

生理学的薬物吸収モデルによる 生物学的同等性評価の可能性 Virtual BE の現状と将来展望

令和7年6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. 序論	2
1.1 生物学的同等性試験の歴史と取り巻く背景	2
1.2 本報告書の目的	3
2. VIRTUAL BE	3
2.1 VIRTUAL BE の概念	3
2.2 各国のガイドラインにおける VIRTUAL BE の記載	4
2.2.1 BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS (ICH M13A)	4
2.2.2 The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry (FDA)	5
2.2.3 その他 PBPK に関する記載を含むガイドライン	8
3. 活用事例調査	8
3.1 調査方法	8
3.2 結果	9
3.3 VIRTUAL BE を利用した事例	9
3.3.1 国内（審査報告書）	9
3.3.2 海外（審査報告書）	10
3.4 同等性を評価する上での示唆を与えた事例	17
3.4.1 Safe space の予測	17
3.4.2 臨床 BE 試験の例数設計	19
3.4.3 臨床 BE（患者集団、pH が変化する集団などを対象）試験の必要性の判断	19
4. VIRTUAL BE の実装に向けて	20
4.1 ソフトウェア	20
4.2 解析事例	22
5. 総括と今後の課題	25
5.1 総括	25
5.2 今後の課題	25
6. 参考文献	26

1. 序論

1.1 生物学的同等性試験の歴史と取り巻く背景

生物学的同等性 (Bioequivalence : BE) 試験は、試験製剤と標準製剤の治療的同等性を保証するため、両者の生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ) の同等性を検証する目的で実施される。新しい製剤を上市するとき、その安全性と有効性の確認を既存の標準製剤と同様に行うとすれば臨床第3相試験が必要となり莫大な社会的負担が発生する。その負担を軽減する目的で BE 試験は発展してきた。

BE 試験の概念は、1960年代から1970年代にかけて新薬の開発と承認の過程で形成され、米国食品医薬品局 (FDA) による薬剤評価基準の整備に伴い、その枠組みが確立された。1984年に制定された「Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act」により、ジェネリック医薬品の承認においてバイオアベイラビリティ (BA) 評価および BE 試験が必須となり、業界向けガイダンスの策定および統計的手法の標準化が進展した。1980年代以降、BE 評価に統計学的アプローチが適応されるようになった。それまでの BE 試験では、試験製剤と標準製剤の吸収速度および吸収量に差が認められない場合、両者は治療的に同等であると判断されていたが、これ以降は試験製剤と標準製剤の生物学的利用能 (Bioavailability : BA) の速度と量を表現する薬物動態 (PK) パラメータ (主に血中濃度-時間曲線下面積 : AUC および最高血中濃度 : C_{max}) の幾何平均比の90%信頼区間が80~125%の範囲に収まることが基準とされた。2000年代以降には、個体内変動の大きな薬物 (High Variable Drug; HVD) や治療域の狭い薬物 (Narrow Therapeutic Index; NTI) のような特殊な薬物や口腔内崩壊錠、徐放性製剤などの特殊製剤に対する BE 評価手法が求められるようになった。

近年では臨床開発の効率化および試験コストの削減を目的として、モデリング&シミュレーション技術を活用した試験設計も注目されている¹。この手法は、PK データおよび薬力学データなどを統合して構築したモデルによる臨床試験のシミュレーションをコンピュータ上で実行することで現実世界では実現が困難な臨床試験の試行錯誤を実現するものである。このような試行錯誤による試験デザインの最適化は臨床試験の成功確率を高め、至適投与量の設定や Go/No-Go 判断の早期化に寄与しており、BE 試験への応用も期待される。特に製剤の吸収過程を物理化学および生理学的メカニズムを考慮して構築した生理学的薬物動態 (Physiologically Based Pharmacokinetic; PBPK) モデルを用いて実行する *in silico* シミュレーションは Virtual BE と呼ばれ、従来の BE 試験を補完または代替する手法として期待される^{2,3,4,5,6}。なお、経口投与後の薬物の消化管からの吸収過程を反映した PBPK モデルのサブセットは生理学的薬物吸収モデル (Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling; PBBM) と呼ばれることもある^{7,8}。

Virtual BE では、主に製剤の相違に関連する薬物の体内への吸収過程をモデル化し、その結果としての PK プロファイルをシミュレーションすることで、製剤間の生物学的利用能の比較を行う。現在、Virtual BE を採血ポイントの検討や製剤間の生物学的利用能の違いの推定による例数設計を含む BE 試験計画の最適化に利用するなどの検討も進められており、現在、特定のソフトウェアを用いた承認事例も報告されている⁹。一方で、Virtual BE による直接的な BE 評価を実現するためには、生体に関連した溶出試験データを反映した PBPK モデル、特に製剤によるバイオアベイラビリティの違いやばらつきを適切に反映できる吸収過程モデルの構築が不可欠である。

以上のように、BE 試験はその歴史的背景から規制の国際調和、適用範囲の拡大、さらにはデジタル技術を活用した革新的な試験設計へと進化を遂げている。本報告書では、BE 試験の歴史的変遷と最新の国際的動向を概観するとともに、Virtual BE を含む今後の課題と展望について論じる。

1.2 本報告書の目的

本報告書の目的は、Virtual BE に関する包括的な理解を促進することである。具体的には、その基本概念、導入による利点および限界、各国規制当局によるガイダンスの動向、国内外における実際の活用事例、ならびに導入時に利用可能なソフトウェアツールについて体系的に整理・解説する。さらに、Virtual BE の実務的な適用可能性および現時点での課題を明らかにし、医薬品の開発および承認申請プロセスにおける効率化・最適化を図るための推奨される対応策を提示する。これにより、Virtual BE の導入を検討する関係者に対し、科学的かつ実践的な指針を提供することを意図する。

2. Virtual BE

2.1 Virtual BE の概念

本報告書では Virtual BE を製剤間の生物学的同等性を評価あるいは評価する上での示唆を与えるためのコンピュータベースのモデリング&シミュレーションおよびその手法と定義する。狭義には *in vitro* データと *in vivo* データを統合して個体差や製剤特性を反映した PBPK モデルを活用して、異なる製剤間の吸収速度や吸収量の差異を定量的に評価するための方法論を指すものとする。Virtual BE による製剤毎の吸収動態の予測により、ヒト BE 試験の省略や簡略化が可能となれば、開発コストの削減や承認プロセスの迅速化が期待できる。具体的には以下のような効果が期待される。

被験者負担の軽減	得られた知見により候補製剤の選択や試験デザインを最適化することで、被験者の負担やリスクが軽減できる。
迅速な評価	<i>in vitro/in vivo</i> の実験系よりも短い期間で結果を得られ、製剤開発のスピードアップに寄与する。
多様なシナリオの検討	製剤の吸収に影響のある要素（高脂肪食の摂食の有無、水あり/なし、低胃酸）など様々な条件を仮想的に設定し、その影響を評価できる。
コスト削減	上記の結果としてコストの削減が期待できる。将来的には、ヒト BE 試験を代替することも期待される。

ただし、個体内変動をもたらす原因（製剤の物理化学的特性や生理学的影響の受けやすさの違い）をモデルに適切に反映することや、そのモデルの妥当性を評価することなど、科学的・規制的な課題も残されており、今後のさらなる標準化と実績の蓄積が求められる。

2.2 各国のガイドラインにおける Virtual BE の記載

現在、FDA と EMA は、PBPK モデルを用いた Virtual BE による BE 評価結果を条件付きで受け入れており、特定の製剤においては BE 試験の免除が認められたケースも存在する。2026 年 1 月時点で日米欧及び ICH より発行されている PBPK モデルに言及しているガイドラインと PBBM に言及しているガイドラインを表 1 に示す。このうち PBPK モデルを使用した BE 評価、すなわち Virtual BE については、「BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS (ICH M13A)」及び「The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry (FDA)」に記載されていた。

表 1 PBPK モデルに言及しているガイドライン

Authority	Guideline/Guidance	Status	Date
ICH	DRUG INTERACTION STUDIES (M12)	Step 5	2024 年 5 月 21 日
ICH	BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS (M13A)	Step 5	2024 年 7 月 23 日
ICH	GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT (M15)	Step 3	2024 年 11 月 6 日
MHLW	生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン	Final	2020 年 12 月 21 日
FDA	Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content	Final	2018 年 8 月
FDA	The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry	Draft	2020 年 10 月
EMA	Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation	Final	2018 年 12 月 13 日
ANVISA (ブラジル)	Guia nº 80/2025 – Utilização de Modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia para Fins Biofarmacêuticos (PBBM)	Final	2025 年 9 月 4 日

2.2.1 BIOEQUIVALENCE FOR IMMEDIATE-RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS (ICH M13A)

即放性経口固形製剤の生物学的同等性に関するガイドラインであるが、PBPK モデルに関して食事条件及び pH 依存性の項目で言及されている¹⁰。空腹時及び食後での BE 試験や pH を変化させた条件での BE 試験を不要とする根拠の一つとして PBPK モデル及びシミュレーションが記載さ

れている。

2 GENERAL PRINCIPLES IN ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE

2.1 Study Design for Pharmacokinetic Endpoint Bioequivalence Studies

2.1.5 Fasting and Fed Study Conditions

(中略)

Further, some drug products, although not using a complex formulation and/or manufacturing process, have specific characteristics resulting in a formulation that modulates food effect. For these cases, both fasting and fed studies are needed if not otherwise justified. Such a justification may be supported by, e.g., differences in formulations including qualitative and/or quantitative difference(s) in excipients, the BCS classification of the drug substance, in vitro testing such as disintegration and dissolution testing in biorelevant media, pilot study(ies), and modelling, such as validated physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation or semi-mechanistic absorption models, that is fit for the purpose.

