

2019年度衛研シンポジウム
2019年7月30日（火）
国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室

複雑な医薬品の生物学的同等性評価手法の 現状と課題

国立医薬品食品衛生研究所

薬品部 第一室

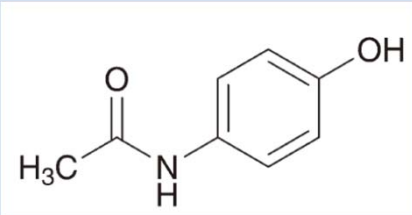
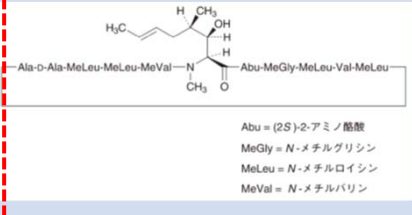
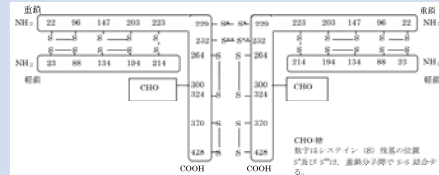
吉田 寛幸

内容

- 後発医薬品と生物学的同等性
- 複雑な医薬品とは
- 複雑な医薬品の生物学的同等性評価の現状と課題
 - 外用剤のケース
 - 吸入剤のケース
- まとめ

有効成分の分類

本日の話題

	低分子医薬品	中分子医薬品 (核酸医薬品、 ペプチド医薬品)	高分子医薬品 (サイトカイン・ 抗体医薬品)
分子量	～500	～10,000	数万～十数万
投与経路	経口、注射、経皮、 その他	経口、注射	注射
細胞膜透過性	可～難	可	不可
標的	細胞内・外	細胞内・外	細胞外のみ
標的選択性、結合能	低い	高い	高い
合成法	化学合成	化学合成、培養	培養
生産コスト	安い	比較的安い	高い
発見から上市する確率	低い	比較的高い	高い
例	 アセトアミノフェン	 シクロスポリン	 トラスツズマブ (遺伝子組換え) ハーセプチン添付文書より

後発医薬品（ジェネリック医薬品）とは

先発医薬品の特許期間満了後に、先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であるものとして、厚生労働大により製造販売の承認を取得した医薬品

