



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

含量追加のバイオウエーバー

M13B

ドラフト版

2025年3月13日に承認

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.

M13B
Document History

Code	History	Date
M13B	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	13/03/2025

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

含量追加のバイオウエーバー M13B

ICH コンセンサス・ガイドライン

目次

1	緒言	1
1.1	目的	1
1.2	背景	1
1.3	適用範囲	1
2	含量追加のバイオウエーバーに求められる条件	1
2.1	薬物の PK の用量比例性	2
2.2	異なる含量間の定性的及び定量的な組成関係（製造と製剤の観点）	2
2.2.1	製剤の組成	2
2.2.2	ハイポテンシー医薬品	2
2.2.3	製造工程	3
2.3	溶出試験条件（最適化とバリデーションを含む）	3
2.4	溶出類似性の評価	3
3	個々の考慮事項	エラー! ブックマークが定義されていません。
3.1	配合剤	7
3.2	ブラケットティング法	7
3.3	原薬の不安定性	8
4	文書化	9
5	用語集	9
	別添 I：処方が完全比例性から乖離する場合の考慮事項	13
	別添 II：ハイリスク製剤以外の製剤の含量追加のバイオウエーバーの適用を判断するためのデシジョンツリー	26

ICH M13B ガイドライン

1 1 緒言

2 1.1 目的

3 本ガイドラインは、少なくとも1つの含量で *in vivo* での生物学的同等性 (BE) が証明
4 されている薬物において、1つ以上の含量追加の申請で BE 試験の免除 (バイオウエイ
5 バー) を適用する際の推奨事項を提供するものである。本ガイドラインは、錠剤、カプ
6 セル剤、経口懸濁用顆粒剤/散剤など、全身循環に薬物を送達するよう設計された即放
7 性 (IR) 経口固形製剤の開発中及び承認後の両方の段階に適用される。

8 適切な科学的根拠が示されるならば、本ガイドラインの推奨事項と異なるアプローチも
9 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際は、規制当局に相談す
10 ること。

11 1.2 背景

12 全身作用を有する即放性経口固形製剤の BE は、主として *in vivo* 薬物動態 (PK) を評価
13 対象とする BE 試験又は *in vitro* 比較 溶出試験によって立証される。複数の含量がある
14 製剤において、少なくとも1つの含量で *in vivo* BE 試験により BE が示されている場合、
15 BE が示された含量 (バイオバッチ含量) と追加の含量間の *in vitro* 比較溶出試験の結果
16 に基づき、追加の含量の *in vivo* BE 試験を免除できる場合がある。含量追加のバイオウ
17 ェーバーを適用するには、PK の用量比例性、処方 の 比例性及び規定された溶出試験条
18 件での溶出プロファイルの類似性に関する基準を満たす必要がある。

19 M13B は、含量追加のための *in vivo* BE 試験のバイオウェーバーに必要な具体的な基準
20 を提示することで、それらの *in vivo* BE 試験の必要性を低減することを目的としてい
21 る。

22 1.3 適用範囲

23 即放性経口固形製剤の PK エンドポイントに基づく BE 評価のための試験デザイン及び
24 データ解析の科学的・技術的観点、ICH M13A 「即放性経口固形製剤の生物学的同等

ICH M13B ガイドライン

25 性」に記載されている。

26 シリーズ 2 番目のガイドラインである M13B は含量追加のための BE を立証すること、
27 すなわち、ICH M13A に従い少なくとも 1 つの含量の BE が立証されている条件下で、
28 さらに追加の含量を申請する際の、その含量のためのバイオウエーバーを適用するため
29 の科学的・技術的論点について記述している。

30 M13B では、含量追加のバイオウエーバー適用のための、a) 薬物 [配合剤 (Fixed Dose
31 Combination, FDC) の場合は含まれるすべての薬物] の PK の用量比例性、b) バイオバ
32 ッチ含量と追加の含量間の原薬と添加剤の処方との比例性、c) 本ガイドラインに記載され
33 た溶出試験条件で示されるバイオバッチ含量と追加の含量間の溶出プロファイルの類似
34 性に関する条件について述べている。

35 *in vitro-in vivo* 相関 (IVIVCs) や他のモデリング手法など、追加の含量の BE を立証する
36 ための代替アプローチについては M13B では詳述しない。申請者が代替アプローチを提
37 案又は実施する場合には、規制当局に相談すること。

38 2 含量追加のバイオウエーバーに求められる条件

39 2.1 薬物の PK の用量比例性

40 ICH M13A に詳述されているように、バイオバッチ含量は、薬物 (FDC の場合は含まれ
41 るすべての薬物) の PK の用量比例性の情報に基づき選択すること (ICH M13A 2.1.6 項
42 参照)。

43 2.2 異なる含量間の定性的及び定量的な組成関係 (製造と処方の観点)

44 複数の含量の製剤を申請する場合、追加の含量とバイオバッチ含量間の定性的及び定量
45 的な組成関係が、含量追加のバイオウエーバー適用可否に影響する場合がある。

