

トスフロキサシントシル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

トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg「タナベ」

トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg「タナベ」は、1錠中トスフロキサシントシル酸塩水和物 75mg（トスフロキサシンとして 51mg）を含有するフィルムコーティング錠である。

トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg「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トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「タナベ」の処方と比較したところ、C 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 C 水準」に従い、トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「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：トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg「タナベ」(Lot No. SMTA)

標準製剤：トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「タナベ」(Lot No. SLTA)

(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：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		
	⑤	pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	900mL	100rpm

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」に従った。

(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(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

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±10%の範囲にあること

c. 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

1. 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%以上になるとき、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±10%の範囲にあること(②④が該当)

2. 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 $\pm 6\%$ の範囲にあること (③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

- 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 (①②④⑤が該当)
- 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こと (③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 溶出挙動の類似性の判定

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	10	63.6	58.8	-4.8	適
			30	86.7	83.3	-3.4	
②	pH4.0	50	5	40.2	41.7	1.5	適
			45	86.9	90.8	3.9	
③	pH6.8	50	5 ~ 360	3.1 ~ 5.1	4.0 ~ 5.7	-0.1 ~ 1.0	適
④	水	50	5	39.3	40.6	1.3	適
			45	82.4	87.7	5.3	
⑤	pH4.0	100	15	95.4	92.3	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

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.	溶出率 (%)	標準製剤の 平均溶出率 (%)	溶出率の差 (%)	判定
①	pH1.2	50	30	1	78.4	86.7	8.3	適
				2	83.7		3.0	
				3	84.4		2.3	
				4	85.5		1.2	
				5	85.2		1.5	
				6	81.5		5.2	
				7	84.5		2.2	
				8	84.4		2.3	
				9	84.8		1.9	
				10	81.0		5.7	
				11	84.9		1.8	
				12	81.1		5.6	
②	pH4.0	50	45	1	89.5	86.9	-2.6	適
				2	90.2		-3.3	
				3	92.7		-5.8	
				4	90.6		-3.7	
				5	91.6		-4.7	
				6	87.5		-0.6	
				7	92.1		-5.2	
				8	89.3		-2.4	
				9	90.3		-3.4	
				10	93.6		-6.7	
				11	89.7		-2.8	
				12	92.8		-5.9	
③	pH6.8	50	360	1	6.0	4.9	-1.1	適
				2	6.2		-1.3	
				3	6.0		-1.1	
				4	6.2		-1.3	
				5	6.3		-1.4	
				6	5.5		-0.6	
				7	5.4		-0.5	
				8	5.3		-0.4	
				9	5.3		-0.4	
				10	5.5		-0.6	
				11	5.3		-0.4	
				12	5.5		-0.6	
④	水	50	45	1	83.2	82.4	-0.8	適
				2	86.5		-4.1	
				3	88.3		-5.9	
				4	88.7		-6.3	
				5	84.5		-2.1	
				6	83.7		-1.3	
				7	90.9		-8.5	
				8	88.1		-5.7	
				9	88.9		-6.5	
				10	88.6		-6.2	
				11	92.2		-9.8	
				12	89.3		-6.9	

試験液		回転数 (rpm)	比較時点 (分)	Vessel No.	溶出率 (%)	標準製剤の 平均溶出率 (%)	溶出率の差 (%)	判定
⑤	pH4.0	100	15	1	92.9	95.4	2.5	適
				2	90.4		5.0	
				3	90.8		4.6	
				4	91.4		4.0	
				5	92.6		2.8	
				6	93.4		2.0	
				7	91.0		4.4	
				8	93.1		2.3	
				9	93.5		1.9	
				10	94.0		1.4	
				11	93.4		2.0	
				12	91.4		4.0	

溶出率の差(%) = 標準製剤の平均溶出率(%) - 個々の溶出率(%)

