（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. フィルム層の溶出に対する影響の評価法
　4. 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

基準処方

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，以下の①あるいは②の試験液で，第４章に示した溶出試験を行い（ただし，毎分 50 回転のパドル法のみ，試験回数６ベッセル以上），中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする．ただし，A 水準の変更においては，標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験を行ってもよい．また，①あるいは②の試験液において３ロットとも 15 分以内に平均 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．

① 規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，その溶出試験液．

② 第４章に示した溶出試験条件の試験液の中で，少なくとも１ロットにおいて薬物が平均 85 %以上溶出する場合は溶出速度が最も遅くなる試験液，いずれの溶出試験液においてもいずれのロットも平均 85 %以上溶出しない場合は溶出速度が最も速くなる試験液．

試験製剤

処方変更後の製剤．実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが，実生産ロットの 1/10 以上の大きさのロットの製剤でもよい．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，標準製剤と大きさ，形状，比重，放出機構などが著しく異ならず，標準製剤と溶出挙動が類似していなければならない．溶出挙動の類似性については，平成９年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号医薬安全局審査管理課長通知（平成 24 年２月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号　一部改正）・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．IV．４．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

処方変更水準は，基準処方を基にして計算する．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．

次の①から③の変更については表１，表２での変更の程度に関係なくＡ水準とする．

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）

また，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，付録３に従い，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．

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．ただし，腸溶性製剤において，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，あるいはその逆の変更をする場合は，Ｅ水準とし，後発医薬品ガイドライン第３章，Ｂ．II．１．に従って食後投与試験を追加して実施し，後発医薬品ガイドライン第３章，Ａ．II．２．に従って判定する．

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)] 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．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)] 「その他」に分類される添加剤においても，配合目的毎に含有率の差を計算し，変更水準を求める．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

標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されている場合には，当該試験条件で溶出試験（12 ベッセル以上）を行う．標準製剤の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．

Ｂ水準

第４章に示す溶出試験を行う．ただし，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で，標準製剤が，本ガイドラインに規定された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は，上記Ａ水準に規定される試験を行うことでよい．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

即放性製剤及び腸溶性製剤にあっては、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．ただし，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．

徐放性製剤にあっては、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

即放性製剤にあっては、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．

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	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

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．IV に従って試験を行う．ただし，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．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% 塩化ナトリウム水溶液を用いてもよい．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．また，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．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．

試験：0.01 mol/L リン酸水素二ナトリウムと 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 回転

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)の基準を満たすとき，溶出挙動が同等と判定する．ただし，規定された試験時間内に少なくとも１つの溶出試験条件において，即放性製剤及び腸溶性製剤については標準製剤の平均溶出率が 85 %に，また，徐放性製剤については標準製剤の平均溶出率が 80 %に達しなければならない．

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．又は，第３章Ｂ．Ⅳ．２．に規定された試験時間のことである．また，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．即放性製剤及び腸溶性製剤では，標準製剤，試験製剤のいずれかの溶出にラグ時間があるときには，溶出曲線をラグ時間で補正することができ（付録２），この場合には基準はラグ時間以降について適用する．ただし，溶出曲線を補正する場合，試験製剤と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．

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．なお，ラグ時間補正をする場合，比較時点 15 分とは補正前の時間である．

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．

(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，以下のいずれかの基準に適合する．

即放性製剤及び腸溶性製剤

a. 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 %以上となるとき，標準製剤の平均溶出率が 40 %及び 85 %付近の適当な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 関数の値は 50 以上である．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %以上 85 %に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8 %の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %に達しないとき，

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6 %の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．ただし，規定された試験時間において標準製剤平均溶出率が 10 %以下の場合，規定された試験時間でのみ評価し，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．

徐放性製剤

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80 %以上に達するとき，標準製剤の平均溶出率が 30 %，50 %，80 %附近の適当な 3 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．

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %以上 80 %に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8 %の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 55 以上である．

c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %に達しないとき，標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点，及び規定された試験時間において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6 %の範囲にあるか，又は f2 関数の値が 61 以上である．ただし，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み評価し，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．

(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 85 %（徐放性製剤では 80 %）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．

b. 標準製剤の平均溶出率が 50 %以上に達し 85 %（徐放性製剤では 80 %）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 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．

付録１ ．f 2 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.

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

ただし，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%（徐放性製剤では 80 %）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 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 Ta とするとき，Ta/4，2Ta/4，3Ta/4，Ta.

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.

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 ． フィルム層の溶出に対する影響の評価法

(1) 標準製剤が, 本ガイドラインに規定されたいずれかの溶出試験条件で平均 85 %以上溶出する医薬品の場合

内核錠（素錠）及び 変更前後のフィルムコーティング錠について本ガイドライン第４章に従って溶出試験を行い，内核錠に対して変更前後のフィルムコーティング錠がそれぞれ第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，フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす．なお，標準製剤及び試験製剤と同等の製造方法及び製造工程で製造された内核錠（素錠）及びフィルムコーティング錠を用いてもよい．

(2) 標準製剤が，本ガイドラインに規定された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

アセトアミノフェン等の溶解度の高い薬物をモデル薬物として用い，有効成分以外の添加剤組成が同じであり，かつ，すべての溶出試験条件で平均 85 %以上溶出する内核錠を得る．得られた内核錠に変更前後のフィルム層をそれぞれ施し，変更前後のモデルフィルムコーティング錠とする．内核錠及び変更前後のモデルフィルムコーティング錠について本ガイドライン第４章に従って溶出試験を行い，内核錠に対してそれらの製剤がそれぞれ第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，フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす．

なお，上記(1)又は(2)のいずれの場合であっても，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（つまり，フィルム層の質量が大きい方）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．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．

付録４．　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	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	生物学的同等性の確認
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）			溶出試験の規格が設定されている場合：規格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． 溶出試験の規格が設定されていない場合：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．
B	即放性製剤 腸溶性製剤[*2] 徐放性製剤				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．ただし，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示したフィルム層の変更を行う場合で，標準製剤が，本ガイドラインに規定された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は，A水準に規定される試験を行い，溶出挙動が同等のとき生物学的同等とみなす．
C	即放性製剤 腸溶性製剤[*2]	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．
			難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う．
		狭	非難溶性	速溶出	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．
				非速溶出	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	即放性製剤	広	非難溶性	速溶出	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．
				非速溶出	後発医薬品ガイドラインに従う．
			難溶性		
		狭			
	腸溶性製剤[*2] 徐放性製剤				
E	即放性製剤 腸溶性製剤[*2] 徐放性製剤				後発医薬品ガイドラインに従う．

*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．