

ジェネリック医薬品の生物学的 同等性についての考え方

中央社会保険医療協議会 薬価専門部会

2013年7月31日

参考人 緒方 宏泰

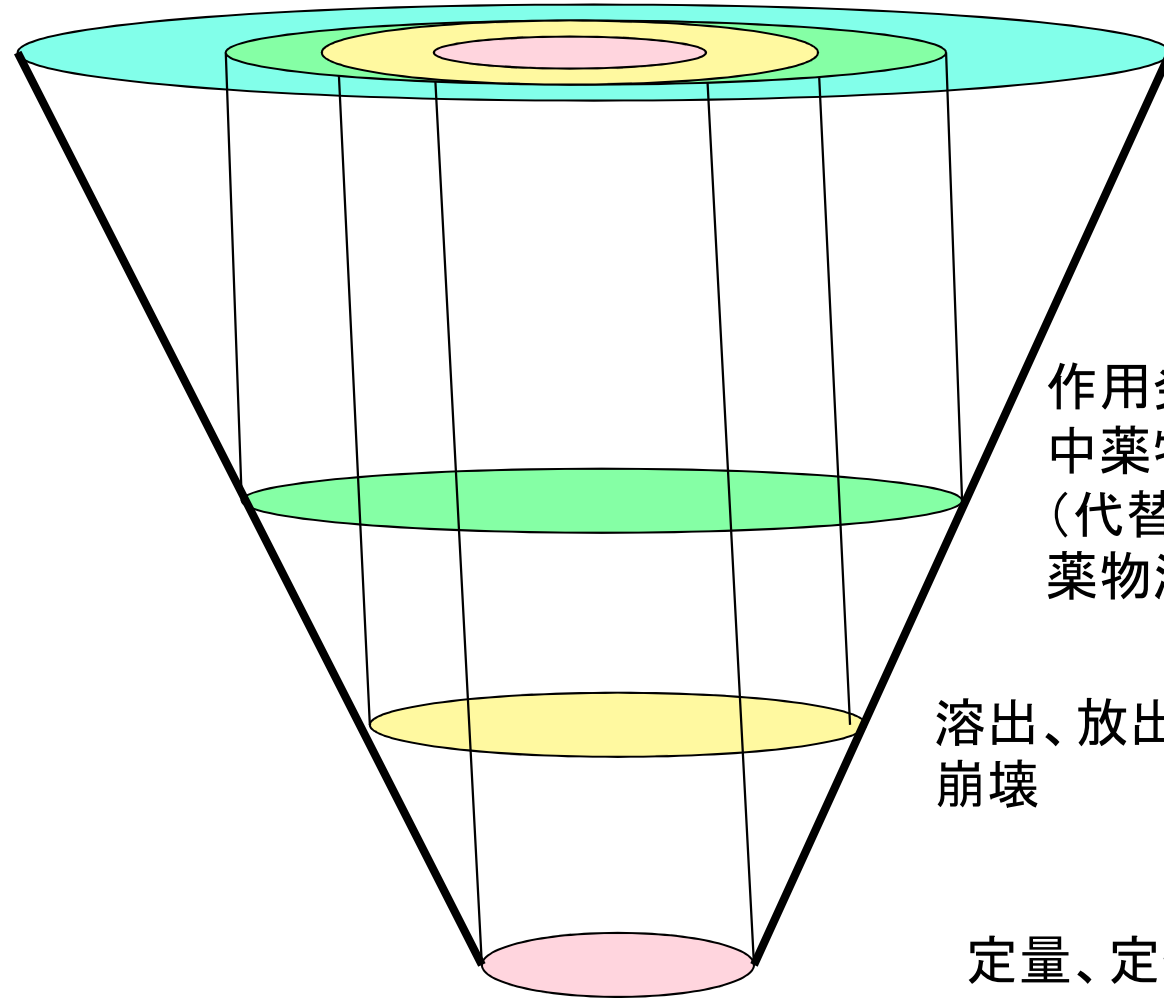
同等性の階層イメージ図

臨床的(治療的)
同等性

生物学的同等性

製剤的同等性

化学的同等性



作用発現部位
中薬物濃度
(代替部位中
薬物濃度)

