

# 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②

---

製薬協 製剤研究部会

岡崎 公哉

## 開発段階における生物学的同等性試験の課題②

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

## 10. ICHQ6Aにより設定した規格溶出試験条件の利用

### 【現状の課題点】

ICHQ6Aにあたる新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第568号）に沿って規格溶出試験条件を設定しても、第3相試験以降に承認申請用製剤を変更する場合には、一律にBEGLの適用が求められる。

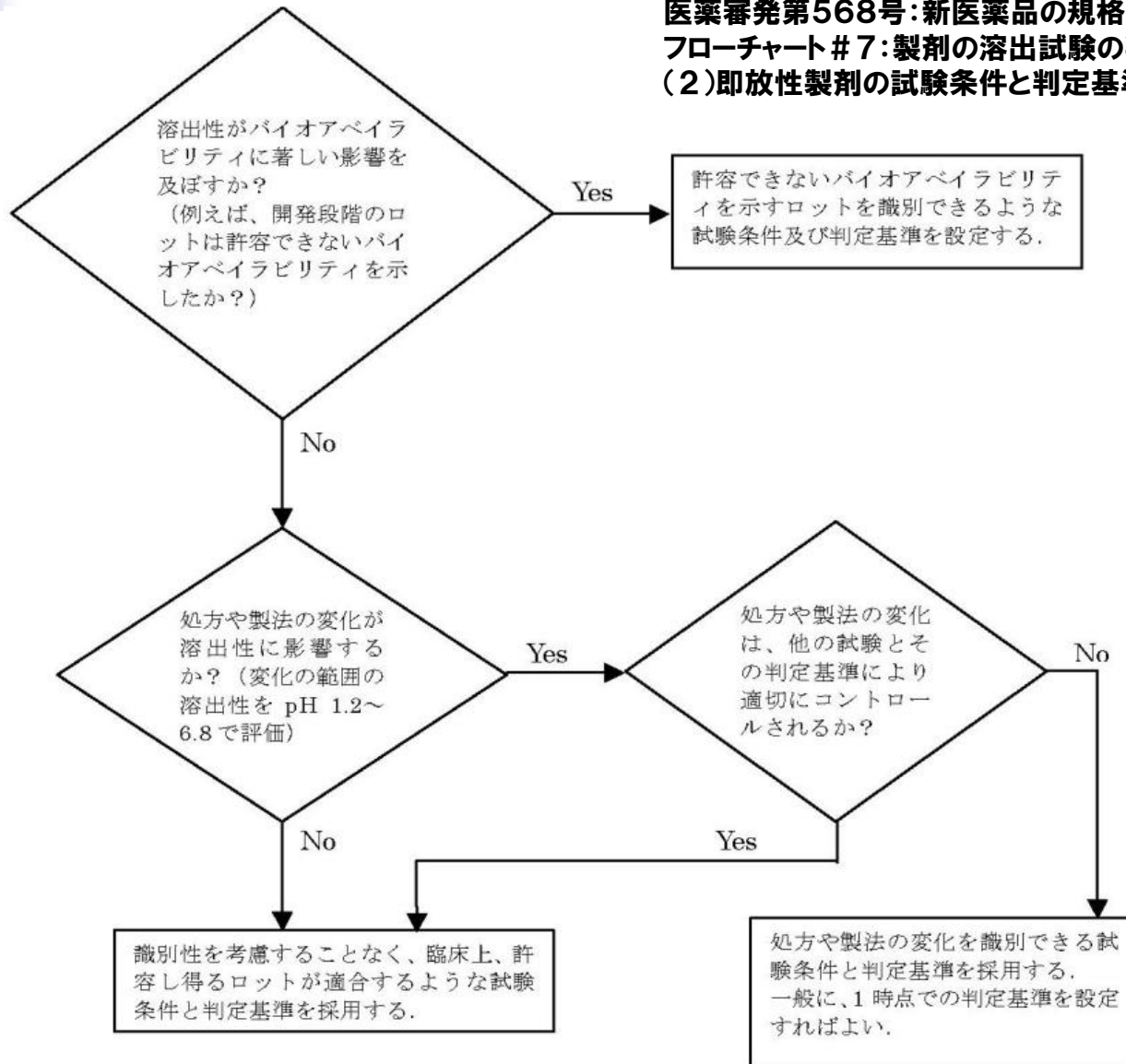
### 【産からの要望・提案】

変更前後の製剤の規格溶出試験条件が同じ場合に、当該試験条件で溶出性の評価を行って、ヒト試験要否を判断可能なケースがあると考えます。事例に基づき議論をお願いしたい。

# 10. ICHQ6Aにより設定した規格溶出試験条件の利用

## ICHQ6A：医薬審発第568号に準じた規格設定のフロー

医薬審発第568号：新医薬品の規格及び試験方法の設定について  
 フローチャート#7：製剤の溶出試験の判定基準の設定  
 (2)即放性製剤の試験条件と判定基準 より抜粋



