ドネペジル塩酸塩 OD 錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロＥＳファーマ株式会社

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「タナベ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「タナベ」は、1 錠中にドネペジル塩酸塩 3mg 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 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：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「タナベ」（Lot No. DPD3-S1）
標準製剤：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」（Lot No. DPD5-I1）

(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：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	pH3.0：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試験ガイドライン」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」に従い行った。

(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（①②③⑤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%以上となるとき（④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±10%の範囲にあること

B. 個々の溶出率

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

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	判定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1.2	50	15	98.7	96.2	－	85%以上*2	適
②	pH3.0	50	15	100.7	99.6	－	85%以上*2	適
③	pH6.8	50	15	98.9	97.4	－	85%以上*2	適
④	水	50	5	77.8	69.9	-7.9	±10%以内*3	適
			45	85.3	83.9	-1.4	±10%以内*3	
⑤	pH3.0	100	15	99.4	99.6	－	85%以上*2	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 判定基準：試験製剤の平均溶出率
＊3 判定基準：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（%）*4	判定
①	pH1.2	50	15	1	95.4	96.2	0.8	適
				2	95.2		1.0	
				3	95.4		0.8	
				4	94.7		1.5	
				5	97.0		-0.8	
				6	96.1		0.1	
				7	99.0		-2.8	
				8	95.5		0.7	
				9	98.4		-2.2	
				10	96.1		0.1	
				11	95.9		0.3	
				12	95.8		0.4	
②	pH3.0	50	15	1	98.7	99.6	0.9	適
				2	97.8		1.8	
				3	100.2		-0.6	
				4	97.1		2.5	
				5	99.7		-0.1	
				6	96.7		2.9	
				7	98.9		0.7	
				8	100.1		-0.5	
				9	102.7		-3.1	
				10	101.0		-1.4	
				11	98.2		1.4	
				12	103.6		-4.0	

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 (%) ＊4	判定
③	pH6.8	50	15	1	98.9	97.4	-1.5	適
				2	98.3		-0.9	
				3	94.7		2.7	
				4	98.0		-0.6	
				5	97.4		0.0	
				6	96.7		0.7	
				7	97.8		-0.4	
				8	97.5		-0.1	
				9	98.0		-0.6	
				10	97.4		0.0	
				11	96.9		0.5	
				12	96.7		0.7	
④	水	50	45	1	83.6	83.9	0.3	適
				2	85.7		-1.8	
				3	85.6		-1.7	
				4	86.2		-2.3	
				5	85.9		-2.0	
				6	85.1		-1.2	
				7	83.6		0.3	
				8	82.8		1.1	
				9	82.0		1.9	
				10	82.5		1.4	
				11	82.9		1.0	
				12	80.3		3.6	
⑤	pH3.0	100	15	1	96.4	99.6	3.2	適
				2	101.0		-1.4	
				3	99.0		0.6	
				4	102.3		-2.7	
				5	97.6		2.0	
				6	99.5		0.1	
				7	101.6		-2.0	
				8	99.3		0.3	
				9	99.2		0.4	
				10	99.2		0.4	
				11	99.9		-0.3	
				12	100.0		-0.4	

＊4 溶出率の差（%）=標準製剤の平均溶出率（%）－個々の溶出率（%）

3. 結論

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「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。

