

effectively than that of (–)-NTR. The difference in physical stability at 50–70 °C would be due to stereoselective interaction. Stereoselective interaction affected the nucleation process more markedly than the crystal growth process. Since the stereoselective interaction between NTR enantiomers and HPMC or HPMCP would have been relatively weak, the impact of the interaction on the physical stability of amorphous NTR solid dispersions was obscure at room temperature.

### Acknowledgements

Part of this work was supported by a Grant-in-aid for Research on Publicly Essential Drugs and Medical Devices from the Japan Health Sciences foundation.

### References

- Andronis, V., Zografi, G., 2000. Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state. *J. Non-Cryst. Solids* 271, 236–248.
- Aso, Y., Yoshioka, S., Kojima, S., 2004. Molecular mobility-based estimation of the crystallization rates of amorphous nifedipine and phenobarbital in poly(vinylpyrrolidone) solid dispersions. *J. Pharm. Sci.* 93, 384–391.
- Chutimaworapan, S., Ritthidej, G.C., Yonemochi, E., Oguchi, T., Yamamoto, K., 2000. Effect of water-soluble carriers on dissolution characteristics of nifedipine solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 1141–1150.
- Haddadin, R., Qian, F., Desikan, S., Hussain, M., Smith, R.L., 2009. Estimation of drug solubility in polymers via differential scanning calorimetry and utilization of the fox equation. *Pharm. Dev. Technol.* 14, 18–26.
- Hancock, B.C., Zografi, G., 1997. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.* 86, 1–12.
- Hirasawa, N., Ishise, S., Miyata, H., Danjo, K., 2003a. Physicochemical characterization and drug release studies of nilvadipine solid dispersions using water-insoluble polymer as a carrier. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29, 339–344.
- Hirasawa, N., Ishise, S., Miyata, H., Danjo, K., 2003b. An attempt to stabilize nilvadipine solid dispersion by the use of ternary systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29, 997–1004.
- Hirasawa, N., Ishise, S., Miyata, H., Danjo, K., 2004. Application of nilvadipine solid dispersion to tablet formulation and manufacturing using croscopovidone and methylcellulose as dispersion carriers. *Chem. Pharm. Bull.* 52, 244–247.
- Huang, J., Wigent, R.J., Schwartz, J.B., 2008. Drug-polymer interaction and its significance on the physical stability of nifedipine amorphous dispersion in microparticles of an ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend. *J. Pharm. Sci.* 97, 251–262.
- Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., Georganakos, E., 2005. Miscibility behavior and formation mechanism of stabilized felodipine-polyvinylpyrrolidone amorphous solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31, 473–489.
- Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., Georganakos, E., 2006. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 63, 103–114.
- Kim, E.J., Chun, M.K., Jang, J.S., Lee, I.H., Lee, K.R., Choi, H.K., 2006. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 200–205.
- Konno, H., Taylor, L.S., 2006. Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine. *J. Pharm. Sci.* 95, 2692–2705.
- Marsac, P.J., Shamblin, S.L., Taylor, L.S., 2006. Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility. *Pharm. Res.* 23, 2417–2426.
- Marsac, P.J., Konno, H., Rumondor, A.C., Taylor, L.S., 2008. Recrystallization of nifedipine and felodipine from amorphous molecular level solid dispersions containing poly(vinylpyrrolidone) and sorbed water. *Pharm. Res.* 25, 647–656.
- Marsac, P.J., Li, T., Taylor, L.S., 2009. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. *Pharm. Res.* 26, 139–151.
- Marsac, P.J., Rumondor, A.C., Nivens, D.E., Kestur, U.S., Stanciu, L., Taylor, L.S., 2010. Effect of temperature and moisture on the miscibility of amorphous dispersions of felodipine and poly(vinylpyrrolidone). *J. Pharm. Sci.* 99, 169–185.
- Matsumoto, T., Zografi, G., 1999. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacetate) in relation to indomethacin crystallization. *Pharm. Res.* 16, 1722–1728.
- Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kojima, S., 2004. Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen. *J. Pharm. Sci.* 93, 2710–2717.
- Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., 2006. Physical stability of amorphous acetanilide derivatives improved by polymer excipients. *Chem. Pharm. Bull.* 54, 1207–1210.
- Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T., 2007. Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature. *Int. J. Pharm.* 336, 191–195.
- Rumondor, A.C., Marsac, P.J., Stanford, L.A., Taylor, L.S., 2009a. Phase behavior of poly(vinylpyrrolidone) containing amorphous solid dispersions in the presence of moisture. *Mol. Pharm.* 6, 1492–1505.
- Rumondor, A.C.F., Ivanisevic, I., Bates, S., Alonzo, D.E., Taylor, L.S., 2009b. Evaluation of drug-polymer miscibility in amorphous solid dispersion systems. *Pharm. Res.* 26, 2523–2534.
- Suzuki, H., Sunada, H., 1998. Influence of water-soluble polymers on the dissolution of nifedipine solid dispersions with combined carriers. *Chem. Pharm. Bull.* 46, 482–487.
- Tanno, F., Nishiyama, Y., Kokubo, H., Obara, S., 2004. Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 9–17.
- Tao, J., Sun, Y., Zhang, G.G., Yu, L., 2009. Solubility of small-molecule crystals in polymers: D-mannitol in PVP, indomethacin in PVP/VA, and nifedipine in PVP/VA. *Pharm. Res.* 26, 855–864.
- Telang, C., Mujumdar, S., Mathew, M., 2009. Improved physical stability of amorphous state through acid base interactions. *J. Pharm. Sci.* 98, 2149–2159.
- Vippagunta, S.R., Maul, K.A., Tallavajhala, S., Grant, D.J.W., 2002. Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 236, 111–123.
- Wang, L., Cui, F.D., Hayase, T., Sunada, H., 2005. Preparation and evaluation of solid dispersion for nitrendipine-carbopol and nitrendipine-HPMCP systems using a twin screw extruder. *Chem. Pharm. Bull.* 53, 1240–1245.
- Wang, L., Cui, F.D., Sunada, H., 2007. Improvement of the dissolution rate of nitrendipine using a new pulse combustion drying method. *Chem. Pharm. Bull.* 55, 1119–1125.

〔総 説〕

## バイオ後続品の開発状況とその評価 Development Status and Evaluation of Follow-on Biologics

川西 徹 TORU KAWANISHI

国立医薬品食品衛生研究所

Summary : Biopharmaceuticals, developed and produced using biotechnology, have a successful record in treating many life-threatening and chronic disease. However, their cost has often been high, thereby limiting their access to patients. The recent pending patent expirations and / or data protection for a number of biopharmaceuticals have prompted the development of alternative versions of biologic products, referred to as follow-on biologics, biosimilars, etc., depending on the country. Since the first application of the follow-on biologics, Omnitrope, to the EU for the registration in 2003, the discussion whether these products could be evaluated in the same way as the small molecule generics started. The follow-on biologics are new biopharmaceutical agents that are "similar" but not identical to a reference biopharmaceutical product. The quality of biopharmaceuticals is closely related to the manufacturing process, which cannot be duplicated by the different manufacturers. Therefore, it has been concluded that the follow-on biologics are unique molecules and are not generic versions of the innovator biopharmaceuticals. In this paper, the development and the regulatory framework of the follow-on biologics in the EU, US, Canada and the other countries are reported, first. Second, the difference between the follow-on biologics and small molecule generics in the evaluation is described. Third, the basic principles of the evaluation underlying the Japanese guideline of the follow-on biologics put in force in March of 2009 are summarized. Forth, the issues concerning the evaluation of the follow-on biologics, which should be dissolved, are discussed.

Key words : biotechnology-derived drug, follow-on biologics, biosimilar, comparability, generics

要旨：バイオテクノロジーを利用して開発、製造されたバイオ医薬品は重篤な疾患や慢性疾患の治療に成功しているものが少なくない。しかし、コストが高いことが多く、時によって患者が利用できないこともある。近年多くのバイオ医薬品の特許期間あるいはデータ保護期間が終了して、先発医薬品に対する代替製品の開発が活発化しており、これらはバイオ後続品、バイオシミラー等と国によって異なった名称で呼ばれている。2003年欧州へ第1号バイオ後続品であるオムニトロープが承認申請されて以来、これらの医薬品は、分子量の小さいジェネリック医薬品と同様に評価可能であるかの議論が始まった。バイオ後続品は新しい医薬品であり、先発医薬品と類似するものであるが同一ではない。バイオ医薬品の品質は製造工程に密接に関係しており、他の製造業者が同一製品を製造することはできない。したがってバイオ後続品はユニークなものであり、先発製品の後発版ではないと結論されている。本論文では、はじめに欧州、米国、カナダ、その他の国におけるバイオ後続品の開発状況と規制の枠組みについて報告する。次にバイオ後続品と小分子ジェネリック医薬品との評価における違いを述べる。第三に2009年3月に施行された日本のバイオ後続品ガイドラインにおける基本原理をまとめる。第四に今後解決が図られるべきバイオ後続品の評価における課題について議論する。

キーワード：バイオ医薬品、バイオ後続品、バイオシミラー、同等性/同質性、後発医薬品

\* 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1  
TEL: 03-3700-8469 FAX: 03-3700-8469  
E-mail: kawanish@nihs.go.jp

