

ジェネリック薬品の生物学的同等性試験について

【一般的な話】

内服薬のジェネリック薬品の場合、先発薬品が開発される際に必要とされる臨床試験が免除されることは皆さんご存知だと思います（開発費が安くつくのでジェネリック薬品は安く売れるのです）。

また、臨床試験が免除される代わりに、先発薬品と同等であることを証明する必要があり、そのために健常人を使った血中濃度比較試験を実施して、その薬物動態パラメーターが先発薬品とジェネリック薬品で統計学的に有意な差がないと証明するのをご存知だと思います。

【判定基準について】

そして、統計学的な判定基準として最高血中濃度（Cmax）と血中濃度時間曲線下面積（AUC）の各パラメーターが判定対象となり、ジェネリック薬品と先発薬品のそれぞれのパラメーターを対数変換した平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であれば、ジェネリック薬品と先発薬品が同等であるという所まで知っている人になるとかなり少なくなるのではないのでしょうか？

さらに、この条件は先発薬品の持つバイオアベラビリティ（薬をどれだけ体内に吸収できるかの指標）の80%に満たないもの、及び先発薬品の持つバイオアベラビリティの125%を越えてしまうような不良品のジェネリック薬品が合格品とされて世の中に出まわる確率が5%以下に抑えられる条件であるということを理解している人はもっと少ないのではないのでしょうか。

【特殊な判定基準について】

実際にはこの判定基準以外にも、癖のある医薬品に対しては別の判定基準もいくつか用意されているのですが、ここではセロトニン作動型抗不安薬「セディール錠」のジェネリック薬品についてご紹介します。

セディール錠に対してはタンドスピロンクエン酸塩錠として4社からジェネリック薬品が発売されているのですが、その血中濃度の比較を見てみますと、日医工の製品の薬物動態パラメーターに r-AUC や r-Cmax という見慣れないパラメーターが出てきていました（次ページ下）。

これは先ほど記述した別の判定基準に相当するもので、通常血中濃度判定では90%信頼区間の範囲外に出てしまい同等性を評価できない場合に用いられるパラメーターと言えます。

【判定基準を外れる薬品を判定基準内にする方法？】

「そのような信頼区間を越えるような薬品は認めるな！」と言われそうですが、薬物を生体内から排除する能力を現わすクリアランスの大きな薬剤というのは、投与時期が違っても同じ人に投与してもクリアランスに変化が生じて血中濃度の変動が大きくなり、同等であっても誤って非同等と判定される場合があるそうなのです。

一般に血中濃度の比較試験では、試験を受ける人自体が持つパラメーターの揺らぎ（個体内変動と呼ぶ）、サンプリングに伴う誤差、測定誤差など様々な誤差が結果に変動を与えます。ですから、それらの変動を極力少なくするような試験をしなければなりません。このような変動要因から個体内変動を

回覧

除く方法として、クロスオーバー試験が採用されているのですが、投与時期によってクリアランスが変わるような薬剤の場合、このクロスオーバー試験でも変動が加わってくることになる訳です。

☛クロスオーバー法というのは、ある人には先発薬品を1回服用して血中濃度推移を測定したのち、休薬期間においてジェネリック薬品を1回服用しその血中濃度推移を測定する。別の人には先にジェネリック薬品を服用して休薬期間をはさんで先発薬品を服用させるという方法です。同じ人に時期は異なりますが先発薬品とジェネリック薬品を服用してもらうことで公平な結果を得ようというのですが、クリアランスの大きな薬品では服用する時期によってもクリアランスが異なる場合があるというのですから、服用時期が異なるけれども公平な結果を出せるはずのクロスオーバー法がそうではなくなるということになるわけです。

【安定同位体の導入】

このようにクリアランスが大きいと、非同等という誤った結果が出されている可能性のある薬剤には安定同位体の同時投与方法というが用いられます（これも厚労省の同等性試験ガイドラインに準拠）。

試験方法としては、通常と同様にクロスオーバー法を用いるのですが、各々の試験期間中に炭素の同位体で ^{13}C を含む薬品を同時に投与するわけです（通常の薬品は ^{12}C で構成されています）。

前期

後期

A群 ^{12}C ジェネリック薬品 + ^{13}C ジェネリック薬品 → ^{12}C 先発薬品 + ^{13}C ジェネリック薬品

B群 ^{12}C 先発薬品 + ^{13}C ジェネリック薬品 → ^{12}C ジェネリック薬品 + ^{13}C ジェネリック薬品

^{12}C の薬品と ^{13}C の薬品は同時に一定量投与されます。そして基本的に同じ構造物質ですから体内に両者は同じように吸収されて ^{12}C の薬品と ^{13}C の薬品はある一定の比率で存在するはずですが、それは異なる時期に投与されて、その時のクリアランスが以前と異なっても基本的に同じ物質なので存在比率自体は変わらないはずですが、もし比率に差が出るとしたらジェネリック薬品と先発薬品の品質に差があるからということになります。

そこで登場したのが、 ^{12}C の薬品と ^{13}C の薬品のCmaxの比をとり、その比をr-Cmaxとする方法です。

先発薬品のそれとジェネリック薬品のそれをパラメーターとして、その対数変換した平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ の範囲内にあるかどうかを見ることで評価しようというのです。

^{12}C の薬品と ^{13}C の薬品は質量分析機で区別して濃度測定が可能なのですが、右記にしめた例のように両剤を10mgずつ投与すると血中濃度は同じになるはず（r-Cmaxが1になるはず）ですが、実際には条件の違いがあるのか同じにはならないようです。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（タンドスピロンクエン酸塩として10mg）をタンドスピロンクエン酸塩安定同位体10mgと共に健康成人男子に絶食単回経口投与し、血漿中未変化体（ ^{12}C -タンドスピロン）濃度及び血漿中安定同位体未変化体（ ^{13}C -タンドスピロン）濃度を測定し、これらの値より得られた薬物動態パラメータ（r-AUC, r-Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

また、タンドスピロンクエン酸塩錠5mg「日医工」は、「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 医食審査発第1124004号）」に基づき、タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

	判定パラメータ	
	r-AUC ₀₋₁₂ ^{*1)}	r-Cmax ^{*2)}
タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「日医工」	0.6721±0.1935	0.6346±0.2367
標準製剤（錠剤, 10mg）	0.6260±0.1780	0.6329±0.2247

(1錠+10mg投与, Mean±S.D., n=15)

今回は特殊な判定法についてご紹介しましたが、ご理解いただけましたか？（終り）