

Fig. 3. Typical crystal shape observed for the amorphous NTR enantiomers and their solid dispersions: (a) without polymer, (b) 10% HPMC, (c) 10% HPMCP and (d) 10% PVP. The left side of each micrograph was taken from the (-)-NTR samples, and the right side from the (+)-NTR samples. The bars in the micrographs correspond to 100 μm .

4.6 mm \times 250 mm) with a mobile phase of n-hexane/ethanol = 10/1 (1 ml/min). Since NTR is a photo sensitive compound, NTR samples were handled under dim light (<120 lx).

2.2. Determination of the overall crystallization rate of amorphous NTR enantiomers

Amorphous solid dispersions of the NTR enantiomers were prepared by melt-quenching drug-polymer mixtures. One NTR enantiomer and a polymer were initially dissolved in a solvent that was suitable for both components. Ethanol/acetone (1:1) was used for the NTR-HPMC and NTR-HPMCP combinations, and ethanol was used for the NTR-PVP combination. Next, the solvent was rotary-evaporated to obtain a homogeneous drug-polymer mixture. Approximately 4 mg of the pulverized mixture was weighed into an aluminum pan for DSC, and was kept at around 180 $^{\circ}\text{C}$ in the cell of a DSC (DSC2920, TA Instruments) for approximately 2 min under dry nitrogen gas flow (30 ml/min). The melted sample was transferred to a desiccator containing phosphorus pentoxide, and the desiccator was stored at a constant temperature of 30–70 $^{\circ}\text{C}$. For the pure NTR enantiomer, the resolved enantiomer crystal (4 mg) was melt-quenched as described above to obtain an amorphous sample.

After certain periods of time, the change in heat capacity (ΔC_p) at T_g was measured for the stored amorphous samples by DSC at a heating rate of 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$. The amount of amorphous drug remaining in the sample at time t , $x(t)$, was calculated according to Eq. (1):

$$x(t) = \frac{\Delta C_{pt}}{\Delta C_{p0}} \quad (1)$$

where ΔC_{pt} and ΔC_{p0} are the ΔC_p values at time t and initially, respectively. The time required for 10% of the amorphous NTR to crystallize (t_{90}) was estimated as an indicator of the crystallization tendency. The time-profiles of $x(t)$ were analyzed according to the

Avrami equation (Eq. (2), $n = 3$) to calculate t_{90} :

$$x(t) = \exp[-kt^n] \quad (2)$$

where k is the crystallization rate constant and n is the Avrami index. HPLC analysis of stored NTR samples showed no evidence of degradation during melt-quenching and subsequent storage.

2.3. Determination of nucleation rate and crystal growth rate of NTR enantiomer

The nucleation rate and the crystal growth rate were determined for samples prepared in a space between two glass disks separated by a stainless steel ring. The NTR enantiomer-polymer mixture, which was described above, or the crystalline NTR enantiomer (1.5–2 mg) was placed on a clean glass disk (thickness: 0.12 mm, diameter: 16 mm) and heated at 180 $^{\circ}\text{C}$ in the DSC with a stainless steel ring (inner diameter: 6 mm, thickness: 20 μm) as a spacer. After the sample had melted completely, it was covered with another glass disk (thickness: 0.12 mm, diameter: 12 mm) to yield an amorphous layer between the glasses. Attention was paid to ensure that the layer was free of bubbles. For measurements at temperatures above 40 $^{\circ}\text{C}$, the sample was stored in the chamber of a heating/cooling stage for microscopy (THMS600, Linkam Scientific Instruments), which had been adjusted to a prescribed temperature in advance. The moisture in the chamber was removed by purging with dry nitrogen gas for 10–15 min. Microscopic images of the sample were recorded at appropriate time intervals by a digital camera (DXM1200F, Nikon Corporation) attached to a polarized light microscope (ECLIPSE E600 POL, Nikon Corporation) with a 10 \times objective lens. In order to minimize possible photo degradation of NTR by the polarized light, the light source of the microscope was shut off when images were not recorded. For measurements at 30 $^{\circ}\text{C}$, the samples were stored at 30 $^{\circ}\text{C}$ in desiccators containing phosphorus pentoxide. After an appropriate period of storage, microscopic images of the sample were recorded, and the sample was again stored at 30 $^{\circ}\text{C}$ in a dry state.

