写

医薬薬審発 1112 第５号
令和８年 11 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　　印　　省　　略　）

即放性経口固形製剤の生物学的同等性ガイドラインについて

薬事規制の国際調和に関しては、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、その促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICH における合意事項として、別添のとおり「即放性経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」がとりまとめられましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

１．背景

薬物を全身循環に到達するよう設計された即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験の国際調和を図ることを目的として、ICH において、近年の科学の進歩及び経験を踏まえて、「即放性経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（以下「ICH M13A ガイドライン」という。）がとりまとめられた。

２．ICH M13A ガイドラインの要点

ICH M13A ガイドラインは、錠剤、カプセル剤、経口懸濁剤用の顆粒・粉末等、薬物を全身循環に到達するよう設計された即放性経口固形製剤について、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示したものである。

３．適用時期

ICH M13A ガイドラインは、令和８年 11 月 12 日以降に行われる医薬品の新規製造販売承認申請及び製造販売承認事項の一部変更承認申請について適用する。

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

即放性経口固形製剤の生物学的同等性

M13A

ガイドライン

最終版

（2024 年 7 月 23 日版）

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of ICH regions.

M13
Document History

Code	History	Date
M13A	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under *Step 2* and release for public consultation.	20 December 2022
M13A	Endorsement by the Regulatory Members of the ICH Assembly under *Step 4*.	23 July 2024

Legal notice: *This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.*
The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.
The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

ICH HARMONISED GUIDELINE

即放性経口固形製剤の生物学的同等性

M13A

ICH Consensus Guideline

目次

1 緒言 1

1.1 目的 1

1.2 背景 1

1.2.1 生物学的同等性 1

1.2.2 データの完全性 2

1.3 適用範囲 2

2 生物学的同等性を立証するための一般原則 3

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 3

2.1.1 治験対象集団 3

2.1.2 試験デザイン 4

2.1.3 生物学的同等性試験の被験者数 5

2.1.4 試験製剤及び対照製剤 6

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件 6

2.1.6 試験に用いる投与量又は含量 10

2.1.7 測定成分 11

2.1.7.1 未変化体と代謝物 11

2.1.7.2 エナンチオマーとラセミ体 12

2.1.8 検体の採取時間に関する考慮事項 12

2.1.8.1 最初の測定時点における C_{max} 13

2.1.8.2 消失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 14

2.1.8.3 投与後初期の曝露量 14

2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析 14

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 14

2.2.1.1 低曝露量を理由としたデータの除外 14

2.2.2 データの表示 *15*
2.2.2.1 濃度-時間データ *15*
2.2.2.2 薬物動態解析 *16*
2.2.2.3 ロットにおける含量の差 *17*
2.2.3 統計解析 *17*
2.2.3.1 一般的な考慮事項 *17*
2.2.3.2 クロスオーバーデザインの試験 *18*
2.2.3.3 持越し効果 *18*
2.2.3.4 並行群間デザインの試験 *19*
2.2.3.5 複数グループがあるデザインの試験 *19*
2.2.4 生物学的同等性の判定基準 *20*
2.2.5 複数の対照製剤と複数の試験製剤を用いる試験 *20*
2.2.5.1 複数の対照製剤 *20*
2.2.5.2 複数の試験製剤 *21*
3 個々の考慮事項 **21**
3.1 内因性物質 21
3.2 その他の即放性製剤 22
3.2.1 口腔内崩壊錠 *22*
3.2.2 チュアブル錠 *23*
3.2.3 経口懸濁剤 *24*
3.3 配合剤 24
3.4 pH 依存性 25
4 文書化 **26**
5 用語集 **27**

ICH M13A ガイドライン

1　緒言

1.1　目的

本ガイドラインの目的は、錠剤、カプセル剤、経口懸濁剤用の顆粒・粉末など、薬物を全身循環に到達するよう設計された即放性（IR）経口固形製剤について、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することである。

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、主として臨床薬物動態（PK）に基づく生物学的同等性試験又は溶出試験による比較によって立証される。上記の経口製剤に加えて、生物学的同等性試験が必要と考えられる経口液剤、及び全身曝露量の測定に基づいて生物学的同等性を立証することが適切であるような非経口製剤（例えば、特定の直腸適用製剤、吸入剤、点鼻剤）にも、本ガイドラインにおける PK の原則は一般に適用できる。

このような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を立証する上で重要である。また、新しい医薬品（先発医薬品）の開発においても、生物学的同等性の判定がピボタル開発や承認の判断にとって重要となるような状況が生じることがある。さらに、生物学的同等性試験は、先発医薬品開発者及び後発医薬品開発者が、承認後の製剤処方及び/又は製造工程の変更を支持するためにも用いられる。

同じ薬物を含有する 2 種類の製剤は、同じ用量で投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（BA）（薬物吸収の速度及び量）が事前に規定した許容域内にある場合に、生

物学的に同等とみなされる。これらの許容域は、生体反応の同等性、すなわち安全性及び有効性の同等性を保証できるよう設定される。

Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーは、ICH M9 *Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン*に詳述されているとおり、特定の即放性経口固形製剤に関する生物学的同等性試験の免除に適用できる。

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必要がある。生物学的同等性試験を実施する際には、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必要がある。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、申請者にある。

1.3 適用範囲

一連のガイドラインのうちの最初のガイドラインである M13A は、即放性経口固形製剤の PK の評価項目に基づく生物学的同等性を保証するための、試験デザイン及びデータ解析の科学的及び技術的側面について記述している。生物学的同等性評価に基づく規制当局の判断のあり方については、本ガイドラインの適用範囲外である。

他の地域の対照製剤を受入れることにより、各地域の対照製剤との生物学的同等性を判定するために複数の臨床試験を行う負担が軽減される可能性があるが、多くの地域では、これは科学的ガイドラインではなく当該地域の法律によって決定される。このように、地域を超えた対照製剤の受入れについては M13A の適用範囲外である。しかし、地域の法的要件に関わらず負担を軽減するための最初の取り組みとして、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が盛り込まれている。

一連のガイドラインのうちの 2 つ目のガイドラインである M13B では、生物学的同等性試験を実施せずに含量違い製剤を追加するためのバイオウェーバーに関する考慮事項について説明する。

一連のガイドラインのうちの 3 つ目のガイドラインとなる M13C では、1）個体内変動が大きい医薬品、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及びデータ解析上の留意点（アダプティブ生物学的同等性試験デザインなど）に関するデータ解析及び生物学的同等性評価を盛り込む予定である。

これらのガイドラインでは、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の、添付文書に記載の使用目的又は投与方法に関する推奨事項を支持するための BA 評価を目的とした新薬開発の PK 試験のデザイン又はデータ解析については扱わない。 このような場合、試験のデザイン及び判定の基準は、試験の目的並びに曝露-反応関係及び添付文書案などのその他の利用可能な情報に基づいて決定することができる。

