

## 本日の内容

- 1. 医薬品開発(許認可)の仕組み
- 2.特許の仕組み(特に物質特許)



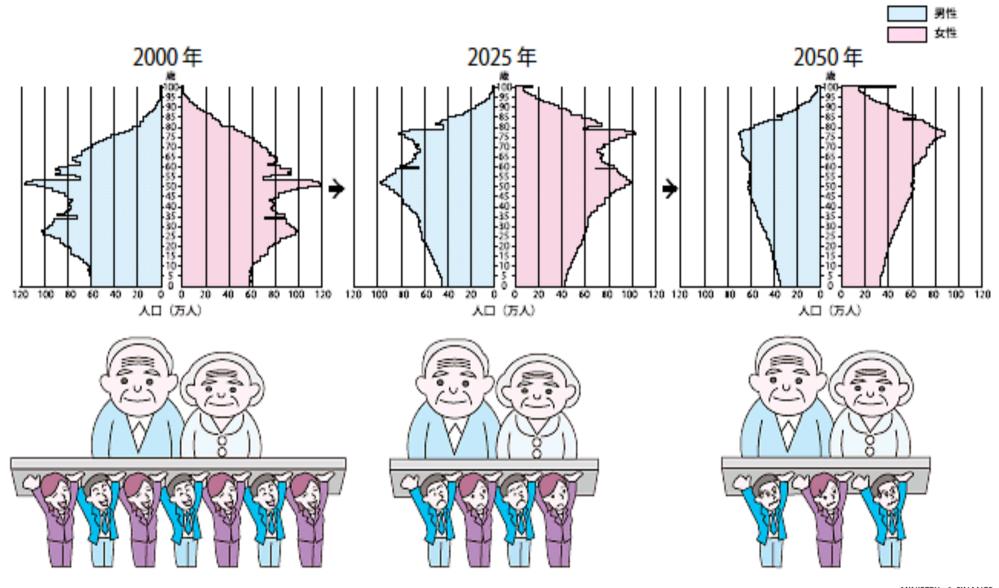
- 3. 製剤技術と生物学的同等性試験
- 4.くすりの成分についての科学



- 5.ジェネリック医薬品と先発医薬品の違い
- 6.薬局・薬剤師の話



### 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。



## 医薬品開発(許認可)の仕組み

### 医薬品の定義(薬事法2条)

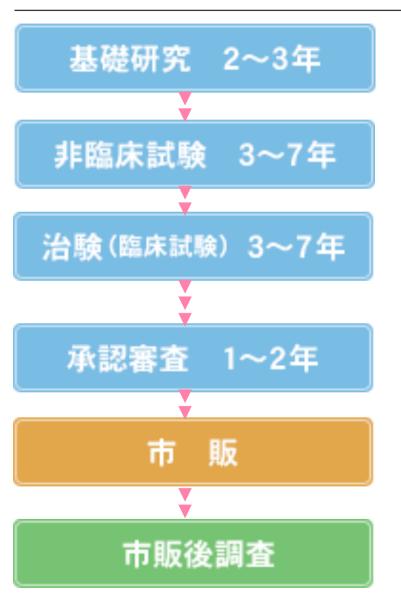
### 医薬品とは

- ① 日本薬局方に収められているもの
- ② 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされるものであって、機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品でないもの
- ③ 人又は動物の**身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的**とされるものであって、機械器具等でないもの



### 人類の健康福祉に役立つ為のもの

## 新薬開発の流れ



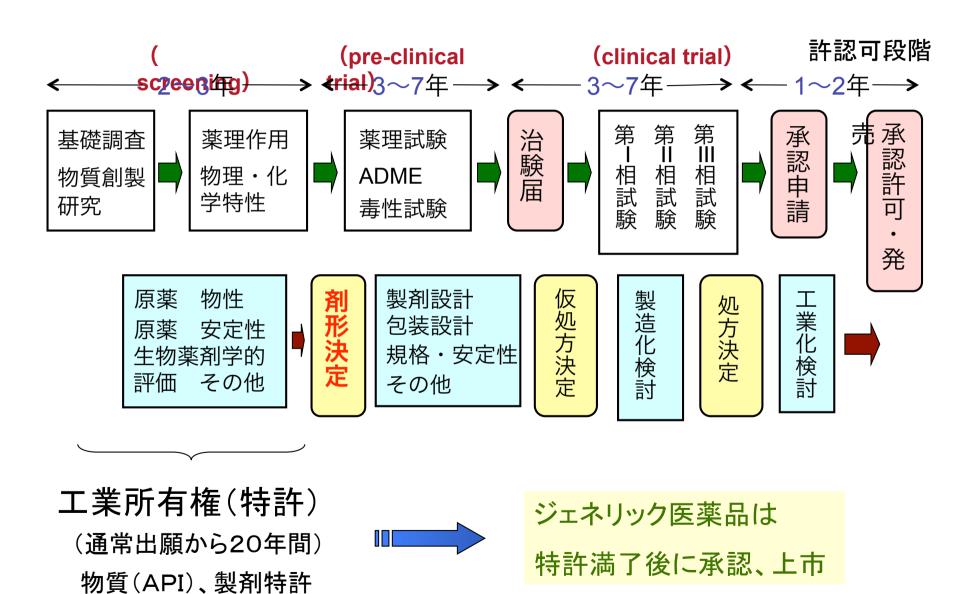
製薬会社などの研究室で、化学物質や微生物の中から「薬の候補」を検索します。

動物(ラット・マウス・ウサギ・イヌ・サルなど)を使って、薬効や安全性を確認します。

Phase I ~Ⅲの3段階のステップを踏んで、ヒトに投与しての薬効や安全性を慎重に確認します。

市販後も、多数の患者さんが 使用した時の安全性について 調査します。

### 新薬の開発プロセス



## ジェネリック品と先発品の開発経緯

	2~3年		3~5年		3 <b>~</b>	7年		1~2	年	4	4~10年	<u> </u>	5	官期	的	
新	創薬 スクリー <i>ニ</i> <u>ング</u>	=	前臨床試験			試験	ш)	承認查			審査(市臨床試		1	<b>手</b> 評	価	
薬	<b>4</b>	勿	治		治験		承認		承	畐	<b>刂作用・</b>	感菜	全症報	告(	PMS	()
開発	算 牛 言	質特許出-	<b>り</b>		相談		申請		認	発売			•	特許期		
特許		預				20,	25年	1.1						限		
後発			製法特製剤特 意匠登	許							2~3 後発品	•	1年 承認智		PM	15
品開発			登録商薬効特	標								承認申請		承認	発売	

