

生物学的同等性試験とは？ What are Bioequivalence Studies ?

五十嵐 中 ATARU IGARASHI

東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

ジェネリック医薬品の使用促進は、海外と比較して日本はやや遅れをとっているのが現状である。とはいえ欧米諸国の姿勢は統一的ではなく、ジェネリック医薬品の使用に対して、上昇する医薬品費を抑制するツールとして積極的な国（ドイツ、英国、オランダ、デンマーク、スイス、フランス）と、もともと医薬品の価格抑制が働いているために消極的な国（スペイン、ポルトガル、ギリシャ、イタリア）がある。

薬価算定の際の海外薬価調整で参照される4カ国中では、フランスがとくに積極的にジェネリック医薬品を推進している。ジェネリック促進の原動力となるのは薬剤師に対する経済的インセンティブの付与で、(1) 代替調剤時の先発品マージンの補償、(2) 先発品よりもジェネリック医薬品により大きい公的許容値引き・リベート、また公的バックマージンが設定されている。さらに保険者・薬剤師・医師団体が品目毎にジェネリック医薬品代替調剤率協定を結び、支払団体がきめ細かな指導・監視により目標を達成している。

他の例としてオーストラリアでは、高止まりしていたジェネリックの価格を下げるために、「ジェネリックが存在する医薬品」についてはメーカーを問わず一律に価格を切り下げ、償還価格も同一とする施策を導入している。個別の会社が独自に価格を上

乗せ（brand premium）することも可能だが、この部分は100%自己負担となる。また brand premium のついていない薬剤を調剤した場合、調剤料に一定の金額が上乗せされる。あわせて、実際の出荷価格を製薬会社の開示させて償還価格を変動させることで、過度な薬価差益の増大を防いでいる。処方する医師向けの啓発活動もフランスと同様になされており、医師向けのインセンティブやペナルティーの設定はないものの、保健省がスポンサーとなっているNPOであるNational Prescribing Service (NPS) が、ジェネリック医薬品の普及のために医師向けの教育プログラムを実施している。

翻って日本では、従前から「平成24年度までに後発医薬品のシェアを30%以上にする」という数値目標を提示しているものの、現状の数量シェアは22.8%（平成23年9月薬価調査）にとどまる。平成24年4月の調剤報酬改定で、従前の「後発医薬品調剤加算」「後発医薬品情報提供料」が廃止され、より一般的な「薬剤服用歴管理指導料」の中に、お薬手帳の利用や残薬の把握などと並んで後発医薬品の情報提供が必須の要件として組み込まれた。ある意味で後発医薬品情報の提供が、薬局薬剤師にとって「特別なこと」ではなく「通常なすべきこと」として位置づけられたともいえる。

それでもなお、日本でジェネリックの使用の推進に関して「足かせ」となりうるのが、ジェネリック医薬品の品質・安定供給・情報提供に対する不安感である。患者や医療関係者の不安感を払拭し、安心

* 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
TEL: 03-5841-4828 Fax: 03-5841-4829
E-mail: atarui1@mac.com

してジェネリック医薬品を使用できるように、厚生労働省は平成19年10月から「後発医薬品の安全使用促進アクションプログラム」を作成し、①安定供給等、②品質確保、③後発医薬品メーカーによる情報提供、④使用促進に係る環境整備、⑤医療保険制度上の事項の5本の柱について、国及び関係者が行うべき取組みを明らかにした。このうちの品質確保の取組みの一環として、市場流通している後発医薬品を入手し、品質検査を行う「後発医薬品品質確保対策事業」を実施している。平成23年度の事業では、後発医薬品478品目19有効成分に参照として先発医薬品58品目17有効成分を加え、品質検査（おもに溶出試験）を実施した。結果としては、478品目中475品目（99.3%）が基準に適合していた。不適合となったのは、セフカペンピボキシル細粒の2品目・タムスロシンカプセルの1品目のみであった。これらの3品目については、製造販売業者による自主回収など、必要な措置が講じられている。

