

**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（2）

武田薬品工業(株) 製剤技術研究所

大河内 一宏

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)】(続き)

- ・ 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変更水準の算出
- ・ 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
- ・ 低胃酸のモデル被験者による代替

【配合剤に関するBEガイドライン運用(Q&A発出後、運用可)】

高含量製剤の含量を超えた試験

【現状の課題点】

含量違い製剤のガイドランでは、「溶出試験は、原則として1ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の有効成分量を超えない範囲で行なう」とされている。しかし、含量違い製剤が、20mg錠、30mg錠のように最高用量が低含量の公倍数となっていない場合がある。しかし、20mg錠1錠と30mg錠1錠では、溶解度により適切に評価できない場合がある。

【産からの要望、提案】

最高用量が低含量の公倍数となっていない場合は、高含量製剤の有効成分量を超えて試験ができる。含量違い製剤が、20mg錠、30mg錠の場合、最小公倍数(20 mg錠×3個 vs 30 mg錠×2個)で評価できる。

【議論の経緯】

- 試験濃度が極端に高濃度となり、溶出が頭打ちになって、見かけ溶出が揃うことは避けるべき。
- 試験に用いる錠数が多くなりすぎることは避けるべき。
- 基本は1錠 vs 1錠の試験であるが、溶解度など妥当な理由があれば、提案は受け入れられる。

高含量製剤の含量を超えた試験

【合意内容】

溶出試験は、原則として1ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の有効成分量を超えない範囲で行う。ただし、合理的な理由があれば、上記の範囲を超えて試験を行うことができる。なお、標準製剤と試験製剤の有効成分量は、1ベッセル中で同じであっても異なってもよい。

下記のようなケースでは、1ベッセル中の有効成分量が高含量製剤の有効成分量を超えて溶出試験を行ってもよい。

例1 1錠ずつの試験では、ベッセル中の有効成分濃度の差が律速となり、比較できない場合

→ 1ベッセル中の有効成分量を両製剤の最小公倍数として試験を行う
20 mg錠×3錠 vs 30 mg錠×2錠。

例2 2製剤の最小公倍数では、1ベッセル中の有効成分濃度が高くなりすぎ、低溶出率となって評価できない場合

→ 1ベッセル中の有効成分量ができるだけ少なく、かつ両者の濃度差ができるだけ小さくなる条件で行う。

○ 30 mg×2錠 vs 50 mg×1錠

× 30 mg×5錠 vs 50 mg×3錠

「その他」に分類される添加剤の変更水準

【現状の課題点】

処方変更ガイドラインにおいて、「変更の程度」を規定する上で、添加剤の配合目的と成分毎に含有率の差を算出することになっている。
一方、防腐剤、矯味剤、安定剤などは、「その他(防腐剤、矯味剤、安定剤など)」に一括して分類され、変更水準の計算方法が不明瞭である。

【産からの要望、提案】

「その他(防腐剤、矯味剤、安定剤など)」に分類されるものが複数ある場合、各配合目的毎に含有率の差を算出してもよい。

「その他」に分類される添加剤の変更水準

表 1 非コーティング製剤の変更の程度

添加剤の配合目的と成分	含有率の差 (%)		
	B	C	D
崩壊剤			
でんぷん	3.0	6.0	9.0
その他	1.0	2.0	3.0
結合剤	0.50	1.0	1.5
滑沢剤・光沢化剤			
ステアリン酸塩	0.25	0.50	0.75
その他	1.0	2.0	3.0
流動化剤			
タルク	1.0	2.0	3.0
その他	0.10	0.20	0.30
賦形剤	5.0	1.0	1.5
その他	1.0	2.0	3.0
(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など) *1)			
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	5.0	1.0	1.5

*1) 微量記載成分を除く。

処方変更ガイドラインより

「その他」に分類される添加剤の変更水準

【議論の経緯】

その他(防腐剤, 矯味剤, 安定化剤など)の変更の程度は, 1.0%以下:B水準, 2.0%以下:C水準, 3.0%以下: D水準 となっている。「①一括計算」「②配合目的毎計算」, 「③絶対値合計計算」して計算するので, 変更水準が異なる。GLの趣旨は, 配合目的毎に計算することになっており, ②が合理的である。

