

アムロジピ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

アムロジピン錠 2.5mg 「タナベ」

アムロジピン錠 2.5mg 「タナベ」は、日局アムロジピンベシル酸塩 3.47mg（アムロジピンとして 2.5mg）を含有するフィルムコーティング錠である。

今回、本製剤と標準製剤との溶出挙動の同等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」（1997 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、2001 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号；以下ガイドラインとする）に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：アムロジピン錠 2.5mg 「タナベ」(Lot No.05A1-011-F1)

標準製剤：錠剤、2.5mg (Lot No.0505032A)

(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 : 日本薬局方崩壊試験法の第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液		
	③	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験法の第 2 液		
	④	水 : 日本薬局方精製水		
	⑤	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験法の第 2 液	900mL	100rpm

ガイドライン第 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、試験液を選定した。

(3) 判定基準

a. 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合(①⑤が該当)

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出すること

b. 標準製剤が 30 分を超えた時点で平均 85%以上溶出する場合(②③④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 $\pm$ 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	15	85.3	90.5	—	85%以上	適
② pH5.0	50	5	46.3	51.5	5.2	±15%以内	適
		60	89.8	91.4	1.6	±15%以内	
③ pH6.8	50	10	38.3	45.9	7.6	±15%以内	適
		120	81.5	79.7	-1.8	±15%以内	
④ 水	50	5	33.3	44.7	11.4	±15%以内	適
		120	88.9	96.1	7.2	±15%以内	
⑤ pH6.8	100	15	96.9	96.2	—	85%以上	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：平均溶出率、平均溶出率の差

3. 結論

アムロジピン錠 2.5mg 「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溶出挙動の同等性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

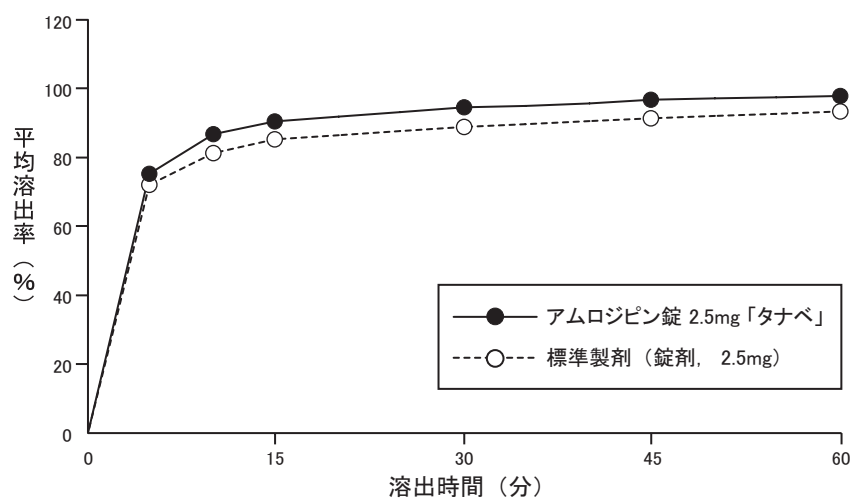
付表

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	45 分	60 分
試験製剤	75.3±7.2	86.8±5.5	90.5±5.5	94.6±4.5	96.8±3.7	97.9±3.3
標準製剤	72.1±3.1	81.3±3.1	85.3±2.3	88.9±2.2	91.4±2.3	93.4±2.2

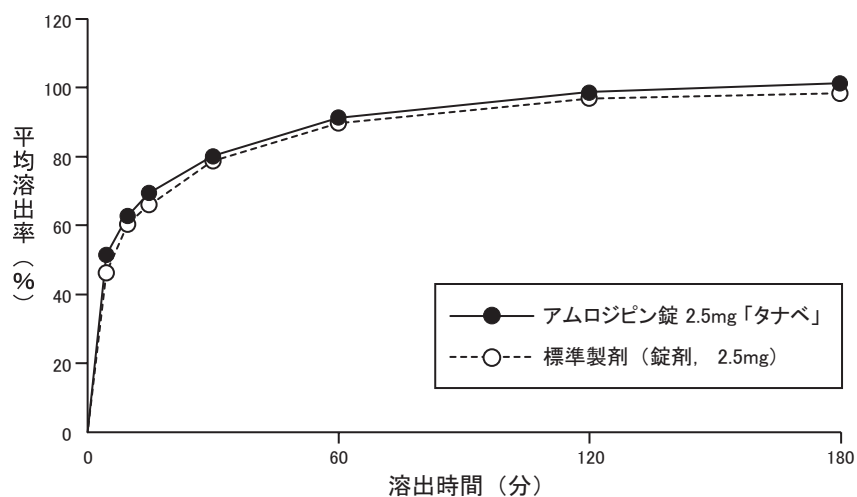
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	51.5±6.8	62.8±5.4	69.5±5.6	80.1±6.3	91.4±5.8	98.6±3.4
標準製剤	46.3±4.0	60.4±4.3	66.1±6.0	78.8±3.8	89.8±3.1	97.0±2.5
	180 分					
試験製剤	101.3±2.5					
標準製剤	98.4±2.5					

