

〔付 録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

〔特別企画〕

生物学的同等性試験データの読み方 掲載にあたって

「ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集」の掲載を2008年第2巻より開始した。当時、ジェネリック医薬品の使用割合は30%台を抜けきれない状況（2005年9月：32.5%，2007年9月：34.9%，2009年9月：35.8%）にあった。

ジェネリック医薬品の有効性、安全性が先発医薬品と同等であるとの理解は、ジェネリック医薬品を理解する上での中心的で基本的な事項である。ジェネリック医薬品の有効性、安全性が先発医薬品と同等であるかを評価するための試験が生物学的同等性試験であることから、学会のスタンスで生物学的同等性試験の内容、実態が理解されるよう、平均値だけではなく生データも含め、また溶出試験などの医薬品の物理化学的試験の目的も明確になるように、学会が作成したフォーマットに従ったデータ提供を企業に依頼し、提供されたデータについて掲載することとした。

掲載するにあたっては、

- ・該当する医薬品を製造販売している全メーカーに依頼する
- ・統一のフォーマットに従った表記とする
- ・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする
 - * 製造販売承認年月日の明記
 - * 標準製剤名の明記
 - * 生物学的同等性を示すために用いた試験
 - * 生物学的同等性を示す生データの表示
 - * 統計的評価の結果の表示
 - * 付帯情報としての溶出挙動のデータの表示

先発医薬品の添加剤は添付文書から引用し記載した。また、対象とした医薬品の生物学的同等性データを読むための解説を同時に示した。

掲載する医薬品は、有効成分、剤形、生物学的同等性を評価するための試験法などの視点から、編集委員会で選択した。これまでに掲載した各製剤の要約を下記に示す。

1) アムロジピンベシル酸塩製剤

有効成分：アムロジピンベシル酸塩

剤形：錠剤、口腔内崩壊（OD）錠

被験者：健康成人志願者

評価項目：Cmax, AUC

服用条件：

錠剤：経口空腹時投与

OD錠：経口空腹時投与；水なし投与，水あり投与

同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において、製剤処方相違が規定された範囲内にあり、同時に、溶出挙動の同等性が示された場合にヒト試験の免除

2) プランルカスト水和物製剤

有効成分：プランルカスト水和物

剤形：錠剤、カプセル、ドライシロップ

被験者：健康成人志願者

評価項目：Cmax, AUC

服用条件：経口空腹時投与

同等性の評価：20から30名によるヒト試験の結果、評価パラメータ値の90%信頼区間が許容範囲内にはないが、平均値の比が90から111%の範囲内にあり、溶出挙動が類似している場合には「同等」と評価する

3) ツロブテロール貼付剤

有効成分：ツロブテロール

剤形：貼付剤（全身作用を目的とする）

被験者：健康成人志願者

評価項目：Cmax, AUC

適用条件：背部に空腹時投与

4) ラタノプラスト点眼剤

有効成分：ラタノプラスト

剤形：点眼剤

被験者：健康成人志願者

評価項目：眼圧低下度のE_{max}（最高眼圧変化値）、

AUE（眼圧変化値 - 時間曲線下面積）

投与条件：眼に滴下投与

5) ラベプラゾールナトリウム製剤

有効成分：ラベプラゾールナトリウム
剤形：腸溶性フィルムコーティング錠
被験者：健康成人志願者
服用条件：経口空腹時投与
評価項目：Cmax, AUC
同等性の評価：20 から 30 名によるヒト試験の結果、評価パラメータ値の 90% 信頼区間が許容範囲内にはないが、平均値の比が 90 から 111% の範囲内にあり、溶出挙動が類似している場合には「同等」と評価する

6) ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤

有効成分：ジクロフェナクナトリウム
剤形：ゲル剤、パップ剤、テープ剤、ローション剤、クリーム剤（局所皮膚適用製剤）
被験者：健康成人志願者
適用条件：背部に投与
評価項目：
皮膚薬物動態学的試験；角層内薬物回収量
残存量試験；薬物移行量

7) タムスロシン塩酸塩 OD 錠

有効成分：タムスロシン塩酸塩
剤形：経口徐放性錠剤、口腔内崩壊（OD）錠
経口徐放性錠剤の比較の前提条件：比重、大きさ、形状、放出機構が先発医薬品と著しく異なること
被験者：健康成人志願者
評価項目：Cmax, AUC
服用条件：
経口徐放性製剤：経口空腹時投与、食後投与
口腔内崩壊（OD）錠：経口空腹時投与；水なし投与、水あり投与
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において、製剤処方相違が規定された範囲内にあり、同時に、溶出挙動の同等性が示された場合のヒト試験の免除

8) ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

有効成分：ロサルタンカリウム、ヒドロクロロチアジド（配合剤）
剤形：フィルムコーティング錠
被験者：健康成人志願者
評価項目：Cmax, AUC（個々の医薬品毎の評価）
服用条件：経口空腹時投与
同等性の評価：20 から 30 名によるヒト試験の結果、評価パラメータ値の 90% 信頼区間が許容範囲内にはないが、平均値の比が 90 から 111% の範囲内に

あり、溶出挙動が類似している場合には「同等」と評価する

9) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

有効成分：テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム（配合剤）
剤形：カプセル、錠剤
被験者：がん患者
評価項目：Cmax, AUC（個々の医薬品毎の評価）
服用条件：経口空腹時投与
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において、製剤処方相違が規定された範囲内にあり、同時に、溶出挙動の同等性が示された場合のヒト試験の免除

10) ジエノゲスト製剤

有効成分：ジエノゲスト
剤形：フィルムコーティング錠、口腔内崩壊（OD）錠
被験者：健康成人女性
評価項目：Cmax, AUC
服用条件：
フィルムコーティング錠：経口空腹時投与
口腔内崩壊（OD）錠：経口空腹時投与；水なし投与、水あり投与
オーソライズドジェネリックが含まれる

11) ラモトリギン錠

有効成分：ラモトリギン
剤形：チュアブル・ディスパーシブル錠
被験者：健康成人志願者
評価項目：Cmax, AUC
服用条件：経口空腹時投与；そのまま投与、咀嚼して投与
小児用医薬品の評価における被験者の選択：標準製剤と試験製剤間で溶出率に著しい差は認められないことから、健康成人志願者を被験者とする
同等性の評価：含量が異なる経口固形医薬品の生物学的同等性評価において、製剤処方相違が規定された範囲内にあり、同時に、溶出挙動の同等性が示された場合のヒト試験の免除

今回は特別企画として、これまでの各号で解説した「生物学的同等性試験データの読み方」の全てをまとめて再掲載することとした。各論部については一度しか掲載していないため、これを機に、より理解を深める資料として活用されることを期待したい。

目 次

生物学的同等性試験データの読み方 ……………	36
全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価 ……………	39
薬力学的試験, 臨床試験による治療学的同等性の証明 ……………	40
腸溶性フィルムコーティング錠の生物学的同等性評価 ……………	42
局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価 ……………	42
タムスロシン塩酸塩 OD 錠の生物学的同等性試験データの読み方 ……………	45
ロサルヒド配合錠 LD (ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠) の 生物学的同等性試験データの読み方 ……………	47
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の生物学的同等性試験データの読み方 ……………	49
オーソライズドジェネリックに関する補足 ……………	52
ラモトリギン錠の生物学的同等性試験データの読み方 ……………	53

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集 バックナンバー

第 2 巻 第 2 号 (2008; 2 : 196-269)	アムロジピンベシル酸塩製剤
第 3 巻 第 1 号 (2009; 3 : 078-108)	プラナルカスト水和物製剤
第 3 巻 第 2 号 (2009; 3 : 172-214)	ツロブテロール貼付剤
第 4 巻 第 1 号 (2010; 4 : 062-090)	ラタノプロスト点眼液
第 5 巻 第 1 号 (2011; 5 : 138-187)	ラベプラゾールナトリウム製剤
第 6 巻 第 2 号 (2012; 6 : 175-210)	ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
第 7 巻 第 2 号 (2013; 7 : 138-189)	タムスロシン塩酸塩 OD 錠
第 8 巻 第 2 号 (2014; 8 : 088-145)	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠
第 9 巻 第 1 号 (2015; 9 : 025-061)	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
第 11 巻 第 2 号 (2017; 11 : 087-111)	ジエノゲスト製剤
第 12 巻 第 2 号 (2018; 12 : 115-153)	ラモトリギン錠

生物学的同等性試験データの読み方

*第2巻第2号「アムロジピンベシル酸塩製剤」、
第3巻第1号「プラニルカスト水和物製剤」に共通の解説として

明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰

薬物血中濃度測定によって得られた比較項目、 AUC, Cmax

同一被験者に、標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（ジェネリック医薬品）を交差試験の試験計画の割り付に従って、投与し、それぞれの場合に得られた血中薬物濃度から、個々の被験者におけるAUCが算出され、また、実測値としてCmaxが得られる。その平均値としてまとめた値が示される。これらの試験計画、例えば、血中濃度の測定のためのサンプリング時間、被験者の拘束条件や拘束時間、拘束期間内の食餌摂取時間や食餌の内容など、さらに、血中濃度の測定方法や測定条件は、すべて、同一試験においては、同一の方法、同一条件である。このようにして得られた比較項目の両製剤間の比較を、90%信頼区間によって行う。

具体的には、試験製剤の比較項目の平均値の90%信頼区間（ $\alpha = 0.05$ ）が標準製剤の比較項目の平均値の80%~125%の間に入っていることを、生物学的に同等とする基準としている。この判定方法では、生産者リスク（本来、同等である製品が非同等と判定される危険率）は、試験上のばらつきによって変動し、ばらつきが大きいほど、そのリスクは大きくなるが、消費者リスク（本来、非同等である製品が同等と判定される危険率）は、試験上のばらつきに関係なく5%以内に維持される。そのため、患者に非同等な製品は渡さないという視点からは、90%信頼区間法により同等と判定された場合は、統計上は前提条件なしに積極的に『同等』を主張していると受け取ることができる。

