

説明：

1.本要約は、薬物動態パラメータをエンドポイント評価指標とする生物学的同等性試験に適用する。生物学的同等性試験の免除を申請する品目は、生物学的同等性試験の概要に免除の理由を記載し、実情に応じて要約の記載内容を簡略化することができる。生物学的同等性評価の指標として薬力学的パラメータを用いる試験は、本要約を参照して作成することができる。

2.後発医薬品の品質と治療効果の一致性評価およびその他の生物学的同等性試験に関連する申請は、本要約を参照して作成することができる。

化学の後発医薬品の生物学的同等性試験の要約

医薬品登録申請者：xxx

製造会社：xxx

海外製造医薬品の海外包装工場（もしあれば）：xxx

一、品目概要

試験薬の作用機序などを簡単に説明する。

先発医薬品の海外販売状況：先発医薬品の製造会社、販売国、販売時期、剤型、規格、商品名、適応症、用法用量など、海外で販売されている先発医薬品の基本的な状況を簡単に説明する。

先発医薬品の国内販売状況：輸入および/または先発医薬品の地産化状況、製造会社、販売時期、剤型、規格、商品名、適応症、用法用量（申請日時点での最新データ）など、国内で販売されている先発医薬品の基本的な状況を簡単に説明する。国内で販売されていない場合は、その旨を記載する。

後発医薬品の国内販売状況：販売されている剤型、規格、承認状況など、国内で販売されている（国産品と輸入品を含む）後発医薬品の基本的な状況を簡単に説明する。化学医薬品収載品目リストの収載状況について説明する。

本剤について：今回の申請について簡単に説明する。登録申請者、製造会社、医薬品名、規格、登録区分、提案された適応症、用法用量を説明する。初回申請であるかどうかを説明する。これまでに申請したことがある場合は、これまでの申請履歴および審査・承認の結論を簡単に説明する。意思疎通・交流状況およびその回答意見（もしあれば）を簡単に説明する。同じ製造ラインで製造される品目および登録区分5.2の品目について、海外における申請または承認の状況を簡単に説明する。（本要約の書式を参照して作成された申請資料における一致性評価品目については、最初の販売承認時期、変更履歴、今回の申請事項などを簡単に説明する。）その他、説明の必要がある状況を簡単に説明する。

二、基本情報

1. 国家局が公表した対照製剤に関する情報

国家局が公表した本剤のすべての対照製剤に関する情報を簡単に説明する。

国家局が公表した対照製剤に関する情報（例）

シリアル番号	医薬品一般名称	英名/商品名	規格	ライセンス保有者	備考1	備考2

2. 薬物動態学的特徴

直近で承認された輸入先発医薬品および/または地産化された先発医薬品（無い場合は対照製剤を提供する）の添付文書における薬物動態学に関する内容を簡単に説明し、添付文書の出所及び改訂日を列記する。

3. 生物薬剤学区分

試験薬のBCS区分について簡単に説明し、情報源を説明する。

4. 国内における本剤の生物学的同等性試験の技術ガイドライン

国内における本剤の生物学的同等性試験の技術ガイドラインに関する情報を簡単に説明する。

医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報（例）

試験種類	
被験者集団	
投与量	
投与方法	
血液サンプル採取	
試験物質	
生物学的同等性評価	
ヒト生物学的同等性試験の免除	
その他の考慮事項	
.....	

5.海外における本剤の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報

5.1 FDA

FDAオレンジブックが推奨するRLDとRSについて説明する。

FDAが直近で公表した本剤の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報を簡単に説明し、公表時期と当該のRLDまたはRS番号を明記する。

医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報（例）

試験種類	
試験設計	
製剤規格	
被験者	
その他の要求事項	
被測定物	
生物学的同等性判定の対象	
In vivo試験の免除規格	
BCS免除	
.....	

