

日本药品质量再评价

独立行政法人药品医疗器械综合机构

佐藤 淳子

cqap_fankui@163.com

(中国医药质量管理协会仿制药分会意见反馈邮箱)

以下内容仅代表本人个人观点和体会，本人享有此讲义的知识产权，与中国医药质量管理协会仿制药分会的立场无关，也不代表目前我所服务的PMDA的任何观点。

再评价制度的内容？

- 按照现阶段医学、药学等的学术水平，对已经批准的药品，从质量、有效性、安全性进行确认的制度。
 - 评价的对象不仅包括新药，所有的药品都属于可能评价的对象。
 - 分为对有效性、安全性进行再评价的药效再评价和对质量进行再评价（溶出）的质量再评价。

药品质量再评价

中国医药质量管理协会仿制药分会

质量再评价的内容？

- 对医用药品的内服固体制剂，为确保其质量，确认其溶出性是否符合要求，同时对溶出性符合要求的药品，作为审批项目设定溶出试验规格。
 - 从平成10年开始实施（1998）
- 对已经完成质量再评价、溶出项目符合要求的品种以及正在进行再评价的品种，收载在“医疗用医药品品质情报集”（品种目录）进行公布。
 - 最新的品种目录平成23年3月31日（2011年3月31日）

开展质量再评价的背景

- 21世纪医药品如何发展的座谈会，讨论了仿制药的现状（1993年5月）
 - 面临真正的老龄化社会，推测国民医疗费用将上升。
 - 仿制药，提供了低价药品，可减轻国民负担。
 - 仿制药可以促进医药市场的竞争，具有平衡药价的优点。

有必要鼓励仿制药的使用

为鼓励使用仿制药

1. 确保能稳定供应
2. 收集信息，完善供应体制
3. 强化生产管理和质量管理
4. 在审批阶段考虑专利情况
5. 考虑和药品价格关联

中国医药质量管理协会仿制药分会

质量再评价的启动（1）

- 1998年厚生劳动省正式制定了保证仿制药质量的对策，决定通过溶出试验进行质量再评价。
- 厚生劳动省通知制药企业，要求根据溶出试验进行质量再评价
 - 如果仿制药与原研药具有完全相同的溶出效果，认为质量同等性可以得到保证；
 - 通过在批准文件中规定溶出试验，从而保证内服固体制剂的质量。

质量再评价的启动(2)

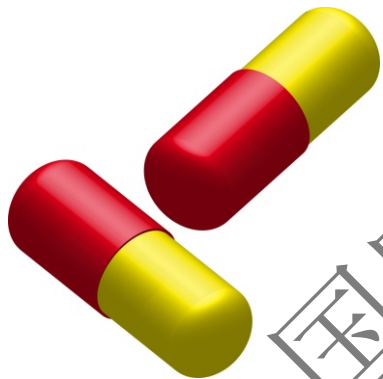
- 各企业开展试验，（管理部门）对试验结果进行审批，公布各品种的溶出试验，进行更高质量的药品质量管理。
 - 第三方只是复核，为实现（不定期）对质量进行评价，将试验方法和结果汇编为“医疗用医药品品质情报集”（orange book)进行公布。



需要质量再评价的品种

- 只对内服固体制剂

- 造影剂、消化酶制剂、氧化剂、生药浸膏等，通过溶出试验方法以外的其他方法，进行质量管理的药品，不属于质量再评价的对象。



质量再评价程序(1)

1. 厚生劳动省指示需要进行质量再评价的生产企业，开展预实验，并提供制定溶出试验所需要的信息
2. 生产企业向厚生劳动省提供预实验结果、转速、试验溶液介质等参数
3. 厚生劳动省根据企业提供的结果，指定进行再评价

质量再评价程序(2)

4. 根据规定条件下开展的溶出试验结果，厚生劳动省下发通知，公布公共溶出试验（方案）
5. 仿制药企业以原研药品为参比制剂，比较溶出性，确认自身产品和公共溶出试验（方案）的适合性
6. 如确认溶出性妥当，在批准文件内进行规定。

具体程序和步骤(1)

