

ベニジピン塩酸塩錠の溶出挙動の同等性に関する資料

ニプロESファーマ株式会社

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」

ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」は、ベニジピン塩酸塩 2mg 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：ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」(Lot No. TS-87-1)

標準製剤：錠剤、2mg (Lot No. 711ADB)

(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	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液	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 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合(②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 $\pm 15\%$ の範囲にあること

c. 標準製剤が試験時間内に平均 85%以上溶出しない場合(③④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 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 $\pm a\%$ (溶出率が 50%未満の場合： $a=8$ 、溶出率が 50%以上の場合： $a=15$)の範囲にあること。ただし、③については、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 を示す適当な時点を示せる結果ではなかった。

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(%)	判定基準*3	判定
			標準製剤	試験製剤			
① pH1.2	50	15	87.1	91.9	—	85%以上	適
② pH5.0	50	10	46.8	46.8	0.0	±15%以内	適
		30	90.7	88.6	-2.1	±15%以内	
③ pH6.8	50	5-360	0.0 ~ 5.5*1	0.0 ~ 0.8*1	-5.5 ~ 0.0*2	±8%以内	適
④ 水	50	10	29.5	29.2	-0.3	±8%以内	適
		360	66.2	58.2	-8.0	±15%以内	
⑤ pH5.0	100	15	90.8	92.7	—	85%以上	適

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(%)

*1 : 各時点における溶出率

*2 : 同一時点における溶出率の差

*3 : 平均溶出率、平均溶出率の差

3. 結論

ベンジピン塩酸塩錠 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。

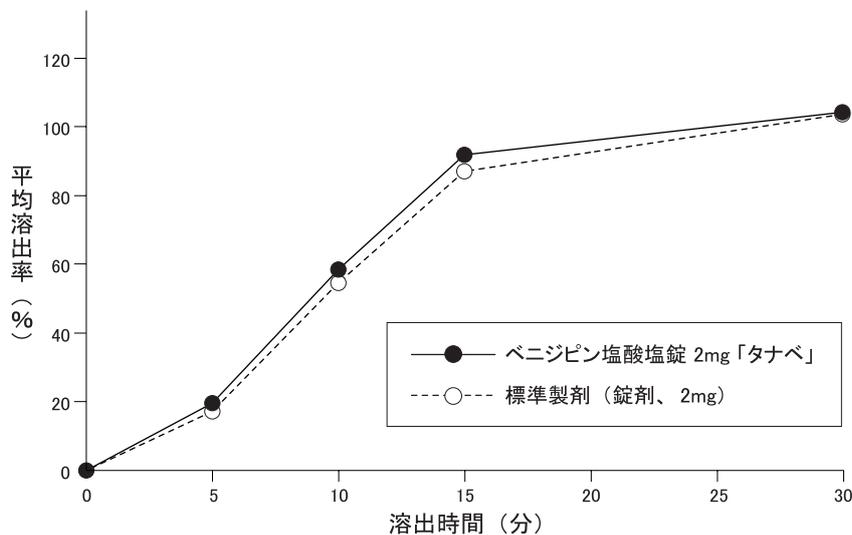
付表

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
試験製剤	19.6±9.2	58.5±17.6	91.9±6.1	104.3±2.2
標準製剤	17.2±7.5	54.6±22.3	87.1±18.4	103.7±3.2

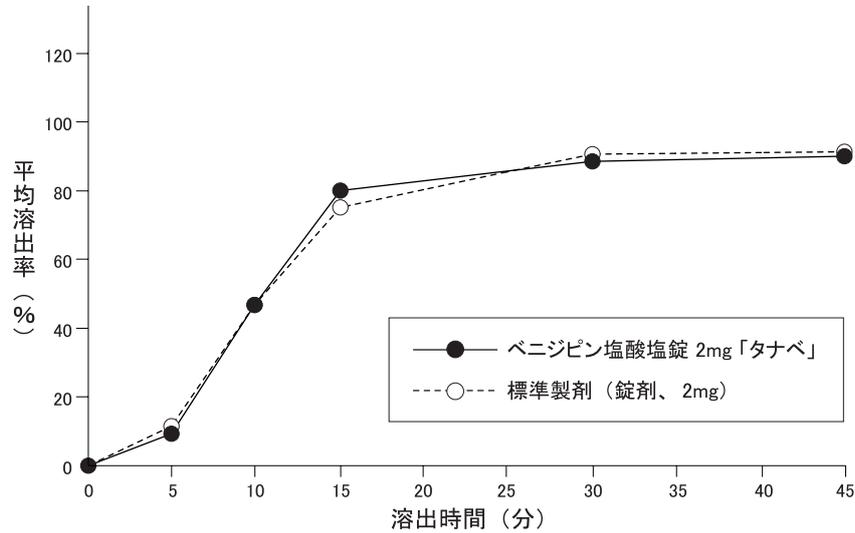
(n=12/時点)



