テモカプリル塩酸塩錠の溶出挙動の類似性に関わる資料

ニプロＥＳファーマ株式会社

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「タナベ」

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「タナベ」は、テモカプリル塩酸塩 1.0mg を含有する素錠である。

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「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」（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テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」の処方と比較したところ、Ｂであった。よって、「第 3 章． 2. 要求される試験　Ｂ水準」に従い、テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。なお、試験条件は、標準製剤と先発医薬品との溶出挙動の類似性を確認した試験と同条件とし、標準製剤の溶出率も当試験のデータを引用した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：テモカプリル塩酸塩錠 1mg「タナベ」（Lot No. TM1-1）
標準製剤：テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」（Lot No. TM2-4）

(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	pH3.0：　0.05M リン酸水素二ナトリウム＋0.025M クエン酸		
	③	pH6.8：　日本薬局方溶出試験第 2 液		
	④	水		
	⑤	pH3.0：　0.05M リン酸水素二ナトリウム＋0.025M クエン酸	900mL	100rpm

試験液の温度：37±0.5℃

(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（①②③④⑤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. 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（15 分）、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがないこと（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		判定基準*1	判定
				標準製剤	試験製剤		
①	pH1.2	50	15	101.26	96.93	85%以上	適
②	pH3.0	50	15	97.86	91.89		
③	pH6.8	50	15	93.88	94.78		
④	水	50	15	96.23	88.38		
⑤	pH3.0	100	15	98.95	98.91		

＊1：平均溶出率

B.個々の溶出率(試験製剤)

試験液		回転数(rpm)	判定時点(分)	Vessel No.	溶出率(%)	平均溶出率(%)	溶出率の差(%)	判定
①	pH1.2	50	15	1	98.3	96.93	-1.37	適
				2	98.5		-1.57	
				3	98.9		-1.97	
				4	92.7		4.23	
				5	97.8		-0.87	
				6	97.1		-0.17	
				7	94.6		2.33	
				8	98.1		-1.17	
				9	94.5		2.43	
				10	97.7		-0.77	
				11	101.4		-4.47	
				12	93.6		3.33	
②	pH3.0	50	15	1	92.9	91.89	-1.01	適
				2	93.6		-1.71	
				3	92.1		-0.21	
				4	88.6		3.29	
				5	91.6		0.29	
				6	91.7		0.19	
				7	96.5		-4.61	
				8	92.8		-0.91	
				9	94.2		-2.31	
				10	89.1		2.79	
				11	92.3		-0.41	
				12	87.3		4.59	
③	pH6.8	50	15	1	95.3	94.78	-0.52	適
				2	92.2		2.58	
				3	94.4		0.38	
				4	95.9		-1.12	
				5	91.7		3.08	
				6	95.8		-1.02	
				7	94.3		0.48	
				8	92.2		2.58	
				9	97.2		-2.42	
				10	93.8		0.98	

試験液		回転数(rpm)	判定時点(分)	Vessel No.	溶出率(%)	平均溶出率(%)	溶出率の差(%)	判定
③	pH6.8	50	15	11	98.1	94.78	−3.32	適
				12	96.4		−1.62	
④	水	50	15	1	89.8	88.38	−1.52	適
				2	86.4		1.98	
				3	81.7		6.68	
				4	88.7		−0.32	
				5	87.4		0.98	
				6	88.7		−0.32	
				7	90.4		−2.02	
				8	90.5		−2.12	
				9	84.5		3.88	
				10	91.9		−3.52	
				11	89.7		−1.32	
				12	90.9		−2.52	
⑤	pH3.0	100	15	1	97.8	98.91	1.11	適
				2	100.6		−1.69	
				3	98.6		0.31	
				4	97.3		1.61	
				5	101.2		−2.29	
				6	99.3		−0.39	
				7	98.1		0.81	
				8	97.0		1.91	
				9	98.6		0.31	
				10	100.0		−1.09	
				11	99.4		−0.49	
				12	99.0		−0.09	

溶出率の差(%)=平均溶出率(%)−個々の溶出率(%)

