

2022 年度 博士論文

局所製剤（吸入粉末剤及び点眼剤）の  
後発医薬品の生物学的同等性評価

Bioequivalence Evaluations of Generic Drugs  
for Topical Products

(Dry Powder Inhalers and Ophthalmic Dosage Forms)

関口（妙圓菌）あや

## 目次

略語一覧	3
序論	6
第1章 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性	10
1. 緒言	10
2. 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に用いる製剤学的同等性試験について	15
3. 日本における吸入粉末剤の承認事例	24
4. 小括	33
第2章 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性	36
1. 緒言	36
2. 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について	38
3. 日本における点眼剤の承認事例	44
4. PMDA と U.S.FDA の生物学的同等性評価方法の違い	51
5. 小括	53
総括	54
本研究の誌上発表	56
謝辞	58
参考文献	59

## 略語一覧

本論文においては以下の略語を用いた。

AUC<sub>t</sub>: Area Under the blood Concentration-time

血中濃度時間曲線下面積

BCS: Biopharmaceutics Classification System

C<sub>max</sub>: Maximum concentration of analyze in blood

最高血中濃度

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

慢性閉塞性肺疾患

DD: Delivered Dose

送達量

EMA: European Medicines Agency

欧州医薬品庁

FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume

1 秒率

FPM: Fine Particle Mass

微粒子量

FVC: Forced Vital Capacity

努力肺活量

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for  
Pharmaceuticals for Human Use

医薬品規制調和国際会議

IPRP: International Pharmaceutical Regulators Programme

ISM: Impactor Sized Mass

LC: Label Claim

表示量

MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter

空気動力学的質量中央径

PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

T<sub>max</sub>: Time for maximum blood concentration

最高血中濃度到達時間

$T_{1/2}$  : Half-life

血中濃度半減期

U.S.FDA : U.S. Food and Drug Administration

アメリカ食品医薬品局

## 序論

後発医薬品は、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で、用法・用量も等しい医薬品である。一般的に研究開発に要する費用が低く抑えられることから、先発医薬品に比べて安価である。本邦では、高齢者人口の増加や医療の進歩に伴い医療費は年々増加していることから、安価な後発医薬品を普及させることは、患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資するものである。厚生労働省は、「経済財政改革の基本方針 2007」（2007年6月19日閣議決定）において、2012年度までに、後発医薬品の数量シェアを30%以上にする目標を設定した<sup>1)</sup>が、本目標は未達成となった。このような状況を受け、さらなる後発医薬品の使用促進を図るため、社会保障・税一体改革大綱（2012年2月17日閣議決定）に、「後発医薬品のロードマップを作成し、診療報酬上の評価、患者への情報提供、処方せん様式の変更、医療関係者の信頼性向上のための品質確保等、総合的な使用促進を図る」旨が盛り込まれた<sup>2)</sup>。このような経緯から、厚生労働省は、2013年4月に「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」<sup>3)</sup>を策定し、後発医薬品の数量シェア（後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベース）を2018年度までに60%以上とする目標を設定した。本目標は達成し、2017年6月には更に、「経済財政運営と改革の基本方針 2017」において、2020年9月までに後発医薬品の数量シェアを80%以上とする目標を設定した<sup>4)</sup>。本目標は達成できず、2021年4月に、内閣府の経済・財政一体改革推進委員会第39回「社会保障ワーキング・グループ」が開催され、厚生労働省は後発医薬品の新たな使用目標として、2023年度末までに後発医薬品の数量シェアを全都道府県で80%以上とする新たな目標を示しており<sup>5)</sup>、後発医薬品の普及は現在も継続的に望まれている。

後発医薬品の開発においては、先発医薬品と治療学的同等性（有効性及び安全性の同等性）を保証することを目的として、生物学的同等性試験が実施される。全身作用を意図する経口剤の生物学的同等性試験の実施方法の原則は、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」<sup>6)</sup>に示されている。全身作用製剤は、図1に示すように、薬物投与後、消化管で溶解され、有効成分が全身循環血中に到達し、その後作用部位で治療効果を発現する。そのため、作用発現前の消化管からの薬物の吸収速度と吸収量の差を指標に生物学的同等性評価を行うこととされている。生物学的同等性試験は、健康成人を対象に、標準製剤（先発医薬品）と試験製剤（後発医薬品）の両製剤を同一健康被験者に投与するクロスオーバー法で行う。原則として血液を採取し、有効成分の未変化体を測定する。同等性評価パラメータは  $AUC_t$  及び  $C_{max}$  とし、後発医薬品と先発医薬品の同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあることを同等の基準としている。この評価方法は、欧米を含む世界においても標準的な評価方法となっている。バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品については、薬力学的試験で生物学的同等性を評価する。薬理効果の時間的推移を比較することが望ましく、同等性の許容域は、医薬品の薬効を考慮し個別に定めることとされている。

塗布剤、貼付剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤等の局所製剤は、図2に示すように、薬物投与後、有効成分が作用部位で作用発現後、全身循環血中に到達する。そのため、作用発現後の全身循環血中への薬物の吸収速度と吸収量の差を評価しても生物学的同等性の評価として適切ではない。本邦では、局所製剤のうち塗布剤や貼付剤等の皮膚適用製剤については「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ガイドライン」<sup>7)</sup>が存在する。皮膚に適用された薬物は、通常、投与後適用部位の角層へ分布し、角層を通過した後に表皮細胞層へ到達する。そ

のため、テープで薬物適用部位の角層を剥がし、定常状態において角層に存在する薬物濃度を評価し、生物学的同等性を評価する皮膚薬物動態学的試験が主に用いられている。しかしながら、皮膚適用製剤以外の局所製剤についてはガイドラインが存在しておらず、生物学的同等性の評価方法については2014年まで議論されていなかった。

さらに、局所製剤のうち、吸入粉末剤については、欧米では既にガイドライン又はガイダンスが発出されており<sup>8,9,10</sup>、点眼剤については米国でガイダンスが発出されている<sup>11, 12, 13, 14</sup>が、本邦ではガイドラインが存在していないという状況であった。

以上のような状況から、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA ジェネリック医薬品等審査部、アカデミアの専門家によって、2014年から局所製剤である吸入粉末剤及び点眼剤の生物学的同等性の評価方法について議論が行われた。複数回の検討会議が実施され、欧米のガイドラインの状況を整理し、必要に応じて業界団体への意見聴取を行い、基本的考え方の作成が検討された。議論の結果、厚生労働省から2016年に「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」<sup>15)</sup>及び「水性点眼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」<sup>16)</sup>、2018年に「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」<sup>17)</sup>が発出された。

本研究では、吸入粉末剤について、2016年に発出された基本的考え方で記載されていない製剤学的同等性試験の評価パラメータに関する現時点の考え方を明確にするとともに、本邦で初めての後発医薬品の承認事例を纏めた。点眼剤については、2018年に発出された基本的考え方の内容、本邦での後発医薬品の承認事例及びU.S.FDAとの生物学的同等性評価方法の比較について纏めた。

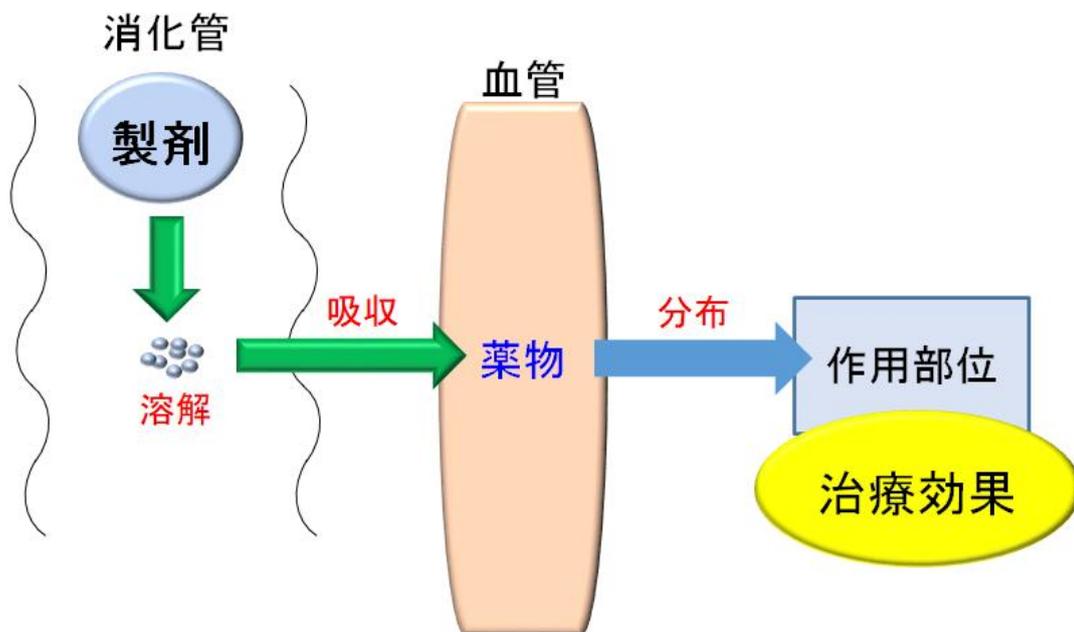


図1 全身作用製剤の薬物送達と作用機序

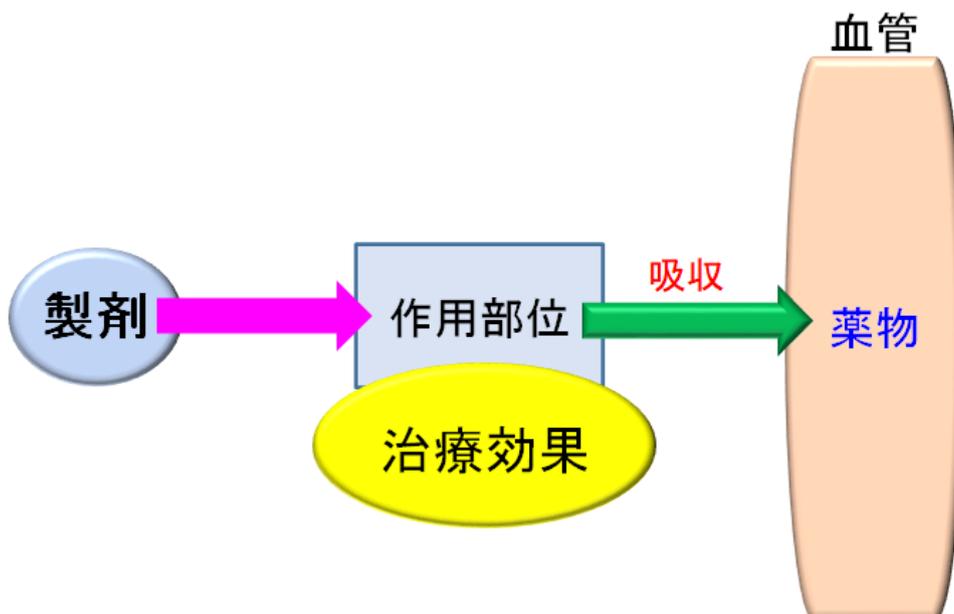


図2 局所製剤の薬物送達と作用機序

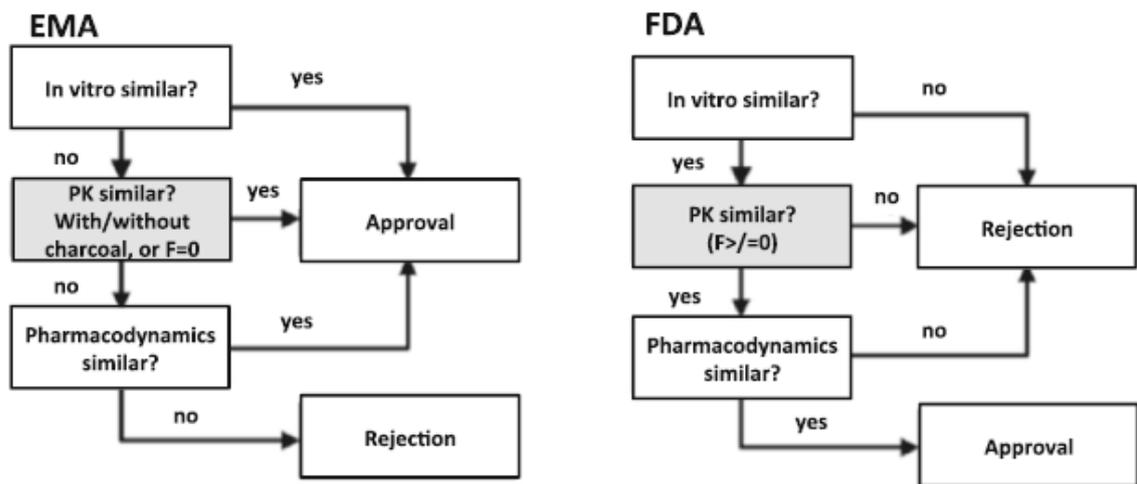
## 第1章 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性

