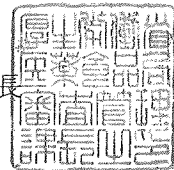


平成 18 年 11 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について

医療用医薬品の申請に際し添付すべき生物学的同等性に関する資料のうち、医療用後発医薬品の新規承認申請に係るものについては、平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」、平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号「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について」、平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号「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ついて」、平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 786 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び平成 15 年 7 月 7 日薬食審査発第 0707001 号「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」等により示しているところであるが、今般、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」、「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について」、「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ついて」及び「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」の別添をそれぞれ改正し、別紙 1、2、3 及び 4 のとおりとしたので、下記の事項に御留意の上、貴管下関係業者に対し周知方よろしく御配慮願いたい。

記

1 今回改正を行ったガイドライン

- (1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン

2 本ガイドラインの適用時期

1 による取扱いは、平成 18 年 11 月 24 日以降に行われる医療用後発医薬品のための承認申請に適用すること。ただし、平成 19 年 11 月 24 日までは、なお従前の例によることができること。



(別 添)

後発医薬品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 試験

A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

1) 実験計画

2) 例数

3) 被験者

4) 投与条件

a 投与量

b 投与方法

① 単回投与試験

② 多回投与試験

5) 測定

a 採取体液

b 採取回数及び時間

c 測定成分

d 分析法

6) 休薬期間

2. 評価法

1) 同等性評価パラメータ

2) 生物学的同等の許容域

3) 統計学的解析

4) 同等性の判定

III. 薬力学的試験

IV. 臨床試験

V. 溶出試験

1. 試験回数
 2. 試験時間
 3. 試験条件
 - 1) 酸性薬物を含む製剤
 - 2) 中性又は塩基性薬物を含む製剤, コーティング剤
 - 3) 難溶性薬物を含む製剤
 - 4) 腸溶性製剤
 4. 溶出挙動の類似性の判定
- VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項
1. 試料
 2. 試験結果
 - 1) 要旨
 - 2) 溶出試験
 - 3) 生物学的同等性試験
 - 4) 薬力学的試験
 - 5) 臨床試験
- B. 経口徐放性製剤
- I. 標準製剤と試験製剤
 - II. 生物学的同等性試験
 1. 試験法
 2. 評価法
 - 1) 同等性評価パラメータ, 生物学的同等の許容域及び統計学的解析
 - 2) 同等性の判定
 - III. 薬力学的試験及び臨床試験
 - IV. 溶出試験
 1. 試験回数
 2. 試験時間
 3. 試験条件
 4. 溶出挙動の類似性及び同等性の判定
 - V. 生物学的同等性試験結果の記載事項
- C. 非経口製剤
- I. 標準製剤と試験製剤
 - II. 生物学的同等性試験
 - III. 薬力学的試験及び臨床試験
 - IV. 溶出(放出)試験又は物理化学的試験
 - V. 生物学的同等性試験結果の記載事項

D. 同等性試験が免除される製剤

付録

表 パラメータの略号一覧

図1 生物学的同等性試験の進め方

図2 溶出挙動の類似性の判定

図3 経口徐放性製剤の溶出挙動の同等性の判定

第1章 緒言

本ガイドラインは、後発医薬品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る。生物学的同等性試験を行う目的は、先発医薬品に対する後発医薬品の治療学的な同等性を保証することにある。生物学的同等性試験では、通常、先発医薬品と後発医薬品のバイオアベイラビリティを比較する。それが困難な場合、又は、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品では、原則として、先発医薬品と後発医薬品との間で、効力を裏付ける薬理作用、又は、主要効能に対する治療効果を比較する（以下、これらの比較試験をそれぞれ薬力学的試験及び臨床試験という）。また、経口製剤では、溶出挙動が生物学的同等性に関する重要な情報を与えるので、溶出試験を実施する。

第2章 用語

本ガイドラインで使用する用語は、以下の意味で用いる。

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量。

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤。

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤。

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品。

後発医薬品：先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤形の製剤で、用法用量も等しい医薬品。

第3章 試験

A. 経口通常製剤及び腸溶性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

原則として、先発医薬品の3ロットにつき、以下の①あるいは②の試験液で、第3章、A. V. 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、試験回数は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。

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3章、A. V. 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い試験液、いずれのロットもすべての試験液において平均85%以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液。

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。有効成分が溶解した状態で投与される製剤は、溶出試験を行わずに、適当なロットを標準製剤としてよい。

後発医薬品の試験製剤は、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。有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。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共に同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。また、試験製剤と標準製剤の含量又は力価の差が表示量の5%以内であることが望ましい。

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

本試験に先立ち、予試験を行うなどして、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を定め、その設定根拠を明らかにする。

1) 実験計画

原則としてクロスオーバー法で行う。被験者の割付は無作為に行う。消失半減期が極めて長い医薬品などでクロスオーバー試験を行うことが難しい場合には、並行群間比較試験法で試験を行うことができる。

2) 例数

同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う。例数が不足したために同等性が示せない場合には、本試験と同じ方法により例数追加試験 (add-on subject study) を1回行うことができる。追加試験は本試験の例数の半分以上の例数で行う。本試験で総被験者数20名(1群10名)以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上の場合には、後述するように、信頼区間に依らず、試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することもできる。

測定対象成分のクリアランスの個体内変動が大きいなどの理由で多数の必要例数が推定される場合には、多回投与試験あるいは安定同位体を同時に投与する試験なども有用である。

3) 被験者

原則として健康成人志願者を被験者とする。

医薬品の適用集団が限られている医薬品では、第3章、A. V. に従った溶出試験の一つ以上の条件において、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「著しい差」*aがある場合には、適用集団を対象とした生物学的同等性試験の実施が必要となる。適用集団が限られていない医薬品の通常製剤では、第3章、A. V. に従った溶出試験によりpH 6.8付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)の試験液で、標準製剤と試験製剤の溶出率の間に「特異的に著しい差」*bが認められる場合には、低胃酸の被験者で試験

する。腸溶性製剤は、低胃酸の被験者で試験を行う必要はない。（*a「著しい差」とは、次の2つのいずれかを意味する。第1は、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が50%以下の場合である。ただし、標準製剤と試験製剤の溶出ラグ時間（薬物が5%溶出するまでの時間）の平均値の差が10分以内で両製剤とも溶出ラグ時間以降15分以内に平均85%以上溶出する場合には、製剤間の溶出率に著しい差はないとする。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して60%以下の場合には、著しい差があるとする。第2は、いずれの製剤も平均溶出率が規定された試験時間内に80%に達せず、規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の製剤の平均溶出率の60%以下の場合である。ただし、標準製剤及び試験製剤が共に規定された試験時間内に平均20%以上の溶出率を示さない場合には、適切な比較が行えないので、製剤間の溶出率に著しい差はないとみなす。*b pH 6.8 付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され、それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を、「特異的な差」とする。pH 6.8 付近(ただし、塩基性薬物はpH 3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が認められても、他のすべてのpHでも同程度又はそれ以上の差が認められる場合には「特異的な差」とはいわない。)

薬効又は副作用が強いなどの理由により、健康人での試験が望ましくない場合は当該医薬品の適用患者で試験を行う。遺伝的多形があつて、薬物のクリアランスが被験者間で大きく異なる場合はクリアランスの大きい被験者で試験を行う。

試験前後及び試験中は、被験者の健康状態に注意を払い、その観察結果を記録する。特に、有害事象の発現に注意する。

4) 投与条件

- a. 投与量：原則として、1投与単位又は臨床常用量を用いる。検出限界が高いなど分析上に問題がある場合には、原則として規定された用量の上限を超えない量を投与することができる。
- b. 投与方法：原則として、単回投与で試験を行う。ただし、繰返し投与される医薬品は多回投与で試験を行うこともできる。
 - ① 単回投与試験：原則として、10時間以上の絶食後、被験製剤を100~200 mLの一定量の水（通常、150 mL）と共に投与する。投与後、4時間までは絶食とする。ただし、食後投与が用法に明記され、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合、又は、重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては、食後投与で試験を行う。食後投与では、低脂肪食（700 kcal 以下、且つ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20%以下）を20分以内に摂り、用法に定められた時間に製剤を投与する。用法に服用時間が定められていない場合には、食後30分に製剤を投与する。

- ② 多回投与試験：測定のために体液を採取する時は、単回投与試験と同様、原則として絶食投与する。それまでの投与は原則として等間隔とし、測定時に食後投与する場合を除き、食間投与（食事と投与の間隔を2時間以上あける）とする。

5) 測定

- a. 採取体液：原則として血液とする。尿を採取体液とすることもできる。
- b. 採取回数及び時間：採取体液として血液を用いる場合は、 C_{max} 、 AUC などの評価に十分な回数の体液を採取する。投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上の体液の採取が必要である。体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_{∞} の80%以上になる時点まで行う（ t_{max} から消失半減期の3倍以上にわたる時間に相当する）。未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は、少なくとも72時間にわたって体液の採取を行う。体液として尿を用いる場合は、血液を用いる場合に準じる。
- デコンボリューションにより F を評価する場合には、吸収が終了するまでの体液採取が必要であるが、長時間の体液採取は必ずしも必要とされない。
- c. 測定成分：原則として、有効成分の未変化体を測定する。合理的な理由がある場合、主活性代謝物を測定成分とすることができる。立体異性体の混合物から成る医薬品では、主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする。ただし、文献等で立体特異的な薬物動態を示すことが報告されてないならば、異性体を分離測定する必要はない。
- d. 分析法：特異性、真度、精度、直線性、定量限界、試料中の測定対象物の安定性などについて、十分にバリデーションを行った方法を用いる。