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	9.3±4.0	46.8±11.8	80.1±6.5	88.6±2.7	90.1±1.9
標準製剤	11.5±3.3	46.8± 9.0	75.2±8.3	90.7±2.0	91.4±2.2

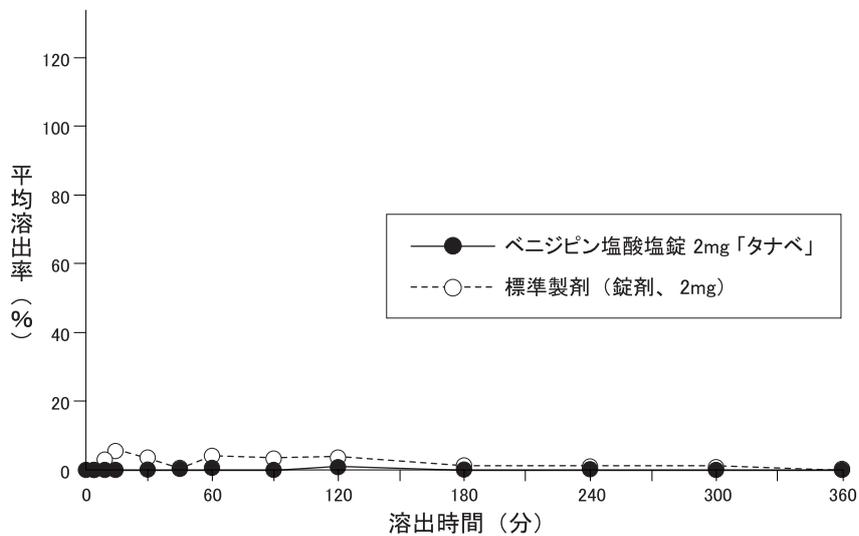
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.3	0.3±0.7	0.6±0.9
標準製剤	0.0±0.0	3.0±4.5	5.5±4.1	3.6±3.8	0.6±0.7	4.1±6.2
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	0.0±0.0	0.8±1.1	0.1±0.3	0.2±0.6	0.0±0.0	0.0±0.0
標準製剤	3.3±5.2	3.6±1.4	1.3±0.1	1.0±0.1	0.8±0.5	0.3±0.1

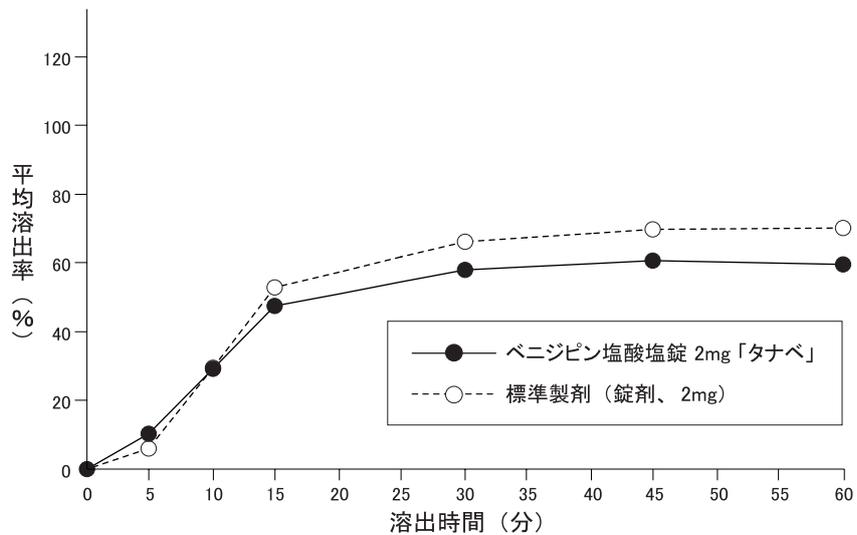
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	10.3±4.8	29.2±3.6	47.5±2.0	58.0±2.6	60.7±2.4	59.6±2.5
標準製剤	6.0±4.0	29.5±10.3	52.9±7.5	66.2±2.6	69.8±2.2	70.2±2.4
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	63.0±5.9	61.6±3.7	62.9±3.4	58.7±2.1	57.9±2.3	58.2±1.0
標準製剤	72.2±0.9	71.8±2.2	68.5±2.5	66.7±3.5	67.6±1.7	66.2±2.5

