日薬連発第 809 号
2026 年 11 月 12 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

「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」に関するＱ＆Ａについて

標記について，令和 8 年 11 月 12 日付け事務連絡にて厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課より通知がありました.

つきましては，本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく，ご配慮の程よろしくお願い申しあげます.

事　務　連　絡
令和８年 11 月 12 日

（別記）　御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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」
に関するＱ＆Ａについて

標記について、別添写しのとおり各都道府県衛生主管部（局）薬務衛生主管課宛てに連絡したので、貴会会員への周知方よろしくお願いします。

（別記）

日本製薬団体連合会

一般社団法人　日本製薬工業協会

日本ジェネリック製薬協会

日本医薬品原薬工業会

米国研究製薬工業協会　在日技術委員会

欧州製薬団体連合会

公益社団法人東京医薬品工業協会

関西医薬品協会

写

事　務　連　絡
令和８年 11 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務衛生主管課　御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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」
に関するＱ＆Ａについて

薬物を全身循環に到達するよう設計された即放性経口固形製剤の開発段階と承認後の両段階において実施される生物学的同等性試験に関する推奨事項については、「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）により、医薬品規制調和国際会議（ICH）において合意された ICH M13A ガイドラインをお示ししたところです。

今般、ICH における合意事項として、ICH M13A ガイドラインと併せて別添のとおり標記Ｑ＆Ａがとりまとめられましたので、御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

M13 Expert Working Group

ICH M13A ガイドライン:

即放性経口固形製剤の生物学的同等性

質疑応答集

M13A Q&As

Adopted on 23 July 2024

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

Route Pré-Bois 20, P.O Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

Telephone: +41 (22) 710 74 80- *admin@ich.org, http://www.ich.org*

To facilitate the implementation of the ICH M13A Guideline, the ICH M13 Expert Working Group has developed a series of Q&As:

Document History

Code	History	Date
M13A Q&As	Adoption by the ICH Assembly under *Step 4.*	23 July 2024

References

ICH M13A Guideline

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.

目次

PREFACE 4
1. 緒言 5
2. 生物学的同等性を立証するための一般原則 5
3. 個々の考慮事項 17
4. 文書化 23

PREFACE

ICH M13Aのパブリックコメント期間中に提出された質問に対応して、本ガイドラインで扱う生物学的同等性試験のデザイン及びデータ解析に関する概念の一部を明確にするために、質疑応答集が作成されている。

本質疑応答集（Q&A）文書は、生物学的同等性試験のデザイン及びデータ解析の更なる明確化を提供し、調和を改善することを目的としている。

本Q&A文書の範囲と構成はICH M13Aのものに従う。

ICH M13A Guideline Q&A by Section / Appendix

質疑応答集

項目番号 / 見出しタイトル

1. 緒言

#	更新日	質問	回答
		なし	

2. 生物学的同等性を立証するための一般原則

#	更新日	質問	回答
2.1	**2024/07**	生物学的同等性試験に、12 例以上の被験者が必要なのはなぜか。	生物学的同等性試験において評価可能な被験者数は、クロスオーバーでは 12 例以上、並行群間デザインでは各群 12 例以上とすることは、各規制当局により確立された慣行である。 生物学的同等性試験の適切な被験者数は、in vivo での製剤の性能や薬物の PK 変動に関する知見（例えば、パイロットの相対的バイオアベイラビリティ試験から得られた

