

〔総 説〕

生物学的同等性試験ガイドライン概説

Overview of the Guidelines for Bioequivalence Studies

緒方 宏泰 HIROYASU OGATA

明治薬科大学名誉教授

Summary : Generic drugs (hereinafter referred to as GE) have been listed as the subject of regulatory science since 1971. In this paper, I primarily focus on basic research of study methods involving bioequivalence studies to verify and guarantee the equivalence of GE to the original drug concerning clinical efficacy and safety, and the background and concepts of the guidelines based on the research. In the current guidelines, it is basically required to assess “equivalence” in humans. On the other hand, the use of animal models or *in vitro* studies (including dissolution, release, and permeability tests) to replace human studies has been an important issue for consideration. The current guidelines continuously investigate the use of *in vitro* models to replace humans for equivalence assessment of pharmaceutical formulations before and after a partial modification of oral solid dosage forms or topical dermatological dosage forms (semi-solid dosage forms and patches) if the formulation modification is too minor to conduct an equivalency assessment in humans. On the other hand, the guidelines simultaneously have to be carefully reviewed for the development of pharmaceutical products in a scientific and rational manner to deliver products with high reliability to patients in the future.

Key words : bioequivalence studies, human studies, animal models, *in vitro* dissolution study, systemic dosage forms, topical dosage forms

要旨: ジェネリック医薬品 (以下, GE と略す) に限定すれば 1971 年から行政科学の課題にあげられ, 現在に至っている。GE の臨床上の有効性, 安全性が先発医薬品と「同等」であることを確認し, 保証するための試験である生物学的同等性試験に絞って, 試験法を確立するための基礎検討, それに基づいてガイドラインに盛り込まれた内容の背景や考え方を中心に述べた。現行のガイドラインでは, ヒト試験によって「同等性」を評価することが基本とされているが, 一方, ヒト試験に代わる動物モデル, *in vitro* 試験 (溶出試験, 放出試験, 透過試験など) の利用は, 重要な検討事項であった。現行ガイドラインでは, 経口固形製剤あるいは局所皮膚適用製剤 (半固形製剤及び貼付剤) における製剤処方の一部変更した製剤の変更前製剤との同等性評価において, ヒト試験による同等性評価は行わなくてよいほど処方変更幅が小さい場合に, *in vitro* モデルの代替可能に関する検討は継続的に行われてきている。今後も信頼性の高い医薬品を患者に届けるため, 一方, 同時に科学的, 合理的な医薬品開発のため, ガイドラインについて精査していくことが求められている。

* 〒105-6237 東京都港区愛宕 2-5-1

愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 37 階
(税理士法人 AKJ パートナース内)日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー
学会事務局

TEL : 03-3438-1073 FAX : 03-3438-1013

E-mail : hi-ogata@wa2.so-net.ne.jp

〔筆者略歴〕

・学歴, 学位

1971 年 3 月 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了
薬学博士 (京都大学)

・職歴

1971 年 4 月 国立衛生試験所入所 (薬品部薬品第二室)
1980 年 4 月 国立衛生試験所薬品部薬品第一室室長
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

・賞罰

2004 年 11 月 日本私立薬科大学協会教育賞
2008 年 9 月 日本医療薬学会功労賞
2009 年 3 月 日本薬学会教育賞

・政府関係

厚生労働省 後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイド
ライン検討委員会委員
国立医薬品食品衛生研究所 ジェネリック医薬品品質情
報検討会委員
国立医薬品食品衛生研究所薬品部 客員研究員

・地方自治体関係

山梨県 後発医薬品安心使用促進協議会委員

・財団, 法人関係

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員

・学会, 研究会役員

学会長: 日本アブライド・セラピューティクス学会
理 事: 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

キーワード：生物学的同等性試験，ヒト試験，動物モデル，*in vitro* 溶出試験，全身適用製剤，局所適用製剤

1. はじめに

生物学的同等性試験は、後発医薬品（以下、ジェネリック医薬品；GEと略す）が先発医薬品（以下、先発と略す）と同等の臨床上の有効性、安全性を有していると確認することを目的にしているが、更に、既承認医薬品（先発、GEに関係なく）の製剤処方の一部を変更し開発された医薬品と変更前の医薬品との臨床上の有効性、安全性の同等性を確認する、あるいは、既承認医薬品（先発、GEに関係なく）の製剤と剤形が異なる医薬品が開発された場合に、既承認の剤形の医薬品と同等の臨床上の有効性、安全性を有していると確認することを目的に実施される。このように、生物学的同等性試験により先発医薬品あるいは既承認医薬品との臨床上の有効性、安全性の同等性が示された場合には、患者を対象とした臨床試験によりデータを収集し比較することは行わなくてもよい。詳細は後述する。

そのため、GEメーカーは言うに及ばず、先発メーカーにおいても、重要な試験となっている。また、政府の方針として、GEの使用促進が図られ、2020年9月までに同一有効成分を含有する先発の長期収載品とGEを母数とした場合のGEの割合を80%に、できる限り早期に達成させるという目標設定がなされている。目標が達成された状態では、治療に用いられる医薬品の殆どがGEであるという状況となるため、GEの有効性、安全性への信頼性が国民に受け入れられている状況にあることが、いよいよ重要となる。本稿は生物学的同等性試験ガイドラインの概要を述べ、本ガイドラインへのより深い理解の一助に供することを目的とした。

2. 生物学的同等性試験ガイドラインの歴史的経過

我が国における医薬品の生物学的同等性の評価に関係した行政上のガイドラインや通知の歴史的経過をたどる。

- 1967年「医薬品の製造承認等に関する基本方針」：医薬品全般を対象とする承認申請に際し添付すべき資料が明示された。
- 1971年「医薬品の製造（輸入）承認申請における資料提出について」（薬発589号）：吸収される

ことによって効果を期待するGEについては、ウサギ、イヌ等の大動物を用いて血中薬物濃度の時間推移を示す比較試験（クロスオーバー法）を実施する。この場合、測定された標準（先発）製剤と試験（開発しようとするGE）製剤の各時点での血中薬物濃度間の差異を仮説検定法によって評価し、「有意な差があるとは言えない」と統計上評価された場合に「同等」と判断するとされた。

1970年代には、GEの有効性、安全性が先発と同等であるかが世界的に議論された。我が国の医療に提供されているGEの一部に先発とは同等でないことを示すデータが学会に報告もされ、科学的で妥当な生物学的同等性の評価と、そのためのガイドラインの策定が課題となった。1977年より5年間にわたり厚生省の委託のもとに、「生物学的同等性の判定基準作成に関する研究班」が研究、検討を行った。

- 1980年「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について」（薬発第698号 厚生省薬務局長通知）が発出され、生物学的同等性試験に係わる記載がされた。

試験は原則、健康な成人志願者を対象に空腹時に投与を行い、ビーグル犬などの大動物、あるいは溶出試験などの*in vitro*試験データによる評価は行わないとした。ただし、健康被験者に有害事象を引き起こす可能性がある医薬品に対しては、ビーグル犬または、これに代わる大動物を対象とした試験を行ってもよいとした。

評価はAUC（血中薬物濃度－時間曲線下面積）とC_{max}（最高血中薬物濃度）というパラメータを対象に行い、同等とする許容域を各評価パラメータ平均値において、試験製剤の標準製剤との差が、標準製剤を100とした場合、±20の範囲内にあることを統計検定法の手法で示すこととした。具体的には、最少検出差を標準製剤平均値の20%、第1種の過誤（ α ）0.05、第2種の過誤（ β ）0.2、即ち検出力（1- β ）0.8、の条件での仮説検定で「有意差なし」の結果が示されること（検出力アプローチ）とした。また、試験の検出力を高めるため、試験はクロスオーバー法（ラテン方格法）に基づいて実施することが望ましいとされた。

- 1982年「承認事項一部変更承認時に係わる生物

学的同等性試験の取り扱いについて」(薬審 452 号)が発出された。内服固形医薬品の製剤処方を一部変更した医薬品において、変更幅が狭く、かつ、複数の試験液条件で測定された溶出速度が変更前の製剤と変更後の製剤の間で規定された範囲内に入っていること、3つの試験液のどれかにおいては60分以内に75%以上溶解することの条件を満たす場合には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を免除するとした。

- 1997 年「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」(医薬審 67 号)が発出された。生物学的同等性の評価パラメータ (AUC, C_{max}) の分布を考慮し、同等とする許容域を、対数値が正規分布の場合には、試験製剤と標準製剤の比として 0.8 ~ 1.25 にあること、測定値の差が正規分布の場合には、試験製剤と標準製剤の差が $-0.2 \sim +0.2$ にあることとした。

同等と評価する統計的評価手法を 90% 信頼区間法に変更した。従来の「両製剤間の平均値の差が $\pm 20\%$ 以内であり、検出力が 0.8 以上の条件での仮説検定で有意な差異が認められないこと」(検出力アプローチ)とした方法に比べ、同等と評価することが明確で分かりやすく、しかも、統計的には同等の内容となっている。

試験を行う対象であるが、「健康被験者に有害事象を引き起こす可能性がある医薬品に対しては、ビーグル犬または、これに代わる大動物を対象とした試験を行ってもよい」としていたことを改訂し、どのような条件においてもヒト(健康被験者、患者)を対象に行うこととした。また、健康被験者を生物学的同等性試験の被験者の第 1 選択肢とした。一方、経口固形薬品の場合、標準製剤と試験製剤で 4 つの液性のどこかで測定された溶出速度のプロフィールが異なる場合には、適用患者が特に規定されていない場合には胃液酸性度が高い被験者、また、適用患者が限定されている場合(例えば、小児用...)には、適用患者を対象に生物学的同等性試験を行うとした。

経口固形医薬品の製剤処方の一部を変更した医薬品と処方変更前の医薬品との同等性、経口固形医薬品の既承認医薬品とそれと含量が異なる医薬品との(含量を同一にした場合の)同等性について、ヒト試験を敢えて行わなくても同等性が維持されていると判断できる処方変更幅を規定し、更に、実際のそ

の幅内で処方変更されても、処方変更前製剤と変更後製剤で溶出挙動が同等であることが確認された場合には、ヒト試験による同等性データを収集することは必要ないとした。それは、以下に示すガイドラインで述べられている。

- 1998 年「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」(医薬発第 634 号)が発出された。
- 2000 年「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」(医薬審 64 号)、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドラインについて」(医薬審 67 号)
- 2001 年「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン、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ガイドライン」の一部改訂(医薬審 786 号)、「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」(医薬審 783 号)
- 2006 年「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン、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ガイドライン」の一部改訂(薬食審査発第 1124004 号)
- 2012 年「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン、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ガイドライン、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」の一部改訂(薬食審査発第 0229 第 10 号)

以上、経口固形医薬品のケースをベースに、医薬品製剤の生物学的同等性試験のあり方が発出されてきたが、その他の製剤については、ケースに応じて、ヒトを対象とした臨床上的有効性、安全性の同等性を適切、妥当な試験を行い評価するとされた。その中でも、申請数が多い剤形については、評価のためのガイドラインの検討がなされた。「ガイドライン」として局所皮膚適用製剤、「基本的考え方」として吸入粉末剤、水性点眼剤、点眼剤が出されてきている。

- 2003 年「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ガイドライン」(薬食審 0707001 号)
- 2006 年「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ガイドラインについて」(薬食

審第 1124004 号),「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性ガイドライン」(薬食審査発第 1124001 号)

- 2010 年「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性ガイドラインについて」(薬食審査発第 1101 第 1 号)
- 2016 年「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡)
- 2016 年「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」(厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡)
- 2018 年「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)

3. 生物学的同等性の評価における課題

a) 比較評価する対象

血管外投与の全身適用医薬品の場合, 吸収された有効成分(以下, 薬物)は全身循環血に到達し, 各臓器, 組織には全身循環の流れによって同一の濃度で運搬され, 有効性, 安全性に係わる生体内反応を引き起こす。そのため, 血中薬物濃度が原因要因で, 引き起こされた効果, 作用が結果という関係で捉えることができる。例外のない関係である(Fig. 1, 2)。しかも, 薬物血中濃度の時間推移は, 薬物固有の特性として決まっているわけではなく, 製剤によって制御されている。「薬物-製剤-血中薬物濃度-効果・作用」の4点セットの確定した構造をもって先発医薬品は医療に提供される。

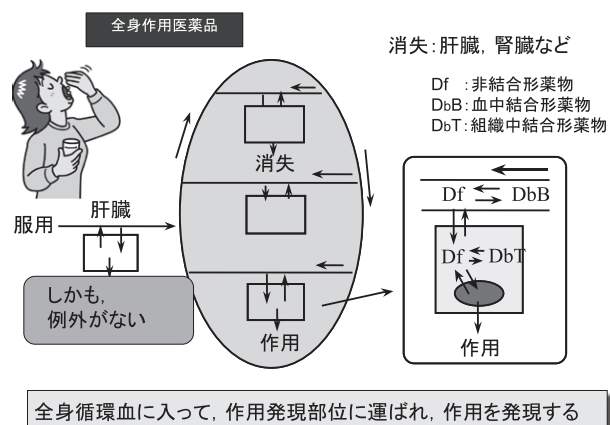


Fig. 1 全身作用を期待する医薬品が経口投与された後, 作用, 効果が発現するまでの概観図

薬物の特許期間が終了し, それと共に, 先発の再審査期間 8 年が経過し, その間, 医療で用いられ蓄積されてきた有効性, 安全性に関わるデータを再審査し, 承認されてきた事項が妥当であるかが審査され合格した後に, GE が承認を受ける状態となる。そのため, 有効成分および先発に積み上げられてきた有効性, 安全性のデータが社会財産化された状態で, それらを受け継げる条件を有する医薬品として GE があることになる。受け継げる条件を有しているかを検討すること, 即ち, 先発と臨床上的有効性, 安全性が同等である存在にあることを実証しようとする場合, 上記の構造からすると, 2つの手法が考えられる(Fig. 3)。

