

# 第13回医薬品品質フォーラムシンポジウム 生物学的同等性に関する最近の議論

－BE試験ガイドラインの改訂 及び 開発段階におけるBA/BEの評価－

## 開発段階における

## 生物学的同等性試験の課題①

製薬協 製剤研究部会

第一三共株式会社 サプライチェーン技術部

濱浦 健司

### ➤ 全体説明:

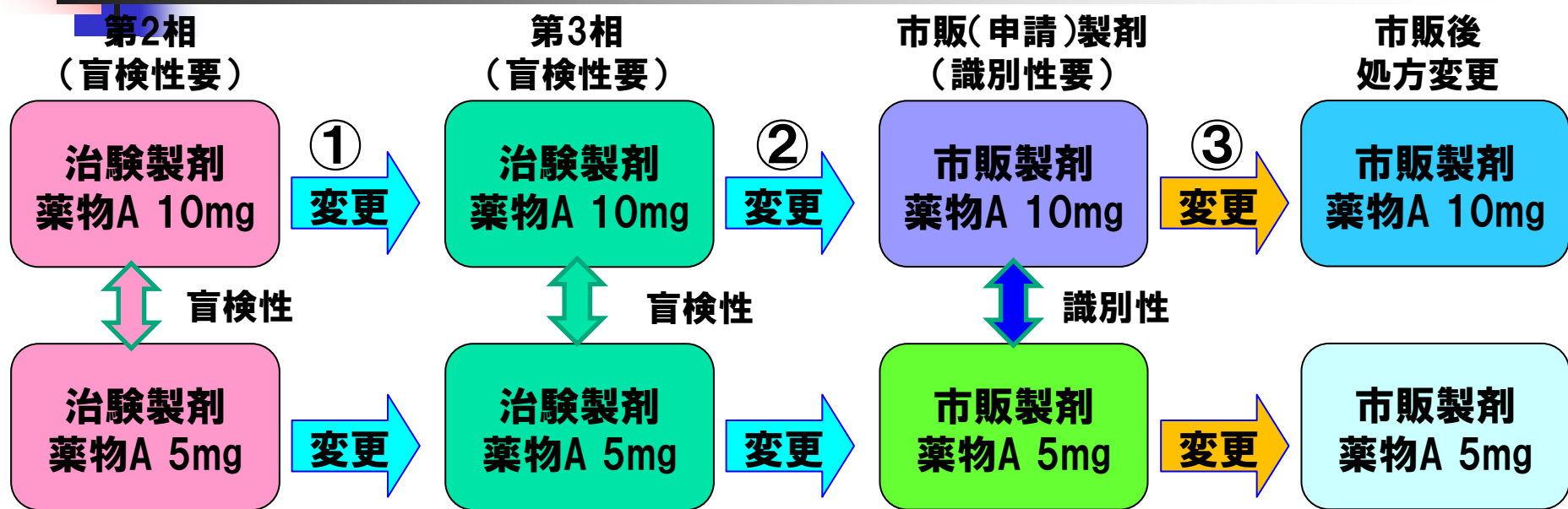
#### 開発段階での製剤変更における同等性の考え方(課題の確認)

### ➤ 議論項目

1. 海外で実施されたヒトBE試験データの活用
2. ヒトBE試験の条件及び実施手順
3. 予試験データの本試験への利用
4. 製造販売後臨床試験に用いた製剤について
5. 含量違い製剤間のBE保証(基本概念)
6. 含量違い製剤間のBE保証(溶出試験:錠数及び試験液量)
7. 含量違い製剤間のBE保証(ヒトにおける評価方法)
8. OD錠開発に関する口腔内吸収試験
9. OD錠開発に関する水有り、水無しのBE試験

# はじめに

## 一開発段階での製剤変更における同等性の考え方



### 【開発段階における製剤変更事例】

- 臨床試験においては、含量間、プラセボとの盲検性が必須である。一方、市販時には、含量間の識別性が必須。
- 開発段階において、何らかの製剤変更(処方、含量、剤形)を実施している。
- グローバル開発(国際共同治験等を実施)が主流となっている。申請する国により、開発段階における同じ製剤変更に対対応が大きく異なる場合、大きな課題となる場合がある。
- 市販後における処方変更③は、処方変更BEGL適用

## はじめに

# －開発段階での製剤変更における同等性の考え方－

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（含量違いBEGL）  
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（処方変更BEGL）  
Q&A

Q-4 開発段階に処方変更を行う場合に、当該ガイドラインを準用しても差し支えないか。

(A) 本ガイドラインは、承認後に製剤の処方を変更する場合を対象としたものであり、開発段階での処方変更を対象としたものではない。開発段階での処方変更については、臨床試験のフェーズや処方変更の程度、薬物の有効性、安全性の観点から科学的な考察を行って、製薬会社の責任において本ガイドラインの適用の良否を判断すればよい。

# はじめに

## 一開発段階での製剤変更における同等性の考え方

### 治験薬GMPに関するQ&Aより

H21.7.2 厚労省医薬食品局事務連絡

(質問2) 「一貫性」とあるが、具体的にはどのような意味なのか。

ここでいう「一貫性 (consistency)」とは、治験薬と市販後製品の共通点並びに相違点及びその因果関係が明確にされていることである。

(質問3) 「同等性」とあるが、具体的にはどのような意味なのか。

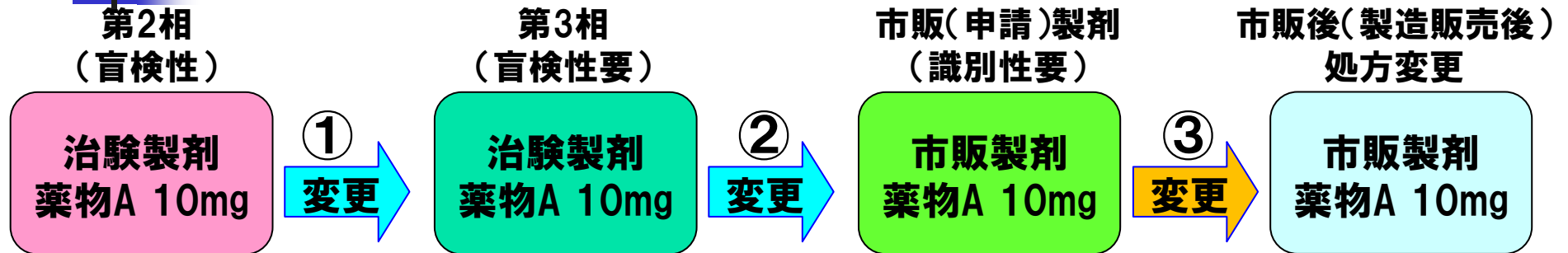
ここでいう「同等性 (equivalency)」とは、治験薬と市販後製品が、品質、安全性及び有効性について科学的に有意差が認められず、同等と判断しうることである。

(質問4) 「一貫性」と「同等性」の保証の内容に違いがあるとされる事例とは具体的にはどのようなものか。

例えば、第Ⅰ相試験でカプセル入り原薬などが使用され、第Ⅱ相試験以降の治験製剤と比較して、用量、剤形等が異なっている場合等が考えられる。このような場合、第Ⅰ相試験のカプセル入り原薬と第Ⅱ相試験以降の治験製剤とは一貫性は求められるものの同等である必要は必ずしもない。**なお、一般に後期第Ⅱ相試験以降の治験製剤は市販製剤との同等性が求められる。**

なお、バイオ医薬品の同等性の考え方については、「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にもなう同等性 / 同質性評価について」(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)を参照のこと。

# はじめに —開発段階での製剤変更における同等性の考え方—



## 【議論の前提】

- 変更①～③において製剤間の同等性の検討が必要。
- 変更①については第2相の位置付けによっては必ずしも同等性の確認の必要はなくケースバイケースで判断。市販後における処方変更③は処方変更BEGL適用
- 変更①②については開発段階において取得した種々のデータから説明を行うことも可能。ただし、変更②については、後発BEGLと同程度レベルでの同等性担保が求められる。