			もの）に基づいて推定することができる。一般に、生物学的同等性試験は、予め規定した許容域（すなわち 0.80-1.25）内で生物学的同等性パラメータの同等性を示すために、少なくとも 80%の検出力を有する十分な被験者で計画されるべきである。 事後的に算出した検出力は関連性がないことに留意すべきである。
2.2	**2024/07**	錠剤又はカプセル剤以外の剤形について、最小製造ロットサイズはどれくらいか。	原則として、錠剤及びカプセル剤と同様に、その他の剤形の製造バッチサイズは、実生産スケールの少なくとも 10%に相当すべきであるが、製造上の考慮事項に基づいて、それ以外のロットサイズを検討してもよい。 申請者は各地域の品質ガイドラインに合わせる必要がある。
2.3	**2024/07**	PK が異なるという理由ではなく忍容性を理由（例：胃刺激性）に、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ハイリスク製剤以外の製剤について、絶食又は食後のいずれかの条件での単一の生物学的同等性試験を実施することが許容されるのはなぜか。	忍容性を理由に、添付文書において製剤を食後に投与することが記載されているとき、ほとんどの場合、忍容性の問題は、その製剤の反復投与又は長期投与に伴って生じるためであるか、あるいは、その製剤の単回投与により生じる可能性のある軽微な消化管刺激を避けるためである。これらの特徴を持つハイリスク製剤以外の製剤については、投与条件（絶食又は食後）が製剤の PK 比較に影響しないと考えられる。したがって、生物学的同等性の評価への影響は想定されない。本ガイドラインの 2.1.5 項で述べたように、絶食条件下で実施した生物学的同等

			性試験は、通常 2 つの製剤の PK プロファイルをよりよく識別できる。したがって、治験依頼者と関連する倫理委員会が、絶食条件下での製剤投与が可能であることに同意すれば、その試験を識別上の利点から採用することができる。ただし、絶食条件下で実施した試験が被験者に安全性上のリスクをもたらす可能性があると判断された場合、摂食条件下での試験を実施することも可能である。
2.4	**2024/07**	なぜ、ハイリスク製剤では、絶食及び食後条件下の試験を実施することが推奨されるのか。	溶解度の高い原薬を含む経口即放性製剤は、溶出が比較的速やかであると仮定すると、処方及び／又は製造上の特性が原薬の溶出及び吸収に及ぼす影響は限定的である。これに対して、溶解度の低い原薬を含む製剤は、溶解度やバイオアベイラビリティを向上させること、または食事や胃内 pH による影響を調整するために開発されることが多い。これらは、溶解度の要因により限定的になる可能性がある。PK における性能向上のために特定の処方及び／又は製造技術を用いるこのような製剤は、製剤の性能を向上させる特性と消化管の状態との間に潜在的な相互作用を生じる可能性があるため、ハイリスク製剤と考えられる。これらの製剤では、消化管条件の変化により、性能を向上させる特性に差がある 2 つの製剤の PK 性能が変化する可能性があり、その差が処方や製造技術の

			違いによるものかどうかにかかわらず、そのリスクが高まる。 ホットメルト押出法や噴霧乾燥のような工程の差異や、pH 非依存性ポリマーであるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、固体分散体に用いられる pH 依存性ポリマーであるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（HPMCAS）といった添加剤の差異は、消化管の状態により異なる相互作用をもたらす可能性がある。このような差異は、絶食又は食後条件の一方のみで製剤を比較した場合には確認できない可能性がある。臨床現場では、絶食又は食後条件のいずれかのみの生物学的同等性評価では十分に対処できないほど消化管の状態のばらつきが大きいことが多いため、これらの製剤の様々な消化管の状態における影響の受けやすさを評価することが重要である。
2.5	**2024/07**	ハイリスク製剤については、たとえ対照製剤の添付文書が絶食又は食後条件のいずれかのみでの投与を推奨しているとしても、絶食及び食後条件の両方で生物学的同等性試験を実施する必要があるのはなぜか。	前述したように、複雑な製剤や製造技術を介して向上した低溶解性原薬の PK 性能は、様々な消化管の状態の影響を受けやすく、製剤間でのこれらの性能を向上させる特性の差が、特定の消化管の状態で性能の差をもたらす可能性がある。様々な食事を摂取した後の消化管の状態にはかなりのばらつきがあり、また製剤を投与した時に患者がどの程度空腹状態にあるかにも大きなばらつきがあ