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　治験対象集団

生物学的同等性試験の被験者は、製剤間の *in vivo* 放出特性の差を検出することを目的として選択する。製剤間の差に関連しない変動を低減するために、通常は健康な被験者を対象とした試験を実施すること（非倫理的なものとなるような安全性上の懸念がある医薬品を除く）。健康な被験者を対象とした生物学的同等性試験の実施は、製剤間の性能の差を検出し、その結果を医薬品の適用集団に外挿できるようにする上で、多くの場合において適切と考えられる。検討する有効成分に有害作用が知られており、その薬理作用又はリスクが健康な被験者にとって許容できないと考えられる場合には、適切な予防

措置及び監督下において、適用患者集団を対象とした試験を実施することも可能である。

被験者の選択基準及び除外基準を治験実施計画書に明確に記載する必要がある。被験者は 18 歳以上である必要があり、体格指数は 18.5～30.0 kg/m^2 であることが望ましい。男女両方での使用を意図した医薬品の場合、試験に男女の被験者を組み入れることを考慮する必要がある。

臨床検査、病歴及び身体的検査により被験者の適格性をスクリーニングする必要がある。医薬品の薬効分類及び安全性プロファイルに応じて、生物学的同等性試験の開始前、実施中及び終了後に特別な医学的調査及び予防措置を実施しなければならない場合がある。生殖能力のある女性へのリスクを考慮する必要があり、妊娠又は授乳をしている女性被験者を含んではならない。薬物が何らかの胚-胎児毒性を有し、それが生殖能力のある女性パートナーに伝達する可能性がある場合は、男性の避妊（バリア法または禁欲）が推奨される。被験者は非喫煙者であり、かつアルコール又は薬物の乱用の既往歴がない者とすることが望ましい。安全性又は PK の理由から、被験者の表現型検査及び/又は遺伝子型検査を検討してもよい。

2.1.2　試験デザイン

単回投与試験は吸収の速度と量の差を検出する最も高感度な条件となるため、試験製剤と対照製剤を比較する場合は、無作為化、単回投与、クロスオーバーデザインの試験が推奨される。各投与期の間は十分に長い休薬期間（例：消失半減期の少なくとも 5 倍）を設定する必要がある（2.2.3.3 項参照）。原則として、生物学的同等性試験では市販予定の最高含量製剤を使用する必要がある（2.1.6 項参照）。健康な被験者に対して最高含量の製剤を安全性及び/又は忍容性の理由から投与できない場合は、より低い含量の製剤を用いて健康な被験者を対象とした単回投与試験を実施することが許容される。また、その代替法として、予定する最高含量の製剤を使用した患者を対象とした単回投与試験の実施を検討することもできる。

安全性及び/又は忍容性の理由で健康な被験者を対象とした単回投与試験が実施できない又は倫理的な理由で患者を対象とした単回投与試験が実施できない場合は、患者を対象とした反復投与試験を実施してもよい。反復投与試験の場合、治験実施計画書には、定常状態に達するための適切な投与回数を含める必要がある。定常状態への到達は、適切な検体採取計画を用いること、すなわち、C_{tau} が安定するまで投与間隔終了時点の濃度を連続的に測定することで、その妥当性を説明することが可能となる。一般に、定常状態に達しているかどうかは、製剤ごとに少なくとも 3 時点の投与前濃度を比較することにより評価する。第 1 期の最終投与後のウォッシュアウトは、処置の切替え時点において完了していなくてもよい。以降の処置における投与回数は、処置切替え後、新たに定常状態に達し、直前の投与に由来する薬物が消失するために十分な期間（例：消失半減期の少なくとも 5 倍）とする必要がある。

消失半減期の長い医薬品について、長期の休薬期間が必要なためクロスオーバーデザインが現実的でない場合は、無作為化並行群間デザインを採用することができる。このような場合では、2.2.3.4 項の推奨事項を考慮する必要がある。

科学的に妥当な場合は、別の試験デザインも許容される。

2.1.3　生物学的同等性試験の被験者数

生物学的同等性試験に組み入れる被験者数は、事前に規定された検出力の達成及び第一種の過誤を制御できるような適切な被験者数設計に基づく必要がある。生物学的同等性試験では、脱落例及び/又は中止例の可能性を考慮して、十分な数の被験者を組み入れる必要がある。予備被験者（5 項にて定義）の使用は認められない。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、被験者を追加するためのコホートが試験に追加可能な場合もある。ただし、これは治験実施計画書で規定し生体試料中薬物濃度分析の結果が判明する前に実施する必要がある。生物学的同等性試験での主要な統計解析のための評価可能なデータが得られた被験者数は、クロスオーバーデザインでは 12 例以上、並行群間デザインでは各群 12 例以上とする必要がある。

2.1.4 試験製剤及び対照製剤

対照製剤とは、申請者が生物学的同等性試験の実施において試験製剤と比較するために用いることを規制当局に認められた製剤とする。

生物学的同等性試験で使用する対照製剤のロットは、含量に基づき選択する。生物学的同等性試験で使用する対照製剤のロットは、対照製剤の複数のロットを検討し選択することが望ましい。

生物学的同等性試験で使用される試験製剤は市販予定製剤の代表となるものとし、申請者により検討され、その妥当性が示される必要がある。

生物学的同等性試験において使用される経口の試験製剤は以下の基準を満たす必要がある。

a) 使用されるロットの製造は、実生産スケールで実現可能な製造及び製造工程であることが高いレベルで保証される必要がある。例えば、錠剤やカプセル剤であれば、別に正当化できる理由がない限り、試験製剤は通常、実生産の 1/10 以上のスケールと 10 万単位のうちのいずれか規模の大きい方のロットから得られたものとする必要がある。実生産スケールが 10 万単位未満の場合には、実生産スケールのロットが要求される。
b) 他に正当化できる理由がない限り（2.2.2.3 項参照）、試験製剤として用いたロットの含量は、対照製剤として用いたロットの含量と 5%を超える差がないようにする必要がある。

2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

生物学的同等性試験は、製剤間の潜在的な PK の差をよりよく検出するために、ばらつきを最小限に抑えられる標準化された条件下で実施する必要がある。即放性経口固形製剤では一般に、絶食条件下で実施した単回投与の生物学的同等性試験により、食後条件下で実施した試験よりも 2 つの製剤の PK プロファイルをより明確に識別することがで