3. 結論

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「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した結果、両製剤の溶出挙動が同等であると判断した。

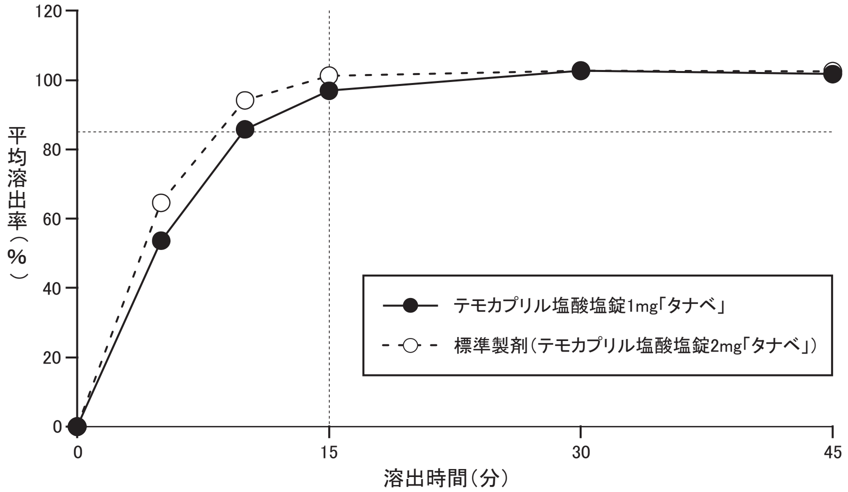
付表

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	45 分
試験製剤	53.65± 3.16	85.74±3.17	96.93±2.55	102.78±1.78	101.74±1.97
標準製剤	64.58±10.37	94.17±9.07	101.26±4.92	102.63±3.45	102.54±3.33

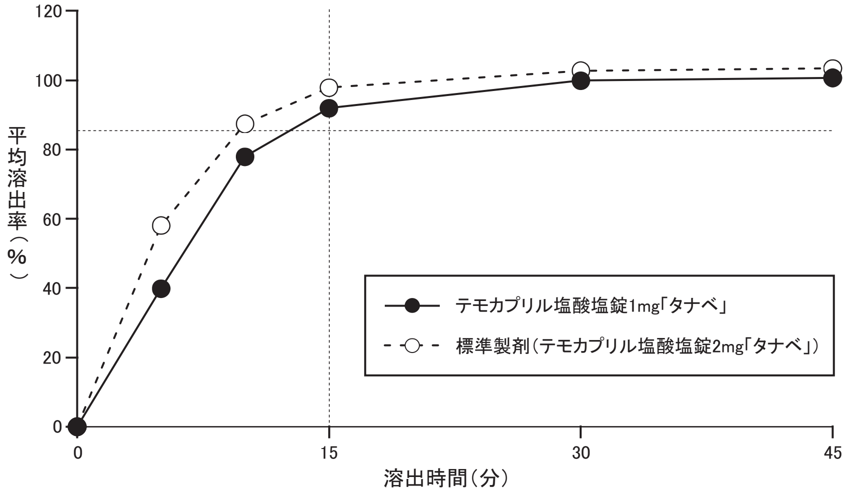
(n=12／時点)



②試験液：pH3.0　回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	39.84±3.27	77.90±4.82	91.89±2.55	99.84±1.45	100.66±1.72
標準製剤	58.03±6.81	87.38±7.04	97.86±4.32	102.73±2.32	103.38±2.50

