

アマレット配合錠 2 番「DSEP」の 溶出性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

【概要】

アマルエット配合錠 2 番「DSEP」（アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤）について「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」※1)に従って試験を行った結果、アマルエット配合錠 2 番「DSEP」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、アマルエット配合錠 2 番「DSEP」と標準剤（アマルエット配合錠 4 番「DSEP」）の溶出挙動は同等と判定され、生物学的にも同等であるとみなされた。なお、標準剤は同時申請剤であり、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剤である。

※1)：含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 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

含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性ガイドラインに基づく溶出試験

「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 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。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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、標準剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とすることができる。

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。

〔アムロジピン〕

【pH1.2、50rpm】：

平均溶出率：標準剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±10%の範囲にある。なお、標準剤の平均溶出率が極大となった 5 分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：最終比較時点における標準剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験剤の平均溶出率±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】、【pH6.8、100rpm】：

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：最終比較時点における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】：

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±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：最終比較時点における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±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 85%以上となる時、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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

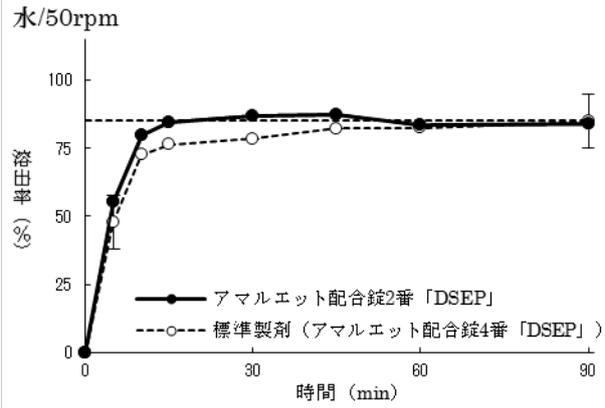
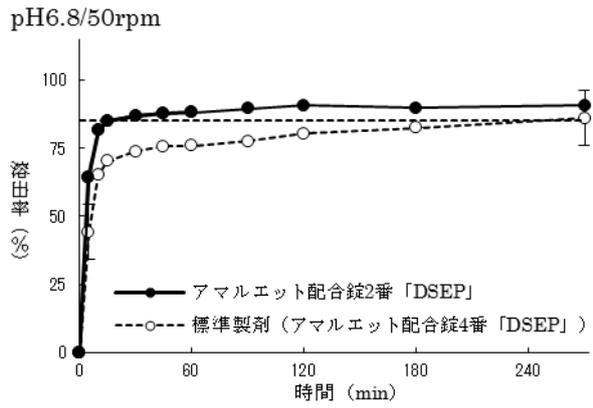
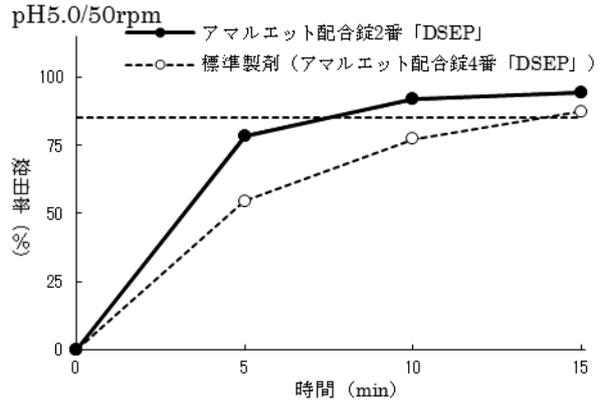
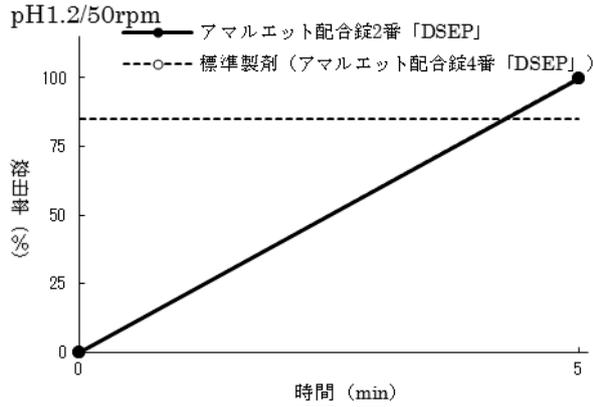
個々の溶出率：最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

試験結果：すべての溶出条件において「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」の判定基準に適合した。

