

米国同等性担保規制 (SUPAC BCS)

臨床開発過程の同等性担保の提案

製剤研究委員会

武田薬品工業(株) 製剤技術研究所
大河内一宏

2004.1.22.

発表の流れ

概念 General Concept

FDAのガイドライン

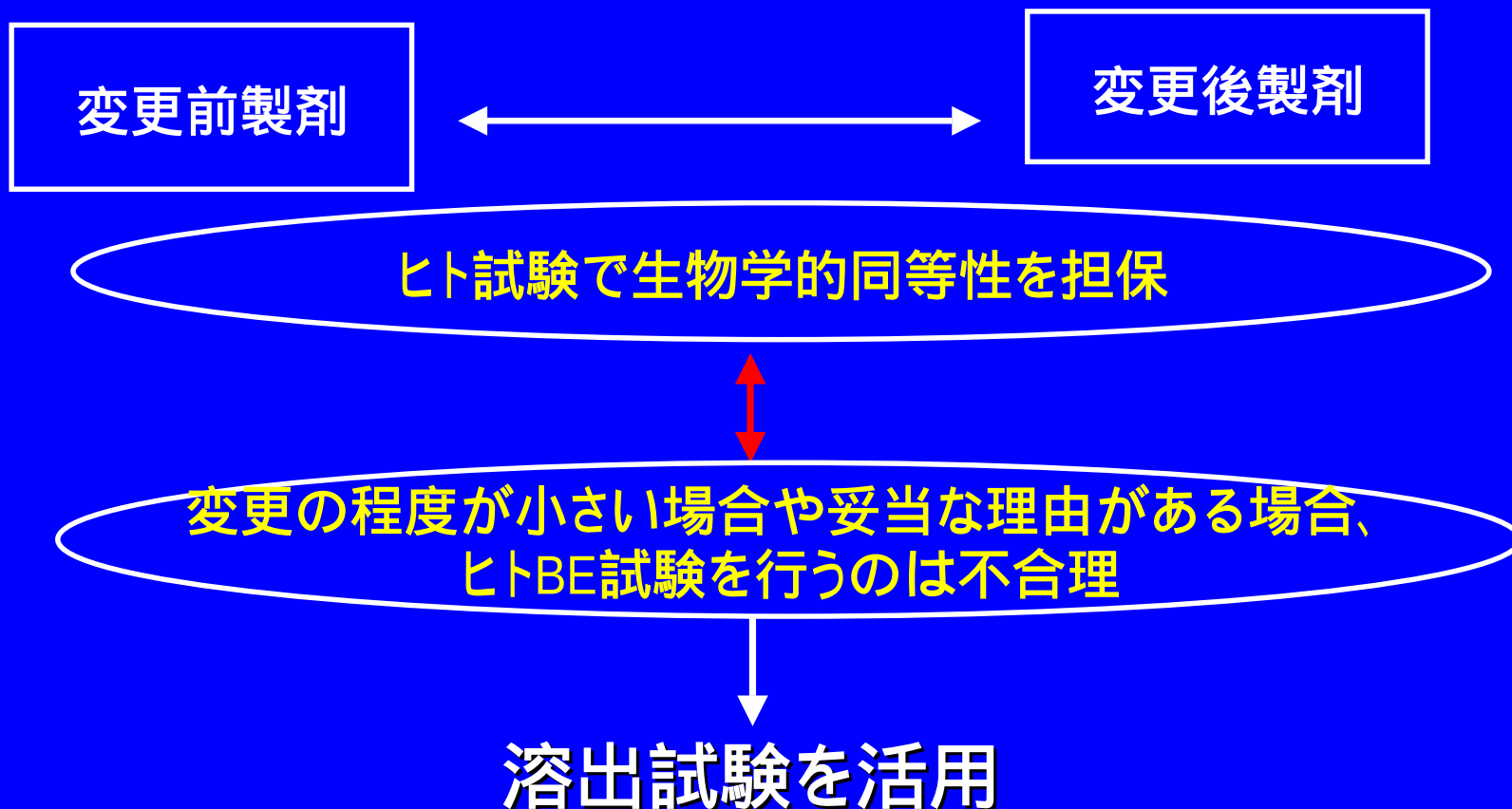
IVIVC (In-Vitro In-Vivo Correlation)

Biowaiver (BE試験免除)

臨床開発過程の同等性担保の提案

まとめ

概念 General Concept



米国におけるBEに関するガイドライン

- SUPAC-IR (1995)
- SUPAC-MR (1997)
- 徐放性経口固形製剤：In Vitro/In Vivo相関の開発、評価および適用(1997)
- 経口投与製剤のBA・BE試験に関する一般的考慮事項(2000、2003改定)
- BCSに基づく速放性経口固形製剤のBA/BE試験免除 Biowaivers (2002) etc.

