

ドキサゾシン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

ドキサゾシン錠 0.5mg 「タナベ」

ドキサゾシン錠 0.5mg 「タナベ」は、ドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 0.5mg 含有する素錠である。

ドキサゾシン錠 0.5mg 「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 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 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ドキサゾシン錠 1mg 「タナベ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「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 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)に従い、ドキサゾシン錠 1mg 「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：ドキサゾシン錠 0.5mg 「タナベ」(Lot No. PBDA)

標準製剤：ドキサゾシン錠 1mg 「タナベ」(Lot No. NFDC)

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

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. 平均溶出率

1) 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合(⑤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は標準製剤の平均溶出率 \pm 10%の範囲にあること

2) 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定する試験時間において、以下のいずれかの基準に適合すること

a. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤の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 \pm 8%の範囲にあること(③④が該当)

b. 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約 40%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は標準製剤の平均溶出率 \pm 10%の範囲にあること(①②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、以下のいずれかの基準に適合すること

- a. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%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こと (③④が該当)
- b. 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 (①②⑤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	判定基準*2	判定
			標準製剤	試験製剤			
① pH1.2	50	5	43.0	43.0	0	$\pm 10\%$ 以内	適
		60	82.9	81.5	-1.4	$\pm 10\%$ 以内	
② pH5.0	50	5	34.2	27.3	-6.9	$\pm 10\%$ 以内	適
		120	85.6	79.1	-6.5	$\pm 10\%$ 以内	
③ pH6.8	50	15	41.9	37.6	-4.3	$\pm 8\%$ 以内	適
		360	83.2	90.3	7.1	$\pm 8\%$ 以内	
④ 水	50	15	34.2	38.4	4.2	$\pm 8\%$ 以内	適
		360	72.2	77.4	5.2	$\pm 8\%$ 以内	
⑤ pH5.0	100	5	61.3	70.5	9.2	$\pm 15\%$ 以内	適
		30	85.6	88.8	3.2	$\pm 15\%$ 以内	

*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：平均溶出率の差

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	60	1	76.7	81.5	4.8	適
			2	79.2		2.3	
			3	79.2		2.3	
			4	78.4		3.1	
			5	80.5		1.0	
			6	78.1		3.4	
			7	83.5		-2.0	
			8	92.5		-11.0	
			9	83.6		-2.1	
			10	82.9		-1.4	
			11	81.8		-0.3	
			12	81.7		-0.2	
② pH5.0	50	120	1	77.8	79.1	1.3	適
			2	76.1		3.0	
			3	79.2		-0.1	
			4	76.2		2.9	
			5	78.0		1.1	
			6	75.7		3.4	

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
②	pH5.0	50	120	7	86.5	79.1	-7.4	適
				8	77.5		1.6	
				9	84.4		-5.3	
				10	85.2		-6.1	
				11	77.2		1.9	
				12	75.6		3.5	
③	pH6.8	50	360	1	86.5	90.3	3.8	適
				2	91.6		-1.3	
				3	94.4		-4.1	
				4	97.3		-7.0	
				5	88.3		2.0	
				6	80.9		9.4	
				7	91.5		-1.2	
				8	91.8		-1.5	
				9	93.1		-2.8	
				10	97.8		-7.5	
				11	88.1		2.2	
				12	82.7		7.6	
④	水	50	360	1	82.3	77.4	-4.9	適
				2	77.4		0.0	
				3	76.4		1.0	
				4	85.7		-8.3	
				5	74.4		3.0	
				6	70.9		6.5	
				7	78.1		-0.7	
				8	79.1		-1.7	
				9	77.7		-0.3	
				10	74.7		2.7	
				11	76.9		0.5	
				12	74.6		2.8	
⑤	pH5.0	100	30	1	87.7	88.8	1.1	適
				2	86.7		2.1	
				3	88.9		-0.1	
				4	87.9		0.9	
				5	88.3		0.5	
				6	88.6		0.2	
				7	91.2		-2.4	
				8	89.1		-0.3	
				9	89.8		-1.0	
				10	89.2		-0.4	
				11	90.4		-1.6	
				12	88.2		0.6	

溶出率の差(%) = 平均溶出率(%) - 個々の溶出率(%)

3. 結論

ドキサゾシン錠 0.5mg 「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。

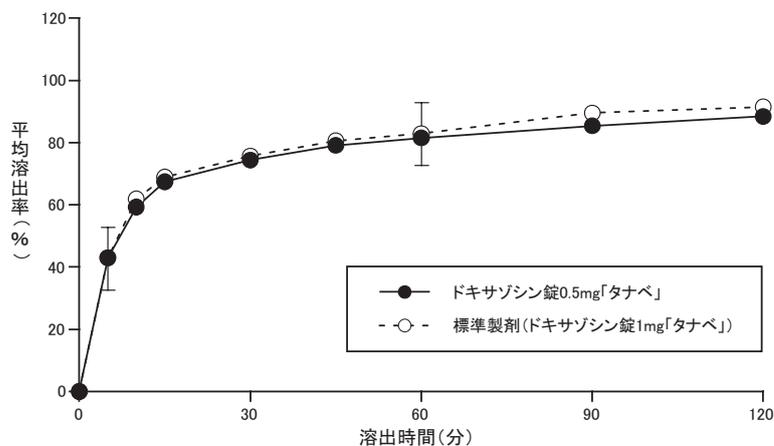
付表

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	60分
試験製剤	43.0±1.7	59.3±2.9	67.4±2.2	74.4±3.4	79.1±3.6	81.5±4.1
標準製剤	43.0±5.8	61.9±3.0	68.9±1.3	75.7±2.6	80.6±3.5	82.9±3.9
	90分	120分				
試験製剤	85.4±1.7	88.4±2.1				
標準製剤	89.5±2.6	91.5±5.5				

