

**第10回医薬品品質フォーラムシンポジウム
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 での議論から -**

生物学的同等性試験ガイドラインの 溶出試験における個々の課題（1）

製薬協 製剤研究部会

第一三共 製剤技術研究所

濱浦 健司

医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目

<その1>

【現行BEガイドラインの記述内容の確認（現時点で運用可）】

- ・ 標準製剤が3ロット入手困難な場合の対応
- ・ ベッセル、パドルの材質
- ・ 浮遊する製剤におけるシンカー使用
- ・ 最高含量による難溶性判定

【一定の条件の下での試験削減（ガイドライン改訂後、運用可）】

- ・ 出荷試験による標準製剤選定
- ・ 溶出試験液のpH選定
- ・ パドル法100rpm試験の省略

【試験条件の代替（ガイドライン改訂後、運用可）】

- ・ バスケット法100rpm/パドル法75rpmによる代替（パドル法50rpm）
- ・ ポリソルベート80以外の界面活性剤使用（ポリソルベート80）
- ・ McIlvaine緩衝液以外の緩衝液使用（McIlvaine緩衝液）
- ・ 塩化ナトリウム水溶液による代替（水）
- ・ 水の溶出データの取り扱い（ヒト試験実施時のみ）

医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目

【ガイドライン運用変更(ガイドライン改訂後、運用可)】

- 試験製剤のラグ時間補正
 - 中間評価する時点の最短時間
 - 溶出初期、急に立ち上がる場合のラグタイム補正
 - 溶出率が10%以下の場合の中間時点での評価(不要)
 - 腸溶性製剤のpH1.2における中間時点での評価(不要)
-

<その2>

- 最高含量を超えた溶出評価
- 「その他」に分類される添加剤の算出
- 非機能フィルムコートの変更水準の算出
- カプセル剤皮変更
- モデル低胃酸被験者による代替

【配合剤に関するBEガイドライン運用(Q&A発出後、運用可)】

医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目

<その1>

【現行BEガイドラインの記述内容の確認（現時点で運用可）】

- 標準製剤が3ロット入手困難な場合の対応
- ベッセル、パドルの材質
- 浮遊する製剤におけるシンカー使用
- 最高含量による難溶性判定

【一定の条件の下での試験削減（ガイドライン改訂後、運用可）】

- 出荷試験による標準製剤選定
- 溶出試験液のpH選定
- パドル法100rpm試験の省略

【試験条件の代替（ガイドライン改訂後、運用可）】

- バスケット法100rpm/パドル法75rpmによる代替（パドル法50rpm）
- ポリソルベート80以外の界面活性剤使用（ポリソルベート80）
- McIlvaine緩衝液以外の緩衝液使用（McIlvaine緩衝液）
- 塩化ナトリウム水溶液による代替（水）
- 水の溶出データの取り扱い（ヒト試験実施時のみ）

標準製剤が3ロット入手困難な場合の対応

【現状の課題点】

年間1ロット程度の製造しか行なわれていない等の場合、3ロットの標準製剤の入手が困難である。

【産からの要望、提案】

標準製剤の選定において3ロットを入手することが困難な場合、妥当な理由があれば、2ロット又は1ロットから標準製剤を選定してよい。

【合意内容】

3ロットの入手が困難な場合、現行BEガイドラインのQ&Aにおいても2ロットを認めている。1ロットしかない場合は、事前に相談する。

ベッセル、パドルの材質

【現状の課題点】

原薬の性質または製剤的要因により、有効成分がベッセル、パドルに吸着し、溶出率が低下することがある。

【産からの要望、提案】

有効成分がベッセル、パドルに吸着する場合、吸着しない材質を選択できる。

【議論の経緯】

- 有効成分がガラス製ベッセルに吸着する場合、テフロン製など吸着しにくい材質のベッセルを使用したい。
- ベッセル、パドルについて、材質の規定はしていないので、可能である。

【合意内容】

ベッセル、パドルについて、材質の規定はないので、吸着しない適切な材質のものを選択することで良い。

浮遊する製剤におけるシンカー使用

【現状の課題点】

カプセル剤では、溶出試験中に浮遊するため、通常、シンカーを使用する。錠剤においても、浮いたり、試料投入後の落下位置が一定にならず、溶出の変動が大きくなることもある。

【産からの要望、提案】

カプセル剤と同様、錠剤においても、浮いたり、溶出の精度向上を目的に、シンカーを使用できる。

【議論の経緯】

- 製剤が浮く場合については、カプセル剤に限らず、シンカーを使用してよい。
- それ以外の理由(マウント等)の回避を目的とした使用は、溶出性と in vivoとの相関性があるもの等を除き、認められない。

【合意内容】

- 製剤が浮く場合、剤型に限らず、シンカーを使用してよい。
- 製剤が浮遊する以外の理由では、事例によって相談できる。
(例:溶出データとin vivo の関連性のデータがあるもの)

最高含量による難溶性判定

【現状の課題点】

難溶性薬物を含む製剤の定義について、含量により分類が異なる場合の考え方がBEガイドラインに明確に記述されていない。

【産からの要望、提案】

難溶性薬物を含む製剤の含量違い製剤において、高含量製剤で溶出試験条件を選定することによりよい。

【議論の経緯】

- このような事例では同一条件で溶出試験を実施して、判定基準は厳しい方を採用すべきである。
- 低含量製剤に対しては、界面活性剤を加えた緩和な溶出試験条件を選定してよいこととなる。

【合意内容】

評価すべき試験条件は最高含量製剤をもとに決定してよい。なお、複雑なケースはPMDAに相談することが望ましい。

医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目

<その1>

【現行BEガイドラインの記述内容の確認（現時点で運用可）】

- ・ 標準製剤が3ロット入手困難な場合の対応
- ・ ベッセル、パドルの材質
- ・ 浮遊する製剤におけるシンカー使用
- ・ 最高含量による難溶性判定

【一定の条件の下での試験削減（ガイドライン改訂後、運用可）】

- ・ 出荷試験による標準製剤選定
- ・ 溶出試験液のpH選定
- ・ パドル法100rpm試験の省略

【試験条件の代替（ガイドライン改訂後、運用可）】

- ・ バスケット法100rpm/パドル法75rpmによる代替（パドル法50rpm）
- ・ ポリソルベート80以外の界面活性剤使用（ポリソルベート80）
- ・ McIlvaine緩衝液以外の緩衝液使用（McIlvaine緩衝液）
- ・ 塩化ナトリウム水溶液による代替（水）
- ・ 水の溶出データの取り扱い（ヒト試験実施時のみ）

出荷試験による標準製剤選定

【現状の課題点】

BEガイドライン改正(2006.11.4)により、規格試験液における溶出プロファイルのみで標準製剤の選定が可能となった。しかし、出荷時に規格試験液において溶出試験を行なっているにもかかわらず、この溶出結果(特に1時点の場合)を元に標準製剤を選定することはできない。

【産からの要望、提案】

出荷時に実施する規格試験の結果から標準製剤を選択できる。

【議論の経緯】

- 30分で85%以上溶出するような即放性製剤では、溶出がヒトでの吸収の律速にならないという報告もあり、このような即放性製剤に限定すれば問題ないだろう。
- 15分で85%以上溶出する場合は問題ないと思われる。30分で85%以上溶出する場合も可能と思われるが、治療濃度域の狭い薬物は除くべき。
- 規格の時間が30分以内で設定され(一点管理)、試験表などから確認できるものに限る。実際には30分で85%以上溶出していても、規格が45分に設定され、30分で85%以上溶出することが記録から確認できないような製剤には適用できない。

出荷試験による標準製剤選定

【合意内容】

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。

溶出試験液のpH選定

【現状の課題点】

例えば、「中性又は塩基性薬物を含む製剤，コーティング製剤」については、pH3.0-5.0の範囲から、溶出試験液のpHを選択する必要がある(標準製剤が規定された試験時間以内に平均85 %以上溶出する条件で、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)。原薬の溶解度や添加剤の特性から、pH3.0-5.0の範囲内で製剤の溶出が大きく変わらないと推定している場合でも、機械的に0.5ユニット刻みで分析バリデーションを実施し溶出試験を実施している。

pH選定

酸性薬物を含む製剤：pH5.5-6.5, pH6.8-7.5

中性又は塩基性薬物を含む製剤：pH3.0-5.0

【産からの要望、提案】

原薬の溶解度、使用添加剤の特性から、BEガイドラインに規定されたpH範囲内で、溶出が大きく変わらないことが説明できる場合は、溶出試験を実施することなく、中間のpHを選択できる。

溶出試験液のpH選定

【議論の経緯】

- pHを範囲で設定したのは、個々の医薬品により0.5ユニットずつのpHの違いによって溶出特性が変わる場合があり、その違いを細かく確認する必要があると判断したためである。
- 一方、溶出が速い場合、実際にpH3.0-5.0の範囲の間のpHを0.5ずつ刻んで試験を実施するのは無駄な面もあるかと考える。
- 試験液のpH選定における溶出試験(予試験)条件の分析法バリデーションは、企業が妥当と判断できると考える方法により実施すればよい。

【合意内容】

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。

例えば、原薬の溶解度がいずれのpHでも高く、製剤においてもpH 1.2、pH 6.8、水で溶出性にほとんど差がない即放性製剤(溶出性にpH依存性のない製剤)の場合、pH 3-5範囲での薄めたMcIlvaine緩衝液のpH選択は、溶解度から考えて最も溶けにくいpHとすることができる。ただし、各pHの溶解度が試験に影響を及ぼさない程度の差と考えられる場合、中間のpH4.0を選択してもよい。

パドル法100rpm試験の省略

【現状の課題点】

即放性製剤において、パドル法50rpmにおいて、(いずれのpHでも)溶出が良好な場合でも、パドル法100rpmでの溶出試験を実施する必要がある。

<後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン>

1) 酸性薬物を含む製剤

回転数 (rpm)	pH
50	①1.2 ②5.5~6.5 ^{a)} ③6.8~7.5 ^{a)} ④水
100	①, ②, ③のうちのいずれか一つ ^{a)}

a) 標準製剤が規定された試験時間以内に平均 85 %以上溶出する条件で、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。

