

トピックス :

ガイドライン最新情報とトピックス(1)

レギュラトリーサイエンス研究所

秦 武久



はじめに

本誌 2008 年 No3 (23 巻 3 号 NL, 9 ページ) のアクティビティレポートに、今後の希望企画としてレギュレーション関係ニュースが挙げられています。

今月号から、日欧米及び ICH の最新規制情報とトピックスをお届けし、読者の研究開発に少しでもお役に立てばと思っています。

トピックス

本年 7 月に、EMA から BE 試験に関する下記ドラフトガイダンスが交付された。本ドラフトは 29 ページからなる比較的ボリュームのあるガイダンスである(下記目次参照)。

ガイダンス : DRAFT GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE, London, 24 July 2008, Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1

医薬品製剤の BE 評価は、新薬であれ後発医薬品であれ、大きな研究テーマのひとつである。

本ドラフトは、以下に示すような日常の研究で遭遇する BE 評価の様々な問題、課題を議論しており、大いに参考になるものと思われる。

課題 :

- 試験のデザイン
- 分析 : 未変化体か代謝物かのディシジョン・ツリー
- 治療係数の狭い薬物
- 変動の大きい薬物の BE 評価
- 溶出試験
- 変更
- リポートの作成
- 試験製剤の選択 : 用量と含量
- その他

目次

Table of content

EXECUTIVE SUMMARY 3
 1. INTRODUCTION (BACKGROUND) 3
 2. SCOPE 4

3. LEGAL BASIS 4
 4. MAIN GUIDELINE TEXT 5
 4.1 DESIGN, CONDUCT AND EVALUATION OF BIOEQUIVALENCE STUDIES 5
 4.1.1 Study design 5
 4.1.2 Reference and test product 6
 4.1.3 Subjects 7
 4.1.4 Study conduct 7
 4.1.5 Characteristics to be investigated 9
 4.1.6 Strength and dose to be investigated 10
 4.1.7 Chemical analysis 12
 4.1.8 Evaluation 12
 4.1.9 Narrow therapeutic index drugs 15
 4.1.10 highly variable drugs or drug products 16
 4.2 IN-VITRO DISSOLUTION TESTS 16
 4.2.1 In-vitro dissolution tests complementary to bioequivalence studies 16
 4.2.2 In-vitro dissolution tests in support of biowaiver of strengths 16
 4.3 VARIATIONS 16
 4.4 STUDY REPORT 17
 DEFINITIONS 17
 APPENDIX I 19
 DISSOLUTION TESTING 19
 APPENDIX II 21
 BIOEQUIVALENCE STUDY REQUIREMENTS FOR DIFFERENT DOSAGE FORMS 21
 APPENDIX III 24
 BCS-BASED BIOWAIVER 24
 APPENDIX IV 28
 DECISION TREE ON MEASUREMENT OF PARENT COMPOUND OR METABOLITE 28
 APPENDIX V 29
 DECISION TREE ON SELECTION OF DOSE AND STRENGTH IN BIOEQUIVALENCE STUDIES 29

ガイドライン最新情報

ガイドライン等の本文は下記のウェブサイトから見ることが出来ます

ウェブサイト : <http://www.rsihata.com/>

ガイドライン最新情報 :

<http://www.rsihata.com/updateguidance.php>

■ DRUGS (低分子医薬品)

■ 2008 年 8-9 月度のガイドライン

MHLW (厚生労働省)

- 2008/8/15 「医薬品 GLP 又は医療機器 GLP の実地による調査の実施要領の制定について」の別添 1 及び別添 2 の各実施要領の差し替えについて

<http://www.rsihata.com/updateguidance/>

200815KIKOYAKI0815007.pdf : 医薬品 GLP の実地による調査の実施要領の改訂について、新旧の比較が記載 (全 18 ページ)

- **2008/8/25** 「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」等の一部改正について、<http://www.rsihata.com/updateguidance/200825YSS0825001.pdf> : コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いの改正, 適用範囲, 新旧の比較が記載(全43ページ)
- **2008/9/17** バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する意見募集について、<http://www.rsihata.com/updateguidance/200917ISSCOM.pdf> : バイオ後続品の開発に関する指針案で, 一般原則, 同等性・同質性評価, 製法・品質特性評価, 規格/試験法, 非臨床試験, 臨床試験, 製造販売調査, 名称等について記載(全17ページ)
- **2008/9/12** ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について、<http://www.rsihata.com/updateguidance/200912Y0912006.pdf> : ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための製造方法, 製造工程, 品質管理, 安定性, 非臨床試験, 臨床試験, 体内動態について記載(全16ページ)

