

ジェネリック医薬品の品質



2010.6.24

飛騨国分寺

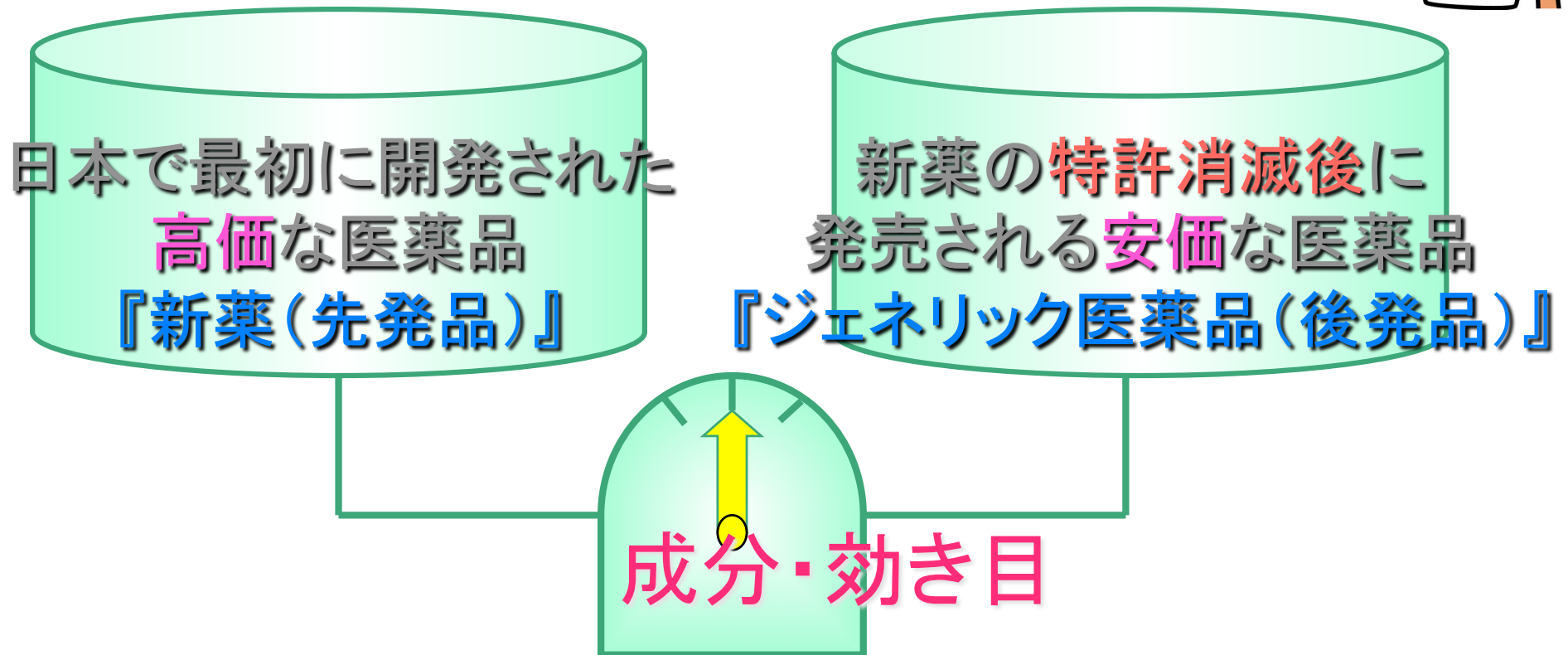
略 歴

- 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22年4月 同社 学術部長

- 現在に至る

ジェネリック医薬品って何？



特許って何？

- 知的所有権、独占的に利潤を得ることが出来る。
- ただし、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。



※原則20年間。ただし、医薬品の物質特許は5年延長が認められている。

特許に守られた医薬品

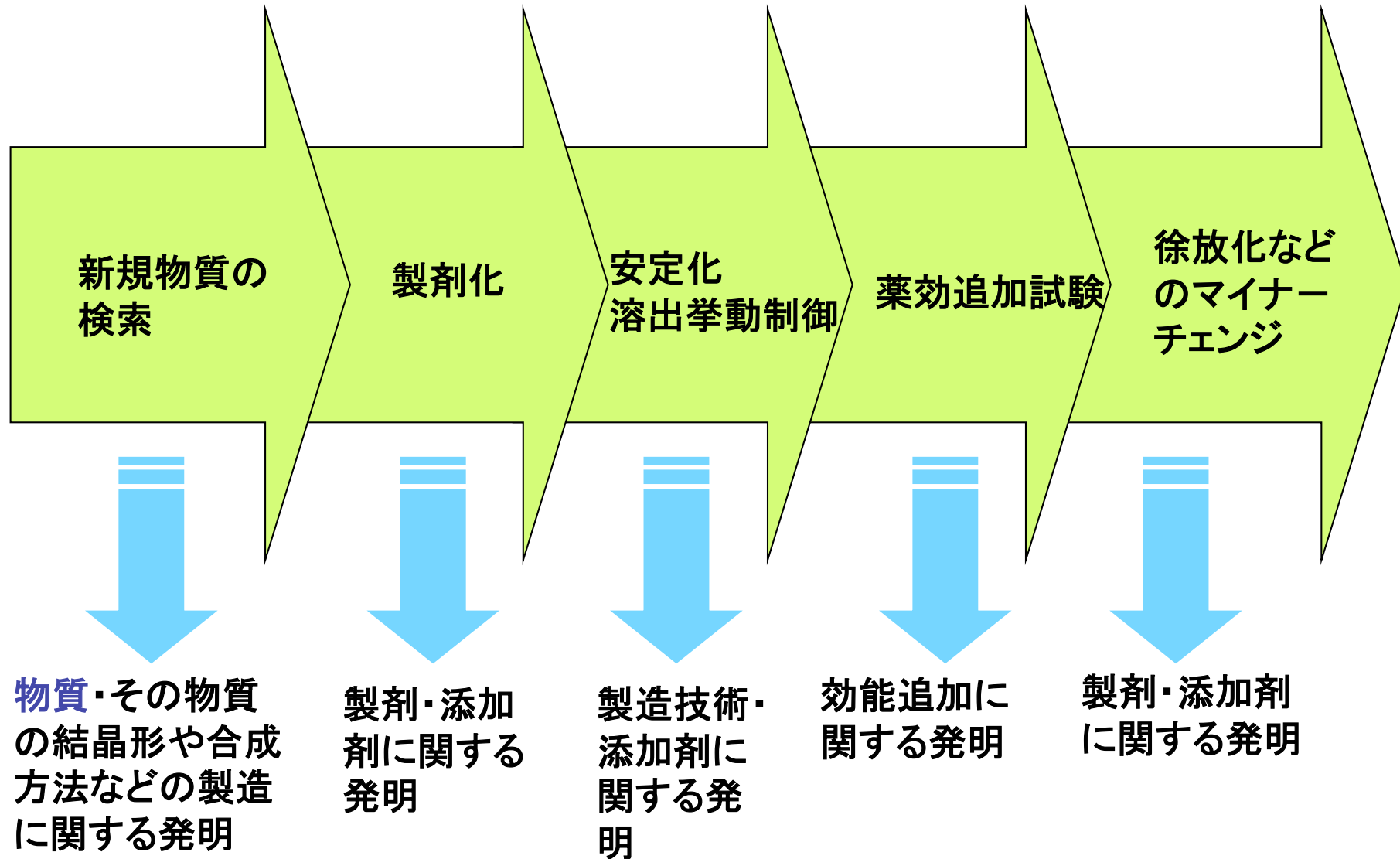
商品名(先発名)	先発の特許数	特許の内容
パルナックカプセル(ハルナールカプセル)	1	徐放化技術
セフジールカプセル(セフゾンカプセル)	2	原薬の結晶型
キネックス錠(キネダック錠)	5	原薬の結晶型、製剤の安定性 フィルム組成の特許
タピゾールカプセル(タケプロンカプセル)	11	原薬の製造方法、製剤の安定性 製剤の製造方法
ゴプロン錠(コバジル錠)	10	原薬の製造方法、結晶型 製剤の安定性
ベンジックス錠(ベイスン錠)	13	原薬の製造方法

