

「即放性経口固形製剤の生物学的同等性」ガイドライン案説明会



ICH M13B

即放性経口固形製剤の生物学的同等性 含量追加のバイオウェーバー ガイドライン案

各国ガイドラインとの比較及び適用例の紹介

日本製薬工業協会

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use

本日の説明会の留意事項

- 本日の説明・回答は、発表者の所属機関の公式見解を示すものではないこと
- 本説明会に寄せられたご意見等は、パブリックコメントに対するご意見にならないこと
- 本ガイドライン案にご意見等がある場合は必ずパブリックコメント受付期間内に厚生労働省のパブリックコメントのサイトにお送りください

- 各国ガイドライン(特に国内ガイドライン)との比較
- バイオウエーバー原則の適用例の紹介
 - 例1: 処方完全比例性を示す例
 - 例2: 処方の完全比例性からの乖離が許容可能なレベル1の範囲にある例
 - 例3: 処方の完全比例性からの乖離がレベル1の範囲にあるが、内核重量が基準を満たさない例
 - 例4: 配合剤におけるブラケットティング法の例

1. 緒言

1.1 目的

M13B

本ガイドラインは、**少なくとも1つの含量で *in vivo*での生物学的同等性 (BE) が証明されている薬物**において、1つ以上の含量追加の申請でBE試験の免除 (バイオウエーバー) を適用する際の推奨事項を提供するものである。本ガイドラインは、錠剤、カプセル剤、経口懸濁用顆粒剤/散剤など、全身循環に薬物を送達するよう設計された即放性 (IR) 経口固形製剤の**開発中及び承認後**の両方の段階に適用される。

含量違いガイドライン (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)

本ガイドラインは、**既承認**の経口固形製剤と有効成分、効能・効果、用法・用量及び剤形は同一で、有効成分の含量が異なる (以下、「含量違い」という。) 製剤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り、含量違い製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的としている。

- M13Aの続きのガイドラインであり、*in vivo*でBEが証明された製剤の追加の含量についてのバイオウエーバーが対象
- M13Bは開発中及び承認後が対象

2. 含量追加のバイオウェーバーの基準

M13B

EMAガイドライン (GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE)

2.1 薬物のPKの用量比例性

2.2 異なる含量間の定性的及び定量的な組成関係 (製造と処方観点)

2.2.1 製剤の組成

2.2.2 ハイポテンシー医薬品

2.2.3 製造工程

i. the amount of **the active substance(s)** is less than **5%** of the tablet core weight, the weight of the capsule content

ii. the amounts of the different core excipients or capsule content are the same for the concerned strengths and only **the amount of active substance is changed**

iii. **the amount of a filler is changed** to account for the change in amount of active substance. The amounts of other core excipients or capsule content should be the same for the concerned strengths

- M13Aの2.1.6項 (PKの用量依存性の項) よりバイオバッチ含量を選定
- ハイポテンシー医薬品の概念を追加 (EMAガイドラインを参考)
- 製造工程も考慮 (バイオバッチ含量で使用される製造工程と同じ⁵)

M13B即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験

-含量追加のバイオウェーバー-

2.2.1. 製剤の組成

M13B

バイオウェーバーを考慮する場合、追加含量の内核の**添加剤の種類は、バイオバッチ含量と同じである必要がある**。また、その**添加剤の量はバイオバッチ含量と比例関係である必要がある**。すなわち、各含量で同じ添加剤を同じ割合で含有するものが対象である。ただし、**適切な科学的根拠があれば、含量間の内核組成の完全比例性からの乖離が例外的に許容される場合もある**（別添I参照）。

含量違いガイドライン

表2 コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率 (%)		
		B	C	D
内核	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	その他 ^{*1}	5.0	10	15
	その他 ^{*2}	1.0	2.0	3.0
	(防腐剤、香味剤、安定剤等) ^{*3}			
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		5.0	10	15
フィルム層 ^{*2}	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*1}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率 ^{*3}	10	20	30
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*1}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率 ^{*3}	10	20	30

