

# 後発医薬品 品質情報

令和元年9月

No.12

編集・発行

厚生労働省  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2  
TEL 03-3595-2431(直通)  
FAX 03-3597-9535

## 目次

1. 第22回ジェネリック医薬品品質情報検討会結果概要……2
2. BCSに基づくバイオウエーバー  
～ヒト生物学的同等性試験を必要としない新たな条件～…4

### PMDA「ジェネリック医薬品相談窓口」(くすり相談)

受付時間：月曜日～金曜日（祝日・年末年始を除く）  
午前9時～午後5時  
電話番号：03-3506-9457

ジェネリック医薬品に関する相談体制の充実を図るために、平成19年5月に開設されました。

ジェネリック医薬品の品質、有効性及び安全性等の相談を受けております。



<http://www.pmda.go.jp/safety/consultation-for-patients/0001.html>

### PMDA メディナビでどこよりも早く安全性情報入手できます。



厚生労働省、PMDA からの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>

【登録はコチラ】

### 「後発医薬品品質情報」は、厚生労働省のHPから入手可能です。

バックナンバーをHPから入手してぜひご利用ください。

後発医薬品品質情報

検索

[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kouhatsu\\_iyakuhin/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kouhatsu_iyakuhin/)

# ① 第22回ジェネリック医薬品品質情報検討会 (平成31年2月27日開催) 結果概要

## 1. 審議概要

### (1) 平成29年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告(案)

平成29年度「後発医薬品品質確保対策事業」として、都道府県の協力により実施された医薬品等一斉監視指導の検査結果(案)について、900品目55有効成分を検査対象とし、溶出試験、崩壊試験又は定量・力価試験に係る検査を実施された結果が報告された(資料22-1)。

課題となった3有効成分13品目のうち、規格へ不適合となった2有効成分3品目については、原因究明と必要な改善策が講じられるとともに、再発防止に向けた指導が製造販売業者へなされたことが報告された。また試験方法に課題があった品目については、適切な試験方法へ変更予定である旨の説明がなされた。なお、今回自主回収が行われた製剤は、いずれもクラスII分類の回収であり、重篤な健康被害のおそれはないと考えられることが確認された。

以上の内容について、了承された。

### (2) 学会等での発表・論文及び医薬品医療機器総合機構への相談内容に関する審議

平成30年4月～9月までの間の文献及び学会発表(資料22-2)、並びに平成30年度上半期の医薬品医療機器総合機構への相談内容(資料22-3)について報告された。

文献及び学会発表については、

- ①一包化時に起こる製剤同士の配合変化や外観変化に関して、情報提供のあり方や現場での対応状況について議論がなされた。一包化される製剤の全ての組み合わせの情報を得ることは難しいため、製造販売業者は既知情報について添付文書の取り扱いの注意事項に掲載することで対応していること、また現場の薬剤師は配合変化や粉碎の可否をまとめた書籍を参考にすることや、製造販売業者へ問い合わせることで対応しているが、どうしても十分な情報が得られないもので一包化が避けられない場合には可能な限り分包する日数を短くすることで対処している旨、報告があった。
- ②ドセタキセル静注用製剤の後発品について、含有する添加剤の差異を根拠に先発品との生物学的同等性を疑問視する学会報告があった。事務局より、海外状況の調査では理論上のリスクはあるものの臨床上の問題を明確に示す報告はなく、また、承認審査の段階では添加剤の差異が生物学的同等性に与える影響も含めて妥当性を確認していることが説明された。同製剤については、引き続き使用状況や臨床報告について注視していくこととなった。

医薬品医療機器総合機構への相談受付状況については、

- ③近年の傾向として、年度別の相談件数が減少していること、また相談内容としてジェネリック医薬品に対する漠然とした不安の割合も減少していることが報告された。また、特段品質に係る問題となる相談は無かったことが確認された。

以上の内容について、了承された。

### (3) ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

第11回検討会から第21回検討会において検討され、課題が指摘された製剤のその後の改善状況について、資料22-4のように報告された。一部の品目では薬価削除予定であること、また改善が完了していない品目については引き続き検討を進め改善が完了した段階で成分ごとに再試験を実施し、品