6) 休薬期間

通例、未変化体又は活性代謝物の消失半減期の5倍以上の休薬期間を置く。

2. 評価法

1) 同等性評価パラメータ

血液を採取体液とする場合には、単回投与試験では、 AUC_t 及び C_{max} を生物学的同等性判定パラメータとする。多回投与試験では、 AUC_t 及び C_{max} を生物学的同等性判定パラメータとする。 C_{max} は実測値を用い、 AUC は台形法で計算した値を用いる。デコンボリューションで F が算出できる場合は、 AUC の代わりに F を用いることができる。

AUC_{∞} 、 t_{max} 、 MRT 、 kel などは参考パラメータとする。多回投与においては、 C_r も参考パラメータとする。

尿を採取体液とする場合は、 A_{et} 、 A_{e_r} 、 $A_{e_{\infty}}$ 、 U_{max} 及び U_r を AUC_t 、 AUC_r 、 AUC_{∞} 、 C_{max} 及び C_r に代わるパラメータとして用いる。

2) 生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は、 AUC 及び C_{max} が対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき0.80~1.25である。 AUC 及び

Cmax が正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき-0.20~+0.20 である。作用が強くない薬物では、Cmax についてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもあられる。tmax など上記以外のパラメータで生物学的同等性を評価する場合には、生物学的同等の許容域は薬物毎に定められる。

3) 統計学的解析

原則として、tmax を除くパラメータでは対数正規分布することが多いので、対数変換をして解析する。90%信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準5%の2つの片側検定（two one-sided tests）で評価してもよい。合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい。例数追加試験（add-on subject study）を実施した場合には、本試験のデータと併合して、試験（study）を変動要因のひとつとして解析する。ただし、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験者の特性などに大きな違いがない場合に限る。

4) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、且つ、第3章、A.V. に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する。ただし、この規定が適用されるのは、本試験で総被験者数20名（1群10名）以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数30名以上が用いられた場合に限られる。

参考パラメータの統計学的評価の結果は判定を行うときに参照され、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差があると判定された場合には、治療上その差が問題とならない差であるかどうかについて説明が求められる。

III. 薬力学的試験

本試験は、ヒトにおける薬理効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験である。血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な医薬品、及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない医薬品に対して適用される。薬力学的試験においては、薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい。制酸剤、消化酵素剤については、適当な *in vitro* 効力試験を用いることができる。

本試験の同等の許容域は、医薬品の薬効を考慮し、個別に定められる。

IV. 臨床試験

本試験は臨床効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験である。生物学的同等性及び

薬力学的試験が困難あるいは適切でないときに適用される。

本試験の同等の許容域は、医薬品の薬効の特性を考慮し、個別に定められる。

V. 溶出試験

適当な方法でバリデーションを行った溶出試験法及び分析法を用いて試験を行う。

1. 試験回数

溶出試験の1条件につき、各製剤12ベッセル以上で試験を行う。

2. 試験時間

pH 1.2 では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

3. 試験条件

以下の条件で試験を行う。

装置：パドル法。

試験液の量：原則として900 mL。

試験液の温度： $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液：pH 1.2, pH 6.8 には、それぞれ、第十五改正日本薬局方の溶出試験第1液、溶出試験第2液を、また、その他のpHには薄めたMcIlvaineの緩衝液(0.05 mol/L リン酸1水素ナトリウムと0.025 mol/L クエン酸を用いてpHを調整する)を用いる。上記のいずれの溶出試験条件でも標準製剤の平均溶出率が6時間までに85%に達せず、他の適当な緩衝液では達する場合には、その緩衝液による試験を追加してもよい。

1) 酸性薬物を含む製剤

回転数 (rpm)	pH
50	①1.2
	②5.5~6.5 ^{a)}
	③6.8~7.5 ^{a)}
	④水
100	①, ②, ③のうちのいずれか一つ ^{a)}

a) 標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。

2) 中性又は塩基性薬物を含む製剤, コーティング製剤

回転数 (rpm)	pH
50	①1.2 ②3.0~5.0 ^{a)} ③6.8 ④水
100	①, ②, ③のうちのいずれか一つ ^{a)}

a) 標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。

3) 難溶性薬物を含む製剤

難溶性薬物を含む製剤とは、毎分 50 回転で試験を行うとき、界面活性剤を含まない 1) 又は 2) に規定するどの試験液でも、標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに 85 %に達しないものである。

回転数 (rpm)	pH	界面活性剤
50	①1.2	無添加
	②4.0	同上
	③6.8	同上
	④水	同上
	⑤1.2	ポリソルベート 80 添加 ^{a)}
	⑥4.0	同上
	⑦6.8	同上
100	⑤, ⑥, ⑦のうちのいずれか一つ ^{b)}	ポリソルベート 80 添加 ^{c)}

a) ポリソルベート 80 の濃度は 0.01, 0.1, 0.5 又は 1.0 % (W/V) を検討する。⑤, ⑥又は⑦のうち少なくとも 1 つ以上の試験液で、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %以上溶出するのに必要なポリソルベート 80 の最低濃度を検討し、この濃度を⑤, ⑥又は⑦の試験液に添加する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %溶出しない場合には、最も溶出の速い条件のポリソルベート 80 の濃度を選択する。b) 標準製剤が規定された試験時間内に平均 85 %以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。c) 50 rpm と同じ濃度。

4) 腸溶性製剤

回転数 (rpm)	pH
50	①1.2
	②6.0
	③6.8
100	②

なお、難溶性薬物を含む腸溶性製剤の場合には、毎分 50 回転では試験液②、③、また、毎分 100 回転では試験液②に、ポリソルベート 80 を添加した試験も行う。ポリソルベート 80 の添加濃度は、3) 難溶性薬物を含む製剤の項に従う。

4. 溶出挙動の類似性の判定

試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができ(付録 2)、①~③の基準はラグ時間以降について適用する。なお、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。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 85 %以上に達しなければならない。また、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、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。本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

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 \pm 15 %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 60 %及び 85 %付近となる適当な 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 \pm 15 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 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。

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 %以上となる時、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 \pm 15 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 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±12 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 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±9 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項

1. 試料

- 1) 試験製剤のコード名等、並びに、試験に用いた製剤のロット番号及びロットの大きさ、標準製剤の銘柄名及びロット番号
- 2) 剤形の種類
- 3) 有効成分名
- 4) 表示量
- 5) 試験製剤及び標準製剤の含量又は力価の測定値と測定方法
- 6) 薬物の溶解度（溶出試験に用いられる各 pH（水を含む）での溶解度）
- 7) 難溶性薬物を含む医薬品の場合、原薬の粒子径あるいは比表面積及びそれらの測定方法
- 8) 結晶多形がある場合、多形の種類と溶解性
- 9) 他の特記事項（例えば、pKa, 物理化学的安定性など）

2. 試験結果

1) 要旨

2) 溶出試験

- a. 試験条件の一覧表：装置、攪拌速度、試験液の種類と量
- b. 分析法：方法の記述、バリデーシヨンの要約
- c. 溶出試験のバリデーシヨンの要約
- d. 結果

① 標準製剤を選択するための試験の結果

表：各試験条件における個々の製剤の溶出率、各ロットの平均値と標準偏差

図：各試験条件における各ロットの平均溶出曲線を比較した図

② 試験液を選択するための試験の結果

③ 標準製剤と試験製剤の比較結果

表：各試験条件における個々の製剤の溶出率、試験製剤及び標準製剤の平均値と標準偏差

図：各試験条件における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線を比較した図

3) 生物学的同等性試験

本試験について、以下の項目について記載する。予試験については、本試験の試験法を設定するのに必要とした項目を記載する。

a. 試験条件

- ① 被験者：年齢、性、体重、その他に臨床検査などで特筆すべき事項があれば記載する。胃液酸度の測定データがあれば記載する。
- ② 投与条件：絶食時間、投与時の水の量、服用後の食事時間。食後投与のときは、食事のメニュー及び内容（蛋白、脂質、炭水化物、カロリーなど）、摂食後から投与までの時間を記載する。
- ③ 分析法：方法の記述、バリデーシヨンの要約

b. 結果

① 個々の被験者のデータ

表：試験及び標準製剤の各時間における血中濃度、 C_{max} 、 C_t 、 AUC_t 、 AUC_τ 、 AUC_∞ 、 kel 及び kel を求めた際の測定点と相関係数、 t_{max} 、 MRT 。いずれも、未変換のデータを示す。

C_{max} 及び AUC_t については個々の被験者における標準製剤に対する試験製剤の比を記載する。

図：個々の被験者で両製剤の血中濃度推移を比較した図（原則として普通目盛りのグラフに表示すること）

② 平均値及び標準偏差

表：試験及び標準製剤の各時間における血中濃度、 C_{max} 、 C_t 、 AUC_t 、 AUC_τ 、 AUC_∞ 、 kel 、 t_{max} 、 MRT 。いずれも、未変換のデータを示す。

C_{max} 、 AUC_t については試験製剤の標準製剤に対する比を記載する。

図：標準製剤及び試験製剤の平均血中濃度推移を比較した図（原則として普通目盛りのグラフに表示すること）

③ 統計解析及び同等性評価

C_{max} 、 C_t 、 AUC_t 、 AUC_τ 、 AUC_∞ 、 t_{max} 、 MRT 、 kel などについて、必要に応じて変換又は未変換データの分散分析表を記載する。 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_τ については、統計解析の結果を記載する。その他のパラメータについては、標準製剤と試験製剤の平均値が等しいとおいた帰無仮説に基づく検定結果を記載する。

