



薬食審査発 1101 第 1 号
平成 22 年 11 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン
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 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 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局所皮膚適用製剤について、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 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号医薬食品局長通知（平成 21 年 3 月 4 日薬食発第 0304004 号医薬食品局長通知により改正。）の記の第 2 の 3 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、下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

1 本ガイドラインの適用対象

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のうち、局所皮膚適用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「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のため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。

2 本ガイドラインの適用時期

本ガイドラインは 1 の適用対象について、平成 22 年 11 月 1 日以降に行われる医療用医薬品たる局所皮膚適用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 23 年 10 月 31 日までは、なお、従前の例によることができること。

局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のため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

- 1) A水準
- 2) B水準
- 3) C水準
- 4) D水準

2. 要求される試験

- 1) A水準
- 2) B水準
- 3) C水準
- 4) D水準

第4章 *In vitro*試験

1. 放出試験

- 1) 試験回数
- 2) 試験時間
- 3) 試験条件
- 4) 放出した薬物量の補正

2. 動物の皮膚を用いた透過試験

- 1) 試験回数
- 2) 試験時間
- 3) 試験条件
- 4) 透過した薬物量の補正

第5章 放出挙動および透過挙動の同等性の判定

1. 放出試験

- 1) 平均放出率による判定

2. 動物の皮膚を用いた透過試験

- 1) 平均透過率による判定

更に含まない。

2) B水準

処方変更の程度が小さく、製剤特性がほとんど変化しないと考えられる処方変更である。

- ・処方成分内での配合量の増減による処方変更で、変更した添加剤の個々の添加剤の相対的な変化率が±5%を超え±30%以内で、かつ変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が30%以下の変更。ただし、この変化率及び含有率には、微量記載成分及び配合率が0.1%以下の添加剤の変更は含まない。

3) C水準

処方変更により、製剤特性が変化するおそれがあると考えられる処方変更である。

- ・処方成分からある添加剤を除いた、あるいは新しい添加剤を追加した場合も含み、その変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和が30%以下の変更。ただし、この変化率及び含有率には、微量記載成分及び配合率が0.1%以下の添加剤の変更は含まない。

4) D水準

処方変更の程度が大きく、製剤特性が著しく変化すると考えられる処方変更である。

- ・上記以外の処方変更の場合は、D水準とする。

2. 要求される試験

1) A水準

生物学的同等性試験に係る資料の提出を要しない。

2) B水準

第4章に示す放出試験を行う。第5章に示す判定基準により放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。

放出試験結果から放出挙動が同等とみなされなかった場合には、「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」に従って生物学的同等性試験を行う。

3) C水準

第4章に示す動物の皮膚を用いた透過試験及び放出試験を行う。第5章に示す判定基準により透過挙動及び放出挙動が共に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。

透過試験及び放出試験結果から透過挙動及び放出挙動が同等とみなされなかった場合には、「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」に従って生物学的同等性試験を行う。

薬物の放出率あるいは透過率が低い製剤は、「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」にしたがって生物学的同等性試験を行う。

4) D水準

「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」に従って生物学的同等性試験を行う。

第4章 *In vitro* 試験

本節では、局所皮膚適用製剤の製剤特性の評価方法として、1. 放出試験及び2. 動物の皮膚を用いた透過試験を示すが、試験の実施方法、分析法、並びに、サンプル保存中及び分析操作中の薬物の安定性などについては、十分にバリデーションしておく。なお、標準製剤と試験製剤の有効成分量は同一とする。

標準製剤からの薬物の透過速度が一定になった時点より6時間以上あるいは透過曲線がプラトーに達した時点で試験を終了することができる。

3) 試験条件

以下の条件で試験を行う。

動物の種類：ラット、マウス又はブタ等の少なくともいずれか1種類

動物の部位：腹部又は背部等

装置：拡散セル法

試験液の温度： $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液：試験液は皮膚のバリア機能に影響を及ぼさない試験液を用いる。原則、水又は緩衝液を用い、有機溶媒は使用しない。水又は緩衝液で試験ができない場合、皮膚に影響が少ない界面活性剤等を添加しても差し支えない。例えば、ポリソルベート80の場合には1%まで、ポリエチレングリコール400の場合には40%まで加えてもよい。

試験液量：装置に応じた試験液量とする。

回転数：適切な回転数とする。

サンプリング：試験時間の最終時点から遡って4点、最終時点を含め計5点以上とし、透過プロファイルが分かるようなサンプリング時点を設定する。

試験液の補充：サンプリング毎にサンプリングした試験液と同量の試験液を補充する。

4) 透過した薬物量の補正

サンプリングすることによって試験液から取り除かれた薬物量を補正し、試験液へ透過した累積薬物量を算出する。

第5章 放出挙動および透過挙動の同等性の判定

放出試験又は透過試験それぞれについて、以下に示す条件を満たすとき、標準製剤と試験製剤は、放出挙動又は透過挙動が同等と判定する。

1. 放出試験

1) 平均放出率による判定

規定された試験時間又は放出曲線がプラトーに達した後の1時点および同時点の放出率の半分程度放出した時点の1点において、標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率が、その比で0.8から1.2の範囲である。ただし、試験製剤の放出率のばらつきは、標準製剤の放出率のばらつきと同程度かそれより小さいものとする。

2. 動物の皮膚を用いた透過試験

1) 平均透過率による判定

規定された試験時間又は透過率がプラトーに達した後の1時点および同時点の透過率の半分程度透過した時点の1点において、標準製剤の平均透過率に対する試験製剤の平均透過率が、その比で0.7から1.3の範囲である。ただし、試験製剤の透過率のばらつきは、標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さいものとする。

以上