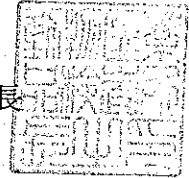




23動薬第2552号
平成23年12月28日

社団法人 日本動物用医薬品協会理事長 殿

農林水産省動物医薬品検査所長



「薬事法関係事務の取扱いについて」の一部改正について

後発動物用医薬品の製造販売承認申請に当たっては、先発動物用医薬品との有効性や安全性等の同等性を確認するために、生物学的同等性試験等の資料を添付することになっています。

これまで生物学的同等性に関するガイドラインは、溶出試験法ガイドラインのみで、対象動物を用いる試験については人用医薬品の生物学的同等性ガイドラインを利用してきました。

しかし、人用のガイドラインを動物用医薬品の試験に利用することが困難である場合があること、また、食用動物に用いる動物用医薬品の試験では、食品の安全確保の観点から、畜産物中への残留性を考慮する必要があること等から、対象動物を用いた生物学的同等性試験法のガイドラインが必要とされているところです。

そこで、今般、「薬事法関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）の一部を別紙新旧対照表のとおり改正し、「後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を追加しましたので、御了知の上、貴会会員へお知らせいただくとともに、平成24年12月28日以降に実施される後発用動物用医薬品に係る試験については、当ガイドラインに準拠した試験を実施していただくよう、併せて御周知方よろしく申し上げます。

別紙

○「薬事法関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）新旧対照表

改正後	改正前
<p style="text-align: center;">記</p> <p>1～6 (略)</p> <p>別記様式1～13 (略)</p> <p>別添1～7 (略)</p> <p>別添8 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p style="text-align: center;">目次</p> <p>1～10 (略)</p> <p><u>1.1 生物学的同等性試験ガイドライン</u></p> <p><u>1.1-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン</u></p> <p><u>(1) 緒言</u></p> <p><u>本ガイドラインは、後発動物用医薬品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る。生物学的同等性試験を行う目的は、先発動物用医薬品に対する後発動物用医薬品の治療学的な同等性を保証することにある。生物学的同等性試験では、通常、先発動物用医薬品と後発動物用医薬品のバイオアベイラビリティを比較する。それが困難な場合又は、バイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない動物用医薬品の場合には、原則として、先発動物用医薬品と後発動物用医薬品との間で、効力を裏付ける薬理作用又は主要効能に対する治療効果を比較する（以下、これらの比較試験をそれぞれ「薬力学的試験」及び「臨床試験」という）。また、経口製剤では、溶出挙動が生物学的同等性に関する重要な情報を与えるので、腸溶性製剤や経口徐放性製剤等の特殊</u></p>	<p style="text-align: center;">記</p> <p>1～6 (略)</p> <p>別記様式1～13 (略)</p> <p>別添1～7 (略)</p> <p>別添8 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p style="text-align: center;">目次</p> <p>1～10 (略)</p> <p><u>1.1 動物用医薬品溶出試験法ガイドライン</u></p>

な剤型の製剤では、溶出試験を併せて実施する。さらに、食用動物に使用する製剤については、原則として残留確認試験を実施する。先発動物用医薬品の「効能又は効果」又は「用法及び用量」の欄に記載された対象動物が複数の場合には、原則として、全ての動物種について生物学的同等性試験を行わなければならない。対象動物種が家畜、愛玩動物及び魚類等多岐にわたる場合は、家畜（メジャー動物に該当するもの）、家畜（マイナー動物に該当するもの）、愛玩動物及び魚介類の区分毎に申請することができる。なお、蜜蜂用、水産用及び観賞魚用の動物用医薬品は、1 個体から経時的に採血ができないことから、このガイドラインは適用しない。