④ 薬物動態学パラメータの解析情報

デコンボルーションを用いるときには、使用計算プログラム名、アルゴリズム、薬物動態学モデル及び適合性を示す情報などを記載する。

⑤ その他

脱落例の情報（データ、理由）、被験者の観察記録

4) 薬力学的試験

生物学的同等性試験に準じる。

5) 臨床試験

生物学的同等性試験に準じる。

B. 経口徐放性製剤

I. 標準製剤と試験製剤

原則として、先発医薬品の3ロットにつき、以下の①あるいは②の試験液で、第3章、B. IV. 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、試験回数は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。

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3章、B. IV. 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い試験液、いずれのロットもすべての試験液において平均85%以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液。

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない医薬品においては、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。

後発医薬品の試験製剤は、その大きさ、形状、比重、放出機構が先発医薬品のものと著しく異なるものとする。試験製剤のロットの大きさ及び含量又は力価は経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に従う。試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似していなければならない。溶出挙動の類似性は、第3章、B. IV. 4. に従って判定する。

II. 生物学的同等性試験

1. 試験法

絶食及び食後の単回投与で試験する。食後投与試験では、高脂肪食（900 kcal 以上、且つ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は35%以上）を20分以内に摂り、食後10分以内に製剤を投与する。絶食投与で重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合には、絶食投与に代えて経口通常製剤及び腸溶性製剤における低脂肪食を用いた試験に準じて、試験を行う。

上記以外の諸条件は、経口通常製剤及び腸溶性製剤の試験法に準じる。

2. 評価法

1) 同等性評価パラメータ、生物学的同等の許容域及び統計学的解析

経口通常製剤及び腸溶性製剤と同じである。

2) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定のパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較において、第3章、B. IV. 4. に従った溶出試験で同等と判定された場合には、生物学的に同等と判定する。ただし、この規定が適用されるのは、本試験で総被験者数 20 名（1 群 10 名）以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験者数 30 名以上が用いられた場合に限られる。

参考パラメータの評価については、経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる。

III. 薬力学的試験及び臨床試験

生物学的同等性試験の実施が困難なときは、薬力学的試験又は臨床試験で同等性を評価する。試験は経口通常製剤及び腸溶性製剤に準じて行う。

IV. 溶出試験

1. 試験回数

溶出試験の1条件につき、各製剤 12 ベッセル以上で試験を行う。

2. 試験時間

試験時間は、通常、24 時間とするが、pH 1.2 では2時間で終了できる。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で試験を終了することができる。

3. 試験条件

以下の条件で試験を行う。

装置：パドル法に加えて、回転バスケット法又は崩壊試験装置法のいずれか一つを選択し、選択した理由を明記する。

試験液の量、試験液の温度、試験液は経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる。

装置	回転数 (rpm)	pH	その他
パドル	50	①1.2	
		②3.0~5.0 a)	
		③6.8~7.5 a)	
		④水	
		③	ポリソルベート 80, 1.0 % (W/V) 添加
回転バスケット	100	③	
	200	③	
	100	③	
	200	③	
崩壊試験	30 b)	③	ディスク無し
	30 b) ③		ディスク有り

a) 24 時間で標準製剤の平均溶出率が 85 %以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が 24 時間までに平均 85 %溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。b) ストローク/分。

4. 溶出挙動の類似性及び同等性の判定

すべての溶出試験条件において、以下に示す 1)のいずれかの基準を満たすときに試験製剤の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動に類似していると判定する。また、少なくとも1つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 80 %以上に達し、すべての溶出試験条件において、以下に示す 2)のいずれかの基準を満たすときに試験製剤の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動と同等であると判定する。なお、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。本試験による類似性あるいは同等性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

1) 類似性

- 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 \pm 15 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 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±12 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 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±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

2) 同等性

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。

V. 生物学的同等性試験結果の記載事項

比重、大きさ、形状、放出機構が先発医薬品と著しく異ならないことを示す記述を行う。その他は、経口通常製剤及び腸溶性製剤に準じる。

C. 非経口製剤

局所皮膚適用製剤については、平成 15 年 7 月 7 日 薬食審査発第 0707001 号別添「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従う。その他の非経口製剤については、下記に従う。

I. 標準製剤と試験製剤

先発医薬品の 3 ロットについて、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。

後発医薬品の試験製剤のロットの大きさ及び有効成分の含量又は力価は、経口製剤に準ずる。

II. 生物学的同等性試験

経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる。ただし、生物学的同等性の判定には溶出（放

出) 試験又は他の物理化学的試験の結果は用いない。

III. 薬力学的試験及び臨床試験

経口製剤に準じて試験を行う。薬力学的試験においては、薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい。局所(皮膚など)適用製剤で薬物の作用部位が皮膚表面にあり、例えば、止血剤、殺菌・消毒剤、創傷治癒促進剤などで、薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がないときには、薬理効果を評価できる適当な動物を使用して試験を行うことができる。外用殺菌剤では、適当な *in vitro* 効力試験を用いることができる。

IV. 溶出(放出)試験又は物理化学的試験

標準製剤と試験製剤を比較するために、製剤の特性に応じた適当な溶出(放出)試験又はそれに代わる物理化学的試験を行う。

V. 生物学的同等性試験結果の記載事項

経口通常製剤及び腸溶性製剤の項に準じる。

D. 同等性試験が免除される製剤

使用時に水溶液である静脈注射用製剤。

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。

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

ただし、T_i 及び R_i 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% (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 T_a とするとき, T_a/4, 2T_a/4, 3T_a/4, T_a.
- ③ 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 % (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 T_a とするとき, T_a/4, 2T_a/4, 3T_a/4, T_a.

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類似性を評価する。

表 パラメータの略号一覧

略号	意味
Ae_t	最終サンプリング時間 t までの累積尿中排泄量
Ae_{∞}	無限大時間までの累積尿中排泄量
Ae_{τ}	定常状態に達した後の一投与間隔 (τ) 内の累積尿中排泄量
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_t	最終サンプリング時間 t までのAUC
AUC_{τ}	定常状態に達した後の一投与間隔 (τ) 内のAUC
AUC_{∞}	無限大時間までのAUC
C_{max}	最高血中濃度
C_{τ}	定常状態における投与後 τ 時間での血中濃度
F	被験薬剤の基準薬剤（水溶液又は静脈内投与）に対する相対吸収率
kel	消失速度定数
MRT	平均滞留時間
t_{max}	最高血中濃度到達時間又は最高尿中排泄速度到達時間
U_{max}	最大尿中排泄速度
U_{τ}	定常状態における投与後 τ 時間での尿中排泄速度

図1 生物学的同等性試験の進め方

(a) 経口通常製剤及び腸溶性製剤の生物学的同等性試験

- 1) 塩基性薬物ではpH 3.0~6.8.
- 2) 腸溶性製剤の場合には、Noに進む。
- 3) 健康人での試験が望ましくない場合には、患者で試験する。
- 4) 遺伝的多形がある場合はクリアランスの大きい被験者で試験する。

