

生物学的同等性試験に関するQ&A

Q1. 生物学的同等性試験とは、どのような試験か。

A1. 生物学的同等性試験とは試験製剤（後発医薬品）の生物学的利用率が、標準製剤（先発医薬品）と同等であることを調べる試験です。そのため、健康成人を対象に、試験製剤及び標準製剤の血中濃度を測定し吸収速度と吸収量を比較します。吸収速度を表すパラメーターとしてはCmax(最高血中濃度)、吸収量を示すパラメーターとしてはAUC(血中濃度-時間曲線下面積)が用いられ、それぞれのパラメーターについて、標準製剤と試験製剤との間で統計学的に同じであることを確認する試験です。この試験結果により、生物学的に製剤が同等であることが確認されています。

また、血中濃度による比較が不適当な場合には、薬力学的試験や臨床試験などを行い、同等性を確認することとなります。例えば、外用貼付剤である当社のフェルビナクテープ70mg「EMEC」は、有効成分は全身循環に吸収され効果を発現するのではなく、局所で吸収され効果を発現するため、患者様による比較臨床試験や動物における薬効比較試験等を行い、同等性を確認しました。

現在は、「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」（平成18年11月24日薬食審発第1124004号 別紙4）が発出され皮膚薬物動態学的試験などが示されています。

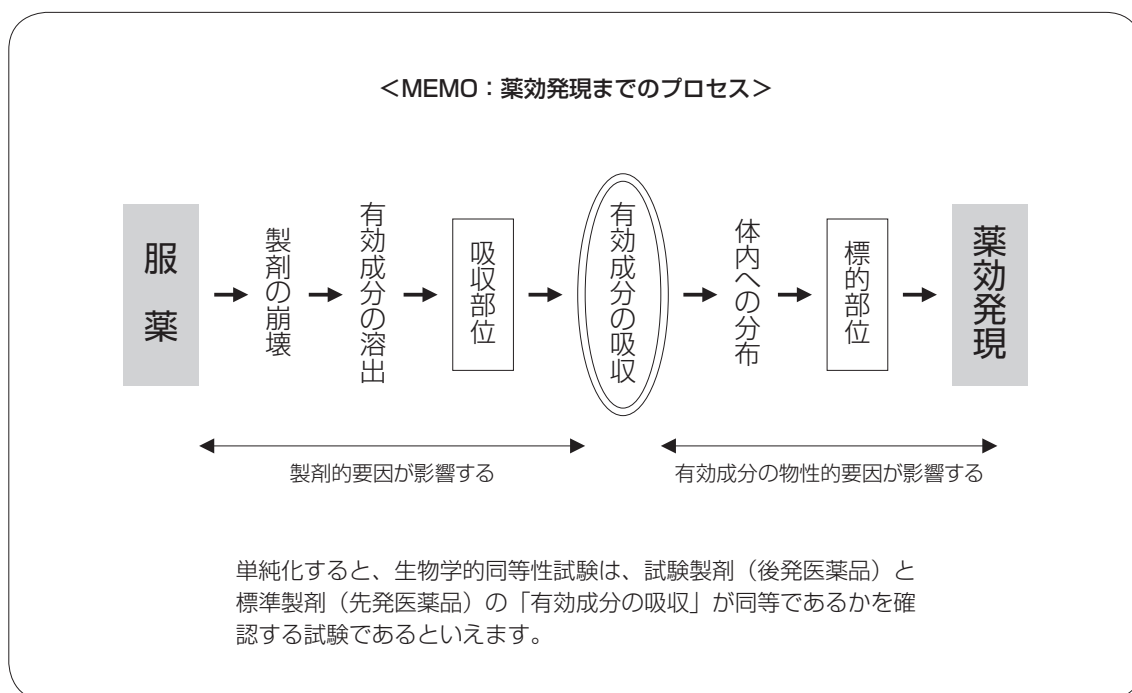
Q2. 水を含むと速やかに崩壊する錠剤（湿製錠）は、血中濃度の立ち上がりが高く、また血中濃度が高くなりはしないか。