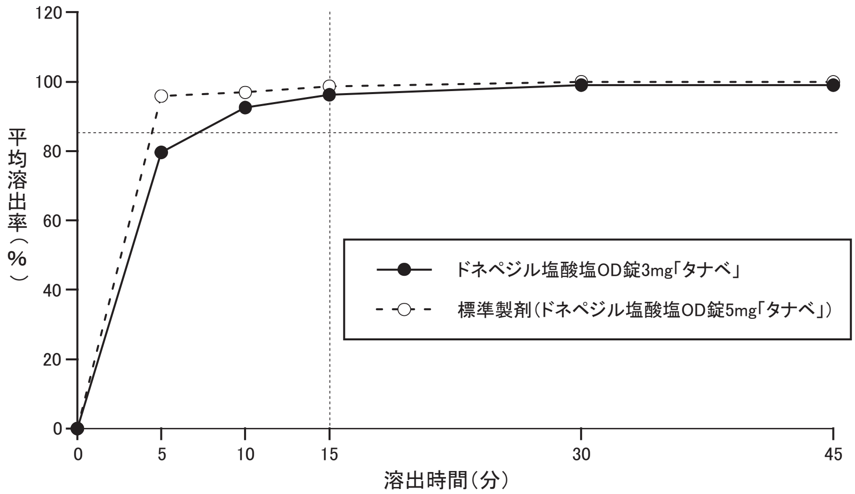
付表

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	79.6±3.8	92.5±1.4	96.2±1.3	99.0±1.3	99.0±1.4
標準製剤	95.9±3.0	96.9±1.7	98.7±1.7	100.0±1.7	99.9±1.5

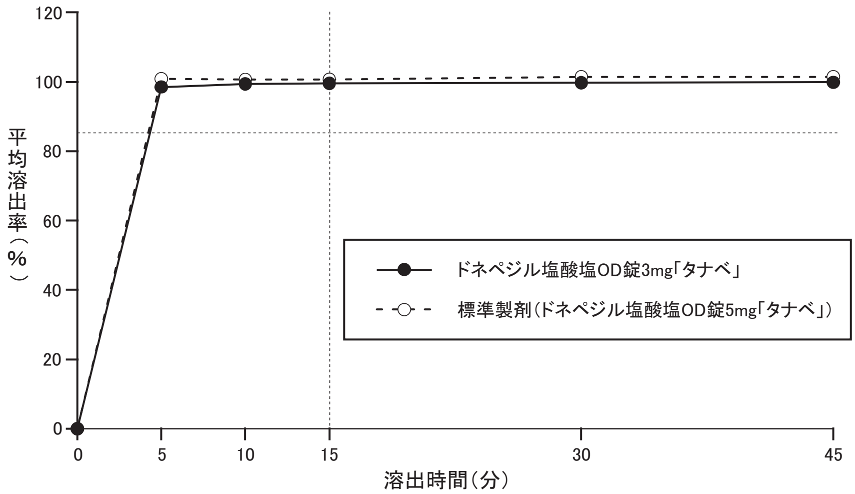
(n=12／時点)



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	98.5±1.9	99.4±2.2	99.6±2.1	99.7±2.1	99.9±2.1
標準製剤	100.9±1.4	100.7±1.3	100.7±1.3	101.5±1.6	101.5±1.4

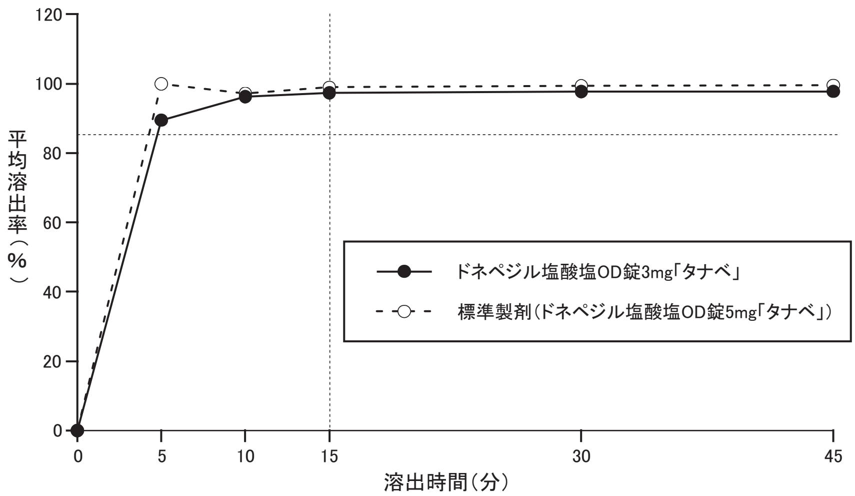
(n=12／時点)



