「ICH M13A 即放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の結果について

令和８年 11 月 12 日
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

標記について、令和５年３月 22 日から令和５年５月 22 日まで御意見を募集したところ、373 件の御意見をいただき、うち１件は本件とは直接関係の無い御意見でした。

お寄せいただいた御意見とそれに対する回答について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、とりまとめの都合上、いただいた御意見のうち、意見募集の対象となる事項についてのみお示ししております。

皆様の御協力に厚く御礼申し上げるとともに、今後とも厚生労働行政の推進に御協力賜りますようお願い申し上げます。

番号	御意見の対象項目	御意見の内容	理由	回答
1	1	ICH M13A(本ガイドライン)の国内運用前に BE 試験を実施する場合、本ガイドラインは適用されないと考えてよいか？	申請時期より数年前に試験を実施し、申請時期が国内運用後となるおそれがある	適用時期については、「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」（令和８年11月12日付け医薬薬審発1112第５号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）記の３を御参照ください。
2	1	生物学的同等性の判定基準が 90%信頼区間に限定されたことより、M13A が実装された場合､現行 BEGL にて認められている所謂第２基準（試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が log(0.90)～log(1.11)であり、且つ、第３章、Ａ.V.に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する）を以て判定することができなくなるが、M13C 実装までの間、ばらつきの大きな製剤の BE 検証についてなんらかの救済方法を	クリアランスの個体内変動が大きい薬物では、生物学的同等性を90％信頼区間による判定法で証明しようとすると、実現不可能なほどの例数で試験を行わなければならなくなるため、判定方法を90％信頼区間に限定されてしまうと､ばらつきの大きな製剤の GE 開発が難しくなる懸念がある。	経過措置として、当面の間、後発医薬品 BE ガイドラインを参照することは差し支えないことから、ばらつきの大きな製剤の開発に当たっては、後発医薬品 BE ガイドラインの参照を御検討ください。

		ご検討いただきたい。		
3	1	溶出試験について実施条件などに言及がないが、申請時に提出は必要か？必要な場合は、別途通知等で実施条件（試験液、装置）や判定基準について提示されるか？また、品質再評価についての対応について方針を伺いたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	M13A に基づくデータパッケージに、溶出試験は不要です。
4	1	内因性物質と内因性化合物の用語が明確な基準を持たないまま混用されているので、製剤から放出されるものを内因性化合物、生体内もしくは食事などを起因として生体内に存在するものを内因性物質と本ガイドラインでの用語の定義を行い、全体を整備されるのはいかがでしょうか。	内因性物質と内因性化合物の用語が明確な基準を持たないまま混用されているので、製剤から放出されるものを内因性化合物、生体内もしくは食事などを起因として生体内に存在するものを内因性物質と本ガイドラインでの用語の定義を行い、全体を整備されるのはいかがでしょうか。	御指摘を踏まえ、「内因性物質」に統一しました。
5	1.1	本ガイドラインは開発段階にも適用される（1.1 章、1.2.1 章など）と明記しているのにもかかわらず、記載内容は、対照製剤が「承認された製剤」に限定された、後発医薬品のための同等性試験ガ	記載内容が誤解を招く恐れがあるため。	2.1.4 項において、対照製剤の定義の和訳を、「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」に修正しました。

		イドラインのように見えます。全体を通じて、後者に限定されているような誤解を招く記載を見直す必要があると思います。		
6	1.1	経口懸濁用剤については本ガイドラインの対象となるが、投与時に溶解した液剤（シロップ剤など）についても適用となるのか。	現行のガイドラインでは対象となるが、本ガイドラインに記載がなく、適用されるガイドラインを確認したい	御指摘のような投与時に溶解した液剤についても、本ガイドラインが適用となります。
7	1.1	ICH M13A の目的には「開発段階と承認後の両段階において」と記載されていることから、ICH M13A が Step 5 になれば、日本の後発医薬品の BE ガイドラインは無効になると理解しました。後発医薬品の BE のガイドラインはなくなるとの理解で正しいでしょうか。	ICH M13A の目的に「開発段階と承4 認後の両段階において」と記載されており、後発医薬品の BE も対象となると読み取れるため。	M13A の対象となる即放性経口固形製剤については、既存のガイドラインではなく M13A に従う必要がありますが、それ以外の製剤については、既存のガイドラインが適用となるため、既存のガイドラインは廃止されません。
8	1.2	「本ガイドラインの PK の原則は、全身暴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即効性の非経口製剤（例えば、特定の直腸適用製剤、吸入剤、点鼻剤）にも一般に適用できる」とあるが、全身作	ガイドラインの記載が不明瞭のため	適用できる可能性はありますが、非経口製剤で M13A を適用した場合の試験デザインについては、規制当局に相談することが望ましいです。

		用を示す経皮吸収型の貼付剤も本ガイドラインを適用できるとの理解でよいか？		
9	1.2.1	比較溶出試験の用語の修正。溶出試験の比較によって立証される、という記載が適切。	ある国で上市された製剤を他国に出荷・販売することで負担軽減につながるという認識だが、原文では対象製剤という定義を含めて読み取れないため、修正した方が良い。	御提案のとおり修正しました。
10	1.2.1	非経口製剤にも一般に適用できるとありますが、であればガイドラインのスコープに含めても良いかと思います。できないなら、なにがスコープ外か明示すべきかと思います。	スコープの明確化	本ガイドラインの対象は即放性の経口固形製剤です。ただし、本ガイドラインの原則は、全身性の非経口製剤にも適用可能です。
11	1.2.1	薬物動態の略語として PK が定義されていますが、その後の文章では「薬物動態パラメータ」と省略されずに利用されています。略語を使うのか使わないのかで統一すべき。	記載整備のため	御提案のとおり修正しました。
12	1.2.1	「後発医薬品と対照製剤」を「後発医薬品と先発医薬品」に変更。	他の箇所との試験の整合性。「対照製剤」は生物学的同等性試験の	対照製剤は必ずしも先発医薬品であるとは限らないため、原案の

			なかの対照を指す。	とおりとします。
13	1.2.1	「使用」を「活用」に変更する。	試験が主語のため「活用」という表現がの方が適切と考えるため(試験は使用されるものではなく、試験成績が使用されるものだと思います)。	御提案のとおり修正しました。
14	1.2.1	「限度値」とあるが、23 行目には許容域と記載されているので、許容域にした方が理解しやすいと思われる。	記載の統一。	御提案のとおり修正しました。
15	1.2.1	「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」について、Q&A 等で例示していただきたい。	本邦では開発段階の生物学的同等性に関するガイドラインはなく、開発段階においてどういった状況で生物学的同等性が必要となるか参考となるものがないため。	本ガイドラインは、生物学的同等性試験の実施に関する推奨事項を提供するものです。「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」への該当性については、規制当局により判断されます。
16	1.2.1	次に示す修正を提案する。 「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。」	2.1.4 項及び 5 項に示されたとおり、本ガイドラインにおける対照製剤は規制当局により承認された製剤のみとされていることから、この記述において先発医薬品との生物学的同等性を想定して	2.1.4 項において、対照製剤の定義の和訳を、「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」に修正しました。

		⇒「また、新しい医薬品（先発医薬品）の開発においても、既承認医薬品との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る。」	いるのは、既承認製剤であることを明記し、申請者の誤解がないようにして頂きたい。	
17	1.2.1	「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証するために、(以下略)」の記載を、「・・・の変更を支持する*ために、」とするべきと考える。(*箇所を「裏付ける」とするのも一案)	for supporting .... changes を「(処方や製造工程の) 変更を保証するために」と訳出しているが、BE はこれらの変更における品質保証の一部を成すものであって、「保証する」とするのは support の意味を過大に反映していると考えるため。	御提案のとおり修正しました。
18	1.3	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を用語集で説明していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	M13C の用語であるため、M13A の「５　用語集」には加えないこととしました。
19	1.3	即放性経口固形製剤の生物学的同等性に関して複数のガイドラインが作成される予定であることは理解するが、予定されている一連のガイドライン(M13B、M13C)で記述する対象、範囲等は今後変	42～53 行目を、『1.3 適用範囲』から序文に移すことを提案します。また、38-40 行目を『M13A は、・・・を記述することを意図している。』と変更することを提案します。	御提案を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		更されることも予想されるので、これらの予定に関する記述は、ガイドライン本文ではなく、序文に記載することを提案します。同様に対照製剤の受入れについて記述した箇所も同様に序文に移動することをご検討ください。		
20	1.3	「地域を超えた対照製剤」は「複数の地域の対照製剤」に変更。	日本語の記載整備	御指摘を踏まえ、当該箇所を「他の地域の対照製剤」に修正しました。
21	1.3	「負担を軽減するための最初の措置を考慮し」の意図が分かりにくい。英語のガイダンスの記載を考えると、「負担を軽減するための最初の取り組みとして」や「負担を軽減するための取り組みの一つとして」などとしてはどうか。	意図の明確化のため。	御提案のとおり修正しました。
22	1.3	「追加の含量のバイオウェイバー」は「他の含量の製剤のバイオウェイバー」に変更。	日本語の記載整備	御指摘を踏まえ、直前の文章も含め「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」に修正しました。

23	1.3	「生物学的同等性試験で検討しない追加の含量のバイウェーバー」の意図が分かりにくい。「生物学的同等性試験を実施せずに含量を追加するためのバイオウェーバー」としてはどうか。	意図の明確化のため。	御提案のとおり修正しました。
24	1.3	「変動の大きい医薬品」について、より具体的にするため、例えば「薬物動態の個体内変動が大きい医薬品」等特定をお願いしたい	変動の内容を示した方が理解が深まるため	御指摘を踏まえ、当該箇所を「個体内変動が大きい医薬品」に修正しました。
25	1.3	「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生物学的同等性など）に関するデータ解析及び生物学的同等性評価」は、「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」 としてはいかがでしょうか。	英文には記載のない「生物学的同等性」が含まれているため。	御提案のとおり修正しました。

26	1.3	「添付文書の推奨事項」を「添付文書における投与方法に関連した注意」に変更。	「添付文書の推奨事項」が何を指しているのかを明確にするため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「投与方法に関する推奨事項」に修正しました。
27	1.3	「使用目的又は添付文書の推奨事項を支持するため」とあるが、添付文書は使用目的と推奨事項の両方にかかるのではないか。であれば、「添付文書上の用法や推奨事項」などとしてはどうか。	意図の明確化のため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「使用目的又は投与方法に関する推奨事項」に修正しました。
28	1.3	「新薬開発の BA 評価を目的とした PK 試験」を「BA 評価を目的とした新薬の PK 試験」に変更。	日本語の記載整備	御提案のとおり修正しました。
29	1.3	「その他の情報の利用可能性に基づいたものとすることができる」の意図が分かりにくい。英語のガイダンスの記載を考えると「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」などとしてはどうか。	意図の明確化のため。	御提案のとおり修正しました。
30	1.3	「生物学的同等性を示す必要のない製剤の変更」についての具体例を示していただきたい。	どのような場合に生物学的同等性を示す必要がないのか、あるいは逆に、「生物学的同等性を示す必要がある製剤の変更」につい	御指摘の点については、本ガイドラインでは扱わないこととされているため、本回答においては詳述しません。

			て、本ガイドラインで具体例を提示していただきたい。	
31	1.3	「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。」とあるが、本邦の「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」との異同（例えば、対象範囲、評価手法、規制上の区別、PMDA の承認審査における各ガイドラインの位置付け）を、ガイドライン説明会やQ&A通知で明示してほしい。	申請者の理解促進、誤解解消のため。	本邦における既存のガイドラインとの適用関係については、「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」（令和８年11月12日付け医薬薬審発1112 第５号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）を御参照ください。
32	1.3	「・・・で検討しない追加の含量のバイオウェーバー・・・」の記載を「・・・では検討しない追加の含量違い製剤におけるバイオウェーバー・・・」に修正することを提案する。	英語版で additional strengths とされている箇所の意図は「複数含量規格が存在する製剤についての BE 免除」について言及していると解釈されることから、その趣旨を反映した和文が望ましいと考えた。なお、220 行目では multiple strengths とされている箇所を「複数の含量違い製剤を申請する場合」としており、こち	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。

			らと整合させた訳出を提案した。	
33	1.3	開発中の製剤の変更時における変更前後の同等性の示し方についての考え方を示してほしい。	グローバル開発を行うにあたり、開発中の製剤変更に求められる要求事項が海外と日本では異なっており、それが日本への導入の遅れにつながることがあるため。	御指摘の点については、本ガイドラインの対象外であるため、本回答においては詳述しません。
34	2.1.1	民族差についての規定がないが、外国で実施した BE 試験結果も一律受け入れ可能との理解で良いか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘のような海外で外国人を対象に実施された生物学的同等性試験は、被験者の民族的差異による試験結果への影響が無視できる程度に小さい場合に限り、受入れ可能と考えます。
35	2.1.1	「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する 。」について、「差を検出することを目的として選択すべきである」の方が原文に近いのではないか？	「放出特性の差を検出できるように被験者を選択する」という日本語に違和感がある。原文は「差の検出を可能とすることを目的として被験者を選択する」の意図かと思われる。	御提案のとおり修正しました。
36	2.1.1	「試験には男女の被験者を組み入れることが推奨される」の記載について、本規制後は男性のみの実施は受け入れられないのか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	Step４文書において、当該箇所は「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」となりました。試験ごとに、男女

				の組入れの要否を御検討ください。
37	2.1.1	被験者を組み入れる際に、男女比を同程度にする必要があるのか？ また、男女比の許容基準は設けられるのか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	番号 36 に対する回答を御参照ください。
38	2.1.1	「推奨される」ではなく「可能である」程度に表現を改められないか？	65-66 行目の「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した試験を実施すること」と「男女の被験者を組み入れることが推奨される」の記載が矛盾しているように思われるため、EMA のガイドラインに倣い「可能である」程度で良いと思われる。	番号 36 に対する回答を御参照ください。
39	2.1.1	ニコチンの非使用者を被験者として組み入れる場合、適格性の判断は医師による喫煙状況の聴取によって確認することで問題ないか？（コチニン検査等の事前検査が必要となるかを確認したい）	ガイドラインの記載が不明瞭のため	Step４文書において、「ニコチンの非使用者」は「非喫煙者」となりました。適格性の判断については、喫煙状況の聴取で差し支えございません。
40	2.1.1	ニコチンの非使用者が望ましい	ガイドラインの記載が不明瞭の	Step４文書において、「ニコチン

		とあるが、対象薬剤の代謝にニコチンが関与することが明らかな場合、という解釈で問題ないか？	ため	の非使用者」は「非喫煙者」となりました。非喫煙者が望ましいとされているのは、対象薬物の代謝にニコチンが関与することが明らかな場合に限定されません。
41	2.1.1	現行の国内ガイドラインでは「遺伝多型がある場合に、クリアランスが大きい被験者で試験を行う」となっていたが、本ガイドライン案では、遺伝子型検査の実施は、必ずしも実施する必要はないという理解で良いか？ また、遺伝子型検査で被験者をスクリーニングする場合は、現行の国内ガイドラインの Q-17 で示された考え方で変わりないか？	本ガイドライン案では「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」に変更されたため.	遺伝子型の検査の実施については、製剤の特徴に基づき要否を御判断ください。
42	2.1.1	遺伝子型検査を検討してもよいとあるが、治験実施計画書で規定した上で測定後且つ統計解析前に PK 異常例を除外することも可能か？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	統計解析前であれば除外可能です。
43	2.1.1	治験実施計画書からの逸脱についての記録は求めているが、解析	治験実施計画書からの逸脱についての記録は求めているが、解析	2.2.3.1 項において、「生物学的同等性解析対象集団からの被験者

		からの除外の記録は求められていない。除外の理由を合わせて記録を残す必要があることを明記してよいのではないか。	からの除外の記録は求められていない。除外の理由を合わせて記録を残す必要があることを明記してよいのではないか。	除外の決定については･･･その旨を記録しておく必要がある」とされています。
44	2.1.1	本ガイドラインを適用する生物学的同等性試験における標準的なestimandを定義いただきたい。	「ICH E8(R1)臨床試験の一般指針」の「5.6 統計解析」には、「試験実施計画書には、 ICH E9(R1)で確立されたフレームワークに従って estimandを定義すべきである。」との記述があり、生物学的同等性においても、同様に本基準に従う必要がある。 本ガイドラインを適用して実施する生物学的同等性試験の目的は２製剤（またはそれ以上の）間の生物学的同等性を検証することが目的となり、それ以外の目的で実施する事は殆ど無いと考えられるため、生物学的同等性試験における estimand は多くの試験で同様になるものと考えられる。したがって、試験実施計画書に定義される estimand を、試験依頼	御指摘の「estimand」については、本ガイドラインの対象外です。

