

バルヒディオ配合錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロESファーマ株式会社

バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」

バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」は、1錠中にバルサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 6.25mg 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 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 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バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」の処方と比較したところ、C 水準であった。

バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」を標準製剤として、「第 3 章. 2. 要求される試験 C 水準」に従い 4 液性で溶出挙動の同等性を評価した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」(Lot No. ZHVA)

標準製剤：バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」(Lot No. ZHWB)

有効成分：バルサルタン、ヒドロクロロチアジド

(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		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」に従い試験液を選択した。

*：ヒドロクロロチアジドは省略

(3) 判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

A. 平均溶出率

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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±10%の範囲にある。

バルサルタン：③④

ヒドロクロロチアジド：①②③④

② 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合

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。

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 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、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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2
関数の値は 50 以上である。

バルサルタン：②⑤

- 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 85%に達
しないとき、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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値
が 55 以上である。

バルサルタン：①

- c. 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以
上である。

ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の
場合、規定された試験時間でのみ評価し、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。

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。

- a. 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。

バルサルタン：②③④

ヒドロクロチアジド：①②③④

- b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 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。

バルサルタン：①⑤

- c. 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。

ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場
合、規定された試験時間でのみ評価し、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。

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。

バルサルタン：平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定 時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
①	pH1.2	50	10	42.6	44.0	1.4	±8%以内	適
			120	84.2	83.7	-0.5		
②	pH3.0	50	5	37.7	38.7	1.0	±10%以内	適
			60	86.2	84.5	-1.7		
③	pH6.8	50	15	96.6	94.2	-2.4	85%以上又は ±10%以内	適
④	水	50	15	95.2	94.4	-0.8	85%以上又は ±10%以内	適
⑤	pH3.0	100	5	48.2	50.3	2.1	±10%以内	適
			30	82.4	83.8	1.4		

*1 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：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

バルサルタン：個々の溶出率(%)を用いての判定

試験液	回転数 (rpm)	最終比較時点 (分)	判定結果		判定基準	判定
pH1.2	50	120	±12%を超えるもの	0 個	試験製剤の平均溶出率±12%の 範囲を超えるものが 12 個中 1 個 以下で、±20%の範囲を超えるも のがない	適
			±20%を超えるもの	0 個		
pH3.0	50	60	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		
pH6.8	50	15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		
水	50	15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		
pH3.0	100	30	±12%を超えるもの	0 個	試験製剤の平均溶出率±12%の 範囲を超えるものが 12 個中 1 個 以下で、±20%の範囲を超えるも のがない	適
			±20%を超えるもの	0 個		

ヒドロクロロチアジド：平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定 時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
①	pH1.2	50	15	99.1	99.3	0.2	85%以上又は ±10%以内	適
②	pH3.0	50	15	96.9	94.9	-2.0		適
③	pH6.8	50	15	92.6	92.5	-0.1		適
④	水	50	15	94.8	94.0	-0.8		適

*1 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：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

ヒドロクロロチアジド：個々の溶出率(%)を用いての判定

試験液	回転数 (rpm)	最終比較時点 (分)	判定結果		判定基準	判定
pH1.2	50	15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		
pH3.0	50	15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		
pH6.8	50	15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		
水	50	15	±15%を超えるもの	0 個	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	適
			±25%を超えるもの	0 個		

3. 結論

バルヒディオ配合錠 MD「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

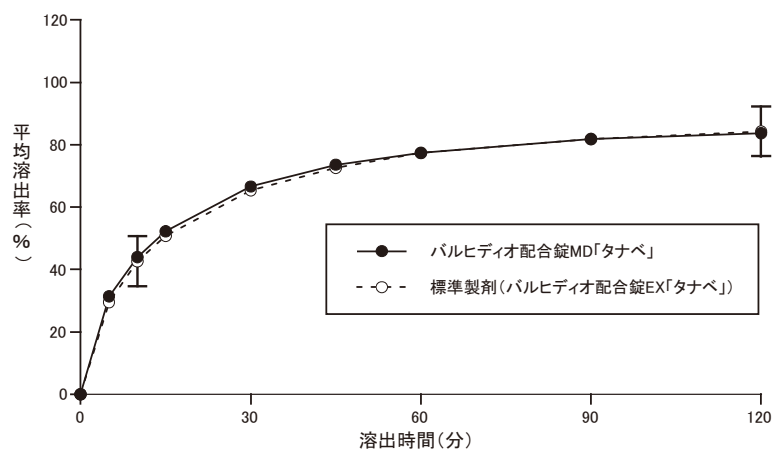
各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

