

## Appendix A 処方変更の程度の計算例

処方変更の程度の計算は、以下の計算例に示すように、ガイドラインが要求している小数点以下の有効桁数より1桁多く行い、最後に、四捨五入する。

### A-1：経口固形製剤の処方変更

#### (1) 素錠

##### 処方の変更

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (10.00%)*1)	40 mg (10.00%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (10.00%)	35 mg (8.75%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	20 mg (5.000%)	23 mg (5.750%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.000%)	4 mg (1.000%)
賦形剤	乳糖	100 mg (25.00%)	97 mg (24.25%)
	結晶セルロース	196 mg (49.00%)	201 mg (50.25%)
製剤の総質量		400 mg	400 mg

\*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量%。

##### 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	-1.25 %	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドンK30	0.75 %	(C)
賦形剤 乳糖	-0.75%	
賦形剤 結晶セルロース	1.25%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.00%	(B)
-----		
変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (1.25 + 0.75 + 2.00)	4.00%	(B)

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

#### (2) フィilmコーティング錠

##### 処方の変更

##### ◎内核

		基準処方	試験製剤
有効成分	A	40 mg (10.00%)*1)	40 mg (9.52%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (10.00%)	45 mg (10.71%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	20 mg (5.000%)	23 mg (5.476%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.000%)	4 mg (0.952%)
賦形剤	乳糖	100 mg (25.00%)	108 mg (25.71%)
	結晶セルロース	196 mg (49.00%)	200 mg (47.62%)
内核の総質量		400 mg	420 mg

\*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%。

◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)* <sup>2)</sup>	8.0 mg (74.07%)* <sup>2)</sup>
B成分	2.5 mg (25.00%)* <sup>2)</sup>	2.8 mg (25.93%)* <sup>2)</sup>
フィルム層の総質量	10.0 mg	10.8 mg
内核の表面積	2.51 cm <sup>2</sup>	2.56 cm <sup>2</sup>
単位表面積あたりの フィルム層の質量	3.98 mg/cm <sup>2</sup>	4.22mg/cm <sup>2</sup> (106.03%)* <sup>3)</sup>

\*<sup>2)</sup> 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%.

\*<sup>3)</sup> 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比.

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

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	0.71%	(B)
結合剤  ポリビニルピロリドン K30	0.476%	(B)
滑沢剤  ステアリン酸 Ca	-0.048%	(B)
賦形剤  乳糖	0.71%	
結晶セルロース	-1.38%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.09%	(B)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.71 + 0.48 + 0.05 + 2.09)	3.33%	(B)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A成分	-0.93%	
B成分	0.93%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.86%	(B)
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	6.03%	(B)

すべての変更の水準はBであるので、この例における製剤の処方変更水準はBである。

### (3) 糖衣錠

#### 処方の変更

##### ◎内核

	基準処方	試験製剤
有効成分 A	10 mg (8.33%)* <sup>1)</sup>	10 mg (8.33%)
結合剤	ポリビニルピロリドン K30	3.4 mg (2.83%)
滑沢剤	ステアリン酸Ca	0.6 mg (0.500%)
賦形剤	乳糖	82 mg (68.33%)
	結晶セルロース	14 mg (11.67%)
	トウモロコシデンプン	10 mg (8.33%)
内核の総質量	120 mg	120 mg

\*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量%。

##### ◎フィルム層

	基準処方	試験製剤
A成分	1.17 mg (13.30%)* <sup>2)</sup>	1.2 mg (13.48%)* <sup>2)</sup>
B成分	1.63 mg (18.52%)* <sup>2)</sup>	1.63 mg (18.31%)* <sup>2)</sup>
C成分	6 mg (68.18%)* <sup>2)</sup>	6.07 mg (68.20%)* <sup>2)</sup>
フィルム層の総質量	8.8 mg	8.9 mg
内核の表面積	1.495 cm <sup>2</sup>	1.495 cm <sup>2</sup>
単位表面積あたりの フィルム層の質量	5.89mg/cm <sup>2</sup>	5.95mg/cm <sup>2</sup> (101.02%)* <sup>3)</sup>

