

アマレット配合錠 4 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 4 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製剤）について「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{※1)}の溶出試験の項に従って試験を行った結果、アムロジピンについては、アマルエット配合錠 4 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 4 番「DSEP」と標準製剤の溶出挙動は類似していることが検証されたが、アトルバスタチンについては、アマルエット配合錠 4 番「DSEP」は規定されたすべての溶出試験条件の中で、pH1.2 (50rpm)において判定基準に適合せず、アマルエット配合錠 4 番「DSEP」と標準製剤の溶出挙動は類似していることが検証できなかった。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、アマルエット配合錠 4 番「DSEP」と標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

※1)：後発医薬品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 0229 第 10 号）

※2)：アムロジピン

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 及び水/50rpm

アトルバスタチン

pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）/50rpm

pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）/50rpm、100rpm

pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）/50rpm 及び水/50rpm

後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインに基づく溶出試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、試験を実施した。

【アムロジピン】

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)

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類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

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±15%の範囲にある。

【pH5.0、50rpm】：

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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

【pH6.8、50rpm】：

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±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

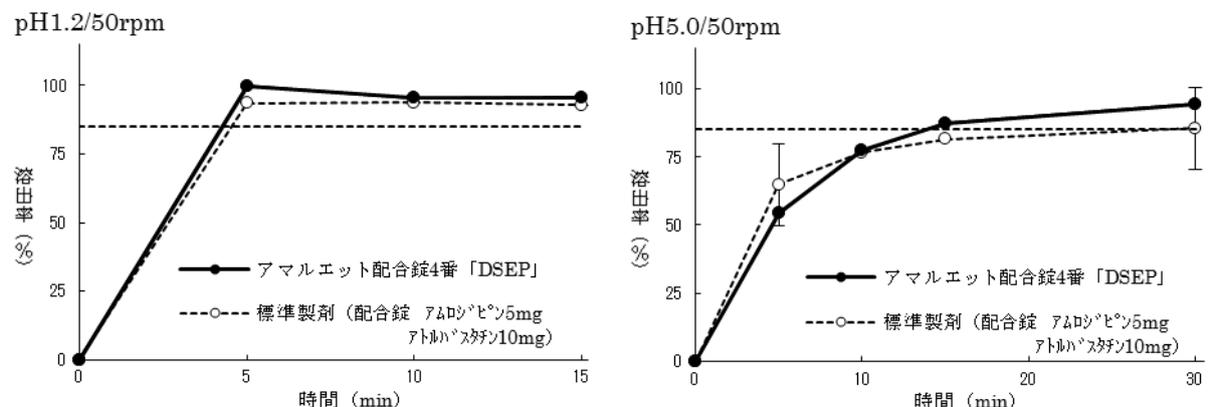
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるときの、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品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。

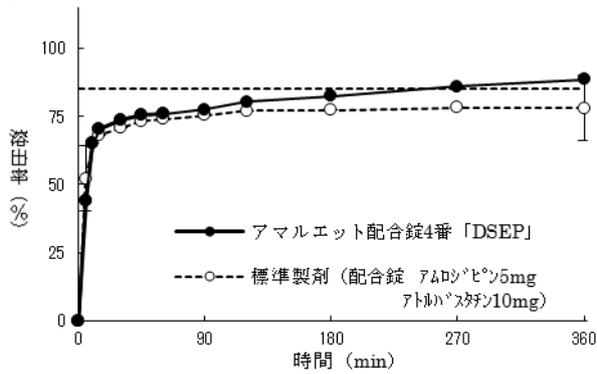
溶出挙動における類似性（アマルエット配合錠 4 番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

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 4 番「DSEP」の溶出条件)	
		アマルエット配合錠 4 番「DSEP」	標準製剤 (錠剤)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	95.73	92.98	2.75	適	≥85%又は±15%
		pH5.0	5	54.44	64.94	10.50	適
	30		94.46	85.45	9.01		
	pH6.8	5	44.33	52.24	7.91	適	±12%又は f2 関数 ≥ 46
		360	88.57	78.01	10.56		
	水	5	47.82	46.28	1.54	適	±15%又は f2 関数 ≥ 42
90		84.89	84.76	0.13			