USFDA(米国食品医薬品庁)

- **2008/8/21** Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment Clinical/Antimicrobial Draft <http://www.fda.gov/cder/guidance/4511dft.pdf> : COPD 患者における慢性気管支炎の急性細菌増悪治療薬の開発, 臨床効果試験のデザイン, 評価, 統計解析について(全23ページ)
- **2008/8/27** Integrated Summary of Effectiveness, Procedural Draft note <http://www.fda.gov/cder/guidance/7694dft.pdf> : 申請時における臨床効果成績の包括サマリーの作成法, 表の作成, 試験の比較・解析等について記載(全16ページ)
- **2008/9/8** Guidance for Industry: General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases—<http://www.fda.gov/cber/gdlns/gidvacc.pdf> : 結核, マラリア, AIDS 等の世界的感染症の治療ワクチンの開発や承認について記載(全11ページ)
- **2008/9/9** Concept Paper: Animal Models—Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule, <http://www.fda.gov/cder/guidance/8324concept.pdf> : 薬物の薬効を動物規則(Animal rule)に準じて評価する際の動物モデルの重要な特性に議論すると共に, その動物モデルが承認申請における薬効評価モデルとして十分特性が明らかにされているかどうか等について議論されている(全17ページ)

- **2008/9/17** S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals International Conference on Harmonisation—Safety, <http://www.fda.gov/cder/guidance/8349fnl.pdf> : げっし類での癌原性試験における投与量の設定, 高用量での薬物動態, 薬力学的エンドポイント, AUC 比較に対する基準, 吸収の飽和, 投与量の限界等について記載(全13ページ)
- **2008/9/25** End-of-Phase 2A Meetings Procedural Draft, <http://www.fda.gov/cder/guidance/8297dft.pdf>: P2A エンドミーティングの目的, P2B 試験における用量選択, 疾患, デザイン等について議論するミーティングに関するガイダンスで, その意見が募集されている(全10ページ)

EMA(欧州医薬品庁)

- **2008/8/21** Dossier Requirements for Post-authorisation submissions in the centralised procedure Human Medicines General Guidance—General Guidance, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/30033908en.pdf> : 申請後の変更に関するドキュメントの作成要件について記載(全1ページ)
- **2008/8/21** Guideline on the Investigation of bioequivalence Human Medicines Human Guidelines—Clinical Efficacy & Safety, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf> : 経口速溶製剤の生物学的等価性試験のデザイン, 溶出試験, 剤形が異なる製剤のBE試験, BCSによるバイオウエーバ, ディシジョン・ツリー等について記載(全29ページ)
- **2008/8/21** Concept paper/Recommendation on the need for revision of (CHMP) Note for guidance on the investigation of drug interactions Human Medicines Human Guidelines—Clinical Efficacy & Safety, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/29793108en.pdf> : 薬物相互作用研究, 食事, 代謝酵素, 酵素阻害, 酵素誘導, トランスポータについて議論(全3ページ)
- **2008/9/3** Overview of comments received on draft guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation Human Medicines Human Guidelines <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/37722508en.pdf>: Clinical Efficacy & Safety : 固形組織移植の拒絶反応の治療薬, 免疫抑制剤の臨床評価に関するガイダンスに寄せられたコメントの纏め(全15ページ)
- **2008/9/3** Guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation Human Medicines Human Guidelines—Clinical Efficacy & Safety <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp>

/26314806enfn.pdf：固形組織移植の拒絶反応の治療薬，免疫抑制剤の臨床評価，デザイン，患者の組み入れ，効果・安全性の評価，エンドポイント等について記載(全13ページ)

