

日本薬局方アムロジピンベシル酸塩錠

アムロジピン錠 10mg「DSEP」の 溶出性に関する資料

株式会社エッセンシャルファーマ

【概 要】

アムロジピン錠 10mg「DSEP」（アムロジピンベシル酸塩製剤）について「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」※1)に従って試験を行った結果、アムロジピン錠 10mg「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、アムロジピン錠 10mg「DSEP」と標準製剤（アムロジピン錠 5mg「DSEP」）の溶出挙動は同等であることが検証され、生物学的に同等であるとみなされた。なお、標準製剤は、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)：含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号、平成 19 年 5 月 30 日審査管理課事務連絡）

※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、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

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号、平成 19 年 5 月 30 日審査管理課事務連絡）に基づき、「要求される試験 B 水準」に従い、アムロジピン錠 5mg「DSEP」を標準製剤として、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（pH5.0）

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同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、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：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 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：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。

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 $\pm 12\%$ 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。

【水、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

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 $\pm 10\%$ 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：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。

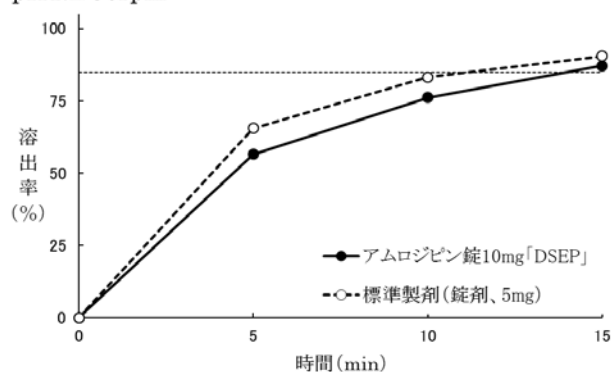
試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

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

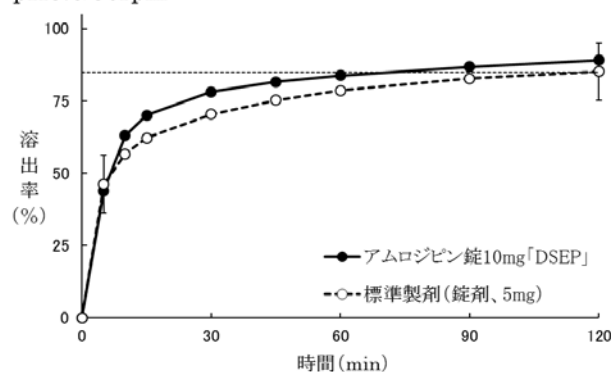
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (アムロジピン錠 10mg 「DSEP」の溶出条件)
			アムロジピン錠 10mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、5mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	87.2	90.6	3.4	適	$\geq 85\%$ 又は $\pm 10\%$
	pH5.0	5	44.0	46.2	2.2	適	$\pm 10\%$ 又は f_2 関数 ≥ 50
		120	89.2	85.2	4.0		
	pH6.8	5	42.7	44.4	1.7	適	$\pm 8\%$ 又は f_2 関数 ≥ 55
		360	87.6	83.7	3.9		
	水	10	58.5	57.3	1.2	適	$\pm 10\%$ 又は f_2 関数 ≥ 50
		30	86.2	87.3	1.1		
100rpm	pH5.0	15	102.2	102.6	0.4	適	$\geq 85\%$ 又は $\pm 10\%$

(溶出曲線)

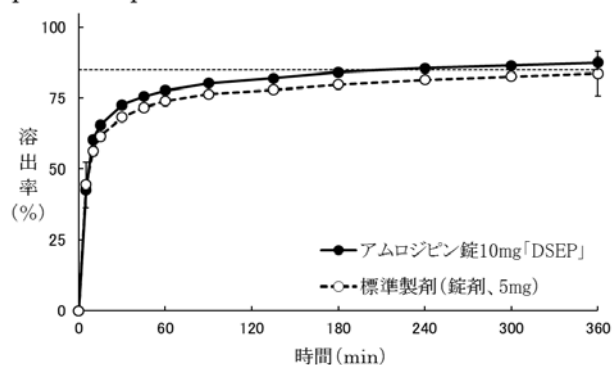
pH1.2/50rpm



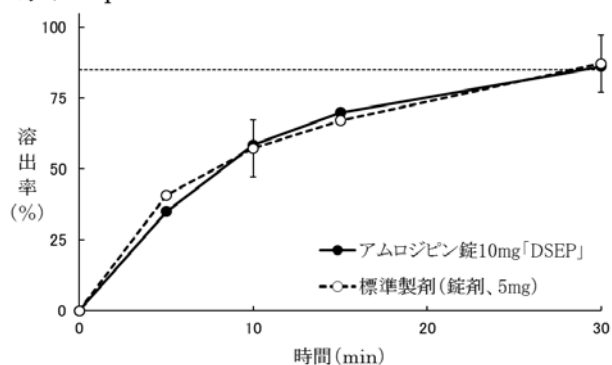
pH5.0/50rpm



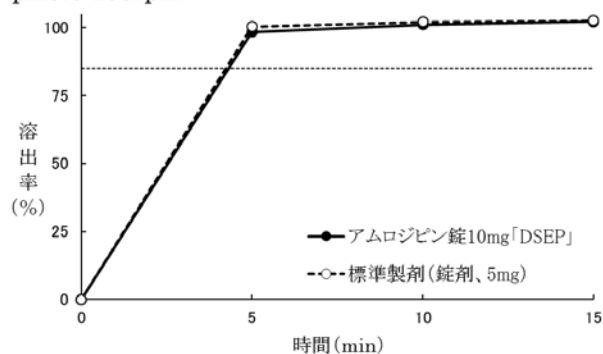
pH6.8/50rpm



水 /50rpm



pH5.0/100rpm



最終比較時点でのアムロジピン錠 10mg「DSEP」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：15分			平均溶出率：87.2%			上限：102.2%			下限：72.2%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	89.5	90.9	86.3	97.6	94.2	86.0	94.2	83.0	73.2	81.3	82.9	87.1	
pH5.0/ 50rpm	最終比較時点：120分			平均溶出率：89.2%			上限：104.2%			下限：74.2%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	81.9	81.1	96.8	91.1	91.9	93.9	90.6	89.1	96.5	80.1	86.5	90.3	
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点：360分			平均溶出率：87.6%			上限：99.6%			下限：75.6%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	86.8	90.4	87.1	79.0	88.1	95.2	84.5	84.9	88.4	90.6	86.1	89.7	
水/ 50rpm	最終比較時点：30分			平均溶出率：86.2%			上限：101.2%			下限：71.2%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	85.8	86.1	90.4	87.6	75.0	96.8	92.0	89.1	80.3	77.8	84.0	89.9	
pH5.0/ 100rpm	最終比較時点：15分			平均溶出率：102.2%			上限：117.2%			下限：87.2%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	102.4	100.7	101.2	103.4	99.7	97.9	102.7	102.3	103.1	105.0	102.6	105.0	