

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名 : (日本語) 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法に関する研究  
(英語) Studies on Bioequivalence Evaluation of Ethical Pharmaceutical Product
- 補助事業担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長 伊豆津健一  
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Drugs, Section Chief Scientist, Ken-ichi Izutsu
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究  
分担課題名 : (日本語) 経口固形製剤の生物学的同等性評価における、活性成分の物理化学的特性と製剤評価の高度活用  
(英語) Application of Physicochemical Properties of Active Ingredients and Formulations for Bioequivalence Study of Oral Solid Preparations
- 補助事業分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長 伊豆津健一  
(英語) National institute of Health Sciences, Division of Drugs, Section Chief Scientist, Ken-ichi Izutsu
- 補助事業分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 客員研究員 緒方宏泰  
(英語) National institute of Health Sciences, Division of Drugs, Visiting Scientist, Hiroyasu Ogata
- 補助事業分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 客員研究員 四方田千佳子  
(英語) National institute of Health Sciences, Division of Drugs, Visiting Scientist, Chikako Yomota

## II. 成果の概要（総括研究報告）

医療用医薬品の剤形に適した合理的な製剤開発を目的に、既承認製剤の各種変更（処方変更、剤形追加、含量追加）や後発医薬品の開発時における製剤間の治療学的同等性確保の目的で行われる、生物学的同等性評価法について、技術開発と開発指針の設定について検討した。

後発医薬品の申請時における生物学的同等性評価のヒト試験について、例数追加試験における予試験データの扱い、徐放製剤評価での食事設定の在り方を示した。経口医薬品を対象とした BCS バイオウェーバー（有効成分と製剤の物理化学的特性情報による、生物学的同等性試験でのヒト試験免除）適用について、試験条件等の設定と課題を検討し、日米欧医薬品規制等調和会議（ICH）における新規トピック審議へのサポートとして活用した。

局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の試験方法について、諸外国で推奨されている試験方法と我が国のガイドラインとの相違点を調査し、最も大きな違いとして、諸外国のほとんどが臨床効果を指標とした同等性試験を多く用いているのに対し、日本で多く実施されている皮膚薬物動態学的試験は、有用性が認められつつあるものの、日本と南アフリカのみで認められていることを明らかとした。また、非侵襲的な評価方法を含めた各種皮膚透過性試験の調査を最終目的とし、汎用されているフランツセルを使った膜透過性試験の測定系を確立し、ケトプロフェンテープ剤の先発品と後発品について薬物の透過プロファイルが異なることを明らかとした。

吸入剤の後発医薬品の生物学的同等性に係るガイドラインについて精査し、日米欧の相違点と課題を整理した。日本における吸入剤の生物学的同等性試験は、臨床試験を求めるなど、非常に開発負担の重いものとなっており、体内挙動を反映する *in vitro* 試験法の高度化が、優れた製剤の早期開発に必要と考えられた。吸入剤の有効性・安全性の指標とされる空気力学的粒子径について、より評価が簡便な幾何粒子径に補正係数を用いることで予測可能であることを明らかとした。一方、一部の添加剤が、放出された後のエアロゾルの挙動に影響し、本予測精度を著しく低下させることを明らかとした。

Methods to evaluate bioequivalence of ethical pharmaceutical formulations performed to ensure therapeutic equivalence in various formulation changes (e.g., composition, dosage form, dose variations) of approved products and development of generic products were studied to for rational development of appropriate products reducing regulatory burden. Requirement in human bioequivalence tests, including use of preliminary test data as add-on subject study, and pre-/postprandial administration of release-controlled formulations, were evaluated.

Applicability and test conditions for BCS biowaiver (waiver of human BE study based on biopharmaceutical classification of API) of oral formulations were evaluated to assist discussion in International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH, M9 topic) started in this year, as well as their implementation in Japan. Differences and issues of Guidelines/concept papers on bioequivalence of inhalers among Japan, US, and EU were investigated. The concept paper of Japan required clinical studies, which is higher burden of pharmaceutical manufacturers compared to other regions, therefore, the development of easy and useful *in vitro* evaluation strategy is an urgent issue. Aerodynamic particles size of metered dose inhaler (MDI), a useful parameter of efficacy and safety of inhaler, was revealed to be predictable by using geometric particles size and calibration factor. An excipient affected the characteristics of emitted aerosols, which resulted in low prediction accuracy.

