

カンデサルタン錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

カンデサルタン錠 2mg 「タナベ」

カンデサルタン錠 2mg 「タナベ」は、1 錠中にカンデサルタン シレキセチル 2mg を含有する素錠である。その処方を「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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているカンデサルタン錠 4mg 「タナベ」の処方と比較したところ、A 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 A 水準」に従い、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(以下、ガイドライン)に準拠して、カンデサルタン錠 4mg 「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：カンデサルタン錠 2mg 「タナベ」(Lot No. XLCA)

標準製剤：カンデサルタン錠 4mg 「タナベ」(Lot No. XLDB)

有効成分：カンデサルタン シレキセチル

(2) 試験条件(「規格及び試験方法」の溶出試験に従う)

試験法：パドル法

試験液：水 + 1% (W/V) ポリソルベート 20 (ポリソルベート 20 の 1g に水を加えて 100mL とした液)

試験液量：900mL

回転数：50rpm

試験液の温度：37±0.5℃

(3) 判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

A. 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 関数の値は 50 以上である。

B. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が 85% (徐放性製剤では 80%) 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。

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率は、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

表 溶出挙動の同等性の判定

A. 平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12		f2	判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤			
水+ 1% (W/V) ポリソルベ ート 20	50	11	16.7	25.0	51.6	50 以上	適
		22	49.1	63.6			
		33	76.1	83.2			
		45	89.1	92.5			

B. 個々の溶出率(試験製剤)

試験液	回転数 (rpm)	比較時点 (分)	Vessel No.	溶出率 (%)	標準製剤の 平均溶出率(%)	溶出率の差 (%) *1	判定
水+ 1% (W/V) ポリソルベ ート 20	50	45	1	91.6	89.1	-2.5	適
			2	90.9		-1.8	
			3	90.6		-1.5	
			4	94.7		-5.6	
			5	91.0		-1.9	
			6	87.9		1.2	
			7	92.2		-3.1	
			8	92.2		-3.1	
			9	95.4		-6.3	
			10	94.7		-5.6	
			11	95.2		-6.1	
			12	93.8		-4.7	

* 1 溶出率の差(%) = 標準製剤の平均溶出率(%) - 個々の溶出率(%)

3. 結論

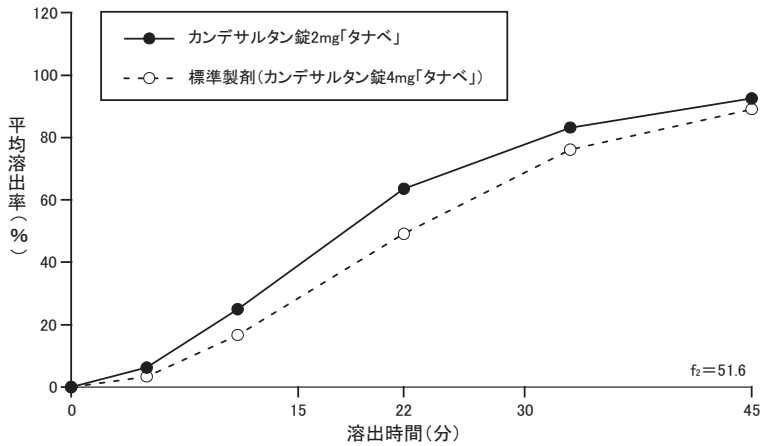
カンデサルタン錠 2mg 「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

付表

試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

	平均溶出率(%)			
	5 分	11 分	22 分	33 分
試験製剤	6.2±0.5	25.0±0.7	63.6±1.8	83.2±2.0
標準製剤	3.4±0.6	16.7±0.8	49.1±1.5	76.1±1.8
	45 分			
試験製剤	92.5±2.3			
標準製剤	89.1±1.7			

(n=12/時点)



カンデサルタン錠 4mg「タナベ」

カンデサルタン錠 4mg「タナベ」は、1錠中にカンデサルタン シレキセチル 4mg を含有する素錠である。

今回、本製剤と標準製剤(先発医薬品)との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：カンデサルタン錠 4mg「タナベ」(Lot No. XLDB)

標準製剤：先発医薬品(錠剤)、4mg

有効成分：カンデサルタン シレキセチル

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水：日本薬局方精製水	
		⑤	pH1.2(日本薬局方溶出試験第 1 液) + 0.01%(W/V)ポリソルベート 80	
		⑥	pH4.0(薄めた McIlvaine の緩衝液) + 0.01%(W/V)ポリソルベート 80	
		⑦	pH6.8(日本薬局方溶出試験第 2 液) + 0.01%(W/V)ポリソルベート 80	
	100rpm	⑧	pH6.8(日本薬局方溶出試験第 2 液) + 0.01%(W/V)ポリソルベート 80	

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定はガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 3)「難溶性薬物を含む製剤」に従い行った。

難溶性薬物とは、ガイドラインに示されているいずれの試験液でも、標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに 85%に達しないものである。ガイドラインの「難溶性薬物を含む製剤」の項に示されている試験液(界面活性剤を含まない)、pH7.5 試験液及び「規格及び試験方法」に設定されている試験液(水+1%(W/V)ポリソルベート 20)に対するカンデサルタン シレキセチルの溶解性は以下の通りであった。

試験液	1g を溶かすに要する量(mL)	溶解性
pH1.2	>10000	ほとんど溶けない
pH4.0	>10000	ほとんど溶けない
pH6.8	>10000	ほとんど溶けない
pH7.5	>10000	ほとんど溶けない
水	>10000	ほとんど溶けない
水+1%(W/V)ポリソルベート 20	>10000	ほとんど溶けない

(3) 判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

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

以下のいずれかの基準に適合

- a. 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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。(⑦⑧)
- b. 略
- c. 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%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 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。(①②③④⑤⑥)

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率は、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

