

を加味して一定の幅が設定されています。例えば、含量規格として表示量の95.0%～105.0%、総類縁物質濃度が0.1%以下などといった表現で規定されます。

承認後製造販売される医薬品で規格値に違反するものがあれば、それは先発医薬品、後発医薬品を問わず不良医薬品として法的処分を受けることとなります。

② 安定性試験

後発医薬品の安定性は先発医薬品と同レベルでなければなりません。それを保証するために、最終包装された状態で、通常の保存条件よりも厳しいレベル(40℃で75%の相対湿度)で6ヶ月間保存(「加速試験」)し、有効成分の含有量や不純物の程度などが「規格及び試験方法」の範囲内であることが必要です。これにより通常の保存条件下で3年間安定であることが推測されています。

なお、先発医薬品の有効期間が3年未満の場合であって、後発医薬品の有効期間を3年以上とする場合は、通常の保存条件下(25℃で60%の相対湿度)で、表示有効期間以上の期間での安定性試験が必要です。

③ 生物学的同等性試験

(1) ガイドライン・同等性判定基準

後発医薬品は、ヒトでの有効性と安全性が先発医薬品と同レベルでなければなりません。そのための試験として、生物学的同等性試験があります。そして、その実施方法の原則が「生物学的同等性試験ガイドライン」に示されています。

日本のガイドラインの特徴の一つは、**経口製剤試験法の中に溶出試験が組み入れられている**ことです。この試験は、通常の経口製剤の場合、異なった消化管液の pH(強酸性～中性)を想定した複数の試験液で溶出挙動を確認する試験です。これにより、**徐放性製剤での放出機構の類似性の証明や、生物学的同等性試験の被験者によっては検出されない可能性がある胃酸度の違い等の特定の作用検出への寄与が見込まれています**。

後発医薬品と先発医薬品との同等性の判定は、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)、主として血中濃度推移が先発医薬品と同等であれば、同等の臨床効果を発揮するという考えに立っています。判定の基準は、先発医薬品のバイオアベイラビリティの 80%に満たない又は 125%を超えるバイオアベイラビリティを有する後発医薬品が市場に出回らないように設計されています。即ち、 C_{max} (最高血中濃度)、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定します。この**判定基準は欧米と同じ**で、品質の良くない後発医薬品が間違っ先発医薬品と同等と判定される確率を 5%以下になるように設定されています。また、 t_{max} (最高血中濃度到達時間)、MRT(平均滞留時間)、 kel (消失速度定数)などについてのデータも評価されます。

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、例えば、全身作用を期待しない局所投与製剤などでは、原則として、**皮膚薬物動態学的試験、効力を裏付ける薬理作用、又は治療効果を比較する臨床試験で同等性が試験**されます。使用時に水溶液である静脈注射用製剤の生物学的同等性試験は、直接静脈内に投与されることから薬物濃度推移における製剤自体による差異は生じないという観点から免除されています。

(2)被験者

試験に参加する被験者は、原則、健康成人志願者です。例数は通常 20 名前後、薬剤の特性により約 60 名が必要になる場合があります。試験は、**同一被験者に一定の間隔を置いて、後発医薬品と標準製剤(先発医薬品)を交互に投与するクロスオーバー法で、同一被験者内での両剤の差がより明確に検出される条件下にて実施**されます。

抗がん剤等副作用が強いなどの理由により、健康人での試験が望ましくない場合は、患者を対象にした試験が実施されます。

なお、これらの試験は、治験ですので、**新薬の治験の場合と同様、GCP(「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」)に適合しなければなりません。**

(3)試験製剤

医薬品のバイオアベイラビリティは製剤のスケールアップ製造によって変動する可能性があります。このため、試験に使用した製剤と市販製剤との間にバイオアベイラビリティの差があるという危険性を無くすことを目的として、生物学的同等性試験に供される**試験製剤は、実生産ロットの 1/10 以上のサイズで製造された製剤**を使用することと規定されています。

生物学的同等性試験:国立医薬品食品衛生研究所薬品部,
(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)

Q 3 . 後発医薬品の製造・品質管理はどのように検証されていますか？

A .

- 後発医薬品を製造する製造所には、先発医薬品と同様に、**製造所ごとに GMP(「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準」)**を遵守することが義務づけられています。
- また、製造所には、**都道府県の担当者等が定期的に立ち入り検査**を行い、GMPに適合しているかどうかの確認が行われます(GMP適合性調査)。この点も先発医薬品と同様です。さらに、製品についても、不定期に収去が行われ、品質の検査が実施されます。
- 以上のことから、後発医薬品の製造・品質管理については、先発医薬品と同等に実施されていることが確認されています。

Q 4 . 後発医薬品の添加剤が先発医薬品と異なっている場合があります。同等性、有効性、安全性に問題はないのでしょうか？

A .

- 後発医薬品に使用される添加剤については、米国等と同様に先発医薬品と同じ添加剤を使用することが要求されているわけではありません。したがって、添加剤については異なっている場合があります。
- 使用される添加剤は、**薬理作用を発揮したり、有効成分の治療効果を妨げたりするものは使用できません**(「日本