

事 務 連 絡
令和 2 年 3 月 19 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「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

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」については、令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号医薬品審査管理課長通知により改正したところですが、今般、これらのガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）の別添を改正し、それぞれ別紙 1、2 及び 3 のとおりとしましたので御了知ください。



(別 添)

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

Q&A

《全般的事項》

Q-1 本ガイドラインでは、次の3点においてWHOの該当するガイドライン*と要求水準が異なっているが、そのようにした考え方を示してほしい。

- (1) 試験製剤のロットの大きさが異なること
- (2) WHOガイドラインでは最小必要被験者数を12としているが、本ガイドラインでは被験者数が12以下の試験も許容すること
- (3) 溶出挙動が類似又は同等**の場合には、信頼区間が生物学的同等の許容域よりも大きくても生物学的に同等と判定される場合があること

* Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 7, 2006

** ガイドラインでは、即放性製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を、徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する。溶出挙動の同等性、類似性については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A」のQ-35も参照すること。

(A) (1)について、WHOガイドラインでは、試験製剤のロットの大きさは実生産ロットの1/10以上又は10万投与単位(以下、錠とする)以上のいずれか大きい方と規定している。しかしながら、我が国の後発医薬品では、実生産ロットの大きさでも10万錠程度のことがある。ロットの大きさが実生産ロットの1/10以上で製造方法が実生産ロットと同じであれば、そのロットの製剤的特性は実生産ロットのものと同等と考えられ、また、溶出試験でそれを確認することができる。このようなことから、試験製剤のロットの大きさは、必ずしも10万錠以上でなくとも、実生産ロットの1/10以上でよいとした。

(2)については、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、本ガイドラインでは特に被験者の数を規定していない。

(3)については、次のような理由でこの判定法を導入した。

生物学的同等性試験を行う目的は、先発医薬品のバイオアベイラビリティの80% (AUC及びC_{max}の対数値の母平均の比として)に満たないバイオアベイラビリティ又は125%を越えるバイオアベイラビリティを有する後発医薬品が市場に出回らないようにすることにある。本ガイドラインで採用した生物学的同等性試験の判定法は、

90%信頼区間による方法であり、これは現在欧米で一般的に容認されている。90%信頼区間による判定法では、上記のバイオアベイラビリティの要求基準を満たさず品質の劣る後発医薬品が生物学的同等性試験に合格する確率（消費者危険率）は5%以下である。90%信頼区間による判定法に代えて、他の方法で生物学的同等性試験の判定を行うときにも、消費者危険率は5%以下に維持されなくてはならない。生物学的同等性試験では、クリアランスの個体内変動の大きさは試験対象となる医薬品によって異なる。信頼区間による判定法は消費者危険率が試験の残差変動の大きさに影響されずに一定に保たれるので、生物学的同等性試験に適した判定法ということが出来る（しかし、信頼区間による判定方法では、 σ/μ が大きい場合には実質的消費者危険率が小さくなり、その結果、生産者危険率（合格品質の製品が、試験で不合格となる確率）が実質的に大きくなることが指摘されている（D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, J. Pharmacokinet. Biopharm., 15, 657 (1987)））。

さて、クリアランスの個体内変動が大きい薬物（通常、残差変動が CV にして 25～30%以上の薬物）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、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。本ガイドラインでは、クリアランスの個体内変動が大きいために信頼区間が広くなり、統計学的に生物学的同等性を示すことが難しい薬物で、溶出試験の結果から生物学的な非同等が生じにくいと考えられる製剤に限って、試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの対数値の平均値の差が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ にあるときには、生物学的に同等であると判定するようにした。この判定法のヒト試験部分で用いられる判定法は、

表 試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの真の平均値の比 (μ/μ_r) とヒト試験の合格率との関係（総被験者数 20 人）

μ/μ_r	合格率					
	1		0.9		0.8	
対数変換データの 残差変動*1	90%信頼区間 *2	平均値*3	90%信頼区間	平均値	90%信頼区間	平均値
0.100(0.100)	1.00	1.00	0.98	0.50	0.05	0.00
0.149(0.150)	1.00	0.96	0.78	0.50	0.05	0.01
0.198(0.200)	0.93	0.89	0.56	0.50	0.05	0.04
0.246(0.250)	0.73	0.81	0.42	0.49	0.05	0.07
0.294(0.300)		0.73		0.48	< 0.05	0.11
0.385(0.400)		0.60		0.45	< 0.05	0.17
0.472(0.500)		0.51		0.41	< 0.05	0.20

*1 括弧内は対数変換前データにおける変動係数を表す。なお、対数正規分布する変数 x の変動係数 CV と、メタメータ $y = \ln x$ の標準偏差との間には、 $CV^2 = \exp(\sigma^2) - 1$ の関係がある。

*2 90%信頼区間による判定法。

*3 本ガイドラインで採用したバイオアベイラビリティの対数値の平均値の差による判定法。

標本の大きさが一定のときは消費者危険率がバラツキに依存する。(表の $\mu/\mu = 0.80$ のときの合格率は消費者危険率を表す)。そのために、バラツキが変動する生物学的同等性試験の判定法としては、本来適当ではない。一方、本ガイドラインで試験製剤と標準製剤の溶出特性を比較するために採用しているパドル法 50 rpm, 75 rpm, 及び回転バスケット法 100 rpm は、製剤に作用する破壊力が非常に緩和な条件であり、溶出特性の差を識別する能力が高い。このような溶出試験法を用いて、即放性製剤及び腸溶性製剤では3種類以上の試験液、徐放性製剤では5種類以上の試験液を用いて試験を行うこととしており、さらに攪拌速度を変えた試験も行うことにしている。このすべての条件で溶出挙動が類似あるいは同等である製剤同士が生物学的に非同等となる可能性は小さいであろう。このことを考慮すると、溶出試験及びヒト試験の結果を併用する判定法の実質的消費者危険率は5%以下を保てると考えられる。ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして溶出試験結果を用いる場合、即放性製剤及び腸溶性製剤では溶出挙動の類似性が求められる。徐放性製剤では有効成分の含有量が即放性製剤よりも多い場合も想定されるので、溶出挙動の同等性が求められるとした。(Q-68も参照すること)

- Q-2 外国人で実施されたヒト生物学的同等性試験データを使用することができるか。
- (A) 医療用後発医薬品の承認申請におけるヒト生物学的同等性試験は、製剤間の相対比較を行うものであることを踏まえると、被験者の民族的差異が試験結果に与える影響が無視できる程度に小さい場合に限り、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受入れ可能と考える。ただし、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」がある場合や、製剤特性により胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が生物学的同等性の評価に影響すると考えられる場合には、日本人を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要と考える。また、標準製剤は本邦で承認され流通している製剤を用いる必要がある。
- Q-3 平成9年12月22日医薬審第487号通知における本ガイドラインの適用範囲は、「昭和55年5月30日薬発第698号薬務局長通知の別表2-(1)の(8)に規定する医薬品(以下、「医療用後発医薬品」という。)」としているが、歯科用医薬品や放射性医薬品にも適用されるか。
- (A) 医療用後発品に該当するもので、生物学的同等性試験が課せられているものについては、適用されると解してよい。

《項目別事項》

第3章. 試験

A. 経口即放性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

Q-4 先発医薬品は3ロットの中から標準製剤を選択することになっているが、先発医薬品の3ロットの製剤を集めることが困難な場合などの例外的なケースでは、2以下のロットから標準製剤を選択してよいか。

(A) 標準製剤を選定するために必要な3ロットを入手することが困難な場合、困難である妥当な理由があれば、2以下のロットから標準製剤を選択してよい。

Q-5 「実生産ロットの1/10以上の大きさ」は、生物学的同等性試験に必要な数量に比べて遙かに多いので、試験終了時に大量廃棄ということになる。生物学的同等性試験に用いたロットは実生産ロットの1/10以上のものと溶出が同等であることを確認すれば、生物学的同等性試験に用いるロットの大きさは任意でもいいのではないか。

(A) 医薬品のバイオアベイラビリティは、スケールアップによって変動する恐れがある。実生産ロットの医薬品が、生物学的同等性試験に用いた製剤と同等の品質の製品であるためには、スケールアップの程度が10倍以上あることは好ましくない。なお、WHO*及びEMA**の規定には、「試験製剤のバッチの大きさは実生産ロットの1/10以上の大きさ又は10万錠以上の大きさのロットのどちらか大きい方」とあり、本ガイドラインよりもさらに厳しい条件が示されている。国際調和の立場からも、「実生産ロットの1/10以上の大きさ」を確保すべきである。

* Q-1の引用文献参照

** EMA, Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010.

Q-6 生物学的同等性試験を実生産と同じスケールで製造されたロットで行わなかった場合、実生産ロットと生物学的同等性試験に用いたロットとの間のバイオアベイラビリティの同等性は、溶出試験で保証するのでよいことを確認したい。

(A) 本ガイドラインは、実生産ロットが、標準製剤と同等であることを保証することを目的としている。生物学的同等性試験を実生産と同じスケールで製造されたロットで行わなかった場合には、実生産ロットと生物学的同等性試験に用いたロットとが品質及びバイオアベイラビリティ共に生物学的に同等であることを示す必要がある。基本的には、適切な溶出試験で実生産ロットの溶出挙動が生物学的同等性試験に用いたロットのそれと類似又は同等であることを確認すれば十分であるが、場合によってはヒト試験により生物学的同等性の確認を行う必要がある。

Q-7 複数のロットの試験製剤を用いて、予試験（ヒト試験）を行い、その中から、本試験に用いる試験製剤を選択してよいか。

(A) 試験製剤のロットの選択については、申請者が妥当と考える方法で行うことがで

きる。

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

Q-8 「消失半減期の非常に長い医薬品」とは、どのような医薬品をさすのか。

(A) t_{max} に消失半減期の 3 倍を加えた時間が 72 時間以上となる薬物のことをいう。

Q-9 被験者の数が多くて試験を 1 度を実施することが困難なときには、試験を 2 度に分けて、又は 2 施設に分けて実施し、データを併合して解析してよいか。

(A) はじめから試験を 2 つに分けることを計画しており、2 つの試験間で実施期間がほぼ同じであること、分析法が同じであること、人数にかたよりのないことなどが守られていれば、一つの試験とみなして解析することができる。

Q-10 本試験を行う前に、予試験を行う必要があるか。

(A) 既知の情報から、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を計画できない場合には、予試験を行う必要がある。予試験実施の有無に関わらず、申請時には本試験の試験計画の妥当性について、十分説明できるようにしておくこと。なお、予試験の結果を生物学的同等性の評価に用いることはできない。

Q-11 例数追加試験を実施し、本試験のデータと合わせて解析することはできるか。

(A) 原則として、本試験とは別に例数追加試験を実施し、本試験のデータと合わせて解析することは認めない。後発医薬品の開発において、生物学的同等性試験は検証的な位置づけの試験である。そのため、適切な事前情報に基づき、被験者の脱落等も考慮の上、本試験のみで生物学的同等性を示すために、十分な例数で実施しなければならない。

ただし、予試験の結果を含めた事前情報から予期した以上に個体内分散が大きくなり、生物学的同等性を示すことができないリスクを考慮し、中間解析結果に基づく追加データ取得を含むプロトコルを組むことは可能である。追加データの取得は、第一種の過誤確率を制御した上で、中間解析結果に基づき十分な検出力が担保できる例数で実施することを、1 回に限り認める。中間解析結果に基づく追加データ取得を含むプロトコルにおいて、第一種の過誤確率を制御するために、各解析（中間解析、最終解析）における有意水準を片側 5% よりも小さく設定する場合には、有意水準に対応した信頼区間により統計評価を行う。治験実施計画書には、中間解析手順、第一種の過誤確率の制御方法、追加する例数の算出方法、追加データの併合手順等を含めた実施条件を事前に明記しておかなければならない。

Q-12 中間解析及び中間解析の結果を踏まえて追加したデータを併合した最終解析において、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と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することは可能か。

(A) いずれも可能である。

Q-13 被験者は健康成人志願者であるが、年齢、性別、体重、胃液酸度などの基準を示してほしい。

(A) 健康と判断される人であれば、年齢、性別、体重などについては特に規定を設けていない。胃液酸度についても特に問わない。

Q-14 低胃酸の被験者の選択方法、低胃酸の基準などを示してほしい。

(A) ファイバー状の pH メータの挿入による直接的な測定方法、挿入した胃管を通して採取した胃液の pH を測定する方法などがある。これらの方法における低胃酸と正常胃酸との区別は、それぞれの検査法の規定に従うか、pH 5.5 を識別の指標とする。従来検討結果では、高齢になるほど低胃酸被験者の比率が高くなるが、20 歳代では 10 %以下である。また、低胃酸と確定された場合、かなりの確率で低胃酸状態が継続する。

低胃酸の被験者で試験を実施することが必要となった場合、低胃酸の被験者で試験を実施することが第一選択であるが、健康成人を被験者とし胃酸分泌抑制剤を併用するなどの試験を実施することも妥当と考えられる。

Q-15 医薬品の適用集団又は低胃酸の被験者による試験は不要ではないか。また、適用集団が限られているとは、具体的にどのようなことを意味するのか示してほしい。

(A) 医薬品の適用集団が限られているとは、医薬品が特定の年齢層や性別の患者に、高い頻度で適用される場合を意味する。適用集団には、健康人も、患者も含まれる。

特定されない集団から募った健康志願者と適用集団とでは、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす因子が異なり、製剤間のバイオアベイラビリティの差も、両者間で異なる可能性がある。したがって、いくつかの溶出試験条件の一つ以上で製剤間に「著しい差」があるとき、適用集団においてバイオアベイラビリティの差が生じる可能性を否定できない。そこで、そのような場合には、「医薬品の適用集団」を対象とした生物学的同等性試験を実施することが必要である。

ただし、特定されない集団から得られた結果から、適用集団としてのデータを抽出することは統計学上適切ではない。

一方、胃液酸度については、低胃酸の人が多いという、欧米では見られない日本の特殊事情があるので、pH6.8 付近における平均溶出率に「著しい差」がある場合には

低胃酸群の被験者を対象として生物学的同等性試験を実施する必要がある。以下の文献に、製剤間のバイオアベイラビリティの差が、正常酸群と低胃酸群とで異なった例が報告されている。

H. Ogata, et al., The bioavailability of diazepam uncoated tablets in humans. Part 2: Effect of gastric fluid acidity. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 20, 166 (1982).

N. Aoyagi, et al., Bioavailability of sugar coated tablets of thiamine disulfide in humans. I. Effect of gastric acidity and in vitro correlation. *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 281 (1986).

