

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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	現 行
<p>別添2 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>1～8-1 (略)</p> <p>8-2 新剤形動物用医薬品の安定性試験 (VICH GL4)</p> <p>8-3～11 (略)</p> <p>11-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン</p> <p>11-2 <u>血中濃度を用いた生物学的同等性試験ガイドライン</u></p> <p>11-2-1 <u>生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52)</u></p> <p>11-2-2 <u>生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52)</u> <u>の統計学的考え方（補足的例示）</u></p> <p>11-3 動物用医薬品溶出試験法ガイドライン</p> <p>12～20 (略)</p> <p>21 <u>犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価のガイドライン</u></p> <p>21-1 <u>犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における暴露量の推定のシナリオと計算式の例示</u></p> <p>21-2 <u>犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における暴露量の推定に関する具体的な手順の例示</u></p> <p>1 分析法バリデーションに関するテキスト</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 分析法バリデーション：方法論に関するテキスト (VICH GL2)</p> <p>ア～ウ (略)</p> <p>エ 範囲 (Range)</p> <p>規定すべき範囲は、通常、直線性を検討することによって導かれ、分析法が適用される目的に依存する。規定する範囲内又は範囲の両端の量の分析対象物を含む試料を用いて分析を行い、分析法の直線性、真度及び精度が容認できる程度であることを確認することによって、範囲を立証する。規定すべ</p>	<p>別添2 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>1～8-1 (略)</p> <p>8-2 新剤型動物用医薬品の安定性試験 (VICH GL4)</p> <p>8-3～11 (略)</p> <p>11-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン [新設]</p> <p>[新設]</p> <p>[新設]</p> <p>11-2 動物用医薬品溶出試験法ガイドライン [新設]</p> <p>12～20 (略)</p> <p>[新設]</p> <p>[新設]</p> <p>1 分析法バリデーションに関するテキスト</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 分析法バリデーション：方法論に関するテキスト (VICH GL2)</p> <p>ア～ウ (略)</p> <p>エ 範囲 (Range)</p> <p>規定すべき範囲は、通常、直線性を検討することによって導かれ、分析法が適用される目的に依存する。規定する範囲内又は範囲の両端の量の分析対象物を含む試料を用いて分析を行い、分析法の直線性、真度及び精度が容認できる程度であることを確認することによって、範囲を立証する。規定すべ</p>

き範囲として、少なくとも次に示す範囲を検討する。

(ア) (略)

(イ) 含量均一性試験

剤形の特性に基づいてもっと広い範囲を規定するのが適当である場合を除いて、試験濃度の少なくとも70～130%

(ウ)～(オ) (略)

オ～ケ (略)

表1 (略)

2～2-2 (略)

2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加物中の残留溶媒 (VICH GL18R)

(1) (略)

(2) ガイドラインの範囲

原薬、添加剤及び製剤中の残留溶媒は、本ガイドラインの範囲に含まれる。したがって、製造又は精製工程においてそれらの溶媒が結果として含有される場合には、残留溶媒の試験を行うべきである。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製で使用された又は生じた溶媒のみの試験が必要である。医薬品メーカーは、製剤での試験を選択してもよいが、製剤の製造に用いた各成分中の値から製剤中の残留溶媒レベルを累積的に計算する方法を用いることもできる。もし計算値が本ガイドラインで勧告した値以下の場合には製剤中の残留溶媒の試験は一切考慮する必要はない。しかしながら、もし計算値が勧告値を超える場合には、溶媒のレベルが製剤工程で許容量以下に減少したかどうかを確認するために、製剤の試験を行うべきである。また溶媒が、製剤の製造中に用いられている場合にも試験を行わなければならない。

本ガイドラインは、新原薬、新添加剤又は新製剤として開発中のもので、臨床研究段階で使用されるものには適用しない。既存の製剤にも適用しない。

本ガイドラインは、すべての剤形及び投与経路に適用される。短期間投与 (30日以下) あるいは局所投与のような一定のケースでは、より高い残留溶媒のレベルが許容され得る。これらのレベルの正当性は、ケースバイケースで判断されるべきである。

残留溶媒に関するその他の背景・情報を付属書2に示す。

(3)～(5) (略)

付属書1～付属書3 (略)

3～3-1 (略)

き範囲として、少なくとも次に示す範囲を検討する。

(ア) (略)

(イ) 含量均一性試験

剤型の特性に基づいてもっと広い範囲を規定するのが適当である場合を除いて、試験濃度の少なくとも70～130%

(ウ)～(オ) (略)

オ～ケ (略)

表1 (略)

2～2-2 (略)

2-3 不純物：新動物用医薬品、有効成分及び添加物中の残留溶媒 (VICH GL18R)

(1) (略)

(2) ガイドラインの範囲

原薬、添加剤及び製剤中の残留溶媒は、本ガイドラインの範囲に含まれる。したがって、製造又は精製工程においてそれらの溶媒が結果として含有される場合には、残留溶媒の試験を行うべきである。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製で使用された又は生じた溶媒のみの試験が必要である。医薬品メーカーは、製剤での試験を選択してもよいが、製剤の製造に用いた各成分中の値から製剤中の残留溶媒レベルを累積的に計算する方法を用いることもできる。もし計算値が本ガイドラインで勧告した値以下の場合には製剤中の残留溶媒の試験は一切考慮する必要はない。しかしながら、もし計算値が勧告値を超える場合には、溶媒のレベルが製剤工程で許容量以下に減少したかどうかを確認するために、製剤の試験を行うべきである。また溶媒が、製剤の製造中に用いられている場合にも試験を行わなければならない。

本ガイドラインは、新原薬、新添加剤又は新製剤として開発中のもので、臨床研究段階で使用されるものには適用しない。既存の製剤にも適用しない。

本ガイドラインは、すべての剤型及び投与経路に適用される。短期間投与 (30日以下) あるいは局所投与のような一定のケースでは、より高い残留溶媒のレベルが許容され得る。これらのレベルの正当性は、ケースバイケースで判断されるべきである。

残留溶媒に関するその他の背景・情報を付属書2に示す。

(3)～(5) (略)

付属書1～付属書3 (略)

3～3-1 (略)

3-2 新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH GL40）

(1)～(3) (略)

(4) 規格及び検査方法

(中略)

ア (略)

イ 製剤の規格及び試験方法

以下の試験及び規格値／適否の判定基準にかかわる項目は、通例、全ての製剤において設定されるものである。(4)のイの(ア)～(4)のイの(オ)の各項目は、それぞれ原薬の(4)のアの(ア)～(4)のアの(オ)の各項目に対応する。剤形について薬局方に関連する規定がある場合、それらの規定が適用される。薬局方に記載されている代表的な試験法には、無菌試験、微生物限度試験、実容量試験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査、質量偏差試験／含量均一性試験、並びに凍結乾燥製剤に対する含湿度試験があるが、これらの試験に限られる訳ではない。質量偏差試験／含量均一性試験は工程内管理試験として実施し、規格値を設定することでもよい。

(ア)～(キ) (略)

(5)・(6) (略)

4～5-2 (略)

5-3 マイコプラズマ否定試験（VICH GL34）

1 諸言

(1) ガイドラインの目的

この「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力」(以下「VICH」という。)ガイドラインは、動物用医薬品の新製品認可のハーモナイゼーションを促進することを目的としている。動物用生物学的製剤は、連続した製造と最終製品の安全性を確保するために、マイコプラズマに汚染されていないことが重要である。マイコプラズマ汚染は、細胞培養及び卵由来の生物学的製剤においてはマスターシード、マスターセルシード（ストック）、動物由来の出発材料を介して、並びに生物学的材料の加工工程においては継代及び製品組立の間にもたらされる可能性がある。そのため、試験を実施して、最終製品、ワーキングシード、ワーキングセル及びハーベスト、並びにマスターシード、マスターセルシード及び動物由来成分などの出発材料に、試験法の検出限界の範囲内においてマイコプラズマが存在しないことを示す必要がある。本ガイドラインは、マイコプラズマ汚染の存在を検出するために試験を実施すべき製造工程と試験法を定めるものである。本ガイドラインは関係規制当局による試験資料の相互

3-2 新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び検査方法の設定（VICH GL40）

(1)～(3) (略)

(4) 規格及び検査方法

(中略)

ア (略)

イ 製剤の規格及び試験方法

以下の試験及び規格値／適否の判定基準にかかわる項目は、通例、全ての製剤において設定されるものである。(4)のイの(ア)～(4)のイの(オ)の各項目は、それぞれ原薬の(4)のアの(ア)～(4)のアの(オ)の各項目に対応する。剤型について薬局方に関連する規定がある場合、それらの規定が適用される。薬局方に記載されている代表的な試験法には、無菌試験、微生物限度試験、実容量試験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査、質量偏差試験／含量均一性試験、並びに凍結乾燥製剤に対する含湿度試験があるが、これらの試験に限られる訳ではない。質量偏差試験／含量均一性試験は工程内管理試験として実施し、規格値を設定することでもよい。

(ア)～(キ) (略)

(5)・(6) (略)

4～5-2 (略)

5-3 マイコプラズマ否定試験（VICH GL34）

1 諸言

(1) ガイドラインの目的

本VICH（動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議）ガイドラインは、動物用医薬品の新製品認可のハーモナイゼーションを促進することを目的としている。動物用生物学的製剤は、連続した製造と最終製品の安全性を確保するために、マイコプラズマに汚染されていないことが重要である。マイコプラズマ汚染は、細胞培養及び卵由来の生物学的製剤においてはマスターシード、マスターセルシード（ストック）、動物由来の出発材料を介して、並びに生物学的材料の加工工程においては継代及び製品組立の間にもたらされる可能性がある。そのため、試験を実施して、最終製品、ワーキングシード、ワーキングセル及びハーベスト、並びにマスターシード、マスターセルシード及び動物由来成分などの出発材料に、試験法の検出限界の範囲内においてマイコプラズマが存在しないことを示す必要がある。本ガイドラインは、マイコプラズマ汚染の存在を検出するために試験を実施すべき製造工程と試験法を定めるものである。本ガイドラインは関係規制当局による試験資料の相互承認を促進す

承認を促進する統一基準となる。科学的に認められた基準により本ガイドラインに示された方法と同等であると証明された方法の利用も認められる。

(2)～(4) (略)

2・3 (略)

5-4～8 (略)

8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験 (VICH GL3R)

(1) 緒言

ア (略)

イ ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの適用対象は、動物用医薬品のうちの新有効成分含有医薬品である。本ガイドラインは、現時点において、それ以外の申請区分の申請のために提出すべき試験を対象としていない。特定の製剤等に対する検体の採取及び試験方法についての詳細は、本ガイドラインの対象としていない。新剤形、飼料添加剤及び生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）についてのガイダンスは「8-2 新剤形動物用医薬品の安定性試験」(VICH GL4)、「8-4 動物用飼料添加剤の安定性試験」(VICH GL8)及び「8-5 新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の安定性試験」(VICH GL17)にそれぞれ記載されている。製剤の初回使用時以降の安定性（例えばバイアルの初回開封後）は、このガイドラインには含まれてはいない。

ウ (略)

(2) ガイドライン

ア (略)

イ 製剤

(ア)～(カ) (略)

(キ) 保存条件

(中略)

① 一般的な製剤

(中略)

a・b (略)

c 外観、物理的項目及び機能性試験が判定基準から逸脱した場合（例えば、色、相分離、再懸濁性、ケーキング、硬度）、しかし、加速試験条件下では、物理的特性の変化（例えば、坐剤の軟化、クリームの融解）が予想されることもある。

更に、剤形により必要に応じて

る統一基準となる。科学的に認められた基準により本ガイドラインに示された方法と同等であると証明された方法の利用も認められる。

(2)～(4) (略)

2・3 (略)

5-4～8 (略)

8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験 (VICH GL3R)

(1) 緒言

ア (略)

イ ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの適用対象は、動物用医薬品のうちの新有効成分含有医薬品である。本ガイドラインは、現時点において、それ以外の申請区分の申請のために提出すべき試験を対象としていない。特定の製剤等に対する検体の採取及び試験方法についての詳細は、本ガイドラインの対象としていない。新剤型、飼料添加剤及び生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）についてのガイダンスは「8-2 新剤型動物用医薬品の安定性試験」(VICH GL4)、「8-4 動物用飼料添加剤の安定性試験」(VICH GL8)及び「8-5 新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の安定性試験」(VICH GL17)にそれぞれ記載されている。製剤の初回使用時以降の安定性（例えばバイアルの初回開封後）は、このガイドラインには含まれてはいない。

ウ (略)

(2) ガイドライン

ア (略)

イ 製剤

(ア)～(カ) (略)

(キ) 保存条件

(中略)

① 一般的な製剤

(中略)

a・b (略)

c 外観、物理的項目及び機能性試験が判定基準から逸脱した場合（例えば、色、相分離、再懸濁性、ケーキング、硬度）、しかし、加速試験条件下では、物理的特性の変化（例えば、坐剤の軟化、クリームの融解）が予想されることもある。