3 SPECIFIC TOPICS

3.4 pH Dependency

(中略)

Applicants may provide a scientific justification to demonstrate that a BE study in a gastric pH-altered situation may not be needed. Such a justification should be based on the totality of evidence referring to the pH-solubility profile of the drug substance, impact of excipients, formulation and manufacturing design, e.g., formulation designed to overcome pH effects, extent of the differences between the test and comparator products, and comparative dissolution testing at multiple pHs. Modelling and simulation, e.g., appropriately validated PBPK modelling or semi-mechanistic absorption models, and virtual BE simulation, may be used to further assess the risk of bioinequivalence.

2.2.2 The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics

Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry (FDA)

Biopharmaceutics applications における PBPK モデルの活用についてまとめられたガイダンスである¹¹。PBPK モデルの構築及び評価に関する内容に加えて、医薬品の品質評価をサポートするための活用方法について言及されている。

PBPK モデルに関する General Strategy 及び General Considerations として、IV. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF PBPK MODELS FOR BIOPHARMACEUTICS APPLICATIONS に以下の項目が記載されている。BE 評価における PBPK モデルの信頼性を高めるため、許容される BA データ（例えば BE の範囲内）だけでなく許容されない BA データ（例えば BE の範囲外）に基づく予測性能の評価が強く推奨されている。

A. General Strategy

B. General Considerations

1. Model Objective(s)
2. Model Development
 - a. Model structure
 - b. Model assumptions
 - c. Model parameters
3. Model Validation and Refinement

3. Model Validation and Refinement

(中略)

To increase confidence in the model, we strongly recommend that sponsors demonstrate the model's predictive performance based on PK data from batches exhibiting unacceptable BA, in addition to those that exhibited acceptable BA (compared to a target and/or reference product). In this context, BA would be considered unacceptable when, based on BE criteria, the 90 percent confidence interval of the test-to-reference geometric mean ratio of Cmax and AUC fall outside the range of 80 to 125 percent.

このガイダンスの V. PBPK MODELING FOR BIOPHARMACEUTICS APPLICATIONS TO SUPPORT PRODUCT QUALITY には、医薬品の品質評価をサポートするための PBPK モデル活用方法として、以下の3点が挙げられている。

- A. Development of Clinically Relevant Dissolution Specifications (Method and Acceptance Criteria)
- B. Establishment of Clinically Relevant Drug Product Quality Specifications (Other Than Dissolution)
- C. Quality Risk Assessment for Pre- and Postapproval Changes and Risk-Based Biowaivers.

A. Development of Clinically Relevant Dissolution Specifications (Method and Acceptance Criteria)

1. Aid in Biopredictive Dissolution Method Development 及び 2. Support Clinically Relevant Dissolution Acceptance Criteria では in vivo 溶出プロファイルの推定における PBPK モデルの活用について述べられている。PBPK モデルでの解析による当該製剤の吸収プロファイルの理解により Biopredictive dissolution method の開発につながることや、ピボタル臨床試験で用いた製剤バッチのデータから設定される Clinically relevant dissolution acceptance criteria の基準について、in vitro 溶出特性の情報を反映した PBPK モデルによる薬物動態プロファイルの予測でその許容域の妥当性を説明したり (Virtual BE)、許容域を拡大できる場合があることについて述べている。ただし、Virtual BE の実施においては、個体内及び個体間変動が実測データを代表するものであること、被験者数は BE 試験と同様とし設定根拠を説明すること、BE 成立確率を推定するためのシミュレ

ーション試行回数の適切性の説明することが求められる。

2. Support Clinically Relevant Dissolution Acceptance Criteria

(virtual BE に関する記載 抜粋)

PBPK modeling for biopharmaceutics applications links in vitro dissolution to PK performance and hence supports the establishment of clinically relevant dissolution acceptance criteria. PK predictions from PBPK models for biopharmaceutics applications (e.g., virtual BE studies) based on in vitro dissolution profile(s) representing the desired limits and/or range of dissolution rate can be used to justify the clinical relevance of proposed acceptance criteria. The approach should consider comparing PK predictions based on in vitro dissolution profile(s) representing the desired dissolution limits and PK predictions based on dissolution profile of pivotal clinical batches (as a reference). Sponsors should consider the following when conducting virtual BE studies: (1) the estimated intra- and intersubject variability for PK parameters (such as C_{max} and AUC) should be representative of the observed intra- and intersubject variability; (2) the number of subjects for virtual BE trials should be justified and comparable to in vivo BE studies; and (3) the number of virtual BE trials used to estimate the probability of concluding BE should be justified.

B. Establishment of Clinically Relevant Drug Product Quality Specifications (Other Than Dissolution)

PBPK モデルにより、*in vitro* データから *in vivo* PK を予測することで、溶出規格以外の品質に関する規格の設定に役立つ可能性があることについて述べられている。

C. Quality Risk Assessment for Pre- and Postapproval Changes and Risk-Based Biowaivers

品質のリスク評価、製剤開発やライフサイクルのためのツールとしての PBPK モデルの活用可能性について述べられている。主な活用事例を以下に示す。

• Preapproval Stage

- Establishing clinically relevant manufacturing design space and control strategy to mitigate quality risks in support of patient-centric drug product development
- Bridging clinical batches to the to-be-marketed commercial product accounting for the CMC changes such as formulation, manufacturing process, and manufacturing site changes made during pharmaceutical development

• Post-approval Stage

- Conducting risk assessment/risk classification as per SUPAC and/or the draft ICH guidances for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management: Core Guideline (November 2017) and Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management: Annex (November 2017)¹⁵ on postapproval

CMC changes such as formulation, manufacturing process, and manufacturing site changes
– Supporting biowaivers for postapproval changes

2.2.3 その他 PBPK に関する記載を含むガイドライン

「ICH DRUG INTERACTION STUDIES (ICH M12)」¹²では、薬物間相互作用 (Drug Drug Interaction; DDI) 評価における PBPK モデルの利用が言及されている。「生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン (MHLW)」¹³及び「Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content (FDA)」¹⁴では、PBPK 解析結果を規制当局に提出する際の記載事項や留意点が記載されている。「Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (EMA)」¹⁵では MHLW 及び FDA と同様の内容に加えて、生物薬剤学での活用時は原薬及び製剤に関する詳細な説明が重要であることが記載されている。

4. Reporting of PBPK modelling and simulation
4.2. Background information
(中略)
For biopharmaceutical applications, a full description of drug substance and product properties is of importance e.g. particle size, form, solubility and dissolution data at physiological relevant pH values and media.

また、ブラジルの ANVISA が発出した「Guia nº 80/2025 - Utilização de Modelagem Farmacocinética Baseada em Fisiologia para Fins Biofarmacêuticos (PBBM)」では“PBBM”という用語を正式採用し、PBBM 解析結果を提出する際に要求される技術的成熟度を具体的に示している。

以上、現行のガイドラインを調査した結果、FDA より Draft が発出されているガイドラインと ANVISA より発出されているガイドラインにて、生物薬剤学の検討における Virtual BE、すなわち PBPK モデルの活用方法や留意点が示されていた。3 章ではその実際の活用事例を紹介する。

3. 活用事例調査

3.1 調査方法

国内での活用事例を調査するため、PMDA の医療用医薬品情報検索 Web ページで 2019 年 1 月～2024 年 12 月までの審査報告書を対象に“仮想”、“バーチャル”、“virtual”、“simulation”、“シミュレーション”という言葉が含まれているものを抽出し、virtual BE 試験が承認申請に使用されているかを調査した。

海外での活用事例に関しては、検索ドメインを fda.gov もしくは ema.europa.eu として google search により検索した。検索に際し、“simulation”や“modeling”、“virtual”といったキーワードでは大部分が DDI に関するものとなることが想定されたため、網羅性よりも効率性及び検索精度の向上を優先し、キーワードは“virtual bioequivalence”もしくは“in silico bioequivalence”（語順を含め完全一致）とした。

上記に加え、PubMed で“virtual bioequivalence”をキーワードとして論文を検索し、バーチャル BE の承認申請への具体的な適用例を調査した。

3.2 結果

PMDA の医療用医薬品情報検索 Web ページにて“仮想”、“バーチャル”、“virtual”、“simulation”、“シミュレーション”のキーワードでヒットしたものはほぼ全て母集団 PK 解析や曝露—反応解析、小児患者などの特殊患者集団でのシミュレーションであったが、唯一、アーリーダ錠（一般名：アパルタミド）の審査報告書に PBPK モデルを用いた BE のシミュレーションに関する記述が認められた（2025 年 12 月時点）。

fda.gov を検索対象ドメインとした検索では、ERLEADA（一般名：apalutamide）、EGATEN（一般名：triclabendazole）、COPIKTRA（一般名：duvelisib）の 3 件がヒットした。ema.europa.eu を検索対象ドメインとした検索では、XALKORI（一般名：crizotinib）がヒットした。