H. Ogata, et al., Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans. I. Effects of gastric acidity and correlation with in vitro dissolution rate. *Int. J. Pharm.*, 23, 277 (1985)

Q-16 旧ガイドラインでは「薬効又は副作用などが強いなどの理由で、健康人での試験が望ましくない場合」には、動物試験で生物学的同等性を示すことになっていたが、本ガイドラインでは「当該医薬品の適用患者で試験を行う」ことになった。患者を被験者とするには倫理的に問題があるのではないかと考えられるが、変更された理由を説明してほしい。また、患者を対象とする試験ではバラツキが大きくなると予想されるが、特別の判定基準はないのか。

(A) 現在までに行われた研究によれば、ビーグル犬などの動物を用いた生物学的同等性試験による結果は、必ずしもヒト生物学的同等性試験の結果と一致しないことが指摘されている。薬効又は副作用などが強い医薬品は、同等性の評価を特に厳密に行うことが求められる医薬品であるので、動物ではなくヒトによる試験によって生物学的同等性が保証されなければならない。治療学的同等性が保証されない医薬品を臨床に供給することはできないという考えに基づいて、変更が行われた。

患者を対象とした生物学的同等性試験を GCP に従って行うならば、倫理上の問題が生じることは考えにくい。患者を対象として生物学的同等性試験を実施するに当たって、治療の中断が患者に不利益を与える場合には、試験対象医薬品以外の医薬品や治療は通常通り続行しながら試験を行う。また、試験対象の医薬品についても、定常状態で試験を行うことができる。

患者を対象とした試験においても、判定の基準は健康人による試験と同じである。

Q-17 遺伝的多型がある場合に、クリアランスが大きい被験者で試験を行うとあるが、なぜか、クリアランスの大きさの判定はどのようにするのか。また、クリアランスの大きい被験者のデータを用いる場合、(1)あらかじめ被験者をクリアランスでスクリーニングしておくのか、(2)得られたデータからクリアランスの大きい被験者のデータのみ

を用いるのか、具体的な考え方を示してほしい。

- (A) 文献あるいは蓄積されたデータから、あらかじめ対象医薬品のクリアランスに遺伝的多型のあることが分かっている場合にのみ、クリアランスが大きい被験者で試験を行うことができる。試験からクリアランスの小さな被験者の排除を奨めるのは、被験者の安全を確保するため、及び、クリアランスの大きい被験者の方がバイオアベイラビリティの差の検出感度が優れているからである。クリアランスの大きさの判定は遺伝子上の情報に基づく判断を必要とせず、統計上の判断で外れ値の検定によって行うのでよい。被験者の選択は(1)の方が望ましいが、(2)でもよい。ただし、(2)の場合には、試験を行う前にプロトコルにおいて「遺伝的多型のためにクリアランスの小さい被験者のデータを削除することがある」とうたっていなければならない。被験者の中からクリアランスが特に小さい被験者のデータを(2)の方法によって落とし、例数不足となることが懸念されるのであれば、(1)の方法を選択すること。

Q-18 溶解性改善製剤の具体例を示して欲しい。

- (A) 溶解性改善製剤について、例えば、製剤化や微粉化で溶解を促進させた製剤（固体分散体、マイクロエマルジョン、アモルファス、ナノ粒子）などが考えられる。

Q-19 溶解性改善製剤について、絶食投与の他に食後投与による評価を行う理由は何か。

- (A) 溶解性改善製剤は、特殊な放出制御機構及び特殊な製剤設計によって製剤機能を保証している。そのため、そのような機能が空腹時とあわせ苛酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認することは重要である。なお、製剤にとって苛酷な条件とするために、食事の内容を高脂肪食に規定した。

Q-20 溶解性改善製剤の食後投与試験について、用法に食前投与とある場合には、食後投与試験は不要ではないか。

- (A) 用法が「食前投与」のみである場合には、食後投与試験は行わなくてよい。

Q-21 「食後投与」において、20分以内に食事を終了することを条件として、被験者に一律に食事開始後50分に製剤を投与してもよいか。

- (A) 食事が終了した時間から30分後に投与することが重要であるので、被験者に一律に食事開始後50分に製剤を投与するのは望ましくない。

Q-22 絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低いか又は重篤な有害事象の発現頻度が高い医薬品の場合には、本ガイドラインでは食後投与で試験を行うとある。試験製剤の溶出速度が標準製剤と著しく異なる製剤については、低胃酸群の被験者又は適用集団の被験者を対象にして試験を行うとされているが、その場合、食後投与によ

- る試験を実施してよいか。
- (A) 即放性製剤のバイオアベイラビリティの製剤間の差は、絶食投与に比較し食後投与の方が小さくなる傾向がある。そのため、溶出速度が標準製剤と著しく異なる製剤の生物学的同等性を低胃酸群の被験者又は適用集団の被験者を対象にして、食後投与の試験で適切に評価することはできない。
- Q-23 検出限界が高いなどの分析上に問題がある場合には、多回投与又は高用量単回投与のいずれを優先させるのか。
- (A) 高用量単回投与の方が多回投与よりも C_{max} の差の検出力が優れているので、高用量単回投与を優先する。
- Q-24 多回投与試験において1日3回投与の医薬品では、等間隔（例えば、10:00am, 6:00pm, 2:00am）で長期間医薬品を投与し続けることは実質的に不可能である。このような場合、どうすればよいか。
- (A) 原則は等間隔投与であるが、やむを得ない場合には、被験製剤の投与開始から体液採取の前前日までは用法に従った間隔で投与し、体液採取日の前日は、標準製剤、試験製剤ともに用法に従って同じ時間に投与することにより。
- Q-25 尿を採取体液にすることができるのは、どのような場合か。
- (A) 尿中に未変化体あるいは活性代謝物が排泄され、それらを測定することができる場合である。ただし、サンプリング間隔の問題で U_{max} が適切に評価できないような薬物の場合には、尿で評価することは適切ではない。
- Q-26 不活性な代謝物を測定対象とすることができない理由は何か。
- (A) 生物学的同等性試験は治療学的な同等性を保証することを目的としているので、治療効果に関与しない不活性な代謝物で生物学的同等性を評価することは適切ではない。
- Q-27 原則として未変化体を測定することとあるが、プロドラッグの場合には、プロドラッグを測定して評価してもよいか。
- (A) 2つの製剤間でプロドラッグのバイオアベイラビリティが等しいときには、互いに生物学的に同等である。プロドラッグを用いて評価する方が活性代謝物を用いて評価するよりも通常バイオアベイラビリティの差をよく検出できるので、プロドラッグの分析が可能な場合には、プロドラッグの測定を行うことが推奨される。しかし、活性代謝物を測定し、これを評価に用いる場合には、プロドラッグの成績は評価に用いる必要はない。

- Q-28 抗生物質はバイオアッセイと機器分析のいずれで測定するのが適切か。
- (A) 生物学的同等性試験においては、活性を有する化学種を特異的に分析できる方法を用いることが原則である。複数の化学種の和として測定された値を生物学的同等性の評価に用いることは適切ではない。抗生物質も機器分析のように特異的な方法で分析することが望ましいが、やむを得ぬ場合にはバイオアッセイで測定しても構わない。
- Q-29 活性を有する代謝物に非抱合体と抱合体があるときには、同等性評価は非抱合体のみで行うのか、両者を合わせたもので行うのか。
- (A) 抱合体に活性がないときには、非抱合体のみで同等性を評価する。抱合体と非抱合体がともに活性を有する場合には、いずれか科学的に妥当な方を選択し、評価する。抱合体と非抱合体とを合わせた測定値から同等性を評価すべきではない。
- Q-30 「立体異性体の混合物から成る医薬品では、主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする」とあるが、理由は何か。
- (A) 医薬品の開発、承認においては、異性体同士は基本的には別の化合物と考えられている。したがって、原則として異性体は分離測定し、主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする。特に、初回通過効果、クリアランス等の薬物動態が著しく異なるため、生物学的同等性の判定結果に異性体間で大きな差が生じる可能性のある医薬品では、分離測定は必須である。しかしながら、薬物動態に差があることが文献等で報告されていないならば、異性体間で生物学的同等性の結果に差が生じる可能性は少なく、異性体を合わせたものを未変化体として測定してもよい。
- Q-31 分析法バリデーションの具体的な方法を示してほしい。
- (A) 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションは、次の文献等を参考に実施し、その概要をCTD第2部に記述し、試験報告書を第5部に添付する。
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知：「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号）。
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知：「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」について（平成26年4月1日 薬食審査発0401第1号）。

2. 評価法

Q-32 AUCの計算は、どのような方法を用いるのか。

(A) 実測値を直線で結んだ台形の面積を計算する方法を用いる。

Q-33 相対吸収率 F をデコンボリューションで求める場合の、参考文献を示してほしい。

(A) 次のような文献をあげることができる。

D.P. Vaughan, and M. Dennis, Mathematical basis of point-area deconvolution method for determining in vivo input functions. *J. Pharm. Sci.* 67, 663 (1978).

K. Iga, et al., Estimation of drug absorption rates using a deconvolution method with nonequal sampling times. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 14, 213 (1986).

D. Verotta, An Inequality-constrained least-squares deconvolution method. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 17, 269 (1989).

Q-34 参考パラメータを提出する意義は何か。

(A) 生物学的同等性の評価は AUC, C_{max} の両パラメータだけで必ずしも十分であるとは考えられない。検出力が低い等の理由から t_{max} 等は評価パラメータとせず参考パラメータとしたもので、参考パラメータに有意差が生じた場合、AUC, C_{max} が同等であっても無条件に生物学的に同等な製剤として取り扱うことはできない。また、消失速度定数が仮説検定において有意な差が検出された場合には、観測された消失相の勾配が消失速度定数ではなく吸収速度定数である可能性を与え、吸収速度に製剤間に差がある可能性を示唆する。この観点から参考パラメータの提出を求めたもので、統計的有意差が検出された場合、治療上その差が問題とならない差であるかどうかの説明が必要である。検討する参考パラメータは、医薬品の特性によって異なる。例えば、徐放性製剤などでは、VRT や血中濃度の変動幅などを評価できるパラメータの検討が必要な場合も考えられる。なお、作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性がある場合には、 t_{max} も同等性評価パラメータとする。

Q-35 MRTは参考パラメータとして必要か。

(A) MRTは消失速度定数が小さい薬物では、製剤間のバイオアベイラビリティの速度の差を識別する能力が低い。しかし、消失速度定数が大きい薬物では、製剤間の速度の差を識別する能力が高く、統計学的な検出力も高い。製剤間のバイオアベイラビリティの速度の変動に対して t_{max} は感度の高いパラメータであるが、同パラメータは統計学的検出力が低いことが指摘されている。このため、 t_{max} を補完する参考パラメータとして、MRTは有用である。

Q-36 対数変換は必ず行わなければならないか。必要に応じて対数変換を行うのもよいか。

- (A) 国際調和の原則に基づいて、対数変換した値を用いて評価を行う。未変換データの方が正規分布、変換データの方が非正規分布であることが明白な場合など、変換データで解析を行うことが適切でないときにはその旨を示し、未変換データにより評価してもよい。

Q-37 パラメータの値が0である被験者の対数変換をどうするか。

- (A) 対数変換を行うためにパラメータの値が0である被験者を除くことは情報を切り捨てることになり好ましくないので、パラメータ値が0である被験者のデータも含めて未変換データで解析を行う。

Q-38 未変換データの生物学的同等性の判定はどのようにしたらよいか。

- (A) 未変換データの場合には、生物学的同等の許容域は、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき、 $-0.20 \sim +0.20$ である。したがって、標準製剤のパラメータの平均値を m で表すと、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価のパラメータの平均値の差の90%信頼区間が、 $-0.20m \sim +0.20m$ に含まれているときに生物学的に同等と判定する。溶出試験の結果が類似又は同等と判定される場合には、パラメータの平均値の差が $-0.10m \sim +0.10m$ に含まれているときに、生物学的に同等と判定してよい。

Q-39 例数設計、多回投与試験、安定同位体を同時に投与する試験に関する参考文献を示してほしい。また、合理的な理由があれば、本ガイドラインに示した解析方法以外の方法を用いて解析してもよいとあるが、具体的にどのような方法があるか。

- (A) (1) 例数設計

例数の設計に当たっては、予試験の結果や文献調査の結果などを利用して、医薬品の個人内変動の大きさを予測し、下記の文献を参考にして、例数設計を行うとよい。なお、未変換データの引用文献は、2つの片側検定を適用する判定方法の例数設計であるが、2つの片側検定を適用する判定方法は、90%信頼区間による判定法と全く等価の結果を与える。2つの片側検定を生物学的同等性試験に適用する方法に関する文献もここに引用する。

(対数変換データ) E. Diletti, et al., Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 30 Suppl. 1, S51~58 (1992).

(未変換データ) K.F. Phillips, Power of the two one-sided tests procedure in bioequivalence. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 18, 137 (1990).

(2つの片側検定を生物学的同等性試験に適用する方法) D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and power approach for assessing

the equivalence of average bioavailability, J. Pharmacokinet. Biopharm., 15, 657 (1987).

(2) 多回投与試験の利点については下記の報告が参考となる。

el-Tahtawy AA, Jackson AJ, Ludden TM, Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations, Pharm. Res. 11, 1330-1336 (1994).

(3) 安定同位体を同時に投与する試験の利点については下記の報告が参考となる。

Heck HA, Buttrill SE Jr, Flynn NW, Dyer RL, Anbar M, Cairns T, Dighe S, Cabana BE, Bioavailability of imipramine tablets relative to a stable isotope-labeled internal standard: increasing the power of bioavailability tests, J Pharmacokinet. Biopharm. 7, 233-248 (1979).

(4) 本ガイドラインに示した解析方法以外の方法

ノンパラメトリック法による判定法: パラメータが正規分布に従わない場合には、ノンパラメトリック法で求めた 90%信頼区間を判定に用いてもよい。以下に参考文献を示す。

V.W. Steinijans and E. Diletti, Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals, Eur. J. Clin. Pharmacol., 24, 127 (1983).