変更率	着色剤	防腐剤	矯味剤	賦形剤 (調整成分)	① 一括計算	② 配合目的毎計算	③ 絶対値合計計算
	(その他に分類される成分)						
	+0.5%	+0.5%	-1.0%	-0.0%	A水準 (0%)	B水準 (1.0%)	C水準 (2.0%)
	+0.6%	+0.6%	0.0%	-1.2%	C水準 (1.2%)	B水準 (0.6%)	C水準 (1.2%)
	+1.0%	+1.0%	-1.0%	-1.0%	B水準 (1.0%)	B水準 (1.0%)	D水準 (3.0%)

①一括計算:その他に分類される成分の総質量で変更率を計算して変更水準を判定

②配合目的毎計算:配合目的毎の絶対値の和で変更水準を判定

③絶対値合計計算:その他に分類される成分の変更率の絶対値の和で変更水準を判定

「その他」に分類される添加剤の変更水準 (微量以上の着色剤)



【現状の課題点】

着色剤について、製剤中に「微量」を超えた量が添加されている(あるいはされる)場合、微量の範囲を超える着色剤の成分量の変更又は着色剤の削除の場合において、B水準以上の試験が必要である。

(SUPAC-IRに比して厳しい基準となっている。)

【産からの要望、提案】

着色剤は、「製剤の着色」のみを目的として添加するものであり、直接、製剤の機能を示さない非機能性成分であり、着色剤の変更により、製剤の品質、機能性に及ぼす影響はないと考え、基準の緩和を要望、提案した。

「その他」に分類される添加剤の変更水準 (微量以上の着色剤)

【議論の経緯】

- 「微量の範囲を超える着色剤の成分量の変更又は着色剤の削除の場合において、1%以内の変更の場合、A水準と同等と考え、規格及び試験方法が設定されている場合は、当該試験条件で試験を行うことが可能である。」ことを第一案とし、「1%以内の変更の場合」の意図する内容を明確化することが必要となった。
- 微量以上の着色剤については、その他の成分の変更であり、考え方が共通することから、両者の内容をまとめ、次の結論に至った。

「その他」に分類される添加剤の変更水準

【合意内容】

処方変更・含量追加ガイドラインにおいて、「その他(防腐剤, 矯味剤, 安定剤など)」に分類される成分を変更する場合, 配合目的毎に変更水準を計算する.

以下の場合, A水準とする(A水準以外は現行GLに従う).
ただし, 治療濃度域の狭い医薬品を除く.

- ①含有率の差が0.5%以内の変更であって、製剤総質量が変わらないように賦形剤の分量を増減する変更をA水準とする.
- ②同じ配合目的での含有率の差の絶対値の和が1.0%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)

(注: 含有率の差は絶対値の和が「1%の入替え」は, 各成分を0.5%ずつで入替えることになる。)

非機能フィルムコートの変更水準

【現状の課題点】

フィルムコート製剤の場合、その目的が光安定性の改善や苦味マスキングである場合が多くある。このような溶出に対して非機能である場合においても、コーティング量や処方を変更する時にその程度が大きければ（E水準であれば）、溶出挙動が同等でも、ヒトでの生物学的同等性試験が必要となる。現在のBE GLの基準は他の規制当局に比して、非常に厳しい基準である。

【産からの要望、提案】

水溶性コーティング剤が溶出に対して非機能（溶出を遅延させない）であることを示せば、溶出試験の結果によりヒトでの生物学的同等性試験が省略できるようにすべきと考える。（フィルムコート（FC）成分の処方変更が大きい場合（E水準）でも、非機能という条件の元では、溶出が同等であれば、ヒトで生物学的に非同等になる可能性は非常に低いと考える）。

非機能フィルムコートの変更水準

【議論の経緯】

- 後発品等において、（一般に非機能と考えられる）FC成分が異なる医薬品（素錠⇔FC錠の変更も含む）のヒトBEデータと溶出試験データを約36品目分収集した。
- 業界で非機能性フィルムコートの変更事例を収集

素錠⇔FC錠	API	FC錠⇔FC錠	API
HPMCを基剤	トラネキサム酸	HPMC同士	バルプロ酸Na
	アムロジピン		ドキシサイクリン塩酸塩
	スルピリド		セチリジン
	エチゾラム		シプロヒロキサシン
	ドンペリドン		アムロジピン
	エバスチン		エトドラク
	ブロモクリプリンメシル酸塩		テノキシカム
			アテノロール
		HMPC⇔HPC	フラボキサート塩酸塩
			プロブコール
		HPMC+PVA⇔HPC	炭酸リチウム
			クラリスロマイシン
		PVA⇔HPMC	炭酸リチウム