## 1. はじめに

バイオ医薬品は1982年に米国においてヒトインスリンが初めて認可されて以来、数多くの製品が開発され、世界各国で臨床使用されており、組換えヒトインスリン製剤、組換えヒト成長ホルモン製剤、組換えエリスロポエチン製剤をはじめとして、対象疾患の標準的治療薬としての地位を得ている医薬品も多い。最近バイオジェネリックあるいはバイオシミラー等の名称で、これらバイオ医薬品の後発品が話題となることが多いが、その理由の第一は、バイオ医薬品の中で2001年から特許が切れる製品があり、その数は年々増えており、後発品開発の対象となっていることである<sup>1,2)</sup>。第二の理由としては、先進国における医療費高騰があげられる。先進国においては、高齢化も相まって医療費の高騰が社会的に大きな負担となっており、医療費の中で大きな割合を占める薬剤費の節約は医療費削減に向けた大きな目標となっている。第三の理由としては、バイオ医薬品は多額な開発費と高度な生産設備が必要であるため、高価な製品が多く、高額ゆえに患者のもとに届きにくいという事情があり、開発コストの安い後発医薬品のシステムを活用し有用な医薬品資源を有効に活用しようという動きがある。

バイオ後続品の開発および規制当局への申請は、21世紀に入って欧米で始まったが、まず化学合成医薬品の後発医薬品と同様の規制の枠組みで評価が可能かどうかの議論が行われ、欧州がいち早く後発医薬品とは異なる独自の規制の枠組みを作り、受入体制を整えた。この動きを契機として、主として先進諸国で同様の規制システムの採用が続いている。またこれら医薬品の開発の動きは、バイオ医薬品の製造能力を有する企業があるアジア圏の国々に広がりを見せており、インドのように規制体制は欧州型と異なるものの、既に相当数の製品が流通している国もある。今後は、医薬品産業の国際化を背景として、これら医薬品の開発は地球的な規模で行われることが予想される。

そこで本稿では、まずは欧米を中心として開発動向と規制動向をまとめる。第二に、化学合成医薬品後発品の評価と比較しながら、これらバイオ医薬品の後発品の評価について考えてみる。第三に、昨年

公表された我が国のバイオ後続品ガイドライン<sup>3)</sup>の基本的な考え方についてまとめる。そして、最後にバイオ医薬品後発品の課題と今後の展開について考察する。

これらの製品については、後述するように、欧米では後発医薬品とは別のカテゴリで規制するという方向にあり、我が国においても“バイオ後続品”という総称で規制をうけることとなった。そこで、本稿では以下、これら医薬品の総称として“バイオ後続品”を用いることとする。

## 2. 世界各極のバイオ後続品の開発および規制の状況

化学合成医薬品の場合、独占的販売期間(特許期間や再審査期間)を過ぎると先発医薬品企業以外の製薬企業が、特に開発コストのかかる非臨床・臨床試験については通常は生物学的同源性試験以外の試験を必要としない後発医薬品として製品開発を行い、低価格で販売する制度が社会的に受け入れられている。しかしこの後発医薬品の規制システムは、バイオ後続品については不適當ということが欧米の共通認識となっており、どのような規制体制をとるべきか議論されている。

### (2-1) 欧州におけるバイオ後続品の開発および規制の状況

欧州では、2003年ジェノトロピン(ヒト成長ホルモン製剤)のバイオ後続品としてオムニトロープがサンド社によって簡易医薬品申請され、その過程において、バイオ後発品の承認審査における規制ルートの議論が行われた。その結果、欧州におけるヒト医薬品の申請に関する法律(Directive 2001/83/EC)にある後発医薬品(Article 10(1)(a)(iii))の承認申請用評価資料は、バイオ後続品の審査では不十分として、2003年6月に当該法律を改正し、新たにSBMP(Similar Biological Medicinal Product(略してバイオシミラー製品 Biosimilar product))という承認申請カテゴリを追加した(Directive 2003/63/EC)。SBMPの承認申請にあたっては、新薬と同様の品質特性データ、略式の非臨床試験・臨床試験のデータに加えて、先発バイオ医薬品との品質特性に

関する同等性／同一性評価データ，さらには多くの製品で同等性／同質性を明らかにするための非臨床，臨床評価データが必要となった．その際参照すべきガイドラインとして，3つの基本ガイドライン（総論，品質評価，非臨床・臨床評価）に加えて，非臨床・臨床評価ガイドラインの補遺として先発品の有効成分に応じた4つの非臨床・臨床評価ガイドライン（組換えインスリン，組換え成長ホルモン，組換えエリスロポエチン，組換え G-CSF）が欧州医薬品審査庁（当時は EMEA，現在は EMA）の科学委員会（CHMP）によって作成，公表された．その後も組換えインターフェロン- $\alpha$  の非臨床・臨床評価ガイドライン，低分子量ヘパリンと再度エリスロポエチンの評価ガイドラインを公表，さらにモノクローナル抗体，組換えインターフェロン  $\beta$ ，組換え FSH（卵巣刺激ホルモン）のガイドライン作成作業へと進んでいる<sup>4)</sup>．

このように，欧州では世界に先駆けてバイオ後続品の規制システムを整備し，オムニトロープを第1号として，既に2つのソマトロピン（成長ホルモン）後続品，5つのエポエチン  $\alpha$  後続品，7つのフィル

グラスチム（G-CSF）後続品が承認されており，現在世界各極でのバイオ後続品への対応を先導している（Table 1 参照）．

## （2-2）米国におけるバイオ後続品の開発および規制の状況

米国におけるバイオ後続品（米国では Follow-on products と称している）の規制は長年にわたって複雑な状況にあった．即ち，米国でもオムニトロープが2003年7月にFDAに承認申請され，審査が行われたが，FDAは申請内容に問題はないとしながら結論を示さなかった．これを不服として，サンド社は2005年9月にFDAを提訴し，その結果，裁判所よりFDAに結論を出すよう裁定が下され，FDAは2006年にオムニトロープを承認した．このように米国でバイオ後続品の受入が混乱する理由は，米国の医薬品規制システムでは，バイオ後続品を承認する法制度が用意されていないことにある．米国では公衆保健サービス法（PHSA）と連邦食品医薬品化粧品法（FDCA）という2種類の法律によってバイオ医薬品は規制されているが，PHSAには簡略非臨床・

Table 1 日米欧におけるバイオ後続品の承認状況  
米国の2005年以前に承認された製品（背景を灰色で示している）は，簡略申請ルートで承認されたタンパク質性後続医薬品である．

名称	先行品	後続品	開発企業	承認年		
				欧州	米国	日本
Glucagon		GlucaGen	Novo Nordisk	-	1998	-
Hyaluronidase		Amphadase	Amphastar	-	2004	-
Hyaluronidase		Hydase	PrimaPharm	-	2005	-
Hyaluronidase		Hylenex	Halozyme Therap	-	2005	-
Calcitonin		Fortical	Upsher Smith	-	2005	-
Somatropin		Tev-Tropin	Teva/Ferring	-	2005	-
Somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	2006	2006	-
Somatropin	Genotropin	Somatropin BS Sandoz	Sandoz	-	-	2009
Somatropin	Humatrope	Valtropin	BioPartners, LG Life	2006	2007	-
Epoetin alfa	Epex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007	-	-
Epoetin alfa	Epex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007	-	-
Epoetin alfa	Epex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007	-	-
Epoetin zeta	Epex/Erypo	Silapo	Stada Arzneimittel	2007	-	-
Epoetin zeta	Epex/Erypo	Retacrit	Hospira	2007	-	-
Epoetin kappa	Espo	Epoetin alfa BS JCR	JCR	-	-	2010
Filgrastim	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008	-	-
Filgrastim	Neupogen	Ratiograstim	Rationpharm	2008	-	-
Filgrastim	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008	-	-
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	2008	-	-
Filgrastim	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009	-	-
Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009	-	-
Filgrastim	Neupogen	Nivestim	Hospira	2010	-	-

臨床データにより承認するシステムはない。一方 FDCA には化学合成医薬品の後発医薬品を承認する枠組みはあるものの、ケースバイケースで非臨床・臨床データを伴うバイオ後続品を承認する枠組みはない。ただし後者には他製品の非臨床・臨床試験データや公表文献等を利用して申請できる簡略申請システムがあり、上記オムニトロープも最終的にはこの簡略申請ルートで承認された。またオムニトロープ以外にも、このルートによる既承認タンパク質性後続医薬品はある (Table 1 参照)。しかし、エポエチン後続品等のバイオ後続品を本格的に承認する法的ルートとしては不十分であった。そこで近年米国議会では PHSA 下で簡略申請を可能にする法案が審議されてきたが、先発企業と後続企業との利害の対立により混乱が続いてきた<sup>5)</sup>。しかし後発医薬品の活用を支持する民主党政権の誕生、また FDA の Woodcock による米国下院での証言<sup>6,7)</sup> 等による後押しもあり、2009 年後半の上院議会に続いて、2010 年 3 月下旬にバイオ後続品の承認システムが盛り込まれた医療保険改革法案 (H.R. 3590: Patient Protection and Affordable Care Act) が下院議会で可決された。この法案では、バイオ後続品として Biosimilar (対照先発製品に対して品質面で高度に類似するとともに、作用機序、投与経路、剤形、力価は同一等が条件) と Interchangeable (Biosimilar であることに加え、全ての患者に対して対照先発品と同じ臨床結果を得ることができるということが条件) の 2 種があり、先発製品に承認後 12 年の独占権が認められる。また interchangeable なバイオ後続品第 1 号には、1 年の独占権がある。さらにこの法案には、FDA によるバイオ後続品ガイドラインの作成も盛り込まれており、FDA はバイオ後続品の受入体制を整備することが求められている。最近の情報によると、11 月にはガイドラインについての FDA 主催のパブリックヒヤリングが開催された<sup>8)</sup>。