^{*1} 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を求める。微量記載成分は除く。

^{*2} 防水皮膜、下掛け皮膜、腸溶性皮膜、放出制御皮膜等糖衣層以外のあらゆる皮膜。

^{*3} 内核の表面積は、形状に即して計算する。形状に即して計算できないときには、内核の形を球とし、処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい。

- 含量違いガイドラインでは成分の含有率の差を計算して変更水準を決定
- M13Bでは別添Iの内容を満たせば許容される

2.2.1. 製剤の組成(別添I)

M13B	WHO guideline on biopharmaceutics Classification System –based Biowaivers
<p>【高溶解性の原薬を含む製剤】 レベル2の差異がある場合 内核重量の乖離が20%を超えない。</p> <p>【低溶解性の原薬を含む製剤】 レベル2の差異がある場合</p> <p>a. 内核重量の乖離が20%を超えない。 b. QC+少なくとも1つの試験液で、速い溶出（30分、85%以上）。</p> <p>レベル1の差異がある場合</p> <p>a. 内核重量の乖離が10%を超えない。 b. QC試験液で、速い溶出（30分、85%以上）。 QC以外の少なくとも1つの試験液で、10%以上の溶出。</p>	<p>Control over differences in absolute amount of excipients where it is known that effects on absorption can be observed, e.g., amounts of surfactants, is provided in Table 1, however, Working document possible effects of other excipients is not controlled. Therefore, to control for possible excipient effects based on absolute amount differences between products, the total core weight of the proposed product should not deviate by more than 20% from the total core weight of the comparator product.</p>

- 内核重量の乖離の記載はWHOガイドラインを参考
- 溶出速度関連は新しい考え方

2.2.1. 製剤の組成(コーティング)

M13B

含量違いガイドライン

追加の含量とバイオバッチ含量間で、非機能性の錠剤コーティング／カプセル殻に含まれる**添加剤の種類の違い**（着色剤を除く）は推奨されない。もしも異なる種類の添加剤を含有する錠剤コーティング／カプセル殻を使用する場合は、その変更がバイオアベイラビリティに影響を与えないことを裏付ける**データにより正当化**されなければならない。

表2 コーティング製剤の変更の程度

部分	添加剤の配合目的と成分	含有率の差又は変更率 (%)		
		B	C	D
内核	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
錠形剤	その他 ^{*)}	5.0	10	15
	その他 ^{*)}	1.0	2.0	3.0
	(防湿剤、緩衝剤、安定剤等) ^{*)}			
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和		5.0	10	15
フィルム層 ^{*)}	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*)}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率 ^{*)}	1.0	2.0	3.0
糖衣層	糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 ^{*)}	5.0	10	15
	内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率 ^{*)}	1.0	2.0	3.0

^{*)} 「その他」に分類される添加剤においても、配合目的毎に含有率の差を計算し、変更水準を求める。微量記載成分は除く。

^{*)} 防水皮膜、下掛け皮膜、腸溶性皮膜、放出制御皮膜等糖衣層以外のあらゆる皮膜。

^{*)} 内核の表面積は、形状に即して計算する。形状に即して計算できないときには、内核の形を球とし、処方変更に伴って内核の比重は変化しないとみなしてもよい。

- 含量違いガイドラインでは、フィルム層の成分の含有率の差や単位面積あたりのフィルム層の質量を計算して変更水準を決定
- M13Bでは、色素以外の添加剤の種類を変える際は正当化が求められる

