

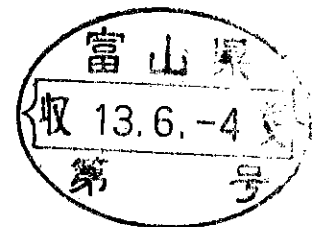
事 務 連 絡
平成13年5月31日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局審査管理課

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及び
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に関する
質疑応答集（Q&A）について

「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」及び「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」については、それぞれ平成12年2月14日付け医薬審第64号及び医薬審第67号医薬局審査管理課長通知により通知したところですが、今般、別添のとおり同ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）をとりまとめましたので御了知下さい。



(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で比較的速やかに類似した溶出挙動を示すならば、多様性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を説明願いたい。

(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pH-溶出特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、溶出試験の結果が同等であれば、製剤間の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、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、溶出試験の適用範囲は限定される。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「難溶性薬物を含む製剤」においては、前述したように*in vitro*溶出試験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。但し、全ての試験条件で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類似している場合、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、*in vitro*試験の溶出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。但し、全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、米国のSUPACガイダンス*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願いたい。

* Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing; In Vivo Bioequivalence Documentation; Guidance, Federal Register, Vol.60, No.230, Thursday, November 30, 1995.

(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、そうでない製剤と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悪い薬物では、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どうしは、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場合があること、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、スケールアップ/ダウン、製造装置、製造工程の変更をも対象としている。この相違は日米間の許認可制度の相違に起因するもので、これらの変更は日本では承認事項に含まれないため、本ガイドラインの対象外となっている。しかし、スケールアップや工程の変更等に対しても、本ガイドラインに従い、製剤の溶出挙動が変化してないことを確認しておくことが望ましい。

《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、承認を受けた製剤を対象としたものであり、開発段階の製剤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、企業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 全身作用が期待される経口固形製剤で、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、その製剤の処方の基本処方とすることができるか。

- (A) そのような製剤の処方を基本処方とすることができない。このような場合には、基本処方に当たるものはなく、処方変更前の製剤を標準製剤としてヒト試験を行う。

Q-6 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（以下「処方変更ガイドライン」という。）で「基本処方」を設定した理由を説明されたい。「基本処方」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、基本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) 基本処方を設けた理由は、臨床試験また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（バイオロットあるいはクリニカルロット）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。基本処方を設けたことにより、処方変更の程度は基本処方を基にして計算し、一方、必ずしも処方変更時に基本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、処方変更前の製剤としたのである。

従って、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ている製剤あるいは臨床試験で有効性及び安全性が確認されている製剤を特定できる場合には、それを基本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。但し、動物試験または溶出試験による確認のみで一変されている製剤にあっては、標準製剤と基本処方との間の差が、本ガイドラインの処方変更の表の範囲を超えている場合には、このガイドラインを適用することができない。（「生物学的同等性に関する試験基準」に従って承認された製剤が主としてこれに該当する。このガイドラインの適用外の製剤を処方変更しようとする場合には、先発医薬品を標準製剤として処方変更しようとする製剤を後発医薬品として、「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-7 なぜ、標準製剤の定義が「処方変更ガイドライン」と「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、「含量違いガイドライン」という）とで異なるのか？

- (A) 含量違いでは、処方という要素に加えて含量という要素の変更も加わる。そのために、標準製剤となる製剤は臨床試験で有効性及び安全性が確認されたか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ていないなければならない。Q6で述べたように、処方変更では、基本処方が設定されているので、標準製剤は必ずしもヒト試験によって有効性及び安全性、又は同等性が確認

されていなくてもよい。このような理由で、2つのガイドラインの標準製剤の定義が異なる。

Q-8 基本処方の製剤が現在市販されていないとき、基本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) 処方変更の場合には、標準製剤は常に処方変更前の製剤である。

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、他方の製剤は溶出試験で申請可能であることを確認したい。

(A) 同時申請の場合には、両製剤とも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を行う。なお、標準製剤は、既承認の製剤と定義されている。

Q-11 先発医薬品メーカーに20mg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、剤型追加の区分に入るので、「剤型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常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、ヒト試験の代わりとして動物試験を実施するのもよいのか？

(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。

Q-14 経口固形製剤であるが吸収されて薬効を発揮することを期待されていない医薬品は、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) 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

インに従って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」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全ての試験条件で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製薬物の定義、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の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 「実生産ロットと同等性試験に用いるロットの製法は同じで」とされているが、「製法は同じ」とはどの範囲をさすのか。

(A) 製造機械にあっては操作原理が同じであること、製法（製造プロセス）にあっては造粒法（乾式又は湿式）が異なること等、同等とみなせる操作手順で製造されることをさす。

Q-19 徐放性製剤の試験製剤について、大きさ、形状、比重、放出機構が類似していることが条件となっているが、放出機構が類似していれば、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、投与された形態で消化管に長時間とどま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出来ないため、この規定（大きさ、形状、比重、放出機構の類似性）が必要である。

なお、「後発医薬品ガイドライン」においては、「大きさ」は「形状」の中に含まれるとしていたが、本ガイドラインにおいては一層明確にするために、「形状」

と「大きさ」を分けて表現することとした。

Q-20 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-21 「含量違いガイドライン」の緒言に述べられている「剤型は同一」とはどのような範囲を指すのか。

(A) 「剤型は同一」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-22 表3の薬物（治療濃度域の狭い薬物）が選ばれた根拠は何か。

(A) 毒性発現濃度域が治療濃度域下限値の2倍以下の薬物*、及び、特定薬剤治療材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-23 一つの添加剤で、2つの配合目的で使用している場合、どちらか一方で水準を決めるのか、それとも両方に適用させるのか。