1. 质量再评价候选品种的选择【第一步】

- ① 根据不同药效组选择再评价需要指定的候选医药品
- ② 厚生劳动大臣向药事食品卫生审议会提审、对指定成分等进行答辩

2. 实施预试验【第二步】

- ① 通知开始预试验
- ② 该品种的原研企业根据成分特性，通常从pH1.2、4.0、6.8和水4种溶液、浆法50转条件入手，进行pH或转数的变更、添加表面活性剂等，制定“标准溶出试验条件方案”。
- ③ 按照“标准溶出试验条件方案”，测定仿制药的溶出性。
- ④ 比较原研药和仿制药的溶出结果，同时考虑测定值的偏差、试验实施的简便性等因素，从4种溶液中选出标准溶液。

具体程序和步骤 (2)

3. 质量再评价的指定【第三步】

- ① 实施品质再评价指定（同时公示“标准溶出试验条件”，包括标准溶液）
- ② 原研企业在标准溶液中对3批次（ $n=6$ ）进行试验。3批次中显示中间溶出性的作为参比批次，在标准溶液之外的3种溶液中进行1批次（ $n=6$ ）的溶出试验，并提交其结果。
- ③ 原研企业制作标准溶液的溶出试验方法（草案）并提交。（在无法得到原研企业协助的情况下，国立药品食品卫生研究所及地方卫生研究所协作，由国家制作标准方案。）
- ④ 仿制企业提交在标准溶出试验条件下，1批次（ $n=6$ ）在4种溶液中的试验结果。
- ⑤ 上述资料的提交期限为再评价指定后3个月。

具体程序和步骤(3)

4. 溶出试验方法公示【第四步】

- ① 由厚生劳动省通过书面形式对“溶出试验方法（草案）”进行评估，如果草案方法可行，则进行“溶出试验方法”公示。原研企业向仿制企业提供参照批次。
- ② 地方药检所根据公示的试验方法实际进行试验操作，检验公示的试验方法的文字表述是否可妥当实施试验，确认试验方法记述的合理性。
- ③ 仿制企业用原研参比批次和本公司试验品的溶出行为进行比较，同时用本公司的3批试验品检验其与发布的溶出试验方法的适合性。（绝对值比较）

具体程序和步骤(4)

5. 溶出试验方法部分变更申请

- ① 原研企业及仿制企业申请对溶出试验方法中变更部分事项（溶出试验方法公示3个月以内）。

6. 结果公布【第五步】

- ① 提交资料确认为合理时，包括部分变更申请获得批准时，进行再评价判定。同时公布溶出试验方法。

中国医药质量管理协会 仿制药分会

日本橙皮书主要记载的事项(1)

1、药效组栏

记载再评价对象的药品所属药效群分类的编号。

2、有效成分栏

记载有效成分名称。属复方制剂时记载复方的各有效成分名称。

3、剂型栏

按片剂、胶囊剂、颗粒剂等剂型进行记载。

4、特性栏

记载普通（普通制剂）、肠溶（肠溶制剂）、缓释（缓释制剂）、口腔（口腔内崩解制剂）

5、含量栏

每粒含量或每1g含量

日本橙皮书主要记载的事项(2)

6、评价阶段栏

按照所属各评价阶段进行记载

评价阶段主要分为以下5个阶段

(1)确定该药品开展再评价阶段

(2)开始预试验阶段

(3)指令开展再评价阶段

(4)公共溶出试验方案的公示阶段

(5)确定公共溶出试验方案阶段

日本橙皮书主要记载的事项(3)

7、标准栏

a 溶出试验的参比制剂在标准栏以「*」或者「+」来表示，在品质再评价结束后，也有参比制剂的批准文号被取消，标准栏没有「*」或者「+」标注的情况。

b 成为参比制剂的条件

- 以（*）表示开展了临床试验研究的原研药作为参比制剂。
- 以（+）表示已与原研药进行了生物学等效性试验确认的不同剂型或含量规格不同的剂型，并建立了适当的溶出试验，也可作为参比制剂。

c 为多家同时独自开发的原研制剂时，以（*）或以（+）表示参比制剂之后再以a、b···等表示。

日本橙皮书主要记载的事项(4)

8、商品名栏

- a 完成第(5)阶段时可进行记载。
- b 在第(1)~(4)阶段时不可进行记载。

9、制造销售者栏

- a 完成第(5)阶段时可进行记载。
- b 在第(1)~(4)阶段时不可进行记载。
- c 在该剂型每一规格后，先写参比制剂是“原研企业”生产的企业名称，再写参比制剂是仿制药企业生产的企业名称，按照日文发音顺序依次排列。
- d 当有多个“原研企业”生产的该剂型该规格产品都可以作为参比制剂时，先写所有原研企业的名称，再写参比制剂是仿制药企业生产的企业名称，按照日文发音顺序依次排列。

