三二酸化鉄 香料	D-マンニトール アスパルテーム クロスポビドン タルク タウマチン トウモロコシデンプン ヒプロメロース フマル酸ステアрилナトリウム ポリソルベート80 メタクリル酸コポリマーLD 黄色三二酸化鉄 軽質無水ケイ酸 水酸化ナトリウム 香料 クロスカルメロースナトリウム ヒドロキシプロピルセルロース

※先発品の情報は先発品の添付文書を参考にしています。

〇〇注 自発副作用報告一覧

報告副作用(H11.9発売～H16.7現在迄)

副作用名	件数	重篤度	因果関係
アナフィラキシーショック	1	既知・死亡	明らかにあり
間質性肺炎	1	既知・死亡	否定できない
	1	既知・重篤	否定できない
	2	既知・重篤	おそらくあり
ショック	1	既知・重篤	不明
	1	既知・軽微	明らかにあり
肝機能障害	1	既知・中等度	おそらくあり
発疹	1	既知・中等度	明らかにあり
	1	既知・中等度	おそらくあり
発熱	2	既知・中等度	おそらくあり
嘔吐	2	既知・中等度	おそらくあり
血管痛	1	既知・中等度	おそらくあり
	2	既知・軽微	不明
血管炎	1	既知・中等度	おそらくあり
	2	既知・軽微	おそらくあり
足の震え	1	未知・軽微	否定できない
頭部皮膚炎	2	未知・軽微	おそらくあり
静脈炎	2	既知・軽微	おそらくあり
	1	既知・軽微	不明
白血球減少	1	既知・軽微	おそらくあり
発赤	1	既知・軽微	明らかにあり
	3	既知・軽微	おそらくあり
口唇浮腫	1	既知・軽微	不明
頭痛	1	既知・軽微	おそらくあり
皮下出血	1	既知・軽微	おそらくあり
うっ血	1	既知・軽微	明らかにあり
鼻出血	1	既知・軽微	明らかにあり

プリンク注 自発副作用報告一覧

プリンク注 発売期間(H11.9発売～H21.11現在迄)

出荷総数量 1,037万アンプル

副作用報告 80症例、97件

器官別大分類	副作用	件数	
胃腸障害	嘔吐	3	
	腹部不快感	1	
肝胆道系障害	肝機能異常	3	
	肝障害	1	
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	2	
代謝および栄養障害	低血糖症	1	
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	1	
	筋痙縮	1	
神経系障害	振戦	2	
	頭痛	1	
	単麻痺	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	
	間質性肺疾患	4	
	咳嗽	3	
	過換気	1	
	鼻出血	1	
全身障害および投与局所様態	悪寒	1	
	発熱	2	
	疼痛	3	
	注射部位紅斑	2	
	注射部位疼痛	2	
	異常感	1	
	眼障害	視覚障害	1
血管障害	ショック	2	
	血管炎	10	
	血管障害	11	
	静脈うっ血	1	
	静脈炎	10	
	低血圧	1	
	浮動性めまい	1	
	潮紅	2	
	皮膚および皮下組織障害	顔面腫脹	1
		血管浮腫	1
紅斑		6	
発疹		4	
湿疹		1	
そう痒症		1	
皮膚障害		2	
皮下出血		1	
脱毛症		1	
生殖系および乳房障害		月経過多	1
心臓障害	心房細動	1	
臨床検査	血圧上昇	3	
	白血球数減少	1	
	血圧低下	1	

プリンク注 主な副作用の重篤度と因果関係

副作用名	件数	重篤度	因果関係
アナフィラキシーショック	1	既知・死亡	明らかにあり
間質性肺炎	1	既知・死亡	否定できない
	1	既知・重篤	否定できない
	2	既知・重篤	おそらくあり
ショック	1	既知・重篤	不明
	1	既知・軽微	明らかにあり
肝機能障害	1	既知・中等度	おそらくあり
発疹	1	既知・中等度	明らかにあり
	1	既知・中等度	おそらくあり
発熱	2	既知・中等度	おそらくあり
嘔吐	2	既知・中等度	おそらくあり
血管痛	1	既知・中等度	おそらくあり
	2	既知・軽微	不明
血管炎	1	既知・中等度	おそらくあり
	2	既知・軽微	おそらくあり
足の震え	1	未知・軽微	否定できない
頭部皮膚炎	2	未知・軽微	おそらくあり
静脈炎	2	既知・軽微	おそらくあり
	1	既知・軽微	不明
白血球減少	1	既知・軽微	おそらくあり
発赤	1	既知・軽微	明らかにあり
	3	既知・軽微	おそらくあり
口唇浮腫	1	既知・軽微	不明
頭痛	1	既知・軽微	おそらくあり
皮下出血	1	既知・軽微	おそらくあり
うっ血	1	既知・軽微	明らかにあり
鼻出血	1	既知・軽微	明らかにあり

