

ジェネリック医薬品の承認審査における 最近の話題

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ジェネリック医薬品等審査部
蛭田 浩一

平成29年7月18日
第14回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム



はじめに

本発表は演者の個人的見解であり、所属する組織等の公式見解ではありません。

本日の内容

1. **PMDA**について
2. ジェネリック医薬品について
3. ジェネリック医薬品の承認審査について
4. 最近の話題
 - ① 治験相談の実施
 - ② CTDの導入
 - ③ 生物学的同等性ガイダンスの作成
 - ④ その他

PMDA

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

○ 設立 平成16年4月1日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法(平成十四年法律第九十二号)に基づく非公務員型の独立行政法人

○ 目的 医薬品等による健康被害の迅速な救済を図り、医薬品等の品質、有効性及び安全性の向上に資する審査等の業務を行い、もって国民保健の向上に資すること

○ 業務



PMDAの理念

わたしたちは、以下の行動理念のもと、医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献します。

- 国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、医療の進歩を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行します。
- より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるよう努めます。
- 最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を集結して、有効性、安全性について科学的な視点での確な判断を行います。
- 国際調和を推進し、積極的に世界に向かって期待される役割を果たします。
- 過去の多くの教訓を活かし、社会に信頼される事業運を行います。

PMDAの組織

安全第一部、第二部

情報収集・整理業務
調査・検討業務
相談業務
情報提供業務

品質管理部

GMP/QMS調査業務
基準作成調査業務

安全

審査

救済

審査業務部・審査マネジメント部

審査関連業務

新薬審査第一部～第五部

新医薬品承認審査業務、対面助言業務

ワクチン等審査部、再生医療製品等審査部

ワクチン、血液製剤、細胞組織利用医薬品等の
生物由来製品の承認審査業務、対面助言業務

一般薬等審査部

OTC(一般用医薬品)等の承認審査業務、対面助言業務

ジェネリック医薬品等審査部

後発医療用医薬品等の承認審査業務、対面助言業務

医療機器審査第一部～第三部

クラスIII・IV医療機器の承認審査業務

体外診断薬審査室

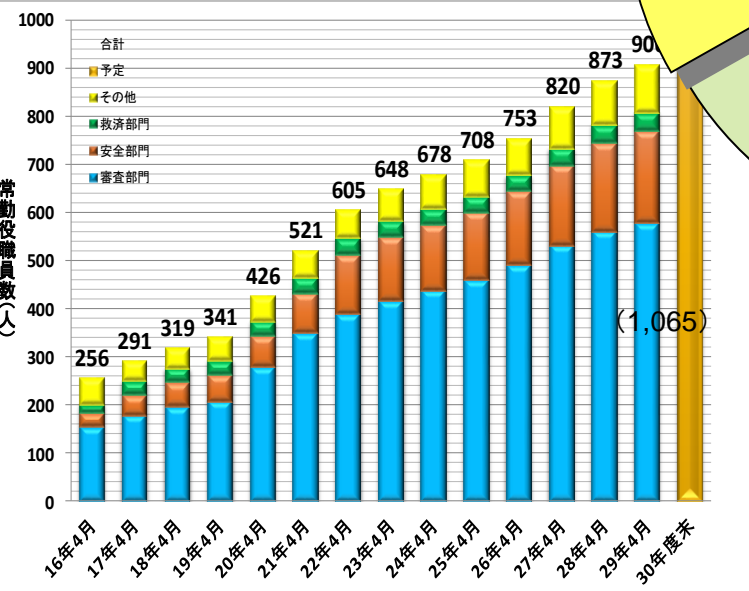
体外診断薬の承認審査業務

信頼性保証部

GLP、GCP等の調査業務

健康被害救済部

医薬品副作用被害救済、生物由来製品感染等被害救済
受託・貸付、受託給付、特定C型肝炎ウイルス感染被害者救済



ジェネリック医薬品等審査部の主な業務

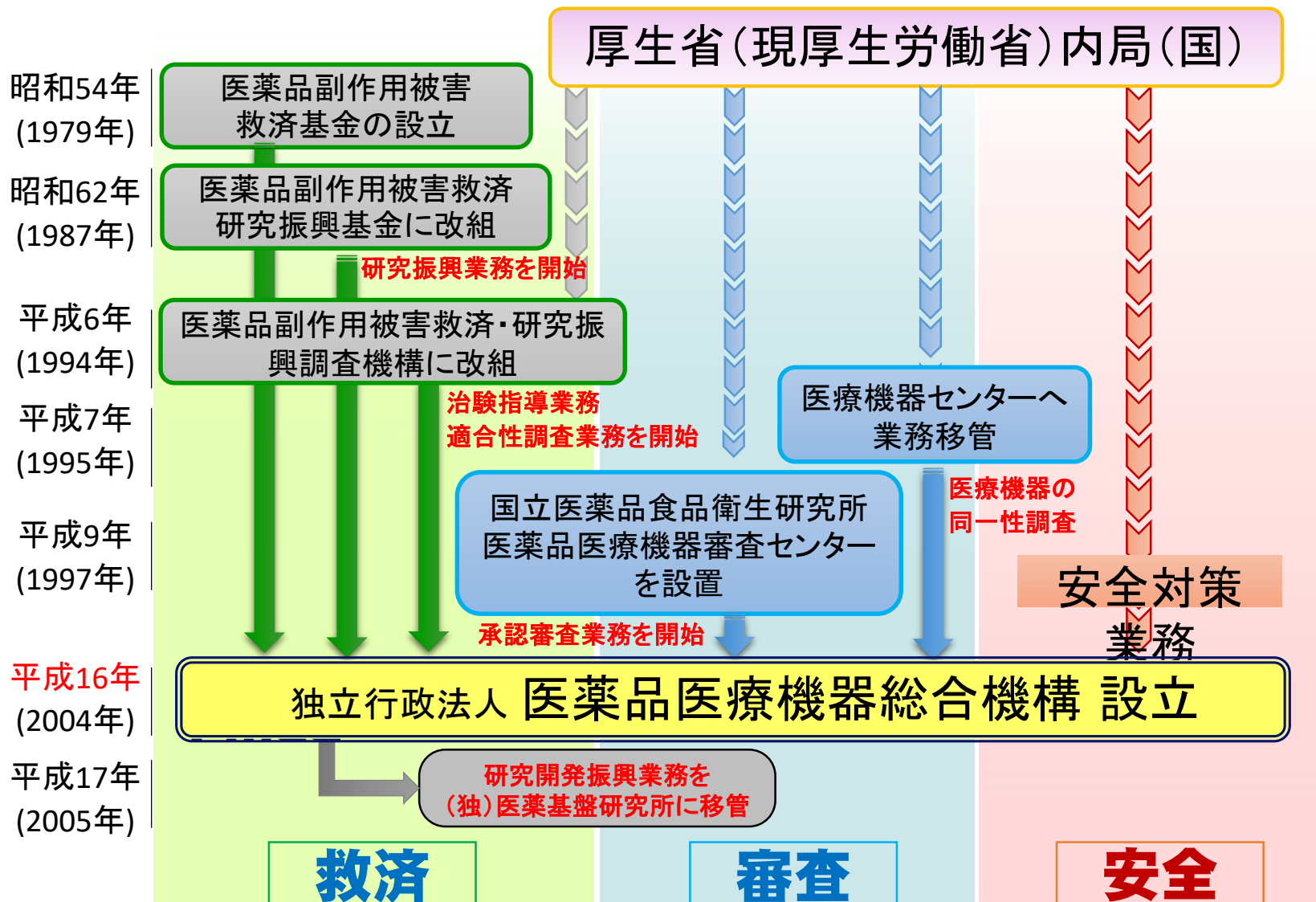


平成26年11月 ジェネリック医薬品等の審査体制の強化、審査の迅速化のため新たに設置。

- 後発医療用医薬品の承認審査・相談
- 再審査期間の終了した先発医療用医薬品の承認審査・相談
- 生物学的同等性ガイダンスの作成・検討
- 医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く）の輸出証明確認調査

