

部会資料

大きな個体内変動を有する薬物における 生物学的同等性評価の課題と現状

令和5年11月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会

目次

1. 序文	4
1.1 HVD の生物学的同等性評価における問題点	4
1.2 バイオアベイラビリティに大きな個体内変動が生じる要因	6
2. HVD に関する各国規制当局のガイドライン/ガイダンス	6
2.1 FDA	6
2.2 EMA	9
2.3 HEALTH CANADA	10
2.4 PMDA	10
2.5 まとめ	11
3. 統計的考察	13
3.1 シミュレーションによる TYPE I ERROR の確認:帰無仮説を 1.25 に設定した場合	13
3.2 シミュレーションによる TYPE I ERROR の確認:帰無仮説を同等域の上限に設定する場合	14
4. HVD における生物学的同等性評価の事例調査	17
4.1 目的及び方法	17
4.2 オファツムマブ（遺伝子組換え）	18
4.2.1 品目の概要	18
4.2.2 開発の経緯	18
4.2.3 生物学的同等性試験の概要	19
4.2.4 生物学的同等性に関するポイント	21

4.3 アブロシチニブ	22
4.3.1 品目の概要	22
4.3.2 開発の経緯	22
4.3.3 生物学的同等性試験の概要	22
4.3.4 生物学的同等性に関するポイント	25
4.4 エゼチミブ/アトルバスタチン配合剤	27
4.4.1 品目の概要	27
4.4.2 開発の経緯	27
4.4.3 生物学的同等性試験の概要	28
4.4.4 P412 試験 [参考資料]	31
4.4.5 生物学的同等性に関するポイント	36
4.5 まとめ	37
5. 各社の対応状況	38
6. 総括と今後の課題	45
7. 参考文献	45

1. 序文

既承認の有効成分を同一量含み、同一の投与経路及び用法・用量で投与されるが製剤特性が同一ではない新規製剤で、既承認の薬物治療を代替可能とするためには、既承認の薬物治療との臨床的な同等性を示す必要がある。生物学的同等性 (Bioequivalence; BE) 試験は、試験製剤 (test product) と標準製剤 (reference product) との治療学的な同等性を保証する目的で、通常、これらの製剤の生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ) の同等性を検証することを目的に実施される。ここで、消化管からの吸収率が低い場合や吸収に特殊な能動輸送系などが寄与する場合などでは、投与都度の吸収のわずかな変動が全身循環に到達する薬物量、すなわちバイオアベイラビリティを大きく変動させることがある。このような薬物では製剤間での生物学的同等性を一般的な 2×2 クロスオーバーデザインでの BE 試験で得られるバイオアベイラビリティの指標の幾何平均比の 90%信頼区間による判定で証明しようとした場合、標準製剤と試験製剤の相違が必ずしも大きくなかったとしても、その曝露の大きな個体内変動のため事実上実施が困難であるような多数の症例数が必要となることがある。

現在検討が進められている ICH M13 (即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験に関するガイドライン) でも、大きな個体内変動を有する薬物を Highly Variable Drug (HVD) として、その生物学的同等性の評価方法についての議論が予定されている。しかしながら、HVDの基準やその生物学的同等性の統計的評価方法は規制当局により異なることが知られている。そのため、日本製薬工業協会 (以下、製薬協) 医薬品評価委員会 データサイエンス部会タスクフォース 6 では、HVD の生物学的同等性における現状把握及び国際協調に向けた課題の抽出が必要と考えた。

そこで、本タスクフォースにて、HVD を対象とした生物学的同等性評価の課題と留意点を整理するべく、各規制当局のガイダンスの内容の整理とそれに基づく統計的考察を行った。さらに、本邦で承認された HVD の BE 試験の事例調査を行うとともに国内製薬企業を対象に HVD の BE 試験実施に関するアンケート調査を実施し、その結果を纏めた。本報告書が、HVD の BE 試験の国際協調の一助になるよう期待する。

1.1 HVD の生物学的同等性評価における問題点

生物学的同等性は、通常、標準製剤と試験製剤のバイオアベイラビリティを比較することで評価する。バイオアベイラビリティの評価は、体循環に到達する有効成分の量の指標として AUC、体循環に到達する速度の指標として C_{max} を用いる。本邦のガイダンスでは、試験デザインは、クロスオーバー法にて、また生物学的同等性を検証するに十分と考えられる例数で実施するよう推奨されている。試験製剤と標準製剤の AUC 及び C_{max} の対数値における平均値の差の 90%信頼区間が、 $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲に含まれたとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等性であると判定される¹⁾。

ここで、HVD における生物学的同等性を評価する際の課題を述べる。この個体内変動の

多寡が生物学的同等性評価に与える影響について説明するために、個体内変動が変動係数 (Coefficient of Variation; CV) で 30%以内である薬物と、30%を超える薬物に対して、それぞれ同一症例数で生物学的同等性を評価した場合に想定される結果の一例を図 1-1 に示した^{2,3}。個体内変動が 30%以下である薬物では、評価パラメータの対数値の平均値の差は、破線で示した生物学的同等を示す許容域 (80%~125%) に十分に含まれる一方で、個体内変動が 30%を超える薬物では、評価パラメータの平均値の差の 90%信頼区間が個体内変動の大きさに起因して増大するため、生物学的に同等と判定できないケースが出現する場合がある。

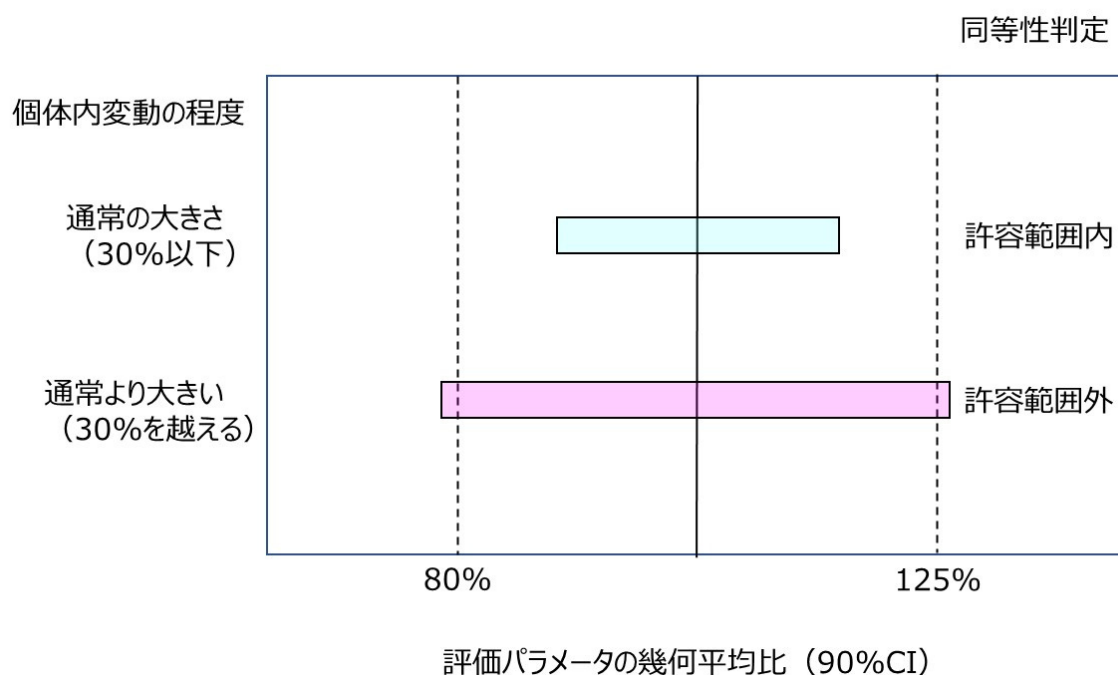


図 1-1 個体内変動が生物学的同等性評価へ及ぼす影響 (文献^{2,3}より一部改変)

この課題は 2000 年初頭には議論されており³、2002 年には HVD を対象として、実際に BE を評価した臨床試験 800 試験を調査した結果が報告されている^{4,5}。これによれば個体内変動が CV で 30%以上の薬物の場合、そうでない薬物より、同等性の許容域を外す割合が顕著に多い (表 1-1)。さらに、BE 試験で一般的に用いられる 2×2 クロスオーバーデザインで必要な症例数を比較すると、やはり個体内変動の増大に伴って必要症例数は増加する傾向にあった⁶。

表 1-1 薬物の有する個体内変動の多寡が生物学的同等性を示せなかった試験の割合と必要症例数に与える影響（文献^{4,5,6}より一部改変）

個体内変動（CV%）	同等性を示せなかった試験の割合	必要症例数
10%未満	6%	18 - 72
10-20%	10%	36 - 112
20-30%	26%	96 - >250
30%以上	62%	> 300

1.2 バイオアベイラビリティに大きな個体内変動が生じる要因

薬物のバイオアベイラビリティに大きな個体内変動が生じる要因として、以下のものが挙げられる。

- 胃内 pH、胃内滞留時間にバイオアベイラビリティが影響を受ける薬物
- 体内動態特性：初回通過効果を大きく受ける薬物
- 物理的特性：溶解性および膜透過性が乏しい薬物
- 上記以外の因子：食事や腸内環境の影響を大きく受ける薬物

例えば、BCS クラス 4 のような難溶性かつ膜透過が低い、またはバイオアベイラビリティが極めて小さい等の性質を有する薬物は、ごくわずかな生理的変化あるいは物理的変化であっても当該薬物の全身循環への到達率を大きく変動させうるため、個体内変動の増大に結びつくと考えられる。

2. HVD に関する各国規制当局のガイドライン/ガイダンス

本セクションでは当タスクフォースが調査した FDA、EMA、Health Canada、PMDA のガイドライン/ガイダンスに記載されている HVD に関する言及を概説する。いずれも 2023 年 6 月時点におけるものであることに留意する。

2.1 FDA

FDA は BE 関連ガイダンスとして A. 「Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations」⁷、B. 「Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints Under an Abbreviated New Drug Application」⁸、および C. 「Statistical Approaches To Establishing Bioequivalence; Draft Guidance for Industry; Availability」⁹を発行しており、いずれもドラフト版である。ガイダンス A は一般的な BE 及び BA の考え方を記載したガイダン

スで、個体内変動の CV が 30% 以上の場合、反復クロスオーバーデザイン^{*1}による標準製剤の個体内変動の大きさに合わせて BE 基準を調整する方法である Referenced-Scaled (Average) BE (RSABE^{*2}) アプローチが利用可能であると言及しているが、適用エンドポイントや RSABE の内容そのものに関する言及はない。

ガイダンス B は試験製剤に対する BE 試験に対するガイダンスで、前者と同様に RSABE アプローチに関する言及があるが、RSABE アプローチを適用するにあたり AUC および/または C_{max} を含む PK パラメータのばらつきが大きいことを示す証拠を提示する必要があると言及している。また、より少ない症例数で実施できることから、Narrow-Therapeutic-Index^{*3}ではない薬剤に関しては部分的または完全な反復クロスオーバーデザインを推奨しており、それを前提とした RSABE の方法論を下記のとおり詳述している。

Step1. AUC、C_{max} を含む PK パラメータの、標準製剤の個体内標準偏差 S_{WR} を推定する。

- a. S_{WR} < 0.294 の場合、2 回の片側検定 (two one-sided test: TOST) によって BE を決定する
- b. S_{WR} ≥ 0.294 の場合、reference-scaled procedure より BE を決定する。

$$S_{WR}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (D_{ij} - \bar{D}_{i.})^2}{2(n - m)}$$

- i = シークエンス番号
m = シークエンス数 (m=2: TRTR or RTRT の最大繰り返しデザイン、m=3: TRR、RTR、RRT の部分的繰り返しデザイン)
j = シークエンス内の被験者番号
- D_{ij} = R_{ij1} - R_{ij2} (被験者内における標準製剤の効果の差)
- $\bar{D}_{i.} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} D_{ij}}{n_i}$
- n = $\sum_{i=1}^m n_i$ (全症例数、n_i = シークエンス i における症例数)

S_{WR} ≥ 0.294 の場合、step2、3 へ。

Step2. 下記の式に対応する 95% 信頼上限を計算する

*1 同一薬剤を二回以上投与するクロスオーバーデザイン。データが増えるため 2×2 クロスオーバーデザインと比較して必要症例数が抑えられる。特に BE 試験の場合、S_{WR} 計算のため標準製剤群を二回以上投与することを想定している。

*2 当該ガイダンスでは Average の記載はなく、後者のガイダンスでは Average としている。呼称が異なるだけで本質的に違いはないので RSABE とした。

*3 治療域が狭い薬剤のことで、こちらは 2×4 クロスオーバーデザインが推奨されている。

$$(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta s_{WR}^2$$

- \bar{Y}_T, \bar{Y}_R = 対数変換した試験製剤群、標準製剤群の AUC または C_{max}
- $\theta = \left(\frac{\ln(1.25)}{\sigma_{W0}}\right)^2$ (scaled average BE limit)
- $\sigma_{W0} = 0.25$ (regulatory constant, CV 換算で 25.5%)

Step3. 下記の条件をいずれも満たしている場合、生物学的に同等と判定する。

- $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta s_{WR}^2$ の 95%信頼上限が 0 以下であること (最低でも小数点 4 桁は維持すること)
- 幾何平均比の点推定値が 0.80-1.25 の範囲に収まっていること。

Step1 では HVD 判定のための決定ルール (a は CV が 30%未満のため通常の TOST アプローチの実施を、b は 30%以上のため Step 2、3 へ続くよう誘導している) と標準製剤の個体内変動の計算式が記載されている

Step2 と Step3 の信頼上限計算式および BE 判定基準は、 $\bar{Y}_T - \bar{Y}_R$ の期待値 $\mu_T - \mu_R$ を真の標準製剤の個体内変動 σ_{WR} で "Reference-scaling" した値 $\frac{\mu_T - \mu_R}{\sigma_{WR}}$ が、標準的な BE 許容範囲 $\ln(0.80)$

および $\ln(1.25)$ を FDA が定めた regulatory constant ($\sigma_{W0} = 0.25$) で除した値の範囲に収まっていること、すなわち

$$\begin{aligned} \frac{\ln(0.80)}{\sigma_{W0}} \leq \frac{\mu_T - \mu_R}{\sigma_{WR}} \leq \frac{\ln(1.25)}{\sigma_{W0}} \quad (\text{標準的な BE は } \ln(0.80) \leq \mu_T - \mu_R \leq \ln(1.25)) \\ \rightarrow \left(\frac{\mu_T - \mu_R}{\sigma_{WR}}\right)^2 \leq \left(\frac{\ln(1.25)}{\sigma_{W0}}\right)^2 = \theta \\ \rightarrow (\mu_T - \mu_R)^2 - \theta \sigma_{WR}^2 \leq 0 \end{aligned}$$