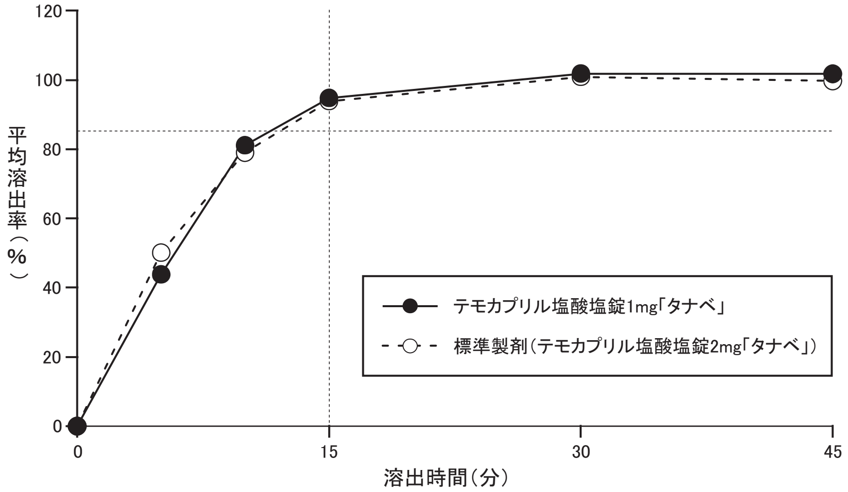
(n=12／時点)



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
試験製剤	43.83±3.83	81.11±2.49	94.78±2.05	101.86±2.58	101.76±2.79
標準製剤	50.10±7.92	79.00±8.57	93.88±6.27	100.88±2.42	99.69±2.31

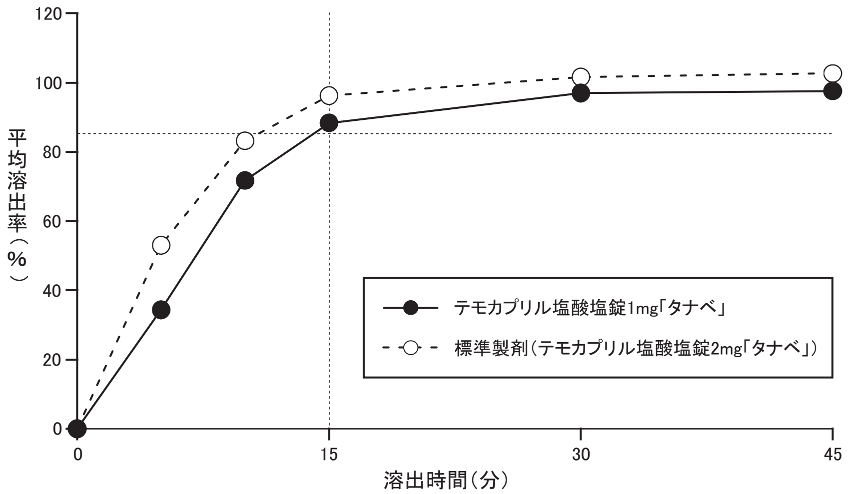
(n=12／時点)



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	34.35±2.07	71.69±2.81	88.38±2.95	96.98±1.84	97.56±2.49
標準製剤	53.02±6.96	83.17±7.85	96.23±3.97	101.59±2.61	102.64±2.63

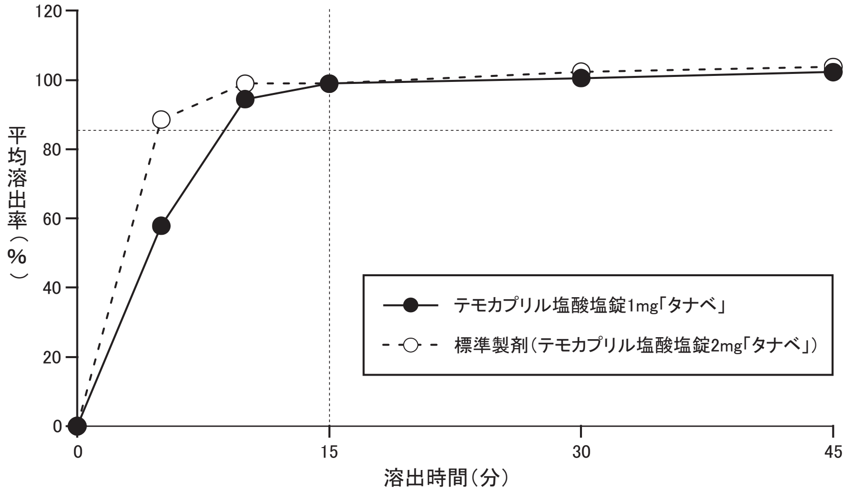
(n=12／時点)



