

アトルバスタチン錠 10mg「ZE」の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

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」による製剤比較試験

溶出試験 1

1. 検体

試験製剤：アトルバスタチン錠 10mg「ZE」(ロット番号：AV10-I1)

標準製剤：リピートール錠 10mg (ロット番号：B117Y01)

2. 溶出試験法

日本薬局方一般試験法・パドル法

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH1.2 (溶出試験第 1 液)

pH3.0 (0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を 3.0 としたもの)

pH6.8 (溶出試験第 2 液)

水

試験液量：900mL

回転数：100rpm

試験液：pH3.0 (0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を 3.0 としたもの)

試験液量：900mL

測定法：液体クロマトグラフィー (波長：246nm)

3. 結果

溶出試験の結果は図 1 ~ 5 及び表 1 に示す通りであり、pH3.0 試験液(50・100rpm)及び水では標準製剤と試験製剤の溶出挙動に類似性が認められたが、pH1.2 及び pH6.8 試験液では類似性は認められなかった。しかし、pH6.8 試験液については「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」における著しい差^{注)}ではなかった。

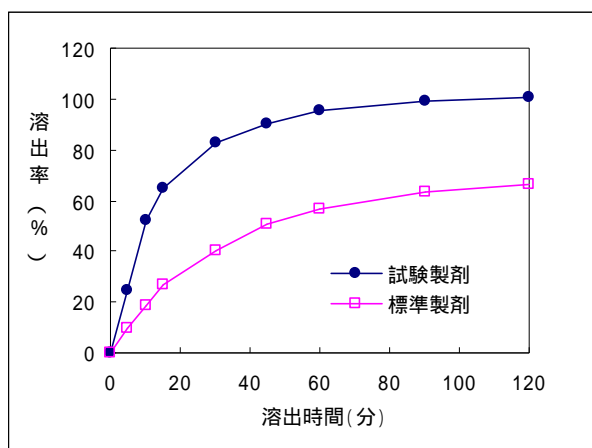


図 1 pH1.2(50rpm)における平均溶出率

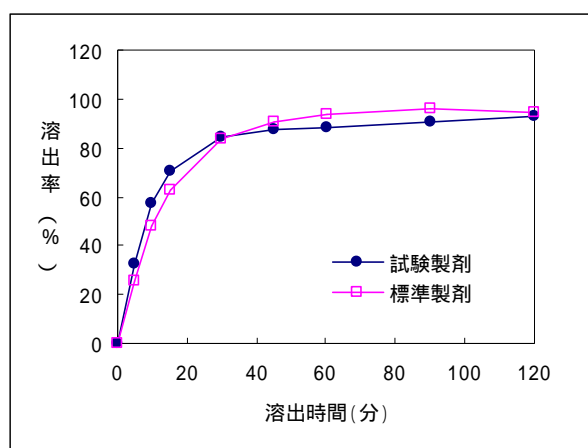


図 2 pH3.0(50rpm)における平均溶出率

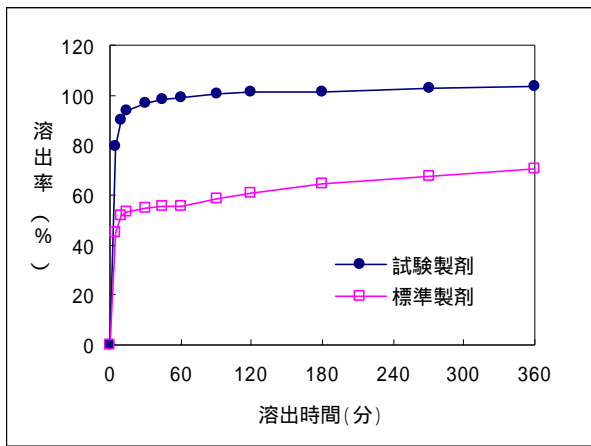


図3 pH6.8(50rpm)における平均溶出率

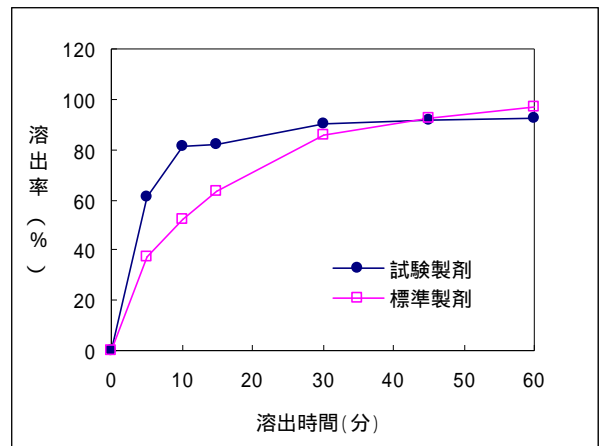


図4 水(50rpm)における平均溶出率

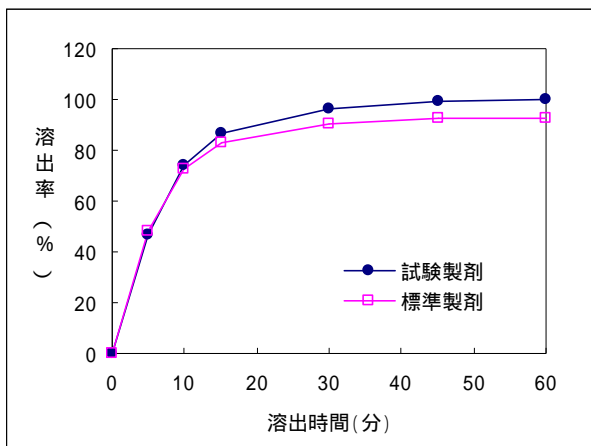


図5 pH3.0(100rpm)における平均溶出率

表1 溶出挙動の同等性の判定結果

装置		パドル法							
回転数(rpm)		50							
試験液		pH1.2		pH3.0		pH6.8		水	
ガイドラインの判定基準分類		b.		a.		b.			
採取時間(min)		15	120	10	30	5	360	15	30
標準製剤(%)		26.73	66.62	48.34	83.80	45.03	70.16	63.11	85.66
試験製剤(%)		64.62	100.99	57.46	84.37	79.46	103.47	85.25	89.83
f2 関数		20.0		-		18.7		44.2	
判定		不適合		適合		不適合		適合	
著 し い 差	採取時間(min)	30		-		10		-	
	標準製剤(%)	40.28		-		51.81		-	
	試験製剤(%)	82.73		-		90.08		-	
	判定	あり		-		なし		-	

装置		パドル法	
回転数(rpm)		100	
試験液		pH3.0	
ガイドラインの判定基準分類			
採取時間(min)		5	15
標準製剤(%)		48.51	82.71
試験製剤(%)		46.61	86.32
f2 関数		-	
判定		適合	

<判定条件及び判定基準>

: 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 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

a.: 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