【産からの要望、提案】

パドル法100rpmで実施すべき溶出試験液性で、パドル法50rpmにおいて30分で85%以上溶出する即放性製剤の場合、パドル法100rpmの溶出試験を省略できる。

パドル法100rpm試験の省略

【議論の経緯】

- 一般的には、パドル法50rpmの方が溶出の識別性は高いが、先発製剤の崩壊が悪く原薬が速やかに溶出しない場合は、回転数が溶出に影響し、50rpmより100rpmの方が識別性が高い事例があった。BEガイドライン作成当時は、50rpmと100rpmのデータを併行し収集し、妥当であればパドル法回転数を100rpmにすることも考慮していた(やはり、50rpmが基本となる)。
- リスク管理の点でパドル法100rpmのデータも必要と考えている。
- 製薬協では、パドル法50rpmで標準製剤と試験製剤の溶出挙動に差が認められず(同等、類似)、パドル法100rpmで差が認められる(非同等、非類似)という事例は把握していない。
- 即放性製剤の場合、50rpmに比べ100rpmの方が識別性に優れる場合は想定し難い。
- 即放性製剤(30分で85%以上溶出する製剤)に限定するのであれば、許容される。

パドル法100rpm試験の省略

【合意内容】

パドル法, 100rpmで実施すべき試験液性において, パドル法, 50rpmの溶出試験で, 30分以内に標準製剤, 試験製剤ともに85%以上溶出する場合, パドル法, 100rpmの溶出試験を省略して, パドル法50rpmのみの溶出データを用い溶出挙動の評価を行ってもよい。

医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目

<その1>

【現行BEガイドラインの記述内容の確認（現時点で運用可）】

- ・ 標準製剤が3ロット入手困難な場合の対応
- ・ ベッセル、パドルの材質
- ・ 浮遊する製剤におけるシンカー使用
- ・ 最高含量による難溶性判定

【一定の条件の下での試験削減（ガイドライン改訂後、運用可）】

- ・ 出荷試験による標準製剤選定
- ・ 溶出試験液のpH選定
- ・ パドル法100rpm試験の省略

【試験条件の代替（ガイドライン改訂後、運用可）】

- ・ バスケット法100rpm/パドル法75rpmによる代替（パドル法50rpm）
- ・ ポリソルベート80以外の界面活性剤使用（ポリソルベート80）
- ・ McIlvaine緩衝液以外の緩衝液使用（McIlvaine緩衝液）
- ・ 塩化ナトリウム水溶液による代替（水）
- ・ 水の溶出データの取り扱い（ヒト試験実施時のみ）

バスケット法100rpm/パドル法75rpmによる代替

【背景】

規格試験では、パドル法50rpm以外の回転数や900mL以外の液量、パドル法以外の試験法(バスケット法)等が、ICH Q6Aに従い規格の設定されている製品がある。一方、現在、BEガイドラインでは、一律に溶出試験が規定され、パドル法(50rpm, 900mL)が基本の試験条件となっている。

【現状の課題点】

評価する製剤がベッセル内でマウントを形成する場合、溶出のバラツキが大きい、溶出率が低い場合がある。また、落下位置によって、溶出のバラツキが大きい場合がある。

- バスケット法100rpm
- パドル法75rpm

バスケット法100rpmによる代替

【産からの要望、提案】

マウントや落下位置が原因で、溶出挙動が大きく変動する場合、バスケット法100rpmにおける溶出試験データを元に、溶出の類似性、同等性を評価して良い。

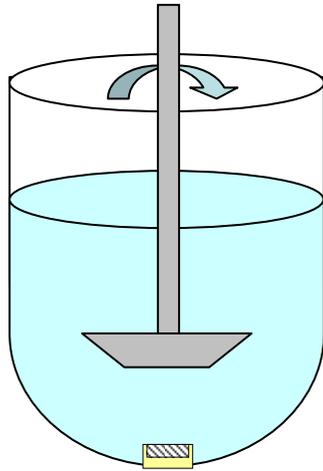
【議論の経緯】

- 規格試験条件と生物学的同等性試験条件の考え方：規格設定と生物学的同等性試験ガイドラインにおいてはコンセプトが異なる。
- 規格試験でバスケット法が定義されていても、そのみを理由としてバスケット法による代替は認められない（規格試験はロット間で最低、生物学的同等性を確保することを前提に、品質管理を目的とした条件、一方ガイドラインは複数の異なる溶出条件で観測した溶出挙動から見て製剤特性に殆ど差異がないことを示すための条件であり、両者を一致させる必然性はない）
- 回転バスケット法による代替が妥当と判断するためには、①当該溶出試験条件による試験結果と②溶出率とin vivo データとの関連性が必要。
 - ①パドル法50rpmと回転バスケット法の比較
 - ・ 溶解速度（流速/攪拌力）の比較
 - ・ 各種製剤の溶出試験
 - ②バスケット法とin vivoデータの関連性
（製薬協内でデータ有無の確認結果：2事例存在を報告）

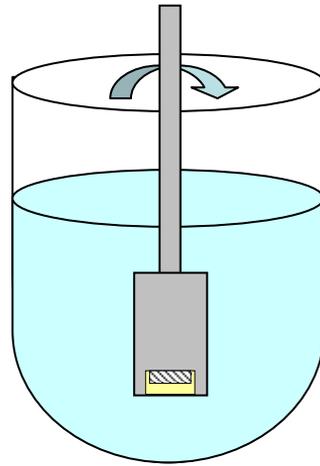
バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50rpm) と回転バスケット法の溶解速度(流速/攪拌力)比較

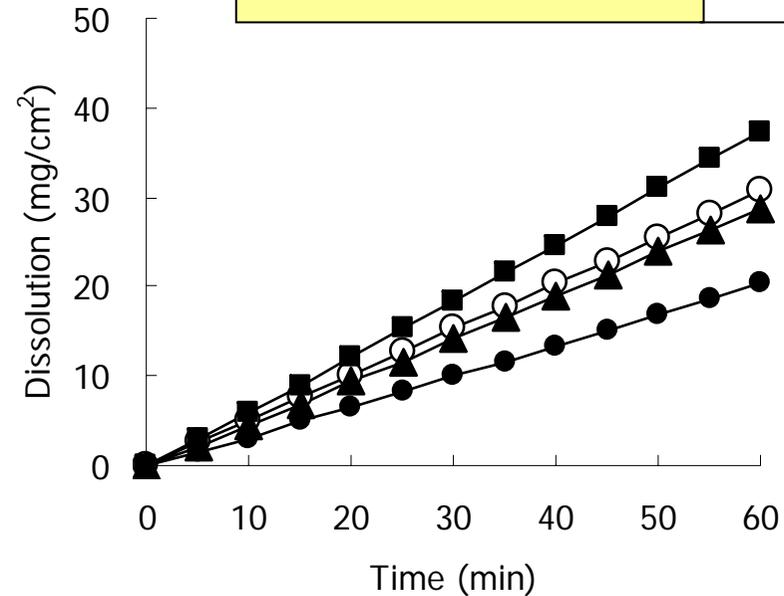
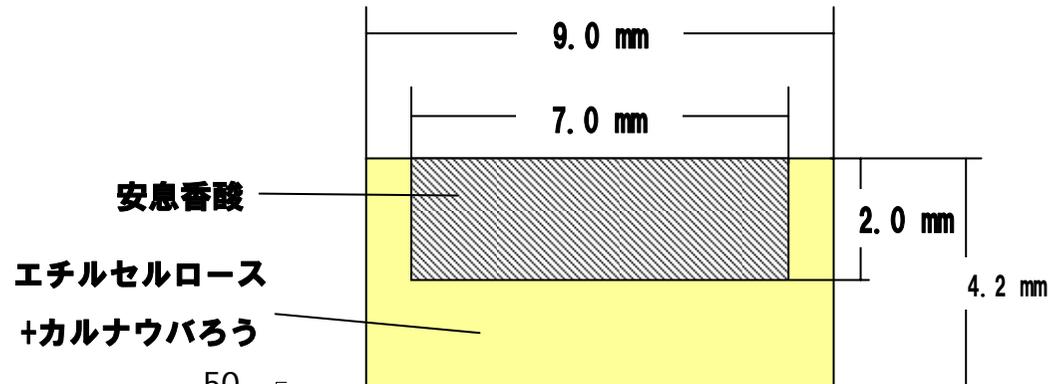
非崩壊性平面定速放出錠



パドル法
50rpm



回転バスケット法
50, 75, 100 rpm



溶出試験液：精製水

試験液量：900 mL

試験液温度：37℃

測定時間：5分間隔で60分まで

測定波長：227 nm

○—パドル法 50 rpm

●—回転バスケット法 50 rpm

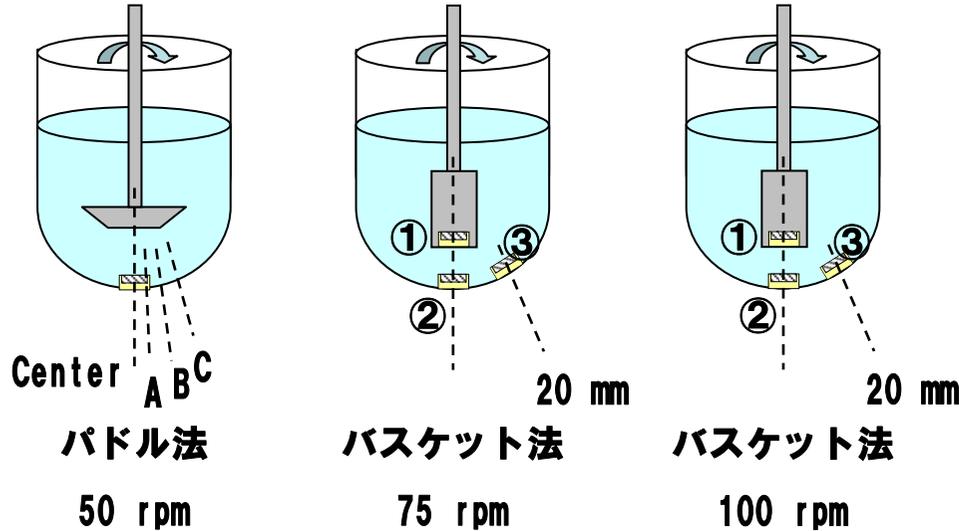
▲—回転バスケット法 75 rpm

■—回転バスケット法 100 rpm

バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50 rpm) と回転バスケット法の溶解速度 (流速/攪拌力) 比較