更に、剤型により必要に応じて

d・e (略)

②～⑥ (略)

(ク) (略)

(ケ) 評価

製剤の安定性に関する情報は、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果、更には剤形に特有な項目(例えば、経口固形製剤の溶出時間)を適切に含めて、系統的に記載し、評価しなければならない。

(中略)

(コ) (略)

(3) 用語の定義

(中略)

剤形 (Dosage form)

医薬品製剤の種類をいう(例えば、錠剤、カプセル剤、溶液、クリーム等)。一般に、原薬と添加剤を含有するが、必ずしも添加剤が含まれるとは限らない。

(中略)

(4) 参考

VICH ガイドライン (( ) 内は本通知における番号)

4 : 「新剤形動物用医薬品の安定性試験」(8-2)

5 : 「新動物用医薬品の原薬及び製剤の光安定性試験」(8-3)

8 : 「動物用飼料添加剤の安定性試験」(8-4)

10R : 「新動物用医薬品の原薬中の不純物」(2-1)

11R : 「新動物用医薬品の製剤中の不純物」(2-2)

17 : 「新動物用生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の安定性試験」(8-5)

39 : 「新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定: 化学物質に関するガイドライン」(3-1)

40 : 「新動物用生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定」(3-2)

8-2 新剤形動物用医薬品の安定性試験 (VICH GL4)

(1) 緒言

本ガイドラインは、VICHの安定性の親ガイドライン(8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験(VICH GL3R))に付属するものであり、新有効成分の原薬又は製剤の最初の承認申請後、当該承認の申請者又は取得者が、新剤形について承認申請する際の安定性試験成績の取扱いを示すものである。

(2) 新剤形

d・e (略)

②～⑥ (略)

(ク) (略)

(ケ) 評価

製剤の安定性に関する情報は、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果、更には剤型に特有な項目(例えば、経口固形製剤の溶出時間)を適切に含めて、系統的に記載し、評価しなければならない。

(中略)

(コ) (略)

(3) 用語の定義

(中略)

剤型 (Dosage form)

医薬品製剤の種類をいう(例えば、錠剤、カプセル剤、溶液、クリーム等)。一般に、原薬と添加剤を含有するが、必ずしも添加剤が含まれるとは限らない。

(中略)

(4) 参考

VICH ガイドライン (( ) 内は本通知における番号)

4 : 「新剤型動物用医薬品の安定性試験」(8-2)

5 : 「新動物用医薬品の原薬及び製剤の光安定性試験」(8-3)

8 : 「動物用飼料添加剤の安定性試験」(8-4)

10R : 「新動物用医薬品の原薬中の不純物」(2-1)

11R : 「新動物用医薬品の製剤中の不純物」(2-2)

17 : 「新動物用生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の安定性試験」(8-5)

39 : 「新動物用医薬品の原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定: 化学物質に関するガイドライン」(3-1)

40 : 「新動物用生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定」(3-2)

8-2 新剤型動物用医薬品の安定性試験 (VICH GL4)

(1) 緒言

本ガイドラインは、VICHの安定性の親ガイドライン(8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験(VICH GL3R))に付属するものであり、新有効成分の原薬又は製剤の最初の承認申請後、当該承認の申請者又は取得者が、新剤型について承認申請する際の安定性試験成績の取扱いを示すものである。

(2) 新剤型

新剤形とは、既承認の動物用医薬品に含まれているものと同じ有効成分を含むが、異なった剤形であるものとして定義される。

異なった剤形とは、既承認の動物用医薬品と投与経路の異なる製剤（例：経口から注射への変更）、新しい特殊な機能性又は送達システムを有する製剤（例：即時放出錠から放出制御錠への変更）及び既承認の動物用医薬品と同一の投与経路であるが剤形が異なる製剤（例：カプセル剤から錠剤への変更、液剤から懸濁剤への変更）をいう。

新剤形動物用医薬品の安定性試験は、原則として親ガイドラインに従って行われるべきであるが、正当な理由があれば、安定性試験成績を減らして承認申請することができる。

8-3~8-6 (略)

#### 8-7 安定性データの統計学的評価に関するガイドライン (VICH GL51)

(1) (略)

(2) ガイドライン

ア 一般的な原理  
(中略)

安定性に関する情報は、系統的に記載し、評価しなければならない。安定性に関する情報には、ある剤形に特殊な項目（例えば、経口固形製剤については溶出速度）に関するものも含めて、必要に応じて物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果を入れる。物質収支の妥当性を評価し、物質収支が明らかに合わない場合には、その原因となる要因を考察しなければならない（例えば、分解機構、分析方法の安定性評価への適用性、さらに分析方法自体の変動性など）。

(中略)

イ～カ (略)

(3) 付録

(中略)

ア・イ (略)

ウ 複数要因の全数試験におけるデータ解析  
(中略)

(ア) (略)

(イ) 一括評価に関する検定  
(中略)

a (略)

b 全要因及び要因の組合せについての一括評価に関する検定

新剤型とは、既承認の動物用医薬品に含まれているものと同じ有効成分を含むが、異なった剤型であるものとして定義される。

異なった剤型とは、既承認の動物用医薬品と投与経路の異なる製剤（例：経口から注射への変更）、新しい特殊な機能性又は送達システムを有する製剤（例：即時放出錠から放出制御錠への変更）及び既承認の動物用医薬品と同一の投与経路であるが剤型が異なる製剤（例：カプセル剤から錠剤への変更、液剤から懸濁剤への変更）をいう。

新剤型動物用医薬品の安定性試験は、原則として親ガイドラインに従って行われるべきであるが、正当な理由があれば、安定性試験成績を減らして承認申請することができる。

8-3~8-6 (略)

#### 8-7 安定性データの統計学的評価に関するガイドライン (VICH GL51)

(1) (略)

(2) ガイドライン

ア 一般的な原理  
(中略)

安定性に関する情報は、系統的に記載し、評価しなければならない。安定性に関する情報には、ある剤型に特殊な項目（例えば、経口固形製剤については溶出速度）に関するものも含めて、必要に応じて物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果を入れる。物質収支の妥当性を評価し、物質収支が明らかに合わない場合には、その原因となる要因を考察しなければならない（例えば、分解機構、分析方法の安定性評価への適用性、さらに分析方法自体の変動性など）。

(中略)

イ～カ (略)

(3) 付録

(中略)

ア・イ (略)

ウ 複数要因の全数試験におけるデータ解析  
(中略)

(ア) (略)

(イ) 一括評価に関する検定  
(中略)

a (略)

b 全要因及び要因の組合せについての一括評価に関する検定

(中略)

(a) 共分散分析

(中略)

統計的フルモデルには、全ての主効果及び交互作用の縦軸切片及び傾きの項並びに測定ランダム誤差を反映する項が含まれなければならない。高次の交互作用が極めて小さいことが正当化される場合は、一般的にモデルにこれらの項を含める必要はない。最初の測定時点の分析結果が包装前の最終剤形から得られた場合は、分析結果は種々の容器サイズ及び／又は容れ目間で共通であるので、容器の縦軸切片項をフルモデルから削除できる。

(中略)

エ～キ (略)

8-8 安定性に関する試験

(1) 安定性に関する試験の添付資料の提出範囲

(中略)

ア 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知。以下「局長通知」という。)の別紙3の別表第三及び別表第四の区分の3又は5に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては、剤形が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)については、(2)のアの長期保存試験及びウの苛酷試験の試験成績を提出するものとする。

イ 局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の7(安定性試験法ガイドライン8-1及び8-5が適用されるものを除く。)、8、9、10、11又は12(同区分の9、10、11又は12に該当する生物学的製剤にあっては、菌(ウイルス)株、組成及び剤形が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)に該当する医薬品については、(2)のアの長期保存試験の試験成績を提出するものとする。

ウ 局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の3、4、6、9、10、11、12又は13に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては剤形が、同区分の9、10、11又は12に該当する生物学的製剤にあっては菌(ウイルス)株、組成及び剤形が既に承認されているものと同類のものに限る。)については、(2)のアの長期保存試験の試験成績を提出するものとするが、品質を短期間で推定するには不相当と判断される場合又は3年を超えて安定であることを確認しようとする場合を除き、(2)のイの加速試験の試験成績で差し支えないものとする。

(中略)

(a) 共分散分析

(中略)

統計的フルモデルには、全ての主効果及び交互作用の縦軸切片及び傾きの項並びに測定ランダム誤差を反映する項が含まれなければならない。高次の交互作用が極めて小さいことが正当化される場合は、一般的にモデルにこれらの項を含める必要はない。最初の測定時点の分析結果が包装前の最終剤型から得られた場合は、分析結果は種々の容器サイズ及び／又は容れ目間で共通であるので、容器の縦軸切片項をフルモデルから削除できる。

(中略)

エ～キ (略)

8-8 安定性に関する試験

(1) 安定性に関する試験の添付資料の提出範囲

(中略)

ア 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知。以下「局長通知」という。)の別紙3の別表第三及び別表第四の区分の3又は5に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては、剤型が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)については、(2)のアの長期保存試験及びウの苛酷試験の試験成績を提出するものとする。

イ 局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の7(安定性試験法ガイドライン8-1及び8-5が適用されるものを除く。)、8、9、10、11又は12(同区分の9、10、11又は12に該当する生物学的製剤にあっては、菌(ウイルス)株、組成及び剤型が既に承認されているものと同類のもの以外のものに限る。)に該当する医薬品については、(2)のアの長期保存試験の試験成績を提出するものとする。

ウ 局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の3、4、6、9、10、11、12又は13に該当する医薬品(同区分の3に該当する医薬品にあっては剤型が、同区分の9、10、11又は12に該当する生物学的製剤にあっては菌(ウイルス)株、組成及び剤型が既に承認されているものと同類のものに限る。)については、(2)のアの長期保存試験の試験成績を提出するものとするが、品質を短期間で推定するには不相当と判断される場合又は3年を超えて安定であることを確認しようとする場合を除き、(2)のイの加速試験の試験成績で差し支えないものとする。

エ なお、局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の2に該当する医薬品のうち、国内において人用として承認され、かつ再審査が終了しているものと同じ成分、組成、剤形（形状、容量及び重量を含む。）、規格（原料規格を含む。）、製造方法、貯法、容器及び有効期間が当該人用医薬品と同じ場合において、人用の製造販売承認申請で添付された製剤の安定性試験成績を用いることで差し支えないこととする（原薬の安定性試験を添付する必要はない。）。

（中略）

オ・カ （略）

(2) （略）

9～10 （略）

10-1 動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験 (VICH GL43)

(1) （略）

(2) 安全域試験

TAS試験の目的は、設定される使用条件下で、対象とする動物種におけるIVPPの安全性に関する情報を提供することである。安全域の試験はIVPPの承認申請に不可欠である。更に、可能であれば、IVPPの過量投与及び投与期間の延長に伴う有害作用も明らかにすべきである。IVPPの有効性を確認するために実施される用量確認試験及び臨床試験は、対象動物種における安全性について更なる情報を提供する。IVPPに既知又は疑わしい特性がある場合には、毒性試験又は特殊な試験を追加設定することが必要となる可能性がある。予定される投与期間及び投与期間を延長した場合において、常用量群及び高用量群の両方が試験群として設定されていれば、安全域を証明することができる。常用量、高用量レベル及び投与期間の選定に際しては、製剤の予定される用法及び薬理活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredient ; 以下10-1において「API」という。) の既知の薬理的及び毒性学的性質を考慮して、申請者が常に妥当性を正当化すべきである。用法又は剤形が高リスク又は過量投与につながる場合、IVPPに対して、別の試験又は安全域試験において、より高用量レベルを含めた試験を行うことが推奨される。これには飼料へ添加する時に小数点の付け違いをするなどの用量の計算間違いを起こしやすの場合などが含まれると考えられる。

（中略）

新しい塩又は新しい剤形のAPIに対しては、一般に安全域試験が必要である。安全域試験を実施しない場合は、例えば、APIの毒性及び対象動物安全性におけるプロファイルが既知であり、既承認製剤が臨床的に汎用されていて、かつ／又は新しい製品の全身又は局所曝露（該当する場合）が既承認製剤のそれと同

エ なお、局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の2に該当する医薬品のうち、国内において人用として承認され、かつ再審査が終了しているものと同じ成分、組成、剤型（形状、容量及び重量を含む。）、規格（原料規格を含む。）、製造方法、貯法、容器及び有効期間が当該人用医薬品と同じ場合において、人用の製造販売承認申請で添付された製剤の安定性試験成績を用いることで差し支えないこととする（原薬の安定性試験を添付する必要はない。）。

（中略）

オ・カ （略）

(2) （略）

9～10 （略）

10-1 動物用生物学的製剤を除く動物用医薬品の対象動物安全性試験 (VICH GL43)