ジェネリック医薬品を構成する要素

容器・包装

容器・包装

各メーカーの技術

製剤特性が関与する部分(添加剤等)

製剤特性が関与する部分(添加剤等)

安価

薬物固有の特性が関与する部分(主成分)

添加剤等の安全性

薬物固有の特性が関与する部分(主成分)

BE試験・
理化学試験

臨床上の
有効性
安全性が同等

先発医薬品

ジェネリック医薬品

リポオフ錠：GEで服薬コンプライアンスが有意に上昇

後発品へ切り替え後、6ヶ月以上継続服用している患者のカルテ調査から

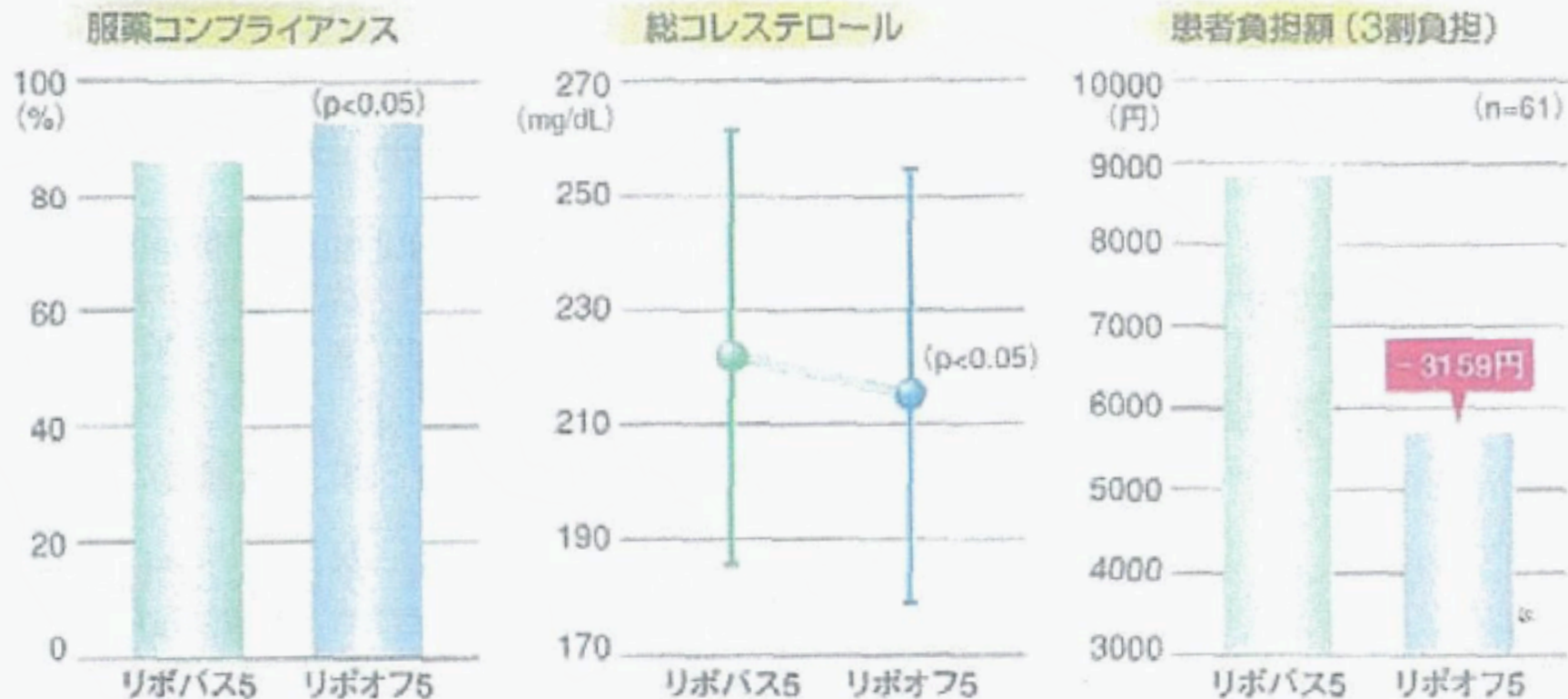


図3 ●後発品服用時と先発品服用時のコンプライアンスなどの比較(東北大の小原氏による)

仙台通信病院のカルテ調査の結果、先発品服用時に比べ、後発品への切り替え後は服薬コンプライアンスが有意に高く、総コレステロール値が有意に低くなっている。

齋藤 真一郎ほか
臨牀と研究,85(4),626-632(2008)

薬価(2006)
リポバス錠5:149.60
リポオフ錠5:79.10(53%)

