

令和5年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案作成の経緯

PMDA 再生医療製品等審査部
栗林亮佑

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

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評価
- 薬物動態を指標とした生物学的同等性試験又は溶出試験
- 後発医薬品の開発、新薬の開発段階の生物学的同等性評価、承認後の処方変更時の生物学的同等性評価

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
- より進んだ生物学的同等性試験デザイン
- 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生物学的同等性試験、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

- Tier 1 (M13A): 一般的な生物学的同等性試験デザイン
- Tier 2 (M13B): 含量違い製剤のバイオウエーバー
- Tier 3 (M13C): 複雑な生物学的同等性試験デザイン

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
- GSCFS

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7月まで
数回／月の代替バーチャル会議
- 2022年11月：仁川会合
- 2022年12月：Step2a/2b到達
- 2023年3月22日-5月22日 国内パブリックコメント
- 2023年6月：バンクーバー会合

留意事項

- 本日の説明・回答は、発表者の所属機関の公式見解を示すものではないこと
- 本説明会に寄せられたご意見等は、パブリックコメントに対するご意見にならないこと
- 本ガイドライン案にご意見等がある場合は必ずパブリックコメント受付期間内に厚生労働省のパブリックコメントのサイトにお送りください

M13A 即放射性経口固形製剤の生物学的同等性

パブリックコメント

「ICH M13A 即放射性経口固形製剤の生物学的同等性（案）」
に関する御意見の募集について

令和5年3月22日
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）は、各国又は地域の医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して医薬品規制に関するガイドラインを作成することを目的とした国際会議です。

厚生労働省は ICH で採択されるガイドラインを、我が国の規制に取り入れることとしているため、ICH で取りまとめられたガイドライン案について、広く国民の皆様から御意見を賜るべく、御意見を募集することとしています。

今般、ICH において、「ICH M13A 即放射性経口固形製剤の生物学的同等性（案）」が取りまとめられ、新たなガイドライン案として提案されました。

2023年3月22日-5月22日

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

**Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral
Dosage Forms**

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

**PMDA 再生医療製品等審査部
栗林 亮佑**

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

M13A 即放性経口固形製剤の生物学的同等性

本日のプログラム

| 時間 | 内容 | 演者 |
|-------------|--------------|---|
| 14:00~14:05 | 開会の挨拶 | MHLW医薬品審査管理課 林 亜紀子 |
| 14:05~14:15 | ガイドライン案作成の経緯 | PMDA 栗林 亮佑 |
| 14:15~15:55 | ガイドライン案の説明 | ICH M13A EWGメンバー PMDA 栗林 亮佑 JPMA 小林 剛 PMDA 山口 徹 元JPMA 清水 貴子 JPMA 土綿 慎一 NIHS 吉田 寛幸 IGBA 松井 一樹 (以上、発表順) |
| 15:55~16:25 | Q&A | MHLW 医薬品審査管理課 ICH M13A EWGメンバー |
| 16:25~16:30 | 閉会の挨拶 | PMDA執行役員 田宮 憲一 |

目次

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

目次

- 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
- 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（1口腔内崩壊錠、2チュアブル錠、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

1.1 目的

- 全身循環を介して薬効を発現する即放性（IR）経口固形製剤（錠剤、カプセル剤、経口懸濁剤用の顆粒・粉末など）について、開発段階と承認後の両段階において生物学的同等性試験を実施するための推奨事項を提供
- 本ガイドラインの推奨事項からの逸脱は、適切な科学的根拠が示されていれば許容される場合がある
- 申請者が代替手段を提案又は実施する場合には、規制当局に相談することが推奨される

1.2 背景

1.2.1 生物学的同等性

- 全身作用を有する即放性経口固形製剤の生物学的同等性は、臨床薬物動態(PK)に基づく生物学的同等性試験又は比較溶出試験により立証
- 経口製剤の生物学的同等性評価は、
 - 後発医薬品と対照製剤の治療学的な同等性
 - 先発医薬品の開発においても、生物学的同等性の判定が承認の判断にとって重要となるような状況
 - 承認後の製剤処方及び/又は製造工程の変更