→ 種々の課題について、産官学で議論した内容について講演する。

# はじめに

## ー開発段階での製剤変更における同等性の考え方ー

### 【留意事項】

- 本講演内容は、ガイドラインのような一般的方法論を示すものではない。基本的に個別製品ごとの判断となる。
- 申請前(開発段階)から、対面助言等を活用してPMDAと十分な議論を行うことが適当である。
- 主に開発段階での処方変更、含量違い製剤に着目して議論したものであるが、**一部の考え方は後発医薬品にも適用可能な場合がある。**

種々の課題について、WGにおいて産官学で議論した内容を踏まえ、講演する。

### ➤ 全体説明:

開発段階での製剤変更における同等性の考え方(課題の確認)

### ➤ 議論項目

1. 海外で実施されたヒトBE試験データの活用
2. ヒトBE試験の条件及び実施手順
3. 予試験データの本試験への利用
4. 製造販売後臨床試験に用いた製剤について
5. 含量違い製剤間のBE保証(基本概念)
6. 含量違い製剤間のBE保証(溶出試験:錠数及び試験液量)
7. 含量違い製剤間のBE保証(ヒトにおける評価方法)
8. OD錠開発に関する口腔内吸収試験
9. OD錠開発に関する水有り、水無しのBE試験



### 次の講演

➤ 議論項目

10. ICHQ6Aにより設定した規格溶出試験条件の利用
11. 開発段階での(暫定)規格溶出試験の扱い
12. 難溶性薬剤の非機能性フィルムコートの変更
13. BAに対する食事の影響評価における『最終製剤』の考え方
14. 徐放性製剤のBABE評価における食事条件
15. 異なる群構成からなる試験の統合解析
16. 配合剤開発における含量違い製剤間のBE保証
17. IVIVCに関する議論:IVIVC Study Group の発足の提案
18. 難溶性高変動薬物の取り扱い



## 1. 海外で実施されたヒトBE試験データの活用

### 【現状の課題点】

開発段階での処方変更や含量追加などでは、海外臨床データを用いて製剤間のBE評価を実施する場合がある。後発品BEG L Q&A Q2に「海外で実施されたヒト生物学的同等性試験データ」の使用について記載があるが、開発段階の取り扱いが不明瞭である。

### 【産からの要望・提案】

開発段階での処方変更や含量追加において、海外臨床データを用いて製剤間のBE評価が可能であることを確認したい。

## 1. 海外で実施されたヒトBE試験データの活用

### 【議論の内容】

以下の検討に基づき、海外臨床データの使用は可能である。  
(後発品BEGL Q&A Q2留意)。

(1)日本人と外国人で薬物動態プロファイルに大きな差がない場合は、外国人を対象に実施されたBE試験データの利用が可能である。

(2)海外在住の日本人によるBE試験データは、食事や環境などにより薬物動態に差が出ることが想定される場合を除き、日本人データとして取扱うことができる\*。

\*「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(E5)に関する質疑応答集 Q26

## 1. 海外で実施されたヒトBE試験データの活用

### 新医薬品を対象としたBE試験の考え方

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(E5)に関する質疑応答集

**Q26 外国在住の日本人（日本人の両親を持ち、日本で生まれ育ち現在外国で生活している）、あるいは日系2世、3世（外国で生活している日本人の両親から生まれ、又は祖父母が外国に移住しさらに両親が日本人で外国で生活している）などを対象に実施した薬物動態試験データは、日本人の薬物動態に関するデータとして利用可能であるのか。**

**(A) 食事や環境などにより薬物動態に差が出ることが想定される場合を除いては、利用可能である。**

## 2. ヒトBE試験の条件及び実施手順

### 【現状の課題点】

生物学的同等性試験は、

- ①原則として、単回投与で試験を行う。ただし、繰返し投与される医薬品は多回投与で試験を行うこともできる。
- ②原則として、10時間以上の絶食後、被験製剤を100～200 mLの一定量の水(通常、150 mL)と共に投与する。投与後、4時間までは絶食とする。ただし、食後投与が用法に明記され、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合、又は、重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては、食後投与で試験を行う。

との記載がある

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 第3章 試験 II. 生物学的同等性試験 4)投与条件)。

繰返し投与される医薬品が多い中、絶食下での単回投与では、被験者のバラツキから非同等となる場合も多い。

## 2. ヒトBE試験の条件及び実施手順

### 【産からの要望・提案】

**絶食下单回投与ではなく、食後投与でのBE試験が実施可能な事例について、考え方を確認したい。**

### 【議論の内容】

- ✓ 絶食下单回投与でのBE試験の結果が同等とならなかった場合でも、その理由が説明され、BEGに準拠して食後単回投与或いは多回投与で生物学的に同等であれば、後者のBE試験データで認められる場合もある。
- ✓ 「食後投与が用法に明記され、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合、又は、重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合」においては、絶食下でのBE試験を実施しなくても、食後投与でのBE試験結果のみでの評価は可能。
- ✓ 一方で、「食後投与が用法に明記されている場合」、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低下しないものの、個体間バラツキが大きくなる薬物については、食後でのBE試験結果のみでは評価できない。

**【理由】生物学的同等性評価は絶食下が基本で、有害事象や吸収されないという特殊な理由の場合のみ、食後投与でのBE試験が認められる。**

### 3. 予試験データの本試験への利用

#### 【現状の課題点】

後発BGEL Q&A Q10で「予試験のデータで生物学的同等性を示すことができたとき、本試験は実施しなくてよいか」に対して、「本ガイドラインの基準を満たした試験が行われていれば、予試験の結果をそのままヒト生物学的同等性試験のデータとして評価に用いることができる」との記載がある。開発段階では、複数処方について、予試験を実施する場合があるが、データの取り扱いが不明瞭である。

#### 【産からの要望、提案】

複数の候補処方について、ヒトを用いて予試験を実施し、一部の処方についてBEが証明された場合、予試験結果を生物学的同等性評価に用いて良いか、確認したい。

#### 【議論の内容】

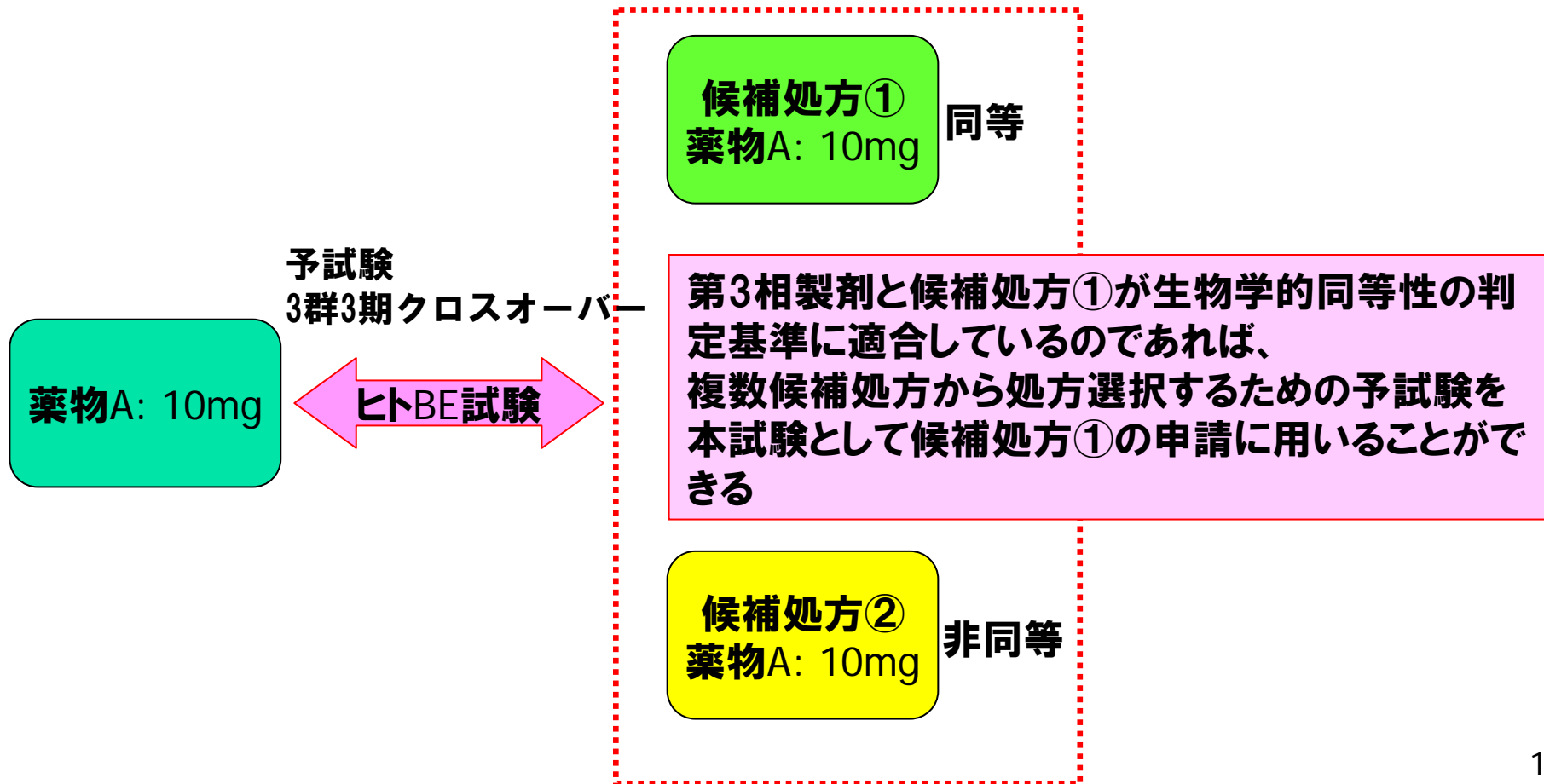
予試験でBEが証明された製剤を申請する場合、予試験結果を生物学的同等性評価に用いて良い。