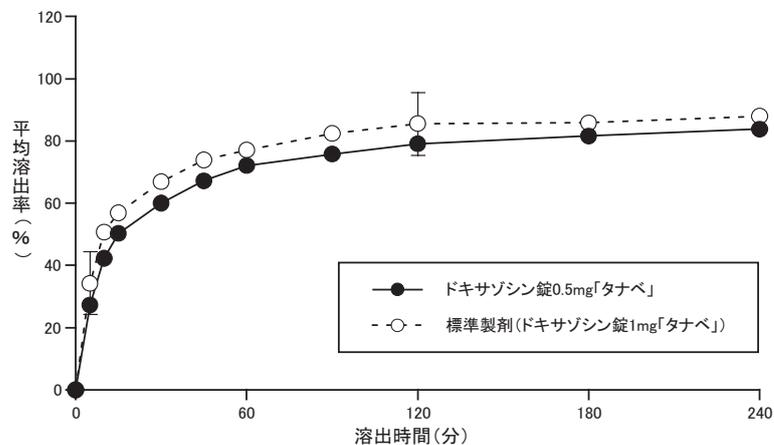
(n=12/時点)



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	60分
試験製剤	27.3±1.5	42.3±2.1	50.3±2.6	60.0±3.8	67.2±4.0	72.1±4.8
標準製剤	34.2±1.1	50.7±1.5	56.9±1.5	66.9±2.3	73.9±0.8	77.1±1.0
	90分	120分	180分	240分		
試験製剤	75.8±4.4	79.1±3.9	81.6±4.0	83.8±5.2		
標準製剤	82.4±1.2	85.6±3.5	85.8±1.0	88.0±2.3		

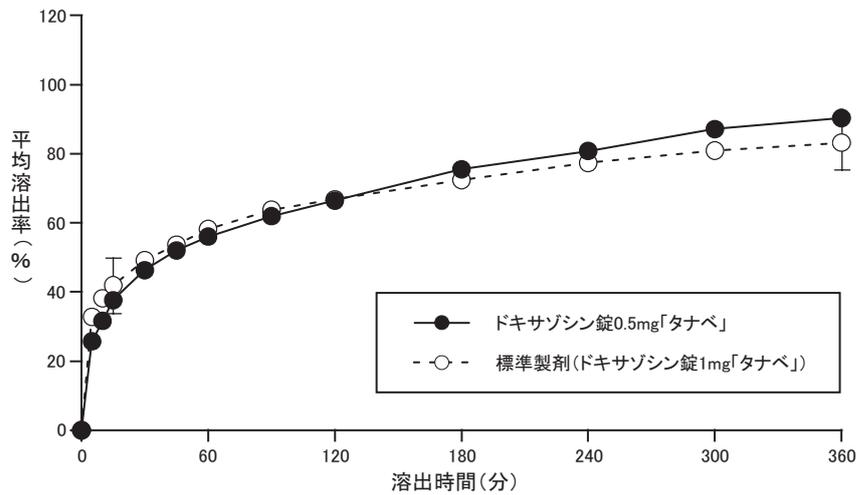
(n=12/時点)



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	25.7±4.1	31.6±2.0	37.6±3.0	46.3±3.4	52.0±4.9	56.0±4.6
標準製剤	32.8±2.1	38.2±3.0	41.9±3.1	49.2±3.9	53.7±5.1	58.2±3.5
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	61.9±6.1	66.4±6.9	75.5±8.5	80.8±6.2	87.1±5.5	90.3±5.3
標準製剤	63.8±3.4	66.8±3.3	72.4±6.5	77.3±4.6	80.9±6.5	83.2±5.7

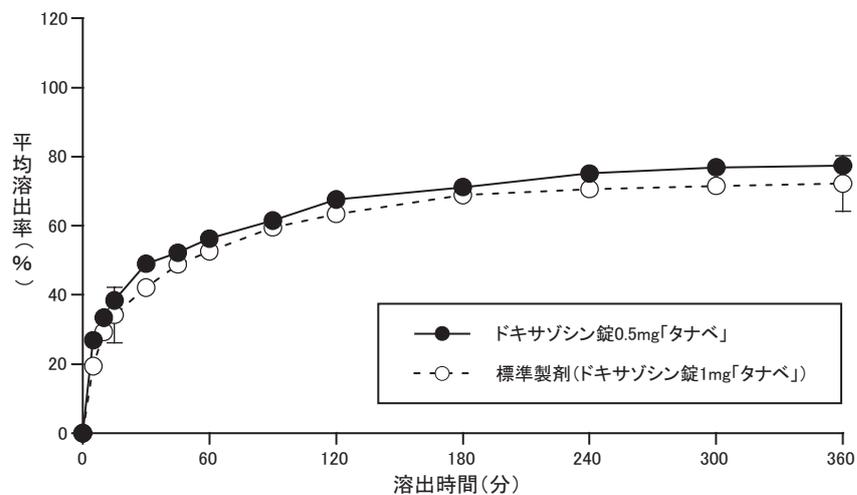
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	26.9±2.1	33.4±1.3	38.4±2.1	49.0±4.9	52.2±2.1	56.3±2.5
標準製剤	19.4±2.4	29.3±2.3	34.2±1.6	42.1±2.1	48.8±1.5	52.6±1.7
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	61.5±3.2	67.6±3.6	71.2±3.9	75.1±4.1	76.9±3.9	77.4±3.9
標準製剤	59.5±1.7	63.4±1.9	68.9±1.7	70.6±1.6	71.5±1.8	72.2±0.8