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(キサノン注射用)	安定性に関する製剤技術

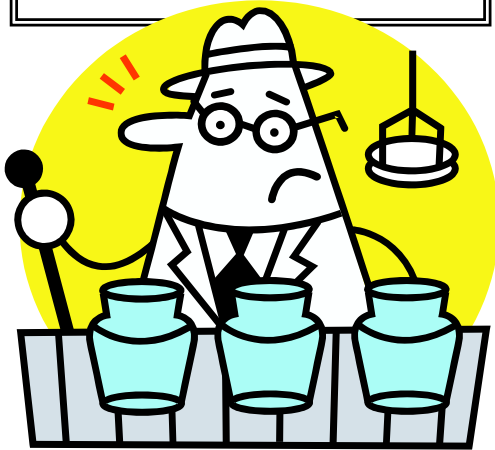
医薬品の開発と特許出願



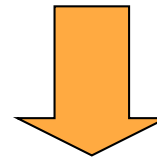
一つの製品で様々な時期に色々な特許が出願される

同じモノ(品質の医薬品)をつくるということは

製剤化
すること



= 同じ構造式を有する原料化合物を用いて製剤のつくり方(処方)を決定すること



特許をくぐり抜け、先発と有用性(薬効性・安全性)が同等以上のモノを追求すること。

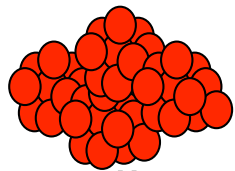


【製剤化工程の一例】



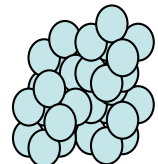
【製剤化の流れ-固形製剤の場合-】

混合→造粒→乾燥→整粒→混合→打錠→フィルム錠

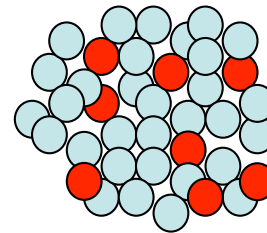


(原薬)

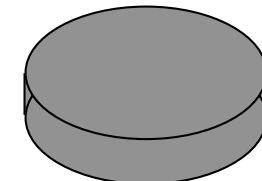
+



(添加剤)



(造粒物)



(錠剤)

純度
融点
性状

溶出性
均一性
(含量)
安定性
吸湿性

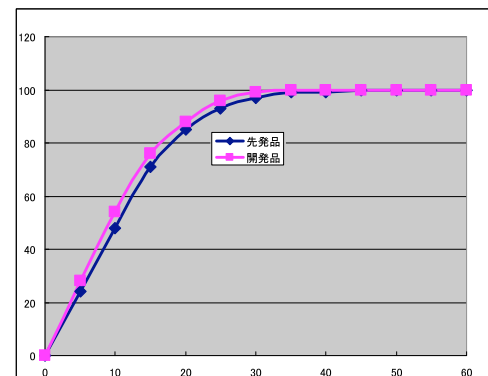
粒子形状
粒度
比表面積
結晶多形
結晶化度
粘性
密度・強度

賦形剤
崩壊剤
結合剤
など

含量均一性
流動性
結合性
崩壊・溶出性
などの改善

硬度
厚さ
崩壊
溶出性
含量
安定性
など

先発品と溶出を
を合わせる



【添加剤の説明(1)】

★賦形剤とは？

医薬品を希釈し、容積を増やす役割。

ex.乳糖、糖アルコールなど

★結合剤とは？

錠剤や顆粒剤などの製造において、つなぎの役割を果たす。 ex.ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、 α 化デンプンなど水溶性高分子

★滑沢剤とは？

錠剤の打錠時に摩擦を減らし、杵からの離れを円滑にする。錠剤表面に艶を与える。 ex.ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなど

【添加剤の説明(2)】

★崩壊剤とは？

服用後あるいは適用後に固形剤がばらばらになるのを助ける。

ex.セルロース誘導体、デンプンなど

★矯味剤とは？

不快な味のある医薬品を服用しやすくする。

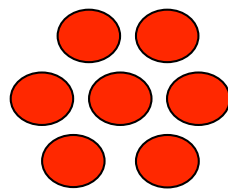
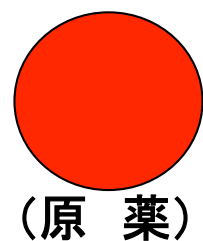
ex.クエン酸、アスパルテーム、サッカリンナトリウムなど

★その他、流動化剤、着色剤、コーティング剤などあります。

工程の説明

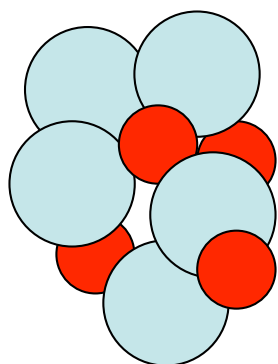
【**粉碎**】→【造粒】→【混合】→【打錠】→【コーティング】

① 溶解性を向上させる(粉体性質の改善)



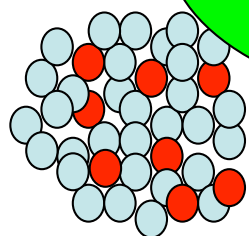
溶け易くなる!
(比表面積の増加により)

② 粒子を細かくする or 大きさを揃えることで均一性を得る



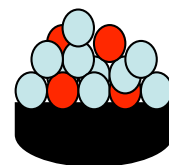
● 原薬

○ 添加剤

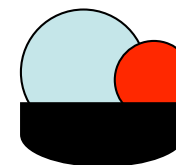


流動層造粒では、
大きさが異なると含
量の均一性が悪く
なることが多い。

均一



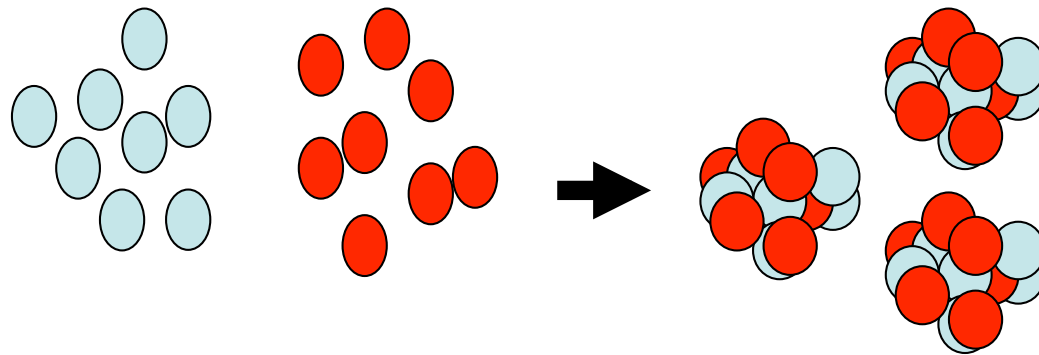
不均一



工程の説明

【粉碎】→【造粒】→【混合】→【打錠】→【コーティング】

①有効成分、その他配合成分を均一に分布した粒子を作る。



細かい粒子同士をくっつけて
均一な大きな粒子に！

②以後の工程の作業性を向上させる

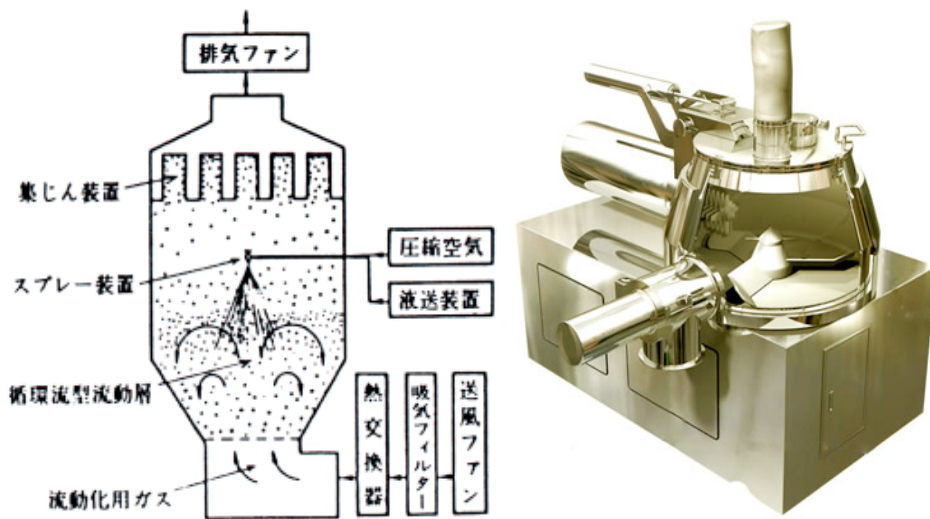
細かい粉は飛散、付着しやすく、流れも悪い。つまり扱いにくい！



粒子が大きくなると飛散、付着しにくく、流れも良くなる。つまり
扱いやすい！



造粒法の種類



造粒機構は流動層造粒、攪拌造粒、押し出し造粒、乾式造粒など多彩。長所短所もある。

例えば...

流動層造粒 = 丁寧な製法であり、狙いの物が得られやすいが工程が長い。

攪拌造粒 = 工程時間は短い、狙いのものを作るのに苦労することがある。

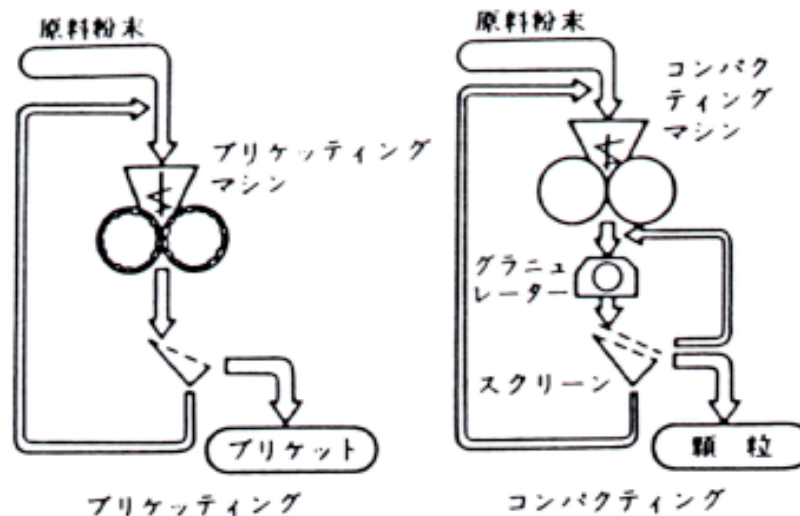
薬物特性、目標剤形により選択。

例えば...

