

626-632, 2011

- 2)厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医療用医薬品品質情報集, 平成16年10月版.
- 3)厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医療用医薬品品質情報集, 平成19年1月版.
- 4)厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医療用医薬品品質情報集, 平成18年3月版.
- 5)第16改正日本薬局方解説書, 東京, 廣川書店, 2011.
- 6)厚生省医薬安全局審査管理課長: 医療用医薬品審第599号, 平成10年7月15日.
- 7)厚生労働省: 後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム, 平成19年10月15日

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 梶村計志, 川口正美, 四方田千佳子: 難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究(第1報), 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 42, 626-632(2011).
- 2) 川口正美, 梶村計志, 田口修三: トラネキサム酸カプセルにおける溶出挙動の経時変化に関する研究, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 42, 836-842(2011).
- 3) 梶村計志, 川口正美, 四方田千佳子: 難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究(第2報), 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 43, 194-199(2012).

2. 学会発表

- 1)川口正美, 梶村計志: 保存により溶出挙動に変化が認められたトラネキサム酸カプセルについて, 第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011, 長野).

品の品質に係る再評価の予試験について, 医薬品2) 梶村 計志、川口正美、四方田千佳子: 溶出試験に使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究-混在するアルキル硫酸ナトリウムについて-, 第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011, 長野).

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

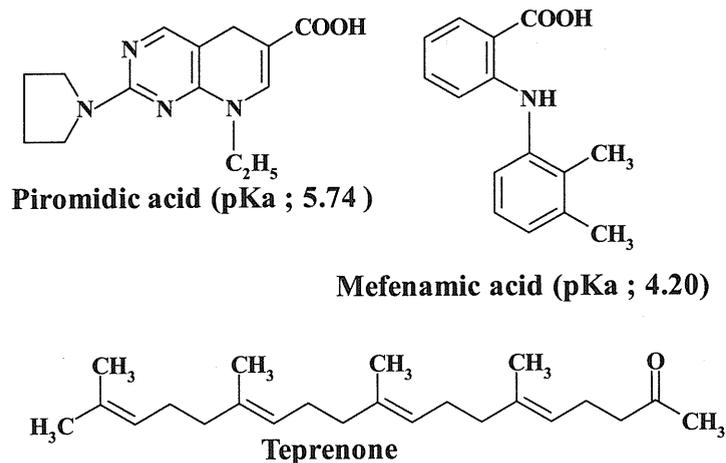


図1 ピロミド酸, メフェナム酸, テプレノンの構造式とpKa

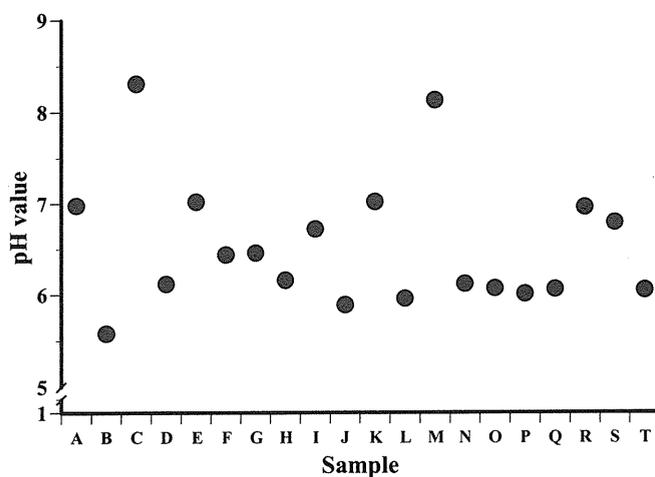
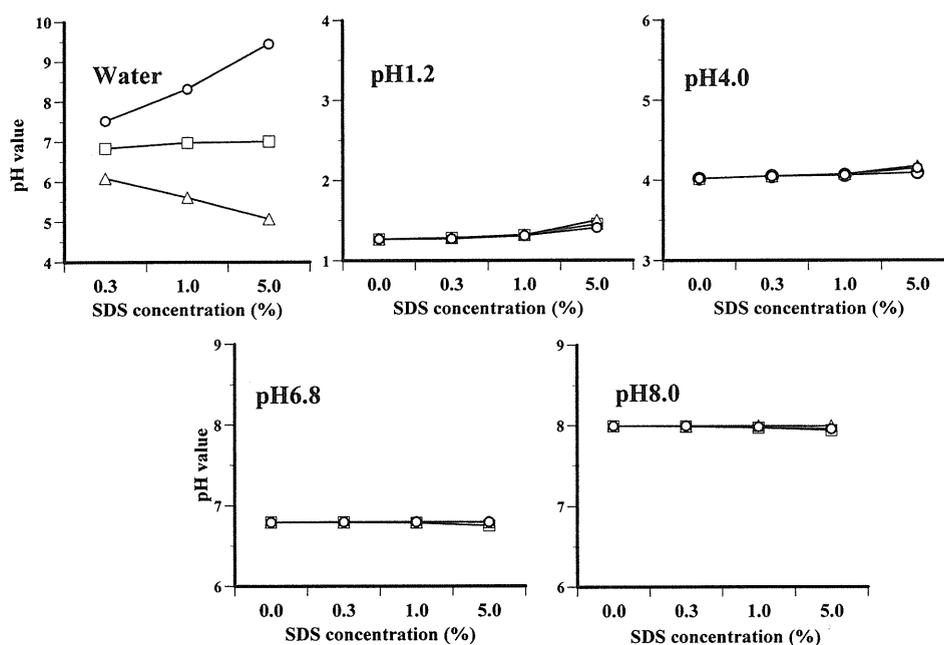