PubMed で“virtual bioequivalence”をキーワードとして論文検索を行った結果、148 報がヒットした（2026 年 1 月 6 日現在）。Virtual BE に関連するレビュー論文やケーススタディ、virtual BE を用いた Safe space の構築などに関する論文に加え、即放性製剤と徐放性製剤、含量違い製剤、成人用製剤と小児用製剤などの virtual BE を用いた biowaiver に関する報告があった。これらのうち、LITFULO（一般名：ritlecitinib）及び XELJANZ（一般名：tofacitinib）を例として以下に紹介する。

3.3 Virtual BE を利用した事例

3.3.1 国内（審査報告書）

3.3.1.1 アーリーダ錠¹⁶

- 薬剤名（一般名）：アーリーダ（アパルタミド）
- 剤形：錠剤
- 含量：60 mg
- 申請者：ヤンセンファーマ株式会社
- 対象疾患：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌等
- BCS クラス：II
- 概要

アパルタミドは、非ステロイド性抗アンドロゲン剤であり、アンドロゲン受容体のリガンド結合部位に結合することにより作用を発揮する。米国では 2019 年 9 月に「転移性去勢感受性前立腺癌」、欧州では 2020 年 1 月に「転移性ホルモン感受性前立腺癌」の効能又は効果にて承認された。本邦では、2019 年 3 月に「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」の効能又は効果にて承認された。また、2020 年 5 月に「遠隔転移を有する前立腺癌」に関する効能又は効果が追加承認された。本薬は BCS（Biopharmaceutics Classification System）クラス II（低溶解性、高膜透過）に分類され、本邦における市販製剤はアーリーダ®錠 60 mg である。なお、本邦で 240 mg 製剤は上市されていない。

本製剤の規格値設定の適切性を説明するために、PBPK モデルを用いた BE のシミュレーショ

ンが実施された。具体的には、下記①により構築された PBPK モデルを用いて、下記②の通り製剤間の BE のシミュレーションを実施した。その結果、ある特定成分の製剤組成を変化させた製剤は、一定の割合まで基準となる製剤と生物学的に同等であると推定された。以上の結果を踏まえ、生物学的に同等であると推定された製剤の製剤組成に基づいて規格値を設定することは可能であると考えられた。上記の説明は機構より了承されている。なお、製剤組成の具体的な情報や試験成績の数値についてはマスキングされているため不明である。

① モデルの構築・バリデーション：

1. モデル選択（使用ソフトウェア：GastroPlus Version 9.0）
2. 以下の試験成績等を利用して、モデルを再構築
 - 臨床試験で使用された製剤処方、剤型等が異なる製剤について、ヒトの人口胃液及び腸液を用いて実施した溶出試験の成績
 - 製剤の PK データ
 - Two-step solubility model（吸収プロファイルが推定可能なモデル）
3. 本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{168h} ）について、試験（計 4 試験）で得られた実測値と再構築されたモデル解析により得られた推定値はおおむね一致し、本薬の血漿中濃度推移も同様であることが確認された。

② シミュレーション：

上記①により構築された PBPK モデルを用いて、製剤間の BE のシミュレーションを実施した。その結果、特定成分の製剤組成を変化させた 4 製剤のうち 3 製剤において、 C_{max} 及び AUC_{168h} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間が BE 判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。この結果に基づき、当該 3 製剤は基準となる製剤と生物学的に同等であると推定された。

3.3.2 海外（審査報告書）

3.3.2.1 ERLEADA¹⁷

- 薬剤名（一般名）：ERLEADA（apalutamide）
- 剤形：錠剤
- 含量：60 mg 及び 240 mg
- 申請者：Janssen Biotech、 Inc.
- 対象疾患：遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌等
- BCS クラス：II
- 概要

米国における 60 mg 錠申請時において、組成の異なる製剤のバイオアベイラビリティを比較するために、mechanistic absorption model を用いた Virtual BE 試験が実施された。具体的には、ある特定成分の製剤組成を変化させた 10 通りの製剤について Virtual BE 試験を実施し、当該製剤組成が一定の割合までは生物学的に同等であることを推定した。その評価の枠組みを以下に示す。

1. BA 試験結果の取得
2. 生理学に基づく溶出試験 (physiology based dissolution testing : PBDT) の開発と評価
3. 吸収過程 mechanistic model の構築
4. モデル構築において溶解特性を記述するための Two-step solubility アプローチの採用
5. Virtual BE 試験による生物学的同等性の評価

得られた mechanistic model は、物理化学的特性、臨床試験で用いられた各製剤の PBDT プロファイル及び BA 試験結果に基づいてバリデートされた。また、モデリング・シミュレーションには Gastroplus Version 9.0 を用い、Virtual BE 試験の生物学的同等性評価パラメータは CERTARA Phoenix を用いて算出された。

この結果を取りまとめた資料は FDA reviewer よりサポータティブなデータであると評価されている。なお、製剤組成の具体的な情報や試験成績の一部の数値についてはマスキングされているため不明である。また、本 Virtual BE 試験の成績が、同剤の PMDA の審査報告書に記載されている成績と同じであるかは、報告書からは読み取ることができなかった。

3.3.2.2 EGATEN¹⁸

- 薬剤名 (一般名) / 剤形: EGATEN (Triclabendazole)
- 剤形: 錠剤
- 含量: 250 mg
- 申請者: NOVARTIS Pharmaceutical Corporation
- 対象疾患: 肝蛭症
- BCS クラス: II/IV
- 概要

米国以外で行われた Fasinex 錠または Egaten 錠 250 mg を投与した患者を対象とした臨床試験の有効性と安全性のデータをもとに、Egaten 錠の肝蛭治療薬としての承認審査が FDA で行われた。Fasinex 錠は、主に動物用医薬品として多くの医学文献での報告や臨床試験での使用実績がある。一方、Egaten 錠は現在エジプトとフランスでのみヒトでの使用が認可されているものの、WHO によって世界中に配布されているため、複数の医師主導臨床試験で使用されている。

米国で販売予定の Egaten 錠、WHO が世界各国に配布している米国以外での Egaten 錠、そして動物用の Fasinex 錠は、同じ処方と製造工程で作られている。しかし、米国で販売予定の Egaten 錠は、WHO の Egaten 錠や Fasinex 錠の製造元である NOVARTIS 社ではない新しい原薬供給業者の原料を使って作られる予定であった。FDA の審査には *in vivo* PK データは提出されず、米国で販売予定の Egaten 錠と主要な臨床有効性や安全性の試験で使用された Fasinex 錠や WHO の Egaten 錠との間のブリッジングは求められていなかった。なお、日本では Egaten 錠 250 mg は肝蛭治療薬として未承認である (2026 年 1 月現在)。

原薬供給業者と製剤外観の変更の妥当性は、原薬の CMC データの比較、*in vitro* 溶出プロファイルの比較及び PBPK モデル解析により説明された。申請者は、米国で販売予定の Egaten 錠の原

薬の pH-溶解性プロファイルおよび粒子径分布は WHO の Egaten 錠や Fasinex 錠で使用されるものと同等であると報告した。Quality control (QC) 試験液及び biorelevant media を用いた製剤の *in vitro* 溶出プロファイルの比較により、米国で販売予定の Egaten 錠と WHO の Egaten 錠及び Fasinex 錠は同等の溶出プロファイルを持つことが示された。また、GastroPlus 9.5 による、PBPK モデルを用いた Virtual BE 試験の結果、米国で販売予定の Egaten 錠は WHO の Egaten 錠及び Fasinex 錠と生物学的に同等と推定された。

プロファイル類似性 (f2 及び多変量) 解析により、米国で販売予定の Egaten 錠のプロセスバリエーションロットの少なくとも一つは、対照製剤となる Fasinex 錠や WHO の Egaten 錠と比較して溶出速度が速いことが分かった。この結果は、原薬の粒子径分布の変化に対する QC 溶出試験法の識別力によって部分的に説明できると考えられた。一般に、即放性製剤の場合 (特に、 T_{max} がそれほど遅くない場合)、溶出速度が速いことについては大きな懸念はないと考えられる。しかしながら、米国で販売予定の Egaten の即放錠が比較的速やかに溶解しても、臨床試験で使用した錠剤に比べて薬物曝露量が大きく増加しないことを確認する目的で PBPK モデリングを行った。GastroPlus 9.5 を用いた Virtual BE 試験において、米国で販売予定の Egaten 錠は、食後条件下でも Fasinex 錠や WHO の Egaten 錠と生物学的に同等であり、 T_{max} にも違いはないという予測結果が得られた。そのため、Fasinex 錠でトリクラベンダゾールの有効性、安全性及び又は PK が評価された後の原薬供給業者の変更や錠剤の外観の変更は、対照製剤となる Fasinex 錠と同じ処方および製造工程を持つ米国で販売予定の Egaten 錠の *in vivo* 性能に影響を与えないと予想された。

3.3.2.3 COPIKTRA¹⁹

- 薬剤名 (一般名) : COPIKTRA (duvelisib)
- 申請者: Verastem Inc.
- 対象疾患: 慢性リンパ性白血病等
- BCS クラス : IV
- 概要