b.: 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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 12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

注) 著しい差とは、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が 50%以下であるとき。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 15 分で 85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して 60%以下であるとき。

)溶出試験 2(pH6.8 において溶出率が全体的に低かった要因と pH6.8 の緩衝液変更後の溶出性について)

1. 検体

) 溶出試験 1 と同様

2. 溶出試験法

日本薬局方一般試験法・パドル法

試験条件: 回転数: 50rpm

試験液: pH6.8 (クエン酸一水和物 14.7g を水に溶かし 7000mL とし、水酸化ナトリウム試液を用いて pH を 6.8 に調整したもの)

試験液量: 900mL

測定法: 液体クロマトグラフィー (波長: 246nm)

3. 結果

溶出試験の結果は図 6 及び表 2 に示す通りであり、緩衝液の変更により標準製剤の溶出率が上昇したことより、標準製剤に含まれる炭酸カルシウムと日局溶出試験第 2 液に含まれるリン酸が影響しあいマウント (沈殿) が生じたことが要因と考えられた。また、標準製剤と試験製剤の溶出挙動については溶出率の差は縮まったが類似性は認められなかった。

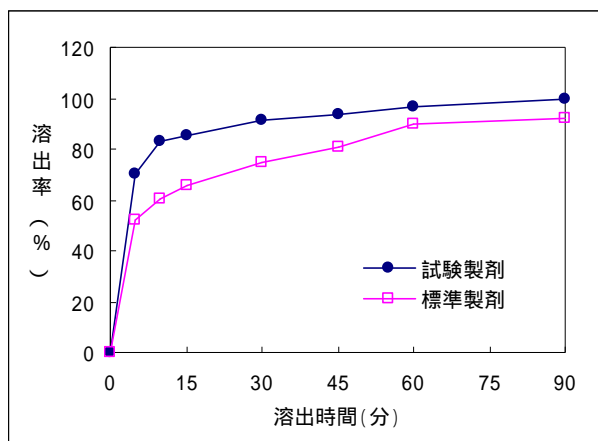


図 6 pH6.8(50rpm)における平均溶出率

表 2 溶出挙動の同等性の判定結果

装置	パドル法	
回転数(rpm)	50	
試験液	pH6.8	
ガイドラインの判定基準分類	a.	
採取時間(min)	5	60
標準製剤(%)	52.38	85.95
試験製剤(%)	70.16	96.33
f2 関数	40.9	
判定	不適合	

<判定条件及び判定基準>

a.: 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

・日本薬局方医薬品各条「アトルバスタチンカルシウム錠」の規格に対する適合性

1. 検体

アトルバスタチン錠 10mg「ZE」(1錠中、アトルバスタチンカルシウム 10mg 含有)3 ロット(11P01、11L01、11L101)

2. 溶出性 (日本薬局方医薬品各条「アトルバスタチンカルシウム錠」による)

試験方法：日本薬局方一般試験法・パドル法

試験条件：回 転 数：75rpm

試 験 液：水

試験液量：900mL

測 定 法：液体クロマトグラフィー (波長：244nm)

溶出規格：

測定時間	溶出率
15 分	80%以上

3. 結果

溶出試験の結果は表 3 に示すとおりであり、いずれのロットも溶出規格に適合した。

表 3 溶出試験結果 (n=6)

ロット 番 号	溶出率(%) (最小値～最大値)
	15 分
11P01	97.3～99.2
11L01	95.2～101.0
11L101	98.0～102.5

・結論

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、製剤比較試験を行った結果、アトルバスタチン錠 10mg「ZE」とリピートール錠 10mg は、pH3.0 試験液(50・100rpm)及び水において溶出パターンの類似性が認められ、pH6.8 試験液において類似性は認められなかったが、著しい差ではなかった。しかし、pH1.2 試験液では著しい差がみられたため実施した健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。なお、pH6.8 試験液において標準製剤の溶出率が全体的に低かった要因は、標準製剤に含まれる炭酸カルシウムと日局溶出試験第 2 液に含まれるリン酸が吸着しあいマウントが生じたためと考えられる。

また、別途実施した日本薬局方医薬品各条「アトルバスタチンカルシウム錠」の規格に対し適合した。

以 上