

〔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

キーワード：生物学的同等性試験，BE 試験ガイドライン，日本人または外国人を対象とした BE 試験，BE 試験の食事条件，各々の試験の明確化

本講演では，最近後発医薬品の生物学的同等性（以下，「BE」）試験に関するガイドラインの改正が行われていることから，その内容について，詳細に説明したいと思います。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号別紙 1）¹⁾ は前回の改定から 7 年が経過し，この間における状況の変化，科学の進歩等に対応するため，現行のガイドラインの改定が必要と判断され，改定案が公表されました。現在，寄せられたパブリックコメントなどをもとに，最終案が検討されています。本講演においては，改定案の中の主な 3 項目について，提案された背景，考え方を中心に紹介したいと思います。1 点目は外国で実施された BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化の課題，2 点目は試験条件での投与条件として「空腹時投与か食後投与か」の課題，3 点目は「試験プロトコル」について，現行のガイドラインとなった経緯，現行の課題点，その課題からどのようにガイドラインを改正する必要がでてきたのかです。

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

外国で実施された BE 試験データの受入れに関しては，外国で実施された試験データの取扱いという課題と，BE 評価における人種差の有無に関する課題があります。

現行のガイドラインでは，外国で実施された試験データのバリデーションが行える条件にないことから，原則海外で実施された臨床試験データの受入れは行っておらず，基本的には本邦において実施した試験を添付資料とすることが望ましいとされていました。しかしながら，近年海外で実施された臨床試験のバリデーションが行える体制が出来上がり，外国で実施された BE 試験データを受け入れることができる状態となりました。

一方で，外国で実施された試験データの受入れにあたり，BE 評価に人種差があるのか，が課題として残ります。この点については，本来 BE 試験が標準製剤と試験製剤間のバイオアベイラビリティ（以下，「BA」）の相对比较であることを踏まえると，

薬物動態や臨床効果発現の民族間での絶対的な差異を評価の対象にしないため，外国人を対象に実施された BE 試験は受け入れ可能と考えられます。ただし，製剤間の BA の相対関係に影響を与える因子に民族間で相違がある可能性は，現在は未知であっても，否定はできません。そこで，経口固形製剤を対象とする場合には，標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」がある場合や，製剤特性により胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が BE の評価に影響すると考えられる場合には，外国人で BE が評価されても，日本人では評価結果が異なる可能性を有した製剤と考え，日本人を対象とした BE 試験の実施が必要としました。

また，本邦における承認であることを踏まえると，本邦で承認され流通している製剤との製剤間差を比較したデータが必要となることから，海外 BE 試験データの受入れに伴い，標準製剤として本邦で承認され流通している製剤を用いる必要があることを明確にする必要性が生じました。

したがって，海外で実施された臨床試験のバリデーションが行える体制が出来上がったことを背景に，Fig. 1 で示すように海外で外国人を対象に実施された BE 試験を受け入れることが可能となり，一方で条件によっては日本人を対象とした BE 試験を実施する必要があること，標準製剤として本邦で流通している製剤を用いること等をガイドライン改正では明確化しました。

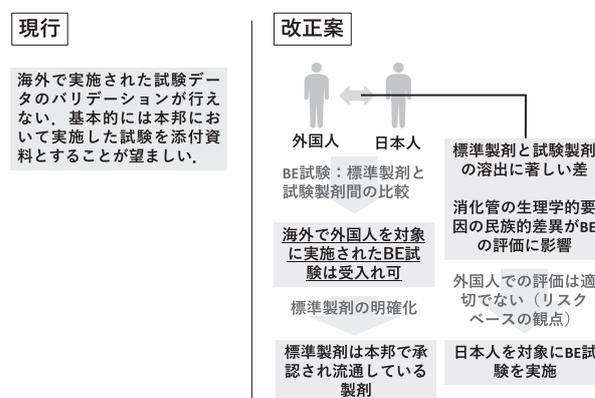


Fig. 1 外国 BE 試験データの受入れと標準製剤の明確化

2. 空腹時投与か食後投与か(経口製剤の試験条件(食後条件のBE試験の追加))

現行のガイドラインでは、即放性製剤、徐放性製剤及び腸溶性製剤の3種類の製剤の投与時の食事条件が規定されています。絶食時(空腹時)投与は、製剤への外的影響力が最小であり、製剤特性の評価目的に適していることから、全ての製剤において空腹時投与が規定されています。一方、食後投与は、放出制御機構が組み込まれた製剤への外的影響力の評価に、一種の過酷条件下での試験として採用されており、徐放性製剤において食後投与時でのBE評価が規定されています。これは、特殊な放出制御機構によって徐放性を保証しているため、そのような機構がより過酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認するためです。

近年、技術の進歩等により、現行のガイドラインではカバーできない製剤の開発が進められてきています。溶解性改善製剤は、難溶性薬物を溶解しやすいようにした製剤であり、当該製剤の例として、固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子などがあります。この製剤は特殊な放出制御機構及び特殊な製剤設計によって製剤機能を保証しているため、当該製剤は、空腹時投与の試験を実施することに加え、より過酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認する必要があると考えました。また、現行のガイドラインでは、経口腸溶性製剤については、食後投与時の胃から腸への移動速度に製剤によって違いが生じ、その結果、両製剤間で血中濃度-時間曲線が異なる可能性があることから、従前の空腹時投与の条件に加え、食後投与の条件でも同等性を確認する必要があると考えました。一方、先発医薬品の用法が食前投与である製剤は、絶食時のみで可としています。