			ると考えられる。そのため、絶食又は食後条件の一方のみで、ハイリスク製剤の潜在的な性能の差を評価することはできない。 ハイリスク製剤間の生物学的非同等性のリスクは、様々な消化管の条件下で試験製剤と対照製剤の相対的な性能を評価することにより、最小限に抑えることができる。
2.6	**2024/07**	ハイリスク製剤以外の製剤について、食後条件下の単一の生物学的同等性試験が推奨される場合、低脂質・低カロリー食又は高脂質・高カロリー食のどちらを採用してもよいとされているのはなぜか。	ハイリスク製剤以外の製剤については、投与条件（絶食又は食後）が製剤の PK 比較に影響を及ぼすとは考えられない。 高脂質・高カロリー食は、絶食条件と比較して、消化管の生理機能に最大の変動をもたらすように設計されている。したがって、ハイリスク製剤については、消化管の生理学的条件の範囲の極端における性能を評価するために、絶食及び高脂質・高カロリー食の両方の条件下で生物学的同等性試験を実施することが推奨される。 単一の生物学的同等性試験が推奨されるハイリスク製剤以外の製剤については、一般的に絶食条件下で実施される生物学的同等性試験が望ましい。これは、試験製剤と対照製剤の PK プロファイルを最大限に識別することができるからである。しかし、ハイリスク製剤以外の製剤について、食後条件の単一の試験が推奨される場合には、より中程度の食事が、「食後」という推奨条件を満たしつつも、消化管への影響がそれほど大きくはなく、患者が

			摂取する可能性の高い食事の種類を反映していると考えられ、このような生物学的同等性試験に、より適していると考えられる。低脂質・低カロリー食の使用は、高脂質・高カロリー食と比較して消化管の変動を軽減する一方で、食事の必要性に対処できる。 本ガイドラインは、ハイリスク製剤以外の製剤の生物学的同等性試験に高脂質・高カロリー食を使用することを排除するものではない。単一の食事では、患者が医薬品を服用する前に摂取する多様な食事を代表することはできないと認識されている。したがって、患者が摂取する代表的なカロリー及び脂質含有量とより一致する食事が、食後条件の単一の生物学的同等性試験に最適な手法であると考えられる。
2.7	**2024/07**	複雑な製剤処方や複雑な製造工程を用いていないにもかかわらず、食事の影響を調節するようにデザインされた特異的な特性を有する製剤とは何を意味するのか。	製剤開発の過程で、望ましくない食事の影響が観察されることもある。このような場合には、そのような食事の影響を防ぐために処方を変更することがある。 例えば、開発中の低溶解性薬物の初期製剤で、大きな食事の影響が確認されたとする。このような製剤では、申請予定の用法を踏まえると、絶食条件のみの投与方法は望ましくないと考えられる。原薬微粉化や、界面活性剤の添加など、製造工程を変更することにより、食事の影響が回避され、食事とは無関係に製剤の投与が可能とな

			った。この最終製剤は、それ自体は複雑な製剤とは考えられないであろう。 しかし、試験製剤が同一の製剤処方及び／又は製造工程に基づいていない場合、その製剤が複雑な製剤であるとは考えられないにもかかわらず、食事の影響を除外することはできない。したがって、絶食条件下での生物学的同等性試験のみでは不十分と考えられる。 これらの状況を特定することは困難であることが認識されている。しかし申請者は、対照製剤とは異なる製造工程を用いることにより、対照製剤と比較して製剤性能が異なる可能性があることに留意すべきである。
2.8	**2024/07**	1) PK が用量比例性を下回り、その原因が薬物の溶解性のため、あるいは原因が不明な場合であって、 2) 安全上の理由により、健康な被験者に最高含量を投与できない場合、 この両方を満たす場合、患者に最高含量を投与すべきであるか、あるいは、それよりも低い含量を健康な被験者に投与すべきであるか。	PK が用量比例性を下回り、その原因が薬物の溶解性である、あるいは原因が不明な場合は、生物学的同等性試験を最高含量及び最低含量の両方で実施すべきである。したがって、安全性上の理由から健康な被験者に最高含量を投与できない場合には、患者を対象に最高含量を用いた試験を実施すべきである。この事例の場合、用量範囲の比例とならない部分の用量で生物学的同等性を検討する必要があることから、健康な被験者で代わりにより最高含量より低い含量（中間の含量）を用いることは推奨されない。

