

〔総 説〕

製剤の生物学的同等性評価のための試験法に関する考察

Considerations on the Test Methods for Bioequivalence Assessment of Products

緒方 宏泰 Hiroyasu OGATA

明治薬科大学名誉教授

Summary: Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products was first issued in 1980, with new guidelines added and continually revised. In this article, we first introduce the concept that formed the basis for the guidelines, the concept underlying the system that has been created, and the findings that support these concepts, focusing on oral drugs that are expected to have systemic effects. Under the condition where the drug concentration in the blood is the endpoint, evaluation of bioequivalence (BE) using that endpoint is a sufficient condition. Furthermore, the condition for evaluation is made feasible in the direction of further reinforcing the sufficient condition by evaluation of treatment for healthy adults in the fasting condition. The *in vitro* dissolution test conditions were set in order to evaluate the similarity or equivalence of the formulation properties. Then, based on the evaluation results and the scope of changes in the formulation, an evaluation system was established to confirm the BE between the formulations before and after the change without conducting any human study. Meanwhile, evaluation of BE of pharmaceutical preparations that are expected to act topically (e.g., eye drops, dry powder for inhalation) has emerged as a new issue. The evaluation is not based on comparisons of the drug concentrations in the blood, but on pharmacodynamic (PD) indicators and clinical measures of efficacy and action. This latter method has greater limitations, is more time-consuming, and imposes a greater cost burden than the use of drug concentrations as an indicator. There is need to consider alternative evaluation methods of BE to clinical trials, such as comparisons based on the blood drug concentrations reached in systemic circulation and evaluation based on PD measures. In the “Topical Dermal Applicable Formulation GL,” BE was evaluated based on the drug concentration in the stratum corneum, but the newly issued “Concept of Topical Dermal Applicable Formulation” switched from BE evaluation based on drug concentrations in the stratum corneum to that focused on clinical trials. However, we estimated the relationship between the strength of the stratum corneum barrier and the drug concentrations in the stratum corneum using a simulation method and demonstrated that the evaluation of differences between formulations based on the drug concentration in the stratum corneum was highly reliable. Devising a new system for BE evaluation is warranted, including consideration of drug concentrations in the systemic circulation and PD measures as BE evaluation indices.

Key words: bioequivalence investigation, oral products, ophthalmic solutions, inhalation products, topical products

要旨: 1980年に生物学的同等性試験に関する試験基準が発出されて以来、新たなガイドラインの追加、ガイドラインの改定が積み重ねられ、現在に至っている。本稿では、まず、全身作用を期待する経口剤を対象として、ガイドラインを作り上げてきた考え方、作り上げられてきたシステムについての考え方、それらを支える知見の紹介を行った。薬物濃度を評価項目とする条件では、その評価項目を用いた生物学的同等性 (BE) の評価は、十分条件となっており、更に、評価のための条件は、健康成人を対象に空腹時投与による評価によって、更に十分条件を強める方向で可能にしている。製剤特性の類似あるいは同等と評価することを目的に *in vitro* 溶出試験条件を設定し、その評価結果と製剤処方変更幅から、製剤処方の変更前と変更後の製剤間のBEをヒト試験を実施せずに確認する評価システムを構築した。一方、局所作用を期待する医薬品製剤 (点眼剤、吸入粉末剤) のBEの評価が新たな課題として上ってきている。薬物濃度を指標にした比較を行わず、基本的には、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を行う。薬物濃度を指標とする場合に比べ、多くの制限を受け、時間と経費の負担が大きくなる。BEの評価を臨床試験に替わる評価法、例えば、全身循環血中に到達した薬物濃度による比較、PD指標による評価などの検討が課題

〔筆者略歴〕

・学歴

1971年3月 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了

・職歴

1971年4月 国立衛生試験所薬品部

1985年4月 明治薬科大学薬剤学教授

2009年4月 明治薬科大学名誉教授

・学位

1974年1月 京都大学薬学博士

・専門分野

生物薬剤学、臨床薬物動態学

と考える。「局所皮膚適用製剤GL」では、角層中薬物濃度を対象にBEの評価を行ってきたが、新たに発出された「局所皮膚適用製剤の考え方」では、角層中薬物濃度を対象とした評価から、臨床試験を中心とした評価に変更された。しかし、我々は、角層バリア強度と角層中薬物濃度の間の関係をSimulation法によって推定し、その結果、角層中薬物濃度による製剤間差の評価の信頼性は高いことを明らかにした。BE評価の指標として、更に、全身循環血中に到達した薬物濃度指標、薬力学的(PD)指標などの検討も加え、BE評価のための新たなシステムの再構築が望まれる。

キーワード：生物学的同等性試験、経口投与剤、点眼液、吸入剤、局所皮膚適用剤

はじめに

わが国における生物学的同等性試験は、公式的には、1980年厚生省から発出された『医薬品の製造又は輸入の申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について(生物学的同等性試験に関する試験基準)』がスタートとなっている。おおよそ45年が経過した。生物学的同等性の評価について、これまでに蓄積され、作り上げられてきた考え方についてまとめ、考察を行い、現在の課題についても言及したい。生物学的同等性試験を行うのは後発医薬品に限定はされず、先発医薬品においても製剤処方変更などにおいて用いられているが、本論は、主に、後発医薬品の製造承認のために行われる試験として述べていきたい。

I. 後発(ジェネリック)医薬品の社会的存在意義

先発医薬品の有する基本特許期間が切れ、再審査も終了した後に、ジェネリック医薬品の製造承認のための審査が開始される。再審査制度は先発医薬品が承認された後、有効性・安全性について、製造販売会社による使用実態下における調査(使用成績調査等)又は製造販売後臨床試験が行われる制度である。通常、8年間(希少疾病用医薬品等は10年)であり、新「効能・効果」または新「用法・用量」追加の場合は通常、4~6年間(効能効果等の追加か再審査期間中の場合はその残余期間)となっている。

この期間、先発医薬品のみが独占的に医療に提供され、治療に用いられる。医薬品としての有効性、安全性のデータが企業、患者、医師、薬剤師の共同作業によって蓄積される時期として設定され、その結果を評価することが行われる。他面、薬価は高く設定され、維持され、事実上、企業としては開発費の回収、更に次の医薬品開発のための資金の蓄積が行われる期間となっている。

一般にも、特許の公開は、社会的財産としての公開と受け取られている。医薬品の場合、物質(原薬)のみが公開されても、医薬品とするためには、

その同じ原薬を用いて開発された医薬品「製剤」の有効性、安全性は必ずしも同じとはならず、有効性、安全性の実証も含め、開発に膨大な費用と期間を必要とする。何故ならば、原薬の特性のみでは、『医薬品』としての有効性、安全性が決定されていないためである。一方、有効性、安全性の情報を蓄積している医薬品としての存在物として社会財産として公開され、その社会的財産(先発医薬品)と同様の有効性、安全性の情報を引き継げる医薬品として開発されるならば、その医薬品の具体的な臨床試験データをあらためて収集し、有効性、安全性を確認することは必要なくなる。その為、開発に膨大な費用と期間を要することはなく、その結果、新たに開発された医薬品(ジェネリック医薬品)の開発費は低く抑えられ、結果として、薬価も低く抑えることができ、患者を含め、社会がその利益を享受することになり、社会的財産を有効活用することになる。このような背景の基に社会に生み出されているのがジェネリック医薬品であり、長く社会の中で財産として維持される事が望まれる。

II. 社会的財産として引き継ぐためのポイント

社会的財産として引き継ぐためのポイントを考える。まず、全身作用を期待する経口投与剤を例に効果、作用が発現するまでの流れを考えたい(Fig.1)。

投与された後、有効成分である薬物は消化管から吸収され、全身循環に到達し、全身循環の流れによって、全身の各臓器、組織に運ばれる。運ばれた組織あるいは臓器に作用を引き起こすための機構が存在する場合、薬物とその機構と相互作用することによって、効果、作用発現に結びつく生体内反応が開始され、最終的に、作用、効果が引き起こされる。作用を引き起こす機構に結合している薬物と細胞(組織)内の薬物の間には平衡関係が成り立ち、さらに、細胞内の薬物と全身循環中の薬物の間にも平衡関係が成り立つため、見かけ上、全身血中薬物濃度が原因要因となり、結果として、効果作用が発

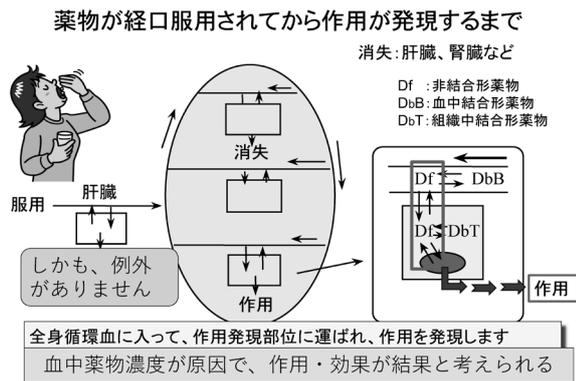


Fig. 1 全身作用を期待する経口投与剤における効果、作用が発現するまでの流れ

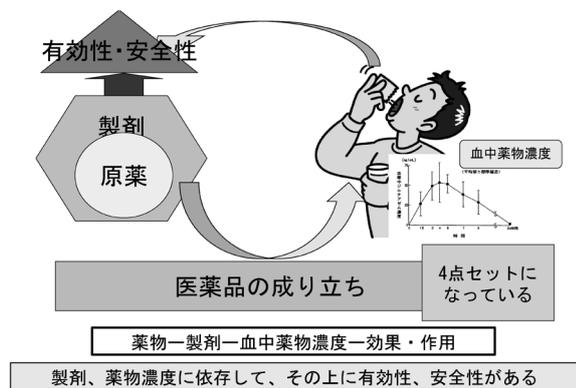


Fig. 2 医薬品の成り立ち

現しているとなることができる。しかも、同一薬物であっても、全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移によっては、臨床上的有効性、安全性が変化し、結果、適応が異なることもある。全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移は製剤からの溶出（放出）によって制御されている。

そのため、有効成分の薬物が製剤によって全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移が制御され、最終的な結果として作用、有効性が示されるという構造になっている。即ち、『薬物-製剤-血中薬物濃度-効果、作用』の4点セットが成り立っていることになる。製剤、血中薬物濃度に依存して、有効性、安全性が決定される事になる (Fig. 2)。

III. 臨床上的有効性、安全性の『同等性』を確認する条件

III-1) 投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむかって薬物が移行する、あるいは、通過する部位での薬物濃度推移の比較が可能な場合
すでに述べたように、『薬物-製剤-血中薬物濃度-効果、作用』の4点セット（基本的関係）が成り立つ

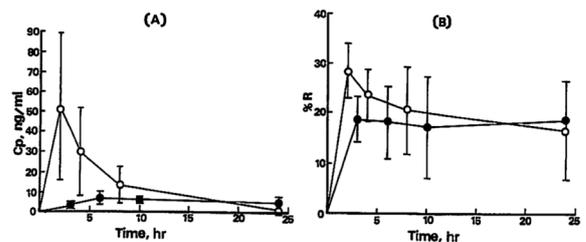


Fig. 3 プロプラノロールにおける血中薬物濃度と効果の関係¹⁾

○: 通常製剤 ●: 徐放性製剤
(A) 製剤経口投与後の血中薬物濃度 (Cp) の時間推移 (B) 製剤経口投与後の効果 (%R) の時間推移

ており、製剤、血中薬物濃度に依存して、有効性、安全性が決定されていると捉えることができる。しかし、血中薬物濃度の高さや時間推移と有効性、安全性の間の関係は唯一の固定した厳密な関係にあるのではなく、血中薬物濃度の高さや、時間推移が必ずしも同一あるいは類似していなくても、臨床上的有効性、安全性は同等となる可能性はある。その場合にはケースごとに、同等の効果を示しているかを検証することが必要になる。しかし、両医薬品製剤が示す血中薬物濃度の高さや、時間推移が重なっている場合、例外なく、両医薬品製剤の臨床上的有効性、安全性は同等となる。このウラ・オモテの関係を把握しておくことが重要である。

血中薬物濃度の高さや時間推移が重なっていることは、臨床上的有効性、安全性の同等性の「十分条件」にあることになる。他方、全身循環血中薬物濃度の高さや時間推移が類似していない場合において、臨床上的有効性、安全性が同等である事を示すためには、それぞれの薬物の特性に対応して薬力学的 (PD) 指標、臨床上的効果、作用の指標を対象に評価を行い、同等であることを示すことが求められ、この場合は、求められる指標に対し求められる結果 (同等かどうか) が示されているかを評価するので、絶対的条件となる。言い換えると、「必要条件」と言える。

Fig. 3はプロプラノロールにおける血中薬物濃度と効果の関係を、通常製剤と徐放性製剤の間で比較している。薬物濃度の対数値と効果の間に個々の製剤毎に直線関係が認められた。しかし、製剤間の比較では、血中薬物濃度には大きな差異が認められるが、効果 (β -受容体阻害効果 (%R); トレッドミル運動負荷時の心拍数低下) には差が認められていない。逆にいうと、臨床上的作用、効果を対象に同等

性を評価する場合、上記の通常製剤と徐放性製剤の間も同等として許容されることになる。

このように、薬物血中濃度を評価指標にする場合は、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的作用、効果の指標とは、厳密に対応がとれた評価がされるが、他方、薬力学的 (PD) 指標、臨床上的作用、効果の指標により同等性を評価すると、例えばFig. 3プロプラノロールの例のように、製剤特性が大きく異なる医薬品間でも臨床同等である医薬品とする可能性を指摘できる。