- **2008/9/3** Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of crohn's disease Human Medicines Human Guidelines–Clinical Efficacy & Safety <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/228499enfn.pdf>：クローン病治療薬の臨床評価，デザイン，患者の組み入れ，効果・安全性の評価，エンドポイント等について記載(全11ページ)
- **2008/9/3** Overview of comments received on draft guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control addendum on weight control in children Human Medicines Human Guidelines–Clinical Efficacy & Safe <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/40288808en.pdf>：体重コントロール剤の臨床評価のドラフトガイダンスに寄せられたコメントの纏め(全16ページ)
- **2008/9/3** Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight control (CPMP/EWP/281/96 rev. 1) addendum on weight control in children Human Medicines Human Guidelines–Clinical Efficacy & Safety, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/51749707enfn.pdf>：小児の体重コントロール剤の臨床評価，肥満の定義，年齢の分類，被験者，デザイン，効果・安全性評価等について記載(全7ページ)
- **2008/9/4** Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Alzheimer's Disease and other Dementias (Rev. 1) Human Medicines Human Guidelines–Clinical Efficacy & Safety <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>：アルツハイマー病及び認知症の治療薬の開発，病状診断，効果・安全性評価，デザイン等について記載(全19ページ)
- **2008/9/4** Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Parkinson's Disease (Rev. 1), <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056395en.pdf>：パーキンソン氏病治療薬の臨床評価，戦略，試験デザイン，患者の選択，効果・安全性評価等について記載(全15ページ)
- **2008/9/4** Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Parkinson's Disease (Rev. 1) See also: Overview of Comments Human Medicines Human Guidelines–Clinical Efficacy & Safety, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/40202108en.pdf>：パーキンソン氏病治療薬の臨床評価に関するドラフトガイダンスに寄せられたコメントの纏

め(全26ページ)

- **2008/9/4** Note for guidance on antiarrhythmics Human Medicines Human Guidelines–Clinical Efficacy & Safety <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/35243808en.pdf>：抗不整脈の臨床評価の問題点，効果及び安全性のクライテリアに議論されている(全7ページ)
- **2008/9/4** Frequently asked questions on regulatory aspects of Regulation (EC) No 1901/2006 (Paediatric Regulation) amended by Regulation (EC) No 1902/2006 (EMEA/520085/2006). Updated 2 September 2008 Human Medicines Medicines for Children–Guidance for applicants–Paediatric investigation plans (PIPs), waivers and modifications, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/52008506en.pdf>：小児医薬品の開発に関するQ&Aで，企業の責務，免除等10のQ&A(全3ページ)
- **2008/9/25** Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies Human Medicines Medicines for Children–Guidance for applicants–Paediatric investigation plans (PIPs), waivers and modifications, http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/Guideline_2008_C243_01.pdf：小児用医薬品の臨床計画書に対する同意または変更やウエイバー，線り延べに関する申請書の様式及び内容，適合性，非臨床試験，臨床試験，品質等について記載(全12ページ)

ICH

■ BIOLOGICS(生物学的製剤)

MHLW(厚生労働省)

USFDA(米国食品医薬品庁)

- **2008/8/21** Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment Clinical/Antimicrobial Draft, <http://www.fda.gov/cder/guidance/4511dft.pdf>：COPD患者における慢性気管支炎の急性細菌増悪治療薬の開発，臨床効果試験のデザイン，評価，統計解析について(全23ページ)
- **2008/8/27** Integrated Summary of Effectiveness, Procedural Draft note, <http://www.fda.gov/cder/guidance/7694dft.pdf>：申請時における臨床効果成績の包括サマリーの作成法，表の作成，試験の比較・解析等について記載(全16ページ)
- **2008/9/9** Concept Paper: Animal Models—Essential

Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule, <http://www.fda.gov/cder/guidance/8324concept.pdf> : 薬物の薬効を動物規則 (Animal rule) に準じて評価する際の動物モデルの重要な特性に議論すると共に, その動物モデルが承認申請における薬効評価モデルとして十分特性が明らかにされているかどうか等について議論されている(全17ページ)

- **2008/9/8** Guidance for Industry: General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/gidvacc.pdf> : 結核, マラリア, AIDS 等の世界的感染症の治療ワクチンの開発や承認について記載(全11ページ)

EMA(欧州医薬品庁)

ICH

▼**GENERICS**(後発医薬品)

MHLW(厚生労働省)

USFDA(米国食品医薬品庁)

EMA(欧州医薬品庁)

- **2008/8/21** Guideline on the Investigation of bioequivalence Human Medicines Human Guidelines–Clinical

Efficacy & Safety. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf> : 経口速溶製剤の生物学的等価性試験のデザイン, 溶出試験, 剤形が異なる製剤の BE 試験, BCS によるバイオウエーバ, ディシジョン・ツリー等について記載(全29ページ)

ICH

注 :

- FDA 及び EMA のガイダンスを記載の URL で検索する場合, オリジナルの URL が変更され, 表示されないことがあります. 表示されない場合は, タイトルで検索してください.
- 直近の厚生労働省関係のガイドライン(通知等)は, 厚生労働省の Web に掲載されていない場合があります. 記載の URL で検索することが出来ます.

平成20年10月10日

有限会社 レギュラトリーサイエンス研究所

電話・ファックス番号 : 075-958-5300

ウェブサイト : <http://www.rsihata.com/>