図2 市販SDS試薬を用いて調製した水溶液 (1.0w/v%)のpH

表1 日本薬局方による試験の結果

	Specifications	Results		
		SDS-A	SDS-B	SDS-C
Purity				
(1)Alkalinity	The solution remains yellow	Pass	Pass	Pass
(2)Sodium chloride (%)		0.04±0.01	0.15±0.02	0.07±0.02
(3)Sodium sulfate (%)		0.11±0.02	0.08±0.03	0.07±0.01
Combined content of (2) and (3)	Not more than 8.0%	0.15%	0.23%	0.14%
(4)Unsulfated alcohols (%)	Not more than 4.0%	0.06±0.02	0.22±0.04	0.30±0.04
Water (%)	Not more than 5.0%	0.42±0.01	0.88±0.03	0.91±0.05
Total alcohol content (%)	Not less than 59.0%	60.69±1.70	67.12±1.88	60.08±0.86

Mean±SD, N=3



□;SDS-A, △;SDS-B, ○;SDS-C

図3 pHが異なるSDS試薬の試験液の緩衝能に及ぼす影響

表2 局外規第三部による規格試験の結果

Specifications		pH of test medium	Dissolution rate (%)		
			SDS-A	SDS-B	SDS-C
Piromidic acid 250mg tablet	After 45min, not less than 75%	8.0	87.7±1.2	89.0±1.3	87.3±1.1
Mefenamic acid 250mg capsule	After 45min, not less than 75%	6.8	81.8±0.7	82.4±1.6	82.6±1.3
Tepranone 50mg capsule	After 60min, not less than 70%	6.8	94.9±3.8	95.3±4.8	96.1±5.2

Mean±SD, N=6

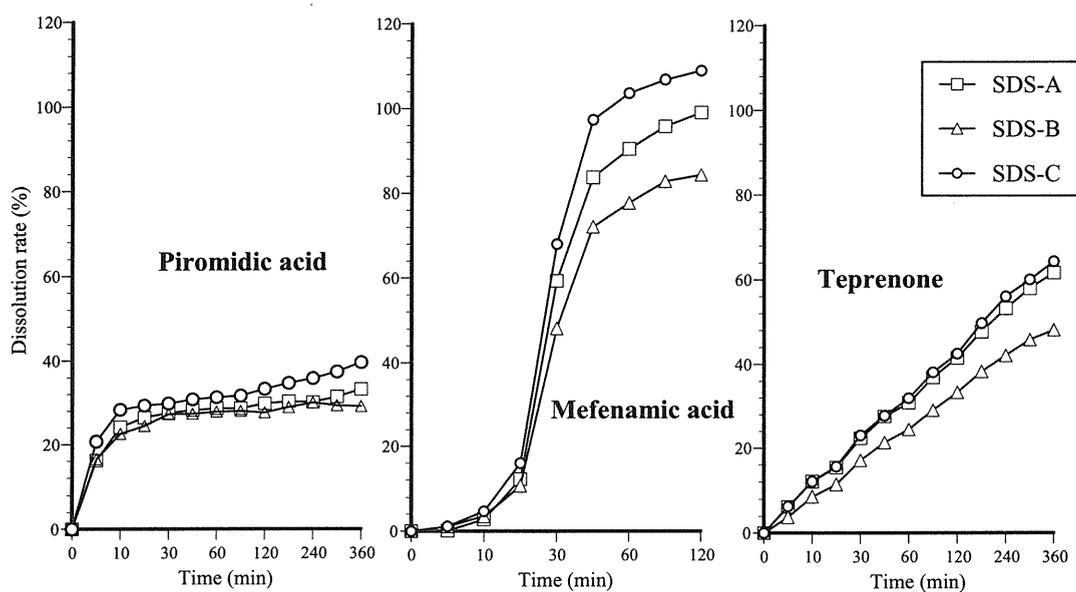


図4 pHが異なるSDS試薬の溶出挙動に及ぼす影響

表3 試験前後におけるpHの変化

	SDS	Test	pH value of test medium		
			SDS-A	SDS-B	SDS-C
Piromidic acid 250mg tablet	1.5%	Before	6.83	5.56	8.16
		After	6.56±0.04	5.32±0.02	6.98±0.03
Mefenamic acid 250mg capsule	4.0%	Before	6.98	5.04	9.12
		After	6.45±0.04	5.43±0.01	7.08±0.06
Teprenone 50mg capsule	5.0%	Before	7.00	4.94	9.27
		After	6.85±0.01	4.98±0.03	7.51±0.06
			Mean±SD, N=3		

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究

脂質分散系製剤の製剤評価法に関する研究-1

-リポソーム製剤のガイドラインに関する検討-

研究分担者 柴田 寛子 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨 製剤機能が特殊な製剤のうちリポソーム製剤について、今年度 EMA が提示したリフレクションペーパー(案)では後発品を開発する際に要求されるデータに関して、どのような考え方が提案されているのか調査し、設定目的・背景、各試験の要件などを概説した。

A. 研究目的

欧州医薬品庁(EMA)は2011年7月に“先発リポソーム製剤を基準に開発された静脈注射用リポソーム製剤の提出データに関するリフレクションペーパー(案)”(以下リフレクションペーパーと略す)を公開した。後発医薬品(generic)という言葉は使われていないが、静脈注射用リポソーム製剤の後発医薬品を承認申請する際に要求されるデータに関する考え方が提示されている。2010年に改訂されたEMAの生物学的同等性の検討に関するガイドラインのAppendixII(特殊な製剤に要求される生物学的同等性試験)には、リポソーム製剤の薬物動態には特別な考察が必要であるとしてこのガイドラインの範疇外と記載されており、リポソーム製剤に関する方針は示されていなかった。