非機能フィルムコートの変更水準

FC錠、素錠のBE試験結果(例:アムロジピンベシル酸塩錠)

フィルムコート錠(先発品)	素錠(ジェネリック)
結晶セルロース	結晶セルロース
無水リン酸水素カルシウム	無水リン酸水素カルシウム
デンプングリコール酸ナトリウム	カルボキシメチルスターチナトリウム
ステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム
ヒプロメロース	
酸化チタン	
タルク	
カルナバロウ	

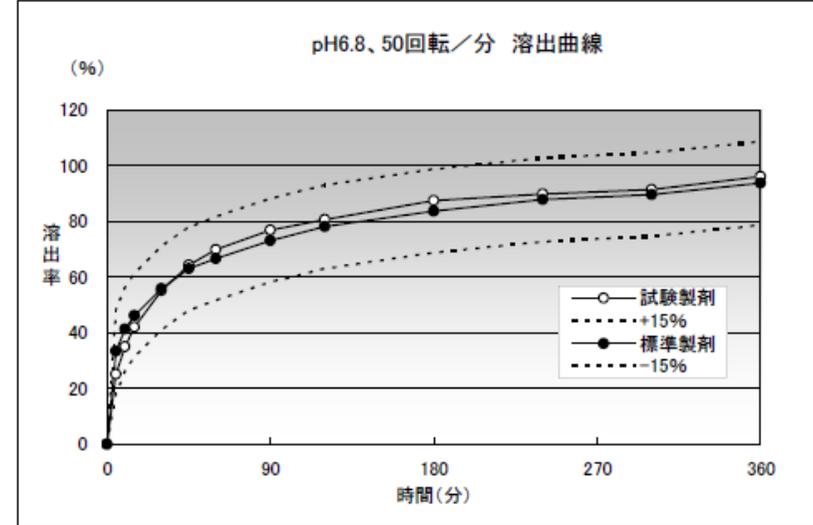
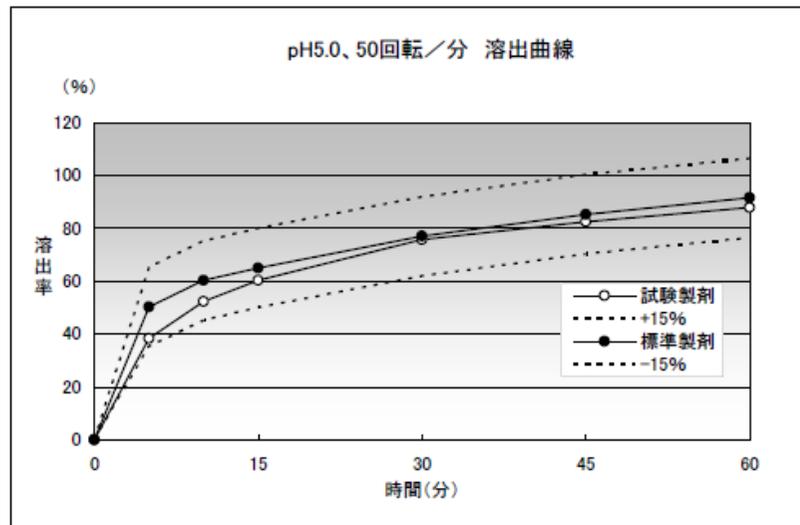
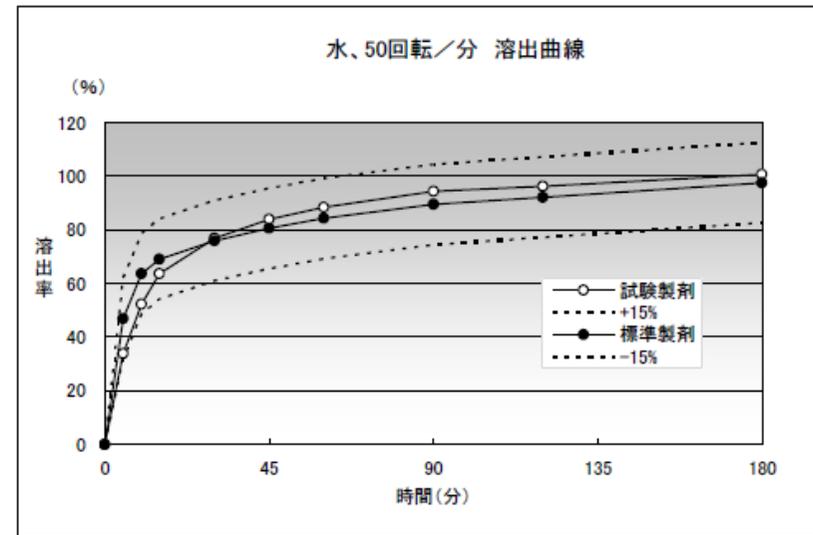
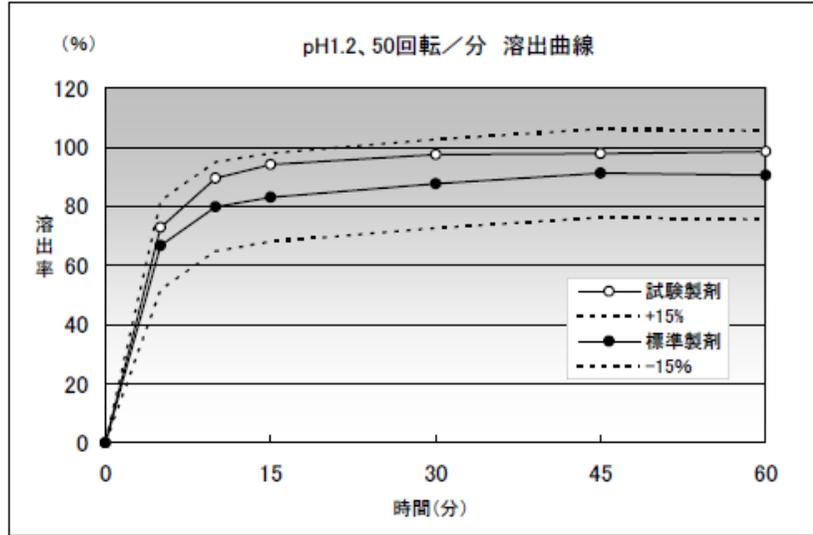
血中濃度パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT (hr)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
素錠	95.783 ±13.994	2.553 ±0.496	115.342 ±18.447	33.819 ±1.755	7.4±1.3	36.3±5.0
FC錠	90.727 ±16.711	2.359 ±0.520	107.676 ±20.639	33.244 ±1.665	7.0±1.2	35.0±5.2