(1) （略）

(2) 安全域試験

TAS試験の目的は、設定される使用条件下で、対象とする動物種におけるIVPPの安全性に関する情報を提供することである。安全域の試験はIVPPの承認申請に不可欠である。更に、可能であれば、IVPPの過量投与及び投与期間の延長に伴う有害作用も明らかにすべきである。IVPPの有効性を確認するために実施される用量確認試験及び臨床試験は、対象動物種における安全性について更なる情報を提供する。IVPPに既知又は疑わしい特性がある場合には、毒性試験又は特殊な試験を追加設定することが必要となる可能性がある。予定される投与期間及び投与期間を延長した場合において、常用量群及び高用量群の両方が試験群として設定されていれば、安全域を証明することができる。常用量、高用量レベル及び投与期間の選定に際しては、製剤の予定される用法及び薬理活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredient ; 以下「API」という。) の既知の薬理的及び毒性学的性質を考慮して、申請者が常に妥当性を正当化すべきである。用法又は剤型が高リスク又は過量投与につながる場合、IVPPに対して、別の試験又は安全域試験において、より高用量レベルを含めた試験を行うことが推奨される。これには飼料へ添加する時に小数点の付け違いをするなどの用量の計算間違いを起こしやすの場合などが含まれると考えられる。

（中略）

新しい塩又は新しい剤型のAPIに対しては、一般に安全域試験が必要である。安全域試験を実施しない場合は、例えば、APIの毒性及び対象動物安全性におけるプロファイルが既知であり、既承認製剤が臨床的に汎用されていて、かつ／又は新しい製品の全身又は局所曝露（該当する場合）が既承認製剤のそれと同



等又はそれより少ないこと等に基づいて、妥当性を説明しなければならない。

(中略)

ア～ク (略)

(3)～(6) (略)

10-2 (略)

#### 11 生物学的同等性試験ガイドライン

本ガイドラインは、動物用医薬品の承認申請等の目的で実施される生物学的同等性試験に関する標準的な実施方法を示したものである。11-1、11-2及び11-3を適用する動物用医薬品、試験の種類及び動物種の範囲は、各ガイドライン中に示されている。なお、VICH GL52では適用範囲に含まれていない飼料添加剤の血中濃度を用いた生物学的同等性試験についても11-2のガイドラインを適用する。

##### 11-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

(1) 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な剤形の製剤では、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：有効成分（以下11-1及び11-2-1において

等又はそれより少ないこと等に基づいて、妥当性を説明しなければならない。

(中略)

ア～ク (略)

(3)～(6) (略)

10-2 (略)

#### 11 生物学定同等性試験ガイドライン

[新設]

##### 11-1 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

(1) 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

「API」という。)又はその活性代謝物が全身循環に入る速度及び量。  
生物学的同等性：適切に設計された試験計画において、同様の条件下で同じモル用量でAPIを投与したとき、作用部位でのAPI又はその代謝物のバイオアベイラビリティについて、(あらかじめ定めた許容基準内で) 差がないこと。

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形の製剤で、「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) (略)

(イ) 血中濃度を用いた生物学的同等性試験

11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52) による。

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) (略)

(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附近に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 $AUC_\infty$ の80%以上になる時点まで行う（ $T_{max}$ 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 $C_{max}$ 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 $C_{max}$ を生物学的同等性判定パラメータとする。 $C_{max}$ 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。

$AUC_\infty$ 、 $T_{max}$ 、 $MRT$ 、 $kel$ などは参考パラメータとする。多回投与においては、 $C_\tau$ も参考パラメータとする。

尿を採取体液とする場合は、 $Ae_t$ 、 $Ae_\tau$ 、 $Ae_\infty$ 、 $U_{max}$ 及び $U_\tau$ を $AUC_t$ 、 $AUC_\tau$ 、 $AUC_\infty$ 、 $C_{max}$ 及び $C_\tau$ 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 $C_{max}$ 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 $C_{max}$ 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)・(エ) (略)

(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、11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・② (略)

(ウ)・(エ) (略)

(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、11-3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・② (略)

(カ) (略)

(キ) 生物学的同等性試験結果の記載事項

① 資料

a (略)

b 剤形の種類

c ~ i (略)

② 試験結果

a・b (略)

c 血中濃度を用いた生物学的同等性試験

11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52) による。

(カ) (略)

(キ) 生物学的同等性試験結果の記載事項

① 資料

a (略)

b 剤型の種類

c ~ i (略)

② 試験結果

a・b (略)

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、 $C_{max}$ 、 $C_{\tau}$ 、 $AUC_t$ 、 $AUC_{\tau}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、 $kel$ 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、 $C_{max}$ 、 $C_{\tau}$ 、 $AUC_t$ 、 $AUC_{\tau}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、 $kel$ 、 $T_{max}$ 、 $MRT$ 。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

d 薬力学的試験

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ため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

(ii) 平均値及び標準偏差

(iii) 統計解析及び同等性評価

(iv) その他

脱落例の情報（データ、理由）、被験動物の観察記録

e 臨床試験

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

$C_{max}$ 、 $C_T$ 、 $AUC_t$ 、 $AUC_\infty$ 、 $kel$ 、 $T_{max}$ 、 $MRT$ 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 $AUC_\infty$ 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

デコンボル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

dに準じる。

イ 経口徐放性製剤

(ア) (略)

(イ) 血中濃度を用いた生物学的同等性試験

11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52) による。

(ウ) ~ (カ) (略)

ウ 非経口製剤 (局所皮膚適用製剤を除く。)

(ア) (略)

(イ) 血中濃度を用いた生物学的同等性試験

11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52) による。

(ウ) ~ (カ) (略)

エ (略)

㊦ (略)

付録1・付録2 (略)

[削除]

cに準じる。

イ 経口徐放性製剤

(ア) (略)

(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) ~ (カ) (略)

ウ 非経口製剤 (局所皮膚適用製剤を除く。)

(ア) (略)

(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) ~ (カ) (略)

エ (略)

㊦ (略)

付録1・付録2 (略)

表 パラメータの略号

略号	意味
$Ae_t$	<u>最終サンプリング時間tまでの累積尿中排泄量</u>
$Ae_\infty$	<u>無限大時間までの累積尿中排泄量</u>
$Ae_\tau$	<u>定常状態に達した後の一投与間隔 (<math>\tau</math>) 内の累積尿中排泄量</u>
AUC	<u>血中濃度-時間曲線下面積</u>
$AUC_t$	<u>最終サンプリング時間tまでのAUC</u>
$AUC_\tau$	<u>定常状態に達した後の一投与間隔 (<math>\tau</math>) 内のAUC</u>
$AUC_\infty$	<u>無限大時間までのAUC</u>
$C_{max}$	<u>最高血中濃度</u>



## 11-2 血中濃度を用いた生物学的同等性試験ガイドライン

### 11-2-1 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験（VICH GL52）

#### （1）緒言

##### ア 目的

本ガイドラインは、動物用医薬品の血中濃度を用いた *in vivo* の生物学的同等性（以下「BE」という。）に関連するデータの要求事項を調和することを意図している。この目的を達成するために、本ガイドラインは以下の項目を取り扱っている。

- ・ 調和したBEの定義
- ・ 科学的に妥当な血中濃度を用いたBE試験設計時に考慮する必要がある要因／変数
- ・ 血中濃度を用いたBE試験の報告書に含まれるべき情報

VICHは、動物用医薬品の承認のための規制当局の要求事項を調和することを通して、試験の繰り返しや不必要な試験を排除するよう努力しており、その最終目的は疑いもなく製剤の開発や承認のために供試される動物数の削減である。

##### イ 背景

本ガイドラインにおいて、BEとは、適切に設計された試験において、同様の条件下で同一モル用量を投与したとき、作用部位でのAPI又はその代謝物のバイオアベイラビリティに、（あらかじめ定めた許容基準内で）差がないことと定義される。製剤のBEを示すために代理指標として血中薬物濃度を用いる場合、血中濃度を測定した場合の薬物吸収の速度と量が「同等な」2つの製剤ならば、治療上区別できず、そのため臨床現場において置き替えが可能であるということが基本的な前提となる。

動物における製剤のBE測定には、多くの統計学的、論理的及び規制的な課題が存在する。これらの課題の取扱い及び製剤のBEの判断基準における国際的な違いが、データ交換の障害や科学的な混乱を招くことがある。したがって、国際的に調和したガイドラインを作成することにより、BE判定の基礎と

$C_{\tau}$	定常状態における投与後 $\tau$ 時間での血中濃度
F	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
$kel$	消失速度定数
MRT	平均滞留時間
$T_{max}$	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
$U_{\tau}$	定常状態における投与後 $\tau$ 時間での尿中排泄速度

[新設]

なる基本的な薬物動態（以下「PK」という。）、試験設計の考慮事項及び統計学的原理に関する国際獣医社会の理解を統一させることができる。その性質上、ガイドラインは多くの可能性を網羅しているが、起こりうる全ての可能性を網羅しているわけではない。科学的に妥当であれば、代替法も用いることができる。

#### ウ 範囲

本ガイドラインは、動物用医薬品製剤の血中濃度を用いた *in vivo* のBEの測定に特有の試験設計と原則に焦点を当てている。以下の項目は、本ガイドラインの範囲外である。

- ・ バイオウエイバー
- ・ バイオマス
- ・ 治療に用いるタンパク質又はペプチド
- ・ 飼料添加剤
- ・ 薬理学的エンドポイントを用いる試験
- ・ 臨床的エンドポイントを用いる試験
- ・ *In vitro* の溶出試験
- ・ 人の食品安全
- ・ 血中薬物濃度が作用部位の薬物濃度の指標とならない製剤。例えば、外用剤、乳房注入剤、APIを作用部位で直接放出するような複雑な薬物輸送システムの静脈内注射剤。
- ・ 嗜好性試験又はリッキングテスト (licking test) のような補助的試験が必要となる可能性のあるもの（例えば経皮投与剤、薬剤添加ブロック）
- ・ 複数回の採血が困難な動物種（例えば、魚やミツバチ等）

このBEガイドラインの範囲外の事項を取り扱う場合には、各地域のガイドラインに従うことが適切である。

BEは、後発品（試験製剤）と標準製剤との比較だけでなく、製剤の開発においても重要である。例えば、BE又は相対的バイオアベイラビリティの評価は、異なる処方間、剤形間、投与経路間及び主要な臨床試験と初期の臨床試験で使用された処方間の比較をブリッジ (bridge) するために使用され得る。

用語集は、本ガイドラインで使用される様々な用語の定義を記載しており、また各管轄地域のガイドラインにも利用可能な同義語を記載している。

付録は、ガイドラインに記載されている科学的及び統計学的概念に関する追加の説明として記載している。他の関連するVICHのガイドラインも調べるべきである。

標本数の見積もり、BEデータの統計解析及び逐次解析の演習は、11-2-2に記載している。これは、以下のURLにおいて閲覧できる。

英語版：<http://www.vichsec.org/>

日本語版：<http://www.maff.go.jp/nval/>

補足資料中に示した例は、単に情報提供の目的を意図しており、ガイドラインとして理解すべきではない。

本ガイドライン中では、血液、血漿及び血清という用語は、互換性をもって使用されている。

## (2) *IN VIVO*のプロトコールの作成

全てのBE試験は、作成するデータの信頼性を保証できる方法で実施しなくてはならない。国際的に受け入れられるためには、BE試験は非臨床試験の実施に関する基準（Good Laboratory Practice (GLP)）に則って実施すべきである。

### ア 製剤の選択

標準製剤の開発中に実施するBE試験又は相対的バイオアベイラビリティ試験のための製剤の選択については規定していないが、後発動物用医薬品の承認を得るためのBE試験における製剤の選択には、以下の条件が一般的に適用される。

- ・ BE試験は、同一のAPIを含有する試験製剤と標準製剤を用いて実施する。
- ・ 試験製剤は市販予定の製剤の最終処方我代表するものとすべきである。
- ・ 標準製剤は、後発品の承認を得ようとしている管轄地域内において承認を得ている動物用医薬品と結びつけられるロットでなくてはならない。
- ・ 試験製剤と標準製剤のAPIの含有量は、BE試験の実施前に分析すべきである。国際的に受け入れられるためには<sup>(註)</sup>、試験製剤と標準製剤のバッチの含量の分析値の差が±5%以下であることが推奨される。
- ・ *in vivo*のBE試験に用いる試験製剤は、特に妥当性が示されない限り、実生産スケールの少なくとも1/10スケールのバッチ由来のものであるべきである。
- ・ 例えば、溶解性のような、APIの重大な品質に関する特徴や規格は、BEが示された試験製剤のバッチで確立すべきである。

試験報告書には、標準製剤の名称、(定量試験成績も含む)含量、剤形、バッチ番号、(利用可能であれば)使用期限、購入した国を記載すべきである。試験製剤は、名称、(定量試験成績も含む)含量、剤形、組成、バッチサイズ、バッチ番号、製造年月日、(利用可能であれば)使用期限が記載されるべきである。

注) この表現が使用されている場合、ある管轄地域内では要求がそれほど厳しくないかもしれないということを意味している。もし、特定の地域内のみで製剤の販売をするために試験を提出する場合には、この違いが