1つは, 先発と開発されようとしている GE を患者に投与し, 引き起こされた効果, 作用の指標を収集し, それら指標の両医薬品間での差が臨床上市容

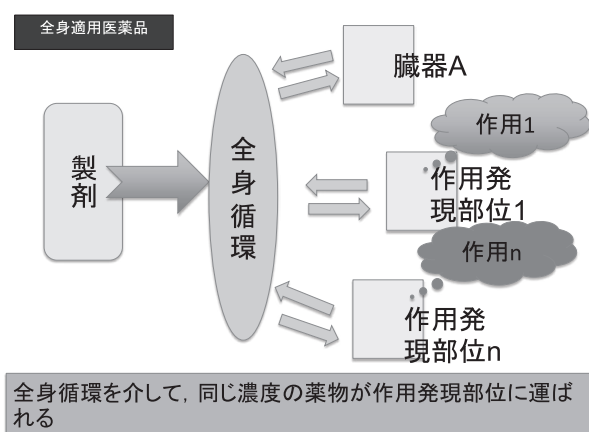


Fig. 2 全身作用を期待する医薬品の有効成分が血管外投与された後, 作用, 効果が発現する関係を示す模式図

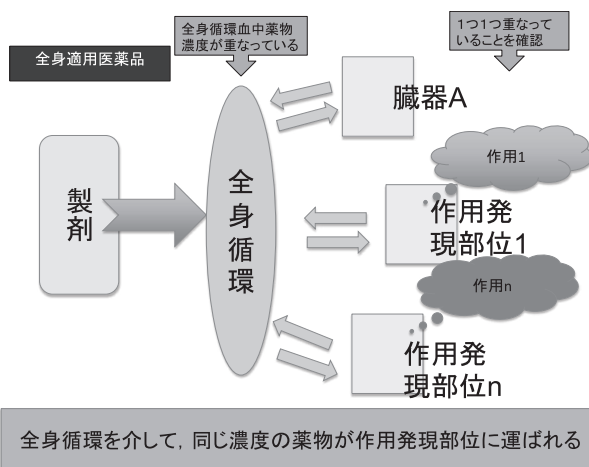


Fig. 3 医薬品間の臨床上的有効性, 安全性の同等性を評価する指標

される範囲にあることを統計的に評価する方法である。もう1つは、血中薬物濃度が効果、作用の発現因子となっている場合に、先発を対照に、開発されようとしているGEを被験者に投与し、得られる血中薬物濃度を比較し、両製剤の差が臨床上許容される範囲にあることを統計的評価も含め検討する方法である。

前者では、発現される有効性、安全性の指標について、両医薬品間の差が臨床上許容される範囲にあることを統計的に評価する。評価する指標は一般には多岐にのぼり、発現頻度、発現時期も異なる。Fig. 4にアジスロマイシンの効能・効果¹⁾の例を示す。

このように効能・効果が複数にまたがる状況にあるため、全ての効能・効果について同等性の評価を加えることは、新薬として臨床開発する以上に経費と時間がかかり、GEの開発という面からは、事実上、不可能である。敢えて行くとすると、限られた主要な指標での評価となり、そのため、有効性、安全性についての全面的な評価にはならないという限界はさけられない。また、本質論からすると、有効成分が社会財産化し、しかも先発医薬品の上に有効性、安全性のデータが積み上げられていて、それは利用可能であるという状況においては、その社会財産を利用せず、ないものとして、はじめから有効性、安全性のデータを収集するということが不合理、不経済で、国民の財産の損失となる。

一方、後者では、血中薬物濃度が効果、作用の発現因子となっていることから、血中薬物濃度の差が同等とする範囲内に入っていれば、1度に血中薬物濃度が発現要因となっている全ての臨床上の有効性、安全性が同等であることを判断することができる。そのため、臨床上の有効性、安全性の同等性の評価は、後者が第1の選択肢であり、血中薬物濃度が効果、作用の決定因子とはなっていない場合に、

アジスロマイシン

【効能・効果】

<適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタールリス、インフルエンザ菌、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、マイコプラズマ属
<適応症> 深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

Fig. 4 アジスロマイシンの効能・効果

前者を選択するという位置づけとなる。Fig. 5はアジスロマイシンについて、先発とGE間での血中薬物濃度の比較を行っている1例を示している²⁾。試験製剤が標準製剤と臨床上の有効性、安全性が同等であると評価されれば、標準製剤に積み重ねられてきた情報は、特許が切れていない情報以外は試験製剤の情報として用いることができることになる。血中薬物濃度の比較の詳細は後段で述べる。

b) 血中薬物濃度による評価における評価指標

薬物を血管外投与した場合、血中薬物濃度値の時間推移は、投与部位から全身循環血中に移行する薬物の速度と量及び、薬物が全身から消失する速度によって決定される。投与部位から全身循環血中に移行する薬物の速度と量をバイオアベイラビリティ(bioavailability)、薬物が全身から消失する速度を規定する定数をクリアランス(clearance)と、それぞれ薬物動態学上、定義されている。薬物が投与部位から全身循環血中に移行する速度が全身から消失する速度より大きいと血中薬物濃度は上昇し、薬物が投与部位から全身循環血中に移行する速度と全身から消失する速度が同じになると変化しなくなり、薬物が投与部位から全身循環血中に移行する速度が全身から消失する速度より小さくなると血中薬物濃度は低下する(Fig. 6)。

同一薬物を同一量含有する製剤間での比較では薬物が全身から消失する速度は同じ因子によって決定されるため、血中薬物濃度値の時間推移の違いは、投与部位から全身循環血中に移行する速度と移

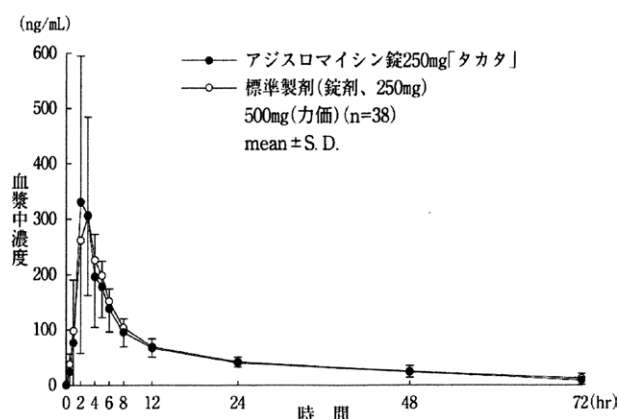


Fig. 5 血中薬物濃度を比較指標とした生物学的同等性試験の1例
アジスロマイシン錠 250 mg「タカタ」と標準製剤投与後のアジスロマイシンの平均血中濃度推移

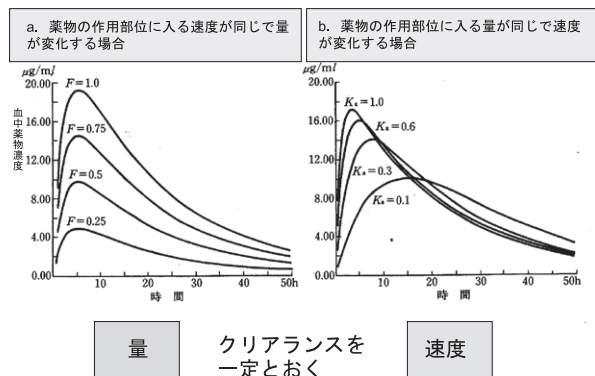
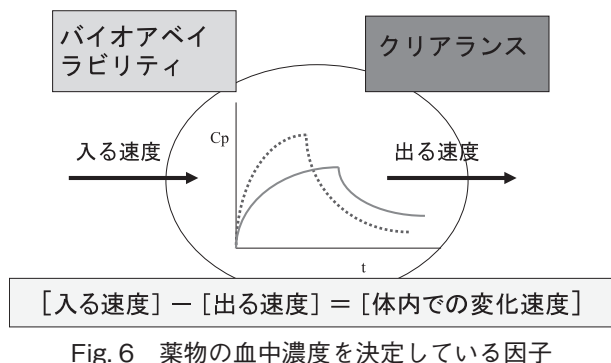


Fig. 7 バイオアベイラビリティと血中薬物濃度推移の関係

行する薬物量によってのみ決定されることになる。同一薬物量が全身循環血中に移行する条件では、移行する薬物量が多いほど血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は大きくなる。その速度が大きいほど、最高血中薬物濃度 ($C_{\max}$) は高くなる。その両者 ($C_{\max}$, AUC) が共に同等と評価される場合に、血中薬物濃度の時間推移は重なり、生物学的に同等の範囲にあるとする。それまでは、同一時間に測定されたそれぞれの血中薬物濃度値を対象に統計評価 (検定) を加える方法をとっていたが、論理的、科学的な内容に改訂された (Fig. 7)。

Fig. 8 は単回投与時に得られる血中薬物濃度-時間曲線を示すが、このように測定されたデータから、 $C_{\max}$, AUC を収集する。なお、 $C_{\max}$ 到達時間 (最高血中濃度到達時間; $t_{\max}$) もバイオアベイラビリティの速度を表現するパラメータであるが、 $C_{\max}$ と連動しながら動くため、より変動性の小さい $C_{\max}$ を速度の評価指標としている。ただし、 $t_{\max}$ が有効性に特に関係する場合は、 $t_{\max}$ も評価対象とする。

c) 臨床上的効果、作用を指標にした同等性の評価
血中薬物濃度が効果、作用の発現因子となっている

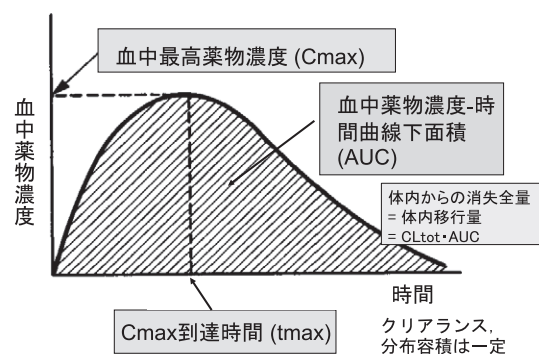


Fig. 8 バイオアベイラビリティを表現する薬物動態パラメータ

ない場合で、投与部位あるいはその近傍の部位中薬物濃度が測定できない場合には、臨床上的効果、作用に関連した指標値を対象に比較を行う。ある時点における指標値を収集し比較することでよいが、指標値の時間推移を収集できれば、時間推移を評価の対象にする。

Fig. 9 はラタノプロスト点眼液の例³⁾を示す。健康被験者を対象に、眼圧の低下度を測定している。a) は眼圧の測定値を示す。b) は薬物を投与した時の眼圧から薬物を投与前の眼圧を差し引き、薬物の効果を眼圧変化値とした。c), d) は各被験者の眼圧変化値を示している。これらの測定値から、最高眼圧変化値および眼圧低下値-時間曲線下面積を評価指標とし、生物学的同等性を評価している。

Fig. 10 は臨床効果を指標に同等性を試験した1例を示す。フルチカゾン点鼻薬の生物学的同等性試験の結果⁴⁾である。スギ花粉症患者を対象に各鼻孔に噴霧し、主要評価項目 (くしゃみ発作、鼻の搔痒感、鼻汁および鼻閉のスコア) を指標に比較している。

d) 同等と評価するための統計手法

生物学的同等性を評価するための指標パラメータ値は変動する。そのため、統計的手法を用いて「同等」を評価することが必要である。統計的手法には、検定と推定がある。

i) 仮説検定法

検定では、平均値 (比較したい製剤間のパラメータ値の差の平均値) とその平均値の差を測定した場合のばらつき度 (標準誤差) との相対値が t-分布 (差がゼロの平均値の分布) の中のどの位置にあるかを決定することで、その位置が確率的に減多に起こりえない (5%以下) 大きさの値であれば、差が

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定：最高眼圧変化値、眼圧変化値－時間曲線下面積の対数値の平均値の差の90%信頼区間が許容域内（0.70～1.43）

ヒト試験

2群2期のクロスオーバー法により、製剤を19名の健康成人男性の両眼のそれぞれに1滴点眼し、両眼の眼圧を測定して平均値を求めた。標準製剤投与前及び試験製剤投与前は点眼せずに、両眼の眼圧を測定して平均値を求めた。

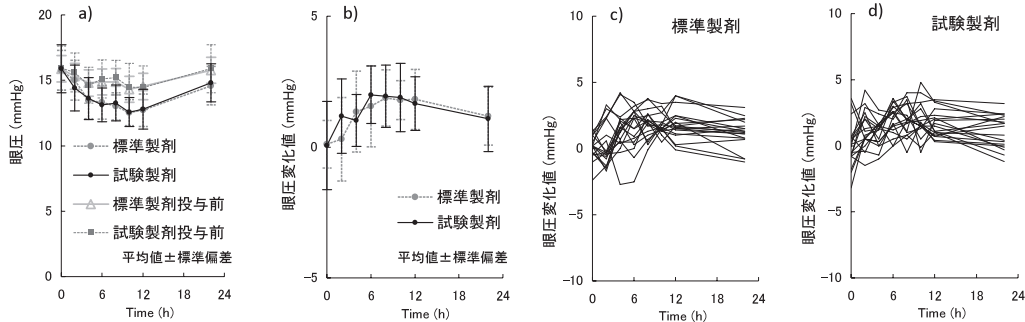


図1. 標準製剤、試験製剤、無投与群の平均眼圧値（a）及び標準製剤、試験製剤の平均眼圧変化値（b）、個々の被験者の眼圧変化値（c, d）

表1. 眼圧パラメータ（平均値±標準偏差）及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差（90%信頼区間）
最高眼圧変化値, mmHg	4.61 ± 1.67	4.73 ± 1.27	1.057 (0.929 - 1.203)
眼圧変化値－時間曲線下面積 (0-22h, mmHg・h)	32.78 ± 15.02	32.56 ± 14.71	1.018 (0.841 - 1.233)
(参考資料) tmax, h	9.47 ± 2.48	9.26 ± 3.00	有意差無 ^{a)}

a) F検定（有意水準5%）

各被験者の製剤投与前後における最大眼圧差を最高眼圧変化値とした。

各被験者の同一測定時間における製剤投与前の眼圧値と製剤投与時の眼圧値の差を眼圧変化値とした。

Fig. 9 ラタノプロスト点眼液の生物学的同等性試験結果の1例

＜方法＞

フルチカゾン点鼻液50μg「サワイ」28噴霧用及び標準製剤について、スギ花粉症患者（成人）を対象に、各鼻腔に1回1噴霧（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μg）を1日2回（朝及び夕）投与した。主要評価項目として、くしゃみ発作、鼻の掻痒感、鼻汁及び鼻閉の4症状の合計スコア（TNSS※）を指標として、治療効果を検討した。また、両製剤投与による有害事象及び副作用の発現率について検討した。

※TNSS: Total Nasal Symptom Score

重症度スコア

	3点	2点	1点	0点
くしゃみ発作※	1日に15回以上	1日に5～14回	1日に1～4回	症状なし
鼻の掻痒感	頻繁に鼻を掻いたりこすったりするため赤くなって痛い	1日のうち何回も（5～14回）鼻を掻いたりこすったりする	時々（1日に1～4回）鼻を掻いたりこすったりする	症状なし
鼻汁	常時鼻をかまないと、頻繁に鼻汁が流れ出る	鼻をすすり、時々鼻をかまないと鼻汁が流れ出る	鼻をすする（鼻汁が流れ出ることはない）	症状なし
鼻閉	鼻呼吸が完全に出来ない	鼻呼吸をするのが困難である	鼻呼吸がしづらい	症状なし

※※くしゃみの回数は発作の回数であり、くしゃみが続けて何回か出たとしても1回と数えることとした。

結果

投与薬剤	例数	投与前のTNSS（平均値）	最終観察日のTNSS（平均値）	最終観察日のTNSSの平均値の95%信頼区間	
				下限値	上限値
フルチカゾン点鼻液50μg「サワイ」28噴霧用	61	6.9 ± 1.5	3.3 ± 2.2	2.7	3.8
標準製剤（点鼻液、50μg）	58	7.3 ± 1.5	3.4 ± 2.0	2.9	4.0

(Mean ± S.D.)