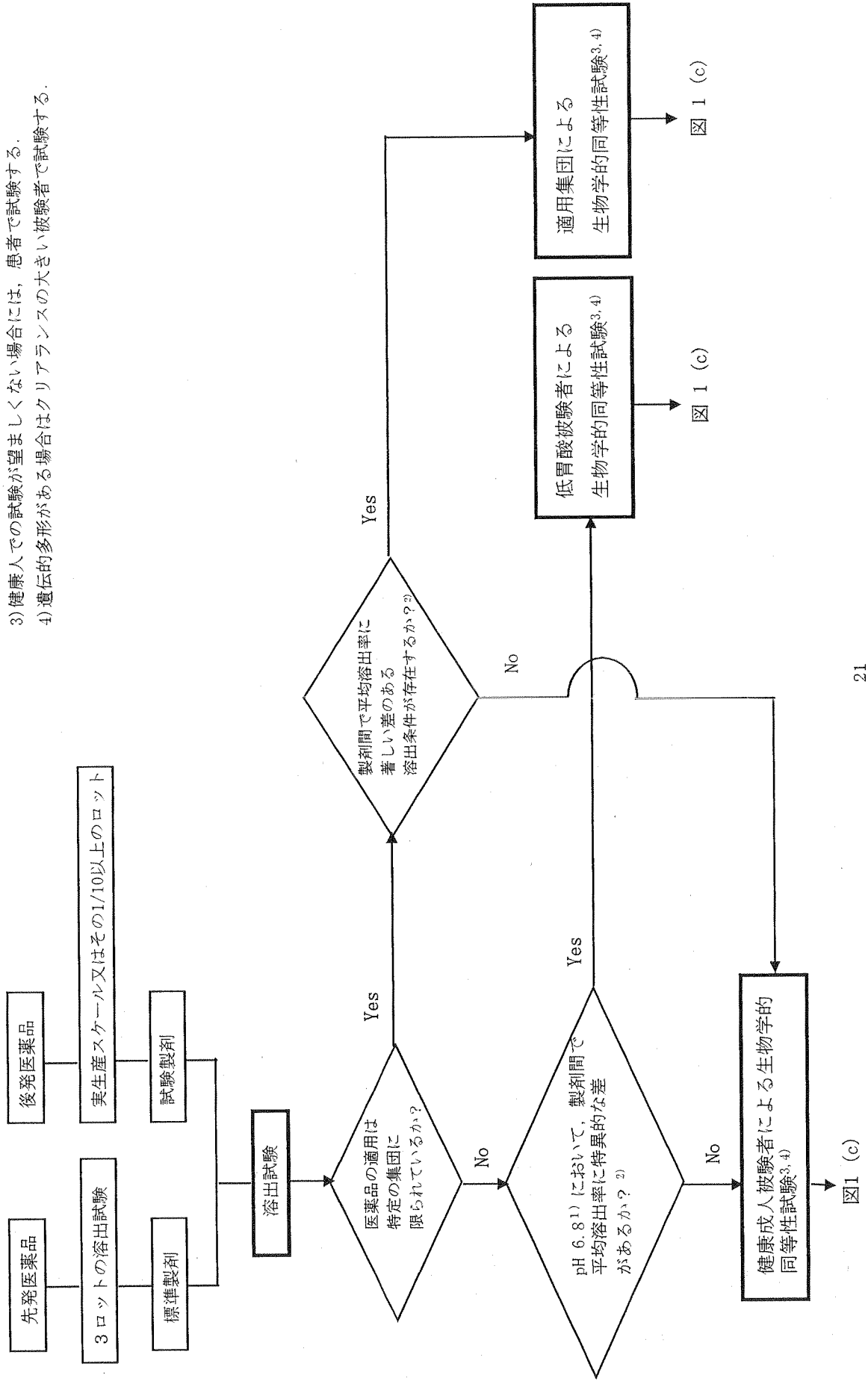


図1 生物学的同等性試験の進め方
 (b) 経口徐放性製剤の生物学的同等性試験

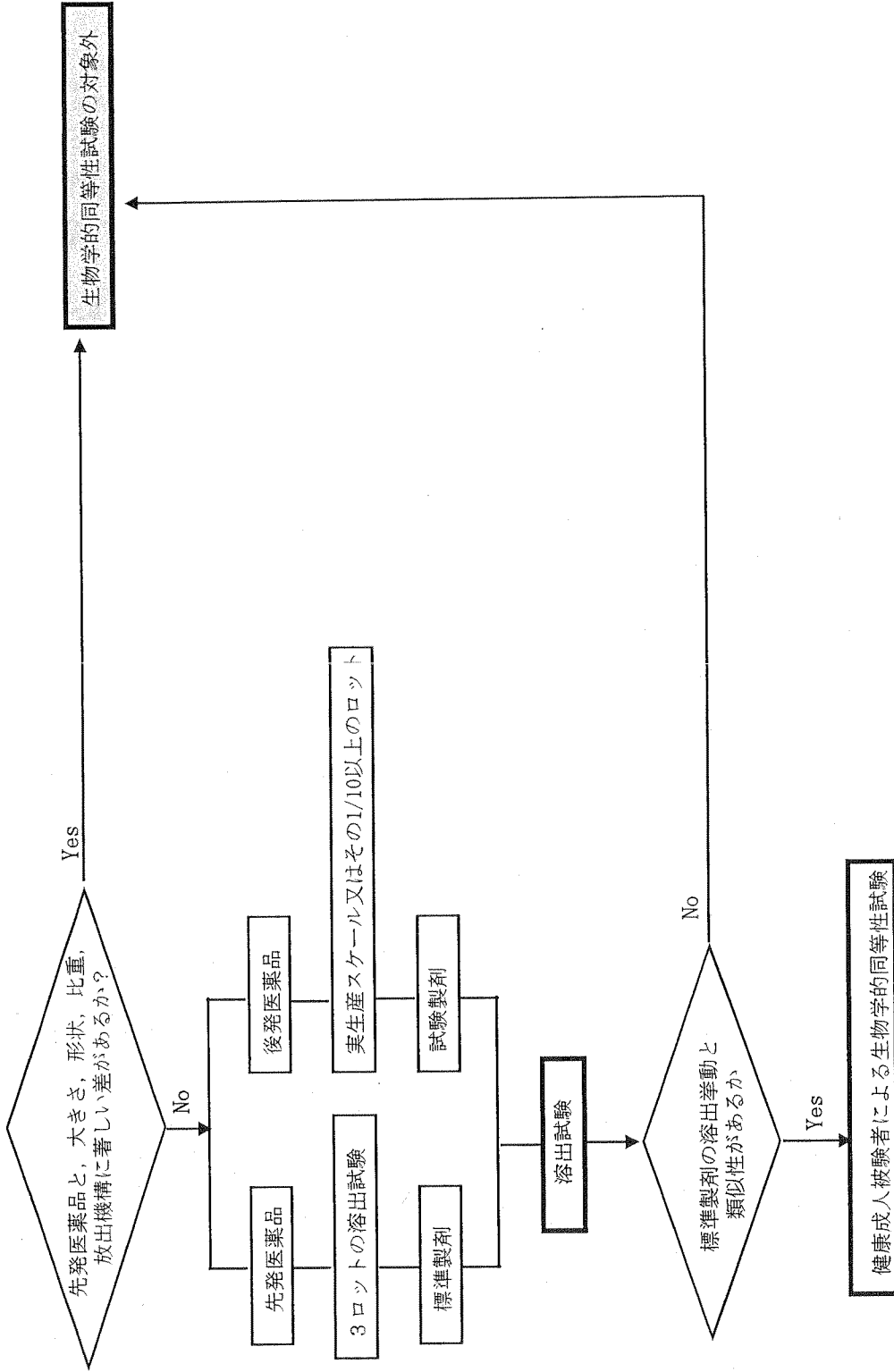
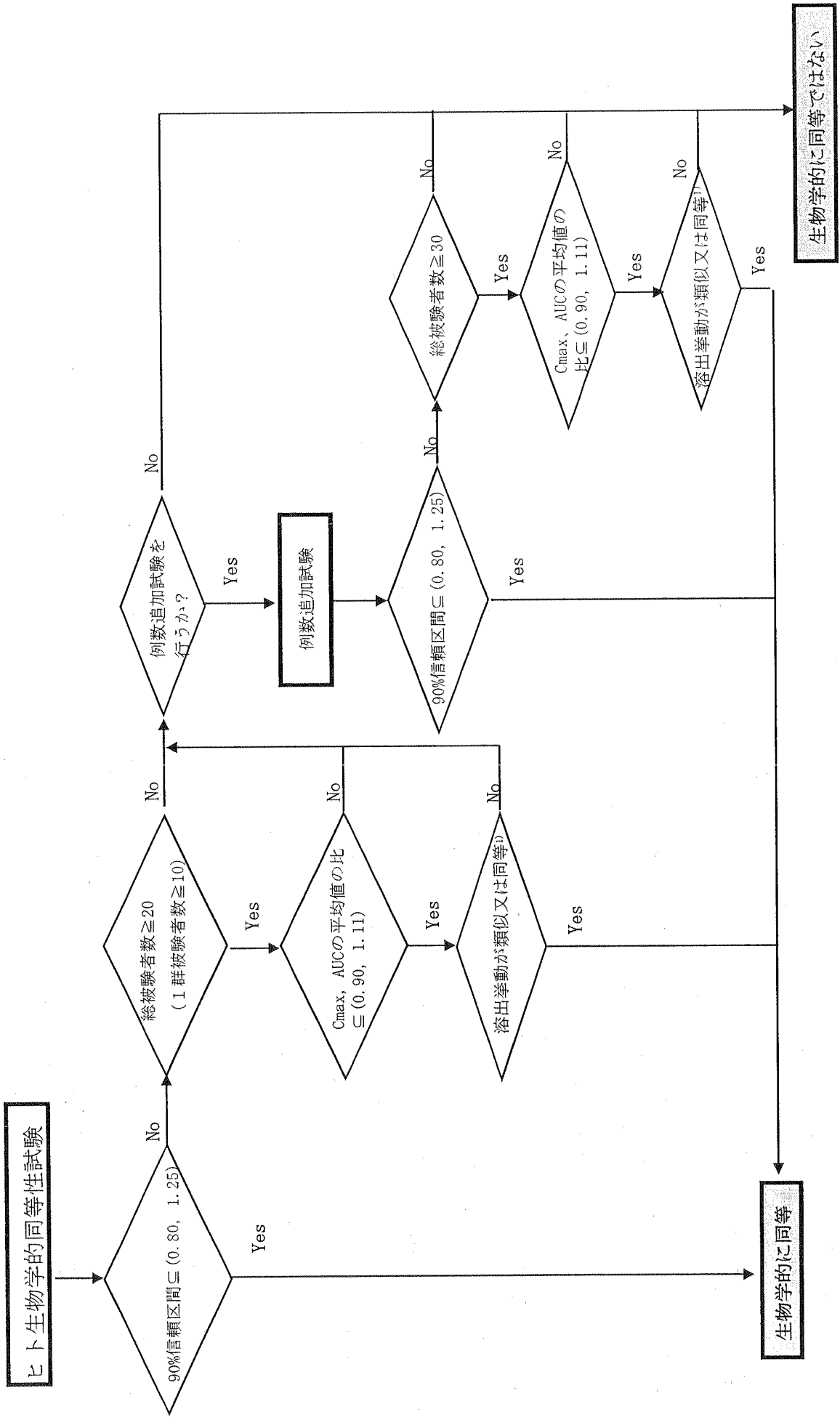


図 1 (c)