2.3.1. Measurement of nucleation rate

The nucleation rate of the NTR enantiomers was estimated from time-profiles of nucleation site density determined from microscopic images of the stored samples. Nucleation site density per unit volume was calculated from the number of nucleation sites per unit area and the depth of field of the lens used for data collection. The depth of field was calculated to be 8.46 μm from the wavelength of the light (546 nm) and the numerical aperture of the lens (0.25). For samples with more than a dozen nucleation sites per fixed field at the end of the observation period, nucleation sites were counted in one fixed field. For samples with less than a dozen nucleation sites per field near the end of the observation period, and those stored at 30 °C, nucleation sites were counted for 12 individual areas in one sample, and the average value from the 12 individual images was regarded as the number of nucleation sites per field. The nucleation rate was obtained from the slope of time-profiles of the number of nucleation sites per unit volume (nucleation site density) at steady state. In cases showing preferential nucleation and growth at the sample periphery, these sites were not included in the analysis. The reported nucleation rates were average values of those obtained for at least three samples prepared separately.

2.3.2. Measurement of crystal growth rate

The crystal growth rates at temperatures above 40 °C were measured concurrently with the nucleation rate measurements as described above. The measurements at 30 °C were carried out using samples that showed more than a dozen nucleation sites per one field after a few months of storage in desiccators containing phosphorous pentoxide. The sample was placed in the chamber of the heating/cooling stage controlled at 30 °C, and the growth of crystals was observed in a fixed field. The radius of each crystal was estimated from a circular approximation by using Lumina Vision software (Mitani Co.). The average crystal growth rate was calculated from the increase in the radius as a function of time based on observations of at least 20 crystals.

2.4. FT-IR

FT-IR spectra were collected using a FT/IR-6300 (JASCO Corporation) by the KBr method at ambient room temperature. Transmission spectra were obtained for KBr disks containing 1–1.5% sample at a resolution of 0.4 cm^{-1} within the range of 4000–400 cm^{-1} . An accumulation of 128–256 scans was acquired for each disk.

3. Results

3.1. Effects of polymers on the overall crystallization rates of NTR enantiomers in solid dispersions

No significant differences in the melting point (158 °C), T_g (33 °C) and ΔC_p at T_g (0.40 J/g/K) were observed between (–)-NTR and (+)-NTR. Table 1 shows the T_g values of amorphous solid dispersions of (–)-NTR and (+)-NTR. There appeared to be no significant difference in the T_g values between the two. The solid dispersions containing HPMC (10–20%) and 5% PVP showed T_g values similar to that of each NTR enantiomer alone. T_g values for solid dispersions containing 10% PVP were slightly higher than that of each NTR enantiomer alone, whereas solid dispersions containing HPMCP (10–20%) exhibited T_g values slightly lower than that of each NTR enantiomer alone.

Fig. 2 shows time-profiles of overall crystallization of NTR enantiomers at 60 °C. No significant differences in the overall crystallization profiles were observed between (–)-NTR and (+)-NTR without polymer (Fig. 2(a)), and between (–)-NTR and (+)-NTR in

Table 1

T_g of pure NTR enantiomers and their solid dispersions with a polymer.

Polymer	Polymer content [%]	T_g^a [°C]	
		(–)-NTR	(+)-NTR
None	0	33.2 ± 0.1	33.1 ± 0.2
HPMC	10	33.1 ± 1.0	33.0 ± 0.7
	20	33.1 ± 0.8	33.0 ± 0.7
HPMCP	10	31.2 ± 0.7	31.0 ± 0.4
	20	30.8 ± 1.2	30.5 ± 0.9
PVP	5	33.0 ± 0.2	33.1 ± 0.2
	10	36.3 ± 1.2	36.2 ± 0.8

^a Average ± standard deviation ($n=3$).

solid dispersions containing 10% PVP (Fig. 2(b)). In contrast, differences in time-profiles between the enantiomers were observed for solid dispersions containing 10% HPMC or HPMCP: (+)-NTR crystallized more slowly than (–)-NTR, as shown in Fig. 2(c) and (d). Table 2 shows the t_{90} values for the amorphous NTR enantiomers obtained for NTR alone and NTR in the solid dispersions. The t_{90} values for (–)-NTR without polymer and those of solid dispersions containing 5–10% PVP were almost the same as the t_{90} values for (+)-NTR without polymer and those of solid dispersions containing 5–10% PVP, respectively, at the temperatures studied. The t_{90} values at 50 and 60 °C for (+)-NTR were 1.5–2.0 times longer than that for (–)-NTR in solid dispersions containing 10–20% HPMC or HPMCP. At 40 °C, however, any difference between the enantiomers was not clear.