(2) 用語

本ガイドラインで使用する用語は、以下の意味で用いる。

バイオアベイラビリティ：未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度と量。

生物学的に同等な製剤：バイオアベイラビリティが同等である製剤。

治療学的に同等な製剤：治療効果が同等である製剤。

先発動物用医薬品：新動物用医薬品として承認を与えられた又はそれに準じる動物用医薬品。

後発動物用医薬品：先発動物用医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一剤型の製剤で、「用法及び用量」も等しい動物用医薬品。

メジャー動物：牛、馬、豚、犬、猫、鶏及びうずら。

マイナー動物：メジャー動物以外の動物（めん羊、山羊、猪、七面鳥など）。

(3) 試験

ア 経口通常製剤及び腸溶性製剤

(ア) 標準製剤と試験製剤

原則として、先発動物用医薬品の3ロットにつき、以下の①又は②の試験液で溶出試験を行い、中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。試験液以外の試験条件は、(オ)による。ただし、回転数は、毎分50回転のみとする。

① 規格及び検査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 (オ) 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い試験液。すべての試験液において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い試験液。

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない動物用医薬品においては、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。また、有効成分が溶解した状態で投与される製剤は、溶出試験を行わずに、適当なロットを標準製剤としてよい。

後発動物用医薬品の試験製剤は、実生産ロットと同じスケールで製造された製剤であることが望ましいが、実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造された製剤でもよい。また、有効成分が溶解している均一な溶液製剤では、ロットの大きさはこれより小さくてもよい。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共に同等であるものとする。

標準製剤の含量又は力価は、なるべく表示量に近いものを用いる。また、試験製剤と標準製剤の含量又は力価の差が表示量の 5%以内であることが望ましい。

(イ) 生物学的同等性試験

① 試験法

本試験に先立ち、予試験を行うなどして、必要例数及び体液採取間隔を含む適切な試験法を定め、その設定根拠を明らかにする。

a 実験計画

原則としてクロスオーバー法で行う。消失半減期が極めて長い動物用医薬品などでクロスオーバー試験を行うことが難しい場合には、並行群間比較試験法で試験を行うことができる。

被験動物の割付は無作為に行う。

b 例数

同等性を判定するのに十分な例数で試験を行う。例数が不足したために同等性が示せない場合には、本試験と同じ方法により例数追加試験（add-on subject study）を 1 回行うことができる。追加試験は本試験の例数の半分以上の例数で行う。本試験での総被験動物数は動物数 20（1 群 10）以上が望ましいが、最低 10（1 群 5）以上とする。本試験で総被験動物数 20（1 群 10）以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験動物 30 以上の場合には、後述するように、信頼区間に依らず、試験製剤と標準製剤のバイオアベイラビリティの平均値の差と溶出試験の結果に

基づいて生物学的同等性を判定することもできる。

c 被験動物

原則として健康動物を被験動物とする。

原則として「効能又は効果」又は「用法及び用量」の欄に記載された動物種と用法の組み合わせ毎に試験を行う。科学的に妥当であれば、メジャー動物での試験成績をマイナー動物に外挿することができる（例えば、羊・山羊（牛の成績）、猪（豚の成績）、七面鳥・あひる（鶏の成績））。

試験前後及び試験中は、被験動物の健康状態に注意を払い、その観察結果を記録する。特に、有害事象の発現に注意する。

d 投与条件

（a）投与量

原則として、「用法及び用量」に記載された最高用量を用いる。検出限界が高いなど分析上の問題がある場合には、薬物動態が線形であり、安全性や血中動態が反映できるとする十分な根拠が示されれば用量の数倍程度の量を投与することができる。飼料添加剤及び飲水添加剤の場合、1日量を単回強制経口投与することができる。

（b）投与方法

原則として、単回投与で試験を行う。ただし、繰返し投与される動物用医薬品は多回投与で試験を行うこともできる。

（i）単回投与試験

原則として、10時間以上の絶食後、被験製剤を一定量の水と共に投与する。投与後、4時間までは絶食とする。ただし、混餌投与又は摂餌後投与が「用法及び用量」に明記され、絶食投与ではバイオアベイラビリティが著しく低くなる場合又は重篤な有害事象の発現頻度が高くなる場合においては、混餌投与又は摂餌後投与で試験を行う。

