



M13A : 即放性の経口固形製剤の 生物学的同等性試験

第46回 ICH即時報告会
令和4年12月22日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

M13 トピックリーダー
栗林 亮佑

COI開示

発表者名：栗林亮佑

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

演題発表内容に関連し、発表者に開示すべき利益相反はありません。

免責事項

本スライドは、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではない。

背景

- ICH Generic Drug Discussion Group (GDG) の議論の結果、最初に提案されたトピック
- 全身作用の即放性経口固形製剤の生物学的同等性 (BE) 評価
- PKを指標としたBE試験又は溶出試験
- 後発医薬品の開発、新薬の開発段階のBE評価、承認後の処方変更時のBE評価

現状の課題とM13の目的

【現状の課題】

以下の事項で各国で要件が異なっている。

- 全身作用の即放性経口固形製剤のBE試験デザイン
- データ評価
- 含量違い製剤のバイオエーバー
- より進んだBE試験デザイン
- ばらつきの大きい医薬品及び治療濃度域の狭い医薬品のデータ評価

【M13の目的】

- 全身作用の即放性経口固形製剤のBE試験、溶出試験及び評価方法に関する国際調和

M13概要

ICH M13: 即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験

- Tier 1 (M13A): 一般的なBE試験デザイン
- Tier 2 (M13B): 含量違い製剤のバイオウエーバー
- Tier 3 (M13C): 複雑なBE試験デザイン

M13スケジュール

Tier 1: 2020年7月～2024年5月 (Step 4)

Tier 2: 2023年1月～

Tier 3: 2024年7月～

注:

- ・Tier 1がStep1到達後、Tier 2開始
- ・各トピックで別の専門家のノミネート

M13A:EWGメンバー

【規制当局】

- MHLW/PMDA
- US FDA: **Rapporteur**
- EC: **Regulatory Chair**
- Health Canada
- Swissmedic
- ANVISA
- MFDS

- HSA
- TFDA
- TGA
- NMPA
- JFDA
- WHO

【業界団体】

- JPMA
- EFPIA
- PhRMA
- IGBA
- IFPMA

Topic leader: 栗林亮佑、Deputy topic leader: 山口徹
Support staff: 吉田寛幸

M13Aの活動経緯と今後の予定

- 2019年11月：シンガポール会合で新規トピック
- 2020年 6月：Concept paper/Business Planの合意
- 2020年 7月～2022年10月まで
数回／月の代替バーチャル会議
- 2022年11月：仁川会合、Step1到達
- 2022年12月：Step 2a/2b到達予定
- 2023年にパブリックコメント開始予定
- 2024年5月：Step 4到達予定

M13Bの今後の予定

- 2023年 1月：検討開始及びドラフトガイドライン作成

一般的なBE試験デザイン

- クロスオーバーと並行群間
- 単回投与試験と反復投与試験
- 被験者
- 症例数
- 食事条件と水条件
- 投与量
- 測定物質(未変化体、代謝物、ラセミ、エナンチオマー)
- 内因性物質
- 1つのBE試験で複数の標準製剤と試験製剤
- データ評価(判定基準、外れ値、Partial AUC等)

	PMDA			U.S. FDA			EMA		
	Package insert			Reference listed drug			Summary of product characteristics		
	Dosage and administration								
	Not specified in the fasted or fed state	Only specified in the fasted state	Only specified in the fed state	Not specified in the fasted or fed state	Only specified in the fasted state	Only specified in the fed state	Not specified in the fasted or fed state	Only specified in the fasted state	Only specified in the fed state
Immediate-release drug products (Ordinary)									
Fasted state	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Fed state	N	N	N	Y	N	Y	N	N	Y
Immediate-release drug products (Specific formulation)									
Fasted state	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Fed state	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y

Kuribayashi R et al., Clin Pharmacokinet. 2021.

即放性経口固形製剤の含量違い製剤のバイオエーバー

大きな論点

- 処方変更水準
- 溶出試験液の設定(界面活性剤の使用)
- 溶出試験条件(例:パドル法75回転の設定)
- 溶出挙動の同等性の判定
- 治療濃度域の狭い医薬品の取扱い

複雑なBE試験デザイン

- **Highly variable drugs**
受入れに関する議論
判定基準を広げる手法
BE評価パラメータ(AUCと C_{max} or C_{max} のみか)
- **Narrow therapeutic index**
判定基準を厳格にする手法
定義
- **Advanced BE study design**(中間解析、第一種の過誤確率を制御する統計方法論)

PMDA

AUC_{0-t} and C_{max}

The 90% confidence interval for the ratios: 80%–125%

Not in the above range, generic drug products are accepted as bioequivalent, if the following three conditions are satisfied:

- 1) the total sample size of the initial bioequivalence study is not less than 20 (per group) or the pooled sample size of the initial and add-on subject studies is not less than 30
- 2) the geometric mean ratios: 90–111%
- 3) the dissolution rates of original and generic drug products are determined to be similar under all conditions tested

U.S. FDA

AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}

The 90% confidence interval for the ratios

General drug : 80.00%–125.00%

Narrow therapeutic drugs

Within-subject CV <10% : Narrower than 90.00%–111.11%

Within-subject CV \geq 10% : Wider than 90.00%–111.11%

Limited to 80.00%–125.00%

Highly variable drug products (AUC and C_{max})