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

例えば、トウモロコシデンプンを賦形剤、崩壊剤の2つの目的に使用した場合、添加したトウモロコシデンプンのどの部分が賦形剤でどの部分が崩壊剤として作用するか特定できない。したがって、変更の許容幅が少ない崩壊剤の項にしたがう。一方、被覆製剤において、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被覆部の被覆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したがう。

Q-24 表1及び表2の範囲で、添加物の全量入れ替えは可能か。

(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入れ替えをしてもよい。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信頼できる文献によって確認しておく必要がある。なお、適量表示が可能な成分の含有率は、その理論値とする。

Q-25 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のか。また、カプセル剤の溶出試験法にトリプシン、ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法を適用してもよいか。

(A) 申請に際し、カプセル剤皮の処方内容は問われていない。それ故、処方の変更の対象はカプセル内に充填される部分の変更の内容を指すことになり、非コーティング製剤と考えてよい。但し、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、Q25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-26 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のか。

(A) 硬カプセルの殻の成分については、現在承認対象事項とはなっていない。しかし、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、PEG-ゼラチン、コハク化ゼラチン、スターチ、HPMC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、他の基剤を用いた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も否定できない。従って、変更する場合には、少なくとも「処方変更ガイドライン」に従った溶出試験で溶出挙動が同等であることを確認しておくことが望ましい。

Q-27 ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208, 2906, 2910のように、粘度の異なる高分子は、別々の添加剤としてそれぞれの含有率の差を求めるのか。また、同一の化合物でグレードの異なる添加剤は、どのように扱ったらよいか。

(A) 承認申請書の処方に、これらが識別されておれば、別の添加物として扱う。

また、従来から、グレードの異なる添加物（例えば乳糖のグレード）については、そのグレードを申請書に記載しなくてもよいことになっている。しかし、添加物のグレードの変更や高分子の重合度の変更は、バイオアベイラビリティに少なからぬ影響を与えることはよく知られた事実である。従って、変更する場合には、少なくとも「処方変更ガイドライン」に従った溶出試験で溶出挙動が同等であることを確認しておくことが望ましい。

Q-28 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-29 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を聞きたい。

(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。従って、コーティング基剤の特性から変更許容幅および適用する試験を特定できない。

Q-30 コーティング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、自由に行っ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コーティング層の性質を変えることができる。したがって、自由な変更は、許されない。

Q-31 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-32 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-33 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 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 および 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-34 被覆の最終工程で矯味剤、流動化剤や帯電防止剤を施す例があるが、これらはフィルム層又は糖衣層の変更として処理する必要があるか。

- (A) 貴見の通りである。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-35 「後発医薬品ガイドライン」では溶出挙動の同等の範囲が15%であるのに対し、本ガイドラインでは10%になっているのはなぜか。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なぜか。

- (A) 「後発医薬品ガイドライン」では、溶出挙動の同等性のデータは、生物学的同等性の判定においてヒトを対象とする試験に対し補助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」よりも溶出挙動の同等の範囲を厳しくし、また、ばらつきに関する基準も設定し、処方変更の前後で品質が一定に保たれるようにした。

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

- (A) 平均溶出率の許容偏差は、100%溶出する場合の許容偏差（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偏差を決めた。

Q-37 A水準の場合には、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

に基づいて選択することでよいことを確認したい。

(A) それで差し支えない。

Q-38 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-39 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。

Q-40 溶出挙動が同等と見なされないときには「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、本ガイドラインに適用した溶出試験のデータを、「後発医薬品ガイドライン」の溶出試験データとしてもよいか。

(A) 差し支えない。

Q-41 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薄い溶出試験条件を加えた理由はなぜか。

(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。この際、「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、生物学的同等を見逃すおそれがある。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、イオン強度が低い試験液を用いる条件を加えた。

Q-42 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。溶出液の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可能性があるため、個々のケースで任意の試験条件と判定基準は採用することは好ましくない。しかし、IVIVC (*in vitro/in vivo* 相関性) のデータがあるか、又は、本ガイドラインに示す条件よりも識別性が高いことが示せる場合には、その条件を用いても差し支えない。

Q-43 ポリソベート80は紫外外部吸収が大きいために、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) Q41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-44 パドル法の50回転では、製剤がピ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回転や100回転で試験を行うほうが良い場合もあるのではないか。

- (A) 溶出試験の結果のみで生物学的に同等と判定するための条件は、50 rpmで試験を行ったとき平均溶出率の差が10%の範囲にあるときである。75 rpmや100 rpmで試験を行ったときの溶出挙動の同等性の範囲を、現在のところ特定することは困難である。そのために溶出試験の回転数を変更することは認められない。

Q-45 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-46 *in vitro/in vivo* 相関性 (IVIVC) が証明された試験法がある場合には、溶出挙動の比較はその条件で行ってもよいか。また、溶出挙動が同等と見なされた場合には、ヒト試験を行わなくてもよいか。

- (A) IVIVCでは、1条件の溶出試験結果と*in vivo*との相関性しか見られていない。その条件と異なる生理学的要因を有するサブグループにおける生物学的同等性は保証されないことになる。これを補う目的で、本ガイドラインで定める溶出試験で溶出挙動の同等性が確認する必要がある。なお、IVIVCのデータは日本人を被験者としてとること。

Q-47 f_2 関数を採用した理由はなにか。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か。

- (A) 判定法1は、40%、60%、85%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合理的な面があった。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、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-48 標準製剤の溶出性の如何にかかわらず、いかなるケースでもラグ時間が観測される場合には溶出曲線をラグ時間で補正してもよいことを確認したい。

(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-49 ラグ時間の補正方法について示して欲しい。

(A) 本Q&Aの付録 Bを参照されたい。

Q-50 異なる用量で試験を行うとき、「投与量と PK 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また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PK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PK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PK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。