

Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づくバイオウェーバー -ガイドラインの解説と日本における課題-

日本製薬工業協会
ICH M9 トピックリーダー
高橋 豊 (アステラス製薬)

1. 背景

- BCSとは
- バイオウエーバー
- ICH M9の活動経緯

2. ICH M9 ガイドライン

- 原則と目的
- 各項の解説
- 各地域の状況
- 日本における課題

1. 背景

BCSとは

Biopharmaceutics Classification System ; 溶解性・膜透過性に基づく薬物の分類

バイオウエー
バー適用可能
と考えられる

溶解性 : Solubility

膜透過性 : Permeability

	高い	低い
高い	クラス I 溶解性 : 高い 透過性 : 高い	クラス II 溶解性 : 低い 透過性 : 高い
低い	クラス III 溶解性 : 高い 透過性 : 低い	クラス IV 溶解性 : 低い 透過性 : 低い

- 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 (バイオウエーバー)**
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ーバー

- 2016年 6月 新規トピックとして採択(リスボン会議)
- 2016年10月 Concept paper/Business plan 合意
- 2016年11月 大阪会議(キックオフ会議)
- 2017年 5月 モントリオール会議(第2回対面会議)
- 2017年11月 ジュネーブ会議(第3回対面会議)
- 2018年 6月 神戸会議(第4回対面会議)
Step 1合意, Step 2a/2b 承認
- 2018年11月 国内パブコメの実施(3M)
- 2019年 6月 アムステルダム会議(第5回対面会議)
- 2019年11月 **Step 4 承認**

2. ICH M9 ガイドライン

- 本ガイドラインは、生物薬剤学分類システム(BCS)に基づく生物学的同等性試験の免除(バイオウエーバー)に対応している。
- 本ガイドラインは、原薬の生物薬剤学分類を決定する方法に関する推奨事項を提示する。
- さらに、本ガイドラインでは、BCSクラスIおよびIIIに属する場合に適用されるバイオウエーバーの要件に関する推奨事項を提示する。

- BCSに基づくバイオウェーバーは、薬物が全身循環に到達することを目的とした即放性の経口固形製剤または懸濁液にのみ適用される。
- 治療濃度域が狭い薬物を含む製剤は、BCSに基づくバイオウェーバーの対象から除外される。
- 医療用配合剤は、製剤に含まれるすべての有効成分が基準を満たす場合、BCSに基づくバイオウェーバーの対象となる。

目的

- BCSに基づくバイオウェーバーアプローチは、ヒト生物学的同等性試験を減らすことを目的とする。
- 本ガイドラインは、
 - 原薬の生物薬剤学分類と製剤のBCSに基づくバイオウェーバーに関する推奨事項を提示する。
 - 各地域の規制の調和を図り、ヒト生物学的同等性試験を減らし、合理化されたグローバルな医薬品開発を促進することを目指す。

- 1 緒言
 - 1.1 背景と目的
 - 1.2 適用範囲
 - 2 原薬の生物薬剤学分類
 - 2.1 溶解性
 - 2.2 膜透過性
 - 3 製剤のBCSに基づくバイオウエーバーへの要件
 - 3.1 添加剤
 - 3.2 In vitro溶出試験
 - 4 文書化
 - 5 用語集
- 付録

- ガイドラインの目的と適用範囲
- 原薬の生物薬剤学分類
 - 溶解度と膜透過性に基づく
- BCSに基づくバイオウエーバーに対する製剤の適格性
 - 製剤処方およびin vitro溶出性の基準
- 付録
 - ガイドラインの推奨事項の説明

- BCSに基づくバイオウェーバーの検討対象は、薬物が全身循環に到達することを目的とした即放性の経口固形製剤または懸濁液に限定される。
- 医療用配合剤は、製剤に含まれるすべての原薬が基準を満たす場合に検討対象となる。
- プロドラッグは、プロドラッグとして吸収される場合に検討対象となる。
- 治療濃度域が狭い薬物を含む製剤は、BCSに基づくバイオウェーバーの対象から除外される。

