

[学術大会講演録]

第 13 回学術大会シンポジウム 3 「生物学的同等性試験の最近の動きの背景を考える」 より

ヒト生物学的同等性試験を必要としない条件の考察

Consideration of the Necessary Conditions for not Requiring
a Human Bioequivalence Study

栗林 亮佑 RYOSUKE KURIBAYASHI

独立行政法人医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部

Summary : In principle, bioequivalence (BE) studies are generally conducted on human subjects in Japan. On the other hand, there is a concept called a Biowaiver, in which human BE studies are exempted given the satisfaction of certain conditions. Products for which a Biowaiver approach has already been adopted include the following five types.

- ・ Intravenous injections administered as an aqueous solution
- ・ Different strengths for oral solid products
- ・ Formulation changes for oral solid products
- ・ Formulation changes for topical dermatological products (semi-solid and patch products)
- ・ Ophthalmic aqueous solution products

In this article, I would like to introduce the conditions that must be met in order to not need human BE studies, including the “BCS-based Biowaiver” that is being considered in ICH M9.

Key words : human bioequivalence study, Biowaiver, certain conditions, formulation changes

要旨 : 原則、本邦における生物学的同等性 (BE) 試験はヒトを対象に実施される。一方で、ある条件を満たす場合に限り、ヒト BE 試験を免除するバイオウエーバーという概念がある。本邦において既にバイオウエーバーが認められている製剤として、以下の 5 つの製剤がある。

- ・ 使用時に水溶液である静脈内注射用製剤
- ・ 含量が異なる経口固形製剤
- ・ 経口固形製剤の処方変更
- ・ 局所皮膚適用製剤 (半固形製剤及び貼付剤) の処方変更
- ・ 完全に溶解している水性点眼剤

本稿では、ICH M9 の中で検討されている「BCS に基づくバイオウエーバー」も含め、ヒト BE 試験を必要としない条件について紹介したい。

キーワード : ヒト生物学的同等性試験, バイオウエーバー, ある条件, 処方変更

生物学的同等性 (以下、BE) 試験は、同一有効成分を含有する医薬品間の臨床における有効性及び安全性の同等性を保証することを目的に実施される試験になります。本邦における BE 試験はヒトを対象として評価することを原則としています。一方で、ある条件を満たす場合に限り、ヒト BE 試験を免除 (バイオウエーバー; Biowaiver) することが既に導入されております。そのある条件を考える上

で重要なことは、「敢えてヒト BE 試験で同等性を確認するまでもない、確認することが科学的に考えて意味がないレベル」と考えております。その点を判断の中心に置きながら、近年では、バイオウエーバーの適用を、科学的及び合理的であれば、さらに拡大する流れがあります。

Fig. 1 に現在、本邦でバイオウエーバーの適用が認められている製剤をまとめました。現在、使用時に水溶液である静脈内注射用製剤¹⁾、含量が異なる経口固形製剤²⁾、経口固形製剤の処方変更³⁾、局所皮膚適用製剤の処方変更⁴⁾、完全に溶解している水性点眼剤⁵⁾ について、一定の条件を満たす場合

* 〒 100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2
TEL : 03-3506-9001 FAX : 03-3506-1104
E-mail : kuribayashi-ryosuke@pmda.go.jp

- ✓ 使用時に水溶液である静脈内注射用製剤
- ✓ 経口固形製剤の処方変更製剤
- ✓ 含量が異なる経口固形製剤
- ✓ 局所皮膚適用製剤の処方変更
- ✓ 完全に溶解している水性点眼剤

(検討中)

- ✓ 経口固形製剤のBCSに基づくバイオウェーバー(ICH M9)

Fig. 1 本邦でバイオウェーバーが認められている事例

には、ヒト BE 試験の免除が認められています。また、現在、ICH M9 で、経口固形製剤を対象に BCS (Biopharmaceutics Classification System) に基づくバイオウェーバーの適用について検討がなされており、その概要も紹介したいと思います⁶⁾。これらの事例をもとに、どのような場合にバイオウェーバーが認められるのか、参加者の皆様で考えていただきたいと思います。