(平均値±標準偏差、n=24)

非機能フィルムコートの変更水準

FC錠、素錠の溶出試験結果(例:アムロジピン ベシレート)



非機能フィルムコートの変更水準

【議論の経緯】

- ・官学も基本的な概念は理解できる。ただし、溶出に対して非機能であれば 何ら制限がなしにコーティングを変更してよいというのは不適當である。


フィルム層の質量が内核錠の質量の7%以内のフィルムコーティング量の変更とした。

- ・難溶性製剤を考慮し、FCの非機能性の証明に溶解性の高いモデル薬物を採用してもよいこととした。
- ・コーティング量 (%) の計算は、フィルムコート成分にかかわらず、内核あたりの **コーティングの質量(含有率の差の絶対値の和ではない)** で計算する。

例えば、100mgの内核錠に5mg (5%) のHMPCでフィルムコートを施している場合に、5mgのPVAのフィルムコートに変更する場合、フィルムコート成分は変更されているが、フィルムコート量はどちらも5%なので、「7%以内のフィルムコーティング量の変更」となる。

非機能フィルムコートの変更水準

【議論継続中】

治療濃度域が狭い薬物の医薬品を除き、内核の質量あたりのフィルム層の質量が**7%以内**のフィルムコーティングの変更について

①いずれかの試験液で85%以上溶出する医薬品の場合

フィルムコーティング層が非機能であることの証明を、現行処方変更GLのB水準の試験にて証明する(いずれかの試験液で、50%以上溶出する)。

(素錠と変更前後の各FC錠の溶出プロファイルを比較)



