（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変更前製剤と変更後製剤を生物学的に同等とみなすことができるのか．なぜ，後発医薬品については溶出試験のみを実施して溶出挙動の同等性でもって先発医薬品と生物学的に同等とみなすことができないのか．

(A)　本ガイドラインの対象は，処方変更前後の製剤である．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．一方，後発医薬品を新規に申請するときには，製剤処方及び製造条件は先発医薬品と著しく異なることが考えられるために，溶出挙動の同等性を確認することで生物学的同等性を保証することはできない．そのため，後発医薬品の新規申請では，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，ヒト試験によって生物学的同等性を確認する必要がない処方変更範囲を示している．

バイオアベイラビリティが同等の範囲を超えて変化するとは考えられないほどに処方の変更の程度が小さく，変更前後の製剤の性能の変化を溶出試験で評価できる場合に限定した．すなわち，処方の変更の程度が小さく，溶出が速やかな製剤では，変更前後の製剤が複数の試験条件全てにおいて溶出挙動が同等と判定された場合には，消化管内でも同じような挙動を示すと考えられる．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*（消化管内）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．また，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 水準とした，微量表示成分や「その他」に分類される成分の 1.0% (含有率の差の絶対値の和) 以内変更は溶出特性の 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に同等とみなせるとした.

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，即放性製剤，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とみなせるとした.

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保証しう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，バイオアベイラビリティが同等の範囲を越えて変化するとは考えられないほど処方の変更の程度が小さく，処方変更前後の製剤間の性能が変わっていないことを適切に溶出試験で判定できる場合に限り，溶出挙動の同等

性を以て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.）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 製剤のみがあり，後発医薬品メーカーが 10 mg 製剤のみを申請する場合に，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 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 B 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，即放性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　含量違いガイドラインにおいて，治療濃度域の狭い薬物を含む製剤，徐放性製剤，腸溶性製剤で試験製剤と標準製剤の処方成分の組成比が同一のときの処方変更水準は B 水準とされているが，同じ顆粒を充てんする容れ目違いの硬カプセル剤の場合はどうなるのか.

(A)　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．ただし，崩壊試験，溶出試験等の適切な方法で製剤間に差がないことを確認する必要がある.

Q-22　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 320.33 (c)

Q-23　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-24　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-25　治療濃度域が狭い薬物を除き，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をＢ水準とした理由は何か．

また，Ｂ水準で要求される試験において，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に，Ａ水準に規定される試験を行うことでよいとした理由は何か．

(A)　フィルムコーティングについては，光安定性の改善や苦味マスキングを目的とすることが多いが，これらは製剤の溶出性の制御を行うために行うものではないと推定される．フィルム層の変更を行った場合であっても，変更前後でフィルム層が製剤の溶出性に対して影響しない場合は，変更前後の製剤同士の溶出挙動の同等性が成り立つのであれば，ヒトにおいて生物学的に非同等になる可能性は非常に低いと考え，Ｂ水準とした．

第５章における判定基準に従うと，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については，Ｂ水準程度の処方変更を行う場合であっても，ヒトにおける生物学的同等性試験が必要となる．一方で，これらの医薬品については，薬物の溶出が非常に遅いため，溶出の速い製剤に比べるとフィルム層の変更における製剤の溶出性に対する影響を受けにくいと思われる．これらの理由から，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に限り，規格及び試験方法に設定された溶出試験条件で評価を行うこととした．

Q-26　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-27 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-27　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．治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品についてカプセルの変更を行う場合には，以下の方法に従って同等性を担保すること．

(1)　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

本ガイドライン第４章に示す溶出試験（ただし，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液を用いる．）を行い，第５章に示す判定基準により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．なお，上記条件により溶出挙動の同等性を示せない又は示せないことが明らかな場合であって，カプセルの内容物が顆粒の場合は，フィルムコーティング錠の場合と同様に本ガイドラインの付録３を参照し，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したうえで，本ガイドライン第４章に示す溶出試験に代えて規格及び試験方法に設定された溶出試験により同等性を評価することができる．

