

カルベジロール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

カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」

カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」は、1 錠中にカルベジロール 1.25mg を含有するフィルムコーティング錠である。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ルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」の処方と比較したところ、B 水準であった。

カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」を標準製剤として、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い 4 液性で溶出挙動の同等性を評価した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」(Lot No.ZGCC)

標準製剤：カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」(Lot No.ZGDB)

有効成分：カルベジロール

(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	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	
	100rpm	⑤	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	

試験液の温度：37±0.5℃

試験液は、カルベジロール錠「ニプロ」がいずれもフィルムコーティング錠であることから、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」に従い選定した。

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

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)。

(1) 平均溶出率

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±10%の範囲にある。(①②)

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

略

③ 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。

- 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。(③⑤)

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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 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 $\pm 6\%$ の範囲にある。(④)

(2) 個々の溶出率

最終比較時点(いずれの試験液も 15 分)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 $\pm 15\%$ 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。(①②⑤)
- 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 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。(③)
- 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。(④)

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率について、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。

平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
①	pH1.2	50	15	98.5	102.6	4.1	85%以上／ ±10%以内	適
②	pH5.0	50	15	96.5	93.9	-2.6		適
③	pH6.8	50	5	35.4	35.7	0.3	±10%以内	適
			60	84.2	84.2	0.0		適
④	水	50	5	17.8	16.4	-1.4	±6%以内	適
			45	28.4	25.8	-2.6		適
⑤	pH6.8	100	5	42.9	41.3	-1.6	±10%以内	適
			60	86.4	85.4	-1.0		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：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

個々の溶出率(%)を用いての判定

試験液	pH1.2	pH5.0	pH6.8	水	pH6.8
回転数 (rpm)	50	50	50	50	100
最終比較時点(分)	15	15	60	45	60
1	102.1	91.2	84.0	26.3	87.1
2	101.4	90.6	83.0	25.6	86.2
3	101.9	93.1	84.1	27.5	86.9
4	103.0	89.8	85.1	27.4	87.0
5	102.9	90.6	84.2	26.0	85.1
6	103.0	91.1	83.2	26.2	85.6
7	101.7	95.4	84.0	24.7	83.5
8	102.6	98.1	85.4	24.9	86.2
9	103.4	95.4	85.9	26.2	85.0
10	103.7	96.3	84.5	24.1	84.9
11	103.5	97.4	83.4	24.9	84.2
12	101.7	97.2	83.7	25.7	83.4
平均	102.6	93.9	84.2	25.8	85.4
最大溶出率	103.7	98.1	85.9	27.5	87.1
最小溶出率	101.4	89.8	83.0	24.1	83.4
基準	±15%	±15%	±12%	±9%	±15%
基準を超える数	0	0	0	0	0
判定	適	適	適	適	適

3. 結論

カルベジロール錠 1.25mg「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。

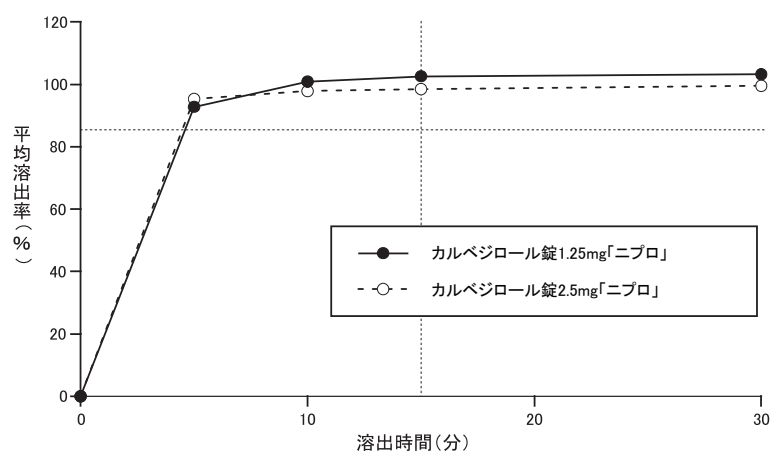
付表

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	92.8±2.6	100.9±2.0	102.6±0.8	103.2±0.8
標準製剤	95.3±2.5	97.8±1.1	98.5±1.3	99.5±1.0

