

ジェネリック医薬品の役割と現状



一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 評議員
沢井製薬株式会社 取締役常務執行役員研究開発本部長 薬剤師・薬学博士
横浜 重晴 氏

主催：山口県、山口県ジェネリック医薬品安心使用促進協議会
開催日：2014年3月1日(土)
開催場所：山口市 ニューメディアプラザ山口 多目的シアター

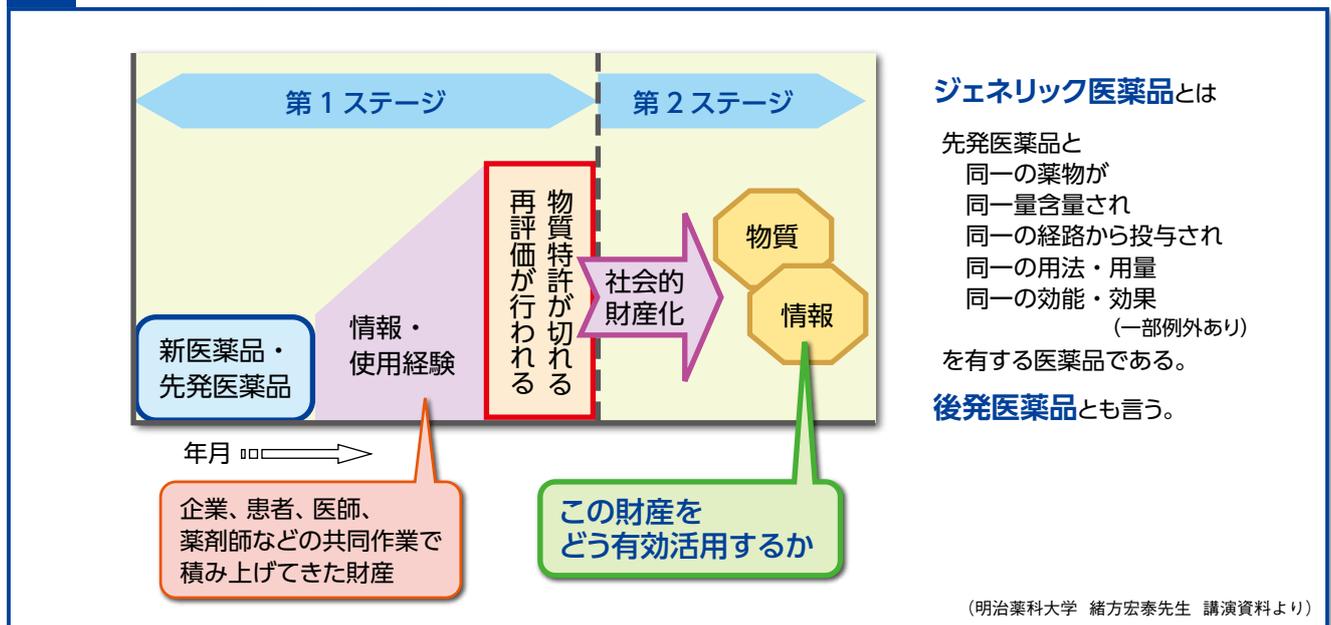
2014年3月1日に開催された山口県ジェネリック医薬品安心使用促進セミナーにおいて、一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団評議員(沢井製薬株式会社 取締役常務執行役員研究開発本部長)の横浜重晴氏は「ジェネリック医薬品の役割と現状」と題し、特別講演を行った。横浜氏は、①先発医薬品の効果や副作用などの情報は企業・患者さん・医師・薬剤師等の共同作業で積み上げた財産であり、その財産を有効活用するためにジェネリック医薬品がある、②他国に例をみない国民皆保険制度を維持する上でもジェネリック医薬品の使用などによるコスト削減は重要である、③市場にジェネリック医薬品が加わることで競争が起こり、服薬しやすく使いやすい薬剤が開発されている、とジェネリック医薬品活用の意義を強調した。

