

Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づくバイオウェーバー

M9

ガイドライン(案)

I C Hプロセスのステップ2における意見募集のための公開版
(2018年6月7日版)

1 **Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づく**

2 **バイオウエーバー**

3 **目次**

4	1.	緒言	3
5		1.1 背景と目的.....	3
6		1.2 適用範囲.....	3
7	2.	原薬の生物薬剤学分類.....	4
8		2.1. 溶解性.....	4
9		2.2. 膜透過性.....	4
10	3.	製剤の BCS に基づくバイオウエーバーへの要件	6
11		3.1. 添加剤.....	6
12		3.2. <i>In vitro</i> 溶出試験.....	8
13	4.	文書化	10
14	5.	用語集	10

15

16

17 1. 緒言

18 1.1. 背景と目的

19 同一の有効成分を含有する 2 つの製剤は、同じ用量で投与後のバイオアベイラビリティ（薬
20 物吸収の速度と量）が事前に規定された許容限度値内であれば、生物学的に同等とみなされ
21 る。これらの限度値は、同等の血中濃度推移、すなわち安全性及び有効性を保証するように
22 設定される。ヒト生物学的同等性試験では、薬物吸収の速度と量を評価するために、一般に
23 主要な薬物動態パラメータである AUC（血中濃度-時間曲線下面積）と C_{max} （最高血中濃度）
24 が使用される。

25 BCS（Biopharmaceutics Classification System）に基づくバイオウェーバーは、ヒト生物学的同
26 等性試験の実施を減らすこと、すなわちヒト生物学的同等性試験の代替法を提供することを
27 意図している。ヒト生物学的同等性試験は、血中濃度推移の同等性が十分な *in vitro* データに
28 よって正当化できれば、免除が可能と考えることができる。BCS は、原薬の溶解性及び膜透
29 過性に基づく科学的アプローチである。BCS は、原薬を以下の 4 つの BCS クラスの 1 つに分
30 類する：

31 クラス I：高溶解性、高膜透過性

32 クラス II：低溶解性、高膜透過性

33 クラス III：高溶解性、低膜透過性

34 クラス IV：低溶解性、低膜透過性

35 このガイダンスは、原薬の生物薬剤学分類と製剤の生物学的同等性試験の BCS に基づくヒト
36 生物学的同等性試験免除を行うために推奨する内容を提示するものである。

37

38 1.2 適用範囲

39 BCS に基づくバイオウェーバーは、各国/地域の規制に従って、例えば臨床開発初期から商品
40 化までの先発医薬品の同一剤形内での変更（例：処方変更）、後発医薬品の申請及びこの方法
41 を使用しなければヒトを対象とした生物学的同等性による評価が必要となる承認後の変更
42 における製剤間の生物学的同等性の実証に使用できることがある。

43 BCS に基づくバイオウェーバーは、薬物が全身循環に到達することを目的とした即放性の経
44 口固形製剤又は懸濁剤にのみ適用される。治療濃度域が狭い薬物を含む製剤は、このガイダ
45 ンスにおける BCS に基づくバイオウェーバーの検討から除外される。医療用配合剤は、製剤
46 に含まれる全ての原薬が本ガイダンスの第 2 項及び第 3 項に定められた基準を満たす場合、
47 BCS に基づくバイオウェーバーの対象となる。

48

49 2. 原薬の生物薬剤学分類

50 BCS に基づくバイオウエーバーは、原薬が高溶解性、かつ高膜透過性 (BCS クラス I) 又は低
51 膜透過性 (BCS クラス III) の製剤に適用される。

52

53 バイオウエーバーは、試験製剤と標準製剤中の原薬が同一である場合にのみ適用される。例
54 えば、試験製剤中の原薬が、標準製剤中の原薬とは異なる塩、エステル、異性体、又は異性体
55 混合物である場合、バイオウエーバーは適用されない。

56 プロドラッグは、プロドラッグとして吸収される場合、BCS に基づくバイオウエーバーの検
57 討対象とできる。

58

59 2.1. 溶解性

60 原薬は、1 回最大用量が $37 \pm 1^\circ\text{C}$ において 1.2~6.8 の pH 範囲で 250 mL 以下の水性溶媒に完
61 全に溶解する場合、高溶解性に分類される。1 回最大用量ではこの基準を満たさないが、標準
62 製剤の最高含量では上記の条件で溶解する場合、BCS に基づくバイオウエーバーを正当化す
63 るために追加のデータを提出する必要がある。

