

平成19年5月30日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」の訂正について

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について、平成18年11月24日薬食審査発第1124004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」により「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」「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」「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」の改正を示したところであるが、今般、同通知の別紙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」、別紙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」をそれぞれ下記の通り訂正したので、御留意の上、別紙それぞれ差し替え訂正方よろしくお願いいたします。

記

平成18年11月24日薬食審査発第1124004号の別紙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」2頁、下から9行目及び、別紙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」2頁、下から6行目に記載する「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・別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」」は、平成18年11月24日薬食審査発第1124004号の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を指すものとする。

誤	正（下線部訂正）
別紙2 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」	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18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正）・別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」

<p>別紙 3</p> <p>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」</p>	<p>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 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号一部改正）・別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」</p>
--	--

(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18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正）・別紙1「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	フェントイン
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 \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。

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

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 (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)
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
A	通常製剤 腸溶性製剤 ^{*2} 徐放性製剤	広 狭 広 狭	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	
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
B	通常製剤 腸溶性製剤 ^{*2} 徐放性製剤	広 狭 広 狭	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	
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
C	通常製剤 腸溶性製剤 ^{*2}	広 狭	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	
			非難溶性	非難溶性		
			≥ 85%/30min < 85%/30min			
			難溶性			
D	徐放性製剤 通常製剤	広 狭 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	
			非難溶性	非難溶性		
			≥ 85%/30 min < 85%/30min			
			難溶性			
E	通常製剤 腸溶性製剤 徐放性製剤	広 狭 広 狭	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	
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		
			非難溶性/ 難溶性	非難溶性/ 難溶性		

*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)

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18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正）・別紙1「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	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	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、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。

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

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% (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	難溶性/ 難溶性		溶出速度	(錠・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)
			非難溶性/ 難溶性	難溶性/ 難溶性		
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	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	難溶性		
	徐放性製剤	広				
	徐放性製剤	狭				
C	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	≥85%/30min <85%/30min	
			難溶性			
	徐放性製剤	広				
D	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
		狭	非難溶性	難溶性	≥85%/30min <85%/30min	
			難溶性			
	腸溶性製剤*2	広	非難溶性/ 難溶性	難溶性/ 難溶性		
E	徐放性製剤	狭	非難溶性/ 難溶性	難溶性		後発医薬品ガイドラインに従う
	徐放性製剤	広				
	通常製剤	狭				
	通常製剤	広	非難溶性/ 難溶性	難溶性/ 難溶性		

*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.

臭素酸カリウムの調査結果に基づく規格案作成について

平成 19 年 5 月 7 日開催の医薬部外品原料規格検討委員会の指摘に関し、臭素酸カリウムの規格案検討を行った結果は以下の通りである。

なお、臭素酸カリウムの市場での流通実態は、食品添加物公定書(以下：食添と略記)に準拠することが調査の結果判明したため、市場実態を鑑み、規格案検討に当たっては食添への準拠を原則として検討を行った。

(1) 式量の再計算

原子量法 2004 年版を基に再計算を行った結果、臭素酸カリウム KBrO_3 の式量は 167.0005 であった。ここで、外原規 2006 通則 13 に「分子量は、小数点以下第 3 位を四捨五入して、第 2 位まで記載する。」旨の規定があるため、規格案の式量は、167.00 とした。

K : 39.0983 (1)

Br : 79.904 (1)

O : 15.9994 (3)

(2) 確認試験について

① 臭素酸塩の定性反応について

外原規 2006 に記載される 45. 定性反応 臭素酸塩の項には、2 法の確認試験が規定されている。原料メーカーに確認を行ったところ、実務試験実施の実績及び操作の簡便さから、硝酸銀試液及び亜硝酸ナトリウム試液を用いる方法【臭素酸塩の定性反応(1)】(AgBrO_3 : 白沈生成、加熱すると沈殿は溶解、 AgBr : 淡黄色沈殿生成 の確認) が妥当と考えられた。

② カリウム塩の定性反応

外原規 2006 に記載される 45. 定性反応 カリウム塩の項には 4 法の確認試験が規定されている。原料メーカーに確認したところ、実務試験実施の実績及び操作の簡易性、並びに確認のしやすさから、炎色反応【カリウム塩の定性反応(1)】が妥当と考えられた。

なお、他の金属の炎色反応が呈する色は以下の通り(括弧内はコバルトガラスを通した観察色)で、同色を呈するものはない。

(参考：他元素の炎色反応呈色)

第 1 族元素 (アルカリ金属)

リチウム - 深赤色、紅色 (赤紫色) 、ナトリウム - 黄色 (無色) 、カリウム - 赤紫色 (赤紫色)、ルビジウム - 暗赤色 (赤紫色) 、セシウム - 青紫色 (青紫色)

第 2 族元素 (アルカリ土類金属)

カルシウム - 橙赤色 (橙緑色) 、ストロンチウム - 深赤色 (紫色) 、バリウム - 緑色 (青緑色) 、ラジウム - 紅色

第 11 族元素 銅 - 青緑色 (淡青色)
第 13 族元素 ホウ素 - 黄緑色 (青紫色) : ただし、エタノール炎外縁の呈色で観察、ガリウム - 青色、インジウム - 藍色、タリウム - 淡緑色
第 15 族元素 リン - 淡青色、ヒ素 - 淡青色 (淡紫色)、アンチモン - 淡青色 (淡紫色)

