

カンデサルタン錠 2mg「FFP」の 溶出比較による生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	2
2. 溶出規格	4

共創未来ファーマ株式会社

1. 溶出挙動の類似性

カンデサルタン錠 2mg 「FFP」と標準製剤の溶出挙動の類似性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「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 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に従い溶出試験を実施した。

(1) 製剤

試験製剤：カンデサルタン錠 2mg 「FFP」

Lot No.CD02-S1

標準製剤：カンデサルタン錠 4mg 「FFP」

Lot No.CD04-I1

(2) 試験方法、試験条件

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験に従った。

試験条件

試験法：溶出試験法（パドル法）

試験回数：12 ベッセル

試験液：900mL、37±0.5°C

pH1.2：日局「溶出試験第 1 液」

pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8：日局「溶出試験第 2 液」

水

0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH1.2：pH1.2 試験液にポリソルベート 80 を添加した

0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH4.0：pH4.0 試験液にポリソルベート 80 を添加した

0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8：pH6.8 試験液にポリソルベート 80 を添加した

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	15, 30,60,120	50rpm
pH4.0	15, 30,60,120,180,360	
pH6.8	15, 30,60,120,180,360	
水	15, 30,60,120,180,360	
0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH1.2	15, 30,60,120	
0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH4.0	15, 30,60,120,180,360	
0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8	15, 30,60,120,240,360	
0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8	15, 30,60,90,120,240,360	

【評価基準】

1) 平均溶出率

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

pH1.2 (50rpm)

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 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の±6%の範囲にある。

pH4.0 (50rpm)

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 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の±6%の範囲にある。

pH6.8 (50rpm)

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 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の±6%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。

水 (50rpm)

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 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の±6%の範囲にある。

0.01w/vポリソルベート 80 含有 pH1.2 (50rpm)

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 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の±6%の範囲にある。

0.01w/vポリソルベート 80 含有 pH4.0 (50rpm)

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 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の±6%の範囲にある。

0.01w/vポリソルベート 80 含有 pH6.8 (50rpm)

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%以上となる時、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の±10%の範囲にあるか、または f_2 関数の値は 50 以上である。

0.01w/vポリソルベート 80 含有 pH6.8 (100rpm)

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%以上となる時、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の±10%の範囲にあるか、または f_2 関数の値は 50 以上である。

2) 個々の溶出率

pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、

0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH1.2、0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH4.0 (各 50rpm)

標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達しないとき、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。

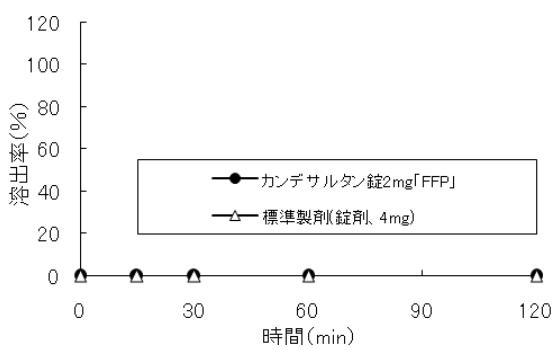
0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8 (50rpm) (100rpm)

