

〔編集長寄稿〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験と溶出試験

緒方 宏泰 OGATA HIROYASU
明治薬科大学薬剤学

ジェネリック医薬品としての基本的条件

我が国の医薬品の製造承認制度においては、新規の有効成分を含有する医薬品（先発医薬品）が開発され6年経過した後は、他のメーカーが、同一薬物を同一量含有し、効能・効果、用法・用量が同一である医薬品を製造販売することを認めている。いわゆる、ジェネリック医薬品（後発医薬品）である。新規の医薬品は人類が初めて手にし、身体に投与するものである。新薬として製造・販売の承認を受けてはいるが、その有効性、安全性の評価、確認はただか1000人オーダーの患者を対象として行われたにすぎない。製造・販売の承認を受けて先発メーカーによる医療への独占的な提供が行われ、膨大な数の使用経験、臨床データが患者、医師・看護師・薬剤師などの医療スタッフおよび企業の共同作業を通じて積み上げられる。医薬品としての総合的な評価を行う基礎的条件は、これらのデータの集積、公表を通じて作り上げられていく。

一方、医薬品の特許が切れ、物質として独占的占有が解かれ、事実上、社会の財産となる。さらに、再審査により、6年間の臨床における使用実績とそこに蓄積された膨大なデータに基づく医薬品としての評価が、一定程度完成する（即ち、医薬品情報の社会財産化）。この二つの社会的財産化を受けて、ジェネリック医薬品の製造・販売が認められる。ジェネリック医薬品は、原薬およびその特性、およ

び、医薬品としての臨床情報の両者を社会財産として利用し、メーカーとしては製剤化することのみで開発される。そのため、開発費が少なく、それを背景に、薬価が低く設定される。ただし、先発医薬品の臨床情報をそのまま使うためには、ジェネリック医薬品の有効性、安全性を担保する成り立ちが先発医薬品と同じになっていることが必要な条件である。そのため、当然ながら、ジェネリック医薬品の有効性、安全性が先発医薬品と同一である条件にあることの実証が、製造・販売の承認の根本的な条件となっている。

以下、厚生労働省がジェネリック医薬品の製造、販売の承認にあたって臨床上の有効性、安全性を確保するために求めている内容を、その目的のために示されているガイドラインの考え方および具体的な試験方法の概要を述べることによって明らかにするとともに、最近、医師、薬剤師などから示されているジェネリック医薬品に対する批判的意見に関して考察を加えた。

先発医薬品に対しジェネリック医薬品が 同等な臨床上の有効性、安全性を有することを 実証する方法

医薬品には全身適用を目的とするものと、局所適用を目的とするものがある。臨床上の有効性、安全性を確認する考え方は同一であるが、個別的には異なる指標を用いる。

全身適用剤

全身作用を期待する医薬品においては、薬物が生体に投与されたとき、薬物は全身循環血中に到達し、

*〒 204-0004 東京都清瀬市野塩 2-522-1
TEL: 0424-95-8460, FAX: 0424-95-8460
E-mail: hiroogat@my-pharm.ac.jp

全身循環血の流れによって作用発現部位に運ばれ、更に、血液から作用発現部位に移行する。作用発現部位中の薬物濃度が作用の強さや発現頻度を決定する。投与直後の短い時間をのぞいて作用発現部位中薬物と循環血中薬物は平衡状態にあり、そのため、作用発現部位中薬物濃度は全身循環血中薬物濃度に置き換えて考えてもよい。そこで、全身循環血中薬物濃度が原因となって、薬物の作用、効果が結果として現れると考えることができる。新規の医薬品の場合には、血中濃度と効果、作用の関係は明らかでないため、その関係は患者を対象に検討される。このようにして、先発医薬品における血中濃度と効果、作用との関係は明らかにされ、確定される。このような状態をうけて、先発医薬品と同等な臨床上的有効性、安全性を有していることを条件に、ジェネリック医薬品が医療に登場することが認められる。

ジェネリック医薬品が先発医薬品と同等の作用、効果を有するかどうかを評価する方法には、二つの方法がある（図1）。

一つは、直接に臨床上的効果、作用を比較し、同等かどうかを結論づける方法である。もう一つは、血中濃度を比較することである。血中濃度が重なっていれば、例外なく同等な作用、効果になり、異なることはない。

この二つの方法のうち、後者、すなわち、血中濃度の比較が採用されている。その理由は、主に、次にあげる二つである。一つは、薬物によって引き起こされる効果、作用は複数あり、そのすべてについて同等であることを実証することは実際上、困難である。一方、すべての効果、作用の源となっている薬物血中濃度を検討の対象とする場合、血中濃度が重なっているということのみを実証すればよく、非常に容易である。もう一つは、後者の変動が前者と比べ非常に小さい点にある。一般に、同一の大きさ

図1 ジェネリック医薬品の先発医薬品との臨床上的有効性、安全性が同等であることを実証する方法

<p>◆有効性、安全性の指標を対象に、比較試験を行う 個々の指標全てを測定し、比較する 変動が大きく、多数の被験者を必要とする。</p> <p>◆作用部位中薬物濃度を対象に、比較試験を行う 薬物濃度のみを測定し、比較する 変動が小さく、少数の被験者で行える。小さな差異を同等とする基準に規定できる</p>
--

の平均値の差を、統計的に「有意」な差であると検出するためには、変動性が大きいデータを対象とする場合には、より多くのデータ数が必要となる。血中濃度と効果作用をそれぞれ指標とした場合には、血中濃度を指標とする場合の方がデータ数は遙かに少なくすむ。また、変動が小さいのであれば、さらに、有意な差異とする基準値をより小さく設定することも可能となる。

このようにして、血中濃度を指標に「同等性」を評価することによって、効果、作用を直接に評価する場合では取り得ない厳しさで、臨床上的効果、作用の全てにわたって同等性を担保することができる。

全身作用を期待する医薬品であっても、効果、作用と関連性がある代替指標が存在し、しかも、測定が容易であるならば、その測定値によっても臨床上的同等性は実証できる。また、血中の薬物濃度が測定できず、効果、作用と関連性がある代替指標もない場合には、臨床効果、作用を直接的に測定して同等性を実証することになる。

局所適用剤

局所適用を目的とする医薬品の場合には、血中の薬物濃度と効果、作用とは原理的には関係なく、実際にも関連性が明らかになっていない場合がほとんどである。そのため、血中濃度を指標に同等性を証明する方法は一般には採らない。最近、皮膚局所適用製剤の生物学的同等性試験のガイドライン（平成15年通知）が示されたが、皮膚の角層内あるいはそれより深い部分が作用発現部位である医薬品では、角層中薬物濃度を指標に、先発医薬品とジェネリック医薬品を投与した場合の臨床上的効果、作用の同等性を評価する方法が示されている。

このように、局所適用部位での薬物濃度を測定することが可能であり、しかも、その薬物濃度が臨床上的効果、作用に関連している場合には、その薬物濃度を指標に同等性を担保することができる。不可能な場合には、薬物濃度に代わる方法、すなわち、薬物が示す臨床上的効果、作用、あるいはその代替指標を対象に同等であることを実証することが求められる。

レギュレーション上、対象としていない 臨床上的効果、作用

主薬の濃度に依存した臨床上的効果、作用を対象

に、ガイドラインは構築されている。そのために、主薬の濃度に依存した効果、作用以外の要因によって引き起こされる臨床上の効果、作用は、成り立ちからすると「同等」ではないかもしれない。しかし、それらに関して、誤解が多いのも事実である。

基剤，添加剤

製剤が異なる場合、当然、医薬品を構成している基剤、添加剤が異なる。しかし、そのため、自動的に、医薬品の効果、作用の程度が異なることにはならない。基剤、添加剤は製剤からの主薬の放出に影響を与える可能性を有している。しかし、その点に関しては、生物学的同等性試験で主薬の血中濃度あるいは作用発現部位での濃度を測定し、薬物濃度が同じであることを確認している。

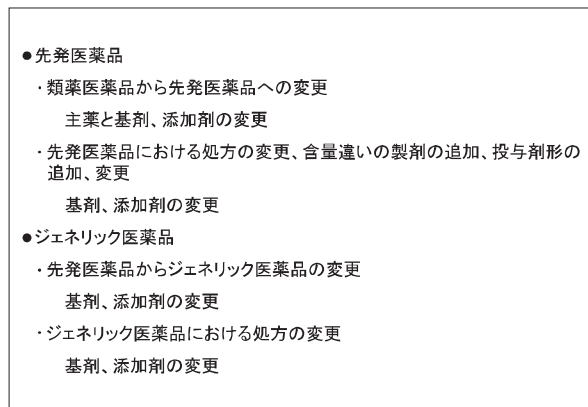
基剤、添加剤は主薬の効果に直接影響を与えない物質との規定がされ、その安全性が確認されたものについて使用が認められている。また、基剤、添加剤が疾病の進行や治療に影響を与える可能性は、これら物質の承認条件からしてない。しかし、軟膏基剤については皮膚疾患の病態に対応して選択すべきとされてきた。しかし、各メーカーが疾病の状態に対応して各種基剤を変えた医薬品を製造する、あるいはそれを前提に治験を行い、データを収集し、用法用量に規定するといったことは実際にはされていない。そのため、ガイドラインでは、原則的に、主薬の濃度に依存して現れる有効性、安全性に基剤効果はないことを前提として、角層中での薬物濃度を指標に同等性を保証している。

基剤、添加剤が異なることによって、発現する副作用の種類と頻度が異なる可能性を指摘される場合がある。医薬品に使用することができる医薬品添加物、基剤は、使用の承認を受けたものに限られる。その品質、安全性は検討され、安全性を十分に保証するための規格が設定されている。医薬品に用いることができる添加剤の数は限られたものとなっている。他の医薬品と同様であるが、これら限られた添加剤の承認条件は、完全に副作用が発現しないこととはしていない。使用される状況をも勘案し、許容できる副作用の種類とその頻度は判断される。そのため、個々の患者においては、その許容内の確率においては発現することは否定し得ない。

先発医薬品、ジェネリック医薬品ともに、医薬品を変更した場合には、当然、基剤、添加剤は異なる。また、同じ添加剤であったとしても規格内での差異ではあっても、ロット間、あるいはメーカー間で品質の差異は存在する。それが原因となって、許容範囲内での低頻度の副作用発現はあり得る。そのため、この種の副作用発現に関しては、その回避、あるいは発現した場合の対応は、医療の現場で医師、薬剤師が行う職能行為の一つとなっている（図2）。