3.2. Effects of polymers on the nucleation rate and crystal growth rate

Fig. 3 shows the typical micrographs of NTR crystals grown from amorphous pure enantiomers and their solid dispersions with a polymer. The recrystallized NTR enantiomers without polymers showed a melting point of 158 °C, suggesting the same crystal form as the originally resolved stable one. The melting point of the samples containing 10% HPMC, HPMCP and PVP was approximately 151 °C in all cases, regardless of the various crystal shapes shown in Fig. 3. The difference from the melting point of the pure enantiomers would have been due to melting point depression by the

Table 2

t_{90} for NTR enantiomers with and without polymer.

Temperature [°C]	Polymer	[%]	t_{90}^a [h]			
			(–)-NTR	(+)-NTR		
40	None	0	41	(1)	41	(1)
	HPMC	10	230, 240 ^b		230, 230 ^b	
	HPMCP	10	49	(1)	49	(1)
50	None	0	5.7	(0.2)	5.7	(0.1)
	PVP	10	250	(10)	240	(4)
	HPMC	10	17	(0.4)	25	(0.1)
	HPMCP	10	6.1	(0.3)	11	(0.3)
60	None	0	1.1	(0.1)	1.1	(0.1)
	PVP	5	3.5	(0.1)	3.6	(0.1)
		10	25 ± 3 ^c		25 ± 3 ^c	
	HPMC	10	3.8, 4.1 ^b		6.7, 6.9 ^b	
		20	8.7	(0.3)	15	(0.4)
	HPMCP	10	1.5 ± 0.2 ^c		2.7 ± 0.3 ^c	
		20	3.2	(0.1)	6.4	(0.2)

^a The values in parentheses are standard error estimated from single experiments using Origin 8.1 software (Lightstone Corp.).

^b Results with two values represent the results obtained from duplicate experiments using separately prepared samples.

^c Mean ± standard deviation ($n=3$).

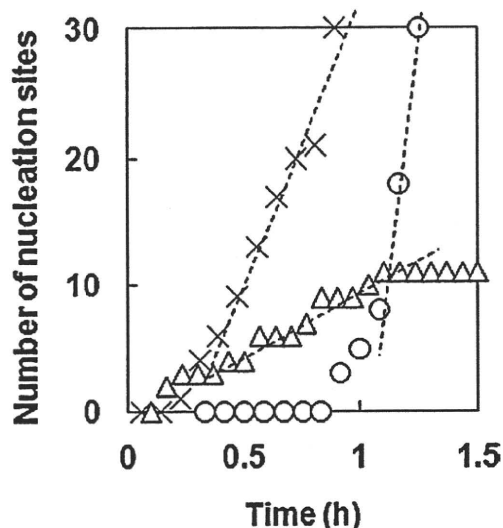


Fig. 4. Time profiles of the number of nucleation sites per field of view for (+)-NTR at 50 °C (○), 60 °C (×) and 70 °C (Δ). The dotted lines show the linear regression at steady state.

added polymers, as the melting point fell gradually with increasing polymer content (data not shown). The data suggested that differences in crystal habit, rather than polymorphism, might have been responsible for the differences in crystal shape among the solid dispersions.

Fig. 4 shows the typical time-profiles of the nucleation of amorphous NTR enantiomer stored at various temperatures. The lower the storage temperature, the longer the period required before the first crystal was observed. The nucleation rates at steady state were obtained from the slope of the lines in Fig. 4, and these were plotted against storage temperature (Fig. 5). As expected from the similar overall crystallization profiles of the NTR enantiomers (Fig. 2(a) and (b)), no significant difference in the nucleation rates between (–)-NTR and (+)-NTR was observed for amorphous NTR alone and the solid dispersions containing PVP within the temperature range studied (Fig. 5(a)). In contrast, the nucleation rates of (+)-NTR were lower than those of (–)-NTR in the solid dispersions containing HPMC and HPMCP (Fig. 5(b)) within the temperature range of 50–70 °C. At 40 °C, however, the differences in the rates between (–)-NTR and (+)-NTR were not pronounced. These results were consistent with the t_{90} values of the enantiomers shown in Table 2.

Fig. 6 shows the typical time-profiles of the NTR crystal growth at 60 °C. Crystal radius increased linearly with time, and the growth rate was estimated from linear regression of the plots. The higher the temperature, the faster the crystals grew within the temperature range studied (Fig. 7). In contrast to the nucleation rates, no significant growth rate differences between the NTR enantiomers were observed, irrespective of the absence or presence of any polymer.