### (2-3) 世界保健機関 (WHO) における ガイドライン作成

バイオ後続品活用の必要性は先進諸国ばかりでなく発展途上の国においても叫ばれている。そこで WHO では、2007 年 4 月にバイオ後続品ガイドライン作成を決定し、作業が開始された。世界的にみる

と、先発バイオ製品が国内で開発されておらず、入手が困難な国も少なくなく、先発製品との比較データなしにバイオ後続品が承認されている国もある。そのため、当初は欧米および日本のように、既承認先発バイオ医薬品との同等性/同質性データを必須とする方策 (同等性/同質性評価アプローチ) に加え、先発バイオ医薬品の文献データ等との比較のみで先発製品との比較試験データを必要としない方策 (スタンドアローンアプローチ) をも認める、複雑なガイドラインも検討されたが、完成したガイドラインは前者の方法のみを採用するものとなった<sup>9)</sup>。日本を含め欧米諸国では同等性/同質性評価にあたって対照とする先発製品はその国で認可されている製品とされているが、WHO ガイドラインでは認可の必要性についてはそれぞれの国の規制当局が判断するものとして、既承認薬の少ない国におけるバイオ後続品の開発に配慮したものとなっている。

### (2-4) その他の国々におけるバイオ後続品の規制

我が国ではバイオ後続品の評価ガイドラインは 2009 年 3 月に通知されたが、カナダにおいても同様にバイオ後続品 (Subsequent-entry biologics と称されている) 評価ガイドラインの作成作業が行われ、2010 年 3 月に公表された<sup>10)</sup>。カナダのガイドラインでは比較対照とする先発製品はカナダで未承認の製品も可とされており、ガイドライン中で対照先発製品の条件がまとめられている。この点を除いて、評価の原則は欧州、日本、WHO のガイドラインともほぼ同じである。また同様な規制はスイス、トルコ、シンガポール等の各国で採用されており、オーストラリアは EMA のガイドラインをそのまま採用した<sup>11)</sup>。

一方、従来バイオ医薬品が手に入りにくい国々では別のアプローチをとっている国もある。例えばインドでは、インスリン、エリスロポエチン、G-CSF にとどまらず、モノクローナル抗体やインターフェロン  $\alpha$  などのバイオ後続品が既に市販されているが、これは上記の医療先進国に比較して承認基準が緩いことによる<sup>12)</sup>。例えば品質面の基準は緩く、臨床データで有効性、安全性が示されればよいとされ、臨床試験の規模についても、規制当局の判断で第 I 相試験、第 II 相試験を省略し、さらに同等

性を示す第Ⅲ相試験も 100 名の患者のデータで可とされている。このようにインドでは国の施策でバイオ後続品の開発を推進しており、多くのバイオ医薬品企業が、欧米において特許が切れるバイオ製品の後続品開発を計画している。

### 3. バイオ後続品の評価を考える

#### — 化学合成医薬品後続品の評価と何が

#### 同じで何が違うか? —

##### (3-1) 後発医薬品とは

医薬品は人々の健康に直接関係するという特殊な製品であるため、ほとんどの国において規制当局によって最も厳しい規制をうける工業製品のひとつとなっている。通常新有効成分を含む医療用医薬品は、申請者は医薬品の開発の経緯の説明、製造方法の確立に至る検討経過と製品の製法、医薬品の品質特性に関する特性解析データ、品質の一定性を保証するための製造工程・品質管理の方法に加え、医薬品の臨床効果を裏付ける非臨床薬理試験データ、ヒトでの毒性予測のための各種非臨床安全性試験データ、非臨床吸収・分布・代謝・排泄データおよび臨床体内動態データ、そしてヒトでの有効性・安全性を証明する臨床試験データ等を申請資料のパッケージとしてそろえ、規制当局に提出、承認審査をうける。また有効成分は同じでも新しい投与経路の医薬品、新たな効能の医薬品、新しい剤形の医薬品、新しい投与量の医薬品等については、それぞれ必要なデータパッケージは異なるものの、通常有効性、安全性を証明する臨床試験データは必要とされる。

一方、現在ほとんどの医療先進国では有効性、安全性を確認する臨床試験を申請者が自ら行わずして承認される後発医薬品の制度も採用されている。後発医薬品は「先発医薬品の独占的販売期間(特許期間や再審査期間)の終了後に販売される、先発医薬品と 1)同一薬物(有効成分)を、2)同一量含有し、3)同一投与経路により、4)同一の用法・用量で、5)同等の効能・効果を有する医薬品」である。この 1)の条件があることにより、後発医薬品は欧米では有効成分の一般名で処方箋に記載されることが多いので、一般名 = generic name から、後発医薬品は「ジェネリック医薬品」ともよばれる。また、上記条件

は、さらに(1)先発品と有効成分が同一であり；(2)先発品と同一用法・用量で、同等の効能・効果が期待される製剤、とまとめられる。

ここで、(1)については、今日では高速液体クロマトグラフィー等の分離用分析機器、および質量分析、赤外分光、NMR等の構造解析用分析機器を用いれば、先発医薬品と後発医薬品で有効成分が同一であることを示すことは容易である。次に、(2)の「先発品と同一用法・用量で、同等の効能・効果が期待される製剤」という条件については、

「医薬品の作用、効果は作用部位での薬物濃度に依存する」

→「作用部位に同一の有効成分が同一濃度に分布すれば効能、効果は同等であることが期待される」

ということから、我が国では「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン<sup>13)</sup>」に基づき生物学的同等性を示すことができれば、非臨床・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要ないとされている<sup>脚注1)</sup>。ただし、安全性の観点からは、同時に有害作用を示すレベル以上の不純物は含まれていないことを示す必要はある。このような後発医薬品の評価の基本的な考え方は、国際的にも認められているところである。

そのため、具体的には化学合成医薬品の後発品を承認申請するにあたって、開発企業は(1)有効成分の同一性；(2)不純物の確認；(3)製剤の安定性；(4)製剤の生物学的同等性；さらには(5)品質の一定性確保の方法を示す資料の提出を求められ、評価をうけることとなっている。その際(1)、(2)、(5)は規格および試験方法あるいは製造方法に関する資料として提出することが求められるが、必要に応じて先発医薬品と比較する。一方(4)の生物学的同等性は、新有効成分含有医薬品では求められるものではなく、後発医薬品の評価の重要なポイントであり、特に先発医薬品との比較が重要である(Fig.1参照)。

脚注 1) ただし、我が国の「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」では、血中濃度の比較による生物学的同等性試験が治療効果の同等性評価に適さない医薬品の場合などは、薬力学的試験(ヒトにおける薬理効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験)での比較、さらには臨床試験(臨床効果を指標に治療学的同等性を証明する試験)での比較をすることとなっており、臨床試験を否定しているわけではない。

イ:起原等; ロ:製法及び規格; ハ:安定性; ニ:薬理作用; ホ:ADME;  
 表2-1(1) 医療用医薬品  
 対:非臨床安全性; ト:臨床試験

左 欄	右 欄													
	イ 1 2 3	ロ 1 2 3	ハ 1 2 3	ニ 1 2 3	ホ 1 2 3 4 5 6	対 1 2 3 4 5 6 7	ト							
(1) 新有効成分含有医薬品	○○	○○	○○	○○	○○○×△	○○○△△△	○							
(2) 新医薬用配合剤	○○	×○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○×××△×	○							
(3) 新投与経路医薬品	○○	○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○×△△△	○							
(4) 新剤形医薬品	○○	×××	×××	×××	△△△×△	×××××××	○							
(5) 新剤型医薬品	○○	×○○	○○○	×××	○○○○×△	×××××××	○							
(6) 新用量医薬品	○○	×××	×××	×××	○○○○×△	×××××××	○							
(7) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) (7の2) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)	○○	×○○	△△○	×××	××××××	×××××××	×							
(8) 類似処方医薬用配合剤 (再審査期間中のもの) (8の2) 類似処方医薬用配合剤 (再審査期間中でないもの)	○○	×○○	○○○	△△×	××××××	△△×××△×	○							
(9) その他の医薬品 (再審査期間中のもの) (9の2) その他の医薬品 (9の3) その他の医薬品 (9の4) その他の医薬品	×××	×△○	×××	×××	××××××	×××××××	×							

注: 自国の承認申請は別表2-1に規定する資料の提出及び番号を付し、原則として、○は承認、△は承認が不審を呈する医薬品により行われることとなる。

Fig. 1 我が国における医療用医薬品承認申請区分と添付が必要な書類  
 後発医薬品は(9)その他の医薬品に含まれる。

(3-2) 同等性評価におけるバイオ医薬品と化学合成医薬品の違い

バイオ後続品評価に関する解説では、“バイオ後続品の評価は化学合成医薬品後発品の評価とは異なる”と説明される場合が多いように思われる。しかし、筆者は後発医薬品としてのバイオ後続品の評価も化学合成医薬品の後発医薬品の評価も視点はほぼ同じと考えている。すなわち、評価の視点は上にまとめたように、(1)有効成分の同一性; (2)不純物の確認; (3)製剤の安定性; (4)製剤の生物学的同等性; さらには(5)製造の一定性確保の方法である。ただし、医薬品成分の特性の違い、あるいは分析手法の限界等により、評価の現実に違いが生じる。

(3-2-1) 有効成分<sup>脚注2)</sup>の同一性:

バイオ医薬品のほとんどはタンパク質性医薬品である。有効成分であるタンパク質の同一性を示すためには一次構造のみならず、高次構造が同一であることを示す必要がある。一次構造(アミノ酸配列)については、現在利用可能な分析手法を用いれば同一性を示すことは容易である。しかし高次構造の同一性の確認は現在でも分析手法の限界から技術的に困難なことも多い。さらに、バイオ後続品開発企業が

脚注2) タンパク質性医薬品では目的物質および目的物質関連物質をあわせたものとされる (Fig.2)。

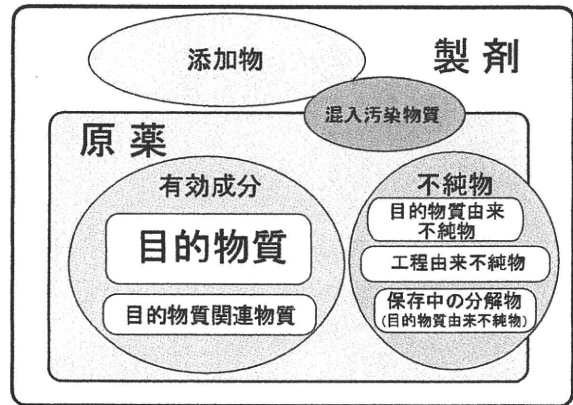


Fig. 2 バイオ医薬品の構成成分

タンパク質性バイオ医薬品は、生体による生合成過程を生産に利用していることから、有効成分においても本質的に分子構造上不均一なものが産生される可能性がある。例えば翻訳後修飾が想定されるケースでは、医薬品有効成分は糖タンパク質におけるグリコフォームのように翻訳後修飾を受けた多様な分子種の混合物となり、おのおのの分子種は、同等の生物活性を示す場合がある。このような物質的な特徴を考慮して、バイオ医薬品では、有効成分を「目的物質」と称する、さらに製造中や保存中に生成する目的物質の分子変化体で、目的物質に匹敵する生物活性(目的物質の70%程度以上の生物活性が目安)等の特性を備え、製品の安全性及び有効性に悪影響を及ぼさない物質は、不純物とせず「目的物質関連物質」と称し、有効成分に含む。

一方、目的物質、目的物質関連物質、及び添加剤以外の、原薬および製剤中に存在する成分を「不純物」とするが、不純物は目的物質の分子変化体で生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する特性をもたない「目的物質由来不純物」と、製造工程に由来する不純物である「製造工程由来不純物(製造用細胞に由来する宿主細胞由来タンパク質や宿主細胞由来DNA、あるいは細胞培養液に由来する抗生物質や培地成分、目的物質の抽出、分離、精製に由来する試薬・試液類やクロマトグラフ担体からの漏出物)」に分類される。

対照先発医薬品の原薬を手に入れることは通常は困難であり、添加剤を含む製剤での比較、あるいは製剤から精製した有効成分間の比較が必要になり、分析の困難度は増す。さらに、N-末端やC-末端が種々に切断された有効成分からなる製品や、糖タンパク質などのように翻訳後修飾により分子多様性を示す有効成分の場合 (Fig.3)などは、同一性の定義すら困難となる。このような場合、生物活性が重要な指標となるが、臨床効果に直結するヒト型タンパク質の生物活性の測定は必ずしも容易ではなく、またそ

の結果にしても同一性を保証するものではない、したがって多くのバイオ後続品では目標は「有効成分の同一性」の評価ではなく、「有効成分の類似性」の評価となる。

以上の現実により、バイオ後続品については、有効成分が同一故に使用された“ジェネリック”という後発医薬品の総称は妥当ではなく、欧州では Similar Biological Medicinal Products（略称は Biosimilar バイオシミラー）、米国では Followon Biologics という総称が採用され、我が国においては“バイオ後続品”が採用された。

(3-2-2) 不純物の確認：

先発医薬品と後発医薬品とは、通常製造方法が異なるので不純物パターンは異なる。そこで先発品と後発品の不純物パターンとを比較し、1)同一不純物については後発品における含量は先発医薬品以下であること；2)同一不純物の含量が先発医薬品以上の場合、あるいは新たな不純物が含まれている場合は、ICH不純物ガイドライン<sup>14)</sup>に準じた基準で安全性に影響がないことを評価する。即ち投与量から報告すべき不純物、構造解析すべき不純物、さらに非臨床試験により毒性を確認すべき不純物の閾値が決まり、得られた結果に基づき、許容できる限度値を設定する。このような方法で安全性が担保できるとする背景には、化学合成医薬品の場合、長年の蓄

積データにより化学構造から妥当な許容量が推定でき、またそれが困難な場合でもほとんどの場合非臨床データによって安全性予測が可能と考えられることによる。

一方多くのバイオ後続品においても、まずは対照先発医薬品と不純物パターンを比較することになる。この評価作業で、後続品の同一不純物含量が対照先発製品より少なければ問題ない。しかしバイオ後続品の場合、先発医薬品にない新たな不純物、特に目的物質(Fig.2参照)由来の不純物の安全性の閾値を品質あるいは非臨床データから担保することは難しく、ICH不純物ガイドラインの適用には限界がある。即ち、タンパク質性医薬品の安全性評価については、免疫原性などが関係する可能性があり、安全性上懸念がないとみなしてよい閾値を求めることは一般に困難である。またヒト型タンパク質である有効成分に由来する不純物の生物作用は種特異性を示す可能性があり、げっ歯類を用いた定型的な非臨床安全性試験データは参考にしかならない。したがって、バイオ医薬品の場合、不純物の安全性の最終的な確認は臨床データによるところが大きく、臨床試験による安全性の確認なくして安全性を担保することは困難となる。

(3-2-3) 製剤の安定性：

一般に化学合成医薬品製剤では、6ヶ月の加速試

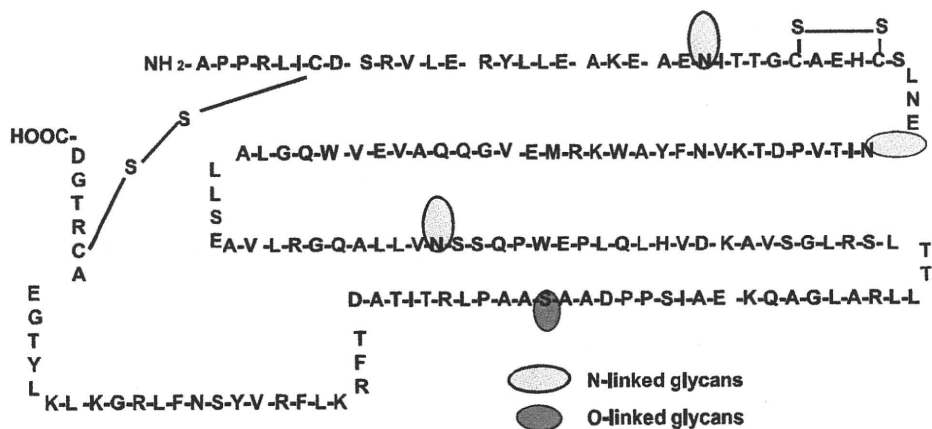


Fig.3 エリスロポエチンの構造

エリスロポエチンは典型的な糖タンパク質であり、165個のアミノ酸からなり、3つのN-結合型糖鎖（アスパラギン結合型糖鎖）と1つのO-結合型糖鎖（ムチン結合型糖鎖）が結合する。糖鎖構造は結合部位ごとに異なり、また組換えエリスロポエチン製剤中のエリスロポエチン分子それぞれで糖鎖には多様性がある。さらに製造培養条件等が変わると結合する糖鎖も変わる。糖鎖は組換えエリスロポエチンの体内動態、受容体との結合に影響する。したがって、通常は糖鎖マップの一定性を指標として品質管理を行う。



験(実保存条件より高温、高湿での試験)データで安定性が確認されれば、通常の保存条件で3年間は安定と推定できるとされており、基本的には後発医薬品では、6ヶ月の加速試験データで可とされている<sup>脚注3)</sup>。しかし、タンパク質性医薬品では加速試験データはあくまで参考データであり、有効期間の設定には実保存時間、実保存条件の評価が必要である<sup>15)</sup>。

#### (3-2-4) 製剤の生物学的同等性：

化学合成後発品では作用部位での有効成分の濃度が同等であることより生物学的同等性を示すことができる。したがって循環血中に吸収され、全身に分布して作用する医薬品では、有効成分のバイオアベイラビリティの同等性を示すことをもって生物学的同等とすることができる。また均一な溶液状態である静注投与の後発注射剤は、投与後ただちに血中に均等に分布するとみなすことができるので通常生物学的同等性試験は必要とされない。

一方、バイオ後続品においては、対照先発製品との有効成分の同一性が明確ではなく、有効成分が同一という前提で評価できない製品が少なくない。そのため有効成分の吸収に差がないとしても、体内分布、代謝、排泄に違いがある可能性もあるため、たとえ静脈内投与注射剤であっても通常は臨床薬物動態PKの比較は必要である。さらに、生体への作用は、作用部位での濃度に加えて、生物活性にも依存するため、血中動態の同等性のみをもって生物学的に同等と判断できない場合も多い。したがって、定量的な評価が可能な有効性の代替マーカーが設定できる製剤においては、臨床薬力学PD試験による比較、あるいはPK/PDの比較が生物学的同等性を確認する上で重要になる。ただし、適切な代替マーカーが設定できるバイオ後続品は限られており、有効性を確認するには臨床有効性試験によらなければならないケースが多くなる。

バイオ後続品の生物学的同等性評価をさらに厄介なものにする要因として、安全性への影響に関する免疫原性の評価の困難さがあげられる。化学合成医薬品後発品の生物学的同等性評価においては、通常

