

〔学術大会講演録〕

第 13 回学術大会シンポジウム 3 「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」 より

## ヒトを対象に血中薬物濃度を指標とした生物学的同等性評価の課題

## The Issues of Bioequivalence Evaluation Using the Index of Drug Concentration in Blood for Human

牧野 純也 JUNYA MAKINO

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

**Summary** : In recent days, advances in pharmaceutical technics have provided to make new drugs and drug formulation, resulting that the present bioequivalence (BE) guideline have to be revised to meet the current science levels. In this presentation, I will mainly talk about three topics of the revision of BE guideline.

## I. Acceptance of BE studies conducted abroad and clarification of reference products

In the present BE guideline, BE studies conducted abroad cannot be accepted to apply because BE studies conducted abroad could not be evaluated appropriately in Japan. However, BE studies conducted abroad will be accepted to apply in the revised BE guideline since they have recently been able to be evaluated appropriately. BE studies still have to be conducted for Japanese subjects when BE evaluation could be affected by the results in significant difference in dissolution tests or the difference of physiological factors between Japanese and foreign subjects.

## II. Conditions of diet

In the present BE guideline, fed studies of enteric-coated products are not required, and the conditions of diet for formulations improved drug dissolution, such as nanoparticles, are not defined. In the revised BE guideline, fasting and fed studies will be required except fasting condition was required in the package insert of the original medicine.

## III. Clarification of each study

In the present BE guideline, results of the preliminary studies are accepted to apply for generics. However, it will not be accepted because BE should be evaluated in the final studies. Therefore, it is clarified in the revised BE guideline. Moreover, add-on subject studies will be not accepted, and manufacturer will determine sufficient number of subjects at the time they plan a BE study protocol to evaluate BE appropriately.

**Key words** : bioequivalence studies, BE guideline, BE studies for Japanese or foreigners, conditions of diet at BE studies, clarification of each study

**要旨** : 近年、技術の発展により新しい薬物や製剤が開発されており、現行の生物学的同等性 (BE) 試験ガイドラインの見直しが求められている。本講演では、BE 試験ガイドライン改正の主な 3 点について説明する。

## 1. 外国で実施された BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化

現行のガイドラインにおいては、海外で実施された臨床試験のバリデーションを行える体制になかったことから、海外で実施された BE 試験は受入れ不可であった。しかし、近年、その体制が整ってきたことから海外で実施された BE 試験を受入れ可とした。一方で、溶出試験において著しい差が認められる場合や生理学的要因が日本人と外国人で異なる場合は、BE 評価に影響する可能性があるため、日本人を対象に BE 試験を実施する必要がある。

## 2. 食事条件

現行のガイドラインにおいて、腸溶性製剤は食後試験を要求しておらず、ナノ粒子等の溶解性改善製剤の食事条件は規定されていない。BE 試験ガイドライン改定案では、先発医薬品の添付文書において食前投与が規定されている場合を除き、絶食時及び食後投与試験を実施することとした。

## 3. 各々の試験の明確化

現行の BE 試験ガイドラインにおいては、予試験の結果を以て申請可能である。しかしながら、あくまで検証試験において BE が評価されるべきであることから、本試験を以て申請する必要があることを明確化した。また、例数追加試験は受け入れず、BE 試験計画時より適切な例数を設定する必要がある。

\* 〒 100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

TEL : 03-5253-1111 FAX : 03-3595-2431

E-mail : makino-junya.6a8@mhlw.go.jp