7. 生物学的同等性/Bioequivalence

バイオアベイラビリティの項に記載したように、1960 年代後半から 70 年代前半にかけて、種々の薬物について、成分が同等/equivalence in the chemical constitution であってのバイオアベイラビリティに違いがあることがわかってきた。特にジゴキシンのように、治療域と中毒域が近接しているような薬物では、大きな問題であった（ [Lindenbaum, Mellow, Blackstone, Butler, 1971], [Shaw, Howard, Hamer, 1972]）。こうしたことから治療上の（非）同等性/therapeutic (non-)equivalence が注目されるようになった（ [Castle, Astwood, Finland, Keefer, White Paper on the Therapeutic Equivalence of Chemically Equivalent Drugs. Prepared by a Subcommittee of the Policy Advisory Committee, Drug Efficacy Study, 1969], [1972]）。この頃すでに、「バイオアベイラビィティの違いが治療上の非同等性をもたらす可能性」が認識されるとともに、バイオアベイラビリティの量的な側面だけではなく、薬効群によって、吸収の速さの特性が重要となることも認識されていた（ [1972]）。このように、1970 年前後に製剤間差や generic drugs の問題が認識され、その後、regulatory science として生物学的同等性評価法が確立されていくが、その過程をいくつかの側面から確認してみようと思う。

(1) 「同等性」の意味

製剤間でバイオアベイラビリティ(BA)に違いがあるケースについて、前述した［バイオアベイラビリティの項参照］が Lozinski（ [Lozinski, 1960]）が新たに開発した Dicumarol の半量錠について報告しているように、BA が改善された薬剤が必ずしも臨床で受け入れられるわけではなく、既存の投与法で医療上の問題を生じる場合には、市場からの撤退を余儀なくされる。これは現在の（あるいは先行品の）使用法に従って使うことができるか、ということで、後に”prescribability”（ [Hauck Anderson, Types of bioequivalence and related statistical considerations., 1992]）と呼ばれるが、この観点から生物学的同等性(BE)の考え方が整備されていった。1979 年には米国 FDA が”Therapeutically Equivalent Drugs Availability of List”の提案に至った（ [Depertment of Health, Education, and Welfare, FDA, 1979])が、その経緯が現在の “Orange book Preface” (https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm)にも記載されている。

上記の Therapeutically Equivalent Drugs Availability of List (Proposed rule)は今日のジェネリック医薬品を一覧にした Orange book の提案であり、1979 年の政策提言であるが、現在のわが国においても全く古びた内容ではなく、非常に興味深いので一部を紹介してみたい。

背景として、一般的な観点から 3 つの提案理由を挙げている。1）医薬品のユーザー（医薬品を使用することでベネフィットを受ける患者とともに、医薬品を購入、処方、あるいは調剤する人）の教育、2）市民の健康と福祉を守り推進する責務を各州とともに果たすため、3）米国大統領の対インフレ政策を推進するため（医療費の高騰）。これら、特に 1）に

ついて、企業の広告の文言を引用したり、今日のオーソライズド・ジェネリック(AG)にも似た先発品と同じ製法、製造所（施設や人）で生産され別会社の別名の製品として安価に販売されている現実に言及したりしている。これらの次に、”Additional Considerations”として、いくらか薬剤学的な内容の理由が挙げられている。1）FTC(Federal Trade Commission)との協同による各州の医薬品選択のモデル開発、2）特定の医薬品の法的状態の混乱（州の巡回判所の判決による FDA の新薬の分類に対する異論による混乱）への対応、3） ”Man-in-the-plant” practice の問題(先発品の製造所から人を派遣し、製造を監督することによって、先発品と同質の generic であるする主張への対応問題［https://archive.org/details/manintheplantfda00unit］)、4）自主的な製造基準への適応の活動、5) OTA (Office of Technology Accessment)の”Drug Bioequivalence Study Panel”の推奨（Panel については後述)、の 5 点が挙げられている。

FDA は therapeutic equivalence の概念を定義するにあたって、まず、”therapeutic agent”あるいは”therapeutic moiety”という有効成分/active drug ingredient の考え方を説明した。最終的な治療効果が同じでも、異なる物質は同一の “therapeutic agent”ではないとした。同一の therapeutic moiety には同じ分子の塩やエステルの違いのように化学的にわずかに異なる形態が含まれるとしている。これらの物質を識別するために、active drug ingredient を用い、例示として、tetracycline hydrochloride（テトラサイクリン塩酸塩）と Tetracycline phosphate complex（局方未収載）は同一の therapeutic moiety で active drug ingredient が異なるとしている。次いで、製剤/drug product 定義している。

