

第13回医薬品品質フォーラムシンポジウム

後発医薬品の生物学的同等性試験 ガイドライン等の改訂内容

塩野義製薬(株) CMC技術研究所

村主 教行

2013年1月15日

(発表内容には、個人的見解も含まれており、実際にガイドラインに従い試験される場合、必ず、ガイドライン、Q&A等で確認されるか、当局に確認していただくこととなります。)

<内容>

- ・ 生物学的同等性試験ガイドライン
- ・ BE試験ガイドライン改正の経緯
- ・ BE試験ガイドラインにおける溶出試験の役割
- ・ 後発医薬品のBE試験の流れ
- ・ 後発医薬品ガイドラインの改正点・留意点
- ・ 含量違い，処方変更ガイドラインでのヒトBE試験免除
- ・ 含量違い，処方変更ガイドラインの改正点・留意点
- ・ 剤形追加ガイドラインの改正点・留意点
- ・ まとめ

生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日発出分を説明)

- ・「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号別紙1
- ・「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」
平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号別紙2
- ・「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」
平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号別紙3
- ・「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」
平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号別紙4
- ・「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)」
(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html> 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部ホームページ)
- ・「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」
平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 別紙4
- ・「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」
平成18年11月24日 薬食審査発第1124001号 別添
- ・「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」
平成22年11月1日薬食審査発1101第1号

質疑応答集(Q & A)

- ・「後発医薬品」, 「含量違い製剤, 処方変更製剤」, 「剤形追加」,
「配合剤の後発医薬品」, 「配合剤の含量違い製剤, 処方変更製剤」
平成24年2月29日 事務連絡 別紙1, 2, 3, 4, 5
- ・「局所皮膚適用製剤ガイドライン」 平成18年11月24日 事務連絡 別紙3

ガイドライン改正に関連する資料

- ・厚生労働科学研究 後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究 平成23年度 総括・分担研究報告書

- ・平成24年9月10日事務連絡平成24年2月29日発出ガイドライン及びQ&Aの英文版

ガイドライン, Q&A及び, 平成24年2月29日発出ガイドライン及びQ&Aの英文版は, 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部のホームページで公開されている.

<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>

- ・「後発医薬品等の生物学的同等性試験ガイドラインの策定及び改正に関する意見の募集」に対して寄せられた御意見について 結果の公示日: 2012年2月29日

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495110419&Mode=2>

- ・「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の改正に関する意見の募集」に対して寄せられた御意見について 結果の公示日: 2012年2月29日 (参照パブコメ)

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495110130&Mode=2>

- ・「2012年改正ガイドラインをふまえた生物学的同等性試験」単行書, 情報機構

- ・第10回医薬品品質フォーラム 講演要旨集 (スライドの一部は, 薬品部HPで公開)

BE試験ガイドライン改正の経緯

5

平成20年10月27日「医薬品の生物学的同等性確保における溶出試験の有用性と限界」をテーマとして日本公定書協会主催で第36回薬事エキスパート研修会が開催され、溶出試験をサイエンス・リスクベースで考える官学産のディスカッションの場が必要。

平成21年 医薬品品質フォーラムにおいて溶出試験ワーキンググループが発足。厚生労働省審査管理課，医薬品医療機器総合機構，明治薬科大学，国立医薬品食品衛生研究所，製薬協製剤研究部会，日本ジェネリック製薬協会の官学産からなるワーキンググループで，1年半にわたり 9回の会議で議論。

平成22年12月15日に開催された第10回医薬品品質フォーラムにて「生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて—医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論から—」をテーマとして検討結果を発表。

当該溶出試験に関する検討内容及び最近の経口投与製剤医薬品の申請状況等を踏まえて，厚生労働省後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会において約10回にわたる検討会が開催された。

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及びQ&Aの改正案は，平成20年2月12日～3月12日までパブリックコメント。

その他の改正案については，平成23年7月7日～8月5日まで厚生労働省においてパブリックコメントが実施された。

パブリックコメントで出された意見も取り入れ，平成24年2月29日 改正生物学的同等性試験ガイドライン及びQ&Aが発出された。

医薬品品質フォーラム溶出試験WGメンバー

6

(官) 厚生労働省 (2名)
美上 憲一 (審査管理課課長補佐)
西城 信 (審査管理課)
医薬品医療機器総合機構(6名)
青柳伸男
河野陽一 (一般薬等審査部)
高松紗絵子 (一般薬等審査部)
本田二葉 (新薬審査第一部)
佐藤 玲子 (新薬審査第二部)
竹田 寛 (新薬審査第三部)
国立医薬品食品衛生研究所 (2名)
◎四方田千佳子 (薬品部)
鹿庭なほ子 (医薬安全科学部)
(学) 明治薬科大学 (1名)
緒方 宏泰 (名誉教授)

(産) 製薬協製剤研究部会WG(13名)
◎濱浦健司 (第一三共)
村主教行 (塩野義製薬)
岡崎公哉 (ファイザー)
守本成紀 (旭化成ファーマ)
高橋 豊 (アステラス製薬)
長田勝信 (エーザイ)
長谷岳真 (協和発酵キリン)
小林恒靖 (興和)
山田良太 (大正製薬)
鈴木慎也 (大日本住友製薬)
小澤昭夫 (武田薬品工業)
前田裕之 (中外製薬)
山之内由佳 (バイエル薬品)

(産) 日本ジェネリック製薬協 (2名)
高橋嘉輝 (沢井製薬)
谷口和也 (東和薬品)

2009. 5.15 第1回会議開催合計 9回のWG会議を開催

(所属は当時)

2009. 7.29 第2回, 2009. 9.16 第3回, 2009.11.16 第4回, 2010. 1.18 第5回,
2010. 4.14 第6回, 2010. 6.17 第7回, 2010. 8.31 第8回, 2010.10.14 第9回