は有効成分に由来する生物作用を代替するパラメータとして、有効成分(および代謝物)の血中濃度を用いることで、有効成分に由来する有効性ととも安全性への影響も定量的に評価したこととなる。また(3-2-2)に記したように不純物に由来する有害作用に配慮すれば、製剤の安全性を評価したとみなせる。しかしタンパク質性医薬品の場合、有効成分のわずかな構造変化が免疫原性の原因となり、有害作用を示す可能性がある。またごく少量の目的物質関連物質あるいは不純物の免疫原性、あるいは免疫原性を増強する作用によって有害作用が現れることも考えられる。しかし、これら免疫原性を臨床使用に先立って的確に予測しうる方法は現状ではない。したがって、バイオ後続品の安全性評価において、免疫原性の評価法の開発は大きな課題となる。

#### (3-2-5) 製造の一定性評価：

バイオ医薬品の製造の一定性評価に関する基本原則は化学合成医薬品と違いはない。適切な規格および試験法の設定、原材料の管理を含めた適切な製造管理の実施により一定性の確保を行う。しかし、製造にブラックボックスともいえる生物材料を用い、さらに有効成分は不安定なものも多く、製造の一定性の確保にあたっては遺伝子発現構成体の評価<sup>16)</sup>、セルバンクの評価<sup>17)</sup>、生物由来原料の安全性評価、ウイルス安全性評価<sup>18)</sup>等、化学合成医薬品とは異なる独特の視点が必要である。

以上のように、バイオ医薬品独特の品質特性のために、評価の視点は同様であるが、評価の現実に大きな違いが生じるため、バイオ後続品においては、品質面の比較、および血中濃度の比較に加えて、多くのケースで非臨床、臨床試験による同等性/同質性評価comparability exerciseが必要になる。ただし、製品の品質特性や製造方法によって様々な可能性があることから、同等性/同質性を示すための試験の組み合わせと程度は、製品の特性に応じてケースバイケースに判断するのが合理的と考えられる。

脚注3) ただし、後発医薬品業界の自主基準で、承認後に自主的に長期安定性を確認することとされている。

#### 4. 我が国におけるバイオ後続品の開発および規制

上記のような状況の中、我が国においても独占的販売期間を過ぎたバイオ医薬品が次第に増えてきており、既にバイオ後続品として2例の承認例もある(Fig.1参照)。それに併せて、バイオ後続品ガイドラインの作成作業も進み、2009年3月に公表された<sup>3)</sup>。ガイドラインについてはいくつかの解説が公表されており<sup>19,20)</sup>、ここではこのガイドラインにもりこまれた考え方をまとめるにとどめる。

我が国におけるバイオ後続品評価の考え方は、基本的には欧州と同様である。バイオ後続品の開発企業は先発バイオ医薬品<sup>脚注4)</sup>と同様に独自に製造方法を確立した上で、先発製品と同等のレベルの品質特性データ、規格および試験法さらには既承認先発バイオ医薬品との同等性/同質性評価データを提出、承認審査を受けることが必要とされる。バイオ後続品の場合は、多くの製品において血中濃度の比較による生物学的同等性試験以外の臨床試験データが必要と予想されるので、「後発品」という総称は使用せずに、FDAと同様なニュアンスとして「バイオ後続品」を用いることとした。また、「医薬品の製造販売のための承認申請の取り扱いについて」<sup>21)</sup>を改訂し、新有効成分含有医薬品や後発医薬

品(上記通知では「その他の医薬品」に分類)とも異なった、バイオ後続品用の区分が新たに設けられた<sup>22)</sup>。(Fig.4)

(4-1) ガイドラインにおけるバイオ後続品とは  
バイオ後続品ガイドラインでは、バイオ後続品を以下のように定義している。

- (1) 国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(先発バイオ医薬品)と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品
- (2) 一般に品質、安全性及び有効性について、先発バイオ医薬品を対照とした比較試験から得られた同等性/同質性を示すデータ等に基づき開発される医薬品

脚注4) 我が国のバイオ後続品ガイドラインでは、「先発バイオ医薬品」ではなく、「先行バイオ医薬品」という用語が使われている。これは例えばバイオ後続品と同等/同質な後続品開発等のケースまで視野に入れて採用した用語であるが、近々には臨床有効性、臨床安全性データを伴って開発された先発バイオ医薬品と同等/同質のバイオ後続品開発が行われるという現実をふまえ、本稿では「先発バイオ医薬品」に用語を統一した。

別表2-(1) 医療用医薬品

左 欄	右 欄									
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	イ	ロ	ハ
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(2) 新剤型配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(3) 新剤型錠剤医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(4) 新剤型医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(5) 新剤型医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(6) 新剤型医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(7) バイオ後続品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(8) 剤型・包装に異なる医薬品 (内審査期間中のもの) (9) 剤型・包装に異なる医薬品 (内審査期間中でないもの)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(10) 剤型・包装に異なる医薬品 (内審査期間中のもの) (11) 剤型・包装に異なる医薬品 (内審査期間中でないもの)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(12) その他の医薬品 (12)の① 別の医薬品 (12)の② 別の医薬品 (12)の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの) (12)の③ 別の医薬品 (12)の④ 別の医薬品 (12)の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

イ：起原等；  
ロ：製法及び規格；  
ハ：安定性；  
ニ：薬理作用；  
ホ：ADME；  
ヘ：非臨床安全性；  
ト：臨床試験

注) 右欄の記号及び番号は別表1に規定する前記の記号及び番号を示し、原則として、「○」は添付資料の不足等により審査の医薬品により判断されることを意味するものとする。

Fig. 4 医療用医薬品承認申請区分とバイオ後続品の承認申請に添付が必要な書類

#### (4-2) バイオ後続品ガイドラインの同等性／同質性とは

ここで同等性／同質性とは何を表しているのだろうか？ ガイドラインでは「同等性／同質性」とは、「先発バイオ医薬品に対してバイオ後続品の品質特性がまったく同一であることを意味するのではなく、(1)品質特性において類似性が高く、(2)品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと科学的に判断できること」を意味するとされている。この定義は、ICH-Q5E ガイドライン<sup>23)</sup>にある「同等性／同質性」の定義にならって表現されたもので、英語の comparability の訳語として ICH-Q5E の国内通知発出の際に用意された用語である。

したがって、ICH-Q5E における同等性／同質性評価作業のコンセプトと同様に、対照先発バイオ医薬品を比較対照として、まず品質特性に関して理化学的試験、生物活性試験による比較を行い、さらに非臨床・臨床試験データを適宜組み合わせることにより同等性／同質性を評価することになる。対照とする先発バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間(品質、非臨床、臨床の全開発期間)を通じて同一の製品である必要がある。ただし、上記の表現は欧州ガイドラインや WHO ガイドラインの表現とは少し異なっている。即ち ICH-Q5E ガイドラインでは、製法変更時の同等性／同質性評価では、「製法変更前後の製品の品質上の変化が最終製品の有効性・安全性に悪影響がなければよい」としているのに対し、欧州ガイドラインでは、「バイオシミラーは対照先発製品に対して、品質、有効性、安全性上で高度に類似する」というニュアンスで表現されており、欧州はバイオ後続品の同等性／同質性評価は、製法変更時の同等性／同質性評価とは異なるものと説明している。しかしながら、この違いは実際の評価作業においては、わずかながらも検出される品質特性の違いについて、有効性、安全性に悪影響を及ぼすことがないことを非臨床、臨床試験データで明らかにするというプロセスには変わりがなく、筆者は評価内容や評価結果に違いを生じるものではないと考えている。

#### (4-3) ガイドラインを適用する製品の範囲

ガイドラインでは適用範囲を以下のように表現している。

- (1) 微生物や培養細胞を用いて生産され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析ができる遺伝子組換えタンパク質(単純タンパク質及び糖タンパク質を含む)、ポリペプチド及びそれらの誘導体並びにそれらを構成成分とする医薬品(例えば、抱合体)
- (2) 細胞培養技術を用いて生産される非組換えタンパク質医薬品、あるいは組織及び体液から分離されるタンパク質やポリペプチドのような上記の範疇以外の医薬品であっても、高度に精製され、品質特性解析可能な医薬品には適用できる場合がある
- (3) 抗生物質、合成ペプチド及び合成ポリペプチド、多糖類、ビタミン、細胞の代謝産物、核酸を有効成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、病原微生物を弱毒化・不活化したものや抽出物等を抗原とした従来型のワクチン、細胞又は全血若しくは細胞性血液成分(血球成分)には適用されない

これはバイオ医薬品の標準的な定義といえる ICH-Q6B ガイドライン<sup>24)</sup>の適用対象とほぼ同様の表現である。バイオ後続品の開発対照となる先発バイオ医薬品のほとんどは遺伝子組換えタンパク質性医薬品であることから、ICH-Q6B のように非組み換えタンパク質性医薬品を適用対象として表現していないものの、特性解析が可能な高純度のタンパク質性医薬品ならば、適用可能と考えられる。

#### (4-4) バイオ後続品の承認申請において品質関連データとして必要なこと

バイオ後続品の承認申請においては、品質関連の資料は新有効成分含有バイオ医薬品とほぼ同等レベルのデータが必要である。即ち ICH-Q6B ガイドライン<sup>24)</sup>を参考にした申請データ：(1)製造方法；(2)特性解析(構造解析、物理的・化学的性質、生物学的性質、免疫化学的性質、純度、不純物等)；(3)製剤設計；(4)安定性試験；(5)規格及び試験方法(設定の根拠も含めて)等が必要となる。加えて、申請するバイオ後続品が同等・同質であると主張する対照

