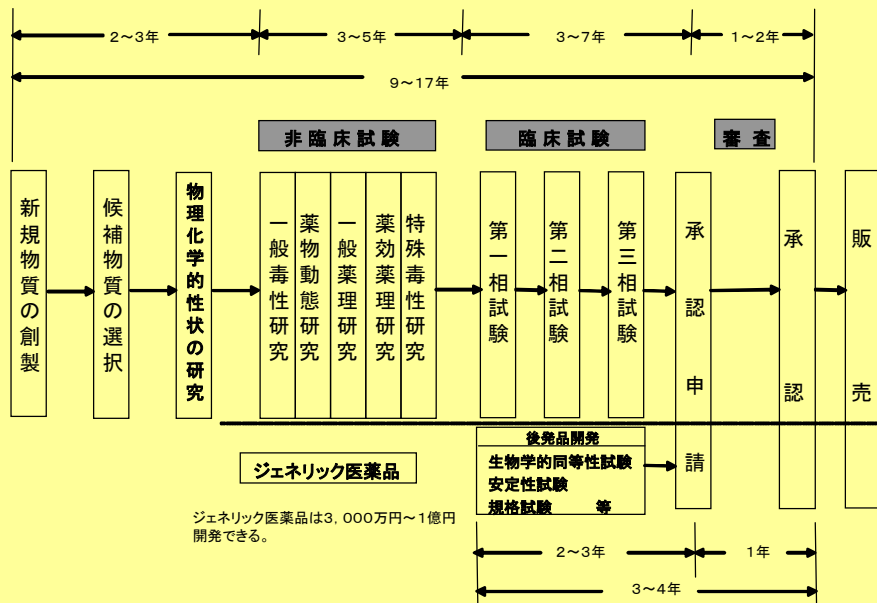


# 医薬品承認制度について

## 薬の開発の過程と期間

ひとつの新薬の開発には260億円～360億円を必要とする。



## 承認審査・市販後管理項目

| 項 目           | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | 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       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 市販後管理         |           |       |
| 品質再審査         | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 承認審査・市販後管理項目

| 項 目                  | 日 本       |       |
|----------------------|-----------|-------|
|                      | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 承認審査                 |           |       |
| <b>規格値(不純物、含量など)</b> | ○         | ○     |
| 安定性                  | △         | ○     |
| 添加剤安全性               | ○         | ○     |
| 生物学的同等性              | ○         | —     |
| 臨床試験成績               | —         | ○     |
| GMP適合性               | ○         | ○     |
| 市販後管理                |           |       |
| 品質再審査                | —         | ○     |
| 品質再評価                | ○         | ○     |
| GMP適合性               | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金            | ○         | ○     |
| 市販後調査                | ○         | ○     |
| 製品収去検査               | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 規格値

医薬品に使用される原薬及び製剤の規格及び試験方法(性状、確認試験、純度試験、溶出試験、含量試験等)は、国の厳格な審査を受けて承認されます。

ジェネリック医薬品の承認審査においては、原薬と製剤両方に対して、対照となる先発医薬品と同等の規格設定が承認の条件となっており、ジェネリック医薬品の品質は先発医薬品と同等であることが担保されます。

## 承認審査・市販後管理項目

| 項目            | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 規格値(不純物、含量など) | ○         | ○     |
| 承認審査          |           |       |
| 安定性           | △         | ○     |
| 添加剤安全性        | ○         | ○     |
| 生物学的同等性       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 市販後管理         |           |       |
| 品質再審査         | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 安定性

医薬品の市場流通期間中の品質を保証するため、安定性試験を実施しております。

承認申請時に実施する加速試験の他、必要に応じ長期保存試験(室温又は25℃)を実施し、有効期間内の品質が保証されます。

また、医療機関での使用時の品質を保証するために光安定性試験や無包装状態での安定性試験等を実施し、それらの試験成績により、使用時の品質が保証されます。

## 承認審査・市販後管理項目

| 項目            | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 規格値(不純物、含量など) | ○         | ○     |
| 安定性           | △         | ○     |
| <b>添加剤安全性</b> | ○         | ○     |
| 生物学的同等性       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 品質再審査         | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 添加剤安全性

ジェネリック医薬品に使用される添加剤については、米国等と同様に先発医薬品と同じ添加剤を使用することが要求されているわけではありません。使用される添加剤は、薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げたりするものは使用できません。したがって、医薬品として使用前例のある、安全性が確認されている添加剤が使用されています。

安定性試験、溶出試験、生物学的同等性試験等は、市販製剤と同じレベルで製造された最終剤型を用いて試験されています。したがって、もし異なる添加剤による安定性、生物学的同等性への影響がある場合は認められません。

