（別　添）

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
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
Q&A

《総論》

Q-1　本ガイドラインでは，なぜ，溶出挙動の同等性を以て生物学的に同等と判定することができるのか．なぜ，後発医薬品についてはこの判定基準が適用できないのか．

(A)　本ガイドラインの対象は，処方変更前後の製剤である．それらの製剤は，同一のメーカーよって，共通の製剤設計，製造条件の下で製造される．このとき，処方の変更の程度が小さく，両製剤が生理学的範囲内の種々の pH で比較的速やかに溶出し，類似した溶出挙動を示すならば，多様性に富む消化管内の生理学的条件下の多くの条件においても同じような挙動を示すと考えられる．そのために，溶出試験で溶出挙動の同等性が確認されれば，生物学的同等性は保証できると考えられる．一方，後発医薬品では，製剤処方及び製造条件は先発医薬品と著しく異なる．このような場合，両製剤の消化管内での挙動の差異を，溶出試験からのみ予測することは一般的には困難で，溶出試験の同等性で生物学的同等性を保証することは危険である．そのため，後発医薬品では，ヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある．

Q-2　本ガイドラインにおいて，処方変更の水準，溶出の速さ，医薬品の治療濃度域によって要求される試験が異なる理由は何か．

(A)　本ガイドラインは，ヒト試験を行わず溶出試験で生物学的同等性を保証できると考えられる処方変更範囲を示している．

溶出試験のみで生物学的同等性を保証できるのは，変更前後の製剤が消化管内で同じような挙動を示すことを *in vitro* 試験で判断できると考えられる場合に限られる．製剤からの薬物の溶出が遅くなるほど，消化管内における薬物の溶出と生理学的要因との相互作用の程度が大きくなるので，*in vivo* の製剤の挙動の同等性を *in vitro* 試験で判断することが難しくなる．このために，溶出の遅い製剤では溶出試験のみで生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は，溶出の速い製剤に比較して小さくなる．なお，治療濃度域が狭い薬物を含む製剤については，溶出試験による生物学的同等性の判定を誤ったときに生じるリスクを考慮し，溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の程度は小さくなっている．

A 水準においては，微量成分の変更が溶出特性の pH 依存性に影響しないと考えられるので，規格の試験条件のみで溶出挙動が同等であれば生物学的同等性を保証できると考えられる．

B 水準のように処方変更の程度が小さい場合では，多条件で溶出試験の結果挙動が同等であれば，製剤間でバイオアベイラビリティが大きく異なることはないと考えられる．そのため，本ガイドラインでは，B 水準においては，薬物の治療濃度域，溶出速度，通常製剤，腸溶性製剤，徐放性製剤の如何を問わず，溶出挙動の同等性が確認できた場合には生物学的に同等であるとした．

C 水準以上のように処方変更の程度が少し大きい場合，溶出試験で生物学的同等性を示せる範囲は限定される．界面活性剤を含まないいずれの溶出試験条件においても「規定された時間」内に製剤からの溶出率が 85 %に到達しない溶出の遅い「難溶性薬物を含む製剤」においては，溶出試験のみで生物学的同等性を保証することは難しい．このため，「難溶性薬物を含む製剤」の C 水準以上の処方変更では，ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要であるとした．

また，治療濃度域が狭い薬物を含有する製剤では，生物学的同等性が確実に保証できなければ，有効性や安全性上の問題が生じる可能性がある．このため，C 水準を越える変更では，ヒト試験による生物学的同等性の確認が必要とした．ただし，すべての試験条件で 30 分の平均溶出率が 85 %以上と速やかで，両製剤の溶出挙動が同等である場合，生物学的に非同等となる可能性は少ないと考えられることから，その場合はヒト試験を要求しないこととした．

D 水準以上の変更では，溶出挙動の同等性から生物学的同等性を保証することは難しくなるので，基本的にはヒト試験で生物学的同等性を確認する必要がある．ただし，すべての溶出試験条件で，30 分で 85 %以上と速やかに溶出し，両製剤の溶出挙動が同等ならば，生物学的に非同等となる可能性は小さいと推定される．そこで，そのような製剤で，治療濃度域が狭くない薬物を含有する製剤に限り，D 水準の変更でも，ヒト試験を要求しないこととした．

Q-3　本ガイドラインは，米国 FDA のガイダンス（SUPAC-IR, SUPAC-MR）*に相当すると思われるが，両者の相違点，類似点などについて説明してほしい．

* SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November, 1995.

SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, September 1997.

(A)　[類似点]

本ガイドライン及び SUPAC ガイダンスは，ともに，処方変更の程度，溶出の速さ，薬物の治療濃度域を考慮した上で，限定した範囲では，溶出試験のみで処方変更前後の製剤間の生物学的同等性を保証することができる，という概念の上に成り立っている．治療濃度域が狭い薬物を含む製剤及び徐放性製剤では，そうでない製剤に比較し

て溶出試験で生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭いという点も類似している．また，溶出の同等の許容域は，両ガイドラインとも，基本的には，製剤間の平均溶出率の差が 10 %以内であるとしている．

[相違点]

(1) 最も大きく異なるのは Biopharmaceutics classification system（BCS）*の採用，不採用に関してであろう．SUPAC ガイダンスは BCS に基づき薬物を溶解性及び膜透過性の組み合わせで４つのクラスに分けているが，本ガイドラインは BCS を採用せず，その代わりに溶出の速さから製剤を分類している．SUPAC では，溶解度が低く膜透過性が低い薬物では，*in vivo-in vitro* 相関が低く，生物学的同等性を溶出試験のみで保証することは難しいという立場をとっている．*In vivo-in vitro* 相関の取りにくい薬物ほど，溶出試験によって生物学的同等性を保証できる処方変更の範囲が狭くなっている．我が国のガイドラインが BCS を採用しなかった理由は，製剤間のバイオアベイラビリティの差は，薬物の粒径，処方，製法などの製剤特性の差に起因し，消化管における溶出挙動の等しい製剤同士は，バイオアベイラビリティの差が生じないであろうという立場をとっている．多様性に富む種々の消化管における溶出挙動の同等性を保証するために，B 水準以上では多条件の溶出試験で溶出挙動の同等性を比較することを要求しているのである．

* Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System, August 2000, FDA.

(2) 本ガイドラインでは，糖衣錠を含めたコーティング製剤の場合，内核とコーティング層とに分けて変更の程度を計算することになっているが，SUPAC ガイダンスでは，コーティング剤は内核に用いられる他の添加剤と全く同じように扱われている．コーティング層は製剤の溶出挙動に大きな影響を与える場合があること，また，コーティング層では重量ではなく厚さが問題になると考えられたので，本ガイドラインでは内核に用いられる添加剤とは同等に扱えないとした．

(3) 本ガイドラインは，処方変更のみを対象としているが，米国の SUPAC ガイダンスは，それだけではなく，製造場所，製造規模，製造装置，製造工程の変更をも対象としている．この相違はこれまでの日米間の許認可制度の相違に起因するもので，薬事法改正（施行２００５年４月）以前は，これらの変更は日本では承認事項に含まれていなかったため，本ガイドラインの対象外となっている．しかし，薬事法改正に伴い承認書に製法の記載が義務づけられ，GMP が承認要件になったことにより，スケールアップや製法の変更等に対しても，生物学的同等性の確認が必須となった．製法を変更する場合は，適当な方法で生物学的同等性を確認する必要がある．

《適用範囲》

Q-4　開発段階に処方変更を行う場合に，当該ガイドラインを準用しても差し支えないか.