本報告書では、このリフレクションペーパーを主な対象とし、推奨事項をまとめ、その他ガイダンスを参照し、論理的解釈を試みる。

B. 研究方法

EMAが2011年よりホームページ上で公開しているガイダンス、“先発リポソーム製剤を基準に開発された静脈注射用リポソーム製剤の提出データに関するリフレクションペーパー(案)”(英文:添付資料1、和訳:添付資料2)を主に調査した。さらに、FDAが2010年よりホームページ上で公開しているガイダンス、“ドキシソルピシン塩酸塩に関するドラフトガイダンス

”、2002年に公開されたガイダンス、“リポソーム製剤:化学、製造及び品質管理;ヒト薬物動態と生物学的利用能;表示文書(案)”一部参照した。

C. 研究結果・考察

リフレクションペーパーの構成は、大きく“緒言”、“議論”、および“結論”に分かれており、“議論”に要求データに関する考え方が記載されている。以下、目次に従って概説する。

緒言

緒言にはリポソーム製剤に関する概要と、その評価の考え方が述べられている。リポソーム製剤には特有のin vivo分布特性があり、同様の血漿濃度を示したとしても同等の治療効果とは相関しない可能性がある、つまり、リポソーム製剤は特異的な細胞との相互作用や分布特性を示すことから、通常の生物学的同等性(BE)試験では検出できない有効性・安全性の大幅な変化が起きる可能性があるため、新規のリポソーム製剤の安全性と有効性を確保するために徹底的な薬物動態や組織分布の特性解析が重要であると記載されている。この考え方が以降の議論の根幹となっている。このリフレクションペーパーの目的・適用範囲は、先発リポソーム製剤に対して開発された静脈用リポソーム製剤の承認申請に向けた品質、非臨床・臨床データの収集に関して助言することであり、試験製剤と標準製剤の同等性・同質性を立証するた

めに求められるデータ、前臨床と臨床試験(通常のBE試験を含む)の必要性や、特定の試験の免除を決めるのに役立つ、としている。その他、新規のリポソーム様製剤や粒子状製剤、静脈投与以外のルートで投与される製剤も適用可能な場合があるとしている。なお、全体を通して特徴的なのは、生物学的同等性(Bioequivalence)ではなく、同等性・同質性(Comparability)という言葉が多用されている点であり、通常の生物学的同等性試験とは異なる位置づけであることが強調されている。参照すべき文書のリストにバイオ医薬品やバイオ後続品に関するガイドラインが複数含まれていることから、これらのガイダンスの考え方が少なからず取り入れられていると思われる。

製剤品質

製剤品質の項に記載された内容を表1にまとめた。FDAのリポソーム製剤に関するドラフトガイダンスやドキシソルビシン塩酸塩に関するドラフトガイダンスと比較すると、リポソームの形態・ラメラの枚数は要求されておらず、有効成分や脂質、添加物、製剤の安定性や、使用時の再調製のための操作などが加えられている。また、FDAのドキシソルビシン塩酸塩に関するドラフトガイドラインではPEG層の厚さを測定することが推奨されていたが、PEG化されたリポソーム製剤に対して、化学結合の詳細、PEG化脂質の分子量とサイズ分布、PEG化の安定性、リポソーム表面でのPEGの分布などの項目が列挙されている。その他、ドキシソルビシン塩酸塩に関するドラフトガイダンスにはQuality by Designの方法で重要工程パラメーター等を明らかにすることが提案されていたが、このリフレクションペーパーでは、重要中間体の特定と制御や、製剤一貫性を確保するための関連する製造段階における有効成分/脂質成分比の記載が求められている。

記載すべきパラメーターの中には詳細な記述があるものと、要求されている内容や物性が不明確なものがある。例えば、“血漿中におけるリポソーム製剤の膜完全性の維持”は何を指標(例えば粒子径や薬物放出)にするのか不明であるし、“PEG化の安定性”はPEG脂質そのものの安定性なのか、リポソーム中に保持されていることの安定性なのか不明である。また表面でのPEGの分布は、求められている物性が不

明瞭であり、追加説明が必要ではないかと思われる。

In vitro薬物放出性に関しては、パラメーターのリストに、“適切な試験液および苛酷条件下におけるin vitro薬物放出速度”、という項目があるが、それとは別に”In vitro放出試験の満たすべき要件”が記載されている。苛酷条件と生理環境を反映する条件は全く異なる条件であるため、別々に設定することが求められているようである。特に、生体内挙動を模倣した薬物放出を測定でき、かつバッチ間の一貫性を確保するのに十分な感度と識別性のあるin vitro放出試験を設定するため、今後、具体的な条件例が提案されることが望まれる。

製剤コンパラビリティの立証には、開発製剤の質的・量的組成は、標準製剤と同一もしくは厳密に一致していること(identical or closely match)、と記載されている。FDAのドキシソルビシン塩酸塩に関するドラフトガイダンスにも組成は同一(same)であることと記載されており、組成に関する考え方は同じと見なせる。ただし、closely matchという表記に、どの程度の組成の量的・質的差異が許容されるのか不明瞭である。