臨床上的効果、作用の発現には個々の薬物によって特徴があり、また、被験者、患者の状態によって変化することも考えられ、広く被験者を募ることも困難な場合もある。また、投与後直ちに発現するとは限らず、また、個体間変動も大きい傾向が認められている。これらの特性の為、臨床的に発現する効果、作用を対象として同等性を評価するためには、多くの制限を受け、時間と経費がかかることになる。既承認の先発医薬品の有効性、安全性が社会的財産としてすでに社会的に存在している場合であっても、この財産を有効に、効率的、合理的に利用する視点からは、臨床上的効果、作用の指標を用いた評価は、可能な限り避けたい方法と考えられる。また、評価指標と製剤特性の関係を十分把握することが、評価の信頼性を高めるためには重要である。大きく特性の異なる医薬品を医療の場に放つことにもなりかねない。そう考えると、この「必要条件」での評価に可能な限り陥らず、代替の合理的で信頼性の高い評価方法、システムを作り上げることが、社会的財産を有効活用するための重要な視点となると考えられる。

III-2) 投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむかって薬物が移行する、あるいは、通過する部位での薬物濃度推移の比較ができない場合

臨床上的有効性、安全性と関連する薬物濃度の指標がないため、直接的に、ヒト(健康被験者あるいは患者)を対象に投与し得られる薬力学的 (PD) 指標や効果・作用の指標の比較を行わざるを得ない。

薬物量と薬物濃度の間では、殆どの場合比例関係にあるが、他方、効果、作用と薬物量(濃度)の間関係は、量(濃度)が高くなっても効果、作用は比例的には大きくならず、頭打ち傾向を示す。

薬物濃度と効果、作用の間の関係は、一般に、

薬物濃度と効果の関係

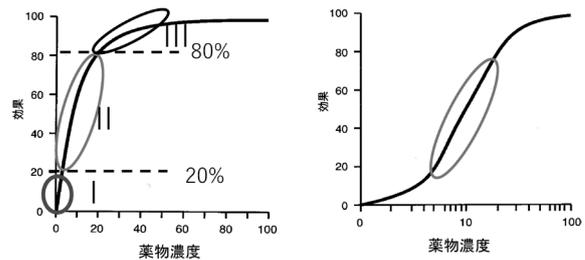


Fig. 4 薬物濃度と効果の関係 (Emaxモデル)

Fig. 4に示すEmaxモデルで表現される。大きく見ると効果、作用は頭打ち傾向である。しかし、最大効果 (Emax) の20%程度以下では、濃度-効果は直線(比例)関係で表現でき、最大効果 (Emax) の20%-80%の間では、濃度の対数と効果が直線(比例)関係で表現でき、最大効果 (Emax) の80%程度以上では、効果はほぼ一定値を示すと捉えることができる。

また、他方、効果、作用の発現には、薬物の投与速度に依存した発現の可能性もある。先に示したプロプラノロール (Fig. 3) がその1例である。

同等性試験はいわば、製剤特性評価である事から考えると、頭打ち現象を示す条件で指標を対象に比較試験を行うだけでは、患者が安心して使用する製剤という背景が失われる。そのためには、薬力学的 (PD) 指標、あるいは、臨床上的効果、作用指標を補強する条件を負荷することが必要と考える。そのためには、事前の基礎的な検討が必要となる。

III-2-a) 薬力学的 (PD) 指標による評価

健康被験者(10名)に利尿剤のフロセミド(40 mg)を単回経口投与し、製剤間比較を尿流速あるいは尿中Na⁺排泄速度の薬力学的 (PD) 指標で行なった例をFig. 5に示す。フロセミド尿中排泄速度と、尿流速、Na⁺排泄速度の間には直線的な比例関係で表現できる。そのことから、上述した、最大効果 (Emax) の20%程度以下での状況にあると推定される。また、統計上の評価結果を合わせて示す。尿流速あるいは排泄Na⁺排泄速度の個体間の変動も小さく、同等性の評価指標に用いることができる結果となっている。健康被験者を対象に、単回投与時に得られる評価項目で評価が行えることから、薬物濃度による評価に匹敵する有用性を示している。

Fig. 6は健康被験者(各群20名)にチモロール点眼液(標準製剤、試験製剤)単回1滴投与後の眼圧

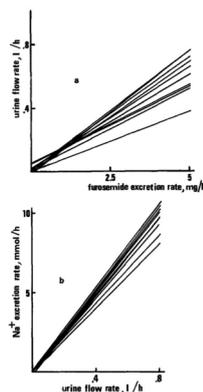


Table 2. Comparison of bioavailabilities determined by urinary excretion of furosemide

Parameter	Treatment average (CV, %)		Results of ANOVA	
	Tablet A	Tablet B	Tablet	Subject
V _{max} [mg/h]	5.26 (24.7)	5.94 (23.4)	NS	NS
T _{max} [h]	1.90 (64.7)	1.43 (65.0)	NS	p < 0.05
Am ₀₋₆ [mg]	13.17 (22.9)	12.45 (14.0)	NS	NS
Am ₀₋₂₄ [mg]	15.62 (20.0)	14.36 (13.0)	NS	NS

Fig. 5 フロセミド尿中排泄速度と尿流速，尿流速とNa⁺排泄速度との関係，および，錠剤A, B間のバイオアベイラビリティの比較表²⁾

a: フロセミド尿中排泄速度と尿流速の関係 b: 尿流速とNa⁺排泄速度の関係

V_{max}: フロセミド最大尿中排泄速度

T_{max}: V_{max}を示す時間

Am₀₋₆: 6時間までの尿中フロセミド排泄量

Am₀₋₂₄: 24時間までの尿中フロセミド尿中排泄量

18.4 生物学的同等性試験

(チモロールXE点眼液0.25%「TS」)

健康成人男性の両眼に本剤0.25%及びチモプトールXE点眼液0.25%をそれぞれ1滴単回点眼し、眼圧値を測定した。各測定時点の眼圧値より得られたパラメータ(最大眼圧降下値、眼圧降下値-時間曲線下面積)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ	
	最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値-時間曲線下面積 (mmHg・hr)
本剤0.25%	3.9 ± 1.0	52.9 ± 16.0
チモプトールXE点眼液0.25%	3.7 ± 1.0	50.0 ± 14.2

(平均値 ± 標準偏差、各群n=20)

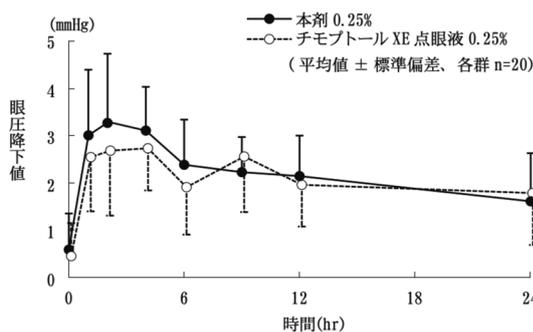


Fig. 6 チモロール点眼液の眼圧低下度を指標とする生物学的同等性試験結果³⁾

低下度の2製剤間の比較(並行群2群比較)結果を示している。統計的に両製剤は同等であるとされている。この場合、投与量と眼圧低下度の関係についての基礎データが合わせて示されていない。薬力学的(PD)指標は血中濃度のように線形で取り扱えるとは限らない。同等性試験に入る前の予備試験が行わ

れ、その情報も合わせて示されることが、得られた同等性の意味と信頼性を裏付けるためには重要である。インタビューフォームという文書である事からの限界であろうと思われるが、基礎的な情報の開示は重要と考える。ジェネリック医薬品においても、新薬と同様、審査結果報告書、申請資料概要などが公表される事を望む。

薬物濃度を指標とする比較においては、単回投与時の薬物濃度は繰り返し投与時も単に繰り返されるため、製剤間の比較は単回投与時の薬物濃度の比較で行うことができる。一方、薬力学的(PD)指標、臨床上の効果、作用の指標は単回投与で投与直後から発現する場合もあるが、多くは繰り返しの投与後に発現する。また、比較の指標となる薬物濃度と効果作用指標の変動性(個体間変動、個体内変動)は両者で異なり、薬物濃度のほうが変動性は小さくなっている。変動性がより小さい薬物濃度を指標にする方が、同一の差異を同一の信頼性のもとで検出するための例数(被験者数)を、当然、少なくできる。逆に表現すると、比較する両者の差の検出力は薬物濃度を指標にする方が大きくなる。この長所を活かして、同等の許容域を狭く設定する事も、実証者側の負担をそれほど与える事なく可能であり、それができれば、受益者側(患者側)の利益、製剤への信頼性はより大きくなる。

このように、薬物濃度を指標にした有効性、安全性の同等性評価は結果として、余裕を持って同等性を示すことができる評価法となっている。しかも、濃度からの評価では、変動性が少ないことを背景に、同等性を評価する企業の負担は大きくなり、結果として製剤特性上の規制規準は厳しくでき、すぐれた評価方法となっていると考えられる。有効性、安全性が同等であるかどうかの判断を、臨床上の効果、作用そのもので行う場合は、有効性、安全性の境界の瀬戸際での評価になっている。

IV. 臨床上の有効性、安全性の同等性の評価試験条件の検討

IV-1) 血中薬物濃度を評価対象とする試験

同一の有効成分を同一量含有し、同一の臨床上の有効性、安全性を示し、同一の用量、用法によって臨床で用いられる複数の医薬品間の臨床上の同等性を血中薬物濃度によって評価する方法を考える。

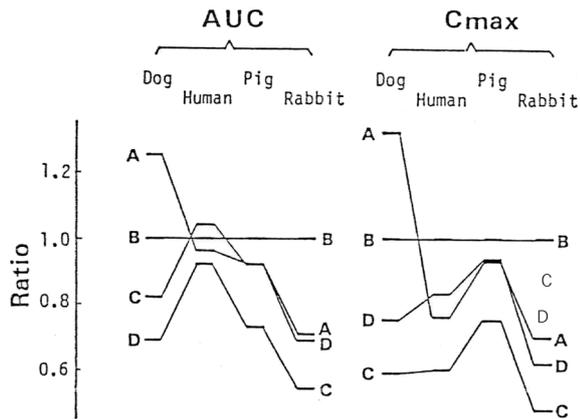


Fig. 7 グリセオフルビンの4製剤を用いた. AUC, Cmaxの製剤間の相対的大きさ: ヒト, ビーグル犬, 胃内容排出速度調整家兎, ゲチンゲン種ミニブタでの検討⁴⁾

IV-1-a) ヒト試験に対する代替法の検討

IV-1-a-1) 動物モデル

臨床上の同等性を評価する場合, ヒト試験に対し, 動物試験が代替法となり得るかを検討した1例をFig. 7に示す. ヒトに加えてビーグル犬, 胃内容排出速度調整家兎, ゲチンゲン種ミニブタを対象に, 同一医薬品の数種(剤形, 物理化学的特性など)を空腹時投与し, 血中薬物濃度を指標に, ヒトにおいて認められた製剤間の差異が, これら動物においても認められるかを検討した. 事例として, 難溶性薬物であるグリセオフルビンの4製剤を用いた

AUC, Cmaxの製剤間の相対的大きさを, ヒト, ビーグル犬, 胃内容排出速度調整家兎, ゲチンゲン種ミニブタで検討された.

ヒト試験に対する代替評価法としては, まず, ヒトにおいて認められる同等, 非同等の評価とは異なった評価を示さないこと, 更に, ヒト試験に認められる非同等のケースの検出力が高いことが求められる. 種々検討されたが, Fig. 7に示した結果も含め, 結論としては, ヒト試験に対する代替評価法としての妥当な結果は得られなかった.

IV-1-a-2) *in vitro*溶出試験

医薬品の数種(剤形, 物理化学的特性など)を対象に, 複数の溶出試験装置, 液性などを用いて, ヒト試験で示された血中薬物濃度との相関性を検討した. ヒトにおいて認められる同等, 非同等の評価とは異なった評価を示さないこと, 更に, ヒト試験に認められる非同等のケースの検出力が高いこと条件が代替法としては求められる.

検討の1例を示す(Fig. 8-1, Fig. 8-2). 弱酸性抗菌剤

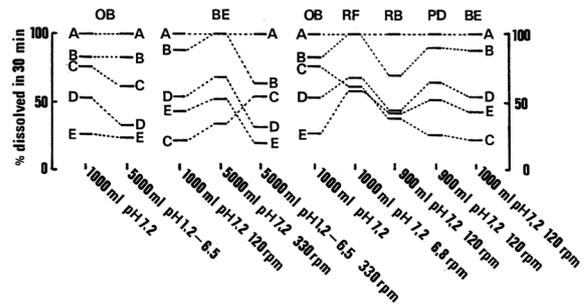


Fig. 8-1 ナリジクス酸5錠剤間の *in vitro*溶出速度(30分溶出率)の比較⁵⁾

溶出試験装置:
OB: 崩壊試験器準用(デスク使用)法
BE: ビーカー法
RF: 回転フラスコ法
RB: 回転バスケット法
PD: パドル法

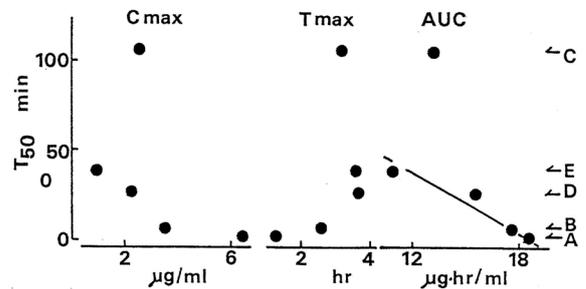


Fig. 8-2 ナリジクス酸の5錠剤(A, B, C, D, E)のCmax, Tmax, AUCと *in vitro*溶出速度(50%溶出時間; T50)との間の相関性⁵⁾

であるナリジクス酸の5錠剤を空腹時に健康被験者に単回経口投与し, 血中濃度を測定した. 同時に同じ5錠剤を対象に5溶出試験装置と試験液液性, 攪拌条件などの組み合わせた種々の条件で溶出速度を検討した. 製剤間の相対的關係は試験条件, 試験装置によって異なる結果が得られた. それらの中で製剤Cが他の製剤間で溶出速度の相対的な大きさのランクが大きく変化していることが認められた一方, 他の製剤間では速度の相対的關係は変化していなかった(Fig. 8-1). 血中濃度との關係を検討した. 溶出速度と血中濃度の間に, 統計的相関性は認められていないが, 製剤Cを除くと対応した相対的關係が認められた(Fig. 8-2).