溶出、放出、透過、
崩壊

定量、定性

それぞれの同等性基準は臨床的同等性との相関性に基づいて設定されていない
基準内に有れば余裕を持って臨床的同等性を保証できるというデータ・視点に基づき設定

生物学的同等性の許容範囲（80%～125%）の意味

医薬品の血中濃度と効果・作用の関係から、十分同等と言える範囲

許容域：対照医薬品（先発品）と試験医薬品（後発品）のそれぞれが示す血中薬物濃度値（Cmax、AUCで表現）の比の90%信頼区間が「0.80～1.25」にある。

◆ 血中濃度値には、ばらつきがある

○血中濃度値のばらつきの原因

- 原因1：製剤間の違い 有無を確認する（試験目的）
- 原因2：それ以外のばらつき 潜在的ばらつきとして考慮

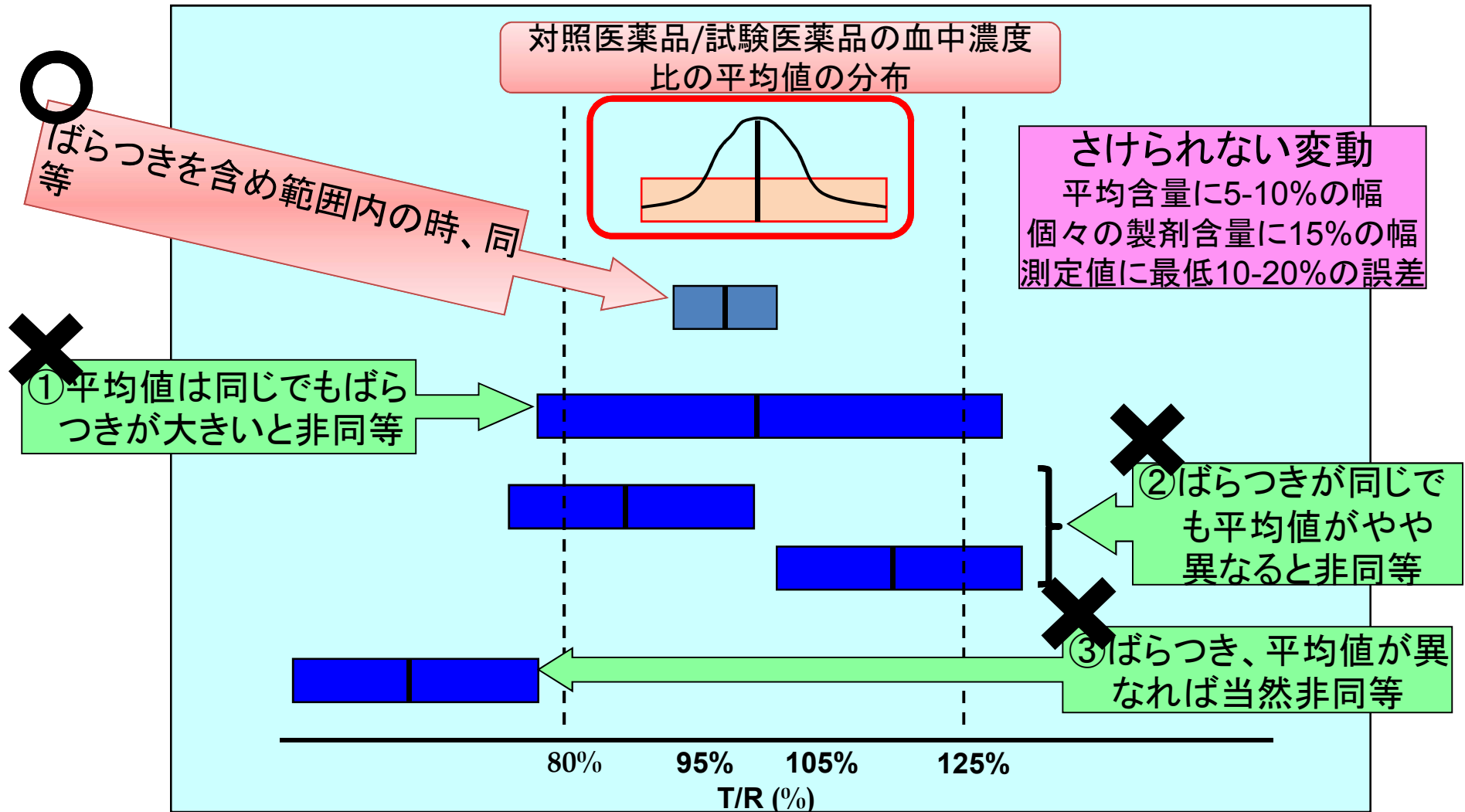
<原因2をもたらす要因>

- 投与する含量の違い（ばらつき：通常、平均95～105%）
- 血中濃度測定上のばらつき（通常、10～20%前後）
- 血中濃度を決める薬物動態の個体内のばらつき（通常、10～20%）
- その他