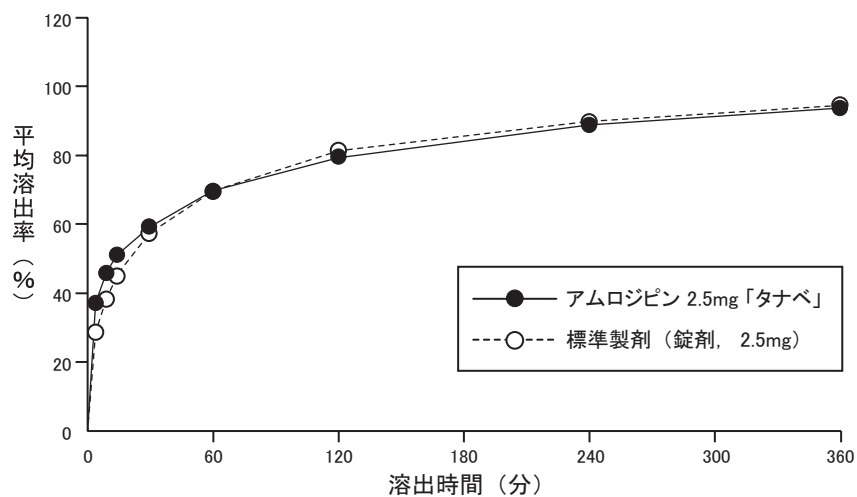
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	37.2±2.4	45.9±2.4	51.2±2.9	59.4±2.9	69.6±2.7	79.7±2.7
標準製剤	28.7±1.4	38.3±1.7	45.0±1.9	57.4±1.9	69.6±2.3	81.5±1.6
	240 分	360 分				
試験製剤	88.9±2.3	93.8±2.0				
標準製剤	89.8±1.9	94.7±3.0				

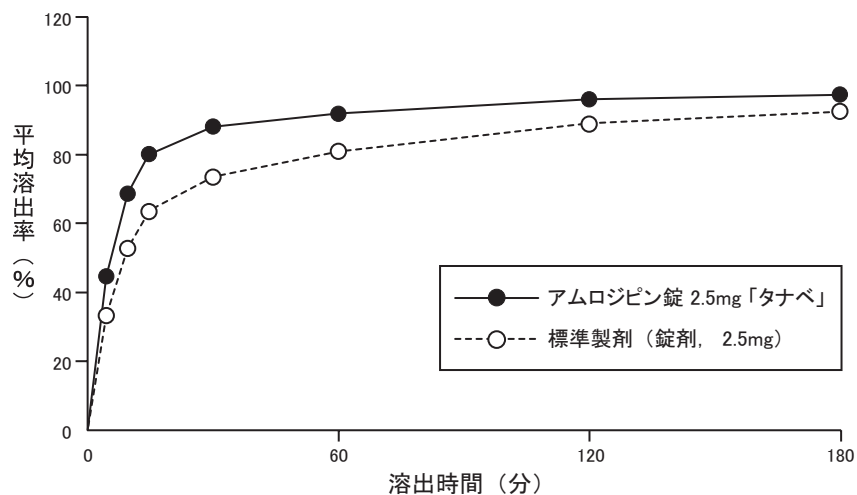
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	44.7±5.3	68.7±5.3	80.2±4.9	88.2±4.4	91.9±3.1	96.1±3.0
標準製剤	33.3±6.2	52.8±6.1	63.5±5.1	73.5±4.5	81.0±4.2	88.9±4.5
	180 分					
試験製剤	97.5±2.5					
標準製剤	92.6±4.2					