図1 生物学的同等性試験の進め方

(c) 生物学的同等性の判定



1) すべての溶出試験条件において、いずれかの基準に適合する。

図2 溶出挙動の類似性の判定
(b) 経口徐放性製剤

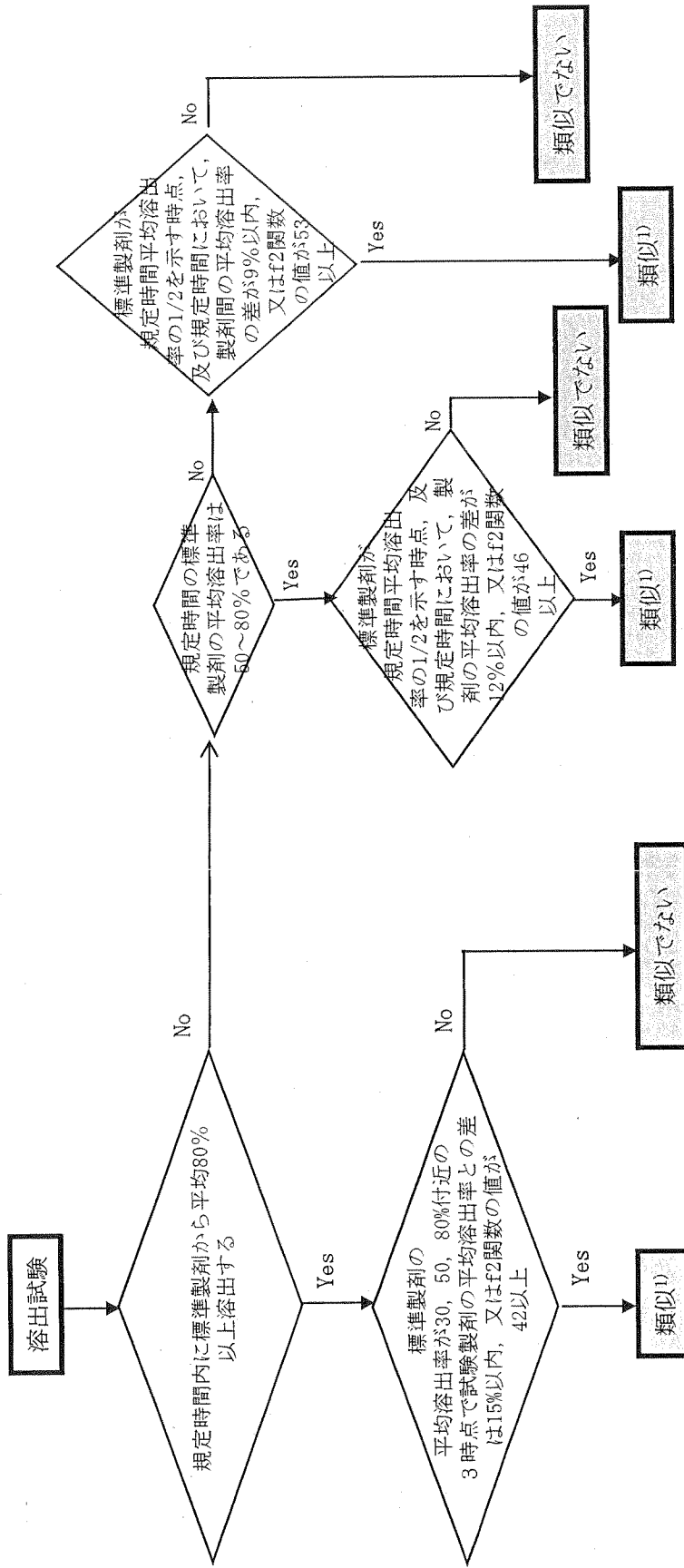
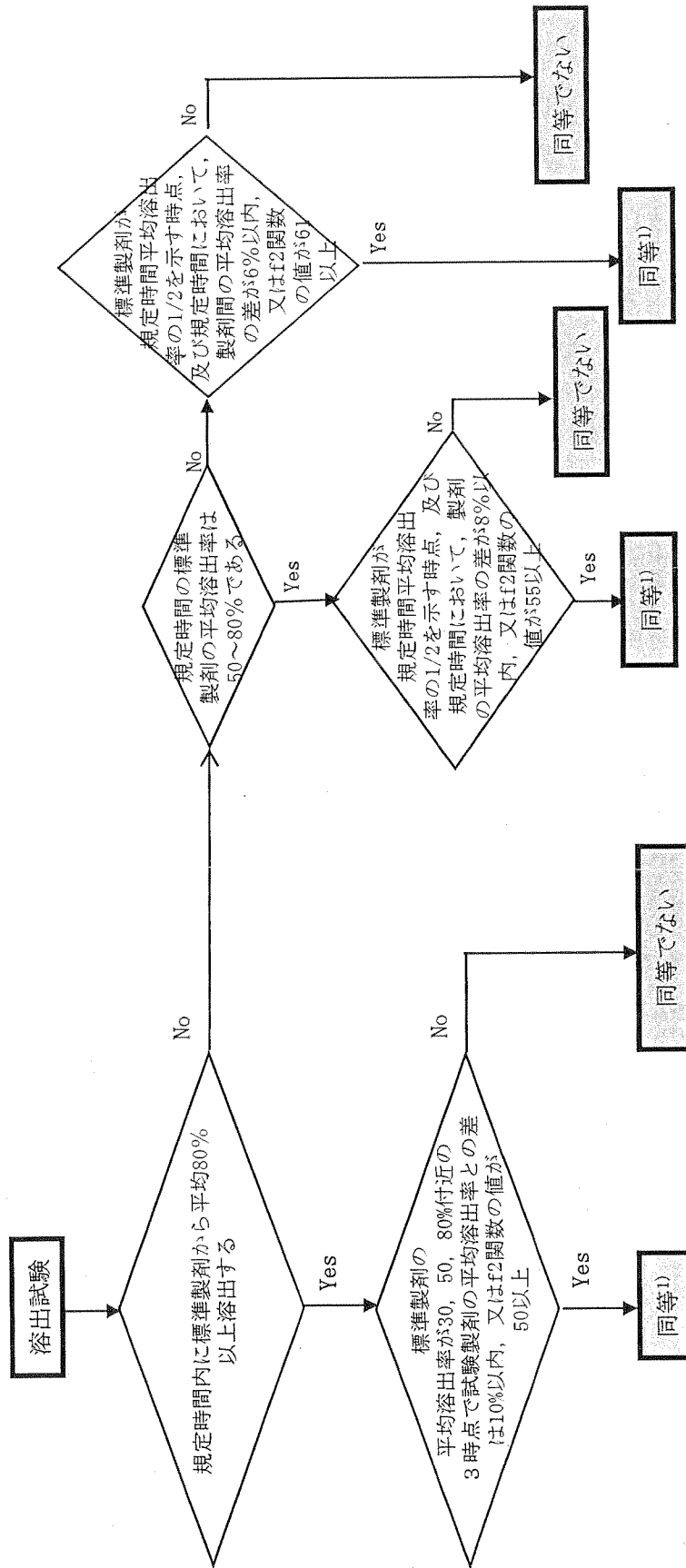


図3 経口徐放性製剤の溶出挙動の同等性の判定



1) すべての溶出試験条件において、いずれかの基準に適合する、少なくとも1つの条件で、規定時間内の標準製剤の平均溶出率は80%以上でなければならぬ。

(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

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. f_2 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、既承認の経口固形製剤と有効成分、効能・効果、用法・用量及び剤形は同一で、有効成分の含量が異なる（以下、「含量違い」という）製剤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、含量違い製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的としている。

既承認の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

既承認の製剤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。

- 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

標準製剤に対する含量違い製剤であって、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もの。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。

徐放性製剤にあつては、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13年5月31日付医薬審発第786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。試験製剤と標準製剤の処方成分の組成比が同一*であるとき、製剤の処方変更水準はA水準とする。ただし、腸溶性製剤において、直径を4 mm未満から4 mm以上へ、あるいはその逆の変更を伴う場合はE水準とする。

* 非コーティング製剤にあつては、すべての成分の組成比が等しいことをいい、コーティング製剤にあつては、内核のすべての成分の組成比及びフィルム層、糖衣層のすべての成分の組成比が等しいことに加え、内核の単位表面積あたりのフィルム層質量、糖衣層質量が等しいことをいう。

試験製剤と標準製剤の成分組成比が同一でないときは、表1又は表2に示す「添加剤の配合目的と成分」について、それぞれの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。

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	1.0	2.0	3.0
(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) ^{*1)}			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

*1) 微量記載成分は除く。

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	1.0	2.0	3.0
	(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) ^{*1)}			
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) 微量記載成分は除く。

*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あらゆる皮膜。

*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ときには, 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

生物学的同等性試験は、原則として用量の上限を超えない範囲の同一投与量で行う。やむを得ず異なる投与量で試験を行う場合は、薬物動態パラメータを表示量に基づく投与量で補正する（ただし、投与量と薬物動態パラメータの間で線形性が成立する製剤に限る）。

溶出試験は、原則として1ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の含量を超えない範囲で行う。

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。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。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）にあつては、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つては、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つては、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つては、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	ブラゾシン
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、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、腸溶性製剤にあつ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)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、通常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。通常製剤及び腸溶性製剤では、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、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、「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、 f_2 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。通常製剤及び腸溶性製剤では、標準製剤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。

(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 $\pm 10\%$ 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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。

通常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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が61以上である。

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 f_2 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 f_2 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 f_2 関数の値が 61 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 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。
- 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 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 . 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。

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

ただし、 T_i 及び R_i 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% 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 T_a とするとき, $T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a .
- 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 T_a とするとき, $T_a/4$, $2T_a/4$, $3T_a/4$, T_a .

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

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
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
A	通常製剤	広	非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性	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	
		狭	非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
	広					
	狭					
B	通常製剤	広	非難溶性/ 難溶性	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	
		狭	非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
	広					
	狭					
C	通常製剤	広	非難溶性	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 後発医薬品ガイドラインに従う	
		狭	非難溶性	非難溶性		
	広	難溶性	難溶性	≥85%/30min		
	狭	難溶性	難溶性	<85%/30min		
D	徐放性製剤	広	非難溶性	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 後発医薬品ガイドラインに従う	
		狭	非難溶性	非難溶性		
	広	難溶性	難溶性	≥85%/30 min		
	狭	難溶性	難溶性	<85%/30min		
E	通常製剤	広	非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性	後発医薬品ガイドラインに従う	
		狭	非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
	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以上の錠剤, あるいはその逆の場合はE水準.