後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会委員

青柳 伸男（医薬品医療機器総合機構）

緒方 宏泰（明治薬科大学）

鹿庭 なほ子（国立医薬品食品衛生研究所）

四方田 千佳子（国立医薬品食品衛生研究所）

濱浦 健司（日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会，第一三共株式会社）

立木 秀尚（日本ジェネリック製薬協会 製剤研究会，東和薬品株式会社）

村主 教行（日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会，塩野義製薬株式会社）

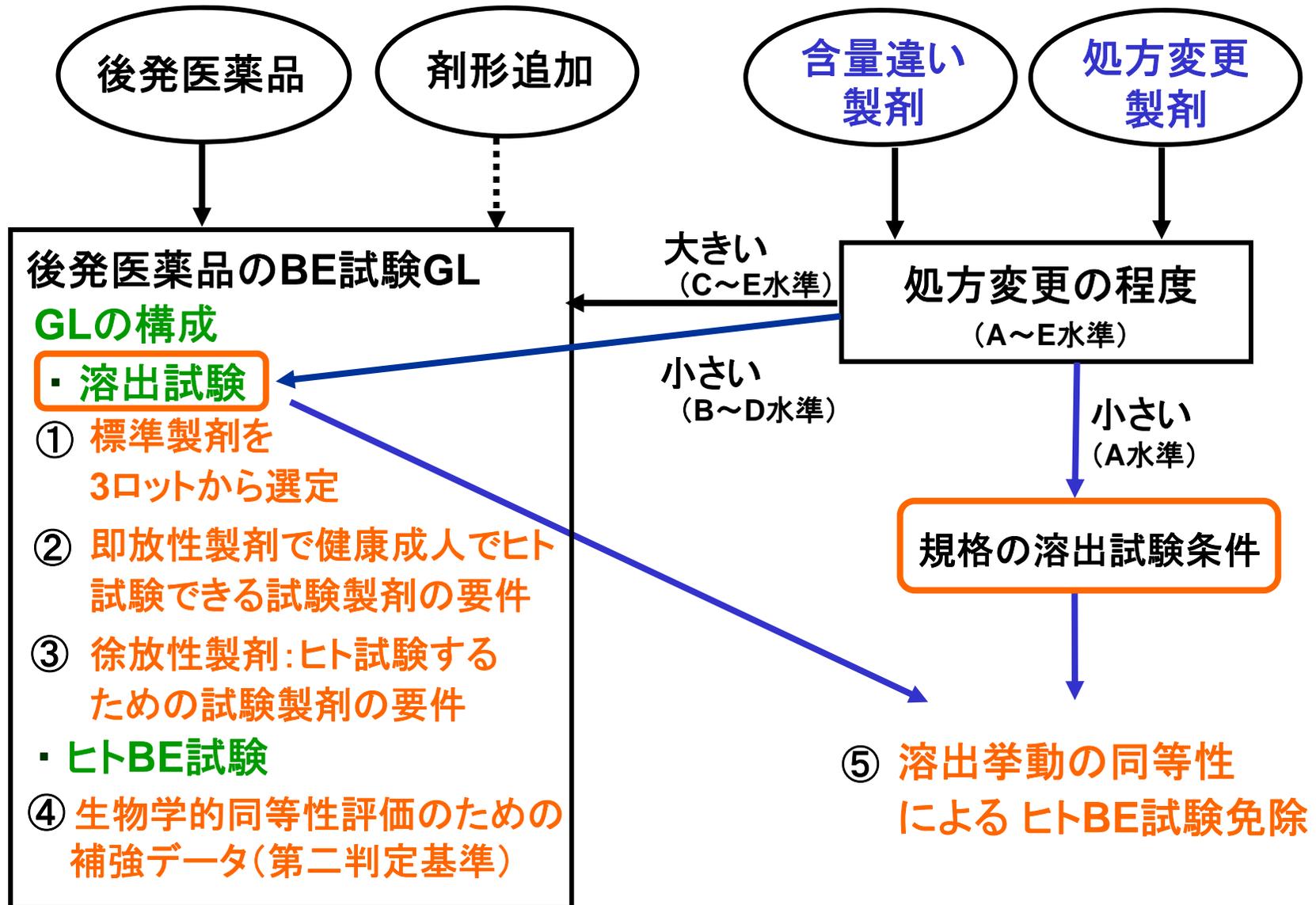
配合剤Q&A作成担当委員：

大河内 一宏（日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会，武田薬品工業株式会社）

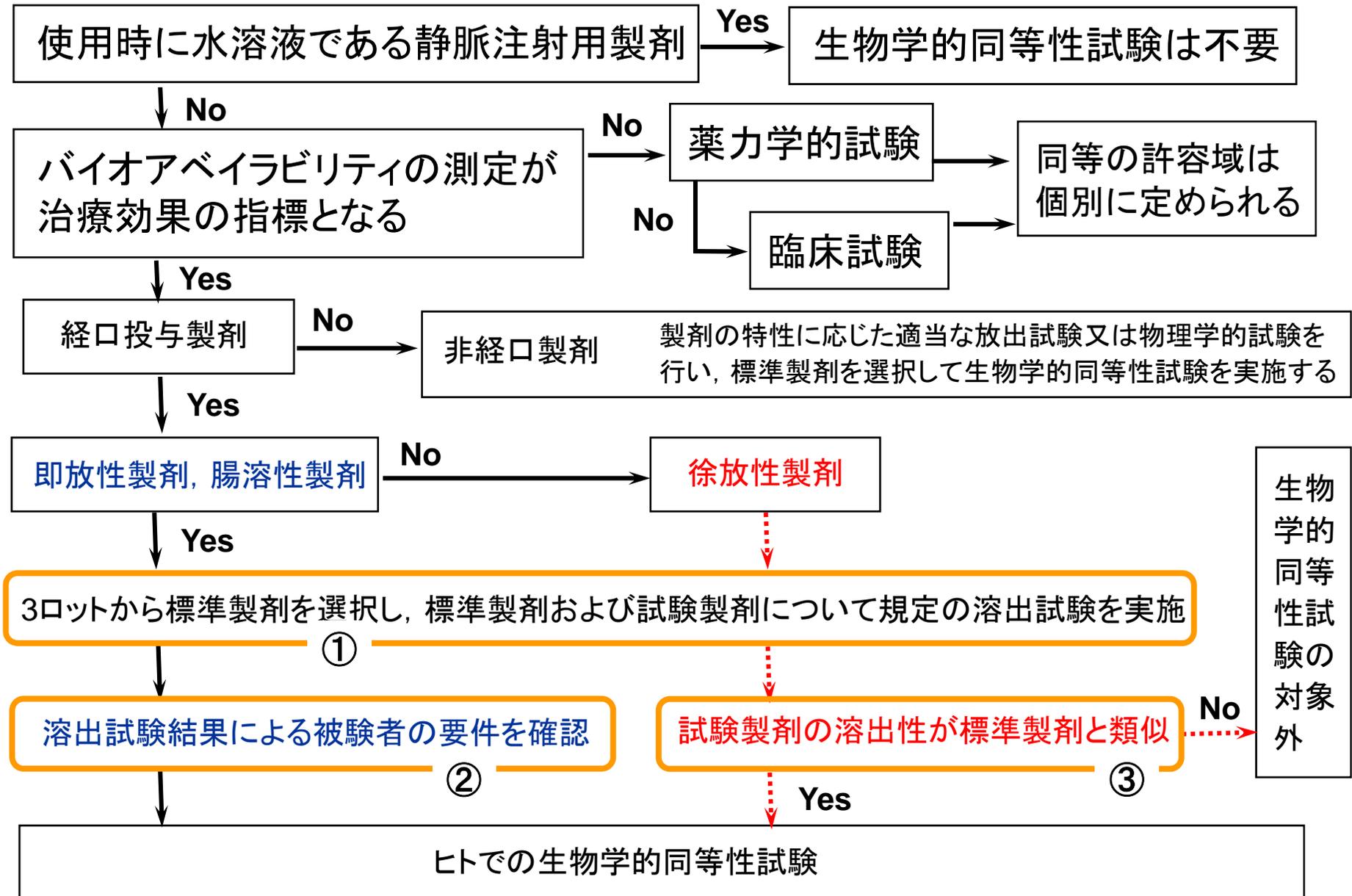
岡崎 公哉（日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会，ファイザー製薬株式会社）

（所属は当時）

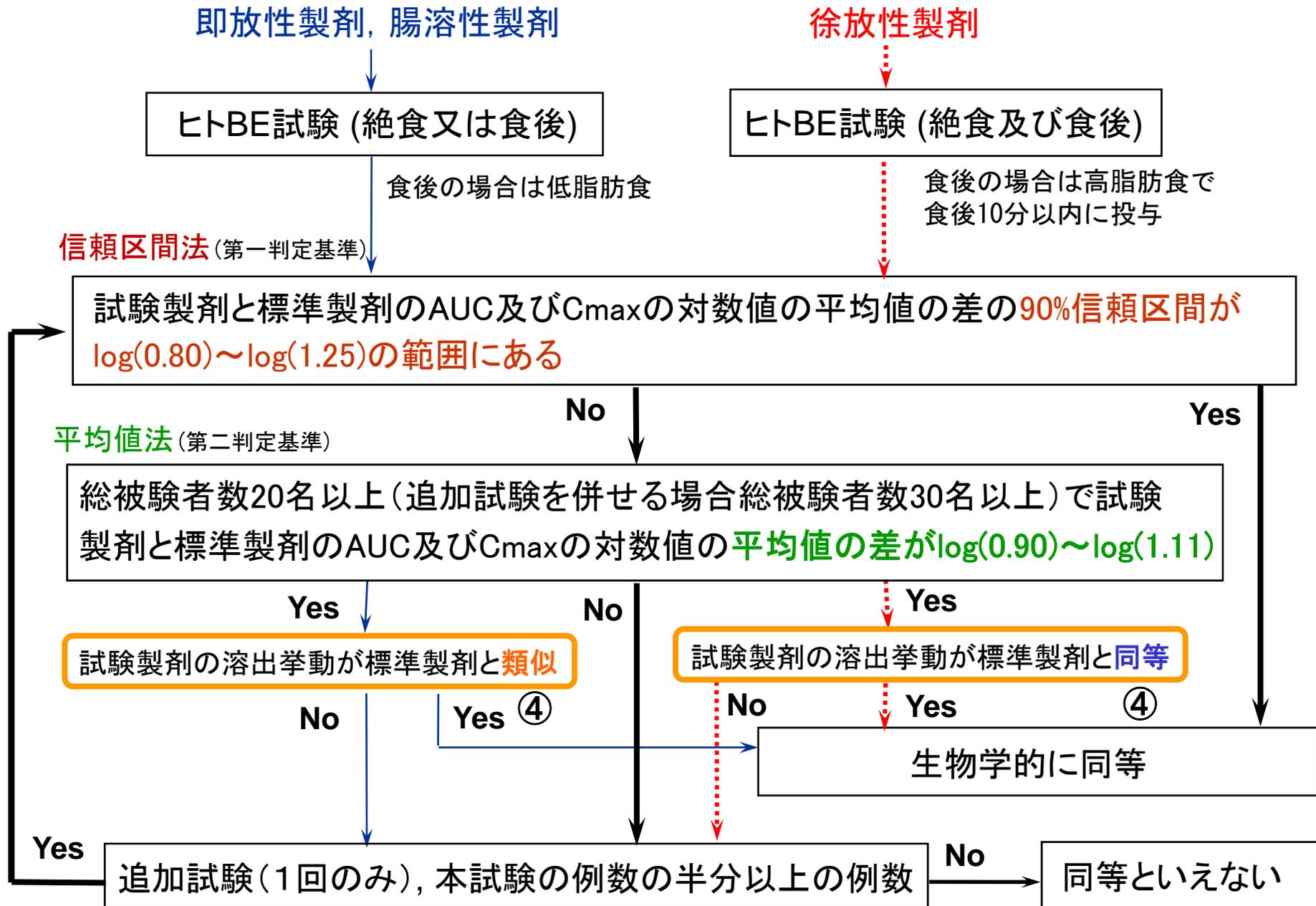
BE試験ガイドラインにおける溶出試験の役割



後発医薬品のBE試験の流れ(1)