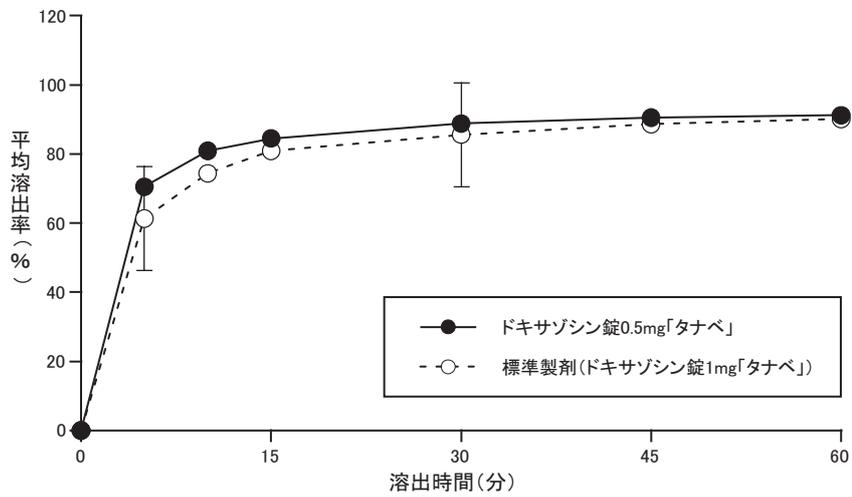
(n=12/時点)



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	70.5±6.4	80.9±4.7	84.5±2.7	88.8±1.2	90.5±2.2	91.2±1.2
標準製剤	61.3±4.8	74.4±5.2	80.9±6.5	85.6±2.7	88.6±3.2	90.1±2.9

(n=12/時点)



ドキサゾシン錠 1mg 「タナベ」

ドキサゾシン錠 1mg 「タナベ」は、ドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 1.0mg 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等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)に従って、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：ドキサゾシン錠 1mg 「タナベ」(Lot No. NFDA)

標準製剤：錠剤、1mg (Lot No. 282111B)

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

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」に従った。

(3) 判定基準

- a. 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(①②③⑤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は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあること
- b. 標準製剤が試験時間内に平均 85%以上溶出しない場合(④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は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

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	43.1	52.4	9.3	±15%以内	適
		90	87.9	92.9	5.0	±15%以内	
② pH5.0	50	10	47.3	54.8	7.5	±15%以内	適
		180	87.9	92.4	4.5	±15%以内	
③ pH6.8	50	15	38.5	48.1	9.6	±15%以内	適
		300	84.5	88.4	3.9	±15%以内	
④ 水	50	30	39.4	45.1	5.7	± 8%以内	適
		360	72.4	79.9	7.5	±15%以内	
⑤ pH6.8	100	5	36.2	45.3	9.1	±15%以内	適
		240	85.6	93.1	7.5	±15%以内	

*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：平均溶出率の差

3. 結論

ドキサゾシン錠 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。

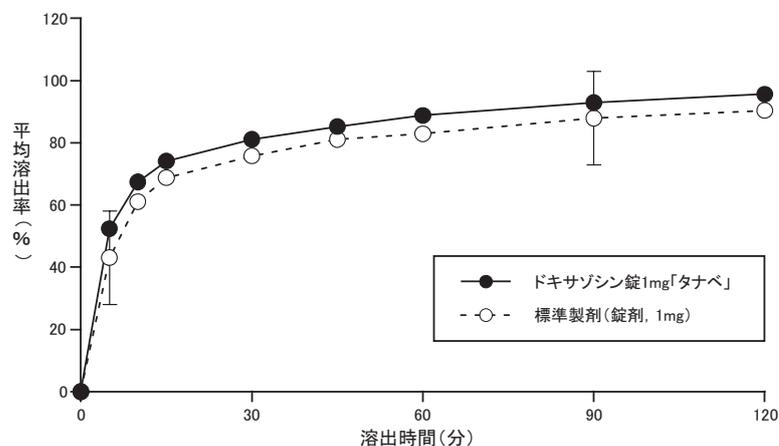
付表

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	45分	60分
試験製剤	52.4±3.6	67.4±5.6	74.1±5.1	81.1±5.1	85.2±5.2	88.8±5.0
標準製剤	43.1±3.5	61.1±4.9	68.8±6.1	75.8±6.1	81.1±6.5	82.9±5.4
	90分	120分				
試験製剤	92.9±4.8	95.6±4.1				
標準製剤	87.9±4.5	90.4±3.7				