1) バルサルタン

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	31.4±4.4	44.0±3.4	52.2±2.5	66.6±1.7
標準製剤	29.5±3.7	42.6±3.7	50.8±2.3	65.4±1.3
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	73.6±1.2	77.4±0.9	81.8±0.8	83.7±0.5
標準製剤	72.6±1.0	77.3±1.0	81.8±0.9	84.2±0.7

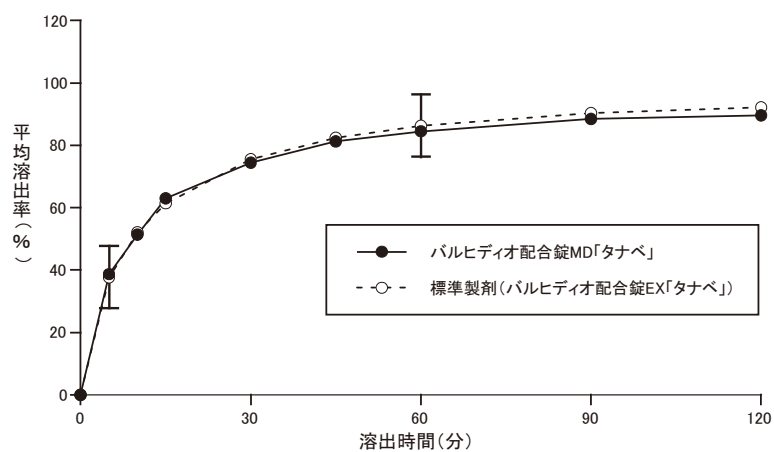
(n=12/時点)



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	38.7±4.7	51.4±2.9	63.0±3.4	74.4±2.0
標準製剤	37.7±4.2	52.1±3.1	61.4±2.6	75.5±2.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	81.2±2.1	84.5±2.2	88.4±2.3	89.6±2.3
標準製剤	82.4±1.8	86.2±1.9	90.3±1.9	92.1±1.9

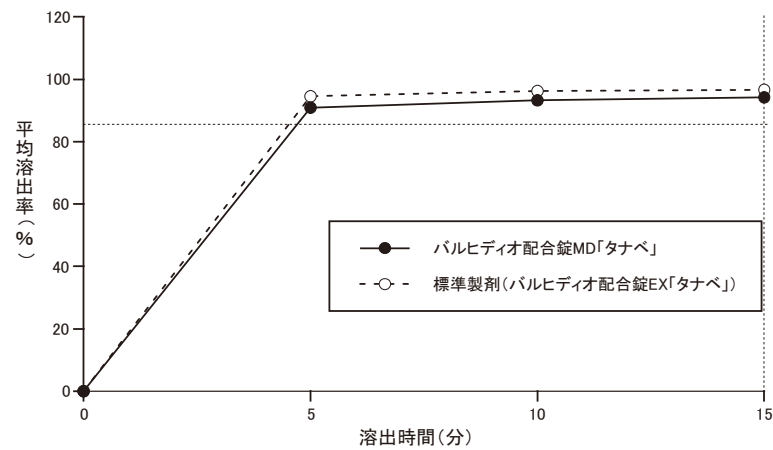
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)		
	5分	10分	15分
試験製剤	90.9±5.8	93.2±5.0	94.2±4.4
標準製剤	94.5±1.4	96.2±1.5	96.6±1.5