64

65 申請者は、振とうフラスコ法又は妥当性が示された別の方法を用いて、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ において 1.2
66 ~6.8 の pH 範囲における原薬の平衡状態での飽和溶解度を実験的に確認することが期待され
67 る。pH 1.2、4.5 及び 6.8 の緩衝液を含む少なくとも 3 つの緩衝液で評価する必要がある。ま
68 た、原薬の pKa が上記の pH 範囲内にあれば、当該 pKa における溶解度を評価する必要があ
69 る。溶解度の測定が規定された pH 条件下で実施されたことを確認するために、各試験液につ
70 いて、原薬添加後及び平衡溶解度測定終了時に pH を確認する必要がある。pH は必要に応じて
71 調整すること。1.2~6.8 の pH 範囲における溶解度の最小値が原薬の分類に使用される。

72

73 溶解度を実証する際には、適切な公定書に記載されている標準液を用いて、原薬とその分解
74 生成物を分離・定量可能でバリデートされた試験方法により、各溶解度条件/pH で最低 3 回
75 繰り返し測定する必要がある。

76

77 また、溶媒中で原薬が十分に安定であることを実証する必要がある。原薬が溶解度評価にお
78 いて 10%を超えて分解するなど安定でない場合、溶解度は適切に決定できず、そのため、原
79 薬を分類することはできない。この場合、BCS に基づくバイオウエーバーは適用できない。
80 実験データに加えて、文献データを溶解度決定の実証・裏付けとして使用できることがある
81 が、査読された文献であっても、結果の質が十分であることを判断するために必要な試験の詳
82 細情報が含まれていない可能性があることに留意すること。

83

84 2.2. 膜透過性

85 膜透過性の評価は、ヒト薬物動態試験における吸収量、例えば絶対的バイオアベイラビリテ

86 イ又はマスバランスに基づく方法が優先される。

87

88 絶対的バイオアベイラビリティが 85%以上の場合、高膜透過性と結論付けることができる。
89 尿中に回収された未変化体（親薬物）、又は親薬物、第 1 相酸化代謝物及び第 2 相抱合代謝物
90 の合計が投与量の 85%以上の場合も、高膜透過性と結論付けることができる。糞便中の代謝
91 物は、酸化代謝物及び抱合代謝物のみ考慮することができる。還元又は加水分解によって生
92 じる代謝物は、消化管において微生物の作用によって産生されないことが実証されない限り
93 含めてはならない。糞便中の未変化体は、吸収された薬物の胆汁排泄、腸分泌、又は不安定
94 な代謝物（例えば、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、N-酸化物）が微生物の作用によって
95 未変化体に変換されたものに由来することが適切なデータによって裏付けられない限り、吸
96 収量に含めることはできない。

97

98 公表文献に基づくヒト *in vivo* データ（例えば、製品に関する情報及び公表されているバイオ
99 アベイラビリティ試験）は受け入れられることがあるが、査読された文献であっても、結果
100 の質が十分であるかを判断するために必要な試験の詳細情報が含まれていない可能性がある
101 ことに留意する。

102

103 膜透過性は、Caco-2 細胞を用いたバリデート・標準化された *in vitro* 試験法（別添 I 参照）に
104 よって評価することもできる。Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験の結果は、利用可能なヒト
105 薬物動態データと合わせて議論する必要がある。高膜透過性の裏付けとして使用される *in*
106 *vitro* 細胞膜透過性試験（Caco-2）は、別添 I に示すように適切にバリデート・標準化する必要
107 がある。高膜透過性が *in vitro* 細胞系によって推測される場合は、別添 I 「試験における留意
108 事項」に示すように膜透過性が能動輸送に依存しないことを証明する必要がある。

109

110 高膜透過性が実証されない場合、原薬は低膜透過性（例えば BCS クラス III）とみなされる。

111

112 消化管での不安定性

113 高膜透過性を実証するためにマスバランス試験又は Caco-2 細胞を用いた試験を使用する場
114 合、投与量の 85%以上が尿中に未変化体として回収されない限り、原薬の消化管での安定性
115 に関する追加のデータを提示する必要がある。消化管での安定性は、公定書に記載されてい
116 る擬似胃液及び擬似腸液、又は適切で正当な他の方法を用いて証明することができる。これ
117 らの試験液と *in vivo* において薬物が接触する典型的な時間、すなわち、胃液で 1 時間、腸液
118 で 3 時間、37°C で薬物溶液をインキュベートする。その後、薬物濃度は原薬とその分解生成
119 物を分離・定量可能でバリデートされた試験方法により決定する。この試験における薬物の
120 著しい分解（10%超）は、潜在的な不安定性を示唆する。

