



ICH M13B

「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ェーバー」
ガイドライン案作成の経緯
と
意見募集について

厚生労働省/医薬品医療機器総合機構

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

M13の背景

- ICH Generic Drug Discussion Group (GDG) の議論の結果、最初に提案されたトピック
- 全身作用の即放性経口固形製剤の生物学的同等性評価
- 薬物動態を指標とした生物学的同等性試験又は溶出試験
- 後発医薬品の開発、新薬の開発段階の生物学的同等性評価、承認後の処方変更時の生物学的同等性評価

M13発足時に掲げられた課題と目的

【課題】

以下の事項で各国で要件が異なっている。

- 全身作用の即放性経口固形製剤のBE試験デザイン
- データ評価
- 含量違い製剤のバイオウェーバー
- より進んだ生物学的同等性試験デザイン
- ばらつきの大きい医薬品及び治療濃度域の狭い医薬品のデータ評価

【M13の目的】

- 全身作用の即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験、溶出試験及び評価方法に関する国際調和

M13の概要

ICH M13：即放性経口固形製剤の生物学的同等性

- Tier 1（M13A）：一般的な生物学的同等性試験デザイン
- Tier 2（M13B）：含量違い製剤のバイオウェーバー
- Tier 3（M13C）：複雑な生物学的同等性試験デザイン

[当初スケジュール]

M13A：2020年7月～

M13B：2022年7月～

M13C：2024年7月～

- M13AがStep1到達後、M13B開始
- M13BがStep1到達後、M13C開始
- 各トピックで別の専門家のノミネート

2018年11月	ICH Generic Drug Discussion Group (GDG)にて提案
2019年11月	新規トピック採択（シンガポール会合）
2020年 6月	Concept paper/Business Planの合意
2022年11月	対面会合1回目（仁川会合）、M13AがStep1到達
2022年12月	M13A：Step2a/2b到達、 M13Bの議論開始
2023年 6月	対面会合2回目（バンクーバー会合）
2023年11月	対面会合3回目（プラハ会合）
2024年 6月	対面会合4回目（福岡会合）
2024年 7月	M13A：Step4到達
2024年11月	対面会合5回目（モントリオール会合）
2025年 2月	M13B：Step1到達（2/12）、M13C：議論開始
2025年 3月	M13B：Step2a/2b到達（3/13）

今後の予定

	M13A	M13B	M13C
2023年2月23日	Step2		
2024年7月23日	Step4		
12月			Concept paper supplement
2025年2月	・	Step1	議論開始
3月	・	Step2a/2b	・
4月～6月	・	パブコメ	・
7月頃	Step5	・	・
2026年7月		Step4	・
2027年6月			Step2a/2b
			・
2029年2月			Step4

意見募集とコメント提出方法等

■御意見の募集期間

- 令和7年4月14日（月） 10:00～令和7年6月13日（金） 10:00

■御意見の募集対象

- 「ICH M13B 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ェーバー（案）」

■御意見の提出方法

- 御意見は、「御意見送付用テンプレート」(Excelファイル)を用いて、以下の宛先まで電子メール添付による送付、又はe-Govにて電子ファイル添付により提出してください。
- 電子メールアドレス：kouhatsu-pabukome●mhlw.go.jp
※迷惑メール防止対策のため、●を半角のアットマークに置き換えてください。

M13B意見募集のウェブサイト

「ICH M13B 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ェーバー（案）」に関する御意見の募集について

募集中

f facebook

X (旧Twitter)

カテゴリー	厚生
案件番号	495250010
定めようとする命令などの題名	ICH M13B 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ェーバー
根拠法令条項	—
行政手続法に基づく手続か	任意の意見募集

案の公示日	2025年4月14日 NEW
受付開始日時	2025年4月14日10時0分
受付締切日時	2025年6月13日10時0分
意見提出が30日未満の場合その理由	

意見募集要領（提出先を含む）	意見募集要項 PDF
命令などの案	M13B_御意見送付用テンプレート XLS （和訳）ICH M13B 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ェーバー（案） PDF （原文）ICH M13B PDF