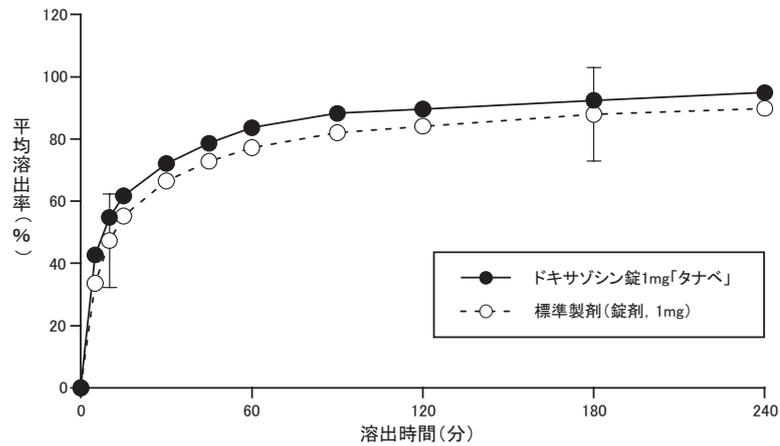
(n=12/時点)



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	60分
試験製剤	42.7±3.7	54.8±3.8	61.7±5.3	72.1±6.2	78.6±6.7	83.6±7.9
標準製剤	33.6±3.0	47.3±3.2	55.2±3.2	66.5±4.5	72.8±6.2	77.2±5.7
	90分	120分	180分	240分		
試験製剤	88.2±6.8	89.6±5.5	92.4±4.0	94.9±3.7		
標準製剤	82.0±6.1	84.1±5.0	87.9±4.4	89.8±3.2		

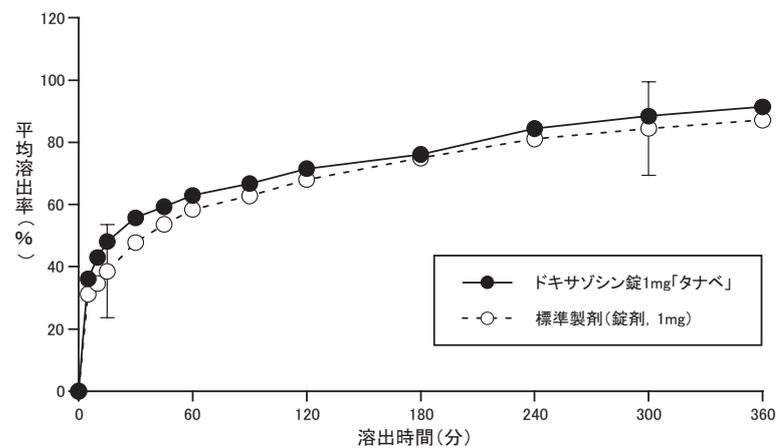
(n=12/時点)



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	36.1±1.4	43.0±1.2	48.1±2.8	55.7±3.1	59.3±3.6	62.9±3.4	
標準製剤	31.2±3.7	34.6±3.4	38.5±3.2	47.8±3.6	53.6±4.6	58.4±5.4	
	90分	120分	180分	240分	300分	360分	
試験製剤	66.7±4.8	71.5±5.5	76.1±5.9	84.4±3.8	88.4±3.5	91.4±3.1	
標準製剤	62.8±6.3	68.0±5.9	74.9±5.4	81.1±3.9	84.5±3.9	87.1±3.3	

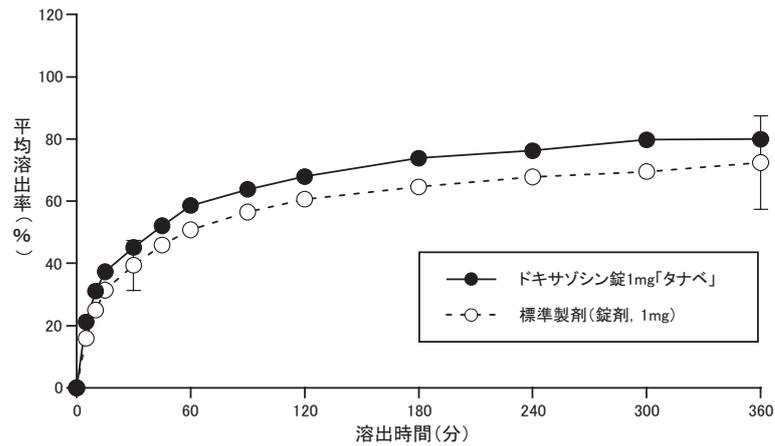
(n=12/時点)



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	21.2±4.0	31.1±4.3	37.3±4.7	45.1±4.6	52.1±3.9	58.6±2.5
標準製剤	15.9±2.6	25.0±1.9	31.4±2.3	39.4±1.5	45.9±2.1	50.8±2.2
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	63.8±3.1	67.9±3.0	73.8±4.1	76.2±4.0	79.7±4.8	79.9±2.4
標準製剤	56.5±3.4	60.6±2.7	64.6±3.3	67.8±3.1	69.5±3.7	72.4±4.5