考慮されるだろう。

#### イ 用量の選択

血中濃度を用いたBE試験では、動物への投与は、試験製剤と標準製剤のバッチの含量の定量値に基づくのではなく、表示された含量に従って行う。

血中濃度を用いたBE試験は、一般に、標準製剤の承認されている最高表示用量（例えば、mg/kg）で実施すべきである。承認されている最高用量を用いれば、多くの場合、製剤間の有意な差がより容易に検出される。しかしながら、もし、標準製剤が用量の全範囲において線形のPKを示していることを実証できる場合、最高用量を使用できない理由について科学的妥当性が示されれば承認された用量範囲のいずれの用量も使用できるかもしれない。試験製剤との含量の定量値の差が5%未満の標準製剤が見つけられない場合、データについて用量の正規化（normalization）を実施することもできる。その場合、用量の正規化の手順は、プロトコールに事前に規定し、試験製剤と標準製剤の分析結果を含めることにより妥当性を示すべきである。

承認されている最高用量の数倍を投与しないと測定可能な血中濃度に達しない場合には、承認されている用量よりも高い用量でBE試験を実施することが適切かもしれない。一般には、最高用量としては標準製剤の承認されている最高用量の3倍が限度であろう。この場合の標準製剤は、承認されている用量よりも高い用量においても十分な安全域があり、また線形PK（すなわち、吸収過程又は排泄過程が飽和可能でないこと）を示すものであるべきである。この場合、用量の選択についての科学的妥当性を提示すべきである。

標準製剤に関して、治療用量の範囲で用量の増加に伴う血中薬物濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」という。）の増加が用量の増加に比例する値より少ない場合（非線形PKの場合）には、以下を考慮すべきである。

- ・ 製剤の吸収が飽和可能な吸収過程によって制限されることを示す証拠が存在する場合、2つの製剤は表示用量の最高用量を投与した際には生物学的に同等であるように見えるが、表示用量の低用量を投与したときには生物学的同等性を示さないことがある。この状況を回避するために、既承認の最高用量よりも低い用量を使用することが望ましい。この場合、（用いた用量が線形PKを示す用量の範囲であることを示して）用量の選択についての科学的妥当性を提示すべきである。
- ・ 低溶解性のため治療用量の範囲で非線形である場合、表示用量の最高用量と最低用量（又は線形を示す範囲内の用量）でBEを証明すべきである。すなわち、この場合、BE試験が2試験必要となる。

クロスオーバー試験においては、試験の全ての時期において、各動物への総投与量が同じであるようにすべきである。動物の体重の変化が大きいと予測されるような、稀な場合（例えば、個体内の比較でバイアスとなるような

時期1と時期2の薬物の吸収、分布、代謝又は排泄の差のリスクがある成長が早い動物で実施する試験)の用量の調整は、個々の事例に基づいて考慮する必要がある。

妥当であれば、投与量は、固形の経口剤形では利用可能な含量に基づいて切り上げ、投薬器を使用する際には最も近い目盛に切り上げるべきである。

固形の経口剤形に関して、試験にバイアスをかけるような手技(例えば、等しい投与量とするために砕いたり、削ったりといった手技)を加えるべきではない。割線によって分割した錠剤が均一であることが製剤又は製造のデータから示されれば(例えば、半分に分割したものの含量が均一であること)、割線に沿って錠剤を分割することは許容されるかもしれない。製造又は製剤のデータが入手できない標準製剤に関しては、製剤のラベルに記載している情報を、錠剤の取扱いの指針として用いることができる。

試験報告書には、試験の各時期の各供試動物に投与した表示用量を記載すべきである。

#### ウ 投与経路の選択

In vivoのBE試験を実施する際には、特に妥当性がない限り、

- ・ 試験製剤及び標準製剤は、同一の経路かつ同一の部位に投与すべきである。
- ・ 標準製剤で承認された各投与経路について、それぞれのBE試験を提出すべきである。

#### エ 試験設計に関する考慮事項

##### (ア) クロスオーバー試験設計と並行群間比較試験設計

薬物の吸収速度、クリアランス及び分布容積についての供試動物の個体間の差といった、試験における主要な変動要因を排除するため、血中濃度を用いたBE試験には、通常、2期2群のクロスオーバー試験が用いられる。その試験設計は以下のとおりである。

	A群	B群
時期1	試験製剤	標準製剤
時期2	標準製剤	試験製剤

時期効果による潜在的な交絡を排除するために、2期クロスオーバー試験設計に2群を含めることが必要である。

クロスオーバー試験設計が無効になる可能性があるため、時期1の処置が時期2の処置に関連するPKに影響を与えるべきではない。そのため、ウ

ウォッシュアウト期間は、薬物とその代謝物が全く体内から消失すること及び時期2で投与された薬物の供試動物内での処理過程を変更してしまうような生理学的影響が残らないことを保証できる十分な期間に設定する必要がある。したがって、投与前に薬物がないことを証明するほか、キャリアオーバーのリスクを最小とするため、ウォッシュアウト期間の長さは、APIの血中終末消失相の半減期の少なくとも5倍であることが推奨される（代謝物が時期2において親化合物のPKに影響を与えるという証拠がある場合には代謝物についても同様）。

内因性物質の場合、キャリアオーバー効果の存在を定量することは非常に困難である。したがって、ウォッシュアウト期間が確実に十分な長さとなるよう注意すべきである。ウォッシュアウト期間の長さは、あらかじめプロトコルに記載して、その妥当性を説明すべきである。内因性物質に関しては、時期1の投与前（ベースライン）の薬物濃度と時期2における投与前濃度は同程度であるべきである。

並行群間比較試験設計は、以下の状況においては望ましいであろう。

- ・ 親化合物及び／又はその代謝物が、時期2に投与される製剤のバイオアベイラビリティに影響を与えるような生理学的変化（例えば、肝ミクロソームの酵素誘導や血流の変化）を動物に誘発する場合。
- ・ 親化合物及び／又はその代謝物又は製剤が非常に長い終末消失相の半減期を有し（例えば、フリップ・フロップ動態）、時期2の投与時に動物の血中に薬物が残留するリスクがある場合（つまり、ウォッシュアウト期間が現実的でない）。
- ・ 2期クロスオーバー試験のウォッシュアウト期間が非常に長く、供試動物に顕著な生理学的変化をもたらす場合。
- ・ 動物の総血液量のために、1つの時期を超える血中濃度－時間プロファイルを得ることができない場合。

代替の試験設計も考えられる。例えば、

- ・ 繰り返し試験設計（(2)のエの(イ)を参照）
- ・ 逐次解析試験設計（(2)のエの(ウ)を参照）
- ・ 各地域で承認されている製剤次第であるが、複数の地域で承認を得るために、2つの異なる標準製剤を使って1試験を実施する場合には、3処置のクロスオーバー試験設計又は複数の標準製剤を用いた並行群間比較試験設計が考えられるかもしれない。

代替の試験設計とそれに関連して提案される統計解析方法については、BE試験の実施前に規制当局と議論することもできる。予備試験の成績又は文献をその代替試験設計を支持するものとして用いてもよい。

試験をどのように実施するかにかかわらず、その設計は事前にプロトコ

ールに記載しておくべきである。

(イ) 繰り返し試験設計

繰り返し試験設計は、処置の少なくとも一つを繰り返して行う試験である。

動物数を非常に多くしなければ従来のクロスオーバー試験設計は実行できないと判断した場合、各群内で3期（部分的繰り返し、例えば全供試験動物で標準製剤の投与を繰り返す。）又は4期（全繰り返し、各供試験動物が試験製剤と標準製剤を2回投与される。）の繰り返し試験設計が考えられる。ある管轄地域では、繰り返し試験設計は*in vivo*での標準製剤を基準とするBEの解析にも用いられ得る。他の統計解析法を用いようとする場合は、想定される統計上の考慮事項並びにそのような代替法が許容できるか否か及び許容されるための条件に関する付加的な情報について各地域の規制当局に確認すべきである。

(ウ) 逐次解析試験設計

製剤のBEを示そうとするとき、逐次解析法の使用も認められる。逐次解析試験設計を用いるときは、最初の供試験動物群に薬物を投与し、そのデータを解析することができる。もし、BEが示されなければ、追加の群を補充し、両群の結果を最終解析において合わせて解析することができる。

このアプローチを採用するならば、試験の全体の第1種の過誤を保つために適切な段階を踏まなければならない。試験を終了する基準を試験開始前に明確に定めておくべきである。第一ステージのデータ解析は中間解析とし、(90%を超えるよう調節した確率を用いて修正した信頼区間で) 調節した有意水準で両ステージの解析を行うべきである。二段階アプローチを採用する計画では、各ステージに含まれる動物数、各解析で使用する調節した有意水準を予めプロトコールに記載しなければならない。

(エ) 単回投与試験設計と複数回投与試験設計

製剤から全身循環へのAPIの放出の差を評価する点に関して、単回投与試験が一般的により感度が高い試験方法であることから、ほとんどの場合には即放性及び放出制御製剤のどちらにも単回投与試験が推奨される。

繰り返し投与を意図した徐放性製剤については、投与の間に蓄積があるならばBEは複数回投与試験で示すべきである（すなわち、定常状態において、少なくとも薬物濃度が単回投与後と比較して2倍以上に上昇する場合）。このような場合、最高血中濃度（以下「 $C_{max}$ 」という。）とAUCに加えて、トラフ濃度（以下「 $C_{trough}$ 」という。）が考慮すべき重要なパラメータであろう。ラグタイムがある製剤の場合、 $C_{trough}$ は最低血中濃度（以下「 $C_{min}$ 」という。）に等しくないかもしれないことに注意すべきである。もし、蓄積がない又は無視できるほどである場合には、繰り返し投与を意図した徐放性製剤の

場合でも単回投与のBE試験のデータで十分であろう。

さらに、複数回投与試験は、以下の場合に適切かもしれない。

- ・ 飽和可能な消失過程がある。
- ・ 分析の感度が不十分で、単回投与後のAUCを十分に特徴付けるほどの薬物の定量ができない。(「(2)のケ 採血スケジュール」の項を参照。)

単回投与試験及び複数回投与試験のどちらも、クロスオーバー試験設計又は並行群間比較試験設計で実施され得る。試験期間が非常に長く複雑となるため、逐次解析試験設計及び繰り返し試験設計は、一般に複数回投与試験には推奨されない。

#### オ 供試動物及び動物種の選択

試験に供する動物は、その製剤が対象とする動物種でなければならない。BE試験は、承認を得ようとする管轄地域において、承認されている標準製剤に表示されている各メジャー動物種について実施しなければならない。BEが確立されているメジャー動物種の試験結果をマイナー動物種へ外挿することは、それら動物種の解剖学、生理学及びAPIと製剤の性質を考慮し、科学的に妥当な根拠をこの外挿について示すことができれば許容されるであろう。

供試動物には、BE試験の*in vivo*の部分の開始前には薬物が残留していないようにすべきである。BE試験のデータに影響を与える可能性のある潜在的及び生理学的なキャリアオーバー効果の原因となる薬剤の残留に関連付けて考えられる期間より長い無投薬期間が必要となる場合がある。

試験は、製剤の対象とする動物集団の代表的な健康動物を用いて実施すべきである。並行群間比較試験では、APIのPKに影響すると知られているか影響すると予想される全ての変数、例えば年齢、体重、性別、栄養状態、生理的状态、(関連があれば)生産レベルについて、動物及び処置群は均一かつ同等であるべきである。

動物は無作為化し、同じ動物数を各群(クロスオーバー試験設計の場合)又は各処置(並行群間比較試験設計の場合)に割り付けるべきである。

上述の情報に関する完全な説明を試験報告書に記載すべきである。

#### カ 食餌状態

全ての動物種に関して、食餌状態と給餌のタイミングは、動物福祉(例えば、反芻動物は絶食しない)とAPIのPKに関して合致するようにすべきである。

経口投与する犬用及び猫用の製剤の場合、標準製剤の承認された用法に給餌投与のみが推奨されている場合にはそれに従って試験を実施し、そうでない限り絶食状態で試験を実施すべきである。絶食は、少なくとも投薬の8時間前から投薬後4時間とすべきである。

非反芻動物に経口投与する放出制御製剤については、特に適切な妥当性の説明がない限り、BEは通常、給餌状態及び絶食状態の両方で確立する必要が



ある。

試験プロトコールと試験報告書において、給餌状態又は絶食状態でBE試験を実施することについての理論的根拠を説明し、試験で用いる飼料と給餌計画も記載すべきである。

#### キ 解析からのデータの除外

試験から動物のデータの全部又は一部を除去する必要がある状況は多くある。そのような場合、データの除去の適切な妥当性の説明を試験報告書に記載し、バイアスを避けるために、データの除去の決定は血液分析の前に行うべきである。

試験プロトコールに規定が求められるような、かなりの頻度で起こる事象もある。例えば、経口製剤の投薬量の全部又は一部を失う危険性があるので、嘔吐のために解析から試験動物のデータを除外する基準は、試験プロトコールに事前に規定することが期待される。そのような基準を設定する際に考慮すべき点は、以下のとおりである。

