（別　添）

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

目　　次

第１章　緒言

第２章　用語

第３章　製剤の処方変更水準と要求される試験
　１．　製剤の処方変更水準
　２．　要求される試験

第４章　溶出試験

第５章　溶出挙動の同等性の判定

付録
　１．f2 関数と溶出率比較時点
　２．ラグ時間による溶出曲線の補正方法
　３．製剤の処方変更水準と要求される試験

第１章　緒言

本ガイドラインは，経口固形製剤について有効成分以外の成分及び分量を承認後に一部変更（以下,「処方変更」という）する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものであり，承認されている処方変更前の製剤と処方変更後の製剤との間の生物学的同等性を保証することを目的としている．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からの処方変更の程度に応じて，異なる試験を実施する．

第２章　用語

基本処方

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．

標準製剤

処方変更前の製剤３ロットにつき，第４章に示す溶出試験（但し，毎分 50 回転のパドル法のみ．試験回数６ベッセル以上）で予試験を行ったとき，ロット間で溶出性の差が最も大きくなる条件において，中間の溶出性を示したロットの製剤．

試験製剤

実生産におけるロットサイズで製造された，又はその 1/10 以上のスケールのロットサイズで製造された処方変更後の製剤．なお，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，両者の品質及びバイオアベイラビリティは同等であるものとする．

徐放性製剤にあっては，基本処方の製剤と大きさ，形状，比重，放出機構などが著しく異ならず，標準製剤と溶出性が類似していなければならない．溶出性の類似については，平成９年 12 月 22 日医薬審第 487 号医薬安全局審査管理課長通知・別添「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）の第３章Ｂ．Ｉ．２．に示す基準による．

難溶性薬物を含む製剤

後発医薬品ガイドラインの第３章Ａ．Ⅴ．３．３）による．

第３章　製剤の処方変更水準と要求される試験

１．製剤の処方変更水準

表１又は表２に示す「添加剤の配合目的と成分」について，それぞれ変更の程度を求める．Ｂ以下の場合にはＢ水準，Ｂより大きくＣ以下の場合にはＣ水準，Ｃより大きくＤ以下の場合にはＤ水準，Ｄを超える場合にはＥ水準とする．微量記載成分の変更はＡ水準とする．

製剤の処方変更水準は，それらの中で最も大きい水準とする．但し，腸溶性製剤において，直径を 4 ㎜ 未満から 4 ㎜ 以上へ変更，又はその逆の変更をする場合には，上記によらずＥ水準とする．

表1　非コーティング製剤の変更の程度

添加剤の配合目的と成分	含有率の差（%）		
	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・光沢化剤			
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	15
その他（防腐剤，矯味剤，安定剤など）[*1)]	1．0	2．0	3．0
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5．0	10	15

[*1)] 微量記載成分を除く.

表2　コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率（%）		
		B	C	D
内核	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・光沢化剤			
	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	15
	その他（防腐剤，矯味剤，安定剤など）[*1)]	1．0	2．0	3．0
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5．0	10	15
フィルム層[*2)]	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)]	5．0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率[*3)]	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和[*1)]	5．0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率[*3)]	10	20	30

[*1)] 微量記載成分を除く.

[*2)] 防水皮膜，下掛け皮膜，腸溶性皮膜，放出制御皮膜など糖衣層以外のすべての皮膜を含む.

[*3)] 内核の表面積は，形状に即して計算する．形状に即して計算できない場合には，内核の形を球とし，処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい.

２．要求される試験

A水準

生物学的同等性に係る資料の提出を要しない．但し，規格及び試験方法に設定された溶出試験に従って 12 ベッセルで試験を行い，規格及び試験方法に溶出試験が設定されていない場合には第４章に示す溶出試験を行い，それぞれ第５章の(1)及び(2)を満たすことを確認しておく．

これら溶出挙動が同等であることの確認結果については，求めに応じて提示することができるよう適切に保管管理する．

B水準

第４章に示す溶出試験を行う．第５章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．

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生物学的同等性試験を行う．

C水準

通常製剤及び腸溶性製剤　第４章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤を除く）．第５章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．但し，表３に示す薬物を含む製剤（以下，「治療濃度域が狭い薬物を含む製剤」という）にあっては，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%以上であり，且つ，第５章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるときに，試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす．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．

難溶性薬物を含む製剤にあっては，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．

徐放性製剤　第４章に示す溶出試験を行う（治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．第５章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．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．