(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. f_2 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。

- 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

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。

徐放性製剤にあつては、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13年5月31日付医薬審発第786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。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。ただし、腸溶性製剤において、直径を4 mm未満から4 mm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	1.0	2.0	3.0
(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) ^{*1)}			
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	1.0	1.5	
	その他	1.0	2.0	3.0	
	(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) *1)				
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		5.0	1.0	1.5
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	1.0	1.5	
	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)	1.0	2.0	3.0	
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	1.0	1.5	
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	1.0	2.0	3.0	

*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。ただし、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、第 5 章に示す判定基準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。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）にあつては、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つては、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つては、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つては、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	シクロスボリン
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、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、腸溶性製剤にあつ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)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、通常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。通常製剤及び腸溶性製剤では、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、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、「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。通常製剤及び腸溶性製剤では、標準製剤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。

(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 $\pm 10\%$ 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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。

通常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 %以上となる時、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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。

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 %付近の適当な 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 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 85 %以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ 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 %に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ 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 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ 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。

$$f_2 = 59 \log \left| \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right|$$

ただし、 T_i 及び R_i 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 %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 T_a とす
るとき, $T_a/4, 2T_a/4, 3T_a/4, T_a$.
- 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 T_a とするとき, $T_a/4, 2T_a/4, 3T_a/4, T_a$.

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}	狭	難溶性				
			非難溶性	≥85%/30min			
			難溶性	<85%/30min			
	徐放性製剤	広	狭	難溶性			
D	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}	狭	難溶性				
			非難溶性/ 難溶性				
			非難溶性/ 難溶性				
			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			
				非難溶性/ 難溶性			
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.

(別 添)

局所皮膚適用製剤の後発医薬品のため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. 試験

- I. 標準製剤と試験製剤
- II. 生物学的同等性の許容域
- III. 生物学的同等性試験
 1. 皮膚薬物動態学的試験
 - 1) 予試験
 - 2) 本試験
 - 3) 統計処理
 2. 薬理学的試験
 - 1) 蒼白化反応の測定
 - 2) 製剤適用時間と蒼白化反応の観察継続時間
 - 3) ステロイド応答性被験者の選択
 - 4) 本試験
 - 5) 統計処理
 3. 残存量試験
 - 1) 予試験
 - 2) 本試験
 - 3) 統計処理
 4. 薬物動態学的試験
 - 1) 製剤適用時間
 - 2) 本試験
 - 3) 統計処理
 5. 臨床試験
 6. *In vitro* 効力試験
 7. 動物試験

IV. 暴露量試験

第4章. 生物学的同等性試験結果の記載事項

付録1 モデル式をあてはめて角層全体に分布している薬物濃度を推定する方法

付録2 製剤適用時間を Emax モデルに従って決定する方法

第1章. 緒言

本ガイドラインは、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」）において対象とされる医薬品であり、かつ、適用されることにより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局所の疾患に用いられる皮膚適用製剤（以後、局所皮膚適用製剤と略す）について、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る。

第2章. 用語

本ガイドラインで使用する用語の意味を以下に示す。

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が作用部位に到達する速度と量。

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤。

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤。

先発医薬品：新医薬品として承認を与えられた医薬品又はそれに準じる医薬品。

後発医薬品：先発医薬品と同一の有効成分を同一含量含む同一剤形の製剤であり、用法用量が同一である医薬品。局所皮膚適用製剤では、単位面積当たりの皮膚に適用される薬物量が同一である製剤を後発医薬品とする。シート状の製剤では、先発医薬品と面積が同一の製剤であり、液状又は半固形状の製剤では、単位質量当たりの含量が先発医薬品と同一の製剤である。軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、パップ剤、テープ剤、ローション剤、スプレー剤、散剤、リニメント剤は各々異なる剤形として取り扱う。

作用が強い医薬品：免疫抑制剤、作用強度の強いステロイド剤、レチノイド、抗がん剤、クロラムフェニコール及びそれに準じる医薬品。

暴露量：全身循環血流に到達した薬物量。

第3章. 試験

I. 標準製剤と試験製剤

原則として、先発医薬品の3ロットについて、*in vitro* 放出試験を行い、中間の放出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。*In vitro* 放出試験には、製剤及び薬物の特性に応じて、パドルオーバーディスク法、拡散セル法など、先発医薬品のロット間における放出速度の差を適切に評価できる方法を用いる。試験は $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で実施し、試験液には、水又は水-アルコール混液等を用いる。製剤と試験液を隔てる膜を用いる場合には、膜透過が律速とならない膜を用いる。繰り返し数は6以上とする。*In vitro* 放出試験が不適切な場合には、それに代わる製剤の特性に応じた適当な物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。

後発医薬品の試験製剤は、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。有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。なお、実生産

ロットと生物学的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共に同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価はなるべく表示量に近いものを用いる。又、試験製剤と標準製剤の間の含量又は力価の差は表示量の5%以内であることが望ましい。

II. 生物学的同等性の許容域

生物学的同等性の許容域は、同等性評価パラメータが対数正規分布するとみなせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき、作用が強い医薬品では0.80~1.25、作用が強い医薬品以外の医薬品では0.70~1.43である。同等性評価パラメータが正規分布するとみなせる場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき、作用が強い医薬品では-0.20~+0.20、作用が強い医薬品以外の医薬品では-0.30~+0.30である。効力試験又は臨床試験で評価を行う場合には、医薬品の特性に応じて適切な許容域を設定する。

III. 生物学的同等性試験

本節では、局所皮膚適用製剤の代表的な生物学的同等性の評価方法として、1. 皮膚薬物動態学的試験、2. 薬理学的試験、3. 残存量試験、4. 薬物動態学的試験、5. 臨床試験、6. *in vitro* 効力試験、及び、7. 動物試験を示す。局所皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価に当たっては、薬物及び製剤の特性に応じて最適の試験法を採用する。上述する試験法以外で適切なものがあれば、それを採用しても差し支えない。

試験の実施方法、分析法、並びに、サンプル保存中及び分析操作中の薬物の安定性などについては、十分にバリデーションしておく。以下にヒト試験を行う際の一般的な留意事項を示す。

- 臨床試験を除く他の試験では、原則として、試験に適した健康な皮膚の状態にある志願者を被験者とする。試験に適した健康な皮膚の状態とは、一般的に、以下の状態を示す。
 - ・ 湿疹・皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患がないこと。
 - ・ 傷、傷跡がないこと。
 - ・ 日焼けによる炎症がないこと。
 - ・ アトピー性皮膚炎等の既往歴がないこと。
 - ・ 薬物過敏症の既往歴がないこと。
 - ・ 適用予定部位に何ら異常が認められないこと。
- 製剤の適用部位は、背部、胸部、前腕部など適切な部位を選択する。
- 試験開始前には、皮膚の物理的な損傷、もしくは界面活性剤や薬品などの化学的刺激による損傷は避ける。通常環境を維持し、界面活性剤で洗浄を行った後は皮膚表面を常態に戻すために、十分な時間（通常2時間）放置する。

- 用法に明示してある場合を除いて、製剤適用部位に密封型の覆いをしてはならない。試験に当たって、必要ならば製剤適用部位を非密封型の器具で保護してもよい。
- 精確な測定が行えるように、用法用量の範囲で適切な薬物適用量、製剤適用時間、適用面積で試験を行う。生物学的同等性を評価するために最適の製剤適用時間は、薬物や製剤の特性及び試験法毎に異なるので、必要な場合には予試験を行って製剤適用時間を決定する。
 - * 生物学的同等性試験のために製剤を塗布又は貼付している時間を製剤適用時間と呼ぶ。製剤適用時間は、用法・用量に定めている、製剤を患部に塗布又は貼付している時間と必ずしも一致しないことがある。
- 試験のばらつきを考慮して、例数を決める。ばらつきが大きいことが予想される場合には、同一製剤について、同一被験者内で複数の観察箇所（複数の製剤適用部位）を設け、平均値を求める方法も有効である。ばらつきの大きさを予測するために、以下の事項についても検討しておく。
 - ・ 角層剥離や蒼白化反応の視覚的方法による判定などにおける測定者内、測定者間の再現性
 - ・ 測定値の被験者間変動、被験者内の適用部位間の変動
 - ・ 薬物抽出法や分析法によるばらつき
- 適用部位による偏りの影響を排除するために、比較を行う組み合わせ（例えば、標準製剤と試験製剤、被験者選択用適用部位（後述）など）毎に、適用部位はランダムに割り付ける。
- 薬物のバイオアベイラビリティは日内変動（サーカディアンリズム）の影響を受ける可能性があり、又、皮膚の状態は周囲の環境の影響を受けやすいので、一定の環境及び製剤適用条件で試験を行うようにする。
- 局所皮膚適用製剤の試験は操作手順が複雑なので、製剤の適用方法、製剤適用時間終了時における製剤の除去法、試料の回収方法、薬理反応などの測定又は皮膚剥離などの手順、分析法の手順などについて、詳細な標準操作手順書（SOP）を作成しておく。

1. 皮膚薬物動態学的試験

この試験は、定常状態において角層内に存在する薬物量から生物学的同等性を評価する方法である。皮膚に適用された製剤では、通常、薬物は製剤から適用部位の角層へ分布し、角層を通過した後に生きた表皮細胞層へ到達する。そのために、粘着性のテープで薬物適用部位の角層を剥がし、角層に存在する薬物を定量することにより、薬物の皮膚へのバイオアベイラビリティを評価することができる。本方法は、作用部位が角層内又は角層より深部にある薬物を含有する製剤に適用できる。1回の塗布で角層を傷つける薬物には、本方法は適さない。