（ii）多回投与試験

測定のために体液を採取する時は、混餌投与を除き、単回投与試験と同様、絶食投与が望ましい。投与は原則として等間隔とし、測定時に摂餌後投与する場合を除き、食間投与（摂餌と投与の間隔を2時間以上あける。）とする。

e 測定

(a) 採取体液

原則として血液とする。尿を採取体液とすることもできる。

(b) 採取回数及び時間

採取体液として血液を用いる場合は、Cmax、AUC などの評価に十分な回数の体液を採取する。投与直前に1点、Cmax に達するまでに1点、Cmax 近くに2点、消失過程に3点の計7点以上の体液の採取が必要である。体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_∞ の 80 % 以上になる時点まで行う (Tmax から消失半減期の3倍以上にわたる時間に相当する)。未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は、少なくとも72時間にわたって体液の採取を行う。体液として尿を用いる場合は、血液を用いる場合に準じる。

デコンボリューションにより F を評価する場合には、吸収が終了するまでの体液採取が必要であるが、長時間の体液採取は必ずしも必要とされない。

(c) 測定成分

原則として、有効成分の未変化体を測定する。合理的な理由がある場合、主活性代謝物を測定成分とすることができる。立体異性体の混合物から成る動物用医薬品では、主薬理作用への寄与が大きい異性体を測定成分とする。ただし、文献等で立体特異的な薬物動態を示すことが報告されていないならば、異性体を分離測定する必要はない。

(d) 分析法

特異性、真度、精度、直線性、定量限界及び試料中の測定対象物の安定性などについて、十分にバリデーションを行った方法を用いる。

f 投与間隔

通例、クロスオーバー試験間の投与間隔は未変化体又は活性代謝物の消失半減期の10倍以上とする。

② 評価法

a 同等性評価パラメータ

血液を採取体液とする場合には、単回投与試験では、AUC_t 及び Cmax を生物学的同等性判定パラメータとする。多回投与試験では、AUC_t 及び Cmax を生物学的同等性判定パラメータとする。Cmax は実測値を用い、AUC は台形法で計算した値を用いる。デコンボリューションで F が算出できる場合は、AUC の代わ

りに F を用いることができる。

AUC_∞、Tmax、MRT、kel などは参考パラメータとする。多回投与においては、C_t も参考パラメータとする。

尿を採取体液とする場合は、Ae_t、Ae_∞、Umax 及び U_t を AUC_t、AUC_∞、Cmax 及び C_t に代わるパラメータとして用いる。

b 生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は、AUC 及び Cmax が対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき 0.80 ～ 1.25 である。

AUC 及び Cmax が正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき -0.20 ～ +0.20 である。

Tmax など上記以外のパラメータで生物学的同等性を評価する場合には、生物学的同等の許容域は薬物毎に定められる。

c 統計学的解析

原則として、Tmax を除くパラメータでは対数正規分布することが多いので、対数変換して解析する。90 %信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準 5 % の 2 つの片側検定 (two one-sided tests) で評価してもよい。合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい。例数追加試験 (add-on subject study) を実施した場合には、本試験のデータと併合して、試験 (study) を変動要因のひとつとして解析する。ただし、両試験間で製剤、実験計画、分析法、被験動物の特性などに大きな違いがない場合に限る。

d 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差の 90 %信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、かつ、(オ) に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する。ただし、この規定が適用されるのは、本試験で総被験動物数 20 (1 群 10) 以上、あるいは本試験及び追加試験を併せて総被験動物数 30 以上が用いられた場合に限られる。

参考パラメータの統計学的評価の結果は判定を行うときに参照され、試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差があると判定された場合には、治療上その差が問題とならない差であるかどうかについて説明が求められる。