表 溶出挙動の類似性の判定

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
① pH1.2	50	120	0.3	0.0	-0.3	$\pm 9\%$ 以内	適
② pH4.0	50	360	0.0	0.0	0.0	$\pm 9\%$ 以内	適
③ pH6.8	50	360	7.5	6.1	-1.4	$\pm 9\%$ 以内	適
④ 水	50	360	0.6	0.8	0.2	$\pm 9\%$ 以内	適
⑤ pH1.2 + 0.01%(W/V) ポリソルベート 80	50	120	7.5	5.4	-2.1	$\pm 9\%$ 以内	適
⑥ pH4.0 + 0.01%(W/V) ポリソルベート 80	50	360	7.2	5.9	-1.3	$\pm 9\%$ 以内	適
⑦ pH6.8 + 0.01%(W/V) ポリソルベート 80	50	30	43.2	35.7	-7.5	$\pm 15\%$ 以内	適
		180	84.5	77.3	-7.2	$\pm 15\%$ 以内	
⑧ pH6.8 + 0.01%(W/V) ポリソルベート 80	100	30	47.1	41.7	-5.4	$\pm 15\%$ 以内	適
		360	85.2	86.6	1.4	$\pm 15\%$ 以内	

* 1 溶出率の差(%) = 試験製剤の平均溶出率(%) - 標準製剤の平均溶出率(%)

3. 結論

カンデサルタン錠 4mg 「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

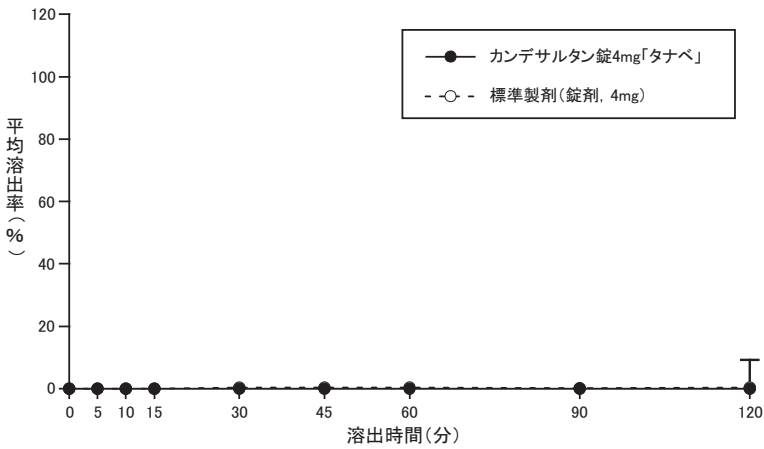
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

①試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.1	0.3±0.2
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.3±0.2	0.3±0.2	0.1±0.2	0.3±0.2

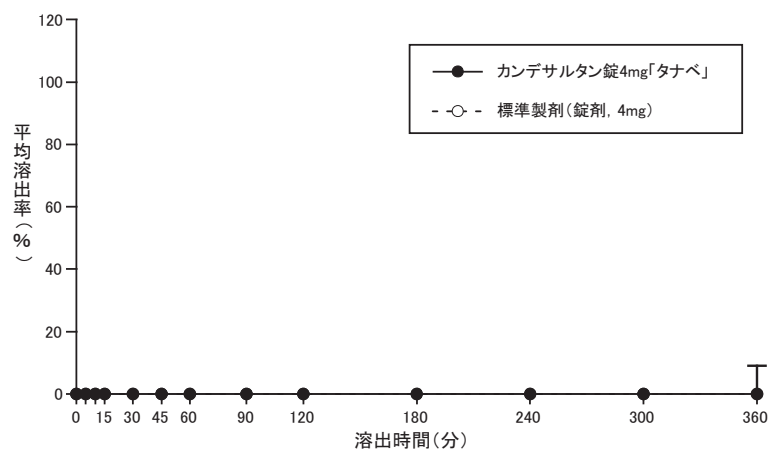
(n=12/時点)



②試験液：pH4.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

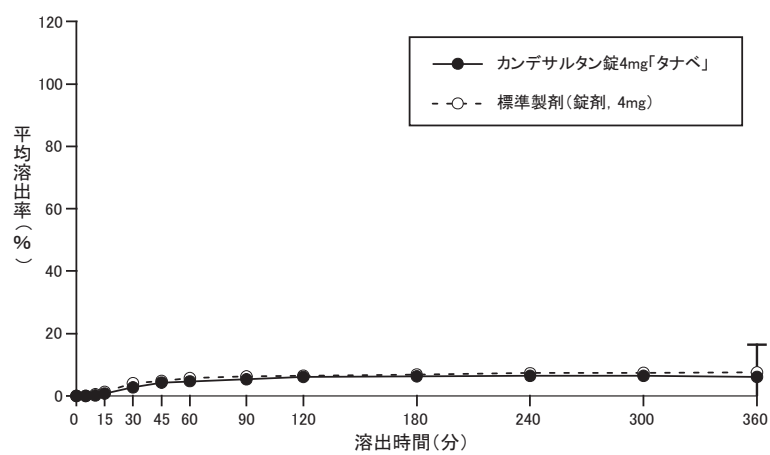
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	0.8 ± 0.2	2.7 ± 0.7
標準製剤	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.1	1.3 ± 0.2	4.1 ± 0.7
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	4.3 ± 0.3	4.7 ± 0.5	5.3 ± 0.3	6.1 ± 0.4
標準製剤	4.8 ± 0.5	5.7 ± 0.6	6.2 ± 0.4	6.5 ± 0.5
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	6.3 ± 0.3	6.4 ± 0.4	6.4 ± 0.4	6.1 ± 0.5
標準製剤	6.9 ± 0.4	7.3 ± 0.6	7.4 ± 0.5	7.5 ± 0.7

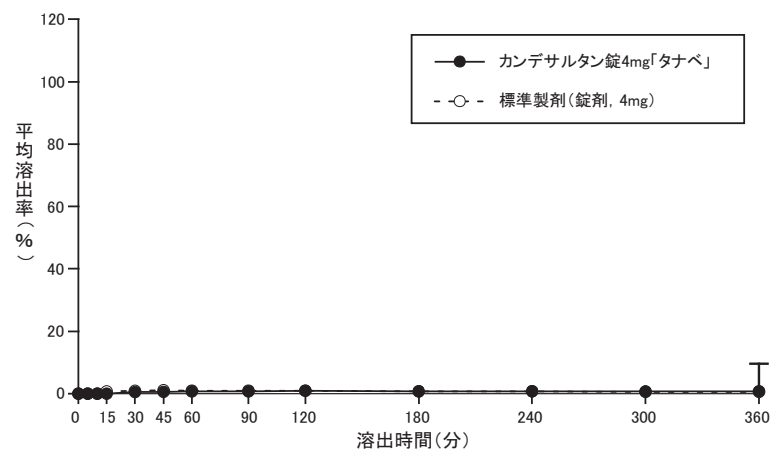
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.5±0.1
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.7±0.2	0.9±0.3
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.6±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	0.9±0.2
標準製剤	1.1±0.2	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.3
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.7±0.1	0.8±0.2	0.7±0.1	0.8±0.2
標準製剤	0.8±0.1	0.8±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1