この政策提言の当時（1979 年）の FDA の考え方は、pharmaceutically equivalent な製剤は、科学的な根拠により否定されない限り、”therapeutically equivalent”とみなし、バイオアベイラビィティ上の問題があると FDA が判断した場合に、製造業者に先発品との生物学的同等性/bioequivalence の証明を要求するというものであった。これらの定義から、pharmaceutically equivalent でない製剤でも therapeutically equivalent である場合も考えられるが、FDA の提案した Therapeutically Equivalent Drugs Availability of List には含めていなかった。この提言では、治療上同等/therapeutically equivalent な製剤を次のような基準でリストアップした。

1） 以下を満たす製剤は製剤学的に同等な製剤/pharmaceutical equivalents である。
   a） 同じ剤型で同じ有効成分を同一量含有し、かつ、
   b） 確認試験/identity、含量/strength、品質/quality、及び純度/purity に関して適用される公定書あるいは他の標準規格を満足する。
2） 以下を満たす製剤は生物学的に同等な製剤である。
   a） 生物学的非同等となる問題が知られているかその可能性がある薬物ではない、あるいは、
   b） 問題が知られている、あるいは、その可能性があるが、適切な生物学的同等性/の基準を満たす。

3) 適切な添付文書を備えている

4) 最新の GMP/good manufacturing practice を遵守して製造されている。

提言は、以上のような“同等性”に関連する定義に続いて、同等性を判断できる科学的及び規制上の基盤・根拠について説明があり、その後に Pharmaceutical equivalents と Bioequivalence の説明になる。このように、BE は製剤学的特性として評価され、*in vivo* BE 試験を必要としない場合を考慮する考え方は現在の薬事規制の中でも形を変えながら残っている（Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. [Draft Guidance, 05/05/2015]: (4)項参照）。

Therapeutic equivalence を考慮する第一段階として、同等の製剤/pharmaceutical equivalents の評価があるとした。pharmaceutical equivalents とは、同一の有効成分を同一量含有する製剤で、必ずしも添加物が同じである必要はなく、同一の公定規格（compendial）、すなわち適用される確認試験/identity、含量/strength、品質/ quality、及び力価/potency を含む純度/purity、さらに該当する場合には、含量均一性/ content uniformity、崩壊時間/disintegration times や溶出速度/dissolution rates に適合するということである。この pharmaceutical equivalents はそれまで、chemically equivalent（ [Castle, Astwood, Finland, Keefer, 1969]）といっていたものを製剤学の要素を用いて定義した製剤学的“同等性”といえる。さらに、therapeutic moiety が同じであるが有効成分が異なる製剤や有効成分が同じで含量の異なる製剤を”pharmaceutical alternatives”と定義して、pharmaceutical equivalents と区別している。日本語ではどういうのだろう。「別規格品」のような” alternatives/選択肢”とは異なる方向の表現になりそうに思われ、科学用語も文化の影響は避けられないのだと考えさせられる。

FDA は”治療上同等な製剤/therapeutically equivalent drug products”を「そのような 2 つの製剤があるとき、それらは、認可され添付文書に定められた条件下で使用されるときに、FDA の判断で、同等の治療効果と同等の有害作用の可能性が予想されるもの」と定義している。これは、後に”prescribability”と”switchability”の議論（ [Hauck Anderson, 1994]）で取り扱われる「同等に処方できる/prescribability」の観点である。この提言の中には「互換可能/interchangeable」という表現も使われている。

この提言では『Bioequivalence には、2 つの製剤について、有効成分が吸収され、作用部位に到達する速度と程度の比較が含まれる。二つの製剤で、類似した条件下での吸収の速度か程度に著しい違いがあれば、2 つの製剤は、一般的に生物学的に非同等/bioinequivalent とされる。』としており、現在も基本的な定義に違いはない。議論はいかに評価するかという方法論にあるが、別に項立てすることにして、FDA の政策提言から一旦離れて、「同等性」の概念のその後の拡張を見てみる。

生物学的同等性試験の国際的な調和が進んだ 1990 年代初め、一人の個体内で”therapeutically equivalent”かどうか、が問われるようになった。抗生剤のような短期的に使用される薬剤では、同じように処方できること/prescribability、すなわち平均的に同等/average equivalence （ [Hauck Anderson, 1994]）であれば、実質的に generic 製品への移行に問題は生じないし、先行品目のない新薬の開発においても、average equivalence の観点で問題は生じない。しかしながら、抗てんかん薬のように長期、場合によっては一生、服用を継続するような場合、変更可能性/switchability が問題となる（ [Bialer, 2007]）。このような同等性は、個体内での同等性ということで、集団における生物学的同等性/population bioequivalence、個体内での生物学的同等性/individual bioequivalence という表現も用いられるようになった（ [Schall Williams, 1996]）。