* 図中の負担額は旧薬価(2005)による
リポバス錠5:164.10
リポオフ錠5:105.60(64%)

生物学的同等性試験 ガイドライン

旧ガイドライン

これ以前はビーグル犬

- ◆昭和55年5月30日薬審718号
「生物学的同等性に関する試験基準」



WHOガイドラインを参考に見直し

新ガイドライン

- ◆平成9年12月22日医薬審第487号
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
について」 平成17年一部改定

生物学的同等性試験

(血中濃度推移)

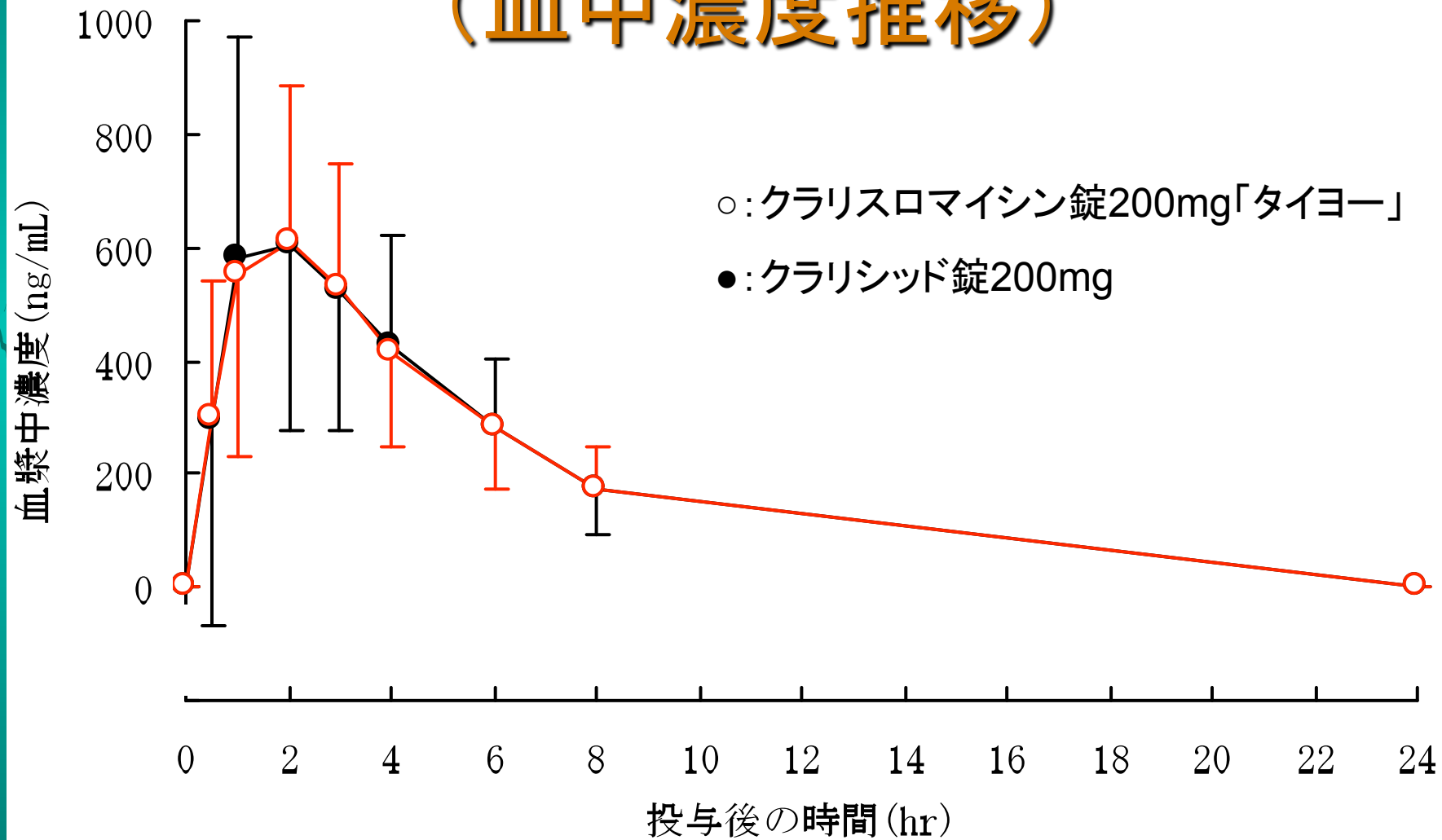


図1 平均血漿中濃度推移 (n=30、平均±標準偏差)