パドル法50rpmの錠剤落下位置中央以外では回転バスケット法100 rpmよりも速やかな溶出速度を示す。



A : 5 mm



B : 10 mm



C : 20 mm

溶出試験方法	回転数 (rpm)	位置	溶出速度 (mg/cm ² /min)
パドル法	50	Center	0.51
		A	0.79
		B	0.89
		C	0.87
回転バスケット法	75	①	0.48
		②	0.48
		③	0.39
	100	①	0.63
		②	0.59
		③	0.46

溶解速度の順番

バスケット法75rpm (バスケット内①、ベッセル②、③)

≤ **パドル法50rpm Center**

< バスケット法100rpm (バスケット内①、ベッセル②、③)

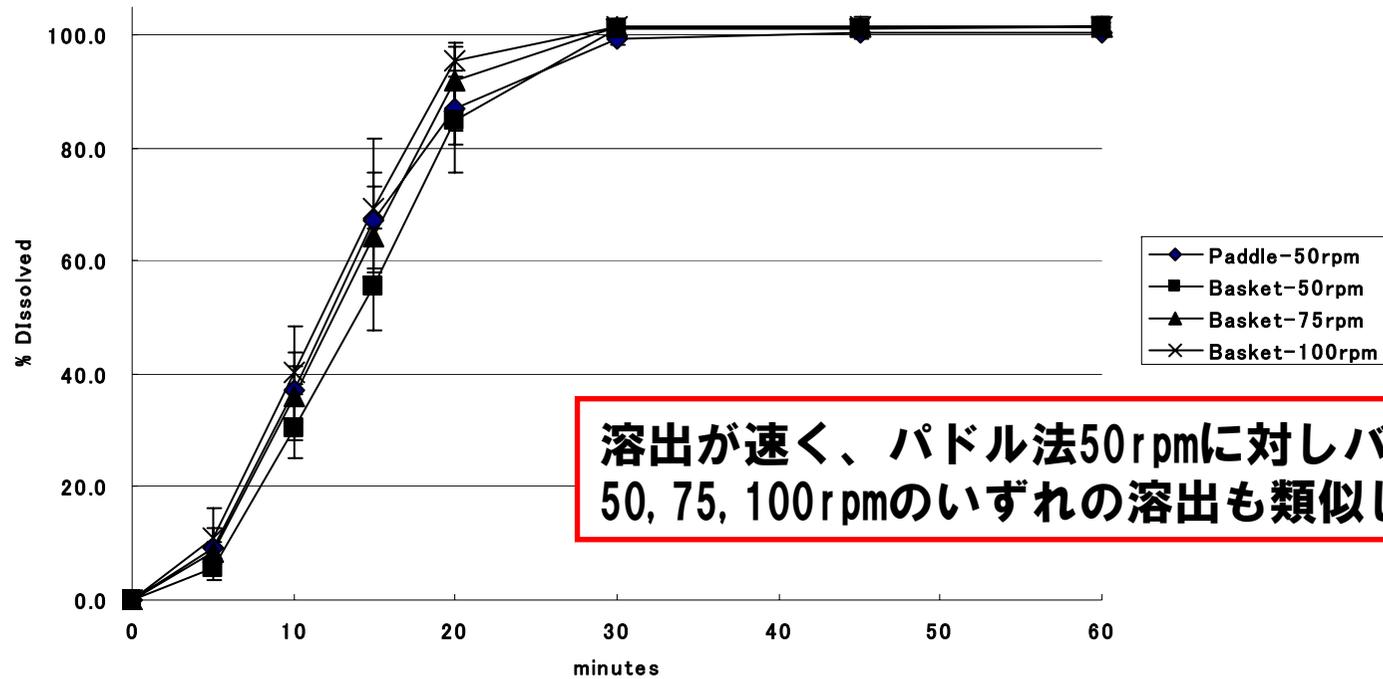
< パドル法50rpm A, B, C

パドル法において、錠剤もしくは錠剤の崩壊物は、真下のみに存在するわけではない。

バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50rpm) と回転バスケット法の溶出率比較

製剤A (フィルムコート錠 : マウントなし)
試験液 : JP I 液 (900mL)



溶出が速く、パドル法50rpmに対しバスケット法50, 75, 100rpmのいずれの溶出も類似している事例

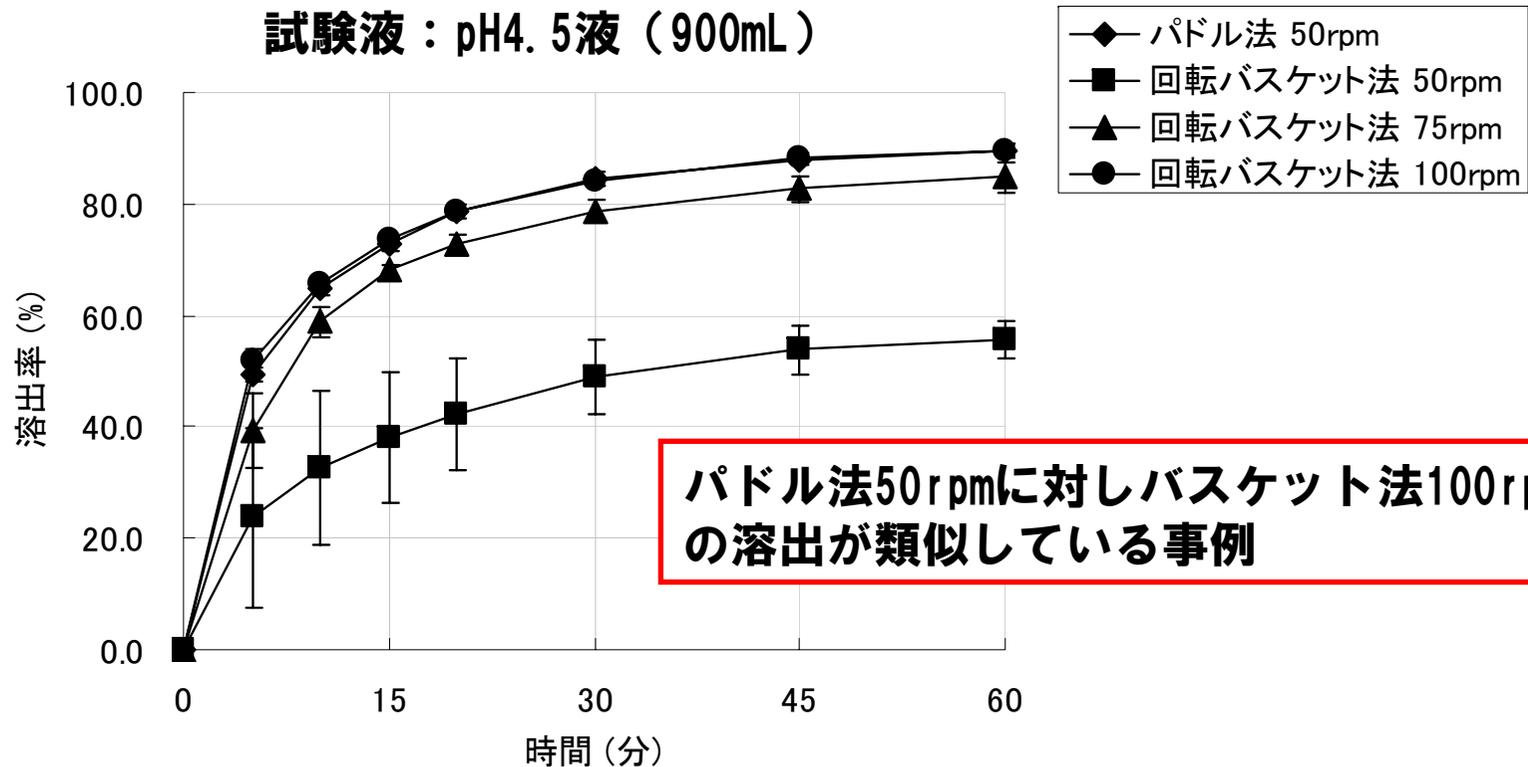
溶出時間 (Min)	溶出率 (%)						
	5	10	15	20	30	45	60
Paddle-50rpm	9.2	37.1	67.1	87.0	99.4	100.4	100.5
Basket-50rpm	5.6	30.4	55.4	84.8	101.1	101.2	101.4
Basket-75rpm	8.4	35.9	64.5	91.9	101.3	101.4	101.5
Basket-100rpm	11.0	40.3	69.4	95.4	101.5	101.4	101.4

バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50rpm) と回転バスケット法の溶出率比較

製剤B (フィルムコート錠: マウントなし)

試験液: pH4.5液 (900mL)



