

第14回 医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム
平成29年 7月18日(火)
日本薬学会 長井記念ホール

医薬品の生物学的同等性評価に関する 最近の話題 —Biowaiverを中心に—

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

吉田 寛幸

本発表には、演者の個人的見解を含みます

内容

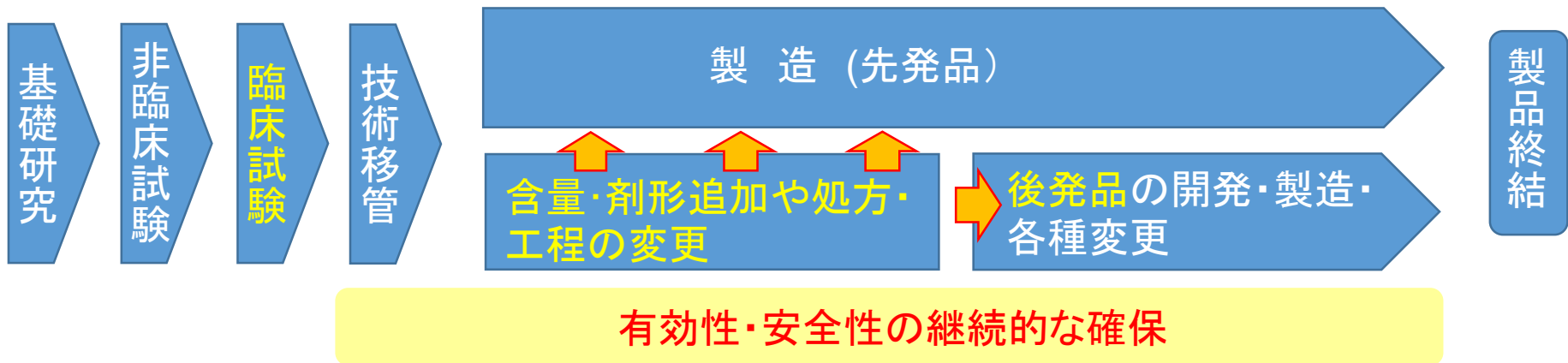
- BCSに基づくバイオウェイバーの背景、概要
- ICH M9における審議の状況
- バイオウェイバー導入における国内の課題
- まとめ

医薬品ライフサイクルの中での変更と同等性確保

□ 新薬の開発時には、特定の製剤ロットを用いた臨床試験で、有効性や安全性が確認される。

- 1) 既承認製剤の含量・剤形追加や処方・工程などの変更
2) 後発品の開発

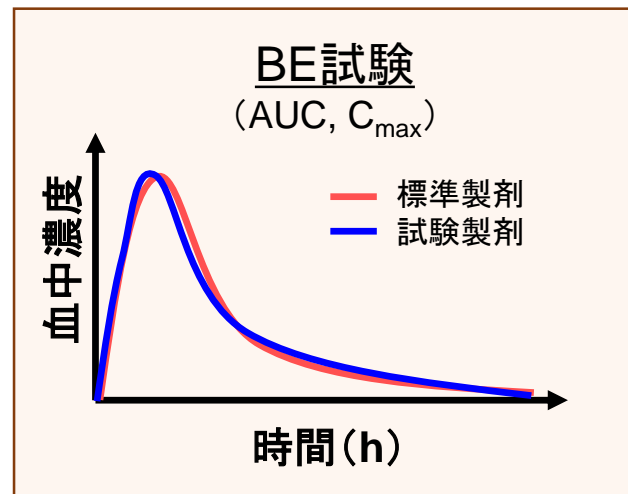
製剤間の**治療学的同等性**を確保し、意図しない治療効果や安全性の違いを防ぐため、**生物学的同等性**が評価される。



医薬品の生物学的同等性の評価

ヒト試験による評価を原則とする

- 生物学的同等性(BE)試験 (血中薬物濃度推移)
- 薬力学的試験 (ヒトによる薬理効果)
- 臨床試験 (臨床効果)



一方、

既承認の医薬品に対する処方変更などの際は、一定の変更幅に収まる場合などの限られた条件下で、in vitro試験(溶出挙動の類似性、同等性)による評価も実施されている。

(例: 処方変更、含量追加のガイドラインなど)

BCS (Biopharmaceutics Classification System) に基づくBiowaiver (ヒト試験の免除)