			者に依らず一律に定義されることが望ましいと考えられるため、ICH M13A を適用する生物学的同等性試験における標準的な estimand を定義しておくことは有用であると考える。	
45	2.1.1	2.1.1 のタイトルは、「2.1.1 被験者」から「2.1.1 治験対象集団」に変更してはいかがでしょうか。	英語版では、「2.1.1Study Population」となっている為	御提案のとおり修正しました。
46	2.1.1	「～ボディマス指数が 18.5～30.0 kg/m2 である必要がある」 を「～ボディマス指数が 18.5～30.0 kg/m2 であることが望ましい」 の訳に変更してはいかがでしょうか。	一般的に、日本語訳では「必要がある」は必須事項と理解します。しかしながら、原文（ページ番号 3、行番号 70-71）では、BMI については「～preferably have a Body Mass Index between 18.5 and 30.0 kg/m2.」と preferably とあることから必須事項ではないと理解できます。また、BMI による肥満の判定基準は国際的には統一されておりません。このことも考慮すると、この箇所は原文に忠実な意図で訳すべきと考えます。	御提案のとおり修正しました。

47	2.1.1	男女の被験者を組み入れる際、推奨される男女比や例数、注意する事項があれば明記して頂きたい。	内容理解のため。	番号 36 に対する回答を御参照ください。
48	2.1.1	男女両方での使用を意図した医薬品の場合の、各性の試験に組み入れるべき被験者の例数の割合を明示していただきたい。	片方の性別の被験者の割合が極端に少ない場合、承認の可否に影響するものと推測される。片方の性別の被験者の割合が極端に少ないと言う理由で承認されないのであれば、試験実施前に把握したいと考える。	番号 36 に対する回答を御参照ください。
49	2.1.1	「2.1.1 被験者」に男女の被験者を組み入れることが推奨されることが記載されておりますが、男女合わせて 12 例以上であればよく、男女の比率については特に規定がないでしょうか？特に規定がなければ、このままで結構ですが、考慮するポイントがあれば、記載頂きたい。	症例数の設定根拠が不明のため	番号 36 に対する回答を御参照ください。
50	2.1.1	「男女両方での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。」は削除してはいかがでし	多くの場合は、男女両方での使用を意図した医薬品になるかと思います。また、健康成人を対象した試験の場合には、妊娠可能な女	番号 36 に対する回答を御参照ください。

		ょうか。	性へのリスクを考慮する必要もあることから、男女の被験者を組み入れることを推奨する記載を削除してはいかがでしょうか。	
51	2.1.1	「男女両方での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」とあるが、削除してはどうか。	BE 試験の被検者は製剤間の放出特性の差を検出できるように選択するべきであり、そのためにはなるべく均質な背景の被検者を組み入れるべきではないか。製剤間の差に関連しない変動を低減するためには男女両方を組み入れる必要はないと考える。	番号 36 に対する回答を御参照ください。
52	2.1.1	男女両方での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。とあります。下記 2 点に関する回答の記述をお願いしたいです。 ①性別ごとに最低評価必要例数の規定はございますでしょうか。 ②選択基準は男女両性を可とするものの、実績としていずれかの	男女の被験者を組み入れることが「推奨」されるのであって、「必須」ではないと理解している。それの明確化のため。	番号 36 に対する回答を御参照ください。

		性の被験者のみとなった場合は許容されるのでしょうか。		
53	2.1.1	特に合理的な理由がない場合、男性被験者のみのヒト BE 試験は認められないのか。	日本の添付文書上の用法に性別を記載したものは少ない。したがってほとんどの後発医薬品のヒト BE 試験では男女の被験者を組み入れることが推奨されることになるが、現状男性被験者のみの試験がほとんどである。「推奨」であるから、例えば添付文書に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと」とされている場合等、男性被験者のみの BE 試験も認められるか、確認したい。	番号 36 に対する回答を御参照ください。
54	2.1.1	「ボディマス指数」は、「体格指数」としてはいかがでしょうか。	Body Mass Index につきまして、日本の試験では、「体格指数」や「肥満指数」がよく使われていると思います。	御提案のとおり修正しました。
55	2.1.1	「ボディマス指数が 18.5～30.0 kg/m2」との記載は、「ボディマス	30.0 kg/m2 は肥満レベル 2 に該当するため、上限は 30.0 kg/m2 未	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		指数が 18.5 以上、30.0 kg/m2 未満」としたほうがよいと考えます。	満とするべきと考えたため	
56	2.1.1	「・・・適格性をスクリーニングする必要がある」を「・・・適格性をスクリーニング″される″必要がある」に修正、あるいは、「臨床検査、病歴及び身体的により″被験者の″適格性をスクリーニングする必要がある」に修正ください（”　”部分)。	記載整備（主語と述語の関係性から日本語が不適切なため)	御提案のとおり修正しました。
57	2.1.1	「適用患者集団を用いた試験」を「適用患者集団を対象とした試験」に変更。	日本語の記載整備	御提案のとおり修正しました。
58	2.1.2	英語の本文（案）と比較するに、「～、**“患者を対象とした″**反復投与試験を実施してもよい」と太字部分が必要ではないか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘のとおり修正しました。
59	2.1.2	反復投与試験の場合、「Ctau が安定するまで投与間隔終了時点の濃度を連続的に採取する必要がある。」とありますが、同等性試験で都度確認するのではなく、予備	ガイドラインの記載が不明瞭のため	Step４文書において、当該箇所は「定常状態への到達は、適切な検体採取計画を用いることで、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

		検討試験として反復投与を実施し定常状態への到達期間を設定することでも問題ないか？		定することで、その妥当性を説明することが可能となる。」となりました。 御指摘のとおり、妥当性を説明するための予試験を実施するのであれば、本試験において都度確認を実施する必要はありません。
60	2.1.2	定常状態に達している試験条件での評価が重要であり、個々の被験者が定常状態に達しているかどうかで解析除外とする必要はないという理解でよいか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。
61	2.1.2	並行群間デザインを採用する場合では、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ある、とありますが、年齢や性別の比率が投与対象患者と合致するようにするところまで求められているのか？	現行の GL にはない新しい規定であるため、具体的に提示いただきたい。	Step４文書において、当該箇所は「2.2.3.4 項の推奨事項を考慮する必要がある」となりました。
62	2.1.2	「原則として、 生物学的同等性試験では市販される製剤の最高含量を使用する必要がある。」	開発段階と承認後の両段階がスコープである（1.1 章）ことから、「市販される製剤」ではなく、「対	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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

		↓ 「原則として、 生物学的同等性試験では対照製剤の最高含量を使用する必要がある。」 に変更してはいかがでしょうか。	照製剤」とすべきでは。	用する必要がある（2.1.6 項参照）」に修正しました。 なお、「市販予定の最高含量製剤」は、対照製剤ではなく試験製剤についての記載です。
63	2.1.2	「市販される製剤の最高含量」を「最高含量の市販予定製剤」に変更。	日本語の記載整備	御指摘を踏まえ、当該箇所を「市販予定の最高含量製剤」に修正しました。
64	2.1.2	2.1.2 では「原則として～最高含量を使用する必要がある」と記載され、安全性に問題がある場合は低含量を使用可能としている、一方、参照している 2.1.6 では「一般に、市販予定の最高含量を 1 単位として投与する。」とされている、また 2.1.2 では「低含量の製剤～実施することが可能である。」と記載されているが、2.1.6 では用量比例性の確認が必要で「～より低い含量の選択も許容	記載整備（2.1.2 と 2.1.6 が不整合なため）	御指摘を踏まえ、「より低い含量」に統一しました。 なお、2.1.2 項では試験デザインの概要を記載しています。選択する含量の決定について、詳細は 2.1.6 項を参照するように修正しました。

		される場合がある。」と記載されており、2.1.2 と 2.1.6 で記載を統一して頂きたい。		
65	2.1.2	文章の修正及び補足説明	複数含量製剤がある場合、という前提になるのでその説明を加えた方が分かりやすい。 さらに、最高含量だけに限定されず、変更の対象となる製剤含量のみで試験する場合もあるので、補足説明を加えた方がより理解が得やすい。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
66	2.1.2	原則として、市販製剤の最高含量での試験を求めているが、「最高含量」と「最高用量」の使い分けを明確にしていただきたい。	例えば最高用量が最高含量2錠である場合、どの用量で試験すればよいか不明であるため。特に非線形動態を示す薬物では重要であるため。	本ガイドラインにおいて、「最高用量」という文言は使用していません。
67	2.1.2	「単回投与試験を実施することが可能である」は「単回投与試験を実施することも許容される」の方が適切ではないか。	2.1.6 項の文言に合わせてはどうか。現在の文章であれば、高含量ができなければ、どんな条件でも低含量でやれば良いようにも読める。	御提案のとおり修正しました。
68	2.1.2	安全性・忍容性の理由で健康被験者対象の単回投与試験ができな	現在の表現だと誤解を招きかねないため	御提案のとおり修正しました。

		いケースに反復投与を選択するように読めます。患者対象の試験を指すことを明確に表記した方がよいです。		
69	2.1.2	「これにより、適切な検体採取計画を用いることで妥当性を説明することが可能となる。すなわち、Ctau が安定するまで投与間隔終了時点の濃度を連続的に採取する必要がある」を「適切な検体採取計画を用いることで、すなわち Ctau が安定するまで投与間隔終了時点の濃度を連続的に観測することで、妥当性を説明することが可能となる。」に変更。	日本語の記載整備及び他の箇所との整合性	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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。」に修正しました。
70	2.1.2	「これにより、適切な検体採取計画を用いることで妥当性を説明することが可能となる。」は「定常状態への到達は、適切な検体採取計画により正当化することが可能である」などとしてはどうか。	この文章は定常状態到達の適切性を確認するためのものなので、「これにより」では意味が通じない。	番号 69 に対する回答を御参照ください。
71	2.1.2	「濃度を連続的に採取する必要がある」は「濃度を連続的に測定	濃度は採取するものではない。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「濃度を連続的に測定することで、そ

		する必要がある」ではないか。		の妥当性を説明することが可能となる。」に修正しました。
72	2.1.2	「前の投与に由来する薬物の消失を可能とするのに十分な期間」を「前の投与に由来する薬物が消失するために十分な期間」に変更する。	自然な日本語にするため	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。
73	2.1.2	クロスオーバー試験の項と同様に”無作為化”を明示すべきでは？	記載整備	御提案のとおり修正しました。
74	2.1.2	「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ある」→「人口統計学的特性が類似するように考慮する必要がある」に変更いただきたい	より読みやすくするため	Step４文書では、当該箇所が削除されました。
75	2.1.2、 2.1.4、2.1.6	生物学的同等性試験で使用する含量・製剤は、市販される製剤の最高含量ではなく、対照製剤の標準的な臨床用量の１回投与量を原則とすべきではないか。	「市販される製剤の最高含量」ではなく、もっとも臨床使用されると思われる含量の製剤をヒト生物学的同等性試験で繋ぐべきであるため。	本ガイドラインの目的は、製剤の用法によらず対照製剤と試験製剤を比較することであることから、最も分析感度が高くなる最高含量において、１単位ずつでの比較とします。なお、最高含量１単位で、十分な感度が得られない場合は、１回の投与量の合計が添付

				文書に記載されている用量の範囲内であり、総投与量が被験者に安全な範囲内であれば、最高含量複数単位を投与することができます。
76	2.1.3	「「予備」被験者は認められない。」とあるが、治験薬の投与を予定していた被験者がⅠ 期治験薬投与前に不適格例となった場合等に限り、当該被験者に代わって治験に参加する被験者は「予備」被験者に該当しないと考えてよいか？ 予備被験者の定義より治験薬投与前に不適格例となった場合の予備被験者が可能と読み取れないないこと、また、「投与症例のうち集計に含めない予備被験者」を意図していることが現定義では読み取れないことから、定義の修正をお願いしたい。	I 期投与後不適格となり、評価可能な被験者数が設定した被験者を下回る場合は追加コホートとして試験を追加実施することは理解できるが、I 期治験薬投与当日の投与前に体調不良や臨床検査値の予期せぬ異常等により投与前脱落例が出ることを考慮し予備被験者を待機させておくことについては、BE 評価に恣意的な影響はないため、許容できると考える。2.2.3.1 の一般的な考慮事項で 12 例未満である場合、生物学的同等性試験として認められないと明記があり、これを満たすためだけに 12 例を大きく上回る症例数に投与するより、I 期治験薬前の不適格例に代わる予備被	御指摘の被験者は、「予備被験者」に該当しません。

			験者を待機させておくことの方が、より倫理的と考える。	
77	2.1.3	試験に追加可能な場合もあるとされている「追加コホート」を用語集に加えていただきたい。	生物学的同等性試験では、一般的な用語ではないため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「被験者を追加するためのコホート」に修正しました。なお、「５　用語集」には追加していません。
78	2.1.3	生物学的同等性解析対象集団の除外例について、生体試料中薬物濃度分析の前に記録するとは、具体的に何を意図しているか。分析の開始の前に除外症例を決定する必要があるということか？ 治験実施部門（症例決定部門）と測定部門が独立しており、治験実施部門が生体試料中薬物濃度データにアクセスできない体制となっていれば、その必要は無いのではないか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	Step４文書において、当該箇所は「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」となりました。
79	2.1.3	被験者数について、事前に規定された検出力及び第一種の過誤を達成できる適切な被験者数を設計する必要がある一方で、検証的試験での最低被験者数として別	事前に規定された検出力及び第一種のかごを達成できる適切な被験者数として例えば総症例数８例と算出された場合でも、12 例への投薬が必要となると、不必要な	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。

		途例数が設定されています。十分な検出力を担保できる例数であっても、最低被験者数を満たす必要がある理由を確認したいです。	治験薬投与が生じることになります。特に安全性に懸念のある製剤では極力投薬症例数を減らすことが望ましいと考えますので、最低症例数を設定する意義を確認したい。	
80	2.1.3	「事前に規定された検出力及び第一種の過誤を達成できるような」 は、 「事前に規定された検出力及び第一種の過誤を達成及び制御できるような」としてはいかがでしょうか。	第一種の過誤に対しては、達成ではなく制御が適切ではないでしょうか。 「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」と改定するのはどうでしょうか。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。
81	2.1.3	検証的な生物学的同等性試験での評価例数を、クロスオーバーデザインで 12 例以上、並行群間デザインで各群 12 例以上とする必要があるとしている根拠について説明が必要ではないか。	2.1.3 章冒頭にて、『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。』とされている一方で、「12 例以上」とも記載されています. 適切な設計において 12 例未満の場合に矛盾するので、説明が	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。

			必要と考えます.	
82	2.1.3	「検証的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、並行群間デザインでは各群 12 例以上とする必要がある。」 とありますが、この 12 例と設定している根拠について、本ガイドラインにも明示した方が良いかと思います.	症例数の設定根拠が不明のため	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。
83	2.1.3	被験者数を少なくとも 12 例とする根拠を追記いただきたい	個体内変動を推定する現実的な例数の提示であると推測するものの、設定された根拠が示されるとガイダンスの理解が深まると考える。	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。
84	2.1.3	事前に規定された検出力及び第一種の過誤を達成できる被験者数が 12 例未満と見積もられた試験でも、12 例以上で実施する必要があるか、明確にして頂きたい。	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q＆A）について」の Q1 の回答にて、”個体内変動の小さい薬物では、12 人以下の被験者による試験によっても生物学的同等性を示すことは可能である. 不必要に被験者を増やすことを避ける目的で、本ガイドラインで	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。

			は特に被験者の数を規定していない.”とあり、ICH M13A 案と矛盾するため。	
85	2.1.3	投薬直前検査により不適格等となった被験者が発生した場合（投与に至らず脱落）に、直ちに交代・補充するために待機している被験者も一般に「予備被験者」と呼ぶことが多く、誤解を生じる可能性があると考えます。混同を避けるために、 ガイドラインの「Spare Subject(予備被験者)」を別表記とされることを提案いたします。 例えば、「投薬・検体採取の対象となる予備被験者」もしくは「”追加”被験者 」等（5. 用語集：673 行目とも関連）	過去に慣例的に使用されてきた用語と誤解が生じる可能性があるため.	御指摘を踏まえ検討しましたが、既存のガイドラインで「予備被験者」の文言が使用されていないため、原案のとおりとします。
86	2.1.3	「「予備」被験者は認められない。」との記載について具体的にしてほしい。	同意撤回でも予備被験者と入れ換えることが許容されないとも読めるのですが、そのようなケースは予備には含めるべきではな	御指摘の被験者は、「予備被験者」に該当しません。なお、「予備被験者」の定義については「５　用語集」を御確認ください。

			いと考えます。原文（ページ番号5、行番号 111）があいまいな表現であり、意図している予備被験者が何を指しているのかわかりませんが、解釈が分かれてしまうため、具体的に何が許容できないのか明示すべきと考えます。	
87	2.1.3	『「予備」被験者は認められない』について、英語では「Spare」とあり、意図として投与開始後に被験者の「入れ替え」は認めない意図と思われるが、「予備」被験者としてしまうと、スクリーニング段階で、当日の検査値が悪かった場合に待機しておく「予備」被験者を指すように読めるので、用語を変えてはどうか。「投与開始後の被験者の入れ替えは認められない。」など。	「予備」被験者の定義が明確ではない	御指摘の被験者は「予備被験者」に該当しません。なお、「予備被験者」の定義については「5　用語集」を御確認ください。
88	2.1.3	予備被験者と追加コホートの違いを記載いただきたい。 また、「評価可能な被験者数が設	治験実施計画書で規定し、生体試料中薬物濃度分析前の被験者の追加について、実施可能な条件が不明瞭であるため、実施可能な条	御指摘の「追加コホート」が、被験者を追加することを指すのであるとすれば、「追加コホート」は「予備被験者」に該当しません。

