

# ジェネリック医薬品の品質確保 の取り組み

中央社会保険医療協議会 薬価専門部会

2013年6月12日

参考人 岩佐 孝

# 医療用後発医薬品の薬事審査

## ○承認の可否の妥当性を判断する総合的な審査

- **規格及び試験方法** → **有効成分の含量、不純物等の先発品との同等性**
  - 3ロット3回の繰り返し測定の実測値
  - 試験方法のバリデーション結果
- **安定性** → **安定性の先発品との同等性**
  - 3ロットについて、40°C (±1°C)、75%RH (±5°C)、6ヶ月以上
- **生物学的同等性** → **治療学的な先発品との同等性**
  - 健康成人に後発医薬品と先発医薬品とを交互に投与し、その血中濃度を比較

## ○適合性調査

- 添付資料が信頼性の基準に沿って作成されていることを確認する調査
- 製造管理・品質管理の基準に沿って製造されていることを確認する調査

# 製剤の規格試験方法の主要項目

以下の項目については、原則、先発品と同じ項目を設定。

項目	適用
名称(販売名)	○
含量規格(有効成分の含量幅)	○
性状(色・形状等の外観)	○
確認試験(有効成分の特性に基づいて確認するための試験)	○
示性値(注射薬のpH、浸透圧等)	△
純度試験((混在する可能性のある重金属、分解生成物等)	△
水分含量	△
製剤試験(日本薬局方に準じて行われる製剤均一性、溶解性等)	○
特殊試験(消化酵素の消化力試験等特性に応じ設定)	△
定量法	○

注)○は原則として設定が必要、△は必要に応じて設定

# 安定性試験

安定性試験は流通期間中の品質の安定性を確認  
あるいは推定するために行う試験

ジェネリック医薬品の場合、主として下記の2種類の試験を行い、安定性を担保している。

1. **加速試験**:一定の流通期間中の品質の安定性を短期間で推定するために実施する。

通常は6ヶ月の試験成績から3年間の安定性が推測できる。

- ・保存条件 40°C(±1°C)、75%RH(±5%)
- ・試験期間 6カ月間以上

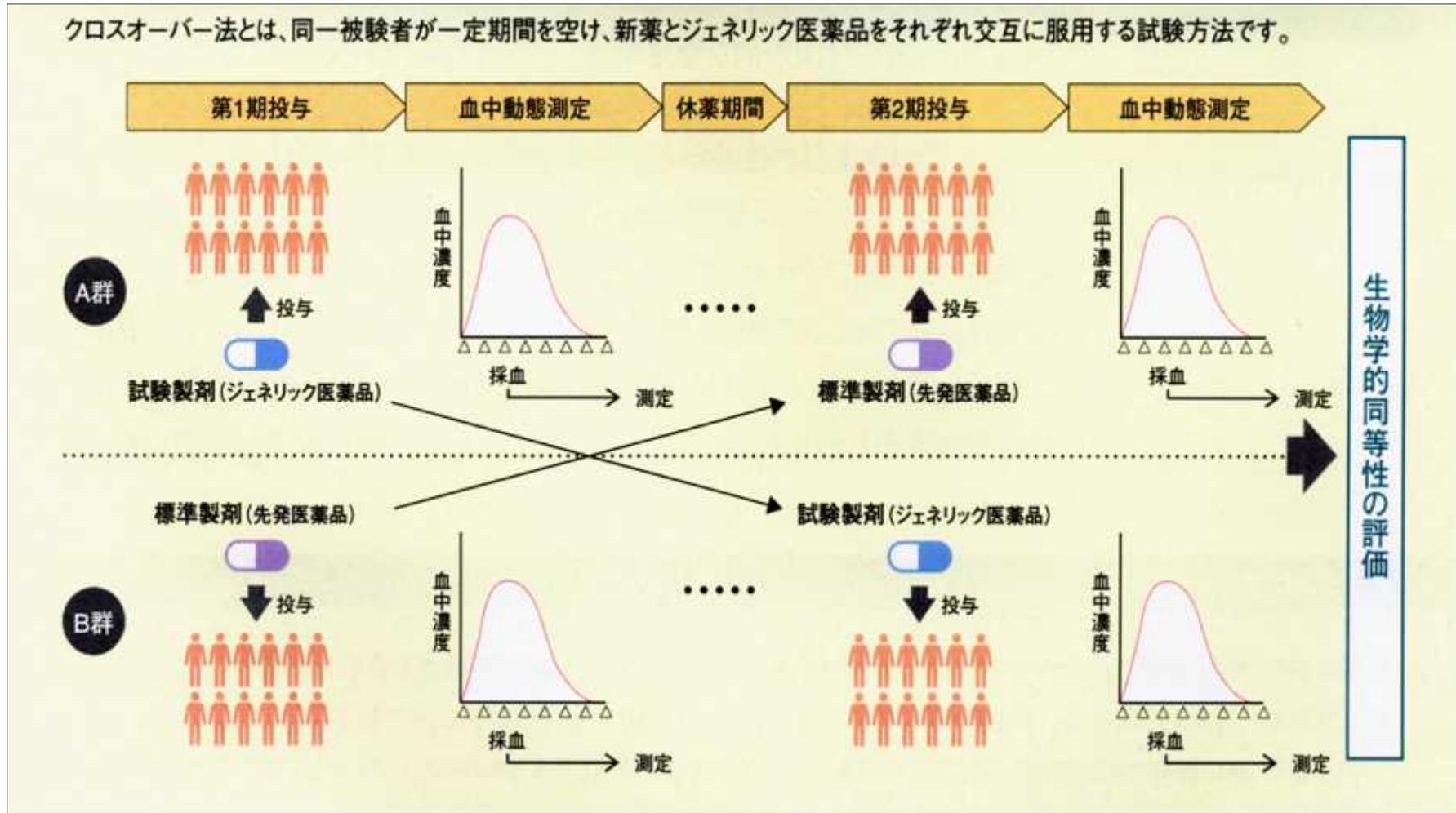
2. **長期保存試験**:一定の流通期間中の品質の安定性を確認するために実施する。  
加速試験で3年間の安定性を推定出来ない場合は長期保存試験成績が必要