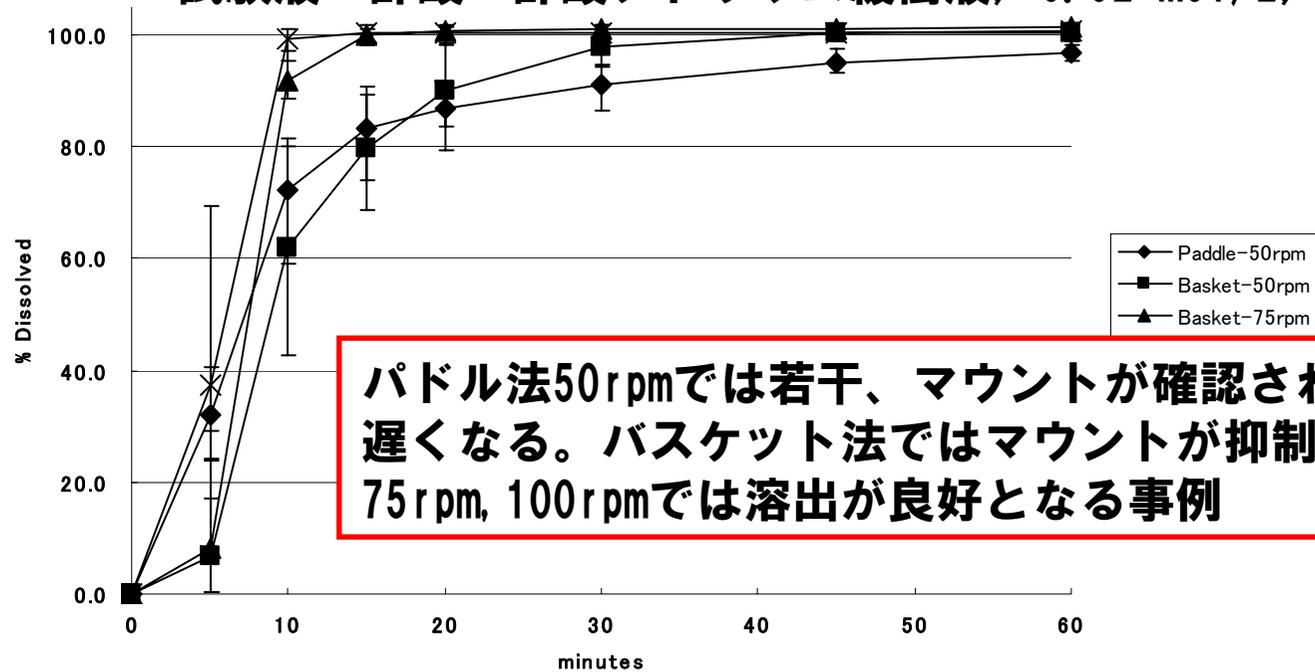
溶出時間 (Min)	溶出率 (%)						
	5	10	15	20	30	45	60
Paddle-50rpm	49.4	64.8	72.9	78.5	84.4	87.8	89.5
Basket-50rpm	23.7	32.7	37.9	42.6	49	53.9	55.5
Basket-75rpm	39.5	58.8	68.1	72.9	78.7	82.7	84.8
Basket-100rpm	52.0	65.8	73.5	78.6	84.1	88.2	89.6

バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50rpm) と回転バスケット法の溶出率比較

製剤C (フィルムコート錠: **マウントあり**)

試験液: 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.02 mol/L, pH4.0 (900mL)

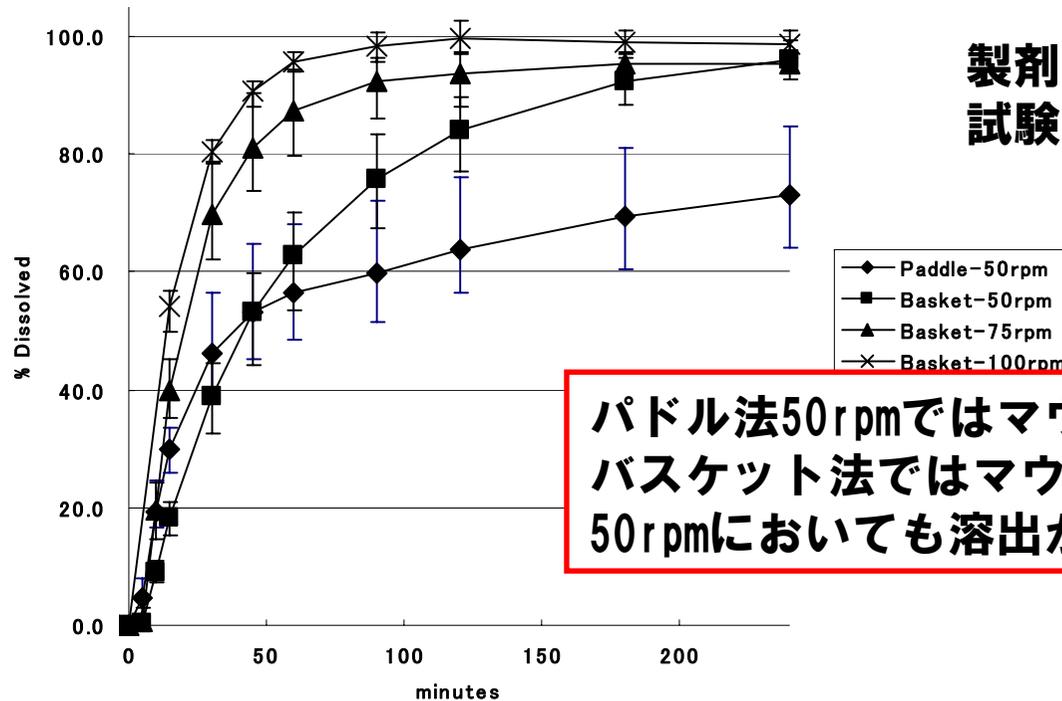


パドル法50rpmでは若干、マウントが確認され、途中から溶出が遅くなる。バスケット法ではマウントが抑制されるため75rpm, 100rpmでは溶出が良好となる事例

溶出時間 (Min)	溶出率 (%)						
	5	10	15	20	30	45	60
Paddle-50rpm	31.9	72.2	83.4	86.7	91.2	95.2	96.8
Basket-50rpm	6.6	62.1	79.9	89.9	97.9	100.2	100.3
Basket-75rpm	8.3	92.0	100.0	100.8	101.0	101.2	101.3
Basket-100rpm	37.5	99.2	100.3	100.4	100.4	100.5	100.7

バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50rpm) と回転バスケット法の溶出率比較



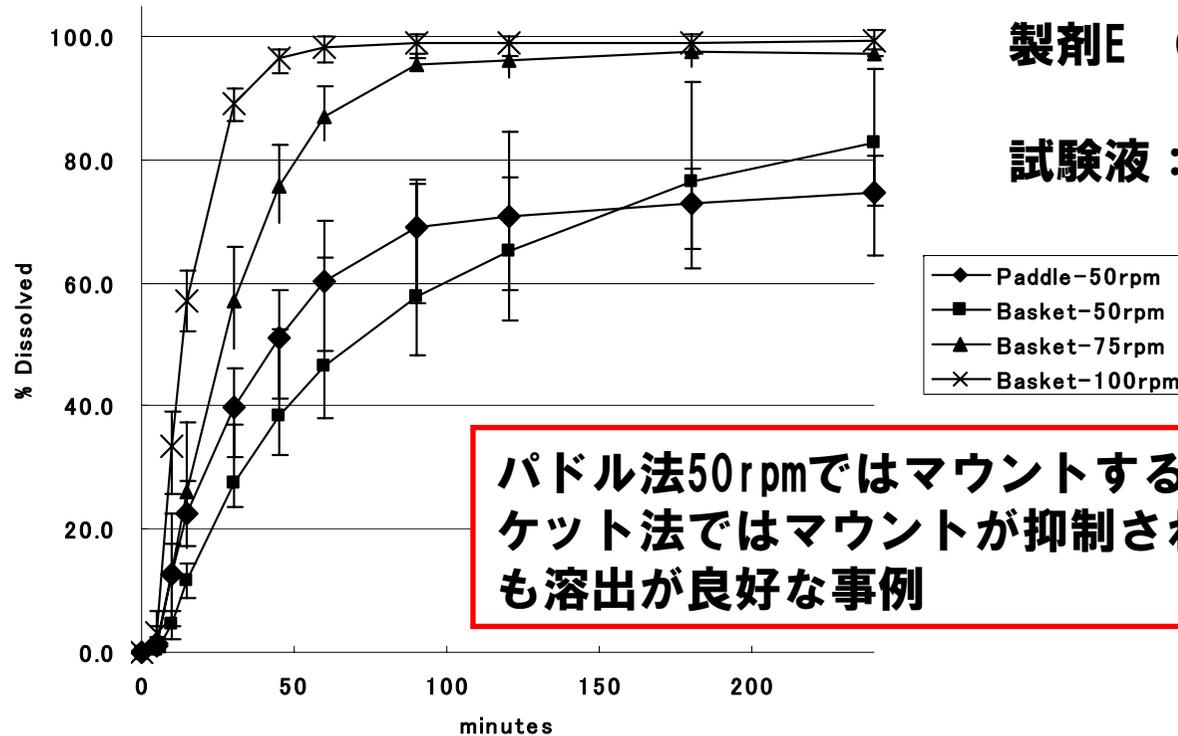
製剤D (糖衣錠: **マウントあり**)
 試験液: JPI液 (900mL)

パドル法50rpmではマウントするため溶出が低く、
 バスケット法ではマウントが抑制されるため、
 50rpmにおいても溶出が良好な事例

溶出時間 (Min)	溶出率 (%)									
	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240
Paddle-50rpm	4.6	19.4	29.8	46.3	53.2	56.6	59.8	64.0	69.5	73.2
Basket-50rpm	0.5	8.8	18.3	38.9	53.0	62.9	75.9	84.1	92.4	95.9
Basket-75rpm	0.7	19.6	40.0	69.7	81.0	87.4	92.3	93.8	95.4	95.3
Basket-100rpm			54.2	80.5	90.6	95.8	98.3	99.8	99.2	98.8

バスケット法100rpmによる代替

パドル法 (50rpm) と回転バスケット法の溶出率比較



パドル法50rpmではマウントするため溶出が低く、バスケット法ではマウントが抑制されるため、50rpmにおいても溶出が良好な事例

溶出時間 (Min)	溶出率 (%)									
	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240
Paddle-50rpm	1.0	12.8	22.6	39.8	51.3	60.4	69.1	70.7	72.9	74.8
Basket-50rpm	0.3	4.6	11.5	27.6	38.5	46.6	57.9	65.2	76.4	82.8
Basket-75rpm	1.4	12.9	26.2	57.1	75.6	86.9	95.6	96.2	97.4	97.2
Basket-100rpm	3.3	33.3	57.2	89.0	96.6	98.2	99.1	99.0	99.1	99.5

バスケット法100rpmによる代替

【検討結果概要】

パドル法と回転バスケット法の溶解速度(流速/攪拌力)の比較、パドル法と回転バスケット法の溶出挙動を比較結果より、回転バスケット法100rpmはパドル法50rpmと等価と考えられる。

【合意内容】

＜マウントに限定＞

マウントにより溶出のバラツキや溶出低下が起こり、評価が適切に行なえない場合は、該当する試験液については回転バスケット法(100rpm,900mL)を用いて溶出挙動の評価(同等性、類似性)をしてよい。