46 2.2.1. 製剤の組成

47 バイオウエーバーを考慮する場合、追加含量の内核の添加剤の種類は、バイオバッチ含

ICH M13B ガイドライン

48 量と同じである必要がある。また、その添加剤の量はバイオバッチ含量と比例関係であ
49 る必要がある。すなわち、各含量で同じ添加剤を同じ割合で含有するものが対象であ
50 る。ただし、適切な科学的根拠があれば、含量間の内核組成の完全比例性からの乖離が
51 例外的に許容される場合もある（別添 I 参照）。

52 色や風味を変える目的のみで添加され、バイオアベイラビリティに影響しないと考えら
53 れる添加剤は含量間で異なることが一般的に許容される。

54 追加の含量とバイオバッチ含量間で、非機能性の錠剤コーティング／カプセル殻に含ま
55 れる添加剤の種類の違い（着色剤を除く）は推奨されない。もしも異なる種類の添加剤
56 を含有する錠剤コーティング／カプセル殻を使用する場合は、その変更がバイオアベイ
57 ラビリティに影響を与えないことを裏付けるデータにより正当化されなければならない
58 い。

59 2.2.2 ハイポテンシー医薬品

60 製剤中の原薬の量が、すべての含量において製剤の内核重量の 5%以下である場合、以
61 下の条件のいずれかを満たせば、含量追加のバイオウェーバーが可能な場合がある：

- 62 ● 製剤の内核中の各添加剤の量は、追加の含量とバイオバッチ含量間で同じであり、
63 原薬量のみが異なる。
- 64 ● 賦形剤の量は、追加の含量とバイオバッチ含量間の原薬（又は場合によっては固
65 体分散体の中間体）の量の違いを補うために変更するが、他の添加剤の量は同じ
66 である。

67 2.2.3 製造工程

68 追加の含量で使用される製造工程は、バイオバッチ含量で使用される製造工程と同じで
69 なければならない。

70 2.3 溶出試験条件（最適化とバリデーションを含む）

71 追加の含量とバイオバッチ含量間で、全ての条件下で *in vitro* 溶出の類似性が示されな

ICH M13B ガイドライン

97 ような溶出の違いは、シンク条件でないことに起因している可能性があり、ベッセル内
98 の薬物量を含量間で同じ量、例えば、5 mg 錠を 3 錠と 15 mg を 1 錠として溶出プロファ
99 イルを比較することで、溶出プロファイルの類似性が示される場合がある。仮に、ベッ
100 セル内に投入する製剤の数が過剰となる等、この方法の実施が不可能な場合は、同じ含
101 量の対照製剤で同様の溶出挙動／傾向が確認されれば、この溶出プロファイルの違いは
102 製剤学的な要因ではなく、pH 依存的な溶解度などの薬物の特性に起因したものである
103 と判断するのに有用である。

104 科学的に正当化される場合には、特定の問題、例えば堆積物の問題を解決するために、
105 他の溶出試験条件、例えば薬局方に収載された装置や回転速度の利用が考慮されうる。
106 懸濁液の場合、パドル法 50 rpm が推奨される。正当な理由があれば、これ以外の回転
107 速度を用いてもよい。実施した全ての試験結果を提出すること。

108 サンプルング時点の選択の詳細については、2.4 項を参照のこと。

109 2.4 類似性の評価

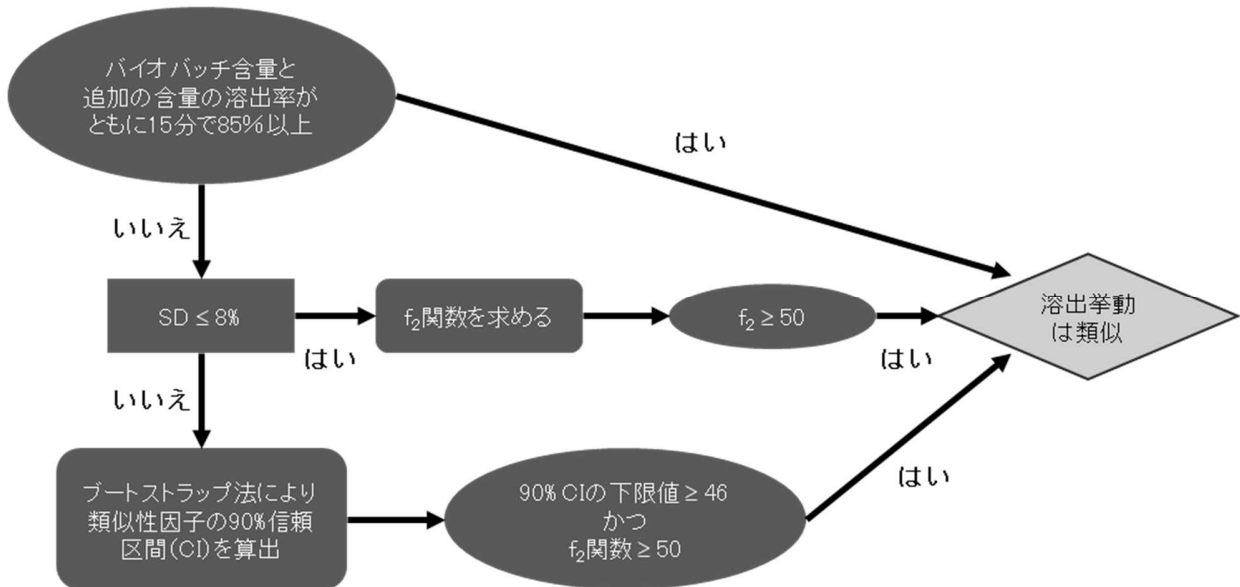
110 溶出プロファイルの類似性試験及びその結果から導き出される結論は、以下に詳述する
111 ように、溶出プロファイルを適切に評価できる場合にのみ有効と考えられる。