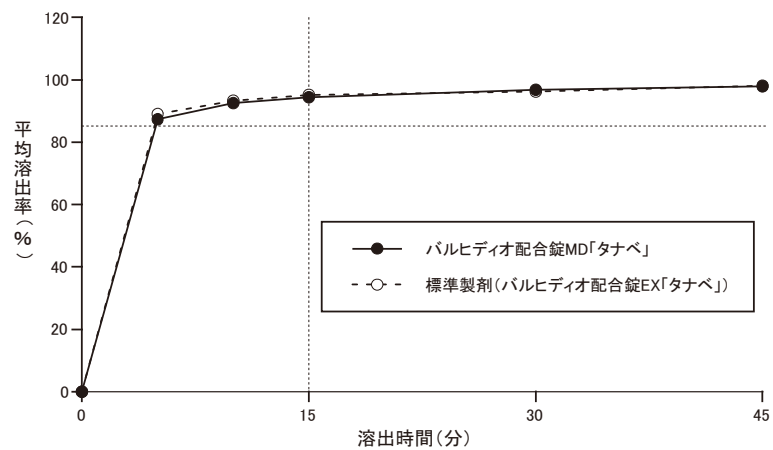
(n=12/時点)



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	87.3±7.7	92.5±5.3	94.4±4.5	96.8±3.7	97.9±2.5
標準製剤	89.0±3.3	93.3±3.4	95.2±2.8	96.2±2.6	98.1±1.3

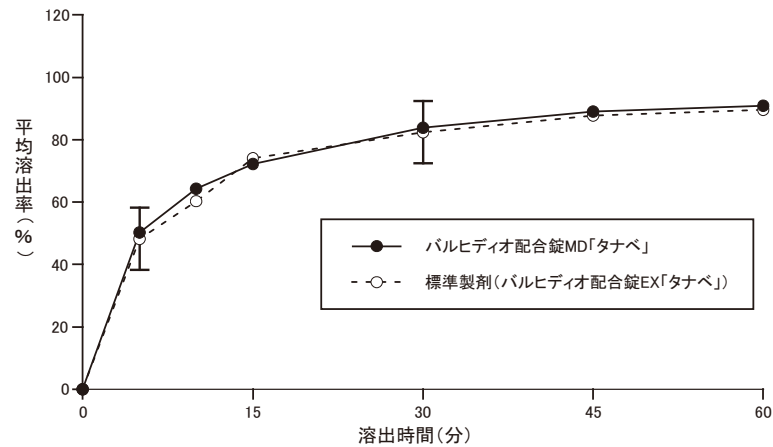
(n=12/時点)



⑤試験液：pH3.0 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	50.3±5.7	64.3±3.4	72.2±2.1	83.8±1.0
標準製剤	48.2±4.6	60.3±2.4	74.0±1.8	82.4±1.1
	45 分	60 分		
試験製剤	89.0±1.2	90.9±1.3		
標準製剤	87.8±1.1	89.6±0.7		

(n=12/時点)

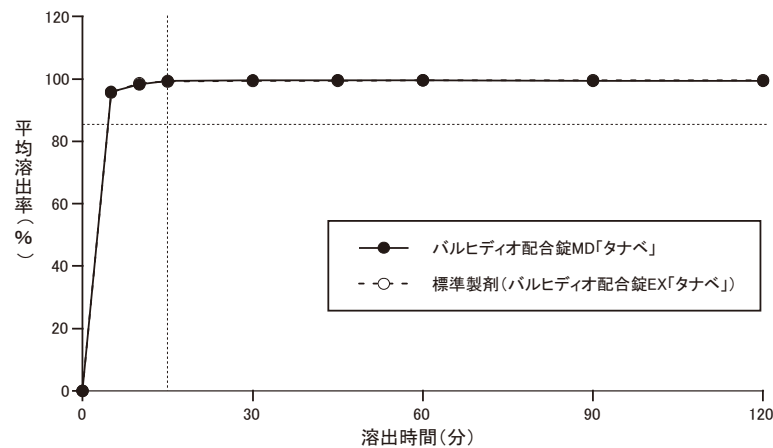


2) ヒドロクロロチアジド

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	95.8±2.0	98.2±1.8	99.3±0.9	99.5±0.9
標準製剤	95.6±2.1	98.6±1.5	99.1±1.0	99.3±0.9
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	99.6±1.1	99.5±0.8	99.4±0.9	99.4±0.8
標準製剤	99.4±1.0	99.6±1.0	99.6±1.1	99.6±1.2