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
試験製剤	89.5±1.4	96.3±1.1	97.4±1.1	97.7±1.1	97.8±1.4
標準製剤	100.0±3.9	97.2±2.4	98.9±2.2	99.3±2.2	99.5±2.3

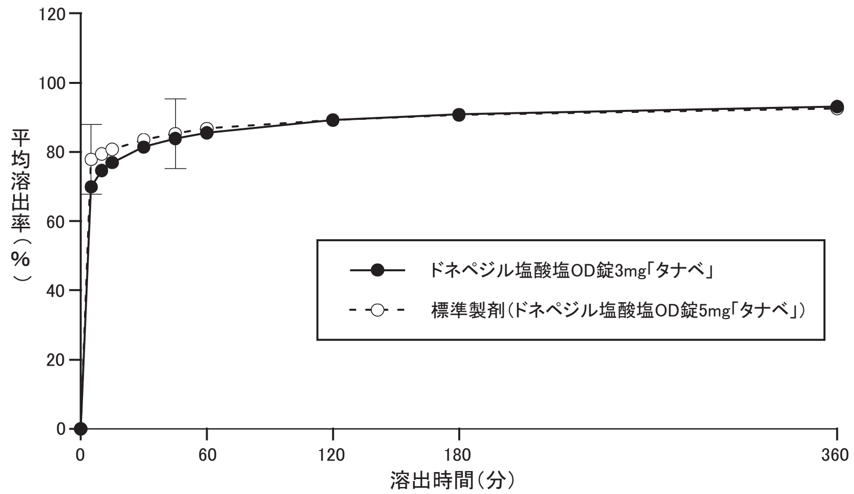
(n=12／時点)



④試験液：水　回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	69.9±1.5	74.6±1.6	76.9±1.4	81.4±2.0	83.9±1.9
標準製剤	77.8±2.2	79.4±1.4	80.7±1.2	83.5±1.1	85.3±1.1
	60 分	120 分	180 分	360 分	
試験製剤	85.5±1.9	89.1±1.9	90.8±2.0	93.1±1.8	
標準製剤	86.7±1.2	89.2±1.1	90.6±1.1	92.5±1.4	

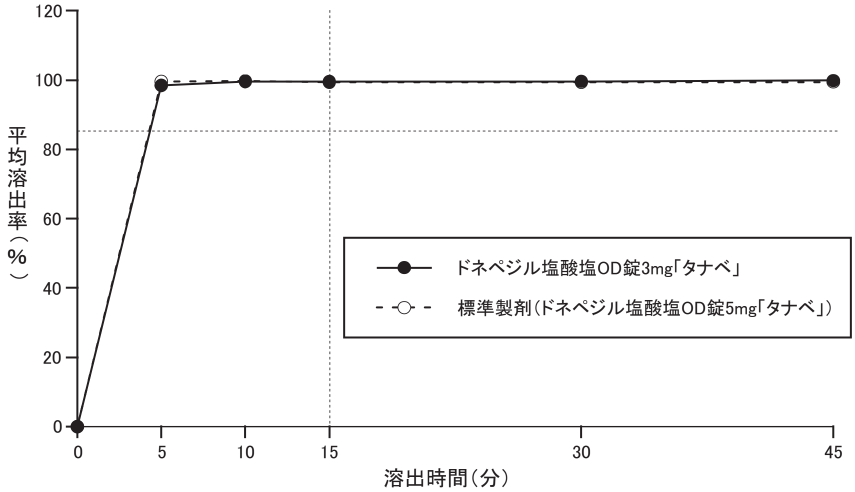
(n=12／時点)



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	98.5±1.7	99.6±1.7	99.6±1.6	99.6±1.7	99.8±1.7
標準製剤	99.6±1.2	99.7±1.2	99.4±1.2	99.4±1.2	99.5±1.3

(n=12／時点)



ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」は、1 錠中にドネペジル塩酸塩 5mg 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：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」(Lot No. DPD5−I1)

標準製剤：OD 錠、5mg（Lot No. 93A18K）

(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：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	pH3.0：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試験ガイドライン」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」に従い行った。

(3) 判定基準

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(①②③⑤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. 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%以上 80%に達しないとき(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 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は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあること、又は f 2 関数の値が 46 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		f2 関数の値	判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1.2	50	15	99.8	98.7	－	85%以上*1	適
②	pH3.0	50	15	91.0	100.7	－	85%以上*1	適
③	pH6.8	50	15	93.8	98.9	－	85%以上*1	適
④	水	50	5	30.4	77.8	16.0	46 以上*2	不適
			10	34.4	79.4			
			15	35.4	80.7			
			30	36.4	83.5			
			45	37.1	85.3			
			60	38.1	86.7			
			120	41.5	89.2			
			180	44.5	90.6			
			360	50.5	92.5			
⑤	pH3.0	100	15	98.2	99.4	－	85%以上*1	適

＊1 判定基準：試験製剤の平均溶出率
＊2 判定基準：f2 関数の値

3. 結論

ドネペジル塩酸塩 OD 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た結果、水以外の各試験液では両製剤の溶出挙動に類似性が認められたが、水では類似性が認められなかった。

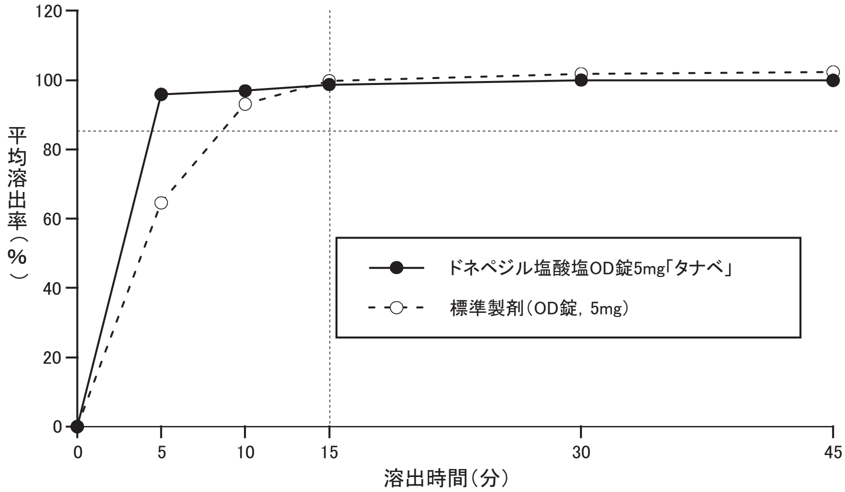
付表

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	95.9±3.0	96.9±1.7	98.7±1.7	100.0±1.7	99.9±1.5
標準製剤	64.6±4.6	93.1±2.2	99.8±1.3	101.8±1.4	102.3±1.3

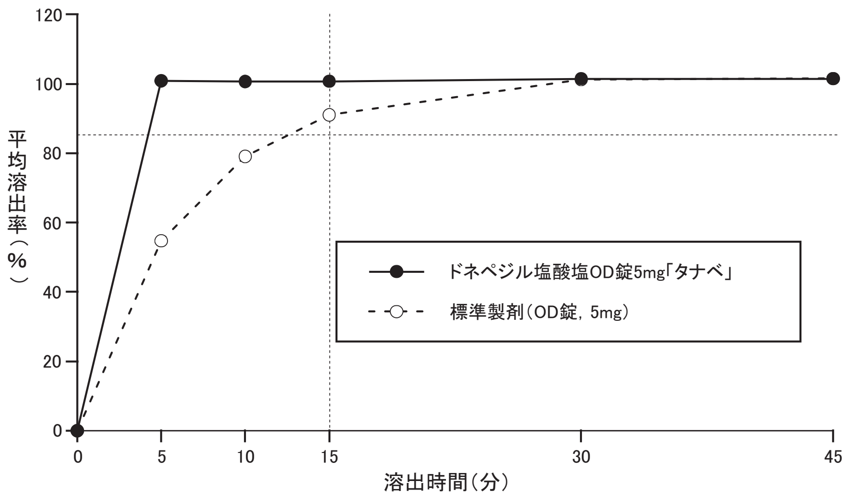
(n=12／時点)