また、製剤技術の進歩により、消失の速い薬物の投与回数を少なくするための、いわゆる long-acting を目的とした徐放性/sustained-release 製剤、胃酸への曝露を避けるための遅放性/delayed-release あるいは腸溶皮膜/enteric-coating 製剤などの放出修飾/modified-release あるいは放出制御/controlled-release 製剤が開発されるようになった。これに対応して、BE 評価においても、反復投与後の定常状態で評価する（ [Taylor, ほか, 1985] [Steinijans, ほか, Bioequivalence studies: single vs multiple dose., 1989] [Steinijans, ほか, 1989]）などの工夫が必要となった。

(2) 「同等性」の測り方―薬物動態学側面

生物学的同等性（BE）はバイオアベイラビリティの同等性を意味するので、「バイオアベイラビリティ」の項でも示したように、全身循環（そして作用部位）へ入る（すなわち吸収される）速さ/rate と程度/extent が同等と定義されている（ [Nakai, Fujita, Ogata, 2000]）。以下では、in vivo BE 試験の評価変数としての薬物動態パラメータを取り上げる。

【Tip : 薬物動態の領域では rate は速度を意味する場合に用い、率（部分の割合）の意味では使わないことに注意したい。例外的に GFR(glomerular filtration rate)/糸球体ろ過率（糸球体ろ過速度）があるが、「ろ過量」あるいは「ろ過速度」を用いることが用語を正しく理解するために好ましい。】

生物学的同等性(BE)を評価するパラメータとしては、一般的な即放性/immediate-release 製剤では、AUC と C_{max} が用いられている。AUC には、単回投与時の無限時間まで外挿した $AUC_{0-\infty}$ と観察した時間 t までの AUC_{0-t} が用いられ、観察時間を十分に取ること（例えば $AUC_{0-t} \geqq 0.8\ AUC_{0-\infty}$）が求められている（ [Nakai, Fujita, Ogata, 2000]）。これらのパラメータの他に t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、なども求めることが一般的であるが、BE の評価には AUC と C_{max} を用い、他のパラメータは評価データの裏付・参考という位置付けである（(4) 項参照）。

C_{max} は t_{max} の時の血中（血漿、血清）濃度という意味であるが、最大曝露/peak exposure という呼び方もある（ [CEDR, 2013]）。これは主に、ファーマコダイナミックス(PD)との関係（PK-PD）を議論する際によく用いられる（ [CDER CBER, 2003]）。

即放性製剤の中でも、期待する作用や懸念される副作用が早期に発現する薬剤では、投与後初期の曝露量/early exposure を評価するという考え方があり（[Chen, Lesko, Williams, 2001]）、議論されている（[FDA Advisory Committee Meeting: April 13, 2010 - Partial AUC, 2010]）。また、持続性製剤など放出特性を制御した製剤で複雑な吸収を示す薬剤では、投与後初期の部分的な AUC/partial AUC による評価が検討されている（[Fourie, Jackson, Wang, Schuirmann, 2013]）。しかしながら、薬事規制への正式な導入にはまだ至っていない。

(3) 「同等性」の測り方―統計学的側面

一般的に製剤学的に特別な処置をしていない即放性の製剤について、2 つの製剤（標準製剤（R: reference formulation）と試験製剤(T: test formulation と呼ぶことにする）の生物学的同等性を評価するとき、2 時期/two-period、2 処置/two-treatment、2 順序/two-sequence、単回投与のクロスオーバー試験で実施される。BE 試験を実施するにあたって、期待する結果は、「試験製剤と標準製剤の薬物動態指標（AUC、C_{max}）が同等」ということである。これは、通常の仮説検定で、帰無仮説を「両者に差がない」として、検定により棄却された場合に、対立仮説である「両者に差がある」を採択するという方法論では、期待する結果（同等性）を担保していない。そこで、生物学的同等性試験のガイドラインを議論し始めた 1980 年前後に、意味のある差をある確率で棄却するという検出力/power や最少でもこの大きさの差があれば有意差と検出する差、すなわち最小検出差/minimum detectable difference と標本サイズ/sample size が議論された（[Metzler, 1974], [佐久間, 1982]）。このような同等性にまつわる統計学的考察は、その後の臨床試験における“同等以上”（すなわち非劣性）の検証の際の統計学的アプローチのさきがけとなった（[佐久間, 1982]）。

1977 年に FDA が公表した BE の判定基準は、75/75（あるいは 75/75-125）ルールと呼ばれ、被験者の 75%以上において標準製剤の 75-125%の BA であることであった（[Buehler, 2010]：April 13, 2010 Meeting of the Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee : https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM209319.pdf）。その後（1980 年代）、前述のような検出力アプローチが議論され、現在の国際調和がはかられた BE の基準では、本質的に同値である「2 つの片側検定(α＝0.05)」あるいは「90%信頼区間法」となっている([Buehler, 2010])。