## 10. ICHQ6Aにより設定した規格溶出試験条件の利用

### 【議論の内容】

規格溶出試験条件での溶出性を評価することでヒト試験の要否を判定しても結論を見誤るリスクが低いと、産が想定できる例

	変更前 (第3相試験製剤)	変更後 (申請=市販製剤)
変更水準	—	B or C or D水準
製剤	即放性	即放性
溶出性	速やかな溶出 (pH1.2, 4.0, 6.8)	速やかな溶出が想定される
添加剤	溶出性に影響する特性はpH非依存	変更前と同一成分
試験条件	規格溶出試験条件は同一	

## 10. ICHQ6Aにより設定した規格溶出試験条件の利用

### 【議論の内容（続き）】

- ◆ 規格溶出試験条件の利用について、要件の一般化はできない。
- ◆ 前スライドの例では、溶出試験でBE判定可能な場合に限り、以下のような確認を行うことで、規格溶出試験の1条件でBEGLに示された4液の溶出試験を代替させてもBEを見誤るリスクは相対的に低くなると考えられる。
  - 変更前製剤はpH1.2, 4.0, 6.8において原薬の80%以上が15分以内に溶出する（＝速やかな溶出を示す製剤）
  - 変更前後でpH1.2, 4.0, 6.8において溶出性に影響する添加剤の特性に変化が無い（溶出性に影響する特性の例：崩壊性、溶解性）
- ◆ 規格溶出試験条件を設定した根拠に基づき、BEGLの溶出試験条件を規格溶出試験条件に代替させてもよい場合があると考えられる。科学的な考え方に基づき個別に相談を行うことは可能である。

## 11. 開発段階での(暫定)規格溶出試験の扱い

### 【現状の課題点】

BEGLにおいては、A水準の変更の場合「承認された規格試験条件」で溶出比較することになっている。これを開発段階に適用する場合、「承認された規格試験条件」がなく、A水準の変更において申請予定の規格試験条件でよいか明確でない。

### 【産からの要望・提案】

開発段階におけるA水準の変更の場合、規格試験法として申請予定の溶出試験条件でよいことを確認したい。

### 【議論の内容】

申請時における規格溶出試験条件で評価を行い申請することは可能であるが、承認審査の過程で規格溶出試験条件が改定されることになれば、当該溶出条件のデータの提出が必要である。

## 12. 難溶性薬剤の非機能性フィルムコートの変更

### 【現状の課題点】

非機能性フィルムコート(FC)の変更は2012年2月のBEGL改訂でB水準とみなされることになったが、一方、難溶性薬剤の非機能性FCの証明はモデル薬剤を使用することが求められている。

### 【産からの要望・提案】

開発中の製剤の処方変更(含量違いも含む)は場合により多岐にわたり、特に難溶性薬剤の非機能性FCの証明にモデル薬剤を用いることは、かなりの負担を伴う。そのような場合、科学的に妥当であればBEGL以外の方法についても受け入れ可能であるかどうかの議論をお願いしたい。



## 12. 難溶性薬剤の非機能性フィルムコートの変更

### 【議論の内容】

以下の前提条件を満たす場合、個別に相談を行い行政との合意が得られれば、自社で持つFC変更実績に基づいて、(開発中の)当該製剤の溶出に対しての非機能性の証明が可能である。

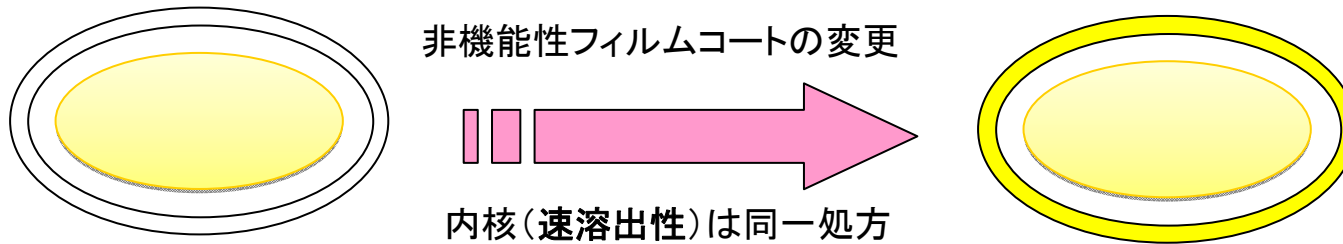
### 【前提条件】

- ‘自社FC変更実績錠’ と当該製剤の剤形は同一
- ‘自社FC変更実績錠’ と当該製剤の(変更)FC処方は類似(B水準以内)
- ‘自社FC変更実績錠’ の内核は速溶出性\*
  - \* pH 1.2, 4.0, 6.8 の試験液で、15分以内に80%以上溶出
- ‘自社FC変更実績錠’ において同様のFC変更が行われており、旧BEGLによりBEであることを証明済み、または改訂BEGLにおいて非機能性FC変更であることを証明済み
- 当該製剤におけるFC変更は、内核の質量あたりの割合が7.0%以下
- ‘自社FC変更実績錠’ の実績は主成分の異なる2例以上とする