原則的には、医薬品を変更した場合には、基剤、添加剤の変更に伴う新たな副作用発現に関して注意深く観察することが求められる。しかし、先発医薬品を採用する場合には、それまで使用していた類薬に対し、主薬と添加剤が同時に変更されるため、主薬の有するベネフィット、主薬自身の副作用の陰に隠れ、基剤、添加剤の変更によって現れた低頻度の副作用発現はほとんど意識されていない可能性がある。しかし、患者にとって許容できない程度での副作用発現の場合には、先発医薬品の変更は当然、類薬など医薬品の変更となっている。一方、ジェネリック医薬品への変更では、同一主薬での治療が継続してきたことを前提にし、製剤の変更は、基剤、添加剤の変更のみとなる。その場合にも、先に述べたように、それらの変更によって新たに低頻度の副作用発現が個別的には発現する可能性を有しているが、そのような要因によって引き起こされた副作用を、「ジェネリック医薬品」の本質的な副作用と断定する傾向が生まれている。このような変更は我が国の医療スタッフにとっては経験が少ないこと、また、基剤、添

図2 医薬品の基剤，添加剤の変更



加剤のみを変更したことによって発現した副作用という面が明確となることなどから、基剤、添加剤を変更することへの不安が一部で強調され、ジェネリック医薬品批判に結びついていると考えられる。

先発医薬品においても、承認後、製造条件の改善、保存性、使用性などの改善を目的に、その製剤処方に変更されていく。その場合は、基剤、添加剤は当然、変更されている。そのため、先発医薬品の基剤、添加剤が変更された後に医療の現場に届けられ、患者に初めて投与される時には、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えたと同様の状況となっている。その場合には医薬品名の変更はないため、ジェネリック医薬品に対する警戒、不安ほどには意識されず、可能性としてあり得る新たな副作用発現についても、意識されないままさらされてきているのではないかと推定される。また、主薬は同一で、同一投与経路での新たな製剤の追加、含量の異なる医薬品の追加などが先発メーカーによって行われるが、その場合も、ジェネリック医薬品の承認と全く同じ方法、基準で審査され、医療の現場に提供されている。このような点では、添加剤、基剤の違いが効果、作用の変化を引き起こしていないこと、また低頻度の副作用発現も医薬品としての許容する範囲の中での発現であること、医療スタッフは日常の臨床業務の中でうまく対応していることは、ジェネリック医薬品を通じてというより、むしろ、処方変更された多くの先発医薬品、先発メーカーによる新たな製剤の追加、含量の異なる製剤の追加を通じて、我が国の医療スタッフは意識しないまま、すでに、試され、経験済みであるとも言える。

プラセボ効果

患者の示す医薬品の効果、作用は主薬や不純物により引き起こされるとともに、患者の心理的要因によっても引き起こされる。患者の心理的要因によって引き起こされる効果、作用をプラセボ効果と呼んでいる。ジェネリック医薬品は、先発医薬品からの変更という条件下で用いられ、切り替えた前後での効果、副作用の変化によって、ジェネリック医薬品の効果、作用が先発医薬品と比較される。臨床上的実務上は当然であるが、医薬品の有効性、安全性を客観的に評価するという条件から考えると、客観的に効果、作用が評価されにくい条件にある。実務上の経験からでてきた評価と、科学的に客観的に条件

を整えた条件で出てきた評価は異なる。最も異なる点は、想定されるプラセボ効果を除去できている条件かできていない条件かである。医薬品の有効性、安全性を科学的、客観的に評価する際には、二重マスク化された条件で試験が行われ、プラセボ効果は除去されるような工夫がなされている。一方、臨床実務では、当然、二重マスク化は無理である。すなわち、後者では、プラセボ効果を織り込んで効果、副作用を経験することになる。臨床上の体験、経験が、医薬品の真の効果、副作用とは食い違う面があることを意識して理解しておくことが必要である。また、一般に、プラセボ効果は持続せず、短期間のうちに消失するとされている。そのため、切り替え後の注意深い患者モニターとフォローは、切り替え後の短期間は特に意識して行われる必要がある。また、プラセボ効果の発現を抑えるためには、患者によく説明し、患者の納得を得た上で切り替えが行われることも必要と考えられる。

バイオアベイラビリティと生物学的同等性の評価

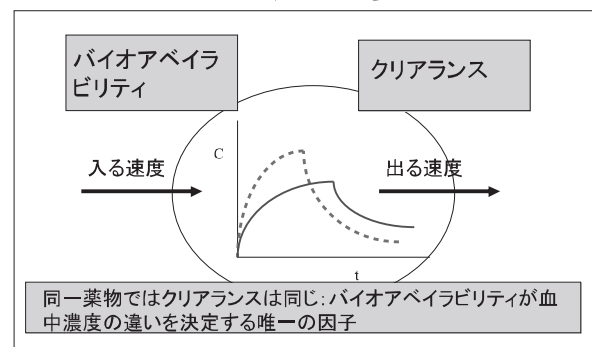
同一の薬物を含有する医薬品を投与した場合の薬物の作用部位中濃度の時間変化は、薬物が投与された部位から作用部位中に到達する速度と、薬物が作用部位中から消失する速度との差の時間変化から決定される（図3）。

薬物作用部位中濃度の変化の割合 =

$$\frac{\text{（作用部位中へ薬物が入ってくる速度）} - \text{（薬物が作用部位中から消失する速度）}}{\text{（作用部位中へ薬物が入ってくる速度）}}$$

薬物の作用部位中から消失する速度は作用部位が薬物を処理する能力（クリアランス）と薬物作用部位中濃度の積によって決定される。

図3 薬物の作用部位中濃度を決定している因子



薬物の作用部位中からの消失速度 =
(クリアランス)・(薬物作用部位中濃度)

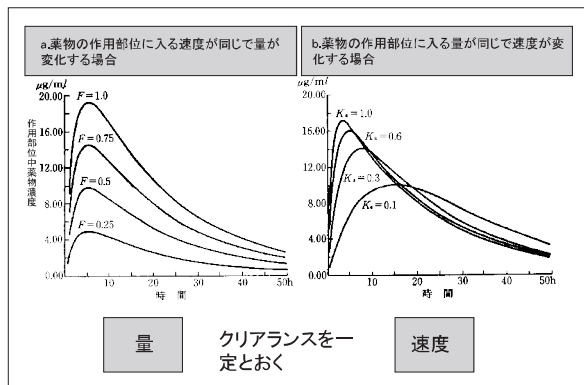
クリアランスは薬物ごとに固有の値を示す。そのため、同一の薬物を対象にした場合にはクリアランスは同一であると考えてよいので、作用部位中から消失する速度を決定している因子は同一と考えられる。そのため、同一薬物を含有する複数の医薬品を投与した場合の薬物作用部位中濃度の時間推移に差異が生じた場合には、専ら、薬物が作用部位中に入ってくる側の要因によって生じたことになる。

作用部位中に入る速度が同じで、作用部位中に到達した総量が異なる場合 (a) は、薬物の作用部位中濃度の時間推移は、相似形の曲線となり、総量が多ければ多いほど、曲線下の面積 (AUC) は大きくなり、作用部位中濃度は高くなる。一方、作用部位中に到達した総量が一定で、作用部位中に到達する速度が異なる場合 (b) には、AUCは同一であるが、速度が遅ければ遅いほど、最高濃度 (Cmax) は低く、最高濃度を示す時間 (tmax) は遅くなる (図4)。

このように、投与した同一薬物を含有する医薬品の作用部位中濃度の時間推移は、薬物の作用部位中に到達する速度と作用部位中に到達した薬物量によって決定される。作用部位中に入る速度と作用部位中に到達した総量を合わせてバイオアベイラビリティと呼んでいる。

全身適用を目的とした同一薬物を含む複数の医薬品を投与した場合の血中濃度の時間推移の比較

図4 バイオアベイラビリティと作用部位中薬物濃度時間推移



を行うことは、それら医薬品のバイオアベイラビリティの比較を行うことになる。薬物の血中濃度の推移が重なり合うためには、全身循環血中に到達する速度 (Cmax, tmax) が同じであることと同時に、全身循環血中に到達した全量 (AUC) も同じであることが必要であることが分かる。生物学的同等性試験においては、実際には、Cmax と AUC の同等性を評価している (図5)。

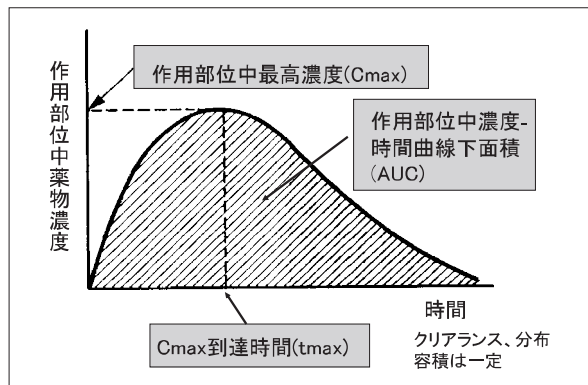
臨床上的効果、作用が同等であるとするためには、Cmax と AUC について、実際にはどの程度の差異までは許容するかが問題である。医薬品によって、作用の強度は色々であり、薬物血中濃度が2倍から3倍違って作用には大きな差異はないものから、作用の強度が血中濃度に対し比例的に現れる場合もある。一般に、ガイドラインでの基準は、目的とする有効性、安全性の確保を余裕を持って保証できることを前提に設定される。生物学的同等性試験でも同等の臨床上的有効性、安全性を十分保証できる厳しい条件を設定している。すなわち、ジェネリック医薬品 (試験製剤) の示す Cmax と AUC がそれぞれ、標準製剤である先発医薬品の 80% から 125% に入っていることを基準としている。

ガイドラインにおける 生物学的同等性試験の歴史的経緯

医薬品の製造承認のために用いられているガイドラインが現在のものに至る歴史的経緯の概略を述べる (図6)。

ガイドラインの中に、生物学的同等性の概念が盛り込まれたのは、1971年である。それには、比較は

図5 バイオアベイラビリティを表現する薬物動態パラメータ



家兎や犬などの大動物を用いて行い、同一時間の血中濃度の平均値を個々に仮説検定法で比較し、有意な差がないことで、血中濃度の重なりを示すこととしていた。この試験法では、現実には、医療に非同等な医薬品が供給されることへの菌止めとはなっていなかった。その理由で最も中心的なものは、評価試験を動物で行っていたことにある。それら大動物で評価された結果が、必ずしもヒトでの結果と一致しないことが明らかにされた。また、後述するが、仮説検定法での比較では、元来非同等な医薬品を同等と評価するリスクへの対応がとれない方法であった。