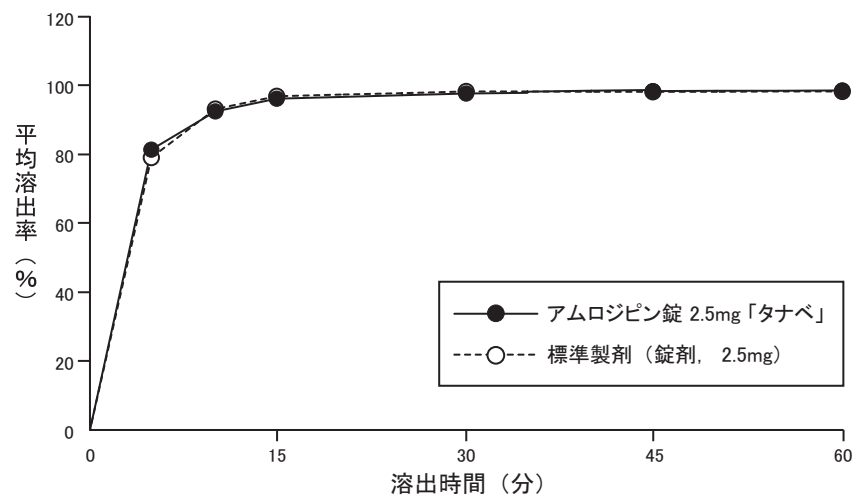
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
試験製剤	81.4±2.5	92.5±2.0	96.2±1.5	97.7±1.6	98.4±1.5	98.6±1.4
標準製剤	79.1±3.3	93.2±2.1	96.9±1.5	98.3±1.4	98.2±1.4	98.3±1.0

(n=12/時点)



アムロジピン錠 5mg 「タナベ」

アムロジピン錠 5mg 「タナベ」は、日局アムロジピンベシル酸塩 6.93mg（アムロジピンとして 5mg）を含有するフィルムコーティング錠である。

今回、本製剤と標準製剤との溶出挙動の同等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」（1997 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、2001 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号；以下ガイドラインとする）に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：アムロジピン錠 5mg 「タナベ」(Lot No.05A2-011-F1)

標準製剤：錠剤、5mg (Lot No.05051259)

(2) 試験条件

試験法	試験液		試験液量	回転速度
パドル法	①	pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験法の第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液		
	③	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験法の第 2 液		
	④	水 : 日本薬局方精製水		
	⑤	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験法の第 2 液	900mL	100rpm

ガイドライン第 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、試験液を選定した。

(3) 判定基準

a. 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)

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出すること

b. 標準製剤が 30 分を超えた時点で平均 85%以上溶出する場合(①②③④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 $\pm$ 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	5	69.0	73.1	4.1	±15%以内	適
			45	85.1	91.0	5.9	±15%以内	
②	pH5.0	50	5	45.1	42.1	-3.0	±15%以内	適
			60	79.5	75.3	-4.2	±15%以内	
③	pH6.8	50	10	38.6	40.6	2.0	±15%以内	適
			240	83.9	81.5	-2.4	±15%以内	
④	水	50	5	45.1	33.1	-12.0	±15%以内	適
			120	83.5	82.1	-1.4	±15%以内	
⑤	pH6.8	100	15	97.7	96.5	—	85%以上	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：平均溶出率、平均溶出率の差

3. 結論

アムロジピン錠 5mg「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溶出挙動の同等性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