SUPAC-IR / MR

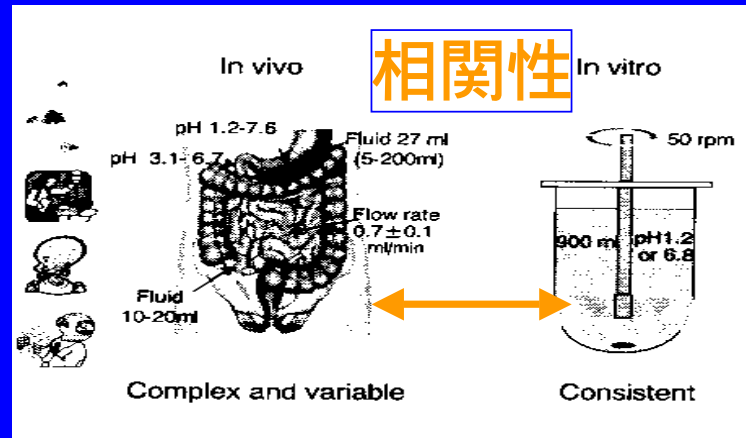
SUPAC-IR 速放性経口固形製剤

「レベル2の組成・成分変更での溶出試験では、薬物の溶解度の高低、膜透過性の高低を指標とする Biopharmaceutics Classification System(BCS) に基づくケース分けを行っている。」

SUPAC-MR 放出制御性経口固形製剤

SUPAC-MRでは、薬物の放出制御を行う製剤に関するものであるため、SUPAC-IR で用いられていたBCSに基づく薬物の分類は行わない。

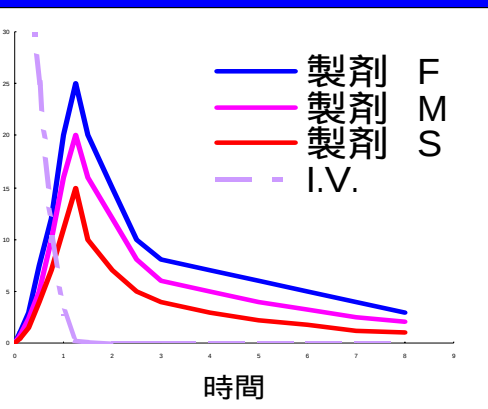
IVIVC (In-Vitro In-Vivo Correlation)



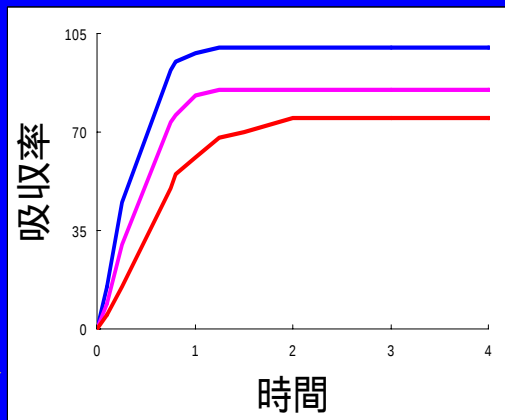
徐放性経口製剤の変更時には、In Vitro-In Vivo 相関 (In Vitro-In Vivo Correlation :IVIVC) が確立していれば、要求される試験のレベルが小さくなる。

IVIVC 米国 レベルA,B,Cの相関 IVIVC評価法(1997)を参照し作成

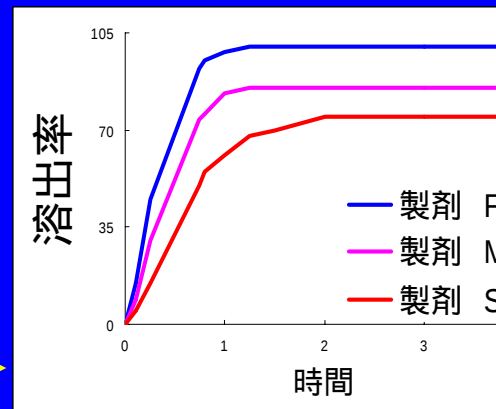
ヒト試験



In Vivo 吸収率-時間曲線



In Vitro 溶出率-時間曲線



Deconvolution

レベルAの相関

平均滞留時間etc

平均溶出時間etc

レベルBの相関

AUC,
Cmax

$T_{50\%}$ etc

レベルCの相関

Biopharmaceutics Classification System (BCS)