112 サンプルング時点は、完全な溶出プロファイルを適切に得られるよう選択する。サンプ
113 リング時点の数は、溶出プロファイルの類似性を推定するため、プラトーに到達するま
114 での時間に依存する。溶出プロファイルを得るには、4 つ以上の時点が望ましいが、少
115 なくとも 3 つの時点が必要である（ゼロは除く）。最終時点は、追加の含量又はバイオ
116 バッチ含量のいずれかの溶出率が 85%以上となる時点、もしくは 85%未満で両含量の溶
117 出率がプラトーに達した時点である。プラトーは、連続する 3 時点の平均溶出率の差が
118 5%未満である場合と定義される。溶出試験及びサンプルングは 2 時間以内である。サ
119 ンプルング時点は、追加の含量とバイオバッチ含量の溶出プロファイルの差を適切に評
120 価できるように選択する必要がある。これには、両者の溶出プロファイルの差が小さ
121 く、また変化していない時点を過度に含まないことが重要である。溶出プロファイルの

ICH M13B ガイドライン

- 122 変化が最も大きい期間に、より頻回のサンプリングを行うべきである。追加の含量とバ
123 イオバッチ含量の溶出プロファイルは、同一の時点で構成する必要がある。原則とし
124 て、類似性の計算には 6 時点を超えてはならない。
- 125 経口投与される即放性経口固形製剤の溶出プロファイルの類似性を決定するプロセス
126 は、図 1 のデシジョンツリーに記載されている。
- 127 図 1 に示すように、追加の含量及びバイオバッチ含量の両方で、薬物の平均溶出プロフ
128 ィールが 15 分以内に 85%以上となる場合（非常に速い溶出）、それ以上の数学的評価を
129 行うことなく類似性を判断できる。
- 130 追加の含量及びバイオバッチ含量のいずれかにおいて非常に速い溶出ではなく、また両
131 製剤の全ての時点の標準偏差（SD）が 8%以下の場合、溶出挙動の類似性は f_2 関数、す
132 なわち類似性係数の推定値を用いて判定できる。 f_2 関数が 50 以上であれば、2 つの溶出
133 プロファイルは類似していると判断する。
- 134 いずれかの時点で SD が 8%を超える場合を、溶出率のばらつきが大きいと定義する。
135 追加の含量又はバイオバッチ含量のいずれかで溶出率のばらつきが大きい場合、ブート
136 ストラップ法を用いて類似性係数の 90%信頼区間（CI）を算出することが推奨される。
137 ブートストラップ法により算出される類似性係数の 90% CI の下限値が 46 以上で、点推
138 定値（ f_2 ）が 50 以上のとき、溶出の類似性が示されたとみなせる。
- 139 上記の方法と判定基準は、溶出が不完全な場合、すなわち 2 時間以内に 85%に達しない
140 場合にも適用できる。ただし、追加の含量とバイオバッチ含量の両方の溶出が最大でも
141 10%未満でプラトーとなる場合、類似性の評価を行うことなく類似と判断できる。

ICH M13B ガイドライン



142 図 1. f_2 関数を用いた溶出プロファイルの類似性評価のデシジョンツリー。

143

144 3 個々の考慮事項

145 3.1 配合剤

146 複数の含量で構成される即放性の経口配合剤の場合、個々の原薬の BE は、ICH M13A
147 の 2.1.6 項で規定された含量について示されなければならない。また、含量追加のバイ
148 オウエーバーを適用してもよい。

149 配合剤が単一の混合物又は顆粒として製剤化（単層製剤）されている場合、2.2.1 項及
150 び別添 I に記載の推奨事項が、追加の含量の処方 の 比例性に適用される。配合剤の処方
151 の完全比例性に関する要件は、原薬ごとに満たすべきである。配合剤の 1 つの原薬の量
152 を考慮する場合、他方の原薬は、添加剤すなわち賦形剤とみなすことができる。この場
153 合も、処方の比例性に関する要件を満たす必要がある（2.2.1 項及び別添 I 参照）。

154 配合剤が原薬ごとに別々の層として製剤化されている場合、追加の含量の処方 の 比例性
155 に関する基準は、配合剤ではない製剤と同じ要件に従い（2.2.1 項及び別添 I 参照）、各
156 層について独立して検討する必要がある。

ICH M13B ガイドライン

157 配合剤の含量（又は該当する場合には層）が比例的に配合されていない場合（2.2.1 項
158 及び別添 I 参照）、すべての含量について BE を示すべきである。あるいは、ブラケットテ
159 イング法を適用できる場合もある（3.2 項参照）。

160 溶出試験データは、配合剤中の個々の原薬について提出する（2.3 項参照）。1 つの含量
161 の配合剤について BE を示すことで十分な場合、この含量を溶出比較のためのバイオバ
162 ッチ含量とし、追加の含量とバイオバッチ含量間の溶出挙動の類似性を示す必要があ
163 る。3.2 項に記載している単一成分の製剤の溶出試験例は、配合剤にも適用できる。