各製剤の個別データ

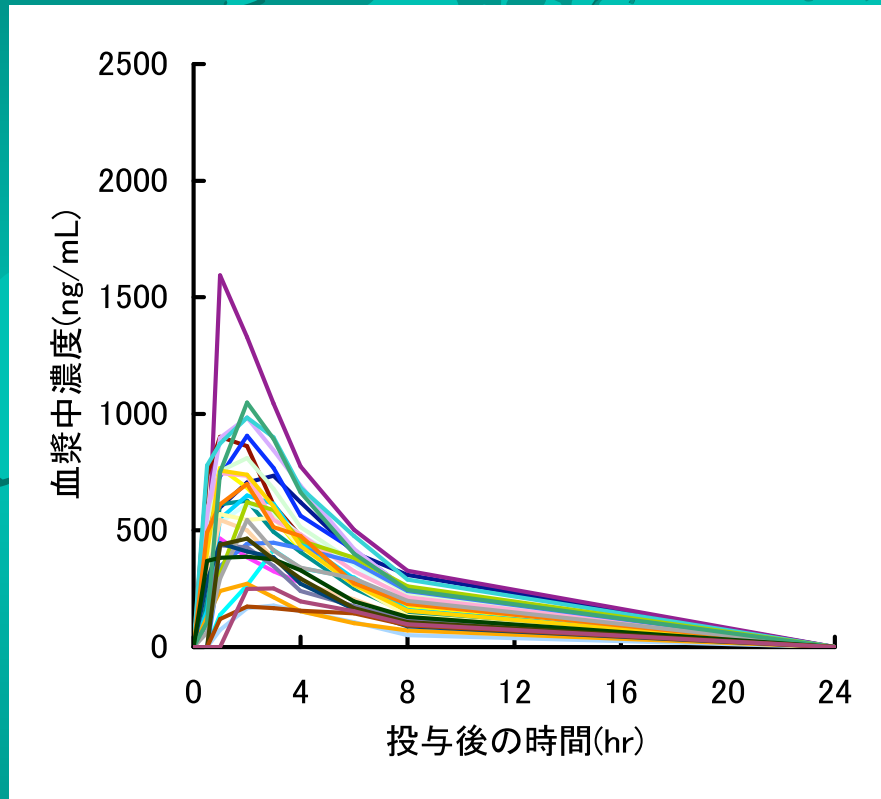


図3-1 クラリスロマイシン錠200mg「タイヨー」

