

日本薬局方アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠

アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 の 溶出性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

【概要】

アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 (アムロジピンベシル酸塩製剤) について「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」^{※1)}の項に従って試験を行った結果、アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」は規定されたすべての溶出試験条件^{※2)}において判定基準に適合し、アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」と標準製剤(旧処方製剤)の溶出挙動は同等であることが検証された。

なお、旧処方製剤は、ヒトにおける生物学的同等性試験において、先発医薬品と生物学的に同等であると判断された製剤である。

※1) : 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 (平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)

※2) : pH1.2 (日本薬局方溶出試験第 1 液) /50rpm

pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) /50rpm

pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液) /50rpm、100rpm 及び水/50rpm

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基づく溶出試験

「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 (平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、試験を実施した。

試験方法 : 日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤 : アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 (旧処方製剤)

試験液量 : 900mL

温度 : 37±0.5°C

試験液 : pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

試験時間 : pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で終了することができる。

判定基準 : ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】 :

平均溶出率 : 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±10%の範囲にある。

個々の溶出率 : 標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【pH5.0、50rpm】 :

平均溶出率 : 標準製剤が 15~30 分以内に平均 85% 以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約 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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率 : 標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【pH6.8、50rpm】、【pH6.8、100rpm】：

平均溶出率：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

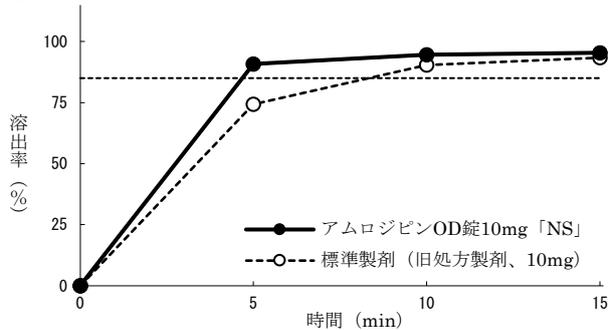
試験結果：すべての溶出試験条件において「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 及び標準製剤の平均溶出率の比較）

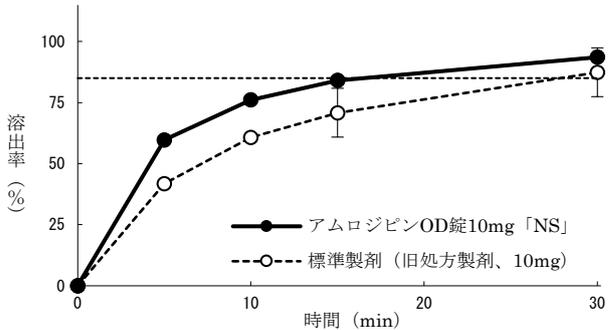
| 試験条件 | | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 | 判定基準 (アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 の溶出条件) |
|--------|-------|----------|-----------------------|----------------|---------|-------|---------------|---------------------------------------|
| | | | アムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 | 標準製剤 (錠剤、10mg) | 差 (絶対値) | f2 関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 95.4 | 93.4 | 8.1 | 53.3 | 適 | ≥85%又は±10% |
| | | 30 | 84.1 | 70.8 | 13.3 | | 適 | ±10%又はf2関数≥50 |
| | pH5.0 | 15 | 93.6 | 87.4 | 6.2 | 53.3 | 適 | ±10%又はf2関数≥50 |
| | | 30 | 62.9 | 56.8 | 6.1 | | 適 | ±10%又はf2関数≥50 |
| | pH6.8 | 15 | 86.0 | 88.0 | 2.0 | 53.3 | 適 | ±10%又はf2関数≥50 |
| | | 45 | 53.9 | 53.9 | 0.0 | | 適 | ±8%又はf2関数≥55 |
| 水 | 15 | 64.4 | 69.9 | 5.5 | 53.3 | 適 | ±8%又はf2関数≥55 | |
| | 360 | 68.1 | 60.4 | 7.7 | | 適 | ±10%又はf2関数≥50 | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 87.6 | 87.4 | 0.2 | 53.3 | 適 | ±10%又はf2関数≥50 |
| | | 45 | 68.1 | 60.4 | 7.7 | | 適 | ±10%又はf2関数≥50 |

