

SAMPLE

Draft Guidance for Industry

**Assessing Adhesion with
Transdermal Delivery Systems
and Topical Patches for ANDAs**

ANDA 用の経皮投与システム

および外用パッチの粘着性の評価

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

June 2016

Generic Drugs

目次[Table of Contents]

- I. 緒論[Introduction]
- II. 背景[Background]
- III. 粘着性を採点するシステム[Adhesion Scoring System]
- IV. 粘着性試験[Adhesion Study]
 - A. 試験の設計[Study Design]
 - B. 試験の管理[Study Conduct]
 - C. 統計的解析の考察[Consideration for Statistical Analysis]
- V. 薬物動態学的エンドポイントからの、粘着性、および生物学的同等性の評価試験
[Studies evaluating Adhesion and Bioequivalence with Pharmacokinetic
Endpoints]
- VI. データ提出のフォーマットに関する推奨事項[Recommendations on the Format
of Data Submission]

Assessing Adhesion with Transdermal Delivery Systems and Topical Patches for ANDAs

ANDA 用の経皮投与システム、および外用パッチの粘着性の評価

Draft Guidance for Industry¹

本ガイダンス案は、これが最終のものとなった時点での、本トピックに関する FDA(または、当局)の考え方を示すものである。これにより誰にも、如何なる権利を創造するものでなく、FDA、または公衆を拘束するものでもない。該当する法規、または規則の要求事項を満足する場合は、他のアプローチを採用することが可能である。他のアプローチについて論議を望む場合は、タイトル頁に記載の本ガイダンス担当の FDA スタッフにコンタクトされたい。

I. 緒論[Introduction]

本ガイダンスは、簡略新医薬品承認申請[ANDA]をサポートして提出された、経皮的投与システム[TDS:transdermal delivery system]、または外用パッチの粘着性性能を評価する試験の設計、および管理するための推奨事項を提供するものである。本ガイダンスでの推奨事項は、特に ANDA²をサポートするため提出された TDS 粘着性試験に関係するものである。本ガイダンスのために、用語[term] “T” (試験[Test]を表す)は、ANDA の対象であるジェネリック製品を引用するために使用され、“R” (参照[reference]を表す)は、参照リスト医薬品薬[RLD:reference listed drug]を引用するために使用されている。

TDS 医薬品製剤の開発プログラムの目的[objectives]によっては、申請者は TDS の粘着性を評価する目的に特定した臨床試験、または複合的な目的で行われる臨床治験として;例えば、TDS の粘着性の評価と並行して、生物学的同等性[BE:bioequivalence]と共に薬物動態学[PK:Pharmacokinetics]的エンドポイントを評価することもできる。本ガイダンスでは、粘着性試験の設計に推奨されたアプローチにつき記述し、従って、

¹ 本ガイダンスは、FDA, CDER, Division of Therapeutic Performance in the Office of Research and Standards in Office of Generic Drug により、FDA, CDER, Office of New Drugs and Office of Pharmaceutical Quality の協力により作成されたものである。

² NDA、または NDA 補足申請[supplemental NDA]における、TDS の粘着性を特徴付ける試験への期待[expectation]は、ANDA をサポートして提出されたものと、TDS 製品の年代[ages]、および強度[strength]、もしかすれば[potentially]、解剖学的に異なる患部[site]に投与される量によって、異なるかも知れない。更に、TDS 製品の粘着性の評価の設計、試験、および管理は、NDA をサポートする試験とは本質的[inherently]に異なるものであり、その筋書きでは TDS が参照製品[reference product]と対比して典型的な評価をされるものではない。