1回の操作によって粘着テープで剥離される単位面積あたりの角層の量（層数）は、被

験者内、被験者間、角層剥離操作者間で変動する。従って、剥離操作の回数を規定しても、被験者によって角層全体の厚さに対して剥離された角層の厚さ、すなわち、角層の回収率は異なり、これが、皮膚薬物動態学的試験により生物学的同等性を評価する上で検出力を低下させる大きな要因となる。薬物の回収量を回収した角層の質量で補正し平均角層内薬物濃度で評価することにより、あるいは付録 1 に示す方法で、回収された角層を角層の厚さ L で規準化し角層全体の薬物濃度を計算することにより、検出力が上がる可能性もある。

1) 予試験

本試験に先立ち、次のような事項について、予め検討しておく。

- a. 十分な分析感度を得るために、適切な薬物適用量、製剤適用時間、適用面積及び皮膚剥離面積を決定する。
- b. 粘着テープからの薬物の抽出法・分析法を確立し、それらのバリデーションを行う。
- c. 定常状態に達する時間を検討する。本試験における製剤適用時間は、角層中の薬物濃度が定常状態に達する時間又はそれより長い時間とする。
- d. ばらつきに関する予試験の結果から、繰り返し数を決定する。繰り返しは、定常状態に達する時間を超える数時点（製剤適用時間は極端に大きく変化させない）、又は、同一の製剤適用時間での数箇所のいずれでもよい。
- e. 付録 1 に従い、経表皮水分喪失量（TEWL）を測定してモデル式を用いて角層上に分布している薬物量を推定する場合には、TEWL の測定は被験者の状態や環境の影響を受けやすいので、測定条件を検討し、一定の条件で測定する。

2) 本試験

本試験の手順は以下のとおりである。被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は、ばらつきに関する予試験の結果から決定する。

- a. 試験製剤 1～数箇所、標準製剤 1～数箇所を適切に割り付け、必要ならば測定の妨げとならないようにマークを付けておく。
- b. 試験及び標準製剤を適用する。
- c. 予め設定された時間に製剤を除去し、皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には適当な方法でふき取る。又、通常、2 回分の操作によって剥離された角層は、薬物が付着した層と見なし吸収された層とは見なさないで、これらは分析の対象とはせずに破棄する。
- d. 角層を粘着テープで剥離する。

モデル式によらない場合：

粘着テープを用いて角層を 10 回～20 回の一定回数、又は、例えば TEWL が $50\text{g/m}^2\text{h}$ となる時点まで剥離する。テープ剥離物は、同一の分析用回収容器に入れる。

付録 1 に示したモデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する場合：

角層を予め質量を測定してある粘着テープで剥離する。粘着テープの質量を測定し、個別の分析用回収容器に入れる。上記の操作を 20 回繰り返すか、又は、角層が約 80% 除去される時点まで繰り返す。角層の厚さ L を算出するために、製剤を適用していない部位の角層を 1 回又は 2 回剥離するたびに TEWL を測定する。

- e. 分析用回収容器内の薬物量を定量する。モデル式によらない場合には、角層からの薬物回収量あるいは平均角層内薬物濃度（薬物全回収量の実測値を回収した全角層の質量で除す）を求める。モデル式を用いて角層内薬物濃度を推定する場合には、付録 1 に示した式を用いて角層内薬物濃度を計算する。
- f. 同一被験者内で同一製剤について適用部位が複数存在する場合には、被験者ごとに各製剤の平均値を求め、それらを各被験者の測定値とする。

3) 統計処理

同等性評価パラメータは、定常状態における薬物回収量、平均角層内薬物濃度、又は、角層内薬物濃度とする。データは原則として対数変換する。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

2. 薬理学的試験

局所皮膚適用製剤を適用することにより生じる薬理学的反応を測定して、生物学的同等性を評価する方法である。臨床効果又は皮膚からの薬物のバイオアベイラビリティと相関のある薬理学的反応を対象とする。

コルチコステロイドの場合には遅延性の血管収縮作用により皮膚が蒼白化し、薬物適用部位からの薬物の吸収量に応じた強度の白斑が生じる。蒼白化反応と臨床効果との間には、高度の相関性が認められており、コルチコステロイドでは、蒼白化反応の強度を指標にして生物学的同等性を評価できる。但し、作用の弱いコルチコステロイドでは蒼白化反応が弱く、蒼白化反応を指標にできないことがある。以下に蒼白化反応によるコルチコステロイドの評価方法を示す。

1) 蒼白化反応の測定

蒼白化反応の測定には、視覚的方法と色差計を用いる方法がある。

視覚的方法では、製剤を適用した部分の色と、適用していない周辺部分の色との差を、4段階又は5段階にスコア化し、熟練した測定者が蒼白化の程度を判定する。通常、複数の測定者が独立に蒼白化の程度を測定し、平均スコアを評価に用いる。蒼白化反応を視覚的方法で測定する場合には、判定の偏りを可能な限り避けるために、測定者に対して、（又、可能ならば被験者に対しても、）すべての観察部位（試験製剤適用部位、標準製剤適用部位、試験と同時に応答性被験者を選択する際には被験者選択用適用部位）を

盲験化する。

色差計を用いる場合には、蒼白化の程度を、例えばハンター式表色系 (Lab) あるいは JIS Z 8729 による表色系 ($L^*a^*b^*$) などでは色差として表す。色差計による測定では、通常、色の変化は製剤適用部位の測定値を、ベースライン (製剤適用 1 時間前から適用するまでの間の皮膚の色調の平均値) の測定値及び各測定時点での製剤非適用部位の測定値で補正するが、ベースラインのみで補正することもある。

2) 製剤適用時間と蒼白化反応の観察継続時間

十分な測定感度を得るために、適切な薬物適用量、製剤適用時間、適用面積を決定する。蒼白化反応で生物学的同等性を評価する場合の製剤適用時間は、 E_{max} (最大薬理効果) モデルにおける E_{max} の半分の効果を与える時間 T_{50} とする。 E_{max} モデルを用いて製剤適用時間 T_{50} を求める詳細な方法は、付録 2 に示した。

蒼白化反応の観察は、蒼白化反応が消失するまで経時的に継続する。予試験において、観察を継続する時間、及び、観察時点 (通常 5 点程度) を検討しておく。

3) ステロイド応答性被験者の選択

生物学的同等性の評価に当たっては、ステロイド応答性の被験者のデータを用いる。

ステロイド応答性被験者の選択は次のように行う。2 つの製剤適用時間 T_1 及び T_2 を、 T_{50}/n 、 $T_{50} \times n$ により決定する。 n には 2 又は 3 を代入する。 T_1 適用後の測定値を $AUEC_1$ 、 T_2 適用後の測定値を $AUEC_2$ とするとき、 $AUEC_2/AUEC_1 > 1.25$ となる被験者をコルチコステロイド応答性被験者とする。

ステロイド応答性の被験者を本試験の前に予め選択しておくことが望ましいが、本試験終了後にステロイド応答性被験者のデータのみを採用するのでも差し支えない。後者の場合には、試験に必要な例数よりも多く被験者を参加させる必要がある。

4) 本試験

本試験の手順は以下のとおりである。被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は、ばらつきに関する予試験の結果から決定する。

- a. 試験製剤 1~数箇所、標準製剤 1~数箇所、製剤非適用部位 2 箇所を割り付け、必要ならば測定妨げとならないようにマークを付けておく。コルチコステロイド応答性被験者のデータを本試験終了後に選択する場合には、ステロイド応答性被験者選択用適用部位 (製剤適用時間 T_1 、 T_2 に相当) 各 1~数箇所も割り付けて、必要ならばマークを付けておく。
- b. 色差計で蒼白化反応を測定する場合には、製剤を塗布する前にベースラインを測定しておく。
- c. 製剤を適用する。コルチコステロイド応答性被験者のデータを本試験終了後に選択す

る場合で、視覚的方法で蒼白化反応を測定するのであれば、製剤の除去時間が同時に
なるように、ステロイド応答性被験者選択用適用部位への製剤の適用開始時間を工夫
する。

- d. 定められた時間に製剤を除去し、皮膚上に軟膏やクリームなどが残存している場合には
適当な方法でふき取る。
- e. a. で定めた観察個所の蒼白化反応を経時的に測定する。色差計で蒼白化反応を測定す
る場合は、測定値をベースライン（及び製剤非適用部位の値）で補正する。
- f. 各被験者毎に、処理部位の皮膚蒼白化反応の AUEC を計算する。同一の処理につい
て被験者内で複数の観察部位がある場合には、平均値をその被験者のその処理の
AUEC とする。予めコルチコステロイド応答性被験者が選択されていない場合には、
コルチコステロイド非応答性被験者のデータは棄却する。

5) 統計処理

同等性評価パラメータは AUEC とする。

色差計を用いて蒼白化反応を評価する場合に、AUEC が負の値となるときには、デ
ータの対数変換は行わない。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差
の 90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

視覚的方法で蒼白化反応を評価するときには、標準製剤と試験製剤の同等性評価パラ
メータの平均値の差の 90%信頼区間を、ノンパラメトリックな方法又はパラメトリック
な方法で計算する。パラメトリックな方法を用いる場合にはデータは原則的に対数変換
する。

3. 残存量試験

皮膚に適用された後の製剤中に残存する薬物量から、皮膚に分布した薬物量を推定する
方法である。局所皮膚適用製剤では、製剤中に含有される薬物量に比較し皮膚へ分布する
薬物量はわずかである。そのため、少量の分布量における製剤間の差を、大量に残存する
薬物量から正確に評価することは難しいが、精度よく求めることができれば有用な方法で
ある。