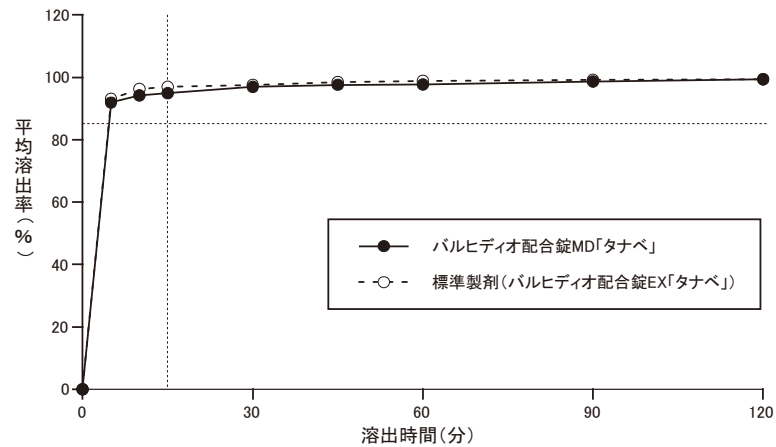
(n=12/時点)



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	91.9±1.6	94.2±1.0	94.9±0.9	96.9±2.0
標準製剤	93.1±1.1	96.3±1.6	96.9±1.8	97.6±1.7
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	97.6±1.8	97.7±1.7	98.7±1.7	99.4±1.5
標準製剤	98.5±1.3	98.9±1.3	99.2±1.2	99.4±1.0

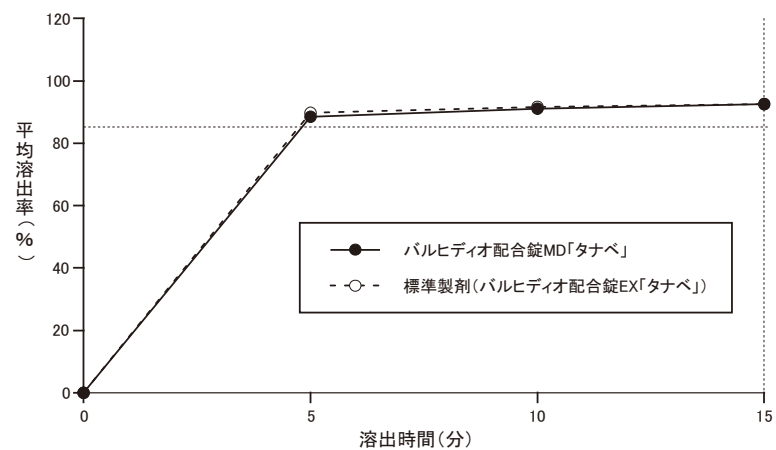
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)		
	5 分	10 分	15 分
試験製剤	88.5±5.5	91.1±4.6	92.5±4.2
標準製剤	89.7±1.4	91.7±1.3	92.6±1.3

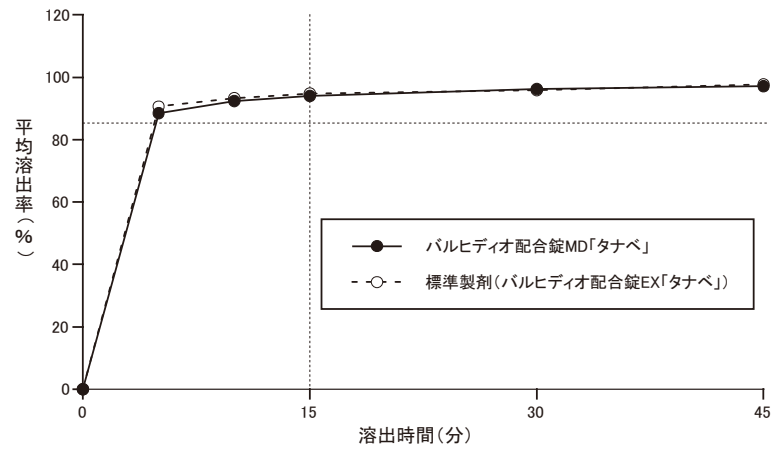
(n=12/時点)



