

〔付 録〕

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会代表理事 武藤 正樹
「ジェネリック研究」編集委員会委員長 緒方 宏泰

先般よりジェネリック医薬品の使用促進が図られています。ジェネリック医薬品は、先発医薬品製剤が示す臨床上的有効性・安全性をそのまま受け継げる医薬品であり、薬価が安いことにより、患者、国民からの期待が強い医薬品です。ジェネリック医薬品の臨床上的有効性・安全性が先発医薬品と同等であることは、ジェネリック医薬品が先発医薬品に対し生物学的同等性を示すことによって保証されます。そのため、患者、医療スタッフに生物学的同等性データを正しく伝え、正しい理解を求めることが、ジェネリック医薬品に対する信頼性を高めるための基本的な条件と考えられます。

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会は、ジェネリック医薬品への正しい理解を拡げる活動を行ってきましたが、新たな取り組みとして、ジェネリック医薬品の基本的なデータである生物学的同等性データを中心とする情報を、統一したフォーマットに従って、学会誌であります「ジェネリック研究」にて公表していくことを決定しました。この情報集によって、生物学的同等性について正しい情報が医療の中に伝えられ、誤解が払拭されることを期待しています。

■編集方針としましては：

- ・該当する医薬品を製造販売している全メーカーに依頼する
- ・統一のフォーマットに従った表記とする
- ・生物学的同等性試験ガイドラインに従った内容とする

製造販売承認年月日の明記

標準製剤の明記

生物学的同等性を示すために用いた試験

生物学的同等性を示す生データの表示

統計的評価の結果の表示

付帯情報としての溶出挙動のデータの表示

- ・生物学的同等性試験データの読み方の解説を付記する

以上の条件によって、公平で、見やすく、理解しやすい情報集にしたいと考えております。

今後、要求度の高い医薬品から同様の企画で、随時、情報のご提供をお願いし、学会誌「ジェネリック研究」にて公表していく予定にしております。利用の便宜のために、今後、まとめた形での出版も考えております。

また、公平性を担保するため、該当各社にご依頼したことは、情報集には記載させていただきます。

■今回は、第12回目として、ブデホル吸入粉末剤について情報の提供をお願いし、回答のあった全メーカーの情報を掲載しております。

■今回の掲載データの読み方については、88ページを参照してください。

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集
ブデホル吸入粉末剤〈掲載一覧〉

配列順	製剤名	製造販売元	ページ
1	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」	東亜薬品株式会社	90
2	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」	ニプロ株式会社	92
3	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	日本ジェネリック株式会社	94

注) 製造販売元の社名 50 音順にて配列した。

調査対象医薬品の一覧

商品名	情報提供依頼先
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」	東亜薬品株式会社
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」	ニプロ株式会社
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	日本ジェネリック株式会社

注) 製造販売元の社名 50 音順

ジェネリック医薬品の生物学的同等性試験データ情報集 バックナンバー

ジェネリック研究 第 2 巻 第 2 号 (2008; 2: 196-269)	アムロジピンベシル酸塩製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 1 号 (2009; 3: 078-108)	プラシカスト水和物製剤
ジェネリック研究 第 3 巻 第 2 号 (2009; 3: 172-214)	ツロブテロール貼付剤
ジェネリック研究 第 4 巻 第 1 号 (2010; 4: 062-090)	ラタノプロスト点眼液
ジェネリック研究 第 5 巻 第 1 号 (2011; 5: 138-187)	ラベプラゾールナトリウム製剤
ジェネリック研究 第 6 巻 第 2 号 (2012; 6: 175-210)	ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤
ジェネリック研究 第 7 巻 第 2 号 (2013; 7: 138-189)	タムスロシン塩酸塩 OD 錠
ジェネリック研究 第 8 巻 第 2 号 (2014; 8: 088-145)	ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠
ジェネリック研究 第 9 巻 第 1 号 (2015; 9: 025-061)	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
ジェネリック研究 第 11 巻 第 2 号 (2017; 11: 087-111)	ジェノゲスト製剤
ジェネリック研究 第 12 巻 第 2 号 (2018; 12: 115-153)	ラモトリギン錠