ジェネリック医薬品の品質を確保するためには、ヒトでの有効性および安全性が先発医薬品と同等であることが絶対条件となる。これを担保するのが、生物学的同等性試験の役割である。本稿では、厚生労働省の発行している「後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドライン」や、その他の情報を俯瞰し、ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験の基礎的な事項を紹介したい。

筆者はいくつかの大学において、医療統計学・生物統計学の講義を担当する機会に恵まれた。初学者あるいは「実質的に」初めて統計にふれる学生で、最初のハードルとなるのが「帰無仮説を棄却する検定法」の考え方である。通常の実験を行う際に、「差がないこと」を願って作業を進めることはまずない。観測・検出された差は、「もともと2つの群に違いがあったから生じた」と考えるのが自然な発想である。ところが、「もともと違いがあるときに、観測されたような差（正確には、観測された以上の差）が生じる確率」はどうやっても計算不能である。それゆえ、いったん一步引いて「2つの群には差がない。そのとき、偶然に観測された以上の差が生じる珍しさ＝確率」を計算することになる。珍しさが限界値＝有意水準を下回るかどうかで、帰無仮

説を棄却できるかが定まる。

帰無仮説を棄却できる場合を「有意差あり」、棄却できなかった場合を「有意差なし」と表現することが、次なるハードルを生む。棄却できた場合は「有意差あり」を、「2つの群に差がある」と翻訳できる。国語的に考えれば、棄却できなかった場合の「有意差なし」を、「差がない」すなわち「2つの群に差がない」→「2つの群は同じである」と言い換えることは無理もない。ここで、再び多くの学生が頭を悩ませることになる。

もちろん「有意差なし」の真の意味合いは、「差がない」ことではなく、「差があるかどうか、まだわからない」ことである。本当に2つの群に差がなかったから帰無仮説を棄却できなかったのか、単純に標本数が少ないために、誤差が大きくなって帰無仮説を棄却できなかったのかは、統計解析が答えを出せない部分である。推定との対比では、検定は「『差がある・ない』の2値で評価する手法」として定義されうるが、実質的には「『差がある』か『あるかないかまだ分からない』の2値で評価する」と考えられて初めて、2番目のハードルを克服できる。

さて、今回話題になっているジェネリック医薬品は、先発品と「差がない＝同じ」ことを示す必要がある。患者の安全性を優先する観点からは、「本当は先発品とジェネリックに差がないのに、『差がある』としてしまう危険性」と「本当は先発品とジェネリックに差があるのに、『差がない＝同じ』としてしまう危険性」のうち、より重要視すべきは後者の危険性を最小化することになる。先述のとおり、単純な1回の検定において、「有意差がない」ことは示せても、「差がない＝同じ」ことは示せない。そのため、「有意差あり・なし」の検定ではなく、効果の差を幅をもたせて評価できる推定の手法を用いるのが原則である。

具体的には、「先発品とジェネリックの差がある程度の範囲に収まっていれば同等」と考える。

最初に論点になるのは、どんなものさしで「差」を測るかである。ガイドライン上での同等性評価の原則は、「後発医薬品と先発医薬品でバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）、具体的には血中濃度推移が同等であればヒトに対して同等の臨床効果

を發揮する」ことである。バイオアベイラビリティが完全に一致することまでは要求せず、先発品の数値の80%から125%の間にジェネリックの数値が収まっていれば、ジェネリックと先発品は同等と評価される。

「80%から125%の間に数値が収まる」は、観測された数値そのもの（点推定値）の比較だけでは不十分である。あくまで、不確実性を加味した「幅を持たせた推計値」、比の信頼区間が、80%-125%の間に収まっている必要がある。通常の研究では95%信頼区間が用いられるが、同等性試験では若干幅の狭い90%信頼区間が推奨されている。血液をサンプルとして評価を行う通常の場合、バイオアベイラビリティの代表値として、Cmax（最高血中濃度）とAUC（血中濃度－時間曲線下面積）が用いられる。補助的なパラメータとして、tmax（最高血中濃度到達時間）・MRT（平均滞留時間）・Kel（消失速度定数）のデータも合わせて評価対象となる。