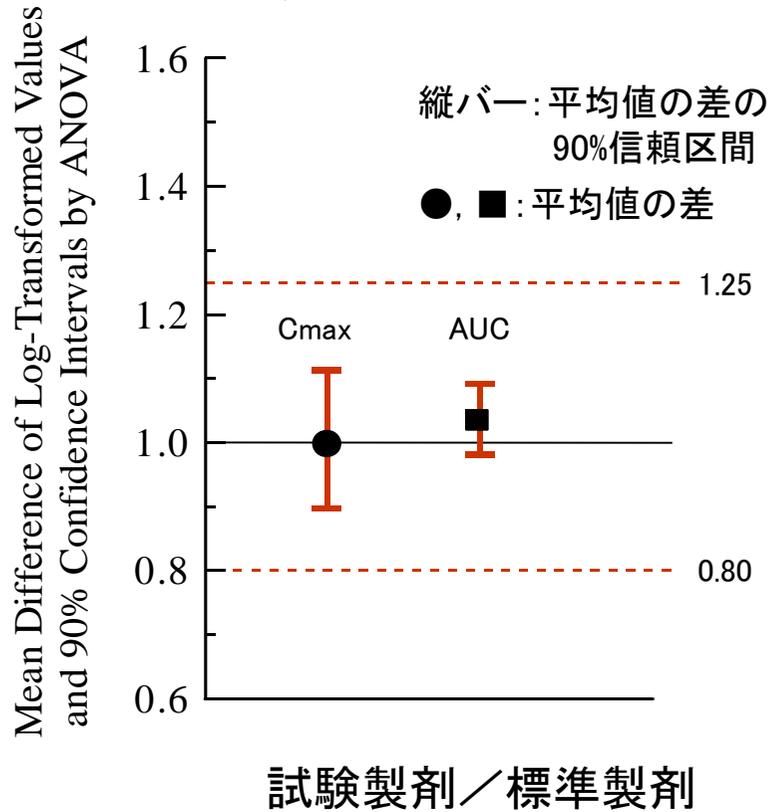


後発医薬品のBE試験の流れ(2)

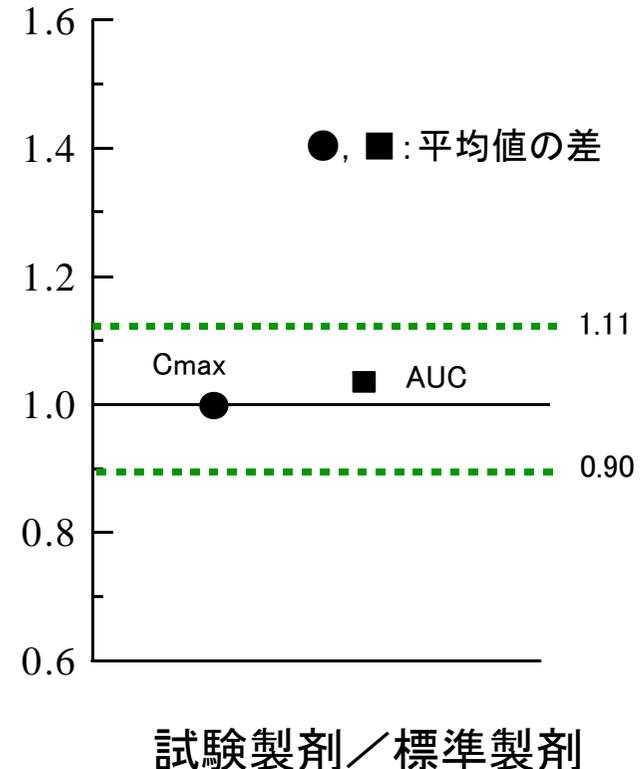


後発医薬品BE試験ガイドラインでの生物学的同等性判定法

信頼区間法 (第一判定基準)



平均値法 (第二判定基準)



且つ

ヒト試験でBEであることがきわめて強いと推定できる条件下で, ヒトの追加試験を免除する条件*という考え方

即放性製剤/腸溶性製剤 徐放性製剤

溶出挙動: **類似** **同等**

*: 緒方宏泰: 第10回医薬品品質フォーラム 講演要旨集 p.9 (2010) 参照

80%の検出力を達成するのに必要な1群あたりの例数

(信頼区間法で80%の確率でBEとなる1群あたりの例数)

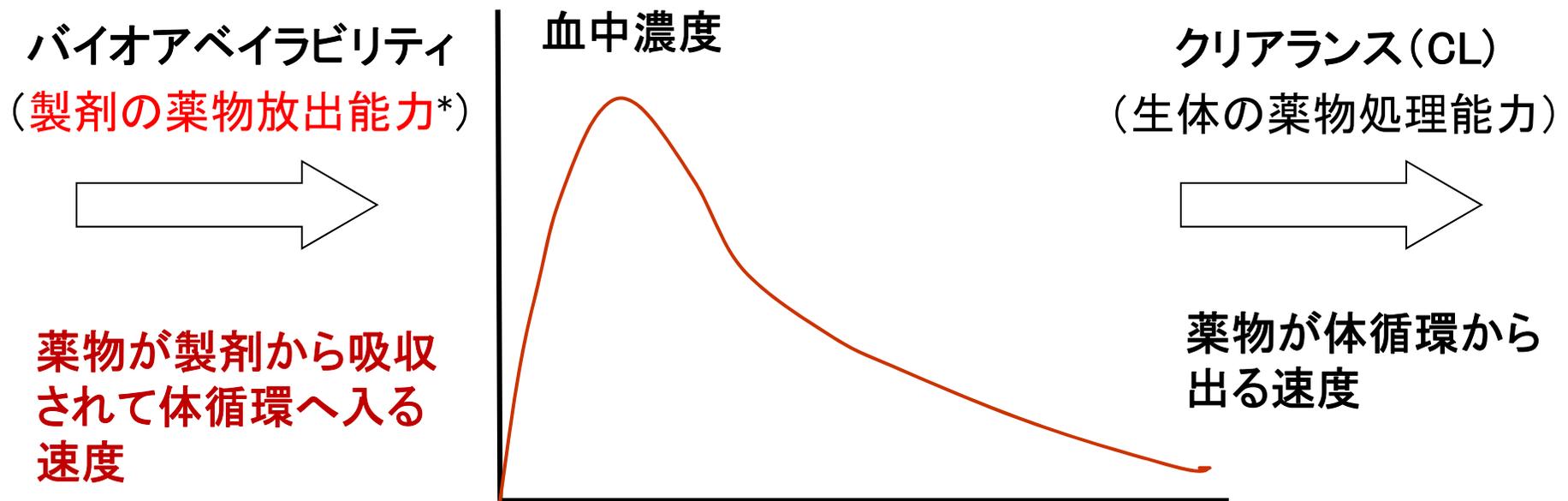
CV (%)	μ_T / μ_R							
	0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20
5	6	3	2	2	2	3	4	11
10	18	6	4	3	4	5	10	38
15	39	11	6	5	6	10	21	84
20	67	19	10	8	10	16	36	147
25	103	28	14	12	14	24	55	226
30	146	40	20	16	19	34	78	321
35	196	53	26	21	26	45	104	430
40	251	67	33	27	33	57	133	552
45	311	83	41	33	40	71	165	685

CV: 被験者内変動係数

CV値が大きな医薬品では、信頼区間法でBEとするためには、多く被験者数が必要となる。平均値法は、そのような医薬品のBE試験で被験者数が多くなってしまわないように設けられている。ただし、溶出挙動が類似又は同等性であることが必要なので、**いずれの試験液でも85%(徐放性製剤では80%)以上溶出しない難溶性薬物には、平均値法は適用できない。**

溶出試験の意義

血中濃度推移の決定する要因



*:“バイオアベイラビリティ(Bioavailability)は製剤の消化管における薬物放出能力(ability)である”.
鹿庭なほ子:製剤技術研究会SUPAC-MR ワークショップにおける配布資料(1998)

BE試験ガイドラインでの溶出試験条件

即放性製剤, 腸溶性製剤(パドル法)

1) 酸性薬物を含む製剤

rpm	pH
50	① 1.2
	② 5.5~6.5
	③ 6.8~7.5
	④ 水
100	①,②,③のいずれか一つ

2) 中性/塩基性薬物を含む製剤, コーティング製剤

rpm	pH
50	① 1.2
	② 3.0~5.0
	③ 6.8
	④ 水
100	①,②,③のいずれか一つ

4) 腸溶性製剤

rpm	pH
50	① 1.2
	② 6.0
	③ 6.8
100	②

3) 難溶性薬物を含む製剤

rpm	pH	界面活性剤
50	① 1.2	
	② 4.0	
	③ 6.8	
	④ 水	
	⑤ 1.2	ポリソルベート80
	⑥ 4.0	ポリソルベート80
	⑦ 6.8	ポリソルベート80
100	⑤,⑥,⑦のいずれか一つ	

徐放性製剤

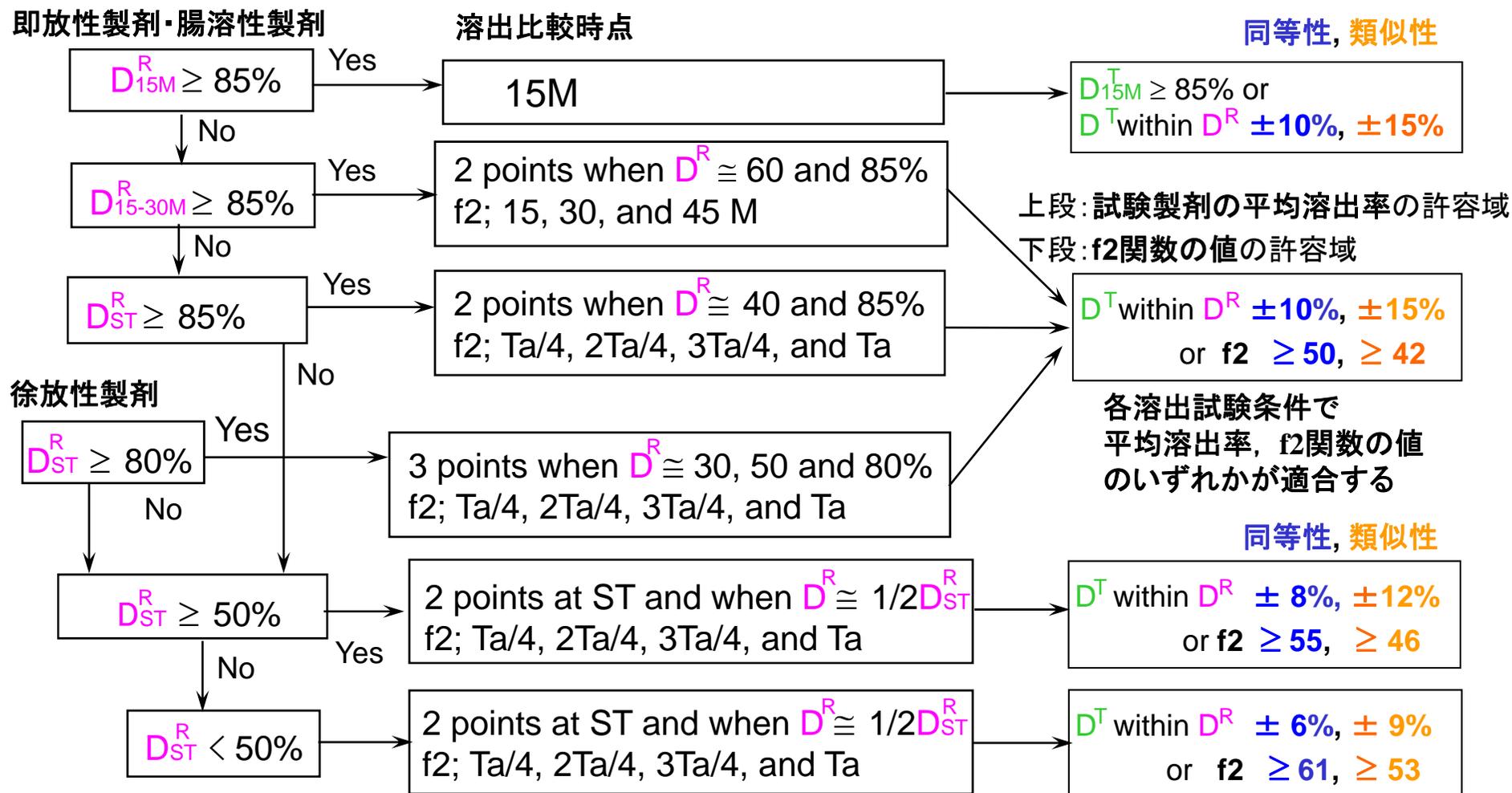
パドル法		回転バスケット法*		
rpm	pH	rpm	pH	
50	① 1.2	100	③	
	② 3.0~5.0		200	③
	③ 6.8~7.5			
	④ 水			
100	③	崩壊試験法*		
	③	30 ストローク/分	③ ディスク無し	
200	③	30ストローク/分	③ ディスク有り	

*: いずれか一方

後発医薬品ガイドラインでのポリソルベート80の濃度は1.0%以下, 含量違い, 処方変更ガイドラインでは, 腸溶性製剤で溶出試験条件が一つ追加され, ポリソルベート80の濃度は0.1%以下

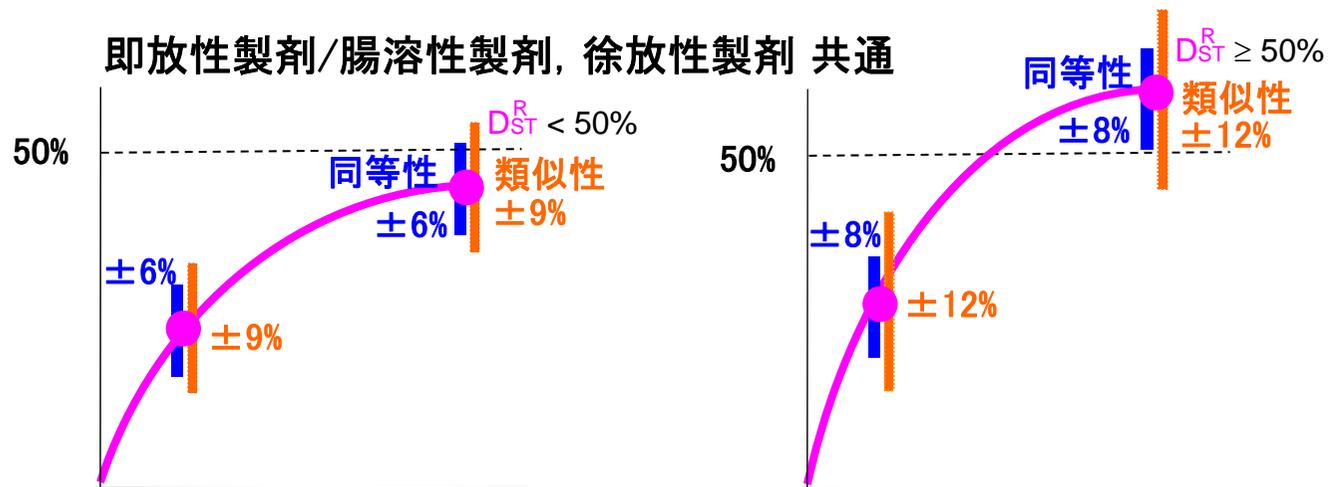
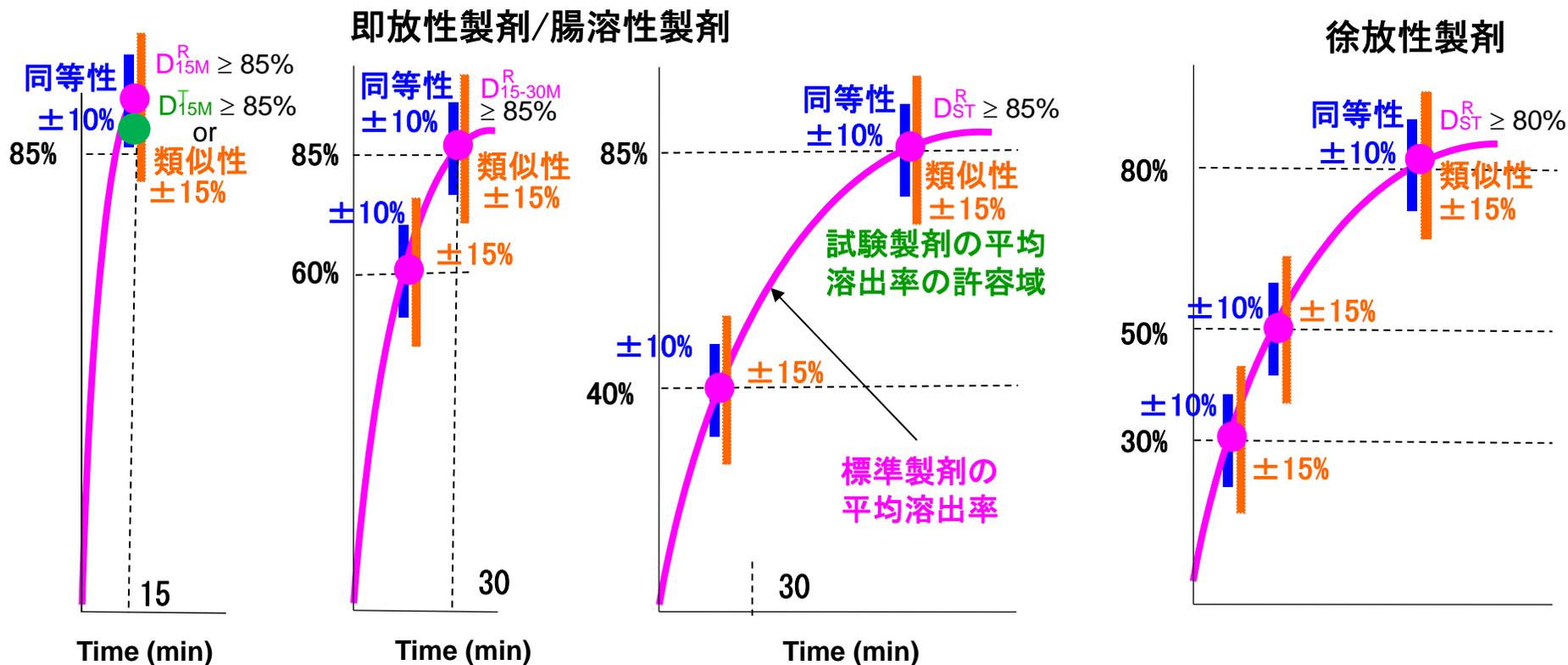
BE試験ガイドラインでの溶出挙動の類似性と同等性

- ・ガイドラインのすべての溶出試験条件で以下のいずれかの基準に適合する。
- ・いずれかの溶出条件で規定する時間内に**標準製剤の平均溶出が即放性製剤/腸溶性製剤では85%以上, 徐放性製剤では80%以上溶出する**。ただし, 徐放性製剤の類似性では, 80%以上溶出しなくてよい。



D: 平均溶出率 (%), ST: 規定された時間, R: 標準製剤, T: 試験製剤, M: 分,
Ta: 標準製剤の平均溶出率が約85% (徐放性製剤では80%)となる適当な時点

試験製剤の平均溶出率の類似性と同等性の許容域 (イメージ図)



f2関数と溶出率比較時点

(1) f2関数の定義

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2 \right) \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

T_i, R_i : 試験製剤, 標準製剤の平均溶出率, n : 比較時点の数

(2) 溶出率比較時点

① 標準製剤が15分～30分に平均85%以上溶出する場合

15分, 30分, 45分.

② 標準製剤が30分以降, 規定された試験時間以内に平均85% (徐放性製剤では80%) 以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約85 (徐放性製剤では80%) %となる適当な時点を T_a とするとき,

$T_a/4, 2T_a/4, 3T_a/4, T_a$.

③ 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が, 85% (徐放性製剤では80%) に達しない場合 規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約85% (徐放性製剤では80%) となる適当な時点を T_a とするとき,

$T_a/4, 2T_a/4, 3T_a/4, T_a$.

即放性製剤/腸溶性製剤溶出ラグ時間補正する場合, ラグ時間以降について上記を適用する.

「規定された試験時間」とは, 後発医薬品ガイドラインの第3章A. V. 2. 又は第3章B. IV. 2. に規定された試験時間を示す.

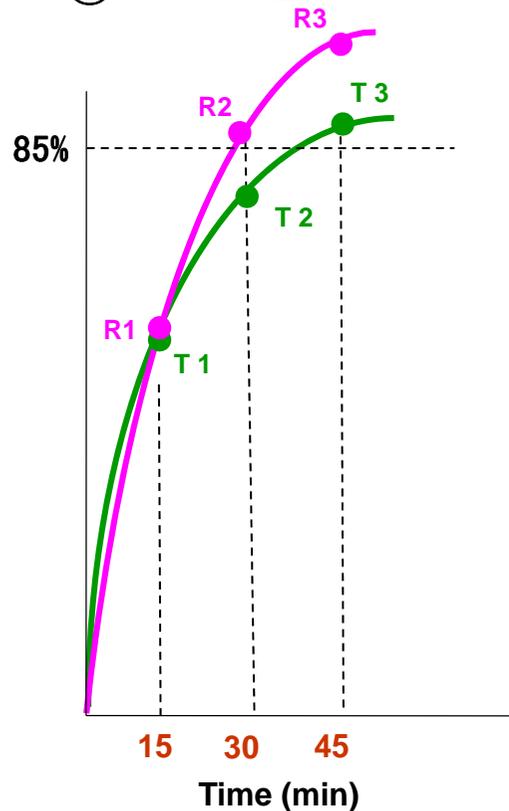
f2関数の計算と許容域 (即放性製剤の場合) (イメージ図) ¹⁸

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

T_i, R_i : 各比較時点における試験製剤, 標準製剤の平均溶出率 (%)

D^R : 標準製剤の平均溶出率

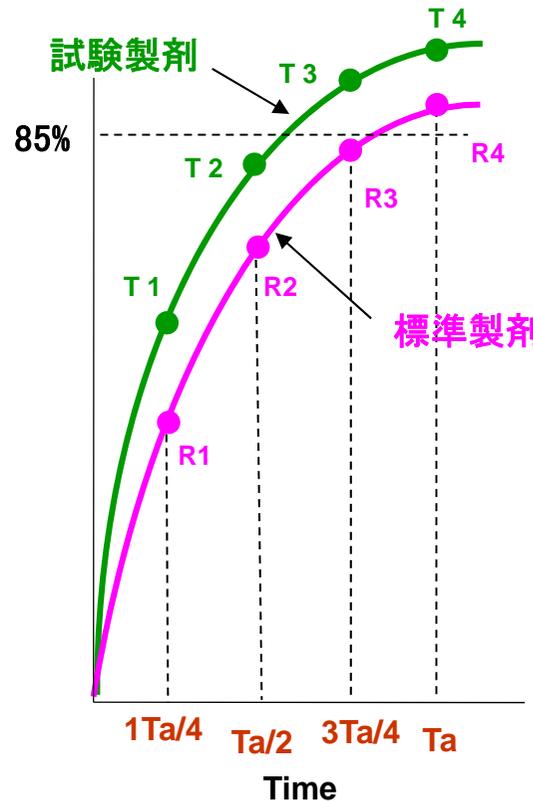
① $D_{15-30M}^R \geq 85\%$



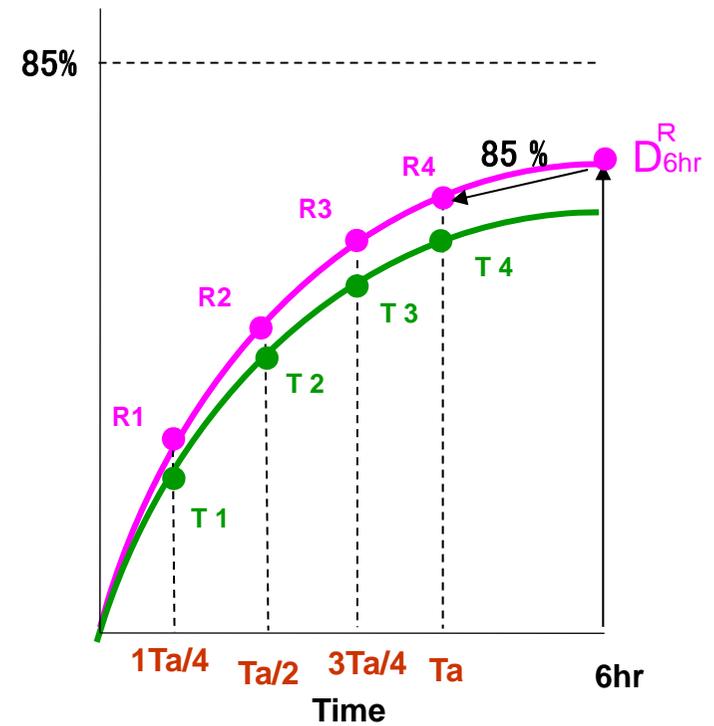
$D_{6hr}^R \geq 85\%$

同等性; $f2 \geq 50$
類似性; $f2 \geq 42$

② $D_{6hr}^R \geq 85\%$



③ $D_{6hr}^R < 85\%$



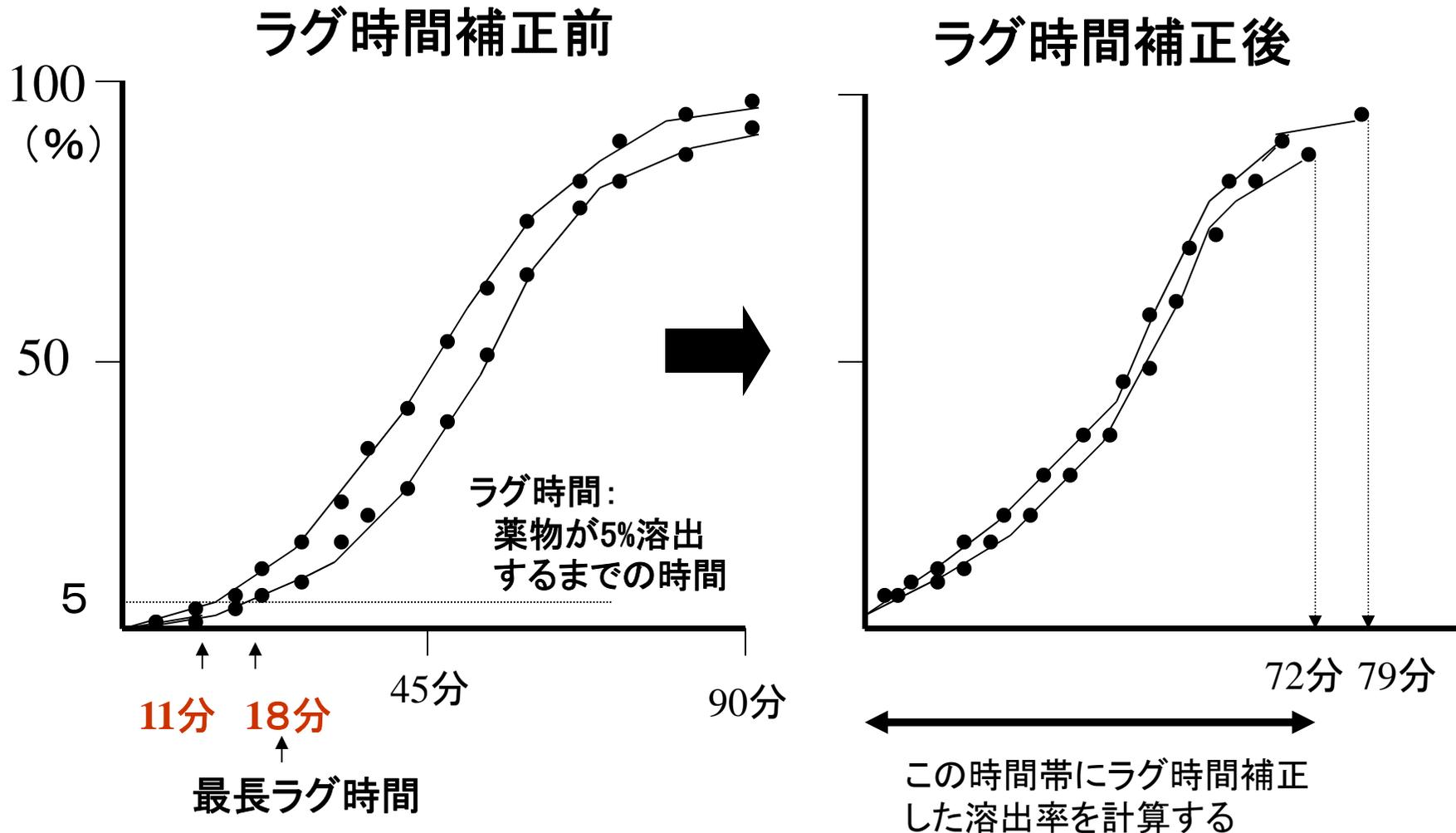
$85\% > D_{6hr}^R \geq 50\%$

同等性; $f2 \geq 55$
類似性; $f2 \geq 46$

$D_{6hr}^R < 50\%$

$f2 \geq 61$
 $f2 \geq 53$

溶出曲線の溶出ラグ時間補正 (イメージ図)



即放性製剤/腸溶性製剤は溶出ラグ時間補正することができる。その場合、平均溶出ラグ時間の差は10分以内でなければならない。ラグ時間があっても、ラグ時間補正せずに溶出挙動の評価をすることができる。(後発医薬品ガイドライン 付録 図2(a), Q&A Q-61, パブコメ 81参照)

後発医薬品ガイドラインの改正点・留意点(1)

20

(下線部分が改正点)

【標準製剤の選定】

- 標準製剤を選定する溶出試験において、規格の試験液を使用する場合、試験液量は、原則、900mLであるが、規格で設定されている試験液量でもよい。その他の試験条件は、パドル法、50回転で行う。(パブコメ 13 参照)
- 標準製剤を選定する溶出試験において、3ロットとも15分以内に85%以上溶出する場合、**いずれのロットを標準製剤にしてよい。**(GL p.4)

【溶出試験液】

- 試験液が水の場合に水特有の問題がある場合、**水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動を評価してよい。**(Q&A Q-50)(含量違い、処方変更のガイドラインでは、ヒト試験を実施する場合のみ水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動を評価してよい。)したがって、水に替えての0.2%塩化ナトリウム溶液での試験を実施する必要がないが、水での試験結果を除外して溶出挙動を評価することの根拠を示す試験として0.2%塩化ナトリウム溶液での試験がなされることはある。(パブコメ 135 参照)
- 薄めたMcIlvaine緩衝液のpH選定において、科学的に妥当な理由があれば、薬物溶解度や製剤特性等に基づいてpHを選択してもよい。**(Q&A Q-48, 第10回フォーラム p.22-23)
- McIlvaine緩衝液を使用することに問題がある場合、他の緩衝液を代替使用してよい。**(Q&A Q-49, 第10回フォーラム p.34-35)
- ポリソルベート80を使用することに問題がある場合、ラウリル硫酸ナトリウムを用いてもよい。**ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は、ポリソルベート80濃度が規定されている最大濃度の場合の溶解度を超えてはならない。

(GL p.11, 第10回フォーラム p.32-34)

【溶出試験法】

- ・ **パドル法, 50回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合, パドル法, 75回転, 又は, 回転バスケット法, 100回転で試験してよい。** (GL p.10-12) (含量違い, 処方変更ガイドラインでは, ヒト試験を実施する場合のみパドル法, 75回転で試験してよい。) 標準製剤, 試験製剤のいずれかに認められた場合の対応である。(パブコメ 65 参照)
- ・ **パドル法, 75回転, 又は, 回転バスケット法, 100回転のどちらかを任意で選ぶことでよい。** パドル法, 50回転でどのような溶出挙動であるかを示すため, 溶出挙動の比較は行う。パドル法, 50回転で溶出挙動の類似性がかろうじて認められる場合には, パドル法, 75回転を採用してもよい。堆積物の有無についての判断基準は示していないが, 写真等により客観的に示す必要がある。(Q&A Q-54, パブコメ 64 参照)
- ・ **顆粒剤, ドライシロップ等の溶出試験において, 製剤が液面に浮き, パドルやベッセルに付着する等の理由により適切に試験ができない場合, 回転バスケット法に変更してもよい。** (パブコメ 56 参照)
- ・ **溶出試験において製剤が試験液中で浮遊する場合には, シンカーを使用してもよい。** シンカーを使用する場合, 標準製剤, 試験製剤ともに使用する。(Q&A Q-57)

【溶出挙動評価法】

- ・ **溶出初期, 急に立ち上がる場合の 5分間程度の間隔で測定したり, 約10 %以内の間隔で溶出率を測定して, ラグ時間による溶出曲線の補正をする。**
(改正で下線部分が追加) (Q&A Appendix A)
- ・ **比較時点が15分未満となる場合, 比較時点を15分として溶出挙動の評価を行ってもよい。**
(GL p.12)

後発医薬品ガイドラインの改正点・留意点(3)

【溶出挙動評価法】

- ・ 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間での溶出率のみで溶出挙動を評価してもよい。(GL p.13, 第10回フォーラム p.44-45)
- ・ 腸溶性製剤においては、溶出試験液がpH1.2の場合、既定された試験時間(2時間後)の溶出率だけで溶出挙動の評価を行ってもよい。(GL p.12)
- ・ 改正前は、標準製剤にラグ時間があるときのみ、溶出曲線の補正ができたが、改正後は、試験製剤のラグ時間がある場合でも溶出曲線の補正をしてもよい。(GL p.12)
- ・ パドル法, 100回転で実施すべき試験液性において、パドル法, 50, 75回転の溶出試験で、30分以内に標準製剤, 試験製剤ともに平均85%以上溶出する場合、パドル法, 100回転の溶出試験を省略してもよい。(GL p.10-12, 第10回フォーラム p.23-24 参照)
- ・ 標準製剤が30分以内に85%以上溶出しない場合、平均溶出率が40%付近と85%付近で比較するとき、40%付近が15分未満の場合、その時点又は15分のどちらで比較してよい。標準製剤が15~30分に平均85%以上溶出する場合、判定ポイントが60%付近と85%付近となる。この時の判定ポイントが10分と15分となる場合、15分1点のみで溶出挙動の評価を行ってもよい。(パブコメ 83 参照)
- ・ 比較時点の「平均溶出率が〇〇% “**付近**”」については、溶出試験の結果、比較時点が決まるので、溶出試験で通常考えられる時間で採液し、平均溶出率が一番近い時点でよい。(パブコメ 85 参照)

【その他】

- ・ 試験液は原則として900mLで、UVで検出感度が低い場合、HPLC等の高感度の試験法で評価することを検討する。(パブコメ 67 参照)
- ・ ポリソルベート80が薬物や添加剤と相互作用して薬物の溶解度を正確に測定できない場合、溶出試験を行い、ポリソルベート80の濃度を設定し、その濃度での溶解度からラウリル硫酸ナトリウムの濃度を設定する。(パブコメ 87 参照)
- ・ 酸性薬物、中性又は塩基性薬物の分類は、化学構造式あるいはpKaから明確に分けるのが困難な場合、製剤間の溶出率の差を検出しやすい条件で溶出挙動を比較することが目的なので、pH-溶解度プロファイルに基づいて判断してよい。pH7付近で溶解度が高くなれば酸性薬物、低くなれば塩基性薬物としてよい。

両性薬物は、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。また、溶出試験実施可能な条件が同数であった場合は、いずれを選択してもよい。(Q&A Q-51, パブコメ 70 参照)

- ・ 酸性薬物を含むコーティング製剤で、pH 3 - 5付近で溶けやすいコーティング膜で酸性薬物が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&A Q-52 参照)