これらのことから、従前のガイドラインではカバーしきれなかった部分を明確化し (Fig. 2), 食後

添付文書の用法	即放性製剤		溶解性改善製剤		徐放性製剤		腸溶性製剤		
	絶食	食後	絶食	食後	絶食	食後	絶食	食後	
改正前	絶食/食後の規定なし	○	×	-	-	○	○	○	×
	絶食のみ	○	×	-	-	○	○	○	×
	食後のみ	○	×	-	-	○	○	○	×
改正後	絶食/食後の規定なし	○	×	○	○	○	○	○	○
	絶食のみ	○	×	○	×	○	○	○	×
	食後のみ	○	×	○	○	○	○	○	○

Fig. 2 食後条件のBE試験の追加

条件でのBE試験の要否について検討することで、より適切にBE評価できる条件が整ったと考えます。

3. BE試験のプロトコル(予試験の目的の明確化と例数追加試験の再検討)

まず、現行のガイドラインにおける各試験の位置づけについて説明します。

1) 予試験

予試験は、本試験に先立ち、必要例数及び体液採取間隔の検討を行うことを目的としています。後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A (平成24年2月29日付事務連絡 別紙1)²⁾ (以下、「BE試験ガイドライン Q&A」) 10では、予試験の結果をヒトBE試験のデータとして評価に用いることができますとしてきました。

2) 例数追加試験

予試験の結果をもとに設定した被験者数が本試験において不足したために同等性が示せない場合を考慮し、その対応策として例数追加試験を実施して、本試験と例数追加試験の両試験のデータを併合しBE評価を行うことを認めてきました。ただし、例数追加試験の実施を予めプロトコルで規定、追加試験は本試験の半分以上の例数で実施、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験者の特性に大きな違いがない等、実施に際しての留意点があります。また、試験結果(2つの製剤のBAの比)及び残差の分布が2つの試験間で著しく異なる場合、2つの試験結果を併せて解析できることが、BE試験ガイドライン Q&A 11で説明されています。

このように、現行のガイドラインの規定では、予試験の結果を以て承認申請が可能であること、本試験で例数が不足したためにBEが示せない場合は例数追加試験を実施できることとなっています。この場合に、第一種の過誤確率に関する規定は存在していませんでした。

一方で、統計学的な視点から適切なBE評価が実施されるべきとの観点から、各試験の位置づけについて再考しました。予試験はあくまで本試験の必要例数及び体液採取間隔を含む適切なプロトコルを立案する情報を得る試験であること、本試験は後発医薬品の開発における検証試験であることを確認し、現行のガイドラインの各試験の位置づけについて再

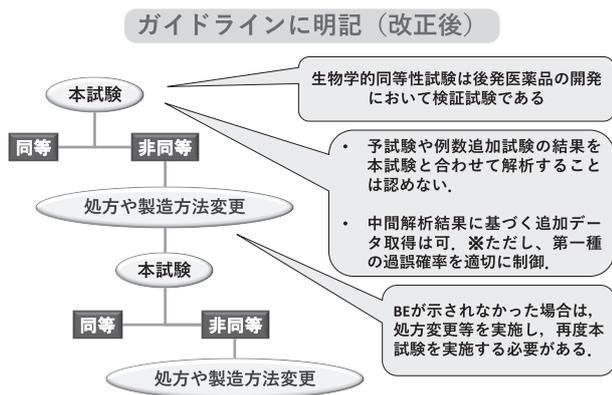


Fig. 3 予試験の目的の明確化と例数追加試験の再検討

検討し、明確化しました。

先述の通り、予試験はあくまで予試験であり、本試験の必要例数等を含む適切なプロトコルを立案する情報を得ることを目的としているため、予試験の結果をBEの評価に用いることはできないことを明確化しました。既に本試験を組むにあたってのデータを十分保持している場合には予試験を実施する必要はないことも明記しました。また、例数追加試験を行い、例数の追加を行う場合、検定の多重性が問題となります。したがって、例数追加試験の実施による検定の繰り返しは認めず、被験者の脱落例も考慮した上で、十分な例数で本試験を実施することを明確化しました。一方で、予試験による情報を含めた事前情報からの推定以上に、本試験における個体内分散が大きく、BEを示すことができない可能性があるとした場合、本試験の中で、中間解析を行うことは受け入れ可能としました。中間解析による追加データの取得は1回に限り認めることとしました。この場合、第一種の過誤確率を制御することが必要となり、本試験全体の評価が第一種の過誤確率5%以下で行われることが条件となります。

以上の内容の明確化については、Fig. 3にまとめ

ました。予試験はあくまで予試験であるため、後発医薬品の承認申請には、本試験の結果を以て申請する必要があります。また、予試験あるいは例数追加試験の結果を本試験と合わせて解析することは認めないが、第一種の過誤確率を適切に制御することを前提に、中間解析結果に基づく追加データを取得することは可能としました。

本発表では、今回のガイドラインの主な改定内容について説明しました。技術の進歩に伴い新たに開発されてきている難溶性薬物の経口製剤についての評価方法の提案や、現状では必要性が低くなったと考えられる規定の削除、厳密に対応すべき事項についての再構築について、BE試験ガイドラインの新旧を示しながら説明してきました。これらの改定により、より科学的、合理的にBE評価が行われる条件が整備されたと考えます。

お断り書き

本稿は、筆者の個人的見解に基づくものであり、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

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。

参考文献

- 1) 厚生労働省, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発 0229 第 10 号別紙 1). <https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf> (参照 2019-04-01).
- 2) 厚生労働省, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A (事務連絡別紙 1). <https://www.pmda.go.jp/files/000160475.pdf> (参照 2019-04-01).