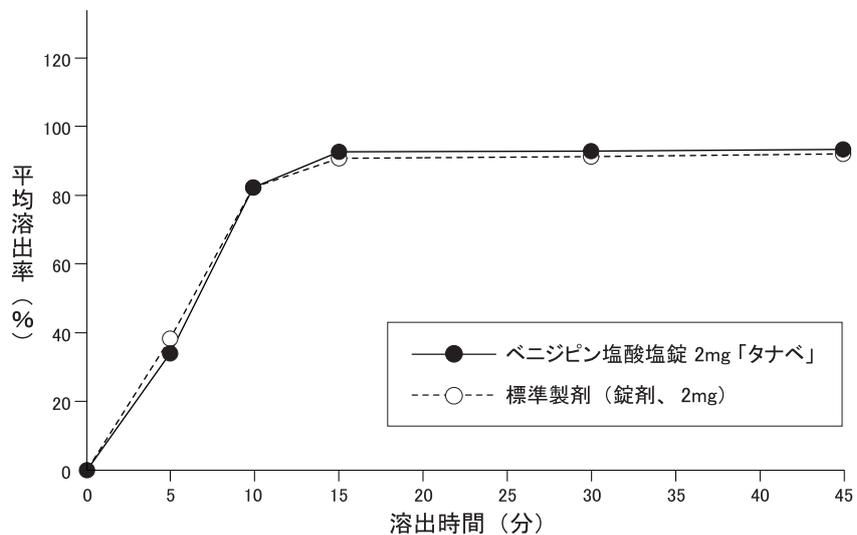
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH5.0 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5分	10分	15分	30分	45分
試験製剤	34.0±11.5	82.3±11.6	92.7±3.1	92.9±1.3	93.4±1.5
標準製剤	38.3±17.6	82.3±10.6	90.8±0.7	91.3±1.7	92.1±1.3

(n=12/時点)



ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」

ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」は、ベニジピン塩酸塩 4mg 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：ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」(Lot No. TS-88-1)

標準製剤：錠剤、4mg (Lot No. 886ADA)

(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	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液	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 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合(②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 \pm 15%の範囲にあること

c. 標準製剤が試験時間内に平均 85%以上溶出しない場合(③④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 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 a%(溶出率が 50%未満の場合：a=8、溶出率が 50%以上の場合：a=15)の範囲にあること。ただし、③については、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 を示す適当な時点を示せる結果ではなかった。

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(%)	判定基準*3	判定
			標準製剤	試験製剤			
① pH1.2	50	15	85.9	86.1	—	85%以上	適
② pH5.0	50	10	58.2	54.2	-4.0	±15%以内	適
		15	80.2	79.3	-0.9	±15%以内	
③ pH6.8	50	5-360	1.0 ~ 18.9*1	0.3 ~ 15.4*1	-7.1 ~ -0.7*2	±8%以内	適
④ 水	50	10	30.5	31.9	1.4	±8%以内	適
		360	62.5	50.3	-12.2	±15%以内	
⑤ pH5.0	100	15	97.6	95.7	—	85%以上	適

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(%)