<参考>

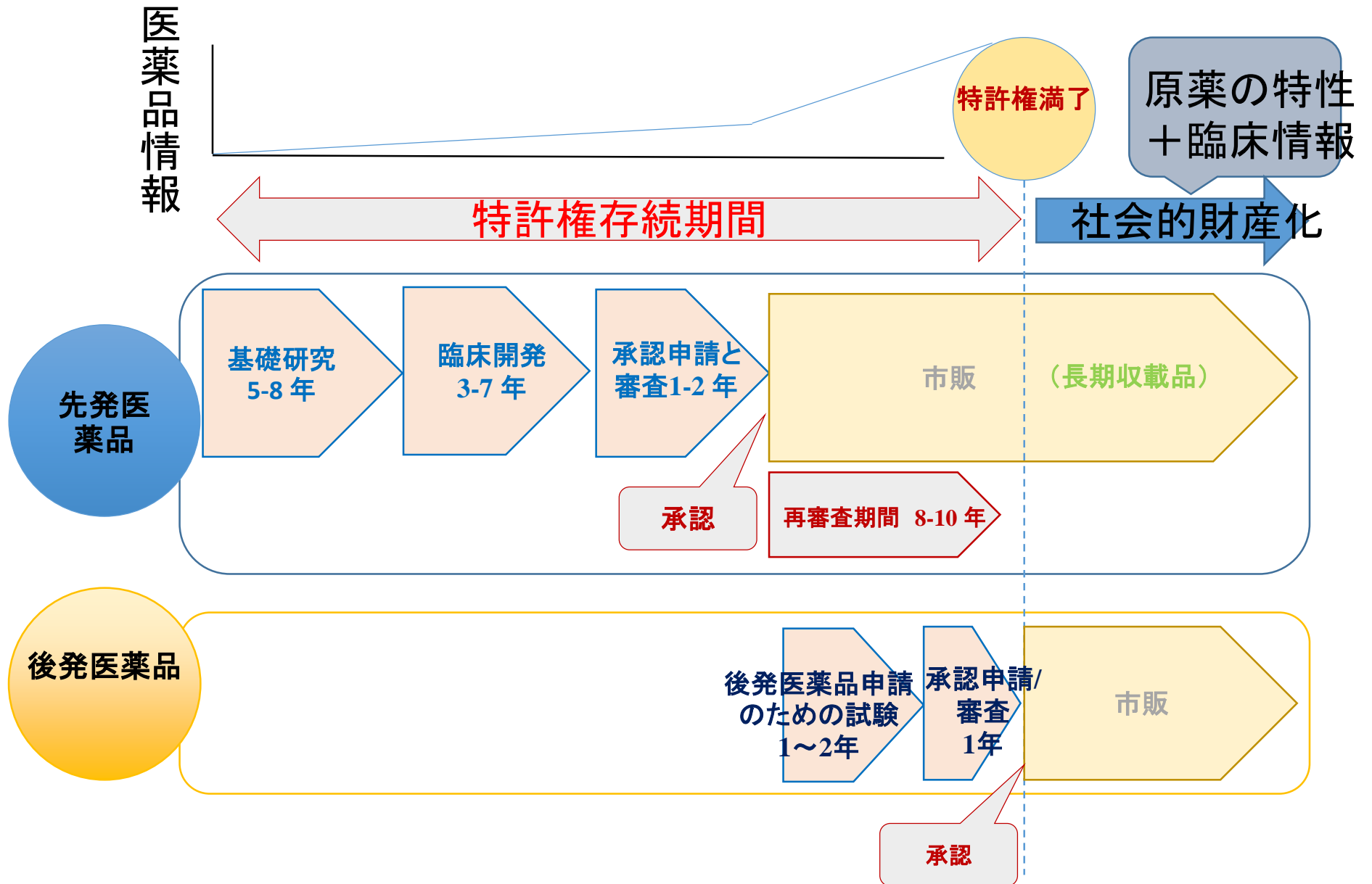
PMDA設立までの変遷



本日の内容

1. PMDAについて
2. **ジェネリック医薬品について**
3. ジェネリック医薬品の承認審査について
4. 最近の話題
 - ① 治験相談の実施
 - ② CTDの導入
 - ③ 生物学的同等性ガイダンスの作成
 - ④ その他

医療用医薬品のライフサイクル



医療用医薬品の申請区分

医療用医薬品



【新医薬品等】

- 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
- 新剤形医薬品
- 新用量医薬品
- 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中のもの)
- 類似処方医療用配合剤(再審査期間中のもの)

【新医薬品等以外の医薬品】

- バイオ後続品
- 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)
- 類似処方医療用配合剤(再審査期間中でないもの)
- その他の医薬品(再審査期間中でないもの)

後発医薬品に該当する申請区分

ジェネリック医薬品とは

- ジェネリック医薬品＝(医療用)後発医薬品
 - 先発医薬品(新薬)の特許(物質特許・用途特許)終了後に、
 - 先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であるものとして、
 - 厚生労働大臣が製造販売承認を行っている医薬品。
 - － 有効成分が同一(添加物は異なる場合がある)
 - － 投与経路が同一
 - － 効能・効果、用法・用量が原則同一※

※再審査や特許により一部異なる場合がある

(参考:効能効果、用法用量等に違いのある後発医薬品リスト(日本ジェネリック製薬協会)

<http://www.jga.gr.jp/pdf/effectiveness.pdf>)

ジェネリック医薬品はどれくらいあるのか

平成26年12月12日現在

薬価収載医薬品 17,301品目

後発品* 9,698品目

	薬価収載品目(A)	うち、後発品*(B)	後発品の品目割合(B)/(A)	同一剤形・規格の後発品のある先発医薬品(C)	(B)/(B)+(C)
内用薬	10,801	6,643	61.5%	937	87.6%
注射薬	3,936	1,737	44.1%	329	84.1%
外用薬	2,538	1,308	51.5%	267	83.0%
歯科用薬剤	26	10	38.5%	1	90.9%
合計	17,301	9,698	56.1%	1,534	86.3%