3.3. FT-IR

FT-IR spectra (4000–400 cm^{-1}) of (–)-NTR and (+)-NTR were indistinguishable from one another for both the amorphous and the crystalline forms. Similarly, the FT-IR spectra of amorphous solid dispersions were almost the same for (–)-NTR and (+)-NTR with any polymer. Fig. 8 shows the spectra for crystalline (–)-NTR (dotted line in Fig. 8 (a)), NTR solid dispersions containing 25–75% HPMC and HPMC alone (dotted line in Fig. 8 (c)) in the range of 1800–1550 cm^{-1} , corresponding to C=O stretching region of NTR. Spectra with and without an asterisk represent that of (–)-NTR

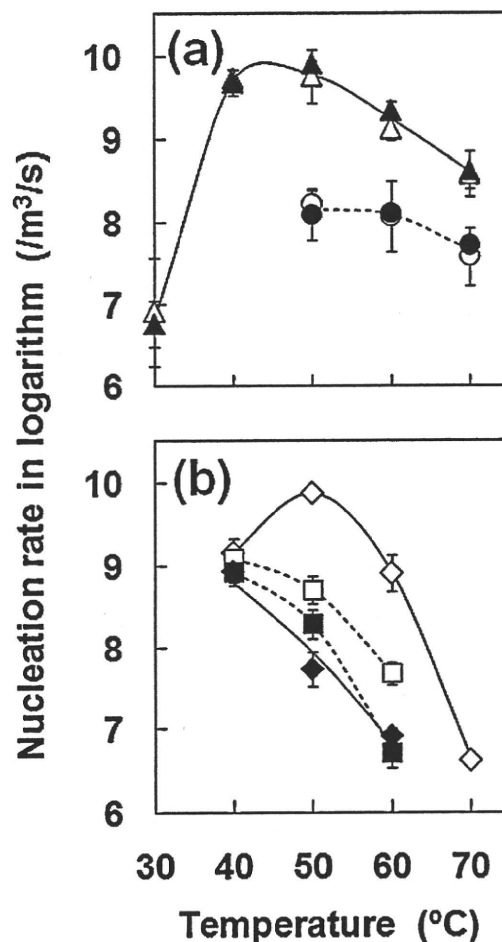


Fig. 5. Plots of nucleation rate as a function of temperature. Error bars represent standard deviation for at least triplicate experiments. (a) Δ, ▲: without polymer, ○, ●: 10% PVP and (b) □, ■: 10% HPMC, ◇, ◆: 10% HPMCP. Open symbols represent (–)-NTR and solid symbols represent (+)-NTR.

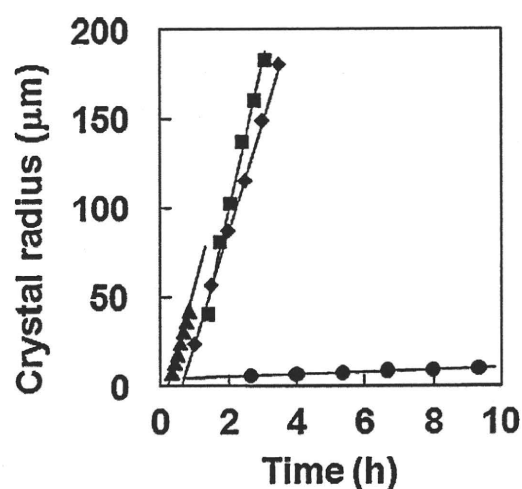


Fig. 6. Typical time profiles of the radius of NTR crystals in (+)-NTR alone (▲), and solid dispersions with 10% HPMC (■), 10% HPMCP (◆) and 10% PVP (●) at 60 °C.

