

(別 添)

含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の
生物学的同等性試験について Q&A

《総論》

- Q-1 医療用配合剤（複数の有効成分を含有する経口固形製剤）の含量が異なる製剤及び処方変更製剤の生物学的同等性試験実施方法について説明してほしい。
- (A) 本 Q&A 記載事項を参照して、「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」（以下「含量違いガイドライン」という。）及び「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」に従い、有効成分ごとに生物学的同等性を評価する。

《処方変更水準》

- Q-2 複数の有効成分が単一層に含まれている配合剤（単層錠）の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい。
- (A) 有効成分ごとに臨床的有用性評価がなされていること、有効成分によって物理化学的性質が異なることから、複数の有効成分をまとめて一つの有効成分とみなすことはできない。生物学同等性評価の対象としている有効成分以外の有効成分は、含量違いガイドラインの表1及び表2の賦形剤とし、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からの処方変更の程度を計算する。
- Q-3 安定性向上等の目的から、複層錠（例えば二層錠）としている配合剤の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい。
- (A) 各層を一つの製剤とみなして計算する。計算例を Appendix に示す。

《溶出試験，生物学的同等性試験》

- Q-4 後発医薬品において、含量が異なる製剤の申請を行う場合、有効成分の含量比が異なる含量違い製剤についても含量違いガイドラインを適用して処方変更の程度を計算してよいか。
- (A) 含量違いガイドラインに従って処方変更の程度を計算してよい。計算例を、Appendix に示す。

なお、含量違いガイドラインでヒトを対象とした生物学的同等性試験が要求されるようになる場合、含量比が異なる含量違い製剤では同じ投与量で試験を実施できないため、いずれの含量違い製剤も同含量の先発医薬品の後発医薬品として後発医薬品ガイ

ドラインに従った試験を実施することとなる。

- Q-5 含量違いガイドラインに従い、含量違い製剤の同時申請を行う場合であって、生物学的同等性を評価しようとする有効成分により高含量製剤が異なる場合（例えば、有効成分 A 10mg/有効成分 B 1mg, 有効成分 A 5mg/有効成分 B 2mg という含量違いの場合）、標準製剤はどのように選択すればよいか。
- (A) 複数の有効成分の中で臨床上の有用性や溶出試験の識別性等の観点から、より重要度が高いと判断される有効成分の高含量製剤を標準製剤とする。
- Q-6 配合剤に含まれる有効成分ごとに処方変更の程度の計算を行った結果、それぞれの有効成分で処方変更水準が異なる場合、どのようにすればよいか。
- (A) 有効成分ごとの処方変更水準に従い、有効成分それぞれについて試験を実施することによい。例えば、有効成分 A, B についての処方変更水準が、それぞれ、B 水準, E 水準である場合、有効成分 A については溶出試験で溶出挙動が同等であれば生物学的に同等とみなすことができる。有効成分 B については、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。

Appendix 配合剤における処方変更の程度の計算例

配合剤における処方変更の程度の計算は、以下の計算例に示すように、ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より1桁多く行い、最後に、四捨五入する。

配合剤では、生物学的同等性を評価しようとする（以下「対象とする」という。）有効成分ごとに、処方変更程度を計算する。

(1) 配合剤の処方変更（単層錠の場合）

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	250 mg(50.00%)*1)	250 mg(55.56%)
有効成分	B	2.5 mg(0.50%)	2.5 mg(0.56%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg(8.00%)	40 mg(8.89%)
結合剤	ポビドン	5 mg(1.000%)	5 mg(1.111%)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	5 mg(1.000%)	5 mg(1.111%)
賦形剤	乳糖水和物	157.5 mg(31.50%)	117.5 mg(26.11%)
	結晶セルロース	40 mg(8.00%)	30 mg(6.67%)
製剤の総質量		500 mg	450 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

