

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

## Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオ ウエーバーガイドラインについて

医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、医薬品の新規製造販売承認申請及び製造販売承認事項の一部変更申請に際して添付すべき資料に関し、ICHにおける合意事項として、新たに

「Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウエーバーガイドライン」を別添のとおり定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

### 記

#### 1. 背景

ヒト生物学的同等性試験（以下「BE試験」という。）の実施を減らし、より効率的かつ合理的な医薬品開発を促進することを目的に、ICHにおける合意に基づき、近年の科学の進歩及び経験を踏まえて、「Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウエーバーガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が定められた。

#### 2. 本ガイドラインの要点

本ガイドラインは、BE試験を実施することなく、生物学的同等性を確認する手法として、BCSに基づきヒト生物学的同等性試験の免除（バイオウエーバ

一) を実施することについて、製造販売承認申請における実施要件の指針を示した。

### 3. 適用時期

本ガイドラインは、令和2年12月25日以降に行われる医薬品の新規製造販売承認申請及び製造販売承認事項の一部変更承認申請について適用する。ただし、後発医薬品については、標準製剤の処方情報の把握が困難であることから、当面、本ガイドラインに基づく新規製造販売承認申請を行うことは差し控えられる。

以上

**Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づく****バイオウエーバー**

## 目次

1.	緒言.....	2
1.1.	背景と目的.....	2
1.2.	適用範囲.....	2
2.	原薬の生物薬剤学分類.....	3
2.1.	溶解性.....	3
2.2.	膜透過性.....	4
3.	製剤の BCS に基づくバイオウエーバーへの要件.....	5
3.1.	添加剤.....	5
3.2.	<i>In vitro</i> 溶出試験.....	7
4.	文書化.....	10
5.	用語集.....	10
	別添 I : Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験における留意事項 .....	11
	別添 II : 添加剤の違いの評価に関する詳細情報 .....	15

## 1. 緒言

### 1.1. 背景と目的

同一の有効成分を含有する 2 つの製剤は、同じ用量で投与後のバイオアベイラビリティ（薬物吸収の速度と量）が事前に規定された許容限度値内であれば、生物学的に同等とみなされる。これらの限度値は、治療学的な同等性、すなわち安全性及び有効性を保証するように設定される。ヒト生物学的同等性試験では、薬物吸収の量と速度を評価するために、一般に主要な薬物動態パラメータである AUC（血中濃度-時間曲線下面積）と  $C_{max}$ （最高血中濃度）が使用される。

BCS（Biopharmaceutics Classification System）に基づくバイオウエーバーは、ヒト生物学的同等性試験の実施を減らすこと、すなわちヒト生物学的同等性試験の代替法を提供することを意図している。ヒト生物学的同等性試験は、治療学的な同等性が十分な *in vitro* データによって正当化できれば、免除が可能と考えることができる。BCS は、原薬の溶解性及び膜透過性に基づく科学的アプローチである。BCS は、原薬を以下の 4 つの BCS クラスの 1 つに分類する：

クラス I：高溶解性、高膜透過性

クラス II：低溶解性、高膜透過性

クラス III：高溶解性、低膜透過性

クラス IV：低溶解性、低膜透過性

このガイダンスは、原薬の生物薬剤学分類と製剤の生物学的同等性試験の BCS に基づくヒト生物学的同等性試験免除を行うために推奨する内容を提示するものである。なお、詳細かつ十分な科学的根拠によって説明することが可能であれば、本ガイドラインに明記されていない手法や考え方を利用して BCS に基づくバイオウエーバーの概念は適用できる。

### 1.2 適用範囲

BCS に基づくバイオウエーバーは、ヒトにおける生物学的同等性を実証するために使用できる。各国/地域の規制に従った上で、例えば商品化までの開発段階で使用される製剤間の比較時、承認後の製剤変更時、後発医薬品の申請時などに使用できる。

BCS に基づくバイオウエーバーは、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又は懸濁剤にのみ適用される。治療濃度域が狭い薬物を含む製剤は、このガイダンスにおける BCS に基づくバイオウエーバーの検討から除外される。医療用配合剤は、製剤に含まれる全ての原薬が本ガイダンスの第 2 項及び第 3 項に定められた基準を満たす場合に、BCS に基づくバイオウエーバーの対象となる。

