

日本薬局方ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠

ロサルヒド配合錠 HD「EP」の 溶出性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

【概要】

ロサルヒド配合錠 HD「EP」（ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤）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、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、ロサルヒド配合錠 HD「EP」と標準剤の溶出挙動は類似していることが検証された。

※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)：ロサルタンカリウム

pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）/50rpm

pH4.5（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

ヒドロクロロチアジド

pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）/50rpm

pH3.5（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

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

〔ロサルタンカリウム〕

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

pH4.5 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、pH4.5、pH6.8、水）、100rpm（pH4.5）

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類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

標準剤が 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剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準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。

【pH4.5、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準剤が 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剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準剤の平均溶出率が

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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

【pH4.5、50rpm】：

標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

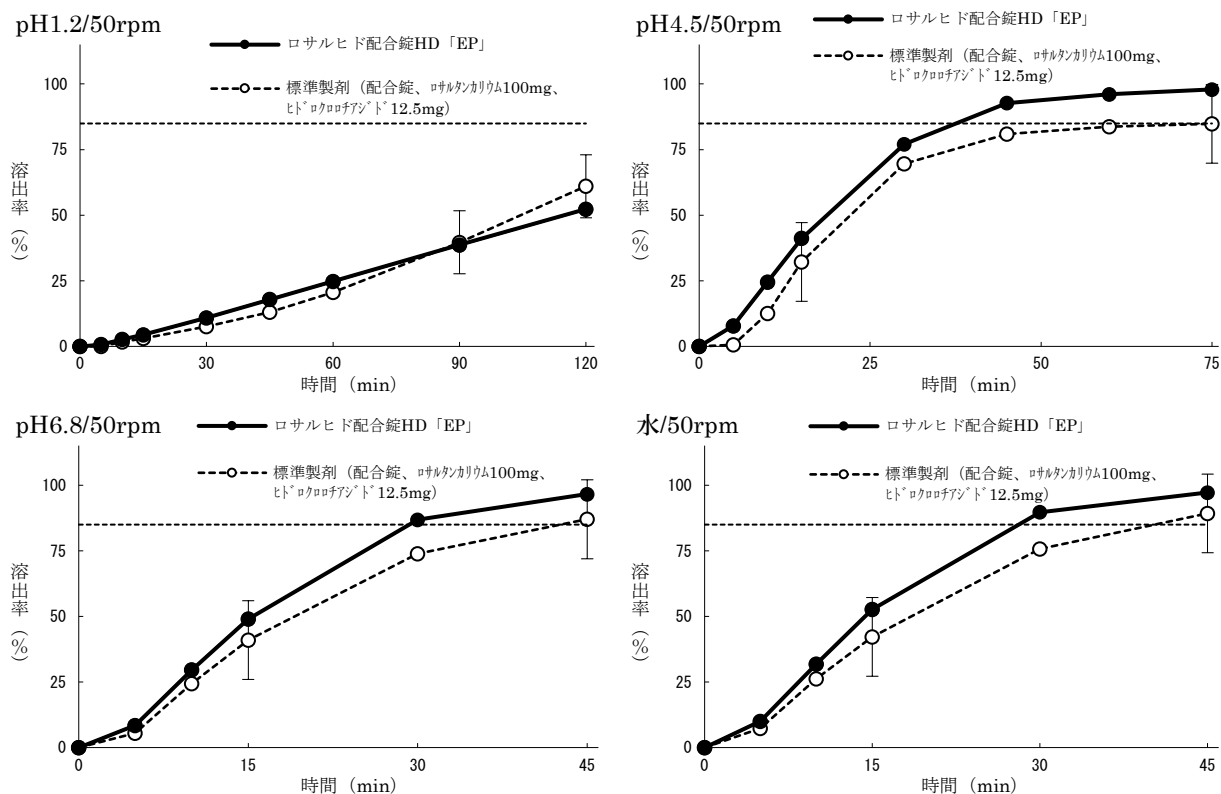
標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

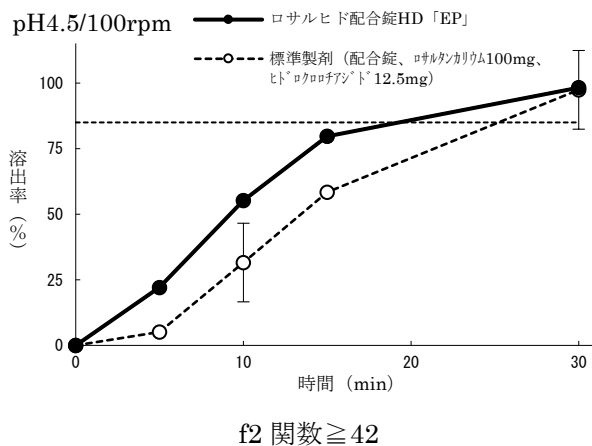
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（ロサルヒド配合錠HD「EP」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 (ロサルヒド配合錠HD「EP」の溶出条件)
			ロサルヒド配合錠HD「EP」	標準製剤(配合錠)	差(絶対値)	f2関数		
50rpm	pH1.2	90	38.68	39.63	0.95	/	適	±12%又はf2関数≥46
		120	52.29	61.04	8.75			
	pH4.5	15	41.17	32.21	8.96	/	適	
		75	97.87	84.84	13.03			
	pH6.8	15	48.98	41.02	7.96	/	適	
		45	96.54	86.98	9.56			
	水	15	52.65	42.24	10.41	/	適	
		45	97.16	89.26	7.90			
100rpm	pH4.5	15	79.72	58.36	21.36	45.4	適	
		30	98.22	97.38	0.84			

