

ナフトピジル OD 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

ナフトピジル OD 錠 25mg「ニプロ」

ナフトピジル OD 錠 25mg「ニプロ」は、1 錠中にナフトピジル 25mg 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(フリバス OD 錠 75mg)との同等性が確認されているナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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、ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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：ナフトピジル OD 錠 25mg「ニプロ」(Lot No. YHNC)

標準製剤：ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」(Lot No. YHPC)

有効成分：ナフトピジル

(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：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

試験液量：900mL

回転数：50rpm

試験液の温度：37±0.5℃

ナフトピジルの試験液での溶解性は、以下のとおりであった(37℃)。

1g を溶かすに要する量(mL)	溶解性
2232.7	極めて溶けにくい

(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)。

A. 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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 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 50%以上に達し 85%(徐放性製剤では 80%)に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%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

判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準 (溶出率の差)	判定
	標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
10	70.0	76.8	6.8	±10%以内	適
15	81.1	85.3	4.2	±10%以内	適

* 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(%)

B. 個々の溶出率(試験製剤)

比較時点 (分)	Vessel No.	溶出率 (%)	試験製剤の平均溶出率 (±12%)	判定 (基準からの逸脱数)
15	1	81.9	85.3% (73.3~97.3%)	適 (0 個)
	2	88.3		
	3	86.3		
	4	88.9		
	5	85.2		
	6	87.9		
	7	85.6		
	8	87.8		
	9	76.6		
	10	85.4		
	11	87.1		
	12	82.6		

3. 結論

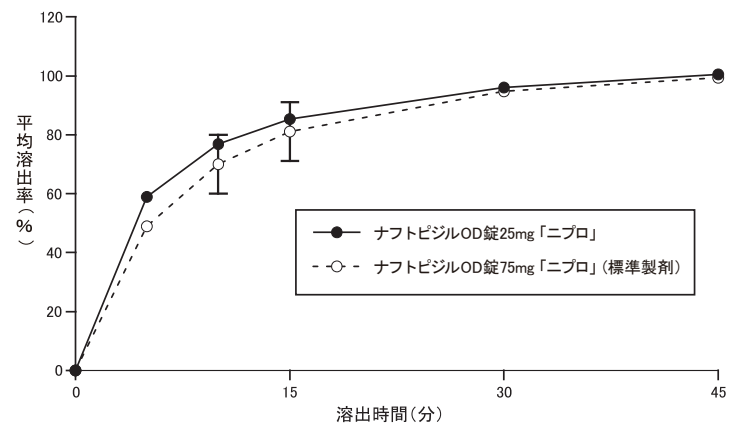
ナフトピジル OD 錠 25mg「ニプロ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

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	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	58.9±7.5	76.8±5.1	85.3±3.5	96.0±1.5	100.5±1.0
標準製剤	48.9±8.4	70.0±9.7	81.1±8.7	94.7±5.5	99.3±3.0

(n=12/時点)



ナフトピジル OD 錠 50mg「ニプロ」

ナフトピジル OD 錠 50mg「ニプロ」は、1 錠中にナフトピジル 50mg 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(フリバス OD 錠 75mg)との同等性が確認されているナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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、ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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：ナフトピジル OD 錠 50mg「ニプロ」(Lot No. YHOC)

標準製剤：ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」(Lot No. YHPC)

有効成分：ナフトピジル

(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：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

試験液量：900mL

回転数：50rpm

試験液の温度：37±0.5℃

ナフトピジルの試験液での溶解性は、以下のとおりであった(37℃)。

1g を溶かすに要する量(mL)	溶解性
2232.7	極めて溶けにくい

(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)。

A. 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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 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 50%以上に達し 85%(徐放性製剤では 80%)に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%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

判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準 (溶出率の差)	判定
	標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
10	70.0	68.4	-1.6	±10%以内	適
15	81.1	81.3	0.2	±10%以内	適

* 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(%)

B. 個々の溶出率(試験製剤)

比較時点 (分)	Vessel No.	溶出率 (%)	試験製剤の平均溶出率 (±12%)	判定 (基準からの逸脱数)
15	1	76.0	81.3% (69.3~93.3%)	適 (0 個)
	2	89.9		
	3	80.8		
	4	90.1		
	5	77.6		
	6	91.0		
	7	86.9		
	8	75.0		
	9	77.4		
	10	69.8		
	11	90.0		
	12	70.6		