各メーカーが行った試験結果を比較した場合、標準製剤であっても、AUCやCmaxの平均値が大きく異なる場合がある。それは、被験者間で薬物を処理する能力（全身クリアランス）が異なるためであり、同一薬物を同一製剤で同一量投与したとしても、血中薬物濃度は被験者毎に異なる。同一の薬物ではあるが、異なる製剤を異なる被験者に投与した場合に示される血中薬物濃度の差異は、製剤から放出された薬物量や放出される速度の違いか、被験者の有する全身クリアランスの違いによるかを特定することは不可能である。両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えるならば、その場合には得られた血中薬物濃度の違いは、製剤から

の薬物の放出量や放出速度の違いであると推定できる。

生物学的同等性試験は、製剤間の特性の比較を目的とするため、両製剤を投与した場合に全身クリアランスは等しいという条件に揃えることが必要である。それには、二つの方法がある。一つの方法は、両製剤を服用するそれぞれの被験者群が示す全身クリアランスの平均値が両被験者群で等しくなるようにすることである。個々の被験者ではやや異なっているため、平均値として同じ値にするには被験者数を多く取ることが必要となる。このような条件で得られた血中薬物濃度の違いは、製剤要因による違いと推定できる。もう一つの方法は、同一被験者に両製剤を服用していただくという方法である。同一被験者内でも、厳密に言うところ、時期が異なれば全身クリアランスは少し変化しているが、異なる被験者間の全身クリアランスの差異に比べれば、遙かに小さい。そのため、少数の被験者を対象とした試験であっても、両製剤を服用した場合の全身クリアランスは等しいという条件は比較的容易に確保できる。しかし、この場合には、相対的に全身クリアランスの差異が小さいという条件を確保しているだけであるので、少数例での試験であることから、全身クリアランスの絶対値は多数の被験者を対象とした平均値と一致した値とは必ずしもならない可能性がある。そのため、生物学的同等性試験結果に示されているAUC値やCmax値は、同一試験内の相対的比較に用いている値であり、他の試験結果とも比較できる絶対的な値ではない。この点を注意していただきたい。

参考データとして、tmax, kelの値の平均値も示し、それらの値については生物学的同等性の判定には用いないが、統計的検定の結果を示し、有意な差異が統計上認められる場合には、その理由をコメントすることとなっている。tmax値は全身循環血中に薬物が移行する速度に依存する。Cmaxも同様に全身循環血中に薬物が移行する速度にも依存する。そこで、tmaxが治療上、重要な意味を持つ場合に限って、tmaxを評価項目にすることにしており、通常は参考データという位置づけにしている。但し、統計上の手法として検定を行い、有意差が検出された場合には、臨床上的意味については見解を示すことになっている。

kelは原則的には、製剤に関わらない薬物固有の値である。そのため、kelも生物学的同等性の評価には用い

ない。この場合にも、統計上の手法として検定を行い、有意差が検出された場合には、推定できる理由や臨床上の意味については見解を示すことになっている。tmax, kelの値を検定により評価する場合、データの変動が少なく、まとまりすぎている場合には、小さな差異であっても有意差有りとして判定してしまう場合がある。当然、この場合は、臨床的な重要性は全くない。検定では、このような例が出るので、統計上の有意性と臨床上の有意性を区別して議論しなければならないことがある。

溶出挙動データのみによる 生物学的同等性の判定

ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い、その同等性を実証することが基本である。製剤に使っている添加剤の量や種類を一部変更した製剤（製剤処方の一部変更した製剤）を新たに臨床に提供する場合、変更しない前の製剤とヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が示された場合は、一部変更した製剤の臨床上的有効性、安全性は変更前の製剤と同等であると判断される。

製剤に使っている添加剤の量や種類の変更の程度は種々あり得るが、その中で、従来の研究や経験からその変更幅では薬物血中濃度が変化することはあり得ないと考えられる変更もある。その場合も、原則論をもとに、全てヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないとすることは、非科学的で、不合理である。そこで、ガイドラインでは、ヒト試験を行わなくてもよい変更幅（許容幅）を添加剤の種類との関連で規定している（経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン）。ガイドラインでは、添加剤の変更が許容幅に入っている場合にも、変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを、更に、溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している。

この場合、注意しなければならないのは、溶出挙動の差異と投与後の血中薬物濃度の差異が対応しているということ的前提にはしていない。もともと、薬物血中濃度が変化するとは考えられない許容幅を決定し、更に、変更された製剤の溶出挙動から見た物理化学的特性も同等とする範囲内に収まっていることで、変更後の医薬品の生物学的同等性は担保できていると見極める目的で行っている。

また、すでに臨床で用いられ、その臨床上的有効性、安全性が確認されている医薬品とは、その主薬の含量は異なるが、同用量を投与した場合の臨床上的有効性、安全性は同等である医薬品を開発する場合には、同用量を用いてヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い、同等性が示された場合には、含量を同一に合わせた場合には臨床上的有効性、安全性が同等となる医薬品として判断している。

この場合も、原則的には、ヒト試験により生物学的同等性を示さなければならないが、主薬含量のみが異なり、製剤に使用されている添加剤の種類や量の相対的変化が殆どない場合にも、全てヒトを対象とする生物学的同等性試験により、生物学的同等性を確認しなければならないとすることは、非科学的で、不合理である。そこで、ガイドラインでは、すでに臨床上的有効性、安全性が確認されている製剤の主薬含量と添加剤含量の関係を中心に置き、主薬含量が異なる医薬品において添加剤含量が相対的に変化したとしても、薬物血中濃度を変化させることはない許容範囲内を設定した（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン）。ガイドラインでは、添加剤の相対的変更率が許容幅に入っている場合にも、変更された医薬品中の主薬の主要な物理化学的特性が変化していないことを、更に、溶出挙動の同等性から判断するという構成を採用している。

すでに医療において複数の含量製剤が存在する場合、厚労省はそれぞれのジェネリックメーカーに、含量の異なる製剤をすべて揃えて販売することを求めている。そのため、今後、ヒトを対象とした生物学的同等性試験によって臨床的同等性を担保した医薬品と、溶出挙動の同等性によって臨床的同等性を担保した医薬品が医療に提供される例が多くなることが推定される。

以下、生物学的同等性試験を進めるステップに沿って、解説する。

標準製剤の選択

先発医薬品を標準医薬品として用いる。一般に、医薬品製剤はロット毎に製造されるが、それぞれ、品質規格に合格していることを確認して市場に出される。しかし、規格内であっても品質はロット毎に変動している。そこで、試験に用いる標準製剤は、先発医薬品の3ロットの溶出挙動を検討し、それらの中間に位置するロットをあてる。現実に標準製剤の品質が規格内ではあっても変動していることへの対応である。

試験製剤

ジェネリック医薬品として開発しようとしている製剤を試験製剤とする。既に実生産として大量生産に移っているものではないので、ロットはない。また、通常、実生産で行われる1ロットよりも小スケールで生産されているため、実生産時の製剤特性とは異なる可能性がある。そのようなことの歯止めとして、実生産ロットの1/10以上の大きさのロットの製品であることを求めている。また、承認後、実生産に移った場合に得られる製品と試験製剤は品質的に同等であることが必要とされている。

被験者の選択

被験者は、一般には、健康成人を用いる。2製剤の相対的關係を検討することが試験目的であるため、相対的關係が患者の場合と同じであれば、必ずしも患者を対象とした試験は必要としない。但し、適用患者が限定され、しかも、4条件（pH1.2, pH5.5~6.5, pH6.8~7.5, 水）で測定された標準製剤と試験製剤の溶出曲線の比較において、1試験条件においても溶出挙動が大きく異なる場合には、健康人試験によって生物学的に同等であるとされても、患者群で生物学的に非同等となる可能性を否定できないので、該当する患者を被験者とする試験を行う。

予試験

開発メーカーが該当する薬物の検討が初めての場合、生物学的同等性試験のプロトコル作成のための基礎情報を得る目的で、予試験を行う。その結果を元に、本試験のプロトコルを作成する。血中濃度のサンプリング時間、被験者数などである。AUC値は実測値のみで台形法で算出し、無限大時間まで外挿して算出した場合の80%以上になるようにサンプリング時間を設定する。被験者数は得られたそれぞれのパラメータ値の平均値と分散から、統計的に同等性を満たすための被験者数を見積もり、その値を参考に本試験の被験者数を決定する。但し、少数例での検討であるため、本試験での結果とは異なる可能性を有している。本試験での結果から見ると、サンプリング間隔が疎になってしまった、サンプリング期間が短くなってしまった、被験者数が少なくなってしまうなどの乖離が起こってしまっている可能性があるが、それら、全てのケースで、評価において、試験者（企業）側のリスクを上げる要因とはなっても、患者側のリスクは5%以下に維持されるので、予試験による見積もり間違いは、生物学的同等性の評価レベルを下げることはない。そのため、ガイドラインが示す試験条件にあわないデータは認めないという縛りはかけていない。

経口通常製剤

試験条件

原則的には、空腹時投与条件で試験を行う。但し、用法に食後投与が規定され、かつ、空腹時投与した場合、被験者への副作用の危険性が高まるおそれがある場合や、血中薬物濃度が低すぎ測定出来ない場合に限って、食後投与条件で試験を行うとしている。この場合にも、食餌は脂肪含量が低いものとし、しかも、食餌摂取30分後に製剤を投与し、可能な限り製剤が食餌の影響を受けないように規定している。