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	57.84±4.40	94.42±2.27	98.91±1.28	100.50±2.87	102.27±3.56
標準製剤	88.55±7.52	98.92±1.37	98.95±1.76	102.38±1.71	103.76±2.22

(n=12／時点)



テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」

テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」は、テモカプリル塩酸塩 2.0mg を含有する素錠である。
今回、本製剤と標準製剤(先発医薬品)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：テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」(Lot No. TM2−4)
標準製剤：錠剤、2mg（Lot No. YA030）

(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	pH3.0： 0.05M リン酸水素二ナトリウム＋ 0.025M クエン酸		
	③	pH6.8： 日本薬局方溶出試験第 2 液		
	④	水		
	⑤	pH3.0： 0.05M リン酸水素二ナトリウム＋ 0.025M クエン酸	900mL	100rpm

試験液の温度：37±0.5℃
試験液の選定はガイドライン第 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」に従い行った。

(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(①②③④⑤が該当)
試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出すること

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*1	判定
				標準製剤	試験製剤		
①	pH1.2	50	15	96.71	101.26	85%以上	適
②	pH3.0	50	15	87.23	97.86		
③	pH6.8	50	15	89.98	93.88		
④	水	50	15	86.10	96.23		
⑤	pH3.0	100	15	100.08	98.95		

＊1：平均溶出率

3. 結論

テモカプリル塩酸塩錠 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した結果、両製剤の溶出挙動が類似していることを確認した。

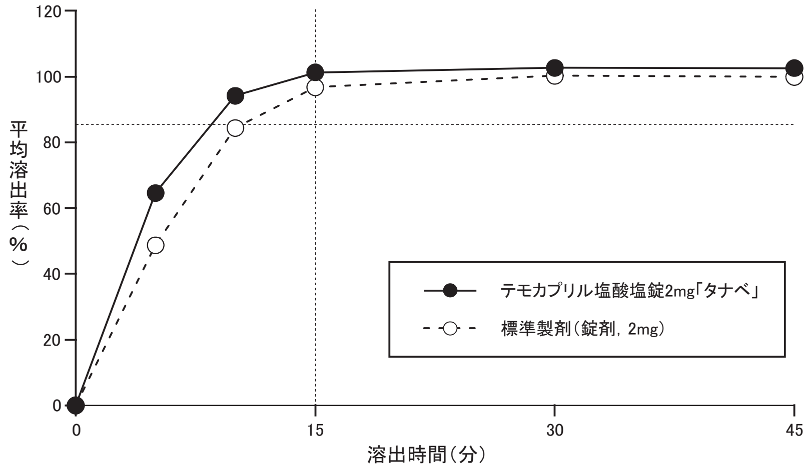
付表

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	45分
試験製剤	64.58±10.37	94.17± 9.07	101.26±4.92	102.63±3.45	102.54±3.33
標準製剤	48.70± 6.37	84.36±10.36	96.71±5.69	100.21±0.72	99.88±0.65

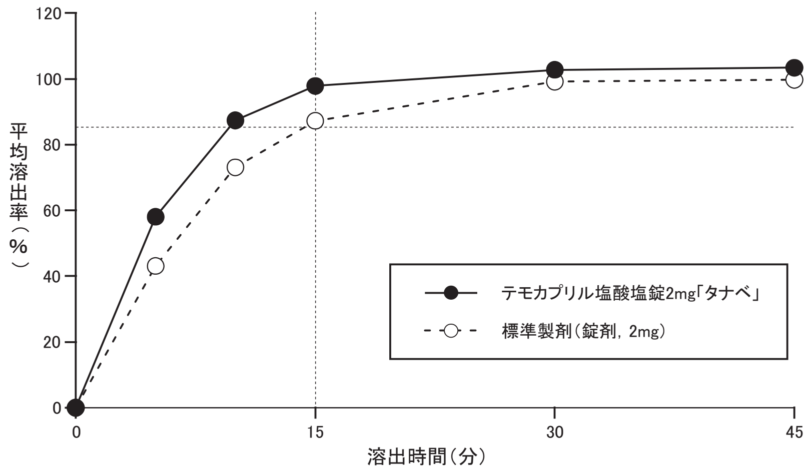
(n=12／時点)