## 2. 原薬の生物薬剤学分類

BCS に基づくバイオウエーバーは、原薬が高溶解性、かつ高膜透過性 (BCS クラス I) 又は低膜透過性 (BCS クラス III) の製剤に適用される。

バイオウエーバーは、試験製剤と標準製剤中の原薬が同一であると定義される場合に適用される。バイオウエーバーは、試験製剤及び標準製剤が異なる塩を含み、いずれも BCS クラス I (高溶解性かつ高膜透過性) に属する場合にも適用が考慮されうる。試験製剤中の原薬が、標準製剤中の原薬とは異なるエステル、エーテル、異性体、異性体混合物、複合体又は誘導体である場合、これらの違いは BCS に基づくバイオウエーバーの概念で用いられる実験的手法では推定することができず、異なるバイオアベイラビリティをもたらす可能性があるため、バイオウエーバーは適用されない。プロドラッグは、プロドラッグとして吸収される場合、BCS に基づくバイオウエーバーの検討対象とされうる。

### 2.1. 溶解性

原薬は、1 回最大用量が  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  において 1.2~6.8 の pH 範囲で 250 mL 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、標準製剤の最高含量では上記の条件で溶解する場合、BCS に基づくバイオウエーバーを正当化するために追加のデータを提出する必要がある。

申請者は、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$  において 1.2~6.8 の pH 範囲における原薬の溶解度を実験的に確認することが期待される。pH 1.2、4.5 及び 6.8 の緩衝液を含む、少なくとも 3 つの pH で評価する必要がある。加えて、原薬の最小溶解度を示す pH が上記の pH 範囲内にあれば、当該 pH における溶解度を評価する必要がある。これらの実験では、薬物吸収が想定される一定時間以上、溶解度が維持されることを示す必要がある。

溶解性は原薬の特性に応じて適切な手法により評価する必要がある。

平衡溶解度を評価する実験は、フラスコ振とう法又は妥当性が示された別の方法を用いて実施する。溶解度測定に適切な実験機器を用いれば、少量の液量で溶解度を評価することができる。溶解度の測定が規定された pH 条件下で実施されたことを確認するために、各試験液について、原薬添加後及び平衡溶解度測定終了時に 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。実験は平衡状態に達していると考えられる適切な時間を設定して評価する必要がある。

また、溶解度の測定は、1 回最大用量の原薬を 250 mL の緩衝液量で評価する、又は原薬の量及び溶解液量を比例的に減じる手法で評価することでもよい。

1.2~6.8 の pH 範囲における溶解度の最小値が原薬の分類に使用される。

溶解度を実証する際には、適切な公定書に記載されている溶媒を用いて、適切にバリデートされた試験方法により、各溶解度条件/pH で最低 3 回繰り返し測定する必要がある。

加えて、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。原薬が溶解度評価において 10%を超えて分解し、安定でない場合、溶解度は適切に決定できず、そのため、原薬を分類することはできない。実験データに加えて、文献データを溶解度決定の実証・裏付けとして使用できることがあるが、査読された文献であっても、結果の質が十分であるかを判断するために必要な試験の詳細情報が含まれていない可能性があることに留意すること。

## 2.2. 膜透過性

膜透過性の評価は、ヒト薬物動態試験における吸収量、例えば絶対的バイオアベイラビリティ又はマスバランスに基づく方法が優先される。

絶対的バイオアベイラビリティが 85%以上の場合、高膜透過性と結論付けることができる。尿中に回収された未変化体（親薬物）、又は親薬物、第 1 相酸化代謝物及び第 2 相抱合代謝物の合計が投与量の 85%以上の場合も、高膜透過性と結論付けることができる。糞便中の代謝物は、酸化代謝物及び抱合代謝物のみ考慮することができる。還元又は加水分解によって生じる代謝物は、吸収前に生成されたものではないこと、例えば、消化管において微生物の作用によって産生されたものではないことが実証されない限り含めてはならない。糞便中の未変化体は、吸収された薬物の胆汁排泄、腸分泌、又は不安定な代謝物（例えば、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、N-酸化物）が微生物の作用によって未変化体に変換されたものに由来することが適切なデータによって裏付けられない限り、吸収量に含めることはできない。

公表文献に基づくヒト *in vivo* データ（例えば、製品に関する情報及び公表されているバイオアベイラビリティ試験）は受け入れられることがあるが、査読された文献であっても、結果の質が十分であるかを判断するために必要な試験の詳細情報が含まれていない可能性があることに留意する。

膜透過性は、Caco-2 細胞を用いたバリデート・標準化された *in vitro* 試験法（別添 I 参照）によって評価することもできる。Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験の結果は、利用可能なヒト薬物動態データと合わせて議論する必要がある。高膜透過性が *in vitro* 細胞系によって推測される場合は、別添 I「試験における留意事項」に示すように膜透過性が能動輸送に依存しないことを証明する必要がある。