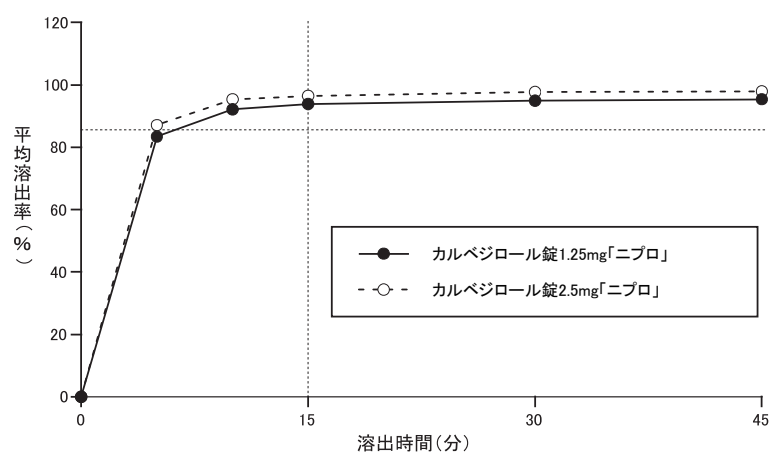
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	83.4±3.7	92.1±3.3	93.9±3.1	94.9±3.1	95.4±3.5
標準製剤	87.1±2.7	95.4±1.5	96.5±1.7	97.7±1.3	97.9±1.4

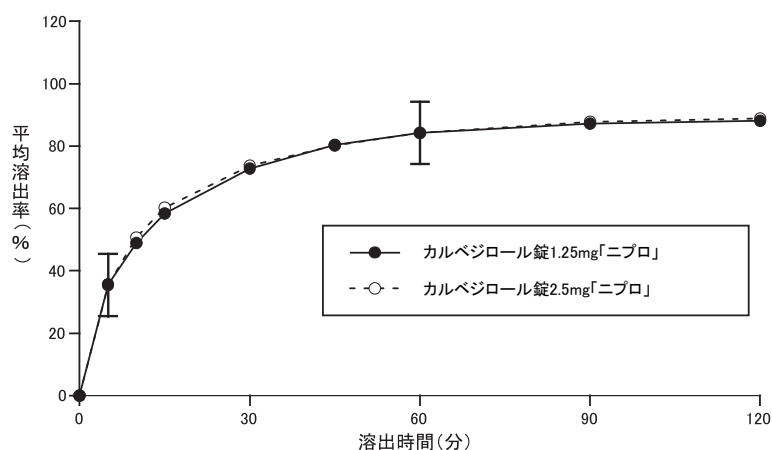
(n=12/時点)



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	35.7±2.1	48.9±1.2	58.4±1.0	72.8±1.3
標準製剤	35.4±0.9	50.7±1.5	60.3±1.3	73.7±1.5
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	80.4±1.1	84.2±0.9	87.2±0.8	88.1±0.9
標準製剤	80.2±1.1	84.2±1.3	87.8±1.4	88.8±1.2

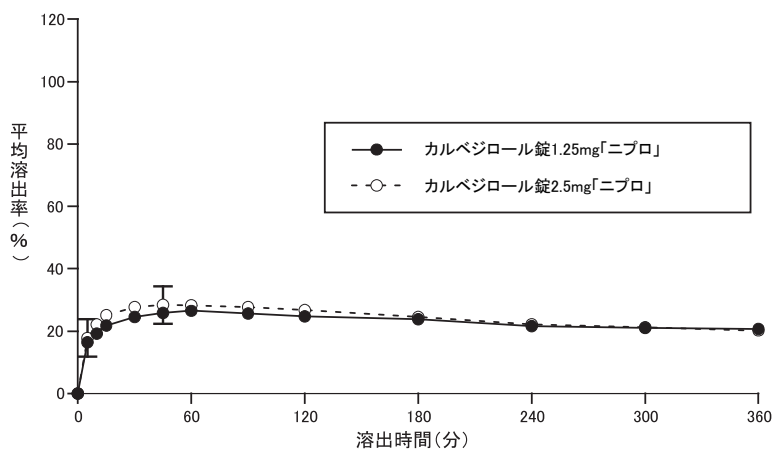
(n=12/時点)



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	16.4±0.9	19.2±1.0	21.8±0.9	24.5±1.1
標準製剤	17.8±1.3	22.1±1.1	25.1±0.9	27.7±1.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	25.8±1.0	26.5±1.2	25.6±1.0	24.7±1.2
標準製剤	28.4±1.1	28.3±1.2	27.7±1.1	26.7±1.2
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	23.8±1.4	21.6±1.0	21.0±0.9	20.7±0.8
標準製剤	24.5±1.5	22.2±1.6	21.2±1.5	20.2±1.5