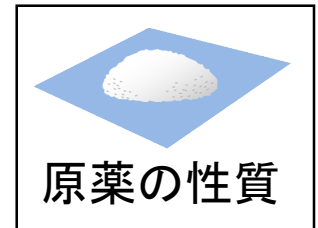
□ BE試験とは異なるアプローチ

(ヒト試験は実施しない)

□ 2つのステップで生物学的同等性を評価

1. 原薬のBCSクラス分類 (Class 1~4)

- 溶解性、膜透過性により、原薬を4つのクラスに分類。



原薬の性質

×

2. 製剤特性の評価

- 原薬の性質 (BCSクラス)、及び製剤特性を踏まえ、
in vitro試験 (溶出試験) を実施。



製剤特性

➤ 一定の条件を満たす場合、生物学的に同等と判断できる。

BCS クラス分類

原薬の溶解性、膜透過性に基づく薬物の分類

(Amidon GL., et al., Pharm Res.12: 413-20,1995)

透過性: Permeability

高い

低い

溶解性:
Solubility

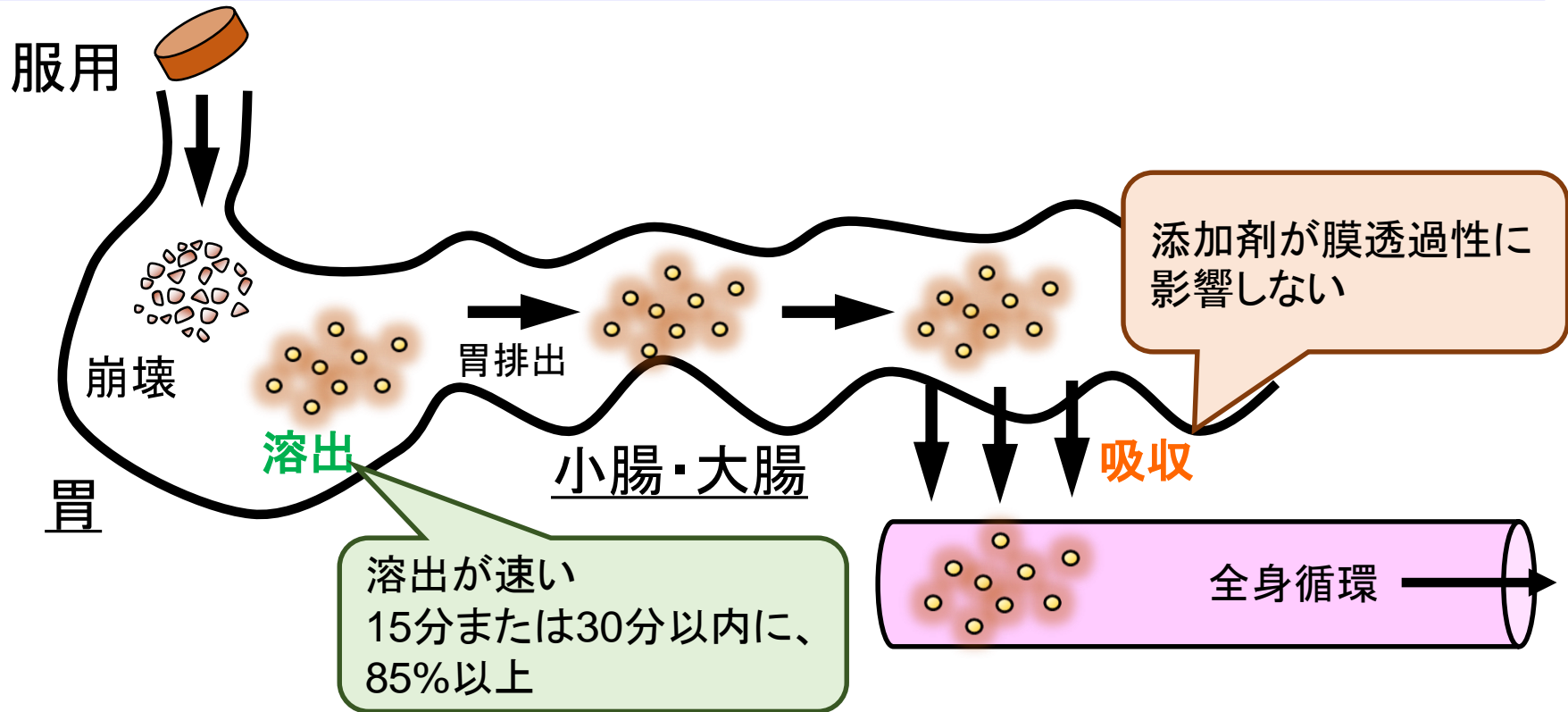
高い

低い

クラス1 溶解性: 高い 透過性: 高い	クラス3 溶解性: 高い 透過性: 低い
クラス2 溶解性: 低い 透過性: 高い	クラス4 溶解性: 低い 透過性: 低い