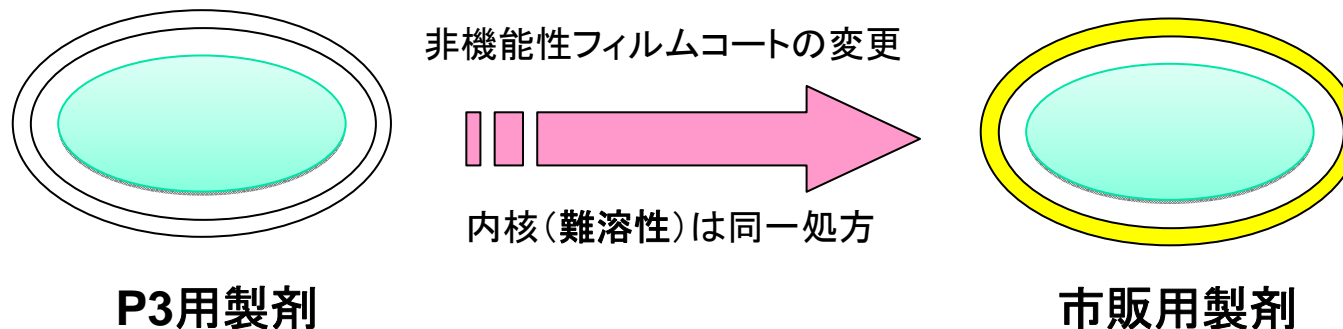
## 12. 難溶性薬剤の非機能性フィルムコートの変更

### 【‘自社FC変更実績錠’の活用】

- 自社で持つ他剤で類似の非機能性FCの変更経験があり, FCの変更が変更前後の製剤の溶出性に影響を与えないことを実証済み



- 開発中の当該薬剤



## 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

### 【現状の課題点】

食事の影響評価に関する下記の記載について、開発段階での評価に用いる製剤処方に関して『最終製剤を用いた検討』の考え方が一部不明確である。

- ◆ 薬物の消化管からの吸収は食事の有無やその内容により影響を受けることが多いことから、臨床投与経路が経口の被験薬については消化管吸収に及ぼす食事の影響についても検討する。この場合最終製剤を用いた検討が必要である。（医薬審発第796号、医薬品の臨床薬物動態試験）
- ◆ 軽微な処方変更で薬物動態学的な変動を起こさないと考えられる場合については、薬物動態試験を新たに行う必要はないと考えても差し支えない。（医薬審発第796号\_Q&A, Q4）

### 【産からの意見・要望】

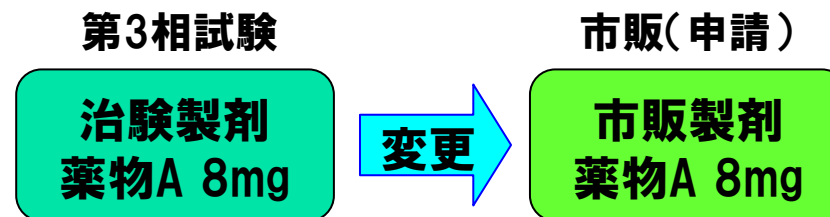
BAに対する食事の影響評価に関して、医薬審発第796号に記載されている『最終製剤を用いた検討』の開発段階における解釈の確認を行いたい。

## 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

### 【議論の内容】

即放性製剤，腸溶性製剤の場合，**最終製剤(市販製剤)**と生物学的に同等であることを示された製剤(治験製剤)で食事の影響が評価されていれば，**最終製剤での当該試験の実施は原則不要である。**

後発医薬品申請でも同試験は求めておらず，BEGLの記載とも乖離するところはない。



## 14. 徐放性製剤のBABE評価における食事条件

### 【現状の課題点】

開発段階における徐放性製剤の処方変更に関して、ヒト試験の要求度、特にBABE評価における食事条件が他極とは異なる。国内では最終製剤による絶食および食後のBE試験が求められる(下記参照)。

- ◆ 食餌は製剤の消化管内移動速度、崩壊、薬物の放出に影響を及ぼすことが知られているので、少なくとも絶食時及び食後の両条件下で製剤を投与し、血中濃度推移を比較しておくこと。(徐放性製剤(経口投与製剤)の設計および評価に関するガイドライン)
- ◆ B.経口徐放性製剤 II.生物学同等性試験 1.試験法: 絶食及び食後の単回投与で試験する。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン)

### 【産からの意見・要望】

徐放性製剤の場合、①開発過程の製剤でも食事の影響は評価されている、②変更前後の製剤の放出制御機構が同一であるか否かを含め、処方/製法に基づいた詳細な比較考察が可能、という点から科学的に妥当な説明ができればヒト試験要件は緩和できるものとする。