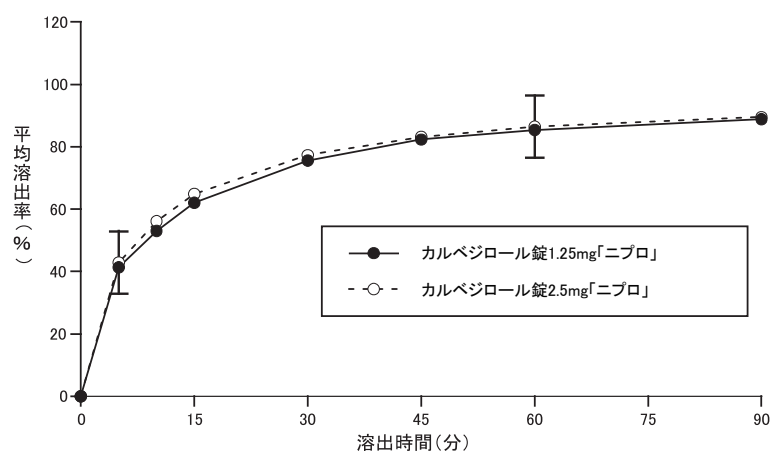
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	41.3±1.2	53.0±1.8	62.0±1.7	75.6±1.5
標準製剤	42.9±1.7	56.1±1.3	64.9±1.2	77.3±1.5
	45 分	60 分	90 分	
試験製剤	82.3±1.3	85.4±1.3	88.8±1.3	
標準製剤	83.2±1.3	86.4±1.5	89.5±1.2	

(n=12/時点)



カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」

カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」は、1 錠中にカルベジロール 2.5mg 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(アーチスト錠 2.5mg)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：カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」(Lot No.ZGDC)

標準製剤：アーチスト錠 2.5mg

有効成分：カルベジロール

(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	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	
	100rpm	⑤	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	

試験液の温度：37±0.5℃

試験液は、カルベジロール錠「ニプロ」がいずれもフィルムコーティング錠であることから、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」に従い選定した。

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

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)。

平均溶出率

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±15%の範囲にある。(①)

② 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。(②⑤)

③ 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。

- 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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。(③)

b. 略

- 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。(4)

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率について、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。

平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
①	pH1.2	50	15	96.0	98.8	2.8	85%以上/ $\pm 15\%$ 以内	適
②	pH5.0#	50	10	66.3	92.9	26.6#	$\pm 15\%$ 以内	適
			15	83.3	94.5	11.2		
③	pH6.8	50	10	49.8	50.3	0.5	$\pm 15\%$ 以内	適
			45	84.5	79.2	-5.3		適
④	水	50	5	11.2	16.9	5.7	$\pm 9\%$ 以内	適
			30	28.4	24.4	-4.0		適
⑤	pH6.8	100	10	70.5	56.5	-14.0	$\pm 15\%$ 以内	適
			30	85.0	78.8	-6.2		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：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

#：10 分の比較時点(標準製剤の平均溶出率が 60%付近となる時点)で判定基準内になかったものの、ガイドラインでは「比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい」とあることから、比較時点を 15 分の 1 時点のみとした。

3. 結論

カルベジロール錠 2.5mg「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、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

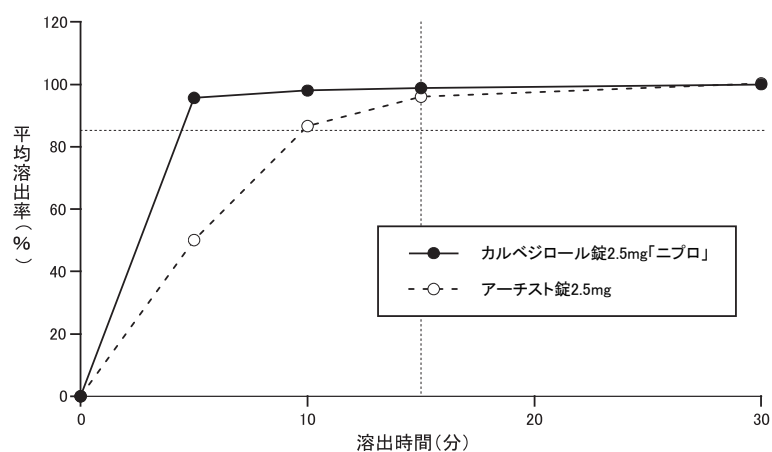
付表

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	95.6±2.7	98.0±1.6	98.8±1.3	100.0±1.0
標準製剤	50.1±6.5	86.6±4.4	96.0±3.2	100.3±1.5