### 1. 緒言

吸入粉末剤の生物学的同等性の評価方法については、2014年時点で本邦ではガイドラインが存在していなかったが、欧米ではガイドライン又はガイダンスが発出されていた。欧米の生物学的同等性評価方法を整理したところ、欧州と米国では承認に必要とされる事項が異なり、欧州は Step-wise approach、米国は Weight-of-evidence approach で評価している<sup>18)</sup>。図3に欧米の吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価の概念図を示す。製剤学的同等性試験、薬物動態試験、薬力学的試験又は臨床試験を採用している点は欧州と米国で同一であるが、欧州では Step-wise approach を採用しているのに対し、米国では3つ全ての試験を要求している。すなわち、欧州では製剤学的同等性試験で同等であれば承認され、製剤学的同等性試験で非同等の場合、薬物動態試験を実施し、同等であれば承認される。薬物動態試験で非同等の場合、薬力学的試験又は臨床試験を実施し、同等であれば承認される。一方で、米国では、製剤学的同等性試験、薬物動態試験、薬力学的試験又は臨床試験の全ての試験で同等でなければ承認されない。

本邦では、表1に示す吸入粉末剤の先発医薬品が承認されており、既に再審査期間が終了している品目も多数あるにも関わらず、2018年時点本邦で吸入粉末剤の後発医薬品の承認事例はなかった。吸入粉末剤の先発医薬品は薬価が高いことから、後発医薬品の開発促進は、本邦における医療保険財政の改善に資するだけでなく、患者が必要とする医薬品を安価に届けることにもつながることが期待されていた。このような状況下、吸入粉末剤の後発医薬品の開発は進むものの、ガイドラインが存在していなかったため、後発医薬品の開発企業と

PMDA により承認に必要なデータが対面助言の場で議論されてきた。しかしながら、吸入粉末剤の生物学的同等性評価は上述のように欧米でも異なることから、後発医薬品の開発企業は本邦での承認に必要な生物学的同等性試験のデータパッケージの判断に苦慮し、複数回の対面助言を利用することを余儀なくされてきた。そこで、吸入粉末剤の後発医薬品の効率的な開発促進のため、平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の改正に関する研究」の分担研究「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」において、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA ジェネリック医薬品等審査部及びアカデミアの専門家によって吸入粉末剤の後発医薬品の評価方法について議論が行われ、議論に基づき、厚生労働省が「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考え方について」<sup>15)</sup>を 2016 年に発出した。本研究では、吸入粉末剤の後発医薬品の更なる開発促進を目的として、本基本的考え方で記載されていない製剤学的同等性試験の評価パラメータに関する、現時点の考え方を明確にするとともに、本邦で初めての後発医薬品の承認事例を纏めた。



Hochhaus G et. al., AAPS J., 17(3), 769-75 (2015) より引用

図3 EMA及びU.S. FDAによる吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価方法

表 1 日本で承認された吸入粉末剤の先発医薬品

Classification	Brand name	Active ingredient name	Strength or Deliver dose (µg)	Indication	Approval	Reexamination period end
ICS	Pulmicort Turbuhaler	Budesonide	100 and 200	Asthma (Adult)	June 1999	June 2005
	Asmanex Twisthaler	Mometasone Furoate	100 and 200	Asthma (Children)	July 2010	July 2014
	Arnuity Elipta	Fluticasone Furoate	100 and 200	Asthma (Adult)	July 2009	July 2015
LABA	Oxis Turbuhaler	Formoterol Fumarate Hydrate	9 (Formoterol Fumarate Hydrate)	COPD	March 2017	September 2021
	Onbrez Inhalation Capsules	Indacaterol Maleate	150 (Indacaterol)	COPD	June 2012	July 2016
LAMA	Spiriva Inhalation Capsules	Tiotropium Bromide Hydrate	18 (Tiotropium)	COPD	July 2011	June 2019
	Seebri Inhalation Capsules	Glycopyrronium Bromide	50 (Glycopyrronium)	COPD	October 2004	October 2012
	Eneruse Ellipta	Umeclidinium Bromide	62.5 (Umeclidinium)	COPD	September 2012	September 2020
	Eklira Genuair	Aclidinium Bromide	400 (Aclidinium Bromide)	COPD	March 2015	July 2022
ICS/LABA	Symbicort Turbuhaler	Budesonide/Formoterol Fumarate Hydrate	160/4.5	Asthma (Adult) <sup>1)</sup>	October 2009	October 2015
			(Budesonide/Formoterol Fumarate Hydrate)	Asthma (Adult) <sup>2)</sup>	June 2012	June 2016
			100/50, 250/50, and 500/50	COPD	August 2012	August 2016
	Adoair Diskus	Fluticasone Propionate/Salmeterol Xinafoate	(Fluticasone Propionate/Salmeterol)	Asthma (Adult and Children) and COPD	April 2007	April 2017
			100/25 and 200/25	Asthma (Adult)	September 2013	September 2021
	Relvar Ellipta	Fluticasone Furoate/Vilanterol Trifenatate	(Fluticasone Furoate/Vilanterol)	COPD	December 2016	September 2021
LABA/LAMA	Ultibro Inhalation Capsules	Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide	110/50 (Indacaterol/Glycopyrronium)	COPD	September 2013	September 2020
	Anoro Ellipta	Vilanterol Trifenatate/Umeclidinium Bromide	25/62.5 (Vilanterol/Umeclidinium)	COPD	July 2014	July 2022

SABA	Meptin Swinghaler	Procaterol Hydrochloride Hydrate	10 (Procaterol Hydrochloride Hydrate)	Asthma etc.,	February 2014	- <sup>3)</sup>
ICS/LABA/LAMA	Trelegy Elipta	Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol	100/62.5/25 and 200/62.5/25 (Fluticasone	COPD	March 2019	March 2025
		Trifenatate	Furoate/Umeclidinium/Vilanterol)	Asthma (Adult)	November 2020	

1) Maintenance therapy; 2) Maintenance and reliever therapy; 3) The reexamination period expires in other formulations

ICS: Inhaled glucocorticosteroid; LABA: Long-acting  $\beta_2$  adrenoceptor agonist; LAMA: Long-acting muscarinic antagonist; SABA: Short-acting  $\beta_2$  adrenoceptor agonist; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Kuribayashi R et. al., *Clinical Pharmacokin.*, 56 (3), 225-233 (2017) より一部改変

## 2. 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に用いる製剤学的同等性試験について

### 2-1 背景

2016年に厚生労働省が発出した「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考え方について」は、気管支喘息や COPD を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発において、先発医薬品との生物学的同等性評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである<sup>15)</sup>。

吸入粉末剤は、投与後全身循環に到達する前に、作用部位である気管支～肺局所に到達するため、後発医薬品の生物学的同等性の評価に当たっては、原則として、製剤学的同等性試験、薬物動態試験及び臨床試験の実施が必要となる。その理由として、製剤学的同等性試験、薬物動態試験及び臨床試験の結果が必ずしも一致しないことが挙げられる。製剤学的同等性試験で同程度、薬物動態試験で同等性が示されているが、臨床試験では同等性が示されなかった事例や、製剤学的同等性試験で同程度、臨床試験で同等性が示されたが、薬物動態試験では同等性が示されなかった事例等が報告されている<sup>19,20)</sup>。

吸入粉末剤の先発医薬品の承認にあたっては、投与対象となる患者集団毎に臨床試験が実施されている。例えば、シムビコートタービューヘイラー30 吸入及び同タービューヘイラー60 吸入の効能・効果は、気管支喘息及び COPD の諸症状の緩解であり、気管支喘息患者及び COPD 患者それぞれを対象とした臨床試験が実施され承認されている<sup>21)</sup>。しかしながら、後発医薬品の開発においては、開発費が限られており、大規模な臨床試験や複数の臨床試験を実施することが難しく、先発医薬品の投与対象となるすべての患者集団（例えば、成人気管支喘

息患者、小児気管支喘息患者、COPD患者)を対象として臨床試験を実施することが困難であることが考えられる。したがって、当該医薬品の適応患者集団が限定されていない場合、代表的な患者集団を対象として行った臨床試験を実施し、臨床試験を補完する目的で製剤学的同等性試験を実施して生物学的同等性を評価することとされた。さらに、医薬品の全身移行量が後発医薬品と先発医薬品で同程度又は許容される程度であり、安全性の同等性を確認するために薬物動態試験を実施することとされた。したがって、吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価においては、製剤学的同等性試験、薬物動態試験、臨床試験等を含めた総合的な評価が必要であることが「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考え方について」に記載された。

製剤学的同等性試験は、送達量(吸入器から放出される薬物量)、微粒子量(5  $\mu\text{m}$ 以下の薬物量)及び空気力学的サイズから少なくとも4つのグループに分けたグループ毎の薬物量を評価パラメータとする。欧州のガイドラインにおいて、これらの項目が評価パラメータとされており<sup>10)</sup>、本邦の製剤学的同等性評価においても参考にしたものである。測定装置は、例えば送達量はドーズユニットサンプリング(送達薬剤補集)装置(図4)、微粒子量及び空気力学的サイズによる粒子の分画はアンダーセンカスケードインパクター(図5)又はネクストジェネレーションインパクター(図6、7)が用いられる。試験方法は、第十八改正日本薬局方「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」<sup>22)</sup>及び「6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法」<sup>22)</sup>を参照とする。試験の流量は、患者集団の呼気流量の最小値10%、中央値50%、最大値90%等で設定する。気管支喘息及びCOPD患者集団の最大呼気流量に基づいて<sup>23,24)</sup>設定すると、例えば、30 L/min、60 L/min、90 L/min等が考えられる。3つの呼気流量を設定する理由としては、吸入粉末剤は患者の呼気力により、吸入器から送達される量や空気力学的粒度分布が影響を受けるため、先

発医薬品が臨床現場で使用されている対象患者や病態等に基づき、幅広い呼気流量を検討する必要があるためである<sup>23,25)</sup>。同等性の判定基準は、科学的妥当性に基づき決定する。

薬物動態試験は、原則としてクロスオーバー法で行い、症例数は個人差を考慮し、適切な例数を設定する。投与法は原則として、絶食時単回吸入投与とする。測定成分は原則として有効成分の未変化体とし、評価パラメータは、先発医薬品及び後発医薬品の  $AUC_t$  及び  $C_{max}$  とする。