### ①ー(3)ジェネリック医薬品の有効性と安全性 承認申請時に必要な資料

資料の種類	内容	新有効成 分含有 医薬品	新医療 用配合 剤	新投与 経路医 薬品	新効能 医薬品	新剤型 医薬品	新用量 医薬品	バイオ 後続品	剤型追加 に係る 医薬品	類似処方 医療用 配合剤	その他の医薬品(後発品)
イ 起源又は発見の経緯及											×
	2 外国における使用状										×
	3 特性及び他の医薬品 との比較検討等	•	•	•	•	•	•	•	•	•	×
ロ 製造方法並びに規格及	1 構造決定及び物理化	•	×	×	×	×	×		×	×	×
	学的性質等 2 製造方法				V		v				^
4'7	2 製造力法 3 規格及び試験方法				×		×				Δ
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験										<u> </u>
	1 長期保存試験 2 苛酷試験				×		×	•	$\triangle$		×
	3 加速試験				×		×	Δ			×
						• v				^	· ·
	□ 別刀を表刊ける試験 2 副次的薬理・安全性		•	$\triangle$	• ×	×	×	×	×	Δ	×
	之 副次的条理 安主任 薬理		Δ	Δ	×	*	^	×		Δ	×
	3 その他の薬理	Δ	Δ	Δ	×	×	×	×	×	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排	1 吸収		•	•	Δ	•	•	Δ	×	×	×
泄に関する資料	2 分布				Δ			Δ	×	×	×
	3 代謝				Δ			Δ	×	×	×
	4 排泄		•		Δ		•	Δ	×	×	×
	5 生物学的同等性	×	×	×	×	×	×	×	•	×	
	ただし血管内投与は免除										
	6 その他の薬物動態	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	×	×	×
	1 単回投与毒性		•		×	×	×	Δ	×	•	×
	2 反復投与毒性			•	×	×	×	•	×	Δ	×
	3 遺伝毒性	•	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	4 がん原性	Δ	×	Δ	×	×	×	×	×	×	×
	5 生殖発生毒性		×		×	×	×	×	×	×	×
	6 局所刺激性	$\triangle$	Δ	$\triangle$	×	×	×	$\triangle$	×	Δ	×
	7 その他の毒性	Δ	×	Δ	×	×	×	Δ	×	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	•	•	•	•	•		•	×	•	×

(H11.4.8 厚生労働省 医薬発481、H21.3.4 厚生労働省 薬食審査発第0304007)

## 特許の仕組み(特に物質特許)

## 特許つて何?

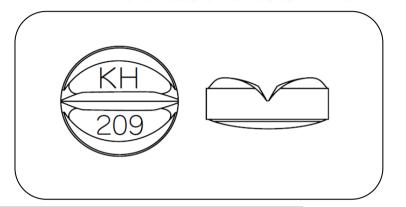
- ・知的所有権、独占的に利潤を得ることが出来る。
- ・ただし、一定の期限が設けられている。
- ・特許期間が過ぎれば、誰でも使える公知の知識。



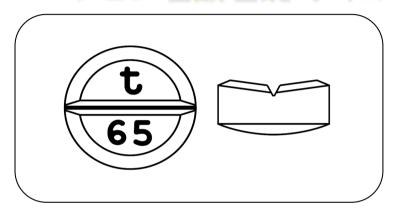
※原則20年間。ただし、医薬品の物質特許は、開発期間が長いことから5年延長が認められている。

# 特許に守られた医薬品

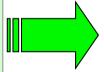
### コニール錠(協和発酵工業)



ベニジピン塩酸塩錠「タイヨー」

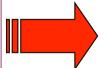


意匠登録1040188 形に関する意匠



形が異なる

特許3053861号 塩酸ベニジピンの製法特許



別の方法で製造したベニジピンを使用

特願2005-505044号 ベニジピンの粒子の大きさと 特定の添加剤を使用することが特徴の特許出願

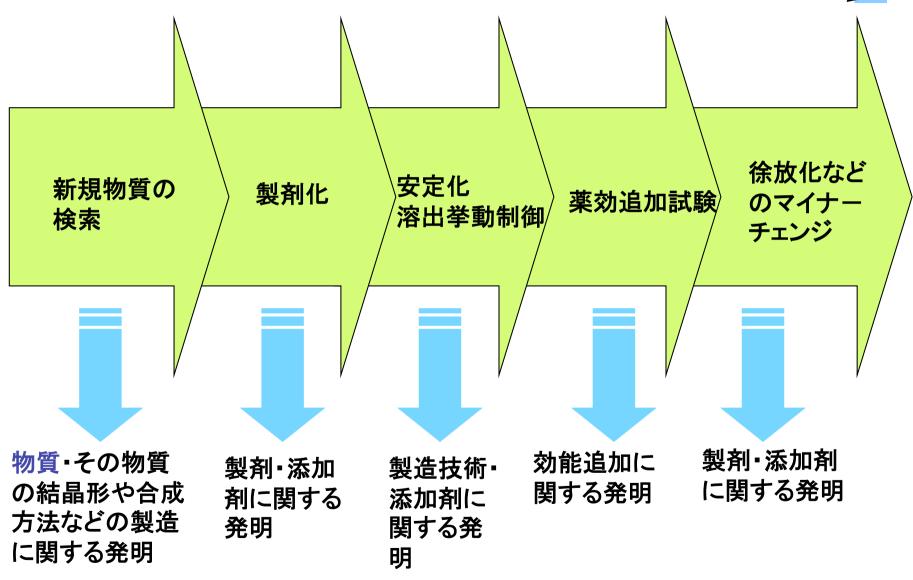


この発明は特許が出願される前に、既に 世の中に知られているので、特許自体に 問題があります。

→ルール違反で特許は成立しません。

## 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

## クラリスロマイシン錠「タイヨー」

クラリシッド錠(アボット=大日本住友) クラリスロマイシン錠「タイヨー」 クラリス錠(大正製薬=大正富山)

(当社製剤)