1.2 背景

1.2.2 データの完全性

- 生物学的同等性試験は、ICH E6医薬品の臨床試験の実施に関する基準の原則及び勧告に従って実施すること
- 治験依頼者、治験担当医師、開発業務受託機関や臨床検査機関などのサービス提供者は、生成されたデータの帰属性、判読性、記録の同時性、原本性（又はコピーの認証）、正確性、完全性、及び追跡可能性を保証すること
- 規制当局に提出される試験データの質及び完全性に対する最終的な責任は申請者となる

1.3 適用範囲

- M13Aは、即放射性経口固形製剤の生物学的同等性を保証するための一連のガイドラインのうちの最初のガイドライン
- 2つ目のガイドラインM13B
生物学的同等性試験で検討しない追加の含量のバイオウェーバーに関する考慮事項
- 3つ目のガイドラインM13C
 - 1) 変動の大きい医薬品
 - 2) 治療濃度域の狭い医薬品
 - 3) 複雑な生物学的同等性試験のデザイン(アダプティブ生物学的同等性試験デザインなど)

1.3 適用範囲

- 地域を超えた対照製剤の受入れについてはM13Aの適用範囲外
- 地域の法的要件に関わらず負担を軽減するため、M13Aには複数の対照製剤又は試験製剤を含む試験デザインについても記載
- 相対的BA評価、食事の影響、薬物相互作用、特定の集団を対象とした試験、生物学的同等性を示す必要のない製剤の変更、及び用法・用量又は投与経路変更を支持する試験などは適用範囲外

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

日本製薬工業協会
小林 剛

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

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

- 原則、健康成人志願者
- 年齢18歳以上、BMIが18.5～30.0 kg/m²
- 男女両方に使用される医薬品の場合は、**男女両方**
- 薬理作用又はリスクが健康成人志願者にとって許容できない場合は、適用患者集団も可能

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

2.1.2 試験デザイン

- 単回投与（安全性、忍容性の理由から反復投与試験も可能）
- 2剤2期クロスオーバーデザイン
- ウォッシュアウト期間は十分に長く設定（例：消失半減期の少なくとも5倍）
- 投与量は、原則最高含量を使用。安全性、忍容性の理由から投与できない場合は、低含量を用いるもしくは、予定する最高含量を適応患者に投与することも可
- 消失半減期の長い医薬品は、並行群間デザインも可²¹

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

2.1.3 被験者数

- 脱落や中止を考慮して十分な被験者数で試験
- 評価可能な被験者数が設定した被験者数を下回る場合などは、被験者の追加コホートが可能な場合もある。
- 検証的な位置づけのBE試験の場合、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**

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

2.1.4 対照製剤及び試験製剤

対照製剤

- 規制当局によって承認された製剤
- ロットの選択は、含量に基づき決定し、複数ロットから検討する

試験製剤

- 実生産の1/10以上のスケール、又は10万単位のうち、いずれか規模の大きいロットとする
- 対照製剤と試験製剤の含量の差は5%以内
- 製造ロットが10万単位未満の場合、実生産スケールのロットが必要

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

PMDA ジェネリック医薬品等審査部
山口 徹

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

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

- 原則、絶食時単回投与試験
- ハイリスク製剤（後述）については、絶食条件のBEが食後条件のBEに外挿できない場合がある
 - 上記のような場合には絶食・食後の両方のBEが必須。
 - 絶食and/or食後の選択・食事の種類等は、対照製剤の投与方法や、原薬及び製剤処方特性に依存。
 - 設定根拠は、生理学的薬物速度論モデルや準生理機構的吸収モデル等で説明可能。
 - 安全性上の懸念から、絶食時／食後の単回投与に倫理的な問題がある場合、安全性上の懸念が少ない条件で実施する。

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

ハイリスク製剤以外の製剤

- 用法が「空腹時のみ」又は「食事の有無が規定されていない」場合、絶食条件の試験を実施。
- PK上の理由から用法が「食後のみ」の場合、食後条件の試験を実施。
- 忍容性上の理由から用法が「食後のみ」の場合、絶食／食後条件のいずれかの1つの試験を実施。
 - 食事は高脂質高カロリー食・低脂質低カロリー食のいずれで実施してもよい。