164 3.2 ブラケットティング法（上記基準を満たさない場合に用いる）

165 含量間で添加剤の種類が同じであれば、以下のいずれかの理由で 3 つ以上の含量で BE
166 評価が必要な場合に、ブラケットティング法を用いることができる：

- 167 • 含量間で溶出挙動の類似性を示せない場合（2.4 項参照）
- 168 • 内核の処方の変異が別添 I に記載の範囲を超える場合
- 169 • PK の用量比例性を示せない場合（ICH M13A、2.1.6 項参照）

170 BE 試験に用いられた 2 つの含量が、処方の差が最大となる両端の製剤であり、それ以
171 外の含量の処方の差がこの 2 つの含量の処方の差の間に収まる場合、これらの 2 つの含
172 量で BE 試験を実施することで十分である。これにより、中間の処方の差を示す含量の
173 BE 試験は免除される。

174 絶食及び食後の両条件下での BE 評価が必要であり、かつ処方の比例性から乖離してい
175 る場合には、絶食及び食後の両条件下での BE 評価は、一方の含量のみで十分である。も
176 う一方の含量における絶食又は食後条件下の BE 試験の免除は、既存の知見及び/又は一
177 方の含量で実施された絶食及び食後条件の BE 試験の PK データに基づいて正当化する
178 ことができる場合もある。もう一方の含量の BE 試験条件（絶食又は食後）の選択は、
179 ICH M13A 2.1.5 項に記載された原則に従うこと。

180 溶出プロファイルの比較は、検討中の状況に基づいて、QC 試験液及び複数試験液にて
181 類似性を示す必要がある。

ICH M13B ガイドライン

182 例えば、3つの含量でBEを実証する必要がある場合、最高含量と最低含量で *in vivo* BE
183 試験を実施し、中間に位置する含量が最高含量とのみ比例処方であるならば、最高含量
184 が中間に位置する含量との溶出比較におけるバイオバッチ含量とみなされる。

185 別の例として、3つの含量があり、ブラケットティング法を用いて BE 試験を最高含量と
186 最低含量で実施する場合、最高含量と最低含量の両方が、中間の含量の溶出比較のため
187 のバイオバッチ含量とみなされる。このときこれらのバイオバッチ含量が溶出挙動の類
188 似性を示すならば、中間の含量はこれらのバイオバッチ含量のいずれに対しても溶出挙
189 動の類似性を示す必要がある。ただし、これら2つのバイオバッチ含量が溶出挙動の類
190 似性を示さない場合、中間の含量の平均溶出プロファイルは、これら2つのバイオバツ
191 チ含量の溶出挙動の間に収まる必要がある。

192 3.3 原薬の不安定性

193 場合によっては、原薬の安定性が低いことが理由で、ICH M9, *Biopharmaceutics*
194 *Classification System-based Biowaivers* 2.1 項及び 2.2 項に記載されているように、
195 *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) の分類が困難となることがある。しかしな
196 がら、含量追加のバイオウエーバーを目的に、処方の完全比例性からのレベル1又はレ
197 ベル2の乖離(別添I参照)を正当化する場合、申請者は時間依存的高溶解性を示す追
198 加データが必要である。これには、溶出試験と同じ時間における原薬及び原薬の分解生
199 成物の濃度と時間のデータが含まれる。時間依存的高溶解性を示す十分なデータがない
200 場合、原薬は低溶解性とみなされる。

201 4 文書化

202 申請者は、以下の内容を含むバイオウエーバーの報告書を作成する必要がある。

- 203 ● 含量追加のバイオウエーバーの計画及びバイオバッチ含量の選定理由
- 204 ● バイオバッチ含量及び追加の含量の各添加剤について、種類と量、単位あたりの
205 添加剤の量、及び内核重量に対する含有率(%)を示した表。処方の完全比例性
206 から乖離する場合は、科学的根拠を示すこと。

ICH M13B ガイドライン

- 207 ● 以下に詳述する溶出プロファイル比較のための事前の解析計画：
 - 208 ○ 試験の目的
 - 209 ○ 全ての試験方法及び試験液に関する、試験条件や分析法の詳細。これには装
 - 210 置、脱気、サンプリング時のろ過、量などの溶出試験条件に関する情報を含
 - 211 む。分析法には、分析パラメータの妥当性及び適格性を含め詳細に記述する
 - 212 こと。
 - 213 ○ 追加の含量及びバイオバッチ含量のロット情報 [単位用量 (含量及び定量
 - 214 値)、ロット番号、製造日及びロットサイズ、有効期限]
 - 215 ○ 溶出試験に使用したベッセル数。追加の含量及びバイオバッチ含量のそれぞ
 - 216 れ少なくとも 12 ベッセルの溶出試験データを取ること。
 - 217 ○ サンプリング時点とその数
 - 218 ○ 類似性の評価方法 (2.4 項及び図 1 参照)。
- 219 ● 溶出試験結果。追加の含量及びバイオバッチ含量の個々の溶出率と平均溶出率に
- 220 ついて表で示すとともに、溶出プロファイルを示す。
- 221 ● 溶出プロファイルの類似性評価
- 222 ● 結論