本剤は 25 mg と 15 mg の即放性経口固形製剤であり、duvelisib、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、及びステアリン酸マグネシウムが含まれている。15 mg のカプセル剤の処方 は 25 mg のカプセル剤と同じであり、カプセル充填量だけが異なる。なお、duvelisib は日本では販売されていない。

15 mg カプセルに対する BE 試験の免除については、以下の観点が考慮された。

- 25 mg カプセルの絶対的 BA のデータ
- 25 mg と 15 mg カプセルの組成比例性 (15 mg カプセルの処方が 25 mg カプセルと同じであり、カプセル充填量のみが異なることが示されている)
- 25 mg と同様の溶出プロファイル
- f2 データ

PBPK モデリングとシミュレーションについては、原薬の粒子径規格案の裏付けのために検討された。PBPK 吸収モデルには *in vitro* 実験データ (例: 溶解性)、物理化学的パラメータ (例: P_{eff})、及び空腹時または食後の生理学的パラメータ (例: 胃排出 pH、胃排出時間) の値が適用さ

れた。クリアランス、分布容積、及びコンパートメント間の速度定数などの PK パラメータは、duvelisib 静脈内投与後の臨床データを用いて推定された。

製剤や投与レジメンが異なる 9 つの臨床データセットを予測した結果、構築したモデルは C_{max} 及び AUC_{0-inf} のパラメータの幾何平均を良好に予測した。予測誤差 (%PE) は AUC_{0-inf} で -42% から 13%、 C_{max} で -22% から 23% の範囲だった。PBPK モデルからも、選択した粒子径規格の支持が得られた。duvelisib カプセルの最終的な原薬粒子径の規格は、バリデートされた GastroPlus™ PBPK モデルに基づくパラメータ感度分析のシミュレーション及び Virtual BE 試験の結果によって裏付けられた。

3.3.2.4 XALKORI (EMA assessment report) ²⁰

- 薬剤名 (一般名) : XALKORI (Crizotinib)
- 剤形: 小児用顆粒剤
- 含量: 20 mg、50 mg 及び 150 mg
- 申請者: Pfizer Inc
- 対象疾患 : ALK 陽性非小細胞肺癌等
- BCS クラス : IV
- 概要

クリゾチニブは ALK、MET/HGFR、ROS1 及び RON に対する経口チロシンキナーゼ阻害薬であり、BCS Class 4 に分類される。クリゾチニブは最初に ALK 陽性非小細胞肺癌に対して開発が進められ、すでに日本を含む多くの国でカプセル剤が承認されている。その後、FDA 及び EMA で ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) 小児患者及び ALK 陽性炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (IMT) 小児患者に対する承認がなされている。小児疾患への適応拡大に際し、Paediatric Investigation Plan (PIP) の一環として小児用製剤である顆粒剤が開発された。小児用製剤として開発初期には液剤が用いられていたが、嗜好性の課題から顆粒剤の開発がなされた。開発の過程で PBPK モデルが構築され、このモデルを用いて市販製剤である顆粒剤と液剤の生物学的同等性のために Virtual BE 試験が実施された。なお、日本では顆粒剤は販売されていない。

まず、現行の市販カプセル剤と顆粒剤の生物学的同等性を予測するために PBPK モデルが構築された。次に、このモデルは顆粒剤の *in vitro* 溶出試験の規格値の設定に用いられた。さらにこのモデルは食事やプロトンポンプ阻害薬の影響を予測するためにも用いられた。モデルの構築及びバリデーションには複数の臨床試験が用いられ、モデルの検証は PK パラメータの予測値と実測値の幾何平均比により行った。その結果、全体として当該 PBPK モデルは *in vitro* 溶出データを用いて健康被検者での絶食時及び食後条件下での単回投与時の PK を適切に予測可能であることが確認された。しかしながら、当該 PBPK モデルは現行カプセル剤に対するプロトンポンプ阻害薬の影響をわずかに過大予測することが示された (AUC の予測値/実測値比が 1.2)。同様に、顆粒剤に対するプロトンポンプ阻害薬の影響も過大予測することが明らかとなった (AUC の予測値/実測値比が 1.39)。申請者はプロトンポンプ阻害薬の影響について詳細な説明を加え、臨床的な影響はないということが合意されたとしている。

当該 PBPK モデルを用い、顆粒剤と液剤の Virtual BE 試験を実施した。Virtual BE 評価には AUC

及び C_{max} にそれぞれ 17.80%及び 17.69%の臨床試験でみられた個体内 CV 値が使用された。1 試験あたり健康成人被検者 24 例を設定し、1000 試験のシミュレーションを行った結果、顆粒剤と液剤の幾何平均比は AUC 及び C_{max} でそれぞれ 98.33 及び 89.94 と推定された。BE が成立する確率は AUC 及び C_{max} でそれぞれ 99.9%及び 90.3%であった。この結果より、成人では顆粒剤と液剤の BE が成立すると考えられた。さらに、小児集団と成人集団での胃内酸性度、消化管内通過時間、消化管吸収などの違いに関する情報を考慮すると、小児でも顆粒剤と液剤の BE が成立すると結論された。また、このモデルを用いて 1 歳から 6 歳までの仮想小児集団 5000 例で個体内 CV 値 29%を考慮して顆粒剤と液剤の Virtual BE 試験を実施した結果、BE の成功確率は 99.7%と予測された。

3.3.2.5 LITFULO^{21, 22}

- 薬剤名（一般名）/ 剤形：LITFULO（Ritlecitinib）
- 申請者：Pfizer Inc.
- 対象疾患：円形脱毛症
- BCS クラス：II（原薬）、III（製剤で使用されているトシル酸塩）
- 概要

リトレンチニブは、経口投与可能なヤヌスキナーゼ 3 およびチロシンキナーゼ阻害剤である。リトレンチニブは円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）を効能又は効果として、2023 年 6 月に米国における承認を取得した（日本でも同年月に承認取得）。本薬は BCS クラス III（高溶解性、低膜透過）に分類され、市販製剤はリットフーロ®カプセル 50 mg である。

有効性を検証した国際共同第II/III相試験（B7981015 試験）では錠剤が用いられ、錠剤（50 mg）と市販用に製造されたカプセル剤（100 mg）との間の生物学的同等性は臨床 BE 試験（B7981029 試験）において確認された。しかし、この市販用カプセル 100 mg 製剤と実際に市販されているカプセル 50 mg 製剤は、同一組成・成分の混合末を使用した比例処方製剤であるが、FDA のガイドラインにおける f_2 similarity factor に基づく生物学的同等性試験免除の基準を満たしていなかった。（PMDA 審査報告書より、日本のガイドラインによる評価では 100 mg カプセル製剤と 50 mg カプセル製剤は *in vitro* 溶出試験において溶出挙動が同様であることが確認されている。）

本論文では、*in vitro* 溶出試験のデータから *in vivo* PK プロファイルを推定するために、PBPK モデルを構築しバリデーションを行った。得られた PBPK モデルを用いて Virtual BE 試験を実施した。その結果、提案された 50 mg カプセルと 100 mg カプセルは、90%以上の確率で生物学的に同等であると推定された。

PBPK モデルはリトレンチニブの物理化学的性質及び *in vitro* 溶出試験のデータから Simcyp v22 上で構築された。得られたモデルのバリデーションは複数の臨床試験における実測値と推定値を比較することによって行なわれた。

Virtual BE 試験のためのサンプルサイズは、Virtual BE シミュレーションを実施する前に決定した。サンプルサイズは、標準製剤である 100 mg カプセルの 5000 例の仮想 PK プロファイルに基づいて算出した。90%以上の確率で生物学的に同等であることを示すためには、geometric mean

ratio GMR を 0.95 と仮定した場合は 24 例、0.9 の場合は 48 例必要であることが推定された。この結果を踏まえ、サンプルサイズは 24 例に設定した。

2 つのカプセル製剤 (50 および 100 mg) の BE は初めに Simcyp virtual BE モジュールを用いて評価した。各製剤のプロファイルを用いて、100 mg および 50 mg カプセル用データセットを別々に作成した。仮想被験者は、年齢が 18 歳から 55 歳で、男女比が 1 : 1 の健康成人とした。Virtual BE 試験は 2 期 2 群のクロスオーバー試験として 10 試験実施した。その結果、50 mg カプセルと 100 mg カプセルは 10 試験全てで生物学的に同等であった。

本 Virtual BE 10 試験から推定された平均予測被験者内変動は C_{max} で 7.4%、 AUC_{inf} で 1.6%であった。この推定値は、実際の臨床試験で得られた ICV 値よりも低い値 (C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 24%及び 12%) であった。BE リスク評価をより信頼性のあるものにするために、PBPK モデルから生成された PK パラメータに臨床試験から得られた個体変動 (ICV) を考慮して、Virtual BE 試験を実施した。仮想被験者は 5000 例生成し、Virtual BE 試験は 1000 試験実施した。その結果、 AUC_{inf} 及び C_{max} における BE 成功確率はそれぞれ 100%及び 97.5%と推定された。筆者らは、臨床試験に基づいた ICV を考慮した virtual BE 試験は、臨床における様々なばらつきが全て含まれており、より現実的な BE 評価を提供すると述べている。

3.3.2.6 XELJANZ²³

- 薬剤名 (一般名) : XELJANZ (tofacitinib)
- 剤型: 徐放性コーティング顆粒剤(MR coated microspheres; MRCM)製剤
- 投与経路: 経口
- 申請者: Pfizer Inc
- 対象疾患: 関節リウマチ等
- BCS class : III
- 概要