クラリスロマイシン

クラリスロマイシン

### 原体であるクラリスロマイシンの製造方法

クラリスロマイシンの 中間体の原料①

> 特許2526951号 特許2751385号 中間体の製造特許

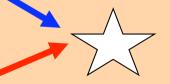
別の経路で製造

特許2027496号 特許2782793号 中間体に関する特許

別の経路で製造

中間体① 特許2018089号 原体の製造の特許

先発の製造方法



クラリスロマイシン原体

自社の製造方法

別の中間体を 利用

クラリスロマイシンの 中間体の原料②

クラリスロマイシン 中間体②

## 製剤技術と生物学的同等性試験

## なぜ、製剤設計が重要か!

◎ 投与剤型

(化合物そのままでは服用し難い)

◎ 医薬品の安定性確保

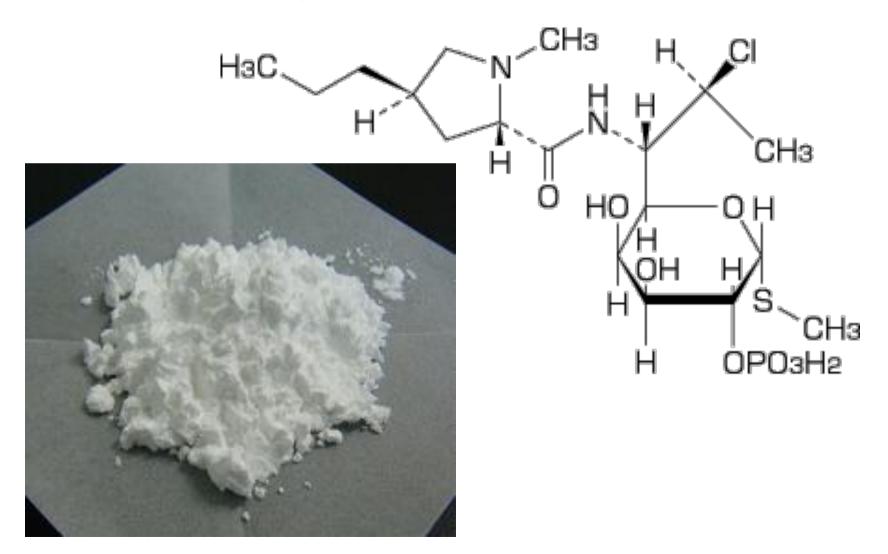
(製造してから流通、患者さんが使用するまでを保証)

◎ 有効性の発現

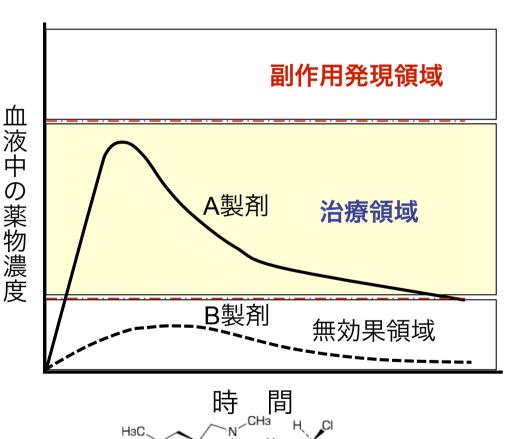
(製剤設計の良し悪しで、血中濃度に差異が生ずる)

## 化学造式は同じもの

クリンダマイシンリン酸エステル

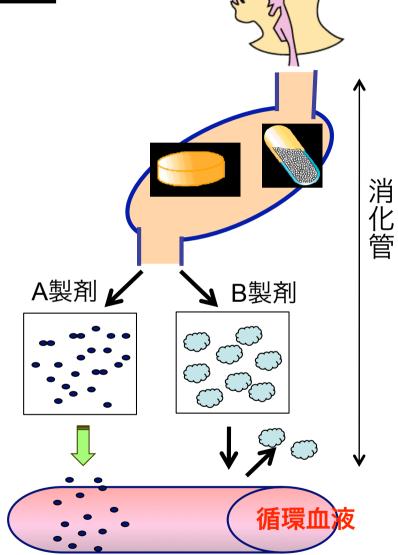


### 経口剤の溶解と吸収



H H O

> . ОРОзН2



## 生物学的同等性試験

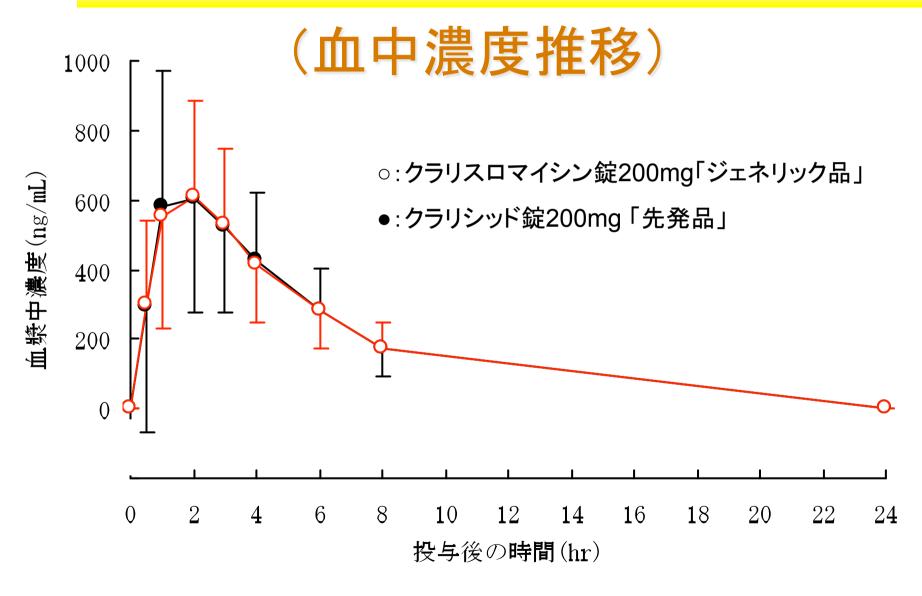


図1 平均血漿中濃度推移(n=30、平均土標準偏差)