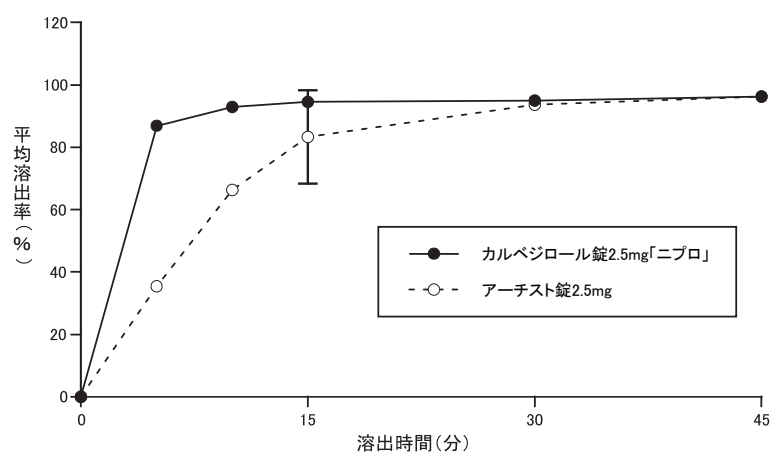
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	86.9±4.6	92.9±2.0	94.5±1.2	95.0±1.1	96.3±2.3
標準製剤	35.4±7.1	66.3±7.8	83.3±5.6	93.6±2.1	96.2±1.6

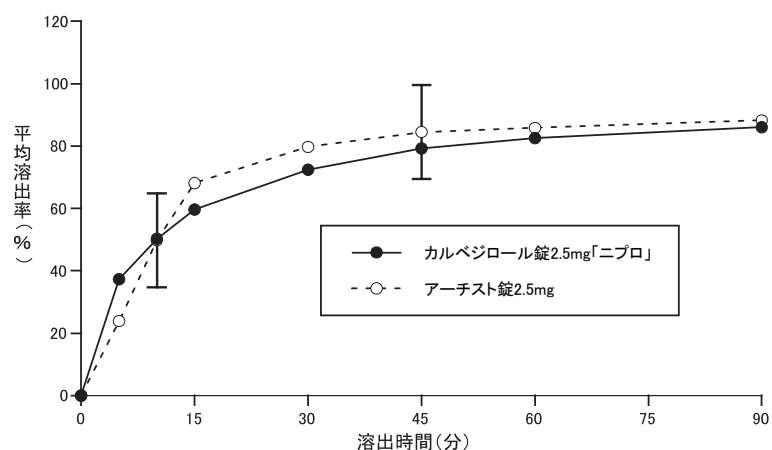
(n=12/時点)



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	37.3±2.2	50.3±1.8	59.6±1.9	72.4±1.6
標準製剤	23.9±2.4	49.8±3.4	68.1±2.7	79.7±1.6
	45 分	60 分	90 分	
試験製剤	79.2±1.6	82.5±1.5	86.0±2.0	
標準製剤	84.5±0.8	85.8±1.1	88.2±1.0	

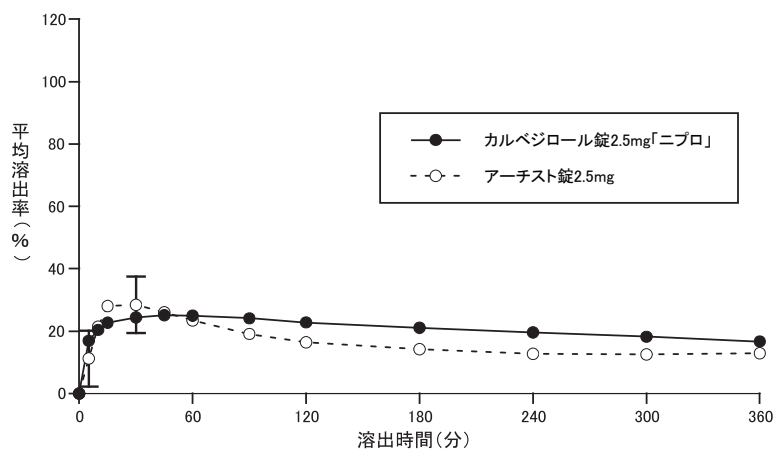
(n=12/時点)



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	16.9±0.8	20.4±1.1	22.7±1.1	24.4±1.5
標準製剤	11.2±1.7	21.4±2.1	28.0±1.1	28.4±0.7
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	25.1±1.5	25.0±1.8	24.1±1.4	22.8±2.0
標準製剤	26.0±0.6	23.4±0.7	19.1±0.5	16.4±0.4
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	21.1±2.2	19.6±2.6	18.2±2.7	16.7±1.7
標準製剤	14.2±0.6	12.7±0.9	12.5±0.7	12.9±0.7

