

パロキセチ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

パロキセチン錠 5mg「ニプロ」

パロキセチン錠 5mg「ニプロ」は、1 錠中にパロキセチン 5mg (パロキセチン塩酸塩水和物として 5.69mg) を含有するフィルムコーティング錠である。

パロキセチン錠 5mg「ニプロ」について、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」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)「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パロキセチン錠 10mg「ニプロ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、同ガイドライン「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、パロキセチン錠 10mg「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。なお、標準製剤の溶出率は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」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」に従い先発医薬品との類似性の評価を行った試験の当該データを引用した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：パロキセチン錠 5mg「ニプロ」(Lot No.VFPA)

標準製剤：パロキセチン錠 10mg「ニプロ」(Lot No.VFQB)

(2) 試験条件

試験法	試験液		試験液量	回転数
パドル法	①	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH5.0 : 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	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験第 2 液	900mL	100rpm

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」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。

(3) 判定基準

A. 平均溶出率

a. 標準製剤の平均溶出率が 15～30 分に 85%に達する場合(①が該当)

標準製剤の平均溶出率が 60%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の±10%の範囲にあること

b. 標準製剤の平均溶出率が 30 分以内に 80%以上溶出しない場合

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達するとき

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の±10%の範囲にあること(②⑤が該当)、又は f2 関数の値が 50 以上であること(③④が該当)

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、以下の基準に適合すること

- 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
(①②③④⑤が該当)

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		平均溶出率の 差(%)* ¹	f2 関数	判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤				
①	pH1.2	50	10	66.7	74.6	7.9	$\pm 10\%^{*2}$	適
			15	84.2	88.8		$\pm 10\%^{*2}$	
②	pH5.0	50	5	40.1	45.7	5.6	$\pm 10\%^{*2}$	適
			30	82.5	86.9	4.4	$\pm 10\%^{*2}$	
③	pH6.8	50	21.1	55.9	68.3	50.3	$\geq 50^{*3}$	適
			42.2	72.3	83.5			
			63.3	80.9	88.8			
			84.4	85.0	91.6			
④	水	50	9.1	57.6	67.7	53.9	$\geq 50^{*3}$	適
			18.3	73.4	82.2			
			27.4	80.3	87.8			
			36.5	85.0	91.4			
⑤	pH6.8	100	5	46.5	43.3	-3.2	$\pm 10\%^{*2}$	適
			45	86.7	89.8	3.1	$\pm 10\%^{*2}$	

*¹ 平均溶出率の差(%) = 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 判定基準：f2 関数

B. 個々の溶出率(試験製剤)

試験液		回転数 (rpm)	最終比較 時点(分)	Vessel No.	溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	溶出率の差 (%)*4	判定
①	pH 1.2	50	30	1	100.1	99.8	0.3	適
				2	96.7		-3.1	
				3	101.9		2.1	
				4	98.3		-1.5	
				5	101.5		1.7	
				6	97.9		-1.9	
				7	100.4		0.6	
				8	99.9		0.1	
				9	101.6		1.8	
				10	99.1		-0.7	
				11	99.7		-0.1	
				12	100.4		0.6	

試験液		回転数 (rpm)	最終比較 時点(分)	Vessel No.	溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	溶出率の差 (%)*4	判定
②	pH 5.0	50	45	1	93.1	91.1	2.0	適
				2	90.9		-0.2	
				3	92.0		0.9	
				4	93.1		2.0	
				5	84.3		-6.8	
				6	92.5		1.4	
				7	93.4		2.3	
				8	94.2		3.1	
				9	75.4		<u>-15.7</u>	
				10	95.4		4.3	
				11	94.0		2.9	
				12	95.2		4.1	
③	pH 6.8	50	90	1	92.4	92.4	0.0	適
				2	92.5		0.1	
				3	90.6		-1.8	
				4	92.4		0.0	
				5	93.2		0.8	
				6	89.5		-2.9	
				7	92.4		0.0	
				8	92.8		0.4	
				9	91.8		-0.6	
				10	95.2		2.8	
				11	92.2		-0.2	
				12	94.0		1.6	
④	水	50	45	1	92.2	94.0	-1.8	適
				2	92.4		-1.6	
				3	92.0		-2.0	
				4	92.0		-2.0	
				5	94.7		0.7	
				6	91.8		-2.2	
				7	94.0		0.0	
				8	95.7		1.7	
				9	96.1		2.1	
				10	95.2		1.2	
				11	95.6		1.6	
				12	96.2		2.2	
⑤	pH 6.8	100	45	1	90.4	89.8	0.6	適
				2	90.9		1.1	
				3	89.7		-0.1	
				4	90.6		0.8	
				5	85.4		-4.4	
				6	89.8		0.0	
				7	90.8		1.0	
				8	93.9		4.1	
				9	91.8		2.0	