高膜透過性が実証されない場合、原薬は BCS のクラス分類上、低膜透過性とみなされる。

### 消化管での安定性

高膜透過性を実証するためにマスバランス試験を使用する場合、投与量の 85%以上が尿中に未変化体として回収されない限り、原薬の消化管での安定性に関する追加のデータを提示する必要がある。消化管での安定性のデータは、Caco-2 細胞を用いて原薬の高膜透過性を示す場合にも必要となる。消化管での安定性は、公定書に記載の溶媒、又は擬似胃液及び擬似腸液を用いて証明することができる。その他適切で正当な方法も使用することができる。これらの試験液と *in vivo* において胃液及び腸液に薬物がさらされる典型的な時間、すなわち、胃液で 1 時間、腸液で 3 時間、37°C で薬物溶液をインキュベーションする。その後、適切にバリデートされた試験方法により薬物濃度を定量する。薬物の著しい分解 (10%超) が生じた場合、BCS 分類上の高膜透過性と判定することはできない。

### 3. 製剤の BCS に基づくバイオウエーバーへの要件

製剤は、原薬が溶解性と膜透過性に関する基準を満たし (BCS クラス I 及び III)、製剤が全身作用を有する即放性経口製剤で、標準製剤と同一剤形かつ同一含量である場合に限り、BCS に基づくバイオウエーバーの対象となる。1 回最大用量では高溶解性の基準を満たさないが、標準製剤の最高含量では要求される条件 (第 2.1 項参照) で高溶解性である場合、1 回最大用量を含む用量範囲での薬物動態 (すなわち AUC 及び  $C_{max}$ ) の用量比例性を示すことで BCS に基づくバイオウエーバーの判断をできることがある。

口腔又は舌下吸収される製剤は、BCS に基づくバイオウエーバー適用の対象とはならない。さらに、BCS に基づくバイオウエーバーは水で服用する場合にのみ適用できる。水なしでの服用も可能である製剤の場合 (例えば、口腔内崩壊錠)、水なしの条件下でヒト生物学的同等性試験の実施が必要である。

製剤が BCS に基づくバイオウエーバーの対象となるには、製剤処方 (添加剤) 及び製剤の *in vitro* 溶出性に関する基準を満たす必要がある。製剤の受入れ基準は、以下の第 3.1 項及び第 3.2 項に記載されている。

#### 3.1. 添加剤

試験製剤の処方 は標準製剤を模倣することが理想的である。しかし、製剤間で添加剤の違いが生じる場合、その違いが消化管における薬物吸収に影響を及ぼす可能性について評価する必要がある。この評価には、添加剤の影響だけでなく原薬の性質も考慮する必要がある。BCS に基づくバイオウエーバーの対象となるには、申請者は、添加剤の違いが原薬の吸収プロファイル、すなわち吸収速度及び量に影響しないことの正当な理由を、メカニズム及びリスクに基づくアプローチを用いて示さなければならない。そのような評価を実施するためのフローチャートを別添 II の図 1 及び図 2 に示す。

添加剤が原薬の溶解性、消化管運動、通過時間及びトランスポーターによる機構を含む腸管

膜透過性等の消化管における薬物吸収までの過程に及ぼし得る影響を考慮する必要がある。薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤には、糖アルコール類（例えば、マンニトール、ソルビトール）又は界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などがある。添加剤が薬物吸収に影響を及ぼすリスクは、以下の点を考慮し、メカニズムに基づいて評価する必要がある。

- 使用された添加剤の量
- 添加剤が吸収に影響を及ぼす可能性があると考えられるメカニズム
- 原薬の吸収特性（吸収の速度、量及び機構）

試験製剤及び標準製剤中の薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤の量は、添加剤の変更が最小限に抑えられるように、製品開発中に検討する必要がある。錠剤のコーティングに含まれる少量の添加剤、又は当該原薬について記載された閾値未満の量の添加剤は、あまり懸念とはならない。

定義上、BCS クラス I の原薬はよく吸収され、またその吸収は溶解性にも膜透過性にも制限されない。したがって、BCS クラス I の原薬は一般に他の BCS クラスの原薬と比べて、添加剤が薬物吸収に影響を及ぼす可能性の低い化合物群である。BCS クラス I の原薬を含む製剤に対する添加剤の影響の検討は、薬物吸収の速度又は量に変化する可能性に焦点を当てる必要がある。例えば、薬物が能動取り込みにより高膜透過性を示すことが知られている場合、取り込みトランスポーターを阻害する添加剤は、懸念となる可能性が高い。吸収速度が遅い BCS クラス I の原薬については、添加剤が吸収速度を増加させる可能性も考慮する必要がある。

BCS クラス I の原薬については、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については、種類は同じで量は類似、すなわち標準製剤に含まれる当該添加剤の量の $\pm 10\%$ 以内でなければならない。さらに、薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤を 2 種以上含む場合、当該添加剤の差の絶対値の和は $\pm 10\%$ 以内でなければならない。

