

図3 温度と pH の DXR 放出挙動におよぼす影響

(a) PBS pH 5.5, (b) pH 6.5, (c) pH 7.5, (d) McIlvaine pH 5.5, (e) pH 6.5, (f) pH 7.5

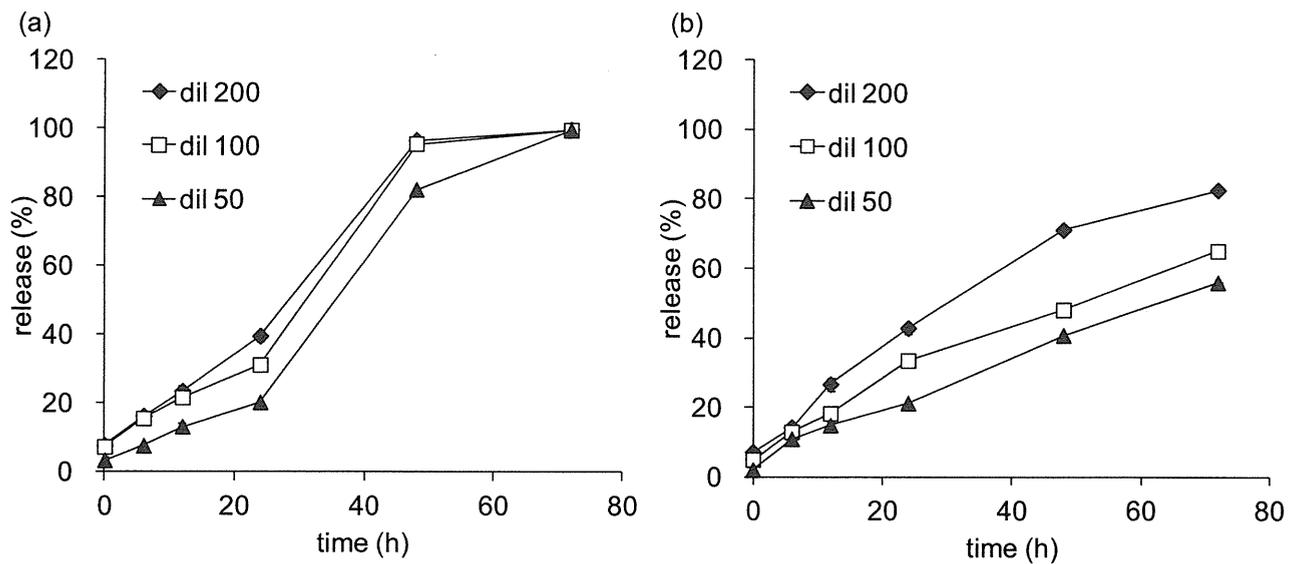


図4 希釈倍率の DXR 放出挙動におよぼす影響  
 (a) PBS pH 5.5, (b) McIlvaine pH 5.5

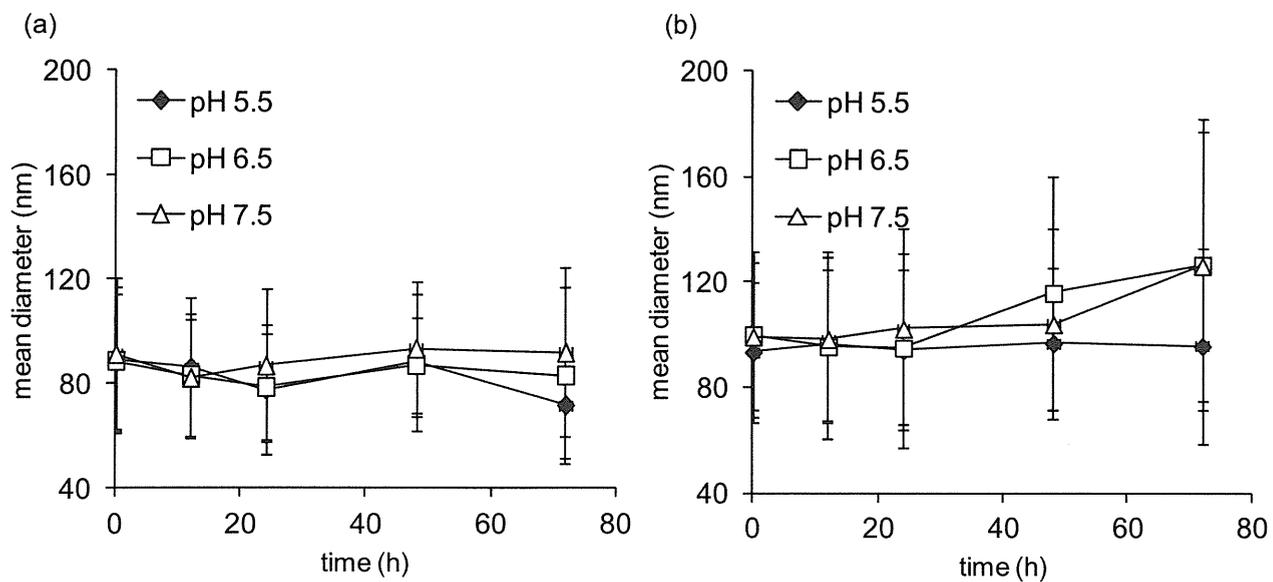


図5 57°Cにおける各緩衝液中の粒子径変化(ヒストグラム解析)  
 (a) PBS pH 5.5, (b) McIlvaine pH 5.5

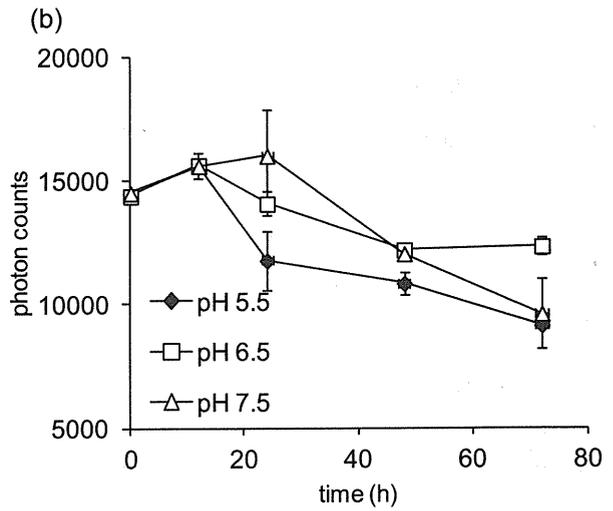
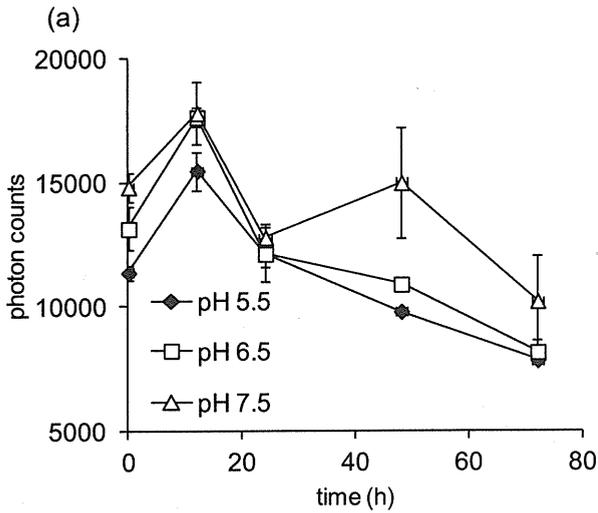