## 14. 徐放性製剤のBABE評価における食事条件

### 【議論の内容】

開発段階における徐放性製剤の処方変更において、**治験製剤(変更前製剤)**でBAに対する食事の影響が評価されているという前提条件を満たせば、**原則的に以下の対応が可能である。**

- ◆ **変更がヒト試験必須でない水準： 治験製剤と最終製剤(市販製剤)の溶出挙動同等性を示せば最終製剤での食事の影響試験は不要。**
- ◆ **変更がヒト試験必須の水準： 治験製剤と最終製剤(市販製剤)の放出制御機構が同一で、例えば下記 a, b のような製剤特性に殆ど影響しないと考えられる変更の場合、絶食/食後のいずれか適正と考えられる1条件でのヒトBE試験で可能なケースもある。**

- 【例】
- a. スパンスル型製剤等で、即放性顆粒の処方のみを変えた変更
  - b. 膜制御型製剤で、放出制御膜の組成・膜厚は同一、内核のみの変更

## 15. 異なる群構成からなる試験の統合解析

### 【現状の課題点】

複数の試験結果の併合については、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A (Q9, Q11) に記載されている。一方、次スライドに示すような例については明瞭ではない。

### 【産からの要望・提案】

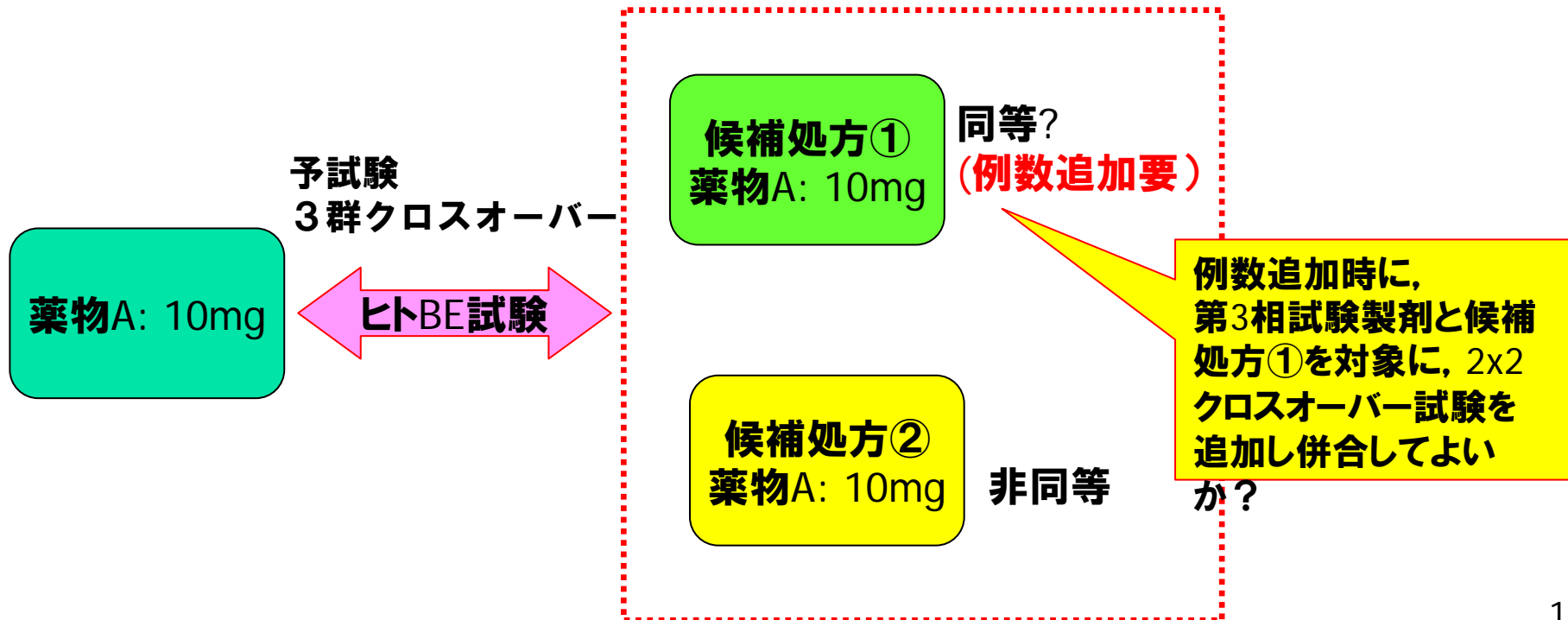
統計学的には、3群3期、2群2期のように群構成が異なっても試験が均質であれば、統合解析することは認められるか？なお、採血ポイントや投与条件(絶食下、水有無)等は同一との前提である。

