

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関する研究

(英語) Studies on bioequivalence evaluation and guideline preparation of ethical pharmaceutical products

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 吉田 寛幸
(英語) Hiroyuki Yoshida

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長
(英語) Section chief, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

BE試験は、後発医薬品の新規開発時の他、新規医薬品の開発段階や市販後の各種変更などにおいて、製剤間の治療学的（有効性、安全性）な同等性を保証するための試験である。これは臨床試験による有効性・安全性の評価に代わり、血中濃度などを指標に治療学的同等性を確認する方法であり、国際的に採用されている方法である。一方で試験では健康な被験者による服用が一般的であり、医薬品暴露リスクとその回避の重要性が指摘されている。生物薬剤学分類システム（BCS）に基づくバイオウエーバー（ICH-M9）は、2製剤間の治療的同等性を、主薬特性、製剤特性、および *in vitro* 試験の情報に基づき生物学的同等性（BE）を保証する手法である。これは、新規後発医薬品の開発にあたって実施される健康成人被験者を基本とした BE 試験に変わる手法であり、被験者の不要な医薬品暴露リスクの低減だけでなく、開発にかかるコストや時間の削減により、医療資源の効率的活用が期待できる。本トピックは2016年度よりICHにて国際調和作業が開始され、国内でも導入に向けた議論が必要となった。そこで本研究においては、ICH-M9 に関して国内で行われた意見募集について、厚生労働省および医薬品医療機器総合機構と協力し、整理と国内の方針の検討を行なった。調和にあたり課題とされた溶出試験液の一つである“水”を採用する件について、生体内環境を反映した低緩衝能液としての有用性を *in vitro* 試験で検証し、国際誌に採択さ

れた。また、in vivo での試験液“水”の有用性に関して製薬業界の協力のもとアンケートを実施し調和作業に供した。ICH-M9 は 2019 年 11 月にステップ 4 に到達、2020 年 12 月に国内実装された（ステップ 5）。円滑な国内導入に向けた情報共有を目的に、2019 年 9 月に開催された第 9 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会にて BE 評価に関わる最近の動向に関するシンポジウムを開催し、協力研究者とともに ICH-M9 の科学的背景や考え方の解説など情報の交換を行った。また、今後のガイドライン活用を促進すべくサイエンスベースで議論すべき課題を整理した。BCS クラス分類における課題（溶解度の測定手順の標準化の必要性）や、製剤特性評価における課題（添加剤の差の許容幅の再考、溶出挙動の類似性判定法の再考、酵素を含有する溶出試験液の使用条件）については、継続的な議論が必要と考えられる事項について、和文総説に取りまとめた。BE 試験を免除するための指針を示した上述の BCS に基づくバイオウェーバー (ICH-M9) の調和後、即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験の国際調和作業が開始された (ICH-M13)。そこで、行政およびアカデミアメンバーで構成される研究班を設置し、国内外の BE-GL の調査と詳細なギャップ解析を行うとともに、地域ごとの条件設定の異なる部分については根拠となる科学的情報の調査と検討を行い、国内の規制側の方向性を取り纏めた。

医療用医薬品の先・後発品を通したライフサイクルにわたる継続的な生物学的同等性と製剤機能の確保を目的として、国内における複数の試験液を用いた溶出プロファイル管理のアプローチについて問題点を精査するとともに、工場変更や長期収載品の製造販売承認の継承など潜在的な製剤特性変化のリスク要因や、生産を重ねる中での標準製剤の特性変化などの課題について解説を加えた上で総説として国際誌に発表した。