BCS クラス III の原薬は、添加剤の影響をより受けやすいと考えられている。これらの原薬は膜透過性が低く、部位特異的な薬物吸収性を示す可能性があるため、添加剤が吸収に影響を与え得る機構が BCS クラス I の原薬よりも多い。BCS クラス III の原薬については、全ての添加剤の種類は同じで量は類似していなければならない（ただし、フィルムコートやカプセルの殻の添加剤は除く）。薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤については、種類は同じで量は類似、すなわち標準製剤に含まれる当該添加剤の量の $\pm 10\%$ 以内で、かつ薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤を 2 種以上含む場合、当該添加剤の含有率の差の絶対値の総和は $\pm 10\%$ 以内でなければならない。これを表 1 に示す。許容される添加剤の違いの例を、別添 II に示す。着色剤及び香料が製剤中に微量に含まれる場合、その含有率の違いは考慮し



なくともよいことがある。

表 1 を適用する際の注意点として、標準製剤におけるフィルムコート層の重量を決定することが困難であることが挙げられる。表 1 は申請者の目標値として提供している。この表から逸脱する場合、上記の原則に基づいて適切な説明が必要になる。

**表 1：BCS クラス III の原薬を含む製剤において許容される添加剤の違い（目標値）**

量が類似であるとは、BCS クラス III の原薬を含む製剤における添加剤の違いが、以下の目標値を超えないことを示す	
添加剤の分類	標準製剤中の添加剤質量に対する割合
吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤 1 つの添加剤につき：	10%
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)の絶対値の差
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%
許容できる全ての添加剤の差の合計%	
(吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤も含む)：	
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。

BCS に基づくバイオウエーバーは同一剤形かつ同一含量である医療用配合剤に適用される。BCS クラス I の原薬のみを含有する医療用配合剤では、添加剤に関する基準は BCS クラス I の原薬の基準に従うこと。BCS クラス III の原薬のみ、又は BCS クラス I の原薬と BCS クラス III の原薬を含む医療用配合剤では、添加剤に関する基準は BCS クラス III の原薬の基準に従うこと。

### 3.2. *In vitro* 溶出試験

BCS に基づくバイオウエーバーを適用する場合の *in vitro* 溶出試験は、実生産の工程で製造さ

れた代表的な 1 ロットの試験製剤と 1 ロットの標準製剤を用いて実施する必要がある。試験製剤は、別に妥当性が示されない限り、実生産ロットの少なくとも 1/10 の大きさ又は 10 万単位のうち、いずれか大きいロットのものとする必要がある。(臨床) 開発段階では、正当な理由があればより小さなサイズのロットが許容されることもある。*In vitro* 溶出試験では、公定書に規定された装置を用い、適切にバリデートされた分析方法を用いる必要がある。

溶出試験は以下の条件に従って実施し、製剤の溶出プロファイルを明らかにすること：

- 装置：パドル法又は回転バスケット法
- 試験液の量：900 mL 以下（品質管理（QC）試験で選択された試験液量を推奨）
- 試験液の温度：37±1°C
- 回転速度：パドル法 - 50 rpm  
                  回転バスケット法 - 100 rpm
- 標準製剤及び試験製剤のそれぞれ少なくとも 12 ベッセル以上の溶出試験データに基づき溶出プロファイルの評価を行うこと。
- 3 種類の緩衝液：pH 1.2、pH 4.5 及び pH 6.8。薬局方に記載の緩衝液を使用すること。最小の溶解度を示す pH の緩衝液（上記の緩衝液と異なる場合）による追加の試験が求められることがある。
- 有機溶媒の使用は認められない。また、界面活性剤は添加しないこと。
- *In situ* 検出法を用いる場合を除き、試料溶液はろ過を行ない、採取すること。
- 架橋が起こることが実証されているゼラチンカプセル又はゼラチンコーティングを有する錠剤については、適切に正当化されれば酵素の使用が認められる。

パドル法 50 rpm において、試験製剤及び標準製剤の双方で溶出率のばらつきが大きい又は堆積物が認められる場合は、回転バスケット法 100 rpm を使用することが推奨される。また、正当な理由があれば、堆積物の問題を解決するため、代替法（例えば、シンカーの使用や妥当と判断される他の手法）の利用が考慮されうる。実施した全ての試験結果は提出する必要がある。