ブデホル吸入粉末剤の生物学的同等性試験データの読み方

明治薬科大学薬物動態学教授 花田 和彦
明治薬科大学名誉教授 緒方 宏泰

吸入粉末剤は作用発現部位を気管支、肺とする局所作用を期待する局所適用製剤である。そのため、全身循環血中薬物濃度は吸入剤投与時の有効性に関連した指標にならない。また、作用発現部位中薬物濃度は測定できない。そのため、先発医薬品に対する後発医薬品の有効性、安全性の同等性を評価するためには、臨床指標の比較を行うことが必要である。「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方」（以下、基本的考え方、と略す：厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課；平成 28 年 3 月 11 日）¹⁾において、吸入粉末剤の生物学的同等性の評価の考え方が以下のように示されている。

- 1) 原則として、臨床試験の実施が必要となる。標準製剤と試験製剤について、公表資料を参考に、主要評価項目（同等性評価パラメータ）及び同等性の許容域を事前に設定する。同等性を検証することを目的とした並行群間比較試験またはクロスオーバー試験を実施する。評価項目は、ベースラインからのトラフ 1 秒率 (FEV₁) 変化量、ベースラインからの朝の PEF 変化量、ベースラインからの FEV₁ - 時間曲線下面積 (FEV₁ - AUC_t) 変化量など、各医薬品の特性を踏まえ、適切な項目を選択する。臨床試験の同等性の許容域に基づいて、95%信頼区間法で評価を行う。
- 2) 後発医薬品の臨床試験において、当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で、先発医薬品の投与対象となるすべての患者集団を対象とすることが困難であり、かつ、患者の病態等によって有効成分の患部への到達量が製剤学的特性に大きく依存する場合、代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価を補完する目的で製剤学的同等性の評価を行う。この場合、臨床試験を行うための前提となる。評価パラメータは送達量、微粒子量、空気力学的サイズから少なくとも 4 グループに分けたグループ毎の薬物量などとする。科学的妥当性が示される適切な判定基準を設定し評価する。
- 3) 後発医薬品の安全性が許容範囲にあることを確認する目的で薬物動態試験を行う。試験製剤が標準製剤の全身移行量と同程度または許容される程度であることを確認する。この試験は、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号、別紙

4) における曝露量試験と同じ位置づけとなっている。

先発医薬品であるシムビコートタービュヘイラーは、1 回の吸入で、ブデソニド 160 μg とホルモテロールフマル酸塩水和物（ホルモテロール）4.5 μg を放出するドライパウダー吸入器（タービュヘイラー®）を用いた配合剤である。30 吸入と 60 吸入がある。肺に到達させるためにブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物を粒子径中央値が 3 μm 以下になるよう微細化している²⁾。

ブデホル吸入粉末剤の生物学的同等性の評価において、1) 製剤学的同等性試験、2) 薬物動態試験、3) 臨床試験の評価が行われた。吸入器とのセットによって医薬品製剤が成り立っているため、これらの評価は医薬品本体部分のみではなく、吸入器を含むセットから放出された有効成分の特性をみている。

1) 製剤学的同等性試験

代表的な患者集団を対象として行った治療学的同等性評価を補完するために実施された試験である。吸入量均一性試験と微粒子量試験の 2 種類で検討された。標準製剤と試験製剤の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm 15\%$ 以内にあることを基準に判定を行っている。