【Tip：引用した Buehler のプレゼンテーションは、2010 年 4 月 13-14 日に開催された FDA の Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee［https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/ucm209318.htm］のもので、この Advisory

Committee では BE に関する 2 つの話題、1)治療域の狭い、いわゆる Critical Dose drugs に対して、BE 試験を改訂すべきかどうか、及び前述した 2)Partial AUC による評価を吸収過程が複雑な薬剤に導入すべきかどうかが議論された。興味深い資料が公開されているので、BE に関心があれば、一読をお奨めする。】

1) 2 つの片側検定
   - ✓ （BA 評価パラメータに関して）T は R より著しく小さくはない。（著しい差＝20%）（有意水準/significance level: α=0.05）（T/R>0.8 : 片側 95%信頼区間）
   - ✓ （BA 評価パラメータに関して）R は T より著しく小さくはない。（著しい差＝20%）（有意水準/significance level: α=0.05）（R/T>0.8 すなわち T/R<1.25 : 片側 95%信頼区間）
2) 90%信頼区間法

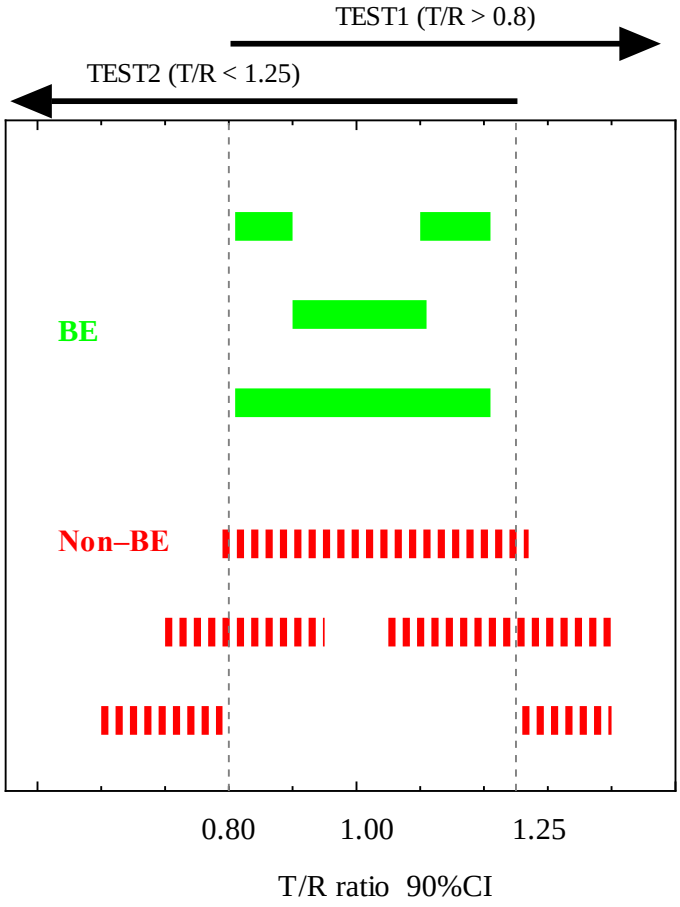
   （BA 評価パラメータに関して）

   0.8<T/R<1.25

   T/R の 90%信頼区間（log(T)と log(R)の差の平均値に対して対称区間）がこの間に入ること。

以上を図に表すと、以下のようになる。

図 7-1 BE 判定：T/R 比の 90%信頼区間



(4) 日米欧の BE 関連ガイドライン（2017 年 4 月 1 日時点）

2017 年 4 月 1 日現在のわが国、米国、および EU の BE 試験（*in vivo* 試験）関連のガイドラインを以下に列挙します。

日本：

- ✧ 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（2012/02/29 改正） 本文［http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/GL120229_BE.pdf］、Q&A [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/QA120229_BE.pdf]
- ✧ その他、各種生物学的同等性：NIHS［http://www.nihs.go.jp/drug/guide.html］

米国：

- ✧ Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (Final Guidance, 02/01/2001) [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070244.pdf]
- ✧ Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (Final Guidance, 12/01/2002) [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070241.pdf]
- ✧ Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. (Draft Guidance, 05/05/2015) [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf]
- ✧ Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application (Draft Guidance, 12/04/13) [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf]
- ✧ Biopharmaceutics Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations (Draft Guidance, 03/17/14) [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf]
- ✧ Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (Draft Guidance, 04/03/03) [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070111.pdf]

EU :

- ✧ Investigation of bioequivalence: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 (Published: Jan 2010, Effective: 1 Aug 2010) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001278.jsp&mid=9]
- ✧ Appendix IV of the guideline on the investigation on bioequivalence: presentation of biopharmaceutical and bioanalytical data in module 2.7.1 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001279.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5]