・有効成分Aを対象とした場合、含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	0.89%	(B)
結合剤 ポビドン	0.111%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	0.111%	(B)
賦形剤	有効成分 B	+0.06%
	乳糖水和物	-5.39%
	結晶セルロース	-1.33%
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.78%	(C)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	7.89%	(C)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の C 水準であり、この例における有効成分 A を対象とした場合の処方変更水準は C である。

・有効成分 B を対象とした場合，含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	0.89 %	(B)
結合剤 ポビドン	0.111 %	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	0.111 %	(B)
賦形剤 有効成分 A	+5.56 %	
乳糖水和物	-5.39 %	
結晶セルロース	-1.33 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	12.28 %	(D)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	13.39 %	(D)

最も変更の程度が大きい水準は「賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」の D 水準であり，この例における有効成分 B を対象した場合の処方変更水準は D である。

(2) 含量違い配合剤の処方変更（単層錠の場合）

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	20 mg(4.00%)*1)	10 mg(2.22%)
有効成分	B	10 mg(2.00%)	2.5 mg(0.56%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	40 mg(8.00%)	40 mg(8.89%)
結合剤	ポビドン	5 mg(1.00%)	5 mg(1.111%)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	5 mg(1.00%)	5 mg(1.111%)
賦形剤	乳糖水和物	380 mg(76.00%)	347.5 mg(77.22%)
	結晶セルロース	40 mg(8.00%)	40 mg(8.89%)
製剤の総質量		500 mg	450 mg

*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

・有効成分Aを対象とした場合、含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	0.89 %	(B)
結合剤 ポビドン	0.111 %	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	0.111 %	(B)
賦形剤	有効成分 B	-1.44 %
	乳糖水和物	1.22 %
	結晶セルロース	0.89 %
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	3.55%	(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	4.66%	(B)

すべての変更の水準は B であり、この例における有効成分Aを対象とした場合の処方変更水準は B である。

・有効成分 B を対象とした場合、含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	0.89 %	(B)
結合剤 ポビドン	0.111 %	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	0.111 %	(B)
賦形剤 有効成分 A	-1.78 %	
乳糖水和物	1.22 %	
結晶セルロース	0.89 %	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	3.89%	(B)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.00%	(B)

すべての変更の水準は B であり、この例における有効成分 B を対象とした場合の処方変更水準は B である。

(3) 配合剤の処方変更（二層錠の場合）

処方の変更 二層錠の A 層の総質量を変更し，B 層は変更しない事例を示す。

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	20 mg(7.69%)*1)	20 mg(10.53%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	20 mg(7.69%)	15 mg(7.89%)
結合剤	ポビドン	5 mg(1.923%)	4 mg(2.105%)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	1 mg(0.384%)	1 mg(0.526%)
賦形剤	乳糖水和物	194 mg(74.62%)	135 mg(71.05%)
	結晶セルロース	20 mg(7.69%)	15 mg(7.89%)
A層の総質量		260mg	190mg
有効成分	B	10 mg(4.17%)	10 mg(4.17%)
崩壊剤	トウモロコシデンプン	20 mg(8.33%)	20 mg(8.33%)
結合剤	ポビドン	5 mg(2.083%)	5 mg(2.083%)
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	2 mg(0.833%)	2 mg(0.833%)
賦形剤	乳糖水和物	183 mg(76.25%)	183 mg(76.25%)
	結晶セルロース	20 mg(8.33%)	20 mg(8.33%)
B層の総質量		240mg	240mg
製剤の総質量		500 mg	430 mg

*1) 括弧内は製剤の各層の総質量に対する各成分の質量%

・変更するA層について，含有率の差を計算する

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 トウモロコシデンプン	+0.20%	(B)
結合剤 ポビドン	+0.182%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	+0.142%	(B)
賦形剤 乳糖水和物	-3.57%	
..... 結晶セルロース	+0.20%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	3.77%	(B)

変更した成分の含有率の差の絶対値の和	4.29%	(B)

すべての変更の水準は B であり，この例における有効成分 A を対象とした場合の処方変更水準は B である。有効成分 B が含まれる B 層については変更がないため，処方変更水準は A とする。