きる。したがって、多くの即放性経口固形製剤では、絶食条件下で実施した単一の試験で生物学的同等性を判定することができる。

しかし、食事の影響による生物学的非同等のリスクがより高い特徴を有する製剤（後述の「ハイリスク製剤」の項を参照）からの原薬の吸収に対しては、食事が製剤処方に依存して異なる影響を及ぼし、そのため絶食条件下での生物学的同等性を食後条件下に外挿することはできない可能性がある。このような場合には、食後条件下での生物学的同等性も示す必要がある。さらに、いくつかの医薬品では、複雑な製剤処方及び／又は製造工程を用いていないにもかかわらず、食事の影響を変化させる特徴を有する。このような場合には、正当な理由がなければ、絶食条件と食後条件の両方の試験が必要である。ここでの正当な理由とは、例えば、添加剤の種類や量の違いを含む製剤処方の違い、原薬の BCS 分類、生体関連溶媒での崩壊試験や溶出試験などの in vitro 試験、パイロット試験、及び適切なモデリングによる説明（例えばバリデートされた生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングやセミメカニスティック吸収モデルなど）が挙げられる。

生物学的同等性試験が必要な場合、絶食及び食後投与の試験条件に関して以下に詳述する原則が、製造販売前又は市販後の段階での製剤処方及び/又は製造工程の変更のブリッジングにも適用される。これらの原則に従わない場合は、入手可能な相対的 BA 及び食事の影響に関するデータなど関連する科学的正当性をもって説明することができる。

ハイリスク製剤

ハイリスク製剤とは、製剤設計や製造工程の複雑性と原薬の特性が組み合い、絶食条件と食後条件の間で消化管の状態が異なることで、生体内での挙動が異なる影響を与える可能性が高い製剤を指す。このような製剤では、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生物学的同等性試験では検出されない可能性がある。すなわち、絶食条件下の生物学的同等性試験の結果を外挿して食後条件下の生物学的同等性試験の結果を予測すること及びその逆もできないことから、絶食条件の生物学的同等性試験と食後条件の生物学的同等性試験の両方を実施する必要がある。例えば、低溶解性原薬を含有する製剤（ICH M9 における BCS の低溶解性の基準により定義）の中には、原

薬の十分な溶解性及び製剤からの原薬の溶出を確実にすること又は食事の影響を制御することを目的に、複雑な製剤処方及び/又は製造方法（例：固体分散体、マイクロエマルジョン、コプロセス原薬、油性製剤、ナノテクノロジー、その他の特殊な技術）を用いているものがある。このようなハイリスク製剤の場合は、安全性が認められる場合には、食事摂取に関する添付文書の記載にかかわらず絶食と食後条件の両方で生物学的同等性試験を実施するが必要がある。

試験デザインに関する考慮事項

絶食及び/又は食後条件の生物学的同等性試験のデザインは、対照製剤の投与方法や、原薬及び製剤処方の特性に依存する。対照製剤及び試験製剤の知見（ハイリスク製剤か、ハイリスク製剤以外か）に基づき、生物学的同等性試験の種類（絶食条件、食後条件、又はその両方)、並びに食事の種類（脂質、カロリー量など）の設定根拠を説明する必要がある。

さらに、食事摂取に関する生物学的同等性試験の適切な条件を選択する際には、安全性に関わる側面を考慮する必要がある。絶食又は食後の条件下で製剤を単回投与することで安全性上の懸念が生じる場合には、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。

安全性が認められる場合、ハイリスク製剤以外の製剤については、以下が推奨される。

- 添付文書において、空腹時のみに投与する、あるいは空腹時又は食後（すなわち、食事の有無にかかわらず）に投与できると記載されている製剤については、生物学的同等性を判定するにあたり、絶食条件下の単一の生物学的同等性試験が推奨される。
- PK 上の理由（例：吸収の増加、ばらつきの低減）から、添付文書において食後のみに投与することと記載されている製剤については、生物学的同等性を判定するにあたり、食後条件下の単一の生物学的同等性試験が推奨される。

- 忍容性上の理由（例：胃刺激性や、PK とは異なる理由）により、添付文書において食後のみに投与することと記載されている製剤については、絶食又は食後条件の単一の生物学的同等性試験を実施することができる。

ハイリスク製剤の場合は、安全性が認められる場合には、食事摂取に関する添付文書の記載にかかわらず絶食と食後条件の両方で生物学的同等性試験を実施する。

絶食条件と食後条件の両方で生物学的同等性が推奨される場合には、2 つの独立した 2 期クロスオーバー生物学的同等性試験、又は 1 つの 4 期クロスオーバー生物学的同等性試験のいずれかを実施することが可能となる。

食事及び水に関する標準化

絶食条件下で実施する試験の場合、被験者は投与前 8 時間以上の絶食とする。投与前 1 時間及び投与後 1 時間を除き、被験者は任意の飲水ができる。製剤を同じ温度、同じ量（150～250 mL）の水とともに投与する。単回投与試験及び反復投与試験における PK 用検体採取日においては、各投与日の投与後少なくとも 4 時間は絶食とする。試験のための入所期間中の食事の内容及び摂取する時間帯は標準化する必要がある。

食後条件下で実施する試験の場合、投与前に食事を提供することを除き、絶食条件下で実施する試験と同じ条件で実施する。食後条件下の生物学的同等性試験では、製剤投与 30 分前から食事を開始し 30 分以内に食事を完食することが推奨される。

ハイリスク製剤等で絶食と食後条件下の両方の生物学的同等性試験を実施する場合には、食後条件下の生物学的同等性試験は、消化管の生理機能に最大の影響を及ぼし得る食事を採用する必要がある。具体的には、高脂質（食事の総カロリー量の約 50%）かつ高カロリー（約 900～1000 kcal）の食事で、タンパク質、炭水化物及び脂質からそれぞれ約 150、250 及び 500～600 kcal を摂取する。推奨される食事構成に耐えられない患者集団を対象に実施される試験等では、これらの推奨事項とは異なる量のカロリー/脂質を含有する投与前の食事を摂取することが適切な場合もある。

ただし、ハイリスク製剤以外の製剤について食後条件下での単一の生物学的同等性試験が必要な場合には、高脂質高カロリー食、又は低脂質低カロリー食（例えば、約 25%が脂質由来のカロリーであるような約 500 kcal の食事）のいずれかを摂取する。対照製剤の添付文書に、服用時に摂取すべき食事の種類が明確に記載されている場合、その食事を用いて生物学的同等性試験を実施する。

タンパク質、炭水化物及び脂質の含有量（グラム、kcal 及び相対的カロリー含有量（%）で規定）に関して、摂取する食事の内容を治験実施計画書に記載する。

いずれの場合も、治験前の適切な期間及び治験中には、全身循環、消化管トランスポーター、消化管酵素、肝臓又は腎臓の機能と相互作用することが知られている食物及び飲料（例：アルコール飲料、カフェイン飲料、グレープフルーツジュースなどの特定の果汁飲料）の摂取を控えること。加えて、薬物吸収は消化管通過時間及び局所血流量による影響を受ける可能性があるため、姿勢及び身体活動を標準化する必要がある。

