

質問3

厚生労働省が定める基準によると、生物学的同等性試験の許容域を80%～125%としているが、これはすなわち、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果が最大45%の範囲で異なるということを示しているのか。

POINT

生物学的同等性試験で設定されている許容域の幅は、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果の差を意味するわけではありません。この幅は、医薬品を服用した後の血中濃度が、被験者の体質や体調によって大きくばらつく中で、統計的な評価を適確に行うために設定されたものです。この許容域を満たせば、治療効果は安全域をもって同等となります。

実際に承認されている医薬品のデータの検証を実施したところ、先発医薬品とジェネリック医薬品の血中濃度にはほとんど差がありませんでした。

生物学的同等性試験の許容域は、ジェネリック医薬品と先発医薬品の血中濃度の比の幅を示しているのであって、治療効果そのものの差の幅を示しているわけではありません。通常、医薬品の効果や副作用は有効成分の血中濃度に従って発現しますので、生物学的同等性試験の許容域内であれば、治療効果は同等であると考えられます。

血中濃度に関しては、同じ人が同じ医薬品を服用した場合であっても、服用する人の体質や体調等が医薬品の吸収、代謝及び排泄に影響を及ぼすなど、除外できない自然のばらつきが常に起こり得ます。生物学的同等性試験の許容域は、このような血中濃度のばらつき等を考慮したうえで、ジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果が同等と評価できる幅を安全域を含めて設定しています(※5)。

実際に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が発足した2004年4月1日～2011年1月15日までに承認された経口製剤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、ジェネリック医薬品と先発医薬品の差の検証を行いました。これは、上記に示す品目全体の約8割に当たります。

ジェネリック医薬品と先発医薬品における血中濃度の平均的な差を比較するために、生物学的同等性試験の評価パラメーターであるCmax(最高血中濃度)及びAUCt(血中濃度曲線下面積)を用いて検証を行いました。それぞれのパラメーターの差を先発医薬品に対する比で表して、930試験について平均すると、Cmaxについては4.6%、AUCtについては3.9%となり、ジェネリック医薬品と先発医薬品の差はほとんどないという結果になりました(図表1参照)。

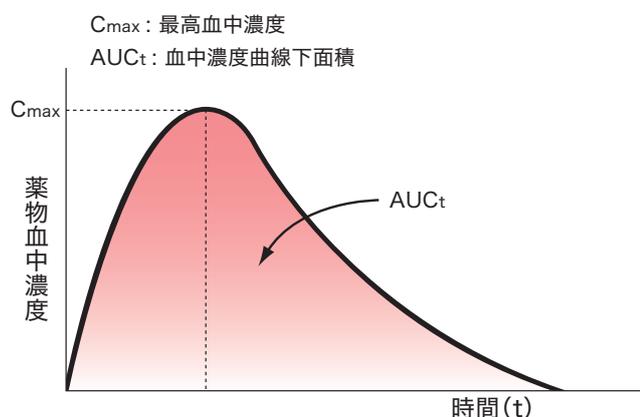
このことから、生物学的同等性試験の許容域を、単純にジェネリック医薬品と先発医薬品の治療効果の差と置き換えることは誤りであることが理解できると思います。

図表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}
Cmax	930	4.61 ± 3.41	1.00 ± 0.06
AUCt	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)



※5 生物学的同等性試験の許容域は、先発医薬品とジェネリック医薬品の比を1と仮定した場合に、先発医薬品とジェネリック医薬品の血中濃度における平均値の比の幅(信頼区間)が100%を中心として±20%(対数変換を行う場合は80%~125%)内にあることを意味しているのであって、ジェネリック医薬品と先発医薬品が最大45%異なり得るということの意味しているわけではありません。仮に、ジェネリック医薬品と先発医薬品の血中濃度の平均値に45%の差がある場合、それらの比が生物学的同等性の許容域に収まることはありません。なお、対数変換を行う場合、信頼区間の上側限界が125%とされていますが、これは、対数変換して統計処理を行うことを考慮したものであり、対数変換しない場合に比べて許容域が広いことを意味するものではありません。

質問4

注射剤については、承認審査の際に臨床試験（生物学的同等性試験）のデータを求めているにもかかわらず、なぜ、同等と言えるのか。

POINT

通常、医薬品の効果や副作用は、有効成分の血中濃度に従って発現しますので、経口剤などでは吸収された後の血中濃度が先発医薬品と同様の挙動を示しているかどうかを確認するため生物学的同等性試験を行う必要があります。

しかしながら、有効成分が完全に溶解した注射剤で、血管内に投与するものについては、血中濃度の推移を変化させる要因がそもそも存在しないため、生物学的同等性試験を行う必要はありません。

ジェネリック医薬品の承認にあたっては、基本的には生物学的同等性試験のデータが必要となりますが、有効成分が完全に溶解した注射剤で、血管内に直接投与する医薬品については、生物学的同等性試験の実施は不要と考えます。

通常、医薬品の効果や副作用は、有効成分の血中濃度に従って発現することになります（※6）。そのため、先発医薬品と同じ有効成分のジェネリック医薬品は、先発医薬品と同様の血中濃度推移であることが求められます。

しかし、有効成分を均一に溶解させた医薬品を血管内に直接投与する注射剤の場合は、血中濃度の推移を変化させる要因がそもそも存在せず、血管内に投与さえすれば例外なく先発医薬品もジェネリック医薬品も同様の挙動を示すため、血中濃度を測定する必要はありません。含量試験、不純物試験、浸透圧・pHなどの試験及び安定性試験等によって品質が担保されれば、先発医薬品と同等であるということが出来ます。



一方、医薬品を血管外の部位に投与する場合や懸濁剤を血液内等に投与する場合には、有効成分が効果・作用を発揮するためには製剤から放出されて血液内に移行することが必要になりますが、製剤の特性によってその過程は変化する可能性があり、結果として、有効成分の血中濃度がジェネリック医薬品と先発医薬品で異なることがあります。

そのため、血管外に投与するジェネリック医薬品や懸濁剤が先発医薬品と同等であるかどうかを確認するためには、血中濃度が先発医薬品と同様の挙動を示しているかどうかを調べなければならないので、生物学的同等性試験を行う必要があります。

※6 全身作用を期待する医薬品では、有効成分は血液を介して作用発現部位に運ばれ、作用を発現します。血液を介さずに作用発現部位に到達することはありません。そのため、血液中の有効成分濃度に従って医薬品の効果や副作用は発現すると捉えることができるとされています。

なお、TDM(治療薬物モニタリング)は、この考え方にに基づき、薬物の血中濃度を測定することで薬効の指標としているところです。