これらのパラメータはtmaxを除いて、パラメータそのものでなく、対数をとった値が正規分布することが多い。そのため、CmaxやAUCの対数をとった上で、先発品とジェネリックの平均値の差の90%信頼区間を計算する。対数をとって90%信頼区間を計算するため、実数値に戻した場合は信頼区間が非対称となる（すなわち、点推定値と上下の信頼限界の数値の差が異なる値になる）。計算した90%信頼区間が、 $\log(80\%)$ から $\log(125\%)$ 、すなわち -0.223 から $+0.223$ の範囲に収まっている場合、「生物学的に同等である」と判断できる。対数をとった後に差の信頼区間を出しているので、実質的には比の信頼区間を出していることになる。

上記の基準は、欧米で用いられている基準と同様である。この場合、メーカーにとってのリスク、「本当は同等のジェネリックが、信頼区間が同等域に収まらず、『同等でない』と判断される」リスクは、ばらつき度合いによって変化するが、消費者にとってのリスク、すなわち「本当は同等でないジェネリックが、たまたま信頼区間が同等域に収まった結果、『同等』と判断される」リスクは、ばらつきに関係なく5%に維持される。

対数変換前のデータが既に正規分布していることが明白な場合は、2つの製剤のパラメータの平均値

の差の90%信頼区間が -0.20 から $+0.20$ に収まっている場合に、「生物学的に同等である」と判断できる。

仮に信頼区間が上記の範囲に収まらなかった場合でも、点推定値の差が $\log(0.90)$ から $\log(1.11)$ の間に収まっていて、なおかつ後述の「溶出試験」で溶出挙動が類似していると判定された場合は、生物学的に同等であると判定できる。

「バイオアベイラビリティの比が80%-125%の範囲に収まれば同等である」という基準が、「先発品とジェネリックの有効性に最大45%（125%-80%）の差があっても、ガイドライン上は同等と判断されてしまう」と誤解されることがままある。もちろんこれは誤りである。「80%-125%の範囲」という許容域・同等域はあくまで「血中濃度に関するパラメータに許容される『幅』」であって、決して「治療効果そのものに許容される『幅』」ではない。2004年から2011年までにPMDAに承認された経口のジェネリック医薬品について実施された930件の生物学的同等性試験について、先発品とジェネリック医薬品の血中濃度の平均的な差を評価するため、CmaxとAUCの先発・ジェネリックの比が検証されている。結果としては、930試験トータルでのCmaxおよびAUCの比は、それぞれ 1.00 ± 0.06 および 1.00 ± 0.05 （平均±標準偏差）となり、血中濃度の差は十分小さいことが示されている。

主要評価項目であるAUCおよびCmax以外の参考パラメータ（tmax, MRT, kel）の統計解析の結果は、「参照」として用いられる。具体的には、仮に平均値に有意な差があるとされた場合には、その差が治療上・臨床上問題ない差であるかどうかを説明することが求められる。「統計的に有意である（statistically significant）」ことと、「臨床的に意味がある（clinically significant）」こととは別問題である。それゆえ、臨床上問題ない差であれば、参考パラメータの一部で有意な差が出て全体としては「同等である」と判断して差し支えない。

全身作用を期待しない局所投与製剤など、バイオアベイラビリティを用いた同等性の評価が難しい薬剤については、原則として皮膚薬物動態学的試験か、効力を裏付ける薬理作用・治療効果を比較する

臨床試験によって同等性が評価される。このような製剤のために、別個「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」が定められている。