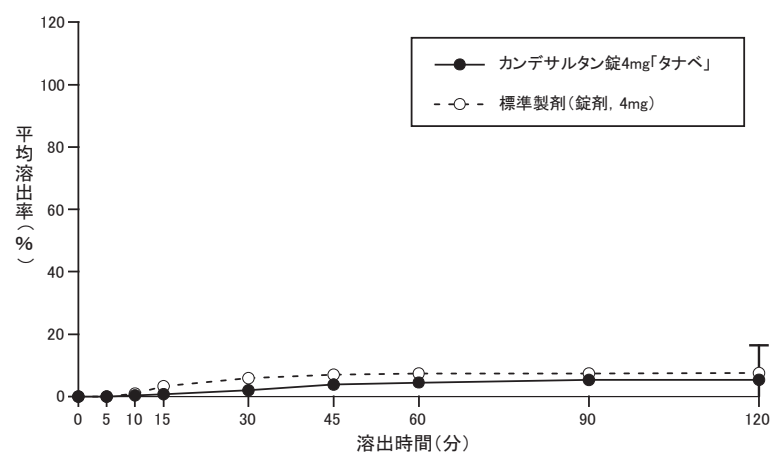
(n=12/時点)



⑤試験液：pH1.2 + 0.01% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.4±0.1	0.8±0.1	2.0±0.8
標準製剤	0.0±0.1	1.0±0.1	3.3±0.7	5.9±0.4
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	3.8±0.4	4.5±0.3	5.3±0.4	5.4±0.2
標準製剤	7.0±0.5	7.4±0.5	7.4±0.4	7.5±0.3

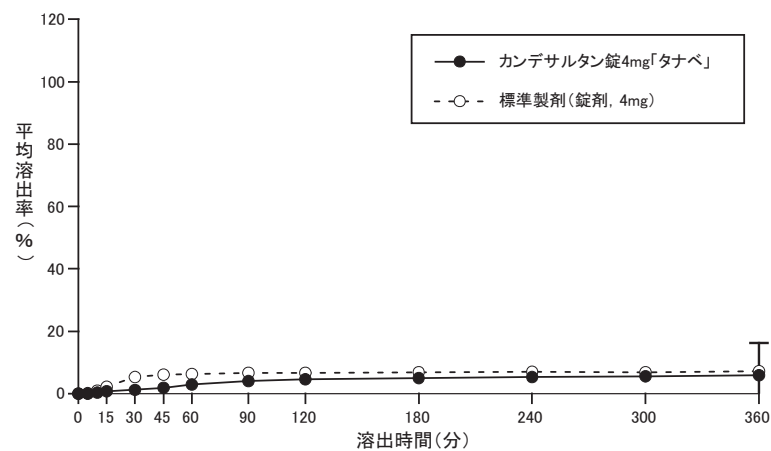
(n=12/時点)



⑥試験液：pH4.0 + 0.01% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.3±0.2	0.8±0.3	1.2±0.4
標準製剤	0.1±0.2	1.0±0.3	2.2±0.4	5.3±0.3
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	1.9±0.4	2.9±0.6	4.0±0.5	4.6±0.3
標準製剤	6.1±0.3	6.3±0.4	6.7±0.2	6.7±0.2
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	5.0±0.3	5.3±0.2	5.6±0.4	5.9±0.3
標準製剤	6.9±0.3	7.0±0.1	6.9±0.2	7.2±0.3

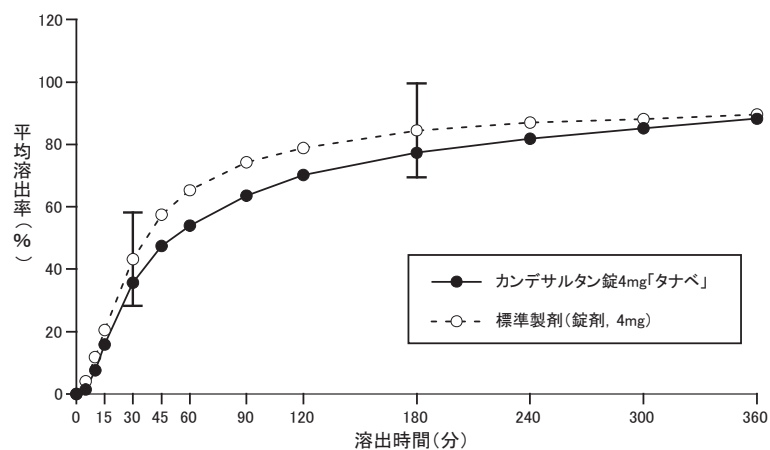
(n=12/時点)



⑦試験液：pH6.8 + 0.01% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	1.4±0.8	7.6±0.6	15.8±1.1	35.7±1.2
標準製剤	4.1±1.5	11.8±0.8	20.5±0.9	43.2±1.5
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	47.4±1.3	54.0±1.2	63.6±1.5	70.2±1.7
標準製剤	57.5±1.6	65.3±1.6	74.3±2.4	78.8±1.9
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	77.3±1.8	81.8±2.6	85.2±2.4	88.2±2.5
標準製剤	84.5±2.7	87.0±2.4	88.1±2.2	89.6±2.7