水分に弱い薬 ⇒ **乾式造粒**

水に溶けやすい薬 ⇒ **流動層造粒**

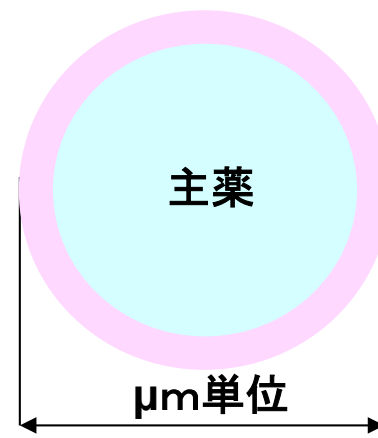
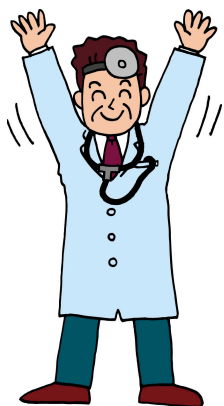
など



※流動層造粒機(左上)と

攪拌造粒機(右上)、乾式造粒機(下)

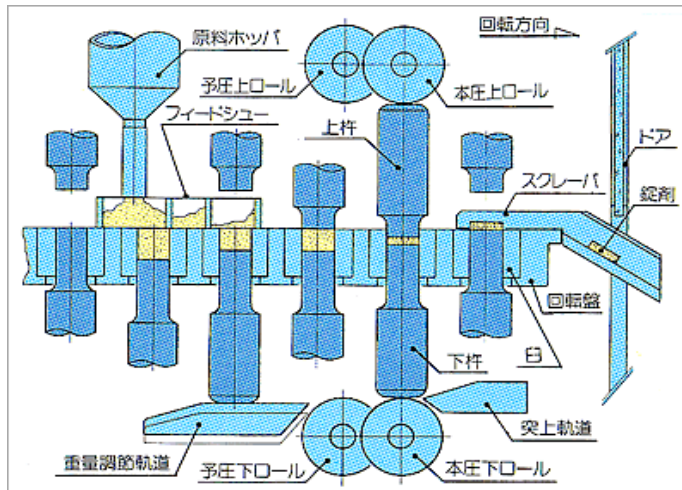
造粒



改良型ワースター

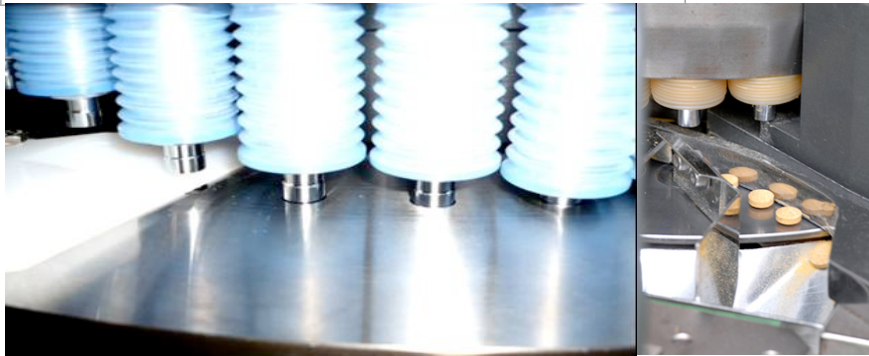
【打錠の原理】

打錠に適した顆粒は、
柔らかく、可塑変形性に富
んだ物性が望ましい。



制御パラメーター

- ・打錠速度
- ・打錠圧



打錠末の特性

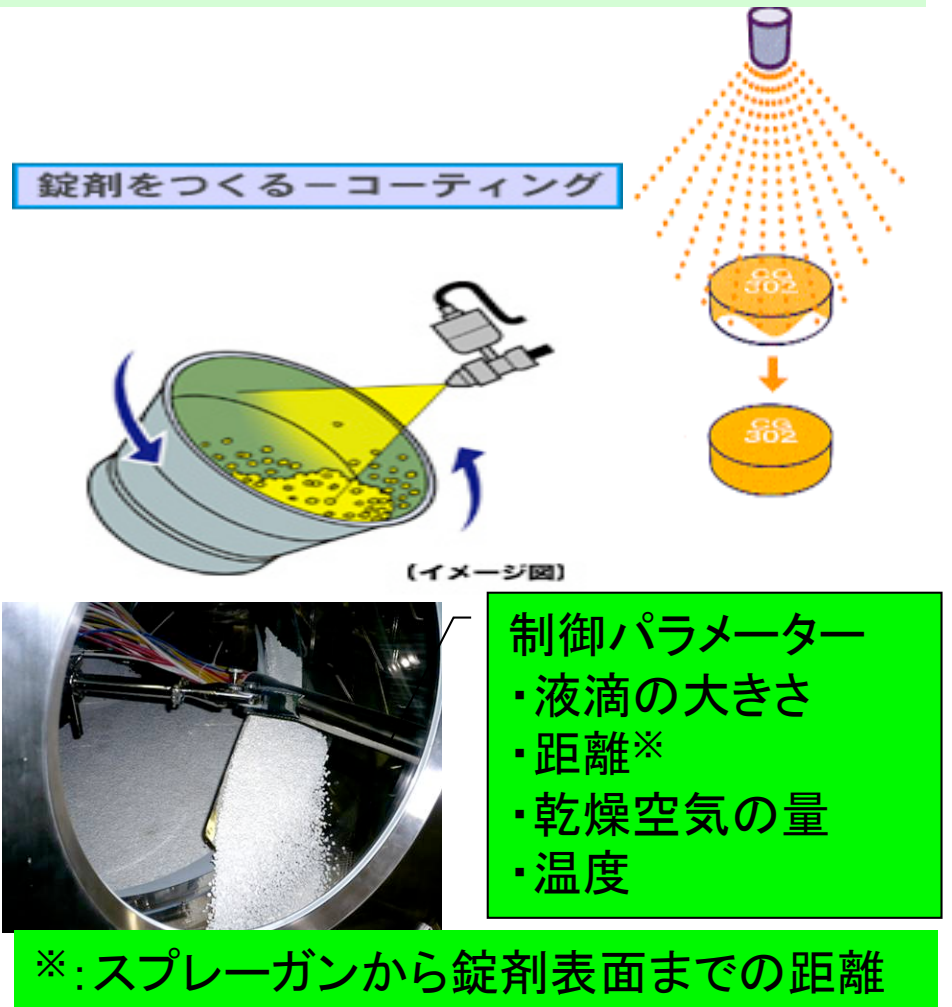
- ・粒度分布
- ・水分
- ・嵩密度
- ・硬さ

打錠障害：キャッピング、ラミネーション、スティッキング

工程の説明

【粉碎】→【造粒】→【混合】→【打錠】→【コーティング】

- 錠剤に皮膜を施し、外観を美しくする、機能性を付与する。
- 有効成分が光に弱い、苦い、水分に弱い、臭いがするなどの場合。
- 錠剤が胃で溶けず、腸で溶ける製剤設計にする場合。
- 種類として、糖衣錠、腸溶錠、徐放錠など。



医薬品の添加剤



医薬品添加物規格・
日局などに規定され
た添加剤を使用。

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)

astellas

ハルナールD錠、のみやすい口腔内崩壊錠で、新登場。

【ハルナールD錠の製剤特性】

- ◎のみやすい口腔内崩壊錠なので、これまで以上の服薬コンプライアンスが期待できます。
- ◎水なしでも服用できるので、お年寄りや嚥下困難な患者さん、水分制限のある患者さんにも適しています。
- ◎微小な徐放性粒子の開発で、サラッとした服用感を実現しました。
- ◎ハルナールカプセルと生物学的に同等で、有効性・安全性は同じです。

新発売

前立腺肥大症の排尿障害改善剤(α₁受容体遮断剤)

ハルナール[®]D錠 0.1mg / 0.2mg

指定医薬品、処方せん医薬品(注意・説明等の処方せんにより使用すること)

塩酸タムスロシン口腔内崩壊錠 薬価収載

■効能・効果、用法・用量、使用上の注意等については添削のD.1欄をご参照ください。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者【「相互作用」の項参照】

ハルナールD錠は、ハルナールカプセルとの生物学的同等性が確認されています。

健康成人男子を対象に、ハルナールD錠0.2mgまたはハルナール0.2mgカプセルを単回経口投与したところ、両剤は同様の血漿中未変化体濃度推移を示した。バイオアベイラビリティの指標であるCmaxおよびAUCtの比較から、D錠とカプセルは生物学的に同等であることが確認された。