BCSは、原薬の溶解性と腸透過性の特性に基づいた科学的アプローチであり、以下の4つのクラスに分類される。

- クラスI : 高溶解性, 高透過性
- クラスII : 低溶解性, 高透過性
- クラスIII : 高溶解性, 低透過性
- クラスIV : 低溶解性, 低透過性

- 原薬は、1回最大用量が、37°Cにおいて1.2–6.8のpH範囲で250mL以下の水性溶媒に完全に溶解する場合、高溶解性に分類される。
- 1回最大用量ではこの基準を満たさないが、最高含量が上記pH範囲で溶解する場合、1回最大用量を含む範囲でのPK (AUCおよびCmax) の用量比例性により、バイオエーバーを適用できることがある。
- 上記pH範囲(1.2–6.8)における溶解度の最小値は、原薬の分類に使用される。

溶解度を評価する実験条件：

- フラスコ振とう法，または妥当性が示された代替方法
- pH 1.2, 4.5, 6.8, および原薬の最小溶解度を示すpHの緩衝液
- 測定開始時と終了時にpHを確認する必要がある。pHは必要に応じて調整すること。
- 溶解度は，適切にバリデートされた試験方法により，各pH条件で最低3回繰り返し測定する必要がある。
- 上述の溶媒中で原薬が十分に安定であることを実証する必要がある。

- 投与量の85%以上が吸収される場合，原薬は高膜透過性に分類される。
- 高膜透過性の結論は，以下により証明される。
 - 絶対バイオアベイラビリティ $\geq 85\%$
 - 投与量の85%以上が吸収された薬物として尿中および/または糞便中に回収された場合（マスバランス）
 - バリデートされたCaco-2細胞を用いたin vitro 膜透過性試験結果

留意事項:

- 公表文献に基づく臨床試験データは受け入れられることがある。
- マスバランス試験またはCaco-2細胞膜透過性試験を使用する場合，原薬の消化管での安定性に関する追加データを提示する必要がある。
- マスバランス試験において，投与量の85%以上が尿中に未変化体として回収された場合には，上記の安定性データは不要である。

製剤は、以下の条件を満たせば、BCSに基づくバイオウェーバーの対象となる。

- クラスIまたはクラスIIIの原薬を含有する製剤
- 水とともに投与され、全身作用を有する即放性経口製剤
- 標準製剤と同一剤形かつ同一含量の製剤
- 製剤処方(添加剤)および製剤のin vitro溶出性に関する基準を満たす製剤

- 試験製剤と標準製剤で添加剤に違いがある場合は、消化管における薬物吸収に及ぼす影響を評価する必要がある。
- BCSクラスIの場合、吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤を除き、添加剤の種類や量の違いは許容される。薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤は、種類は同じで、標準製剤に含まれる当該添加剤の量の±10%以内（類似）でなければならない。
- BCSクラスIIIの場合、すべての添加剤は種類は同じで、量は類似でなければならない。（許容される添加剤の違い；表1）

クラスIIIで許容される添加剤の違い（表1）

添加剤の分類	標準製剤中の添加剤重量に対する割合
吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤	10%
1つの添加剤につき： すべての添加剤の含有率の差の絶対値の総和：	10%
	内核重量に対する含有率(w/w)の差
全ての添加剤：	
賦形剤	10%
崩壊剤	
でんぷん	6%
その他	2%
結合剤	1%
滑沢剤	
ステアリン酸塩	0.5%
その他	2%
流動化剤	
タルク	2%
その他	0.2%
許容できる差の合計% (吸収に影響を及ぼす添加剤も含む)：	10%