(ウ) 薬力学的試験

本試験は、動物における薬理効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験である。血中又は尿中の未変化体又は活性代謝物の定量的測定が困難な動物用医薬品、及びバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない動物用医薬品に対して適用される。本試験においては、併せて溶出試験を実施する。薬力学的試験においては、薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい。制酸剤及び消化酵素剤については、適当な *in vitro* 効力試験を用いることができる。

本試験の同等の許容域は、動物用医薬品の薬効を考慮し、個別に定められる。

(エ) 臨床試験

本試験は臨床効果を指標に、治療学的同等性を証明する試験である。生物学的同等性及び薬力学的試験が困難である、あるいは適切でないときに適用される。本試験においては、併せて溶出試験を実施する。原則として、先発動物用医薬品及び後発動物用医薬品投与群の臨床効果について比較する。陰性対照群を置くことが望ましい。

本試験の同等の許容域は、動物用医薬品の薬効の特性を考慮し、個別に定められる。

(オ) 溶出試験

適当な方法でバリデーションを行った溶出試験法及び分析法を用いて試験を行う。以下に規定するほか、原則として、「薬事法関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知。以下「所長通知」という。）の別添8の11-2の動物用医薬品溶出試験法ガイドライン（以下「溶出試験法ガイドライン」という。）による。ただし、pH1.2 試験液を用いた場合の試験時間は、科学的に妥当であれば2時間とすることができる。

① 試験条件

a 難溶性薬物を含む製剤

難溶性薬物を含む製剤とは、標準製剤を毎分 50 回転の回転数で試験を行うとき、溶出試験法ガイドラインに規定するすべての試験液（ただし、界面活性剤を

含むものを除く。)において、平均溶出率が規定された試験時間までに 85 %に達しないものである。

以下の条件で試験を行う。

回転数 (rpm)	pH	界面活性剤
50	① 1.2	無添加
	② 4.0	同上
	③ 6.8 (6.8 ~ 8.0 ^{a)})	同上
	④ 水	同上
	⑤ 1.2	ポリソルベート 80 添加 ^{b)}
	⑥ 4.0	同上
	⑦ 6.8 (6.8 ~ 8.0 ^{a)})	同上
100	⑤、⑥、⑦のうち いずれか一つ ^{a)}	ポリソルベート 80 添加 ^{c)}

() : 反芻動物用製剤の場合の条件。

a) 標準製剤が規定された試験時間内に平均 85 %以上溶出する条件のうち、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。

b) ポリソルベート 80 の濃度は 0.01、0.1、0.5 又は 1.0 % (W/V) を検討する。⑤、⑥又は⑦のうち少なくとも 1 つ以上の試験液で、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %以上溶出するのに必要なポリソルベート 80 の最低濃度を検討し、この濃度を⑤、⑥又は⑦の試験液に添加する。いずれの試験液においても、標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %溶出しない場合には、最も溶出の速い条件のポリソルベート 80 の濃度を選択する。

c) 50rpm と同じ濃度。

b 腸溶性製剤

以下の条件で試験を行う。

なお、難溶性薬物を含む腸溶性製剤の場合には、毎分 50 回転の回転数では試験液②及び③に、また、毎分 100 回転の回転数では試験液②に、ポリソルベート 80 を添加した試験も行う。ポリソルベート 80 の添加濃度は、a に従う。

<u>回転数 (rpm)</u>	<u>pH</u>
------------------	-----------

<u>50</u>	<u>① 1.2</u>
-----------	--------------

	<u>② 6.0</u>
--	--------------

	<u>③ 6.8</u>
--	--------------

<u>100</u>	<u>② 6.0</u>
------------	--------------

② 溶出挙動の類似性の判定

試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正することができ（付録 2）、以下の a ~ c の基準はラグ時間以降について適用する。なお、f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は、付録 1 の 2 による。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 85 % 以上に達しなければならない。また、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内でなければならない。本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

a 標準製剤が 15 分以内に平均 85 % 以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85 % 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ± 15 % の範囲にあるとき。

b 標準製剤が 15 ~ 30 分に平均 85 % 以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60 % 及び 85 % 付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ± 15 % の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上であるとき。

c 標準製剤が 30 分以内に平均 85 %以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合するとき。