ハルナールD錠とハルナールカプセルの血漿中未変化体濃度推移

	例数	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·h/mL)
D錠0.2mg	29	4.34±1.32	63.5±22.9
0.2mgカプセル	29	4.71±1.81	62.0±20.8

AUCt:最終サンプリング時点までのAUC

社内資料

副作用

ハルナールカプセル承認時および市販後の使用成績調査における調査症例4,724例中、ハルナールカプセルとの関連が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)は104例(2.2%)に発現し、主なものはめまい、胃不快感等であった。(ハルナールカプセル再審査終了時)

なお、重大な副作用として、失神・意識喪失、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)が認められている。

※ハルナールD錠は、ハルナールカプセルとの生物学的同等性の確認により承認されたため、開発時臨床試験は実施していません。

製品名	ハルナールカプセル0.2mg	ハルナールD錠0.2mg
成分・分量	塩酸タムスロシン…0.2mg	
添加物	結晶セルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、トリアセチン、ステアリン酸カルシウム、タルク <カプセル中添加物> ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、三二酸化鉄	結晶セルロース(粒)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、セタノール、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、D-マンニトール、乳糖、アメ粉、ステアリン酸カルシウム

中外製薬の販売する、

抗インフルエンザウイルス剤

「タミフルドライシロップ3%」

2009年9月 海外製造から国内製造に切り替えるため、
添加物の変更を行っています。

従来品	新仕様品
<u>D-ソルビトール</u> 、 <u>キサンタンガム</u> 、 <u>クエン酸二水素ナトリウム</u> 、 <u>酸化チタン</u> 、 <u>安息香酸ナトリウム</u> 、 <u>サッカリンナトリウム水和物</u> 、 <u>デキストリン</u> 、 <u>プロピレングリコール</u> 、 <u>アラビアゴム</u> 、 <u>エチルバニリン</u> 、香料	<u>エリスリトール</u> 、 <u>ポビドン</u> 、 <u>トウモロコシデンプン</u> 、 <u>アセスルファムカリウム</u> 、 <u>サッカリンナトリウム水和物</u> 、 <u>軽質無水ケイ酸</u> 、 <u>シヨ糖脂肪酸エステル</u> 、 <u>デキストリン</u> 、 <u>中鎖脂肪酸トリグリセリド</u> 、香料

●: 削除品

●: 追加品

※2001年1月発売～2009年8月までの添加物と、2009年9月以降の添加物が異なります。

添加剤の変更により **製剤の味・におい** / **貯法** / **使用期限の延長** 等
が合わせて変更になりました。

ロキソプロフェンナトリウム錠60mg「タイヨー」 添加物比較表

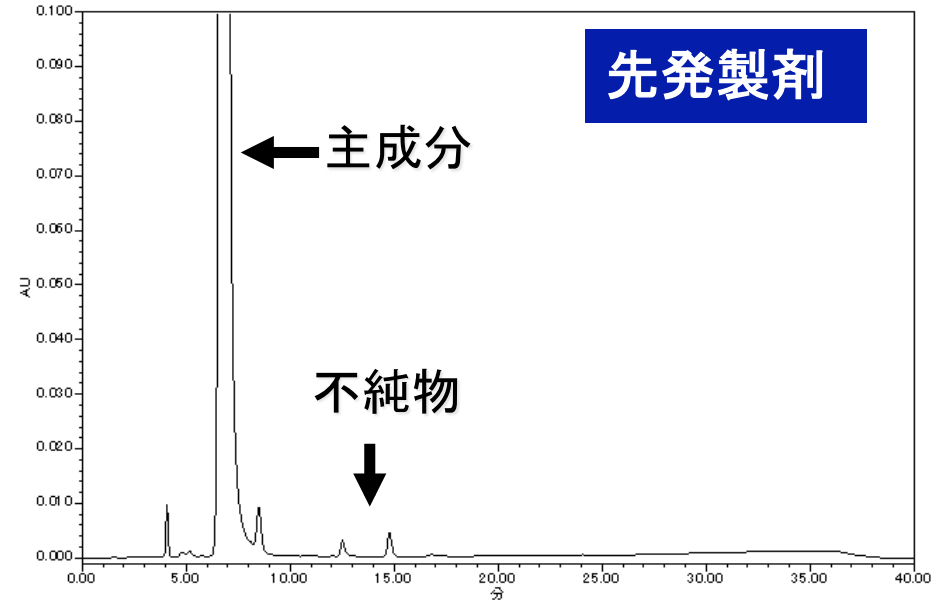
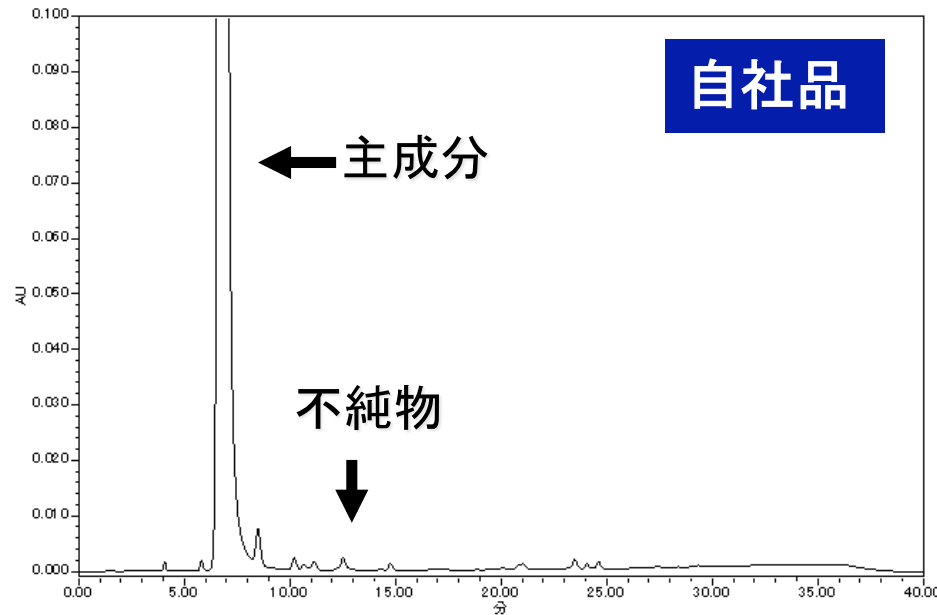
先発製品との添加物の比較を以下に示します。

製品名 【メーカー名】	ロキソプロフェンナトリウム錠60mg「タイヨー」 【大洋】		ロキソニン錠 【第一三共】
添加物	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
	三二酸化鉄	着色剤	三二酸化鉄
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
	乳糖水和物	賦形剤	乳糖水和物
	トウモロコシデンプン	崩壊剤	
	ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	
	軽質無水ケイ酸	滑沢剤	

※先発製品の情報は、先発製品の添付文書を参考にしています。

同じ原料とは

液体クロマトグラフィー

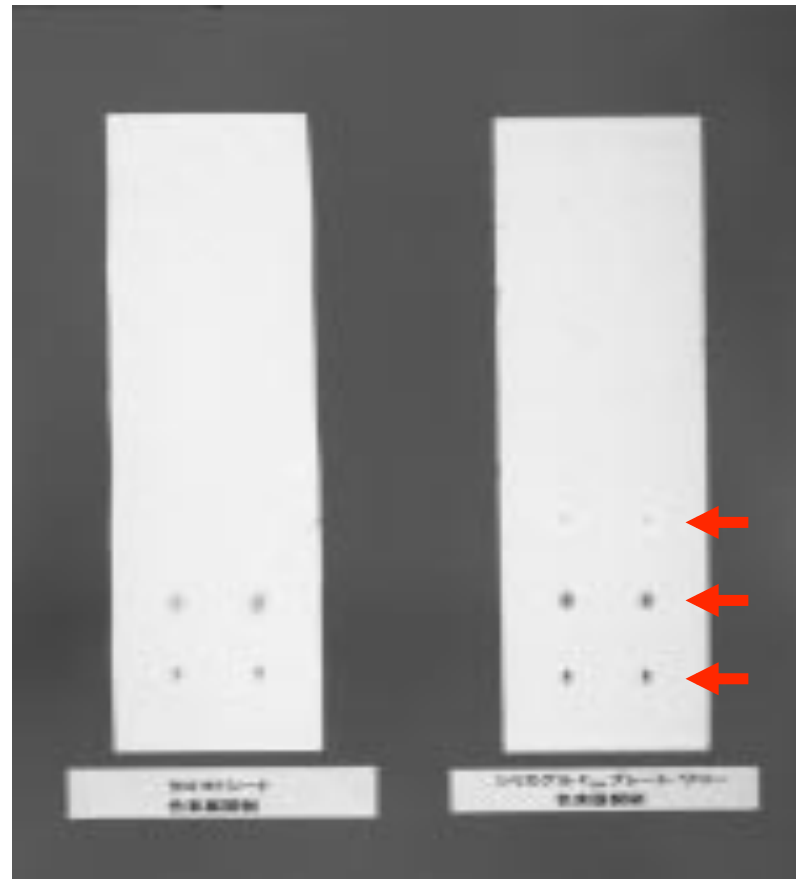
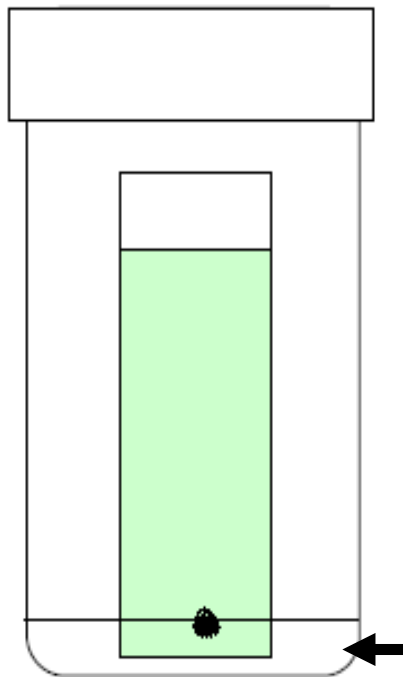