図6 57°Cにおける各緩衝液中の散乱強度の変化

(a) PBS pH 5.5, (b) McIlvaine pH 5.5

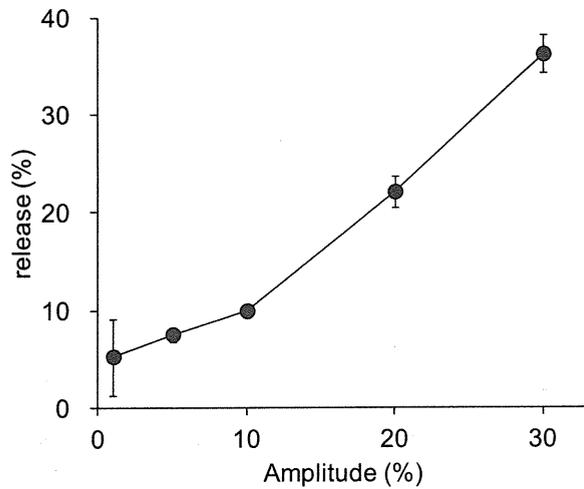


図7 超音波強度のDXR放出率に与える影響

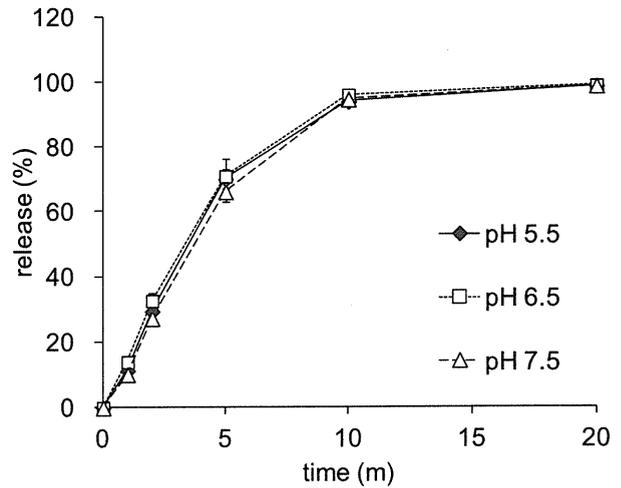


図8 緩衝液のpHがDXR放出挙動におよぼす影響

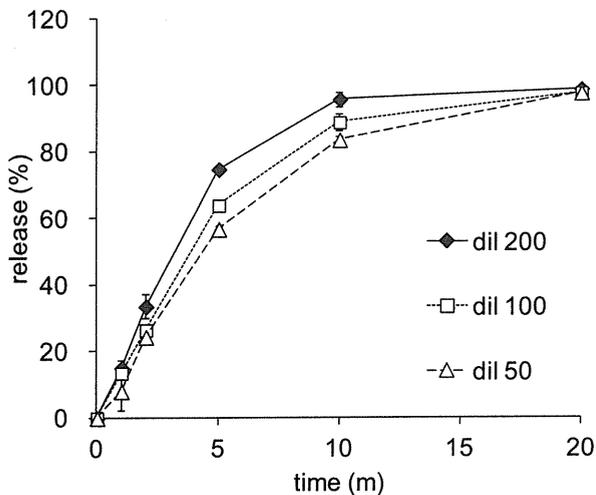


図9 希釈率のDXR放出挙動におよぼす影響

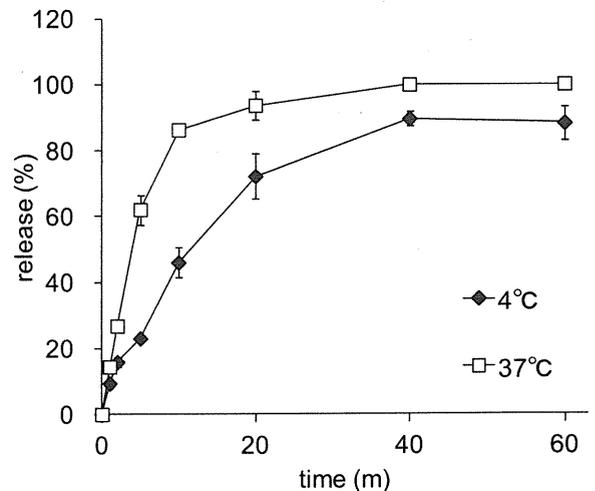


図10 試験温度のDXR放出挙動におよぼす影響

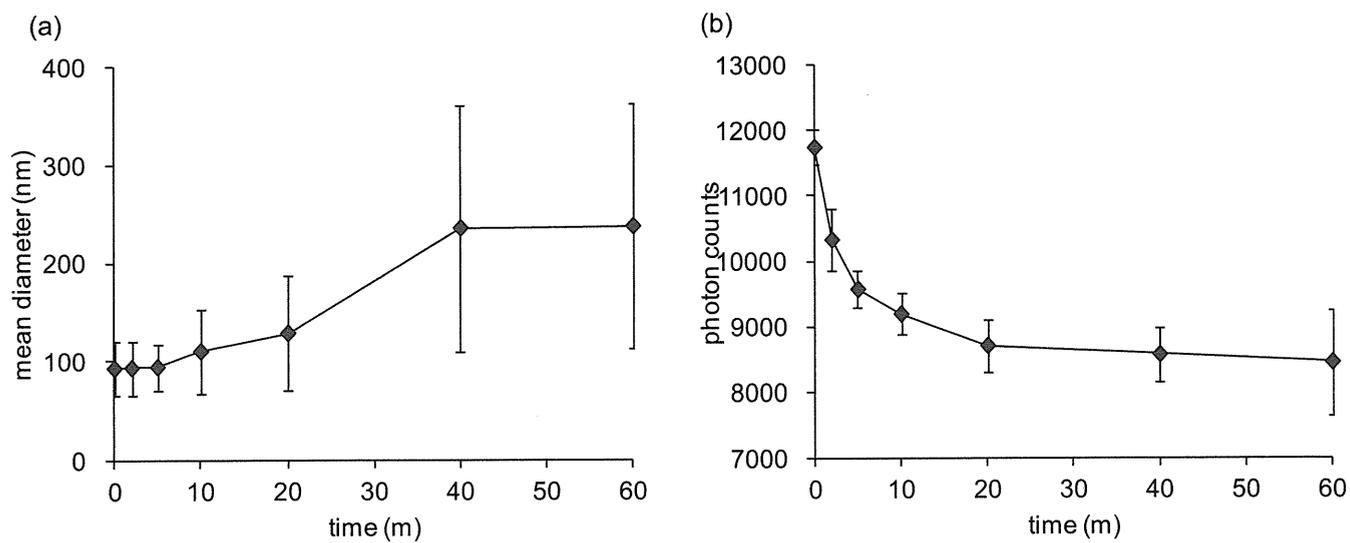


図11 超音波照射したリボソームの粒子径の変化(a)と散乱強度の変化(b)

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

後発医薬品の同等性ガイドラインにおける試験条件の最適化に関する研究

平成 23 年度 分担研究報告書

### 生物学的同等性試験ガイドラインの改正

分担研究者 四方田 千佳子 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 室長

#### (研究要旨)

平成 24 年 2 月付けで、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一連のガイドラインが改正された。