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	100.9±1.4	100.7±1.3	100.7±1.3	101.5±1.6	101.5±1.4
標準製剤	54.7±4.5	79.1±2.5	91.0±2.1	101.3±1.9	101.5±1.4

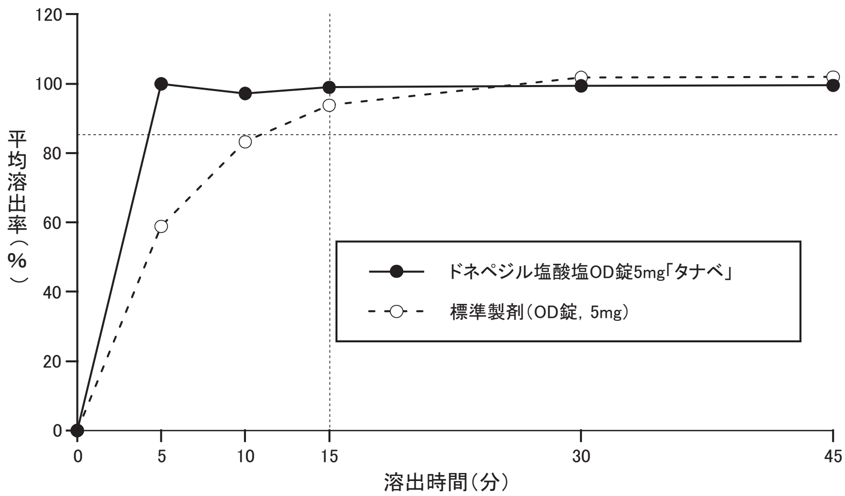
(n=12／時点)



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
試験製剤	100.0±3.9	97.2±2.4	98.9±2.2	99.3±2.2	99.5±2.3
標準製剤	58.9±3.4	83.2±1.9	93.8±1.6	100.7±1.6	101.9±1.5

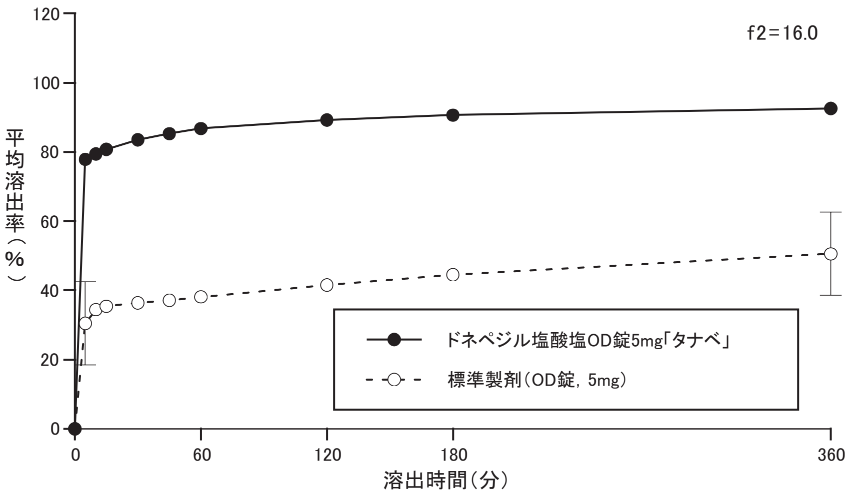
(n=12／時点)