### 3. 予試験データの本試験への利用

(例)

第3相

市販(申請)製剤





## 4. 製造販売後臨床試験に用いた製剤について

### 【現状の課題点】

処方変更BEGL, 含量違いBEGLにおいて、基準処方は、以下と定義されている。医薬品開発において、製造販売後臨床試験を実施する場合があるが、当該試験に用いた製剤処方の位置付けが不明瞭である。

#### 基準処方

臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方。

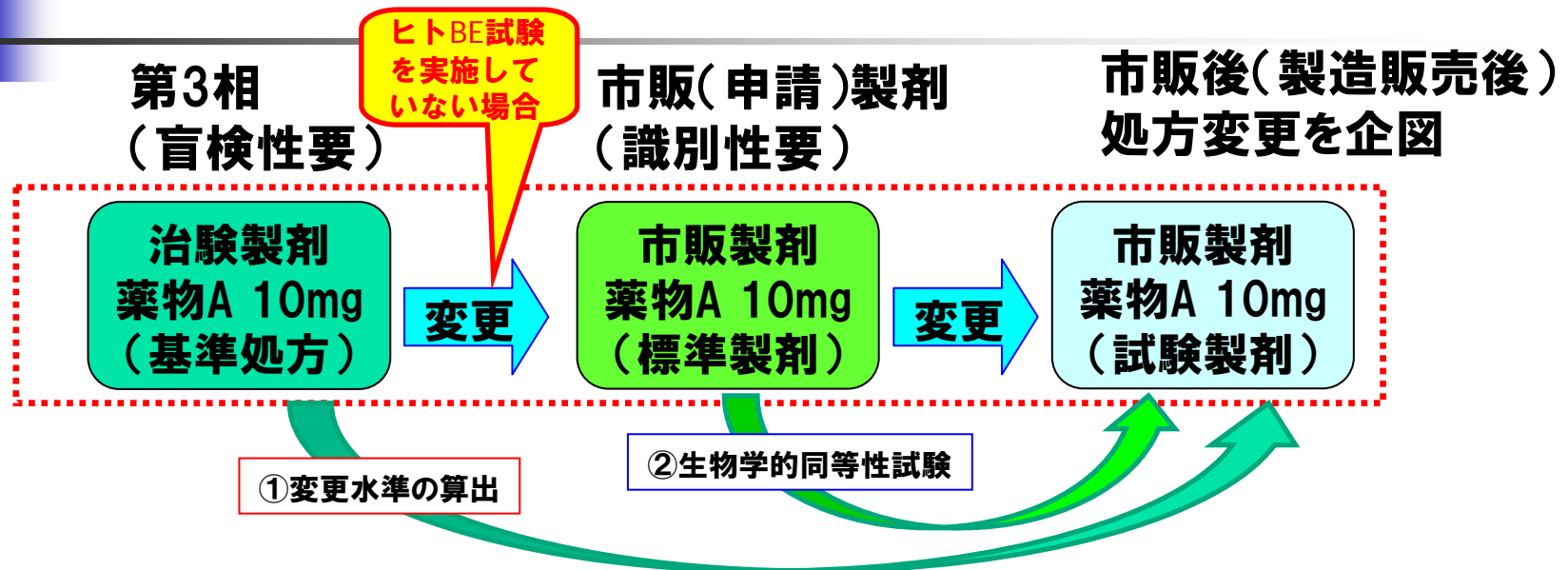
### 【産からの要望、提案】

製造販売後臨床試験を実施した製剤処方は、基準処方として認められるか、確認したい。

### 【議論の内容】

製造販売後臨床試験を実施した製剤処方は、基準処方として認められない。

## 4. 製造販売後臨床試験に用いた製剤について



- ①変更水準の算出: ← 有効性、安全性が保証されたものが基準  
基準処方(第3相) vs 試験製剤(製造販売後変更製剤)の処方
- ②生物学的同等性試験: ← 基準処方製剤は入手不可能な場合がある  
標準製剤(市販製剤) vs 試験製剤(製造販売後変更製剤)

**留意：基準処方と試験製剤がヒト試験不要の処方変更水準であれば、標準製剤と試験製剤がヒト試験が必要な水準以上であっても、溶出のみで同等性を保証することが可能である。**

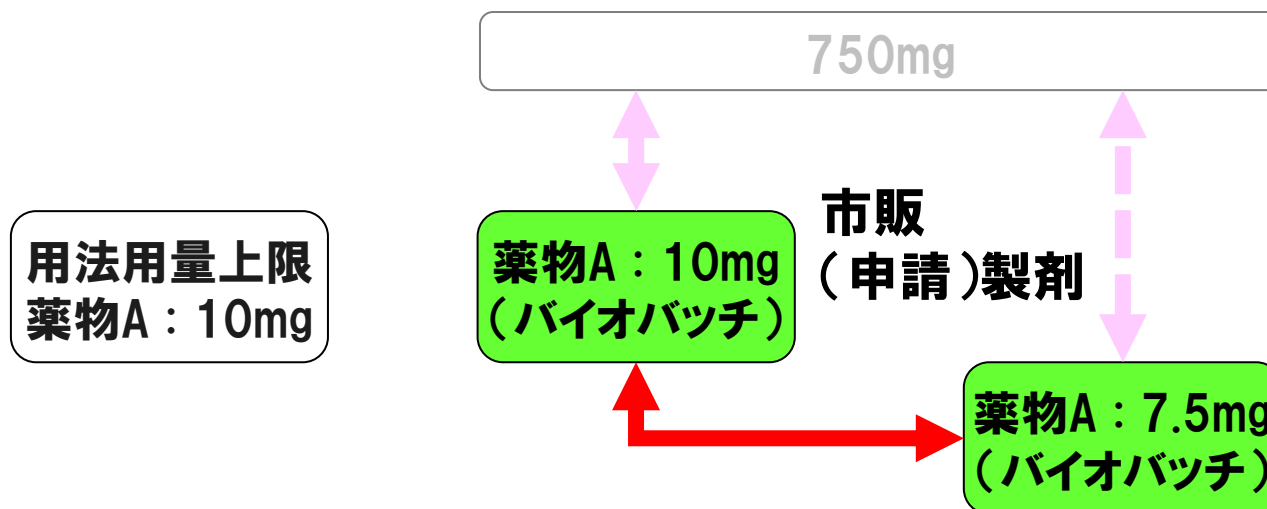
## 5. 含量違い製剤間のBE保証（基本概念）

### 【現状の課題点】

市場で含量違い製剤を同じ用量で服用することが想定されない場合においても、申請製剤の含量違い製剤間（例えば、最高用量が10mgで、10mg錠と7.5mg錠を申請する場合）の生物学的同等性を示す必要があるのか明確でない。