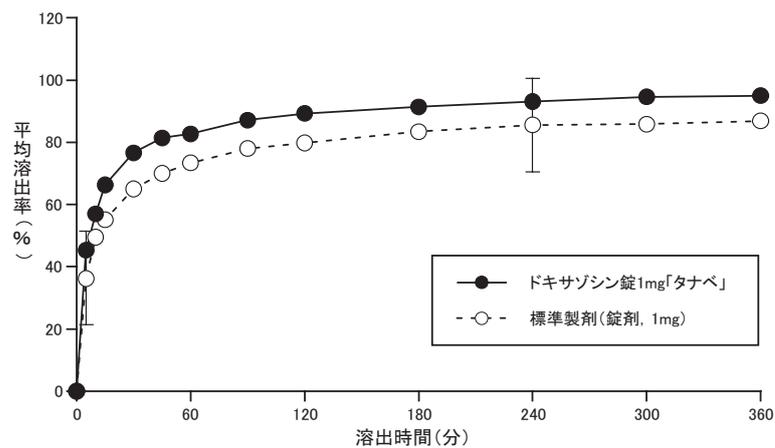
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	45.3±5.0	57.0±5.3	66.3±2.5	76.6±2.5	81.4±3.0	82.7±3.2
標準製剤	36.2±5.0	49.5±6.4	55.1±4.4	65.0±3.7	70.0±4.4	73.4±4.0
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	87.1±2.6	89.3±2.9	91.4±2.7	93.1±2.4	94.6±2.4	95.0±2.7
標準製剤	78.0±2.8	79.8±3.5	83.4±3.5	85.6±3.0	85.8±3.1	86.9±3.6

(n=12/時点)



ドキサゾシン錠 2mg 「タナベ」

ドキサゾシン錠 2mg 「タナベ」は、ドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 2.0mg 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等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)に従って、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：ドキサゾシン錠 2mg 「タナベ」(Lot No. NFDA2)

標準製剤：錠剤、2mg (Lot No. 282213A)

(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の第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH4.0 : 薄めた McIlvaine 緩衝液		
	③	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験の第 2 液		
	④	水 : 日本薬局方精製水		
	⑤	pH4.0 : 薄めた McIlvaine 緩衝液	900mL	100rpm

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(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(①②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は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は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

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	40.8	43.0	2.2	±15%以内	適
		60	85.3	89.8	4.5	±15%以内	
② pH4.0	50	5	40.2	45.4	5.2	±15%以内	適
		180	88.3	90.5	2.2	±15%以内	
③ pH6.8	50	30	45.6	47.6	2.0	± 8%以内	適
		360	80.0	83.9	3.9	±15%以内	
④ 水	50	30	39.7	45.5	5.8	± 8%以内	適
		360	71.7	69.8	-1.9	±15%以内	
⑤ pH4.0	100	15	88.2	91.0	—	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：平均溶出率の差、平均溶出率

3. 結論

ドキサゾシン錠 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。

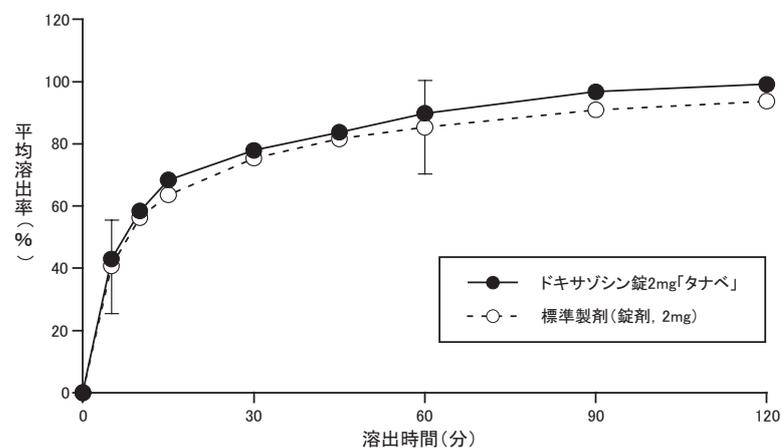
付表

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	45分	60分
試験製剤	43.0±2.9	58.4±4.9	68.4±6.5	77.9±4.9	83.7±4.2	89.8±4.3
標準製剤	40.8±6.6	56.3±8.4	63.6±7.3	75.4±8.6	81.6±9.1	85.3±9.3
	90分	120分				
試験製剤	96.7±4.1	99.1±2.3				
標準製剤	90.9±8.0	93.7±7.7				

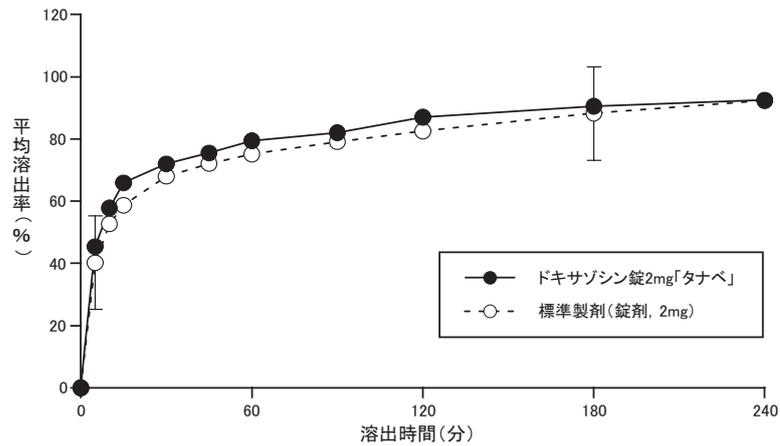
(n=12/時点)



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	60分
試験製剤	45.4±2.7	57.8±3.0	65.9±4.5	72.0±4.1	75.5±3.5	79.4±3.7
標準製剤	40.2±2.9	52.7±2.5	58.7±2.8	68.0±2.6	72.1±2.9	75.1±3.6
	90分	120分	180分	240分		
試験製剤	82.0±4.5	87.0±4.0	90.5±3.2	92.5±3.9		
標準製剤	79.1±5.4	82.5±6.0	88.3±5.1	92.3±4.4		