他の検討も含め, これらの検討結果から, *in vitro*溶出試験は, ヒトにおける血中薬物濃度の差を検出するための試験との位置付けは採用できず, 日本薬局方での位置づけも, 溶出試験の目的は単に溶出挙動を見るための試験であるとされた. また, 上記のような, 複数の試験器, 複数の試験液, 回転数などの条件でも類似した溶出挙動を示す製剤は, 溶出

特性という視点からは似通った製剤群とすることができると推定された。

以上の検討、考察を踏まえ、溶出試験の条件を緩和な条件において、幅広い液性条件で評価するなどの対応を行う事で、複数製剤の中から生物学的同等性を示す製剤であるとは言えないが、溶出挙動から極めて類似した特性を有する製剤を抽出する手段に用いることができると考えられ、生物学的同等性の評価をさらに補強する手段として利用することにされた。

IV-1-a-2-1) 溶出挙動の類似性

溶出挙動から極めて類似した特性を有する製剤を抽出する方法として、Fig. 9, Fig. 10-1, Fig. 10-2に示す条件の溶出試験条件が設定された⁶⁾。

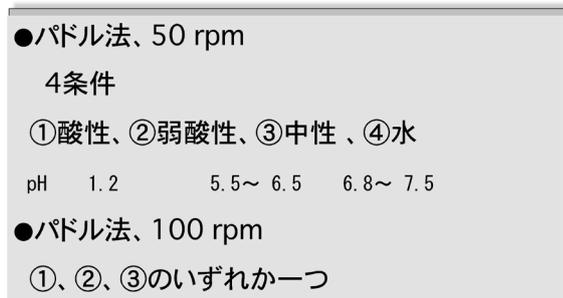


Fig. 9 経口固形医薬品の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の条件

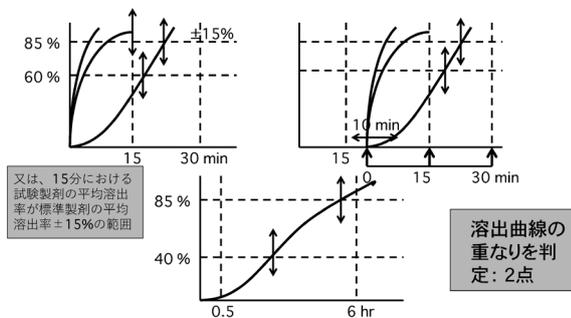


Fig. 10-1 溶出挙動の類似性の判定基準
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

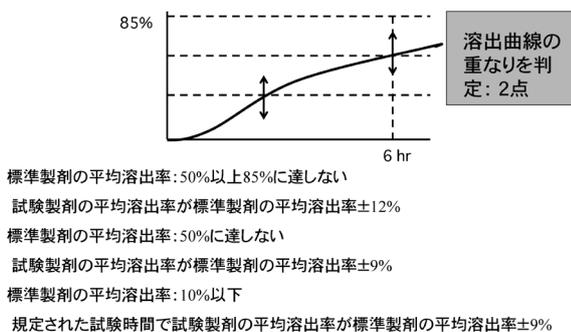


Fig. 10-2 溶出挙動の類似性の判定基準
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

ヒト試験で生物学的に同等であると統計的に評価はできていない場合で、ばらつきが大きい場合、被験者数を増やすことで標準誤差を小さくし、その結果、信頼区間が $\pm 20\%$ の許容域内に入れば、同等と評価されることが一般には行われている。

しかし、医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインでは、ばらつきの要因を、製剤によるものと、被験者の個体内変動によるものと大きく分け、その内、1) 血中濃度の平均値は近似した値(10%以内)を示すこと2) 溶出挙動の類似性が認められることの2点から、製剤要因でばらつきが大きくなっているわけではないと考え、被験者の個体内変動によるばらつきが主なものであるとし、製剤間評価を目的とした生物学的同等性評価では、あえて、更に被験者数を増やす事をしなくても、同等と結論づけられるとした。

IV-1-a-2-2) 溶出挙動の同等性

医薬品の製剤処方の変更への対応

医薬品製剤は医療の場で用いられている際にも、必要に応じて、その製剤処方の変更、改良がなされる。変更後の医薬品を新たな用量、用法を持つ個別の新薬として医療に提供しようとするれば、臨床試験によって、その有効性、安全性を実証することが必要となる。変更後の医薬品を変更前の医薬品と用量、用法が同じで、临床上の有効性、安全性が同等である医薬品として医療に提供しようとする場合にも、両医薬品製剤間において临床上の有効性、安全性の同等性の評価は必須の条件となる。

製剤処方の変更は、同一の企業が行う行為であり、変更の内容や変更の幅は明確である。また、その変更には、血中薬物濃度の変化、有効性、安全性の指標の変化を明らかにもたらすとは考えられないマイナーな変更から、明らかに変化をもたらすと考えられる変更までであると考えられる。血中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更も有り、その場合にもヒトを対象とする血中濃度を評価指標とする同等性の評価、負荷を求めることは、不合理で有り、製剤改良、製剤開発の技術の後退や歪みをもたらすことも考えられる。

そこで、わが国の製剤学の経験と知見、情報をもとに、血中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更の内容と幅を規定した。一方、そのマイナーな程度に実態として収まっていることの確認を、溶出挙動から見て極めて類似した特性を有する製剤を抽出するための緩和な条件を設定した溶出

溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

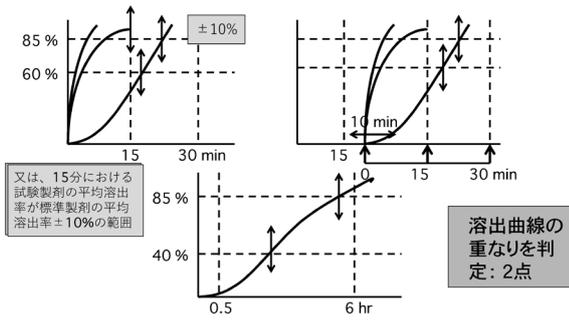
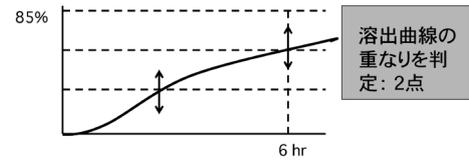


Fig. 11-1 溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合



標準製剤の平均溶出率: 50%以上85%に達しない

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$

標準製剤の平均溶出率: 50%に達しない

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$

標準製剤の平均溶出率: 10%以下

規定された試験時間で試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$

Fig. 11-2 溶出挙動の同等性の判定基準

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

添加剤の配合目的と成分	含有率の差 (%)		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぷん	3.0	6.0	9.0
その他	1.0	2.0	3.0
結合剤	0.50	1.0	1.5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
その他	1.0	2.0	3.0
流動化剤			
タルク	1.0	2.0	3.0
その他	0.10	0.20	0.30
賦形剤	5.0	10	15
その他	1.0	2.0	3.0
(防腐剤, 矯味剤, 安定剤等) ^{*1)}			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

*1) 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を定める。微量記載成分を除く。

Fig. 11-3 非コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率 (%)		
		B	C	D
内核	崩壊剤			
	でんぷん	3.0	6.0	9.0
	その他	1.0	2.0	3.0
	結合剤	0.50	1.0	1.5
	滑沢剤・光沢化剤			
	ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
	その他	1.0	2.0	3.0
	流動化剤			
	タルク	1.0	2.0	3.0
	その他	0.10	0.20	0.30
	賦形剤	5.0	10	15
その他	1.0	2.0	3.0	
	(防腐剤, 矯味剤, 安定剤等) ^{*1)}			
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層 ^{*2)}	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*1)}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率 ^{*3)}	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*1)}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率 ^{*3)}	10	20	30

*1) 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を定める。微量記載成分を除く。

*2) 防水皮膜, 下掛け皮膜, 腸溶性皮膜, 放出制御皮膜等糖衣層以外のすべての皮膜を含む。

*3) 内核の表面積は、形状に即して計算する。形状に即して計算できない場合には、内核の形を球とし、処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい。

Fig. 11-4 コーティング製剤の変更の程度

付録4 . 製剤の処方変更水準と要求される試験

(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)

水準	即放性製剤/ 徐放性製剤	治療濃度域*	非難溶性/ 難溶性	速溶出**/ 非速溶出	生物学的同等性の確認
A	即放性製剤 腸溶性製剤* 徐放性製剤	広 狭(微量表示成分の変更のみ)			溶出試験の規格が設定されている場合：規格に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。 溶出試験の規格が設定されていない場合：第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす*4。
B	即放性製剤* 腸溶性製剤* 徐放性製剤				第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。ただし、フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で、標準製剤が、本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しなない医薬品は、A水準に規定される試験を行い、溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。
C	即放性製剤* 腸溶性製剤*	広	非難溶性		第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。
			難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う。
	狭	速溶出		第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。	
		非速溶出		後発医薬品ガイドラインに従う。	
徐放性製剤	広			第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。	
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う。
D	即放性製剤* 腸溶性製剤* 徐放性製剤	広	速溶出		第4章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす。
			非速溶出		
	狭	非難溶性			後発医薬品ガイドラインに従う。
		難溶性			
腸溶性製剤* 徐放性製剤					
E	即放性製剤 腸溶性製剤* 徐放性製剤				後発医薬品ガイドラインに従う。

*1 広：表3に含まれない薬物。狭：表3に含まれる薬物。

*2 腸溶機能を有する基本構成単位の直径を4mm未満から4mm以上への変更、又はその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する。

*3 第4章に示すいずれの条件においても試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上。

*4 即放性製剤のうち溶解性改善製剤については、標準製剤について後発医薬品ガイドラインの第3章、A、V、3、4)の試験条件で試験を実施し、パドル法、50回転で実施した試験のうち、3条件以上で規定された試験時間以内に85%以上溶出するものについては経口即放性製剤と同様に取り扱う。それ以外の場合は難溶性薬物を含む製剤と同様に取り扱う。

Fig. 11-5 製剤の処方変更水準と要求される試験

試験による評価を行い、該当すれば、ヒト試験によって同等と示すことは行わないという構成が作られた。*in vitro* 溶出速度による評価が同等性評価のための十分条件になるような組み立てにしている。その場合の溶出速度の評価条件を溶出挙動の類似性を評価する条件より厳しくし、溶出挙動の同等性の評価とした。

Fig. 11-1, Fig. 11-2, Fig. 11-3, Fig. 11-4, Fig. 11-5にそれらの構成を示した⁷⁾。

生物学的同等性の評価において、「十分条件」で評価する事は、一面、厳しすぎる条件に設定する傾向も、特に規制側、消費者側の立場からはありうる。そのため、この点の再検討を適宜行う体制を準備し、具体的なデータに基づき議論が行われる条件を保証することが必要である。平成21年に医薬品品質フォーラム溶出試験ワーキンググループが発足し、溶出試験部分を中心としたデータに基づき、3年間の議論が重ねられ、その成果を基にBE試験ガイドライン検討委員会が改正ガイドライン案が作成された。

検討の1例は、試験液としてされる水に対するの検討である⁸⁾。水は塩添加がなく、イオン強度はゼロとなっている。ヒト試験を行わないとする評価のための溶出試験条件として設定されている。薬物と製剤添加剤との相互作用が生じやすい試験液として設定され、この試験液においても処方変更の前後で溶出挙動が同等であれば、間違いがないという視点での試験液とされた。

この試験液に対し、ヒト試験データで差がない場

合にも、添加剤と薬物との間の相互作用のために溶出挙動が同等とならない事例が示され、水に替えて、0.2%塩化ナトリウム液を用いても良いと変更された。

IV-1-b) ヒト試験における試験条件

IV-1-b-1) 投与条件(空腹時, 摂食時, 食事内容)

固形医薬品の数種を対象に、空腹時、摂食時、更に、摂食時の異なる食服用時の事の内容(低脂肪食、高脂肪食、高炭水化物食など)による、血中薬物濃度への影響が検討された。製剤間での差異は、空腹時がもっとも大きく、摂食時には差異が小さくなる傾向を示した。また、高脂肪食において、製剤間の差異を小さくする傾向が認められた。

1例として、難溶性のシクランデレートの例を示す(Fig. 12)。投与後、代謝物のマンデル酸の尿中排泄量と排泄速度を血液中薬物濃度に代わる指標とした。空腹時投与において最も高い尿中排泄量を示したカプセル(A)と最も低い値を示したカプセル(D)を、低脂肪食、高脂肪食を摂食した被験者に投与し、マンデル酸の尿中排泄量と排泄速度を測定した。両製剤とも食後投与によって上昇し、製剤間の差も小さくなった。食事によって、難溶性薬物が溶解促進されることが認められ、その程度は食事の内容(低脂肪食、高脂肪食)によって異なっていた。これらの知見、さらに他の同様の知見より、同等性の評価条件は、製剤間の差異の検出力が大きい空腹時投与条件で行うとされた。実臨床では医薬品は食後服用される場合が多く、その実態からは、食後投