2) 薬物動態試験

参考値として評価され報告されていた。同等であることは求められず、全身循環血に移行した薬物濃度の高さあるいは移行量を対象に安全性の視点から評価することになる。

具体的には、試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 4 吸入（ブデソニドとして 640 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 μg ）、絶食時単回吸入投与で行われた。評価は、試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について、分散分析の結果、製剤間に有意差 ($p < 0.05$) が認められないことをもって、試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないとされている。有意差検定という統計手法で「有意差なし」であるとの結果をもって評価することは、試験目的からすれば、ずれている感はある。安全性の視点からの考察、言及が必要ではないかと思われる。また、血中薬物濃度時間曲線下面積 AUC の評価の記載はなかった。全身曝露量を表す AUC での評価も必要ではなかったかと思われる。

3) 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用を継続的に受けている気管支喘息患者を対象とした並行群間比較試験法で行われた。評価項目として、スパイロメトリーによるFEV₁を採用し、治験薬投与8週時（吸入前）のトラフFEV₁の治験薬投与前FEV₁（ベースライン）からの変化量の治療群間差の95%信頼区間が ± 0.185 Lの範囲内の場合に、同等と判定されていた。

同等性の許容幅については、1回2吸入、1日2回吸入の12週間反復吸入後のFEV₁のベースラインからの変化量において、先発品とプラセボとの差が0.37Lであったとの報告から、本治験での同等性のマージンを

± 0.185 Lとしている。

なお、3医薬品の試験データは同じであり、共同開発されたと推定される。

引用文献

- 1) 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方，厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課（平成28年3月11日）
- 2) 医薬品インタビューフォーム「シムビコートタービュヘイラー30吸入，シムビコートタービュヘイラー60吸入」アストラゼネカ株式会社，2020年1月（改訂14版）

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」

製造販売元：東亜薬品株式会社
製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日

有効成分：ブデソニド 160 μ g / 日局ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μ g 剤形：ドライパウダー式吸入剤
標準製剤：シムビコートタービューヘイラー 60 吸入（製造販売元：アストラゼネカ株式会社）
剤形：ドライパウダー式吸入剤 ロット番号：XCVD

添加剤

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」 ^{a)}	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
シムビコートタービューヘイラー 60 吸入 ^{b)}	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

a) 企業からの回答、b) 添付文書より引用

1. 製剤学的同等性試験

試験方法 試験製剤と標準製剤において、吸入量均一性及び微粒子量を 3 流量で測定

吸入量均一性：1 吸入中に含まれる有効成分量の検証；ドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置で測定
微粒子量：肺に到達できる有効成分量の検証（粒子径範囲：0.5～5 μ m）；アンダーセンカスケードインパクターで測定

判定基準

吸入量均一性：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm$ 15%以内
微粒子量：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm$ 15%以内

表 1. 吸入量均一性試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

吸入流量 (L/min)	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54～9.07	79.1	85.9	4.91～12.31
60	95.8	92.9	-6.20～-0.02	92.1	92.2	-3.57～3.72
90	97.0	101.6	0.96～8.40	92.8	102.3	6.52～14.07

表 2. 微粒子量試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

吸入流量 (L/min)	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	-9.25～0.81	39.3	38.7	-7.10～4.19
60	60.4	60.2	-3.74～3.04	57.9	61.2	2.82～8.65
90	58.5	60.7	-0.36～7.99	53.3	60.7	9.49～18.48

製剤学的同等性の評価

吸入量均一性：標準製剤と試験製剤において 1 吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた。

微粒子量：標準製剤と試験製剤において肺に到達できる有効成分量は 90L/min において差異がみられたが、これらの差異が有効性、安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた。

2. 薬物動態試験（参考値）

試験方法 試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 1 回 4 吸入（ブデソニドとして 640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 μ g）投与。投与前及び投与後 0.05, 0.083, 0.117, 0.167, 0.25, 0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 及び 12 時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を測定検体とした。

判定基準 試験製剤と標準製剤の C_{max} の対数変換値について分散分析を行い、被験者内変動要因の薬剤に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められない場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないこととした。

