

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

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関する
質疑応答集（Q&A）について

「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」については、平成13年5月31日付け医薬審発第783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)

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

Q&A

Q-1 食後投与の試験について、次の点を説明願いたい。

- (1) 剤型が異なる場合、比較する対象の一方が腸溶性製剤のときばかりではなく、すべての製剤との比較において、絶食時とともに食後の生物学的同等性の確認も必要ではないか。
- (2) 比較する対象の一方が腸溶性製剤であるときには、どうして高脂肪食による試験も行わなくてはならないのか。
- (3) 比較する対象の一方が腸溶性製剤であっても、用法に食前投与とある場合には高脂肪食による試験は不必要ではないか。用法に食後投与とある場合にはどうか。

- (A)(1) 通常製剤の場合には、剤型が異なってもバイオアベイラビリティの差は一般に食後より空腹時に検出されやすいと考えられるので、食後の試験は必要としない。
- (2) 食事は、薬物の溶出速度や薬物の胃から腸への移動速度を変化させることがあり、その影響の程度が、通常製剤と腸溶性製剤では、あるいは、特性の異なる腸溶性製剤同士では、異なる可能性がある。そのために、腸溶性製剤との比較が問題になるときは、空腹時と食後投与の両方において、2つの製剤間のラグ時間以降の血中濃度-時間曲線が変わらないことを確認する必要がある。食事のバイオアベイラビリティに及ぼす影響は一般に高脂肪食の方が大きいので、高脂肪食の試験を要求することとした。
- (3) 用法に「食前投与」がうたっている場合には、高脂肪食投与による試験は行わなくてよい。食後投与とある場合には、後発医薬品のガイドラインの規定を参照のこと。

Q-2 標準製剤がフィルムコーティング製剤、試験製剤が酸性医薬品でカプセル剤の場合、溶出試験の試験液は標準製剤ではコーティング製剤の試験液、試験製剤では酸性薬剤を含む製剤の試験液、と試験液が異なる。どちらを選択すべきか。

- (A) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って、標準製剤を基本にして試験液を選択することになる。

Q-3 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」では、溶出挙動を比較するための試験液のpHが中記載になっているものがある。この場合、標準製剤を選択

したときに用いた試験液（pH）をそのまま試験製剤と標準製剤の溶出挙動の比較に用いてもよいか。

- (A) 先発医薬品のロット間で溶出挙動の差が大きくなるpHと、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の差が大きくなるpHは通常異なる可能性がある。そのようなときには、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の比較は、両者の溶出挙動の差が大きいpHで行う。

Q-4 緒言で、経口徐放性製剤は原則的には本ガイドラインの適用の対象とはならないとあるが、その理由についてうかがいたい。

- (A) 徐放性製剤は新剤型あるいは後発品のいずれかとして扱われるべきで、剤型違いの承認は原則的には認められない。通常製剤と異なり、徐放性製剤の体内での薬物の放出は、製剤特性、即ち、放出機構、製剤の大きさ、形状により大きく依存する。したがって、そのin vivo溶出速度、バイオアベイラビリティは被験者固有の生理学的要因（胃排出速度、消化管運動性、胆汁酸濃度など）、の影響を受けやすく、ある特定の集団、例えば健常青年男子で生物学的に同等であったからといって、小児、高齢者を含む個々の患者で生物学的に同等となるとは限らない。このような製剤—被験者の相互作用の大きさを考えるとき、徐放性製剤では、錠剤、顆粒といった異なる剤型間の生物学的同等性を適切に評価し、保証することは難しい。このような状況の下で、剤型、放出機構が異なる多種多様の徐放性製剤を、通常の生物学的同等性試験のみで承認することは、互換的使用に危険性をもたらす可能性がある。この判断に立ち我が国においては、徐放性製剤の剤型違いを原則的には認めない。

しかし、先発医薬品である徐放性散剤・顆粒あるいは先発医薬品であるカプセルの内容物を基本構成単位とし、基本構成単位の処方を変更することなしに壊れない製剤にし、それらが投与後、体内で速やかに元の基本構成単位に戻る場合には、試験製剤と標準製剤の消化管内挙動はほぼ等しいと考えられるので、例外的に本ガイドラインを適用してもよい。例えば、試験製剤がカプセルの場合には、カプセル自体は単なる容器としてみなされるので、「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」のB水準に従い、生物学的同等性を確認する。また、試験製剤に新たな添加物が加わる場合には、速やかに元の顆粒に復元することの確認及び「後発医薬品の生物学的同等性のガイドライン」による溶出挙動の類似性の確認をした後に、「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」におけるE水準に従い試験を行う。

Q-5 作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える恐れがある場合には最高血中濃度到達時間(t_{max})について同等性の判定を行うとしているが、具体的にはどのような場合か。また、その場合、同等性の判定は90%信頼区間が80%～125%以内という基準を用いるのか。

- (A) 作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与えるケースとしては、作用発現の強さと併せ、その速さが有用性の一つとなる医薬品である。例えば、鎮痛剤、解熱剤、抗狭心症剤等で特に速効性を要求される場合である。

t_{max} の個体内変動は大きく、そのため、90%信頼区間法による同等性の判定には、特に多くの被験者を必要とする傾向があるので、その方法はとらない。AUC、 C_{max} が90%信頼区間法によって同等であることが判定された場合に、通常は、 t_{max} の平均値の差が20分以内であれば同等としてよい。但し、抗狭心症剤等のように医薬品によっては更に狭い t_{max} の平均値の差の基準を設ける必要があることもある。

- Q-6 含量が異なる剤型追加、例えば先発医薬品が20mgの錠剤、試験製剤が10mgのカプセルの場合でも本ガイドラインの対象となるのか。

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