\*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量%。

\*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比。

##### ◎糖衣層

	基準処方	試験製剤
D成分	7.64 mg (12.32%)* <sup>2)</sup>	7.6 mg (13.10%)* <sup>2)</sup>
E成分	4.36 mg (7.03%)* <sup>2)</sup>	4.4 mg (7.59%)* <sup>2)</sup>
F成分	50 mg (80.65%)* <sup>2)</sup>	46 mg (79.31%)* <sup>2)</sup>
糖衣層の総質量	62 mg	58 mg
内核の表面積	1.495 cm <sup>2</sup>	1.495 cm <sup>2</sup>
単位表面積あたりの 糖衣層の質量	41.5mg/cm <sup>2</sup>	38.8mg/cm <sup>2</sup> (93.49%)* <sup>3)</sup>

\*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量%。

\*3) 括弧内は基準処方に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

添加剤の使用目的と成分	含有率の差	水準
結合剤 ポリビニルピロリドン K30	-0.17%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸Ca	0.167%	(B)
賦形剤 乳糖	-3.34%	
結晶セルロース	1.67%	
トウモロコシデンプン	1.66%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.67%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.17 + 0.17 + 6.67))	7.01%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A成分	0.18%	
B成分	-0.21%	
C成分	0.02%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	0.41%	(B)
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	1.02%	(B)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
D成分	0.78%	
E成分	0.56%	
F成分	-1.34%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.68%	(B)
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	-6.51%	(B)

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

## A-2 : 含量違いの経口固形製剤の処方変更

### (1) 錠

#### 処方の変更

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形薬	乳糖	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
製剤の総質量		300 mg	470 mg

\*1) 括弧内は製剤の総質量に対する各成分の質量比。

#### 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	-0.56%	(B)
結合剤 ポリビニルピロリドンK30	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖	-4.61%	
..... 結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.44%	(C)
-----		
変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)	7.34%	(C)

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

### (2) フィルムコーティング錠

#### 処方の変更

##### ◎内核

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)*1)	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形剤	乳糖	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
内核の総質量		300 mg	470 mg

\*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比。

◎フィルム層

	標準製剤	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)* <sup>2)</sup>	8.5 mg (73.91%)* <sup>2)</sup>
B成分	2.5 mg (25.00%)* <sup>2)</sup>	3.0 mg (26.09%)* <sup>2)</sup>
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm <sup>2</sup>	2.76 cm <sup>2</sup>
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm <sup>2</sup>	4.17mg/cm <sup>2</sup> (88.35%)* <sup>3)</sup>

\*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比。

\*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

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	-0.56%	(B)
結合剤   ポリビニルピロリドン K30	-0.284%	(B)
滑沢剤   ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤   乳糖	-4.61%	
結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.44%	(C)
-----		
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	7.34%	(C)
(0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)		

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A成分	-1.09%	
B成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)
-----		
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	-11.65%	(C)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」, 「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」の C 水準であり, この例における製剤の処方変更水準は C である。

### (3) 糖衣錠

#### 処方の変更

##### ◎内核

		標準製剤	試験製剤
有効成分	A	40 mg (13.33%)* <sup>1)</sup>	80 mg (17.02%)
崩壊剤	でんぷん	40 mg (13.33%)	60 mg (12.77%)
結合剤	ポリビニルピロリドンK30	20 mg (6.667%)	30 mg (6.383%)
滑沢剤	ステアリン酸Mg	4 mg (1.333%)	6 mg (1.277%)
賦形薬	乳糖	100 mg (33.33%)	135 mg (28.72%)
	結晶セルロース	96 mg (32.00%)	159 mg (33.83%)
内核の総質量		300 mg	470 mg

