

クエチアピン錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」は、1 錠中にクエチアピソマル酸塩 28.78mg (クエチアピンとして 25mg) 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」(薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」(Lot No.QU25-I1)

標準製剤：先発医薬品(錠剤)、25mg

有効成分：クエチアピソマル酸塩

(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	pH3.0：0.05mol/L リン水素二ナトリウム・ 0.025mol/L クエン酸緩衝液		
	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	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 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(①②③④⑤)、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。

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	98.83	100.03	85%以上	適
③	pH3.0	50	15	99.13	99.65	85%以上	適
③	pH6.8	50	15	88.28	86.77	85%以上	適
④	水	50	15	96.81	96.88	85%以上	適
⑤	pH6.8	100	15	99.73	98.88	85%以上	適

*1 判定基準：試験製剤の平均溶出率

3. 結論

クエチアピン錠 25mg 「ヨシトミ」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、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

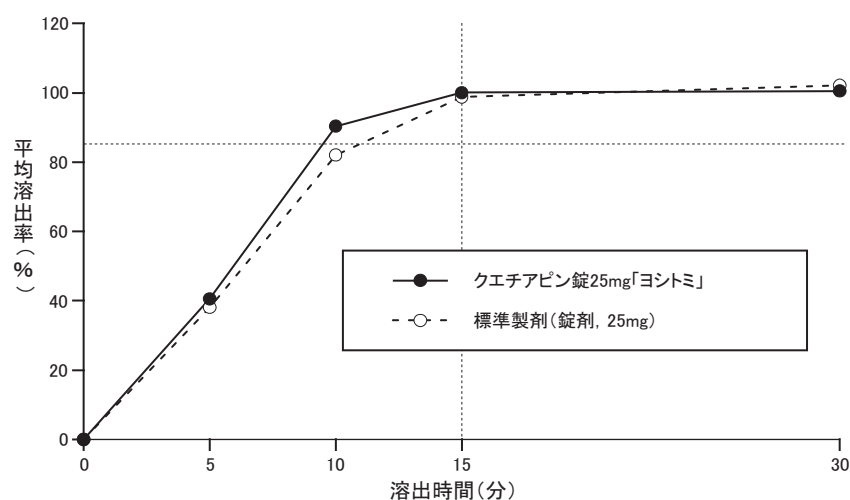
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)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	40.55±5.55	90.39±6.55	100.03±0.38	100.55±0.77
標準製剤	38.13±5.70	82.05±6.28	98.83±3.12	102.10±1.62

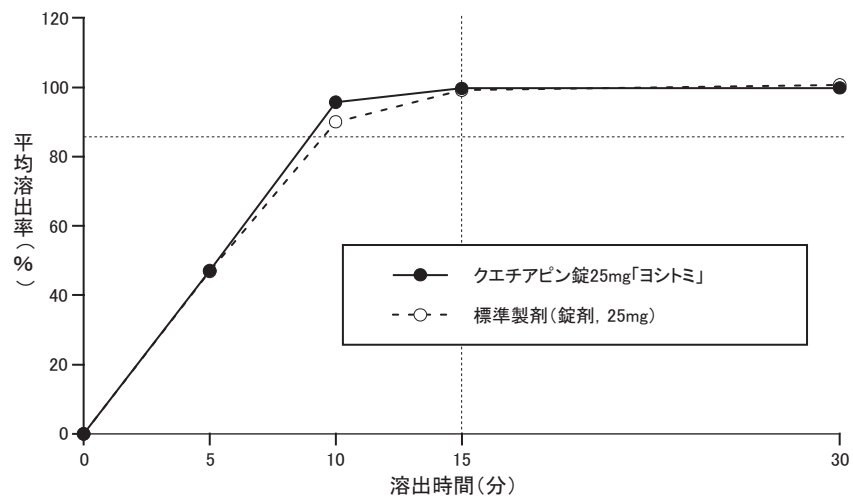
(n=12/時点)



②試験液：pH3.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	47.10±8.38	95.68±2.53	99.65±0.60	99.80±0.59
標準製剤	46.84±5.63	90.03±6.25	99.13±2.31	100.63±1.70

