

---

---

<第3回 提言>

**わが国のジェネリック医薬品及び日本薬局方における不純物管理の改善に関する提言**

**はじめに**

わが国においても、最近の人口の高齢化等に伴う医療費の増大を受けて、後発品(本提言では、「ジェネリック医薬品」という。)の利用促進策が政府を挙げて行われているが、多大の努力にもかかわらず、現在、平成24年度に数量で30%という目標の達成が危ぶまれている。

その原因については、多くの要因が指摘されているが、医師や薬剤師等の医療従事者のジェネリック医薬品に対する信頼度が必ずしも高くないことが大きな要因の一つとして指摘されており、その要因に関しては、主として安全性情報の伝達や副作用等の収集のほか、品質の問題が指摘されている。

一方、欧米先進国等でも、ますます進むグローバル化の中で、医薬品原薬や製剤を国外から輸入するケースが非常に増加し、米国の場合は、実に原薬の80%、製剤の40%を輸入していることを、FDA長官が明らかにし、その品質確保の重要性を指摘している。わが国においても、米国ほど数字は高くないと思われるものの、原薬及び製剤の輸入は増加しており、特にジェネリック医薬品の原薬については、多くは輸入されていると考えられる。

原薬等の輸入は、一般的に価格の面では非常に魅力のある選択肢であるが、ヘパリン事件、ジェチレングリコール事件、メラミン事件や最近のゼラチンカプセル事件等に見られるように、新興工業国からの輸入には、大きな品質上のリスクが伴うこともまた事実である。

このような環境の中、欧米規制当局及び薬局方は、原薬を中心として、その品質確保に積極的に取り組んでいる。例えば、欧米各国では新薬のみならず、ジェネリック医薬品の申請に際して、原則として、品質関係等のCTD(コモン・テクニカル・ドキュメント)/eCTD(電子化コモン・テクニカル・ドキュメント)を要件とし、また、元来、新薬申請の際のガイドラインの国際的ハーモナイゼーションを目的とするICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)のガイドラインを、積極的にジェネリック申請の際の基本的要件とし、薬局方においてもそのガイドラインを参考として不純物に関する規定を設けている。

また、特に欧州においては、欧州医薬品庁(EMA)やEU(欧州連合)各国審査当局と欧州薬局方(EP)との間に有機的な連携が図られている。すなわち、ジェネリック医薬品の審査情報が適切に欧州薬局方に伝達され、既存の各条の改定等に生かされており、ジェネリック医薬品の品質確保及び公定書としての薬局方の価値向上の観点から、学ぶべき点は多い。

政府のジェネリック医薬品の使用促進策に伴って、徐々にではあるがジェネリック医薬品の使用割合が増加し、また、今年4月の一般名処方に対する診療報酬上の点数の付与により、その処方が今までより早いペースで増加していると報じられている。このように、ジェネリック医薬品が医療の中で果たす役割が大きくなっている現在、わが国のジェネリック医薬品や日本薬局方における不純物に関する規制を、欧米先進国並みにすることが、国民の保健衛生の確保の観点からも強く求められている。なお、国立医薬品食品衛生研究所において、平成20年7月から「ジェネリック医薬品品質情報検討会」

が設けられているが、この場で検討されるのは、文献等で問題が指摘された個々の品目の品質についてであり、制度的な問題は検討されていない。

そこで、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団では、レギュラトリーサイエンスを推進する一環として、2012年5月30日に第120回薬事エキスパート研修会を開催し、わが国のジェネリック医薬品及び日本薬局方等における不純物管理について、規制側の専門家及び企業の専門家である講師の方々からご意見を頂いた。今般その内容も踏まえて、以下のとおり「わが国のジェネリック医薬品及び日本薬局方における不純物管理の改善に関する提言」をまとめた。なお、ここでいう「不純物、類縁物質」は、主に、不純物管理の中で特に重要と考えられる原薬中の「有機不純物(類縁物質)」を指している。

関係者のご理解を得て、この提言がわが国のジェネリック医薬品や薬局方収載医薬品の品質の改善とジェネリック医薬品に対する医療関係者の信頼性の向上につながれば、幸いである。