②試験液：pH3.0　回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5分	10分	15分	30分	45分
試験製剤	58.03±6.81	87.38±7.04	97.86±4.32	102.73±2.32	103.38±2.50
標準製剤	43.08±5.52	73.11±7.30	87.23±5.99	99.14±0.71	99.75±0.73

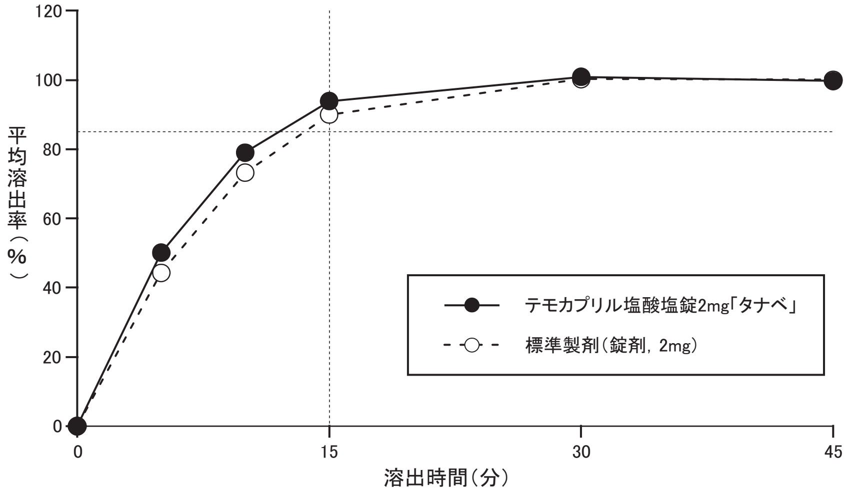
(n=12／時点)



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
試験製剤	50.10±7.92	79.00±8.57	93.88±6.27	100.88±2.42	99.69±2.31
標準製剤	44.28±3.67	73.23±2.80	89.98±4.47	100.26±0.80	100.06±0.89

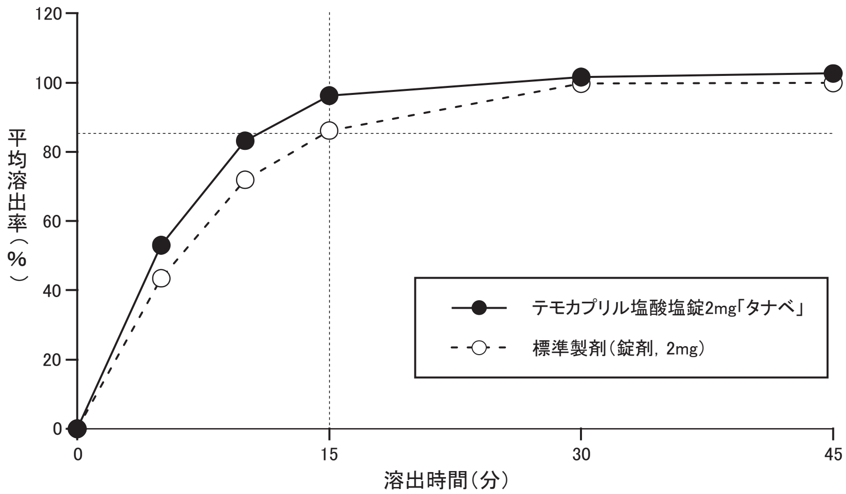
(n=12／時点)



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	53.02±6.96	83.17±7.85	96.23±3.97	101.59±2.61	102.64±2.63
標準製剤	43.43±2.56	71.90±4.28	86.10±3.88	99.69±0.73	99.86±0.86