(A)　本ガイドラインは，承認後に製剤の処方を変更する場合を対象としたものであり，開発段階での処方変更を対象としたものではない．開発段階での処方変更については，臨床試験のフェーズや処方変更の程度，薬物の有効性，安全性の観点から科学的な考察を行って，製薬会社の責任において本ガイドラインの適用の良否を判断すればよい.

Q-5　本ガイドラインで，「基準処方」を設定した理由を説明されたい.

(A)　基準処方を設けた理由は，臨床試験又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により，有効性及び安全性あるいは生物学的同等性が確認された製剤の処方から，処方変更を繰り返すことにより処方内容が著しく逸脱してしまうのを防ぐため設けたものである．基準処方を設けたことにより，処方変更水準は基準処方を基にして計算し，一方，必ずしも処方変更時に基準処方の製剤が製造市販されているとは限らないので，生物学的同等性試験における比較の対象である標準製剤は，市販されている製剤としたのである.

Q-6　「基準処方」は「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」とあるが，一度溶出試験のみで処方変更が認められた製剤は，その後，基準処方とはみなされず，次回の処方変更ではいかなる場合もヒト試験が要求されるのか.

(A)　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同等性が確認された製剤を特定できる場合には，それを基準処方として溶出試験による同等性の確認のみで連続して処方変更をすることが，好ましくはないが可能である.

Q-7　基準処方の製剤が現在市販されていないとき，基準処方に従って製剤を製造し，これを標準製剤として生物学的同等性試験を行ってよいか.

(A)　できない．処方変更の場合には，標準製剤は常に処方変更前の製剤を用いる.

Q-8　昭和 55 年 5 月 30 日薬審第７１８号薬務局審査課長，同生物製剤課長通知の別表２に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」に従って，溶出試験又は動物試験のみで生物学的同等性が認められた製剤が市販されている場合には，どのようにすればよいか.

(A)　基準処方を基に計算した処方変更水準が，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲であれば，処方変更前の製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って試験を行う．しかし，このような製剤は，処方変更水準が本ガイドラインで溶出

試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲を超えていることが多い．その場合には，先発医薬品では処方変更前の製剤を標準製剤として，後発医薬品では先発医薬品を標準製剤として，「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）に従って試験を行う．

Q-9　後発医薬品であっても，ヒト試験で生物学的同等性が確認されているならば，自社製剤を標準製剤として含量違い製剤を本ガイドラインに従って評価できることを確認したい．このとき，先発医薬品に同一含量の製剤がなくても構わないのか．

(A)　用法用量に定められている範囲内であるならば，先発医薬品に同一含量の製剤がなくても，自社製剤を標準製剤として本ガイドラインに従って評価できる．

Q-10　先発医薬品に２つの含量の製剤（例えば，10 mg 錠及び 20 mg 錠）がある場合，片方の含量の製剤（10 mg 錠又は 20 mg 錠）について生物学的同等性試験を実施すれば，他方の製剤は含量違いガイドラインに準じて試験を行うことで，同時申請することは可能か．

(A)　可能である．原則として自社の高含量の製剤（例 20mg 錠）について先発医薬品を標準製剤として，後発医薬品ガイドラインに従って試験を実施し，その製剤を標準製剤として他方の製剤（例 10mg 錠）を含量違いガイドラインに準じて試験することで，両製剤を同時申請することができる．但し，含量違いガイドラインに準じて行う試験における標準製剤は，先発医薬品と生物学的に同等であることが示されなければならない．

Q-11　先発医薬品メーカーに 20 mg 製剤がある場合には，後発医薬品メーカーが 10 mg 製剤を申請する場合に，本ガイドラインを適用できるか．

(A)　これは，剤形追加の区分に入るので，「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」に従う．

Q-12　薬効又は副作用が強いなどの理由で健康人での試験が望ましくない医薬品について処方変更する場合，又は，含量が異なる製剤を開発する場合，ヒト試験の代わりとして動物試験を実施するのでもよいか．

(A)　「後発医薬品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）」の Q-15 でも述べた通り，ヒト試験の代わりに動物試験を実施することはできない．

Q-13　ドライシロップは本ガイドラインの対象に含まれるか．

(A)　ドライシロップは，ガイドラインで示す溶出試験で溶出挙動を評価することができるので，本ガイドラインの対象となる．用時溶解するよう規定されている場合は，溶解したあとで溶出試験をすることでよい．用時溶解時，完全に溶解する場合には，

標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85 %以上溶出した医薬品と見なされる（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A の Q44 を参照）.

Q-14　経口固形製剤であるが，有効成分が全身循環血流へ到達して治療効果を発揮することが期待されない医薬品は，本ガイドラインに従った溶出試験により生物学的同等性を評価することができるか.

(A)　本ガイドラインに示す溶出試験の実施が妥当と判断できる場合には，本ガイドラインに従い，溶出試験により生物学的同等性を評価してもよい．本ガイドラインに示す溶出試験が妥当でないか実施できない場合には，「後発医薬品ガイドライン」の薬力学試験又は臨床試験に従う.

Q-15　軟カプセルは，本ガイドラインに従って生物学的同等性を評価することができるか.

(A)　易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で，標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で 15 分以内に 85 %以上溶出する製剤は，本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい．軟カプセル剤についての易溶性薬物の定義，処方変更の程度の水準などについては，Appendix C を参照されたい.

《用語》

Q-16　徐放性製剤の定義を明らかにしてもらいたい.

(A)　徐放性製剤とは，通常製剤では達し得ない臨床上の効果あるいは利便性を達成するために，意図して放出速度を遅くした製剤と定義される．なお，通常の腸溶性製剤は徐放性製剤には含まれない.

Q-17　後発医薬品メーカーが「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」場合，ヒト試験における標準製剤は自社製剤なのか，先発製剤なのか.

(A)　処方変更においては変更前後のバイオアベイラビリティの変化が問題とされるため，当然，標準製剤は自社の変更前の製剤となる．先発製剤ではない.

含量が異なる製剤の申請を本ガイドラインに従って行う場合には，ヒト試験の標準製剤は自社製剤とする.

Q-18　徐放性製剤の試験製剤について，大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならないことが条件となっているが，放出機構が同じであれば，大きさ，形状の類似性は不要ではないか.

(A)　多くの徐放性製剤では，製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが予想されるので，製剤の大きさ，形状，比重がその製剤の消化管内移動速度に影響を及ぼし，その結果，薬物の放出速度に影響を及ぼす．製剤の消化管内移動速度は，

in vitro 溶出試験では全く評価することができないため，大きさ，形状，比重，放出機構の類似性についての規定が必要である．

Q-19　徐放性製剤の試験製剤について，「製剤の大きさ，形状，比重，放出機構が著しく異ならない」とはどの範囲をさすのか．

(A)　形状：相似形であること．

大きさ：錠剤の場合，杵の直径の差が 25%以内であること．顆粒状の徐放性粒子を充填したカプセル剤の場合は，カプセルの大きさの違いは問わない．

比重：溶出試験において製剤の崩壊状況を観察するとき，試験液上に浮遊する粒子，沈殿堆積する粒子，その中間に浮遊する粒子の割合が同程度であること．

放出機構：製剤設計の概念が同じであること及び溶出挙動の類似性で判定する．

Q-20　「含量違いガイドライン」の緒言に述べられている「剤形は同一」とはどのような範囲を指すのか．

(A)　「剤形は同一」と見なせる範囲は，承認申請上，承認事項一部変更承認申請が可能である範囲を指している．

《処方変更の水準と要求される試験》

Q-21　表３の薬物（治療濃度域の狭い薬物）が選ばれた根拠は何か．

(A)　毒性発現濃度域が治療濃度域下限値の２倍以下の薬物*，及び，特定薬剤治療管理料が診療報酬として認められている薬物を，治療濃度域の狭い薬物とした．

*21 CFR 320.22 (c)

