

改良型新薬の放出制御製剤の
臨床薬物動態試験に関する技術ガイドライン

2021年12月

目次

一、概要	1
二、全体的な要求事項	2
三、研究内容	3
(一) 単回投与研究	3
(二) 反復投与研究	4
(三) 食べ物による影響研究	5
(四) 用量比例性関係の研究	6
(五) 予期しない放出	6
四、その他の考慮事項	7
(一) 胃腸管の生理条件	7
(二) 血中濃度に対する投与部位の影響	7
(三) 多相放出制御製剤	8
(四) 胃内滞留時間の延長	8
(五) 剤形の変更	8
五、参考文献	8

改良型新薬の放出制御製剤の臨床薬物動態試験に関する 技術ガイドライン

一、概要

放出制御製剤とは、通常製剤と比較して、技術的手段によって薬物の放出速度、放出部位または放出時間を制御する製剤の一種を指す。このガイドラインは、経口、筋肉内、および皮下投与用の放出制御製剤および経皮吸収型貼付剤に適用される。

改良型放出制御製剤は、既存の通常製剤または放出制御製剤の上で、明確な臨床的ニーズ（例えば、安全性、有効性および／または患者コンプライアンスの改善）に基づき、放出部位の生理条件および薬物の物理化学的特性、生物薬剤学的特性、薬力学と薬物動態などの方面の総合的な考慮を結合し、製剤処方工程を最適化し、それによって明確な臨床優位性を持たせる。改良型新薬の放出制御製剤の評価は通常、薬物動態、曝露-反応関係及び臨床研究結果を含む全体的な証拠に基づいている。一方で、改良型新薬の放出制御製剤の薬物動態試験は、放出制御製剤の体内放出特性と薬物動態特徴を解明することができ、他方で、それは後期の開発戦略、臨床試験の設計と展開のサポートを提供することができ、放出制御製剤の開発と評価に重要な役割を果たす。

このガイドラインは、改良型新薬における放出制御製剤の臨床薬物動態試験の設計、実施と評価の一般原則を説明し、化学薬品の改良型新薬の放出制御製剤の臨床研究開発と使用に技術ガイドラインと参考を提供することを目的とする。このガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識を表すものにすぎない。科学研究の進展に伴い、このガイドラインの関連内容は継続的に改善および更新される。

二、全体的な要求事項

改良型新薬の放出制御製剤の開発は通常、有効成分または代謝物の全身曝露と反応との相関関係に基づいている。多くの場合、その薬物動態の評価は、有効成分が対照製剤（販売されている通常製剤または放出制御製剤）と類似した総曝露量（AUC）に達することに基づいている。放出制御製剤と対照製剤は異なるバイオアベイラビリティを有する可能性があるため、投与量は必ずしも同じではない。

臨床薬物動態は以下の内容を研究することにより、調節放出製剤の *in vivo* 特性を説明することができる。

- 吸収の速度および程度
- 定常状態の血中濃度変動
- 薬物動態パラメータの個体間変動
- 用量比例性
- 放出制御製剤の特性に影響する因子
- 予期しない放出のリスク

上記の研究は、健康な被験者、または安全上の理由から患者を対象として実施することができる。研究では、有効成分および／または代謝物の濃度を測定する必要があり、時には重要な薬力学的指標を考慮する必要がある。吸収速度や投与経路の変化が代謝の程度や方式を変える可能性がある場合は、活性代謝物を同時に検出する必要がある。場合によっては、追加の研究が必要になることもある。例えば、放出制御製剤が新しい投与経路で投与された場合、その代謝特性を説明するためにさらなる研究が必要になることもある。

放出制御製剤の累積吸収（または*in vivo*放出）と時間との関係を得るために、濃度-時間データと対応する通常製剤とのデコンボリューションなど、放出制御製剤の*in vivo*及び*in vitro*相関研究を推奨する。累積吸収及び吸収速度と時間との関係は、予想される放出特性をサポートするために使用される。

薬物動態の比較研究では、対照製剤は一般に、販売されている同じ活性物質を有する通常製剤または放出制御製剤を使用する。改良型新薬の放出制御製剤は、一般的に市販予定製剤を使用するものとし、そうでなければ、研究用製剤と市販予定製剤の違いが放出特性とバイオアベイラビリティに影響しないことを証明すべきである。

三、研究内容

放出制御製剤の薬物動態については、一般的に以下の研究が推奨される。

（一）単回投与研究

単回投与研究は、対照製剤と比較することにより、放出制御製剤の吸収速度と吸収程度を評価し、放出制御製剤の薬物動態特性を確認することを目的とする。治療用量の範囲内で線形薬物動態を示す薬物は、通常、最高規格の単回投与薬物動態比較研究を実施する。最高規格に安全性のリスクがある場合は、低規格を採用することができる。