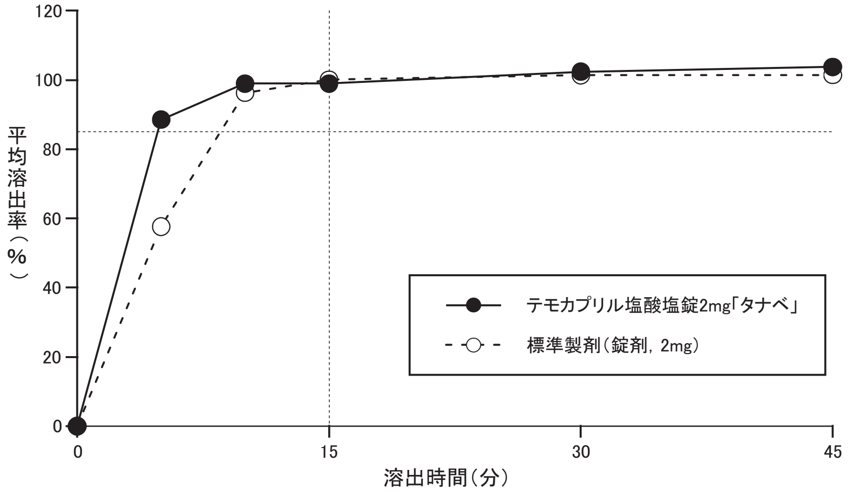
(n=12／時点)



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	88.55±7.52	98.92±1.37	98.95±1.76	102.38±1.71	103.76±2.22
標準製剤	57.63±5.60	96.32±4.19	100.08±1.08	101.39±1.21	101.43±1.38

(n=12／時点)



テモカプリル塩酸塩錠 4mg「タナベ」

テモカプリル塩酸塩錠 4mg「タナベ」は、テモカプリル塩酸塩 4.0mg を含有する素錠である。

今回、本製剤と標準製剤(先発医薬品)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：テモカプリル塩酸塩錠 4mg「タナベ」(Lot No. TM4-4)

標準製剤：錠剤、4mg（Lot No. EA015）

(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	pH4.0： 0.05M リン酸水素二ナトリウム＋0.025M クエン酸		
	③	pH6.8： 日本薬局方溶出試験第 2 液		
	④	水		
	⑤	pH4.0： 0.05M リン酸水素二ナトリウム＋0.025M クエン酸	900mL	100rpm

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の選定はガイドライン第 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」に従い行った。

(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(①④⑤が該当)

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあること

b. 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合(②③が該当)

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は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		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	94.84	98.67	－	85%以上	適
②	pH4.0	50	10	66.73	75.68	8.95	±15%以内	適
			15	84.32	83.59	-0.73	±15%以内	
③	pH6.8	50	10	67.05	87.03	19.98	－	適
			15	82.63	97.45	14.82	f2=53.2	
			30	100.75	100.69	-0.06		
			45	100.85	101.00	0.15		
④	水	50	15	85.86	84.88	-0.98	±15%以内	適
⑤	pH4.0	100	15	100.38	92.33	－	85%以上	適

＊1：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、平均溶出率の差あるいは f2 関数の値
f2=50×log[100/√{1+∑(Ti-Ri)²/3}]
Ti-Ri=試験製剤の平均溶出率－標準製剤の平均溶出率
∑(Ti-Ri)²=(15 分後の平均溶出率の差)²+(30 分後の平均溶出率の差)²+(45 分後の平均溶出率の差)²

3. 結論

テモカプリル塩酸塩錠 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した結果、両製剤の溶出挙動が類似していることを確認した。