注：内核には錠剤のフィルムコートやカプセルの殻は含まない。

- in vitro溶出試験は、公定書に規定された装置と適切にバリデートされた分析方法を使用する必要がある。
- 実験条件：
 - 回転速度：パドル(50rpm)／バスケット(100rpm)
 - pH 1.2, 4.5および6.8の薬局方緩衝液
 - 試験液量：900mL以下(37°C)
 - 試験数：12ベッセル以上
 - 有機溶媒，界面活性剤の使用は認められない。
 - 酵素の添加を認める場合がある(ゼラチン架橋)。

BCSに基づくバイオウェーバーの対象となる基準:

- BCSクラスI: 試験製剤と標準製剤の両方で, 非常に速い溶出性(15分以下で85%以上の溶出)を示す, または速い溶出性(30分以下で85%以上の溶出)を示し, かつin vitro溶出特性の類似性($f_2 \geq 50$)を示す必要がある。
- BCSクラスIII: 試験製剤と標準製剤の両方で, 非常に速い溶出性(15分以下で85%以上の溶出)を示す必要がある。

別添I: Caco-2細胞を用いた膜透過性試験の留意事項

- 試験方法のバリデーション:
 - in vitro膜透過性とヒトin vivo吸収性との間に相関性が証明されたモデル薬物の順位関係の確立
 - 単層膜の完全性の確認
- 試験薬物の受動的輸送の確認を含む試験における留意事項
- バリデーションに用いるモデル薬物のリスト(表2)

別添II: 添加剤の違いの評価に関する詳細情報

- BCSに基づくバイオウエーバー検討のフローチャート（図1および2）
- 添加剤の量の許容差の例

Q&A形式の別添:

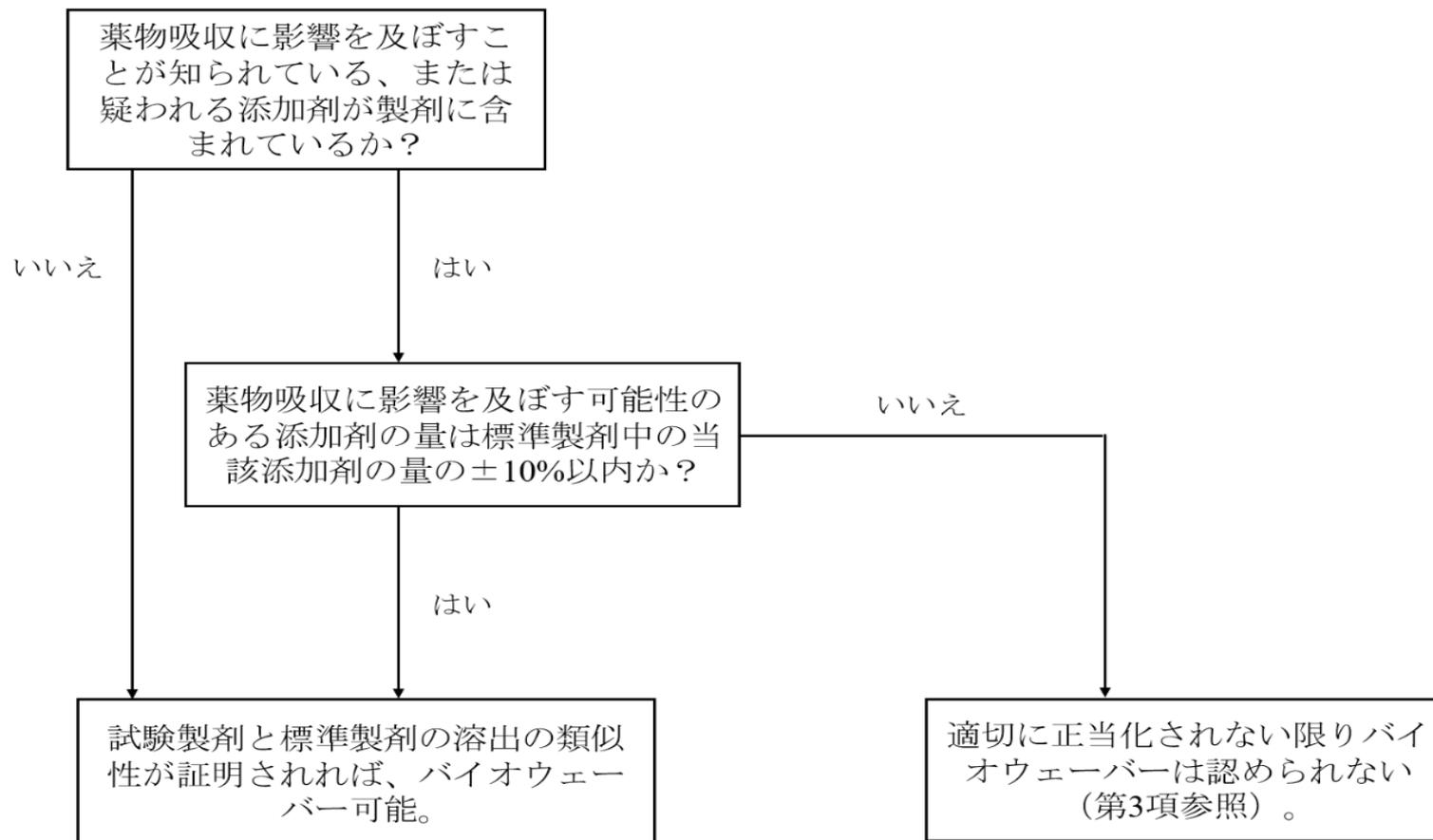
- パブコメで寄せられた質問への回答
- ガイドラインの例外とその対応方法

膜透過性試験バリデーションのモデル薬物 (表2)