(a) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85 %以上となる
とき、標準製剤の平均溶出率が 40 %及び 85 %付近の適当な 2 時点にお
いて、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ± 15 %の範囲に
あるか、又は f2 関数の値は 42 以上。

(b) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %以上 85 %
未満のとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2
の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験
製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ± 12 %の範囲にあるか、又
は f2 関数の値が 46 以上。

(c) 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50 %に達しな
いとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平
均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤
の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ± 9 %の範囲にあるか、又は f2
関数の値が 53 以上。

(カ) 残留確認試験

食用動物に対して使用する動物用医薬品については、原則として、残留確認試験
を行う。残留確認試験は、休薬期間又は使用禁止期間を遵守した場合に薬剤の残留
濃度が残留基準値以下であることを確認することを目的とする。残留確認試験は、
「効能又は効果」又は「用法及び用量」の欄に記載された全ての動物において、動
物種毎に 3 頭又は 3 群（1 群の動物数は 3 検体の分析が可能となる数とする。）以
上を用いて、休薬期間又は使用禁止期間経過時点における試料中の薬剤の残留濃度
を定量する。動物、投与経路、用量段階、投与期間、試料の採取（採取時点を除く。）
及び分析は、所長通知別添 8 の 1 4 の動物用医薬品のための残留試験法ガイドライ
ンによる。

(キ) 生物学的同等性試験結果の記載事項

① 試料

a 試験製剤のコード名等、並びに、試験に用いた製剤のロット番号及びロットの
大きさ。標準製剤の銘柄名及びロット番号

b 剤型の種類

c 有効成分名

d 表示量

e 試験製剤及び標準製剤の含量又は力価の測定値と測定方法

f 薬物の溶解度（溶出試験に用いられる各 pH（水を含む。）での溶解度）

g 難溶性薬物を含む動物用医薬品の場合、原薬の粒子径又は比表面積及びそれらの測定方法

h 結晶多形がある場合、多形の種類と溶解性

i 他の特記事項（例えば、pKa、物理化学的安定性など）

② 試験結果

a 要旨

b 溶出試験

(a) 試験条件の一覧表：装置、攪拌速度、試験液の種類と量

(b) 分析法：方法の記述、バリデーシヨンの要約

(c) 溶出試験のバリデーシヨンの要約

(d) 結果

(i) 標準製剤を選択するための試験の結果

表：各試験条件における個々の製剤の溶出率、各ロットの平均値と標準偏差

図：各試験条件における各ロットの平均溶出曲線を比較した図

(ii) 試験液を選択するための試験の結果

(iii) 標準製剤と試験製剤の比較結果

表：各試験条件における個々の製剤の溶出率、試験製剤及び標準製剤の平均値と標準偏差

図：各試験条件における試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線を比較した図

c 生物学的同等性試験

本試験について、以下の項目について記載する。予試験については、本試験の試験法を設定するのに必要とした項目を記載する。

(a) 試験条件

(i) 被験動物

年齢、性、体重、その他に臨床検査などで特筆すべき事項があれば記載する。

(ii) 投与条件

絶食時間、投与時の水の量、投与後の摂餌時間。摂餌後投与のときは、餌の内容（蛋白、脂質、炭水化物、カロリーなど）、摂餌後から投与までの時間を記載する。

(iii) 投与製剤

投与される製剤中の有効成分含有量、又は混餌投与の場合には餌中の有効成分含有量を記載する。

(iv) 分析法：方法の記述、バリデーションの要約

(b) 結果

(i) 個々の被験動物のデータ

表：試験製剤及び標準製剤の各時間における血中濃度、 C_{max} 、 C_t 、 AUC_t 、 AUC_{τ} 、 AUC_{∞} 、 kel 及び kel を求めた際の測定点と相関係数、 T_{max} 、 MRT 。いずれも、未変換のデータを示す。