製剤以外の要因によるばらつきも含め、平均値の比の推定値（信頼区間）が0.80～1.25にあることを求めている

生物学的同等性



<生物学的同等性の要件>

対照医薬品/試験医薬品の血中濃度比の平均値の90%信頼区間が80%-125%の範囲に入る。

生物学的同等性試験

生物学的同等性の判定： C_{max} 及び AUC_{0-72h} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が許容域内 (0.80 ~ 1.25)

ヒト試験

アムロジピンベシル酸塩 6.93 mg (アムロジピンとして 5 mg) を 20 名の健康成人男性に絶食投与し、血中アムロジピン濃度を測定

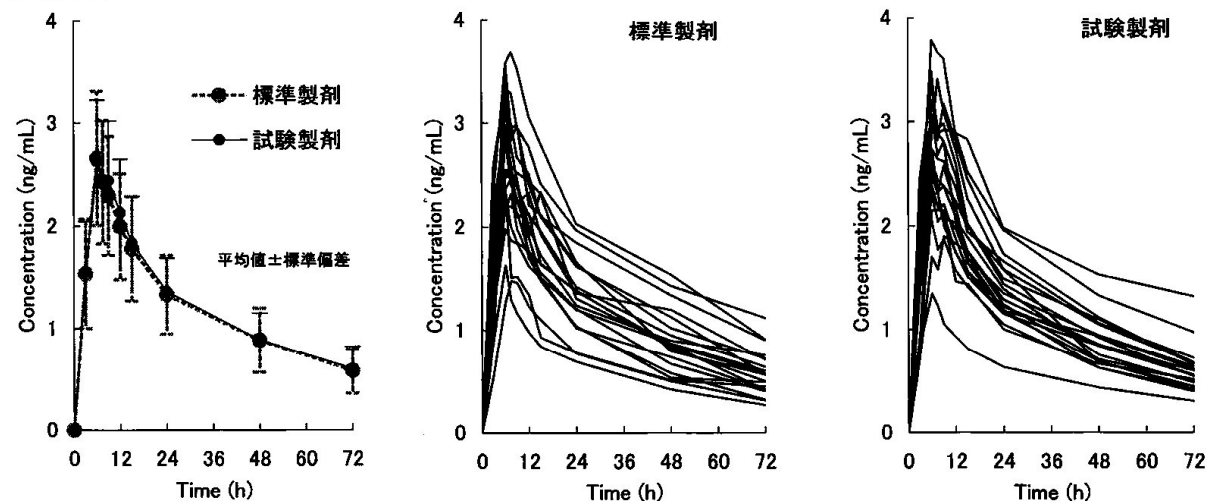


図 1. 標準製剤と試験製剤の平均血中薬物濃度及び個々の被験者の血中濃度

表 1. 薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差) 及び対数の平均値の差

パラメータ	標準製剤	試験製剤	対数の平均値の差 (90% 信頼区間)
C_{max} , ng/mL	2.69 ± 0.63	2.67 ± 0.60	0.993 (0.949 - 1.039)
AUC_{0-72h} , ng · h/mL	86.2 ± 24.3	88.1 ± 21.8	1.033 (0.969 - 1.101)
(参考資料)	t_{max} , h	6.5 ± 0.7	有意差無 ^{a)}
	消失半減期, h	39.4 ± 10.8	有意差無 ^{a)}

a) F 検定

表 1 の数値は四捨五入値
または切り捨て値である。

ジェネリック研究, 2, 251 (2008)

対照医薬品（先発品）と試験医薬品（後発品） におけるC_{max}、AUCの実際の差

表1 ジェネリック医薬品と先発医薬品の差

パラメーター	試験数	ジェネリック医薬品と 先発医薬品の差 ^{注1} (%)	先発医薬品に対する ジェネリック医薬品の比 ^{注2}
C _{max}	930	4.61 ± 3.41	1.00 ± 0.06
AUC _t	930	3.87 ± 2.98	1.00 ± 0.05

注1 ((ジェネリック医薬品－先発医薬品) / 先発医薬品) の百分率の絶対値 (平均値±標準偏差)

注2 対数値の平均値の差から計算したパラメーター値の比 (平均値±標準偏差)

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～(2012.3.30)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000026nso.html>

ばらつきも含めて、80%～125%に入る必要から、平均値のずれは、平均4%前後に留まっている