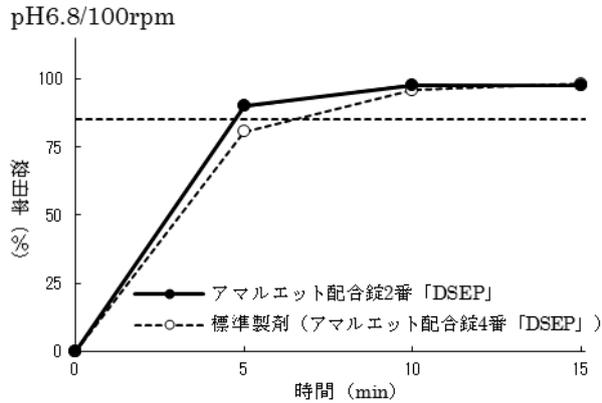
溶出挙動における同等性（アマレット配合錠 2 番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)				判定	判定基準 (アマレット配合錠 2 番「DSEP」の溶出条件)
		アマレット配合錠 2 番「DSEP」	標準製剤 (錠剤)	差 (絶対値)	f2 関数		
50rpm	pH1.2	5	99.63	99.95	0.32	適	≥85%又は±10%
	pH5.0	15	94.58	87.36	7.22	適	
	pH6.8	5	64.17	44.33	19.84	52.9	±10%又は f2 関数 ≥50
		270	90.83	86.08	4.75		
	水	5	55.34	47.82	7.52	適	
90		83.86	84.89	1.03			
100rpm	pH6.8	15	97.43	98.20	0.77	適	

(溶出曲線)



f2 関数 ≥ 50



最終比較時点でのアマルエット配合錠2番「DSEP」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：5分						平均溶出率：99.63%			上限：114.95%			下限：84.95%		判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	101.1	100.9	101.5	98.3	97.2	98.9	102.0	100.3	99.9	99.5	98.6	97.3			
pH5.0/ 50rpm	最終比較時点：15分						平均溶出率：94.58%			上限：109.58%			下限：79.58%		判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	91.1	94.7	93.1	95.3	91.8	93.7	97.5	100.7	96.7	101.3	93.3	95.8			
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点：270分						平均溶出率：90.83%			上限：105.83%			下限：75.83%		判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	86.1	94.9	87.1	89.4	89.4	85.5	90.6	94.6	96.5	91.5	94.3	90.1			
水/ 50rpm	最終比較時点：90分						平均溶出率：83.86%			上限：95.86%			下限：71.86%		判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	85.4	86.3	79.5	83.4	80.1	75.9	86.6	88.9	79.9	87.3	88.1	84.9			
pH6.8/ 100rpm	最終比較時点：15分						平均溶出率：97.43%			上限：112.43%			下限：82.43%		判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	96.2	92.7	93.5	96.3	95.9	95.2	99.2	101.6	100.8	97.2	97.4	103.2			

〔アトルバスタチン〕

【pH1.2、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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった 30 分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：最終比較時点における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 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ 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 分に平均 85%以上溶出する場合

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%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%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。

個々の溶出率：最終比較時点における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 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【pH6.8、50rpm】、【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 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 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：最終比較時点における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 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。

【pH6.8、100rpm】：

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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

個々の溶出率：最終比較時点における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 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

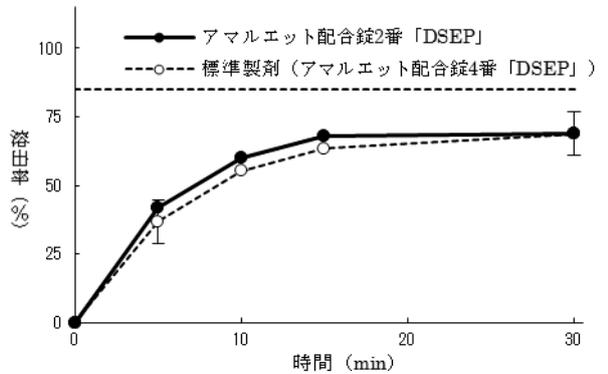
試験結果：すべての溶出条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（アマルエット配合錠2番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