表 3. 薬物動態パラメータ（参考値）（n=40）

薬物動態パラメータ	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の 90%信頼区間	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の 90%信頼区間
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
C _{max} (ng/mL)	2.8037 ± 0.9507	3.3986 ± 1.9668	log (0.9639)–log (1.2357)	0.0314 ± 0.0102	0.0351 ± 0.0185	log (0.9255)–log (1.1713)
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	4.3761 ± 1.5019	4.5924 ± 2.2874	log (0.9130)–log (1.1035)	0.0452 ± 0.0201	0.0479 ± 0.0296	log (0.8337)–log (1.1350)
t _{1/2} (h)	3.01 ± 0.81	2.93 ± 0.77		4.68 ± 2.28	4.85 ± 2.14	

薬物動態試験の評価 得られた薬物動態パラメータ（C_{max}）について、対数変換値の分散分析を行った結果、被験者内変動要因の薬剤に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められず、ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないことが確認された。

注）試験製剤と標準製剤の C_{max} について、対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められない場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないと判定することとした。ただし、薬剤に有意差が認められても、対数変換値の平均値の差が log (1.25) 以下の場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないと判定することとした。

3. 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

試験デザイン： 部分遮蔽，並行群間比較試験

被験者： 次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

・吸入ステロイド剤／吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用

投与方法： 試験製剤または標準製剤を部分遮蔽，並行群間比較試験で 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320 μ g，ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μ g），1 日 2 回，8 週間投与した。

評価項目： スパイロメトリーによる FEV₁

評価方法： 治験薬投与 8 週時（吸入前）のトラフ FEV₁ の治験薬投与前 FEV₁ <ベースライン>からの変化量

同等性判定基準： ベースラインからの変化量の治療群間差の 95%信頼区間が ± 0.185 L の範囲内の場合に同等と判定

判定基準の設定理由： スパイロメトリーは、喘息において気流制限を測定する基本的な検査であり、肺胞気道系の病的変化を正確に反映している。

このため、肺機能検査においてスパイロメトリーにより測定する FEV₁ を主要評価項目とし、吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV₁ のベースライン（無作為割付時）からの変化量より、試験製剤と先発医薬品との治療学的同等性を判定した。

同等性の許容幅については、1 回 2 吸入，1 日 2 回吸入の 12 週間反復吸入後の FEV₁ のベースラインからの変化量において先発品とプラセボとの差が 0.37L であったとの報告から、本治験での同等性のマージンを ± 0.185 L とした。

表 4. FEV₁ のベースラインと変化量（平均値±標準偏差）及び群間差（95%信頼区間）

	標準製剤	試験製剤	群間差（95%信頼区間）
被験者数	122	126	
ベースライン (L)	2.827 ± 0.770	2.700 ± 0.704	
ベースラインからの変化量 （吸入 8 週時（吸入前））(L)	0.101 ± 0.252	0.065 ± 0.263	-0.036 [-0.101, 0.029]

平均値±標準偏差

臨床試験（治療学的同等性評価試験）での評価 得られたパラメータ（吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV₁ のベースライン（ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」：2.700 ± 0.704L，標準製剤（ドライパウダー式吸入剤，60 吸入）：2.827 ± 0.770L）からの変化量）について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果，同等の許容域 ± 0.185 L の範囲内であり，両剤の治療学的同等性が確認された。

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」

製造販売元：ニプロ株式会社
製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日

有効成分：ブデソニド 160 μ g / 日局ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μ g 剤形：ドライパウダー式吸入剤

標準製剤：シムビコートタービューヘイラー 60 吸入（製造販売元：アストラゼネカ株式会社）

剤形：ドライパウダー式吸入剤 ロット番号：XCVD

添加剤

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」 ^{a)}	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
シムビコートタービューヘイラー 60 吸入 ^{b)}	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

a) 企業からの回答、b) 添付文書より引用

1. 製剤学的同等性試験

試験方法 試験製剤と標準製剤において、吸入量均一性及び微粒子量を 3 流量で測定

吸入量均一性：1 吸入中に含まれる有効成分量の検証；ドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置で測定