121

122 3. 製剤の BCS に基づくバイオエーバーへの要件

123 製剤は、原薬が溶解性と膜透過性に関する基準を満たし (BCS クラス I 及び III)、製剤が全身
124 作用を有する即放性経口製剤で、標準製剤と **pharmaceutically equivalent** である場合に限り、
125 BCS に基づくバイオエーバーの対象となる。1 回最大用量では高溶解性の基準を満たさな
126 いが、標準製剤の最高含量では要求される条件 (第 2.1 項参照) で高溶解性である場合、追加
127 データに基づいて BCS に基づくバイオエーバーの判断をできることがある。そのような追
128 加データの一例は、最大用量を含む用量範囲での薬物動態 (すなわち AUC 及び C_{max}) の用量
129 比例性の実証である。

130

131 口腔又は舌下吸収される製剤は、BCS に基づくバイオエーバー適用の対象とはならない。
132 同様に、口腔内崩壊錠は、口腔又は舌下吸収がなく、製剤が水で服用するよう表示されてい
133 る場合にのみ、バイオエーバー適用の対象となる。

134

135 製剤が BCS に基づくバイオエーバーの対象となるには、製剤処方 (添加剤) 及び製剤の *in*
136 *vitro* 溶出性に関する基準を満たす必要がある。製剤の受入れ基準は、以下の第 3.1 項及び第
137 3.2 項に記載されている。

138

139 3.1. 添加剤

140 試験製剤と標準製剤の添加剤の種類や量の違いは、それらが消化管における薬物吸収に影響
141 を及ぼす可能性に基づいて評価する必要がある。この評価には、添加剤の影響だけでなく原
142 薬の性質も考慮する必要がある。BCS に基づくバイオエーバーの対象となるには、申請者
143 は、添加剤の違いが原薬の吸収プロファイル、すなわち吸収速度及び量に影響しないことの
144 正当な理由を、メカニズム及びリスクに基づくアプローチを用いて示さなければならない。
145 そのような評価を実施するためのフローチャートを別添 II の図 1 及び図 2 に示す。

146

147 添加剤が溶解性、消化管運動、通過時間及びトランスポーターによる機構を含む腸管膜透過
148 性等の消化管における薬物吸収までの過程に及ぼし得る影響を考慮する必要がある。薬物吸
149 収に影響を及ぼす可能性のある添加剤には、糖アルコール類 (例: マンニトール、ソルビト
150 ール) 又は界面活性剤 (例: ラウリル硫酸ナトリウム) などがある。添加剤が薬物吸収に影響
151 を及ぼすリスクは、以下の点を考慮し、メカニズムに基づいて評価する必要がある。

- 152 • 使用された添加剤の量
- 153 • 添加剤が吸収に影響を及ぼす可能性があると考えられるメカニズム
- 154 • 原薬の吸収特性 (吸収の速度、量及び機構)

155

156 試験製剤及び標準製剤中の薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤の量は、添加剤の変
157 更が最小限に抑えられるように、製品開発中に検討する必要がある。錠剤のコーティングに
158 含まれる少量の添加剤、又は当該原薬について記載された閾値未満の量の添加剤は、あまり

159 懸念とはならない。

160

161 定義上、BCS クラス I の薬物はよく吸収され、またその吸収は溶解性にも膜透過性にも制限
162 されない。したがって、BCS クラス I の薬物は一般に他の BCS クラスの薬物と比べて、添加
163 剤が薬物吸収に影響を及ぼす可能性の低い化合物群である。BCS クラス I の薬物を含む製剤
164 に対する添加剤の影響の検討は、薬物吸収の速度又は量が増加する可能性に焦点を当てる必
165 要がある。例えば、薬物が能動取り込みにより高膜透過性を示すことが知られている場合、
166 取り込みトランスポーターを阻害する添加剤は、懸念となる可能性が高い。吸収速度が遅い
167 BCS クラス I の薬物については、添加剤が吸収速度を増加させる可能性も考慮する必要があ
168 る。

169

170 BCS クラス I の薬物については、吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤を除き、添加剤の
171 種類や量の違いは許容される。薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤については、種
172 類は同じで量は類似、すなわち標準製剤に含まれる当該添加剤の量の $\pm 10.0\%$ 以内でなけれ
173 ばならない。

174

175 BCS クラス III の原薬は、添加剤の影響をより受けやすいと考えられている。これらの薬物は
176 膜透過性が低く、部位特異的な薬物吸収性を示す可能性があるため、添加剤が吸収に影響を
177 与え得る機構が BCS クラス I の薬物よりも多い。BCS クラス III の薬物については、全ての
178 添加剤が定性的に同じで定量的に類似でなければならない（ただし、フィルムコートやカプ
179 セルの殻の添加剤は除く）。これを表 1 に示す。許容される添加剤の違いの例を、別添 II に示
180 す。