Fig. 10 フルチカゾン点鼻薬の生物学的同等性試験の1例

ゼロの値の分布の中に存在するとは言えないと判断し、「有意な差がある」とする。一方、その位置が確率的に起こりえるような大きさの値であれば(5%以上)、差がゼロの値の分布の中に存在しないとは言えないと判断し、「有意な差があるとは言えない」と判断する。この場合に、一般には「同等」との評価をしがちである。

しかし、この仮説検定による判断には問題が存在する。ある平均値差の値に対し標準誤差が小さいと有意差ありとなり、他方、同じ平均値の差に対し標準誤差が大きいと有意差ありとは言えないとなる。判断は絶対的ではなく、相対的である。

標準誤差は平均値のばらつき度を表す。平均値を算出するデータ数 (n) を大きくとった平均値の分布が示すばらつき度は小さくなる。5例の平均値の分布と20例の平均値の分布を考えれば、当然、20例の平均値の分布は5例の平均値の分布と比べると、中央値の近くでより小さくまとまった分布となる。そのため、標準誤差はデータそのもののばらつき度に比例し、平均値を算出した n 数が大きくなると $(1/\sqrt{n})$ に比例して小さくなる。「同等」の判定を得たい場合、有意差があるとは言えないという統計判断を得たいとすると、1つの方向性は標準誤差を大きくなるようにすればよいことになり、平均値を得るための n 数を少なくすればよい。また、データを採取する試験条件を厳密にしないと(例えば血液のサンプリング時間をラフにする)、データのばらつき度は大きくなり、標準誤差は大きくなる。これでは「同等」の評価への信頼性が得られない。逆に、平均値差の値に対し標準誤差が非常になくなると有意差ありと判定される可能性が高くなる。例えば、例数 (n) を非常に多くとると、平均値の差が意味もなく小さくても、有意差ありとなる。これは、仮説検定法の欠点となっている。そのため、単に検定という統計の評価のみで判断せず、比較する事象の「意味のある差」を一方で決めておくことが必要となる (Fig. 11)。

本来差がない事象を差があると判断する危険率を α (第1種の過誤)、他方、本来差がある事象を差がないと判断する危険率を β (第2種の過誤) とする。 $1 - \beta$ 、即ち本来差がある事象を差があると判断する確率を検出力と呼ぶ。

Fig. 11 において中央値をゼロとする分布 (H_0) は本来差がない事象の分布を表す。一方、中央値が

δ ずれた分布 (H_1) は本来差がある事象の分布を表す。両中央値間 (δ) が離れているほど、両分布の重なりが小さくなる。Fig. 11 に示すように、 H_0 における U 値より大きい部分の面積は、本来差がない事象での発現確率を示しており、一方、 H_1 における U 値より小さい部分の面積は本来差がある事象での発現確率を示している。「同等」とするのは、 H_0 の分布において、5%以上の確率で発現する事象である場合であると決める。この場合、 H_1 の分布 (本来差がある事象の分布) における U 値より小さな値は、 H_0 の分布から判断した「同等」が、同時に、本来非同等である事象を同等と判断したことの誤り (β) の大きさとなっていることを示している。即ち、判断には必ず、2面の可能性が秘められている。

これらの考察から、「同等」と積極的に判断するための条件を、 $\delta = 0.2$ (標準製剤値に対する差の大きさ: 血中濃度と効果、作用の関係から、この差以下であれば、臨床上、差はないとする最大の差)、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ の条件で有意差が検出されないこととした。この条件で評価を行うためには、予試験を行い、そのばらつきのデータをもとに、 $\delta = 0.2$, $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$ の条件で有意差が検出されないための必要被験者数 (n) を見積もることが必要である。また、評価結果においては評価に用いた試験の検出力を示すこととされた。検出力が条件を満たしている場合には、評価パラメータ値の平均値の差が許容範囲内であれば、検定において有意差が検出されても同等と判定するという方法である。検定法の有する欠点を補い、意味のない最大の差 (許容幅)、検出力の概念を評価に組み込んだ

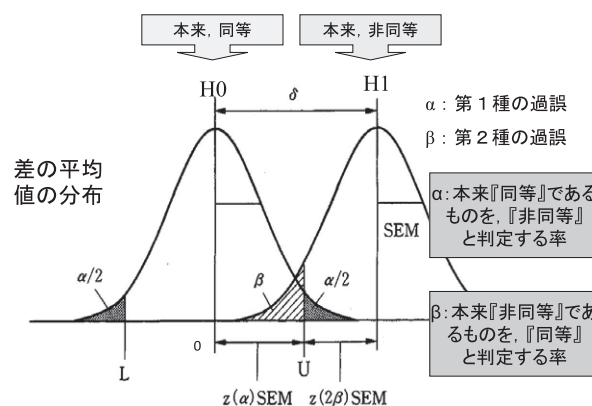


Fig. 11 仮説検定における第1種の過誤, 第2種の過誤

統計的評価法は先進的な内容を持つものであった。しかし、言及したように一元的に評価を行っていない点は欠点と考えられる (Fig. 12)。

先発と GE との間に差があるかを検討した論文が多く報告されてきた。上述したように、ガイドラインの精神からすると、仮説検定結果から、有意差があるとは言えない場合には同等、有意差ありとされた場合は非同等と機械的に結論づけることはできない。意味のない最大の差（許容幅）を設定し、検出力の考察も加え、「同等性」あるいは「非同等性」を評価することが求められる。日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の機関誌「ジェネリック研究」の編集委員会⁵⁾では、「統計解析などに関する推奨事項」を作成し、統計評価をガイドラインのレベルで行うことを求めている (Fig. 13)。

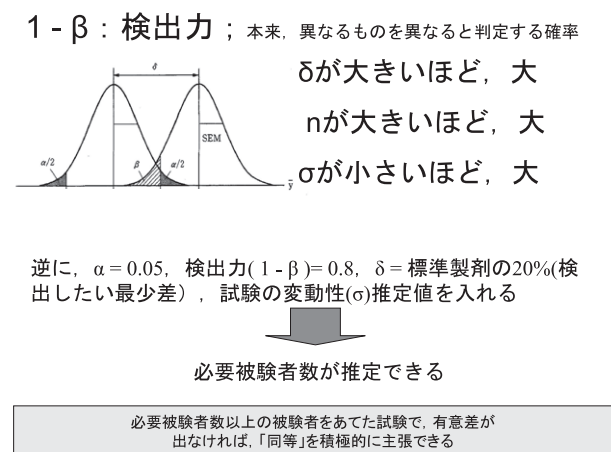


Fig. 12 検定における検出力アプローチ

- 2) 群間の平均値の比較を行う際、
- 2-a) 比較する群間において、評価項目以外の背景因子（項目）が均等に配置されているかに関し、考察を行うこと。
 - 2-b) 対象となる指標値が、群間でどの程度の差になっていることが意味の差（臨床上的有意差）であると考えられるのか、考えを述べること。
 - 2-c) 研究において対象とした被験者数、症例数を決定した根拠を述べること。
 - 2-d) 3 群以上の群間での比較では多重比較を用いること。
 - 2-e) p 値は $p < 0.05$, $p < 0.01$ などと表記せず、正確な p 値を記載すること。
 - 2-f) 統計検定、統計推定の結果の考察においては、統計上の有意差検定などの結果に加え、臨床上の有意差、データ数（被験者数、症例数）なども加味して、考察を加えること。統計的結論がそのまま、臨床上の「同等」、「非同等」に直結しないことに注意を向けること。信頼区間を併記、利用することにより、これらの短絡的な考察に入らない助けになるかも知れない。

Fig. 13 「ジェネリック研究」誌における「投稿に当たっての統計解析などに関する推奨事項」（抜粋）

ii) 信頼区間

1997 年に「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」（医薬審 67 号）が発出された。生物学的同等性の評価パラメータ（AUC, C_{max} ）の分布を考慮し、対数値が正規分布の場合には対数値に変換した値を対象に解析を進め、同等とする許容域を試験製剤と標準製剤の比として 0.8～1.25 にあること、一方、測定値の差が正規分布の場合には、その値で解析を進め、同等とする許容域を試験製剤と標準製剤の差が $-0.2 \sim +0.2$ にあることとした。

また、同等と評価する統計的評価手法が、評価パラメータ値の平均値の 90% 信頼区間が許容区間の中に入っていることに改訂された。従来の「検出力が 0.8 以上の条件での仮説検定で有意な差異が認められないこと」（検出力アプローチ）とした方法に比べ、同等と評価することが明確で分かりやすい。評価パラメータ値の差の信頼区間を許容区間と比較し同等性を評価するため、検出力を加味した仮説検定法で、評価パラメータ値の差、検出力、仮説検定結果が場合によっては同等性評価において複雑になっているという問題点は解決された。

e) 血中薬物濃度の収集、比較 (Fig. 14)

標準製剤が投与された場合の評価パラメータ値と試験製剤が投与された場合の評価パラメータ値を比較し、同等であるかを評価する。両製剤間の評価パラメータの測定値の差は、製剤間のバイオアベイラビリティを指標にした製剤特性の差となるのであろうか。測定値に含まれる変動を生み出している因子を考える。

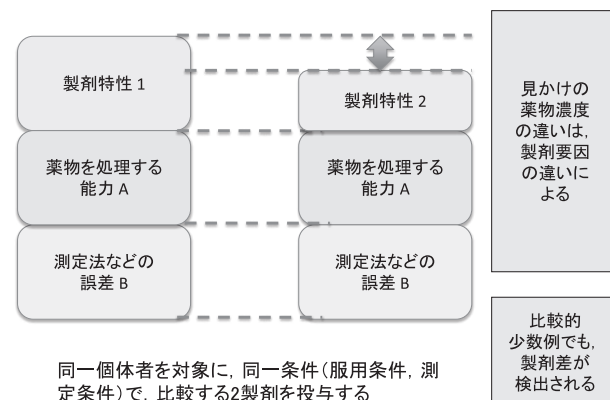


Fig. 14 薬物濃度の差を製剤特性の差と評価できるための条件

同一の製剤を異なる被験者に投与した場合、生体が薬物を消失させる能力（クリアランス）が被験者間で異なるため、血中濃度は異なった値となる。また、同一の被験者に繰り返し投与した場合でも、血中濃度は同じ値が示されず、ばらつきを示す。その要因としては、クリアランスが個体内でも変動していること、投与した製剤中の薬物の含量は一定でなく変動していること、投与条件、採血時間や試験時の被験者状態のコントロールなど試験条件が全く同一ではなく変動していること、血中の薬物濃度の測定条件が変動していることなどが挙げられる。

投与した際に得られた血中薬物濃度の差異は製剤が異なるためであるという結論を得るためには、製剤要因以外に考えられる、これらの多くの変動要因を可能な限り一定に保った条件で比較することが必要となる。そのために、試験レイアウトとして、Fig. 15 に示すようなラテン方格の交差試験が推奨されており、同一時期には試験製剤と標準製剤が同じ割合で投与されるように配置し、投与条件、試験条件も一定となるように注意を払い、血中濃度測定も試料をランダムに配置し測定するなどの配慮を行う。

これらの変動を考慮し、統計解析は分散分析で行い、被験者群差、時期差、個体間差を相殺し、それでも残った変動（残差）を抽出し、解析の主目的である製剤間差を残差で標準化し得られた値から同等であるかを統計的に評価する。現行のガイドラインでは製剤間差の90%信頼区間を推定し、同等とする許容域内に90%信頼区間が入っている場合に「同等」と判定する。そのため、「同等」の評価には、単純な独立2群間の比較ではなく、個体間変動、交差試験における時期差変動を相殺し、原因が特定できない誤差である残差変動を背景とした評価を行っている。Fig. 16 にプラシロカスト製剤の生物学的同等性試験結果⁶⁾の1例を示す。

群	被験者	時期	
		I	II
A	1	対照（標準） 医薬品	試験医薬品
	2		
	3		
	4		
	5		
B	6	試験医薬品	対照（標準） 医薬品
	7		
	8		
	9		
	10		

Fig. 15 2剤2期交差試験のレイアウト例：ラテン方格

f) 試験のレイアウトと同等性評価

標準製剤と試験製剤を対象に予試験を行い、採血時間、被験者数などの本試験プロトコル作成のための情報を入手する。原則1回の本試験結果によって、統計的評価は行う。ただし、比較的少数の被験者を対象とした試験となるため、少数の被験者を対象とした予試験で得られた情報、特に変動性などでは本試験時とは異なり、その結果、予試験結果をもとに本試験のプロトコルが立てられたとしても、本試験結果から同等との結論を得ることができないことはありうる。そのため、1回に限った追加試験を更に行い、先の本試験結果のデータと追加試験データが類似している場合には、両データを併合し、 $\alpha = 0.05$ の条件での解析を行うことを許容している。

* * *

試験のレイアウト：ガイドラインの改訂検討内容

予試験結果から同等性が示された場合、それを本試験データとして用いることが許容されていたが、試験目的に対応した試験レイアウトおよび試験結果の評価、利用がなされることが原則であり、その原則に則した対応を求めることが検討されている。また、本試験データの解析と追加試験データを併合した解析の2回を行っていることから、検定の多重性の観点からは問題があり、追加試験では α 値を考慮するべきではないかなどの議論が行われ、ガイドラインの改訂が検討されている。

g) 被験者

医薬品製剤は患者に投与される。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が目的である。同等性試験は絶対値を知ることが目的とせず、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、試験実施が容易で、製剤間差の検出力の高い条件で行うことは合理的である。そのような視点で、血中濃度を評価指標とする生物学的同等性試験では、被験者は原則、患者ではなく、健康成人としている。その利点としては、製剤の投与部位の生理的条件が安定し、個体内変動が相対的に小さい被験者が得られること、また、クリアランスの個体内変動も相対的に小さいことなどを挙げることができ、結果、同等性の評価が少数被験者でも行えることによる。

しかし、健康成人を対象に得られた相対関係は、

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定： C_{max} 及び AUC_{0-12h} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

ヒト試験

プラシルカスト水和物 225 mg (112.5 mg 製剤 × 2) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血漿中濃度をプラシルカストとして測定