\*1) 括弧内は内核の総質量に対する各成分の質量比。

##### ◎フィルム層

	標準製剤	試験製剤
A成分	7.5 mg (75.00%)* <sup>2)</sup>	8.5 mg (73.91%)* <sup>2)</sup>
B成分	2.5 mg (25.00%)* <sup>2)</sup>	3.0 mg (26.09%)* <sup>2)</sup>
フィルム層の総質量	10.0 mg	11.5 mg
内核の表面積	2.12 cm <sup>2</sup>	2.76 cm <sup>2</sup>
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量	4.72 mg/cm <sup>2</sup>	4.17mg/cm <sup>2</sup> (88.35%)* <sup>3)</sup>

\*2) 括弧内はフィルム層の総質量に対する各成分の質量比。

\*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比。

##### ◎糖衣層

	標準製剤	試験製剤
C成分	11.5 mg (12.37%)* <sup>2)</sup>	13.0 mg (11.71%)* <sup>2)</sup>
D成分	6.5 mg (6.99%)* <sup>2)</sup>	8.0 mg (7.21%)* <sup>2)</sup>
E成分	75.0 mg (80.65%)* <sup>2)</sup>	90.0 mg (81.08%)* <sup>2)</sup>
糖衣層の総質量	93.0 mg	111.0 mg
内核の表面積	2.12 cm <sup>2</sup>	2.76 cm <sup>2</sup>
内核の単位表面積あたりの糖衣層の質量	43.9mg/cm <sup>2</sup>	40.2 mg/cm <sup>2</sup> (91.57%)* <sup>3)</sup>

\*2) 括弧内は糖衣層の総質量に対する各成分の質量比。

\*3) 括弧内は標準製剤に対する試験製剤の比。

含有率の差及び変更率の計算

◎内核

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	-0.56%	(B)
結合剤 ポリビニールピロリドン K30	-0.284%	(B)
滑沢剤 ステアリン酸 Mg	-0.056%	(B)
賦形剤 乳糖	-4.61%	
結晶セルロース	1.83%	
賦形剤で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	6.44%	(C)
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和 (0.56 + 0.28 + 0.06 + 6.44)	7.34%	(C)

◎フィルム層

成分	含有率の差	水準
A 成分	-1.09%	
B 成分	1.09%	
フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	2.18%	(B)
単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	-11.65%	(C)

◎糖衣層

成分	含有率の差	水準
C 成分	-0.66%	
D 成分	0.22%	
E 成分	0.43%	
糖衣層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	1.31%	(B)
単位表面積あたりの糖衣層の質量の変更率	-8.43%	(B)

最も変更の程度の大きい水準は「賦形剤」, 「内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和」及び「単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率」の C 水準であり, この例における製剤の処方変更水準は C である。



## Appendix B 溶出曲線の補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う。溶出曲線を補正したり、内挿法により溶出率を計算したりする可能性がある場合には、内挿による誤差が大きくなるないようにするため、約10 %以内の間隔で溶出率が測定されるように、測定の頻度を配慮する必要がある。

1. 標準製剤、試験製剤の個々の製剤について、ラグ時間を以下のようにして求める。
2. 予備試験等により溶出率-時間曲線の全体像を把握し、ラグ時間 $t_L$ がどの時間帯に出現するか予想して、その前後は細かに測定点を取った上、測定点を直線で結んだ溶出曲線を得る。溶出率5%となる時間 $t_L$ を、グラフ上から読みとるか、又は、内挿法によって求める。
3. 個々の製剤について測定時間をラグ時間で補正し補正測定時間を計算し、補正測定時間による溶出曲線と表を得る。
4. 標準製剤、試験製剤の平均溶出曲線を次のようにして得る。
5. 平均溶出曲線を求めるための時間  $t_{5i}$  を決定する。点数は、補正前の溶出曲線ラグ時間以降の測定点数とほぼ同じになるようにする。標準製剤、試験製剤の個々の製剤について、内挿法又はグラフから読みとることによって、 $t_{5i}$  における溶出率を求める。各  $t_{5i}$  における平均溶出率を計算し、平均溶出曲線を得る。
6. 試験製剤について、下記のB-1、B-2の手順1) - 3) に従って、平均溶出曲線を求める。このとき、平均溶出率を計算するための時間  $t_{5i}$  は、標準製剤と同じであることが望ましい。
7. ガイドラインに従って、標準製剤と試験製剤の溶出率の比較をする時点  $t_{5i}$  を決定する。内挿法又はグラフから読みとることによって、 $t_{5i}$  における標準製剤の平均溶出率を求める。