			最低含量の試験は、製剤を健康な被験者への使用することが安全性上許容できる場合には、健康な被験者を対象に実施することができる。
2.9	**2024/07**	生物学的同等性評価のための統計解析からデータを削除することが適切であるのはどのような場合か。	本ガイドラインでは、投与前濃度が高い場合に統計解析からデータを除外する必要があること（2.2.3.3 項参照）、また例外的な事例として、低曝露のために統計解析からデータを除外してもよい（2.2.1.1 項参照）と規定している。 上記に具体的に述べた理由に加えて、治験実施計画書からの逸脱があった場合には、統計解析からのデータの除外が必要となる場合がある。以下にこのようなデータの除外を可能とするいくつかの例を示す: 1. 食後条件の試験で、被験者が投与前の食事を完食しない場合。 2. 被験者は試験期間を完了するが、主要な PK パラメータを正確に推定するにはサンプル数が不十分であると考えられる場合。 3. 被験者が、予想される t_{max} の中央値の 2 倍の時間以内に嘔吐する場合。 4. まれな事例として、被験者が治験期間中に消化管運動を変化させ、薬物の吸収に影響を及ぼす可能性の

			ある有害事象（例：予測される t_{max} の中央値の 2 倍の時間内の下痢を発症）を経験する場合。 5. 被験者が、有害事象、服薬不遵守又は個人的理由による同意撤回により治験を完了しなかった場合。 統計解析からの被験者の除外につながる治験実施計画書からの逸脱の具体的な理由は、治験実施計画書に事前に明記する必要がある。本ガイドラインの 2.2 項に明記されている以外の理由による統計解析のデータの除外は、生物分析の前に文書化すること。 ２期クロスオーバー試験では、1 つの期間のデータを除外した場合、その被験者を統計解析には含めるべきではない。より複雑な試験デザインでは、ある被験者について 1 つの期間のみのデータを削除しても、統計解析からその被験者を完全に除外しなくてもよい場合がある。
2.10	**2024/07**	本ガイドラインは、グループ×製剤の交互作用を評価することを推奨している。これらの交互作用をどのよう制限することができるのか。	例えば被験者が、特定の期間にわたって単一の試験施設で一つのコホートとして試験に参加している場合には、グループとみなすことができる。 多施設共同試験では、製剤／投与順序を制御しても、グループ間差は避けられない可能性が高い。 単施設試験では、被験者を複数のグループに分けて投与することは試験実施上の理由からやむを得ない場合があ

			る。グループ間の影響を最小限に抑えるため、以下の対策を検討すべきである： 1. 例えば、数週間以内など、特定の期間内に全てのグループとも同じ試験施設で、投与を開始する。 2. 全てのグループについて同じ治験実施計画書の要件および手順に従い、同じ被験者パネルから被験者を募集することにより、グループ間で同様の人口統計学的特性とすることも可能となる。 3. 試験開始時、被験者にグループと製剤（又は投与順序）を無作為に割り付ける。 例えば健康な被験者が組み入れられる場合など、実施可能であれば、各グループに同数の被験者数を割り当てる。
2.11	**2024/07**	生物学的同等性試験で複数の試験製剤が投与された場合、多重性の調整をどのタイミングで実施することが推奨されるのか。	生物学的同等性試験に複数の試験製剤がある場合、試験の目的を明確に記載しなければならない。目的に応じて、多重性を考慮した適切な戦略を提供すべきである。これには多重性の調整が必要となる場合がある。 生物学的同等性試験の目的が、すべての試験製剤と同等性を示す必要がなく、少なくとも 1 組、例えば、「試験製剤①と対照製剤」あるいは「試験製剤②と対照製剤」の同等性を示すことができればよい場合には、第一種の過誤の増大及び偽陽性リスクの増加を認識し、多重性の調

			整（α 調整）を考慮する必要がある。申請者は規制当局に相談することが望ましい。 α 調整方法の選択は、治験依頼者が事前に正当化しなければならない。保守的ではあるが、Bonferroni 補正が 1 つの選択肢である。他の適切な α 調整方法を考慮することができる。 階層的検定を用いることもでき、事前に規定した順序で各試験製剤を対照製剤と比較し評価する。対照製剤との生物学的同等性が示させなかった試験製剤が出た場合、その試験製剤の生物学的同等性と、以降の階層にあるすべての試験製剤の生物学的同等性を結論付けることはできない。形式的には、個々の評価ごとに多重性の補正を行う必要はないが、依然として第一種の過誤（消費者リスク）はコントロールされる。通常、生物学的同等性評価の結果が同等となる可能性が最も高いと推定される試験製剤から、比較を始めることとなる。そうしなければ、1 組目の比較後に生物学的同等性解析全体が失敗するリスクが高くなる。例示として、対照製剤が水とともに投与される ODT を挙げる。この時の順序は、まず、添付文書に記載の投与方法に従い，試験製剤と対照製剤を両方とも（＝水とともに投与）で生物学的同等性を評価し、