Q-22　一つの添加剤で，２つの配合目的で使用している場合，どちらか一方で水準を決めるのか，それとも両方に適用させるのか．

(A)　例えば結合剤と賦形剤のように，配合目的に応じた添加量が識別できる場合は，それぞれの項に従う．しかし，例えば崩壊剤と賦形剤のように，一つの添加剤を２つの配合目的に指定している場合は，それぞれの役割を添加量と正確には対応させることができないので，許容された変更幅が少ない添加剤の項に従う．

例えば，トウモロコシデンプンを賦形剤，崩壊剤の２つの目的に使用した場合，添加したトウモロコシデンプンのどの部分が賦形剤でどの部分が崩壊剤として作用するか特定できない．したがって，変更の許容幅が少ない崩壊剤の項に従う．一方，コーティング製剤において，例えばヒドロキシプロピルセルロースを内核の結合剤とフィルム層のコーティング剤に使用した場合は，それらの役割を特定できるのでそれぞれの項に従う．

Q-23　添加物の全量入れ替えしたときであっても，その処方変更水準が溶出試験のみで

生物学的同等性を示すことができる範囲のときには，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能か.

(A)　適量表示が可能な添加物のうち，乳糖，白糖，精製白糖，バレイショデンプン，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，D－マンニトールについては全量入れ替えが可能である．適量表示が可能な成分の含有率は，その理論値とする．理論配合量から入れ替え率を計算し，処方変更の水準を決定する．その処方変更水準が溶出試験のみで生物学的同等性を示すことができる範囲のときには，溶出試験のみで生物学的同等性を示すことは可能である．その他の成分を入れ替える場合には，その成分が主薬と物理化学的に相互作用しないこと，及び，主薬の膜透過性に影響を与えないことを，例えば動物試験や *in vitro* 試験などの実験又は学会誌などの文献によって確認しておく必要がある.

Q-24　カプセル剤はコーティング製剤，非コーティング製剤のいずれと考えたらよいのか．また，カプセル剤の溶出試験法にトリプシン，ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法を適用してもよいか.

(A)　処方の変更の対象がカプセル内に充填される部分に限られる場合には，非コーティング製剤と考えてよい．ただし，コーティングを施したカプセル剤は，コーティング製剤として扱う（カプセル部分の変更については，Q-25 を参照すること）.

また，溶出試験はヒト試験を免除できる条件にあるかどうかの確認のための試験であり，その試験条件は本ガイドラインで規定された試験条件に限られる．トリプシン，ペプシンなどたん白分解酵素を入れる試験法は採用しない.

Q-25　硬カプセルの殻の成分の変更については，どのように考えたらよいのか.

(A)　カプセルの殻の成分の変更は，錠剤で言えば，コーティング層や糖衣層の変更に匹敵する．また，近年，硬カプセルの殻にゼラチン以外の基剤，例えば，コハク化ゼラチン，スターチ，HPMC，プルランなどが使用されるようになってきた．ゼラチンカプセルから非ゼラチンカプセルへの変更は，バイオアベイラビリティへ影響を及ぼす可能性は否定できない．変更する場合には，非ゼラチンカプセルの特性を把握した上で，「後発医薬品ガイドライン」に従い，絶食及び（あるいは）食後投与試験により生物学的に同等であることを確認しておくことが望ましい．ただし，適切な薬物でヒト試験において殻の成分を変更してもバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示されている場合は，本ガイドラインに示す溶出試験に従って生物学的同等性を担保することができる．なお，現在，改訂前のガイドラインに従ってカプセル殻の変更を進めている製剤においては，改訂前の本ガイドラインの溶出試験（pH6.8 には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第 2 液を用いる）で生物学的同等性を担保することができる.

Q-26　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は，E 水準となるが，コーティング層の特性によらず常にヒト試験が必要か.

(A)　必要である．溶出試験で生物学的同等性を判定できる範囲は，同じような特性を持った製剤同士を比較する場合である．コーティング製剤と非コーティング製剤間の変更は溶出挙動の同等性のみによって，生物学的に同等ということはできない.

Q-27　表 2 のフィルム層において，水溶性コーティング剤と非水溶性コーティング剤で各水準で許容される変更範囲が同じである理由は何か.

(A)　pH 依存性コーティング剤（例えば，AEA 及びオイドラギット E)，エチルセルロースなどのように非水溶性ポリマーであっても水溶性の可塑剤を添加することによって，水に易溶性の膜を作ることは可能である．また，水溶性のコーティング剤に非水溶性の可塑剤を添加することによって非水溶性にすることも可能である．したがって，コーティング基剤の特性から変更許容幅及び適用する試験を特定できない.

Q-28　フィルム層の変更においては，可塑剤の変更は溶出速度に影響を与えないと考えられるので，本ガイドラインの対象としなくてもよいのではないか.

(A)　可塑剤の変更が，溶出速度に影響を与えないとはいえない．可塑剤には，水溶性，脂溶性，その中間の性質を示すものがあり，それらの添加とその量によってフィルム層の性質を変えることができる．したがって，本ガイドラインの対象となる.

Q-29　申請書に示された処方と，実際に工程で仕込む量が異なるとき，どちらを基準に処方変更の程度を計算すればよいのか.

(A)　申請書に示された処方に従って計算する.

Q-30　コーティング層の変更を内核の表面積に対する被覆層の質量を基準にして計算する根拠は何か.

(A)　コーティング層及び内核の処方変更は，それぞれがバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある．コーティング層と内核を分離しないで計算する場合には，コーティング層の質量の変更率は製剤の総質量を基準にして算出される．この場合，コーティング層の質量が内核の質量に比較して小さい製剤と大きい製剤，例えばフィルムコート錠とフィルムコート顆粒では，製剤の総質量に対して同じ変更パーセントを施すと，前者のコーティング層の厚さの変更率は大きくなる．また，糖衣層の質量が大きい糖衣錠と素錠を比較すると，同一の処方変更を内核部分に施すと，前者では総質量に対する変更率が小さく計算されるという不合理を招く．また，溶出試験における被覆層の溶解時間は，類似した皮膜同士では一般的に被覆層の厚さに関係する．過去においてコーティング層がバイオアベイラビリティに影響を及ぼした多くの例に遭遇しており，上記のような不合理を防ぐために，コーティング層と内核とを分離

して変更率の計算を行うこととした.

Q-31　内核の表面積を形状に即して計算できないとはどういう場合を指すのか．計算するときの考え方を示してほしい.