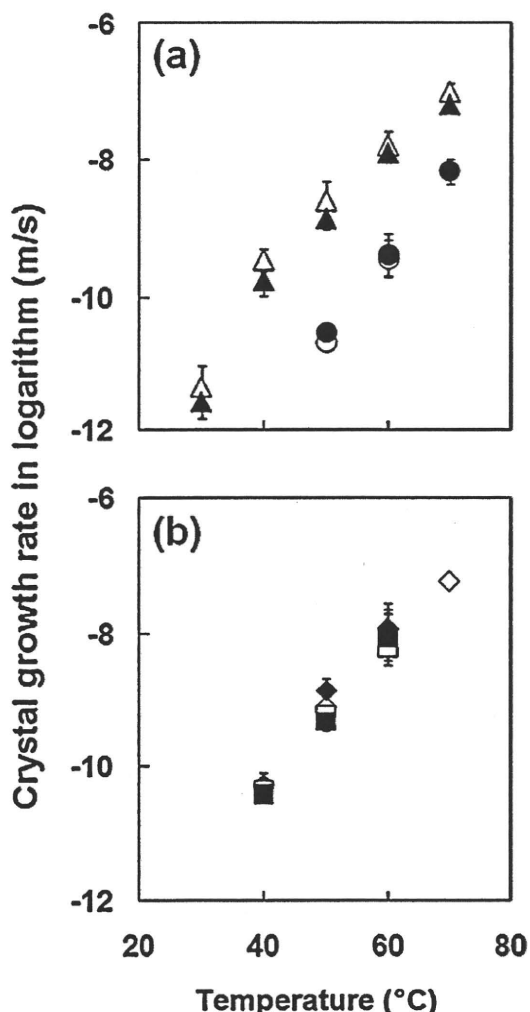


Fig. 7. Temperature dependence of crystal growth rate of NTR enantiomers. Error bars represent standard deviation for at least triplicate experiments. (a) Δ , \blacktriangle : without polymer; \circ , \bullet : 10% PVP and (b) \square , \blacksquare : 10% HPMC; \diamond , \blacklozenge : 10% HPMCP. Open symbols represent (-)-NTR and solid symbols represent (+)-NTR.

and (+)-NTR, respectively. Despite its vicinity to the asymmetric carbon, carbonyl group of (-)-NTR and (+)-NTR showed same spectra even in the presence of HPMC. Likewise, no difference in spectra between solid dispersions of (-)-NTR and (+)-NTR containing HPMCP was observed (data not shown).

Fig. 9 shows the spectra in the range of 3650–3150 cm^{-1} , corresponding to NH stretching vibrations of nifedipine derivatives (Konno and Taylor, 2006), where the changes in peak position were obvious upon mixing with polymers as solid dispersions. There were also no obvious differences in the spectra between the two enantiomers. The peak around 3350 cm^{-1} was assigned to the NH stretching vibration that was expected to be involved in the hydrogen bonding between the drug and a polymer. The peak position was shifted from 3360 cm^{-1} to 3337 cm^{-1} by amorphization, and additionally shifted to 3291 cm^{-1} in the presence of 50% PVP (Figs. 9(b) and 10). On the other hand, for solid dispersions prepared with HPMC and HPMCP, the peak position showed a degree of shift to a higher wavenumber (Figs. 9(c) and (d) and 10). The peak position for solid dispersions with 75% HPMCP was nearly equal to that of the pure NTR crystals. These changes in peak position showed the same tendency for both (+)-NTR and (-)-NTR.

4. Discussion

The overall crystallization of (-)-NTR proceeded faster than that of (+)-NTR in solid dispersions with HPMC or HPMCP (Fig. 2(c) and (d)), while that for solid dispersions with PVP proceeded at almost the same rate, regardless of NTR chirality (Fig. 2(b)). The nucleation rates of (-)-NTR were greater than those of (+)-NTR in solid dispersions with HPMC or HPMCP at 50–70 $^{\circ}\text{C}$ (Fig. 5(b)), while no difference in nucleation rates between the NTR enantiomers was observed for solid dispersions with PVP (Fig. 5(a)). The T_g values for samples using (-)-NTR or (+)-NTR were almost the same (Table 1), suggesting that the differences in the overall crystallization profiles and nucleation rates between the enantiomers are not due to differences in molecular mobility between (-)-NTR and (+)-NTR in solid dispersions with HPMC or HPMCP. The difference in physical stability between the two enantiomers may be explained by the difference in strength of NTR–polymer interaction between them. The results obtained from FT-IR measurements indicate that PVP interacts with NTR through hydrogen bonding at the NH moiety of NTR (Figs. 9 and 10). Almost the same degrees of shift in wavenumber for NH stretching suggest a similar strength of hydrogen bond interaction for (-)-NTR and (+)-NTR. PVP polymer chains possess an asymmetric carbon in a monomer unit, and are composed of monomer units with an equal ratio of R and S configurations. Therefore, (-)-NTR and (+)-NTR are considered to interact with PVP through hydrogen bonds of the same strength and number, resulting in a similar degree of physical stability between (-)-NTR and (+)-NTR. In contrast, HPMC and HPMCP are cellulose derivatives that are polymers of optically active D-glucose, and thus are expected to interact differently (strength and/or number) with NTR enantiomers, resulting in the difference in physical stability between (-)-NTR and (+)-NTR, although differences in interaction were not detectable by FT-IR. At 40 $^{\circ}\text{C}$, however, the differences in physical stability between the enantiomers with HPMC or HPMCP were not remarkable (Table 2, Fig. 5). We do not have a satisfactory explanation for the loss of the difference in stabilization by HPMC and HPMCP. However, one possible explanation is as follows: The temperature dependence of the nucleation rate exhibits a maximum just above T_g because the nucleation rate is influenced by both molecular mobility and thermodynamic factors; an increase of temperature increases the molecular mobility, and thus the nucleation rate, whereas nucleation is thermodynamically favored at lower temperatures. A barrier due to molecular mobility is considered to play a predominant role in nucleation within the temperature range below the maximum point (Hancock and Zografi, 1997; Andronis and Zografi, 2000). Therefore, loss of the difference in physical stability between the enantiomers at 40 $^{\circ}\text{C}$ may be due to the predominant contribution of molecular mobility, since the molecular mobility is suggested to be similar for (-)-NTR and (+)-NTR in solid dispersions, as indicated by the T_g values (Table 1). However, physical stability data at temperatures below 40 $^{\circ}\text{C}$, which are difficult to obtain within the commonly used experimental time scale, are needed in order to support this speculation.