これらの問題点の解明を受けて、1980年にガイドラインは大幅に改訂された。このガイドラインが現在のガイドラインの基礎となっている。試験は原則、健常成人を対象とし、血中濃度の重なりは、AUCとCmaxの同等性で評価を行うとされた。その際、AUCとCmaxの平均値の差が標準製剤（先発医薬品）のそれらの20%以内であることを前提条件とし、それらパラメータの平均値間の統計的評価は仮説検定法で行うが、元来非同等な医薬品を同等と評価するリスクを20%以下に抑えた条件で検定を行うこととしている。この様に、1971年のガイドラインが有していた問題点が抜本的に改善された。ただし、試験は原則ヒトを対象とするとされたが、抗腫瘍剤のように、健常被験者に投与できない医薬品や血中濃度が有効性の指標にならない医薬品に関しては、代替法として大動物による試験も認めていた。

1997年に、さらに改訂が行われた。健常被験者を対象としたヒト試験を原則とし、健常被験者での試験が困難である場合、あるいは、健常被験者での同等性の評価が患者での同等性を担保できない可能性を示唆する場合には、患者を対象とする試験を行

図6 生物学的同等性試験の歴史的経緯

1971年	家兎、イヌを対象とした試験 仮説検定法
1980年	ヒトを対象とした試験 一部にビーグル犬による試験 検出力を加味した仮説検定法
1997年	ヒトを対象とした試験 90%信頼区間法

うとした。動物による試験は、評価結果がヒトと対応しているというデータがある場合に限るとされた。また、血中濃度の重なりを、試験製剤のAUCとCmaxの平均値の90%信頼区間が標準製剤（先発医薬品）のそれらの80%から125%の範囲に入っていることにより示すこととなった。仮説検定法の有する欠点の改善となった。また、経口固形医薬品の生物学的同等性の評価の一部に、複数条件によって行われた溶出試験結果を利用する方法が取り入れられた。

2003年、皮膚局所適用製剤の生物学的同等性試験ガイドラインが示された。健常被験者の角層中薬物濃度を測定対象とする試験法などが提示されている。

2008年、それぞれのガイドラインの一部内容の改訂がなされ、現在に至っている。

生物学的同等性試験の概要

我が国の現時点でのガイドラインに示す生物学的同等性試験の概要を経口投与剤を例に示す（図7）。生物学的同等性試験は世界各国でほぼ同一なものを用いている。

被験者

原則、健常な成人を対象とする。患者に対して医薬品は投与されるので、患者にそれぞれの医薬品を投与した場合の絶対的な値を正確に求めることが比較の前提条件のように考えがちであるが、生物学的同等性試験の目的は、あくまで、複数医薬品について、患者に投与した場合にそれらの血中濃度が重なるのかどうかを見極めることにある。相対関係の誤りのない評価が目的である。そのため、患者以外の被験者を対象に比較試験を行い、血中濃度が重なる

図7 全身作用を期待する経口投与医薬品の生物学的同等性試験の概要

◆健常成人志願者
◆先発医薬品(対照製剤)と後発医薬品(試験製剤)
◆2群の交差試験
◆空腹時投与
◆未変化体あるいは活性代謝物の血中濃度(尿中排泄速度)の時間推移
◆Cmax、AUC
◆後発医薬品の平均値が先発医薬品のそれの80%から125%の範囲にある
◆90%信頼区間によって示す

医薬品であるかを評価した場合に、その評価が患者での評価と食い違わなければよい。患者で比較し評価するより、評価がより容易に、しかも、より厳密に行うことができるのであれば、必ずしも、患者を対象とすることにこだわることはないと考えている。

経口投与製剤の場合、消化管の条件をできるだけ均一な条件に整え、バイオアベイラビリティの個体間、個体内の変動をできるだけ小さくした条件で相対比較試験を行う。変動が小さい値になるように努力するのは、誤った評価をさけるための条件である。ただし、医薬品は患者に投与されることが前提であり、健康成人と患者で生物学的同等性の評価が異なることは避けなければならない。そのため、ガイドラインでは、被験者選択の条件を設定し、該当する場合には、低胃酸の健康人、あるいは、患者を被験者にすることを求めている。

低胃酸

図8は我が国の健康な成人を対象とした胃液酸度の調査を行った結果を示している。それぞれの年齢群内での低胃酸の被験者の割合を示している。高齢者ほど低胃酸の割合は増加し、50才を越えると、50%以上の方が低胃酸であることがわかる。他の国における胃液酸性度の調査結果の報告は少ないが、このように低胃酸の被験者の割合が高齢者が多いという状態は我が国の特異的な状況であるようである。グローバルには、胃内のpHは1前後と考え、製剤評価試験が行われている。しかし、我が国においては低胃酸の比率が大きいため、胃内pHは1から7と広く分布していることを前提にする必要がある。

図9は我が国のジアゼパム製剤（カプセル剤）を対象とした研究結果を示している。ジアゼパムは弱塩基性の薬物であり、pH1では全医薬品が速やかな溶出性を示している。しかし、pH4においては溶解度が低下し、そのため、メーカー間の技術力、考え方の差異が現れ、医薬品間に大きな溶出速度の差異が認められた。これらの医薬品の中から、検討したどのpHにおいても速やかな溶出性を示した製剤Aおよび、pH4-6で小さな溶出速度を示すB、C、Dを選択し、正常な酸性度の被験者と低胃酸の被験者を対象にそのバイオアベイラビリティを測定した。検討したどのpHにおいても速や

図8 日本人における低胃酸酸度を有している被験者の割合

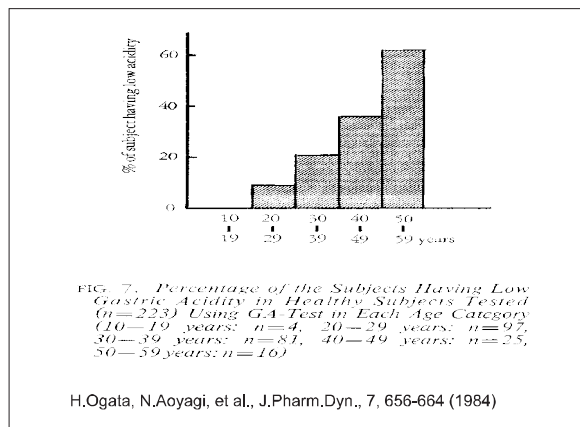
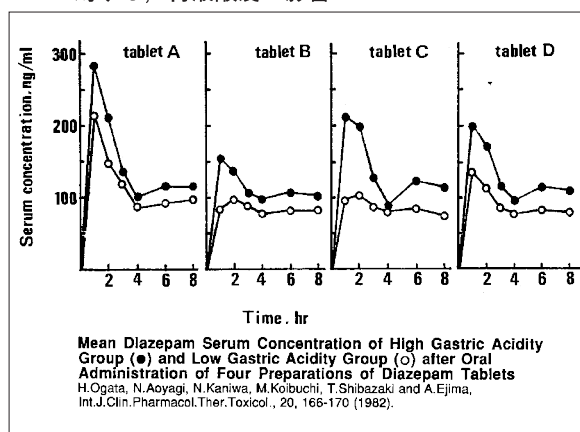


図9 経口ジアゼパム錠投与後の血中ジアゼパム濃度に対する、胃液酸度の影響



かな溶出性を示した製剤Aでは、両被験者群でバイオアベイラビリティはほぼ同じ結果を示したが、pH4-6で遅い溶出速度を示した製剤Cでは両被験者群でバイオアベイラビリティの速度に大きな差異が認められ、低胃酸の被験者で低いCmax値となった。

このような結果から、中性 (pH6.8) 付近 (但し、弱塩基性薬物は pH3.0 ~ pH6.8) での両医薬品間で溶出速度が大きく異なる場合には、生物学的同等性の評価が、ジアゼパムの例に示されたように、正常な胃液酸性度を有する被験者群と低胃酸の被験者群において異なる可能性があることが示唆される。そこで、このような場合には、生物学的同等性試験の被験者には低胃酸の被験者をあて、低胃酸の被験者群において生物学的同等性が認められることを示さなければならない。そうすれば、正常酸性度を有する被験者群を含め、その医薬品

間の生物学的同等性は確かである。

健康成人と比較し、疾患や年齢などの条件によって、胃や小腸の pH が異なるかどうかは明らかではない。そこで、ガイドラインでは、適用集団が限られている医薬品においては、健康成人で評価した生物学的同等性が、実際の適用患者においてはその同等性が異なることを避けるために、pH 1 から pH 7 の間で両医薬品間に溶出速度が大きく異なる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としている。

薬効または副作用が強いという安全性の理由から健康人での試験が好ましくない場合には、先のガイドライン（1980 年）ではビーグル犬を対象とした試験を行うとされていたが、ガイドラインの改定（1997 年）により、当該医薬品の適用患者で行うように変更がなされた。薬効または副作用が強い医薬品では特に生物学的同等性の評価に曖昧さがあるのは困る医薬品である。しかし、ビーグル犬が示すバイオアベイラビリティが必ずしもヒトにおけるバイオアベイラビリティと相関するとは限らないことが明らかにされている。そのため、我が国のジェネリック医薬品の信頼性を担保する方法として、このような医薬品については、適用患者で試験を行うことにされた。

現在、血管内に直接投与する以外のジェネリック医薬品についてはすべて、原則的にはヒトを対象に、臨床の有効性、安全性が先発医薬品と同等であることを実証することが求められる。ヒトを対象とした試験に代わる他の方法を採用する場合には、その試験結果がヒト試験の結果と対応していることが明らかにされていることが条件とされている。

投与条件

生物学的同等性試験においては、服用される条件の中で最もバイオアベイラビリティの差異が現れやすい条件を選択し、その条件でも同等とする範囲（80 % から 125 %）に入っているジェネリック医薬品は、実際の臨床条件での同等性は、さらに積極的に保証できるとの考え方を採用し、空腹時投与の条件が選択されている。摂取した食事が胃や小腸に存在すると、消化管のぜん動運動、分泌液の分泌などにより医薬品の崩壊、分散、溶解などの過程の速度が促進される可能性があり、そのため、空腹時投与

では大きな差異が認められている製剤間のバイオアベイラビリティが、食後投与では、その差異が小さくなる傾向が認められる場合が多い。そのため、生物学的同等性試験においては、空腹時投与を原則としている。