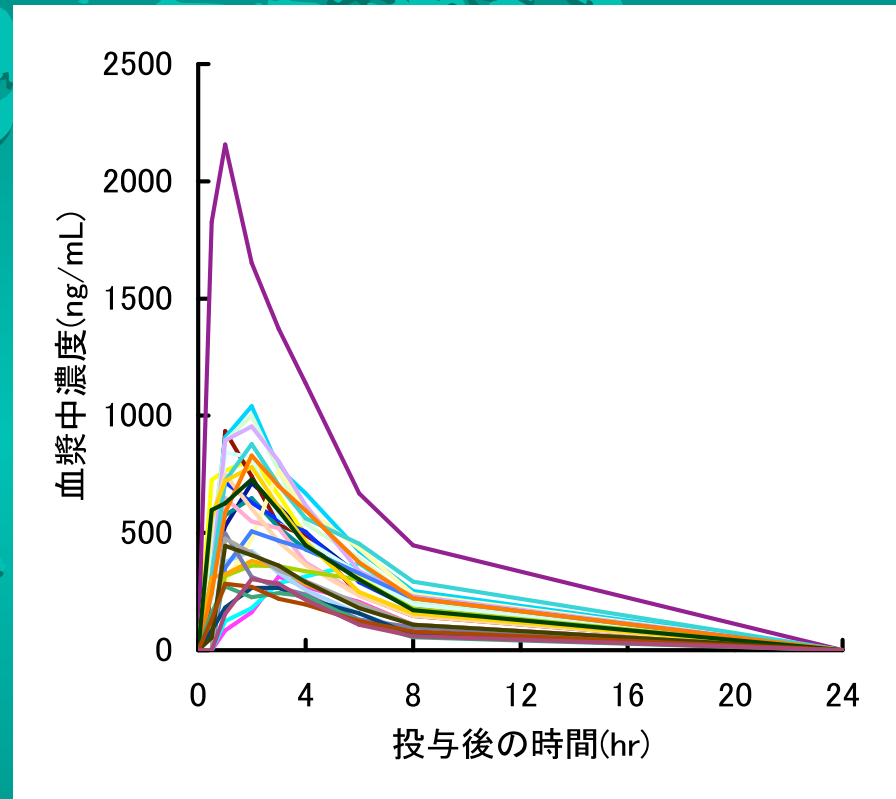


図3-2 クラリシッド錠200mg

原薬の純度試験

液体クロマトグラフィー

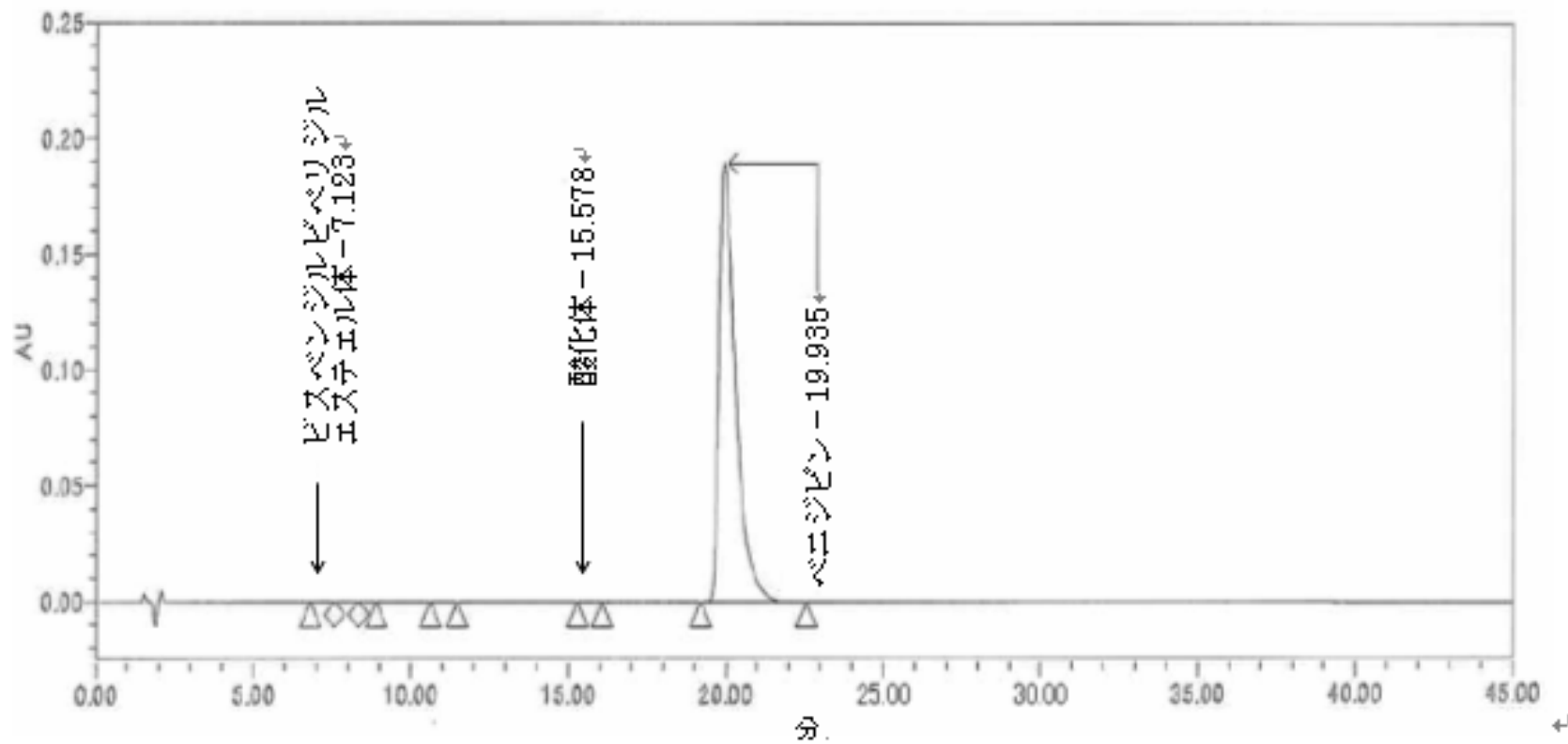