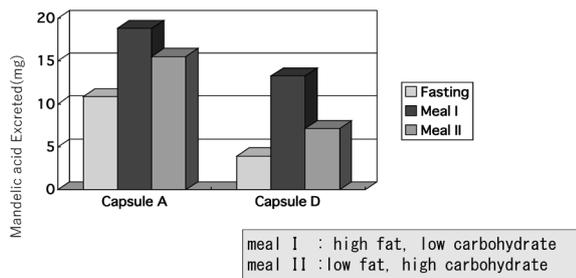


Fig. 12 シクランデレートカプセルを経口投与後の尿中マンデル酸排泄量に対する服用時の食事の影響⁹⁾

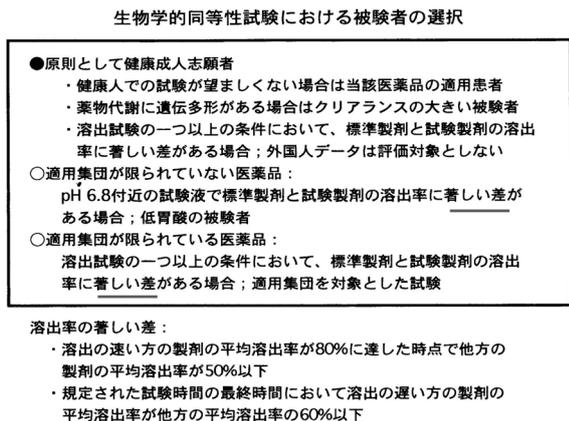


Fig. 13 生物学的同等性試験における被験者の選択⁶⁾

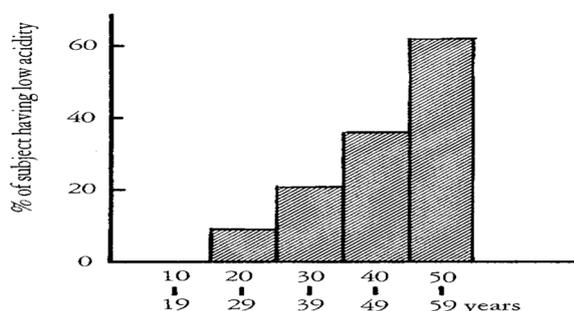


Fig. 14 健常被験者における胃液酸性度が低い割合と年齢との関係¹⁰⁾

与時に同等であるかどうかを評価することも必要との視点もある。製剤間の差異の検出力が大きい条件で同等性を判断するという「十分条件」という視点で、評価のための試験条件は設定された。

IV-1-b-2) 被験者の背景

生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、被験者は原則、健康成人志願者を被験者とするとしている。ただしFig. 13に、異なる被験者をあてる条件を示している。

IV-1-b-2-1) 胃液酸性度

我が国においては、健康被験者においても胃液酸性度が低い被験者が存在し (Fig. 14), 他方, 欧米で

Dissolution Rates of Metronidazole from Sugar-coated Tablets

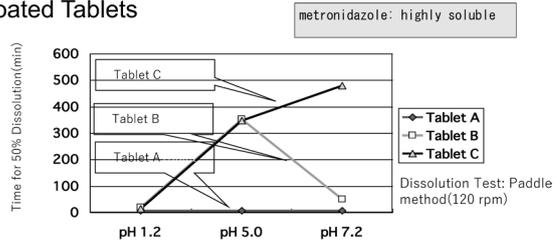


Fig. 15 メトロニダゾール糖衣錠 (A, B, C) の溶出速度 (50% 溶出時間) に対する試験液 pH の影響；溶出試験；パドル法 (120 rpm)¹¹⁾

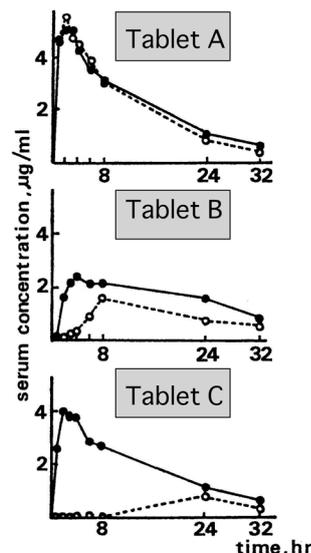


Fig. 16 メトロニダゾール糖衣錠 (A, B, C) を胃液酸性正常被験者 (●) および低胃酸被験者 (○) に経口投与後の血清中薬物濃度¹²⁾

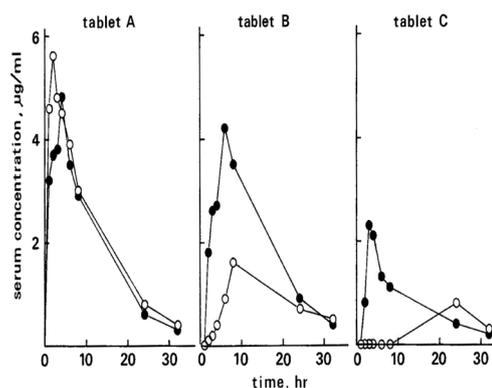


Fig. 17 メトロニダゾール糖衣錠 (A, B, C) を低胃酸被験者に空腹時 (○) および食後 (●) 投与後の血清中薬物濃度¹³⁾

の胃液酸性度が低い被験者の割合は低いことが示されている。メトロニダゾール糖衣錠を対象とした検討結果を示す (Fig. 15, Fig. 16, Fig. 17)。メトロニダゾールは水に溶けやすいが、その糖衣錠の防水皮膜の溶解に pH 依存性が認められた。pH5-7 付近で溶出性

が特に低い医薬品の血中薬物濃度が、胃液酸性度が低い被験者において低くなる傾向が認められた。この製剤間の差異は摂食時の投与条件でも解消されなかった。これらの知見を受けて、適用集団が限られていない医薬品においても、pH6.8付近の試験液で溶出速度に標準製剤と試験製剤間に特異的に「著しい差」が認められる場合には、低胃酸の被験者で試験を行うことが求められている。

IV-1-b-2-2) 外国人データ (被験者)

薬物動態上の民族差の要因として、薬物代謝酵素活性の違いがあることは見出されている。生物学的同等性評価では、同一被験者における標準製剤と試験製剤間の製剤特性の差異の評価を行う事が目的となっている。そのため、民族間の薬物動態上の差異は問題とされない。また、経口投与製剤において、他の民族で同等性が評価された結果と、日本人での評価結果が食い違った知見は報告されていないため、外国人を被験者とした同等性試験データは受け入れるとした。

ただし、先に示した胃液酸性度が低い割合が欧米とわが国で異なるように、経口投与製剤において、胃液酸性度以外にも、未知の因子による同等性の評価が民族間で異なる可能性も考えられる。その点を考慮して、適用集団が限られていない経口固形製剤については、溶出試験条件の一つ以上で、標準製剤と試験製剤間の溶出率に「著しい差」が認められる場合は、未知の要因によって、同等性評価に民族差が現れる可能性を有する製剤であると評価し、この場合は、外国人健康成人データによる同等の評価は受け入れないとした (Fig. 13)。

IV-1-b-2-3) 適用集団が限られている医薬品

同等性評価は、健康被験者を対象に行っている。健康被験者と適用患者集団との間に、同等性評価に食い違う事例は報告されていないが、未知の要因で異なる可能性は存在する。そのため、溶出試験の試験液 pH の一つ以上で標準製剤と試験製剤間の溶出率の著しい差異が認められる場合は、適用集団患者を対象とする同等の評価を行うことが必要としている (Fig. 13)。

IV-1-b-3) 放出、溶出を制御した製剤に対する試験

IV-1-b-3-1) 徐放性製剤

ガイドラインでは、徐放性製剤における評価においては、空腹時投与と併せ摂食 (高脂肪食) 時投与によって両製剤を評価し、血中薬物濃度が両条件に

においても同等の血中薬物濃度の推移を示すことを求めている。長時間、胃及び小腸に滞留し、消化管の蠕動運動の影響を受ける条件は患者の状態によって大きく差異があると考えられるが、その状態を一つひとつ再現し、その条件下でも同等となる事を確認することには限界があり、また、多くの時間と経費を要すると考えられる。健康被験者を対象に、高脂肪食の摂食後投与後の血中濃度による同等性評価を行う事で、「十分条件」として同等性を評価できると考えられた。

しかし、他方、徐放性製剤における同等性を、大きさ、形状、比重、放出機構が両製剤で類似している事に制限し、更に、それらの溶出挙動が類似している事の制限も付け、空腹時に合わせて高脂肪食の食後投与条件での血中濃度による同等性も求めている。健康被験者の消化管の生理的状態と比し、病態での消化管での製剤の動きと薬物の吸収について未知の影響因子への対応を考慮した条件とは考えられるが、このように何重も重ねた条件の是非については、客観的な検討が必要とも考えられる。

IV-1-b-3-2) 腸溶性製剤

胃内に存在にする物質が小腸に移動する速度を胃内容排出速度というが、腸溶性製剤では腸溶性の被覆をされた錠剤、粒子が小腸に移動し、製剤の崩壊、さらには薬物の溶出が開始される。このような消化管内での多種の条件下におかれても、空腹時投与の場合の製剤間の同等性の評価が変わらないことを、空腹時投与と併せ摂食 (高脂肪食) 時投与によって両製剤を評価し、血中薬物濃度が両条件においても同等の血中薬物濃度の推移を示すことを示す製剤特性を有する事を求めている。

IV-1-b-3-3) 溶解性改善製剤

難溶性薬物の溶解性を改善した製剤 (固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子など) であるが、空腹時健康被験者を対象とした薬物血中濃度を対象とした評価で十分な評価がされているか考えなければならない。空腹時は製剤に対する消化管内の外的諸因子の負荷がかからない条件であると規定し、通常の固形医薬品の評価条件に採用している。一方、溶解性改善製剤については、外的諸因子が負荷されない条件での同等性の評価と合わせ、溶解性を改善している機能が、食後投与の過酷な条件下でも、両製剤間での同等性が維持されていることを付加的に評価する事によって、十分条件

の信頼性の担保を取っている。

IV-2) 薬力学的 (PD) 指標, 臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価

投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむかって薬物が移行する,あるいは通過する唯一の部位での薬物濃度推移の比較ができないとするならば,臨床上的有効性,安全性と関連する薬物濃度という指標がないため,直接的に,ヒト(健康被験者あるいは患者)を対象に投与後の薬力学的(PD)指標や臨床上的効果・作用の指標の比較を行わざるを得ない。この状況における同等性の評価について,以下,考える。

上述したが,臨床上に発現する効果,作用を評価対象として同等性を評価するためには,評価のための試験を行うことに多くの制限を受け,時間と経費がかかることになる。既承認の先発医薬品の有効性,安全性が「社会的財産」としてすでに社会的に公表されている,この社会的財産を有効に,効率的合理的に利用する視点からは,可能な限り避けたい方法である。「必要条件」である薬力学的(PD)指標や臨床上に発現する効果,作用を評価対象とすることは,可能な限り陥らないことが,合理的で信頼性の高い評価方法,システムを作り上げ,社会的財産を有効活用するための重要な視点となると考えられる。そのような視点で,最近の流れを見たい。

具体的に検討する対象の医薬品製剤は,点眼剤,吸入剤,局所皮膚適用製剤である。それらの製剤における生物学的同等性評価を考えたい。

作用発現部位中薬物濃度を直接に測定出来ない場合にも,作用発現部位に到達するルートが一つに限定されているならば,通過後に現れる血中の薬物濃度を評価の対象にすることは可能と考える。投与後の安全性の評価の目的に測定されている例もあるが,有効性の指標として取り扱われる例もある。

次に,薬力学的(PD)指標について検討を行う。PD指標は投与後,その指標を対象に比較試験が行なわれており,被験者は,場合によっては患者に限定されず,健常被験者を対象に行われる。また,単回投与で発現する指標もあり,評価対象としては取り扱いやすいケースが多い。

しかし,薬力学的(PD)指標,あるいは,臨床上的効果,作用指標は薬物投与量〔濃度〕に対し,比例関係を示すとは限らず,むしろ,頭打ちの傾向を

示す現象を示すのが一般的である。同等性試験はいわば,製剤特性評価である〔上述〕事から考えると,頭打ち現象を示す条件で指標を対象に比較試験を行うだけでは,承認を得た製剤は,安心して使用できる製剤という背景が弱められる可能性がある。

IV-2-a) 点眼剤

Fig. 18に眼の構造と点眼後の薬物挙動の概略が示されている。

それによると,点眼後の薬物挙動は主に,3経路がある。

経路1: 涙液とともに涙点から消化管へ排出され,全身循環へ移行する。

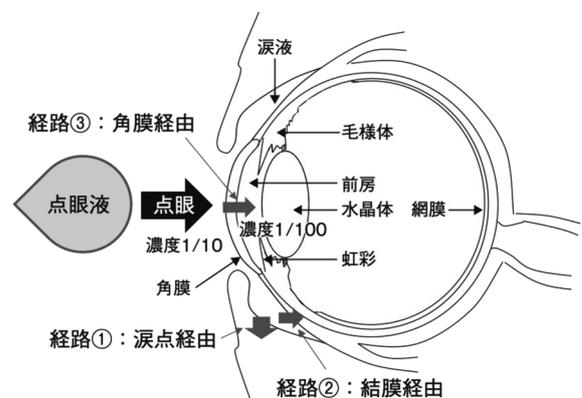
経路2: 結膜や眼瞼の脈管系より全身循環へ移行する。

経路3: 角膜を通り,眼球内部から後部へ移行するとされる。

製剤を投与後,ヒト被験者から薬物濃度の測定を目的に直接に眼から採取できる体液,組織はない。

薬物動態試験として健康被験者に製剤投与後の全身循環血中薬物濃度が測定されている例がある(Fig. 19)。

薬物が涙液から消化管を経て全身循環血に到達する可能性について言及されていない。投与条件で全身循環血に到達し,全身作用を示す可能性を示す薬物の濃度を示すことが目的とされているからと推察する。投与後の薬物挙動から,同等性を評価するための,「作用発現部位のみを通過した薬物の指標」とは特定できないが,消化管経由で全身循環血に到達した薬物を除去できれば,評価対象となる可能はある。



点眼後の薬物挙動
経路①: 涙液とともに涙点から排出され,全身循環へ移行する。経路②: 結膜や眼瞼の脈管系より全身循環へ移行する。経路③: 角膜を通り,眼球内部から後部へ移行する。

Fig. 18 点眼後の薬物挙動¹⁴⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人に本剤を両眼に1回1滴、1日1回、7日間反復点眼した時、点眼7日目のカルテオロールの最高血漿中濃度（平均値）は1.174 ng/mL、 t_{max} （中央値）は15分、半減期（平均値）は13.5時間であり、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%点眼時と比べやや低く推移したものの明確な違いはみられなかった。また、ラタノプロスト遊離酸の最高血漿中濃度（平均値）は18.47 pg/mL、 t_{max} （中央値）は5分、半減期（平均値）は11.7分であり、ラタノプロスト点眼液0.005%点眼時と同様に推移した。血漿中の両有効成分はそれぞれ高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた内部標準法により測定された。