を信頼区間を用いて示すための Step である。通常の BE であれば対数平均差を示す推定量 $\bar{Y}_T - \bar{Y}_R$ に対応する両側 90%信頼区間が 0.80-1.25 に収まるという条件が用いられるが、RSABE では推定量 $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta s_{WR}^2$ に対応する上側 95%信頼区間が 0 以下であれば上式が成立するため、この信頼区間を算出する必要がある。通常の BE とは異なり、 σ_{WR}^2 の推定値 s_{WR}^2 は確率変数のため当該信頼区間の算出にあたり通常の信頼区間の算出法とは異なる方法で計算する必要がある。当該ガイダンスでは Howe の方法で近似信頼区間を計算する SAS コードを例示しているが¹⁰、正確な信頼区間の計算法も存在する¹¹。

他の規制当局と比較して FDA による RSABE アプローチの特徴として標準製剤の CV に応じて際限なしに BE 基準を拡大することがある。また、判定基準の標準化に使われる値が $\sigma_{W0} = 0.25$ である一方、当該式の適用基準が $s_{WR} \geq 0.294$ であるため s_{WR} が 0.294 以上となった瞬間から不連続に信頼区間が拡大する (2.5 章、図 2-1 参照)

なお、step1 にあるとおり、当該ガイダンスでは反復デザインは 3×3 (RTR、TRR、RRT (T=試験製剤、R=標準製剤))、または 2×4 (TRTR、RTRT) クロスオーバー試験デザインが想定されている。また、前者のガイダンスに RSABE アプローチの適用を計画する際には、適切な審査部門に相談する必要があると記載されており、適用においては FDA との事前相談が推奨される。

C は 2001 年発行のものであるが、2022 年 12 月に新たなドラフト版が発行された。HVD に関して記載はあるが、内容自体は A、B の内容から新規のものは基本的にないものの、新たに少なくとも 24 例以上の被験者を推奨すると言及している。

2.2 EMA

EMA は BE 関連ガイドラインとして「GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE」¹²を発行している。こちらも FDA と同様、PK パラメータの個体内変動の CV が 30%超の場合、Highly variable drug products (HVDP)であると規定している。FDA 同様、scaled-average bioequivalence による BE 基準の拡大を許容しており、スポンサーが反復クロスオーバーデザイン試験を実施することができるとしている。以下、HVDP の BE に関する記述である (赤字は特に FDA と異なる点である)。

- HVDP のうち、 C_{max} の差が大きくても臨床的に問題ないと判断されるものについては、BE 基準を広げて評価することができる (最大で 69.84~143.19%)。
- 許容範囲を広げるためには、生物学的同源性試験は反復デザインでなければならず、当該試験において標準製剤の C_{max} の個体内変動が 30%超であることが示されなければならない。申請者は、算出された個体内変動が信頼できる推定値であり、外れ値によるものでないことを正当化する必要がある。30%を超えた場合において BE 基準を拡大することを、プロトコルに事前規定しなければならない。
- BE 基準拡大の程度は、 $[U, L]=\exp[\pm k \cdot s_{WR}]$ に従う (幾何平均の場合。対数平均差では $\pm k \cdot s_{WR}$)。
 - U と L は BE 基準の上限と下限、k は 0.760 (regulatory constant)、 s_{WR} は標準製剤の C_{max} を対数変換したときの個体内標準偏差である。
- 幾何平均比 (GMR) は従来の許容範囲である 80.00~125.00%に収まることが望ましい。AUC の BE 基準は、ばらつきに関係なく 80.00~125.00%であるべきであり、許容範囲を拡大することはできない。
- 反復デザイン試験において、3 期または 4 期クロスオーバーのいずれを適用することも差し支えない。

FDA ガイダンスにおけるアプローチとは BE 基準の拡大は C_{max} に限られること、BE 基準の拡大に限界がある点で異なる。なお EMA の BE 基準は s_{WR} を使って直接拡大しており FDA と基準が異なるように見受けられるが本質的に式自体はほぼ同一で、FDA ガイダンスにおける RSABE アプローチの s_{WR} を定数 σ_{WR} 、regulatory constant を $\sigma_{W0} = 0.294$ とすると (FDA

ガイドランスにおける regulatory constant は 0.250 だが、ここでは比較のため EMA の基準である CV=30%に相当する 0.294 を利用)、FDA の対数平均差における BE 基準 $\frac{\ln(0.80)}{\sigma_{W0}} \leq \frac{\mu_T - \mu_R}{\sigma_{WR}} \leq \frac{\ln(1.25)}{\sigma_{W0}}$ は幾何平均比における許容区間幅 $\exp\left(\pm \ln(1.25) \times \frac{s_{WR}}{0.294}\right) = \exp(\pm 0.760 \times s_{WR})$ となり、採用している regulatory constant 及び s_{WR} を定数とするか確率変数とするかの違いを除けば式自体は EMA と同一であることがわかる。一方で、regulatory constant が高いこと、および信頼区間の拡大に上限がある分 FDA と比較すると保守的であり、2.5 章で解説する。

2.3 Health CANADA

Health Canada では生物学的同等性に関するガイドランスではなく、生物学的利用能のガイドランス「Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects」内で生物学的同等性に関する基準を定めている¹³。ガイドラインでは CV が 30%を超えるものを「may be considered」と記載した上で HVD であると言及しているが、FDA では「should」、EMA では現在形で 30%を基準とするよう表現しており、他規制当局と比較して相対的に弱く定義している。また、文献や臨床試験の結果に基づくエビデンスによって AUC が大きくばらつくことを示すべきとしているが、 C_{max} に関する言及はなく、この点は EMA と異なる。

ガイドランス内では EMA とほぼ同様の BE 基準の拡大を採用しているが、採用 PK パラメータは異なり AUC を対象としている。また、BE 基準の拡大限界も異なり 66.7-150.0%を下限、上限とし (CV=57.4%に相当)、BE 基準の拡大する旨を事前にプロトコルへ記載することを推奨している。

また、用量または濃度における比較的わずかな差が、用量・濃度依存的な重篤な治療失敗、および/または、持続的、不可逆的、緩徐に可逆的、または生命を脅かす可能性のある重篤な副作用を引き起こし、入院または既存の入院の延長、持続的または重大な障害もしくは能力喪失、または死亡に至る可能性のある医薬品と定義される「Critical dose drugs」に当てはまる医薬品は適用外としている。

本基準を適用する BE 試験は反復デザイン試験で実施しなくてはならず、3×3 または 2×4 のクロスオーバーデザインが推奨されている。

2.4 PMDA

本邦の後発品の生物学的同等性試験ガイドライン¹では、FDA、EMA、Health Canada のように HVD の定義はされていない。一方で、当該ガイドラインの Q&A¹⁴では残差変動が AUC、 C_{max} の CV として 25~30%以上の薬物では、従来法に基づき判定すると実現不可能なほどの例数で試験を行わなければならないということを言及しており、通常の 0.80-1.25 の基準を満たさなかった場合であっても、第二基準とも言える別の基準が下記の通り示されている。

- 0.80~1.25 の基準を満たさなくても、平均値の差が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ であり、かつ、

(生物学的同等性試験ガイドラインの) 第3章、A. V. に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定できる。ただし、総被験者数が20名以上(1群10名以上)の場合に限られるとしている。

Q&Aでは、点推定値に基づく方法はバラツキが変動する生物学的同等性試験の判定法としては、本来適当ではないが溶出試験において適合した場合、製剤同士が生物学的に非同等となる可能性は小さく、消費者危険率は5%を下回るだろうと記載されている。また、Q&Aではシミュレーションによる消費者危険率と生産者危険率が記載されており、同じく消費者危険率への影響はそう大きくないことが示されている。

2.5 まとめ

HVDに対する各当局のガイドライン/ガイダンスの違いは表2-1の通りである。PMDAはHVD及びHVDへの対応自体が規定されておらず、溶出試験の適合を前提に幾何平均比の点推定値のみによるBE基準のみが存在する。FDA、EMA、Health Canadaはいずれも、標準製剤のCVとして30%を基準にHVDと考えており、 S_{WR} をベースとしたBE基準の拡大と幾何平均比の点推定値の制限を規定している。

BE基準の拡大に関しては、FDAではCV=25%、EMAとHealth CanadaではCV=30%のときBE基準が0.8~1.25となるような定数(FDA: $s_{WR}(0.250)$ 、EMA、Health Canada: $k(0.720)$)を用いてスケールリングしている点で異なるが、CV=30%を起点にBE基準を拡大している点で同一である。一方で、FDAはBE基準の拡大に制限がなく、参照薬のCVが高くなるにつれBE基準が広がるが、EMA、Health Canadaはいずれもキャップがあり、それぞれCVが50%および57.4%のときのBE基準[0.6984, 1.4319]、[0.667, 1.500]となると以降は標準製剤のCVがいくら高くなっても変化はない(図2-1)。またFDAではCV=25%を基準としてBE基準を拡大する式のため、CV=30%を境界にBE基準が不連続に拡大している。なお、FDAに関しては2.1章で言及したとおり S_{WR} を確率変数と見なした上で信頼区間を構成する必要があるため、単純に幾何平均の信頼区間が $\exp(\pm \ln(1.25) \times s_{WR}/s_{w0})$ に収まっていればよいというわけではないので注意が必要である。

幾何平均比(対数平均差)の点推定値の制限に関しては、PMDAが最も厳しく、その他3局は共通である。従って、BE基準拡大の観点で言えば、最もBEが認められやすいのはFDAで、最も保守的であるのはBE基準拡大を認めていないPMDAということになる。ただし、採用されるPKパラメータや試験デザイン、溶出試験の位置づけが規制当局間で異なることから単純な比較はできないと考えられる。

表 2-1 各国ガイドライン／ガイダンスに基づく HVD の定義

	PMDA	FDA	EMA	Health Canada
試験デザイン	—	標準製剤反復 デザイン	標準製剤反復 デザイン	標準製剤反復 デザイン
PK パラメータ	AUC, C _{max}	AUC, C _{max}	C _{max}	AUC
HVD 定義	—	CV ≥ 30%	CV > 30%	CV > 30%
信頼区間同等域定義	—	$\exp(\pm \ln(1.25) \times s_{WR}/s_{w0})$	$\exp(\pm k \times s_{WR})$	$\exp(\pm k \times s_{WR})$
信頼区間同等域 CV ≤ 30%	0.8, 1.25	0.8, 1.25	0.8, 1.25	0.8, 1.25
30% < CV ≤ 50%	0.8, 1.25	$\exp(\pm \ln(1.25) \times s_{WR}/s_{w0})$	$\exp(\pm k \times s_{WR})$	$\exp(\pm k \times s_{WR})$
50% < CV ≤ 57.4%	0.8, 1.25	$\exp(\pm \ln(1.25) \times s_{WR}/s_{w0})$	0.6984, 1.4319	$\exp(\pm k \times s_{WR})$
57.4% < CV	0.8, 1.25	$\exp(\pm \ln(1.25) \times s_{WR}/s_{w0})$	0.6984, 1.4319	0.667, 1.500
点推定値制限	0.9-1.11* ¹	0.80, 1.25	0.80, 1.25	0.80, 1.25

s_{WR} : within subject variability in reference drug

s_{w0} : 0.250 (regulatory standard variability in FDA)

k: 0.760 (regulatory constant in EMA & Health Canada)

*¹ 溶出試験の適合が前提

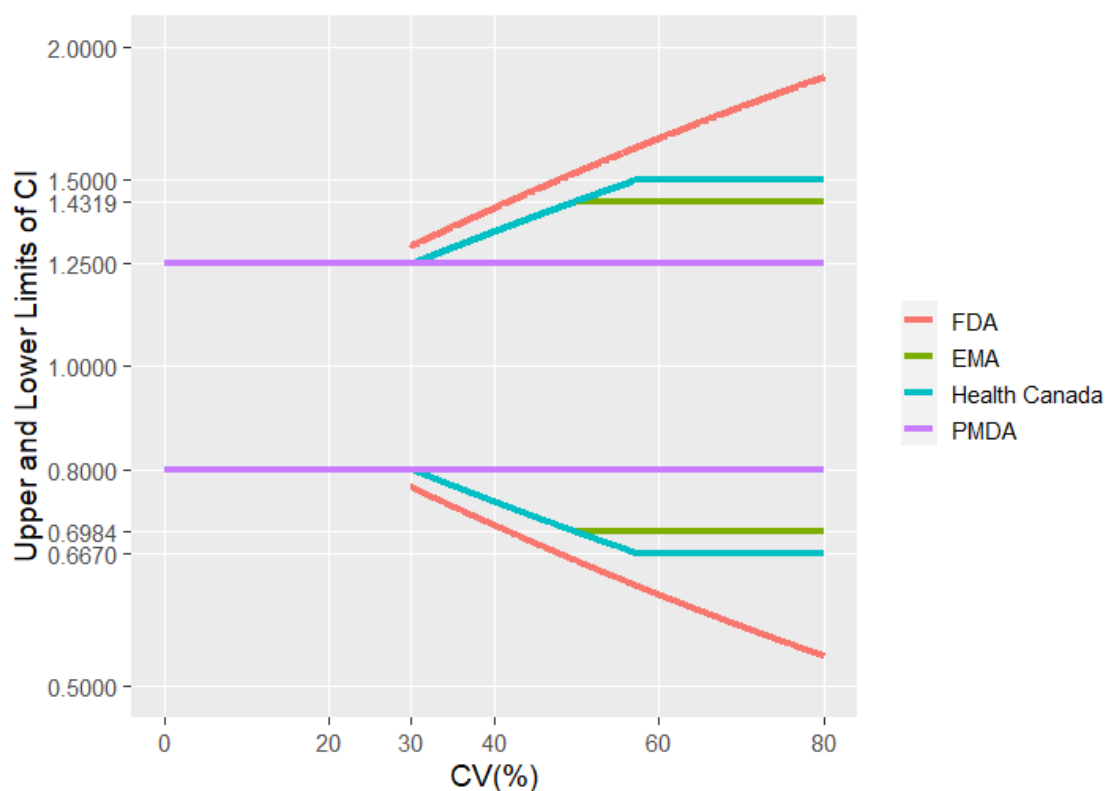


図 2-1 各規制当局の BE 基準

3. 統計的考察

2章で解説した通り、各国規制当局のうち、FDA、EMA、Health CANADA は RSABE アプローチによる評価を許容している。RSABE アプローチを適用するためには、標準製剤の PK パラメータを複数回測定する必要がある、以下に示すような 2×4 や 3×3 の反復クロスオーバーデザインを用いて、標準製剤の個体内変動 (CV) が 30%以上であることを示す必要がある。本章ではクロスオーバーデザインにおいて第一種の過誤確率を確認し、通常の BE との差異を考察する。なお、BE 評価においては C_{max} および AUC_t を同時に評価し共に BE 基準を満たす必要があるが、 C_{max} と AUC_t はいずれもバイオアベイラビリティを反映する視標であることから多くの場合、強い正の相関を示す。そのため C_{max} と AUC_t を独立したパラメータとしては扱わず、より CV が大きい方のパラメータが BE 基準を満たしたとき、もう一方のパラメータも BE 基準を満たすと仮定した。