公表されていない場合は、その旨を記載する。

5.2 EMA

EMAが直近で公表した本剤の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報を簡単に説明し、公表時期を明記する。

医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報（例）

BCS区分	
生物学的同等性試験設計	
被測定物	
生物学的同等性評価	
.....	

公表されていない場合は、その旨を記載する。

5.3 WHO

WHOが直近で公表した本剤の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報を簡単に説明し、公表時期を明記する。

医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する情報（例）

試験設計	
被測定物	
生物学的同等性評価	
生物学的同等性試験免除	
.....	

公表されていない場合は、その旨を記載する。

三、生物学的同等性試験の概要

1. 一般的状況

下記内容を含む生物学的同等性試験の一般的状況を簡単に説明する：①BE登録番号、臨床試験登録番号；②臨床研究機関、サンプル分析機関、データ管理機関、集計分析機関および合同研究機関；③倫理委員会名称および倫理承認時期；④試験開始日および終了日（BE試験の組入れ日、各サイクルの投与日、BE試験終了日、方法論的検証日、生物サンプル検出日）。

BE試験を実施していない場合は、免除の根拠を説明する。空腹時/食後試験のいずれか一方のみを実施する場合は、その根拠を明記する。

2. 試験設計

生物学的同等性試験の試験設計、試験種類、被験者集団、投与量、血液サンプル採取時点、ウォッシュアウト期間設定およびその根拠を簡単に説明する。

3. 治験薬の使用

治験薬に関する情報を簡単に説明する。

治験薬情報（例）

	被験薬	対照製剤
被験薬名称		
商品名（もしあれば）		
ライセンス保有者		
製造会社		
製造会社住所		
ロット番号		

	被験薬	対照製剤
製造日		
失効期間（または有効期間）		
規格		
剤型		
臨床試験ロット数		
商業生産ロット数		
含有量		
投与量		
投与経路		
検出機関		
保存条件		
被験薬保存サンプル		
.....		

対照製剤の入手経路が合法的であることを証明する書類と実物写真（書類の形で挿入）について簡単に説明する。

4.被験者

被験者の種類（健常人または患者）、被験者スクリーニング、組入れおよび完了状況、被験者脱落状況（被験者番号、脱落理由、脱落期間および脱落時の採血状況などを列記）を簡単に説明する。人口学的分布状況を列記する。

5.投与プロトコール

投与時間、投与量、薬剤調製、水分摂取および食事などを含む生物学的同等性試験の投与計画を簡単に説明する。食後の生物学的同等性試験については、高脂肪食の組成およびカロリー情報を列記する。特殊な状況がある場合、その根拠を説明する。

6.生物サンプルの採取、処理、輸送

サンプルの採取、処理、輸送について簡単に説明する。主に生物サンプルの種類、抗凝固剤、安定剤（もしあれば）、サンプル採取の光条件、許容時間窓、処理方法と手順、サンプル放置条件、輸送条件（輸送開始時間と終了時間、温度範囲）などを含む。サンプルの保存と安定性に関する情報を列記し、方法論的検証による安定性試験結果がサンプルの採取、処理、輸送、保存過程をカバーできるかどうかを説明する。サンプルの輸送数と、輸送過程における異常の有無。

サンプルの保存と安定性に関する情報（例）

	サンプルの実際保存条件と保存期間	安定性試験の条件と期間
サンプル遠心分離前		
生物サンプルの前処理プロセス		
製作されたサンプル		
生物学的マトリックスにおける被測定物の長期保存		
.....		