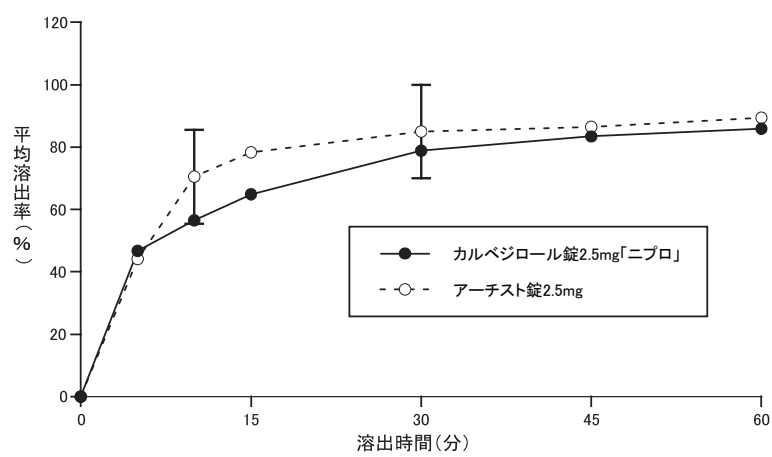
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	46.7±2.6	56.5±1.3	64.9±1.6	78.8±3.3
標準製剤	44.1±5.8	70.5±2.3	78.3±1.5	85.0±1.1
	45 分	60 分		
試験製剤	83.4±1.9	85.9±1.8		
標準製剤	86.5±1.1	89.4±1.0		

(n=12/時点)



カルベジルロール錠 10mg「ニプロ」

カルベジルロール錠 10mg「ニプロ」は、1 錠中にカルベジルロール 10mg 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(アーチスト錠 10mg)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：カルベジルロール錠 10mg「ニプロ」(Lot No. OGCA-10)

標準製剤：アーチスト錠 10mg

(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	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	
	100rpm	⑤	pH1.2：薄めた McIlvaine の緩衝液	

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. 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達する場合

1. 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合(⑤が該当)、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出すること
2. 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合(③が該当)、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の±15%の範囲にあること
3. 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合(②が該当)、標準製剤の平均溶出率が 85%以上になるとき(①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

b. 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合(①④が該当)
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は標準製剤の平均溶出率の±8%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	5	46.2	44.8	-1.4	±15%* ³	適
			30	84.4	83.7	-0.7	±15%* ³	
②	pH5.0	50	15	88.7	91.4	—	85%以上* ²	適
③	pH6.8	50	10	57.0	66.4	9.4	±15%* ³	適
			30	87.6	91.4	3.8	±15%* ³	
④	水	50	5	19.6	21.6	2.0	±8%* ³	適
			360	38.3	40.8	2.5	±8%* ³	
⑤	pH1.2	100	15	98.7	99.2	—	85%以上* ²	適

*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：試験製剤の平均溶出率

*³ 判定基準：平均溶出率の差

3. 結論

カルベジルロール錠 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同等であると判断した。

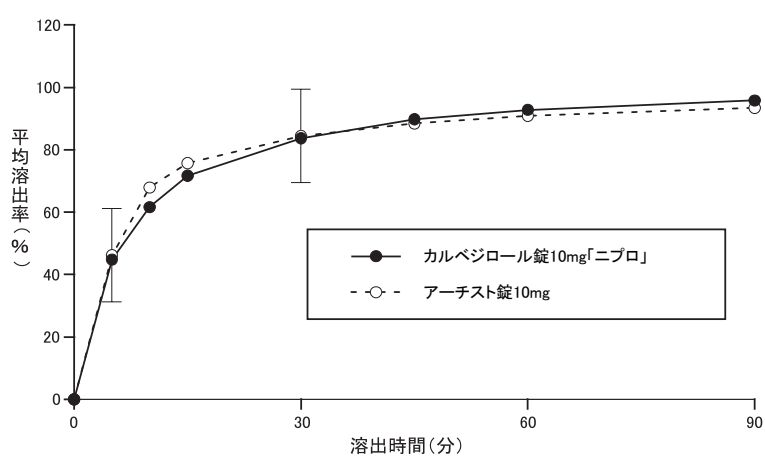
付表

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：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	44.8±4.2	61.6±4.8	71.7±5.5	83.7±3.7
標準製剤	46.2±7.2	67.9±8.4	75.7±6.9	84.4±5.1
	45 分	60 分	90 分	
試験製剤	89.8±4.0	92.8±3.0	95.8±2.6	
標準製剤	88.4±4.2	90.9±3.8	93.4±3.2	