3. 結論

トスフロキサシントシル酸塩錠 75mg 「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。

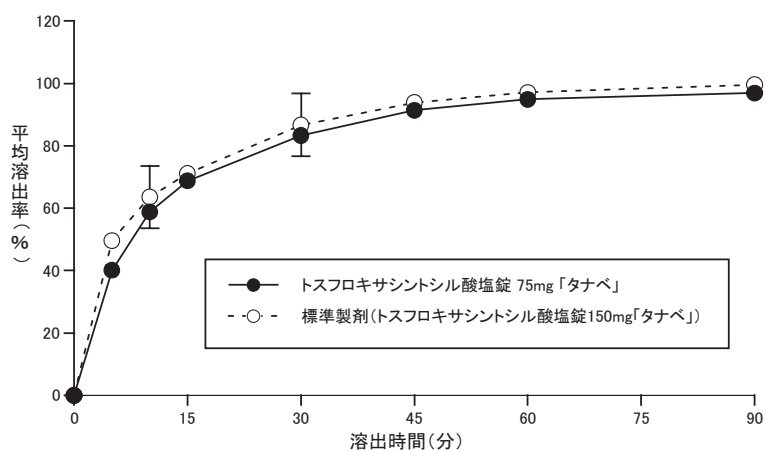
付表

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	40.1±3.3	58.8±2.1	68.8±3.7	83.3±2.2	91.4±1.6
標準製剤	49.6±3.1	63.6±2.7	71.1±3.8	86.7±2.2	93.9±1.5
	60 分	90 分			
試験製剤	94.9±1.5	96.9±1.5			
標準製剤	97.1±1.5	99.6±1.4			

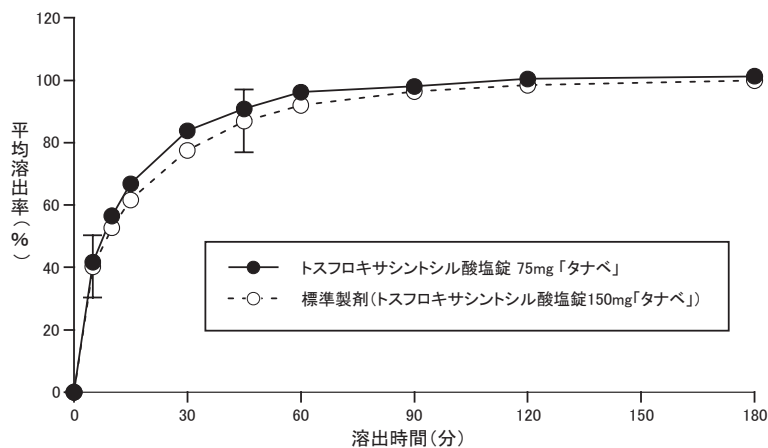
(n=12/時点)



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	41.7±3.5	56.5±3.2	66.8±2.7	83.8±3.7	90.8±1.8
標準製剤	40.2±2.8	52.7±1.8	61.6±2.1	77.5±2.6	86.9±2.0
	60 分	90 分	120 分	180 分	
試験製剤	96.2±1.7	98.0±1.1	100.4±1.3	101.3±0.6	
標準製剤	92.0±2.0	96.4±1.8	98.4±0.9	99.9±1.1	