7.生物サンプルの分析方法

生物サンプル分析に使用される対照品に関する情報と分析方法を簡単に説明する。

分析方法概要（例）

被測定物		
内部標準法		
分析方法	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法など	
機器名称	製造会社	型番
高速液体クロマトグラフィー		
エレクトロスプレーイオン源		
検出器		
分析ソフトウェア		
イオン化方法		
スキャン方法		
定量イオンペアリング		
カラムの型番とロット番号（プレカラムを含む）		
移動相と流速		
カラム温度		

サンプルの生物学的マトリックス	
抗凝固剤	
生物学的マトリックスの入手経路	
サンプルの前処理方法	
サンプル注入量	
保留時間	

対照品詳細（例）

	被測定物 1	被測定物 2 (もしあれば)	内部標準法
化合物名称			
保存条件			
ロット番号			
純度/含有量			
総補正係数			
目的（定量に使うかどうか）			
失効期間			
入手経路			
品質検査報告書番号			
.....			

8.方法論的検証

方法論的検証の開始日と終了日、試験項目および具体的なデータ結果を簡単に説明する。

方法論的検証の結果（例）

項目	結果（データ）
生物分析の方法論的検証報告書	報告書番号： 開始日と終了日：
定量指標	
回帰式	
重み係数	
検量線	検量線範囲と各ポイントの濃度値 検証結果
品質管理サンプル	すべての品質管理サンプルの濃度を列記する

項目	結果（データ）		
システム適合性			
選択性			
共投与の場合の被測定物検出の選択性（適用できる場合）			
残留物			
精度と真度	精度最大値（%CV）	真度（理論濃度との偏差）（%） 範囲	
ロット内精度と真度（LLOQ以外のすべての濃度品質管理）			
ロット内精度と真度（LLOQ）			
ロット間精度と真度（LLOQ以外のすべての濃度品質管理）			
ロット間精度と真度（LLOQ）			
採取回収率（健常人血漿）	精度（%CV）		
	高濃度	中濃度	低濃度
被測定物の抽出回収率の平均値%			
被測定物の抽出回収率の変動係数%CV			
内部標準法の抽出回収率の平均値%			
内部標準法の抽出回収率の変動係数%CV			
被測定物のマトリックス効果	ノーマルマトリックスの試験結果：（各濃度レベルを別々に記載） 溶血性マトリックスの試験結果： 高脂肪マトリックスの試験結果： 全マトリックスの総合結果：		
内部標準法のマトリックス効果			
希釈信頼性	サンプル濃度/希釈倍数		
安定性			
被測定物作業溶液の短期安定性（ULOQ濃度レベル）			
被測定物作業溶液の短期安定性（LLOQ濃度レベル）			
内部標準法ストック溶液の短期安定性			
内部標準法作業溶液の短期安定性			
被測定物ストック溶液の長期安定性			
被測定物作業溶液の長期安定性（ULOQ濃度レベル）			

項目	結果（データ）
被測定物作業溶液の長期安定性（LLOQ 濃度レベル）	
内部標準法ストック溶液の長期安定性	
内部標準法作業溶液の長期安定性	
サンプルを遠心分離する前のマトリックスにおける被測定物の安定性	
生物サンプル前処理プロセスにおける安定性	
製作されたサンプルの安定性	
凍結融解安定性	
生物マトリックスにおける被測定物の長期安定性	
耐久性	
.....	

9.測定サンプル分析

下記の情報を簡単に説明する：①測定サンプル分析の開始時刻と終了時刻、バッチ数と受け入れ状況（受け入れられないデータについて具体的に説明する）の包括的分析、分析サンプル数、品質管理サンプル数および割合などの関連情報；②再検査サンプル数、再検査の理由、検査値とその根拠；③ISRサンプル数と合格率（空腹時と食後を別々に記載）；④特殊状況の説明；⑤サンプル注入シーケンスリストとグラフが全部提出されているか（不合格バッチを含む）。

生物サンプル分析結果（例）

直線性範囲		
定量方法		
品質管理濃度	LQC	
	MQC	
	HQC	
分析方法効果		
検量線と品質管理サンプル	バッチ間精度（%CV） 最大値	（真度偏差%）（範囲）
検量線の最小定量限界（LLOQ）		
検量線の各濃度ポイント（LLOQを除く）		
品質管理サンプル		