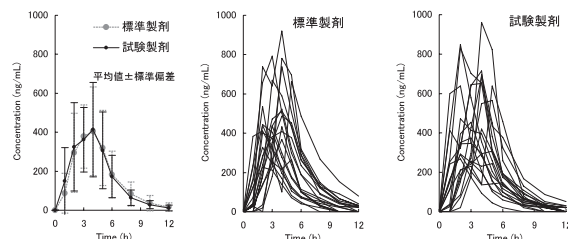


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血漿中薬物濃度及び個々の被験者の血漿中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C_{max} , ng/mL	526.1 ± 178.2	536.0 ± 216.0	0.991 (0.830 - 1.183)
AUC_{0-12h} , ng · h/mL	2016.1 ± 783.1	2016.5 ± 752.4	1.009 (0.860 - 1.184)
(参考資料) t_{max} , h	3.20 ± 1.01	3.25 ± 1.12	有意差無 ^{a)}
消失半減期, h	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.75	—

a) F 検定

Fig. 16 プラシルカスト製剤の生物学的同等性試験結果の 1 例

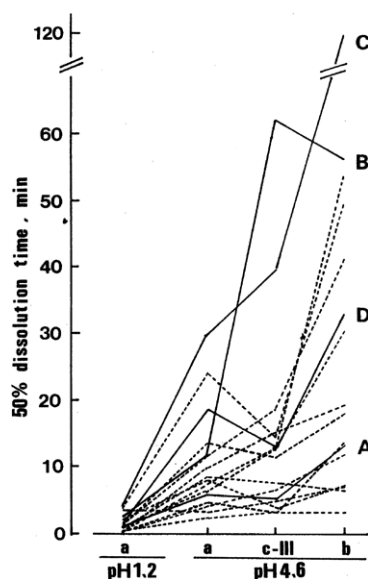


Fig. 17 医療に供給されているジアゼパム 15 製剤の溶出速度 (50% 溶出時間)

どのような患者でも同様の関係が再現されているとしてよいであろうか。まだまだ、我々には把握できていない未知の事象が多いのではないかという不安は大きい。

その 1 例が被験者の胃液の酸性度であった。胃液の分泌が不全の被験者の場合、胃の pH は一般にイメージする pH 1~2 ではなく、pH 4~6 の範囲にシフトしている可能性がある。ジアゼパムの pK_a 値は 3.4 で、医療に供給されているジアゼパム錠の溶

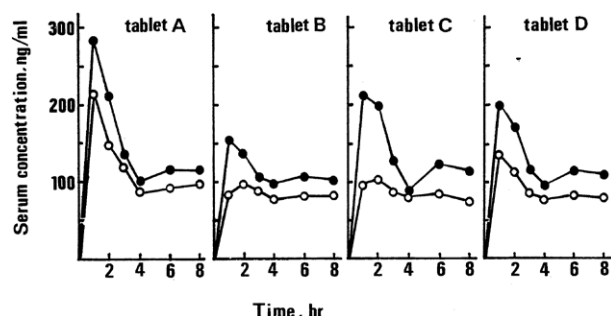


Fig. 18 ジアゼパム 4 製剤を胃液酸性度が高い被験者 (●) と低い被験者 (○) に投与後のジアゼパム平均血中濃度

出速度と液性の関係が検討された。pH 1.2 では全ての製剤から速やかな溶出性が観察されたが、pH 4~6 において溶出速度が非常に遅くなる製剤 (錠剤 C) の存在が認められた (Fig. 17)⁷⁾。正常な胃液酸性度が高い被験者では、それらの製剤も含め、同等な血中濃度が認められたが、胃液酸性度が低い被験者では、pH 4~6 で溶出速度が非常に遅くなる製剤では血中濃度値が低くなった (Fig. 18)⁸⁾。

このように、ジアゼパム錠において胃液分泌が正常な被験者での同等性試験結果と胃液分泌が低下した被験者が示す結果との間に食い違いが認められた。同様に、弱塩基性薬物のシンナリジン⁹⁾、弱酸性薬物のインドメタシン¹⁰⁾、pH に関係なく水に易溶性のメトロニダゾールの糖衣錠¹¹⁾ などにおいても、同様の現象が認められた。pH 1~2 で溶解して

いれば、あるいはpH 6～7で溶解していれば生物学的同等性を示す前提は成立している、という概念を当てはめることができないことが明らかとなった。

これらの結果を受けてガイドラインでは、適用集団が限られていない医薬品の即放性製剤では、pH 6.8 付近（ただし、塩基性薬物はpH 3.0～6.8）の試験液で標準製剤と試験製剤間に「特異的に著しい差」が認められる場合には低胃酸の被験者で試験する、と規定された。また、適用集団が限られている場合においては、標準製剤と試験製剤間に「特異的に著しい差」がある場合には、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となる、と規定された。後者の例では、例えば「小児用」と限定された医薬品がある。限定された集団の投与部位のバイオアベイラビリティに影響を与える生理的因子が十分明らかにはされていないため、標準製剤と試験製剤間の差がどこかのpHで大きく異なる場合には、それが原因となって同等性の評価が健康成人と小児間で異なる可能性が否定できないと考え、適用集団の小児で試験を行うとした。

* * *

被験者：ガイドラインの改訂検討内容

外国人を対象とした生物学的同等性試験データは、医薬品の製造承認時に提出される資料としては、原則、受け入れてこなかった。民族間差については、薬物動態パラメータ値や効果、作用に関連した生体内反応性の絶対値には差が認められることは周知の事実であるが、生物学的同等性試験は、同一の被験者においてバイオアベイラビリティに製剤間差があるかを試験しており、相対比較となっている。上記のような考え方を適用すると、適用集団を日本人に限定した医薬品として開発されており、外国人で同等であっても何らかの未知の因子が原因となって日本人では非同等となる可能性は有しているかも知れない。しかし、標準製剤と試験製剤間に「特異的に著しい差」がない場合には、適用集団（日本人）を対象とした生物学的同等性試験の実施は、実施上の問題点（例えば外国サイトで実施された同等性試験データの信頼性が担保できているかの検証上の制約など）がなければ、必要ないと判断できる。

h) 投与条件

一般には、医薬品製剤は食後投与されることが多い。しかし、ガイドラインでは、空腹時に製剤を投

与することによって得られた血中薬物濃度を比較することを原則としている。空腹時投与を試験条件にしている理由は、製剤間の差異が大きく示される条件であるためである。食事摂取の条件では、胃液、胆汁などの分泌液の増大、胃内容排出速度の低下、消化管の蠕動運動の昂進、消化管移動速度の遅延などが引き起こされるため、製剤の崩壊、薬物の溶出は促進され、空腹時にはバイオアベイラビリティが低い製剤が摂食後に投与された場合に、そのバイオアベイラビリティが増大し、空腹時で認められた製剤間の差異が小さくなる傾向が認められる。そのため、用法によって食後投与と規定されている製剤であっても、原則、空腹時投与で試験を行い、空腹時において「同等」であることを求めている。

ただし、食後投与が用法に明記され、空腹時投与では、バイオアベイラビリティが著しく低くなり比較評価することが困難である場合、または、重篤な有害事象の発現頻度が高い場合には、食後投与を行う。その場合、低脂肪食（700 kcal で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。製剤に対する食事の影響は小さくなるようにとの配慮を行っている。

一方、経口の徐放性製剤は、製剤技術上の工夫によって薬物の放出性を制御している。その制御機構が崩れると、急激な薬物の放出によって副作用発現の可能性も高まる。そのため、空腹時投与時の同等性の確認と共に、更に、食後投与条件での同等性試験を行うことで、製剤の放出機構の頑強性を確認することも行っている。この場合には、高脂肪食（900 kcal 以上、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20分以内に摂り、食後10分以内に製剤を投与する。製剤に対する外的刺激などが大きくなるようにと考えている。

以上、経口医薬品製剤は食後投与されるケースが多いが、食後投与の条件で同等性を確認するという対応ではなく、空腹時投与と食後投与のどちらの条件での同等性評価が製剤間の差異を大きく検出できているのかという視点から、試験条件の設定が考えられている。この視点によって、非同等な製剤が同等な製剤として患者の手に渡るリスクを低くする配慮を行っている。

* * *

投与条件：ガイドラインの改訂検討内容

徐放性に限らず、難溶性の薬物を製剤技術上の工夫によって溶出速度を改善し、バイオアベイラビリティを向上させている製剤に対しても、食後投与条件での生物学的同等性試験を行うことで、それらの製剤に加えられている製剤技術の頑強性を確認することを、試験条件に新たに加えることが検討されている。

i) ヒト試験に代わる試験法

i) 動物モデルの血中濃度による評価

生物学的同等性試験において、健康成人被験者に代わる動物モデルの検討が精力的に行われた。対象は、ビーグル犬、胃排出調整家兎、ミニブタである。家兎は無処理であると投与された製剤は非常に長い胃滞留を示す。その改善目的に開発されたのが胃排出調整家兎である。

ヒト試験においてバイオアベイラビリティに相違が認められた製剤を検討対象動物に投与し、バイオアベイラビリティのパラメータ値のヒトと動物の間での相関性、および、それら動物が示すパラメータ値のばらつき度が検討された。生物学的同等性試験において、ヒト試験の代替法となり得るかの検討であるため、まずは、ヒトと動物の間での相関性が示されなければならないが、更に、相関性があったとしても、どの程度の数の試験を行わなければならない

いかも重要な情報である。その結果は、信頼性の高い、ヒトに代わるモデル動物は残念ながら認められなかった。例として、動物モデルとして汎用されているビーグル犬の結果を示す。

Fig. 19 は、同一の製剤を健康成人被験者とビーグル犬にそれぞれ投与した場合に得られたパラメータ値の平均値を対象に、両者間の相関性を検討した結果を示している。製剤数が少なく相関係数から結論を引き出すことは必ずしも妥当ではないが、高い相関性が得られない医薬品製剤があることが認められた¹²⁾。

Fig. 20 は、同一製剤を健康成人被験者とビーグル犬に投与し得られたパラメータ値のばらつきを、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, 製剤間の差 20% を有意な差として検出するための被験者数（交差試験レイアウトなので、群あたりの数としている）の見積もり数で表している、被験者数が多いほど、ばらつき度が大きいことを示す¹³⁾。ビーグル犬の方がヒト健康成人にくらべ、必要被験者数が多くなっていることが認められる。

ii) *in vitro* 試験データによる評価

モデル動物の検討と同様、ヒト試験の代替試験法として *in vitro* 試験に関しても精力的な検討がなされた。経口固形医薬品の場合には *in vitro* 溶出試験が対象である。*in vitro* 溶出試験をヒト試験の代替法として用いることができるかは、まず、ヒトを対

薬 物	剤形	製剤数	ヒト胃酸度 ^{a)}	T _{max}	C _{max}	AUC
グリセオフルビン	素錠	4		0.711	0.388 (0.976) ^{b)}	0.306 (0.843)
ジアゼパム	素錠	4	正常胃酸	0.857	0.683	0.630
			低胃酸	0.379	0.947	0.900
ナリジクス酸	素錠	5		0.654	0.895*	0.690
フルフェナム酸	カプセル	5		0.228	0.648	0.121
インドメタシン	カプセル	5	正常胃酸	0.740	0.895*	0.321
			低胃酸	0.556	0.734	0.436
シクランデレート	カプセル	5		0.559	0.538	0.921*
チアミンジスルフィド	糖衣錠	6	正常胃酸	c)	0.300	0.269
				c)	(0.885*)	(0.891*)
			低胃酸	c)	0.595	0.560
メトロニダゾール	糖衣錠	5	正常胃酸	c)	0.843	0.650
			低胃酸	c)	0.856	0.899*
リン酸ピリドキサル	腸溶錠	6		0.921**	0.985**	0.948**

シクランデレート、チアミンジスルフィド、リン酸ピリドキサールのヒトデータは尿データ。a) ヒトで胃酸酸度の有意な影響がみられた製剤は、正常、低胃酸群にデータを分け相関係数を計算。b) () 内は回帰直線から外れた 1 製剤を除いて計算した値。c) まったく吸収されない例があり計算不可

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Fig. 19 経口投与製剤のバイオアベイラビリティのヒトービーグル犬間の相関係数

象としたバイオアベイラビリティのパラメータ値と *in vitro* 溶出試験によって得られた溶出速度との相関性が成立していることが基本的な条件となる。

その結果、信頼性の高い、ヒトに替わる試験法として、*in vitro* 溶出試験法は残念ながら確立できなかった。溶解度が低く、論理的にはそのバイオアベイラビリティは溶出過程律速と推定できる薬物においても、医療に提供されている複数の製剤を対象に検討した場合、ヒトを対象としたバイオアベイラビリティのパラメータ値と *in vitro* 溶出試験によって得られた溶出速度との間の相関性が得られるケースが少なかった。溶出試験に用いる試験装置、試験条件と製剤の処方、製剤工夫の間の相互作用によって溶出速度が決定されるが、その速度が必ずしもバイオアベイラビリティと相関性が取れていない。考え方を変えると、*in vitro* 溶出試験法が示す溶出の環境では、ヒト消化管の薬物吸収に影響を与える諸要因の発現を再現できないということであり、*in vitro* 試験法の難しさを示している。現在、薬局方における溶出試験法には *in vivo* におけるバイオアベイラビリティを推定する能力はないことが、世界的に一致した見解となっている。

Fig. 21 に、水に難溶なグリセオフルビン 4 製剤

	Human		Beagle dog	
	Cmax	AUCt	Cmax	AUCt
Diazepam	5	5	10	6
Flufenamic acid	11	5	6	4
Nalidixic acid	9	7	11	13
Griseofulvin	8	5	17	24
Cyclandelate	6	4	68	78

Fig. 20 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, 製剤間の 20% の差を有意な差として検出するための 1 群あたり被験者数の計算値: 同一の製剤をヒト被験者とビーグル犬に投与

の溶出速度とバイオアベイラビリティとの相関性を検討した結果を示す。グリセオフルビンは水に難溶で、原理的には溶解過程の速度の大きさによってバイオアベイラビリティが変化する典型的な医薬品であると推定される。*in vitro* 溶出速度 (T_{30} : 30% 溶出にかかる時間, $1/T_{30}$: T_{30} の逆数値) が、試験装置、試験液の回転数、試験液への界面活性剤の添加の有無など多面的な条件で測定されたが、有意な相関性を示した組み合わせは非常に少なかった¹⁴⁾。製剤処方の一部変更がなされた製剤と変更前の製剤との間の生物学的同等性の評価

製剤処方の一部変更がなされた製剤と変更前の製剤との間の生物学的同等性を評価する方法は、原則、ヒト試験である。ただし、敢えてヒト試験を行わなくても同等になっていることは容易に想定できるわずかな変更幅もあるであろう。ガイドラインは、ヒト試験で同等性の確認を行わなくても同等であることが明らかであるとする変更幅を規定し、更に、その変更幅内で変更された製剤に対し、溶出挙動から見た製剤特性が変化していないことを、*in vitro* 溶出挙動で更に確認するという方法を提示した。

上述したように、溶出試験法には *in vivo* におけるバイオアベイラビリティを推定する能力はないと結論されている。一方、溶出試験は試験の条件を緩和な条件、即ち試験液の攪拌速度を低く設定することで製剤特性のわずかな差も大きな溶出速度の差として検出できるとの特徴を有する。しかし、あまりに攪拌速度が小さいとデータの再現性に問題が生じるため、実際にはパドル法、900ml の試験液条件で 50 rpm の攪拌速度条件が選択された。この条件で、溶出速度を測定する試験液の液性を pH 1.2~6.8 (7.5) の間で 3 点設定し、更に水を加え、4 条