質改善の確認を行うとの説明がなされ、了承された。

(4) 平成31年度製剤試験WGの検討対象候補品目

平成31年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト（資料22-5）について、事務局から報告がなされ、了承された。

(5) その他

- ・厚生労働省医薬品審査管理課より、平成29年3月より、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）の公表を開始し、平成30年10月末時点で、ブルーブック作成対象予定の後発医薬品（薬価削除経過措置期間中のものを除く）のうち約58%について、データシートの作成・公表が行なわれていることが報告された（参考資料1）。また、後発医薬品品質情報No.11の発刊について報告された（参考資料2）。
  - ・厚生労働省医薬品審査管理課および監視指導・麻薬対策課より、近年承認品目数が増加傾向にあるバイオ医薬品の後続品（バイオシミラー）についても、本検討会で学術的な課題の検討や市場流通品の品質検査を実施する方針であることが報告された。（参考資料3）。
- 以上の内容について、了承された。

## 2. 提出資料

当該検討会の資料は、国立医薬品食品衛生研究所 (<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/22Generic.html>) 及び医薬品医療機器総合機構 (<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/generics-info/0027.html>) のホームページをご覧ください。

- (1) 議事次第
- (2) ジェネリック医薬品品質情報検討会メンバー
- (3) 資料22-1 平成29年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（案）
- (4) 資料22-2-1 後発医薬品文献調査報告書（概要）
- (5) 資料22-2-2 文献調査結果のまとめ
- (6) 資料21-2-3 問題指摘論文集（著作権の関係で掲載できません。）
- (7) 資料22-3 医薬品医療機器総合機構後発医薬品相談受付状況
- (8) 資料22-4 ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況
- (9) 資料22-5 平成31年度製剤試験WGの検討対象候補品目リスト
- (10) 参考資料1 後発医薬品品質情報No.11  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000469156.pdf>
- (11) 参考資料2 医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）HP掲載状況
- (12) 参考資料3 バイオシミラーの品質検査について

## ② BCS に基づくバイオウエーバー ～ヒト生物学的同等性試験を必要としない新たな条件～

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

ジェネリック医薬品等審査部 栗林 亮佑

### 1. はじめに

生物学的同等性（BE）試験は、同一有効成分を含有する標準製剤に対する試験製剤の臨床上的有効性及び安全性の同等性を評価するために実施される試験である。先発医薬品や製剤処方の変更前の製剤を標準製剤、後発医薬品や製剤処方の変更後の製剤を試験製剤という。

全身作用を期待する医薬品を考える。投与された有効成分は必ず全身循環血を介して作用を発現する部位に運ばれ、作用を引き起こす。そのため、同一有効成分を同一量含有する二つの医薬品の有効性及び安全性を比較しようとする場合、全身循環血中の薬物濃度の時間推移が両医薬品で同じであれば、有効性及び安全性は必ず同じになるということがいえる。この原理に基づいて、臨床上的有効性及び安全性の比較を全身循環血中薬物濃度の比較で行うことをBE試験において行っている。

BE試験では健康成人を対象に、標準製剤と試験製剤の両製剤を同一健康被験者に投与し、血中薬物濃度の比較を行う。両製剤間での血中濃度の平均値の比の90%信頼区間が、標準製剤が示す平均血中薬物濃度の80%から125%の範囲にあることを、同等とする基準にしている。平均値の比較ではなく、測定された平均値のばらつき度も含めて規定の範囲内（80%から125%）にあることを同等の条件にしている。臨床上的有効性及び安全性の指標による比較に比べ遥かに信頼性の高い製剤間の比較を行うことができ、その結果、患者に対するリスクを低く抑えた評価となっている。世界における標準的な試験法、評価法となっている。