2.3 溶出試験条件

M13B	含量違いガイドライン
パドル法50rpm 又は回転バスケット100rpm	パドル法50rpm 又は回転バスケット100rpm
試験液量900mL以下	原則として900 mL
液温37±1°C	液温37±0.5°C
2時間以内	日局溶出試験第1液：2時間以内、他：6時間以内
各含量とも12ベッセル以上	各含量とも12ベッセル以上
試験液はpH1.2、4.5、6.8 及びQC 界面活性剤の使用はQCのみ	日局溶出試験第1液、日局溶出試験第2液、薄めた McIlvaine緩衝液、水（または0.2%NaCl溶液） 界面活性剤を使用可能（0.1%以下ポリソルベート80）

- 試験液、試験時間以外は、概ね国内ガイドラインと同じコンセプト
- 試験液の種類指定はなく、薬局方収載の試験液を使用する旨の記載
- 界面活性剤の使用はQC試験液のみ

2.3 溶出試験条件（パドル回転速度）

M13B

科学的に正当化される場合には、特定の問題、例えば堆積物の問題を解決するために、他の溶出試験条件、例えば薬局方に記載された装置や回転速度の利用が考慮されうる。懸濁液の場合、パドル法50 rpmが推奨される。正当な理由があれば、これ以外の回転速度を用いてもよい。実施した全ての試験結果を提出すること。

含量違いガイドラインQ&A

Q-45 パドル法の50回転では、製剤がベッセルの底部に付着すること、もしくは崩壊物が堆積することなどにより、溶出が大きくばらつく場合がある。このような製剤の場合、溶出挙動の正確な評価ができない可能性がある。製剤によっては75 rpmや100 rpmで試験を行う方が良い場合もあるのではないか。

(A) 溶出試験の結果のみで生物学的に同等と判定するための条件は、50 rpmで試験を行ったとき平均溶出率の差が10%の範囲にあるときである。75 rpmや100 rpmで試験を行ったときの溶出挙動の同等性の範囲を、現在のところ特定することは困難である。そのために溶出試験の回転数を変更することは認められない。なお、製剤がベッセルの底部に付着する、又は崩壊物が堆積する場合、パドル法、50回転に替えて、回転バスケット法、100回転で試験を実施してよい。

- 回転速度の変更も可能
- 薬局方に記載された装置も使用可能

2.3 溶出試験条件

M13B

ベッセル内の薬物量を含量間で同じ量、例えば、5 mg錠を3錠と15 mgを1錠として溶出プロファイルと比較することで、溶出プロファイルの類似性が示される場合がある。仮に、ベッセル内に投入する製剤の数が過剰となる等、この方法の実施が不可能な場合は、同じ含量の対照製剤で同様の溶出挙動／傾向が確認されれば、この溶出プロファイルの違いは製剤学的な要因ではなく、pH依存的な溶解度などの薬物の特性に起因したものであると判断するのに有用である。

含量違いガイドライン

- Q-49 後発医薬品ガイドラインで、溶出試験液量は、「原則として 900mL」と記載されている。含量違い製剤では同じ試験液量 900mL で1投与単位の溶出試験をすれば、単位容積あたりの含量（全薬物が溶解したときの溶解濃度）が異なることにより溶出特性の比較が適切にできない場合がある。単位容積あたりの含量が同じ条件になるよう、低含量製剤を複数にする、又は低含量製剤の試験液量を変えて試験してよいか。
- (A) 医薬品ごとに溶出特性を適切に比較できる試験条件を選定すればよい。単位容積あたりの含量が同じになるよう、低含量製剤を複数にする、又は試験液量が 450~900mL の範囲で低含量製剤の試験液量を変えて試験してもよい。

- ベッセル内の薬物量を含量間で同じ量にして比較
- 製剤数が過剰等で実施不可能な場合は同じ含量の対照製剤で比較

M13B即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験

-含量追加のバイオウェーバー-

2.4 溶出類似性

M13B

溶出プロファイルは、以下の場合に類似

- 両剤において、15分以内、85%以上溶出する場合（非常に速い溶出）

- いずれかの製剤で、15分~2時間、85%以上溶出し、標準偏差（SD）が全ての時点で8%以下かつ類似性係数の推定値(f_2 関数)が50以上である場合

- いずれかの時点でSDが8%を超える場合、ブートストラップ法を適用。本法で得られる類似性係数の90%信頼区間の下限値は ≥ 46 であり、点推定値(f_2)は ≥ 50 である場合