試験液		回転数 (rpm)	最終比較 時点(分)	Vessel No.	溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	溶出率の差 (%)*4	判定
⑤	pH 6.8	100	45	10	88.8	89.8	-1.0	適
				11	88.9		-0.9	
				12	87.1		-2.7	

*4 溶出率の差(%)=試験製剤の個々の溶出率(%)－試験製剤の平均溶出率(%)

3. 結論

パロキセチン錠 5mg「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と判断した。

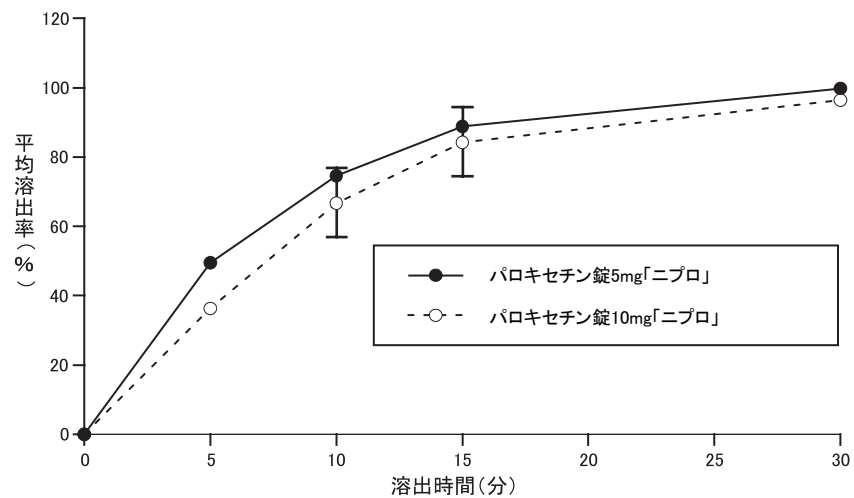
付表

試験製剤と標準製剤の個々の溶出率について、平均値と標準偏差を表に、平均値をグラフに示した。

① 試験液：pH 1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	49.5±4.0	74.6±3.9	88.8±3.3	99.8±1.6
標準製剤	36.3±7.1	66.7±8.1	84.2±8.4	96.4±3.6

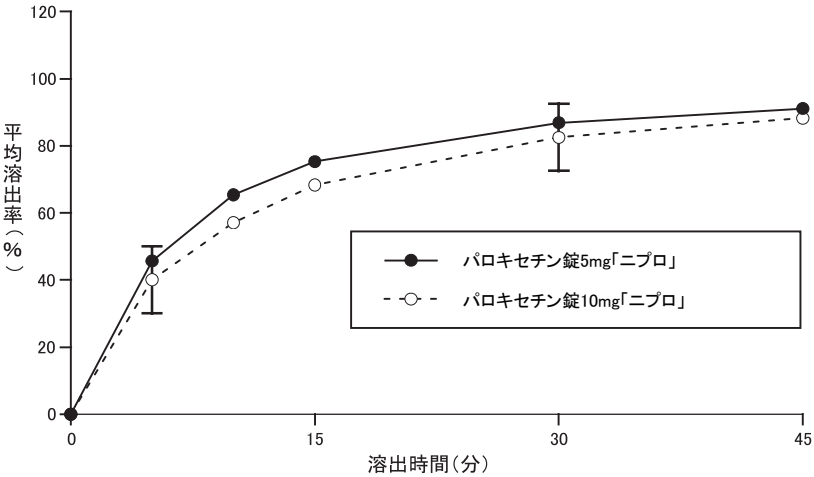
(n=12/時点)



