

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

目 次

第1章 緒言

第2章 用語

第3章 試験

A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

1) 実験計画

2) 例数

3) 被験者

4) 投与条件

a 投与量

b 投与方法

① 単回投与試験

② 多回投与試験

5) 測定

a 採取体液

b 採取回数及び時間

c 測定成分

d 分析法

6) 休薬期間

2. 評価法

1) 同等性評価パラメータ

2) 生物学的同等の許容域

3) 統計学的解析

4) 同等性の判定

(以下略)

## 第1章 緒言

本ガイドラインは、後発医薬品の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものである。生物学的同等性試験を行う目的は、先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにある。生物学的同等性試験では、通常、先発医薬品と後発医薬品のバイオアベイラビリティを比較する。それが困難な場合、又は、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品では、原則として、先発医薬品と後発医薬品との間で、効力を裏付ける薬理作用、又は、主要効能に対する治療効果を比較する（以下、これらの比較試験をそれぞれ薬力学的試験及び臨床試験という）。また、経口製剤では、溶出挙動が生物学的同等性に関する重要な情報を与えるので、溶出試験を実施する。

## 第2章 用語

本ガイドラインで使用する用語は、以下の意味で用いる。

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量。

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤。

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤。

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品。

後発医薬品：先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で、用法用量も等しい医薬品。

## 第3章 試験

### A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤

#### I. 標準製剤と試験製剤

原則として、先発医薬品の3ロットにつき、以下の①あるいは②の試験液で、第3章、A. V. に示した溶出試験を行い（ただし、毎分50回転のパドル法のみ、試験回数は6ベッセル以上）、中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。

①規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には、その溶出試験液。

②第3章、A. V. に示した溶出試験条件の試験液の中で、少なくとも1ロットにおいて薬物が平均85%以上溶出する場合は溶出速度が最も遅い試験液、いずれのロットもすべての試験液において平均85%以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液。

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。有効成分が溶解した状態で投与される製剤は、溶出試験を行わずに、適当なロットを標準製剤としてよい。

後発医薬品の試験製剤は、実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが、実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい。有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。なお、実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。また、試験製剤と標準製剤の含量又は力価の差が表示量の 5 %以内であることが望ましい。

## II. 生物学的同等性試験

### 1. 試験法

本試験に先立ち、予試験を行うなどして、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を定め、その設定根拠を明らかにする。

#### 1) 実験計画

原則としてクロスオーバー法で行う。被験者の割付は無作為に行う。消失半減期が極めて長い医薬品などでクロスオーバー試験を行うことが難しい場合には、並行群間比較試験法で試験を行うことができる。

#### 2) 例数

同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う。例数が不足したために同等性が示せない場合には、本試験と同じ方法により例数追加試験 (add-on subject study) を 1 回行うことができる。追加試験は本試験の例数の半分以上の例数で行う。本試験で総被験者数 20 名 (1 群 10 名) 以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数 30 名以上の場合には、後述するように、信頼区間に依らず、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と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することもできる。

測定対象成分のクリアランスの個体内変動が大きいなどの理由で多数の必要例数が推定される場合には、多回投与試験あるいは安定同位体を同時に投与する試験なども有用である。

#### 3) 被験者

原則として健康成人志願者を被験者とする。

医薬品の適用集団が限られている医薬品では、第 3 章, A. V. に従った溶出試験の一つ以上の条件において、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」\*a 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。適用集団が限られていない医薬品の通常製剤では、第 3 章, A. V. に従った溶出試験により 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の溶出率の間に「特異的に著しい差」\*b が認められる場合には、低胃酸の被験者で

試験する。腸溶性製剤は、低胃酸の被験者で試験を行う必要はない。（\*<sup>a</sup>「著しい差」とは、次の2つのいずれかを意味する。第1は、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が50%以下の場合である。ただし、標準製剤と試験製剤の溶出ラグ時間（薬物が5%溶出するまでの時間）の平均値の差が10分以内で両製剤とも溶出ラグ時間以降15分以内に平均85%以上溶出する場合には、製剤間の溶出率に著しい差はないとする。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して60%以下の場合には、著しい差があるとする。第2は、いずれの製剤も平均溶出率が規定された試験時間内に80%に達せず、規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の製剤の平均溶出率の60%以下の場合である。ただし、標準製剤及び試験製剤が共に規定された試験時間内に平均20%以上の溶出率を示さない場合には、適切な比較が行えないので、製剤間の溶出率に著しい差はないとみなす。\*<sup>b</sup> pH 6.8付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され、それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を、「特異的な差」とする。pH 6.8付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が認められても、他のすべてのpHでも同程度又はそれ以上の差が認められる場合には「特異的な差」とはいわない。)

薬効又は副作用が強いなどの理由により、健康人での試験が望ましくない場合は当該医薬品の適用患者で試験を行う。遺伝的多形があつて、薬物のクリアランスが被験者間で大きく異なる場合はクリアランスの大きい被験者で試験を行う。