* 後発品とは、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品を指す

本日の内容

1. PMDAについて
2. ジェネリック医薬品について
3. ジェネリック医薬品の承認審査について
4. 最近の話題
 - ① 治験相談の実施
 - ② CTDの導入
 - ③ 生物学的同等性ガイダンスの作成
 - ④ その他

ジェネリック医薬品の承認審査・調査

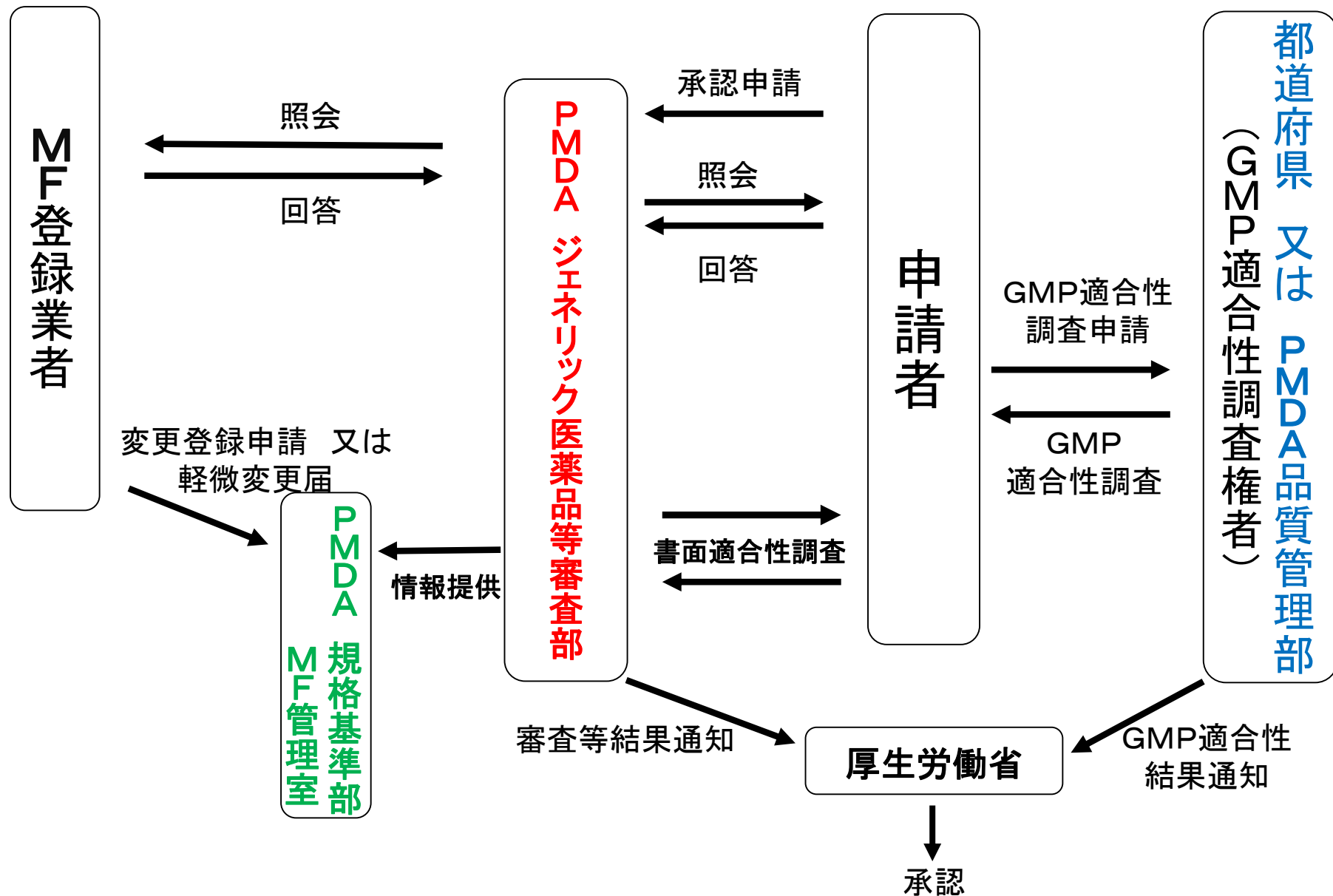
□ 同一性調査

- 既承認品目との、成分・分量、効能・効果、用法・用量、品質等の同一性に関する調査
- 販売名、適正使用確保措置等を含め、臨床上同等に扱うことが可能であることを確認する調査

□ 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
 - 添付資料と原資料(生データ)の整合性確認
 - 生物学的同等性試験に係るGCP実地調査
- 製造管理・品質管理の基準に沿って製造及び試験などが行われることを確認するGMP調査

申請から承認までの流れ



年度別審査品目数の推移

年度	申請	承認済	取下げ等	審査中
平成24年度	4,077	3,421	190	3,559
平成25年度	3,893	3,504	343	3,605
平成26年度	3,452	3,447	214	3,396
平成27年度	3,502	3,235	281	3,382
平成28年度	3,160	3,192	254	3,096

注1:「取下げ等」について、審査段階において他の審査区分へ変更となった件数を含まない。

適合性調査件数の推移

平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度
1,188	1,086	1,080	1,045	870

同一性調査



先発医薬品と同等？

添付資料

- ①規格及び試験方法
- ②安定性
- ③生物学的同等性

など

添付資料		先発	後発
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×
	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	○	×
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×
	2 製造方法	○	△
	3 規格及び試験方法	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×
	2 苛酷試験	○	×
	3 加速試験	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×
	3 その他の薬理	△	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×
	2 分布	○	×
	3 代謝	○	×
	4 排泄	○	×
	5 生物学的同等性	×	○
	6 その他の薬物動態	△	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×
	2 反復投与毒性	○	×
	3 遺伝毒性	○	×
	4 がん原性	△	×
	5 生殖発生毒性	○	×
	6 局所刺激性	△	×
	7 その他の毒性	△	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	1 臨床試験成績	○	×