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

ハイリスク製剤（1/2）

- 製剤設計又は製造工程の複雑さに起因して、絶食時と食後との間で消化管の状態の違いが、生体内での挙動に異なる影響を与えてしまう可能性が高い製剤。
- 製剤処方及び／又は製造工程の違いに関連した挙動の差が、単一のBE試験では検出されない可能性があるため、原則絶食及び食後の双方のBE試験が必要。
 - 食事は高脂質・高カロリー食に限る。
 - 安全性上の懸念により絶食又は食後条件で製剤を単回投与することに倫理上の問題がある場合、安全性上の懸念が少ない条件下で生物学的同等性試験を実施することができる

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

ハイリスク製剤 (2/2)

- 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。

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

絶食条件の詳細

- 投与前10時間以上の絶食、投与後4時間の絶食。
- 食事の内容及び時間は標準化する。
- 飲水は、投与前1時間及び投与後1時間を除き自由。
- 被験製剤は150～250mLの水とともに投与。

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

食後条件の詳細

- 投与30分前から食事を開始、30分以内に摂取。
- それ以外の条件は絶食時と同じ。

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

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、脂肪からのカロリー量がそれぞれ約150kcal、250kcal、500～600kcal。
- ハイリスク製剤の食後試験はこちらの内容で実施。

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

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

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。
- ハイリスク製剤でない製剤ではこちらを選択することができる。

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

2.1.6 試験に用いる投与量又は含量

- 複数の含量違い製剤を申請する場合、BE試験で使用する含量は、PK及び溶解性の用量比例性に依存。
 - 一般に、市販予定の最高含量で実施。
 - AUC及び／又は C_{max} が投与量に比べ用量比例性を上回って増加する場合には、最高含量で実施。
 - AUC及び／又は C_{max} が投与量に比べ用量比例性を下回って増加する場合、
原因が吸収飽和 → 最低含量で実施。
原因が薬物の低溶解性 → 最低・最高含量の両方実施。

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

2.1.7 測定成分

2.1.7.1 未変化体と代謝物

- 生物学的同等性の判定は未変化体の測定が原則
- プロドラッグも同様。（未変化体濃度が低く信頼性の高い薬物濃度分析ができない場合は、一次代謝物のデータを使用することが許容。）
- 有効性又は安全性に寄与する代謝物が腸管壁又は腸管腔内代謝を通じて生成される医薬品などの場合、未変化体だけでなく主活性代謝物も考慮する。

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

2.1.7 測定成分

2.1.7.2 エナンチオマーとラセミ体

- ラセミ体の医薬品では、異性体を分離しない測定法も許容。
- 以下の全てを満たす医薬品の場合は、立体選択的な測定法が必要。
 - a) 個々のエナンチオマーが異なる薬力学的特性を示す。
 - b) 個々のエナンチオマーが異なる薬物動態特性を示す。
 - c) エナンチオマーの曝露量（AUC）比が吸収速度の差によって変化する。

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

2.1.8 検体の採取

- 薬物濃度-時間曲線をカバーする検体採取が必要。
- 投与前に1点，吸収相に複数点，予想される T_{max} 付近で頻回採取，及び曝露量を確実に推定するために T_{max} 後の十分な数の検体採取（ $AUC_{(0-t)}$ が $AUC_{(0-inf)}$ の80%以上になる時点まで）が必要。
- C_{max} ， $AUC_{(0-t)}$ 及び k_{el} を正確に推定する。 k_{el} の推定には，片対数表示した消失相の3点以上のデータで線形回帰する。

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

2.1.8 検体の採取

2.1.8.1 最初の測定時点における C_{max}

- C_{max} を確実に得るため、予想される T_{max} 付近で検体を頻回に採取する。
- 初期の検体採取時間を適切に選択することで、最初の検体採取時点が C_{max} となることを避ける。
- 投与後の最初の検体採取時点が C_{max} となるデータの場合は、該当する被験者のデータが解析から除外される場合がある。

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

2.1.8 検体の採取

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

- 消失半減期が24時間以上の即放性経口製剤では、吸収量を比較するために、 $AUC_{(0-t)}$ の代わりに $AUC_{(0-72h)}$ を使用することができる。