### 【産からの要望・提案】

このような場合に、生物学的同等性を示す必要があるのか確認したい。



## 5. 含量違い製剤間のBE保証（基本概念）

### 【議論の内容】

- ✓有効成分、効能・効果、用法・用量及び剤形が同一で、有効成分の含量のみが異なる製剤(含量違い製剤)は、医療現場において同一の適応及び使用方法に基づき用量調節等に用いられることが想定される。
- ✓承認用量の範囲内で倍数とはならず複数錠服用等で含量をあわせることができない含量違い製剤同士の場合でも、何らデータを提出しなくてよいということではない。
- ✓含量違い製剤のBE評価は原則含量違いBEGLの適用となるが、BEGLと異なる評価方法を適用できる場合もある。評価方法について、具体的な提案がある場合は、対面助言等を活用して事前に十分な議論を行うことが適当である。

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### 【現状の課題点】

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインでは、「溶出試験は、原則として1ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の有効成分量を超えない範囲で行なう」とされている。しかし、含量違い製剤が、20mg錠、30mg錠のように最高含量製剤の含量が低含量の整数倍となっておらず、20mg錠1錠と30mg錠1錠では、溶解度が原因で適切に評価できない場合がある。

### 【産からの要望・提案】

上記の例では、最小公倍数の60mgで溶出試験を実施した場合、溶出率が、見かけ上、低くなり、検出力が低下することが想定されるので好ましくない。一方、試験液量(原則900mL)を調整して溶出を評価することが適切と考えられる。データを基に議論し、液量変更の妥当性を確認したい。

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

試験液量が異なっても、

(1) 攪拌力は同等か？

(2) 溶出が適切に評価できるか？

← 製薬協各社で協力してデータ取得

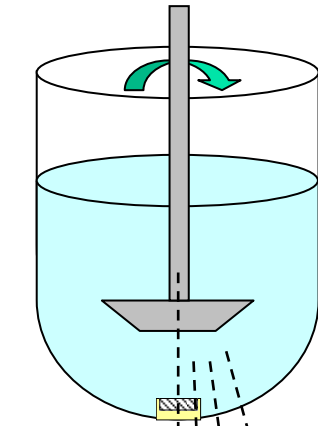
(1) パドル法50rpm及び回転バスケット法100rpm\*において、試験液量が異なっても、攪拌力は同等か？(900mL vs. 450mL)

→ 試験液量、錠剤落下位置による攪拌力比較

\*溶解速度比較、各種薬物の溶出挙動比較から、パドル法50rpmと回転バスケット法100rpmは等価であることを確認済(第10回品質フォーラムシンポジウムにて講演済)

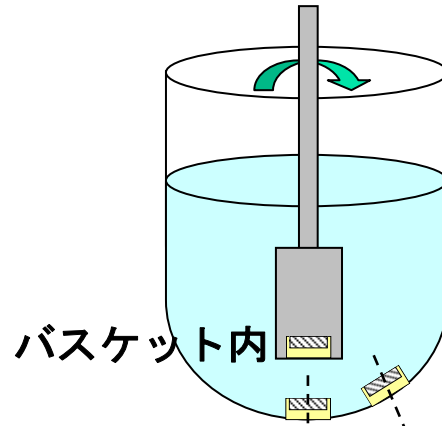
## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (1) 試験液量、錠剤落下位置による攪拌力比較



Center  
A B C

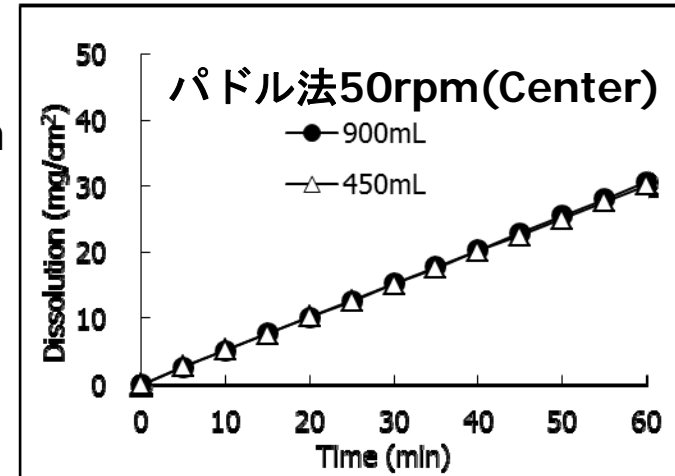
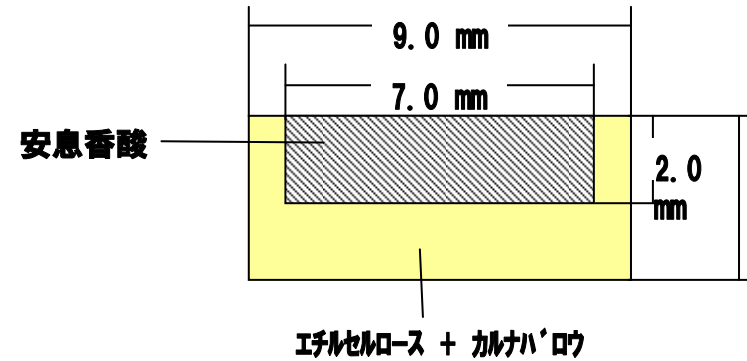
パドル法  
50rpm



バスケット内

Center C : 20mm

回転バスケット法  
100rpm



溶出試験液 : 精製水

試験液量 : 900mL、450mL



A : 5mm



B : 10mm

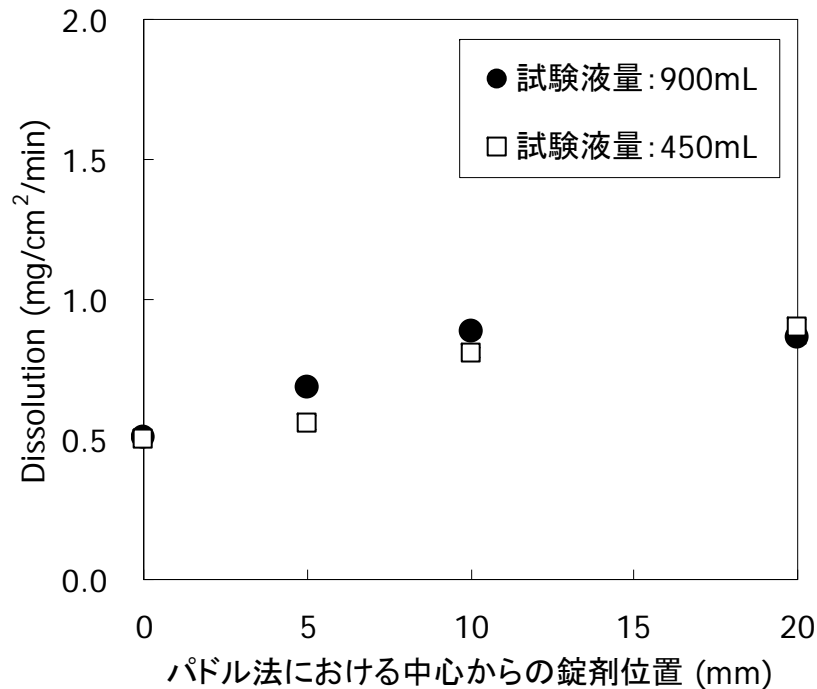


C : 20mm

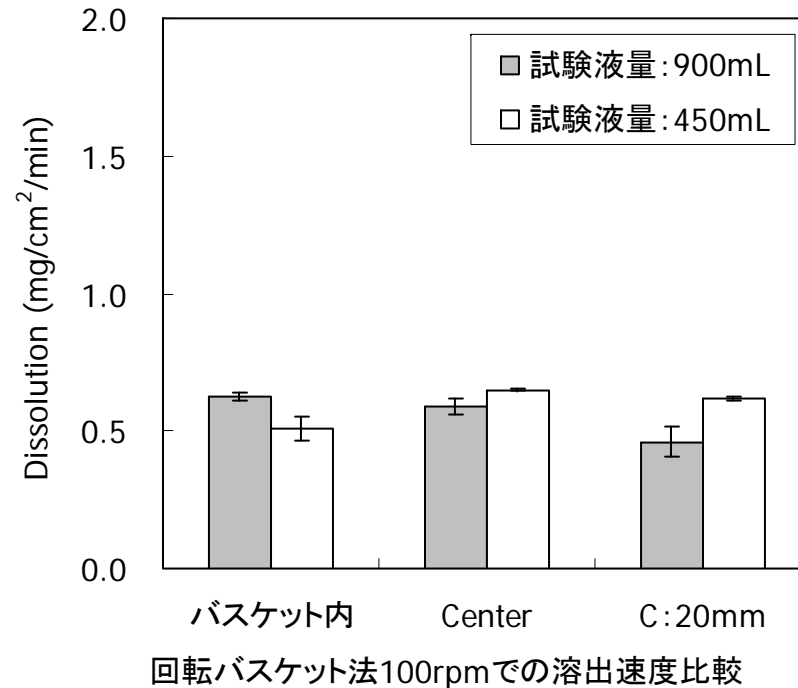
## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (1) 試験液量、錠剤落下位置による攪拌力比較