以下に、標準製剤の平均溶出率が規定時間内に85 %に達する場合と達しない場合の溶出曲線の補正例を示す。

### B-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85 %に達する場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表1に示す結果を得たと仮定する。

#### 手順1) ラグ時間の計算

個々の溶出曲線に対し、溶出率が $d_A$  %に到達する時間 $t_A$  は次式によって計算される。

$$t_A = t_1 + (d_A - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1) \quad (1)$$

ここで、 $t_1$  : 溶出率が $d_A$  %に到達する直前の測定時間

$t_2$  : 溶出率が $d_A$  %を超えた直後の測定時間

$d_1$  : 時間 $t_1$ における溶出率  
 $d_2$  : 時間 $t_2$ における溶出率

表1 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

製剤	測定時間(分)														
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	0	1.3	8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	0	0.8	8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	0	1.8	11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	0	1.6	7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	0	1.1	7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	0	0.5	6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	0	1.4	9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	0	0.5	8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	0	0.3	6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	0	0.0	5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	0	0.8	6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	0	1.8	13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2
補正前の平均溶出率	0	1.0	8.2	18.5	29.0	40.3	49.7	57.7	66.3	73.2	79.9	85.6	90.5	94.4	97.5

ラグ時間 $t_L$ は式(1)に対し $d_A = 5\%$ とにおいて計算する。 $t_A$ をグラフから読みとるのもよい。

表1の製剤①を例にとると、 $t_1 = 5$ 分、 $d_1 = 1.3\%$ 、 $t_2 = 10$ 分、 $d_2 = 8.1\%$ より、 $t_L = 7.7$ 分と計算される。同様にして製剤②～⑫に対してラグ時間を計算した結果を、表2の3番目の列に示した。

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

個々の製剤について、測定時間からラグ時間を引き、これを補正測定時間とする。表2に製剤毎の溶出率と補正測定時間を、図1及び2に補正前と補正後の溶出曲線を示した。

手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは、平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ を次のようにして決めた。表2より、最初の補正測定時間のうち、最も遅い時点を示した製剤は⑫の3.6分なので、平均溶出率を計算するための最初の時間 $t_{s1}$ を4分とした。同様に、最終測定時間うち最も早い時点を示した製剤は⑩の80.3分なので、平均溶出率を計算するための最終の時間 $t_{slast}$ を80分とした。平均溶出率を計算するための中間の測定時間は、実測の測定時間から平均ラグ時間8.0分を引いた値とした。0点を除いて、オリジナル・データの測定点数14に対して、平均溶出率計算のための点数は13である。

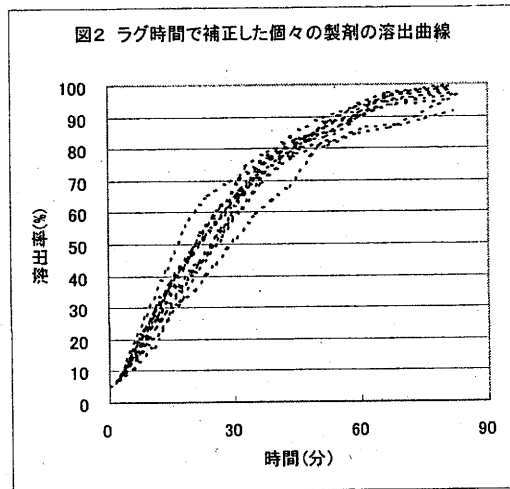
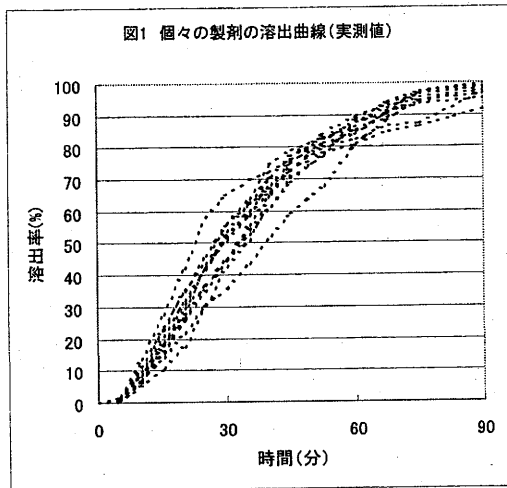