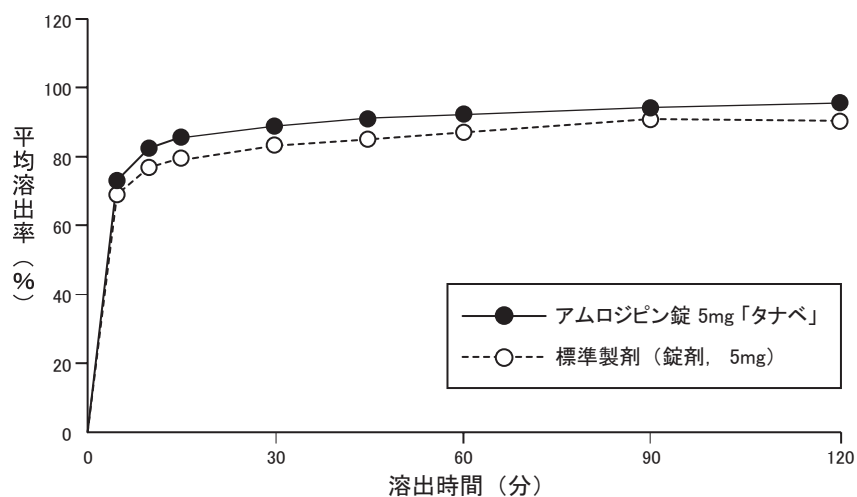
付表

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	45 分	60 分
試験製剤	73.1±8.2	82.5±6.4	85.7±5.9	88.9±5.4	91.0±4.9	92.4±4.4
標準製剤	69.0±8.1	76.9±6.0	79.6±5.4	83.4±4.6	85.1±4.2	87.1±4.1
	90 分	120 分				
試験製剤	94.2±4.0	95.7±3.2				
標準製剤	90.8±4.8	90.3±3.5				

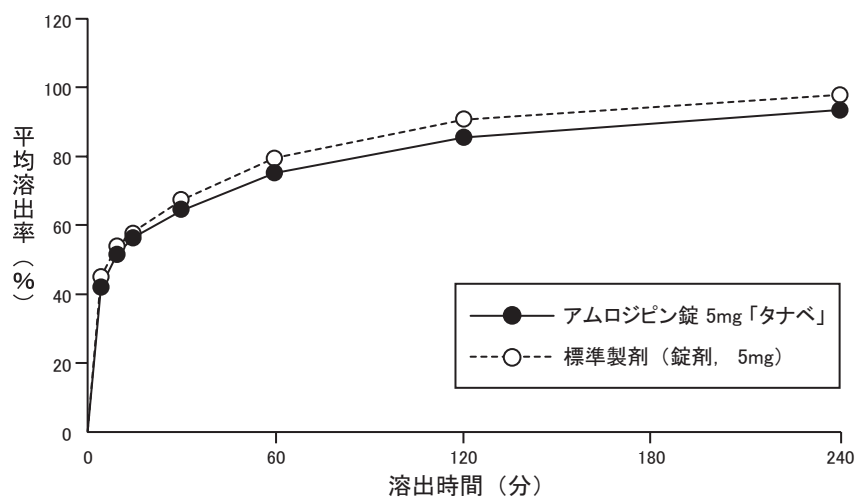
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	42.1±5.5	51.6±5.5	56.4±5.3	64.7±5.8	75.3±6.1	85.6±5.8
標準製剤	45.1±3.7	54.0±4.8	57.7±5.2	67.5±4.3	79.5±3.8	90.9±3.6
	240 分					
試験製剤	93.5±3.9					
標準製剤	97.9±2.4					

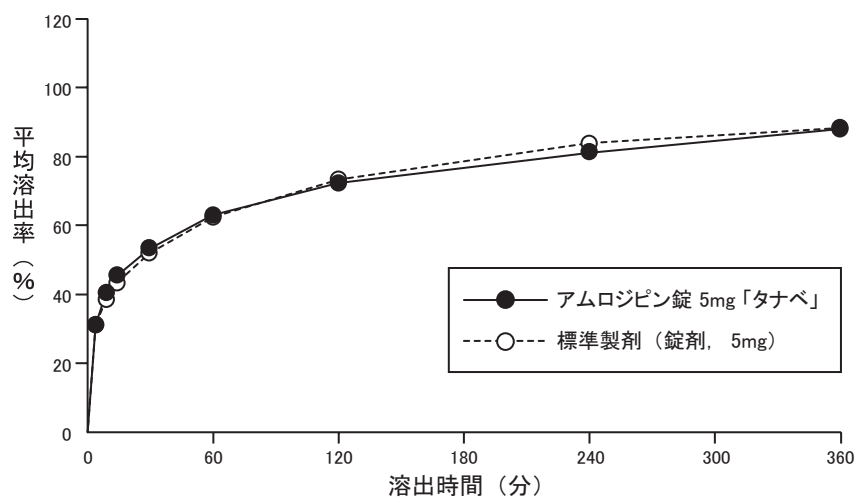
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	31.2±4.6	40.6±5.4	45.7±6.0	53.6±5.9	63.1±5.9	72.4±5.6
標準製剤	31.3±3.6	38.6±3.9	43.4±3.8	52.1±4.1	62.5±4.5	73.5±5.1
	240 分	360 分				
試験製剤	81.5±5.1	88.1±4.7				
標準製剤	83.9±4.5	88.5±4.2				

