

[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

ヒトを対象とした薬物の薬理学的指標, 臨床効果指標による評価の課題

A Consideration on the Evaluation of Therapeutic Equivalence Based on Pharmacological Indicators and Clinical Efficacy Indices of Drugs Administered to Human Subjects

緒方 宏泰 HIROYASU OGATA

明治薬科大学名誉教授

Summary : It is generally recognized that the evaluation of therapeutic equivalence based on pharmacological indicators and clinical efficacy indices of drugs is carried out when plasma levels of the drugs have no bearing upon efficacy and safety, and when it is impracticable to measure drug concentration at the site of action or with a surrogate concentration. The evaluation should, in principle, be made on the grounds of test data generated from studies in humans.

In practice, nevertheless, there are such instances where evaluation of equivalence based on clinical studies has its limitations or is impracticable. With the view to overcoming this obstacle, an idea of comprehensive evaluation employing other methods besides evaluation of human test data has been proposed. Details of those proposals will hereinafter be introduced.

For inhalant powder preparations, it is suggested that evaluation of equivalence in terms of pharmaceutical product characteristics should be performed side by side with evaluation of equivalence by clinical testing, in order to warrant therapeutic equivalence even in elderly and pediatric patients who are usually not enrolled in clinical studies. In the case of ophthalmic preparations, it has been proposed that, when it is difficult to carry out evaluation of equivalence in clinical trials, a comprehensive evaluation should be made by way of performing evaluation of equivalence by nonclinical pharmacologic studies with high statistical power to detect inter-product differences, or evaluation of proximity by studies evaluating efficacy-related physicochemical characteristics together with evaluation of similarity rather than equivalence in clinical studies in humans.

Key words : bioequivalence, pharmacological indicators, clinical efficacy indices, inhalant powder preparations, ophthalmic preparations

要旨 : 薬物の薬理学的指標, 臨床効果指標による治療学的同等性の評価は, 血中薬物濃度が有効性, 安全性と関連がなく, しかも, 作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替濃度が測定できない場合に行い, 原則, ヒトを対象とした試験データで評価するとされている。しかし, 実際には, 臨床試験による同等性の評価に限界がある場合や実施が困難な場合が存在する。その問題点の克服を目的に, ヒト試験データの評価に加えて, さらに, それ以外の方法を加え総合的に評価するとの考え方が提案されている。それらの内容を紹介する。

吸入粉末剤において, 臨床試験には組み入れられていない高齢者および小児の患者においても治療学的同等性を保証するために, 臨床試験による同等性に加え, 製剤特性の同等性の評価を行うこととしている。また, 点眼剤においては, 臨床試験による同等性の評価が困難な場合に, ヒト試験による類似性の評価に加え, さらに, 製剤間の差の検出力が高い非臨床薬効薬理試験による同等性の評価, あるいは, 有効性に関連した物理化学的特性の評価試験による近似性の評価を行い, 総合的に評価するとの考え方が提案されている。

キーワード : 生物学的同等性, 薬理学的指標, 臨床効果指標, 吸入粉末剤, 点眼剤

* 〒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パートナーズ内)
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

医薬品製剤の生物学的同等性の評価に関し, 最近, 医薬品を投与後の効果, 作用を評価指標とする医薬品製剤を対象にした生物学的同等性の評価の考え方が厚生労働省から出されてきています。それらを通じて, 効果, 作用を評価指標とする生物学的同等性評価の課題を考えたいと思います。

同一の有効成分を含有する医薬品間の 生物学的同等性を評価するための基本構造

まず、同一の有効成分を含有する医薬品間の生物学的同等性を評価するための基本構造を押さえないと思います (Fig. 1)。

薬物は作用発現機構と結合し、その結果、効果、作用が引き起こされます。そのため、作用発現部位に存在する薬物濃度に関連して効果、作用の強度、頻度は決定されます。

全身適用医薬品を考えます。血管外投与された医薬品から有効成分（薬物）が吸収され、全身循環血に到達します。全身循環血は枝分かれして各臓器、組織に流れていきますので、薬物は同じ濃度で各臓器、組織に運ばれていくことになります。運ばれた臓器、組織に効果、作用を発現させるための機構が存在する場合には、結果として、効果、作用が現れます。