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際、生物学的同等性試験で使用する含量は、PK の用量比例性及び原薬の溶解性に依存する。一般に、市販予定の最高含量を 1 単位として投与する。安全性及び/又は忍容性の理由で健康な被験者に最高含量を投与できないが、投与後に観測された最高濃度（C_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づく PK パラメータの用量比例性が全含量範囲にわたり確認されている場合は、より低い含量の選択も許容される場合がある。生体試料中薬物濃度分析での十分な感度を得るために必要な場合には、1 回の投与量の合計が添付文書の用量範囲内にあり、総投与量が被験者に安全であれば、最高含量の複数単位を投与することができる。

PK の用量比例性を判断するために、申請者は承認された対照製剤の添付文書を参照する必要がある。もし、添付文書にそれらに関する情報が不足している場合には、申請者は利用可能なあらゆる情報源の利用を考慮する必要がある。用量比例性の評価では通常、単回投与試験での C_{max} 及び AUC を適切な PK パラメータとして考慮する必要があ

る。一般に、申請する含量の範囲内において、用量で補正した C_{max} 及び AUC の平均値の差が 25%以下であれば、PK は用量に比例すると考えることができる。含量追加のための試験免除を目的として AUC と C_{max} が、用量比例性を示すための評価に用いられるが、得られたデータから AUC の用量比例性は確立されるが C_{max} については不十分（ばらつきがある、等）の場合であっても、PK は用量比例的に扱うことができる。用量比例性を評価できるだけのデータが得られない場合には、申請する含量の範囲で最も低い含量及び最も高い含量を用いて生物学的同等性試験を実施する必要がある。

AUC 及び／又は C_{max} が用量比例性を示さない場合は、製剤間の潜在的な差の検出力に含量間の違いが存在する可能性がある。

申請する用量の範囲にわたり、投与量の増加に対し AUC 及び／又は C_{max} が用量比例性を上回ることが報告されている場合には、一般に最高含量で生物学的同等性試験を実施すること。

申請する用量の範囲にわたり、投与量の増加に対し AUC 及び／又は C_{max} が用量比例性を下回ることが報告されている場合、その原因が吸収飽和によるものであれば、最低含量で生物学的同等性試験を実施する。原因が薬物の溶解性が低いことである場合は、最低含量と最高含量の両方で生物学的同等性試験を実施する。用量比例性を下回る原因が不明な場合は、最低含量と最高含量の両方で生物学的同等性試験を実施する。製剤がハイリスク製剤（2.1.5 項参照）である場合には、通常、最高含量で絶食及び食後条件の試験を、最低含量で絶食条件の試験を実施する必要がある。

2.1.7 測定成分

2.1.7.1 未変化体と代謝物

未変化体の濃度推移は通常、代謝物データよりも製剤間の差を検出する感度が高いと考えられるため、生物学的同等性の判定は未変化体の測定を原則とする。これはプロドラッグにも当てはまる。しかし、一部のプロドラッグは速やかに消失し、未変化体濃度が低く信頼性の高い生体試料中薬物濃度分析ができないため、未変化体のデータに基づい

て生物学的同等性を判定することが困難となる。この場合、未変化体を測定せずに、未変化体の第一段階の代謝物である一次代謝物のデータに基づき生物学的同等性を判定することが許容される。

まれに、未変化体のみに基づく生物学的同等性の判定が不十分な場合があることから、主活性代謝物も考慮する必要がある（例えば、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）。これは、代謝物の生成が製剤の違いに影響されて、未変化体の濃度推移のみでは製剤の違いが検出できない可能性があるためである。

2.1.7.2 エナンチオマーとラセミ体

ラセミ体の医薬品において、異性体を分離しない測定法を用いることは一般に許容される。ただし、以下の条件をすべて満たすことが分かっている場合には、生物学的同等性試験で個々のエナンチオマーを測定可能な立体選択的な定量法を用いる必要がある。

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 PK 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。

1 つのエナンチオマーが安全性及び有効性の両方に関して不活性である（又は寄与が低い）場合には、活性なエナンチオマーについてのみ生物学的同等性を判定することで十分である。

2.1.8 検体の採取時間に関する考慮事項

生物学的同等性試験の検体の採取時間は、薬物濃度-時間曲線をカバーする必要がある。投与前に 1 回、吸収相に複数回、予想された最高血中濃度到達時間（t_{max}）付近で頻回採取、及び曝露量を確実に推定できるだけの十分な回数の採取（$AUC_{(0-t)}$が $AUC_{(0-inf)}$の 80%以上になる時点まで）が必要である。この検体採取時間は、適切な規定時間までの AUC（すなわち $AUC_{(0-72h)}$）を用いる場合を除き、薬物の消失半減期の 3 倍以上の時間とする必要がある。必要な PK パラメータの算出を可能にするために、薬物動態の

すべての相に分布する、十分な数の検体を、各被験者から投与期間ごとに採取すること。

検体採取の正確な時刻を記録して投与時点からの経過時間を求め、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び見かけの消失速度定数（k_{el}）が正確に推定できるように採取間隔を設定すること。

少数の採血ポイントから線形回帰により k_{el} を推定すると、k_{el} の推定値がかなり不正確となる可能性がある。このような不正確さを減らすため、k_{el} の推定には、片対数表示した濃度-時間曲線の消失相の 3 点以上のデータを用いて線形回帰することが推奨される。

反復投与試験では、$AUC_{(0-tauSS)}$を正確に評価するため、投与直前（投与前 5 分以内）に投与前の検体を採取し、最後の検体は設定された時点から前後 10 分以内に採取することが推奨される。

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必要がある。既知の PK 特性を慎重に考慮し、初期の検体採取時間を適切に選択することにより、最初の検体採取時点が C_{max} となることを避ける必要がある。例として、吸収が速い製剤の場合、投与後 5～15 分の間の早い時点で血液検体を採取した後、更に投与後最初の 1 時間の間に 2～5 回の検体を採取することで、通常は薬物濃度のピークを評価するのに十分である。吸収が速い場合でも、一般に 5 分より早い測定時点は想定されない。

投与後最初の測定時点が C_{max} となった被験者では、より早い時点で C_{max} に到達した可能性があるため、実際の C_{max} を把握できていない可能性がある。このような場合、C_{max} を把握できていない可能性があることに関連した試験結果の頑健性について考察すること。これには、影響を受けた被験者のデータを解析から除外した追加解析を含めることができる。

2.1.8.2 消失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

消失半減期が長い（すなわち 24 時間以上）ことが知られている即放性経口製剤について、規定時間までの AUC を用いることで、長期間の検体採取及び追跡調査による臨床上の課題が改善される。このような製剤については、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。72 時間という時間は、製剤の消化管の通過及び薬物の吸収の完了を保証する上で十分である。