- 両剤の最大溶出率が10%未満である場合

含量違いガイドライン

(1) 平均溶出率

- ① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。
- ② 標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。
- ③ 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

即放性製剤及び腸溶性製剤

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。
- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。
- 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。
ただし、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み評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

- ばらつきはSDで判定
- f_2 関数の判定基準は50以上で統一
- SDが8%を超える場合はブートストラップ法を採用

2.4 溶出類似性(ブートストラップ法)

FDA

Mahalanobis Distance Test (MDT)と共に、特定の条件下で利用可能なオプションとして認知されているものの、現時点でガイドライン等での推奨はされていない。

EMA

以下のQ&Aで特定の条件下ではf2やMDTよりも推奨。

Question and answer on the adequacy of the Mahalanobis distance to assess the comparability of drug dissolution profiles (2018)

- 初期時点で高い変動性(CV>20%)を示す溶出データへの適応を推奨
- いずれかの製剤が85%以上溶出した時点以降のデータは計算から除外

<過去の運用例>

1. Bootstrapリサンプリング(復元抽出)を実施(例えば10,000回)
2. 各Bootstrapサンプルについてf2値を計算
3. Bootstrapサンプルのf2からブートストラップ平均値を算出
4. 90% bias-corrected and accelerated (BCa)信頼区間を算出
5. 90%BCa信頼区間の下限が基準(M13B Step2では46)以上かを判定

3.1 配合剤

M13B

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

配合剤が単一の混合物又は顆粒として製剤化（単層製剤）されている場合、2.2.1項及び別添Iに記載の推奨事項が、追加の含量の処方の比例性に適用される。配合剤の処方の完全比例性に関する要件は、**原薬ごとに満たすべき**である。**配合剤の1つの原薬の量を考慮する場合、他方の原薬は、添加剤すなわち賦形剤とみなすことができる。**この場合も、処方の比例性に関する要件を満たす必要がある（2.2.1項及び別添I参照）。

配合剤が原薬ごとに別々の層として製剤化されている場合、追加の含量の処方の比例性に関する基準は、配合剤ではない製剤と同じ要件に従い（2.2.1項及び別添I参照）、**各層について独立して検討する必要がある。**

《処方変更水準》

- Q-2 複数の有効成分が単一層に含まれている配合剤（単層錠）の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい。
- (A) 有効成分ごとに臨床の有用性評価がなされていること、有効成分によって物理化学的性質が異なることから、**複数の有効成分をまとめて一つの有効成分とみなすことはできない。**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、**含量違いガイドラインの表1及び表2の賦形剤とし、臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤の処方からの処方変更の程度を計算する。**
- Q-3 安定性向上等の目的から、複層錠（例えば二層錠）としている配合剤の処方変更の程度の計算方法を説明してほしい。
- (A) **各層を一つの製剤とみなして計算する。**計算例を Appendix に示す。

- それぞれの原薬について処方の比例性を確認し、他方の原薬は賦形剤とみなす
- 別々の層として製剤化している場合、各層について独立して検討する

- 各国ガイドライン(特に国内ガイドライン)との比較
- バイオウェーバー原則の適用例の紹介
 - 例1: 処方完全比例性を示す例
 - 例2: 処方の完全比例性からの乖離が許容可能なレベル1の範囲にある例
 - 例3: 処方の完全比例性からの乖離がレベル1の範囲にあるが、内核重量が基準を満たさない例
 - 例4: 配合剤におけるブラケットティング法の例