バイステージ注 300 μ (100mL シリンジ) μ	試験規格 μ	含有率(%) μ	判定 μ
総類縁物質の量 μ	0.25%以下 μ	<u>0.194</u> μ	適合 μ
個々の類縁物質の量 μ	0.1%以下 μ	全て 0.1%以下 μ	適合 μ
イオパミロン 300 シリンジ (100mL) μ	試験規格 μ	含有率(%) μ	判定 μ
総類縁物質の量 μ	0.25%以下 μ	<u>0.205</u> μ	適合 μ
個々の類縁物質の量 μ	0.1%以下 μ	全て 0.1%以下 μ	適合 μ

原薬の純度試験

薄層クロマトグラフィー

Rf値 (ratio of flow: 移動率) は展開条件が僅かに異なるだけで変動するが、同一条件では物質固有の値であるため物質の同定に用いられる。



ガイドラインの規定

臨床試験で有効性及び安全性が確認された、
又は生物学的同等性試験(対象:ヒト)により
先発品との同等性が確認された製剤(第1章)

生物学的同等性試験 ガイドライン

これ以前はビーグル犬

旧ガイドライン

- ◆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」

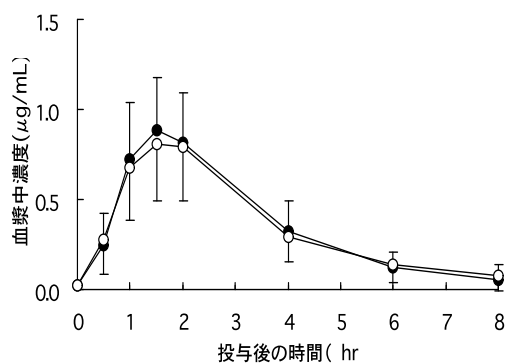


WHOガイドラインを参考に見直し

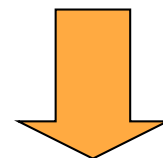
新ガイドライン

- ◆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



ヒトでの同等性試験 主に血中薬物濃度を測定



参加被験者はヘルシンキ条約遵守下で



生物学的同等性試験

(血中濃度推移)

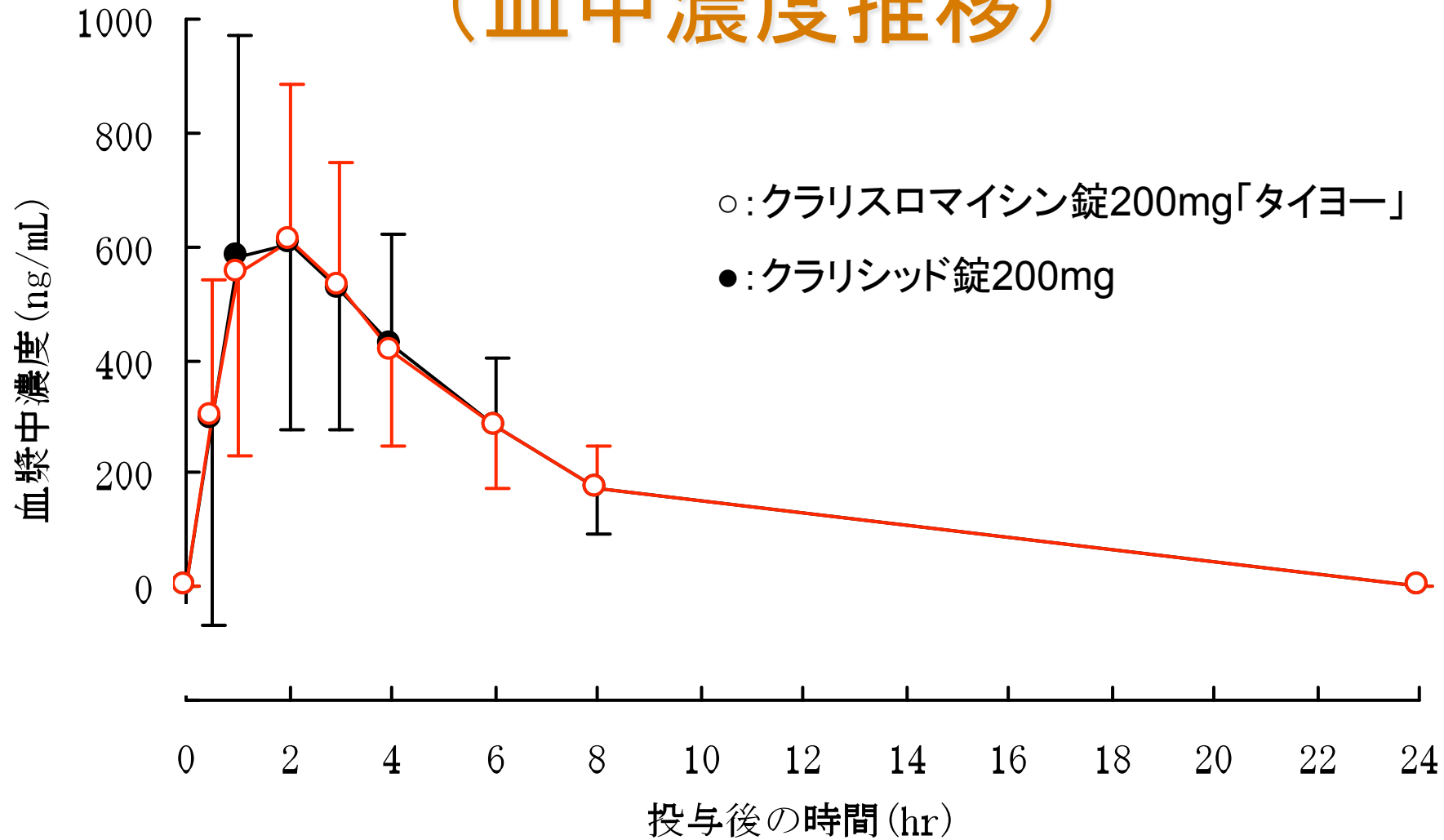


図1 平均血漿中濃度推移 (n=30、平均±標準偏差)