223 5 用語集

224 ブートストラップ法：

225 既存の標本データからのランダムな復元抽出を繰り返すことで、標本分布を生成する再
226 サンプリング手法。

227 バイオバッチ含量：

228 *in vivo* BE 試験で使用された含量の製剤。

229 ブラケットティング法：

230 添加剤の処方差が最大となる両端の含量で BE 試験を実施し、全ての含量の BE を立

ICH M13B ガイドライン

231 証するアプローチ。全ての含量の BE を立証するにあたっては、両端の含量の BE 試験
232 を行うだけで十分であり、中間の含量については、BE 試験を省略できる。

233 内核の処方

234 錠剤のフィルムコーティングやカプセル殻を除いた、製剤を構成する有効成分および添
235 加剤。

236 両端の含量：

237 添加剤の処方の差が最大となる 2 つの含量。多くの場合、最高含量と最低含量である
238 が、そうではない場合もある。

239 f_2 関数（類似性係数の推定値）：

240 F_2 、類似性係数、は、2 つの溶出プロファイルを比較する際に用いられるモデル非依存
241 的な指標である。

$$f_2 = 50 \cdot \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{P} \left[\sum_{j=1}^P (R_j - T_j)^2 \right]}}$$

242

243 ここで、 f_2 関数は類似性係数の推定値、 P は時点数、 R_j は試験開始後 j^{th} 時点におけるバ
244 イオバッチ（標準）含量の平均溶出率（%）、 T_j は試験開始後 j^{th} 時点における試験含量
245 の平均溶出率（%）である。

246 配合剤：

247 2 つ以上の原薬を含む単一の製剤。

248 ハイポテンシー医薬品：

249 全ての含量で特定の原薬の含有率(%w/w)が内核重量の 5%以下である医薬品。

ICH M13B ガイドライン

250 **IVIVC :**

251 製剤の *in vitro* 特性（通常、薬物の溶出又は放出の速度又は程度）と *in vivo* 応答（例え
252 ば、血漿中薬物濃度又は薬物吸収量）との関係を予測する数理モデル。

253 **非機能性コーティング :**

254 製剤の溶出/放出特性に影響しないコーティング。本ガイドラインの目的においては、
255 外観、安定性又は含量の識別などの機能を目的としたコーティングは、生物学的同等性
256 の判断において非機能性とみなされる。

ICH M13B ガイドライン

257 別添 I：処方完全比例性から乖離する場合の考慮事項

258 適切な科学的根拠があれば、内核処方の完全比例性からの乖離も許容される。この完全
259 比例性からの乖離の根拠は、製剤開発プログラムで得られたデータや検討結果に基づく
260 必要がある。内核処方の完全比例性からの乖離を正当化する際は、原薬の生物薬剤学的
261 特性、処方の複雑さ及び製造上の特性とともに溶出特性を考慮すべきである。

262 製剤開発の過程で内核処方の完全比例性からの乖離が生じた場合、BCSにより定義され
263 る原薬の溶解性（ICH M9 参照）は、この乖離が含量追加のバイオウエーバーの適用を
264 正当化できるかどうか、又は BE を示す追加データが必要となるかを判断する上で、重
265 要な要素となる。

266 高溶解性の原薬の場合、追加の含量の処方が完全比例性から乖離していても、これが相
267 対的バイオアベイラビリティに影響するリスクは低いと考えられる。したがって、添加
268 剤の機能に基づき適切な理由があれば、表 1 に記載されたレベル 2 までの添加剤の差異
269 は許容される。ただし、追加の含量の内核重量が、完全比例すると仮定した場合の理論
270 値の 20%以内であり、かつ QC 試験液及びそれ以外の 3 つの試験液で溶出プロファイル
271 の類似性を示す必要がある。

272 低溶解性の原薬の場合、追加の含量の処方の完全比例性からの乖離は、相対的バイオア
273 ベイラビリティに影響するリスクが大きいため、一般に推奨されず、十分な科学的根拠
274 が必要となる。申請者は、そのような処方の完全比例性からの乖離や複雑な製剤の製剤
275 開発上の必要性を説明し、加えて QC 試験液及びそれ以外の 3 つの試験液における、追
276 加の含量とバイオバッチ含量間の溶出プロファイルに関するリスクに基づく評価を行う
277 必要がある。この処方の完全比例性からの乖離は、以下に基づいて適切に正当化される
278 場合に認められる：

279 1) BCS で低溶解性の原薬を含む製剤では、以下を満たすならば、レベル 2 の差異
280 (表 1 参照) まで許容される：

ICH M13B ガイドライン

- 281 a. QC 試験液及びそれ以外の少なくとも 1 つの試験液（界面活性剤なし）
282 (2.3 項参照) において、速い溶出性（30 分で 85%以上）を示すこと
283 b. 追加の含量の内核重量が、完全比例すると仮定した場合の理論値の 20%以
284 内であること
- 285 2) BCS で低溶解性の原薬を含む製剤では、以下を満たすならば、レベル 1 の差異
286 (表 1 参照) まで許容される：
- 287 a. QC 試験液で、速い溶出性を示すこと
288 b. QC 試験液以外の少なくとも 1 つの試験液（界面活性剤なし）において、
289 f_2 関数の算出に十分な溶出、すなわち 10%以上溶出すること
290 c. 追加の含量の内核重量が、完全比例すると仮定した場合の理論値の 10%以
291 内であること