添付資料

□ 規格及び試験方法

- 実測値（3ロット以上の基準ロット）
- 分析法バリデーションに関する資料

□ 安定性

- 加速試験（3ロット以上、40°C／75%RH、6ヶ月間）

□ 生物学的同等性

- 溶出試験とヒト生物学的同等性試験（BE）等
- 生物学的同等性試験ガイドラインに従う

今日は、BEの領域に焦点を絞ります。

生物学的同等性

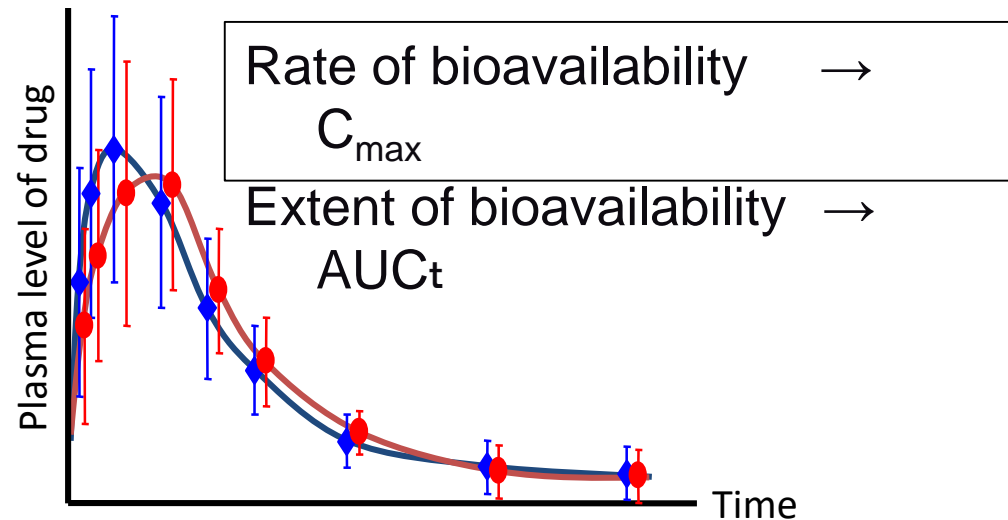
＜生物学的同等性試験＞

- 生物学的同等性試験を行う目的は、先発医薬品に対する後発医薬品の**治療学的な同等性を保証**することにある。
- 通常、先発医薬品と後発医薬品の**相対的なバイオアベイラビリティ**を比較する。
- バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品では、効力を裏付ける薬理作用又は主要効能に対する治療効果を比較する。

生物学的同等性

＜生物学的同等性の考え方＞

- 先発医薬品の効果及び作用は、吸収された血中薬物濃度に基づき発現しており、両者の関係は既に確立している。
- 血中薬物濃度プロファイルの同等性が確認されれば、臨床上の効果及び作用が同等であると推定される。



薬物の経口投与から作用発現まで

服用



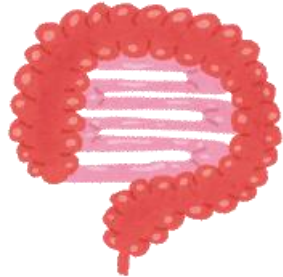
原薬(有効成分)が持つ
特性は先発医薬品、後
発医薬品にかかわらず
変わりはない

標的部位で作用

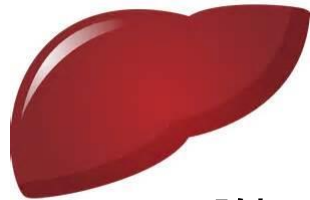


血中薬物濃度が重なっ
ていることが確認され
ば、臨床上的総合的な
作用・効果は同じ

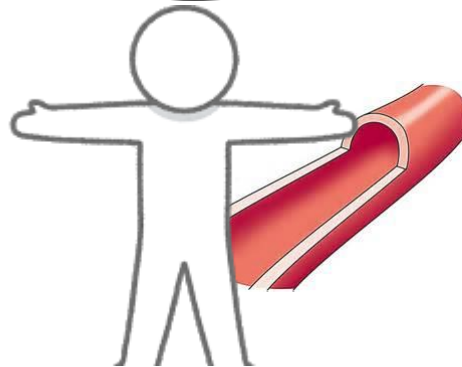
生物学的同等性試験



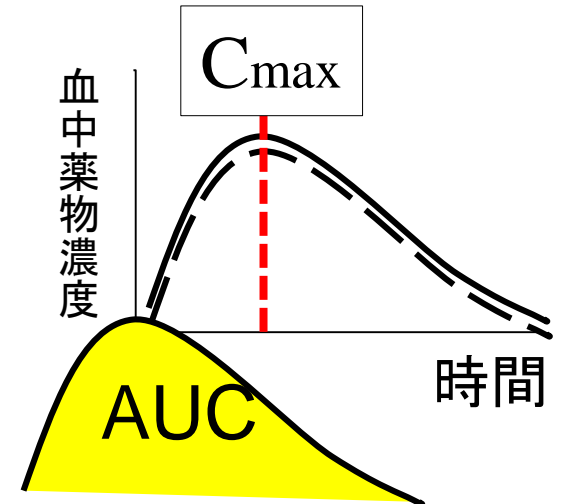
吸収



代謝



血液とともに全身へ



BE試験の種類①

1. 経口固形製剤

- ① 生物学的同等性試験(血中薬物濃度の比較試験)
 - ヒトにおける相対的なバイオアベイラビリティ(BA)を指標とする試験
 - 一般的に「生物学的同等性試験」と呼ばれている
- ② 薬力学的試験(PD試験)
 - ヒトにおける薬理効果を指標とする試験
 - 血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品、及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される
- ③ 臨床試験
 - 臨床効果を指標とする試験
 - 上記①及び②の実施が困難あるいは適切でないときに適用される

