

平成18年11月24日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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剤の生物学的同等性試験ガイドライン」、「経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「局所皮膚適用剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」については、平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号医薬食品局審査管理課長通知により改正したところですが、今般、同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下さい。

記

1 今回改正を行ったQ&A

- (1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A
- (2) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A
- (3) 局所皮膚適用剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインQ&A



(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

* Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability (WHO Technical Report Series(TRS 863)), 1996 (Thirty-fourth report of the WHO), Distribution and Sales, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland.

** ガイドラインでは、通常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-33 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であ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 % 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える（しかし、信頼区間による判定方法では、 σ/\sqrt{n} 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_t/μ_r) とヒト試験の合格率との関係（総被験者数 20 人）

μ_t/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量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 $\mu_1/\mu_2 = 0.80$ 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、通常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、通常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通常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-57も参照すること)

Q-2 海外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) 外国で実施された臨床試験データの受け入れにあたっては、平成10年8月11日医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて」及び同日付け医薬審第672号審査管理課長通知「外国臨床試験データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」に示されているとおり、当該データの日本人への外挿可能性を評価するための資料提出が必要となる。生物学的同等性試験に影響すると考えられる民族的要因として、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に影響する可能性がないことを検討しておく必要がある。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、当該試験成績をもって先発医薬品との薬物動態の同等性を推定し、申請製剤の有効性、安全性を評価するものであるため、外国で実施されたヒト生物学的同等性試験を添付資料として用いる場合には、例えば当該後発製剤のバイオアベイラビリティ等に関して、当該試験データの日本人への外挿可能性を評価するために十分な資料が必要であり、基本的には本邦において実施した試験を添付資料とすることが望ましい。

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. 経口通常製剤と腸溶性製剤

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) 生物学的同等性は、先発医薬品の平均的な製剤に対して保証されるべきであるので、標準製剤は3ロットの中から選択する必要がある。3ロットを集めるのが困難である特殊な事情の場合でも、入手できた2ロットの溶出プロファイルが非常に類似していることが確認できなければ、2ロットの中から標準製剤を選択することはできないと解すべきである。

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よいのではないか。

- (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ICHの規定には、「バイオ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

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（例数追加試験ではない）、2つの試験間で実施期間がほぼ同じであること、プロトコルや分析法が同じであること、人数にかたよりが無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 予試験のデータで生物学的同等性を示すことができたとき、本試験は実施しなくてよいか。

(A) 本ガイドラインの基準を満たした試験が行われていれば、予試験の結果をそのままヒト生物学的同等性試験のデータとして評価に用いることができる。

Q-11 例数追加試験を行った場合には、データがどのようなになっていれば、本試験と例数追加試験のデータを合わせて解析することができるか。また、予試験の結果を例数追加試験として取り扱ってよいか。

(A) 異なる薬物の臨床効果を比較する臨床試験の場合とは異なり、生物学的同等性試験では、本試験と例数追加試験との間でプロトコルが共通していて、標本の大きさがほぼ等しければ、2つの試験結果が著しく異なることという生じにくいと考えられるので、本ガイドラインにおいても例数追加試験を認めることにした。ただし、これは必要以上のヒト試験を極力避ける目的から行う例外的な措置であり、生物学的

同等性試験を逐次検定法で行ってよいとしたわけではないので、例数追加試験は1回に限る。1回の試験で結論を得ることを目標にして、十分な数の被験者によって試験を開始すべきである。

試験結果（2つの製剤のバイオアベイラビリティの比）及び残差の分布が2つの試験間で著しく異ならないのであれば、2つの試験結果を合わせて解析することができる。

例数が不足するために本試験で結論が得られず例数追加試験を行う場合には、その旨を本試験を始める前にプロトコールに定めておく。予試験データを例数追加試験データとして利用する場合には、予め本試験を始める前に、それをプロトコールに定めておかなければならない。

なお、追加試験では検定の多重性による第一種の過誤の確率（ α ）の増大が問題になるが、生物学的同等性試験においては次のような理由によりあまり問題にしないでよいであろうと言われている。本来生物学的に非同等な製剤の場合には、バイオアベイラビリティの平均値の比が第一段階で生物学的に同等の領域に入り、第二段階の例数追加試験に踏み切る確率は大きく見積もっても50%であり、例数追加試験による α への寄与は高々2.5%である。バラツキの大きい薬物の第一段階での α は5%よりも小さいと考えられるので、例数追加試験による α の増大はそれ程危惧しなくてもよい。

(K.F. Karpinski ; Ed. by I.J. McGilveray, et al., Proceedings Bio International '89, Issues in the evaluation of bioavailability data, October 1-4, 1989, Pharma Medica Research Inc., Toronto, Canada, p. 138 (1990))

Q-12 被験者は健康成人志願者とあるが、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-13 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) 簡易な評価方法としてGA-テストがある。(供給元：国立医薬品食品衛生研究所薬品部)。この方法は、pH 5.5付近で低胃酸と正常胃酸を区別するものである。この方法では正常胃酸の人が低胃酸と判定された可能性も否定できないので、検査を繰り返すことが望ましい。また、臨床試験において用いられる方法には、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。従来の検討結果では、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。

Q-14 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、pH 6.8 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-15 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-16 遺伝的多形がある場合に、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に遺伝的多形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従って削除するのでよい。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ールにおいて「遺伝的多形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た場合、例数不足となることがあり、追加試験が必要となることも考えられる。

Q-17 「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-18 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、食後投与による試験を実施してよいか。

- (A) 通常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-19 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-20 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、体液採取日の前日からは、等間隔投与を実施するのでよい。

Q-21 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 t_{max} 及び 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-22 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-23 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-24 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-25 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-26 「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-27 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) 生体試料を扱う分析法のバリデーションでは、主として次のような事柄を検討し、その要約を生物学的同等性試験結果の記載事項に記述する。
- 保管条件下での試料中の分析対象物の安定性（凍結／解凍サイクルにおける安定性も含む。）
 - 真度
 - 精度（併行精度と室内再現精度）
 - 特異性（個体間の差を考慮して複数の個体から採取した試料で検討する）
 - 検量線に関する検討
 - 定量限界
- 日常の分析法の管理を行う他、次に示す事柄は試験に先立ち予め基準を設定しておかなければならない。なお、日常の分析法のバリデーション結果については、生物学的同等性試験結果の記載事項に含める必要はない。

- 分析結果を許容する基準
- 再分析を必要とするときの基準

分析法バリデーションについては次の文献を参考にするとよい。

V.P. Shah, et al., Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Sci.*, 81, 309 (1992).

鹿庭 なほ子, 「医薬品の分析法バリデーション」, 林純薬工業株式会社, 大阪, 2003.
ISO 5725-6 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - part 6: Use in practice of accuracy values.

JIS Z 8402-6: 1999 測定方法及び測定結果の精確さ (真度及び精度) - 第6部: 精確さに関する値の実用的な使い方, 日本規格協会, 東京, 1999.

2. 評価法

Q-28 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-29 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-30 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-31 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} 等は判定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、Cmax 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 や血中濃度の変動巾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。

Q-32 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-33 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ため、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-34 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判定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-35 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-36 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-34 に示した判定基準に従う。

2つの片側検定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判定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-37 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、割付上の偏りがあつ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、プロトコー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-38 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. Steinijs and D. Hauschke, Update on the statistical analysis of bioequivalence studies, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 30, 543 (1992)）。

Q-39 「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-40 tmax 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) 差し支えない。

III. 薬力学的試験

Q-41 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-42 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) 通常製剤において、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、通常製剤においては、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-43 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。

- 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-44 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見なされる。

Q-45 溶出試験の 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、第十五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、溶出の遅くなる 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」と記載されているが、「リン酸塩緩衝液、pH 6.8」は、pH が規定された緩衝液ではない*ので、この緩衝液を溶出試験に用いる場合、上記の溶出試験法での緩衝液の pH についての規定の対象とならない。従って、pH 6.8 を 2 倍に希釈した液は、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-46 例え、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-47 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。通常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。なお、溶出試験液については、他に溶出性のよい適当な緩衝液が存在する場合には、その緩衝液による試験も合わせて行うことを推奨する。

Q-48 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-49 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、pH 3~5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恐れがある。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 pH 3~5 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-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 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-52 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。界面活性剤の種類は、ラウリル硫酸ナトリウムはリン酸緩衝液と相互作用を起こす恐れがあったため用いないこととし、ポリソルベート 80 のみとした。その最大添加濃度 1 % は、臨界ミセル濃度 (cmc) を基準に設定した。なお、規格及び試験方法のための溶出試験にラウリル硫酸ナトリウムを添加することは差し支えない。

Q-53 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、通常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-54 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 ガイドライン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-55 標準製剤にラグ時間がある場合、「溶出曲線を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、ラグ時間で溶出試験を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、標準製剤に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。但し、標準製剤にラグ時間があるときには、標準製剤と試験製剤のラグ時間の差は 10 分以内でないといけない。ラグ時間で溶出試験を補正する方法については、Appendix A を参照されたい。

VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項

Q-56 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-57 生物学的同等性の判定に溶出試験結果を用いる場合に、徐放性製剤では通常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通常製剤よりも長いために、通常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。安全性を保証する目的及び機能を評価する目的で、徐放性製剤では通常製剤よりも厳しい判定基準をなっている。

Q-58 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-59 消失速度定数 kel 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 kel 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。 kel 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 kel を求めるのは適切でない。

Q-60 VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項」は申請書（ホー 5-1）の記載事項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（ホー 5）「生物学的同等性に関する資料」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 3 3 5 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-61 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らないことが条件となっているが、理由は何か。

- (A) 徐放性製剤は通常製剤とは異なり、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恐れがある。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-62 通常製剤とは異なり、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-63 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、通常製剤に比べて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-64 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-65 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. 非経口製剤

Q-66 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、軟膏剤では放出試験、融点測定など、貼付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。

Q-67 非経口局所適用製剤で動物による薬力学的試験はどのように行えばよいか。

- (A) 平成 15 年 7 月 7 日 薬食審査発第 0707001 号別添「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にされたい。

D. 同等性試験が免除される製剤

Q-68 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-69 「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 C. 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。溶出曲線を補正したり、内挿法により溶出率を計算したり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ないようにするため、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なるようにする。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_{si} 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。

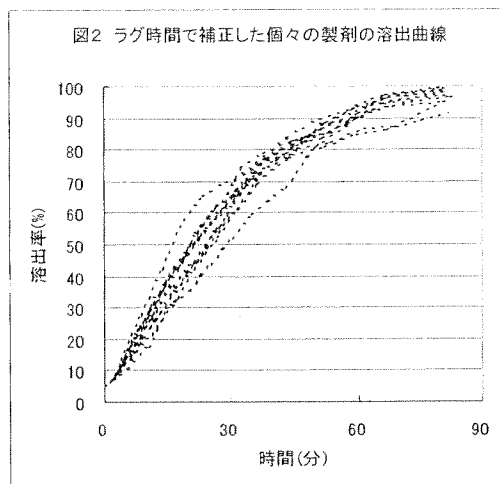
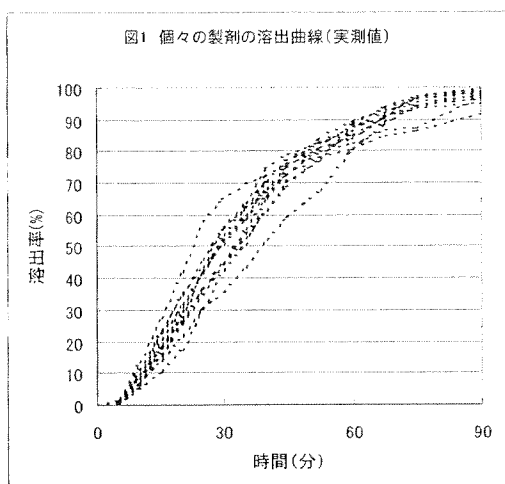


表2 個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

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

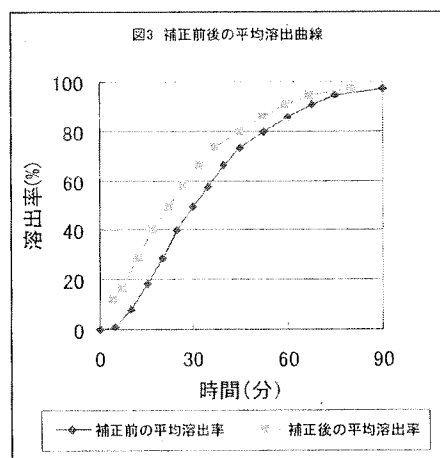
d_1 : 時間 t_1 における溶出率

d_2 : 時間 t_2 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、f2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_{ci} 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tc2を式(1)に従って求める。表3より、dA = 85.0 %、d1 = 80.1 %、d2 = 85.7 %、t1 = 44.5分、t2 = 52.0分、であるので、

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

より、85 %溶出時点は51.1分と計算される。

f2関数を適用する場合には、標準製剤の平均溶出率が約85 %となる時点を取るとし、Ta/4、2Ta/4、3Ta/4、Taが比較時点である。上記で求めたtc2がTaであるので、ここでは計算方法を略す。Ta/4、2Ta/4、3Ta/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、f2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。f2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

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。

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
補正前平均	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

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。

表5 補正測定時間と溶出率

製剤	t_L (分)	実測定時間	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

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。

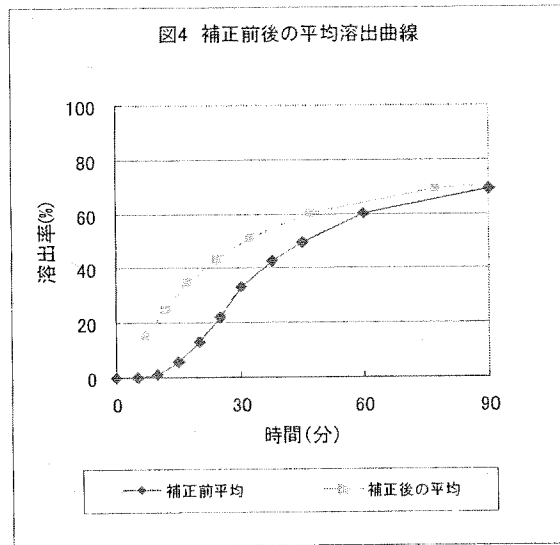
手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

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める。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 $t_{s\text{last}}$ 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_{si} と溶出率

製剤	t_{si}									
	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_{ci} 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 とするとき、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 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、f2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、tc1は19分とし、tc2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tc2における平均溶出率を求める必要がある。f2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生物学的に同等と判定することができるのか。なぜ、後発医薬品についてはこの判定基準が適用できないのか。
- (A) 本ガイドラインの対象は、処方変更前後の製剤である。それらの製剤は、同一のメーカーによって、共通の製剤設計、製造条件の下で製造される。このとき、処方の変更の程度が小さく、両製剤が生理学的範囲内の種々の pH で比較的速やかに溶出し、類似した溶出挙動を示すならば、多様に富む消化管内の生理学的条件下の多くの条件においても同じような挙動を示すと考えられる。そのために、溶出試験で溶出挙動の同等性が確認されれば、生物学的同等性は保証できると考えられる。一方、後発医薬品では、製剤処方及び製造条件は先発医薬品と著しく異なる。このような場合、両製剤の消化管内での挙動の差異を、溶出試験からのみ予測することは一般的には困難で、溶出試験の同等性で生物学的同等性を保証することは危険である。そのため、後発医薬品では、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、処方変更の水準、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、ヒト試験を行わず溶出試験で生物学的同等性を保証できると考えられる処方変更範囲を示している。
- 溶出試験のみで生物学的同等性を保証できるのは、変更前後の製剤が消化管内で同じような挙動を示すことを *in vitro* 試験で判断できると考えられる場合に限られる。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* 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。なお、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 水準においては、微量成分の変更が溶出特性の 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同等性を保証できると考えられる。

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、通常製剤、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であるとした。

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示せ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、限定した範囲では、溶出試験のみで処方変更前後の製剤間の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、他方の製剤は含量違いガイドライン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 20mg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 10mg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製剤がある場合には、後発医薬品メーカーが10 mg製剤を申請する場合に、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に関する質疑応答集(Q&A)」のQ-15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 Q44 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 C 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、通常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 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 320.22 (c)

Q-22 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-23 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-24 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たらよいか。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-25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-25 硬カプセルの殻の成分の変更については、どのように考えたらよいか。

- (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に匹敵する。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。変更する場合には、非ゼラチンカプセルの特性を把握した上で、「後発医薬品ガイドライン」に従い、絶食及び（あるいは）食後投与試験により生物学的に同等であることを確認しておくことが望ましい。ただし、適切な薬物でヒト試験において殻の成分を変更してもバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示されている場合は、本ガイドラインに示す溶出試験に従って生物学的同等性を担保することができる。なお、現在、改訂前のガイドラインに従ってカプセル殻の変更を進めている製剤においては、改訂前の本ガイドラインの溶出試験（pH6.8には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液を用いる）で生物学的同等性を担保することができる。

- Q-26 コーティング製剤を非コーティング製剤へ変更する場合、又はその逆の場合には、E水準となるが、コーティング層の特性によらず常にヒト試験が必要か。
- (A) 必要である。溶出試験で生物学的同等性を判定できる範囲は、同じような特性を持った製剤同士を比較する場合である。コーティング製剤と非コーティング製剤間の変更は溶出挙動の同等性のみによって、生物学的に同等ということとはできない。
- Q-27 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で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-28 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-29 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-30 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-31 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-32 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-33 通常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。

* 通常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-34 「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) 平均溶出率の許容域は、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、最大85%、50%しか溶出しないと仮定して比例計算により許容域を決めた。

Q-35 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-36 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-37 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、経口通常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-38 「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-39 腸溶性製剤で、pH 6.0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-40 *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-41 溶出挙動を比較する溶出試験条件は「後発医薬品のガイドライン」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-42 ポリソベート 80 は紫外外部吸収が大きいため、難溶性医薬品の溶出試験で用いる界面活性剤にはこれ以外のものを用いてもよいか。

(A) Q-40 でも述べたように、原則として試験条件を変えることはできない。HPLC などを利用すれば分離定量は可能である。

Q-43 パドル法の 50 回転では、製剤がビーカーの底部に付着したり、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 で試験を行う方がよ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。

Q-44 カプセルの溶出試験では、シンカーを使用してもよいか。

(A) 溶出試験においてカプセルが試験液の界面に浮遊する場合には、使用してもよい。

Q-45 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な面があった。このような面を補うために、 f_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、 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-46 標準製剤の溶出性の如何にかかわらず、試験製剤にラグ時間が観測される場合にも溶出曲線をラグ時間で補正してもよいか。

(A) 標準製剤が基準となるので、標準製剤にラグ時間がないときには、ラグ時間で補正してはならない。

Q-47 ラグ時間の補正方法について示してほしい。

(A) 本 Q&A の Appendix B を参照されたい。

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、医薬品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 曲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。

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) 素錠

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	でんぷん	40 mg (10.00%)	35 mg (8.75%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	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	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 でんぷん	-1.25 %	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドンK30	0.75 %	(C)
賦形剤 乳糖	-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	でんぷん	40 mg (10.00%)	45 mg (10.71%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	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	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 でんぷん	0.71%	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドン K30	0.476%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Ca	-0.048%	(B)
賦形剤 乳糖	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)

	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	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 ポリビニルピロリドン K30	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	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	ポリビニルピロリドン K30	-0.17%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸Ca	0.167%	(B)
賦形剤	乳糖	-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

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	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%)
賦形薬	乳糖	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 でんぷん	-0.56%	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドンK30	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖	-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

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	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	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

	標準製剤	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 でんぷん	-0.56%	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドン K30	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖	-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

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)* ¹⁾	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	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%)
賦形薬	乳糖	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

	標準製剤	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

	標準製剤	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 でんぷん	-0.56%	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドン K30	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖	-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。

Appendix B 溶出曲線の補正

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。溶出曲線を補正したり、内挿法により溶出率を計算したり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ないようにするため、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_{5i} 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なるようにする。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_{5i} における溶出率を求める。各 t_{5i} 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B-1、B-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_{5i} 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_{5i} 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_{5i} 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。

B-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_{si} 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。

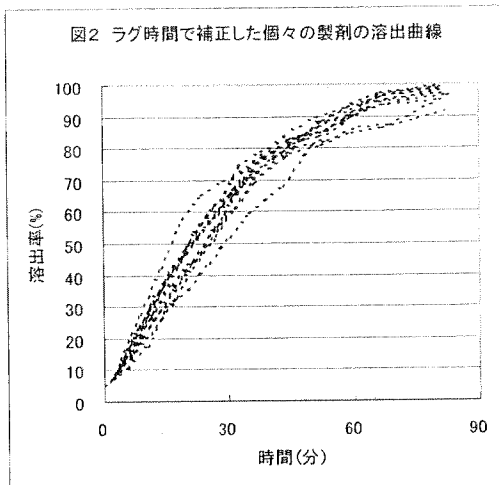
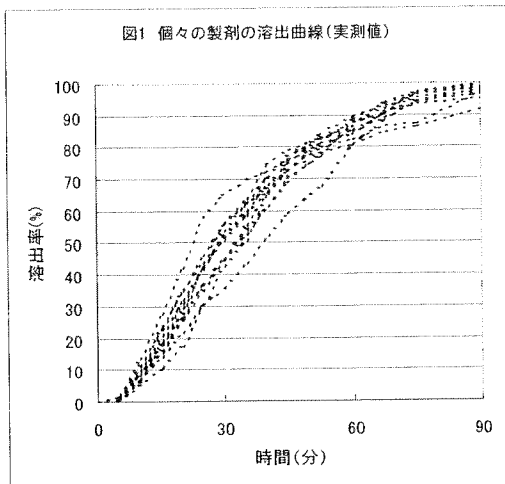


表2 個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

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 dB を内挿法で求める場合は、次式によって計算される。

$$dB = d1 + (d2 - d1) \times (t_{si} - t1) / (t2 - t1) \quad (2)$$

ここで、 $t1$: 直前の補正測定時間

$t2$: 直後の補正測定時間

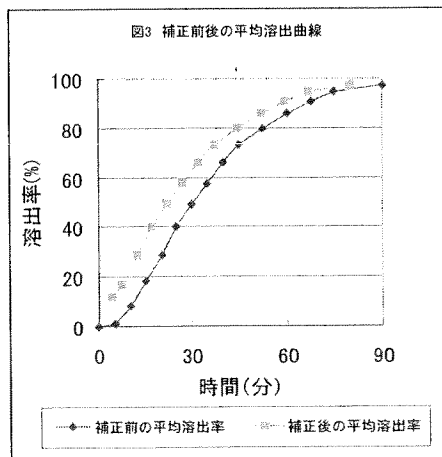
$d1$: 時間 $t1$ における溶出率

$d2$: 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_{c1} 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

tc2を式(1)に従って求める。表3より、dA = 85.0%、d1 = 80.1%、d2 = 85.7%、t1 = 44.5分、t2 = 52.0分、であるので、

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

より、85%溶出時点は51.1分と計算される。

f2関数を適用する場合には、標準製剤の平均溶出率が約85%となる時点をとる。Taとするとき、Ta/4、2Ta/4、3Ta/4、Taが比較時点である。上記で求めたtc2がTaであるので、ここでは計算方法を略す。Ta/4、2Ta/4、3Ta/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、f2関数を用いずに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。f2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。

B-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

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。

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
補正前平均	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

手順1) ラグ時間の計算

B-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。

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

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

B-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。

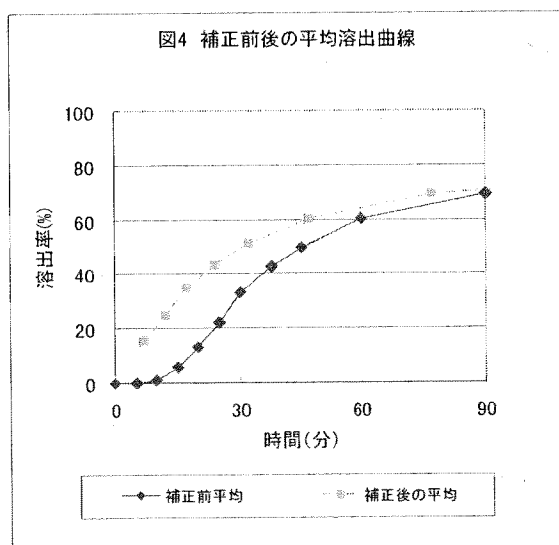
手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

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 $t_{s\text{last}}$ 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_{si} と溶出率

製剤	t_{si}									
	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

f2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、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。

f2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%となる時点を T_a とするとき、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 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、f2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、tc1は19分とし、tc2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tc2における平均溶出率を求める必要がある。f2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。

Appendix C 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)

局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン

Q&A

一般的事項

Q1 本ガイドラインに示されている「バイオアベイラビリティ」の定義が、平成9年12月22日医薬審第487号通知の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（以後、後発医薬品ガイドラインと略す）に示されている定義と異なる理由を説明してほしい。また、局所皮膚適用製剤については、何を指標として生物学的同等性を評価するのか。

A バイオアベイラビリティ試験の本来の目的は、作用部位に達する薬物の量及び速度を知ることにあるが、一般的に作用部位における薬物濃度を正確に知ることは困難である。血流を介して作用部位に到達する薬物では、血中濃度に達する薬物の量及び速度が作用部位に達する薬物の量及び速度と強い関係にあるために、通常、後発医薬品ガイドラインに示したバイオアベイラビリティの定義が用いられる。局所皮膚適用製剤では、適用部位が外皮で、且つ、作用部位が外皮表面、角層あるいは角層下部近傍であるために、薬物が吸収されてから血液を介して作用部位に到達する量は極めて少ない。それゆえ、本来の目的に添った定義を示した。

生物学的同等性試験は、同一薬物を同一量含有し、用法・用量が同一である製剤間の治療の同等性を、薬物動態パラメータを指標にして保証する試験である。作用部位が角層中又はそれより下部にある医薬品を含む局所皮膚適用製剤については、適用中の角層内の薬物濃度が同一であれば治療上の同等性は保証されると考えられることから、投与中において角層内で示される定常状態若しくはそれに近い状態における薬物濃度を指標として、治療の同等性を保証することが重要である。そのため、本ガイドラインにおいては、定常状態若しくはそれに近い状態における皮膚薬物動態学的試験を基本的な試験とし、薬理学的試験、残存量試験、薬物動態学的試験を代替試験として位置づけた。FDA 諮問委員会に提出されたtretinoin の生物学的同等性に関する2つのデータ¹⁾では、皮膚薬物動態学的試験の結論と臨床試験の結論は一致しており、皮膚薬物動態学的試験法の有用性が示されている。また、薬物の作用部位が皮膚表面に局限される場合には、皮膚表面上における薬理学的反応を評価する試験を基本的な試験とする。

1) Food and Drug Administration Advisory Committee for Pharmaceutical Science, November 29, 2001. Briefing Information Dermatopharmacokinetics.

Q2 健常皮膚と病態皮膚とではバリア機能が異なると考えられるが、健常皮膚による生物学的同等性試験によって、病態における生物学的同等性を保証することは可能か。また、製剤の物理化学的特性の違いはバイオアベイラビリティや治療効果に影響を及ぼすと考えられるが、局所皮膚適用製剤の後発医薬品の生物学的同等性の評価を物理化学的特性に応じて変える必要はないのか。

A 生物学的同等性試験の目的は、治療学的な同等性を保証することにある。局所皮膚適用製剤の治療学的同等性を保証するために考慮すべきことは、1) 薬物の皮膚吸収における健常皮膚と病態皮膚との相違、2) 医薬品が全身循環血流に到達した場合の副作用、3) 治療効果に及ぼす基剤の直接的影響である。ここでは、生物学的同等性の評価に絞って、1)及び3)について述べることにする。

局所皮膚適用製剤では、製剤の投与部位そのものが病態であることが多く、バリア機能が健常人よりも高い状態から、皮膚の著しい損傷のためにバリア機能がほとんど失われた状態までと、変動幅が大きい。バリア機能が低い場合には、薬物の放出過程が吸収過程の律速段階となり製剤の放出機能の差の影響が最も大きくなり、一方、バリア機能が高い場合には皮膚透過過程が吸収過程の律速となるために、製剤の放出機能の差は見えにくくなる。そのため健常皮膚を対象とした生物学的同等性試験の結果は、バリア機能が健常皮膚とは異なる病態における生物学的同等性に外挿できるとは限らない。殊に、製剤間で物理化学的特性が異なる場合には、そのような恐れが大きい。

しかしながら、皮膚の疾患部位は患者間及び患者内で均質でなく、健常に近い部分から非健常の部分までが混在しており、また疾患の治癒あるいは悪化に伴い、皮膚の状態も変化するので、どの状態を目安にして病態皮膚の生物学的同等性を保証すべきであるかは一概には決められない。また、このように様々な状態の皮膚に対して同一の製剤が適用されていることを考慮すると、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性は全身適用の医薬品ほど厳密に保証する必要はないと考えられる。一方、治療学的同等性を示すための臨床試験では、検出力は極めて低い。このようなことを考慮すると、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価については、製剤間の物理化学的特性の類似性如何に関わらず、健常皮膚による皮膚薬物動態学的手法又はその代替法に優る方法はないと考えられた。

物理化学的特性が類似していない製剤同士では、基剤の成分が著しく異なる。これによって特に懸念されるのが、3)の治療効果に及ぼす基剤の直接的影響の差である。臨床医からは「同じ医薬品を含む製剤でも、基剤が違うため治療効果に差がある」との指摘がなされており、その差は基剤による保護・保湿効果の差によるものと考えられている。例えば、ワセリンやマクロゴールは、塗布することで水分の喪失を防ぎ皮膚を保護するか、又は、角層に浸透して水分を保持する。したがって、このような成分の含有量の違いは、保護・保湿効果に影響を及ぼすことが考えられるが、仮に基剤に

よる保護・保湿効果に差があったとしても、その差は角層内薬物濃度の差になって現れる可能性が高い。

これらを考慮するとき、先発医薬品と後発医薬品間の製剤の物性の相違を特に問題視する必要はないと判断される。しかしながら、製剤の物性が異なれば異なるほど、製剤中の薬物の拡散、皮膚への薬物の分配に差が生じやすく、生物学的同等性は成立しにくい筈であり、角層中薬物濃度を指標とした試験法で検出されやすくなる。そのため、現実に物性が大きく異なる後発医薬品は存在しえないと思われる。

ガイドラインの適用

Q3 口内炎治療薬、点鼻薬、痔疾治療薬、抗菌トローチ及び抗生物質注射剤のための内皮反作用注射などは、本ガイドラインの適用を受けるのか。

A 本ガイドラインは、皮膚に適用したときに、その部位で治療効果を発揮する製剤を対象としている。ゆえに、粘膜に適用する製剤、抗生物質注射剤のための内皮反作用注射及び皮膚に適用した後に体循環血流へ薬物が到達して治療効果を期待する製剤は対象としていない。

用語

Q4 後発医薬品は、「シート状のものは先発医薬品と面積と含量が同一で、液状又は半固形状のものは単位質量当たりの含量が先発医薬品と同一でなければならない」とあるが、面積、含量が異なっても、バイオアベイラビリティが同じであれば問題ないのではないか。

A バイオアベイラビリティが先発医薬品と同等であるということのみで、後発医薬品としては取り扱わない。本ガイドラインで規定している後発医薬品は、医療用医薬品の申請区分（8）で取り扱われるものを対象としており、あくまで先発医薬品と同一有効成分を同一含量含み、先発医薬品の同等品として適用できるものでなければならない。

Q5 スプレー剤の場合は、後発医薬品はどのように定義されるのか。

A 容器に含まれる薬物濃度が等しく、単位時間当たり又は一回の噴射薬物量が先発医薬品と同一であるスプレー剤を後発医薬品という。

Q6 作用の強い医薬品の定義の中に「それに準じる薬物」とあるが、どのような基準で薬物を判断するのか。

A バリア機能が低下した皮膚に医薬品を適用した場合、循環血流へ薬物が吸収されることによる副作用の発生が懸念されるが、その際の副作用が許容し得るものかどうか判断基準となる。ガイドラインに示した免疫抑制剤、ステロイド剤等は、このような

基準から選定した。

Q7 作用強度の強いステロイド剤とは、どこまでを指すのか。

A ステロイド外用薬は、薬効の程度によってstrongest, very strong, strong, medium, 及びweak の5群に分類される。一般に、薬効の大きい外用剤ほど副腎皮質機能抑制効果も強く現れるといわれており、外用薬による副作用としては、骨量の減少、発育障害（小児）、副腎皮質機能低下などが報告されている。ステロイドの経皮吸収率は正常な皮膚の場合、3~5%、ODT療法*では約28%、さらに角層を剥離した皮膚では塗布後4~6時間に78~90%が吸収されるといわれている。²⁾また、皮膚のバリア機能に異常をきたしている皮膚病変部では、ステロイドの吸収率が著明に増大することが報告されている。ステロイド外用薬による全身性副作用は、主に視床下部、下垂体及び副腎皮質におけるその機能がどの程度抑制されるかによって評価されるが、strongに分類されるステロイド外用薬では、単純塗布で20g/日、ODT療法では10g/日によって副腎皮質機能抑制が生じ、strongestに分類されるものでは、単純塗布で10g/日、ODT療法では5g/日によって副腎皮質機能抑制が生じることが報告されている。

以上のことから、作用の強力なステロイド外用薬を大量にしかも長期に使用する場合（例：広範囲な皮疹、アトピー性皮膚炎、乾癬などへの適応など）には全身作用が生じやすいと思われ、また、皮膚のバリア機能に応じて経皮吸収率が変化する薬剤であると考えられる。したがって、strongest, very strong 及びstrongの3群のステロイド外用薬は、暴露量が問題となる薬物と考えられる。

* ODT療法：Occlusive dressing therapy；軟膏を患部に単純塗布し、その部分をポリエチレン製、ポリ塩化ビニリデン製などの薄膜で覆って絆創膏で止めて密封する方法。ステロイド軟膏の経皮吸収が高まり、病変を短期間で治癒させることができる。市販のステロイドテープもODT療法そのものである。

2) 古江増隆，皮膚科診療プラクティス第6巻，宮地良樹編，文光堂，東京，1999，pp. 118-124.

試験

標準製剤と試験製剤

Q8 ロット間の差を適切に検出できる *in vitro* 放出試験で標準製剤を選択するとあるが、その目的は何か。

A 後発医薬品は、入手可能な先発医薬品の中で平均的な挙動を示す製剤と同等であるべきである。*in vitro* 放出試験で標準製剤を選択する目的は、中間的な製剤学的特性を示す先発医薬品のロットを選択するためである。なお、放出試験は標準製剤の選択に用いるだけであって、標準製剤と試験製剤を放出試験で比較する必要はない。

Q9 *in vitro* 放出試験の温度を 32 度とした理由は何か。

A 室温 25°Cにおいて露出した背部及び腰部の皮膚の平均温度は 33°C前後であり、範囲は 31.5~35°C程度である。¹⁾ 皮膚適用製剤の*in vitro* 放出試験温度は、32°C又は 37°Cで行われることが多く、USP (The United States Pharmacopeia) では試験温度を 32°Cとしている。皮膚の温度と USP との整合性を考慮し、32°Cとした。

1) 久住武ら、日本温泉気候物理医学会雑誌、50 (3), 121 (1987)。

Q10 どのような場合に、*in vitro* 放出試験に膜を使用することができるか。また、膜透過が律速になっていないことをどう評価するか。

A 基剤が放出した薬物の測定に支障を来す場合には、膜を使用してもよい。膜透過が律速である場合には、全ての製剤からの透過はほぼ等しくなると考えられる。従って、もし製剤からの放出が溶液からの放出よりも遅ければ、膜透過は放出の律速ではないと判断できる。

Q11 *In vitro* 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、標準製剤を選ぶとあるが、利用できる物理化学的試験にはどのような試験があるのか。

A 拡散セルに人工膜の代わりに動物皮膚を取り付ける *in vitro* 透過試験などがある。

Q12 「実生産ロットと生物学的同等性試験に用いるロットの製法は同じで、両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であるものとする」と記載されているが、どのようにして示すのか。

A 実生産ロットの有効性、安全性を保証するためには、試験ロットと実生産ロットの品質及びバイオアベイラビリティが同等でなければならない。試験ロットと同等な実生産ロットを製造するためには、製剤の品質、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす原薬、添加剤の重要な性質、製法上の重要要因を明らかにしておき、それらを適切に制御する必要がある。両者の品質及びバイオアベイラビリティは共に同等であることは、物理化学的特性が同じであること、及び、放出試験が可能などときには放出特性が同等であることを確認することにより示される。

許容域

Q13 作用の強い医薬品以外の医薬品には、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに示されている許容域よりも広い許容域が適用されるのは何故か。

A 医薬品の使用目的、適用方法を考慮し、有効性、安全性の面から問題ないと判断されたために、広い許容域を適用することとした。作用の強い医薬品の許容域は、後発医

薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに示されている通りである。

試験

Q14 本ガイドラインでは、従来の試験法である動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法が認められていないが、その理由はなにか。

A 後発医薬品ガイドラインにおいては、原則としてすべての医薬品でヒトを対象として生物学的同等性試験を実施することとされている。動物試験は、生物学的同等性の結果がヒトの結果と相関し、且つ製剤間のバイオアベイラビリティの差を識別しやすい場合に、ヒト試験の代替となり得る。しかし、動物とヒトの皮膚では、毛穴の数、皮膚の厚さ、皮下脂肪の厚さなどの解剖学的条件にかなり差があると言われている。^{3,4} また、生物学的同等性に関して、ヒト試験と動物試験の結果が比較されたことはなく、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価における動物試験の有用性は示されていない。⁵ 以上の理由により、本ガイドラインでは、動物を対象とした薬理学的試験法による生物学的同等性の評価方法は例外を除いて認めないこととした。

3) Bronaugh, R.L., R.F. Stewart, and E.R. Congdon, Methods for in vitro percutaneous absorption studies. II. Animal models for human skin. Toxicol Appl Pharmacol, 1982. 62(3): 481-8.

4) Shah, V.P., et al., Workshop report on in vivo percutaneous penetration/absorption. Washington D.C., May 1-3, 1989. Skin Pharmacol, 1991. 4(3): 220-8.

5) Shah, V.P., et al., Bioequivalence of topical dermatological dosage forms--methods of evaluation of bioequivalence. Pharm Res, 1998. 15(2): 167-71.

Q15 いくつかの生物学的同等性の測定法が記載されているが、どの方法が望ましいのか。

A まず製剤の適用目的（作用部位）から適切な方法を選択する。角層、又は角層より深部に作用部位がある場合は、皮膚薬物動態学的試験法を適用できる。検出力や簡便性を考慮して、皮膚薬物動態学的試験法と同程度の方法があれば、それを使用することができる。明瞭な蒼白化反応を生じる一部のステロイド剤は臨床効果と蒼白化との間に関連性があることが知られており、蒼白化反応を指標とした薬理試験を適用できる。手指洗浄等に用いる消毒薬や殺菌剤などは *in vitro* 効力試験が適用できる。作用部位が表面に表れている褥瘡等の治療薬には、動物試験が適用できる。

Q16 NSAIDs のような薬物では、作用部位へ到達する経路には、皮膚より直接到達する経路と全身循環血流を経る経路とがあると考えられるが、皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験を用いる方法によって適切に生物学的同等性を確認できるのか。

A 皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験では、作用部位に到達する途上の、すなわち角

層に入る薬物を捉えバイオアベイラビリティを測定していることになる。指摘された経路が存在するならば、薬物は、角層透過後両経路に分かれることになるが、その配分率が製剤によらず一定であるなら、皮膚薬物動態学的試験及び残存量試験によっても生物学的同等性を評価できると考えられる。現在のところ、製剤によって配分率が一定であるかどうかについては明かではない。しかしながら、表皮内、真皮内の薬物拡散速度へ及ぼす基剤の影響は小さいと考えられるので、角層に入る薬物の速度の同等性を保証することにより、局所皮膚適用製剤の生物学的同等性を保証できると考えている。

Q17 本試験では、部位による偏りの影響を排除するために、比較を行う組み合わせ（例えば、標準製剤と試験製剤、被験者選択用適用部位（後述）など）ごとにランダムに適用部位を割り付ける、とあるがどのように割り付けるのか。

A 特定の処理が、多くの被験者で特定の同一部位に割り付けられないことがないように、特に注意して無作為に割り付けるようにする。

Q18 吸収に影響を及ぼす適用部位の差が懸念され、むしろ、同一部位の時期間の差の変動の方が小さいと考えられるときには、2剤 x 2期クロスオーバー法を適用してもよいか。

A 2剤 x 2期クロスオーバー法を適用しても構わない。ただし、時期の影響や順序効果が表れやすい臨床試験、角層剥離による皮膚の損傷の影響が出やすい皮膚薬物動態学的試験では2剤 x 2期のクロスオーバー試験法を採用することは好ましくない。

Q19 *In vivo* 試験の予試験において、用量反応性 (dose-response) の確認を行う必要はないのか。

A 実際に製剤が適用される状態は、必ずしも線形の用量反応性 (dose-response) が成り立っているとは限らないので、生物学的同等性試験の予試験において用量反応性 (dose-response) の確認を行う必要はない。なぜなら、薬物の基剤中での溶解状態が飽和に達しているときには、製剤中の単位重量あたりの含量を上げても、溶解状態にある薬物濃度は高くなり、皮膚への薬物の分配速度は製剤中の含量には比例しないからである。

Q20 配合剤の場合には、配合されている全ての有効成分について、評価を行わなければいけないのか。ステロイド剤に抗生物質が配合されている製剤では、薬理学的試験によるステロイド剤の評価と抗生物質を評価する試験の2つを実施するのか、あるいは、両者を同時に評価できる試験を選択して評価するのか。

A 配合剤の場合には、配合されている全ての有効成分について同等性の評価を行う。ス

テロイド剤に抗生物質が配合されている場合も例外ではなく、このとき、薬理学的試験と抗生物質を評価する試験の2つを実施しても、又は、両者を同時に評価できる試験を選択して評価してもどちらでもよい。

Q21 皮膚薬物動態学的試験においては、定常状態における角層内薬物濃度だけを評価している。FDAの「皮膚薬物動態学的試験に関するガイダンス案」⁶⁾では、吸収相、定常状態、製剤除去後の消失相のすべてについて、角層内薬物濃度を観察し、見かけの定常状態における濃度 (C_{css}) と角層内濃度-時間曲線下面積 (AUC) で評価を行うこととされていた。定常状態における評価だけで、適切に生物学的同等性を評価できるのか。

A t_{ss} を定常状態に達する時間とし、C_{css} に到達後に製剤を取り除くと、AUC は C_{css}・t_{ss} で表され、C_{css} 以上の情報を与えないと言える。また、局所皮膚適用製剤では、通常、定常状態に至るまでの過程が問題となるような使われ方はしないので、定常状態に至るまでを評価する必要性は低い。上記を考慮して、本ガイドラインでは、定常状態若しくはそれに近い状態での角層内薬物濃度の同等性を評価すれば十分と考えた。

6) FDA Guidance for Industry: Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs – In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In vitro Release, and Associated Studies, Draft Guidance, June 1998. (2003年5月現在、この案は取り下げられている。)

Q22 皮膚薬物動態学的試験においては、2つの方法が示されているが、それぞれの特性及び使い分けについて示してほしい。

A TEWL を測定しない場合は、同一回数 (10~20回) の角層剥離を行うことにより、薬物を含有した角層の大部分が剥離されることを前提にして、同一回数の剥離によって角層中に存在する薬物量の比較 (対照製剤/試験製剤) を行う。しかし、角層の厚さ、剥離操作による剥離のしやすさには被験者の個人差があり、更に剥離の技量等の個人差が加わるため、剥離の変動が大きくなりデータのバラツキにつながる恐れがある。このような場合、検出力をあげるためには、例数を多くする、あるいは、同一被験者、同一製剤の観察ポイント数を多くする必要がある。

TEWL を測定する場合には、付録1に示す式を利用することにより、全角層中における薬物濃度を推定できるので、角層の回収率の変動による影響が小さい。そのために、TEWL を測定する方法は試験操作が煩雑ではあるが、同じ観察ポイント数、被験者数ならば一般的には試験のばらつきは小さく検出力は高くなる。しかし、TEWL の測定には時間がかかるので、速やかに吸収される薬物では、測定中に角層内薬物濃度が変化するためにこの方法が適用できない場合、あるいは、薬物や製剤の

特性によりこのモデルが適用できない場合もある。なお、ガイドラインの付録 1 に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する方法については、以下の文献^{7, 8)}において詳細に述べられている。

7) Kalia, Y.N., Alberti, I., Naik, A., Guy, R.H., Assessment of topical bioavailability *in vivo*: the importance of stratum corneum thickness. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 2001. 14: 82-86.

8) Albert, I., Kalia, Y.N., Naik, A. and Guy, R.H., Assessment and Prediction of the Cutaneous Bioavailability of Topical Terbinafine, *In Vivo*, in *Man. Pharm. Res.*, 2001. 18:1472-1475.

Q23 付録 1 に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する方法は、皮膚の角層以下の部分がシンク条件を満たす場合にのみ適用できると理解しており、この式が適用できるケースはかなり限定されていると理解してよいか。

A 付録 1 に示したモデル式については、皮膚の角層以下の部分がシンク条件を満たす場合にのみ適用できる。⁹⁾ しかし、実際には角層以下の皮内には薬物の濃度勾配が存在する場合があります、¹⁰⁾ 定常状態における角層の最下層部分の濃度が 0 にならないため、¹¹⁾ この式を当てはめることに無理のある薬物や製剤もあると考えられる。予試験でモデル式がフィットしない場合には、モデル式によらない方法を採用した方がよい。

9) 小林大介, 森本雍憲, 薬局, 2002. 53(11): 2688-2698.

10) H. Schaefer and A. Zesch, *Acta Derm. Venereol. (stockh)*, 1975. 74: 50-55.

11) K. Tojo, K. H. Valia and Y. W. Chien, *J. Chem. Eng. Japan*, 1985. 18(2): 174-178.

Q24 軟膏剤のように用法に 1 日数回塗布すると記載されている製剤と、貼付剤のように 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回貼付すると貼付回数が記載されている製剤について、それぞれ、角層中薬物濃度の測定点をどのように設定すればよいか。

A 軟膏剤のように適用時間や適用回数に明確な規定が無く、適宜投与される医薬品においては、角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点 1 点で、定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には投与開始後約 4 時間の時点 1 点で、また、定常状態が一定時間持続せず角層中薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には最高値以降の適当な時点 1 点で、それぞれ標準製剤と試験製剤の比較を行う。

一方、貼付剤のように用法で 1 日の貼付回数が記載されている場合には、貼付している間(適用時間)での有効性の同等性が期待されている。そのため、投与後角層中薬物濃度が定常状態に到達する場合は定常状態の時点 1 点および製剤適用の最終時点 1 点で、また、定常状態に到達せず薬物濃度が上昇を続ける場合には、投与開始後約 4 時間の時点 1 点および製剤適用の最終時点 1 点で、定常状態が一定時間持続せず角層中

薬物濃度が最高値に達したのち低下する場合には、最高値付近の適当な時点 1 点および製剤適用の最終時点 1 点のそれぞれで標準製剤と試験製剤の比較を行う。

Q25 抗ウイルス剤や抗真菌剤の作用部位が表面であるために皮膚薬物動態学的試験を適用することは不適當という考えがある。これについては、どのように考えたらよいか。

A 抗真菌剤の外用薬は角層の最下層まで到達する必要がある。その理由は、白癬菌は角層の中層から下層に増殖しているからである。抗ウイルス剤は表皮全層、できれば真皮まで薬剤が到達する必要がある。水痘や単純ヘルペスなどのヘルペスウイルスは、生きた表皮の細胞に感染し細胞に壊死を起こした結果、水疱になる。したがって、生きた細胞のいる角層より下の表皮及び真皮まで薬剤が浸透する必要がある。さらに、ウイルスは真皮の血管内皮にも認められることがあり、血管炎を引き起こす。そのようなものに効果をあげるには、当然深くまで薬剤が到達する必要がある。抗真菌剤及び抗ウイルス剤を外皮に適用することによって臨床的効果が認められていることから、これらの生物学的同等性試験では、皮膚薬物動態学的試験を適用する対象製剤となり得る。

Q26 蒼白化反応強度から生物学的同等性を証明できるとした根拠を示して欲しい。また、AUECにより評価する理由、本試験の製剤適用時間を T_{50} とする理由、ステロイド応答性被験者を選定することの必要性、及び、選択時の基準を $AUEC_2/AUEC_1 > 1.25$ とした理由を示して欲しい。また、ステロイド応答性被験者を選定する際に、 $AUEC_1 = 0$ となる被験者の場合には、どのように対処すればよいか。

A ステロイド剤による蒼白化の強度は原体の作用強度に相関し、これを利用してステロイド剤のランク分けを行ってきた経緯がある。一方、Stoughton らは、0.050% betamethasone dipropionate を用いた研究で、蒼白化強度が適用量及び適用時間とよい相関性があることを示した。¹²⁾ また、製剤適用時間を T_{50} としたときの蒼白化反応が皮膚薬物動態学的試験による角層中薬物濃度ともよい相関性を示すことも報告されている。¹³⁾ 以上のことより、同一薬物を含む異なる銘柄間のバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験においても蒼白化反応を利用できると判断され、薬理的試験の 1 つとしてガイドラインに採用された。なお、皮膚薬物動態学的試験などの他の試験法と同様に、定常状態における蒼白化強度を比較することにより、生物学的同等性を評価できる可能性があるが、現在のところその妥当性はまだ示されていないので、薬理的試験の 1 つとして蒼白化反応を利用する場合には、製剤適用時間を T_{50} とし、蒼白の経時変化を含めて同等でなければならない、即ち AUEC が同等とみなされなければならないとした。

ステロイド非応答性の被験者は、薬物の吸収量に応じた反応を示さないため、バイオアベイラビリティの同等性を評価する試験の被験者としては不適切である。ステロイ

ド応答性の被験者選択の目安としてAUEC2/AUEC1>1.25としたのは、製剤適用時間が4ないし9倍異なるとき、即ち適用量が4ないし9倍異なるときに、ばらつきなども考慮して、反応の比が最低1.25倍となるような被験者を選択した方がよいからである。なお、AUEC₁=0となる被験者は、ステロイド非応答性の被験者である可能性が高く、また、ステロイド応答性の有無を判定できないので除外すべきである。

12) Pershing LK, Lambert L, Wright ED, Shah VP, Williams RL, Topical 0.050% betamethasone dipropionate: pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-response studies in humans, Arch Dermatol, 130, 740-747 (1994).

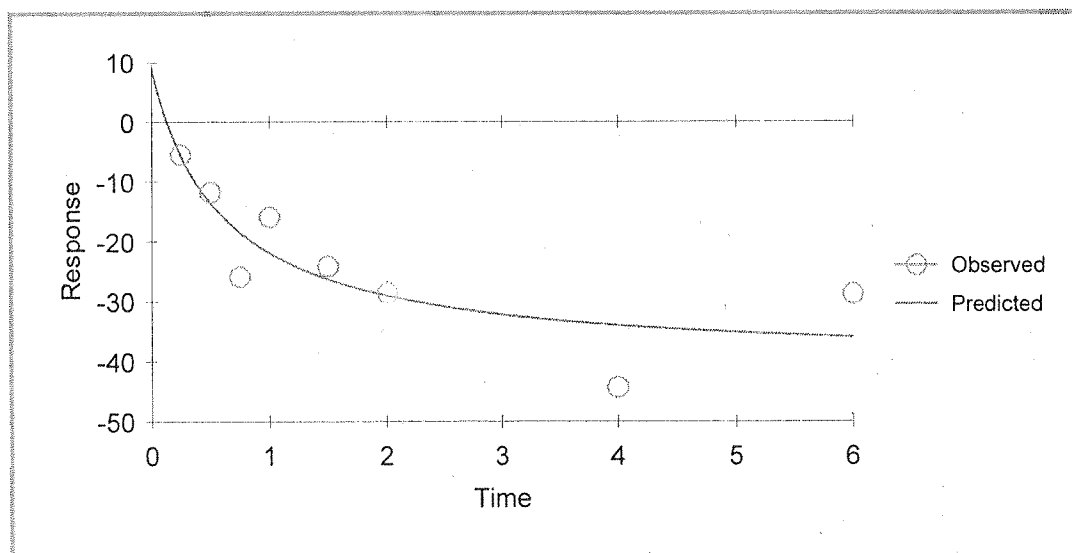
13) Singh GJ, Adams WP, Lesko LJ, Shah VP, Molzon JA, Williams RL, Pershing LK, Development of in vivo bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacokinetic modeling, Clin. Pharmacol. Ther., 66, 346-357 (1999).

Q27 T₅₀の算出方法を具体的に示して欲しい。また、T₅₀から決める製剤適用時間は切りのよい時間でよいか。

A 具体的な数値を用いてT₅₀の算出方法を示すことにする。予試験で、製剤適用時間を0.25～6時間と変える他はガイドラインに示した方法に準じて、蒼白化反応を色差計で測定し、ベースライン及び製剤非適用部位で補正した後AUECを計算したと仮定する。下記のデータは、各製剤適用時間におけるAUECの平均値であるとする。

製剤 適用時間 T (hr)	0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	4.00	6.00
AUEC	-5.44	-11.76	-25.86	-15.87	-24.12	-28.58	-44.30	-28.76

上記のデータを、横軸に測定時間、縦軸に AUEC にとりプロット (○) したのが下の図である。



このデータに、ガイドライン付録2に示した(8)式をあてはめ、非線形最小二乗法により、 $AUEC_{max}$ 、 $AUEC_0$ 及び T_{50} の推定値を求めると、それぞれ、-40.45、8.93 及び 0.60 となる (WinNonlin ver. 4.1, Pharsight Corporation, Mountain View, Calif.)。パラメータの推定値を用いて計算したAUECの予測値を図中実線で示した。これより蒼白化反応を利用した薬理的試験における製剤適用時間は0.6時間が適当と計算される。なお、上記データは架空のデータであり、ステロイド剤では T_{50} が 0.6 時間程度になるということの意味するものではない。

試験が実施しやすいように製剤適用時間は切りのよい時間としてよい。上記の例では製剤適用時間は40分とするのが適当であろう。

蒼白化反応は非常にばらつきが大きいので、ガイドラインの(8)式には複数の被験者による平均値をプロットするのでよく、個々の被験者で T_{50} を求める必要はない。

非線形最小二乗法を適用して求めるパラメータの数は3個あるので、測定点数(図の○の数)は3よりも十分大きい必要がある。また、ばらつきが大きいので、非線形最小二乗法を収束させ T_{50} の推定値を得るためには、製剤適用時間を十分広い範囲に取り、AUECの変化率が大きい領域、即ち製剤適用時間が短い領域で多数の測定点を得るなどの工夫が必要である。

Q28 適用部位の数が、試験製剤及び標準製剤、ステロイド応答性被験者選択用適用部位(製剤適用時間 (T_1 , T_2 に相当) それぞれについて、各1~数箇所とあるが、これらは揃える必要があるか。

A 標準製剤と試験製剤については、適用部位の数は同数とする。ステロイド応答性被験者選択用適用部位については、 T_1 , T_2 に対応する部位の数は同数とするが、標準製剤及び試験製剤の適用部位数と揃える必要はない。

Q29 蒼白化反応を目視で判定する場合、パラメトリック、ノンパラメトリックな方法のいずれを用いて解析を行ってもよいとあるが、予め決めておく必要はないか。

A 解析プロトコールにあらかじめ統計解析の手順について記載しておく。例えば、パラメトリックな方法で解析するが、分布の正規性が疑われるときにはノンパラメトリックな方法で解析する、などと定めておく。

Q30 視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには、ノンパラメトリック手法を用いて標準製剤の平均 AUEC と試験製剤の平均 AUEC の差の 90%信頼区間を計算するとあるが、ノンパラメトリック手法を用いて信頼区間を計算する方法に関する参考文献を示してほしい。

A 2 剤x1 期の試験の場合には、Wilcoxon の 1 標本検定 (符号付き順位検定) などの手順に従って、平均の差の中心位置の信頼限界を計算する。Wilcoxon の 1 標本検

定については、成書¹⁴⁾に詳細に述べられている。

2 剤x2 期の試験の場合には、Hauschke らのアプローチ¹⁵⁾に従って計算できる。

14) 佐久間昭, 薬効評価—計画と解析 II, pp12 - 23. 東京大学出版, 東京, 1981

15) Hauschke, D., Steinijs, V. W., Diletti, E., A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1990. 28(2), 72-8.

Q31 残存量試験では、製剤からの薬物の消失量を測定する部位とは別の部位に製剤を非常に短時間適用したときの回収薬物量から、製剤を t 時間適用したときの回収薬物量を差し引くとあるが、これは何を意味するのか。

A 薬物が製剤から皮膚へ分配した量を正しく評価するための方法である。

適用前の製剤中の薬物量を Dose, t 時間後に製剤中に残存している薬物量を Rt, t 時間後に皮膚に分配した薬物量を At, t 時間後に皮膚の表面に残存し脱脂綿等に回収された薬物量を Bt で表すとす。本試験では次式より皮膚に分配した薬物量 At を求める。

$$A_t = \text{Dose} - (R_t + B_t) \quad (1)$$

もし、皮膚の表面に残存する薬物のふき取りが不適切に行われ Bt が真の値より低い場合、また、製剤からの薬物の抽出操作が十分でない場合のいずれにおいても皮膚へ分配した薬物量 At は多く見積もられてしまう。そこで、それぞれの操作によって回収されない薬物量を C とすると、皮膚へ分配した薬物量 At は次式で表される。

$$A_t = \text{Dose} - (R_t + B_t + C) \quad (2)$$

T=0 においても操作によって回収されない薬物量は変わらないとすると

$$A_0 = \text{Dose} - (R_0 + B_0 + C) \quad (3)$$

と表されるが、 $A_0=0$ とみなせるので、C は次式で表される

$$C = \text{Dose} - (R_0 + B_0) \quad (4)$$

そこで、(4)式を(2)式に代入すると

$$A_t = (R_0 + B_0) - (R_t + B_t)$$

となる。すなわち、「対照部位からの薬物回収量」から「t における薬物回収量」を差し引いた量を、薬物が製剤から皮膚へ分配した量として正しく評価できることになる。

Q32 薬物動態学的試験を適用する場合には、患者における PK/PD 試験などで相関関係を具体的に提示する必要があるのか。

A その通りである。

暴露量試験

Q33 暴露量試験の目的と具体的な方法や判定法について説明してほしい。また、「角層を完全剥離したヒト又は動物の皮膚を対象として」とあるが、どのような場合にヒトではなく動物の皮膚を対象としてよいのか。

A 作用の強い薬物では全身循環血流へ到達した薬物による副作用を無視することができない。特にアトピー性皮膚炎など角層のバリア機能が不十分な場合の副作用リスクを評価するため、角層が損傷を受けている病態皮膚での薬物の暴露量を評価する必要がある。具体的にはテープなどにより塗布部分の角層をほぼ完全に剥離したヒトまたは動物を対象として、薬物動態学的試験または残存量試験を行うことにより評価できる。なお、これらの試験では、一定の面積から全身循環血流中へ到達する薬物量の比較あるいは推定ができればよいので、試験に際しては、実際に医薬品が塗布される面積で実施する必要はなく、生物学的同等性試験と同程度の塗布面積で評価することでよい。例数は10例以上で行う。

塗布部分の角層を完全剥離したヒト試験において薬物動態学的手法を適用する場合には、吸収されて作用を発揮することを期待して投与される製剤における血中濃度、及び、後発医薬品が臨床的に使用される最大塗布面積を考慮して、薬物の特性に応じた暴露量の限度値を決定し、試験製剤の暴露量がそれ以下であることを示す。

角層剥離皮膚を用いた動物試験の結果からは、ヒトにおける安全性に外挿することができないので、標準製剤の暴露量と同等以下という基準を適用する。また、塗布部分の角層を完全剥離したヒト試験で残存量試験を適用する場合にも、ヒトにおける薬物動態を推定できないので、同等以下という基準を適用する。同等以下の基準を適用するときは、製剤間のパラメータの差の信頼区間上限が+25%、あるいは、点推定では+10%以下であることを確認する。

動物の皮膚を対象とするかヒトの皮膚を対象とするかは、申請者が選択してよいが、上述のように選択した試験法によって暴露量の許容域が異なる。

Q34 生物学的同等性を臨床試験で評価する場合にも、作用の強い医薬品については暴露量の確認が必要か。

A 臨床試験で同等性を評価する場合には副作用は評価しないので、また、臨床試験の対象皮膚がバリア機能が低いとは限らないので、別途に暴露量の評価は必要である。

Q35 生体試料の分析法バリデーションの実施に関する参考文献^{16,17)}を示してほしい。

A 次の文献を参考にするとよい。

16) Shah, V.P. et al., Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. J. Pharm. Sci., 1992. 81: 309.

17) Shah, V.P. et al., Bioanalytical method validation--a revisit with a decade of progress. Pharm Res., 2000. 17: 1551.