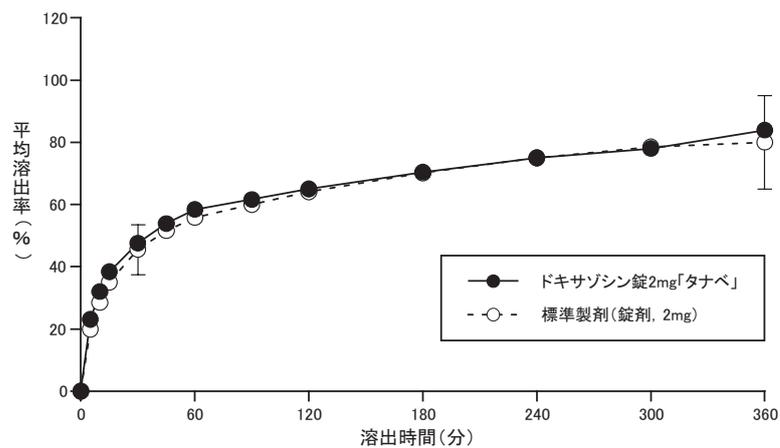
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)						
	5分	10分	15分	30分	45分	60分	
試験製剤	23.1±5.2	32.0±5.9	38.4±5.6	47.6±5.6	53.9±7.2	58.4±7.3	
標準製剤	19.9±7.4	28.5±4.7	35.0±4.0	45.6±3.8	51.6±4.8	55.8±4.7	
	90分	120分	180分	240分	300分	360分	
試験製剤	61.6±6.2	65.0±5.2	70.4±6.3	75.0±6.1	78.0±5.4	83.9±5.4	
標準製剤	60.0±3.9	64.1±3.8	70.1±2.7	75.0±3.0	78.5±2.6	80.0±3.0	

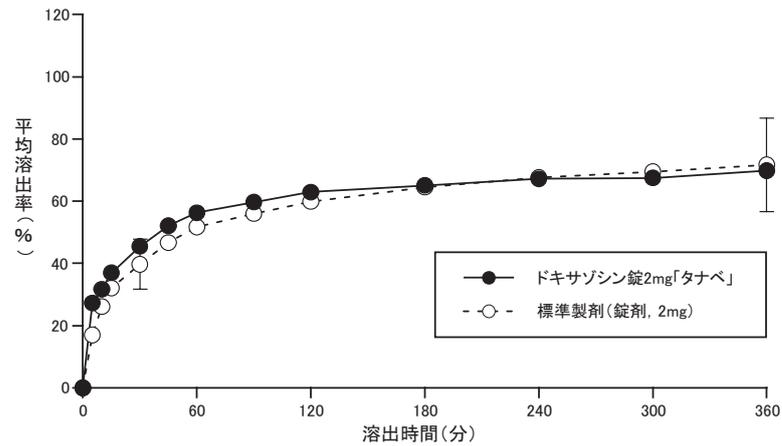
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	27.3±4.9	31.7±6.8	37.0±6.4	45.5±5.5	52.1±3.8	56.3±3.3
標準製剤	17.0±2.5	26.1±2.9	32.1±3.2	39.7±4.2	46.7±3.3	51.7±2.4
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	59.7±3.7	62.9±4.0	65.1±3.3	67.2±2.5	67.5±3.1	69.8±3.3
標準製剤	56.0±5.3	59.9±3.9	64.5±3.4	67.6±3.8	69.5±5.2	71.7±7.3

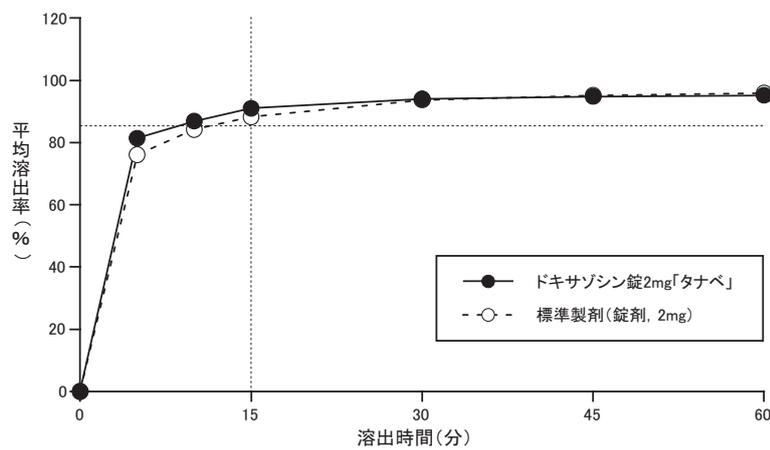
(n=12/時点)



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	60分
試験製剤	81.4±3.1	86.9±1.9	91.0±1.8	94.0±1.4	94.8±1.9	95.2±1.5
標準製剤	76.1±2.5	84.2±1.6	88.2±2.2	93.7±1.8	95.2±2.2	95.9±2.5

(n=12/時点)



ドキサゾシン錠 4mg 「タナベ」

ドキサゾシン錠 4mg 「タナベ」は、ドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 4.0mg 含有する素錠である。

ドキサゾシン錠 4mg 「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 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 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ドキサゾシン錠 2mg 「タナベ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「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 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)に従い、ドキサゾシン錠 2mg 「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：ドキサゾシン錠 4mg 「タナベ」(Lot No. PCDA)

