

# ジェネリック医薬品の 承認審査の現状

吉田 康子   吉田 佳督\*   坂本 純一\*

IRYO Vol. 63 No. 11 (702-707) 2009

## 要 旨

現在、わが国は、医療財政の観点から、新医薬品と同じ有効成分を有し、新薬に比べて低価格である後発医薬品（以下「ジェネリック医薬品」という）の利用促進による医療費削減への期待が高まっており、現在、厚生労働省において、ジェネリック医薬品の使用促進のための対策が進められている。しかしながら、依然、ジェネリック医薬品の普及率は先進諸外国と比較して低い。ジェネリック医薬品使用促進への課題の一つとして、ジェネリック医薬品の有効性・安全性の確認、評価に関する不信があるが、その原因の一つとして、医療従事者の医薬品の承認審査および審査時のデータについての認知が十分でないことが原因の一つと考えられる。

こうした状況を踏まえ、ジェネリック医薬品に関する審査体制、審査データ、審査方法の概要を解説する。

キーワード ジェネリック医薬品, 承認審査, 医薬品医療機器総合機構

## はじめに

現在、わが国は、高齢化社会を迎え、保健医療財政の観点から、医療費について難しい局面に立っている。こうしたなか、後発医薬品の利用促進による医療費削減の期待が高まっている。後発医薬品（以下「ジェネリック医薬品」という）は、新医薬品（以下「新薬」という）と同じ有効成分を有し、効能・効果、用法・用量が同一で、新薬に比べて低価格なものであり、新薬の中で、特許期間および新薬の再審査期間が終了した医薬品について製造販売されるものである。現在、厚生労働省において、ジェネリ

ック医薬品の使用促進のための対策が進められている。たとえば、後発品にかかる処方箋の様式について、従前は、処方医が後発品に変更して差し支えないと判断する場合に「ジェネリック医薬品に変更可」のチェック欄に署名または記名、押印をするものであったが、平成20年度の診療報酬改定にともない、逆に、処方医が後発品に変更することに差し支えがあると判断した場合に、署名または記名、押印をする様式に変更するなどの対応が行われたところである。ジェネリック医薬品の普及率は平成18年度において17.1%であり、米国63.0%、英国59.0%、ドイツ56.0%、フランス39.0%と比較して（平成18

名古屋市立大学大学院薬学研究科 \*名古屋大学大学院医学系研究科  
別刷請求先：吉田佳督 名古屋大学大学院医学系研究科 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65  
（平成21年5月7日受付，平成21年9月11日受理）

Current Situation of Approval Review for Generic Drugs

Yasuko Yoshida, Yoshitoku Yoshida\* and Junichi Sakamoto\*, Nagoya City University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Nagoya University, Graduate School of Medicine\*

Key Words: generic drugs, approval review, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

年度<sup>1)</sup>、依然低いレベルに留まっている。わが国におけるジェネリック医薬品使用促進への課題として、ジェネリック医薬品の有効性・安全性の確認、評価に関する不信があるが、医療従事者の医薬品の承認審査および審査時のデータについての認知が十分でないことがその原因の一つと考えられる<sup>2)</sup>。

こうした状況を踏まえ、今回、わが国でジェネリック医薬品に関する審査体制や審査データとして求められるものおよび審査方法の概要を解説するとともに、審査の現状およびジェネリック医薬品の普及に向けた今後の課題について考察した。

## ジェネリック医薬品の承認審査制度

ジェネリック医薬品を含む医薬品を製造販売しようとする場合、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受ける必要がある。この承認について主に科学的見地から審査を行っているのは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という)であり、平成21年7月25日現在、役職員あわせて526名を有している。

### 1. 承認審査の法制度

厚生労働省と機構における承認の仕組みは、法律上では、薬事法第14条の2(機構による審査等の実施)で定められている。具体的には、同法の中で、「厚生労働大臣は、機構に、医薬品の承認のための審査・調査(以下審査等という)を行わせることができる」(同条第1項)と規定されており、この規定に基づき、機構が審査を行い、その結果を厚生労働大臣に通知し(同条第5項)、厚生労働大臣が承認を行うという流れである。また、同条では、第2項において、「機構が審査等を行った場合には、厚生労働大臣は、審査等を行わないこと」、「厚生労働大臣は承認にあたって、機構の審査結果を考慮すること」とされており、審査業務を重複して行わないことが規定されている。