		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前に実施する必要がある。」とあるが、治験実施計画書で規定し、生体試料中薬物濃度分析前でも追加コホートが認められない条件について記載いただきたい。	件を明確にしていただきたいと考える。	なお、「予備被験者」の定義については「５　用語集」を御確認ください。
89	2.1.3	予備被験者は認められない。を、ランダム化された被験者の交代は認められない。としてはどうか	ランダム化の原則を明確にするため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
90	2.1.3	予備被験者については、「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）。」と定義されてい	医療機関が予備被験者を準備することはよくある。また QTL 等で被験者数を設定することもある。どの被験者が「予備」被験者に該当するのか確認したい。	見解に相違はありません。なお、Step４文書において、当該箇所は「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」となりました。

		る。 本ガイドラインでは試験薬を投与された被験者のデータはすべて使い、薬物濃度データをみて例数を調整することを避けることとしている。 また、「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前に実施する必要がある 。」との記載もあります。 従って、これまで投与開始日まで万が一の中止脱落を考慮して観察期に準備していた予備的な被験者を投与開始前に脱落させることや、試験中に評価に影響が考えられる程度の中止脱落症例が発生した際に後追いで予備的な被験者を追加すること等、結果がわかる前における症例数の調整		

		は今後も可能と解釈しましたがその理解であっていますでしょうか。 なお、「生体試料中薬物濃度分析の前に実施する必要がある 。」については、治験依頼者が結果を入手していない状態は、同義と解釈してもよいでしょうか。		
91	2.1.3	「予備」被験者は、薬物濃度分析前に実施する必要があるとされていますが、薬物濃度分析結果受領前への変更を希望する。	本試験の目的として、正しく薬物濃度分析がされたことを実際に確認しておいた上で判断する必要があるため。	Step４文書において、当該箇所は「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」となりました。
92	2.1.3	「検証的な生物学的同等性試験」の記載（125、 463 行目にもあり）と強調されているが、単に「生物学的同等性試験」との記載もあります。その違いに意図があれば明確にして頂きたい。	「検証的な生物学的同等性試験」の意図を明確にするため。	御指摘を踏まえ、「検証的な」を削除し、「生物学的同等性試験」に統一しました。
93	2.1.3	クロスオーバーデザインでは 12 例以上、並行群間デザインはは各群 12 例以上とする必要がある。 →クロスオーバーデザインでは少なくとも 12 例以上、並行群間	当該箇所の英語は、 BE study should not be less than 12 for a crossover design or 12 per treatment group for a parallel design であるため	御指摘を踏まえ検討しましたが、「少なくとも」と「以上」は同義であると考えるため、原案のとおりとします。

		デザインでも少なくとも各群 12 例以上とする必要がある。(少なくともを追加をされてはどうでしょうか)		
94	2.1.3	例数が 12 例未満になってしまったとしてもその症例数で適切に評価できると説明できる場合は総括報告書にその理由を説明する、とするのはいかがでしょうか。	日本の BE ガイドラインには今まで最低例数の記載はなく、12 例未満の BE 試験についても受け入れてきた背景から、例数が 12 例未満の対応も記載した方がより適切と考えるため	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。
95	2.1.4	以下の和訳への変更をご検討いただきたい。 「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ができる対照製剤は、規制当局によって承認された製剤である」	「規制当局が承認した製剤」とは、単に承認製剤という意味か、標準製剤として使用することを承認した製剤という意味か、どちらか分かりにくい。原文は Accept であり後者の意図と思われたため、それに沿った訳文が良いのではないか。	番号５に対する回答を御参照ください。
96	2.1.4	「対照製剤」となった理由は？これまでの「標準製剤」との違いは呼び方だけの問題か？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	既存のガイドラインにおいては、「標準製剤」は先発医薬品であるとされています。他方、本ガイドラインでは、新薬開発中の変更前製剤等を対象に含むため、用語を

				使い分けています。
97	2.1.4	対照製剤のロット選定方法について、溶出と同じように3ロットから中間の含量を示すロットを選定する必要があるか、あるいはロット間ばらつきを確認した上で試験製剤との含量の差が 5%以内であれば任意のロットで問題ないか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	対照製剤については、2.1.4 項に則り、含量の差に基づき選定することで差し支えありません。
98	2.1.4	【対照製剤の複数のロットを検討する必要がある。】と記載されているが、製造頻度が非常に少ないなどの理由で複数ロットが得られないことも想定される。その際は、本理由を基に1ロットのみを選定した、ということは受け入れられるのか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	「「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」等の改正について」（令和２年３月 19 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）別紙 QA-4 と同様、その妥当性が確認できる場合は認められる可能性があります。
99	2.1.4	「試験製剤は市販予定製剤の代表となるものとし、申請者により考察されその妥当性が示される必要がある」とは、後続の a)製造スケール及び b)含量について説	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。

		明することでよいか？		
100	2.1.4	「実生産スケールが要求される」とは試験製剤の製造スケールが実生産スケールと厳密に同一である必要はなく、実生産スケール以上のスケールであれば許容されると考えて良いか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。
101	2.1.4	ロットとバッチの考えが曖昧な場合がある。5 万錠/バッチを 2 バッチ分混合して 10 万錠/ロットとする場合があるが、ここはバッチとしての解釈で良いか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘の事例においては、「10 万錠/ロット」と御理解ください。
102	2.1.4	散剤等の場合、10 万単位とは単位量が 1g であれば 100、000g を指すのか？それとも生物学的同等性試験における投与量の 10 万回分とすることで良いか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘の事例においては、承認書に記載の単位量ではなく、1 投与単位の 10 万回分と御理解ください。
103	2.1.4	「製造ロットが 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。」について、「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」のほうが原文に	「製造ロットが」は実生産スケールを意味していると思われるため。	御提案のとおり修正しました。

		近いのではないか？		
104	2.1.4	原文が「the test procedure proposed for routine quality testing of the test product」であるため、規格試験を指していると理解しており、「定期的な」ではなく「日常的な」の表現が適切ではないか？	翻訳が不適切と思われるため。	Step４では、当該箇所は削除されました。
105	2.1.4	対照製剤とは、規制当局によって承認された製剤とするとあるが、承認製剤に限定すべきではないのではないか。	本ガイドラインは後発医薬品のBE 評価だけでなく開発段階でのBE評価もScopeとなっているが、開発段階での BE 評価では対照製剤も未承認製剤のケースもあると思われる。	番号５に対する回答を御参照ください。
106	2.1.4	対照製剤とは、「規制当局によって承認された製剤とする。」とあるが、製造スケールも含めて承認された製剤を意味するのか？それとも、ICHQ1 に定義される処方は同じであって、1/10 スケール又は 10 万錠以上での製造も可能ととらえるのか？	生物学的同等性試験では、商業生産スケールで製造された製剤ではなくパイロットスケールの製剤で実施することもある。したがって、ICH Q1 の定義とのすみ分けを明確化するため。	対照製剤の製造スケールは問いません。また、番号５に対する回答を御参照ください。
107	2.1.4	試験製剤の妥当性を示す際、含量	妥当性を示すために必要なCQAや	本ガイドラインでは、「溶出特性

		に基づいてロットを選定したうえで、溶出特性や溶出速度などを考察（3 ロットのうち最も遅い溶出速度など）して示す必要があるのか？	物質特性を明確化するため。	や溶出速度など」の「考察」を求めません。
108	2.1.4	2.1.4 項に関して 「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ができ、規制当局によって承認された製剤とする」と記載されていますが、開発段階で実施する生物学的同等性試験の場合の定義がない。先行製剤を対照製剤、変更製剤を試験製剤等、一般的な考え方があれば記載いただきたい。	開発段階では、規制当局によって承認された製剤は存在しないため。	番号５に対する回答を御参照ください。
109	2.1.4	1.2.1　18～19 行目の「先発医薬品」における同等性についても本 GL を適用する旨が記載されており、対照製剤を「規制当局によって承認された製剤」のみに限定すると矛盾が生じると思われる。	1.2.1　18～19 行目の「先発医薬品」における同等性についても本 GL を適用する旨が記載されており、対照製剤を「規制当局によって承認された製剤」のみに限定すると矛盾が生じると思われる。	番号５に対する回答を御参照ください。

		「いずれの製剤も未承認である場合には、」等の例外を追記する必要があるのではないか。		
110	2.1.4	「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ができ、規制当局によって承認された製剤とする。」 ↓ 「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製剤とする。承認後に実施される生物学的同等性試験においては、対照製剤は規制当局によって承認された製剤とする。」 としてはてかがでしょうか。	開発途中の BE 試験では、「規制当局によって承認された製剤」には該当しない。1.1 章で開発段階の BE も目的に含まれていることから、いまの記載は適当ではない。	番号５に対する回答を御参照ください。
111	2.1.4	「規制当局によって承認された」の規制当局は ICH 準拠の国の規制当局のいずれかで承認されたと	記載内容が明確でなかったため。	番号５に対する回答を御参照ください。なお、本邦で後発医薬品を開発する際は、対照製剤は必ず

		いう解釈で問題はないか。		本邦で承認を得たものである必要があります。
112	2.1.4	対照製剤は規制当局によって承認された製剤とすると記載されているが、本ガイドラインの目的には開発段階における生物学的同等性試験も含まれており、開発段階では規制当局によって承認された製剤が存在しない場合が想定される。開発段階と承認後のそれぞれで使用される対照製剤の定義を記載していただきたい。	対照製剤を規制当局によって承認された製剤に限定すると、開発段階の生物学的同等性試験では対照製剤が選択することができなくなるため。開発段階では、「有効性及び安全性を評価した試験で使用した製剤」などが対照製剤とすることができると考えられる。	番号５に対する回答を御参照ください。
113	2.1.4	文章の修正及び補足説明	複数を検討する、という位置づけが、必要性やどのような事を複数用いて検討するのか、原文から読み取れないため、具体的に説明して欲しい	御指摘を踏まえ、当該箇所を「複数のロットを検討し選択する」に修正しました。
114	2.1.4	「ロットの選択は、含量に基づき決定する」を「ロットは含量に基づき選択する」に変更。	日本語の記載整備	御提案のとおり修正しました。
115	2.1.4	「含量に基づき決定する.」の基準は最も名目含量と近いロットを選択すると解釈してよいか、明	記載の意図が不明確なため	本ガイドラインでは、対照製剤のロットの選定基準を設定していません。製剤特性等を踏まえ、選

		確にして頂きたい。		択の妥当性を説明できるように御準備ください。
116	2.1.4	生物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「複数のロットを検討する必要がある」。 ↓ 括弧で囲んだ部分の明確化が必要と考えます。	BE 試験を実施する際、対照製剤は複数ロット使用する必要があるということか？通常は1ロットで実施すると思うので、複数のロットの中で適切なものを選択するという意味ではないかと思われる。「検討する」の意味が不明確のため、明確化が必要と考える。	御指摘を踏まえ、「複数のロットを検討し選択する」に修正しました。
117	2.1.4	「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ある。 ↓ 括弧で囲んだ部分の明確化が必要と考えます。不要な記載であれば削除すべきと考えます。	「検証的な生物学的同等性試験」の記載があるが、このガイドライン自体、検証的な試験についてのみがスコープではないのか？「検証的」との記載が必要なのであれば、どのような場合が検証的で、どのような場合が検証的でないのか、明確化が必要では。記載が必要ないのであれば削除すべき。	御指摘を踏まえ、「検証的な」を削除し、「生物学的同等性試験」に統一しました。
118	2.1.4	「検証的な生物学的同等性試験」の記載（114、 463 行目にもあり）と強調されているが、単に「生物	「検証的な生物学的同等性試験」の意図を明確 1 にするため。	御指摘を踏まえ、「検証的な」を削除し、「生物学的同等性試験」に統一しました。

		学的同等性試験」との記載もあります. その違いに意図があれば明確にして頂きたい。		
119	2.1.4	補足説明	本文はパイロットスケールとして ICHQ に定義されているので、この用語を用いて、ICHQ を参照としてほしい。用語の定義にも追加して欲しい。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
120	2.1.4	試験製剤のロットサイズについて、1/10 以上又は 10 万単位の大きいほうとなっているが、10 万錠は不要ではないか。	『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』では、試験製剤のロットサイズについて、『実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが、実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい』と記載されている。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
121	2.1.4	「別に」を削除、または「他に」に変更。	日本語の記載整備	御提案のとおり修正しました。
122	2.1.4	試験製剤と対照製剤の含量の差を 5%以内と設定した理由をご教授いただきたい。	「2.2.2.3　ロットにおける含量の差」の章において、5%以内に収まらない場合を例外として想定し、力価の補正を示唆しているが、5%以内であれば補正を必要と	2.2.2.3 項は例外規定です。含量差が５％以内であれば補正を必要としない趣旨ではなく、含量差が近い製剤を使用する（含量差を５％以内とする）必要があること

			しない理由が知りたい。	に御留意ください。
123	2.1.4	「定期的な品質試験で測定」は「定期的な品質試験に用いられる評価法で測定」の方が適切ではないか。	英文に忠実にするため（試験製剤のために定期的な品質試験を実施しているとは限らないのではないか)。	Step４文書では、当該箇所を削除しました。
124	2.1.4	対照製剤は、「規制当局によって承認 された製剤」以外の場合もあると思われる。	1.1 項にあるように、本ガイドラインは承認後のみではなく、開発段階も対象とするのであれば、対照製剤を「承認された製剤」に限定するのは不適であり、臨床試験製剤を対照製剤とするケースもあると思われる。	2.1.4 項において、対照製剤の定義の和訳を、「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」に修正しました。
125	2.1.4	「規制当局によって承認された製剤とする」という記載は、本邦では「製造販売承認を受けた製剤」に限定されるように読める。本ガイドラインが開発段階においても適用範囲内であること（5行目）を考慮すると、既承認製剤に限定されることは矛盾する。よって、右に例示した修正を希望する。なお、修正頂ける場合、5 項の 用語集における対照製剤の記	誤った理解を回避するため。修正のアイディアとしては、「なお、開発段階における生物学的同等性試験においては、対照製剤は開発中に届出した治験用製剤としてもよい。」のような文を追加することが解決策として考えられる。または、これが、欧米と日本での治験における治験製剤の認識の違いからくる矛盾であるならば、「規制当局によって受け入れら	番号５に対する回答を御参照ください。

		載も同様に整合されたい。	れている製剤とする」と和文の訳出のみを変えるのも一案と考える。この場合、本邦においては、治験届によって治験が開始されているケースでは、当該治験薬が当局に受け入れられたものと解釈可能であり、整合化されると考える。なお、英文で該当箇所はaccpeted であり、approved ではないことも留意頂いた上で、既承認製剤のみと誤読されない修正を希望する。	
126	2.1.4	「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ができ、規制当局によって承認された製剤とする」と記載されていますが、開発段階で実施する生物学的同等性試験の場合の定義がない。先行製剤を対照製剤、変更製剤を試験製剤等、一般的な考え方があれば記載いただきたい。	開発段階では、規制当局によって承認された製剤は存在しないため。	番号５に対する回答を御参照ください。

127	2.1.5	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ことができるとあるが、どのような手技を想定しているのか？具体例を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	記載したモデルは一例です。実際の運用方法は，事例ごとに異なるため、具体的な事例について説明することは困難です。モデルの使用に関しては、規制当局に御相談ください。
128	2.1.5	忍容性上の理由により、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おいては、被験者の安全性を考慮し、食後条件のみの BE 試験を実施すべきではないか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	「M13A Q&As」の#2.3 を御参照ください。
129	2.1.5	厚生労働科学研究「『医薬品の安全使用のための業務手順書』作成マニュアル （令和 2 年改訂版)」において「ハイリスク薬」という名称が使用されている。別の名称にしていただきたい。	既存の用語が別の意味を指すため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとしました。
130	2.1.5	油性製剤とはどのようなものを指しているのか事例を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	例えば、シクロスポリンカプセル剤が挙げられます。
131	2.1.5	「ハイリスク製剤の場合は、食事摂取に関する添付文書の記載に	日本の GL と異なる運用となるため。	「M13A Q&As」の#2.4 を御参照ください。

		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。」とあるが、絶食投与製剤は食後 BE 試験の実施は不要ではないか？		
132	2.1.5	複雑な製剤処方及び/又は製造方法を用いているようなハイリスク製剤の場合は、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方で生物学的同等性試験を実施するという旨の記載があるが、先発医薬品の製造方法が不明な場合はどのように対応したら良いか？	先発医薬品の製造方法は不明な場合がほとんどであるため。	製剤特性や文献情報に基づく考察により御判断ください。妥当性について確認したい場合は、規制当局に御相談ください。
133	2.1.5	「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」とは、ICH M9 に挙げられている「薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤には、糖アルコール類（例えば、マンニトール、ソルビトール）又は界面活性剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）など」に相当すると考えて良い	意図されている添加剤について具体的に確認したい。	Step４では、当該箇所は削除されました。