標準製剤：ドキサゾシン錠 2mg 「タナベ」(Lot No. NFDB2)

(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の第 1 液	900mL	50rpm
	②	pH4.0 : 薄めた McIlvaine 緩衝液		
	③	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験の第 2 液		
	④	水 : 日本薬局方精製水		
	⑤	pH4.0 : 薄めた McIlvaine 緩衝液	900mL	100rpm

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. 平均溶出率

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定する試験時間において、以下のいずれかの基準に適合すること

- a. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤の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 \pm 8%の範囲にあること(③④が該当)
- b. 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約 40%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は標準製剤の平均溶出率 \pm 10%の範囲にあること(①②⑤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、以下のいずれかの基準に適合すること

- a. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%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こと(①②⑤が該当)

- b. 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±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(③④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	判定基準* ²	判定	
			標準製剤	試験製剤				
①	pH1.2	50	5	43.4	40.6	-2.8	±10%以内	適
			60	85.5	78.9	-6.6	±10%以内	
②	pH4.0	50	5	40.8	35.8	-5.0	±10%以内	適
			180	85.2	78.5	-6.7	±10%以内	
③	pH6.8	50	15	39.7	37.1	-2.6	± 8%以内	適
			360	79.2	71.8	-7.4	± 8%以内	
④	水	50	15	39.2	41.7	2.5	± 8%以内	適
			360	79.4	78.4	-1.0	± 8%以内	
⑤	pH4.0	100	5	65.5	75.0	9.5	±10%以内	適
			45	85.5	94.9	9.4	±10%以内	

*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：平均溶出率の差

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	60	1	74.4	78.9	4.5	適
				2	83.8		-4.9	
				3	76.8		2.1	
				4	86.0		-7.1	
				5	74.6		4.3	
				6	71.0		7.9	
				7	76.1		2.8	
				8	76.0		2.9	
				9	78.5		0.4	
				10	91.5		-12.6	
				11	80.1		-1.2	
				12	78.5		0.4	
②	pH4.0	50	180	1	82.2	78.5	-3.7	適
				2	74.8		3.7	
				3	75.4		3.1	
				4	84.7		-6.2	
				5	88.6		-10.1	
				6	89.7		-11.2	
				7	72.6		5.9	
				8	74.9		3.6	
				9	70.1		8.4	
				10	80.9		-2.4	
				11	78.2		0.3	
				12	70.4		8.1	

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	360	1	65.6	71.8	6.2	適
				2	65.0		6.8	
				3	78.6		-6.8	
				4	67.7		4.1	
				5	82.6		-10.8	
				6	76.0		-4.2	
				7	71.1		0.7	
				8	69.4		2.4	
				9	73.3		-1.5	
				10	71.9		-0.1	
				11	69.5		2.3	
				12	71.0		0.8	
④	水	50	360	1	80.4	78.4	-2.0	適
				2	79.9		-1.5	
				3	74.7		3.7	
				4	80.4		-2.0	
				5	71.1		7.3	
				6	70.2		8.2	
				7	82.0		-3.6	
				8	80.5		-2.1	
				9	78.0		0.4	
				10	82.3		-3.9	
				11	81.9		-3.5	
				12	79.3		-0.9	
⑤	pH4.0	100	45	1	90.6	94.9	4.3	適
				2	87.8		7.1	
				3	98.2		-3.3	
				4	96.4		-1.5	
				5	93.3		1.6	
				6	89.7		5.2	
				7	98.3		-3.4	
				8	99.0		-4.1	
				9	98.0		-3.1	
				10	97.5		-2.6	
				11	95.8		-0.9	
				12	93.9		1.0	

溶出率の差(%) = 平均溶出率(%) - 個々の溶出率(%)

3. 結論

ドキサゾシン錠 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。

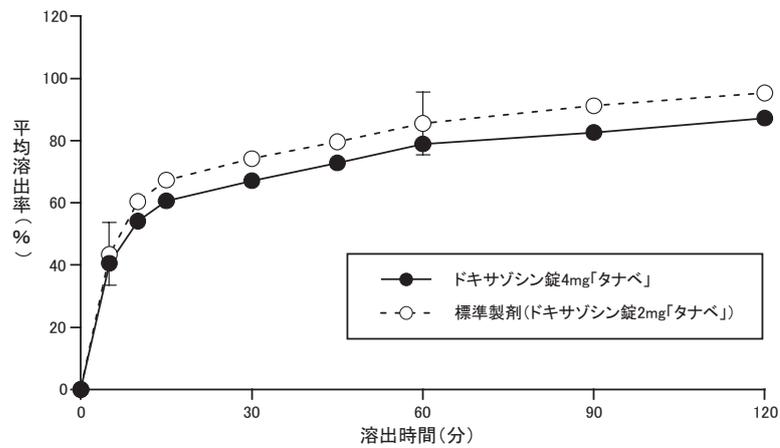
付表

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	60分
試験製剤	40.6±4.7	54.1±9.0	60.6±8.4	67.1±9.8	72.8±7.0	78.9±5.7
標準製剤	43.4±2.2	60.4±1.9	67.3±0.5	74.2±2.7	79.6±2.4	85.5±3.3
	90分	120分				
試験製剤	82.6±7.1	87.2±4.5				
標準製剤	91.2±2.5	95.3±1.8				