並行群間比較試験法: 消失半減期が非常に長い医薬品では、クロスオーバー試験ではなく、並行群間比較試験法で試験を行ってよい。解析法は通常の一元配置実験計画法に従う。

Q-40 ノンパラメトリック法及び2つの片側検定で解析を行ったときの生物学的同等性の判定基準を示してほしい。

(A) ノンパラメトリック法で解析した信頼区間を用いて生物学的同等性を評価するときにも、対数変換データを用いる場合には、本ガイドラインに示されているパラメトリックな解析方法と同じ判定基準に従う。未変換データを用いる場合には、Q-38 に示した判定基準に従う。

2つの片側検定(パラメトリック法)の帰無仮説及び対立仮説は下記の通りである。

$$H_0: \mu \leq \theta_1, \mu \geq \theta_2$$

$$H_1: \theta_1 < \mu < \theta_2$$

対数変換データでは、 μ は $\log(\mu_t/\mu_r)$ となり、 $\theta_1 = \log 0.80$, $\theta_2 = \log 1.25$ となる。未変換データでは、 μ は $(\mu_t - \mu_r)/\mu_r$ であり、 $\theta_1 = -0.20$, $\theta_2 = +0.20$ となる。 μ_t 及び μ_r は試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性評価のパラメータの母平均を表す。上記の2つの帰無仮説が有意水準5%で棄却されるときに2つの製剤は生物学的に

同等と判定される。

- Q-41 持越し効果が有意になった場合には試験をやり直さなければならないか。
- (A) 一般的には、2剤2期クロスオーバー法では、群効果と持越し効果とは区別がつかない。持越し効果が有意になった場合には結果の解釈が不能であるが、群効果が有意の場合には結果の解釈は可能である。従来は、群間の割付けに偏りがあるなど、持越し効果ではなく群効果による有意差であるという考察が行われた場合には、結果を受け入れてきた。しかし、通常、割付上の偏りがあったことを証明することは困難であり、また、同一薬物のバイオアベイラビリティの比較試験を行う生物学的同等性試験に限っては、プロトコルが遵守されていれば、持越し効果が生じることは本来考えにくいので、持越し効果に関する考察を問わないことにした。
- Q-42 対称信頼区間を用いて生物学的同等性を評価してもよいか。
- (A) 本ガイドラインに採用した90%信頼区間（最短、非対称）又は2つの片側検定（ $\alpha=0.05$ ）を用いる生物学的同等性の判定基準は、標準製剤のバイオアベイラビリティの80%又は125%のバイオアベイラビリティを有する製剤が95%の確率で不合格となるように設定されている。これは、消費者危険率が5%であることを意味する。本ガイドラインで示されている以外の方法で判定を行う場合にも、消費者危険率は5%以下としなければならない。そのためには、対称信頼区間を適用する場合には、その信頼係数は95%となる。その結果、対称信頼区間の方が生産者危険率は最短非対称信頼区間よりも大きいので、同方法を適用しても差し支えないが、利点はほとんどない。（V.W. Steinijans and D. Hauschke, Update on the statistical analysis of bioequivalence studies, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 30, 543 (1992)）。
- Q-43 「作用が強くない薬物」の具体例を示してほしい。
- (A) 医薬品の特性を考慮して、ケースバイケースに申請者が作用が強くない薬物とした科学的な根拠を説明する。許容域は、試験を行う前に定めておかなければならない。
- Q-44 t_{max} についてはノンパラメトリックな検定方法を採用してもよいか。
- (A) t_{max} が参考パラメータの場合には、ノンパラメトリックな検定方法で、試験製剤と標準製剤の t_{max} に有意な差がないことを示すことで差し支えない。作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性があり、 t_{max} を同等性評価パラメータとする場合には、予め適切な生物学的同等性の許容域を設定し、Q-39, (4)に示した論文等を参考にして試験製剤と標準製剤の t_{max} の差の90%信頼区間を求め、判定を行う。

III. 薬力学的試験

Q-45 下剤，止瀉剤，造影剤，吸着剤，粘膜防御剤，整腸剤のように，消化管に直接作用する医薬品あるいは消化管内で効力，機能を発揮する医薬品については，動物による薬力学的試験で生物学的同等性を証明してもよいか。

- (A) 上記のうち，有効成分が循環血流を介して作用部位に到達しない医薬品であって，作用が強くないもので，且つ，文献その他により動物試験が科学的に妥当であると判断される場合は，例外として動物試験が認められることがある。ただし，溶出試験において試験製剤と標準製剤の挙動が類似又は同等と判断された場合に，また，溶出試験が不可能な場合には，適当な物理化学的試験によって試験製剤と標準製剤の挙動が類似又は同等と判断された場合に限る。後者の場合には，類似又は同等の許容域は，試験の特性によって適切に設定する。なお，動物試験によって生物学的同等性を証明する場合には，用量と薬理効果との関係を検討した上で投与量の設定を行い，同等性の判定はヒト試験に準じる。

V. 溶出試験

Q-46 ヒト生物学的同等性試験で同等性が証明できたとしても，溶出試験でガイドラインの要求を満たしていない場合には，同等といえないのか。それとも，溶出試験結果はヒト試験のみでは同等性を証明し得ない場合の補強データと考えるのか。

- (A) 即放性製剤において，溶出試験は，(1)被験者の選択についての情報を与える，(2)薬物動態パラメータのバラツキの大きな医薬品で，ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして位置づけられる。したがって，即放性製剤においては，溶出挙動の類似性を証明できなくても，ヒトで同等性が証明できれば，生物学的に同等の医薬品と判定される。

一方，徐放性製剤では，放出機構などが類似していることの証明として，すべての溶出条件で溶出挙動の類似性が示されなければ，先発医薬品の後発品とは認められない。

ここで言う溶出挙動とは，測定対象成分の溶出量の時間的推移を示すものである。溶出した測定対象成分が分解，反応，析出などによって見かけ上減少するような場合には，極大までの推移で溶出挙動を比較する。

なお，本ガイドラインでは，溶出試験の結果が重視されているが，これには次のような利点もある。

1. 患者の消化管の生理学的要因と製剤のバイオアベイラビリティとの間には相互作用が生じる可能性がある。患者の胃液酸度とバイオアベイラビリティとの間の相互作用はよく知られている。このような相互作用が生物学的同等性試験

によって検出されるか否かは、生物学的同等性試験の被験者の中に特定の製剤と相互作用をする被験者がどの程度含まれるかによる。一方、溶出試験では、適当な試験液を選択することにより、このような特定の患者と特定の製剤との相互作用の可能性を検出することができる。

2. 生物学的同等性試験において、標準製剤と試験製剤の同等性が証明された場合でも、溶出試験においては溶出挙動の類似性又は同等性が示されない場合に、その理由について考察しておくことが重要であり、例えば、当初設定されていた溶出試験条件の妥当性について検討することも可能となる。また、品質再評価の進展により、公的溶出規格が内示又は公表されたものについては、当該公的溶出規格への適合性に係る資料を審査した上で溶出試験の設定を勘案し、承認審査が行われることとされている（平成10年7月15日医薬発第634号医薬安全局長通知）。

Q-47 溶出試験法のバリデーション及び溶出試験に用いる分析法のバリデーションの方法を示してほしい。

- (A) バリデーションとは、試験法の妥当性と結果の再現性を科学的に保証することである。溶出試験では、JPの規定を遵守し、また、定期的に装置の適合性を確認する。その際、USPのカリブレータなどを用いるのも有用である。また、測定対象物の試験液中での安定性及び自動サンプリングによる試験法の妥当性などを確認する。

分析法のバリデーションにおいては、原則として、以下の事項を検討する。なお、試験液のpHや界面活性剤濃度などの条件を設定するための溶出試験（予試験）は、対象外である。

真度（回収率で表してもよい）

精度（併行精度と室内再現精度）

特異性

直線性

範囲

（分析法バリデーションの参考文献）

平成9年10月28日医薬審第338号審査管理課長通知

平成7年7月20日薬審第755号審査課長通知

鹿庭 なほ子，医薬品の分析法バリデーション，林純薬工業，大阪，2003。

Q-48 完全に溶解した状態で投与される医薬品は、標準製剤及び試験製剤が15分以内に85%以上溶出した医薬品と見なしてよいか。

- (A) ある試験液で溶解していることが確認できれば、その試験液では標準製剤及び試

験製剤が 15 分以内に 85%以上溶出した医薬品とみなされる。

Q-49 例えば、下剤、止瀉剤、造影剤、吸着剤、粘膜防御剤、整腸剤、消化酵素製剤のように有効成分が循環血流を介して作用部位に到達しない経口製剤についても、溶出試験は必要か。

(A) 薬物が溶解する場合には、被験者の選択や標準製剤の選択にあたって、物理化学的試験法として溶出試験が必要である。溶解しないものについては、崩壊試験などの適切な物理化学的試験法を用いるのでよい。

Q-50 溶出試験液の pH の設定根拠を示してほしい。

(A) 消化管の生理的 pH の範囲及び製剤間の溶出挙動に差が出やすい pH を考慮して設定した。

Q-51 溶出試験液の pH や界面活性剤の濃度などの条件を設定するための予備検討はどのようにすればよいか。また予備検討における試験回数（ベッセル）は、12 ベッセル以上が必要か。また、第十七改正日本薬局方の溶出試験第 2 液（日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液、pH 6.8 を 2 倍に希釈した液）を使用する場合、この液の pH は 6.9 付近になるが、このまま使用しても差し支えないか。

(A) 薬物の溶解度から考えて、規定された時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出が遅くなる pH 付近で pH を 0.5~1.0 の単位で振ったいくつかの試験液で先発医薬品の 3 ロットについて溶出試験を行い、他の溶出試験条件での溶出挙動も考慮し標準製剤となるロットの溶出挙動から pH を設定するのも一つの方法である。薬物の溶解度が最も高くなる pH で 3 ロットとも（規格の溶出試験液で標準製剤を選択した場合はそのロットが（以下同様）規定された時間以内に平均 85%以上溶出しない場合は、その pH を溶出試験条件としてよい。薬物の溶解度が高く、3 ロットとも指定された pH の範囲で 15 分以内に 85%以上溶出する場合は、溶解度から考えて最も溶けにくい pH とする。界面活性剤の濃度も、指定された濃度のポリソルベート 80 溶液での薬物の溶解度から界面活性剤の濃度を選んで上述の pH 設定と同じようにして設定すればよい。

ガイドラインが示す溶出試験の回数（12 ベッセル又は 6 ベッセル以上）は本試験又は標準製剤の選択に適用するもので、試験条件を設定するための検討では試験回数（ベッセル）は特に規定していない。また、溶解度の pH 依存性などから、溶出試験を行うまでもなく適切な pH 条件を選択できる場合には、溶出試験による検討は必要ないが、有効成分の溶解度の pH 依存性と製剤の溶出速度の pH 依存性は相関するとは限らないので、注意を要する。条件設定のための検討で行われた試験結果を溶出試験の本試験の結果に含めてもよい。

日本薬局方の溶出試験法に、「試験液に緩衝液を用いるときは、pHが規定された値の ± 0.05 以内になるよう調整する」と記載されている。しかし、「リン酸塩緩衝液、pH6.8」はpHが規定された緩衝液ではない*ので、溶出試験法での「pHを調整する緩衝液」に該当せず、「リン酸塩緩衝液、pH6.8」を水で2倍に希釈した溶出試験第2液は、pHを調整することなくそのまま用いてよい。本試験液のpH実績値は 6.92 ± 0.05 であり、この範囲のものを用いることが望ましい。

*「リン酸塩緩衝液、pH6.8」は名称であり、調製時pHを調整しないのでpHが規定されていない緩衝液である。

Q-52 原薬の溶解度、使用添加剤の特性から、例えば、pH3.0~5.0で溶出が大きく変わらないことが説明できる場合は、薄めたMcIlvaine緩衝液のpH選定において、試験液のpH4.0を選択してよいか。

(A) 薄めたMcIlvaine緩衝液のpH選定において、科学的に妥当な理由があれば、薬物溶解度や製剤特性等に基づいてpHを選択してもよい。例えば、原薬の溶解度がいずれのpHでも高く、製剤においてもpH1.2、pH6.8、水で溶出性にほとんど差がない即放性製剤（溶出性にpH依存性のない製剤）の場合、pH3.0~5.0範囲での薄めたMcIlvaine緩衝液のpH選定は、溶解度から考えて最も溶けにくいpHとすることができる。ただし、各pHの溶解度が試験に影響を及ぼさない程度の差と考えられる場合、中間のpH4.0を選択してもよい。

Q-53 溶出試験において、緩衝液の種類、回転数などを指定することは不必要ではないか。

(A) 有効成分が循環血流を介して作用部位に到達する経口製剤において、溶出試験結果は(1)標準製剤の選択、(2)生物学的同等性試験の被験者の選択、及び(3)生物学的同等性の判定に用いられる。溶出試験条件の設定は、*in vivo*・*in vitro*相関性の観点から行ったのではなく、製剤間の溶出挙動の差異が相対的に大きく現れるようにした。これらの条件において溶出挙動が類似又は同等と判定されるならば、ヒトにおける生物学的同等性を強く支持するとの考え方をとった。そのため、溶出挙動の類似性及び同等性を試験する条件は任意に設定するのではなく、規定した条件のみとした。ただし、規定された試験液の組成成分の影響を受けて、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なることが科学的な理由により説明される場合（例えば、McIlvaine緩衝液において緩衝液成分と相互作用することで溶出性が大きく低下する場合など）、規定された試験液に替えて、同じpHの他の緩衝液を用いることは妥当と考えられる。即放性製剤及び腸溶製剤では、溶出挙動の類似性は6時間以内に85%以上溶出する条件で判定されることが望ましく、判定する試験条件の数が多いほど生物学的同等性をより強く支持することになるものと考えられる。

Q-54 水はイオン強度が低く緩衝作用が非常に弱いために、水においてのみ、原薬の性質または製剤的要因により標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なることがある。そのような場合、水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動の評価を行ってよいか。

(A) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従いヒト試験が実施される場合、水においてのみ標準製剤と試験製剤の溶出挙動が異なる科学的な理由（例えば、原薬と添加剤の吸着）を示すことで、水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動の評価を行ってよい。なお、水を試験液とした溶出試験は実施する。

Q-55 両性薬物は、酸性薬物又は塩基性薬物のいずれの溶出試験条件で行うのがよいか。

(A) 製剤間の溶出率の差を検出できる、より多くの条件下で溶出挙動を比較することが重要である。したがって、薬物の pH-溶解度プロファイルから判断して、溶出試験が実施可能（規定された試験時間内に 85%以上溶出する）な pH 条件が多い方の試験条件を選択するのが望ましい。まず、2) 中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤の条件で検討を行い、溶出試験実施可能な条件が 1 つ以下のときには 1) 酸性薬物を含む製剤の条件でも検討を行い、より適切な方を選択する。

Q-56 酸性薬物を含むコーティング製剤は、「コーティング製剤の溶出試験条件」を用いるように規定されている。しかし、コーティング膜は中性でもよく溶けるものがあるので、このような製剤では、「酸性薬物を含む製剤」の条件で溶出試験を実施してもよいか。

(A) コーティング膜には、中性で溶解するが、pH3.0~5.0 付近で溶けにくい特性を示すものがあり、酸性薬物の条件で行うとこの特性を見逃す可能性がある。この場合には、コーティング製剤の条件で試験を行うことが望ましい。酸性薬物が pH3.0~5.0 付近で溶解度が低いために溶出試験の実施が困難な場合には、酸性薬物の条件を採用してもよい。

Q-57 本ガイドラインではパドル法が主に用いられているが、その理由は何か。

(A) 実施上の簡便さ、試験結果の再現性、過去に報告されたデータの豊富さなどの観点からパドル法を中心に用いることにした。

Q-58 ガイドラインの記載に“パドル法、50 回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合、その条件に替えて、パドル法、75 回転、又は、回転バスケット法、100 回転で溶出試験を行ってよい。”とあるが、溶出試験方法の優先順位はあるか。また、パドル法、50 回転で溶出挙動の比較は行わなくてもよいか。

(A) “製剤の崩壊物が堆積する現象”は、例えば、写真等によりベッセルの底部に製剤の

崩壊物が堆積することを客観的に示す。

パドル法, 75 回転, 又は, 回転バスケット法, 100 回転のどちらかを任意で選ぶこととよい。パドル法, 50 回転でどのような溶出挙動であるかを示すため, 溶出挙動の比較は行う。

Q-59 パドル法, 50 回転に替えて, パドル法, 75 回転, 回転バスケット法, 100 回転で溶出試験を行った場合, 「特異的に著しい差」はどの条件で行えばよいか。

(A) 溶出挙動の評価を行った条件で, 「特異的に著しい差」があるかどうかを評価する。

Q-60 製剤が物理的に影響を受けやすいことに起因して 100 回転での溶出率に「著しい差」が認められた際に, 「特異的に著しい差」の判定にその結果を用いないとする場合の具体例を示してほしい。

(A) 普通錠から剤形追加で口腔内崩壊錠を開発する場合等で, パドル回転による物理的な影響を受けやすい口腔内崩壊錠のみが 50/100 回転で大きく異なる溶出速度を示し, 100 回転のみが「特異的に著しい差」を示す場合がある。この場合の現象は, 物理的な影響が原因であり, pH の影響は少ないため, 低胃酸の被験者の試験は不要である。こういった場合では, 「特異的に著しい差」の判定に 50 回転の試験結果のみを使用する。

Q-61 薬物がベッセル, パドルに吸着する場合, 吸着しにくい材質のベッセルやパドルを用いてよいか。

(A) 日本薬局方でベッセルやパドルの材質については規定しておらず, 適切な材質のものを用いてよい。

Q-62 試験液に製剤が浮く場合, 溶出試験でシンカーを使用してもよいか。

(A) 溶出試験において製剤が試験液中で浮遊する場合には, 使用してもよい。シンカーを使用する場合, 標準製剤, 試験製剤ともに使用する。

Q-63 難溶性薬物の溶出試験で, 界面活性剤を添加することの意義は何か。

(A) 難溶性薬物を含む製剤では, 溶出率の低い段階で飽和溶解度に達してしまうために, 製剤間の溶出率の比較が難しい。難溶性薬物を含む製剤の溶出試験に界面活性剤を加えるのは, 薬物の溶解度を上げて, 製剤間の溶出率の比較が行えるようにするためである。ポリソルベート 80 を第一選択とする。

Q-64 溶出挙動の類似性及び同等性の判定において, 平均値で比較する場合の許容域を数値で示してほしい。例えば, 「試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15 %

の範囲にある」とあるが、 $\pm 15\%$ は相対値を表すのか、それとも溶出率の差の絶対値を表しているのか。

- (A) $\pm 15\%$ は、試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差の絶対値を意味する。例えば、即放性製剤及び腸溶製剤の類似性の判定で、「標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある」と記載されている場合、実際の標準製剤の平均溶出率が 63%, 87%であるならば、試験製剤の許容域はそれぞれ 48~78%, 72~102%となる。また、徐放性製剤の同等性の判定で、「標準製剤の平均溶出率が 50%以上 80%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にある」と記載されている場合、規定試験時間後の標準製剤の平均溶出率が 73%で、1/2 の平均溶出率に相当する値が 35%であったとするならば、試験製剤の許容域はそれぞれ 65~81%, 27~43%となる。

Q-65 f_2 関数の計算に用いる溶出率のサンプリング時間の設定が米国の SUPAC ガイダンスと異なる点があるがその理由は何か。

- (A) f_2 関数の値は、比較時点に依存する特徴がある。例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと、 f_2 の値が大きくなる。本ガイドラインでは、このような欠点を避ける目的で、比較時点を規定した。平均値で比較する場合又は f_2 関数を適用する場合のいずれにおいても、比較時点は厳密に規定されている溶出率を示すサンプリング時間でなく、標準製剤について規定された溶出率となる溶出試験を実施するのに適切な時点でよい。

Q-66 溶出挙動の類似性の判定で「標準製剤、試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができ」とあるが、ラグ時間があった場合でも、ラグ時間を補正しないで判定してもよいか。また、溶出曲線をラグ時間で補正する方法について説明してほしい。

- (A) 溶出率を比較するためには、ラグ時間がある場合でも必ずしもラグ時間で補正を行わなくてもよい。溶出曲線をラグ時間で補正する方法を Appendix A に示す。

VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項

Q-67 資料の 6) ~ 9) の項目 (溶解度, 粒子径, 結晶形, その他) は、通常先発医薬品メーカーより明らかにされているので、不要として差し支えないか。

- (A) これらの物理化学的特性を熟知して製剤設計を行う必要があるため、後発医薬品に関して可能な限り調査して報告するべきである。

Q-68 生物学的同等性の判定に溶出試験結果を用いる場合に、徐放性製剤では即放性製剤よりも厳しい判定基準をなっているが、その理由は何か。

(A) 徐放性製剤では投与間隔が即放性製剤よりも長いために、即放性製剤よりも医薬品の含有量が多いことが普通であり、また、製剤が消化管内に長時間留まる可能性がある。また、徐放性製剤は、薬物の放出をコントロールするという機能を有する製剤である。安全性を保證する目的及び機能を評価する目的で、徐放性製剤では即放性製剤よりも厳しい判定基準となっている。

Q-69 後発医薬品に適用する原薬の物理化学的試験は、先発医薬品で使用されている原薬の公開情報を基に実施しなければならないのか。例えば、粒子径などの測定方法まで一致させなければならないのか。先発医薬品の情報がないときにも、後発医薬品にそのデータが要求されるのか。

(A) 物理化学的測定は、科学的に正しい方法ならば、どのような方法を用いて測定しても差し支えない。ただし、測定値と共に測定方法や使用した装置を記載する。また、先発医薬品についての情報の有無にかかわらず、後発医薬品に関する必要事項は報告する。

Q-70 消失速度定数 k_{el} について、計算に用いた測定点をどのように表せばよいか。平均の血中濃度から k_{el} を求めることで可としてよいか。

(A) 表の形で提出する必要がある。個々の被験者の血中濃度—時間プロファイルがあるので、その上でマークをつけたデータを添付してもよい。 k_{el} の平均値と標準偏差を知ることが重要であるので、平均血中濃度曲線から k_{el} を求めるのは適切でない。

Q-71 VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項」はCTD第5部に添付する報告書の説明として捉えてよいか。また、治験総括報告書についてもこの記載事項は適用されるのか。総括報告書を申請資料に添付する場合、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の中に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を、どのような形で連携をとって記載すればよいか。

(A) 医療用医薬品製造販売承認時の申請の際に必要な提出資料CTD第5部に添付する報告書中に記載すべき事項の説明ととらえてよい。また、総括報告書は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に掲げる試験結果の記載事項について、平成8年5月1日薬審第335号厚生省薬務局長通知「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」を参考に作成すること。

B. 経口徐放性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

Q-72 経口徐放性製剤の後発医薬品は先発医薬品と大きさ、形状、比重、放出機構が著しく異なることが条件となっているが、理由は何か。

(A) 徐放性製剤は即放性製剤とは異なり、製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが多く、消化管内の生理的要因の影響を受けやすい。異なる形状、大きさ、比重、放出機構を持った製剤は、消化管内の生理的要因の影響の受け方が異なる可能性があり、服用条件や被験者によってバイオアベイラビリティが異なる可能性がある。そのために、経口徐放性製剤の後発医薬品は、先発医薬品と放出機構が同じであることが前提である。放出機構の類似性は、マトリックスタイプか膜制御タイプか、シングルユニットかマルチプルユニットか、崩壊型か非崩壊型か、などから説明する。

Q-73 即放性製剤とは異なり、徐放性製剤においては試験製剤の溶出挙動が標準製剤の溶出挙動が類似していることが生物学的同等性試験に入るための必須条件としている理由は何か。

(A) 放出機構の異なる製剤同士では、多様な消化管の生理学的条件下では、消化管内移動や放出性が互いに異なる可能性がある。ヒト試験においては、空腹時と一定条件の生物学的同等性しか評価しておらず、その他の条件における生物学的同等性を保証できるとは限らない。放出機構が似た製剤同士の場合には、多様な消化管の生理学的条件の下でも、互いに似通った消化管内移動や放出性を示すことが期待できる。そのために、徐放性製剤の生物学的同等性試験では、試験を行う前提条件として放出制御機構が同じであることを求めており、試験製剤の放出機構が標準製剤の放出機構と異なることを証明する方法として提示を求めている。難溶性薬物等で溶解しないために、規定されたいずれの溶出試験液でも溶出挙動の比較をできない場合は、試験製剤の放出機構が標準製剤と異なることを別途説明する必要がある。

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

Q-74 絶食投与の他に食後投与による評価を行う理由は何か。

(A) 徐放性製剤は、即放性製剤に比べて1回投与量が多く、しかも特殊な放出制御機構によって徐放性を保証している。そのため、そのような機構が空腹時とあわせ苛酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認することは重要である。なお、製剤にとって苛酷な条件とするために、食事の内容を高脂肪食に規定した。

Q-75 製剤の服用を高脂肪食の場合には食後 10 分以内とし、低脂肪食の場合には食後 30 分とする理由は何か。

- (A) 食後投与は、食事によってバイオアベイラビリティが製剤間で相対的に変化しないことを確認するために行う。バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討するためには、食事と服用の間隔が短いほどよいので、高脂肪食の場合には食後 10 分に製剤を服用することとした。一方、絶食投与が困難な場合は食後投与を行うことになるが、その場合は、食事の直接的な影響をできるだけ避けるために、低脂肪食で食後 30 分に製剤を服用することとした。

Q-76 パドル法 200 rpm あるいは崩壊試験器を使う方法は苛酷過ぎではないか。それらの方法を用いる理由は何か。

- (A) 溶出試験は、製剤間で放出制御機構が同じであることを示すため、及び、生物学的同等性の評価のための補強データとして用いられる。両目的ともに、極端な条件での製剤の溶出挙動が同じ程度であれば、生体内における極端な条件においても両製剤の性能は同程度であることがある程度推定できると考えられる。

C. 経口腸溶性製剤

Q-77 腸溶性製剤について、絶食投与の他に食後投与による評価を行う理由は何か。

- (A) 腸溶性製剤は、食後投与時に胃から腸への移動速度に違いが生じ、その結果、2つの製剤で血中濃度-時間曲線が異なる可能性があるため、食後投与試験を実施することにした。

Q-78 腸溶性製剤の食後投与試験について、用法に食前投与とある場合には、食後投与試験は不要ではないか。

- (A) 用法が「食前投与」のみである場合には、食後投与試験は行わなくてよい。

D. 非経口製剤

Q-79 非経口製剤においては、溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学試験を行うことになっているが、物理化学試験とはどのような試験を指すのか。

- (A) 例えば、坐剤では放出試験など、懸濁性注射剤では溶出試験など、があげられる。

E. 同等性試験が免除される製剤

Q-80 溶解型皮下又は筋肉内注射剤で、特殊な添加剤を用いていない場合にも、本ガイドラインによる生物学的同等性試験を行う必要があるか。

- (A) 現在のところ、皮下又は筋肉内注射剤から医薬品の吸収速度に対して、どの添加

剤が影響を及ぼし、また、どの添加剤が影響を及ぼさないかということについては、十分な検討がなされていないので、このような製剤についても本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う必要がある。

Q-81 「使用時に水溶液である動脈注射用製剤」及び「使用時に水溶液である脊髄腔内注射用製剤」は、同等性試験の免除の対象の製剤にはならないのか。

(A) 動脈注射用、脊髄腔内注射用あるいは硬膜外注射用などの製剤は、目的とする組織へ直接又は近傍へ適用されるものであり、静脈注射用製剤とは異なり局所適用製剤の一種であるので、生物学的同等性試験を免除することはできない。これらの製剤の生物学的同等性の評価は、本ガイドラインD. III.に規定される臨床試験により行う。

Appendix A 溶出曲線のラグ時間による補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う。溶出曲線を補正する、又は内挿法により溶出率を計算する可能性がある場合には、内挿による誤差が大きくなるようにするため、5分間程度の間隔で測定する、又は約10%以内の間隔で溶出率が測定されるように、測定の頻度を配慮する必要がある。

1. 標準製剤、試験製剤の個々の製剤について、ラグ時間を以下のようにして求める。
2. 予備試験等により溶出率-時間曲線の全体像を把握し、ラグ時間 t_L がどの時間帯に出現するか予想して、その前後は細かに測定点を取った上、測定点を直線で結んだ溶出曲線を得る。溶出率5%となる時間 t_L を、グラフ上から読みとるか、又は、内挿法によって求め、これをラグ時間とする。
3. 個々の製剤について測定時間をラグ時間で補正し補正測定時間を計算し、補正測定時間による溶出曲線と表を得る。
4. 標準製剤、試験製剤の平均溶出曲線を次のようにして得る。
5. 平均溶出曲線を求めるための時間 t_{si} を決定する。点数は、補正前の溶出曲線ラグ時間以降の測定点数とほぼ同じにする。標準製剤、試験製剤の個々の製剤について、内挿法又はグラフから読みとることによって、 t_{si} における溶出率を求める。各 t_{si} における平均溶出率を計算し、平均溶出曲線を得る。
6. 試験製剤について、下記の A-1、A-2 の手順 1) - 3) に従って、平均溶出曲線を求める。このとき、平均溶出率を計算するための時間 t_{si} は、標準製剤と同じであることが望ましい。
7. ガイドラインに従って、標準製剤と試験製剤の溶出率の比較をする時点 t_{ci} を決定する。内挿法又はグラフから読みとることによって、 t_{ci} における標準製剤の平均溶出率を求める。

以下に、標準製剤の平均溶出率が規定時間内に85%に達する場合と達しない場合の溶出曲線の補正例を示す。

A-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85%に達する場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表1に示す結果を得たと仮定する。

手順1) ラグ時間の計算

個々の溶出曲線に対し、溶出率が d_A % に到達する時間 t_A は次式によって計算される。

$$t_A = t_1 + (d_A - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1) \quad (1)$$

ここで、 t_1 : 溶出率が d_A % に到達する直前の測定時間

t_2 : 溶出率が d_A %を超えた直後の測定時間

d_1 : 時間 t_1 における溶出率

d_2 : 時間 t_2 における溶出率

表1 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

製剤	測定時間(分)														
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	0	1.3	8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	0	0.8	8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	0	1.8	11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	0	1.6	7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	0	1.1	7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	0	0.5	6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	0	1.4	9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	0	0.5	8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	0	0.3	6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	0	0.0	5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	0	0.8	6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	0	1.8	13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2
補正前の平均溶出率	0	1.0	8.2	18.5	29.0	40.3	49.7	57.7	66.3	73.2	79.9	85.6	90.5	94.4	97.5

ラグ時間 t_L は式(1)に対し $d_A = 5\%$ とにおいて計算する。 t_A をグラフから読みとるのもよい。
表1の製剤①を例にとると、 $t_1 = 5$ 分、 $d_1 = 1.3\%$ 、 $t_2 = 10$ 分、 $d_2 = 8.1\%$ より、 $t_L = 7.7$ 分と計算される。同様にして製剤②～⑫に対してラグ時間を計算した結果を、表2の3番目の列に示した。

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

個々の製剤について、測定時間からラグ時間を引き、これを補正測定時間とする。表2に製剤毎の溶出率と補正測定時間を、図1及び2に補正前と補正後の溶出曲線を示した。

手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは、平均溶出率を計算するための時間 t_{s1} を次のようにして決めた。表2より、最初の補正測定時間のうち、最も遅い時点を示した製剤は⑫の3.6分なので、平均溶出率を計算するための最初の時間 t_{s1} を4分とした。同様に、最終測定時間うち最も早い時点を示した製剤は⑩の80.3分なので、平均溶出率を計算するための最終の時間 t_{slast} を80分とした。平均溶出率を計算するための中間の測定時間は、実測の測定時間から平均ラグ時間8.0分を引いた値とした。0点を除いて、オリジナル・データの測定点数14に対して、平均溶出率計算のための点数は13である。

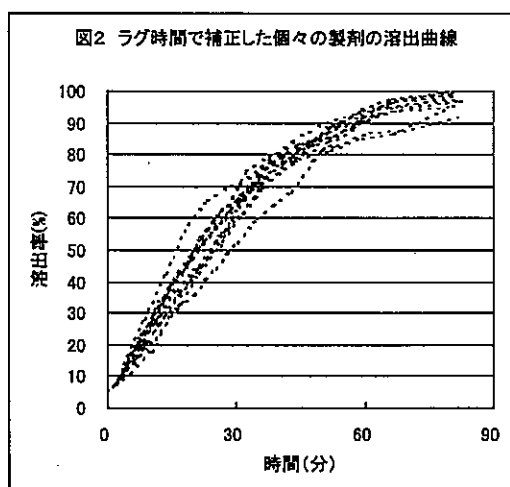
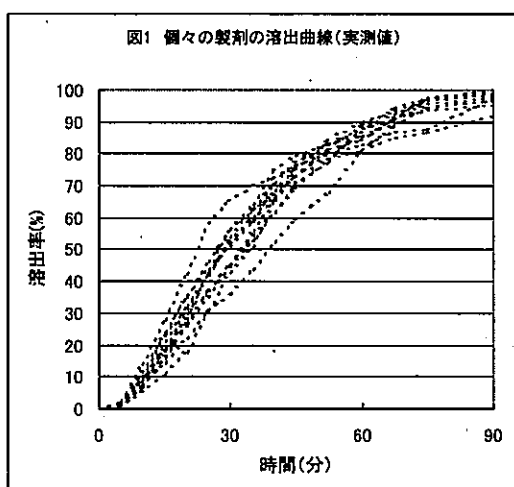


表2 個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

製剤	測定時間(分)	t_L	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	補正測定時間	7.7	2.3	7.3	12.3	17.3	22.3	27.3	32.3	37.3	44.8	52.3	59.8	67.3	82.3
	溶出率		8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	補正測定時間	7.6	2.4	7.4	12.4	17.4	22.4	27.4	32.4	37.4	44.9	52.4	59.9	67.4	82.4
	溶出率		8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	補正測定時間	6.7	3.3	8.3	13.3	18.3	23.3	28.3	33.3	38.3	45.8	53.3	60.8	68.3	83.3
	溶出率		11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	補正測定時間	7.9	2.1	7.1	12.1	17.1	22.1	27.1	32.1	37.1	44.6	52.1	59.6	67.1	82.1
	溶出率		7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	補正測定時間	8.3	1.7	6.7	11.7	16.7	21.7	26.7	31.7	36.7	44.2	51.7	59.2	66.7	81.7
	溶出率		7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	補正測定時間	7.2	2.8	7.8	12.8	17.8	22.8	27.8	32.8	37.8	45.3	52.8	60.3	67.8	82.8
	溶出率		9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	補正測定時間	8.0	2.0	7.0	12.0	17.0	22.0	27.0	32.0	37.0	44.5	52.0	59.5	67.0	82.0
	溶出率		8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	補正測定時間	9.7	0.3	5.3	10.3	15.3	20.3	25.3	30.3	35.3	42.8	50.3	57.8	65.3	80.3
	溶出率		5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	補正測定時間	8.8	1.2	6.2	11.2	16.2	21.2	26.2	31.2	36.2	43.7	51.2	58.7	66.2	81.2
	溶出率		6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	補正測定時間	6.4	3.6	8.6	13.6	18.6	23.6	28.6	33.6	38.6	46.1	53.6	61.1	68.6	83.6
	溶出率		13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2

平均溶出率を計算するための時間 t_{si} における溶出率 d_B を内挿法で求める場合は、次式によって計算される。

$$d_B = d_1 + (d_2 - d_1) \times (t_{si} - t_1) / (t_2 - t_1) \quad (2)$$

ここで、 t_1 : 直前の補正測定時間

t_2 : 直後の補正測定時間

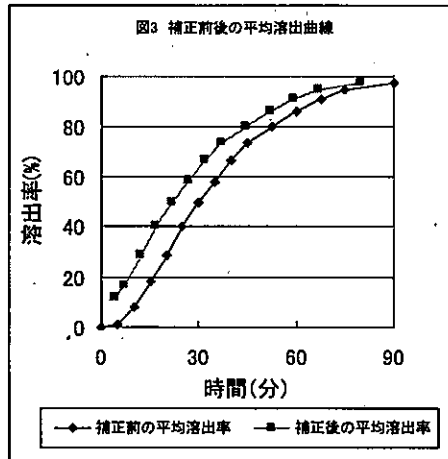
d_1 : 時間 t_1 における溶出率

d_2 : 時間における溶出率

平均溶出率を計算するための時間と内挿法により計算された各製剤の溶出率を表3に示す。また、補正前の平均溶出曲線と、補正後の平均溶出曲線を図3に示す。

表3 平均溶出率を計算するための時間 t_{si} と溶出率

製剤	t_{si}												
	4	7	12	17	22	27	32	37	44.5	52	59.5	67	80
①	11.4	17.2	28.6	40.9	51.0	59.6	67.8	74.8	81.5	84.0	90.9	97.0	99.6
②	12.7	19.9	30.9	41.4	51.2	58.5	65.7	72.4	80.9	88.5	93.4	96.5	98.2
③	13.0	20.5	32.1	43.0	53.1	60.5	68.2	75.5	80.9	87.2	90.5	93.6	96.5
④	10.7	15.9	26.2	36.3	44.7	55.3	65.3	74.9	82.8	86.6	92.2	96.5	98.6
⑤	11.0	16.2	26.1	35.6	44.8	53.1	61.8	69.7	78.7	87.0	94.3	97.5	98.9
⑥	11.7	17.4	27.5	37.9	46.0	55.1	62.7	71.1	78.5	88.2	91.2	97.9	99.8
⑦	12.7	20.6	33.1	42.0	53.8	62.5	73.2	78.6	82.9	85.1	89.7	95.2	97.3
⑧	12.3	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.0
⑨	10.5	14.9	22.7	32.0	43.5	52.8	66.5	73.7	80.5	85.3	89.8	93.7	95.1
⑩	9.1	12.9	21.9	32.1	38.3	46.5	54.6	61.5	70.8	82.6	89.7	95.0	98.0
⑪	13.0	19.7	29.7	43.8	51.8	60.3	71.3	77.2	84.7	90.3	93.5	95.0	96.4
⑫	14.7	23.1	37.4	52.8	62.9	68.5	71.6	75.2	79.6	82.1	86.1	87.3	94.8
Mean	11.9	18.1	28.9	40.0	49.6	57.9	66.3	73.1	80.0	85.7	90.5	94.3	97.0



手順4) 溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は、ラグ時間が観測され、溶出率はラグ時間以降30分では85%に達しないが、規定された時間までには85%に達する。したがって、ガイドラインの第3章A, V. 4. ③, aに相当し、 f_2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{ci} は、標準製剤の溶出率が40%及び85%に達する適当な時間と規定されている。ラグ時間を補正していない場合には、40%又は85%に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが、ラグ時間を補正した場合には、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする。この例では、40.0%の溶出率となる標準製剤の

時点 t_{c1} は、たまたま表3に17.0分と示されている。残る85%の溶出率となる標準製剤の時点 t_{c2} を式(1)に従って求める。表3より、 $d_A=85.0\%$ 、 $d_1=80.1\%$ 、 $d_2=85.7\%$ 、 $t_1=44.5$ 分、 $t_2=52.0$ 分、であるので、

$$t_A = 44.5 + (85.0 - 80.0) \times (52.0 - 44.5) / (85.7 - 80.0) = 51.1$$

より、85%溶出時点は51.1分と計算される。

f_2 関数を適用する場合には、標準製剤の平均溶出率が約85%となる時点 T_a とすると、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 T_a が比較時点である。上記で求めた t_{c2} が T_a であるので、ここでは計算方法を略す。 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ はそれぞれ12.8、25.5、38.3と計算される。それぞれの時点における標準製剤の平均溶出率を式(2)を用いて求める。

$$\begin{aligned} &= 28.9 + (40.0 - 28.9) \times (12.8 - 12.0) / (17.0 - 12.0) = 30.7\% \\ &= 49.6 + (57.9 - 49.6) \times (25.5 - 22.0) / (27.0 - 22.0) = 55.4\% \\ &= 73.1 + (80.0 - 73.1) \times (38.3 - 37.0) / (44.5 - 37.0) = 74.3\% \end{aligned}$$

が得られる。

手順5) 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが、手順1-3)に従って、試験製剤の平均溶出曲線を求める。これをもとに、 f_2 関数を用いず平均溶出率で比較する場合には、17.0分と51.1分の溶出率を求める。 f_2 関数を適用する場合には、12.8、25.5、38.3及び51.1分の溶出率を求める。

A-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85%に達しない場合の例

表4 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

	測定時間(分)													
	0	5	10	15	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	0.0	0.0	1.6	3.5	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	0.0	0.0	0.0	7.4	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	0.0	0.0	0.7	6.0	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	0.0	0.0	1.1	5.7	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	0.0	0.0	1.3	8.0	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	0.0	0.0	3.0	3.3	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	0.0	0.4	1.3	6.9	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	0.0	0.2	0.2	5.5	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	0.0	0.0	1.8	6.8	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	0.0	0.7	1.0	4.9	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	0.0	0.0	0.1	7.6	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	0.0	0.4	2.8	5.4	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4
修正前平均	0.0	0.1	1.3	5.9	13.5	22.1	33.4	43.0	50.0	60.2	69.3	72.6	73.7	76.1

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表4に示す結果を得たと仮定する。

手順1) ラグ時間の計算

A-1の例と同様に、式(1)を用いて各製剤の溶出ラグ時間を算出した。結果を表5に示

表5 補正測定時間と溶出率

製剤	t_L (分)	実測測定時間	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	16	補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
		溶出率	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.8
③	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	16	補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
		溶出率	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	15	補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
		溶出率	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	15	補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
		溶出率	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4

す。この例では、ラグ時間による補正はすべて分単位に丸めてある。

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

A-1と同様に、個々の製剤について、測定時間からラグ時間を引き、これを補正測定時間とした。表5に、製剤毎の溶出率と補正測定時間を示した。

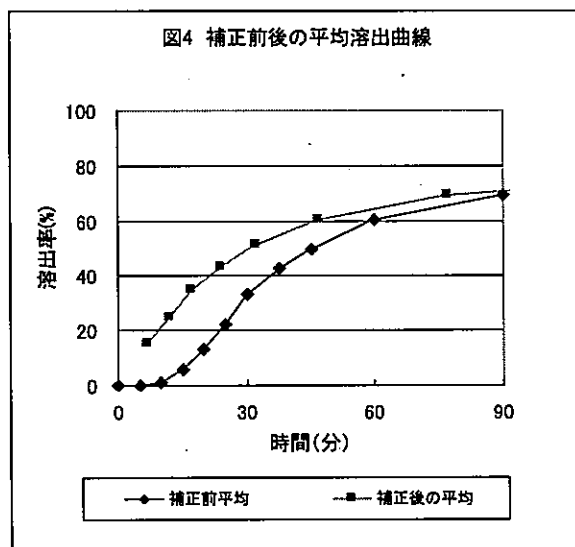
手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

規定時間内に溶出率が85%に達しない場合には、標準製剤の最終測定時間の溶出率を基準にして、平均溶出率を比較する時点を決定する。ラグ時間が観測される場合には、個々の製剤の溶出試験時間はラグ時間に依存して異なることになる。最もラグ時間が長い製剤の試験時間が最も短いので、この最短の試験時間を、全製剤を通じて最終測定時間とする。

この例では、最短の試験時間は製剤①及び⑥の344分であったので、平均溶出率を計算するための最終時間 t_{last} は344分となる。他の時間については、補正測定時間が7, 12, 17, …, 227である製剤が多かったので、ここでは計算の手間を省くため、これらを平均溶出率を計算するための時間 t_{si} とした。式(2)を用いて、各 t_{si} における個々の製剤の溶出率を計算し、結果を表6に示した。また、補正前後の平均溶出曲線を図4に示した。

表6 平均溶出率を計算するための時間 t_{s1} と溶出率

製剤	t_{s1}									
	7	12	17	24	32	47	77	107	227	344
①	16.3	30.9	41.8	47.0	51.1	58.9	65.7	72.3	73.0	75.1
②	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	17.2	25.6	33.7	45.6	53.4	60.7	70.8	72.8	73.6	76.6
④	18.1	26.7	37.0	43.8	49.7	59.3	71.8	74.4	75.0	77.7
⑤	10.5	20.9	34.3	45.7	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	18.5	32.8	40.6	43.8	51.6	62.8	70.0	70.8	73.7	75.3
⑦	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	18.5	27.9	32.3	43.8	50.9	59.3	70.7	71.4	72.1	76.6
⑨	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	77.9
⑩	16.6	23.2	31.4	43.9	56.4	61.8	71.3	72.5	75.0	75.1
⑪	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	13.2	24.7	35.1	45.6	49.6	61.5	66.7	72.4	73.0	73.4
補正後の平均	15.4	24.8	34.7	43.5	51.1	60.5	69.4	72.6	73.7	75.8



手順4) 溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

f_2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 t_{c1} は、最終平均溶出率の2分の1を示す時間、及び、最終試験時間である。最終試験時間の平均溶出率は75.8%なので、その2分の1は、37.9%となる。平均溶出率が37.9%となる時間 t_{s1} を内挿法で求めると、19分と計算される。

f_2 関数を適用する場合には、標準製剤の最終平均溶出率の85%となる時点 T_a とすると、 $T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a が比較時点である。 T_a における標準製剤の平均溶出率は64.4% (75.8×0.85)であり、内挿法により T_a は46分と計算される。 $T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$ はそれぞれ12, 23, 35と計算される。12分のデータは表6に示されているので、残る23分及び35分の平均

溶出率を内挿法により求めると、それぞれ、42.3%、52.7%と計算される。

手順5) 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが、手順1-3)に従って、試験製剤の平均溶出曲線を求める。これをもとに、 f_2 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には、19分と344分の溶出率を求める。ただし、試験製剤の最終測定時間が344分より短いときには、 t_{c1} は19分とし、 t_{c2} は試験製剤の最終測定時間とする。すなわち、標準製剤については、内挿法により t_{c2} における平均溶出率を求める必要がある。 f_2 関数を適用する場合には、12、23、35及び46分の溶出率を求める。

(別 添)

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン

Q&A

《総論》

Q-1 本ガイドラインでは、なぜ、溶出挙動の同等性を以て変更前製剤と変更後製剤を生物学的に同等とみなすことができるのか。なぜ、後発医薬品については溶出試験のみを実施して溶出挙動の同等性でもって先発医薬品と生物学的に同等とみなすことができないのか。

(A) 本ガイドラインの対象は、処方変更前後の製剤である。変更の前後でバイオアベイラビリティが変化する可能性が小さい程度の処方変更幅を設定し、処方変更が生理学的範囲内の種々のpHを含む複数の試験条件のすべてにおいて、溶出挙動に与える影響が殆どないことを確認することにより、ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行うことまでは必要ないと判断するという方法をとった。一方、後発医薬品を新規に申請するときには、製剤処方及び製造条件は先発医薬品と著しく異なることが考えられるために、溶出挙動の同等性を確認することで生物学的同等性を保証することはできない。そのため、後発医薬品の新規申請では、ヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある。

Q-2 本ガイドラインにおいて、処方変更水準、溶出の速さ、医薬品の治療濃度域によって要求される試験が異なる理由は何か。

(A) 本ガイドラインは、ヒト試験によって生物学的同等性を確認する必要がない処方変更範囲を示している。

バイオアベイラビリティが同等の範囲を超えて変化するとは考えられないほどに処方の変更の程度が小さく、変更前後の製剤の性能の変化を溶出試験で評価できる場合に限定した。すなわち、処方の変更の程度が小さく、溶出が速やかな製剤では、変更前後の製剤が複数の試験条件全てにおいて溶出挙動が同等と判定された場合には、消化管内でも同じような挙動を示すと考えられる。製剤からの薬物の溶出が遅くなるほど、消化管内における薬物の溶出と生理学的要因との相互作用の程度が大きくなるので、*in vivo* (消化管内) の製剤の挙動の同等性を *in vitro* 試験で判断することが難しくなる。このために、溶出の遅い製剤では溶出試験のみで生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は、溶出の速い製剤に比較して小さくなる。また、治療濃度域が狭い薬物を含む製剤については、溶出試験による生物学的同等性の判定を誤ったときに生じるリスクを考慮し、溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は小さくなっている。

A水準とした、微量表示成分や「その他」に分類される成分の 1.0% (含有率の差の絶対値の和) 以内変更は溶出特性の pH 依存性に影響しないと考えられるので、規格の試験条件のみで溶出挙動が同等であれば生物学的に同等とみなせるとした。

B水準のように処方変更の程度が小さい場合では、多条件で溶出試験の結果挙動が同等であれば、製剤間でバイオアベイラビリティが大きく異なることはないと考えられる。そのため、本ガイドラインでは、B水準においては、薬物の治療濃度域、溶出速度、即放性製剤、腸溶性製剤、徐放性製剤の如何を問わず、溶出挙動の同等性が確認できた場合には生物学的に同等とみなせるとした。

C水準以上のように処方変更の程度が少し大きい場合、溶出試験で生物学的同等性を保証しうる範囲は限定される。界面活性剤を含まないいずれの溶出試験条件においても「規定された時間」内に製剤からの溶出率が 85%に到達しない溶出の遅い「難溶性薬物を含む製剤」においては、溶出試験のみで生物学的同等性を保証することは難しい。このため、「難溶性薬物を含む製剤」のC水準以上の処方変更では、ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要であるとした。

また、治療濃度域が狭い薬物を含有する製剤では、生物学的同等性が確実に保証できなければ、有効性や安全性上の問題が生じる可能性がある。このため、C水準を越える変更では、ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要とした。ただし、すべての試験条件で 30 分の平均溶出率が 85%以上と速やかで、両製剤の溶出挙動が同等である場合、生物学的に非同等となる可能性は少ないと考えられることから、その場合はヒト試験を要求しないこととした。

D水準以上の変更では、溶出挙動の同等性から生物学的同等性を保証することは難しくなるので、基本的にはヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある。ただし、すべての溶出試験条件で、30 分で 85%以上と速やかに溶出し、両製剤の溶出挙動が同等ならば、生物学的に非同等となる可能性は小さいと推定される。そこで、そのような製剤で、治療濃度域が狭くない薬物を含有する製剤に限り、D水準の変更でも、ヒト試験を要求しないこととした。

Q-3 本ガイドラインは、米国 FDA のガイダンス (SUPAC-IR, SUPAC-MR) *に相当すると思われるが、両者の相違点、類似点などについて説明してほしい。

* SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November, 1995.

SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, September 1997.

(A) [類似点]

本ガイドライン及び SUPAC ガイダンスは、ともに、処方変更の程度、溶出の速さ、薬物の治療濃度域を考慮した上で、バイオアベイラビリティが同等の範囲を越えて変

化するとは考えられないほど処方の変更の程度が小さく、処方変更前後の製剤間の性能が変わっていないことを適切に溶出試験で判定できる場合に限り、溶出挙動の同等性を以て生物学的同等性を保証することができる、という概念の上に成り立っている。治療濃度域が狭い薬物を含む製剤及び徐放性製剤では、そうでない製剤に比較して溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭いという点も類似している。また、溶出の同等の許容域は、両ガイドラインとも、基本的には、製剤間の平均溶出率の差が10%以内であるとしている。

【相違点】

(1) 最も大きく異なるのは Biopharmaceutics classification system (BCS) *の採用、不採用に関してであろう。SUPAC ガイダンスは BCS に基づき薬物を溶解性及び膜透過性の組み合わせで4つのクラスに分けているが、本ガイドラインは BCS を採用せず、その代わりに溶出の速さから製剤を分類している。SUPAC では、溶解度が低く膜透過性が低い薬物では、*in vivo-in vitro* 相関が低く、生物学的同等性を溶出試験のみで保証することは難しいという立場をとっている。*In vivo-in vitro* 相関の取りにくい薬物ほど、溶出試験によって生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭くなっている。我が国のガイドラインが BCS を採用しなかった理由は、製剤間のバイオアベイラビリティの差は、薬物の粒径、処方、製法などの製剤特性の差に起因し、消化管における溶出挙動の等しい製剤同士は、バイオアベイラビリティの差が生じないであろうという立場をとっている。多様性に富む種々の消化管における溶出挙動の同等性を保証するために、B 水準以上では多条件の溶出試験で溶出挙動の同等性を比較することを要求しているのである。

* Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System, August 2000, FDA.

(2) 本ガイドラインでは、糖衣錠を含めたコーティング製剤の場合、内核とコーティング層とに分けて変更の程度を計算することになっているが、SUPAC ガイダンスでは、コーティング剤は内核に用いられる他の添加剤と全く同じように扱われている。コーティング層は製剤の溶出挙動に大きな影響を与えることがあること、また、コーティング層では重量ではなく厚さが問題になると考えられたので、本ガイドラインでは内核に用いられる添加剤とは同等に扱えないとした。

(3) 本ガイドラインは、処方変更のみを対象としているが、米国の SUPAC ガイダンスは、それだけではなく、製造場所、製造規模、製造装置、製造工程の変更をも対象としている。この相違はこれまでの日米間の許認可制度の相違に起因するもので、薬事法改正（施行2005年4月）以前は、これらの変更は日本では承認事項に含まれていなかったため、本ガイドラインの対象外となっている。しかし、薬事法改正に伴い承認書に製法の記載が義務づけられ、GMP が承認要件になったことにより、スケールアップや製法の変更等に対しても、生物学的同等性の確認が必須となった。製

法を変更する場合は、適当な方法で生物学的同等性を確認する必要がある。

《適用範囲》

- Q-4 開発段階に処方変更を行う場合に、当該ガイドラインを準用しても差し支えないか。
- (A) 本ガイドラインは、承認後に製剤の処方を変更する場合を対象としたものであり、開発段階での処方変更を対象としたものではない。開発段階での処方変更については、臨床試験のフェーズや処方変更の程度、薬物の有効性、安全性の観点から科学的な考察を行って、製薬会社の責任において本ガイドラインの適用の良否を判断すればよい。
- Q-5 本ガイドラインで、「基準処方」を設定した理由を説明されたい。
- (A) 基準処方を設けた理由は、臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により、有効性及び安全性あるいは生物学的同等性が確認された製剤の処方から、処方変更を繰り返すことにより処方内容が著しく逸脱してしまうのを防ぐため設けたものである。基準処方を設けたことにより、処方変更水準は基準処方を基にして計算し、一方、必ずしも処方変更時に基準処方の製剤が製造市販されているとは限らないので、生物学的同等性試験における比較の対象である標準製剤は、市販されている製剤としたのである。
- Q-6 「基準処方」は「臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方」とあるが、一度溶出試験のみで処方変更が認められた製剤は、その後、基準処方とはみなされず、次の処方変更ではいかなる場合もヒト試験が要求されるのか。
- (A) 臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により同等性が確認された製剤を特定できる場合には、それを基準処方として溶出試験による同等性の確認のみで連続して処方変更をすることが、好ましくはないが可能である。
- Q-7 基準処方の製剤が現在市販されていないとき、基準処方に従って製剤を製造し、これを標準製剤として生物学的同等性試験を行ってよいか。
- (A) できない。処方変更の場合には、標準製剤は常に処方変更前の製剤を用いる。
- Q-8 昭和55年5月30日薬審第718号薬務局審査課長、同生物製剤課長通知の別表2に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」に従って、溶出試験又は動物試験のみで生物学的同等性が認められた製剤が市販されている場合には、どのようにすればよいか。
- (A) 基準処方を基に計算した処方変更水準が、溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲であれば、処方変更前の製剤を標準製剤として本ガイドラインに従

って試験を行う。しかし、このような製剤は、処方変更水準が本ガイドラインで溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲を超えていることが多い。その場合には、先発医薬品では処方変更前の製剤を標準製剤として、後発医薬品では先発医薬品を標準製剤として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下「後発医薬品ガイドライン」という。）に従って試験を行う。

- Q-9 後発医薬品であっても、ヒト試験で生物学的同等性が確認されているならば、自社製剤を標準製剤として含量違い製剤を本ガイドラインに従って評価できることを確認したい。このとき、先発医薬品に同一含量の製剤がなくても構わないのか。
- (A) 用法用量に定められている範囲内であるならば、先発医薬品に同一含量の製剤がなくても、自社製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って評価できる。
- Q-10 先発医薬品に2つの含量の製剤（例えば、10 mg錠及び20 mg錠）がある場合、片方の含量の製剤（10 mg錠又は20 mg錠）について生物学的同等性試験を実施すれば、他方の製剤は含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「含量違いガイドライン」という。）に準じて試験を行うことで、同時申請することは可能か。
- (A) 可能である。原則として自社の高含量の製剤（例20 mg錠）について先発医薬品を標準製剤として、後発医薬品ガイドラインに従って試験を実施し、その製剤を標準製剤として他方の製剤（例10 mg錠）を含量違いガイドラインに準じて試験することで、両製剤を同時申請することができる。但し、含量違いガイドラインに準じて行う試験における標準製剤は、先発医薬品と生物学的に同等であることが示されなければならない。
- Q-11 先発医薬品メーカーに20 mg製剤のみがあり、後発医薬品メーカーが10 mg製剤のみを申請する場合に、本ガイドラインを適用できるか。
- (A) これは、剤形追加の区分に入るので、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従う。
- Q-12 薬効又は副作用が強いなどの理由で健康人での試験が望ましくない医薬品について処方変更する場合、又は、含量が異なる製剤を開発する場合、ヒト試験の代わりに動物試験を実施するのもよいか。
- (A) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A」のQ-16でも述べた通り、ヒト試験の代わりに動物試験を実施することはできない。
- Q-13 ドライシロップは本ガイドラインの対象に含まれるか。
- (A) ドライシロップは、ガイドラインで示す溶出試験で溶出挙動を評価することができるので、本ガイドラインの対象となる。用時溶解するよう規定されている場合は、

溶解したあとで溶出試験をすることでよい。用時溶解時、完全に溶解する場合には、標準製剤及び試験製剤が15分以内に85%以上溶出した医薬品と見なされる（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A の Q-48 を参照）。

Q-14 経口固形製剤であるが、有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待されない医薬品は、本ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を評価することができるか。

(A) 本ガイドラインに示す溶出試験の実施が妥当と判断できる場合には、本ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性を評価してもよい。本ガイドラインに示す溶出試験が妥当でないか実施できない場合には、「後発医薬品ガイドライン」の薬力学試験又は臨床試験に従う。

Q-15 軟カプセルは、本ガイドラインに従って生物学的同等性を評価することができるか。

(A) 易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で、標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で15分以内に85%以上溶出する製剤は、本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい。軟カプセル剤についての易溶性薬物の定義、処方変更の程度の水準などについては、Appendix B を参照されたい。

《用語》

Q-16 徐放性製剤の定義を明らかにしてもらいたい。

(A) 徐放性製剤とは、即放性製剤では達し得ない臨床上的効果あるいは利便性を達成するために、意図して放出速度を遅くした製剤と定義される。なお、通常の腸溶性製剤は徐放性製剤には含まれない。

Q-17 後発医薬品メーカーが「後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う」場合、ヒト試験における標準製剤は自社製剤なのか、先発製剤なのか。

(A) 処方変更においては変更前後のバイオアベイラビリティの変化が問題とされるため、当然、標準製剤は自社の変更前の製剤となる。先発製剤ではない。

含量が異なる製剤の申請を本ガイドラインに従って行う場合には、ヒト試験の標準製剤は自社製剤とする。

Q-18 徐放性製剤の試験製剤について、大きさ、形状、比重、放出機構が著しく異ならないことが条件となっているが、放出機構が同じであれば、大きさ、形状の類似性は不要ではないか。

(A) 多くの徐放性製剤では、製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが予想されるので、製剤の大きさ、形状、比重がその製剤の消化管内移動速度に影響を及ぼし、その結果、薬物の放出速度に影響を及ぼす。製剤の消化管内移動速度は、

in vitro 溶出試験では全く評価することができないため、大きさ、形状、比重、放出機構の類似性についての規定が必要である。

Q-19 徐放性製剤の試験製剤について、「製剤の大きさ、形状、比重、放出機構が著しく異なる」とはどの範囲をさすのか。

(A) 形状：相似形であること。

大きさ：錠剤の場合、杵の直径の差が 25%以内であること。顆粒状の徐放性粒子を充填したカプセル剤の場合は、カプセルの大きさの違いは問わない。

比重：溶出試験において製剤の崩壊状況を観察するとき、試験液上に浮遊する粒子、沈殿堆積する粒子、その中間に浮遊する粒子の割合が同程度であること。

放出機構：製剤設計の概念が同じであること及び溶出挙動の類似性で判定する。

Q-20 「含量違いガイドライン」の緒言に述べられている「剤形は同一」とはどのような範囲を指すのか。

(A) 「剤形は同一」と見なせる範囲は、承認申請上、承認事項一部変更承認申請が可能である範囲を指している。

《処方変更の水準と要求される試験》

Q-21 含量違いガイドラインにおいて、治療濃度域の狭い薬物を含む製剤、徐放性製剤、腸溶性製剤で試験製剤と標準製剤の処方成分の組成比が同一のときの処方変更水準はB水準とされているが、同じ顆粒を充てんする容れ目違いの硬カプセル剤の場合はどうなるのか。

(A) 散剤・顆粒剤をディスク式(無圧)で充てんした容れ目違いの硬カプセル剤の場合は、硬カプセル剤に特殊な処理を施す場合を除いて生物学的同等性試験は不要である。ただし、崩壊試験、溶出試験等の適切な方法で製剤間に差がないことを確認する必要がある。

Q-22 表3の薬物(治療濃度域の狭い薬物)が選ばれた根拠は何か。

(A) 毒性発現濃度域が治療濃度域下限値の2倍以下の薬物*、及び、特定薬剤治療管理料が診療報酬として認められている薬物を、治療濃度域の狭い薬物とした。

*21 CFR 320.33 (c)

Q-23 一つの添加剤で、2つの配合目的で使用している場合、どちらか一方で水準を決めるのか、それとも両方に適用させるのか。

(A) 例えば結合剤と賦形剤のように、配合目的に応じた添加量が識別できる場合は、それぞれの項に従う。しかし、例えば崩壊剤と賦形剤のように、一つの添加剤を2つの配合目的に指定している場合は、それぞれの役割を添加量と正確には対応させることができないので、許容された変更幅が少ない添加剤の項に従う。

例えば、トウモロコシデンプンを賦形剤、崩壊剤の2つの目的に使用した場合、添加したトウモロコシデンプンのどの部分が賦形剤でどの部分が崩壊剤として作用するか特定できない。したがって、変更の許容幅が少ない崩壊剤の項に従う。一方、コーティング製剤において、例えばヒドロキシプロピルセルロースを内核の結合剤とフィルム層のコーティング剤に使用した場合は、それらの役割を特定できるのでそれぞれの項に従う。

Q-24 添加物の全量入れ替えしたときであっても、その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには、溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能か。

