

第13回医薬品品質フォーラムシンポジウム

医療用配合剤の生物学的同等性試験に関する新規追加Q&Aについて

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
永井 尚美

発表内容には演者の個人的見解も含まれています。医療用配合剤に関する生物学的同等性試験の実施にあたっては、必ず関連する本邦ガイドライン及びQ&A等を確認してください。また必要に応じて対面助言等を利用してください。

発表内容

1. 医療用配合剤について
2. 医療用配合剤の生物学的同等性試験に関するQ&Aについて

本発表の一部は、第10回医薬品品質フォーラムでの発表資料を改変したものである。

医療用配合剤について

平成17年3月31日 薬食審査発第0331009号
平成23年3月15日 審査管理課事務連絡

医療用配合剤

医療用配合剤は、新医療用配合剤、類似処方医療用配合剤、その他の医薬品とに大別される。(添付資料の区分による分類)

医療用配合剤の取り扱い: 配合剤の意義

医療用配合剤については、原則、次のいずれかの事由に該当するものでなければならないものであり、配合意義に科学的合理性のあることが求められる。

- ① 輸液等用時調製が困難なもの
- ② 副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの
- ③ 患者の利便性の向上に明らかに資するもの
- ④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの

図1：医療用配合剤の承認状況：年度推移

平成15年4月～平成24年12月承認分、<http://www.info.pmda.go.jp/>

品目数

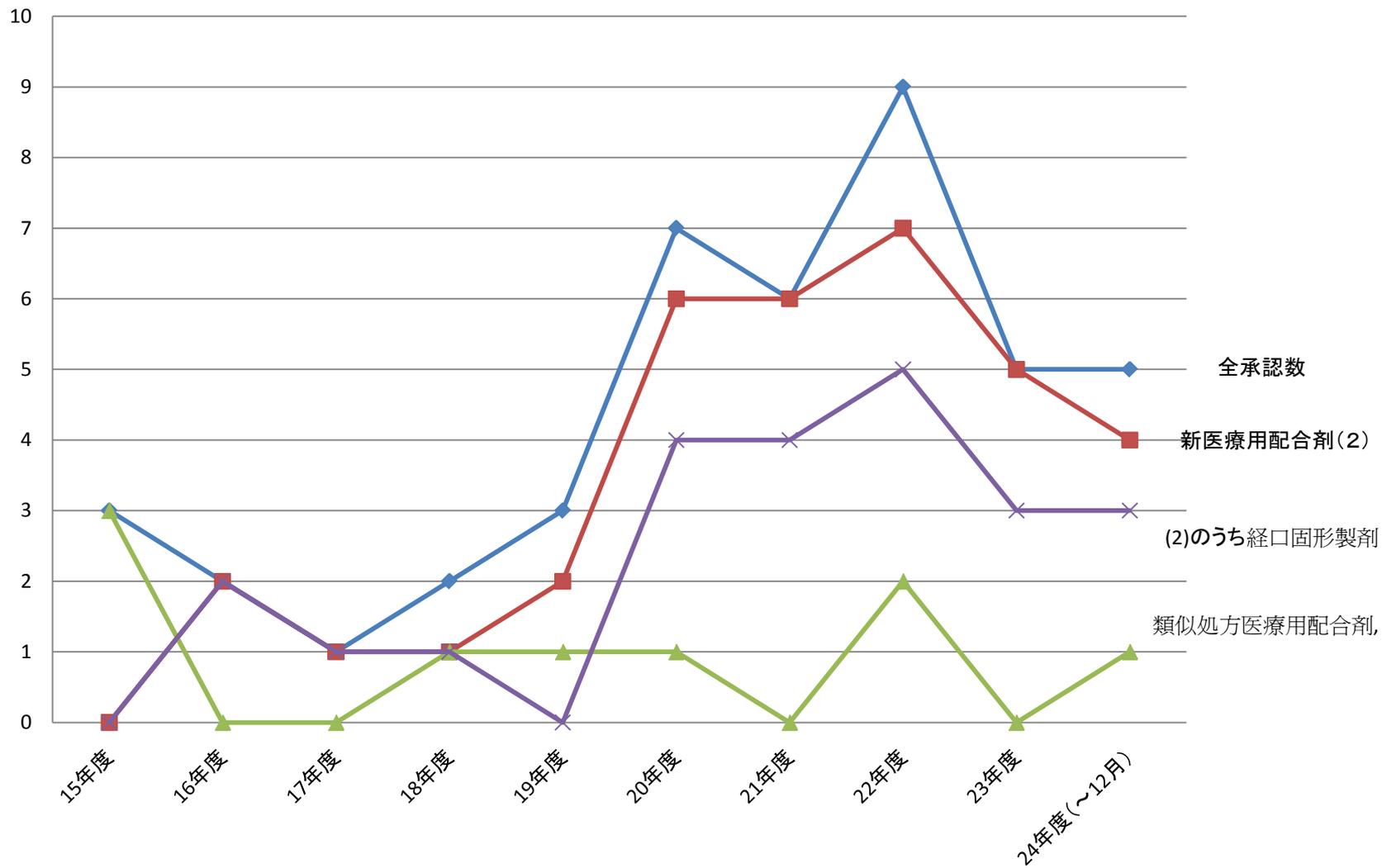
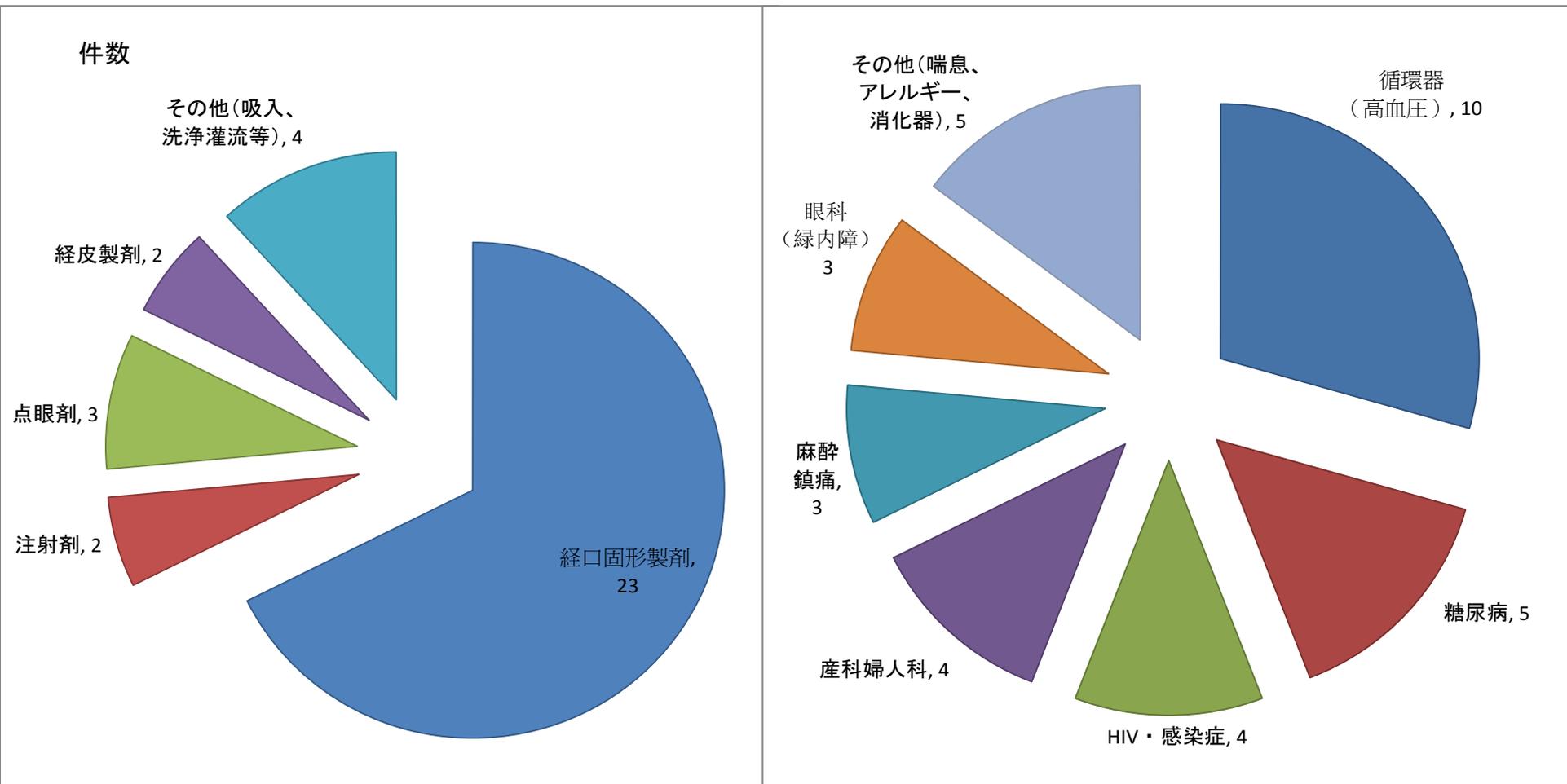