*1 : 各時点における溶出率

*2 : 同一時点における溶出率の差

*3 : 平均溶出率、平均溶出率の差

3. 結論

ベニジピン塩酸塩錠 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。

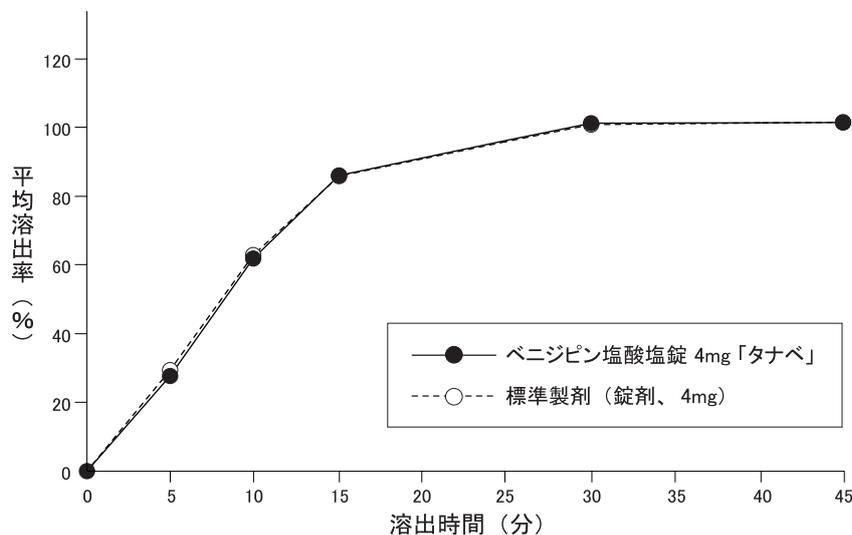
付表

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
試験製剤	27.7 ± 8.8	61.9 ± 14.3	86.1 ± 10.1	101.3 ± 1.6	101.5 ± 2.4
標準製剤	29.4 ± 5.2	62.9 ± 8.0	85.9 ± 8.9	100.9 ± 1.8	101.6 ± 1.7

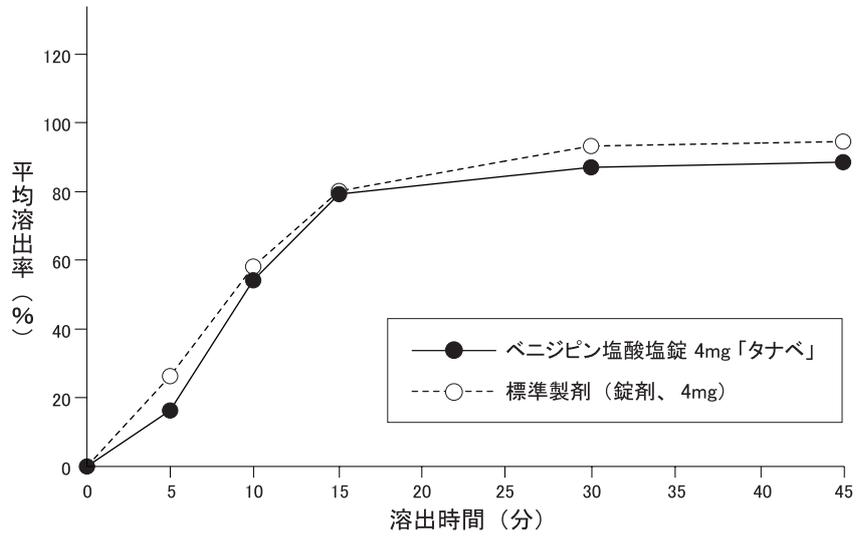
(n=12/時点)



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	16.3±8.8	54.2±5.0	79.3±6.7	87.1±5.5	88.6±5.3
標準製剤	26.3±6.0	58.2±8.3	80.2±5.0	93.3±2.8	94.6±1.9