BE試験の種類②-1

2. 局所皮膚適用製剤

(有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待されない局所の疾患に用いられる皮膚適用製剤)

① 皮膚薬物動態学的試験

- ヒトにおける角層内に存在する薬物量を指標とする試験
- 作用部位が角層内又は角層より深部にある医薬品に対して適用される

② 薬理的試験

- ヒトにおける薬理的反応を測定して生物学的同等性を評価
- 臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと薬理的反応が相関する医薬品に対して適用される (例 コルチコステロイド)

③ 残存量試験

- ヒトの皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量から皮膚に分布した薬物量を推定する
- 残存する薬物量の差を精度よく求めることができるときに適用される

BE試験の種類②-2

2. 局所皮膚適用製剤(続き)

④ 薬物動態学的試験

- 薬物の血中濃度を測定し、薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価
- 作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり、薬効又は作用部位濃度と、薬物動態が良い相関を示す医薬品に対して適用される。

⑤ 臨床試験

⑥ *In Vitro*効力試験

- *in vitro* における効力を指標として、生物学的同等性を評価
- 作用部位が皮膚表面にあるか又は患部が表面に表れている場合で、薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がない医薬品に対して適用される(例 殺菌・消毒剤)

⑦ 動物試験

- 動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として、生物学同等性を評価
- 作用部位が皮膚表面にあり、薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がない医薬品に対して適用される(例 止血剤、殺菌・消毒剤、創傷治療促進剤)

生物学的同等性

昭和46年にガイドライン第1号が公表されている。

- **生物学的同等性試験ガイドライン**
(平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)
 - 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
 - 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」
 - 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」
 - 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」
- **Q & A** (平成24年2月29日付事務連絡)
 - 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ & A」
 - 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインQ & A」
 - 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインQ & A」
 - 「医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q & A」
 - 「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q & A」
- **経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に関する考え方等について** (平成25年4月19日付事務連絡)

本日の内容

1. PMDAについて
2. ジェネリック医薬品について
3. ジェネリック医薬品の承認審査について
4. **最近の話題**
 - ① 治験相談の実施
 - ② CTDの導入
 - ③ 生物学的同等性ガイダンスの作成
 - ④ その他

進化するジェネリック審査

製剤技術の進化は日進月歩により、現行ガイドライン等に基づく、試験の実施が困難な事例が頻発している。

●血中薬物濃度が治療効果の指標とならず薬力学的試験や患者を対象とした臨床試験を行う場合の試験デザインをどのように設定するか？

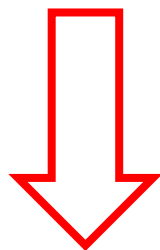
例) 点眼剤、吸入剤、下剤、吸着剤

●製剤設計上の特性が治療効果に影響を及ぼす製剤の生物学的同等性をどのようにして評価するか？

例) リポソーム製剤、長期間持続型製剤

対面助言の試行的実施

- ・ 生物学的同等性相談等の需要増加
(薬物動態が指標とならない生物学的同等性の評価等)
- ・ 多種多様な後発医薬品の申請への対応
(製剤学的特性を考慮すべき後発医薬品の開発等)

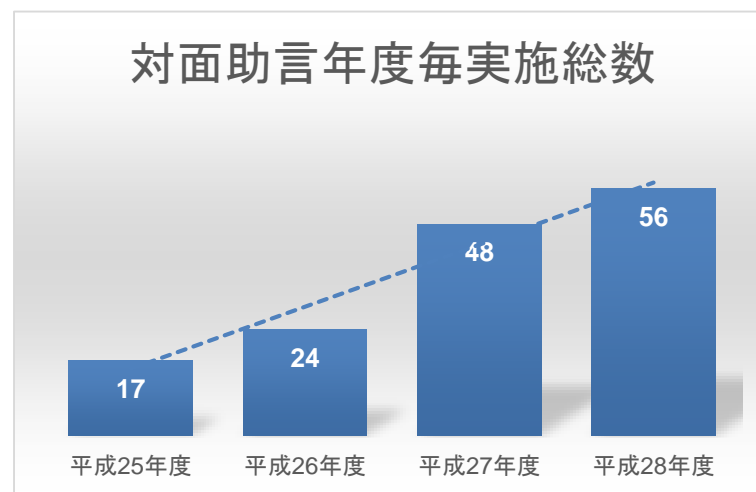


従来の簡易相談とは別の相談制度として

①後発医薬品生物学的同等性相談

②後発医薬品品質相談

を新たに導入し、既存のガイドラインで読み込めない部分について、最新の科学技術の視点から、助言を行っている。



最新の科学水準に基づく審査の推進 (透明性の確保のために)

BE評価の複雑化、開発製剤の多様化に対応するため、新たなBEガイダンスの作成を進めている。

- 水性点眼剤:

平成27年3月11日に「基本的考え方」を発出

- 原則、ヒト(患者を含む)を対象に臨床効果を評価
- 完全溶解型の水溶性点眼剤で、処方及びその分量が同一ならば、ヒト試験を免除(いわゆるbiowaiverの概念を採用)

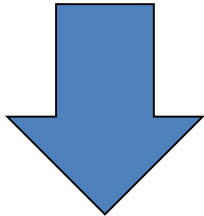
- 粉末吸入剤:

同日に、「基本的考え方」を発出

- 原則、患者を対象に臨床効果を評価

EX. 点眼剤の評価移り変わり

- 10年前くらいまでは、「ウサギ」や「ブタ」を対象とした非臨床試験評価だった…。



新たなガイダンスに基づき、
現在では、

人への外挿???