図2 医療用配合剤の投与経路(剤形)、疾患領域



医療用配合剤の生物学的同等性試験に関するQ&Aについて

- 医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q&A (配Q&A)

平成24年2月29日 事務連絡 別紙4 により新たに追加

- 含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A (含/処配Q&A)

同 別紙5 により新たに追加

医療用配合剤の生物学的同等性試験の主な議論

(医薬品品質フォーラム溶出試験WG/後発医薬品BEGL検討委員会)

- 医療用配合剤(経口固形製剤)の生物学的同等性試験の実施に関する指針が必要⇒配Q&A1、含/処配Q&A1
- 標準製剤の考え方⇒配Q&A2、含/処配Q&A5
- 処方の方の考え方: 必要な試験の判断
 - ① 評価する有効成分に対する他方の有効成分の扱い⇒含/処配Q&A2、
 - ② 有効成分間で製剤特性、水準が異なる場合⇒配Q&A3、含/処配Q&A6
 - ③ 処方変更水準の計算方法⇒含/処配Q&A2～4
- 溶出試験の実施方法⇒配Q&A3～4、

配合剤(複数の有効成分を含有)⇒「**有効成分毎の評価**」

医療用配合剤の後発医薬品の生物学的 同等性試験について Q&A（総論）

Q-1 医療用配合剤（複数の有効成分を含有する経口固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施方法について説明してほしい。

(A)「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下「後発医薬品ガイドライン」という）に従い、**有効成分ごとに生物学的同等性を評価**する。

医療用配合剤の後発医薬品の生物学的 同等性試験について Q&A（用語）

Q-2 医療用配合剤の場合、標準製剤はどのようにして選択するのか。

(A) 原則として、先発医薬品3ロットにつき後発医薬品ガイドラインに従って、**複数の有効成分について溶出試験を行い、最もロット間の溶出ばらつきの大い有効成分の溶出試験結果により標準製剤を選択する。ただし、治療濃度域が狭い薬物が含まれている場合は、その成分の溶出試験結果で標準製剤を選択する。**

医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について(溶出試験、生物学的同等性試験)

Q-3 複数の有効成分で製剤特性(酸性薬物を含む製剤、中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤、難溶性薬物を含む製剤、腸溶性製剤、徐放性製剤)が異なる場合の溶出試験方法を説明してほしい。