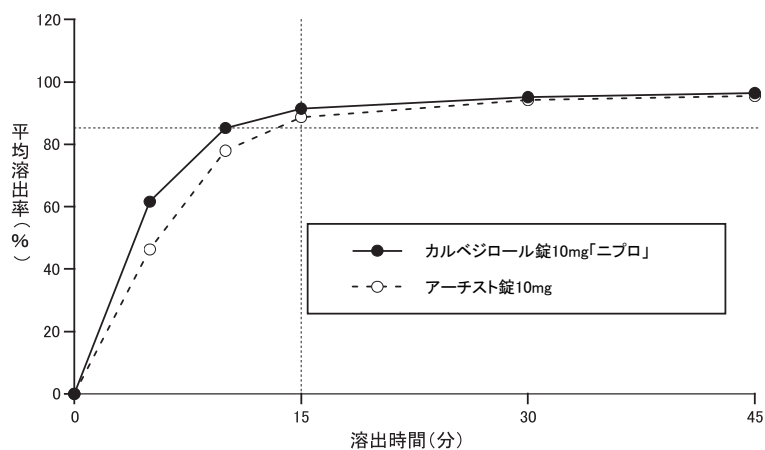
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	61.6±5.0	85.2±3.6	91.4±2.3	95.1±1.8	96.4±1.7
標準製剤	46.3±6.5	77.9±8.1	88.7±5.7	94.2±3.1	95.5±2.6

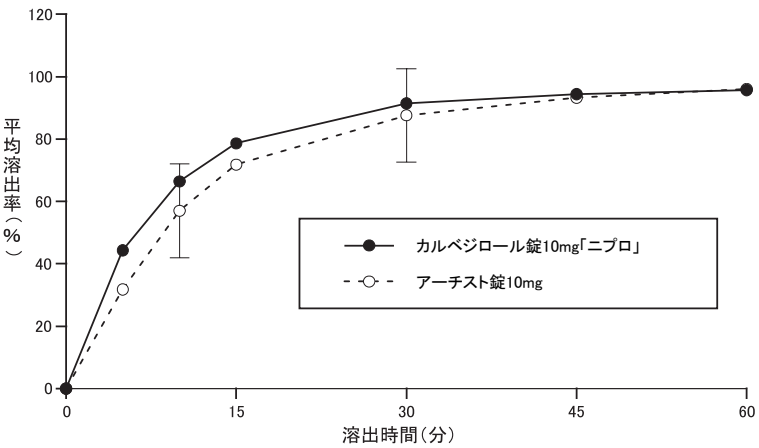
(n=12/時点)



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	44.3±3.4	66.4±2.4	78.6±1.9	91.4±1.4
標準製剤	31.8±3.6	57.0±4.5	71.8±4.0	87.6±3.1
	45 分	60 分		
試験製剤	99.4±1.3	95.7±0.8		
標準製剤	93.2±2.7	96.0±2.6		

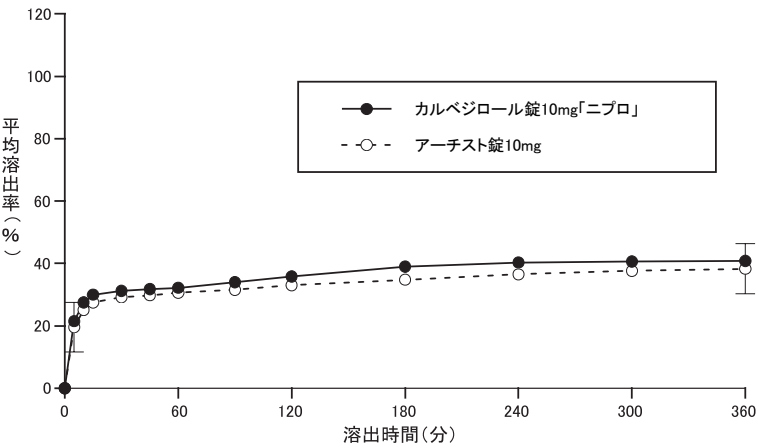
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	21.6±2.9	27.5±2.3	30.0±1.8	31.2±2.0
標準製剤	19.6±2.3	25.1±1.9	27.5±1.6	29.2±1.6
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	31.8±1.3	32.2±1.3	34.0±1.2	35.8±1.2
標準製剤	29.8±1.8	30.6±1.8	31.5±1.7	33.0±1.5
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	39.0±1.2	40.3±1.3	40.6±1.3	40.8±1.2
標準製剤	34.8±1.2	36.5±1.6	37.6±2.1	38.3±1.8