表2 個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

製剤	測定時間(分)	$t_L$	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	補正測定時間	7.7	2.3	7.3	12.3	17.3	22.3	27.3	32.3	37.3	44.8	52.3	59.8	67.3	82.3
	溶出率		8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	補正測定時間	7.6	2.4	7.4	12.4	17.4	22.4	27.4	32.4	37.4	44.9	52.4	59.9	67.4	82.4
	溶出率		8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	補正測定時間	6.7	3.3	8.3	13.3	18.3	23.3	28.3	33.3	38.3	45.8	53.3	60.8	68.3	83.3
	溶出率		11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	補正測定時間	7.9	2.1	7.1	12.1	17.1	22.1	27.1	32.1	37.1	44.6	52.1	59.6	67.1	82.1
	溶出率		7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	補正測定時間	8.3	1.7	6.7	11.7	16.7	21.7	26.7	31.7	36.7	44.2	51.7	59.2	66.7	81.7
	溶出率		7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	補正測定時間	7.2	2.8	7.8	12.8	17.8	22.8	27.8	32.8	37.8	45.3	52.8	60.3	67.8	82.8
	溶出率		9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	補正測定時間	8.0	2.0	7.0	12.0	17.0	22.0	27.0	32.0	37.0	44.5	52.0	59.5	67.0	82.0
	溶出率		8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	補正測定時間	9.7	0.3	5.3	10.3	15.3	20.3	25.3	30.3	35.3	42.8	50.3	57.8	65.3	80.3
	溶出率		5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	補正測定時間	8.8	1.2	6.2	11.2	16.2	21.2	26.2	31.2	36.2	43.7	51.2	58.7	66.2	81.2
	溶出率		6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	補正測定時間	6.4	3.6	8.6	13.6	18.6	23.6	28.6	33.6	38.6	46.1	53.6	61.1	68.6	83.6
	溶出率		13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2

平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ における溶出率 $d_B$ を内挿法で求める場合は、次式によって計算される。