この規定を受け、機構において、審査を行う際の手順書(独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務および安全対策業務関係業務方法書)が定められており、その中で、具体的な審査手順が規定されている。

### 2. 承認審査手続き

承認申請の際には、申請者は販売名、含有成分、

表1 承認申請書の記載事項(製剤)

・販売名
・成分及び分量又は本質
: 医薬品に含有されるすべての成分(有効成分及び添加剤)の配合目的及び製造方法
: 原料の採取調整から最終包装まで、容器(材質、形状等)も記載
・用法及び用量
・効能又は効果
・貯蔵方法及び有効期間
・規格及び試験方法
・備考

製造方法等を記載した承認申請書(表1)および申請書の内容の基になる試験結果等に関する添付資料を提出し、これらに基づいて審査が行われる。審査にあたって、新薬と同じ有効成分を有し、効能・効果、用法・用量が同一であるジェネリック医薬品は、承認申請書等に基づき、新薬との同一性に関する調査(以下「同一性調査」という)が行われる。調査の際には、承認申請書および添付資料について、必要に応じて審査担当者から申請者に疑義照会がなされ、その結果、申請書等の内容に不備が認められた場合には適切な内容とするため、申請書等の整備が行われる。さらに、添付資料について、試験結果を正確に反映した信頼性のあるものであることを確認する調査(以下「基準適合性調査」という)があわせて行われる。基準適合性調査が問題ないことが確認されれば、その旨厚生労働大臣に報告され、大臣の承認を受けた申請書が承認書となり、この承認書をもとに申請者はジェネリック医薬品の製造を行うのである。

## ジェネリック医薬品の承認審査の現状

ジェネリック医薬品の承認状況として、新たに承認申請されたものの、承認件数は、平成16年は727件、平成17年は1,096件、平成18年は1,415件、平成19年は2,257件となっている。

このように年を追うごとに承認件数は伸びている。このほかに、すでに承認された医薬品について、承認内容の一部を変更するための申請(一変)を合わせると、年間2,000-3,000品目程度の承認件数がある<sup>3)</sup>。

承認審査にかかる時間については、承認申請書を

表2 新医薬品と後発医薬品の添付資料の比較

		新有効成分含有 医薬品(新医薬品)	後発医薬品
イ	起源または発見の経緯および外国における使用状況に関する資料	○	×
ロ	製造方法ならびに規格及び試験方法に関する資料	1. 構造決定および物理化学的性質等	×
		2. 製造方法	△
		3. 規格および試験方法	○
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	○
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	○	×
ト	臨床試験の成績に関する資料	○	×

受理した日から承認されるまでの標準的事務処理期間（以下「タイムクロック（TC）」という）が定められており、原則この期間以内で承認することとされている。ジェネリック医薬品の審査は1年と定められている。ただし、この時間は、厚生労働省および機構における審査および事務手続きにかかる時間を規定したものであり、審査中疑義が生じた際、審査員から申請者になされる照会に対して、申請者が検討し、回答するまでの時間は計上されず、したがって、必ずしも申請から承認までの期間が1年であることを意味してはいない。ちなみに、ここ3年間の審査期間（事務処理期間）をみると、平成17年度が中央値7.3月、TC達成率98%、平成18年度中央値4.0月、TC達成率93%、平成19年度中央値4.5月、TC達成率95%となっている<sup>3)</sup>。

### ジェネリック医薬品の審査方法

ジェネリック医薬品の同一性調査および審査は、添付資料に基づいて、申請書の内容の妥当性が確認される。添付資料については、厚生労働省医薬食品局長通知で示されており<sup>4)</sup>、ジェネリック医薬品については、①規格および試験方法に関する資料（以下「実測値」という）、②安定性に関する資料、③生物学的同等性に関する資料が求められている（表

2：新薬とジェネリック医薬品の添付資料の比較）。

#### 1. 規格および試験方法に関する審査

医薬品の承認書に記載される事項の一つとして「規格及び試験方法」がある。これは医薬品の品質を規定したもので、承認後製造される医薬品はこの内容に適合するものしか流通することはできない。したがって、「規格及び試験方法」は医薬品の品質を担保するために大変重要であるといえる。医薬品の承認に際しては、設定された「規格及び試験方法」の内容の妥当性について、実測値に基づき審査される。