日本橙皮书主要记载的事项 (5)

10、规格栏

- 公的 . . . 表示适用于公共的溶出试验条件。
- 独自 . . . 有合理的理由，不适用于公共的溶出试验条件，按照独自规格设定溶出条件的制剂。
- 年月 . . . 在第(1)~(4)阶段表示完成该阶段的时间。

11、药价栏

12、No.栏 例如标记〔1〕，表示在“医疗用医药品品质情报集No.1”内收录。

质量再评价Stakeholders

- 厚生劳动省
- PMDA (PMDEC)
- 国立医药品食品卫生研究所
- 地方卫生研究所 (都道府县卫生研究所)
- 原研药品企业
- 仿制药药品企业
- 专家 (咨询) 委员会
 - 由各种学会的委员组成

不通过生物等效性试验，只进行体外溶出试验可以评价吗？(1)

- 仿制药，原则上应该通过生物等效试验，确认和原研药具有相同的生物等效性后批准。
- 轻微变化或日常生产重复过程中，原研药、仿制药的质量均会发生轻微变化、生物学方面将逐渐发生不等效，因此在质量再评价工作中，审批项目规定了溶出试验，通过多个条件下溶出结果的相似性等支持数据来确认是否生物等效。
- 以前有的意见认为溶出试验结果不一定要与生物利用度相关，日本药典11版之前，把溶出试验定为是理化性质的质量管理试验。

不通过生物等效性试验，只进行体外溶出试验可以评价吗？(2)

- 厚生省（当时）1985～1986年开设了厚生科学研究班，“关于日本药典溶出试验的设定基准和试验条件的研究”，对溶出试验的基本问题进行了研究。
- 研究班上，很多人认为考察in vitro/in vivo相关性试验和防止生物学不等效试验有必要分别考虑，但一方面确立体内体外相关性比较困难，同时通过溶出试验防止生物学不等效也具有可能性，最后研究结论：在防止生物学不等效方面，应该推荐溶出试验的应用。
- 基于以上结论，日本药典12版（1991年4月）溶出试验的目的，从“溶出试验法，是对口服固体制剂中主成分的溶出进行试验的方法，确保质量的一定水平，并且具有防止明显生物不等效的目的”。

质量再评价的结果

- 质量再评价的对象 857种成分的口服固体制剂，其中638种成分（4588品目）的再评价结果已发通知（2012年1月现在）
- 对再评价的结果汇总,以《医疗用医药品品质情报集》的形式依次予以公布，即为俗称的《日本橙皮书》
- 再评价指定的成分中，除因为难溶性等理由，在溶出试验中难以设定规格的品种以外，基本全部完成了质量再评价。
- 再评价指定后，批准的仿制药品，因为批准前对溶出性进行了确认，再《医疗用医药品品质情报集》中未再收录。
- 对溶出性不同等的品种的批准另有整理。

Orange book?

- Orange book是“医疗用医药品品质情报集”的别称
- 刊登质量再评价的结果
- 每次通知质量再评价结果时发行
 - 到2011年发行了32本（2011年3月版）
- 在医疗现场，为方便日常业务使用，提供仿制药更多信息，面向不同的使用者，日本橙皮书分为面向医疗领域的综合版和面向保险领域的保险版两个版本。