上記試験にて非機能が示された場合現行処方変更GLのB水準の試験にて変更前後の製剤で溶出挙動が同等であればBEとみなす。

ただし、7%を超える場合、または、非機能であることが証明されなかった場合にはヒト試験が必要

非機能フィルムコートの変更水準

【議論継続中】

治療濃度域が狭い薬物の医薬品を除き、内核の質量あたりのフィルム層の質量が**7%以下**のフィルムコーティングの変更について

②いずれの試験液でも85%以上溶出しない医薬品の場合

アセトアミノフェン等の溶解性の高いモデル薬物を用い、同じ添加剤組成の素錠を得る。これにFCを施し素錠と変更前後の各FC錠の溶出プロファイルと比較する。フィルムコーティング層が非機能であることの証明を、現行処方変更GLのB水準の試験にて証明する。



上記で非機能が示された場合、規格の溶出試験条件で溶出挙動が同等であれば、BEとみなす。

ただし、7%を超える場合、または、非機能であることが証明されなかった場合にはヒト試験が必要

カプセル剤皮変更

【現状の課題点】

非ゼラチンカプセルでは、ゲル化剤としてカラギーナンが多く用いられており、溶出試験液のカリウム濃度が高いとカプセル剤皮が溶けにくくなる。このことはカリウムイオンが多く含まれている食事摂食後、非ゼラチンカプセルを服用した場合、カプセルからの薬物の溶出が遅れバイオアベイラビリティが低下する可能性があることを示している。

しかし、今回pH6.8の試験液が溶出試験第2液に改正されたことにより、試験液のカリウムイオン濃度が1/4となり、カリウムイオンのカプセル剤皮の溶解に及ぼす影響は小さくなり、ゼラチンと非ゼラチンカプセルの溶出性の差を区別しにくくなった。そこで、改訂されたQ&Aで「なお、現在、改訂前のガイドラインに従ってカプセル殻の変更を進めている製剤においては、改訂前の本ガイドラインの溶出試験(pH6.8には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液を用いる)で生物学的同等性を担保することができる。」とされた。

溶解性の高い薬物を用いて絶食及び食後投与でゼラチンカプセルとの間にBEが確認できたならば、非ゼラチンカプセルへの変更は、溶出試験による同等性の確認で行うことができる。

出典:<最新ガイドライン改正をふまえた>生物学的同等性試験 情報機構

カプセル剤皮変更

【現状の課題点】

含量違い・処方変更ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A) Q-25に

「カプセルの殻の成分の変更は、錠剤で言えば、コーティング層や糖衣層の変更に匹敵する。また、近年、硬カプセルの殻にゼラチン以外の基材、例えば、...などが使用されるようになってきた。変更する場合には、非ゼラチンカプセルの特性を把握した上で、後発医薬品ガイドラインに従い、絶食及び(あるいは)食後投与試験により**生物学的に同等であることを確認しておくことが望ましい。**

ただし、適切な薬物でヒト試験において殻の成分を変更してもBAに影響を及ぼさないことが示されている場合は、本ガイドラインに示す溶出試験に従って生物学的同等性を担保することができる。

なお、現在、改訂前のガイドラインに従ってカプセル殻の変更を進めている製剤においては、改訂前の本ガイドラインの溶出試験(pH6.8には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液を用いる)で生物学的同等性を担保することができる。」

と記載され、ヒト試験が必要となっている。

カプセル剤皮変更

【産からの要望、提案】

- 変更前後のカプセルの特性を考慮し、必ずしもヒト試験が必要というわけではなく、溶出試験でのデータで変更が可能な場合があると考えられる。
- 種々のカプセル剤が開発されているが、それぞれのカプセルにつき、ヒト試験結果と溶出データの関係を蓄積していくことが考えられる。
- 溶出条件に従来対応が認められていた崩壊試験液第2液を追加するので、溶出試験でBEを担保できる様にする。

【議論の経緯】

- HPMCに限定する要否。想定事例；ゼラチンカプセルは、BSEの問題、保存中に架橋を形成し不溶化を起こすという経時変化等の問題があり、ゼラチンから非ゼラチンカプセルへ切り替えようとする動きがみられる。
- カリウム濃度の高い溶出試験を用い、溶出試験を行う。
- 標準製剤の溶出に何らかの制限が必要。「85%以上溶出する」とのしほりを設けた。

カプセル剤皮変更

【議論継続中】

カプセルの殻の成分の変更においてただし、治療濃度域が狭い薬物の医薬品を除き、pH6.8には第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液を用い、本ガイドラインに従って溶出試験を行い、標準製剤が第十四改正日本薬局方の崩壊試験第2液で規定された時間内に85%以上溶出する医薬品において、溶出挙動が同等である場合、カプセルの殻の成分を変更してよい。

