

○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

(平成一二年二月一四日)

(医薬審第六四号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

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、医療用後発医薬品に係るものについては、平成九年一二月二日医薬審第四八七号審査管理課長通知により、当該資料の作成にあたって実施する試験のガイドラインを示しているところである。今般、既承認医薬品と有効成分の含量が異なる経口固形製剤に係る生物学的同等性に関する資料の作成にあたって実施する試験のガイドラインを、平成一一年四月八日医薬審第四八一号医薬安全局長通知の記の第二の三に規定する試験の指針として別添のとおりとりまとめたので、左記の事項に御留意の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

記

一 本ガイドラインの適用対象

(一) 平成一一年四月八日医薬審第四八一号医薬安全局長通知の別表二一(一)の(七)に規定する医薬品のうち、既承認医薬品と有効成分の含量が異なる経口固形製剤(以下、「含量違い経口固形製剤」という。)の承認申請にあたっては、同通知別表一に掲げる生物学的同等性に関する資料を、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」に従って作成すること。

(二) 同通知の別表二一(一)の(七)に規定する医薬品のうち、既承認医薬品と剤型が異なる医薬品の承認申請にあたっては、本ガイドラインを適用しないこととし、なお従前の例によることとする。なお、「剤型追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」を別途検討中であり、平成一一年一二月二七日医薬審第一八三八号審査管理課長通知により、その第一次案を公表したところである。

二 本ガイドラインの適用時期

本ガイドラインは一の適用対象について、平成一二年四月一日以降に行われる含量違い経口固形製剤の承認申請に適用すること。ただし、平成一三年三月三十一日までは、なお従前の例によることができること。

(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. f2関数と溶出率比較時点

2. ラグ時間による溶出曲線の補正方法

3. 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4mm未満から4mm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(防腐剤、矯味剤、安定剤など)*1)	1.0	2.0	3.0
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15

*1) 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(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など)*1)	1.0	2.0	3.0
	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	10	15
フィルム層*2)	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率*3)	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和*1)	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率*3)	10	20	30