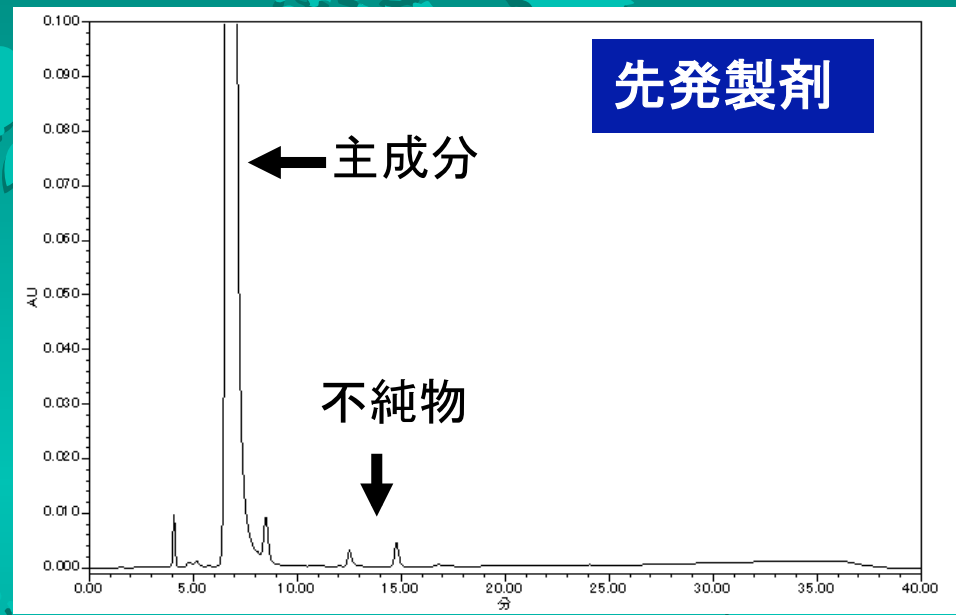
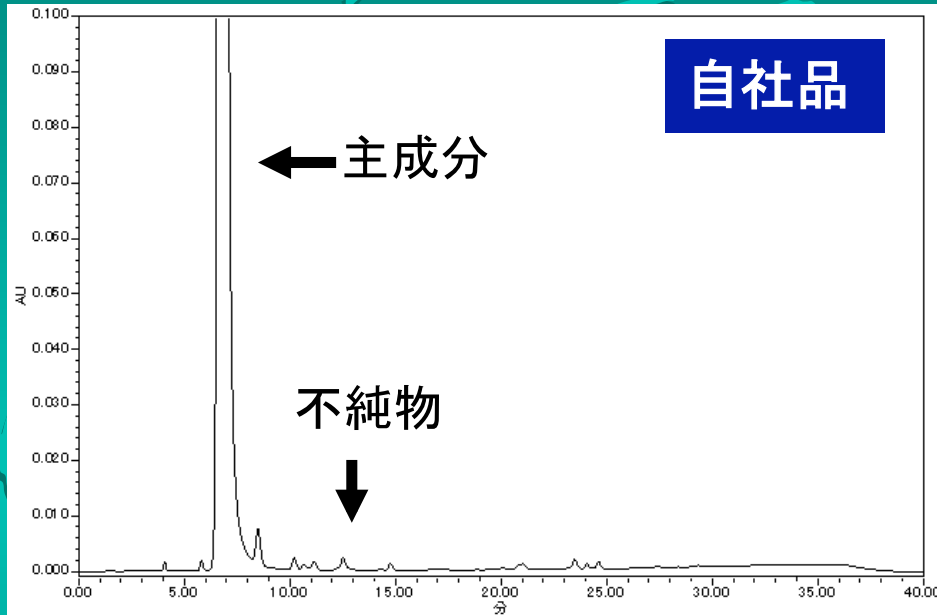