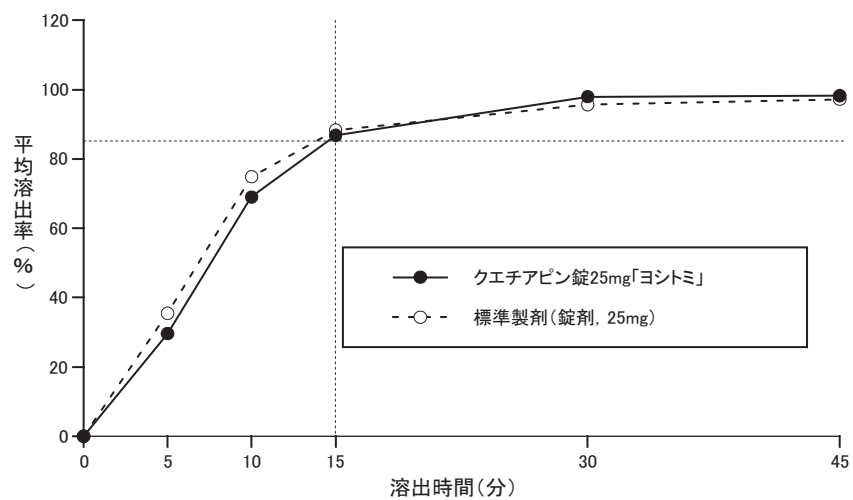
(n=12/時点)



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	29.63±2.44	68.99±2.61	86.77±1.93	97.96±1.42	98.24±0.85
標準製剤	35.46±5.34	74.87±3.97	88.28±3.28	95.68±2.09	97.23±2.60

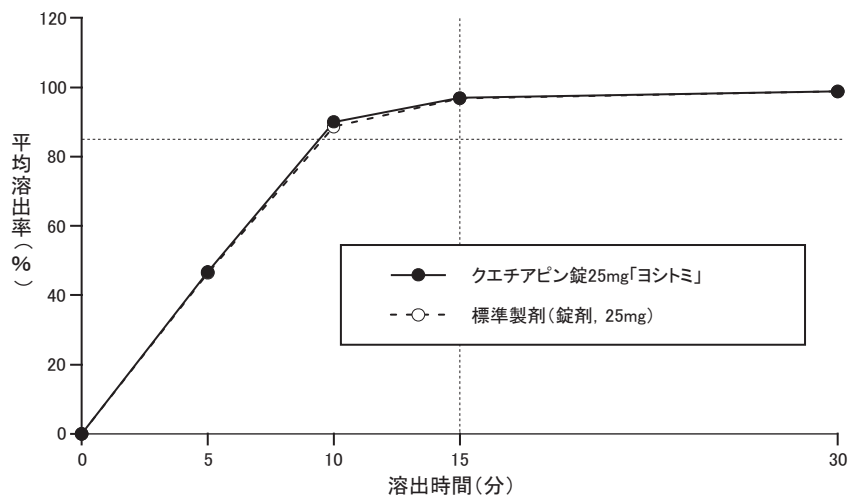
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	46.68±3.03	90.03±2.71	96.88±1.31	98.76±0.70
標準製剤	46.41±7.39	88.62±9.20	96.81±5.03	98.78±2.77

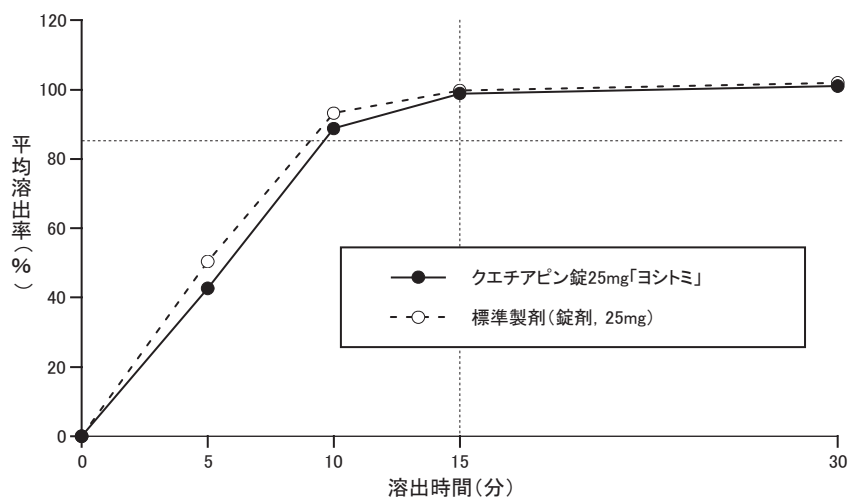
(n=12/時点)