様々な知見の集積

○ 生物学的同等性試験

点眼剤の生物学的同等性評価に係る試験では、標準製剤と試験製剤につき、ヒトを対象とした適切な被験者集団における薬理効果又は臨床効果を指標とした試験を実施する。

○ 生物学的同等性試験の免除

試験製剤の添加剤の種類及び含量(濃度)が、医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には、生物学的同等性試験は原則として不要である。

現在、日本医療研究開発機構 (AMED) 研究費において、NIHSの先生方を中心とする研究班が組織されており、懸濁性点眼剤や点鼻剤などの剤型において検討が進められている。



PMDAも検討に参加

また、PMDAの対面助言の実績は徐々に集積されている。



引き続き、アカデミアの研究成果と審査側 (MHLW・PMDA) の審査・相談の事例をもとに、新たなガイダンスを発出し続ける。

BE評価の困難な製剤の開発促進に寄与。

まさに、RSを審査現場で実践！！

後発医薬品承認申請資料のCTD化

「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」 (H28.3.11薬生審査発0311第3号)

－ 適用対象

局長通知の別表2—(1)医療用医薬品のうち、(8の2)剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)及び(10の3)その他の医薬品(再審査期間中でないもの)の区分に該当するもの。

－ 基本的な考え方

承認申請に際して添付すべき資料は、原則として、平成13年6月21日付け医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際して承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」に示された「コモン・テクニカル・ドキュメント(国際共通化資料)」(以下「CTD」という。)に従って、編集することとする。

－ 適用時期

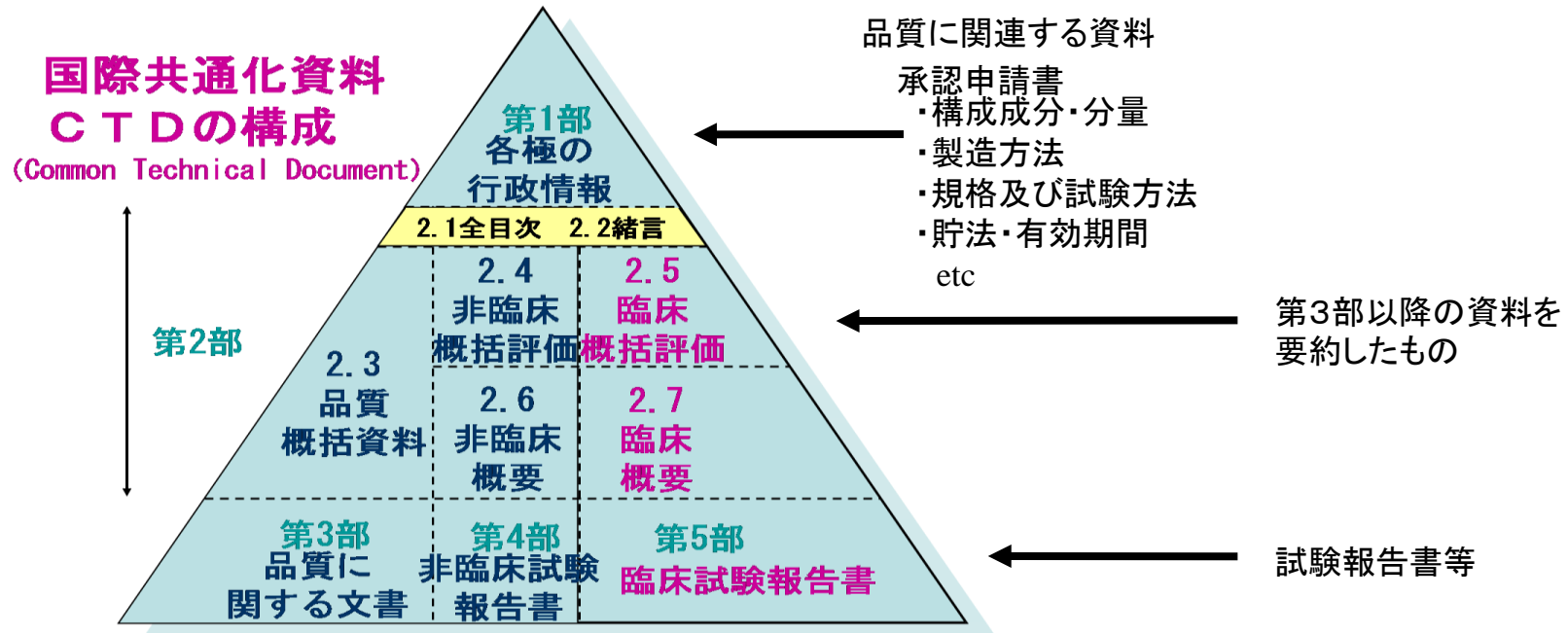
平成29年3月1日以降に行われる医薬品の承認申請に適用(一部変更承認申請*を含む)