現在米国で承認されているトファシチニブの製剤には、即放 (IR) 錠、徐放 (MR) 錠、および IR 液剤がある。IR 錠は、5 mg または 10 mg のフィルムコーティング錠であり、RA (関節リウマチ) や PsA (関節症性皮膚疾患) の治療薬として 1 日 2 回 (5 mg を 1 日 2 回投与) や、UC (潰瘍性大腸炎) に対して 10 mg (1 日 2 回) または 5 mg (1 日 2 回) として承認されている。一方、MR 錠は 11 mg または 22 mg を含有し、1 日 1 回の投与が可能な押出成形コアシステム (ECS) を使用している。IR 錠との曝露量 BE や曝露-反応ブリッジングに基づいて、MR 錠は RA、PsA、UC に対する維持療法 (11 mg 1 日 1 回投与) や UC の導入療法 (22 mg 1 日 1 回投与) が承認されている。また、IR 液剤 (1 mg/mL) は小児において体重に基づく投与 (1 日 2 回) が可能となるように開発され、多関節活動性を有する若年性特発性関節炎 (pcJIA) の治療に承認されている。さらに、小児でも 1 日 1 回の投与を可能とするための多微粒子製剤である MRCM 製剤の開発が検討されている。なお、日本では 5 mg の IR 錠のみが販売されている。

トファシチニブでは薬物相互作用や臓器障害による PK への影響を評価する目的で Simcyp v20 で PBPK モデルが開発され、消化管吸収特性も評価されている。この論文では、トファシチニブの PBPK モデルを用いた、IR 液剤 (5 mg を 1 日 2 回投与) と MRCM 製剤 (10 mg を 1 日 1 回投

与)のBEの評価結果が示された。吸収モデルは生理学的原理や *in vitro* 測定データに基づくパラメータで構築し、モデルの妥当性は、広範な単回および反復投与の PK 試験や食事の影響試験で得られたデータとの比較によって評価した。IR 液剤を用いた最初のモデル検証では、AUC をわずかに過剰予測する方向に偏っていることが示された。AUC 予測値を低くするために一部の入力パラメータを調整したところ C_{max} 予測値が低くなったが、 C_{max} の Prediction/Observation (P/O)比は 0.8-1.25 の範囲内であったことから、AUC 及び C_{max} の P/O 比の両方を 0.8-1.25 の範囲内に満たすために許容可能と判断された。

また、小児患者において安全かつ有効であることが確認されている既存の IR 液剤に新たな MRCM 製剤をブリッジングするためには、製剤間の BE を示す必要があったが、ヒト BE 試験への小児の組み入れは困難であることから Virtual BE 試験を検討した。MRCM 製剤の PK プロファイルについては、*in vitro* の溶出データを一部改変してモデル化された。最終的に、空腹時および食後の投与における各製剤の PK プロファイルの予測に基づくモデル検証の結果、モデルパラメータは妥当であることが確認された。

本解析では、トファシチニブの臨床試験の intrasubject coefficient of variation (ICV)として推定したランダム変動を PBPK モデルに組み込んだ。臨床 BE 試験のように、試験のシミュレーション後に BE を宣言するための基準を事前に設定し、ICV や被験製剤と対照製剤間の想定 GMR (例えば、0.95/1.05 または 0.90/1.10) を基に、シミュレーションにおいて十分な精度が得られる症例数を推定する必要がある。本論文では、対照製剤の PK プロファイルを用いた BE 評価シミュレーションを繰り返し実施し、必要症例数を算出していた。

様々な被験者数で実施したシミュレーションでは、GMR を 1.10 と仮定した場合、被験者数 24 例で Day 1 及び Day 5 の両方の PK パラメータに関して BE 試験が成功する確率は 98%以上であることが示された。GMR : 1.10 の仮定は、IR 液剤と MRCM 製剤間の差の可能性を考慮した保守的な選択であった。溶出性又は PK プロファイルの予測に起因する MRCM 製剤の追加的な又は予期しない変動を考慮して被験者数を 24 例と設定した。これらの保守的な選択は、MRCM 製剤の PK プロファイル予測に基づかないためのものであった。

次に、製剤ごとの ICV 値が Virtual BE 評価に与える影響を感度分析で評価した。IR 液剤と MRCM 製剤が同じ ICVGMR を 110%と仮定した場合の、延べ 24 例の BE 試験での BE 成立確率の推定値は 95%以上であった。一方で、MRCM 製剤と IR 液剤の ICV をそれぞれ 25%と 16.2%と仮定した場合、延べ 24 例の試験では BE が成立する確率の推定値は 89%であった。その結果、 AUC_{inf} と C_{max} の両方で成功率は 100%であり、GMR の中央値は 96.3%及び 100.76%だった。5 日目では、 AUC_{24h} で成功率は 100%、 C_{max} で 99.9%となり、GMR の中央値はそれぞれ 96.885%、96.735%であった。したがって、事前規定した基準に基づき試験製剤と対照製剤は、Day 1 および Day 5 において生物学的に同等であり、AUC および C_{max} について生物学的に同等でない確率はほとんど無視できると考えられた。

3.4 同等性を評価する上での示唆を与えた事例

3.4.1 Safe space の予測

3.4.1.1 ナプロキセン²⁴

背景

PopPBPK モデルは母集団薬物動態解析法に PBPK モデルを応用したもので、溶出試験などの *in vitro* 試験の結果をも反映することで Virtual BE の実施を可能とする。

方法

本研究では、BCS クラス II の弱酸性化合物ナプロキセンをモデル化合物として選択した。*in vitro* 溶解度試験及び溶出試験データを PBPK モデルに入力した。溶出率データは、SIVA Toolkit (SIVA 3.0)を用いて解析した。その他、化合物の物性値や生理学的パラメータは文献情報を使用した。PBPK モデルは middle-out approach (「top-down (in vivo から逆算)」と「bottom-up (in vitro から積み上げ)」の中間的なアプローチ) を用いて Simcyp v18.1 を使用して構築した。薬物動態の構造モデルにはスコープ外の臓器をひとまとめにしたコンパートメント (Single adjusting compartment; SAC)を含む minimal PBPK (mPBPK)モデルを選択した。静脈内投与 (IV) データを使用して、分布・排泄に関するパラメータを推定し、さらに経口投与 (PO) データを使用して、吸収に関するパラメータを推定した。

構築した PBPK モデルは文献から得られた臨床データを用いて検証された。モデル性能の信頼性を確認後、複数の *in vitro* 溶出シナリオを用いて、健康成人を対象とした臨床試験シミュレーションを実施した。Virtual BE 試験は、non-replicated、two-sequence、two-treatment、two-period、cross-over で実施した (12 例×10 回)。参照製剤として溶出が早い条件、試験製剤として溶出が遅い条件を設定した。また、重要な生理学的パラメータとして、Inter-occasion variability (IOV)を追加した。溶出が “worst/best case” の場合の試験をシミュレーションし、 C_{max} 、AUC、および T_{max} に基づいて BE を評価した。

結果

Virtual BE 試験の結果から、90 分以内に 85%溶出するナプロキセン製剤は、 C_{max} および AUC の BE の基準に含まれており、90 分以内に溶出率 85%に到達する製剤は、標準製剤と生物学的に同等であると予測された。Virtual BE の結果から、溶出の “safe space” が設計され、ナプロキセン製剤の臨床的に適切な規格が提案された。

結論

検討した広範囲の溶出率にて、*in vitro* 溶出はナプロキセンの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。ナプロキセンは *in vitro* 溶出に基づき、BCS に基づく生物学的同等性試験の適用対象となる可能性がある。このアプローチは、半減期の長い他の難溶性酸性化合物にも適用可能であり、そうした薬物における新製剤の開発および規制上の意思決定を合理化する機会を提供できると考えられる。

3.4.1.2 エラゴリクス²⁵

背景と目的

エラゴリクス (elagolix) は子宮内膜症の治療に用いられる薬剤で、150 mg 1日1回または 200 mg 1日2回の用量で承認されている。臨床試験では、エラゴリクス単剤またはエストラジオール/ノルエチンドロン酢酸エステル (E2/NETA) との併用療法が用いられているが、市販製剤ではこれらを組み合わせた固定用量カプセル (朝用カプセル) と単剤カプセル (夜用カプセル) が使用されている。製剤形状の違いにより、*in vitro* での溶出プロファイルが異なるため、従来であれば *in vivo* の BE 試験が必要とされるが、本研究では PBPK モデルと *in vitro* 溶出データを組み合わせた virtual BE 評価を行い、規制当局への BE 試験免除の根拠を示すことを目的とした。

研究手法

- PBPK モデルの構築・検証

Simcyp v15.0.86.0 を用いて、エラゴリクスの薬物動態を再現する PBPK モデルを構築。もともと薬物相互作用評価のために開発されたモデルを基に、溶出データを組み込むために吸収部の設定を「溶液」から「固形製剤」に変更した。モデルの妥当性は、フェーズ 3 試験に用いられた 200 mg 単回投与データおよび市販製剤の臨床データと比較し、 C_{max} および AUC の予測値が観察値の 0.8~1.25 倍の範囲内に収まることを確認した。