薬効や副作用の情報という財産を有効活用したジェネリック医薬品

ジェネリック医薬品とは、新薬(先発医薬品)の特許が切れ、有効性と安全性が確かめられた後に発売され、品質、安全性、効能・効果、用法・用量が同一(一部例外あり)で、治療学的同等性を有する医薬品である。

新薬の場合は莫大な開発費が費やされているが、その特許が切れた後に出てくるジェネリック医薬品は開発費が少なくすむため、安価で供給できるのが大きな特徴である。

図1 ジェネリック医薬品を考える視点



新薬が登場してから特許が切れるまで独占的に販売される約15年間の「第1ステージ」において、その薬効や副作用などの情報が収集されるが、それらの情報は決して新薬メーカーだけのものではなく、患者さん、医師、薬剤師等の共同作業で積み上げてき

た財産である。新薬の特許が切れた後の「第2ステージ」では、その財産をいかに有効活用するかが重要であり、ジェネリック医薬品はそのためにあるといえる(図1)。

ジェネリック医薬品は先発医薬品と同等以上の品質を追求

ジェネリック医薬品の開発フローは、沢井製薬の場合、図2のようになっている。まず、新薬の特許がいつ切れるかを調査し、品目を選定する。原薬は外部の製造業者から調達するが、その際、質の良い原薬を選ぶために、文献や特許調査のほか、原薬製造業者の規格試験方法等の文書入手し、検討する。次に、原薬の評価を行う(図3)。例えば確認試験、純度試験、水分含量、定量等は、日本薬局方の規格に適合

することは必須で、先発医薬品と同等以上の品質を追求している。その際、原薬のサンプルを輸入してチェックするだけでは品質を保証するのは難しいため、原薬製造業者への監査として、品質システムや製造プロセスの評価を行う。また、原薬製造業者の実地調査をする前に、GMP (Good Manufacturing Practice) システムの状況を確認するための質問表を送りその回答を得る等を行っている(表1)。

図2 ジェネリック医薬品の開発フロー



図3 原薬評価項目

評価項目	①純度試験	液体クロマトグラフィ (HPLC)、ガスクロマトグラフィ付質量分析 (GC-MS)、溶状、イオンクロマト、高周波誘導結合プラズマ発光分析 (ICP) 等
	②結晶形評価	粉末X線、熱分析、フーリエ変換型赤外分光 (FT-IR)、固体核磁気共鳴 (NMR)、顕微ラマン
	③構造確認	溶液 NMR、FT-IR
	④定量	乾燥減量、カールフィッシャー、HPLC、電位差滴定等
	⑤示性値	性状、旋光度、pH等

①先発医薬品と同等以上の品質を有するものを選定
②特許に抵触しない結晶形を選定

表1 品質システムの評価

● 原薬製造業者情報	● 会社情報、査察履歴、製造品目等
● 文書によるGMPシステムの状況確認	● GMP 事前質問表の依頼 ➔ GMP 関連書類、原材料受入れ、製造、試験、保管、出荷に関する質問 (103項目)
● GMP 実地調査	● 原材料倉庫、製品倉庫ツアー ● 製造エリア、試験室エリアツアー ● 関連資料チェック

続いて実地調査となるが、これは1回にとどまらず、原薬を評価する過程、承認申請をする直前、上市する前、それぞれにおいて実地調査を行う。このような監査を経て、原薬供給業者を最終的に決定する。

製剤の品質保証のためには、市場から先発製剤を入手し、その評価を行う。先発医薬品以上の品質を獲得する上で市場調査は欠かせない。こうして先発

製剤の情報を得た後、ジェネリック医薬品の製剤化を検討し、安定性試験、生物学的同等性試験等を経て、製造販売承認申請を行い、承認取得後に薬価基準収載、上市となる。

製造販売承認申請、市販後管理項目は**表2**のとおりで、今後は添付文書の内容も厚生労働省がチェックするようになる。

表2 ジェネリック医薬品の有効性・安全性・品質について

〈主要承認審査・市販後管理項目〉

	項目	日本		FDA
		ジェネリック医薬品	先発医薬品	
承認審査	規格値(不純物、含量など)	○	○	○
	安定性	○	○	○
	添加剤安全性	○	○	○
	生物学的同等性	○	○ (剤形追加)	○
	GMP適合性	○	○	○
	添付文書内容	—	—	○
市販後管理	副作用被害救済基金	○	○	—
	市販後調査	○	○	○
	品質再評価	○	○	—
	GMP適合性(査察)	○	○	○
	製品収去検査	○	○	○