- ・ 投薬と嘔吐の間の許容される時間（例えば、薬物の予想される胃排出時間、動物の食餌状態を考慮して）は、どれくらいか。
- ・ 嘔吐物中に失われる物質の許容量はどれくらいと考えられるか。

さらに、嘔吐後の再投与が試験の選択肢として考えられる場合には、再投与に関する基準を事前に試験プロトコール中に規定しなくてはならない。全ての利用可能なデータを統計解析に含めることが重要である。もし、例えば、動物が時期2から除外された場合、その動物の時期1のデータは統計学的評価から除外すべきでない。

起こりうるすべての統計学的な懸念が処理されたことを保証するため、BEの評価から除外された動物のデータがある場合とない場合の記述統計が示されるべきである。

#### ク 標本数の決定

重要なBE試験の適切な標本数を求めるために、予備試験が有用である。

標本数の計算では、用いる推定値（例えば、投与群間の差及び分散）が将来の試験で現実になるであろうということを想定している。さらに、一般に、標本数は、それらの推定値が現実になったとした場合にBEを示すために必要な「最低数」として推定される。標本数の計算方法を説明する参考文献を示す。

BE試験の標本数は、処置のばらつき及び／又は差が最も大きくなると予想されるPKパラメータ（例えば、 $C_{max}$ ）のBEを達成するために必要な供試動物数に基づくべきである。標本数を求める式と例を、付録に示す。

国際的に受け入れられる試験では、1処置あたり最低12頭の評価可能な動物が必要である。クロスオーバー試験では、1群あたり最低6頭となる（つ

まり、2期2群のクロスオーバー試験における供試動物数Nは12頭以上)。並行群間試験では、1処置あたり12頭以上が必要である(したがって、BE試験に必要な動物の合計は24頭以上)。

供試動物が減るリスクを考えた場合、申請者は追加の動物を試験に加える設計を選択することもできる。そうすれば、試験の進行に伴い供試動物を(嘔吐、投薬ミス、又は死亡/傷害のために)除外した場合でも、試験に加えていた追加動物によって、適切な統計学的検出力を維持できるであろう。

標本数の選択については、事前に試験プロトコールにその妥当性を記載すべきである。

#### ケ 採血スケジュール

採血スケジュールは、信頼性の高い $C_{max}$ の推定値が得られるように、最高血中濃度到達時間(以下「 $T_{max}$ 」という。)付近で頻回に採取するように設定すべきである。静脈内注射以外の投与経路では、最初の採血時点が $C_{max}$ に相当する時点とならないようにすべきである。採血期間は、信頼性のある薬物暴露量の推定値が得られるよう設定すべきであり、それは $AUC_{0-Last}$ が $AUC_{0-\infty}$ の最低80%になれば達せられる。消失速度定数(以下「 $k_e$ 」という。)の信頼性の高い推定値及び $AUC_{0-\infty}$ の正確な推定値を得るために、最終対数線形相中に少なくとも3回の採血時点が必要である。

最終消失相の半減期が長いAPIでは、採血期間中に吸収相が終了していれば、BEは( $C_{max}$ に加えて)総全身暴露の80%未満のAUC値に基づいて判断してもよい。

複数回投与試験では、定常状態の一投与間隔に渡るAUC( $AUC_{\tau}$ )を正確に測定するために、投与前の採血は投与直前に行うべきであり、最後の採血はできる限り投与間隔の終わりに近い時点で行うことが推奨される。また、定常状態に達したことを示せるよう採血すべきである(すなわち、 $C_{trough}$ が安定するまでトラフ時の濃度は連続して調べるべきである)。

内因性物質の場合、投与前の採血スケジュールは、ベースライン濃度の補正の方法に一致させるべきである。「(2)のコ 血中濃度を用いたBE試験におけるパラメータ」の項を参照。)。

各個体の採血時点の計画と実際の採血時点について、試験報告書に記載すべきである。

#### コ 血中濃度を用いたBE試験におけるパラメータ

試験では、以下のパラメータを測定すべきである。これらのうち、幾つかのパラメータは、生物学的同等性の統計解析のパラメータには用いないであろう。「(2)のエ 試験設計に関する考慮事項」の項を参照)。

単回投与試験では、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-Last}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ を測定すべきである。

複数回投与試験では、 $AUC_{\tau}$ 、定常状態の $C_{max}$ (以下「 $C_{max,ss}$ 」という。)、定常

状態の $C_{trough}$ 、定常状態の $T_{max}$  ( $T_{max,ss}$ ) を測定すべきである。意図的に放出を遅らせた剤形を含む場合は、試験製剤と参照製剤の $C_{trough}$ 値の比較も適切であろう。

APIが内因性物質の場合、BEパラメータの計算にはベースライン濃度の補正を含めるべきである。ベースライン濃度の補正の方法については、事前に試験プロトコルに規定し、その妥当性を記載すべきである。ベースライン濃度の補正に関する推奨方法は、連続する3日間の同一時刻について評価した投与前濃度から得られた内因性物質濃度の平均値を差し引くことである。もし、内因性物質濃度の日内変動が予測されるならば、その変動の特徴のプロファイルを調べることも適切であろう。

追加のパラメータとして報告書に記載することが適切と考えられるものには、 $k_e$ 、最終消失相の半減期、ラグ時間（以下「 $T_{lag}$ 」という。）が挙げられる。

BE試験のPKパラメータの測定には、ノンコンパートメントモデルを用いるべきである。

試験報告書には、生データからPKパラメータを算出するために用いた方法を記載すべきである。

#### サ 分析対象物質の決定

原則として、BEの評価は、親化合物の測定濃度に基づいて実施すべきである。なぜなら、親化合物の $C_{max}$ は通常、代謝物の $C_{max}$ に比べて、製剤間の吸収速度の差について感度良く示すからである。一般に、製剤のBEは、APIの総濃度（遊離型とタンパク結合型の和）に基づいて判断されるだろう。

##### (ア) プロドラッグ

親化合物がプロドラッグであり、その血中濃度が無視できるほどでない限り、BEの証明は親化合物に基づくべきである。プロドラッグの循環血液中濃度が無視できるほどである場合には、活性代謝物（プロドラッグの吸収によって生成される化合物）を測定すべきである。申請者は、定量する成分についての科学的な根拠を試験報告書に記載すべきである。

##### (イ) エナンチオマー

多くの場合、製剤の生物学的同等性の評価にはアキラルな測定方法を使用することで十分であろう。しかしながら、以下の条件を全て満たす場合には、エナンチオマー特異的な分析方法の使用が必要であろう。

- ・ エナンチオマーが異なるPKを示す。
- ・ エナンチオマーのAUC比が、各々の吸収速度の違いによって変わる。
- ・ エナンチオマーが異なる薬力学的特性を持っている。

3つ全ての条件が満たされれば、キラル（立体特異的）な分析方法が必要であろう。さらに、試験製剤又は標準製剤が一つ又は両方のエナンチオマーの吸収を選択的に変化させ得るキラルな添加物を含んでいる場合には、

キラルな分析方法が必要になるかもしれない。薬物が単一のエナンチオマーであり、*in vivo*でキラル変換を起こすような場合にもキラルな分析方法が必要であろう。

#### シ 生体試料の分析方法のバリデーション

BE試験の生体試料の分析方法は、適切にバリデートされた方法でなければならない。生体試料の分析方法のバリデーションとその結果に関して、以下の点を試験報告書に要約すべきである（あるいは規制当局に適切であるとみなされる別な方法でも差し支えない）。

- ・ 濃度範囲と直線性
- ・ マトリックスの影響
- ・ 定量限界 (LOQ)
- ・ 特異性 (選択性)
- ・ 真度
- ・ 精度
- ・ 分析対象物質と内標準物質の安定性

実薬投与の試料を含んだ分析ランで得られる品質管理 (QC) 試料における以下のデータも記載すべきである。

- ・ 精度
- ・ 真度

再現性評価（以下「ISR」という。）が、生体資料の一部を独立した分析ランにより反復測定するものである場合は、分析方法のバリデーションの要素としての実試料の再測定によるISRの必要性を規制当局に連絡すべきである。

#### (3) 統計学的解析

BEの統計学的評価は、90%信頼区間（すなわち、両側信頼区間法）を用いて、最もよく実施される。処置のパラメータの平均の比の両側信頼区間は、次のように特徴づけられる：“試験者が、多数の独立した無作為の試料から、繰り返してこの区間を計算すると、その区間の90%に真の母比率が正しく含まれる”。

対象とする各パラメータ、一般にAUCとC<sub>max</sub>に、信頼区間法を適用すべきである（(2)のコを参照）。申請者は、統計解析の前に、パラメータの自然対数変換（以下「Ln変換」という。）をすべきである。

#### ア 統計モデル

分散分析 (ANOVA) に使用する正確なモデルには、応答変数に影響を与えると合理的に想定され得る変動の原因を考慮すべきである。

2期、2群、2処置のクロスオーバー試験では、モデルの項には通常、群 (sequence)、群内の動物 (animal within sequence)、時期 (period) と処置 (treatment) が含まれる（しかし、これらに限定されない）。時期と処置の効果の検定には、変量効果よりも固定効果が使用されるべきである。並行

群間比較試験を用いるときには、処置は一般的に、一元配置分散分析を使って比較される（つまり、処置が統計モデルによって検定される唯一の効果である。）。したがって、残差誤差（変量効果）が、試験製剤と標準製剤を統計学的に比較するために適切な誤差である。

試験設計次第で、他の統計モデルが適切な場合もあるかもしれない。

統計モデルと無作為化の過程は、事前に試験プロトコールに規定しておくべきである。

#### イ Ln変換

Ln変換は、一般に、ANOVAの前提をより満たすことができるので、BE評価に使用すべきである。この理由は、以下のとおりである。

- ・ PKモデルが、加法性よりも乗法性である。
- ・ Ln変換によって分散が安定する。
- ・ BEの比較は、一般に、差よりも比で表される。

他の種類のデータ変換では、解釈が困難になるであろう。

#### ウ 用量の正規化

用量の正規化は、「(2) のイ 用量の選択」の項で述べた場合以外は、適切でない。並行群間試験の場合で、薬剤がmg/kgベースではなくmgベースで投与されるまれな例では、体重の個体間の差は残差誤差の大きさのある程度増大させ得るので、検出力を維持するために供試動物数の大幅な増加が必要となる可能性がある。このような場合、用量の正規化を受容できるかどうかと関連するデータ分析の方法について、プロトコール作成の間に規制当局と話し合うべきである。

#### エ 信頼区間の許容基準

国際的に受け入れられる条件は、

- ・ AUCと $C_{max}$ の信頼区間の許容基準が、0.80から1.25であり、そして
- ・ 徐放性製剤について複数回投与試験を実施し、薬物の蓄積がある場合には、この基準は $C_{trough}$ 値にも適用されるであろう。

申請者が、参照製剤のばらつきに基づいて許容基準に調整を加えるような他の試験設計を使用しようとする場合は、その地域の規制当局に適切な統計方法と試験設計について相談できるかもしれない。

#### オ 統計報告書

最低でも、試験報告書には、（各血中濃度プロファイルに関係する時期と処置を示している）各試験期の各供試動物の濃度対時間データ、群への供試動物の配置、各パラメータの推定値、パラメータの推定に用いた方法、統計に関する要約及び統計解析の出力データ（例えばANOVA）を記載すべきである。これらの記載によって、必要な場合には、規制当局がPKと統計の解析を実施することが可能になるであろう。

#### (4) 用語集

- ・ 許容基準 (acceptance criteria、同義語：confidence bounds)  
製剤のBEを決定するために使用される90%信頼区間の上側と下側の限界(境界)。
- ・ 有効成分 (active pharmaceutical ingredient (API)、同義語：active substance)  
薬理作用若しくは疾病の診断、治療、軽減、処置若しくは予防に直接的な効果又は体の生理機能の回復、矯正若しくは改善に直接的な効果を持つように意図して最終製剤に使用される物質。  
注 例えば、異なる塩やエステルを考えた場合、どのようなものが「同じAPIである」と考えるかの解釈には国際的な差があるため、その定義に関しては同意されていない。申請者は、各地域の規制当局に何が「同じAPI」と考えられるかの解釈について相談すべきである。
- ・ 血中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve (AUC))  
薬物の血漿中濃度対時間曲線下面積のことであり、薬物の暴露量の目安となる。これには、異なる数種類のAUCの推定値が含まれる。
  - ・ AUC<sub>0-LAST</sub>：定量可能な薬物濃度を示す最後の採血時点までのAUC。定量可能な薬物濃度(定量限界、LOQ)は、分析法の感度によって決まる。定量可能な血中薬物濃度の最終時点は、最終採血時点より前になる場合もある。
  - ・ AUC<sub>0-∞</sub>：AUC<sub>0-LAST</sub>に、定量可能な血中薬物濃度を示す最終時点から時間を無限大まで外挿して求めた面積を加えたもの。最終定量可能時点から無限大時点までの終末の面積は $C_{last}/\lambda_e$ として求められる。ここで、 $C_{last}$ は定量可能な血中薬物濃度を示す最終時点での濃度、 $\lambda_e$ はLn濃度-時間プロファイルの終末相の直線の傾きである。
  - ・ AUC<sub>tau</sub> (AUC<sub>τ</sub>)：定常状態の1投与間隔の間のAUC。計算上は線形(非飽和)のPKならば、初回投与時のAUC<sub>0-∞</sub>と等しい。
- ・ 含量 (assay content)  
検体中の分析対象物質の量。
- ・ バイオアベイラビリティ (bioavailability)  
API又はその活性代謝物が全身循環に入る速度と量。
- ・ 生物学的同等性 (bioequivalence (BE))  
適切に設計された試験設計において、同様の条件下で同じモル用量でAPIを投与したとき、作用部位でのAPI又はその代謝物のバイオアベイラビリティについて、(予め定めた許容基準内で) 差がないこと。
- ・ バイオマス (biomass)  
抽出又は精製していない発酵の粗生成物のこと。この発酵の結果得られ