「規格及び試験方法」は、医薬品の原薬（有効成分）と製剤それぞれにおいて設定される。設定される主な項目としては、有効成分の含量を規定する「含量規格」と含量規格を測定するための試験方法「定量法」、水分、混在物（不純物）の残留量を規定するための「水分含量」「純度試験」、製剤についてはとくに製剤としての特性または機能等の品質を規定するための「製剤試験」（錠剤、散剤における「製剤均一性試験」「溶出試験」、注射剤における「無菌試験」「エンドトキシン試験」等）などがあり、その他医薬品の特性に応じた項目が設定される。「規格及び試験方法」に記載すべき項目はガイドライン<sup>5)</sup>で示されている。錠剤で設定される項目例を表3で

表 3 錠剤の規格および試験方法

項目
1. 名称
2. 含量規格
3. 性状
4. 確認試験
5. 示性式 (物理的・化学的性質)
6. 純度試験
7. 製剤試験
製剤均一性試験
溶出試験または崩壊試験
8. 定量法
9. 標準物質
10. 試薬・試液

示す。同表で示した項目は一例であり、実際の医薬品においては、個々の医薬品ごとの特性を踏まえて項目の追加などがなされる。

「規格及び試験方法」の内容について、ジェネリック医薬品は先発医薬品（新薬として承認を与えられた医薬品またはそれに準じる医薬品）と同等以上であることが要求されており、審査および同一性調査において、同等以上であることが確認される。ジェネリック医薬品の品質について、不純物による安全への影響が指摘されているが、不純物については、「規格及び試験方法」の「純度試験」において先発医薬品と同等以上の内容で規定されているほか、承認申請時の資料として、製造過程における不純物および残留溶媒等が適切に管理されていることが説明できる資料の提出が原則必要とされており<sup>6)</sup>、その内容について審査時に確認されている。

## 2. 安定性に関する審査

医薬品については、通常3年間の有効期間が設定されているが、この期間、品質が確保されていることを確認するために、データに基づき医薬品の安定性に関する審査が行われる。新薬は、ラベルに表示される貯蔵条件および流通時の包装形態に従って、有効期間と同じ期間（通常3年間）の安定性試験（長期保存試験）のデータが求められるが、ジェネリック医薬品においては、ラベルに表示される貯蔵条件より保存温度および湿度を高くし、医薬品の化学的変化または物理的変化を促進する保存条件下で、長期安定性試験より短い試験期間（6カ月）で行う試験（加速試験）のデータでよいとされている。加速

試験において品質に変化がなく安定性が確認できれば、貯蔵条件下の3年間の安定性を推定できると考えられるが、加速試験において品質に何らかの影響がみられ、3年間の安定性が推定できない結果が得られた場合には、長期保存試験を実施し、安定性を確認することが必要となる。

## 3. 生物学的同等性に関する審査

新薬の添付資料とジェネリック医薬品の添付資料の大きな相違として挙げられるのが、有効性・安全性に関する資料の違いである。新薬は有効性・安全性に関する資料として、薬理、薬物動態、毒性に関する非臨床試験および臨床試験のデータの提出が求められるが、もとになる新薬と、有効成分およびその分量は同一であり、賦形剤等のみが異なるジェネリック医薬品にあつては、生物学的同等性に関する資料をもって、有効性・安全性に関する資料とすることができる。

ジェネリック医薬品の申請資料においては、「ジェネリック医薬品の生物学的同等性ガイドライン」<sup>7)</sup>に従って試験を実施し、資料を作成しなければならない。以下、同ガイドラインに沿って試験の概要を説明する。

試験に用いる製剤の選定であるが、標準製剤については、先発医薬品の3ロットにつき溶出試験（内用固形製剤からの主成分の溶出を試験する方法。日本薬局方で規定されている）で中間の溶出性を示すロットの製剤を用い、試験製剤（申請するジェネリック医薬品）は実生産と同じスケール（実生産ロットの10分の1以上でもよい）で製造された製剤を用いる。試験は原則として健常成人を対象としたクロスオーバー法（交差試験または交互試験と呼ばれる。被験者を2群に分け、それぞれの群に対して、先発医薬品とジェネリック医薬品を交互に投与する）によって行われる。ただし、医薬品の適用集団に限られている医薬品（特定の年齢層や性別の患者に試験の一つ以上の条件において高い頻度で適用される医薬品）では、溶出標準製剤と試験製剤の溶出率の著しい差がある場合は医薬品の適用集団においてバイオアベイラビリティの差が生じる可能性があることから、適用集団を対象とした生物学的同等性試験を実施することとされており、また、溶出試験において、pH6.8の試験液で標準製剤と試験製剤の溶出率に著しい差がある場合には低胃酸群の被験者を対象として生物学的同等性試験を実施する必要がある。