2×4 Replicated Crossover Design:

Sequence (Group)	Period			
	1	2	3	4
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

3×3 Replicated Crossover Design:

Sequence (Group)	Period		
	1	2	3
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T

T: 治療群, R: 参照群

3.1 シミュレーションによる Type I Error の確認: 帰無仮説を 1.25 に設定した場合

Monte-Carlo シミュレーションにより、各国規制当局ガイダンス/ガイドラインの手順の type I error を確認した。なお、帰無仮説は $H_0: \delta = \log(1.25)$ とした。ただし、 δ は対数変換した PK パラメータの平均の差を表す。試験デザインは 2×4 反復クロスオーバーデザイン、1 群当たりのサンプルサイズは 10、30 または 50 とし、真の CV は 0.2 から 0.8 (20% から 80%) の範囲で検討した。なお参考として、PMDA の第 2 基準に基づく type I error も

検討した。シミュレーション回数はそれぞれ 20,000 回とした。

シミュレーション結果を図 3-1 に示す。

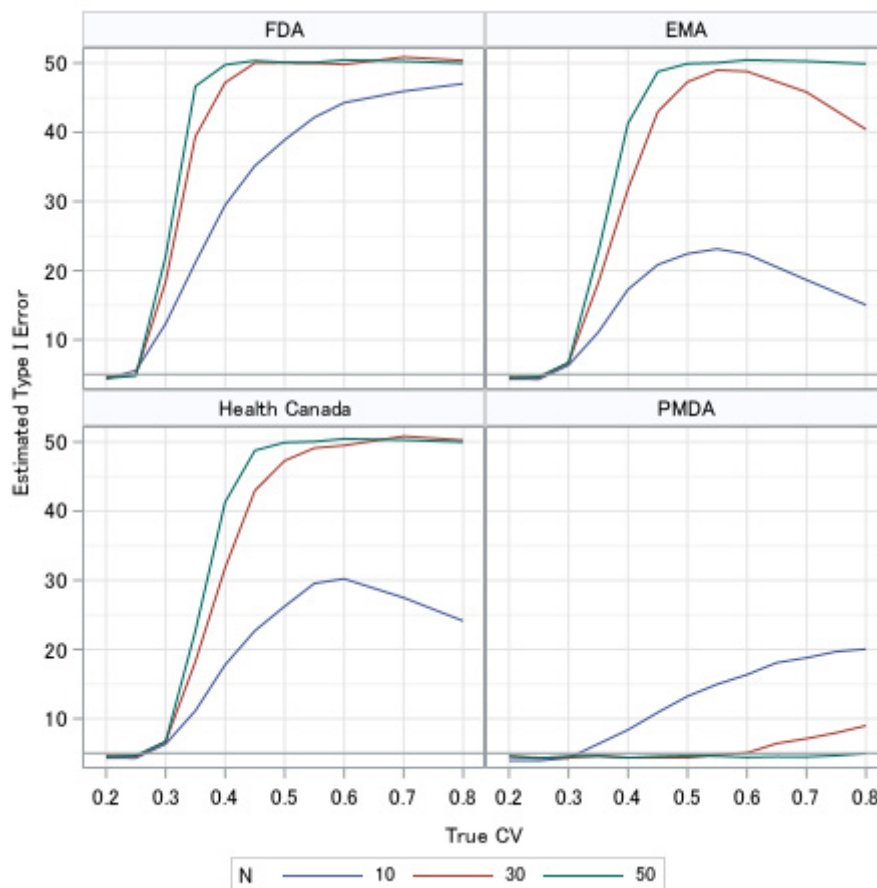


図 3-1 各地域の BE 評価方法における個体内変動と第 1 種の過誤の関係 (1)

シミュレーション結果より、同等性の基準域が拡大される CV が 0.3 (30%) 以上のときに顕著な type I error の増大が見られた。信頼区間による判定において同等域を拡大するといった操作からも明らかではあるが、いずれの規制当局ガイダンス/ガイドラインの方法も、真の幾何平均比が 0.8 から 1.25 の範囲にあることを保証するものではない。なお、PMDA の方法は type I error が増大することには変わりはないものの、他の規制当局ガイダンス/ガイドラインよりも type I error の増大が幾分緩和されていた。これは、点推定値の判定基準が、PMDA では 0.9 から 1.11 の範囲でなければならないという、他の規制当局ガイダンス/ガイドラインの 0.8 から 1.25 よりも厳しい基準であることによるものと考えられる。

3.2 シミュレーションによる Type I Error の確認: 帰無仮説を同等域の上限に設定する場合

ここでは、各国規制当局ガイダンス/ガイドラインによる手順の本質的な動作特性を確認するため、帰無仮説が、 $\sigma_{WR} < 0.294$ のとき $H_0: \delta = \log(1.25)$ 、 $\sigma_{WR} \geq 0.294$ のとき $H_0: \delta =$

$k \cdot \sigma_{SW}$ であるときの type I error を検討した。ただし、 σ_{SW} は対数変換した PK パラメータの個体内標準偏差を表す。その他の条件は 3.1 と同様である。参考のため、各国規制当局ガイダンス/ガイドライン通りの手順に加えて、点推定による判定（幾何平均比の点推定値が 0.8 から 1.25 の範囲に入るか）を除いた場合の type I error も検討した。

シミュレーションの結果を図 3-2 に示す。

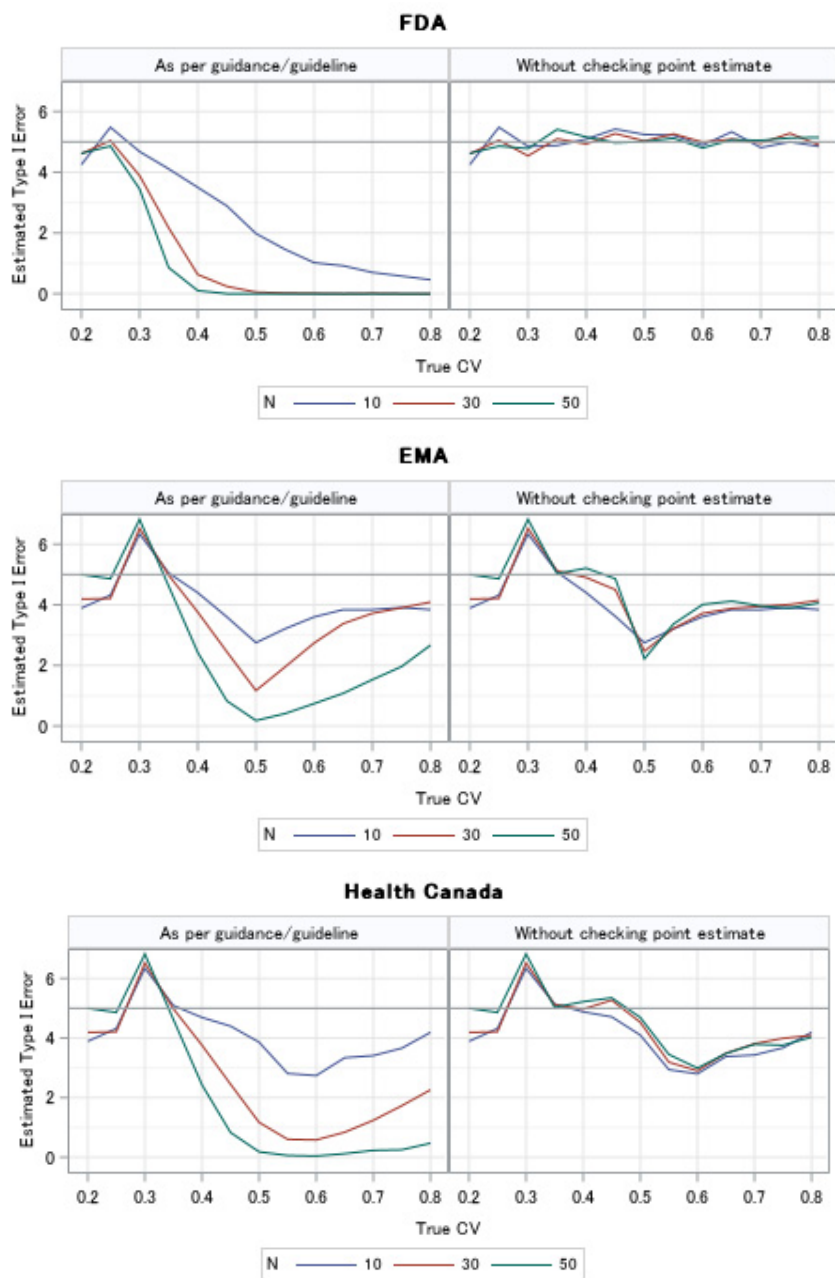


図 3-2 各地域の BE 評価方法における個体内変動と第 1 種の過誤の関係（2）

シミュレーション結果より、いずれの規制当局ガイダンス/ガイドラインの手順も、同等

域拡大の基準となる CV の値 (FDA は $\sigma_{WR} = 0.25$ 、EMA/Health Canada は $\sigma_{WR} = 0.294$) で明らかな type I error の増大が見られた。その他の CV の値では type I error の増大は見られなかった。FDA は EMA/Health Canada と比べて保守的 (type I error が低い) であった。EMA と Health Canada は概ね同程度の挙動を示したが、EMA の方が同等域の拡大の上限が低い分だけ、CV が大きいところ (>0.5) でより保守的な結果を示した。なお、いずれの規制当局においても、同等域拡大の基準となる CV の値を除き、点推定値による判定を除いた場合に名義の有意水準付近の type I error を示した。これより、点推定値による判定によって、過度に type I error を抑えていると考えることができる。なお、ここでの帰無仮説には、従来の同等域の上限の 1.25 よりも大きい幾何平均比を考えていることに留意する必要がある。つまり、このシミュレーションで評価している方法は、真の幾何平均比が 0.8 から 1.25 の範囲にあることを保証する従来の同等性評価とは異なるものである。

4. HVD における生物学的同等性評価の事例調査

4.1 目的及び方法

今回、HVD の生物学的同等性が本邦の承認審査においてどのように評価されているか、特に、RSABE 法が適用された生物学的同等性試験が本邦の承認審査においてどのように取り扱われているかに興味を持ち、その事例を調査することとした。

調査方法 1

調査日：2022 年 3 月 18 日

調査対象データベース：PMDA 医療用医薬品 情報検索

検索対象の文章：審査報告書／再審査報告書等（審査及び再審査をいずれもチェック、承認年月の指定はなし）

検索ワード：reference-scaled average bioequivalence

結果：1 件該当 [オファツムマブ（遺伝子組換え）] （販売名：ケシンプタ皮下注 20mg ペン）

調査方法 2

調査日：2022 年 3 月 18 日

調査対象データベース：Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs

検索ワード：Original NDA and Original BLA Approvals 及び Type 1 - New Molecular Entity

調査方法：直近 1 年程度で FDA に承認された医薬品で RSABE を使用した事例がないか審査報告書から目視で確認した。該当した医薬品のうち、本邦でも承認された薬剤があるか確認した。

調査結果：1 件該当 [アブロシチニブ] （販売名：サイバインコ錠 50mg／サイバインコ錠 100mg／サイバインコ錠 200mg）

調査方法 3

調査日：2022 年 3 月 18 日

調査対象データベース：PubMed

検索ワード：high variability drug 又は reference-scaled average bioequivalence

調査方法：直近 1 年程度で論文報告のあった 4 薬剤（Clopidogrel、Atorvastatin、Tenofovir Alafenamide、telmisartan）を抽出し、PMDA 医療用医薬品 情報検索にて本邦における申請・承認実績を確認した。申請・承認実績があった薬剤で RSABE を使用した事例がないか審査報告書・申請資料概要を目視で確認した。

結果：1 件該当 [エゼチミブ/アトルバスタチン配合剤]（販売名：アトーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD）

以下に、上記調査で該当した 3 薬剤の概要を示す。

4.2 オファツムマブ（遺伝子組換え）

- ✓ 市販予定製剤と海外第 3 相試験製剤の生物学的同等性評価を目的とした国際共同第 2 相試験の成績が国内申請資料（評価資料）として提出された^{15,16,17}。
- ✓ 生物学的同等性評価として、FDA から提唱されている RSABE 法が適応され、両製剤は生物学的に同等と判定された。なお、日本の生物学的同等性の考え方に照らし合わせても両製剤は生物学的に同等と判定された。

4.2.1 品目の概要

販売名	ケシンプタ皮下注 20 mg ペン
一般名	オファツムマブ(遺伝子組換え)
申請年月日	2020 年 7 月 29 日
承認年月日	2021 年 3 月 23 日
効能又は効果	下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制 再発寛解型多発性硬化症 疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症
用法及び用量	通常、成人にはオファツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 20 mg を初回、1 週後、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

4.2.2 開発の経緯

オファツムマブ（遺伝子組換え）は主に B 細胞上に発現しているヒト CD20 を標的とするヒト型 IgG1κ モノクローナル抗体であり、多発性硬化症（Multiple sclerosis、以下、MS）の発症及び再発に関与している自己反応性 B 細胞を減少させることで、MS に対して効果を示す。

オファツムマブ（遺伝子組換え）の MS に対する開発は、患者数が多い欧米を中心に、外国規制当局と協議の上で進められた。MS に係る効能に関して、米国では 2020 年 8 月に承認され、欧州では 2021 年 3 月に承認された。

本邦では 2013 年 3 月に「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」を効能・効果として本薬の点滴静注用製剤が承認されている（アーゼラ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 1000 mg）。本邦では、MS に対する臨床試験が 2018 年 3 月から開始され、国内外の臨床試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、2021 年 3 月 23 日に承認された。

4.2.3 生物学的同等性試験の概要

海外にて、市販用製剤として開発した 2 製剤である安全装置付きプレフィルドシリンジ（以下、PFS）製剤及び PFS を組み込んだオートインジェクター（以下、AI）製剤を用いて皮下投与したときの生物学的同等性を検討する試験（G2102 試験）が実施された。

試験の標題	A 12 week randomized open label parallel group multicenter study to evaluate bioequivalence of 20 mg subcutaneous ofatumumab injected by pre-filled syringe or autoinjector in adult RMS patients (Week 12 analysis)
治験実施医療機関	計 41 医療機関（オーストリア、ブルガリア、チェコ共和国、エストニア、ラトビア、リトアニア、ロシア、スペイン、米国）
試験期間	2018 年 9 月 11 日（最初の被験者の初回来院日）～ 主要解析のデータカットオフ日：2019 年 8 月 26 日（最後の被験者の最終投与日）
開発の相	第 2 相
主要目的	安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS）製剤及び PFS を組み込んだオートインジェクター（AI）製剤を用いて、OMB157（OMB）20 mg を皮下投与したときの生物学的同等性を評価する。