② 試験液：pH 5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	45.7±7.9	65.4±8.7	75.3±8.4	86.9±7.2	91.1±5.7
標準製剤	40.1±5.6	57.1±6.0	68.3±6.4	82.5±5.9	88.2±4.8

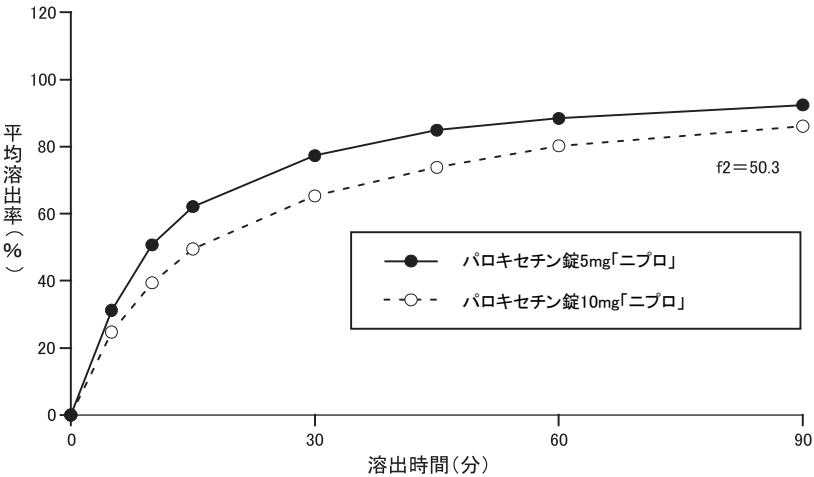
(n=12/時点)



③ 試験液：pH 6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	31.2±4.7	50.7±4.9	62.1±4.4	77.3±3.6	84.9±2.5
標準製剤	24.7±6.3	39.4±6.4	49.5±6.7	65.3±7.5	73.8±6.6
	60 分	90 分			
試験製剤	88.4±2.2	92.4±1.5			
標準製剤	80.2±5.8	86.1±4.1			

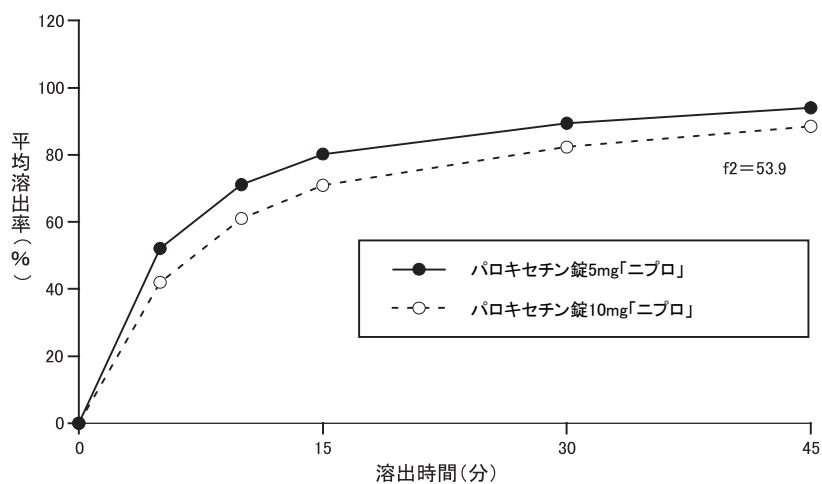
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	52.1±3.2	71.1±2.7	80.2±2.3	89.4±1.9	94.0±1.8
標準製剤	42.0±7.5	61.0±8.2	70.9±8.1	82.3±6.7	88.5±5.5