181

182 表 1：BCS クラス III の薬物を含む製剤において許容される添加剤の違い

添加剤の分類	標準製剤中の添加剤重量 に対する割合	内核重量に対する含有率 (w/w)の差
吸収に影響を及ぼす可能性のある添加剤	$\pm 10.0\%$	
全ての添加剤:		
賦形剤		$\pm 10.0\%$
崩壊剤		
でんぷん		$\pm 6.0\%$
その他		$\pm 2.0\%$
結合剤		$\pm 1.0\%$
滑沢剤		
ステアリン酸カルシウム 又はマグネシウム		$\pm 0.5\%$

その他	± 2.0%
流動化剤	
タルク	± 2.0%
その他	± 0.2%
許容できる差の合計%:	
10.0%	

183 注：内核には錠剤のフィルムコートやカプセルの殻は含まない。

184

185 BCS クラス I の薬物のみを含有する医療用配合剤では、添加剤に関する基準は BCS クラス I
 186 の薬物の基準に従うこと。BCS クラス III の薬物のみ、又は BCS クラス I の薬物と BCS クラ
 187 ス III の薬物を含む医療用配合剤では、添加剤に関する基準は BCS クラス III の薬物の基準に
 188 従うこと。これは pharmaceutically equivalent である医療用配合剤に適用される。

189

190 3.2. *In vitro* 溶出試験

191 BCS に基づくバイオウェーバーを適用する場合の *in vitro* 溶出試験は、実生産の工程で製造さ
 192 れた代表的な 1 ロットの試験製剤と 1 ロットの標準製剤を用いて実施する必要がある。試験
 193 製剤は、別に妥当性が示されない限り、実生産ロットの少なくとも 1/10 の大きさ又は 10 万
 194 単位のうち、いずれか大きいロットに由来する必要がある。(臨床) 開発段階では、正当な理
 195 由があればより小さなサイズのロットが許容されることもある。*In vitro* 溶出試験では、公定
 196 書に規定された装置を用い、バリデートされた分析方法を用いる必要がある。

197

198 溶出試験は以下の条件に従って実施し、製剤の溶出プロファイルを明らかにすること：

- 199 ● 装置：パドル法又は回転バスケット法
- 200 ● 試験液の量：900 mL 以下（品質管理試験で選択された試験液量を推奨）
- 201 ● 試験液の温度：37 ± 1°C
- 202 ● 回転速度：パドル法 - 50 rpm
- 203 回転バスケット法 - 100 rpm
- 204 ● 標準製剤及び試験製剤のそれぞれ少なくとも 12 ベッセル以上の溶出試験データに基
 205 づき溶出プロファイルの評価を行うこと。
- 206 ● 3 種類の緩衝液：pH 1.2、pH 4.5 及び pH 6.8。薬局方に記載の緩衝液を使用すること。
 207 最小の溶解度を示す pH の緩衝液（上記の緩衝液と異なる場合）による追加の試験が
 208 求められることがある。一部の国/地域では、追加の試験液として精製水が使用される
 209 ことがある。
- 210 ● 有機溶媒の使用は認められない。また、界面活性剤は添加しないこと。
- 211 ● 試料溶液はろ過を行ない、採取すること。
- 212 ● 架橋が起こることが実証されているゼラチンカプセル又はゼラチンコーティングを
 213 有する錠剤については、適切に正当化されれば酵素の使用が認められる。

214

215 パドル法 50 rpm において、ばらつきが大きい又は堆積物が認められる場合は、回転バスケット
216 ト法 100 rpm を使用することが推奨される。また、正当な理由があれば、堆積物等の問題を
217 解決するため、パドル法でのシンカーの使用を考慮してもよい。

218

219 BCS に基づくバイオウェーバーの対象となるには、BCS クラス I の原薬を含む製剤では、全
220 ての規定された条件下において、試験製剤と標準製剤の両方で非常に速い溶出性を示す（15
221 分以下で平均 85%以上の溶出）、又は速い溶出性を示し（30 分以下で平均 85%以上の溶出）、
222 かつ類似した *in vitro* 溶出特性を示す必要がある。両方の製剤が非常に速い溶出を示す場合を
223 除き、以下に示す方法で溶出プロファイルが統計的に類似であることを示さなければならない
224 い。

225

226 溶出プロファイルを比較する場合、以下の式を用いて f_2 関数を求める：

227

$$228 \quad f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

229

230 この式において、 f_2 は類似性係数、 n は時点数、 $R(t)$ は試験開始後の時間 t における標準製剤
231 の平均溶出率； $T(t)$ は試験開始後の時間 t における試験製剤の平均溶出率である。