図1 純度試験 (2) 類縁物質 試料溶液の液体クロマトグラム

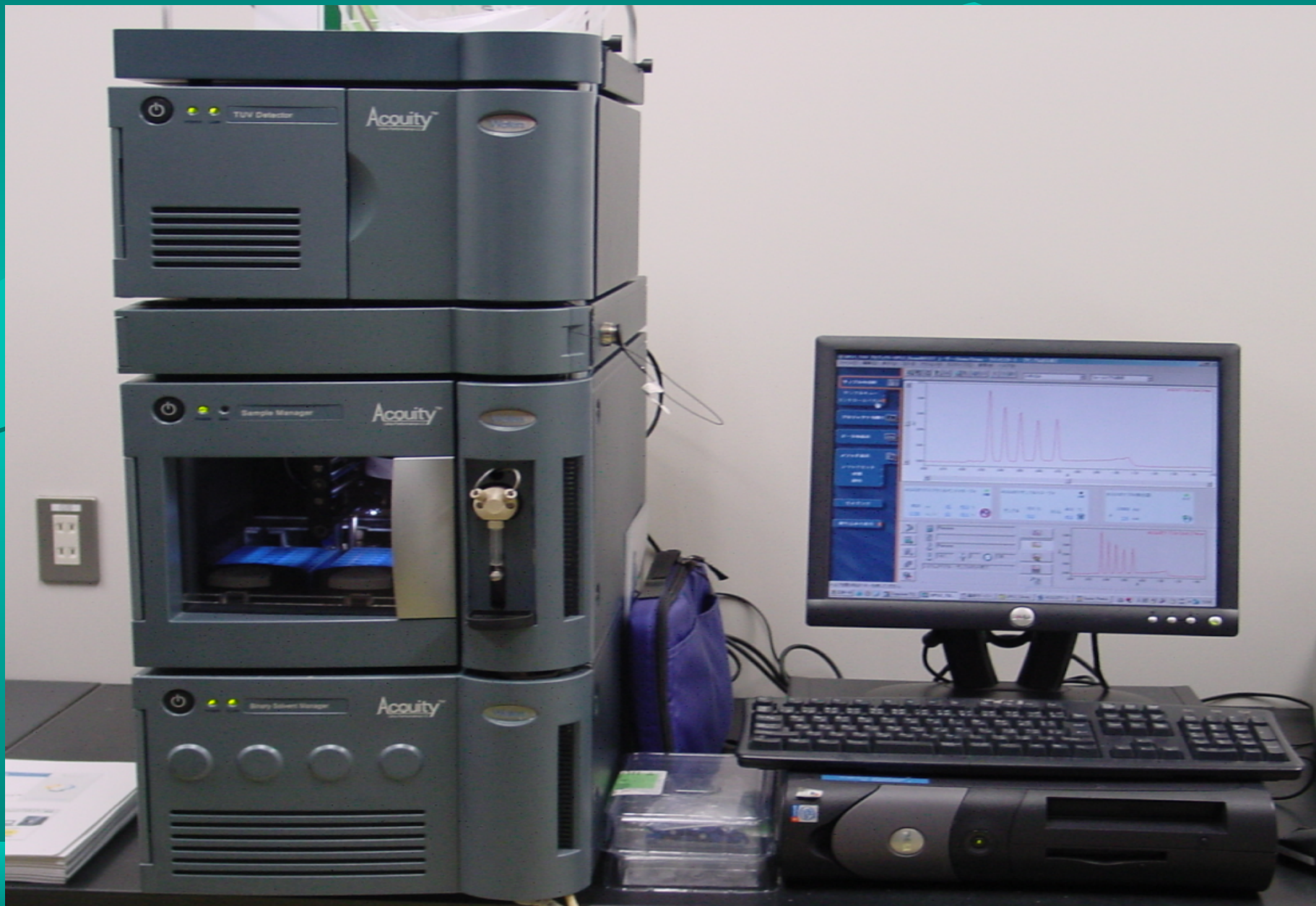
同じは立場によって異なる

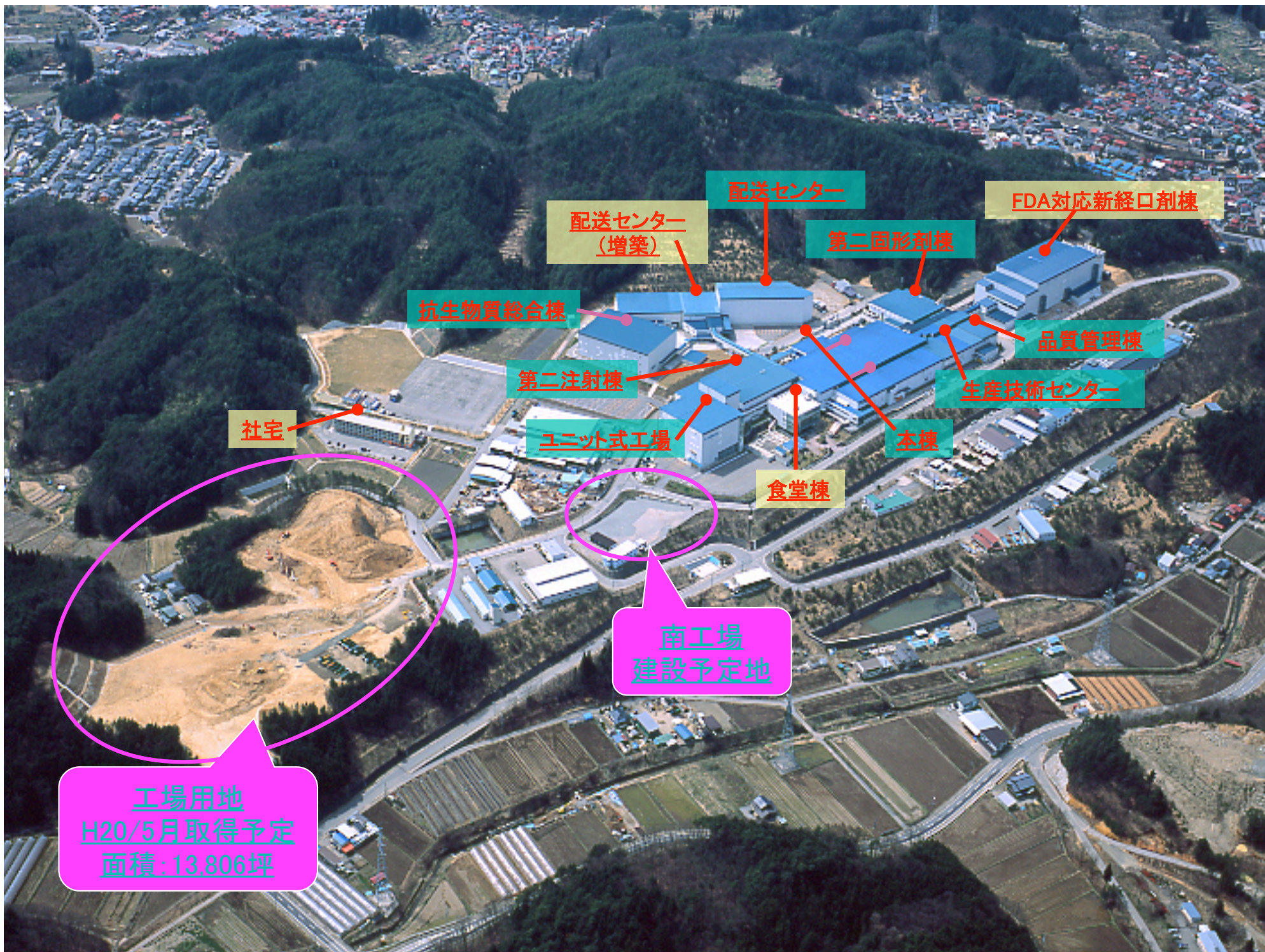
液体クロマトグラフィー



バイステージ注 300 μ (100mL シリンジ) μ	試験規格 μ	含有率(%) μ	判定 μ
総類縁物質の量 μ	0.25%以下 μ	<u>0.194</u> μ	適合 μ
個々の類縁物質の量 μ	0.1%以下 μ	全て 0.1%以下 μ	適合 μ
イオパミロン 300 シリンジ (100mL) μ	試験規格 μ	含有率(%) μ	判定 μ
総類縁物質の量 μ	0.25%以下 μ	<u>0.205</u> μ	適合 μ
個々の類縁物質の量 μ	0.1%以下 μ	全て 0.1%以下 μ	適合 μ

液体クロマトグラフの外観





FDA対応新経口剤棟

配送センター

配送センター
(増築)

第二固形剤棟

抗生物質総合棟

品質管理棟

第二注射棟

生産技術センター

社宅

ユニット式工場

本棟

食堂棟

南工場
建設予定地

工場用地
H20/5月取得予定
面積:13,806坪

2009年7月1日スタート