		か？		
134	2.1.5	服用時の水の量について、「製剤を 150～250 mL の範囲の標準量の水とともに投与する。」とあるが、150～250 mL の範囲であれば量は問われないとの理解で良いか？	水の量の幅が変わったことと（日本の GL では 100～200 mL）、量の規定が無くなったため、飲料する水の量の基準について考え方を知りたいため。	御認識のとおりです。
135	2.1.5	「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 800 ～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。」とあるが、タンパク質 150kcal、炭水化物 250kcal、脂質 500～600kcal を合計すると 900～1000kcal となる。高カロリー食は 800～1000kcal で良いか?	単純な誤記であるか、意図して 800～としているかを確認したいため。	御指摘を踏まえ、「高カロリー」の範囲を「約 900～1000kcal」に修正しました。
136	2.1.5	ハイリスク製剤において、食事摂取に関する添付文書の記載に関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こととありますが、「空腹時のみ」	臨床現場で食後条件で投与されることが想定されない場合は、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は不要と考えるため。	「M13A Q&As」の#2.5 を御参照ください。

		又は「食前投与のみ」の用法であっても、食後条件での生物学的同等性試験を実施する必要があるのでしょうか。必要である場合、その理由をご教示いただきたく存じます。		
137	2.1.5	粒子径管理方法とは使用する粒子径の大きさが製剤間で大きく異なっている場合と考えてよいでしょうか。また、溶出性に影響を及ぼす可能性が高い添加剤として、苦みマスキング剤等は一定の pH 帯の溶出に影響を与えますが、これらの使用においても絶食及び食後条件下での試験が必要となるのでしょうか。	pH 帯によって溶出性が低下しても、生体内挙動を考慮した際に速やかに溶出することが想定される場合、同様の BA が得られると考えられるため。	Step４では、当該記載は削除されました。
138	2.1.5	タンパク質、炭水化物及び脂質の含有量に関して、摂取する食事の内容を治験実施計画書に記載とありますが、献立表を記載するのではなく、想定される各項目の含有量のみを記載するとの理解でよろしかったでしょうか.	摂取する食事の内容とあるため、具体的な献立を含めた記載とするのか、含有量のみとしてよいのか明確に読み取れなかったため。	各項目の含有量（グラム、kcal 及び相対カロリー含有量）を御記載ください。

139	2.1.5	「製剤設計又は製造工程の複雑さに起因して」とあるが製造工程の複雑さとは何を指すのか不明。	複雑な製造工程が制定内での作用に異なる影響を与える場合とはどのようなことが想定されるのか？製剤処方の違いによる影響は理解できるが、製造工程の複雑さによる影響についてイメージできないので、可能なら具体的な例などがあると理解しやすい。	「M13A Q&As」の#2.7を御参照ください。
140	2.1.5	ハイリスク製剤の定義が「絶食と食後との間に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」では、その製剤がハイリスク製剤に該当するか判断できない。可能性が高いかどうかをどの様な基準で判断するのか記載することはできないか。	ハイリスク製剤かどうかによりBE試験の食事条件が異なるが、現行の記載ではハイリスク製剤かどうかを明確に判断することが困難なため。	本ガイドラインの例示のほか、「M13A Q&As」の#2.5を御参考に御検討ください。また、必要に応じて規制当局に御相談ください。
141	2.1.5	粒子管理方法とは、製剤化した際の顆粒サイズを示すのか、または原薬粒子径を示すのか？	粒子管理方法による対象が、粒度分布や原薬粒子径なのかが不明確であるため。	Step４では、当該箇所は削除されました。
142	2.1.5	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には、絶食及び食	ハイリスク製剤の定義が不明確であるため	Step４では、当該箇所は削除されました。

		後条件下における生物学的同等性試験が必要となるのか？ 例えば、試験製剤と対称製剤の製剤及び製法開発後の、残存リスクが限りなく無い場合など。		
143	2.1.5	「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」は「食事が製剤処方に依存して異なる影響を及ぼし」の方が適切ではないか。	文章のつながりを分かりやすくするため。	御提案のとおり修正しました。
144	2.1.5	「生物学的同等性の種類、並びに食事の種類の設定根拠は、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ことができる」とありますが、準生理機構的吸収モデルでのモデリングを根拠に使用するのに参考となる文献を本ガイドラインの中に提示して頂けませんでしょうか。	準生理機構的吸収モデルを使用した設定根拠の具体的な方法を知りたいため。	記載したモデルは一例であるため、本回答においては詳述しません。関連情報を御参照ください。
145	2.1.5	準生理機構的吸収モデルを、セミメカニスティック吸収モデルとしてはいかがでしょう	「準生理機構的」を検索したところ、該当はなく、一方でセミメカニスティックのタームは、ICH E11A でも使用されているため	御提案のとおり修正しました。

146	2.1.5	「実施する」は「推奨される」にするべきではないか。	英語の記載に忠実にするため（言語によってニュアンスに違いが出るのを避けるため)。	御提案のとおり修正しました。
147	2.1.5	例の代案 （例：吸収の増加、初回通過代謝の低下、ばらつきの低減)	食後投与でCYP3Aによる初回通過代謝が低下して BA が上昇するため、食後投与に限定している薬剤があるため。	御指摘を踏まえ検討しましたが、記載内容は一例であるため、原案のとおりとします。
148	2.1.5	「実施する」は「推奨される」にするべきではないか。	英語の記載に忠実にするため（言語によってニュアンスに違いが出るのを避けるため)。	御提案のとおり修正しました。
149	2.1.5	忍容性の観点から食後のみに投与することと記載されている製剤であれば、ハイリスクでない製剤についても、被験者保護の観点から、生物学的同等性試験においても食後条件下で実施すべきではないか。	倫理的観点から修正が必要であると考えるため。	「M13A Q&As」の#2.5を御参照ください。
150	2.1.5	154-156 行目では「安全性上の懸念から、食後又は絶食の条件下で製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で生物学的同等性試験を実施する。」	忍容性上、好ましくない条件下での同等性試験の実施を推奨しているように読めるため	「M13A Q&As」の#2.5を御参照ください。

		とする一方で、166 行目では、胃の刺激性等認容性上の理由で、添付文書では食後のみ投与が推奨されている製剤にもかかわらず、生物学的同等性試験は、絶食条件下でも実施が許容される記載になっている。「絶食」を削除されてはどうでしょう。		
151	2.1.5	ハイリスク製剤において、絶食・食後の両方の条件で BE 試験を実施する必要性が理解できない。添付文書で定められた用法のみで実施することでよいのではないか。	添付文書で食事に関する規定がないケースでは、両方の条件で実施する必要性は理解できるが、添付文書で規定（食後投与など）があるケースでは、ハイリスク製剤であっても添付文書で規定された用法のみで十分ではないか。	「M13A Q&As」の#2.5 を御参照ください。
152	2.1.5	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指すとあるが、どの程度可能性が高い製剤が該当するのか。具体的な指標があれば提	内容理解のため。	番号 140 に対する回答を御参照ください。

		示して頂きたい。		
153	2.1.5	174～175 行目及び 180～181 行目に記載されている『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』という記述は 184～189 行目の内容と整合しておらず、製剤開発のために実施される生物薬剤学リスクアセスメントを考慮していないと考えます。すなわち、たとえわずかな処方変更であっても、絶食及び食後条件下で BE が必要であるという混乱を引き起こす可能性があります。184～189 行目の詳細な説明では、実質的な処方の違いにより、食後投与と空腹時投与の BE がより適切であることが保証されている。後発医薬品は、比較対照となる革新的医薬品と比較して、製剤処方/工程/製造場所に大きな違いがあることは理解されているが、NCE にとっては、劇的な変化、特に重要な組成の変化は、ピボタル	174～175 行目の『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』及び 180～181 行目の『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。』を削除して、181～183 行目『ただし、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。』を 189 行目の最後に記載することを検討していただきたい。	Step２文書における「184～189 行目」は、Step４文書では削除されました。修正後の内容に照らしてハイリスク製剤への該当性を御検討いただき、ハイリスク製剤であると御判断された場合には、絶食及び食後の両方の生物学的同等性試験を実施することを御検討ください。

		試験後には非常にまれである。したがって、生物薬剤学のリスクアセスメントに続く 184～189 行目の具体的な記述は、NCE により適しており、174～175 行目及び 180～181 の記述に基づいた場合、ほとんど利益のないNCEについて多くの追加的な BE 試験を実施しなければならないことになると思います。		
154	2.1.5	「ハイリスク製剤の場合は、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方で生物学的同等性試験を実施する。」について、対照製剤の投与条件が添付文書で明確に規定されている場合は、その条件で投与された対照製剤と生物学的同等性を評価するべきではないか。また、試験製剤でも同条件を予定している場合は、規定条件のみで良いのではないか。	既に条件が規定されている場合に、絶食と食後条件の両方の試験が必要とされる理由を明確にしていただきたい。	「M13A Q&As」の#2.5 を御参照ください。
155	2.1.5	試験製剤と対照製剤との間で製	後発医薬品など、これらが不明な	Step４文書では、当該箇所が削除

		造技術又は粒子径などの管理方法が大きく異なるか、溶解性や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かが不明な場合には、食後、絶食条件下での生物学的同等性試験が必要である旨の記載が必要か。	場合が多々あるのではないかと想定したため。	されました。
156	2.1.5	胃内の pH を変化させた状態での生物学的同等性の記述（561～568行目）と同様に、モデル化を含む総合的なエビデンスを用いて、高リスク製品の生物学的同等性試験の実施についても同様に考慮すべきと思います。これは生物薬剤学のリスク評価の一部だと考えます。	190 行目の前に次の一文を追加することを提案します。『申請者は、ハイリスク製剤では食後条件の生物学的同等性試験が必要ないことを示す科学的正当性を示すことができる。それらは添加物、製剤処方又は製造設計の影響に関する総合的なエビデンスに基づくべきである（例えば、食品の影響を克服するように設計された製剤、被験製剤と対象製剤との間の差異の程度、および複数の pH での比較溶出試験）。例えば、生理学に基づく PK モデリング、半機械的吸収モデル又は仮想生物学	Step４文書では、当該箇所が修正され、妥当性説明の例を記載しましたので、御参照ください。

			的同等性シミュレーションなどのモデリングを用いて食後条件での生物学的非同等性のリスクをさらに評価することができる』	
157	2.1.5	食事の内容及び時期を標準化する。→食事の内容及び摂取の時間帯（又は時刻）を標準化する	1 日の中で時期という言葉はそぐわないと考えたため	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。
158	2.1.5	「絶食条件下で実施する試験の場合、～各投与日の投与後少なくとも 4 時間は絶食とし、食事の内容 及び時期を標準化する。」の「食事の内容」を標準化すべき食事はどのタイミングの食事を指しているか及び意図を確認したい。	これまでも摂食条件下の試験では治験薬投与前の食事内容を標準化しているが、絶食条件下の試験ではどのタイミングの食事の内容をどのように標準化すべきか確認したいため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「試験のための入所期間中の食事」に修正しました。
159	2.1.5	「～投与前に食事を提供することを除き、同じ条件で～」 を 「～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	日本語訳では何と同じ条件なのかを明確にすべきと考えます。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。

		試験の場合と同じ条件で～」 の訳に変更してはいかがでしょう。		
160	2.1.5	「摂取する」を「完了する」に変更してはいかがでしょう。	FDA ガイダンスでは finish という表現があり、原文の consume には平らげるなどの意味もあることから、原文側で完了することを意図しているならば、日本語訳においても表現を統一したほうがよいと考えます。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「完食する」に修正しました。
161	2.1.5	「循環器」は「全身循環」ではないでしょうか。	英語版でCirculatoryとありますが、文脈からすると血流や全身循環への影響を避けると意図と思われ「循環器」とは違うように思われたため。	御提案のとおり修正しました。
162	2.1.5	低溶解度医薬品の速報性製剤において、食後試験が求められる大幅に異なる製造技術や粒子径管理方法の具体例を示してほしい	大幅に異なるという表現が不明瞭であるため	Step４では、当該箇所が削除されました。(※質問には175～180行目とあるが、184～189行目のことと解釈して回答を作成した)
163	2.1.5	現行の和文を次のように修正することを提案する。「特に原薬が低溶解性である場合は、対照製剤	現行の和文を一読しても文意が理解できないため、英文の意図と対応するような案を提案した。	Step４では、当該箇所が削除されました。

		は、例えば、食事の影響を受けないようなある特定の製剤処方を得るため、製剤処方及び／又は製造工程について、広範かつ徹底した開発プログラムによる結果得た製剤かもしれない（製剤の場合がある）。」		
164	2.1.6	最高含量の1投与単位がない製剤（ボトル包装の顆粒剤等）の投与量について、推奨される用量を確認したい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	「M13A Q&As」の#3.4を参考に御検討ください。
165	2.1.6	投与量の選択において用量比例性の確認が条件となっていますが、用量比例性の確認方法について具体例を提示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	2.1.6項において「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。」とされていますので、参考に御検討ください。
166	2.1.6	「投与量に比べ AUC 及び 又は Cmax が上回って増加する場合」とは、クリアランスが飽和している状態であると考えられる。このとき高含量製剤のほうが低含量製剤よりもクリアランスの影響が相対的に小さくなるため、吸収過程の差を検出しやすいのは高含量製剤であると言える。よって「最高含量で 生物学的同等性試験を実施すること」は理解できる。一方で、代謝に遺伝子多型がある場合の生物学的同等性試験は、クリアランスの大きい被験者で実施すべきか、小さい被験者で実施すべきかご教授いただきたい。	生物学的同等性試験は、試験製剤と対照製剤との吸収過程の同等性をみるものであると考える。薬物が同じである以上、クリアランスに製剤間の違いは生じない。よって、生物学的同等性試験ではクリアランスの影響が小さくなるようにするほうが、試験の精度はあがり、製剤間の差は検出しやすくなるはずである。 しかし現ガイドラインでは「遺伝子多型がある場合にはクリアランスの大きい被験者で実施する」となっている。	遺伝子多型がある場合は、クリアランスの大きい被験者で実施することで差し支えありません。
167	2.1.6	3 含量以上ある製剤で最高含量でのみ吸収飽和により AUC 及び/又は Cmax が用量比例性を下回って	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘の事例では、最低含量のみで生物学的同等性試験を実施することで差し支えありません。

		増加する場合において、AUC 及び/又はCmax が用量比例性を示す最高含量で生物学的同等性試験を実施することでよいか？		
168	2.1.6	AUC 及び/又は C_{max} が非線形であり、その原因が薬物の溶解性が低いことにある場合、「最低含量」だけでなく「最高含量」で BE 試験の実施が必要なのはなぜか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	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って増加し、その原因が薬物の溶解性が低いことにある場合、それは薬物に由来する問題であり、*in vitro* 試験による BE を示すこと（バイオウェーバー）が困難であることから、両極端の特性を持つ製剤、すなわち最低含量と最高含量の両方の製剤で試験を実施する必要が生じます。
169	2.1.6	原則として、市販製剤の最高含量での試験を求めているが、「最高含量」と「最高用量」の使い分けを明確にしていただきたい。	例えば最高用量が最高含量2錠である場合、どの用量で試験すればよいか不明であるため。特に非線形動態を示す薬物では重要であるため。	本ガイドラインにおいて、「最高用量」という文言は使用していません。
170	2.1.6	分析対象物の PK 及び溶解性における用量比例性に依存する→PKの用量比例性及び分析対象物の	明確化のため	御指摘を踏まえ、「PK の用量比例性及び原薬の溶解性に依存する」に修正しました。

		溶解性に依存する		
171	2.1.6	「分析対象物の PK 及び溶解性における用量比例性」を「分析対象物の PK の用量比例性及び溶解性」に変更	「溶解性における用量比例性」は誤記ではないか。	御指摘を踏まえ、「PK の用量比例性及び原薬の溶解性」に修正しました。
172	2.1.6	用量比例性を線形性に変更	記載整備	御指摘を踏まえ、「用量比例性」に統一しました。
173	2.1.6	最高含量の話は2.1.2で記載済みです。どちらかにしたほうが良いかと思います。	記載内容の重複	2.1.2 項では、一般的な原則論として、最高含量製剤を使用する旨を記載していますが、2.1.6 項では更に掘り下げ、用量比例性や原薬の溶解性に基づき、最高含量製剤を選択しない場合についても詳述しています。御意見を踏まえ、2.1.2 項に、含量選択に関するより詳細な議論は2.1.6項を参照する旨を追加しました。
174	2.1.6	「で非線形の場合は」　→　「が用量比例性を示さない場合は」	記載整備	御提案のとおり修正しました。
175	2.1.6	「AUC 及び/又は Cmax 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異なってしまう可能性がある。」は「AUC 及	日本語の記載整備	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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を検出する感度に含量間の差