有効成分または放出制御製剤が治療用量範囲内で非線形薬物動態を示す場合、通常、少なくとも最高および最低規格の放出制御製剤と対応する対照製剤の単回投与動態比較研究を実施する。上記試験の結果から中間規格の放出制御製剤のバイオアベイラビリティを推定できない場合は、通常、中間規格の放出制御製剤と対応する対照製剤の比較研究を実施する必要がある。

単回投与対照研究では、同一の総用量または類似の総曝露量を達するために、放出制御製剤の計画された投与間隔内に対応する対照製剤を投与することを推奨し、対照製剤は使用説明書の用法に従って投与される（例えば、徐放性製剤100 mgを1日1回投与し、通常製剤50 mgを1日2回投与する）。

単回投与研究で評価された薬物動態パラメータには AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{t-\infty}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ および t_{lag} が含まれる。有効性と安全性を最も反映する可能性のあるパラメータを主要薬物動態学的パラメータとして用いて評価し、その合理性を説明する。同時に、放出制御製剤と対照製剤の薬物動態パラメータの個体間変動を比較すべきである。放出制御製剤の薬物動態学パラメータの個体間変動は通常、その影響が臨床的意義がないことを十分に証明できない限り、対照製剤を超えてはならない。

（二）反復投与研究

一般的に反復投与研究が必要であり、通常は最高規格を選択して研究を展開する。反復投与研究は定常状態に達したことを証明する必要がある、一般的には少なくとも3回投与前の血中濃度を比較することにより定常状態に達したかどうかを評価する。

場合によっては、放出制御製剤に有意な蓄積がなく（例えば、最高規格用量の放出制御製剤を単回投与した後の $AUC_{0-\tau}$ は少なくとも $AUC_{0-\infty}$ の90%をカバー）、単回投与が2種類の製剤の薬物動態の比較を適切に特徴づける場合、反復投与研究の免除が検討されることがある。

反復投与研究で評価された薬物動態学的パラメータには、 $AUC_{0-\tau}$ 、 $t_{max,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、薬物濃度の変動度が含まれる。反復投与研究も、有効性と安全性を最も反映する可能性のあるパラメータを主要薬物動態学的パラメータとして評価し、その妥当性を説明する必要がある。薬物動態パラメー

タの個体間変動の評価は、単回投与研究のとおりである必要がある。十分な説明がない限り、放出制御製剤の薬物濃度変動は対照製剤と類似またはそれ以下でなければならない。

(三) 食べ物による影響研究

通常、経口放出制御製剤は食べ物による影響研究を実施する必要があり、一般に、単回投与試験を用いてバイオアベイラビリティへの食べ物による影響を評価し、高脂肪（食事の総カロリーの約50%）、高カロリー（約800～1000 kcal）の食事を推奨する。食べ物による影響研究は「新薬研究開発過程における食べ物による影響研究技術ガイドライン」を参照することを推奨する。主要評価パラメータにはAUCとC_{max}が含まれている。また、放出制御製剤の他のパラメータと薬物-時間曲線の形状に明確な変化があるかどうかを比較することを推奨し、これらの変化に臨床的意義があるかどうかを説明する。

食べ物による影響研究の設計では、研究された経口放出制御製剤と対照製剤との関連比較研究、および対照製剤への食べ物の影響が臨床的に有意であるかどうかを考慮する必要がある：食べ物による影響が臨床的に有意でない場合は、ダブルクロスオーバー試験を実施して、放出制御製剤の空腹と食事状態の差異を比較することができる。食べ物による影響が臨床的に有意である場合は、空腹時と食事状態の放出制御製剤と対照製剤を比較するために、トリプルクロスオーバーまたは四重クロスオーバー試験を採用することを推奨し、それによって食べ物が各製剤のバイオアベイラビリティに与える影響を定量化するのに役立つ。

食べ物による影響の臨床的意義は有効性と安全性の両方面から検討し、必要に応じて食事に関する投与案を提供する必要がある。食事前と食事後の異なる時間間隔での投与、及び異なる種類の食べ物の影響などの追加研究は、提供された投与案をサポートするのに役立つ。

薬物開発中に製剤または製造工程の変更が発生し、その放出特性に影響を与える場合は、最終製剤の食べ物による影響を再評価する必要がある。

放出制御製剤が異なる方法で投与される場合、一般に、異なる投与方式における相対的バイオアベイラビリティに関する研究が必要である。ペレットを含む徐放性カプセルの薬剤の取扱説明書では、薬剤ペレットを軟らかい食物に振りかけるか、非炭酸の水に分散させて、咀嚼せず又は胃管を通じて飲み込むことが提案される場合、異なる投与方式でのバイオアベイラビリティや生物学的同等性を評価する必要がある。

（四）用量比例性関係の研究

放出制御製剤に複数の規格がある場合、または投与量が複数の単一規格で同時に投与する必要がある場合、放出制御製剤の異なる規格／用量の薬物動態特性が用量比例関係を有するかどうかを論証する必要がある。一般に、異なる規格／用量の薬物動態パラメータは、単回投与研究で比較され、薬物が蓄積した場合、複数回投与研究で考察することもできる。