先発バイオ医薬品との品質特性における比較データとして、(1)構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験、(2)生物活性に関する比較試験、(3)免疫原性等に関する比較試験、(4)不純物に関する比較試験等が必要となろう。

#### (4-5) バイオ後続品の非臨床評価

さらにほとんどのバイオ後続品では種類と程度の差はあるが、非臨床・臨床試験による同等性/同質性の確認が必要になろう。

非臨床試験の目的は、(1)ヒトにおける臨床試験に先立って安全性の確認；(2)動物を用いた有効性面(薬理試験)、安全性面(毒性試験)での対照先発バイオ医薬品との同等性/同質性評価の2つの側面がある。いずれにせよ、バイオ後続品については有効成分に由来する薬理作用プロファイルあるいは毒性プロファイルは先発製品において得られているので、新有効成分含有医薬品に比較すると非臨床試験の種類と程度を限定することは可能である。個々の試験の実施にあたってはICH-S6ガイドライン<sup>25)</sup>が参考となる。

#### (4-6) バイオ後続品の臨床評価

臨床試験の目的は、(1)PK, PD, あるいはPK/PD試験による同等性/同質性の確認；(2)臨床有効性の比較；(3)臨床安全性の確認の3つがある。PK試験による比較は同等性/同質性の確認にとって重要であり、技術的に試験が可能な場合は必須ともいえるものであるが、タンパク質性医薬品の特性を考えると、ほとんどの製品ではPK試験までの結果では生物学的に同等とは結論できない。したがってPDあるいはPK/PD試験による対照先発バイオ医薬品との比較が非常に重要となる。適切なPDマーカーが設定でき、PDやPK/PD試験データによって同等性/同質性が確認できれば、臨床試験による有効性の比較が必要とされないケースもあるだろう。PK, PD, あるいはPK/PD試験によって同等性/同質性について結論が下せないバイオ後続品については、臨床有効性を示すデータが必要となる。通常は対照先発バイオ医薬品との比較試験になるが、臨床有効性試験のデザインについてはバイオ後続品の特性に応じてケースバイケースに決定すべ

きである。一方、臨床安全性については、上記PK, PDあるいはPK/PD試験で同等・同質性が示された場合においても、何らかの確認は必要と考えられる。臨床有効性試験を行う場合は、あわせて有害事象の種類、およびその頻度を検討するような試験計画で差し支えない。

#### (4-7) 市販後について

実施される臨床試験が限定されるバイオ後続品については、免疫原性等を含めた安全性に関わる市販後調査は極めて重要である。また、市販後調査期間においては、有害事象のトレーサビリティ確保の観点からも、対照先発バイオ医薬品とバイオ後続品とを、一定の治療期間内に代替または混用することは基本的には避ける必要があろう。

### 5. バイオ後続品評価の今後の課題

以上のようにバイオ後続品は、タンパク質性医薬品の特性ゆえに、化学合成医薬品の後発医薬品の開発のように非臨床・臨床試験を大幅にカットすることにより開発コストを大きく下げることが困難な状況にある。実際、このような規制体制をいち早く実施している欧州の指針については、「バイオ後続品としての開発メリットは大きくない」との批判がある<sup>26)</sup>。これらの批判との関連から、バイオ後続品に関する今後の課題について、(1)規制の視点、及び(2)評価法の視点から考察してみる。

#### (5-1) 規制の視点からの今後の課題

##### (5-1-1) バイオ後続品の適応疾患：

このたびの我が国の指針では、「先発バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、それぞれの効能・効果で作用機序が異なっている場合、又はその作用機序が明確になっていない場合には、効能・効果ごとに先発バイオ医薬品と有効性が同等/同質であることを示すべきである」とされている。ただし「ある効能・効果において先発バイオ医薬品と有効性が同等/同質であり、他の効能・効果においても薬理的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先発バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ後

続品に外挿することが可能となる場合もある」とされている。この表現は欧州のガイドライン等でも同様であり、現状では妥当と考えられる。しかし、個別の疾患における治療薬の作用メカニズムについては、必ずしも統一的な理解が得られていないケースがある。したがって個々のケースでは様々な議論をよぶことが予想されるので、事例の積み重ねの中で、取り扱いについて整理が必要と思われる。

#### (5-1-2) バイオ後続品の後続品は認められるのか：

化学合成医薬品の場合、占有期間が終わり複数の後発医薬品が現れ普及すると、先発品の企業が販売を取りやめるケースがある。化学合成医薬品の場合、有効成分の同一性の証明は容易であり、かつ生物学の同等性試験が的確に行われ、バイオアベイラビリティについて対照薬との同等性が認められれば、後発医薬品に対して同等な後発医薬品の開発は容認されよう。一方、有効成分に分子多様性が認められるような先発品に対するバイオ後続品については、先発品が販売を取りやめた場合など、どのように判断すべきか？ バイオ後続品の後続品の開発は認めるべきか？ この点については、筆者は先発製品が入手可能である限りは、バイオ後続品は対象疾患の治療について用法・用量の妥当性を示した臨床データを有する先発製品を対照として開発されるべきと考える。しかし、個別の判断となろうが、先発製品が入手できない場合については、バイオ後続品の後続品は認められうるものと筆者は考える。

#### (5-1-3) 対照とする先発バイオ医薬品について

##### —海外製品の可能性—

上記バイオ後続品の後続品のケースより直近に問題となる可能性は、海外の製品に対して同等性／同質性が示されたバイオ後続品開発の可否にあると思われる。我が国のガイドラインでは、「バイオ後続品とは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である」となっており、海外の製品を対照とするバイオ後続品開発は明確に否定される表現となっている。しかし、国内で新有効成分含有製品として承認されている製品の中には、海外からの導入品がある。このような製品を対照としたバイオ後続品の開発にお

いて、海外流通品との間の同等性／同質性評価のデータをもって、我が国での申請が可能かどうかの問題が生じる可能性がある。バイオ医薬品については、同一セルバンクを細胞基材（＝製造用の細胞）として使用した製品であっても、培養方法や精製方法が異なれば有効性、安全性面で異なる製品となる可能性は極めて高い。したがって、バイオ後続品の開発は我が国での流通製品を対照として同等性／同質性評価データを得ることが原則と考えられる。しかし、国内流通品と海外流通品との同等性／同質性を示すことが容易な単純タンパク質を有効成分とした製品の場合など、個別のケースとして海外流通製品と比較したデータを利用することが可とされるケースもあろう。

#### (5-1-4) バイオ後続品への代替の可否：

バイオ医薬品の後発医薬品としてバイオ後続品を活用する場合、見極めなくてはならない問題は、代替可であるか否かの判断であろう。我が国のガイドラインでは、「当該調査期間（＝市販後調査期間）においては、有害事象のトレーサビリティを確保することが重要であり、先発バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品とを、一連の治療期間内に代替又は混用することは基本的に避ける必要がある」としており、少なくとも市販後調査期間については、いわゆるスイッチは避けることとしている。このことは、タンパク質性医薬品の安全性評価を考える場合、免疫原性については、例数が限られた承認前の臨床試験データのみでは結論を下すことは困難であるという事実に基づいている。この点については、欧州においても規制上の取り扱いについての判断は各国の規制当局の判断にまかされているようである。また WHO ガイドラインにおいても、いわゆる“interchangeable”や“substitutable”についての規制は各国規制当局の判断による事項とされている。一方米国では保険医療制度改革法案において、“biosimilar”とされる製品と、さらに“interchangeable”と認められる製品の2段階の規制を行うこととなっており、今後 FDA がどのような取り扱いを行うかについて注目される。いずれにせよ、当面の代替は避けることを原則としつつ、事例を積み重ね、安全性とのバランスをはかりながらバイオ後続品の活用を図る必要がある。

## (5-2) 評価法の視点からの課題

以上のようにバイオ後続品については、一部の国を除いて慎重な対応がとられているが、化学合成医薬品と同様な扱いはできないものであろうか？

以下に、バイオ後続品の評価を容易にするため、さらに後発医薬品と同様な扱いにする上での課題をまとめてみたい。

### (5-2-1) バイオ医薬品の品質特性解析技術の進歩：

近年質量分析技術やNMRを中心としてタンパク質性医薬品の構造解析技術は飛躍的に進歩している。加えてタンパク質と作用部位である生体高分子との相互作用を解析する手法の開発も著しい。これらの解析技術の進歩は、バイオ後続品の有効成分についても、類似性評価ではなく同一性評価の可能性を高めるものである。その意味でタンパク質の解析技術の一段の進展が期待される。

### (5-2-2) タンパク質性医薬品に関する構造と

#### 生物作用の関連情報の蓄積：

バイオ医薬品の目的物質は、生体内因性物質に限りなく近い物質として開発されたケースが多く、その構造と活性との関係の情報の蓄積は、バイオ後続品の開発情報として極めて重要である。またタンパク質性医薬品の場合、目的物質関連物質あるいは目的物質由来不純物のヒトにおける安全性、有効性への影響を、動物実験から予測することは困難である。したがって、目的物質関連の情報として、これらの物質に関する情報の蓄積、整理は後続品の開発の上で重要なデータベースになる。さらに、近い将来開発が図られると予想される抗体医薬のバイオ後続品の場合などは、バイオテクノロジーを利用して製造されるIgGに関する構造と生物作用の関連に関する情報の蓄積が、極めて重要になると予想される<sup>27)</sup>。