		び/又はCmaxが非線形を示す場合は、製剤間の潜在的な差を検出する感度が含量間で異なる可能性がある。」に変更。		が存在する可能性がある。」に修正しました。
176	2.1.6	「AUC及び/又はCmaxで非線形の場合は」を「AUC及び/又はCmaxが非線形性を示す場合は」に変更する。	自然な日本語にするため	御指摘を踏まえ、「AUC及び／又はC_{max}が用量比例性を示さない場合は」に修正しました。
177	2.1.6	「投与量に比べAUC及び/又はCmaxが上回って増加する場合」 → 「投与量の増加に対しAUC及び/又はCmaxが用量比例性を上回って増加する場合」	記載整備	御指摘を踏まえ、「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、」に修正しました。
178	2.1.6	「～投与量に比べ AUC 及び/又は Cmax が上回って増加する場合」 を 「～投与量の増加に伴い AUC 及び/又は Cmax が用量比例性を上回って増加する場合」	原文(ページ番号 9、行番号 234-235) では、「～with a more than proportional increase in AUC and/or Cmax with increasing dose over the therapeutic dose range、 ～」とあります。しかし、日本語訳では「proportional (用量比例性)」が訳されておらず、また「with increasing (増加に伴い)」が「比べ」と曖昧な訳になっ	番号177に対する回答を御参照ください。

		の訳に変更する。	ています。原文の意味を十分に伝えるため、変更すべきと考えます。	
179	2.1.6	「上回って増加」を「用量比例性を上回って増加」に変更。	日本語の記載整備	番号177に対する回答を御参照ください。
180	2.1.6	「投与量に比べ AUC 及び/又は Cmax が用量比例性を下回って増加する場合」　→　「投与量の増加に対しAUC及び/又はCmaxが用量比例性を下回って増加する場合」	記載整備	御指摘を踏まえ、「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、」に修正しました。
181	2.1.6	薬物動態の非線形性の原因が吸収飽和によるものである場合、1単位で生物学的同等性を試験すると、標準治療用量を達成するために複数の単位で投与する必要がある重大な製剤変更を伴う高リスク製剤の非等価曝露のリスクが生じる可能性があります。 意図する総投与量における溶解性能は製剤技術によって大きく異なる可能性があるので、この様	235～236行目を『製品が重大な製剤処方又は製造工程の変更を高リスク製剤である場合、生物学的同等性は複数の単位を用いた最高含量で実施する必要がある場合がある。』に変更することを検討してください。	用量比例性を示さない原因が吸収飽和である場合、最低含量で生物学的同等性試験を実施することになりますが、この場合であっても、標準治療用量によらず、1単位同士で評価してください。

		な場合、たとえ複数の単位が必要であっても、忍容性に問題がないとされる範囲で意図する最高含量で同等性を検討することがより適切であると考えます。		
182	2.1.6	原因が吸収飽和によると考えられる場合の指標を提示いただきたい。	原因が吸収飽和によると考えられる場合の指標が無いと、吸収飽和かどうかの判断は難しいと考える。	文献やデータ等に基づき考察し、御説明ください。吸収飽和と判別することが困難である場合には、「原因が不明の場合」に準じて試験を実施してください。
183	2.1.6	臨床用量の範囲において、溶解性が低いことが原因で投与量に比べ用量比例性を下回る場合、最低「含量」と最高「含量」の試験ではなく、最低「用量」と最高「用量」で比較すべきではないでしょうか.	薬物によっては、最高含量の製剤を2個以上服用することが想定されます. その場合、用量を基に投与量を設定する方が、実際の服薬の状況を反映した比較になると考えました.	生物学的同等性試験では実際の服薬状況を反映した条件ではなく、製剤間差の識別性が高い条件で試験を実施することが望ましいことから、健康な被験者に対し１投与単位で実施することが望ましいと考えます。そのため、最低含量及び最高含量で、かつ、各１単位で試験を実施してください。
184	2.1.6	「臨床用量の範囲にわたり、投与量に比べAUC及び/又はCmaxが用量比例性を下回って増加する場	実臨床で、最高含量を1回あたり複数単位服用する場合、1単位だけを服用する場合に比べて、溶解	御認識のとおり、最高含量の１単位で実施すれば差し支えありません。

		合…（中略）…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。」とあります。「最高含量」での実施について、〝添付文書で想定される総投与量の最大量〟で実施する必要はなく、〝最高含量の１単位〟で実施すればよいという理解でよろしいでしょうか？	性への影響がより大きくなるケースもあると考えたため	
185	2.1.6	複数含量の BE を検討する場合、仮説の構造や多重性の調整について明確にしてはどうか	デザイン上の論点を明確にするため	最高含量と最低含量で生物学的同等性試験を実施する場合、両方の試験で生物学的同等性を達成する必要があることから、多重性の調整は不要です。
186	2.1.6	「AUC 及び／又は Cmax で非線形の場合は」について、「AUC 及び／又は Cmax が用量に比例して増加しない場合は」としてはどうか。	「AUC や Cmax で非線形」との表現は意味を取りにくいと考えたため、英文に沿った記載の方が適切と考え提案しました。	Step４文書では、当該箇所が削除されました。なお、「非線形」との表現については、「用量比例性を示さない」等に置き換えています。
187	2.1.7.1	「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	未変化体に加えて代謝物の両方が同等性検証対象になる （参考データ扱いではない)ことから、	御指摘の「吸収後に生成する代謝物」であっても、腸肝循環等により血液に戻ってくることで活性

		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 ）。」とあるが、吸収後に生成する代謝物については測定不要である旨を明記できないか？	該当するケースを明確にしていただきたい。	代謝物が薬効に寄与する場合も考えられることから、一律に測定不要とすることはできません。
188	2.1.7.1	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、未変化体と主活性代謝物の両方がBE 判定の項目となるのか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	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等では、未変化体と主活性代謝物の両方が BE 判定の項目となる場合があります。
189	2.1.7.1	有効性又は安全性に寄与する代謝物が明確に腸管代謝するという公知情報がない場合は、未変化体のみの BE 判定で充分であるという認識でよいか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	原則として、未変化体の測定のみで問題ありませんが、代謝に関する科学的な知見によりその妥当性を示すことが重要であると考えます。
190	2.1.7.1	「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」 →「まれに、未変化体のみに基づく	活性代謝物データに基づき BE を判定するという主旨と思われるが、「も」とすると、未変化体データに加えて活性代謝物データについても BE 判定が求められるよ	未変化体のみに基づく生物学的同等性が不十分な場合、未変化体及び主活性代謝物の両方を考慮する必要があります。

		生物学的同等性の判定が不十分な場合があることから、主活性代謝物を考慮する必要がある」	うに読めるため。	
191	2.1.7.2	立体選択的な定量法を用いる必要がある条件として、a)～c)が挙げられていますが、いずれかが公知情報として明らかでない場合は測定対象物質をラセミ体として良いとの認識でよいか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。
192	2.1.7.2	「2.1.7.2　b)個々のエナンチオマーが異なる薬物動態特性を示す。」について異なると判断する基準があるか？ （和文中で「エナンチ一マー」と記載があり誤記と思われます。）	ガイドラインの記載が不明瞭のため	本ガイドラインでは、エナンチオマーの異なる薬物動態特性の基準は設定していません。また、御指摘を踏まえ、当該箇所を「エナンチオマー」に修正しました。
193	2.1.7.2	この要件はエナンチオマー間の曝露量の差に関する知識がある場合にのみ、BE 試験がアキラル解析を考慮すべきことを示唆しているものだと思われます。したがって、エナンチオマーの BA の違いが不明な場合に、なぜアキラルなデータが許容されるのか明確	明確化のため	エナンチオマーの PK 特性や PD 特性が明確に知られていないまま、先発医薬品が長期にわたり流通していることを踏まえれば、後発医薬品に対して異性体を分離する測定法を求める根拠がないためです。

		にしていただきたい。		
194	2.1.7.2	「b) 個々のエナンチーマーが」→「b) 個々のエナンチオマーが」に変更する。	誤字	御提案のとおり修正しました。
195	2.1.8	検体採取の時点数について、「複数点」、「頻回」、「十分な」と各々に違う表現が使われているが、これらの違いをご説明いただきたい。	記載内容が明確でなかったため。	具体的な定義はありませんが、「複数回」は２点以上、「頻回」は「複数回」よりも多い回数を意図していると考えます。また、「十分な」は「暴露量を確実に推定するために十分な」という趣旨です。
196	2.1.8	原文から、「AUC(0-72h)などの適切な規定時間までの AUC を除き、通常薬物の消失半減期の 3 倍以上の時間に相当する時点までの AUC を用いる」などが適切かと思われました。	記載内容が明確でなかったため。	Step４文書の原文修正も含め、「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。」に修正しました。
197	2.1.8	「Tmax 後の十分な数の検体採取」は、AUCinf の 80%以上になる時点の説明であるのか不明瞭であるため、検体数か ｔ 時間なのかを明確にして頂きたい。	何が「薬物の消失半減期の 3 倍以上の時間に相当する」必要があるのか不明瞭な文章のため。	御指摘を踏まえ、「十分な回数の採取」に修正しました。
198	2.1.8	「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」	日本語の記載整備	御提案のとおり修正しました。

		を「体内動態のすべての相に分布する、十分な数の検体」に変更。		
199	2.1.8	「検体液」は単に「検体」又「体液」のことでしょうか。誤解がないような表現で記載して頂けるとありがたい。	用語の明確化のため	御指摘を踏まえ、当該箇所を「検体」に修正しました。
200	2.1.8	「被検者」を「被”験”者」に修正（〃部分）	誤記と思われるため	御提案のとおり修正しました。
201	2.1.8	「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投与間隔の時点から10 分以内に採取することが推奨される。」とありますが、サンプリングポイントの適切な許容範囲は、半減期等、当該薬物の薬物動態プロファイル毎に、適切な時間を設定することが肝要かと考えられます。許容範囲を一義的に示すのではなく、「サンプリングポイントの適切な許容範囲は、半減期等、当該薬物の薬物動態プロフ	サンプリングポイントの適切な許容範囲は、値そのものを示すより、方針を提示することが重要であると考えたため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		ァイル毎に、適切な時間を設定すること」等、方針を提示いただきたくお願いします		
202	2.1.8	反復投与時の最後の検体採取時間の許容範囲の 10 分について、設定された投与間隔の時点の前後 10 分なのか明確にして頂きたい。また設定根拠があれば記載頂きたい。	推奨される根拠が不明なため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「設定された時点から前後 10 分以内」に修正しました。
203	2.1.8	「10 分以内」を「±10 分以内」に変更してはいかがでしょう	記載の明確化のため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「前後 10 分」に修正しました。
204	2.1.8.1	予想される Tmax が極めて早い場合（例えば 0.25 時間）のような場合でもそれ以前の採取ポイントを設定する必要がありますか？想定される Cmax を考慮して、それ以前の採取時点を設定したにもかかわらず、Tmax のばらつきにより最初の採取時点が Cmax となってしまうような被験者が認められてしまうと言うケースも想定されます。このような場合であっても解析から当該被験者を除	Tmax が極めて早い化合物では Tmax 以前の採取ポイントの設定が困難なケースが想定されるため。	Step４文書2.1.8.1項に追加された文章を御参照ください。

		外することになるのでしょうか？		
205	2.1.8.1	最初の検体採取時点が Cmax となったのがどちらか1期だった場合や投与前濃度が Cmax の 5%を超えている時期がどちらか第1期のみの場合、当該被験者のデータは該当時期のみを除外すればいいのか。また最初の検体採取時点が Cmax となった場合には AUC は採用ということになるか。可能な範囲で明確化して頂きたい	解析対象が不明確なため	クロスオーバー試験であることから、どちらか１期で除外となる場合は、当該被験者のデータを全ての期間から除外してください。
206	2.1.8.1	最初の検体採取時点での Cmax は避けるように、とあるが、実際最初の採血時間が 10 分で Cmax の症例がいた場合、それ以下で実施する必要があるのか。	最低（最小）採血時間が不明なため、確認した。	Step４文書2.1.8.１項に追加された文章を御参照ください。
207	2.1.8.1	最初の測定時点が Cmax となった被験者を除くことの妥当性を記載してはどうか	最初の測定時点が Cmax となった被験者を除くと、Cmax 値の推定にバイアスが生じるこという懸念を払拭するため	Step４文書2.1.8.２項に追加された文章を御参照ください。
208	2.1.8.1	投与後の最初の検体採取時点が Cmax となる データ の場合は、	どのような場合に除外が必要・不要になるのかがいまの記載では	Step４文書2.1.8.３項に追加された文書を御参照ください。

		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」。 ↓ 括弧部分の明確化が必要と考えます。	不明のため、明確化が必要。一律除外すべきということなら、そのように記載すべき。	
209	2.1.8.2	・１２ページの２８６行の「半減期」は「消失半減期」のほうがよい。	記載整備	御提案のとおり修正しました。
210	2.1.8.2	「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うえで十分と考えられる」とある。その	半減期の平均値は 24 時間未満でも個体差により半減期が 24 時間を超え、AUC (0-72h) が AUC (0-inf) の 80%未満になる被験者が確認されることは起こり得ると考えられる。 この場合は、72 時間を超えて AUCt/AUCinf が 80%以上となる時点での AUC で評価すべきとも解釈される。しかし、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うえで十分と考えられることから、ど	半減期の平均値は 24 時間未満であっても、被験者の個体差により半減期が 24 時間を超える場合があります。この場合、検体採取時間を 72 時間とすることは妥当と考えます。

		ため、消失半減期が長いとは言えない(すなわち24時間未満)即放性経口製剤で、AUC (0-72h) がAUC (0-inf) の 80%未満になる被験者が確認された場合でも、生物学的同等性の判定に AUC(0-t)の代わりに AUC(0 - 72h)を使用することができると考えてよいか確認したい。	のような薬剤でも最長で 72 時間までのAUCで評価可能であることを明記いただきたい。	
211	2.1.8.3	「投与後の最初の検体採取時点が Cmax 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。」について、どのような場合に除外して、どのような場合に除外しないと想定されているのか明確にしていただきたい。	どのような場合に除外が必要となるかが不明確であるため。	Step４文書2.1.8.1項に追加された文章を御参照ください。
212	2.1.8.3	「投与後初期の作用発現が臨床的に重要である場合」の具体例を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	pAUC 評価の必要性は個別に判断されるため、必要に応じて規制当局に御相談ください。
213	2.1.8.3	pAUC を採用することにより、MRTを評価する必要がなくなったとの理解でよいか。	MRT はこれまで tmax の評価を補うものとして説明されてきた（後発医薬品の生物学的同等性試験	本ガイドラインでは参考パラメータとしてMRTを求めていませんが、この点については、必ずしも

			ガイドライン Q&A、Q35）が、今般参考パラメータから削除されているため背景を確認したい。	pAUC を採用したことのみによるものではありません。
214	2.1.8.3	「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評価する。」を「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評価する。」に変更。	日本語の記載整備	御指摘を踏まえ、当該記載を「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。」に修正しました。
215	2.2.1	生物学的同等性解析対象集団からの除外例を生体試料中薬物濃度分析の前に記録すること、とあるが、治験での実際の除外症例を事前に特定するわけではなく、治験実施計画書で除外例（治験中止被験者や投与後〇時間以内に嘔吐した被験者等）を規定しておくという理解で合っているか。もし後者の場合、現ガイドラインの内容では前者のようにも読めるので記載を修正して頂きたい。	記載内容を明確にするため	御指摘の点は、除外することになった被験者を、生体試料中薬物濃度分析の前に記録及び文書化しておくことを指します。御指摘を踏まえ、「除外例」を「除外」に修正しました。また、直前に「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。」と追記しました。
216	2.2.1	生物学的同等性解析対象集団の除外例の例示について、吸収に影	ガイドラインの記載が不明瞭のため	「M13A Q&As」の#2.9 を御参照ください。