通常の製剤についてバイオアベイラビリティの同等性を要求する理由は、医薬品の効果や副作用が有効成分の血中濃度に従って発現するからに他ならない。ところが有効成分が均一に溶解されており、なおかつ血管内に直接投与する注射剤の場合には、そもそも血中濃度の推移を変化させる要因が存在しない。それゆえ血中濃度の測定は不要で、含量試験や安定性試験によって品質が担保されていれば、先発医薬品と同等といえることができる。ただし注射剤であっても、血管外の部位に投与する場合や、均一に溶解していない製剤（懸濁剤など）を血液内に投与する場合は、血中への移行の度合いが製剤によって変化する可能性が残されているため、生物学的同等性試験が必要となる。

生物学的同等性試験の被験者は、原則として健康成人志願者をとる。もちろん、薬効または副作用が強いなどの理由で、健康人での試験が望ましくない場合は、その医薬品が適応となる患者で試験を実施する。

同等性試験の目的はあくまで「ジェネリック医薬品と先発医薬品とで、血中濃度推移が同等であること」を示すことである。しかし全く同じ製剤を投与しても、薬物の排泄能力（全身クリアランス）は個人によって異なるから、血中濃度推移には当然個人差が発生する。そのままで試験を行えば、観測された血中濃度推移の「差」が薬物自体の差に起因するのか、単に個人差に起因するのかが判断できなくなる。それゆえ、可能な限り個人差を小さくすることが望まれる。

通常の臨床試験であれば、十分大きな症例数を取り、なおかつ各群への割り付けをランダムに行うことで、個人差の影響を小さくできる。しかし同等性試験においては、症例数を十分に確保できないことが多い。そこで代替の手法として、同一の被験者に一定の休薬期間（ウォッシュアウト期間）をおいてジェネリック医薬品と先発医薬品を交互に投与するクロスオーバー法を用いる。クロスオーバー法で

は、投与の順序が結果に与える影響を排除するため、被験者を2群に割り付けて、一方の群ではジェネリック医薬品→先発医薬品の順に、他方の群では先発医薬品→ジェネリック医薬品の順に投与する。総被験者数を20名（各群10名）以上に設定することがガイドラインでは推奨されている。

前述の通り原則は、健康人を被験者にとることができる。しかし薬剤の溶出挙動によっては、被験者に別の要件が加わる。

経口製剤に関しては、同等性試験に先立ってさまざまな環境下における溶出挙動を確認するために、pHを変動させた複数の試験液を用いて溶出試験を行うことが課せられている。具体的には、i) pH1.2, ii) pH5.5-6.5, iii) pH6.8-7.5, iv) 水の4つの試験液で、溶出挙動を評価する。なおpHの区切りは酸性薬物を含む製剤に設定される物で、塩基性・中性薬物の場合には若干基準が変化する。

適用患者が限定されている薬剤の場合、ジェネリック医薬品と先発医薬品の溶出挙動を4つの試験液で比べた際に1つでも溶出率に「著しい差」が見られた場合、健康人ではなく該当する患者で試験を実施する必要がある。

また適用患者が限定されていない薬剤では、pH6.8付近の試験液で溶出率に「著しい差」が見られた場合には、低胃酸の被験者を対象に試験を実施する必要がある。ただし腸溶剤の場合は、この条件は免除される。

なおいずれの場合でも、「生物学的に同等である」ことは必ずしも「溶出挙動が同等である」ことまでを要求しているわけではないことには注意が必要である。生物学的な同等性はあくまでバイオアベイラビリティの同等性で判断されるべきもので、溶出挙動まで一致することは必須ではない。

医薬品のバイオアベイラビリティに影響を与えうるもう1つの因子として、スケールアップ（量産化）がある。この影響を最小化するために、試験製剤（ジェネリック医薬品）は実生産ロットの10分の1以上のサイズで製造された製剤を使用する必要がある。なおWHOおよびICHの規定は、「実生産ロットの10分の1以上または10万錠以上の大きさのロットのいずれか大きい方」とあり、さらに厳し