A2. 当社が販売する錠剤の一部は、水を含むと崩壊する錠剤（湿製錠）です。しかし、製剤が崩壊することと成分が溶出することは基本的に異なります。服用された製剤は、崩壊、分散、溶出といった過程を経て体内に吸収されます（MEMO欄をご参照ください）。当社の湿製錠は、先発医薬品との生物学的同等性が得られており、吸収速度の指標であるCmax（最高血中濃度）及び吸収量の指標であるAUC（血中濃度-時間曲線下面積）は同等となっています。

Q3. 生物学的同等性試験結果が同等なら、効果も同じといえるのか。臨床試験で効果は調べていないのか。

A3. 効果について、通常、後発医薬品は健康成人を対象とした生物学的同等性試験（薬物動態試験）のみ実施しているため、調べていません。しかし、生物学的同等性試験の結果より、投与後の血中濃度推移に大きな差がないならば、効果についても差はないものと考えられます。なぜなら、臨床効果は標的部位での薬物濃度で決まります。薬物は吸収され、全身の循環血にあらわれ、その後、標的部位へ分布しますが、標的部位への移行は薬物そのものの性質に依存し、製剤の違いによる影響はありません（MEMO欄をご参照ください）。したがって血中濃度推移が同等であれば（すなわち生物学的同等性が証明されていれば）臨床効果も差がないと考えられています。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日薬食審発第1124004号 別紙1）」には、治療学的な同等性を保証するために、生物学的同等性試験を行うと記載されています。



Q4. 生物学的同等性試験における溶出試験の位置づけは。

A4. 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号 別紙1）において、ヒト試験と溶出試験の両方を実施することが規定されています。本ガイドラインで、経口通常製剤の溶出試験は以下の目的で行われており、同等性についてはヒト試験で判定されます。

<経口通常製剤における溶出試験の目的>

- ①同等性の予測。
- ②適用集団（被験者）の選択。
- ③標準製剤の選定。
- ④ヒト同等性試験における追加解析実施の可否の判定。

つまり、経口通常製剤では、溶出試験での挙動が類似していなくても、ヒト試験で判定パラメータが基準内であれば同等と判定されます。

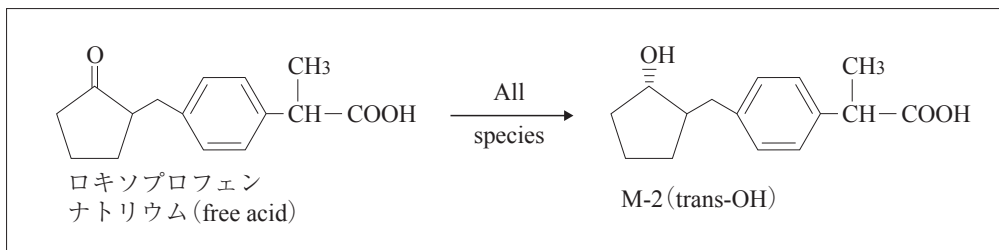
一方、徐放性製剤では、ヒト試験の他に、放出機構などが類似している証明として全ての溶出挙動の類似が示されなければ同等と判定されません。

Q5. なぜ、「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」では溶出試験のみで同等性の判定が行われるのか。

A5. 含量が異なる経口固形製剤とは、メーカーが同一で含量のみが異なる標準製剤及び試験製剤を指します。つまり、両製剤は同一のメーカーによって、類似した製剤処方・製造条件により製造されます。このため、両製剤が生理学的範囲内の種々のpHで類似した挙動を示すのであれば、多様性に富む消化管内の生理学的条件下においても、同じような挙動を示すと考えられているためです（「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」平成18年11月24日薬食審査発第1124004号 別紙2）。

一方、先発医薬品を標準製剤とする場合、その製剤処方及び製造条件は後発医薬品と著しく異なり、両製剤の消化管内での挙動の差異を溶出試験から予測することは困難であるため、ヒト試験で同等性を判定するとされています（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成18年11月24日薬食審査発第1124004号 別紙1）。