すべての医薬品において、同一有効成分を含有する標準製剤に対する試験製剤の臨床上的有効性及び安全性の同等性を評価するためには、原則、ヒトを対象にしたBE試験が実施される。一方、原薬と製剤特性から考えて、ヒトを対象としたBE試験による同等性の評価を行わなくても同等と考えられるケースは存在し、その場合には、ヒトを対象にしたBE試験による評価を免除している。

その一つが、使用時に水溶液である静脈注射用製剤である<sup>1)</sup>。用法通り投与されれば、必ず、血中薬物濃度は両製剤で同一となることは自明であるためである。ただし、使用時に水溶液でない製剤では、注射後の血中薬物の動きが異なる可能性があるため、ヒトを対象とするBE試験は必要とされている。また、完全に溶解している水性点眼剤で、試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が、医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には、ヒトを対象にBE試験による同等性の評価をあえて行うことはないとしている<sup>2)</sup>。

処方変更について、経口固形製剤では、ヒトを対象にBE試験による同等性の評価を行うまでもない程度に製剤処方の変更がわずかな範囲で行われた試験製剤であって、かつ製剤特性のわずかな変化も検出できる溶出試験によって、製剤処方の変更前後で溶出挙動に差異がないと確認された場合、ヒトを対象とするBE試験は必要ないとしている<sup>3)</sup>。また、治療濃度域の狭い薬物においては、ヒトを対象とするBE試験を必要としないとできる製剤処方の変更幅をさらに狭く設定している。局所皮膚適用製剤において、原薬と製剤特性から考えて、ヒトを対象にBE試験による同等性の評価を行うこともない程度に製剤処方の変更幅が標準製剤に対しわずかで、かつ製剤特性のわずかな変化も検出できる放出試験、動物の皮膚を用いた透過試験により評価された放出挙動あるいは透過挙動が製剤処方の変更前後で差異がないと確認された場合、ヒトを対象とするBE試験は必要ないとしている<sup>4)</sup>。こ

のようにヒト BE 試験を免除することをバイオウエーバーという。

以上、科学的に考えて、明らかにヒト BE 試験で確認しなくても、血中薬物濃度、皮膚角層中薬物濃度あるいは効果や作用が同等であることが自明であるケースで、しかも、製剤の特性が変化していないことの確認が行われている場合には、ヒトを対象とした BE 試験で評価を行うことなく医薬品は承認されるケースも作り上げてきている。

## 2. BCS に基づくバイオウエーバーに関するこれまでの経緯

我が国では、上述したように、ヒトを対象とする BE 試験を免除できる条件を設定し、運用されてきた。一方、欧米でも、経口固形製剤を対象に、ヒトを対象とする BE 試験を免除できる条件を作り上げてきている<sup>5)</sup>。経口投与された固形の薬物（原薬）は、まず、消化管内で溶解することが必要で、溶解後、次に消化管を構成する細胞を透過し、血中に現れる。すなわち、薬物は溶解過程と膜透過過程を経て全身循環血中に到達する。原薬の溶解過程及び膜透過過程は連続の過程としてつながっているため、それぞれの速度のうち、小さい過程の速度が血中濃度プロファイルに影響を与えることになる。これらの関係を概略的に要約した概念を示している。Biopharmaceutics Classification System（生物薬剤学分類；BCS）と称している。溶解過程と膜透過過程の組み合わせから、薬物を以下の4つのクラス、すなわち、Class I は溶解性及び膜透過性の両方が高い薬物、Class II は溶解性が低く膜透過性が高い薬物、Class III は溶解性が高く膜透過性が低い薬物、Class IV は両方が低い薬物に分類する（図1）。

これらのうち、Class I 及び Class III は溶解性が高く、溶解過程が薬物の全身循環血に到達する速度や量に影響を与えることは低いため、これらの薬物を含有する経口固形製剤の BE 評価において、さらに製剤特性を規定することで、ヒト BE 試験が免除できるとする。

本邦では、先に述べたように、同一会社における処方変更前後の製剤の BE 評価について、「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」<sup>3)</sup>が既に整備され、ヒトを対象とする BE 試験を行うことなく同等とされることを行ってきている。実質的に BCS の概念を導入しなければ対応できないという状況にはなかったため、BCS に基づくバイオウエーバーの概念は現在、本邦では採用されていない。