対象とする医薬品の用法において食後服用が規定されている場合でも、可能であれば空腹時投与条件で生物学的同等性試験を行う。

空腹時投与ではバイオアベイラビリティの程度が著しく低く、血中濃度測定が難しい場合、空腹時投与では消化管に対する副作用が発現しやすい場合などには、食後投与による試験の実行も可能であるとしている。食事内容は低脂肪食（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）となっている。脂肪摂取により胆汁の分泌が促進され、水に溶けにくい医薬品は胆汁の働きにより溶解性が高まる。先に述べたように、生物学的同等性試験では、服用される条件の中で最もバイオアベイラビリティの差異が現れやすい条件を選択し、その条件でも同等とするジェネリック医薬品を医療に提供しようというスタンスをとっている。そのため、胆汁による影響はできるだけ抑えた条件で試験は行いたいということから、低脂肪食が規定されている。

試験計画

一般には、同一被験者に両製剤を投与する交差（クロスオーバー）試験による割付法がとられる。バイオアベイラビリティの程度は AUC で評価されることは上述したが、それは次式の関係による。

$$F \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC$$

D は薬物の投与量、F は全身循環血に入った薬物の割合、 CL_{tot} は全身クリアランスを表す。

全身クリアランス（ CL_{tot} ）が一定であることを前提条件とすると、全身循環血中に入った薬物量（ $F \cdot D$ ）は AUC に比例することがわかる。この関係から、AUC 値を全身循環血中に入った薬物量の指標に用いている。しかし、 CL_{tot} が一定でない場合には、AUC の値から $F \cdot D$ を推定することに誤差が生じる。言い換えると、 $F \cdot D$ が一定の値を示したとしても、 CL_{tot} の変動で AUC は変動する。

そのため、CLtotができるだけ変動していない条件でAUCを比較することが必要である。

CLtotは実際には個体によって異なる。一方、同一の個体においても同じ値を示すことはなく、変動している。このように、CLtotは個体間においても個体内においても変動する。しかし、一般に、個体間の変動は個体内変動より大きい。そのため、同一被験者に両製剤を投与する交差試験法に従った試験が推奨されている。交差試験法によって得られた両製剤のAUC値の変動には、CLtotの個体間変動による変動は含まれないからである。このような割付で試験を行っても、CLtotの個体内変動によるAUCの変動はさけることはできないが、CLtotが一定とする条件に近づけることは可能となり、CLtotの変動によるAUC値の変動は小さくなる。

生物学的同等性の評価法

生物学的同等性の許容域

AUC、Cmaxともに、試験製剤と標準製剤のパラメータの平均の差を標準製剤の平均に対する比として表した場合に、 $\pm 20\%$ の範囲に入っていることを同等とする基準にしている。この範囲に入っていれば、臨床上的同等性は担保できるとする考えに基づいている。薬物濃度と効果の関係からすると、AUC、Cmaxともに、試験製剤が標準製剤の $\pm 20\%$ の範囲に入っていれば効果が $\pm 20\%$ の範囲からはみ出ることはあり得ない。臨床上的効果や作用を指標にする場合には、更に広い範囲にあっても同等としている場合が殆どである。尚、平均値の比較を統計手法に従って行う場合、原則として比較する測定値の頻度は平均値を中心に左右対称の釣り鐘上の広がりを示す正規分布をとっていることを前提としている。AUCやCmaxの測定値は平均値が分布の中心にないような分布を示す傾向を有している。しかし、それらの対数値をとると平均値を中心に左右対称の広がりを示す。それを対数正規分布と言う。この場合、試験製剤の対数値の平均値が標準製剤の対数値の平均値の $\pm 20\%$ の範囲に入っていることが、同等とする条件となる。その場合には、標準製剤のパラメータの平均との比で表すとき、試験製剤が0.8～1.25の範囲にあれば同等であるとなる。

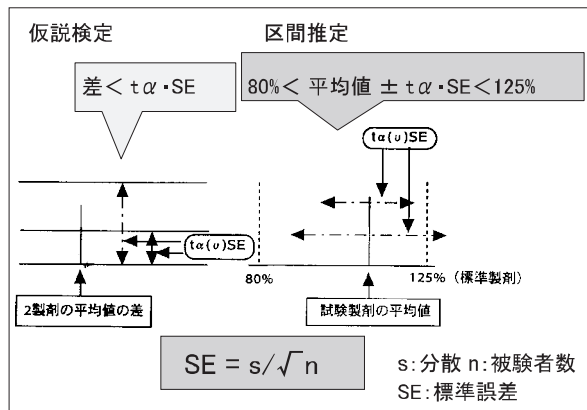
統計的手法

比較する二つ群の平均値が同等であるかどうかを統計的に判断する方法には、二つの方法がある。仮説検定法と区間推定法である（図10）。

仮説検定法

仮説検定法では、それぞれの群での測定値の平均値の差異と測定値の平均値としてのばらつき度（標準誤差）を比較し、標準誤差のおおよそ2倍の値より平均値の差異が小さい場合には、変動に隠れる程度の差異と判断し、差がなかった（有意差なし）、即ち、同等であると判断する。この方法では、同等であるかどうかは、平均値の差異と変動の相対的關係で決まり、ジェネリック医薬品が先発医薬品の80%から125%の範囲内に入っているという内容は組み込まれない。また、平均値の差異が一定の場合には、変動が大きければ標準誤差が大きくなり、結果として同等と判定されやすくなる。即ち、信頼性の低い試験を行う方が同等としやすい傾向を有する。そのため、元来非同等な製品を同等品と誤って評価され患者に服用させるリスク（消費者リスク）に歯止めがないが、一方、元来同等であるものを非同等と判定されるリスク（生産者リスク）は5%以内にとどめられる方法となっている。積極的にジェネリック医薬品の同等性を保証する方法ではない。先のガイドライン（1980年通知）までは、仮説検定法を採用してきた。ただし、消費者リスクの歯止めとして、判定に用いた検定法が、元来非同等なものを同等と判定するリスクが20%以下になっている試験でなければならないという制限を設け、判定結果の信頼性を担保

図10 生物学的同等性の統計的評価法



していた。このように、判定の信頼性は担保していたが、複雑な構造を有した判定方法となっていた。

信頼区間推定法

信頼区間推定法では、ジェネリック医薬品の測定値が存在する可能性がある区間（信頼区間）を推定し、その区間が、先発医薬品の平均値の80%から125%の範囲内に存在すれば、同等と判断する。信頼区間とはジェネリック医薬品の測定値の平均値を中心として両側に標準誤差のおおよそ2倍の幅を取った区間である。この方法では、同等とする基準（80%から125%の範囲内）を判定の中に組み込んでいる。また、変動が大きければ区間が広くなり、同等とする確率は低くなる。この判定法では、元来非同等な製品を同等品として判断し患者に服用させるリスク（消費者リスク）は5%以内にとどめられ、逆に、元来同等である製品を非同等と判定されるリスク（生産者リスク）には歯止めがない。標準誤差を小さくすることで生産者リスクを小さく抑えることができる。即ち、変動の少ない試験を行うことが求められる。このように、変動がどのような値であっても、患者側のリスクは5%以下と一定の値を保証し、試験を行う生産者側のリスクは自己の努力によって制御できるという特性を有しており、医薬品の同等性の評価を行うには、優れた方法である。

同等であると判定される確率は両製剤のパラメータの平均値の差が小さいほど、また、標準誤差が小さいほど高くなる。標準誤差は平均値の分布の平均的ばらつき度を表す指標で、平均値を求めている例数（被験者数）に依存する。例数が多いほど標準誤差は小さくなる。そのため、パラメータ値個々のばらつき度（標準偏差）と平均値の差の値をもとに同等と判定されるに必要な被験者数を見積もり、試験計画をたてることができる。

生物学的同等性試験データの 評価についての考察

1. なぜ、添付文書に記載されている動態パラメータ平均値の比較では、生物学的同等性の情報が得られないか

添付文書に記載された各医薬品の薬物動態パラメータの平均値を比較すれば、生物学的同等性の評価項目になっている Cmax, AUC の平均値は先発医薬品のそれらの値に対し 80% から 125% の範囲

に入っているはずであると一見考えられる。しかし、80% から 125% の範囲から大きくずれている医薬品が存在することが示された（図 11）。この点をとらえて、生物学的同等性試験の信頼性を疑う向きがある。

添付文書は、申請に用いたデータをもとに作成されており、生物学的同等性が成立していないにもかかわらず、申請され、承認されるということもあり得ない。この添付文書に記載されているデータとして注意を向けなくてはならないのは、平山らも指摘している様に、各ジェネリックメーカーが試験をした先発医薬品（標準製剤）とジェネリック医薬品（試験製剤）の対になったデータを示しているのではなく、ジェネリック医薬品のみパラメータ値が記載され、それを比較している点である。

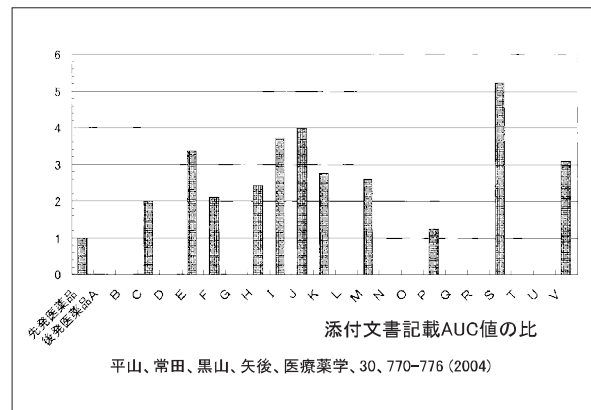
例えば、AUC に関し考察する。

F・D と AUC の間の関係は次式で表現される。

$$F \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC$$

ここで、CL_{tot} が一定であれば、AUC は F・D に比例して変動する。一方、F・D が一定であれば、AUC は CL_{tot} に反比例して変動する。実際、ジェネリック医薬品の F・D は先発医薬品の 80% から 125% の範囲にあることは確認されている。そうであれば、AUC の絶対値のみを切り離し、各メーカーが別々に報告している添付文書の AUC 値を比較することは、平均 AUC 値の試験間の違いを比較していることになり、それは CL_{tot} の平均値の試験間変動の大きさを見ていることになっている。AUC はどのような状況であっても、F・D を表す