292 いずれの場合においても、QC 試験液とそれ以外の 3 つの試験液で溶出類似性を示す必
293 要がある。

294 ハイリスク製剤以外の製剤のバイオウエーバーの基準を理解するために、別添IIを参照
295 すること。

296 ハイリスク製剤

297 低溶解性の原薬を含む製剤で、処方や製造工程/技術により PK 性能が向上している場
298 合、追加の含量の処方の完全比例性からの乖離は、相対的バイオアベイラビリティに対
299 して影響を及ぼす可能性のある重大なリスクである (ICH M13A 2.1.5 項参照)。このよ
300 うなリスクの高い製剤については、製剤の複雑性を考慮し、製剤中で可溶化又は担体マ
301 トリックスとして機能する添加剤、例えば固体分散体中の分散剤は、追加の含量とバイ
302 オバッチ含量間でその量が完全比例性を示す必要がある。中間体として固体分散体を使
303 用する場合、異なる含量間で同じ中間体を比例した量で使用する必要がある。残りの添
304 加剤の比例性からの乖離は、十分に正当化される場合にのみ許容され、正当化される場
305 合でも、これらの乖離はレベル 1 (表 1 参照) の範囲内に収まる必要がある。すなわ

ICH M13B ガイドライン

306 ち、QC 試験液及びそれ以外の少なくとも 1 つの試験液において速い溶出が示され、追
 307 加の含量の内核重量が完全比例すると仮定した場合の理論値の 10%以内である必要があ
 308 る。また、QC 試験液及びそれ以外の 3 つの試験液において溶出プロファイルの類似性
 309 を示す必要がある。

310 表 1. バイオウェーバーの適切な科学的根拠として、バイオバッチ含量に対して許容さ
 311 れる内核中の添加剤のレベル 1 及びレベル 2 の処方の差異 (%w/w) *。

添加剤の機能	差異 (%w/w)	
	レベル 1	レベル 2
賦形剤	5	10
崩壊剤		
でんぷん	3	6
その他	1	2
結合剤	0.5	1
滑沢剤		
ステアリン酸塩	0.25	0.5
その他	1	2
流動化剤		
タルク	1	2
その他	0.1	0.2
添加剤の含有率の 差の絶対値の合計 (%)	5	10

312 *表 1 の注-この表は、追加の含量とバイオバッチ含量間で処方が完全比例性を示さない
 313 場合に、許容される添加剤の含有率の差を示す。この表に記載されていない機能を有す
 314 る添加剤、例えば界面活性剤などは、含量間で完全比例性を示す必要がある。表に記載
 315 されていない機能を有する添加剤の完全比例性からの乖離、又は表に記載の添加剤で許
 316 容される範囲を超える乖離は、一般的に許容されず、バイオバッチ含量との関係を補完
 317 するための十分な追加情報が必要となる。

ICH M13B ガイドライン

318 バイオウエーバー原則の適用例

319 例 1：処方完全比例性を示す例

320 ある製剤で 5 mg と 10 mg の含量が開発された。10 mg の含量（バイオバッチ含量）は、既承認の対照製剤 10 mg に対して

321 BE 試験が実施された。以下の表に示されるように、追加の含量（5 mg）の処方は、バイオバッチ含量に完全比例している。

322 この場合、溶出類似性の要件を満たせば、5 mg の含量はバイオウエーバーが可能である。

323

成分	分類	含量（表示量）				
		10.0 mg		5.0 mg		追加の含量における 内核重量に対する含有率の差の絶対値%
		単位あたりの量		単位あたりの量		
		mg	%*	mg	%*	
乾式混合						
薬物 A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	--

ICH M13B ガイドライン

乳糖水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	0.0
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	0.0
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	0.0
潤滑処理						
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.0
合計		150.0	100.0	75.0	100.0	
添加剤の含有率の差の絶対値の合計(%)						0.0
追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)					0.0	

324 *内核重量に対する各成分の含有率

325 例 2 : 処方 の 完全比例性からの乖離が許容可能なレベル 1 の範囲にある例

ICH M13B ガイドライン

326 低溶解性の原薬を含む 5 mg と 10 mg の含量が開発された。10 mg の含量（バイオバッチ含量）は、既承認の対照製剤 10
 327 mg に対して BE 試験が実施された。比較溶出試験では、QC 試験液と 3 つの試験液で溶出類似性が示された（QC 試験液
 328 以外の少なくとも 1 つの試験液で 10%以上の溶出を確認）が、速い溶出性は QC 試験液でのみ確認された。

329

成分	分類	含量（表示量）						
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg		
				追加の含量； 理論上の完全比 例性		追加の含量； 完全比例性から乖 離		
		単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
乾式混合								
薬物 A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	6.2	--

ICH M13B ガイドライン

乳糖水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	69.3	86.6	0.7
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	3.7	4.6	0.3
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.9	0.1
潤滑処理								
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.1
合計		150.0	100.0	75.0	100.0	80.0	100.0	
添加剤の差の絶対値の合計(%)								1.2
追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)**						6.67		