Gap analysis on the bioequivalence guidelines of topical dermatological formulations indicated that regulations in many foreign countries recommend use of therapeutic effect data as main indicator to test bioequivalence between products, while dermatopharmacokinetic test applied only in Japan and South Africa. A membrane permeability evaluation method using Franz cell was developed for potential non-invasive analysis. Comparison of innovator and generic ketoprofen tape formulations indicated variation in their permeability profiles.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 7 件)

1. Shibata H, Yoshida H, Izutsu KI, Goda Y. Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2016, 68, 467-74
2. Yoshida H., Kuwana A. Shibata H, Izutsu K, Goda Y. Effects of pump pulsation on hydrodynamic properties and dissolution profiles in flow-through dissolution systems (USP 4), *Pharmaceutical Research*. 2016, 33, 1327-36.
3. Yoshida H, Kuwana A, Shibata H, Izutsu K, Goda Y. Comparison of aerodynamic particle size distribution between a Next Generation Impactor and a cascade impactor at a range of flow rates. *AAPS PharmSciTech*, E-published 2016
4. Izutsu K, Kusano R, Arai R, Yoshida H, Ito M, Shibata H, Sugano K, Goda Y, Terada K. Effect of Co-solutes and Process Variables on Crystallinity and the Crystal Form of Freeze-dried Myo-inositol, *International Journal of Pharmaceutics*. 2016, 509, 368-374
5. Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y. Amorphous-amorphous Phase Separation of Freeze-concentrated Protein and Amino Acid Excipients for Lyophilized Formulations. *Chem. Pharm. Bull.* 2016, 64, 1674-1680.
6. Izutsu K, Koide T, Takata N, Ikeda Y, Ono M, Inoue M, Fukami T, Yonemochi E. Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals. *Chem. Pharm. Bull.* 2016, 64, 1421-1430.
7. Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Yomota C, Goda Y, Okuda H. Scientific and Regulatory Approaches to Confirm Quality and Improve Patient Perceptions of Generic Drug Products in Japan. 2016, *AAPS Open* 2:6.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. フロースルーセル内の水流と製剤の溶出性への送液ポンプの種類の影響, ポスター, 吉田寛幸, 桑名明美, 柴田寛子, 伊豆津健一, 合田幸広, 日本薬剤学会 第31年会 2016/5 国内
2. 腸溶錠からの薬物放出に対する炭酸水素緩衝液の濃度と種類の影響, ポスター, 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広, 日本薬剤学会年会 2016/5 国内
3. 実用段階に達した医薬品コクリスタルの製造に関する留意点, 伊豆津健一, 日本薬剤学会物性・前臨床開発 FG ジョイントセミナー, 2016/5, 国内
4. ジェネリック医薬品の品質確保と生物学的同等性, 伊豆津健一, 日本薬剤学会年会シンポジウム, 2016/05 国内
5. Formation of glycine/glutaric acid cocrystal by freeze-drying: Characterization of frozen solutions and dried solids, Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y, Arai R, Ito M, Sugano K, Noguchi S, Terada K, ポスター, CPPR Freeze Drying of Pharmaceuticals and Biologicals

Conference, 2016/7 米国

6. Freeze-Drying of Multi-component Pharmaceutical Formulations, Izutsu K, Shibata H, Yoshida H, Goda Y., 口頭, International Drying Symposium, 2016/8, 国内
7. フロースルーセル溶出試験装置における水流プロファイルと製剤の溶出性への試験液の脱気の影響, 照屋慶太, 吉田寛幸, 柴田寛子, 伊豆津健一, 郡司美穂子, 米持悦生, 合田幸広, ポスター, 薬学会関東支部会, 2016/9 国内
8. リュープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤からの *in vitro* 薬物放出性評価, ポスター, 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広, ポスター, 日本医療薬学会年会, 2016/9, 国内
9. 凍結乾燥による Glycine-Glutaric acid 共結晶の形成と昇温による変化, 伊藤雅隆, 荒井椋子, 伊豆津健一, 吉田寛幸, 柴田寛子, 合田幸広, 菅野清彦, 野口修治, 寺田勝英, ポスター, 日本薬学会年会, 2016/3 国内
10. タンパク質医薬品注射剤の微粒子測定における Flow Imaging 法の有用性評価, 柴田寛子, 木吉真人, 伊豆津健一, 石井明子, 合田幸広, ポスター, 日本薬学会年会, 2016/3 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について, 伊豆津健一, ジェネリック医薬品学会 学術大会, 2016/7, 国内
2. 公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み, 吉田寛幸, 柴田寛子, 伊豆津健一, 合田幸広, ジェネリック医薬品品質情報検討会 WG によるロラタジン錠等の溶出試験結果, 第 49 回日本薬剤師会学術大会, 2016/10, 国内
3. 欧米における早期承認審査制度と CMC, GMP 対応について, 伊豆津健一, 日本 PDA 製薬学会・研究成果報告会 2016/10, 国内
4. 製剤処方等の変更と生物学的同等性試験の動き, 伊豆津健一, 第 19 回 医薬品品質フォーラム, 2017/2, 国内