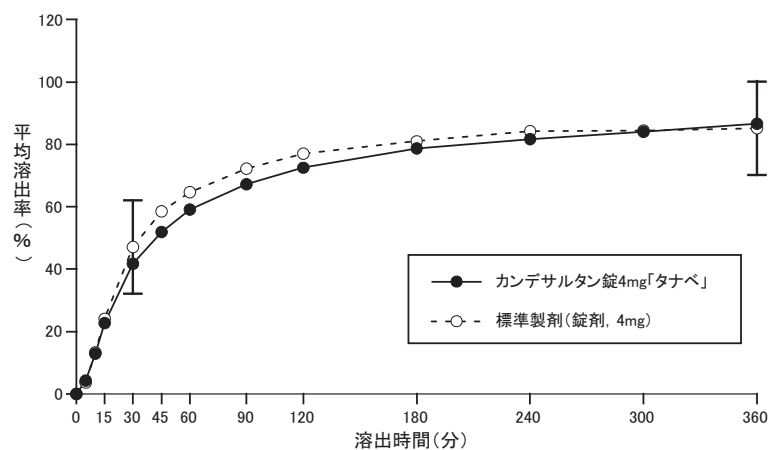
(n=12/時点)



⑧試験液：pH6.8 + 0.01% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	4.3±1.0	12.9±1.0	22.7±1.2	41.7±2.6
標準製剤	3.6±1.1	13.3±1.0	24.1±1.2	47.1±1.7
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	51.9±2.6	59.1±1.5	67.2±1.9	72.5±2.2
標準製剤	58.5±2.3	64.7±2.2	72.2±2.6	77.0±2.2
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	78.7±1.6	81.7±2.3	84.0±1.7	86.6±1.9
標準製剤	81.0±3.6	84.2±2.2	84.4±1.9	85.2±1.8

(n=12/時点)



カンデサルタン錠 8mg 「タナベ」

カンデサルタン錠 8mg 「タナベ」は、1 錠中にカンデサルタン シレキセチル 8mg を含有する素錠である。

今回、本製剤と標準製剤(先発医薬品)との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：カンデサルタン錠 8mg 「タナベ」(Lot No. XLEA)

標準製剤：先発医薬品(錠剤)、8mg

有効成分：カンデサルタン シレキセチル

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水：日本薬局方精製水	
		⑤	pH1.2(日本薬局方溶出試験第 1 液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	
		⑥	pH4.0(薄めた McIlvaine の緩衝液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	
		⑦	pH6.8(日本薬局方溶出試験第 2 液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	
	100rpm	⑧	pH6.8(日本薬局方溶出試験第 2 液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定はガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 3)「難溶性薬物を含む製剤」に従い行った。

難溶性薬物とは、ガイドラインに示されているいずれの試験液でも、標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに 85%に達しないものである。ガイドラインの「難溶性薬物を含む製剤」の項に示されている試験液(界面活性剤を含まない)、pH7.5 試験液及び「規格及び試験方法」に設定されている試験液(水+1%(W/V)ポリソルベート 20)に対するカンデサルタン シレキセチルの溶解性は以下の通りであった。

試験液	1g を溶かすに要する量(mL)	溶解性
pH1.2	>10000	ほとんど溶けない
pH4.0	>10000	ほとんど溶けない
pH6.8	>10000	ほとんど溶けない
pH7.5	>10000	ほとんど溶けない
水	>10000	ほとんど溶けない
水+1%(W/V)ポリソルベート 20	>10000	ほとんど溶けない

(3) 判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

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 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 f_2 関数の値が 42 以上である。(⑦⑧)

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合

a. 略

b. 略

c. 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%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 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。(①②③④⑤⑥)

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率は、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

表 溶出挙動の類似性の判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
①	pH1.2	50	120	0.0	0.0	0.0	±9%以内	適
②	pH4.0	50	360	0.0	0.0	0.0	±9%以内	適
③	pH6.8	50	360	5.2	4.7	-0.5	±9%以内	適
④	水	50	360	0.0	0.0	0.0	±9%以内	適
⑤	pH1.2 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	50	30	15.4	10.3	-5.1	±9%以内	適
			120	28.3	23.7	-4.6	±9%以内	
⑥	pH4.0 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	50	60	14.9	10.4	-4.5	±9%以内	適
			360	31.2	26.3	-4.9	±9%以内	
⑦	pH6.8 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	50	15	45.6	40.0	-5.6	±15%以内	適
			30	86.5	81.2	-5.3	±15%以内	
⑧	pH6.8 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	100	15	62.0	58.6	-3.4	±15%以内	適
			30	98.0	90.4	-7.6	±15%以内	

* 1 溶出率の差 (%) = 試験製剤の平均溶出率 (%) - 標準製剤の平均溶出率 (%)

3. 結論

カンデサルタン錠 8mg 「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

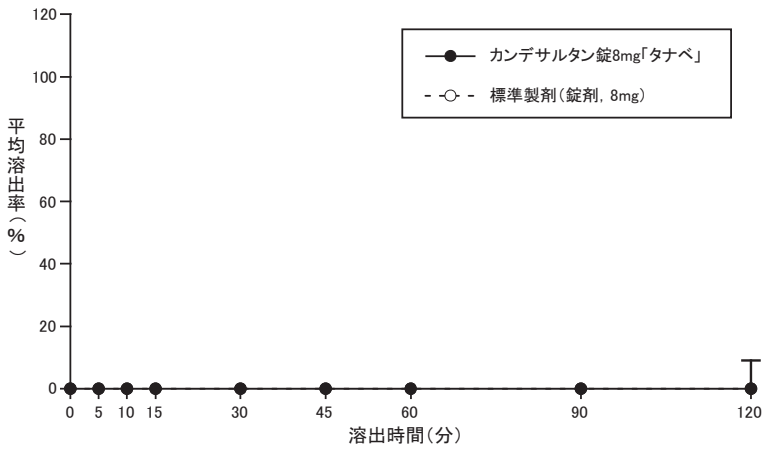
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