4.2.3.1 試験デザイン

RMS（再発を伴う多発性硬化症）患者を対象に、市販予定製剤（AI 製剤）と海外第 3 相試験製剤（PFS 製剤）の生物学的同等性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較、国際共同第 2 相試験が実施された。

被験者を、治療期の Day 1 に製剤（AI 製剤又は PFS 製剤）及び注射部位（腹部又は大腿部）に基づき、AI 腹部群、PFS 腹部群、AI 大腿部群、PFS 大腿部群の順に 10 : 10 : 1 : 1 の比でランダム化した。その後、オフアツムマブ（以下、OMB）20 mg を投与 1、7、及び 14 日目、並びに 4、8、及び 12 週目に皮下投与した（図 4-1）。

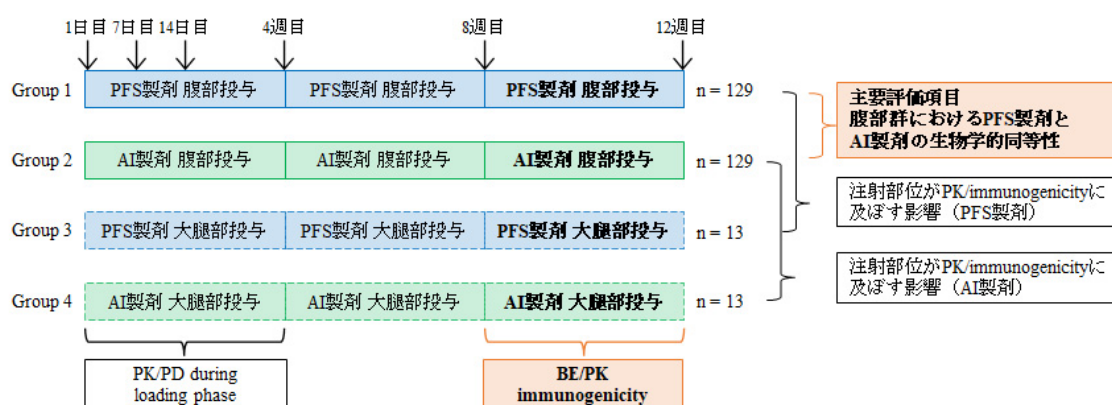


図 4-1 試験デザイン（G2102 試験）（ケシンプタ皮下注 20 mg ペン 申請資料概要を一部改変）

4.2.3.2 生物学的同等性評価

薬物動態評価例数は 284 例（AI 製剤腹部投与 128 例、PFS 製剤腹部投与 130 例、AI 製剤大腿部投与 13 例、PFS 製剤大腿部投与 13 例）であった。投与 8 週目～12 週目における AUC_{tau} 及び C_{max} を算出して生物学的同等性を評価した。主要評価項目である生物学的同等性の評価は、AI 腹部群と PFS 腹部群との間で実施した。

AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比（AI 腹部群対 PFS 腹部群）は、それぞれ 1.03 及び 1.00 であり、FDA で推奨されている RSABE アプローチに基づき事前に規定した基準 0.8～1.25 の範囲内であった。また、RSABE 基準の 95%信頼区間の上限は、それぞれ-0.3131 及び-0.2446 であり、0 を下回った。以上より、PFS 製剤と AI 製剤で生物学的同等性が確認された（表 4-1）。

表 4-1 ケシンプタ皮下注 20 mg ペンの投与 8 週目～12 週目における AUC_{tau} 及び C_{max} の生物学的同等性の評価（G2102 試験、生物学的同等性解析対象集団）（ケシンプタ皮下注 20 mg ペン 申請資料概要より引用）

要約統計量	OMB 20 mg AI 腹部群 N = 128	OMB 20 mg PFS 腹部群 N = 130	製剤間の比較 (AI 腹部群対 PFS 腹部群)	基準に 基づく 可否	生物学的 同等性基準 RSABE ¹⁾
AUC_{tau}					
n (log)	128	128 ²⁾			
幾何平均値 (µg·h/mL)	487.7	474.1			
幾何 CV (%)	103.5	79.7			
SDlog	0.854	0.701			
幾何平均値の比			1.03	適合	[0.8,1.25]
95%信頼区間の上限			-0.3131	適合	≤ 0
C_{max}					
n (log)	128	128 ²⁾			
幾何平均値 (µg/mL)	1.409	1.409			
幾何 CV (%)	89.2	67.9			
SDlog	0.765	0.616			
幾何平均値の比			1.00	適合	[0.8,1.25]
95%信頼区間の上限			-0.2446	適合	≤ 0

RSABE: Reference-Scaled Average Bioequivalence

AUC_{tau}: 投与 8 週目～12 週目までの AUC

幾何 CV(%)=sqrt[exp(対数変換したデータの分散)-1]×100

SDlog = 対数で表したデータの標準偏差

n (log) = 幾何平均値及び幾何 CV の算出に含めた被験者数

SDlogr = 対数で表した対照群（PFS 製剤）の標準偏差

95%信頼区間の上限 = (対数で表した差の平均値)² - θ² × SDlogr² [ここでは θ = ln(1.25) / 0.25]

¹⁾ RSABE 法は SDlogr ≥ 0.294 の場合に適用：幾何平均値の比及び 95%信頼区間の上限がともに基準を満たす場合に生物学的同等と判定

²⁾ 投与 8 週目に欠損値を有する 2 名は解析に含めていない

4.2.4 生物学的同等性に関するポイント

本化合物は、個体間変動が大きく半減期が長い化合物であることから、本試験は、FDA との協議の上、個体内変動の代わりに個体間変動を用いた並行群間試験デザインで実施された。生物学的同等性は、FDA から提唱されている RSABE 法を用いて評価されており、生物学的同等性の基準が満たされた。なお、本試験の方法は適切であり生物学的同等性が示されたと考えられるということが EMA の Assessment report にも記載されていた。

日本の申請資料概要では、FDA の RSABE 法による結果が提示されているものの、下記に示すように、日本の生物学的同等性の考え方に照らし合わせても、生物学的同等性が示されている。

本邦における「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(2020年3月19日、薬生薬審発0319第1号)を参照して評価したところ、AI製剤とPFS製剤の生物学的同等性評価パラメータである AUC_{tau} 及び C_{max} の幾何平均値の比の90%信頼区間はともに0.80~1.25の範囲内であり、生物学的同等性の基準は満たされた。

日本の審査報告書の本文には、日本のガイドラインを参照にした結果が記載されており、本邦における生物学的同等性の評価は、日本のガイドラインに従った結果に基づいていると考えられる。一方で、審査報告書の注釈には、「FDA ガイダンスを参考に RSABE 法を用いた生物学的同等性の検討が行われ、(中略)生物学的に同等であると判断された」ことが記載されており、本邦にて RSABE 法の結果も参照にされている可能性があると考えられた。

4.3 アプロシチニブ

- ✓ 第3相試験用製剤と市販用製剤の生物学的同等性を検討するために、RSABE法を用いた生物学的同等性試験が海外で実施された。
- ✓ その試験成績が国内申請用資料（参考資料）としても提出された^{18,19,20,21}。なお、得られた生物学的同等性の結果は標準的な生物学的同等性判定基準を満たしていた。

4.3.1 品目の概要

販売名	サイバインコ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 200mg
一般名	アプロシチニブ
申請年月日	2020年12月9日
承認年月日	2021年9月27日
効能又は効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
用法及び用量	通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる。

4.3.2 開発の経緯

アプロシチニブ（開発コード PF-04965842）は、ヤヌスキナーゼ（以下、JAK）のアデノシン三リン酸（ATP）との結合を遮断することにより JAK を選択的かつ可逆的に阻害する、経口投与による JAK 阻害剤である。

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。AD の病態生理にはインターロイキン（以下、IL）-4、IL-13、IL-22、IL-31 及び胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）等の複数のサイトカインが関与しており、本剤は、これらのサイトカインのシグナル伝達に関与する JAK-STAT（Signal Transducer and Activator of Transcription）シグナル伝達経路を阻害することから、AD への治療効果を期待して開発が進められた。

本邦では、日本を含む国際共同試験成績等における有効性及び安全性データに基づき、2020年12月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2021年9月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を効能又は効果として承認された。

4.3.3 生物学的同等性試験の概要

外国人健康被験者を対象に、第3相試験用100mg錠（製剤3）と市販用製剤200mg錠間の生物学的同等性が B7451032 試験において検討された。

試験の標題	健康被験者を対象に、空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用錠に対する市販予定錠の生物学的同等性、および市販予定錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検、単回投与、クロスオーバー第 1 相試験
治験実施医療機関	1 施設 (米国)
試験期間	2019 年 7 月 18 日～2019 年 12 月 14 日
開発の相	第 I 相
主要目的	パート A <ul style="list-style-type: none"> • 空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用 100 mg 錠×2 に対する市販予定 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用 100 mg 錠×2 に対する遅溶出性バリエーション錠の 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • PF-04965842 の市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する。 パート B <ul style="list-style-type: none"> • 空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用 100 mg 錠×2 に対する市販予定 200 mg 錠の生物学的同等性を評価する。

4.3.3.1 試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象に PF-04965842 の第 3 相試験用製剤（製剤 3、対照製剤）に対する市販予定製剤（試験製剤 1）および遅溶出性バリエーション製剤（試験製剤 2）の相対的バイオアベイラビリティ、第 3 相試験用製剤に対する市販予定製剤の生物学的同等性を評価し、さらに市販予定製剤 200 mg 単回経口投与後のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する、無作為化、非盲検、単回投与、クロスオーバー第 1 相試験であった。本治験はパート A とパート B の 2 部で構成され、以下に示す段階的なアプローチで本治験を実施した。治験薬は各投与期の第 1 日に投与した。各投与の間には 72 時間以上の休薬期間を設けた。

パート A：健康被験者 16 例を組み入れ、2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 4 つの投与期から構成された（表 4-2）。

表 4-2 Randomized Treatment Sequences of Part A、 Protocol B7451032

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1 (n=8)	P3-Fast ^a	Comm-Fast ^b	Vari-Fast ^c	Comm-Fed ^d
2 (n=8)	Comm-Fast ^b	P3-Fast ^a	Vari-Fast ^c	Comm-Fed ^d

a. P3-Fast: 200 mg (2×100 mg) PF-04965842 Phase 3 tablet formulation under fasted conditions.

b. Comm-Fast: 200 mg PF-04965842 commercial tablet formulation under fasted conditions.

c. Vari-Fast: 200 mg PF-04965842 variant tablet formulation with slower dissolution under fasted conditions.

d. Comm-Fed: 200 mg PF-04965842 commercial tablet formulation under fed conditions.

パート B：生物学的同等性を評価するために、30 例（各投与順序 15 例）の組み入れが必要であった。各投与順序は 4 つの投与期から構成された（表 4-3）。

表 4-3 Randomized Treatment Sequences of Part B、 Protocol B7451032

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1 (n=15)	Comm-Fast ^a	P3-Fast	Comm-Fast	P3-Fast
2 (n=15)	P3-Fast ^b	Comm-Fast	P3-Fast	Comm-Fast

a. Comm-Fast: 200 mg PF-04965842 commercial tablet formulation under fasted conditions.

b. P3-Fast: 200 mg (2×100 mg) PF-04965842 Phase 3 tablet formulation under fasted conditions.

4.3.3.2 生物学的同等性評価

パート A では、外国人健康被験者を対象に、無作為化非盲検 4 処置 4 期クロスオーバーデザインにより、空腹時投与下における製剤 3（100 mg 錠×2）に対する市販用製剤及び遅溶出性製剤（200 mg 錠×1）の相対的バイオアベイラビリティ並びに市販用製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響が検討され、結果は表のとおりであった。

表 4-4 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例 数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
製剤3 100 mg 錠×2 (空腹時)	16	1.02±0.478	4.47±2.44	4.49±2.45	1.00 [0.500, 6.00]			
市販用製剤 200 mg 錠×1 (空腹時)	15	1.01±0.850	4.02±2.35	4.06±2.34	1.00 [0.500, 6.02]	0.900 ^{a)} [0.690, 1.17]	0.950 ^{a)} [0.865, 1.04]	0.956 ^{a)} [0.875, 1.04]
遅溶出性製剤 200 mg 錠×1 (空腹時)	15	1.18±0.519	4.70±2.58	4.71±2.58	1.00 [0.500, 6.05]	1.20 ^{a)} [0.983, 1.48]	1.14 ^{a)} [1.05, 1.22]	1.13 ^{a)} [1.05, 1.22]
市販用製剤 200 mg 錠×1 (食後)	15	1.10±0.402	4.95±2.55	4.96±2.55	3.00 [1.00, 6.02]	1.29 ^{b)} [1.05, 1.58]	1.27 ^{b)} [1.18, 1.37]	1.26 ^{b)} [1.17, 1.36]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

^{a)} 製剤 3 空腹時に対する比

^{b)} 市販用製剤空腹時に対する比

パート B では、外国人健康被験者を対象に、無作為化非盲検 2 処置 4 期クロスオーバーデザインにより、空腹時投与下における製剤 3（100 mg 錠×2）に対する市販用製剤（200 mg 錠×1）の生物学的同等性が検討され、結果は表のとおりであった。製剤 3 投与時に対する

市販用製剤投与時の C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 4-5 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例 数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}
製剤3 100 mg×2 (空腹時)	57	1.05±0.472	4.12±2.06	4.27±2.03	1.00 [0.500, 4.02]			
市販用製剤 200 mg×1 (空腹時)	60	1.09±0.557	4.24±2.30	4.27±2.30	1.00 [0.500, 4.00]	1.01 [0.901, 1.14]	1.01 [0.961, 1.06]	0.999 [0.955, 1.05]

平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値 [範囲]

a) 製剤3 空腹時に対する比

4.3.4 生物学的同等性に関するポイント

B7451032 試験のパート A では、第 3 相試験用 100 mg 錠と市販予定 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ（以下、BA）を検討した結果、 AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の判断基準（80%、125%）を満たしたが、 C_{max} はその基準を満たせなかった。 C_{max} の個体内変動の結果から、アブロシチニブはばらつきが大きい薬剤であった。パート A ではアブロシチニブの C_{max} の被験者内標準誤差が 0.294 を超えていたことから（%CV>30%）、パート B では RSABE 法を採用して、完全に反復した 4 期クロスオーバーデザインとし、パート A で推定した C_{max} の個体内変動に基づき被験者数とデザインを設定した結果、第 3 相試験用錠と市販予定錠の生物学的同等性が実証された。

米国におけるアブロシチニブの承認審査においては、第 3 相試験用 100 mg 錠と市販用製剤 200 mg 錠間の生物学的同等性を裏付けるとして試験として B7451032 試験が提出されており、下記に示すようにパート B における RSABE 法の適用の妥当性が示されている。

The extent of variation (%CV) of C_{max} was similar in other clinical trials: 56% (n=8) in B7451021 (dedicated renal impairment study), 44% (n=8) in B7452010 (dedicated hepatic impairment study), 50% (n=12) in B7451017 (DDI study with strong CYP2C19 inhibitors), and 72% in B7451019 (DDI study with a strong CYP inducer). Thus, fully replicated study design and reference-scaled average BE approach for Part B were appropriate.