（五）予期しない放出

放出制御製剤中の有効成分の全部または大部分が予期しない迅速に放出される現象を一般に「バースト放出」と呼ぶ。いくつかの適応症または治療指数が狭い薬物では、バースト放出は患者に重大なリスク（例えば：安全性問題および／または治療効果の低下）をもたらす可能性がある。

放出制御製剤については、予期しない放出による曝露量上昇のリスクを回避すべきである。バースト放出（例えば、不適切な放出特性による高い C_{max} ）が発見された場合、またはその可能性が疑われる場合（例えば、腸溶製剤中の酸不安定な有効成分が一部の被験者において検出されなかった場合）、製剤を再開発する必要がある。

一部の放出制御製剤の有効成分または／および賦形剤は、水よりもエタノールに溶解やすく、アルコール飲料と一緒に摂取すると、バースト放出を引き起こし、全身曝露を変化させる可能性がある。*in vivo*アルコールバースト放出の可能性を確定するために、そのような経口放出制御製剤に対して、*in vitro*研究が推奨される。*in vitro*研究では、異なるアルコール濃度が製剤の薬物バースト特性への影響を調べる必要がある。有効成分の加速放出リスクが高いことが発見された場合は、製剤の最適化を優先的に考慮することを提案する。それを避けられない場合は、放出制御製剤とアルコールを併用したバイオアベイラビリティを比較し、ベネフィット/リスクを十分に評価する必要がある。

四、その他の考慮事項

(一) 胃腸管の生理条件

菜食主義者、子供、高齢者、または制酸剤を長期間服用している患者などの異なる胃腸管生理条件の影響（例えば、輸送時間、pH値、食品タイプ、食品摂取量など）を考慮する必要がある。放出制御製剤が胃腸管生理に影響を与える薬物（例えばオピオイド系薬物）と併用される場合は、この状態での放出制御特性の研究も必要である。放出制御製剤が胃腸機能が著しく変化した患者での使用を目的としている場合、この集団における放出制御製剤に関する研究も必要である。

(二) 血中濃度に対する投与部位の影響

皮下／筋肉内デポー剤または経皮吸収型貼付剤の投与部位が体の1つの領域に限定されていない場合、異なる投与部位による有効成分吸収への影響を検討し、投与部位の安全性と耐性を評価する必要がある。

皮下／筋肉内デポー剤または経皮吸収型貼付剤については、投与間隔内の血中濃度が治療濃度以内であるかどうかだけでなく、デポー剤または経

皮吸収型貼付剤を除去した後の血中濃度の低下を検討する必要がある。

（三）多相放出制御製剤

多相放出制御製剤を開発する目的が、対照製剤の1日3回または4回の投与計画をシミュレートするだけである場合、他の臨床データによって相当な有効性および／または安全性が支持されていない限り、放出制御製剤の薬物血中濃度－時間曲線は投与計画における対照製剤の薬物血中濃度－時間曲線と一致している必要がある。

（四）胃内滞留時間の延長

胃内で崩壊しない単位製剤は、胃排出遅延により高度な変異性を示す可能性がある。この効果が腸溶コーティングの放出遅延製剤で発生すると、予期しない結果が生じる可能性がある。酸に不安定な有効成分が胃内容排出の前に放出されると、有効成分の分解、有効成分の検出不能、期待される薬物血中濃度－時間曲線の取得の失敗につながる可能性がある。

また、胃内滞留時間の遅延は有効成分の放出が遅れる可能性がある。従って、サンプリング時点の設計では、有効成分の半減期だけでなく、完全な薬物血中濃度－時間曲線を確保し、胃内容排出の遅延の影響を特徴づけるために、前述の影響も考慮に入れる必要がある。

（五）剤形の変更

通常の剤形で治療された患者が放出制御製剤への変更が必要である場合、定常状態の薬物濃度を維持するために、変更期間中に特別な投与要求があれば、前期の研究結果に基づいて科学的な変更のアドバイスを提供する必要がある。

五、参考文献

1. European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2015
2. U.S. Food and Drug Administration. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations (Draft Guidance). 2019
3. 国家医薬品監督管理局. 「化学薬物製剤の人体バイオアベイラビリティや生物学的同等性研究技術ガイドライン」. 2005
4. 国家医薬品監督管理局. 「化学薬品の改良型新薬臨床試験技術ガイドライン」. 2020
5. 中国薬局方2020年版四部. 「薬物製剤の人体バイオアベイラビリティや生物学的同等性試験ガイドライン」.
6. 中国薬局方2020年版四部. 「徐放、放出制御及び放出遅延製剤のガイドライン」.
7. 国家医薬品監督管理局. 「新薬研究開発過程における食べ物による影響研究技術ガイドライン」. 2021
8. 国家医薬品監督管理局. 「革新的医薬品の人体バイオアベイラビリティや生物学的同等性研究技術ガイドライン」. 2021
9. 国家医薬品監督管理局. 「革新的医薬品の臨床薬理学試験技術ガイドライン」. 2021