No.30

Orange Book

薬事日報社

医療用医薬品 品質情報集

付録

日本薬局方外医薬品規格
第三部

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| アクトリット | アセグロトン |
| アスコルビン酸-パントテン酸カルシウム | アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 |
| エタンプロール塩酸塩 | アモキシシリン水和物-クロバコン酸カリウム |
| オグトチアミン-リボフラビン-ビリドキシン塩酸塩-シアノコバラミン | アリメタジン塩酸塩 |
| カルピプロラミン塩酸塩水和物 | イフェンプロタル塩酸塩 |
| クレマチンフマル酸塩 | エトキシド |
| クロミプラミン塩酸塩 | エメグスチンフマル酸塩 |
| クロルマタノン酢酸エステル | エルゴタミン塩酸塩-無水カフェイン |
| シクロフェニル | クロルプロマジン塩酸塩プロメタジン塩酸塩フェリチン |
| シラフェニドキミン塩酸塩 | スルファメトキシシン |
| シプロフロイド-メトキシフェナミン塩酸塩-ノスカ | スルファドキシシン-ビリドキシン |
| ビン-クロルフェニルエミンマレイン酸塩 | タロンビシリン塩酸塩 |
| ゾルピデム塩酸塩 | チアミン塩酸塩 |
| ノルエチステロン | トコリドン塩酸塩 |
| ノルエチステロン-メストロノール | トリフロバクタンマレイン酸塩 |
| フロベナムナトリウム水和物 | ニカルジピン塩酸塩 |
| フルスルチアミン | ニフェジピン |
| フルスルチアミン塩酸塩 | パパペリン塩酸塩 |
| ベルゴリドメシル酸塩 | ヒドロキシジギバキ酸塩 |
| ベンフォチアミン-ビリドキシン塩酸塩-シアノコバラミン | ヒドロクロロチアチド |
| メトキサレン | ビリドキシン塩酸塩 |
| リファンピシン | フェニトインフェリチン-安眠薬ナトリウムカフェイン |
| ロキタマイシン | フマル酸第一糖 |
| ロベカミド塩酸塩 | ブコキサンチン |
| | スルフェナジンマレイン酸塩 |
| | プロモクリプテンメシル酸塩 |
| | プロプロピオン |
| | プロメタジン塩酸塩 |
| | プロモクリプテンメシル酸塩 |
| | ベタネコール塩化物 |
| | ペプリタル塩酸塩水和物 |
| | ベモリン |
| | ベンフォチアミン |
| | ホルモチロールフマル酸塩水和物 |
| | マシンドール |
| | ミノサイクリン塩酸塩 |

財団法人 日本公定書協会 編

平成22年2月版

Orange book

橙皮书是否收录了所有仿制药？

- 根据质量再评价结果，收录了已设定了溶出试验的品种，（已确认溶出效果和原研药一致，获得批准的仿制药）
 - 1997年4月以前，批准的原研药及仿制药中，已发布了再评价结果的有638种成分（4588品目）（2012年1月现在）
 - 1995年4月以后申请的内服固体制剂，申请批准时已经要求进行溶出试验的评价，不再进行单独的质量再评价和橙皮书的收录。

医用薬品質量情報集（公開表格）

薬効群	有効成分	剤形	特性	含量	ステップ	標準	販売名	製造販売業者	規格				
112	アルプラゾラム	錠剤	普通	0.4mg	5 *	ソラナックス0.4mg錠	ファイザー(株)	公的					
					5 *	コンスタン0.4mg錠	武田薬品工業(株)	公的					
					5	カームタン錠0.4mg	共和薬品工業(株)	公的					
					5	イゾリタン錠0.4	大洋薬品工業(株)	公的					
					5	アルプラゾラム錠0.4mg「トーワ」	東和薬品(株)	公的					
					5	メデポリン錠0.4	メディサ新薬(株)	公的					
				0.8mg	5 *	ソラナックス0.8mg錠	ファイザー(株)	公的					
					5 *	コンスタン0.8mg錠	武田薬品工業(株)	公的					
					112	エスタゾラム	散剤	普通	10mg/g	5 *	ユーロジン散1%	武田薬品工業(株)	公的
										錠剤	普通	1mg	5 *
2mg	5	エスタゾラム錠1mg「アメル」	共和薬品工業(株)	公的									
	5 *	ユーロジン2mg錠	武田薬品工業(株)	公的									
5	エスタゾラム錠2mg「アメル」	共和薬品工業(株)	公的										
112	塩酸フルラゼパム	カプセル剤	普通	10mg	5 *	ベノジールカプセル10	協和発酵工業(株)	公的					
					15mg	5 *a	ベノジールカプセル15	協和発酵工業(株)	公的				
						5 *b	ダルメートカプセル15	共和薬品工業(株)	公的				
					5	ネルガー15	鶴原製薬(株)	公的					

医療用医薬品品質情報集

医療用医薬品品質情報集(品目リスト)

[医療用医薬品品質情報集 品目リスト\(品質再評価結果\)](#) (平成23年3月31日現在)

※このPDFファイルは、「検索」コマンドを使用して、現在開いているPDF 文書内で単語や単語の一部(文字列)を検索することができる形式で作成されています。

医療用医薬品品質情報集の利用にあたって

よくあるご質問については、[医療用医薬品品質情報集に関するQ&A](#)もご参照ください。

(1)医療用医薬品品質情報集記載要領

1. 薬効群欄

再評価対象となった医薬品を含む薬効群の分類番号を記載。

2. 有効成分欄

有効成分の分類番号を記載。

<http://www.pmda.go.jp/review-services/reexamine-reevaluate/re-evaluations/0013.html#r=s&r=s>