日本におけるアブロシチニブの承認審査では、B7451032 試験成績が、国内申請資料（参考資料）として提出されている。B7451032 試験が参考資料として提出されている理由は不明であるが、CTD に「市販予定錠と第 3 相試験用錠の内核錠は同一処方である」との記載

があることから、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に定められているように、市販予定錠と第 3 相試験用錠の処方変更水準が溶出試験によって生物学的に同等とみなされる処方変更水準であった可能性が考えられた。

審査報告書には本試験成績の記載があり、「製剤 3 投与時に対する市販用製剤投与時の C_{\max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。」と記載されていたが、RSABE 法に関して特段の記載はなかった。

4.4 エゼチミブ/アトルバスタチン配合剤

- ✓ 単剤併用と配合剤の生物学的同等性評価として、第2基準*が適応され、その試験成績が国内申請資料（評価資料）として提出された^{22,23,24,25}。
- ✓ また、RSABE法を用いた生物学的同等性試験が別試験として2試験実施され、その試験成績が国内申請資料（参考資料）として提出された。

4.4.1 品目の概要

販売名	アトーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD
一般名	エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物
申請年月日	2016年11月25日
承認年月日	2017年9月27日
効能又は効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
用法及び用量	通常、成人には1日1回1錠（エゼチミブ/アトルバスタチンとして10 mg/10 mg又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与する。

4.4.2 開発の経緯

本剤は、エゼチミブ（以下、EZ）及びアトルバスタチン（以下、AT）カルシウム水和物を有効成分とする配合剤である。本邦において、EZの製剤は2007年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症」の効能・効果で、ATカルシウム水和物の製剤は2000年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の効能・効果で承認されている。

EZは小腸壁細胞に存在するコレステロールのトランスポーターである Niemann-pick C1 Like 1 (NPC1L1) を阻害することで、小腸での食事及び胆汁由来のコレステロール吸収を抑制し、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 低下作用を発現する。ATはhydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 還元酵素を阻害することで、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害し、LDL-C低下作用を発現する。

海外においては、EZ 10 mg と AT 10、20、40 又は 80 mg がそれぞれ配合された製剤が2013年に米国で承認されており、2018年7月現在、EZ と AT カルシウム水和物を含有する配合剤が55の国と地域で承認されている。本邦では、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした本剤の臨床試験が実施され、2017年9月、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の効能又は効果で承認された。

* 第2基準：試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、且つガイドラインに従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」II. 生物学的同等性試験 2. 評価法 4）同等性の判定より抜粋）。

4.4.3 生物学的同等性試験の概要

4.4.3.1 P386 試験 [評価資料]

日本人健康成人を対象に、エゼチミブ 10 mg/アトルバスタチン 20 mg の配合剤（以下、EZ10/AT20）と各単剤の市販製剤併用（EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠 2 錠）及びエゼチミブ 10 mg/アトルバスタチン 10 mg の配合剤（以下、EZ10/AT10）と各単剤の市販製剤併用（EZ 10 mg 錠+AT 10 mg 錠）の生物学的同等性を検討する試験（P386 試験）が実施された。

試験の標題	日本人健康被験者を対象としたエゼチミブ/アトルバスタチン配合剤（エゼチミブ 10 mg/アトルバスタチン 20 mg の配合剤及びエゼチミブ 10 mg/アトルバスタチン 10 mg の配合剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価するための試験
治験実施医療機関	非公表
試験期間	非公表
開発の相	第 I 相
主要目的	<パート 1> 日本人健康被験者を対象に EZ10/AT20 と、本邦市販製剤の EZ10 mg 及び AT20 mg（10 mg×2 錠）を空腹時に単回投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 <パート 2> 日本人健康被験者を対象に EZ10/AT10 と、本邦市販製剤の EZ10 mg 及び AT10 mg を空腹時に単回投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

4.4.3.1.1 試験デザイン

P386 試験は、非盲検、無作為化、単回投与、2 パート、2 期、クロスオーバー、生物学的同等性試験で、日本人健康被験者 97 例を対象として、EZ10/AT10 又は EZ10/AT20 を単回投与又は EZ10 mg（本邦市販製剤）及び AT10 mg 又は 20 mg（本邦市販製剤）を併用で単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した（パート 1：49 例、パート 2：48 例）。パート 1 では、空腹時に EZ10/AT20 を単回投与（処方 A）及び EZ10 mg と AT20 mg（10 mg×2 錠）を併用で単回投与（処方 B）した。パート 2 では、空腹時に EZ10/AT10 を単回投与（処方 C）及び EZ10 mg と AT10 mg を併用で単回投与（処方 D）した。それぞれの被験者は、いずれかのパートに組み入れられた。各投与期の投与の間に少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。

4.4.3.1.2 生物学的同等性評価

パート 1（エゼチミブ/アトルバスタチンの用量が 10 mg/20 mg）及びパート 2（エゼチミブ/アトルバスタチンの用量が 10 mg/10 mg）のいずれも、エゼチミブの AUC_{0-last} 及び C_{max} 、並びにアトルバスタチンの AUC_{0-last} は、幾何平均比（以下、GMR）（配合剤/単剤併用）の 90%信頼区間（以下、CI）が生物学的同等性の基準である（0.80, 1.25）の範囲に含まれた。アトルバスタチンの C_{max} の GMR（配合剤/単剤併用）（90%CI）は、パート 1 では 0.92（0.79, 1.08）、パート 2 では 1.25（1.10, 1.43）であった（表 4-6、

表 4-7、表 4-8、表 4-9)。パート 1 では、アトルバスタチンの C_{max} の GMR (配合剤／単剤併用) は (0.90, 1.11) の範囲に含まれ、溶出試験で EZ10/AT20 と本邦市販のアトルバスタチン錠との溶出挙動が類似していた。したがって、ガイドラインに基づき、EZ10/AT20 は生物学的同等性の判定基準を満たしていると判断した。パート 2 では、アトルバスタチンの C_{max} の GMR (配合剤／単剤併用) の 90%CI が生物学的同等性の基準である (0.80, 1.25) の範囲に含まれなかった。さらに、GMR も (0.90, 1.11) の範囲に含まれなかった。

EZ10/AT10 については、エゼチミブの AUC_{0-last} 及び C_{max} 並びにアトルバスタチンの AUC_{0-last} は生物学的同等性の基準を満たしたが、アトルバスタチンの C_{max} は基準を満たさなかったため、EZ10/AT10 は、EZ10 mg 及び AT10 mg の併用と生物学的に同等であるとは判定できなかった。一方、EZ10/AT20 は、EZ10 mg 及び AT20 mg の併用と生物学的に同等であると判定した。

表 4-6 日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/20 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 20 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約 (P386,パート 1)

薬物動態 パラメータ	処方 A			処方 B			処方 A/処方 B		被験者内 %CV
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GM	95%CI	
AUC_{0-last}^{\dagger} (ng·hr/mL)	48	97.3	(86.6,109)	48	94.8	(85.0,106)	1.03	(0.95,1.11)	23
C_{max}^{\dagger} (ng/mL)	48	7.65	(6.73,8.68)	48	7.25	(6.34,8.29)	1.05	(0.95,1.16)	29
$AUC_{0-\infty}^{\dagger}$ (ng·hr/mL)	48	107	(95.0, 120)	48	101	(90.0,112)	1.06	(0.98,1.15)	23
T_{max}^{\ddagger} (hr)	48	1.50	[0.500, 8.03]	48	2.25	[0.500,8.02]	-	-	-
$t_{1/2}^{\S}$ (hr)	48	19.2	45	48	17.8	50	-	-	-
kel^{\S} (1/hr)	48	0.0361	45	48	0.0390	50	-	-	-
MRT_{0-last}^{\S} (hr)	48	21.5	28	48	22.2	28	-	-	-

処方 A : エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/20 mg の配合剤を単回経口投与

処方 B : エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 20 mg を併用で単回経口投与

GM : 幾何平均値、CI : 信頼区間、GMR : 最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV : 変動係数

[†] 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから逆変換した最小二乗平均値及び信頼区間

[‡] 中央値 [最小値、最大値]

[§] 幾何平均値及び幾何%CV [100×sqrt(exp(s²)-1)で算出；ここで s² は自然対数尺度での分散の推定値]

^{||} 被験者内%CV =100×sqrt[(σ²_A+σ²_B・2σ_{AB})/2]；ここで σ²_A 及び σ²_B は 2 つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、σ_{AB} は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

表 4-7 日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/20 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 20 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中アトルバスタチンの薬物動態パラメータの要約 (P386, パート 1)

薬物動態 パラメータ	処方 A			処方 B			処方 A/処方 B		被験者内 %CV
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GM	95%CI	
AUC _{0-last} [†] (ng·hr/mL)	48	39.3	(35.9,43.2)	48	39.3	(35.2,43.9)	1.00	(0.94,1.06)	17
C _{max} [†] (ng/mL)	48	9.53	(8.22,11.0)	48	10.3	(8.72,12.3)	0.92	(0.79,1.08)	46
AUC _{0-∞} [‡] (ng·hr/mL)	48	41.3	(37.6,45.3)	48	40.8	(36.5,45.6)	1.01	(0.95,1.07)	17
T _{max} [‡] (hr)	48	0.875	[0.500,4.00]	48	0.875	[0.250,4.00]	-	-	-
t _{1/2} [§] (hr)	48	9.63	34	48	9.27	28	-	-	-
kel [§] (1/hr)	48	0.0720	34	48	0.0748	28	-	-	-
MRT _{0-last} [§] (hr)	48	8.94	23	48	8.88	26	-	-	-

処方 A : エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/20 mg の配合剤を単回経口投与

処方 B : エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 20 mg を併用で単回経口投与

GM : 幾何平均値、CI : 信頼区間、GMR : 最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV : 変動係数

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから逆変換した最小二乗平均値及び信頼区間

‡ 中央値 [最小値、最大値]

§ 幾何平均値及び幾何%CV [100×sqrt(exp(s²)-1)]で算出 ; ここで s² は自然対数尺度での分散の推定値]

|| 被験者内%CV = 100×sqrt[(σ²_A+σ²_B·2σ_{AB})/2] ; ここで σ²_A 及び σ²_B は 2 つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、σ_{AB} は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

表 4-8 日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/10 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 10 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約 (P386, パート 2)

薬物動態 パラメータ	処方 C			処方 D			処方 C/処方 D		被験者内 %CV
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GM	95%CI	
AUC _{0-last} [†] (ng·hr/mL)	48	93.0	(83.5,104)	46	92.7	(82.6,104)	1.00	(0.94,1.07)	17
C _{max} [†] (ng/mL)	48	6.58	(5.78,7.48)	46	6.48	(5.65,7.43)	1.02	(0.91,1.13)	31
AUC _{0-∞} [‡] (ng·hr/mL)	48	99.8	(89.3,111)	46	99.4	(87.5,113)	1.00	(0.93,1.08)	21
T _{max} [‡] (hr)	48	1.50	[0.500,8.02]	46	6.00	[0.500,12.0]	-	-	-
t _{1/2} [§] (hr)	48	20.6	65	46	20.0	57	-	-	-
kel [§] (1/hr)	48	0.0337	65	46	0.0347	57	-	-	-
MRT _{0-last} [§] (hr)	48	22.8	30	46	22.8	29	-	-	-

処方 C : エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/10 mg の配合剤を単回経口投与

処方 D : エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 10 mg を併用で単回経口投与

GM : 幾何平均値、CI : 信頼区間、GMR : 最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV : 変動係数

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから逆変換した最小二乗平均値及び信頼区間

‡ 中央値 [最小値、最大値]

§ 幾何平均値及び幾何%CV [100×sqrt(exp(s²)-1)]で算出 ; ここで s² は自然対数尺度での分散の推定値]

|| 被験者内%CV = 100×sqrt[(σ²_A+σ²_B·2σ_{AB})/2] ; ここで σ²_A 及び σ²_B は 2 つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、σ_{AB} は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

表 4-9 日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/10 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 10 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中アトルバスタチンの薬物動態パラメータの要約 (P386、パート 2)

薬物動態 パラメータ	処方 C			処方 D			処方 C/処方 D		被験者内 %CV
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GM	95%CI	
AUC _{0-last} [†] (ng·hr/mL)	48	20.8	(18.7, 23.0)	46	20.1	(17.7, 22.9)	1.03	(0.98, 1.09)	15
C _{max} [†] (ng/mL)	48	4.40	(3.84, 5.04)	46	3.51	(2.92, 4.22)	1.25	(1.10, 1.43)	37
AUC _{0-∞} [†] (ng·hr/mL)	48	22.0	(19.9, 24.3)	46	21.4	(18.9, 24.2)	1.03	(0.98, 1.09)	15
T _{max} [‡] (hr)	48	0.750	[0.500, 2.50]	46	1.25	[0.250, 8.00]	-	-	-
t _{1/2} [§] (hr)	48	9.71	34	46	9.76	31	-	-	-
kel [§] (1/hr)	48	0.0714	34	46	0.0710	31	-	-	-
MRT _{0-last} [§] (hr)	48	9.55	25	46	9.99	25	-	-	-

処方 C : エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/10 mg の配合剤を単回経口投与

処方 D : エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 10 mg を併用で単回経口投与

GM : 幾何平均値、CI : 信頼区間、GMR : 最小二乗平均に基づく幾何平均比、CV : 変動係数

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから逆変換した最小二乗平均値及び信頼区間

‡ 中央値 [最小値、最大値]

§ 幾何平均値及び幾何%CV [100×sqrt(exp(s²)-1)]で算出；ここで s² は自然対数尺度での分散の推定値]

|| 被験者内%CV = 100×sqrt[(σ²_A+σ²_B·2σ_{AB})/2]；ここで σ²_A 及び σ²_B は 2 つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、σ_{AB} は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

4.4.4 P412 試験 [参考資料]

非日本人健康被験者を対象に、エゼチミブ (EZ) 10 mg/アトルバスタチン (AT) 10 mg 配合剤単独投与時と EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT10 mg (米国市販製剤) 併用投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験 (P412 試験) が実施された。

試験の標題	非日本人健康被験者を対象とした、エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/10 mg の配合剤単独投与時とエゼチミブ 10 mg (米国市販製剤) 及びアトルバスタチン 10 mg (米国市販製剤) 併用投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験
治験実施医療機関	非公表
試験期間	非公表
開発の相	第 I 相
主要目的	非日本人健康被験者に EZ10/AT10 を空腹時に単回投与又は EZ10 mg (ゼチーア®錠、米国市販製剤) 及び AT10 mg (リピートル®錠、米国市販製剤) を併用で空腹時に単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

4.4.4.1 試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象として、空腹時に EZ10/AT10 を単回経口投与又は EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT10 mg (米国市販製剤) を併用で単回経口投与する非盲検、無作為化、2 投与順序、4 期、クロスオーバー試験で、GCP に準拠して実施した。