平成 21 に発足した医薬品品質フォーラム溶出試験ワーキンググループにおいて、平成 9 年の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン発出以来の溶出試験に関わる経験を基に、溶出試験部分を中心とする改訂提案を行い、最終的に生物学的同等性試験ガイドライン検討会を経て改正に至ったものである。また、近年、医療用配合剤や剤形追加に係る医薬品としての口腔内崩壊錠の申請が多くなされるようになっており、このような状況に対応するため、医療用配合剤の生物学的同等性試験について Q&A の新規作成を行った。そこで、本研究において、ガイドラインの改正状況をまとめ、さらに医薬品のグローバルな製造及び供給が行われている現状を踏まえ、日本の生物学的同等性試験ガイドラインが海外においても周知されるよう、各ガイドライン及び Q&A のすべての英訳版を作成した。

#### 研究協力者

村主 教行 塩野義製薬(株)  
濱浦 健司 第一三共(株)  
岡崎 公哉 ファイザー(株)  
前田 裕之 中外製薬(株)  
山之内 由佳 バイエル薬品(株)  
近藤 涼 アストラゼネカ(株)  
伊豆津 建一 国立医薬品食品衛生研究所

に発足し、溶出試験条件の製剤特性等に応じた試験条件の柔軟性のあり方についての検討が開始された。その結果、溶出試験ワーキンググループの溶出試験改訂提案及び最近の経口投与製剤医薬品の申請状況等を踏まえて、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会にて生物学的同等性試験ガイドラインの改正が行われた。本研究では、ガイドラインの改正状況をまとめると共に、医薬品のグローバルな製造及び供給が行われている現状を鑑み、日本の生物学的同等性ガイドラインが海外においても周知されるよう、ガイドライン及び Q&A を英訳し、成果として公表することとした。