In contrast to the nucleation rates, no significant difference in the crystal growth rates between the NTR enantiomers was observed for solid dispersions with HPMC or HPMCP (Fig. 7). The crystal growth rates for solid dispersions with HPMC or HPMCP were similar to those for each NTR enantiomer alone, indicating that the effects of HPMC and HPMCP on the crystal growth rate were small. This might be one of the reasons why differences in the crystal growth rate between the NTR enantiomers could not be detected in solid dispersions with HPMC or HPMCP.

It may be worth to note that PVP decreased the crystal growth rate of NTR enantiomers more than HPMC and HPMCP at all the temperatures studied (Fig. 7). On the other hand, PVP did not always decrease the nucleation rate of NTR more effectively than HPMC or

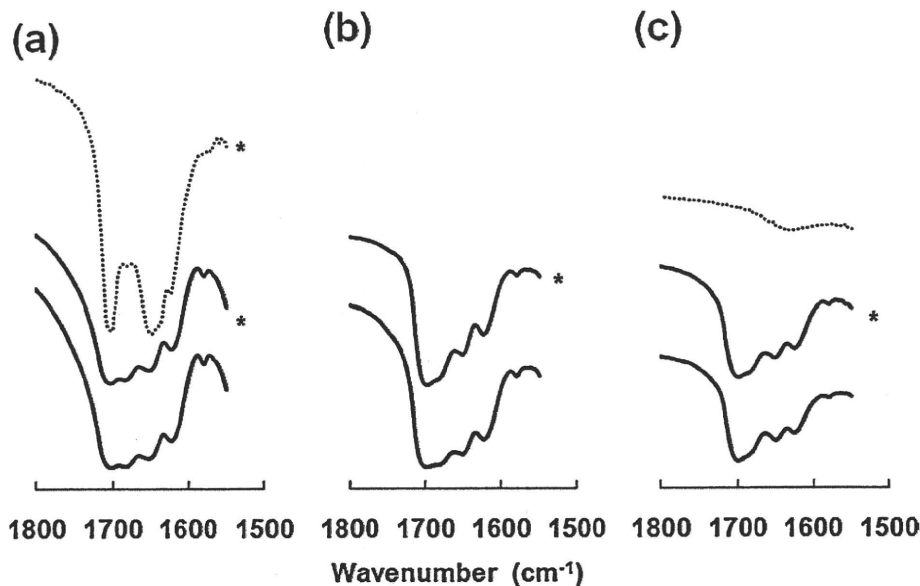


Fig. 8. FT-IR spectra of crystalline (-)-NTR, solid dispersions of NTR enantiomer containing HPMC, and HPMC alone. HPMC content was (a) 25% (b) 50%, and (c) 75%. Dotted line in (a) represents the spectrum for crystalline (-)-NTR, and dotted line in (c) represents the spectrum for HPMC alone. The spectra with an asterisk are those of (-)-NTR.