図 11 プラバスタチン製剤の AUC 値の比較



と見て、比較することは誤りである。

一方、先発医薬品（標準製剤）とジェネリック医薬品（試験製剤）が対になったデータを有しているにもかかわらず、添付文書にあえて切り離して記載させていたことは、結果として、生物学的同等性を示すデータを添付文書に記載させるという意図に反し、異なった内容の情報を生み出したことになっていた。現在では、ジェネリック医薬品に関しては、標準医薬品と試験医薬品（該当するジェネリック医薬品）の血中濃度と薬物動態パラメータを同時に記載することに改訂された。誤解がこの記載法の改善によって消失することが期待される。

II. なぜ、生物学的同等性試験のプロトコルは、各社間で統一されていないのか

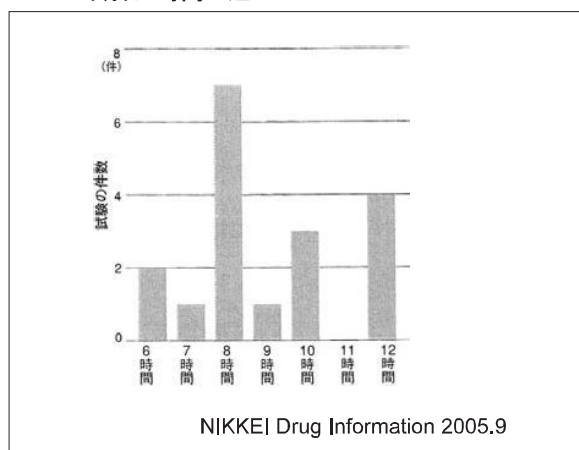
AUC 測定値の平均値の報告値がメーカ毎に異なる原因の一つに、試験プロトコルが異なることを指摘し、測定され、比較されている AUC 値などの信頼性に疑問を投げかける主張がある。確かに、AUC 値を測定している測定時間が、試験メーカ毎に異なる（図 12）。指摘者はすべて同じプロトコルで行うべきであると主張している。

$$F \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC$$

上式において、AUC は 0 時間から血中濃度が減少し測定できなくなるまでの時間（無限時間と表現する）追跡し得られる値である。しかし、先発医薬品もジェネリック医薬品も同一プロトコルで測定し、相対比較することが目的であり、AUC 値の正確な絶対値が個々の被験者で測定されていることが、同等性評価の前提条件であるとはしていない。原理的には血中濃度が減少し測定できなくなるまでであることから、ガイドラインでは、その 80% 以上に相当する AUC 値を得ることが望ましいとはしているが、絶対的な条件とは考えず、相対比較であるという試験目的から柔軟に考えている。

生物学的同等性試験のプロトコル作成にあたっては、必ず予備試験を行い、その測定結果をもとに、適正なプロトコルを作成することをガイドラインは求めている。しかし、予備試験は少数の被験者で行い、本試験は別の被験者多数で行われる。

図 12 同一薬物を対象とする生物学的同等性試験の最終採血時間の違い



試験毎に被験者が異なり、しかも、予備試験は少数による試験であることより、元来体内動態の変動性が大きい薬物では、全身クリアランスや分布容積が異なることは想定され、その結果、設定されるプロトコルが試験間によって異なることもあることは、当然である。また、予備試験の結果から想定した値と異なり、血中濃度が測定できなくなるまでの AUC の 80% 以上になるように測定されていないことは、個々には当然出てくる。

原理的には血中濃度が測定できなくなるまでの AUC が必要である。この条件が揃っておれば、変動は小さくなる。一方、意図的か偶然かは別にして、実際の個々の被験者の半減期からすると比較的短時間でサンプリングが中止されている場合には、AUC の測定値には、初期の吸収速度の影響も受けやすくなり、変動性が大きな AUC 値の測定となることが推定される。同等であることを判定するための統計手法として、仮説検定法と区間推定法があることはすでに述べた。測定値の変動性から考えると、仮説検定では、変動が大きいほど同等と判定しやすく患者側のリスクが高くなるので、その場合には、ガイドラインに動態パラメータの測定方法など細かく規定し、信頼性の高い値で比較するようにしなければならない。一方、区間推定法では、変動が大きいほど、非同等と判定されるようになるが、患者側のリスクには変化がない。逆に、生産者側リスクが大きくなる。そのため、試験者であるメーカが、生産者リスクを抑えた試験を行うために厳密な試験を行うための試験管理

に迫られる。そのため、この場合にはガイドラインとしては細かな規定を加えることは必要がない。

このようなスタンスがより明確に示されているのが、半減期が長い薬物における AUC の測定値の考え方である。半減期に関係なく、無限時間まで測定され得られた AUC の 80 % 以上に相当する測定値になるよう、前ガイドライン（1982 年通知）では規定されていたが、ガイドラインの改定（1997 年通知）において、72 時間までは測定するとの内容に変更されている。80 % 以上は測定されなければならないという考え方が放棄されている。これは、統計上の判定方法を信頼区間推定法に変更したことを受けた改訂である。この改訂は、一見、試験者側、すなわち、メーカ側にとって益がある改訂のようにとらえられるが、先にも述べたが、F・D の指標として変動が少ない AUC 値を得るには、80 % 以上はカバーする AUC 値を得ることがより好ましい。それは、信頼区間法ではメーカ側のリスクを低下させるための条件となる。半減期の長い薬物において、72 時間までという選択肢を採用するか、80 % 以上の時点までの試験を行うかは、試験者側の判断に任せている。どちらが採用されようとも、患者側のリスクは 5 % 以下である。

このように、現在、生物学的同等性は信頼区間推定法によって判定されているため、ガイドラインは、試験のプロトコルを厳しく規定する考え方はとらず、方向性を示すというスタンスを明確にしている。試験プロトコルが各社異なっていることから、統一し、管理した試験を行うべきと主張するのは、信頼区間推定法においては、生産者リスク軽減のためであり、患者リスク軽減のためには有益ではない。仮に杜撰な試験がされていても、患者リスクは一定であり、それは、試験者側、すなわち、メーカのリスクであり、ジェネリック医薬品の信頼性が失われると考えることは誤りである。体内動態パラメータを正確に算出することを求めること自身は一見正しい主張のように見えるが、目的に対する妥当性からは、必ずしも正しい要求とはならないという例と考えられる。

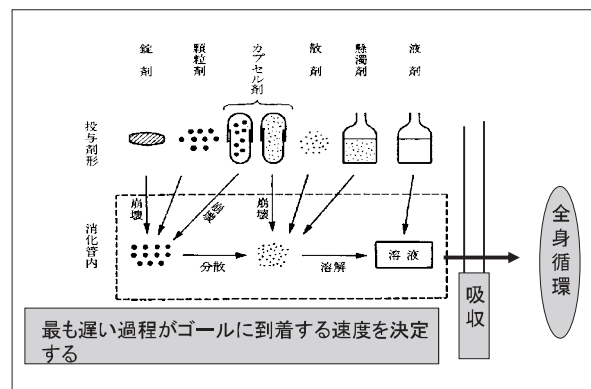
薬物動態パラメータ値そのものの正確な測定は、薬物動態試験において要求されるが、生物学的同等性試験においては、必ずしもそれが絶対的な要求とはならない。この様に、試験目的によって、同じ薬

物動態パラメータ、たとえば AUC 値、であっても要求される条件は異なる。先発医薬品においては、AUC 値は薬物動態試験の値として要求され、測定される。一方、ジェネリック医薬品においては、AUC 値は生物学的同等性試験の比較項目として要求される。添付文書で、薬物動態の項で、両者が区別されずに記載されていることも混乱を与える原因となっているかもしれない。

経口固形医薬品の バイオアベイラビリティと溶出速度

固形医薬品を経口投与した場合、製剤はまず、崩壊し、崩壊後には粒子、微粒子に分散する。含有されている薬物は順次、消化管の分泌液に溶解し、消化管粘膜から吸収され、腸間静脈から、門脈を経て、全身循環血中に到達する。全身循環血中への到達をゴールと考え、ゴールに到着する速度（バイオアベイラビリティ）は、固形製剤中の薬物が全身循環血中に到達するまでに経る各過程、すなわち、固形医薬品が崩壊する過程、粒子に分散する過程、薬物が溶解する過程、さらに溶液中の薬物が吸収される過程、末梢血中の薬物が全身循環血中に運ばれる過程の内、最も遅い過程の速度によって決定される（図 13）。実際には、薬物が溶解する過程がもっとも遅く、溶解速度がバイオアベイラビリティを決定している場合が多い。そのため、経口固形製剤のバイオアベイラビリティを決定する製剤特性として、薬物の溶出速度に注意が向けられてきた。溶出速度とバイオアベイラビリティの関係が多く研究されたが、その結果、製剤処方や製剤設計の内容が異なる複数銘柄の医薬品を対象とした場合と、一つの

図 13 経口固形製剤中薬物が全身循環血中に到達するまでの過程



医薬品を対象とした場合で、異なる考え方をとる必要のあることが明らかになってきている。

複数銘柄の医薬品を対象とした溶出速度と バイオアベイラビリティの関係

溶出過程がバイオアベイラビリティを決定しているのであれば、異なる医薬品間でバイオアベイラビリティが同等であるかどうかは、溶出速度を比較することによって分かるはずである。in vivo (ヒトにおけるバイオアベイラビリティ) と in vitro (溶出試験法によって測定された溶出速度) の間の相関性に関し数多くの研究が行われてきた。しかし、結論から言うと、市販されている同一薬物を含有する複数の経口固形製剤間でバイオアベイラビリティと溶出速度との間の有意な相関性は殆ど認められていない。溶出速度が速い製剤は血中濃度が高くなり、溶出速度が遅い製剤は低くなるという関係は必ずしも得られていない。特に、臨床に提供する医薬品の評価にあたっては、統計的な傾向という判断だけでなく、非同等な医薬品を同等な医薬品と誤って判断するリスクがある基準以下の方法でないと採用できない。そのため、日本薬局方収載の溶出試験法は生物学的同等性を確保するための試験ではなく、「内用固形製剤の品質を一定水準に確保し、併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的とする」としている。また、米国薬局方、英国薬局方などでは、溶出試験の目的に、生物学的同等性に関連した言及は一切されておらず、単に、溶出性を測定する試験法とされているのみである。複数銘柄を対象とする1条件により測定される溶出速度の意義が非常に限定されていることへの認識が、限定した考え方がかなり昔に採用されているにもかかわらず、我が国ではまだまだその認識が広がっていないことが感じられる。