#### A. 研究目的

生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験は、平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号で後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが発出されて以来、国内における生物学的同等性試験で約 15 年間運用されてきた。その間の溶出試験の実施経験に基づき、溶出試験条件の改良を目指して、医薬品品質フォーラム溶出試験ワーキンググループが平成 21 年

#### B. 研究方法

平成 22 年に最終的にまとめられた医薬品品質フォーラム溶出試験ワーキンググループでの検討結果及び最近の配合剤の申請、剤形追加

に係る医薬品としての口腔内崩壊錠の申請における生物学的同等性試験ガイドラインの実施状況を踏まえてガイドラインの改正を行い、その英訳版を作成した。

### C. 研究結果

ガイドラインの改正に関わる、溶出試験条の検討結果の主な点は、以下の6点である。

- ① 溶出試験でパドル法, 50rpm でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合の対応
- ② 溶出試験で試験液が水の場合に水特有の問題がある場合の対応
- ③ 含量違い製剤, 処方変更製剤での「その他」に分類される成分の0.5%以内の変更の変更水準の検討
- ④ フィルム層が溶出に対して影響しないことを示した場合のフィルム層の変更水準の検討
- ⑤ 口腔内崩壊錠が剤形追加される場合についての記載
- ⑥ 医療用配合剤に関する新規 Q&A の作成  
これらの各ガイドラインの改正点(確認点も含む)を以下に列記する。詳細は、各ガイドライン及び Q&A を確認されたい。

#### 1. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン及び Q&A

- ・標準製剤が3ロット入手困難な場合、困難である妥当な理由があれば、2以下のロットから標準製剤を選択してよい。(Q&A Q-4)
- ・標準製剤を選定する溶出試験において、3ロットとも15分以内に85%以上溶出する場合、いずれのロットを標準製剤にしてよい。(含量違い製剤, 処方変更, 剤形追加のガイドラインも同様)

- ・ベッセル, パドルについて, 材質についての規定はないので, 吸着しない適切な材質のものを用いてよい。(Q&A Q-56)
- ・溶出試験において製剤が試験液中で浮遊する場合には, シンカーを使用してもよい。(Q&A Q-57)
- ・薄めた McIlvaine 緩衝液の pH 選定において, 科学的に妥当な理由があれば, 薬物溶解度や製剤特性等に基づいて pH を選択してもよい。(Q&A Q-48)
- ・McIlvaine 緩衝液を使用することに問題がある場合, 他の緩衝液を代替使用してよい。(Q&A Q-49)
- ・パドル法, 100rpm で実施すべき試験液性において, パドル法, 50, 75rpm の溶出試験で, 30分以内に標準製剤, 試験製剤ともに平均85%以上溶出する場合, パドル法, 100rpm の溶出試験を省略してもよい。
- ・パドル法, 50rpm でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合, パドル法, 75rpm, 又は, バスケット法, 100rpm で試験してよい。(含量違い製剤, 処方変更のガイドラインでは, ヒト試験を実施する場合のみパドル法, 75rpm で試験してよい。)
- ・ポリソルベート 80 を使用することに問題がある場合, ラウリル硫酸ナトリウムを用いてもよい。ラウリル硫酸ナトリウムを用いた場合の薬物の溶解度は, ポリソルベート 80 濃度が規定されている最大濃度の場合の溶解度を超えてはならない。
- ・試験液が水の場合に水特有の問題がある場合, 水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動を評価してよい。(Q&A Q-50) (含量違い製剤, 処方変更のガイドラインでは, ヒト試験を実施する場合のみ

水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動を評価してよい。）

- ・改正前は、標準製剤にラグ時間があるときのみ、溶出曲線の補正ができたが、改正後は、試験製剤のラグ時間がある場合でも溶出曲線の補正をしてもよい。
- ・溶出初期、急に立ち上がる場合の 5分間程度の間隔で測定したり、約 10%以内の間隔で溶出率を測定して、ラグ時間による溶出曲線の補正をする。（改正で下線部分が追加）（Q&A Appendix A）
- ・15分未満の時点を除いての溶出挙動の評価をしてもよい。
- ・規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間での溶出率のみで溶出挙動を評価してもよい。
- ・腸溶性製剤の pH1.2 の試験液では、規定された試験時間での溶出率のみで溶出挙動を評価してもよい。
- ・作用発現時間の差が医薬品の臨床的有用性に影響を与える可能性がある場合には、 $t_{max}$  も同等性評価パラメータとする。

## 2. 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（課長通知別紙2）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及び Q&A

### 1. 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

- ・最高含量製剤の溶出をもとに難溶性薬物を含む製剤かどうか（溶出試験条件）を判定する。（Q&A Q-34）
- ・改正前は、微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更のみ A 水準であったが、改正後、治療濃度域が狭い薬物を含む製剤、徐放性製剤、腸溶性製剤以外

の医薬品における次の①から③の変更を A 水準とする。

- ① 微量記載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更
- ② 有効成分の含有率の差が 0.5%以内の変更であって、製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更（例：質量が同じ 100mg の含量違い製剤の 1mg錠と 0.5mg錠は、A 水準）
- ③ 「その他」に分類される成分を同じ配合目的で 1.0%（含有率の差の絶対値の和）以内の範囲内で入れ替える変更（例：矯味剤から他の矯味剤への変更）

改正前では、治療濃度域が狭い薬物を含む製剤、徐放性製剤、腸溶性製剤の医薬品の微量載成分を除くすべての成分の組成比が同一である変更は、A 水準であったが、改正後、B 水準となる。ただし、散剤・顆粒剤をディスク式（無圧）で充てんした容れ目違いの硬カプセル剤の場合は、硬カプセル剤に特殊な処理を施す場合を除いて生物学的同等性試験は不要である。（Q&A Q-21）