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて、本文と Q&A 改定案のパブリックコメントを受けての PMDA のジェネリック医薬品部門等の審査担当者および大学、業界の専門家との共同作業により、予試験設定の適正化の他、溶解性改善製剤の具体的な範囲等の検討を進め、厚労省の委員会審議を経て公表された。このうち、主に新規可溶性技術など製剤特性に関連する検討を行った。製剤処方や工程の市販後変更における品質保証と同等性確保に関して、医薬品のライフサイクルマネジメント (ICH 12) 国際調和の最新状況をもとに、技術面の準備と薬事手続きとの関係を検討した。また早期承認制度における CMC 対応について、開発段階での製剤や製造所変更における同等性・同質性の扱いを含めて整理・報告した。

医療用医薬品の先発品開発時に臨床で確認された有効性・安全性を、後発品を含む製品全体の終結までの期間（広義のライフサイクル）にわたり一定以上の水準で保持する観点から、承認時と継続的な生産における生物学的同等性の確保策について検討した。公的試験機関による流通品の品質評価の役割について学会発表するとともに、米国 FDA や欧州 EMA が基本指針と別に公表している製剤別ガイダンスに関して情報収集を行い、約 2000 に達した FDA のガイダンスの内容を解析した。個別製剤に剤形や有効成分の特性に合致した評価法を、後発品の開発が集中する特許期間終了前に提示することで、公平かつ合理的な後発品開発が可能となっており、吸入剤など NBCD（主薬または剤形が複雑な化学薬品）製剤では特に有用な方法となっている。一方で製剤別ガイダンス作成には多大な人的リソースを要するため、欧州での設定は約 70 種に留まっている。これまで国内では試験法の設定判断が難しい製剤について、主に開発前の当局との個別の事前相談による確認が行われてきた。ICH において生物学的同等性試験の国際調和が検討される中で、追加的な試験設定の科学的・薬事的な根拠をどう明確化していくかが課題と考えられた。

経口剤や経皮吸収製剤など体循環血を介して全身作用を発現する薬物では、血中薬物濃度を指標にバイオアベイラビリティを比較することで、生物学的同等性 (BE) を評価可能である。一方で、作用部位が皮膚表面、角層下部近傍である局所皮膚適用製剤の場合、必ずしも血中薬物濃度が治療学的同等性の指標とならないことから、BE の評価が難しい製剤として認識されており、各国で様々な取り組みがな

されている。近年、JAK (Janus Kinase) 阻害剤をはじめとする薬理活性の強い外用剤の開発が盛んであること、欧州医薬品庁 (EMA) が 2018 年末に外用剤に係るドラフトガイドラインを発出し、改訂作業を進行中であること、また米国食品医薬品局 (FDA) では 180 品目近くの外用剤を対象に製剤個別のガイダンスを発出していることなどの背景を踏まえ、皮膚科領域の専門医やアカデミア、業界団体、PMDA で構成される「外用剤に係る生物学的同等性試験ガイドライン検討班」を新たに立ち上げ、国内ガイドラインとの共通点/相違点について整理した。本邦における局所皮膚適用製剤の BE 評価にあたっては、皮膚薬物動態学的 (DPK) 試験をはじめ、薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験、臨床試験、*in vitro* 効力試験、動物試験の 7 つの試験法から、薬物および製剤の特性に応じて最適な試験法を採用することとされている。そのうち DPK 試験については、欧州医薬品庁 (EMA) が 2018 年末に発出されたドラフトガイドラインの中で採用する方針を打ち出している一方、米国食品医薬品局 (FDA) では採用されていないなど、考え方に諸外国間でのギャップが大きい。研究班では、DPK 試験間でバラつきが生じる要因を検討した。また、ギャップ解析の結果を学会シンポジウムで発表し、既存ガイドラインの課題点を討論した。さらに研究班では、「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の実施に関する基本的考え方」の草案を作成した。