低胃酸のモデル被験者による代替

【現状の課題点】

中性付近で「特異的著しい差」がある場合、適用集団又は低胃酸被験者を対象とするBE試験が必要とされている。しかし、溶出試験液の液量とin vivoでの液量との関係や溶出試験の攪拌力と消化管運動の関係が明確でない点及び溶出性が吸収性に与える影響が医薬品により異なる点もあり、一律に溶出試験の結果のみで適用集団や(被験者を集めるのに困難を極める)低胃酸被験者を対象としBE試験を実施することが課題となっている。

【産からの要望、提案】

「特異的著しい差」が認められた場合でも現実的に実施が可能と考えられるBE試験(胃酸分泌抑制剤(PPI)の併用等)の方法の採用などについて、適宜個別に相談できる。

低胃酸のモデル被験者による代替

【議論の経緯】

- 低胃酸被験者のリクルート：複数の医療機関への調査で低胃酸者の試験を実施した施設はほとんどなかった。低胃酸者の選択率は応募者が若年であることも含めスクリーニング数のわずか1~2%程度との情報もあり、BE証明のための必要例数が少数例の場合はまだしも多数の場合は、被験者数を確保するだけで膨大な時間が必要である。高齢者で比率は上がることが予想されるが、高齢者を被験者とすることは倫理的な問題が残る。また、選択方法でも簡易な評価方法のGA-テストが販売されておらず、直接pHを測定することになり被験者の負担が大きい。
- 低胃酸の区分をpH5.5以上とされているが、pH5.5とpH7.0では溶解性が大きく変わる医薬品もあり、pH6.8の溶出試験液により「著しい差」を評価するのは矛盾を感じる。
- 「特異的著しい差」が認められた場合、現実的に実施が可能と考えられるBE試験（胃酸分泌抑制剤（PPI）の併用等）の方法の採用などについて、適宜個別に相談していただきたい。

低胃酸のモデル被験者による代替

【議論の経緯】

- 医薬品毎の溶出性が吸収性に与える影響について：医薬品の吸収が溶解速度に関わらない吸収律速型のものであれば溶出性の差がBAへ及ぼす影響は小さく、同様にたとえ溶解律速型であっても薬物動態面で吸収が良好で、代謝を受けにくく、血漿中からの半減期が長い医薬品でもBAへ及ぼす溶出性の影響は小さいものと考えられる。上述に該当する医薬品とそれ以外の溶出性がBAに及ぼす影響が大きい医薬品との区別は必要と考える。
- 以上のように、溶出試験（in vitro）とヒト服用時のBA（in vivo）との関連性が必ずしも相関しない中で溶出試験の結果のみで、倫理的な問題が懸念される適用集団（小児，高齢者等）やリクルートが困難な低胃酸者でのBE試験を実施することは疑問である。
- 健康成人被験者で実施を認めていただくことが第一希望であるが、胃内pHの影響を確認する場合は、ガイドラインに記載されていない試験液や条件によるin vitroデータや胃内pHの影響を動物モデルで検討したデータ，当該医薬品のヒト薬物動態のin vivoデータ等の判断により，健康成人被験者への代替BE試験（重炭酸Naの併用，胃酸分泌抑制剤の併用等も含め）を認めていただきたい。
- PPI の投与方法など、文献&インタビューフォームを調査したが、標準化することは難しい。

【合意内容】

現状、個別相談は可能である。

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)】(続き)

- ・ 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)】

配合剤に関する処方変更・含量追加BEガイドライン

Q&A 案

Q. 配合剤の処方変更水準

Q 配合剤(単層錠)の処方変更水準(処方変更GL, 含量違いGL)を計算する際、一方の有効成分は他方に対する賦形剤とみなして処方変更水準を決定することによいか。

(A) その考えで問題ない。

Q 配合剤(単層錠)の処方変更、含量追加を行う際、処方変更水準を考えるにあたり、複数の有効成分をひとつの有効成分とみなして水準を計算してよいか。

(A) 個々の有効成分の臨床的位置づけが異なること、また、物理化学的性質についても有効成分毎に異なる可能性があることから、複数の成分をひとつの有効成分とみなして水準を計算することは認められない。