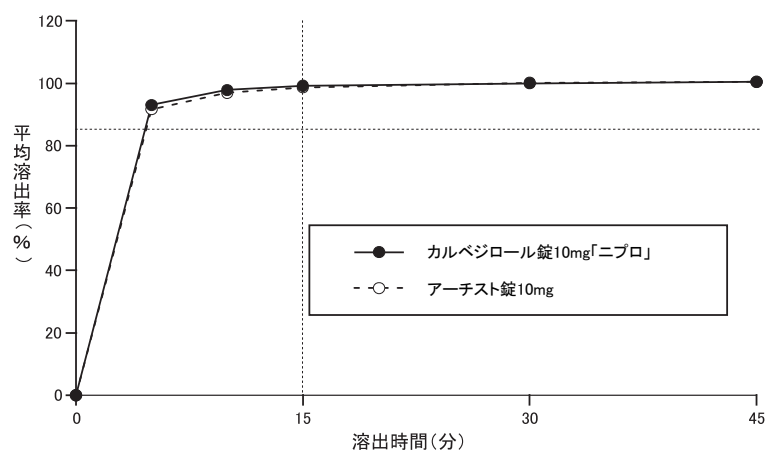
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH1.2 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	83.0±3.3	97.8±1.0	99.2±1.3	100.0±1.4	100.4±1.1
標準製剤	91.7±4.1	96.9±2.8	98.7±2.0	100.2±0.7	100.5±0.7

(n=12/時点)



カルベジルロール錠 20mg「ニプロ」

カルベジルロール錠 20mg「ニプロ」は、1 錠中にカルベジルロール 20mg 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（アーチスト錠 20mg）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：カルベジルロール錠 20mg「ニプロ」(Lot No. OGCA-10)

標準製剤：アーチスト錠 20mg

(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	pH3.0：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	
	100rpm	⑤	pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	

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. 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達する場合

- 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合（⑤が該当）、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出すること
- 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合（②③が該当）、標準製剤の平均溶出率が 85%以上になるとき（①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

b. 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合（①④が該当）

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は標準製剤の平均溶出率の±8%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	40.5	44.4	3.9	±8%* ³	適
			120	78.4	85.0	6.6	±8%* ³	
②	pH3.0	50	5	34.8	41.1	6.3	±15%* ³	適
			120	84.9	94.8	9.9	±15%* ³	
③	pH6.8	50	10	44.3	53.4	9.1	±15%* ³	適
			45	83.2	88.4	5.2	±15%* ³	
④	水	50	5	17.6	19.1	1.5	±8%* ³	適
			360	32.6	37.5	4.9	±8%* ³	
⑤	pH3.0	100	15	98.3	99.8	—	85%以上* ²	適

*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：試験製剤の平均溶出率

*³ 判定基準：平均溶出率の差

3. 結論

カルベジロール錠 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同等であると判断した。

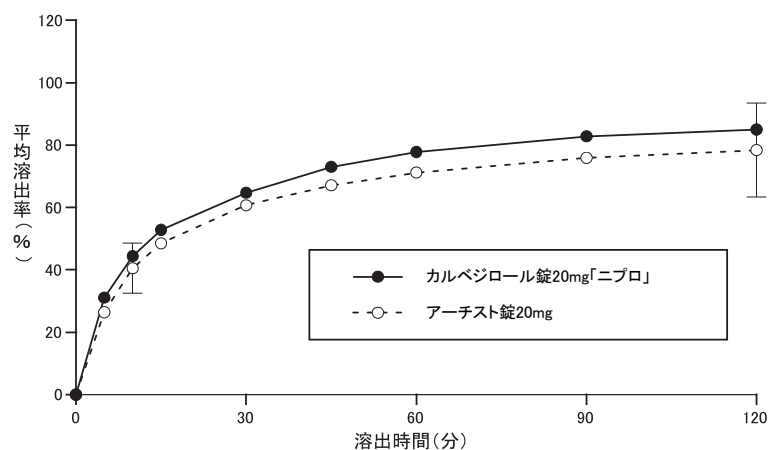
付表

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：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	31.1 ± 7.6	44.4 ± 7.4	52.8 ± 6.5	64.7 ± 5.4
標準製剤	26.4 ± 7.0	40.5 ± 9.4	48.5 ± 10.8	60.7 ± 12.4
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	73.0 ± 4.8	77.8 ± 4.1	82.8 ± 3.1	85.0 ± 2.8
標準製剤	67.1 ± 11.9	71.2 ± 11.1	75.9 ± 10.1	78.4 ± 9.2

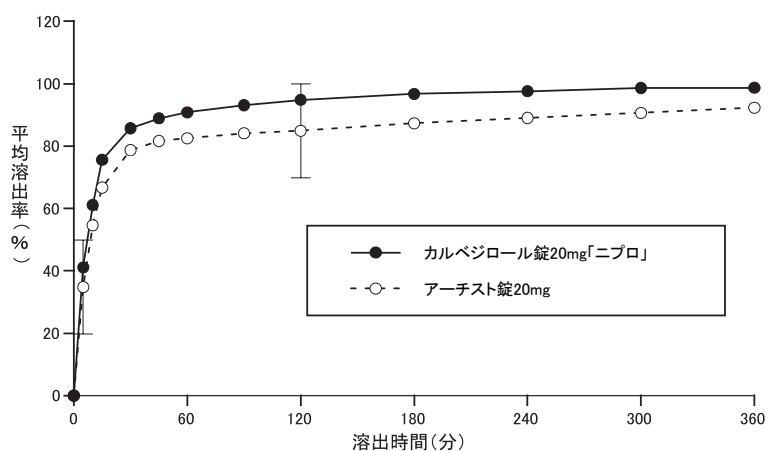
(n=12/時点)