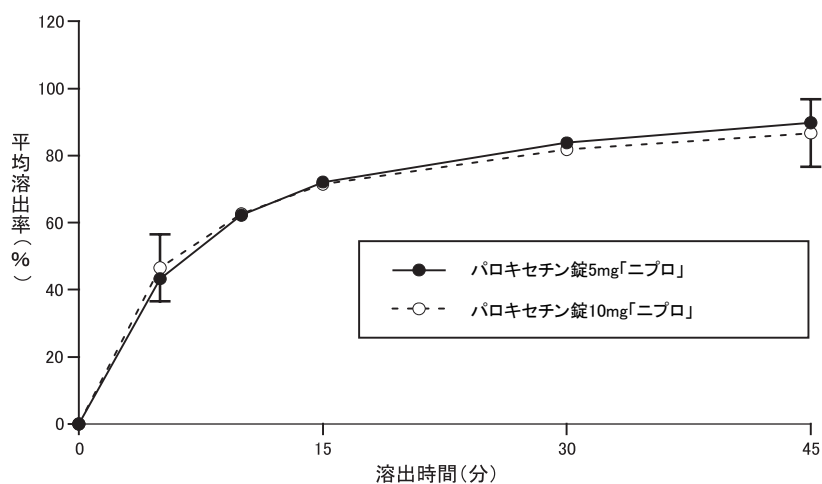
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH 6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	43.3±2.4	62.2±2.0	72.1±2.1	83.3±2.1	89.8±2.2
標準製剤	46.5±1.6	62.6±2.2	71.5±1.8	81.8±1.1	86.7±1.2

(n=12/時点)



パロキセチン錠 10mg「ニプロ」

パロキセチン錠 10mg「ニプロ」は、1 錠中にパロキセチン 10mg(パロキセチン塩酸塩水和物として 11.38mg)を含有するフィルムコーティング錠である。

今回、本製剤と標準製剤(パキシル)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等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：パロキセチン錠 10mg「ニプロ」(Lot No.VFQB)

標準製剤：パキシル(錠剤、10mg) (Lot No.09005)

(2) 試験条件

試験法	試験液		試験液量	回転数
パドル法	①	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH5.0 : 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	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験第 2 液	900mL	100rpm

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」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。

(3) 判定基準

1. 標準製剤の平均溶出率が 15～30 分に 85%に達する場合(①②④⑤が該当)

標準製剤の平均溶出率が 60%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の±15%の範囲にあること

2. 標準製剤の平均溶出率が 30 分以内に 80%以上溶出しない場合

a. 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達するとき(③が該当)

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の±15%の範囲にあること

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

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%),n=12		平均溶出率の 差(%) ^{*1}	判定基準 ^{*2}	判定
			標準製剤	試験製剤			
① pH1.2	50	10	58.6	66.7	8.1	±15%	適
		15	74.5	84.2	9.7	±15%	
② pH5.0	50	10	60.6	57.1	-3.5	±15%	適
		30	87.3	82.5	-4.8	±15%	
③ pH6.8	50	5	32.3	24.7	-7.6	±15%	適
		60	86.3	80.2	-6.1	±15%	
④ 水	50	5	49.8	42.0	-7.8	±15%	適
		30	89.5	82.3	-7.2	±15%	
⑤ pH6.8	100	10	66.1	62.6	-3.5	±15%	適
		30	86.9	81.8	-5.1	±15%	