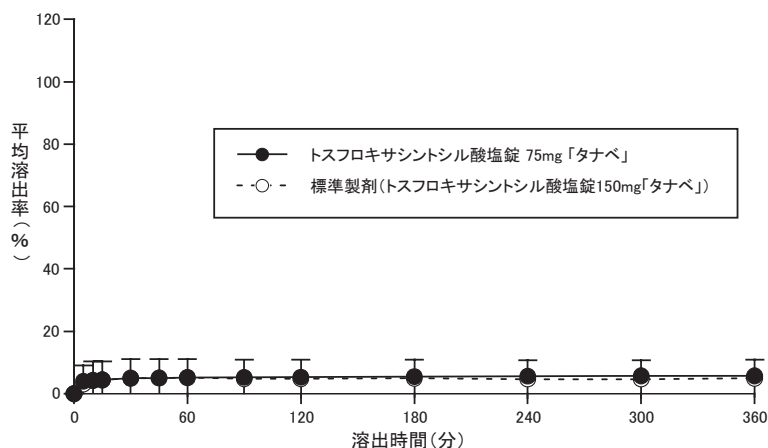
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	4.0±0.5	4.2±0.4	4.4±0.4	4.9±0.3	5.0±0.3
標準製剤	3.1±0.2	4.3±0.2	4.4±0.2	5.0±0.5	5.0±0.3
	60 分	90 分	120 分	180 分	240 分
試験製剤	5.2±0.3	5.2±0.4	5.3±0.3	5.5±0.4	5.6±0.4
標準製剤	5.1±0.4	4.8±0.2	4.8±0.3	4.9±0.3	4.7±0.2
	300 分	360 分			
試験製剤	5.7±0.3	5.7±0.4			
標準製剤	4.7±0.2	4.9±0.5			

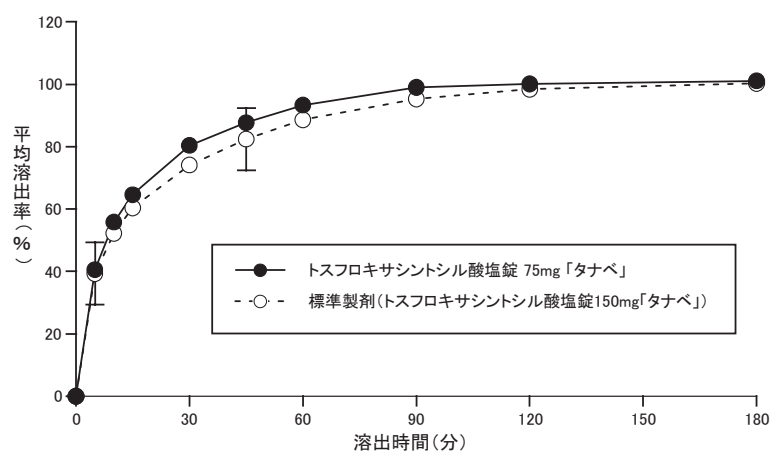
(n=12/時点)



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	40.6±2.6	55.8±2.7	64.6±2.4	80.4±2.4	87.7±2.8
標準製剤	39.3±1.4	52.2±1.2	60.4±1.5	74.1±1.9	82.4±2.5
	60 分	90 分	120 分	180 分	
試験製剤	93.3±2.6	99.0±1.8	100.1±0.9	101.1±1.3	
標準製剤	88.6±2.2	95.3±2.8	98.4±2.6	100.3±2.1	

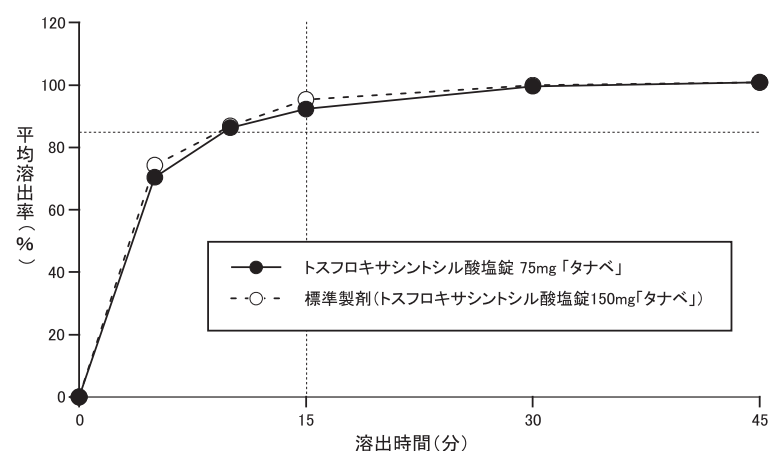
(n=12/時点)