このことは、先発医薬品が既承認製剤の添加物を変更する場合も同様です。

## 承認審査・市販後管理項目

| 項目             | 日 本       |       |
|----------------|-----------|-------|
|                | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 規格値(不純物、含量など)  | ○         | ○     |
| 安定性            | △         | ○     |
| 添加剤安全性         | ○         | ○     |
| <b>生物学的同等性</b> | ○         | —     |
| <b>臨床試験成績</b>  | —         | ○     |
| GMP適合性         | ○         | ○     |
| 品質再審査          | —         | ○     |
| 品質再評価          | ○         | ○     |
| GMP適合性         | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金      | ○         | ○     |
| 市販後調査          | ○         | ○     |
| 製品収去検査         | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 生物学的同等性

ジェネリック医薬品は対照となる先発医薬品と生物学的に同等であることをもって承認されます。生物学的同等性が実証できれば、改めて臨床試験を行うことなく、両医薬品の臨床現場における有効性と安全性の同等性が担保されます。

生物学的に同等であるとは、ジェネリック医薬品と先発医薬品のバイオアベイラビリティ(生物学的利用率:薬物が血管外投与部位から全身循環血中に入る速度と量)が同等であることをいい、ジェネリック医薬品と先発医薬品を個々に投与したときの、最高血中濃度(Cmax)、血中濃度時間曲線下面積(AUC)等を比較することにより、統計的に同等であるか否かを評価します。

生物学的同等性の評価方法は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」にまとめられており、ガイドラインに定められた試験方法や基準はFDAを始めとして世界共通のものとなっています。

### 有効成分の血中動態の測定

□Cmax：最高血中濃度

maximum drug concentration 生体内に投与された薬物の血中濃度の最高値。

□tmax：最高血中濃度到達時間

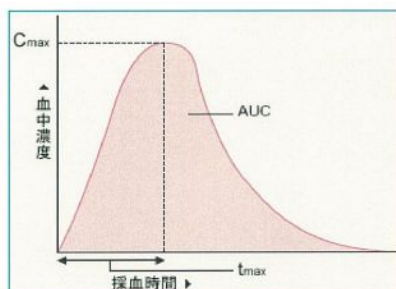
maximum drug concentration time

生体内に投与された薬物が最高血中濃度(Cmax)に達するまでの時間。

□AUC：血中濃度時間曲線下面積

area under the blood concentration time curve

生体内に投与された薬物の血中濃度を経時的に表したグラフの曲線と時間軸によって囲まれた部分の面積。薬物のバイオアベイラビリティやクリアランスの指標となる。



## 承認審査・市販後管理項目

| 項目            | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 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       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 品質再審査         | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 承認審査・市販後管理項目

| 項目            | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 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       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 品質再審査         | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## 品質再審査

医薬品は、有効性、安全性について厳正な審査を経た後に承認され、市販されますが、承認前に行われる臨床試験においては症例数、対象患者、併用薬、投与期間等、多くの点で制約があり、得られる情報も限られています。

そのため、先発医薬品は、薬事法第14条の4および関係省令により、承認時、再審査を受けることが定められ、承認後一定期間(4年～10年)、使用の成績等に関する調査を行わせ、その結果から医薬品の有効性、安全性を再確認する制度で昭和54年10月の薬事法改正により導入されています。

## 承認審査・市販後管理項目

| 項目            | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 規格値(不純物、含量など) | ○         | ○     |
| 承認<br>安定性     | △         | ○     |
| 審査<br>添加剤安全性  | ○         | ○     |
| 生物学的同等性       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 市販後<br>品質再審査  | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない



## 品質再評価

品質再評価は内用固形製剤の溶出性に係わる品質が適当であることを確認すると共に、適当な溶出試験を設定することにより内用固形製剤の品質を一定の水準に確保することを目的に平成10年から国が実施しています。

品質再評価は平成7年3月末までに承認申請された内用固形製剤の857成分が対象で、これらの溶出試験規格の設定を行っていますが、ジェネリック医薬品については対照の先発医薬品との溶出挙動を検証する作業となっており、その品質確認が行われています。その結果は、オレンジブックとして公表されています。

## オレンジブック

オレンジブックとは「医療用医薬品品質情報集」の略称です。医療用医薬品の品質再評価の実施に伴い、製剤の溶出性等に係る品質情報の提供のため、その結果等を取りまとめた出版物で、品質再評価結果の通知の毎におよそ年4回発行されています。

### 品質再評価の流れ

- (1)品質再評価指定候補選択  
↓
- (2)予試験の実施  
↓
- (3)品質再評価指定  
↓
- (4)公的溶出試験案通知  
↓
- (5)一変申請  
↓
- (6)結果通知  
=オレンジブックに収録



## 承認審査・市販後管理項目

| 項 目            | 日 本       |       |
|----------------|-----------|-------|
|                | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 規格値(不純物、含量など)  | ○         | ○     |
| 承認審査<br>安定性    | △         | ○     |
| 添加剤安全性         | ○         | ○     |
| 生物学的同等性        | ○         | —     |
| 臨床試験成績         | —         | ○     |
| <b>GMP適合性</b>  | ○         | ○     |
| 市販後管理<br>品質再審査 | —         | ○     |
| 品質再評価          | ○         | ○     |
| <b>GMP適合性</b>  | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金      | ○         | ○     |
| 市販後調査          | ○         | ○     |
| 製品収去検査         | ○         | ○     |