各被験者の個別データ

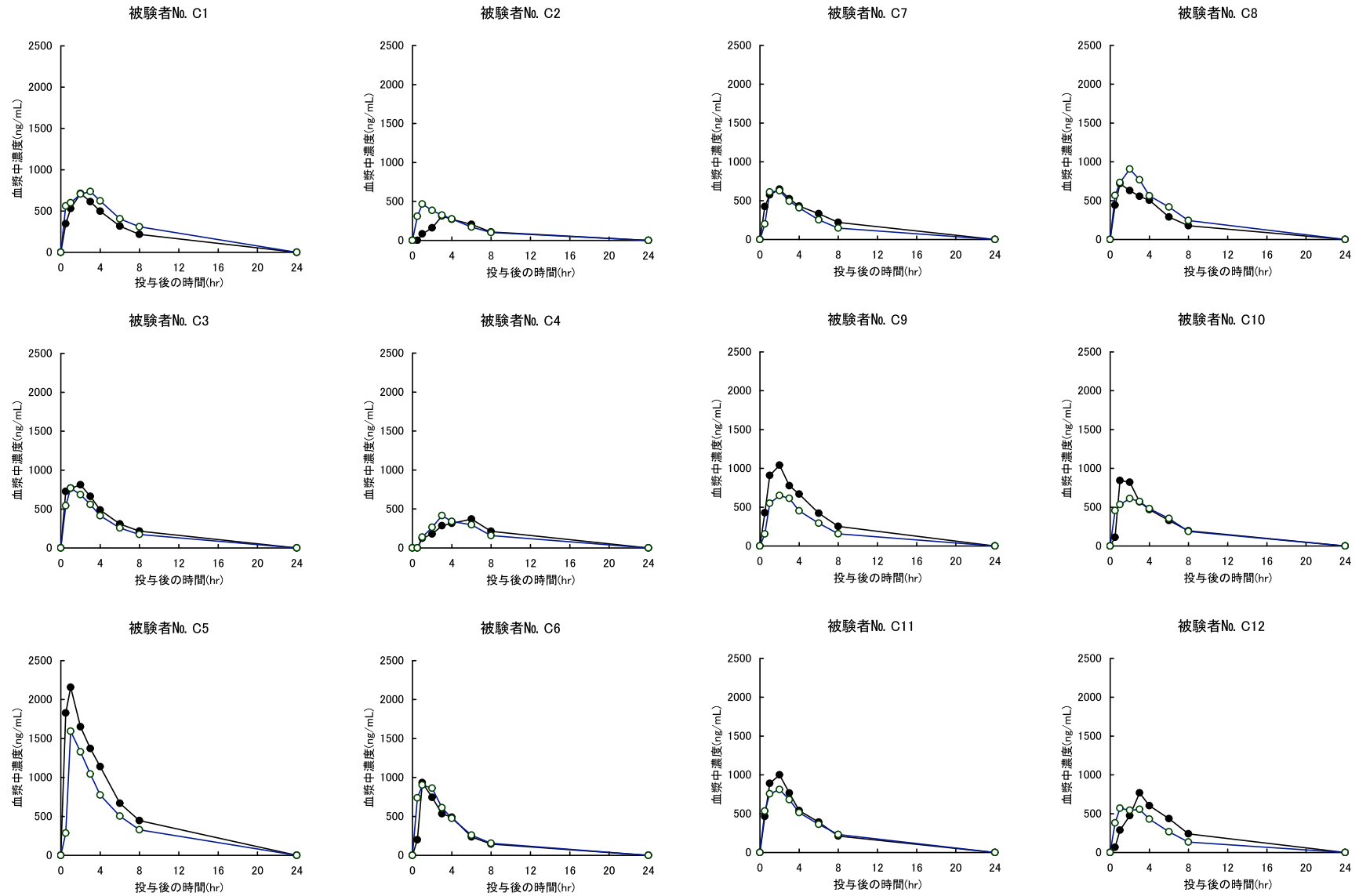


図2-1 各被験者の血漿中濃度推移

各被験者の個別データ

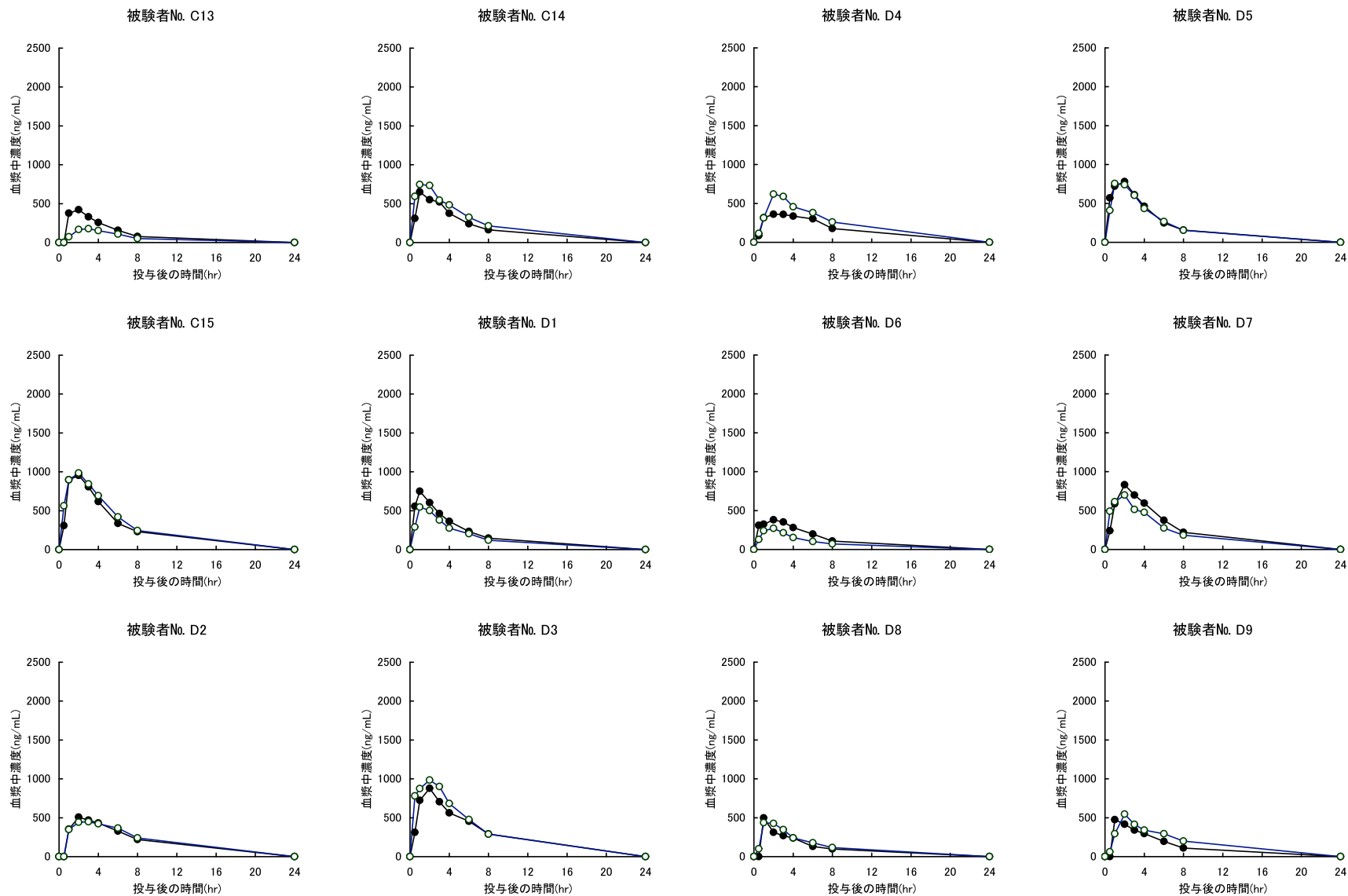


図2-2 各被験者の血漿中濃度推移

各被験者の個別データ

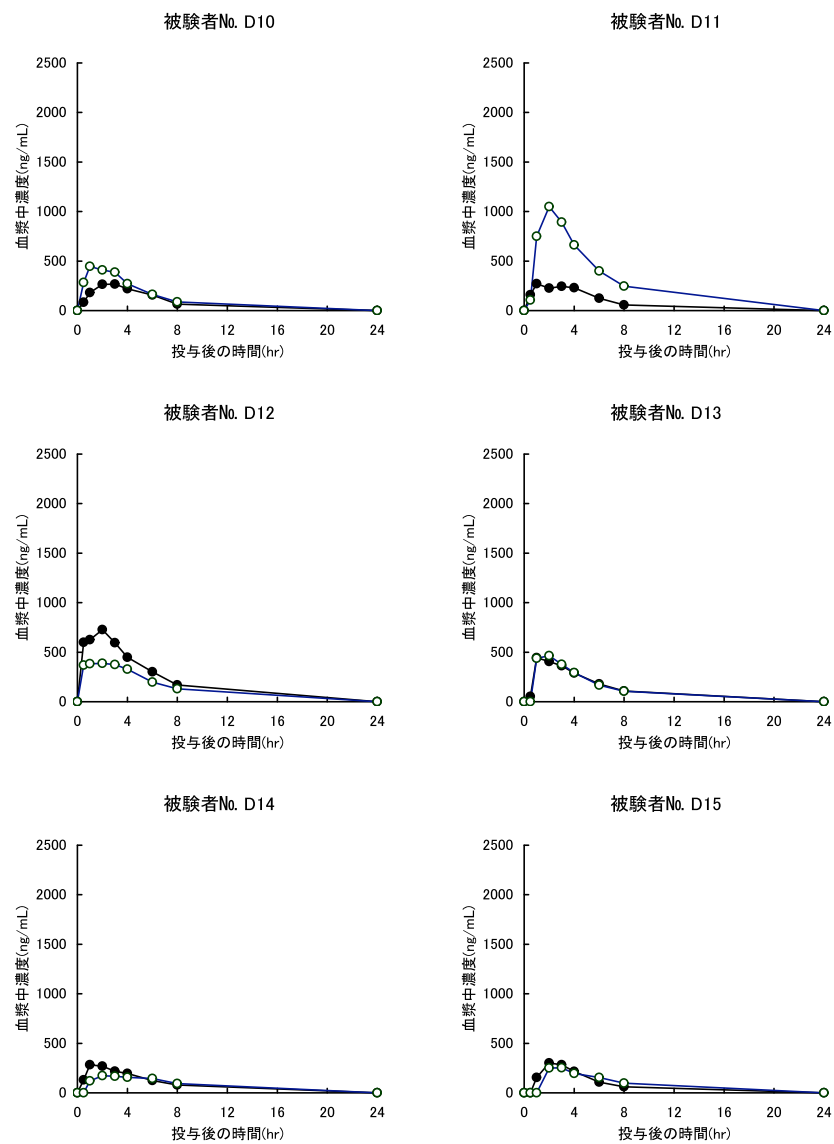