パドル法75rpmによる代替

【産からの要望、提案】

マウントや落下位置が原因で、溶出挙動が大きく変動する場合、パドル法75rpmにおける溶出試験データを元に、溶出挙動の類似性、同等性を評価できるようにすべきである。

【議論の経緯】

- 処方変更、含量違い製剤で、ヒトBE試験を実施しない(溶出試験のみでBEをみなせる)場合、パドル法75rpmの溶出条件を採用することは(すぐには)認められない。
- マウント現象により溶出が阻害されパドル法50rpmでは溶出挙動が類似とならない場合、第一基準(90%信頼区間)でBEを示す必要があり、その結果、被験者数は(必要以上に)多くなる。In vitroの溶出試験で特異的に起こるマウント現象などによる溶出阻害やバラツキのために、被験者数が多くなってしまふのは不合理である。
- ヒトでBE試験を実施する場合はヒトでの血中濃度のデータがある。不必要に被験者数が多くなるのを避けるため、パドル法50rpmに替えてパドル法75rpmで溶出挙動の評価をし、第二基準(C_{max} , AUCの平均値の比 $\leq (0.90, 1.11)$) + 溶出の類似性(パドル法75rpmデータ許容)の判定基準を適用するのは妥当と考えられる。
- 上記ヒト試験が実施されるBE試験で蓄積されるデータに基づき、今後、処方変更、含量違い製剤において、溶出試験のみでBEとみなせる場合にも、パドル法75rpmを採用できるかを検討する。

パドル法75rpmによる代替

【合意内容】

「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従ってヒト試験を実施する場合、マウント現象などによる溶出阻害やバラツキが明らかな場合に限定し、50rpmにおける溶出試験を75rpmに、変更して実施して、その結果で溶出挙動の類似性の評価*を行ってもよい。

*現時点、徐放性製剤については議論していない。

バスケット法100rpmによる代替（例）

含量追加、処方変更ガイドライン：**ヒト試験不要**の変更水準

前提：pH4、パドル法50rpmにおいてマウントを形成し非同等。

	試験条件	現行	改訂後
溶出試験条件	pH1.2, 50rpm	同等	同等
	pH4, 50rpm	非同等 (マウント原因)	同等 バスケット法100rpm代替*
	pH6.8, 50rpm	同等	同等
	水, 50rpm	同等	同等
	水, 100rpm	同等	同等
BE	溶出	ヒト試験要	BEとみなせる

* パドル法50rpmデータ取得は取得

パドル法75rpm/バスケット法100rpm による代替（例）

後発品、剤形追加
処方変更、含量追加：**ヒト試験が必要な変更水準**

前提：pH4、パドル法50rpmにおいてマウントを形成し非類似。

	試験条件	現行	改訂後	改訂後
溶出試験条件	pH1.2, 50rpm	類似	類似	類似
	pH4, 50rpm	非類似	類似 バスケット法100rpm代替*	類似 パドル法75rpmで代替*
	pH6.8, 50rpm	類似	類似	類似
	水, 50rpm	類似	類似	類似
	水, 100rpm	類似	類似	類似
ヒトBE	第一基準	BE	BE	BE
	第二基準	適用不可	+溶出類似性 (全試験液)	+溶出類似性 (全試験液)

* パドル法50rpmデータは取得

第一基準：ヒトBE試験において90%信頼区間 $\subseteq (0.80, 1.25)$

第二基準：ヒトBE試験においてCmax, AUCの平均値の比 $\subseteq (0.90, 1.11)$ +溶出挙動

ポリソルベート80以外の界面活性剤使用

【現状の課題点】

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)Q-52」には、「難溶性薬物の溶出試験に用いられる界面活性剤の種類は、ラウリル硫酸ナトリウムはリン酸緩衝液と相互作用を起こす恐れがあったため用いないこととし、ポリソルベート80のみとした。」と記載されている。試験液中のポリソルベート80が製剤中の添加剤と相互作用して溶出挙動に影響するなど、ポリソルベート80を使用することが適切でない場合がある。

【産からの要望、提案】

試験液中のポリソルベート80が製剤中の添加剤と相互作用して溶出挙動に影響するなど、ポリソルベート80を使用することが適切でない場合には、他の界面活性剤を使用してよい。また、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を使用する場合は、緩衝剤としてリン酸二水素カリウムの代わりに相互作用のないリン酸二水素ナトリウムを用いて良い。

【議論の経緯】

＜現行ガイドラインにおける界面活性剤選択経緯＞

- SLSはリン酸緩衝液との相互作用することに加え可溶化能が高いため除外し、ポリソルベート80に限定した。
- 後発品ガイドラインではヒト試験を行うため、添加濃度の上限は1%とした。
- 処方変更・含量違いガイドラインではヒト試験を行わないため、界面活性剤添加により溶解度を増加させた条件で溶出挙動の同等性を評価することに懸念がある。
しかし、難溶性薬物の処方変更には必ずヒト試験が必要というのは厳しすぎると考え、処方変更の範囲が狭い場合にはポリソルベート80の添加を認めることとした。添加濃度はc. m. c. を超えない範囲で0.1%以下と設定し、厚生科学研究においても0.1%の妥当性の検討は行っている。

【議論の経緯】

- 界面活性剤と製剤添加剤との相互作用による溶出性の変化について報告あり。
 - ・ポリソルベート80とHPC-SL、HPMCとの相互作用
妹崎ら、薬剤学、62(3), p95(2002)
 - ・SLSとHPMCとの相互作用
(B. Abrahamsson, et al, Pharmaceutical Research, 11(8), p1093(1994))
- ポリソルベート80の使用に問題のある場合、代替の界面活性剤の使用を認める。ただし、代替による薬物溶解度の増大は認められない。
- 代替の界面活性剤としては、SLSに限定せず、添加濃度は現行のポリソルベート80の添加による溶解度を超えないという規定とする。

ポリソルベート80以外の界面活性剤使用

【合意内容】

溶出試験液中のポリソルベート80が製剤中の添加剤と相互作用して溶出挙動に影響するなど、ポリソルベート80を使用することが適切でない場合、ポリソルベート80に代えて他の界面活性剤を使用してよい。ただし、試験液中の薬物溶解度は、各ガイドラインで規定されているポリソルベート80の最高濃度における溶解度を超えてはならない。また、ラウリル硫酸ナトリウムを使用する場合は、緩衝剤としてリン酸二水素カリウムの代わりにリン酸二水素ナトリウムを用いてもよい。

【現状の課題点】

Mcllvaine緩衝液において、緩衝液成分と有効成分(又は添加物)が何らかの物理化学的反応を起こし、製剤の溶出性が大きく変動する場合がある。

【産からの要望、提案】

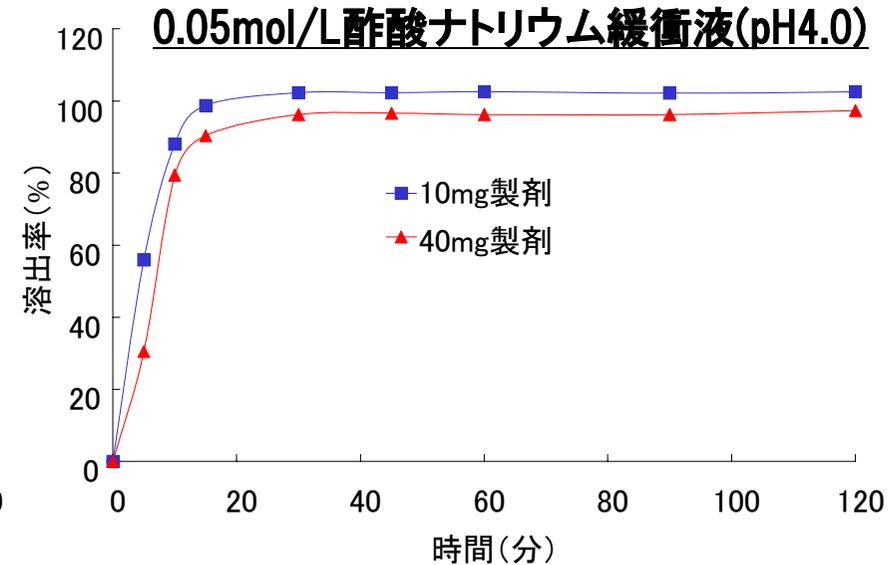
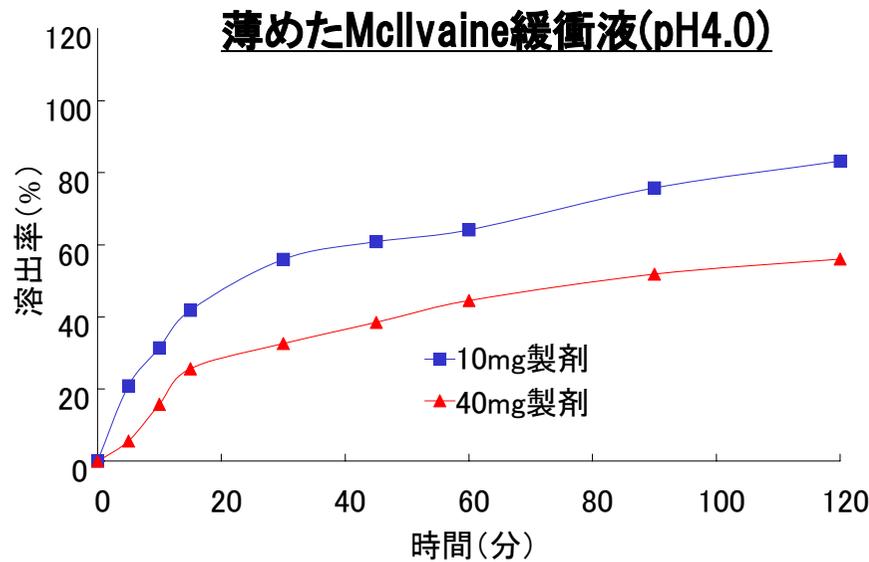
緩衝液成分との相互作用が原因で、製剤の溶出性が適切に評価できない場合、同じpH液性の他緩衝液系の代用が適当である。

【議論の経緯】

- 原因を明確とし、生体内で起こらないことを説明することは必要である。
- Mcllvaine緩衝液中に含有されるクエン酸と有効成分が相互作用し溶出が低下している事例を示す。酢酸緩衝液中では良好な溶出を示すこと、消化管液にクエン酸は高濃度に存在しないことから、Mcllvaine緩衝液中よりも酢酸緩衝液中での溶出挙動の方が、In vivoを反映していると推定される。