## 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」



### 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

明治薬科大学教授 緒方宏泰先生ら

#### 生物学的同等性試験

#### 3. 目次

1.	標度ページ	
2.	標題ページ	
3.	目次	1
4.	略号及び用語の定義一覧	3
5. 5.1.	倫理 	5
5.1. 5.2.	行款者至安員安(KB) 分數者在公司	5
5.3.		,5
6.	<b>治験</b> 実施体制	7
7.	緒言	10
8.	治験の目的	10
9.	治験の計画	10
9.1. 9.2.	治験の全般的デザイン及び計画	10
9.2. 9.3.	対限集の選択を含む信頼アサインについての考察	11
9.3.	1 组入入扎港港	12
9.3.	2. 除外基準	13
9.3.	3. 治験又は評価の打ち切り	13
9.4.	治験方法	L4
9.4.	1. 冶胶方法	14
9.4.	4. (ロ研究V/미尺:	14
9.4.	3. 破場ではいられる用書の漢板	15
9.4.	5. 各被験者の用量の選択及び投与時期	16
9.4.	.6. 盲検化	16
9.4.	16	16
9,4.	の 10次月伝V/選す	16
9.5.	1. 薬物動態及び安全性の評価項目及びフローチャート	
9.5.	2. 測定項目の適切性	23
9.5.	3. 生物学的同等性の評価	23
9.5.	4. 薬物濃度の測定	23
9.6.	アータの品質保証	24
9.7. 9.7.	1 名を単十 功 アド島又土庁 乗上で成	27
9.7	1. 秋.市区 (2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	27
9.7.	3. 被験者数の決定	28
9.8.	治験の実施又は計画された解析に関する変更	28
10.	治験対象被験者	32
10.	1. 被验者の内积	32
10.3	2. 台級 実施計画 筆からの逸紀	33
11.	エ 物子の川の寺(エグ8計画	34
11.3	1. 被教者の内駅	3.4
11.3	3. 治験の遵守状況の測定	34
11.4	4. 生物学的同等性に関する成績	34
11.4	4.1. 水なし投与試験	34
11.	4.2. 水あり投与配験。 	36
11.3	<ol> <li>生物手助口等性の指摘</li> <li>安全体の設施</li> </ol>	38
	4.1、水ルビタ・取収 4.2、水か月ダキ取験 5.生物学的同等性の結論 安全性の評価	
	to can't do	20
2.2.	日 古 字 参 の 簡潔な 要約	39
2.2	2. 有害事象の表示	40
2.2.	有害事業 1 有害事業の務潔な契約 2 有害事業の表示 3 有害事象の分析 4 被験者ごとの有害事象一覧表 死亡、その他の重潔と有害事象しび他の重要な有害事象	42
2.3.	死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	4
2.3.	<ol> <li>死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表。</li> <li>死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述。</li> <li>死亡、その他の重視な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察。</li> </ol>	4
2.3	3. 死亡、その他の重魔な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察	4
2.4.	・ 臨床検査値の評価	4
2.4	1. 放映市 この圏イの脇床快変共和国の一覧表 - 2. 各路床検査項目の評価	4
2.5	. バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	4
2.5		
	.1. 放映省ことの個々の身体的所見及い生理字的模量異常値の一覧表	4:
2.6	.1. 彼歌省こどの個々の男体町所見及い至地字的保養異常順の一覧鉄 .2. 身体的所見及び各生理学的検査項目の評価 . 安全性の結論	4
2.6	3. 死亡、その他の重篤化有害事象及び他の重要化有害事象の分析及び考察 臨床檢查値の評価 1. 被務者ごとの個々の臨床検查異常値の一覧表 2. 各臨床檢查項目の評価 、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 1. 被験者ごとの個々の身体的所見及び安全性の関連する他の観察項目 2. 身体的所見及び各生理学的検查項目の評価 ・安全性の耐熱 考報と金級的結論 考報と金級的結論	4 4
14. 14.1	っ 泉に主成り48日 本文中には含めないが、引用する表,図及びグラフ 人口統計学的データ	4
14.1 14.2 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3	予報と思いさらいが、5月用する表、図及びグラフ 人 口 和計学的データ 人 生物学的同等性データ 1 水なし投与記錄 2 水あり投与記錄 2 京会性データ 1. 有審事象の表示 2 死亡、その他の重傷な有害事象及び他の重要な有害事象の一賢表 3. 死亡、その他の重傷な有害事象及び他の申に重要な有害事象の必述 4. 被膝者ごとの個々の確腐疾有害事象及び他の中に重要な有害事象の必述 5. 被膝者ごとの個々の生理学的検室異常値の一賢表 5. 接膝者ごとの個々の生理学的検室異常値の一賢表	4
14.1 14.2 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3	予報と思いさらいが、5月用する表、図及びグラフ 人 口 和計学的データ 人 生物学的同等性データ 1 水なし投与記錄 2 水あり投与記錄 2 京会性データ 1. 有審事象の表示 2 死亡、その他の重傷な有害事象及び他の重要な有害事象の一賢表 3. 死亡、その他の重傷な有害事象及び他の申に重要な有害事象の必述 4. 被膝者ごとの個々の確腐疾有害事象及び他の中に重要な有害事象の必述 5. 被膝者ごとの個々の生理学的検室異常値の一賢表 5. 接膝者ごとの個々の生理学的検室異常値の一賢表	4
14.1 14.2 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14.1 14.2 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14.1. 14.2. 14.2. 14.2. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3.	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14.1. 14.2. 14.2. 14.2. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3.	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14.1. 14.2. 14.2. 14.2. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3.	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14.1. 14.2. 14.2. 14.2. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3. 14.3.	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、5月用する表、図及びグラフ、人口部計学的データ、生物学的同等性データ。 生物学的同等性データ。 1、水なし投与試験。 2、水あり投与試験。 2、安全性データ。 1. 有害事象の表示。 2. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の重要が有害事象の一覧表。 3. 死亡、その他の重濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の設立。 4. 被験者ごとの間々の臨濁が有害事象及び他の利に重要が有害事象の叙述。 4. 被験者ごとの間々の臨凍役委員等値の一覧表。 5月月文献の一覧表。 5月月文献の一覧表。 1月日文献の一覧表。 1月日文献の「覧談」 16時、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、1日、	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、51用する表、図及びグラフ・人口 統計学的で一夕 (生物学的同等性学のデータ (生物学的同等性学ーク (生物学的同等性学ーク (生物学的同等性学ーク (生物学的同等性学) (大定人学が験 (生物学の) (大定人学の) (大定人	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、5月用する妻、図及びグラフ、人口結計学的データ 生物学的同等性データ ・ 水心上分手診験 ・ 安全性データ ・ 水心上分手診験 ・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、51用する表、図及びグラフ、人口結計学的データ 、生物学的同等性データ ・生物学的同等性データ ・生物学的同等性データ ・大なし投与試験 ・安全性プータ ・大なし投与試験 ・安全性プータ ・ 大なし投与試験 ・ 大なしたの世界を表して他の重要な合き事業の一覧表 ・ 被教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 接教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 接教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の追踪を検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の追踪を検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の追踪を持ちての受表 ・ 1 おり、1 に に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14. 14.1 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3 14.3 16.1	本文中には含めないが、51用する表、図及びグラフ、人口結計学的データ 、生物学的同等性データ ・生物学的同等性データ ・生物学的同等性データ ・大なし投与試験 ・安全性プータ ・大なし投与試験 ・安全性プータ ・ 大なし投与試験 ・ 大なしたの世界を表して他の重要な合き事業の一覧表 ・ 被教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 接教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 接教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の追踪を検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の追踪を検査異常値の一覧表 ・ 5 接教者ごとの個々の追踪を持ちての受表 ・ 1 おり、1 に に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1 に 1	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9
14.1 14.2 14.2 14.2 14.3 14.3 14.3 14.3	本文中には含めないが、5月用する妻、図及びグラフ、人口結計学的データ 生物学的同等性データ ・ 水心上分手診験 ・ 安全性データ ・ 水心上分手診験 ・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力・ 大力	41 42 51 51 9 9 9 9 9 9 9

