

ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」の生物学的同等性試験(溶出試験)に関する資料

全星薬品工業株式会社
医 薬 情 報 部

はじめに

ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」はピタバスタチンカルシウム錠 2mg「ZE」と成分組成比が類似しており、「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(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき評価・判定した製剤である。

1. 検体

試験製剤：ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」 (ロット番号：PIT4-R001)

標準製剤：ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「ZE」 (ロット番号：PIT2-R003)

2. 製剤の処方変更水準

試験製剤の添加剤の配合目的と成分について、標準製剤の処方を基準処方とした場合それぞれの含有率の差を求めた結果、表 1 に示すとおりであり、ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」の処方変更水準は B 水準であった。

表 1 含有率の差

	配合目的	成分*1	含有率の差(%)	水準	含有率の差の絶対値の和(%)	水準
内 核	有効成分	ピタバスタチンカルシウム				
	賦形剤	乳糖水和物	0.00	A	0.00	A
	賦形剤	酸化チタン	0.00			
	崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	0.00	A		
	結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース	0.00	A		
	滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.00	A		
	その他	その他 1 成分	0.00	A		
フ ィ ル ム 層	コーティング剤	ヒプロメロース	0.00			
	コーティング剤	酸化チタン	0.00			
	コーティング剤	クエン酸トリエチル	0.00			
	コーティング剤	タルク	0.00			
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の標準製剤に対する試験製剤の比(%) *2			内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率(%) *3		B	
105.05			5.05			
製剤の処方変更水準						B

*1 三酸化鉄及びカルナウバロウは微量記載成分であるため除く

*2 内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の標準製剤に対する試験製剤の比(%) = $(w/w_0) \times (W_0/W)^{2/3} \times 100$

w : 変更後のフィルム層の質量

w₀ : 変更前のフィルム層の質量

W : 変更後の内核の質量

W₀ : 変更前の内核の質量

*3 内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率(%) = $| \{ \text{内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の標準製剤に対する試験製剤の比(%)} - 100 |$

3. 溶出試験

2. の結果を受け、当該ガイドラインの B 水準における溶出試験を行った。

試験方法：日本薬局方一般試験法・パドル法

投入錠数：試験製剤、標準製剤各 1 錠/ベッセル

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

試験液量：900mL

※回転数:100rpm で実施すべき試験特性(pH4.0)において、pH4.0(50rpm)で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、pH4.0(100rpm)の溶出試験は省略した。

測定法：液体クロマトグラフィー(波長：245nm)

結果：溶出試験の結果は図 1～4 及び表 2・表 3 に示す通りであり、すべての溶出試験条件において、平均溶出率及び個々の溶出率が基準を満たしており、両剤の溶出挙動は同等であった。

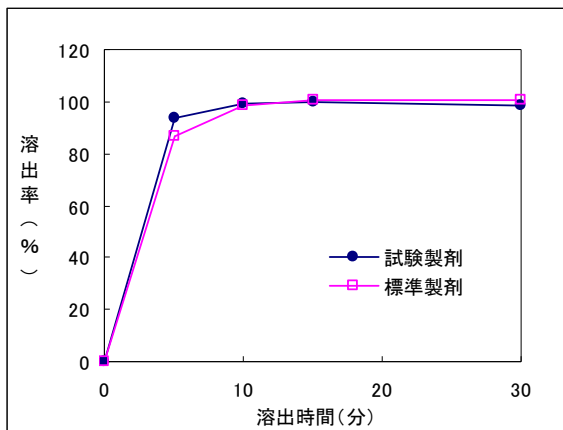


図 1 pH1.2(50rpm)における平均溶出率

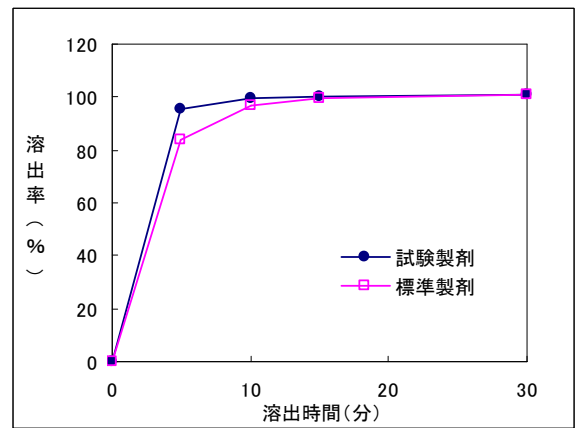


図 2 pH4.0(50rpm)における平均溶出率

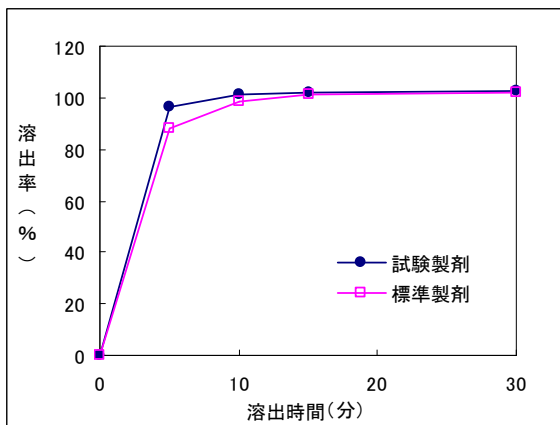


図 3 pH6.8(50rpm)における平均溶出率

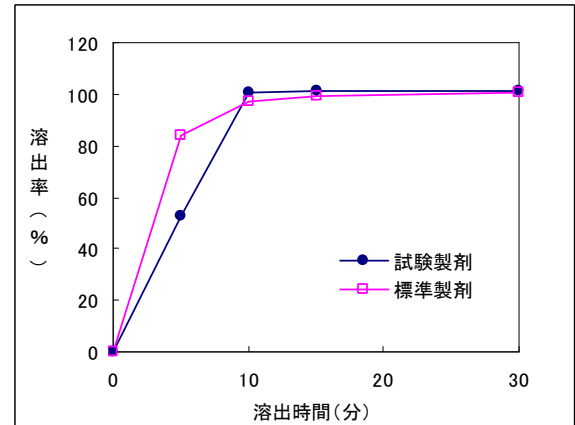


図 4 水(50rpm)における平均溶出率

表 2 溶出挙動の同等性の判定結果

装置	パドル法			
	50			
回転数 (rpm)	50			
試験液	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
ガイドラインの判定基準分類	①	①	①	①
採取時間 (min)	15	15	15	15
標準製剤 (%)	100.4	99.3	101.0	99.2
試験製剤 (%)	100.2	100.1	101.9	101.6
判定	適合	適合	適合	適合

<判定条件及び判定基準>

- ① : 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。

表 3 溶出挙動の同等性の判定結果 (個々の溶出率)

試験条件	最終比較時点 (min.)	試験製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の個々の溶出率		判定 基準	判 定	
			最小値(%)	最大値(%)			
50rpm	pH1.2	15	100.2	97.1	106.3	a	適合
	pH4.0	15	100.1	97.7	102.1	a	適合
	pH6.8	15	101.9	98.2	106.7	a	適合
	水	15	101.6	98.0	104.7	a	適合

<判定条件及び判定基準>

- a. : 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。

4. 結論

試験製剤について「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」の B 水準に従い評価した結果、いずれの条件下においても溶出挙動が標準製剤と同等であると判定されたため、ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「ZE」はピタバスタチンカルシウム錠 2mg「ZE」と生物学的に同等であると判断した。

以 上