- ・保存条件 25°C(±2°C)
- ・試験期間 3年以上

その他、製品によっては「流通期間中に起こりうる極端な条件下における品質の変化を予知するため」の苛酷試験や包装形態の違いによる安定性の確認等のために行なう相対比較試験を行っている。

# 生物学的同等性試験の概念図

クロスオーバー法とは、同一被験者が一定期間を空け、新薬とジェネリック医薬品をそれぞれ交互に服用する試験方法です。



ジェネリック医薬品(試験製剤)と新薬(標準製剤)を用いて、原則としてクロスオーバー法で、通常、12~24名の健康成人志願者を対象に臨床常用量を投与し、7時点以上で血液を採取し、その薬物(有効成分)の血中濃度の時間推移を測定する。

# 生物学的同等性試験データ

## 被験者ごとのデータの実例(アムロジピン5mg錠)

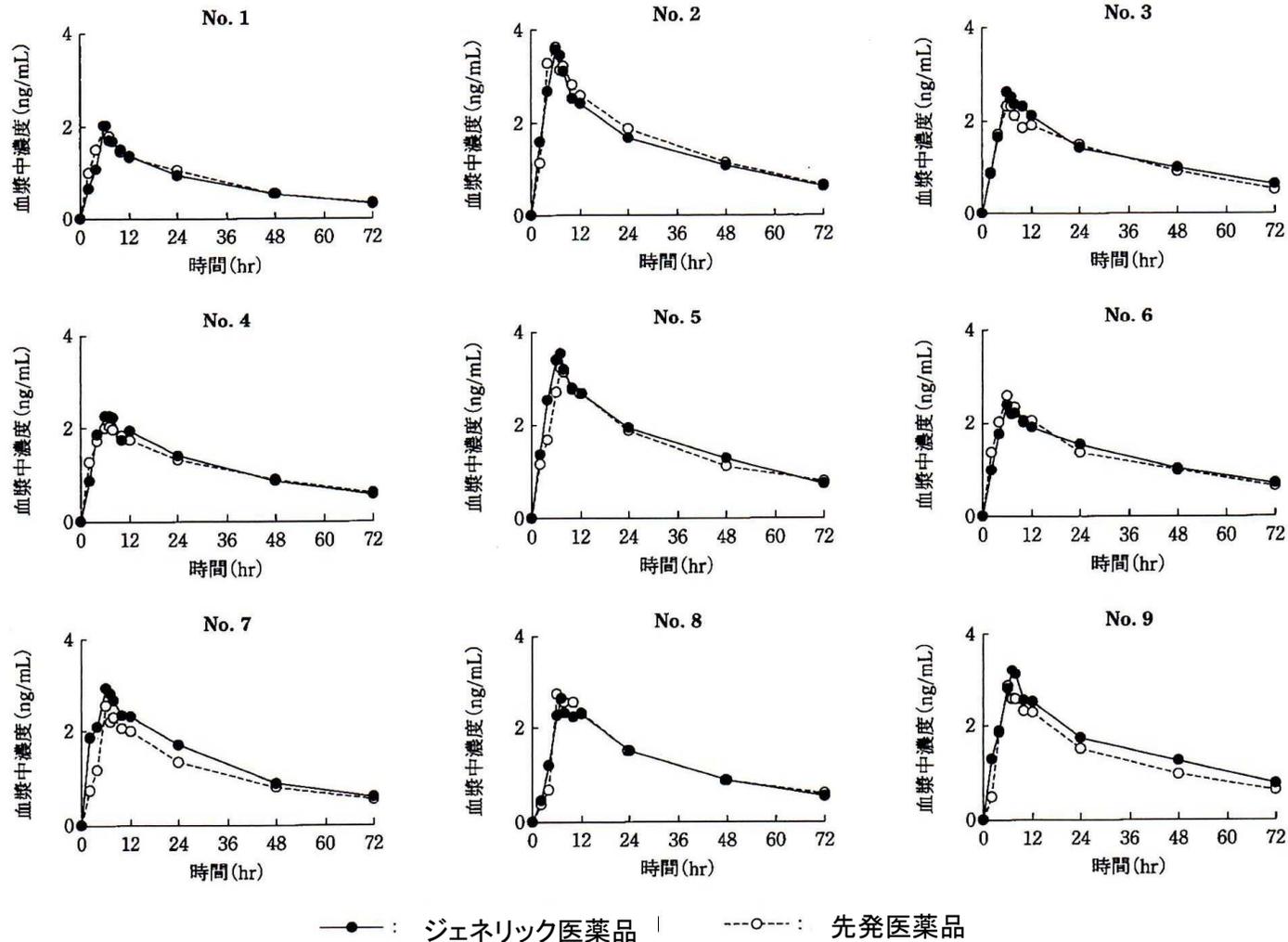
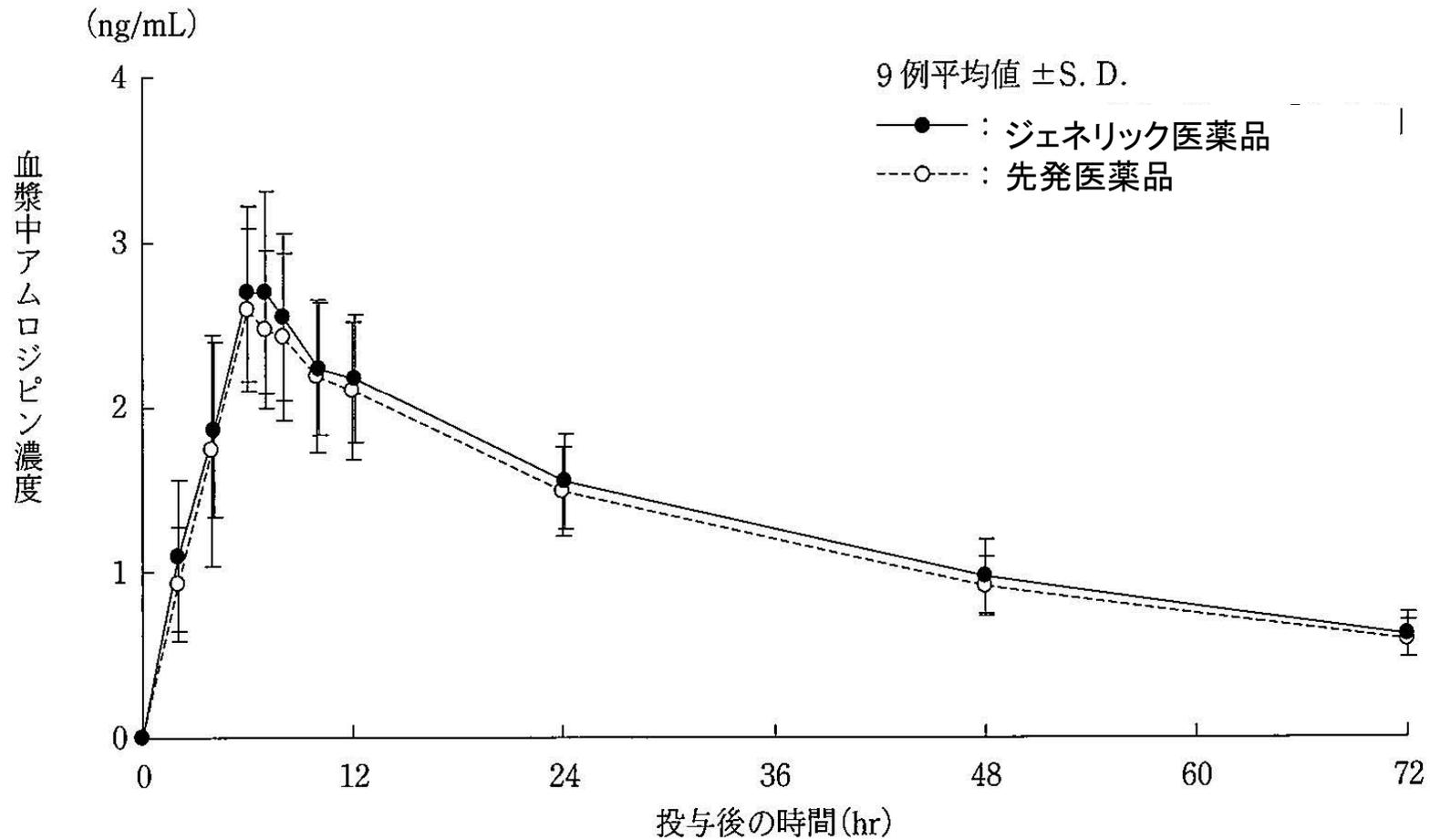