### 2. 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

- ・改正前は、微量記載成分の変更のみ A 水準であったが、改正後、次の①から③の変更は A 水準となる。
  - ① 微量記載成分の変更
  - ② 治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、「その他」に分類される成分の含有率の差が 0.5%以内の変更であって、製剤質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更
  - ③ 治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について、「その他」に分類される成分

を同じ配合目的で 1.0% (含有率の差の絶対値の和) 以内の範囲内で入れ替える変更 (例: 矯味剤から他の矯味剤への変更)

- ・硬カプセルの殻の成分の変更において、カラゲナンをゲル化剤として使用しているカプセルの場合、pH6.8 の試験液には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第 2 液を用いて、溶出挙動が同等となる場合は、生物学的に同等とみなすことができる。いずれの溶出試験条件でも平均 85%以上溶出しない医薬品の場合、モデル薬物をいいて、カプセルの殻の成分の変更が溶出挙動に影響しないことを示すことが可能である。(Q&A Q-27)

### 3. 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, 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 共通

- ・パドル法, 50rpm で, 15 分以内に 85%以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤については, 規格試験のデータを基に標準製剤を選択してよい。また, 治療濃度域の狭い薬物を除き, パドル法, 50rpm で, 30 分以内に 85%以上溶出することが規格試験結果から確認できる製剤についても, 規格試験のデータを基に標準製剤を選択してよい。(Q&A Q-38)
- ・パドル法, 50rpm でベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が認められる場合, バスケット法, 100rpm で試験してよい。(後発医薬品ガイドラインに従ってヒト試験を実施する場合のみパドル法, 75rpm で試験してよい。)
- ・水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合, 水に替えて, 0.2% 塩化ナトリウ

ム溶液を用いてよい。

- ・治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について, 内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が 7.0%以下のフィルム層の変更であって, フィルム層が溶出に対して影響しないことを示した場合, B 水準とする。内核錠に対してフィルムコーティング錠の溶出挙動が同等と判定されるとき, フィルム層が溶出に対して影響しないとみなす。いずれの溶出試験条件でも平均 85%以上溶出しない医薬品の場合, モデル薬物を用いて, フィルム層が溶出に対して影響しないことを示すことが可能である。フィルム層が溶出に対して影響しないことを示せた場合, A 水準に規定された溶出試験を行う。

- ・腸溶性製剤において, 腸溶機能を有する構成基本単位の直径を 4 mm 未満から 4 mm 以上への変更, あるいはその逆の変更の E 水準では, 食後投与試験を追加して実施する。

### 3. 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及び Q&A

- ・改正前は, 標準製剤の選定を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験条件」で行う記載になっていたが, 改正後は, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」と同じ方法で選定できる記載とした。
- ・改正前は, 腸溶性製剤において少なくとも一方の製剤が腸溶性製剤の場合に食後投与試験を追加して実施することになっていたが, 改正後は, 腸溶機能を有する基本構成単位の直径が 4 mm 未満から 4 mm 以上になる剤形追加, あるいはその逆の剤形追加の場合のみ食後投与試験を追加して実施する。

・標準製剤は原則として先発医薬品であるが、先発医薬品の入手が困難な場合、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。(Q&A Q-3)

・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、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&A Q-4)

口腔内崩壊錠が剤形追加されるケースについて以下の記載が Q&A にされた。

・経口徐放性製剤は原則として、本ガイドラインの適用の対象とはならないが、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、本ガイドラインの対象とする。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。(Q&A Q-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。(Q&A Q-5)

・通常の口腔内崩壊錠では、「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が、腸溶性あるいは徐放性の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。(Q&A Q-6)

#### 4. 医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q&A

今回、新規に作成された Q&A であり、後

発医薬品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。

#### 5. 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

今回、新規に作成された Q&A であり、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。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賦形剤とみなして処方変更の程度を計算する。

#### 6. 各ガイドライン及び Q&A の英訳版の作成

医薬品のグローバルな製造及び供給が行われている現状を踏まえ、本研究において、各ガイドライン及び Q&A の英訳版を作成した。作成された英訳版を本研究の添付資料とした。ただし、これらの英訳版は、参照用であり、日本語版である課長通知及び事務連絡の別紙が正式版である。

#### D. 改正経緯のまとめ

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン、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、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、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は、それぞれ、平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号、平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号、平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号、平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 783 号で発出された。その後、剤形追加ガイドラインを除き、平成 13 年 5 月及び平

成 18 年 11 月に一部改正されているが、溶出試験条件についての改訂はされていない。

生物学的同等性の溶出試験について、平成 20 年 10 月 27 日に「医薬品の生物学的同等性確保における溶出試験の有用性と限界」をテーマとして日本公定書協会主催で第 36 回薬事エキスパート研修会が開催され、そこでの討論において、溶出試験をサイエンス・リスクベースで考える学官産のディスカッションの場が必要となった。この経緯により、医薬品品質フォーラムにおいて溶出試験ワーキンググループを設置することが決定され、平成 21 年にワーキンググループが発足した。厚生労働省審査管理課から 2 名、医薬品医療機器総合機構から 6 名、明治薬科大学から 1 名、国立医薬品食品衛生研究所から 1 名、製薬協製剤研究部会から 14 名、日本ジェネリック製薬協会から 2 名の学官産からなるワーキンググループで、1 年半にわたる 9 回の会議で議論が行われた。医薬品の承認申請に関わる課題について学官産が参加し実験データなどを基に長期にわたりこのように議論する場を持ったのは、国内で初めてであり、画期的な活動であった。まとめられた検討結果は、平成 22 年 12 月 15 日に「生物学的同等性試験ガイドラインの改訂に向けて—医薬品品質フォーラム溶出試験 WG—」をテーマとして開催された第 10 回医薬品品質フォーラムにて発表された。