### **Guidance for Industry**

Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System

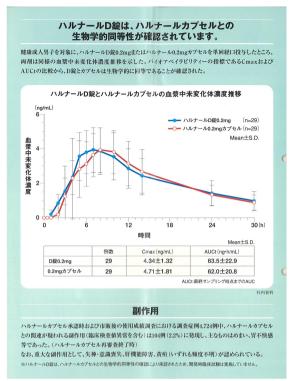
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 2000 BP

Documents and Settings\STAUFFERP\Desktop\3618FNL.DOC

#### TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION	1
П.	THE BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM	1
A. B. C.	PERMEABILITY	2
ш.	METHODOLOGY FOR CLASSIFYING A DRUG SUBSTANCE AND FOR DETERMINING THE DISSOLUTION CHARACTERISTICS OF A DRUG PRODUCT.	3
	DETERMINING DRUG SUBSTANCE PERMEABILITY CLASS	4 4 7
IV.	ADDITIONAL CONSIDERATIONS FOR REQUESTING A BIOWAIVER	
A B. C.	PRODRUGS	9 9 9
v.	REGULATORY APPLICATIONS OF THE BCS	9
A B C	ANDAS	10
VI.	DATA TO SUPPORT A REQUEST FOR BIOWAIVERS	
A B C D	DATA SUPPORTING HIGH PERMEABILITY DATA SUPPORTING RAPID AND SIMILAR DISSOLUTION	12 12
AT	FACHMENT A	13





<b>聚品</b> 名	ハルナールカフセル0.2mg	ハル
成分•分量	塩酸タムスロ	ラン…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	リル硫酸ナト セタノール、 リル酸メチル

N | + | | + ¬ + | | 0 0 m m

生 ロ 夕

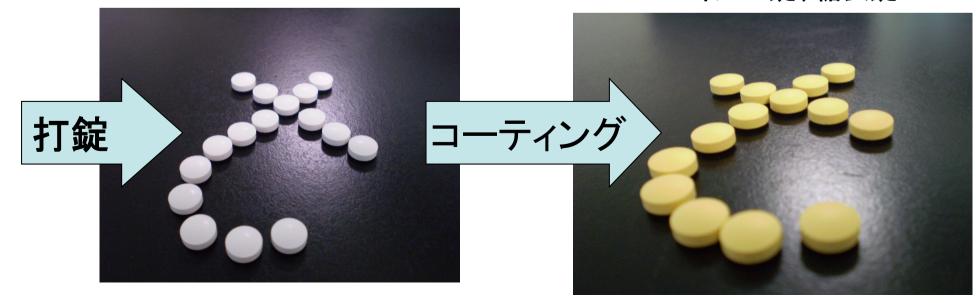
結晶セルロース(粒)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、Dーマンニトール、乳糖、アメ粉、ステアリン酸カルシウム

ハルナールD錠0.2mg

## 【製剤化工程の一例】



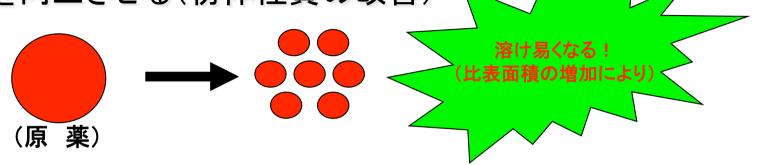
フィルム錠、糖衣錠



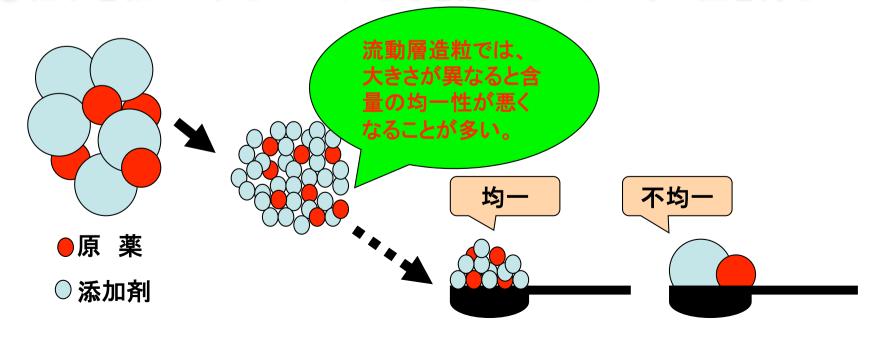
### 工程の説明

### 【粉砕】→【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)



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



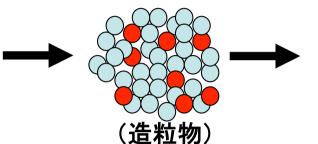
## 【製剤化の流れ-固形製剤の場合-】

混合→造粒→乾燥→整粒 →混合→打錠→フィルム錠



+







(錠剤)