## 15. 異なる群構成からなる試験の統合解析

例1：複数処方を用いた予試験後、複数処方のうち、一処方のみを対象とし例数追加試験を実施し、その結果を統合解析し、生物学的同等性結果として申請してよいか。

第3相

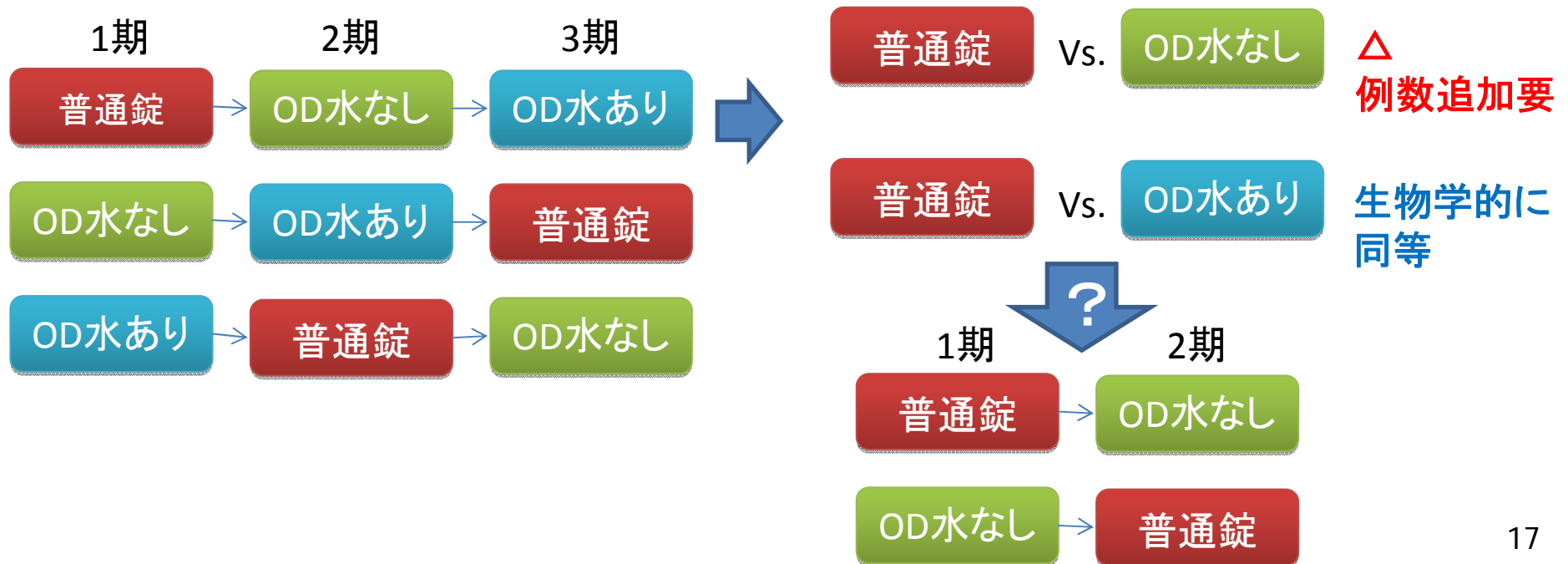
市販(申請)製剤





## 15. 異なる群構成からなる試験の統合解析

**例2：普通錠を標準製剤としてOD錠の生物学的同等性試験を実施する時，普通錠 水あり vs. OD錠 水あり，普通錠 水あり vs. OD錠 水なしを3群3期で実施。一方の対比較のみ同等性検証ができなかった場合，同等性検証ができなかった対比較についてのみ，2群2期で例数追加試験を実施し，その結果を統合解析し，生物学的同等性試験結果として申請してよいか？**



## 15. 異なる群構成からなる試験の統合解析

### 【議論の内容】

- 本試験(3×3のクロスオーバー試験)のデータと追加試験(2×2のクロスオーバー試験)のデータとを統合して解析することは許容できない。
- 例示のような場合, 別途, 2×2のクロスオーバー試験\*として本試験を実施することが適切である。

\* 例1: 第3相試験製剤と候補処方①

例2: 普通錠水ありとOD錠水なし

## 15. 異なる群構成からなる試験の統合解析

### 【理由】

➤ 生物学的同等性試験では、(i)検定の多重性による第一種過誤の増大はあまり問題にシなくて良いとされていること、(ii)本試験と例数追加試験との間でプロトコル(実験計画)が共通していて、標本の大きさがほぼ等しければ、2つの試験結果が著しく異なる状況は生じにくいと考えられたことから、必要以上のヒトにおける臨床試験を極力避けることを目的とした例外的な措置として、例数追加試験を許容している。

➤ 生物学的同等性試験GLには「例数追加試験を実施した場合には、本試験のデータと併合して、試験を変動要因のひとつとして解析する。ただし、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験者の特性などに大きな違いがない場合に限る。」と記載されており、あくまでも実験計画に大きな違いがない場合に、各試験の個別データを併合し、試験を変動要因のひとつとして解析することを想定している。

➤ 3×3のクロスオーバー試験と2×2のクロスオーバー試験は、「実験計画に大きな違いがない場合」に該当するとは考えておらず、また、個々の試験において算出した推定値の統合や、均質性の検定による試験間の違いの判定といった手法により、実験計画の違いによる影響を払拭できるとは考えていない。

