

レギュラトリーサイエンス討論会

生物学的同等性の評価法

青柳伸男

Assessment of Bioequivalence

Nobuo Aoyagi

Bioequivalence tests in Japan are now under the improvement according to the WHO guidance. This article describes the desirable assessment of bioequivalence where the use of discriminatory subjects, application of confidence interval methods, logarithmic transformation of pharmacokinetic data are recommended. The role of dissolution tests in bioequivalence assessment is also discussed.

Keywords : bioequivalence, bioavailability, dissolution test, generic drug, guideline

(Received May 31, 1996)

生物学的同等性試験の主な目的は、対照、試験製剤のバイオアベイラビリティが同じであることを証明することによって、両製剤を治療上、互換使用しても問題がないことを示すことにある。しかしながら、同じであることを証明することは決して容易でない。どのような被験者を対象とし、どのようなパラメータを用い、どのような統計手法で生物学的同等性を評価すべきか、検討すべき課題は多い。また、生物学的同等性試験における *in vitro* 溶出試験の役割についても明確な結論は得られていない。これらの諸問題については国際的な場で議論がなされてきており、生物学的同等性試験の国際調和を図るべく WHO はガイドラインを作成した。我が国の生物学的同等性試験は、現在、改訂の途上にあるが、WHO ガイドラインと我が国の現行の同等性試験を対比しながら、生物学的同等性試験の主要な問題についてその在り方を述べる。

1. *in vivo* 試験

1) 被験者

健康人、患者、小児、女性、高齢者、いずれの被験者を用いて試験を行うべきかは重要な問題である。通常、健康成人男子が被験者として用いられるが「健康人でなく、医薬品が投与される患者で試験すべき」という強い意見もある。しかし、倫理面、試験の実行性等を考慮するとき、患者を試験に用いるのは望ましくない。健康人での試験を優先すべきであろう。被験者の選択に関して、WHO は年齢(18~55歳)、標準体重を規定しているが、大切なことは製剤間にバイオアベイラビリティの差が生じやすい被験者を用いることである。これに関連して殊に問題となるのは低胃酸被験者の存在で、中性付近の pH で溶出の遅い製剤のバイオアベイラビリティは正常胃酸の人に比べ低胃酸の

人で低くなりやすいことが知られている。そして、我が国では高齢者に低胃酸の人が多く、こうした実状を考えると、*in vitro* 溶出試験の結果から、低胃酸被験者で製剤間にバイオアベイラビリティの差が生じやすいと予想される場合は低胃酸被験者を選択し、生物学的同等性試験を行うべきであろう。

2) 統計解析

対照、試験製剤のパラメータの平均値間に有意差がないからといって両製剤が同等であることを意味するものではない。バラツキの大きい試験をすれば、平均値の差が多少大きくても有意差がなくなってしまうからである。仮説検定法のこの欠点を補うべく、バラツキの大きさを一定以下(検出力として0.8以上)に規定した検出力法は、当初、生物学的同等性を判定する優れた方法として各国で用いられた。しかし、それでもなお、バラツキの大きい試験を行えば行うほど同等と判定されやすいという欠点は残った。その後の研究で、平均値の差を推定する信頼区間法の方が同等性を判定する上でより適切であることが判明した。すなわち、精度のわるい試験に対して信頼区間法は厳しく、信頼区間法ではバラツキが大きいほど同等と判定されにくい。現在、WHO、各国共、信頼区間法を採用している。我が国では依然、検出力法が用いられているが、信頼区間法に変更する必要がある。

3) データの変換

統計解析を行う際、データの分布特性を把握しておくことは大切である。しかしながら、データが正規分布するかどうか確認するには多くの例数が必要でその確認は簡単ではない。血中濃度データは未変換より対数変換した方が正規分布しやすいといわれてきていた。しかし、実験的な

証明は全くなされておらず、未変換のままでも正規分布するとの想定の下で統計解析が行われてきた。しかし、種々の要因によって影響されるパラメータほど対数-正規分布しやすいという理論があり、その理論に基づけば、様々な生理学的要因の影響を受けやすい血中濃度データは対数-正規分布しやすいと考えられる。こうした背景を踏まえて解析されたペルフェナジンカプセルでは、最高血中濃度およびAUCは未変換値より対数変換値の方が正規分布に適合するということが証明された。現在、WHO、各国共、最高血中濃度、AUCは対数変換して統計解析を行うよう定めている。未変換値の方が正規分布しやすいというデータが得られない限り対数変換して解析すべきと思われる。

2. *in vitro* 溶出試験

生物学的同等性試験における溶出試験の役割については、ヒト試験の代替となり得るかどうかの観点から主に議論されてきている。そして、溶出速度とバイオアベイラビリティとの間に相関性がない限り、溶出試験を生物学的同等性の評価に用いるべきでないというのが主要な意見であり、溶出試験の活用はかなり制限されているのが現状である。しかし、製剤間の溶出速度の差が識別しやすい条件で試験を行い、すべての試験条件において製剤間に溶出速度の差がなければバイオアベイラビリティにも差を生じる可能性は少ないと考えられる（識別性の優れた試験条件は、通常、低撹拌速度、低界面活性剤濃度の条件で、pHは製剤によって異なる）。実際、溶出試験で製剤間に差がなかったのにバイオアベイラビリティに差はみられたという例は極めて少ない。これとは反対に、一つの条件においても溶出速度に差がみられた場合、すべての被験者ではなくとも特定の被験者でバイオアベイラビリティに差を生じる可能性がある。例えば、ジアゼパム錠等において、酸性条件下では溶出速度の差を示さなかった二つの製剤が中性条件下では著しい差を示し、それら製剤が低胃酸被験者でバイオアベイラビリティの有意な差を示したことが報告されている。したがって、溶出試験で製剤間に差がみられた場合、バイオ

アベイラビリティに差が生じやすい被験者（例えば、低胃酸被験者）を用いて生物学的同等性を注意深く評価する必要がある。このように、溶出試験は生物学的同等性に関し有用な情報を与えるもので、

- 1) 識別性の優れた被験者（低胃酸被験者等）の選択
- 2) 生物学的同等性の間接的保証
- 3) ヒト代替試験
- 4) individual bioequivalence の確保

に役立つと考えられる。

生物学的同等性をヒト試験のみで証明することは容易でない。クリアランスの変動が大きい医薬品では血中濃度が変動しやすく、生物学的に同等であることを証明するにはかなり多くの被験者が必要とされる。また、生物学的同等性試験は通常、健常成人を被験者として行われるが、健常人で同等であったからといって患者、小児等でも生物学的に同等となるとは限らない。近年、individual bioequivalenceが問題となっているが、医薬品の互換性を保証するには、基本的には個々の人で生物学的に同等であることを確認することが必要である。しかし、そうした試験は不可能に近い。溶出試験はそれらヒト試験の欠点、限界を補う手段として役立つ。溶出試験を積極的に活用し、生物学的同等性の保証度を高めると同時にヒト試験の軽減を図ることが大切である。

我が国の生物学的同等性試験は改訂の途上にあるが、改訂に際しては、1) 患者に対するリスク、2) 科学的評価、3) コスト-ベネフィット、4) 国際調和に配慮することが必要である。何よりも重要なのは患者に対するリスクで、試験法を設定するに際し、国際調和を損ねるようなことがあっても患者のリスクを増大させるようなことがあってはならない。例えば、高齢者に低胃酸の人が多い我が国の実状を考えると、諸外国では要求されなくとも我が国では、低胃酸の人で非同等性が疑われるとき低胃酸被験者を用いた生物学的同等性試験を要求すべきと思われる。