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	88.5±8.1	92.4±5.4	94.0±4.6	96.2±3.9	97.1±2.6
標準製剤	90.6±3.6	93.3±3.6	94.8±3.0	95.9±2.7	97.7±1.5

(n=12/時点)



バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」

バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」は、1錠中にバルサルタン 80mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg 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 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」(Lot No. ZHWB)

標準製剤：先発医薬品(合剤、バルサルタン 80mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg)

有効成分：バルサルタン、ヒドロクロロチアジド

(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	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液		100rpm*

試験液の温度：37±0.5℃

本製剤がフィルムコーティング錠であることから、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」に従い試験液を選択した。

*：ヒドロクロロチアジドは省略

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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。

バルサルタン：③④

ヒドロクロロチアジド：①②③④

② 標準製剤が 15 ～ 30 分に平均 85%以上溶出する場合

略

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 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%以上となるときの、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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

バルサルタン：①②⑤

b. 略

c. 略

2. 結果

その結果、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。

バルサルタン：平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定 時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
①	pH1.2	50	10	37.2	42.6	5.4	±15%以内	適
			120	85.1	84.2	-0.9		
②	pH3.0	50	10	47.3	52.1	4.8	±15%以内	適
			60	85.3	86.2	0.9		
③	pH6.8	50	15	100.0	96.6	-3.4	85%以上又は ±15%以内	適
④	水	50	15	85.4	95.2	9.8	85%以上又は ±15%以内	適
⑤	pH1.2	100	5	34.7	38.8	4.1	±15%以内	適
			90	85.7	84.5	-1.2		

*1 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：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

ヒドロクロロチアジド：平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定 時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差 (%)*1		
①	pH1.2	50	15	99.2	99.1	-0.1	85%以上又は ±15%以内	適
②	pH3.0	50	15	99.4	96.9	-2.5		適
③	pH6.8	50	15	97.9	92.6	-5.3		適
④	水	50	15	99.4	94.8	-4.6		適

*1 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：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

3. 結論

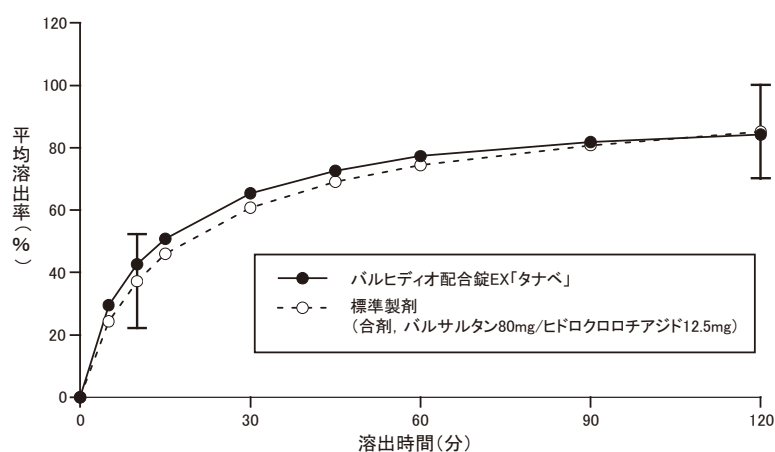
バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

1) バルサルタン

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	29.5±3.7	42.6±3.7	50.8±2.3	65.4±1.3
標準製剤	24.3±3.4	37.2±2.7	46.0±2.5	60.8±1.7
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	72.6±1.0	77.3±1.0	81.8±0.9	84.2±0.7
標準製剤	69.1±1.8	74.4±1.7	80.8±1.3	85.1±1.6