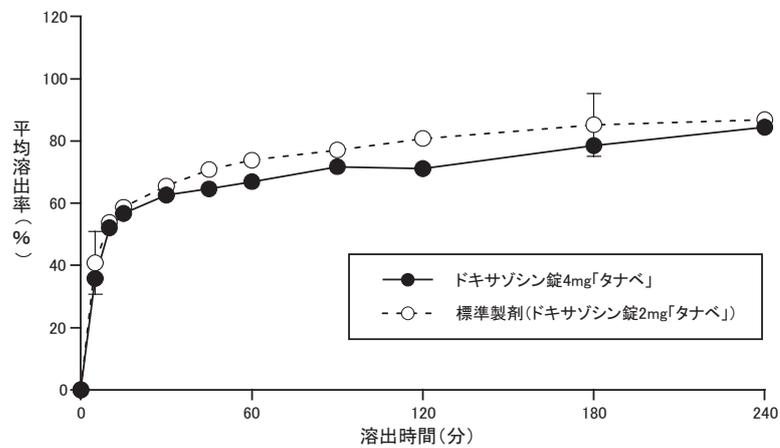
(n=12/時点)



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	60分
試験製剤	35.8±3.3	52.1±4.0	56.7±4.3	62.6±3.7	64.6±4.3	66.9±4.0
標準製剤	40.8±1.4	53.8±2.7	58.7±4.5	65.5±2.8	70.8±4.4	73.8±5.4
	90分	120分	180分	240分		
試験製剤	71.7±3.9	71.1±6.4	78.5±6.7	84.4±2.9		
標準製剤	77.1±3.9	80.8±6.2	85.2±3.2	86.8±8.0		

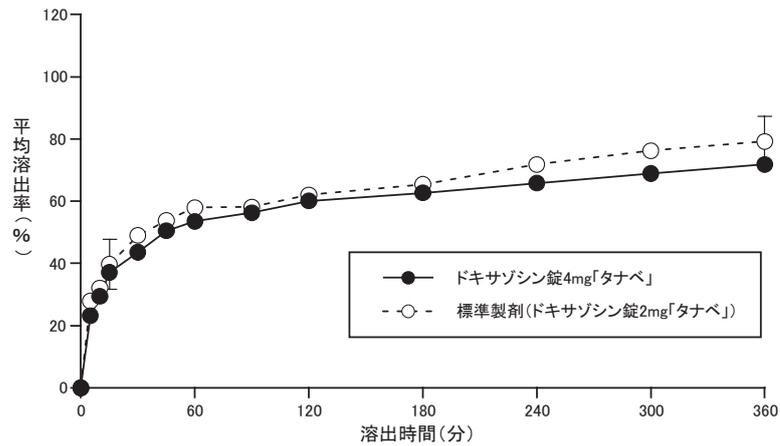
(n=12/時点)



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	23.2±1.5	29.4±1.4	37.1±1.6	43.6±1.6	50.5±3.2	53.5±1.5
標準製剤	27.9±2.2	32.1±1.3	39.7±2.1	49.0±3.2	53.8±3.9	57.9±4.0
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	56.3±2.8	60.1±2.1	62.7±3.1	65.8±6.9	68.9±3.9	71.8±5.2
標準製剤	58.1±2.9	62.0±4.8	65.4±3.5	71.8±2.6	76.2±2.6	79.2±2.9

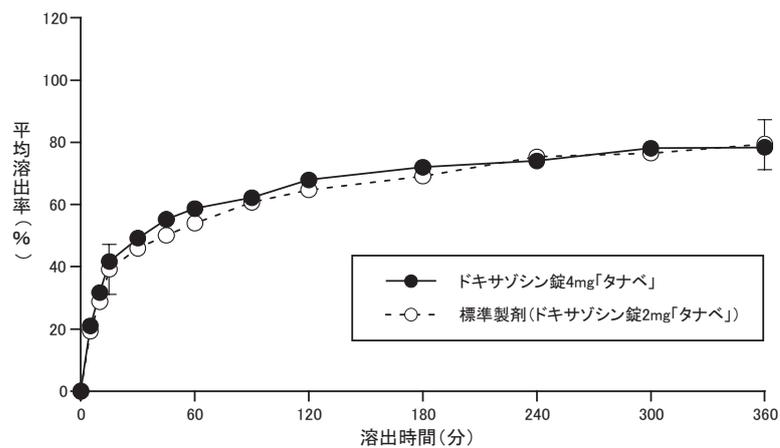
(n=12/時点)



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	21.0±3.1	31.7±2.9	41.7±2.8	49.2±4.2	55.2±2.6	58.7±3.0
標準製剤	19.3±3.1	28.8±6.3	39.2±5.2	45.9±4.4	50.1±6.2	54.0±5.5
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
試験製剤	62.2±2.7	67.9±1.9	72.0±1.6	74.0±2.1	78.1±1.2	78.4±4.2
標準製剤	60.7±4.7	64.7±2.8	69.1±3.0	75.3±3.7	76.5±2.3	79.4±3.1

(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	60分
試験製剤	75.0±5.6	84.5±5.7	88.4±7.6	91.0±5.9	94.9±3.8	94.5±2.6
標準製剤	65.5±6.0	69.9±5.5	74.7±6.3	82.5±3.3	85.5±3.9	86.2±4.3
	90分					
試験製剤	96.9±2.3					
標準製剤	88.1±3.3					

(n=12/時点)