橙皮书网页

オレンジブック総合版ホームページ

<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>

公開開始日: 2002年9月9日 最終更新日: 2015年12月14日 030189

ENGLISH

- [添付文書情報](#)
- [オレンジブック No.30,31](#)
- [オレンジブック 保険薬局版 リーフレット](#)
- [オレンジブック 保険薬局版 2014年4月版](#)



医療関係の方へ 成分別・製剤別の 品質再評価情報のページ	医療関係の方へ 利用法	製薬関係者の方へ 品質再評価の通知等 技術情報のページ	品質再評価についての 詳しい解説	注意事項・お問い合わせ 本ホームページご利用上の 注意事項・お問い合わせ先
------------------------------------	----------------	-----------------------------------	---------------------	---

新着情報

- 平成27年12月10日付「薬価基準官報告示」により新規収載品目を掲載致しました。過去の薬価基準情報も更新致しました。販売名変更に伴う経過措置品目は削除しました。
- 平成27年8月31日付「薬価基準官報告示」により新規収載品目を掲載致しました。過去の薬価基準情報も更新致しました。

<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>

中国医药质量管理协会仿制药分会

仿制药现状

5. 主要领域改革的基本方针与重要课题

（关于药价·配方等诊疗报销及药品改革）

关于仿制药数量份额的目标值、2017年（平成29年）实现70%以上，2018年度（平成30年度）至2020年度（平成32年度）尽早实现80%以上。

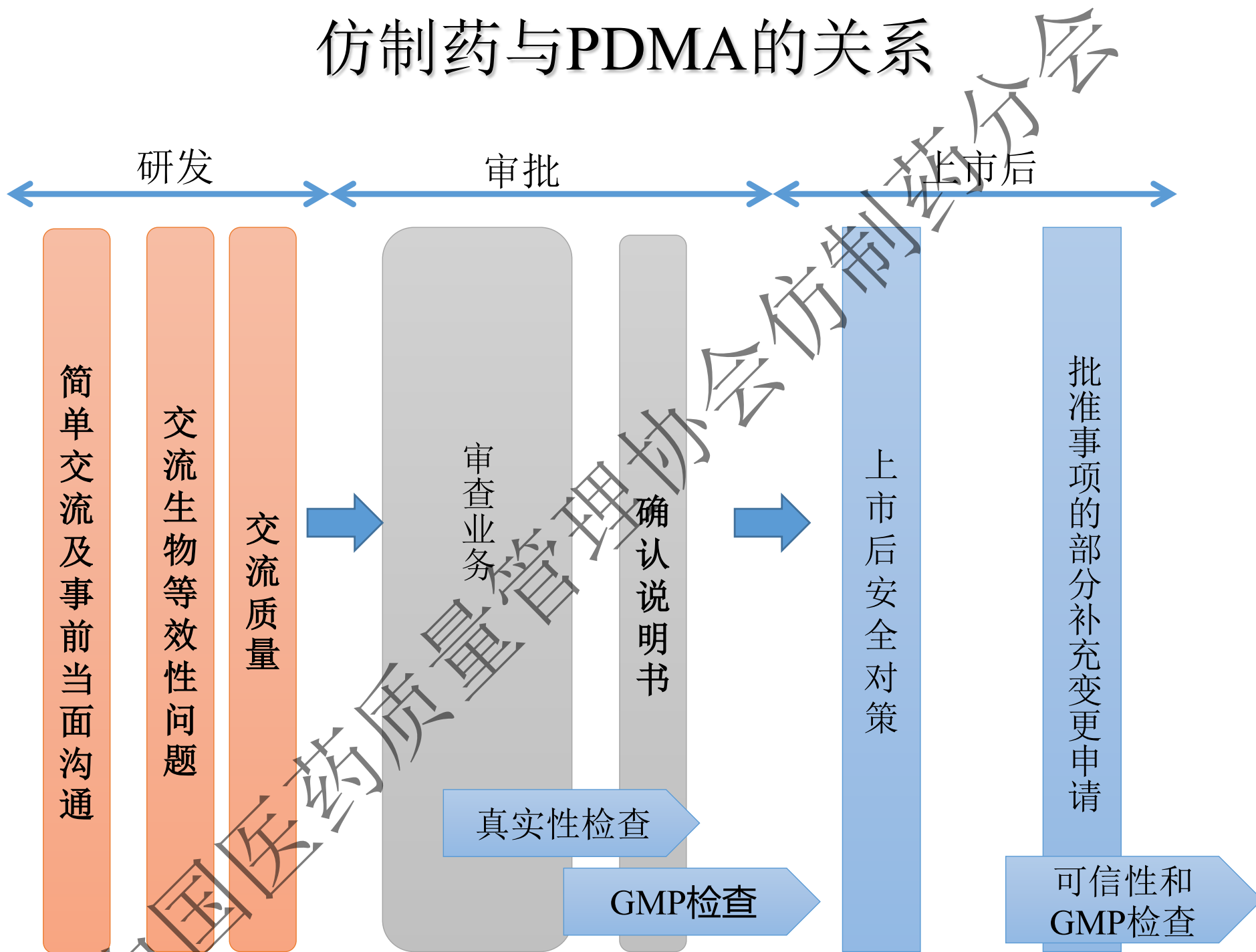
强化医药品产业着战略（2015年9月4日厚生劳动省）摘录

II 实现高质量高效率的医疗

③保证质量对策、提供信息、普及宣传

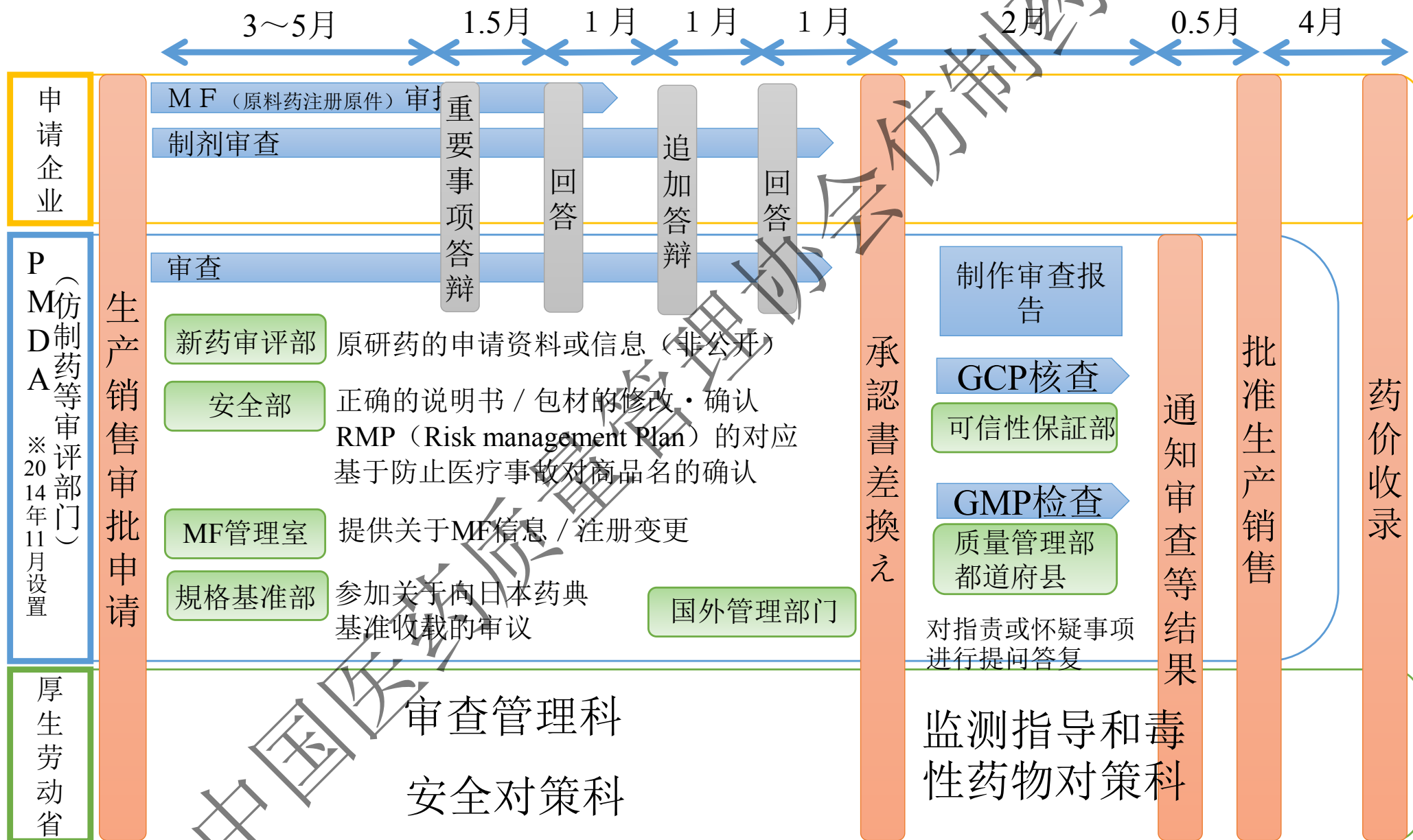
随着仿制药使用比例的迅速增加，今后将有更多的国民选用仿制药。为进一步促进仿制药的使用，首先由必要获得医生或国民的信任，确保质量，和用药习惯人员提供信息、普及宣传都变得空前的重要，加强组合采取上述措施。