本日の説明会の留意事項

- 本日の説明・回答は、発表者の所属機関の公式見解を示すものではないこと
- 本説明会に寄せられたご意見等は、意見募集に対するご意見にならないこと
- 本ガイドライン案にご意見等がある場合は必ず意見募集の受付期間内に厚生労働省のパブリックコメントのサイトにお送りください

Expert list (M13)

ANVISA (Brazil)	MHRA (UK)	EFPIA
EC (Europe)	NFDAC (Nigeria)	GSCF
FDA (United States)	NMPA (China)	IFPMA
Health Canada (Canada)	SAHPRA (South Africa)	IGBA
HSA (Singapore)	Swissmedic	JPMA
JFDA (Jordan)	(Switzerland)	PhRMA
MFDS (Republic of Korea)	TFDA (Chinese Taipei)	WHO
MHLW/PMDA (Japan)	TGA (Australia)	

Rapporteur: FDA, Regulatory Chair: EC

現メンバー (2025年4月時点)

MHLW/PMDA : 栗林秀明 (PMDA)、吉田寛幸 (NIHS)、松平紗映 (PMDA)

JPMA : 土綿慎一 (ファイザー)、古妻正勝 (第一三共)、関根和久 (ヤンセンファーマ)、
棚橋昌也 (興和)、内田一也 (持田製薬)

M13Bに携わった旧メンバー (所属は当時)

MHLW/PMDA : 栗林亮佑 (PMDA)、山口徹 (PMDA)

JPMA : 小林剛 (イーザイ)、清水貴子 (元JPMA)、上林敦 (元JPMA)

IGBA : 野沢健児 (沢井製薬)、松井一樹 (元JGA)

(敬称略)



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



ICH M13B

「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ェーバー」

ガイドライン案の概要

厚生労働省/医薬品医療機器総合機構

※本スライドで使用している日本語訳は仮のものです。
また内容についても、今後変更となる場合がありますのでご了承ください。

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

M13Bガイドライン案の目次

1 緒言

1.1 目的

1.2 背景

1.3 適用範囲

2 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件

2.1 薬物のPKの用量比例性

2.2 異なる含量の定性的及び定量的な組成関係（製造と製剤の観点）

2.2.1 製剤の組成

2.2.2 ハイポテンシー医薬品

2.2.3 製造工程

2.3 溶出試験条件（最適化とバリデーションを含む）

2.4 溶出類似性の評価

3 個々の考慮事項

3.1 配合剤

3.2 ブラケットティング法

3.3 原薬の不安定性

4 文書化

5 用語集

別添I：処方完全比例性から乖離する場合の考慮事項

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ェーバーの適用を判断するためのデシジョンツリー

● 1.1 目的

- 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性経口固形製剤の**開発中及び承認後の両方の段階に適用**される。
- 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、規制当局に相談すること。

M13Bガイドライン案の概要

● 1.2 背景

- 複数の含量がある製剤において、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、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。

NOTE

バイオバッチ含量：in vivo BE試験で使用された含量の製剤

追加の含量：in vivo BE試験の免除を予定している含量の製剤

● 1.3 適用範囲

- M13Bは追加の含量を申請する際にバイオウェーバーを適用するための科学的・技術的論点について記述
- 含量追加のバイオウェーバーに関して、以下の項目に関する基準が記載されている：
 - a) 薬物（配合剤の場合は含まれるすべての薬物）のPKの用量比例性
 - b) バイオバッチ含量と追加の含量間の原薬と添加剤の処方の比例性
 - c) 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性
- in vitro-in vivo相関（IVIVC）やその他のモデリングアプローチなど、追加の含量のBEを実証するための代替的なアプローチについては詳しく論じない。

● 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件

○ 2.1 薬物のPKの用量比例性

- バイオバッチ含量は、薬物のPKの用量比例性の情報に基づき選択する（ICH M13A 2.1.6項参照）。

○ 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）

2.2.1 製剤の組成

- バイオウェーバーを考慮する場合、追加の含量の内核の**添加剤の種類**は、バイオバッチ含量と**同じ**である必要がある。
- その**添加剤の量**はバイオバッチ含量と**比例関係**である必要がある。
- 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例外的に許容**される場合もある→ **別添 I 参照**。