一方で、本邦と諸外国における医薬品開発規制の相違によって、医薬品開発が遅延することが本邦

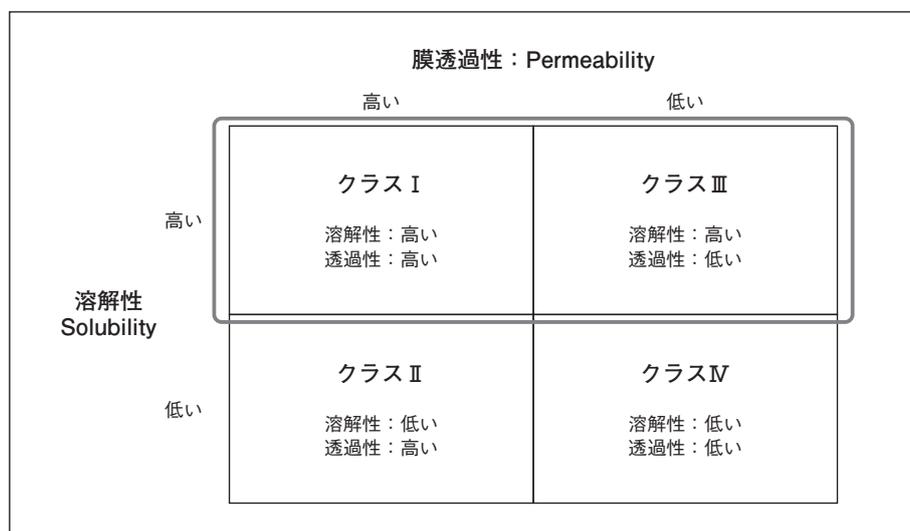


図1 Biopharmaceutics Classification System (BCS)

において生じることを防ぐとともに、より効率的及び合理的な医薬品開発を促進させるために、原薬特性に主眼を置いたヒトBE試験を免除する概念について、2014年以降、議論が本邦でも開始された。その結果、本邦においてもBCSに基づくバイオウエーバー導入が可能であると結論付けられた<sup>6),7)</sup>。海外の規制当局間でBCSのクラス分類方法やバイオウエーバー要件が一部異なることを踏まえて、2016年6月のICHリスボン会合において、BCSに基づくバイオウエーバーの調和を目的とした新規トピック(ICH M9)が採択されることとなった。その後、2016年11月の大阪会合から2019年6月のアムステルダム会合まで計5回の対面会合が行われ、文書の最終化に向けて議論・検討が行われているところである<sup>8)</sup>。

### 3. ICH M9ガイドライン(案)

本項目ではICH M9のStep2におけるガイドライン案の内容を紹介する。

#### 3.1 適用範囲

BCSに基づくバイオウエーバーは、各国/地域の規制に従って、例えば、医薬品の開発過程及び承認後における製剤の処方変更、後発医薬品の開発で当該手法の利用を考慮できる。対象となる剤形としては、即放性の経口固形製剤等で、同一剤形内での変更に適応される。また、治療濃度域が狭い薬物を含む製剤は対象外とされている。

#### 3.2 BCSに基づくヒトBE試験免除の科学的組み立て

##### 3.2.1 原薬特性

BCSに基づくバイオウエーバーの対象は、Class IとIIIのともに高溶解性原薬としている。高溶解性原薬の膜透過性については、高膜透過性(Class I)及び低膜透過性(Class III)の両方でBCSに基づくバイオウエーバーは適用となる。溶解性について、原薬の1回最大用量が $37 \pm 1^\circ\text{C}$ において、1.2~6.8のpH範囲(少なくともpH1.2、4.5及び6.8)で250 mL以下の溶媒に完全に溶解する場合、高溶解性と判断される。膜透過性については、ヒト*in vivo*でのデータ(絶対的BA又はマスバランス)に基づく評価で、経口投与された薬物の85%以上が吸収されていることを高透過性の基準としている。ヒト*in vivo*でのデータから原薬の膜透過性を判断することが科学的に困難であり、かつ合理的な説明により薬物の吸収量が高いと判断できる場合を条件に、Caco-2細胞のデータも含めて原薬の膜透過性を評価することができるとしている。溶解性及び膜透過性評価の詳細については、ICH M9ガイドライン案文書を参照されたい<sup>8),9)</sup>。