		響を及ぼし得る消化管障害とは具体的には何が挙げられるか？		
217	2.2.1	「生体試料中薬物濃度分析の前に記録すること。」 → 「生体試料中薬物濃度分析の前に文書化すること。」 に変更してはいかがでしょう。	事前に明記しておくことなので、「文書化」の方がよいと思いました。	御提案のとおり修正しました。
218	2.2.1	「記録すること」は「決定して記録すること」としてはどうか。	意図を明確にするため。	御指摘を踏まえ、当該記載を「文書化すること」に修正しました。
219	2.2.1	「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、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記録すること。」 ↓ 「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、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	記載の意図は、濃度測定の結果を見てから意図的に採否を決定することを防ぐためと理解している。であれば、分析前とまで規定する必要はないと考える。運用上、分析前に除外例を特定することは困難なケースが多いように思う。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		料中薬物濃度分析結果を入手する前に記録すること。」 に変更してはいかがでしょう。		
220	2.2.1	解析対象集団からの除外例の記録が「生体試料中薬物濃度分析の前」となっておりますが、「薬物濃度分析結果受領前」への修正を希望します	一般的に薬物濃度測定は、検体採取から速やかに実施されているケースもあり、例えば2期クロスオーバー試験の場合、2期で中止・解析対象除外となった時点で、当該被験者のⅠ期の薬物濃度測定は着手されているケースもあるため、「薬物濃度分析結果受領前」に記録すればよい内容と考えます.	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
221	2.2.1.1	投与後早期に嘔吐が発現した症例で、統計解析からデータを除外した方がよいと考えられる例示を追記することは可能か。	吸収量の評価に不適なデータと考えられ、具体的な例示があると試験実施時に有用であるため。	「M13A Q&As」の#2.9を御参照ください。
222	2.2.1.1	再投与試験とはどのようなものを意図しているのか。追加コホートとは別か？	用語の意味が良く分からないため。	追加コホートは「被験者を追加すること」を指しますが、再投与試験は「元の試験の被験者の部分集団に再度製剤を投与する試験」を指します。2.2.1.1項に、再投与試験の定義を追記しました。
223	2.2.1.1	「治験実施計画書違反」、「治験実	ガイドラインの記載が不明瞭の	御指摘を踏まえ、「治験実施計画

		施計画書からの逸脱」について、違いが明確になるように 5. 用語集に定義を記載していただきたい。 「治験実施計画書違反」、「治験実施計画書からの逸脱」を使い分けられていないのであれば、記載を統一することを検討していただきたい。	ため	書からの逸脱」に統一しました。
224	2.2.1.1	「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 。」とあるが、データの除外に関して治験実施計画書においてどのような内容を記載することを想定しているのか？	「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、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こと。」とあり、それぞれどのようなケースを想定しているのか不明瞭であるため。	データを除外する際の除外基準等を予め設定し、記載しておくことを想定しています。具体的な内容については「M13A Q&As」の#2.9を御参照ください。
225	2.2.1.1	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、又は極めて低い濃	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。

		度のみとなった被験者のデータを生物学的同等性評価の統計解析から除外する旨を予め計画している場合、該当する 1 例の被験者は、治験実施計画書違反が特定できなかったとしても生物学的同等性評価の統計解析から除外してよいか？		
226	2.2.1.1	どのような Estimand が想定されるか E9 (R1) の考えに基づき示したほうが良いと思います。	既存ガイドラインに沿って明示したほうが親切と考えた	番号 44 に対する回答を御参照ください。
227	2.2.1.1	「統計解析からのデータの除外は、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こと」 は、 「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違反に基づいてのみ行う」 に変更してはいかがでしょう。	「違反」と「逸脱」が混在しているので、どちらかに統一する必要があると思います。また、オリジナルの英語の「Documented」が何を指しているのかわかり辛いが、Protocol Violation のことを指しているのであれば、左記のように訳すのがわかりやすいかと思います。 除外したことを文書化することを指しているのであれば、「統計解析からのデータの除外は、治験実施計画書違反があっ	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。

			た場合にのみ行うとともに、除外について文書化する」 でしょうか・・・。 英語版：Data should only be removed from the statistical analysis based on protocol violations which are contemporaneously documented.	
228	2.2.1.1	「データの除外は、」と「治験実施計画書違反があった場合のみに行い」の間に「明らかに生物学的同等性評価に影響を及ぼすと考えられる」という文言を挿入するのはいかがでしょうか。	治験実施計画書の違反には重大なものもマイナーなものも含まれる可能性がある。それらを一律に除外できるのは、本ガイドラインの趣旨とはそぐわないのではないかと考えた。	御指摘を踏まえ検討しましたが、除外規定は別途記載があることから、原案のとおりとします。
229	2.2.1.1	「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。」 ↓ 「生物学的同等性評価の統計解	統計解析計画書で詳細を規定しているケースが多いため。統計解析計画書は濃度分析結果を入手する前に固定するため、結果を見て除外例を選択することにはつながらない。	御指摘を踏まえ検討しましたが、統計解析計画書は、治験実施計画書に紐づくものであることから、原案のとおりとします。

		析からのデータの除外に関しては、治験実施計画書又は統計解析計画書に事前に計画を記載する必要がある。」 と修正してはいかがでしょう。		
230	2.2.1.1	「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。」とありますが、治験実施計画書とは別途作成される、統計解析計画書等に記載することでも許容されるという理解でよろしいでしょうか？	明確化のため	統計解析計画書と治験実施計画書が紐づいているのであれば、統計解析計画書に記載することでも差し支えありません。
231	2.2.1.1	「測定可能な濃度がなかった被験者」を「測定可能な濃度に至らなかった被験者」もしくは「測定可能な濃度を得られなかった被験者」と書き換えるのはいかがでしょうか。	マイナーコメント：日本語表記の観点から修正を提案する。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「測定可能な濃度を得られなかった被験者」に修正します。
232	2.2.1.1	「投与後に被験者の口腔をチェックして記録すること」は遵守を	記載整備	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		確認する1つの方法に過ぎないため、詳細な方法をこれに限定しない記載に改めて頂きたい。		
233	2.2.1.1	「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」について、口腔内の確認をしたことの記録は必須であるか確認したい。	必須であれば治験実施計画書に手順として記載する必要があるため確認したい。	必須ではありませんが、不遵守を避けるための同等の手法を御設定ください。
234	2.2.1.1	フラグを付け適切に記録する対象は「申請資料」ではなく、「試験報告書」ではないでしょうか？適切に修正頂きたい。	誤記と思われるため	御提案のとおり修正しました。
235	2.2.2.1	実際の検体採取時間を用いるとあるが、治験実施計画書に規定した許容時間内であればその必要は無いことを確認したい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	個々の被験者のグラフでは、実際の検体採取時間を用いる必要があります。
236	2.2.2.1	「被験者ごとに表にする」を「被験者ごとの値を表にする」に変更。	日本語の記載整備（「被験者ごとの表」を求めているのではないと思われる）	御提案のとおり修正しました。
237	2.2.2.1	「対数線形」を「片対数」に変更する。（行番号 336、338）	適切な用語の使用のため	御提案のとおり修正しました。

238	2.2.2.1	「平均薬物濃度」とありますが、使用する平均の種類（算術平均、幾何平均）について説明を記載してはどうでしょうか。	記載の明確化	特に記載のない限り、算術平均を用います。
239	2.2.2.1	「名目上の検体採取時間」を「規定した検体採取時間」または「規定上の検体採取時間」に変更。	日本語の記載整備	御指摘を踏まえ、当該箇所を「規定した検体採取時間」に修正しました。
240	2.2.2.2	日本では、後発医薬品のためのBEガイドラインのQ&AでAUCの算出方法は「実測値を直線で結んだ台形の面積を計算する方法」とあるため、AUCの線形台形法を用い、かつ、AUC0-ｔではなくＡＵＣallを計算してきた（Oishi et al. Drug Metab.Pharmacokinet2012: 27(6): 658-662.）。一方、欧米はBE試験においてもLinear up/log down法でAUC(0-t)又はＡＵＣ(0-inf)を使用しており、基本的にAUCallは算出していない。今回のICHガイドライン発行に伴い、「例：AUCの線形台形法」と例示はあるものの、欧米と調和を図	これまで日本でのみAUCall かつ線形台形法を利用してきたが、今回のハーモナイゼーションによって国際調和が図られたと期待している一方で、例示ではあるものの、日本で推奨されてきた線形台形法をあえて記載している意図を確認させていただきたいため。	AUC の線形台形法等は例示であり、適切な手法であれば受入れ可能です。

		り、linear up/log down で算出した AUC を PMDA は受け入れ可能となるのか？		
241	2.2.2.2	ここでいう標準偏差及び変動係数は、算術標準偏差及び算術変動係数でよいか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	特に記載のない限り、算術標準偏差及び算術変動係数を用います。
242	2.2.2.2	・１４ページの３４８行の「半減期」は「消失半減期」のほうがよい。	記載整備	御提案のとおり修正しました。
243	2.2.2.2	「AUC(0-t) は AUC(0-inf) の 80%以上をカバーすること」とあるが、80%以上でないデータについては解析から除外すべきとの意図か？2.2.1.1 項ではデータの除外はプロトコール違反時のみとの記載があり、除外すべきとの意図ではないと思うが、その場合「カバーすること」の意図が不明確なため、明確化してほしい。	80%以上をカバーするようデザインしても一部のデータが外れるケースは想定されるため、80%未満となった場合のデータの取り扱いを確認したい。	「$AUC_{(0-t)}$ は $AUC_{(0-inf)}$ の 80%以上をカバーすること」とは、$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$が 0.8 以上であることを指します。$AUC_{(0-t)}$が $AUC_{(0-inf)}$の 80%以上をカバーしていないデータを除外する必要はありません。
244	2.2.2.2	「半減期の長い薬剤については、72 時間までの AUC 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	日本語が変なため。 英文に近づけるなら「半減期の長い薬剤で、AUC 算出を投与後 72 時間までとする場合、」のような記	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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、」に修正しました。

		ラメータのAUC(0-inf)、 AUC(0-t)/AUC(0-inf)、 kel 及び t1/2 は必要ない。」 ↓ 「2.1.8.2 に記載した半減期の長い薬剤においては、解析のための主要な AUC パラメータは AUC(0-72h)であり、 追加パラメータの AUC(0-inf)、 AUC(0-t)/AUC(0-inf)、 kel 及び t1/2 は必要ない。」 にしてはいかがでしょう。	載でもよいと思います。	
245	2.2.2.2	「半減期の長い薬剤については、72 時間までの AUC 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、 追加パラメータの AUC (0-inf)、AUC (0-t)/AUC(0-inf)、kel 及び t1/2 は必要ない。」とあるが、半減期の長くない薬剤(半減期の平均値が 24	追加パラメータの AUC (0-inf)、AUC (0-t)/AUC(0-inf)、kel 及び t1/2 が必要とされない条件が、半減期が長い薬剤である事なのか、72 時間までの AUC を解析の主要パラメータとする事か明確ではないため、これらの追加パラメータが必要とされない条件を明確	御指摘の「半減期の長くない薬剤」では、追加パラメータの $AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$、$k_{el}$ 及び $t_{1/2}$ が必要です。

		時間未満）でも、解析のための主要な AUC パラメータを AUC(0-72h)とすれば、追加パラメータの AUC (0-inf)、AUC (0-t)/AUC(0-inf)、kel 及び t1/2 は必要ないと考えてよいか確認したい。	にしていただきたい。	
246	2.2.2.2	半減期が長い薬剤の場合、AUCt の代わりに AUC0-72 が利用可能とする根拠として、72hr の設定根拠の記載をお願いします。	AUCt の代わりに AUC0-72 が利用可能とする根拠として「薬物の消化管の通過および吸収に十分な時間である 72hr を設定した」とガイドライン案説明会にて口頭で説明があり、今後当該説明を 72 時間の根拠として利用することを希望するため。	本ガイドラインの対象である経口固形製剤においては、72 時間以内に薬物の消化管の通過及び吸収が完了すると考えられるからです。
247	2.2.2.2	「変動係数」とありますが、geometric CV （sqrt(exp(s2)-1、s2=対数変換値の分散の推定値）であることを明記してはどうでしょうか。	記載の明確化	御指摘を踏まえ検討しましたが、本ガイドライン特有の用語ではないことから、原案のとおりとします。
248	2.2.2.2	要約統計量の並び順について：「例数、」を「幾何平均値、」よりも前に移動するのはいかがでしょうか。	マイナーコメントではあるが、要約統計量の内容として、標本数、代表値の指標（各種平均値や中央値）、ばらつきの指標（標準偏差な	御提案のとおり修正しました。

			ど）の順に並ぶのが良いと考えた。	
249	2.2.2.2	「生デ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る（例：AUC の線形台形法、消失速度定数(kel)の推定に用いた対数線形モデルによる終末相のデータ数)。」 →「生データから薬物動態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設定を報告する(例:AUC の線形台形法、消失速度定数（kel）の推定に用いた対数線形モデルによる終末相のデータ数)。」	明確化のため	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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)。」に修正しました。
250	2.2.2.2	「各変数」（原文では、″Each variable″）とありますが、これは「薬物動態パラメータ」（原文では PK parameter）のことでしょうか。であれば、そのように明記した方がよいと思われます。また、「用いるノンコンパートメント法を報告する」は「用いたノンコ	記載を明確にするため	御提案のとおり、前者は「各 PK パラメータ」、後者は「用いたノンコンパートメント法の詳細を報告する」に修正しました。

		ンパートメント法の詳細を報告する」ではないでしょうか。		
251	2.2.2.2	「対数線形モデルによる終末相のデータ数」を「終末相のデータ数」のみに変更する。	ノンコンパートメント法の話なので、「モデル」という表現は明らかに誤訳です。Log-linear は特に訳出しなくても意味が通るため消去するのが良いと考えます。	御提案のとおり修正しました。
252	2.2.2.2	推奨の AUC 算出方法は示されない予定でしょうか。(線形台形法を推奨し、Linear Up Log Down は推奨しないなど)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では線形台形法が推奨されているため。	本ガイドラインでは、推奨の算出方法は規定していません。
253	2.2.2.2	「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、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る (例: AUC の線形台形法、消失速度定数 (kel) の推定に用いた対数線形モデルによる終末相のデータ数)。」	記載順を入れ替えるべき。パラメータ算出→要約統計量算出の順で記載される方が、実際の流れに即しているため。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		↓ 「各変数は、実際の検体採取時間を用いて計算する。生デ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る（例： AUC の線形台形法、消失速度定数（kel）の推定に用いた対数線形モデルによる終末相のデータ数)。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、最小値及び最大値を報告する。」 としてはいかがでしょう。		
254	2.2.2.2	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記載する。→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	記載先の対象が不明だったため。解析/総括報告書が対象でしょうか？	御提案のとおり修正しました。

		いて治験実施計画書に記載する。（「治験実施計画書に」を追記する		
255	2.2.2.2	「フラクチュエーションの程度」→　「フラクチュエーション」	記載整備	御提案のとおり修正しました。
256	2.2.2.2	定量下限（LLOQ）未満として報告された濃度の、血中濃度自体の解析時の取り扱いについて記載いただけないか（特に検出限界以下の値を欠測とする方法の是非について）。	定量下限（LLOQ）未満として報告された濃度の、薬物動態パラメータの計算についての取り扱いのみしか記載されていないため。	御指摘の「定量下限（LLOQ）未満として報告された濃度」を欠測とする必要はありません。2.2.2.2項に記載のとおり、PKパラメータ計算の際は0として取り扱ってください。
257	2.2.2.2	ICH M13Aが実装されたら、これまで日本の後発医薬品のBEガイドラインに従い算出していた”MRT”は、”追加のパラメータ”としての解析は不要になると理解しました。この理解で正しいでしょうか。	日本の後発医薬品のBEガイドラインには”MRT”が”追加のパラメータ”に含まれているが、ICHM13Aの案には記載がないため。	御認識のとおりです。
258	2.2.2.3	「potency correction」に対して、「力価の補正」及び「含量補正」の訳語が使われているが、適用対象は抗生物質等に限られないため、「含量補正」に統一してはどう	翻訳が不適切と思われるため。	御提案のとおり修正しました。

		か？		
259	2.2.2.3	「試験製剤ロットは対照製剤ロットの 5%以内に収まること。」とあるが、言葉が足りず理解しにくい。「試験製剤ロットの含量は対照製剤ロットの含量の±5%以内に収まること」など理解できる記載を検討いただきたい。	元の文章では何が 5%以内に収まるのか記載がないため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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」に修正しました。
260	2.2.2.3	「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照製剤ロットが得られない、～」とあるが、「バッチ」と「ロット」の違いは何か。一文前では「試験製剤ロット」及び「対照製剤ロット」であったため、特段の意図がないのであれば「ロット」で統一してはどうかと考える。 また、「含量測定値が試験製剤バッチの 5%以内」は「含量測定値が試験製剤ロットの含量の±5%以内」などの方が理解しやすいと考える。	段落内での用語の揺らぎに意図がないのであれば、統一した表現にするべきと考える。 また、表現は誤解を招きにくい表現とするべきと考える。	御指摘を踏まえ、「ロット」に統一しました。また、御指摘を踏まえ、「含量測定値が試験製剤ロットの５%を超えない」に修正しました。

261	2.2.2.3	「力価」とは「含量」のことであれば､｢含量｣とされた方が良いと思います	前後の文章から含量の方が適切と考えられたため	御提案のとおり修正しました。
262	2.2.2.3	対照製剤の含量の情報が入手できない場合の対処方法についてガイドライン説明会やQ&A通知で明示してほしい。	対照製剤を医薬品卸から購入した場合、含量の情報は通常入手できないため。	対照製剤の購入後に含量測定を行い、本ガイドラインに合致するか御確認ください。
263	2.2.2.3	次に示す修正を提案する。 「含量測定値が試験製剤バッチの5%以内に・・・」 ⇒「含量測定値が試験製剤ロットの5%以内に・・・」	文書内の記載の整合性のため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「含量測定値が試験製剤ロットの５%を超えないような」に修正しました。
264	2.2.3.1	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、とあるが、例えば1期のデータは全てあるものの2期前に脱落した場合、当該被験者の1期のデータも含めて解析するという理解で合っているか。それとも1期及び2期全てのデータがそろっている被験者のみ解析に含めるという理解か。どちらであるか	記載内容を明確にするため	クロスオーバー試験においては、２期両方のデータを得られた被験者のみを解析に含めてください。