● 別添 1 処方完全比例性から乖離する場合の考慮事項

- 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。これは、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必要がある。
 - 原薬の生物薬剤学的特性（溶解性 → BCS分類）
 - 製剤処方・製剤特性の複雑さ（ハイリスク製剤であるか否か）
 - 製剤の溶出性
- 許容される乖離の程度は次スライドのとおり。

M13Bガイドライン案の概要

許容される完全比例性からの乖離の程度

日本のガイドラインにおける処方変更B水準及びC水準に相当

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

M13Bガイドライン案の概要

【高溶解性の原薬を含む製剤】

- レベル2の差異がある場合は、以下を満たす必要がある。
 - a. 内核重量の乖離(※1)が20%を超えない。
 - b. pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液(※2)で溶出類似性

NOTE

※1 内核重量の乖離：

内核重量が、原薬の重量に対して比例した場合の理論値との乖離率
例：原薬量に比例した場合の内核重量の理論値：150 mg
開発中の追加の含量の内核重量：165 mg
 $(165-150)/150 * 100 = 10\%$ である。

※2 試験液：

試験液はpH1.2、4.5、6.8 及びQC（左記3液と異なる場合）
（詳細は2.3項）

【低溶解性の原薬を含む製剤（ハイリスク製剤以外）】

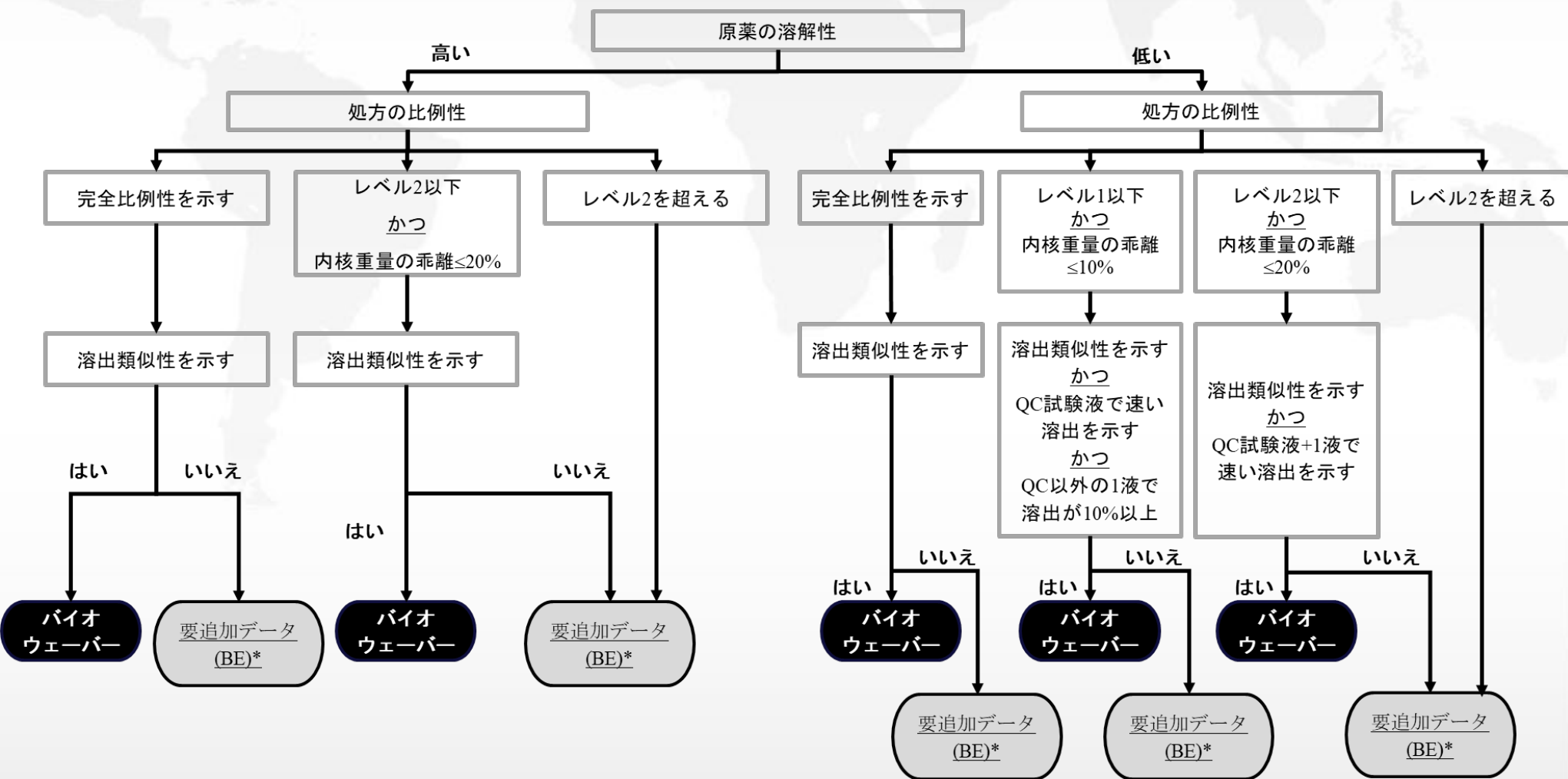
- レベル2の差異がある場合は、以下を満たす必要がある。
 - a. 内核重量の乖離(※1)が20%を超えない。
 - b. pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液(※2)で溶出類似性
QC + 少なくとも1つの試験液で、速い溶出（30分、85%以上）。
- レベル1の差異がある場合は、以下を満たす必要がある
 - a. 内核重量の乖離(※1)が10%を超えない。
 - b. pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液(※2)で溶出類似性
QCの試験液で、速い溶出（30分、85%以上）。
QC以外の少なくとも1つの試験液で、10%以上の溶出。