⑤試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	42.66±3.62	88.78±1.78	98.88±2.01	101.02±1.44
標準製剤	50.42±2.94	93.21±2.04	99.73±1.02	101.95±0.94

(n=12/時点)



クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」

クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」は、1錠中にクエチアピソフマル酸塩 115.13mg（クエチアピンとして 100mg）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」（薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正）に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」（Lot No.QU100-I1）

標準製剤：先発医薬品（錠剤）、100mg

有効成分：クエチアピソフマル酸塩

(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	pH3.0：0.05mol/L リソ水素二ナトリウム・ 0.025mol/L クエン酸緩衝液		
	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	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 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

- 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合（①②④⑤）、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。
- 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合（③）、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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

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	判定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1.2	50	15	92.79	99.72	—	85%以上*2	適
②	pH3.0	50	15	95.61	96.30	—	85%以上*2	適
③	pH6.8	50	10	62.27	62.78	0.51	±15%以内*3	適
			15	81.12	83.47	2.35	±15%以内*3	適
④	水	50	15	93.43	89.14	—	85%以上*2	適
⑤	pH6.8	100	15	94.40	94.86	—	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

3. 結論

クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」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、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

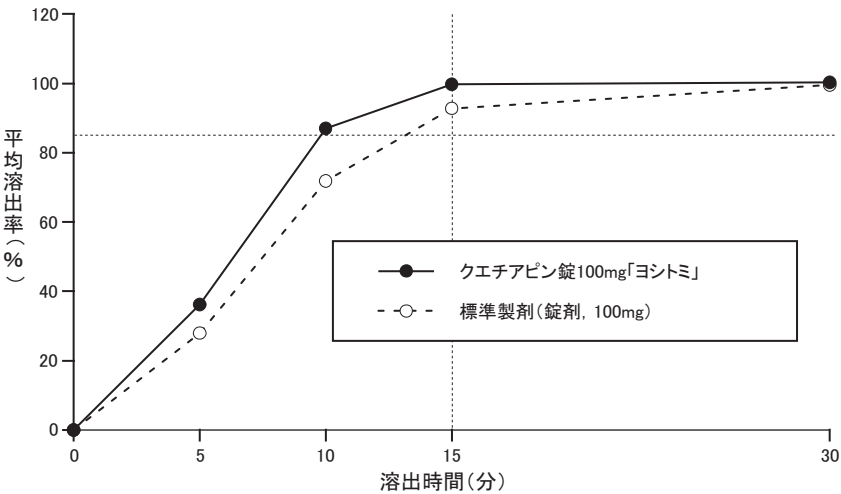
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)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	36.19±7.91	87.03±8.39	99.72±1.50	100.28±0.63
標準製剤	27.96±7.44	71.85±6.13	92.79±4.35	99.53±1.93

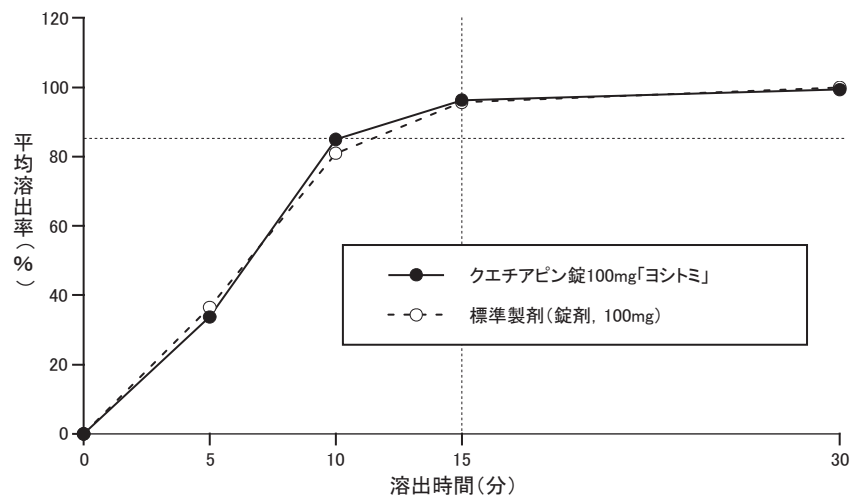
(n=12/時点)