*1 平均溶出率の差(%) = 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

パロキセチン錠 10mg「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類似していると判断した。

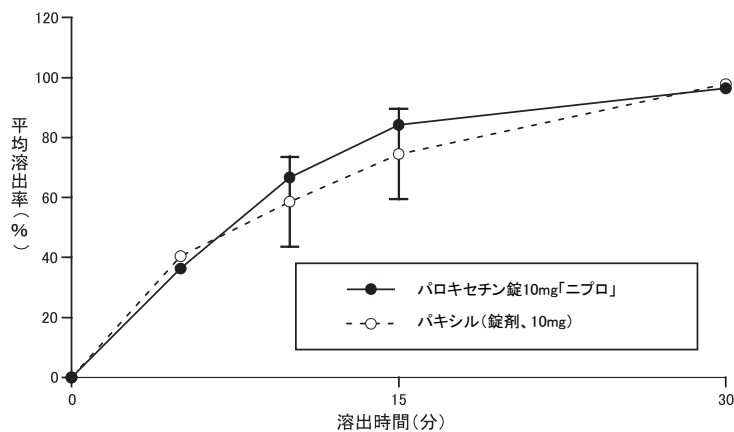
付表

試験製剤と標準製剤の個々の溶出率について、平均値と標準偏差を表に、平均値をグラフに示した。

① 試験液：pH 1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	36.3±7.1	66.7±8.1	84.2±8.4	96.4±3.6
標準製剤	40.4±5.2	58.6±3.2	74.5±4.1	97.8±2.8

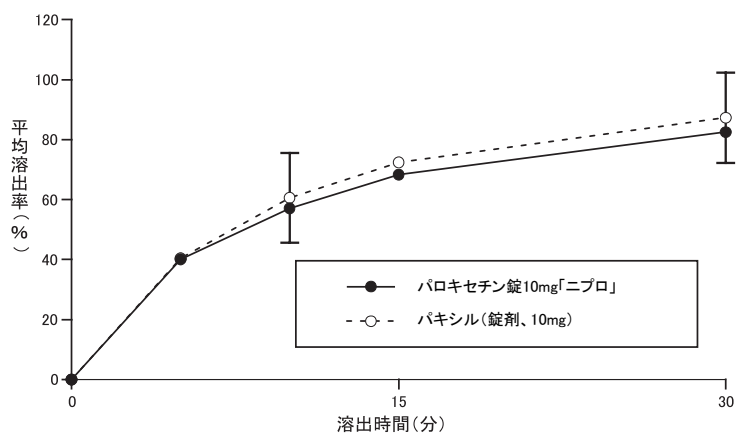
(n=12/時点)



② 試験液：pH 5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	40.1±5.6	57.1±6.0	68.3±6.4	82.5±5.9
標準製剤	40.4±4.5	60.6±4.1	72.4±4.0	87.3±3.5

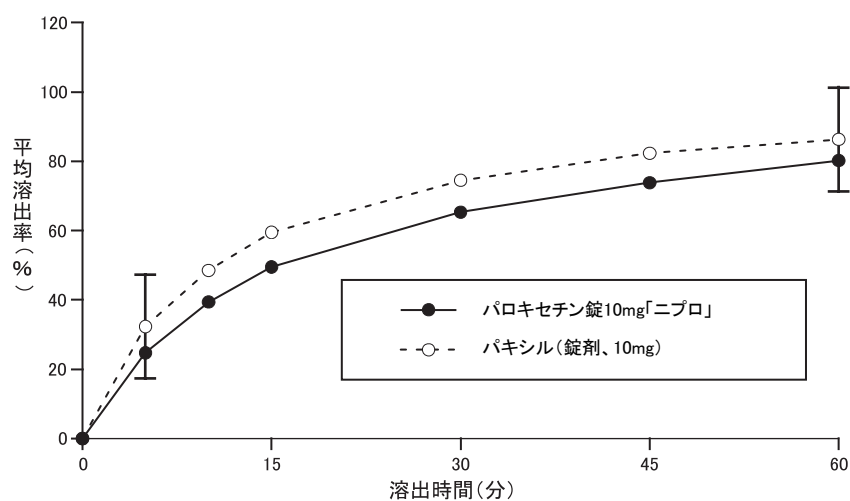
(n=12/時点)



③ 試験液：pH 6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	24.7±6.3	39.4±6.4	49.5±6.7	65.3±7.5	73.8±6.6
標準製剤	32.3±3.2	48.5±2.8	59.5±2.7	74.5±2.5	82.3±2.4
	60 分				
試験製剤	80.2±5.8				
標準製剤	86.3±2.4				