HPMCP. For example, the nucleation rate of NTR at 60°C was following order; (-)-NTR, (+)-NTR \approx (-)-NTR-HPMCP > (-)-NTR-PVP, (+)-NTR-PVP > (-)-NTR-HPMC > (+)-NTR-HPMC, (+)-NTR-HPMCP (Fig. 5). PVP seems to decrease the crystal growth rate more effec-

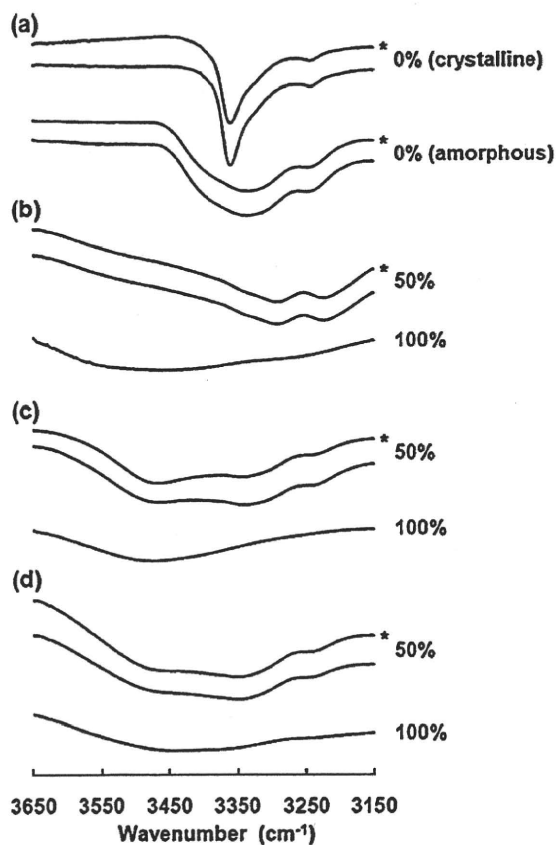


Fig. 9. FT-IR spectra of (a) crystalline and amorphous NTR enantiomers, and their amorphous solid dispersions with (b) PVP, (c) HPMC and (d) HPMCP. Percentages represent the weight percentage of polymer in the solid dispersions. The spectra with an asterisk are those of (-)-NTR.

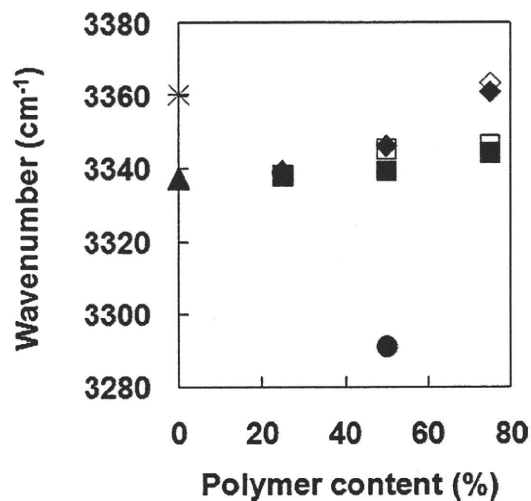


Fig. 10. Changes in FT-IR peak position showing the NH stretching region. +: (-)-NTR without polymer (crystalline); ×: (+)-NTR without polymer (crystalline); Δ, ▲: without polymer (amorphous); □, ■: HPMC; ◇, ◆: HPMCP; ○, ●: PVP. Open symbols represent (-)-NTR and solid symbols represent (+)-NTR.

tively than the nucleation rate of NTR, whereas HPMC and HPMCP decrease only the nucleation rate of NTR. The reason for the different stabilizing effects of the polymers for the nucleation and crystal growth of NTR is not clear. The growth rate of NTR may only be decreased by strong interactions such as hydrogen bonding between NTR and PVP, which is detectable by FT-IR (Figs. 9 and 10). Weak drug-polymer interactions, which are not detectable by FT-IR, may decrease the nucleation rate of NTR, as well as hydrogen bond interactions between drug and polymer.

5. Conclusions

Using NTR enantiomers as model drugs, the effects of stereoselective drug-polymer interaction on the crystallization rate of amorphous solid dispersions were elucidated. The chiral polymers, HPMC and HPMCP, retarded the crystallization of (+)-NTR more

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 crospovidone 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., Georganakakis, 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., Georganakakis, 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(vinyl pyrrolidone). *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^{1,2)}。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みせており、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³⁾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ー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等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当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ーを追加した(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- α 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 β ，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⁴⁾。

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 α 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	Halozyne 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	Binoorit	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	Ratiopharm	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、上記オムニトロップも最終的にはこの簡略申請ルートで承認された。またオムニトロップ以外にも、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、エボ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⁵⁾。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^{6,7)} 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⁸⁾。

(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⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

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 α 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¹²⁾。例えば品質面の基準は緩く、臨床データで有効性、安全性が示されていればよいとされ、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剤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 — 化学合成医薬品後発品の評価と何が 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一つとなっている。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¹³⁾」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^{脚注1)}。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;
別表2-11) 医療用医薬品