図2-3 各被験者の血漿中濃度推移

各製剤の個別データ

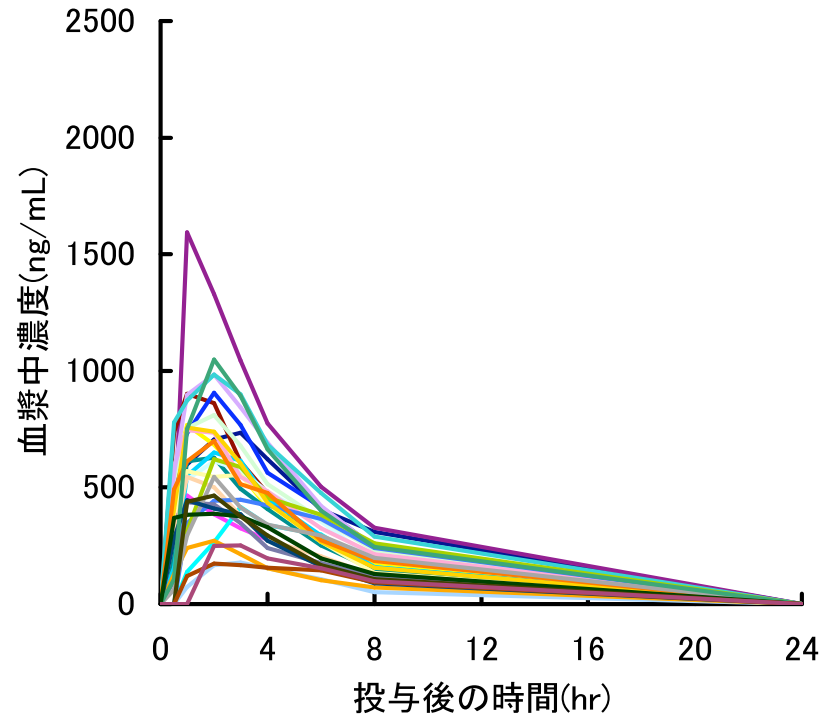


図3-1 クラリスロマイシン錠200mg「タイヨー」

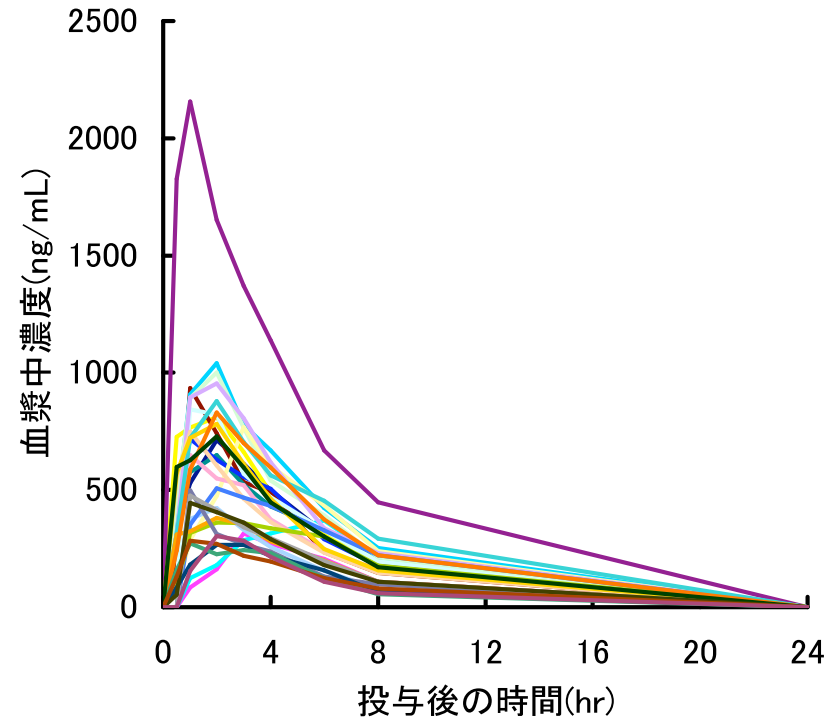
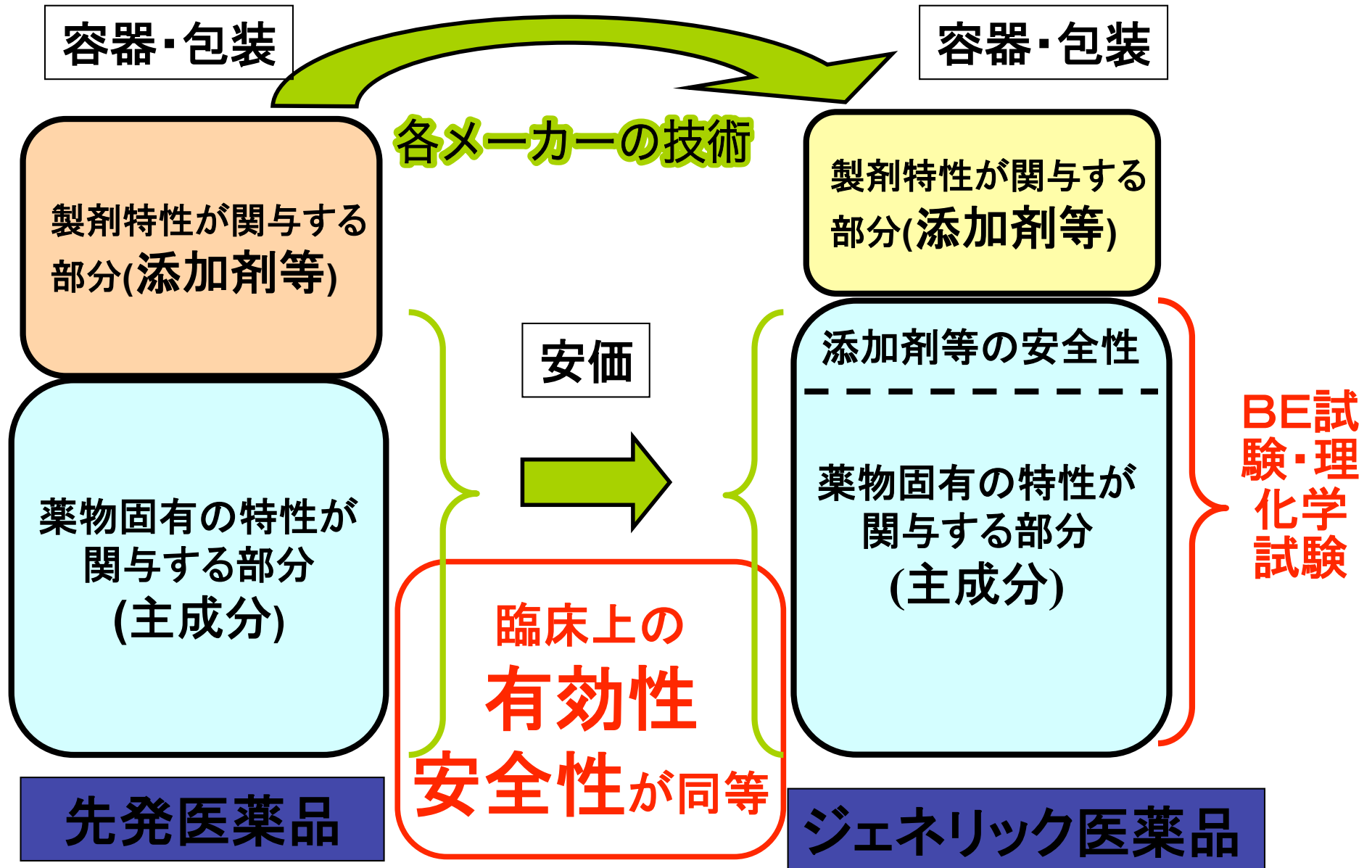