Q6. ロキソプロフェンなどはプロドラッグであるが、生物学的同等性を検証するにあたり活性代謝物を測定しないで問題ないのか。



A6. 生物学的同等性試験は、どれくらいの速度で、どれくらいの量の有効成分が血中に吸収されるかを確認し、製剤的に同等の治療効果が期待できるかを検証する試験です。そのため、生物学的同等性試験ガイドラインでは代謝物の活性の有無にかかわらず、原則として未変化体を測定することとなっています。

プロドラッグでは、活性を有さない未変化体が吸収された後、ヒトの酵素によって代謝され、活性代謝物が生じることにより、初めて効果を発揮します。したがって、活性代謝物が生成されるのは体内に吸収されてからであり、その生成の過程に「製剤の影響」はありませんので、プロドラッグの血中濃度を経時的に測定するだけで十分に同等性の検証は可能といえます。

このことについて、ガイドラインのQ&Aに示されています。

Q-23 原則として未変化体を測定することとあるが、プロドラッグの場合には、プロドラッグを測定して評価してもよいか。

(A) 2つの製剤間でプロドラッグのバイオアベイラビリティが等しいときには、互いに生物学的に同等である。プロドラッグを用いて評価する方が活性代謝物を用いて評価するよりも通常バイオアベイラビリティの差をよく検出できるので、プロドラッグの分析が可能な場合には、プロドラッグの測定を行うことが推奨される。しかし、活性代謝物を測定し、これを評価に用いる場合には、プロドラッグの成績は評価に用いる必要はない。

* 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について」等の改正について (厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡 平成18年11月24日)

Q&Aにおいて、「プロドラッグを用いて評価する方が活性代謝物を用いて評価するよりも通常バイオアベイラビリティの差をよく検出できる」とは、人によって代謝酵素の量や活性が違いますので、個々の人のプロドラッグ吸収のばらつきの上に、更にプロドラッグ吸収後の酵素活性の違いによる代謝物生成のばらつきが付加され、データが大きくばらつく原因となる可能性があるということです。

なお、活性代謝物を測定するのは、未変化体の代謝が急速で血中にほとんど未変化体が存在せず、活性代謝物のみ存在するような場合等が挙げられます。

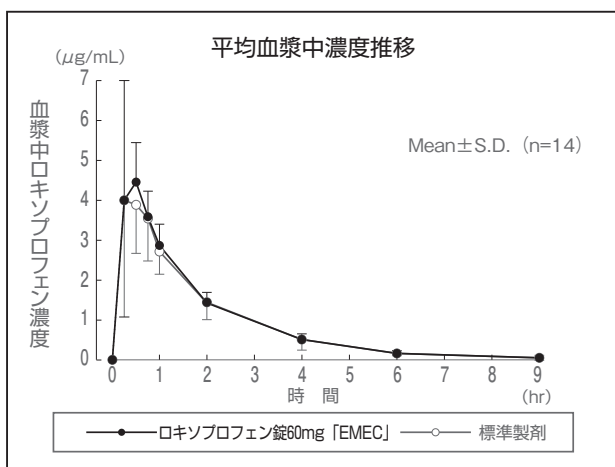
Q7. 血中濃度のグラフのピークの値と、C_{max} (最高血中濃度) の値が違っている場合があるがどうしてか。

A7. ロキソプロフェン錠60mg「EMEC」の場合 (次ページ参照)、血漿中ロキソプロフェン濃度におけるグラフのピークは約4.5 μg/mL付近ですが、判定パラメータであるC_{max}は5.47 μg/mLとなっており、この違いの理由は以下の通りです。

生物学的同等性試験のように、複数の被験者に薬物を投与して薬物動態パラメータを算出する場合、C_{max}の平均値 (表中に判定パラメータとして示されたC_{max}) は、測定ポイントに関係なく個々の被験者の一番高い血中濃度を選んで平均します。

一方、グラフは、各被験者の同一測定ポイントにおける血中濃度を平均し、この平均値をプロットしたものです。したがって、グラフのピークは、C_{max}と一致するとは限りません。

(例：ロキソプロフェン錠60mg「EMEC」の場合)



	判定パラメータ	
	AUC _{0-9 hr} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)
本 剤	8.57±1.10	5.47±2.10
標準製剤	8.29±1.46	5.43±1.68