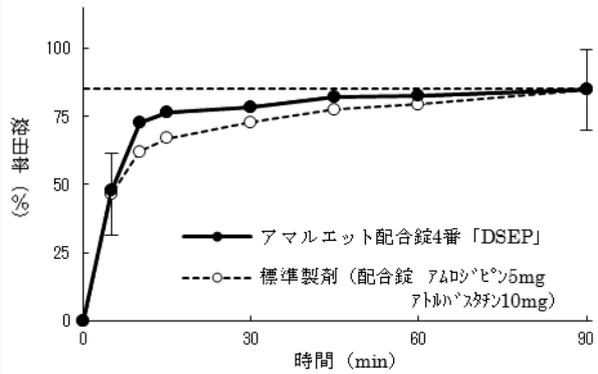
(溶出曲線)



pH6.8/50rpm



水/50rpm



【アトルバスタチン】

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
 pH4.0 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、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

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類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH6.8、50rpm】：

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剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

【pH4.0、50rpm】、【水、50rpm】：

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、試験剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

【pH4.0、100rpm】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85% 以上溶出する場合

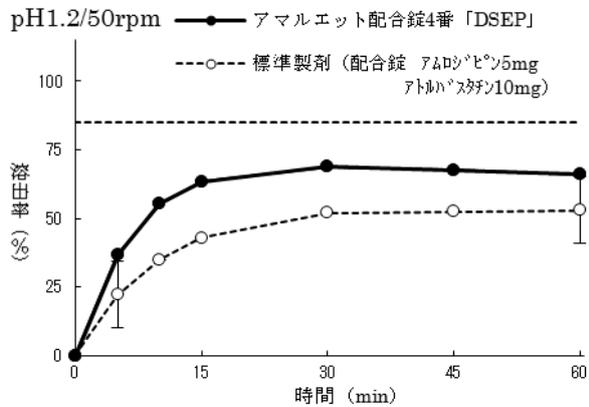
標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

試験結果：すべての溶出試験条件の中で、1 種類の試験液 (pH1.2(50rpm)) において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

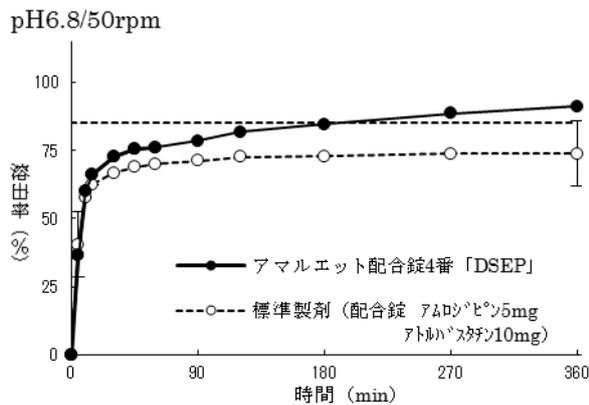
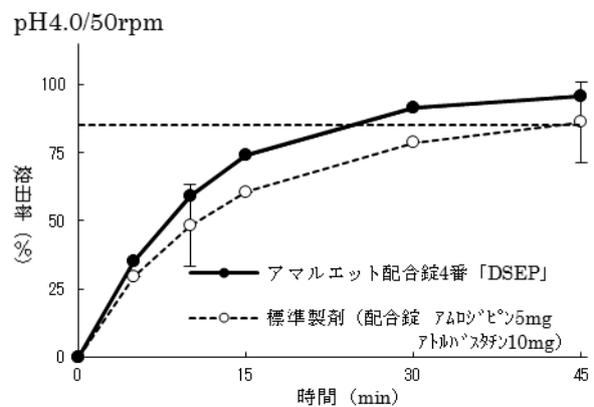
溶出挙動における類似性（アマレット配合錠4番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

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4番「DSEP」の溶出条件)
			アマレット配合錠4番「DSEP」	標準製剤(錠剤)	差(絶対値)	f2関数		
50rpm	pH1.2	5	36.78	22.22	14.56	37.5	不適	±12%又はf2関数≥46
		60	66.06	53.03	13.03			
	pH4.0	10	59.35	48.28	11.07	/	適	
		45	95.88	86.16	9.72			
	pH6.8	5	36.52	40.54	4.02	76.2	適	
		360	91.23	73.88	17.35			
	水	5	42.44	35.44	7.00	/	適	
		60	86.08	82.22	3.86			
100rpm	pH4.0	5	63.00	50.42	12.58	/	適	
		15	94.58	84.97	9.61			

(溶出曲線)



f2関数<46



f2関数≥42