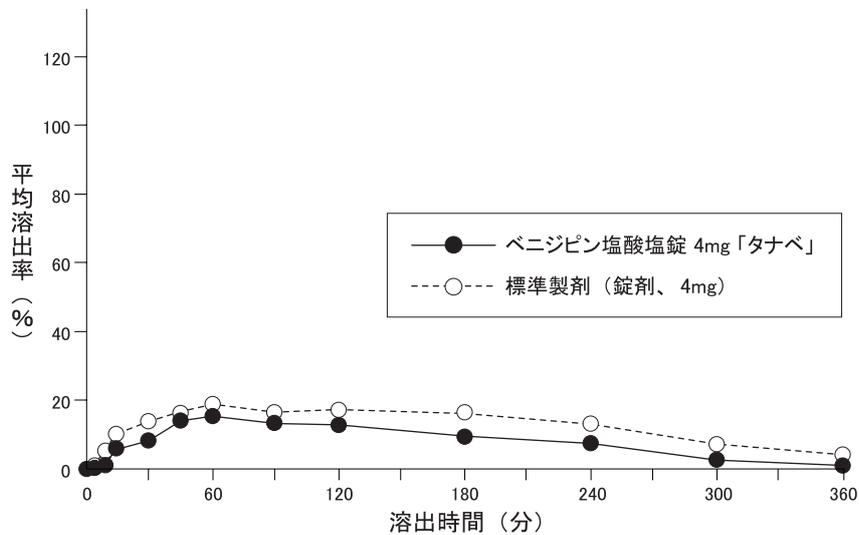
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)						
	5分	10分	15分	30分	45分	60分	
試験製剤	0.3±0.6	1.1±2.3	6.0±4.7	8.3±3.9	14.1±5.7	15.4±6.1	
標準製剤	1.0±0.7	5.3±4.7	10.2±9.5	13.9±10.8	16.3±13.6	18.9±16.7	
	90分	120分	180分	240分	300分	360分	
試験製剤	13.4±6.2	12.8±6.4	9.4±1.4	7.5±1.6	2.7±1.8	1.0±0.3	
標準製剤	16.5±12.9	17.2±13.8	16.5±12.3	13.2±8.8	7.2±3.8	4.2±2.4	

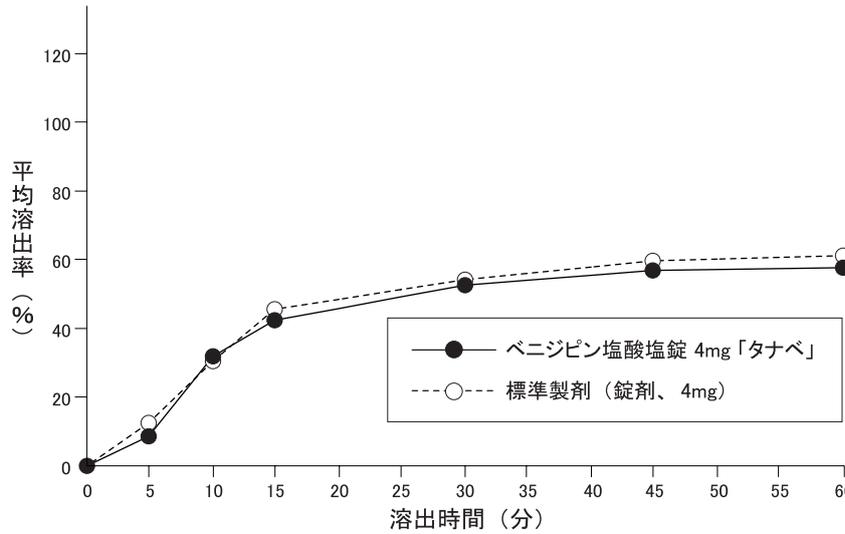
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	8.6±5.2	31.9±5.0	42.4±4.5	52.6±5.9	56.9±6.4	57.7±5.8
標準製剤	12.5±2.2	30.5±4.2	45.6±1.8	54.2±1.4	59.7±1.4	61.2±2.4
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	60.6±5.2	61.1±3.9	58.2±3.8	55.7±3.2	54.6±2.3	50.3±2.5
標準製剤	64.4±2.3	63.5±2.6	65.5±3.0	63.8±2.8	61.3±3.2	62.5±2.9