①試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

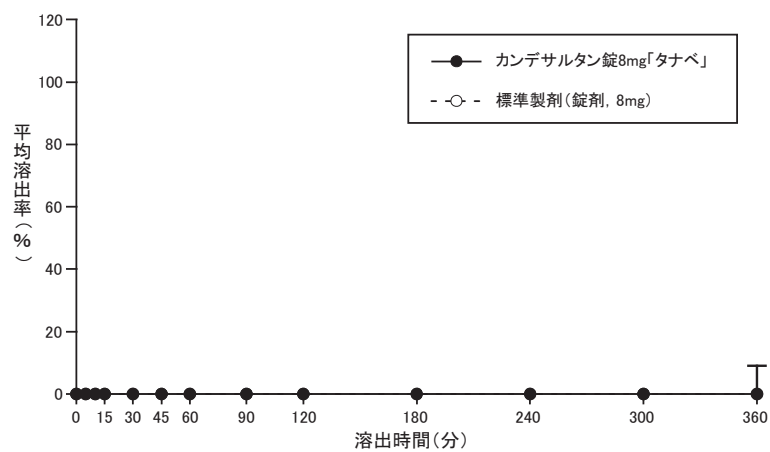
(n=12/時点)



②試験液：pH4.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

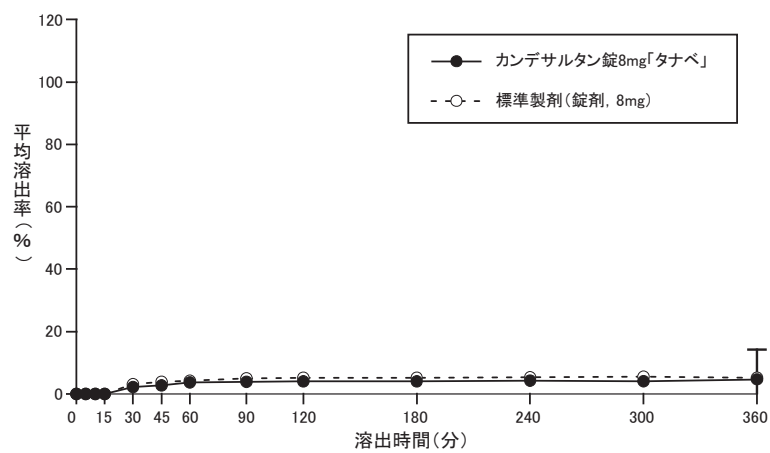
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率 (%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.2 ± 0.9
標準製剤	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	3.1 ± 0.8
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	2.7 ± 0.9	3.7 ± 0.4	3.9 ± 0.7	4.0 ± 0.5
標準製剤	3.9 ± 0.9	4.2 ± 0.8	5.0 ± 0.5	5.2 ± 0.3
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	4.0 ± 0.8	4.3 ± 0.8	4.1 ± 0.8	4.7 ± 0.5
標準製剤	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.5	5.5 ± 0.4	5.2 ± 0.8

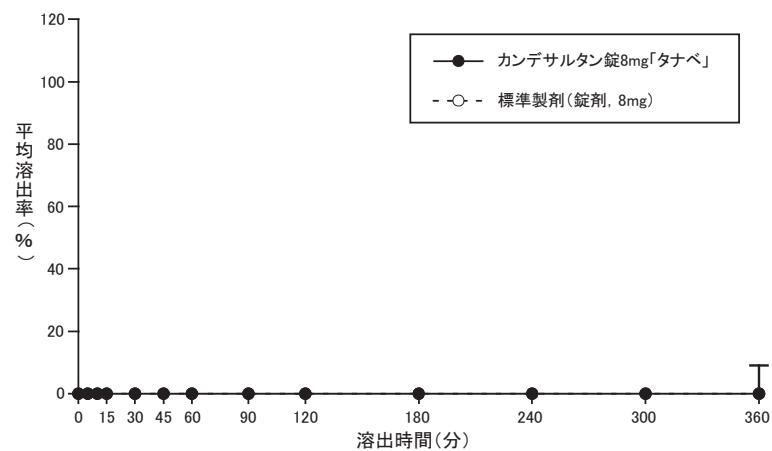
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

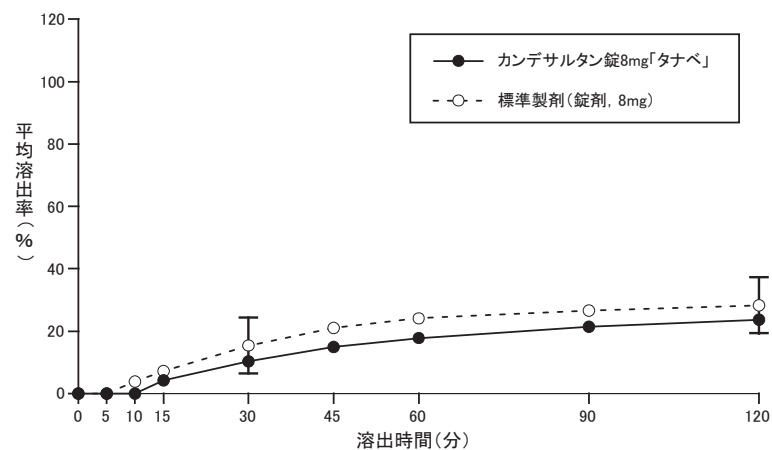
(n=12/時点)



⑤試験液：pH1.2 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	4.2±0.4	10.3±0.3
標準製剤	0.0±0.0	3.8±0.7	7.2±0.4	15.4±0.4
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	14.9±0.2	17.8±0.4	21.4±0.3	23.7±0.4
標準製剤	21.0±0.8	24.1±0.9	26.6±0.4	28.3±0.4

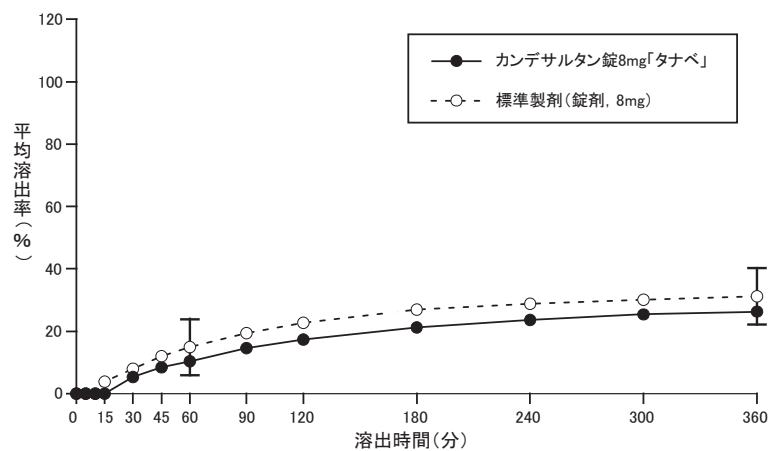
(n=12/時点)