C_{max} 及び AUC_t については個々の被験動物ごとの標準製剤の値に対する試験製剤の値の比も記載する。

図：個々の被験動物で両製剤の血中濃度推移を比較した図（原則として普通目盛りのグラフに表示すること）。

(ii) 平均値及び標準偏差

表：試験製剤及び標準製剤の各時間における血中濃度、 C_{max} 、 C_t 、 AUC_t 、 AUC_{τ} 、 AUC_{∞} 、 kel 、 T_{max} 、 MRT 。いずれも、未変換のデータを示す。

C_{max} 、 AUC_t については試験製剤の標準製剤に対する比も記載する。

図：標準製剤及び試験製剤の平均血中濃度推移を比較した図（原則として普通目盛りのグラフに表示すること）。

(iii) 統計解析及び同等性評価

C_{max} 、 C_t 、 AUC_t 、 AUC_{τ} 、 AUC_{∞} 、 kel 、 T_{max} 、 MRT などについて、必要に応じて変換又は未変換データの分散分析表を記載する。 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{τ} については、統計解析の結果も記載する。その他のパラメータについては、標準製剤と試験製剤の平均値が等しいとおいた帰無仮説に基づく検定結果も記載する。

(iv) 薬物動態学パラメータの解析情報

デコンボリューションを用いるときには、使用計算プログラム名、アルゴリズム、薬物動態学モデル及び適合性を示す情報などを記載する。

(v) その他

脱落例の情報（データ、理由）、被験動物の観察記録

d 薬力学的試験

cに準じる。

e 臨床試験

cに準じる。

イ 経口徐放性製剤

(ア) 標準製剤と試験製剤

原則として、先発動物用医薬品の3ロットにつき、以下の①又は②の試験液で溶出試験を行い、中間の溶出性を示すロットの製剤を標準製剤とする。試験液以外の試験条件は、(エ)による。ただし、試験は、パドル法のみで行い、回転数は、毎分50回転のみとする。

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 (エ)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い試験液。いずれのロットもすべての試験液において平均85%以上溶出しない場合は溶出速度が最も速い試験液。

上記の溶出試験により標準製剤を適切に選択できない動物用医薬品においては、製剤の特性に応じた適当な溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。

後発動物用医薬品の試験製剤は、その大きさ、形状、比重及び放出機構が先発動物用医薬品のものと著しく異ならないものとする。試験製剤のロットの大きさ及び含量又は力価はアの（ア）による。試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似していなければならない。溶出挙動の類似性は、(エ)の④に従って判定する。

(イ) 生物学的同等性試験

① 試験法

絶食、混餌又は摂餌後の単回投与で試験する。摂餌後投与試験では、摂餌後 10 分以内に製剤を投与する。

上記以外の諸条件は、アの（イ）の①に準じる。

② 評価法

a 同等性評価パラメータ、生物学的同等の許容域及び統計学的解析

アの（イ）の②の a、b 及び c による。

b 同等性の判定

アの（イ）の②の d に準じる。ただし、溶出試験は（エ）による。

（ウ）薬力学的試験及び臨床試験

生物学的同等性試験の実施が困難なときは、薬力学的試験又は臨床試験で同等性を評価する。試験はアの（ウ）又は（エ）に準じて行う。

（エ）溶出試験

適当な方法でバリデーションを行った溶出試験法及び分析法を用いて試験を行う。以下に規定するほか、原則として、溶出試験法ガイドラインによる。

試験時間は、通常、24 時間とするが、pH1.2 試験液を用いた場合の試験時間は、科学的に妥当であれば、2 時間とすることができる。また、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で試験を終了することができる。