当該溶出試験に関する検討内容及び最近の経口投与製剤医薬品の申請状況等を踏まえて、厚生労働省後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会（検討委員 8 名、オブザーバー 5 名、事務局 2 名）において約 10 回にわたる検討会が開催された。剤形追加として生物学的同等性試験がされる口腔内崩

壊錠についての記載の追記、医療用配合剤の生物学的同等性試験の考え方を示す「医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q&A」案及び「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」案の作成が行われた。

これらの改正案について平成 23 年 7 月 7 日～8 月 5 日まで厚生労働省においてパブリックコメントが実施された。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及び Q&A は、別途、平成 20 年 2 月 12 日～3 月 12 日までパブリックコメントが実施された。パブリックコメントで出された意見も取り入れ、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号医薬局審査管理課長通知別紙にて改正生物学的同等性試験ガイドライン、平成 24 年 2 月 29 日付医薬局審査管理課事務連絡別紙にて改正生物学的同等性試験ガイドライン Q&A が発出された。

また、後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会及びその関係者と溶出試験ワーキンググループに引き続き発足された医薬品品質フォーラム開発段階 BA/BE ワーキンググループの一部メンバーによりガイドライン及び Q&A の英訳がなされた。

#### E. 添付資料

The following 9 attachments should be used for reference. Formal versions are the attachments in Japanese of Division-Notification 0229 No. 10 and Clerical Notification of Pharmaceutical and Food Safety Bureau dated February 29, 2012  
Attachment 1: English version of Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products

Attachment 2: English version of Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products Q&A( February 29, 2012)

Attachment 3: English version of Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms

Attachment 4: English version of Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms

Attachment 5: English version of Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms, Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms Q&A

Attachment 6: English version of Guideline for Bioequivalence Studies for Different Oral Solid Dosage Forms

Attachment 7: English version of Guideline for Bioequivalence Studies for Different Oral Solid Dosage Forms Q&A

Attachment 8: English version of Bioequivalence Studies of Generic Products for Ethical Combination Drug Products

Attachment 9: English version of Bioequivalence Studies for Different Strengths of Ethical Combination Drug Products and Formulation Changes of Ethical Combination Drug Products Q&A

**F. 参考文献**

なし.

**G. 研究発表**

なし.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし.

# **Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products**

## **Index**

Section 1: Introduction

Section 2: Terminology

Section 3: Tests

A. Oral immediate release products and enteric-coated products

I. Reference and test products

II. Bioequivalence studies

1. Test methods

1) Design

2) Number of subjects

3) Selection of subjects

4) Drug administration

a. Dose

b. Single vs. multiple dose studies

i. Single dose studies

ii. Multiple dose studies

5) Measurement of biological samples

a. Biological fluids to be sampled

b. Sampling schedule

## Attachment 1

c. Substances to be measured

d. Analytical method

6) Washout period

2. Assessment of bioequivalence

1) Parameters to be assessed

2) Bioequivalent range

3) Statistical analysis

4) Acceptance criteria

III. Pharmacodynamic studies

IV. Clinical studies

V. Dissolution tests

1. Number of vessels

2. Testing time

3. Testing conditions

1) Products containing acidic drugs

2) Products containing neutral or basic drugs, and coated products

3) Products containing poorly soluble drugs

4) Enteric-coated products

4. Acceptance criteria for similarity of dissolution profiles

VI. Reporting of test results

1. Samples

2. Results

1) Summary

2) Dissolution tests

3) Bioequivalence studies

4) Pharmacodynamic studies

5) Clinical studies

Attachment 1

B. Oral extended release products

I. Reference and test products

II. Bioequivalence studies

1. Test method

2. Assessment of bioequivalence

1) Bioequivalence range, parameters, data transformation and statistical analysis

2) Acceptance criteria

III. Pharmacodynamic and clinical studies

IV. Dissolution tests

1. Number of units

2. Testing time

3. Test conditions

4. Acceptance criteria for similarity and equivalence of dissolution profiles

V. Reporting of test results

C. Non-oral dosage forms

I. Reference and test products

II. Bioequivalence studies

III. Pharmacodynamic and clinical studies

IV. Release tests or physicochemical tests

V. Reporting of test results

D. Dosage forms of which bioequivalence studies are waived

Appendix.

Appendix 1.  $f_2$  (similarity factor) and time points for comparisons

Appendix 2. Adjusting dissolution curves with lag times

Attachment 1

Table List of abbreviations of parameters

Fig. 1. Bioequivalence study of oral dosage forms

Fig. 2. Judgment of dissolution similarity

Fig. 3. Judgment of dissolution equivalence

## Section 1: Introduction

This guideline describes the principles of procedures of bioequivalence studies of generic products. The objective of the study is to assure therapeutic equivalence of generic products to innovator products. In the bioequivalence study, bioavailability should be compared for innovator and generic products. If this is not feasible, pharmacological effects supporting therapeutic efficacy or therapeutic effectiveness in major indications should be compared (These comparative tests are hereafter called pharmacodynamic studies and clinical studies, respectively). For oral products, dissolution tests should be performed, since they provide important information concerning bioequivalence.

## Section 2: Terminology

Terms used in the guideline are defined as follows:

**Bioavailability:** The rate and extent of absorption of active ingredients or active metabolites from a product into the systemic circulation.