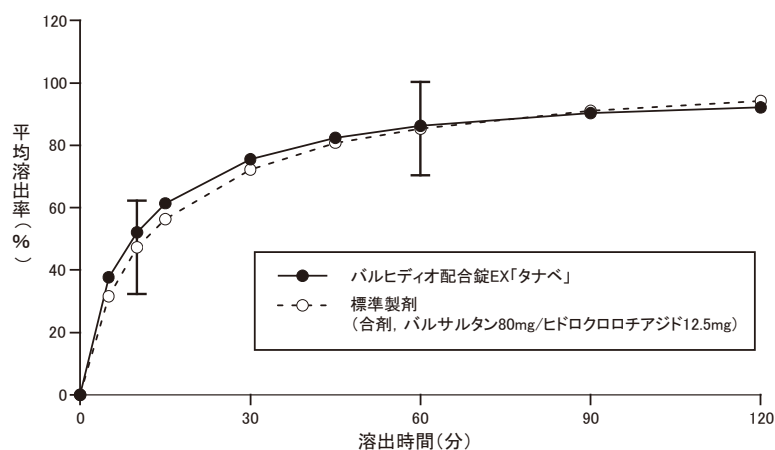
(n=12/時点)



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	37.7±4.2	52.1±3.1	61.4±2.6	75.5±2.0
標準製剤	31.6±4.0	47.3±3.9	56.3±2.3	72.2±1.6
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	82.4±1.8	86.2±1.9	90.3±1.9	92.1±1.9
標準製剤	80.8±1.1	85.3±1.4	91.0±1.0	94.2±1.1

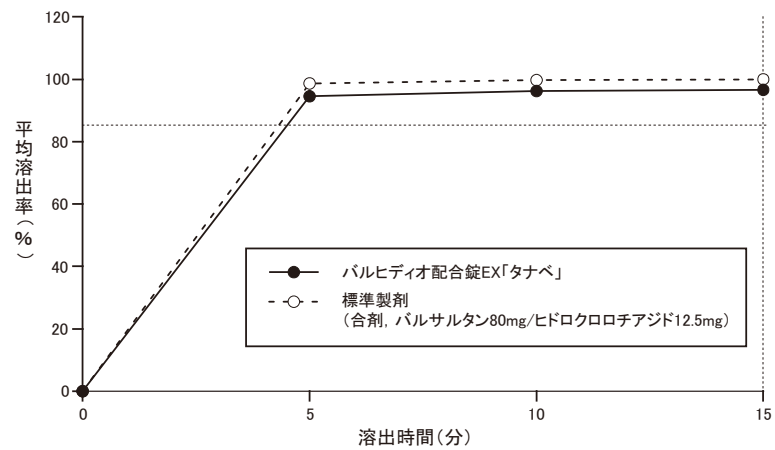
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)		
	5 分	10 分	15 分
試験製剤	94.5±1.4	96.2±1.5	96.6±1.5
標準製剤	98.7±1.5	99.7±1.6	100.0±1.5

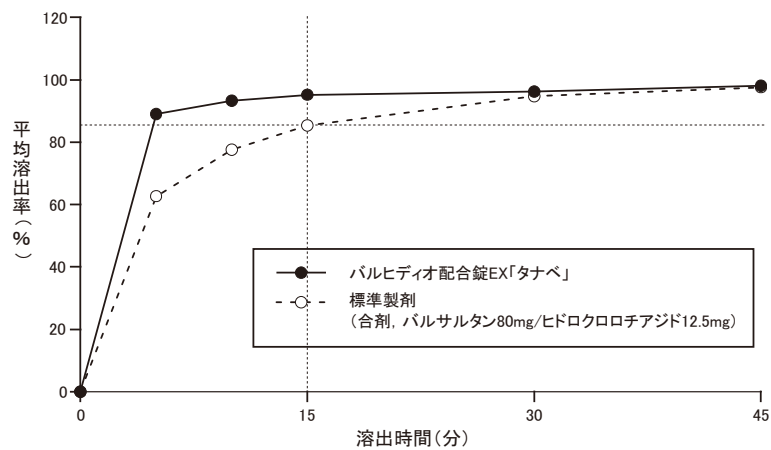
(n=12/時点)