	T_{30}			$1/T_{30}$		
	Cmax	Tmax	AUC	Cmax	Tmax	AUC
BE: pH 7.2 512rpm + 0.1% polysorbate 80 + 0.04% diastase						
848rpm						
pH 1.2 512rpm + 0.1% polysorbate 80						*
Basket:						
Method I:						**
Method II:						

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Fig. 21 グリセオフルビン錠におけるバイオアベイラビリティパラメータ値と溶出速度との間の相関性

件での溶出速度を測定する。更に pH 1.2～6.8 (7.5) の間で 3 点の内、1 点の条件で 100 rpm でも測定する (Fig. 22)。しかも、溶出速度の差は、測定点 1 点で測定するのではなく、溶出過程全体の重なりで評価する。このような複数条件で溶出性が重なっていることを溶出挙動が同等（あるいは類似）とする条件と規定した。

また、製剤処方の変更幅は、ヒトを対象にした臨床試験により有効性、安全性が確認された、またはヒトを対象とした生物学的同等性試験で先発医薬品と同等性が確認された製剤の処方を基準処方とし、基準処方に対し使用目的別に添加剤の変更幅を規定し、全体の変更の程度を A～E の 5 段階にまと

1) 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。

Fig. 22 溶出挙動の類似性や同等性を確認するための溶出試験条件の 1 例（酸性薬物を含む製剤に対する試験）

め、各段階毎にヒト試験を免除する条件を規定した (Fig. 23, 24)。

溶出速度とバイオアベイラビリティの間に相関性があり、溶出挙動が同等であれば、生物学的同等性が確認できるとしているわけではない。上述したように、溶出速度の同等性は、溶出挙動から見た製剤特性が変化していないことの確認を感度の高い条件で行うことを目的としている。処方の一部変更幅は、常に基準処方に対して規定することで、製剤処方の変更が繰り返されても、ヒトを対象にした臨床試験により有効性、安全性が確認された、またはヒトを対象とした生物学的同等性試験で先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方から、変更幅が変更の度に広がっていくことを止めている。

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性の評価
既承認の経口固形製剤と有効成分、効能・効果、

A 水準

①微量記載成分の変更

②治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、「その他」に分類される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治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、「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）以内の範囲内で入れ替える変更（例：矯味剤から他の矯味剤への変更）

Fig. 23 経口固形製剤の製剤処方の変更幅：A 水準

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	1.0	2.0	3.0
(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) ^{*1)}			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

^{*1)} 微量記載成分を除く。

「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

Fig. 24 経口固形製剤の製剤処方の変更幅：非コーティング製剤の変更の程度（B, C, D 水準）

用法・用量及び剤形は同一で、有効成分の含量が異なる製剤の生物学的同等性試験の評価法を示す。含量が異なる製剤間では、当然、バイオアベイラビリティは異なる。含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験の目的は、同一含量で比較した条件での生物学的同等性を保証することにある。この場合にも、含量が異なる製剤を同一薬物量に揃えて生物学的同等性を評価することとなり、評価する方法は原則、ヒト試験である。この点は変わらない。しかし、含量が異なれば、それと共に製剤処方の変更を伴う。そこで、臨床試験で有効性及び安全性が確認された、またはヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方を基準処方と規定し、基準処方と含量違いとして開発しようとする製剤の処方の変更幅の程度から、ヒト試験を行わなくても同等であることは明らかであるとする変更幅を規定し、更に、その変更幅内で変更されたとしても、溶出挙動から見た製剤特性が変化していないことを、*in vitro* 溶出挙動で確認するという方法を提示した (Fig. 25)。

経口固形医薬品におけるバイオアベイラビリティ値の変動が大きい製剤への対応

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインで

は、被験者数が20～30名以上で行った試験の結果、90%信頼区間が許容域を超え同等とは評価できなかったが、試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ にあり、溶出特性が類似している場合には、同等と判断している。溶出特性が類似との条件は、上述したように、攪拌速度を低くし、複数の液性条件で両製剤の溶出速度の比較を行い、全ての試験条件において溶出挙動が類似しているという範囲にあることを指す。

90%信頼区間による同等の判断は、あくまで、判断において消費者危険率を5%以下に抑えるというスタンスを維持した評価である。そのため、変動性が大きい場合には被験者数を多くして、評価に用いる標準誤差を小さくすることが求められる。薬物動態の特性によってクリアランスの変動性（個体内変動）が大きな薬物（highly variable drugs；変動係数として30%以上を示す薬物）への対応は、従来から課題として挙げられてきた。なぜなら、生物学的同等性の評価においては、臨床上の有効性、安全性の同等を確保する製剤特性を試験製剤が有しているかの評価になっている。その目的のためにヒトに投与し得られる血中薬物濃度を指標にするという方法を採用している。ところが、血中薬物濃度は個体

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					処方変更製剤				
水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域*1	非難溶性／難溶性	速溶出*3／非速溶出	水準	即放性製剤／徐放性製剤	治療濃度域*1	非難溶性／難溶性	速溶出*3／非速溶出
A	即放性製剤	広			A	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤	広 狭（微量表示成分の変更のみ）		
B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤				B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性		C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性	
			難溶性					難溶性	
		狭	非難溶性	速溶出			狭	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出				難溶性	非速溶出
D	徐放性製剤	広			D	徐放性製剤	広		
		狭					狭		
		広	非難溶性	速溶出			広	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出				難溶性	非速溶出
D	腸溶性製剤*2 徐放性製剤	狭			D	腸溶性製剤*2 徐放性製剤	狭		

*1 広：表3に含まれない薬物。狭：表3に含まれる薬物。

*2 腸溶機能を有する基本構成単位の直径を4 mm未満から4 mm以上への変更、あるいはその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する。

*3 第4章に示す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。

Fig. 25 溶出挙動の同等性でヒト試験が免除されるケース

内変動を有しているという問題点があり、評価対象である製剤特性とは別の原因によって評価指標の変動が引き起こされる。そのため、信頼性を維持した評価を行うために、安定同位体標識薬物の同時投与による薬物動態上の個体内変動の補正を行うことは理論上は可能であるが、実施上の困難性から、最終的には被験者数を増加させるという対応を迫られている。この課題への対応が検討された。

被験者数が20～30名以上で行った試験の結果、平均値の差が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ にあるが、90%信頼区間が許容域を超える状況では、薬物が **highly variable drugs** であると推定できる。一方、溶出特性が類似していると評価された場合、両製剤の製剤特性は極めて類似していると判断できる状態とした。この3つの状況—薬物の動態特性は **highly variable drugs** と推定できる、平均値の差が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ にある、溶出挙動は類似している—にある場合には、更に被験者数を増加させてあくまで同等性を確認することは必要ないとした。これは我が国独自の対応方法である。

j) 局所適用製剤の評価

生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、全身循環血中薬物濃度が効果、作用と関連性がない製剤については、ヒトを対象とした薬力学的試験や臨床試験によって同等性を示すことが必要であり、また、投与された局所での効力を表現できる場合には、*in vitro* 効力試験を用いることが可能であると述べられている。原理からすれば、局所に投与された製剤から放出された薬物の作用発現部位中濃度、あるいは作用発現部位中濃度は測定できなくても、

作用発現部位に移行するために必ず通過しなければならない限定された部位が存在し、その部位中薬物濃度が測定できるのであれば、それら部位中の薬物濃度を評価指標として用いることは当然よい。ただし、作用発現部位を通過した後、全身循環血中に到達した薬物の血中濃度は、全身循環血中に到達した薬物が作用発現部位のみを通過したと限定されない限り、評価指標とならない。

i) 局所皮膚適用製剤

具体的な医薬品製剤として、局所皮膚適用製剤に特化したガイドラインが出された。作用発現部位あるいは作用発現部位に移行するために必ず通過する部位として皮膚角層を考え、角層中薬物濃度を評価指標とした。局所皮膚適用製剤では、製剤中の薬物の皮膚（角層）中への移行量が少なく、そのため、ほぼ一定の速度（ゼロ次）で薬物が放出される。その場合には、角層中薬物濃度は一定の時間（角層から薬物が消失する半減期の4～5倍）後に一定値を示すようになる。定常状態時の一定値は製剤から放出される速度に比例する。そこで、定常状態での角層中薬物濃度の比較を行う（Fig. 26）。また、上記条件に従わず、製剤からの移行速度が変化することがある。その場合には、角層中薬物濃度の時間推移はピーク濃度を示し、その後低下することがある。その場合には、最高濃度を示す時点から経過後の1点を評価値対象とする。試験においては、同一被験者に複数箇所投与することが可能である。Fig. 27には、1例としてヘパリン類似物質油性クリーム剤の角層中薬物濃度を比較した生物学的同等性試験結果¹⁵⁾を示す。

同等とする許容域は、評価パラメータ値が対数正

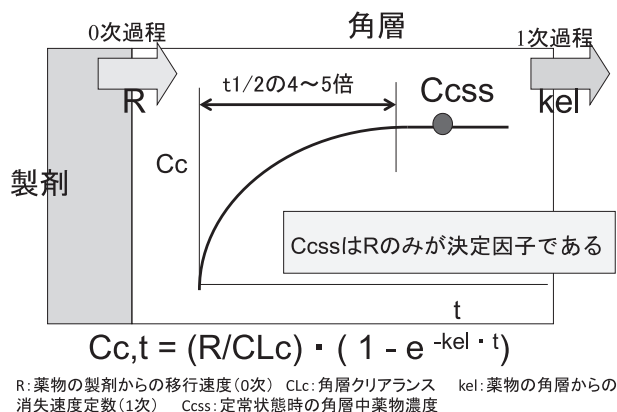
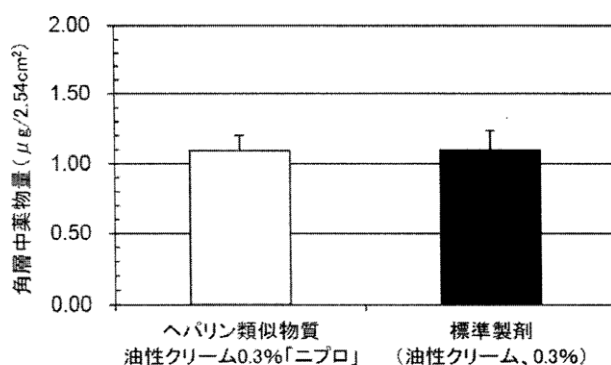


Fig. 26 製剤中薬物量の減少が適用中無視できる場合の角層中薬物濃度の時間推移



適用後4時間の角層中薬物量（平均値±標準偏差、n=8）

Fig. 27 ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%を投与後の角層中薬物量（濃度）の測定例

規分布をすると見なせる場合は、試験製剤と標準製剤のパラメータ値の平均の比で表すとき、作用が強い薬物では0.80～1.25、作用が強い薬物以外の薬物では0.70～1.43である。評価パラメータ値が正規分布をすると見なせる場合は、パラメータ値の平均の差を標準製剤の平均値に対する比で表すとき、作用が強い薬物では-0.20～+0.20、作用が強い薬物以外の薬物では-0.30～+0.30である。

被験者

原則として、試験に適した健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする。試験に適した健康な皮膚の状態とは、一般的に以下の状態を指す。

- ・湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患がないこと
- ・傷、傷跡がないこと
- ・日焼けによる炎症がないこと
- ・アトピー性皮膚炎などの既往歴がないこと
- ・薬物過敏症の既往歴がないこと
- ・適用予定部位に何ら異常を認められないこと

製剤の適用部位は、背部、胸部、前腕部など適切な部位である。健康皮膚と比較し、病態皮膚ではバリア機能の低下に大きな変動があり、しかも、バリア機能は皮膚に適用した製剤からの薬物の角層への移行に大きな影響を与えると考えられる。バリア機能が低下していれば、薬物の角層への移行は大きくなることが推定される。色々なバリア機能が異なる皮膚状態を考慮して、どのような皮膚状態時ににおいて製剤の同等性を評価すべきかは一概には決定できない。そこで、本ガイドラインでは、状態が規定しやすい健康な機能を有する皮膚を対象に、その条件での同等性を評価するとした。あらゆる病態時においても「同等」となる評価は行っていない。

そのため、同時に、安全性の視点から、作用が強い薬物には曝露量試験を課している。バリア機能が低下し皮膚透過性が亢進した皮膚（塗布部分の角層を完全に剥離したヒトまたは動物の皮膚）で、全身循環血に到達した薬物量（曝露量）が先発医薬品製剤と同程度または許容される程度であることを確認する。

in vitro 放出試験・透過試験

in vitro 放出試験、*in vitro* 透過試験は、局所皮膚適用製剤からの薬物のバイオアベイラビリティの比較には用いていない。それは、一般的には、薬物の角層からの消失過程の速度が遅く律速過程となっており、その結果、製剤中での薬物の移動過程の速度

は、角層中薬物濃度を決定する因子とはならない。*in vitro* 条件での放出速度の測定においては、薬物のリザーバーへの出現速度を測定しており、結果として、製剤中での薬物の移動過程の中で最も遅い過程を決定している因子によってその速度は決定される。

他方、*in vitro* 条件においても、動物の皮膚を用いた透過速度の測定では、基剤中の添加剤が皮膚に対し生理的な影響を与え、結果として薬物の皮膚透過速度が変化する場合には、薬物のリザーバーへの出現速度は臨床上的有効性、安全性を推定させる場合もあることが認められている。しかし、皮膚からリザーバー溶液に移動してきた薬物を測定し、透過速度とせざるを得ないため、水に対し難溶である医薬品では、透過速度と臨床上的有効性、安全性との対応性に乖離が生じる可能性がある。また、薬物の皮膚透過性には用いる皮膚の種差が認められており、そのため、ヒト皮膚に適用された場合の臨床上的有効性、安全性を推定するための代替法として用いることはできない（Q1-A）¹⁶⁾。

局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性評価

経口固形製剤の章で述べたが、製剤処方の一部変更がなされた製剤と変更前の製剤との間の生物学的同等性を評価する方法は原則、ヒト試験である。ただし、製剤処方の変更の程度によっては、敢えてヒト試験を行わなくても同等になっていることが想定できるようなわずかな変更もあるであろう。ガイドラインは、経口固形製剤の場合と同様、ヒト試験を行わなくても同等であることは明らかであるとする変更幅を規定し、更に、その変更幅内で変更されたとしても、*in vitro* 放出試験および *in vitro* 透過試験から見られるそれぞれの速度から見た製剤特性が変化していないことを確認するという方法を提示した（Fig. 28, 29）。