局所皮膚適用製剤のバイオアベイラビリティは、製剤からの薬物放出、皮膚への移行、透過に依存しており、各過程における薬物の挙動を適切に評価することは製剤設計のうえで重要である。中でも *in vitro* 透過性試験は、皮膚適用製剤の開発段階や処方変更時の同等性評価など幅広く活用されている。ここでテープ剤を対象に、無包装状態での保管条件が有効成分の透過率に及ぼす影響を検討した。その結果、揮発性の高い吸収促進剤や溶解補助剤などの添加剤が減少するために、有効成分の透過率が低下することが明らかとなり、本研究成果を学会で発表した。さらに、無包装状態で保管したテープ剤の皮膚透過性低下に及ぼす添加剤の影響評価を行い、X 線 CT や顕微ラマンによる解析から、テープ剤中に含まれる添加剤が揮発することで有効成分が結晶として析出し、皮膚透過性の低下に繋がることを見出した。

製剤間の生物学的同等性確保に血中濃度推移を指標とする一般的なバイオアベイラビリティ (BA) 評価がそのまま適用できない医薬品のうち、主薬の吸収を経ず消化管内で局所作用する医薬品グループについて、剤形や作用機序による分類を行うとともに、国内外のレギュレーション情報をもとに開発時の評価法を比較・検討し総説として公表した。この領域の医薬品には作用が緩慢で製剤特性の違いが臨床作用に現れにくい医薬品も多いのに対し、近年はメサラジン腸溶錠など消化管内の特定の目的部位に合わせた溶出制御など高機能型の製剤が増加しており、同等性評価の重要性と医療関係者からの関心が高まっている。BA 評価が適さない医薬品では、主に薬力学 (薬理作用) や臨床試験による同等性確認が行われてきたが、判別性など課題が多い。そのため FDA では胆汁酸・リンなどの吸着剤について、製剤組成 (試薬と添加剤の種類と量: Q1, Q2) を共通化させた上で *in vitro* 吸着試験により評価するバイオウェーバー (ヒト試験免除) のアプローチを、製剤別ガイダンスの中で進めている。国内においても同方法の活用の可能性について総合的な検討が必要と考えられた。

For the harmonization of biopharmaceutics classification system (BCS)-based biowaiver (ICH-M9), we worked with the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) to organize and discuss domestic policies regarding the collected opinions about the topic. A symposium on recent trends in BE evaluation was held to share information for a smooth implementation of ICH-M9 into Japan, and information was exchanged on the scientific background and concepts of ICH-M9. In addition, issues that should be discussed on a

scientific basis were summarized in a Japanese review to promote the use of the guideline in the future.

Since the harmonization of bioequivalence studies for immediate-release oral solid dosage forms (ICH-M13) has started in ICH, a new study group was established to conduct a survey and detailed gap analysis of BE-Guidelines in Japan and summarize the opinions of the regulatory side in Japan.

The revised Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products was published after reviewing the optimization of pre-test settings and the specific scope of solubility-improved formulations. From the viewpoint of maintaining the efficacy and safety confirmed by clinical study throughout the product life cycle (from the development stage of an original new drug to the conclusion of the entire product including generics), measures to ensure bioequivalence at the time of approval and in ongoing production were discussed. The usefulness of a quality monitoring system by dissolution tests using four types of dissolution media was summarized and published in a review article.

Unlike oral drugs, topically applied drug products, which act on the skin surface in the vicinity of the lower stratum corneum, are considered to be difficult to evaluate BE, because blood concentration profiles of active pharmaceutical ingredients do not necessarily work as an indicator of therapeutic equivalence. In recent years, the development of topically applied drug products containing strong pharmacological activity, such as JAK inhibitors, has been available. Therefore, a "Study Group for Bioequivalence Study Guidelines for Topical Drugs" was established to examine similarities and differences between the Japanese guidelines and guidelines from other regions. A document was drafted as the "Basic Concept on Conducting Bioequivalence Studies of Generic Drugs for Topical Dermal Application (Semi-solid dosage forms)". In addition, the group of drugs locally acting in the gastrointestinal tract without absorption of the main drug was classified according to dosage form, mechanism of action, and evaluation methods during development. Guidances for the drug products among several regions including Japan were compared and published as a review article.