(A) 適量表示が可能な添加物のうち、乳糖、白糖、精製白糖、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、D-マンニトールについては全量入れ替えが可能である。適量表示が可能な成分の含有率は、その理論値とする。理論配合量から入れ替え率を計算し、処方変更の水準を決定する。その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには、溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能である。その他の成分を入れ替える場合には、その成分が主薬と物理化学的に相互作用しないこと、及び、主薬の膜透過性に影響を与えないことを、例えば動物試験や *in vitro* 試験などの実験又は学会誌などの文献によって確認しておく必要がある。

Q-25 治療濃度域が狭い薬物を除き、内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が7.0%以下のフィルム層の変更をB水準とした理由は何か。

また、B水準で要求される試験において、標準製剤が本ガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品の場合に、A水準に規定される試験を行うことでよいとした理由は何か。

(A) フィルムコーティングについては、光安定性の改善や苦味マスキングを目的とすることが多いが、これらは製剤の溶出性の制御を行うために行うものではないと推定される。フィルム層の変更を行った場合であっても、変更前後でフィルム層が製剤の溶出性に対して影響しない場合は、変更前後の製剤同士の溶出挙動の同等性が成り立つのであれば、ヒトにおいて生物学的に非同等になる可能性は非常に低いと考え、B水準とした。

第5章における判定基準に従うと、いずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品については、B水準程度の処方変更を行う場合であっても、ヒトにおける生物学的同等性試験が必要となる。一方で、これらの医薬品については、薬物の溶出が非常に遅いため、溶出の速い製剤に比べるとフィルム層の変更における製剤の溶出性に対する影響を受けにくいと思われる。これらの理由から、いずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品に限り、規格及び試験方法に設定された溶出試験条件で評価を行うこととした。

Q-26 カプセル剤はコーティング製剤、非コーティング製剤のいずれと考えるとよいのか。また、カプセル剤の溶出試験法にトリプシン、ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法を適用してもよいか。

(A) 処方の変更の対象がカプセル内に充填される部分に限られる場合には、非コーティング製剤と考えてよい。ただし、コーティングを施したカプセル剤は、コーティング製剤として扱う（カプセル部分の変更については、Q-27を参照すること）。

また、溶出試験はヒト試験を免除できる条件にあるかどうかの確認のための試験であり、その試験条件は本ガイドラインで規定された試験条件に限られる。トリプシン、ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法は採用しない。

Q-27 硬カプセルの殻の成分の変更については、どのように考えるとよいのか。

(A) カプセルの殻の成分の変更は、錠剤で言えば、コーティング層や糖衣層の変更と匹敵する。また、近年、硬カプセルの殻にゼラチン以外の基剤、例えば、コハク化ゼラチン、スターチ、HPMC、プルランなどが使用されるようになってきた。ゼラチンカプセルから非ゼラチンカプセルへの変更は、バイオアベイラビリティへ影響を及ぼす可能性は否定できない。治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品についてカプセルの変更を行う場合には、以下の方法に従って同等性を担保すること。

(1) カラゲナンをゲル化剤として使用しているカプセルの場合

本ガイドライン第4章に示す溶出試験（ただし、pH6.8の試験液には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液を用いる。）を行い、第5章に示す判定基準により溶出挙動が同等となる場合は、生物学的に同等とみなすことができる。なお、上記条件により溶出挙動の同等性を示せない又は示せないことが明らかな場合であって、カプセルの内容物が顆粒の場合は、フィルムコーティング錠の場合と同様に本ガイドラインの付録3を参照し、カプセルの殻の成分の変更が溶出挙動に影響しないことを示したうえで、本ガイドライン第4章に示す溶出試験に代えて規格及び試験方法に設定された溶出試験により同等性を評価することができる。

(2) カラゲナン以外のゲル化剤を使用しているカプセルの場合

ゲル化剤を使用していないカプセルの場合又は上記(1)において同等性を示せない場合、「後発医薬品ガイドライン」に従い、絶食及び食後投与試験により生物学的に同等であることを確認する。ただし、カプセルを変更してもバイオアベイラビリティに影響しないことを文献等により示せる場合は、本ガイドラインに示す溶出試験により同等性を評価することができる。

Q-28 表2のフィルム層において、水溶性コーティング剤と非水溶性コーティング剤において、各水準で許容される変更範囲が同じである理由は何か。

(A) pH依存性コーティング剤（例えば、AEA及びオイドラギットE）、エチルセルロースなどのように非水溶性ポリマーであっても水溶性の可塑剤を添加することによ

って、水に易溶性の膜を作ることは可能である。また、水溶性のコーティング剤に非水溶性の可塑剤を添加することによって非水溶性にすることも可能である。したがって、コーティング基剤の特性から変更許容幅及び適用する試験を特定できない。

Q-29 フィルム層の変更においては、可塑剤の変更は溶出速度に影響を与えないと考えられるので、本ガイドラインの対象としなくてもよいのではないか。

(A) 可塑剤の変更が、溶出速度に影響を与えないとはいえない。可塑剤には、水溶性、脂溶性、その中間の性質を示すものがあり、それらの添加とその量によってフィルム層の性質を変えることができる。したがって、本ガイドラインの対象となる。

Q-30 申請書に示された処方と、実際に工程で仕込む量が異なるとき、どちらを基準に処方変更の程度を計算すればよいのか。

(A) 申請書に示された処方に従って計算する。

Q-31 コーティング層の変更を内核の表面積に対する被覆層の質量を基準にして計算する根拠は何か。

(A) コーティング層及び内核の処方変更は、それぞれがバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある。コーティング層と内核を分離しないで計算する場合には、コーティング層の質量の変更率は製剤の総質量を基準にして算出される。この場合、コーティング層の質量が内核の質量に比較して小さい製剤と大きい製剤、例えばフィルムコート錠とフィルムコート顆粒では、製剤の総質量に対して同じ変更パーセントを施すと、前者のコーティング層の厚さの変更率は大きくなる。また、糖衣層の質量が大きい糖衣錠と素錠を比較すると、同一の処方変更を内核部分に施すと、前者では総質量に対する変更率が小さく計算されるという不合理を招く。また、溶出試験における被覆層の溶解時間は、類似した皮膜同士では一般的に被覆層の厚さに関係する。過去においてコーティング層がバイオアベイラビリティに影響を及ぼした多くの例に遭遇しており、上記のような不合理を防ぐために、コーティング層と内核とを分離して変更率の計算を行うこととした。

Q-32 内核の表面積を形状に即して計算できないとはどういう場合を指すのか。計算するときの考え方を示してほしい。

(A) 形状に即して計算できないとは、製剤の形状が円柱や球のように単純でなく、正確に製剤の表面積を計算できないことをいう。このような場合、変更前後の形状を球あるいは相似とみなして計算する。変更前の内核の表面積、重量、密度それぞれを S_0 , W_0 , D_0 、変更後のそれらを S , W , D としたとき、変更前後の表面積比 S/S_0 は、 $((W/D) / (W_0/D_0))^{2/3}$ で表すことができる。被覆層の変更前の厚さ h_0 に対する変更後の厚さ h の相対値の h/h_0 は、被覆層の変更前後の重量、密度をそれぞれ w_0 , d_0 及び w , d で表すとき $((w/d) / (w_0/d_0)) \div ((W/D) / (W_0/D_0))^{2/3}$ で示すことができる。ここで、内

核、被覆層とも変更が許容限界内にあるとき変更前後のこれらの密度の変化を無視できるので、被覆層の変更前後の相対的厚さ h/h_0 は、内核の単位面積あたりの被覆層(フィルム層あるいは糖衣層)の変更率を示し、 $(w/w_0) \times (W_0/W)^{2/3}$ で計算することができる。

Q-33 被覆の最終工程で矯味剤、流動化剤や帯電防止剤を施す場合があるが、これらはフィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要があるか。

(A) フィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要がある。なお、微量成分として記載できる成分については、「微量成分の変更」として取り扱うことができる。

《溶出試験、溶出挙動の同等性、生物学的同等性試験》

Q-34 含量違い製剤で、高含量製剤では難溶性薬物を含む製剤（後発医薬品ガイドライン第3章A.V.3.3に記載）に相当する溶出挙動を示すが、低含量製剤が難溶性薬物を含む製剤に相当しない場合、溶出試験はどちらの製剤のための試験条件で行えばよいか。

(A) 製剤間の差異が検出しやすい条件で試験を行うことが選択のための基本原則であるが、この様な場合には、比較できる背景を揃えるため、高含量製剤に適用される難溶性薬物を含む製剤のための溶出試験条件を選定することによりよい。

Q-35 即放性製剤及び腸溶性製剤の場合には、「後発医薬品ガイドライン」では溶出挙動の類似性（許容域 15%）が判定に用いられるのに対し、本ガイドラインでは溶出挙動の同等性（許容域 10%）が判定に用いられるのはなぜか。また、溶出挙動の同等性の判定において、ばらつきの規定を設けた理由は何か。

(A) 「後発医薬品ガイドライン」では、溶出挙動の類似性又は同等性*のデータは、生物学的同等性の判定においてヒト試験結果を補助するものとして用いられている。一方、本ガイドラインにおいては、限られた処方変更の範囲では、溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす。そのため「後発医薬品ガイドライン」よりも判定基準を厳しくし、また、ばらつきに関する基準も設定することにより、処方変更の前後で品質が一定に保たれるようにした。

* 即放性製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を、徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する。

Q-36 「第5章溶出挙動の同等性の判定基準」において、標準製剤の平均溶出率が85%及び50%に達しないとき、それぞれ(1)平均溶出率の許容域が8%、6%、(2)個々の溶出率の許容域が12%、9%となっている理由は何か。

(A) これらの平均溶出率及び個々の溶出率の許容域は、100%溶出する場合の許容域（平均溶出率：10%、個々の溶出率：15%）を基準に、溶出率の程度を考慮した比例計算により許容域を決めた。

Q-37 A水準の場合には、なぜ標準製剤の選択は既承認の製剤に設定された規格の溶出試験条件でもよいのか。

(A) A水準においては、処方差が溶出特性にほとんど影響しないと考えられるので、試験製剤の標準製剤との溶出挙動比較を規格の試験条件のみでできるとしている。したがって、標準製剤の選択も標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には、当該試験条件で溶出試験を行ってもよいとした。

Q-38 即放性製剤で、規格試験の溶出試験がパドル法 50 回転で行われ、30 分以内に 85% 以上溶出する医薬品では、規格試験の 1 時点（規格の判定時点）のデータで標準製剤を選択してもよいか。

(A) 規格試験法の判定時点が 30 分以内に設定されている製剤のうち、パドル法 50 回転で、15 分以内に 85% 以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤については、規格試験のデータを基に標準製剤を選択してもよい、また、治療濃度域の狭い薬物は除き、パドル法 50 回転、30 分以内に 85% 以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤についても、規格試験のデータを基に標準製剤を選択してもよい。

Q-39 原薬の溶解度が特定の pH で極端に低い場合には、その pH における溶出速度の比較は無意味であると考えられるので、溶解度を示すことによって溶出試験を実施しなくてよいか。

(A) 原薬の溶解度と製剤の溶出挙動とは必ずしも連動しない。そのため、溶出挙動の同等性を判定する場合には、原薬の溶解度が極端に低い pH であっても製剤の溶出試験を実施する必要がある。

Q-40 はじめからヒト試験の実施が予想できる場合には、本ガイドラインに従った溶出挙動の同等性の判定を行わずに、「後発医薬品ガイドライン」に従って試験を行うことでよいか。

(A) 差し支えない。ただし、「後発医薬品ガイドライン」に従う際にも、ヒト試験を始める前に、経口即放性製剤及び腸溶製剤では被験者の選択のために、徐放性製剤では試験製剤の溶出挙動が標準製剤と類似していることを確認するために、溶出試験を実施することが必要である。

Q-41 「溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合には、後発医薬品ガイドラインに従って試験を行う」とある。このとき、本ガイドラインで実施した溶出試験のデータを、「後発医薬品ガイドライン」での溶出試験データとしてもよいか。

(A) 差し支えない。

Q-42 腸溶性製剤で、pH6.0 において「後発医薬品ガイドライン」では用いられていな

いイオン強度の低い溶出試験条件を加えた理由は何か。

- (A) 本ガイドラインにおいては、限られた処方変更の範囲では、溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす。腸溶性製剤の溶出挙動は試験液のイオン強度に依存することがあるので、「後発医薬品ガイドライン」における腸溶性製剤に関する溶出試験条件のみでは、生物学的非同等を見逃すおそれがある。そこで、イオン強度が低い試験液を用いる条件を加えた。

Q-43 *in vivo*-*in vitro* 相関性 (IVIVC) が証明された溶出試験法がある場合には、溶出挙動の比較はその条件のみで行ってもよいか。

- (A) IVIVC では、1 条件の溶出試験結果と *in vivo* との相関性しか見られていない。その条件と異なる生理学的要因を有するサブグループにおける生物学的同等性は保証されないことになる。本ガイドラインで定める溶出試験で溶出挙動の同等性を確認する必要がある。

Q-44 溶出挙動を比較する溶出試験条件は「後発医薬品ガイドライン」に従うことになっているが、メーカーは標準製剤の特性を熟知しているので、識別性の高い試験法を保有している。試験液の pH は規定に従うとして、緩衝液、界面活性剤の種類は変更できるとしてほしい。

- (A) 本ガイドラインにおいては、限られた処方変更の範囲では、溶出挙動の同等性によって、生物学的に同等とみなすので、個々のケースで任意の試験条件と判定基準を採用することはできない。

Q-45 パドル法の 50 回転では、製剤がベッセルの底部に付着すること、もしくは崩壊物が堆積することなどにより、溶出が大きくばらつく場合がある。このような製剤の場合、溶出挙動の正確な評価ができない可能性がある。製剤によっては 75 rpm や 100 rpm で試験を行う方が良い場合もあるのではないか。

- (A) 溶出試験の結果のみで生物学的に同等と判定するための条件は、50 rpm で試験を行ったとき平均溶出率の差が 10 % の範囲にあるときである。75 rpm や 100 rpm で試験を行ったときの溶出挙動の同等性の範囲を、現在のところ特定することは困難である。そのために溶出試験の回転数を変更することは認められない。なお、製剤がベッセルの底部に付着する、又は崩壊物が堆積する場合、パドル法、50 回転に替えて、回転バスケット法、100 回転で試験を実施してよい。

Q-46 f_2 関数を採用した理由は何か。また、 f_2 関数によらない判定方法 (判定法 1) と f_2 関数による判定方法 (判定法 2) とで、判定結果が異なるときにはどうするのか。

- (A) 判定法 1 は、40%、60%、85% (経口徐放性製剤では 30、50、80%) といった溶出曲線の重要なポイントで判定が行える利点がある。反面、製剤の溶出速度の特性によっては、これらの測定の 1 時点で許容限界をわずかに越えるために非同等になる不

合理的な面があった。このような面を補うために、 t_2 関数の適用も可能とした。

判定法2は総合的に溶出挙動の差を判定できる利点がある。しかし、 t_2 関数の値は、比較時点に依存する特徴がある。例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと、 t_2 の値が大きくなり同等性が得やすくなる。本ガイドラインでは、このような欠点を避ける目的で、比較時点を規定して判定法2を適用することにした。

このような条件を加えても、判定法2では、溶出曲線のパターンによっては、重要なポイントで比較が行われているとは限らないことがあり得る。そのために、判定法1も残した。