主に本記載に関する事例の紹介が、「バイオウエーバー原則の適用例の紹介」の項に記載されている

【低溶解性の原薬を含む製剤】

- レベル2の差異がある場合は、以下を満たす必要がある。
 - a. 内核重量の乖離(※1)が20%を超えない。
 - b. pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液(※2)で溶出類似性
QC + 少なくとも1つの試験液で、速い溶出（30分、85%以上）。
- レベル1の差異がある場合は、以下を満たす必要がある
 - a. 内核重量の乖離(※1)が10%を超えない。
 - b. pH1.2、4.5、6.8 及びQCの試験液(※2)で溶出類似性
QCの試験液で、速い溶出（30分、85%以上）。
QC以外の少なくとも1つの試験液で、10%以上の溶出。

許容される完全比例性からの乖離の程度

日本のガイドラインにおける処方変更B水準及びC水準に相当

添加剤の機能	差異 (%w/w)	
	レベル 1	レベル 2
賦形剤	5	10
崩壊剤		
でんぷん	3	6
その他	1	2
結合剤	0.5	1
滑沢剤		
ステアリン酸塩	0.25	0.5
その他	1	2
流動化剤		
タルク	1	2
その他	0.1	0.2
添加剤の含有率の 差の絶対値の合計 (%)	5	10

例1: 処方が完全比例性を示す例

		含量 (表示量)				
		10.0 mg		5.0 mg		追加の含量における 内核重量に対する含 有率の差の絶対値%
		バイオバッチ含量		追加の含量 ; 理論上の完全比例性		
成分	分類	単位あたりの量		単位あたりの量		
乾式混合		mg	%*	mg	%*	
薬物A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	-
乳糖水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	0.0
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	0.0
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	0.0
潤滑処理	-	-	-	-	-	-
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.0
合計	-	150.0	100.0	75.0	100.0	-
添加剤の差の絶対値の合計(%)	-	-	-	-	-	0.0
追加の含量の内核重量の理論値との 差の絶対値(%)**	-	-	-	-	0.0	-

- ・ 既承認の対照製剤10 mgに対して、10mg処方of BE試験を実施
- ・ 追加の含量 (5 mg) の処方は、10mg処方に完全比例

- ・ 完全比例処方であり、追加含量製剤のバイオウェーバーが可能

例2: 処方完全比例性からの乖離が許容可能なレベル1の範囲にある例

		含量 (表示量)						追加の含量における 内核重量に対する含有率の差の絶対値%
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg		
		バイオバッチ含量		追加の含量 ; 理論上の完全比例性		追加の含量 ; 完全比例性から乖離		
成分	分類	単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		
乾式混合		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
薬物A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	6.2	-
乳糖水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	69.3	86.6	0.7
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	3.7	4.6	0.3
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.9	0.1
潤滑処理	-	-	-	-	-	-	-	-
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.1
合計	-	150.0	100.0	75.0	100.0	80.0	100.0	-
添加剤の差の絶対値の合計(%)	-	-	-	-	-	-	-	1.2
追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)**	-	-	-	-	-	6.7	-	-

- ・ 低溶解性の原薬を含む
- ・ 少なくとも1つの試験液で10%以上溶出
- ・ 速い溶出性はQC試験液でのみ確認

内核重量の乖離は10%以内

比例性からの乖離はLevel1以内

- ・ 別添Iの要件を満たし、完全比例から乖離した追加含量製剤のバイオウェーバーが可能

例3: 処方完全比例性からの乖離がレベル1の範囲にあるが、内核重量が基準を満たさない例

		含量 (表示量)						追加の含量における 内核重量に対する含 有率の差の絶対値%
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg		
		バイオバッチ含量		追加の含量 ; 理論上の完全比例性		追加の含量 ; 完全比例性から乖離		
成分	分類	単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		
乾式混合		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
薬物A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	5.6	-
乳糖水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	77.6	87.5	1.6
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	4.0	4.5	0.4
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.7	0.3
潤滑処理	-	-	-	-	-	-	-	-
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.2
合計	-	150.0	100.0	75.0	100.0	88.7	100.0	-
添加剤の差の絶対値の合計(%)	-	-	-	-	-	-	-	2.5
追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)**	-	-	-	-	-	18.3	-	