**Bioequivalent products:** Drug products having the equivalent bioavailability.

**Therapeutically equivalent products:** Drug products having the equivalent therapeutic efficacies.

**Innovator products:** A drug products that have been approved as a new drug, or a drug that corresponds to one.

**Generic products:** Products of which active ingredients, strengths, dosage forms, and dosage regimens are the same as those of innovator products.

## Section 3: Tests

### A. Oral immediate release products and enteric-coated products

#### I. Reference and test products

In principle, dissolution tests (Sec. 3.A.V.) should be performed using the following test solution 1) or 2), using 6 vessels or more for three lots of innovator products by the paddle method at 50 rpm. Among the three lots, the one which shows intermediate dissolution should be selected as the reference product. When the average dissolutions of the three lots reach 85% within 15 min, any lots can be used as the reference product.

- 1) The specification test solution when the dissolution specifications are established in the specifications and test procedures.
- 2) Among the test solutions described in the dissolution conditions in Sec. 3 A.V., when the average dissolution of at least one lot reaches 85%, the test solution providing the slowest dissolution should be selected. When the average dissolution of any of the lots

does not reach 85%, the test solution providing the fastest dissolution should be used.

If a reference product cannot be appropriately selected for the drug product by dissolution testing as described above, the reference product should be the innovator product lot that shows intermediate characteristics when either a dissolution (release) test appropriate for the characteristics of the drug product or a substitute physicochemical test is performed. If the drug is administered as a liquid where the active ingredient dissolves, an appropriate lot can be used as a reference product without performing dissolution tests.

It is recommended to use a lot manufactured at the same lot size as the full-scale production. However, a lot manufactured at a scale of not less than 1/10 of a full-scale production also can be used. If the product is a homogeneous liquid where the active ingredient dissolves, a lot of which manufacturing scale is less than the 1/10 can be used. Manufacturing method of the test product and commercial products should be similar and quality and bioavailability of both products should be equivalent.

A reference product whose content or potency is as close as possible to the labelled claim should be used. Furthermore, it is preferable that the difference between the content or potency of the test product and that of the reference product be within 5% of the labelled claim.

## **II. Bioequivalence studies**

### **1. Test methods**

Appropriate study protocol including the required number of subjects and sampling intervals should be determined according to preliminary studies and previously reported data. The rationale of the protocol should be described.

#### **1) Design**

In principle, crossover studies should be employed with random assignment of individual subjects to each group. Parallel designs can be employed for drugs with extremely long half-lives.

#### **2) Number of subjects**

A sufficient number of subjects for assessing bioequivalence should be included. If bioequivalence cannot be demonstrated because of an insufficient number, an add-on subject study can be performed using not less than half the number of subjects in the initial study.

The add-on subject study should include at least one half of the number of subjects in the initial study. If the number of subjects in the initial study is 20 or more (10 subjects per group) or the total number of subjects in the initial study and add-on study is 30 or more, bioequivalence may be assessed based on the difference between the average bioavailability of the test product and that of the reference product and the results of dissolution testing, without depending on confidence intervals, as is explained below.

Multiple dose studies or studies with stable isotopes may be useful for highly variable drugs that require large sample sizes.

### 3) Selection of subjects

In principle, healthy adult volunteers should be employed.

If the use of the drug is limited to a specific population and test and reference products show a significant difference in dissolution\*<sup>a</sup> under one or more of conditions of the dissolution test (Sec.3 A.V), the bioequivalent studies should be performed using subjects from the specific population.

If the use of the drug is not limited to a specific population and test and reference products showed a specific significant difference in dissolution\*<sup>b</sup> at around pH 6.8 by the dissolution test (Sec.3 A.V) or between pH 3.0 and 6.8 for products containing basic drugs, subjects with low gastric acidity (achlorhydric subjects) should be employed unless the application of the drug is limited to a specific population. This rule is not applied to enteric-coated products.

When it is unfavorable to use healthy subjects because of potent pharmacological action or adverse (side) effects, patients receiving the medication should be employed. If the clearance of drug differs to a large extent among subjects due to genetic polymorphism, subjects with higher clearance should be employed.

Before, during and after studies, subjects' health condition should be monitored with close attention, especially, to adverse (side) effects.

\*a) Significant difference in dissolution means the following 2 cases;

1) The average dissolution of the slower-dissolution product is 50 % or less at the time when the average dissolution of the faster-dissolution product reaches 80 %. Also when the average dissolution of the faster product is 85 % or more within 15 min, the average dissolution of the slower product is not more than 60 % of that of the faster product. However, this rule is not applied when the average dissolution of both products is 85 % or more within 15 min after lag time (defined as the time when 5 % of the drug dissolves) and the difference in the mean lag time in dissolution between test and reference products is within 10 min.

2) The average dissolution of the slower product is not more than 60 % that of the faster product at the final testing time when the average dissolution of either product does not reach 80 % within the specified testing time. The rule is also not applied when the average dissolution of both products at the final testing time specified in Sec. 3 V.3 (2 hr in pH 1.2 medium and 6 hr in others) is 20 % or less, because of difficulty of appropriate comparison of their dissolution.

\*b) Specific significant difference in dissolution means when test and reference products showed a significant difference in dissolution around pH 6.8 (between pH 3.0 and 6.8 for products containing basic drugs), and they do not show a significant difference in other test conditions. This rule is not applied when test and reference products show a significant difference in dissolution around pH 6.8 (between pH 3.0 and 6.8 for products containing basic drugs), and also they show the same degree of or more significant difference in all other pH conditions.