同一の薬物を同一量含有する異なる医薬品製剤が存在し、それらが示す有効性、安全性を比較するとします。比較するための指標はどれにするかを考えてみてください。有効性、安全性を比較する訳ですので、当然、有効性、安全性の指標を収集し、それらの強度や頻度を両製剤間で比較することが考えられます。有効性、安全性の指標と言いましても、複数あるでしょうし、発現時期が異なる場合もあります。発現強度も異なるでしょう。このように、臨床上的有効性、安全性という内容は多面的になっています。どの内容までを比較すればよいのでしょうか。どう見ても、全面的に評価することは困難だと思われます。一方、Fig. 1 に表している構造からし

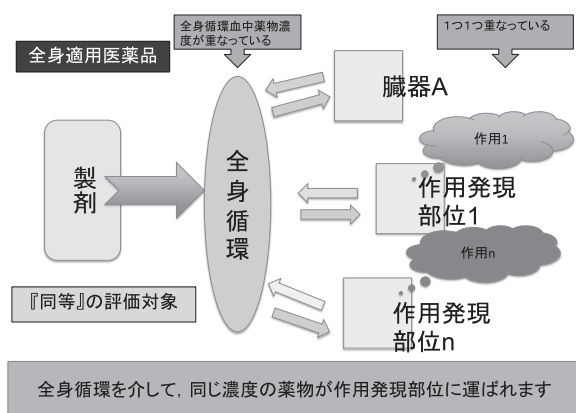


Fig. 1 全身作用を期待した医薬品における、投与された薬物の効果・作用発現に至る流れと同等性評価指標

ますと、全身循環血中薬物濃度も比較のための指標となります。全身循環血中薬物濃度がほとんど重なっておれば、『同等の有効性、安全性』が発現していることは明かです。具体的に有効性、安全性の指標を収集し比較しなくても、一度に、すべての有効性、安全性の指標が同等の発現になっているとすることができます。すなわち、全面的に有効性、安全性の同等性を評価できることになります。このような構造から、臨床上的有効性、安全性の同等性を評価する方法の第一選択肢は、全身循環血中薬物濃度になり、全身循環血中薬物濃度が測定できない場合に、次善の方法として効果、作用の指標の一部を対象とした比較となります。

局所適用で局所作用を期待する医薬品の場合はどうでしょうか (Fig. 2)。投与部位から全身循環血を経ずに作用発現部位に移行し、効果、作用を引き起こします。この場合も、作用発現部位中の薬物濃度、あるいはその部位に到達するためには必ず通過する部位中薬物濃度が測定できる場合は、その薬物濃度の比較によって、全面的に有効性、安全性の同等性を評価できることになります。評価の第一選択肢となり、次善の方法として効果、作用の指標の一部を対象とした比較となります。