- 溶出プロファイルの影響評価

市販製剤と臨床試験用製剤の溶出速度が異なるため、溶出速度が遅い仮想的なシナリオを設定し、PBPK モデルでエラゴリクスの血中曝露量への影響をシミュレーション。結果、最大で約 75%溶出速度が遅くなっても、曝露量は 14%低下するにとどまり、BE 基準 (0.8~1.25) の範囲内を維持していた。

- Virtual BE 試験の実施

in vitro 溶出データを用いて、従来必要とされる *in vivo* BE 試験を仮想的にクロスオーバー試験としてシミュレーション。これにより、市販製剤のカプセル形態が臨床試験用タブレットと生物学的同等性を満たすことを示した。

主な結果と意義

- PBPK モデルはエラゴリクスの薬物動態を高精度に予測し、溶出速度の違いが曝露に与える影響を定量的に評価できた。
- Virtual BE 評価により、市販製剤のカプセル形態が臨床試験用タブレットと同等の薬物動態を示すことが示され、規制当局に対して *in vivo* BE 試験免除の科学的根拠を提供した。
- 本研究は PBPK モデリングと *in vitro* 溶出試験を組み合わせた新たな BE 評価手法の実例となり、被験者への不要な薬物曝露を避けつつ、製剤変更の承認を効率化する可能性を示した。

以上のように、本論文は PBPK モデリング技術を用いてエラゴリクスの製剤間の生物学的同等

性を仮想的に評価し、製剤変更に伴う *in vivo* 試験の代替手法としての有効性を示した先駆的な研究である。これにより、薬剤開発や規制承認プロセスにおける効率化と患者負担の軽減に寄与することが期待される。

3.4.2 臨床 BE 試験の例数設計

本報告書執筆時点において、PBPK モデルで個体内変動を再現し、virtual BE 試験シミュレーションから必要被験者数を算出・最適化するという試みは、それほど行われていない。モデルに観察済みの個体内変動を組み込む手法が一部で検討されているものの、こうした手法による BE 試験デザイン最適化は依然として発展途上の領域であり、今後の課題である。

3.4.3 臨床 BE（患者集団、pH が変化する集団などを対象）試験の必要性の判断

本項では、PBPK モデルを用いた Virtual BE により、特定の集団（条件下）における臨床試験の必要性が示唆された事例を紹介する²⁶。BE 試験の大部分は健康なボランティアを対象として実施されている。ここで、例えば無酸症患者では胃の pH が上昇することで、放出や溶出に関して pH に敏感な製剤に差が生じる可能性がある。本事例では、レボチロキシン (Levothyroxine) およびニフェジピン (Nifedipine) の BE に対する、胃酸分泌の低下の影響について評価が行われた。

レボチロキシンは甲状腺機能低下症などの治療に用いられる BCS クラス III（高溶解性・低透過性）に分類される薬剤であり、錠剤 (Synthroid®) またはソフトゼラチンカプセル (Tirosint®) として経口投与される。ニフェジピンは高血圧や狭心症の治療に用いられる BCS クラス II（低溶解性・高透過性）に分類される薬剤であり、OROS (Adalat® OROS) や親水性マトリックス錠 (Nifedipine Coral®) といった放出システムが異なるコントロールリリース (CR) 製剤が販売されている。レボチロキシンの錠剤、およびニフェジピン CR の親水性マトリックス錠は pH によって *in vitro* の溶出挙動が変化する傾向が見られた。

PBPK モデリング&シミュレーションには Simcyp v16.1 が使用された。臨床試験では、健康なボランティアを対象に、レボチロキシンの絶食時単独投与およびプロトンポンプ阻害薬併用時の血漿中濃度データ、ならびにニフェジピン CR の絶食時および食後投与時の血漿中濃度データが取得された。これらのデータや文献値等を基に PBPK モデルを構築し、その妥当性を検証した結果、レボチロキシンおよびニフェジピン CR の PBPK モデルは、正常な生理条件下において健康なボランティアを対象とした生物学的同等性試験の結果を再現することに成功した。また、レボチロキシンについては、プロトンポンプ阻害薬投与による無酸症状態下においても生物学的同等性試験の結果を再現することが確認された。

レボチロキシンに関して、プロトンポンプ阻害薬投与下（無酸症）を想定した Virtual BE を実施した結果、錠剤に対するソフトゼラチンカプセルの C_{max} および AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.21 (90%CI: 1.13-1.29) および 1.09 (90%CI: 1.02-1.17) であった。また、ニフェジピン CR については、無酸症の割合が高い日本人高齢者を想定した Virtual BE 試験を実施した結果、OROS に対する親水性マトリックス錠の C_{max} および AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 3.08 (90%CI: 2.81-3.38) および 1.57 (90%CI: 1.43-1.74) であった。本事例では、PBPK モデルを用

いた virtual BE 試験により、試験製剤と参照製剤の溶出における pH 感受性の差異が存在する場合には、日本人高齢者集団において特定の臨床試験の実施が必要となる可能性が示唆された。

本事例では無酸症条件下に着目したが、PBPK モデルを用いた Virtual BE 試験の活用により、他の集団や異なる生理学的条件下における生物学的同等性の評価が可能であると考えられる。このアプローチを適用することで、特定の集団や条件下における薬物動態パラメータの生物学的同等性の評価が可能となり、さらに有効性や安全性への影響を考察する際に有用な情報を得ることができると考えられる。

4. Virtual BE の実装に向けて

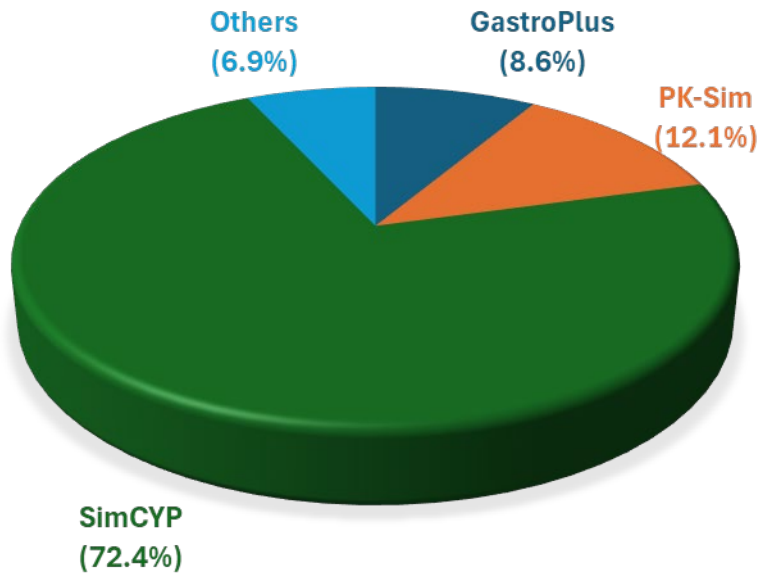
本章では、Virtual BE 実施にあたって使用が想定されるソフトウェアを紹介するとともに、費用面で導入ハードルの低い無償のソフトウェアである PK-Sim を用いて、Virtual BE の実施手順を示す目的でのデモンストレーションを行った。本項における目的は、一般に Virtual BE が利用される製剤間比較の状況を想定したデモンストレーションを通じて、PK-Sim によりどのような検討が可能であるか示すことである。なお、端的に結果を示す目的で、今回はモデル構築及び選択の妥当性については、議論の対象外とした。

4.1 ソフトウェア

Virtual BE を実施する上で、望ましい要件として考えられるものを以下に列挙した。

- 消化管からの吸収過程がメカニズムとしてモデルに定義されていること。
例：ADAM (Advanced Dissolution, Absorption, and Metabolism)
- 吸収過程での変動要因となる要素（年齢、性別、遺伝背景、健康状態など）の影響がモデルに組み込まれていること（特に、個体内変動の原因が含まれていること）
- In vitro データ（溶出試験など）の結果を反映できること。
- 臨床試験シミュレーションにおいてデザインが柔軟に選択できること。
- 必要十分なバリデーションの実施が可能であること
- 規制当局が受け入れ可能であること。

システムティックレビューの結果として示されていたソフトウェアの使用状況を示す。



Alotaiq, N.; Dermawan, D. Advancements in Virtual Bioequivalence: A Systematic Review of Computational Methods and Regulatory Perspectives in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutics* 2024, 16, 1414.より

次に主なソフトウェアについて、概要を纏めた。

Simcyp:

Simcyp は、PBPK モデリングの分野で広く使用されるソフトウェアで薬物の体内動態を生理学に基づくモデルによりシミュレーションとしている。小児や腎肝機能障害患者などの特殊な集団における薬物の体内動態や薬物間相互作用の予測に用いられることが多い。薬物の消化管内における溶解、吸収と初回通過効果を経て全身循環に到達するまでの過程を表現するモデルとして ADAM (Advanced Dissolution、 Absorption and Metabolism) と呼ばれるモデルが実装されている。これにより薬物の BA に影響を与える要因 (pH、消化液の流速、消化管の部位別の吸収、腸管での代謝など) を考慮したシミュレーションを可能としている。また、人口集団 (母集団) を設定し被験者間のばらつきを考慮した BE シミュレーションも可能である。

GastroPlus:

GastroPlus は、経口製剤の吸収挙動の再現を意図したソフトウェアである。消化管吸収モデル (ACAT モデル) を基盤としており、溶出速度、溶解度、消化管 pH プロファイルなど製剤特性を組み込むことができるだけでなく、ヒトを含む複数種の生理学的モデルが実装されているのが特徴。また、追加モジュールの Population Simulator を用いることで、モデル上で人口集団 (母集団) を設定し複数被験者のばらつきを反映した BE 試験シミュレーションを可能としている。

PK-Sim:

Open Systems Pharmacology (OSP)が開発・提供するオープンソースの PBPK モデリングソフトウェア。無償で利用可能であり、全身の分布・代謝を表現するマルチコンパートメントモデルを備え、ユーザーが設定した薬物固有パラメータと生理学的パラメータでシミュレーションを実行できる。現在、コミュニティ主導で拡張・改良されており、モジュール追加による皮膚や吸入など経路拡充、他ソフトとの連携 (R パッケージや MoBi によるモデル改良) などが検討されている。また、過去には FDA の支援のもと PBPK モデルと臨床試験シミュレータを統合し、BE 試験デザインの最適化を支援するプラットフォーム構築も検討されていた²⁷。

4.2 解析事例

本タスクフォースチームにおいて、実際に PK-Sim を用いた PBPK モデリング&シミュレーションによる Virtual BE 試験を実施した。本項における目的は、一般に Virtual BE 試験が利用される製剤間比較の状況を想定した簡単なデモンストレーションを通じて、フリーソフトである PK-Sim によりどのような検討が可能であるか示すことである (モデリングの詳細について議論することは本項の目的外とした)。

本項では、喘息の維持治療に使用されるロイコトリエン受容体拮抗薬であるモンテルカスト (Montelukast) を取り上げる。製剤として、フィルムコーティング錠、OD 錠、チュアブル錠 (小児向け) が存在する。本項におけるデモンストレーションでは、既に PK-Sim を用いて開発され一般公開されているモンテルカストの PBPK モデル (OSP Version: 12.0) を利用した²⁸。モンテルカストの PK-Sim ファイルおよびモデリングの詳細情報も参照できる。他のいくつかの薬剤についても同様の情報が格納されているので、必要に応じて参考にして頂きたい。

本項では、モンテルカストのフィルムコーティング錠及びチュアブル錠を投与したときの臨床データ²⁹を用いて開発された、両製剤の PBPK モデルを利用した。本 PBPK モデルはフィルムコーティング錠およびチュアブル錠の Virtual BE 試験を実施することを目的に開発されたものではないと考えられるが、前述の目的を達成する上では十分であると考え利用した。なお、PK-Sim を用いたモデリング&シミュレーションのおおまかな操作の流れについては Open System Pharmacology の Web サイトの Quick Guide 等に示されている³⁰。

PK-Sim におけるモンテルカストのフィルムコーティング錠、及びチュアブル錠の溶出挙動はワイブル関数を用いて表現された。ワイブル関数を用いた場合、 t 時間後の溶液中の薬物の累積溶出割合 $m(t)$ は以下のように表される。

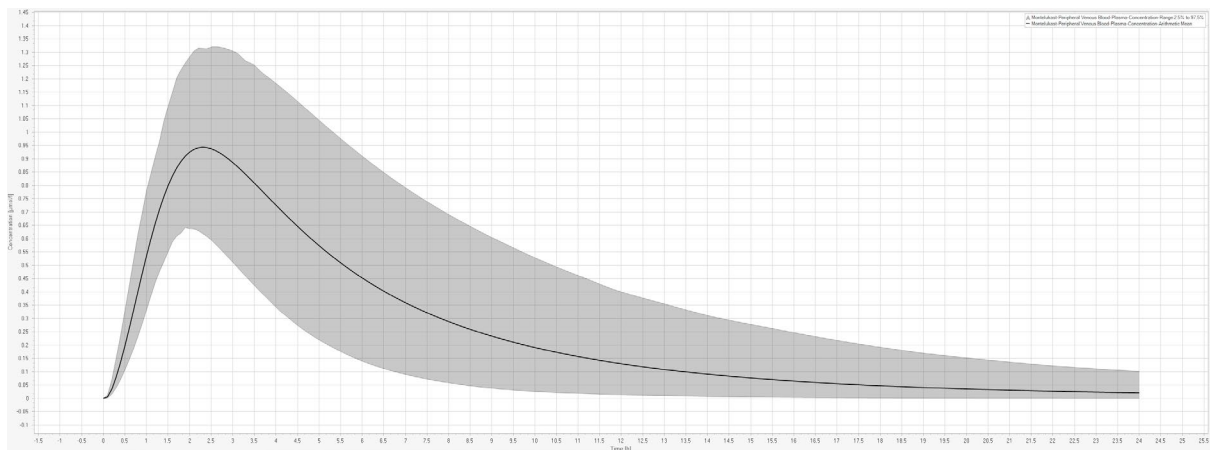
$$m(t) = 1 - \exp\left(\frac{-(t - T_{\text{Lag}})^b}{a}\right)$$

a は Dissolution time (50% dissolved)、 T_{Lag} は Lag time、 b は Dissolution shape に対応するものである。モンテルカストのフィルムコーティング錠、チュアブル錠それぞれの溶出に関するパラメータの値は以下のとおりであった。

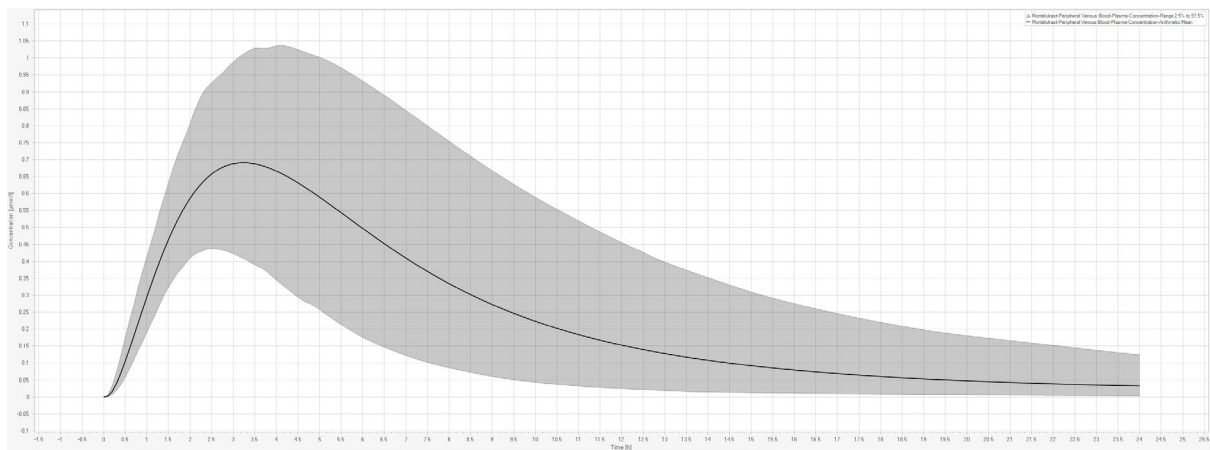
Formulation	Chewable tablet	Filmcoated tablet
Release function	Weibull	Weibull
Dissolution time (50% dissolved) [min]	70.3249031902	130.7856594083
Lag time [min]	0	0
Dissolution shape	1.2919957494	1.309742335
Use as suspension	Yes	Yes

実際にはモンテルカストのフィルムコーティング錠及びチュアブル錠の臨床データは既に得られていることから、Dissolution time (50% dissolved)と Dissolution shape は臨床データを用いて最適化されているが、上記のような溶出に関するパラメータの情報を収集することでどのような検討を行うことができるか紹介したい。

ここでは、両製剤の溶出に関する情報から、実際に両製剤をヒトに投与した時に生物学的同等性が主張可能か否か、主張可能であればどの程度 PK パラメータに違いが現れると考えられるか Virtual BE 試験を用いて検討した。前述の 2 つのモンテルカストの PBPK モデルおよび既に PK-Sim 内に格納されている”European”の情報に基づき、例として 300 例（男女比 1:1）にフィルムコーティング錠を投薬した場合と、チュアブル錠を投薬した場合の時間-濃度データをシミュレーションしてみた。平均値を黒の実線、2.5%点から 97.5%点の範囲を灰色として、シミュレーション結果を以下に示す。なお図は PK-Sim からの結果を加工せず、そのまま掲載した。



チュアブル錠



フィルムコーティング錠

このように、PK-Sim では単体（一人、一匹）だけでなく、集団に対するシミュレーションも実行可能である。さらに、PBPK モデルを適用した個々の生物における時間-濃度データを Excel ファイルに出力することが可能であり、 C_{max} や AUC などの薬物動態パラメータについても同様に Excel ファイルに出力することができる。この Excel ファイルを R などのソフトウェアにおいて読み込むことで、 C_{max} や AUC の幾何平均値の比、および 90%信頼区間なども算出することが可能である。ここでは、例として点推定値のみ示すが、フィルムコーティング錠に対するチュアブル錠の C_{max} 、AUC_tEnd (Area under curve from t_{start} to t_{end} of the simulation: ここでは投与後 0 時間から 24 時間まで)の幾何平均値の比はそれぞれ 1.37、1.07 となった。溶出情報を基に実施した Virtual BE 試験の結果から、現在の製剤設計では臨床試験においてチュアブル錠とフィルムコーティング錠の AUC については生物学的同等性を主張できるかもしれないが、 C_{max} については困難である可能性が示唆された。