BCS に基づくバイオエーバーの対象となるには、BCS クラス I の原薬を含む製剤では、全ての規定された条件下において、試験製剤と標準製剤の両方で非常に速い溶出性を示す（15 分以下で平均 85%以上の溶出）、又は速い溶出性を示し（30 分以下で平均 85%以上の溶出）、かつ *in vitro* 溶出特性の類似性（すなわち  $f_2$  関数での比較）を示す必要がある。両方の製剤が非常に速い溶出を示す場合を除き、以下に示す方法で溶出プロファイルが類似であることを示さなければならない。

溶出プロファイルを比較する場合、以下の式を用いて  $f_2$  関数を求める：

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

この式において、 $f_2$  は類似性係数、 $n$  は時点数、 $R(t)$  は試験開始後の時間  $t$  における標準製剤の平均溶出率； $T(t)$  は試験開始後の時間  $t$  における試験製剤の平均溶出率である。

$f_2$  関数は、以下の条件に基づき計算する：

- 最低 3 時点（ゼロは除く）
- 2 製剤で同じ時点を使用すること。
- 各製剤につき各時点の値の平均値。
- いずれかの製剤の平均溶出率が 85%以上となる最初の時点まで。
- 平均溶出率のデータの使用を可能にするには、変動係数は初期の時点（10 分まで）では 20%を、他の時点では 10%を超えてはならない。

$f_2$  関数が 50 以上の場合、2 つの溶出プロファイルは類似していると判定される。試験製剤と標準製剤の両方について薬物の表示量の 85%以上が 15 分で溶出する場合、 $f_2$  関数による比較は必要なく、溶出プロファイルは類似していると判定される。変動係数が大きく、上記条件を満たさない場合は、 $f_2$  の計算は不正確であると考えられ、溶出の類似性を結論付けることはできない。

BCS に基づくバイオウエーバーの対象となるには、BCS クラス III の原薬では、規定された条件下において、試験製剤、標準製剤の両方が非常に速い（15 分以下で平均溶出率 85%以上の溶出）*in vitro* 溶出特性を示す必要がある。

医療用配合剤において、溶出プロファイルは、医療用配合剤中の全ての原薬が基準を満たす必要がある。BCS クラス I の原薬のみを含有する医療用配合剤では、溶出に関する基準は BCS クラス I の原薬の基準に従うこと。BCS クラス III の原薬のみを含有する医療用配合剤では、溶出に関する基準は BCS クラス III の原薬の基準に従うこと。BCS クラス I 及び BCS クラス III の原薬の両方を含む医療用配合剤では、成分ごとに該当する BCS クラスの溶出基準を適用すること。

2 つ以上の含量を有する製剤では、BCS アプローチは含量ごと適用する必要がある、すなわち、それぞれの含量の試験製剤と標準製剤の溶出プロファイルを比較することが求められる。

## 4. 文書化

申請者は、試験製剤に関する試験原薬と製剤の重要品質特性に関する完全な情報と標準製剤に関するできる限り多くの情報を提供する必要がある。情報には以下を含むが、これらに限定されない：結晶多形及び鏡像異性体の純度；原薬又は製剤のバイオアベイラビリティ若しくは生物学的同等性の問題に関するあらゆる情報、これには文献調査及び申請者による研究を含む。全ての試験プロトコル及び報告書を提出する必要がある。バリデートされた試験法に関する情報について最新の規制ガイダンスと方針に従って適切に詳述する必要がある。

報告書の様式には、個々及び平均値の結果と要約統計量を示す表及び図を含める必要がある。

報告書には、全ての添加剤について、試験製剤と標準製剤の添加剤の種類、及び必要に応じて量の違いの情報を含める必要がある。

使用された分析方法については、バリデーションや分析能パラメータの妥当性を含め、全て記述する必要がある。試験製剤及び標準製剤のロットの情報[単位用量（含量及び定量値）、ロット番号、把握していれば製造日とロットサイズ、及び使用期限]を含む、全ての試験方法及び試験液の詳細な記述が必要である。溶出試験の報告書は、装置、脱気、試料採取時のろ過方法、採取量等、溶出試験条件に関する情報を含む実験条件と分析方法を全て記載する必要がある。

また、Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験を実施する場合は、適用された方法の全ての情報を記載する必要がある（別添 I 参照）。

## 5. 用語集

AUC：血中濃度－時間曲線下面積

BCS：Biopharmaceutics Classification System

C<sub>max</sub>：最高血中濃度

FDC：Fixed-dose combination

QC：Quality control

rpm：1 分当たりの回転数

## 別添 I : Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験における留意事項

ヒト結腸腺癌由来の細胞株を培養した Caco-2 上皮細胞単層膜を用いた膜透過性試験は、ヒトにおける薬物の消化管吸収の推定に広く使用されている。Caco-2 細胞は、自発的、形態学的及び生化学的な腸細胞の分化を受け、小腸に見られるような頂端の刷子縁、細胞間タイトジャンクション、及び能動トランスポーターといった細胞極性を有している。排出（例えば P-gp、BCRP、MRP2）及び取り込み（例えば PepT1、OATP2B1、MCT1）トランスポーターの発現が低い、又は発現していない可能性があるため、BCS の分類において高膜透過性であることを裏付けるためのデータとして Caco-2 細胞による評価を利用するにあたっては、受動輸送される薬物に限られる（試験における留意事項の項を参照）。