Mcllvaine緩衝液以外の緩衝液使用

● 事例



試験条件: 試験液: 900mL、パドル法、50rpm、37°C

- ・薄めたMcllvaine緩衝液では、製剤の適切な溶出性を評価できない。
- ・薄めたMcllvaine緩衝液に代わり、0.05mol/L酢酸ナトリウム緩衝液を用いることで、適切な溶出性の評価が可能になった。
- ・0.05 mol/L酢酸ナトリウム緩衝液に比較して、薄めたMcllvaine緩衝液では溶解度が低値を示すデータを取得。
- ・原薬とクエン酸(薄めたMcllvaine緩衝液中)との相互作用を示唆するデータを取得。

【合意内容】

規定された試験液では、生体内での溶出挙動を反映していない溶出挙動になる場合（例えば、McIlvaine緩衝液において、有効成分が消化管に存在しない高濃度の緩衝液成分と相互作用することで、溶出性が大きく低下する場合など）、規定された試験液に替えて、同じpHの他の緩衝液を用いることは妥当である。

水における溶出試験

【現状の課題点】

精製水はイオン強度等の面から特殊な溶出試験液であり、水においてのみ、原薬の性質または製剤的要因により、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なる場合がある。

- ヒトでの試験を実施しない場合(塩水溶液による代替)
- ヒトでの試験を実施する場合(水の溶出データの取り扱い)

塩化ナトリウム水溶液による代替

【現状の課題点】

精製水はイオン強度等の面から特殊な溶出試験液であり、水においてのみ、原薬の性質または製剤的要因により、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なる場合がある。

- ヒトでの試験を実施しない場合(塩の水溶液による代替)

【産からの要望、提案】

水において、有効成分が添加剤に吸着する場合、水の代替試験液として低濃度の塩化ナトリウム水溶液により溶出挙動の評価ができるようにしてほしい。

【議論の経緯】

- 試験液が水の場合、一定強度のイオン添加により特異的吸着が抑制されることが知られている。
- 通常、製剤は水道水で服用され、また、消化管内液と混じることを考えると、精製水よりも水道水や塩化ナトリウム水溶液等の方が消化管内の状態を反映していると考えられる。
- 水による溶出試験では塩基性薬物が添加剤に吸着するが、実際に服用した場合、この吸着は吸収性には影響しないことが報告されている。

塩化ナトリウム水溶液による代替 (塩基性薬物と添加剤の吸着)

Formulations and tablet properties for the PPA dosage forms

Formulation	Treatment		
	CONTROL (mg)	STARCH (mg)	CROS (mg)
Phenylpropanolamine HCl	25	25	25
Croscarmellose sodium	-	-	50
Pregelatinized starch	-	50	-
Lactose	470	420	420
Magnesium stearate	5	5	5
Target tablet weight	500	500	500
Tablet properties *			
Weight (mg)	496 (3.4)	497 (5.2)	502 (6.4)
Hardness (N)	37.8 (7.9)	32.6 (3.4)	37.0 (1.7)
Apparent content ** (mg)	24.4 (0.37)	24.1 (0.73)	16.2 (0.31)

* Each presented as an average of 5 determinations; S.D.s are included in parentheses.

** Expressed as an average per tablet as determined in distilled water.

- 塩酸フェニルプロパノールアミン製剤における薬物と添加剤の相互作用について検討
- 崩壊剤の異なる3種のモデル製剤使用
 - 崩壊剤なし (CONTROL)
 - 部分アルファ化デンプン (STARCH)
 - クロスカルメロースナトリウム (CROS)

R.Gary Hollenbeck, Bioavailability of phenylpropanolamine HCl from tablet dosage forms containing croscarmellose sodium, *International Journal of Pharmaceutics* 47, 1988 (p89-93)より抜粋

塩化ナトリウム水溶液による代替 (塩基性薬物と添加剤の吸着)

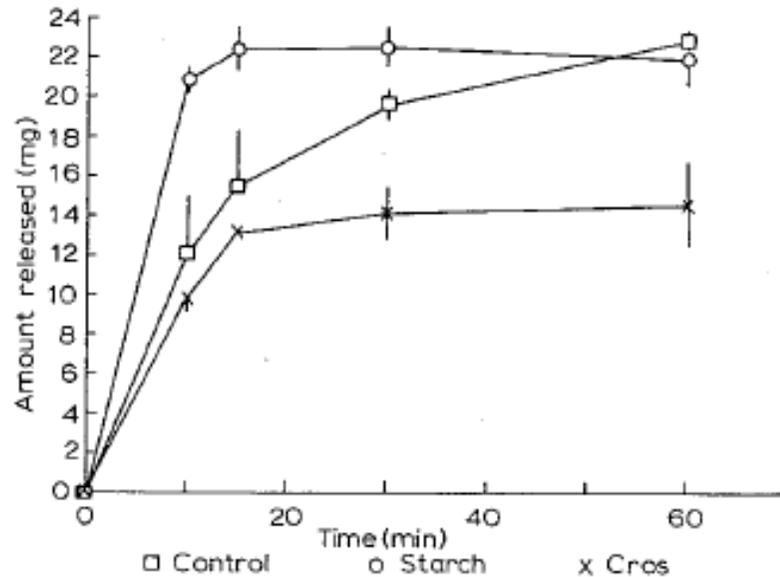


Fig. 2. Dissolution profiles for the control (CONTROL), starch-containing (STARCH), and croscarmellose sodium-containing (CROS) dosage form in distilled water at 37°C. (Error bars represent ± 2 S.D.s from the mean.)

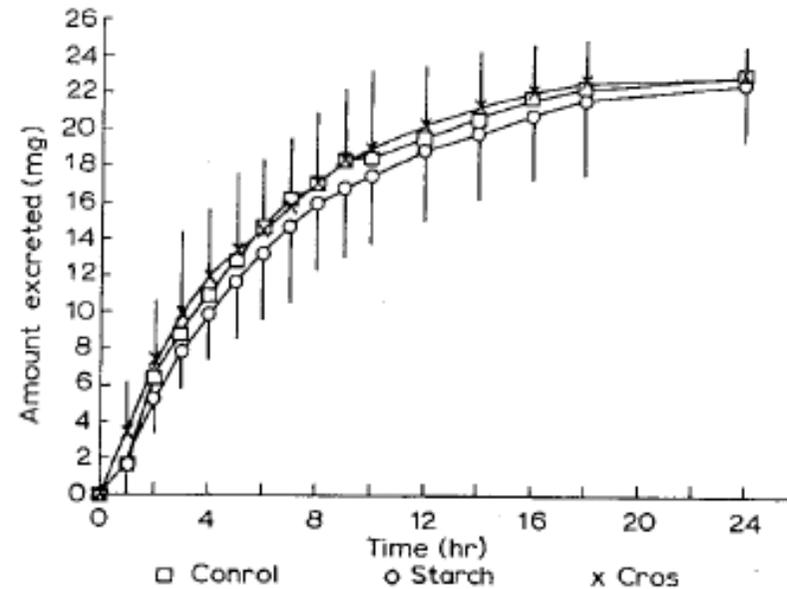
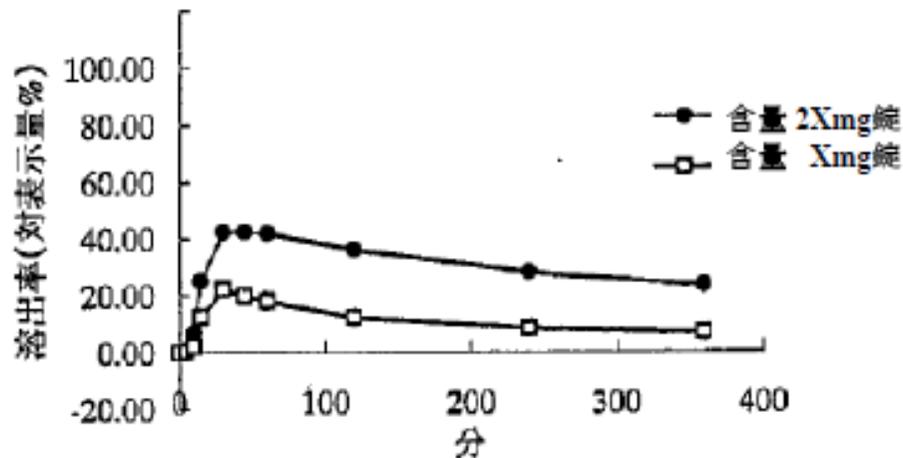


Fig. 3. Average cumulative amounts of PPA excreted in the urine for control (CONTROL), starch-containing (STARCH), and croscarmellose sodium-containing (CROS) dosage forms in all subjects. (Error bars included for the STARCH and CROS treatments represent ± 2 S.D. from the mean.)