純度 融点 性状 溶出性 均一性 (含量) 安定性 吸湿性

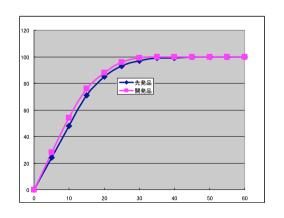
粒子形状 粒度 比表面積 結晶多形 結晶化度 粘性 密度•強度

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

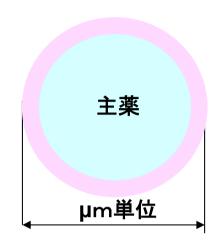
硬度 厚さ 崩壊 溶出性 含量 安定性 など

先発品と溶出を を合わせる



## 造粒









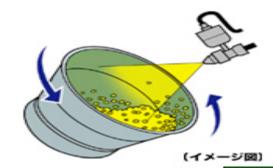
改良型ワースター

### 工程の説明

- 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。

### 錠剤をつくる-コーティング

**→【コーティング】** 







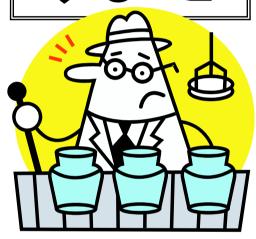
#### 制御パラメーター

- ・液滴の大きさ
- ■距離※
- ・乾燥空気の量
- ・温度

※: スプレーガンから錠剤表面までの距離

### 同じ品質の医薬品をつくると言うことは

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工業的製造方法(処方)を研究し決めること



特にジェネリック医薬品の場合は、 種々の製剤関連の特許をくぐり抜け、 先発医薬品と有効性・安全性が 同レベルの医薬品を製造する。

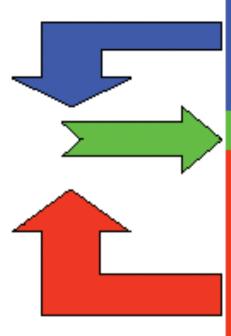


先発製剤が発売されて、10年以上経過してから後発品が発売される。製剤技術の進歩により、後発品の方が製剤的に優れている場合も多い。

- ・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



## くすりの成り立ちの科学



- 5 生物学的同等性
- 1 長期保存試験
- 3 加速試験
- 3 規格及び試験方法

#### 臨床試験成績

- 1 単回投与毒性
- 2.反復投与毒性
- 3 生殖発生毒性
- 4 変異原性
- 5 がん原性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 1 効力を裹付ける試験
- 2 一般藥理
- 1 吸収
- 2分布
- 3 代謝
- 4排泄
- 2 苛酷試験
- 1 起源又は発見の経緯
- 2 外国における使用状況
- 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
- 1 構造決定
- 2物理的化学的性質等

製剤化した医 薬品の有効 性・安全性

医薬品の有効 性・安全性

原薬固有の有 効性・安全性

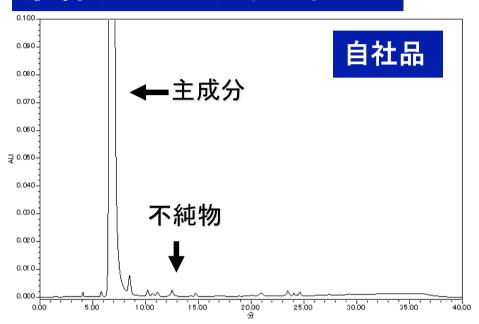
# 後発品の原体

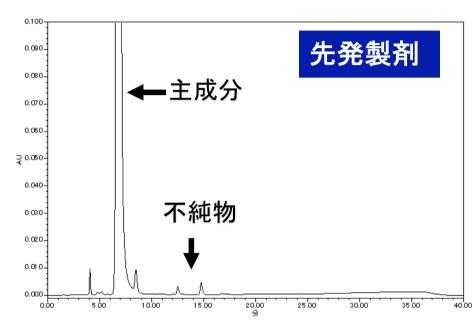
日局又は局外規の公定書に収載された以外の原体は、先発原体と同等又はそれ以上として厚生労働省で審査され、規格及び試験方法が規定されて承認が与えられる。



## 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≠ (100mL シリンジ)₽	試験規格	含有率(%)→	判定₽	
総類縁物質の量↩	0.25%以下↩	0.194₽	適合↩	
個々の類縁物質の量↩	0.1%以下₽	全て 0.1%以下↩	適合↩	
イオパミロン 300 シリンジ (100mL)₽	試験規格↩	含有率(%)₽	判定₽	
総類縁物質の量↩	0.25%以下↩	0.205₽	適合₽	
個々の類縁物質の量↩	0.1%以下₽	全て 0.1%以下↩	適合↩	

# 純度試験は

- <試験項目例>
- ・液体クロマトグラフ法(類縁物質を測定)
- ・薄層クロマトグラフ法(類縁物質を測定)
- •重金属
- ・ヒ素試験



様々な試験を行い、 純度に問題ないことを確認

## 【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。

### 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)

# 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㈱

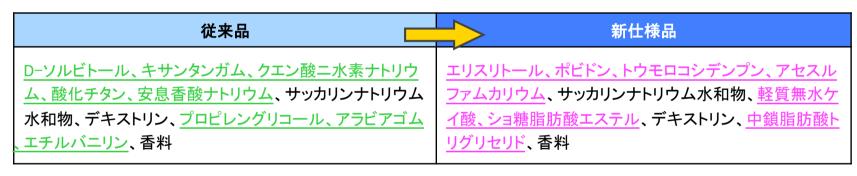
副会長会社 旭化成ケミカルズ(株)、(株)ツムラ、三栄源エフエフアイ(株)、日本カラコン(株)

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。



●: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っています。

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。

# ジェネリック医薬品との違いについて 科学的検証

### 生物学的同等性試験

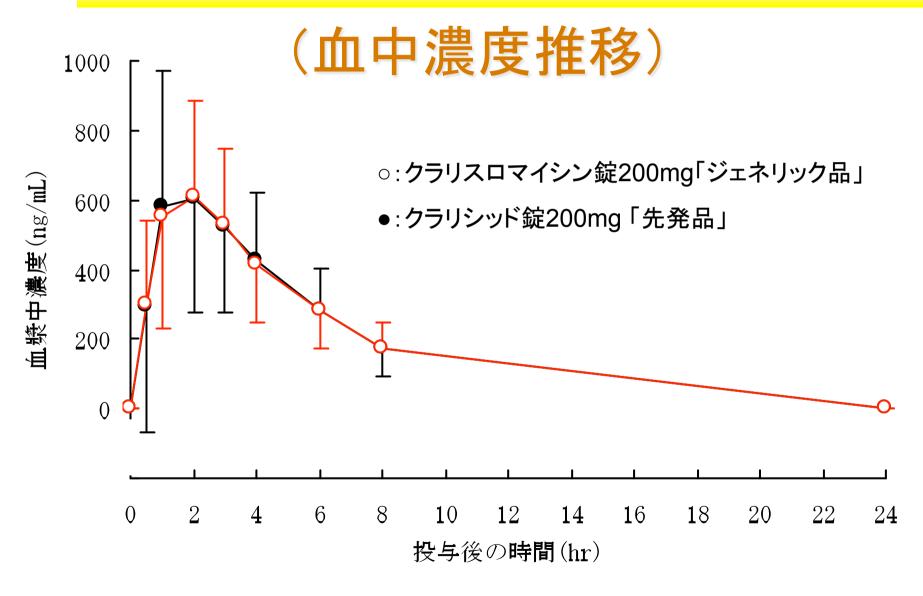


図1 平均血漿中濃度推移(n=30、平均土標準偏差)