### 試験方法のバリデーション

BCS の膜透過性を決定するための Caco-2 細胞を用いた試験の妥当性は、0、低（50%未満）、中等度（50 – 84%）、及び高（85%以上）膜透過性を示すモデル薬物を使用して、実験に基づく膜透過性の値とヒトにおける薬物の吸収量との間の順位関係を確立することによって示す必要がある。高、中、低膜透過性及び非膜透過性マーカーを特徴付けるため、バリデーションでは十分な数のモデル薬物を使用することが推奨される（高、中等度及び低の膜透過性カテゴリーでそれぞれ最低 5 つ及び非膜透過性のカテゴリーで 1 つを推奨；例は表 2 に示す）。また、信頼できる薬物の膜透過性に関する推定値を示すために、十分な回数の試験を繰り返す必要がある（最低 3 回）。確立した関係性により、低、中等度及び高膜透過性の薬物の区別が可能である。

Caco-2 細胞単層膜の完全性は、実験の前後での経上皮電気抵抗（TEER）測定値及び/又は他の適切な指標を比較することによって確認する必要がある。

また、細胞単層膜の完全性は、非膜透過性であることが既知である化合物を用いて実証する必要がある（表 2 参照）。

試験方法のバリデーションの報告には、試験方法の確立のために選択したモデル薬物に関するヒトにおける吸収量（平均値、標準偏差、変動係数）のデータを含むそのリストと、各モデル薬物の膜透過性の値（平均値、標準偏差、変動係数）、各モデル薬物の膜透過性のカテゴリーを示すとともに、高膜透過性カテゴリーの境界及び試験薬物の分類のために選択した高膜透過性のモデル薬物の膜透過性を明示した、膜透過性の関数としての吸収量のプロット（平均値±標準偏差、又は 95%信頼区間）を含める必要がある。

また、試験方法の説明、ドナー溶液中の薬物濃度、分析方法の説明、膜透過性の算出に使用した計算式を提示する必要がある。さらに、排出能に関する情報、例えば、既知の基質の双方向輸送データも提示する必要がある。

## 試験における留意事項

試験薬物が受動輸送されることを示す必要がある。これは既知の排出トランスポーターが発現している適切な試験系を用いて、例えば、測定した *in vitro* 膜透過性が薬物の初期濃度（例えば、最高含量を 250 mL に溶解した 0.01、0.1、及び 1 倍）又は輸送方向に依存しないことによつて（efflux ratio、すなわち選択した薬物濃度において、基底膜側から頂端膜側と頂端膜側から基底膜側の見かけの膜透過性（ $P_{app}$ ）の比が 2 未満）確認することができる。

$$\text{efflux ratio} = P_{app \text{ BL-AP}}/P_{app \text{ AP-BL}}$$

排出トランスポーターの機能的発現は、排出トランスポーターの典型基質薬（例えば、**digoxin**、**vinblastine**、**rhodamine 123**）の双方向輸送を不飽和濃度において確認し、非対称性を示すことが必要である。

膜透過性試験で使用した試験薬物の濃度について、その妥当性を示す必要がある。薬物の膜透過性の決定に使用されるバリデートされた **Caco-2** 細胞を用いた試験では、バリデーションにより確立された条件を用い、試験法の一貫性を示すために内部標準として中等度及び高膜透過性のモデル薬物を使用する、すなわち、ドナー溶液中に試験薬物とともに加える必要がある。内部標準は試験薬物との適合性に基づき選択する必要がある、すなわち、それらは著しい物理的、化学的又は膜透過性に関する相互作用を示すべきではない。試験薬物の膜透過性評価を行う同じ培養細胞の **well** に内部標準を添加することが適さない場合には、内部標準の膜透過性は、同じ単層膜を用いて試験薬物の評価の後に評価する又は同じプレートの別の単層膜で評価することができる。内部標準の膜透過性の値は、試験方法のバリデーションにおいて実施された試験を含め、異なる試験間で一貫している必要がある。内部標準及び排出トランスポーターの基質となるモデル薬物に関する判定基準を設定する必要がある。試験終了時に試験薬物及び内部標準の平均回収率を評価する必要がある。回収率が < 80% の場合は、単層細胞中及び実験器具に残存する薬物量を含め、物質収支を評価すること。