非臨床試験

非臨床試験の項に記載された内容を表2にまとめた。非臨床試験に関しては、薬物動態、組織分布、毒性および薬力学試験における同等性/同質性評価が求められるが、個別のリポソーム製剤の複雑さによっては非臨床試験を削減でき、どの試験を免除可能であるかはケースバイケースである、と記載されている。FDAのドラフトガイダンスには非臨床試験に関する記述は無く、特徴的な点と言える。EMAではバイオ後続品の承認申請には非臨床試験が要求され、in vivo試験だけでなくin vitro試験の実施も推奨されている。このリフレクションペーパーの非臨床試験にも動物モデルだけでなく、細胞モデルの利用も推奨されており、バイオ後続品に対する考え方が反映されているものと推察される。

臨床試験

臨床試験の項に記載された内容を表3にまとめた。臨床試験については、リポソームに封入された薬物のクリアランスは、キャリアそのもののクリアランス、薬物の放出速度、遊離した薬物のクリアランスと代謝速

度に依存する、という科学的根拠に基づいて提案がなされている。要約すると、リポソームから放出されて遊離した薬物と封入された薬物を測定できる分析方法を構築し、遊離および封入薬物の両方について AUC や Cmax だけでなく分布や排泄特性についても、90%信頼区間の比が 80-125%の範囲に入ることでもって類似性を証明することが求められている。さらに、リポソームから放出されなければ代謝されない、という考えから、代謝産物の測定も求められている。特筆すべき点は、有効性評価が求められる場合もある、という記述である。非臨床モデルや臨床薬物動態試験において、先発製剤との差異をどれだけ感度良く検出できるか、また製剤の複雑さによって、臨機応変に有効性評価の有無が判断されるようである。さらに、定性的組成において製剤間の差異が認められる場合は、常に治療学的同等性試験の追加実施が求められる。例として脂質とポリマーの結合方法が異なる場合が挙げられており、かなり限られた範囲での定性的組成の差異が想定されているようである。

結論

結論では、製造販売業者に対して、リポソーム製剤の同等性/同質性を証明するのにどのようなデータが

必要か、それぞれ製剤固有の方針を提出することが求められている。従って、今後、FDA のドキシソルピシン塩酸塩に関するガイダンスや、EMA の個別のバイオ後続品に対するガイドライン(インスリンやソマトロピン)のように、個別のリポソーム製剤に対するガイダンスが作成されるものと予想される。

D. 結論

いくつか異なる点はあるものの、FDA が提示した”ドキシソルピシン塩酸塩に関するドラフトガイダンス“と共通して試験製剤に求められているのは、先発リポソーム製剤と同一(もしくは厳密に一致した)組成で構成され、物理化学的特性における類似性を示し、ヒトにおける封入薬物と遊離薬物の体内動態の類似性を証明すること、である。上記要求事項は、先発リポソーム製剤と同等・同質であることを示すために、多くの研究開発者が科学的に必要であると判断する可能性が高いものと考えられる。今後、FDA や EMA のガイダンスを参考に、我が国で先発製剤を基準に開発されたリポソーム製剤に対してどのような方策が適切であるか、実験的検討も含めて、引き続き検討する必要がある。

表1 製剤品質

項目	概要
考え方/原則	<p>リポソーム製剤の重要品質特性は、以下に示す理由によってin vivo薬物動態(PK)や薬力学(PD)特性に大きな影響を及ぼす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リポソームからの有効成分の放出速度はPK及びPD、さらには安全性・有効性プロファイルに影響する ・ 封入された有効成分は生物学的に利用不可能であり、代謝作用から保護されている。 ・ リポソームの物理化学的特性や封入薬物の物理的状态は封入された有効成分のPKに影響する
全てのタイプのリポソーム製剤に記載すべきパラメーター	<p>脂質成分の性状、原材料及び特性解析、製造、規格及び試験方法、安定性 非脂質成分の出発原料及び重要添加物の品質、純度及び安定性 製造工程における重要中間体の特定と制御 製剤均一性に関連する製造段階における有効成分/脂質成分比 リポソームの形態、サイズ、サイズ分布 封入された有効成分分画 脂質成分の定量試験 浸透圧 重要な分解生成物、脂質および機能性添加物の安定性 使用条件下における安定性試験 適切な試験液および苛酷条件下におけるin vitro薬物放出速度 再調製および/又は院内調製のためのバリデートされた操作方法</p>
品質特性	<p>血漿中におけるリポソーム製剤の膜完全性 相転移温度 and/or 表面電位の特性解析/規格試験 封入薬物の物理的状态の確認 製剤機能・特性に依存して記載すべきパラメーター 表面結合している薬物の分画 PEG化されたリポソーム製剤について ・ 化学結合の詳細(PEG脂質) ・ PEG脂質の分子量とサイズ分布 ・ 表面でのPEGの分布 ・ PEG化の安定性</p>
in vitro放出試験の満たすべき要件	<p>全身循環中及び可能であれば標的作用部位周辺(例えば作用部位での異なるpH環境)における薬物放出を模倣したリポソームからの薬物放出を測定できること。試験液は、投与時にリポソーム製剤が置かれる生理環境を反映していること。 保存中の安定性を測定できること、またバッチ間の一貫性を確保するのに十分な感度/識別性を有していること。</p>
製剤コンパラビリティの立証	<p>開発製品の質的・量的な組成は標準製剤と同一、もしくは厳密に一致していること。品質が同等/同質であることを高い保証水準で証明するため、双方の製剤を対象に、広範囲にわたる最先端の特性解析研究を並行して行う。同等性/同質性試験は、品質特性で列挙された試験を含み、試験及び標準製剤の品質を適切に評価するのに適切であり、特に製剤のin vivo挙動と関連していることとする。</p>
製剤開発	<p>基準を満たす製品を恒常的に製造するには、各種工程管理を含め製造工程を厳密に規定し、その一定性を保つことが必要である。リポソーム製剤の場合、小さな変更でも著しく性能に影響することが知られている。いかなる製造工程変更であっても、その影響を評価するための方策は、当該工程、製品、製造工程に関して製造販売業者が有する知見及び経験、開発過程で得られたデータによって異なる。(ICH Q5Eの1.4参照)</p>