### 4) Drug administration

a. **Dose:** One dose unit or a clinical usual dose should generally be employed. A higher

dose which does not exceed the maximal dose of the dosage regimen may be employed when analytical difficulties exist, such as high detection limit.

**b. Single vs. multiple dose studies:** In principle, bioequivalence studies should be performed by single dose studies. Multiple dose studies may be employed for drugs which are repeatedly administered to patients.

**i. Single dose studies:** Drugs are usually given to subjects with 100–200 ml water (normally 150 ml) after fasting for more than 10 hr. Fasting lasts for at least 4 hr post-dose. If the postprandial dose is specified in the dosage regimen, and if the bioavailability in fasting state is very poor, or high incidence of severe adverse events is anticipated, drugs may be given after food. In the fed study, a low fat diet of 700 kcal or less containing not more than 20 % by energy of the lipid should be employed. The meal should be eaten within 20 min, and drugs are administered according to the dosing regimen or 30 min after the meal, if the dosing time is not indicated in the regimen.

**ii. Multiple dose studies:** Drugs should, in principle, be administered to subjects under fasting conditions as in the single dose studies when biological fluids are sampled for the assessment of bioavailability. In the time period before fluids are sampled, drugs should repeatedly be given between meals (drugs should be administered more than 2 hr after a meal) at constant intervals.

## 5) Measurement of biological samples

**a. Biological fluids to be sampled:** Blood samples should generally be employed. Urine samples may be used if there is a rationale.

**b. Sampling schedule:** Blood samples should be taken at a frequency sufficient for assessing  $C_{max}$ , AUC and other parameters. Sampling points should be at least 7, including zero time, 1 point before  $C_{max}$ , 2 points around  $C_{max}$  and 3 points during the elimination phase. Sampling should be continued until  $AUC_t$  is over 80% of  $AUC_{\infty}$  (normally more than 3 times the elimination half life after  $t_{max}$ ). However, when the elimination half life of unchanged active ingredient or active metabolites to be measured is extremely long, blood samples should be collected for at least 72 hr. When urine samples are used, they should be collected in the same manner as blood samples. When F is evaluated by deconvolution, body fluid must be collected until completion of absorption, but collection of body fluid over a long period of time is not necessarily required.

**c. Substances to be measured:** As a general rule, the unchanged active ingredient should be measured. Major active metabolites may be measured instead of the unchanged active ingredient, if it is rational. Stereoselective assay is not generally required. However, when it is indicated that there exist stereoisomers with different activities for the main pharmacological effect, and stereoselective absorption or elimination, dependent on the absorption rate is noticeable, the enantiomer with higher activity should be measured.

**d. Analytical method:** Analytical methods should be fully validated regarding specificity, accuracy, precision, linearity, quantitation limit, and stability of substances in samples and so forth.

## 6) Washout period

Washout periods in crossover studies between administrations of test and reference products should usually be more than 5 times the elimination half life of the unchanged active ingredient or active metabolites to be measured.

## 2. Assessment of bioequivalence

### 1) Parameters to be assessed

If blood is the sampled body fluid,  $AUC_t$  and  $C_{max}$  should be used as the parameters for evaluation of bioequivalence in a single dose study, and  $AUC_\tau$  and  $C_{max}$  should be used in a multiple dose study. The measured value should be used for  $C_{max}$ , and the value calculated by the trapezoidal integration for AUC. If F can be calculated by deconvolution, F may be used instead of AUC.

$AUC_\infty$ ,  $t_{max}$ , MRT,  $k_{el}$  and so on should be used as reference parameters. In multiple dose studies,  $C_\tau$  is also used as a reference parameter. However, if differences in the time required for manifestation of the effect of the drug could affect its clinical usefulness,  $t_{max}$  should also be used as a parameter for evaluation of equivalence.

If urine is the sampled body fluid, the parameters  $Ae_t$ ,  $Ae_\tau$ ,  $Ae_\infty$ ,  $U_{max}$  and  $U_\tau$  should be used instead of  $AUC_t$ ,  $AUC_\tau$ ,  $AUC_\infty$ ,  $C_{max}$  and  $C_\tau$ . If differences in the time required for manifestation of the effect of the drug could affect its clinical usefulness, urine cannot be used as the sampled body fluid.

### 2) Bioequivalence range

If AUC and  $C_{max}$  are log-normally distributed, the bioequivalence acceptance range for each parameter is 0.80 to 1.25 when expressed as the ratio of the parameter's population means for the test product and reference product. If AUC and  $C_{max}$  are normally distributed, the acceptance range for each parameter is  $-0.20$  to  $+0.20$  when expressed as the ratio of the difference between the population mean for the test product and that for the reference product, to the population mean for the reference product. If the drug's effect is not strong, a wider bioequivalence acceptance range than those above is sometimes set for  $C_{max}$ . If  $t_{max}$  is used as a parameter to evaluate equivalence, an appropriate bioequivalence acceptance range should be set beforehand.

### 3) Statistical analysis

As a general rule, the parameters other than  $t_{max}$  are usually distributed log-normally, so those parameters should be logarithmically transformed before the statistical analysis. The 90% shortest confidence interval or two one-sided  $t$  tests with the significance level of 5% should be used. Other reasonable statistical methods also can be used. When add-on subject study is performed and there are no fundamental differences between the two studies in formulation, design, assay and subjects, data from the initial and add-on subject studies can be pooled and statistically analyzed. In the pooled analysis, the study must be added as a source of variation.

### 5) Acceptance criteria

Products are considered to be bioequivalent, if the 90% confidence interval of