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
試験製剤	70.4±1.1	86.3±0.8	92.3±1.2	99.6±1.2	100.9±1.2
標準製剤	74.3±2.3	86.9±2.8	95.4±1.9	99.9±1.4	100.8±1.0

(n=12/時点)



トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「タナベ」

トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「タナベ」は、1錠中トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg（トスフロキサシンとして 102mg）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（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：トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「タナベ」(Lot No. SLTA)

標準製剤：錠剤、150mg

(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：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		
	⑤	pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	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(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

b. 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

- 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%以上になるとき、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±15%の範囲にあること(①②④が該当)
- 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±9%の範囲にあること(③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	5	43.7	49.6	5.9	適
			30	84.6	86.7	2.1	
②	pH4.0	50	5	36.0	40.2	4.2	適
			45	86.2	86.9	0.7	
③	pH6.8	50	5 ~ 360	3.8 ~ 4.4	3.1 ~ 5.1	-1.0 ~ 1.1	適
④	水	50	10	42.4	52.2	9.8	適
			60	85.2	88.6	3.4	
⑤	pH4.0	100	15	90.7	95.4	5.7	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

トスフロキサシントシル酸塩錠 150mg「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。

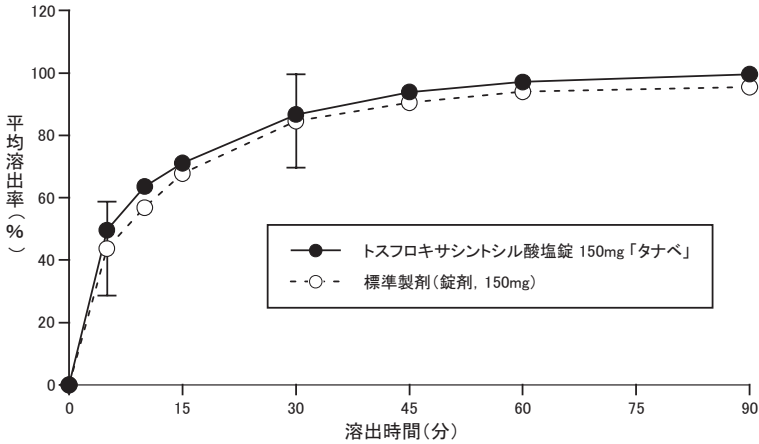
付表

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	49.6±3.1	63.6±2.7	71.1±3.8	86.7±2.2	93.9±1.5
標準製剤	43.7±3.3	56.8±1.7	67.8±2.1	84.6±2.0	90.5±1.1
	60 分	90 分			
試験製剤	97.1±1.5	99.6±1.4			
標準製剤	94.0±1.8	95.5±1.5			

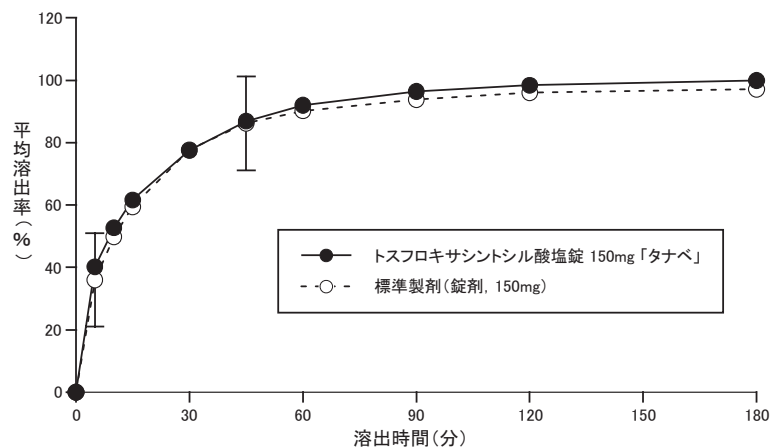
(n=12/時点)