微粒子量：肺に到達できる有効成分量の検証（粒子径範囲：0.5～5 μ m）；アンダーセンカスケードインパクターで測定

判定基準

吸入量均一性：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm$ 15%以内

微粒子量：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm$ 15%以内

表 1. 吸入量均一性試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

吸入流量 (L/min)	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54～9.07	79.1	85.9	4.91～12.31
60	95.8	92.9	-6.20～-0.02	92.1	92.2	-3.57～3.72
90	97.0	101.6	0.96～8.40	92.8	102.3	6.52～14.07

表 2. 微粒子量試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

吸入流量 (L/min)	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	-9.25～0.81	39.3	38.7	-7.10～4.19
60	60.4	60.2	-3.74～3.04	57.9	61.2	2.82～8.65
90	58.5	60.7	-0.36～7.99	53.3	60.7	9.49～18.48

製剤学的同等性の評価

吸入量均一性：標準製剤と試験製剤において 1 吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた。

微粒子量：標準製剤と試験製剤において肺に到達できる有効成分量は 90L/min において差異がみられたが、これらの差異が有効性、安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた。

2. 薬物動態試験（参考値）

試験方法 試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 1 回 4 吸入（ブデソニドとして 640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 μ g）投与。投与前及び投与後 0.05, 0.083, 0.117, 0.167, 0.25, 0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 及び 12 時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を測定検体とした。

判定基準 試験製剤と標準製剤の $C_{\max}$ の対数変換値について分散分析を行い、被験者内変動要因の薬剤に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められない場合、試験製剤の $C_{\max}$ は標準製剤の $C_{\max}$ を上回らないこととした。

表 3. 薬物動態パラメータ（参考値）（n=40）

薬物動態パラメータ	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の 90%信頼区間	平均値±標準偏差		対数の平均値の差の 90%信頼区間
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
C _{max} (ng/mL)	2.8037 ± 0.9507	3.3986 ± 1.9668	log (0.9639)–log (1.2357)	0.0314 ± 0.0102	0.0351 ± 0.0185	log (0.9255)–log (1.1713)
AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	4.3761 ± 1.5019	4.5924 ± 2.2874	log (0.9130)–log (1.1035)	0.0452 ± 0.0201	0.0479 ± 0.0296	log (0.8337)–log (1.1350)
t _{1/2} (h)	3.01 ± 0.81	2.93 ± 0.77		4.68 ± 2.28	4.85 ± 2.14	

薬物動態試験の評価 得られた薬物動態パラメータ（C_{max}）について、対数変換値の分散分析を行った結果、被験者内変動要因の薬剤に有意差（p < 0.05）が認められず、ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないことが確認された。

注）試験製剤と標準製剤の C_{max} について、対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差（p < 0.05）が認められない場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないと判定することとした。ただし、薬剤に有意差が認められても、対数変換値の平均値の差が log (1.25) 以下の場合は、試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないと判定することとした。

3. 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

試験デザイン： 部分遮蔽、並行群間比較試験

被験者： 次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

・吸入ステロイド剤／・吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用

投与方法： 試験製剤または標準製剤を部分遮蔽、並行群間比較試験で 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9μg）、1 日 2 回、8 週間投与した。

評価項目： スパイロメトリーによる FEV₁

評価方法： 治験薬投与 8 週時（吸入前）のトラフ FEV₁ の治験薬投与前 FEV₁ <ベースライン>からの変化量

同等性判定基準： ベースラインからの変化量の治療群間差の 95%信頼区間が± 0.185L の範囲内の場合に同等と判定

判定基準の設定理由： スパイロメトリーは、喘息において気流制限を測定する基本的な検査であり、肺胞気道系の病的変化を正確に反映している。

このため、肺機能検査においてスパイロメトリーにより測定する FEV₁ を主要評価項目とし、吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV₁ のベースライン（無作為割付時）からの変化量より、試験製剤と先発医薬品との治療学的同等性を判定した。