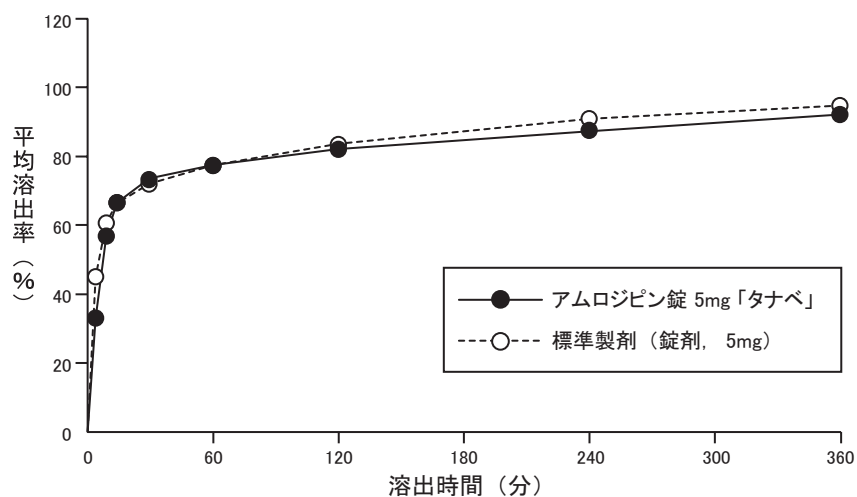
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	33.1±5.4	56.9±4.9	66.6±5.1	73.3±5.0	77.4±4.7	82.1±4.4
標準製剤	45.1±8.0	60.7±6.9	66.6±7.2	72.0±6.9	77.4±6.5	83.5±5.9
	240 分	360 分				
試験製剤	87.6±4.4	92.2±4.0				
標準製剤	91.0±5.6	94.8±4.8				

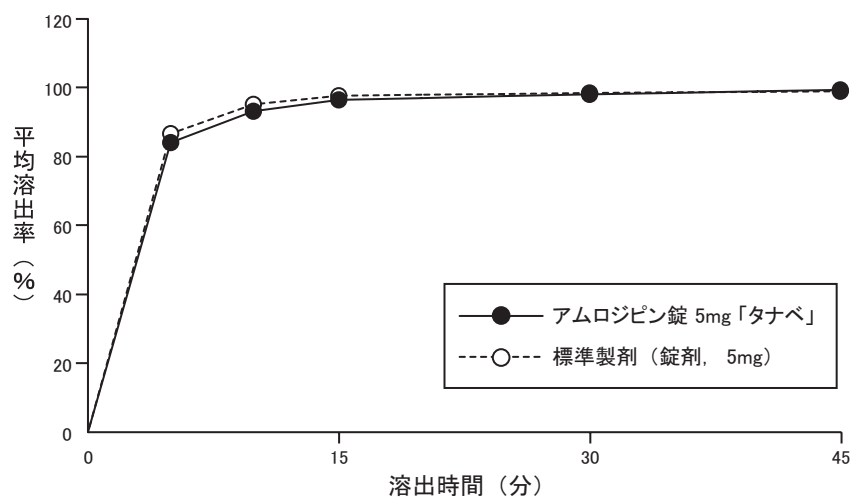
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	84.1 ± 1.3	93.2 ± 1.4	96.5 ± 1.5	98.1 ± 1.5	99.4 ± 1.6
標準製剤	86.7 ± 2.8	95.2 ± 2.5	97.7 ± 2.8	98.5 ± 2.5	99.0 ± 2.9

(n=12/時点)



アムロジピン錠 10mg 「タナベ」

アムロジピン錠 10mg 「タナベ」は、日局アムロジピンベシル酸塩 13.87mg (アムロジピンとして 10mg) を含有するフィルムコーティング錠である。

アムロジピン錠 10mg 「タナベ」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」(2006 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アムロジピン錠 5mg 「タナベ」の処方と比較したところ、B 水準であった。

よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、アムロジピン錠 5mg 「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：アムロジピン錠 10mg 「タナベ」(Lot No.10F1-011-F1)

標準製剤：アムロジピン錠 5mg 「タナベ」(Lot No.0032)

(2) 試験条件

試験法	試験液		試験液量	回転速度
パドル法	①	pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験法の第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液		
	③	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験法の第 2 液		
	④	水 : 日本薬局方精製水		
	⑤	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験法の第 2 液	900mL	50rpm