このように、臨床条件では多くの場合食後投与であるが、生物学的同等性試験では、原則、空腹時投与としている。これは、食餌によって、消化管の蠕動運動の昂進、分泌液の分泌昂進、さらに食餌との直接的な混合など、製剤に対し外部の力が加わることによって、製剤の崩壊や製剤中の薬物の溶出が促進され、製剤間の差異が縮小することを避けるための方法である。あくまで、製剤特性の評価を目的としているため、製剤特性の差異が大きく出る可能性のある条件を試験条件として設定し、その条件においても生物学的に同等であることによって、患者における過誤のリスクを抑える立場を堅持している。

本試験データに基づく生物学的同等性の評価

血中薬物濃度の実測値に基づき、各被験者のCmax値、AUC値を得る。原則、各パラメータ値の対数値を分散分析し、総残差値を用いて90%信頼区間を算出し、生物学的同等性の基準にそって評価する。

参考資料として、tmaxおよびkel（消失速度定数）は仮説検定法に基づいて統計的評価を加える。有意な差異が認められたときには、その原因について考察する。この結果は生物学的同等性の評価には加えない。

試験製剤の評価パラメータ値の平均値の90%信頼区間が同等性の評価基準に入らなかった場合、更に、1回の追加試験を行うことが出来る。追加試験の結果は1回目の試験結果と統合し、同様に90%信頼区間により同等性を評価する。但し、試験製剤の評価パラメータ値の平均値が標準製剤の90~111%の範囲にあるが、90%信頼区間が生物学的同等性の評価基準を満たさなかった場合は、主に、該当する薬物の個体内変動が大きいと推定される。その場合、4条件（pH1.2, pH5.5~6.5, pH6.8~7.5, 水）における試験製剤の溶出挙動に標準製剤との類似性が認められた場合は、ヒトを対象とした追加試験を行うことなく、生物学的に同等と判定できる。

溶出挙動の比較

4試験条件（pH1.2, pH5.5~6.5, pH6.8~7.5, 水）で測定された溶出挙動の製剤間の比較に関するデータは、上記追加試験の免除として用いた場合は、類似性を有することが同等性の評価データとなる。一方、追加試験の免除に用いていない場合は、単なる参考データである。この場合には、当然、溶出挙動の類似性を有することは、生物学的同等性の条件とはならない。本情報集においても、溶出挙動に関する比較データを記載しているが、生物学的同等性評価に用いる場合と、単なる参考データである場合がある。溶出挙動は類似していても、ヒト試験で同等が示されれば良い。溶出挙動の類似性が生物学的同等性の前提ではない。

製剤処方の一部変更した製剤，含量が異なる経口固形製剤のそれぞれの生物学的同等性を溶出挙動の同等性データによって担保するケースの場合，その根拠となっている製剤処方変更の程度（水準）を明らかにし，その上で，溶出曲線および溶出挙動の同等性の程度を表す数値を示す．この数値が生物学的同等性を評価するデータとなる．

経口徐放性製剤

経口徐放性製剤の場合には，上記の通常製剤とは異なる条件が負荷される．投与された製剤は消化管の多様な生理的環境を通過しながら薬物を放出する．生物学的同等性を安定的に保証するためには，ヒト試験による血中濃度が類似の挙動を取っているという確認だけでなく，製剤からの薬物放出が類似していることの担保も必要と考えた．そのため，試験製剤が標準製剤と製剤の大きさ，形状，比重，が類似し，しかも，見かけ上似通った放出挙動を示すことを，絶対的な条件としている．見かけ上似通った放出挙動を示すことは，複数試験条件（パドル 50 rpm；pH1.2，pH3.0～5.0，pH6.8～7.5，水，pH6.8～7.5 にポリソルベート 80，1.0%（W/V）添加，その他，パドル 100 rpm，200 rpm；回転バスケット法 100 rpm，200 rpm；崩壊試験器 30 ストローク/分，ディスク無し，30 ストローク/分，ディスク有り）での溶出挙動がすべて類似していることで確認する．但し，この複数試験条件での類似性は，品質評価や品質管理には適用していない．

以上の条件にある医薬品について，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行う．この場合，空腹時投与での比較と合わせ，食後投与での比較も行い，両条件で生物学的同等性を示すことが必要である．食餌は脂肪含量が高い食餌とし，消化管内で製剤が受ける外部的環境を相対的に過酷にした条件での試験である．このような条件であっても，消化管内で両製剤の薬物放出の挙動が類似

し，その結果として生物学的に同等であることを求めている．食後投与による試験は，臨床では食後投与が多いからと言った考察から選ばれたのではなく，製剤を過酷条件においても，制御機構の頑強さが両製剤で同等であると確認することを目的に実施する．

口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠の場合，ガイドラインには特別な記載はないが，運用上，付加的な試験が要求されている．服用される条件は一般的には，水を用いない条件での服用となるが，場合によっては，水と共に服用される可能性がある．そこで，水で服用されても生物学的同等性が保証されていることは，安全性の観点から重要である．そこで，水を用いる条件，水を用いない条件でも，生物学的に同等であることを要求している．

溶出試験

実生産のロットごとの品質を確認するための試験法である．原則，1 時点における評価となっている．この規格に合格した製品が臨床に供給される．試験規格に合格していれば，ロット間の生物学的同等性は維持されている．規格を作成する場合は，当然，対象試験製剤の同等性を保証することを目的にしておき，処方が異なる多銘柄製剤全ての同等性を保証するための検討は行われていない．また，規格設定においては，溶出速度と血中薬物濃度の相関性を基本に設定したもののばかりでなく，同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり，以上の理由から，記載された溶出試験条件によって，多銘柄製剤の溶出挙動を測定し，比較しても，その場合の，早い，遅いは，血中濃度の高い，低いとは，関係のない情報となり，比較することは無意味である．規格に入った製剤であるかどうかという点においてのみ用いる．

*第3巻第2号「ツロブテロール貼付剤」における追記として

全身適用を目的とした貼付剤の生物学的同等性評価

評価パラメータ，評価方法，評価基準

全身適用を目的としている場合は，全身循環血中薬物濃度が医薬品の有効性，安全性に関わるので，全身適用を目的とする経口製剤と同様のパラメータを対象に同様の方法，基準で評価する．なお，貼付剤という製剤として開発される場合，ある意図，例えば持効性などによる場合にも，Cmax，AUC では不十分とならない限り，通

常通りの評価項目で評価する．経口徐放性製剤と同様である．

放出速度

貼付剤中の薬物の放出速度は，一般には薬物血中濃度との対応は悪い例が多く，ヒトに替わる評価方法とはされていない．但し，処方内容が限られた範囲での放出速

度とバイオアベイラビリティとの関連性は成立するかもしれない。また、経口固形医薬品の溶出挙動の類似性、同等性と、ヒトを対象とした生物学的同等性との対応などの基礎研究も進んでおらず、そのため、放出挙動のデータを生物学的同等性の判定に補助的にしる使うことは行っていない。

品質管理を目的とした試験は、全身適用を目的とした貼付剤においても規定し行うことが求められる。USP

法を準用した方法などを設定している例が多い。規格設定にあたっては、経口固形製剤と同様に、放出速度と血中薬物濃度の相関性をもとに設定したものばかりでなく、同等性を保証するための下限の検討のみで設定された場合もあり、以上の理由から、記載された放出試験条件によって多銘柄製剤間の比較を行っても無意味である。規格に入っているかどうかという点においてのみ用いる。

*第4巻第1号「ラタノプロスト点眼液」における追記として

薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明

ラタノプロスト点眼液を主な例に、データの読み方を解説する。

ラタノプロスト点眼液の適応は緑内障、高眼圧症であり、局所作用を期待する点眼剤である。そのため、投与後の血液中薬物濃度が作用発現のための原因要因とはならない。薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明が求められる。

1) ガイドライン中，薬力学的試験，臨床試験による治療学的同等性の証明に関連した記載

a) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）

Ⅲ. 薬力学的試験：『本試験は、ヒトにおける薬理効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験である。血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品、及び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に対して適用される。薬力学的試験においては、薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい。…（中略）…本試験の同等の許容域は、医薬品の薬効を考慮し、個別に定められる。』

Ⅳ. 臨床試験：『本試験は臨床効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験である。生物学的同等性及び薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される。本試験の同等性の許容域は、医薬品の薬効の特性を考慮し、個別に定められる。』

b) 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン

（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）

Ⅱ. 生物学的同等性の許容域：『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき、作用が強い医薬品では0.80～1.25、作用が強い医薬品以外の医薬品では0.70～1.43である。』

Ⅲ. 生物学的同等性試験：

2. 薬理学的試験：『局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して、生物学的同等性を評価する方法である。臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする。』

4. 薬物動態学的試験：『製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し、薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である。薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方にあり、薬効又は作用部位濃度と、薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である。』

5. 臨床試験：『臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である。薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する。統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う。薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し、標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する。』

7. 動物試験：『製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である。…（中略）…薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し、標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する。』

同ガイドライン Q&A

Q14 本ガイドラインでは、従来の試験法である動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが、その理由はなにか。

(A) 後発医薬品ガイドラインにおいては、原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている。動物試験は、生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し、且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に、ヒト試験の代替となり得る。…（後略）

2) 薬力学的試験法

a) 測定指標

ラタノプロスト点眼液は、局所作用を期待する医薬品である。そのため、全循環血中薬物濃度ではなく、作用発現部位中薬物濃度の時間推移を測定する、あるいは、臨床効果と関連性を有する薬理効果の指標の時間推移を測定することが、治療学的（生物学的）同等性を実証するために必要となる。ラタノプロスト点眼液では、眼圧低下度が指標とされている。

b) 試験対象

基本的にヒト試験である。ヒト試験に代わって動物試験を行う場合の条件は、『動物試験は、生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し、且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に、ヒト試験の代替となり得る。』の規定がガイドラインの基本的スタンスである。動物試験がヒト試験の代替になり得ることを示すデータ、即ち、動物試験での生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し、且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい、ことを示すことが求められると考えられる。