330 *内核重量に対する各成分の含有率

ICH M13B ガイドライン

331 **追加の含量の内核重量と、理論上の完全比例性を示す含量の内核重量との差を、理論上の完全比例性を示す含量の内核
332 重量で割り、100 をかけて求める。例えば、 $(80-75) / 75 * 100 = 6.7\%$ である。

333 上記の表に示されているように、追加の含量 (5 mg) は、バイオバッチ含量と比較して、処方が完全比例性から乖離して
334 いる。ただし、各添加剤の%w/w の差は、表 1 に記載の許容可能なレベル 1 の範囲にあり、また追加の含量の内核重量
335 は、理論上の完全比例性を示す含量の内核重量の 10%以内にある。別添 II に示されるように、5 mg の含量はバイオウェ
336 ーバーが可能である。

337 **例 3 : 処方の完全比例性からの乖離がレベル 1 の範囲にあるが、内核重量が基準を満たさない例**

338 低溶解性の原薬を含む 5 mg と 10 mg の含量が開発され、10 mg の含量 (バイオバッチ含量) は、既承認の対照製剤 10 mg
339 に対して BE 試験が実施された。比較溶出試験では、QC 試験液と 3 つの試験液で溶出類似性が示された (QC 試験液以外
340 の少なくとも 1 つの試験液で 10%以上の溶出を確認) が、速い溶出性は QC 試験液でのみ確認された。

341

成分	分類	含量 (表示量)			
		10.0 mg	5.0 mg	5.0 mg	
			追加の含量 ; 理論上の完全比	追加の含量 ; 完全比例性から乖	追加の含量にお ける内核重量に 対する含有率の

ICH M13B ガイドライン

				例性		離		差の絶対値%
		単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
乾式混合								
薬物 A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	5.6	--
乳糖一水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	77.6	87.5	1.6
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	4.0	4.5	0.4
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.7	0.3
潤滑処理								
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.2
合計		150.0	100.0	75.0	100.0	88.7	100.0	

ICH M13B ガイドライン

添加剤の差の絶対値 の合計(%)								2.5
追加の含量の内核重 量の理論値との差の 絶対値(%)**						18.3		

342 *内核重量に対する各成分の割合

343 **追加の含量の内核重量と、理論上の完全比例性を示す含量の内核重量との差を、理論上の完全比例性を示す含量の内核
344 重量で割り、100をかけて求める。例えば、 $(88.7-75) / 75 * 100 = 18.3\%$ である。

345 上記の表に示されているように、追加の含量 (5 mg) は、バイオバッチ含量と比較して、処方が完全比例性から乖離して
346 いる。各添加剤の%w/wの差は、表 1 に記載の許容可能なレベル 1 の範囲にあるが、追加の含量の内核重量は、理論上
347 の完全比例性を示す含量の内核重量より 10%以上多い。別添 II に示されているように、得られているデータからは 5 mg
348 の含量はバイオウェーバーを適用できない。5 mg の含量の BE を示すには、追加データが必要である。

349 例 4：配合剤におけるブラケットティング法の例

350 低溶解性の原薬（薬物 A）と高溶解性の原薬（薬物 B）を含む単層の配合錠について、4 つの含量が開発された。薬物 A
351 の量は全ての含量で一定だが、薬物 B の量は各含量で異なる。また、内核重量はすべての含量で同じである。

ICH M13B ガイドライン

352 薬物 A では、QC 試験液と 3 つの試験液で溶出類似性が確認された（QC 以外の少なくとも 1 つの試験液で 10%以上の溶
 353 出を確認）が、速い溶出性は QC 試験液でのみ確認された。薬物 B では、溶出類似性が QC 試験液とそれ以外の 3 つの試
 354 験液で確認された。

成分	分類	含量（表示量）									
		40mg/20mg		40mg/15mg		40mg/10mg		40mg/5mg		内核重量に対する含有率の差の絶対値% (最高含量と最低含量の比較)	
		単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量			
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	mg	%*		
薬物 A	有効成分	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	--	
薬物 B	有効成分	20.0	5.0	15.0	3.8	10.0	2.5	5.0	1.2	--	
乳糖一水和物	賦形剤	320.0	80.0	325.0	81.2	334.0	83.5	339.0	84.8	4.8	
アルファー化デン	結合剤	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	0.0	

ICH M13B ガイドライン

ペン										
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	10.0	2.5	10.0	2.5	6.0	1.5	6.0	1.5	1.0
合計		400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	
添加剤の差の絶対値の合計(%)										5.8
薬物 A について追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)**		--		0.0		0.0		0.0		