〈ファモチジン日米局方規格〉

	日局 16 (2011年)	USP36 (2013年)	EP7.8 (2013年)
原薬中不純物	0.5%以下	1%以下	0.8%以下
錠剤中含量	94～106%	90～110%	未収載
注射剤中不純物	5%以下	5%以下	未収載

ジェネリック医薬品の品質等に関する承認基準は日米欧の3極でハーモナイズされつつあり、日本も厳しい基準で承認されている。

なお、原薬も別途マスターファイルによりその品質は厳しく審査され、承認される。

市場で競争が起こることにより使いやすい医薬品を追求

厚生労働省医政局経済課委託事業「平成24年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業一報告書一」(平成25年3月三菱UFJリサーチ&コンサルティング)では、「メーカーは価格だけではなく商品の魅力を高める努力が必要」とされている。例えば、患者さんの服用性を追求した飲みやすい製剤、運搬時の破損や医療従事者の暴露防止を目的とした割れにくい容器、調剤時の鑑別をするために表示を分かりやすくすること等、患者さんや医療従事者の立場に立った製品開発が求められており、メーカーとしても改善・改良を加え、付加価値のあるジェネリック医薬品の開発・上市を

目指している**(表3)**。

日本独特の飲みやすい製剤として口腔内崩壊錠(OD錠)があり、口腔内で溶ける際に苦味が出る場合もあり、特に小児においては味が問題となるため、我々はOD錠が口腔内で溶ける際に出る味や細粒を飲料や食品と混ぜあわせた場合の味を数値化できる味認識装置を用いて、苦味と酸味の変化の測定等も行っている**(図4)**。このように苦味・酸味が抑えられる飲料等を示すことが、服薬サポートの一助になるのではないかと考えている。

日本は国民皆保険になっており、このような素晴らしい医療制度のある国は世界でも極めて少ない。

この他に例をみない制度を維持するには財政面も重要で、ジェネリック医薬品を使用することで薬剤コストを削減し、医療費を抑制する意義は大きい。また、製剤の改良・改善の観点からも、ジェネリック医薬品が市場に参入することで競争が起き、結果単に低

薬価だけでなく、患者さんが飲みやすく、医療従事者においても使いやすく安全な製剤が開発される機会が増えたと考えている。こうしたジェネリック医薬品の今日の役割をご理解いただき、積極的に活用を考慮いただきたい。

表3 製剤工夫例(付加価値製剤例)

●服用しやすいように改良した例

カプセルの錠剤化	大きくて飲みづらいカプセル剤を錠剤に変更
錠剤の小型化	サイズが大きく飲みづらい錠剤を小型化
飲みやすい製剤	口腔内崩壊錠、ゼリー剤などに改良
味の改良	苦みをフィルムコーティングなどで軽減

●コ・メディカルの方々が処方・調剤しやすいように改良した例

錠剤分割性の改良	錠剤の割線を工夫して分割しやすいように改良
液注化	凍結乾燥注射剤、粉末注射剤を溶液注射にする
安定性の改善	湿度、温度、光などに対する安定性を改善

●医療過誤防止や安全性改善につながる例

容器改良	アンプルやバイアルを割れにくく、安全性を改善
キット製品	プレフィルドシリンジ、バッグ製剤など、そのまま投与できる製剤に改良
表示の明確化	PTPシートなどに製品名、規格や薬効を分かりやすく表示

図4 苦味・酸味の変化

セフカペンピボキシル小児用細粒10%「サイ」を飲料・食品に混ぜ合わせたときの苦味と酸味の変化

(味認識装置 TS-5000Zにて測定)