ガイドライン第 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、試験液を選定した。

(3) 判定基準

A. 平均溶出率

a. 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合(①⑤が該当)

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出すること

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 85%以上となる時(②③④が該当)

試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の 40%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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上であること

f_2 関数の値算出の溶出率比較時点

②③④とも、標準製剤が 30 分以降規定された試験時間以内に平均 85%以上溶出しているので、標準製剤の平均溶出率が約 85%となる適当な時点を T_a (② : 60 分、③ : 360 分、④ : 120 分)とし、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 T_a の 4 点

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
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判定基準に適合した。また、試験製剤の個々の溶出率もいずれの条件においてガイドラインの判定基準に適合した。

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 関数	判定基準	判 定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1. 2	50	15	90. 4	85. 6		85%以上*1	適
②	pH5. 0	50	15	69. 2	69. 5	74	≧50*2	適
			30	79. 2	75. 8			
			45**	84. 5**	80. 8**			
			60	89. 7	85. 8			
③	pH6. 8	50	90**	65. 4**	71. 2**	67	≧50*2	適
			180**	74. 7**	79. 6**			
			270**	81. 6**	85. 3**			
			360	86. 7	89. 0			
④	水	50	30	77. 5	82. 7	72	≧50*2	適
			60	82. 5	85. 6			
			90**	84. 5**	87. 2**			
			120	86. 4	88. 7			
⑤	pH6. 8	100	15	94. 2	90. 0		85%以上*1	適

※ f2 関数の値算出のための判定時点とその内挿溶出率

*1 : 試験製剤の平均溶出率

*2 : f2 関数の値

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.	試験製剤		溶出率の差*	判定
					溶出率(%)	平均溶出率(%)		
①	pH1.2	50	15	1	89.2	85.6	-3.6	適
				2	80.0		5.6	
				3	88.7		-3.1	
				4	87.7		-2.1	
				5	72.3		13.3	
				6	89.2		-3.6	
				7	91.9		-6.3	
				8	91.2		-5.6	
				9	76.5		9.1	
				10	90.3		-4.7	
				11	93.8		-8.2	
				12	76.5		9.1	

試験液		回転数 (rpm)	比較時点 (分)	Vessel No.	試験製剤		溶出率の差*	判定
					溶出率(%)	平均溶出率(%)		
②	ph5.0	50	60	1	91.1	85.8	-5.3	適
				2	87.0		-1.2	
				3	86.2		-0.4	
				4	86.8		-1.0	
				5	86.0		-0.2	
				6	89.4		-3.6	
				7	90.7		-4.9	
				8	86.5		-0.7	
				9	73.1		12.7	
				10	86.1		-0.3	
				11	87.5		-1.7	
				12	79.0		6.8	
③	pH6.8	50	360	1	94.1	89.0	-5.1	適
				2	88.1		0.9	
				3	86.7		2.3	
				4	89.1		-0.1	
				5	89.5		-0.5	
				6	90.5		-1.5	
				7	89.5		-0.5	
				8	85.0		4.0	
				9	90.0		-1.0	
				10	87.5		1.5	
				11	88.3		0.7	
				12	89.1		-0.1	
④	水	50	120	1	91.4	88.7	-2.7	適
				2	87.4		1.3	
				3	88.9		-0.2	
				4	86.4		2.3	
				5	91.1		-2.4	
				6	87.9		0.8	
				7	90.0		-1.3	
				8	87.4		1.3	
				9	89.2		-0.5	
				10	89.3		-0.6	
				11	89.4		-0.7	
				12	86.3		2.4	

試験液		回転数 (rpm)	比較時点 (分)	Vessel No.	試験製剤		溶出率の差*	判定
					溶出率(%)	平均溶出率(%)		
⑤	pH6.8	100	15	1	90.8	90.0	-0.8	適
				2	91.5		-1.5	
				3	91.1		-1.1	
				4	88.1		1.9	
				5	90.0		0.0	
				6	87.2		2.8	
				7	92.0		-2.0	
				8	90.1		-0.1	
				9	92.3		-2.3	
				10	88.7		1.3	
				11	87.7		2.3	
				12	89.9		0.1	

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

3. 結論

アムロジピン錠 10 mg「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溶出挙動の同等性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