平成24年6月1日

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団  
会長 寺尾 允 男

---

---

## わが国のジェネリック医薬品及び日本薬局方における不純物管理の改善に関する提言 ＜提言＞

### 1. ICH Q3A, Bガイドラインのジェネリック医薬品申請への早期適用等について

#### (1) ICH Q3 A, Bガイドラインのジェネリック医薬品申請への早期適用

「はじめに」でも述べたとおり、欧米規制当局及び薬局方では、最近の特に原薬の国際流通の急速な増大に対応し、医薬品の品質を確保するため、ジェネリック医薬品の申請や薬局方中の規定に、新薬申請を念頭にハーモナイズされたICHガイドラインを積極的に取り入れている。

一方、わが国においては、2008年1月9日付薬食審査発第0109005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知中 記2 規格及び試験方法に関する資料の取扱い において、「なお、実測値の資料のほか、製造過程における不純物及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であり、これらについては不純物及び残留溶媒等の各種ガイドラインに準じて作成すること」とあり、PMDA（独）医薬品医療機器総合機構が主催する「医薬品承認申請実務担当者研修会」において、「原薬及び製剤の不純物は、それぞれICH Q3Aガイドライン、Q3Bガイドライン等により、安全性に問題がないことを科学的根拠をもって説明すること」とされているが、公文において申請資料の取扱いが明確に規定されていないため、その曖昧さは否めない。

従って、不純物管理の重要性に鑑み、わが国においても、ジェネリック医薬品の新規申請に際し、ICH Q3A（新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン）及びQ3B（新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン）を適用することを、行政通知において明確に示す必要がある。なお、実際の製造工程中の不純物プロファイルの管理には、ICH Q7ガイドライン（原薬GMPガイドライン）が重要であることに、改めて留意する必要がある。

#### (2) ジェネリック医薬品申請へのCTD/ eCTDの要件化等

米国においては、新薬申請ではeCTD（電子化コモン・テクニカル・ドキュメント）による申請が必要要件であり、ジェネリック医薬品についてもeCTDによる申請が強く推奨され、また、ほとんどの申請がCTDで申請されている。

EU（欧州連合）においても、eCTDによる申請がすべての申請タイプにおいて強く推奨されているが、中央方式以外では印刷物のCTDも受理されている。WHOにおいても、ジェネリック医薬品の申請にCTDを用いるべきとのガイドライン案が作成されている。

わが国においても、承認申請企業の開発の経緯・データ等を明確にし、データの種類や量を標準化するため、国際的な基準となっているCTD又はeCTD及び関連のICH Qガイドラインを早急に申請要件として規定すべきである。CTDは輸入原薬等の管理に必要なデータをも含み、申請者の考えを述べるのが求められ、ジェネリック医薬品の品質確保のみならず、一変・軽微変更の切り分け等に関しても重要な情報を提示し、非常に有用である。さらに、最近の新薬承認の動向を見ると、将来、ジェネリック医薬品についても、工程管理を中心とした品質管理が中心となると考えられ、その場合、CTDデータなしでは審査ができないと考えられる。

また、わが国のジェネリック医薬品申請企業の規模が小さいことや、CTD/ eCTDに慣れていないことを考慮し、FDAで実施されているQ&A型のQuestion-based Reviewシステム(承認申請資料の作成のために申請者が答えるべき質問のリストに基づいて申請資料の作成を促し、作成された資料を評価するシステム)を導入する必要がある。

## 2. 日本薬局方における不純物に関する規定等の整備

### (1) 欧米薬局方の原薬等に関する不純物に関する規定を参考にした日本薬局方における規定の整備等

欧米薬局方には、両者間の記載内容や詳しさには違いはあるが、原則として、ICH Q3Aに基づいて、原薬各条において不純物を管理すべきことが規定されており、その考え方に合わない古い規格及び試験方法については、その改正が求められている。

しかしながら、日本薬局方においては、通則32に純度試験の説明があるが極めて一般的なものであり、また、各条において類縁物質という用語が用いられているが、米国薬局方(USP)のGeneral Informationや欧州薬局方のGeneral Monograph, General Chapterに相当する項目がなく、日本薬局方としての不純物や類縁物質に関する考え方が示されていない。

一方、第十七改正日本薬局方原案作成要領の3.15.5 類縁物質には、類縁物質試験の設定に関する記載があり、安全性の懸念の有無に基づく類縁物質試験の設定の考え方、試験方法の選択、製剤の純度試験、類縁物質の個々及び総量の限度値の設定と検出感度との関係についての考え方等が記載され、ICH Q3A・Q3Bガイドラインの考え方の影響がうかがえる部分もあるが、これらは基本的には試験法の設定方法を述べたものであり、USPやEPのように薬局方中で不純物や類縁物質についての考え方を述べていない。