る混合物は、APIと培養液を含んでおり、乾燥させて薬剤添加飼料や飼料添加物として用いる。

- バイオウエイバー (biowaiver)  
試験製剤と参照製剤間でin vivo試験によるBEを示す要件が免除されること。
- 血液 (blood)  
本ガイドラインでは、血液、血漿及び血清の用語は、互換性をもって記載している。
- 組成 (composition)  
製剤に含まれる成分とその絶対的な量。
- 最高血中濃度 ( $C_{max}$ )  
血中のAPI又はその代謝物の最高 (又はピークの) 濃度。
- 最低血中濃度 ( $C_{min}$ )  
定常状態におけるAPI又はその代謝物の最低濃度。投与間で測定できるほどのラグ時間がなければ、 $C_{min}$ は $C_{trough}$ に等しい。
- トラフ濃度 ( $C_{trough}$ )  
定常状態における次の投与の直前の血中のAPI又はその代謝物の濃度
- 剤形 (dosage form、同義語：pharmaceutical form)  
錠剤、カプセル、ペースト剤、液剤、懸濁剤等の医薬品の投与の物理的形態。  
注 「同じ剤形」という解釈には国際的な差があるため、ある管轄地域では「同じ剤形」と考えられるものが、他の地域では異なる剤形と考えられるかもしれない。申請者は、各地域の規制当局に何が「同じ剤形」と考えられるのかその解釈について相談すべきである。
- 製剤 (drug product、同義語：medicinal product)  
通常、1種類以上の添加物とともにAPIを含んでいる最終剤形のもの。
- 消失速度定数 (elimination rate constant ( $k_e$ ))  
体内からの薬物の消失を表す一次速度定数。一次反応速度過程で消失する薬物の量はその濃度に比例して変化するが、消失する薬物の分画は一定である。したがって、消失速度定数は、単位時間に体内から除去される薬物の分画のことである。
- エナンチオマー (enantiomer)  
1対のキラル (chiral) 異性体 (立体異性体) で、お互いに重ね合わせることのできない鏡像体である。薬物動態学におけるエナンチオマーの特異性は、薬物の吸収、分布、代謝及び排泄の一つ又はそれ以上の過程におけるエナンチオマーの選択性から生じる。
- 添加物 (excipient、同義語：inactive ingredient)

製造工程において添加され、安全性が適切に評価された治療効果の内API以外の物質である。また、安定性、バイオアベイラビリティ又は対象動物の摂取を容易にすることを維持し、補助し、又は、向上させることを目的としている。また、製剤の識別を補助し、又は、保管若しくは使用中の製剤における製剤全体の安全施及び有効性に関する特性を高めることを目的としている。

- ・ 徐放性製剤 (extended release formulation)  
即放性剤形で認められるAPIの放出速度と比較して、放出速度を意識的に長くなるように変更している剤形のもの。この用語は、「prolonged release dosage form」や「sustained release dosage form」と同義語である。
- ・ 最終剤形 (finished dosage form)  
動物への調剤又は投与を目的とし、包装と表示以外の製造や加工の工程をそれ以上必要としないAPIの剤形のこと。
- ・ 非臨床試験の実施に関する基準 (Good Laboratory Practices (GLP))  
非臨床の実験室内試験及び野外試験の実施に関する基準。各国の規制当局によりその地域の基準／規則が定められている。
- ・ 最高表示用量 (highest labeled dose)  
標準製剤のラベルに表示されている承認された最高用量（通常、体重当たりの含量として定められる。例えば、mg/kgとして表される。）のこと。承認された用量に幅がある場合には、最高表示用量はその範囲での最高用量である。
- ・ 線形薬物動態 (linear pharmacokinetics)  
投与量の増加に比例して血中のAPI又はその代謝物の濃度が高くなり、消失速度がその血中濃度に比例する場合、その薬物は線形薬物動態を示していると言う。このような薬物のクリアランスと分布容積は用量に依存しない。
- ・ 放出制御製剤 (modified release formulation)  
APIの放出の速度及び／又は放出場所が、同一経路で投薬する即放性製剤とは異なる製剤。この意図的な制御は、特殊な処方設計及び／又は製造方法によってなされる。
- ・ 飼料添加剤 (medicated premix)  
市販するための承認を得ており、動物の飼料に混合して経口投与する動物用医薬品。飼料添加剤は、しばしばAPI、担体 (carrier) と賦形剤で構成される。
- ・ 非線形薬物動態 (nonlinear pharmacokinetics)  
線形薬物動態とは反対に、血中のAPI又は代謝物の濃度が投与量の増加に比例して増加しない。このような薬物のクリアランスと分布容積は用量依



存性に変化する。非線形性は、吸収、分布及び／又は消失過程に関連して  
いるかもしれない。

- 薬物動態 (pharmacokinetics (PK))  
API及び／又はその代謝物の吸収、分布、代謝及び排泄に関する研究。
- 標準製剤 (reference product)  
試験製剤のin vivo試験でのBE、場合によってはin vitro試験での同等性の  
比較対象となる製剤。
- 繰り返し試験設計 (replicate study design)  
処置の少なくとも一つを繰り返して行う試験。
- 相対的バイオアベイラビリティ (relative bioavailability)  
同じ薬物を含有するが、血管外の経路で投与される他の製剤と比較した  
場合の製剤のバイオアベイラビリティ。
- 定常状態 (steady state (ss))  
APIのインプットの速度とアウトプット (消失) の速度が動的平衡にある  
状態のこと。
- 立体異性体 (stereoisomer)  
原子の空間的な配置のみが異なる物質。
- 含量 (strength)  
ある特定の測定単位で表される製剤中のAPIの量 (例えば、10mg/mL、25mg/  
錠)。
- 試験製剤 (test product)  
標準製剤とのBEの比較に用いる製剤。
- ラグ時間 (T<sub>lag</sub>)  
薬物の投与から全身循環にAPIが出現するまでの時間。
- 最高血中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)  
投与後からC<sub>max</sub>に達するまでの時間。
- 経皮投与剤 (transdermal product)  
皮膚を通してAPIを吸収して全身循環に到達させる目的で無傷の皮膚に適  
用するように設計している剤形。

#### (5) 付録

乗法モデルで変数が一つの場合、 $\alpha = 0.05$ において検出力80%を達成するた  
めに必要な標本数の例は、以下の表1に示している。BEの評価は2つの片側検定  
に基づいているので、標本数の計算は片側 $\alpha = 0.05$ 、言い換えれば90%信頼区間  
( $2\alpha = 0.10$ )に基づくこととなる。表に示している供試動物数 (N) は、与  
えられた試験製剤／標準製剤の比に関して、2期クロスオーバー試験設計で求  
められる供試動物の総数である (Nは2nであり、nは1群当たりの供試動物数  
である)。

表1：信頼限界（許容基準）が0.80～1.25の場合に、与えられた試験製剤と標準製剤の処置平均の比と供試動物の個体内変動に基づく標本数の推定値の例

%CV	試験製剤と標準製剤の比							
	0.85	0.9	0.95	1	1.05	1.1	1.15	1.2
12.5	56	16	10	8	10	14	30	118
15	78	22	12	10	12	20	42	170
17.5	106	30	16	14	16	26	58	230
20	138	38	20	16	18	32	74	300
22.5	172	48	24	20	24	40	92	378
25	212	58	28	24	28	50	114	466
27.5	256	70	34	28	34	60	138	>500
30	306	82	40	34	40	70	162	>500
35	414	112	54	44	52	96	220	>500
40	>500	146	70	58	68	124	288	>500
50	>500	226	108	88	104	192	446	>500

%CVは残差を反映し、統計モデルによらない変動の原因を含む。クロスオーバー試験の利点は、残差が供試動物の個体内変動の原因のみを含むことである。通常、並行群間試験ではより大きな残差を示すが、その理由は比較が個体内ではなく個体間で行われるからである。このように、残差は個体内及び個体間の誤差の原因を含む。

クロスオーバー試験を考慮する場合、例えば乗法モデルを用いると（供試動物の個体内の%CVが20、試験製剤と標準製剤の比が0.95）、式の結果として供試

動物の総数が20（第1群10、第2群10）の推定値を得ることとなる。しかし、この式を並行群間試験に適用すると、Nは処置あたりの供試動物数となる。すなわち、 $2 \times N = \text{総供試動物数} = N（試験群） + N（参照群）$ である。

#### 標本数の推定

Ln-変換したデータ（Hauschkeら（1992年）の報告に基づく）

クロスオーバー試験において、名義的水準 $\alpha$ で検出力 $1 - \beta$ を達成するために必要な供試動物数をNとし、 $N = 2n$ である。このとき、nは1群あたりに求められる供試動物数である。乗法モデルでは、供試動物の数を以下の方法により推測することができる：

$$\theta = 1 \text{ の場合： } n > [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta/2, 2n-2)]^2 [CV / \ln 1.25]^2$$

$$1 < \theta < 1.25 \text{ の場合： } n > [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV / (\ln 1.25 - \ln \theta)]^2$$

$$0.8 < \theta < 1 \text{ の場合： } n > [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV / (\ln 0.8 - \ln \theta)]^2$$

ここで、

n：1群あたりの供試動物数

$t(\alpha, 2n-2)$ ：推定した信頼区間に関連したt値

$\alpha$ ：第1種の過誤。片側検定では0.05、両側検定では0.10である。例えば、両側検定（片側あたり $\alpha = 0.05$ ）で自由度10の場合、T分布表で該当する値は1.812になる。

$2n-2$ ：信頼区間を推定するために用いる誤差の自由度

$\beta$ ：第2種の過誤（通常、0.20）。例えば、自由度10の場合、T分布表で該当する値は0.879になる。同様に、 $\beta/2$ （ $\theta = 1$ のとき使用される）は1.372となる。

$\mu_T$ ：試験製剤の予想される母平均（対数変換値）

$\mu_R$ ：標準製剤の予想される母平均（対数変換値）

$\theta$ ： $(\mu_T - \mu_R)$ のこと。

CV：変動係数。分散の平方根（つまり、標準誤差）を試験の全ての観測値の平均値で割ることによって得られる。

この同じ式は、クロスオーバー試験設計よりむしろ並行群間比較試験設計を用いた場合に適用できる。しかしながら、この式を並行群間比較試験に適用した場合、nは処置あたりの供試動物数となる。それゆえ、総供試動物数（N）は試験製剤群の数（n）と標準製剤群の数（n）を加えたものとなる。

注 これは、反復する式である。重要な試験を実施した際にはより大きな差と分散が生じる可能性があるため、処置の平均の比のより大きな変動や、より高い推定値と低い推定値の両方を用いて、標本数の推定を繰り返すことが賢明である。この追加情報に基づいて、利用可能な資源を用いて成功する機会が最も生じるように動物数を選択することができる。

参考文献

Hauschke D, Steinijs VW, Diletti E, and Burke M (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. J Pharmacokinet. Biopharm. 20: 557-561.