被験者は以下の処方 A 又は処方 B を投与順序 ABAB 又は BABA のいずれかで無作為に割り付けられた。

処方 A : EZ10/AT10 を空腹時に単回経口投与

処方 B : EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT10 mg (米国市販製剤) を併用で空腹時に単回経口投与

4.4.4.2 生物学的同等性評価

本試験で得られた薬物動態パラメータを表 4-10 及び表 4-11 に示す。アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及びエゼチミブの AUC_{0-last} の GMR (配合剤/単剤併用) の 90%CI は (0.80, 1.25) の範囲内であった。また、アトルバスタチン及びエゼチミブの C_{max} については、標準製剤投与時の被験者内標準偏差 (σ_{WR}) が 0.294 以上であったため、同等性の基準は $[(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta\sigma_{WR}^2]$ の両側 90%CI の上限が 0 以下、かつ GMR の点推定値が (0.80, 1.25) の範囲に含まれることであり、本試験結果はこの基準を満たした。なお、 μ_T 及び μ_R はそれぞれ試験製剤及び標準製剤の対数尺度での平均値、 θ は scaled-average bioequivalence の限界値であり、 $\theta = (\ln \Delta)^2 / \sigma_{W0}^2$ ($\Delta = 1.25$, $\sigma_{W0}^2 = 0.25$) である。

以上より、空腹時に単回投与した際のアトルバスタチン及びエゼチミブについて、EZ10/AT10 は、EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT10 mg (米国市販製剤) の併用と生物学的に同等であると判定した。

表 4-10 非日本人健康被験者にエゼチミブ/アトルバスタチン配合剤 10 mg/10 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg (米国市販製剤) +アトルバスタチン 10 mg (米国市販製剤) を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約 (P412)

薬物動態 パラメータ	処 方	N	GM	95%CI	GMR (処方 A/処方 B) (%)	90%CI	被験者内 %CV 処方 A	被験者内 %CV 処方 B
AUC_{0-t}^\dagger (ng·hr/mL)	A	116	77.778	(70.722, 85.538)	98.78	(94.49, 103.27)	17	19
	B	115	78.738	(71.211, 87.061)				
C_{max}^\dagger (ng/mL)	A	116	3.802	(3.364, 4.296)	103.94	(-∞, -0.0753)	29	35
	B	115	3.658	(3.210, 4.169)				
$AUC_{0-\infty}^\dagger$ (ng·hr/mL)	A	108	84.173	(76.140, 93.053)	97.55	(92.80, 102.54)	19	19
	B	104	86.288	(77.087, 96.586)				
T_{max}^\ddagger (hr)	A	116	1.00	(0.50, 24.00)				
	B	115	0.75	(0.50, 35.00)				
$t_{1/2}^\S$ (hr)	A	108	20.45	56.37				
	B	104	21.04	52.82				

処方 A : エゼチミブ/アトルバスタチン 10 mg/10 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与

処方 B : エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 10 mg を併用で空腹時に単回経口投与

N : 観測値の数、CI : 信頼区間、GM : 幾何平均値、GMR : 幾何平均比、CV : 変動係数

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

‡ 中央値 (最小値、最大値)

§ 幾何平均値及び%CV

%CV = $100 \times \sqrt{\exp(s^2) - 1}$; s^2 は自然対数尺度上で観察された被験者間分散である。

|| 対照製剤の被験者内標準偏差 > 0.294 であるため、両側 90%CI は $[(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta\sigma_{WR}^2]$ について計算した。ここで上限は ≤ 0.0 (scaled average bioequivalence の範囲) となる必要がある。

表 4-11 非日本人健康被験者にエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/10 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg（米国市販製剤）+アトルバスタチン 10 mg（米国市販製剤）を併用で単回経口投与した際の血漿中アトルバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P412）

薬物動態パラメータ	処方	N	GM	95%CI	GMR (処方 A/処方 B) (%)	90%CI	被験者内 %CV 処方 A	被験者内 %CV 処方 B
AUC _{0-t} [†] (ng·hr/mL)	A	116	19.082	(16.942, 21.493)	102.70	(98.67, 106.90)	18	14
	B	115	18.580	(16.464, 20.969)				
C _{max} [†] (ng/mL)	A	116	3.649	(3.286, 4.052)	101.93	(-∞, -0.0627)	37	33
	B	115	3.580	(3.178, 4.033)				
AUC _{0-∞} [†] (ng·hr/mL)	A	114	20.974	(18.759, 23.452)	101.77	(97.58, 106.15)	18	14
	B	112	20.609	(18.394, 23.089)				
T _{max} [‡] (hr)	A	116	0.75	(0.50, 3.00)				
	B	115	0.50	(0.25, 3.00)				
t _{1/2} [§] (hr)	A	114	11.69	30.95				
	B	112	11.94	34.69				

処方 A：エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/10 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与

処方 B：エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 10 mg を併用で空腹時に単回経口投与

N：観測値の数、CI：信頼区間、GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CV：変動係数

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

‡ 中央値（最小値、最大値）

§ 幾何平均値及び%CV

%CV = 100 × sqrt(exp(s²)-1)；s² は自然対数尺度上で観察された被験者間分散である。

|| 対照製剤の被験者内標準偏差 > 0.294 であるため、両側 90%CI は[(μ_T-μ_R)² - 0σ²_{WR}]について計算した。ここで上限は ≤ 0.0 (scaled average bioequivalence の範囲) となる必要がある。

4.4.4.3 P413 試験 [参考資料]

非日本人健康被験者を対象に、エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/80 mg（以下、EZ10/AT80）の配合剤単独投与時と EZ10 mg（米国市販製剤）及び AT80 mg（米国市販製剤）併用投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験（P413 試験）が実施された。

試験の標題	非日本人健康被験者を対象とした、エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/80 mg の配合剤単独投与時とエゼチミブ 10 mg（米国市販製剤）及びアトルバスタチン 80 mg（米国市販製剤）併用投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験
治験実施医療機関	非公表
試験期間	非公表
開発の相	第 I 相
主要目的	非日本人健康被験者に EZ10/AT80 を空腹時に単回投与又は EZ10 mg（ゼチーア®錠、米国市販製剤）及び AT80 mg（リピトール ^{登録商標} 錠、米国市販製剤）を併用で空腹時に単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

4.4.4.4 試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象として、空腹時に EZ10/AT80 を単回経口投与又は EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT80 mg (米国市販製剤) を併用で単回経口投与する非盲検、無作為化、2 投与順序、単施設、4 期、クロスオーバー試験で、GCP に準拠して実施した。

被験者は以下の処方 A 又は処方 B を投与順序 ABAB 又は BABA のいずれかで無作為に割り付けられた。

処方 A : EZ10/AT80 を空腹時に単回経口投与

処方 B : EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT80 mg (米国市販製剤) を併用で空腹時に単回経口投与

4.4.4.5 生物学的同等性評価

本試験で得られた薬物動態パラメータを表 4-12 及び表 4-13 に示す。アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及びエゼチミブの AUC_{0-last} の GMR (配合剤/単剤併用) の 90%CI は (0.80, 1.25) の範囲内であった。また、アトルバスタチン及びエゼチミブの C_{max} については、標準製剤投与時の被験者内標準偏差 (σ_{WR}) が 0.294 以上であったため、同等性の基準は $[(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta\sigma_{WR}^2]$ の両側 90%CI の上限が 0 以下、かつ GMR の点推定値が (0.80, 1.25) の範囲に含まれることであり、本試験結果はこの基準を満たした。なお、 μ_T 及び μ_R はそれぞれ試験製剤及び標準製剤の対数尺度での平均値、 θ は scaled-average bioequivalence の限界値であり、 $\theta = (\ln \Delta)^2 / \sigma_{w0}^2$ ($\Delta = 1.25$, $\sigma_{w0}^2 = 0.25$) である。

以上より、空腹時に単回投与した際のアトルバスタチン及びエゼチミブについて、EZ10/AT80 は、EZ10 mg (米国市販製剤) 及び AT80 mg (米国市販製剤) の併用と生物学的に同等であると判定した。

表 4-12 非日本人健康被験者にエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/80 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg（米国市販製剤）+アトルバスタチン 80 mg（米国市販製剤）を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P413）

薬物動態 パラメータ	処 方	N	GM	95%CI	GMR (処方 A/処方 B) (%)	90%CI	被験者内 %CV 処方 A	被験者内 %CV 処方 B
AUC _{0-t} [†] (ng·hr/mL)	A	115	82.134	(74.044, 91.108)	97.10	(93.76, 100.56)	18	14
	B	116	84.584	(76.243, 93.837)				
C _{max} [†] (ng/mL)	A	115	5.937	(5.271, 6.687)	94.18	(---, -0.04308)	31	30
	B	116	6.304	(5.590, 7.109)				
AUC _{0-∞} [†] (ng·hr/mL)	A	106	89.590	(79.951, 100.392)	96.73	(92.72, 100.90)	21	16
	B	107	92.622	(82.461, 104.035)				
T _{max} [‡] (hr)	A	115	0.75	(0.50, 8.02)				
	B	116	0.75	(0.50, 8.00)				
t _{1/2} [§] (hr)	A	106	21.02	53.51				
	B	107	20.26	55.80				

処方 A：エゼチミブ／アトルバスタチン 10 mg/80 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与

処方 B：エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 80 mg を併用で空腹時に単回経口投与

N：観測値の数、CI：信頼区間、GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CV：変動係数

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

‡ 中央値（最小値、最大値）

§ 幾何平均値及び%CV

%CV = 100 × sqrt(exp(s²)-1)；s² は自然対数尺度上で観察された被験者間分散である。

|| 対照製剤の被験者内標準偏差 > 0.294 であるため、両側 90%CI は[(μ_T-μ_R)² - θσ²_{WR}]について計算した。ここで上限は ≤ 0.0 (scaled average bioequivalence の範囲) となる必要がある。

表 4-13 非日本人健康被験者にエゼチミブ/アトルバスタチン配合剤 10 mg/80 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg（米国市販製剤）+アトルバスタチン 80 mg（米国市販製剤）を併用で単回経口投与した際の血漿中アトルバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P413）

薬物動態パラメータ	処方	N	GM	95%CI	GMR (処方 A/処方 B) (%)	90%CI	被験者内 %CV 処方 A	被験者内 %CV 処方 B
AUC _{0-t} [†] (ng·hr/mL)	A	115	150.215	(133.251, 169.338)	104.65	(100.26, 109.24)	17	20
	B	116	143.535	(128.085, 160.848)				
C _{max} [†] (ng/mL)	A	115	36.840	(32.195, 42.153)	96.46	(---, - 0.05584)	39	31
	B	116	38.190	(33.592, 43.418)				
AUC _{0-∞} [†] (ng·hr/mL)	A	113	153.749	(136.308, 173.421)	104.45	(100.17, 108.92)	17	20
	B	116	147.198	(131.321, 164.996)				
T _{max} [‡] (hr)	A	115	1.00	(0.50, 6.00)				
	B	116	0.75	(0.50, 3.00)				
t _{1/2} [§] (hr)	A	113	10.17	23.49				
	B	116	10.46	20.83				

処方 A：エゼチミブ/アトルバスタチン 10 mg/80 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与

処方 B：エゼチミブ 10 mg+アトルバスタチン 80 mg を併用で空腹時に単回経口投与

N：観測値の数、CI：信頼区間、GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CV：変動係数

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

‡ 中央値（最小値、最大値）

§ 幾何平均値及び%CV

%CV = 100 × sqrt(exp(s²)-1)；s² は自然対数尺度上で観察された被験者間分散である。

|| 対照製剤の被験者内標準偏差 > 0.294 であるため、両側 90%CI は [(μ_T-μ_R)² - θσ²_{WR}] について計算した。ここで上限は ≤ 0.0 (scaled average bioequivalence の範囲) となる必要がある。

4.4.5 生物学的同等性に関するポイント

P386 試験においては、単剤併用と配合剤の生物学的同等性評価として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」のいわゆる第 2 基準が適応され、その試験成績が国内申請資料（評価資料）として提出された。なお、P386 試験において各単剤の市販製剤併用と生物学的同等性が示されなかった EZ10/AT10 に関しては、新たな EZ10/AT10 製剤を開発し、別途実施した生物学的同等性試験（評価資料）により、その生物学的同等性を確認している（生物学的同等性判定基準：0.80 - 1.25）。

また、RSABE 法を用いた生物学的同等性試験が別試験として 2 試験実施され、その試験成績が国内申請資料（参考資料）として提出された。アトルバスタチンに関しては、FDA の Product-Specific Guidances (Draft Guidance on Atorvastatin Calcium and Ezetimibe) に RSABE 法の適用に関する記載²⁶がある（下記参照）。しかしながら、本邦における審査報告書には当該試験に関する記載はなく、RSABE 法に関しての特段の記載もなかった。これは、RSABE 法を用いた生物学的同等性試験は参考資料として提出されており、本邦における承認上、評価が必須な資料ではなかったためと考えられる。

以上のように、エゼチミブ/アトルバスタチン配合剤の単剤との生物学的同等性は本邦に

における生物学的同等性ガイドラインに準じて評価されていた。

Additional Comments: (omission) 2. Considering the high variability of Atorvastatin, applicants may consider using a reference-scaled average bioequivalence approach for this drug product. If this approach is used, please provide evidence of high variability in the bioequivalence parameters of AUC and/or Cmax (i.e, within-subject variability > 30%). For general information on this approach, please refer to the Individual Product Bioequivalence Recommendations Guidance on Progesterone Capsules. (omission)

4.5 まとめ

今回、RSABE法を適用した生物学的同等性試験を本邦における承認申請資料として提出していた事例として、オフアツムマブ、アブロシチニブ及びエゼチミブ/アトルバスタチン配合剤を紹介した。オフアツムマブ及びアブロシチニブにおいては、得られた成績は標準的な生物学的同等性の基準である(0.80, 1.25)の範囲に含まれており、RSABE法を適用して信頼区間の適合基準を拡大した事例ではなかった。エゼチミブ/アトルバスタチン配合剤に関しては、本邦の申請における主たる生物学的同等性試験は本邦の生物学的同等性ガイドラインに従って評価されており、RSABE法を適用した生物学的同等性試験は参考資料との位置づけであった。

調査方法から推察されるように、今回の調査はRSABE法を適用した生物学的同等性試験を本邦における承認申請資料として提出していた事例を網羅しているものではなく、これらの事例以外にもRSABE法を適用した生物学的同等性試験を本邦における承認申請資料として提出していた事例がある可能性がある。しかしながら、今回調査した3事例においては、RSABE法を適用した生物学的同等性試験を申請資料としては提出しているものの、信頼区間の適合基準は拡大されておらず、主たる生物学的同等性は本邦における生物学的同等性ガイドラインの枠組みの中で評価されていると考えられた。