## 16. 配合剤開発における含量違い製剤間のBE保証

### 【現状の課題点】

配合剤開発において、臨床試験を単剤の組合せ投与で実施した場合、配合剤の含量間については、「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A」に則り、説明できるか、明確でない。

### 【産からの要望・提案】

配合剤開発においても、「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A」を適用できることを確認したい。

### 【議論の内容】

配合剤開発において複数含量がある場合、「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A」に則り、説明してよい。

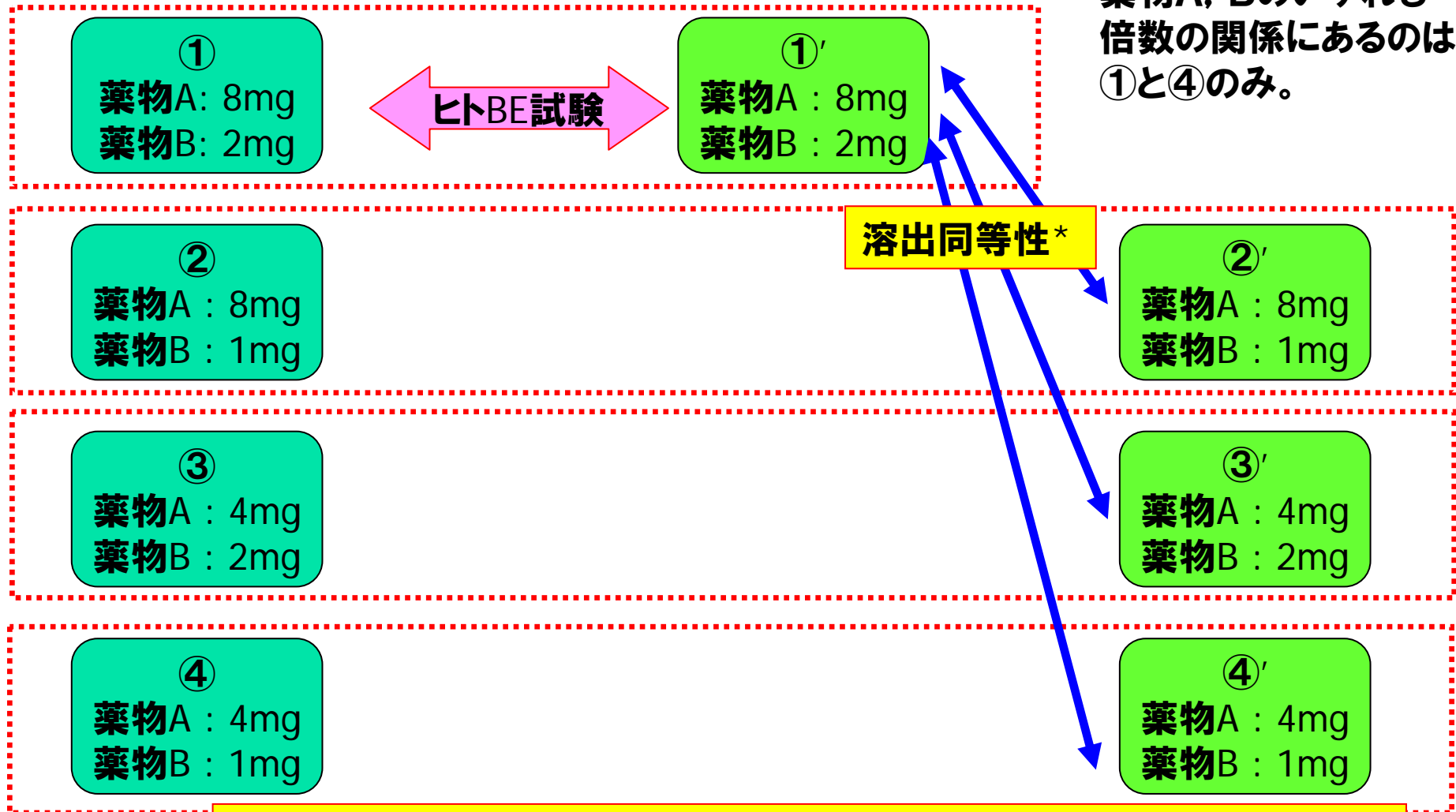
(品質フォーラム溶出試験WGにおいて、Q&A発出後は可である旨、合意済)<sub>20</sub>

## 16. 配合剤開発における含量違い製剤間のBE保証

配合剤(先発医薬品)

配合剤(後発医薬品)