処方成分内での配合量の増減による変更で、変更した個々の添加剤の相対的な変化率の絶対値の最大値が5～30%で、かつ変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が30%以下の場合（B水準）では、*in vitro* 放出試験で、標準製剤と試験製剤の平均放出率の比が規定された範囲内（0.8～1.2）にあることを同等の条件としている。処方成分からある添加剤を除いた、あるいは新しい添加剤を追加した場合も含み、添加剤の含有率の差の絶対値の和が30%以下の場合（C水準）では、添加剤が変更されてい

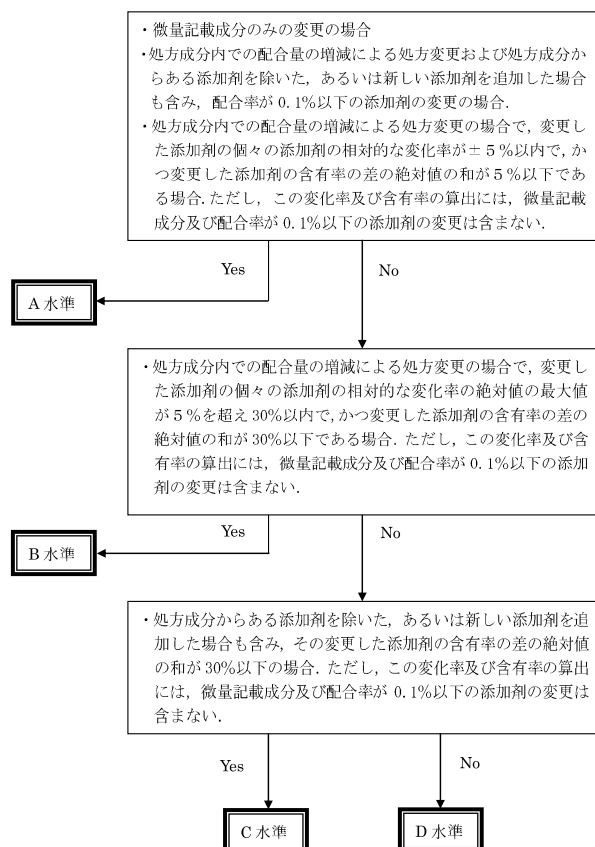


Fig. 28 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン：処方変更における水準と試験

ることを考えて、動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験による評価（標準製剤と試験製剤の平均透過率の比が規定された範囲内（0.7～1.3）にあること）を加えている。

ii) 吸入粉末剤

2016 年「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）が発出された。気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発に際して、先発医薬品との間の生物学的同等性評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである。気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を対象とする吸入剤の作用発現部位は気管支や肺であり、投与後の血中薬物濃度は疾患部位のみを通過した薬物の指標とは限定することができず、有効性、安全性とは関連性がないと考えられる。そのため、ベースラインからのトラフ 1 秒率（FEV₁）変化量、ベースラインからの朝の PEF 変化量、ベースラインからの FEV₁ - 時間曲線下面積（FEV₁ - AUC_t）等を評価項目と

水 準	試 験
A 水準	生物学的同等性試験を要しない。
B 水準	放出試験 膜を用いる場合は、膜律速とならない膜を使用する。
C 水準	動物の皮膚を用いた透過試験 + 放出試験 膜を用いる場合は、膜律速とならない膜を使用する。
D 水準	『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』に従う。

- * C 水準に該当する変更において薬物の放出率あるいは透過率が低い製剤は、「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」にしたがって生物学的同等性試験を行う。
- * B 水準および C 水準に該当する変更において、当該試験で同等が示されなかった場合は、「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」に従った試験で生物学的同等性を示せばよい。

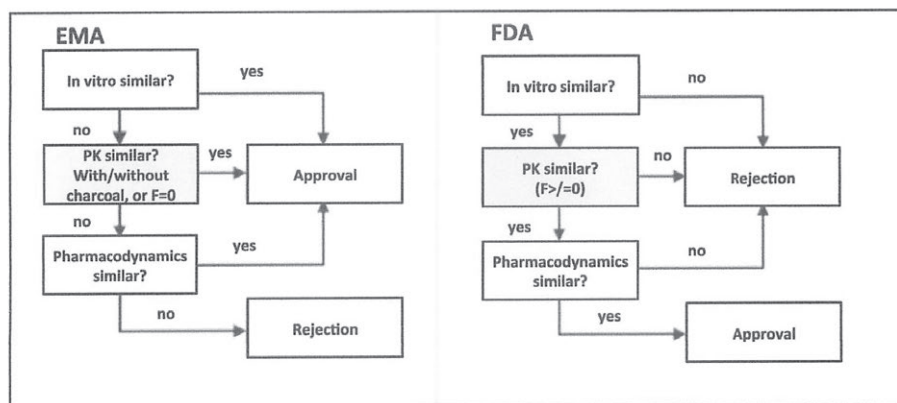
Fig. 29 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン：水準分類

して、患者を対象に臨床試験により評価を行う。

しかし、先発医薬品が投与対象としている全ての患者集団を臨床試験の対象とすることが困難であることから、当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で、かつ、患者の病態等によって有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合には、代表的な患者集団を対象として行った臨床試験による治療学的同等性評価を更に補完する目的で、製剤学的同等性試験を実施する。上述の場合、標準製剤と試験製剤について製剤学的同等性の評価を行うことは、臨床試験を行うための前提となる。薬物動態試験を試験製剤と標準製剤で薬物の全身移行量が同程度または許容される範囲にあることを確認する目的で行う。局所皮膚適用製剤において作用が強い薬物では「曝露量試験」を求めているが、同一の目的として「薬物動態試験」が位置づけられる。全身循環血中薬物濃度が臨床上の効果、作用の代替指標と考えているわけではない。Fig. 30 に試験法の位置づけを要約した。参考に EMA および FDA の同様の関係図¹⁷⁾を添えた。我が国の考え方は FDA に類似している。

iii) 水性点眼剤

2016 年「水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）が発出された。点眼剤の生物学的同等性評価のための試験では、標準製剤と試験製剤につき、ヒトを対象とした適切な被験者集団における薬理効果または臨床効



G.Hochhaus et al., The AAPS Journal 17, 769-775 (2015)

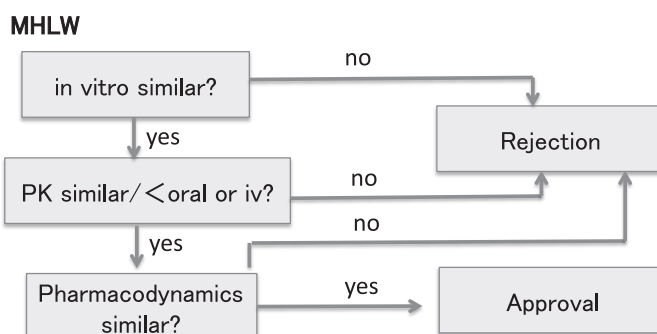


Fig. 30 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価のために行われる試験間の位置づけ

果を指標とした試験を実施する。なお、試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して、標準製剤と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には、生物学的同等性試験は原則として不要であるとした。

iv) 点眼剤

2018年「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）が発出された。点眼剤の後発医薬品の開発に当たり、先発医薬品との間の生物学的同等性の評価を行う際に必要な試験等の実施方法の考え方を整理している。各製剤の処方、剤形及び製剤特性として物理化学的特性、薬理学的特性、角膜・結膜等の組織透過性を考慮し、治療学的な同等性を保証するための基本的評価方法を示している。

原則として、適切な被験者集団を対象とした臨床試験を実施し、臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する。薬物に応じて臨床効果に関連する適切な評価項目を選択する。統計学的に同等性を評価

し得る症例数を設定し、試験を行う。評価項目ごと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。

適切な被験者集団を対象とした臨床試験によって、臨床効果を指標とした生物学的同等性の評価を行うことが困難な場合、臨床試験において、標準製剤と試験製剤の臨床効果の類似性を確認するとともに、以下の方法AまたはBにより生物学的同等性を評価する。ただし、方法Bは方法Aにて同等性の評価が困難な場合に選択する。判定基準については、有効成分及び評価項目ごとに適切な許容域を設定する。

方法A：製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系を用いて、標準製剤と試験製剤の薬理効果等を指標に同等性を評価する。

方法B：標準製剤と試験製剤の物理化学的性質の近似性を評価する。

製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系とは、試験製剤の有効成分濃度を中心に適切な公比での用量反応性を検出できる系である。また、時間依存性（点眼のタイミング）、用量依存性の条件検討を実施し、その評価系の妥当性を

示すことが必要である。

原則、被験者集団を対象とする臨床試験により得られたデータにより同等性を評価するとしたが、点眼剤であることから、臨床効果を指標とした生物学的同等性の評価を行うことが困難な場合がある。その場合の対応方法として、製剤特性間の差の検出力が高い非臨床薬効薬理評価系によるデータ、あるいは物理化学的性質のデータにより評価するという代替法も提示している。その場合、製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系とは、試験製剤の有効成分濃度を中心に適切な公比での用量反応性を検出できる系であるとしている。

k) 生物学的同等性試験におけるヒト試験の免除 (biowaiver)

生物学的同等性の評価は、原則、ヒト試験によって行う。敢えてヒト試験を行い同等性を確認することは必要ない製剤はありうる。ガイドラインが作られたときから同等性試験が免除されるとしてきた製剤は、使用時に水溶液である静脈内注射用製剤である。現在、更に、その適用を拡大する検討が行われている。水性点眼剤は血管外適用で、しかも局所作用を期待する製剤であるが、試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して、標準製剤と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には、生物学的同等性試験は原則として不要であるとされた。

経口固形製剤における製剤処方の一部を変更した製剤、標準製剤と含量が異なる製剤の同等性評価においても、既に上述したが、標準製剤と比較し製剤処方の変更幅がわずかな場合には、敢えてヒト試験での同等性試験を行わなくてもよいとしてきた。

以上、生物学的同等性評価に関連したガイドライン内容を設定した考え方を中心に述べてきた。各ガイドラインは以下の URL において見ることができる。 <http://www.nih.go.jp/drug/guide.html>

次に、関連した問題点、課題に関して述べる。

4. 生物学的同等性試験データの読み方

- a) 血中濃度値あるいは評価パラメータの平均値間の比較
先発医薬品とジェネリック医薬品間の生物学的同

等性を評価する手段として、製剤間の差の検出力を上げて被験者数を少なくするために、一般的には、健康成人被験者に標準製剤と試験製剤を投与するという交差試験を採用している。先に述べたように、クリアランスの個体間変動を相殺することが主要な目的である。比較的少数の被験者を対象とした交差試験によって得られたパラメータ値であるので、比較は対にして取り扱うことが必要である。しかし、両製剤それぞれが示した平均値が並列的に記載されていることから、数値の取り扱いにおいて、一部、誤解されていると思われる報告が見受けられた。

各医薬品の添付文書に記載されている該当製剤が示した平均値を横並びにして比較することが行われた。5 倍以上も数値が異なる製剤も存在するとの指摘からジェネリック医薬品への不信感が強調されたケースである (Fig. 31)¹⁸⁾。しかし、同時に測定されている先発製剤との比較値では、当然であるが、ほぼ 1.0 近くの値であった。血中濃度が示す値 (AUC) は、バイオアベイラビリティに比例し、クリアランスに反比例する。以下の式で表現できる。

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

D；投与量，F；血管外投与時のバイオアベイラビリティの比率

CL_{tot}；全身クリアランス，AUC；血管外投与時の AUC

クリアランスの値を同一の条件に揃えることで現れる血中濃度の違いをバイオアベイラビリティの違いによると推定する。即ち、生物学的同等性試験では、両製剤の血中濃度を比較できる条件として、両製剤が投与されたときにはクリアランスが同一である条件とするよう配慮を行っている。せっかくの配慮を無駄にする比較が行われていたことになる。逆に、それらのバイオアベイラビリティは同等であると評価できた製剤であるので、各メーカーの血中濃度が 5 倍にも大きく異なったのは、各試験における被験者の平均クリアランスが異なっているためであると推定できる。上記のような切り取りを行い、血中濃度を比較すると、各試験における被験者の平均クリアランスの比較となっている。

各医薬品の添付文書に記載されている標準製剤とジェネリック医薬品製剤の平均血中濃度推移を比較し、C_{max} 値が低いあるいは高い、また、ある時点での血中濃度値が高い低いによって先発製剤との比較からジェネリック医薬品の品質を議論することも

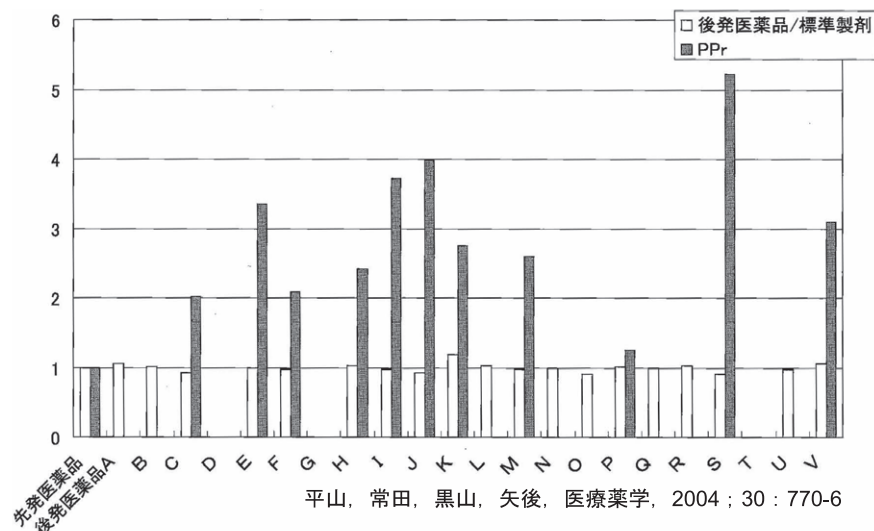


Fig. 31 プラバスタチン製剤の後発医薬品と標準医薬品の AUC の平均値の比
および添付文書記載 AUC 値の比 (PPr)

行われていた。生物学的同等性としての許容範囲という視点ではなく、一部では、わずかでも平均値に差があることが、先発製剤との差の証拠であると指摘している。平均値としてまとめていることが誤解の原因かも知れない。Fig. 16 に示したように、「ジェネリック研究」において掲載されている生物学的同等性試験のデータでは、個別の被験者が示す血中濃度推移も掲載している。先発医薬品もジェネリック医薬品も共に血中濃度推移に同程度の変動があることが可視できるため、上記のような平均値のわずかな差という視点が消えることを期待する。

また、各医薬品の添付文書に記載されている標準製剤とジェネリック医薬品製剤の比較データでは、平均値と標準偏差が数値として記載されているが、医薬品によっては、「評価パラメータ値の平均値の比の 90% 信頼区間が 0.80~1.25 の範囲に入っていた」、場合によっては「同等であった」との記載のみがされており、90% 信頼区間の値が具体的に記載されていないケースが多い。この点も、具体的なイメージを把握できる情報を欠き、誤解を生む原因の 1 つとなっていると考えられる。

b) 臨床で収集された有効性の比較検討

ジェネリックメーカが、製造承認を目的として臨床の有効性、安全性の指標を対象に生物学的同等性試験を行う場合には、先発製剤とジェネリック製剤の示す臨床の有効性、安全性の指標を収集し統計上の比較を行っているが、現時点で検索した範囲

