



# M13 : 即放性の経口固形製剤の 生物学的同等性試験

第47回 ICH即時報告会  
令和5年7月18日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
ジェネリック医薬品等審査部

M13 トピックリーダー  
山口 徹

International Council for Harmonisation of Technical Requirements  
for Pharmaceuticals for Human Use

## COI開示

発表者名：山口徹

(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ェーバー
- Tier 3 (M13C): 複雑なBE試験デザイン

## M13スケジュール

**M13A : 2020年7月～2024年7月 (Step 4)**

**M13B : 2023年1月～**

**M13C : 2024年7月～**

**注:**

- ・M13AがStep1到達後、M13B開始
- ・M13BがStep1到達後、M13C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: 山口徹、Deputy topic leader: 吉田寛幸  
Support staff: 栗林亮佑

## 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
- 2023年にパブリックコメント実施（5月までに受付終了）
- 2024年7月：Step 4到達予定

## M13Bの活動経緯と今後の予定

- 2023年 1月：検討開始及びドラフトガイドライン作成
- 2024年 7月：Step2a/2b到達予定

- 1 緒言
  - 1.1 目的
  - 1.2 背景
    - 1.2.1 生物学的同等性
    - 1.2.2 データの完全性
  - 1.3 適用範囲
- 2 生物学的同等性を立証するための一般原則
  - 2.1 薬物動態学的評価を用いた生物学的同等性試験の試験デザイン
    - 2.1.1 被験者
    - 2.1.2 試験デザイン
    - 2.1.3 生物学的同等性試験の被験者数
    - 2.1.4 対照製剤及び試験製剤
    - 2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件
    - 2.1.6 試験に用いる投与量又は含量
    - 2.1.7 測定成分
      - 2.1.7.1 未変化体と代謝物
      - 2.1.7.2 エナンチオマーとラセミ体
    - 2.1.8 検体の採取
      - 2.1.8.1 最初の測定時点における  $C_{max}$
      - 2.1.8.2 半減期の長い医薬品及び規定時間までの AUC に関する考慮事項
      - 2.1.8.3 投与後初期の曝露量
  - 2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析
    - 2.2.1 生物学的同等性の解析対象集団に関する考慮事項
      - 2.2.1.1 低曝露に起因したデータの除外
    - 2.2.2 データの表示
      - 2.2.2.1 濃度-時間データ
      - 2.2.2.2 薬物動態解析
      - 2.2.2.3 ロットにおける含量の差
    - 2.2.3 統計解析
      - 2.2.3.1 一般的な考慮事項
      - 2.2.3.2 クロスオーバーデザインの試験
      - 2.2.3.3 持越し効果
      - 2.2.3.4 並行群間デザインの試験
      - 2.2.3.5 複数グループがあるデザインの試験
    - 2.2.4 生物学的同等性の判定基準
    - 2.2.5 複数の対照製剤と複数の試験製剤を用いる試験
      - 2.2.5.1 複数の対照製剤
      - 2.2.5.2 複数の試験製剤
- 3 個々の考慮事項
  - 3.1 内因性物質
  - 3.2 その他の即放性製剤
    - 3.2.1 口腔内崩壊錠
    - 3.2.2 チュアブル錠
    - 3.2.3 経口懸濁剤
  - 3.3 配合剤
  - 3.4 pH 依存性
- 4 文書化
- 5 用語集

## 国内ガイドラインからの大きな変更点(1)

- **被験者:**
  - 男女両方に使用される医薬品の場合、**男女両方**。
  - クロスオーバー試験では**12例以上**、並行群間試験では**各群12例以上**。

## 国内ガイドラインからの大きな変更点(2)

### ● ハイリスク製剤の設定

- 複雑な製剤処方及び/又は製造方法を用いているもの(例: 固体分散体、マイクロエマルジョン、油性製剤、ナノテクノロジー、その他特殊な技術を用いた製剤)。
- 原薬が低溶解性で、試験製剤と対照製剤との間で製造技術又は粒子径管理方法が大きく異なる場合、又は溶出性、溶解性又は膜透過性に影響を及ぼす可能性が高い添加剤の使用状況が大きく異なる場合。
- 原則、**絶食条件・食後条件**(高脂質・高カロリー一食に限る)の**BE試験が必要**。

## 国内ガイドラインからの大きな変更点(3)

- **食事条件**

- ① **高脂質・高カロリー食**

- 食事の総カロリーの約50%が脂肪由来。
- 約800～1000kcal。
- タンパク質、炭水化物、脂肪がそれぞれ約150、250、500～600kcal。

- ② **低脂質・低カロリー食**

- 食事の総カロリーの約25%が脂肪由来。
- 約500kcal。

## 国内ガイドラインからの大きな変更点(4)

- OD錠、チュアブル錠
  - 同じ剤形同士のBE試験：対照製剤が水あり／水なしのどちらでも投与可能の場合、**水なしのBE試験**を実施
  - 新たな投与方法の追加(例：対照製剤錠剤、試験製剤OD錠)：**3群のBE試験を推奨**(対照製剤は添付文書の投与方法、試験製剤は水あり／水なしの両方)

## 国内ガイドラインからの大きな変更点(5)

- pH依存性

- 対照製剤と比較して、pHを安定化させる添加剤の種類又は量に違いがある場合や製造工程が大幅に異なる場合、又は溶解度のpH依存性が異なるような塩形態の違いがある場合には、pH調整剤を併用した生物学的同等性試験を追加で実施し、生物学的同等性を示す必要がある

## 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

## 今後の予定・検討事項

2023年11月まで

- **M13A**

電話会議（パブリックコメントへの対応）

- **M13B**

電話会議

論点について国内専門家との議論