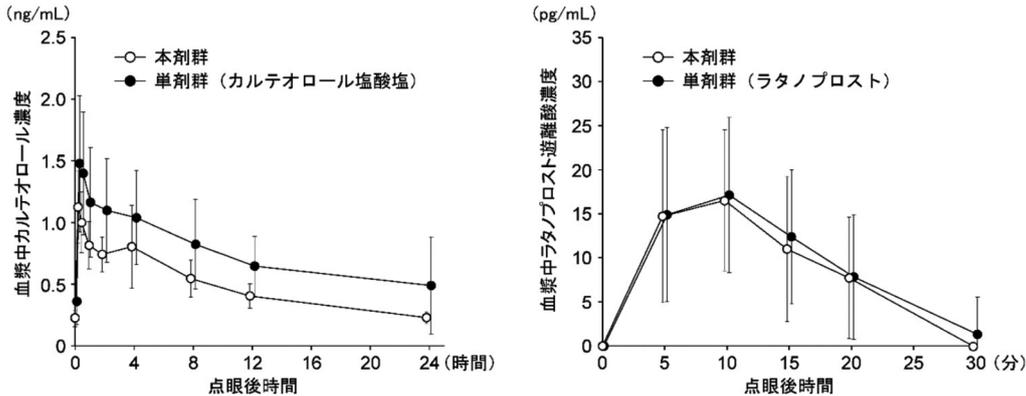


Fig. 19 ミケルナ配合点眼液を検討成人に1回1滴、1日1回、7日間反復投与後のカルテオロール、ラタノプロスト血漿中濃度 (n=10)¹⁵⁾

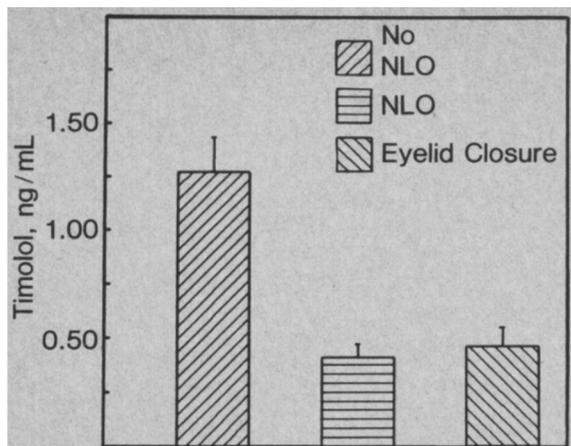


Fig. 20 健康被験者に涙嚢部圧迫処置 (NLO)、閉瞼処置 (eyelid closure) 条件下、1滴点眼後1時間後のチモロール血中濃度の低下¹⁶⁾

Fig. 20, Fig. 21には消化管経由を防止する処置を施して、血中薬物濃度を測定している例を示す。

健康成人を対象に、点眼剤を1滴点眼した後、5分間の涙嚢部圧迫処置、または、5分間の閉瞼処置を行い、無処置群との間での血中薬物濃度の比較を行っている。その結果、無処置群に比べ、処置群では明らかな血中薬物濃度の低下が認められており (Fig. 20, Fig. 21)、点眼後の消化管経由で全身循環血へ移行するルートが押さえられている可能性がある

が、更に精査が必要である。

薬力学的 (PD) 指標による比較として、従来、家兔を対象に、病態モデルを作成し、製剤を投与後の眼房水内濃度を評価の対象にする、あるいは、水負荷、カフェイン負荷などにより眼圧を上昇させた家兔を対象に眼圧の低下度を測定する、緑膿菌角膜感染症モデルにおける角膜混濁の抑制効果を評価するなどが行われてきた。しかし、ヒト試験結果との相関性という視点もあるが、むしろ、実験動物の愛護の視点から、現在は用いる事はされていない。

ヒト被験者を対象に薬力学的 (PD) 指標、眼圧下降値の比較が製剤間で行われている (Fig. 22)。

薬力学的 (PD) 指標と薬物量との関係、非線形性の有無、健常被験者と患者間の差異の有無、また、指標の変動性などの基礎情報が十分には明らかにされていない状況にある。同等性の評価項目とするためには、更に、これら情報の量を増やし、質を高め、試験計画、評価基準などの検討を企業と規制当局の間に留めず、研究プロジェクトなどの立ち上げなど、広く公的な場で深化されることが望まれる。

Fig. 23は、点眼剤の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方について (以下、「点眼剤の考え方」と略す) において参考資料として示されている評価に関するフロー図である。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈参考〉

健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後、涙嚢部圧迫処置の有無(n=20)及び閉眼処置の有無(n=16)による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉眼処置群、無処置群では各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた¹⁶⁾。また、健康成人男性(6例)に0.5%の本剤(1日朝夕の2回点眼)を8日間点眼した後の最高血漿中濃度の平均は、朝夕それぞれ0.5ng/mL及び0.3ng/mLであった(外国人データ)。

Fig. 21 涙嚢部圧迫処置，閉眼処置による，点眼後の血漿中薬物濃度の低下³⁾

	例数	判定パラメータ	
		最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値-時間曲線下面積 (mmHg・hr)
本剤 (0.25%)	20	3.9±1.0	52.9±16.0
チモプトールXE点眼液0.25%	20	3.7±1.0	50.0±14.2

(平均値±標準偏差)

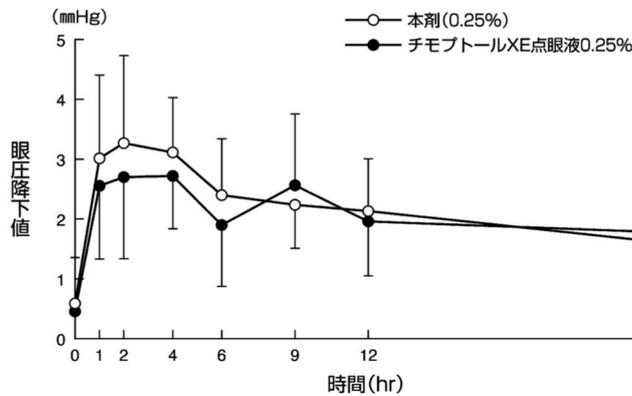


Fig. 22 チモロール点眼液の眼圧低下値による生物学的同等性試験結果³⁾

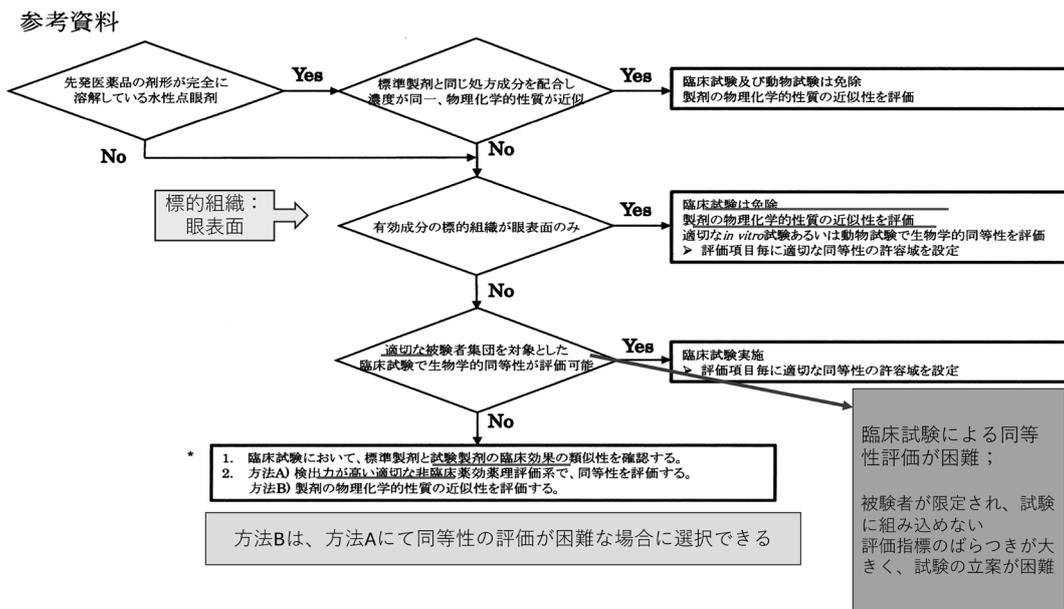


Fig. 23 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方¹⁷⁾

上述したように、製剤を投与後、ヒト被験者を対象として、薬物濃度測定を目的として眼から採取できる体液、組織はない事を基に作成されている。

既に述べたように、ヒトを対象とした製剤特性評価を目的とした臨床試験による評価は、他の代替法がない場合の最終的な選択肢となる評価方法であるが、可能な限り、有効性、安全性と関係し、製剤間の識別能力の高い代替法の検討が望まれる。

紹介したように、血中薬物濃度が同等性評価のツールになるような基礎的な試みも行われており、それらの結果を参考に、更に、検討を加えていることが望まれる。

薬力学的 (PD) 指標による比較について特には言及がされていないが、この指標による評価は、臨床評価に比して行いやすい面を有する。可能な限り、製剤間の識別能力の高い方法、あるいは、評価を補強する施策を並立させる方法が望まれる。また、その評価指標は製剤特性とは線形関係 (比例関係) であることが望ましい条件であり、事前に対象とする指標を対象に、試験法、評価法の詳しい検討が望まれる。

「点眼剤の考え方」では、臨床試験による評価について、実施困難な場合の言及がなされ、代替法として動物モデルによる評価が述べられている。実施困難な場合とは、被験者が限定され、試験に組み込めない、評価指標のばらつきが大きく、試験の立案が困難などとしている。ヒトにおいて示される臨床上の指標に対する動物モデルの対応性、同等性評価に対する位置づけは問われるが、製剤間の差の検出力などからの視点からも検討が加えられ、具体的な考え方が確立されていくことが望まれる。血中濃度による評価法は、それにも増して最重点課題と考える。

また、製剤処方の変更に対しては、対応するガイドラインが存在せず、現状では、変更の程度に関わらず、ヒトを対象とする臨床試験による評価にゆだねることになる。早急に、代替法の検討が望まれる。

一方で、「点眼剤の考え方」では、「完全に溶解している製剤で、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、かつ、粘度、pH、浸透圧等の物理化学的性質が近似している場合にはヒトを対象とした評価試験データなしに承認する」としている。製剤処方は非公開情報であり、非公開情報をもとに承認審査を行い、妥当かどうかを判断することは、事実上の「公開」の行為、即ち、違法行為とな

る可能性も考えられる。この規定が実施されるためには、違法上の阻却が必須条件であると考えられる。また、他方、製剤処方近似に企業の開発の方向が向かい、わが国における製剤技術の発展、深化を妨げることになるのではないかと危惧を感じる。

IV-2-b) 吸入剤

吸入後の薬物挙動は主に、2経路があるとされる (Fig. 24)。

経路1: 肺に到達後、吸収され、全身循環へ移行する。

経路2: 肺を経緯せず、胃や小腸の消化管に到達し、吸収された後、全身循環へ移行する。

経路2による薬物の全身循環への移行を押さえるため、活性炭を同時に経口服用する試みも報告されている (Fig. 25)。

投与後の全身循環血中薬物の挙動から、肺、気管支に到達した薬物の反映と把握できたとしても、肺、気管支における疾患部位 (作用発現部位) が不均一に分布し、疾患部位のみを通過した薬物の特定は困難との指摘もある。全身循環血中薬物濃度の意味をどうとられるかは基本的な事項である。

疾患部位 (作用発現部位) のみを通過した薬物の

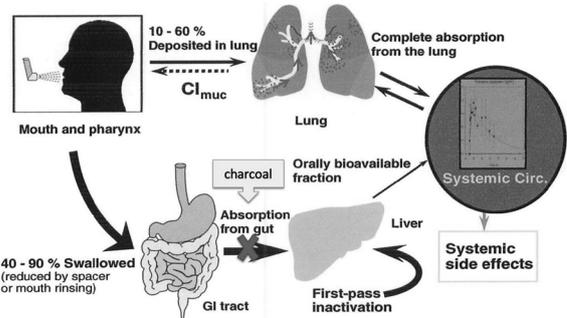


Fig. 24 吸入剤によって吸入された薬物の挙動¹⁸⁾ (一部、改変)

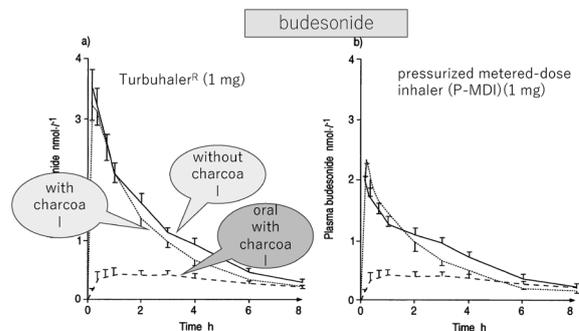


Fig. 25 健康志願者 (13名) に吸入投与後の血中ブデソニド濃度に対する、活性炭の同時経口服用の影響¹⁹⁾ (一部、改変)

特定はできないとするならば、薬力学的 (PD) 指標、あるいは、臨床上的効果、作用指標による評価が必要となる。また、製剤が示す製剤学的特性が代替法として利用できるか、検討対象となる。

吸入剤では、構成している医薬品粒子の分布、使用しているデバイス性能、患者の年齢や病態に依存する吸入状態など影響を受けるとされている。Fig. 26は空気力学的粒子径と肺内での沈着部位との分布との関係を示す。粒子径および流速は影響力の大きい因子である

Fig. 27は、製剤学的試験、薬物動態試験、臨床試験の間の比較をおこなった結果を示している。製剤学的試験、薬物動態試験が臨床試験による評価結果と同等の評価を示すとは限らない例があることを示す。