① 試験条件

以下の条件で試験を行うが、装置としてパドル法に加えて、回転バスケット法又は崩壊試験装置法のいずれか一つを選択し、選択した理由を明記する。崩壊試験装置法を実施する場合は、日本薬局方の崩壊試験法に準じる。

<u>装置</u>	<u>回転数 (rpm)</u>	<u>pH</u>	<u>その他</u>
<u>パドル</u>	<u>50</u>	<u>① 1.2</u> <u>② 3.0 ~ 5.0 ^{a)}</u> <u>③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)}</u> <u>④ 水</u> <u>③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)} ポリソルベート 80、1.0%</u>	

		(W/V) 添加
	<u>100</u>	③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)}
	<u>200</u>	③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)}
<u>回転バスケット</u>	<u>100</u>	③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)}
	<u>200</u>	③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)}
<u>崩壊試験</u>	<u>30</u> ^{b)}	③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)} ディスク無し
	<u>30</u> ^{b)}	③ 6.8 ~ 8.0 ^{a)} ディスク有り

a) 24 時間で標準製剤の平均溶出率が 85 %以上溶出する条件のうち、溶出の遅い試験液を選択する。いずれの試験液においても、標準製剤が 24 時間までに平均 85 %溶出しない場合には、最も速い試験液を選択する。

b) ストローク/分。

② 溶出挙動の類似性及び同等性の判定

すべての溶出試験条件において、以下に示す a のいずれかの基準を満たすときに試験製剤の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動に類似していると判定する。また、少なくとも 1 つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が 80 %以上に達し、すべての溶出試験条件において、以下に示す b のいずれかの基準を満たすときに試験製剤の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動と同等であると判定する。なお、f2 関数により判定を行う場合の溶出率を比較する時点は、付録 1 の 2 による。本試験による類似性あるいは同等性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

a 類似性

(a) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80 %以上に達する場合

標準製剤の平均溶出率が 30 %、50 %、80 %付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の ± 15 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上であるとき。

(b) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %以

上 80 %未満の場合

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の± 12 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上であるとき。

(c) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %未満の場合

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の± 9 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上であるとき。

b 同等性

(a) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 80 %以上の場合

標準製剤の平均溶出率が 30 %、50 %、80 %付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の± 10 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上であるとき。

(b) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %以上 80 %未満の場合

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の± 8 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上であるとき。

(c) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50 %未満の場合

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の± 6 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。

(オ) 残留確認試験

アの(カ)による。

(カ) 生物学的同等性試験結果の記載事項

比重、大きさ、形状、放出機構が先発動物用医薬品と著しく異ならないことを示す記述を行う。その他は、アの(キ)に準じる。

ウ 非経口製剤(局所皮膚適用製剤を除く。)

(ア) 標準製剤と試験製剤

先発動物用医薬品の3ロットについて、製剤の特性に応じた適当な溶出(放出)試験又はそれに代わる物理化学的試験を行い、中間の特性を示したロットの製剤を標準製剤とする。

後発動物用医薬品の試験製剤のロットの大きさ及び有効成分の含量又は力価は、アの(ア)に準じる。

(イ) 生物学的同等性試験

アの(イ)に準じる。ただし、生物学的同等性の判定には溶出(放出)試験又は他の物理化学的試験の結果は用いない。

試験前後及び試験中は、被験動物の健康状態に注意を払い、その観察結果を記録する。特に、注射部位等の投与部位における有害事象の発現に注意する。

(ウ) 薬力学的試験及び臨床試験

アの(ウ)又は(エ)に準じて試験を行う。薬力学的試験においては、薬理効果の時間的推移を比較することが望ましい。

(エ) 溶出(放出)試験又は物理化学的試験

標準製剤と試験製剤を比較するために、製剤の特性に応じた適当な溶出(放出)試験又はそれに代わる物理化学的試験を行う。

(オ) 残留確認試験

アの(カ)による。

(カ) 生物学的同等性試験結果の記載事項

アの(キ)に準じる。ただし、被験動物の観察記録として、静脈内投与を除く注射剤の場合には、注射部位の反応の大きさ、持続時間及び疼痛の有無を記載し、経皮投与製剤の場合には、投与部位の毛や皮膚における反応を記載する。