パドル法 50rpm



バスケット法 100rpm



**パドル法50rpm及びバスケット法100rpmにおいて、試験液量900mLと450mLで、攪拌力( $\propto$  溶出速度 (mg/cm<sup>2</sup>/min)) は同等**



## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

試験液量が異なっても、

(1)攪拌力は同等か？

(2)溶出が適切に評価できるか？

←製薬協各社で協力してデータ取得

(2)試験液量が異なっても、溶出は適切に評価可能か？

→溶解度の異なる各種医薬品について、含量違い製剤\*の溶出挙動を比較

①試験液量：900mL、錠数：1錠ずつ

②試験液量：900mL、錠数：低含量製剤を複数錠

③試験液量：溶解した時の濃度が同一となるように調整、  
錠数：1錠ずつ

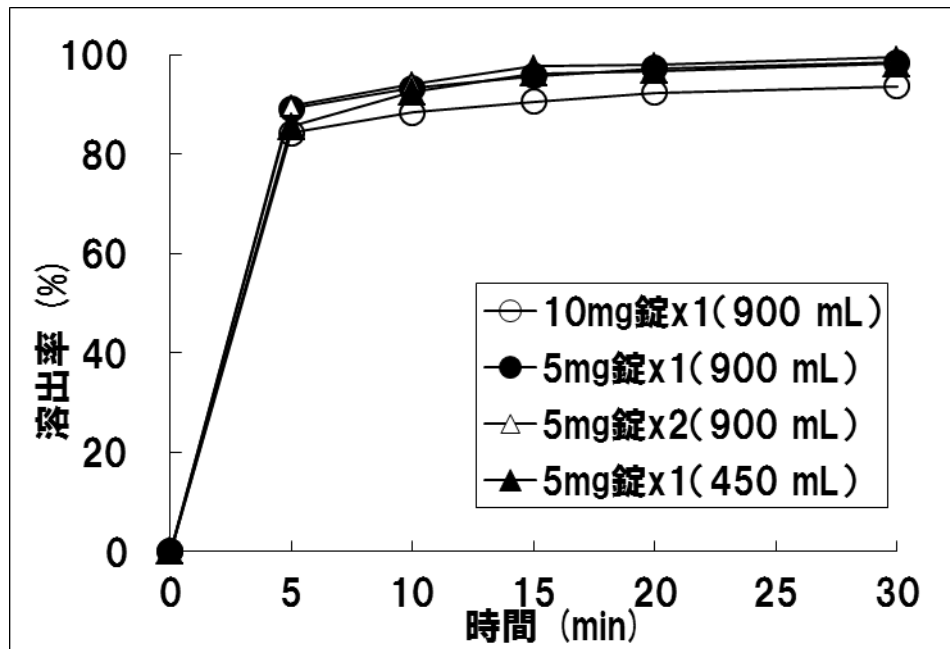
\*留意事項:マスキングのため、含量は仮値(一定値)としています。

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2) 含量違い製剤の溶出比較

溶解度が十分高く、1錠ずつで溶出が適切に評価できる事例

条件	10mg錠x1(900 mL)	5mg錠x1(900 mL)	5mg錠x2(900 mL)	5mg錠x1(450 mL)
錠数	1錠	1錠	2錠	1錠
試験液量	900mL	900mL	900mL	450mL
溶解度/(含量/試験液量)	2880	5760	2880	2880
溶出同等性	対照	同等	同等	同等



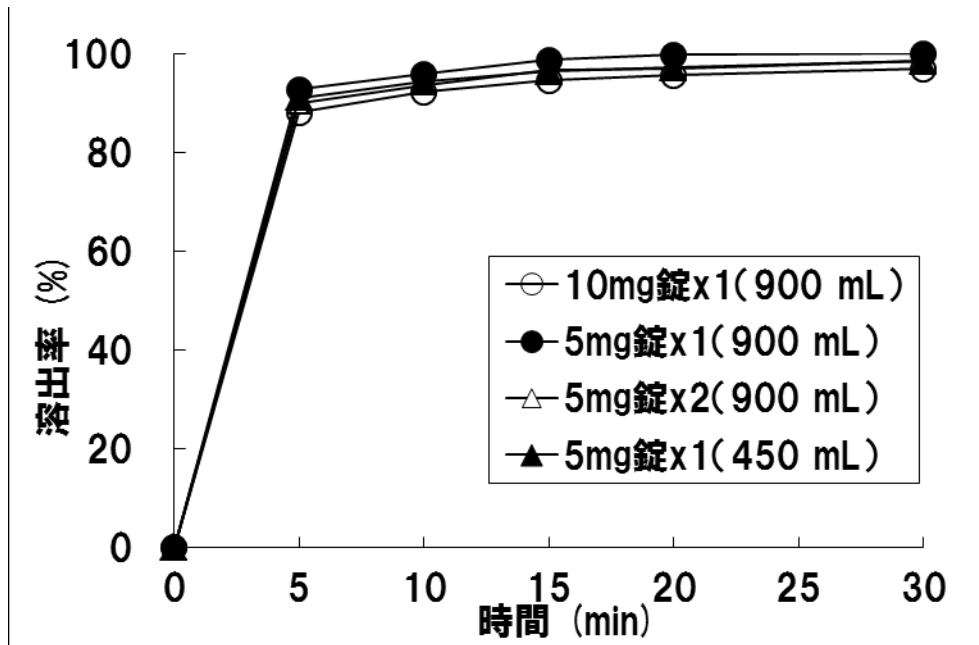
溶出試験  
パドル法 50rpm  
水

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2) 含量違い製剤の溶出比較

溶解度が十分高く、1錠ずつで溶出が適切に評価できる事例

条件	10mg錠x1(900 mL)	5mg錠x1(900 mL)	5mg錠x2(900 mL)	5mg錠x1(450 mL)
錠数	1錠	1錠	2錠	1錠
試験液量	900mL	900mL	900mL	450mL
溶解度/(含量/試験液量)	2880	5760	2880	2880
溶出同等性	対照	同等	同等	同等