⑥試験液：pH4.0 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	5.3±0.3
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	3.8±0.2	8.0±0.3
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	8.4±0.3	10.4±0.3	14.6±0.3	17.3±0.4
標準製剤	12.0±0.3	14.9±0.4	19.4±0.4	22.7±0.5
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	21.2±0.3	23.6±0.3	25.4±0.4	26.3±0.4
標準製剤	26.9±0.7	28.8±0.7	30.1±0.8	31.2±0.7

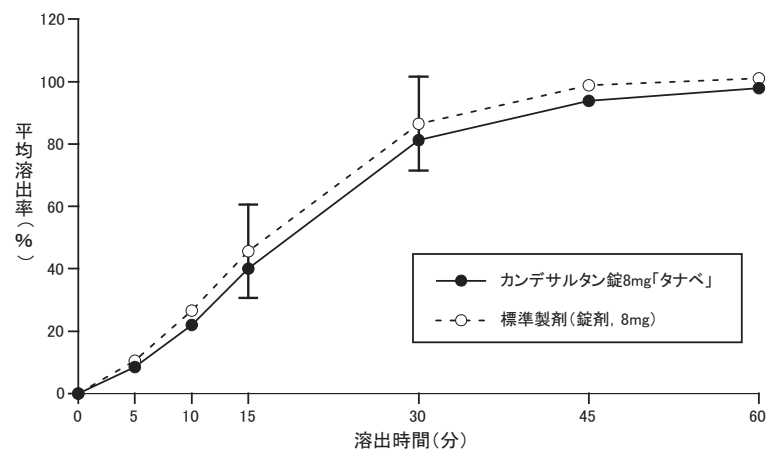
(n=12/時点)



⑦試験液：pH6.8 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	8.5±1.0	22.0±1.2	40.0±1.7	81.2±1.3
標準製剤	10.5±1.1	26.6±2.1	45.6±2.6	86.5±3.0
	45 分	60 分		
試験製剤	93.8±1.4	97.9±1.3		
標準製剤	98.8±1.3	101.0±1.9		

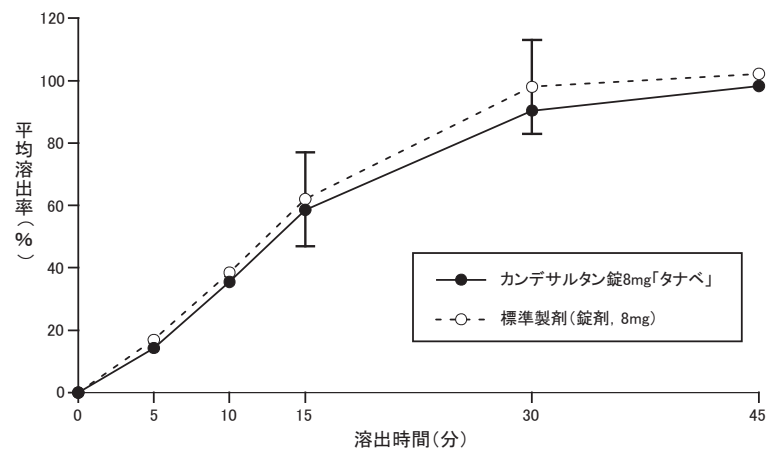
(n=12/時点)



⑧試験液：pH6.8 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	14.3±1.8	35.5±2.6	58.6±3.2	90.4±1.0
標準製剤	16.9±3.4	38.5±5.8	62.0±6.6	98.0±2.1
	45 分			
試験製剤	98.3±1.4			
標準製剤	102.2±1.7			

(n=12/時点)



カンデサルタン錠 12mg「タナベ」

カンデサルタン錠 12mg「タナベ」は、1錠中にカンデサルタン シレキセチル 12mg を含有する素錠である。

今回、本製剤と標準製剤(先発医薬品)との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：カンデサルタン錠 12mg「タナベ」(Lot No. XLFC)

標準製剤：先発医薬品(錠剤)、12mg

有効成分：カンデサルタン シレキセチル

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水：日本薬局方精製水	
		⑤	pH1.2(日本薬局方溶出試験第 1 液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	
		⑥	pH4.0(薄めた McIlvaine の緩衝液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	
		⑦	pH6.8(日本薬局方溶出試験第 2 液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	
	100rpm	⑧	pH6.8(日本薬局方溶出試験第 2 液) + 0.1%(W/V)ポリソルベート 80	

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定はガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 3)「難溶性薬物を含む製剤」に従い行った。

難溶性薬物とは、ガイドラインに示されているいずれの試験液でも、標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間までに 85%に達しないものである。ガイドラインの「難溶性薬物を含む製剤」の項に示されている試験液(界面活性剤を含まない)、pH7.5 試験液及び「規格及び試験方法」に設定されている試験液(水+1%(W/V)ポリソルベート 20)に対するカンデサルタン シレキセチルの溶解性は以下の通りであった。

試験液	1g を溶かすに要する量(mL)	溶解性
pH1.2	>10000	ほとんど溶けない
pH4.0	>10000	ほとんど溶けない
pH6.8	>10000	ほとんど溶けない
pH7.5	>10000	ほとんど溶けない
水	>10000	ほとんど溶けない
水+1%(W/V)ポリソルベート 20	>10000	ほとんど溶けない

(3) 判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

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

以下のいずれかの基準に適合

- a. 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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。(⑦⑧)
- b. 略
- c. 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%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 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。(①②③④⑤⑥)

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率は、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