2.1.8.3 投与後初期の曝露量

即放性経口製剤については一般に、吸収の速度及び量、すなわち C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$により、生物学的同等性を判定することができる。しかし、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（例えば、投与後初期の作用発現が臨床的に重要である場合）。このような場合には、特定の 2 時点間における濃度-時間曲線下面積（pAUC）や t_{max} などの追加の PK パラメータを適用することができる。この pAUC では、通常、薬物投与時点から、予め設定した、臨床的に意義のある薬力学的指標に関連した時点までを評価する。pAUC を正確に評価するために、適切な検体採取間隔とすること。

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

生物学的同等性解析対象集団への被験者の組入れ基準及び除外基準はすべて、治験実施計画書に明確に規定する必要がある。生物学的同等性解析対象集団からの除外（例：治験中止例、治験実施計画書からの逸脱例、吸収に影響を及ぼし得る消化管障害の発現例）については、生体試料中薬物濃度分析の前に文書化すること。

2.2.1.1 低曝露量を理由としたデータの除外

生物学的同等性試験は、一般に、他の臨床試験と比較して被験者数が少ない試験である。データセット中の極端な値により、生物学的同等性試験の結果が大きな影響を受ける可能性がある。PK 変数の極端な値は統計学的検定によって特定される場合があるが、そのようなデータをこの理由のみに基づいて生物学的同等性試験の統計解析から除

外すべきではない。統計解析からのデータの除外は、文書化された治験実施計画書からの逸脱があった場合にのみ行うこと。生物学的同等性評価の統計解析からのデータの除外に関しては、治験実施計画書に事前に計画を記載する必要がある。

対照製剤と試験製剤のいずれかの投与後に測定可能な濃度を得られなかった被験者、又は極めて低い濃度のみとなった被験者を上記に対する例外とすることができる。該当する期間の AUC が、検討されている製剤の AUC の幾何平均値（当該被験者のデータを含めずに算出）の 5%未満である場合に、その被験者の濃度は極めて低いとみなされる。このような極めて低い濃度は被験者の不遵守の結果と考えられるため、被験者が製剤を飲み込んだことを確認するために治験薬投与後に被験者の口腔をチェックして記録することにより、可能な限り避けること。この理由によるデータの除外が容認されるのは例外的な場合に限り（一般に各試験で 1 例以下）、投与の信頼性に疑義が生じる可能性がある。

再投与試験（元の試験の被験者の部分集団に再度投与した試験）のデータは、極端な値を統計解析から除外することを支持する根拠とはみなされない。

すべての被験者データを提出し、極端な値である可能性があるものについては試験報告書中でフラグを付け適切に記録するべきであることに注意する。

2.2.2　データの表示

2.2.2.1 濃度-時間データ

試験製剤と対照製剤の双方について、各採取時点で測定した血漿、血清又は血液等の適切な検体中の薬物濃度を、記述統計量とともに被験者ごとの値を表にする。これらのデータは、元のスケール、すなわち未補正の薬物濃度測定値として示す。治験実施計画書からの逸脱（例：検体の欠測や紛失、採取時間が著しくずれた検体）については明確に特定する。検体中の薬物濃度の測定は、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。

試験製剤と対照製剤の双方について、2 つの濃度-時間曲線のグラフ（線形及び片対数）を被験者ごとに作成する。さらに、試験製剤と対照製剤の双方について、全被験者の平均薬物濃度を示した 2 つの濃度-時間曲線のグラフ（線形及び片対数）を作成する。個々の被験者の濃度-時間曲線グラフでは、実際の検体採取時間を用いて薬物濃度を時間に対してプロットする。平均濃度-時間曲線グラフでは、規定した検体採取時間を用いて薬物濃度をプロットする。

2.2.2.2 薬物動態解析

単回投与試験については、被験者-製剤の組合せごとに以下の PK パラメータを表にまとめる：1）解析の主要な PK パラメータ、すなわち $AUC_{(0-t)}$、C_{max} 及び該当する場合は投与初期の曝露量に関連する「パラメータ（2.1.8.3 項参照）、2）生物学的同等性試験の妥当性を評価するための追加のパラメータ、すなわち $AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$、$t_{max}$、$k_{el}$ 及び $t_{1/2}$。単回投与試験では、$AUC_{(0-t)}$は $AUC_{(0-inf)}$の 80%以上をカバーすること。データの 20%超において $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$が 80%未満の場合、申請時に試験の妥当性について考察する必要が生じる可能性がある。消失半減期の長い薬剤については、AUC の算出を 72 時間までとする場合、解析のための主要な AUC に関するパラメータは $AUC_{(0-72h)}$であり、追加パラメータの $AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$、$k_{el}$ 及び $t_{1/2}$ は必要ない。

要約統計量としては、例数、幾何平均値、変動係数、中央値、算術平均値、標準偏差、最小値及び最大値を報告する。各 PK パラメータは、個々の濃度データを得た実際の検体採取時点を用いて計算する。生データから PK パラメータを導出するために用いたノンコンパートメント法の詳細を報告する（例：AUC の線形台形法、k_{el} の推定に用いた終末相のデータ数）。

反復投与試験では、定常状態への到達を判定するための適切な投与法及び検体採取について治験実施計画書に記載する。定常状態での試験では、1）解析のための主要パラメータである C_{maxSS} 及び $AUC_{(0-tauSS)}$、並びに 2）解析のための追加パラメータである C_{tauSS}、C_{minSS}、C_{avSS}、フラクチュエーション、スイング及び t_{max} を表にまとめる。

定量下限（LLOQ）未満として報告された濃度は、PK パラメータの計算では 0 として取り扱う。なお、k_{el} 及び $t_{1/2}$ の算出においては LLOQ 未満の値は省くこと。

2.2.2.3 ロットにおける含量の差

試験製剤及び対照製剤の定量試験の結果を提出し、試験製剤ロットと対照製剤ロットの含量の差が 5%を超えないこと。含量測定値が試験製剤ロットの 5%を超えないような対照製剤ロットが得られない、といった例外的な場合には、エビデンス全体を考慮しながら、妥当性の根拠（対照製剤の複数のロットから得た含量データ、対照製剤の入手困難の程度など）を示した上で含量の補正を行ってもよい場合がある。含量補正を用いる場合は、その旨を治験実施計画書に事前に規定する必要がある。未補正データ及び含量補正したデータの両方について解析を行う。含量補正が妥当である場合は、含量補正したデータにおいて、適用される生物学的同等性の基準を満たす必要がある。

2.2.3 統計解析

2.2.3.1 一般的な考慮事項

統計解析には、比較する両製剤について評価可能なデータが得られたすべての被験者のすべてのデータを含めること。検体採取の不備や治験実施計画書からの逸脱などによる生物学的同等性解析対象集団からの被験者除外の決定については、当該試験の血液検体採取期間の終了時に、または当該被験者の検体の濃度測定の実施前に、その旨を記録しておく必要がある。主要な統計解析データを有する被験者が、クロスオーバーデザインにおいて 12 例未満である場合、又は並行群間デザインでのいずれかの投与群で 12 例未満である場合、当該試験は生物学的同等性試験とは認められない。

2 群を超える試験、例えば絶食及び食後条件の両方を試験する 4 期試験（2.1.5 項参照）や、対照製剤 2 種又は試験製剤 2 種を含む 3 期試験（2.2.5 項参照）では、対象とする比較に関連しない治療群のデータを除外して、それぞれの比較のための解析を実施すること。

生物学的同等性の評価は、検討対象の主要な PK パラメータの幾何平均比（試験製剤/対照製剤）の 90%信頼区間に基づいて行う。この方法は、生物学的同等性の帰無仮説を有意水準 5%で検定する 2 つの片側 t 検定に相当する。PK データは解析前に対数変換すること。

統計解析に使用するモデルは治験実施計画書に事前に規定すること。統計解析では、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すること。なお、主解析では、事後の調整やデータ駆動型の調整は許容されない。

データ解析の報告書は、PK 解析及び統計解析が再現できるだけの十分な詳細を記載すること。例えば、投与後の実採血時間、薬物濃度、各被験者の各期における PK パラメータ値、及び無作為化の方法などを示すこと。

2.2.3.2 クロスオーバーデザインの試験

無作為化された、繰り返しのないクロスオーバーデザインの試験は、適切なパラメトリック法（例えば、一般線形モデル（GLM）又は混合モデル）を用いて解析すること。そうした解析結果の表として、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ものを提出すること。例えば、投与順序、投与順序内の被験者、時期、及び製剤の効果に関する検定の要約を示すこと。主要な統計解析には、試験製剤及び対照製剤両方の評価可能なデータが得られたすべての被験者のすべてのデータを含めること。

2.2.3.3 持越し効果

持越し効果の検定には意義がないと考えられ、そのような検定に基づいて解析に関わる意思決定（第 1 期のみを対象とした解析の実施など）を行うべきではない。クロスオーバー試験では適宜、第 2 期及びそれ以降（3 期試験の第 3 期など）の投与前の血漿中濃度を精査することにより、持ち越しの可能性を直接評価することができる。

単回投与試験で、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、その期間のデータを除外して主要な統計解析を実施すること。その結果、2.2.3.2 項で述べたように、その被験者を除外することになる可能性がある。

2.2.3.4 並行群間デザインの試験

無作為化並行群間デザインの試験の統計解析は、独立した標本に対応した手法とすること。人口統計学的特性及び、その他の PK に影響を及ぼすことが知られている重要な共変量は、可能な限り群間で均衡させること。したがって、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が推奨される。これらの因子は、主要な統計解析で考慮することも推奨される。

2.2.3.5 複数グループがあるデザインの試験

必要被験者数や試験実施上の要件により、複数の群に被験者を分配した試験の実施が必要となる場合がある。生物学的同等性試験は、試験へのグループの影響をできるだけ小さくするように計画しなければならない。複数の影響因子の組み合わせはグループの設置を複雑化する可能性がある。

生物学的同等性は試験対象集団全体における総合的な治療効果に基づいて判定すること。統計モデルは、例えば、群、投与順、投与順×群、投与順内の被験者×群、時期及び製剤の項を含め、当該生物学的同等性試験における複数の群の性質を考慮すること。群×製剤の交互作用はモデルに含めないこと。しかしながら、申請者は、群間で治療効果の不均一性の可能性を評価し、試験データへの潜在的な影響について考察こと。（例えば、副次的な解析として群×製剤の交互作用の検討及び群別の記述統計量の算出をする等）

多施設共同生物学的同等性試験では、一部の実施医療機関の被験者数が非常に少ない場合、統計解析の考察にあたり、これらの被験者を 1 つの群に併合できる場合がある。被験者を 1 つの群に併合する際の規則を試験実施計画書にて事前に規定しておくこと。さらに感度分析の実施が推奨される。

統計手法及びモデルは厳密に事前に規定すること。データに基づく事後的な解析は、ほとんどの場合避けるべきであるが、特に頑健な科学的根拠が示される極めて稀な場合に限って考慮できる場合がある。

2.2.4　生物学的同等性の判定基準

ほとんどの医薬品において、生物学的同等性の判定に使用する PK パラメータは、単回投与試験では C_{max} と $AUC_{(0-t)}$であり、反復投与試験では C_{maxSS} 及び $AUC_{(0-tauSS)}$である。

消失半減期が長い薬物については、$AUC_{(0-t)}$として $AUC_{(0-72h)}$を用いることもできる（2.1.8.2 項参照）。

生物学的同等性を立証するためには、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%の範囲内にある必要がある。

投与後初期の曝露量又は投与後初期の作用発現の評価が臨床的に重要であるような医薬品については、追加の PK パラメータ pAUC を生物学的同等性の立証に使用することがある（2.1.8.3 項参照）。

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

複数の地域の要件を満たすために、1 つの試験製剤と複数の対照製剤との間で生物学的同等性を示す必要がある場合がある。1 つの試験に異なる地域の対照製剤を含め、複数の対照製剤を用いて単一の高次のクロスオーバー生物学的同等性試験を実施することにより、生物学的同等性の判定を効率化することも許容される。

試験する対照製剤が複数存在する試験では、対照製剤は独立しており地域に固有であると考えられるため、多重性の調整（α の調整）は不要である。各地域について、試験製剤を単一の対照製剤と比較し、独立して判定する。

特定の地域に固有の対照製剤では生物学的同等性の判定基準を満たすが、別の地域に固有の対照製剤では生物学的同等性の判定基準が満たされないというような可能性もある。その場合、一方の対照製剤では生物学的に同等と判定され、もう一方の対照製剤では判定されない。治験実施計画書には、試験の主要な目的及びどの比較を実施するかを明記すること。

実施したすべての比較から得られた完全な試験結果を治験総括報告書に含めること。

2.2.5.2 複数の試験製剤

複数の試験製剤と特定の対照製剤との間の生物学的同等性を示す必要がある場合もある（例：医薬品開発での必要性から種々の試験製剤を検討する必要があるため）。生物学的同等性の判定を効率化するために、複数の試験製剤を用いた単一のクロスオーバー生物学的同等性試験を実施することは許容される。

検証試験において多重性の調整を適用する必要性は、試験の目的によって異なる。

a) すべての試験製剤と特定の対照製剤との生物学的同等性を達成することが目的である場合、α の調整は不要である。
b) いずれかの試験製剤との生物学的同等性を示すことが目的である場合は、多重性（α）の調整が必要となる場合がある。

試験の目的及び多重性の調整方法について、治験実施計画書に予め規定すること。

3 個々の考慮事項

3.1 内因性物質

内因性物質は投与される薬物と同一であることがある。そのような薬物では、製剤から放出され吸収される薬物の量を、生物学的同等性評価を目的に測定することは困難な場合がある。したがって、多くの場合、生体マトリックス（血液、血漿又は尿など）中の内因性物質のベースライン濃度を測定し、これらの濃度を製剤投与後の各被験者の総濃度から差し引くことが重要である。

内因性物質の濃度が食事の影響を受ける場合、試験前及び試験中に当該物質の食事摂取量の制限又は標準化を検討する必要がある。

ベースライン補正の詳細な方法を治験実施計画書に事前に規定し、妥当性の根拠を示すこと。内因性物質のベースライン濃度は、治験薬投与前の期間に各被験者から複数回測

定すること。当該医薬品の PK 特性に合った適切な方法で、これらの被験者の投与後濃度から、一定期間のベースライン濃度の平均値又は時間を一致させたベースライン濃度を差し引く。時間平均ベースライン濃度を用いた方法では、平均値か中央値のいずれを用いてもよい。

ベースライン濃度は各期間について求め、期間ごとにベースライン補正を行うこと。持越し効果は容易に検出できないため、十分な休薬期間を確保すること。ベースライン補正の結果として濃度が負の値となった場合は、その値を 0 とすること。

PK 解析及び統計解析は、ベースライン未補正データ及びベースライン補正データの両方について実施すること。一般的に、生物学的同等性の判定はベースライン補正データに基づいて行う必要がある。

投与によってベースラインに対し十分な上乗せ濃度を確保することが必要と考えられる場合、内因性物質の生物学的同等性試験において高用量を投与してもよい。ただし、その用量の忍容性が良好であり、PK の用量比例性が維持されている場合に限る。別の方法として、内因性物質の産生が少ない又はない被験者を組み入れることにより、ベースライン補正の必要性を回避することもできる。

3.2 その他の即放性製剤

3.2.1 口腔内崩壊錠

生物学的同等性試験における口腔内崩壊錠（ODT）の投与は、水の摂取に関して対照製剤の添付文書に従って行うこと。

対照製剤の添付文書に、当該 ODT は水ありで服用しても水なしで服用してもよいと記載されている場合、生物学的同等性試験における試験製剤及び対照製剤は、より製剤間差の識別性が高い状況と考えられる水なしで服用すること。これにより、当該 ODT の試験製剤及び対照製剤を水ありで服用した場合の生物学的同等性を推測することができる。

新たな投与方法の追加を意図する場合（例：別の即放性経口製剤の剤形追加としてのODT）には、生物学的同等性試験を実施して当該 ODT が対照製剤と生物学的に同等であるかどうかを判定することができる。この場合、ODT は予定する添付文書に従って服用させ、対照製剤はその対照製剤の添付文書に従って服用させて比較すること。

新たな投与方法として、当該 ODT は水あり服用及び水なし服用の両方の投与方法を設定する場合は、当該 ODT を水ありで服用した場合及び水なしで服用した場合と、対照製剤をその対照製剤の添付文書に従って服用した場合の生物学的同等性を比較する 3 条件の生物学的同等性試験を実施することが推奨される。

ODT を水なしで服用する試験では、ODT を舌にのせる直前に、少量（例：20 mL）の水を嚥下させて口を湿らせることが推奨される。服用後 1 時間以内に水分を摂取させないことが推奨される。

口腔内崩壊フィルム剤、バッカル錠若しくはバッカルフィルム剤、及び舌下錠などの他の経口製剤は、上記の ODT の場合と同様に取り扱うことができる。

3.2.2　チュアブル錠

生物学的同等性試験におけるチュアブル錠の投与は、水の摂取に関して対照製剤の添付文書に従って行うこと。

対照製剤の添付文書に、当該チュアブル錠は水ありで服用しても水なしで服用してもよいと記載されている場合、生物学的同等性試験における試験製剤及び対照製剤は、より製剤間差の識別性が高い状況と考えられる水なしで服用すること。これにより、当該チュアブル錠の試験製剤及び対照製剤を水ありで服用した場合の生物学的同等性を推測することができる。

新たな投与方法の追加を意図する場合（例：別の即放性経口製剤の剤形追加としてのチュアブル錠）には、生物学的同等性試験を実施して当該チュアブル錠が対照製剤と生物学的に同等であるかどうかを判定することができる。この場合、チュアブル錠は予定す

る投与方法に従って服用させ、対照製剤はその対照製剤の添付文書に従って服用させて比較すること。

新たな投与方法として、当該チュアブル錠は水あり服用及び水なし服用の両方の投与方法を設定する場合は、当該チュアブル錠を水ありで服用した場合及び水なしで服用した場合と、対照製剤をその対照製剤の添付文書に従って服用した場合の生物学的同等性を比較する 3 条件の生物学的同等性試験を実施することが推奨される。

3.2.3 経口懸濁剤

添付文書に必ず液に分散させ経口懸濁剤として服用することと記載されている錠剤、顆粒剤及び散剤については、対照製剤の添付文書に従って生物学的同等性試験を実施すること。

新たな投与方法の追加を意図する場合（例：別の即放性経口製剤の剤形追加としての経口懸濁剤）には、生物学的同等性試験を実施して当該経口懸濁剤が対照製剤と生物学的に同等であるかどうかを判定することができる。この場合、経口懸濁剤は予定する投与方法に従って服用させ、対照製剤はその対照製剤の添付文書に従って服用させて比較すること。

3.3 配合剤

配合剤の生物学的同等性試験デザインは、本ガイドラインに記載されている原則に従って行うこと。生物学的同等性の判定は、個々の成分（薬物）の PK パラメータの算出に適した PK 検体採取時点を用い、配合剤中の他の成分の存在下で個々の薬物の測定用にバリデートされた生体試料中薬物濃度分析法を用いて行うこと。評価及び報告する PK パラメータは、各薬物が単剤として製剤化されている場合に通常必要とされるパラメータである。本ガイドラインの原則に従って、配合剤中のすべての成分（薬物）について生物学的同等性を示すこと。配合剤中の 1 つの成分でも生物学的同等性を示すことができない場合、提案されている配合剤は生物学的に同等とみなされない。

配合剤の全ての成分（薬物）の生物学的同等性は、単一の試験又は正当な理由があれば、個々の成分について別々の試験で示すことができる。

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。薬物吸収に対するこの影響は、例えば pH を調整する添加剤や特定の塩形態の製剤を用いることにより変化する可能性がある。さらに、対照製剤の最終市販製剤の製剤処方が、胃内 pH の差による薬物吸収への影響がない特定の処方を得るために徹底した製剤開発の結果として得られた製剤であるような場合がある。したがって、以下の基準をすべて満たす場合には、胃酸分泌抑制薬を併用する生物学的同等性試験が原則必要となる。

a) 比較対象の製剤は、pH1.2～6.8 の範囲で pH 依存性の溶解性を示す原薬を含有している。
b) 当該製剤は、制酸剤（例えばプロトンポンプ阻害薬）とともに服用されること、あるいは特定の集団（例えば無酸症の患者）に使用されることが想定される。
c) 両製剤間で、pH を調整する添加剤の種類又は量が異なっている、胃内の pH の違いによって薬物吸収に影響を与えうる製造工程の大きな違いがある、又は pH 依存性の溶解度を有する塩又は結晶多形の違いがある。

ハイリスク製剤以外の場合は、2.1.5 項で規定した絶食又は食後条件と同じ条件で、胃酸分泌抑制薬を併用投与する試験を実施すること。

ハイリスク製剤（2.1.5 項参照）の場合は、一般に、絶食及び食後条件の生物学的同等性試験に加えて、胃酸分泌抑制薬を併用した絶食条件の生物学的同等性試験を実施する必要がある。ただし、添付文書にて食事と共に服用する用法のみが記載されている製剤については、胃酸分泌抑制薬を併用する生物学的同等性試験は、食後条件下で実施すること。

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す科学的根拠を示してもよい。このような妥当性の説明は、原薬の pH-溶解度プロファイル、添加剤の影響、製剤処方及び製造設計（例：pH の影響を克服するために設計された製剤処方、試験製剤と対照製剤の差の程度、種々の pH における比較溶出試験）に言及した総合的なエビデンスに基づき正当化する必要がある。生物学的同等性に関するリスクをさらに評価するために、適切にバリデートされた PBPK モデル、セミメカニスティック吸収モデルなどのモデリング・シミュレーションや、生物学的同等性シミュレーションを使用可能な場合もある。

4　文書化

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こと。これは 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*に従って作成すること。

治験責任医師の氏名及び役職、治験実施医療機関、並びに治験実施期間を明記すること。

試験報告書には、治験終了前の 5 年間に当該治験実施医療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）。

対照製剤の名称、含量、剤形、ロット番号、製造販売業者、使用期限、及び購入国を記載すること。

試験で使用した対照製剤及び試験製剤のロットの試験成績書（CoA）又はこれに相当する文書を試験報告書の付録に含めること。CoA は試験の第 I 期開始前 6 カ月以内に作成されたものであることが推奨される。

試験に使用した製剤の識別情報、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%）を記載すること。試験製剤のロットサイズ、製造日及び可能であれば

使用期限、並びに添加剤の種類や量も示すこと（ただし、代わりに CTD の適切な箇所に記載してもよい）。

濃度データ、PK データ、及び統計解析については、本ガイドラインで説明した詳細さのレベルで示すこと（2.2 項参照）。報告のフォーマットには、個々の結果、及び要約統計量を示す表及びグラフを含めること。

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こと。

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こと。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こと。

PK 解析及び統計解析を再度実施できるような形式、例えば、実際の採血時間、薬物濃度、各期における各被験者の PK パラメータ値、及び無作為化の方法などを含む等により、データを提出すること。

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すること。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すること。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）で十分である。しかし、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こと。

5　用語集

申請者：

関係規制当局に製造販売承認申請を提出する組織。

AUC：

濃度-時間曲線下面積

$AUC_{(0\text{-}inf)}$：

無限時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積

$AUC_{(0\text{-}t)}$：

0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積

$AUC_{(0\text{-}tauSS)}$：

定常状態における 1 投与間隔の濃度-時間曲線下面積

$AUC_{(0\text{-}72h)}$：

0 時間から 72 時間後までの濃度-時間曲線下面積

ロット：

規定された限度内で均質と予測できる、一つの工程又は一連の工程で製造された原材料等の特定の量。連続製造の場合には、ロットは製造の規定された画分に相当する。ロットサイズは、特定の量又は特定の時間内に製造された量と定義される。バッチともいう。

ロット番号：

ロットを識別する数字、文字又は記号の固有の組み合わせで、これにより製造及び流通の履歴が判定できるもの。バッチ番号ともいう。

C_{avSS}：

定常状態における投与間隔内の平均濃度（$AUC_{0\text{-}tau}$/tau）

チュアブル錠：

錠剤を丸ごと飲み込むのではなく、患者が咀嚼及び嚥下しやすいように設計された経口製剤。飲みこむ前に咀嚼したり、噛み砕いたりする必要がある。

C_{max}：

投与後に観測された最高濃度

C_{maxSS}：

定常状態における投与間隔内で観察された最高濃度

C_{minSS}：

定常状態における投与間隔内で観察された最低濃度

対照製剤：

臨床試験で対照として使用する治験品又は市販薬（すなわち実薬対照）又はプラセボ。本ガイドラインにおいて対照製剤とは、申請者が生物学的同等性試験の実施において試験製剤と比較するために用いることを規制当局に認められた製剤である。

C_{tau}：

投与間隔終了時点で観察された濃度

C_{tauSS}：

定常状態における投与間隔終了時点で観察された濃度

エナンチオマー：

同じ分子式をもつが、分子内の原子の空間的配列が異なっていて、重ね合わすことのできない鏡像関係にある化合物を指す。

内因性物質：

体内で生成されるため、又は通常の食事に含まれるため、既に体内に存在している化合物。

フラクチュエーション：

$[(C_{maxSS} - C_{minSS}) / C_{avSS}]$より算出される値

即放性：

薬物の溶出や吸収を意図的に遅延させたり延長させたりしていない製剤からの消化管内における薬物の放出性。

k_{el}：

見かけの終末相における消失速度定数

口腔内崩壊錠：

舌にのせる又は口腔内に投与すると、唾液と接触して速やかに崩壊・溶解し、錠剤を噛んだり、そのままの錠剤を飲み込んだり、水とともに服用したりする必要がないように設計された固形製剤をいう。

pAUC：

特定の 2 時点間の濃度-時間曲線下面積

治験実施計画書：

治験の目的、デザイン、方法、統計的考察、及び組織を記述した文書。通常、治験実施計画書には治験の背景及び実施根拠も記載するが、これらは治験実施計画書で参照された他文書に記載することもできる。ICH E6 *医薬品の臨床試験の実施に関する基準*の全体を通じて、治験実施計画書という用語は治験実施計画書及びその改訂版を指す。

ラセミ体：

２つのエナンチオマー分子が等量存在する化合物（固体、液体、気体の状態で、あるいは溶液中において）のこと。旋光性を示さない。

予備被験者：

治験における薬剤投与及び検体採取の計画の対象とするが、治験実施計画書に従って、被験者の脱落及び/又は中止に起因して評価可能例数が事前に定めた数を下回った場合にのみ、そのデータを PK 解析及び統計解析に含めることとする被験者（予備被験者の使用は容認されない）。

治験依頼者：

臨床試験の開始、管理及び/又は資金調達に責任を負う個人、企業、機関又は組織。

スイング：

$[(C_{maxSS} - C_{minSS}) / C_{minSS}]$より算出される値

tau：

投与間隔

t_{max}：

最高血中濃度到達時間

$t_{1/2}$：

見かけの消失半減期