②試験液：pH3.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5分	10分	15分	30分
試験製剤	33.73±13.85	84.92±17.25	96.30±5.87	99.31±2.20
標準製剤	36.49± 8.06	80.94±11.37	95.61±7.23	99.94±2.42

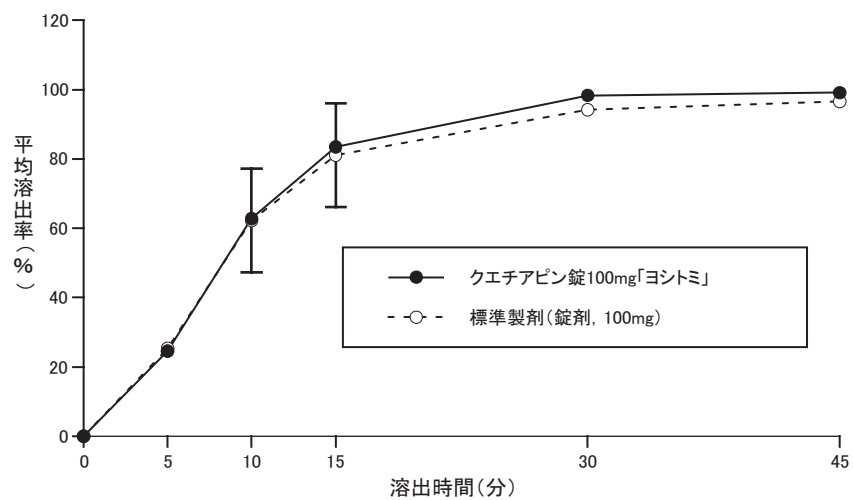
(n=12/時点)



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	24.56±5.78	62.78±5.75	83.47±2.89	98.33±0.95	99.10±1.01
標準製剤	25.37±4.04	62.27±4.97	81.12±3.48	94.17±2.25	96.56±2.45

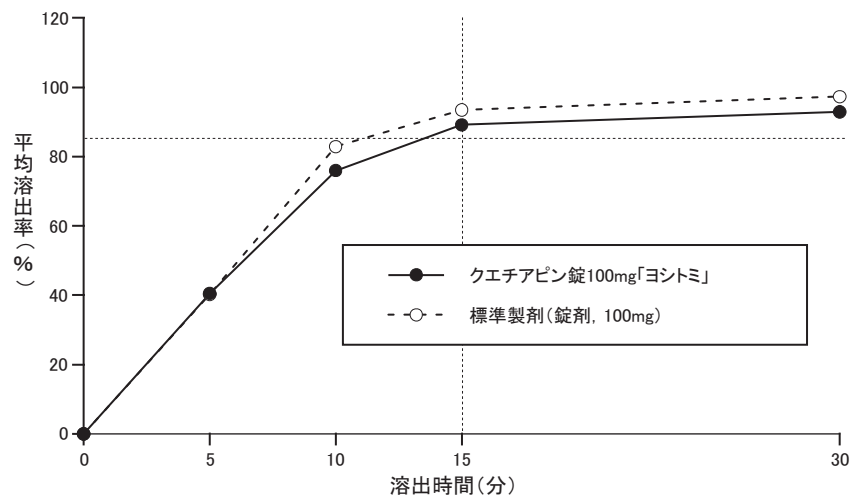
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5分	10分	15分	30分
試験製剤	40.53±2.60	75.97±3.71	89.14±4.69	92.88±2.18
標準製剤	40.24±5.17	82.88±4.73	93.43±4.62	97.29±3.29