(A) 後発医薬品ガイドラインに従い、**有効成分ごとの製剤特性に対応**する溶出試験を実施する。

医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について（溶出試験、生物学的同等性試験）

Q-4 複層錠である配合剤の溶出試験において、パドル法、50回転で製剤を試験液中に落下させたときにベッセルの底部で対象としている有効成分を含む層が上側になるか下側になるかで溶出性が大きく変わる場合、どのようにすればよいか。

(A) パドル法、50回転でベッセル内の錠剤の向きなどの落下状態により溶出がばらつく場合、定常的な溶出が得られるよう治具やシンカーを用いて製剤を試験液中に投入してもよい。

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の 処方変更の生物学的同等性試験について Q&A (総論)

Q-1 医療用配合剤(複数の有効成分を含有する経口固形製剤)の含量が異なる製剤及び処方変更製剤の生物学的同等性試験実施方法について説明してほしい。

(A) 本Q&A記載事項を参照して「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」(以下「含量違いガイドライン」という)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」に従い、**有効成分ごとに生物学的同等性を評価**する。

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A(処方変更水準)

Q-2 複数の有効成分が単一層に含まれている配合剤(単層錠)の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい。

(A) 有効成分ごとに臨床的有用性評価がなされていること、有効成分によって物理的・化学的性質が異なることから、**複数の有効成分をまとめて一つの有効成分とみなすことはできない**。生物学的同等性評価の対象としている**有効成分以外の有効成分は、含量違いガイドラインの表1及び表2の賦形剤**とし、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からの処方変更の程度を計算する。

Q-3 安定性向上等の目的から、複層錠(例えば二層錠)としている配合剤の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい。

(A) **各層を一つの製剤**とみなして計算する。

配合剤の処方変更水準の計算例（単層錠の場合）

処方の変更

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	250 mg(50.00%)*1)	250 mg(55.56%)
有効成分	B	2.5 mg(0.50%)	2.5 mg(0.56%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg(8.00%)	40 mg(8.89%)
結合剤	ポピドン	5 mg(1.000%)	5 mg(1.111%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	5 mg(1.000%)	5 mg(1.111%)
賦形剤	乳糖水和物	157.5 mg(31.50%)	117.5 mg(26.11%)
	結晶セルロース	40 mg(8.00%)	30 mg(6.67%)
製剤の総質量		500 mg	450 mg

有効成分Aを対象とした場合

添加剤の使用目的(成分)	含有率の差	水準
崩壊剤(トウモロコシデンプン)	0.89%	(B)
結合剤(ポピドン)	0.111%	(B)
滑沢剤(ステアリン酸Mg)	0.111%	(B)
賦形剤(有効成分B)	+0.06%	
賦形剤(乳糖水和物)	-5.39%	
賦形剤(結晶セルロース)	-1.33%	

有効成分Bを対象とした場合

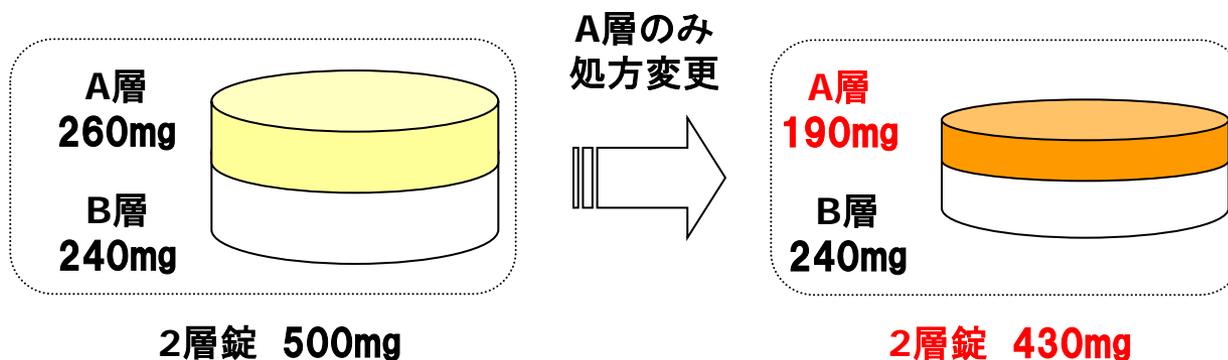
添加剤	含有率の差	水準
同左	0.89%	(B)
同左	0.111%	(B)
同左	0.111%	(B)
同左(有効成分A)	+5.56%	
同左	-5.38%	
同左	-1.33%	

賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 6.78%(C) 12.28%(D)

変更した成分の含有率の差の絶対値の和 7.89%(C) 13.39%(D)

最も変更の程度が大きい水準は「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」と「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」であり、有効成分A及びBを対象とした処方変更水準はそれぞれC及びD水準。

複層錠(例、二層錠)の処方変更の考え方



[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]
に従い、変更水準を求める

A層のみ
含有率の差を算出

2層錠として
含有率の差を算出

複層錠(例、二層錠)の処方変更の考え方

➤処方変更水準の計算

Case1と同様、「A層のみ」で計算した場合と比べて、
2層錠で算出された水準は厳しく判定される

	配合目的	現行 [mg]	含有率(%)		変更 [mg]	含有率(%)		含有率の差(%)			
			各層	2層錠として		各層	2層錠として	各層	水準	2層錠として	水準
A原薬	主薬	20	7.69	4.00	20	10.53	4.65	-	-	-	-
乳糖	賦形剤	194	74.62	38.80	135	71.05	31.40	3.57	B	7.40	C
結晶セルロース	賦形剤	20	7.69	4.00	15	7.89	3.49	0.20	B	0.51	B
コーンスターチ	崩壊剤(でんぷん)	20	7.69	4.00	15	7.89	3.49	0.20	B	0.51	B
HPMC	結合剤	5	1.92	1.00	4	2.11	0.93	0.19	B	0.07	B
St-Mg	滑沢剤	1	0.38	0.20	1	0.53	0.23	0.15	B	0.03	B
A層 total		260			190			4.31	B	8.52	C
B原薬	主薬	10	4.17	2.00			2.33			-	-
D-マンニトール	賦形剤	168	70.00	33.60			39.07			5.47	C
L-HPC	崩壊剤(その他)	40	16.67	8.00	変更無	変更無	9.30	変更無		1.30	C
タルク	流動化剤	10	4.17	2.00			2.33			0.33	B
アスコルビン酸	その他(安定剤)	10	4.17	2.00			2.33			0.33	B
St-Mg	滑沢剤	2	0.83	0.40			0.47			0.07	B
B層 total		240			240			0		7.50	C
2層錠 total		500			430			4.31	B	16.02	E

totalの項:
変更した成分の含有率の差の絶対値の和

処方変更

含有率の差の和の水準が異なる

層毎で計算できる場合

有効成分A

A層
B水準

有効成分B

B層
A水準

層毎で計算できない場合

2層錠
E水準

2層錠
E水準

B層は処方変更していないが、
計算上E水準の変更となる

配合剤の処方変更水準の計算例（複層錠の場合）

処方の変更 2層錠のA層の総質量を変更する事例（B層は変更無）

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	20 mg(7.69%) ^{*1)}	20 mg(10.53%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	20 mg(7.69%)	15 mg(7.89%)
結合剤	ホピドン	5 mg(1.923%)	4 mg(2.105%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	1 mg(0.384%)	1 mg(0.526%)
賦形剤	乳糖水和物	194 mg(74.62%)	135 mg(71.05%)
	結晶セルロース	20 mg(7.69%)	15 mg(7.89%)
A層の総質量		260mg	190mg
有効成分	B	10 mg(4.17%)	10 mg(4.17%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	20 mg(8.33%)	20 mg(8.33%)
結合剤	ホピドン	5 mg(2.083%)	5 mg(2.083%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	2 mg(0.833%)	2 mg(0.833%)
賦形剤	乳糖水和物	183 mg(76.25%)	183 mg(76.25%)
	結晶セルロース	20 mg(8.33%)	20 mg(8.33%)
B層の総質量		240mg	240mg
製剤の総質量		500 mg	430 mg