232

233 f_2 関数は、以下の条件に基づき計算する：

234

- 最低 3 時点（ゼロは除く）

235

- 2 製剤で同じ時点を使用すること。

236

- 各製剤につき各時点 12 ベッセル以上の値の平均値。

237

- いずれかの製剤の平均溶出率が 85%以上となる最初の時点まで。

238

- 平均溶出率のデータの使用を可能にするには、変動係数は初期の時点（10 分まで）で
239 は 20%を、他の時点では 10%を超えてはならない。

240

241 f_2 関数が 50 以上の場合、2 つの溶出プロファイルは類似していると判定される。試験製剤と
242 標準製剤の両方について薬物の表示量の 85%以上が 15 分で溶出する場合、 f_2 関数による比較
243 は必要なく、溶出プロファイルは類似していると判定される。変動係数が大きく、上記条件
244 を満たさない場合は、 f_2 の計算は不正確で信頼できないと考えられ、溶出の類似性を結論付け
245 ることはできない。

246

247 BCS に基づくバイオウェーバーの対象となるには、BCS クラス III の原薬では、規定された
248 条件下において、試験製剤、標準製剤の両方が非常に速い（15 分以下で平均溶出率 85%以上
249 の溶出）*in vitro* 溶出特性を示す必要がある。

250

251 医療用配合剤において、溶出プロファイルは、医療用配合剤中の全ての原薬が基準を満たす

252 必要がある。BCS クラス I の薬物のみを含有する医療用配合剤では、溶出に関する基準は BCS
253 クラス I の薬物の基準に従うこと。BCS クラス III の薬物のみを含有する医療用配合剤では、
254 溶出に関する基準は BCS クラス III の薬物の基準に従うこと。BCS クラス I 及び BCS クラス
255 III の薬物の両方を含む医療用配合剤では、成分ごとに該当する BCS クラスの溶出基準を適
256 用すること。

257

258 2 つ以上の含量を有する製剤では、BCS アプローチは含量ごと適用する必要がある、すなわ
259 ち、それぞれの含量の試験製剤と標準製剤の溶出プロファイルを比較することが求められる。

260

261 4. 文書化

262 申請者は、試験製剤に関する試験原薬と製剤の重要品質特性に関する完全な情報と標準製剤
263 に関するできる限り多くの情報を提供する必要がある。情報には以下を含むが、これらに限
264 定されない：結晶多形及び鏡像異性体の純度；原薬又は製剤のバイオアベイラビリティもし
265 くは生物学的同等性の問題に関するあらゆる情報、これには文献調査及び申請者による研究
266 を含む。基準、品質保証、試験方法を含む全ての試験プロトコルを適切に詳述し、最新の規
267 制ガイダンスと方針に従って検証する必要がある。

268

269 報告書の様式には、個々及び平均値の結果と要約統計量を示す表及び図を含める必要がある。
270 表には、標準偏差と変動係数を含めること。

271 報告書には、全ての添加剤について、試験製剤と標準製剤の定性的、及び可能ならば量の違
272 いの情報を含める必要がある。

273 分析方法には、直線性、真度、及び精度などのバリデーションを含め、全て記述する必要が
274 ある。試験製剤及び標準製剤のロットの情報[単位用量(ミリグラム及び%)、ロット番号、把
275 握していれば製造日とロットサイズ、有効期限、及びコメント]を含む、全ての試験方法及び
276 試験液の詳細な記述が必要である。溶出試験の報告書は、装置、脱気、試料採取時のろ過方
277 法、採取量等、溶出試験条件に関する情報を含む実験条件と分析方法を全て記載する必要が
278 ある。

279

280 また、Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験を実施する場合は、適用された方法の全ての情報を
281 記載する必要がある(別添 I 参照)。

282

283 5. 用語集

284 AUC：血中濃度－時間曲線下面積

285 BCS：Biopharmaceutics Classification System

- 286 C_{\max} : 最高血中濃度
- 287 Pharmaceutically equivalent : 標準製剤と同量の同一活性成分を含有する同一剤形の医薬品。
- 288 pKa : 対数スケールでの酸解離定数
- 289 rpm : 1 分当たりの回転数