11-2-2 生物学的同等性：血中濃度を用いた生物学的同等性試験 (VICH GL52) の統計学的考え方 (補足的例示) [新設]

(1) 標本数の推定の例

シナリオ：供試動物に試験製剤と標準製剤を単回投与する2期、2処置、2群のクロスオーバー試験設計で試験を実施する。このため、動物を識別番号 (ID) によって分類し、完全に無作為に群1又は群2へ割り当てる。試験設計は、以下のとおりである。

群1：時期1では試験製剤、時期2では標準製剤

群2：時期1では標準製剤、時期2では試験製剤

試験に必要な被験動物の数を推定するために、クロスオーバー試験の予備試験を実施した。予想される試験製剤と標準製剤の平均の比は1.05である。また、予想される供試動物の個体内誤差の変動係数に対する割合 (以下「%CV」という。) が15%である。供試動物数を推定するために使用する反復式は、以下のとおりである。

$$\theta = 1 \text{ の場合、 } n > \frac{[t(\alpha, 2n-2) + t(\beta/2, 2n-2)]^2 [CV/ \ln 1.25]^2}{1 < \theta < 1.25 \text{ の場合、 } n > \frac{[t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV/ (\ln 1.25 - \ln \theta)]^2}{0.8 < \theta < 1 \text{ の場合、 } n > \frac{[t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV/ (\ln 0.8 - \ln \theta)]^2}$$

ここで、 $1-\beta$  は試験の検出力 (80%)、 $\alpha$  は90%信頼区間の片側の第一種の誤差 (0.05)、 $n$  は1群当たりの供試動物数 (総被験動物数は $N$ とし、 $N=2n$ )、 $\theta$  は予想される試験製剤と標準製剤の平均の比である。

この式と予備試験の結果に基づくと、標本数の推定の手順は、以下のとおりであった。

もし、 $n=5$  ( $N=10$ ) として標本数の推定を始めれば、式は次のようになる。

$$5 > \frac{[1.860+0.889]^2 * [0.15/(\ln 1.25- \ln 1.05)]^2}{1} = 5.59$$

これは、適正な記述ではないので、次の大きな数である  $n = 6$  ( $N = 12$ ) で再度試行する必要がある。この場合、計算は以下のとおりになる。

$$6 > [1.812 + 0.879]^2 * [0.15 / (\ln 1.25 - \ln 1.05)]^2 = 5.40$$

$n = 6$  とすれば、暫定的な記述は正しくなる。したがって、標本数の推定値 (1 群当たりの供試動物数) は 6 となり、本試験に含める総供試動物数は 12 未満にすべきでない。

$N = 12$  とした生物学的同等性試験の模擬試験の成績は、(2) のとおりである。

(2) 生物学的同等性試験の成績の統計学的解析の例

シナリオ：供試動物に試験製剤と標準製剤を単回投与する 2 期、2 処置、2 群のクロスオーバー試験設計で試験を実施する。このため、動物を識別番号 (ID) によって分類し、完全に無作為に群 1 又は群 2 へ割り当てる。試験設計は、以下のとおりである。

群 1：時期 1 では試験製剤、時期 2 では標準製剤

群 2：時期 1 では標準製剤、時期 2 では試験製剤

$N = 12$  とした模擬試験の成績は、次のとおりであった。(表 1)

表 1：生物学的同等性模擬試験のデータセット

動物	群	時期	処置	数値
<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>標準製剤</u>	<u>86.76</u>
<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>標準製剤</u>	<u>72.23</u>
<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>標準製剤</u>	<u>102.10</u>
<u>4</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>標準製剤</u>	<u>138.42</u>
<u>5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>標準製剤</u>	<u>120.67</u>
<u>6</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>標準製剤</u>	<u>81.83</u>
<u>7</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>標準製剤</u>	<u>84.91</u>
<u>8</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>標準製剤</u>	<u>92.84</u>

<u>9</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	標準製剤	<u>114.42</u>
<u>10</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	標準製剤	<u>119.48</u>
<u>11</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	標準製剤	<u>95.32</u>
<u>12</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	標準製剤	<u>105.77</u>
<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	試験製剤	<u>93.38</u>
<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	試験製剤	<u>78.81</u>
<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	試験製剤	<u>108.81</u>
<u>4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	試験製剤	<u>154.68</u>
<u>5</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	試験製剤	<u>131.96</u>
<u>6</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	試験製剤	<u>71.30</u>
<u>7</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	試験製剤	<u>75.80</u>
<u>8</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	試験製剤	<u>96.98</u>
<u>9</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	試験製剤	<u>129.46</u>
<u>10</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	試験製剤	<u>131.24</u>
<u>11</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	試験製剤	<u>91.27</u>
<u>12</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	試験製剤	<u>90.47</u>

解析前に、全てのデータを自然対数変換した。解析に用いた統計モデルは、固定効果として群、時期、処置を、変量効果として群にネストされた個体を含んでいた。使用可能なたくさんの統計プログラムとプログラムの仕様がある。全ての正しくプログラムされた解析データは、以下の結果になるだろう（表2

及び表 3)。

表 2 : 固定効果の検定

効果	分子の自由度	分母の自由度	F 値	F 値を超える確率
群	<u>1</u>	<u>10</u>	<u>&lt;0.01</u>	<u>0.9527</u>
時期	<u>1</u>	<u>10</u>	<u>0.89</u>	<u>0.3667</u>
処置	<u>1</u>	<u>10</u>	<u>0.43</u>	<u>0.5274</u>

表 3 : 差と信頼区間

差	標準誤差	90%信頼区間の下段	90%信頼区間の上段
<u>0.1958</u>	<u>0.02991</u>	<u>-0.0346</u>	<u>0.0738</u>

この出力した統計的情報を用いて、信頼限界を計算した。

BEの下側の信頼限界 :  $\text{Exp}(-0.0346) = 0.97$

BEの上側の信頼限界 :  $\text{Exp}(0.0738) = 1.08$

もし、信頼限界の上限と下限の両方が0.80から1.25の間であれば、その値を根拠として生物学的同等性があると言える。

### (3) 逐次解析の例

逐次解析を使用すると、データセットの中間解析ができるように有意水準  $\alpha$  を変更することによって試験で認められた分散に基づいて標本数を再計算する機会が生じる。しかしながら、第1種の過誤を犯す確率の増大を避けるために、逐次解析は処置の平均の比に関する誤った仮定に基づいて標本数を調節できないことに注意することが重要である。

生物学的同等性試験に使用できる逐次解析の試験設計は数種類ある。以下に示しているものは、どのようにこの解析を実施するかを示した一つの例である。この例の記載にあたり用いた主要な参考文献は、Potvin et al., *Pharm Stat*, 7:245-262である。このグループによる続報 (Montague et al., 2012, *Pharm Stat*, 11:8-13) も考慮しても良い。

方法 B

検出力に拘わらず、 $\alpha=0.0294$ として生物学的同等性について試験する。ステージ1では、試験全体に必要な標本数を再計算する。ステージ1及び2の両ステージにおいて、信頼区間を推定できる。逐次解析の方法B (Potvin et al., 2008に基づく) のステップを示した概略図を図1に示す。

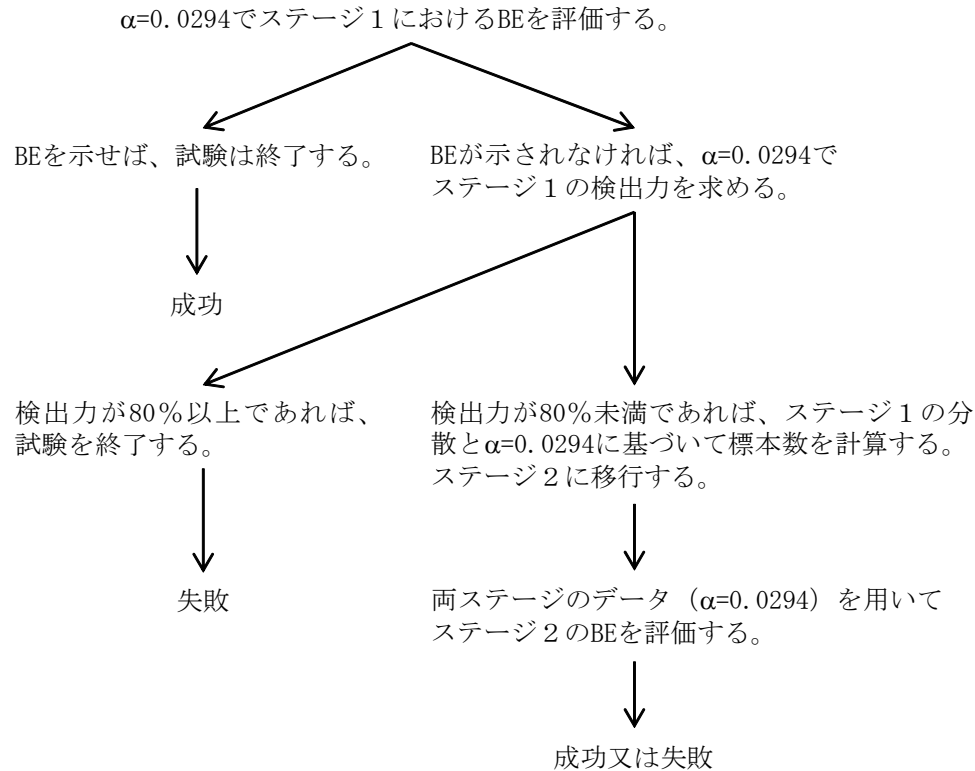


図1 逐次解析の方法Bに関連するステップの概略図

達成する検出力に拘わらず、 $\alpha=0.0294$ を用いて、ステージ1でBEを評価する。もし、BEの基準が満たされる、又は試験の検出力が80%以上の場合には、供試動物を追加して試験する必要はない。逆に、もしBE基準が満たされなければ、検出力が80%となるのに必要な標本数を、ステージ1での情報に基づいて計算する。ステージ2では、ステージ1と2で得られたデータを使って、 $\alpha=0.0294$ で信頼区間を再計算する。



生物学同等性の評価は、結果に拘わらず、ステージ2で終了する。

シナリオ：この例のために、以下のステージ1の仮定を用いる。

- ・ 残余誤差が20%CV、試験製剤の平均/標準製剤の比が0.90と推定する。
- ・ 供試動物数が20（1群当たり10）でステージ1を実施する。

ステージ1でBEの許容基準の0.80～1.25を満たさなかった。逐次解析（方法B）の使用を事前に計画していたことによって、元々の供試動物20のデータとステージ1で追加した供試動物から得られたデータを合わせることができる。したがって、最初の疑問は、この状況において製品のBEを示すために総計何頭の被験動物が必要であり、ステージ2で試験に追加する供試動物数は何頭であるか、ということである。

この疑問に答えるために、標本数の計算式にこれらの観測した数値を代入する必要がある。

標本数の計算式

$$n > \frac{[t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV / (\ln 0.8 - \ln \theta)]^2}{\theta}$$

最初の推定値は、N=40（1群当たり20）である。この場合、ステージ1で計算したCVを用いると計算は以下のようになる（ $\alpha=0.0294$ であることに留意する）。

$$\begin{aligned} t(\alpha, 2n-2) &= 1.948, & t(\beta, 2n-2) &= 0.851, \\ [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 &= 7.834 \\ [CV / (\ln 0.8 - \ln \theta)]^2 &= [0.2 / (\ln 0.8 - \ln 0.90)]^2 = 2.883 \\ n > [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [CV / (\ln 0.8 - \ln \theta)]^2 &= 22.587 \end{aligned}$$

今度は、 $n=23$ を使って標本数の計算を繰り返す。対応するt値を式に代入すると、再び得られる結果は1群当たりの最低供試動物数nは23となる（つまり、収束が達成できている）。この結果に基づくと、 $\alpha=0.0294$ 、残余誤差が20%CVで試験製剤と標準製剤の平均の比0.90でのBEの許容基準を満たすために必要な総供試動物数Nは46であると結論付けられる。既にステージ1でN=20（即ち1群当たり10）のデータが得られているので、修正した推定に基づけば、ステージ2では追加の供試動物数は1群当たり13（N=26）が必要となる。

比較のために、仮に、主要なBE試験の実施前に予備試験を実施することを代わりに決定していたならば、現在の推定値の $\theta=0.90$ 、 $CV=0.20$ （ $\alpha=0.0294$ ではなく、 $\alpha=0.05$ ）で必要とされたであろう総供試動物数（N）は46ではなく38となっていたであろう。

11-3 動物用医薬品溶出試験法ガイドライン

(1)～(3) (略)

(4) 成績試験の取りまとめ

成績資料は次の項目に沿って取りまとめる。

ア (略)

イ 剤形

ウ～カ (略)

12～14 (略)

14-1 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験  
：残留物の定性及び定量のための代謝試験 (VICH GL46)

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 残留物の訂正及び定量のための試験

(ア)・(イ) (略)

(ウ) 試験の手順

(i) 薬剤の剤形

薬剤の成分及び分量、剤形、投与薬剤の調製方法並びに投与期間中の製剤中の原薬の安定性を試験報告書に記載する。代謝試験は、最終製剤決定前に実施することもできるが、可能な限り、予定される最終製剤を供試動物に投与するものとする。代表的な製剤又は試作製剤も適切と考えることができる。

(ii)～(viii) (略)

エ (略)

(3)・(4) (略)

表1 (略)

14-2 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験  
：実験動物による比較代謝試験 (VICH GL47)

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 実験動物における比較代謝試験

(ア)・(イ) (略)

11-2 動物用医薬品溶出試験法ガイドライン

(1)～(3) (略)

(4) 成績試験の取りまとめ

成績資料は次の項目に沿って取りまとめる。

ア (略)

イ 剤型

ウ～カ (略)

12～14 (略)

14-1 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験  
：残留物の定性及び定量のための代謝試験 (VICH GL46)

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 残留物の訂正及び定量のための試験

(ア)・(イ) (略)