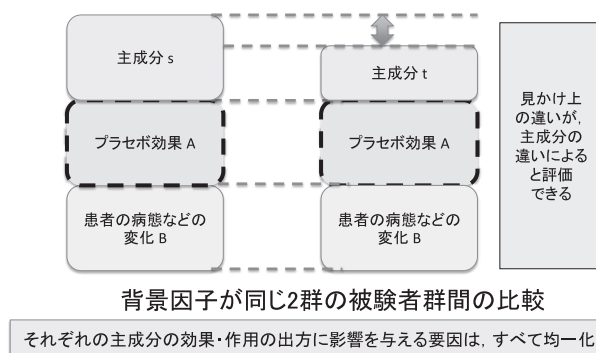


Fig. 32 有効性、安全性の指標の変化の比較から、主成分の効果、作用の推定

では、並行 2 群間比較試験が行われている例は極めて少ない。臨床でのカルテ調査をもとにした後追い試験結果が多い状態にある。

Fig. 32 に臨床効果の指標を対象とした試験によるデータの構造を示した。血中薬物濃度を指標にした製剤間の比較 (Fig. 14) において問題提起を行ったが、臨床効果を評価指標とした場合も同じように、標準製剤が投与された場合の評価パラメータ値と試験製剤が投与された場合の評価パラメータ値を比較し、同等であるかを評価するが、両製剤間の評価パラメータの測定値の差は、製剤特性の差となるであろうか。

測定値に含まれる変動を生み出している因子を考える。健康被験者を対象とした短期の試験では、血中薬物濃度の比較と同様に交差試験も実施可能である。しかし、患者を対象とした試験では、交差試験を組むことはできない場合が多い。同一の製剤を異

なる被験者に投与した場合、生体が薬物を消失させる能力（クリアランス）が被験者間で異なることは既に述べた。また、更に、血中濃度が同程度であっても、効果発現にも個体間変動が存在するため、評価パラメータの測定値は異なった値となる。また、同一の被験者に繰り返し投与した場合でも、クリアランスの個体内変動のため血中濃度は同じ値が示されず、ばらつきを示し、更に、効果発現にも個体内変動が存在する。効果の発現を引き起こす生体内反応が個体内でも変動を示すからである。また、患者を対象とする場合には、病態の進行なども理由となる。また、投与した製剤中の薬物の含量は一定でなく変動していること、投与条件、効果を測定する機器、場合によっては患者の訴えを効果の指標としている場合など、観察する医師においても変動は避けられない。効果、副作用にはプラセボ効果が存在することが示されている。患者の反応と共に観測者（医師）の観測結果にもプラセボ効果は生じる。そのため、薬物の効果、安全性の比較試験ではプラセボ効果を除去するために二重盲験（被験者、観察者の両者にも投与されている製剤が何かは知らせない）のレイアウトで試験を行う。

投与した際に得られた効果の強度や頻度の差異は製剤が異なるためという結論を得るには、製剤要因以外に考えられるこれら多くの変動要因を可能な限り一定に保った条件で比較することが必要となる。そのために、可能なら交差試験、不可能な場合には、被験者の背景を揃えた2群の比較試験を行うことが必要である。同一時期には試験製剤と標準製剤が投与されるように配置し、投与条件、試験条件も一定になるように注意を払い、変動の影響因子がランダムに配置されるように注意を払うことが求められる。並行2群間比較では、個体間変動を比較する手法では相殺できないため、残差変動は大きくなり、検出力を確保するためには必然的に被験者数は多くなる。

先発医薬品とジェネリック医薬品の比較研究において、患者を対象に、先発医薬品からジェネリック医薬品への切り替えの前後における効果指標の比較を行っている一種の後ろ向き（レトロスペクティブ）研究が多く見られる。この場合、同一の被験者（患者）を対象にしているが、先発医薬品が投与されていた時期とジェネリック医薬品が投与された時期に差が存在し、医薬品製剤という因子以外は一

定に維持されている保証、条件がないことが最大の欠点である。病態の変動、医療環境、医療処置の変化、患者の生活など、更には当然、二重盲験下でのデータではない。このような種々の問題を含んだ状態での比較を行うことになるので、評価は非常に難しくなる。

臨床上の有効性を表現する指標による同等性評価を行っている論文の統計手法を検証した（Fig. 33, 34）¹⁹⁾。全て仮説検定法が用いられていたが、必要被験者数は検討されていなかった。4研究において検討対象の指標に有意な差が認められていた。プロピオン酸フルチカゾンを対象とした試験では、最少検出差、検出力をもとに必要試験者数を算出し試験プロトコルに組み込んでいたが、その他の研究では最少検出差、検出力、必要被験者数の算出がなされていなかった。これらの研究に対し、 $\delta = 0.2$ 、 $\alpha = 0.05$ 、標準偏差値、試験で行われていた被験者数にもとづく検出力を算出し、更に、 $1 - \beta = 0.8$ を確保するための必要被験者数を見積もった。有意な差が検出されていなかった4研究はすべて検出力が低く、必要被験者数が少ない状態で行われた試験結果であった。そのため、有意差なしの結果が示されたと推定され、この結果から「同等」とは主張できない結果であると判断できる。

一方、4研究で有意差が検出されていた。それらの試験に対し、 $\delta = 0.2$ 、 $\alpha = 0.05$ 、試験で行われていた被験者数にもとづく検出力を算出し、 $1 - \beta = 0.8$ を確保するための必要被験者数を見積もった。その結果では、4研究共に検出力は0.8より低く、必要被験者数も実際に行われた被験者数に比べ大きいと見積もられた。検出力が低いにもかかわらず有意差が認められたという矛盾した結果となっている。これらは共通して、評価項目が全て、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えたのちの評価指標事項の変化比率を対象にしていた。

対数正規分布の母集団を仮定し、乱数によりランダムに発生させたデータ1,000試験分のそれぞれの指標の同一集団からサンプリングした2群に関し、測定値を用いた並行群比較、同一被験者内比較、測定値の比率を用いた同一被験者内比較を行った（Fig. 35）²⁰⁾。乱数によりランダムに発生させたデータ1,000試験分のそれぞれの指標の平均値の分布を把握した。比率を対数値に変換した平均値の分布も検討した。差の分布は最頻値を中心に左右対称

治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
グリチルリチン	先発品を6ヶ月以上服用しているC型慢性肝炎患者	静脈内投与	並行群間比較；但し変更群内でALTを変更前、3ヵ月後で比較、変動率のみ群間比較	設定せず	先発継続群：36 変更群：48	設定せず	ALT
ブラバスタチン	先発品を3ヶ月以上服用している高脂血症患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前と13ヶ月後の血清脂質値、変化率で比較	設定せず	30	設定せず	TC, TG
ブラバスタチン	先発品を3ヶ月以上服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前3-4ヶ月後の血清脂質値、変化率で比較	設定せず	23	設定せず	TC, LDL-C, TG
ブラバスタチン	先発品を12週間継続服用している2型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前と12週間後の血清脂質値比較	設定せず	27	設定せず	なし
ブラバスタチン	先発品を4週間継続服用している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前と4週間後の血清脂質値比較	設定せず	14	設定せず	なし
ボグリボース	先発品を8週間以上服用している2型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前、8週間後の血糖値、グリコアルブミン、HbA1c	設定せず	55	検出力80%で50例に設定	なし
プロピオン酸フルチカゾン	スギ花粉症患者	鼻腔内噴霧	並行群間比較；投与から2週間の平均鼻状態合計スコアを群間比較	設定せず	先発群：58, GE群：61	設定せず	なし
メトトレキサート	先発品を1年以上服用しているリウマチ患者	経口	同一被験者内比較；GE切り替え前、1, 3, 6ヶ月後の臨床検査値	設定せず	102	設定せず	CRP*, ESR**

*C 反応性タンパク, ** 赤血球沈降速度

Fig. 33 1983-2006 年, 我が国で行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の効果を指標とした比較研究 (1)

治療薬	評価項目	報告症例数	投与前の 平均値	投与後の 平均値	標準偏 差	平均値の 20%の差	検出力	必要 症例数
グリチルリチン	ALT (IU/L)	先発品継続：36	61.1	59.9	25	12.2	0.533	67
		GE へ切り替え：48	64.7	109.9	25	12.9	0.706	60
ブラバスタチン	TG (mg/dL)	30	137	158	78	27.4	0.267	128
ブラバスタチン	TG (mg/dL)	23	129	151	51.7	25.8	0.380	64
ブラバスタチン	TG (mg/dL)	27	139	153	77.9	27.8	0.250	124
ブラバスタチン	TG (mg/dL)	14	150	168	109	30.0	0.105	206
ボグリボース	食後2時間 血糖値	55	224.6	224.6	48.1	44.9	0.998	19
プロピオン酸フルチカゾン	鼻症状合 計スコア	先発群：58	7.3	3.4	1.5	1.46	0.999	18
		GE 群：61	6.9	3.3	1.5	1.38	0.999	20
メトトレキサート	CRP (mg/dL)	102	0.5	0.8	記載 無し	0.1	算出 できず	算出 できず

Fig. 34 1983-2006 年, 我が国で行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の効果を指標とした比較研究 (2)

のベル型を示したが、比率は最頻値が1付近で、比が大きくな値に裾を引いた分布曲線となった。このような歪んだ分布に対し検定を行っていたため、有意差が高頻度に検出されたと推定された。この比率の対数値の分布は最頻値を中心に左右対称のベル型を示した。比率は対数値に変換することによって、妥当な検定を行えるものと推定された。

先発医薬品とジェネリック医薬品の比較において、

並行群の比較、切り替え前後の比較などがあるが、差の平均値に対する検定によって有意差が検出されなかったことから「同等」と結論づけている論文については、試験の検出力を検討しなければ、同等との結論は得られない。一方、指標値の比率の平均値に対して検定を行い、有意差ありとの結論からジェネリック医薬品の問題点を指摘している論文については、比較に用いたデータ構造が問題であり、対数

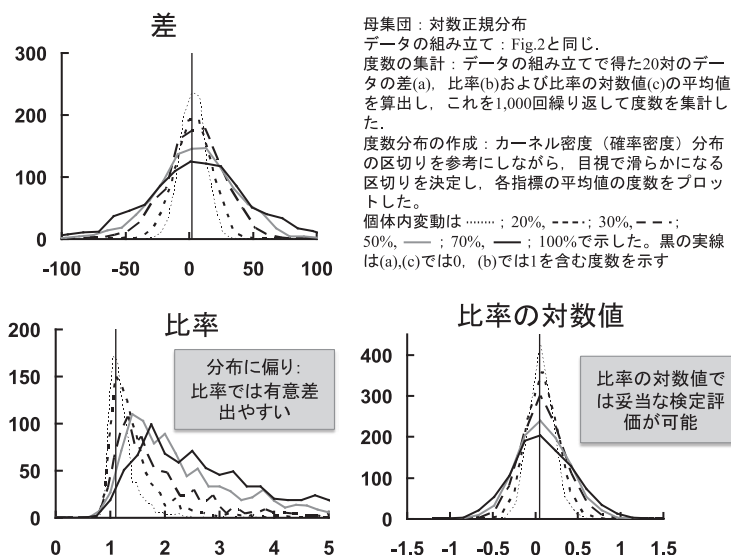


Fig. 35 観測値の差 (a), 比率 (b) および比率の対数値 (c) における平均値の度数分布

変換して検定を行うことが必要であるケースが多いと推定される。その検証がない論文については、「非同等」と結論づけられる条件にはないと考えられる。

5. 生物学的同等性試験に関連したトピックス

a) 内用固形製剤の品質の再評価

1998年「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」(医薬発第634号)が発出された。目的は、「内用固形製剤の溶出性に係る品質が適当であることを確認するとともに、適当な溶出試験を設定することにより内用固形製剤の品質を一定の水準に確保すること」とされた。

1995年4月以前に承認された経口固形医薬品については、品質維持(生産管理)のために重要である溶出試験が設定されていなかった。そのために、溶出試験が設定されていない経口固形医薬品の品質が承認時と比べ変化している可能性も否定できなかった。そこで、品質の再評価では、承認時の製剤(即ち生物学的同等性がとられている医薬品製剤)を対象とした溶出速度の比較を行い、変化している場合は改善を求めることとした。

しかし、承認取得時には品質管理のための溶出試験法が求められておらず、試験を行っていないケースも多い。その場合には、再評価において、先発医薬品(生物学的同等性試験での標準製剤)の溶出速度を対照として、各ジェネリックメーカーの製剤の溶出速度を測定し、その結果が類似とする範囲ならば、そのデータをもとに再評価されたとした。ただし、溶出速度はバイオアベイラビリティに関連して

いることを仮定し、溶出速度が類似しているということで「同等」であると評価している訳ではない。上述した“製剤処方の一部変更のガイドライン”の考え方を準用し、パドル法の溶出試験装置で50 rpmでの攪拌強度のもと複数の液性で溶出速度を測定することを、溶出速度を指標にして製剤特性が極めて類似した状態にあるかを判断する方法として用いた。

このような方法での再評価を行おうとしたが、当然、各メーカーが製造承認を取得した時点では、独自のスタンスによって製剤設計がなされ、生物学的同等性が確認されていることは、当然ありうる。そのため、再評価に用いた試験法で評価する溶出性では類似している挙動を示さない製剤は存在する。その場合には、改めて生物学的同等性試験を行い同等が維持されていることを示す、あるいは“製剤処方の一部変更のガイドライン”に従って製剤処方の一部変更を行うが、ヒト試験による検証を必要としない程度の変更で溶出性が類似した製剤が開発された場合には、その製剤の承認申請を行うことを可能とした。同時に、製品管理のための溶出試験を「公的溶出試験」として提示し、再評価を受けた医薬品製剤の溶出試験とした。なお、既に溶出試験を確立しているメーカーの製剤に対しては、「独自溶出試験」を認めた。品質再評価の実施に伴い、製剤の溶出性等に係る品質情報を提供するため、その結果等は「オレンジブック」にとりまとめられ、公表された。

b) ジェネリック医薬品品質情報検討会

2008 年、「ジェネリック医薬品品質情報検討会」が国立医薬品食品衛生研究所に設置された。「厚生労働省の委託を受けて、ジェネリック医薬品の品質に関する意見・質問・情報等について、学術的観点からの検討を、有識者の協力を得て行うこと」とし、「具体的には、ジェネリック医薬品の品質にかかる懸念に関して、学術的な課題となるものを選定し、必要に応じて当該品目に関する試験検査を実施し、その品質の確認を行うこと」と、検討会の目的が述べられている。