5. 各社の対応状況

2022年6月6日から7月4日の期間で、ばらつきの大きな薬物の生物学的同等性試験（HVD BE 試験）の実施に関して製薬企業の現状を把握するためのアンケートを実施した。

47社（内資34社、外資13社）から回答があり、うち14社（29.8%）より過去5年以内にHVD BE 試験の実施経験があるとの回答が得られた（図5-1）。多くの企業（14社中11社）では実施経験は1剤であったが、2剤実施経験があるという企業が2社、3剤以上（アンケートでは3剤以上の場合には3剤について回答するよう依頼していたため実際の剤数は不明）という企業が1社あった。実施経験がある企業のうち、内資は6社、外資は8社であった（図5-2）。アンケート全体の回答数は内資の方が多かったことを踏まえると、内資に比べて外資での実施率が高いと言える。

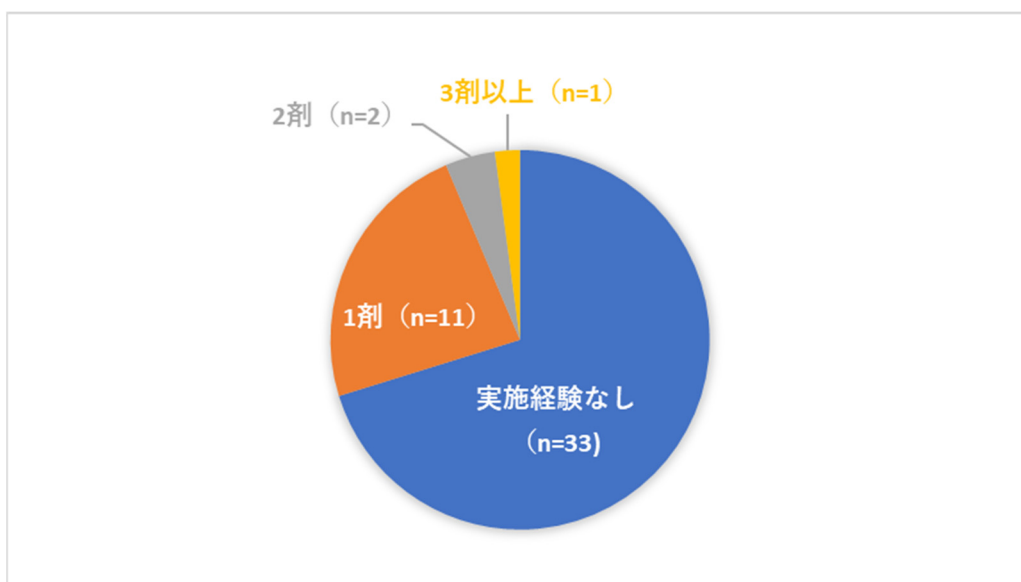


図 5-1 HVD BE 試験の実施経験（全体）

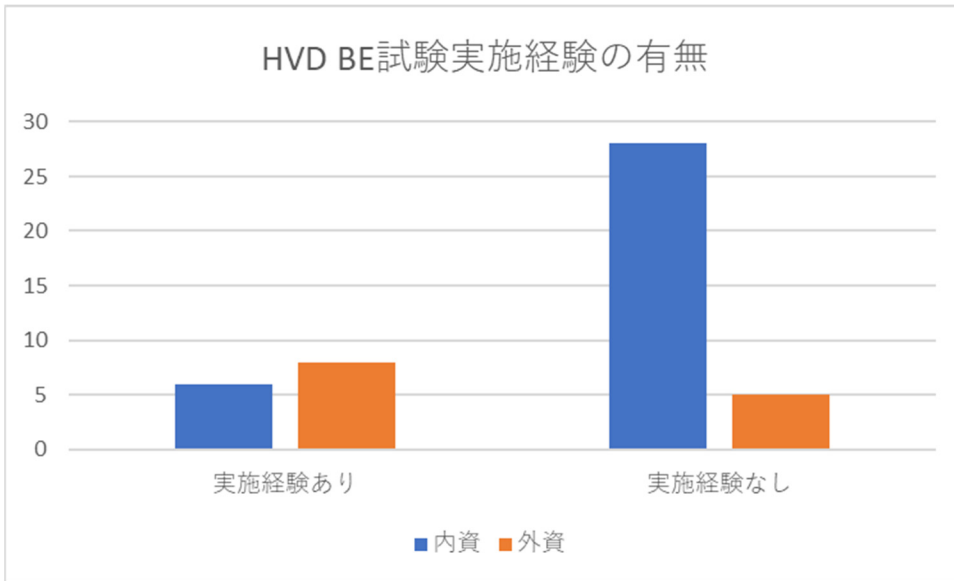


図 5-2 HVD BE 試験の実施経験（内資と外資の比較）

実施した HVD-BE 試験の疾患領域は多くが代謝・循環器領域であり、投与経路は中枢領域の経皮投与 1 剤を除きいずれも経口投与製剤であった（図 5-3）。これは、そもそも代謝・循環器領域での薬剤数が多いことや、市場が成熟しているため競合他社との差別化を目的として優れた製剤を開発することが求められている可能性が考えられる。

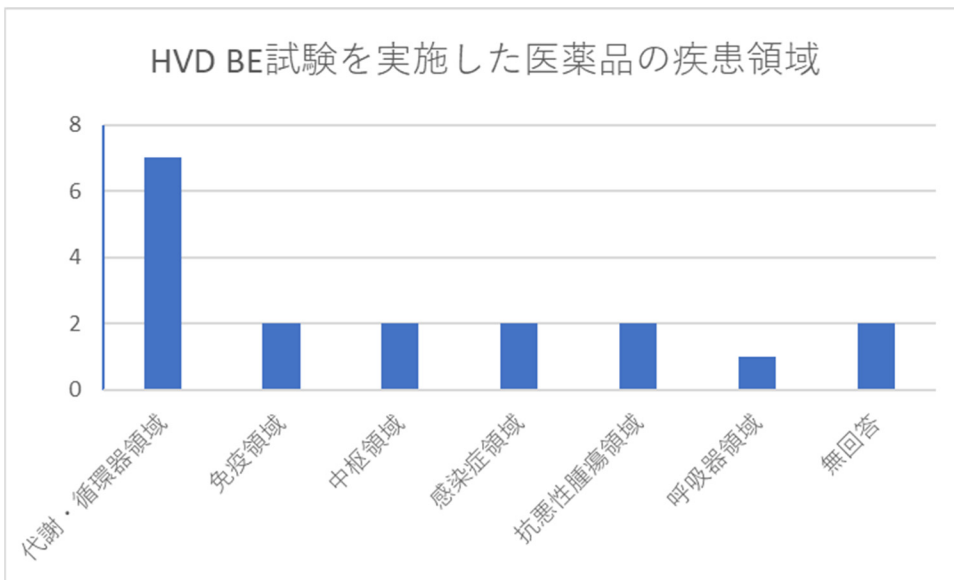


図 5-3 疾患領域ごとの HVD BE 試験の実施状況

HVD BE 試験の実施目的は剤形が異なる製剤の BE 評価が最も多く、次いで処方変更及び含量違いの製剤の BE 評価であった（図 5-4）。これは、多くの企業で開発途中で市販予定製剤への切り替えを目的とした試験が多く実施されているのではないかと推察される。

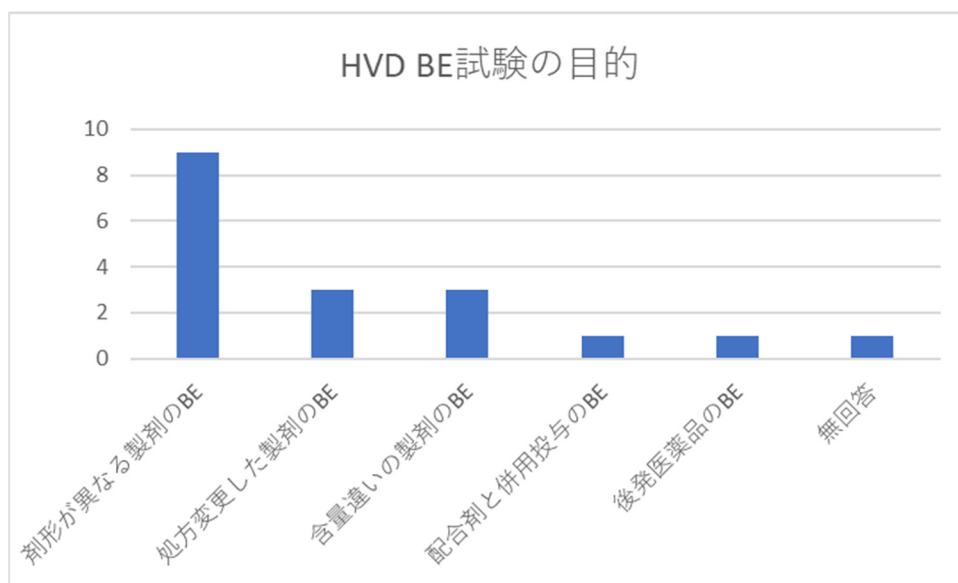


図 5-4 HVD BE 試験の実施目的

HVD BE 試験計画の際に基準としたガイダンスについて質問したところ、13 品目では「特定の地域のみでの開発を目指し、その製剤を上市する地域のガイダンスに合わせる」とのことであった（図 5-5）。どの地域かについては質問していないため不明ではあるものの、製薬協への参加企業を対象としたアンケートであることを踏まえると日本国内での上市を目指して試験を実施したと思われる。また、「ガイダンスに合わせて 1 つの試験で複数の解析計画・合否の基準を設定する」とした品目が 4 品目あった（1 品目は「最も厳しい基準のガイダンスに合わせる」として回答されていたが、コメントとして BE が成立した地域でのみ上市したと言及があったため、こちらに計上した）。基準としたガイダンスの違いにより BE の合否が変わったことがあるかという問いに対しては、合否が変わったという品目はなかった。「最も厳しい基準のガイダンスに合わせる」とした医薬品は 1 品目であった。PMDA、FDA、EMA の BE ガイダンスを比較すると、標準製剤の個体内変動に応じて BE 合格基準の拡張を許容している FDA 及び EMA に比べて、拡張を許容していない PMDA のガイダンスが最も厳しい判定基準となるため、最も厳しい基準のガイダンスというのは PMDA のガイダンスを想定して回答していると考えられる。

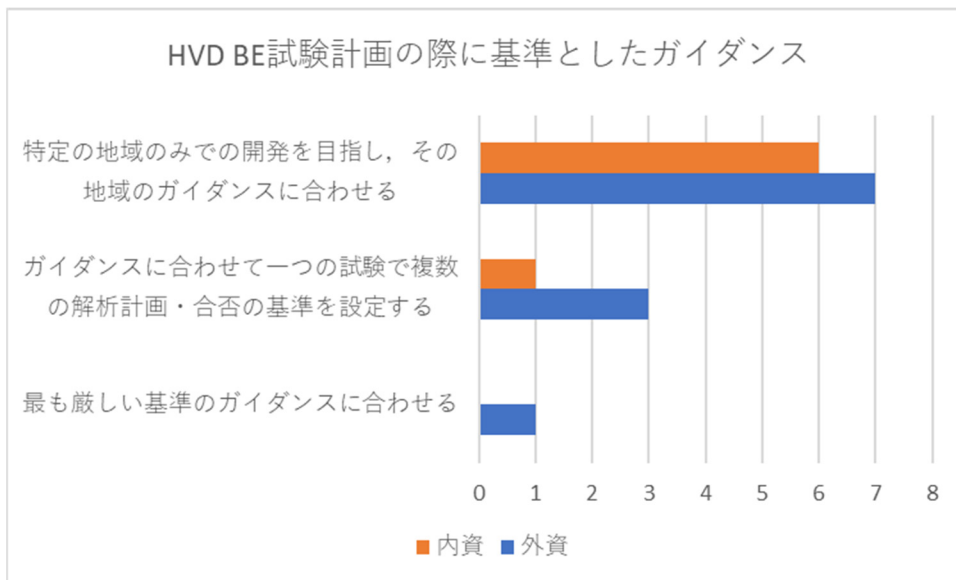


図 5-5 HVD BE 試験を計画する際に基準としたガイダンス（HVD BE 試験の実施経験がある企業）

HVD BE 試験計画の際、デザイン等で何か工夫したことがあるかという質問に対し、何らかの工夫をしたという回答が 21 件（18 品目、複数回答）あった（図 5-6）。症例数を多くしたという回答が 11 件と最も多く、次いで 4 群 4 期あるいは 3 群 3 期といった投与期を多くしたという回答が 5 件あった。それ以外に、食事等の管理を厳格化する、入院を 1 日前倒しすることによって被検者の状態の均質化を図る、食事の影響を評価するコホートを先行させて情報を収集する、 AUC_{inf} と AUC_{last} の両方を評価する、といった報告があった。ばらつきによる影響を抑えて信頼区間幅の拡大を抑える工夫をしていることが明らかとなった。

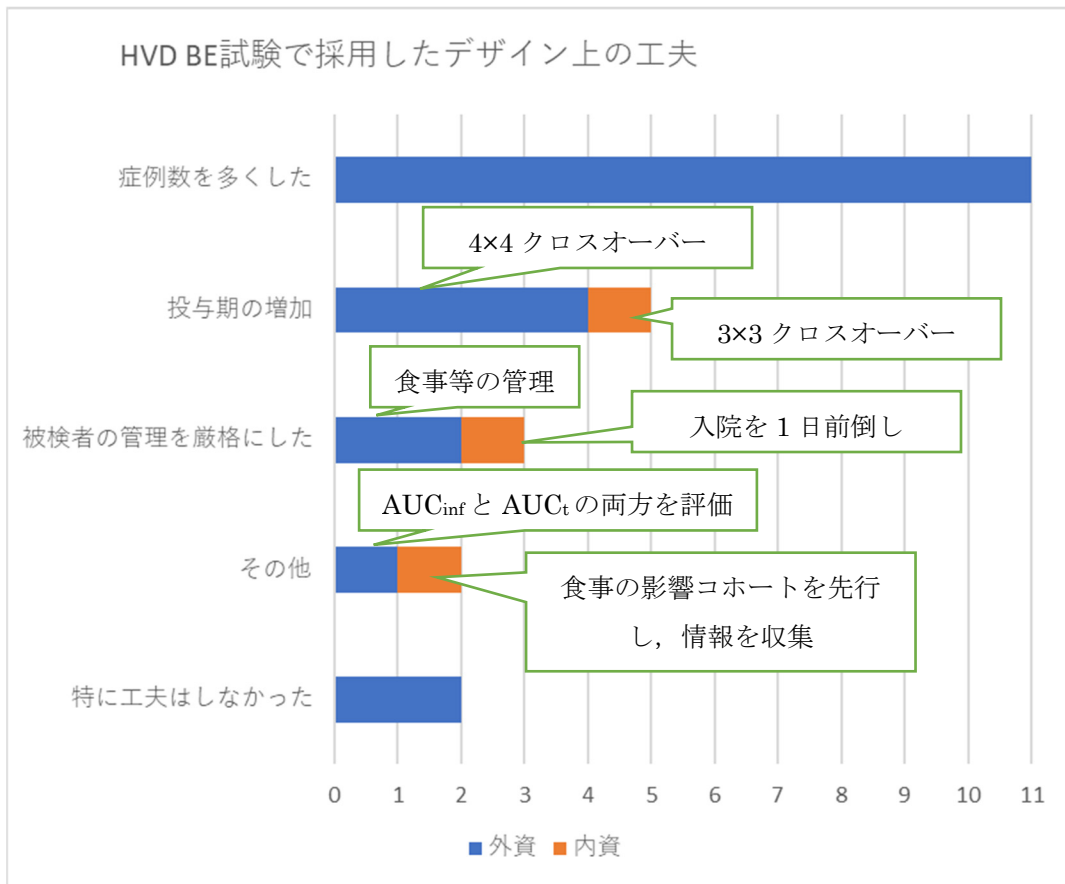


図 5-6 HVD BE 試験で採用したデザイン上の工夫

HVD BE 試験の実施経験がないと回答した 33 社（内資 28 社、外資 5 社）に対し、HVD BE 試験を計画するとしたら、いずれのガイダンスを基準にすると想定されるかを質問した（図 5-7）。その結果、「特定の地域のみでの開発を目指し、その製剤を上市する地域のガイダンスに合わせる」と回答した企業が 13 社で最も多かった。次いで、6 社が「最も厳しい基準のガイダンスに合わせる」と回答した。「ガイダンスに合わせて 1 つの試験で複数の解析計画・合否の基準を設定する」と回答した企業は 4 社であった。また、6 社は「ケースバイケースで判断する」と回答した。なお、内資の 1 社は自由記載として「BE 試験が必要とならないように開発計画を立てる」と回答した。