Within-subject CV <30% : 80.00%–125.00%

Within-subject CV \geq 30% : Wider than 80.00%–125.00%

GMR within 80.00–125.00%

EMA

AUC_{0-t} and C_{max}

The 90% confidence interval for the ratios

General drug : 80.00%–125.00%

Narrow therapeutic drugs : 90.00%–111.11%

Highly variable drug products

AUC : 80.00%–125.00%

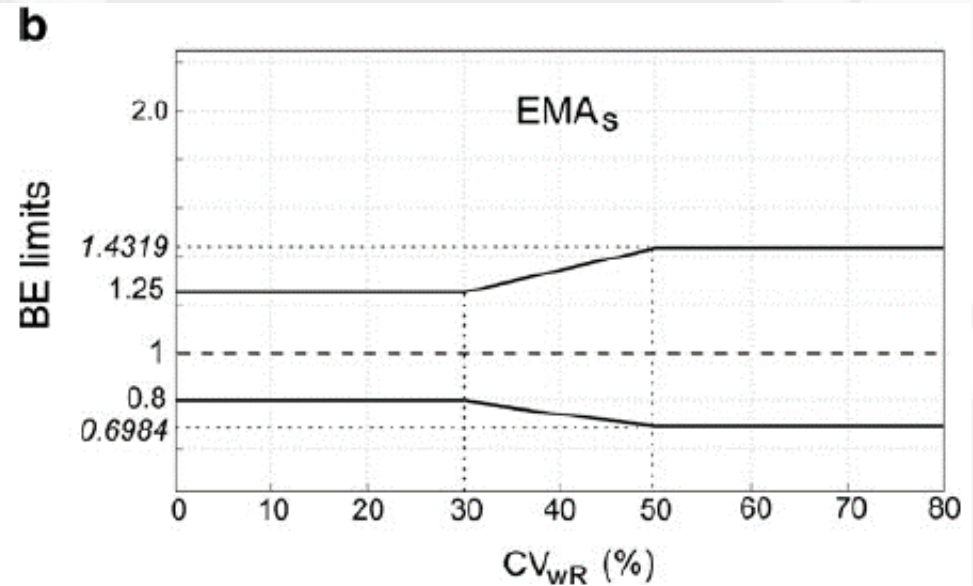
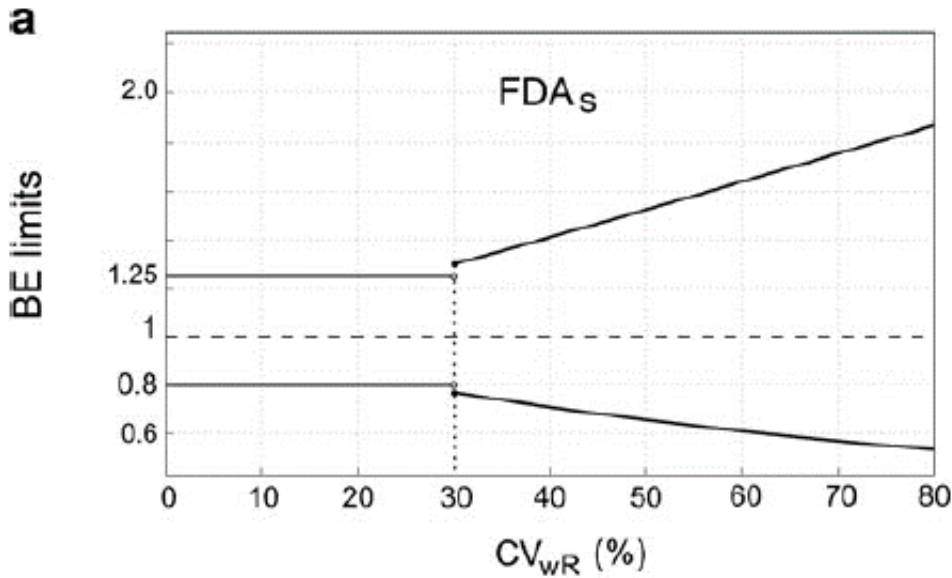
C_{max}

Within-subject CV (%)	Lower Limit	Upper Limit
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
\geq 50	69.84	143.19

Within-subject CV \geq 50% : Limited to 69.84%–143.19%

GMR within 80.00–125.00%

HVD



NTI

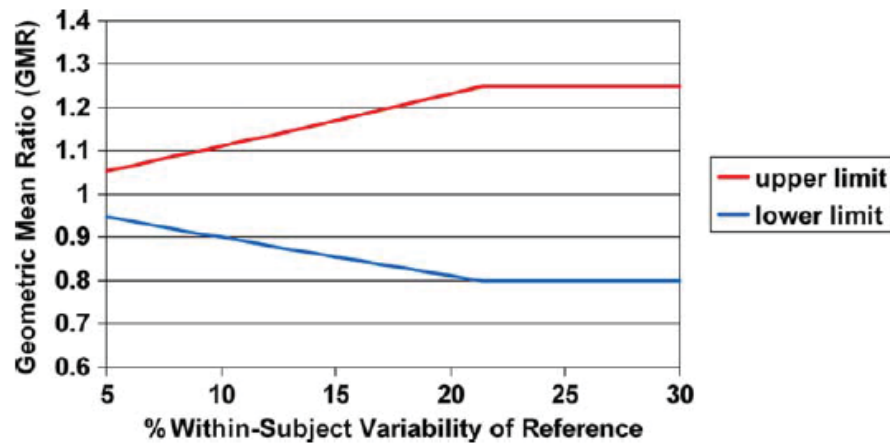


Figure 2 Implied *bioequivalence* limits of geometric mean ratios for narrow therapeutic index drug products. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Karalis V et al., Pharm Res. 2012.
Yu LX et al., Clin Pharmacol Ther. 2015.

今後の予定・検討事項

2023年6月まで

- M13A

翻訳

国内パブリックコメント

- M13B

電話会議

論点について国内専門家との議論