		ガイドラインで明確にして頂きたい。		
265	2.2.3.1	「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」とは、最終投与時期の最終時点まで薬物濃度測定用採血をしたすべての被験者（完全例）のデータで良いか？	すべての被験者のすべてのデータを含めることの内容が不明確と感じたため。	御認識のとおりです。
266	2.2.3.1	事前に治験実施計画書で取り決めていた場合でも、このタイミング（at the end of the clinical blood sampling portion)でも再度記録を残す必要があるということか？	あらかじめ治験実施計画書で取り決めておけば記録は１回で良いと考える	事前に治験実施計画書に記録するのは除外基準であり、御指摘の「タイミング」においては、当該除外基準に基づく被験者の除外の決定について記録を行います。
267	2.2.3.1	被験者除外の決定が血液検体採取期間の終了時となっているが、症例報告書等の提出や原資料の確認前に除外例を決定することは不可能である。記載の削除または時期の再考を要請したい。	ガイドラインどおりの対応が不可能なため	御指摘を踏まえ、記載の趣旨の明確化のため、当該箇所を「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」に修正しました。
268	2.2.3.1	主要薬物動態パラメータとは、P14　2.2.2.2 の主要パラメータのことで間違いないか？文言の	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘を踏まえ、「主要なPKパラメータ」に統一しました。

		統一をご検討いただきたい。		
269	2.2.3.1	「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.」について、2剤2期クロスオーバー試験では、一般的な変動要因である「群又は持込効果、被験者/群、薬剤、時期、残差」と考えてよいか？	「群又は持込効果、被験者/群、薬剤、時期、残差」以外の変動要因を考慮する必要があるか確認するため”	御認識のとおりです。
270	2.2.3.1	投与の実採血時間 → 投与後の実採血時間かと思われる。	なし	御提案のとおり修正しました。
271	2.2.3.1	無作為化の方法をデータ解析の報告書に記載が必要な理由を確認したい。また、記載箇所としては治験総括報告書が適切ではないのか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	記載の内容は例示です。場合によっては不要なものも含まれます。
272	2.2.3.1	2.2.1.1 と 2.2.3.1 及び 2.2.3.2 の被験者ないしデータの採用・除外に関する記載を一か所にまとめて整理して示してはどうか	被験者ないしデータの除外について統一的に理解できるようにするため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
273	2.2.3.1	「被験者除外の決定」というのは、被験者を除外する基準（ルール）の決定を意図しているという	基本的に、被験者やデータ除外は、安全性等を含めて試験終了時に決定されますが、濃度測定につ	「被験者除外の決定」は被験者自体を除外することを指します。御指摘を踏まえ、当該箇所を「当該

		認識で良いでしょうか。　上記の認識で問題ない場合、「被験者除外基準の決定」という表記に変更して頂けないでしょうか。	いては、試験途中で実施されることもあり、当該決定を各被験者の検体採取後、かつ、測定前に実施することは困難であるため。	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」に修正しました。
274	2.2.3.1	「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」とは2回の記録が必要になるのか。どこにどのように記録することが推奨されているのか、明確にしていただきたい。	必要な記録がわかりにくいため明確にしていただきたい。	御指摘を踏まえ、記載の趣旨の明確化のため、当該箇所を「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」に修正しました。
275	2.2.3.1	解析対象集団からの除外例の記録が「当該被験者の検体の濃度測定の実施前」と記載されていますが、「薬物濃度分析結果受領前」への修正を希望します。	一般的に薬物濃度測定は、検体採取から速やかに実施されているケースもあり、例えば2期クロスオーバー試験の場合、２期で中止・解析対象除外となった時点で、当該被験者のＩ期の薬物濃度測定は着手されているケースもあるため、「薬物濃度分析結果受領前」に記録することで良いと考えたため.	御指摘を踏まえ、当該記載を「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」に修正しました。
276	2.2.3.1	「クロスオーバーデザインにお	非常に重要な基準だが、その根拠	「M13A Q&As」の#2.1を御参照く

		いて評価可能な被験者が 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の評価可能な被験者が 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。」とあるが、評価可能例数としてなぜそれぞれ 12 例以上が必要としたのか、根拠を説明してほしい。	が明らかでないため。	ださい。
277	2.2.3.1	評価可能な被験者が 12 例未満である場合、一律認めないとしなくてもよいのではないか。 案のままとする場合は 12 例とする根拠を記載していただきたい。	例えば 12 例にわずかに足りなかった試験でも、余裕をもって薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間が 80.00%～125.00%の範囲内にあるという状況はあると思われる。この状況だと、仮に不足分被験者を足して 12 例としたとしても、よほど外れたデータを持つ被験者でない限り生物学的同等性を立証できる状態であり、12 例未満であれば認められないとされるのはあらゆるステークホルダーにとって好ましくないケースもあるように思える。	「M13A Q&As」の#2.1 を御参照ください。

278	2.2.3.1	「投与の実採血時間」を「投与″後″の実採血時間」に修正（” ”部分の追記）	誤記と思われるため	御提案のとおり修正しました。
279	2.2.3.1	比較する両製剤のうち、1 つの製剤のみ評価可能なデータが得られた被験者のデータは除外すべきかについてQ&A で説明していただけないでしょうか？	統計的に正しい考え方があれば、Q&A で説明することが適切であると考えたため。	2.2.3 項において、「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。」とされていることを踏まえ、片方の製剤しか評価可能なデータを得られていない被験者のデータは除外してください。
280	2.2.3.2	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。との記載がありますが、投与順序内の被験者の意味合いと検定の要約として記載する情報の具体例を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	例えば、2.2.3.5 項にいう「交互作用の検討」に必要な情報の要約を記載することが考えられます。
281	2.2.3.2	「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、」とありますが、クロスオーバーデザインの場合、投与順序を投与群と定義する場合	誤解を招かない表現にするため。	Step４文書では、当該記載が削除されました。

		もあるため、誤解を招かないよう、「2 群」を「2 製剤」又は「2 剤」に修正してはいかがでしょうか？		
282	2.2.3.2	混合効果モデル（例えば、SAS の Proc Mixed と ANOVA 又は GLM の比較）も考慮していただきたい。	384～385 行目に適切なパラメトリック手法（例えば、ANOVA 及び/又は混合効果モデル）を追加していただきたい。	適切なパラメトリック法の例として、混合モデルを追加しました。
283	2.2.3.2	「試験製剤と対照製剤の双方について評価可能なデータが得られた被験者」でなく、「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被験者」としてはどうでしょう	当該箇所の英語は、all subjects who provide evaluable data for both the test and comparator products であるため	御提案のとおり修正しました。
284	2.2.3.2	主たる解析で、試験製剤または対照製剤のデータが欠損している被験者の解析方針、つまり適切な手法で欠損データを補完した上で解析をする等を示してくださると助かります	試験製剤または対照製剤のデータが欠損している被験者の主解析での取り扱いが不明であるため	欠損データの補完については、本ガイドラインでは取り扱いません。
285	2.2.3.3	当該被験者からのデータを除外して→当該被験者のデータを除外して	記載内容を明確にするため	Step４文書において、当該箇所は「その期間のデータを除外して」となりました。

286	2.2.3.3	反復投与の場合には適応されないよう明記すべき。	反復投与 BE 試験ではベースライン濃度が一定以上になる可能性があるため	御指摘を踏まえ、単回投与試験に限定する文言を追加しました。
287	2.2.3.3	「Cmax が 5%を超えている場合、データから除外する。」とあるが、５％以下であれば、そのまま解析対象として解析して問題ないのか。	休薬期間との関係から確認したい。	差し支えありません。
288	2.2.3.3	最初の検体採取時点が Cmax となったのがどちらか1期だった場合や投与前濃度が Cmax の 5%を超えている時期がどちらか第1期のみの場合、当該被験者のデータは該当時期のみを除外すればいいのか。また最初の検体採取時点が Cmax となった場合には AUC は採用ということになるか。可能な範囲で明確化して頂きたい（283 行目と同様の指摘）	解析対象が不明確なため	Step４文書2.1.8.1項に追加された文章を御参照ください。
289	2.2.3.3	「当該被験者からのデータ」を「当該被験者のデータ」に変更。	日本語の記載整備	Step４文書において、当該箇所が修正されました。
290	2.2.3.4	人口統計学的特性又は他のベースライン因子のうち、薬物動態に	全ての人口統計学的特性について、(積極的に) 均衡させることを	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		影響を及ぼすことが既知の因子については、可能な限り群間でバランスさせること。としてはどうか	求めるとも解釈できるため	
291	2.2.3.4	行番号は原文。原文のこの部分では"primary analysis"となっていますが、他では"primary statistical analysis"となっています。	意味に違いがないのであれば、用語を統一（原文）	Step 4 文書では、当該箇所は「primary statistical analysis」となりました。
292	2.2.3.5	複数グループからなる生物学的同等性試験の課題がガイドラインで取り上げられたことは良いことです。複数グループからなる生物学的同等性試験における統計解析に適用できる統計解析モデルの例を示していただきたい。	記載例が提供されれば、適切なモデルを検討する際の参考となるため	本ガイドラインでは、モデルの要素のみを提示しました。
293	2.2.3.5	被験者数が非常に少ない場合とはどの程度か。 また、被験者を併合できる際の規則や感度分析の内容について具体例を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	例外的な処理であるため、本ガイドラインでは詳述しません。
294	2.2.3.5	行番号は原文のもの。原文では、この文章だけ"pivotal	意味に違いがないのであれば、用語を統一（原文）	Step 4 文書では、当該箇所は「primary statistical

		statistical analysis″という用語が使われていますが、″primary analysis″(原文407行など)とは異なる意味で使われているのでしょうか。和訳は何れも「主要な統計解析」と訳されています。		analysis」となりました。
295	2.2.3.5	「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、モデルにグループと製剤の交互作用を含めずに実施すべきである」とあるが、「ただし、複数グループからなる生物学的同等性試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。」という記載もあり、グループと製剤の交互作用を検討した上で、最終的なモデルには交互作用を含めないという理解でよろしいでしょうか？誤解がないように記載整備をお願いしたい。	モデルの手順が不明確なため	御認識のとおりです。Step４文書では、当該箇所が削除されました。

296	2.2.3.5	並行群間比較試験でも BE 試験ではグループに分けて実施することも考えられるが、その場合もグループ間の製剤効果の評価は必要か？	並行群間比較試験ではグループ効果よりも被験者間の違いの影響が大きいと考えられ、まとめて解析することで問題ないと考える。	必要に応じて、グループ間効果の評価も御検討ください。
297	2.2.4	2.2.4 については、主要パラメータに関する解析方法との理解で間違いないか。その他のパラメータについては、製剤間差について解析不要との理解で問題ないか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおり、「主要な PK パラメータの解析」との理解で差し支えありません。
298	2.2.4	pAUC は ANOVA CV が大きい可能性が高いと思われますが、ｐAUC を生物学的同等性の判定基準とする場合も 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内である必要があるか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	pAUC においても同じ判定基準を用いてください。
299	2.2.4	信頼区間の基準について小数点以下3桁目の処理の方法を示してほしい。79.995 の場合は非同等と判定されるか？	生物学的同等性の判定に影響のある部分であるため。	信頼区間については、統計的に母数が規定された信頼区間の範囲に入るか否かがメルクマールとなるため、四捨五入によって信頼区間に繰り上がることはありません。したがって、御指摘の

				「79.995」は非同等と判定されます。
300	2.2.5.1	文意を明確にしてはどうか	全てのデータを含めたモデルを用いるが仮説検定は地域ごとの仮説構造に基づいて行うという意図か、当該地域で必要な製剤のデータを除外した解析及び仮説検定を行うという意図か不明瞭と思われるため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。該当地域で必要なデータのみを利用して解析を行ってください。
301	2.2.5.1	「生物学的同等性と判定され」を「生物学的に同等と判定され」に修正	記載整備	御提案のとおり修正します。
302	2.2.5.2	多重性の調整が必要となる場合がある。との記載があるが、調整が必要となる例と調整方法についての具体例を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	多重性の調整の要否は、試験の目的によって変わります。複数の試験製剤のうち、いずれかの試験製剤と生物学的同等性を示すことが目的である場合、多重性の調整が必要です。「M13A Q&As」の#2.11も御参照ください。
303	2.2.5.2	″多重性とその調整の要否については、別項として網羅的に記載してはどうか Cmax と AUC：基本的に積仮説とな	多重性の調整について、統一的に理解できるようにするため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		るため調整不要 複数の対照製剤：地域ごとに対照製剤が異なるという文脈であれば調整は不要（地域ごとに片側α=0.05 を両側でよい） 複数の試験製剤：ケースバイケース 複数の試験条件（食事の有無、水の有無）〃		
304	3	経口製剤以外についても、「個々の考慮事項」に事例を記載いただきたい。	経口剤ではないが、皮下投与製剤の処方変更における生物学的同等性評価の是非についても、記載をお願いしたい。開発過程で皮下投与製剤の処方変更がされた場合、本邦の関連 GL では明確な記載が無いため、試験の必要性についての考え方を提示して欲しい。	本ガイドラインは即放性の経口固形製剤を対象としたガイドラインであるため、経口剤以外については記載しません。
305	3.1	「内因性化合物」 を 「内因性物質」	行番号 471、473、479、490 で内因性化合物と記載されていますが、用語集（ページ番号 27、行番号 645）では、原文の「Endogenous Compound」を「内因性物質」と訳しています。用語は可能な限り、	御提案のとおり修正しました。

		の訳に変更する。	統一すべきと考えます。	
306	3.1	次に示す修正を提案する。 「内因性化合物」⇒「内因性物質」	文書内の記載の整合性のため。	御提案のとおり修正しました。
307	3.2.1	新たな投与方法の追加を意図する場合、水有と水無の両試験を実施する必要がありますが、ハイリスク製剤の OD 錠の開発では絶食投与条件の水有・水無試験に加えて食後投与条件でも水有・水無の両試験が必要か？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。
308	3.2.1	3 群の BE 試験が推奨される理由はなにか。2 群でも問題ないか。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	２条件の試験を２本実施することでも差し支えありませんが、医療資源を踏まえると３条件の試験を１本実施することが望ましいです。
309	3.2.1	3 群の解析方法について参考とする文献を記載していただきたい.	ガイドラインの記載が不明瞭のため	多重性の調整は不要であるため、選択した２条件ずつを解析すれば差し支えありません。
310	3.2.1	ODT を水なしで服用 する試験では、 ODT を舌にのせる直前、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とあるが、実施が必須ではな	ガイドラインの記載が不明瞭のため	必須ではありません。

		いことを確認したい。		
311	3.2.1	原文が「3-sequence」ではなく「3-arm」であるため、「3 群」は「3 条件」の方が良いのではないか？	翻訳が不適切と思われるため。また、3 群以外のデザインも考えられるため。	御提案のとおり修正しました。
312	3.2.1	生物学的同等性を比較する 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とありますが、3 群での分散分析を実施するにあたり、参考となる文献はありますか。	3 群での解析を実施するにあたり、統一した解析手法とするための参考文献を紹介してほしい。	番号 309 に対する回答を御参照ください。
313	3.2.1	「～識別性が高い状況～」 を 「～結果を判定しやすい状況～」 の訳に変更してはいかがでしょう。	日本語の「識別性」は広い意味があり、一般的には見た目（色や形）に対して用いられることが多いと思います。そのため、一般的な日本語として読むと、「水なしの方が色や形がより区別しやすい」となり、意味が通らないように思います。 原文の「discriminating」を「識別性」と訳していますが、ロングマン現代英英辞典によると「discriminating」は「able to	御指摘を踏まえ、当該記載を「製剤間差の識別性が高い」に修正しました。

			judge what is of good quality and what is not」の意味と記載されています。このことを考慮すると、原文の意図としては「水なしの方が結果を判定しやすい」と理解できますので、原文の意図を具体的に伝えるため、変更すべきと考えます。	
314	3.2.1	497 及び 517、 「識別性が高い」という表現を「特異的なまたは特殊な服用方法」などと変更してはいかがでしょうか？	OD 錠を水なしで服用することがなぜ「識別性が高い」と言えるのか不明瞭であり、もし水と服用する多くの経口剤と比較して、メジャーな服用方法ではない。という解釈なら「より特異的な服用方法」と意訳してもいいかと思いました。	御指摘を踏まえ、当該記載を「製剤間差の識別性が高い」に修正しました。
315	3.2.1	補足説明	本文に示されている内容に基づき、生物学的同等性を推測できることが説明できれば水ありでの BE 試験が不要であることを、可能であれば明記してほしい。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。なお、対照製剤の添付文書において、水なしでも水ありでも服用できる記載となっている場合は、水なし試験のみで差し支えありません。
316	3.2.1	ODT で特に服用に関して明記され	水あり試験の実施が不明であっ	服用方法が特に明記されていな