表 溶出挙動の類似性の判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
①	pH1.2	50	120	0.0	0.0	0.0	±9%以内	適
②	pH4.0	50	360	0.0	0.0	0.0	±9%以内	適
③	pH6.8	50	360	3.7	3.4	-0.3	±9%以内	適
④	水	50	360	0.0	0.0	0.0	±9%以内	適
⑤	pH1.2 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	50	30	11.8	8.9	-2.9	±9%以内	適
			120	20.2	18.0	-2.2	±9%以内	
⑥	pH4.0 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	50	60	11.5	9.8	-1.7	±9%以内	適
			360	22.4	20.5	-1.9	±9%以内	
⑦	pH6.8 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	50	15	40.3	35.6	-4.7	±15%以内	適
			30	82.8	76.9	-5.9	±15%以内	
⑧	pH6.8 + 0.1%(W/V) ポリソルベート 80	100	15	55.4	50.1	-5.3	±15%以内	適
			30	94.2	85.1	-9.1	±15%以内	

* 1 溶出率の差 (%) = 試験製剤の平均溶出率 (%) - 標準製剤の平均溶出率 (%)

3. 結論

カンデサルタン錠 12mg 「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

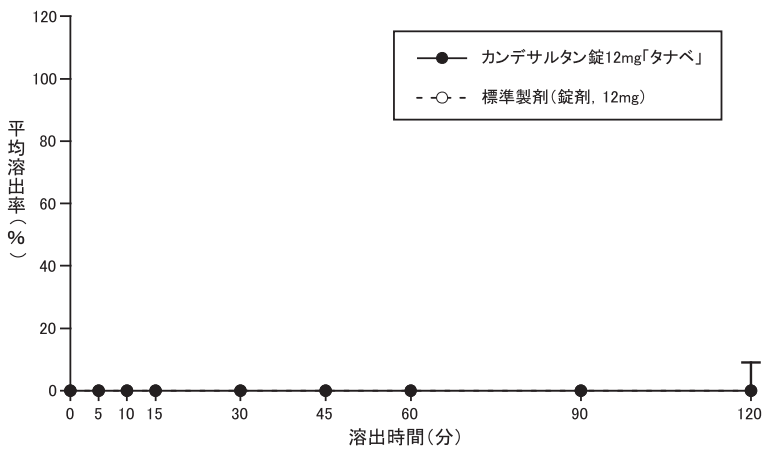
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

①試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

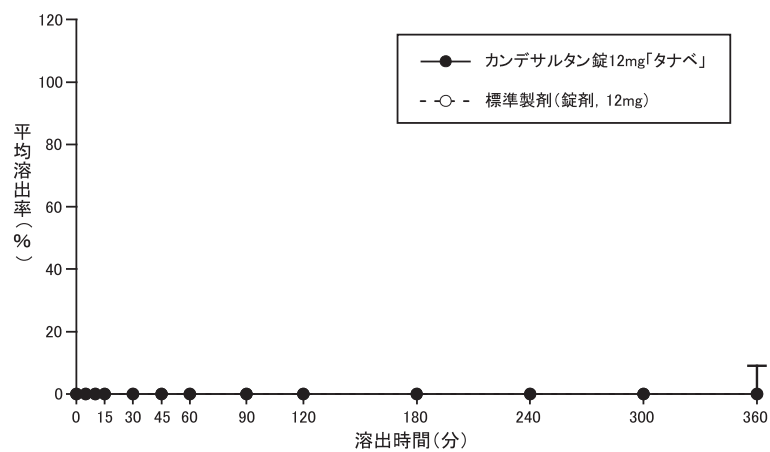
(n=12/時点)



②試験液：pH4.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

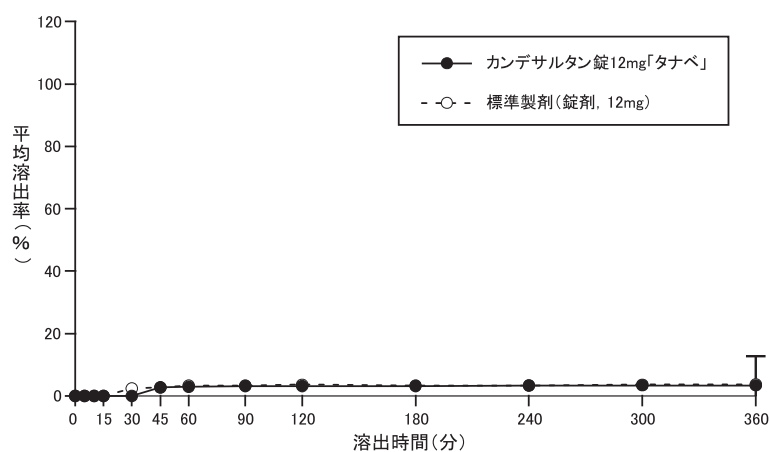
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率 (%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験剤	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
標準剤	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.4 ± 0.3
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験剤	2.7 ± 0.4	2.9 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4
標準剤	2.7 ± 0.3	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.4	3.6 ± 0.3
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験剤	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.3	3.4 ± 0.3
標準剤	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.4

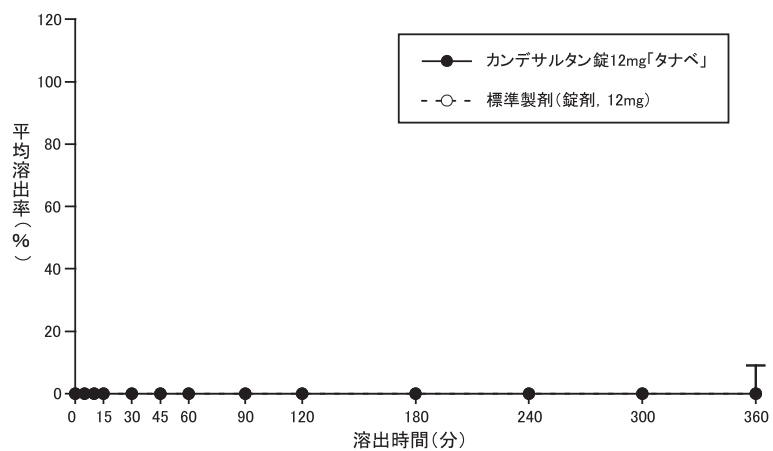
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