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法に関する研究  
(英語) Studies on Bioequivalence Evaluation of Ethical Pharmaceutical Products

補助事業担当者 (日本語) 薬品部 主任研究官 柴田寛子  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Drugs, Senior researcher, Hiroko Shibata

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 局所皮膚適用製剤の評価法に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on bioequivalence evaluation of topical dermatological drugs

補助事業分担者 (日本語) 薬品部 主任研究官 柴田寛子  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Drugs, Senior researcher, Hiroko Shibata

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 伊豆津健一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件, 国際誌 5 件)

1. Izutsu K, Kusano R, Arai R, Yoshida H, Ito M, Shibata H, Sugano K, Goda Y, Terada K. Effect of co-solutes and process variables on crystallinity and the crystal form of freeze-dried myo-inositol.

Int J Pharm. 2016 Jul 25;509(1-2):368-74.

2. Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Goda Y.

Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets.

J Pharm Pharmacol. 2016 Apr;68(4):467-74.

3. Yoshida H, Kuwana A, Shibata H, Izutsu K, Goda Y.

Effects of Pump Pulsation on Hydrodynamic Properties and Dissolution Profiles in Flow-Through Dissolution Systems (USP 4).

Pharm Res. 2016 Jun;33(6):1327-36.

4. Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Yukihiro Goda

Amorphous-amorphous Phase Separation of Freeze-concentrated Protein and Amino Acid Excipients for Lyophilized Formulations

Chem. Pharm. Bull.

5. Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Yomota C, Goda Y, Okuda H

Scientific and Regulatory Approaches to Confirm Quality and Improve Patient Perceptions of Generic Drug Products in Japan

AAPS Open

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. NGI and ACI Analysis of Aerodynamic Particle Size Distribution of Dry Powder Inhalers: Effect of Cut-off Diameter and Flow Rate, ポスター, Hiroyuki Yoshida, Akemi Kuwana, Hiroko Shibata, Ken-ichi Izutsu and Yukihiro Goda, Respiratory Drug Delivery 2016, 2016.04, 国外
2. Issues with bioequivalence for parenteral formulations, 口頭, Hiroko Shibata, 5th DIA CMC Forum in Japan, 2016.05, 国内
3. フロースルーセル内の水流と製剤の溶出性への送液ポンプの種類の影響, ポスター, 吉田寛幸, 桑名明美, 柴田寛子, 伊豆津健一, 合田幸広, 日本薬剤学会第31年会, 2016.05, 国内
4. 腸溶錠からの薬物放出に対する炭酸水素緩衝液の濃度と種類の影響, ポスター, 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広, 日本薬剤学会第31年会, 2016.05, 国内
5. 公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み —ジェネリック医薬品品質情報検討会におけるアレルギー用薬の溶出試験結果—, ポスター, 吉田寛幸, 柴田寛子, 伊豆津健一, 合田幸広, 医療薬学フォーラム 2016, 2016.06, 国内
6. Freeze-Drying of Multi-component Pharmaceutical Formulations., ポスター, Izutsu K, Shibata H, Yoshida H, Goda Y, 20th International Drying Symposium, 2016.08, 国内
7. Formation of glycine/glutaric acid cocrystal by freeze-drying: Characterization of frozen solutions and dried solids., ポスター, Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y, Arai R, Ito M, Sugano K, Noguchi S, Terada K, CPPR Freeze Drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference, 2016.07, 国内
8. フロースルーセル溶出試験装置における水流プロファイルと製剤の溶出性への試験液の脱気の影響

響，ポスター，照屋慶太，吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，郡司美穂子，米持悦生，合田幸広，第 60 回日本薬学会関東支部大会，2016.09，国内

9. リュープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤からの in vitro 薬物放出性評価，ポスター，柴田寛子，吉田寛幸，伊豆津健一，合田幸広，第 26 回日本医療薬学会年会，2016.09，国内

10. Model independent multivariate confidence region procedure (method B)を用いた溶出挙動の類似性判定に関する検討，ポスター，吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，合田幸広，第 6 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会，2016.09，ポスター

11. 公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み —ジェネリック医薬品品質情報検討会 WG によるロラタジン錠等の溶出試験結果—，ポスター，吉田寛幸，柴田寛子，伊豆津健一，合田幸広，第 49 回日本薬剤師会学術大会，2016.10，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical  
Devices

補助事業課題名 : (日本語) 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法に関する研究  
(英語) Studies on Bioequivalence Evaluation of Ethical Pharmaceutical  
Products

補助事業担当者 (日本語) 薬品部 主任研究官 吉田寛幸  
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Drugs, Senior researcher, Hiroyuki Yoshida

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 吸入剤と点鼻剤の評価法に関する研究  
分担課題名 : (英語) Studies on bioequivalence evaluation of inhalations and nasal  
preparations

補助事業分担者 (日本語) 薬品部 主任研究官 吉田寛幸  
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Drugs, Senior researcher, Hiroyuki Yoshida

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 伊豆津健一 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 5件）

1. Izutsu K, Kusano R, Arai R, Yoshida H, Ito M, Shibata H, Sugano K, Goda Y, Terada K. Effect of co-solutes and process variables on crystallinity and the crystal form of freeze-dried myo-inositol.