(3) 純度試験について

① 液性について

旧粧原基では、臭素酸カリウムの液性は中性と規定され、食添では「遊離酸及び遊離アルカリ」の限度値で規定されている。

液性の試験設定の根拠は、原料及び副生成物の混在の有無確認と推察する。ここで、第十五改正日本薬局方医薬品各条原案作成要領の実務ガイド (2002 年 9 月) 3.10.9 には、「液性は pH で記載する。」とされているが、試験の主旨から「遊離酸及び遊離アルカリ」で規定すべきと考えられた。

原料メーカーの「遊離酸及び遊離アルカリ」の分析結果は以下の通りである。

公定規格 食添			
イヌイ(株)		大塚化学(株)	
ロット	実測値 (0.01mol/L 水酸化 ナトリウム消費量)	ロット	実測値
7D03	0.13mL	6C87A	限度内
6J17	0.12mL	6F76A	限度内
6H01	0.12mL	6F83A	限度内
6F16	0.13mL	6B86A	限度内
6E16	0.13mL	6B88A	限度内
6B28	0.13mL	6B91A	限度内
6K20	0.14mL		
6L15	0.14mL		
7A12	0.13mL		
7C06	0.13mL		

また、イヌイ(株)の pH 測定結果は以下の通りであり、大塚化学(株)の聞き取り調査でも水溶液の pH は 6 前後の酸性であり、アルカリ性を呈することはないとの報告を得ている。

pH 測定結果 (5→60)

ロット	実測値
7D03	5.82
6J17	5.75
6H01	5.60
6F16	5.54
6E16	5.80
6B28	5.60
6K20	5.71
6L15	5.70
7A12	5.60
7C06	5.55

以上の結果より、食添の「遊離酸及び遊離アルカリ」に準拠した試験は、実際製造メーカーでは「酸」の試験が行われている状況にあるため、現状及び実測値より「酸」の規定が妥当と考えられた(規格案には当該試験を記載)。

また、「酸」での規格設定が妥当ではない場合には、局方の規定に則り pH で規定することも可能であると考えられる。

ここで、外原規通則で規定している微酸性の pH の範囲は、約 5～約 6.5 であるため、当該範囲を準用することが妥当と考えられるため、その内容は以下ようになる。

pH 本品 1.0g に新たに煮沸し冷却した水 30mL を加えて溶かした液の pH は、5.0～6.5 である。

② 臭化物の規定について

国内原料のほとんどは、以下の反応を利用して製造されている。



従って、臭素酸カリウムの反応副生成物として臭化カリウムが存在することが確認された。

臭化カリウムは、局方に収載される成分であり、毒性は少ないと考えられるが、製造過程での混入が想定されるため、限度規定を設けるべきと考えられた。方法・限度値については、製造メーカーが踏襲している食添規格を準用することで、分析結果にも問題はないため妥当と考えられた。

③ 重金属

原料メーカーは食添規格に準拠し製造しており、重金属試験の分析結果は以下の通りである。

公定規格 食添 5ppm 以下		公定規格 食添 10ppm 以下	
イヌイ(株)		大塚化学(株)	
自社規格	3ppm 以下	自社規格	10 μ g/g
ロット	実測値	ロット	実測値
7D03	3ppm 以下	6C87A	10 以下
6J17	3ppm 以下	6F76A	10 以下
6H01	3ppm 以下	6F83A	10 以下
6F16	3ppm 以下	6B86A	10 以下
6E16	3ppm 以下	6B88A	10 以下
6B28	3ppm 以下	6B91A	10 以下
6K20	3ppm 以下		
6L15	3ppm 以下		
7A12	3ppm 以下		
7C06	3ppm 以下		

両社とも、重金属は鉛としての限度値で管理しており、限度規定に相違はあるものの、食添規格を踏襲し、実測値の適合も確認された。

従って、重金属試験の限度値は食添規格を準用し、10ppm 以下が妥当と考えられた。

④ ヒ素

原料メーカーは食添規格に準拠し製造しており、ヒ素試験の分析結果は以下の通りである。

公定規格 食添 4ppm 以下			
イヌイ(株)		大塚化学(株)	
自社規格	未設定	自社規格	2.0 μ g/g
ロット	実測値	ロット	実測値
7D03	4ppm 以下	6C87A	2 以下
6J17	4ppm 以下	6F76A	2 以下
6H01	4ppm 以下	6F83A	2 以下
6F16	4ppm 以下	6B86A	2 以下
6E16	4ppm 以下	6B88A	2 以下
6B28	4ppm 以下	6B91A	2 以下
6K20	4ppm 以下		
6L15	4ppm 以下		

7A12	4ppm 以下		
7C06	4ppm 以下		
実際の含有量は 2ppm 以下			

両社とも、ヒ素は As_2O_3 としての限度値で管理しており、実測値においても食添規格を踏襲していることが確認された(外原規 2006 のヒ素試験も As_2O_3 としての限度値で表している)。

従って、ヒ素の限度値は食添規格を準用し、4ppm 以下が妥当と考えられた。

以上