ラタノプロスト点眼液では、原則、健常被験者を対象に眼圧の測定が行われている。イヌを用いた試験が1社で行われ、承認を受けている。

c) 同等性の判定基準

作用発現部位中の薬物濃度を指標とする場合、全身作用を期待する医薬品の場合には、原則、『同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき、0.80～1.25』である。また、局所皮膚適用製剤においては、『作用が強い医薬品では0.80～1.25、作用が強い医薬品以外の医薬品では0.70～1.43』であると規定している。

薬理学的作用を指標とする場合には、全身作用を期待する医薬品においては、『本試験の同等性の許容域は、医薬品の薬効を考慮し、個別に定められる。』とし、局所皮膚適用製剤においても、同様のスタンスであると想定される。

ラタノプロスト点眼液では、企業によって許容域の表記が異なっているが、試験製剤の比較指標の90%信頼区間が先発医薬品の0.70～1.43の範囲に入っていることを同等とする条件にして、厚労省は承認を行ったことが推定される。局所適用製剤であることから、局所皮膚適用製剤ガイドラインにおける作用発現部位中の薬物濃度

を指標とする規準に準拠させたと推定される。

d) 薬理学的反応を示す指標のまとめ方

ラタノプロスト点眼液の場合、薬理学的反応は眼圧を低下させることである。医薬品を投与した場合の、医薬品を投与しない場合を基準にした眼圧の変化値（低下値）が医薬品の効果の指標となる。

眼圧の変化値（低下値）を算出する方法は限定されていない。

標準製剤、試験製剤を投与する前日に、同一被験者において薬物を投与せず、あるいはプラセボを投与し、規定した時間に眼圧を測定する。医薬品を投与した場合にも、規定された時間に眼圧を測定する。同一時間において測定された両眼圧値の差を変化値（低下値）とする。この場合には、医薬品を投与した場合にも、ベースライン（医薬品が投与されない場合の眼圧値）が前日のベースラインと同じであると仮定して算出している。しかし、これは仮定に過ぎず、ベースラインの個体内での日間変動が、算出された低下値の誤差に含まれる。

また、別な方法としては、医薬品を投与する直前に眼圧を測定し、投与直前眼圧値とする。医薬品投与後に規定された時間に眼圧を測定する。投与直前眼圧値と投与後の眼圧値の差を変化値とする。この場合には、医薬品が投与されない場合のベースラインの眼圧値が1日一定に保たれると仮定して変化値を算出している。実際には変化しており、算出された低下値には、個体内でのベースライン値の時間による変動が誤差として含まれる。

以上の2つの方法のどちらがよいかはケースバイケースである。より、誤差が少ない方法を選択すべきである。

変化値ではなく、測定値を比較の対象とする場合があるが、それは、誤りである。例えば、医薬品が投与されていない場合の眼圧が15 mmHg、投与した場合に12 mmHgとなった場合を想定する。変化値は3 mmHgであるが、測定値は12 mmHgである。薬効による眼圧の変化は3 mmHgである。測定値12 mmHgには、医薬品の作用によって15 mmHgが3 mmHg低下し12 mmHgになったという結果の中に、間接的に薬効による眼圧変化が組み込まれているが、実測値の中で薬効の値が占める率は遙かに小さい。また、12 mmHgの中に占める誤差（変動）の割合も3 mmHgの中に占める誤差（変動）の占める割合に比し遙かに小さい。このように、12 mmHgの値には、医薬品の効果の変動を検出する力は小さく、医薬品製剤の評価項目とすることは不適當である。

*第5巻第1号「ラベプラゾールナトリウム製剤」における追記として

腸溶性フィルムコーティング錠の生物学的同等性評価

ラベプラゾールナトリウム錠を例に、データの読み方を解説する。

評価パラメータ、評価方法、評価基準

全身適用を目的とする経口固形製剤であり、腸溶性フィルムコーティング錠であることを理由に、評価パラメータ、評価方法、評価基準が異なるということはない。

溶出挙動

ヒトを対象とする生物学的同等性試験により、同等と判定されることによって、同等と評価される。その場合、溶出挙動は参考資料としての位置づけでしかない。そのため、溶出挙動の類似性は認められなくても、認められていてもかまわない。

ただし、被験者数20名以上によるヒト試験の結果、試験製剤の評価パラメータ値の平均値の90%信頼区間が同等とする80%~125%の範囲に入っていない場合に、標準製剤の値に対し試験製剤の評価パラメータ値の平均値が90%~111%の範囲にあり、同時に、溶出挙動

が標準製剤と類似している場合には、生物学的に同等と判定している。このケースに限り、溶出挙動の類似性を利用して

製剤特性を評価する規格試験法

経口固形製剤は、一般的には、溶出試験法によりロット間の同等性を保証し、この試験に合格している製剤ロットは、互いに生物学的にも同等であるとして医療に提供される。

ただし、主成分が水に溶けやすく、かつ消化管から速やかに吸収される場合には、投与後の主成分の血中濃度が、さらに製剤からの主成分の溶出速度が、製剤の崩壊速度に依存した挙動を取る可能性がある。このような状況にある場合には、製剤のロット間の生物学的同等性は、崩壊速度を指標にした試験に合格することによって保証できると考えられる。企業がデータに基づいてこの点を示せば、崩壊速度（崩壊時間の上限を規定）が規格試験法として規定される。ラベプラゾールナトリウム錠は、この例に該当すると考えられる。

*第6巻第2号「ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤」における追記として

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価

ジクロフェナクナトリウム製剤を例に、データの読み方を解説する。「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号、ジェネリック研究、2008；2：175-182に掲載）をもとに述べる。

1) 試験方法の選択

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を確認するための試験法は、1. 皮膚薬物動態学的試験、2. 薬理学的試験、3. 残存量試験、4. 薬物動態学的試験、5. 臨床試験、6. *in vitro* 効力試験、7. 動物試験が挙げられている。

生物学的同等性試験は、临床上の有効性、安全性が同等であることを確認する試験であると位置づけされるが、作用発現部位中薬物濃度が比較したい2製剤で重なっていることが示されれば、自動的に例外なく全面的に、临床上の有効性、安全性は両製剤で同等であると判断できる。局所皮膚適用製剤の場合、作用発現部位が皮

膚の角層あるいはその深部である場合には、角層は作用発現部位あるいは必ず通らなければならない部位となるため、角層中の薬物濃度を評価指標としている。：皮膚薬物動態学的試験

一般に、局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は、多くの場合、投与された薬物量のうちの限られた量である。投与後、一定時間経過後に製剤中に残存している量を測定し、投与量から差し引いた値を皮膚への移行量とし評価する。：残存量試験

皮膚に適用された医薬品の一部は全身循環血に到達する。薬物は皮膚から吸収されないと全身循環血中には現れないが、全身循環血中に現れた薬物は作用部位を通り抜けた医薬品量を含む吸収された薬物量を反映しており、この場合、局所の効果、作用が血中薬物濃度と対応していることが示されたならば、評価指標として用いることができる。：薬物動態学的試験

皮膚表面が作用部位である場合、医薬品の臨床上的有効性と関連のある作用を指標とする薬理学試験、あるいはヒトに適用した場合の臨床上的有効性と関連が認められる *in vitro* 効力試験を代替の評価試験に用いる。コルチコステロイドの場合には、遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し、薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる。蒼白化反応と臨床効果との間には、高度の相関性が認められており、コルチコステロイドの場合には、蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる。：薬理学的試験, *in vitro* 効力試験

患者を対象とした妥当な指標を対象とする臨床試験で有効性を評価することも、当然、可能である。：臨床試験

製剤を適用することによって皮膚表面に生じる薬理学的な反応を指標として、製剤比較試験に動物を用いることも可能である。ただし、作用部位が皮膚表面にあり、薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要のない場合に限定される。：動物試験

動物試験の項に規定された範囲外にも、過去、動物を用いた評価試験が行われてきた経緯があるが、ヒト試験結果と対応することが示される動物モデルであることが明らかにされない限り、原則、動物モデルによる評価は受け入れない。

また、*in vitro* 試験についても、上記で規定されている *in vitro* 効力試験以外は、原則、評価には用いない。*in vitro* 放出試験を製剤の臨床上的有効性、安全性の比較評価に用いるには、使用する条件で臨床上的有効性、安全性と関連する放出速度が測定できることが、データで示されていなければならない。

2) 生物学的同等性の許容域

同等性評価パラメータが対数正規分布と見なせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき、作用が強い医薬品では、0.80~1.25、作用が強い医薬品以外の医薬品では0.70~1.43である。医薬品の使用目的、適用方法を考慮し、全身適用の医薬品と比べ許容範囲は広く規定される。なお、作用が強い医薬品とは、免疫抑制剤、作用強度が強いステロイド剤、レチノイド、抗がん剤、クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品である。

効力試験または臨床試験で評価を行う場合には、医薬品の特性に応じて許容域を設定する。

3) 被験者

臨床試験を除く試験では、原則として、健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする。これら被験者では角層バリア機能がしっかりと維持されており、医薬品の製

剤から皮膚への放出（移行）過程より、むしろ透過過程の速度が相対的に遅くなっていることが推定され、製剤の放出機能の差は臨床的、反映されにくい状態となっている。一方、角層が損傷を受けている場合には医薬品の透過速度は大きくなり、医薬品の製剤から皮膚への放出（移行）過程が律速過程に変化する可能性も考えられ、製剤の放出機能の差の影響を受けやすい状態になる。このように、健康皮膚を対象とした生物学的同等性試験の評価結果は、角層のバリア機能が損傷を受けている皮膚における生物学的同等性を保証しているとは限らない。