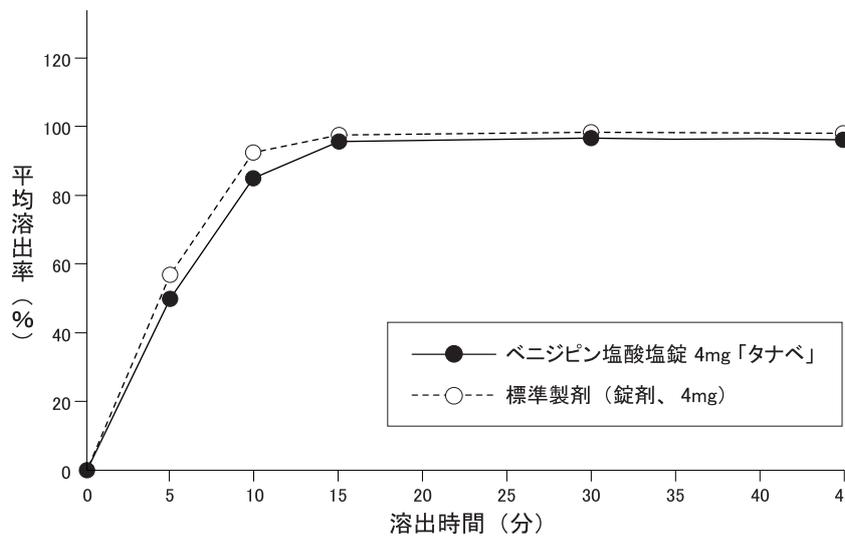
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH5.0 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5分	10分	15分	30分	45分
試験製剤	49.9±7.8	85.0±7.1	95.7±2.3	96.7±2.0	96.2±2.3
標準製剤	56.9±7.4	92.5±4.5	97.6±1.7	98.4±1.9	98.1±1.0

(n=12/時点)



ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」

ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」は、ベニジピン塩酸塩 8mg 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：ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」(Lot No. TS-89-1)

標準製剤：錠剤、8mg (Lot No. 083CDA)

(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	pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液	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 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合(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 \pm 15%の範囲にあること

c. 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(②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

d. 標準製剤が試験時間内に平均 85%以上溶出しない場合(③④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 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 a%(溶出率が 50%未満の場合：a=8、溶出率が 50%以上の場合：a=15)の範囲にあること。ただし、③については、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 を示す適当な時点を示せる結果ではなかった。

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(%)	判定基準*3	判定
			標準製剤	試験製剤			
① pH1.2	50	15	49.6	52.8	3.2	±15%以内	適
		30	92.6	92.6	0.0	±15%以内	
② pH5.0	50	15	40.2	44.5	4.3	±15%以内	適
		30	84.7	85.8	1.1	±15%以内	
③ pH6.8	50	5-360	0.2 ~ 14.1*1	0.0 ~ 8.4*1	-6.9 ~ -0.2*2	±8%以内	適
④ 水	50	10	26.6	27.9	1.3	±8%以内	適
		360	40.9	44.3	3.4	±8%以内	
⑤ pH5.0	100	15	92.5	81.8	-10.7	±15%以内	適

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(%)

*1: 各時点における溶出率

*2: 同一時点における溶出率の差

*3: 平均溶出率の差

3. 結論

ベニジピン塩酸塩錠 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。

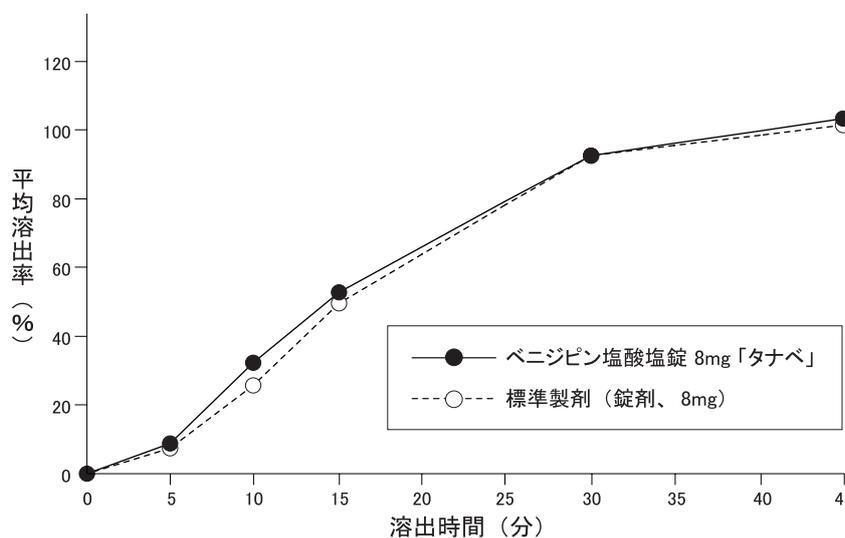
付表

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
試験製剤	8.8±2.0	32.3±5.2	52.8±8.2	92.6±8.7	103.4±3.4
標準製剤	7.4±5.4	25.7±15.5	49.6±18.5	92.6±7.7	101.5±1.8