図6 各被験者における血漿中アムロジピン濃度-時間曲線(5 mg 錠)

被験者の個体差があるので、ジェネリック医薬品と先発医薬品を交互に投与して血中濃度を測定

# 生物学的同等性試験データ 9例の平均値(アムロジピン5mg錠)



# 後発医薬品の審査

## ～添加剤～

### ■ 先発医薬品と異なる場合がある。

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効果を妨げるものであってはならない。(日本薬局方)

### ■ 使用前例(投与経路、配合量等)の確認

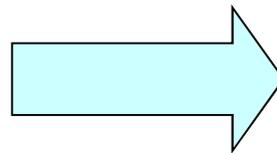
→ 使用前例がない場合には、新添加剤として審査

⇒ 先発医薬品(既承認医薬品)の添加剤を変更する場合と同様の考え方

# 先発品剤型変更の承認申請時に提出する資料は後発医薬品申請時の資料と同じである

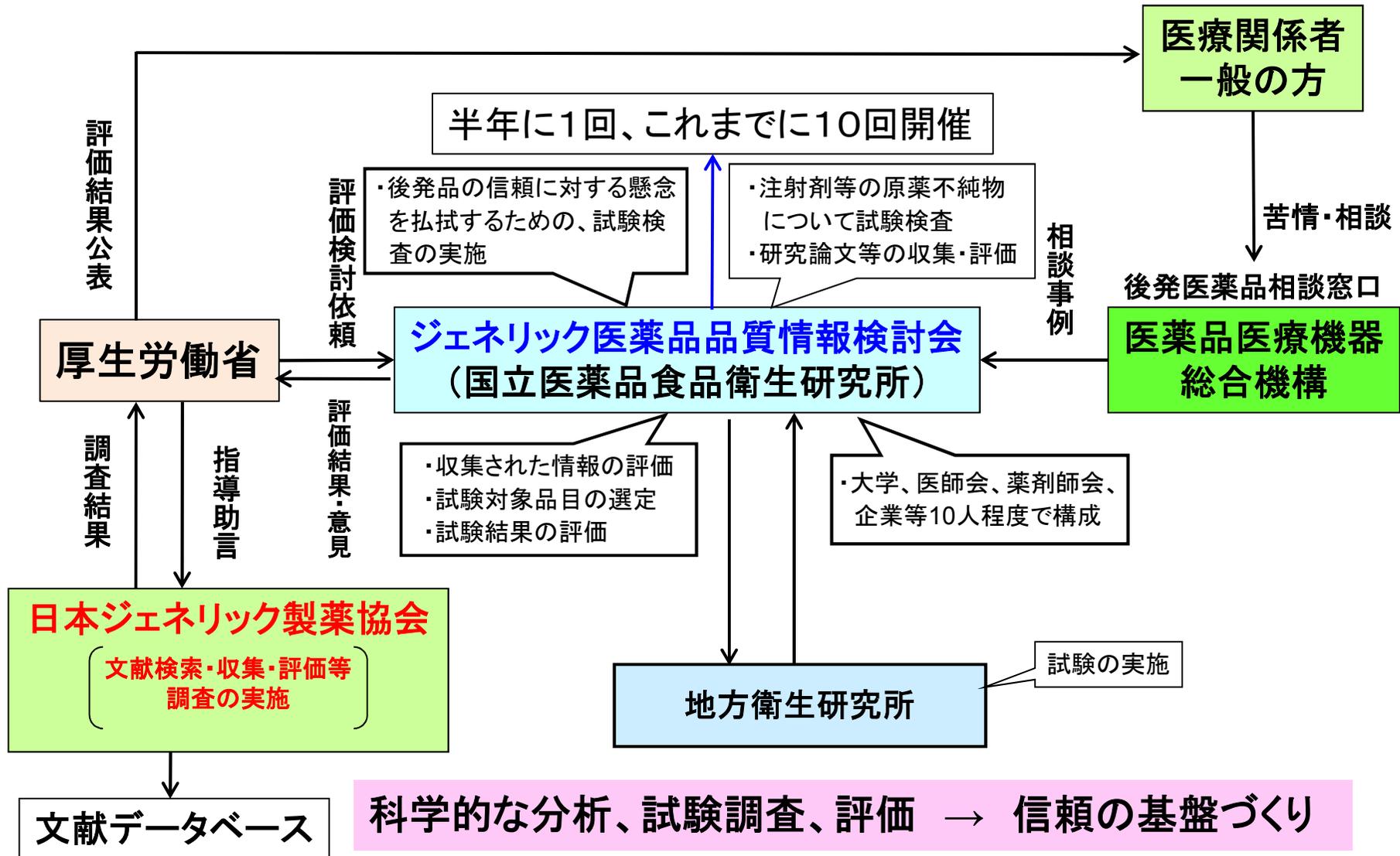
先発カプセル剤
炭酸マグネシウム
トウモロコシデンプン
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
ヒドロキシプロピルセルロース
精製白糖
メタクリル酸コポリマーLD
タルク
マクロゴール6000
酸化チタン
軽質無水ケイ酸
ゼラチン
ポリソルベート80
ラウリル硫酸ナトリウム

OD錠に剤形変更



先発OD錠
ポリソルベート80
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
酸化チタン
メタクリル酸コポリマーLD
マクロゴール6000
<b>カプセル剤と異なる添加物</b>
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー
アスパルテーム
無水クエン酸
クエン酸トリエチル
クロスボビドン
結晶セルロース
三二酸化鉄
黄色三二酸化鉄
ステアリン酸マグネシウム
タルク
乳糖水和物
ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース
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
モノステアリン酸グリセリン
香料

# ジェネリック医薬品品質情報検討会における文献等調査体制



# ジェネリック医薬品品質情報検討会

## ～試験後の状況～

第1回～第9回で溶出試験等の結果を報告した成分数及び

製品数 55成分、713製品（内訳は以下のとおり）

- 注射用純度試験（12成分、104製品）
- 溶出試験（39成分、524製品）
- 定量試験（2成分、27製品）
- 含量均一性試験（2成分、58製品）

第1回～第9回の試験結果を踏まえて製法を変えるなど品質の向上を図る旨の回答があったもの

11成分、22製品（第10回検討会に報告）

- 使用成績調査を実施し、先発品と比較し安全性及び有効性において遜色ない結果が得られた...1製品
- 既に改善した製剤を出荷している等...15製品
- 薬価削除、承認整理を行った等...6製品