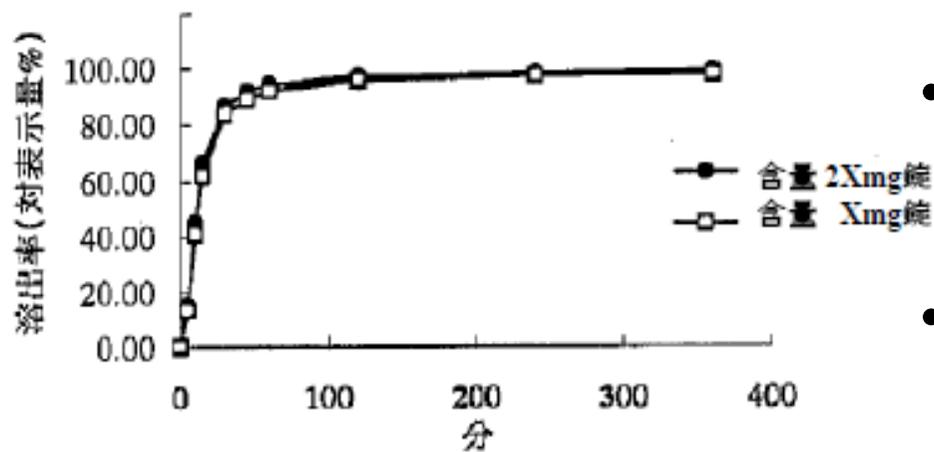
- 精製水での溶出試験において、クロスカルメロースナトリウム添加の場合は、塩基性薬物である塩酸フェニルプロパノールアミンとの相互作用のため、約60%しか溶出されなかった。
- 一方、ヒトでの尿中排泄は3種のモデル製剤で有意差はなかった。

塩化ナトリウム水溶液による代替 (塩基性薬物と添加剤の吸着)

事例1 水への塩添加による影響



水、50回転における溶出曲線

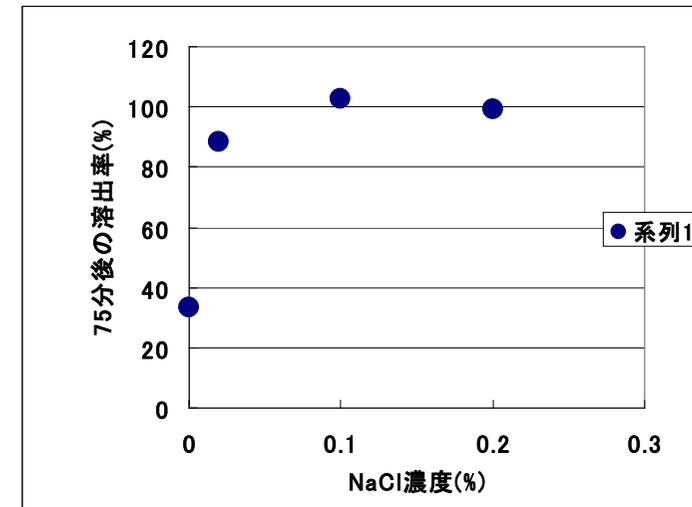
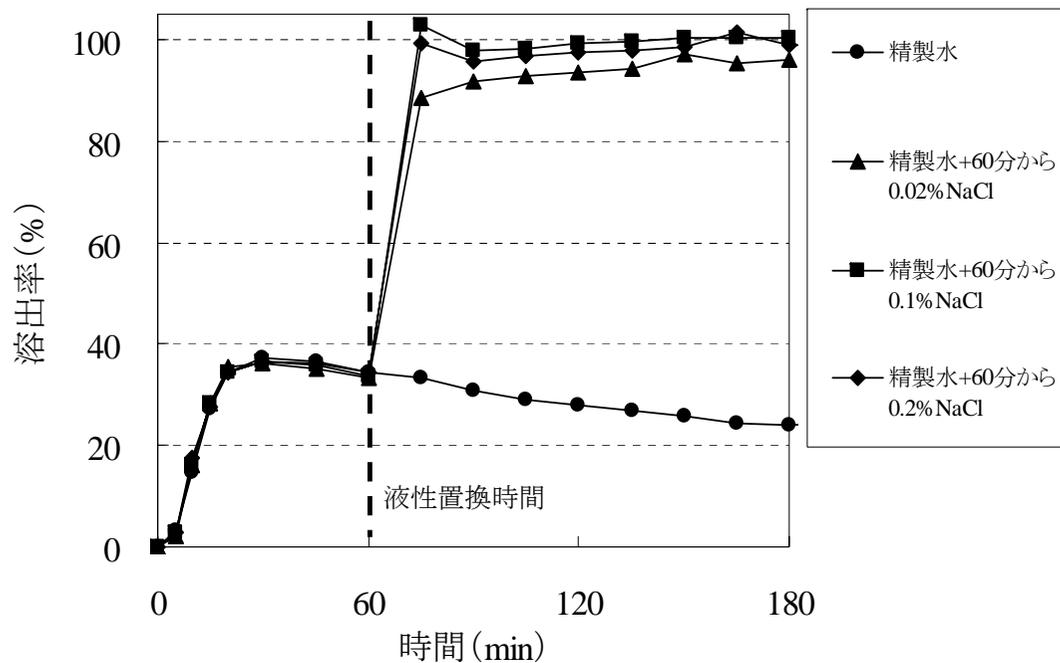


0.2%NaCl、50回転における溶出曲線

- 水では、原薬と添加剤との吸着により低溶出となり、溶出率は経時的に低下した。
- 低含量製剤の方が影響を受けやすく、含量間で溶出挙動は非同等となった。
- 0.2%NaCl溶液では、溶出率は改善し、含量間で同等の溶出挙動を示した。

塩化ナトリウム水溶液による代替 (塩基性薬物と添加剤の吸着)

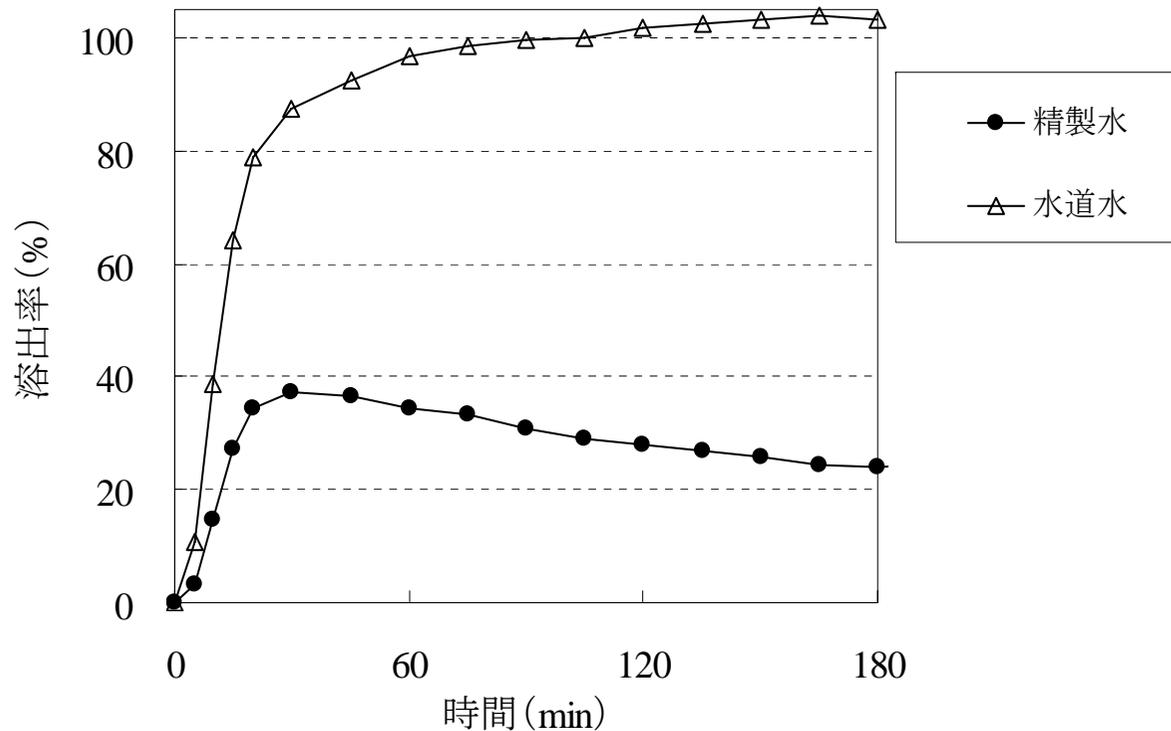
事例2 塩濃度の溶出挙動に与える影響



- 溶出試験液を、精製水から0.02~0.2%NaCl水溶液に置換すると、溶出率は急激に上昇した。

塩化ナトリウム水溶液による代替 (塩基性薬物と添加剤の吸着)

事例3 水道水での溶出挙動



- 精製水とは異なり、水道水中では原薬の添加剤への吸着は起こらず、溶出率は大きく改善した
- 精製水と、実際に服用する水道水での溶出挙動は大きく異なる！

塩化ナトリウム水溶液による代替

【合意内容】

溶出試験液が水において、**薬物が添加剤に吸着する場合**、水に替えて、塩化ナトリウム水溶液を用いてよい。塩化ナトリウム水溶液濃度は**0.2%**とする

＜塩化ナトリウム水溶液濃度 0.2%の根拠＞

- 水の代替として、0.2%塩化ナトリウム水溶液を用いて審査を受けた事例有
- 日局溶出試験第1液の塩化ナトリウム濃度と同一（第1液から塩酸を除く）。
「溶出試験第1液：塩化ナトリウム2.0gを塩酸7.0mL及び水に溶かして1000mLとする。」

水の溶出データの取り扱い

【現状の課題点】

精製水はイオン強度等の面から特殊な溶出試験液であり、水においてのみ、原薬の性質または製剤的要因により、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が大きく異なる場合がある。

➤ ヒトでの試験を実施する場合(水の溶出データの取り扱い)

特に、ジェネリック品開発において、水以外で溶出が良好で、水でのみ溶出が低い先発品に対し、それに類似した溶出挙動をするように処方設計している。

【産からの要望、提案】

精製水はイオン強度等の面から特殊な試験液であり、科学的に妥当な理由があることを説明することにより、精製水を除いた溶出試験結果をもって溶出挙動の判定を行ってよい(水の溶出データを参考扱いとする)。

水の溶出データの取り扱い

【議論の経緯】

- 精製水は薬物との相互作用が少なく、品質の違いが溶出試験結果に出やすい鋭敏な試験液であるため、データの取得は必要である。
- 一方、後発品BEガイドラインに基づく場合には、ヒトでのデータが、水における溶出試験結果は参考扱いとしてもよいと考える。
- ヒトのデータがない場合は、現時点、水における溶出試験結果を参考扱いとすることはできない。今後、水を参考扱いとした結果（ヒトでのBEデータと水以外の溶出試験データ）が蓄積された段階で議論が可能となる。

【合意内容】

「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従ってヒト試験を実施する場合、科学的な理由を説明した上で水の溶出試験データを参考とし、残りの試験液の溶出結果により類似性の判定をしてよい。

塩化ナトリウム水溶液による代替(例)

含量追加、処方変更ガイドライン：**ヒト試験不要**の変更水準

前提：水、パドル法50, 100rpmにおいて添加剤への有効成分吸着が原因で非同等。

	試験条件	現行	改訂後
溶出試験 条件	pH1.2, 50rpm	同等	同等
	pH4, 50rpm	同等	同等
	pH6.8, 50rpm	同等	同等
	水, 50rpm	非同等	同等（塩添加）*
	水, 100rpm	非同等	同等（塩添加）*
BE	溶出	ヒト試験必要	BEとみなせる