(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

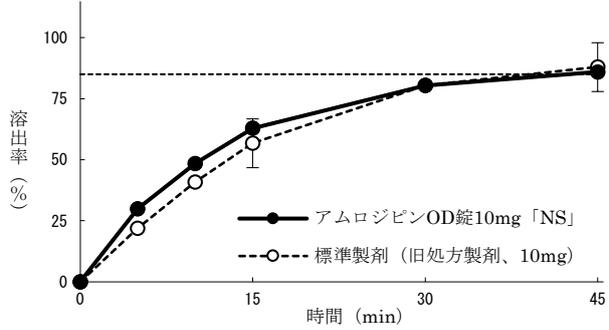


pH5.0/50rpm

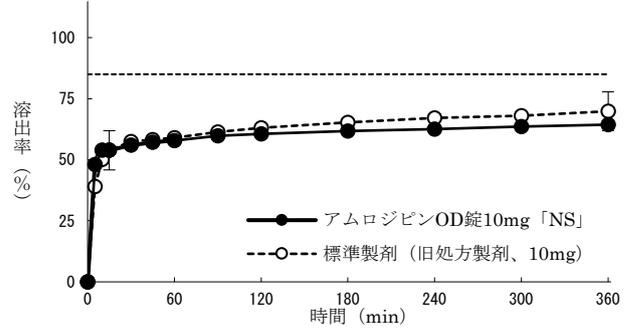


f2 関数 ≥ 50

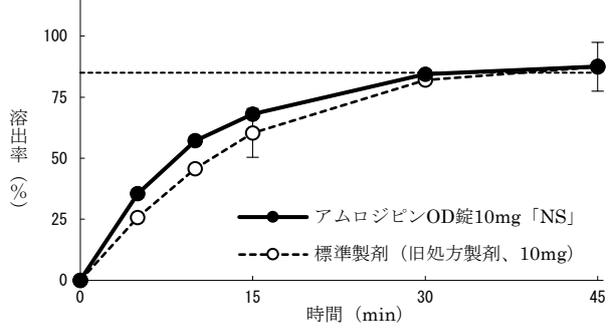
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



最終比較時点でのアムロジピン OD 錠 10mg 「NS」 の個々の溶出率 (%)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|------|------|------|------|------|-------------|------|------|-----------|------|------|----------|--|--|---------|
| pH1.2/ 50rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：95.4% | | | 上限：110.4% | | | 下限：80.4% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 97.2 | 93.5 | 95.1 | 97.1 | 95.7 | 97.2 | 95.4 | 96.6 | 94.0 | 94.5 | 93.7 | 95.1 | | | | |
| pH5.0/ 50rpm | 最終比較時点：30分 | | | | | | 平均溶出率：93.6% | | | 上限：108.6% | | | 下限：78.6% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 91.0 | 91.8 | 94.5 | 93.6 | 94.0 | 92.1 | 92.5 | 96.1 | 93.1 | 93.9 | 96.2 | 94.8 | | | | |
| pH6.8/ 50rpm | 最終比較時点：45分 | | | | | | 平均溶出率：86.0% | | | 上限：101.0% | | | 下限：71.0% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 87.2 | 86.4 | 84.5 | 89.0 | 87.3 | 85.9 | 87.2 | 79.8 | 83.6 | 89.6 | 87.4 | 84.5 | | | | |
| 水/ 50rpm | 最終比較時点：360分 | | | | | | 平均溶出率：64.4% | | | 上限：75.6% | | | 下限：51.6% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 62.9 | 65.3 | 67.9 | 65.0 | 63.9 | 65.9 | 63.1 | 63.4 | 62.4 | 64.5 | 64.7 | 64.2 | | | | |
| pH6.8/ 100rpm | 最終比較時点：45分 | | | | | | 平均溶出率：87.6% | | | 上限：102.6% | | | 下限：72.6% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 81.9 | 82.9 | 85.8 | 81.4 | 83.0 | 82.7 | 95.6 | 92.1 | 90.6 | 91.5 | 91.4 | 92.4 | | | | |