

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とガイドラインの国際調和に関する研究

(英語) Studies on the development of evaluation methods for bioequivalence and international harmonization of guidelines for ethical pharmaceutical products

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7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

本研究開発は、生物学的同等性 (Bioequivalence, BE) 試験の評価手法とガイドラインに関する科学的・制度的課題を包括的に捉え、それらの解決に向けた多角的なアプローチを実施するものである。国際調和、評価法の精緻化、特殊製剤への対応、新規 in vitro 評価モデルの実用化といった幅広い領域を対象とし、行政、産業界、アカデミアの連携による課題解決を図った。ここでは各研究開発項目の成果と、その意義について総括する。

研究開発項目 1 (生物学的同等性試験ガイドラインの拡充と国際調和に関する研究) では、では、2 つのサブ研究班により検討を実施した。1 つ目は規制当局のメンバーで構成された研究班であり、ICH M13 に基づく国際調和の議論に対し、規制側の立場から調整・貢献を行った。その結果、ICH M13A「一般的な BE 試験デザイン」は Step2a/b および Step4 に到達している。日本からは、低胃酸状態における BE の非同等性リスクを考慮し、pH 依存性を踏まえた溶解性評価や、国内ガイドラインにおける「特異的に著しい差」に基づく評価手法を提供した。また、制酸剤併用下での BE 変動リスクに関する文献情報を整理し、これらの科学的知見が M13A に反映された。M13B「含量違い製剤のバイオウエーバー」については、国内外のガイドライン間におけるギャップ解析と課題抽出を行った。日本からは、処方自由度を確保しつつ、詳細な溶出試験により製剤間の差異を検出するという方針を提示し、この考え方がドラフト文書に反映され、Step2a/b に到達している。また、溶出試験におけるマウント形成の課題に対応するため、ピークサイズの異なる Apex ベッセルを用いてマウント解消能および溶出挙動の評価を実施し、特にピークサイズの小さいベッセルの有用性を明らかにした。

2 つ目のサブ研究班は、国内 BE ガイドラインにおける溶出試験の国内外のギャップおよび実務上の課題解決を目的に設置し、7 項目 (1. 水に代わる試験液としての低緩衝能液の利用、2. 中間 pH の試験液における pH および組成、3. マウント形成時に使用するシンカーの種類、4. ゼラチン含有製剤における酵素の使用、5. 回転バスケット法の取り扱い、6. 界面活性剤の取り扱い、7. PBBM の活用に向けた課題の調査) について検討を行い、その成果を報告書として取りまとめた。

さらに、製剤のライフサイクル全体にわたる品質確保の観点から、複数の試験液を用いた溶出性評価に基づく製剤特性管理の方策を「製法変更の考え方」へ組み込む案を作成し、厚生労働省、PMDA、業界団体との意見交換に供した。この指針案は現在、業界団体との協議が進められており、今後、最終化が予定されている。

研究開発項目 2 (バイオアベイラビリティの評価が難しい医薬品の生物学的同等性試験に関する研究) では、半固形製剤である局所皮膚適用製剤 (軟膏剤、クリーム剤等) の BE 評価法について、既存の BE ガイドラインの改訂を行った。これらの剤形は、基剤の組成や添加剤、物理化学的特性 (粘性、展延性、硬度、主薬粒子の状態など) の違いが、有効成分の皮膚への吸収や移行に複雑な影響を与えるため、製剤間の治療学的同等性を適切に評価するには、科学的妥当性のある評価法の選択と、適切な試験条件の設定が重要である。本研究では、産官学および臨床の専門家から構成されるサブ研究班を設置し、既存ガイドラインに記載された 7 種類の BE 試験法のうち、皮膚薬物動態 (DPK) 試験および臨床試験を主な検討対象として、生物学的同等性試験の実施に関する基本的な考え方を議論した。その結果、治療学的同等性の厳密な評価が求められる半固形製剤では、統計学的手法により同等性を判定する検証的臨床試験を基本とすべきこと、また DPK 試験については、原則として試験製剤および標準製剤が同一の剤形区分であり、かつ基剤の性状 (油性、W/O 型乳剤性、O/W 型乳剤性、水性) が類似している場合に限り、BE 評価が可能であることを明確化した。これらの内容は、「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」(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)として発出された。