シェリングプラウ春日部工場売却

所在地 埼玉県春日部市南栄町2番1

土地面積 26,442.4m² (約8,000坪)

建物延床面積 1,561.8m² (約472坪)

(平成2年5月新築、平成14年10月増築)

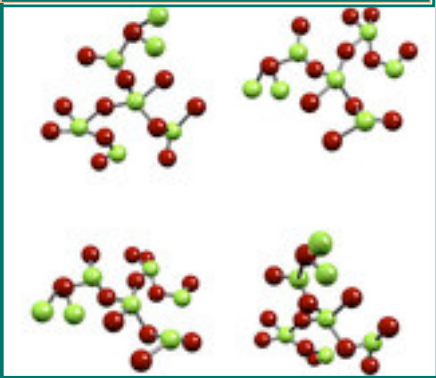
設備 固形剤生産ライン

移籍者 123名



新薬メーカーとの技術交流

創薬・スクリーニング



- ・前臨床
- ・臨床 (Phase I ~ III)
- ・承認審査

新薬



生産の外部委託
と
受託生産

技術交流

- ・特許満了
- ・再審査期間終了

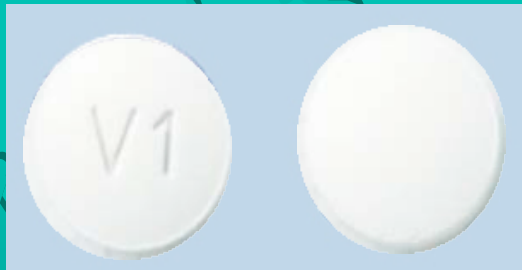
ジェネリック医薬品



◆医薬品の同等とは(薬学上・法律上・経済上)

アムロジピン錠「タイヨー」

アムロジピン錠2.5mg「タイヨー」



アムロジピン錠5mg「タイヨー」



ノルバスク錠／アムロジン錠

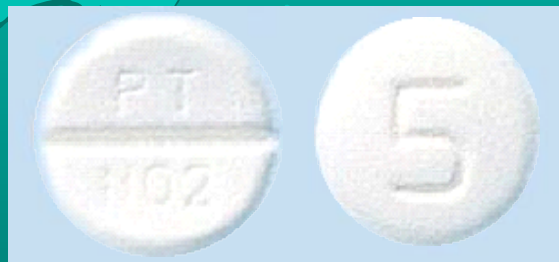
ノルバスク錠2.5mg



アムロジン錠2.5mg



ノルバスク錠5mg



アムロジン錠5mg



○その他 ボナロン・フォサマックなどなど