薬物A, Bのいずれも  
倍数の関係にあるのは  
①と④のみ。

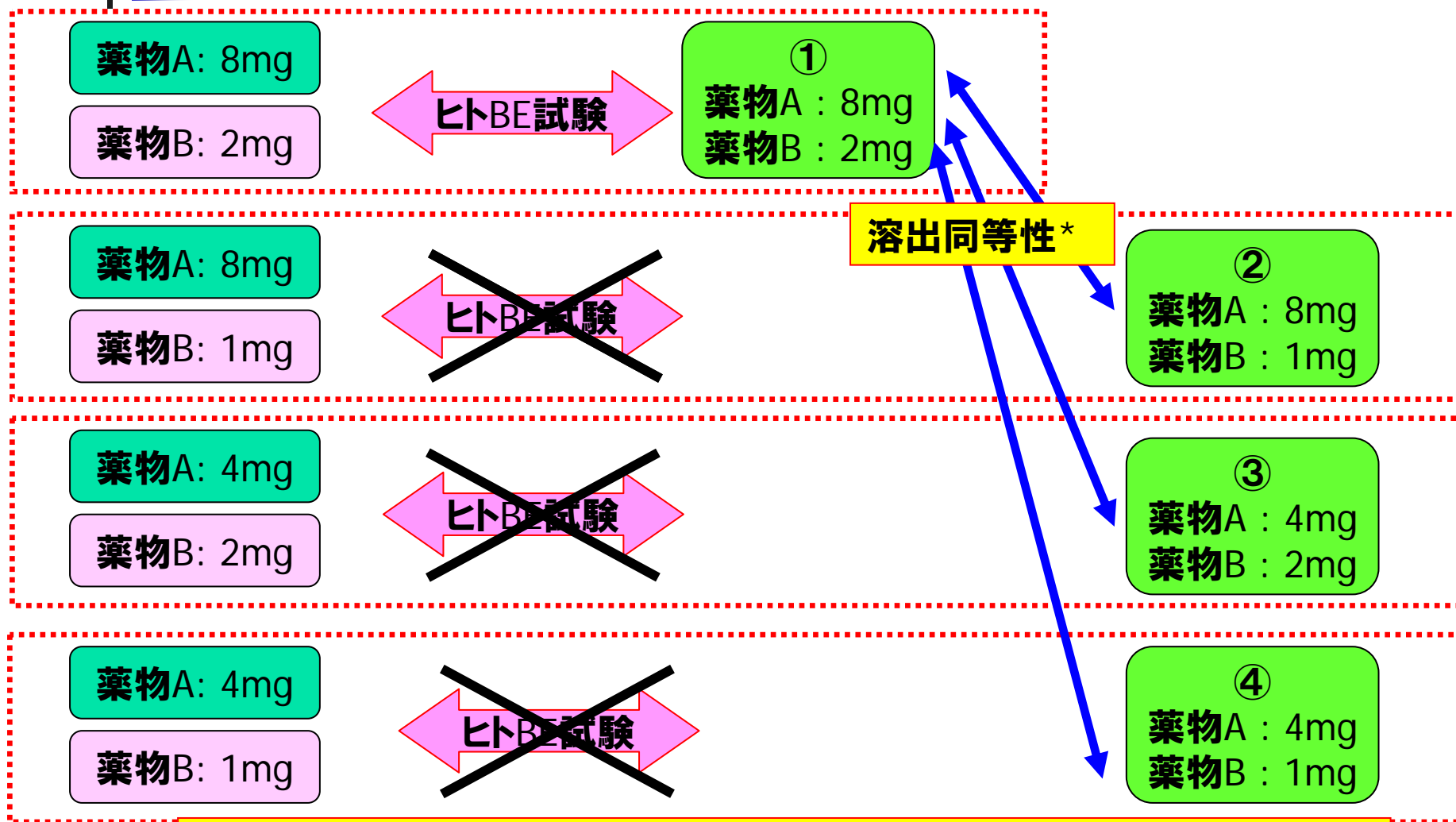


\*処方変更の程度により, 標準製剤と溶出同等性によりBEとみなせる場合

# 16. 配合剤開発における含量違い製剤間のBE保証

臨床試験  
単剤組合せ

配合剤(申請/市販)



\*処方変更の程度により、標準製剤と溶出同等性によりBEとみなせる場合同時に、①vs④間には同じ用量で服用したときのBEとの観点からも保証



## 17. IVIVCに関する議論： IVIVC Study Group の発足の提案

---

### 【現状の課題点】

海外ではIVIVC(In-vitro/In-vivo Correlation)データの活用が受け入れられているが、日本ではまだIVIVCデータの受け入れに関する考え方が整理されていない。

### 【産からの要望・提案】

IVIVCに特化したサブグループの発足をご検討いただきたい。

## 17. IVIVCに関する議論: IVIVC Study Group の発足の提案

### 【議論の内容】

**「産官学に呼びかけ勉強会として発足させる」ことは可**

### 【IVIVC Study Group(仮)】

- ✓メンバー:産官学のエキスパート
- ✓目的:開発段階におけるIVIVCデータの利用の可能性の議論
- ✓期間:TBD
- ✓主な議論の内容(案):
  - IVIVCを構築する際に参照とするガイダンスについて
  - IVIVCを構築するためのin-vivo, in-vitroの評価法, 条件等について
  - IVIVCでBEを示すことが必要な処方・製法の変更のレベルについて
  - QbD approachに基づくIVIVCの利用(safe space等)
  - 欧米で取得されたIVIVCデータの利用の可能性