同等性の許容幅については、1 回 2 吸入、1 日 2 回吸入の 12 週間反復吸入後の FEV₁ のベースラインからの変化量において先発品とプラセボとの差が 0.37L であったとの報告から、本治験での同等性のマージンを± 0.185L とした。

表 4. FEV₁ のベースラインと変化量（平均値±標準偏差）及び群間差（95%信頼区間）

	標準製剤	試験製剤	群間差（95%信頼区間）
被験者数	122	126	
ベースライン (L)	2.827 ± 0.770	2.700 ± 0.704	
ベースラインからの変化量 （吸入 8 週時（吸入前））(L)	0.101 ± 0.252	0.065 ± 0.263	−0.036 [−0.101, 0.029]

平均値±標準偏差

臨床試験（治療学的同等性評価試験）での評価 得られたパラメータ（吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV₁ のベースライン（ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」：2.700 ± 0.704L、標準製剤（ドライパウダー式吸入剤、60 吸入）：2.827 ± 0.770L）からの変化量）について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等の許容域± 0.185L の範囲内であり、両剤の治療学的同等性が確認された。

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」

製造販売元：日本ジェネリック株式会社
製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日

有効成分：ブデソニド 160 μ g / 日局ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μ g 剤形：ドライパウダー式吸入剤
標準製剤：シムビコートタービュヘイラー 60 吸入（製造販売元：アストラゼネカ株式会社）
剤形：ドライパウダー式吸入剤 ロット番号：XCVD

添加剤

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」 ^{a)}	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
シムビコートタービュヘイラー 60 吸入 ^{b)}	乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

a) 企業からの回答、b) 添付文書より引用

1. 製剤学的同等性試験

試験方法 試験製剤と標準製剤において、吸入量均一性及び微粒子量を 3 流量で測定

吸入量均一性：1 吸入中に含まれる有効成分量の検証；ドーズユニットサンプリング（送達薬剤捕集）装置で測定

微粒子量：肺に到達できる有効成分量の検証（粒子径範囲：0.5～5 μ m）；アンダーセンカスケードインパクターで測定

判定基準

吸入量均一性：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm$ 15%以内

微粒子量：平均送達量の平均値の差の 90%信頼区間が $\pm$ 15%以内

表 1. 吸入量均一性試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

吸入流量 (L/min)	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	83.7	88.1	1.54～9.07	79.1	85.9	4.91～12.31
60	95.8	92.9	-6.20～-0.02	92.1	92.2	-3.57～3.72
90	97.0	101.6	0.96～8.40	92.8	102.3	6.52～14.07

表 2. 微粒子量試験：平均送達量（平均値）及び平均値の差の 90%信頼区間（%）

吸入流量 (L/min)	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）	平均送達量の平均値（% LC）		平均値の差の 90%信頼区間（%）
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
40	42.4	40.6	-9.25～0.81	39.3	38.7	-7.10～4.19
60	60.4	60.2	-3.74～3.04	57.9	61.2	2.82～8.65
90	58.5	60.7	-0.36～7.99	53.3	60.7	9.49～18.48

製剤学的同等性の評価

吸入量均一性：試験製剤と標準製剤において 1 吸入中に含まれる有効成分の量は同等であると考えられた。

微粒子量：試験製剤と標準製剤において肺に到達できる有効成分量は 90L/min において差異がみられたが、これらの差異が有効性、安全性に及ぼす影響は極めて小さいと考えられた。

2. 薬物動態試験（参考値）

試験方法 試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法にてそれぞれ 1 回 4 吸入（ブデソニドとして 640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 μ g）投与。投与前及び投与後 0.05, 0.083, 0.117, 0.167, 0.25, 0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 及び 12 時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を測定検体とした。

判定基準 試験製剤と標準製剤の $C_{\max}$ の対数変換値について分散分析を行い、被験者内変動要因の薬剤に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められない場合、試験製剤の $C_{\max}$ は標準製剤の $C_{\max}$ を上回らないこととした。