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	89.0±3.3	93.3±3.4	95.2±2.8	96.2±2.6	98.1±1.3
標準製剤	62.7±5.1	77.6±3.2	85.4±1.8	94.7±1.5	97.6±1.7

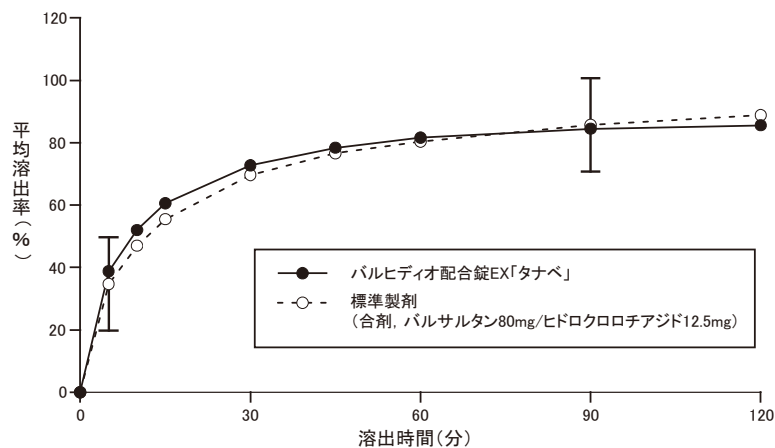
(n=12/時点)



⑤試験液：pH1.2 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	38.8±3.6	52.0±2.0	60.6±1.9	72.7±1.0
標準製剤	34.7±4.4	47.0±3.0	55.5±2.0	69.7±1.5
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	78.4±1.0	81.6±0.7	84.5±0.7	85.6±0.6
標準製剤	76.6±2.0	80.4±1.7	85.7±1.6	88.8±1.3

(n=12/時点)

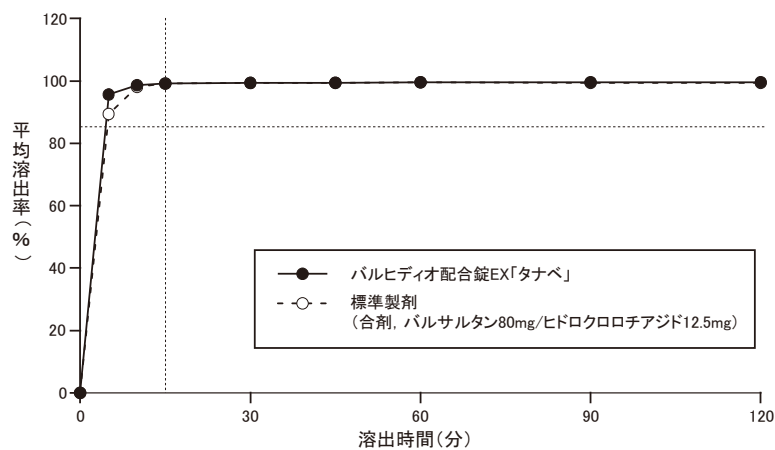


2) ヒドロクロロチアジド

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	95.6±2.1	98.6±1.5	99.1±1.0	99.3±0.9
標準製剤	89.4±2.1	98.1±1.7	99.2±1.9	99.4±1.9
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	99.4±1.0	99.6±1.0	99.6±1.1	99.6±1.2
標準製剤	99.4±1.8	99.5±1.8	99.4±1.7	99.4±2.0