バイオウエイバーの対象

BCSに基づくバイオウエイバーの考え方



溶解性が高い原薬を含む製剤は、消化管内で全量が溶出可能と考えられる。

2つの製剤について

- 溶出速度が速い
- 添加剤が膜透過性に影響しない

ことを確認

➤ 2つの製剤は同等とすることができる(ヒト試験を免除)

BE試験とBCSバイオウエイバー

BE試験

- ✓ 少ない被験者数で2製剤の治療学的同等性を評価可能。
- ✓ 健康被験者における医薬品の曝露リスク。



BCSに基づくバイオウエイバー

- ✓ BE試験による健康被験者の不必要な医薬品への曝露を回避可能。
- ✓ 開発にかかるコスト、及び時間を低減。
- ✓ 欧米では2000年頃から導入されており、その妥当性が検証されてきた。
- ✓ 国内においても、導入・適用に向けた議論を継続中。
- 2016年6月ICHリスボン会議において、新規トピック(M9)として採択され、国際調和に向けた議論が開始。

内容

- BCSに基づくバイオウェイバーの背景、概要
- ICH M9における審議の状況
- バイオウェイバー導入における国内の課題
- まとめ

各地域のガイドラインの状況

- 欧州: Guideline on the investigation of bioequivalence (2010)
- 米国: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system guidance for industry (draft 2015)
- カナダ: Guidance document: biopharmaceutics classification system based biowaiver (2014)
- WHO: WHO Technical Report Series 992. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 49th report, Annex 7.
- (日本: Guideline for bioequivalence studies of generic products (2012))

【ICH M9における課題】

- バイオウェイバーに係る基本方針(BCS分類、処方変更の水準)の調和
- BCS分類に必要な原薬の性質(溶解性、膜透過性)、及びバイオウェイバーに必要な製剤特性(溶出性、製剤処方)に関する調和

BCS分類-1: 原薬の溶解性

審議中の情報を含むため、公開できません

BCS分類-2: 原薬の膜透過性

審議中の情報を含むため、公開できません

Biowaiver-1: 製剤の溶出性

審議中の情報を含むため、公開できません

Biowaiver-2: 製剤の処方(添加剤)

審議中の情報を含むため、公開できません

Biowaiver-3: 適用対象

審議中の情報を含むため、公開できません

ICH M9の今後のスケジュール

- 2016年 6月 リスボン会議で新規トピックとして採択
- 2016年 9月 Concept paper/Business planの合意
- 2016年11月 大阪対面会議(キックオフ)
- 2017年 5月 モントリオール対面会議
- ...
- **2017年11月 ジュネーブ対面会議**
- **2017年12月 ドラフトガイドラインの合意**
- ...
- **2018年1-2Q Step 2 a/b ドキュメントの採択**
- ...
- **2019年2Q Step 4 ドキュメントの採択**

内容

- BCSに基づくバイオウェイバーの背景、概要
- ICH M9における審議の状況
- **バイオウェイバー導入における国内の課題**
- まとめ

BCSに基づくバイオウエイバーの 国内導入における課題について

- 国際調和に向けた個別課題への対応。
 - 適用対象の決定（既承認医薬品、新規ジェネリック医薬品）
 - 現行のガイドライン（GL）との関係性
 - ・ 新たなGLとするか、既存GLの追補とするか。
 - ・ 処方・製法変更等のGLの添加剤の変更幅との違い。
 - 医療関係者・国民への十分な説明が必要。
- 引き続き、BEガイドライン検討委員会や研究班等で産官学を交えた議論を行なっていく。

まとめ

医薬品の生物学的同等性評価に関する最近の話題

- ヒト試験に依らない生物学的同等性の評価手法として、“BCSに基づくバイオウェイバー”の導入が予定されている。
- “BCSに基づくバイオウェイバー“に必要な要件(原薬の性質、製剤の特性)の詳細については、引き続き、ICH国際調和及び国内ミーティングにて議論を行なっていく。

ご清聴ありがとうございました