使用時に水溶液である静脈内注射用製剤

まずは、使用時に水溶液である静脈内注射用製剤です。試験製剤（後発医薬品）は標準製剤（先発医薬品）と薬液濃度は同一です。使用時に水溶液である静脈内注射製剤を全身循環血中に直接投与するため、全身循環血中に入る薬物の速度と量は当然同一になり、血中薬物濃度を測定することなく、BE が示される医薬品と考えることができます。

製剤処方の一部を変更した経口固形製剤

次に、製剤処方を一部変更した経口固形製剤におけるバイオウェーバーを考えたいと思います。本ガイドラインでは、基準処方を規定しています。標準製剤として、「ヒトを対象とした臨床試験により有効性及び安全性が確認された製剤、又はヒトを対象とした BE 試験で先発医薬品と同等性が確認された製剤」と定義し、その製剤処方を基準処方と規定しています。その基準処方から処方変更の程度を厳格に規定するとともに、原薬や製剤特性を踏まえ、バイオウェーバーが適用できる要件を細かく規定しています。

Fig. 2 のように、処方変更の程度（水準）に加え、治療濃度域が狭いか広いか、難溶性か非難溶性か、速溶出か非速溶出かも踏まえ、バイオウェーバーの可否を判断することになります。また、製剤特性がほとんど変わっていないことを、複数の溶出試験条

即放性製剤の場合

水準	治療濃度域	非難溶性/ 難溶性	速溶出/ 非速溶出	Biowaiverの 可能性
A	広 狭（微量表示成分の変更のみ）			可
B				可
C	広	非難溶性		可
		難溶性		
	狭	非難溶性	速溶出	可
		難溶性	非速溶出	
D	広	非難溶性	速溶出	可
		難溶性	非速溶出	
	狭			
E				

Fig. 2 処方の一部が異なる経口固形製剤のバイオウェーバー

件での同等性にて確認することを求めています。溶出試験は緩和な試験条件とすることで、製剤特性のわずかな差も大きな溶出速度の差として検出できるようにしています。

含量が異なる経口固形製剤

この考え方は、含量が異なる経口固形製剤間の同等性評価にも準用されます。有効成分の含量が異なると、含量の違いのみであっても製剤に用いられている添加剤の割合は異なり、場合によっては添加剤の種類の変更も必要となります。そのため、標準製剤の製剤処方を基準処方とし、開発された含量が異なる製剤処方との相違に基づき、既述しました製剤処方を一部変更した経口固形製剤におけるバイオウェーバーの基準に準じて、ヒト試験免除が可能かを判断します。

局所皮膚適用製剤の処方変更

次に、局所皮膚適用製剤の処方変更のバイオウェーバーについて紹介したいと思います。本製剤においても基準処方の概念は先ほど述べた経口固形製剤の処方が一部異なる場合のガイドラインと同様の考え方を採用しています。基準処方から処方変更の程度を厳格に規定している点は同一ですが、その処方変更幅は製剤処方を一部変更した経口固形製剤の場合とは異なっています。詳細は該当するガイドラインを参照していただければと思います。

また、製剤特性がほとんど変わっていないことの確認を、経口固形製剤では溶出試験で行いました

水 準	試 験
A 水準	生物学的同等性試験を要しない。
B 水準	放出試験 膜を用いる場合は、膜律速とならない膜を使用する。
C 水準	動物の皮膚を用いた透過試験 + 放出試験 膜を用いる場合は、膜律速とならない膜を使用する。
D 水準	『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』に従う。

Fig. 3 局所皮膚適用製剤の処方変更のバイオウェーバー

が、局所皮膚適用製剤では放出試験（B 水準）で放出挙動が同等であること、放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験（C 水準）で透過挙動が同等であることを確認することになります。Fig. 3 に局所皮膚適用製剤の処方変更時の変更水準と要求される試験を示します。

完全に溶解している水性点眼剤

次に、完全に溶解している水性点眼剤のバイオウェーバーです。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、有効性及び安全性への影響を考慮して標準製剤と同一で、かつ粘度、pH、浸透圧等の物理化学的性質が両製剤で近似している場合には、ヒト BE 試験を免除することを認めています。実際、既にいくつか本概念を利用して承認されている事例があり、添付文書の生物学的同等性試験の項で、本概念が利用されて承認されたことが分かるように情報提供されています。