**BCS** の分類のための試験薬物の膜透過性の評価は、中等度/高膜透過性カテゴリーの境界に近い膜透過性を示す高膜透過性の内部標準を選択することによつて容易になる可能性がある。試験薬物は、その膜透過性の値が選択された高膜透過性の内部標準の膜透過性の値と等しい又は高い場合に、高膜透過性とみなされる。

試験薬物の高膜透過性を裏付けるための情報（平均値、標準偏差、変動係数）には、試験薬物の膜透過性データ、内部標準、消化管における安定性に関する *in vitro* の情報及び受動輸送であることを裏付けるデータを含める必要がある。

表 2 : 膜透過性試験のバリデーションのためのモデル薬物の例

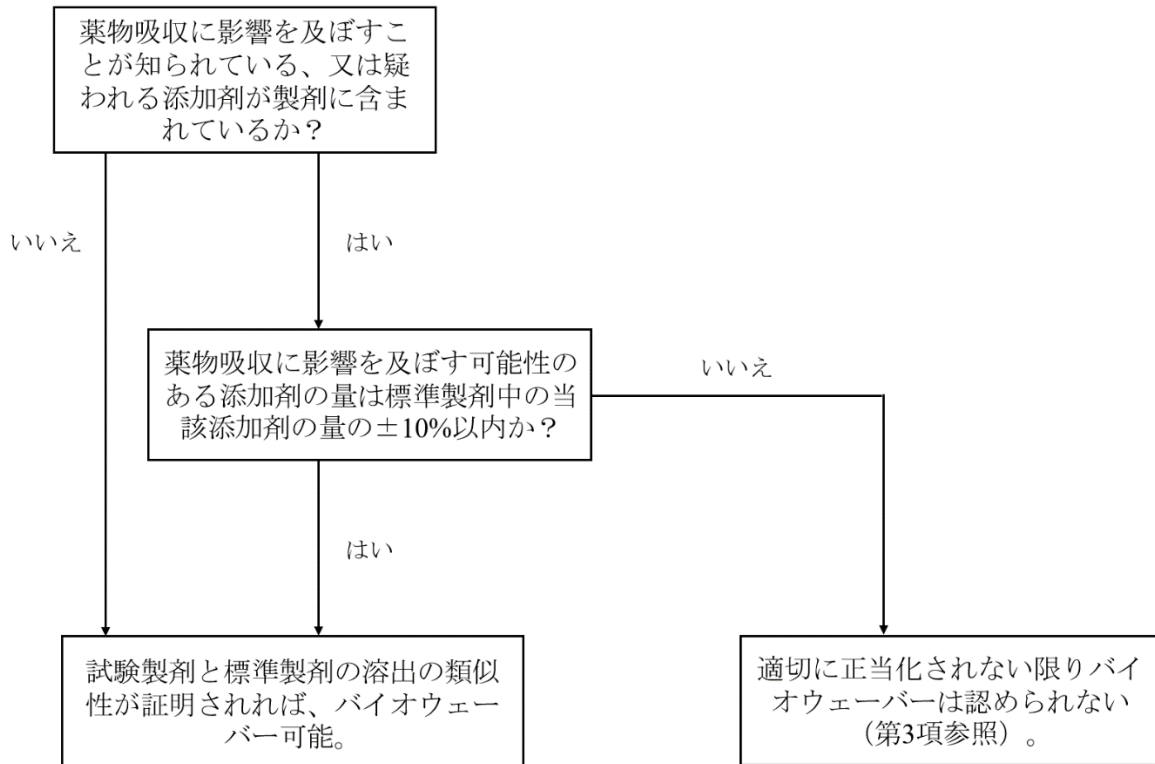
グループ	薬物
高膜透過性 ( $f_a \geq 85\%$ )	Antipyrine Caffeine Ketoprofen Naproxen Theophylline Metoprolol Propranolol Carbamazepine Phenytoin Disopyramide Minoxidil
中等度膜透過性 ( $f_a = 50-84\%$ )	Chlorpheniramine Creatinine Terbutaline Hydrochlorothiazide Enalapril Furosemide Metformin Amiloride Atenolol Ranitidine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