本ガイダンスが発行されるまでに公表された個別の製品に特有のガイダンスについては、それらに置き換わるものになるであろう。

本ガイダンスは、一旦、最終的なものとなった場合、外用パッチ、または TDS の ANDA のサポートとして提出された、粘着性試験の設計、および管理の更新した推奨事項の提供を意図するものである。本ガイダンスの推奨事項は、外用のパッチ、および TDS の両者に適用されるものであるが、単一の用語“TDS”は、TDS、および外用パッチの両者に関して排他的[exclusively]に今後使用されるであろう。用語“TDS”の使用は、外用のパッチを除外するためのものとは、解釈される[construed]べきではない。FDA は、RLD とし提案されたジェネリック TDS 製剤との BE をサポートするために、他の試験[other studies](例えば、焦燥[irritation]、感作[sensitization])が必要かも知れないと考慮する場合は、申請者に本ガイダンスと共に、関連する製品に特定されたガイダンス文書[any relevant product-specific guidance documents]³についても、参照される[consult]ことを推奨している。

本ガイダンスを含む、FDA のガイダンスは、法律上実施可能な責任を確立するものではない。その代わりに、特定の規定がされ、または法的要件が引用されていなければ、ガイダンスは当局のトピックに関する現在の思考について記述した、推奨事項と見做されるべきものである“*should*”の用語は、当局のガイダンスで使用された場合は、何かを示唆するか、または推奨するものであり、要求するものではない。

II. 背景[Background]

TDS 製剤から皮膚を通して体内に到達する量[The amount of drug delivered into and through the skin from a TDS]は、および皮膚により伝えられた薬剤の量は、一部分[in part]は、投薬された表面積に依存するものである。TDS の接触面の全体が、製品の表示に記載された使用条件に従って、貼付け[wear]の期間を通し、一貫して、均一に皮膚に付着して[consistently and uniformly adhere to the skin]、いることが期待されている。従って、TDS が貼付け[wear]の間に外れること[lose its adherence]があれば、患者に到達する薬剤の量は、減少されるかも知れない。

製品に表示された貼付けの期間内は、TDS は、肉体的な動き[anatomical movements]に伴って生じる捻じれ応力[torsional strains]、環境温度、または湿度の変化、(例えば、日常のシャワー[showering])から生じる水との接触、および衣服、ベッド、その他の表面との接触に遭遇[encounter]することが合理的に予想される。TDS 製品であって、表示に記載された貼付けの期間は、一貫して、均一に皮膚に付着

³ 米国 FDA のジェネリック医薬品に特有な製品の開発のための推奨事項は、下記で利用可能である:

<<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm075207.htm>>

しないものは、時間的な差異はあるが、完全な剥離[detachment]を含む、程度の異なる剥離が結果として生じるものである。

TDS の粘着性の特性が、表示された使用の条件に対して、評価できるように、十分に強壮[sufficiently robust]でない場合には、TDS の皮膚に接している表面に変化を生じるかも知れない[may exhibit variability]。そのような状況で、TDS が部分的に剥離される場合は、TDS から結果として薬剤が到達するプロファイル[resulting drug delivery profile]は、不確実となるかも知れず、このために、不確実性は TDS からの薬剤の吸収の比率、および範囲[rate and extent]に及ぶかも知れない。更に、TDS の完全な剥離の可能性は、意図しない受容者[recipient] (例えば、潜在的な家庭のメンバー、子供かも知れない)に、医薬品への暴露のリスクを負わすかも知れない。

ジェネリック TDS 製品は、RLD 製品の開発後に開発されており、RLD が開発された時には利用が可能でなかったかも知れない技術を利用することが、現在は可能かも知れない。TDS の製品(承認されたジェネリック TDS 製品の再処方化に関する ANDA の補足[supplemental ANDAs relating to reformulations of an approved generic TDS product]を含む)、の ANDA を提出する申請者には、TDS の製品の粘着性の特性を最適化する改良の合理的な努力が実証されることが、期待されている。この最適化には、粘着性[adhesiveness]、凝集性[cohesiveness]、および安定性[stability]のような粘着性を保証するための特性のバランスを保つことが、全ての皮膚の表面への一貫して、均質な粘着性が、貼付けの全期間を通じて期待されている。