臨床試験は、同等性を検証することを目的とした並行群間比較試験又はクロスオーバー試験を実施する。症例数は臨床試験の同等性の許容域に基づき、信頼区間法で同等性を評価する上で適切な症例数を設定する。被験者は、先発医薬品が取得している効能・効果の中から気管支喘息又は COPD を対象に試験を実施する。患者選択においては可能な限り均一な集団での試験の実施を検討する。製剤間の治療学的同等性を評価する上で適切な含量を用い、単回投与又は反復投与で試験する。評価項目はベースラインからのトラフ  $FEV_1$  変化量、ベースラインからの朝のピークフロー変化量、ベースラインからの  $FEV_1$ - $AUC_t$  変化量等とする。主要評価項目は、対象、薬理作用、治療目的、作用持続時間等で異なるため、医薬品の特性を踏まえ、適切な項目を選択する。同等性の判定は、先発医薬品と適切な対照との差をもとに、臨床的に許容可能な範囲を事前に設定する。

以上の製剤学的同等性試験、薬物動態試験、臨床試験のうち、製剤学的同等性試験に関して、評価パラメータの 1 つである「空気力学的サイズから少なくとも 4 つのグループに分けたグループ毎の薬物量」については、基本的考え方の中で「グループ毎の区分は科学的妥当性に基づき設定する」とされており、詳細なグループ分けについては言及されていない。そのため、後発医薬品の開発企業がグループ分けの判断に苦慮することが考えられた。本研究において、当該グル

ープ分類を明確にすることで、後発医薬品の開発企業における試験デザインの検討を容易にし、後発医薬品の吸入粉末剤の更なる開発促進につながると考えた。

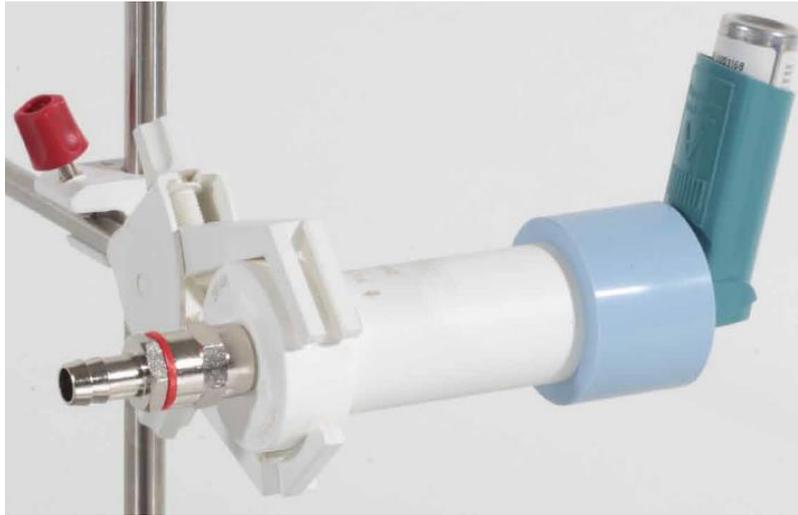


図4 吸入粉末剤のドーズユニットサンプリング（送達薬剤補集）装置  
Copley 社パンフレットより引用

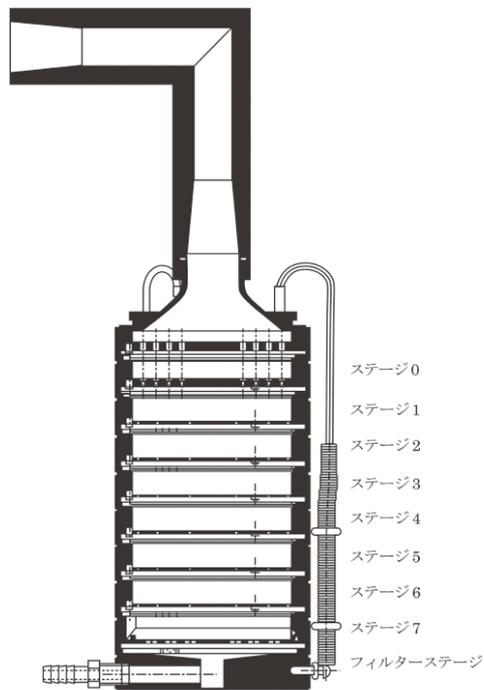


図5 吸入粉末剤の粒子分画のためのアンダーセンカスケードインパクター  
第十八改正日本薬局方より引用

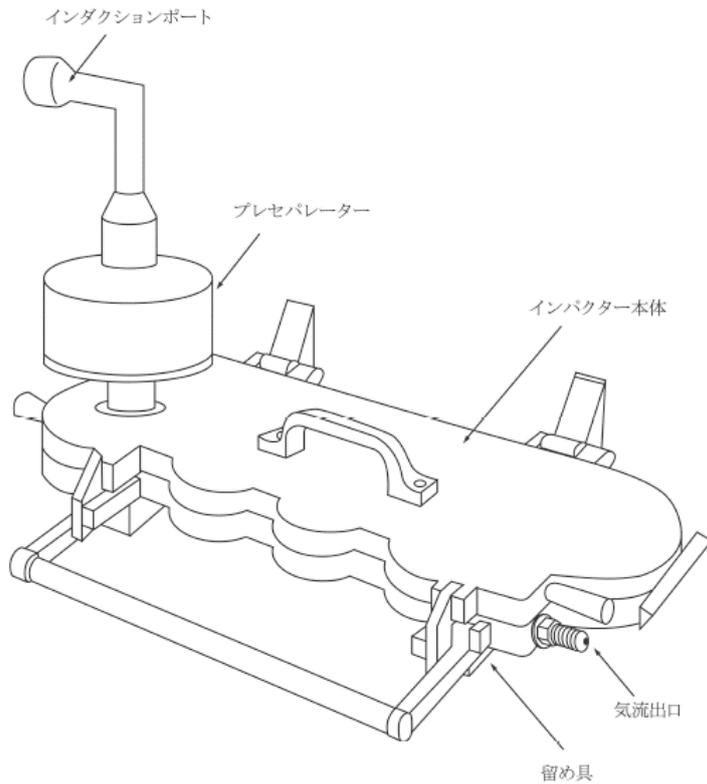


図6 吸入粉末剤の粒子分画のためのネクストジェネレーションインパクター  
第十八改正日本薬局方より引用

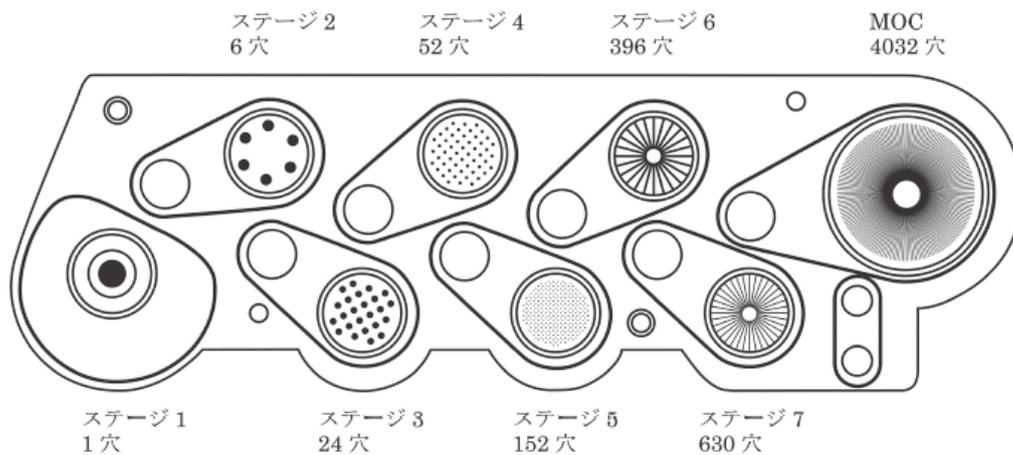


図7 吸入粉末剤の粒子分画のためのネクストジェネレーションインパクター  
のノズルの構成

第十八改正日本薬局方より引用

## 2-2 方法

製剤学的同等性試験の評価パラメータである「空気力学的サイズから分けた少なくとも4つのグループ毎の薬物量」について、公表文献から、科学的に推奨される4グループ及び6グループの分類を検討した。

## 2-3 結果

アンダーセンカスケードインパクト又はネクストジェネレーションインパクトを使用して、対象薬剤の粒子系毎の薬物量を測定し、図 8 に示した 4 グループ又は 6 グループに分類して製剤学的同等性の評価を行うことを提案する。

グループ 1 は測定装置のインダクションポート及びプレセパレーター部分に留まる大きく粗い粒子で、口腔部に残る薬物量に相当する。気管支喘息及び COPD の治療薬となる吸入ステロイド剤については、副作用として口腔内カンジダ症及び嘔声が生じる可能性があり、吸入後にうがいを実施するよう患者に指導することが添付文書に記載されている<sup>26, 27)</sup>。したがって、グループ 1 は吸入粉末剤の安全性の同等性を確認することを目的としている。グループ 2 は 5  $\mu\text{m}$  以上の粒子で、肺に到達せず、喉頭及び咽頭に沈着する薬物量に相当する<sup>28, 29)</sup>。グループ 3 は、3~5  $\mu\text{m}$  の粒子で、中枢気道の気管及び気管支に到達する薬物量に相当する。このサイズの粒子は、気管支拡張効果があること知られている<sup>30)</sup>ため、グループ 3 は長時間作動型  $\beta_2$  刺激剤の効果の同等性を確認することを目的としている。グループ 4 は、0.8~3  $\mu\text{m}$  の粒子で、末梢気道及び肺胞に到達する粒子である。末梢気道は、気管支喘息及び COPD の炎症の主要部位であることが知られており<sup>31)</sup>、グループ 4 は、吸入ステロイド剤の効果の同等性を確認することを目的としている。なお、0.8  $\mu\text{m}$  未満の粒子は呼気中に排出される<sup>28)</sup>。製剤学的同等性試験の空気力学的サイズから分けた薬物量の評価は、少なくとも上述の 4 つのグループに分けたグループ毎の薬物量について同等性を示す必要があると考えられる。さらに、COPD は気管支喘息より深い組織（末梢気道の呼吸細気管支及び肺胞）で炎症を起こしている<sup>32)</sup>ため、炎症部位での薬剤の組織分布の同等性を詳細に確認することを目的として、先発医薬品が「COPD の諸症状の緩解」の効能・効果を持つ場合は、より細かいグループとしてグループ 4 をさらに 2 つのグループ（グループ 5 及び 6）に分け、同等性の評価をすることが望ましい。グループ 5 は、2~3  $\mu\text{m}$  の粒子で、呼吸細気管支に到達する薬物量に相当し<sup>28)</sup>、グループ 6 は、0.8~2  $\mu\text{m}$  の粒子で、肺胞に到達する薬物量に相