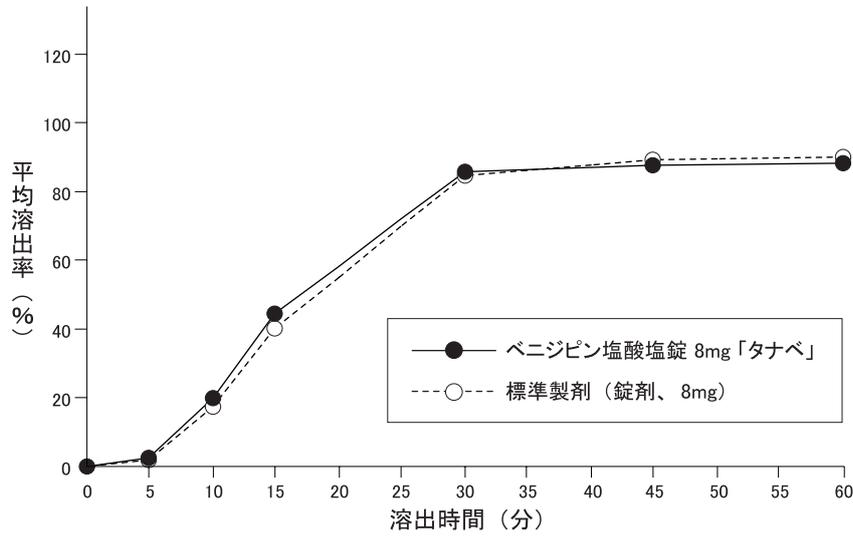
(n=12/時点)



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	60分
試験製剤	2.5±2.0	19.9±9.4	44.5±11.0	85.8±3.7	87.7±2.0	88.3±2.5
標準製剤	1.9±1.4	17.4±6.5	40.2±9.0	84.7±2.2	89.3±0.8	90.1±1.6

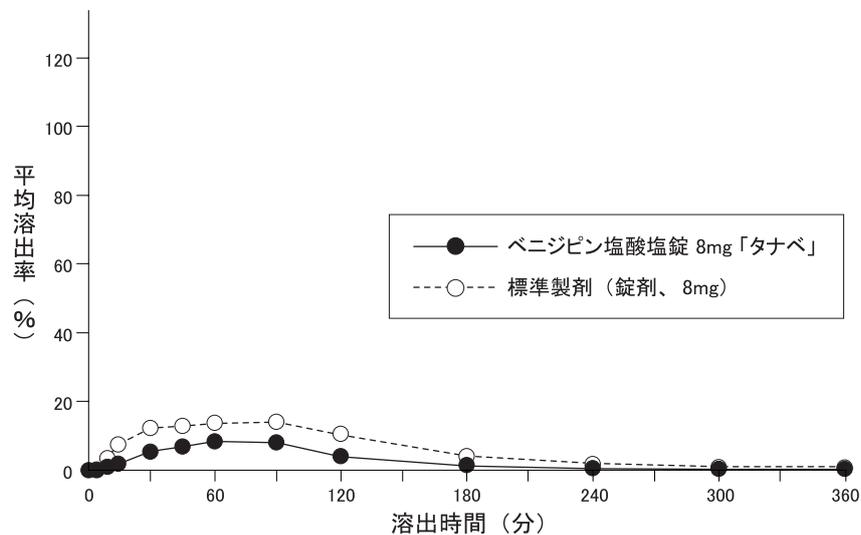
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	0.0±0.0	1.0±1.2	1.9±2.2	5.4±4.3	6.9±3.6	8.4±0.4
標準製剤	0.2±0.0	3.5±3.6	7.5±5.9	12.3±7.3	12.9±8.9	13.8±8.0
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	8.1±0.1	4.1±0.1	1.5±1.2	0.6±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1
標準製剤	14.1±7.5	0.6±4.4	4.1±2.6	1.8±1.0	0.9±0.5	0.8±0.4