- 新薬（先発医薬品）と有効成分、投与経路、含量が同一。
- 効能・効果、用法・用量が原則的に同じ。
- 先発医薬品に比べて薬価が安い。製剤工夫も。

例

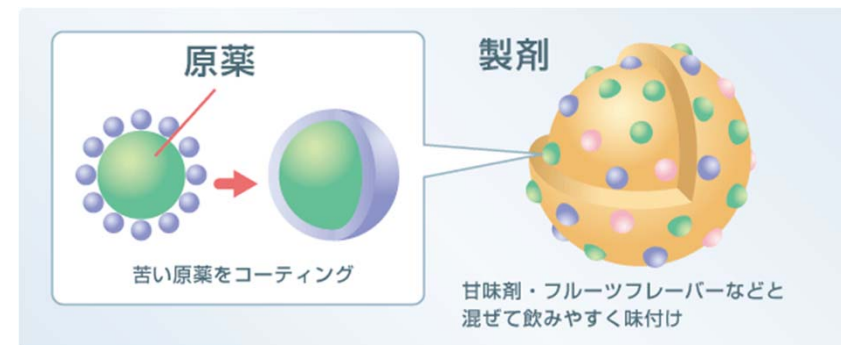
アトルバスタチンCa錠 10mg

先発品 88.2円 /錠

後発品 24.4-45.7円 /錠



東和薬品(株)HP



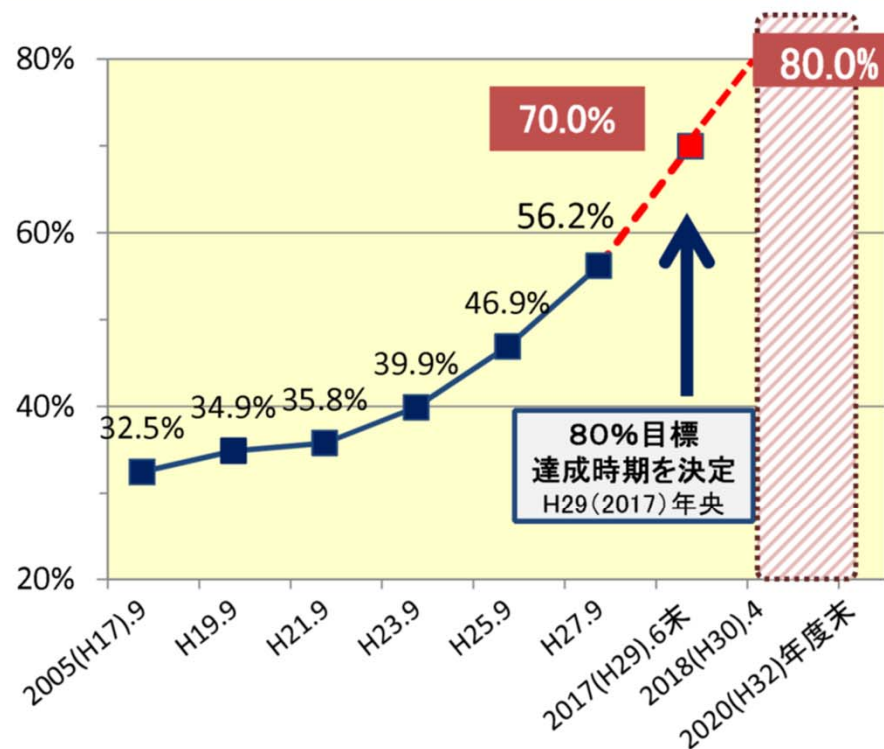
高田製薬(株)HP

後発品の数量シェアの推移

我が国の後発医薬品の数量シェアの推移と目標

数量シェア目標

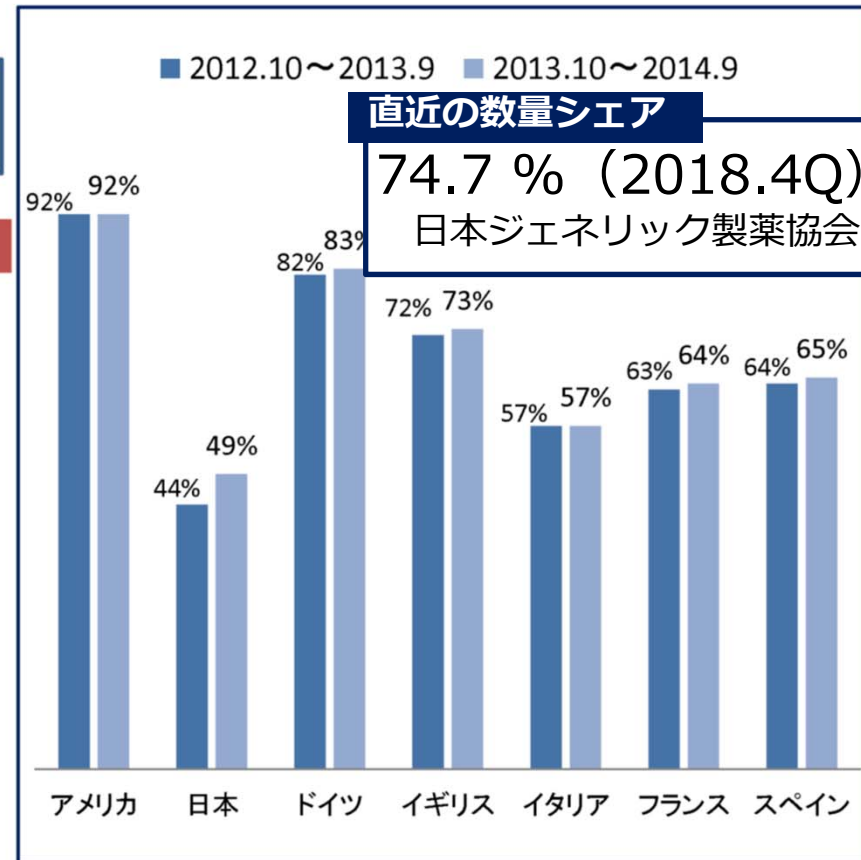
- ① 2017年（平成29年）央に**70%以上**
- ② 2018年度（平成30年度）から2020年度（平成32年度）末までの間のなるべく早い時期に**80%以上**



注) 数量シェアとは、「後発医薬品のある先発医薬品」及び「後発医薬品」を分母とした「後発医薬品」の数量シェアをいう

厚生労働省調べ

各国の後発医薬品のシェア（数量ベース、年平均値）



(出典1) ©2015IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2013, RX only (PRESCRIPTION BOUND)

(出典2) ©2015IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, MAT Sep 2014, RX only (PRESCRIPTION BOUND) 無断転載禁止

先発・後発医薬品の承認時に必要な資料の比較

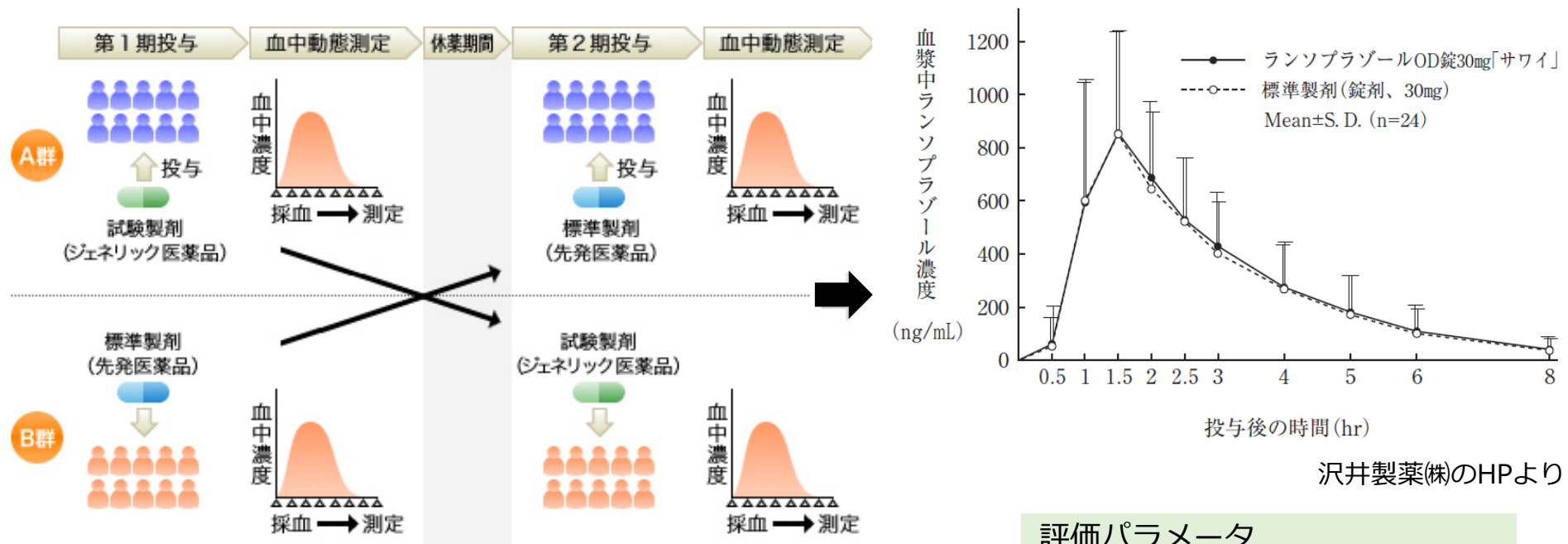
分野	項目	*新薬	**後発薬
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況	1 起原又は発見の経緯	○	×
	2 外国における使用状況	○	×
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×
	2 製造方法	○	△
	3 規格及び試験方法	○	○
ハ 安定性	1 長期保存試験	○	×
	2 苛酷試験	○	×
	3 加速試験	○	○
ニ 薬理作用	1 効力を裏付ける試験	○	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×
	3 その他の薬理	△	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄	1 吸収	○	×
	2 分布	○	×
	3 代謝	○	×
	4 排泄	○	×
	5 生物学的同等性	×	○
	6 その他の薬物動態	△	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性 その他の毒性	1 単回投与毒性	○	×
	2 反復投与毒性	○	×
	3 遺伝毒性	○	×
	4 がん原性	△	×
	5 生殖発生毒性	○	×
	6 局所刺激性	△	×
	7 その他の毒性	△	×
ト 臨床試験の成績	臨床試験成績	○	×
チ 添付文書等記載事項	添付文書等記載事項	○	○