後発医薬品ガイドラインの改正点・留意点(5)

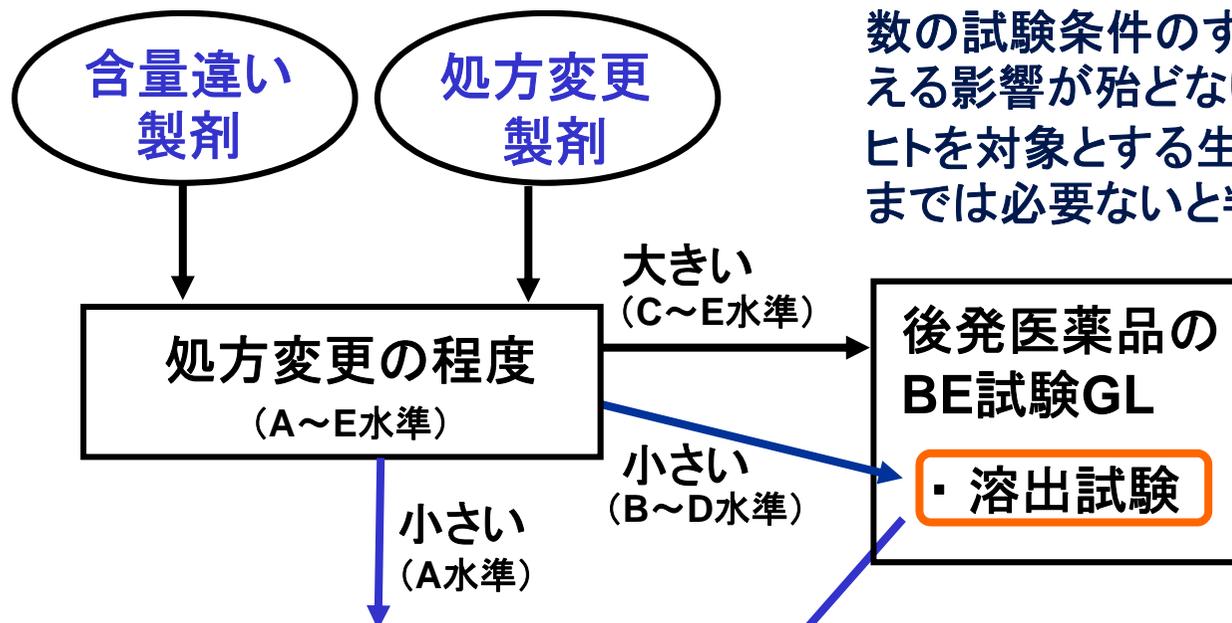
【ヒトBE試験】

- ・ II. 生物学的同等性試験 1. 試験法 4) 投与条件 a. 投与量での
“原則として, 1投与単位または臨床常用量を用いる” の記載について,
→1投与単位と臨床常用量が大きく異なっている場合でも, どちらを選択してもよい.
(パブコメ 22 参照)
- ・ 4) 投与条件 b. 投与方法での“絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合”
の記載での「著しく低く」とは, 血中濃度推移が適切に評価できない程度まで低くなる
場合を想定している. (パブコメ 23 参照)
- ・ 1. 試験法 3) 被験者での「著しい差」は, 15分以上の時点での比較で判定することで
よい. (パブコメ 19 参照)
- ・ II. 生物学的同等性試験 2. 評価法 1) 同等性評価パラメータでの
「ただし, 作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性がある場
合には, tmaxも同等性評価パラメータとする.」(GL p.8) の記載について,
→ 一部の舌下錠のように, 速やかな薬効を示すことを目的とする製剤等が相当する.
(パブコメ 28 参照)
- ・ OD錠の後発品のBE試験について, 医薬品承認申請ガイドブック 2000, p. 95 に以下の
ような趣旨の記載がある.
‘OD錠という製剤の特質から原則として「(水なしで服用した既承認製剤)と(水なしで服
用した申請製剤)とのBE試験」及び「(水で服用した既承認製剤)と(水で服用した申請製
剤)とのBE試験」を実施すること.’

含量違い, 処方変更ガイドラインでのヒトBE試験免除

変更の前後でバイオアベイラビリティが変化する可能性が小さい程度の処方変更幅を設定し, 処方変更が生理学的範囲内の種々のpHを含む複数の試験条件のすべてにおいて, 溶出挙動に与える影響が殆どないことを確認することにより, ヒトを対象とする生物学的同等性試験を行うことまでは必要ないと判断するという方法をとった.

(Q&A Q-1)



規格の溶出試験条件

溶出挙動の同等性
によるヒトBE試験免除

“溶出挙動が同等のときBEとみなされる”場合に, 「溶出試験でBEを示せる」といった言い方がされることがあるが, ガイドラインでの考え方は, “変更が, 限定した処方変更幅にあり, さらに溶出挙動が同等であるとのデータから, ヒトBE試験で同等を確認する条件にはないと判断し, ヒトBE試験が免除される.”ということである.

含量違い，処方変更ガイドラインでは，溶出挙動の同等性について個々の溶出率についても判定基準がある

個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について，以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で， $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
- b. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で， $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。
- c. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で， $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

平均溶出率**及び**個々の溶出率について判定基準に適合するとき，**溶出挙動が同等**と判定する。

含量違い，処方変更ガイドラインの**改正点**・留意点(1) ²⁷

【変更水準】

基準処方からの処方変更水準を求める

非コーティング製剤の場合

含有率の差または変更率(%)

添加剤の配合目的と成分	水準	B	C	D
崩壊剤				
でんぷん		3.0	6.0	9.0
その他		1.0	2.0	3.0
結合剤		0.50	1.0	1.5
滑沢剤・光沢剤				
ステアリン酸塩		0.25	0.50	0.75
その他		1.0	2.0	3.0
流動化剤				
タルク		1.0	2.0	3.0
その他		0.10	0.20	0.30
賦形剤		5.0	10	20
その他		1.0	2.0	3.0
絶対値の和		5.0	10.0	15.0

微量記載成分の変更はA水準，Dを越える場合はE水準。

前スライドの表での変更水準に関係なく、以下の変更がA水準となる。
A水準では、規格の溶出試験条件で溶出試験を行う。

含量違い製剤において、治療濃度域が狭い薬物を含む製剤、徐放性製剤、腸溶性製剤以外の医薬品における次の①から③の変更は、A水準である。(GL p.3)

- ① 微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更
- ② 有効成分の含有率の差が0.5%以内の変更であって、製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更
(例：質量が同じ100mgの含量違い製剤の1mg錠と0.5mg錠は、A水準)
- ③ 「その他」に分類される成分を同じ配合目的で1.0%(含有率の差の絶対値の和)以内の範囲内で入れ替える変更(例：矯味剤から他の矯味剤への変更)

処方変更製剤において、次の①から③の変更はA水準である。(GL p.3)

- ① 微量記載成分の変更
- ② 治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、「その他」に分類される成分の含有率の差が0.5%以内の変更であって、製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更
- ③ 治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、「その他」に分類される成分を同じ配合目的で1.0%(含有率の差の絶対値の和)以内の範囲内で入れ替える変更
(例：矯味剤から他の矯味剤への変更)

アプリンジン	イソプレナリン
エチニルエストラジオール	エトスクシミド
カルバマゼピン	キニジン
グアネチジン	クリンダマイシン
クロナゼパム	クロニジン
ジギトキシン	シクロスポリン
ジゴキシン	ジソピラミド
スルフォニルウレア系血糖降下剤*2)	ゾニサミド
タクロリムス	テオフィリン類*3)
バルプロ酸	フェニトイン
フェノバルビタール	プラゾシン
プリミドン	プロカインアミド
メトトレキサート	リチウム
ワルファリン	グリブゾール

*1) 平成11年以降に承認される有効成分については、上記リストを参考にして、治療濃度域が狭い薬物であるかどうかを決定する。

*2) グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリクラジド

*3) テオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィン、アミノフィリン、コリンテオフィリン

(両GL p.6, Q&A Q-22 参照)

【変更水準】

- ・ 治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が7.0%以下のフィルム層の変更であって、フィルム層が溶出に対して影響しないことを示した場合、表2のフィルム層の変更の程度に関係なくB水準とする。内核錠に対してフィルムコーティング錠の溶出挙動が同等と判定されるとき、フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす。いずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品の場合、モデル薬物を用いて、フィルム層が溶出に対して影響しないことを示すことが可能である。フィルム層が溶出に対して影響しないことを示せた場合、A水準に規定された溶出試験を行う。フィルム層の変更前後においてその組成比が同じ場合、フィルム層が厚い方の製剤のみについて内核錠との比較試験を行うことでよい。

（両GL p.3,-5,付録3, 第10回フォーラム p.52-55参照）

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も適用できる。（処方変更GL 付録3）

- ・ コーティング製剤において、コーティング層が溶出に対して影響しないこと示すとき、内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合について、「7.0%以下のフィルム層の変更」との規定は、これまでのデータに基づき、吸収性に影響を与えないと推定される範囲として規定した。（パブコメ 111, 第10回フォーラム p.54 参照）
- ・ OD錠において、基本構成単位に、苦味発現を短時間抑制する目的でピルコーティングや顆粒コーティングが施された場合、ガイドラインでのコーティング製剤についての規定と同じくコーティング層が溶出に対して影響しないこと示せば、変更の程度をB水準とする規定を適用できる。（パブコメ 105 参照）