■ 溶解度

高い:

ヒトへの最高投与量が pH 1 ~ 7.5 の緩衝液 250 mL に溶解する。

■ 膜透過性

高い:

- Caco-2 細胞膜での透過性 $\geq$ metoprolol etc
or
- F (Human) $\geq$ 90%

Biopharmaceutics Classification System (BCS)

膜透過性
↑
高
↓
低

Class 1 HS-HP High Solubility High Permeability	Class 2 LS-HP Low Solubility High Permeability
Class 3 HS-LP High Solubility Low Permeability	Class 4 LS-LP Low Solubility Low Permeability

1 10 100 250 1000 10000 100000

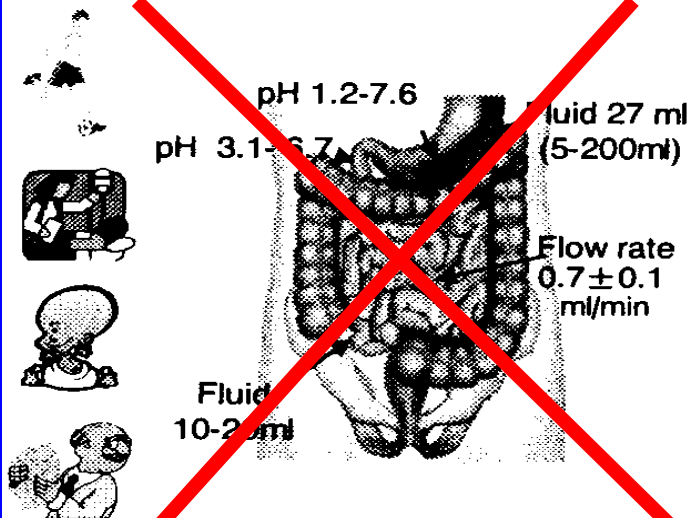
Solubility: Volume (ml) of water required to dissolve the highest dose strength at the lowest solubility over pH 1-7.5 range

大 ← 溶解度 → 小

Biowaiver

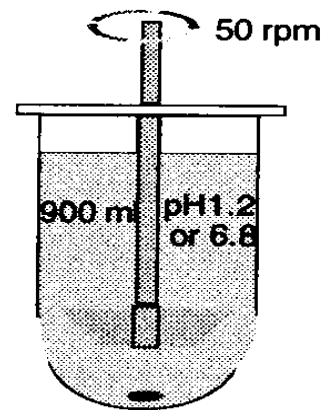
BE試験免除

In vivo



Complex and variable

In vitro



Consistent

米国 Biowaiver (B E 試験免除)

Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on BCS

薬物が Class 1 (HS/HP) に該当する。

治療濃度域が広い薬物であることが必要

Rapid Dissolution (30分で85%以上溶出する)

バスケット法(100rpm)またはパドル法(50rpm)

fluid (pH)

- a. 1.2 or 人工胃液(SGF) without enzymes
- b. 4.5
- c. 6.8 or 人工腸液(SIF) without enzymes

Excipients

large quantities of certain excipients may be problematic, such as surfactants (e.g., polysorbate 80)

Possibility of Biowaiver based on BCS Concept

50%以上の医薬品で
Biowaiverの可能性有り

BCSに		現行ガイドライン		将来のガイドライン変更の可能性	
基づく分類		要求事項	BE試験免除	要求事項	BE試験免除
Class 1	HS-HP	速溶出性	可	速溶出性	可
Class 2	LS-HP	---	---	速溶出性 (pH 6.8)	可
Class 3	HS-LP	---	---	15分で85%以上溶出	可
Class 4	LS-LP	---	---	---	---

米国 BE試験免除に対する考え方 概念

	IR製剤(速放性製剤)	MR製剤(徐放性製剤)
BCS / IVVC	BCS分類に基づき、 Class の場合 ↓	IVVCのガイダンス提示 ↓
In Vitro 溶出試験	速溶出性であれば ↓	IVVCにより溶出試験 規格設定 可能 ↓
BE試験	BE試験免除	BE試験の代わりに IVVC利用可能