治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，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．

D水準

通常製剤　第４章に示す溶出試験を行う（難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤を除く）．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%以上であり，且つ，第５章に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなす．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．

難溶性薬物を含む製剤及び治療濃度域が狭い薬物を含む製剤にあっては，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．

腸溶性製剤及び徐放性製剤　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。

E水準

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．

表３　治療濃度域が狭い薬物[*1)]

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	

[*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

第４章　溶出試験

後発医薬品ガイドラインの第３章A．Ⅴ及び第３章B．Ⅰに従って試験を行う．但し，難溶性薬物を含む製剤の試験においてポリソルベート 80 を添加する場合，その濃度は0.1%以下とする．又，腸溶性製剤にあっては下記に示す条件の試験を追加する．

試験：0.01 mol/L リン酸１水素ナトリウムと 0.005 mol/L クエン酸を用いて pH 6.0 に調整した 900 mL の試験液を用いるパドル法，50 rpm

第５章　溶出挙動の同等性の判定

溶出試験条件それぞれについて，以下に示す(1)及び(2)を満たすとき，溶出挙動が同等と判定する．但し，通常製剤及び腸溶性製剤については，少なくとも１つの溶出試験条件において後発医薬品ガイドラインの第３章Ａ．Ⅴ．２．に規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 85%に達しなければならない．

又，f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は付録１(2)による．なお，標準製剤の溶出にラグ時間があるときは，溶出曲線をラグ時間で補正することができる（付録２）．

(1) 平均溶出率

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合　試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか，又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある．

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合　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±10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 50 以上である．

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合　後発医薬品ガイドラインの第３章Ａ．Ⅴ．２．及び第３章Ｂ．Ⅰ．２．に規定する試験時間において，以下のいずれかの基準に適合する．但し，溶出ラグ時間で補正する場合にはラグ時間以降について適用し，又，試験製剤及び標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない．

なお，f2 関数によらない場合の平均溶出率を比較する時点は，後発医薬品ガイドラインに従う．

a. 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が標準製剤の平均溶出率±６%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 60 以上である．

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±８%の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか，又は f2 関数の値は 50 以上である．

(2) 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 50%に達しないとき，試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中１個以下で，±15%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±12%の範囲を超えるものが 12 個中１個以下で，±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 85%以上に達するとき，試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない.**

付録１．f2 関数と溶出率比較時点

(1) f2 関数の定義

f2 の値は，次の式で表す．

$$f_2 = 50 \log\left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{i=1}^{n}(Ti-Ri)^2}{n}}}\right]$$

但し，Ti 及び Ri はそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率，n は平均溶出率を比較する時点の数である．

(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%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が約 85%となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4，Ta.

③ 標準製剤が，規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出しない場合
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%となる適当な時点を Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

溶出ラグ時間がある場合には，ラグ時間以降について上記を適用する．なお，「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．及び第３章Ｂ．Ⅰ．２．に規定する試験時間を示す．

付録２．ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の５%溶出するまでに要する時間をラグ時間とする．ラグ時間は，個々の製剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める．

標準製剤の溶出にラグ時間がある場合には，試験製剤及び標準製剤について，個々の製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める．これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め，得られた２つの平均溶出曲線についての同等性を評価する．

付録３．　製剤の処方変更水準と要求される試験

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）

水準	通常製剤／徐放性製剤	治療濃度域[*1]	非難溶性／難溶性	溶出速度	生物学的同等性の確認
A					生物学的同等性の資料の提出は必要なし
B	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
	腸溶性製剤[*2]	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
C	通常製剤	広	非難溶性		第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
	腸溶性製剤[*2]		難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
		狭	非難溶性	≧85%/30m	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
				<85%/30 m	後発医薬品ガイドラインに従う
			難溶性		
	徐放性製剤	広			第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
		狭			後発医薬品ガイドラインに従う
D	通常製剤	広	非難溶性	≧85%/30m	第４章に示す溶出試験で溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす
				<85%/30 m	後発医薬品ガイドラインに従う
			難溶性		
		狭	非難溶性／難溶性		
	腸溶性製剤[*2]	広	非難溶性／難溶性		
		狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			
E	通常製剤	広	非難溶性／難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
	腸溶性製剤	狭	非難溶性／難溶性		
	徐放性製剤	広			
		狭			

*1 広 :表3に含まれない薬物，狭 :表3に含まれる薬物.

*2 直径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.