【低溶解性の原薬を含む製剤（ハイリスク製剤）】

- 処方や製造技術によりPK性能が改善されている製剤では、追加含量の処方比例性からの乖離は、BEに影響を及ぼす重大なリスク（M13A 2.1.5項参照）
- 製剤中で可溶化や担体マトリックスとして機能する添加剤（例：固体分散体中の分散剤）は、追加の含量とバイオバッチ含量間で完全比例であること。（固体分散体を中間体とする場合は、含量間で同一中間体を比例量使用）
- 残りの添加剤の比例性からの乖離はレベル 1 までで、以下を示す必要がある。
 - a. 内核重量の乖離(※1)が10%を超えない。
 - b. pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液(※2)で溶出類似性
QC + 少なくとも1つの試験液で、速い溶出（30分、85%以上）

M13Bガイドライン案の概要

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ェーバーの適用を判断するためのデシジョンツリー



※「要追加データ」となった場合でも、ブラケット法等を考慮できる場合もある。

- 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件 **(続き)**

- 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)
(続き)

- 2.2.2 ハイポテンシー医薬品 (High potency drug product)

- 製剤中の原薬の量が、すべての含量において内核重量の5%以下である場合
- 以下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となる場合がある
 - 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、原薬量のみ異なる。
 - 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である。

- 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件 **（続き）**
 - 2.2 異なる含量間の定性的及び定量的な組成関係（製造と処方観点）
（続き）
 - 2.2.3 製造工程
 - 追加の含量で使用する製造工程は、バイオバッチ含量で使用する製造工程と同じでなければならない。

● 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件（続き）

○ 2.3 溶出試験条件（最適化とバリデーションを含む）

- 全ての条件下でin vitro溶出の類似性を示す必要がある。
- 溶出試験には、BE試験で使用したものと同一ロットを使用。
 - パドル法50 rpm又は回転バスケット法100 rpm
 - 試験液量900mL以下、液温 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$
 - 各含量とも12ベッセル以上
 - 試験液はpH1.2、4.5、6.8 及びQC（左記の3液と異なる場合）
（界面活性剤の使用はQCのみ）
- 検体は採取時にろ過する
- ゼラチンカプセルやゼラチンコーティングの錠剤では、適切に正当化されれば酵素を使用可

● 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件 (続き)

○ 2.3 溶出試験条件 (最適化とバリデーションを含む) (続き)

- 原薬の溶解度が低いpHでは、すべての含量で薬物が完全に溶出せず、含量間で溶出プロファイルが異なる可能性がある。
- この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るため、以下の対応を検討する。
 - ベッセル内の薬物量を含量間で同じ量として溶出類似性を示す
(例：15mg錠×1と5mg錠×3など)
 - 同じ含量の対照製剤で同様の溶出挙動/傾向であることを確認し、この溶出プロファイルの違いが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ことを示す。