(溶出曲線)





〔ヒドロクロロチアジド〕

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
 pH3.5 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、pH3.5、pH6.8、水)、100rpm (pH3.5)

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。

【pH3.5、50rpm】、【pH6.8、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。

【pH3.5、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約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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

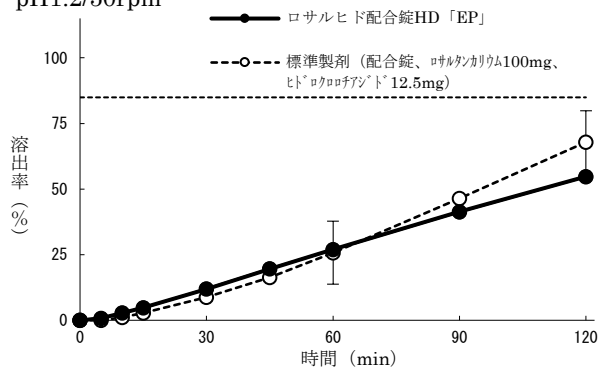
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（ロサルヒド配合錠 HD「EP」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 (ロサルヒド配合錠 HD「EP」の溶出条件)
			ロサルヒド配合錠 HD「EP」	標準製剤 (配合錠)	差 (絶対値)	f2 関数		
50rpm	pH1.2	60	26.96	25.77	1.19	56.9	適	±12% 又は f2 関数 ≥ 46
		120	54.75	67.85	13.10			
	pH3.5	30	43.11	37.33	5.78	/		
		240	98.49	85.01	13.48			
	pH6.8	15	47.56	36.81	10.75	/		
		45	93.52	82.66	10.86			
	水	15	51.98	38.12	13.86	/		
		45	95.84	85.79	10.05			
100rpm	pH3.5	15	62.73	43.22	19.51	47.2	適	
		30	95.33	95.94	0.61			

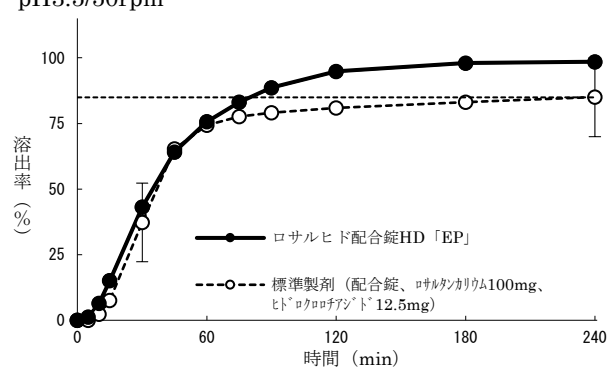
(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

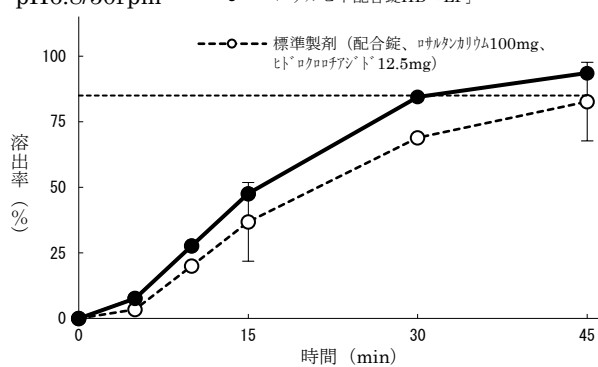


f2 関数 ≥ 46

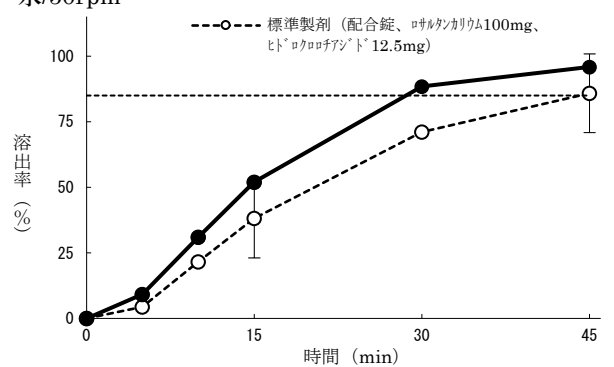
pH3.5/50rpm



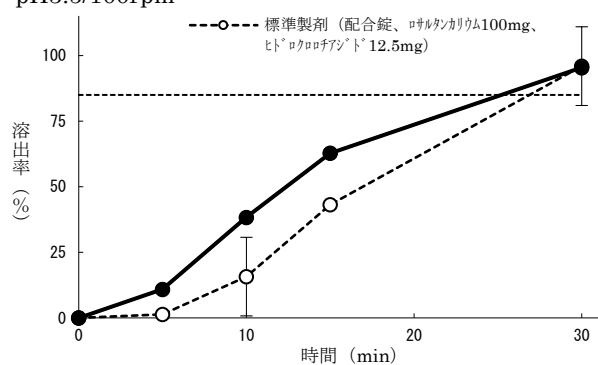
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH3.5/100rpm



f2 関数 ≥ 42

2. 公的溶出試験

ロサルヒド配合錠 HD「EP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認された。

成分	溶出規格					試験結果 (%)
	表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率	
ロサルタンカリウム	100mg	水	100rpm	30分	85%以上	93.2~102.0
ヒドロクロロチアジド	12.5mg	水	100rpm	45分	80%以上	96.6~103.7