(A)　形状に即して計算できないとは，製剤の形状が円柱や球のように単純でなく，正確に製剤の表面積を計算できないことをいう．このような場合，変更前後の形状を球あるいは相似とみなして計算する. 変更前の内核の表面積, 重量, 密度それぞれをS_0, W_0, D_0，変更後のそれらをS，W，Dとしたとき，変更前後の表面積比S/S_0は，$((W/D)/(W_0/D_0))^{2/3}$で表すことができる．被覆層の変更前の厚さh_0に対する変更後の厚さｈの相対値のh/h_0は，被覆層の変更前後の重量，密度をそれぞれw_0，d_0及びw，dで表すとき（$(w/d)/(w_0/d_0)$）÷$((W/D)/(W_0/D_0))^{2/3}$で示すことができる．ここで，内核，被覆層とも変更が許容限界内にあるとき変更前後のこれらの密度の変化を無視できるので，被覆層の変更前後の相対的厚さh/h_0は，内核の単位面積あたりの被覆層（フイルム層あるいは糖衣層）の変更率を示し, $(w/w_0)\times(W_0/W)^{2/3}$で計算することができる.

Q-32　被覆の最終工程で矯味剤，流動化剤や帯電防止剤を施す場合があるが，これらはフィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要があるか.

(A)　フィルム層又は糖衣層の変更として扱う必要がある．なお，微量成分として記載できる成分については，「微量成分の変更」として取り扱うことができる.

《溶出試験，溶出挙動の同等性，生物学的同等性試験》

Q-33　通常製剤及び腸溶性製剤の場合には，「後発医薬品ガイドライン」では溶出挙動の類似性（許容域 15 %）が判定に用いられるのに対し，本ガイドラインでは溶出挙動の同等性（許容域 10 %）が判定に用いられるのはなぜか．また，溶出挙動の同等性の判定において，ばらつきの規定を設けた理由は何か.

(A)　「後発医薬品ガイドライン」では，溶出挙動の類似性又は同等性*のデータは，生物学的同等性の判定においてヒト試験結果を補助するものとして用いられている．一方，本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす．そのため「後発医薬品ガイドライン」よりも判定基準を厳しくし，また，ばらつきに関する基準も設定することにより，処方変更の前後で品質が一定に保たれるようにした.

*　通常製剤及び腸溶性製剤の場合には溶出挙動類似を，徐放性製剤の場合には溶出挙動同等を適用する.

Q-34　「第 5 章溶出挙動の同等性の判定基準」において，標準製剤の平均溶出率が 85 %, 及び 50 %に達しないとき，それぞれ(1)平均溶出率の許容域が 8 %, 6 %，(2)個々の溶出率の許容域が 12 %，9 %となっている理由は何か.

(A)　平均溶出率の許容域は，100 %溶出する場合の許容域（平均溶出率：10 %，個々の溶出率：15 %）を基準に，最大 85 %, 50 %しか溶出しないと仮定して比例計算により許容域を決めた.

Q-35　A 水準の場合には, なぜ標準製剤の選択は既承認の製剤に設定された規格の溶出試験条件でもよいのか.

(A)　A 水準においては，処方の差が溶出特性にほとんど影響しないと考えられるので，試験製剤の標準製剤との溶出挙動比較を規格の試験条件のみでできるとしている．したがって，標準製剤の選択も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とした.

Q-36　原薬の溶解度が特定の pH で極端に低い場合には，その pH における溶出速度の比較は無意味であると考えられるので，溶解度を示すことによって溶出試験を実施しなくてよいか.

(A)　原薬の溶解度と製剤の溶出挙動とは必ずしも連動しない．そのため，溶出挙動の同等性を判定する場合には，原薬の溶解度が極端に低い pH であっても製剤の溶出試験を実施する必要がある.

Q-37　はじめからヒト試験の実施が予想できる場合には，本ガイドラインに従った溶出挙動の同等性の判定を行わずに，「後発医薬品ガイドライン」に従って試験を行うことでよいか.

(A)　差し支えない．ただし，「後発医薬品ガイドライン」に従う際にも，ヒト試験を始める前に，経口通常製剤及び腸溶製剤では被験者の選択のために，徐放性製剤では試験製剤の溶出挙動が標準製剤と類似していることを確認するために，溶出試験を実施することが必要である.

Q-38　「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試験を行う」とある．このとき，本ガイドラインで実施した溶出試験のデータを，「後発医薬品ガイドライン」での溶出試験データとしてもよいか.

(A)　差し支えない.

Q-39　腸溶性製剤で，pH 6.0 において「後発医薬品ガイドライン」では用いられていないイオン強度の低い溶出試験条件を加えた理由は何か.

(A)　本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって生物学的に同等とみなす．腸溶性製剤の溶出挙動は試験液のイオン強度に依存することがあるので，「後発医薬品ガイドライン」における腸溶性製剤に関する溶出試験条件のみでは，生物学的非同等を見逃すおそれがある．そこで，イオン強度が低

い試験液を用いる条件を加えた.

Q-40　*in vivo-in vitro* 相関性（IVIVC）が証明された溶出試験法がある場合には，溶出挙動の比較はその条件のみで行ってもよいか.

(A)　IVIVC では，1 条件の溶出試験結果と *in vivo* との相関性しか見られていない．その条件と異なる生理学的要因を有するサブグループにおける生物学的同等性は保証されないことになる．本ガイドラインで定める溶出試験で溶出挙動の同等性を確認する必要がある.

Q-41　溶出挙動を比較する溶出試験条件は「後発医薬品のガイドライン」に従うことになっているが，メーカーは標準製剤の特性を熟知しているので，識別性の高い試験法を保有している．試験液の pH は規定に従うとして，緩衝液，界面活性剤の種類は変更できるとしてほしい.

(A)　本ガイドラインにおいては，限られた処方変更の範囲では，溶出挙動の同等性によって，生物学的に同等とみなすので，個々のケースで任意の試験条件と判定基準を採用することはできない.

Q-42　ポリソベート 80 は紫外部吸収が大きいために，難溶性医薬品の溶出試験で用いる界面活性剤にはこれ以外のものを用いてもよいか.

(A)　Q-40 でも述べたように，原則として試験条件を変えることはできない．HPLC などを利用すれば分離定量は可能である.

Q-43　パドル法の 50 回転では，製剤がビーカーの底部に付着したり，崩壊物が堆積することなどにより，溶出が大きくばらつく場合がある．このような製剤の場合，溶出挙動の正確な評価ができない可能性がある．製剤によっては 75 rpm や 100 rpm で試験を行う方が良い場合もあるのではないか.

(A)　溶出試験の結果のみで生物学的に同等と判定するための条件は，50 rpm で試験を行ったとき平均溶出率の差が 10 %の範囲にあるときである．75 rpm や 100 rpm で試験を行ったときの溶出挙動の同等性の範囲を，現在のところ特定することは困難である．そのために溶出試験の回転数を変更することは認められない.

Q-44　カプセルの溶出試験では，シンカーを使用してもよいか.

(A)　溶出試験においてカプセルが試験液の界面に浮遊する場合には，使用してもよい.

Q-45　f2 関数を採用した理由は何か．また，f2 関数によらない判定方法（判定法１）と f2 関数による判定方法（判定法２）とで，判定結果が異なるときにはどうするのか.