【標準製剤の選定】

- ・パドル法，50回転で，15分以内に85%以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤については，規格試験のデータを基に標準製剤を選択してよい。また，治療濃度域の狭い薬物を除き，パドル法，50回転で，30分以内に85%以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤についても，規格試験のデータを基に標準製剤を選択してよい。（Q&A Q-38，第10回フォーラム p.21-22 参照）

【溶出試験液】

- ・水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合，水に替えて，0.2% 塩化ナトリウム溶液を用いてよい。（両GL p.6，第10回フォーラム p.36-41 参照）

【溶出試験法】

- ・パドル法，50回転でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合，回転バスケット法，100回転で試験してよい。（後発医薬品ガイドラインの第3章A. Vに従って試験を行う。）パドル法の回転数は，50回転に替えて75回転で試験することはできない。（両GL p.6）後発医薬品ガイドラインに従ってヒト試験を実施する場合は，パドル法，75回転で試験してよい。
- ・含量違い，処方変更ガイドラインでは，緩和な攪拌条件であるパドル法，50回転での溶出挙動の同等性が求められている。回転バスケット法，100回転の攪拌力はパドル法，50回転と同程度の緩和な攪拌条件であることから採用した。（パブコメ 131，第10回フォーラム p.25-32 参照）

【その他】

- ・腸溶製剤の溶出試験条件に，イオン強度の低いpH6.0の緩衝液のパドル法，50回転の試験が追加されているのは，イオン強度の影響を調べるためのものであり，この試験を実施することでイオン強度の影響は評価できる．パドル法，100回転の試験には後発医薬品ガイドラインで規定されているイオン強度の高いpH6.0の緩衝液を用いる．（パブコメ 136 参照）

【カプセルの殻の成分の変更】

- ・硬カプセルの殻の成分の変更において，カラゲナンをゲル化剤として使用しているカプセルの場合，pH6.8の試験液には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液を用いて，溶出挙動が同等となる場合は，生物学的に同等とみなすことができる．いずれの溶出試験条件でも平均85%以上溶出しない医薬品の場合，モデル薬物をいって，カプセルの殻の成分の変更が溶出挙動に影響しないことを示すことが可能である．（Q&A Q-27，第10回フォーラム p.55-57 参照）

【容れ目違いの硬カプセル剤】

- ・散剤・顆粒剤をディスク式（無圧）で充てんした容れ目違いの硬カプセル剤の場合は，硬カプセル剤に特殊な処理を施す場合を除いて生物学的同等性試験は不要である．（Q&A Q-21 参照）

【含量違いガイドライン溶出試験での製剤の個数について】

- ・標準製剤と試験製剤の含量を合わせて実施する必要はない．（パブコメ 122 参照）
- ・溶出試験に使用する製剤の個数については，個別製剤ごとに検討されるべきものであるから，一律に示すことはできない．（パブコメ 124 参照）

溶出挙動の同等性でヒトBE試験が免除されるケース (の塗りつぶし部分)

含量が異なる製剤

水準	即放性製剤／ 徐放性製剤	治療濃 度域*1	非難溶性／ 難溶性	速溶出*3／ 非速溶出
A	即放性製剤	広		
B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性	
			難溶性	
	狭	非難溶性	速溶出	
			難溶性	非速溶出
徐放性製剤	広			
		狭		
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出
	狭			
		腸溶性製剤*2 徐放性製剤		

処方変更製剤

水準	即放性製剤／ 徐放性製剤	治療濃度域*1	非難溶性／ 難溶性	速溶出*3／ 非速溶出
A	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤	広 狭(微量表示成 分の変更のみ)		
B	即放性製剤 腸溶性製剤*2 徐放性製剤			
C	即放性製剤 腸溶性製剤*2	広	非難溶性	
			難溶性	
	狭	非難溶性	速溶出	
			難溶性	非速溶出
徐放性製剤	広			
		狭		
D	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出
			難溶性	非速溶出
	狭			
		腸溶性製剤*2 徐放性製剤		

*1 広:表3に含まれない薬物. 狭:表3に含まれる薬物.

*2 腸溶機能を有する基本構成単位の直径を4 mm未満から4 mm以上への変更, あるいはその逆の場合はE水準で食後投与試験を追加する.

*3 第4章に示す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.

剤形追加ガイドラインの改正点・留意点（1）

- ・ 改正前は、腸溶性製剤において少なくとも一方の製剤が腸溶性製剤の場合に食後投与試験を追加して実施することになっていたが、改正後は、腸溶機能を有する基本構成単位の直径が4 mm 未満から4 mm以上になる剤形追加、あるいはその逆の剤形追加の場合のみ食後投与試験を追加して実施する。（GL p.3）
- ・ 経口徐放性製剤は原則として、本ガイドラインの適用の対象とはならないが、口腔内崩壊錠で、製薬会社が、自社の徐放性散剤・顆粒あるいはカプセルの内容物を徐放性製剤としての基本構成単位とし、基本構成単位の処方や形態を変えずに壊れない製剤にし、標準製剤、試験製剤がともに投与後、体内で速やかに基本構成単位として分散する場合には、本ガイドラインの対象とする。（GL p.3, Q&A Q-1 参照）
- ・ 剤形の変更は、変更の程度が大きいので、標準製剤は原則として先発医薬品とした。先発医薬品の入手が困難な場合、剤形追加に係る医薬品を含むいずれの後発医薬品を標準製剤に用いてよい。なお、先発品が入手困難な場合とは、先発品がすでに承認整理されて市場に流通していない場合、あるいは使用量が極めて少ない場合等の限定的な場合に限る。（Q&A Q-2, Q-3）
- ・ 先発医薬品に複数の剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤）がある場合、ガイドラインに定義されている先発医薬品であれば、いずれの剤形を標準製剤に用いてよい。（Q&A Q-4）

剤形追加ガイドラインの改正点・留意点(2)

- ・ 通常の口腔内崩壊錠では、「水なしでの服用」と「水で服用」の場合の試験を実施することになっているが、腸溶性あるいは徐放性の口腔内崩壊錠の食後投与試験は、原則として、水なしで服用する試験のみを実施ことでよいとする。(Q&A Q-6)
- ・ OD錠を剤形追加する場合に、OD錠の水なしの同等性試験で、試験製剤及び標準製剤の絶飲時間は、目安として、試験製剤OD錠投与前はたとえば1時間、試験製剤及び標準製剤投与後、2時間は絶飲する。(パブコメ 21 参照)
- ・ OD錠のBE試験について、医薬品承認申請ガイドブック 2000, p. 95, 130に以下のような趣旨の記載がある。

‘OD錠を剤形追加に係わる医薬品として申請する際のBE試験は、原則として、「(水で服用した普通錠)と(水なしで服用したOD錠)とのBE試験」及び「(水で服用した普通錠)と(水で服用したOD錠)とのBE試験」を実施すること。「(水で服用した普通錠)と(水なしで服用したOD錠)とのBE試験」による同等性の証明により、従来、必要としていた口腔内での吸収がないことを確認する試験に関する資料の提出は要しない。なお、OD錠としての前例のない有効成分を含有する製剤を申請する場合には、申請区分を判断するうえで、当該有効成分が口腔粘膜から吸収されるものかどうか等について十分な検討を事前に行うこと。

申請区分：口腔粘膜からの吸収有→新投与経路医薬品

口腔粘膜からの吸収無；BEでない→新剤形医薬品，BEである→剤形追加
ただし、剤形追加に係わる医薬品の申請にあたって、この事前検討結果については必ずしも添付資料としての提出は要しない。’

剤形追加でのこの事前検討について、午後の部 課題① 8.で説明される。

まとめ



平成20年10月27日に開催された第36回薬事エキスパート研修会がきっかけとなり、平成21年に医薬品品質フォーラム溶出試験ワーキンググループが発足し、ガイドラインの溶出試験部分を中心とした議論が行われ、そこでの検討内容を基にして、BE試験ガイドライン検討委員会でガイドライン及びQ&Aの改正案が作成された。改正案のパブリックコメントでの意見も取り入れ、平成24年2月29日改正ガイドライン及びQ&Aが発出された。後発医薬品のBE試験ガイドラインが平成9年12月22日に発出されて以来、約15年間にわたる溶出試験の運用実績に基づく改正であった。また、近年、医療用配合剤や口腔内崩壊錠の申請が多くなされるようになり、このような状況を踏まえて、医療用配合剤のBE試験に関する新規Q&A作成、剤形追加ガイドラインの改正もなされた。さらに、医薬品のグローバル開発・製造、日本への供給も行われている現状から、日本のガイドラインが海外においても周知されるよう、改正ガイドライン及びQ&Aが英訳された。3年半の歳月と関係者の多大の労力により、達成されたものである。