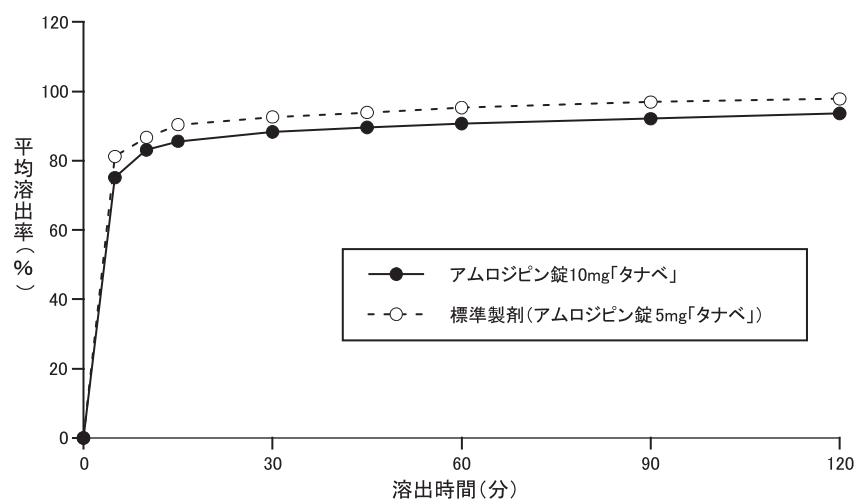
付表

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	45 分	60 分
試験製剤	75.1±11.3	83.1±8.1	85.6±7.2	88.3±6.8	89.6±6.1	90.7±5.8
標準製剤	81.2±4.3	86.7±3.6	90.4±3.8	92.6±3.1	93.9±2.8	95.3±2.9
	90 分	120 分				
試験製剤	92.1±5.4	93.6±5.0				
標準製剤	96.9±2.3	97.8±2.4				

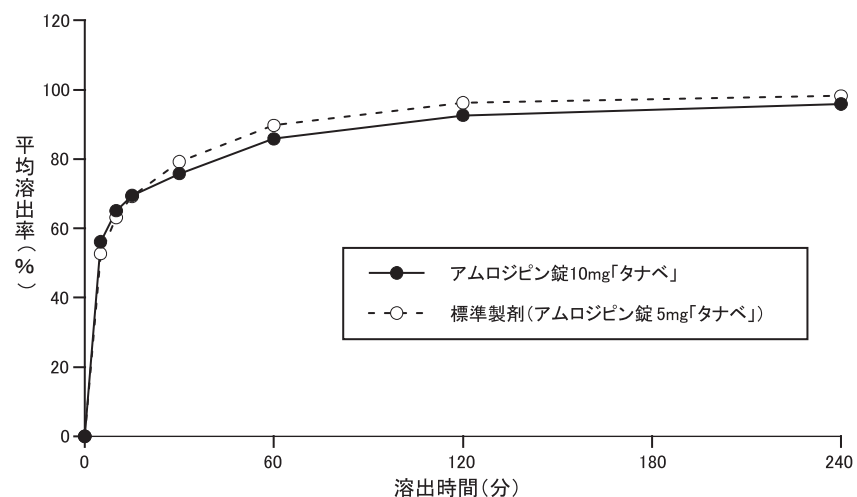
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	56.1±6.7	65.1±6.5	69.5±6.1	75.8±6.0	85.8±5.0	92.6±4.3
標準製剤	52.7±5.2	63.1±5.8	69.2±5.4	79.2±5.2	89.7±4.4	96.2±2.6
	240 分					
試験製剤	95.9±3.3					
標準製剤	98.2±0.8					

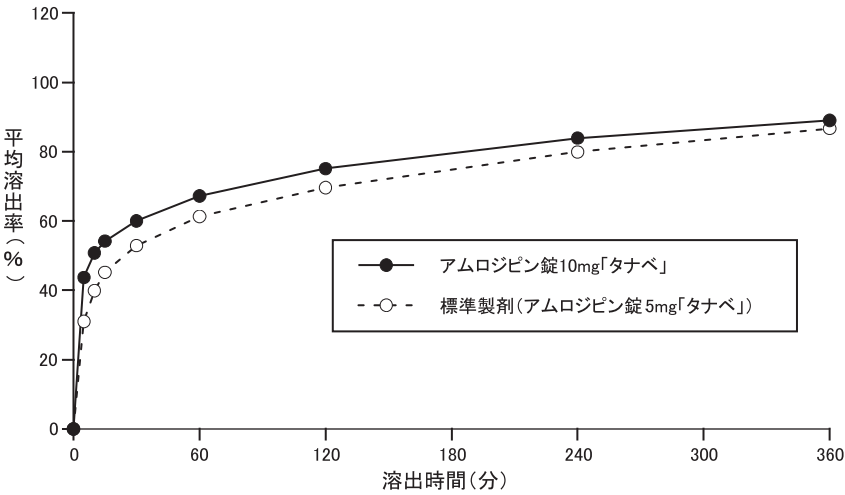
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	43.7±3.2	50.8±2.9	54.2±2.6	60.0±2.6	67.2±2.5	75.1±2.5
標準製剤	31.0±5.2	39.9±4.2	45.2±4.2	52.9±3.9	61.3±3.7	69.6±3.9
	240 分	360 分				
試験製剤	83.9±2.2	89.0±2.2				
標準製剤	79.9±3.4	86.7±3.2				

