

○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

(平成一二年二月一四日)

(医薬審第六七号)

(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、医療用後発医薬品の新規承認申請に係るものについては、平成九年一二月二二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(以下、「後発医薬品ガイドライン」という。)を示しているところである。今般、既承認の医療用医薬品たる経口固形製剤について、有効成分以外の成分及び分量を一部変更(以下、「処方変更」という。)するため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発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方よろしく御配慮願いたい。

記

一 本ガイドラインの適用対象

- (一) 臨床試験により有効性及び安全性が確認され承認された先発医薬品、及び後発医薬品ガイドラインに従って先発医薬品との同等性が確認され承認された後発医薬品(平成一〇年七月一五日医薬発第六三四号厚生省医薬安全局長通知による再評価の指定品目たる医薬品(以下、「品質再評価品目」という。)、及び同通知の記の第五の二により溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請(以下、「溶出試験一変申請」という。)を行う旨の承認条件を付された医薬品を除く。)のうち、経口固形製剤に係る処方変更のための承認申請にあつては、生物学的同等性に関する資料を別添「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」に従って作成すること。
- (二) 品質再評価品目については再評価の結果通知を受けた製剤の処方を、溶出試験一変申請を行う旨の承認条件を付された医薬品については当該承認条件を満たした製剤の処方を、それぞれ基本処方とみなして本ガイドラインを適用すること。

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医療用医薬品たる経口固形製剤に係る処方変更のための承認申請に適用すること。ただし、平成一三年三月三一日までは、なお従前の例によることができること。

三 通知の改正

平成一〇年一〇月二一日医薬審第九一四号審査管理課長通知の記の第二の二(三)のエ. を次のように改める。

[次のよう]略

(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. 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、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4mm未満から4mm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(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
内接	崩壊剤			
	でんぷん	3.0	6.0	9.0
	その他	1.9	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* ³⁾	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