(A)　判定法１は，40%, 60%, 85%（経口徐放性製剤では 30, 50 80%）といった溶出曲

線の重要なポイントで判定が行える利点がある．反面，製剤の溶出速度の特性によっては，これらの測定の１時点で許容限界をわずかに越えるために非同等になる不合理な面があった．このような面を補うために，f2 関数の適用も可能とした．

判定法２は総合的に溶出挙動の差を判定できる利点がある．しかし，f2 関数の値は，比較時点に依存する特徴がある．例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと，f2 の値が大きくなり同等性が得やすくなる．本ガイドラインでは，このような欠点を避ける目的で，比較時点を規定して判定法２を適用することにした．

このような条件を加えても，判定法２では，溶出曲線のパターンによっては，重要なポイントで比較が行われているとは限らないことがあり得る．そのために，判定法１も残した．

２つの判定方法の間で判定結果が異なることがあるが，溶出試験の個々の判定毎に異なる判定方法を選択しても差し支えない．

Q-46　標準製剤の溶出性の如何にかかわらず，試験製剤にラグ時間が観測される場合にも溶出曲線をラグ時間で補正してもよいか．

(A)　標準製剤が基準となるので，標準製剤にラグ時間がないときには，ラグ時間で補正してはならない．

Q-47　ラグ時間の補正方法について示してほしい．

(A)　本 Q&A の Appendix B を参照されたい．

Q-48　異なる用量で試験を行うとき，「投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立している製剤に限る」とあるが，線形性を示すことをどのように確認するのか．

(A)　医薬品の吸収の線形性は，医薬品の粒子径や剤形に依存することがある．そのために，線形性の確認は生物学的同等性試験に用いる製剤又はそれに準じる製剤で確認する必要がある．例えば含量の小さい製剤を用いて投与量と薬物動態パラメータとの関係を検討し，投与量－AUC 曲線が原点を通ることを示す，投与量が変わっても投与量当たりの薬物動態パラメータが同等であることを示す，などによって線形性を確認するのが望ましい．やむを得ずこのような方法で確認できないときには，生物学的同等性の薬物動態パラメータを投与量で補正し，その値を用いて生物学的同等性の判定を行ってもよい．このときには，もし線形性が成り立っていないと生物学的同等性を示すことが困難になるという危険があることを念頭に置いておく必要がある．

Appendix A 処方変更の程度の計算例

処方変更の程度の計算は，以下の計算例に示すように，ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より１桁多く行い，最後に，四捨五入する．

A-1：経口固形製剤の処方変更

(1) 素錠

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (10.00%)*1)	40 mg (10.00%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (10.00%)	35 mg (8.75%)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK30	20 mg (5.000%)	23 mg (5.750%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.000%)	4 mg (1.000%)
賦形剤	乳糖	100 mg (25.00%)	97 mg (24.25%)
	結晶セルロース	196 mg (49.00%)	201 mg (50.25%)
製剤の総質量		400 mg	400 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%.

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準	
崩壊剤	でんぷん	－1.25 %	(B)	
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	0.75 %	(C)	
賦形剤	乳糖	－0.75%		
	結晶セルロース	1.25%		
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.00%		(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (1.25 +0.75 + 2.00)		4.00%		(B)

最も変更の程度が大きい水準は「結合剤」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

(2) フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (10.00%) *1)	40 mg (9.52%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (10.00%)	45 mg (10.71%)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK30	20 mg (5.000%)	23 mg (5.476%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.000%)	4 mg (0.952%)
賦形剤	乳糖	100 mg (25.00%)	108 mg (25.71%)
	結晶セルロース	196 mg (49.00%)	200 mg (47.62%)
内核の総質量		400 mg	420 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%.

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)*2)	8.0 mg (74.07%)*2)
B成分	2.5 mg (25.00%)*2)	2.8 mg (25.93%)*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	10.8 mg
内核の表面積	2.51 cm^2	2.56 cm^2
単位表面積あたりの フィルム層の質量	3.98 mg/cm^2	4.22mg/cm^2 (106.03%) *3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	0.71%	(B)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	0.476%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	−0.048%	(B)
賦形剤	乳糖	0.71%	
	結晶セルロース	−1.38%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		2.09%	(B)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.71 + 0.48 + 0.05 + 2.09)		3.33%	(B)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	−0.93%	
B 成分	0.93%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.86%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	6.03%	(B)

すべての変更の水準は B であるので，この例における製剤の処方変更水準は B である.

(3) 糖衣錠

処方の変更

◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	10 mg (8.33%)[*1)]	10 mg (8.33%)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	3.6 mg (3.00%)	3.4 mg (2.83%)
滑沢剤	ステアリン酸Ca	0.4 mg (0.333%)	0.6 mg (0.500%)
賦形剤	乳糖	86 mg (71.67%)	82 mg (68.33%)
	結晶セルロース	12 mg (10.00%)	14 mg (11.67%)
	トウモロコシデンプン	8 mg (6.67%)	10 mg (8.33%)
内核の総質量		120 mg	120 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%.

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	1.17 mg (13.30%)[*2)]	1.2 mg (13.48%)[*2)]
B成分	1.63 mg (18.52%)[*2)]	1.63 mg (18.31%)[*2)]
C成分	6 mg (68.18%)[*2)]	6.07 mg (68.20%)[*2)]
フィルム層の総質量	8.8 mg	8.9 mg
内核の表面積	1.495 cm^2	1.495 cm^2
単位表面積あたりの フィルム層の質量	5.89mg/cm^2	5.95mg/cm^2 (101.02%)[*3)]

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

◎糖衣層

		基準処方	試験製剤
D成分		7.64 mg (12.32%)[*2)]	7.6 mg (13.10%)[*2)]
E成分	4.36 mg (7.03%)[*2)]	4.4 mg (7.59%)[*2)]	
F成分		50 mg (80.65%)[*2)]	46 mg (79.31%)[*2)]
糖衣層の総質量		62 mg	58 mg
内核の表面積		1.495 cm^2	1.495 cm^2
単位表面積あたりの 糖衣層の質量		41.5mg/cm^2	38.8mg/cm^2 (93.49%)[*3)]

*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量%.

*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	−0.17%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸Ca	0.167%	(B)
賦形剤	乳糖	−3.34%	
	結晶セルロース	1.67%	
	トウモロコシデンプン	1.66%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.67%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.17 + 0.17 + 6.67))		7.01%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	0.18%	
B 成分	−0.21%	
C 成分	0.02%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	0.41%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	1.02%	(B)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
D 成分	0.78%	
E 成分	0.56%	
F 成分	−1.34%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.68%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	−6.51%	(B)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤」及び「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である．

A-2：含量違いの経口固形製剤の処方変更

(1) 素錠

処方の変更

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)[*1)]	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK30	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形薬	乳糖	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
製剤の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量比.

含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準	
崩壊剤	でんぷん	−0.56%	(B)	
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	−0.284%		(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	−0.056%		(B)
賦形剤	乳糖	−4.61%		
	結晶セルロース	1.83%		
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44%	(C)	
変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		7.34%	(C)	

最も変更の程度が大きい水準は,「賦形剤」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である.

(2) フィルムコーティング錠

処方の変更

◎内核

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)[*1)]	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK30	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形剤	乳糖	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
内核の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比.

◎フィルム層

	標準製剤	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)*2)	8.5 mg (73.91%)*2)
B成分	2.5 mg (25.00%)*2)	3.0 mg (26.09%)*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm^2	4.17mg/cm^2 (88.35%)*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比.

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準
崩壊剤	でんぷん	−0.56%	(B)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	−0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	−0.056%	(B)
賦形剤	乳糖	−4.61%	
	結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		7.34%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	−1.09%	
B 成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)

	変更率	水準
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	−11.65%	(C)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」,「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である.

(3) 糖衣錠

処方の変更

◎内核

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝK30	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形薬	乳糖	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
内核の総質量		300 mg	470 mg

*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比.