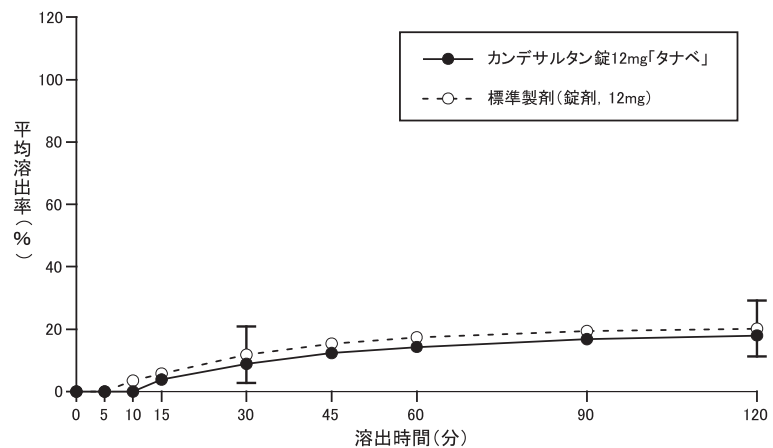
(n=12/時点)



⑤試験液：pH1.2 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	3.8±0.3	8.9±0.2
標準製剤	0.0±0.0	3.5±0.5	5.8±0.5	11.8±0.7
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	12.3±0.2	14.3±0.2	16.8±0.2	18.0±0.2
標準製剤	15.4±0.9	17.4±0.9	19.4±0.8	20.2±0.9

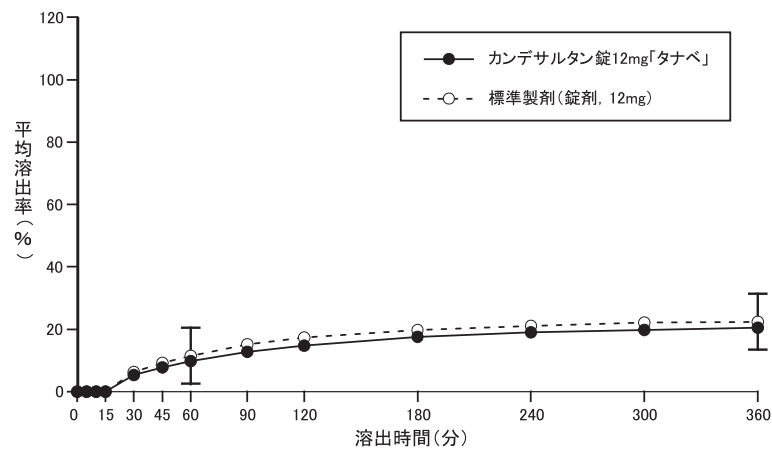
(n=12/時点)



⑥試験液：pH4.0 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	5.3±0.2
標準製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	6.3±0.5
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	7.8±0.2	9.8±0.2	12.8±0.3	14.7±0.4
標準製剤	9.2±0.4	11.5±0.5	15.2±0.3	17.3±0.2
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	17.6±0.3	19.0±0.5	19.8±0.5	20.5±0.4
標準製剤	19.7±0.2	21.1±0.3	22.1±0.3	22.4±0.5

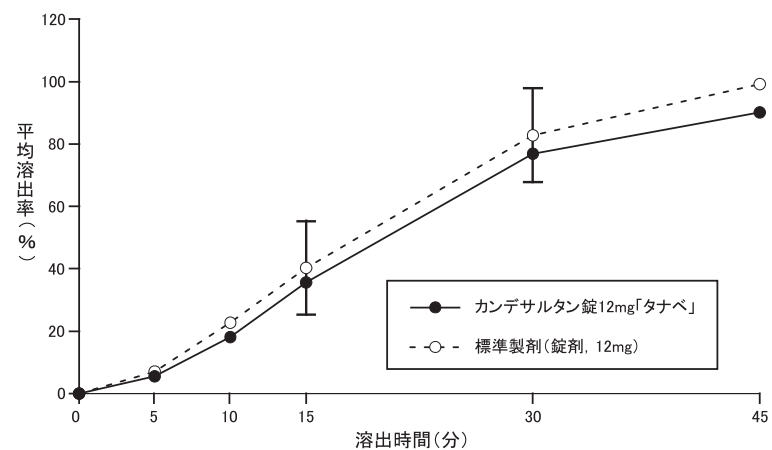
(n=12/時点)



⑦試験液：pH6.8 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	5.5±0.6	18.1±1.5	35.6±2.3	76.9±2.2
標準製剤	7.1±1.2	22.7±2.9	40.3±4.2	82.8±5.7
	45 分			
試験製剤	90.1±2.5			
標準製剤	99.2±2.2			

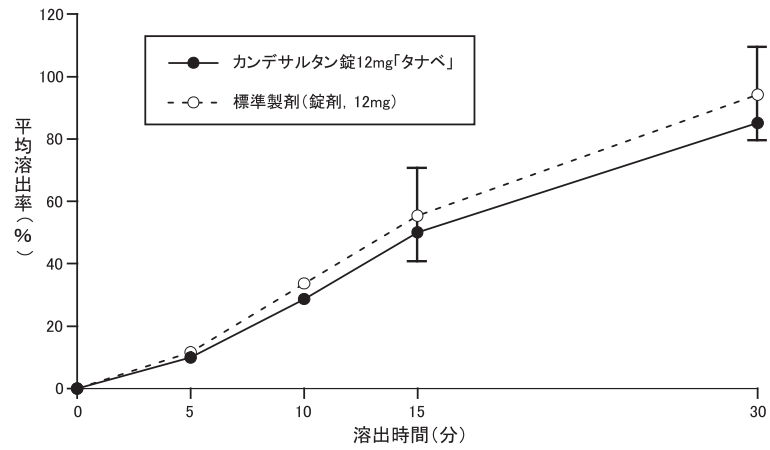
(n=12/時点)



⑧試験液：pH6.8 + 0.1% (W/V) ポリソルベート 80 回転数：100rpm

	平均溶出率 (%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	9.9 ± 1.2	28.7 ± 2.0	50.1 ± 1.8	85.1 ± 1.9
標準製剤	11.6 ± 1.4	33.7 ± 3.4	55.4 ± 3.9	94.2 ± 1.9

(n=12/時点)



(2017 年 10 月改訂)