続いて本研究班では、用語の定義、BEの許容域、暴露量試験などの課題について、ガイドラインのQ&Aを中心に改正項目を明確化した。特にDPK試験の標準化に向けて、①適用制限、②盲検化、③塗布量、④ふき取り方法など、既存ガイドラインに追記・修正が必要な実務的項目を整理し、上述の「基本的考え方」を踏まえて、「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」および「剤型追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に対する一部改正案を作成した。その結果、『「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」等の一部改正について』(厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬薬審発0331第7号、令和7年3月31日)および『「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関する質疑応答集(Q&A)」について」等の一部改正について』(厚生労働省医薬局医薬品審査管理課、事務連絡、令和7年3月31日)が発出された。

さらに本研究では、静脈内投与製剤に比べ評価が複雑とされる筋注・皮下注製剤について、バイオウェーバー(BE試験免除)の適用条件に関する海外規制当局の指針および最新の動向を調査し、将来的なガイドライン整備に向けた基礎的情報を収集・整理した。

研究開発項目3(新規in vitro吸収評価システムの設計とバリデーションに関する研究)では、ト消化管内の生理的環境や年齢、疾病、併用薬などによる条件変化をin vitroで再現し、生物学的同等性(Bioequivalence, BE)の評価に資する新たな吸収評価システム「BEチェッカー」の開発と実用化に向けた検討を行った。分担研究者3および4により開発されたBEチェッカーは、製剤や薬物自体を移動させることなく、溶液の液性、組成、容積を経時的に変化させることによって、胃から小腸への移行過程における薬物の溶出および膜透過を同時に評価可能とする、世界初のin vitro評価システムである。本システムの社会実装を見据え、早期より産官学連携体制を構築するため、立命館大学創薬科学センター創剤研究コンソーシアム「経口剤のBEに関する検討会」において、製剤機能評価に関する既報の成果整理、BEチェッカーの改良要望の聴取、ならびにin vitro-in silico-in vivo連携モデリング(IVISIVE)に関する講習会の開催などを通じて、BE評価手法に関する共通理解の深化と社会実装の加速を図った。

システムのバリデーションに向けては、まずヒトBEが確認された製剤(ナフトピジル錠および口腔内崩壊錠(OD錠))を用い、服用水の量や胃から小腸への移行速度など、服用時条件の違いが薬物の溶出・膜透過挙動に与える影響をBEチェッカーで評価した。その結果、水なし服用条件では、生理的条件を精密に再現することがin vitro評価において極めて重要であることが示された。これらの検討は分担研究者4との共同で実施した。

さらに、製薬企業から提供を受けたBE非同等事例を含む複数の製剤を対象に、BEチェッカーにより薬物の溶出および膜透過挙動を評価するとともに、水あり・水なし両投与条件を再現可能な新たな評価系を構築し、OD錠における服用条件の違いによる吸収挙動の差異が検出可能であることを示した。

最終年度には、配分された調整費を活用し、実用化を目的としたヒト消化管と同じ内容量を持つ新規システムを開発した。立命館大学内にオープンラボを設置し、製薬企業8社の協力のもと、ヒトBE試験で非同等と判定された製剤や、従来のin vitro溶出試験ではBE評価が困難であった製剤について、本システムを用いてヒトBE試験結果との整合性を検証した。特に、BE評価が難しいとされるOD錠においては、水なし投与条件を中心にBE評価を実施した。その結果、以下の知見が得られた。

- ① 普通錠・OD錠のいずれにおいても、水あり投与条件を再現したBEチェッカーでは、ヒトにおけるBE結果と一定の整合性が確認された。一方で、水なし投与条件では、製剤に含まれる主薬の性質により、水あり条件の結果との整合性を得ることが困難となるケースが認められた。