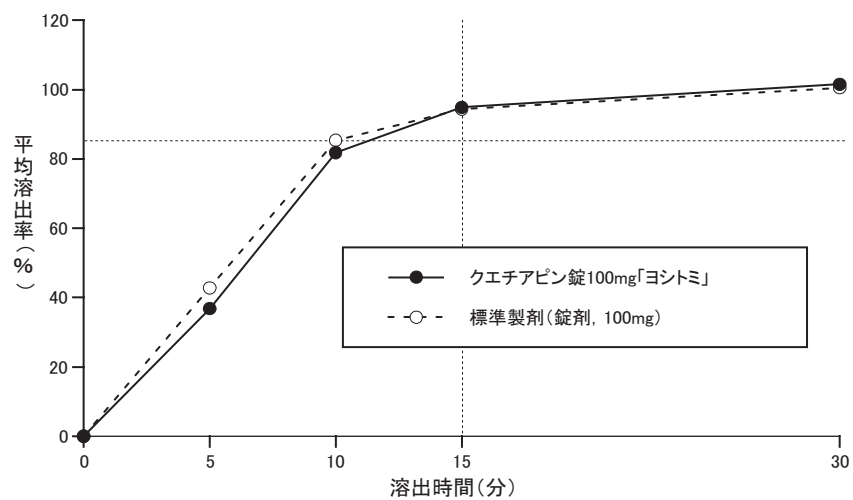
(n=12/時点)



⑤試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5分	10分	15分	30分
試験製剤	36.84±2.89	81.83±3.37	94.86±2.11	101.54±1.02
標準製剤	42.80±3.80	85.38±3.86	94.40±3.60	100.55±2.11

(n=12/時点)



クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」

クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」は、1錠中にクエチアピソフマル酸塩 230.26mg（クエチアピンとして 200mg）を含有するフィルムコーティング錠である。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」（薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正）「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クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」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、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して、クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」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：クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」(Lot No.QU200-S1)

標準製剤：クエチアピン錠 100mg「ヨシトミ」(Lot No.QU100-I1)

有効成分：クエチアピソフマル酸塩

(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	pH3.0：0.05mol/L リン水素二ナトリウム・ 0.025mol/L クエン酸緩衝液		
	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	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 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

- 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合(①②④⑤)、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 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。
- 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合(③)、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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

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。

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	99.72	100.23	—	85%以上* ²	適
②	pH3.0	50	15	96.30	97.48	—	85%以上* ²	適
③	pH6.8	50	10	62.78	62.21	-0.57	±10%以内* ³	適
			15	83.47	78.66	-4.81	±10%以内* ³	適
④	水	50	15	89.14	91.48	—	85%以上* ²	適
⑤	pH6.8	100	15	94.86	97.26	—	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	100.3	100.23	0.07	適
				2	101.3		1.07	
				3	100.6		0.37	
				4	102.0		1.77	
				5	100.3		0.07	
				6	100.6		0.37	
				7	96.7		3.53	
				8	100.4		0.17	
				9	100.7		0.47	
				10	100.3		0.07	
				11	100.9		0.67	
				12	98.6		1.63	
②	pH3.0	50	15	1	92.6	97.48	4.88	適
				2	98.2		0.72	
				3	99.2		1.72	
				4	101.5		4.02	
				5	100.8		3.32	
				6	101.5		4.02	
				7	89.4		8.08	
				8	92.0		5.48	

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
②	pH3.0	50	15	9	98.3	97.48	0.82	適
				10	99.2		1.72	
				11	97.7		0.22	
				12	99.3		1.82	
③	pH6.8	50	15	1	78.2	78.66	0.46	適
				2	82.5		3.84	
				3	74.0		4.66	
				4	76.5		2.16	
				5	77.1		1.56	
				6	77.0		1.66	
				7	80.9		2.24	
				8	84.7		6.04	
				9	75.9		2.76	
				10	78.0		0.66	
				11	76.0		2.66	
				12	83.1		4.44	
④	水	50	15	1	91.8	91.48	0.32	適
				2	91.1		0.38	
				3	94.7		3.22	
				4	91.2		0.28	
				5	91.9		0.42	
				6	89.0		2.48	
				7	93.4		1.92	
				8	93.9		2.42	
				9	89.0		2.48	
				10	87.2		4.28	
				11	92.9		1.42	
				12	91.6		0.12	
⑤	pH6.8	100	15	1	97.6	97.26	0.34	適
				2	97.7		0.44	
				3	97.8		0.54	
				4	101.0		3.74	
				5	97.1		0.16	
				6	97.9		0.64	
				7	98.1		0.84	
				8	98.8		1.54	