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

2.1.8 検体の採取

2.1.8.3 投与後初期の曝露量

- 2製剤間の生物学的同等性を適切に評価する上で、 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ では不十分な場合もある。
- 投与後初期の作用発現が臨床的に重要である場合など
- このような場合には、特定の2時点間における部分AUC (pAUC) を追加することができる。このpAUCは薬剤投与時点から、臨床的に意義のある薬力学的指標に関連し予め設定した時点まで。

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

清水貴子

2.2 繰り返しのない試験デザインの詳細解析

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

- 解析対象集団への組み入れ基準：治験実施計画書に規定
- 解析対象集団からの除外例：濃度測定前に記録

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

- データ除外は治験実施計画書違反があった場合のみ
- 例外として除外可能なケース

曝露が極めて低い被験者（検討製剤のAUCの幾何平均値の5%未満）

不遵守の結果と考えられるため、可能な限り避ける
（治験薬投与後に口腔チェック）

例外的な場合に限る。1試験に1例以下。

2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析

2.2.2 データの表示

2.2.2.1 濃度-時間データ

- 各被験者の濃度データを表に示す
- 治験実施計画書からの逸脱の特定
- 濃度測定は、ICH M10 *生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析* に従う
- グラフ：被験者ごと、及び平均のグラフを作成（線形及び対数線形）

2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析

2.2.2 データの表示

2.2.2.2 薬物動態解析

- 単回投与試験
 - 主要パラメータ： $AUC_{(0-t)}$ 、 C_{max} 、 $pAUC$ （該当する場合）
 - 追加パラメータ： $AUC_{(0-inf)}$ 、 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 、 T_{max} 、 k_{el} 及び $t_{1/2}$
 - $AUC_{(0-t)}$ は $AUC_{(0-inf)}$ の80%以上をカバー
 - 半減期が長い薬剤は $AUC_{(0-72h)}$ が主要パラメータ、 T_{max} 以外の追加パラメータは不要

2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析

2.2.2 データの表示

- 反復投与試験
 - 主要パラメータ : $C_{\max SS}$ 、 $AUC_{(0-\tau_{SS})}$
 - 追加パラメータ : $C_{\tau_{SS}}$ 、 $C_{\min SS}$ 、 $C_{av SS}$ 、フラクチュエーションの程度、スイング及び T_{\max}

2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析

2.2.2 データの表示

2.2.2.3 ロットにおける含量の差

- 試験製剤、対照製剤の定量試験の結果を提出
- 試験製剤ロットは対照製剤ロットの5%以内に収まる
- 5%以内に収まらない場合（例外的な場合）
 - 妥当性の根拠を示した上で力価補正を行っても良い場合がある
 - 含量補正を行う場合、治験実施計画書に事前規定
 - 含量補正が妥当である場合、補正データで生物学的同等性に基準を満たす必要がある

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

日本製薬工業協会
土綿慎一

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

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 持ち越し効果
- 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