355 *内核重量に対する各成分の割合

356 賦形剤の量は、最高含量から最低含量へと段階的に変化するが、滑沢剤は含量間で2つの異なる量が用いられている。

357 薬物 A に関する考慮事項：最高含量及び最低含量間の滑沢剤の%w/w の差は、表 1 に示すレベル 1 の範囲を超えている。

358 さらに、添加剤の差の絶対値の合計 (%w/w) は、表 1 に示すレベル 1 の範囲を超えている。

359 薬物 B に関する考慮事項：各含量に含まれる原薬の量は、内核重量の 5%以下であるため、ハイポテンシー医薬品に適用

360 される原則を適用できる (2.2.2 項参照)。そのため、原薬の量は異なっても問題ない。ただし、薬物 A で述べた添加

ICH M13B ガイドライン

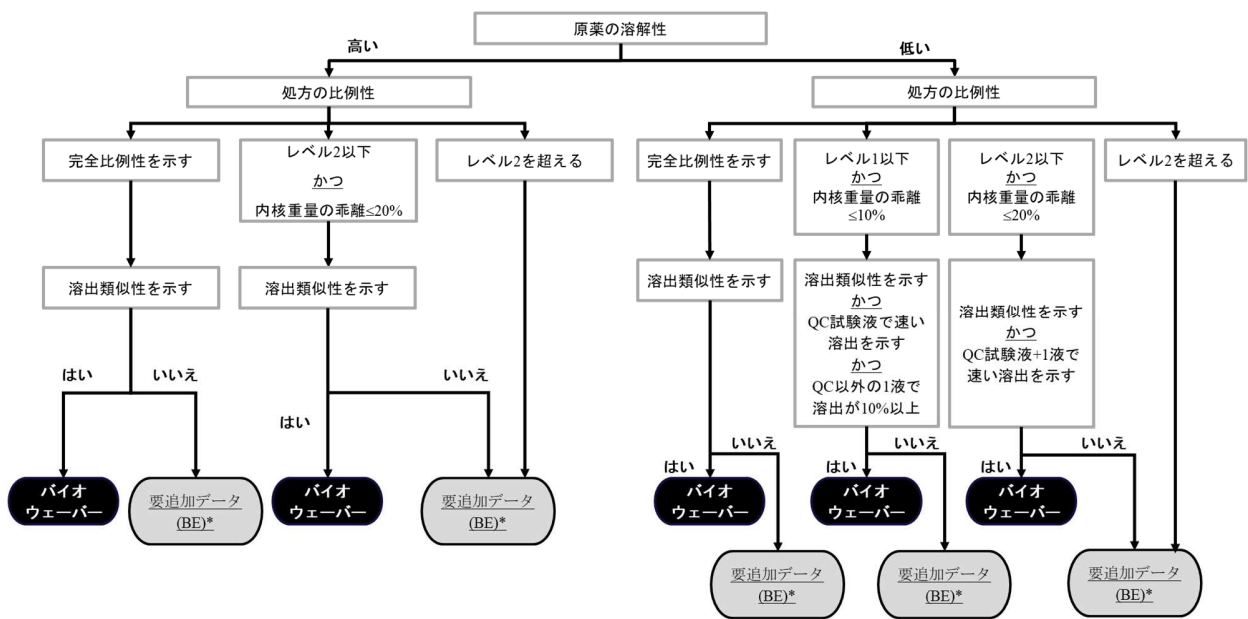
- 361 剤の差異を考慮する必要がある。
- 362 以上を踏まえると、最高含量（40 mg/20 mg）で実施された BE 試験に基づいて、低含量にバイオウエーバーを適用する
363 ことはできない。しかし、含量間の処方上の差異は最高含量（40 mg/20 mg）と最低含量（40 mg/5 mg）でカバーされるた
364 め、中間に位置する含量（40 mg/10 mg 及び 40 mg/15 mg）については、最低含量と最高含量で実施された BE 試験に基づ
365 き、バイオウエーバーを適用できる場合がある。
- 366 溶出性に関しては、3.2 項に記載のとおり、バイオバッチ含量間で溶出類似性を示す場合、中間に位置する含量はこれら
367 バイオバッチ含量のいずれかに対して溶出類似性を示す必要がある。あるいは、バイオバッチ含量間で溶出類似性を示さ
368 ない場合、中間に位置する含量の平均溶出プロファイルは、これら 2 つのバイオバッチ含量の溶出境界内にある必要があ
369 る。

ICH M13B ガイドライン

370 別添II：ハイリスク製剤以外の製剤の含量追加のバイオウエーバーの適用を判断するた
 371 めのデシジョンツリー

372 ハイリスク製剤及びハイポテンシー医薬品のいずれにも該当しない製剤は、以下のデシ
 373 ジョンツリーに従って、含量追加のバイオウエーバーを適用可能か判断する。

374 図 2. ハイリスク製剤以外の製剤のバイオウエーバーの可能性を判断するためのデシジ
 375 ョンツリー。*



376

377 *脚注：

378 要追加データ (BE) -処方の比例性及び／又は比較溶出試験データによりバイオウエー
 379 バーを示せない場合、追加の含量には、BE 試験が必要となる。状況によっては、ブラ
 380 ケッティング法 (3.2 項参照) が適用できる。もしくは、関係する規制当局の同意が得
 381 られれば、IVIVC 又は他のモデリング手法を用いることができる。

382 内核重量の乖離 – 追加の含量の内核重量が、完全比例性を示す (別添 I 参照) と仮定し
 383 た場合の理論上の内核重量に対して何%乖離しているかを指す。

ICH M13B ガイドライン

- 384 完全比例性-各含量が同じ成分を同じ割合で含んでいること (2.2 項参照)。
- 385 溶出類似性-2.4 項参照。
- 386 レベル 1 又はレベル 2 - 別添 I の表 1 参照。