$$d_B = d_1 + (d_2 - d_1) \times (t_{si} - t_1) / (t_2 - t_1) \quad (2)$$

ここで、 $t_1$  : 直前の補正測定時間

$t_2$  : 直後の補正測定時間

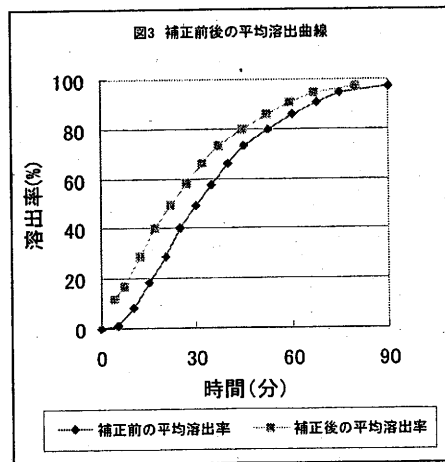
$d_1$  : 時間 $t_1$ における溶出率

$d_2$  : 時間における溶出率

平均溶出率を計算するための時間と内挿法により計算された各製剤の溶出率を表3に示す。また、補正前の平均溶出曲線と、補正後の平均溶出曲線を図3に示す。

表3 平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ と溶出率

製剤	$t_{si}$												
	4	7	12	17	22	27	32	37	44.5	52	59.5	67	80
①	11.4	17.2	28.6	40.9	51.0	59.6	67.8	74.8	81.5	84.0	90.9	97.0	99.6
②	12.7	19.9	30.9	41.4	51.2	58.5	65.7	72.4	80.9	88.5	93.4	96.5	98.2
③	13.0	20.5	32.1	43.0	53.1	60.5	68.2	75.5	80.9	87.2	90.5	93.6	96.5
④	10.7	15.9	26.2	36.3	44.7	55.3	65.3	74.9	82.8	86.6	92.2	96.5	98.6
⑤	11.0	16.2	26.1	35.6	44.8	53.1	61.8	69.7	78.7	87.0	94.3	97.5	98.9
⑥	11.7	17.4	27.5	37.9	46.0	55.1	62.7	71.1	78.5	88.2	91.2	97.9	99.8
⑦	12.7	20.6	33.1	42.0	53.8	62.5	73.2	78.6	82.9	85.1	89.7	95.2	97.3
⑧	12.3	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.0
⑨	10.5	14.9	22.7	32.0	43.5	52.8	66.5	73.7	80.5	85.3	89.8	93.7	95.1
⑩	9.1	12.9	21.9	32.1	38.3	46.5	54.6	61.5	70.8	82.6	89.7	95.0	98.0
⑪	13.0	19.7	29.7	43.8	51.8	60.3	71.3	77.2	84.7	90.3	93.5	95.0	96.4
⑫	14.7	23.1	37.4	52.8	62.9	68.5	71.6	75.2	79.6	82.1	86.1	87.3	94.8
Mean	11.9	18.1	28.9	40.0	49.6	57.9	66.3	73.1	80.0	85.7	90.5	94.3	97.0



手順4) 溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は、ラグ時間が観測され、溶出率はラグ時間以降30分では85%に達しないが、規定された時間までには85%に達する。したがって、ガイドラインの第3章A, V. 4. ③, a)に相当し、 $f_2$ 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 $t_{c1}$ は、標準製剤の溶出率が40%及び85%に達する適当な時間と規定されている。ラグ時間を補正していない場合には、40%又は85%に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが、ラグ時間を補正した場合には、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする。この例では、40.0%の溶出率となる標準製剤の時点 $t_{c1}$ は、たまたま表3に17.0分と示されている。残る85%の溶出率となる標準製剤の時点

tc2を式(1)に従って求める。表3より、dA = 85.0%, d1 = 80.1%, d2 = 85.7%, t1 = 44.5分、t2 = 52.0分、であるので、

$$tA = 44.5 + (85.0 - 80.0) \times (52.0 - 44.5) / (85.7 - 80.0) = 51.1$$

より、85%溶出時点は51.1分と計算される。

f2関数を適用する場合には、標準製剤の平均溶出率が約85%となる時点を取Aとするとき、Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Taが比較時点である。上記で求めたtc2がTaであるので、ここでは計算方法を略す。Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4はそれぞれ12.8, 25.5, 38.3と計算される。それぞれの時点における標準製剤の平均溶出率を式(2)を用いて求める。

$$= 28.9 + (40.0 - 28.9) \times (12.8 - 12.0) / (17.0 - 12.0) = 30.7\%$$

$$= 49.6 + (57.9 - 49.6) \times (25.5 - 22.0) / (27.0 - 22.0) = 55.4\%$$

$$= 73.1 + (80.0 - 73.1) \times (38.3 - 37.0) / (44.5 - 37.0) = 74.3\%$$

が得られる。

#### 手順5) 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが、手順1-3)に従って、試験製剤の平均溶出曲線を求める。これをもとに、f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には、17.0分と51.1分の溶出率を求める。f2関数を適用する場合には、12.8, 25.5, 38.3及び51.1分の溶出率を求める。