- 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件 **（続き）**
 - 2.3 溶出試験条件（最適化とバリデーションを含む） **（続き）**
 - 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、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。
 - 懸濁液の場合、パドル法50 rpmが推奨される。

● 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件（続き）

○ 2.4 類似性の評価

- サンプルング時点は、完全な溶出プロファイルを詳述できるように選択する。
- 少なくとも3時点が必要であり、4時点以上が望ましい。
- 最終時点は、追加の含量またはバイオバッチ含量のいずれかの溶出率 $\geq 85\%$ 、または両方の含量の溶出率がプラトーに達した時点とする。
- サンプルング時点は両剤で同一の時点で構成される必要がある。原則として、類似性の計算に含める時点は6時点以下とする。

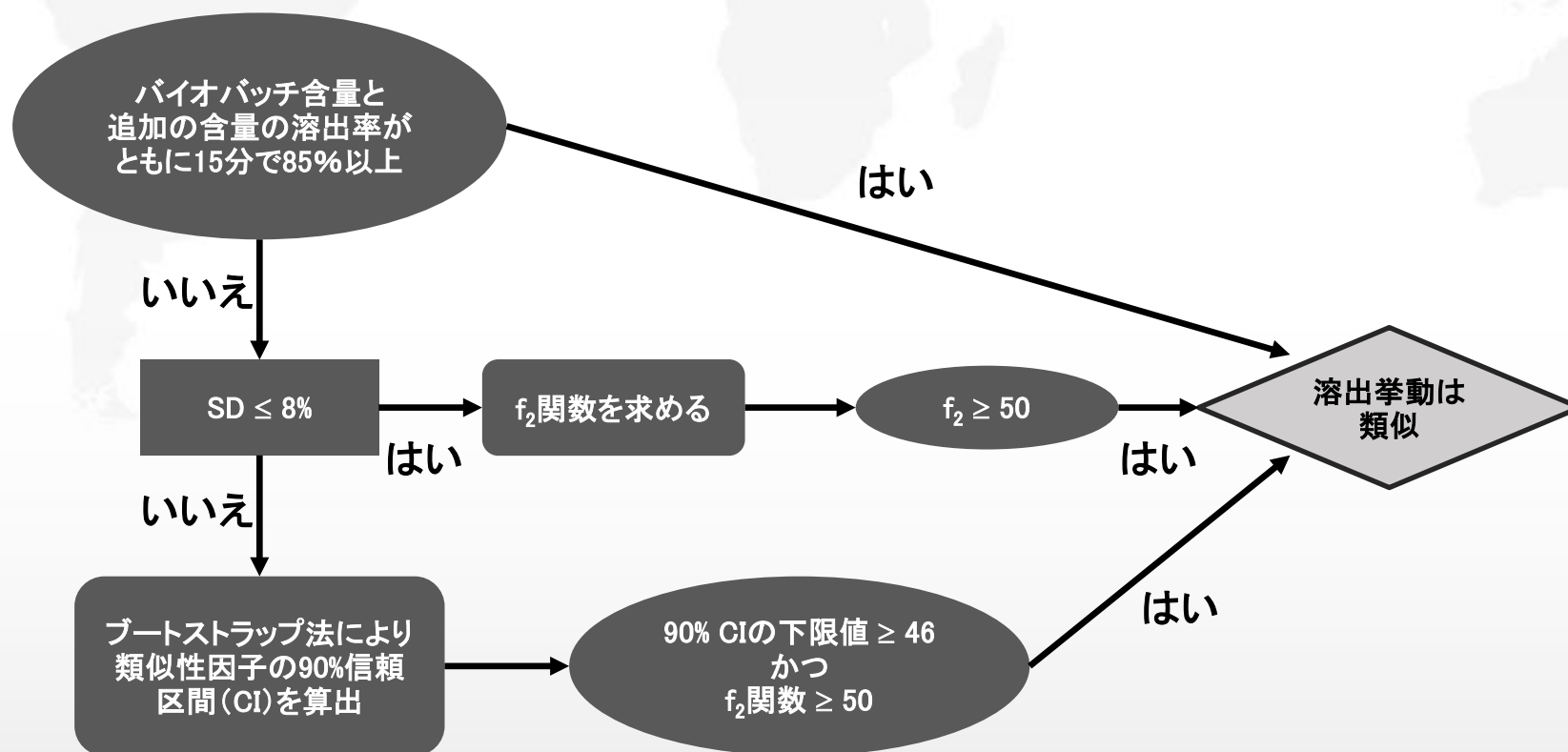
● 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件（続き）