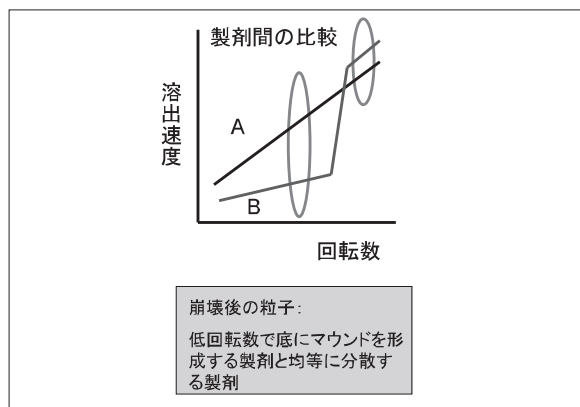
溶出挙動の類似性

経口固形医薬品のバイオアベイラビリティは溶出過程によって決められている場合が多いという事実がありながら、実際には測定された溶出速度との相関性がとれないという一見矛盾した現象となっている原因は、溶出試験法の方法と条件にあると考えられる。消化管における薬物の溶出挙動を、in vitro 溶出試験法による方法では把握できていないためと考えられる。

例えば、2製剤は崩壊が速やかで、直ちに2次粒子となるとする。しかし、一つの製剤(B)からの粒子は比較的大きく、パドル法での低速の攪拌ではビーカーの底に溜まり、そのため、極端に遅い溶出性を示す。しかし、攪拌を大きくすると、粒子は溶媒中に分散し速い溶出性を示す。一方の製剤(A)から生じた粒子はパドル法での低速の攪拌でも溶媒中に均一に分散しパドルの回転数に比例して溶出速度は大きくなり、先の製剤のように、高速の攪拌で突然溶出性が大きくなることはない(図14)。このような特徴ある2製剤を考えたとき、例えば、50 rpmの条件では、各製剤からの溶出速度は、それぞれ異なった因子によって決定されている速度を測定していることになっている。一方、より回転数が大きい条件では、粒子を溶媒中に均等に分散させた条件での溶出速度を測定している。製剤間の溶出速度の比較をどの条件で行えばよいのかは、非常に微妙であることが分かる。2製剤ではなく、さらに製剤特性が異なる製剤が対象に加えられると、さらに、複雑となる。溶媒の攪拌力、粒子に対する分散力、押しつぶす力、こする力、などなどの組合せが丁度、うまく消化管内での条件に合ったときに、それらの条件下で測定された製剤の溶出速度は、消化管内での溶出速度に対応し、結果としてバイオアベイラビリティとの相関性が見られると考えられる。このような条件を見いだすことは非常に難しいことが推察される。

しかし一方、複数の製剤の特性が非常に近く、例えば、全ての製剤が速やかに崩壊し、崩壊後生成した粒子が、全ての製剤についてパドル法での低速の攪拌で溶媒内に均等に分散し、その挙動は

図14 製剤特性の違いによる溶出速度の変化



他の試験法である回転バスケット法において回転数を変化させても変わらないとすれば、うまく消化管内での条件に合った溶出試験条件を見つけなくても、これらの方法の一つで測定された溶出速度の差異は消化管内での溶出速度とも対応している可能性は高く、結果として、バイオアベイラビリティとの相関性を示す可能性は非常に高いと考えられる。

このように、in vitro 溶出試験のある1条件で測定された溶出速度は、製剤が有している溶出特性の一面を表しているだけである。しかし、in vitro 溶出試験の条件を増やしていけば、それだけ異なった複数の側面から製剤が有する溶出特性を見ることになる。そのため、複数の条件で溶出速度を測定することによって製剤の立体的（多次元的）な溶出特性を推定しようという考え方が確立されてきた。仮に、このようにして推定された立体的な溶出特性が製剤間で類似していると判断された場合、その測定結果から、溶出速度を測定する環境を変化させても両者の溶出速度はほぼ平行して変化することが考えられるので、製剤からの薬物の溶出速度の差異がバイオアベイラビリティの差異に反映されている可能性は極めて高いと推定できる。

経口固形製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性（図15, 16, 17）

ガイドラインでは、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性の基準を設けている。試験はパドル法とし、50 rpm, 100 rpm の2条件、試験溶媒は pH 1.2, pH 3-5, pH 6.8 の3条件を設定し、これらの複数の条件で測定して得られた両製剤の溶出速度の平均値の差が±15%以内であれば溶出挙動は類似しているとしている。しかし、たとえ、溶出挙動の類似性が見られても、ヒト試験なしに生物学的同等性を結論づけることは無理である。それほどまでの絶対的な意味を溶出挙動の類似性が有しているとは考えられない。実際にも、溶出挙動が類似した複数の医薬品間で生物学的同等性が示されない例が認められている。溶出速度のみから、複数の処方内容、製造内容が異なる医薬品のバイオアベイラビリティが異なるのか、同じなのかを判定することは、このように、非常に困難である。

但し、20名から30名の被検者による生物学的同等性試験を行っても同等とは判定できなかった場合で、バイオアベイラビリティの値の平均値が90%

図15 溶出挙動の類似性を検討するための溶出試験条件

- 試験回数
 - 1条件につき、各製剤12ベッセル以上
- 試験時間
 - pH1.2:2時間、その他の試験液:6時間、標準製剤の平均溶出率が85%を超えた時点
- 試験条件
 - パドル法、900 mL、37±0.5°C

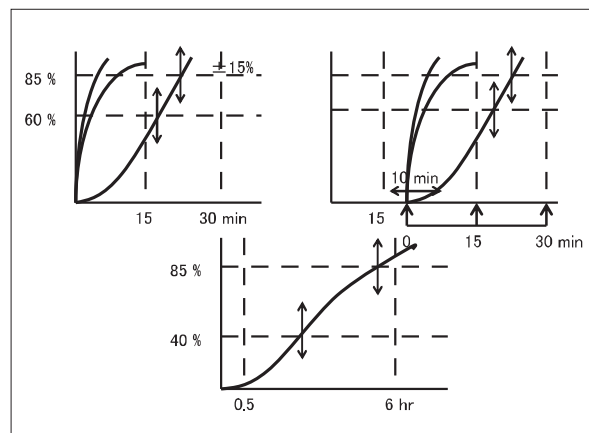
図16 溶出挙動の類似性を検討するための溶出試験条件：酸性薬物を含む製剤

回転数 (rpm)	pH
50	① 1.2
	② 5.5 ~ 6.5 ^{a)}
	③ 6.8 ~ 7.5 ^{a)}
	④ 水
100	①、②、③のうちのいずれか一つ ^{a)}

a) 標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。

図17 溶出挙動の類似性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合



から111%の範囲にある場合に、溶出挙動の類似性が認められる場合には、被検者を追加した試験を行う必要はなく生物学的に同等と見なすことができると、ガイドラインはしている。20名から30名の被検者による試験において、バイオアベイラビリティの値の平均値が90%から111%の範囲にある場合にはほぼ生物学的には同等であると判定できる条件にあるが、残念なことに、ばらつきが大きく同等とは判定されなかった場合と推定される。この場合には、溶出挙動の類似性というデータがあるのであれ

ば、追加のヒト試験を行わず生物学的同等性と判定してもよいのではないかというのが、「ガイドライン」の考え方である。このような溶出試験の利用は世界的にも初めての試みである。

経口固形製剤の生物学的同等性を示す前提に、まず、溶出挙動の類似性が必要であると考えられている向きが一部にある。これは、全く誤解である。生物学的同等性は、ヒト試験による同等性の実証が重要であり、それに、前提条件は何ら付けていない。また、ヒト試験に代わる方法も現時点ではない。上述した溶出挙動の類似性の利用は、あくまで、行ったヒト試験の結果において、20-30例という数での試験で平均値からは90-111%を示しながら、変動が大きく信頼区間幅が80-125%に入らなかった例において、同等性を強く推すサポート的データとして取り扱っているにすぎない。即ち、ヒト試験からは、生物学的同等性を強く推定させる結果となっており、更に溶出挙動が類似している副次的サポートデータによって溶出挙動がきわめて類似した製剤であると推定できるので、生物学的同等性を有していると判定してもかまわないであろうとしている。溶出特性が非常に似通った製剤であることを推定するために溶出速度が用いられており、溶出速度から、ヒトにおけるバイオアベイラビリティを推定できるという考え方は採用していない。

経口徐放性製剤の生物学的同等性試験における溶出速度の類似性

生物学的同等性において、溶出挙動が類似していることが前提とはされないことは全ての医薬品に通じる考え方である。しかし、我が国の生物学的同等性ガイドラインでは、固形の経口徐放性製剤については、先発医薬品とジェネリック医薬品との間に溶出挙動の類似性があることを前提条件においている。

経口固形徐放性製剤では投与回数の減少がもたらされる。逆に言うと、1製剤あたりに含まれる薬物量は多くなっている。また、薬物を徐放化させるために高度な製剤工夫が組み込まれている。そのような、徐放機構を有した製剤が消化管の中を移動していくが、移動に応じて製剤がさらされる環境条件は大きく異なる。1製剤あたりに含まれる薬物量は多くなっている。特に、安全性の面

から、以上のような条件においても、安定した徐放性を維持することが製剤には求められる。そのため、我が国のガイドラインでは、製剤の大きさ、消化管内での製剤の移動を含めた挙動、徐放性製剤からの主薬の放出制御機構なども先発医薬品とジェネリック医薬品で似通っていることを承認の条件に加えている。放出制御機構が似通っていることの検証として、複数条件で測定された溶出速度が類似していることを求めている。このように絞った上で、さらに、生物学的同等性を有していることを求めている。

一方、複数試験条件から測定される溶出挙動の類似性のデータは、放出制御機構が似通っていることの検証として求めているが、品質管理上の試験としては複数試験条件による試験を行うことを求めている。このように、溶出試験は、試験条件、要求度を、目的に応じて変化させ、使い分けている。

単数の医薬品を対象とした溶出速度とバイオアベイラビリティの関係

ある限定された一つの医薬品では、製剤を構成している基剤、添加剤は同じであり、製造方法、製造のために用いる機器も同じである。ただし、基剤、添加剤のロットが異なり、わずかであるが物性が異なる可能性はある。また、製造方法も同一にはしているが、各工程での調製方法、機器の調製具合が許容範囲であってもわずかではあるが異なることはある。これらの累積によって、主薬の製剤からの溶出速度が異なり、結果として、血中濃度が異なる可能性のあることは考えなくてはならないことである。いわゆる、製造管理、製品管理上の問題である。