3. 結論

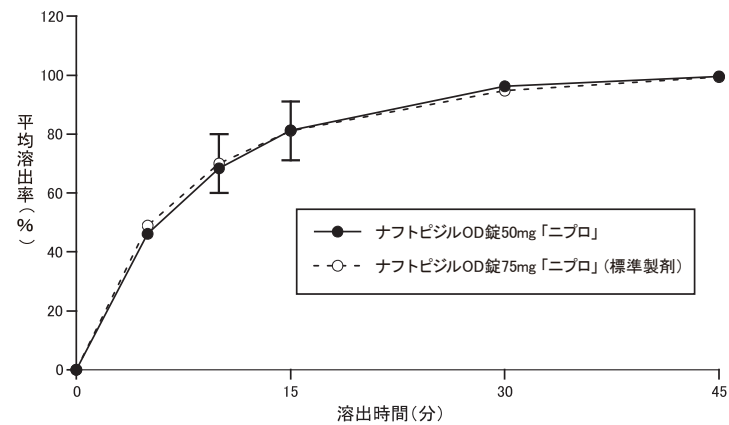
ナフトピジル OD 錠 50mg「ニプロ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

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	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	46.1±9.9	68.4±10.0	81.3±8.0	96.2±3.6	99.6±2.6
標準製剤	48.9±8.4	70.0± 9.7	81.1±8.7	94.7±5.5	99.3±3.0

(n=12/時点)



ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」

ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」は、1 錠中にナフトピジル 75mg を含有する素錠である。
今回、本製剤と先発医薬品(フリバス OD 錠 75mg)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：ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」(Lot No. YHPC)

標準製剤：フリバス OD 錠 75mg

有効成分：ナフトピジル

(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	

試験液の温度：37±0.5℃

本製剤は塩基性薬物を含む製剤であることから、ガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に従い行った。なお、毎分 50 回転の試験において、毎分 100 回転で実施すべき pH4.0 の試験液で標準製剤、試験製剤ともに 30 分以内に平均 85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い毎分 100 回転の試験を省略した。

ナフトピジルの各試験液での溶解性は、以下のとおりであった(37℃)。

試験液	1g を溶かすに要する量(mL)	溶解性
pH1.2	3642.1	極めて溶けにくい
pH3.0	388.9	溶けにくい
pH4.0	2134.1	極めて溶けにくい
pH5.0	18486.7	ほとんど溶けない
pH6.8	1049126.4	ほとんど溶けない
水	341787.2	ほとんど溶けない
pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液	2232.7	極めて溶けにくい

(3) 溶出挙動の類似性の判定基準

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)。

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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。(②)

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する。

a. 略

b. 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 f_2 関数の値が 46 以上である。(①)

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。(③④)

2. 結果

次表に示す如く、pH4.0、pH6.8 の試験液及び水については、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合していたが、pH1.2 の試験液については、適合しなかった。

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	45	28.1	58.0	29.9	$\pm 12\%$ 以内	不適
			120	52.2	78.9	26.7		
			f_2 関数の値 27				46 以上	不適
②	pH4.0	50	10	70.7	73.8	3.1	$\pm 15\%$ 以内*2	適
			15	81.7	82.7	1.0		
③	pH6.8	50	360	2.4	1.8	-0.6	$\pm 9\%$ 以内*2	適
④	水	50	360	4.1	1.3	-2.8	$\pm 9\%$ 以内*2	適

* 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 (%)

* 2 判定基準：平均溶出率の差

3. 結論

ナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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、pH4.0、pH6.8 の試験液及び水については、両製剤の溶出挙動は類似していたが、pH1.2 の試験液については類似していなかった。

先発医薬品(標準製剤)の医薬品インタビューフォーム(2011 年 9 月改訂 第 16 版)によると、ナフトピジルの主たる吸収部位は小腸とあり(雄ラット)、薬物の吸収において、吸収層が律速になると考えると、胃内の環境を想定した pH1.2 の試験液における溶出挙動の差が生物学的同等性(生物学的利用率)に与える影響は極めて少ないと考える。

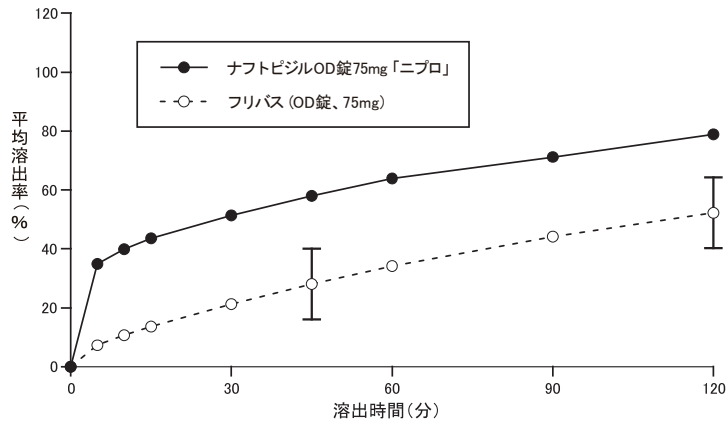
付表

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	34.9±12.2	39.9±13.3	43.6±14.1	51.4±15.2
標準製剤	7.3± 1.6	10.7± 2.5	13.6± 3.2	21.3± 4.2
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	58.0±14.6	63.9±12.1	71.2±10.5	78.9±6.1
標準製剤	28.1± 4.8	34.2± 5.2	44.2± 5.7	52.2±5.9