2.2.3.1 一般的な考慮事項

両製剤の評価可能なすべての被験者のすべてのデータを含める

血液検体採取期間終了時 & 当該被験者の検体の濃度測定実施前に、
被験者除外を決定し文書化

評価可能被験者が12例以上必要

BE評価は主要PKパラメータの幾何平均比（試験製剤/標準製剤）の
90%信頼区間に基づく

BEの帰無仮説を有意水準5%で検定する2つの片側t検定に相当

データは解析前に対数変換、解析モデルは治験実施計画書に規定
応答変数に影響を及ぼすことが合理的に想定されうる変動要因を考慮

解析報告書にPK解析及び統計解析の十分な詳細を記載

実採血時間、薬物濃度、各被験者の各期における薬物動態パラメータ値、
及び無作為化の方法など

2.2.3.2 クロスオーバーデザインの試験

パラメトリック法で解析。

解析結果の表（モデルに含まれるすべての効果に対する適切な統計的検定を含む）を提出

2.2.3.3 持越し効果

投与前の血漿中濃度を精査することにより、持越しの可能性を直接評価

投与前濃度がその被験者の同じ期における C_{max} 値の5%を超えている場合、当該被験者からのデータを除外

2.2.3.4 並行群間デザインの試験

無作為化においては少数の既知の影響因子に基づく層別化の適用を推奨

影響因子は主要な統計解析での考慮を推奨

事後の調整やデータに基づく調整は不可

2.2.3.5 複数グループがあるデザインの試験

生物学的同等性は全体の製剤の効果に基づき判定

グループと製剤の交互作用を含めずに評価

事前に規定していれば、他の適切なモデルを適用可

統計モデルの適切性

グループ間での製剤効果の不均一性の評価

PKパラメータへの製剤効果の実質的なグループ間差を評価

多施設共同BE試験で被験者を1つのグループに併合する際の規則は事前に規定。

2.2.4 生物学的同等性の判定基準

BE評価に用いるパラメータ：CmaxとAUC_(0-t)

消失半減期が長い薬物：AUC_(0-72h)でAUC_(0-t)を代用可

投与後初期の曝露量又は投与後早期の作用発現の評価が
臨床的に重要な医薬品：pAUCを使用することがある

これらのPKパラメータの幾何平均比の90%信頼区間が
80.00%~125.00%の範囲内にあるとき、BEが成立

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

- 対照製剤が独立（地域に固有）であれば多重性の調整は不要
- 対比較での解析を推奨。
- 治験実施計画書に主要な目的・どの比較を実施するかを明記
- 実施したすべての比較の完全な試験結果を報告。

2.2.5.2 複数の試験製剤

- 複数の試験製剤評価のクロスオーバーBE試験実施は可
- 試験目的・多重性の調整方法を治験実施計画書に予め規定
 - a) すべての試験製剤とのBE達成が目的：多重性の調整は不要
 - b) いずれかの試験製剤とのBE達成が目的：多重性を調整

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
吉田寛幸

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

3 個々の考慮事項

3.1 内因性物質

- 内因性物質のBE試験においては、投与前にベースライン濃度を測定し、投与後の値から投与前の値を差し引くことが重要
- 内因性濃度が食事の影響を受ける場合、試験前及び試験中の当該物質の食事摂取量の制限又は標準化することを検討すべき
- ベースライン補正の詳細な方法は事前に治験実施計画書に規定するとともに、根拠の妥当性を示すこと
- ベースライン濃度は、各被験者から複数回測定すること
- 当該医薬品のPK特性を考慮し、時間平均ベースライン濃度（平均値又は中央値）、又は時間を一致させたベースライン濃度を、投与後の濃度から差し引くこと

3 個々の考慮事項

3.1 内因性物質（続き）

- ベースライン濃度は各期間について測定し、補正を行うこと
- 持ち越し効果の検出は容易ではないため、十分な休薬期間を設けること
- ベースライン補正により負の値となった場合、その値は0とすること
- PK解析及び統計解析はベースライン補正前後の両方に実施すること。ただし、BEの判定は、ベースライン補正後のデータに基づいて行うこと
- 内因性物質の産生が少ない又は無い被験者の組み入れによるベースライン補正の回避も可能

3 個々の考慮事項

3.2 その他の即放性製剤

3.2.1 口腔内崩壊錠

- OD錠同士のBE試験：対照製剤が水あり又は水なしのどちらでも投与できる場合、水なしのBE試験を実施すること
- 新たな投与方法の追加：試験製剤のOD錠が水あり又は水なしのどちらでも投与できる場合、3群のBE試験を推奨（例：対照製剤は添付文書の投与方法、試験製剤は水あり及び水なし）
- 水なしのBE試験を実施する場合、OD錠を舌に乗せる前に少量の水（例：20 mL）を嚥下させ口腔内を湿らせることが推奨
- 他の経口剤（ODフィルム剤、バツカル錠、バツカルフィルム剤、舌下錠）でも同様の考え方で取り扱い可能

3 個々の考慮事項

3.2 その他の即放性製剤

3.2.2 チュアブル錠

- チュアブル錠同士のBE試験：対照製剤が水あり又は水なしのどちらでも投与できる場合、（噛み砕いて）水なしのBE試験を実施すること
- 新たな投与方法の追加：試験製剤のチュアブル錠が水あり又は水なしのどちらでも投与できる場合、3群のBE試験を推奨（例：対照製剤は添付文書の投与方法、試験製剤は（噛み砕かずに）水あり及び（噛み砕いて）水なし）