### (5-2-3) バイオ後続品開発における同等性／

#### 同質性評価における臨床マーカー：

バイオ後続品の適用対照である疾患の臨床エンドポイントに直結する評価マーカーが特定されていれば、バイオ後続品の臨床有効性の同等／同質性評価は容易になる。特に短期に評価が可能な評価マーカーがあれば、臨床有効性試験によらずとも、PK／PD試験で同等／同質性を示すことが可能である。バイオ後続品の場合、当面は開発対照とされる先発

製品は限定されるので、これらの対象疾患の評価マーカー研究を推進することによって、これら後続品の開発を促進することは可能となる。逆説めくことではあるが、当面のバイオ後続品開発のキーは、この臨床マーカーの確定にあるともいえる。

### (5-2-4) 免疫原性を含めた臨床安全性予測：

「臨床上の安全性、特に免疫原性等に関する確かな安全性予測法が確立していないタンパク質性医薬品について、臨床試験を省略するような開発手法が許されるのか？」という問題はバイオ後続品の活用を考えると、もっとも大きな問題といえる。タンパク質性医薬品については、免疫原性によって希に生じる有害作用は、例え通常の規模の臨床試験を実施しても市販後の発生を臨床試験段階で予測することは困難、と考えられるが、個別の製品についてどの程度の確認を行うことが妥当であるかについては、ケースバイケースの判断が必要であろう。この点について、バイオ後続品にとどまらず、タンパク質性医薬品の免疫原性予測手法の開発が強く望まれるところである。

## 6. おわりに

バイオ後続品の開発実績は、現在までのところ成長ホルモン、エリスロポエチン、G-CSF、ヒトインスリン等に限られている。しかしながら、これらに加えて近々に抗体医薬品、インターフェロン製剤等に広がるものと考えられる。現在まで規制環境の未整備のため開発が遅れてきた米国においても、今後規制環境が整備され、バイオ後続品開発は一気に活発化することも予想される。特に抗体医薬品後続品は、特許切れの近い大型先発製品が控えており、バイオ後続品開発の標的となると考えられる。しかし先発製品との類似性をどこまで求めるかが大きな課題であり、各国規制当局ガイドラインの動向、そしてその運用による影響が大きいと思われる。

バイオ後続品については、現状では品質試験のみでは同等性／同質性を示すことは困難であるため、相当程度の非臨床・臨床データが必要とされている。しかし今後、タンパク質性医薬品の特性解析技術開発の進展、バイオ医薬品に関する構造活性関連情報の蓄積、免疫原性評価技術の革新等によって、製品

によっては、現在の化学合成医薬品後発品と同様な基準による評価が実現する可能性もあると思われる。

#### 参考文献

- 1) Walsh G., *Nature Biotech.*, 2003; 21: 865-70
- 2) Walsh G., *Nature Biotech.*, 2006; 24: 769-74
- 3) 平成 21 年 3 月 4 日 薬食審発第 0304007 号通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
- 4) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)
- 5) Grabowski H., *Nature Review Drug Discovery*, 2008; 7: 479-88
- 6) Woodcock J., "Follow-on Protein Products" Statement before the Committee on Oversight and Government Reform, U.S. House of Representatives, 26 March 2007. FDA web site [online], <http://www.fda.gov/ola/2007/protein32607.html> (2007)
- 7) Woodcock J, et al., *Nature Review Drug Discovery*, 2007; 6: 437-42
- 8) Food and Drug Administration, Approval Pathway for Biosimilar and Interchangeable Biological Products Public Hearing; Request for Comments, *Federal Register*, 2010; 75, No.192
- 9) World Health Organization: Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), ([http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf))
- 10) Health Canada, Health Protection and Food Branch: Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs), ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt\\_formats/pdf/brgtherap/applic/demande/guides/sebpbu/sebpbu2010-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic/demande/guides/sebpbu/sebpbu2010-eng.pdf))
- 11) Walsh, G., *Nature Biotech.*, 2010; 28: 917-24
- 12) Jayaraman, K., *Nature Biotech.*, 2010; 28: 883-4
- 13) 平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号通知「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」
- 14) 平成 9 年 6 月 23 日 薬審第 539 号通知「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」
- 15) 平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 6 号通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験」
- 16) 平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 3 号通知「組換え DNA を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」
- 17) 平成 12 年 7 月 14 日 医薬審第 873 号通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来, 調製及び特性解析」
- 18) 平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 329 号通知「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」
- 19) 山口照英: バイオ医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点, *PHARM TECH JAPAN*, 2009; 25: 1243-51
- 20) 山口照英: バイオ後続品の開発における品質・安全性・有効確保の留意点と承認申請, 先端バイオ医薬品の評価技術, シーエムシー出版 (2010)
- 21) 平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0221015 号通知「医薬品の承認申請について」
- 22) 平成 21 年 3 月 4 日 薬食発第 0304004 号通知「バイオ後続品の申請について」
- 23) 平成 17 年 4 月 26 日 薬食審査発第 0426001 号通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来製品)の製造工程の変更にとまなう同等性/同質性評価」
- 24) 平成 13 年 5 月 1 日 医薬審第 571 号通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物期限由来医薬品)の規格及び試験方法」
- 25) 平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 326 号通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」
- 26) Bethan Hughes, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009; 8: 181
- 27) Christian K Schneider et al., *Nature Biotech.*, 2009; 26: 985-90

# 製剤総則の改正

## Key Points

川西 徹

国立医薬品食品衛生研究所 副所長

- 50年ぶりともいえる製剤総則の全面改正を行った。
- 医療現場で汎用される製剤について、①投与経路および適用部位から大分類、②さらに製剤の形状、機能、特性から細分類した。
- 分類された各製剤を定義するとともに、品質保証に必要な試験法、容器・包装、貯法などを示した。
- この改正により医薬品製剤の全体像の把握が可能となるとともに、新規製剤の速やかな局方収載を可能とするフレームワークが完成した。

## はじめに

第十六改正日本薬局方(日局16)では第十五改正と比較して数多くの改正がなされている。そのなかでもっとも大きな改正ポイントの1つは、製剤総則の改正といえる。日本薬局方の製剤総則は医療現場で使用されている有用な製剤を合理的に分類、定義し、品質を保證するのに必要な試験法、容器・包装、貯法などを示すものである。日進月歩の医療技術のなかで製剤技術についても革新が著しいにもかかわらず、日本薬局方は法律に準じる公定規格基準書であり改正の影響が大きい。製剤総則は個別の追加・訂正以外は本格的な整備をしないままに長時間が経過してきた。そこで7年にわたる検討期間を経て、第十六改正にあわせ全面改正を行った。

本稿では、改正理由、方針、その内容など

について概説する。

## 改正理由

日本薬局方では、製剤関連事項をまとめた独立した製剤総則の形をとったのは日局6に遡ることであるが、さらに日局7(1961年施行)において現在の製剤総則の基本形が完成した。日局7の製剤総則では、主要な製剤がアイウエオ順に分類され、定義、製法および品質管理に必要な試験、貯法などが記され、その後追加や部分的な改正はされたが、日局15の製剤総則に至るまでそのスタイルに大きな変更はなく引き継がれてきた。

このように50年近くにわたって日本薬局方製剤総則について大きな改正がなされなかった理由としては、Ⅰ「個々の製剤を明瞭に区分できるように分類、定義する」という日局



の不文律があるため、製剤の定義が硬直的であり、新しい製剤の取り込みが困難であったこと、②製剤総則は日本国内を対象としたものであり、改正を行わなくても大きな支障は生じず、むしろ改正した場合に医薬品規制に影響が出るものがあげられる。しかし、近年新しい多種多様な製剤が医療現場で使用されるようになり、これら製剤を分類、定義し、品質管理の現場で参照、使用するには旧来の製剤総則は不十分なものとなっていた。例えば、エアゾール剤は外用、吸入、内服、空間噴霧など、噴出して用いる製剤すべてを含むが、これらの製剤では品質管理に必要とされる試験は、それぞれ異なる。また散剤と顆粒剤は粒子径の違いで分類されてきたが、その合理的理由は見当たらない。

そこで、製剤総則の意義：「医療の場で使用される製剤を合理的かつ適切に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、貯法等を示す」に立ち返り、全面改正を行うこととした。改正作業は2004年3月に開始し、7年の歳月をかけて改正に至った。その間、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)日本薬局方原案審議委員会を通じた関係者への意見聴取、そして機構ホームページを通じて2度の意見公募、厚生労働省ホームページを通じて1度の意見公募を行ってきた。

## 改正の基本方針

このたびの改正にあたっては、日局製剤総則の目的に照らし、以下の基本方針をたてた。

### ①臨床で汎用されている製剤の収載

改正理由に記したように、長年にわたって大きな改正を行わなかったため、臨床現場で汎用されている製剤でも、収載されていない製剤も少なくなかった。例えば口腔内崩壊錠、経口ゼリー剤、舌下錠などがあげられる。

### ②製剤の適切な分類と定義

製剤を適切に分類するとともに適切かつ簡潔に定義する。改正の規制への悪影響を抑えるため、収載製剤の定義は妥当なものについては日局16でも極力日局15を踏襲する。ただし、散剤、顆粒剤、軟膏剤については、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行う。