○:規定がある    △:一部規定がある    —:規定がない

## GMP適合性

平成17年4月から、改正薬事法の全面施行により、委受託の全面解禁になるとともに、GQP省令及びGMP省令で、市場への医薬品の提供に最終責任を負う医薬品製造販売業者の管理下で「適正な製造管理及び品質管理の確保」が医薬品製造業者に義務付けられ、また、GMP適合性が医薬品等の製造販売承認要件となっています。

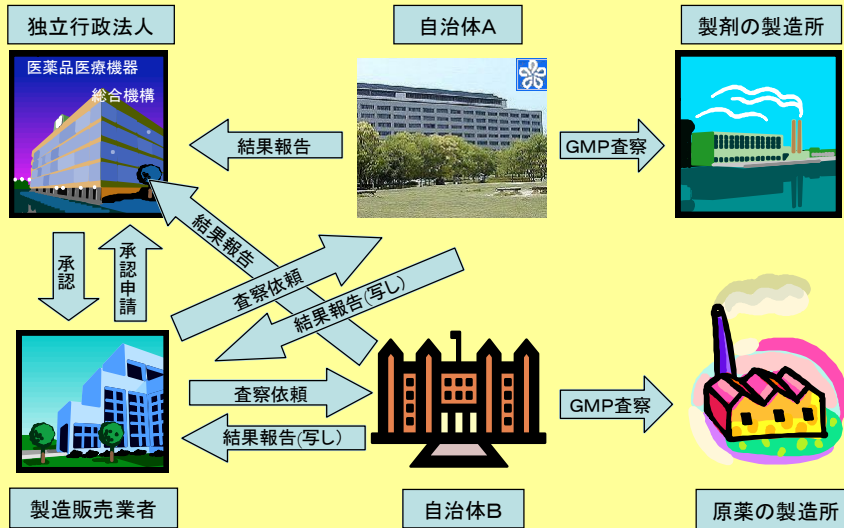
**GQP省令:** 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令

*Good Quality Practice*

**GMP省令:** 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

*Good Manufacturing Practice*

## GMP適合性の調査



## 承認審査・市販後管理項目

| 項目            | 日 本       |       |
|---------------|-----------|-------|
|               | ジェネリック医薬品 | 先発医薬品 |
| 規格値(不純物、含量など) | ○         | ○     |
| 承認審査          |           |       |
| 安定性           | △         | ○     |
| 添加剤安全性        | ○         | ○     |
| 生物学的同等性       | ○         | —     |
| 臨床試験成績        | —         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 市販後管理         |           |       |
| 品質再審査         | —         | ○     |
| 品質再評価         | ○         | ○     |
| GMP適合性        | ○         | ○     |
| 副作用被害救済基金     | ○         | ○     |
| 市販後調査         | ○         | ○     |
| 製品収去検査        | ○         | ○     |

○: 規定がある      △: 一部規定がある      —: 規定がない

## 後発医薬品の承認審査

中 医 薬 品 一 二 一  
1 9 . 6 . 2 7

- 後発医薬品が先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であるかを、以下のデータ(添付資料)に基づき検証する。
  - ▶ 規格及び試験方法
    - ◆ 3ロットについて3回の繰り返し測定の実測値
    - ◆ 試験法のバリデーション※結果
    - ※ 試験法のバリデーションとは、試験法の特長、検出限界等を考慮し、用いる試験法が適切なものであるかどうかについて検証を行うこと。
  - ▶ 安定性
    - ◆ 3ロットについて、温度40℃(±1℃)、湿度75%(±5%)、6カ月間以上で試験を実施
  - ▶ 生物学的同等性
    - ◆ 健康成人に後発医薬品と先発医薬品とを交互に投与し、その血中濃度推移等を比較
    - ※ 色、臭、味、溶解性が先発医薬品と同一であることは求めていない。
    - ※ 先発医薬品と後発医薬品で承認後が異なるにしても、生物学的同等性試験によって、有効性・安全性が同等であることを想定
    - ※ 添加物については、ヒトでの安全性が確認されているもののみ認めている。
- 適合性調査の実施
  - ▶ 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
    - ◆ 添付資料(生物学的同等性試験を含む)と原資料(生データ)との整合性の確認
    - ◆ 後発医薬品として初めて承認される成分を含有する医薬品等については、必要に応じて、治験依頼者及び治験実施施設のGCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)適合性に関する実地調査
  - ▶ 製造管理・品質管理の基準に沿って製造が行われることを確認する調査
    - ◆ 製造所及び製造工程に係るGMP(医薬品の製造管理及び品質管理の基準)適合性に関する調査
    - ※ GMP適合性調査は、品質ことの承認時の調査に加え、承認後にも製造施設ごとに定期的に調査を実施

後発医薬品の承認審査に必要なデータ、審査基準等は、米国と同じ

1