検討会後に一層の品質改善等の対応がとられている

これらの結果は、国衛研及びPMDAのHPにて公開

# 医薬品製造所における品質保証

## ～GMP～

### 医薬品製造所の製造管理・品質管理

1. 医薬品の製造所(国内・国外を問わない)はGMPに適合することが求められる。
2. 医薬品の製造所では、GMPに適合した医薬品製造を行っている。  
(後発医薬品企業、先発品企業とも同じ)

なお、製造所のGMP適合性については、都道府県の薬事監視員又はPMDAによるGMP適合性調査(いわゆるGMP査察)が、承認前及び承認後定期的に行われ、GMPに適合していることの確認が行われている。

※GMP(Good Manufacturing Practice):医薬品の製造管理、品質管理の基準

# 後発医薬品品質確保対策事業の概要

事業内容: 都道府県等の協力のもと、市場流通している後発  
医薬品を入手し、品質検査を実施。

目的: 後発医薬品の品質を確認すること。

検査品目: 後発医薬品及び参照品目として先発医薬品

検査内容: 溶出試験

溶出試験以外の品質試験

事業開始: 平成20年度より

協力機関: 国立医薬品食品衛生研究所、国立感染症研究所、  
30都道府県

# 後発医薬品品質確保対策事業

## ～参考：過去3力年の検査結果のまとめ～

### (平成23年度)

検査品目：478品目19有効成分(ただし、参照品目として先発医薬品58品目17有効成分を含む。)

検査結果：適合＝475品目19有効成分

不適合＝3品目2有効成分(うち溶出試験を行ったもの1品目1有効成分、定量試験を行ったもの2品目1有効成分。いずれも後発医薬品。自主回収等の措置実施済み。)

### (平成22年度)

検査品目：324品目33有効成分(溶出試験249品目28成分、溶出試験以外の試験75品目6有効成分。ただし、参照品目として先発医薬品77品目33有効成分を含む。)

検査結果：適合＝321品目33成分

不適合＝3品目2有効成分(いずれも後発医薬品。自主回収等の措置実施済み。)

### (平成21年度)

検査品目：640品目35有効成分(溶出試験591品目30成分、溶出試験以外の試験49品目5有効成分。ただし、参照品目として先発医薬品109品目35有効成分を含む。)

検査結果：適合＝637品目35有効成分

不適合＝3品目2有効成分(いずれも後発医薬品。自主回収等の措置実施済み。)

# 後発医薬品の品質再評価

## ～品質再評価の経緯と結果～

成分数・処方数	規格数	品目数	承認整理品目数
705 (638)	1361	4135	453
		合計 4588品目	

平成23年3月25日現在

医療用医薬品品質情報集

厚生労働省医薬食品局審査管理課  
(平成23年3月版)

- ◆平成10年7月より品質再評価を開始
- ◆平成7年3月31日以前に申請され承認された内服薬について実施
- ◆品質再評価の結果は、品質再評価の判定が行われた品目ごとに通知。
- ◆品質再評価で適当と認められた場合には、溶出試験結果を「医療用医薬品品質情報集(日本版オレンジブック)」で公表。

# ジェネリック医薬品の品質保証体系

原薬及び製剤の品質保証の遵守義務は、先発医薬品、ジェネリック医薬品とも変わらない

### ジェネリック企業による品質保証

- ①原薬製造所のGMP適合性確認
- ②製剤製造工程のバリデーションの実施
- ③GMP基準による製剤製造工程の製造・品質管理
  - ・原料受け入れ検査
  - ・製造工程管理
  - ・中間製品の検査
  - ・最終製品の検査(=出荷判定検査)
  - ・自己点検
  - ・文書、記録の管理
  - ・教育訓練等

### 都道府県薬事監視員

- ①製剤の製造工程のGMP査察(承認前及び承認後の定期的査察)
- ②市場での収去検査



企業による品質保証状況の確認

### ジェネリック医薬品の承認審査(厚労省 & 総合機構)

<h4>書面審査</h4> <ol style="list-style-type: none"><li>①生物学的同等性</li><li>②品質規格</li><li>③安定性</li></ol>	<h4>データの信頼性チェック</h4> <ol style="list-style-type: none"><li>①生データチェック</li><li>②GCP適合性確認</li></ol>	<h4>原薬の品質確認</h4> <ol style="list-style-type: none"><li>①不純物プロファイル</li><li>②製造方法等のチェック</li><li>③製造工程のGMP査察</li></ol>
---	--	---