



ジェネリック医薬品開発 —原薬品質保証の課題と取組—



東和薬品株式会社
研究開発本部 分析研究部

海本 耕司

医薬品品質フォーラム 第8回シンポジウム
(2009. 1. 26)



本日の講演内容

1. 厚生労働省のアクションプログラム
2. GEメーカーの原薬
3. 医療現場の反応
4. 研究開発の流れ
5. 当社として何をなすべきか？
6. MF制度の影響
7. 当社における取組
8. 最後に

後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム (厚生労働省)

平成24年度までに、後発医薬品の数量シェアを30%以上
(政府目標)

官民挙げての取組

- ①安定供給
- ②品質確保
- ③メーカーによる情報提供
- ④使用促進に係る環境整備
- ⑤医療保険制度上の施策

原薬からの視点

- 原薬複数確保
- 原薬品質保証(不純物)

ジェネリックメーカーの原薬

現状

- 国内外から原薬を購入するが、海外原薬は必要不可欠
- 製造業者が登録したMFを利用して製造販売承認申請
- グローバル原薬にも関わらず、日本当局に受容されない



- 製販業者は製造業者に依存している
- 日本の規格が国際基準と異なり、厳しすぎる
- 日本向けだけに品質を改良しなければならず、当局からの指示事項への対応が遅くなり、価格も高くなる

ジェネリック医薬品に対する医療現場の反応

～原薬に関する一例～

使用原薬の原産国は？

使用原薬のメーカー名は？

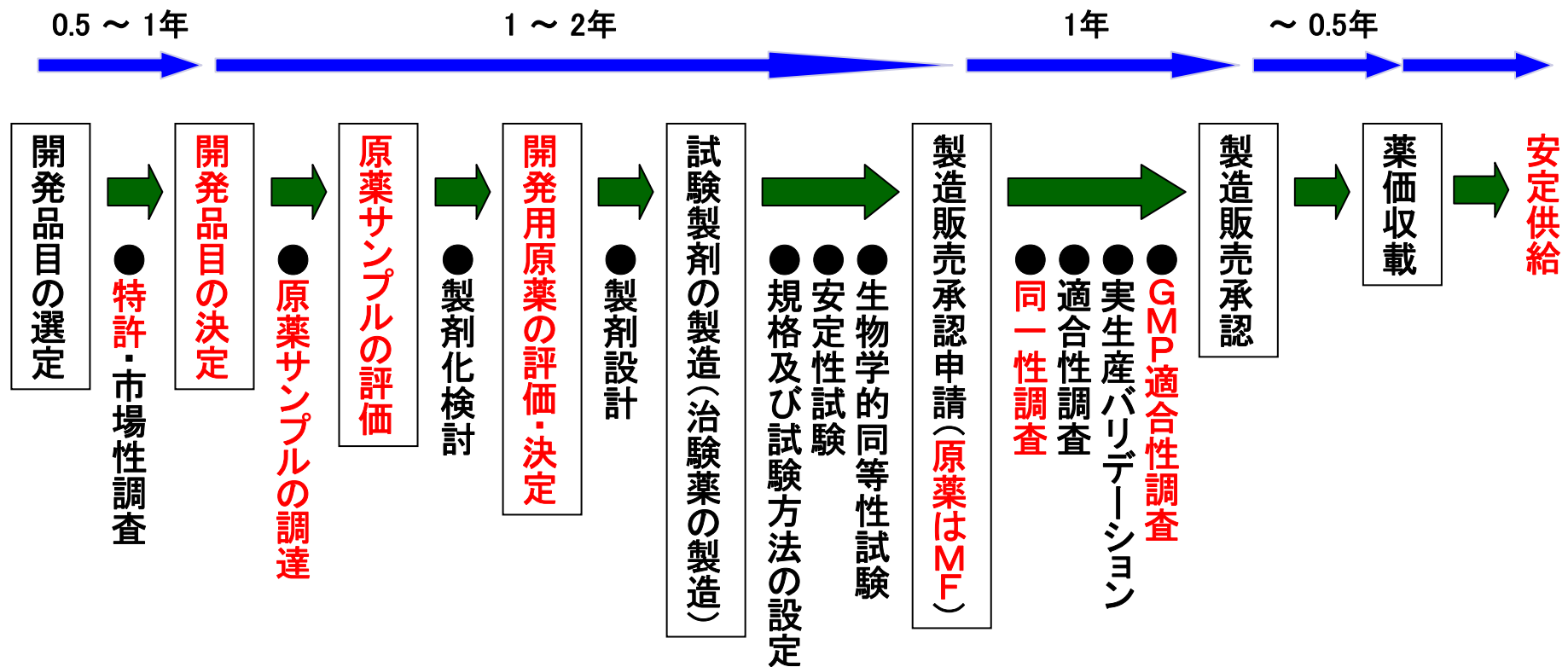
中国・インド



医療現場は採用しない風潮(品質を懸念)