* 水でのデータ取得は必須

水の溶出データの取り扱い（例）

後発品、剤形追加
 処方変更、含量追加：**ヒト試験が必要な変更水準**

前提：水、パドル法50, 100rpmにおいて非類似（原因推定要）。

		現行	改訂後
溶出試験 条件	pH1. 2, 50rpm	類似	類似
	pH4, 50rpm	類似	類似
	pH6. 8. 50rpm	類似	類似
	水, 50rpm	非類似	非類似（参考扱い）*
	水, 100rpm	非類似	非類似（参考扱い）*
ヒトBE	第一基準	BE	BE
	第二基準	適用不可	+ 溶出類似性 （水以外の試験液）

* 水でのデータ取得は必須

第一基準：ヒトBE試験において90%信頼区間 \subseteq (0. 80, 1. 25)

第二基準：ヒトBE試験においてCmax, AUCの平均値の比 \subseteq (0. 90, 1. 11)+溶出挙動

医薬品品質フォーラム溶出試験WGでの議論項目

【ガイドライン運用変更(ガイドライン改訂後、運用可)】

- 試験製剤のラグ時間補正
 - 中間評価する時点の最短時間
 - 溶出初期、急に立ち上がる場合のラグタイム補正
 - 溶出率が10%以下の場合の中間時点での評価(不要)
 - 腸溶性製剤のpH1.2における中間時点での評価(不要)
-

<その2>

- 最高含量を超えた溶出評価
- 「その他」に分類される添加剤の算出
- 非機能フィルムコートの変更水準の算出
- カプセル剤皮変更
- モデル低胃酸被験者による代替

【配合剤に関するBEガイドライン運用(Q&A発出後、運用可)】

試験製剤のラグ時間補正

【現状の課題点】

ラグ時間の補正に関して、ガイドラインでは標準製剤にラグ時間がある場合のみに適用される。試験製剤にラグ時間がある場合、補正できない。

【産からの要望、提案】

製剤間の比較の点からは、標準製剤、試験製剤のどちらにラグがあっても同様と考えられる。試験製剤にのみラグ時間がある場合でもラグ時間の補正を行うことができる。

【議論の経緯】

試験製剤のラグ補正を否定する科学的理由はない。妥当と考える。

【合意内容】

ラグタイムの補正は、現状標準製剤のみである。しかし、試験製剤にラグタイムがある場合も許容可能である。

中間評価する時点の最短時間

【現状の課題点】

溶出試験において初期の5～10分に急な立ち上がりとなり、その後、徐々に溶出したり、あるいは、そこで頭打ちとなり、一定の溶出となることがある。このような場合、中間の比較時点は、溶出開始後、早い時点と算出されるが、初期の立ち上がりはベッセル間でバラツキが大きく適切に評価できない場合が多い。

【産からの要望、提案】

中間の比較時点は、(中間の比較時点が15分未満となる場合においても)15分として評価する。

【議論の経緯】

- ベッセル間で、錠剤投入、錠剤の崩壊が異なるので、溶出初期はバラツキが非常に大きい。また、15分未満のような初期に溶出率を比較すること(溶出率が異なったこと)に意味があるのか疑問。
- 15分未満のサンプリング時点は、(15, 30, 45分という)f2関数の比較ポイントと比べても不整合がある。

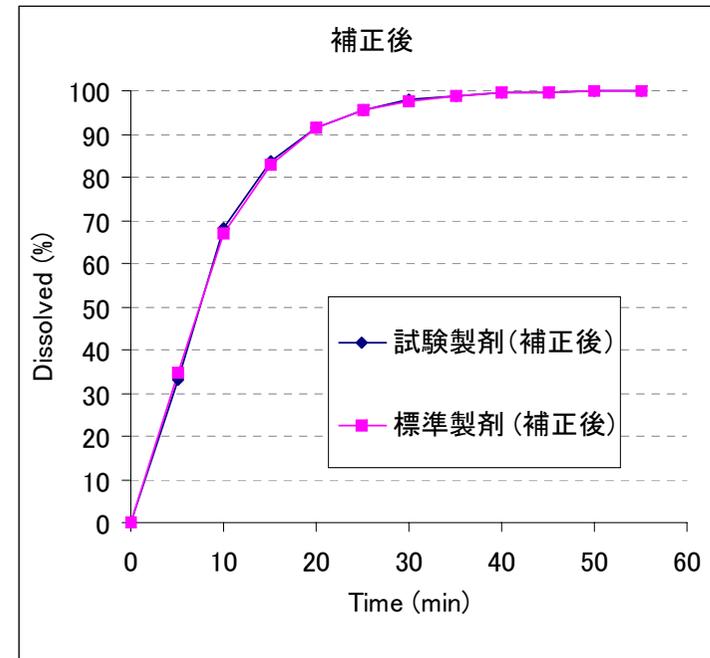
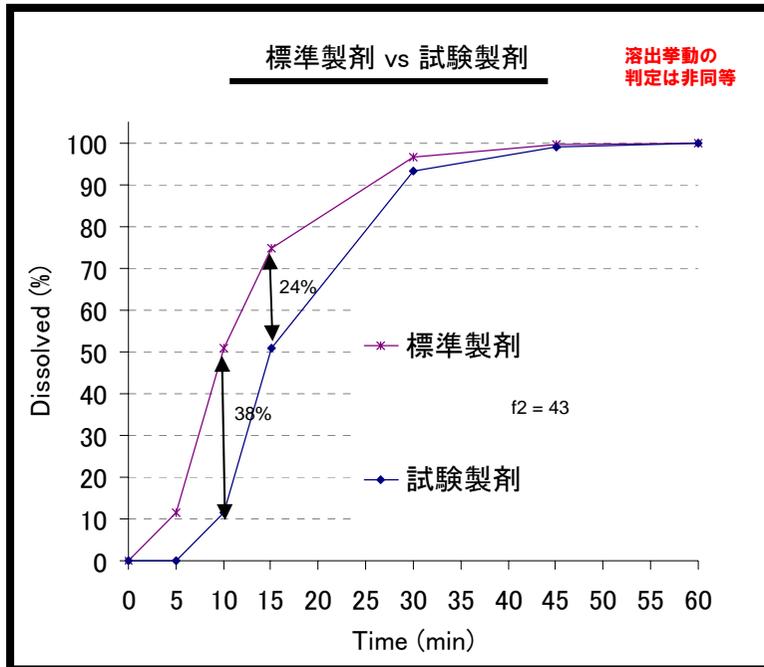
【合意内容】

中間の比較時点が15分未満となる場合、中間の比較時点を一律15分として溶出挙動の評価を行ってもよい。

溶出初期、急に立ち上がる場合のラグタイム補正

【現状の課題点】

左図のように急激に溶出率が上昇する場合、ラグ時間補正できれば溶出挙動は同等であるが、ガイドライン Q&A Appendixに示されている“溶出率が10%間隔になるようにサンプリングラグをする”ことが困難で、ラグ時間を捕捉できず、ラグ時間補正ができないので、同等とならない。



溶出初期、急に立ち上がる場合のラグタイム補正

【産からの要望、提案】

溶出曲線のラグ時間補正において、初期に溶出が急に立ち上がり溶出率が10%以内となるような間隔で測定できない場合、測定頻度を5分間隔程度にして溶出試験を行い、溶出曲線のラグ時間による補正を行なってよい。

【議論の内容】

ガイドラインのAppendixに溶出率が10%間隔になるようにサンプリングするとの記載があるが、測定頻度を細かくする意味であり、5分間隔くらいでサンプリングすれば充分であり、そのデータでラグ補正できるとする。

【合意内容】

溶出曲線のラグ時間補正において、初期に溶出が急に立ち上がり溶出率が10%以内となるような間隔で測定できない場合、測定頻度を5分間隔程度にして溶出試験を行い、ガイドライン Q&AのAppendixに従い、溶出曲線のラグ時間による補正を行なってよい。

溶出率が10%以下の場合の中間時点での評価

【現状の課題点】

平均溶出率が50%に達しないときの判定基準が一律で定められているが、薬物の溶解度や製剤特性の観点から、ほとんど溶出しない場合においては、判定が意味をもたない。（例えば、標準製剤の溶出率が9%のとき、試験製剤の溶出率 $\pm 6\%$ 以内に入っているかどうかを議論する意味がない）

【産からの要望、提案】

ほとんど溶出しない製剤（例えば、最終時点の平均溶出率が10%程度の製剤）の場合、薬物の物性等を考慮して、判定から除外、あるいは平均溶出率 $\circ\%$ 以下といった判定をすることを認めていただけますでしょうか？

【後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン】

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。

- 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 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が53以上である。

溶出率が10%以下の場合の中間時点での評価

【議論の経緯】

- 薬物の物性等(溶解度)が原因である場合は、低い溶出率間の(差異の)評価は現実的には意味がないかもしれない。

【合意内容】

標準製剤，試験製剤ともに，最終時点までの平均溶出率が10%以下である場合，最終時点での溶出率のみで溶出挙動(類似性／同等性)の判定を行ってもよい。

腸溶性製剤のpH1.2における中間時点での評価

【現状の課題点】

腸溶性製剤は、pH1.2において、ほとんど溶出しないように製剤設計している。しかし、溶出試験液がpH1.2の場合でも「標準製剤が既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」を設定し、その値を求めることとなっている。

【産からの要望、提案】

腸溶性製剤については、溶出試験液第一液において、「既定された試験時間」(2時間後)の溶出率だけで判定できることを要望、提案する。

【議論の経緯】

- 腸溶性製剤における溶出試験液第1液での評価は、溶出性よりも耐酸性が重要であり、対象とする製剤が日局溶出試験 腸溶性製剤の項に適合するのであれば、溶出試験液第1液での平均溶出率は基本的には、2時間後でも10%以下となり、この値のみで十分である。

【合意内容】

腸溶性製剤においては、溶出試験液第一液 (pH1.2) の場合、既定された試験時間 (2時間後) の溶出率だけで溶出挙動の評価を行ってもよい。