溶出試験  
回転バスケット法100rpm  
水

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2)含量違い製剤の溶出比較

**溶解度が十分高く、1錠ずつで溶出が適切に評価できる場合**

#### 含量違い製剤溶出同等性

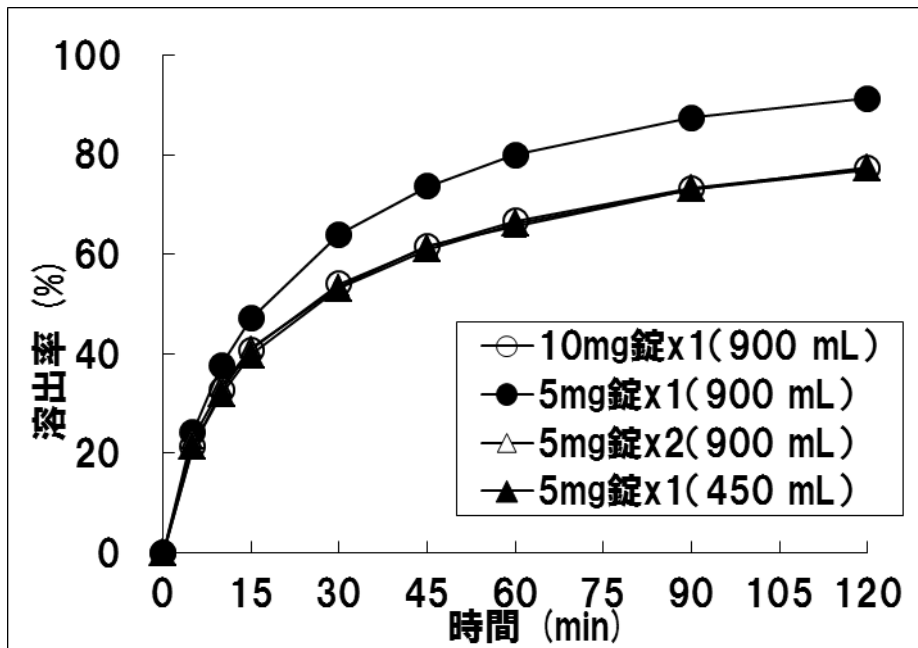
- ① 試験液量：900mL、錠数：1錠ずつ → 溶出同等
- ② 試験液量：900mL、錠数：低含量製剤を複数錠 → 溶出同等
- ③ 試験液量：溶解した時の濃度が同一となるように調整、  
錠数：1錠ずつ → 溶出同等

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2) 含量違い製剤の溶出比較

溶解度が原因で、  
含量違い製剤間の溶出を1錠ずつでは適切に評価できない事例

条件	10mg錠x1(900 mL)	5mg錠x1(900 mL)	5mg錠x2(900 mL)	5mg錠x1(450 mL)
錠数	1錠	1錠	2錠	1錠
試験液量	900mL	900mL	900mL	450mL
溶解度/(含量/試験液量)	0.94	1.88	0.94	0.94
溶出同等性	対照	非同等	同等	同等



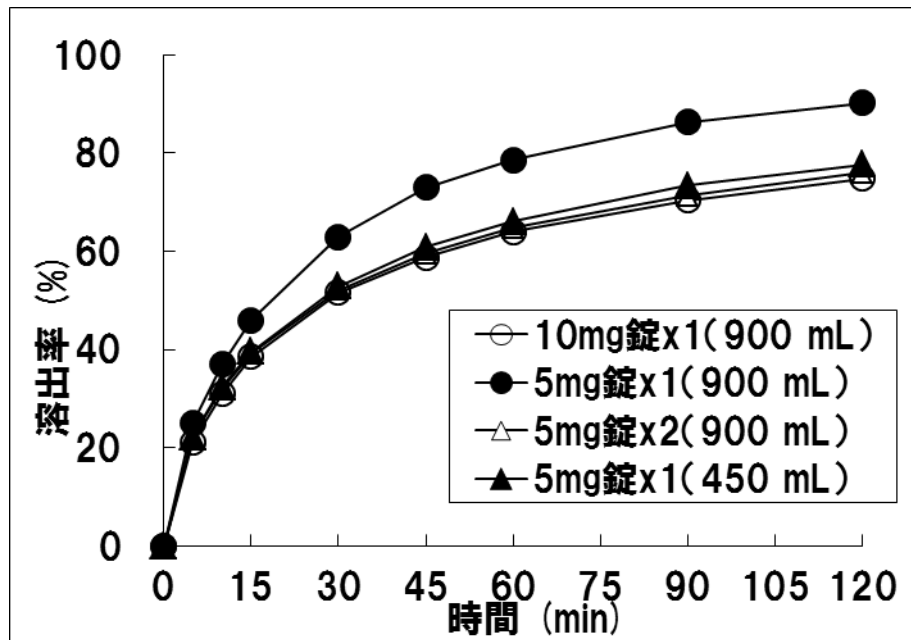
溶出試験  
パドル法 50rpm  
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH5.0)

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2) 含量違い製剤の溶出比較

溶解度が原因で、  
含量違い製剤間の溶出を1錠ずつでは適切に評価できない事例

条件	10mg錠x1(900 mL)	5mg錠x1(900 mL)	5mg錠x2(900 mL)	5mg錠x1(450 mL)
錠数	1錠	1錠	2錠	1錠
試験液量	900mL	900mL	900mL	450mL
溶解度/(含量/試験液量)	0.94	1.88	0.94	0.94
溶出同等性	対照	非同等	同等	同等



溶出試験  
回転バスケット法100rpm  
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH5.0)

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2)含量違い製剤の溶出比較

**溶解度が原因で、**

**含量違い製剤間の溶出を1錠ずつでは適切に評価できない場合**

#### 含量違い製剤溶出同等性

- ①試験液量：900mL、錠数：1錠ずつ →溶出非同等
- ②試験液量：900mL、錠数：低含量製剤を複数錠 →溶出同等
- ③試験液量：溶解した時の濃度が同一となるように調整、  
錠数：1錠ずつ →溶出同等

→ ②が許容される（複数錠を用いて溶出試験実施可）

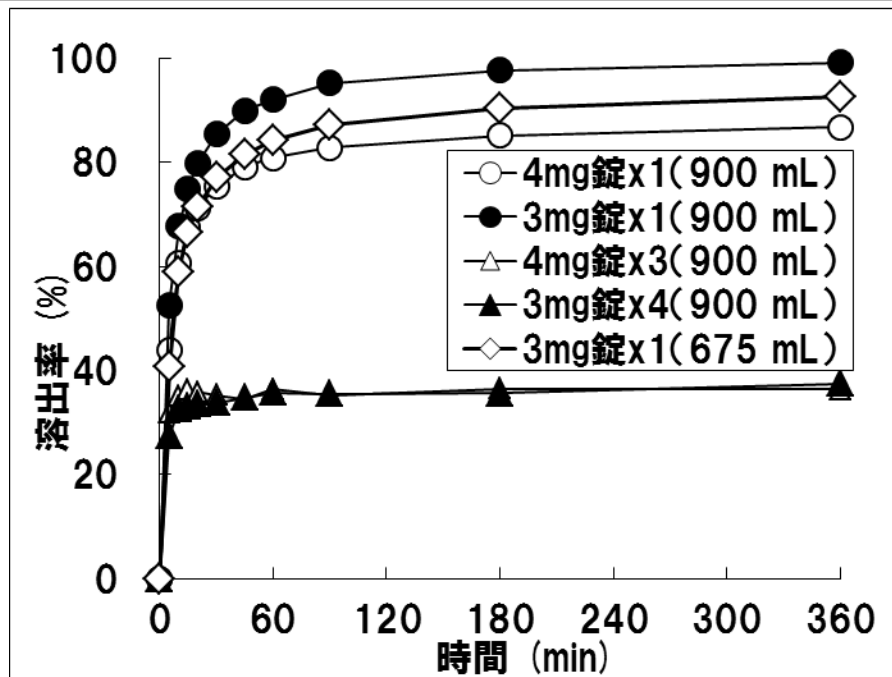
## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2)含量違い製剤の溶出比較

溶解度が原因で、

含量違い製剤間の溶出を1錠ずつでは適切に評価できない、かつ  
高含量製剤でも複数錠を使用し低溶出のため適切に評価できない場合

条件	4mg錠x1(900 mL)	3mg錠x1(900 mL)	4mg錠x3(900 mL)	3mg錠x4(900 mL)	3mg錠x1(675 mL)
錠数	1錠	1錠	3錠	4錠	1錠
試験液量	900mL	900mL	900mL	900mL	675mL
溶解度/(含量/試験液量)	0.75	1	0.25	0.25	0.75
溶出同等性	対照1	非同等(対照1)	対照2	同等(対照2)	同等(対照1)



溶出試験  
パドル法 50rpm  
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH7.2)



## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### (2)含量違い製剤の溶出比較

溶解度が原因で、

含量違い製剤間の溶出を1錠ずつでは適切に評価できない、かつ  
高含量製剤でも複数錠を使用し低溶出のため適切に評価できない場合

#### 含量違い製剤溶出同等性

- ①試験液量：900mL、錠数：1錠ずつ →溶出非同等
- ②試験液量：900mL、錠数：複数錠 →溶出同等（低溶出）
- ③試験液量：溶解した時の濃度が同一となるように調整、  
錠数：1錠ずつ →溶出同等