エ 同等性試験（本ガイドラインで要求される全ての試験を指す。）が免除される製剤

使用時に水溶液である静脈注射用製剤。ただし、特別な製剤設計を施している製剤は除く。

付録 1. f_2 関数と溶出率比較時点

1. f_2 関数の定義

f_2 の値は、次の式で表す。

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

ただし、 T_i 及び R_i はそれぞれ各時点における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率、 n は平均溶出率を比較する時点の数である。

2. 溶出率比較時点

(1) 標準製剤が 15 分～30 分に平均溶出率が 85 % 以上の場合

15 分、30 分、45 分。

(2) 標準製剤が 30 分以降、規定された試験時間以内に平均溶出率が 85 %（徐放性製剤では 80 %）以上の場合

標準製剤の平均溶出率が約 85 %（徐放性製剤では 80 %）となる適当な時点を T_a とするとき、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 T_a 。

(3) 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85 %（徐放性製剤では 80 %）

未満の場合

規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率の約 85 % (徐放性製剤では 80 %) となる適当な時点を T_a とするとき、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 T_a 。

付録 2 . ラグ時間による溶出曲線の補正方法

製剤から薬物が表示含量の 5 % 溶出するまでに要する時間をラグ時間とする。ラグ時間は、製剤ごとに溶出曲線から内挿法により求める。

標準製剤の溶出にラグ時間がある場合には、試験製剤及び標準製剤について、製剤の溶出曲線ごとにラグ時間を差し引いた溶出曲線を求める。これに基づいて試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線を求め、得られた 2 つの平均溶出曲線についての類似性を評価する。

表 パラメータの略号一覧

<u>略号</u>	<u>意味</u>
<u>Ae_t</u>	<u>最終サンプリング時間 t までの累積尿中排泄量</u>
<u>Ae_∞</u>	<u>無限大時間までの累積尿中排泄量</u>
<u>Ae_τ</u>	<u>定常状態に達した後の一投与間隔 (τ) 内の累積尿中排泄量</u>
<u>AUC</u>	<u>血中濃度-時間曲線下面積</u>
<u>AUC_t</u>	<u>最終サンプリング時間 t までの AUC</u>
<u>AUC_τ</u>	<u>定常状態に達した後の一投与間隔 (τ) 内の AUC</u>
<u>AUC_∞</u>	<u>無限大時間までの AUC</u>
<u>C_{max}</u>	<u>最高血中濃度</u>
<u>C_τ</u>	<u>定常状態における投与後 τ 時間での血中濃度</u>
<u>F</u>	<u>被験製剤の基準製剤 (水溶液又は静脈内投与) に対する相対吸収率</u>
<u>kel</u>	<u>消失速度定数</u>
<u>MRT</u>	<u>平均滞留時間</u>

T_{max} 最高血中濃度到達時間又は最高尿中排泄速度到達時間

U_{max} 最大尿中排泄速度

U_τ 定常状態における投与後 τ 時間での尿中排泄速度

1 1 - 2 動物用医薬品溶出試験法ガイドライン

(略)

1 2 ~ 1 6 (略)

別添 9 動物用医薬品の製造販売承認申請（抗菌性物質製剤、生物学的製剤、体外診断用医薬品及び水産用医薬品を除く。）に添付する概要書の作成要領について

(略)

1 2 ~ 1 6 (略)

別添 9 動物用医薬品の製造販売承認申請（抗菌性物質製剤、生物学的製剤、体外診断用医薬品及び水産用医薬品を除く。）に添付する概要書の作成要領について

(略)