(2)　カラゲナン以外のゲル化剤を使用しているカプセルの場合

ゲル化剤を使用していないカプセルの場合又は上記(1)において同等性を示せない場合，「後発医薬品ガイドライン」に従い，絶食及び食後投与試験により生物学的に同等であることを確認する．ただし，カプセルを変更してもバイオアベイラビリティに影響しないことを文献等により示せる場合は，本ガイドラインに示す溶出試験により同等性を評価することができる．

Q-28　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において，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-29　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-30　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-31　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-32　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 $((w/d)/(w_0/d_0))\div((W/D)/(W_0/D_0))^{2/3}$ 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-33　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-34　含量違い製剤で，高含量製剤では難溶性薬物を含む製剤（後発医薬品ガイドライン第 3 章 A.V. 3.3 に記載）に相当する溶出挙動を示すが，低含量製剤が難溶性薬物を含む製剤に相当しない場合，溶出試験はどちらの製剤のための試験条件で行えばよいか．

(A)　製剤間の差異が検出しやすい条件で試験を行うことが選択のための基本原則であるが，この様な場合には，比較できる背景を揃えるため，高含量製剤に適用される難溶性薬物を含む製剤のための溶出試験条件を選定することでよい．

Q-35　即放性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．

*　即放性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-36　「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)　これらの平均溶出率及び個々の溶出率の許容域は，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，溶出率の程度を考慮した比例計算により許容域を決めた．

Q-37　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-38　即放性製剤で，規格試験の溶出試験がパドル法 50 回転で行われ，30 分以内に 85%以上溶出する医薬品では，規格試験の 1 時点（規格の判定時点）のデータで標準製剤を選択してもよいか.

(A)　規格試験法の判定時点が 30 分以内に設定されている製剤のうち，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もよい，また，治療濃度域の狭い薬物は除き，パドル法 50 回転，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もよい.

Q-39　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-40　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，経口即放性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-41　「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-42　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-43　*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-44　溶出挙動を比較する溶出試験条件は「後発医薬品ガイドライン」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-45　パドル法の 50 回転では，製剤がベッセル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．なお，製剤がベッセルの底部に付着したり，崩壊物が堆積する場合，パドル法，50 回転に替えて，回転バスケット法，100 回転で試験を実施してよい．

Q-46　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-47　ラグ時間の補正方法について示してほしい．

(A)　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A の Appendix A に示す．

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，原薬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 の回帰直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	トウモロコシデンプン	40 mg (10.00%)	35 mg (8.75%)
結合剤	ポビドン	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	乳糖水和物	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	トウモロコシデンプン	－1.25 %	(B)
結合剤	ポビドン	0.75 %	(C)
賦形剤	乳糖水和物	－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	トウモロコシデンプン	40 mg (10.00%)	45 mg (10.71%)
結合剤	ポビドン	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	乳糖水和物	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	トウモロコシデンプン	0.71%	(B)
結合剤	ポビドン	0.476%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Ca	−0.048%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	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	ポビドン	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	乳糖水和物	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	ポビドン	−0.17%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸Ca	0.167%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−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

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)[*1)]	80 mg (17.02%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポビドン	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	乳糖水和物	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	トウモロコシデンプン	−0.56%	(B)
結合剤	ポビドン	−0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	−0.056%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−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

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)[*1)]	80 mg (17.02%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポビドン	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	乳糖水和物	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

	基準処方	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	トウモロコシデンプン	−0.56%	(B)
結合剤	ポビドン	−0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	−0.056%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	−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

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)[*1)]	80 mg (17.02%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポビドン	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	乳糖水和物	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

	基準処方	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

	基準処方	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	トウモロコシデンプン	－0.56%	(B)
結合剤	ポビドン	－0.284%	(B)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	－0.056%	(B)
賦形剤	乳糖水和物	－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 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．