

点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方

本考え方は、点眼剤の後発医薬品の開発に当たり、先発医薬品との間の生物学的同等性の評価を行う際に必要な試験等の実施方法の考え方を整理したものである。各製剤の処方、剤形及び製剤特性として物理化学的特性、薬理学的特性、角膜・結膜等の組織透過性を考慮し、治療学的な同等性を保証するための評価法を検討した。¹⁾

なお、参考資料も参照した上で、適宜、審査当局と事前に相談し、適切な試験を計画・実施することが望ましい。

1. 評価に用いる製剤

後発医薬品は、先発医薬品と剤形及び有効成分含量（濃度）が同一のものとする。先発医薬品について、製剤特性に応じた物理化学的試験（粘度、pH、粒子径等）を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。試験製剤は、実生産スケールで製造されたロット（以下「実生産ロット」という。）の製剤であることが望ましいが、実生産スケールを反映した、原則として1/10以上の大きさのロットの製剤でもよい。なお、実生産ロットと生物学的同等性の検討に用いるロットの製造方法は同一であり、両者の物理化学的特性は同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。また、試験製剤と標準製剤の含量又は力価の差が表示量の5%以内であることが望ましい。

2. 生物学的同等性の評価

(1) 原則として、適切な被験者集団を対象とした臨床試験を実施し、臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する。薬物に応じて臨床効果に関連する適切な評価項目を選択する。統計学的に同等性を評価し得る症例数を設定し、試験を行う。評価項目ごとに適切な同等性の許容域を設定し、標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する。

(2) 適切な被験者集団を対象とした臨床試験によって、臨床効果を指標とした生物学的同等性の評価を行うことが困難な場合、臨床試験において、標準製剤と試験製剤の臨床効果の類似性を確認するとともに、以下の方法A又はBにより生物学的同等性を評価する。ただし、方法Bは、方法Aにて同等性の評価が困難な場合に選択する。判定基準については、有効成分及び評価項目ごとに適切な許容域を設定する。

方法A： 製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系を用いて、標準製剤と試験製剤の薬理効果等を指標に同等性を評価する。

方法B： 標準製剤と試験製剤の物理化学的性質の近似性を評価する。

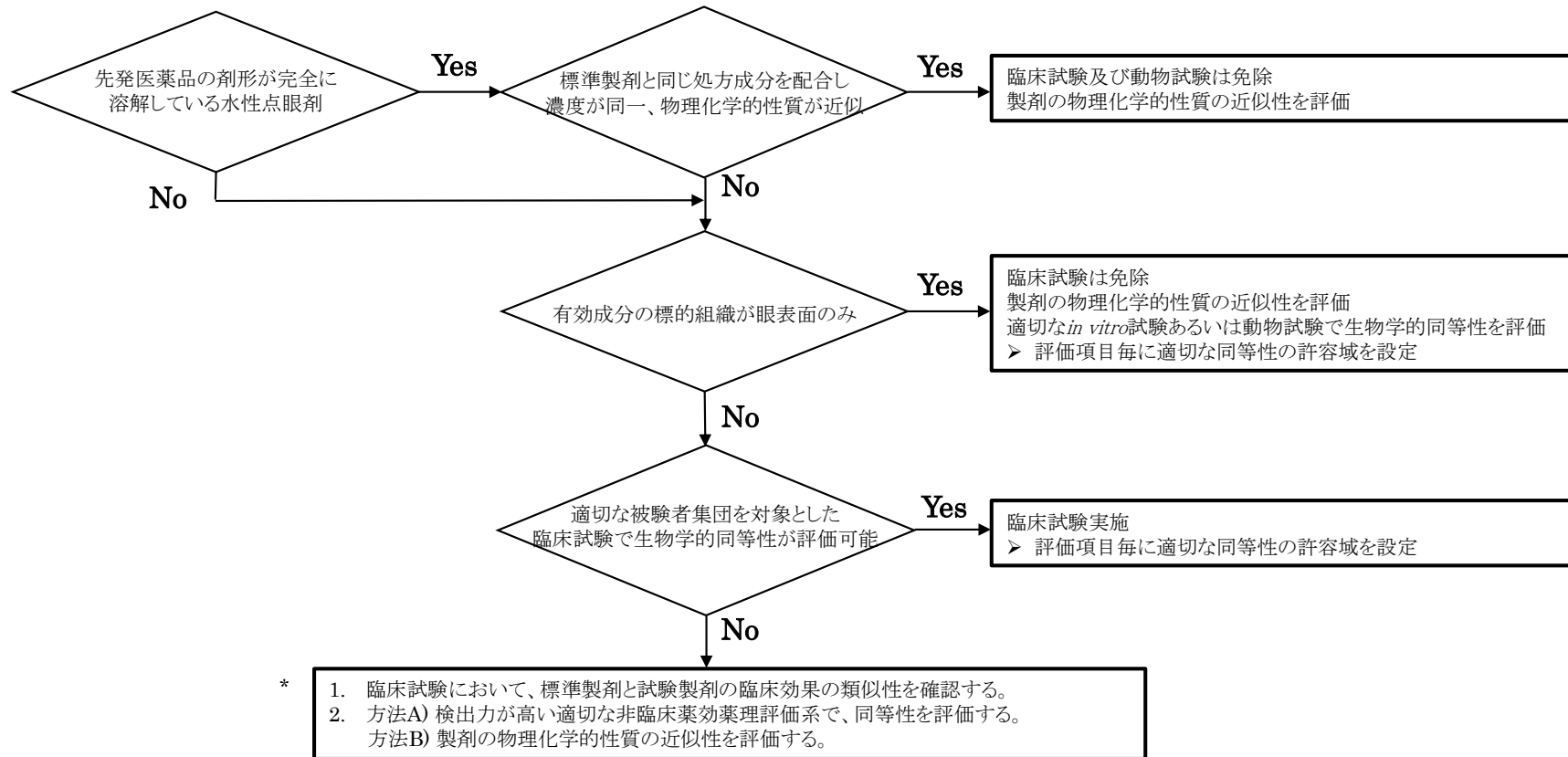
製剤特性間の相違の検出力が高い適切な非臨床薬効薬理評価系とは、試験製剤の有効成分濃度を中心に適切な公比での用量反応性を検出できる系である。また、時間依存性(点眼のタイミング)、用量依存性の条件検討を実施し、その評価系の妥当性を示すことが必要である。

臨床試験は、標準製剤と試験製剤の臨床効果の類似性を確認することを目的として実施する。試験デザイン、評価項目等は、有効成分、評価系及び変更された添加剤の特性を考慮して設定する。また、症例数は臨床効果の類似性が十分評価可能となるよう設定する。例えば、類似性の評価法として、標準製剤と試験製剤との有効性評価パラメータの平均値の差が事前に規定した判断の基準値の範囲にあるとき、標準製剤と試験製剤は類似していると判定する。判断の基準値とは、臨床的に許容できる差の最大値であり、実対照薬の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべきである。

3. 有効成分の標的組織が眼表面のみの場合、ヒトでの臨床試験の代わりに、標準製剤と試験製剤の物理化学的性質が近似していることを示すことに加えて、薬理的試験（*in vitro* 試験、動物試験）を採用しても差し支えない。
4. 完全に溶解している水性点眼剤の場合、試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が、医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で、粘度、pH、浸透圧等の物理化学的性質が近似しているとみなせる場合には、臨床試験や動物試験は原則として不要である。

1) 本考え方は、点眼剤の有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更（処方変更）する場合の生物学的同等性評価の考え方にも応用できる。

参考資料



*: 方法Bは、方法Aにて同等性の評価が困難な場合に選択できる。