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	ヘ 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) 新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△×△	×××××××	○				
(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 (⑧の場合あって、生物製剤等の 製造方法の変更に係るもの)											
(9の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの)											
(9の4) その他の医薬品 (⑧の場合あって、生物製 剤等の製造方法の変更に係るもの)											

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^{脚注2)}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)。

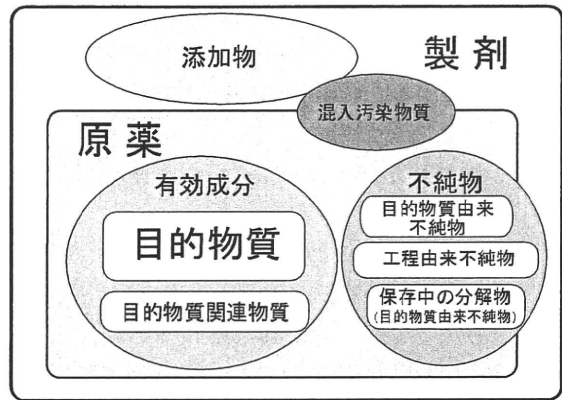


Fig. 2 バイオ医薬品の構成成分

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、不純物とせずに「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 Follow-on 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では、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¹⁴⁾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保証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

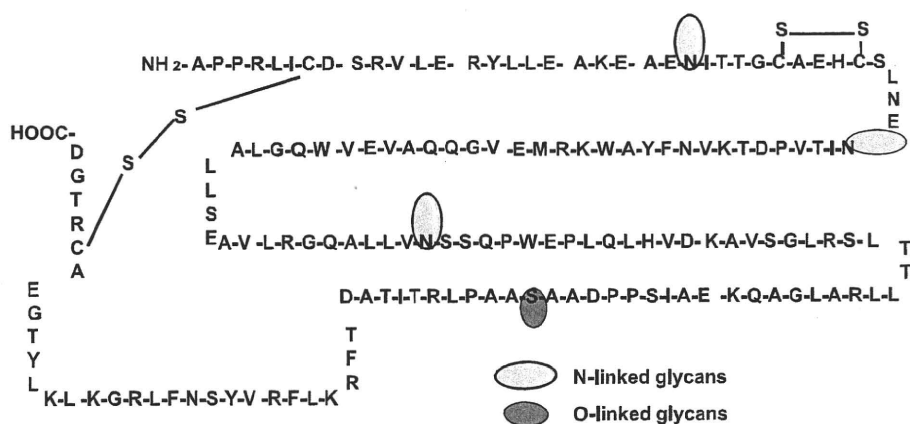


Fig. 3 エリスロポエチンの構造

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^{脚注3)}。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¹⁵⁾。

(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す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が多く、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¹⁶⁾、セルバンクの評価¹⁷⁾、生物由来原料の安全性評価、ウイルス安全性評価¹⁸⁾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³⁾。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^{19, 20)}、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^{脚注4)}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」²¹⁾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²²⁾。(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	ト
	123	123	123	123	123456	1234567		1	2	3	4
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(2) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(3) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(4) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(5) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(6) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(7) バイオ後続品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(8) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(9) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(10) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(11) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(12) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(13) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(14) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(15) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(16) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(17) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(18) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(19) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(20) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(21) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(22) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(23) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(24) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(25) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(26) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(27) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(28) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(29) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(30) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(31) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(32) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(33) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(34) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(35) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(36) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(37) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(38) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(39) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(40) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(41) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(42) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(43) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(44) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(45) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(46) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(47) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(48) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(49) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(50) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(51) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(52) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(53) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(54) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(55) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(56) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(57) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(58) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(59) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(60) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(61) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(62) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(63) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(64) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(65) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(66) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(67) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(68) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(69) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(70) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(71) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(72) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(73) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(74) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(75) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(76) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(77) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(78) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(79) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(80) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(81) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(82) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(83) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(84) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(85) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(86) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(87) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(88) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(89) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(90) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(91) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(92) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(93) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(94) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(95) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(96) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(97) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(98) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(99) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(100) 新製剤用配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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に規定する資料の記号及び番号を示し、明瞭として、○は添付を、△は添付の不要を△は個々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²³⁾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²⁴⁾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²⁴⁾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²⁵⁾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る。

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²⁶⁾。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、かつ生物学的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らう。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取り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

生物作用の相関情報の蓄積：

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相関に関する情報の蓄積が、極めて重要になると予想される²⁷⁾。

(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定されている。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のと思われる。

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、相当程度の実験・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相関情報の蓄積、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
- 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 [on line], <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)
- 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-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/sebpbu/sebpbu-2010-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ィルス安全性評価」
- 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もなう同等性/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