試験前後及び試験中は、被験者の健康状態に注意を払い、その観察結果を記録する。特に、有害事象の発現に注意する。

#### 4) 投与条件

- a. 投与量：原則として、1投与単位又は臨床常用量を用いる。検出限界が高いなど分析上に問題がある場合には、原則として規定された用量の上限を超えない量を投与することができる。
- b. 投与方法：原則として、単回投与で試験を行う。ただし、繰返し投与される医薬品は多回投与で試験を行うこともできる。
  - ① 単回投与試験：原則として、10時間以上の絶食後、被験製剤を100~200 mLの一定量の水（通常、150 mL）と共に投与する。投与後、4時間までは絶食とする。ただし、食後投与が用法に明記され、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合、又は、重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては、食後投与で試験を行う。食後投与では、低脂肪食（700 kcal 以下、且つ、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。用法に服用時間が定められていない場合には、食後30分に製剤を投与する。

- ② 多回投与試験：測定のために体液を採取する時は、単回投与試験と同様、原則として絶食投与する。それまでの投与は原則として等間隔とし、測定時に食後投与する場合を除き、食間投与（食事と投与の間隔を2時間以上あける）とする。

## 5) 測定

- a. 採取体液：原則として血液とする。尿を採取体液とすることもできる。
- b. 採取回数及び時間：採取体液として血液を用いる場合は、 $C_{max}$ 、 $AUC$  などの評価に十分な回数の体液を採取する。投与直前に1点、 $C_{max}$  に達するまでに1点、 $C_{max}$  附近に2点、消失過程に3点の計7点以上の体液の採取が必要である。体液の採取は、原則として  $AUC_t$  が  $AUC_{\infty}$  の 80 % 以上になる時点まで行う ( $t_{max}$  から消失半減期の3倍以上にわたる時間に相当する)。未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は、少なくとも 72 時間にわたって体液の採取を行う。  
体液として尿を用いる場合は、血液を用いる場合に準じる。  
デコンボリューションにより  $F$  を評価する場合には、吸収が終了するまでの体液採取が必要であるが、長時間の体液採取は必ずしも必要とされない。
- c. 測定成分：原則として、有効成分の未変化体を測定する。合理的な理由がある場合、主活性代謝物を測定成分とすることができる。立体異性体の混合物から成る医薬品では、主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする。ただし、文献等で立体特異的な薬物動態を示すことが報告されていないならば、異性体を分離測定する必要はない。
- d. 分析法：特異性、真度、精度、直線性、定量限界、試料中の測定対象物の安定性などについて、十分にバリデーションを行った方法を用いる。

## 6) 休薬期間

通例、未変化体又は活性代謝物の消失半減期の5倍以上の休薬期間を置く。

## 2. 評価法

### 1) 同等性評価パラメータ

血液を採取体液とする場合には、単回投与試験では、 $AUC_t$  及び  $C_{max}$  を生物学的同等性判定パラメータとする。多回投与試験では、 $AUC_{\tau}$  及び  $C_{max}$  を生物学的同等性判定パラメータとする。 $C_{max}$  は実測値を用い、 $AUC$  は台形法で計算した値を用いる。デコンボリューションで  $F$  が算出できる場合は、 $AUC$  の代わりに  $F$  を用いることができる。

$AUC_{\infty}$ 、 $t_{max}$ 、 $MRT$ 、 $kel$  などは参考パラメータとする。多回投与においては、 $C_{\tau}$  も参考パラメータとする。

尿を採取体液とする場合は、 $A_{et}$ 、 $A_{e_{\tau}}$ 、 $A_{e_{\infty}}$ 、 $U_{max}$  及び  $U_{\tau}$  を  $AUC_t$ 、 $AUC_{\tau}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、 $C_{max}$  及び  $C_{\tau}$  に代わるパラメータとして用いる。

### 2) 生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は、 $AUC$  及び  $C_{max}$  が対数正規分布する場合には、試験製剤

と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき 0.80～1.25 である。AUC 及び Cmax が正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき -0.20～+0.20 である。作用が強くない薬物では、Cmax についてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもある。tmax など上記以外のパラメータで生物学的同等性を評価する場合には、生物学的同等の許容域は薬物毎に定められる。

### 3) 統計学的解析

原則として、tmax を除くパラメータでは対数正規分布することが多いので、対数変換をして解析する。90 %信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準 5 %の 2つの片側検定（two one-sided tests）で評価してもよい。合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい。例数追加試験（add-on subject study）を実施した場合には、本試験のデータと併合して、試験（study）を変動要因のひとつとして解析する。ただし、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験者の特性などに大きな違いがない場合に限る。

### 4) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、且つ、第3章、A. V. に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する。ただし、この規定が適用されるのは、本試験で総被験者数 20 名（1群 10名）以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数 30 名以上が用いられた場合に限られる。

参考パラメータの統計学的評価の結果は判定を行うときに参照され、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差があると判定された場合には、治療上その差が問題とならない差であるかどうかについて説明が求められる。

(以下略)