表2 非臨床試験の要件

項目	概要
非臨床薬物動態試験	薬物動態の類似性を主張するために、複数用量で単回および反復投与試験が求められる。全身暴露に加えて、分布と排泄の類似性も示すこと。製品の毒性・有効性に関連する組織中の有効成分濃度を測定し、標準製剤と量的に比較する必要がある。
非臨床薬力学試験	非臨床薬力学試験は以下の項目を含むこと。 ・適切なモデルを用いた複数用量での薬力学的反応評価による類似性の証明 ・リポソームと細胞との相互作用が毒性発現に関連する/重要である場合、リポソームと標的細胞又は他の細胞との相互作用を解析できるin vitro試験
毒性試験	一般的には毒性試験は必要ないが、製剤同等性/同質性試験の結果、または製品の毒性の性質によっては、適切な毒性試験の実施が必要な場合もある。

表3 臨床試験の要件

項目	概要
一般的留意事項	リポソームに封入された有効成分のクリアランスは以下の項目に依存する。 (1) リポソームキャリアそのもののクリアランス速度 (2) リポソームキャリアに封入された薬物の放出速度 (3) 放出された遊離薬物のクリアランスと代謝速度
試験投与量	薬物動態挙動の用量依存性が想定されるので、使用投与量の範囲において直線性が既に証明されているか、最も検出感度の高い用量が証明され正当化されている場合を除いて、試験製剤と標準製剤の薬物動態挙動はすべての用量範囲で比較されるべきである。
試験計画の留意事項	製剤を健常被験者に投与できない場合、薬物動態試験は患者で実施すること。単回投与が実施できない場合、患者での反復投与を実施することができる。
測定対象	バリデーション済みの生体試料分析方法は、確実に封入および非封入薬物を定量できること。薬理作用に関わらず、少なくとも1つの代謝産物を定量することで放出速度を評価・比較できる。
薬物動態パラメーター	薬物動態特性の評価は、リポソームから有効成分が放出される速度を比較できるよう評価すること。AUCやCmaxといった通常の指標では、標的組織における薬物放出速度を網羅できない場合があるため、放出速度及び量に加えて、分布と排泄も調査する必要がある。
判定基準	封入薬物と遊離薬物の両方について類似性を証明する必要がある。一般に、Cmax、AUCinf、AUCtの90%信頼区間の比は80 - 125%の範囲に入ること。追加の標準として、部分AUC、もしくは代謝産物の判定基準が挙げられる。
有効性評価	有効性に関する臨床試験が求められるかどうかは、臨機応変に規定される。定性的組成において製剤間の差異が認められる場合は、常に治療学的同等性試験の追加実施が求められる(例、ポリマーと脂質の結合方法が異なる場合)
安全性の問題	急性輸注反応はリポソーム製剤に比較的好く見られる有害事象である。しかしながら、試験製剤と先発製剤の間に定性的組成の差異(例えば異なる添加剤など)が無い限り、そのような副作用の発生頻度は同等/同質であると考えられる。



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 21 July 2011
2 EMA/CHMP/806058/2009
3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

4 Reflection paper on the data requirements for intravenous
5 liposomal products developed with reference to an
6 innovator liposomal product
7 Draft

Draft Agreed by PKWP ¹	June 2011
Adoption by CHMP for release for consultation	21 July 2011
End of consultation (deadline for comments)	31 January 2012

8 Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to PKWPsecretariat@ema.europa.eu.

9

Keywords	Intravenous liposomes, comparability, pharmaceutical quality, pharmacokinetics, nonclinical and clinical studies, EMA, CHMP
-----------------	--

¹ The QWP has been involved in the discussions and agreed to the draft.



10 Reflection paper on the data requirements for intravenous
11 liposomal products developed with reference to an
12 innovator product

13 **Table of contents**

14 **1. Introduction 3**
15 **2. Discussion 4**
16 **3. Conclusion 9**

17 **1. Introduction**

18 There has been a significant interest to develop drug delivery methods for potent albeit sometimes
19 toxic, highly lipophilic/poorly water soluble, unstable compounds, or for tissue targeting of highly water
20 soluble compounds. One of the strategies has been encapsulation of the active substance(s) in the
21 aqueous phase of a liposome, or incorporation or binding to the lipid components. Liposomes are
22 classically described as vesicles composed of one or more concentric lipidic bi-layers. Such variants
23 include, but are not limited to, multi-vesicular liposomes, polymer-coated vesicles and lipidic
24 complexes. In any given product, a proportion of the active substance could also be extra-liposomal,
25 free in bulk solution.