### 各被験者の個別データ

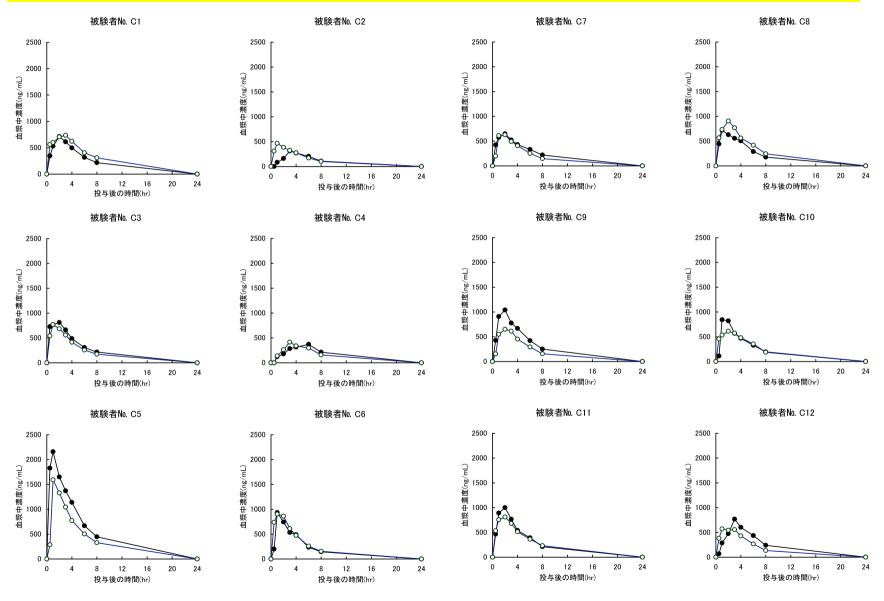


図2-1 各被験者の血漿中濃度推移

### 各被験者の個別データ

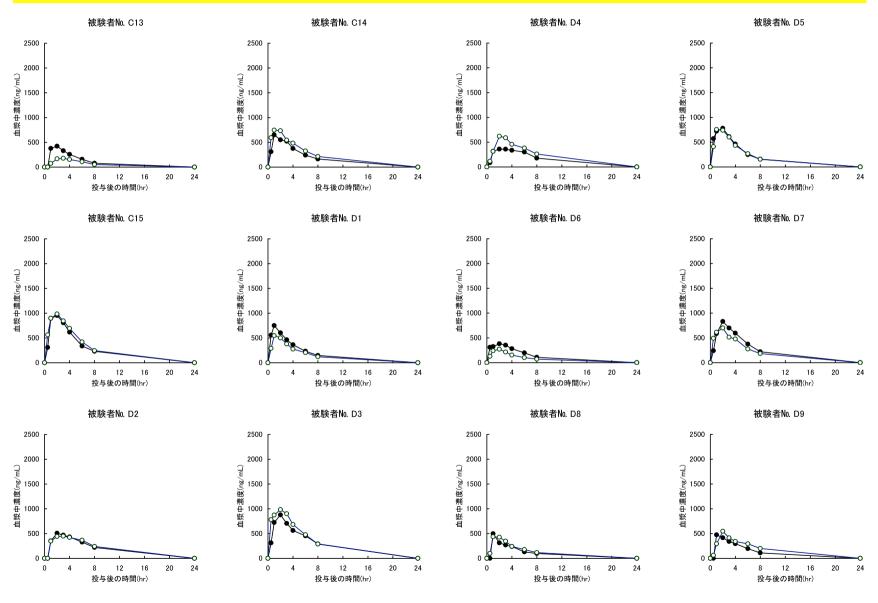


図2-2 各被験者の血漿中濃度推移

### 各被験者の個別データ

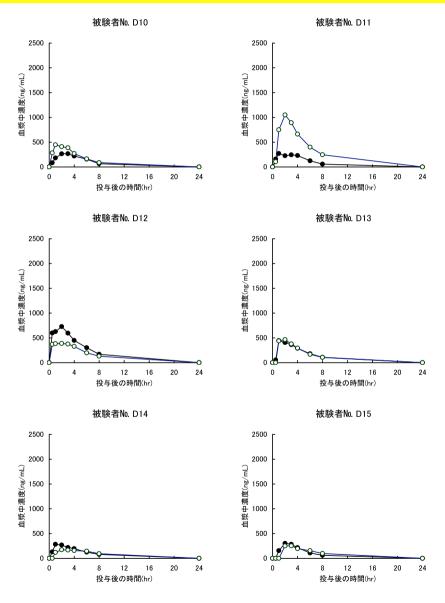
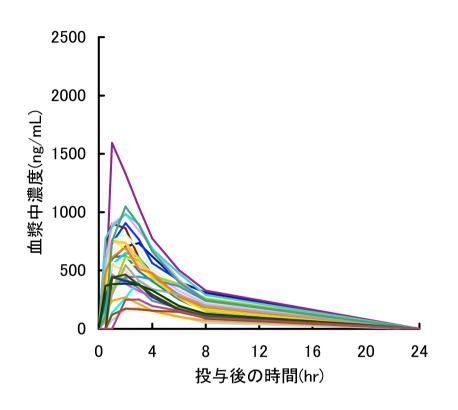