臨床開発過程の同等性担保の提案 (案)

製剤研究委員会ワーキンググループメンバー

東薬工

青木茂(エーザイ), 浜浦健司(三共), 酒井康行(中外製薬),
安田達雄 (山之内製薬), 今野勉(第一製薬)

大薬協

村主教行(塩野義製薬), 前島徹(田辺製薬), 田村繁樹(藤沢薬品),
石川英司(大日本製薬), 大河内一宏(武田薬品)

はじめに

開発段階における製剤

- 初期臨床製剤からより良い製剤への変更
- 製剤間の関連性は各臨床成績の解釈上重要
- BA/BEを評価する具体的な指針なし



申請者の判断で適宜評価を行なっているが、
各社かなりの認識の違いがある

開発段階でのBA/BEに関連する規制

“臨床試験の一般指針”—医薬審第380号

- 医薬品の開発期間中は、異なった種類の製剤が試験されることもある。BE試験又は他の方法により確認された各製剤間の関連性は、開発計画全体にわたる臨床試験を解釈する際に重要である。
- Q&A: 下線部は、各製剤間の処方の違いや製剤変更の時期等にもよるが、溶出試験で確認しておけば十分な場合もある。

開発段階での処方変更について



“医薬品製造指針2001年度版”

現行処方と新処方の生物学的同等性が証明されれば、
現行処方の臨床データも申請資料として使用できる。

生物学的同等性の確認をどの程度行うべきかは、変更
時期やその内容、使用目的による。

“医薬品製造指針2001年度版”(つづき)

生物学的同等性の評価に際しては生物学的同等性試験ガイドラインも参考に、申請者が適切と考える方法を採用
ことでよい。

ただし、検証的な臨床試験を実施した後に変更等を行った場合は、原則として人を対象とした生物学的同等性試験により生物学的同等性を確認すべきである。

ワーキンググループによる検討の目標



CTD承認申請資料中、通常記述が必要となる「開発段階における製剤変更」に関し、合理的なBA/BEの評価法を検討し、審査側の理解を得た考え方を提案する。

参考ガイドライン

- 後発品 BEガイドライン (1997)
- 含量違いBEガイドライン(2000)
- 処方変更BEガイドライン (2000)
- 剤型追加BEガイドライン(2001) 等

対象とする製剤変更

- 日本で申請する医療用医薬品を対象とする
- 製剤の変更は主に各臨床Phase間のつなぎ目で行う
- 通常製剤を対象とする
- 処方、剤形、製造法の変更および含量違い製剤を評価の対象とする

開発段階での製剤変更におけるBA/BEについての考え方

(案)

BE試験は、2つの製剤の有効性・安全性が同じで**互換使用**できることを示す試験である



第Ⅰ相よりも前の段階で製剤変更する場合には、有効性・安全性は確立されておらず、互換使用されないため、BEまで要求されず、溶出試験やBA比較試験により、製剤間の関連性を示すことで製剤変更できる

BA比較試験においては、薬物の有効性・安全性をExposureで評価し、(投与量に関係なく) ExposureがComparableな製剤であれば、製剤変更できるとする

生物学的同等性：互換使用性

Phase

市販医薬品

第Ⅰ相で製剤の有効性・安全性を確認する試験が行われる

第Ⅰ相以降で製剤変更する場合には、BEが要求される

製剤変更に伴う評価法の要約

- 検証的試験開始前： **被験者の安全**を重視
 - 溶出と臨床試験の中でのBA確認
- 検証的試験段階の用量設定試験終了後での変更：
BAの確保を重視
 - 大きな変更ではヒトBA比較試験
- 用量設定試験より後の臨床試験での変更：
BEを確認
 - 承認後の変更に関するGLに準拠

(注) 本提案では、BAという表現を「Exposure」に近い意味で使用。

開発段階における経口固形製剤の変更

開発の段階	探索的試験段階			検証的試験段階		申請
Phaseの例	Phase		前期Phase	後期Phase (用量設定試験)	Phase (大規模比較試験)	
	単回	反復				
処方変更 剤形変更 製法変更	A		A		B C C	
含量が異なる 製剤					D C C	