5. 総括と今後の課題

5.1 総括

本報告書では、Virtual BE に関する理論的枠組み、実務的利点および制約、規制当局によるガイダンスの現状、ならびに国内外の活用事例を体系的に整理した。Virtual BE は、PBPK モデルを中核とする *in silico* 手法を用いて、従来の臨床 BE 試験を代替または補完する革新的なアプローチであり、薬剤開発の効率化および被験者負担の軽減に資する技術として注目されている。

特に、FDA および EMA をはじめとする主要規制当局は、特定の条件下において Virtual BE の活用を容認する姿勢を示しており、PBPK モデルに関するガイダンス文書の整備が進展している。一方、国内における実務的活用は限定的であり、現時点ではアパルタミド（アーリーダ錠）を用いた事例が唯一の承認例として報告されている。

また、Virtual BE 試験の実施に用いられる主要ソフトウェア（Simcyp、GastroPlus、PK-Sim）についても、各ツールの機能的特性および適用可能なモデル構造に基づき比較検討を行った。特に PK-Sim は、オープンソースでありながら多様な生理学的パラメータを反映可能なマルチコンパートメントモデルを備えており、導入コストの面でも有用性が高いと評価される。

5.2 今後の課題

今後の課題として、次のようなことが考えられる。

① 国内実績の蓄積と規制対応の明確化

現状、国内での Virtual BE 活用事例は極めて限定的であり、規制当局との対話を通じた受容性の向上と、承認事例の蓄積が急務である。

② PBPK モデルの妥当性評価と標準化

モデル構築におけるパラメータ設定、個体内・個体間変動の反映、バリデーション手法の標準化が求められる。特に、観察データとの整合性を担保するための予測性能評価が重要である。

③ 試験設計の最適化に向けた技術的支援

Virtual BE 試験における被験者数の算出や試験デザインの最適化は、現時点では限定的な取り組みに留まっており、PBPK モデルを活用した設計支援の高度化が期待される。

④ ソフトウェアの選定と教育体制の整備

実務者が適切なツールを選定・運用できるよう、教育プログラムや技術支援体制の構築が必要である。特に、無償ツールの活用可能性を含めた導入支援が望まれる。

⑤ 特定集団への適用可能性の検討

高齢者、小児、疾患特異的集団など、従来の BE 試験では評価が困難な対象に対する Virtual BE 試験の適用可能性と限界について、さらなる検討が求められる。

このように、Virtual BE は薬剤開発の合理化と規制対応の柔軟化に資する可能性を有する一方で、科学的妥当性の確保と制度的整備が今後の重要な課題となる。本報告書は、Virtual BE の導入を検討する関係者に対し、実務的かつ戦略的な指針を提供するものである。

6. 参考文献

- 1 日本製薬工業協会, 国内承認品目での調査を通じた Model-Informed Drug Development の実状調査. 2023. https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/DS_2022_midd.html (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 2 Kollipara S, Martins FS, Jereb R, Krajcar D, Ahmed T. Advancing Virtual Bioequivalence for Orally Administered Drug Products: Methodology, Real-World Applications and Future Outlook. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(7):876. doi:10.3390/ph17070876
- 3 Alotaif N, Dermawan D. Advancements in Virtual Bioequivalence: A Systematic Review of Computational Methods and Regulatory Perspectives in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):1414. doi:10.3390/pharmaceutics16111414
- 4 Zhang F, Jia R, Gao H, Wu X, Liu B, Wang H. In Silico Modeling and Simulation to Guide Bioequivalence Testing for Oral Drugs in a Virtual Population. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(11):1373-1385. doi:10.1007/s40262-021-01045-7
- 5 Kambayashi A, Dressman JB. Towards Virtual Bioequivalence Studies for Oral Dosage Forms Containing Poorly Water-Soluble Drugs: A Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling (PBBM) Approach. *J Pharm Sci*. 2022;111(1):135-145. doi:10.1016/j.xphs.2021.08.008
- 6 Yang R, Lin Y, Chen K, et al. Establishing Virtual Bioequivalence and Clinically Relevant Specifications for Omeprazole Enteric-Coated Capsules by Incorporating Dissolution Data in PBPK Modeling. *AAPS J*. 2024;26(4):82. doi:10.1208/s12248-024-00956-0
- 7 U.S. Food and Drug Administration. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry (Draft Guidance). 2020. <https://www.fda.gov/media/142500/download> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 8 European Medicines Agency. Concept paper on the development of a Guideline on assessment and reporting of mechanistic models used in the context of model informed drug development. 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-assessment-reporting-mechanistic-models-used-context-model-informed-drug-development_en.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 9 Saadeddin A, Purohit V, Huh Y, et al. Virtual Bioequivalence Assessment of Ritlecitinib Capsules with Incorporation of Observed Clinical Variability Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *AAPS J*. 2024;26(1):17. doi:10.1208/s12248-024-00888-9
- 10 ICH M13 即放性経口固形製剤の生物学的同等性 <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0107.html> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 11 The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry (FDA) <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-biopharmaceutics-applications-oral-drug-product> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 12 ICH M12 薬物相互作用試験 <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0101.html> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 13 生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン (MHLW) <https://www.pmda.go.jp/files/000238191.pdf> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 14 Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content (FDA) [Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry | FDA](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-format-and-content-guidance-for-industry) (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 15 Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation-scientific-guideline> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 16 医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 審議結果報告書:アーリーダ錠 60mg, 2019 年. https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190419001/800155000_23100AMX00311_A100_2.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)

- 17 U.S. Food and Drug Administration. 審査報告書: 210951Orig1s000. 2017.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000ChemR.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 18 U.S. Food and Drug Administration. 審査報告書: 208711Orig1s000. 2018.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208711Orig1s000ChemR.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 19 U.S. Food and Drug Administration. 審査報告書: 211155Orig1s000 and 211155Orig2s000. 2018.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211155Orig1Orig2s000MultidisciplineR.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 20 European Medicines Agency. Xalkori (crizotinib) - EPAR assessment report variation. 2024.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xalkori-h-c-002489-x-0080-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 21 Saadeddin A, Purohit V, Huh Y, Wong M, Maulny A, Dowty ME, Sagawa K. Virtual bioequivalence assessment of ritlecitinib capsules with incorporation of observed clinical variability using a physiologically based pharmacokinetic model. *AAPS J.* 2024;26:17. doi:10.1208/s12248-024-00888-9
- 22 医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 審議結果報告書: リットフーロカプセル 50mg, 2023.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230628001/672212000_30500AMX00133_A100_1.pdf (最終アクセス確認日 2026 年 7 月 3 日)
- 23 Sagawa K, Purohit V, Le V, et al. Virtual Bioequivalence Assessment of Tofacitinib Once Daily Modified Release Dosage Form in Pediatric Subjects. *AAPS J.* 2025;27(3):71. doi:10.1208/s12248-025-01057-2
- 24 Loisos-Konstantinidis I, Cristofolletti R, Fotaki N, Turner DB, Dressman J. Establishing virtual bioequivalence and clinically relevant specifications using in vitro biorelevant dissolution testing and physiologically-based population pharmacokinetic modeling. Case example: naproxen. *Eur J Pharm Sci.* 2020;143:105170. doi:10.1016/j.ejps.2019.105170
- 25 Mukherjee D, Chen MJ, Shao X, Ju TR, Shebley M, Marroum P. Virtual bioequivalence assessment of elagolix formulations using physiologically based pharmacokinetic modeling. *AAPS J.* 2023;25:30. doi:10.1208/s12248-023-00794-6
- 26 Doki K, Darwich AS, Patel N, Rostami-Hodjegan A. Virtual bioequivalence for achlorhydric subjects: The use of PBPK modelling to assess the formulation-dependent effect of achlorhydria. *Eur J Pharm Sci.* 2017;109:111-120.
- 27 PBPK and Population Modeling Seamlessly Linked to Clinical Trial Simulation in an Open-Source Software Platform - Andrea Edginton <https://grantome.com/grant/NIH/U01-FD006549-02> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)
- 28 Open Systems Pharmacology. OSP PBPK Model Library: Montelukast. <https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSP-PBPK-Model-Library/tree/master/Montelukast> (最終アクセス確認日 2026 年 7 月 3 日)
- 29 Knorr B, Holland S, Rogers JD, Nguyen HH, Reiss TF. Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3 Suppl): S171-8.
- 30 Open Systems Pharmacology. PK-Sim Quick Guide. <https://docs.open-systems-pharmacology.org/working-with-pk-sim/pk-sim-documentation/pk-sim-quick-guide> (最終アクセス確認日 2026 年 6 月 18 日)

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 2024-2025 年度 継続タスクフォース 6

執筆者

相田 健佑	(ヤンセンファーマ株式会社)	※2025 年 1 月以降
佐々木 豊空	(興和株式会社)	※2025 年 9 月まで
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)	※2025 年 5 月まで

(五十音順)

推進委員

塩見 真理	推進委員	(MSD 株式会社)
棚橋 昌也	推進委員	(興和株式会社)
土綿 慎一	推進委員	(ファイザーR&D 合同会社)

担当副部長

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