Q 配合剤において、有効成分同士の配合安定性から、複層錠(例えば二層錠)として製剤設計を行う場合がある。配合剤(複層錠)の処方変更、含量追加に際し、錠剤全量ではなく、各層(各有効成分)での処方変更水準を決定し、ヒト試験が必要かどうかの判定を行ってよいか。

(A) その考え方でよい。

配合剤単層錠の処方変更水準の計算例

処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	166 mg(33.20%)	166 mg(36.89%)
有効成分	B	166 mg(33.20%)	166 mg(36.89%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg(8.00%)	36 mg(8.00%)
結合剤	HPMC	5 mg(1.00%)	4.5 mg(1.00%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	5 mg(1.00%)	4.5 mg(1.00%)
賦形剤	乳糖	78 mg(15.60%)	37 mg(8.22%)
	結晶セルロース	40 mg(8.00%)	36 mg(8.00%)
製剤の総質量		500 mg	450 mg

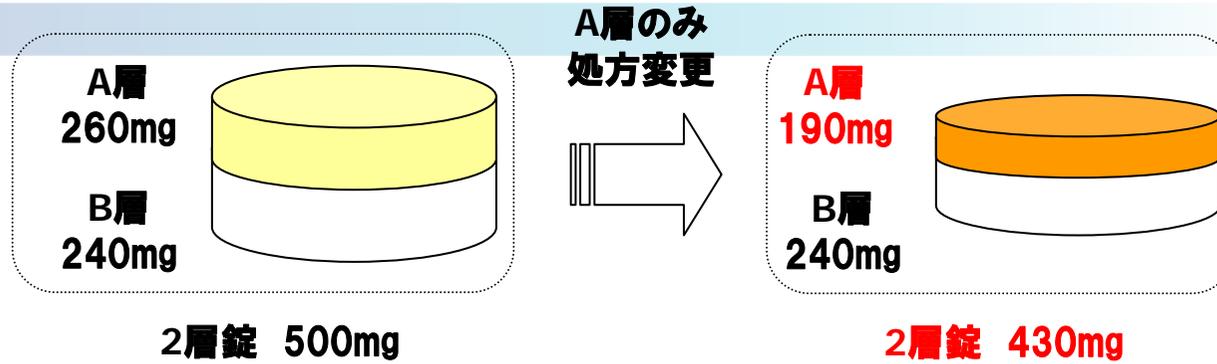
*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%

有効成分Aに着目した場合、含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
有効成分 B	+3.69%	(B)
賦形剤 乳糖	-7.38%	(C)
変更した成分の含有率の差の絶対値の和	11.07%	(D)