当する<sup>28)</sup>。

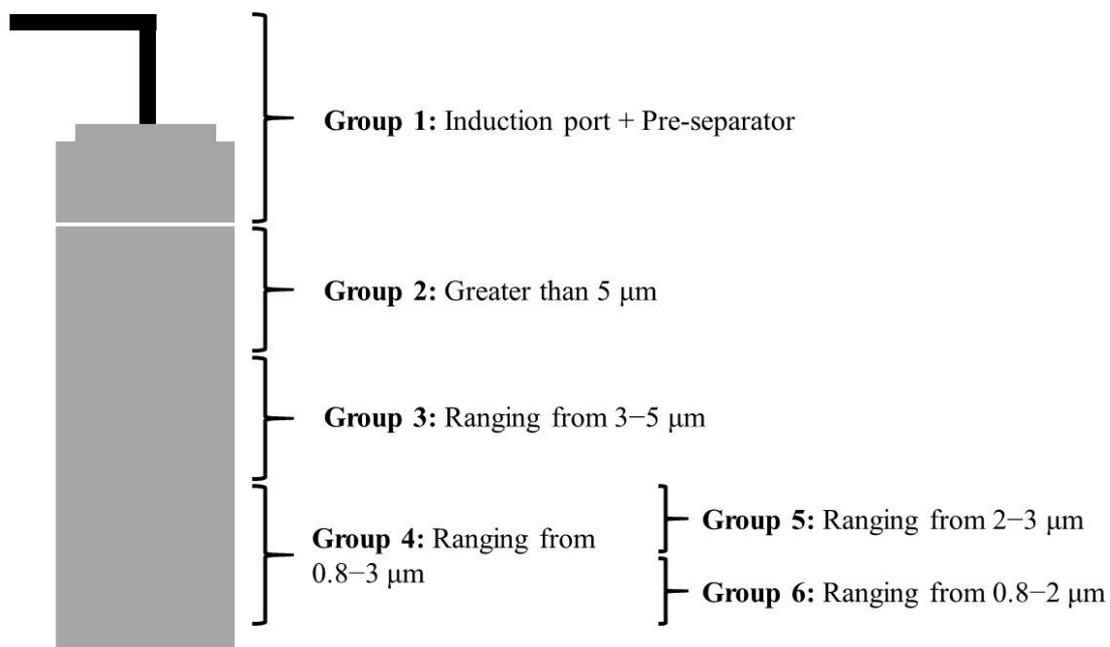


図8 空気力学的サイズに基づく4つ又は6つのグループ分類

### 3. 日本における吸入粉末剤の承認事例

#### 3-1 背景

2016年に「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考え方について」が発出された後、2018年にシムビコートタービュヘイラー30吸入及び同タービュヘイラー60吸入の後発医薬品（販売名：ブデホル吸入粉末剤30吸入「ニプロ」、同吸入粉末剤60吸入「ニプロ」、同吸入粉末剤30吸入「JG」、同吸入粉末剤60吸入「JG」、同吸入粉末剤30吸入「MYL」及び同吸入粉末剤60吸入「MYL」）が、日本で初めての吸入粉末剤の後発医薬品として承認された。

先発医薬品であるシムビコートタービュヘイラー30吸入及び同タービュヘイラー60吸入は、吸入ステロイド剤であるブデソニド及び長時間作動型 $\beta_2$ 刺激剤であるホルモテロールフマル酸塩水和物をそれぞれ160 $\mu\text{g}$ 及び4.5 $\mu\text{g}$ 配合した定量式吸入用散剤である。効能・効果は気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）及びCOPD（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）である。まず、気管支喘息患者を対象とした有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験等の結果に基づき2009年10月に気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）の効能・効果で承認され<sup>33)</sup>、その後、COPD患者を対象とした有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験等の結果に基づき、2012年8月にCOPD（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）の効能追加が承認された<sup>34)</sup>。

後発医薬品であるブデホル吸入粉末剤30吸入「ニプロ」、同吸入粉末剤60吸入「ニプロ」、同吸入粉末剤30吸入「JG」、同吸入粉末剤60吸入「JG」、同吸入粉末剤30吸入「MYL」及び同吸入粉末剤60吸入「MYL」の申請にあたっては、「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考え方について」に基づき、製剤学的同等性試験、薬物動態試験及び臨床試験が実施された<sup>35)</sup>。患

者を対象とした臨床試験は、先発医薬品では気管支喘息患者及び COPD 患者のそれぞれを対象とした臨床試験が実施されたが、後発医薬品では、代表的な患者集団として、気管支喘息患者を対象とした臨床試験のみが実施され、当該試験を補完する目的で製剤学的同等性試験が実施された。

### 3-2 方法

シムビコートタービューヘイラー30吸入及び同タービューヘイラー60吸入の後発医薬品であるブデホル吸入粉末剤 30吸入「ニプロ」、同吸入粉末剤 60吸入「ニプロ」、同吸入粉末剤 30吸入「JG」、同吸入粉末剤 60吸入「JG」、同吸入粉末剤 30吸入「MYL」及び同吸入粉末剤 60吸入「MYL」の申請にあたり実施された試験の概要及び結果について、企業が公表している生物学的同等性試験の資料より調査をした。

### 3-3 結果

#### 3-3-1 製剤学的同等性試験

送達量、微粒子量及び空気力学的サイズから少なくとも 4 つのグループに分けたグループ毎の薬物量について、40 L/min、60 L/min 及び 90 L/min の 3 つの呼吸流量で先発医薬品と後発医薬品の同等性が評価された。先発医薬品及び後発医薬品のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物それぞれの送達量のデータを表 2、微粒子量のデータを表 3 に示す。同等性の許容域は、平均値の差の 90%信頼区間が±15%以内と設定された。なお、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」において、経口即放制製剤、経口徐放性製剤、経口腸溶性製剤及び非経口製剤の生物学的同等性試験の同等性の判定には、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとされており<sup>6)</sup>、本ガイドラインの評価に倣い、平均値の差の 90%信頼区間での評価を行った。

試験の結果、ほとんどのパラメータが同等性の基準を満たした。ホルモテロールフマル酸塩水和物の 90 L/min における微粒子量が同等性の基準を満たさなかったが、PMDA ジェネリック医薬品等審査部では、薬物動態学試験、臨床試験の結果を含めて考慮すると、当該パラメータの差異が有効性及び安全性に与える影響は極めて小さいと判断された。

なお、空気力学的サイズから少なくとも 4 つのグループに分けたグループ毎の薬物量を評価した結果については公表されていない。

表 2 3 つの呼吸流量によるブデソニド及びホルモテロールの送達量の結果

Flow rate	Mean of the average DD (%LC)		90% CI of the differences in average
	Original	Generic	
<b>Budesonide</b>			
40 L/min	83.7	88.1	1.54–9.07
60 L/min	95.8	92.9	– 6.20–0.02
90 L/min	97.0	101.6	0.96–8.40
<b>Formoterol fumarate dihydrate</b>			
40 L/min	79.1	85.9	4.91–12.31
60 L/min	92.1	92.2	– 3.57 to 3.72
90 L/min	92.8	102.3	6.52–14.07

CI confidence interval

表 3 3つの呼吸流量によるブデソニド及びホルモテロールの微粒子量の結果

Flow rate	Mean of the average FPM (%LC)		90% CI of the differences in average
	Original	Generic	
<b>Budesonide</b>			
40 L/min	42.4	40.6	– 9.25 to 0.81
60 L/min	60.4	60.2	– 3.74 to 3.04
90 L/min	58.5	60.7	– 0.36 to 7.99
<b>Formoterol fumarate dihydrate</b>			
40 L/min	39.3	38.7	– 7.10 to 4.19
60 L/min	57.9	61.2	2.82–8.65
90 L/min	53.3	60.7	9.49–18.48

CI confidence interval

### 3-3-2 薬物動態試験

健康成人男性 40 人を対象として、先発医薬品と後発医薬品をクロスオーバー法（図 9）にてそれぞれ 4 吸入を空腹時単回吸入投与した。測定項目は血漿中未変化体とした。血漿中ブデソニドの薬物動態パラメータを表 4、ホルモテロールの薬物動態パラメータを表 5 に示す。先発医薬品と後発医薬品の  $C_{max}$  の対数値の平均値の差を評価したところ、ブデソニド及びホルモテロールがそれぞれ  $\log(1.0914)$  及び  $\log(1.0412)$  であった。以上より、後発医薬品及び先発医薬品の全身移行量すなわち安全性は同程度であると認められた。



図 9 クロスオーバー法による薬物動態試験の試験デザイン

表 4 ブデソニドの薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng · hr/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
後発医薬品	3.3986 ± 1.9668	4.5924 ± 2.2874	0.15 ± 0.13	2.93 ± 0.77
先発医薬品	2.8037 ± 0.9507	4.3761 ± 1.5019	0.13 ± 0.04	3.01 ± 0.81

(平均値 ± 標準偏差)

表 5 ホルモテロールの薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng · hr/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
後発医薬品	0.0351 ± 0.0185	0.0479 ± 0.0296	0.11 ± 0.02	4.85 ± 2.14
先発医薬品	0.0314 ± 0.0102	0.0452 ± 0.0201	0.11 ± 0.02	4.86 ± 2.28

(平均値 ± 標準偏差)

### 3-3-3 臨床試験

気管支喘息患者 248 人を対象として、先発医薬品又は後発医薬品を並行群間比較法（図 10）で 1 回 2 吸入、1 日 2 回 8 週間投与した。主要評価項目は、治験薬投与前（ベースライン）から治験薬投与 8 週のトラフ FEV<sub>1</sub> 変化量とした。主要評価項目の結果を表 6 に示す。

同等性の判定基準は、後発医薬品と先発医薬品の群間差の 95%信頼区間が ±0.185 L とした。なお、ICH E9「臨床試験のための統計的原則」において、検証的試験においては、効果の推定には 95%信頼係数の両側信頼区間を用い、臨床効果を指標に標準製剤との同等性を検証する試験も同様に 95%信頼係数の両側信頼区間を用いることが原則とされている<sup>36)</sup>。

試験の結果、群間差が -0.036 L、95%信頼区間が -0.101 L ~ 0.029 L であり、同等性の判定基準を満たした。



図 10 並行群間比較法による臨床試験の試験デザイン

表 7 吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量

投与群	症例数	ベースラインからの FEV <sub>1</sub> 変化量 (吸入 8 週時 (吸入前)) (L) 平均値 ± 標準偏差	群間差 [95%信頼区間]
後発医薬品	126	0.065 ± 0.263	-0.036 [-0.101, 0.029]
先発医薬品	122	0.101 ± 0.252	

#### 3-3-4 総合評価

「3-1 背景」で述べたように、先発医薬品のシムビコートタービューヘイラー30吸入及び同タービューヘイラー60吸入の効能・効果は気管支喘息及びCOPDの諸症状の緩解であり、気管支喘息患者及びCOPD患者それぞれで有効性及び安全性を評価する臨床試験が実施されたが、後発医薬品の開発においては、臨床試験は気管支喘息患者のみを対象として先発医薬品との治療学的同等性が評価された。この治療学的同等性評価を補完する目的で製剤学的同等性試験が実施された。製剤学的同等性試験において、試験流量が最も遅い40 L/minの呼吸流量においても同等性の判定基準を満たしたため、臨床試験の治療学的同等性評価を補完することができ、臨床試験で対象とならなかったCOPD患者における治療学的同等性も確認できたと考える。また、薬物動態試験では、後発医薬品及び先発医薬品の全身移行量は同程度であると認められた。以上、製剤学的同等性試験、薬物動態試験、臨床試験の結果より、後発医薬品と先発医薬品が生物学的に同等であると認められた。

#### 4. 小括

本章では、2016年に厚生労働省から発出された「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」で記載された、製剤学的同等性試験の評価パラメータである空気力学的サイズから分類するグループの明確化及び本邦での初の吸入粉末剤の承認例を纏めた。

吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性は、「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」に基づき、製剤学的同等性試験、薬物動態試験、臨床試験の結果等が評価される。本基本的考え方は、日本で初めて、臨床効果も含めて生物学的同等性を評価する考えを整理したものであった。しかしながら、製剤学的同等性試験の評価パラメータである空気力学的サイズから分類したグループについては明記されておらず、当該分類を明確にしたことで、後発医薬品の開発企業における試験デザインの検討を容易にし、開発促進につながると考える。

また、吸入粉末剤の先発医薬品の再審査期間が終了している品目が出てきた中、初めての後発医薬品の承認には期待されており、2016年に発出された「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」を基に、2018年に、吸入粉末剤の初めての後発医薬品としてシムビコートタービュヘイラーの後発医薬品が承認された。当該承認例を纏めた文章は、今後の日本での吸入粉末剤の後発医薬品の開発の参考となるものであり、更なる開発促進につながると考える。