医薬品の承認申請について(H26, 薬食発1121第2号) をもとに作成, *新有効成分含有医薬品、**その他医薬品に該当

生物学的同等性試験：経口固形製剤の場合

生物学的同等性（BE: bioequivalence）とは、同じ活性物質を同量含む医薬品の製剤間（標準製剤、試験製剤）で、治療学的（有効性、安全性）に同等であること。

- 『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』に基づく。
- 経口固形製剤の後発品開発時には血中濃度推移を指標とした同等性評価（バイオアベラビリティ比較）が行われる。



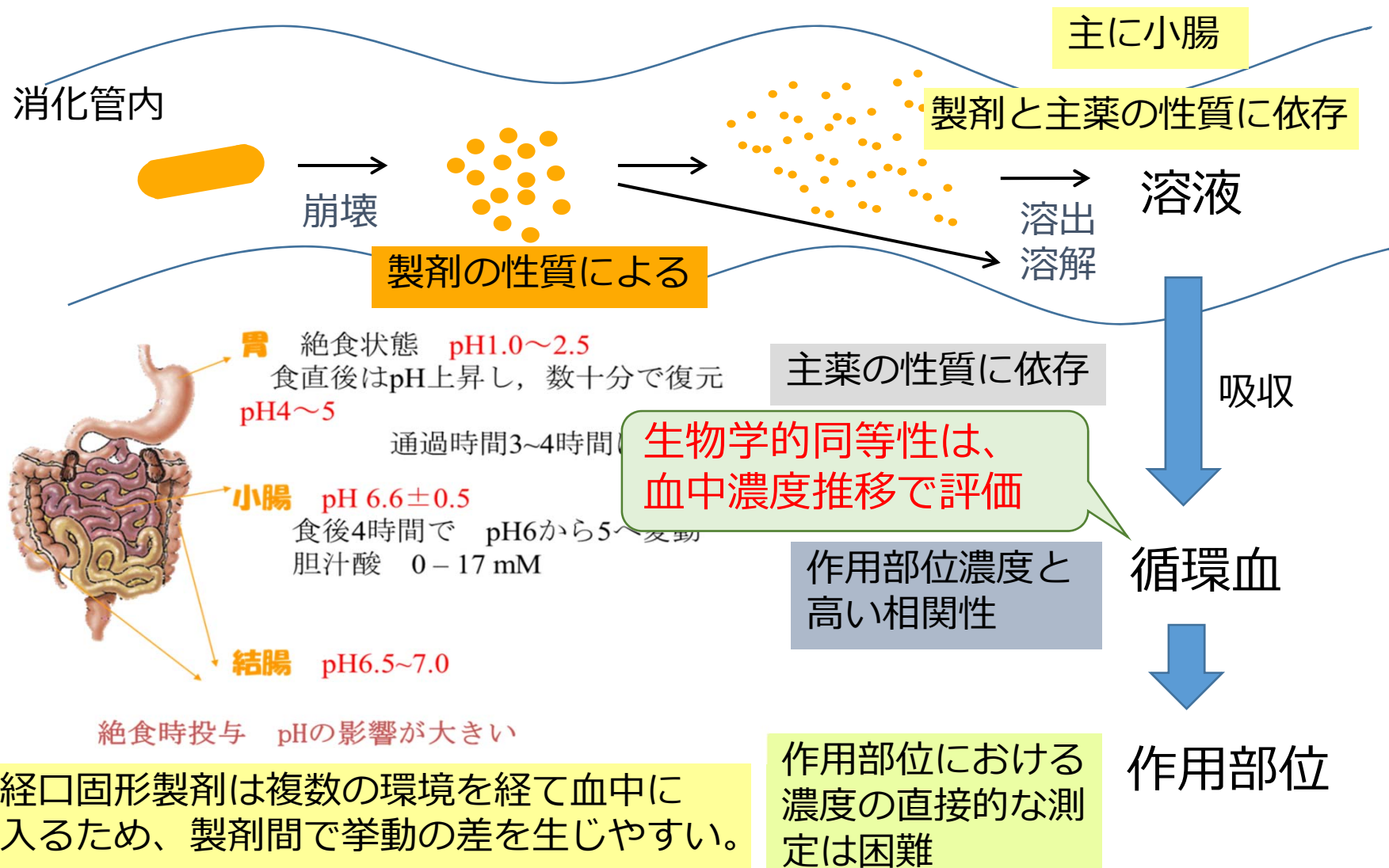
ジェネリック製薬協会のHPより

評価パラメータ

AUC (血中濃度時間曲線下面積)