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### 【現状の課題点】

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインでは、「溶出試験は、原則として1ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の有効成分量を超えない範囲で行なう」とされている。しかし、含量違い製剤が、20mg錠、30mg錠のように最高含量製剤の含量が低含量の整数倍となっておらず、20mg錠1錠と30mg錠1錠では、溶解度が原因で適切に評価できない場合がある。

### 【産からの要望・提案】

上記の例では、最小公倍数の60mgで溶出試験を実施した場合、溶出率が、見かけ上、低くなり、検出力が低下することが想定されるので好ましくない。一方、試験液量(原則900mL)を調整して溶出を評価することが適切と考えられる。データを基に議論し、液量変更の妥当性を確認したい。



## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### 【議論の内容】

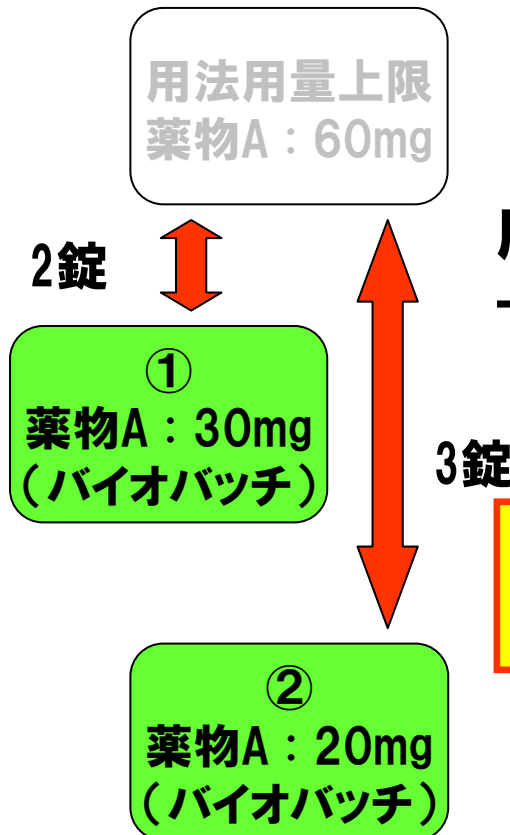
- **含量違い製剤の溶出試験においても、1錠で実施することが原則である。**
- **最高含量製剤の含量が低含量の整数倍となっておらず、1錠ずつでは溶出が適切に評価できない場合は、薬物含量と試験液量の比をそろえるように、低含量製剤について900mL以外の試験液量(下限は450mL)で溶出試験を実施し、溶出挙動を比較して良い。**
- **例の場合では、試験液量を30mg錠では900mL、20mg錠では600mLとして溶出を比較して良い。**

## 6. 含量違い製剤間のBE保証 (溶出試験:錠数及び試験液量)

### 含量違い製剤間での溶出試験(例)

市販(申請)製剤

\*最高含量製剤の含量が低含量の整数倍となっておらず、1錠ずつでは溶出が適切に評価できない場合は、薬物含量と試験液量の比をそろえるように、低含量製剤について900mL以外の試験液量(下限は450mL)で溶出試験を実施し、溶出挙動を比較して良い。



用法・用量は、60mgまで申請(60mg錠は上市しない)  
→ 30mg錠x2錠と20mg錠x3錠のBE保証が必要

溶出が試験液量を30mg錠では900mL、20mg錠では600mLで溶出を比較して良い\*。

## 7. 含量違い製剤間のBE保証 (ヒトにおける評価方法)

### 【現状の課題点】

開発段階においては、含量違い製剤間の処方変更水準が大きくヒトBE試験が必要な場合であっても、BEGLに則したヒトBE試験だけではなく、科学的根拠に基づき含量違い製剤の生物学的同等性の保証は可能と考えるが、許容されるか不明瞭である。

### 【産からの要望・提案】

開発段階において、含量違いBEGLとは異なる説明により含量違い製剤の生物学的同等性の保証が可能か、確認したい。

## 7. 含量違い製剤間のBE保証 (ヒトにおける評価方法)

### 【確認できた点】

- ✓ 含量違い製剤は、原則として含量違いBEGに則した検討が必要である。(課題5)
- ✓ 含量違い製剤間の生物学的同等性は、治験(第3相試験)製剤で評価することも可能である。(例2)
- ✓ 提案のコンセプトは、例えば後述の前提条件の下では受け入れ可能な場合がある。ただし、個別相談が必要である。

## 7. 含量違い製剤間のBE保証 (ヒトにおける評価方法)

### 【前提条件】

- 含量違い製剤間で処方構成する成分または配合目的は同じである
- 当該の含量違い製剤を検証的試験に使用している
- 当該の含量違い製剤のBEを評価可能なPKデータが取得されている

例) 試験法 : パラレル群間比較法

例数 : 20名以上

あるいは、科学的/統計的に説明できる例数

被験者, 投与条件, 採血ポイント : 同一条件

予めプロトコールに規定されている 等

## 7. 含量違い製剤間のBE保証 (ヒトにおける評価方法)

### 【含量違い製剤間BE保証のデータセット】

◆当該の含量違い製剤の表示量に基づく投与量で補正したPKパラメータ比較

①幾何平均比(必要例数:20名以上)

②90%信頼区間

◆当該の含量違い製剤の溶出挙動比較

③BEGL記載条件での溶出類似性

【判定基準】(BEGLの以下の2つのBE判定基準を適用)