最も変更の程度が大きい水準は「変更した成分の含有率の差の絶対値の和」のD水準であり、この例における製剤の処方変更水準はDである。

2層錠の処方変更 例



[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、変更水準を求める

A層のみ
含有率の差を算出

2層錠として
含有率の差を算出

2層錠の処方変更 例

> 処方変更水準の計算

Case1と同様、「A層のみ」で計算した場合と比べて、
2層錠で算出された水準は厳しく判定される

処方変更

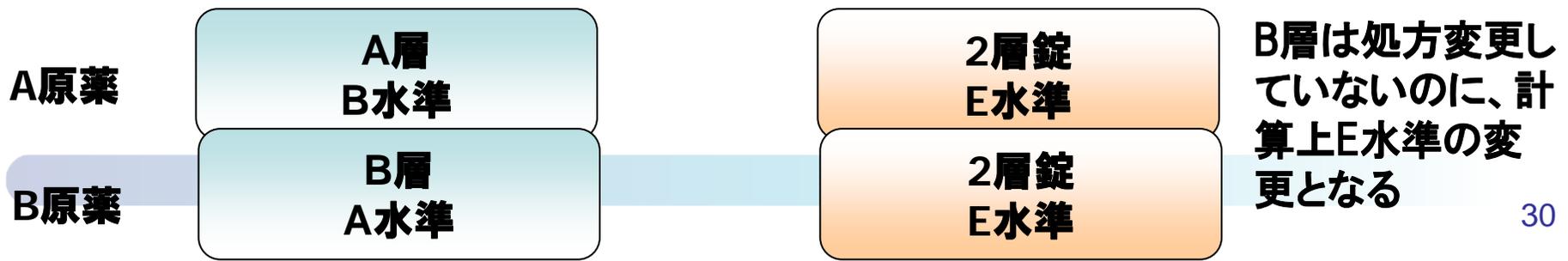
	配合目的	現行 [mg]	含有率(%)		変更 [mg]	含有率(%)		含有率の差(%)			
			各層	2層錠として		各層	2層錠として	各層	水準	2層錠として	水準
A原薬	主薬	20	7.69	4.00	20	10.53	4.65	-	-	-	-
乳糖	賦形剤	194	74.62	38.80	135	71.05	31.40	3.57	B	7.40	C
結晶セルロース	賦形剤	20	7.69	4.00	15	7.89	3.49	0.20	B	0.51	B
コーンスターチ	崩壊剤(でんぷん)	20	7.69	4.00	15	7.89	3.49	0.20	B	0.51	B
HPMC	結合剤	5	1.92	1.00	4	2.11	0.93	0.19	B	0.07	B
St-Mg	滑沢剤	1	0.38	0.20	1	0.53	0.23	0.15	B	0.03	B
A層 total		260			190			4.31	B	8.52	C
B原薬	主薬	10	4.17	2.00			2.33			-	-
D-マンニトール	賦形剤	168	70.00	33.60			39.07			5.47	C
L-HPC	崩壊剤(その他)	40	16.67	8.00	変更無	変更無	9.30	変更無		1.30	C
タルク	流動化剤	10	4.17	2.00	変更無	変更無	2.33	変更無		0.33	B
アスコルビン酸	その他(安定剤)	10	4.17	2.00	変更無	変更無	2.33	変更無		0.33	B
St-Mg	滑沢剤	2	0.83	0.40			0.47			0.07	B
B層 total		240			240			0	-	7.50	C
2層錠 total		500			430			4.31	B	16.02	E

totalの項:
変更した成分の含有率の差の絶対値の和

含有率の差の和の水準が異なる

層毎で計算できる場合

層毎で計算できない場合



配合剤 2層錠の処方変更水準の計算例

処方の変更 2層錠のA層の総質量を変更する事例(B層は同じ)を示す。

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	20 mg(7.69%)	20 mg(10.53%)
崩壊剤	でんぷん	20 mg(7.69%)	15 mg(7.89%)
結合剤	HPMC	5 mg(1.92%)	4 mg(2.11%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	1 mg(0.38%)	1 mg(0.53%)
賦形剤	乳糖	194 mg(74.62%)	135 mg(71.05%)
	結晶セルロース	20 mg(7.69%)	15 mg(7.89%)
A層の総質量		260mg	190mg
有効成分	B	10 mg(4.17%)	10 mg(4.17%)
崩壊剤	でんぷん	20 mg(8.33%)	20 mg(8.33%)
結合剤	HPMC	5 mg(2.08%)	5 mg(2.08%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	2 mg(0.83%)	2 mg(0.83%)
賦形剤	乳糖	183 mg(76.25%)	183 mg(76.25%)
	結晶セルロース	20 mg(8.33%)	20 mg(8.33%)
B層の総質量		240mg	240mg
製剤の総質量		500 mg	430 mg

*1) 括弧内は製剤の各層の総質量に対する各成分の質量%

配合剤 2層錠の処方変更水準の計算例

有効成分Aに着目した場合、含有率の差の計算

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
崩壊剤 でんぷん	+0.20%	(B)
結合剤 HPMC	+0.18%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸Mg	+0.14%	(B)
賦形剤 乳糖	-3.56%	(B)
結晶セルロース	+0.20%	(B)

変更した成分の含有率の差の絶対値の和 4.31% (B)

最も変更の程度が大きい水準はB水準であり、
この例における製剤の処方変更水準はBである。

Q 含量の異なる配合剤を後発医薬品として申請する場合、成分の含量比が揃わない配合剤同士についても変更水準の計算に基づき溶出試験のみで評価することは可能か。

(A) 先発品と後発品の配合剤を用い、少なくとも1種類の配合剤間(複数の成分とも同じ含量の組み合わせ)で、ヒトでの同等性が証明されている場合、

他含量は溶出で同等性を保証することもできる。ヒト試験は原則として最高用量の製剤を用いて実施する。

成分の含量比が揃わない配合剤間の変更においても、(処方変更水準がヒト試験が省略できる範囲内であれば)溶出の同等性で生物学的に同等と見なすことができる。

配合剤の含量違い製剤のBE試験の必要性について

配合剤(先発品)

配合剤(後発品)

薬物A, Bのいずれも
倍数の関係にあるのは
①と④のみ。