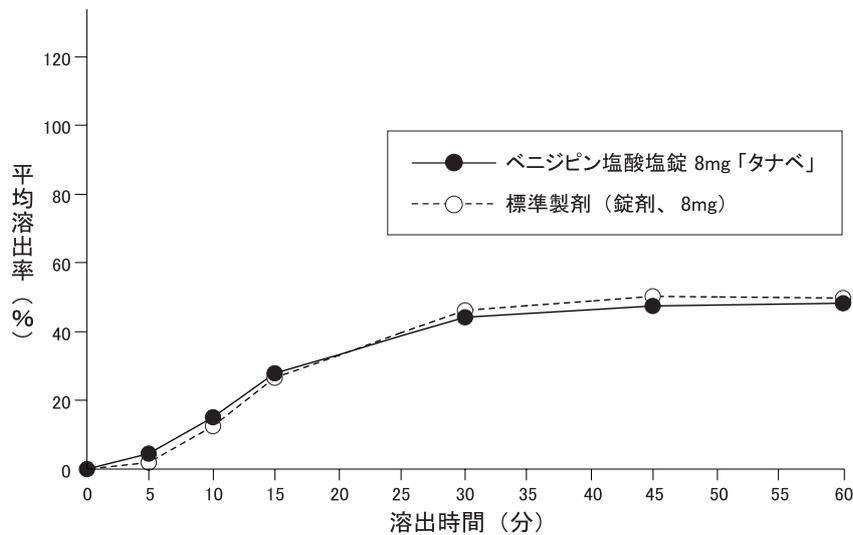
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	4.5±3.9	15.1±6.4	27.9±6.7	44.2±3.3	47.5±2.2	48.3±2.7
標準製剤	1.9±0.6	12.5±3.6	26.6±5.3	46.2±2.7	50.3±2.3	49.8±0.6
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	46.5±2.1	45.7±0.5	46.7±0.7	47.0±0.7	45.3±1.1	44.3±2.5
標準製剤	49.3±0.5	48.1±0.6	45.8±0.6	43.2±0.5	42.2±0.9	40.9±1.0

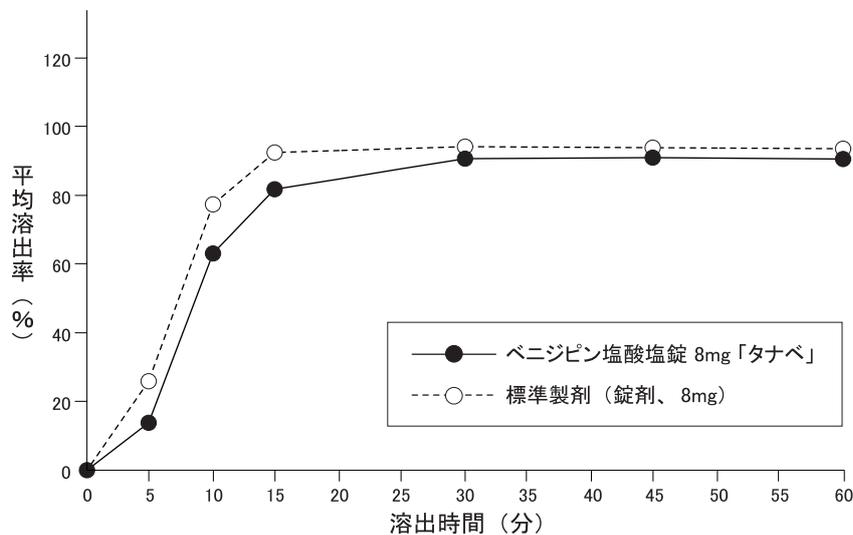
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH5.0 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	13.8±5.1	63.1±10.7	81.8±6.7	90.7±1.8	91.0±2.5	90.6±2.2
標準製剤	25.9±4.1	77.4±7.0	92.5±1.5	94.2±2.1	93.9±1.1	93.6±1.5

(n=12/時点)



(2017年10月改訂)