290 **別添 I : Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験における留意事項**

291 ヒト結腸腺癌由来の細胞株を培養した Caco-2 上皮細胞単層膜を用いた膜透過性試験は、ヒト
292 における薬物の消化管吸収の推定に広く使用されている。Caco-2 細胞は、自発的、形態学的
293 及び生化学的な腸細胞の分化を受け、小腸に見られるような頂端の刷子縁、細胞間タイトジ
294 ャンクション、及び能動トランスポーターといった細胞極性を有している。排出（例えば P-
295 gp、BCRP、MRP2）及び取り込み（例えば PepT1、OATP2B1、MCT1）トランスポーターの発
296 現が高い、又は発現していない可能性があるため、BCS の分類において高膜透過性であるこ
297 とを裏付けるための Caco-2 細胞を用いた試験の使用は、受動輸送される薬物に限られる（定
298 義については試験における留意事項の項を参照）。

299

300 **試験方法のバリデーション**

301 BCS の膜透過性を決定するための Caco-2 細胞を用いた試験の妥当性は、0、低（50%未満）、
302 中等度（50 – 84%）、及び高（85%以上）膜透過性を示すモデル薬物を使用して、実験に基づ
303 く膜透過性の値とヒトにおける薬物の吸収量との間の順位関係を確立することによって示す
304 必要がある。全ての膜透過性の範囲を特徴付けるため、バリデーションでは十分な数のモデル
305 薬物を使用することが推奨される（高、中等度及び低の膜透過性カテゴリーでそれぞれ最
306 低 5 つを推奨；例は表 1 に示す）。また、信頼できる薬物の膜透過性に関する推定値を示すた
307 めに、十分な回数の試験を繰り返す必要がある（最低 3 回）。確立した関係性により、低、中
308 等度及び高膜透過性の薬物の区別が可能である。

309

310 Caco-2 細胞単層膜の完全性は、実験の前後での経上皮電気抵抗（TEER）測定値及び/又は他
311 の適切な指標を比較することによって確認する必要がある。

312 また、細胞単層膜の完全性は、非膜透過性であることが既知である化合物を用いて実証する
313 必要がある。

314

315 試験方法のバリデーションの報告には、試験方法の確立のために選択したモデル薬物に関す
316 るヒトにおける吸収量（平均値、標準偏差、変動係数）のデータを含むそのリストと、各モデル
317 薬物の膜透過性の値（平均値、標準偏差、変動係数）、各モデル薬物の膜透過性のカテゴリー
318 を示すとともに、高膜透過性カテゴリーの境界及び試験薬物の分類のために選択した高膜
319 透過性の内部標準の膜透過性を明示した、膜透過性の関数としての吸収量のプロット（平均
320 値 ± 標準偏差、又は 95%信頼区間）を含める必要がある。

321

322 また、試験方法の説明、ドナー溶液中の薬物濃度、分析方法の説明、膜透過性の算出に使用
323 した計算式及び必要に応じて排出の可能性に関する情報、例えば、既知の基質の双方向輸送
324 データを提示する必要がある。

325

326 **試験における留意事項**

327 上記のように、BCS の膜透過性の決定を裏付けるための Caco-2 細胞を用いた試験の使用は、

328 受動輸送される薬物に限られる。その薬物の薬物動態(AUC及びC_{max}パラメータとして評価)
329 が、臨床用量に対応する範囲で用量に比例する場合に受動輸送であると推測することができる。
330 代替法として、能動輸送が影響しないことは既知の排出トランスポーターが発現してい
331 る適切な試験系を用いて、例えば、測定した *in vitro* 膜透過性が薬物の初期濃度(例えば、最
332 高含量を 250 mL に溶解した 0.01、0.1、及び 1 倍)又は輸送方向に依存しないことによって
333 (efflux ratio、すなわち選択した薬物濃度において、基底膜側から頂端膜側と頂端膜側から基
334 底膜側の見かけの膜透過性(P_{app})の比が 2 未満)確認することができる。

335
$$\text{efflux ratio} = P_{\text{app BL-AP}}/P_{\text{app AP-BL}}$$

336 排出トランスポーターの機能的発現は、排出トランスポーターの典型基質薬(例えば digoxin、
337 vinblastine、rhodamine 123)の双方向輸送を確認し、非対称性を示すことが必要である。

338

339 膜透過性試験で使用した試験薬物の濃度について、その妥当性を示す必要がある。薬物の膜
340 透過性の決定に使用されるバリデートされた Caco-2 細胞を用いた試験では、バリデーション
341 により確立された条件を用い、試験法の一貫性を示すために内部標準として中等度及び高膜
342 透過性のモデル薬物を使用する、すなわち、ドナー溶液中に試験薬物とともに加える、必要
343 がある。内部標準は試験薬物との相性に基つき選択する必要がある、すなわち、それらは著
344 しい物理的、化学的又は膜透過性に関する相互作用を示すべきではない。試験薬物の膜透過
345 性評価を行う同じ培養細胞の well に内部標準を添加することが適さない場合には、内部標準
346 の膜透過性は、同じ単層膜を用いて試験薬物の評価の後に評価する又は同じプレートの別の
347 単層膜で評価することができる。内部標準の膜透過性の値は、試験方法のバリデーションに
348 において実施された試験を含め、異なる試験間で一貫している必要がある。内部標準及び排出
349 トランスポーターの基質となるモデル薬物に関する判定基準を設定する必要がある。試験終
350 了時に試験薬物及び内部標準の平均回収率を評価する必要がある。回収率が<80%の場合は、
351 膜中に残存する薬物量を含め、物質収支を評価すること。