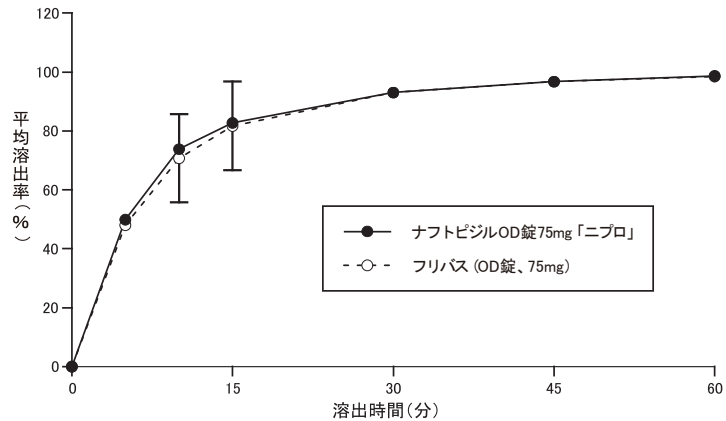
(n=12/時点)



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	49.9±4.2	73.8±2.9	82.7±3.5	93.0±2.7
標準製剤	48.0±3.2	70.7±3.0	81.7±1.8	93.0±1.5
	45 分	60 分		
試験製剤	96.7±2.5	98.7±1.5		
標準製剤	96.7±1.6	98.5±1.6		

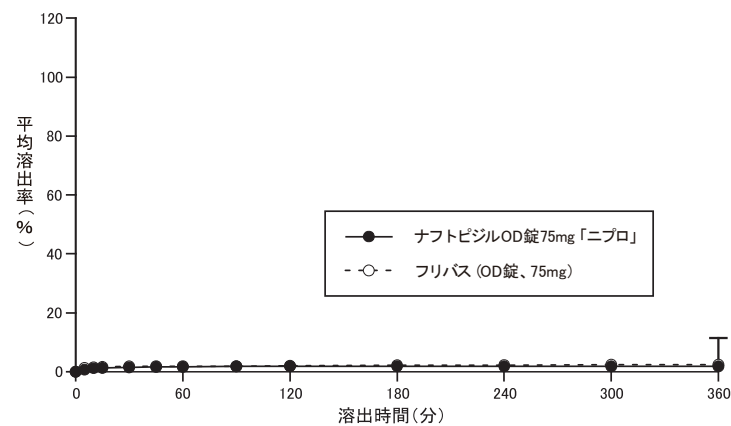
(n=12/時点)



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	0.7±0.2	1.2±0.1	1.3±0.1	1.5±0.1
標準製剤	1.3±0.2	1.5±0.2	1.6±0.3	1.8±0.2
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	1.6±0.1	1.6±0.1	1.8±0.1	1.9±0.1
標準製剤	1.9±0.1	1.9±0.2	1.9±0.2	2.0±0.1
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	1.9±0.1	1.8±0.1	1.8±0.2	1.8±0.2
標準製剤	2.2±0.2	2.3±0.1	2.4±0.1	2.4±0.1

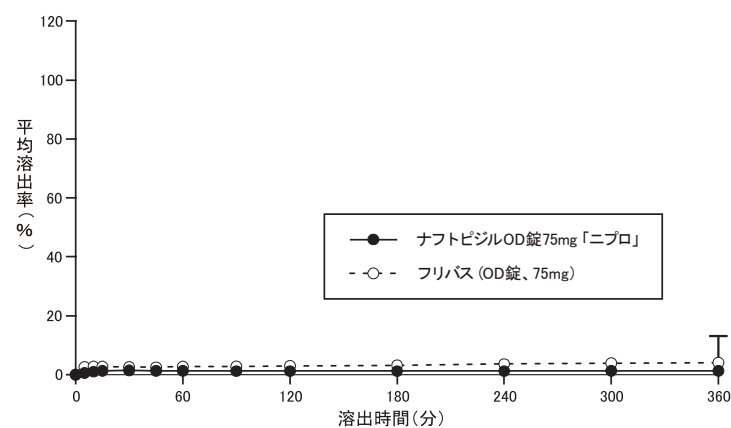
(n=12/時点)



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	0.6±0.1	1.0±0.1	1.3±0.2	1.4±0.3
標準製剤	2.6±0.3	2.7±0.3	2.7±0.4	2.6±0.4
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	1.3±0.1	1.3±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1
標準製剤	2.5±0.3	2.7±0.3	2.8±0.4	3.0±0.4
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	1.2±0.1	1.2±0.2	1.3±0.1	1.3±0.1
標準製剤	3.2±0.3	3.6±0.4	3.9±0.2	4.1±0.2

(n=12/時点)



(2023 年 11 月改訂)