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
⑤	pH6.8	100	15	9	95.3	97.26	1.96	適
				10	96.6		0.66	
				11	94.5		2.76	
				12	94.7		2.56	

*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

クエチアピン錠 200mg「ヨシトミ」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、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

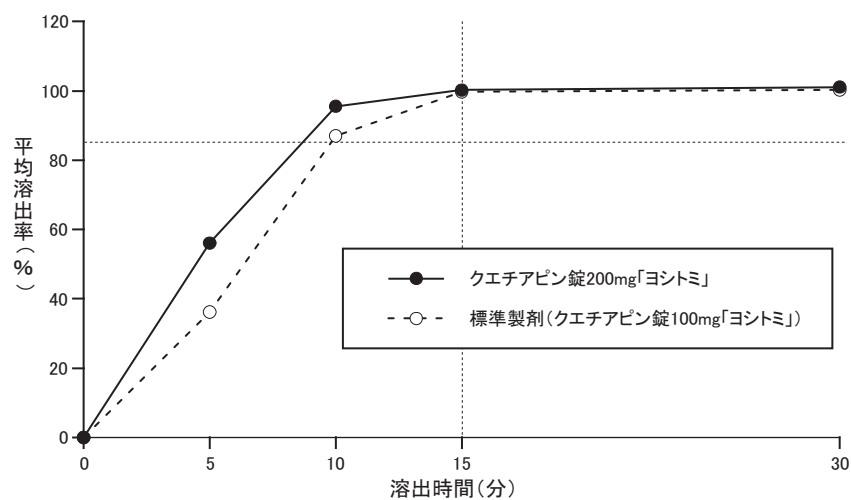
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)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	56.09±2.42	95.54±4.15	100.23±1.36	101.09±0.67
標準製剤	36.19±7.91	87.03±8.39	99.72±1.50	100.28±0.63

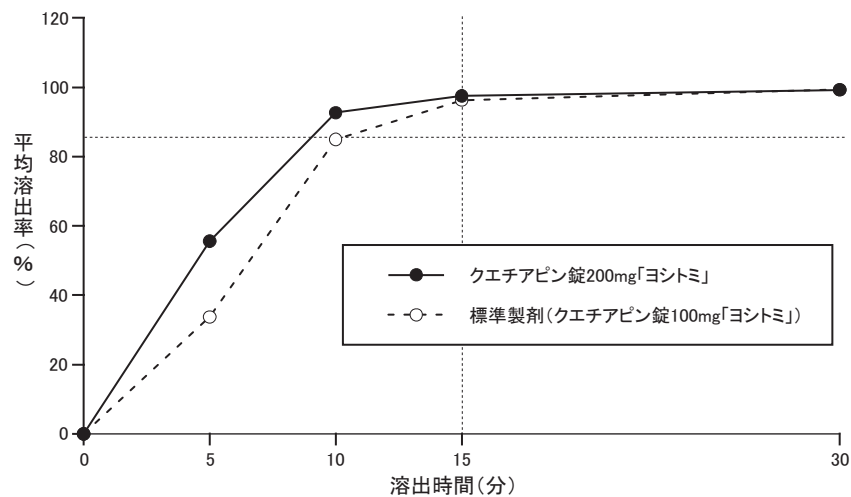
(n=12/時点)



②試験液：pH3.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	55.62± 6.47	92.65± 4.77	97.48±3.97	99.24±2.25
標準製剤	33.73±13.85	84.92±17.25	96.30±5.87	99.31±2.20

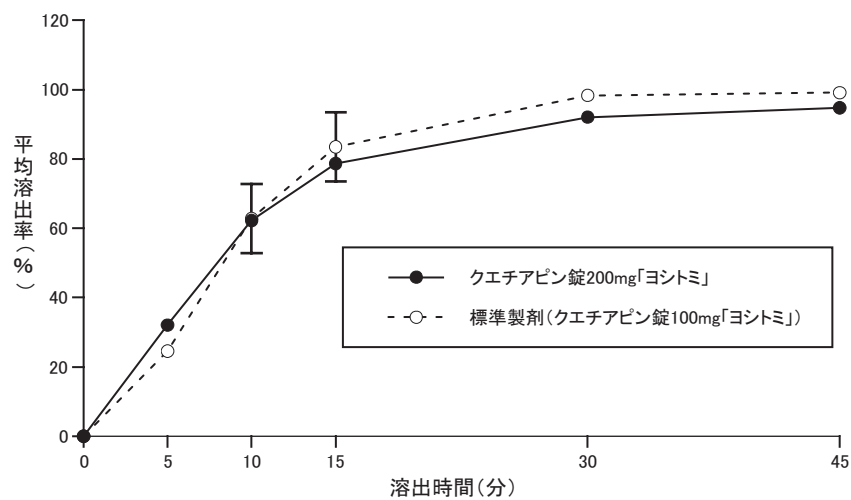
(n=12/時点)