26 Early parenteral liposomal products were found to have a number of critical pharmacokinetic properties
27 including rapid recognition and removal by the monocyte phagocyte system (MPS) and premature
28 drug-release (instability). It was also recognized that the physicochemical properties of the liposomes,
29 such as particle size, membrane fluidity, surface-charge and composition were relevant determinants
30 of such in vivo behaviour. Some formulations were found to benefit from the addition of sterols (e.g.
31 cholesterol), size reduction and surface modification with covalently linked polymers (e.g. polyethylene
32 glycol [PEG]), to provide significant improvements.

33 Contrary to products where the active substance is in simple solution, liposomal medicinal products
34 have formulation-specific distribution characteristics in-vivo and similar plasma concentrations may not
35 correlate to equivalent therapeutic performance. The complete characterisation of the
36 pharmacokinetics and tissue distribution of a new liposomal product is critical to establish safe and
37 effective use because formulation differences may substantially modify efficacy/safety due to specific
38 cell interactions and distribution characteristics which are not detectable by conventional
39 bioequivalence testing alone. The aims of developing the originator and the evidence supporting its use
40 should be taken into account when designing the non-clinical and clinical programme for the liposomal
41 products developed with reference to that particular originator.

42 The reference liposomal product used for comparability investigations should be sourced from within
43 the EU and should be used as a comparator in all proposed characterization studies.

44 This document discusses the principles for assessing liposomal products developed with reference to an
45 innovator liposomal product but does not aim to prescribe any particular analytical, nonclinical or
46 clinical strategy.

47 This reflection paper should be read in connection with the following documents:

- 48 • Directive 2001/83/EC, as amended
- 49 • Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended
- 50 • CHMP/437/04 Guideline on similar biological medicinal products
- 51 • Annex II to Note for Guidance on Process Validation CHMP/QWP/848/99 and
52 EMEA/CVMP/598/99 Non Standard Processes (CPMP/QWP/2054/03)
- 53 • Guideline on similar medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active
54 substances: quality issues
- 55 • ICH topic Q5E – Comparability of biotechnological/biological products
- 56 • ICH topic S6 - Note for guidance on Pre-clinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived
57 Pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)

- 58 • ICH topic E9 statistical principles for clinical trials - Note for guidance on statistical
59 principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96)
- 60 • ICH topic E10 - Note for guidance on choice of control group in clinical trials (Guideline on
61 the choice of the non-inferiority margin (CPMP/EWP/2158/99)
- 62 • Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/EWP/482/99)
- 63 • Note for guidance of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98, rev 1
64 corr *)

65 **Scope**

66 This reflection paper is intended to assist in the generation of relevant quality, non-clinical and clinical
67 data to support a marketing authorisation of intravenous liposomal products developed with reference
68 to an innovator liposomal product. Hence, this document should facilitate a decision on the following
69 issues:

- 70 • pharmaceutical data needed as evidence of product comparability between test and
71 reference or after changes to a liposomal product, to support comparative safety and
72 efficacy
- 73 • Necessity of pre-clinical and clinical studies (including 'usual' bioequivalence studies) and
74 circumstances which may allow to waive certain studies

75 The principles outlined in this reflection paper might also be considered to be applicable to other novel
76 types of "liposome-like" and vesicular products which may be under development including those to be
77 administered by routes other than intravenous administration.

78 **2. Discussion**

79 ***2.1 Pharmaceutical Quality***

80 The critical quality attributes of liposomal formulations have a major impact on the in vivo
81 pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties, since:

- 82 • the active substance release rates from liposomes can affect PK and PD and therefore the
83 safety and efficacy profile of the medicinal product
- 84 • usually the entrapped active substance is biologically not available and protected from
85 metabolism as long as it is entrapped in the liposome
- 86 • the PK of the encapsulated substance may be controlled by the PK of the carrier (i.e. the
87 liposomal formulation) which is influenced/determined by the physicochemical properties of the
88 liposomes and by the physical state of the encapsulated drug substance

89 Due to the complexity of liposomal formulations, establishing pharmaceutical comparability cannot
90 substitute entirely for non-clinical and/or clinical data but may justify reduction in the amount of non-
91 clinical and clinical studies.

92 ***Quality Characterisation***

93 Correctly identifying the parameters that define relevant physicochemical properties of a liposomal
94 product is critical to ensure its quality. The following general parameters should be addressed in the
95 submission of all types of liposomal products:

- 96 • critical discussion of the lipidic components (description, source and characterisation,

- 97 manufacture, specification and stability);
- 98 • quality, purity and stability of other nonlipidic starting materials and critical excipients;
- 99 • identification and control of key intermediates in the manufacturing process;
- 100 • active substance/lipidic moiety ratio at relevant manufacturing steps to ensure consistent
- 101 formulation;
- 102 • liposome morphology, size and size distribution,
- 103 • fraction of encapsulated active substance (amount of free/entrapped)
- 104 • assay of lipidic components;
- 105 • osmolarity;
- 106 • stability of the active substance, lipids and functional excipients in the finished product,
- 107 including quantification of critical degradation products (e.g. Lyso phosphatidylcholine,
- 108 oxidated/hydrolytic moieties)
- 109 • stability studies under proposed in-use conditions;
- 110 • *in vitro* drug substance release rate from the liposome in relevant media and stress conditions;
- 111 • validated process for reconstitution and/or pharmacy preparation.