352

353 BCS の分類のための試験薬物の膜透過性の評価は、中等度/高膜透過性カテゴリーの境界に近
354 い膜透過性を示す高膜透過性の内部標準を選択することによって容易になる可能性がある。
355 試験薬物は、その膜透過性の値が選択された高膜透過性の内部標準の膜透過性の値と等しい
356 又は高い場合に、高膜透過性薬物とみなされる。

357

358 試験薬物の高膜透過性を裏付けるための情報(平均値、標準偏差、変動係数)には、試験薬物
359 の膜透過性データ、内部標準、消化管における安定性に関する *in vitro* の情報及び受動輸送で
360 あることを裏付けるデータを含める必要がある。

361

362

363

364

365

表 2：膜透過性試験のバリデーションのためのモデル薬物の例

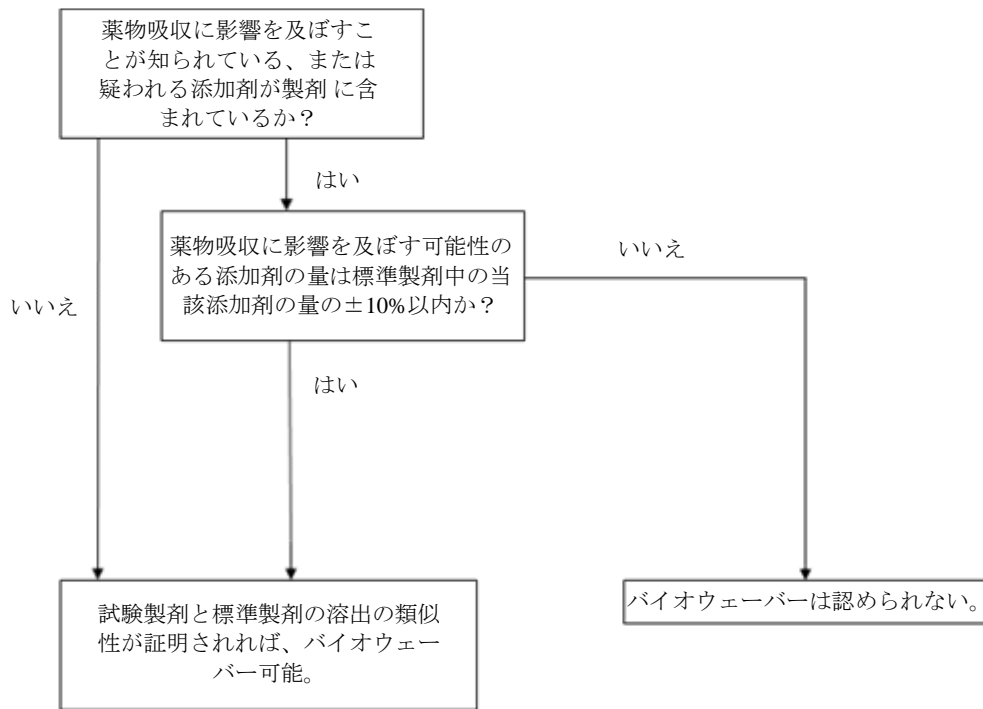
グループ	薬物
高膜透過性 ($f_a \geq 85\%$)	Antipyrine Caffeine Ketoprofen Naproxen Theophylline Metoprolol Propranolol Carbamazepine Phenytoin Disopyramide Minoxidil
中等度膜透過性 ($f_a = 50-84\%$)	Chlorpheniramine Creatinine Terbutaline Hydrochlorothiazide Enalapril Furosemide Metformin Amiloride Atenolol Ranitidine
低膜透過性 ($f_a < 50\%$)	Famotidine Nadolol Sulpiride Lisinopril Acyclovir Foscarnet Mannitol Chlorothiazide Polyethylene glycol 400 Enalaprilat
非膜透過性	FITC-Dextran Polyethylene glycol 4000 Lucifer yellow Inulin Lactulose