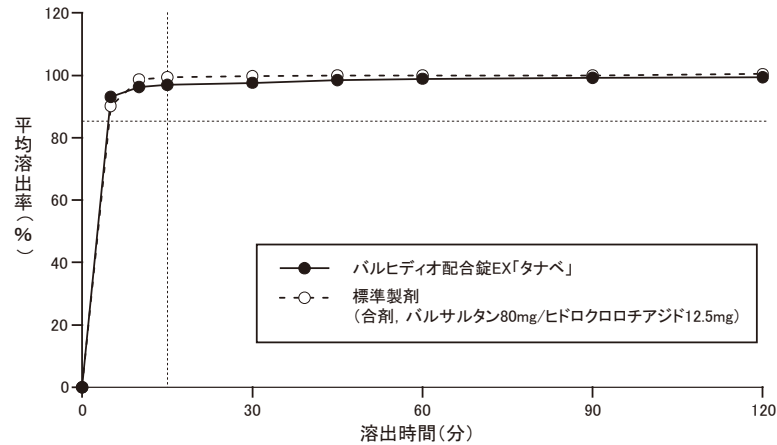
(n=12/時点)



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	93.1±1.1	96.3±1.6	96.9±1.8	97.6±1.7
標準製剤	90.2±1.5	98.7±1.9	99.4±1.9	99.7±2.0
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	98.5±1.3	98.9±1.3	99.2±1.2	99.4±1.0
標準製剤	100.0±1.9	100.0±2.0	100.0±1.9	100.4±2.0

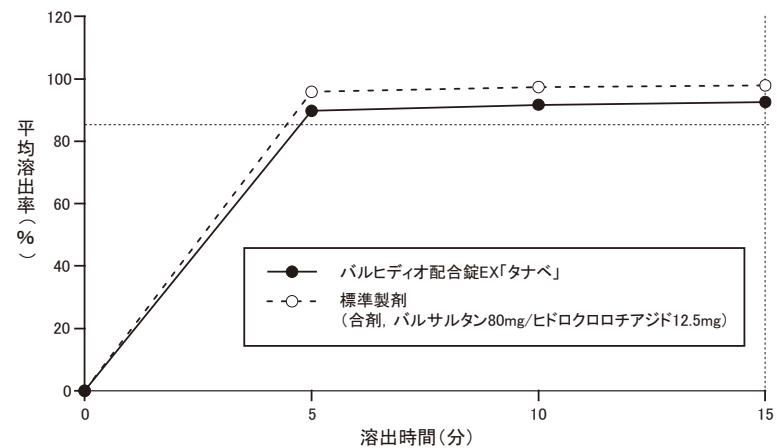
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)		
	5 分	10 分	15 分
試験製剤	89.7±1.4	91.7±1.3	92.6±1.3
標準製剤	95.8±1.5	97.4±1.3	97.9±1.5

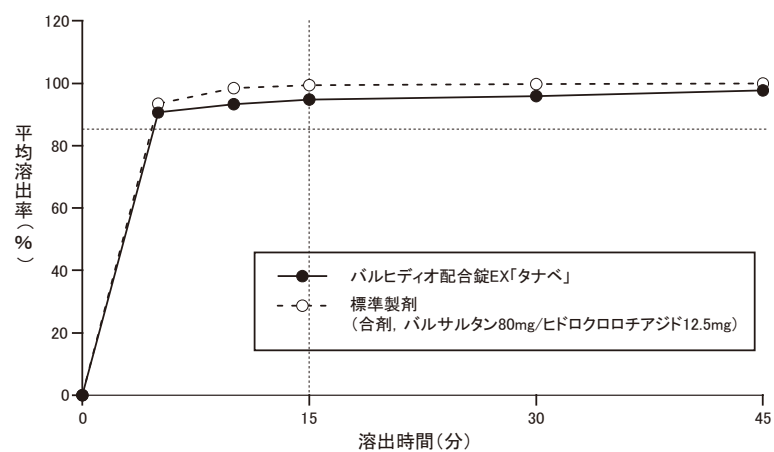
(n=12/時点)



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	90.6±3.6	93.3±3.6	94.8±3.0	95.9±2.7	97.7±1.5
標準製剤	93.4±1.9	98.4±1.2	99.4±1.7	99.7±1.4	99.9±1.6

(n=12/時点)



(2017 年 10 月改訂)