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	40.2±2.8	52.7±1.8	61.6±2.1	77.5±2.6	86.9±2.0
標準製剤	36.0±3.3	49.8±2.9	59.4±2.5	77.7±2.9	86.2±2.8
	60 分	90 分	120 分	180 分	
試験製剤	92.0±2.0	96.4±1.8	98.4±0.9	99.9±1.1	
標準製剤	90.2±2.1	93.8±1.7	96.0±1.6	97.1±1.8	

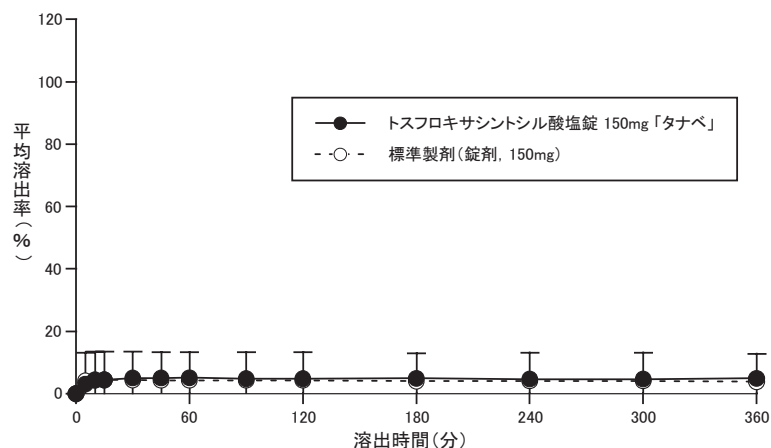
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	3.1±0.2	4.3±0.2	4.4±0.2	5.0±0.5	5.0±0.3
標準製剤	4.1±0.3	4.4±0.4	4.4±0.2	4.4±0.2	4.3±0.2
	60 分	90 分	120 分	180 分	240 分
試験製剤	5.1±0.4	4.8±0.2	4.8±0.3	4.9±0.3	4.7±0.2
標準製剤	4.3±0.2	4.3±0.7	4.3±0.4	4.0±0.3	4.1±0.3
	300 分	360 分			
試験製剤	4.7±0.2	4.9±0.5			
標準製剤	4.1±0.2	3.8±0.2			

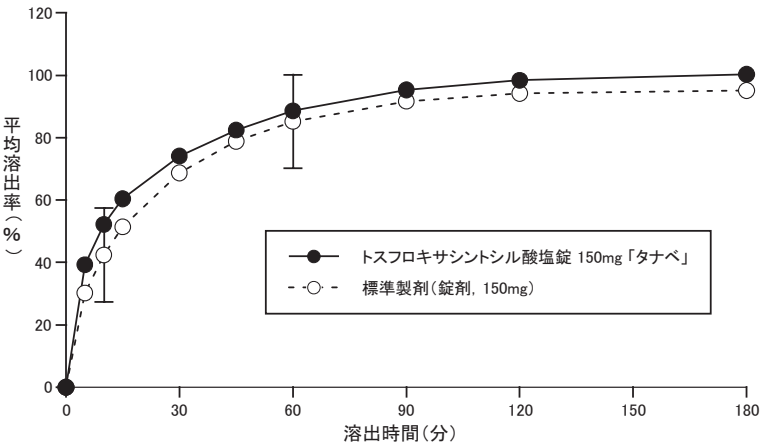
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	39.3±1.4	52.2±1.2	60.4±1.5	74.1±1.9	82.4±2.5
標準製剤	30.2±3.2	42.4±2.8	51.4±3.4	68.7±3.9	78.8±3.2
	60 分	90 分	120 分	180 分	
試験製剤	88.6±2.2	95.3±2.8	98.4±2.6	100.3±2.1	
標準製剤	85.2±3.7	91.7±2.8	94.2±2.6	95.1±2.6	

(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	74.3±2.3	86.9±2.8	95.4±1.9	99.9±1.4	100.8±1.0
標準製剤	69.9±3.1	84.2±2.5	90.7±4.2	97.2±2.4	99.5±1.8

(n=12/時点)