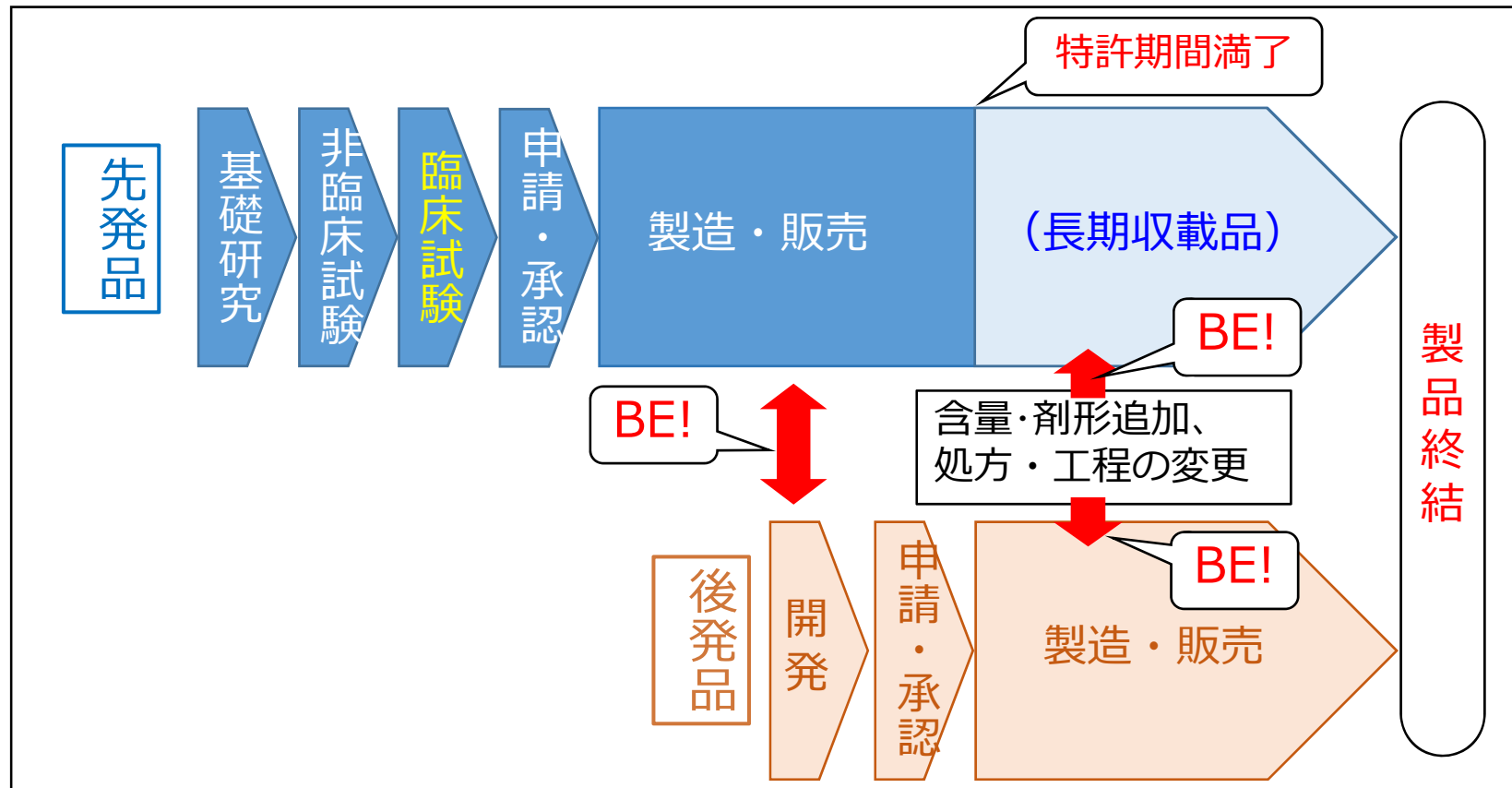
C_{max} (最高血中濃度)

経口固形製剤の生物学的同等性試験の考え方



医薬品ライフサイクルと生物学的同等性（BE）

同じ活性物質を同量含む医薬品の製剤間（標準製剤、試験製剤）で、**治療学的（有効性、安全性）に同等であること。**



『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』 例：25mg錠 → 50mg錠
『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』 例：添加剤の種類・量の変更
『剤形が異なる経口固形製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン』
例：カプセル → 錠剤、OD錠

経口固形製剤の各種変更・追加のBE ガイドライン

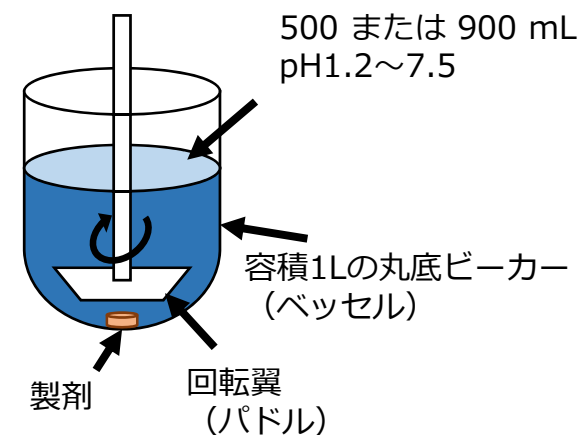
- 既存製剤からの剤形追加、含量追加、処方変更、配合剤の処方変更等が対象
- 基本は健康成人を被験者とした生物学的同等性（BE）試験を実施
- 変更の度合を分類(A-E)し、軽度の変更(A, B)では複数pHの試験液を用いた溶出試験との組み合わせにより、ヒト試験を免除

表 1 非コーティング製剤の変更の程度

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. 5 0	1. 0	1. 5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0. 2 5	0. 5 0	0. 7 5
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. 1 0	0. 2 0	0. 3 0
賦形剤	5. 0	1 0	1 5
その他	1. 0	2. 0	3. 0
(防腐剤、矯味剤、安定剤など) *1)			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5. 0	1 0	1 5

*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、変更水準を求める。
微量記載成分を除く。

溶出試験装置の例（パドル法）



小括

- 一般的な経口固形製剤の後発医薬品は、生物学的同等性を担保することで、臨床試験を実施することなく、先発製剤との治療学的同等性（有効性、安全性）を保証している。
- 生物学的同等性の確認は、薬物投与後の血中濃度推移を評価する生物学的同等性試験を基本とし、変更の程度に応じて溶出試験を組み合わせることにより、ヒト試験の免除も可能となっている。
- ガイドラインが十分に整備されている。

内容

- 後発医薬品と生物学的同等性
- 複雑な医薬品とは
- 複雑な医薬品の生物学的同等性評価の現状と課題
 - 外用剤のケース
 - 吸入剤のケース
- まとめ

複雑な(ジェネリック)医薬品とは

日本

- 従来の試験方法では、製剤や主薬の特性評価、また生物学的同等性の評価が困難な（ジェネリック）医薬品。（明確な定義はされていない）

欧州医薬品庁（EMA）：Non-biological generic drugs (NBCD)

- 複雑な構造や機能、もしくは混合物のため、特性評価が難しい医薬品のうち、バイオ領域以外の製剤の総称として提唱。
 - 主薬の化学構造が多様性を有するもの、複数成分の混合物、最先端の物理化学的な分析技術でも十分な特性解析が困難なもの、製剤特性の違いが臨床作用に与える影響が明らかになっていないもの、など。
 - 例：リポソーム製剤、鉄ナノ粒子製剤、低分子量ヘパリンなど