◎フィルム層

	標準製剤	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)*2)	8.5 mg (73.91%)*2)
B成分	2.5 mg (25.00%)*2)	3.0 mg (26.09%)*2)
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm^2	4.17mg/cm^2 (88.35%)*3)

*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比.

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

◎糖衣層

	標準製剤	試験製剤
C成分	11.5 mg (12.37%)*2)	13.0 mg (11.71%)*2)
D成分	6.5 mg (6.99%)*2)	8.0 mg (7.21%)*2)
E成分	75.0 mg (80.65%)*2)	90.0 mg (81.08%)*2)
糖衣層の総質量	93.0 mg	111.0 mg
内核の表面積	2.12 cm^2	2.76 cm^2
内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量	43.9mg/cm^2	40.2 mg/cm^2 (91.57%)*3)

*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量比.

*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分		含有率の差	水準	
崩壊剤	でんぷん	－0.56%	(B)	
結合剤	ﾎﾟﾘﾋﾞﾆｰﾙﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ K30	－0.284%		(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	－0.056%	(B)	
賦形剤	乳糖	－4.61%		
	結晶セルロース	1.83%		
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		6.44%	(C)	
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		7.34%	(C)	

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準	
A 成分	－1.09%		
B 成分	1.09%		
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%		(B)

	変更率	水準	
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	－11.65%		(C)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準	
C 成分	－0.66%		
D 成分	0.22%		
E 成分	0.43%		
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.31%		(B)

	変更率	水準	
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	－8.43%	(B)	

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」,「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」の C 水準であり，この例における製剤の処方変更水準は C である.

Appendix B 溶出曲線の補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う．溶出曲線を補正したり，内挿法により溶出率を計算したりする可能性がある場合には，内挿による誤差が大きくならないようにするため，約10 %以内の間隔で溶出率が測定されるように，測定の頻度を配慮する必要がある．

1. 標準製剤，試験製剤の個々の製剤について，ラグ時間を以下のようにして求める．
2. 予備試験等により溶出率－時間曲線の全体像を把握し，ラグ時間t_Lがどの時間帯に出現するか予想して，その前後は細かに測定点を取った上，測定点を直線で結んだ溶出曲線を得る．溶出率 5 %となる時間t_Lを，グラフ上から読みとるか，又は，内挿法によって求める．
3. 個々の製剤について測定時間をラグ時間で補正し補正測定時間を計算し，補正測定時間による溶出曲線と表を得る．
4. 標準製剤，試験製剤の平均溶出曲線を次のようにして得る．
5. 平均溶出曲線を求めるための時間 t_{si} を決定する．点数は，補正前の溶出曲線ラグ時間以降の測定点数とほぼ同じになるようにする．標準製剤，試験製剤の個々の製剤について，内挿法又はグラフから読みとることによって，t_{si} における溶出率を求める．各t_{si}における平均溶出率を計算し，平均溶出曲線を得る．
6. 試験製剤について，下記のＢ－１，Ｂ－２の手順１）－３）に従って，平均溶出曲線を求める．このとき，平均溶出率を計算するための時間 t_{si} は，標準製剤と同じであることが望ましい．
7. ガイドラインに従って，標準製剤と試験製剤の溶出率の比較をする時点 t_{ci} を決定する．内挿法又はグラフから読みとることによって，t_{ci} における標準製剤の平均溶出率を求める．

以下に，標準製剤の平均溶出率が規定時間内に85 %に達する場合と達しない場合の溶出曲線の補正例を示す．

B-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85 %に達する場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表１に示す結果を得たと仮定する．

手順１）ラグ時間の計算

個々の溶出曲線に対し，溶出率がd_A %に到達する時間t_A は次式によって計算される．

$$t_A = t_1 + (d_A - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1) \quad (1)$$

ここで，t_1 ： 溶出率がd_A %に到達する直前の測定時間

t_2 ： 溶出率がd_A %を超えた直後の測定時間

d_1 ： 時間t_1における溶出率

d_2 ： 時間t_2における溶出率

表1 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

	測定時間(分)														
製剤	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	0	1.3	8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	0	0.8	8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	0	1.8	11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	0	1.6	7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	0	1.1	7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	0	0.5	6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	0	1.4	9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	0	0.5	8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	0	0.3	6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	0	0.0	5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	0	0.8	6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	0	1.8	13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2
補正前の平均溶出率	0	1.0	8.2	18.5	29.0	40.3	49.7	57.7	66.3	73.2	79.9	85.6	90.5	94.4	97.5

ラグ時間tLは式(1)に対しdA =5 %とおいて計算する．tAをグラフから読みとるのでもよい．

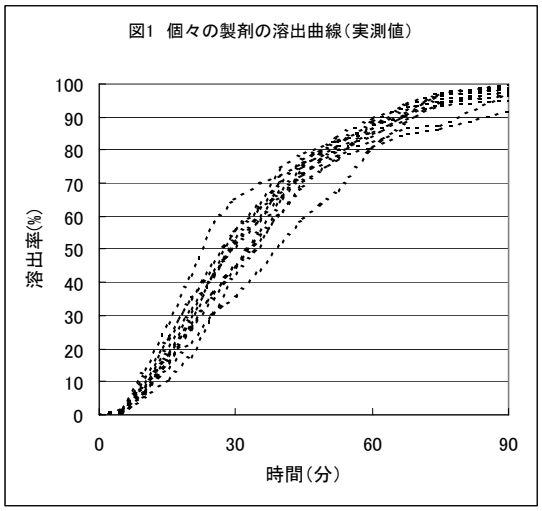
表１の製剤①を例に取ると，t1 = 5 分，d1 = 1.3%，t2 = 10分，d2 = 8.1% より，tL = 7.7 分と計算される．同様にして製剤②～⑫に対してラグ時間を計算した結果を，表２の３番目の列に示した．

手順２）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

個々の製剤について，測定時間からラグ時間を引き，これを補正測定時間とする．表２に製剤毎の溶出率と補正測定時間を，図１及び２に補正前と補正後の溶出曲線を示した．

手順３）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは，平均溶出率を計算するための時間tsiを次のようにして決めた．表２より，最初の補正測定時間のうち，最も遅い時点を示した製剤は⑫の3.6分なので，平均溶出率を計算するための最初の時間ts1を４分とした．同様に，最終測定時間うち最も早い時点を示した製剤は⑩の80.3分なので，平均溶出率を計算するための最終の時間tslastを80分とした．平均溶出率を計算するための中間の測定時間は，実測の測定時間から平均ラグ時間8.0分を引いた値とした．0点を除いて，オリジナル・データの測定点数14に対して，平均溶出率計算のための点数は13である．