2019年3月時点の日米欧の吸入粉末剤の後発医薬品の一部を表7に示す。欧州が最も承認事例が多く、2011年にフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤、2014年にブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩配合剤、2015年にフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤、2016年にチオトロピウム臭化物が承認されている<sup>37)</sup>。米国は2019年に初めてフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤が承認された<sup>38)</sup>。今後、欧米でも吸入粉末剤の後発医薬品は増加して

いくと考えられ、日本の吸入粉末剤の後発医薬品の初めての承認例を纏めた文章は、欧米の開発にも影響を与える可能性があると考ええる。

本邦におけるシムビコートタービュヘイラーの後発医薬品の承認事例から、製剤学的同等性試験は、特に同等性を示すことが難しいことが分かった。先発医薬品の製剤が特許を取得していると、後発医薬品の開発企業は先発医薬品と同一の製剤を使うことができないことが、同等性を示すことが難しい理由の 1 つと考えられる。また、製剤学的同等性試験は、送達量、微粒子量及び空気力学的サイズから少なくとも 4 つのグループに分けたグループ毎の薬物量について、それぞれ 3 つの呼吸流量で同等性を検証する必要がある、同等性を示す項目が多く、全ての項目で同等性を示すことも難しいと考えられる。したがって後発医薬品の開発企業は、開発初期の段階で製剤学的同等性試験を実施し、製剤学的同等性試験の結果を考慮して、臨床試験のデザインを検討すべきと考える。例えば、製剤学的同等性試験において、最も遅い呼吸流量で同等性を示すことができなかった場合、症状の重い患者を被験者とした臨床試験の実施が必要と判断される可能性がある。効率的な開発を行うためにも、後発医薬品の開発企業は製剤学的同等性試験の実施後に PMDA と対面助言を実施し、臨床試験の対象患者を検討することが重要と考える。

現時点で、本邦で承認されている吸入粉末剤の後発医薬品は本章で取り上げた 1 品目のみであるため、基本的考え方を参考に、今後新たな吸入粉末剤の後発医薬品の開発が期待され、承認事例が蓄積された後に、生物学的同等性の評価方法について更なる議論を続けていきたい。

表7 日米欧で承認された吸入粉末剤の後発医薬品の例

有効成分名	含量又は1吸入量	会社名	承認年
日本			
ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩	160/4.5 µg	東亜薬品株式会社 ニプロ株式会社 日本ジェネリック株式会 社	2019年
欧州			
フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩	250/50、500/50 µg	Pharos Ltd	2011年
ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩	160/4.5、320/9 µg	Teva Pharmaceuticals	2014年
ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩	160/4.5、320/9 µg	Orien Corporation	2014年
フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩	500/50 µg	Winthrop Pharmaceuticals	2015年
チオトロピウム臭化物	10 µg	Teva Pharmaceuticals	2016年
米国			
フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩	100/50、250/50、500/50 µg	Mylan	2019年

栗林亮佑 Pharm Tech Japan., 35(9). 77(1947)-85(1955) (2019) より引用

## 第2章 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性

### 1. 緒言

点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性については、2014年時点で米国ではガイダンスが発出されており<sup>11, 12, 13, 14</sup>、患者を対象とした生物学的同等性試験で同等性が評価されていた。一方、本邦ではガイドラインが発出されておらず、基本的には健康成人又は動物を対象とした生物学的同等性試験で同等性が評価されていた<sup>39, 40</sup>。そこで、点眼剤の後発医薬品の評価方法を再検討するため、平成27年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の改正に関する研究」の分担研究「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」において、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA ジェネリック医薬品等審査部及びアカデミアの専門家によって、水性点眼剤の生物学的同等性評価方法について議論が行われた。当該議論に基づき、2016年に「水性点眼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」が厚生労働省から発出された<sup>16</sup>。当該基本的考え方では、水性点眼剤の生物学的同等性評価においては、先発医薬品と後発医薬品について、原則、ヒトを対象とした被験者集団における薬理効果又は臨床効果を指標とした試験が必要であることが明記された。ただし、後発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が、先発医薬品と同一で、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似していると思わせる場合には、原則として生物学的同等性試験は不要とした。しかしながら、本基本的考え方の発出後、ヒトを対象とした生物学的同等性試験が必要とされるにも関わらず、試験の実施が難しい点眼剤があることが分かり、再度、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA ジェネリック医薬品等審査部、アカデミアの専門家及び日本眼科用剤協会によって、当該問題及び水性に限らない点眼剤の生物学的同等性評価方法について議論が行われた。議論に基づき、2018年に「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」が厚

生労働省から発出された<sup>17)</sup>。本基本的考え方は、水性点眼剤及び懸濁性点眼剤の生物学的同等性評価方法を示している。

## 2. 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について

### 2-1 背景

点眼剤は、点眼後、全身循環に到達する前に、作用部位である結膜嚢に到達するため、2016年に発出された「水性点眼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」では、後発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が先発医薬品と同一で、物理化学的性質が近似していると見なせる場合以外は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験の実施が必要であるとされた。しかしながら、特定の効能・効果の点眼剤では、ヒトを対象とした生物学的同等性試験の実施は難しいことが分かった。例えば、ドライアイの効能・効果をもつ点眼剤では、発症要因が多様で、エンドポイントの変動係数が大きく、生物学的同等性試験で多くの被験者が必要となり、実施可能性が低いという懸念があった。

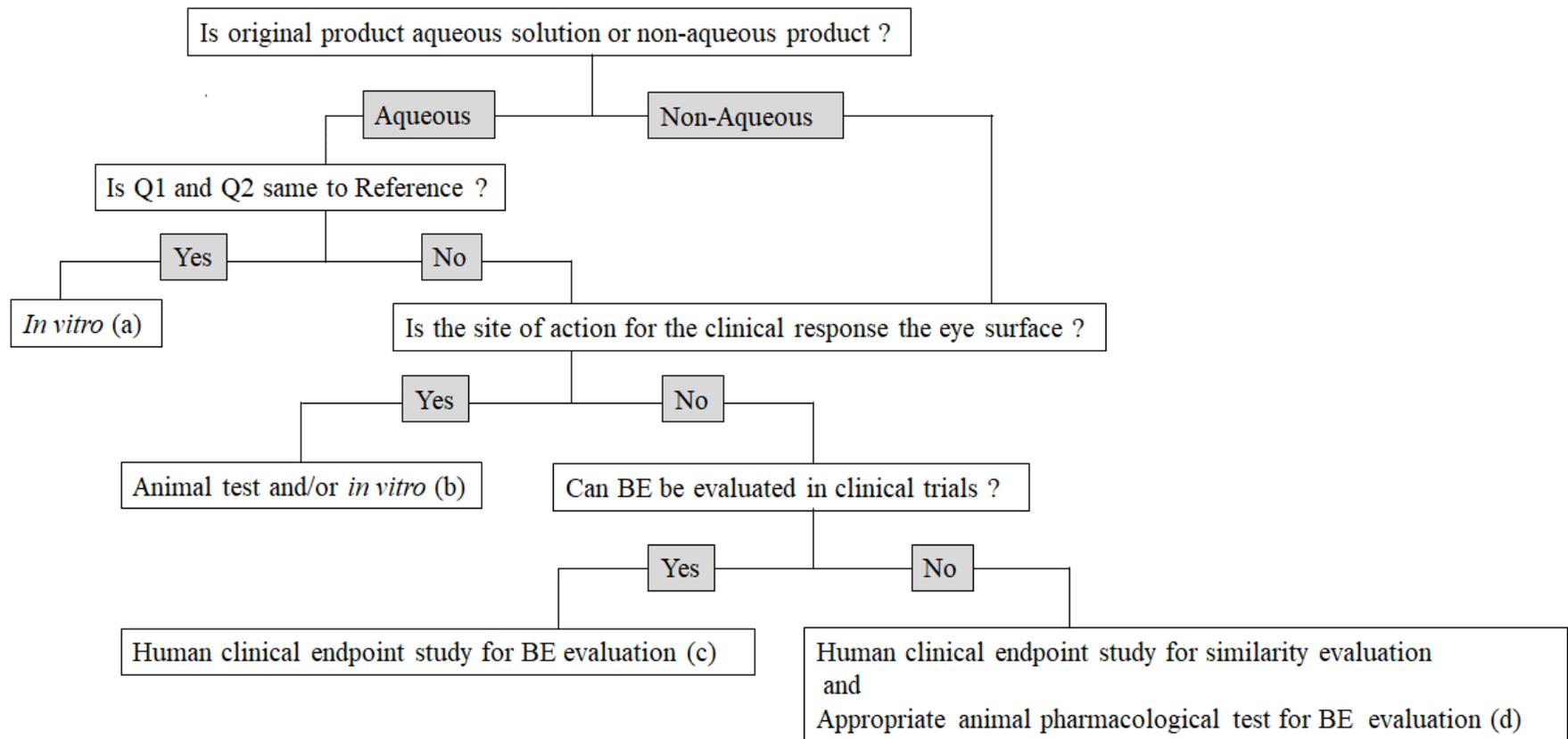
したがって、厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA ジェネリック医薬品等審査部、アカデミアの専門家及び日本眼科用剤協会が、ヒトを対象とした生物学的同等性試験の実施が困難な場合の対処を含め、水性に限らない点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性の評価について議論を行った。当該議論の結果、2018年に「点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性試験実施に関する基本的考え方」を厚生労働省が発出した。本基本的考え方について、本邦における点眼剤の承認事例及びU.S.FDAとの生物学的同等性評価方法の比較と共に文章に纏めることは、点眼剤の後発医薬品の評価方法の理解の促進及び開発促進につながると考えた。

## 2-2 方法

点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について、2018年に発出された「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」を参照し、その内容を纏めた。

## 2-3 結果

点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に必要な試験をディシジョンツリーの形で図 11 に示し、その内容を 2-3-1 より纏める。



Q1 same components, Q2 same amounts, BE bioequivalence

図 11 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に必要な試験

### 2-3-1 水性又は非水性

まず、先発医薬品の点眼剤が水性又は非水性かを確認する。後発医薬品及び先発医薬品の両方が水性であり、後発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が、先発医薬品と同一で、粘度、pH、浸透圧等の物理化学的性質が近似しているとみなせる場合には、臨床試験や動物試験は原則として不要とする（図 11 (a)）。

なお、後発医薬品と先発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が異なる場合は、両者が水性であったとしても、生物学的同等性試験は免除されない。

### 2-3-2 標的組織

次に、有効成分の標的組織が眼表面かどうかを確認する。有効成分の標的組織が眼表面のみであれば、ヒトを対象とした臨床試験の代わりに、薬理的試験（*in vitro* 試験又は動物試験）で生物学的同等性を評価することが可能である（図 11 (b)）。

### 2-3-3 臨床試験

2-3-1 及び 2-3-2 の要件に当てはまらなかった場合は、ヒトを対象として臨床効果を指標とした臨床試験を実施して、生物学的同等性を評価する必要がある（図 11 (c)）。有効成分に応じて臨床効果に関する適切な評価項目を選択し、統計学的に同等性を評価し得る症例数を設定する。

臨床試験で生物学的同等性の評価が困難な場合、臨床試験で先発医薬品と後発医薬品の類似性を評価するとともに、非臨床薬効薬理試験で、薬理効果等を指標に生物学的同等性を評価することが可能である（図 11 (d)）。判定基準については、有効成分及び評価項目に応じて適切な許容域を設定する。非臨床薬効薬理試験の実施も困難な場合は、代わりに先発医薬品と後発医薬品の物理化学的性質の近似性を評価することも可能である。