② その要因として、酸性または中性の難溶性薬物では、胃内で完全に溶解せず、水あり・水なし両条件下での胃内薬物濃度はほぼ同じ（＝溶解度に依存）となるが、塩基性薬物では、胃内の低 pH 条件下で高濃度に溶解するため、胃内液量が少ない水なし条件では極めて高濃度となり、初期の膜透過速度が水あり条件に比して速くなることが示唆された。

③ BE チェッカーにおける Donor 側（消化管内）の溶出プロファイルと比較して、Receiver 側（血管側）の濃度推移には施設間差および施設内ばらつきが大きく、膜透過測定に関する技術的課題（サンプル採取法や薬物濃度測定法など）が存在することが明らかとなった。

④ BE チェッカーの実装に向けては、試験プロトコール（特に水なし条件）に関する改良に加え、PBBM 解析に基づく in vitro-in silico-in vivo extrapolation (IVISIVE) を活用した BE 判定法の構築が急務である。

以上のように、実際の製剤を用いた feasibility 試験により、BE チェッカーの BE 評価系としての有用性と課題の双方が明らかとなった。今後、今回構築した製薬企業との協力体制を活かすことで、BE チェッカーの社会実装が一層加速することが期待される。

研究開発項目 4（新規 in vitro 吸収評価システムでの製剤機能評価に関する研究）では、分担研究 3 と連携し、「BE チェッカー」を用いた製剤評価および BE の予測精度向上を目的とした検証研究を実施した。初年度は、システムの設計・構築に関わる検討を分担研究者 3 と協働で行い、市販製剤（例：ナフトピジル錠およびその口腔内崩壊錠（OD 錠））を用いた試験に加え、低胃酸患者を模した in vitro 条件下において、先発・後発医薬品製剤間の BE 非同等リスクを定量的に解析した。その結果、健常者では BE が確認されていても、低胃酸条件下では BE が保証されない可能性のある製剤が存在することを示した。

2 年目は、ICH M13 において食後投与時の BE 評価の重要性が高まっていることを踏まえ、食事の有無が製剤の吸収挙動に及ぼす影響について検討を行った。食後の消化管生理（胃内 pH の上昇、小腸移行の遅延など）を模した試験条件を設定し、in vitro 環境下で食事の正の影響・負の影響の再現が可能であることを確認した。食事の負の影響が知られているテルミサルタン錠を用いた検討では、絶食条件下において先発・後発製剤間で過飽和溶解の程度には差があるものの、透過プロファイルは類似しており、ヒト BE 試験結果と整合していた。一方、食後条件下では溶出プロファイルに差異がみられたが、最終的な溶解濃度は平衡溶解度に一致し、透過挙動にも大きな差は認められなかった。これらの結果より、食後条件下では過飽和溶解が起こりにくく、それがテルミサルタン錠の負の食事影響の一因であると考えられた。また、BE チェッカーを用いた検討により、OD 錠の水あり・水なし投与条件における吸収挙動の差異の検出や、低胃酸条件における BE 非同等リスクの定量的評価にも有効であることが示され、BE 予測が困難とされる製剤群に対しても高い予測性能を有することが確認された。

最終年度には、研究開発項目 3 と同様に、本評価系の実用化を加速するため、製薬企業 8 社の協力のもと、多施設共同による feasibility 検証試験を実施した。各企業が保有する BE 試験結果付き製剤を用い、BE チェッカーの予測性能を検証した結果、標準製剤および試験製剤がいずれも普通錠である 6 事例のうち、3 事例では BE 同等性が、残り 3 事例では BE 非同等性が示されていた。BE チェッカーによる評価結果は、絶食条件下では多くの事例においてヒト BE 試験結果と一致する傾向が認められたが、塩基性薬物においては、初期の崩壊・溶出速度と胃内 pH の変動との相互作用により、溶出挙動が大きく変化することが明らかとなった。これにより、BE の予測には複数条件下での評価が必要であることが示唆された。

以上の研究成果は、BE 試験における国内外の制度整備と、実務的な課題に対する科学的アプローチを通じ、生物学的同等性が確保された高品質な医薬品の効率的開発に大きく貢献するものである。作成されたガイドラインや評価技術は、企業および審査当局において今後広く活用されていくことが期待される。

Background and Objective

This research and development initiative aimed to address both scientific and regulatory challenges associated with the evaluation of bioequivalence (BE) studies. The project took a comprehensive and multifaceted approach, encompassing international harmonization, refinement of BE assessment methodologies, adaptation to complex dosage forms, and practical implementation of a novel in vitro dissolution/permeation system. Through active collaboration among regulatory authorities, academia, and industry, the project sought to improve the reliability, scientific validity, and practical utility of BE evaluation in support of regulatory science and high-quality generic drug development.