1) 予試験

本試験に先立ち、次のような事柄について、予め検討しておく。

- a. 必要ならば適切な薬物適用量、適用面積の検討を行う。
- b. テープ剤やパップ剤等においては、必要に応じて、皮膚に適用する試験製剤及び標準
製剤の質量と薬物含量との関係を調べておく。
- c. 製剤からの薬物の抽出法・分析法及び皮膚上に残存する過剰な薬剤をふき取るために
用いた脱脂綿や洗浄液からの薬物の抽出法・分析法を確立し、それぞれバリデーショ

ンを十分に行う。

2) 本試験

製剤適用時間は用法に従うか、又は、角層中の薬物濃度が定常状態にあるとみなせる一定時間までとする。

本試験の手順は以下のとおりである。被験者数及び被験者一人当たりの試験製剤及び標準製剤の適用部位数は、ばらつきに関する予試験の結果から決定する。

- a. 試験製剤 1～数箇所、標準製剤 1～数箇所、それぞれの製剤の対照部位を 1～数箇所を適切に割り付け、必要ならば測定妨げとならないようにマークを付けておく。
- b. 皮膚に適用する製剤の質量を測定する。
- c. 製剤を適用する。
- d. 対照部位については、製剤適用後直ちに製剤を除去し、軟膏やクリームなどで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿等でふき取る。製剤、薬剤ふき取りに用いた脱脂綿等、覆いや保護器具を用いた場合にはこれに付着した薬物などを、それぞれ定められた分析用回収容器に入れる。
- e. 設定された製剤適用時間 t に製剤を除去し、軟膏やクリームで皮膚上に残った過剰な薬剤を脱脂綿等でふき取る。製剤、薬剤ふき取りに用いた脱脂綿等、覆いや保護器具を用いた場合にはこれに付着した薬物などを、定められた各分析用回収容器に回収する。
- f. 各部位毎に、各分析用回収容器に回収された薬物量を合わせたものを、その部位からの薬物回収量とする。
- g. 同一被験者内で同一製剤の適用部位又は対照部位が複数存在する場合には、それらの平均値をその被験者のその製剤又は対照の測定値とする。
- h. 「対照部位からの薬物回収量」から「 t における薬物回収量」を差し引いた量を、薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする。

3) 統計処理

同等性評価パラメータは、薬物が製剤から皮膚へ分布した量とする。

データは原則的に対数変換する。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の 90%信頼区間を、パラメトリックな手法で計算する。

4. 薬物動態学的試験

製剤を適用した後の薬物の血中濃度を測定し、薬物動態パラメータから生物学的同等性を評価する方法である。薬物の作用部位が角層内又は角層より下部あるいはその両方であり、薬効又は作用部位濃度と、薬物動態が良い相関を示す場合には有用な方法である。

1) 製剤適用時間

必要ならば適切な薬物適用量，適用面積の検討を行う。本試験における製剤適用時間は用法に従うか，又は，血中濃度が定常状態に達する一定時間又はそれより長い時間とする。

2) 本試験

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の別添「後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を実施する。

3) 統計処理

同等性評価パラメータは後発医薬品ガイドラインに従って得たAUC，又は，定常状態における血中濃度とする。データは原則的に対数変換する。標準製剤と試験製剤の同等性評価パラメータの平均値の差の90%信頼区間を，パラメトリックな手法で計算する。

5. 臨床試験

臨床効果を指標として生物学的同等性を評価する方法である。薬物に応じて治療効果に関連する適切な項目を選択する。統計的に同等性を評価し得る被験者数で試験を行う。

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の臨床効果の同等性を判定する。

6. *In vitro* 効力試験

In vitro 効力試験は，*in vitro* における効力を指標として生物学的同等性を評価する方法である。作用部位が皮膚表面にあるか又は患部が表面に表れている場合に使用する殺菌・消毒剤などで，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がない場合には，適当な*in vitro* 試験で製剤の効力の同等性を評価してもよい。なお，ここで述べる*in vitro* 効力試験には，*in vitro* 放出試験は含まれない。

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する。

7. 動物試験

製剤を適用することにより動物の皮膚表面に生じる薬理学的反応を指標として生物学的同等性を評価する方法である。薬物の作用部位が皮膚表面にあり，例えば，止血剤，殺菌・消毒剤，創傷治癒促進剤などで，薬効を発揮するために薬物が角層を透過する必要がないときには，製剤の効力を評価できる適当な動物試験で製剤の同等性を評価してもよい。

薬物毎に適切な同等性の許容域を設定し，標準製剤と試験製剤の効力の同等性を判定する。

IV. 暴露量試験

正常皮膚に比べ病態皮膚では薬物透過性の亢進しているケースが多いと考えられ、この場合薬物が全身循環血流に到達したために生じる副作用が懸念される。暴露量試験は、バリア機能が低下し皮膚透過性が亢進した皮膚での暴露量を見積もる方法である。作用が強い医薬品については、塗布部分の角層を完全剥離したヒト又は動物の皮膚を対象にして、第3章、III.に示す4の薬物動態学的試験、又は、3の残存量試験に準じて試験を行い、試験製剤の全身循環血流に到達する薬物量（暴露量）が先発医薬品と同程度又は許容される程度であることを確認する。

第4章. 生物学的同等性試験結果の記載事項

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の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて記載する。

以上

付録1 モデル式をあてはめて角層全体に分布している薬物濃度を推定する方法

角層の厚さの推定方法

体内の水分は角層の中を次式に示す Fick の法則に従い拡散し、蒸発する。皮膚の表面から蒸発する水分量を経表皮水分喪失量(TEWL)という。

$$TEWL = \frac{K_w D_w \Delta C}{L} \quad (1)$$

ここで、 K_w は水の角層-表皮細胞間分配係数、 D_w は水の角層内での拡散定数、 ΔC は角層の最深部と最表部との間の水の濃度差、 L は角層の厚さである。角層剥離で厚さ x 分だけ除去された後の TEWL は次式で表される

$$TEWL = \frac{K_w D_w \Delta C}{L - x} \quad (2)$$

(2)式の逆数をとると

$$\frac{1}{TEWL_x} = \frac{L - x}{K_w D_w \Delta C} = \frac{L}{\gamma D_w} - \frac{x}{\gamma D_w} \quad (3)$$

ここで、 $\gamma = K_w \cdot \Delta C$ である。(3)式に従い、角層の密度が 1g/cm^3 で剥離面積を一定とみなすと、剥離された角層の累積質量を厚さ x に変換することができ、これを x 軸にプロットし、 y 軸に $1/TEWL_x$ をプロットする。 x 軸の切片から L が求まる。

薬物の拡散定数、分配係数、及び、角層上の薬物濃度の推定方法

製剤から皮膚へ分布した薬物の角層内の拡散は Fick の第2法則を用いて次の式で表される。

$$C_x = KC_{veh} \left[\left(1 - \frac{x}{L} \right) - \frac{2}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \sin \left(\frac{n\pi x}{L} \right) \exp \left(-\frac{Dn^2 \pi^2 t}{L^2} \right) \right] \quad (4)$$

ここで、 C_x は深さ x における薬物濃度、 C_{veh} は製剤中の薬物濃度、 D は角層中の薬物の拡散定数、 K は薬物の角層-製剤間分配係数、 t は製剤適用時間である。式(4)に従って、テープに回収された薬物濃度 (薬物量/角層の質量) を x に対してプロットし、最小二乗法

により薬物の拡散定数D 及び分配係数K を求める。

上記で求めた L, D, K を Fick の第2法則の式を積分した次式に代入して、角層全体の薬物濃度 A を計算する。

$$A = \int_0^L C_x d\left(\frac{x}{L}\right) = KC_{veh} \left[\frac{1}{2} - \frac{4}{\pi^2} \left\{ \exp\left(-\frac{D\pi^2 t}{L^2}\right) + \frac{1}{9} \exp\left(-9\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \right\} \right] \quad (5)$$

製剤適用時間が十分大きいときには、(5)式は

$$A = \frac{KC_{veh}}{2} \quad (6)$$

で表され、製剤中の薬物濃度が一定のとき角層全体の薬物濃度 A は薬物の角層－製剤間分配係数に依存する。

付録2 製剤適用時間を Emax モデルに従って決定する方法

Emax モデル ((7)式) では、横軸に投与量(D)、縦軸に薬物投与に伴う応答強度(E)をプロットすることにより、モデル中のパラメータED₅₀ (Emax の半分の効果を与える投与量) 及びEmax (最大薬理効果) を求めることができる。

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times D}{ED_{50} + D} \quad (7)$$

局所皮膚適用製剤では皮膚へ適用した製剤に含まれる薬物の全量が皮膚に移行するわけではないので、実際に皮膚に移行した量を投与量として横軸にプロットする必要がある。製剤適用直後及び薬物の放出が終了する付近を除いては、実際に皮膚に分布した薬物量は適用量が一定の下では製剤適用時間に比例するので、Emax モデルを局所皮膚適用製剤に適用する際には、横軸に製剤適用時間Tをプロットする。製剤適用時間T₅₀ は、Emax (最大薬理効果) モデルにおけるEmax の半分の効果を与える製剤適用時間である。具体的には、標準製剤を用いて製剤適用時間(T)を変えて、製剤除去後の蒼白化の強度－時間曲線下面積 (AUEC) を求め、横軸にT を縦軸にAUEC をプロットする。このプロットに(8)式をあてはめ、適当な非線形最小二乗法のソフトウェアを用いてT₅₀ を求める。なお、AUEC₀ 及びAUEC_{max} は、それぞれ、ベースラインの蒼白化の強度及び最大蒼白化強度である。パラ

メータを求めるときには、個々の被験者の値を求める必要はなく、平均値をプロットする
のでよい。

$$\text{AUEC} = \text{AUEC}_0 + \frac{\text{AUEC}_{\text{max}} \times T}{T_{50} + T} \quad (8)$$