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	77.8±2.2	79.4±1.4	80.7±1.2	83.5±1.1	85.3±1.1
標準製剤	30.4±3.2	34.4±1.9	35.4±1.3	36.4±1.3	37.1±1.4
	60 分	120 分	180 分	360 分	
試験製剤	86.7±1.2	89.2±1.1	90.6±1.1	92.5±1.4	
標準製剤	38.1±1.5	41.5±2.1	44.5±1.4	50.5±1.4	

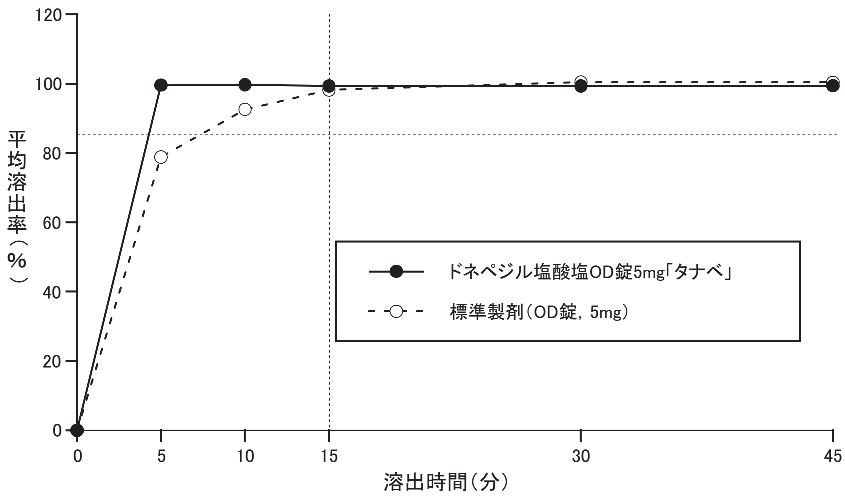
(n=12／時点)



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	99.6±1.2	99.7±1.2	99.4±1.2	99.4±1.2	99.5±1.3
標準製剤	78.9±3.7	92.6±2.0	98.2±1.4	100.5±1.5	100.4±1.5

(n=12／時点)



ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」は、1 錠中にドネペジル塩酸塩 10mg 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：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」(Lot No. DPD10−I1)

標準製剤：先発品(OD 錠、10mg)

(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：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	pH3.0：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試験ガイドライン」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」に従い行った。

(3) 判定基準

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(①②③⑤が該当)、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又 15 分における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。

b. 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(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 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、又は f2 関数の値が 53 以上であること。

2. 結果

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12		f2 関数の値	判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1.2	50	15	96.56	99.20	−	85%以上*1	適
②	pH3.0	50	15	98.78	101.28	−	85%以上*1	適
③	pH6.8	50	15	98.88	99.37	−	85%以上*1	適
④	水	50	5	32.57	81.51	18.9	53 以上*2	非適
			10	39.06	82.52			
			15	40.00	83.30			
			30	41.44	84.89			
			45	42.61	85.96			
			60	43.03	87.00			
			120	43.48	89.19			
			180	44.67	90.22			
			360	45.72	92.09			
⑤	pH3.0	100	15	100.11	101.30	−	85%以上*1	適

＊1 判定基準：試験製剤の平均溶出率
＊2 判定基準：f2 関数の値

3. 結論

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「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、水以外の各試験液では両製剤の溶出挙動に類似性が認められたが、水では類似性が認められなかった。