アメリカ食品医薬品局（U.S. FDA）：Complex generic drugs (CGD)

- 次のような特性を有する製剤
 - 複雑な有効成分（ペプチド、高分子化合物、APIの複雑な混合物、など）
 - 複雑な製剤（リポソーム、コロイド、など）
 - 複雑な送達経路（皮膚・眼などの局所適用製剤など）
 - 複雑な剤形（経皮吸収製剤、吸入剤、持続放出性の注射剤など）
- 薬物とデバイスのコンビネーション製剤（吸入剤、自動注射器、など）
- 承認の過程が不明確なもの。

品質確保の観点から見た複雑な医薬品

	単純	複雑
主薬の構造	低分子化合物	合成ペプチド 低分子量ヘパリン 主薬の複雑な混合物 天然由来製品 抗生物質
製剤の機能、構造	経口即放性製剤 内用液剤（水溶液） 注射剤（水溶液）	リポソーム 高分子ミセル 鉄ナノ粒子製剤 アルブミン懸濁製剤 デバイスとの組み合わせ製剤 (吸入剤や点鼻剤など)

複雑な医薬品

治療学的同等性評価の観点から見た複雑な医薬品

血中濃度を指標
としたBE評価が
必要ない製剤

静注製剤
(水溶液)

血中濃度を指標
としたBE評価が
可能な製剤

経口固形製剤
経皮吸収型製剤
(全身作用の貼付剤)
注射剤
(静注以外)
静注製剤
(水溶液以外)

血中濃度を指標としたBE評価が難しい製剤
(投与・作用部位での定量が困難な製剤)

点眼剤
(水性、懸濁型)

眼軟膏剤

局所皮膚適用製剤

消化管内で作用する製剤
(メサラジン、球形吸着炭、リン吸着剤、
 α -グルコシダーゼ阻害薬など)

吸入剤
点鼻剤

複雑な医薬品

単純

生物学的同等性に関する
ガイドラインが未整備

複雑

柴田ら、Pharm Tech Japan; 31(5);2015、一部改変

- 血中濃度測定が困難、または製剤間のBA評価が困難な「複雑な製剤 (CGD/NBCS)」について、同等性評価法の構築が求められている

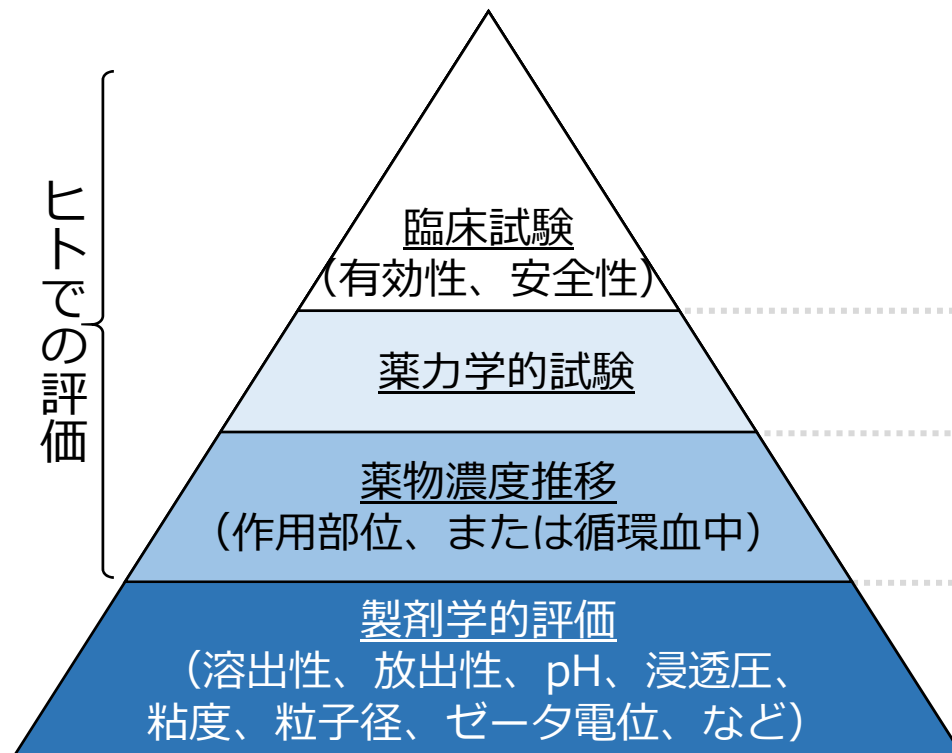
欧米におけるNBCD/CGDの生物学的同等性評価手法

欧州 (EMA)	米国 (FDA)
剤形ごとに、リフレクションペーパーやガイダンスを発出	成分および剤形ごとに、多数の個別ガイダンス (product-specific guidances) を発出
鉄ナノ粒子	
Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product (2015)	Draft Guidance on Iron Sucrose (Injectable; Intravenous) (2012, revised 2013) Draft Guidance on Sodium Ferric Gluconate Complex (Injectable; Injection) (2013)
低分子ヘパリン	
Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins (2016)	Draft Guidance on Enoxaparin Sodium (Injectable/Subcutaneous) (2011)
リポソーム	
Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (2013)	Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride (Injectable, liposomal) (2010, revised 2013, 2014, 2017, 2018) Draft Guidance on Amphotericin B (Liposome injection; intravenous) (2014, revised 2016)

柴田ら、Pharm Tech Japan; 31(5);2015、一部改変

製剤の多様性に応じた同等性評価法の設定

- 血中濃度推移が、製剤間の同等性評価の基本的な指標として広く活用される。
- 投与経路や剤形、成分により、他の評価法も用いられる。
- 臨床効果との相関がどれほど明らかとなっているかに応じて、評価手法の選択を行う。