2つの判定方法の間で判定結果が異なることがあるが、溶出試験の個々の判定毎に異なる判定方法を選択しても差し支えない。

Q-47 ラグ時間の補正方法について示してほしい。

(A) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A の Appendix A に示す。

Q-48 異なる用量で試験を行うとき、「投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立している製剤に限る」とあるが、線形性を示すことをどのように確認するのか。

(A) 医薬品の吸収の線形性は、原薬の粒子径や剤形に依存することがある。そのために、線形性の確認は生物学的同等性試験に用いる製剤又はそれに準じる製剤で確認する必要がある。例えば含量の小さい製剤を用いて投与量と薬物動態パラメータとの関係を検討し、投与量-AUC の回帰直線が原点を通ることを示す、投与量が変わっても投与量当たりの薬物動態パラメータが同等であることを示す、などによって線形性を確認するのが望ましい。やむを得ずこのような方法で確認できないときには、生物学的同等性の薬物動態パラメータを投与量で補正し、その値を用いて生物学的同等性の判定を行ってもよい。このときには、もし線形性が成り立っていないと生物学的同等性を示すことが困難になるという危険があることを念頭に置いておく必要がある。

Q-49 後発医薬品ガイドラインで、溶出試験液量は、「原則として 900mL」と記載されている。含量違い製剤では同じ試験液量 900mL で1投与単位の溶出試験をすれば、単位容積あたりの含量（全薬物が溶解したときの溶解濃度）が異なることにより溶出特性の比較が適切にできない場合がある。単位容積あたりの含量が同じ条件になるよう、低含量製剤を複数にする、又は低含量製剤の試験液量を変えて試験してよいか。

(A) 医薬品ごとに溶出特性を適切に比較できる試験条件を選定すればよい。単位容積あたりの含量が同じになるよう、低含量製剤を複数にする、又は試験液量が 450~900mL の範囲で低含量製剤の試験液量を変えて試験してもよい。

Appendix A 処方変更の程度の計算例

処方変更の程度の計算は、以下の計算例に示すように、ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より1桁多く行い、最後に、四捨五入する。

A-1：経口固形製剤の処方変更

(1) 錠

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (10.00%)*1)	40 mg (10.00%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (10.00%)	35 mg (8.75%)
結合剤	ポビドン	20 mg (5.000%)	23 mg (5.750%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.000%)	4 mg (1.000%)
賦形剤	乳糖水和物	100 mg (25.00%)	97 mg (24.25%)
	結晶セルロース	196 mg (49.00%)	201 mg (50.25%)
製剤の総質量		400 mg	400 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%。

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	-1.25 %	(B)
結合剤 ポビドン	0.75 %	(C)
賦形剤 乳糖水和物	-0.75%	
..... 結晶セルロース	1.25%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.00%	(B)

変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (1.25 + 0.75 + 2.00)	4.00%	(B)
--	-------	-----

最も変更の程度が大きい水準は「結合剤」のC水準であり、この例における製剤の処方変更水準はCである。

(2) フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (10.00%)*1)	40 mg (9.52%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (10.00%)	45 mg (10.71%)
結合剤	ポビドン	20 mg (5.000%)	23 mg (5.476%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.000%)	4 mg (0.952%)
賦形剤	乳糖水和物	100 mg (25.00%)	108 mg (25.71%)
	結晶セルロース	196 mg (49.00%)	200 mg (47.62%)
内核の総質量		400 mg	420 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%。

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)*2)	8.0 mg (74.07%)*2)
B成分	2.5 mg (25.00%)*2)	2.8 mg (25.93%)*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	10.8 mg
内核の表面積	2.51 cm ²	2.56 cm ²
単位表面積あたりのフィルム層の質量	3.98 mg/cm ²	4.22mg/cm ² (106.03%)*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%。

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	0.71%	(B)
結合剤 ポビドン	0.476%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Ca	-0.048%	(B)
賦形剤 乳糖水和物	0.71%	
結晶セルロース	-1.38%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.09%	(B)

内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	3.33%	(B)
(0.71 + 0.48 + 0.05 + 2.09)		

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A成分	-0.93%	
B成分	0.93%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.86%	(B)

単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	6.03%	(B)

すべての変更の水準はBであるので、この例における製剤の処方変更水準はBである。

(3) 糖衣錠

処方の変更

◎内核

	基準処方	試験製剤
有効成分 A	10 mg (8.33%)* ¹⁾	10 mg (8.33%)
結合剤 ポビドン	3.6 mg (3.00%)	3.4 mg (2.83%)
滑沢剤 ステアリン酸Ca	0.4 mg (0.333%)	0.6 mg (0.500%)
賦形剤 乳糖水和物	86 mg (71.67%)	82 mg (68.33%)
結晶セルロース	12 mg (10.00%)	14 mg (11.67%)
トウモロコシデンプン	8 mg (6.67%)	10 mg (8.33%)
内核の総質量	120 mg	120 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%。

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	1.17 mg (13.30%)* ²⁾	1.2 mg (13.48%)* ²⁾
B成分	1.63 mg (18.52%)* ²⁾	1.63 mg (18.31%)* ²⁾
C成分	6 mg (68.18%)* ²⁾	6.07 mg (68.20%)* ²⁾
フィルム層の総質量	8.8 mg	8.9 mg
内核の表面積	1.495 cm ²	1.495 cm ²
単位表面積あたりのフィルム層の質量	5.89mg/cm ²	5.95mg/cm ² (101.02%)* ³⁾

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%。

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比。

◎糖衣層

	基準処方	試験製剤
D成分	7.64 mg (12.32%)* ²⁾	7.6 mg (13.10%)* ²⁾
E成分	4.36 mg (7.03%)* ²⁾	4.4 mg (7.59%)* ²⁾
F成分	50 mg (80.65%)* ²⁾	46 mg (79.31%)* ²⁾
糖衣層の総質量	62 mg	58 mg
内核の表面積	1.495 cm ²	1.495 cm ²
単位表面積あたりの糖衣層の質量	41.5mg/cm ²	38.8mg/cm ² (93.49%)* ³⁾

*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量%。

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
結合剤	ポビドン	-0.17%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸Ca	0.167%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	-3.34%	
	結晶セルロース	1.67%	
	トウモロコシデンプン	1.66%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.67%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.17 + 0.17 + 6.67)		7.01%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A成分	0.18%	
B成分	-0.21%	
C成分	0.02%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		0.41% (B)
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率		1.02% (B)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
D成分	0.78%	
E成分	0.56%	
F成分	-1.34%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.68% (B)
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率		-6.51% (B)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤」及び「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」のC水準であり、この例における製剤の処方変更水準はCである。

A-2 : 含量違いの経口固形製剤の処方変更

(1) 素錠

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポビドン	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形剤	乳糖水和物	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
製剤の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量比。

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	-0.56%	(B)
結合剤 ポビドン	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖水和物	-4.61%	
..... 結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.44%	(C)

変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)	7.34%	(C)

最も変更の程度が大きい水準は、「賦形剤」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」のC水準であり、この例における製剤の処方変更水準はCである。

(2) フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポビドン	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形剤	乳糖水和物	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
内核の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比。

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)*2)	8.5 mg (73.91%)*2)
B成分	2.5 mg (25.00%)*2)	3.0 mg (26.09%)*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm ²	2.76 cm ²
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm ²	4.17mg/cm ² (88.35%)*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比。

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	-0.56%	(B)
結合剤 ポビドン	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖水和物	-4.61%	
結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.44%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)	7.34%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A成分	-1.09%	
B成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)
変更率		水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	-11.65%	(C)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」, 「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」のC水準であり, この例における製剤の処方変更水準はCである。

(3) 糖衣錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)* ¹⁾	80 mg (17.02%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポビドン	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形剤	乳糖水和物	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
内核の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比。

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)* ²⁾	8.5 mg (73.91%)* ²⁾
B成分	2.5 mg (25.00%)* ²⁾	3.0 mg (26.09%)* ²⁾
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm ²	2.76 cm ²
内核の単位表面積あたり のフィルム層の質量	4.72 mg/cm ²	4.17mg/cm ² (88.35%)* ³⁾

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比。

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比。

◎糖衣層

	基準処方	試験製剤
C成分	11.5 mg (12.37%)* ²⁾	13.0 mg (11.71%)* ²⁾
D成分	6.5 mg (6.99%)* ²⁾	8.0 mg (7.21%)* ²⁾
E成分	75.0 mg (80.65%)* ²⁾	90.0 mg (81.08%)* ²⁾
糖衣層の総質量	93.0 mg	111.0 mg
内核の表面積	2.12 cm ²	2.76 cm ²
内核の単位表面積あたり の糖衣層の質量	43.9mg/cm ²	40.2 mg/cm ² (91.57%)* ³⁾

*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量比。

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	-0.56%	(B)
結合剤 ポビドン	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖水和物	-4.61%	
結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.44%	(C)

内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)	7.34%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	-1.09%	
B 成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)

単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	-11.65%	(C)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
C 成分	-0.66%	
D 成分	0.22%	
E 成分	0.43%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.31%	(B)

単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	-8.43%	(B)

最も変更の程度の大い水準は「賦形剤」, 「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」のC水準であり, この例における製剤の処方変更水準はCである.

Appendix B 軟カプセル剤の処方変更製剤又は含量違い製剤

易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で、標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で15分以内に85%以上溶出する製剤は、本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい。ただし、1回最大用量に相当する量の薬物が、250 mLの溶出試験全条件の試験液に完全に溶解する薬物を易溶性薬物とする。また、内層の処方変更は、安定剤、防腐剤に限られ、剤被については、フィルムコーティング剤と同様な規準が適用される。

① 処方変更の水準

処方変更の水準は下表に示すBを超えない場合にはB水準、Bより大きくC

以下の場合にはC水準、Cを超える場合はD水準とする

表 軟カプセル剤の処方変更水準
含有率の差または変更率 (%)

部分	添加剤	B	C
内層	防腐剤、安定剤	1	3
外層	基剤 (ゼラチンなど)	5	15
	苛塑剤 (ソルビトール、グリセリンなど)	2	6
	防腐剤、安定剤、滑沢剤	1	3
	外層の各添加剤の含有率の差の絶対値の和	5	15
	単位表面積あたりの外層の質量の変化率*	10	30

* 内層の表面積は形状に即して計算する。形状に即して計算できないときには、内層の形を球とみなし、また処方変更に伴って内層の比重は変化しないものとみなしてもよい。

② 要求される試験

B水準

第4章に示す試験を行う。いずれの条件においても、試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上であり、且つ、第5章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には、両製剤を生物学的に同等とみなす。同等と判定されなかった場合には、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

C水準

表3に示す薬物を含有する製剤は後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

その他は第4章に示す試験を行う。いずれの条件においても、試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上であり、且つ、第5章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には、両製剤を生物学的に同等とみなす。同等と判定されなかった場合には、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

D水準

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

(別 添)

剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン

Q&A

- Q-1 緒言で、経口徐放性製剤は原則的として、本ガイドラインの適用の対象とはならないとあるが、その理由は何か。
- (A) 即放性製剤や腸溶性製剤と異なり、徐放性製剤の消化管内での薬物の放出は、製剤特性、即ち、放出機構、製剤の大きさ、形状に大きく依存する。したがって、徐放性製剤では、錠剤、顆粒といった異なる剤形間の生物学的同等性を通常の生物学的同等性試験のみで適切に評価し、保証することは難しい。このような考えに立ち、原則として、剤形、放出機構が異なる徐放性製剤を生物学的同等性試験の対象としない。
- しかし、製薬会社が、自社の徐放性散剤・顆粒あるいはカプセルの内容物を徐放性製剤としての基本構成単位とし、基本構成単位の処方や形態を変えずに壊れない製剤にし、標準製剤、試験製剤がともに投与後、体内で速やかに基本構成単位として分散する場合には、標準製剤と試験製剤の消化管内挙動はほぼ等しいと考えられるので、本ガイドラインの対象とする。例えば、徐放性の顆粒剤の顆粒をカプセルに充てんしたカプセル剤のような場合では、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「処方変更ガイドライン」という。）のB水準に従い、生物学的同等性を確認する。また、試験製剤が徐放性口腔内崩壊錠のような場合には、速やかに顆粒等の基本構成単位として分散することを確認した後に、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「後発医薬品ガイドライン」という。）に従って試験を行う。その場合、処方変更ガイドライン及び後発医薬品ガイドラインにおいて試験製剤に求められている「大きさ、形状、比重」についての要件は適用されないが、試験製剤の放出機構は、標準製剤のものと著しく異なるものとする。
- Q-2 標準製剤は先発医薬品とされている。後発医薬品を標準製剤にできない理由は何か。
- (A) 含量違いや処方変更と異なり、剤形の変更は、変更の程度が大きいので、標準製剤は原則として先発医薬品とした。
- Q-3 先発医薬品の入手が困難な場合、後発医薬品を標準製剤として用いることができるか。
- (A) 剤形追加に係る医薬品を含むいずれの後発医薬品を標準製剤に用いてよい。
- なお、先発品が入手困難な場合とは、先発品がすでに承認整理されて市場に流通していない場合、あるいは使用量が極めて少ない場合等の限定的な場合に限る。
- Q-4 先発医薬品に複数の剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤）がある場合、それら

と剤形が異なる製剤（例えば、「液剤」）を追加する際に標準製剤としていずれを用いるべきか。

- (A) ガイドラインに定義されている先発医薬品であれば、いずれの剤形を標準製剤に用いてよい。

Q-5 腸溶性製剤及び溶解性改善製剤の食後投与試験について、用法に食前投与とある場合には、食後投与試験は不要ではないか。

- (A) 用法が「食前投与」のみである場合には、食後投与試験は行わなくてよい。

Q-6 腸溶性製剤及び徐放性製剤の生物学的同等性試験では、食後投与試験を追加実施するとされているが、これらの口腔内崩壊錠の場合には、食後投与試験においても、「水なしで服用」の場合と「水で服用」の場合の試験が必要となるか。

- (A) 口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験の実施方法に関してはガイドラインとしては記載されていない状況にあるが、現行の承認審査の状況を踏まえると、通常の口腔内崩壊錠では、「水なしでの服用」と「水で服用」の場合の試験を実施することになっている。また、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、腸溶性製剤では、食後投与時に胃から腸への移動速度に違いが生じ、その結果、2つの製剤で血中濃度-時間曲線が異なる可能性があるため、また、徐放性製剤及び溶解性改善製剤では、苛酷な条件である食後にも特殊な放出制御機構や製剤設計による機能が働いていることを確認する必要があるため、食後投与試験を実施することになっている。よって、口腔内崩壊錠の食後投与試験は、原則として水なしで服用する試験のみを実施ことでよいとする。ただし、すべての医薬品でこの対応が可能であるとは限らず、製剤の特性に応じた判断が必要である。

Q-7 酸性薬物を含む製剤で、標準製剤がフィルムコーティング製剤、試験製剤がカプセル剤の場合、溶出試験の試験液は標準製剤ではコーティング製剤の試験液、試験製剤では酸性薬物を含む製剤の試験液、と試験液が異なる。どちらの試験液を使用すべきか。

- (A) 標準製剤の方の試験液を用いて、後発医薬品ガイドラインに従い溶出試験条件を設定すればよい。

Q-8 含量が異なる剤形追加、例えば先発医薬品が20mgの錠剤のみ、試験製剤が10mgのカプセルのみの場合でも本ガイドラインの対象となるのか。

- (A) この場合は本ガイドラインの対象である。但し、含量が異なるので、ヒト試験における投与量、溶出試験の製剤の個数については含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従う。