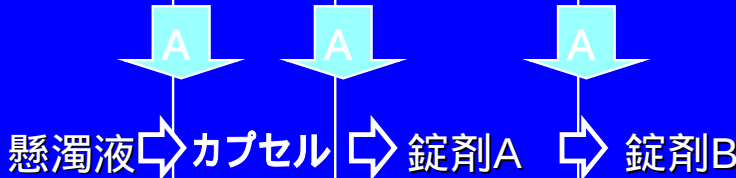
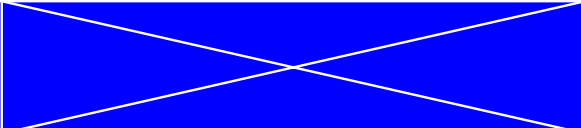
A. 検証的試験開始前の
変更

B. 検証的試験段階の用量
設定試験終了後 での変更

C. 用量設定試験より後の
臨床試験 での変更

D. 用量設定試験終了後で使用する
新含量製剤

A. 検証的試験開始前の変更

開発の段階	探索的試験段階			検証的試験段階		申請
Phaseの例	Phase		前期 Phase	後期Phase (用量設定 試験)	Phase (大規模 比較試験)	
	単回	反復				
処方変更 剤形変更 製法変更						
含量が異なる 製剤						

A. 検証的試験開始前の変更

- 考え方:

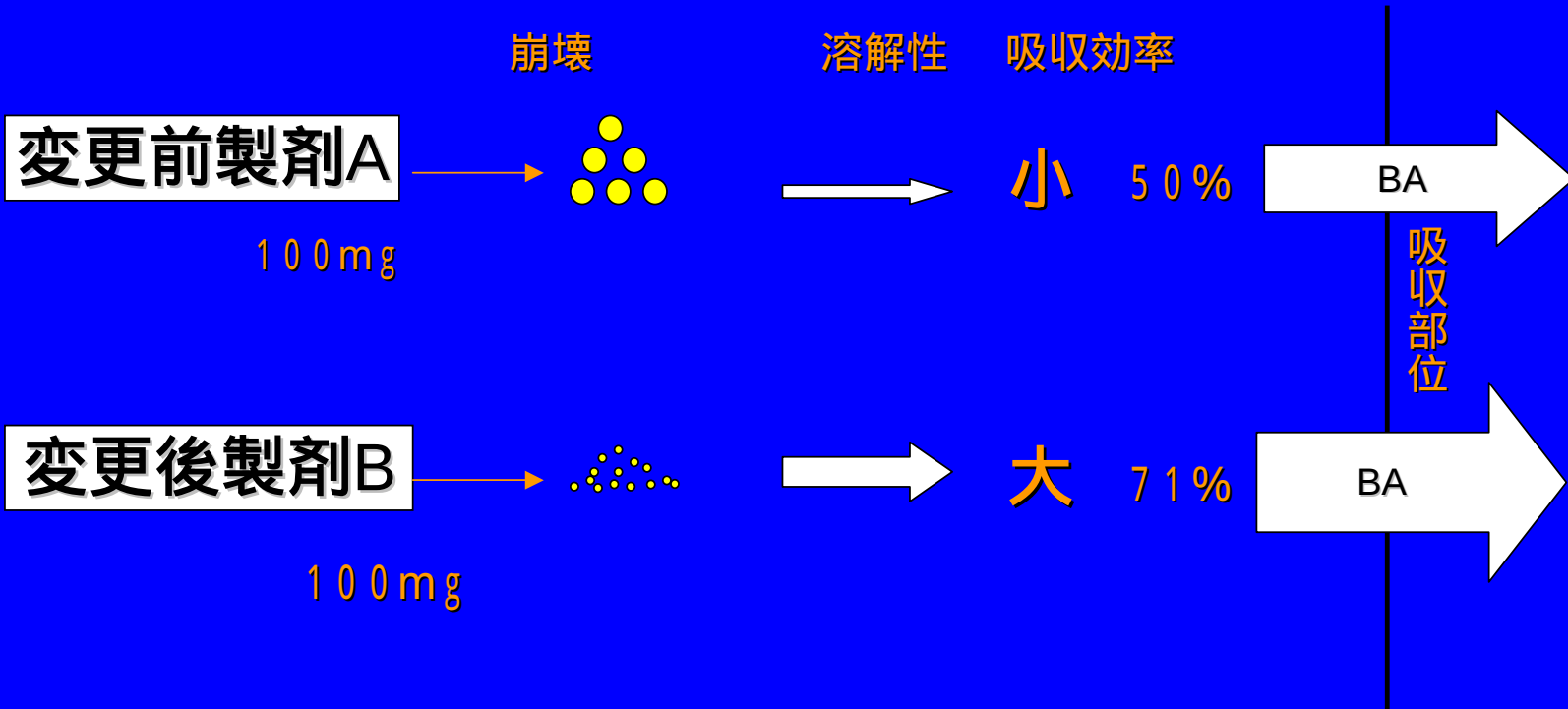
被験者の安全を確保しつつBAの異なる製剤への変更も可

- 評価法:

溶出試験を中心に判断、溶出で評価不十分な部分は臨床試験の中などでBAを確認

検証的試験開始前での製剤変更 例

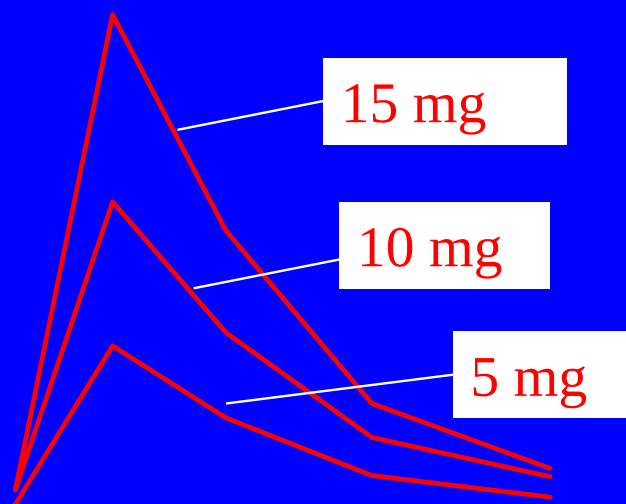
被験者の安全を確保しつつBAの異なる製剤への変更も可



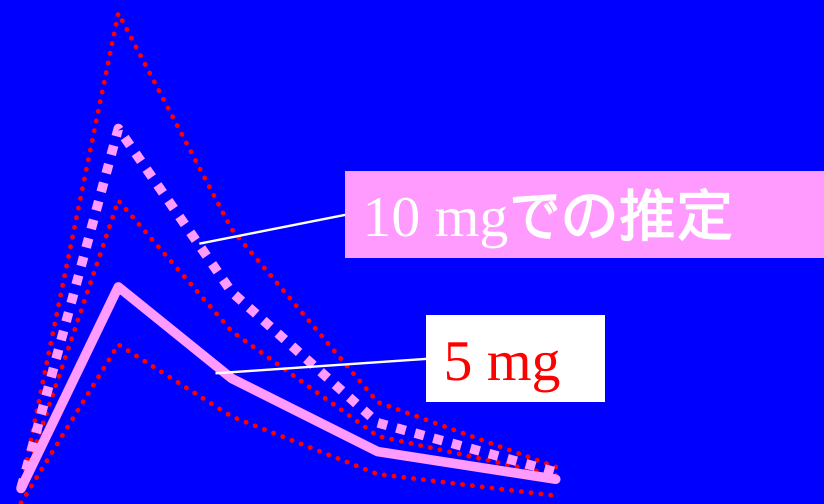
変更後の製剤を用いた場合、BAが大きくなるが、
被験者の安全が確保できれば、製剤変更可能とする。

曝露量が安全域を超えないことの確認－ PKデータから－

変更前



変更後



実施すべき試験の判定フロー

処方/
製法
変更

A-1.複数条件での溶出
が判定適合？

Yes

OK

No

剤形
変更

A-2.規格条件での溶出
が適合or下回る？

Yes

OK, 次ステップの臨床試験の中で薬物動態を確認する

No

A-3.安全性予測可能な
投与量からのヒト薬物動
態試験で安全域を確認

Yes

OK

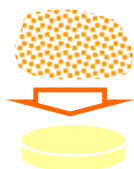
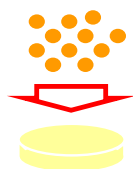
No

フェーズ I の追加

B. 検証的試験段階の用量設定試験終了後での変更

開発の段階	探索的試験段階			検証的試験段階		申請
Phaseの例	Phase		前期Phase	後期Phase (用量設定試験)	Phase (大規模比較試験)	
	単回	反復				
処方変更 剤形変更 製法変更						
含量が異なる製剤						

B



湿式造粒法を用いた打錠法から直接打錠法への変更など

B. 検証的試験段階の用量設定試験 終了後での変更

■ 考え方:

BAが確保されていることを確認

■ 評価法:

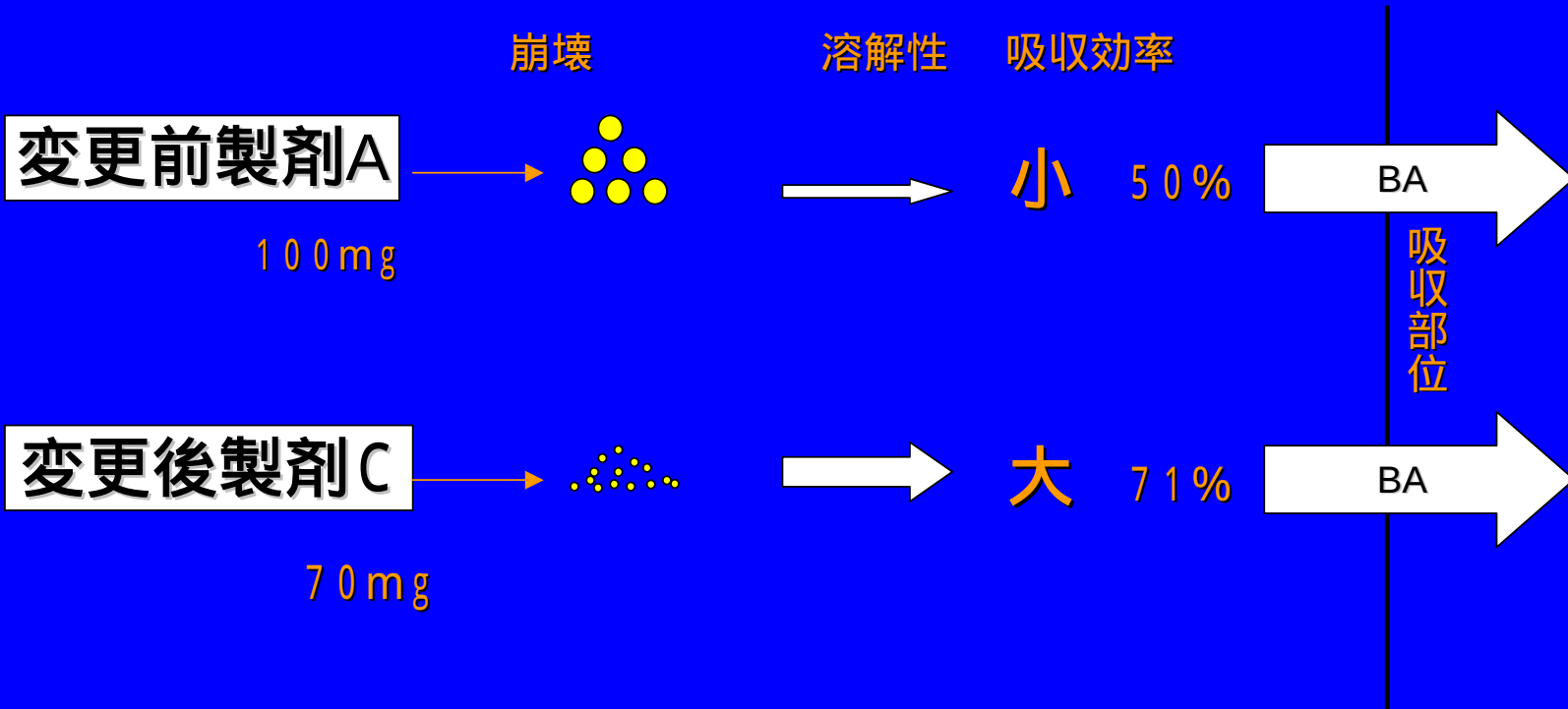
同含量での製剤変更 変更の程度により対応を分類。

小さな変更では溶出試験

大きな変更ではBA比較試験により評価

吸収性の異なる製剤への変更 異なる投与量での
BA比較試験により評価

吸収性の異なる製剤への製剤変更 例



投与量と吸収性が異なる製剤に変更するが、
変更前の製剤を投与した場合とBAは同じになるように
する。

実施すべき試験の判定フロー

処方
変更

B、C水準

D、E水準

B-1. 本提案の条件
での溶出が同等？

Yes

No

剤形/
製法

B-2. 規格試験で安全性担保：
BA比較試験で類似？

Yes

No

B-3. 異なる投与量でBA
が同等？

Yes

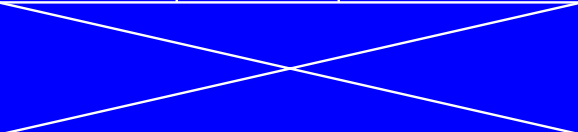
No

同一投与量で
OK

投与量変更で
OK

再検討必要

C. 用量設定試験より後の 臨床試験 での変更

開発の段階	探索的試験段階			検証的試験段階		申請
Phaseの例	Phase		前期 Phase	後期Phase (用量設定 試験)	Phase (大規模 比較試験)	
	単回	反復				
処方変更 剤形変更 製法変更						
含量が異なる 製剤						

