

# 第37回ICH即時報告会

## ICH M9: BCSに基づくバイオウェイバー *Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers*

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第五部  
小森 有希子

# 本日の内容

---

- 背景
- M9: 概要と経緯
- ジュネーブ会合の成果
- 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)  
原薬物性, 製剤特性を踏まえ  
→ *in vitro* データ (溶出試験) 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

高い

低い

溶解性

Solubility

高い

低い

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

バイオウェイバー  
適用可能と  
考えられる

# 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る。

## 【M9の目的】

- BCSに基づくバイオウェイバーに係る基本方針の国際調和
- 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 リスボン会合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 大阪会合(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)
- 2017年 6月 モントリオール会合(2回目対面会議)
- 2017年 8月 電話会議(課題に関する継続議論)
- 2017年10月 電話会議(課題に関する継続議論)
- 2017年11月 ジュネーブ会合(3回目対面会議)

# M9: EWGメンバー

## 【規制当局】

- MHLW/PMDA(日本)
- EU/EMA: Rapporteur
- US FDA(米国)
- Swissmedic(スイス)
- Health Canada(カナダ)
- ANVISA(ブラジル)
- MFDS(韓国)
- CFDA(中国)
- WHO\*
- HSA\*(シンガポール)
- TFDA\*(台湾)
- TGA\*(オーストラリア)
- COFEPRIS\*(メキシコ)

## 【業界団体】

- JPMA
- EFPIA
- PhRMA
- IGBA
- WSMI
- IFPMA

\*: Observer

赤字: モントリオール会合以降に参入

# ジュネーブ会合の成果 1/4

## 1. BCS分類に必要なデータ: 溶解性

### 【論点】

検討用量(1回あたりの最高臨床用量又は最大含量)

### 【合意事項】

検討用量は「1回あたりの最高臨床用量」と記載する。

### 【検討事項】

「最大含量」も可能か。

### ＜主な議論＞

- 1回あたりの最高臨床用量とすることで、臨床用量範囲の溶解性が担保できる。
- 多くの場合、最大含量と最高臨床用量で溶解性の判断は同じ。

# ジュネーブ会合の成果 2/4

## 2. BCS分類に必要なデータ: 膜透過性

### 【論点】

*in vitro*のデータを用いた膜透過性の評価

### 【検討事項】

Caco-2データを用いた膜透過性の評価

#### <主な議論>

- 膜透過性の評価は、ヒト試験の結果に基づく評価が第一選択。
- Caco-2データに基づく膜透過性の評価についてデータが蓄積されている。

# ジュネーブ会合の成果 3/4

## 3. バイオウェイバーに必要なデータ: 溶出性

### 【論点】

溶出プロファイルの比較方法

### 【検討事項】

f2関数の算出に使用する測定ポイント

#### <主な議論>

- Class 1では、溶出プロファイルの比較にf2関数を使用する（reference及びtestがいずれも15分で85%以上溶出する場合を除く）。
- 各極でf2関数の算出に使用する測定ポイントが異なる。
- 日本は15分以降、欧米は15分より前も含め、85%に達した時点及びそれよりも前の時点で評価することを重視する。

# ジュネーブ会合の成果 4/4

## 4. バイオウェイバーに必要なデータ: 添加剤

### 【論点】

許容できる添加剤の差

### 【検討事項】

添加剤量の違いの許容範囲及び計算法

#### <主な議論内容>

- Class 1の場合、吸収に影響がある添加剤以外は種類・量ともに変更可能。
- Class 3の場合、添加剤の種類は同一とする。量の違いの許容範囲を設定する。
- 処方の変更率の計算法は各国で異なる。
- M9 GL用として添加剤量の違いの計算法を作成する(コーティング部分は除く)。
- 計算法の事例及びDecision treeをM9 GLに記載する。

## 添加剤変更の考え方(案)\*

① Are there any qualitative and/or quantitative excipient differences between the test and reference formulation?

Yes: ②へ、No: Biowaiverの可能性あり

② Are there excipients in the formulation with a known or suspected effect on drug absorption?

Yes: ③へ、No: ④へ

③ Is the excipient difference likely to affect absorption for the drug under consideration, taking into account:

- the amounts used in test and reference formulation
- the mechanism by which the excipient impacts absorption
- the absorption site, rate and mechanism of the drug substance.

Yes: Biowaiver 不可、No: ④へ

④ Is the drug substance BCS Class 1 or Class 3?

Class 1: Biowaiverの可能性あり、Class 3: ⑤へ

⑤ Are all other excipients qualitatively the same and quantitatively similar?

Yes: Biowaiverの可能性あり、No: Biowaiver 不可

\* : ドラフトGLのDecision treeに基づき記載

# ガイドラインの目次

1. INTRODUCTION
  - 1.1 Background and Objective
  - 1.2 Scope
2. Biopharmaceutics classification of the drug substance
  - 2.1 Solubility
  - 2.2 Permeability
3. Support of the eligibility of a drug product for a BCS-based biowaiver
  - 3.1 Excipients
  - 3.2 *In vitro* dissolution
4. Documentation
5. Glossary

# 今後の予定

- 2018年1月 電話会議
- 2018年第1四半期 ドラフトGLのEWG内最終化(目標)
  - 残されている課題について、データに基づき検討。
  - ジュネーブ会合において作成したドラフトGLを各極で確認。