い基準をとる。

「対照」となる標準製剤（先発医薬品）は、3 ロットを用意して溶出試験を行い、中間の溶出性を示すロットを採用するものと規定されている。

すでに承認されている製剤について、有効成分以外の成分・分量を一部変更する際に、これまで述べてきたような生物学的同等性試験と同じ水準の試験を課すのはやや不合理ともいえる。これらの製剤に関しては別個「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」が定められており、処方変更の程度に応じて必要な試験を「緩和」する措置がとられている。具体的には、添加剤の配合目的・成分ごとに、既存製剤と変更後製剤との含有率に基準を設け、A～E の5水準で処方変更の程度を判定する（A が最も軽微、E が最も重大）。E 水準の場合には通常の生物学的同等性試験が必要となるが、A～D 水準の場合は条件が緩和され、溶出試験のみで同等性が示されたと見なせる場合もある。

同様に、既存の製剤と有効成分の含有量のみが異なる製剤の生物学的同等性試験に関しても、処方変更の水準によって試験の条件を緩和する「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」が定められている。

経口の徐放性製剤は、投与された形態のままで長時間消化管内に滞留することになる。それゆえ、消化管内の生理的要因の影響を受けやすくなる。このため徐放性製剤のジェネリック医薬品には、「大きさ、形状、比重、放出機構が先発医薬品と著しく異ならないこと」がガイドライン上要求されている。すでに述べたとおり、通常の製剤においては生物学的に同等であること（血中濃度推移が同等であること）は、溶出挙動までも同等であることを前提にはしていない。しかし徐放性製剤に関しては、溶出挙動に関しても先発品に類似していることが必須となる。溶出試験を課しているのは、放出機構がジェ

ネリック医薬品と先発医薬品とで同一であることを示すためである。さらに、どのような条件下でも消化管内での挙動が類似していることを担保するために、通常空腹時投与に加えて、過酷な状況下すなわち「高脂肪食の摂取」後の投与について、生物学的同等性試験を実施することが要求されている。

ここまで、生物学的同等性試験についてのさまざまな規定とその趣旨を、ガイドラインを敷衍しつつ概観してきた。生物学的同等性試験によってどんなことが担保されているかを理解することは、ジェネリック医薬品に関する情報を適切に提供する際に大いに役に立つ。ジェネリック医薬品の適正使用と啓蒙活動に、本稿の情報が少しでも寄与できることを願ってやまない。

参考資料

- 厚生労働省医薬食品局. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について. 薬食審査発 0229 第 10 号平成 24 年 2 月 29 日.
[URL: www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120302I0080.pdf]
- 厚生労働省. 後発医薬品（ジェネリック医薬品）Q&A ― 医療関係者の方々へ ―. 厚生労働省, 2008.
[URL: www.mhlw.go.jp/bunya/iryou/kouhatsu-iyaku/dl/02.pdf]
- 厚生労働省. ジェネリック医薬品への疑問に答えます―ジェネリック医薬品 Q&A ―. 厚生労働省, 2012.
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026nso-att/2r98520000026nu5.pdf>]
- 緒方宏泰. 生物学的同等性試験データの読み方. ジェネリック研究, 2009 ; 3 : 80-4.
- Kanabos P, Taylor D. Pharmacy discounts on generic medicines in France : Is there room for further efficiency savings? *Current Medical Research and Opinion*, 2007 ; 23 : 2467-76.
- 久保盛裕, 陸寿一, 青木洋子, 津谷喜一郎【訳】. フランスにおけるジェネリック医薬品の薬局に対する値引きの実態 ― さらに効率的な節約の余地はあるか? ―. *Jpn Pharmacol Ther*, 2008 ; 36 : 1063-75.
- 五十嵐中, 白岩健, 池田俊也, 福田敬. 医療経済評価の国際動向 第 3 回: オーストラリアの医療経済評価. 社会保険旬報, 2012 ; 2513 : 44-9.