			次に、水なしで投与する試験製剤と添付文書に記載の投与方法（＝水とともに投与）の対照製剤の生物学的同等性を評価する。最初の比較が非同等の場合、その試験は失敗と見なされ、すべての試験製剤の生物学的同等性は否定される。最初の比較が同等であった場合、次の比較を続行できる。 試験製剤が特定の地域向けに開発されることがある。一例として、製剤開発に、一部の地域にのみに適用される特許が存在するある添加剤の使用が含まれる。この場合、2 つの製剤が開発される。1 つは、特許が適用されない地域を対象とする添加剤を有するもの、もう 1 つは特許が適用される地域を対象とする添加剤を含まないものである。そのため、生物学的同等性試験は、2 つの地域別の試験製剤と、全ての地域で受け入れ可能な 1 つの対照製剤を用いて実施される。この場合、第一種の過誤（消費者リスク）を適切に制御するための α 調整は必要ない。試験製剤が成功した地域の患者は、他の地域の試験製剤の失敗の影響を受けない。 全ての試験製剤又は予定される投与方法が、対照製剤と生物学的に同等であると示された場合にのみ、生物学的同等性試験が成功であるとする場合、α 調整は不要であ

			る。しかし、この場合には、第二種の過誤の制御を考慮する必要があり、また、試験は、全ての試験製剤又は投与方法について生物学的同等性を示すのに十分な検出力を有する必要がある。一例として、ODT 以外の経口即放性製剤（例：錠剤）の剤型追加として開発された新しい ODT の場合、その ODT が既存の錠剤に対して生物学的に同等であるかどうかを決定するために、生物学的同等性試験を実施することがある。新たな用法として ODT を水ありでも水なしでも服用できることが記載されている場合、3 群生物学的同等性試験を実施し、対照製剤の添付文書に記載の投与方法と比較して、水ありと水なしで投与された ODT の生物学的同等性を評価することが推奨される。

3. 個々の考慮事項

#	更新日	質問	回答
3.1	**2024/07**	生物学的同等性試験において、ベースライン補正の結果、濃度が負の値となる場合、AUC を算出するソフトウェアが負の値を扱えることを	負の薬物濃度は、生理的に起こりえないことや分析上のばらつきとなることため、ベースライン補正後に負の濃度値をゼロに設定する根拠となっている。PK では、負の

		考慮しても、その値をゼロに設定することを推奨しているのはなぜか。	濃度は生物学的に意味をなさず、単に内因性濃度と製剤投与による濃度間の分離が不十分であるために生じてしまった可能性がある。
3.2	**2024/07**	本ガイドラインが内因性物質の産生が低い又はない被験者を登録することを認めていることや、ベースライン補正が通常 PK パラメータのばらつきを増大させることを考慮すると、生物学的同等性試験においてベースライン補正が不要となる閾値は存在するか。	ベースライン補正が必要となる明確な閾値はない。内因性物質の定量可能な濃度がない場合には、ベースラインの補正は必要ない。ベースライン補正の目的は、複雑さを増すことなく、2 つの製剤間の生物学的同等性を正確に評価することである。生物学的同等性試験におけるベースライン補正の適用の決定は、方法論的な正確性と試験デザインの実施可能性の側面とのバランスに基づいて行われるべきである。ベースライン補正は PK パラメータのばらつきを増大させる可能性があるが、これは全ての内因性物質に当てはまるわけではない。
3.3	**2024/07**	本ガイドラインは経口懸濁剤の生物学的同等性試験に適用されるか。	懸濁液は、経口固形製剤を対象とした本ガイドラインでカバーされる剤形ではないが、本ガイドラインと同じ原則を経口懸濁剤に適用することで、生物学的同等性を確立することができる。
3.4	**2024/07**	試験製剤と対照製剤の両方が経口懸濁剤である生物学的同等性試験では、どのような用量を投与すべきか。	経口懸濁剤の含量(濃度)が 1 含量のみ(例えば 10mg/mL)であり、経口懸濁剤が唯一の剤形である場合、生物学的同等性試験で使用する用量は、投与される用量が安全であり、生物学的分析上の感度を考慮して十分に高い血漿中濃度を達成することを前提に、添付文書に記載された