Research Theme 1: Expansion and International Harmonization of BE Guidelines

Two sub-teams were organized under this theme. The first team contributed to the international harmonization of BE study guidelines under ICH M13. Japan provided input reflecting the risks of bio-inequivalence under hypo-chlorhydric conditions and introduced an evaluation method based on pH-dependent solubility and the concept of “markedly different” dissolution behaviors under Japanese guidelines. The second sub-team focused on resolving technical and operational issues in Japan’s domestic BE guidelines, particularly for dissolution testing. Seven key topics—including the use of low-buffer media, sinker types for mount formation, enzyme use for gelatin capsules, and applications of PBBM—were addressed, and the findings were compiled into a technical report. Furthermore, a proposal to manage formulation changes across the product lifecycle was developed and submitted for stakeholder consultation, including with MHLW, PMDA, and industry groups.

Research Theme 2: BE Evaluation for Locally Applied Semisolid dosage forms

This study targeted semisolid topical formulations such as ointments and creams, which pose complex challenges for BE evaluation due to variability in base composition, excipients, and physicochemical properties. A sub-team reviewed seven BE test methods listed in existing guidelines and concluded that confirmatory clinical studies remain essential for rigorous BE determination. The DPK (dermato-pharmacokinetic) method may be acceptable only under strict conditions, such as similarity in dosage form type and base characteristics. Based on these conclusions, the “Basic Principles for BE Evaluation of Generic Topical Semisolid Formulations” was issued by MHLW in October 2022, and further guideline revisions and Q&A updates were issued in March 2025. Additionally, a review of global regulatory trends regarding biowaivers for injectable formulations (e.g., IM and SC) was conducted to support future guideline development in Japan.

Research Theme 3: Design and Validation of a Novel In Vitro Absorption Evaluation System (BE Checker)

This study focused on the development and validation of the “BE Checker,” an innovative in vitro system capable of simultaneous monitoring of drug dissolution and membrane permeation across GI compartments. Initial validation used reference and generic formulations of naftopidil under various dosing conditions, including administration without water. The BE Checker demonstrated its ability to reproduce dissolution-permeation behavior reflective of human BE outcomes. The system was expanded to evaluate multiple commercial products, including those known to exhibit non-BE in clinical trials, and a full-scale version with human GI-equivalent volumes was constructed. An open laboratory was established, and collaborative studies with eight pharmaceutical companies confirmed the system’s potential for predicting BE, particularly for challenging formulations such as orally disintegrating tablets (ODTs).

Research Theme 4: Functional Evaluation of Formulations Using the BE Checker

Building on Theme 3, this study examined variability under altered physiological conditions such as hypochlorhydria and fed states. In a fed-state study using telmisartan tablets (known to be affected by food), the BE Checker reproduced food effects by simulating postprandial GI physiology. It also demonstrated high sensitivity in detecting absorption differences between ODTs under with vs without water conditions. A multi-site feasibility study involving eight

companies assessed the BE Checker's predictive performance using test/reference tablets with known BE or non-BE outcomes. For basic drugs, interactions between initial disintegration/dissolution rates and gastric pH variation caused large differences in in vitro dissolution, indicating the necessity for multi-condition testing protocols.

Conclusion

This project contributed significantly to both international and domestic regulatory frameworks for BE studies and provided scientific solutions to practical challenges. The guidelines and evaluation technologies developed are expected to be widely utilized by pharmaceutical companies and regulatory agencies, supporting the efficient development of high-quality, bioequivalent generic medicines.