ヒトを対象とした臨床効果を指標とした臨床試験のデザインは、効能・効果、

有効成分等に基づいて設定する。また、類似性の評価方法について、先発医薬品と後発医薬品との有効性評価パラメータの平均値の差が事前に規定した基準値の範囲内であるとき、類似していると判断する。判断の基準値は、臨床的に許容できる範囲の最大値であり、先発医薬品の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべきである。

### 3. 日本における点眼剤の承認事例

#### 3-1 方法

日本における点眼剤の承認品目の試験概要及び結果について、医薬品の添付文書及びインタビューフォームより調査をした。

### 3-2 結果

日本の点眼剤の後発医薬品の承認事例を表 8 に示し、3-2-1 から事例の詳細を示す。

表 8 日本の点眼剤の後発医薬品の承認事例

Active ingredient	Dosage form	BE study type			
		In case of Human clinical endpoint BE study (b) ;			
		Subjects (Number of patients)	Evaluation period	Primary endpoint	Acceptance Criteria
Dorzolamide Hydrochloride; Timolol Maleate (a)	Aqueous solution	Waiver for Q1/Q2 products			
Latanoprost; Timolol Maleate (a)	Aqueous solution	Waiver for Q1/Q2 products			
Bimatoprost (a)	Aqueous solution	Waiver for Q1/Q2 products			
Travoprost (b)	Aqueous solution	Human clinical endpoint BE study			
		Open-angle glaucoma or ocular hypertension (Generic drug product : 50 Original drug product : 52)	4 weeks	Change from baseline in the intraocular pressure	95% confidence interval of the difference(test-reference) is within $\pm 1.5$ mmHg
Brinzolamide (b)	Suspension	Human clinical endpoint BE study			
		Open-angle glaucoma or ocular hypertension (Generic drug product : 44 Original drug product : 43)	4 weeks	Change from baseline in the intraocular pressure	95% confidence interval of the difference(test-reference) is within $\pm 1.5$ mmHg
Dorzolamide hydrochloride; timolol maleate (b)	Aqueous solution	Human clinical endpoint BE study			
		Open-angle glaucoma or ocular hypertension (Both generic and original drug product : 95)	6 weeks	Change from baseline in the intraocular pressure	95% confidence interval of the difference(test-reference) is within $\pm 1.25$ mmHg
Purified Sodium Hyaluronate (c)	Aqueous solution	Animal test			
Oxybuprocaine Hydrochloride (c)	Aqueous solution	Animal test			

### 3-2-1 先発医薬品と後発医薬品が水性であり、物理化学的性質が近似していることから、生物学的同等性試験を実施しなかった承認例(表 8(a))

緑内障、高眼圧症を効能・効果とするドルゾラミド塩酸塩(炭酸脱水酵素阻害剤)・チモロールマレイン酸塩(非選択的 $\beta$ 遮断剤)配合点眼剤であるドルモロール配合点眼液「センジュ」、ラタノプロスト(プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体)・チモロールマレイン酸塩配合点眼剤であるラタチモ配合点眼液「TS」及びビマトプロスト(プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体)点眼液0.03%「日新」は、先発医薬品及び後発医薬品が水性であり、両者の物理化学的性質が近似しているとみなせたことから、生物学的同等性試験は実施せずに承認された<sup>41, 42, 43)</sup>。

2016年に「水性点眼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」が発出された後、当該事例のように、水性点眼剤の後発医薬品は、生物学的同等性試験を省略する方法が多く使われるようになった。

### 3-2-2 臨床試験で生物学的同等性を評価した承認例(表 8(b))

緑内障、高眼圧症を効能・効果とするドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩配合点眼剤であるドルモロール配合点眼液「日点」、トラボプロスト(プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体)点眼液0.004%「ニットー」及び布林ゾラミド(炭酸脱水酵素阻害剤)懸濁性点眼液1%「センジュ」はヒトを対象とした臨床試験で生物学的同等性が評価され承認された。

ドルモロール配合点眼液「日点」は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者95例を対象として、クロスオーバー法により臨床試験が実施された。1日2回6週間反復点眼しチモロールマレイン酸塩点眼液0.5%単剤治療時の眼圧値をベースラインとし、配合剤治療に切り替えた際のベースラインからの眼圧値変化量を評価した。試験結果を表9に示す。95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等性の許容域 $\pm 1.25$  mmHgの範囲内であり、先発医薬品との生物学的同等性が確認された<sup>48)</sup>。なお、先発医薬品であるコソプト配合点眼液は、原発開放隅

角緑内障又は高眼圧症患者 474 例を対象として、並行群間比較法により臨床試験が実施された。チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%単剤治療時の眼圧値をベースラインとし、治療期にコソプト配合点眼液を 1 日 2 回又は各対照薬（0.5%チモロール点眼液 1 日 2 回、1%ドルゾラミド点眼液 1 日 3 回／0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液 1 日 2 回併用）をそれぞれ 8 週間点眼した。ベースラインからの眼圧変化量を評価指標とし、コソプト配合点眼液のチモロールマレイン酸塩点眼液に対する優越性及び併用療法に対する非劣性が示され、承認された<sup>49)</sup>。なお、先発医薬品で実施された並行群間比較試験では、被験者は複数の治療薬群（コソプト配合点眼液、チモロールマレイン酸塩点眼液及び併用療法）のいずれかに割り付けられる。一方、後発医薬品で実施されたクロスオーバー試験は、同一被験者に時期を変えて異なる治療薬（先発医薬品及び後発医薬品）を投与する試験であり、被験者数が少なく開発費用を抑えることが可能である。

トラボプロスト点眼液 0.004%「ニットー」は、原発解放隅角緑内障又は高眼圧症患者（後発医薬品投与群 50 例、先発医薬品投与群 52 例）を対象として、並行群間比較法により臨床試験が実施された。1 日 1 回 4 週間反復点眼し、眼圧値を測定した。試験結果を表 10 に示す。治療期 4 週におけるベースラインからの眼圧変化量について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等性の許容域±1.5 mmHg の範囲内であり、先発医薬品との生物学的同等性が確認された<sup>50)</sup>。

ブリンゾラミド懸濁性点眼液 1%「センジュ」は、原発解放隅角緑内障または高眼圧症患者（後発医薬品投与群 44 例、先発医薬品投与群 43 例）を対象として、並行群間比較法により臨床試験が実施された。1 日 2 回 4 週間反復点眼し、眼圧値を測定した。試験結果を表 11 に示す。治療期 4 週におけるベースラインからの眼圧変化量について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等性の許容域±1.5 mmHg の範囲内であり、先発医薬品との生物学的同等性が確認された<sup>51)</sup>。

表 9 ドルモロール配合点眼液「日点」と先発医薬品の臨床試験結果

	後発医薬品	先発医薬品
眼圧値 (6 週時)	16.3±2.2	16.4±2.3
眼圧変化量	-2.3±2.2	-2.5±2.3
投与群間差 [95%信頼区間]	0.0584 [-0.325, 0.442]	

(mmHg、平均値±標準偏差)

表 10 トラボプロスト点眼液 0.004%「ニットー」と先発医薬品の臨床試験結果

	後発医薬品	先発医薬品
眼圧値 (4 週時)	16.86±3.04	16.53±2.90
眼圧変化量	-5.31±2.78	-5.32±2.47
投与群間差 [95%信頼区間]	0.0176 [-0.950, 0.985]	

(mmHg、平均値±標準偏差)

表 11 ブリンゾラミド懸濁性点眼液 1%「センジュ」と先発医薬品の臨床試験結果

	後発医薬品	先発医薬品
眼圧値 (4 週時)	18.6±2.7	18.4±2.8
眼圧変化量	-3.4±2.1	-3.7±2.3
投与群間差 [95%信頼区間]	0.255 [-0.640, 1.15]	

(mmHg、平均値±標準偏差)

3-2-3 有効成分の標的組織が眼表面のみであるため、薬理的試験で生物学的同等性を評価した承認例 (表 8 (c))

角結膜上皮障害を効能・効果としたヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%「ニッテン」及び同点眼液 0.3%「ニッテン」は、有効成分の標的組織が眼表面のみのため、ウサギの角膜上皮損傷モデルを用いて、角膜上皮創傷治癒効果を治癒率速度又は治癒率で評価した結果、生物学的に同等であると判断され承認された<sup>44)</sup>。なお、先発医薬品であるヒアレイン点眼液 0.1%及び同点眼液 0.3%は、ドライアイ症状を呈する成人を対象とした試験が実施され、非侵襲的涙液層破壊時間を評価項目とし、有効性及び安全性が検証され承認された<sup>45)</sup>。

眼科領域における表面麻酔を効能・効果としたオキシブプロカイン塩酸塩ミニ点眼液 0.4%「参天」も、有効成分の標的組織が眼表面のみのため、ウサギを用いて、角膜知覚に対する表面麻酔作用を作用開始時間及び作用持続時間で評価した結果、生物学的に同等であると判断され承認された<sup>46)</sup>。なお、先発医薬品であるベノキシール点眼液 0.4%は、白内障嚢外摘出術、虹彩切除術、切裂術、水晶体嚢虹彩切開術等の諸種内眼手術が施行された患者を対象とした試験が実施され、無痛に手術ができるかが確認され、承認された<sup>47)</sup>。

なお、生物学的同等性を評価する臨床試験の実施が困難な場合、臨床試験で類似性、非臨床試験で同等性を評価するアプローチ（図 11 (d)）を用いて承認された品目は現時点ではない。

#### 4. PMDA と U.S.FDA の生物学的同等性評価方法の違い

点眼剤の生物学的同等性については、ICH ガイドラインが存在しないため、各国・地域ごとにその評価方法が決められている。U.S.FDA の点眼剤の生物学的同等性評価方法について纏められた論文<sup>52)</sup>より、PMDA と U.S.FDA の評価方法の比較をした。

U.S.FDA は、水性点眼剤について、後発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が、先発医薬品と同一である場合、生物学的同等性試験の免除を認めている。点眼剤が非水性で、後発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が、先発医薬品と同一である場合は、臨床試験、眼房水内薬物動態試験、微生物殺菌率試験、*in vitro* 試験のいずれかで生物学的同等性を示すことが可能である。また、点眼剤の性質によらず、後発医薬品の添加剤の種類及び含量（濃度）が、先発医薬品と異なる場合は、臨床試験の実施が求められる。眼房水内薬物動態試験は、点眼剤の作用部位が前房であり、術中の白内障患者に対する治療薬の生物学的同等性評価に用いられる。U.S.FDA は、眼科手術に伴う炎症や痛みを効能・効果としたコルチコステロイドの生物学的同等性評価に眼房水内薬物動態試験を推奨している<sup>11, 12)</sup>。微生物殺菌率試験は、抗菌薬の生物学的同等性評価に用いられる。U.S.FDA は、トブラマイシンを含む点眼剤の生物学的同等性評価に微生物殺菌率試験を推奨している<sup>12, 13)</sup>。

PMDA の生物学的同等性評価方法については、本章の「2. 点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について」で述べた通りである。U.S.FDA と PMDA では生物学的同等性評価方法は一部異なっている。臨床試験以外の評価方法として、PMDA は作用部位が眼表面のみであれば、動物試験や *in vitro* 試験での評価を認めており、U.S.FDA は特定の点眼剤において眼房水内薬物動態試験又は微生物殺菌率試験での評価が可能である。

さらに、ヒト生物学的同等性試験の免除要件でも相違が認められている。PMDA は水性点眼剤のみにヒト生物学的同等性試験の免除を認めているが、U.S.FDA は水性以外の点眼剤でも添加剤の種類及び含量（濃度）が同一とみなせ