## 17. IVIVCに関する議論: IVIVC Study Group の発足の提案

### 海外のガイダンス

- **Guidance for Industry**

- **Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations**

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070239.pdf>

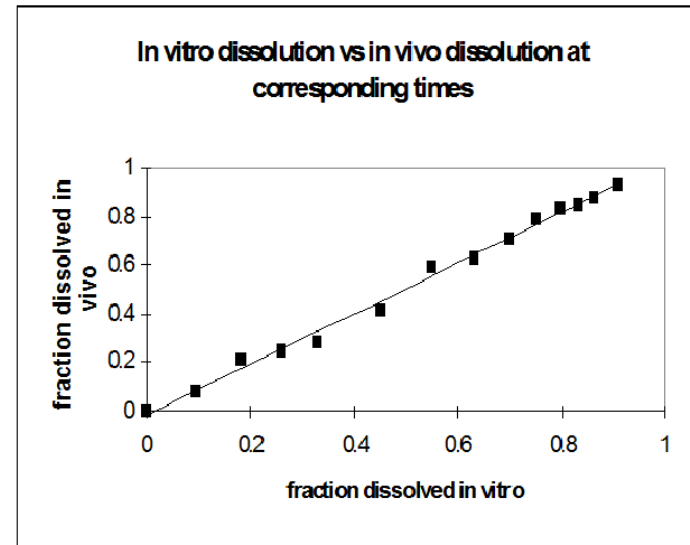
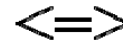
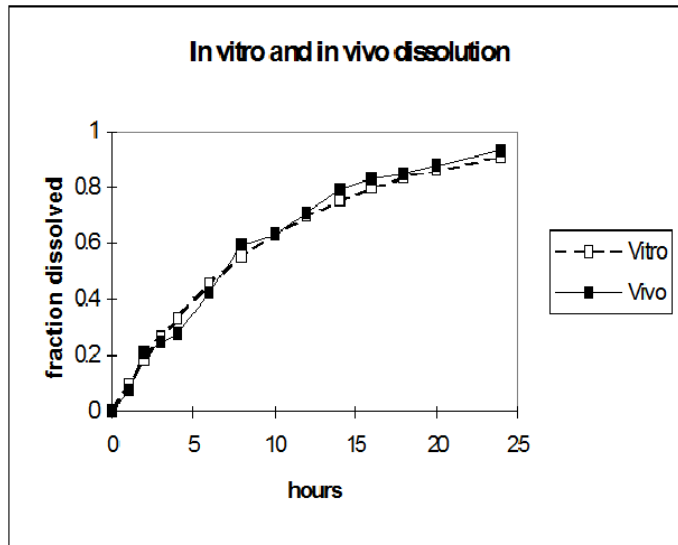
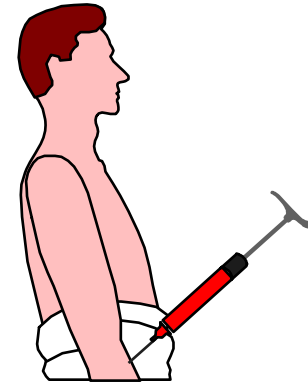
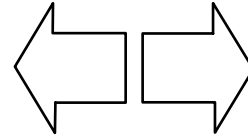
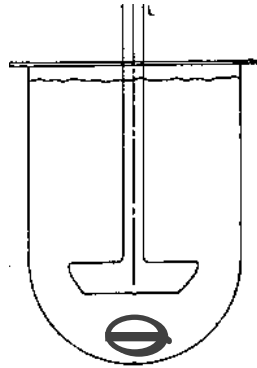
- **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)**

- **Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)**

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003126.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003126.pdf)

# 17. IVIVCに関する議論: IVIVC Study Group の発足の提案

## Assessment of in vitro/in vivo correlations



## 18. 難溶性高変動薬物の取り扱い

### 【現状の課題点】

統計的にパラメータの同等性を示すことが困難な高変動薬物では、Cmax, AUCの平均値の近似(20例以上のヒト試験での幾何平均比0.90~1.11)および溶出挙動の類似によりBEと判定することが少なくない。しかしながら、ガイドラインに規定されたいずれの試験液においても85%以上溶出しない難溶性薬物では、溶出挙動類似性を示すことができないため、生物学的同等性を示すことが極めて困難となるケースがある。

### 【産からの要望・提案】

新薬開発の場合、開発段階で得られた高変動の要因等の情報に基づき、BEGLに従わない方法でBEを説明することができると考えられる。事例に基づき議論をお願いしたい。

### 【議論の内容】

事例に基づき議論した結果、個体内変動の大きさや難溶性の程度は薬物によって異なり、製剤変更のレベルも一様ではないため、状況に応じて個別に判断することになる。難溶性高変動薬物の生物学的同等性試験については、今後も議論を継続すべき課題である。