

〔総 説〕

製剤の生物学的同等性評価のための試験法に関する考察

Considerations on the Test Methods for Bioequivalence Assessment of Products

緒方 宏泰 Hiroyasu OGATA

明治薬科大学名誉教授

Summary: Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products was first issued in 1980, with new guidelines added and continually revised. In this article, we first introduce the concept that formed the basis for the guidelines, the concept underlying the system that has been created, and the findings that support these concepts, focusing on oral drugs that are expected to have systemic effects. Under the condition where the drug concentration in the blood is the endpoint, evaluation of bioequivalence (BE) using that endpoint is a sufficient condition. Furthermore, the condition for evaluation is made feasible in the direction of further reinforcing the sufficient condition by evaluation of treatment for healthy adults in the fasting condition. The *in vitro* dissolution test conditions were set in order to evaluate the similarity or equivalence of the formulation properties. Then, based on the evaluation results and the scope of changes in the formulation, an evaluation system was established to confirm the BE between the formulations before and after the change without conducting any human study. Meanwhile, evaluation of BE of pharmaceutical preparations that are expected to act topically (e.g., eye drops, dry powder for inhalation) has emerged as a new issue. The evaluation is not based on comparisons of the drug concentrations in the blood, but on pharmacodynamic (PD) indicators and clinical measures of efficacy and action. This latter method has greater limitations, is more time-consuming, and imposes a greater cost burden than the use of drug concentrations as an indicator. There is need to consider alternative evaluation methods of BE to clinical trials, such as comparisons based on the blood drug concentrations reached in systemic circulation and evaluation based on PD measures. In the “Topical Dermal Applicable Formulation GL,” BE was evaluated based on the drug concentration in the stratum corneum, but the newly issued “Concept of Topical Dermal Applicable Formulation” switched from BE evaluation based on drug concentrations in the stratum corneum to that focused on clinical trials. However, we estimated the relationship between the strength of the stratum corneum barrier and the drug concentrations in the stratum corneum using a simulation method and demonstrated that the evaluation of differences between formulations based on the drug concentration in the stratum corneum was highly reliable. Devising a new system for BE evaluation is warranted, including consideration of drug concentrations in the systemic circulation and PD measures as BE evaluation indices.

Key words: bioequivalence investigation, oral products, ophthalmic solutions, inhalation products, topical products

要旨：1980年に生物学的同等性試験に関する試験基準が発出されて以来、新たなガイドラインの追加、ガイドラインの改定が積み重ねられ、現在に至っている。本稿では、まず、全身作用を期待する経口剤を対象として、ガイドラインを作り上げてきた考え方、作り上げられてきたシステムについての考え方、それらを支える知見の紹介を行った。薬物濃度を評価項目とする条件では、その評価項目を用いた生物学的同等性 (BE) の評価は、十分条件となっており、更に、評価のための条件は、健康成人を対象に空腹時投与による評価によって、更に十分条件を強める方向で可能にしている。製剤特性の類似あるいは同等と評価することを目的に *in vitro* 溶出試験条件を設定し、その評価結果と製剤処方変更幅から、製剤処方の変更前と変更後の製剤間のBEをヒト試験を実施せずに確認する評価システムを構築した。一方、局所作用を期待する医薬品製剤 (点眼剤、吸入粉末剤) のBEの評価が新たな課題として上ってきている。薬物濃度を指標にした比較を行わず、基本的には、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を行う。薬物濃度を指標とする場合に比べ、多くの制限を受け、時間と経費の負担が大きくなる。BEの評価を臨床試験に替わる評価法、例えば、全身循環血中に到達した薬物濃度による比較、PD指標による評価などの検討が課題

〔筆者略歴〕

・学歴
1971年 3月 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了
・職歴
1971年 4月 国立衛生試験所薬品部
1985年 4月 明治薬科大学薬剤学教授

2009年 4月 明治薬科大学名誉教授

・学位
1974年 1月 京都大学薬学博士
・専門分野
生物薬剤学、臨床薬物動態学

と考える。「局所皮膚適用製剤GL」では、角層中薬物濃度を対象にBEの評価を行ってきたが、新たに発出された「局所皮膚適用製剤の考え方」では、角層中薬物濃度を対象とした評価から、臨床試験を中心とした評価に変更された。しかし、我々は、角層バリア強度と角層中薬物濃度の間の関係をSimulation法によって推定し、その結果、角層中薬物濃度による製剤間差の評価の信頼性は高いことを明らかにした。BE評価の指標として、更に、全身循環血中に到達した薬物濃度指標、薬力学的（PD）指標などの検討も加え、BE評価のための新たなシステムの再構築が望まれる。

キーワード：生物学的同等性試験，経口投与剤，点眼液，吸入剤，局所皮膚適用剤