この場合には、製剤特性が非常に近似した中での溶出性の違いとバイオアベイラビリティの関係の検討になるため、バイオアベイラビリティの相違を検出できる溶出試験条件は比較的容易に設定できる。基礎的研究において、*in vitro*の条件で測定された溶出速度がヒトにおけるバイオアベイラビリティと相関性が示されている場合がある。それらは、ほぼ、例外なく、対象とする製剤の処方や製造の条件が似通ったものであり、検討対象とする因子のみを変更させ製造された製剤である。

これらの事実が、ある限定された医薬品を対象に、バイオアベイラビリティと関連づけて溶出試験法の確立は可能であることを示している。

そのため、1製剤を対象とした場合には、バイオアベイラビリティの相違を検出できる溶出試験条件を製剤試験法として設定することで、同一工場によって生産された医薬品間の非同等性は回避できると考えられている。このような考え方に基づいて、現在、我が国では、経口固形医薬品に関しては、先発医薬品もジェネリック医薬品も、自己の医薬品の生物学的同等性を担保するための溶出試験を設定することが義務づけられている。

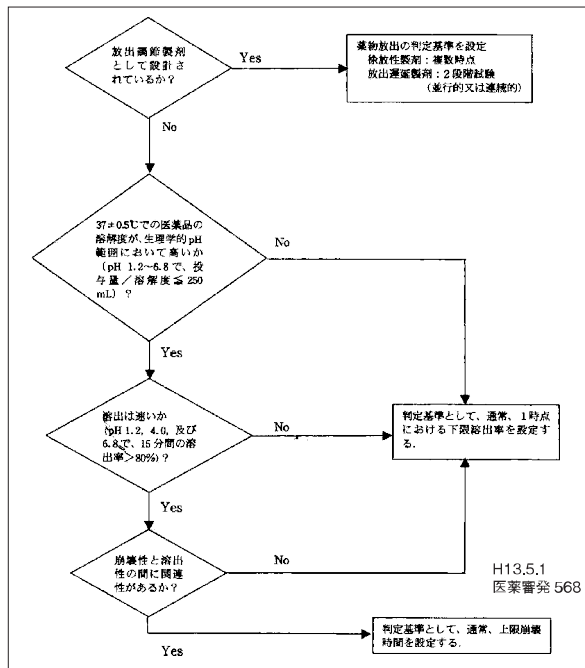
図 18、19は、2001年に通知された、「新医薬品の規格および試験方法の設定」に示されている、製剤の溶出試験の判定基準の設定に関するフローチャートである。

品質の再評価

品質の再評価の目的

1995年3月までに申請された医薬品では、ロット間の生物学的同等性を保証するための識別性を有した試験（溶出試験）法を設定し、その試験によって生産管理を行うことは、先発医薬品、ジェネリック医薬品に関わらず行われていなかった。そのため、

図 18 製剤の溶出試験の判定基準の設定
どのタイプの判定基準を設定すべきか？



結果として医療に供給されている医薬品の中に、生物学的に同等でない医薬品が存在する可能性を否定できない状態であった。そこで、厚労省はジェネリック医薬品の信頼性を高める目的で、すでに医療に供給されている経口投与を目的とした固形医薬品（1995年3月以前に申請された医薬品）の「品質の再評価」を1998年より開始した。

品質の再評価の方法 (図 20)

製造承認されている経口投与を目的とした固形製剤全てについて、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を改めて行うことはせず、まず、溶出速度を利用して医薬品をスクリーニングする方法を採った。

ジェネリック医薬品は一度生物学的同等性試験で先発医薬品と生物学的同等性を示すことが確認されている。また、その当時と製剤処方、製剤方法、製

図 19 製剤の溶出試験の判定基準の設定
速放性製剤の試験条件と判定基準

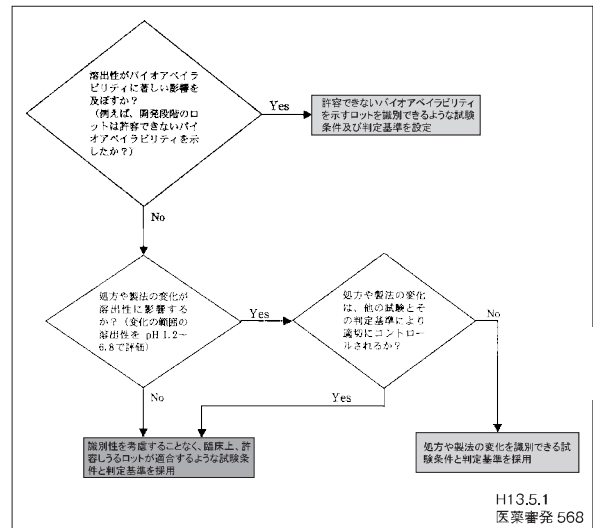
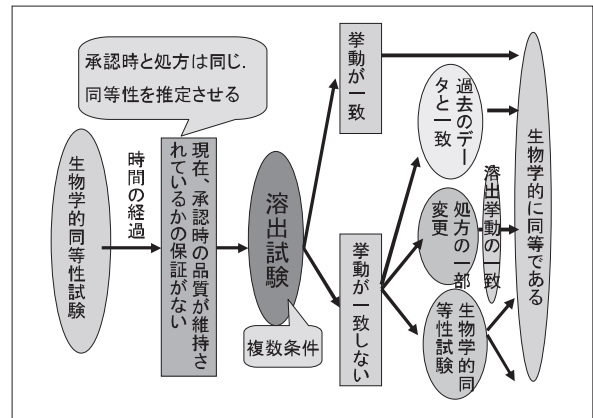


図 20 品質の再評価における検討フロー図



剤機械は変更されていない。ただし、日常的生産を繰り返す中で、先発医薬品、ジェネリック医薬品が共に少しずつ品質を変化させ、結果として医療に供給されているジェネリック医薬品の中に、先発医薬品と生物学的に同等でない医薬品になっている可能性があるというのが、再評価を行おうとしている場合の状況と考えてよい。

このような状況において、複数の条件すべてでジェネリック医薬品の溶出挙動が先発医薬品に類似していることが示された場合には、生物学的同等性を示している確率はかなり高いとして、ヒト試験を行うことなく同等であると判定することにした。もともと、生物学的同等性に近い医薬品であることを前提に、溶出挙動が類似しているというサポートデータを得たことで、生物学的同等性は維持されていると判断するという考え方を採用した。溶出挙動の類似性のみで同等性を結論づけたわけではない。

また、先発医薬品に対し全ての試験条件で類似した溶出挙動を示さなかった医薬品においては、生物学的同等性には影響を与えない程度の製剤処方の変更を加え、そのマイナーな変更を加えた医薬品が、複数の条件全てにおいて先発医薬品との溶出挙動の類似性を示した場合、その製剤処方の一部を変更した医薬品を、先発医薬品と生物学的同等性を示している確率はかなり高いとして、ヒト試験を行うことなく同等であると判定している。この場合も、1度、ヒト試験で生物学的同等性は確かめられ、生物学的同等性は変化させない程度の製剤処方のマイナーな変更のみが加えられていることを前提に、複数の条件で先発医薬品の溶出挙動と類似した溶出速度を示しているというサポートデータを得たことで、同等という結論を下している。

先発医薬品と溶出挙動が類似しない医薬品でも、製造承認を受けた試験製剤と、現在供給している医薬品の間で溶出性が変化していないとのデータを有する場合は生物学的同等性が維持されていることが明らかである。また、先発医薬品と溶出挙動が類似しない医薬品でも、ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行い、同等であることを改めて示した医薬品は、当然、同等な医薬品としての評価を受ける。

このようにして、同等であると評価された医薬品は、品質の再評価に合格した医薬品として医療用医薬品品質情報集（日本版「オレンジブック」）に記載される。

品質の再評価を受けた医薬品の溶出試験法

再評価を受け、合格した医薬品には、その後、生産されたロットはそれぞれ生物学的同等性を維持した製品であることを保証するために、溶出試験法の設定が必要となる（図 21）。

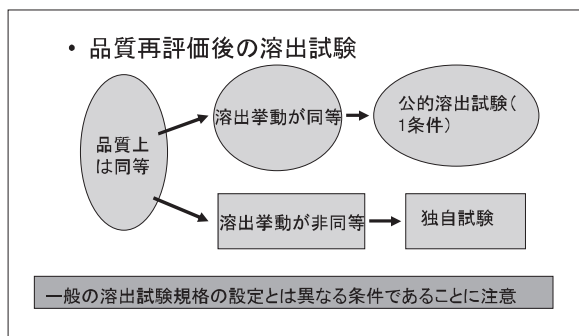
再評価を受けた医薬品には2種類の医薬品が存在する。一つは、先発医薬品と溶出挙動が類似しているとのデータによって合格となった医薬品群である。これらの医薬品群は複数条件すべてにおいて先発医薬品と類似した溶出挙動を示し、溶出性から見るときわめて類似した特性を有する医薬品群と考えることができる。そのため、これらの医薬品群では、生物学的同等性を保証する1種類の溶出試験条件を共通に設定することが可能となる。このような目的で設定された試験法を「公的溶出試験法」と呼んでいる。

もう一つは、先発医薬品と溶出挙動が類似していないが、生物学的同等性は示している医薬品である。これらの医薬品は、それぞれに、独自に生物学的同等性を保証するための溶出試験条件を設定することになる。このような目的で設定された試験法を「独自溶出試験法」と呼んでいる。

日本版オレンジブック（医療用医薬品品質情報集）

「品質の再評価」に指定を受けた経口投与を目的とした固形医薬品について、再評価の進捗状況、評価結果、評価後の品質管理のための溶出試験法が、日本版「オレンジブック」に公表されている（図 22）。

図 21 溶出試験規格設定の考え方



対象は、製造承認を受けた全ての経口投与を目的とした固形医薬品となっている。再評価において合格とされない医薬品は、製造承認は取り消されるので、掲載されているのは、全てジェネリック医薬品として製造承認され、取り扱える医薬品のリストとなる。

日本版「オレンジブック」と言われるのは、米国FDA（食品医薬品局）が出している「オレンジブック」に対比させて呼んでいるからである。しかし、FDA オレンジブックは、製造承認を受けている医薬品の治療的同等性に関する情報を掲載しており、我が国の「オレンジブック」とは趣を異にしている。米国では製造承認と代替調剤可の医薬品を区別しており、オレンジブックはあくまで、代替調剤の対象になる医薬品かどうかをしめしたリストである。代替調剤とは、医師が処方箋に記載した医薬品名を、他のジェネリック医薬品に薬剤師が交換して調剤するとを指す。交換できる医薬品リストをオレンジブックで示しており、薬剤師はこのリストの中から選択して調剤する。交換できるとは、治療上同等である医薬品ということとなる。