皮膚の疾患部位は患者間および患者内で均質でなく、また、疾患の治癒あるいは悪化に伴い、皮膚の状態も変化するので、同等性を保証する皮膚の状態を特定することは難しい。

一方、様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が臨床においては適用されているという状態を考慮すると、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は、全身適用を目的とする医薬品の評価ほど厳密に保証することは必要としていないと考えられる。

以上の考察により、健康な皮膚を対象として生物学的同等性の評価が行われる。

なお、角層が損傷を受けている病態皮膚では、薬物の透過性が亢進し、薬物が全身循環血に多く到達し全身性の副作用を発現する懸念がある。そのため、別に規定する作用が強い医薬品については、角層のバリア機能が低下し医薬品の透過性が亢進した皮膚に医薬品製剤を適用し、有効成分の全身への暴露量を評価することを求めている。：暴露量試験

4) 製剤の適用部位

背部、胸部、前腕部など適切な部位を選択する。適用部位による偏りの評価への影響を排除するため、比較を行う組み合わせ毎に適用部位をランダムに割り付ける。同一被験者内で同一製剤の適用部位を複数に設定した場合は、それらの平均値をその被験者のその製剤の測定値とする。

5) 生物学的同等性試験の実際

局所適用を目的に皮膚に投与した製剤から、適用時間内に皮膚角層中に移行する薬物量は多くの場合、投与量の限られた量である。そのため、製剤から皮膚角層への薬物の移行は一定速度（ゼロ次）がほぼ維持されていると考えられる。一定の時間経過の後、ほぼ一定の定常状態が形成され、角層中の平均薬物濃度は一定の値を維持する。角層中の定常状態平均薬物濃度は製剤からの放出（移行）速度と薬物の角層中からの消失速度のバランスで決定される。有効成分が同じである2製剤の比較においては、薬物の角層中からの消失速度は同じと考えら

れるため、製剤からの放出（移行）速度（製剤要因）によって角層中の定常状態薬物濃度は決定される。そこで、皮膚薬物動態試験、残存量試験では定常状態にあると見なせる時点での測定値の比較を行う。

5)-1. 皮膚薬物動態学的試験

粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし、角層中に存在する薬物を定量する。予め設定された時間後に製剤を除去し、皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法で拭き取る。通常、2回分の操作によって剥離された角層は、薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないで、これらは分析の対象とはせず破棄する。粘着テープを用いて角層を10～20回の一定回数、剥離する。角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求め、同一被験者内で同一製剤について適用部位を複数設定した場合は、被験者毎に各製剤の平均値を求め、それらを各被験者の測定値とする。

5)-2. 残存量試験

対照部位については、製剤適用後直ちに製剤を除去し、軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る。製剤、薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など、また覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを、定められた各分析用回収容器に回収する。

適用部位については、設定された製剤適用時間後に製剤を除去し、軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿などで拭き取る。製剤、薬剤の拭き取りに用いた脱脂綿など、覆いや保護器具を用いた場合にはこれらに付着した薬物などを、定められた各分析用回収容器に回収する。

各部位毎に、各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを、その部位からの薬物回収量とする。

同一被験者内で同一製剤の適用部位または対照部位が複数存在する場合には、それらの平均値をその被験者のその製剤または対照の測定値とする。

対照部位からの薬物回収量から設定された時間後における薬物回収量を差し引いた量を、薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする。

6) 製剤

先発医薬品に対するジェネリック医薬品は、それぞれ、同一剤形の同一含量の製剤間で生物学的同等性試験が行われる。単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である。シート状の製剤では、先発医薬品と面積が同一の製剤であり、液状または半固形状の製剤では、単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である。

局所皮膚適用製剤では、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、パップ剤、テープ剤、ローション剤、スプレー剤、散剤、リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う。

局所皮膚適用製剤の場合、効能・効果が同一であっても、さまざまな剤形があり、剤形によって適用法がさまざまであるため、“用法・用量が同一である”の解釈に幅を持たせる必要がある。すなわち、塗布、塗擦、貼付は、皮膚に適用することでは同じ用法であると解釈でき、また、使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合、または1日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合には、「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよい。

剤形追加における生物学的同等性試験は、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に準じるが、用法に1日回数塗布すると記載されている製剤から、1日の適用回数が記載されている製剤を剤形追加する場合、例えば軟膏剤から貼付剤を剤形追加する場合には、剤形追加する貼付剤は、その持続的な効果が期待されるため、薬物放出が持続していることを示す必要がある。すなわち、剤形追加する貼付剤については、予試験で製剤適用の最終時間における角層内薬物濃度が定常状態における角層内薬物濃度の $\pm 20\%$ 以内（点推定、5例以上）であることを示した後、本試験において角層内の薬物濃度が定常状態に達する時間またはそれより長い時間の1点で、標準製剤と試験製剤の比較を行う。

また、用法に1日の適用回数が記載されている製剤から、1日回数塗布すると記載されている製剤を剤形追加する場合、例えば貼付剤から軟膏剤を剤形追加する場合には、貼付剤においては、既に臨床試験により効果の持続性が示されていること、及び軟膏剤は患者により繰り返し回数塗布されることから効果の持続性は期待できるものとして、角層内の薬物濃度が定常状態に達する場合は定常状態の1点で、定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約4時間の時点1点で、また、定常状態が一定時間持続せず角層内薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には、最高値以降の適当な時点1点で、標準製剤と試験製剤の比較を行う。

7) *in vitro* 放出試験

生物学的同等性試験においては、他の製剤と同様、生物学的同等性の判定はヒト（健康人、患者）を対象とした試験結果（局所皮膚適用製剤については、一部、動物試験、*in vitro* 効力試験による評価は認めている）に対し行うこととし、更に、*in vitro* 溶出試験や*in vitro* 放出試験で標準製剤と試験製剤の間で溶出挙動や放出挙動が類似している、あるいは同等であることを条件にはしていない。

in vitro 放出試験は、標準製剤（先発医薬品）のロットの選択において用いる方法として示しているのみである。

in vitro 放出試験結果を生物学的同等性が成立していることを判断する際の一つのデータとして用いているのが、製剤処方の一部を変更した医薬品の評価の場合である。製剤処方の一部を変更した医薬品の、変更前の医薬品との生物学的同等性を評価する場合、経口固形製剤と同様、バイオアベイラビリティが変化することは想定できない変更幅を規定し、その範囲内の変更であり、更に、製剤特性が極めて似通っていることを評価することを目的で試験条件を設定した *in vitro* 放出試験によって、製剤特性が極めて似通っていると判定された場合には、ヒト試験などによる生物学的同等性試験を行うことなく、生物学的同等性は保持されていると判断している。この限定された条件に入らない場合には、通常通り生物学的同等性試験を行うことによって、処方の一部を変更した医薬品と変更前の医薬品間の生物学的同等性を示すことが必要であるとされている。

なお、製剤の品質規格試験法には *in vitro* 放出速度の測定を用いている。試験対象の製剤（製品）が該当する製剤（製品）1つに限られており、製剤処方、製造法、製剤機器等が全て変化しない状態での製造上の変動をチェックすることを目的としている。そのため、ロット間でどの程度の変動が許容されるかの検討は容易であり、データが収集され、規格値が決定されている。この場合、許容できる範囲の決定においては、このように絞り込んだ条件での検討であるため、放出速度と臨床上の有効性、安全性との対応性は示されなくても、規格値の設定は可能であると考えている。

* 第7巻 第2号「タムスロシン塩酸塩 OD錠」における追記として

タムスロシン塩酸塩 OD錠の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授 花田 和彦
明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰

後発医薬品であるタムスロシン塩酸塩 OD錠 0.1 mg は先発医薬品であるハルナール D錠 0.1 mg（アステラス製薬）を標準（対照）製剤として生物学的同等性試験が行われている。

ハルナール D錠 0.1 mg（アステラス製薬）は製剤的には、文字通り OD錠（口腔内崩壊錠）であり、更に経口徐放性製剤である。そのため、生物学的同等性試験デー

8) ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤

ジクロフェナクナトリウムの局所皮膚適用製剤には、テープ剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、パップ剤がある。それぞれ、異なる剤形として扱われる。先発医薬品に対するジェネリック医薬品は、それぞれ、同一剤形の同一含量の製剤間、あるいは異なる剤形間で生物学的同等性試験が行われる。同一剤形間の比較では、単位表面積あたりの皮膚に適用される薬物量が同一である製品である。シート状の製剤では、先発医薬品と面積が同一の製剤であり、液状または半固形状の製剤では、単位質量あたりの含量が先発医薬品と同一の製剤である。剤形が異なる場合は、使用目的に照らし合わせて先発剤形と有効成分濃度が同じである場合、または1日の有効成分の適用量が大きく異ならないと解釈できる場合には、「用法・用量が既承認の範囲内にある」としてよいとしている。

ジクロフェナクナトリウムは作用が強い医薬品ではないので、生物学的同等性の許容域は比較パラメータ値が対数正規分布と見なす場合、試験製剤と標準製剤の平均値の比は0.70~1.43である。また、比較パラメータ値が正規分布を示すとする場合には、平均値の差を標準製剤の平均に対する比として表すとき、-0.30~+0.30である。

製剤の品質規格試験法とその規格値は参考資料として記載した。医療に供給される製品が、临床上の有効性、安全性が先発医薬品と同等であると保証できるものであることを担保するための試験規格である。実際の製品は、規格に合格していることで品質は保証される。