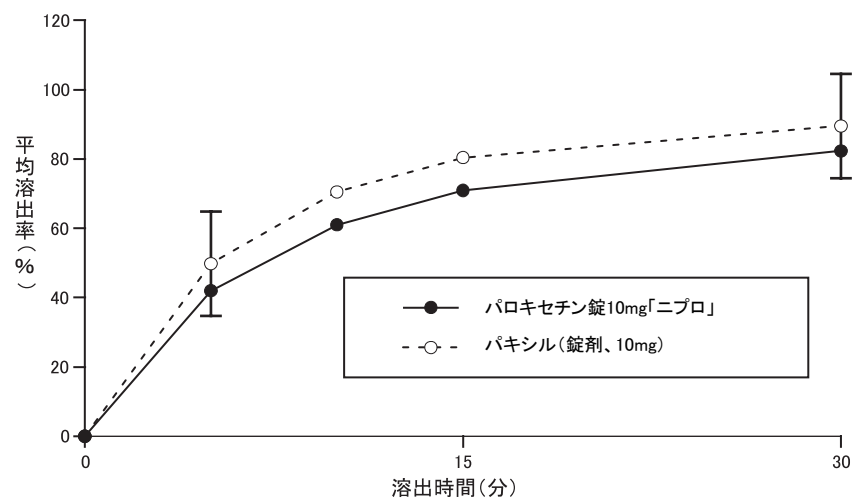
(n=12/時点)



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	42.0±7.5	61.0±8.2	70.9±8.1	82.3±6.7
標準製剤	49.8±6.1	70.5±5.5	80.4±4.9	89.5±3.8

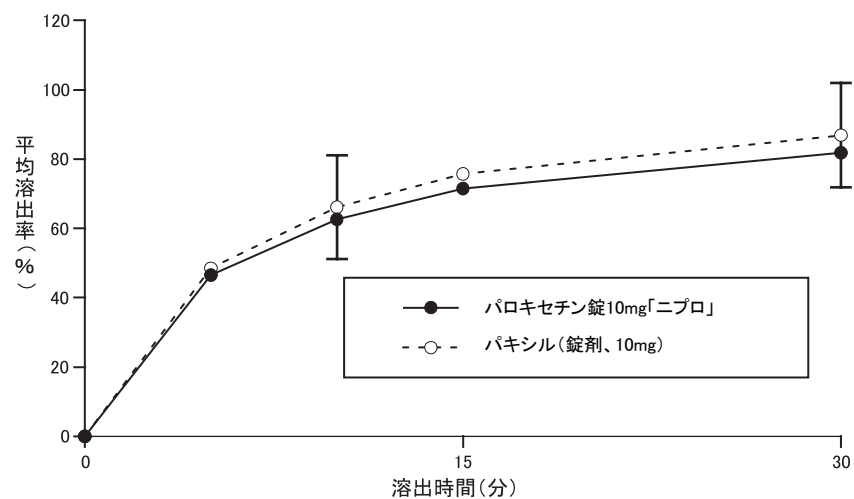
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH 6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	46.5±1.6	62.6±2.2	71.5±1.8	81.8±1.1
標準製剤	48.5±2.4	66.1±2.6	75.7±2.9	86.9±2.6

(n=12/時点)



パロキセチン錠 20mg「ニプロ」

パロキセチン錠 20mg「ニプロ」は、1 錠中にパロキセチン 20mg(パロキセチン塩酸塩水和物として 22.76mg)を含有するフィルムコーティング錠である。

今回、本製剤と標準製剤(パキシル)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等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：パロキセチン錠 20mg「ニプロ」(Lot No.VFRA)

標準製剤：パキシル(錠剤、20mg) (Lot No.09004)

(2) 試験条件

試験法	試験液		試験液量	回転数
パドル法	①	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH5.0 : 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	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験第 2 液	900mL	100rpm

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」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。

(3) 判定基準

標準製剤の平均溶出率が 30 分以内に 80%以上溶出しない場合

- a. 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達するとき(①②③④⑤が該当)