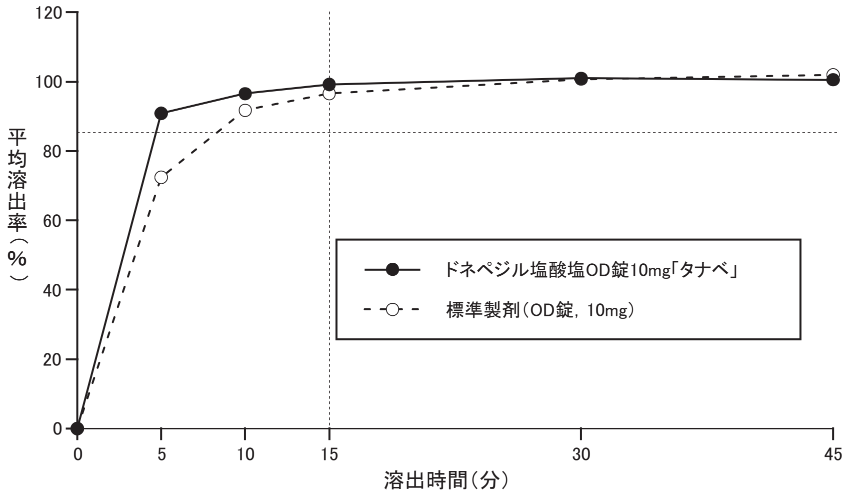
付表

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	90.85±3.11	96.53±1.89	99.20±1.87	100.97±1.93	100.56±1.95
標準製剤	72.44±5.10	91.73±2.03	96.56±1.19	100.74±1.25	101.93±1.08

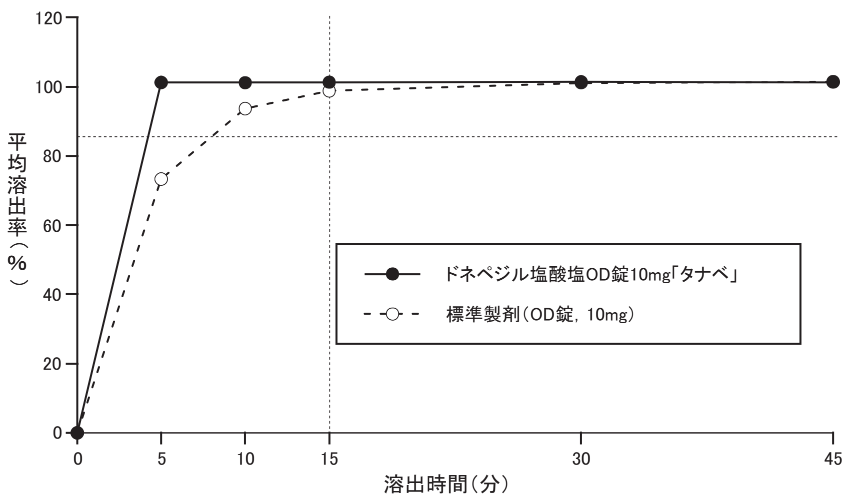
(n=12／時点)



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	101.20±1.20	101.13±1.20	101.28±1.20	101.37±1.29	101.31±1.27
標準製剤	73.29±8.28	93.66±3.31	98.78±1.76	101.12±1.43	101.48±1.52

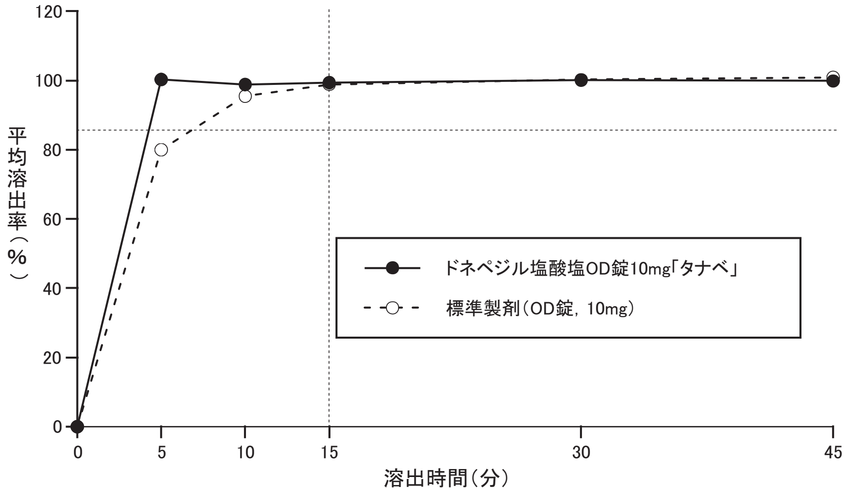
(n=12／時点)