申請者は、粘着性を製品プロファイルの品質目標[QTPP: Quality Target Product Profile]⁴の一部と見做し、TDS の粘着性の特性[attributes]を評価するために包括的戦略を展開すべきである。例えば、TDS の粘着性の特性記述は、“T”製品について、TDS の粘着性に関連する“R”製品のための表示の何かの使用の条件は、(例えば、TDS の偶発的な[incidental]水への暴露は、入浴か、驟雨[showering]程度のこととして)具体化される[substantiated]べきである。申請者は、更に、TDS が包装から容易に取り出され、包紙[release liner]が容易に外せるものでなければならない。更に、TDS が貼付け期間後に過度の刺激を起こす[cause undue irritation]ことがなく、TDS を剥がした後の皮膚に損傷を残してはならない。

III. 粘着性を採点するシステム[Adhesion Scoring System]

粘着性を評価するための試験[study]は、当局の推奨では、TDS 製品の“T”、および“R”を、表示された使用条件に従って、試験の一連の所定の期間(時間)[a series

⁴ US FDA Guidance for Industry: Q8 (R2) Pharmaceutical Development (Nov. 2009; Rev. 2) www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073507. で入手可能である。

of time points throughout the study]を通じて TDS の全表面が、貼り付き続けることを確認して粘着性を評価する方法である。試験を通じて、粘着性を測定される検体の数は、各 TDS の使用の表示に規定された条件の期間に依存し、予め、試験のプロトコル中で規定されるべきである。

各評価については、申請者は、5 ポイントの数字尺度[5-point numerical scale]を用い、以下の通り、TDS の貼り付けられた表面積の指定された範囲に相当する所定の枠に各採点[score]を記載して使用すべきである：

- | | |
|------------------------|--|
| 0 = \geq 90% | 90%以上の粘着性（基本的には皮膚からの剥離なし） |
| 1 = \geq 75% ~ < 90% | 75 - 90%の粘着性（周辺の一部に皮膚からの剥離あり） |
| 2 = \geq 50% ~ < 75% | 50 - 75%の粘着性（半分以下の DS にあり） |
| 3 = > 0% ~ < 50% | 0 - 50%の粘着性（剥離するものはないが、但し TDS の半分以上に皮膚から落ちない程度の剥離あり） |
| 4 = 0% | 0% の粘着性（TDS の剥離、皮膚からは完全に剥離） |

個々の連続する評価で、最も高い粘着性の採点(最大級の TDS の剥離[greatest degree of TDS detachment]を示すものか)と評価されたものは、何時の時点でも[at any time point]、より高い採点が評価されるまで[until a higher score is assessed]は、引続く後の時点に使用されるべき[be used for subsequent time point]である。完全に剥離した TDS については、採点 4 が全ての残りの評価のために割り当てられるべきであり、そのために予定され全ての試験の期間中の TDS に亘り[across]計画されるべきである。

IV. 粘着性試験[Adhesion Study]

A. 試験の設計[Study Design]

一般に、当局は、粘着性の試験は、TDS の“T”と“R”の粘着性の特性[adhesion characteristics]の比較評価をサポートするよう設計されていることを推奨している。

推奨された試験の設計は、全ての被検者[subjects]に対し、同じ強度の TDS “T”、および“R”を単回投与[single-dose]、無作為化[randomized]、2 回の施用[two-treatment]、2 度の期間での交叉試験[two-period crossover study]である。もし、並列施用[parallel dosing]が適切と判断される場合は、単一の期間、および 1 被検者当たり 2 回の施用を適用するサイトで無作為化することが考慮されるかも知れない。TDS の粘着性試験のための母集団は、典型的には製品の薬物動態学試験の生物学的同等性試験[PK BE Study]と同等に登録[enrolled]するか、または登録のための推奨事項に準ずるべきであり、特に使用する表示に、選択された TDS のサイズ、