図3-2 クラリシッド錠200mg

ジェネリック医薬品を構成する要素



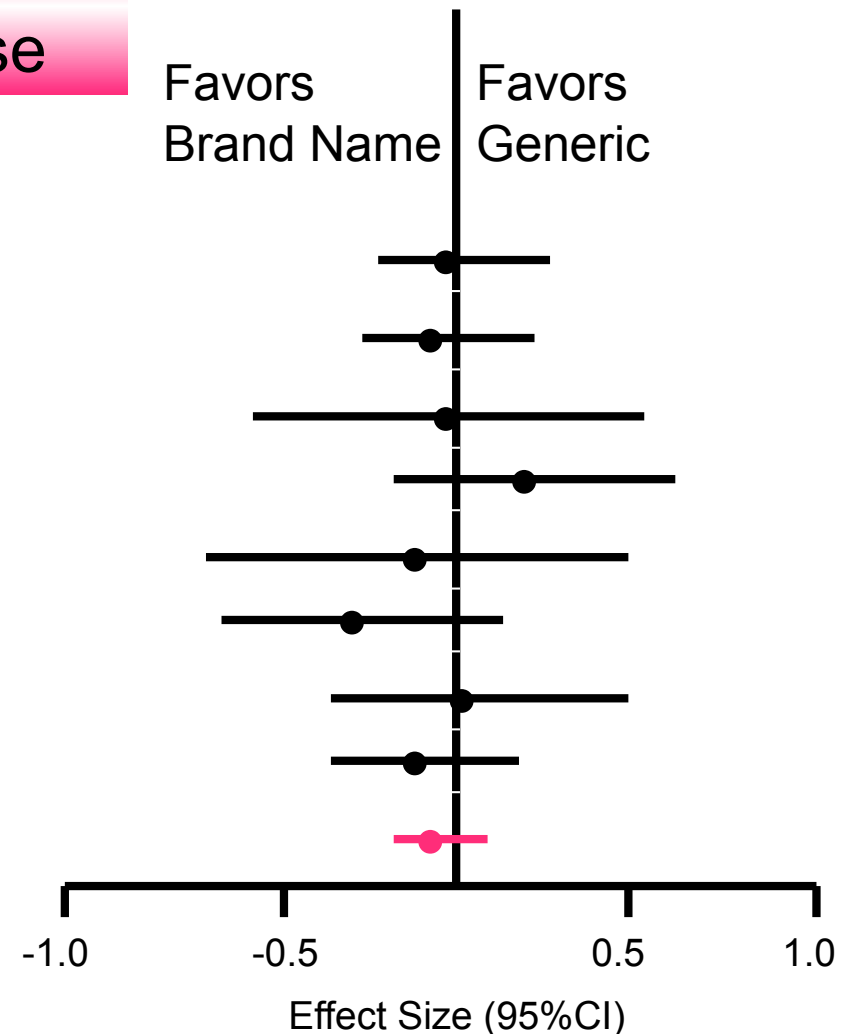
Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease

~ A Systematic Review and Meta-analysis ~

Aaron S. Kesselheim, Alexander S. Misono, et al JAMA ; 300: 2514-2526 (2008)

Comparison Generic and Brand-Name Drug Used in Cardiovascular Disease

Drug Class	Studies (No)	Subjects (No)	Effect Size (95%CI)
β-遮断薬	6	135	0.00(-0.24~0.25)
利尿薬	10	135	-0.03(-0.28~0.22)
Ca拮抗薬	4	242	0.00(-0.53~0.53)
抗凝固薬	2	50	0.21(-0.19~0.61)
ACE阻害薬	1	23	-0.09(-0.68~0.50)
スタチン系薬	2	71	-0.25(-0.62~0.12)
α-遮断薬	1	43	0.06(-0.37~0.50)
ワーファリン	4	138	-0.09(-0.33~0.15)
全薬剤	30	847	-0.03(-0.15~0.08)



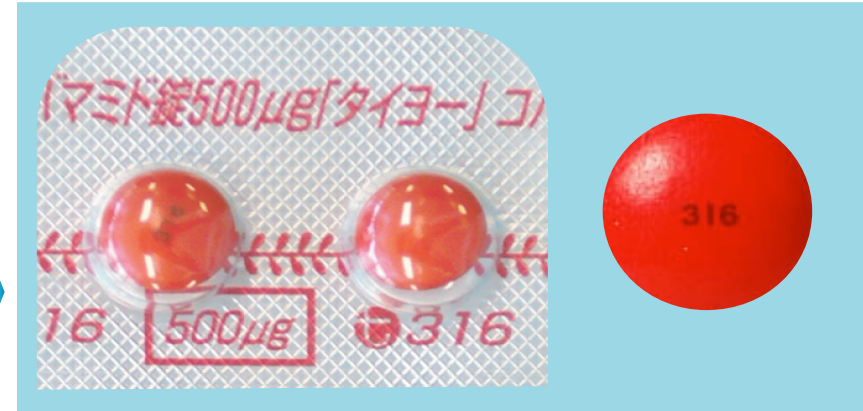
【結果】ジェネリック品と先発品との臨床的同等性が認められた。

患者さんへのお知らせ

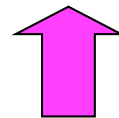
<今までのお薬>



<これからのお薬>



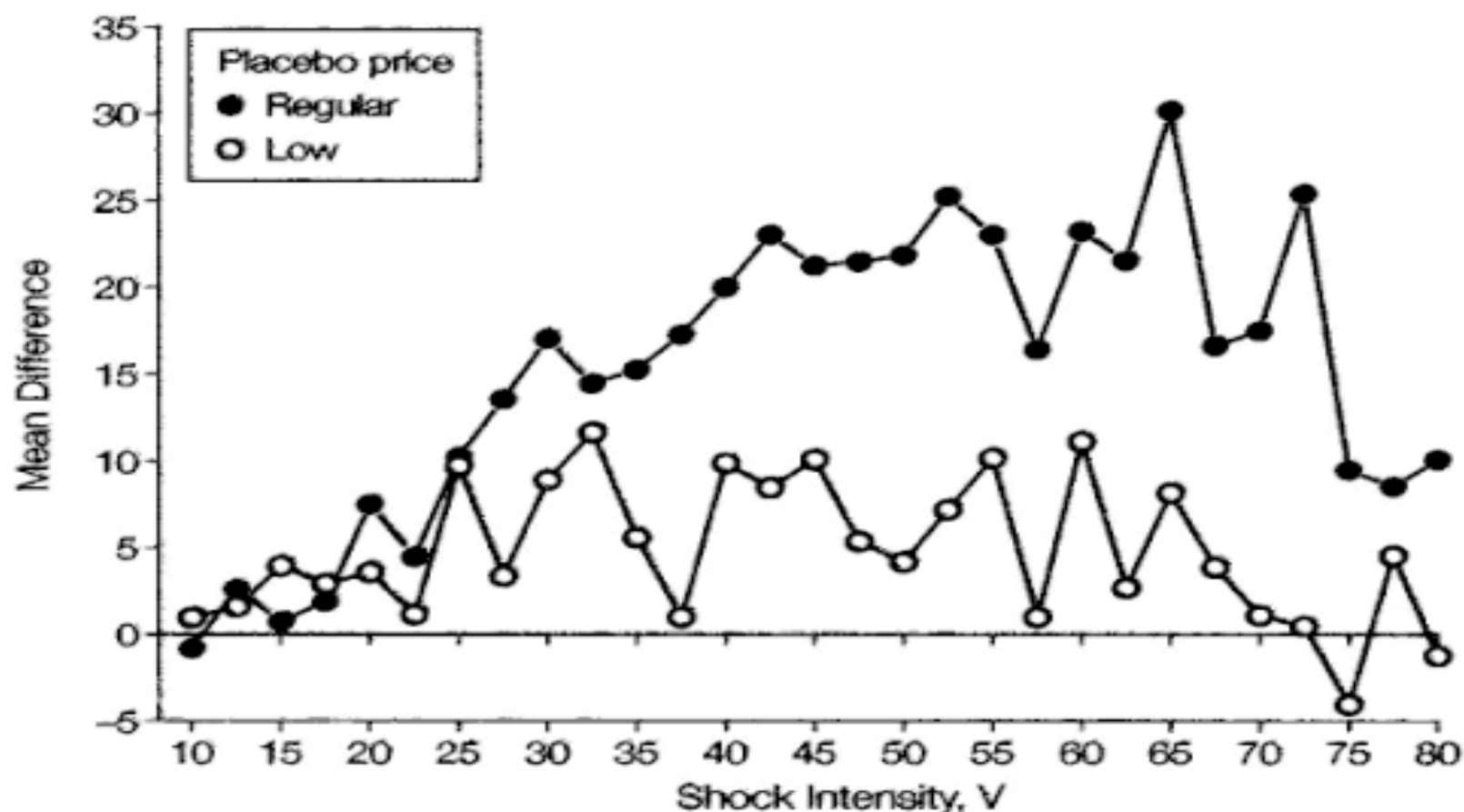
「カロマイド錠500 μ g」から「コバミド錠500 μ g」に変わります。飲む量が変わりますので、1回に1錠だけお飲みください。なお、包装・外観が変わりましたが、成分・効き目は変わりませんので、今まで通りお飲み下さい。



先発の発売中止により「コバミド錠500 μ g」への変更が生じた。

- 色、形状、味、臭い
 - 容器・包装
- などの違いもある。

Figure. Pain Ratings by Voltage Intensity



No.	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Regular price	41	41	41	40	37	31	27	23	21	20	18	14	12	9	8
Low price	41	41	41	40	38	31	29	27	24	19	17	11	7	5	4

Mean difference in pain ratings, after vs before placebo, by voltage intensity. Higher value indicates greater pain reduction. The table depicts the intensity of the shocks and the number of observations in the regular-price and low-price conditions. *P* value is less than .05 for the shock intensities 27.5 V through 30.0 V, 35.0 V through 75.0 V, and 80.0 V.

ご清聴ありがとうございました。

ブリ街道とノーベル賞