#### B-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85%に達しない場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表4に示す結果を得たと仮定する。

表4 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

	測定時間(分)													
	0	5	10	15	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	0.0	0.0	1.6	3.5	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	0.0	0.0	0.0	7.4	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	0.0	0.0	0.7	6.0	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	0.0	0.0	1.1	5.7	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	0.0	0.0	1.3	8.0	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	0.0	0.0	3.0	3.3	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	0.0	0.4	1.3	6.9	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	0.0	0.2	0.2	5.5	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	0.0	0.0	1.8	6.8	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	0.0	0.7	1.0	4.9	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	0.0	0.0	0.1	7.6	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	0.0	0.4	2.8	5.4	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4
補正前平均	0.0	0.1	1.3	5.9	13.5	22.1	33.4	43.0	50.0	60.2	69.3	72.6	73.7	76.1

手順1) ラグ時間の計算

B-1の例と同様に、式(1)を用いて各製剤の溶出ラグ時間を算出した。結果を表5に示す。この例では、ラグ時間による補正はすべて分単位に丸めてある。

表5 補正測定時間と溶出率

製剤	$t_l$ (分)	実測測定時間	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	16	補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
		溶出率	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.8
③	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	16	補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
		溶出率	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	15	補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
		溶出率	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	15	補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
		溶出率	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

B-1と同様に、個々の製剤について、測定時間からラグ時間を引き、これを補正測定時間とした。表5に、製剤毎の溶出率と補正測定時間を示した。

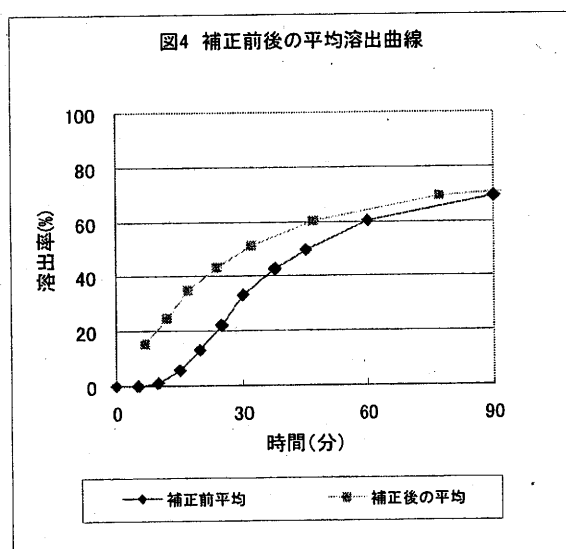
手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

規定時間内に溶出率が85%に達しない場合には、標準製剤の最終測定時間の溶出率を基準にして、平均溶出率を比較する時点を決定する。ラグ時間が観測される場合には、個々の製剤の溶出試験時間はラグ時間に依存して異なることになる。最もラグ時間が長い製剤の試験時間が最も短いので、この最短の試験時間を、全製剤を通じて最終測定時間とする。

この例では、最短の試験時間は製剤①及び⑥の344分であったので、平均溶出率を計算するための最終時間 $t_{s\text{last}}$ は344分となる。他の時間については、補正測定時間が7, 12, 17, …, 227である製剤が多かったので、ここでは計算の手間を省くため、これらを平均溶出率を計算するための時間 $t_{s\text{i}}$ とした。式(2)を用いて、各 $t_{s\text{i}}$ における個々の製剤の溶出率を計算し、結果を表6に示した。また、補正前後の平均溶出曲線を図4に示した。