これらの知見からは、臨床試験に代わる評価法はないと位置づけられるが、同等性の評価を臨床試験結果に置くとしても、臨床試験に代わる薬力学的 (PD) 指標による評価、製剤学的試験、薬物動態試験の評価などの利用に関し、更なる検討が必要と考えられる。その上に立って、デバイスの変更や製剤処方の一部変更における評価のあり方も考えなければならない。

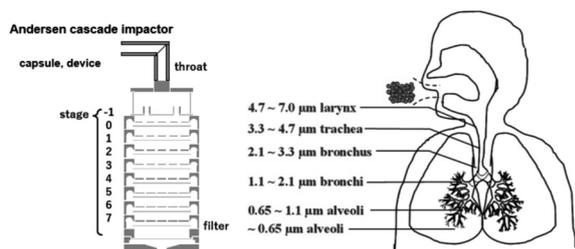


Fig. 26 アンダーセンカスケードインパクトターによる空気力学的粒子径と肺内部における沈着部位の *in vitro* 到達性の関係²⁰⁾

生物学的同等性評価に関する基本的考え方 (以下、「吸入剤の考え方」と略す) では、「吸入粉末剤の生物学的同等性の評価に当たっては、原則として、臨床試験の実施が必要となる。後発医薬品の臨床試験においては、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ることを踏まえ、当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で、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試験を実施する。そのため、上述の場合、吸入粉末剤の生物学的同等性の評価においては、製剤学的同等性試験、薬物動態試験、臨床試験等を含めた総合的な評価が必要となる。」と全体像を述べている。

それら試験間の位置づけを、吸入剤の考え方に基づいて、吸入剤の評価試験の内容をFig. 28に表した。

「吸入剤の考え方」において、製剤学的同等性試験は、「当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合で、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、

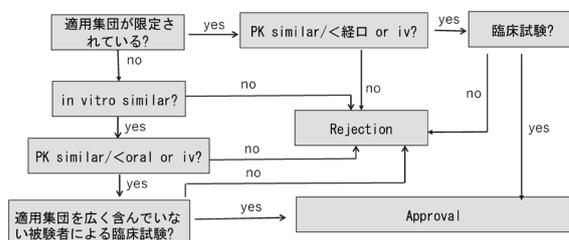


Fig. 28 吸入粉末剤の臨床的同等性評価試験²²⁾ (「吸入剤の考え方」をもとに著者が図示)

Example	<i>In vitro</i>	Pharmacokinetics	Efficacy	Design
Budesonide Turbuhaler® vs Budesonide Flexhaler® ^{1,2}	○ Good match	○ Equivalent (no charcoal block)	✗ Not equivalent	Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 37 Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, 12-week; n = 621 Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, 12-week; n = 516
Budesonide Turbuhaler® vs Budesonide Easyhaler® ^{3,4}	△ Small differences	○ Equivalent (charcoal block)	○ Equivalent	Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 33 Double-blind, randomised, active control, parallel group, 12-week; n = 161 Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 51
BDP Innovator CFC MDI vs BDP Generic CFC MDI ⁵	○ Good match	○ Equivalent (no charcoal block)	○ Equivalent	
FP/Salmeterol Innovator pMDI vs FP/Salmeterol Generic pMDI ⁶	○ Similar	○ Equivalent for FP; not equivalent for salmeterol	ND	Open, randomised, crossover, single dose (charcoal block); n = 31 Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 31
FP Diskus vs FP Diskhaler® ⁷⁻⁹	△ Small differences	✗ Not equivalent in healthy. Close match in asthmatics (no charcoal block)	○ Equivalent	Double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, 4-day dosing; n = 21 Double-blind, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 12 Double-blind, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 12 Open-label, nonrandomised, uncontrolled, 7.5 day; n = 24 Double-blind, randomised, active-control, crossover, 6-week; n = 232 Double-blind, randomised, active-control, crossover, 12-week; n = 212 Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 23
FP HFA MDI vs FP CFC MDI ¹⁰⁾	○ Good match	✗ Not equivalent at all doses (no charcoal block)	○ Equivalent	
Salm/FP Diskus® vs Salm/FP RPID® ¹¹	○ Good match	✗ Not equivalent (no charcoal block)	○ Equivalent	Double-blind, randomised, active control, crossover, 14 day; n = 22
Beclometasone DP CFC MDI vs Beclometasone DP HFA MDI ⁵	✗ Big differences	✗ Not equivalent (no charcoal block)	✗ Not equivalent	Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 51
Flunisolide CFC MDI vs Flunisolide HFA MDI ¹²⁾	✗ Big differences	✗ Not equivalent (no charcoal block)	✗ Not equivalent	Open-label, randomised, active-control, parallel group, 13.5 days; n = 31

¹Persson 2008; ²Kerwin 2008; ³Lahelmä 2004; ⁴Tukainen 2002; ⁵Daley-Yates 1999; ⁶Clearie 2010; ⁷Falcoz 2000; ⁸Mackie 2000; ⁹Kurka 2000; ¹⁰Daley-Yates 2009; ¹¹Noltinga 2001.

Fig. 27 薬物動態データ、*in vitro* 製剤試験結果、臨床上的有効性間の関係²¹⁾ (一部改変)

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する。」と位置づけ、医薬品の適用患者集団が限定されていないが、臨床試験により同等性を評価する場合の被験者が適用患者集団を広く含んだものでない場合に、医薬品の適用集団と、臨床試験で同等性を評価する集団の間の乖離を埋めることを目的としていると考えられる。

また、「吸入剤の考え方」において、薬物動態試験は、「試験製剤が標準製剤の全身移行量と同程度又は許容される程度であることを確認する」としている。被験者は健康成人とする。安全性の観点から、両製剤が示す血中濃度が許容される範囲にある事を確認する事を目的としており、有効性の同等性の評価指標とは位置づけされていない。消化管を経由して血中に現れる薬物の寄与を止める手法を検討することによって、血中薬物濃度に、安全性の評価以上の意味を持たせることができるかもしれない。

「吸入剤の考え方」において、臨床試験は、「標準製剤と試験製剤について、原則として、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し、同等性を検証することを目的とした並行群間比較試験又はクロスオーバー試験を実施する」としている。臨床評価項目について、薬物量との間の関係、製剤間差の検出力など精査すべき事項は多い。また、薬力学的（PD）指標による評価は、臨床評価にくらべ、その負担を軽減できる可能性があり、検討課題と考えられる。

臨床試験による同等性の評価に対し、製剤学的同等性試験、薬物動態試験は、臨床試験の補強のために更に追加する立付けとなっている。臨床試験への負担を軽減することを視野に、代替するための試験の工夫、検討が、「国民的財産」を利用しやすくするための構築やシステムの構築という視点で必要と考えられる。また、処方変更や吸入機器変更への対応は出来ておらず、今後の課題となっている。

IV-2-c) 局所皮膚適用製剤

Fig. 29に皮膚の構造の概略が示されている。皮膚は表皮、真皮および皮下組織から構成され、汗腺や毛嚢などの付属器官が表皮から真皮を貫通している。また、表皮は、角層（stratum corneum）とそれ以外の層（生きた表皮）に便宜的に分けられる。角層は、ケラチンマトリックスで満たされた扁平な死細胞（corneocyte）から成る多層膜が存在し、外因性物質に対するバリアの役割を果たしており、薬物の経皮吸収に

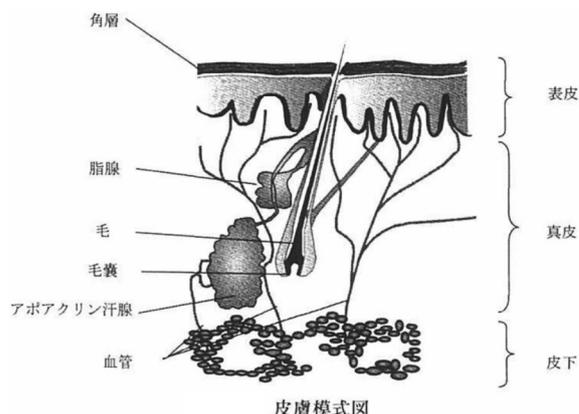


Fig. 29 皮膚模式図²³⁾

において最も高いバリア能を有する層となっている。

製剤が投与された後、薬物が皮膚内に移行し作用を示す場合には、角層を通過することが条件である。そのため、角層中薬物濃度が測定でき、それがしめす指標が同等性評価の対象とすることができる条件を有していれば、上述してきたように、臨床上的有効性、安全性の同等性を評価するための「十分条件」となる。

平成18年11月24日薬食審査発第1124004号、別紙4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（以下、局所皮膚適用製剤GLと略す）²⁴⁾では、健常皮膚に製剤を投与し、角層中薬物濃度を評価対象とするとしている。このように、角層中薬物濃度を対象とする手法はDPK（dermato-pharmacokinetics；皮膚薬物動態学的）法と呼ばれている。角層中薬物濃度を基に臨床上的有効性、安全性は評価するとの基本骨格を築いたことで、局所皮膚適用製剤の同等性評価、製剤処方の一部変更における評価なども、前に述べた、経口投与剤を対象として全身循環血中薬物濃度を評価指標とする体系に類似したシステムを作り上げている。

IV-2-c-1) 製剤処方の一部変更

製剤処方、製造方法の変更は、同一の企業が行う行為であり、変更の内容や変更の幅は明確である。また、その変更には、角層中薬物濃度の変化、有効性、安全性の指標の変化を明らかにもたらすとは考えられないマイナーな変更から、明らかに変化をもたらすと考えられる変更までであると考えられる。角層中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更の場合にもヒトを対象とする角層中濃度を評価指標とする同等性の評価、負荷を求めることは、不合理で有り、製剤改良、製剤開発の技術の後退や歪みをもたらすことも考えられる。上述した、経

処方変更における水準と試験

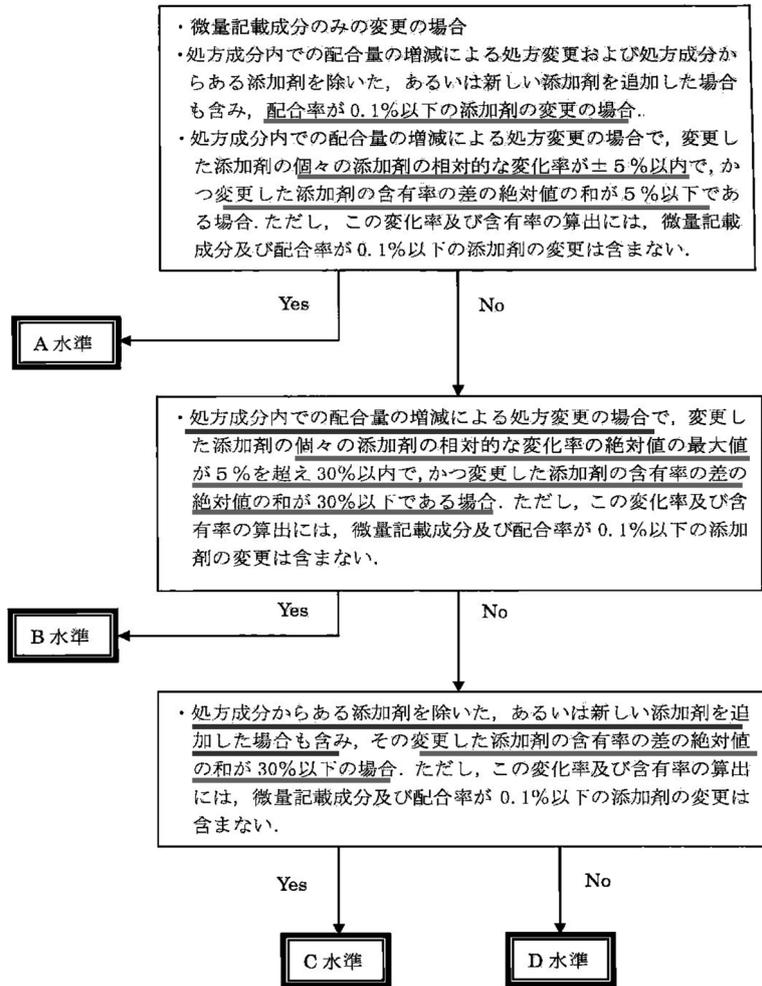


Fig. 30-1 局所皮膚適用製剤における処方変更水準と試験²⁵⁾

口固形製剤の場合と同様に、わが国の製剤学の経験と知見、情報をもとに、角層中薬物濃度の変化をもたらすとは考えられないマイナーな製剤処方変更の内容と幅を規定し、そのマイナーな程度に実態として収まっていることの確認に、*in vitro*の放出試験及び透過試験による評価によって確認する方法を採っている (Fig. 30-1, Fig. 30-2)。同等と見なされる場合には、ヒト試験によって臨床上的有効性、安全性の同等を確認する事が必要でないほどの変更であると判断することにしている。

採用した放出試験は、薬物の基剤中の拡散を変えるような変更になっていないことを、また、動物の皮膚を用いた透過試験は、基剤中から皮膚への薬物の移行、皮膚角層中の拡散を変える変更になっていないことの確認を目的としている。ヒト皮膚に製剤を適用した場合、吸収の律速過程は製剤基剤から

水準分類

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。

- * C水準に該当する変更において薬物の放出率あるいは透過率が低い製剤は、「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」にしたがって生物学的同等性試験を行う。
- * B水準およびC水準に該当する変更において、当該試験で同等が示されなかった場合は、「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」に従った試験で生物学的同等性を示せばよい。