112 Depending on the specific function of the liposomal formulation (e.g. modification of the distribution of
 113 active substance by encapsulation for improved safety profile or modification of liposomal
 114 pharmacokinetics by pegylation), the additional parameters below should be also considered in the
 115 submission:

- 116 • maintenance of liposomal formulation integrity in plasma;
- 117 • characterisation/specification testing for lipid bilayer phase transition; temperature and/or
- 118 liposomal 'surface' charge;
- 119 • confirmation of physical state of the active substance inside the liposome (e.g. precipitation in
- 120 the case of doxorubicin),
- 121 • fraction of drug that is surface bound;
- 122 • for pegylated liposomal formulations:
 - 123 ▪ details of linkage chemistry (PEG-lipid),
 - 124 ▪ molecular weight of pegylated lipid and size distribution,
 - 125 ▪ disposition of PEG at surface,
 - 126 ▪ stability of pegylation;

127 A list of tests to be applied routinely to the liposomal product should be defined and should be based
 128 on the parameters used to characterise the formulation as described above.

129 Discriminating validated in-vitro release methods should be developed to:

- 130 • monitor the simulated release of the active substance from the liposomes when in circulation
- 131 and if possible around the targeted site of action (e.g. different pH environments at site of
- 132 action). The proposed media should reflect the physiological environment of the liposomes
- 133 when in use.

- 134 • monitor stability on storage, and be sensitive to ensure batch to batch consistency.

135 ***Establishing pharmaceutical comparability***

136 The qualitative and quantitative composition of the developed product should be identical or closely
137 match the reference product.

138 It is acknowledged that normally the applicant of a liposomal formulation developed with reference to
139 an innovator product will have no access to information about the manufacturing process of this
140 reference. Therefore, extensive state of the art characterisation studies should be applied to both
141 products in parallel in order to demonstrate with a high level of assurance that the quality is
142 comparable. The comparability studies should include the tests mentioned in the *Quality*
143 *Characterisation* section suitable to adequately characterise the quality of the test and reference
144 liposomal products and particularly relate to their performance in vivo. Differences to the reference
145 product identified in the comparability investigations should be addressed and thoroughly evaluated.

146 In addition to the characterisation studies conducted under normal conditions, comparative stress test
147 studies of both products, i.e. the liposomal product developed and the innovator, could be an option to
148 investigate the outcome on degradation and other physicochemical performance characteristics of the
149 liposomal formulation.

150 All batches of the reference product used in the characterization studies should be analyzed within
151 their shelf-life period and should be stored by the recommended storage conditions prior to analysis.

152 ***Pharmaceutical Development of the Applicant's Product***

153 A well-defined manufacturing process with its associated process controls assures that acceptable
154 product is produced on a consistent basis. It is known that small changes to liposomal products can
155 significantly influence their performance. Approaches to determining the impact of any process change
156 will vary with respect to the specific manufacturing process, the product, the extent of the
157 manufacturer's knowledge and experience with the process and development data provided.
158 Comparative investigations (see *Quality Characterisation section*) should be considered when a change
159 is introduced into the manufacturing process during development.

160 In vivo studies may be necessary to demonstrate that the changes do not impact the safety and
161 efficacy profile of the product when results from physicochemical testing indicate a change in the
162 properties of the product.

163 It is recommended to consider basic principles as outlined in section 1.4 of ICH Q5E (Note for Guidance
164 on Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process).

165 ***2.2 Non-Clinical and Clinical Requirements***

166 ***General Aspects***

167 The documentation required to support regulatory approval of a liposomal formulation developed with
168 reference to an innovator product should be extensive and detailed enough to warrant the conclusion
169 of equivalent efficacy and safety as compared to the innovator product. In general, required non-
170 clinical studies to be performed prior to bioequivalence testing should include comparative
171 investigation of pharmacokinetics, tissue distribution, toxicology and pharmacological studies. However,
172 the complexity of the particular liposomal formulation will determine whether comparative non-clinical
173 studies can be reduced. Therefore, it may be decided on a case-by-case basis which studies could be
174 waived.

175 In the comprehensive evaluation of the new liposomal product the body of evidence obtained in
176 quality, non-clinical and clinical studies must be considered as a whole. If e.g. any relevant difference

177 is found in non-clinical studies for the liposomal formulation developed with reference to the innovator
178 then critical re-assessment of physico-chemical product characteristics is advised in order to clarify
179 possible reasons of detected deviations rather than proceeding to the next clinical investigation.
180 Controversy between the data generated to support product similarity would contradict the similarity
181 approach referencing the innovator and can be a source of serious regulatory concern.

182 **2.2.1 Non-Clinical Studies**

183 ***Non-clinical pharmacokinetic studies***

184 Some pharmacokinetic aspects of liposomal products with regard to their performance in humans can
185 be depicted in animal and cellular models. However, the choice of appropriate species and models to
186 investigate the in-vivo release of the drug from liposomes should be justified with special emphasis on
187 areas such as accumulation in target organs, pharmacokinetics and distribution. Single and multiple
188 dose studies at different dose levels may be needed to support the claim of similar pharmacokinetics.
189 In addition to the systemic exposure, similarities in the distribution and elimination should be
190 demonstrated. The active substance concentration in tissues relevant to the toxicity and/or efficacy of
191 the product should be determined and quantitatively compared with the reference liposomal product.

192 ***Non-clinical pharmacodynamic studies***

193 The non-clinical pharmacodynamic studies should include

- 194 • demonstration of similarity in pharmacodynamic response at different dose levels using
195 adequate models
- 196 • in-vitro tests which characterize the interaction between liposomes and target cells or with
197 other cells where the interaction is toxicologically relevant and important.

198 ***Toxicological studies***

199 In general toxicity studies may not be needed, however depending on the outcome of pharmaceutical
200 comparability investigations, and nature of the toxicity of the product, the company may need to
201 conduct appropriate toxicity studies.