### ③製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実

### ④製剤試験(および貯法)記載の整備

各製剤の品質確保に必要な基本的な試験を整理するとともに、製剤試験および貯法について記載整備を行う。

### ⑤国際調和への配慮

現在医薬品製剤の開発、製造、流通の国際化は著しい。国際間で製剤の規制上の取り扱いが異なると、医薬品の品質管理に混乱を招くので、国際的整合性への配慮は必須である。

## 日局16製剤総則における製剤の分類

製剤の分類基準は多種多様である。例えば形状からみると、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤などに分類、製法でみると錠剤は素錠、糖衣錠などに分類できる。製剤機能を取り上げると、放出性から即放錠、腸溶錠、徐放剤などに、崩壊・分散性からは口腔内崩壊、発泡錠、分散錠などに分類できる。また作用からみると全身作用製剤、局所作用製剤に分類できる。このように個々の製剤をとりあげてみると、形状、機能特性の組合せでさまざまな分類が考えられる<sup>1)</sup>。

日局16製剤総則においては、製剤をまず投与経路および適用部位の別で大分類し、さらに製剤の形状、機能、特性から分類する方法を採用した。すなわち、投与経路や適用部位から製剤を分類してみると、品質管理上留意すべき点に共通点が多く、適用部位ごとの剤

形の把握が容易になると考えられた(図1)。この投与経路および適用部位による分類は、現在同様に改正を検討中である米国薬局方の製剤分類の考え方や、現在の欧州薬局方の分類方法とも共通するところである<sup>2, 3)</sup>。

次いで各々の大分類ごとにさらに形状などから主要な剤形を中分類し、規定した。例えば経口投与する製剤については錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など主要な剤形への分類、あるいは含嗽剤や点鼻剤のような特殊な用途による剤形グループへの分類を行った。

さらに各々の中分類で規定された剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した。例えば錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠など特別の機能を有する剤形への分類、経口液剤ではエリキシル錠、懸濁錠、乳剤のように特定の処方・製法による製剤グループへの分類である。

以上の分類によって、日局15製剤総則で収載された剤形数は28であったのに対し、日局16製剤総則では71剤形となった(表1)。なお上記大中小三段の分類とは別に、製造方法や形態をもとにさらに分類されたものもあり、例えば錠剤の場合は素錠、フィルムコーティン

グ錠などへの分類、注射剤では凍結乾燥注射剤、粉末注射剤、充てん済みシリンジ剤、カートリッジ剤などへの分類が行われている。

## 日局16製剤総則の構成

日局15までは、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、2. 以下にアイウエオ順に製剤名およびその説明が列記されていた。日局16では日局15同様に〔1〕として「製剤通則」をまとめたが、〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類の順番にしたがって剤形およびその説明を列記する構成とした。各剤形の説明は剤形の定義、製法、製剤の特性、試験法、貯法からなるが、日局16収載の剤形の説明は、妥当なものは日局15の説明を極力踏襲することとした。なお、主として生薬を原料とする製剤である生薬関連製剤については、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載することとした。

剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位をつけた。すなわち、大分類では 経口投与製剤>注射剤>…>皮膚適用製剤の順、中分類では 固形剤>液剤>半

収載製剤の大分類	品質管理上の留意点
経口投与する製剤	→ 消化管内での溶出性
口腔内に適用する製剤	→ 口腔内での溶出性
注射により投与する製剤	→ 無菌、異物、発熱性物質
透析に用いる製剤	→ 微生物汚染
気管支・肺に適用する製剤	→ 粒子径、微生物汚染
目に投与する製剤	→ 無菌、異物
耳に投与する製剤	→ 微生物汚染
鼻に適用する製剤	→ 噴霧量
直腸に適用する製剤	→ 直腸内での溶融、溶解
陰に適用する製剤	→ 陰内での溶融、溶解
皮膚などに適用する製剤	→ 皮膚吸収、刺激性
生薬関連製剤	→ 生薬成分の特殊性


 投与経路および適用部位の別により大分類された製剤において、品質管理上留意すべき点

表1 日局16製剤総則において製剤各条にあげた製剤の分類

[2]製剤各条		6. 目に投与する製剤	6-1. 点眼剤
1. 経口投与する製剤	1-1. 錠剤	7. 耳に投与する製剤	6-2. 眼軟膏剤
	1-1-1. 口腔内崩壊錠	8. 鼻に適用する製剤	7-1. 点耳剤
	1-1-2. チュアブル錠		8-1. 点鼻剤
	1-1-3. 発泡錠		8-1-1. 点鼻粉末剤
	1-1-4. 分散錠	9. 直腸に適用する製剤	8-1-2. 点鼻液剤
	1-1-5. 溶解錠		9-1. 坐剤
	1-2. カプセル剤	10. 腫に適用する製剤	9-2. 直腸用半固形剤
	1-3. 顆粒剤		9-3. 注射剤
	1-3-1. 発泡顆粒剤	11. 皮膚等に適用する製剤	10-1. 腫錠
	1-4. 散剤		10-2. 腫用坐剤
	1-5. 経口服液剤		11-1. 外用固形剤
	1-5-1. エリキシル剤		11-1-1. 外用散剤
	1-5-2. 懸濁剤		11-2. 外用液剤
	1-5-3. 乳剤		11-1-1. リニメント剤
	1-5-4. リモナーデ剤		11-1-2. ローション剤
	1-6. シロップ剤		11-3. スプレー剤
	1-6-1. シロップ用剤		11-3-1. 外用エアゾール剤
1-7. 経口ゼリー剤		11-3-2. ポンプスプレー剤	
2. 口腔内に適用する製剤	2-1. 口腔用錠剤		11-4. 軟膏剤
	2-1-1. トローチ剤		11-5. クリーム剤
	2-1-2. 舌下錠		11-6. ゲル剤
	2-1-3. バッカル錠		11-7. 貼付剤
	2-1-4. 付着錠		11-7-1. テープ剤
2-1-5. ガム剤		11-7-2. パップ剤	
2-2. 口腔用スプレー剤	[3]生薬関連製剤各条		
2-3. 口腔用半固形剤	1. エキス剤		
2-4. 含嗽剤	2. 丸剤		
3. 注射により投与する製剤	3-1. 注射剤	3. 酒精剤	
	3-1-1. 輸液剤	4. 浸剤・煎剤	
	3-1-2. 埋め込み注射剤	5. 茶剤	
3-1-3. 持続性注射剤	6. チンキ剤		
4. 透析に用いる製剤	4-1. 透析用剤	7. 芳香水剤	
	4-1-1. 腹膜透析用剤	8. 流エキス剤	
4-1-2. 血液透析用剤			
5. 気管支・肺に適用する製剤	5-1. 吸入剤		
	5-1-1. 吸入粉末剤		
	5-1-2. 吸入液剤		
	5-1-3. 吸入エアゾール剤		

大分類の製剤はゴシック文字、中分類の製剤は斜体ゴシック文字で、小分類の製剤は明朝体文字で記している。また灰色の背景色の製剤は日局16で新規に収載された製剤を表す。

固形錠>…>用途別の順、小分類では 口腔内崩壊錠>チュアブル錠>発泡錠>分散錠の順に収載した。

各剤形の試験法については、原則として日局一般試験法の記載順序に従った。

## 製剤通則

製剤通則は製剤全般に共通する事項を記載するものであるが、日局15の7項に比して日局16では11項となった。

(2)は剤形の分類法についての説明であるが、追加的に(3)において「製剤各条には一般に使用されている剤形を示したが、それら以外にも適切なものであれば日局の剤形とすることができる」と注釈されている。例えば、投与経路と製剤各条の剤形を組み合わせて新たな剤形とすることができる。なお、各条の剤形名であるが、同じ剤形が複数の投与経路に使用される場合、主たる投与経路の剤形名には投与経路を付していない。例えば、内用カプセル剤、内用散剤についてはいずれもカプセル剤、散剤を剤形名としている。

(4)は製剤各条では、剤形に応じて製剤特性が規定され、この製剤特性については「適切な試験」により確認するべきであることを記したものである。これら試験については本来局方のなかで一般試験法として設定されていることが望ましいが、製品ごとに個別な対応が必要な製剤特性、あるいは一般試験法を設定するには時期尚早な製剤特性もあり、そのような場合は製剤各条では「本剤は、適切な〇〇特性を有する」という表現にとどめている。いずれにせよ、日局一般試験法の設定が可能となった時点で試験法の整備をはかるべきである。

(8)は非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避けて、製剤を製造、保管す

ることの重要性を示し、必要に応じて、微生物限度試験を適用すべきことを示した。微生物限度試験を適用すべきケースについては、製剤が微生物に汚染されるリスク、微生物汚染の人体に与える影響を考慮して判断すべきである。

(9)は製剤均一性試験のうち含量均一性試験および溶出試験法については、生薬成分は適用除外とすることを記したものである。この規定は従来別途当局からの通知で示されていたが、日局16では製剤通則に書き込まれた。一方、一般用医薬品に関する適用除外については、従来同様に通知で示される。

(10)は容器・包装に関する記述であるが、「製剤の容器・包装は、製剤の品質確保とともに、適正な使用および投与時の安全確保に適したものとす」とされている。日局15までは各剤形の各条に一律の貯法が記されてきた。しかし製剤の安定性は処方や製法が違えば異なるので、一律の規定は合理的ではない。したがって日局16では各条の貯法の記載は「通例、〇〇容器とする」としたうえ、例えば「製品の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いる」のように容器の選択の条件を具体的に示すこととした。

## 製剤各条

### 1 製剤各条一般

製剤各条には、製剤を剤形分類順に記載し、その定義、製法、試験法、容器包装および貯法を示している。ただし、各条に記された試験法および容器・包装に関する記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである。添加剤についての記述は最小限のものである。したがって、個別の製品においてはそれ以外の要求事項もあり得るし、また製法が製剤通則の製法と異なる