- ・ 低溶解性の原薬を含む
- ・ 少なくとも1つの試験液で10%以上溶出
- ・ 速い溶出性はQC試験液でのみ確認

内核重量の乖離は
10%より大きく
20%以内

比例性からの乖離
はLevel1以内

- ・ 内核重量の観点で別添Iの要件を満たさず、完全比例から乖離した追加含量製剤のバイオウェーバーは適用不可

例3' : 処方完全比例性からの乖離がレベル1の範囲にあるが、内核重量が基準を満たさない例

		含量 (表示量)						
		10.0 mg		5.0 mg		5.0 mg		追加の含量における 内核重量に対する含 有率の差の絶対値%
		バイオバッチ含量		追加の含量 ; 理論上の完全比例性		追加の含量 ; 完全比例性から乖離		
成分	分類	単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	
乾式混合								
薬物A	有効成分	10.0	6.7	5.0	6.7	5.0	5.6	-
乳糖水和物	賦形剤	128.8	85.9	64.4	85.9	77.6	87.5	1.6
アルファー化デンプン	結合剤	7.4	4.9	3.7	4.9	4.0	4.5	0.4
タルク	流動化剤	3.0	2.0	1.5	2.0	1.5	1.7	0.3
潤滑処理	-	-	-	-	-	-	-	-
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.8	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.2
合計	-	150.0	100.0	75.0	100.0	88.7	100.0	-
添加剤の差の絶対値の合計(%)	-	-	-	-	-	-	-	2.5
追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)**	-	-	-	-	-	18.3	-	

- ・ 低溶解性の原薬を含む
- ・ 速い溶出性はQC試験液及び少なくとも1つの試験液 (界面活性剤なし) で確認

内核重量の乖離は
10%以上20%以内

比例性からの乖離
はLevel1以内

- ・ QC以外の少なくとも1つの試験液で速い溶出性を示すため、別添Iの要件を満たし、完全比例から乖離した追加含量製剤のバイオウェーバーは適用可能

例4: 配合剤におけるブラケットティング法の例

		含量 (表示量)								内核重量に対する含有率の差の絶対値% (最高含量と最低含量の比較)
		40mg/20mg		40mg/15mg		40mg/10mg		40mg/5mg		
		バイオバッチ含量		追加の含量		追加の含量		バイオバッチ含量		
成分	分類	単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		単位あたりの量		
		mg	%*	mg	%*	mg	%*	mg	%*	
薬物A	有効成分	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	40.0	10.0	--
薬物B	有効成分	20.0	5.0	15.0	3.8	10.0	2.5	5.0	1.2	--
乳糖水和物	賦形剤	320.0	80.0	325.0	81.2	334.0	83.5	339.0	84.8	4.8
アルファー化デンプン	結合剤	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	10.0	2.5	0.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	10.0	2.5	10.0	2.5	6.0	1.5	6.0	1.5	1.0
合計	-	400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	-
添加剤の差の絶対値の合計(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.8
薬物Aについて追加の含量の内核重量の理論値との差の絶対値(%)**	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-

内核重量の観点

原薬Aから見た内核重量の乖離はない

原薬Bから見た内核重量の乖離は20%を超えるが、原薬Bの濃度はいずれも内核重量の5%以下のため、ハイポテンシー医薬品とみなせる。

内核組成の完全比例からの乖離はステアリン酸マグネシウムにおいて

Level 2を超える

→低含量製剤のバイオウエーバー適用不可

- 両端の40/20mg及び40/5mgで対象製剤とのBE試験を実施し、中間の含量（40/15mg及び40/10mg）をバイオウエーバー

ご清聴、ありがとうございました