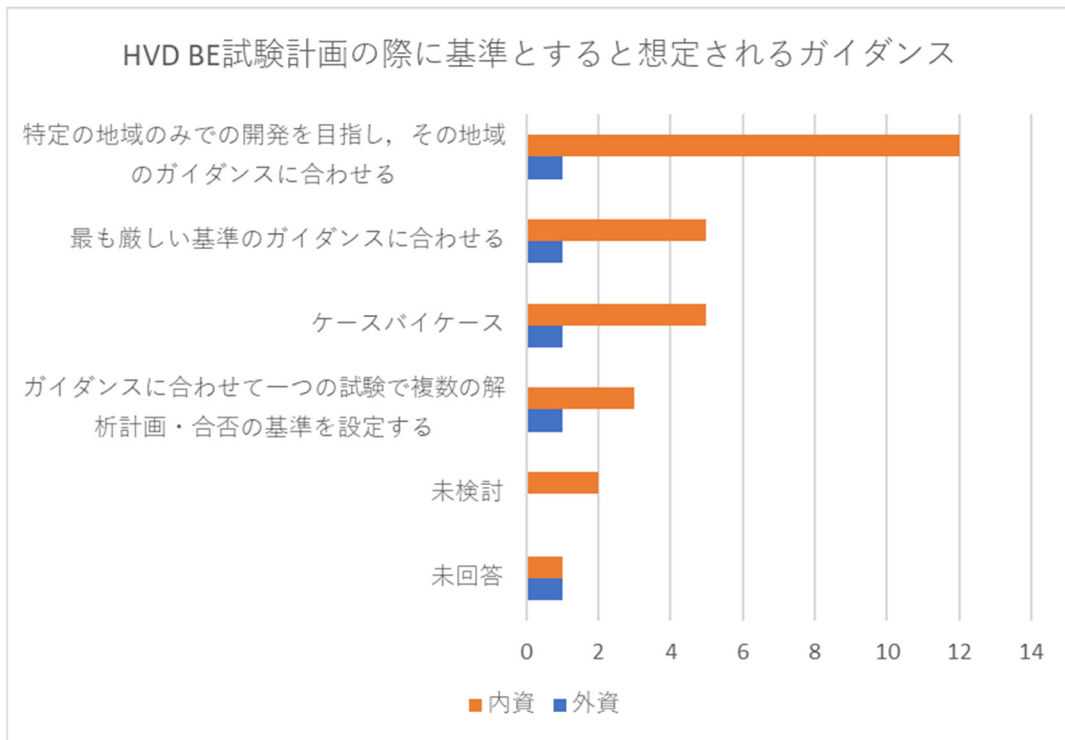


図 5-7 HVD BE 試験を計画する際に基準にすると想定されるガイダンス（HVD BE 試験の実施経験がない企業）

さらに、HVD BE 試験の実施経験がないと回答した 33 社に対して HVD BE 試験に対するガイダンスの違いによる合否の違いが生じた場合に想定される対応について質問したところ、15 社が「合格した地域でのみ上市する」と回答した（図 5-8）。「ケースバイケースで判断する」及び「規制当局と相談する」と回答した企業はそれぞれ 4 社であった。また、3 社が「全地域のガイダンスで合格するよう別の製剤を開発する」と回答し、1 社が「全地域で上市（開発）を中止する」と回答した。

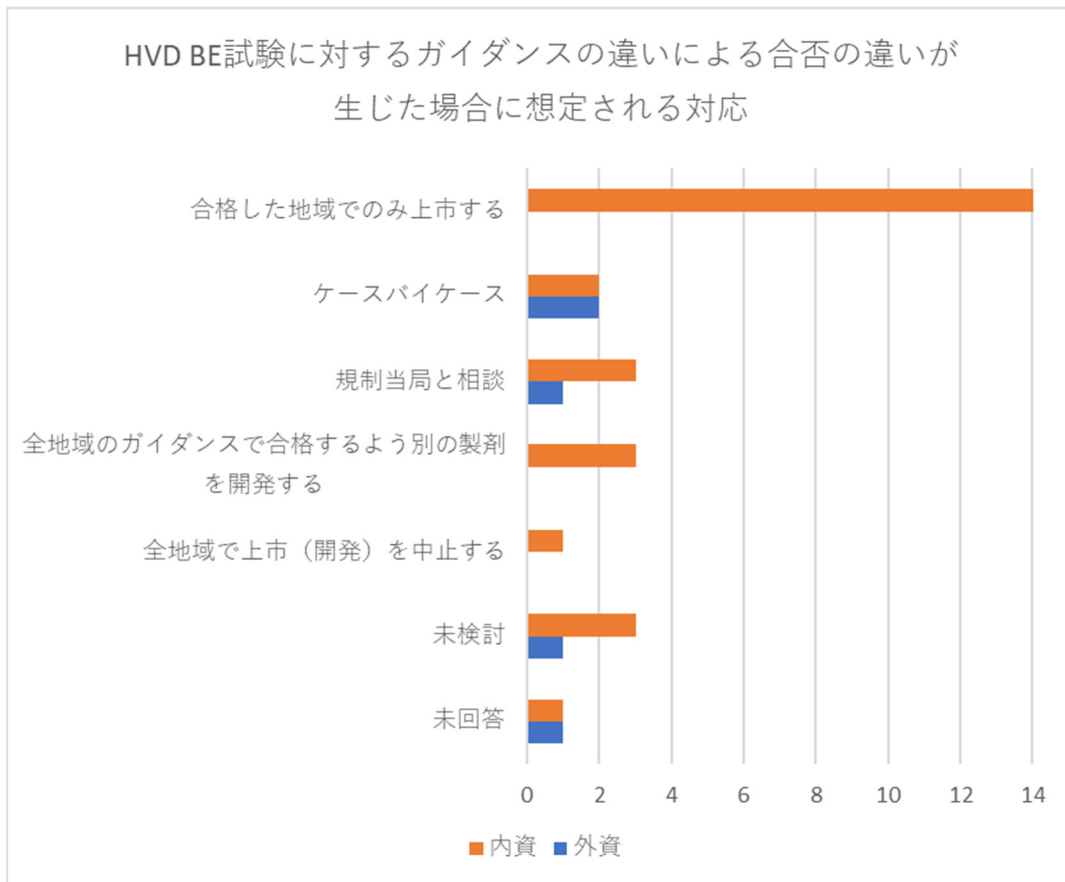


図 5-8 ガイダンスの違いによる合否の違いが生じた場合に想定される対応（HVD BE 試験の実施経験がない企業）

HVD BE 試験の実施経験の有無に関わらず、多くの企業が「特定の地域のみでの開発を目指し、その製剤を上市する地域のガイダンスに合わせる」と回答した。これは、その地域の医療ニーズ（大きいカプセルでも受け入れられやすい、配合剤のニーズが高い、等）や競合品との差別化などを考慮して、その地域に合わせた製剤開発戦略を立てるケースが多いことが原因と推察される。医薬品開発に関しては国際共同治験を通じたグローバル開発が主流になっている現在、製剤開発に関しては地域特性に応じた個別の戦略が取られることが多いというのは意外であった。この原因として、地域による対象集団（適用可能な集団）の違いや競合品の多寡、薬価の違いや特許期間の違いなどが考えられる。これらに加え、HVD BE 試験のガイダンスの違いが影響している可能性が考えられた。「ガイダンスに合わせて1つの試験で複数の解析計画・合否の基準を設定する」か「最も厳しい基準のガイダンスに合わせる」かに関しては、製剤開発に対する企業戦略の違いが明確に反映されたものと考えられる。前者の方が、成功確率が高くなるため新しい製剤をより多くの地域で上市することを

優先している可能性がある。一方で、地域によって新製剤と旧製剤のいずれを販売するかが異なるため、製造や物流管理の煩雑さが想定される。後者の場合、最も厳しい基準で BE が成立すれば全地域で新製剤を流通させることが可能になるため、製造販売の管理が容易になる。しかしながら、当然成功確率が低くなるため、新製剤を導入できない可能性がある。実際、最も厳しい基準のガイダンスに合わせた結果、BE 基準に入らなかったため製剤を作り直したが、最終的に承認申請に至らなかったというコメントがあった。一般的に新製剤（新剤形や新処方）を開発する場合、製剤の安定性向上や小型化、嚥下性の向上など、旧製剤よりも機能性が向上している場合が多い。新製剤の導入は競合品との差別化など企業にとってのメリットがあるのは当然であるものの、患者にとっても服薬がしやすくなる等のメリットは大きい。ガイダンスの違いにより地域毎に新製剤の導入可否が変わるのは患者にとっても不利益となりうるため、HVD BE 試験のありかたに対する考え方を可能な限り地域間で統一することへ向けて議論をするべきと考える。

6. 総括と今後の課題

HVD における BE 評価は各地域の規制当局でそれぞれ独自の手法を採用していた。他の規制当局で採用されている RSABE 法においても、今回実施した type I error のシミュレーションにより課題があることが明らかである。ICH M13 において HVD の BE 評価方法をハーモナイズするにあたり、これらの結果を踏まえた議論が行われることを期待する。

7. 参考文献

- ¹ 厚生労働省「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」、令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1
- ² Yu LX. and Li BV, Book:FDA Bioequivalence Standards, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 13, AAPS Press, Springer, New York, 2014
- ³ Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, Seo PR, Suh K, Thompson CL, Yu LX., Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. AAPS J. 2008;10(1):148-56
- ⁴ Tanguay M., When Will a Drug Formulation Pass or Fail the Bioequivalence Criteria? Experience from 1200 Studies, AAPS Abstract, November 2002.
- ⁵ Johnson JR. Bioequivalence Testing for Highly Variable Drug Products. EU PhUSE Connect Abstract Paper AS03, Amsterdam, November 2019.

- (<https://www.lexjansen.com/phuse/2019/as/AS03.pdf>; アクセス確認, 2023 年 1 月 5 日)
- 6 Tothfalusi L and Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(1):73-84.
 - 7 Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations (FDA)
 - 8 Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints Under an Abbreviated New Drug Application (FDA)
 - 9 Statistical Approaches To Establishing Bioequivalence; Draft Guidance for Industry; Availability (FDA)
 - 10 Howe W. Approximate confidence limits on the mean of $X + Y$ where X and Y are two tabled independent random variables. *J Am Stat Assoc.* 1974;69:2885–97.
 - 11 Tothfalusi, L. and L. Endrenyi (2016). "An Exact Procedure for the Evaluation of Reference-Scaled Average Bioequivalence." *AAPS J* 18(2): 476-489.
 - 12 GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE (EMA)
 - 13 Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects (HC)
 - 14 厚生労働省「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について」等の改正について、令和 2 年 3 月 19 日事務連絡
 - 15 ケシンプタ皮下注 20 mg ペン. 審査報告書. 令和 3 年 2 月 10 日.
(https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210402001/300242000_30300AMX00257_A100_1.pdf; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 16 日)
 - 16 ケシンプタ皮下注 20 mg ペン. 申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法. (<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210402001/index.html>; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 16 日)
 - 17 ケシンプタ皮下注 20 mg ペン. 申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ.
(<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210402001/index.html>; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 16 日)
 - 18 サイバインコ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 200mg. 審査報告書. 令和 3 年 8 月 26 日.

- (https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211011001/672212000_30300AMX00443_A100_1.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 19 サイバインコ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 200mg. 申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.
(<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211011001/index.html> ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 20 サイバインコ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 200mg. 申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ. (<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211011001/index.html> ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 21 サイバインコ錠 50mg、同錠 100mg、同錠 200mg. 医薬品インタビューフォーム。2022 年 4 月改定 (第 5 版) .
(https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/672212_4490037F1026_1_1F.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 22 FDA. Drug Approval Package: CIBINQO.
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213871Orig1s000MultidisciplineR.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 23 アトーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD. 審査報告書. 平成 29 年 7 月 14 日.
(https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170905001/170050000_22900AMX00965_A100_1.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 24 アトーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD. 申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.
(<https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170905001/index.html> 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 25 アトーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD. 医薬品インタビューフォーム。2022 年 6 月改定 (第 8 版) (https://pharm-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlpx9646/files/2022-06/ATZ_IVF_202206060.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)
- 26 FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development. Recommended Apr 2014.
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Atorvastatin%20ezetimibe_tab_200153_RC02-14.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 8 月 12 日)

大きな個体内変動を有する薬物における生物学的同等性評価の課題と現状

資料作成者

継続タスクフォース 6

鈴木 雄基	キッセイ薬品工業株式会社
高木 毅	アッヴィ合同会社
谷井 博美	ヤンセンファーマ株式会社
米倉 孝俊	第一三共株式会社[~令和4年8月] ファイザーR&D 合同会社[令和4年9月~]
土綿 慎一	ファイザーR&D 合同会社 (推進委員兼タスクフォースリーダー)
塩見 真理	MSD 株式会社(推進委員兼タスクフォースリーダー)
棚橋 昌也	興和株式会社(推進委員兼タスクフォースリーダー)

監修

菅波 秀規	興和株式会社 (担当副部長)
-------	----------------

以上の資料作成にあたり、本資料の査読を実施いただいた査読担当者の諸氏に感謝いたします。