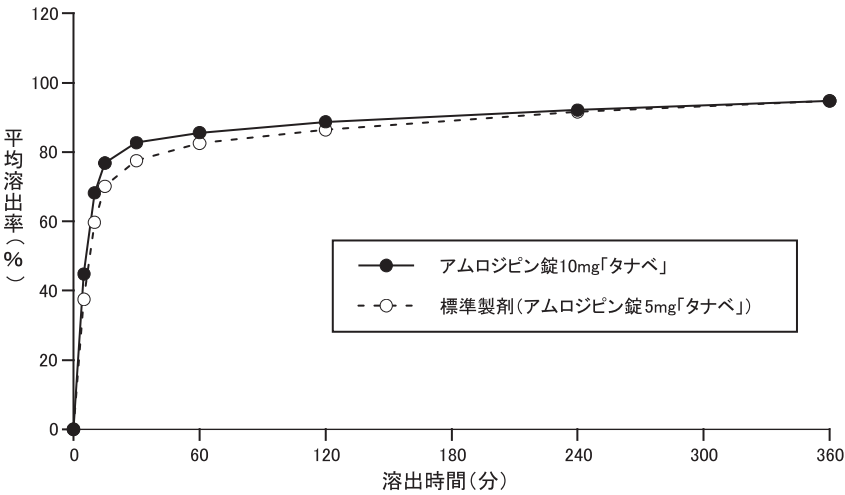
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5 分	10 分	15 分	30 分	60 分	120 分
試験製剤	44.8±3.0	68.2±3.1	76.8±2.6	82.7±2.5	85.6±2.1	88.7±1.7
標準製剤	37.5±7.1	59.7±6.8	70.1±5.7	77.5±5.3	82.5±4.9	86.4±4.2
	240 分	360 分				
試験製剤	92.1±1.7	94.7±1.9				
標準製剤	91.6±3.5	94.8±2.7				

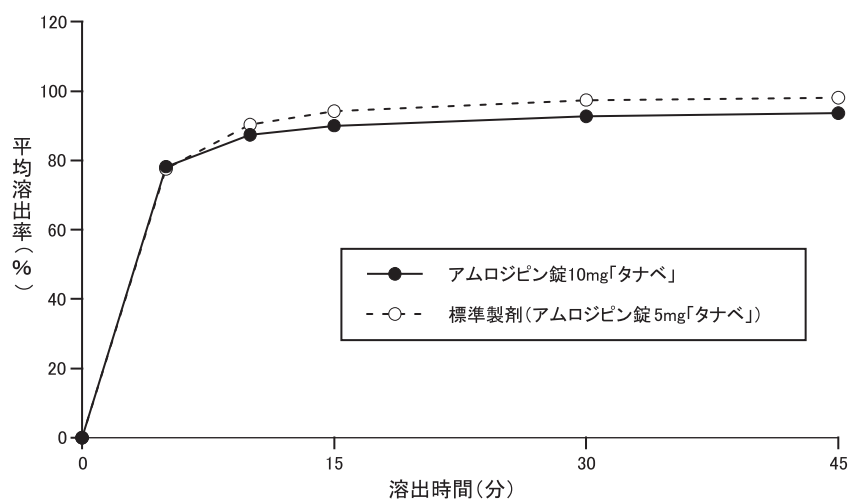
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	78.2±2.4	87.4±1.9	90.0±1.7	92.7±1.9	93.6±1.6
標準製剤	77.5±1.9	90.3±2.5	94.2±1.8	97.4±1.3	98.1±1.3

(n=12/時点)



(2017 年 10 月改訂)