

(別 添)

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

Q&A

- Q-1 緒言で、経口徐放性製剤は原則的として、本ガイドラインの適用の対象とはならないとあるが、その理由は何か。
- (A) 即放性製剤や腸溶性製剤と異なり、徐放性製剤の消化管内での薬物の放出は、製剤特性、即ち、放出機構、製剤の大きさ、形状に大きく依存する。したがって、徐放性製剤では、錠剤、顆粒といった異なる剤形間の生物学的同等性を通常の生物学的同等性試験のみで適切に評価し、保証することは難しい。このような考えに立ち、原則として、剤形、放出機構が異なる徐放性製剤を生物学的同等性試験の対象としない。
- しかし、製薬会社が、自社の徐放性散剤・顆粒あるいはカプセルの内容物を徐放性製剤としての基本構成単位とし、基本構成単位の処方や形態を変えずに壊れない製剤にし、標準製剤、試験製剤がともに投与後、体内で速やかに基本構成単位として分散する場合には、標準製剤と試験製剤の消化管内挙動はほぼ等しいと考えられるので、本ガイドラインの対象とする。例えば、徐放性の顆粒剤の顆粒をカプセルに充てんしたカプセル剤のような場合では、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（以下「処方変更ガイドライン」という。）のB水準に従い、生物学的同等性を確認する。また、試験製剤が徐放性口腔内崩壊錠のような場合には、速やかに顆粒等の基本構成単位として分散することを確認した後に、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。その場合、処方変更ガイドライン及び後発医薬品ガイドラインにおいて試験製剤に求められている「大きさ、形状、比重」についての要件は適用されないが、試験製剤の放出機構は、標準製剤のものと著しく異ならないものとする。
- Q-2 標準製剤は先発医薬品とされている。後発医薬品を標準製剤にできない理由は何か。
- (A) 含量違いや処方変更と異なり、剤形の変更は、変更の程度が大きいため、標準製剤は原則として先発医薬品とした。
- Q-3 先発医薬品の入手が困難な場合、後発医薬品を標準製剤として用いることができるか。
- (A) 剤形追加に係る医薬品を含むいずれの後発医薬品を標準製剤に用いてよい。
- なお、先発品が入手困難な場合とは、先発品がすでに承認整理されて市場に流通していない場合、あるいは使用量が極めて少ない場合等の限定的な場合に限る。
- Q-4 先発医薬品に複数の剤形（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤）がある場合、それら

と剤形が異なる製剤（例えば、「液剤」）を追加する際に標準製剤として何れを用いるべきか。

- (A) ガイドラインに定義されている先発医薬品であれば、いずれの剤形を標準製剤に用いてよい。

Q-5 腸溶製剤の食後投与試験について、以下の点を説明してほしい。

- (1) 腸溶機能を有する腸溶性粒子から構成される口腔内崩壊錠のような製剤の場合、腸溶機能を有する基本構成単位の大きさは、基本構成単位の大きさでよいか。
 - (2) 食後投与試験を追加で実施するときには、どうして高脂肪食を用いた試験を行わなくてはならないのか。
 - (3) 用法に食前投与とある場合には、食後投与試験は不要ではないか。
- (A)(1) 胃内で腸溶機能を有する粒子として分散するようになる製剤では、その粒子の直径が、腸溶機能を有する基本構成単位の直径である。
- (2) 食事は、薬物の溶出速度や薬物の胃から腸への移動速度を変化させることがある。腸溶性製剤では、製剤あるいは崩壊後放出された腸溶機能を有する基本構成単位の直径の違いによって、食後投与時には特に、胃から腸への移動速度に違いが生じ、その結果、血中濃度-時間曲線が異なってしまう可能性が考えられる。そのために、絶食投与と食後投与の両方において、2つの製剤間のラグ時間以降の血中濃度-時間曲線が変わらないことを確認する必要がある。食事のバイオアベイラビリティに及ぼす影響は一般に高脂肪食の方が大きいので、高脂肪食を用いた試験を実施する必要がある。
- (3) 用法が「食前投与」のみである場合には、食後投与試験は行わなくてよい。

Q-6 腸溶性製剤で腸溶機能を有する基本構成単位の大きさが異なる場合、あるいは徐放性製剤の生物学的同等性試験では、食後投与試験を追加実施するとされているが、腸溶性あるいは徐放性の口腔内崩壊錠の場合には、食後投与試験においても、「水なしで服用」の場合と「水で服用」の場合の試験が必要となるか。

- (A) 口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験の実施方法に関してはガイドラインとしては記載されていない状況にあるが、現行の承認審査の状況を踏まえると、通常口腔内崩壊錠では、「水なしでの服用」と「水で服用」の場合の試験を実施することになっている。また、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、腸溶性製剤では、腸溶機能を有する製剤の大きさの違いによって、食後投与時には特に、胃から腸への移動速度に違いが生じ、その結果、血中濃度-時間曲線が異なってしまう可能性があるため、また、徐放性製剤では、苛酷な条件である食後にも放出制御機構が働いていることを確認する必要があるため、食後投与試験を実施することになっている。よって、口腔内崩壊錠の食後投与試験は、原則として水なしで服用する試験のみを実施ことでよいとする。ただし、すべての医薬品でこの対応が可能であるとは限らず、製剤の特性に応じた判

断が必要である。

Q-7 酸性薬物を含む製剤で、標準製剤がフィルムコーティング製剤、試験製剤がカプセル剤の場合、溶出試験の試験液は標準製剤ではコーティング製剤の試験液、試験製剤では酸性薬物を含む製剤の試験液、と試験液が異なる。どちらの試験液を使用すべきか。

(A) 標準製剤の方の試験液を用いて、後発医薬品ガイドラインに従い溶出試験条件を設定すればよい。

Q-8 含量が異なる剤形追加、例えば先発医薬品が20mgの錠剤のみ、試験製剤が10mgのカプセルのみの場合でも本ガイドラインの対象となるのか。

(A) この場合は本ガイドラインの対象である。但し、含量が異なるので、ヒト試験における投与量、溶出試験の製剤の個数について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に従う。