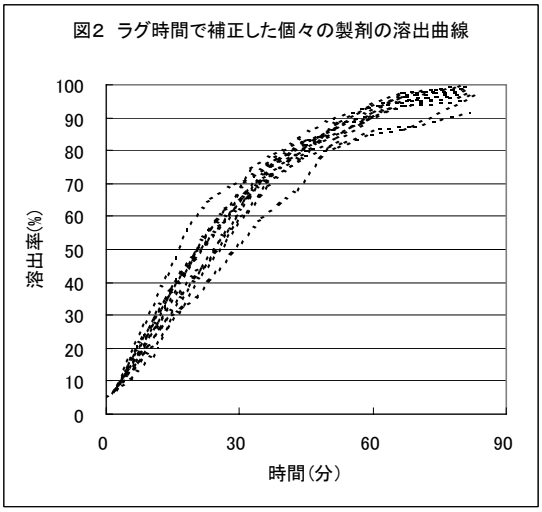


表2 個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

製剤	測定時間(分)	t_L	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	補正測定時間	7.7	2.3	7.3	12.3	17.3	22.3	27.3	32.3	37.3	44.8	52.3	59.8	67.3	82.3
	溶出率		8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	補正測定時間	7.6	2.4	7.4	12.4	17.4	22.4	27.4	32.4	37.4	44.9	52.4	59.9	67.4	82.4
	溶出率		8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	補正測定時間	6.7	3.3	8.3	13.3	18.3	23.3	28.3	33.3	38.3	45.8	53.3	60.8	68.3	83.3
	溶出率		11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	補正測定時間	7.9	2.1	7.1	12.1	17.1	22.1	27.1	32.1	37.1	44.6	52.1	59.6	67.1	82.1
	溶出率		7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	補正測定時間	8.3	1.7	6.7	11.7	16.7	21.7	26.7	31.7	36.7	44.2	51.7	59.2	66.7	81.7
	溶出率		7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	補正測定時間	7.2	2.8	7.8	12.8	17.8	22.8	27.8	32.8	37.8	45.3	52.8	60.3	67.8	82.8
	溶出率		9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	補正測定時間	8.0	2.0	7.0	12.0	17.0	22.0	27.0	32.0	37.0	44.5	52.0	59.5	67.0	82.0
	溶出率		8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	補正測定時間	9.7	0.3	5.3	10.3	15.3	20.3	25.3	30.3	35.3	42.8	50.3	57.8	65.3	80.3
	溶出率		5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	補正測定時間	8.8	1.2	6.2	11.2	16.2	21.2	26.2	31.2	36.2	43.7	51.2	58.7	66.2	81.2
	溶出率		6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	補正測定時間	6.4	3.6	8.6	13.6	18.6	23.6	28.6	33.6	38.6	46.1	53.6	61.1	68.6	83.6
	溶出率		13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2

平均溶出率を計算するための時間tsiにおける溶出率dBを内挿法で求める場合は，次式によって計算される．

$$dB = d1 + (d2 - d1) \times (t_{si} - t1) / (t2 - t1) \quad (2)$$

ここで，t1 ： 直前の補正測定時間

t2 ： 直後の補正測定時間

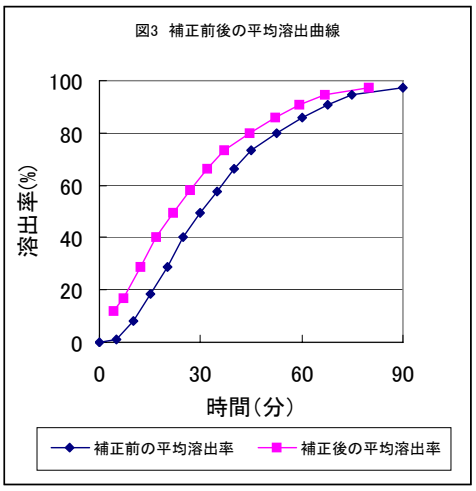
d1 ： 時間t1における溶出率

d2 ： 時間における溶出率

平均溶出率を計算するための時間と内挿法により計算された各製剤の溶出率を表３に示す．また，補正前の平均溶出曲線と，補正後の平均溶出曲線を図３に示す．

表3　平均溶出率を計算するための時間t_{si}と溶出率

	t_{si}												
製剤	4	7	12	17	22	27	32	37	44.5	52	59.5	67	80
①	11.4	17.2	28.6	40.9	51.0	59.6	67.8	74.8	81.5	84.0	90.9	97.0	99.6
②	12.7	19.9	30.9	41.4	51.2	58.5	65.7	72.4	80.9	88.5	93.4	96.5	98.2
③	13.0	20.5	32.1	43.0	53.1	60.5	68.2	75.5	80.9	87.2	90.5	93.6	96.5
④	10.7	15.9	26.2	36.3	44.7	55.3	65.3	74.9	82.8	86.6	92.2	96.5	98.6
⑤	11.0	16.2	26.1	35.6	44.8	53.1	61.8	69.7	78.7	87.0	94.3	97.5	98.9
⑥	11.7	17.4	27.5	37.9	46.0	55.1	62.7	71.1	78.5	88.2	91.2	97.9	99.8
⑦	12.7	20.6	33.1	42.0	53.8	62.5	73.2	78.6	82.9	85.1	89.7	95.2	97.3
⑧	12.3	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.0
⑨	10.5	14.9	22.7	32.0	43.5	52.8	66.5	73.7	80.5	85.3	89.8	93.7	95.1
⑩	9.1	12.9	21.9	32.1	38.3	46.5	54.6	61.5	70.8	82.6	89.7	95.0	98.0
⑪	13.0	19.7	29.7	43.8	51.8	60.3	71.3	77.2	84.7	90.3	93.5	95.0	96.4
⑫	14.7	23.1	37.4	52.8	62.9	68.5	71.6	75.2	79.6	82.1	86.1	87.3	94.8
Mean	11.9	18.1	28.9	40.0	49.6	57.9	66.3	73.1	80.0	85.7	90.5	94.3	97.0



手順４）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は，ラグ時間が観測され，溶出率はラグ時間以降30分では85 %に達しないが，規定された時間までには85 %に達する．したがって，ガイドラインの第３章A，V. 4. ③，aに相当し，f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点tciは，標準製剤の溶出率が40 %及び85 %に達する適当な時間と規定されている．ラグ時間を補正していない場合には，40 %又は85 %に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが，ラグ時間を補正した場合には，標準製剤の平均溶出率が40 %及び85 %に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする．この例では，40.0%の溶出率となる標準製剤の時点tc1は，たまたま表3に17.0分と示されている．残る85%の溶出率となる標準製剤の時点

tc2を式(1)に従って求める．表３より，dA = 85.0%，d1 = 80.1%，d2 = 85.7%，t1 = 44.5分，t2 = 52.0分，であるので，

$$tA = 44.5 + (85.0 - 80.0) \times (52.0 - 44.5) / (85.7 - 80.0) = 51.1$$

より，85 %溶出時点は51.1分と計算される．

f2関数を適用する場合には，標準製剤の平均溶出率が約85 %となる時点をTa とするとき，Ta/4 ，2Ta/4 ， 3Ta/4 ，Taが比較時点である．上記で求めたtc2がTaであるので，ここでは計算方法を略す．Ta/4，2 Ta/4，3 Ta/4はそれぞれ12.8，25.5，38.3と計算される．それぞれの時点における標準製剤の平均溶出率を式（２）を用いて求める．

$$= 28.9 + (40.0 - 28.9) \times (12.8 - 12.0) / (17.0 - 12.0) = 30.7\ \%$$
$$= 49.6 + (57.9 - 49.6) \times (25.5 - 22.0) / (27.0 - 22.0) = 55.4\ \%$$
$$= 73.1 + (80.0 - 73.1) \times (38.3 - 37.0) / (44.5 - 37.0) = 74.3\ \%$$

が得られる．

手順５） 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが，手順１－３）に従って，試験製剤の平均溶出曲線を求める．これをもとに，f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には，17.0分と51.1分の溶出率を求める．f2関数を適用する場合には，12.8，25.5，38.3及び51.1分の溶出率を求める．

B-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85 %に達しない場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表４に示す結果を得たと仮定する．