さらに、薬効または副作用が強いなどの理由により、健常人での試験が望ましくない場合は当該医薬品の適用患者で試験を行うとされている。

被験者の例数は、ガイドラインにおいては「同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う」とされており、具体的な例数は明記されていない。ちなみに WHO では12例が推奨されている。

こうして実施された試験結果に基づき、同等性の評価を行う。採取体液として血液を用いる場合には AUC (血中濃度-時間曲線下面積) および Cmax (最高血中濃度) を判定パラメータとし、その他 AUC $\infty$  (無限大時間までの AUC), t<sub>max</sub> (最高血中濃度到達時間), MRT (平均滞留時間), kel (消失速度定数) などを参考パラメータとする。生物学的同等性の評価は一義的には判定パラメータで行うものの、AUC および Cmax の両パラメータだけで必ずしも十分ではなく、参考パラメータに有意差が生じた場合、AUC, Cmax が同等であっても無条件に生物学的に同等な製剤として取り扱うことはできないと考えられる。このため参考パラメータの提出も求めており、参考パラメータで統計的有意差が検出された場合、治療上その差が問題とならないことが示される必要がある。判定基準はガイドラインによると「試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) - \log(1.25)$  の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する」とされている。なお、この基準に適合しない場合でも、試験での総被験者数が20名(1群10以上)以上であれば、判定パラメータの対数値の平均値の差および溶出試験での溶出挙動の類似性を判定して、同等性を判定することもできる。

以上の内容は、経口通常製剤および腸溶性製剤について、血液を採取体液とした場合について記載したものであるが、経口徐放性製剤の場合、試験製剤の選定基準、判定基準等が異なっている。また、尿を採取体液とする場合もあり、製剤に合わせた試験が行われる。

ジェネリック医薬品は、以上のようにガイドラインに従って実施された試験において先発医薬品との同等性が確認されたものが承認され、流通している。

---

### ジェネリック医薬品の普及のために

---

ジェネリック医薬品については、上記で述べてき

たとおり、その有効性および安全性について科学的なデータに基づいた審査が行われ、先発医薬品との同等性が確認されているが、にもかかわらず、医療従事者や患者の側で、ジェネリック医薬品の使用に対する懸念が存在していると思われる。このような懸念を軽減させるためには、行政、製薬会社と医療従事者や患者との間で情報交換や意見交換を行うことが有効であると思われる。

たとえば、食品安全においては、食品安全委員会や厚生労働省、農林水産省において食の安全に関する意見交換会などが開催され、これまでに、米国産牛肉輸入問題(BSE問題)や、食品中の残留農薬基準の問題など、食の安全にまつわる諸問題について、リスク分析手法をもとに、消費者をはじめとした関係者間による意見交換がなされてきた。

このような関係者間による意見交換の取り組みを、ジェネリック医薬品についても導入し、積極的に関係者間による意見交換を行うことが、ジェネリック医薬品の使用推進の観点からは必要ではないかと考える。

---

### おわりに

---

ジェネリック医薬品の普及は医療費抑制が喫緊の課題であるわが国にとって、重要な政策課題である。一方で、1981年以降死因の第1位が続く悪性新生物(がん)に対する新たな抗がん剤の開発や、高齢化社会を迎えるわが国にあって、認知症治療薬の開発など、新たな医薬品の開発が強く望まれている。臨床の場で待ち望まれる新薬の開発はきわめて有意義であるが、開発にかかる時間と費用は膨大なものであるだけに、医療費抑制に政策が偏れば、新薬の開発の停滞に繋がることにもなりかねない。従って、ジェネリック医薬品の普及と合わせて、新薬の開発のモチベーションをどのように高めていくかという点も、医療行政の中で医薬品行政に求められた大きな課題と思われる。

---

#### [文献]

- 1) 医薬工業協議会. 『ジェネリック医薬品について』, 東京: 医薬工業協議会(現: 日本ジェネリック製薬協会) 2007.
- 2) 厚生労働省. 診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成19年度調査): 後発医薬品の使用状況調

- 査.
- 3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、平成19事業年度業務報告.
  - 4) 平成17年3月31日薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」.
  - 5) 平成13年5月1日医薬審発第568号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」.
  - 6) 平成20年1月9日薬食審査発第0109005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」.
  - 7) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」.