FDA オレンジブックでは、代替調剤が可能な医薬品名（A）と、代替調剤の対象とすることができない医薬品名（B）が記載されている（図 23）。生物学的同等性を示す医薬品は当然、代替が可能な医薬品である。オレンジブックで、B、即ち代替調剤ができないとされている理由は、一つはヒトを対象とした生物学的同等性試験を行わずに製造承認を受けている医薬品である。生物学的同等性ガイドラインが示される前に承認を受け、ジェネリック医薬品としては製造承認を現在も受けている医薬品である。また、一部の徐放性製剤について B となっている。FDA の製造承認の歴史の中で、徐放性製剤

に関し、明確な生物学的同等性の基準がないまま個々の医薬品を承認した経緯があり、そのため、これらの医薬品の血中濃度推移は重なっておらず、B としている。また、研究により、生物学的同等性に疑義がある製品の存在が認められた場合、医薬品の試験規格外の測定値でなければ、製造中止や市場からの取去とはならない。これは、我が国でも同じである。しかし、米国では代替調剤の対象からははずすことになり、B としている。メーカーが改めて生物学的同等性を示すデータを提示すれば A に戻しているようである。

我が国では代替調剤が行われておらず、そのため、医薬品に関するリストは製造承認を行っている医薬品のリストのみとなる。そのため、B というリストはあり得ないことになる。また、オレンジブックに限れば、品質の再評価の進捗状況と再評価結果を示すリストであり、不適の場合は、承認対象ではないため、B という医薬品は医療に供給されている医薬品ではあり得ないことになる。医薬品行政上の背景の違いが、「オレンジブック」の記載内容や役割の違いとなっている。

経口固形医薬品の溶出速度データの 評価についての考察

1. なぜ、ジェネリック医薬品の中に溶出速度が大きく異なるものがあるのか

設定された目的によって、得られる結果の評価が異なる。

品質の再評価が終了し、評価後の医薬品が同時に品質管理のための溶出試験法、公的溶出試験法が独自溶出試験法を設定する。それぞれに該当する医薬品は、工場からの出荷に当たっては必ず、溶出試験を行うことは義務づけられている。それでも、規格

図 22 我が国におけるオレンジブック

<p>製造承認を受けている経口固形医薬品が対象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 品質の再評価の進捗状況の公開 ・ 全ての製剤を再評価している ・ 再評価済みの医薬品の溶出試験法の公開 <ul style="list-style-type: none"> 公的溶出試験 独自溶出試験

図 23 米国 FDA のオレンジブック

<p>製造承認を受けた医薬品のうち代替調剤が行える医薬品のリスト</p> <p>A: 代替調剤可 B: 代替調剤不可</p> <p>米国の製造承認の基準およびその歴史的経過が反映されている</p> <p>TE Code: B</p> <p>1982年以前に承認され、しかも、現在までBE データが提出されていない医薬品</p> <p>特殊製剤に関し、ヒトBEのデータなしに承認</p>
--

基準からはずれているとすれば、製造管理あるいは流通における管理が十分でないことを示す。販売中止などの行政処置の対象となる。このような、規格外の医薬品の流通は、ジェネリック医薬品に限らず、先発医薬品も含め全医薬品の共通の問題であり、日常、複数のレベルでモニターがされている。また、溶出試験法が公表され、ユーザーである医療機関でも、試験を行うことが可能な条件が整備された。モニターの一部を担うことが期待されている。

再評価が行われていない医薬品については、溶出試験法も設定されていない。そのため、報告された溶出データは、研究者が設定した方法あるいは、日本薬局方の試験条件を準用しているケースが多い。溶出試験条件は、明確にバイオアベイラビリティとの対応を意識して、その裏付けのもとに条件が設定されていない限り、溶出速度の違いから、バイオアベイラビリティの違いを推定することはできない。そのため、そのような条件で測定されたデータから言及できる内容は非常に限られていると言える。しかし、多くの報告では、過大的にデータの差異から、バイオアベイラビリティの差異の可能性にまで言及している。

経口徐放性製剤については、生物学的同等性試験を用いて臨床上的同等性を実証する条件を有した医薬品であるかどうかの評価に、溶出挙動の類似性を用いている。このデータはあくまで、同等性試験を行う対象であるかを評価するためのもので、該当する医薬品のバイオアベイラビリティを保証するための試験とは位置づけられていない。医薬品のバイオアベイラビリティを保証するための試験法は別に規定している。そのため、溶出挙動の類似性を検討する条件でデータを収集し、医薬品間での比較を行っても、そのデータ自身に大きな臨床的意義は付与できない。むしろ、医薬品としての溶出試験法に則ったデータの方が意義が高い。

II. 現在臨床に提供されている医薬品の中に、明らかに生物学的同等性を疑わせる医薬品が存在することが報告されているが、なぜか

臨床に供給されている薬物 X を対象に、複数の医薬品の生物学的同等性試験が指示され、学会に報告されている¹⁰⁾。十分なデータが公表されてい

ないので、検討できないが、明らかに非同等な製剤が臨床に供給されていることを示していると考えられる。このことから、現時点でも、我が国における製品管理体制が十分な機能を発揮していないことを示すものと考えられる。この場合の問題点のあり方は、該当する医薬品の承認時期、あるいは、品質の再評価を受けた医薬品であるかに依存する。

1995年3月までに申請された経口固形医薬品は、製造された製品の生物学的同等性を保証する溶出試験法を設定していない。先発医薬品、ジェネリック医薬品ともである。そのため、品質の再評価を現在進めている。改めて、品質の再評価の意義を再確認するデータであるかもしれない。

該当する医薬品が品質の再評価も受けた医薬品である場合であれば、品質を保証するための溶出試験法も設定されている。それにもかかわらず、明らかに非同等な医薬品が臨床に供給されているとするならば、改めて、設定された溶出試験法の再検討を必要とするデータであるかもしれない。あるいは、該当する医薬品の流通過程の品質管理を問題にするべきかもしれない。

該当する医薬品が1995年4月以降に申請された医薬品であれば、生物学的同等性試験データおよび、生産段階での同等性を保証するための溶出試験法の設定のための根拠データは審査の対象となっている。それにもかかわらず、医療の場に非同等な製品が供給されていることは、該当するメーカーが設定した溶出試験法の不備が考えられる。溶出試験法設定のガイドラインの見直しや具体的な運用を見直すことの必要性を示すデータとして捉えることができる。どちらにしても、この研究は意義の高い研究であり、それぞれの該当する状況において、検討課題を提起している。しかし、このデータをもってジェネリック医薬品全体の否定の根拠にする論は、あまりにも乱暴で、前進的でない。

ま と め

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験とそれに関連した溶出試験の目的およびそれを具体化するための試験法の設定の考え方を概説するとともに、一部の課題に関する私見を加えた。生物学

的同等性試験を構成している総合的な概念は、試行錯誤を繰り返し、世界の科学者の真摯な検討、議論をもとに作り上げられてきている。一方、我が国の医薬品は、我が国の行政体制、医療体制の歴史と枠組みの中で規定されている。生物学的同等性試験にある普遍性と独自性の理解が、我が国における生物学的同等性試験の理解に結びつき、ひいては、ジェネリック医薬品の理解に至ると考える。また、それが構築されてきた歴史的経過を知ることが、今後の課題を展望する基礎となるであろう。

以上の視点から、背景となる概念を中心に概説した。一枚の葉、それだけを見れば、これから繁ろうとしているのか、あるいは、枯れようとしているのか、樹の下部に位置するのか、あるいは、上部に位置するのか、何故下を向いているのか、斜め右上を向いているのか、などなど、その存在および理由の立体的な把握は困難であり、そのため、瞬間的な表面的な印象でとられても、実態と合っていないことになりがちである。真の内容をつかみきれず、誤った把握に進むことにもなりがちである。一枚の葉、それだけを見るのではなく、樹木全体像、樹木全体の方向性を捉えるなかで、一枚の葉の総合的な実態が把握でき、生きた実像が浮かび上がるものと思われる。

ジェネリック医薬品の臨床上的有効性、安全性を保証するシステム、その実行を確認するための試験法を支える科学、概念は、ジェネリック医薬品に極限的に適用されるものではない。広く、先発医薬品、ジェネリック医薬品をカバーする体系の上に構築されている。ジェネリック医薬品によって、にわかにクローズアップされた「製剤」という機能を材料に、臨床的機能が「同等」とする概念と評価、逆にそれでも同等とはならない機能を考えることによって、我々は医薬品という大きな枠の中で確立している概念を改めて再認識することになると考える。

ジェネリック医薬品を巡る批判、誤解が渦巻いているが、この状態が我が国に根付いてしまうことは、

単に、ジェネリック医薬品が我が国では受け入れられないという結果になることより、さらに、危惧するのは、医薬品を構成している科学的な概念そのものが破壊されていくことである。一枚の葉の誤った把握が多数となったとき、樹木全体の構成とは関係なく、繁ろうとしている葉を、枯れようとする葉であると断定してしまい、その結論をサポートする虚構の理論が新たに作られてしまうことになる。その危惧を抱きながら、本論文は、可能な限り、樹木を描くこと、紹介することに大半を使った。その中で、一枚の葉の見かけの情報によって作り上げられている見解の批判的検討を行った。生物学的同等性試験が抱えている課題、その改善の展望は、本論文の目的とはしなかった。別稿に譲りたい。

参 考 文 献

- 1) 平成9年12月22日医薬審第487号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
- 2) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号通知「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」
- 4) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号通知「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」
- 5) 平成15年7月7日薬食審査発第0707001号通知「皮膚局所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ついて」
- 6) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号通知「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」
- 7) 平成6年9月1日薬審586号通知「新医薬品の規格および試験方法の設定に関するガイドライン」
- 8) 平成10年7月15日医薬発第634号通知「医療用医薬品の品質に係る再評価に実施等について」
- 9) 平成13年5月1日薬審568号通知「新医薬品の規格および試験方法の設定」
- 10) 内田信也、内田英二、大橋京一、薬物Xの先発医薬品と後発医薬品における薬物動態の比較、第26回日本臨床薬理学会年会 プログラム・抄録集、臨床薬理36, Suppl. s287 (2005)