

M9:BCSに基づくバイオウェイバー

Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers

日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会

M9トピックリーダー

高橋 豊

本日の内容

- 背景
- M9: 概要と経緯
- モントリオール会議の成果
- 今後の予定

背景

- 製剤の処方変更，後発医薬品の承認
臨床 (*in vivo*) データによる保証が原則
→ ヒトを対象とした生物学的同等性 (BE) 試験
- BE試験の免除 (バイオウエイバー)
原薬の性質，製剤特性を踏まえ
→ *in vitro* データによる保証も可能



Biopharmaceutics Classification System (BCS)
に基づくバイオウエイバー

Biopharmaceutics Classification System (BCS)

BCS: 溶解性, 膜透過性に基づく薬物の分類

膜透過性: Permeability

バイオウェイバー
適用可能と考えられる

		高い	低い
<u>溶解性</u> Solubility	高い	クラス I 溶解性: 高い 透過性: 高い	クラス III 溶解性: 高い 透過性: 低い
	低い	クラス II 溶解性: 低い 透過性: 高い	クラス IV 溶解性: 低い 透過性: 低い

現状の課題・M9の目的

【現状の課題】

- 各極のガイドラインにおいて、バイオウェイバーに係る基本方針やBCS分類/BCSに基づくバイオウェイバーの要件が異なっている。

【M9の目的】

- バイオウェイバーに関するガイドライン/ガイダンスの国際調和
- 基本的な考え方の提示
 - BCS分類に必要なデータ
 - BCSに基づくバイオウェイバーに必要なデータ

M9: EWG活動経緯

- 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 大阪会議(キックオフ会議)
 - バイオウェイバーの適用範囲の合意(クラスI及びIII)
 - BCS分類・バイオウェイバーに必要なデータの整理
- 2017年 2月 電話会議(各極からのデータ/情報共有)
- 2017年 5月 電話会議(課題に関する継続議論)

M9: EWGメンバー

【規制当局】

- MHLW/PMDA
- EU/EMA: Rapporteur
- US FDA
- Swissmedic
- Health Canada
- ANVISA
- MFDS
- WHO*
- HSA*
- TFDA*
- TGA*

【業界団体】

- JPMA
- EFPIA
- PhRMA
- IGBA
- WSMI

*: Observer

赤字: 大阪会議以降に参入

モントリオール会議の成果 1/4

1. BCS分類のための溶解性

【新たな合意事項】

検討用量は「1回あたりの最高臨床用量」とする。

【各極で受入れについて検討する事項】

最高臨床用量をカバーするPKデータの線形性を保証できれば、「最高含量」も可とするか。

【主な議論】

- FDAの事例検証において、最高含量 or 最高臨床用量から算定した溶解性分類に相違はなかった。
- 「1回あたりの最高臨床用量」は、保守的でワーストシナリオとしての溶解性を保証できる。

2. BCS分類のための膜透過性

【各極で受入れについて検討する事項】

(受動輸送される薬物の場合)

Caco-2データをピポタルデータに位置付けられるか。

【主な議論】

- FDAの事例検証において、false-positiveを示すCaco-2データの事例はなかった。
- マスバランス試験では、回収率が不完全なケースが多く、高透過性を保証することが難しい。
- Caco-2による評価方法についてはAnnexに記載する。

モンリオール会議の成果 3/4

3. バイオウェイバーのための溶出性

【新たな合意事項】

- パドル法75rpmは不採用とする。
- 科学的に妥当であれば、酵素添加を認める。

【主な議論】

- パドル法50rpmにおいてマウント形成やバラツキが認められる場合には、バスケット法100rpmを推奨する。
- 精製水については、追加試験液としてガイドラインに記載する方向で検討する。
- 原薬や添加剤の化学的特性に起因したゼラチンの架橋形成を説明できる場合は、酵素の使用を許容できる。

4. バイオウェイバーのための製剤処方

【新たな合意事項】

塩形態の異なる原薬を含む製剤は適用外とする。

【主な議論】

- BAに影響する添加剤については、処方中に通常使用される範囲内での変更は問題ないと考えられるが、更なる調査・検討が必要である。
- その他の添加剤も含めて、**添加剤に関する要件**については、今後規制当局が収集するデータを基に**継続検討**する。

今後の予定

- 2017年7-8月 電話会議
- 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

- 次回テレカンまで
 モンリオール会議結果の確認(各極)
- 次回対面会議まで
 モンリオール会議で合意に至らなかった課題について、調査・検討を継続する。