表4 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

	測定時間(分)													
	0	5	10	15	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	0.0	0.0	1.6	3.5	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	0.0	0.0	0.0	7.4	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	0.0	0.0	0.7	6.0	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	0.0	0.0	1.1	5.7	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	0.0	0.0	1.3	8.0	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	0.0	0.0	3.0	3.3	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	0.0	0.4	1.3	6.9	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	0.0	0.2	0.2	5.5	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	0.0	0.0	1.8	6.8	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	0.0	0.7	1.0	4.9	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	0.0	0.0	0.1	7.6	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	0.0	0.4	2.8	5.4	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4
補正前平均	0.0	0.1	1.3	5.9	13.5	22.1	33.4	43.0	50.0	60.2	69.3	72.6	73.7	76.1

手順１）ラグ時間の計算

B-1の例と同様に，式（１）を用いて各製剤の溶出ラグ時間を算出した．結果を表５に示す．この例では，ラグ時間による補正はすべて分単位に丸めてある．

表5 補正測定時間と溶出率

製剤	t_L(分)	実測測定時間	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①		補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
	16	溶出率	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②		補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.8
③		補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④		補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤		補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥		補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
	16	溶出率	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦		補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧		補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
	15	溶出率	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨		補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩		補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
	15	溶出率	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪		補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
	13	溶出率	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫		補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
	14	溶出率	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4

手順２）ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

B-1と同様に，個々の製剤について，測定時間からラグ時間を引き，これを補正測定時間とした．表５に，製剤毎の溶出率と補正測定時間を示した．

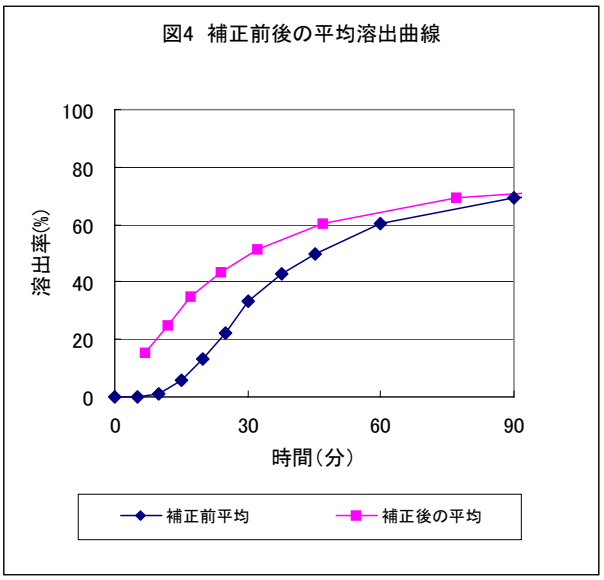
手順３）ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

規定時間内に溶出率が85 %に達しない場合には，標準製剤の最終測定時間の溶出率を基準にして，平均溶出率を比較する時点を決定する．ラグ時間が観測される場合には，個々の製剤の溶出試験時間はラグ時間に依存して異なることになる．最もラグ時間が長い製剤の試験時間が最も短いので，この最短の試験時間を，全製剤を通じて最終測定時間とする．

この例では，最短の試験時間は製剤①及び⑥の344分であったので，平均溶出率を計算するための最終時間tslastは344分となる．他の時間については，補正測定時間が7，12，17，・・・・，227である製剤が多かったので，ここでは計算の手間を省くため，これらを平均溶出率を計算するための時間tsiとした．式(2)を用いて，各tsiにおける個々の製剤の溶出率を計算し，結果を表６に示した．また，補正前後の平均溶出曲線を図４に示した．

表6　平均溶出率を計算するための時間t_{si}と溶出率

製剤	t_{si} 7	12	17	24	32	47	77	107	227	344
①	16.3	30.9	41.8	47.0	51.1	58.9	65.7	72.3	73.0	75.1
②	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	17.2	25.6	33.7	45.6	53.4	60.7	70.8	72.8	73.6	76.6
④	18.1	26.7	37.0	43.8	49.7	59.3	71.8	74.4	75.0	77.7
⑤	10.5	20.9	34.3	45.7	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	18.5	32.8	40.6	43.8	51.6	62.8	70.0	70.8	73.7	75.3
⑦	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	18.5	27.9	32.3	43.8	50.9	59.3	70.7	71.4	72.1	76.6
⑨	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	77.9
⑩	16.6	23.2	31.4	43.9	56.4	61.8	71.3	72.5	75.0	75.1
⑪	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	13.2	24.7	35.1	45.6	49.6	61.5	66.7	72.4	73.0	73.4
補正後の平均	15.4	24.8	34.7	43.5	51.1	60.5	69.4	72.6	73.7	75.8



手順４）溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点tciは，最終平均溶出率の２分の１を示す時間，及び，最終試験時間である．最終試験時間の平均溶出率は75.8 %なので，その２分の１は，37.9 %となる．平均溶出率が37.9 %となる時間ts1を内挿法で求めると，19分と計算される．

f2関数を適用する場合には，標準製剤の最終平均溶出率の85 %となる時点をTa とするとき，Ta/4 ，2Ta/4 ， 3Ta/4 ，Taが比較時点である．Taにおける標準製剤の平均溶出率は64.4 %（75.8 x 0.85）であり，内挿法によりTaは46分と計算される．Ta/4，2 Ta/4，3 Ta/4はそれぞれ12，23，35と計算される．12分のデータは表６に示されているので，残る23分及び35分の平均溶出率を内挿法により求めると，それぞれ，42.3%，52.7%と計算される．

手順５） 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが，手順１－３）に従って，試験製剤の平均溶出曲線を求める．これをもとに，f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には，19分と344分の溶出率を求める．ただし，試験製剤の最終測定時間が344分より短いときには，tc1は19分とし，tc2は試験製剤の最終測定時間とする．すなわち，標準製剤については，内挿法によりtc2における平均溶出率を求める必要がある．f2関数を適用する場合には，12，23，35及び46分の溶出率を求める．

Appendix C 軟カプセル剤の処方変更製剤又は含量違い製剤

易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で，標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で 15 分以内に 85%以上溶出する製剤は,本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい．ただし，1 回最大用量に相当する量の薬物が，250 mL の溶出試験全条件の試験液に完全に溶解する薬物を易溶性薬物とする．また，内層の処方変更は，安定剤，防腐剤に限られ，剤被については，フィルムコーティング剤と同様な規準が適用される．

① 処方変更の水準

処方変更の水準は下表に示すＢを超えない場合にはＢ水準，Ｂより大きくＣ以下の場合にはＣ水準，Ｃを超える場合は D 水準とする

表　　軟カプセル剤の処方変更水準
含有率の差または変更率（%）

部分	添加剤	B	C
内層	防腐剤、安定剤	1	3
外層	基剤　（ゼラチン など）	5	１５
	苛塑剤　（ソルビトール、グリセリンなど）	2	6
	防腐剤、安定剤、滑沢剤	1	3
	外層の各添加剤の含有率の差の絶対値の和	5	１５
	単位表面席あたりの外層の質量の変化率*	１０	３０

*　内層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ときには，内層の形を球とみなし，また処方変更に伴って内層の比重は変化しないものとみなしてもよい．

② 要求される試験

B 水準

第 4 章に示す試験を行う．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 章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には，両製剤を生物学的に同等とみなす．同等と判定されなかった場合には，後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

C 水準

表 3 に示す薬物を含有する製剤は後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

その他は第 4 章に示す試験を行う．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 章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には，両製剤を生物学的に同等とみなす．同等と判定されなかった場合には，後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．

D 水準

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う．