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の±15%の範囲にあること

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

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率 (%), n=12		平均溶出率の 差(%)*1	判定基準*2	判定
			標準製剤	試験製剤			
① pH1.2	50	10	44.1	53.8	9.7	±15%	適
		30	82.4	93.9	11.5	±15%	
② pH5.0	50	10	46.3	48.2	1.9	±15%	適
		60	86.6	85.4	-1.2	±15%	
③ pH6.8	50	10	39.2	38.1	-1.1	±15%	適
		90	85.5	86.4	0.9	±15%	
④ 水	50	5	38.4	37.5	-0.9	±15%	適
		30	83.3	77.7	-5.6	±15%	
⑤ pH6.8	100	5	37.9	42.2	4.3	±15%	適
		45	86.7	91.7	5.0	±15%	

*1 平均溶出率の差(%) = 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

パロキセチン錠 20mg「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類似していると判断した。

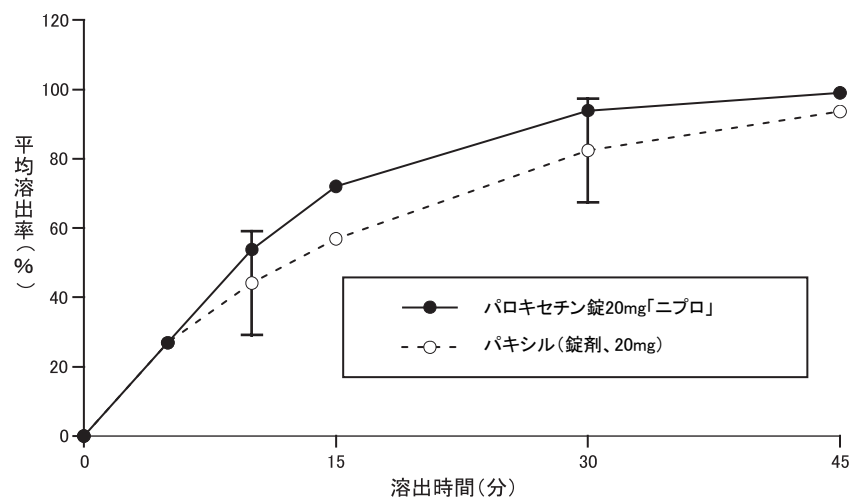
付表

試験製剤と標準製剤の個々の溶出率について、平均値と標準偏差を表に、平均値をグラフに示した。

① 試験液：pH 1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	26.9±2.8	53.8±5.0	72.0±5.8	93.9±5.5	99.0±3.9
標準製剤	26.9±4.2	44.1±5.7	56.9±5.4	82.4±4.6	93.6±3.2

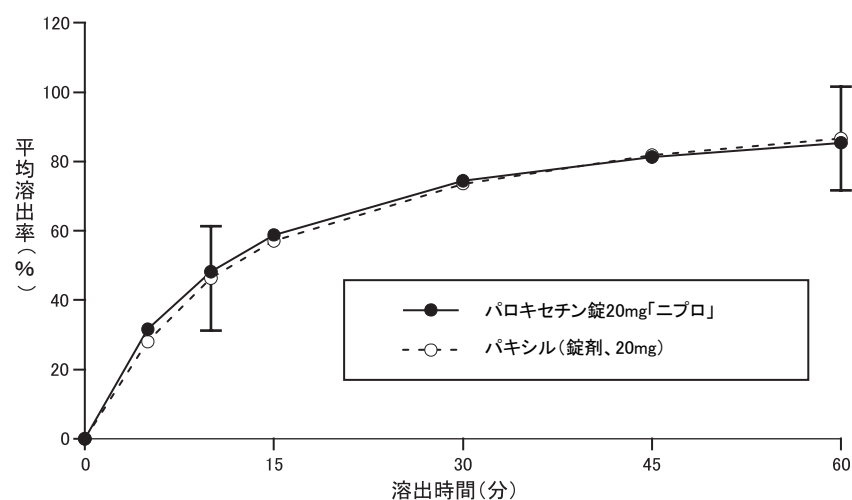
(n=12/時点)