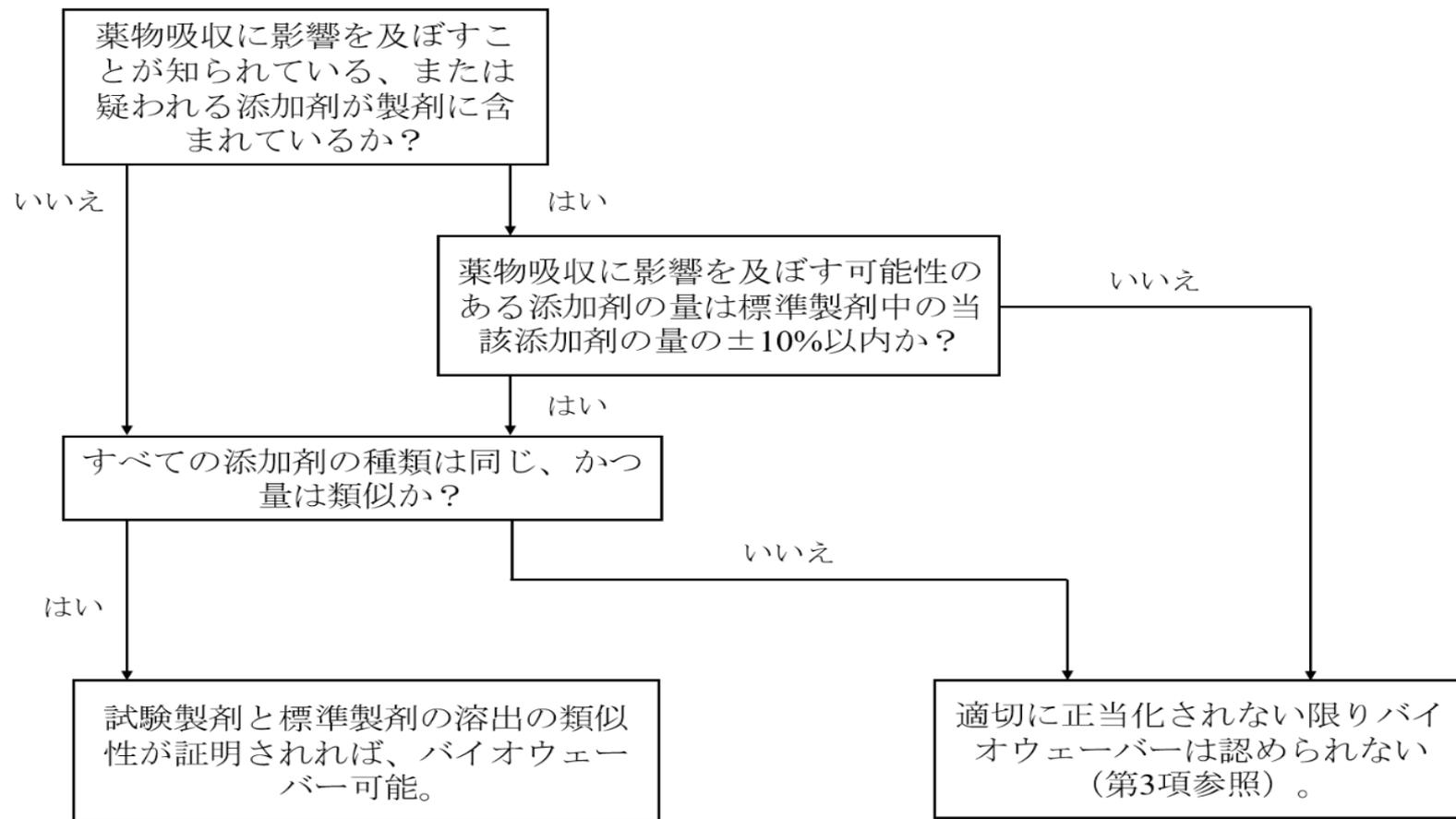
グループ	薬物
高膜透過性 ($f_a^* \geq 85\%$)	Antipyrine Caffeine Ketoprofen Naproxen Theophylline Metoprolol Propranolol Carbamazepine Phenytoin Disopyramide Minoxidil
中等度膜透過性 ($f_a = 50-84\%$)	Chlorpheniramine Creatinine Terbutaline Hydrochlorothiazide Enalapril Furosemide Metformin Amiloride Atenolol Ranitidine

グループ	薬物
低膜透過性 ($f_a < 50\%$)	Famotidine Nadolol Sulpiride Lisinopril Acyclovir Foscarnet Mannitol Chlorothiazide Polyethylene glycol 400 Enalaprilat
非膜透過性	FITC-Dextran Polyethylene glycol 4000 Lucifer yellow Inulin Lactulose
排出トランス ポーターの基質	Digoxin Paclitaxel Quinidine Vinblastine

* f_a ; 吸収率



BCSクラスIのバイオウエーバー検討のフローチャート(図1)



BCSクラスIIIのバイオウエーバー検討のフローチャート(図2)

BCSに基づくバイオウェーバーを適用するための基本的な要件に関するガイダンスの調和は、健常ボランティアの薬物への不必要な暴露と採血のリスク回避、医薬品の開発と承認の加速、コストの大幅な削減に貢献するものと期待される。

Step 5; M9ガイドラインの実施

- EMA: 2020年7月30日
- FDA: 情報なし
- MHLW:
 - ① BCS相談パブコメの実施; 2020年5月21日 - 6月19日
 - ② GLパブコメへの回答(Q&A)
 - ③ Step 5; 2020年9月以降(予定)

◆ 現行BEガイドラインとの相違

1. 添加剤

- バイオウエーバー可能な変更水準
(クラスI広い, クラスIII狭い)
- 吸収に影響を及ぼす添加剤の設定

2. 溶出試験

- 「精製水」の削除
- 試験液への酵素添加が可能
- 平均溶出率での同等性の判定が不可

3. 含量違い製剤

- M9ガイドラインの対象外

ご清聴ありがとうございました。