仿制药与PDMA的关系



仿制药审批流程

仿制药审批，不单单在仿制药审评部门完成，而是和诸多关联部门联合，及时进行科学讨论后进行的。



关于仿制药的目标数据及实际数据

对下面①~③、目标计划2018年达到50%（中间值）。

①仿制药新申请的审批时间

【目标】

品 种	行政部门时间
新仿制药	10个月

【实际数据（2013年）】

行政部门时间	批准数
6.1月	1,325 件

②仿制药等补充申请的审批时间

【目标】

年 度	总的审批期限
2014年	15 个月
2015年	14 个月
2016年	13 个月
2017年	12 个月
2018年	10 个月

【实际数据】

总审批时间	批准数
15.7 月	567 件

③仿制药等补充申请②以外的品种的审批时间

【目标】

品种	总的审批期限
补充申请（变更试验方法等）品种	6 个月
补充申请（加快审批）品种	3 个月

【实际数据（2014年）】

总审批时间	审批数
7.6月	1,233 件
4.0月	158 件

※ 批准数为2004年4月以后申请的部分。另外，补充申请批准数目为补充申请中撤回申请的数。

关于仿制药的目标数据及实际数据

④仿制药的年度审查等数据变化

【实际数据】

年 度	申 请	已批准	处理中	审评中
2010年	3, 0 6 2 件	2, 6 3 3 件	2 2 4 件	3, 4 5 4 件
2011年	2, 8 9 3 件	3, 0 8 9 件	1 6 5 件	3, 0 9 3 件
2012年	4, 0 7 7 件	3, 4 2 1 件	1 9 0 件	3, 5 5 9 件
2013年	3, 8 9 3 件	3, 5 0 4 件	3 4 3 件	3, 6 0 5 件
2014年	3, 4 5 2 件	3, 4 4 7 件	2 1 4 件	3, 3 9 6 件

※ 处理中：包块审评过程，变更为需要进行其他审查的事项。

※ 包括补充变更申请。

⑤仿制药不同年度适合性书面检查件数

【实际数据】

年 度	件数
2010年	1, 0 4 0 件
2011年	1, 1 1 8 件
2012年	1, 1 8 8 件
2013年	1, 0 8 6 件
2014年	1, 0 8 0 件

※ 仿制药，根据试验记录、实验报告、作业单等原始数据，按照申报资料检查要求开展现场检查，以核实数据的真实性。

中国医药质量管理协会仿制药分会

结语

质量再评价的经历

- 提高了仿制药的可信性
- 用什么数据、进行怎样的评价，来保证药品的安全、有效、质量可控？
- 哪些是评价过的？哪些尚未进行评价？
- 提高了透明性
- 提高了国民对主管政府部门的信任度

中国医药质量管理协会仿制药分会

参考情報

- PMDA（英語版トップページ）
<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>
- PMDA（品質再評価）
<http://www.pmda.go.jp/review-services/reexamine-reevaluate/re-evaluations/0001.html>
- オレンジブック
<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>
- 品質再評価資料集（日本製薬団体連合会）
<http://www.fpmaj-saihyoka.com/quality/index.html>
- Japan Generic Association
<http://www.jga.gr.jp/english/country-overview/>

感谢听讲

Thank you very much!

中国医药质量管理协会仿制药分会