② 試験液：pH 5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	31.6±6.9	48.2±9.0	58.8±10.6	74.4±11.3	81.3±10.8
標準製剤	28.0±6.3	46.3±8.5	57.1± 9.5	73.6±10.3	81.8±10.0
	60 分				
試験製剤	85.4±10.4				
標準製剤	86.6± 9.5				

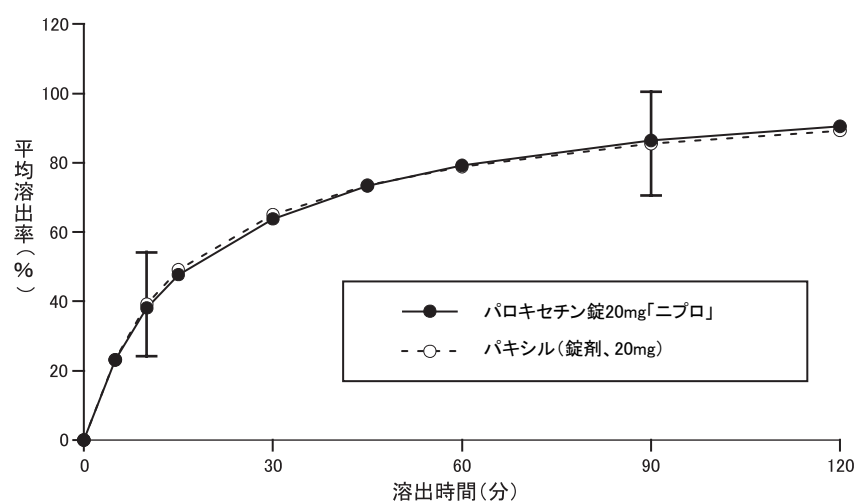
(n=12/時点)



③ 試験液：pH 6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	23.1±4.5	38.1±6.3	47.7±7.3	63.8±8.8	73.3±9.5
標準製剤	23.2±5.9	39.2±7.6	49.1±8.3	65.0±9.4	73.5±9.4
	60 分	90 分	120 分		
試験製剤	79.2±9.3	86.4±8.7	90.5±8.3		
標準製剤	78.9±8.9	85.5±7.6	89.3±6.6		

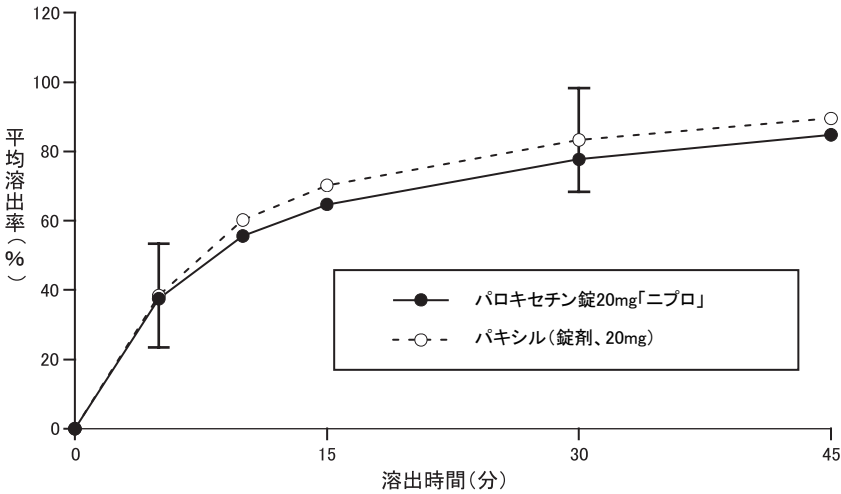
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	37.5±7.2	55.6± 7.9	64.7± 7.7	77.7±6.6	84.8±5.8
標準製剤	38.4±9.0	60.2±11.1	70.2±10.6	83.3±8.6	89.5±7.6

(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH 6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	42.2±2.1	60.4±2.0	70.3±2.5	84.6±3.3	91.7±4.0
標準製剤	37.9±3.5	56.6±2.8	66.8±2.4	80.5±2.3	86.7±1.9

(n=12/時点)