(ウ) 試験の手順

(i) 薬剤の剤型

薬剤の成分及び分量、剤型、投与薬剤の調製方法並びに投与期間中の製剤中の原薬の安定性を試験報告書に記載する。代謝試験は、最終製剤決定前に実施することもできるが、可能な限り、予定される最終製剤を供試動物に投与するものとする。代表的な製剤又は試作製剤も適切と考えることができる。

(ii)～(viii) (略)

エ (略)

(3)・(4) (略)

表1 (略)

14-2 食用動物における動物用医薬品の代謝及び残留動態を評価するための試験  
：実験動物による比較代謝試験 (VICH GL47)

(1) (略)

(2) 指針

ア・イ (略)

ウ 実験動物における比較代謝試験

(ア)・(イ) (略)

(ウ) *in vivo*試験系

(i) ~ (iii) (略)

(iv) 薬剤の剤形

薬剤の成分及び分量、剤形、投与薬剤の調製方法及び投与期間における製剤中の被験薬の安定性について、報告書に記載する。比較代謝試験に用いる成分及び分量及び剤形は、最終製品と同じである必要はない。

(v) ~ (ix) (略)

(エ) (略)

(3) (略)

14-3~20 (略)

## 21 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価のガイドライン

### (1) 緒言

犬及び猫を使用対象とする皮膚滴下剤は、投与された犬及び猫の体表及びその居住環境に持続的に存在することから、当該製剤の使用者、犬及び猫の飼い主及びその家族等が長期間当該製剤の成分に暴露される可能性がある。本ガイドラインは、犬及び猫を使用対象とする皮膚滴下剤の製造販売承認申請等の目的で実施される当該製剤の使用者等に対するリスク評価の実施方法等を示したものである。なお、科学的根拠により妥当性が明確に示される場合には、本ガイドライン以外の方法により当該製剤の使用者等に対するリスクを評価することができる。

### (2) 適用範囲

本ガイドラインは、局長通知の別紙3の別表第四の区分1~5に該当する犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価に適用し、その資料は、資料番号1「起源又は発見（開発）の経緯に関する資料」とする。なお、同表の区分6に該当する皮膚滴下剤については、原則として、本ガイドラインに準拠したリスク評価を求めないが、動物用医薬品として新規の添加物を含有するものについては、資料番号9「安全性に関する試験資料」として、当該添加物の使用者等へのリスクについての考察を求める。

### (3) 評価の原則

ア 評価は、化学物質について広く行われているリスク評価の手法に基づき実施し、以下の①~③を含む。

#### ① 毒性評価

ハザードの特定（活性成分等）、毒性試験、及び毒性量の推定を要素として含む。

#### ② 暴露評価

(ウ) *in vivo*試験系

(i) ~ (iii) (略)

(iv) 薬剤の剤型

薬剤の成分及び分量、剤型、投与薬剤の調製方法及び投与期間における製剤中の被験薬の安定性について、報告書に記載する。比較代謝試験に用いる成分及び分量及び剤型は、最終製品と同じである必要はない。

(v) ~ (ix) (略)

(エ) (略)

(3) (略)

14-3~20 (略)

[新設]

使用者等の選定、最悪のケースを想定した暴露のシナリオ、及び暴露量の推定を要素として含む。

③ 毒性量と暴露量の比較によるリスク評価

基本的に以下の式で示す暴露マージン (MOE) の手法を用いるが、科学的妥当性を示すことができれば他の手法を用いることができる。

$$\text{MOE} = \text{推定無毒性量} / \text{推定暴露量}$$

イ 「使用者等」の定義

使用者等とは、製剤の有効成分等に暴露される可能性のある人である。暴露評価の中で製剤毎に暴露される可能性が高い人を選定する。

(4) 毒性評価

ア ハザードは製剤の有効成分等とする。

イ 毒性試験は以下の試験を含む。承認申請書に含まれる全ての毒性試験・安全性試験等を利用することができる。学術文献の成績も用いることができる。

① 有効成分等：

- ・ 一般毒性：経口毒性（単回投与、反復投与）、経皮毒性
- ・ 特殊毒性：変異原性、生殖・発生毒性、（あれば癌原性）、皮膚感作性など

② 製剤：経皮毒性（単回投与、必要に応じて反復投与）

ウ 毒性量の推定

試験成績・文献等から、有効成分等の推定無毒性量を決定する。推定無毒性量は、必要に応じて暴露経路（急性経口暴露、急性経皮暴露、慢性経口暴露及び慢性経皮暴露）について設定する。

(5) 暴露評価

ア 使用者等の選定

製剤の「用法及び用量」及び使用上の注意に基づき、獣医師、ブリーダー、ペットの美容師（トリマー）、犬猫の飼い主、犬猫の飼い主の家族（特に子供）などから製剤毎に使用者等を選定する。

イ 暴露のシナリオとパラメーター

① 暴露経路としては、以下の経路が考えられる。それぞれについて暴露量が最大と想定されるシナリオ（最悪のケースのシナリオ）を設定することが、適切なリスク評価のためには重要と考えられる（21-1参照）。

シナリオA 投与時（経皮）

シナリオB 投与時（吸入）

シナリオC 投与後（直接接触による経皮）

シナリオD 投与後（直接接触による経皮→経口）

シナリオE 事故（経口）

シナリオF 1 投与後（環境経由の経皮）

シナリオF 2 投与後（環境経由の吸入）

シナリオG 投与後（環境経由の経皮→経口）

② 暴露のシナリオに含まれるパラメーターとしては、1回投与量、投与頻度、暴露期間（持続期間）、同時に接触する投与された動物の頭数、投与された動物からの有効成分等の放出量、放出された有効成分等の人への移行率などが想定される。

③ 放出量の推定は、投与した動物からの有効成分等の拭き取り試験によって推定できる。根拠を示せば、拭き取り試験を実施しないことも可能である。例えば、投与全量を放出したと見なす場合や体外放出がまったくない場合等である。

拭き取り試験は、製剤を申請の「用法及び用量」及び使用上の注意にしたがって対象動物に投与し、経時的に適切な器材を用いて拭き取り、有効成分等を適切な定量法により分析して拭き取り合計量を算出する試験である。最悪のケースを想定して作成された暴露のシナリオに沿って試験を設定する。

#### ウ 暴露量の推定

① アの使用者等のそれぞれについて、イに基づいて暴露のシナリオ（イの①のA～G）ごと、暴露期間（急性、慢性）ごとに暴露量を推定する。

② さらに、暴露期間（急性、慢性）ごと、暴露経路（経口、経皮、吸入）ごとに暴露量を合計する（例えば、慢性の経皮暴露なら、動物への直接接触による暴露と環境経由の暴露の和）。（21-2参照）

③ 暴露量の推定のシナリオと計算式の例を21-1に示す。

#### (6) リスク評価

リスク評価は、原則として、暴露期間及び暴露経路ごとに算出したMOEに基づいて行う。なお、全ての暴露経路のリスクを勘案し、考察を行うべきである。（21-2参照）

ア MOE > 100（毒性試験の成績によっては、100以外の値を用いることが妥当な場合がある）の場合にはリスクは許容できる。

イ MOE ≤ 100の場合には、暴露量を少なくするような対策（「用法及び用量」の変更又は使用上の注意の追加設定等）を講じてMOEを再計算する。

#### 21-1 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における暴露量の推定のシナリオと計算式の例示

[新設]

21の（5）のイの①に掲げた各シナリオについて、暴露量の算出に用いるパラメーターとして次の（1）から（6）までを例示する。

##### (1) 暴露のシナリオA及びB（投与時）

対象：獣医師、ブリーダー、飼い主等

暴露期間：1日

暴露経路：A（経皮）、B（吸入）

暴露量 =  $D \times W \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量（mg/kg）

W：動物の体重（kg）

T：投与時に人に移行する割合

N：1日の投与頭数

H：暴露した人の体重（kg）

(2) 暴露のシナリオC（投与後の動物に直接接触）

対象：獣医師、ブリーダー、トリマー、飼い主、飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：経皮

暴露量 =  $D \times W \times R \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量（mg/kg）

W：動物の体重（kg）

R：接触による放出割合

T：人皮膚に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：暴露した人の体重（kg）

(3) 暴露のシナリオD（投与後の動物に接触した子がその指を舐める）

対象：飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：経口

暴露量 =  $D \times W \times R \times T \times M \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量（mg/kg）

W：動物の体重（kg）

R：接触による放出割合

T：人皮膚に移行する割合

M：皮膚から口に移行する割合

N：1日当たりの接触頭数

H：暴露した人の体重（kg）

(4) 暴露のシナリオE（事故）

対象：飼い主の子等

暴露期間：1日（1回）

暴露経路：経口

暴露量 =  $A \times T \times N \div H$

A：最大容器1個中の全量（mg）

T：誤摂取により人に移行する割合

N：誤摂取回数

H：暴露した人の体重 (kg)

(5) 暴露のシナリオF (投与後に環境から)

対象：獣医師、ブリーダー、トリマー、飼い主、飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：F1 (経皮)、F2 (吸入)

暴露量 =  $D \times W \times R \times T \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による環境へ放出割合

T：環境から人の皮膚に移行する割合

N：1日当たりの接触回数

H：暴露した人の体重 (kg)

(6) 暴露のシナリオG (投与後に環境に移行した医薬品に接触した指を舐める)

対象：飼い主の子等

暴露期間：1日～長期間

暴露経路：経口

暴露量 =  $D \times W \times R \times T \times M \times N \div H$

D：体重1kg当たりの用量 (mg/kg)

W：動物の体重 (kg)

R：接触による環境へ放出割合

T：環境から人の皮膚に移行する割合

M：皮膚から口に移行する割合

N：1日当たりの接触回数

H：暴露した人の体重 (kg)

21-2 犬及び猫の皮膚滴下剤の使用者等に対するリスク評価における暴露量の推定に関する具体的な手順の例示 [新設]

次の(1)から(3)までの手順で行う。また、全体の流れを図1に示す。

(1) 暴露経路及び暴露期間ごとの推定無毒性量の推定

推定無毒性量は、表1に例示した毒性試験成績に基づいて推定する。なお、試験成績の代わりに文献等を用いることもできる。

表1 推定無毒性量の推定に用いる試験の例示

推定無毒性量	用いる試験・文献等の例
--------	-------------

急性経口毒性	単回投与経口毒性試験等
急性経皮毒性	単回投与経皮毒性試験、対象動物安全性試験、有効成分の皮膚透過性に関する試験等
急性吸入毒性	単回投与吸入毒性試験、製剤からの有効成分の揮発性に関する試験、有効成分の物理化学的性質（揮発性）等
慢性経口毒性	反復投与経口毒性試験等
慢性経皮毒性	反復投与経皮毒性試験、対象動物安全性試験、有効成分の皮膚透過性に関する試験等
慢性吸入毒性	製剤からの有効成分の揮発性に関する試験、有効成分の物理化学的性質（揮発性）等

(2) 暴露経路及び暴露時間ごとの合計暴露量の推定

合計暴露量の推定方法を表2に例示する。

表2 合計暴露量の推定に用いるシナリオの組み合わせに関する例示

暴露経路	暴露期間	暴露のシナリオ*	合計暴露量
経口	1日	D+G	経口1日暴露(1)
		E**	経口1日暴露(2)
経皮		A+C+F 1	経皮1日暴露
吸入		B+F 2	吸入1日暴露
経口	長期間	D+G	経口長期暴露
経皮		D+F 1	経皮長期暴露
吸入		F 2	吸入長期暴露

\* シナリオは、21-1を参照のこと。



※※ 事故による誤飲であるため、通常の使用による経口暴露と分けて計算する。

(3) 各合計暴露量と推定無毒性量の比較 (MOEの算出)

以下の式に基づいてMOEを算出し、21の(6)に基づいてリスクを評価する。

$$\text{MOE} = \text{推定無毒性量} / \text{推定暴露量}$$

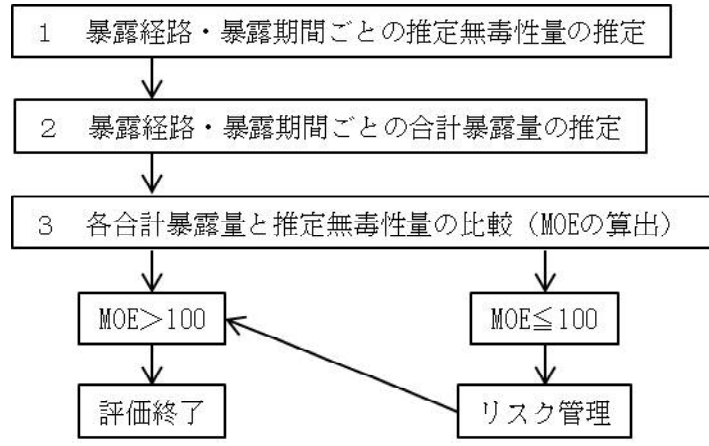


図1 リスク評価の流れ

別添様式2-1・別記様式2-2 (略)

別添様式2-1・別添様式2-2 (略)