※世界的な流れとして、今後BRICSでも開発が進むと思われる

ジェネリック医薬品開発の流れ



※研究開発の中の様々な部分で原薬が深く関わっている



当社として何をなすべきか？

○早期上市

- ・基本(物質)特許満了後及び再審査期間終了後の速やかなジェネリック医薬品の上市 → 患者(国民)利益

○安定供給

- ・原薬の複数確保
→ 安心使用促進APへのアプローチ

○品質保証

- ・製造業者へのGMP監査, 原薬の適正な品質評価を通して, 患者, 医療関係者, 国に対して品質を保証していく
→ 安心使用促進APへのアプローチ



ジェネリックメーカーにおけるMF制度の影響

～当社の例～

製品約450品目(約300成分)に使用している原薬の製造所
(中間体含む)

国内 約80箇所

海外 約130箇所

原薬等登録原簿(MF)制度

(1)登録・整備

(2)製造方法欄

(3)原薬等国内管理人

MF制度(1) 登録・整備

○既収載品

- ・承認書の記載整備 → 業許可更新日まで
- ・簡易登録MFの記載整備 → 2010年3月まで

○全規格取り揃え(安心使用促進APにおける安定供給)

- ・製造販売承認 → 2011年3月まで
(規格取り揃えの計画書を2007年3月までに提出済)



2005年の改正薬事法施行後の現在においても課題が残る

- ・国内製造業者: 記載内容への理解不足
- ・海外製造業者: 日本の制度への理解不足

MF制度(2) 製造方法欄

○記載事項

- ・出発物質から原薬の一次包装工程まで
- ・原薬の品質確保に必要な工程から
(原則2工程以上:塩交換・精製工程は含まない)



出発物質の定義, 2工程以上記載の根拠が不明確
(特に海外製造業者にとり, 国際基準と異なるため理解し難い)

- ・抽出工程のみ(生薬除く)
- ・品質の安定した化成品から1工程
- ・再結晶などの精製工程は品質確保に重要な工程
(不純物低減, 結晶形制御, 粒子径制御など)

MF制度(3) 原薬等国内管理人

役割

○GMP管理

- ・製販業者への正確でタイムリーな情報提供

○規格及び試験方法の設定

- ・日局一般試験法への対応

○製造販売承認

- ・医薬品医療機器総合機構の照会対応(タイムクロック)



薬事法に疎い原薬等国内管理人が存在する

資格要件が必要では？



当社における取組

○OMFの観点から

- ・原薬採用時の確認及び実施事項

○開発用原薬選定(品質保証)の観点から

- ・類縁物質の評価

○安定供給の観点から

- ・原薬調達先の複数確保

○早期上市の観点から

- ・原薬の結晶形



MFの観点から

○原薬採用時の製造業者への主な確認事項

- ・最終製造所における2反応以上の実績
- ・製造方法・製造場所変更の可能性
- ・現行ロットサイズ及びロットサイズ変更の予定
- ・外国製造業者認定の有無

○自社実施事項

- ・製造業者への原薬採用前監査(品質保証)
- ・原薬等国内管理人としての実績査定

原薬複数購買申請(複数のMFを利用)の場合、1社でも不具合があれば、製造販売承認されないため、原薬採用の重要なポイントとなる

開発用原薬選択(品質保証)の観点から

○先発製剤と候補原薬との類縁物質の比較・評価

- ・先発製剤の類縁物質を把握(加速・苛酷試験)
- ・先発製剤にはない類縁物質の候補原薬中の有無を確認
- ・候補原薬中の類縁物質について不純物ガイドラインと照合



原薬採用後もロットを追跡調査し、プロファイルの変動を監視
(製造方法の変更を監視することにもつながる)

安定供給の観点から

○原薬調達先の複数確保(複数のMFを利用)



原薬調達先により、製造方法が異なる
(類縁物質プロファイルが異なる)

- ・適正に評価できる試験方法を設定
- ・2社目以降の原薬に関しても製剤品質を担保

早期上市の観点から

現状

○先発原薬と異なる結晶形

- ・規格及び試験方法のうち、赤外吸収スペクトルが異なる

○承認審査上の解釈

- ・標準物質又は参照スペクトル(すなわち特許結晶形)との同一性が要求される



医薬品各条に記載のない限り、前処理(再結晶など)は不可

※海外では前処理可 → 国際的な調和を図る必要あり

早期上市の観点から

検討課題

○先発品との同等性

- ・先発原薬とは異なる結晶形であったとしても、製剤化技術により、先発品と同等品質（有効性・安全性）のジェネリック医薬品開発が既に海外では盛んに行われている



我が国においても海外と同様な対応が必要と思われる

最後に

- ジェネリック医薬品の使用促進が図られている今日、ジェネリック医薬品を安心して使用していただくため、患者、医療関係者、国からの要求に応える必要がある

キーワード

・類縁物質

・結晶形

患者(国民)利益, 国際調和, 早期上市



- 日本ジェネリック製薬協会(GE薬協)としての取組が必要
- 厚生労働省, 医薬品医療機器総合機構と協力して対応



医薬品品質フォーラム 第8回シンポジウム

ご清聴ありがとうございます