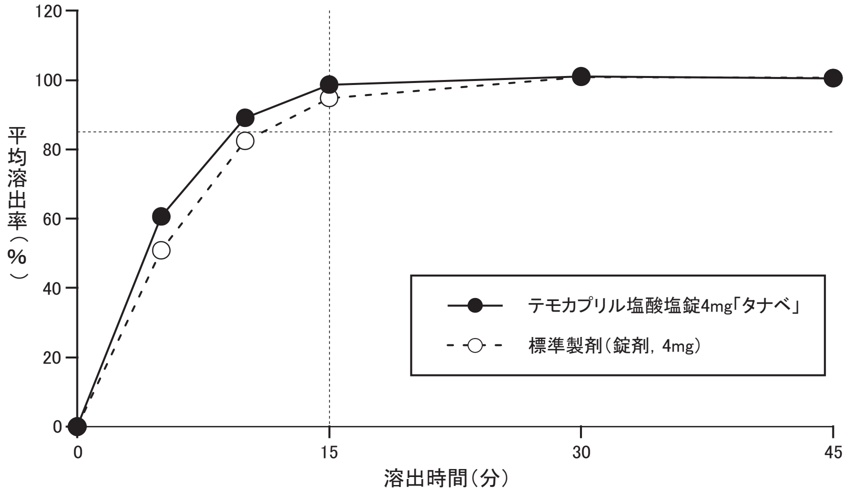
付表

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	45 分
試験製剤	60.62±9.08	89.10±6.03	98.67±2.50	101.08±2.19	100.53±2.15
標準製剤	50.87±6.14	82.46±6.65	94.84±5.39	100.92±1.67	100.58±0.72

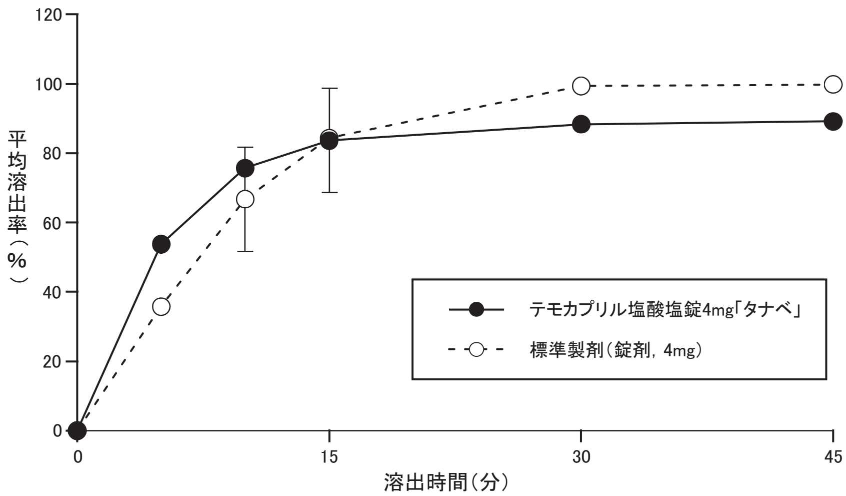
(n=12／時点)



②試験液：pH4.0　回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	53.76±12.00	75.68±8.25	83.59±4.27	88.33±1.65	89.12±2.44
標準製剤	35.74± 5.43	66.73±6.13	84.32±5.78	99.35±1.05	99.81±0.94

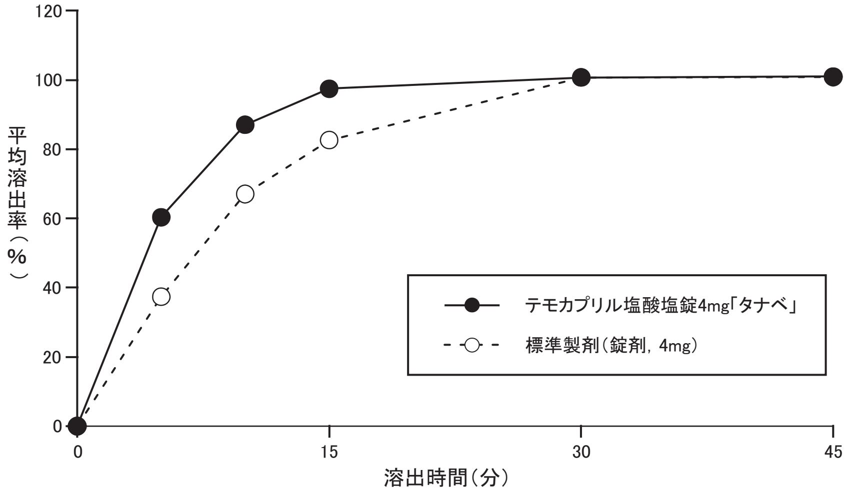
(n=12／時点)