Case 1	Case 2	Case 3
一般的な BE評価	ヒト試験の 免除	評価法の 組み合わせ
		△
		△
○		○
△	○	○

内容

- 後発医薬品と生物学的同等性
- 複雑な医薬品とは
- 複雑な医薬品の生物学的同等性評価の現状と課題
 - 外用剤のケース
 - 吸入剤のケース
- まとめ

外用剤の生物学的同等性評価

- 外用剤には、様々な剤形がある（液剤、ローション、クリーム、スプレー、軟膏、ゲル、貼付剤など）
- 生物学的同等性の評価は、製剤が局所作用か全身作用かで大きく異なる

生物学的同等性の評価手法は確立されている。

- 有効成分が皮膚を介して血中に取り込まれた後に全身作用を示す製剤（気管支拡張剤など）
→ 『**後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン**』に従い、一般的なBE試験（血中濃度推移評価）を実施
- 適用部位またはその近傍での作用を期待する製剤（鎮痛剤、抗菌剤など）
→ 『**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**』を適用



ジクロフェナクNaテープ



ネチコナゾール塩酸塩クリーム
久光製薬(株) HP

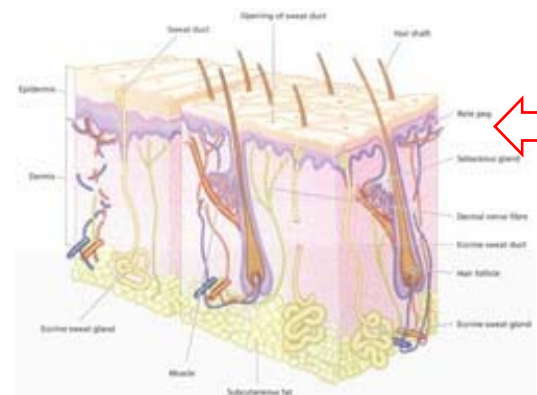
局所皮膚適用製剤の生物学的同等性ガイドライン

製剤特性に応じて、7つの選択肢から同等性の評価を実施する。

1. 皮膚薬物動態学的試験（DPK試験）

作用発現部位が皮膚角質内または角質より深部にある場合、
角質内薬物濃度を同等性の指標として評価

→国内で中心的に実施



P&G HP

2. 薬理的試験（PD試験）

コルチコステロイドによる蒼白化反応

3. 残存量試験

皮膚適用後の製剤中に残存する薬物量から、
皮膚への分配量を推定

4. 薬物動態学的試験（PK試験）

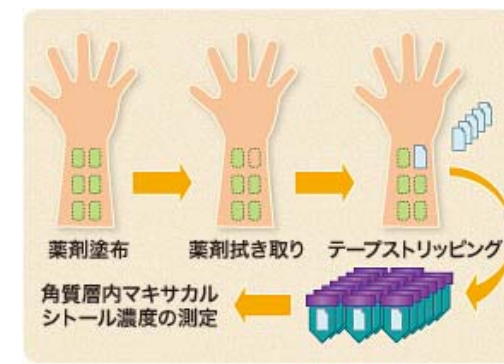
薬物の血中濃度を測定・評価

5. 臨床試験

臨床効果を指標とした評価

6. In vitro 効力試験

作用部位が皮膚表面にあるか又は患部が表面に表れている場合に
使用する殺菌・消毒剤など



Tape Stripping法（マルホ㈱ HP）

7. 動物試験

動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を評価(止血剤、
殺菌・消毒剤、創傷治癒促進剤など)

国内外におけるBE評価手法の相違

国/地域	DPK試験	PD試験	PK試験	臨床試験 (Clinical Endpoint)	<i>In vitro</i> * 試験	液剤のBE 試験免除
日本	●	●	●	●	●	
欧州 (EMA)	●	●	●	●	●	●
米国 (FDA)		●	●	●	●	●
オーストラリア		●	●	●	●	●
カナダ		●	●	●		●
中国		●		●		
ニュージーランド		●		●		●
シンガポール		●	●	●		●
南アフリカ	●	●	●	●	●	●
スイス		●	●	●	●	●
WHO		●	●	●	●	●

*注) *in vitro*効力試験、*in vitro*放出試験など各規制当局によって定義が曖昧

AAPS, 17(1), 121-133, 2015 一部改変

- 日本やEMAと異なり、FDAではDPK試験 (Tape Stripping) を採用していない。
- EMAやFDAでは、添加剤の質や量、製剤の物理化学的特性が同等である場合、*in vitro*試験のみでヒト試験を免除する (Biowaiver) ケースもある。
- 有効成分の作用部位、作用機序、バイオアベイラビリティ (透過量)、投与剤形、製剤特性、試験の感度や実現可能性を考慮したうえで、BE評価法をケースバイケースで設定している。

外用剤後発品の今後の課題

■ 生物学的同等性評価手法の最適化と国際調和

- 生物学的同等性をどのように示していくか（DPK試験の妥当性の再検証）
- in vitro評価手法の確立（臨床効果を反映しうる製剤試験法）

■ 外用剤後発品の使用促進

- 『有効性』、『安全性』、『品質（安定性）』に加え、第4の重要な因子として『使用感』がある。患者のアドヒアランスに大きく影響している可能性

剤型に応じた製剤試験項目

【外用剤全般】

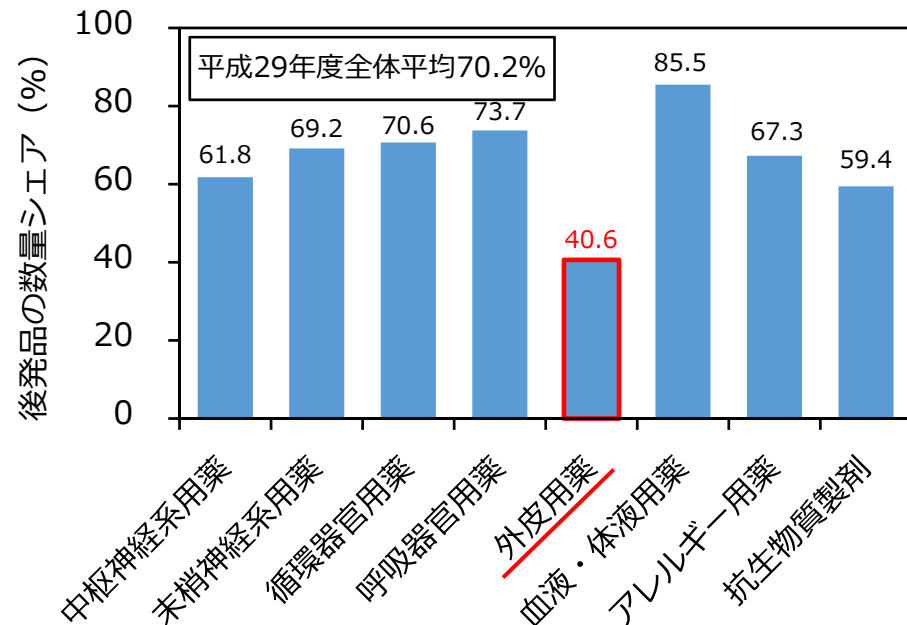
添加剤の種類や量

【貼付剤（テープ剤、パップ剤）】

放出性、透過性、粘着性、etc.