ればヒト生物学的同等性試験の免除を認めている。例えば、シクロスポリンのエマルジョン点眼剤及びベシフロキサシン塩酸塩の懸濁点眼剤について、先発医薬品及び後発医薬品の添加剤の種類及び含量が同一の場合、物理化学的性質の比較及び *in vitro* 放出試験での生物学的同等性の評価を推奨している<sup>14, 53)</sup>。

PMDA と U.S. FDA では、評価に必要とされる試験の種類や条件、生物学的同等性試験の免除要件について相違が認められた。今後、U.S. FDA 以外の規制当局の生物学的同等性評価方法の違いも分析し、グローバルレベルで点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関するガイドラインの発出につなげていきたい。

## 5. 小活

本章では、2018年に厚生労働省から発出された「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」の内容、日本での点眼剤の承認事例を纏めた。さらに、PMDA及びU.S.FDAの点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価方法を比較した。

2016年に発出された「水性点眼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」に基づき生物学的同等性を評価すると、生物学的同等性試験の実施が困難な点眼剤があったことを踏まえ、2018年に「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」が発出された。本基本的考え方の中で、点眼剤の性質、標的組織、効能・効果等を踏まえて、生物学的同等性の評価にはどのような試験が必要か整理された。しかしながら、試験の評価項目や同等性の許容域等、詳細な試験デザインについては言及されていないため、詳細な試験デザインについては、今後更なる検討が必要と考える。

また2018年に発出された「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」では、生物学的同等性を評価する臨床試験の実施が困難な場合、臨床試験で類似性を評価し、非臨床試験で同等性を評価することが可能とされているが、現時点では当該方法を用いて承認された後発医薬品はない。類似性を評価する臨床試験デザインについては、現在検討中である。

また、U.S.FDAと点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価方法を比較したところ、評価に必要とされる試験で相違が認められた。今後、U.S.FDA以外の規制当局の生物学的同等性評価方法の違いも分析し、点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価の国際調和を目指していきたい。

## 総括

本研究では、吸入粉末剤及び点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について、その評価方法と承認事例を纏めた。

第 1 章では、吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について、2016 年に発出された「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」で記載された製剤学的同等性試験の評価パラメータである「空気力学的サイズから少なくとも 4 つのグループに分けたグループ毎の薬物量」について、公表文献等から現時点でのグループ分類を検討し、科学的に推奨されるグループ分類を提案した。本グループ分けを明確にしたことは、今後の後発医薬品の吸入粉末剤の更なる開発促進につながったと考える。また、2018 年に吸入粉末剤の初めての後発医薬品として、シムビコートタービューヘイラーの後発医薬品が承認された。当該品目の申請にあたり実施された試験の概要及び結果について、公表資料より調査をして纏めた。シムビコートタービューヘイラーの後発医薬品の承認事例より、製剤学的同等性試験で特に同等性を示すことが難しいことが分かり、後発医薬品の開発企業は、開発初期の段階で製剤学的同等性試験を実施し、製剤学的同等性試験の結果を考慮して、臨床試験のデザインを検討することが重要と考えられた。

第 2 章では、点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価について、2018 年に発出された「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」の内容を纏め、本邦で承認された後発医薬品の試験の概要及び結果について調査をして纏めた。本基本的考え方の中では、試験デザインについては言及されていないため、詳細な試験デザインについては、今後更なる検討が必要と考える。さらに、公表文献から、U.S.FDA との生物学的同等性評価方法を比較し、評価方法の異同を纏めた。その結果、評価に必要とされる試験で相違が認められた。今後、U.S.FDA 以外の規制当局の生物学的同等性評価方法の違いも分析し、グローバルレベルで、点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関するガイドラインが発出されることが望まれる。

第 1 章及び第 2 章で述べた吸入粉末剤及び点眼剤の基本的考え方は、本邦での吸入粉末剤及び点眼剤の生物学的同等性評価方法に関するガイドラインが存在しなかった中で、大きなインパクトのある文書となった。しかしながら、吸入粉末剤及び点眼剤共に他国の生物学的同等性評価方法とは相違が認められているのが現状である。

後発医薬品の規制に関する国際的な取組みとしては、IPRP 及び ICH がある。IPRP では、ワーキング・グループの 1 つに Bioequivalence Working Group for Generic が存在し、本ワーキング・グループにおいて、加盟国の規制当局の中で後発医薬品に関する情報交換、協力関係の促進を行っている<sup>54)</sup>。これまでに、BCS 分類に基づく即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験免除の要件、生物学的同等性試験における外国標準製剤の受入れ、含量が異なる経口固形製剤（即放性製剤及び放出調節製剤）の生物学的同等性試験の免除要件、特定の剤形の生物学的同等性試験の免除要件について、加盟国間で規制の相違等を分析した<sup>55, 56, 57, 58, 59)</sup>。その中で、BCS 分類に基づく即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験免除については、ICH でガイドラインが合意された<sup>60)</sup>。また、現在 ICH において、「即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験」について議論され、ステップ 1（専門家作業部会でのガイドライン原案作成～合意）の段階である<sup>61)</sup>。このように後発医薬品の生物学的同等性評価は、現在、規制の相違分析は進められているが、ガイドラインの国際調和はなされていない領域が多く、上述のように本研究で取り上げた吸入粉末剤及び点眼剤についても、国際調和されたガイドラインは存在しない。本研究の成果が、吸入粉末剤及び点眼剤のガイドラインの国際調和の一助となることを願う。

さらに、本邦では、局所製剤のうち、吸入粉末剤及び点眼剤は生物学的同等性評価に関する基本的考え方が示されたが、吸入液剤、点鼻剤、坐剤等、ガイドラインや基本的考え方が示されていない局所製剤が未だに多く存在する。今後このような局所製剤に対しても、生物学的同等性の専門家、製薬企業担当者等と生物学的同等性評価方法について議論し文書として公表することで、多くの剤形の後発医薬品の開発促進に繋がっていききたい。

## 本研究の誌上発表

本学位論文の内容は、下記の原著論文として発表した。

- 1) Kuribayashi R, Myoenzono A, Takagi K, Hirota M. Current Understanding of the Equivalence Evaluations for In Vitro Tests for Generic Dry Powder Inhaler Drug Products in Japan. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 44(6): 743-745 (2019).
- 2) Kuribayashi R, Myoenzono A. First approval of generic dry powder inhaler drug products in Japan. *Drug Deliv Transl Res.* 10(5): 1517-1519 (2020)
- 3) Myoenzono A, Kuribayashi R, Yamaguchi T, Ogawa T, Takagi K. Current Regulation for Bioequivalence Evaluations of Generic Ophthalmic Dosage Forms in Japan. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 45(6): 697-702 (2020).

(参考論文)

- 1) Crane C, Santos GML, Fernandes EAF, Simon C, Tam A, Triana DG, Potthast H, Kuribayashi R, Okada Y, Myoenzono A, Calderon IO, Rodriguez Z, Jones B, Park SA, Eum SY, Rodrigues C, Van Oudsthoorn J, Nolting A, Walther C, Roost MS, Hung WY, Braddy AC, Garcia-Arieta A. The Requirements for Additional Strength Biowaivers for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms in International Pharmaceutical Regulators Programme Participating Regulators and Organisations: Differences and Commonalities. *J Pharm Pharm Sci.* 22(1): 486-500 (2019).
- 2) Garcia Arieta A, Simon C, Tam A, Mendes Lima Santos G, Freitas Fernandes EA, Rodríguez Martínez Z, Rodrigues C, Park SA, Kim J, Kim K, Kuribayashi R, Myoenzono A, Shimojo K, Walther C, Roost MS, Hung WY, Hsu LF, Crane C, Braddy AC, Van Oudtshoorn J, Gutierrez Triana DA, Guzmán Aurela E, Jones B, Potthast H, Abalos I. A Survey of the Regulatory Requirements for the Waiver of In Vivo Bioequivalence Studies of Generic Products in Certain Dosage Forms by

Participating Regulators and Organisations of the International Pharmaceutical Regulators Programme. *J Pharm Pharm Sci.* 24: 113-126 (2021).

## 謝辞

稿を終えるにあたり、高崎健康福祉大学 教授 寺田勝英先生には、本研究活動にあたり多大なる御支援及び御指導を賜り、ここに謹んで深謝の意を表します。

本論文の主査として御審査賜りました、高崎健康福祉大学 教授 中西猛夫先生に謹んで深謝の意を表します。また、副査として御審査賜りました、同大学 教授 松岡功先生、教授 大林恭子先生に謹んで深謝の意を表します。

本研究は、筆者が PMDA における業務をきっかけに開始したものです。研究の機会を与えて頂きました PMDA 前ジェネリック医薬品等審査部 部長 廣田光恵博士に深謝の意を表します。また、共に研究を遂行いただきました、高木和則博士、栗林亮佑博士、小川卓巳博士、山口徹氏に心から感謝の意を表します。本研究の遂行にあたり、ここにお名前を記した他にも多くの皆様に支えていただきましたこと、心より御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) 内閣府 「経済財政改革の基本方針 2007 について」(平成 19 年 6 月 19 日) :  
<<https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/cabinet/2007/decision070620.pdf>> cited April, 4, 2022
- 2) 内閣官房 「社会保障・税一体改革大綱について」(平成 24 年 2 月 17 日) :  
<<https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/syakaihosyou/kakugikettei/240217kettei.pdf>>  
cited April, 4, 2022
- 3) 厚生労働省 「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」(平成 25 年 4 月 5 日) : <<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr-att/2r9852000002z7it.pdf>> cited April, 4, 2022
- 4) 内閣府 「経済財政運営と改革の基本方針 2017 について」(平成 29 年 6 月 9 日 ) : <[https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017\\_basicpolicies\\_ja.pdf](https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017_basicpolicies_ja.pdf)> cited April, 4, 2022
- 5) 内閣府 「第 39 回社会保障ワーキング・グループ 配布資料 資料 1 経済・財政一体改革の進捗について(社会保障分野)」(令和 3 年 4 月 27 日) :  
<<https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/wg1/20210427/shiryous1.pdf>> cited April 4, 2022
- 6) 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等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日) :  
<<https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf>> cited April, 4, 2022
- 7) 厚生労働省 「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」(平成 18 年 11 月 24 日) :  
<<https://www.pmda.go.jp/files/000160683.pdf>> cited April, 4, 2022
- 8) U.S.FDA. “Draft Guidance on Fluticasone Propionate; Salmeterol Xinafoate.” (September 2013):  
<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Fluticasone%20Propionate\\_Salmeterol%20Xinafoate\\_21077\\_RC09-13.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fluticasone%20Propionate_Salmeterol%20Xinafoate_21077_RC09-13.pdf)> cited April, 4, 2022