変更するA層について、含有率の差の計算

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

添加剤の使用目的と成分

含有率の差水準

崩壊剤	トウモロコシデンプン	+0.20%	(B)
結合剤	ホピドン	+0.182%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	+0.142%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	-3.57%	(B)
	結晶セルロース	+0.20%	(B)

すべての変更の水準はBであり、有効成分Aを対象とした場合の処方変更水準はBである。有効成分Bを含有するB層については変更がなく処方変更水準はAである。

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A (溶出試験、生物学的同等性試験)

Q-5 含量違いガイドラインに従い、含量違い製剤の同時申請を行う場合であって、生物学的同等性を評価しようとする有効成分により高含量製剤が異なる場合(例えば、有効成分A10mg/有効成分B1mg、有効成分A5mg/有効成分B2mgという含量違いの場合)、標準製剤はどのように選択すればよいか。

(A) 複数の有効成分の中で臨床上的有用性や溶出試験の識別性の観点から、より**重要度が高いと判断される有効成分の高含量製剤**を標準製剤とする。

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A (溶出試験、生物学的同等性試験)

Q-4 後発医薬品において、含量が異なる製剤の申請を行う場合、有効成分の含量比が異なる含量違い製剤についても含量違いガイドラインを適用して処方変更の程度を計算してよいか。

(A) 含量違いガイドラインに従って処方変更の程度を計算してよい。なお、含量違いガイドラインでヒトを対象とした生物学的同等性試験が要求されるようになる場合、含量比が異なる含量違い製剤では同じ投与量で試験を実施できないため、いずれの含量違い製剤も同含量の先発医薬品の後発医薬品として後発医薬品ガイドラインに従った試験を実施することになる。

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A (溶出試験、生物学的同等性試験)

Q-6 配合剤に含まれる有効成分ごとに処方変更の程度の計算を行った結果、それぞれの有効成分で処方変更水準が異なる場合、どのようにすればよいか。

(A) 有効成分ごとの処方変更水準に従い、**有効成分それぞれについて試験を実施**することによい。例えば、有効成分A、Bについての処方変更水準が、それぞれB水準、E水準である場合、有効成分Aについては溶出試験で溶出挙動が同等であれば生物学的に同等とみなすことができる。有効成分Bについては、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。

含量が異なる医療用配合剤のBE試験

配合剤(先発品)

配合剤(後発品)

①
薬物A: 8mg
薬物B: 2mg

← ヒトBE試験 →

①'
薬物A: 8mg
薬物B: 2mg

有効成分A、Bいずれも
倍数の関係にあるのは
①と④のみ。

②
薬物A: 8mg
薬物B: 1mg

薬物A: ①' 1錠 ②' 1錠
薬物B: ①' 1錠 ②' 1錠 or 2錠

同等性*

②'
薬物A: 8mg
薬物B: 1mg

③
薬物A: 4mg
薬物B: 2mg

薬物A: ①' 1錠 ③' 1錠 or 2錠
薬物B: ①' 1錠 ③' 1錠

③'
薬物A: 4mg
薬物B: 2mg

④
薬物A: 4mg
薬物B: 1mg

薬物A: ①' 1錠 ④' 1錠 or 2錠
薬物B: ①' 1錠 ④' 1錠 or 2錠

④'
薬物A: 4mg
薬物B: 1mg

* 処方変更水準により、標準製剤と各含量違い製剤間でBE評価
ヒトBE試験が必要な水準の場合、②と③は①と含量比が異なり同じ投与量
で試験を実施できないため、同含量の先発品との間でBE試験を実施