3 個々の考慮事項

3.2 その他の即放性製剤

3.2.3 経口懸濁剤

- 懸濁剤同士のBE試験：錠剤や顆粒剤、散剤のうち、添付文書に投与前に液に分散させ経口懸濁剤として投与するよう記載されている場合、対照製剤の添付文書に従ってBE試験を実施すること
- 新しい投与方法の追加：対照製剤及び試験製剤をそれぞれの添付文書に記載の方法で投与し、BE試験を実施すること

3 個々の考慮事項

3.3 配合剤

- BE試験デザインは、本ガイドラインに記載されている原則に準拠して実施すること
- 個々の成分の薬物動態パラメータ算出に適した時点に検体採取を行い、全ての成分についてBEを示すこと
- 配合剤中の有効成分のうち1つでもBEを示すことができない場合、配合剤としてのBEの立証はできなかったものと判定される

2023年4月21日(金)14:00～16:30

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13

Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案

ガイドライン案説明

国際ジェネリック医薬品・バイオシミラー協会
松井一樹

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

3. 個々の考慮事項

3.4 pH依存性

- 溶解度がpHに依存する原薬の吸収は、胃内pHの影響を受ける可能性がある
- これは特に、制酸剤との併用時や、無酸症患者などにおいて製剤が使用されることが予想される場合に注意が必要である
- 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

3. 個々の考慮事項

3.4 pH依存性 (続き)

- 申請者は、胃内pHが変化した状態での生物学的同等性の判定が不要であることを示してもよい
- このような妥当性の説明は、以下の項目に言及した総合的なエビデンスに基づく必要がある
 - 原薬のpH-溶解度プロファイル、添加剤の影響、製剤処方及び製剤設計 (例：pHの影響を克服するために設計された製剤処方、試験製剤と対象製剤の差の程度、種々のpHにおける比較溶出試験)
- リスクをさらに評価するために、適切にバリデート/適格性が確認されたPBPKモデル、準生理機能的吸収モデル、生物学的同等性シミュレーションなどのモデリングを使用可能な場合もある

4. 文書化

全般

- 生物学的同等性試験の報告書には、治験実施計画、治験の実施及び評価に関する完全な文書を含める
- ICH E3 *治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン*に従って作成する
- 治験終了前の5年間に当該治験実施医療機関及び生体試料中薬物濃度分析機関で実施された生物学的同等性試験の査察履歴の一覧も記載すること（ただし、代わりにコモンテクニカルドキュメント（CTD）の適切な箇所に記載してもよい）

4. 文書化

対照製剤

- 以下の情報を記載
 - 名称、含量、剤形、ロット番号、製造業者、使用期限、及び購入国

試験製剤

- 以下の情報を記載（CTDの適切な箇所への記載でも可）
 - 識別情報（すなわち剤形、含量、ロット番号及び含量実測値（表示量に対する%））
 - ロットサイズ、製造日（及び可能であれば使用期限）、添加剤の種類や量

4. 文書化

データ

- 2. 2項を参照に濃度データ、PKデータ、及び統計解析結果を示す
- 報告のフォーマットには、個々の結果、結果の平均値、並びに要約統計量を示す表及びグラフを含める
- ICH M10に従った生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び検体分析に関する情報を、CTD第5部の適切な項に含める

4. 文書化

データ (続き)

- 得られたデータは適切に文書化し、監査及び査察で閲覧できるようにする
- 必須文書はICH E6及び適用される規制要件に従って保管する
- PK解析及び統計解析を再度実施できるように、データは適切な電子フォーマットで提出する
 - 例えば、実際の採血時点、薬物濃度、各期における各被験者の薬物動態パラメータ値、及び無作為化の方法など

4. 文書化

データ (続き)

- CTDのモジュール2.7.1には、試験結果にかかわらず実施したすべての生物学的同等性試験の一覧を記載
- 承認申請の基とする生物学的同等性試験については、完全な試験報告書を提出
- その他すべての試験については、試験報告書の概要（ICH E3に従う）を提出する、但しこれらの試験の完全な試験報告書は要請に応じて閲覧できるようにする