上記のような概念に基づいて、生物学的同等性試験ガイドライン¹⁾は構成されています。要約をFig. 3に示します。

局所皮膚適用製剤に関しては、独立したガイドライン²⁾が存在しており、角層中薬物濃度による評価があげられています。

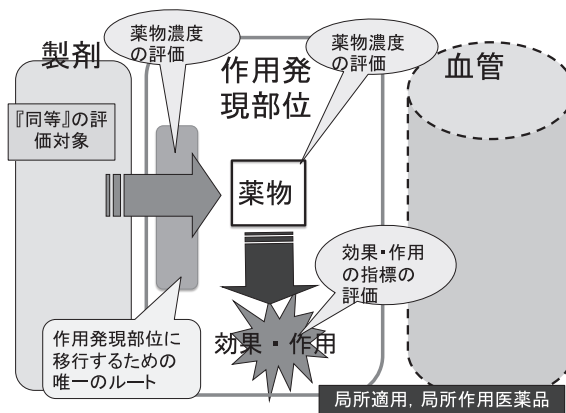


Fig. 2 局所作用を期待した局所適用医薬品における、投与された薬物の効果・作用発現に至る流れと同等性評価指標

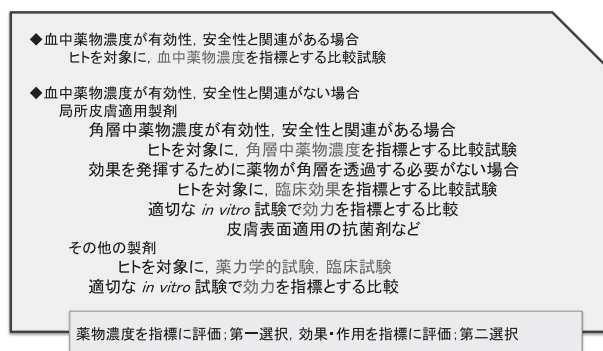


Fig. 3 臨床上的の同等性を確認する方法：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

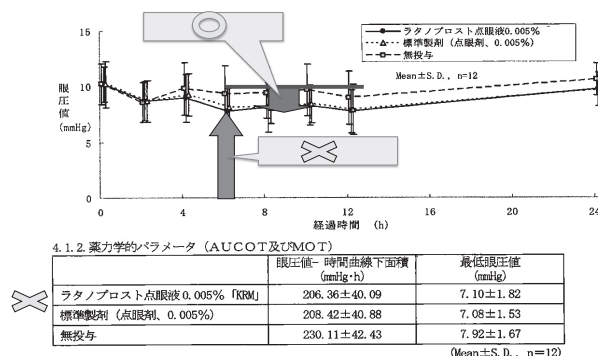
薬物の薬理学的指標、 臨床効果指標による評価の課題

薬物の薬理学的指標、臨床効果指標による評価は、血中薬物濃度が有効性、安全性と関連がない場合で、作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替濃度が測定できない場合に行われます。

過去には、ヒト試験に替わる試験、例えば、家兎やラットなどの動物を対象とした試験、*in vitro* 溶出試験、*in vitro* 放出試験などが評価のために用いられることもありましたが、現行のガイドラインでは、『代替試験による評価法はヒト試験の評価に用いられている指標との関連性が明らかでない限りヒト試験の代替にはならない』ことを原則としています¹⁾。

評価指標は、有効成分が示す有効性、安全性の本体の比較であるべきです。例えば、薬物の効果として眼圧低下が現れる場合、Fig. 4 に示しますように、眼圧の実測値の比較ではなく、薬物が投与されていない場合のベースラインからの眼圧の低下度（変化量）を評価の対象にします。

吸入粉末剤の生物学的同等性評価に関する基本的考え方³⁾ が発出されました。その内容をもとに、患者を対象に効果の指標を評価項目とする比較試験を考えます。吸入粉末剤の作用発現部位は気管枝、肺であり、局所作用の局所適用製剤です。そのため、薬理効果、臨床効果が評価指標となります。投与後に認められる全身循環血中薬物濃度は疾患部位のみを通過してきた薬物の濃度と特定できないため、評価の対象とはなりません。但し、全身循環血中に現れた薬物の濃度は副作用としての全身作用を引き起こすことが想定できますので、安全性の観点から、試験製剤が標準製剤に比べ高い濃度を与えていない



4.2. 同等性に関する解析結果
対数変換後の AUCOT 及び UMET の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.93) \sim \log(1.05)$ 及び $\log(0.91) \sim \log(1.09)$ であった。AUCOT 及び UMET とともに、生物学的同等性の基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たした。