- 9) U.S.FDA. “Draft Guidance on Acclidinium Bromide.” (September 2015):  
<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Aclidinium%20bromide\\_inhalation%20powder\\_202450\\_RC09-15.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aclidinium%20bromide_inhalation%20powder_202450_RC09-15.pdf)> cited April, 4, 2022
- 10) EMA. “Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in adults and for use in children and adolescents. “ (January 2009):  
<[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements_en.pdf)> cited April, 4, 2022
- 11) U.S.FDA. “Draft Guidance on Prednisolone Acetate.” (May 2019): <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Prednisolone%20acetate%20Ophthalmic%20suspension%20RLD%20017011%20PSG%20Page%20RV%20May%202019.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Prednisolone%20acetate%20Ophthalmic%20suspension%20RLD%20017011%20PSG%20Page%20RV%20May%202019.pdf)> cited April, 4, 2022
- 12) U.S.FDA. “Draft Guidance on Dexamethasone; Tobramycin.” (February 2019):  
<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Dexamethasone%20Tobramycin\\_ophthalmic%20suspension%20NDA%2050818%20RV%20Feb%202019.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Dexamethasone%20Tobramycin_ophthalmic%20suspension%20NDA%2050818%20RV%20Feb%202019.pdf)> cited April, 4, 2022.
- 13) U.S.FDA. “Draft Guidance on Loteprednol Etabonate; Tobramycin.” (August 2020) <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_050804.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_050804.pdf)> cited April 4, 2022.
- 14) U.S.FDA. “Draft Guidance on Cyclosporine.” (October 2016):  
<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Cyclosporine\\_ophthalmic%20emulsion\\_RLD%20050790\\_RV09-16.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cyclosporine_ophthalmic%20emulsion_RLD%20050790_RV09-16.pdf)> cited April, 4, 2022.
- 15) 厚生労働省 「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について」（平成 28 年 3 月 11 日）：  
<<https://www.pmda.go.jp/files/000210452.pdf>> cited April, 4, 2022
- 16) 厚生労働省 「水性点眼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について」（平成 28 年 3 月 11 日）：<<https://www.japal.org/wp->

[content/uploads/mt/pdf/notice/jimurenraku/20160311\\_skjimu.pdf](content/uploads/mt/pdf/notice/jimurenraku/20160311_skjimu.pdf)> cited April, 4, 2022

- 17) 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について」(平成30年11月29日):  
<<https://www.pmda.go.jp/files/000232768.pdf>> cited April, 4, 2022
- 18) Kuribayashi R, Yamaguchi T, Sako H, Takishita T, Takagi Kazunori., Clin Pharmacokinet., 56(3): 225-233 (2017)
- 19) Daley-Yates PT, Parkins DA. Expert Opin Drug Deliv., 8(10): 1297-308 (2011)
- 20) Horhota ST, Van Noord JA, Verkleij CB, Bour LJ, Sharma A, Trunk M, Cornelissen PJ., AAPS J., 17: 871-80 (2015)
- 21) PMDA. 「シムビコートタービュヘイラー30吸入 シムビコートタービュヘイラー60吸入 添付文書」:  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227\\_2290801G1029\\_1\\_15](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_2290801G1029_1_15)> cited April, 4, 2022
- 22) 厚生労働省 「第十八改正日本薬局方」:  
<<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000788359.pdf>> cited Apr, 4, 2022
- 23) Sharma G, Mahler DA, Mayorga VM, Deering KL, Harshaw O, Ganapathy V., Chronic Obstr Pulm Dis., 4(3): 217-24 (2017)
- 24) Mahler DA., Ann Am Thorac Soc., 14(7): 1103-1107: (2017)
- 25) Hira D, Koide H, Nakamura S, Okada T, Ishizeki K, Yamaguchi M, Koshiyama S, Oguma T, Ito K, Funayama S, Komase Y, Morita S, Nishiguchi K, Nakano Y, Terada T., PLoS One. 13 (2) : e0193082. (2018)
- 26) PMDA. 「フルタイド50ディスカス フルタイド100ディスカス フルタイド200ディスカス 添付文書」:  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278\\_2290700G4025\\_1\\_18](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_2290700G4025_1_18)> cited April, 4, 2022
- 27) PMDA. 「パルミコート100µgタービュヘイラー112吸入、パルミコート200µgタービュヘイラー56吸入、パルミコート200µgタービュヘイラー112

吸 入 添 付 文 書 」 :

<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227\\_2290701G1039\\_1\\_13](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_2290701G1039_1_13)> cited April 4, 2022

- 28) Aerosol consensus statement. Consensus conference on aerosol delivery. Chest. 1991;100(4):1106-9.
- 29) Dunbar C, Mitchell J., J Aerosol Med., 18(4): 439-51 (2005).
- 30) Anne HB, Doetie G, Paul H, Henderik WF., Eur J Pharm Biopharm., 96: 143-51 (2015).
- 31) Matteo B, Omar SU., Ther Adv Respir Dis., Dec;9(6): 281-93 (2015).
- 32) Cukic V, Lovre V, Dragisic D, Ustamujic A., 24(2): 100-5 (2012).
- 33) PMDA. 「シムビコートタービュヘイラー30吸入及び同タービュヘイラー60吸入 審査報告書」 (2009年8月) : <[https://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900045/670227000\\_22100AMX02249\\_A102\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900045/670227000_22100AMX02249_A102_1.pdf)> cited April, 4, 2022
- 34) PMDA. 「シムビコートタービュヘイラー30吸入、同60吸入 審査報告書」 (2012年7月) : <[https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200110/670227000\\_22100AMX02249\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200110/670227000_22100AMX02249_A100_1.pdf)> cited April, 4, 2022
- 35) 日本ジェネリック株式会社 「ブデホル吸入粉末剤「JG」の生物学的同等性試験」 (令和2年1月) : <[https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/medicine/BUDEF00\\_BE.pdf](https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/medicine/BUDEF00_BE.pdf)> cited April, 4, 2022
- 36) 厚生省 「「臨床試験のための統計的原則」について」 (平成10年11月30日) <<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>> cited Apr, 4, 2022.
- 37) Omar S U, Mathieu M, Vaibhav G, Jaideep G, Gur Jai Pal S, Geena M, Eric D., 56(10): 1139-54 (2017).
- 38) FDA. “News Release FDA approves first generic Advair Diskus” : <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-generic-advair-diskus>> cited April, 4, 2022.

- 39) PMDA. 「ラタノプロスト点眼液0.005%「科研」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/200022\\_1319739Q1118\\_1\\_07](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/200022_1319739Q1118_1_07)> cited April , 4, 2022.
- 40) PMDA. 「チモロール点眼液0.25%「杏林」 チモロール点眼液0.5%「杏林」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480209\\_1319702Q1158\\_1\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480209_1319702Q1158_1_02)> cited April , 4, 2022.
- 41) PMDA. 「ドルモロール配合点眼液「センジュ」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380086\\_1319819Q1038\\_1\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380086_1319819Q1038_1_03)> cited April , 4, 2022.
- 42) PMDA. 「ラタチモ配合点眼液「TS」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470004\\_1319817Q1063\\_1\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470004_1319817Q1063_1_03)> cited April, 4, 2022.
- 43) PMDA. 「ビマトプロスト点眼液0.03%「日新」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530113\\_1319757Q1051\\_2\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530113_1319757Q1051_2_01)> cited April , 4, 2022.
- 44) PMDA. 「ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.1%「ニッテン」 ヒアルロン酸ナトリウム点眼液0.3%「ニッテン」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/531077\\_1319720Q3124\\_1\\_06](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/531077_1319720Q3124_1_06)> cited April, 4, 2022.
- 45) PMDA. 「ヒアレイ点眼液0.1% ヒアレイミニ点眼液0.1% ヒアレイ点眼液0.3% ヒアレイミニ点眼液0.3% 医薬品インタビューフォーム」：  
<[https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/300237\\_1319720Q3078\\_1\\_1F.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/300237_1319720Q3078_1_1F.pdf)>  
cited April, 4, 2022.
- 46) PMDA. 「オキシブプロカイン塩酸塩ミニ点眼液0.4%「参天」 添付文書」：  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300237\\_131370KQ2037\\_1\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300237_131370KQ2037_1_03)> cited April, 4, 2022

- 47) PMDA. 「ベノキシール点眼液 0.4% 添付文書」 :  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300237\\_1313700Q2070\\_1\\_12](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300237_1313700Q2070_1_12)> cited April , 4 , 2022
- 48) PMDA. 「ドルモロール配合点眼液「日点」 添付文書」 :  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530304\\_1319819Q1062\\_3\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530304_1319819Q1062_3_02)> cited April, 4, 2022
- 49) PMDA. 「コソプト配合点眼液 コソプトミニ配合点眼液 添付文書」 :  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300237\\_1319819Q1020\\_3\\_18](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300237_1319819Q1020_3_18)> cited April, 4, 2022
- 50) PMDA. 「トラボプロスト点眼液0.004% 「ニットー」 添付文書」 :  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480018\\_1319754Q1031\\_1\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480018_1319754Q1031_1_03)> cited April, 4, 2022
- 51) PMDA. 「ブリンゾラミド懸濁性点眼液1% 「センジュ」 添付文書」 :  
<[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380086\\_1319748Q1044\\_1\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380086_1319748Q1044_1_01)> cited April, 4, 2022
- 52) Stephanie HC, Robert AL., The AAPS Journal., 18: 1032–8 (2016).
- 53) U.S.FDA “Draft Guidance on Besifloxacin hydrochloride.” (March 2020)  
<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_022308.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022308.pdf)> cited April 4, 2022.
- 54) International Pharmaceutical Regulators Programme.  
<<https://www.iprp.global/home>> cited April 4, 2022
- 55) Van Oudtshoorn JE, García-Arieta A, Santos GML, Crane C, Rodrigues C, Simon C, Kim JM, Park SA, Okada Y, Kuribayashi R, Pfäffli C, Nolting A, Lojero IOC, Martínez ZR, Hung WY, Braddy AC, Leal NA, Triana DG, Clarke M, Bachmann P., J Pharm Pharm Sci., 21 (1): 27-37 (2018).
- 56) Garcia Arieta A, Simon C, Lima Santos GM, Calderón Lojero IO, Rodríguez Martínez Z, Rodrigues C, Park SA, Kim JM, Kuribayashi R, Okada Y, Nolting A, Pfäffli C, Hung WY, Crane C, Braddy AC, Van Oudtshoorn J, Gutierrez Triana D, Clarke M., J Pharm Pharm Sci., 22 (1):28-36 (2019).

- 57) Crane C, Santos GML, Fernandes EAF, Simon C, Tam A, Triana DG, Potthast H, Kuribayashi R, Okada Y, Myoenzono A, Calderon IO, Rodriguez Z, Jones B, Park SA, Eum SY, Rodrigues C, Van Oudsthoorn J, Nolting A, Walther C, Roost MS, Hung WY, Braddy AC, Garcia-Arieta A., J Pharm Pharm Sci. 22 (1) : 486-500 (2019).
- 58) Roost MS, Potthast H, Walther C, García-Arieta A, Abalos I, Agostinho Freitas Fernandes E, Mendes Lima Santos G, Rodríguez Martínez Z, Tam A, Rodrigues C, Gutierrez Triana DA, Guzmán Aurela E, Rodríguez Rodríguez N, Aeh Park S, Kim J, Kariv R, Divinsky M, Jones B, Kuribayashi R, Myoenzono A, Kasuga M, Van Oudsthoorn J, Chi JF, Hung WY, Hsu LF, Crane C, Jarman T, Braddy A., J Pharm Pharm Sci. 24:548-562 (2021).
- 59) Garcia Arieta A, Simon C, Tam A, Mendes Lima Santos G, Freitas Fernandes EA, Rodríguez Martínez Z, Rodrigues C, Park SA, Kim J, Kim K, Kuribayashi R, Myoenzono A, Shimojo K, Walther C, Roost MS, Hung WY, Hsu LF, Crane C, Braddy AC, Van Oudsthoorn J, Gutierrez Triana DA, Guzmán Aurela E, Jones B, Potthast H, Abalos I., J Pharm Pharm Sci. 24. 113-126 (2021).
- 60) ICH. “ICH Harmonised Guideline Biopharmaceutics Classification System-based biowaivers M9”. (20 November 2019)  
<[https://database.ich.org/sites/default/files/M9\\_Guideline\\_Step4\\_2019\\_1116.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf)>  
cited April 4, 2022
- 61) PMDA. 「ICH M13 即放射性経口固形製剤の生物学的同等性試験」  
<<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0107.html>> cited April, 4, 2022