##### 3.2.2 製剤特性

先発医薬品と後発医薬品間、先発医薬品の開発過程、先発医薬品及び後発医薬品の承認後における製剤の処方変更で異なる点に注目し、考慮すべき事項を、BCSのクラス分類も踏まえて重みづけをすることで、BCSに基づくヒトBE試験の免除が検討されている。添加剤の要件として、Class Iでは吸収に影響を及ぼす添加剤を除き、添加剤の種類及び量の違いを認めている(なお、吸収に影響を及ぼす添加剤の場合、種類は同じで量は類似)。Class IIIではすべての添加剤の種類は同じで量は類似とされている。さらに、製剤特性のわずかな変化も検出できる溶出試験によって、標準製剤と試験製剤の間で溶出挙動に差異がないことが確認された場合、ヒトを対象とするBE試験は必要ないとしている。BCSに基づくバイオウエーバーは、原薬特性からBE試験は必要ないとする原薬を絞り込み、さらに、添加剤の変更を規定することに加えて、製剤特性のわずかな変化も検出できる溶出試験によって、標準製剤と試験製剤の間で溶出挙動に差異がないと確認されることを条件にヒト試験の免除

を判断する方法である。

#### 4. 最後に

本稿で、BCS 及び BCS に基づくバイオウェーバーの背景となる考え方を紹介した。BCS に基づくバイオウェーバーという概念に基づき、ヒト BE 試験の実施を免除する方法論として選択肢が増えることによって、本邦における医薬品開発の効率化及び合理化に繋がることが期待される。申請者及び規制当局には、BCS 及び BCS に基づくバイオウェーバーに必要とされる試験の充足性及び判断の科学的妥当性について十分に議論した上での、バイオウェーバー適用の可否について慎重に判断することが求められることになる。また、後発医薬品新規申請への BCS に基づくバイオウェーバーの適用については、我が国の制度、体系に合わせるための検討も必要と考えられ、現在、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課にて検討が行われているところである。引き続き関係者と協力しながら、本邦での BCS に基づくバイオウェーバーの適切な運用に向けて微力ながら尽力していきたいと考える。

#### 〈お断り書き〉

本稿は、筆者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。また、ICH M9 ガイドラインは現在ドラフトであるため、最終的なガイドラインと本稿に記載した内容が一部異なる可能性があることに留意すること。

#### 〈謝辞〉

BCS 及び BCS に基づくバイオウェーバーの検討に当たり、生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会及び生物学的同等性試験研究班に参加・協力いただいている先生方及び関係者の皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。

#### 〈参考文献〉

1. 厚生労働省, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発 0229 第 10 号別紙 1) <https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf>
2. 厚生労働省, 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方 (事務連絡) [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc3777&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3777&dataType=1&pageNo=1)
3. 厚生労働省, 経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発 0229 第 10 号別紙 3) <https://www.pmda.go.jp/files/000160420.pdf>
4. 厚生労働省, 局所皮膚適用製剤 (半固形剤及び貼付剤) の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発 1101 第 1 号) <https://www.pmda.go.jp/files/000160891.pdf>
5. 栗林亮佑, BCS Biowaiver ガイドラインの国際比較, PHARM TECH JAPAN. 2014; 30(12): 7-11.
6. 四方田千佳子 他, 後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験方法の改正に関する研究, <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD01.do?resrchNum=201427045A>
7. 緒方宏泰, 「後発医薬品等の生物学的同等性評価のあり方に関する研究」について, 臨床医薬. 2016; 32(9):747-759.
8. ICH M9 Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers, <https://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>
9. 厚生労働省, Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づくバイオウェーバーガイドライン (案) 意見募集のための公開版 <https://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000179610>