グループ	薬物
排出トランスポーターの 基質	Digoxin Paclitaxel Quinidine Vinblastine

367

368 別添 II：添加剤の違いの評価に関する詳細情報

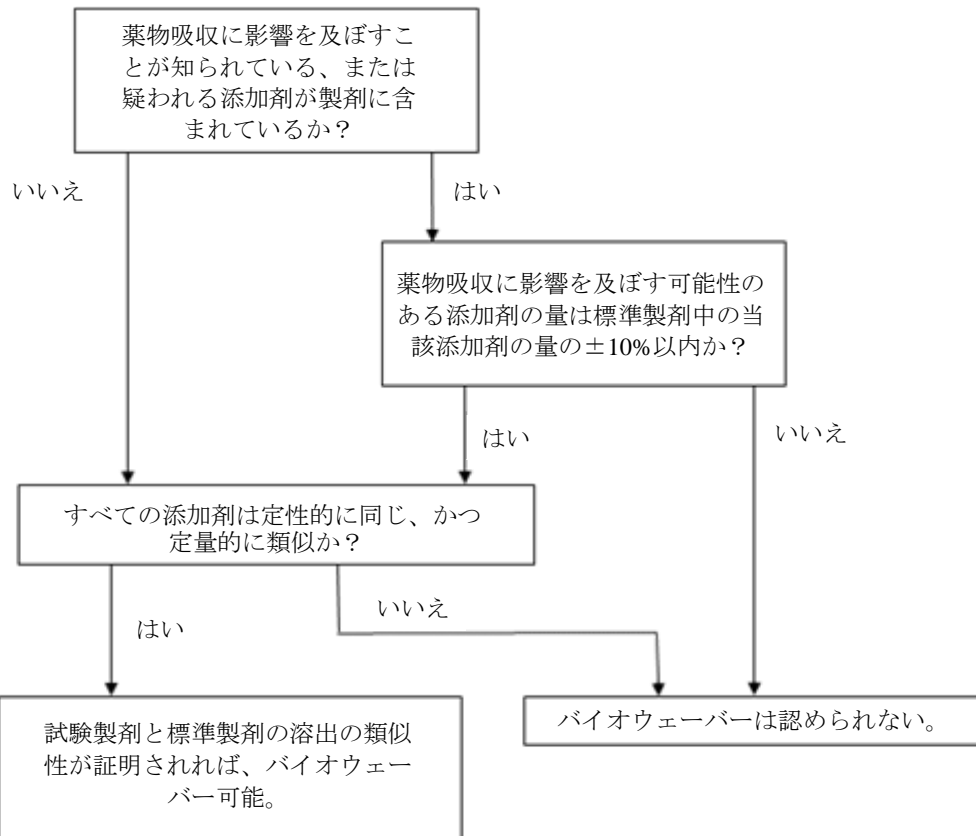
369 図 1. BCS クラス I の原薬



370

371

372 図 2. BCS クラス III の原薬



373

374 受け入れられる添加剤の違いの例

375 **例1：BCSクラスIのバイオウェーバー**

376 試験製剤中のソルビトール（吸収に影響を及ぼす添加剤）の量は標準製剤中と異なる。標準
377 製剤中の量に基づくソルビトールの許容幅は 45 mg から 55 mg である（50 mg ± 10.0%）。

成分	量 (mg)	量 (mg)
	標準製剤	試験製剤
原薬	100	100
微結晶セルロース（賦形剤）	100	95
HPMC（結合剤）	10	10
タルク	5	5
ソルビトール（賦形剤）	50	55
合計	265	265

378

379 **例2：BCSクラスIIIのバイオウェーバー**

380 試験製剤の処方標準製剤の処方と定性的に同じである。試験製剤中のソルビトール（吸収
381 に影響を及ぼす添加剤）の量は標準製剤中と異なる。標準製剤中の量に基づくソルビトール
382 の許容幅は9 mgから11 mgである（10 mg ± 10.0%）。その他の添加剤について、量の違いは表
383 1に示した基準内である。

384

成分	標準製剤		試験製剤		絶対的な内核重量に対する含有率の差
	組成 (mg)	内核重量に対する含有率 (%w/w)	組成 (mg)	内核重量に対する含有率 (%w/w)	
原薬	100	49.3%	100	46.5%	--
乳糖（賦形剤）	85	41.9%	97	45.1%	3.2%
クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）	6	3.0%	7	3.3%	0.3%
ステアリン酸マグネシウム	2	1.0%	2	0.9%	0.1%
ソルビトール（賦形剤）	10	4.9%	9	4.2%	0.7%
合計	203	100%	215	100%	
差の合計%：					4.3%

385