Int J Pharm. 2016 Jul 25;509(1-2):368-74.

2. Shibata H, Yoshida H, Izutsu K, Goda Y.

Use of bicarbonate buffer systems for dissolution characterization of enteric-coated proton pump inhibitor tablets.

J Pharm Pharmacol. 2016 Apr;68(4):467-74.

3. Yoshida H, Kuwana A, Shibata H, Izutsu K, Goda Y.

Effects of Pump Pulsation on Hydrodynamic Properties and Dissolution Profiles in Flow-Through Dissolution Systems (USP 4).

Pharm Res. 2016 Jun;33(6):1327-36.

4. Ken-ichi Izutsu, Hiroyuki Yoshida, Hiroko Shibata, Yukihiro Goda

Amorphous-amorphous Phase Separation of Freeze-concentrated Protein and Amino Acid Excipients for Lyophilized Formulations

Chem. Pharm. Bull.

5. Hiroko Shibata, Hiroyuki Yoshida, Ken-ichi Izutsu, Chikako Yomota, Yukihiro Goda, Haruhiro Okuda

Scientific and Regulatory Approaches to Confirm Quality and Improve Patient Perceptions of Generic Drug Products in Japan

AAPS Open

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. NGI and ACI Analysis of Aerodynamic Particle Size Distribution of Dry Powder Inhalers: Effect of Cut-off Diameter and Flow Rate、ポスター、Hiroyuki Yoshida, Akemi Kuwana, Hiroko Shibata, Ken-ichi Izutsu and Yukihiro Goda、Respiratory Drug Delivery 2016、2016.04、国外

2. フロースルーセル内の水流と製剤の溶出性への送液ポンプの種類の影響、ポスター、吉田寛幸、桑名明美、柴田寛子、伊豆津健一、合田幸広、日本薬剤学会第31年会、2016.05、国内

3. 腸溶錠からの薬物放出に対する炭酸水素緩衝液の濃度と種類の影響、ポスター、柴田寛子、吉田寛幸、伊豆津健一、合田幸広、日本薬剤学会第31年会、2016.05、国内

4. 公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み ―ジェネリック医薬品品質情報検討会におけるアレルギー用薬の溶出試験結果―、ポスター、吉田寛幸、柴田寛子、伊豆津健一、合田幸広、医療薬学フォーラム 2016、2016.06、国内

5. Freeze-Drying of Multi-component Pharmaceutical Formulations.、ポスター、Izutsu K, Shibata H, Yoshida H, Goda Y、20th International Drying Symposium、2016.08、国内

6. Formation of glycine/glutaric acid cocrystal by freeze-drying: Characterization of frozen solutions and dried solids.、ポスター、Izutsu K, Yoshida H, Shibata H, Goda Y, Arai R, Ito M, Sugano K, Noguchi S, Terada K、CPPR Freeze Drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference、2016.07、国内

7. フロースルーセル溶出試験装置における水流プロファイルと製剤の溶出性への試験液の脱気の影響、ポスター、照屋慶太、吉田寛幸、柴田寛子、伊豆津健一、郡司美穂子、米持悦生、合田幸広、第60回日本薬学会関東支部大会、2016.09、国内

8. リュープロレリン酢酸塩封入マイクロスフェア製剤からの in vitro 薬物放出性評価、ポスター、柴田寛子、吉田寛幸、伊豆津健一、合田幸広、第26回日本医療薬学会年会、2016.09、国内

9. Model independent multivariate confidence region procedure (method B)を用いた溶出挙動の類似性判定に関する検討、ポスター、吉田寛幸、柴田寛子、伊豆津健一、合田幸広、第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、2016.09、ポスター

10. 公的試験機関による後発品の品質確保への取り組み ―ジェネリック医薬品品質情報検討会WGによるロラタジン錠等の溶出試験結果―、ポスター、吉田寛幸、柴田寛子、伊豆津健一、合田幸広、第49回日本薬剤師会学術大会、2016.10、国内

11. 後発医薬品の品質確保の推進に向けた今後の取り組み、口頭、吉田寛幸、第53回全国衛生化学技術協議会年会、2016.11、国内

12. 日本薬局方における吸入剤試験法の現状、口頭、吉田寛幸、日本薬剤学会経肺経鼻投与製剤FG研究会、2017.01、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし