

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

ガイドライン案

ICHプロセスのステップ2における意見募集のための公開版

(2023年2月17日版)

Currently under public consultation

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Assembly to the regulatory authorities of the ICH regions for internal and external consultation, according to national or regional procedures.

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	被験者.....	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	対照製剤及び試験製剤.....	5
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.....	9
2.1.7	測定成分.....	10
2.1.7.1	未変化体と代謝物.....	10
2.1.7.2	エナンチオマーとラセミ体.....	11
2.1.8	検体の採取.....	11
2.1.8.1	最初の測定時点における C_{max}	12
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.....	12
2.1.8.3	投与後初期の曝露量.....	12
2.2	繰り返しのない試験デザインのデータ解析.....	13
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.....	13
2.2.1.1	低曝露に起因したデータの除外.....	13

2.2.2	データの表示.....	14
2.2.2.1	濃度-時間データ.....	14
2.2.2.2	薬物動態解析.....	14
2.2.2.3	ロットにおける含量の差.....	15
2.2.3	統計解析.....	16
2.2.3.1	一般的な考慮事項.....	16
2.2.3.2	クロスオーバーデザインの試験.....	16
2.2.3.3	持越し効果.....	17
2.2.3.4	並行群間デザインの試験.....	17
2.2.3.5	複数グループがあるデザインの試験.....	17
2.2.4	生物学的同等性の判定基準.....	18
2.2.5	複数の対照製剤と複数の試験製剤を用いる試験.....	18
2.2.5.1	複数の対照製剤.....	18
2.2.5.2	複数の試験製剤.....	19
3	個々の考慮事項.....	20
3.1	内因性物質.....	20
3.2	その他の即放性製剤.....	21
3.2.1	口腔内崩壊錠.....	21
3.2.2	チュアブル錠.....	21
3.2.3	経口懸濁剤.....	22
3.3	配合剤.....	22
3.4	pH 依存性.....	23
4	文書化.....	24
5	用語集.....	25

1 1 緒言

2 1.1 目的

3 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
4 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
5 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
6 ある。

7 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
8 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
9 とが推奨される。

10 1.2 背景

11 1.2.1 生物学的同等性

12 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
13 （PK）に基づく生物学的同等性試験又は比較溶出試験によって立証される。上記の経
14 口製剤に加えて、本ガイドラインの PK の原則は、全身曝露量の測定に基づいて生物学
15 的同等性を立証することが適切であるような即効性の非経口製剤（例えば、特定の直腸
16 適用製剤、吸入剤、点鼻剤）にも一般に適用できる。

17 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
18 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、
19 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が生じることがあ
20 る。さらに、生物学的同等性試験は、承認後の製剤処方及び/又は製造工程の変更を保
21 証するために、先発医薬品開発者及び後発医薬品開発者によって使用される。

22 同じ原薬を含有する 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
23 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

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

26 *Biopharmaceutics Classification System (BCS)* に基づくバイオウエーバーは、ICH M9
27 *Biopharmaceutics Classification System (BCS)* に基づくバイオウエーバーガイドラインに
28 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
29 に適用できる。

30 **1.2.2 データの完全性**

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 完全性に対する最終的な責任は、申請者にある。

37 **1.3 適用範囲**

38 M13A は、即放性経口固形製剤の生物学的同等性を保証するための、試験デザイン及び
39 データ解析の科学的及び技術的側面について記述した一連のガイドラインのうちの最初
40 のガイドラインである。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
41 は、本ガイドラインの適用範囲外である。

42 地域を超えた対照製剤の受入れにより、各地域の対照製剤との生物学的同等性を判定す
43 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。しかし、多くの地域で
44 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
45 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
46 域の法的要件に関わらず負担を軽減するための最初の措置を考慮し、M13A には複数の
47 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。

48 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
49 試験で検討しない追加の含量のバイオウエーバーに関する考慮事項について説明する。

50 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) 変動の大きい
51 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
52 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生物学的同等性な
53 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。

54 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
55 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
56 投与経路変更を支持する試験などの、使用目的又は添付文書の推奨事項を支持するた
57 めの新薬開発の BA 評価を目的とした PK 試験のデザイン又はデータ解析については扱
58 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量-
59 反応関係及び添付文書案などのその他の情報の利用可能性に基づいたものとするこ
60 ができる。

61 2 生物学的同等性を立証するための一般原則

62 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

63 2.1.1 被験者

64 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できるように選択
65 する。製剤間の差に関連しない変動を低減するために、通常は健康成人志願者を対象と
66 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
67 除く）。健康成人志願者を対象とした生物学的同等性試験の実施は、製剤間の差を検出
68 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
69 切と考えられる。

70 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
71 は18歳以上とし、ボディマス指数が18.5~30.0 kg/m²である必要がある。男女両方での
72 使用を意図した医薬品の場合、試験には男女の被験者を組み入れることが推奨される。

73 被験者は、臨床検査、病歴及び身体的検査により適格性をスクリーニングする必要があ
74 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
75 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
76 がある。妊娠可能な女性へのリスクを考慮する必要があり、生物学的同等性試験中及び
77 追跡調査中に女性被験者が妊娠又は授乳をしていないことを確認する必要がある。被験
78 者はニコチンの非使用者であり、かつアルコール又は薬物の乱用の既往歴がない者とす
79 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
80 検査を検討してもよい。

81 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成人志願
82 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、
83 適用患者集団を用いた試験を実施することも可能である。

84 **2.1.2 試験デザイン**

85 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、2 種類の
86 製剤を比較する場合は、無作為化、単回投与、2 期、2 投与順序クロスオーバーデザイ
87 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
88 とも 5 倍）を設定する必要がある。原則として、生物学的同等性試験では市販される製
89 剤の最高含量を使用する必要がある。健康成人志願者に対して最高含量の製剤を安全性
90 及び/又は忍容性の理由から投与できない場合は、より低含量の製剤を用いて健康成人
91 志願者を対象とした単回投与試験を実施することが可能である（2.1.6 項参照）。また、
92 その代替法として、開発中の製剤で実施可能であれば、予定する最高含量の製剤を使用
93 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。

94 安全性及び/又は忍容性の理由で健康成人志願者を対象とした単回投与試験が実施でき
95 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、反復投
96 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
97 るための適切な投与回数を含める必要がある。これにより、適切な検体採取計画を用い
98 ることで妥当性を説明することが可能となる。すなわち、 C_{tau} が安定するまで投与間隔

99 終了時点の濃度を連続的に採取する必要がある。最初の投与期の最終投与後の休薬は、
100 2 番目の投与期での反復投与期間と重複することもできる。反復投与期間は、投与製剤
101 の切り替え後、新たに定常状態に達し、前の投与に由来する薬物の消失を可能とするの
102 に十分な期間（例：消失半減期の少なくとも 5 倍）とする。

103 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
104 ンが現実的でない場合は、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
105 では、各投与群で被験者の人口統計学的特性が類似となるような手法を実施する必要が
106 ある。

107 科学的に妥当な場合は、別の試験デザインも許容される。

108 **2.1.3 生物学的同等性試験の被験者数**

109 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及び第一種の過
110 誤を達成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
111 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
112 がある。「予備」被験者は認められない。評価可能な被験者数が設定した被験者数を下
113 回る場合などは、被験者の追加コホートが試験に追加可能な場合もある。ただし、これ
114 は治験実施計画書で規定し生体試料中薬物濃度分析の前に実施する必要がある。検証的
115 な生物学的同等性試験での評価例数は、クロスオーバーデザインでは 12 例以上、並行
116 群間デザインでは各群 12 例以上とする必要がある。

117 **2.1.4 対照製剤及び試験製剤**

118 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
119 用いることができ、規制当局によって承認された製剤とする。

120 生物学的同等性試験で用いる対照製剤のロットの選択は、含量に基づき決定する。生物
121 学的同等性試験で使用する対照製剤のロットを選択する際には、対照製剤の複数のロッ
122 トを検討する必要がある。

123 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
124 者により考察され、その妥当性が示される必要がある。

125 検証的な生物学的同等性試験において使用される試験製剤は以下の基準を満たす必要が
126 ある。

127 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
128 ることが高いレベルで保証される必要がある。別に正当化できる理由がない限り、
129 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
130 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。製造ロットが 10 万
131 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。

132 b) 別に正当化できる理由がない限り、試験製剤として用いたロットの含量は、試験
133 製剤の定期的な品質試験で測定し、対照製剤として用いたロットの含量と 5%を
134 超える差がないようにする必要がある。

135 2.1.5 絶食及び食後投与試験の条件

136 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
137 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
138 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、2 つの製
139 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
140 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
141 ができる。

142 しかし、リスクの高い製剤（後述の「ハイリスク製剤」の項を参照）からの原薬の吸収
143 に対しては、食事が製剤処方に依存した絶食と食後条件下で異なる影響を及ぼし、その
144 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
145 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。

146 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、
147 原薬及び製剤処方の特性に依存する。後述する対照製剤及び試験製剤の知見（ハイリス

148 ク製剤か、ハイリスクではない製剤か) に基づき、生物学的同等性試験の種類 (絶食条
149 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
150 拠を説明する必要がある。この根拠は、適切に検証/適格性が確認された生理学的薬物
151 速度論 (PBPK) モデルや準生理機構的吸収モデルなどのモデリングによって裏付ける
152 ことができる。

153 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
154 に関わる側面を考慮する必要がある。安全性上の懸念から、食後又は絶食の条件下で製
155 剤を単回投与することに倫理的に問題がある場合には、安全性上の懸念が少ない条件下
156 で生物学的同等性試験を実施する。

157 ハイリスクでない製剤については、以下が推奨される。

- 158 ● 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、
159 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
160 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を実施
161 する。
- 162 ● 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
163 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
164 るにあたり、食後条件下の単一の生物学的同等性試験を実施する。
- 165 ● 忍容性上の理由 (例: 胃刺激性) により、添付文書において食後のみに投与する
166 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
167 性試験を実施することができる。

168 ハイリスク製剤

169 ハイリスク製剤とは、製剤設計又は製造工程の複雑さに起因して、絶食と食後との間に
170 おける消化管の状態の違いが生体内での作用に異なる影響を与える可能性が高い製剤を
171 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
172 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

173 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
174 こと及びその逆はできないことから、絶食条件の生物学的同等性試験と食後条件の生物
175 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
176 (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
177 及び製剤の溶出を確保すること又は食事の影響をコントロールすることを目的に、複雑
178 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、油性製剤、
179 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
180 スク製剤の場合は、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
181 方で生物学的同等性試験を実施する。ただし、安全性上の懸念により絶食又は食後条件
182 で製剤を単回投与することに倫理上の問題がある場合は、安全性上の懸念が少ない条件
183 下で生物学的同等性試験を実施する。

184 特に原薬が低溶解性である場合は、対照製剤が、食事の影響を受けない特定の製剤処方
185 を得るための徹底した製剤処方及び/又は製造工程開発を工夫した結果として得られた
186 製剤である場合がある。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
187 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
188 の使用状況が大きく異なる場合には、絶食及び食後条件下における生物学的同等性試験
189 が必要となる。

190 絶食条件と食後条件の試験に関する上記の原則は、市販前又は市販後の段階における
191 製剤処方及び/又は製造工程の変更の橋渡しとして生物学的同等性試験が必要と判断さ
192 れる場合にも適用される。

193 食事及び水に関する標準化

194 絶食条件下で実施する試験の場合、被験者は投与前10時間以上の絶食とする。投与前
195 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150~250 mLの
196 範囲の標準量の水とともに投与する。各投与日の投与後少なくとも4時間は絶食とし、
197 食事の内容及び時期を標準化する。

198 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、同じ条件で実
199 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、
200 30 分以内に食事を摂取することが推奨される。

201 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
202 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
203 食事を摂取した条件下で実施する。具体的には、高脂質（食事の総カロリー量の約
204 50%）かつ高カロリー（約 800~1000 kcal）の食事で、タンパク質、炭水化物及び脂質
205 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
206 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
207 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。

208 ただし、ハイリスクではない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
209 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
210 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
211 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
212 用いて生物学的同等性試験を実施する。

213 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
214 (%) 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。

215 いずれの場合も、治験前の適切な期間及び治験中には、循環器、消化管トランスポー
216 ー、消化管酵素、肝臓又は腎臓の機能と相互作用する可能性のある食物及び飲料（例：
217 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）
218 の摂取を控えること。

219 **2.1.6 試験に用いる投与量又は含量**

220 複数の含量違い製剤を申請する場合、生物学的同等性試験で使用する含量は、分析対象
221 物の PK 及び溶解性における用量比例性に依存する。一般に、市販予定の最高含量を 1
222 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被験者に最高含量を投与で

223 きないが、薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max} ）の用量比例性が全含量範囲にわたり
224 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
225 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
226 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
227 ることができる。

228 AUC 及び/又は C_{max} で非線形の場合は、製剤間の潜在的な差を検出する感度が含量間で
229 異なってしまう可能性がある。用量比例性を確認するために、申請者は用量比例性に関
230 するすべての利用可能なデータを考慮する必要がある。用量比例性の確認では単回投与
231 試験のみを考慮すること。

232 臨床用量の範囲にわたり、投与量に比べ AUC 及び/又は C_{max} が上回って増加する場合に
233 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。

234 臨床用量の範囲にわたり、投与量に比べ AUC 及び/又は C_{max} が用量比例性を下回って増
235 加する場合、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
236 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
237 で生物学的同等性試験を実施する。用量比例性を示さない理由が不明な場合は、一般に
238 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。

239 2.1.7 測定成分

240 2.1.7.1 未変化体と代謝物

241 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
242 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
243 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
244 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
245 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
246 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
247 ることが許容される。

248 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、
249 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
250 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
251 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
252 ためである。

253 2.1.7.2 エナンチオマーとラセミ体

254 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
255 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
256 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。

- 257 a) 個々のエナンチオマーが異なる薬力学的特性を示す。
- 258 b) 個々のエナンチオマーが異なる薬物動態特性を示す。
- 259 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。

260 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
261 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
262 分である。

263 2.1.8 検体の採取

264 生物学的同等性試験の検体採取では、薬物濃度-時間曲線をカバーする必要がある。投
265 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
266 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
267 まで）が必要である。 $AUC_{(0-72h)}$ などの適切な規定時間までの AUC を用いない場合には
268 通常、薬物の消失半減期の 3 倍以上の時間に相当する。必要な薬物動態パラメータの算
269 出を可能にするために、体内動態のすべての相にわたり分布するのに十分な数の検体液
270 を、各被検者から投与期間ごとに採取すること。

271 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
272 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。

273 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
274 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
275 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
276 る。

277 反復投与試験では、 $AUC_{(0-\tau_{SS})}$ を正確に評価するため、投与直前（投与前 5 分以内）に
278 投与前の検体を採取し、最後の検体は設定された投与間隔の時点から 10 分以内に採取
279 することが推奨される。

280 **2.1.8.1 最初の測定時点における C_{max}**

281 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
282 の薬物動態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
283 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。投与後の最初の検体採取時
284 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
285 がある。

286 **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**

287 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
288 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
289 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、 $AUC_{(0-}$
290 $t_1)$ 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
291 通過及び薬物の吸収の完了を保証する上で十分と考えられる。

292 **2.1.8.3 投与後初期の曝露量**

293 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
294 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
295 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
296 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
297 部分 AUC（pAUC）などの追加の薬物動態パラメータを適用することができる。この

298 pAUC は通常、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
299 した時点まで評価する。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
300 と。

301 2.2 繰り返しのない試験デザインのデータ解析

302 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

303 生物学的同等性解析対象集団への被験者の組入れ基準はすべて、治験実施計画書に明確
304 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（例：治験中止例、
305 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
306 は、生体試料中薬物濃度分析の前に記録すること。

307 2.2.1.1 低曝露に起因したデータの除外

308 生物学的同等性試験は、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
309 セット中の極端な値は、生物学的同等性試験の結果に大きな影響を及ぼす可能性があ
310 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、このことの
311 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
312 データの除外は、治験実施計画書違反があった場合にのみ行い、逸脱について記録する
313 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
314 に事前に計画を記載する必要がある。

315 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がなかった被験者、又は極
316 めて低い濃度のみとなった被験者については、上記に対する例外とすることができる。
317 当該時期の AUC が検討対象製剤の AUC の幾何平均値（当該被験者のデータを含めずに
318 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す。このような
319 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
320 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
321 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
322 合に限り（一般に各試験で 1 例以下）、データの除外は投与の信頼性に疑義が生じる可
323 能性がある。

324 再投与試験のデータは、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
325 されない。

326 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申請資料
327 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。

328 2.2.2 データの表示

329 2.2.2.1 濃度-時間データ

330 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
331 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に表にする。これらのデータ
332 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
333 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
334 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
335 及び実試料分析に従う。

336 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（線形及び対数線
337 形）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
338 の平均薬物濃度を示した 2 つの濃度-時間曲線のグラフ（線形及び対数線形）を作成す
339 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
340 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、名目上の検体採取時間
341 を用いて薬物濃度をプロットする。

342 2.2.2.2 薬物動態解析

343 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薬物動態パラメータを表
344 にまとめる：1) 解析の主要パラメータ、すなわち $AUC_{(0-t)}$ 、 C_{max} 及び該当する場合は
345 $pAUC$ 、2) 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
346 $t_{1/2}$ 。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
347 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
348 察する必要がある可能性がある。半減期の長い薬剤については、72 時間までの AUC

349 とする場合、解析のための主要な AUC パラメータは $AUC_{(0-72h)}$ であり、追加パラメータ
350 の $AUC_{(0-inf)}$ 、 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 、 k_{el} 及び $t_{1/2}$ は必要ない。

351 要約統計量としては、幾何平均値、中央値、算術平均値、標準偏差、変動係数、例数、
352 最小値及び最大値を報告する。各変数は、実際の検体採取時間を用いて計算する。生デ
353 ータから薬物動態パラメータを導出するために用いるノンコンパートメント法を報告す
354 る（例：AUC の線形台形法、消失速度定数 (k_{el}) の推定に用いた対数線形モデルによ
355 る終末相のデータ数）。

356 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方法及び検体採取につ
357 いて記載する。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}
358 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} 、
359 フラクチュエーションの程度、スイング及び T_{max} を表にまとめる。

360 定量下限 (LLOQ) 未満として報告された濃度は、薬物動態パラメータの計算では 0 と
361 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。

362 2.2.2.3 ロットにおける含量の差

363 試験製剤及び対照製剤の定量試験の結果を提出すること。試験製剤ロットは対照製剤ロ
364 ットの 5% 以内に収まること。含量測定値が試験製剤バッチの 5% 以内に収まるような対
365 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
366 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
367 の程度など）を示した上で力価の補正を行ってもよい場合がある。含量補正を用いる場
368 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
369 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
370 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。

371 **2.2.3 統計解析**372 **2.2.3.1 一般的な考慮事項**

373 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
374 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違反などによる生物学
375 的同等性解析対象集団からの被験者除外の決定は、当該試験の血液検体採取期間の終了
376 時に、さらに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
377 る。クロスオーバーデザインにおいて評価可能な被験者が 12 例未満である場合、又は
378 並行群間デザインでのいずれかの投与群の評価可能な被験者が 12 例未満である場合、
379 当該試験は生物学的同等性試験とは認められない。

380 生物学的同等性の評価は、検討対象の主要薬物動態パラメータの幾何平均比（試験製剤
381 /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
382 を有意水準 5%で検定する 2 つの片側 t 検定に相当する。データは解析前に対数変換す
383 ること。

384 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
385 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。

386 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
387 ること。例えば、投与の実採血時間、薬物濃度、各被験者の各期における薬物動態パラ
388 メータ値、及び無作為化の方法などを示すこと。

389 **2.2.3.2 クロスオーバーデザインの試験**

390 標準的な 2 群、2 期、2 投与順序、無作為化クロスオーバーデザインの試験は、ANOVA
391 などの適切なパラメトリック法を用いて解析すること。そうした解析結果の表（モデル
392 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）を提出すること。例えば、
393 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
394 と。通常、主要な統計解析には、試験製剤と対照製剤の双方について評価可能なデータ
395 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。

396 **2.2.3.3 持越し効果**

397 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
398 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
399 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
400 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。

401 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
402 からのデータを除外して主要な統計解析を実施すること。

403 **2.2.3.4 並行群間デザインの試験**

404 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
405 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、
406 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
407 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、事前に規定する主要な統計
408 解析で考慮することも推奨される。なお、主要な統計解析では、事後の調整やデータに
409 基づく調整は許容されない。

410 **2.2.3.5 複数グループがあるデザインの試験**

411 必要被験者数や試験実施上の要件により、複数のグループに被験者を分配した試験の実
412 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
413 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
414 プの設置を複雑化する可能性がある。

415 生物学的同等性は試験対象集団全体における全体としての製剤の効果に基づいて判定す
416 ること。一般的に、試験対象集団全体における生物学的同等性の評価は、モデルにグル
417 ープと製剤の交互作用を含めずに実施すべきであるが、事前に規定していれば、他の適
418 切なモデルを適用することもできる。ただし、複数グループからなる生物学的同等性試
419 験であることを考慮し、統計モデルの適切性を評価すること。グループ間での製剤効果
420 の不均一性（すなわちグループと製剤の交互作用）の可能性を評価すること。グループ

421 と製剤の交互作用が検出された場合、その旨を報告し、グループと製剤の交互作用の原
422 因を可能な限り調査すること。薬物動態パラメータに対する製剤の効果の実質的なグル
423 ープ間差を評価すること。グループ間で不均一性が認められる場合は、さらなる解析と
424 解釈が必要な場合がある。

425 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
426 合、統計解析の考察にあたり、これらの被験者を1つのグループに併合できる場合があ
427 る。被験者を1つのグループに併合する際の規則を事前に規定しておくこと。さらに感
428 度分析の実施が推奨される。

429 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
430 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
431 限って考慮できる場合がある。

432 **2.2.4 生物学的同等性の判定基準**

433 ほとんどの医薬品では、生物学的同等性の判定に使用する薬物動態パラメータは C_{max}
434 と $AUC_{(0-t)}$ である。

435 消失半減期が長い薬物については、 $AUC_{(0-t)}$ の代わりに $AUC_{(0-72h)}$ を用いることもできる
436 (2.1.8.2 項参照)。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
437 要であるような医薬品については、追加の薬物動態パラメータ $pAUC$ を生物学的同等性
438 の立証に使用することがある (2.1.8.3 項参照)。

439 生物学的同等性を立証するためには、これらの薬物動態パラメータの幾何平均比の90%
440 信頼区間が80.00%~125.00%の範囲内にある必要がある。

441 **2.2.5 複数の対照製剤と複数の試験製剤を用いる試験**

442 **2.2.5.1 複数の対照製剤**

443 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
444 同等性を示す必要がある場合がある。このような場合、1つの試験に異なる地域の対照

445 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
446 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。

447 試験する対照製剤が複数存在しても、対照製剤は独立しており地域に固有であると考え
448 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
449 一の対照製剤と比較し、独立して判定する。統計解析では一度にすべての検定を行うの
450 ではなく、一度に 2 製剤の検定のみを行い、解析において対比較を行うことが望まし
451 い。

452 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
453 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
454 る。その場合、一方の対照製剤では生物学的同等性と判定され、もう一方の対照製剤で
455 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
456 明記すること。

457 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。

458 **2.2.5.2 複数の試験製剤**

459 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
460 (例：医薬品開発での必要上から種々の試験製剤を含めるため)。生物学的同等性の判
461 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
462 試験を実施することは許容される。

463 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。

464 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
465 ある場合、 α の調整は不要である。

466 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
467 の調整が必要となる場合がある。

468 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。

469 3 個々の考慮事項

470 3.1 内因性物質

471 内因性化合物は投与される薬物と同一であるために、製剤から放出され吸収される薬物
472 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、
473 多くの場合、生体マトリックス（血液、血漿又は尿など）中の内因性化合物のベースラ
474 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
475 重要である。

476 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
477 量の制限又は標準化を検討する必要がある。

478 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
479 こと。内因性化合物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
480 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
481 濃度から、時間平均ベースライン濃度又は時間を一致させたベースライン濃度を差し引
482 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
483 よい。

484 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
485 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
486 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。

487 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
488 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
489 に基づいて行う必要がある。

490 別の方法として、内因性化合物の産生が少ない又ははない被験者を組み入れることによ
491 り、ベースライン補正の必要性を回避することもできる。

492 3.2 その他の即放性製剤

493 3.2.1 口腔内崩壊錠

494 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
495 製剤の添付文書に従って行うこと。

496 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
497 載されている場合は、より識別性が高い状況と考えられるため、生物学的同等性試験に
498 おける試験製剤及び対照製剤は水なしで服用すること。これにより、当該 ODT の試験
499 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。

500 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
501 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
502 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
503 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。

504 新たな投与方法として、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す
505 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
506 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 群の生
507 物学的同等性試験を実施することが推奨される。

508 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
509 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
510 ことが推奨される。

511 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
512 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。

513 3.2.2 チュアブル錠

514 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
515 文書に従って行うこと。

516 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
517 いと記載されている場合は、より識別性が高い状況と考えられるため、生物学的同等性
518 試験における試験製剤及び対照製剤は水なしで服用すること。これにより、当該チュア
519 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
520 とができる。

521 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
522 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
523 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
524 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
525 比較すること。

526 新たな投与方法として、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
527 いとする場合は、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
528 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
529 する3群の生物学的同等性試験を実施することが推奨される。

530 3.2.3 経口懸濁剤

531 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
532 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
533 こと。

534 新たな投与方法（対照製剤の添付文書に記載されていないもの）の追加を意図する場合
535 には、試験製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
536 文書に従って服用させて比較すること。

537 3.3 配合剤

538 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
539 て行うこと。生物学的同等性の判定は、個々の成分（薬物）の薬物動態パラメータの算
540 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

541 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
542 薬物動態パラメータは、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
543 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）
544 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
545 ことができない場合、提案されている配合剤としての生物学的同等性の判定は失敗した
546 ことになる。

547 3.4 pH 依存性

548 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
549 収に対するこの影響は、例えば pH を安定化させる添加剤や特定の塩形態の製剤を用い
550 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、
551 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
552 の結果として得られた製剤であるような場合がある。これは特に、プロトンポンプ阻害
553 剤などの制酸剤と併用されることが予想される場合や、無酸症患者などの特定の集団に
554 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。したがって、対照
555 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
556 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
557 には、通常の絶食条件下で両製剤が生物学的に同等であっても、胃内 pH が変化した状
558 況（例：pH 調整剤の存在下）における両製剤間の生物学的同等性は担保できない場合
559 がある。このような場合には一般に、pH 調整剤を併用した生物学的同等性試験を追加
560 で実施し、生物学的同等性を示す必要があると考えられる。

561 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
562 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
563 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
564 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
565 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
566 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、

567 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
568 能な場合もある。

569 4 文書化

570 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
571 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
572 ンに従って作成すること。

573 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
574 と。

575 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及び生体試料中薬物濃度
576 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、
577 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）。

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

580 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又はこれに相当する文書を
581 試験報告書の付録に含めること。

582 試験に使用した試験製剤の識別情報、すなわち剤形、含量、ロット番号及び含量実測値
583 （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
584 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
585 な箇所に記載してもよい）。

586 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
587 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、結果の平均
588 値、並びに要約統計量を示す表及びグラフを含めること。

589 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
590 を、CTD 第 5 部の適切な項に含めること。

591 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
592 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。

593 PK 解析及び統計解析を再度実施できるよう、データは適切な電子フォーマットで提出
594 すること。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
595 メータ値、及び無作為化の方法などを示すこと。

596 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
597 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
598 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
599 (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
600 応じて閲覧できるようにすること。

601 5 用語集

602 申請者：

603 関係規制当局に製造販売承認申請を提出する組織。

604 AUC：

605 濃度-時間曲線下面積

606 $AUC_{(0-\infty)}$ ：

607 無限時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積

608 $AUC_{(0-t)}$ ：

609 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

610 **AUC_(0-tauSS)** :

611 定常状態における 1 投与間隔の濃度-時間曲線下面積

612 **AUC_(0-72h)** :

613 0 時間から 72 時間後までの濃度-時間曲線下面積

614 **ロット** :

615 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
616 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
617 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
618 う。

619 **ロット番号** :

620 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
621 の履歴が判定できるもの。バッチ番号ともいう。

622 **C_{avSS}** :

623 定常状態における投与間隔の平均濃度 (AUC_{0-tau}/tau)

624 **チュアブル錠** :

625 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
626 製剤。飲みこむ前に咀嚼したり、砕いたりする必要がある。

627 **C_{max}** :

628 投与後の最高濃度

629 **C_{maxSS}** :

630 定常状態における投与間隔の最高濃度

631 **C_{minSS}** :

632 定常状態における投与間隔の最低濃度

633 **対照製剤** :

634 臨床試験で対照として使用する研究用医薬品又は市販薬（すなわち実薬対照）又はプラ
635 セボ。本ガイダンス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
636 て試験製剤と比較するために用いることができる、規制当局により承認された製剤であ
637 る。

638 **C_{tau}** :

639 投与間隔終了時点における濃度

640 **C_{tauSS}** :

641 定常状態における投与間隔終了時点における濃度

642 **エナンチオマー** :

643 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
644 きない鏡像関係にある2つの化合物を指す。

645 **内因性物質** :

646 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
647 物。

648 フラクチュエーション :

649 $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{avSS}]$

650 即放性 :

651 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
652 における薬物の放出性。

653 **kcal :**

654 運動により燃焼する食物又はエネルギーに関連するエネルギー量を記述するために使用
655 される単位。栄養と運動に関しては、キロカロリー (kcal) 及びカロリーは同じエネル
656 ギー量である。栄養学における 1 カロリーは 1 kcal に相当する。

657 **kel :**

658 薬物の見かけの消失速度定数

659 口腔内崩壊錠 :

660 舌にのせるか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
661 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
662 に設計された固形製剤をいう。

663 **pAUC :**

664 特定の 2 時点間の濃度-時間曲線下面積

665 治験実施計画書 :

666 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
667 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

668 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
669 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。

670 **ラセミ体：**

671 エナンチオマー分子同士の等モルの複合物（固体、液体、気体の状態で、あるいは溶液
672 中において）のこと。光学活性を示さない。

673 **予備被験者：**

674 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、
675 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
676 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
677 使用は容認されない）。

678 **治験依頼者：**

679 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。

680 **スイング：**

681 $[(C_{\max SS} - C_{\min SS}) / C_{\min SS}]$

682 **Tau：**

683 投与間隔

684 **T_{max}：**

685 最高血中濃度到達時間

686 **t_{1/2}：**

687 半減期