経口固形製剤の BCS に基づくバイオウェーバー

最後に、現在検討中の ICH M9 BCS に基づくバイオウェーバーについて紹介したいと思います。

即放性の経口固形製剤は服用後、消化管内で崩壊過程や溶出過程を経て、薬物溶液となり、膜透過後、血中に移行します。簡略化して考えれば、全身循環血中に到達するまでの段階として、溶出過程は製剤に依存する特性、一方、溶解や膜透過は原薬に依存する特性と考えることができます。BCS に基づくバイオウェーバーはこれら全身循環血中に到達するまでの溶出過程及び膜透過過程のそれぞれにおける決定因子を考察し、ヒト BE 試験を実施するまでもない条件を導きだしています。これまでの本邦

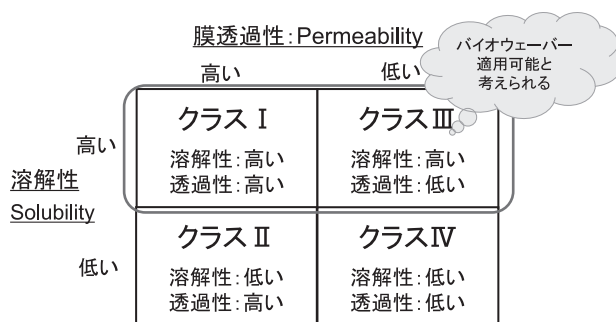


Fig. 4 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

にはない新たな概念と考えることができます。

具体的には、BCS に基づくバイオウェーバーの対象となる原薬は高溶解性原薬であるとし、クラス I と III の原薬と限定します (Fig. 4)。次に膜透過性から、クラス I の原薬を含む製剤については、吸収に影響を及ぼす添加剤の種類は同じで量は類似、かつ複数の溶出試験液で 30 分以内に平均 85% 以上溶出する等の条件を満たす場合に、バイオウェーバーを認めるとしています。また、クラス III の原薬を含む製剤ではすべての添加剤の種類は同じで量は類似、かつ複数の溶出試験液で 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合に、バイオウェーバーを認めるとしています。

以上、これまでに本邦で認められているバイオウェーバーについて、具体的な製剤や検討すべき事項（例：処方変更水準、製剤特性）を示しつつ説明してきました。まとめますと、条件としては、以下の 4 つがあると思います。

- 条件 1：製剤特性及び投与部位を踏まえた戦略（使用時に水溶液である静脈内注射製剤）
 - 条件 2：基準処方からの処方変更水準と溶出試験成績を踏まえた戦略
 - 条件 3：先発医薬品と同一処方（種類及び量）かつ製剤学的同等性試験成績を踏まえた戦略
 - 条件 4（検討中）：原薬特性（溶解性及び膜透過性）に加え、製剤特性（即放性経口固形製剤、添加剤及び溶出試験）を踏まえた戦略
- 本稿が医薬品開発会社や医療従事者の理解の促進につながれば幸いです。

お断り書き

本稿は、筆者の個人的見解に基づくものであり、

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。

利益相反

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。

謝辞

本発表内容の一部はAMED 医薬品等規制調和・評価研究事業の支援により実施されました。研究班に参加・協力頂いている先生方及び関係者の皆様に、この場を借りて、感謝申し上げたいと思います。

参考文献

- 1) 厚生労働省，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号別紙 1）。<https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf>（参照 2019-04-01）。

- 2) 厚生労働省，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（薬食審査発 0229 第 10 号別紙 2）。<https://www.pmda.go.jp/files/000160017.pdf>（参照 2019-04-01）。
- 3) 厚生労働省，経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号別紙 3）。<https://www.pmda.go.jp/files/000160420.pdf>（参照 2019-04-01）。
- 4) 厚生労働省，局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 1101 第 1 号）。<https://www.pmda.go.jp/files/000160891.pdf>（参照 2019-04-01）。
- 5) 厚生労働省，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（事務連絡）。https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3777&dataType=1&pageNo=1（参照 2019-04-01）。
- 6) 厚生労働省，Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づくバイオウェーバーガイドライン（案）意見募集のための公開版。<https://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000179610>（参照 2019-04-01）。