○ 2.4 類似性の評価（続き）

- 溶出プロファイルは、以下の場合に類似と結論付けられる（次スライドのディシジョンツリーも参照）：
 - 両含量において、15分以内、85%以上溶出する場合（非常に速い溶出）。
 - 「非常に速い溶出」に該当せず、
 - 標準偏差（SD）が全ての時点で8%以下かつ類似性係数の推定値(f_2 関数)が50以上である場合。
 - いずれかの時点でSDが8%を超える場合は、ブートストラップ法を適用。本法で得られる類似性係数の90%信頼区間の下限値は ≥ 46 であり、点推定値(f_2)は ≥ 50 である場合。
 - 両含量の最大溶出率が10%未満である場合

● 2. 含量追加のバイオウェーバーに求められる条件（続き）

○ 2.4 類似性の評価（続き）



● 3. 個々の考慮事項

○ 3.1 配合剤

- 配合剤に複数の含量がある場合、追加の含量にバイオウェーバーを適用できる。
 - 単一の混合物又は顆粒として製剤化されている場合（単層製剤）
 - ✓ 原薬ごとに処方の比例性の要件を満たすべきである。
 - ✓ 1つの原薬の量を考慮する場合、他の原薬を賦形剤とみなす。この場合も、比例性の要件を満たすべきである。
 - 原薬ごとに別々の層として製剤化されている場合（複層製剤）
 - ✓ 処方の比例性の要件は、配合剤ではない製剤と同じ要件に従い、各層を独立して検討する。
- 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。

● 3. 個々の考慮事項（続き）

○ 3.2 ブラケットティング法

- 含量間の添加剤の種類が同じ場合、以下のいずれかの理由で3つ以上の含量のBE評価が必要な場合には、ブラケットティング法を用いることができる：
 - 含量間で溶出挙動の類似性を示せない場合（2.4項参照）
 - 内核の処方の変異が別添 I に記載の範囲を超える場合
 - PKの用量比例性を示せない場合（ICH M13A、2.1.6項参照）

● 3. 個々の考慮事項（続き）

○ 3.2 ブラケットティング法（続き）

- 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、それ以外の含量の処方差がこの2つの含量の処方差の間に収まる場合、これらの2つの含量でBE試験を実施することで、中間の処方差を示す含量のBE試験は免除される。（例4に例示）

NOTE

両端の含量の製剤：
添加剤の処方差が最大となる2つの含量。多くの場合、最高含量と最低含量であるが、そうではない場合もある。

※他と同様、pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液で溶出類似性を示す必要あり。

● 3. 個々の考慮事項（続き）

○ 3.3 薬物の不安定性

- 場合によっては、原薬の安定性が低いことが理由で、BCSに基づく溶解性の分類が困難となることがある。
- 含量追加のバイオエーバーを目的に、レベル1又はレベル2の乖離を正当化する場合、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成物の濃度と時間のデータが含まれる。

● 4. 文書化

- 申請者は、以下の内容を含むバイオウェーバーの報告書を作成する必要がある。
 - 含量追加のバイオウェーバーの計画とバイオバッチ含量の選定理由
 - バイオバッチ含量及び追加の含量の各添加剤の種類と量。処方完全比例性から乖離する場合は、その科学的根拠。
 - 溶出プロファイル比較のための事前の解析計画
 - 溶出試験結果（バイオバッチ含量と追加の含量の個々の溶出率、平均溶出率の表と溶出プロファイル）
 - 溶出プロファイルの類似性結果
 - 結論

おわりに

- この調和されたガイドラインは、少なくとも 1 つの含量について BE が証明された申請において、1 つ以上の追加の含量について BE 試験の免除を得るための推奨事項を示している。
- ガイドライン案について、説明が不明瞭な部分や改善すべきと思われる点、和訳の適切性などについて、コメントをお寄せいただきたい。