図2-3 各被験者の血漿中濃度推移

### 各製剤の個別データ



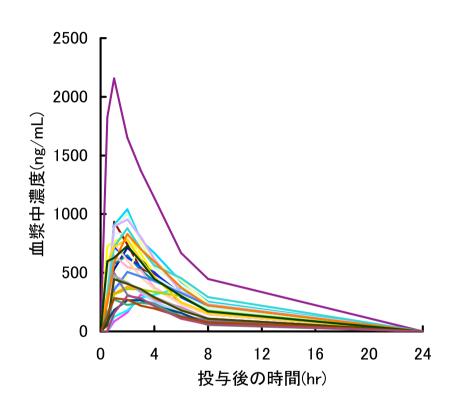


図3-1 クラリスロマイシン錠200mg「タイヨー」

図3-2 クラリシッド錠200mg

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

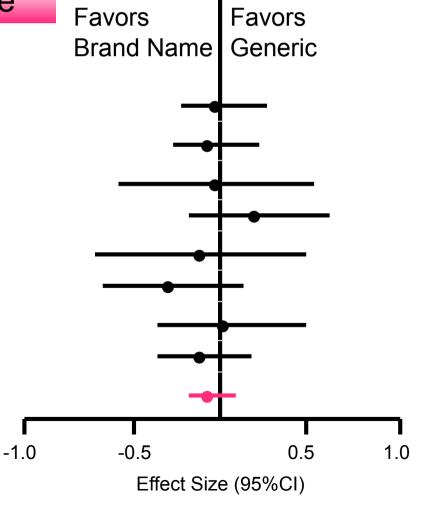
~ A Systematic Review and Meta-analysis~

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一遮断薬	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一遮断薬	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。

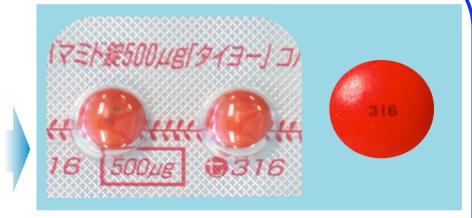


### 題智さんへのお知ら世

く今までのお薬>

<これからのお薬>





「カロマイド錠500μg」から「コバマミド錠500μg」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。



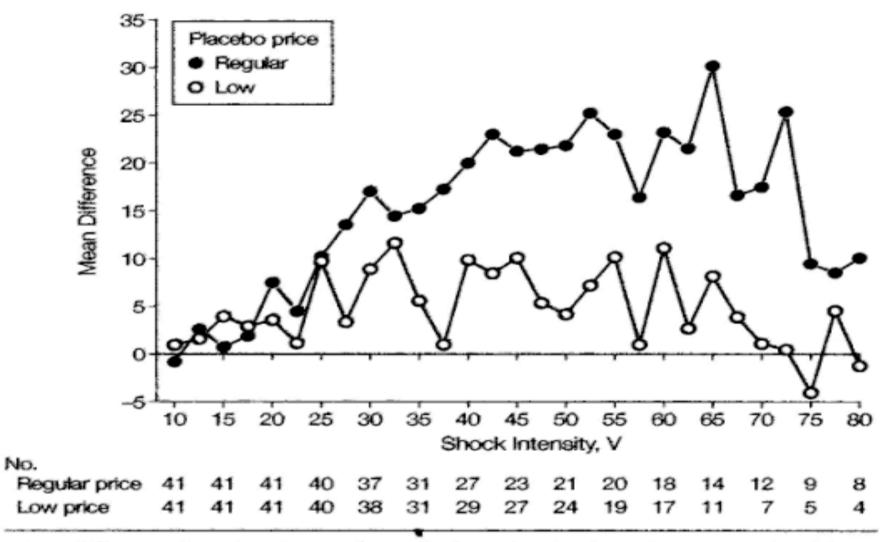
先発の発売中止により「コバマミド錠500µg」への変更が生じた。

### ○色、形状、味、臭い

○容器・包装

などの違いもある。

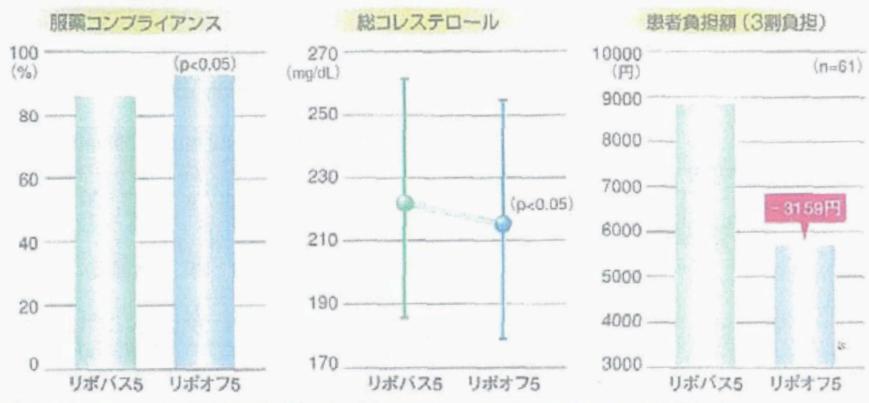
Figure. Pain Ratings by Voltage Intensity



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.

### 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)

仙台逓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%)

### 薬局・薬剤師の話

### 処方箋の再変更

公費	負担者番号				保険者番号		
	負担医療 と給者番号				被保険者証・被保険 者手帳の記号・番号		
	氏名				保険医療機関の 所在地及び名称		
患	生年月日	明 大 年 平	月日	男・女	電話番号		
者	区分	被保険者	被抄	<b>美養者</b>	保険医氏名		( <del>P</del> )
交	付年月日	平成 4	F 月	Ħ	処方せんの 使 用 期 間	平成 年 月 日	特に影戦のある場合 を除き、交付の日を含 めて4日以内に保険薬 周に提出すること。
ЬП.							
	V					~	
方							
備							
備考					後発医	薬品への変更可	
					後発医	G. A. S.	
考	利済年月日	平成	年月			G. A. S.	

#### 後発医薬品への変更可

保険医署名



後発医薬品への変更不可の場合、以下に署名

保険医署名

(別紙2)処方医が、処方せんに記載した一部の医薬品について、後発医薬品等への変更に差し支えがあると判断した場合の記載例



#### <解説>

1) A錠(先発医薬品)については、患者の選択に基づき、薬局において後発医薬品に変更 可能

り起。 歴史 中韓(生衆医薬甲)については、英具において終発医薬甲に赤面オスニレけでも 医師が先発品名を記載しても署名欄にサインがなければ切替

薬剤師が患者さんに ジェネリック薬を説明



処方箋の切替は、旧 のものもあり暫くは混 在が懸念される



### アメリカの薬局店頭