1. 90%信頼区間が0.80~1.25の範囲内である

あるいは

2. 幾何平均比が0.90~1.11の範囲内である

かつ

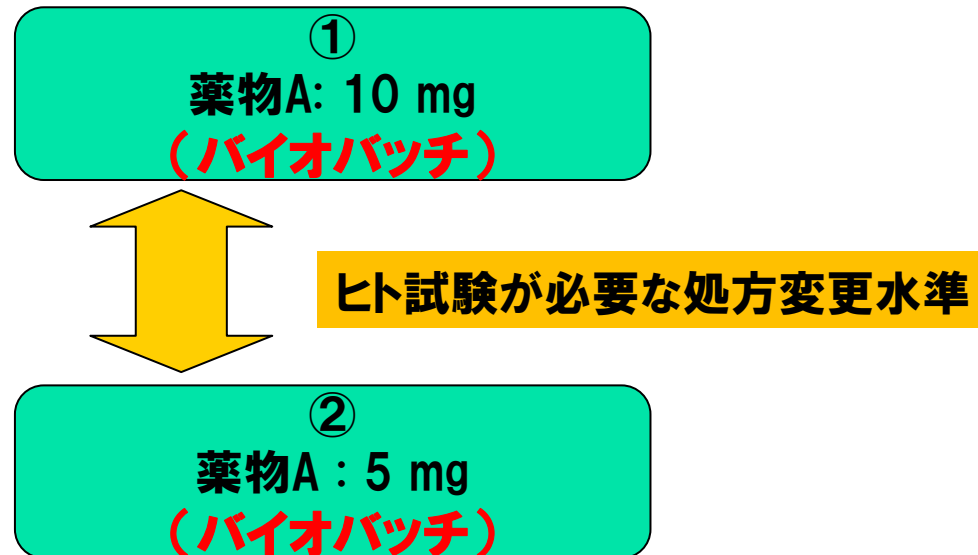
溶出挙動が類似である



## 7. 含量違い製剤間のBE保証 (ヒトにおける評価方法)

### 【例 1】

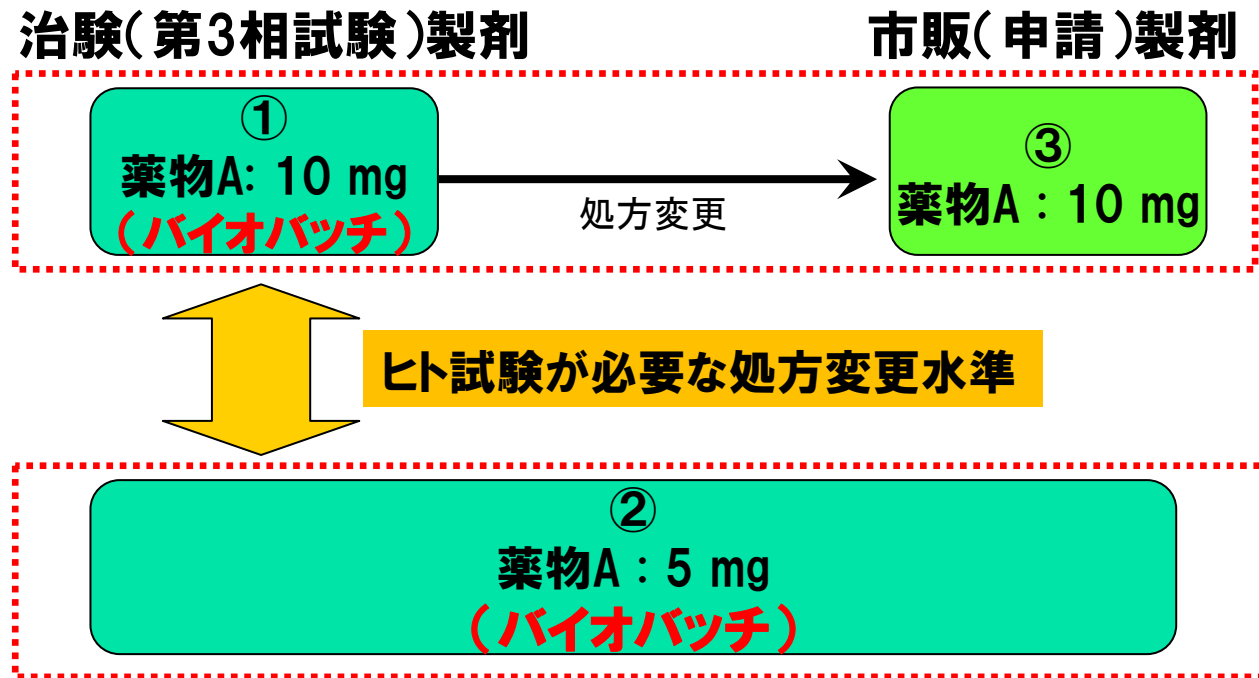
治験(第3相試験)製剤 = 市販(申請)製剤



➤ ① vs. ②含量間のBEは表示量に基づく投与量で補正したデータで説明

## 7. 含量違い製剤間のBE保証 (ヒトにおける評価方法)

### 【例 2】



- ✓ ① vs. ② 含量間のBEは表示量に基づく投与量で補正したPKデータで説明
- ✓ ① vs. ③: 処方変更BEGに従い溶出試験またはヒトBE試験実施
- ✓ ③ vs. ② 含量間のBEは間接的に説明できる

## 8. OD錠開発に関する口腔内吸収試験

### 【現状の課題点】

口腔粘膜からの吸収を企図していない口腔内崩壊錠において、医薬品製造販売指針（2010年版）を参考にすると、口腔内吸収試験が必須となっている。

医薬品製造販売指針（2010年版、p41）

「前例のない口腔内崩壊錠の申請にあっては、

- ・口腔内からの吸収が認められるものは申請区分(3)（新投与経路医薬品）
- ・口腔内からの吸収は認められず、生物学的に同等でないものは申請区分(5)（新剤型医薬品）
- ・口腔内からの吸収は認められず、生物学的に同等なものは申請区分(8)又は(8の2)（剤型追加に係る医薬品）となるため、

申請区分を判断するためにも口腔粘膜からの吸収の有無に関する事前検討は必須のものとなっている。ただし、申請区分(8)及び(8の2)の申請にあたって、この事前検討結果については必ずしも添付資料としての提出は要しない」

## 8. OD錠開発に関する口腔内吸収試験

### 【産からの要望、提案】

口腔粘膜からの吸収を企図していない口腔内崩壊錠において、生物学的同等性試験で同等となる場合、口腔内吸収性試験の位置づけについて確認したい。

口腔粘膜からの吸収を企図していない口腔内崩壊錠において、生物学的同等性試験で同等となる場合、口腔粘膜からの吸収の有無に関する事前検討を省略することが認められるか？

## 8. OD錠開発に関する口腔内吸収試験

### 【議論の内容】

✓BEを評価する上で、口腔内から薬物が吸収されると問題ではないかということであったが、現実的には投与後2~3分間で口腔粘膜から吸収があったとしてもその吸収量はほとんど問題にはならないだろう。また、口腔内から速やかに吸収されれば、BEは示されないとと思われる。

✓水有り／水無しでヒトBEが示されていれば口腔内吸収試験は不要と考える。

## 8. OD錠開発に関する口腔内吸収試験

### 【議論の内容（続き）】

**水有り/水無しの口腔内崩壊錠と水有りの既承認製剤でヒトBEが示されていれば、口腔内吸収試験は不要である。**

**なお、医薬品製造販売指針2012年版では以下のように改訂済である。**

#### 【医薬品製造販売指針2012年版p41】

- ⑬ 前例のない口腔内で崩壊する製剤の申請にあたっては、口腔内からの吸収を企図するものは申請区分(3)、口腔内からの吸収を企図せず、既承認医薬品と用法等が異なる場合は申請区分(5)、既承認医薬品と用法及び用量が同じであって生物学的に同等なものは申請区分(8)又は(8の2)となる。なお、申請区分を(3)とするためには、口腔粘膜からの吸収を示すことが必要となる。

## 9. OD錠開発に関する水有り、水無しのBE試験

### 【現状の課題点】

日本で口腔内崩壊錠を開発し申請する場合において、現在、水有り／水無しの口腔内崩壊錠と水有りの既承認製剤とBE試験を実施することが必須となっている。

EMA(旧EMEA)ガイドライン\*では、口腔内崩壊錠のBE試験において、口腔内崩壊錠(水無し投与)が対照製剤(水有り投与)とBEであることを示すことができれば、口腔内崩壊錠(水有り投与)と対照製剤(水有り投与)とのBE試験を省略することが認められている。

\* EMEA CHMP “Guideline on the Investigation of Bioequivalence”  
January 2010 「p22 Orodispersible tablets」

## 9. OD錠開発に関する水有り、水無しのBE試験

### 【産からの要望、提案】

口腔内崩壊錠の水無し投与の方が崩壊しにくく厳しい条件と考えられるので、日本においても、口腔内崩壊錠(水無し投与)が対照製剤(水有り投与)とBEであることを示すことができれば、口腔内崩壊錠(水有り投与)と対照製剤(水有り投与)とのBE試験を省略することが認められるか？



## 9. OD錠開発に関する水有り、水無しのBE試験

### 【議論の内容】

✓GE薬協にて、水あり非同等/水なし同等の事例を調査。

ケース	OD錠(先発)からOD錠(後発)	普通錠からOD錠(剤型追加)
申請形態	標準製剤:OD錠→試験製剤:OD錠 (申請区分10-3)	標準製剤:普通錠→試験製剤:OD錠 (申請区分8-2)
投与	①水有り投与 標準(水有り)×試験(水有り) ②水なし投与 標準(水無し)×試験(水無し)	①水有り投与 標準(水有り)×試験(水有り) ②水なし投与 標準(水あり)×試験(水なし)
試験数	184試験	103試験
結果	①水あり非同等/②水なし同等の事例が184試験中1例。 なお、この1例は処方開発段階の事例で溶出も非同等である。	①水あり非同等/②水なし同等の事例が103試験中5例。

## 9. OD錠開発に関する水有り、水無しのBE試験

### 【議論の内容(続き)】

- ✓ 欧州のガイドラインに記載されているというだけではなく、実施不要と判断できる科学的根拠に基づき議論する必要がある。
- ✓ リスク低減の観点を踏まえると、水有り、水無しの2試験の実施が必要。
- ✓ 今後、さらに製剤特性の違いを含めてデータを蓄積し、議論する。

現状は、OD錠開発において、標準製剤(普通錠、OD錠等)とOD錠(試験製剤)の水有り、水無しの条件で生物学的同等性試験を実施する必要がある。ただし、今後、データの蓄積等を踏まえて再度議論する。