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	32.08±3.69	62.21±1.55	78.66±3.34	92.07±2.76	94.75±2.19
標準製剤	24.56±5.78	62.78±5.75	83.47±2.89	98.33±0.95	99.10±1.01

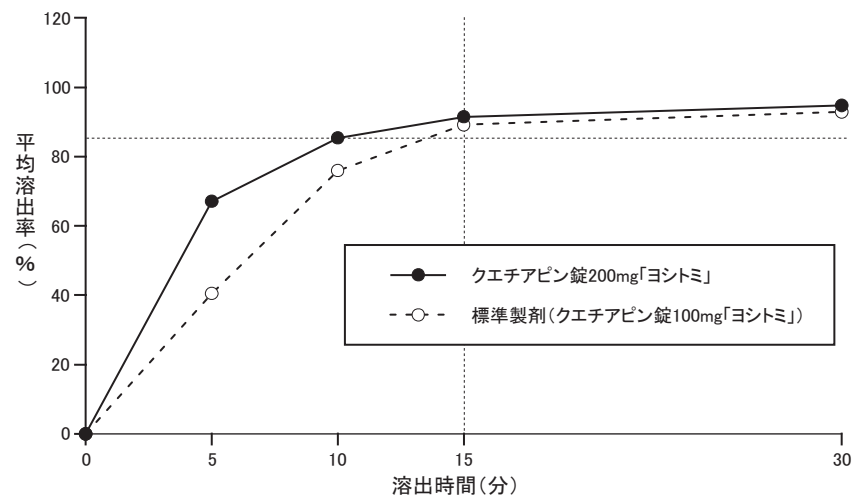
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5分	10分	15分	30分
試験製剤	67.11±5.70	85.39±4.78	91.48±2.20	94.78±1.23
標準製剤	40.53±2.60	75.97±3.71	89.14±4.69	92.88±2.18

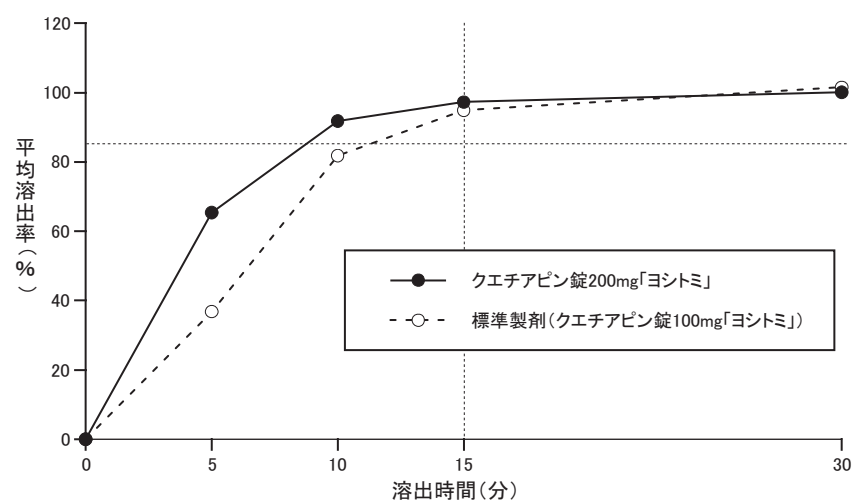
(n=12/時点)



⑤試験液：pH6.8 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5分	10分	15分	30分
試験製剤	65.40±3.74	91.80±2.88	97.26±1.82	100.07±0.76
標準製剤	36.84±2.89	81.83±3.37	94.86±2.11	101.54±1.02

(n=12/時点)



(2017年10月改訂)