		ていない場合、水なしで服用する試験だけで問題ないという理解でいいのか。	たため。	い ODT については、「水ありで服用しても水なしで服用してもよい」と解釈できる場合には、「水なし」で服用する試験のみで差し支えありません。
317	3.2.1	3 群を 3 条件などとしてはどうか	クロスオーバーデザインの場合、群はシークエンスとなるため	御提案のとおり修正しました。
318	3.2.1	少量（例： 20 mL ）の具体的説明	少量（例： 20 mL ）と例示されているが、具体的な飲水量となっており、20mL 以外の選択肢が無いように思えるため、20mL とするか、それ以外の推奨量及び範囲があればそれを明記して欲しい	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。なお、「20mL」については、少量の具体的なイメージを提供するものであり、必ずしも 20mL でなければならないものではありません。
319	3.2.1 3.2.2	次に示す修正を提案する。 「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おける試験製剤及び対照製剤は水なしで服用すること。」 ⇒「生物学的同等性試験における試験製剤及び対照製剤は、より識別性が高い状況と考えられる水なしで服用すること。」	文意の理解をしやすくするため。	御提案を踏まえ、当該箇所を「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。」に修正しました。
320	3.2.2	チュアブル錠同士の BE 試験につ	ガイドラインの記載が不明瞭の	記載の条件を「水なし条件」と読

		いて、対照製剤の添付文書に「口中で溶かして服用しても噛み砕いて服用してもよい」とされている場合、いずれの BE 試験が必要となるか？	ため	み込んで試験を実施してください。
321	3.2.2	「～識別性が高い状況～」 を 「～結果を判定しやすい状況～」 の訳に変更してはいかがでしょう。	日本語の「識別性」は広い意味があり、一般的には見た目（色や形）に対して用いられることが多いと思います。そのため、一般的な日本語として読むと、「水なしの方が色や形がより区別しやすい」となり、意味が通らないように思います。 原文の「discriminating」を「識別性」と訳していますが、ロングマン現代英英辞典によると「discriminating」は「able to judge what is of good quality and what is not」の意味と記載されています。このことを考慮すると、原文の意図としては「水なしの方が結果を判定しやすい」と	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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。」に修正しました。

			理解できますので、原文の意図を具体的に伝えるため、変更すべきと考えます。	
322	3.2.2	補足説明	本文に示されている内容に基づき、生物学的同等性を推測できることが説明できれば水ありでのBE試験が不要であることを、可能であれば明記してほしい。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。なお、対照製剤の添付文書において、水なしでも水ありでも服用できる記載となっている場合は、水なし試験のみで差し支えありません。
323	3.2.2	3群を3条件などとしてはどうか	クロスオーバーデザインの場合、群はシークエンスとなるため	御提案のとおり修正しました。
324	3.3	「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。」はM10で記載する内容であり、ここでの記載は不要ではないか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
325	3.3	配合錠の1成分を含量違いガイドライン、1成分をヒト試験でBEを確認することは許容されるか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	含量違い製剤の追加については、本ガイドラインの対象外です。
326	3.3	「判定は失敗したことになる」を「立証は失敗したことになる」に変更	BEを示せないことも「判定」の中に含まれ、BE判定が失敗したという表現は不適切であるため	御指摘を踏まえ、当該箇所を「生物学的に同等とみなされない」に修正しました。

327	3.3	「・・・判定は失敗した」を「生物学的に同等であるとはみなされない。」としてはどうでしょうか？	...判定は失敗したというのは、ミスジャッジの様な意味にもとれるため、Failure to demonstrate BE という原文にあわせた表現へ修正を提案する	御指摘を踏まえ、当該記載を「生物学的に同等とみなされない」に修正しました。
328	3.4	pH を安定化させる添加剤の種類又は量について違いがある場合、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て同等性を示す必要があるとの記載だが、対照製剤との添加剤量の違いについてはどのように判断すればよいか？ 対照製剤の添加剤量については公開されておらず、処方分析などによる推測になると考えられるが、どのくらいの差があると量に違いがあると判断されるか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	対照製剤の添加剤量の違いについては、公知情報や処方分析によって御判断ください。御指摘の「量に違いがある」については、製剤全体量や有効成分量によるため、一概に答えることはできません。
329	3.4	「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」の pH 依存性について、異なると判断する判定基準を示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	Step４文書において、当該箇所は「pH1.2～6.8 の範囲で pH 依存性の溶解性を示す」となりました。なお、本邦では塩形態の違いがある原薬は、異なる有効成分となり

				ます。
330	3.4	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を用いて低胃酸被験者を対象とした BE 試験が免除と見做された事例 （文献)があれば示していただきたい。	ガイドラインの記載が不明瞭のため	本邦において、M13A の実装以前に御指摘の事例はありません。
331	3.4	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、とあるが、具体的にどのような、どの程度の違いがある場合か提示して頂きたい。	内容理解のため。	御指摘の「量に違いがある」については、製剤全体量や有効成分量によるため、一概に答えることはできません。必要に応じて規制当局に御相談ください。
332	3.4	製造工程が大幅に異なる場合とあるが、具体的にどのような、どの程度の違いがある場合か提示して頂きたい。	内容理解のため。	薬物や製剤の特性によるため、一概に答えることはできません。必要に応じて規制当局に御相談ください。
333	3.4	溶解度度の依存性が異なるような塩形態の違いがある場合とあるが、どの程度の違いがある場合か提示して頂きたい。	内容理解のため。	本邦において、有効成分の塩形態が異なるものは同一成分として取り扱わないため、当該箇所には該当しません。
334	3.4	pH 調整剤を併用した生物学的同等性試験を行う際に、使用する pH 調整剤を具体的に提示してほし	内容理解のため。	「M13A Q&As」の#3.6 を御参照ください。

		い。		
335	3.4	「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/適格性が確認された PBPK モデル及び準生理機構的吸収モデルなどのモデリング並びに仮想生物学的同等性のシミュレーションを使用可能な場合もある。」と修正	英語版の意図は Modeling and virtual BE simulation が利用可能と読めました。PBPK や semi-mechanistic absorption models については Modeling に対する例示ではないでしょうか。この点を踏まえ、左記の様な修正をご提案いたします。ご検討ください	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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。」に修正しました。
336	3.4	準生理機能的吸収モデル→準生理機構的吸収モデル	semi-mechanistic absorption models の翻訳ですが、和文 line 151 と翻訳後の単語に揺れがあります。いずれかに統一をご検討ください。	御指摘を踏まえ、semi-mechanistic absorption models の和訳については、「セミメカニスティック吸収モデル」に統一しました。
337	3.4	生物学的同等性のリスク評価方法として、モデリングやバーチャル BE シミュレーションが記載されているが、該当手法の参考文献を示してほしい。	モデリングやシミュレーションの方法は多岐にわたるが、どのようなモデルやシミュレーションを想定しているか明確でないため	本ガイドラインにおいて、モデリングやシミュレーションは代替案であり、積極的に推奨するものではないため、本回答において詳述しません。
338	4	「治験責任医師の氏名及び役職、…（中略）…を明記すること。」について、国内の GCP ガイダンス（「「医薬品の臨床試験の実施の	GCP 省令等と不整合のため	御指摘の「GCP ガイダンス」では、治験責任医師の職名に係る記載が削除されていますが、職名の記載を妨げるものではありません。

		基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について）では令和 2 年 8 月 31 日付の改訂（薬生薬審発 0831 第 15 号）以降治験実施計画書における治験責任医師の職名の記載を不要とされている。 国内展開時にはこれに対する説明をすることが望ましい。		なお、治験実施計画書に治験責任医師の職名の記載を求める記載については ICH E6（R2）と同じです。
339	4	「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」について、査察履歴の一覧とは GCP 適合性調査(GCP 実地調査)という認識でよいか？(査察種類の確認のため)	ガイドラインの記載が不明瞭のため	御認識のとおりです。
340	4	査察履歴の一覧とは当局による査察のみを意味しているのか？あるいは、薬物濃度分析を外部委託する場合の自社による査察履歴も必要か？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	例えば、規制当局による査察が該当します。
341	4	「PK 解析及び統計解析を再度実	提出データを明確にするため	規制当局において解析が再現で

		施できるよう、データは適切な電子フォーマットで提出すること。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メータ値、及び無作為化の方法などを示すこと。」とあるが、具体的にはどのようなデータファイルが必要となるか？エクセル等のファイルで提出可能か？		きる状況が望ましいです。具体的には、スキャン資料であっても文字情報を取得できる状況が望ましいです。ファイルの種類は適切なものを御選択ください。
342	4	予試験を実施した場合、予試験は、「承認申請の基とする生物学的同等性試験」、もしくは、「その他すべての試験」のいずれに該当するか？	ガイドラインの記載が不明瞭のため	予試験は「その他すべての試験」に該当します。
343	4	2.2.3.1 項の 376 行、2.1.3 項の 114 行などに記載されているとおり、検体の濃度測定の実施前に決定して記録すべき内容があります。このような内容について、記録（時間的関係を含む）を残して、報告書（あるいは報告書の付録）に含める旨を、4 項に記載しては	時間関係を含む記録は重要であり、今後、症例数の再計算などアダプティブデザインでは更に重要となると考えるから	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		どうでしょうか。		
344	4	治験責任医師の役職を生物学的同等性試験の報告書に記載する必要はあるか確認したい。	ICH E3 の治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインでは、治験責任医師の役職の記載には言及していない。また、GCP 第7条第1項4)では、治験実施計画書に記載するべき事項として、治験責任医師となるべきものの役職の記載は求められてない。そのため、生物学的同等性試験の報告書（総括報告書）の記載も実施計画書と同様の記載としていただきたい。	治験責任医師の役職を記載する必要があります。
345	4	「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)。」	査察履歴につき、GCP/GLP 査察履歴でも対応可とできないか？日本の薬物濃度分析機関では、BE 試験に関する査察履歴は公開していない（スポンサーである製薬企業の機密情報に相当する）ため。なお、査察に関するルールが ICH 加盟国・地域内で統一されていないと思うので、いずれの国・地域でも適用できるような内容とす	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		↓ 「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分析機関で実施された生物学的同等性試験及び/又は GCP/GLP 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)。」 にしてはいかがでしょう。	べきと考えます。	
346	4	「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・・・」とありますが、「結果の平均値」は「要約統計量」に含まれるのではないでしょうか。平均値だけを別途記載する何等かの意図があるのでしょうか。意図が無いのであれば「結果の平均値」は削除してはどうでしょうか。(原文についても同様)	意図を明確にするため	御指摘を踏まえ、「結果の平均値」を削除しました。

347	4	L593-595 の段落の内容は不要と考えます。	本ガイドラインにおいて、本件についての言及は不要と考えられる為。 電子データに関しては、各国各地域の要件を考慮して対応することになると考えます。	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
348	4	「データ は適切な電子フォーマットで提出すること。」とあるが、適切なデータフォーマットの条件について、明記していただきたい。	適切なデータフォーマットの条件が不明であれば、申請者は、関係規制当局が要求する電子データを提出できないと考える。	規制当局において解析が再現できる状況が望ましいです。具体的には、スキャン資料であっても文字情報を取得できる状況が望ましいです。ファイルの種類は適切なものを御選択ください。
349	4	「データは適切な電子フォーマットで提出」は何を意味するでしょうか？電子データ申請（該当する場合には）に関する記載でしょうか？	文書化というセクションであるが、報告書の内容についてはすでに L586 に記載があるため、そことの違いが不明瞭であるため	規制当局において解析が再現できる状況が望ましいです。具体的には、スキャン資料であっても文字情報を取得できる状況が望ましいです。ファイルの種類は適切なものを御選択ください。
350	4	「実際の採血時点」から「実際の採血時間」に変更してはいかがでしょうか。	英語版では、「actual times of blood sampling」となっている為	御提案のとおり修正しました。
351	4	CTD のモジュール 2.7.1 には、試	探索的な製剤検討もあるため、当	ガイドラインに記載のとおり、実

		験結果にかかわらず実施したすべての試験の一覧を記載する必要はないのでは。	該試験以外の臨床試験で使用された製剤あるいは市販予定製剤に関わる成績のみで良いのではないか。	施したすべての試験を含めてください。
352	4	生物学的同等性試験の報告書に対照製剤の「ロット番号」及び「製造業者」を記載すること、とされているが、「製造番号」及び「製造販売業者」でも良いことをQ&A通知で明示してほしい。	対照製剤を医薬品卸から購入した場合、ロット番号及び製造業者の情報が不明であることが想定されるが、代わりに、製造番号及び製造販売業者であっても対照製剤の特定の目的は果たせると考えられるため。	御指摘を踏まえ検討しましたが、「ロット番号」については、原案のとおりとします。御指摘を踏まえ、「製造業者」については、「製造販売業者」に修正しました。
353	5	・２６ページの６２５行の「経口製剤」は「経口固形製剤」のほうがよい。	記載整備	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
354	5	・２８ページの６５５行の「栄養」と、同６５６行の「栄養学」とは、どちらかに字句を統一したほうがよい。	記載整備	Step４文書では、当該箇所が削除されました。
355	5	・２８ページの６５５行の「キロカロリー（kcal）及びカロリー」は「カロリー及びkcal」のほうがよい。同行の「栄養と運動」の語順に合わせて。	記載整備	Step４文書では、当該箇所が削除されました。

356	5	・２８ページの６５５行の「エネルギー量」は「エネルギー量の単位」	記載整備	Step４文書では、当該箇所が削除されました。
357	5	・２８ページの６５６行の「1kcal」は「運動学における1kcal」のほうがよい。	記載整備	Step４文書では、当該箇所が削除されました。
358	5	・２８ページの６６０行の「のせるか又は」は「のせる又は」のほうがよい。	記載整備	御提案のとおり修正しました。
359	5	・２９ページの６８７行の「半減期」は「消失半減期」のほうがよい。	記載整備	御提案のとおり修正しました。
360	5	・２９ページの６８９行の「Tau」は「tau」のほうがよい。	記載整備	御提案のとおり修正しました。
361	5	準生理機構的吸収モデルについて、用語集に追加して頂きたい。	内容理解のため。	御指摘を踏まえ検討しましたが、追加は見送ることとしました。
362	5	試験製剤に関する定義が必要と考えます	試験製剤の定義が不明。重要な用語なので、文書内で用語として定義づけしておくべき。	御指摘を踏まえ検討しましたが、追加は見送ることとしました。
363	5	AUC(0-inf)⇒AUCinf に変更を提案	冗長であるため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
364	5	AUC(0-t)⇒AUC0-t に変更を提案	冗長であるため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

365	5	AUC (0-tauSS)⇒AUCtau に変更を提案	冗長であるため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
366	5	AUC(0-72h)⇒AUC0-72h に変更を提案	冗長であるため	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。
367	5	文章の修正	エナンチオマーは、2 つの化合物を指すのではなく、鏡像関係にある 2 つの化合物において、片方の化合物に対して、もう片方の光学異性体をエナンチオマーと呼ぶので、文章を修正した方がよい。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「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。」に修正しました。
368	5	「薬物の見かけの消失速度定数」を「薬物の見かけの終末相の消失速度定数」に変更する。	文脈から終末相の消失半減期に対応する消失速度定数を示していて、見かけであるのは「終末相」であるため。	御指摘を踏まえ、当該箇所を「見かけの終末相における消失速度定数」に修正しました。
369	5	文章の修正	原文の「複合物」、また、「光学活性を示さない」という表現は適切ではないと思われる。「2 つのエナンチオマーが等量存在する化合物。旋光性を示さない。」という表現の方がよい。	御提案のとおり修正しました。
370	5	投薬直前検査により不適格等となった被験者が発生した場合（投与に至らず）に、直ちに交代・補	過去に慣例的に使用されてきた用語と誤解が生じる可能性があるため.	御指摘を踏まえ検討しましたが、原案のとおりとします。

		充するために待機している被験者も一般に「予備被験者」と呼ぶことが多く、誤解を生じる可能性があると考えます。混同を避けるために、 ガイドラインの「Spare Subject(予備被験者)」を別表記とされることを提案いたします。例えば、5.用語集において「投薬・検体採取の対象となる予備被験者等」もしくは「投薬・検体採取の対象となる”追加”被験者 等」		
371	その他	国際調和でガイドラインを統一化するとともに、各品目で実施する試験情報が記載された、ドラフトガイダンスのような文書の発行は予定されていますでしょうか。	試験条件を統一化するために必要と考えられるため。	現時点において、そのような予定はありません。
372	その他	開発段階の BE 試験の要否の判断は、ICH M13A が発出された後も、日本の経口固形製剤の処方変更の BE ガイドラインを基に判断するという理解で正しいでしょうか。	ICH M13A に BE 試験の要否の基準の記載はないため。	本ガイドラインは BE 試験を実施するための推奨事項について記載したものであり、御指摘の「BE 試験の要否の基準」は対象外です。