⇒ やむを得ない場合については、1年の猶予あり。(チェックリストに基づく事前確認を行うこと。)

*: 申請内容によりCTD申請を必須としない場合もあり

CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント、 国際共通化資料)

- 承認申請書に添付すべき資料の編集作業の重複を軽減し、新医薬品にかかる情報交換を促進し、もって有効かつ安全な新医薬品の迅速な提供に資することを目的として、ICHにおいて合意されたものである。

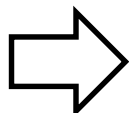


後発医薬品承認申請資料のCTD化により、 何が変わるのか？

従来の資料概要(イロハ)申請で生じ始めた課題とは

– 科学的水準の変化への対応

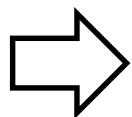
- 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について(H17.2.10薬食審査発第0210001号)
 - 一部変更承認申請事項と軽微変更届出事項が導入され、最終製品の品質に及ぼす影響の程度による評価が必要
- ICHQ8(製剤開発),Q9(品質リスクマネジメント),Q10(医薬品品質システム),Q11(原薬開発)
 - 医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質保証体系(品質システム)の構築が必要



開発時の知識、それらを踏まえたリスク管理等について、資料概要(イロハ)形式では記載が不十分になり、照会事項による対応が増え、審査が煩雑になる傾向

– 先発医薬品の製剤設計の複雑化

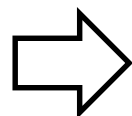
- 徐放化等の放出制御製剤
- リポ化製剤
- 結晶系の制御



開発時の製剤設計に係る検討内容等の十分な説明が必要

– PK以外の指標による生物学的同等性試験への対応

- 吸入粉末剤
- 吸収されずに薬効をもたらす製剤



評価指標の妥当性、同等性判定基準の妥当性等の臨床試験デザインに関する説明、臨床試験結果の評価に十分な説明が必要

煩雑な審査になりつつあったイロハ申請をCTD申請とすることにより、共通のコミュニケーションプラットフォームによる審査の効率化・迅速化が期待される。

CTD化を推進するための取り組み

- 平成26年度より、日本ジェネリック製薬協会(JGA)とCTDモックアップ原案の検討を開始し、JGAホームページにおいて、承認申請添付資料におけるモジュール毎の記載例を順次公表。

⇒ 現在、JGAと共同でCTD作成の疑問点・留意点に関するQ&Aの検討を進めている。(本年8月頃公表予定)

- 「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」(H28.3.11薬生審査発0311第3号)において、CTD申請化に伴い申請資料に記載すべき事項のチェックリストを添付。

➤ CTD参考提出

- ・ 平成27年2月申請分から、希望する企業にCTD試行版を提出いただき、審査側が評価を行うとともに、企業側の疑問を解消するなど、個別のコミュニケーションを進め、CTD申請へスムーズに移行するための取り組みを実施。(平成29年2月申請分についても実施中)

➤ CTD申請

- ・ 平成29年2月申請でも約30%がCTD申請。(少数ですがeCTDもあり。)

通知適用となる8月申請に向けて好スタート…。

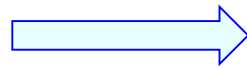
CTD申請のソフトランディングのため、申請者との更なるコミュニケーションを進めている。

ジェネリック医薬品の審査報告書の作成・公表

— 審査の更なる透明性を高めるために —

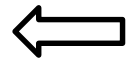
新規承認申請のジェネリック医薬品の審査の論点等を中心にまとめたものとなる予定。

現在、6品目で試行中。



将来的には、ブルーブックに掲載し、品質に関する信頼性の向上に寄与

審査報告書項目案



CTD形式に従った構成

I. 申請品目

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

2. 品質に関する資料

(1) 原薬—特性、製造方法、管理、安定性

(2) 製剤—処方並びに製剤設計、製造方法、管理、安定性

3. 生物学的同等性に関する資料←溶出試験、BE試験

4. 安全性に関する資料

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

IV. 総合評価

おわりに

ジェネリック医薬品等の審査手法は、脈々と受け継がれ、時代とともに進化し、現在では、新医薬品の審査に引けを取らない質の高いものになっている。(更に、迅速な審査を実施)

ジェネリック医薬品の
更なる普及のために

審査体制の強化を一層進め、以下の取組みにより貢献していきたい。

○ 迅速かつ透明性の高い審査の実施

- ・ 学会や医療関係者等との連携を強化し、最新の医療動向や医療ニーズを踏まえた相談、審査を実施
- ・ 日本薬局方などの医薬品等の品質に関する基準作成に貢献し、その基準に基づき、的確かつ迅速な審査を実施
- ・ CTD/eCTDによる承認申請を推奨し、審査の効率化を推進
- ・ 新規ジェネリック医薬品を対象とした審査報告書を作成・公表することにより、審査の透明性を向上。
- ・ 生物学的同等性評価の複雑化、開発製剤の多様化に対応するための 生物学的同等性試験ガイダンスの作成

○ 審査期間の短縮

○ 品質相談、生物学的同等性相談(対面助言)の円滑な実施