



M13 : 即放性の経口固形製剤の 生物学的同等性試験

**第50回 ICH即時報告会
令和6年12月18日**

**日本製薬工業協会
ICH プロジェクト委員会**

**M13トピックリーダー
関根 和久**

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

COI開示

発表者名：関根 和久
日本製薬工業協会
ICH プロジェクト委員会

演題発表内容に関連し、発表者の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、発表者の所属組織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ウェーバー
- 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: 2025年2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
- MHRA
- SAHPRA
- NFDAC
- GSCF
- WHO

【業界団体】

- JPMA
- EFPIA
- PhRMA
- IGBA
- IFPMA

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～：ドラフトガイドライン作成開始
- 2022年11月：仁川会合、Step1到達
- 2022年12月：Step 2a/2b到達
- 2023年3月：パブリックコメント実施
 - └ 5月までに受付終了
- 2024年6月：福岡会合にてStep 3到達
 - └ 同時にQ&A文書を発出
- 2024年7月：Step4
- 2025年7月：国内で通知発出、説明会開催予定
 - └ 既存GLとの取扱いに関する通知とセット

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11月：モンリオール会合にて内容の最終化
- 2024年1月：Step 1
- 2024年2月：Step 2a/2b
- 2025年4月～6月頃にパブリックコメント実施予定
- 2025年4月頃：説明会開催予定

M13Cの活動経緯と今後の予定

- 2025年 2月：検討開始及びドラフトガイドライン作成予定

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

M13B

- 処方変更水準（Level 1、Level 2の適用可能条件）
- 溶出試験液の設定（界面活性剤の使用可否）
- 溶出試験条件（例：パドル法50回転より上の条件設定）
- 溶出挙動の同等性の判定
- 配合剤のバイオウエーバーの考え方
- Bracketing Approachの考え方

M13C

- **Highly variable drugs**
- **Drugs with narrow therapeutic index**
- **Complex BE study design and data analysis considerations, e.g., adaptive BE study design**

ICH M13A Guideline

1.3 Scope

M13A, the first guideline in the series, describes the scientific and technical aspects of study design and data analysis to support BE assessment based on PK endpoints for orally administered IR solid dosage forms. How regulatory decisions may be made based on BE assessment is out of the scope of this guideline.

Acceptance of comparator products across regulatory jurisdictions could reduce the burden of multiple clinical trials demonstrating BE against local comparator products but, in many regions, this is governed by local laws rather than scientific guidelines. Therefore, the acceptance of comparator products across regions is not in the scope of M13A. However, study designs containing multiple comparator products or test products are included in M13A to take some initial steps to reduce the associated burden without prejudice to regional legal requirements.

The second guideline in the series, M13B, will describe biowaiver considerations for additional strengths not investigated in BE studies.

The third guideline in the series, M13C, will include data analysis and BE assessment for 1) highly variable drugs, 2) drugs with narrow therapeutic index, and 3) complex BE study design and data analysis considerations, e.g., adaptive BE study design.

今後の予定・検討事項

- M13A

本体GL及びQA文書の翻訳

パブコメ回答作成

→ いずれも2025年7月に発出予定。

発出後に説明会開催予定

- M13B

2025年2月 Step2a/2b到達目標

2025年4月～6月頃：パブコメ予定

2025年4月頃（パブコメ中）：説明会開催予定

- M13C

2025年2月～ 検討開始及びドラフトガイドライン作成予定