グループ	薬物
	Lactulose
排出トランスポーターの 基質	Digoxin Paclitaxel Quinidine Vinblastine

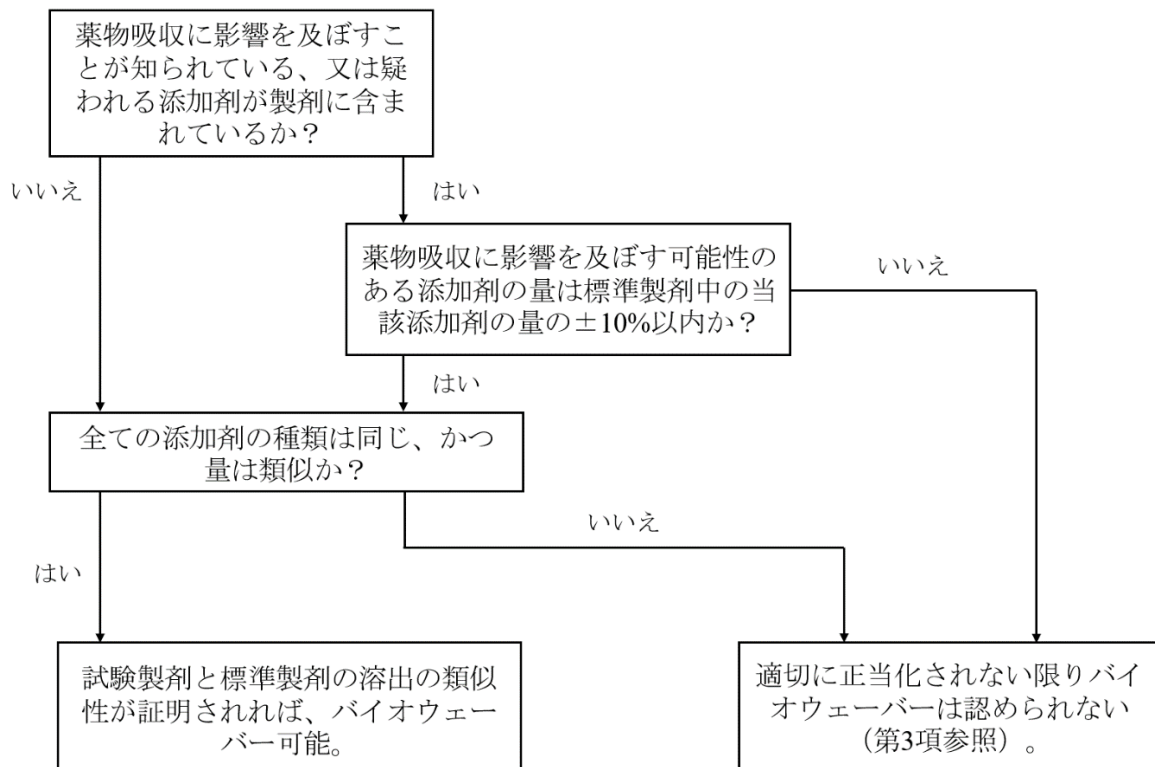


## 別添 II：添加剤の違いの評価に関する詳細情報

### 図 1. BCS クラス I の原薬



### 図 2. BCS クラス III の原薬



## 受け入れられる添加剤の違いの例

### 例1：BCSクラスIのバイオウエーバー

試験製剤の処方で使用される添加剤の種類は、標準製剤と同じである。また、製剤は薬物吸収への影響が知られている又は疑われている添加剤であるソルビトールを含む。試験製剤中のソルビトールの量は、標準製剤中の量に基づくソルビトールの許容幅である45 mgから55 mgの範囲内にある（50 mg±10%）。

成分	質量 (mg)	質量 (mg)
	標準製剤	試験製剤
原薬	100	100
結晶セルロース (賦形剤)	100	95
ソルビトール (賦形剤)	50	55
HPMC (結合剤)	10	10
タルク (流動化剤)	5	5
合計	265	265

### 例2：BCSクラスIIIのバイオウエーバー

試験製剤の処方で使用される添加剤の種類は、標準製剤と同じである。また、製剤は薬物吸収への影響が知られている又は疑われている添加剤であるソルビトールを含む。試験製剤中のソルビトールの量は、標準製剤中の量に基づくソルビトールの許容幅である9 mgから11 mgの範囲内にある（10 mg±10%）。その他の添加剤について、量の違いは表1に示した基準内である。

成分	標準製剤		試験製剤		内核重量に対する含有率の絶対値の差
	質量 (mg)	内核重量に対する含有率 (%w/w)	質量 (mg)	内核重量に対する含有率 (%w/w)	
原薬	100	49.3%	100	46.5%	--
乳糖水和物 (賦形剤)	85	41.9%	97	45.1%	3.2%
ソルビトール (賦形剤)	10	4.9%	9	4.2%	0.7%
クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤)	6	3.0%	7	3.3%	0.3%
ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤)	2	1.0%	2	0.9%	0.1%
合計	203	100%	215	100%	
差の合計%：					<b>4.3%</b>