			推奨用量、又はその中のいずれかの用量とする必要がある。 経口懸濁剤の含量(濃度)が 1 含量のみ(例えば 10mg/mL)で、また、同じ適応症のカプセル剤または錠剤が市販されている場合、試験製剤と対照製剤の経口懸濁剤を比較する生物学的同等性試験で投与する用量は、本ガイドラインの第 2.1.6 項に従う。 例えば、嚥下困難患者に対して 10mg/mL の経口懸濁剤が開発され、50mg 及び 100mg のカプセルも同じ適応で市販されているとする。添付文書には 10mg/mL 経口懸濁剤、50mg カプセル及び 100mg カプセルがあり、経口懸濁剤及びカプセルは、互いに使用可能である。このような場合、以下の 3 つのシナリオが発生する可能性がある: 1. 本ガイドラインの 2.1.6 項に従い、AUC 及び／又は C_{max} が用量比例性を示す又は用量比例性を上回る場合には、最高含量を投与すべきである。カプセル製剤については、生物学的同等性試験では 100mg カプセルの含量を投与すべきである。同様に、経口懸濁剤では用量として 100mg、すなわち 10mL を投与すべきである。

			2. 本ガイドラインの 2.1.6 項に従い、AUC 及び／又は C_{max} が用量比例性を下回り、その原因が吸収の飽和によるものである場合には、最低含量を投与すべきである。カプセル製剤については、生物学的同等性試験では 50mg カプセルの含量を投与すべきである。同様に、経口懸濁剤では用量として 50mg、すなわち 5mL を投与すべきである。 3. 本ガイドラインの 2.1.6 項に従い、AUC 及び／又は C_{max} が用量比例性を下回り、その原因が薬物の溶解性である場合、又はその原因が不明な場合には、最低含量及び最高含量を投与すべきである。カプセル製剤については、生物学的同等性試験において 50mg カプセル及び 100mg カプセルをそれぞれ投与すべきである。同様に、経口懸濁剤では、用量として 50mg 及び 100mg、すなわち、それぞれ 5mL および 10mL の経口懸濁剤を検討すべきである。
3.5	**2024/07**	試験製剤と対照製剤の両方が経口懸濁剤であり、複数の含量（濃度）の経口懸濁剤が存在する場合には、生物学的同等性試験ではどの含量（濃度）と用量を投与する必要があるか。	生物学的同等性試験で投与する用量は、本ガイドラインの 2.1.6 項を遵守すべきであり、また、経口懸濁剤が唯一の剤形であるかどうかを考慮すべきである（Q&A3.4 参照）。 PK が用量比例性を示し、経口懸濁剤が複数の含量（濃度）（例えば 5mg/mL 及び 10mg/mL）を有する場合、生物学

			的同等性試験で最も高い含量を投与することは許容される。 PK が用量比例性を示さない場合は、Q&A 3.4 の回答のシナリオを参照し、検討すべき適切な含量を決定する。 追加の含量（例えば、5mg/mL）について、バイオウェーバーの基準が満たされている場合、バイオウェーバー申請が認められる可能性がある。
3.6	**2024/07**	胃酸分泌抑制薬の併用投与による追加の生物学的同等性試験の試験デザインの例を挙げることはできるか。また、胃酸分泌抑制薬が影響を与える可能性のある原薬又は製剤の種類について、例を挙げることはできるか。	被験者には、プロトンポンプ阻害薬（PPI）を数日間、例えば 4～5 日間前投与し、薬力学的に定常状態に達した後に試験製剤又は対照製剤を投与する。PPI による胃内 pH の上昇作用（例：24 時間の平均 pH や 24 時間間隔で pH が 4.0 以上になる時間の割合）は、個々の PPI 及びその用量に依存する。選択した PPI は、他の相互作用機序を介した薬物の PK に及ぼす影響を最小限に抑え、胃酸抑制、すなわち pH 上昇に対してほぼ最大の効果を得られる用量とすべきである。適切な PPI を投与できない場合は、適切な正当な理由を示し、代替の制酸剤を検討してもよい。 胃内 pH の上昇が生物学的同等性の結果に影響を及ぼす可能性のある製剤には、パルボシクリブ [1,2] やプラスグレルの塩違い [3,4] などがある。 参考文献： 1. Draft Guidance on Palbociclib USFDA PSG_212436

