

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：後発医薬品の同等性等ガイドラインにおける試験方法の改正に関する研究
2. 研究開発代表者：四方田 千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）
3. 研究開発の成果

我が国の生物学的同等性ガイドラインでは、溶出試験を生物学的非同等性を防ぐための有効な試験法と位置付けており、溶出試験の有効活用は、後発医薬品の同等性を担保する上で、極めて重要であるが、難溶性の医薬品が増加する中で、完全に溶解していない過飽和状態など、従来の溶出試験の判断だけでは製剤の品質の保証が困難なケースが増えつつある。また、最近では経口固形製剤以外のいろいろな特殊な製剤の後発医薬品の開発が目指されるようになってきており、それらの基礎的な理化学的同等性の担保に向けた検討が急務となっている。生物学的同等性試験ガイドラインの試験法を考える基盤となる基礎的検討を行うとともに、製剤ごとの開発に向けた考え方を示すことを目的として研究を実施した。

非晶質状態の製剤が難水溶性薬物の経口吸収性改善の評価手法

非晶質固体分散体の吸収促進効果を予測するための溶出性評価法、および保存安定性予測法の確立を目指した。フロースルーセル法を用い、膜透過性が高いフェノフィブラートを用い、経口吸収性は粒子分画と相関することを示し、過飽和型製剤の経口吸収性が予測できることが示唆された。また、非晶質化合物は緩和により経時的にエネルギー状態が低い状態となることから、リトナビアをアニーリングすると結晶化を顕著に遅延可能で、水素結合の組み替えが、安定化に寄与していることが明らかとなった。

吸入エアゾール剤の粒子径評価法に関する検討

吸入剤は微粉化した粉末剤または霧状にした液剤を肺内に吸入する製剤で、吸入剤が薬効を発揮するには、気流中の仮想粒子径である空気力学的粒子径の制御が品質を管理する上で重要となる。光散乱法による吸入エアゾール剤の粒子径の測定を試みたところ、噴霧粒子を導入前に十分に乾燥すると安定したデータを取得でき、マクロゴールやクエン酸など一部の添加剤を含む製剤を除き、カットオフ径を補正することにより、幾何粒子径分布から空気力学的粒度分布を予測可能であることも明らかとなった。

マイクロスフェア製剤など長期徐放性注射剤の薬物放出特性の検討

長期徐放性注射剤の放出試験方法及び放出メカニズムに関して、性質の異なる2種類、リュープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤とリスペリドン封入マイクロスフェア製剤について試験条件の影響等を調査することで、放出メカニズムの理解と、品質や同等性を担保するのに適切な放出試験法を提案するのに重要な科学的データが蓄積できた。

生物学的同等性ガイドラインをベースとする経口固形製剤の評価法に関する検討

経口固形製剤の品質に大きな影響を与える原薬の結晶形に関する承認申請時の考え方を、生物学的同等性の観点も交えつつ、必要な情報等の考え方を整理し、結晶形の異なる原薬を用いる場合の生物学的同等性担保のために示すべきデータ等の方針を検討した。また、IVIVCのBiowaiverに向けた活用のため、In vivoのばらつきの許容幅が、吸収プロファイルのバラツキに依存するのかをランダムに解析することを計画した。

生物学的同等性試験ガイドラインの国際的動向と我が国のガイドラインのあり方に関する検討

経口固形製剤の生物学的同等性試験の食事条件に関する検討（食後条件の要否）や溶出試験の判定方法に関する検討を行うとともに、加えて、BE試験の海外データの受け入れに関する検討、吸入粉末剤及び水性点眼剤の生物学的同等性評価に係る考え方など、最新の科学的知見及び国際動向を踏まえた検討を行った。吸入粉末剤及び水性点眼剤の生物学的同等性評価に係る考え方に関しては、研究成果を通知として発出した。