従って、USPやEPのように、薬局方中で明確に、有機不純物・類縁物質等に関する考え方や判定基準等を示すべきである。また、既存の各条についても、優先順位を決めて、順次、内容の整備を図っていくべきである。現在まで、日本薬局方は新規品目の収載による品目数の増加に力点を置いてきたが、欧州薬局方(原則として、原薬のみであるが)と比べてもそれ程見劣りしない水準に達したので、今後は新規品目だけでなく、既収載品目の見直しにも力を入れるべきである。

### (2) 日本薬局方における不純物標準品の整備

日本薬局方では、第十七改正日本薬局方原案作成要領 5.1.4 標準品の設定において、「標準品は定量法での使用を目的として設定する。確認試験、溶出試験又は製剤均一性試験の含量均一性試験のみを使用目的とする標準品は、原則として設定しない。類縁物質試験に用いる標準品も原則として設定しない。」とされている。

しかしながら、先に記したように、欧米薬局方に倣って不純物に関する考え方を明確に示すとともに、その適切な管理を求めるためには、欧米薬局方に倣い、有機不純物の同定等のために不純物標準品を設定する必要がある。この場合には、新規収載原薬から不純物標準品を設定する等の段階的な設定が現実的である。

### 3. ジェネリック医薬品及び日本薬局方における不純物管理の改善に関連する事項

#### (1) ジェネリック医薬品の審査体制の強化

「はじめに」でも述べたように、ジェネリック医薬品の医療における役割の増大に見合うよう、その品質確保の水準を欧米並みに引き上げる必要がある。そのためには、1. (1)及び(2)で述べた方策を講じる必要があるが、同時に、そのような現在より水準の向上したジェネリック医薬品の申請に対して、十分な審査を行う必要がある。

現在、米国でジェネリック医薬品のユーザー・フィー制度が導入されようとしている。わが国においても、ジェネリック医薬品の手数料を引き上げ、これを活用して、審査の質の向上を図る必要がある。

#### (2) ジェネリック医薬品の審査方法について

2012年度から、ジェネリック医薬品については、毎年2月15日までに承認されたものを6月に、8月15日までに承認されたものを12月に保険薬価収載することとされている。しかしながら、このように特定の日を期限として、その日までに承認された品目を直後の保険薬価収載日に薬価収載し、遅れた品目については、少なくとも半年後の薬価収載まで待たなければならないようなシステムにおいては、往々にして、申請者への照会に対する回答が、その照会の時期に拘わらず、基準承認日(2月15日又は8月15日)前に集中する傾向があるといわれている。

従って、審査を円滑に、また十分に行うことを保証する観点から、照会に対する回答の時期が一時期に集中することのないような方策を検討することが必要である。

また、ジェネリック医薬品の審査の際には、現状では、前述のように日本薬局方の不純物・類縁物質に関する規定が整備されていないため、薬局方収載品目であるからといって、非収載の品目と比べ、審査を簡略化できる訳ではないので、その点に留意が必要である。

#### (3) 今後の検討課題

ジェネリック医薬品の欧米先進国並みの品質の確保及び日本薬局方の公定書としての信頼性の向上を図るために、「はじめに」に述べた欧州医薬品庁(EMA)やEU(欧州連合)各国審査当局と欧州薬局方との間の協力を参考として、わが国においても、ジェネリック医薬品の審査と薬局方各条の内容、特に新たな類縁物質の追加等についてルールを定める必要がある。それをせずに、薬局方において「別に規定する」事項を多く設けると、薬事法に規定された公定書としての意義は低下してしまう。

また、特に輸入原薬の増大等の現状に鑑み、欧州薬局方の各条に設けられている「製造に関する規定」(Productionの項)を新たに設けることを検討すべきである。さらに、特に欧米がオリジンの原薬各条の内容については、既に欧米薬局方で各条が収載されているか、またはその案が公表されている場合には、それとの内容の比較を行い、医薬品品質規格の国際的な調和推進の観点から、いたずらに内容に違いが生じないようなメカニズムを検討すべきである。