			2. Palbociclib hard capsule 75 mg, 100 mg and 125 mg and film-coated tablet 75 mg, 100 mg and 125 mg product-specific bioequivalence guidance. EMA/CHMP/802679/2018 Rev.1* Corr. 1** 3. Prasugrel hydrochloride film-coated tablets 5 mg and 10 mg product- specific bioequivalence guidance. EMA/CHMP/158772/2016/Rev.1. 4. Seiler, D., Doser, K. & Salem, I. Relative bioavailability of prasugrel free base in comparison to prasugrel hydrochloride in the presence and in the absence of a proton pump inhibitor. Arzneimittelforschung 61, 247–251 (2011).
3.7	**2024/07**	なぜ、胃内 pH 上昇時の生物学的非同等のリスクに対処するために、食後条件の生物学的同等性試験や、臨床における PPI の薬物－薬物相互作用（DDI）試験が適切ではない、あるいは許容されないと考えられるのか。	このリスクは、絶食及び食後条件の生物学的同等性試験では対処できない。なぜなら、摂食状態では、胃内容物の容積の増加、胃排出の遅延、小腸における胆汁酸塩濃度の上昇など、複数の進行中のプロセスのため、胃内 pH の持続的上昇が薬物の溶解性及び吸収に及与える影響を過小評価する可能性があるからである。制酸剤（ARA）による効果は、薬物を食後に投与すると酸還元剤（ARA）による効果が調整される可能性があるが、食後条件の生物学的同等性試験では、PPI 併用投与による試験は不要とはならない。pH の影響を受けやすく、食後に投与するよう添付文書に規定されている薬物については、食後条件下での PPI 試験が更に要求される可能性がある。

			ARA 存在下での臨床における DDI 試験は、対照製剤が胃内 pH 上昇条件下で異なる性能を示すかどうかという問題に対処するものである。しかし、胃内 pH 上昇時に試験製剤と対照製剤との間で性能に差が生じる可能性について、決定的な情報を提供するものではない。 対照製剤に ARA の影響がないのは、このような影響を克服するための意図的に製剤設計を行っていることによる可能性があり、これらの特徴が試験製剤では再現されない可能性がある。 したがって、試験製剤と対照製剤が胃内 pH 上昇時に生物学的同等性であると仮定することはできない。ただし、ARA の相互作用データは、製剤設計や溶出特性に関する情報と併せて評価した場合、リスク評価の一部となる可能性がある。

4. 文書化

#	更新日	質問	回答
4.1	**2024/07**	同一の試験条件下で同一製剤を用いて実施された適切な生物学的同等性試験で、異なる結果が得られた場合、どのような措置を講じるべきか。	本ガイドラインは、試験結果にかかわらず、実施されたすべての関連する生物学的同等性試験を提出することを推奨している。

			特定の含量の特定の製剤について、複数の主要な試験の結果、生物学的同等性の結論に一貫性がない場合、総合的なエビデンスを考慮すべきである。申請者は、結果について考察し、生物学的同等性の主張の妥当性を示す必要がある。関連がある場合には、個々の試験解析に加えて、感度分析としてすべての試験を統合した解析を考慮してもよい。しかし、生物学的同等性を証明した試験がない場合に、生物学的同等性を実証できなかった試験を統合することは受け入れられない。 試験条件、例えばサンプリング時間、絶食又は食後条件、あるいは投与方法に差がある場合、統合することはできない。被験者数が異なることは、試験条件の相違とはみなされない。