② 試験液：pH3.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	41.4±7.1	61.1± 6.0	75.6± 5.1	85.7±3.5
標準製剤	34.8±7.9	54.6±11.9	66.7±10.4	78.7±8.2
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	88.9±2.7	90.8±2.5	93.1± 1.8	94.8± 1.3
標準製剤	81.6±7.6	82.5±7.3	84.1± 6.9	84.9± 6.4
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	96.7±0.9	97.6±1.0	98.6±0.9	98.7± 0.7
標準製剤	87.3±5.7	89.0±5.3	90.6±4.9	92.3± 4.1

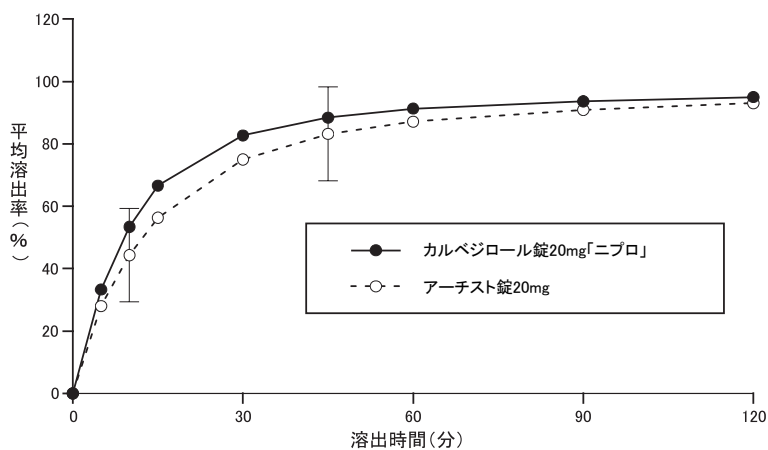
(n=12/時点)



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	33.3±3.2	53.4±2.1	66.6±1.8	82.7±1.4
標準製剤	28.0±2.6	44.3±3.1	56.3±2.7	75.0±2.1
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	88.4±1.4	91.3±1.1	93.6±1.1	95.0±1.4
標準製剤	83.2±1.6	87.1±1.6	90.9±1.8	93.0±1.7

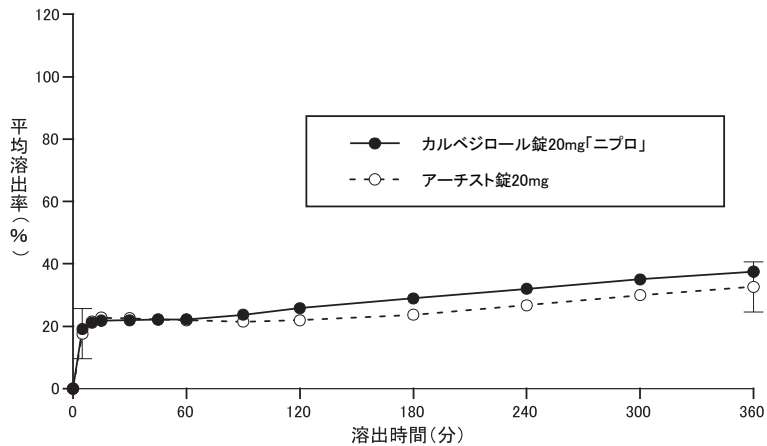
(n=12/時点)



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	19.1±1.1	21.1±0.9	21.8±1.0	21.9±1.1
標準製剤	17.6±1.6	21.5±1.8	22.8±2.0	22.6±2.2
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	22.1±1.1	22.2±1.5	23.7±1.8	25.8±2.2
標準製剤	22.2±2.2	21.9±2.0	21.5±1.8	21.9±1.1
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	28.9±2.2	32.0±1.5	35.0±1.5	37.5±1.6
標準製剤	23.7±0.9	26.7±1.7	30.0±1.9	32.6±2.0

(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH3.0 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	95.7±6.5	99.4±1.3	99.8±0.9	100.0±0.9	99.9±1.2
標準製剤	81.2±8.0	95.2±4.7	98.3±1.2	99.4±0.6	99.6±1.0

(n=12/時点)