文献等で用いられた試験方法等に問題があって、当該文献等の内容のみでは後発医薬品の品質について判断できないもの、また、医薬品医療機器総合機構への相談品目を契機としたものについて、念のため試験方法の検討も含め、ワーキンググループ(WG)で検討することとした。

行う試験の1つに溶出試験がある。オレンジブックに記載されている溶出プロフィールを参考に、実際に医療に用いられている先発医薬品とジェネリック医薬品が示す溶出プロフィールの類似性を検討している。この溶出試験も、先発医薬品とジェネリック医薬品間の生物学的同等性を評価している訳ではなく、品質の再評価時点と比べ、製剤特性が変化していないかの確認を行うことを目的としている。評価基準を外れた医薬品のメーカーに対しては、製剤の製造行程などにおいて変動を引き起こす要因の検討を依頼し、安定的に同等の品質が製造されることを求め、改良後も更に、改善されているかの確認も時間をかけて求めている。検討会の議事概要および資料は公開されている²¹⁾。

先発医薬品とジェネリック医薬品の有効性の比較

ジェネリック医薬品品質情報検討会では、おおよそ6カ月の間に我が国において公表されたジェネリック医薬品の有効性、安全性、および品質に関する論文・学会発表を収集し、特にGEに対して問題指摘を行っている論文・発表の内容について検討を行っている。検討の遡上に上った課題をいくつか紹介する。

抗がん薬注射剤の血中薬物濃度の比較

抗がん薬注射剤等の採用に当たり、ジェネリック医薬品の同等性を示すために、ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介された。本件については、注射

剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は、投与後ただちに血中に入ることによって製剤間の差が生じるとは考えられず、現行ガイドラインの取扱い(同等性試験不要)が科学的には適当と考えられることが確認され(第3回)、同時期に日本ジェネリック医薬品学会(当時)でも同趣旨の声明を出している(Fig. 36)。

球形吸着炭製剤の品質

球形吸着炭製剤の後発品(メルクメジン、キューカル)の品質に関しては、2008年7月の第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、*in vitro* 吸着性に先発製剤と差があるとの論文報告を受け、WGが設置された。WGにおいて、球形吸着炭の物理化学的特性を吸着等温線を描いて詳細に検討する必要があるとされ、国立医薬品食品衛生研究所において数種の化合物を取り上げて試験を開始した。第4回検討会に検討結果が報告された。それによると「JIS活性炭試験の結果から、クレメジンとメルクメジン、キューカルの物理化学的性質についてそれぞれの構造に差があることが示唆されたが、これは製剤の表面及び内部構造の違い等の結果を裏付ける結果となった。メルクメジンは製剤上の工夫等によりインドキシル硫酸の吸着性を改善することは、その信頼性の向上にとって意味があると考ええる。キューカルについては、最も腎毒性物質として疑われているインドキシル硫酸の吸着がクレメジンと概ね同等と考えられることから、製剤上の工夫等特段の対応を行う状況にはないと考ええるものの、クレメジンと比して吸着力の低い物質もあると思われるため、臨床的な使用成績

○ 抗がん薬注射剤等の採用に当たり、ジェネリック医薬品の同等性を示すために、ヒトあるいは動物における血中濃度の測定が医療機関から要求されることがあること等が紹介された。本件については、注射剤が均一な溶液状態である静脈内投与の製剤は、投与後ただちに血中に入ることによって製剤間の差が生じるとは考えられず、現行ガイドラインの取扱い(同等性試験不要)が科学的には適当と考えられることが確認された。

2009.7.2 第3回ジェネリック医薬品品質情報検討会

以上、注射剤の血中濃度比較データ、*in vitro*薬効薬理比較データを公表しているメーカーは早急に公表を差し控えることをお勧めいたします。また、同時に、医師、薬剤師においては、このような要求が合理性を欠くものであり、安価なジェネリック医薬品の価格高騰を招く誘因になりかねないことを強く認識し、科学に基づいた医療行為を患者のために実践されることを強く要望するものです。

2010.6.12 日本ジェネリック医薬品学会

Fig. 36 抗がん薬注射剤のヒトあるいは動物における血中濃度測定に関する意見

調査を行うことにより、その臨床効果を確認するよう提案する。今回このような問題が生じた背景には、球形吸着炭が消化管から吸収され、全身循環血中に至ることなく薬効を示すため、1.有効成分の血中濃度を測定しないものであること、2.薬理効果の判定に際し、尿毒症毒素としてどの成分を指標物質に選択すべきかが統一的に示されていなかったこと、3.臨床効果としての主要評価項目に何を設定すべきか統一した見解がなかったこと、4.吸着性を評価する物理化学的試験方法について特に定められておらず、先発医薬品の試験内容も現状から見ると不十分な点があったこと等の特殊な事情によるものと考えている。今後、本剤のような特殊な製剤が新たに出てくる状況にあるため、それらの品質を担保するための方法について引き続き検討することが重要であると考え。」とされた。

イトラコナゾール

イトラコナゾールの品質に関しても、種々の文献報告があることから、2008年7月の第1回ジェネリック医薬品品質情報検討会において、WGが設置され検討が行われた。第4回検討会に報告がなされた。それによると、イトラコナゾール製剤の特殊性も鑑み、生物学的同等性試験を同一プロトコールにより確認することが信頼性の確保の観点から必要であるとして、同試験の実施に関する基本的計画の設定等の対応方針が決められた。先発医薬品の溶出性に大きな変化があるとするデータが認められることから、まず、先発医薬品のロット間での生物学的同等性試験をヒトを対象に行い、その結果を受けて、次に、GEと先発間のヒトを対象とした生物学的同等性試験を行うとの計画を決定した。

先発医薬品で、溶出プロファイルが公的溶出試験成績よりも早い製剤と溶出プロファイルが公的溶出試験成績とほぼ同じ製剤（両製剤とも規格には合格している）を健康被験者30名に食後投与するこ

とによる生物学的同等性試験を行った。その結果、Fig. 37に示すように、AUCの比の平均値で約1.6倍の違いが認められ、同等であるとの結果は示されなかった。しかし、品質試験として実施されている溶出試験には両製剤とも合格していることから、先発メーカーにはロット間の同等性のばらつきを是正する検討を行うよう求めるとともに、規格試験法としての溶出試験法の改善も求めた。また、GEが標準製剤として用いていた先発製剤のバイオアベイラビリティが変動していたことが判明したため、次のステップとして計画されていたGEと先発間の生物学的同等性試験の実施は取りやめとなった（第5回検討会報告）。

リトドリン塩酸塩注射液

副作用の発現が先発よりGEで多いとの臨床報告があり、以下、検討が継続的に行われてきた。

第2回報告：原薬の純度試験に従い試験を実施し、2製品（リンドルフ注、ウテロトップ注）において、原薬の規格を超える量の不純物ピークが認められた。メーカーにより、この物質が製造工程中における加熱滅菌によって生じる亜硫酸イオンの付加体であることが確認され、改善を行うこととなった。

第10回報告：これまで課題として指摘された製剤の改善状況について説明され、リトドリン塩酸塩注射液については、各メーカーより以下の回答があった。リンドルフ注（マルコ製薬（株）→日医工（株））：製造工程の変更ではなく、原料追加（変更）を行う。ウテロトップ注（川崎三鷹製薬（株）→共立製薬（株））：製造過程では「加熱滅菌」ではなく「無菌ろ過」を採用して製造。

第11回報告：第2回検討会において不純物についての課題が報告された2製剤について、改善状況を確認する目的で純度試験を実施した。市場流通品を試料とした試験において、第2回検討会で指

PK パラメータ	例数	試験製剤 (093AID)	標準製剤 (073AHG)	対数変換後の 平均値の差	対数変換後の平均値の 差の90%信頼区間
C _{max} (ng/mL)	28	64.2 (23.4)	41.5 (23.6)	log(1.764)	log(1.415)~log(2.198)
AUC ₄₈ (ng・h/mL)	28	453 (161)	318 (166)	log(1.592)	log(1.317)~log(1.926)

平均値 (SD)

イトリゾールカプセル50ロット間生物学的同等性試験 結果報告書、第5回ジェネリック医薬品品質情報検討会(2010)

Fig. 37 血漿中イトラコナゾールの薬物動態パラメータと対数変換後の平均値の差及びその90%信頼区間

摘された不純物の大幅な減少を確認するとともに、その他の不純物についても原薬規格内であることが示された。これらの取り組みによって、先発医薬品と問題となっている2ジェネリック医薬品の不純物の組成と量はほぼ同等のレベルになっていることが確認できたが、それでもなお、副作用の発現がGEにおいて多く認められるとの報告があった。

第13回報告：副作用発現の背景因子が種々検討されたが、明確にされなかった。2003年からの後ろ向き（レトロスペクティブ）研究であるが、患者の治療背景も異なってきた等、副作用の原因究明の困難さが感じられる状況となっている。総括では、「AST／ALT上昇は、不純物含量の少ない品質改善後の製品において高い頻度で発生が認められたが、品質との関連性は認められず、発生原因は不明であった。CK上昇は、リトドリン塩酸塩の高投与量例に多いことと、硫酸マグネシウム併用が多いことが原因と考えられる。」と記載されている。

c) 医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2016年度より後発医薬品の品質確保対策、情報提供の一環として、有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめたデータシート（医療用医薬品最新品質情報集；ブルーブック）の作成・公表を2020年度までに集中的に行うこととした。ブルーブックでは、有効成分毎に、品目名、効能・効果、用法・用量、薬効分類、規格単位、添加物、解離定数、溶解度、安定性、生物学的同等性試験結果、溶出試験結果、後発医薬品品質確保対策事業検査結果、分析法などの情報が掲載されている。生物学的同等性試験結果は添付文書に記載されている図あるいは文章を転載している。同一薬物を含有している製剤情報がまとめて記載されていることから、先発・GE間の上記情報に基づく比較を容易に行うことができる。

しかし、添付文書記載における不備がそのまま踏襲されている。例えば、先発医薬品名とその企業名が記載されているが、生物学的同等性試験結果では“標準製剤（剤形、含量）”と記載されている。そのため、標準医薬品が複数の企業から出されている場合の対照医薬品が特定できない。また、先発医薬品に剤形追加、処方の一部変更が行われていても、GEが生物学的同等性を試験する際に用いられた対照製剤が特定できない。また、液剤、散剤、細粒剤

などの剤形においては、製剤名は薬物の濃度表示となっているため、生物学的同等性試験において投与された薬物量が記載されていない例が多い。一方、ブルーブックでは共同開発を行ったメーカー名が記載されている。この場合、具体的に共同開発のメーカー名あるいは製剤名は記載されていないが、血中濃度時間曲線のプロファイルの類似性から推定は可能であり、有益な情報となると考えられる²²⁾。

6. おわりに

GEに限定すれば1971年から行政科学の課題にあげられ、現在に至っている。GEの臨床上の有効性、安全性が先発と「同等」であることを確認し、保証するための試験である生物学的同等性試験に絞って、確立するための検討、それに基づいてガイドラインに盛り込まれた内容の背景や考え方を中心に述べた。現行のガイドラインでは、ヒト試験によって「同等性」を評価することが基本とされているが、一方、ヒト試験に替わる動物モデル、*in vitro*試験（溶出試験、放出試験、透過試験など）の利用は、重要な検討事項となってきた。現行ガイドラインでは、経口固形製剤あるいは局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）における製剤処方を一部変更した製剤の変更前製剤との同等性評価において、ヒト試験による同等性評価は行わなくてよいほど処方変更幅が小さい場合に、*in vitro*試験の利用法の検討が継続的に行われてきている。今後も、信頼性の高い医薬品を患者に届けるため、一方、同時に科学的、合理的な医薬品開発のため、ガイドラインを精査していくことが求められている。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- 1) ファイザー株式会社。添付文書、ジスロマック錠 250 mg, 2018年10月改訂（第24版）。
- 2) 高田製薬株式会社。添付文書、アジスロマイシン錠 250 mg「タカタ」、2018年5月改訂（第9版）。
- 3) ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」。ジェネリック研究, 2010; 4: 78.
- 4) 沢井製薬株式会社。フルチカゾン点鼻液 50 µg「サワイ」28噴霧用, 生物学的同等性試験に関する資料。 https://med.sawai.co.jp/file/pr15_1116.pdf (参照 2018-12-01)

- 5) ジェネリック研究編集委員会. 統計解析などに関する推奨事項. <http://www.ge-academy.org/img/toukeikaiseki.pdf> (参照 2018-12-01)
- 6) プランルカストカプセル 112.5 mg 「日医工」. ジェネリック研究, 2009 ; 3 : 103.
- 7) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. The bioavailability of diazepam from uncoated tablets in humans Part I: correlation with the dissolution rates of the tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, 1982; 20: 159-65.
- 8) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. The bioavailability of diazepam from uncoated tablets Part II: effect of gastric fluid acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, 1982; 20: 166-70.
- 9) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in healthy volunteers. *Int J Pharm.*, 1986; 29, 113-20.
- 10) Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al. Bioavailability of indomethacin capsules in humans (I): bioavailability and effects of gastric acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, 1985; 23: 469-74.
- 11) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I. effect of gastric acidity and correlation with *in vitro* dissolution rate. *Int J Pharm.*, 1985; 23: 277-88.
- 12) 青柳伸男. 医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性試験 第2版. 緒方宏泰, 鮫島政義編. 東京: 薬業時報社; 1992. p.112.
- 13) Kaniwa N, Ogata H, Aoyagi N, et al. Power of test in bioequivalence analysis. the comparison of tests in beagle dogs and humans. *YAKUGAKU ZASSHI* (in Japanese), 1984; 104: 175-83.
- 14) Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al. Bioavailability of griseofulvin from tablets in humans and the correlation with its dissolution rate. *J Pharm Sci.*, 1982; 71: 1165-9.
- 15) ニプロ株式会社. 医薬品インタビューフォーム, ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3% 「ニプロ」, ヘパリン類似物質ローション 0.3% 「ニプロ」, 2017 年 9 月改訂 (第 5 版).
- 16) 局所皮膚適用製剤 (半固形製剤及び貼付剤) の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン Q&A.
- 17) Hochhaus G, Horhota S, Hendeles L, et al. Pharmacokinetics of orally inhaled drug products. *The AAPS Journal*, 2015; 17: 769-75.
- 18) 平山武司, 常田愛子, 黒山政一ほか. HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin sodium 後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方に関する研究. *医療薬学*, 2004 ; 30 : 770-6.
- 19) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰. 我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究 I : 試験デザインの評価. *ジェネリック研究*, 2009 ; 3 : 18-26.
- 20) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰. 我が国に於いて行われた臨床試験によるジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床的同等性評価のレビュー研究 II : 比率を対象にした検定の問題点の検討. *ジェネリック研究*, 2013 ; 7 : 31-9.
- 21) ジェネリック医薬品品質情報検討会に関する情報. <http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> (参照 2018-12-01)
- 22) 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧. <http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html> (参照 2018-12-01)