表 3. 薬物動態パラメータ（参考値）（n=40）

薬物動態パラメータ	ブデソニド			ホルモテロールフマル酸塩水和物		
	平均値±標準偏差		対数の平均値の差 (90%信頼区間)	平均値±標準偏差		対数の平均値の差 (90%信頼区間)
	標準製剤	試験製剤		標準製剤	試験製剤	
C _{max} (ng/mL)	2.8037 ± 0.9507	3.3986 ± 1.9668	1.0914 (0.9639~1.2357)	0.0314 ± 0.0102	0.0351 ± 0.0185	1.0412 (0.9255~1.1713)
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	4.3761 ± 1.5019	4.5924 ± 2.2874	1.0037 (0.9130~1.1035)	0.0452 ± 0.0201	0.0479 ± 0.0296	0.9728 (0.8337~1.1350)
t _{1/2} (h)	3.01 ± 0.81	2.93 ± 0.77	0.1570 (-0.0859~0.400)	4.68 ± 2.28	4.85 ± 2.14	0.0075 (-0.0480~0.0630)

薬物動態試験の評価 得られた薬物動態パラメータ（C_{max}）について、対数変換値の分散分析を行った結果、被験者内変動要因の薬剤に有意差（p < 0.05）が認められず、ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないことが確認された。

注）試験製剤と標準製剤の C_{max} について、対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差（p < 0.05）が認められない場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤の C_{max} を上回らないと判定することとした。ただし、薬剤に有意差が認められても、対数変換値の平均値の差が log（1.25）以下の場合、試験製剤の C_{max} は標準製剤を上回らないと判定することとした。

3. 臨床試験（治療学的同等性評価試験）

試験デザイン： 部分遮蔽，並行群間比較試験

被 験 者： 次の治療を継続的に受けている気管支喘息患者

・吸入ステロイド剤／吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用

投与方法： 試験製剤または標準製剤を部分遮蔽，並行群間比較試験で1回2吸入（ブデソニドとして320μg，ホルモテロールフマル酸塩水和物として9μg），1日2回，8週間投与した。

評価項目： スパイロメトリーによるFEV₁

評価方法： 治験薬投与8週時（吸入前）のトラフFEV₁の治験薬投与前FEV₁<ベースライン>からの変化量

同等性判定基準： ベースラインからの変化量の治療群間差の95%信頼区間が±0.185Lの範囲内の場合に同等と判定

判定基準の設定理由： スパイロメトリーは、喘息において気流制限を測定する基本的な検査であり、肺胞気道系の病的変化を正確に反映している。

このため、肺機能検査においてスパイロメトリーにより測定するFEV₁を主要評価項目とし、吸入8週時（吸入前）のトラフFEV₁のベースライン（無作為割付時）からの変化量より、試験製剤と先発医薬品との治療学的同等性を判定した。

同等性の許容幅については、1回2吸入，1日2回吸入の12週間反復吸入後のFEV₁のベースラインからの変化量において先発品とプラセボとの差が0.37Lであったとの報告から、本治験での同等性のマージンを±0.185Lとした。

表 4. FEV₁ のベースラインと変化量（平均値±標準偏差）及び群間差（95%信頼区間）

	標準製剤	試験製剤	群間差（95%信頼区間）
被験者数	122	126	
ベースライン（L）	2.827 ± 0.770	2.700 ± 0.704	
ベースラインからの変化量 （吸入8週時（吸入前））（L）	0.101 ± 0.252	0.065 ± 0.263	-0.036 [-0.101, 0.029]

平均値±標準偏差

臨床試験（治療学的同等性評価試験）での評価 得られたパラメータ（吸入8週時（吸入前）のトラフFEV₁のベースライン（ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」:2.700 ± 0.704L，標準製剤（ドライパウダー式吸入剤，60吸入）:2.827 ± 0.770L）からの変化量）について95%信頼区間法にて統計解析を行った結果，同等の許容域±0.185Lの範囲内であり，両剤の治療学的同等性が確認された。