表6 平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ と溶出率

製剤	$t_{si}$									
	7	12	17	24	32	47	77	107	227	344
①	16.3	30.9	41.8	47.0	51.1	58.9	65.7	72.3	73.0	75.1
②	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	17.2	25.6	33.7	45.6	53.4	60.7	70.8	72.8	73.6	76.6
④	18.1	26.7	37.0	43.8	49.7	59.3	71.8	74.4	75.0	77.7
⑤	10.5	20.9	34.3	45.7	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	18.5	32.8	40.6	43.8	51.6	62.8	70.0	70.8	73.7	75.3
⑦	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	18.5	27.9	32.3	43.8	50.9	59.3	70.7	71.4	72.1	76.6
⑨	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	77.9
⑩	16.6	23.2	31.4	43.9	56.4	61.8	71.3	72.5	75.0	75.1
⑪	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	13.2	24.7	35.1	45.6	49.6	61.5	66.7	72.4	73.0	73.4
補正後の平均	15.4	24.8	34.7	43.5	51.1	60.5	69.4	72.6	73.7	75.8



手順4) 溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 $t_{ci}$ は、最終平均溶出率の2分の1を示す時間、及び、最終試験時間である。最終試験時間の平均溶出率は75.8%なので、その2分の1は、37.9%となる。平均溶出率が37.9%となる時間 $t_{s1}$ を内挿法で求めると、19分と計算される。

f2関数を適用する場合には、標準製剤の最終平均溶出率の85%となる時点 $T_a$ とするとき、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 $T_a$ が比較時点である。 $T_a$ における標準製剤の平均溶出率は64.4% ( $75.8 \times 0.85$ )であり、内挿法により $T_a$ は46分と計算される。 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ はそれぞれ12、23、35と計算される。12分のデータは表6に示されているので、残る23分及び35分の平均溶出率を内挿法により求めると、それぞれ、42.3%、52.7%と計算される。

手順5) 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが、手順1-3)に従って、試験製剤の平均溶出曲線を求める。これをもとに、 $f_2$ 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には、19分と344分の溶出率を求める。ただし、試験製剤の最終測定時間が344分より短いときには、 $tc_1$ は19分とし、 $tc_2$ は試験製剤の最終測定時間とする。すなわち、標準製剤については、内挿法により $tc_2$ における平均溶出率を求める必要がある。 $f_2$ 関数を適用する場合には、12, 23, 35及び46分の溶出率を求める。



## Appendix C 軟カプセル剤の処方変更製剤又は含量違い製剤

易溶性薬物を含有する軟カプセル剤で、標準製剤の溶出率が対応するすべての試験条件で15分以内に85%以上溶出する製剤は、本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行ってもよい。ただし、1回最大用量に相当する量の薬物が、250 mLの溶出試験全条件の試験液に完全に溶解する薬物を易溶性薬物とする。また、内層の処方変更は、安定剤、防腐剤に限られ、剤被については、フィルムコーティング剤と同様な規準が適用される。

### ① 処方変更の水準

処方変更の水準は下表に示すBを超えない場合にはB水準、Bより大きくC

以下の場合にはC水準、Cを超える場合はD水準とする

表 軟カプセル剤の処方変更水準  
含有率の差または変更率 (%)

部分	添加剤	B	C
内層	防腐剤、安定剤	1	3
外層	基剤 (ゼラチン など)	5	15
	苛塑剤 (ソルビトール、グリセリンなど)	2	6
	防腐剤、安定剤、滑沢剤	1	3
	外層の各添加剤の含有率の差の絶対値の和	5	15
	単位表面積あたりの外層の質量の変化率*	10	30

\* 内層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、内層の形を球とみなし、また処方変更に伴って内層の比重は変化しないものとみなしてもよい。

### ② 要求される試験

#### B 水準

第4章に示す試験を行う。いずれの条件においても、試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上であり、且つ、第5章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には、両製剤を生物学的に同等とみなす。同等と判定されなかった場合には、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

#### C 水準

表3に示す薬物を含有する製剤は後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

その他は第4章に示す試験を行う。いずれの条件においても、試験製剤及び標準製剤の30分の平均溶出率がともに85%以上であり、且つ、第5章に示す判定基準で溶出挙動が同等と判定された場合には、両製剤を生物学的に同等とみなす。同等と判定されなかった場合には、後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。

#### D 水準

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに従って試験を行う。