202 **2.2.2 Clinical Studies**

203 **Comparative pharmacokinetic studies**

204 ***General considerations***

205 Significant changes in pharmacokinetic characteristics are evident when an active substance is
206 administered in a liposomal formulation, i.e. volume of distribution and clearance are reduced and half-
207 life prolonged. The clearance of the liposomal active substance is dependent on:

- 208 (1) the rate of clearance of the liposomal carrier itself,
- 209 (2) the rate of release of entrapped drug from the liposomal carrier, and
- 210 (3) the rate of clearance and metabolism of free drug upon its release.

211 The rate and location of in vivo drug release is a crucial parameter usually determining toxicity and
212 efficacy.

213 Therefore, the pharmacokinetics of the developed similar liposomal product should always be
214 compared with the innovator's product. Only certain aspects of the conventional bioequivalence
215 approach are applicable and in some cases additional requirements should be set on a case-by-case
216 basis.

217 Comparative human pharmacokinetic investigations should demonstrate not only the similarity of
218 exposure of the non-encapsulated and liposome encapsulated drug but they should also demonstrate
219 similar distribution and elimination characteristics. Validated methods to determine encapsulated and
220 free concentration of the active substance in biological samples (e.g. whole blood, plasma) should be
221 employed in pharmacokinetic studies.

222 ***Dose to be investigated***

223 Pharmacokinetic behaviour might be dose-dependent and hence, the pharmacokinetics of the new
224 formulation and the reference should be compared in the whole dose range unless linearity has been
225 demonstrated in the recommended dose range or the most sensitive dose can be determined and
226 justified. If the product is administered at several doses for different therapeutic indications, a
227 pharmacokinetic study with each particularly recommended dose is needed unless linearity has been
228 demonstrated.

229 ***Design considerations***

230 If the product could not be administered to healthy volunteers, a pharmacokinetic study can be
231 performed in patients. If a single-dose study is not feasible (i.e. active substance is not tolerable in
232 healthy volunteers) multiple dose pharmacokinetic studies in patients are acceptable.

233 ***Analytes to be measured***

234 The validated bioanalytical method should reliably quantify encapsulated and non-encapsulated drug
235 substance. Quantification of at least one metabolite regardless of its pharmacological activity may
236 facilitate to assess and compare a release rate, since metabolism of the active substance takes place
237 only after release from the liposomes. If there are several metabolites then the choice of metabolite
238 should be justified on kinetic grounds. If one or more metabolites have significant clinical activity then
239 it might be required to compare their kinetics as well.

240 ***Pharmacokinetic parameters to be measured and reported***

241 Ideally, the evaluated pharmacokinetic characteristics should allow comparison of the rate at which the
242 active substance is released from the liposomes, since this will determine the onset and duration of the
243 therapeutic effect. However, conventional pharmacokinetic metrics such as AUC and C_{max} might not
244 give sufficient indication of the rate of release at the target sites. Therefore, distribution and
245 elimination should be investigated in addition to rate and extent of release. When relevant, rate and
246 extent of excretion of active substance in urine should be compared.

247 For liposomes with release over a longer period of time, clearance, volume of distribution, terminal
248 half-life and partial AUCs (e.g. 0-24h, 24-48h etc) should be evaluated descriptively. This enables
249 further characterisation of the integrity of liposomes and their uptake by peripheral
250 tissues/reticuloendothelial system. Additionally, further descriptive parameters could be considered e.g.
251 inter-compartmental clearance and volume of the peripheral and central compartments.

252 It is recommended to determine the ratio of non-encapsulated to encapsulated drug concentration over
253 time.

254 ***Acceptance criteria***

255 Similarity should be demonstrated for the encapsulated and non-encapsulated drug. Generally, the
256 90% confidence intervals of C_{max}, AUC_{inf} and AUC_t ratios should be within 80 - 125%. Additional
257 metrics might include partial AUCs, or acceptance criteria for the metabolite.

258 **Assessment of efficacy**

259 In general, the necessity for a clinical efficacy trial(s) besides the obligatory clinical pharmacokinetic
260 studies is decided on a case-by-case basis depending on the sensitivity of the non-clinical models and
261 clinical PK data to detect differences between innovator and the liposomal product developed with
262 reference to it, and the complexity of the formulation.

263 Carrying out additional therapeutic equivalence studies are always required if the formulations differ in
264 terms of qualitative composition. As an example clinical studies including therapeutic equivalence
265 studies might be required in cases when polymers are attached to lipids by means of different linking
266 methods. When developing a liposomal product with reference to an innovator product all attempts
267 should be made to demonstrate equivalence of pharmaceutical quality of formulations and similarity in
268 non-clinical and clinical pharmacokinetic studies.

269 **Safety issues**

270 Acute infusion reactions are relatively common with liposomal formulations. However, the frequency of
271 such side effects is expected to be comparable unless the investigative products differ with respect to
272 qualitative composition (e.g. different excipients). Use of animal models and unloaded (empty)
273 liposomes for the investigation of hypersensitivity reactions may be necessary.

274 **3. Conclusion**

275 The experience with liposomal formulations developed with reference to an innovator is limited. As only
276 rather general recommendations can be given in this reflection paper companies are advised to seek
277 product-specific scientific advice regarding specific questions on the data requirements for
278 demonstration of comparability of liposomal formulations.

先発リポソーム製剤を基準に開発された静脈注射用リポソーム製剤の
提出データに関するリフレクションペーパー

目次

- 1、緒言
- 2、議論
- 3、結論