バッチごとのサンプル分析	合格バッチ数	不合格バッチ数
分析開始日		
分析の総被験者数		
分析の総サンプル数		
分析終了日		
サンプル保存期間（サンプル採取日から分析終了日までの期間）		
マトリックスにおけるサンプルの長期安定性および保存条件		
主要ストック溶液の計測真度の比較		

ISR状況（例）

ISRサンプル数	
再分析結果が受け入れ基準を満たすサンプル数	
再分析結果が受け入れ基準を満たす割合%	

再測定状況（例）

再測定の理由	再測定のサンプル数				値取り	
	実際数量		総サンプル数に占める割合%		測定値または再測定値	値取りの根拠
	被験	参照リスト	被験	参照リスト		
原因A（例：定量下限未満）						
原因B（例：定量上限以上）						
原因C（サンプル注入失敗）						
その他						
総計					/	/

10. データセット区分

PKパラメータセットとBEセットデータの取り入れ状況を簡単に説明する。被験者データが除外・欠落している場合、その旨を具体的に説明する。

データセット区分（例）

		被験薬T1	対照製剤R1	被験薬T2（重複設計記入）	対照製剤R2（重複設計記入）
PKパラメータセット	C _{max}	(例数)			
	AUC _{0-t}				
	AUC _{0-∞}				
BEセット	C _{max}				
	AUC _{0-t}				
	AUC _{0-∞}				

11.薬物動態学結果

PKパラメータの計算方法および使用したソフトウェアとバージョン番号を説明する。表の形で被験者に被験薬と対照製剤を投与後の主な薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、AUC_%Extrap、T_{max}、t_{1/2}、Vd、CL、λ_z、F等）を列記し、それらの平均値および標準偏差を平均血中濃度-時間曲線および半対数曲線とともに報告する。空腹時試験と食後試験は別々に記載する。

12.生物学的同等性試験結果

生物学的同等性の統計解析に使用したソフトウェアとバージョン番号を説明する。生物学的同等性評価法（ABEまたはRSABE法）および事前に設定された同等性基準について説明する。表の形で空腹時試験と食後試験の主要PKパラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、C_{max}など）における被験薬と対照製剤の幾何平均、被験薬/対照製剤の幾何平均比とその90%信頼区間、または相応のBE評価指標結果などの情報を列記する。同時に分散分析結果、T_{max}試験結果も列記する。被験者データが除外・欠落している場合、生物学的同等性結論の頑健性への影響を十分に評価する。

13.有害事象および有害反応

被験薬と対照製剤の有害事象および有害反応の発生状況を簡単に説明し、両剤の有害事象および有害反応の発生率と重症度が同等であるかどうかを評価し、被験薬の有害事象が対照製剤添付文書の記載範囲を超えているかどうかを分析する。重篤な有害事象について具体的に説明する。

14.併用薬

被験者番号、投与理由、薬物名、投与時間（被験薬投与との時間的關係）などを含む試験期間中の併用薬/療法状況を簡単に説明する。併用薬が被験薬の薬物動態プロファイルおよび生物学的同等性結論に与える影響を合理的に評価する。

15.計画書からの逸脱

臨床試験中に発生した計画書からの逸脱状況について簡単に説明する。採血時間超過、サンプル処理の計画書からの逸脱の要件、訪問検査時間超過、分析データの欠落、被験者管理などを含む。被験者の安全と生物学的同等性結論に対する逸脱の影響を評価する。

16.既往研究

被験薬が複数のBE試験（予備試験や失敗した試験など）に供されている場合、既往研究概要を簡単に説明する。失敗したBE試験について、その理由を分析し、新しい試験の改善点を説明する。

17.他の規格の製剤のBE試験免除

他の規格の製剤がBE試験が実施された規格の製剤に基づいてBE試験の免除を申請する場合、その根拠を説明する。

18.他に説明が必要な事情

他に説明が必要な事情がある場合、それを説明する。