【半固形製剤（軟膏、クリームなど）】

pH、レオロジー、粘度、粒子径、etc.



厚生労働省「調剤医療費（電算処理分）の動向～平成29年度版～」より作成

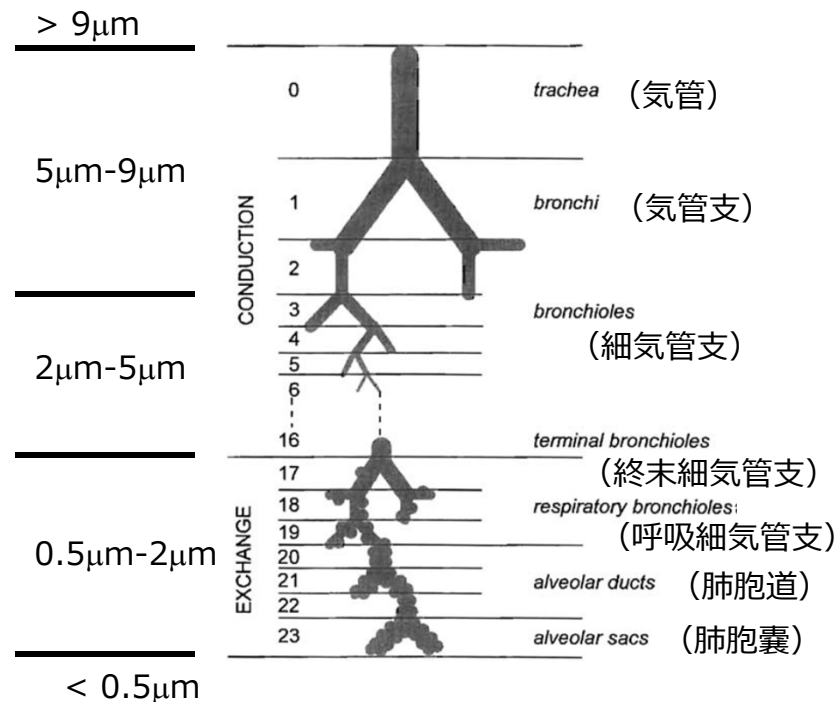
内容

- 後発医薬品と生物学的同等性
- 複雑な医薬品とは
- 複雑な医薬品の生物学的同等性評価の現状と課題
 - 外用剤のケース
 - 吸入剤のケース
- まとめ

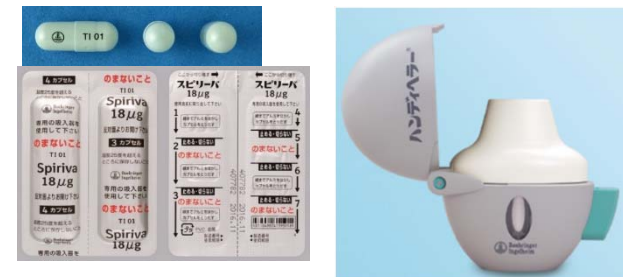
吸入剤について

- 有効成分をエアゾールとして吸入し、気管支又は肺に適用する製剤
- 本剤には、吸入粉末剤、吸入液剤及び吸入エアゾール剤がある。
- 吸入投与のために適切な器具又は装置を使用するか、又は吸入用の器具を兼ねた容器に本剤を充填する（コンビネーション製品）
- 薬物粒子の**空気力学的粒子径***に依存して、気管支・肺の深部まで分布する。
（*気流中における粒子の仮想的な粒子直径）

空気力学的粒子径の目安



吸入粉末剤 (DPI, Dry powder inhalers)