タの評価には、それら両者を考慮した理解と考察が必要となる。タムスロシン塩酸塩 OD錠については、その両者に該当するデータが示されているので説明したい。

経口徐放性製剤としての評価

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号、別紙1）

によれば、

「後発医薬品の試験製剤は、その大きさ、形状、比重、放出機構が先発医薬品のものと著しく異ならないものとする。……試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似していなければならない。」とある。また、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A（平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡、別紙 1）Q-67, Q-68、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A（平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡、別紙 2）Q-16, Q-18, Q-19 に同様の内容が記載されている。

経口徐放性製剤では一般には、製剤に付与された放出機構によって長時間にわたり放出するように調節され、通常製剤で複数回の投与を単回投与で対応できるように製剤設計がされる。その結果、徐放性製剤の 1 製剤単位に含まれる有効成分の量は即放性製剤に比べ多くなっており、制御機構が破壊され一度に放出されることは安全性の観点から最も避けなければならない点である。しかも、経口投与された製剤が消化管内を移動しながら徐々に有効成分が放出されるため、放出速度は消化管の生理条件の影響を受けやすいと考えられ、未知の影響因子によって放出速度が変化したとしても、その影響を小さく抑えるために、生物学的同等性試験によって「同等」を保証する範囲を限定している。即ち、製剤の消化管内移動を規定する物性、放出機構が先発医薬品とおおよそ類似している製剤としている。また、定量的な評価として、試験液性や攪拌強度が異なる複数の溶出試験条件で測定された溶出挙動が標準製剤と類似していることを条件にしている。このような製剤特性や溶出挙動の類似性を前提条件にしているのは非常に特異的で、経口徐放性製剤以外はない。

溶出挙動の類似性を試験する条件は、即放性製剤の試験条件とは異なる。パドル法に加えて、回転バスケット法あるいは崩壊試験器を準用した方法のどちらかを行う。パドル法では回転数 (rpm) を 50 以外に、100, 200 で行うこと、更に、回転バスケット法では回転数 100, 200、あるいは崩壊試験器を準用した方法ではディスクを用いる場合とディスクを用いない場合で試験を行うとしている。製剤表面あるいは本体に対して異なる外力を加える方法でも検討するためである。また、パドル法では試験液の pH として 1.2, 3.0~5.0, 6.8~7.5、水、6.8~7.5 にポリソルベート 80 を 1.0% (W/V) 添加の 5 条件で行う。これらの液性のもとでも放出制御機構の類似性を確認するための条件である。

なお、回転バスケット法あるいは崩壊試験器を準用した方法のうち的一方を選択した理由は明らかにすることとしている。

以上の前提条件が担保できている製剤について、次

のステップとして、ヒトを対象として生物学的同等性を示すことが必要とされている。この場合、投与試験条件は、空腹時投与は即放性製剤と同じであるが、更に食後投与も求めている。経口投与剤は通常、空腹時投与条件で生物学的同等性試験を行う。生物学的同等性試験は製剤の機能を評価する試験であるため、製剤機能の差異が大きくなる条件で試験し、そのような試験条件でも「同等」な結果を示した製剤として、「同等」性を担保しようとしている。消化管におかれた製剤が可能な限り外部的力によって放出が促進されない条件が上記の目的に合致するとして、空腹条件を考えている。経口投与剤の全ての試験条件である。但し、先にも述べたが徐放性製剤では、消化管内で安定した放出制御が期待される製剤であるため、更に、外部的条件を大きく変えた食後投与とした場合にも、試験製剤は標準製剤と同等な薬物血中濃度の時間推移を与える製剤であることを示すことを求めている。食後投与試験では、高脂肪食 (900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35% 以上) を条件としている。胃滞留時間が延長し、胆汁などの分泌量が多くなることを想定した条件である。

口腔内崩壊錠としての評価

口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験法についてはガイドライン本体には規定されていない。剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A（平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡、別紙 3）Q-6 に対する (A) に試験条件が記載されている。それでは、『通常の口腔内崩壊錠では、「水なしでの服用」と「水で服用」の場合の試験を実施することになっている。……徐放性製剤では、苛酷な条件である食後にも放出制御機構が働いていることを確認する必要があるため、食後投与試験を実施することになっている。よって、口腔内崩壊錠の食後投与試験は、原則として水なしで服用する試験のみを実施することでよいとする。ただし、すべての医薬品でこの対応が可能であるとは限らず、製剤の特性に応じた判断が必要である。』とされている。

規格としての溶出試験法

情報として、最後に、医薬品の各メーカー毎の品質試験として規定されている溶出試験法を記載していただいた。ロット毎の医薬品の品質を確保するための試験法の 1 つである。この試験規格に合格していることが、医薬品の承認基準であり、不合格の場合には該当する医薬品は医療に提供できない。

含量が異なる経口徐放性製剤の評価

有効成分が同じで含量が異なる経口徐放性製剤を同じ用法で服用したときの生物学的同等性を保証するための

ガイドラインが『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号，別紙2）』に示されている。

既承認医薬品が他社（先発メーカ）製品であり，含量が異なる医薬品も存在している場合，通常の健常被験者を対象とした生物学的同等性試験を行い，含量が同じ先発医薬品に対し生物学的に同等であることを示すことが原則である。

一方，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行うことによって先発医薬品と同等であることを示した既承認医薬品が同一社製品である場合，その医薬品の製剤処方（基準処方という）が分かるので，含量の異なる医薬品を開発した場合の製剤処方と基準処方との変化の程度（A水準，B水準，C水準，D水準）に応じて，ガイドラインが示す異なる試験を実施することもできる。この場合には，処方の変更幅が小さい場合には，ヒト試験が免除されることもある。

また，含量が異なる医薬品を同時に開発し申請する場合，含量がより高い医薬品については，先発医薬品の製剤を標準製剤として，ヒトを対象とした生物学的同等性試験を行い，同等性を示す。低含量の同等な医薬品を開発する場合，企業には2つの道がある。1つは低含量の先発メーカの製剤との同等性を，ヒトを対象とした生物学的同等性試験により示す場合である。もう1つは，同一メーカで高含量の先発メーカ品と同等性が示された製剤の製剤処方を基準処方とする場合で，製剤処方と基準

処方との変化の程度に応じて，ガイドラインが示す異なる試験を実施することもできる。この場合には，処方の変更幅が小さい場合には，ヒト試験が免除されることもある。

タムスロン OD錠 0.1 mg（東和薬品）は同社の標準製剤であるタムスロン OD錠 0.2 mg に対し含量違いの製剤として開発されている。タムスロシン塩酸塩 OD錠 0.1 mg「サワイ」とタムスロシン塩酸塩 OD錠 0.2 mg「サワイ」も同様である。OD錠 0.2 mgの製剤処方を基準処方として，試験製剤の製剤処方の違いはB水準となり，処方は極めて類似していると判断され，かつ両製剤間の溶出挙動が比較され，全ての試験条件での溶出挙動が同等性の基準内であることにより，生物学的に同等と判断された。即ち，健常被験者を用いた生物学的同等性試験による評価は必要ないとされた。

追記

医薬品の開発において共同開発は認められています。後発医薬品も例外ではありません。同一有効成分を含有する医薬品数が多いですが，「生物学的同等性試験データ情報集」を見ていただきますと，示されているデータが同じである医薬品群のあることを見いだすことができます。それらの医薬品群は共同開発されていることを示唆します。このような情報の見方も，この「生物学的同等性試験データ情報集」の利用の1つとなるかも知れません。

*第8巻第2号「ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠」における追記として

ロサルヒド配合錠 LD（ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠）の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授 花田 和彦
明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰

ロサルヒド配合錠 LD は，ロサルタンカリウムとヒドロクロロチアジドを同一製剤中に含有する配合剤である。標準医薬品（先発医薬品）はロサルタンカリウム 50 mg，ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有しているフィルムコーティング錠である。

生物学的同等性の評価

複数の有効成分を含有している製剤については，標準的な方法に従って被験者に1投与単位の製剤を投与し，

血液中のそれぞれの有効成分濃度を測定し，それぞれの有効成分を対象に生物学的同等性を評価する。

同等と評価する基準は，標準的な基準と同じである。

含有する一方の有効成分の体内動態の変動が他方より大きい場合には，変動性が大きな有効成分の生物学的同等性を示すために，被験者数が多くなることも考えられる。逆に，同一被験者数で試験を行っている場合，変動性が大きな有効成分については，信頼区間が大きくなり，その結果，生物学的同等性が示せなくなる場合もあ

る。それらを考慮して試験計画は組み立てられる。

血液中の有効成分の未変化体と活性を有する代謝物が測定される場合、未変化体が活性を有しているかに関係なく、生物学的同等性の評価は未変化体血中濃度推移を対象に行う。これは、薬物の体内での動態において、より上流に位置する物質の動態が製剤特性の影響を、より受けやすいという原理に基づいている。生物学的同等性試験の目的は、事実上、製剤特性間の違いを評価することであり、製剤特性間の違いが大きく表現される条件下での評価によって「同等」とであると判定することによって、同等性の信頼性を高めることを意図している。

溶出試験データの取扱い

生物学的同等性試験では原則として健康成人志願者を被験者とする。但し、医薬品の適用集団が限られている医薬品では、複数条件において行われる溶出試験データのうち、一つ以上の条件において標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」（溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80%に達した時点の他方の製剤の平均溶出率が50%以下の場合、及び、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の溶出率ももう一方の製剤の平均溶出率に対し60%以下の場合）が認められた場合には、適用集団を対象とした生物学的同等性試験を行う。適用集団が限られていない即放性製剤では、pH 6.8付近（塩基性薬物はpH 3.0～pH 6.8）の試験液で標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」が認められた場合には、低胃酸の被験者で試験する。

健康成人被験者と、ある疾患患者の消化管の生理的条件が異なり、その結果、健康成人被験者によって示された「同等」という判断が、ある疾患患者では非同等となる可能性が考えられる。しかし、複数の液性によって測定された溶出挙動がすべて類似しておれば、例え疾患患者の消化管の生理的条件が健康成人被験者とは異なっても、標準製剤と試験製剤の相対的な関係は変わらないと考えられる。

一方、溶出試験の複数の条件のうち、一つ以上で溶出性に「著しい差」が認められる場合、疾患患者の消化管の生理的条件が健康成人被験者とは異なっても、標準製剤と試験製剤の相対的な関係は変わらないと判断するわけにはいかない。そのため、その場合には、該当する患者あるいは該当する生理的条件を有する被験者を、生物学的同等性試験の被験者とする。

健康被験者を対象とした生物学的同等性試験によって得られるCmax、AUCを指標に生物学的同等性が示している場合、溶出試験データは参考資料という位置づけである。溶出挙動による生物学的同等性の評価は行わない。

一方、被験者数20名以上の生物学的同等性試験を行った結果、上記の指標の平均値の比は0.90～1.11の範囲にあるが、90%信頼区間は0.80～1.25を越える場合で、溶出挙動が類似していることが示された場合、生物学的同等性は示せていると判断している。生物学的同等性試験の目的は、標準製剤と試験製剤をそれぞれ投与した場合に、血中薬物濃度が許容範囲に入っていることを確かめることにある。同一有効成分を含む製剤間の比較であることから、事実上、血中濃度を指標に製剤特性を評価することとなっている。同一有効成分を含む同一製剤を繰り返して投与しても、血中薬物濃度は体内動態の被験者間変動、被験者内変動によって同じ血中濃度が示されるとは限らない。更に、血中濃度の測定誤差も含まれる。これらの体内動態の変動を可能な限り除去できていなければ、製剤特性について絞って評価することが困難となる。同一被験者に標準製剤と試験製剤を投与することで、薬物血中濃度の被験者間の変動は完全ではないが相殺できると考える。そのため、90%信頼区間が許容域（0.80～1.25）をはみ出ている主要な要因は、上記で述べた変動要因のうち、薬物動態の個体内変動と製剤間の差となるが、平均値の比は0.90～1.11の範囲にあり、しかも溶出挙動が類似している場合は、製剤要因の寄与は極めて少ないと考え、生物学的には同等と判断してよいとしている。

製剤試験の一つに溶出試験法が規定されているが、この試験規格に合格していることが、医薬品製剤を医療に提供する必須条件となっている。

追記

医薬品の開発において共同開発は認められています。後発医薬品も例外ではありません。同一有効成分を含有する後発医薬品数が多いようですが、「生物学的同等性試験データ情報集」を見ていただきますと、示されているデータが同じである医薬品群のあることを見いだすことができます。それらの医薬品群は共同開発されていることを示唆します。このような見方も、この「生物学的同等性試験データ情報集」の利用の一つとなるかも知れません。

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の 生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬剤学准教授 花田 和彦
明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰

テガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg 配合剤は, 同一製剤中にテガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg を含有するカプセル剤を標準医薬品 (先発医薬品) としてヒトを対象とした生物学的同等性試験を行い, 同等であることを示した医薬品である。

同時に, 含量が異なるテガフル 20 mg, ギメラシル 5.8 mg, オテラシルカリウム 19.6 mg 配合剤が開発されているが, それは, 各メーカーがヒト試験によって先発医薬品と生物学的に同等であることを確認したテガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg 配合剤を標準医薬品として, 新たに開発された含量の異なる医薬品との間の溶出挙動の同等性を示すことで生物学的同等性を担保できているとして承認を得ている。

複数有効成分を含有する配合剤の生物学的同等性の評価

複数の有効成分を含有している製剤については, 標準的な方法に従って被験者に1投与単位の製剤を投与し, 血液中のそれぞれの有効成分濃度を測定し, それぞれの有効成分を対象に生物学的同等性を評価する。

評価の目的で血液を採取体液とする場合には, 単回投与試験では, AUCt 及び Cmax を生物学的同等性判定パラメータとする。生物学的同等性の許容域は, 試験製剤と標準製剤のパラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が, $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。

被験者は, 原則, 健康成人志願者をあてる。但し, 薬効または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当該医薬品に適応のある患者で試験を行う。試験目的は医薬品の製剤特性が同等であることをヒトに投与後の血中濃度を指標に検討することであり, そのためには, ヒトの背景因子を可能な限り揃えることによって, ばらつきの少ないデータを得ることが必要であるため, 健康成人被験者を第1選択とする。しかし, 患者における標準製剤と試験製剤の関係が健康成人被験者で再現できていることが基本である。そのため, ガイドラインでは, 被験者として患者を選択しな

ければならない条件を提示している。

本医薬品については, 適応のあるがん患者を被験者としている。これは, 副作用の視点から健康人での試験が望ましくない場合と判断されたためと考えられる。

原則として単回投与で試験を行う。また, 投与方法は, 原則として, 10時間以上の絶食後, 被験製剤を100~200 mLの一定量の水と共に投与する。投与後, 4時間までは絶食とする。食後投与すると, 消化管の生理的状況が変化し, 製剤に対する外部的な刺激力が増し, その結果, 製剤の崩壊, 有効成分の溶出などが促進される傾向を示す。そのため, 絶食時と食後では, 前者の条件で製剤特性の差を検出する力が大きいと考えられ, 経口投与される医薬品に関しては, 用法で規定する投与条件に関係なく, 絶食時投与を原則としている。

但し, 食後投与が用法に明記され, 絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合, または, 重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては, 食後投与で試験を行う。食後投与では, 低脂肪食 (700 kcal以下, 且つ, 総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20%以下) を20分以内に摂り, 用法に定められた時間に製剤を投与する。用法に服用時間が定められていない場合には, 食後30分に製剤を投与する。この条件も, 投与された製剤に対する外部的な刺激力を極力小さく抑えることが配慮されている。

本医薬品においては, 2医薬品 (エルメッド エーザイ及び小林化工の製剤) を除いて絶食投与を行い, 評価を行っている。

同等と評価する基準は, 標準的な基準と同じである。

一方, 被験者数20名以上の生物学的同等性試験を行った結果, 上記の指標の平均値の比は0.90~1.11の範囲にあるが, 90%信頼区間は0.80~1.25を越える場合で, 溶出挙動が類似していることが示された場合, 生物学的同等性は示せていると判断している。これは90%信頼区間が許容域 (0.80~1.25) をはみ出ている主要な要因は薬物動態 (主に全身クリアランス) の個体内変動であり, 製剤要因は寄与していないと考え, 生物学的には同等と判断して良いとしている。

上記目的以外では、溶出挙動の類似性を生物学的同等性の評価には用いない。参考資料として提出が求められている。

有効成分の含量が異なる医薬品間の生物学的同等性の評価

有効成分の含量が異なる製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的としている。

原則、生物学的同等性の評価は、健康成人志願者に投与して行う。しかし、含量が異なる製剤においては、製剤に使われる添加物の種類や量を殆ど変えずに作られている場合もある。従来の経験や研究成果から、敢えてヒト試験での結果を確認しなくても、明らかに同等性を示すことがわかっている場合を規定でき（後述）、それに該当する場合には、ヒト試験の結果はなくても同等と判断できると考えられている。但し、「敢えてヒト試験での結果を確認しなくても、明らかに同等性を示すことがわかっている場合」であっても、更に、製剤特性のわずかな変化も検出できるような検出力の高い試験条件で溶出挙動を測定し、挙動の差が同等とする基準内にある場合に、その試験結果を元に、ヒト試験結果による評価は必要ないとしている。

以上のような、製剤処方の変更の基準内ではない場合、あるいは処方の変更幅は基準内であるが、溶出挙動の差が同等とする基準内ではなかった場合は、健康成人被験者を対象とする生物学的同等性試験による結果で評価を行う。

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインでは、平均溶出率を対象とする基準と個々の溶出率を対象とする基準を設けている。

平均溶出率

製剤処方の変更幅をその大きさに従って、AからD

の4水準に規定している。また、変更幅に関する基準を、ヒト試験で先発医薬品との生物学的同等性が確認できている医薬品の処方に置く。それを基準処方と呼ぶ。基準処方、試験製剤の処方の比較は、製剤の総質量に対する各添加剤の質量比を対象に行う。

Table 1, Table 2 に添加剤の変更の水準を示す。A水準とは、Table 1, 2 での変更の程度に関係なく、以下に挙げる変更を指す。

- ①微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更
- ②有効成分の含有率の差が0.5%以内の変更であって、製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更
- ③「その他」に分類される成分を同じ配合目的で1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内の範囲で入れ替える変更

Table 3 に各変更水準に対する要求される試験を示す。

個々の溶出率

溶出挙動の個々の測定値の許容されるばらつき度を規定している。最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
- b. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し、85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。
- c. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

Table 1 非コーティング製剤の変更の程度

添加剤の配合目的と成分	含有率の差 (%)		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぶん	3.0	6.0	9.0
その他	1.0	2.0	3.0
結合剤	0.50	1.0	1.5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
その他	1.0	2.0	3.0
流動化剤			
タルク	1.0	2.0	3.0
その他	0.10	0.20	0.30
賦形剤	5.0	10	15
その他（防腐剤、矯味剤、安定剤など）* 1)	1.0	2.0	3.0
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

* 1) 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を求める。微量記載成分は除く


Table 2 コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率 (%)		
		B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	3.0	6.0	9.0
	その他	1.0	2.0	3.0
	結合剤	0.50	1.0	1.5
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
	その他	1.0	2.0	3.0
	流動化剤			
	タルク	1.0	2.0	3.0
	その他	0.10	0.20	0.30
	賦形剤	5.0	10	15
	その他* ¹⁾ (防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) * ¹⁾	1.0	2.0	3.0
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層* ²⁾	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和* ¹⁾	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率* ³⁾	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和* ¹⁾	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率* ³⁾	10	20	30

*¹⁾ 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を求める。
微量記載成分は除く。

*²⁾ 防水皮膜、下掛け皮膜、腸溶性皮膜、放出制御皮膜など糖衣層以外のあらゆる皮膜。

*³⁾ 内核の表面積は、形状に即して計算する。形状に即して計算できないときには、内核の形を球とし、処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい。

Table 3 溶出挙動の同等性でヒト BE 試験が免除されるケース ( の塗りつぶし部分)

含量が異なる製剤

水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域	非難溶性／難溶性	速溶出／非速溶出
A	即放性製剤	広		
B	即放性製剤 腸溶性製剤 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤	広	非難溶性	
			難溶性	
		狭	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出
	徐放性製剤	広		
		狭		
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出
		狭		
	腸溶性製剤 徐放性製剤			

速溶出：いずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上

オーソライズドジェネリックに関する補足

明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰
明治薬科大学薬物動態学教授 花田 和彦

制度上の規定

我が国の医薬品製造販売の制度において、オーソライズド (authorized) ジェネリック (以下 AG と略す) の定義および対応規定は存在していない。AG は我が国においては俗称である。

まず、AG の発信元の米国での関連事項も含め背景を見たい。

1. 米国では、特許に挑戦して (即ち特許訴訟を受けて) 初めて ANDA (Abbreviated New Drug Application, 専門用語では「パラグラフⅣ」申請 GE) 承認を取った薬剤には 180 日間の独占販売権が与えられる (具体的にはこの間、他の ANDA 承認が与えられない)。但し、特許に挑戦しなかった場合には、それが例え一番 ANDA 承認であっても 180 日間独占権は与えられない。一部で、初 GE は何でも 180 日間独占権が得られると誤解されているところがある。
2. 初 GE が「特許に挑戦して」この独占権を取得した場合、承認 180 日後までは独占販売が享受できるはずであったが、ここに「GE に化けた新薬」、即ち、AG が抜け駆的に割り込んできた。
3. 米国での連邦法 (FDC 法) 上では、AG の法的位置づけは、わかりやすく言えば「新薬 (NDA; New Drug Application) の範疇に属するものである。AG は先発品の名前は変更されるが、新薬の販売ルート of 追加という形態で発売される GE の顔をした新薬である。それを販売する、即ち、authorized された (GE) 会社は承認 (ANDA) を取得していない。従って、ラベルは、製造販売元: 先発会社名、発売元: authorized された (GE) 会社名、となっている。この点は、我が国とは全く異なった概念となっている。
4. ところが、米国でも AG の意味には混乱が生じている。
 - A. FDA の厳密な定義の AG (製造元先発会社、完全に同一製剤、ANDA 承認不要で新薬発売ルートの追加的薬事、BE 試験なし)
 - B. 先発会社が何らかの形で GE 会社にライセンスした薬剤を業界、マスコミが AG と呼称
 - B-①特許和解した契約品 (GE 会社が製造、ANDA 承認、BE 試験実施)

B-②特許期間中は上記 A で、特許切れ後は GE 会社で製造 (ANDA 承認必要)

B-③その他色々

一方、我が国では、米国 FDA の上記 A に適用される厳密な定義の AG は存在しておらず、先発企業が後発企業に対し契約として製造販売を認めることで承認され販売される。特許が切れる前に承認、発売される場合もある。

①先発メーカーが製剤を供給し、GE メーカーがそれを小分け包装している (GE 会社が ANDA 承認、BE 試験なし)

②先発メーカーと全く同じ処方 of 薬剤を、先発メーカー以外のところで製造している (GE 会社が ANDA 承認; 製法変更となるため、その変更水準によって、BE 試験が行われる場合がある)

などがあるが、BE 試験データが示される以外は、外部からは、上記のどの例に相当するかは分からない状態である。

品質について

AG として販売され供給される医薬品は、既に述べたように、我が国では、2 つのケースがある。①先発メーカーが製剤を供給し、GE メーカーがそれを小分け包装している (GE 会社が ANDA 承認、BE 試験なし)。②先発メーカーと全く同じ処方 of 薬剤を、先発メーカー以外のところで製造している (GE 会社が ANDA 承認; 製法変更となるため、その変更水準によって、BE 試験が行われる場合がある)。

AG の品質におけるメリットとして一般に挙げられるものに、殆どの場合、先発品と同じ製剤処方、同じ製法 (注: 例えば粉碎、混合等製剤機械の性能が異なることがある) で製造された医薬品であるとしてよい点である。上記①の場合のように、先発医薬品を小分けしラベルを違えた医薬品と考えれば、包装に絡む品質問題を除きジェネリック医薬品が先発医薬品と同等であるかの疑問・不安はない医薬品とされるのは当然と考えられる。しかし、実際には、医薬品の品質は製造においてある程度の変動は避けられず、そのため、変動が規定された幅の中に収まっていることをもって、医薬品として承認され、評価されている。形式的には、先発医薬品と「同

じ」医薬品となっているが、品質は品質規格内にあるという面からは、実質的には、先発医薬品と「同等」な医薬品として供給されている。

AGの品質におけるデメリットとして一般に挙げられるものには、上記の「メリット」と同じ表現になるのだが、先発品と同じ製剤処方、同じ製法（注：例えば粉碎、混合等製剤機械の性能が異なることがある）で製造

された医薬品であるという点である。即ち、先発医薬品が承認されて8年、その間の製剤技術の進歩、医療のニーズがAGには反映されておらず、製剤技術の進歩、医療のニーズを取り入れて新たに開発されたジェネリック医薬品とは差異がある可能性が指摘されている。但し、その場合にも有効性、安全性は「同等」であることには、勿論、違いはない。

*第12巻第2号「ラモトリギン錠」における追記として

ラモトリギン錠の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬物動態学教授 花田 和彦
明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰

先発医薬品であるラミクタール錠には25 mg, 100 mg, 小児用2 mg, 小児用5 mgがある。製剤は錠剤（チュアブル・ディスパーシブル錠）¹⁾であり、「少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること」（適用上の注意）²⁾としている。

当該の医薬品製剤の生物学的同等性の評価には、通常の医薬品製剤とは異なる次のような事項が考慮され、評価が行われている。

1) 投与条件

チュアブル・ディスパーシブル錠であり、上述したように、適用上の注意に服用条件として、「少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用」としていることから、生物学的同等性試験における投与方法は、通常通り、空腹時に水とともにそのまま経口服用する場合に加え、空腹時に水とともに咀嚼して経口服用する場合の2条件で行い、それぞれにおいて生物学的同等性の確認を行っている。

2) 小児用

小児用という対象患者を限定した錠剤が評価対象となっている。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では、被験者は原則として健康成人志願者とすると規定している。生物学的同等性試験では、同一被験者に投与し、製剤間の相対関係を知ることを目的としている。絶対値を知ることを目的とせず、あくまで「相対関係」が評価対象である。そのため、製剤間の絶対値が異なっても相対関係が把握できるのであれば、健康成人

被験者を対象として試験を行うことは、実施が容易で、製剤間差の検出力が高いので合理的である。このような視点で、血中濃度を評価指標とする生物学的同等性試験では、被験者を原則、健康成人としている。

しかし、健康成人の被験者で評価した製剤間の「相対関係」は、どのような患者においても、また、どのような消化管の生理的状态にあっても、同様の相対関係となるであろうか。まだまだ、未知の事柄は多いと考えられる。そこでガイドラインでは、適用集団が限定されている経口固形医薬品について、以下のような被験者選択基準を設定している。pH 1.2~7.5の範囲で3つの異なるpHを示す試験液と、さらに水を加えた4つの900 mL試験液を用い、パドル法50 rpmの緩やかな回転速度および100 rpmの激しい回転速度で、標準製剤と試験製剤の溶出速度を比較し、1つ以上の液性条件で溶出率に著しい差が認められた場合、即ち溶出速度の両製剤間の相対関係が、ある液性で異なっていることが認められた場合、ある生理的状态において両製剤間の溶出挙動が健康成人と適用集団で異なる可能性があるかと判断し、健康成人被験者ではなく、適用集団を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要であるとしている。このように、被験者選択のために、まず溶出挙動の比較を行っている。

3) 有効成分の含量が異なる製剤の同等性評価

生物学的同等性の評価は、原則、先発製剤と後発製剤との間で評価する。ただし、後発メーカーにおいて、ヒトを対象に先発医薬品との同等性が確認できている製剤がある場合、その製剤処方を「基準処方」とおいて、その基準処方からわずかに変更されている製剤（わずかな変

更幅は別に規定)で、更に溶出挙動が同等である場合には、ヒト試験が免除され「同等」として評価される。

ヒトを対象に先発医薬品との同等性が確認できている場合で、その製剤を対照に含量が異なる製剤について、含量を同じにした条件での比較試験を行って生物学的同等性を評価することはよく行われる。この状況では、有効成分の含量を変えていけば、同時に製剤処方の変更を伴う場合が殆どである。そこで、ヒトを対象に先発医薬品との同等性が確認できている製剤の製剤処方を「基準処方」とし、その基準処方からわずかに変更されている製剤(わずかな変更幅は別に規定)で、更に溶出挙動が

同等である場合には、ヒト試験が免除され「同等」として評価される。

引用文献

- 1) グラクソ・スミスクライン株式会社. 医薬品インタビューフォーム, ラミクタール錠小児用 2 mg, 小児用 5 mg, 25 mg, 100 mg, 2018 年 11 月改訂 (第 11 版).
- 2) グラクソ・スミスクライン株式会社. 添付文書, ラミクタール錠小児用 2 mg, 小児用 5 mg, 25 mg, 100 mg, 2018 年 10 月改訂 (第 14 版).