Fig. 30-2 局所皮膚適用製剤における処方変更水準分類と同等評価のための試験法²⁵⁾

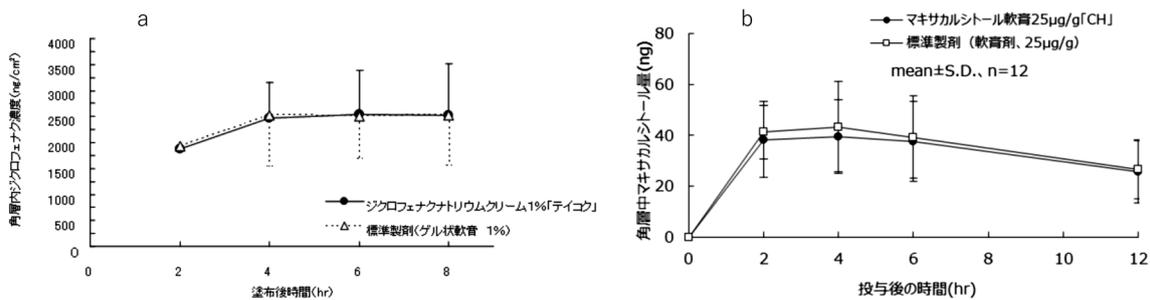


Fig. 31-1 a: ジクロフェナクナトリウムクリーム投与後の角層中薬物濃度推移 b: マキサカルシトール軟膏投与後の角層中薬物量時間推移 (医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック)²⁶⁾)

角層への移行過程であると考えられている。In vitro 放出試験では製剤基剤中での薬物の拡散を見ており、ヒト試験による同等性評価の代替にはならないが、製剤処方変更では、放出試験によって、基剤中の拡散を変化させているほどの処方変更ではない事を確認する目的として用いている。また、動物の皮膚を用いた透過試験は、用いる皮膚に動物種差があること、また、リザーバーへの放出過程が、生理的な角層の状態に対応しないなどから、ヒト試験による同等性評価の代替にはならないが、製剤処方変更では、透過試験によって、基剤中から皮膚への薬物の移行、皮膚角層中の拡散を変えるほどの処方変更ではない事を確認する目的として用いている。

IV-2-c-2) 局所皮膚適用製剤投与後の皮膚角層中薬物濃度の時間推移の推定

『局所皮膚適用製剤GL』Q2/A²⁴⁾において、『局所皮膚適用製剤では、製剤の投与部位そのものが病態であることが多く、バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方、バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。そのために健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の結果は、バリア機能が健常皮膚とは異なる病態における生物学的同等性に外挿できるとは限らない。殊に、製剤間で物理化学的特性が異なる場合には、そのような恐れが大きい。』と述べている。この言及が妥当かどうかを、我々のグループはシミュレーションの手法を用いて、角層バリア機能の程度と製剤間差について検討した。以下、検討内容の概略を述べる。

角層バリア機能が変わり、薬物の製剤から皮膚中

適用中、製剤中薬物量の減少が無視できる場合

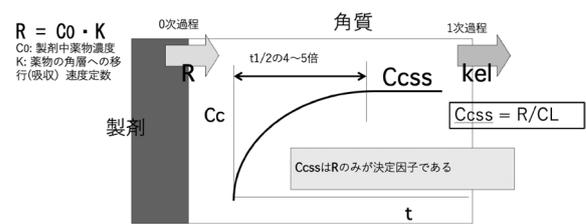


Fig. 31-2 シミュレーションの対象としたモデル¹²⁵⁾

への移行過程 (吸収過程) 及び、角層からさらに皮膚の深部へと消失する過程が影響を受ける事を想定して、角層中薬物濃度の変化、推移をシミュレーションの手法を用いて、推定し、「局所皮膚適用製剤GL」の記載内容を検討した²⁶⁾。

【方法】

a) 速度論モデルの構築

わが国において製造承認を受けている局所皮膚適用製剤の後発医薬品で、健常皮膚に適用後の角層中薬物濃度 (Csc) 時間推移が示されており、時間推移パターンが異なる二つの医薬品に対し、速度論モデルの構築を試みた。

モデル1; ジクロフェナクナトリウムクリーム

モデル2; マキサカルシトール軟膏

Fig. 31-1にシミュレーションの対象としたモデル1及びモデル2を示す。

モデル1は投与後の角層中薬物濃度 (Csc) が一定の値に到達し維持される場合の例として選択した。

モデル2は投与後Cscがピーク値を示し、その後、時間の経過とともに徐々に低下する場合の例として選択した。

それぞれ、図示されている薬物濃度を読み取り、それらの値を対象に想定して速度論的モデルに対しフィッティング法により速度論パラメータ値を推定した。推定されたパラメータ値を用いて、シミュ

レーションを行う際には固定した。角層バリアの変化を想定し、それらパラメート値を変化させ、角層中薬物濃度 (Cc) の相対的变化を推定した。

b) 検討内容

モデル-1 :

$$C_c = (R/CL) \cdot (1 - e^{-kel \cdot t})$$

- Cc ; 角層中薬物濃度
- CL ; 固有の薬物の角層クリアランス
- kel ; 固有の薬物の角層からの消失速度定数
- R = C0 · K ; 薬物の吸収速度 (ゼロ次)
- K ; 固有の吸収速度定数 (1次)
- C0 ; 製剤中薬物濃度 (一定)

モデル-1-1 :

Kに影響を与えると推定される因子から、次式で表現する

$$K = k_a \cdot F_f \cdot F_{sc}$$

- ka ; 固有の吸収速度定数 (1次)
 - Ff ; 固有の吸収速度定数に影響を与える製剤因子の相対的大きさ
 - Fsc ; 固有の吸収速度定数に影響を与える角層バリアの相対的大きさ
- モデル-1-2 :

モデル-1-1で得たモデルを対象に薬物の角層クリアランス (CL) を変化させた場合のCscの時間推移プロファイルを作成し、この条件下での製剤間差異の検討を行う。

$$CL = CL_{sc} \cdot FF_{sc}$$

- CLsc ; 固有の角層での薬物クリアランス
- FFsc ; 固有の薬物クリアランスに影響を与える角層バリアの相対的大きさ

適用中、製剤中薬物量の減少が有意に認められる場合

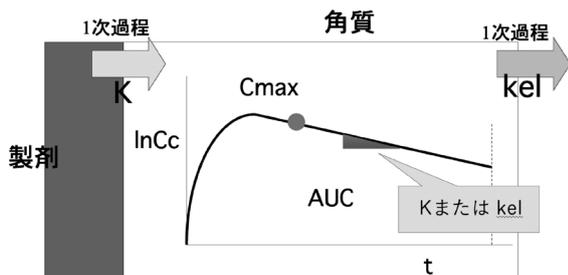


Fig. 31-3 シミュレーションの対象としたモデル2²⁶⁾

モデル-2 :

$$C_{sc} = A \cdot [k_2 / (k_2 - k_1)] \cdot (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Cscが時間経過するに従い、ピーク値を示した後、低下することから、製剤の投与中、製剤中薬物濃度が減少し、吸収速度Rは一定値として見なす事ができなくなっていると想定し、モデル-2として表現した。

消失相の時間推移を担う速度定数はk1, k2の両者の可能性があり、同時に、吸収過程を担う速度定数もk1, k2の両者の可能性がある。そのため、二つの可能性をもとに検討した。k1, k2は1次速度定数である。

モデル-2-1 :

Ccの時間推移のプロットにおける見かけ上の消失相勾配がk1に相当する場合、k2は吸収過程の速度定数を表す。

k2を構成している因子から、次式で表現する

$$k_2 = k_a \cdot F_f \cdot F_{sc}$$

- ka ; 固有の吸収速度定数 (1次)
- Ff ; 固有の吸収速度定数に影響を与える製剤因子の相対的大きさ
- Fsc ; 固有の吸収速度定数に影響を与える角層バリアの相対的大きさ

$$k_1 = kel \cdot F_{sc} \text{ (kel ; 固有の消失速度定数 ; (1次))}$$

モデル-2-2 :

角層中薬物濃度推移における見かけの消失相勾配がk2に相当する場合 (flip-flop現象を想定)

k1を構成している因子から、次式で表現する

$$k_1 = k_a \cdot F_f \cdot F_{sc}$$

- ka ; 固有の吸収速度定数 (1次)
- Ff ; 固有の吸収速度定数に影響を与える製剤因子の相対的大きさ
- Fsc ; 固有の吸収速度定数に影響を与える角層バリアの相対的大きさ

$$k_2 = kel \cdot F_{sc} \text{ (kel ; 固有の消失速度定数 ; (1次))}$$

「局所皮膚適用製剤GL」 Q2/Aでの記載では、「バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製

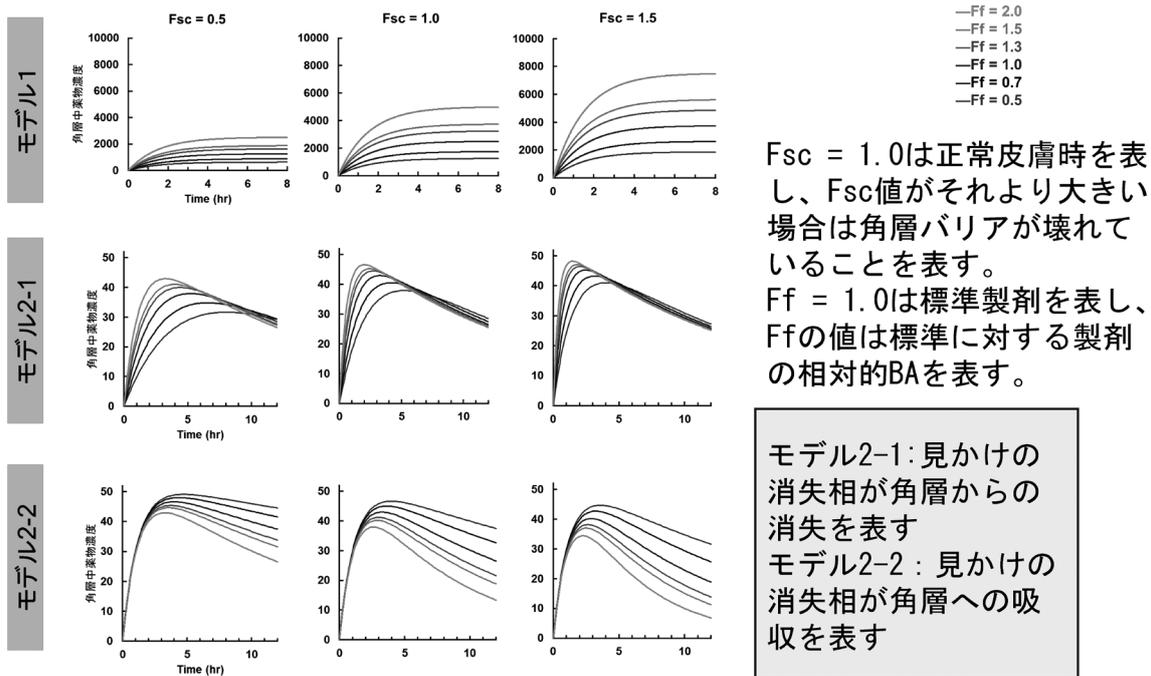
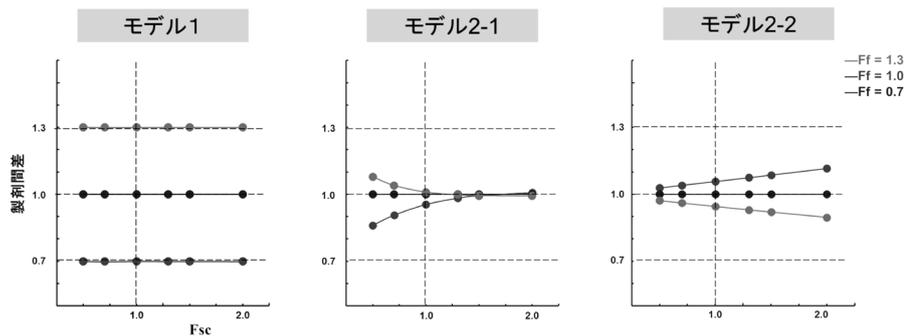


Fig. 32 特性が異なる製剤 (Ff) を角層バリア機能が異なる (Fsc) 条件で投与した場合における角層中薬物濃度の時間推移の推定²⁶⁾



同一時間における製剤間特性の差異に対する角層バリア機能の影響
Fsc = 1.0は正常皮膚を表し、Ff = 1.0は標準製剤を表す。相対的製剤間差は、Fig.32におけるピーク値を示す投与後4時間におけるCcs値とした。

モデル-1: 角層バリア機能に関係なく、製剤間差は角層中薬物濃度で検出
モデル-2: 健康皮膚でのピーク濃度を示す時間での製剤間差は小さく、角層バリア機能の影響も小さい

Fig. 33 同一時間における製剤間特性の差異に対する角層バリア機能の影響²⁶⁾
Fsc=1.0は正常皮膚を表し、Ff=1.0は標準製剤を表す。相対的製剤間差は、Fig. 32におけるピーク値を示す投与後4時間におけるCcs値とした。

剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方、バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。」と述べているが、Fig. 33で示すように、このような危惧は当たらず、比較する製剤が同一の角層バリア機能状態に置かれるため、製剤間の差異の評価には健康皮膚での評価と同じか、小さくなる傾向を示し、健康皮膚を対象とするDPK法に

よる製剤間比較には大きな問題は生み出していないと推定できた。ただし、モデル2の場合、ピーク濃度 (Cmax) 付近を示す1時点での角層中薬物濃度で製剤間の相対関係は小さくなっている。角層中薬物濃度の時間推移が経口投与時の血中薬物濃度推移と類似しており、1時点ではなく、血中薬物濃度推移における評価項目と同様に、Cmax (ピーク濃度) とAUC (薬物濃度時間曲線下面積) によって評価すべ

きではないかと考える。

局所皮膚適用製剤では、投与された薬物が全身循環血に到達し、その結果、全身性の作用（副作用）が発現する可能性がある。「局所皮膚適用製剤GL」では、安全性の観点から、副作用の発現が懸念される薬物に対して、皮膚角層を取り除いたヒト被験者あるいは動物を対象に、投与後の循環血中薬物濃度を標準医薬品、試験医薬品間で比較し、安全性上の問題がないことを検討することとしている。吸入粉末剤において行う薬物動態試験と同様の目的である。しかし、健常皮膚を対象に投与後の全身循環血中薬物濃度を安全性確認ではなく、同等性の評価対象として取り扱えることは、速度論からすれば妥当である。

また、DPK手法による角層中薬物濃度測定的手法においては、適用している製剤の除去、角層の採取等においてばらつきが大きいとの指摘がなされる。角層の採取量におけるばらつきは、経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss; TWL) から補正する事を、局所皮膚適用製剤GLでは述べている。測定手法に関する評価法もさらに検討を加えていくことが必要である。ただし、測定に関するばらつきは、同等性評価における検出力を低下させる要因であり、この点を理由に、同等性評価に疑問を呈することは、間違った指摘である。一方、申請者側の更なる精査、検討が望まれる課題である。

新たに、厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 事務連絡 (令和4年10月4日)『局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) 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な考え方について』が発出された (以下、局所皮膚適用製剤の考え方と略

す) 27)。

「局所皮膚適用製剤の考え方」は、「局所皮膚適用製剤GL」が採用していたDPKによる同等性の評価法について、その評価構造を根本から変更するものとなっている。

Fig. 34は「局所皮膚適用製剤の考え方」に付されている参考資料である。この図に基づいて「局所皮膚適用製剤の考え方」の問題点を述べたい。

同等性評価の基本的な方法から角層中薬物濃度による評価が落とされた。

「局所皮膚適用製剤の考え方」Q&Aにおいて「DPK試験は製剤間の差異の検出感度に優れた健常皮膚を試験対象とする生物学的同等性の試験法である。しかし、剤形区分が異なる、もしくは同じ剤形区分でも基剤の性状が異なる製剤間では、健常皮膚において同等性が示される場合においても病態皮膚で有効成分の移行に差が生じ、治療学的な差異につながる可能性が否定できない。このリスクの回避を重視した試験設定とした。」と述べている。この言及に対する具体的なデータが示されていないのは残念である。

しかし、先に示したシミュレーションの結果 (Fig. 33) では、角層バリアが低下している状態でも、同一状態におかれた2製剤間の角層中薬物濃度の差異は、健常皮膚での評価が同等か最も高くなることが示され、危惧されている方向とは逆になっている。

「局所皮膚適用製剤の考え方」Q&Aでは、「作用が強い有効成分を含有し、厳密な治療学的同等性の評価が必要と考えられる医薬品、例えば、ステロイド剤、カルシニューリン阻害剤、JAK阻害剤等の免

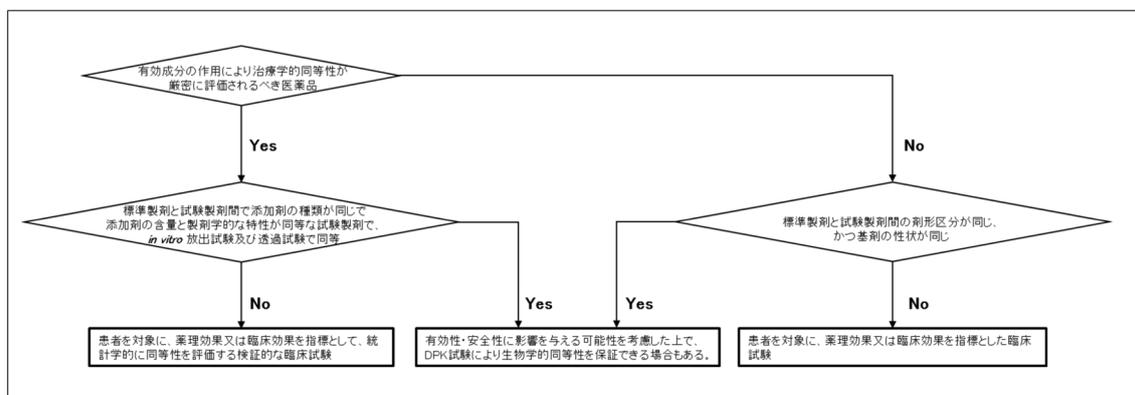


Fig. 34 局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) の後発医薬品の生物学的同等性試験試験実施に関する基本的な考え方について 参考資料²⁷⁾

疫抑制作用を有する薬剤、及び免疫調整剤が想定される。」としている。治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品という分類は、従来、ガイドラインでは存在しない分類で新たに生み出された表現である。何を指標に分類するのかが記載されていない。全身作用を期待する医薬品でも同様の表現はないが、局所皮膚適用製剤でこのように医薬品を分類して取り扱う理由を明らかにすべきである。また、「局所皮膚適用製剤GL」では、全身循環血中に移行した薬物の安全性の視点から、副作用の発現が懸念される薬物を同様に表現し、皮膚角層を取り除いたヒト被験者あるいは動物を対象に、投与後の循環血中薬物濃度を標準医薬品、試験医薬品間で比較し、安全性上の問題がないことを検討することとしている（薬物動態試験）。一方、「局所皮膚適用製剤の考え方」では関連した評価項目がない。臨床試験評価のみとなっている。

「局所皮膚適用製剤の考え方」Q5/A5「治療学的同等性が厳密に評価されるべき医薬品であっても、標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro*放出試験及び透過試験で同等である場合には、DPK試験により生物学的同等性を保証できる場合もある。これは、有効成分の移行に影響を与えうる製剤学的な特性の差異を高度に抑制するとともに、*in vitro*での放出性・透過性評価およびDPK試験を実施することで、病態皮膚での薬物吸収や移行速度に製剤間の大きな差が生じるリスクも限定されると考えられるためである。」（「局所皮膚適用製剤の考え方」）としている。

「局所皮膚適用製剤GL」では、製剤処方の一部変更の水準を設定し、その水準内に製剤特性が保たれていることの確認に、放出試験、動物皮膚を用いた透過試験結果を評価に用いている。具体的には、放出試験によって、基剤中の拡散を変化させているほどの処方変更ではない事の確認のため、また、動物の皮膚を用いた透過試験は、基剤中から皮膚への薬物の移行、皮膚角層中の拡散を変えるほどの処方変更ではない事の確認のためとして用いている。あくまで、製剤処方の変更が、これらの試験を通して限定された範囲に留まっていることを確認する事を目的としている。標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エ

マルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、さらに、*in vitro*放出試験及び透過試験で同等である場合という、試験目的が明確にされず、2重3重に制限を課した状態で、DPK試験による評価を許容している。DPK試験の問題点は何か、その克服に、これらの制限が役に立つのか、深める必要である。

製剤処方変更の場合には、同一の企業内における変更前と変更後である事から処方変更の水準の把握は当然行っている。しかし、「局所皮膚適用製剤の考え方」では、「標準製剤と添加剤の種類が同じで、添加剤の含量と製剤学的な特性（流動学的性質、エマルジョン構造、粒度分布、pH、密度等）が同等な試験製剤で、*in vitro*放出試験及び透過試験で同等である場合」と、異なる企業製剤と自社製品間での評価を求めている。しかも、添加剤の種類が同じで、添加剤の含量が同等であることを条件にしている。この条件は、点眼剤においても述べたが、製剤処方は非公開情報であり、非公開情報をもとに承認審査を行い、妥当かどうかを判断することは、事実上の「公開」の行為、即ち、違法行為となるのではと考えられる。この規定が実施されるためには、違法上の阻却が必須条件であると考ええる。また、他方、製剤処方の近似の開発の方向に向かい、わが国における独創的な製剤技術の発展、深化を妨げることになるのではないかと危惧を感じる。

まとめ

1980年に『医薬品の製造又は輸入の申請に際し添付すべき資料の取り扱い等について（生物学的同等性試験に関する試験基準）』が発出された以来、ガイドラインの追加、ガイドラインの改定が積み重ねられ、現在に至っている。本稿では、まず、全身作用を期待する経口剤を対象として、ガイドラインを作り上げてきた考え方、作り上げられてきた骨格についての考え方、それらを支える知見を中心に紹介を行った。薬物濃度を評価対象とできる条件では、その評価項目を用いた同等性の評価は、十分条件となっており、更に、評価のための条件は、健康成人を対象に空腹時投与による評価によって、更に十分条件を強める方向で可能にしている。製剤試験として位置づけられる*in vitro*溶出試験を製剤特性の類似あるいは同等と評価する試験法として設定し、その試験結果と製剤処方変更幅から、総合的にヒト試

験免除を可能とする評価システムを構築した。

一方、局所作用を期待する医薬品製剤（点眼剤、吸入粉末剤）の同等性の評価が新たな課題として上ってきている。それらは、投与部位から作用発現部位あるいは作用発現部位にむけて薬物が移行する、あるいは、通過する部位での薬物濃度推移の測定ができず、薬物濃度を指標にした比較が行えないとされてきた。そのため、基本的には、薬力学的（PD）指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価が考えられてきた。また、治療対象となっている患者群をすべて対象に臨床試験を行う事は不可能であり、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価には、薬物濃度を指標とする場合に比べ、多くの制限を受け、時間と経費がかかる。そのため、同等性の評価は、他の代替評価法の確立が課題となっている。1つの限定された作用発現部位を通過した後に全身循環血中に到達した薬物濃度の検討、また、薬力学的（PD）指標の開発や評価などが今後の課題と考える。

「局所皮膚適用製剤GL」では、角層中薬物濃度を対象に同等性の評価が行われてきたが、新たに発出された「局所皮膚適用製剤の考え方」では、角層中薬物濃度を対象とした評価から、臨床試験などによる評価に変更された。薬力学的（PD）指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を中心とすれば、ジェネリック医薬品の製造承認ばかりでなく、製剤処方の変更、剤形追加などを行う事も困難となる。また、承認対象とする製剤特性を狭く設定する、先発医薬品の製剤処方と同じとする規定など、規制した評価系が提案されている。しかし、角層中薬物濃度を対象とする評価の信頼性は高いと推定された。今後、産学の経験、研究成果、英知を集め、角層中薬物濃度を指標とする評価、全身循環血中に到達した薬物濃度の検討、薬力学的（PD）指標の開発や評価などを加え、評価のためのシステムの再構築を進めることが望まれる。

薬力学的（PD）指標、臨床上的効果・作用の指標を対象とする評価を中心とすれば、ジェネリック医薬品の製造承認ばかりでなく、製剤処方の変更、剤形追加などを行う事も困難とする。

付記

本総説は、日本ジェネリック医薬・バイオシミラー学会第18回学術大会（名古屋 2024.5.25）にお

いて、著者が行った教育講演の内容に加筆、訂正を加えたものである。ガイドライン、考え方などの作成に関わってきた者として、この機会に、改めて全体を見直した。その中で、考え違い、見落としもあった事にも気づき、敢えて、自省の念も込めて、問題点も指摘させていただいた。今後の進展に期待したい。

利益相反（COI）の開示

本論文の著者に開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Takahashi H, Ogata H, Kashiwada K, et al. Dosing Rate-Dependent Relationship between Propranolol Plasma Concentration and β -Blockade. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265: 681-9.
- 2) Ogata H, Zugarni S, Ejima A, et al. Bioavailability of two preparations of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983; 24: 791-6.
- 3) インタビューフォーム, チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」, チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」, 千寿製薬, 2024年4月改訂 [第6版].
- 4) Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al. Gastric Emptying of Tablets and Granules in Humans, Dogs, Pigs, and Stomach-Emptying-Controlled Rabbits. *J Pharm Sci*, 1992; 81: 1170-4.
- 5) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa K, et al. Bioavailability of nalidixic acid from uncoated tablets in humans. Part I: Correlation with the dissolution rates of the tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1984; 22: 175-83.
- 6) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 令和2年3月19日薬生薬審第0319第1号. 別紙1.
- 7) 令和2年3月19日薬生薬審第0319第1号 別紙3 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.
- 8) 濱浦健司. 生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて—医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論から—生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験における個々の課題(1) <https://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/index.html> (参照2024-12-23).
- 9) Kaniwa N, Ogata H, Aoyagi N, et al. Effect of food on the bioavailability of cyclandelate from commercial capsules. *Clin Pharmacol Ther*, 1991; 49: 641-7.
- 10) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Development and Evaluation of a New Peroral Test Agent GA-Test for Assessment of Gastric Acidity. *J Pharmacobiodyn*, 1984; 7: 656-64.
- 11) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1986; 24: 279-82.
- 12) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I.

- Effect of gastric acidity and correlation with in vitro dissolution rate. *Int J Pharm*, 1985; 23: 277-88.
- 13) Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1986; 24: 279-82.
 - 14) 長井紀章. 点眼薬の製剤設計と薬物挙動. 日本白内障学会誌, 2021; 33: 32-6.
 - 15) ミケルナ配合点眼液第2部(モジュール2). CTDの概要(サマリー) 2.7.1生物薬剤学試験及び関連する分析法. 大塚製薬株式会社.
 - 16) Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, et al. Improving the Therapeutic Index of Topically Applied Ocular Drugs. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102: 551-3.
 - 17) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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について. 事務連絡平成30年11月29日.
 - 18) Hochhaus G, Horhota S, Hendeles L, et al. Pharmacokinetics of Orally Inhaled Drug Products. *AAPS J*, 2015; 17: 769-75.
 - 19) Thorsson L, Edsbäcker S, Conradson T-B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler. is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J*, 1994; 7: 1839-44.
 - 20) 門田和紀, 内山博雅, 戸塚裕一. 流体力学シミュレーションを活用した吸入剤適正使用・適正評価への貢献. 薬剤学, 2023; 83: 119-23.
 - 21) Daley-Yates PT, Parkins DA. Establishing bioequivalence for inhaled drugs; weighing the evidence. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011; 8: 1297-308.
 - 22) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課. 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. 事務連絡平成28年3月11日.
 - 23) 藤堂浩明. 皮膚を介する薬物および有効成分のデリバリー. 薬剤学, 2006; 66: 202-6.
 - 24) 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号. 別紙4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.
 - 25) 平成22年11月1日薬食審査発1101第1号. 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.
 - 26) 矢島功, 花田和彦, 永井尚美ほか: 局所皮膚適用製剤を対象とした角層内薬物濃度推移を表現するモデルの検討および角層バリアの変化による生物学的同等性評価への影響の検討. 第44回臨床薬理学会, 2023.
 - 27) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 局所皮膚適用製剤(半固形製剤)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な考え方について. 事務連絡(令和4年10月4日).