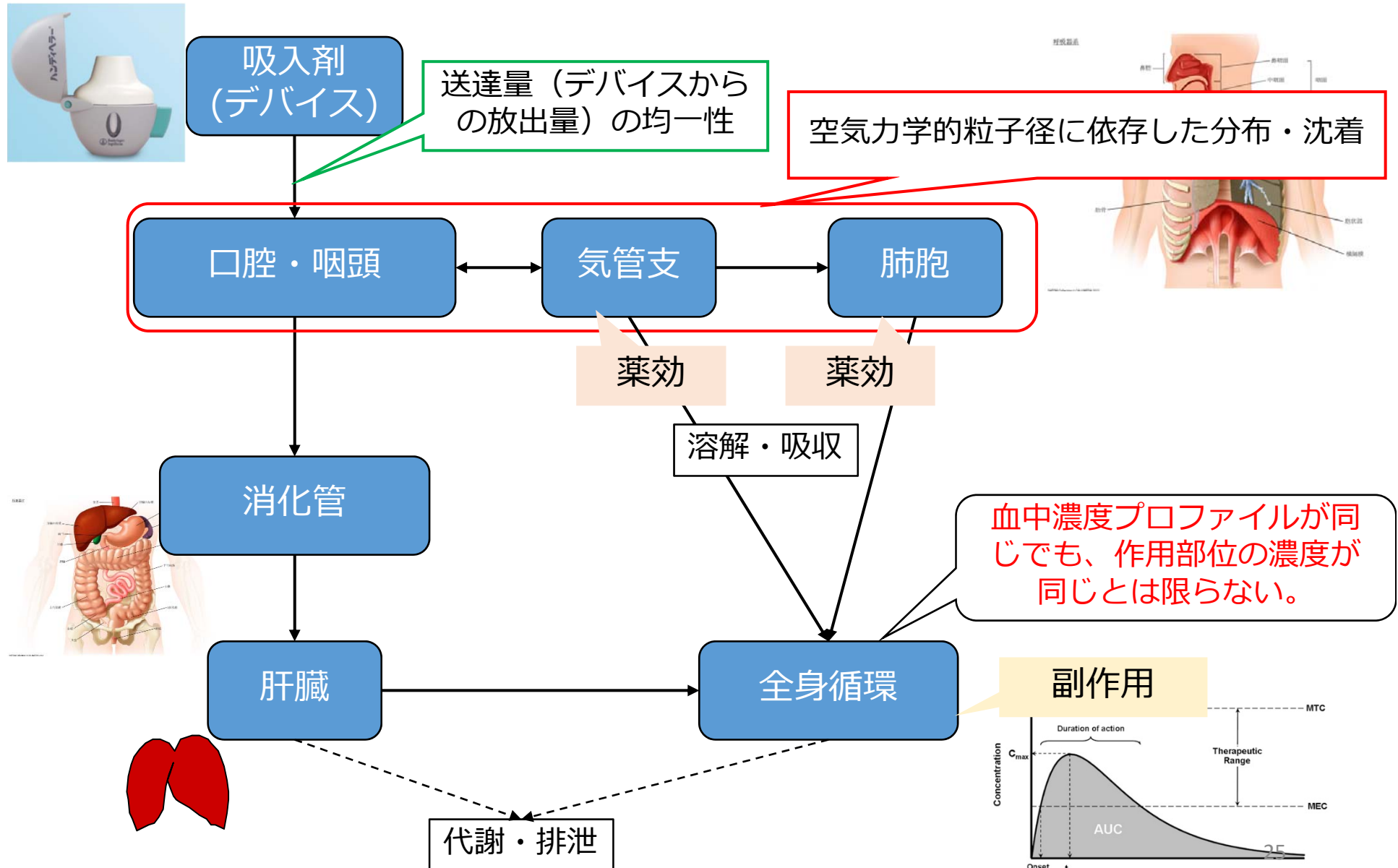
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)HPより

吸入エアゾール剤 (MDI, Metered-dose inhalers)



大日本住友製薬(株)HPより

吸入剤の体内挙動



吸入剤のin vitro, in vivo相関について

Table 1. Relationships between pharmacokinetic data and in vitro particle-size profiles and clinical efficacy findings.

Example	In vitro	Pharmacokinetics	Efficacy	Design
DPI (異なるデバイス)	 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
DPI (異なるデバイス) Budesonide Easyhaler	 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 =
MDI (異なる噴射剤)	 Good match	 Equivalent (no charcoal block)	 Equivalent	Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 51
MDI (先・後発品)	 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
DPI (異なるデバイス)	 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
MDI (異なる噴射剤)	 Good match	 Not equivalent at all doses	 Equivalent	Open-label, randomised, active-control, crossover, single dose; n = 23
DPI (異なるデバイス)	 Good match	 Not equivalent (no charcoal block)	 Equivalent	Double-blind, randomised, active control, crossover, 14 day; n = 22
MDI (異なる噴射剤)	 Big differences	 Not equivalent (no charcoal block)	 Not equivalent	Double-blind, randomised, crossover, single dose; n = 51
MDI (異なる噴射剤)	 Big differences	 Not equivalent (no charcoal block)	 Not equivalent	Open-label, randomised, active-control, parallel group, 13.5 days; n = 31

Daley-Yates PT, et al. Expert Opin Drug Deliv. 2011; 8(10):1297-1308.

■ In vitro試験、PK試験、臨床試験の結果は、必ずしも相関しない。

吸入剤の生物学的同等性に関する日米欧ガイドライン

【欧州（EMA）】

- 2009年に吸入剤の生物学的同等性に関するガイドライン発出（改正作業中）
 - **Stepwise approach**を採用
 - ・・・製剤特性の同等性（in vitro試験）→ 肺分布の同等性（肺沈着量、PK試験等）
→ 有効性・安全性の同等性（PD、臨床試験） **いずれかで同等性が示されれば良い**

【米国（FDA）】

- 複数の個別ガイダンス(Product Specific Guidances)で対応
 - Draft guidance on Budesonide (Powder; inhalation) (2016)
 - Draft guidance on Albuterol Sulfate aerosol (Aerosol, metered; inhalation) (2013, revised 2013, 2016)
- **Weight of evidence approach**を採用
 - ・・・ **製剤特性、PK試験、臨床試験等を全ての情報を勘案して、生物学的同等性を判定**

【日本】

- 『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』として、複数の評価法を用いた製剤間の同等性判断が示された（2016）
 - FDAと同様、**臨床試験を重視した生物学的同等性評価**を求めている

吸入剤後発品の課題

■ 生物学的同等性試験ガイドラインの作成

- 吸入粉末剤だけでなく、吸入エアゾール剤や吸入液剤も適用可能なもの。
- in vitro評価手法の確立（臨床効果を反映しうる製剤試験）。

■ 後発医薬品への代替が遅れている。

- 吸入粉末剤と吸入エアゾール剤は、後発品が販売されていない（2019年2月に1品目3製品が製造承認されるも安定供給を理由に6月の薬価収載は見送り）
- 吸入剤後発品の開発が遅れている要因として、①生物学的同等性試験ガイドラインが示されていないこと、②BEの評価が難しいこと（臨床試験が必要）、③デバイス開発の難度、③デバイスの製造コスト、考えられる。

市販されている吸入剤の製品数

	吸入粉末剤	吸入エアゾール剤	吸入液剤
β2 刺激薬	4	4	4
ケミカルメディエーター遊離抑制薬	1	1	4(3)
抗コリン薬	4	3	-
ステロイド薬	4	3	1
去痰薬	-	-	5(3)
その他	8	3	6
Total	21	14	20

2019年7月現在、（）は後発品数

まとめ

- 複雑なジェネリック医薬品では、従来の試験方法では、製剤や主薬の特性評価、また生物学的同等性の評価が困難な場合が多い。
- 欧米では、生物学的同等性評価手法の検討と、ガイドライン等の文書化の作業が進められており、国内でも早急な対応が求められている。