C. 用量設定試験より後の臨床試験 での変更

- 考え方:

承認後の変更と同様のBE評価実施

- 評価法:

変更内容に応じて、処方変更、剤型変更、
含量違いの各ガイドラインに準拠

必要な試験

処方変更



C-1. 「処方変更GL」に従う

ただし、製法変更はD水準に従う

製法変更

処方変更と製法変更を同時に行う場合は、両者のうち大きい水準を適用する。

剤形変更



C-2. 「剤型変更GL」に従う

含量が異なる製剤



C-3. 「含量違いGL」に従う

D. 用量設定試験終了後で使用する 新含量製剤

開発の段階	探索的試験段階			検証的試験段階		申請
Phaseの例	Phase		前期Phase	後期Phase (用量設定試験)	Phase (大規模比較試験)	
	単回	反復				
処方変更 剤形変更 製法変更						
含量が異なる製剤	X			D		

D. 用量設定試験終了後で使用する 新含量製剤

- 考え方： 投与量に応じたBAであることを確認
- 評価法： 変更の程度により対応を分類し、小さな変更では溶出試験、大きな変更ではBA比較試験により評価

想定される新含量製剤のケース

想定されるケース		用量設定試験	大規模比較試験	評価
a	薬効を考慮し増減	50mg及び100mg	40mg及び80mg	異なる用量での比較が前提
b	中間Doseを追加	50mg及び100mg	75mgを追加	
c	製剤を切り替える	100mg × 2錠	200mg × 1錠	同じ用量で比較可

投与量に応じたバイオアベイラビリティを有する

溶出試験法 —試験条件—

試験回数：各製剤6ベッセル以上

試験時間：多点サンプリングで最大2時間

攪拌条件：パドル法、原則50rpm

試験液：

高溶解度薬物 pH1.2, pH4.0, pH6.8 水

のいずれかひとつ

その他の薬物 pH1.2, 水もしくはpH4.0,
pH6.8, の3液

溶出試験法 — 判定 —

検証的試験開始前における変更

対照製剤、試験製剤の85%溶出時間により規定
平均溶出率の差が $\pm 10\%$ または f_2 が50

検証的試験段階での用量設定試験終了後の変更

「処方変更GL」、「含量違いGL」の平均溶出率または f_2
で溶出挙動の同等性の判定に従う

BA比較試験とその判定

試験：健康成人を対象としたクロスオーバー試験

	項目	BA比較試験*	後発品ガイドライン (参考)
判定 1	AUC及び Cmax	対数値の 平均値の差 が $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の 範囲。 (1群10名以上)	対数値の 平均値の差 の 90% 信頼区間が $\log(0.8) \sim$ $\log(1.25)$ の範囲
判定 2	溶出	溶出挙動が同等	同左
	AUC及び Cmax	対数値の 平均値の差 が $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の 範囲。 (1群6名以上)	対数値の 平均値の差 が $\log(0.9) \sim \log(1.11)$ の 範囲。 (1群10名以上)

* B-3における試験では、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの同等性の判定基準に適合するものとする

おわりに

開発段階では、企業は柔軟かつ合理的に製剤変更を行うことが重要である。

この提案が製剤研究の発展に寄与し、より良い医薬品をスピーディーに医療の場に提供し、1日も速い患者さんの病気の治癒に貢献できることを期待する。

今回、行政側を含め、参加者と協議し、ご意見をいただきたい。

注：この提案は(案)の段階であり、行政側の意向は反映されていません。

臨床開発過程の同等性担保の提案 (案)

製剤研究委員会ワーキンググループ

各種発表

薬剤学懇談会 (2002)、インターフェクス (2002)、
製剤セミナー (2003)、品質フォーラム (2004)

各種出版物

ファームテック・ジャパン Vol. 19 No.4 2003 臨時増刊号 (じほう)
生物学的同等性試験 (情報機構)