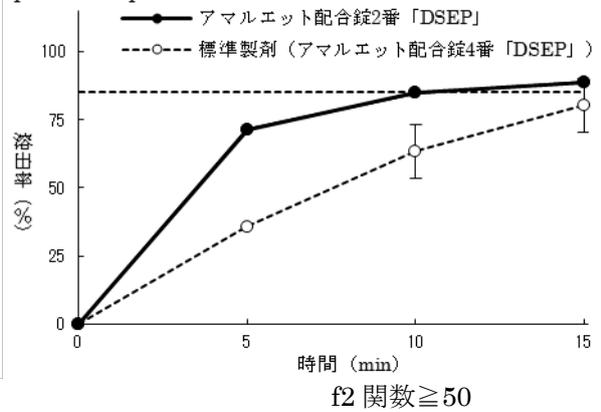
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)				判定	判定基準 (アマルエット配合錠2番「DSEP」の溶出条件)	
		アマルエット配合錠2番「DSEP」	標準製剤 (錠剤)	差 (絶対値)	f2 関数			
50rpm	pH1.2	5	42.04	36.78	5.26	/	適	±8%又は f2 関数 ≥ 55
		30	68.93	68.78	0.15			
	pH5.0	10	84.95	63.46	21.49	64.4	適	±10%又は f2 関数 ≥ 50
		15	88.75	80.37	8.38			
	pH6.8	5	62.15	36.52	25.63	50.2	適	
		180	91.61	84.53	7.08			
水	5	57.69	42.44	15.25	53.8	適		
	45	90.83	84.42	6.41				
100rpm	pH6.8	15	97.92	96.95	0.97	/	適	≥85%又は±10%

(溶出曲線)

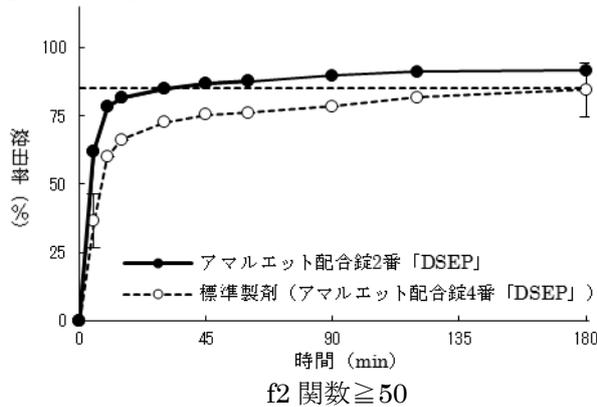
pH1.2/50rpm



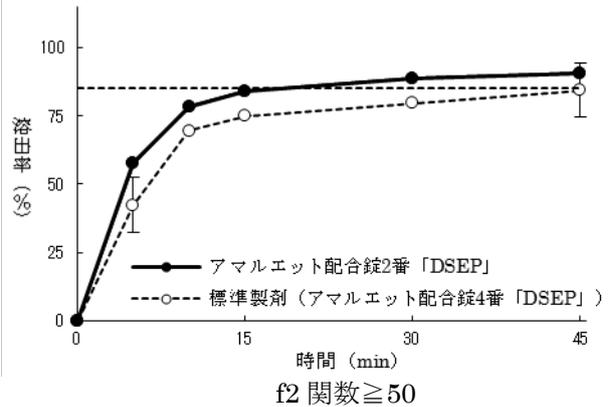
pH5.0/50rpm



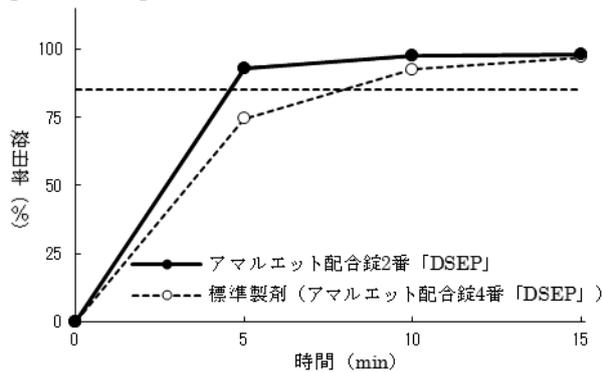
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



最終比較時点でのアマルエット配合錠 2 番「DSEP」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：30分			平均溶出率：68.93%			上限：80.93%			下限：56.93%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	71.8	67.6	68.6	67.1	65.6	67.1	70.6	70.7	67.7	71.7	70.8	67.8	
pH5.0/ 50rpm	最終比較時点：15分			平均溶出率：88.75%			上限：100.75%			下限：76.75%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	85.5	90.0	91.1	87.2	86.5	84.5	91.0	95.8	88.3	96.8	85.5	82.8	
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点：180分			平均溶出率：91.61%			上限：103.61%			下限：79.61%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	92.2	89.7	88.6	94.7	93.7	89.3	92.2	88.7	97.7	90.7	89.6	92.2	
水/ 50rpm	最終比較時点：45分			平均溶出率：90.83%			上限：102.83%			下限：78.83%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	95.5	95.1	87.0	90.0	90.1	84.8	93.4	94.2	85.9	90.4	94.3	89.3	
pH6.8/ 100rpm	最終比較時点：15分			平均溶出率：97.92%			上限：112.92%			下限：82.92%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	97.1	94.2	97.8	93.7	96.1	98.9	99.5	98.7	99.4	98.6	98.5	102.5	