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	100.26± 3.34	98.84±1.74	99.37±1.66	100.06±1.52	99.86±1.86
標準製剤	79.99±10.40	95.44±3.31	98.88±1.88	100.23±1.67	100.91±1.55

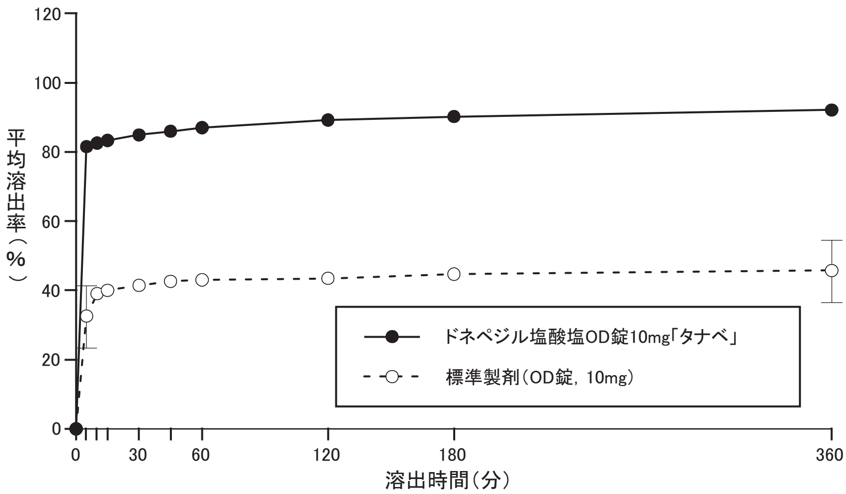
(n=12／時点)



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	81.51±2.36	82.52±2.45	83.30±2.30	84.89±2.09	85.96±1.91
標準製剤	32.57±4.11	39.06±1.78	40.00±1.18	41.44±0.88	42.61±1.00
	60 分	120 分	180 分	360 分	
試験製剤	87.00±2.21	89.19±1.96	90.22±2.12	92.09±1.87	
標準製剤	43.03±0.75	43.48±0.69	44.67±0.60	45.72±0.52	

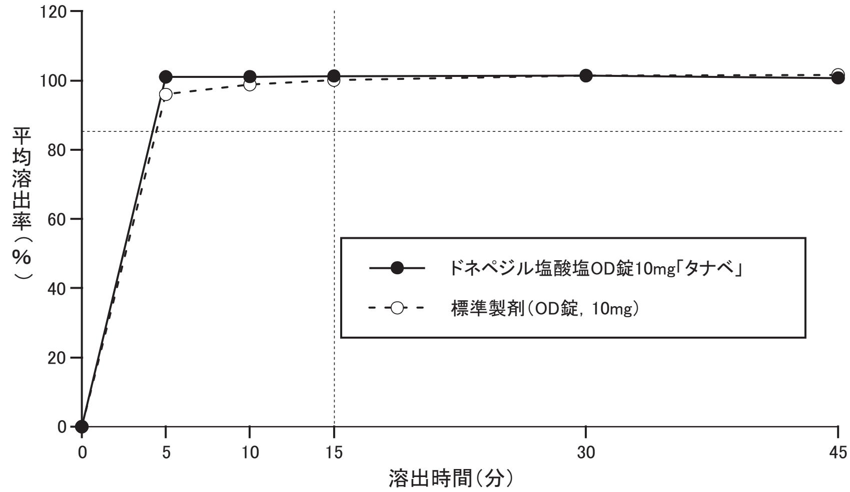
(n=12／時点)



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	101.04±1.26	101.12±1.41	101.30±1.28	101.35±1.39	100.75±1.42
標準製剤	95.98±3.49	98.82±1.25	100.11±1.03	101.43±1.12	101.63±1.01

(n=12／時点)



(2017 年 10 月改訂)