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
試験製剤	60.33±11.96	87.03±8.87	97.45±3.73	100.69±1.76	101.00±1.53
標準製剤	37.39± 3.79	67.05±3.27	82.63±3.68	100.75±0.99	100.85±0.94

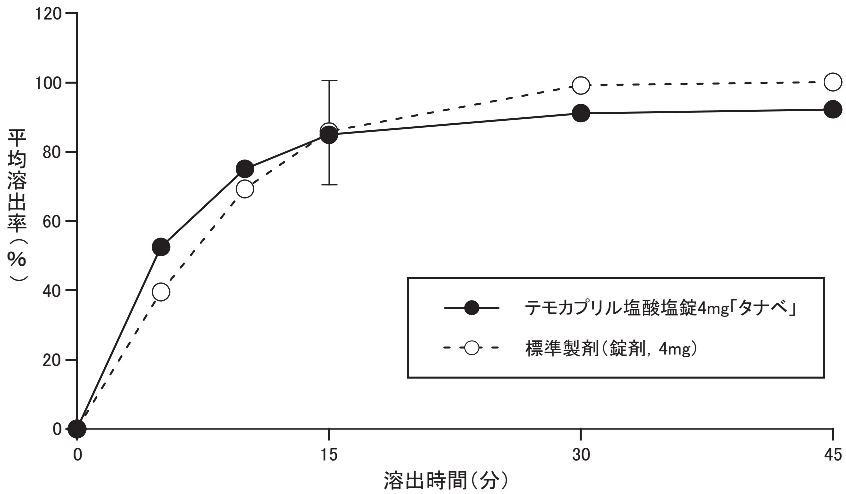
(n=12／時点)



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	52.50±11.13	75.04±8.18	84.88±3.91	91.13±2.08	92.23±1.57
標準製剤	39.53± 4.63	69.25±3.69	85.86±2.96	99.13±0.88	100.11±0.53

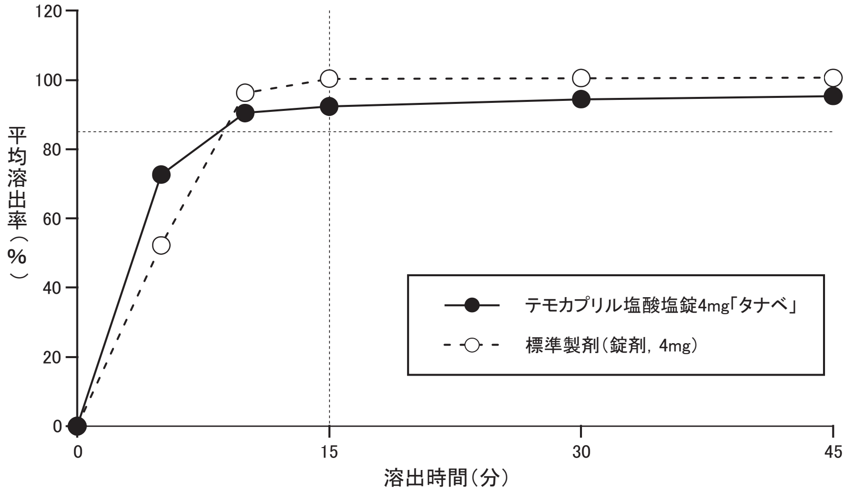
(n=12／時点)



⑤試験液：pH4.0　回転数：100rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	72.66±9.38	90.45±1.59	92.33±1.72	94.43±1.93	95.34±2.27
標準製剤	52.24±4.75	96.28±5.34	100.38±0.79	100.51±1.13	100.59±0.83

(n=12／時点)



(2017 年 10 月改訂)