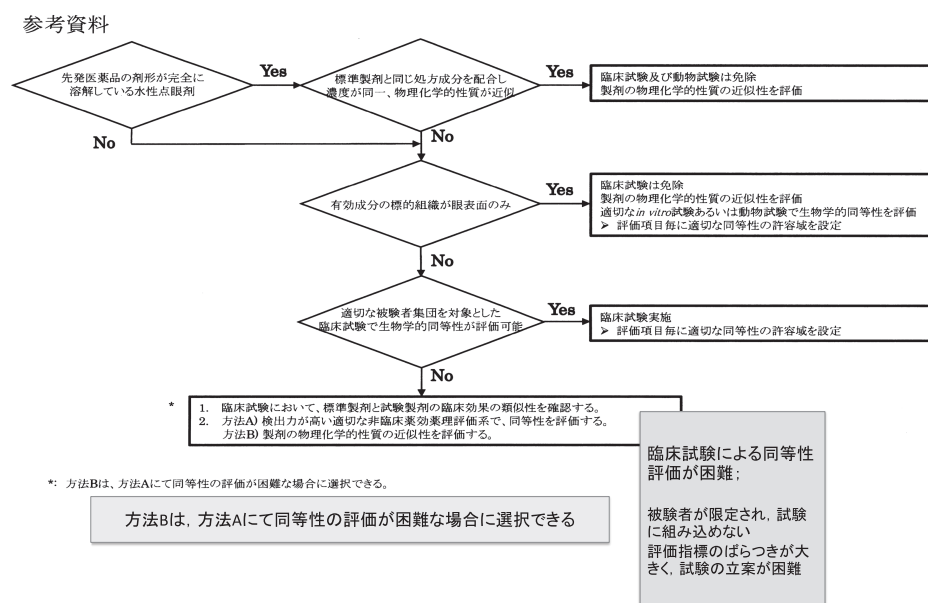
Fig. 4 有効成分が示す臨床上的の有効性、安全性指標のとり方

ことの確認が要求されます。同等でなくてもよいのですが、その許容範囲は、それぞれの薬物ごとに全身作用に関する情報をもとに設定することになります。

一般に臨床試験は高齢者や小児を被験者にはせずに行われます。吸入粉末剤は高齢者にも小児にも投与されます。また、吸入粉末剤の粒子径分布などの製剤特性の違いによりましては、疾患部位への吸入速度、到着量が高齢者でも小児でも一定になるとは限らないと推定されます。そのため、標準製剤と試験製剤間で製剤特性が類似していることを求め、臨床試験に加わっていただいた被験者群とは呼吸器機能が異なる被験者においても両医薬品製剤間には『同等』の有効性、安全性が示される条件を確保しようとしています。このように、成人を対象とした臨床効果の同等性、製剤特性の類似性、血中薬物濃度に大きな相違がない、の3点の評価によって、吸入粉末剤の臨床上的の有効性の同等性を確認しています。

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⁴⁾ が発出されました。その内容をもとに、臨床試験による同等性の評価が困難な場合の、医薬品製剤の同等性試験を考えます (Fig. 5)。

ここで言う「臨床試験による同等性の評価が困難な場合」とは、臨床試験に組み込む被験者が限定され、統計上の評価を行う同等性試験を組むことができない場合や、同等性を評価する指標の被験者間のばらつきが非常に大きく、統計上の評価を行う同等性試験を組むことができない場合などが対象とされていると考えられます。この場合、臨床評価は同等性の評価に替わり、類似性の評価を行います。類似性の評価とは、両医薬品製剤が示す評価指標の平均



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，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課，平成30年11月29日

Fig. 5 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価の流れ図

値がどの程度異なっているのかを評価し、ばらつき度を加味した、いわゆる、同等性の評価は行わないことを指します。同時に、方法Aまたは方法Bでの評価を行います。方法Aは非臨床薬効薬理試験により評価を行うとした方法です。但し、対象とする製剤医薬品が有する製剤特性の違いが高い検出力で評価できる評価系であることが条件であり、その評価系を用いて同等であることを示すことが必要としています。このような評価系が確立できていない場合、方法Bを用います。製剤の物理化学的性質が近似していることの評価になっています。物理化学的性質とはどのような事項で表現される内容か、近似とはどのような範囲なのか等には具体的な記載がなく、個別に考慮し組み立てることになると考えられます。

まとめ

薬物の薬理学的指標、臨床効果指標による評価は、血中薬物濃度が有効性、安全性と関連がない場合で、作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替濃度が測定できない場合に行い、原則、ヒトを対象とした試験データで評価するとされています。しかし、実際には、臨床試験による同等性の評価が困難な場合が存在し、その結果、ジェネリック医薬品が開発されず、高額な先発医薬品のみになっている場合もあります。その問題点の克服を目的に、ヒト試験に加えて、さらに、それ以外の方法を加えた総合

的な評価の考え方を提案しています。吸入粉末剤における高齢者、小児患者においても同等性を保証するためには、臨床試験による同等性に加え、製剤特性の同等性の評価を行う、また、点眼剤においては、事実上、臨床試験による同等性の評価が困難な場合に、ヒト試験による類似性の評価に加え、非臨床薬効薬理試験による同等性、あるいは、物理化学的試験による近似性の評価を行うなどの提案です。具体的には、あげられている医薬品製剤以外にも含め、これらの提案の思想を理解し、個別的に考え作り上げられていかれるものと期待します。

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) 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.
- 2) 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，平成18年11月24日付 薬食審査発1124004号，別紙4.
- 3) 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，平成28年3月11日.
- 4) 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，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課，平成30年11月29日.