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。

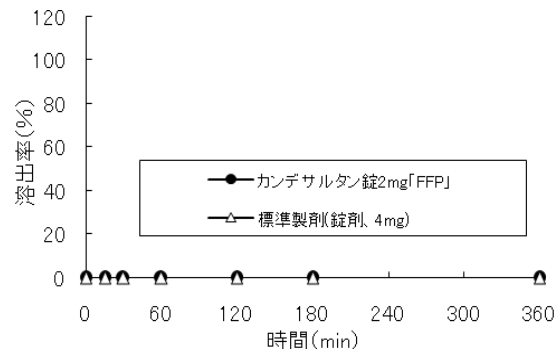
【結果】

1) 平均溶出率

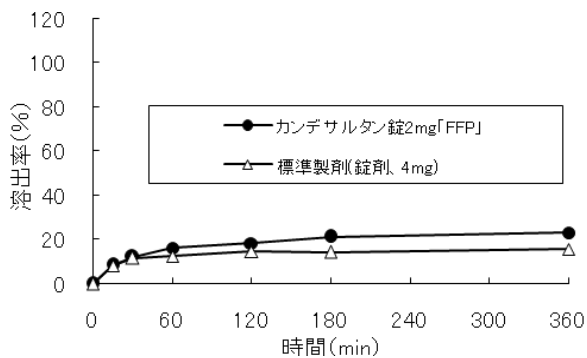
【pH1.2、50rpm】



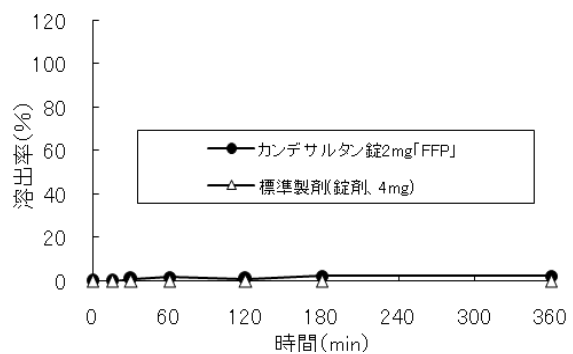
【pH4.0、50rpm】



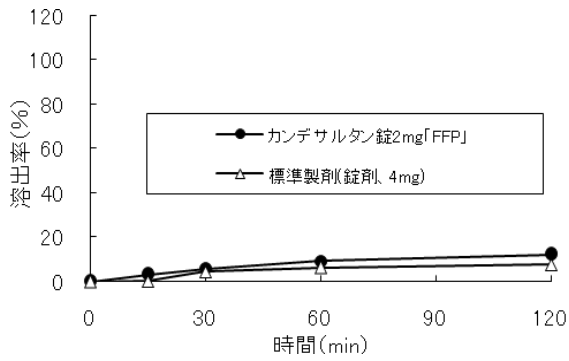
【pH6.8、50rpm】



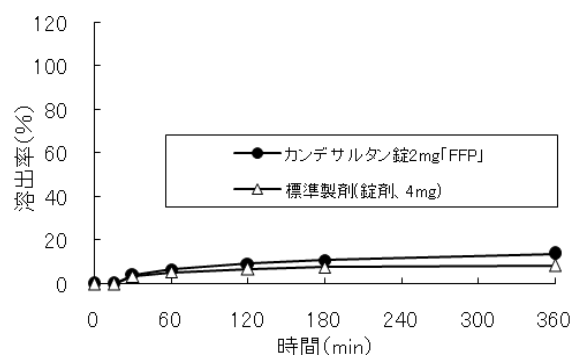
【水、50rpm】



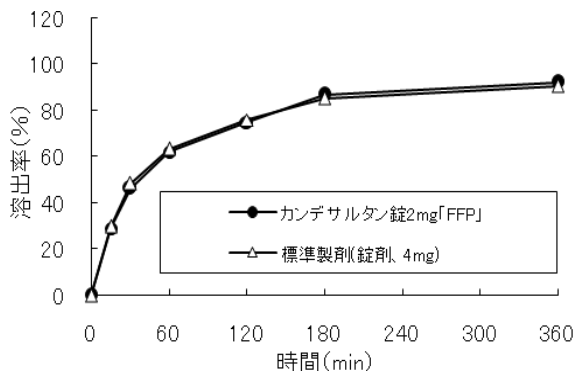
【0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH1.2、50rpm】



【0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH4.0、50rpm】



【0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8、50rpm】



【0.01w/v%ポリソルベート 80 含有 pH6.8、100rpm】

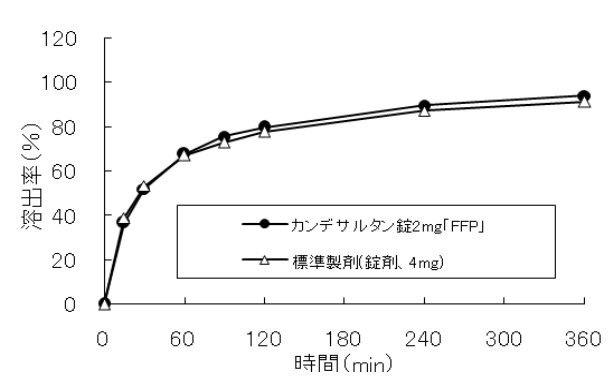


表 1：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			平均溶出率%		判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤、4mg)	カンデサルタン錠 2mg「FFP」	
50rpm	pH1.2	120分	0.00	0.00	適合
	pH4.0	360分	0.00	0.00	適合
	pH6.8	15分	8.35	8.53	適合
		360分	15.93	23.39	適合
	水	15分	0.00	2.60	適合
	0.01w/v%ポリソルベ ート80含有pH1.2	360分	7.68	12.26	適合
	0.01w/v%ポリソルベ ート80含有pH4.0	120分	8.53	13.92	適合
0.01w/v%ポリソルベ ート80含有pH6.8	30分	48.63	46.37	適合	
	240分	85.42	87.08	適合	
100rpm	0.01w/v%ポリソルベ ート80含有pH6.8	15分	38.91	36.69	適合
		240分	87.18	89.59	

表 2 : f 2 関数の算出

試験液 (回転数)	溶出比較時点	標準製剤の平均溶出率 (%)	試験製剤の平均溶出率 (%)	f2 関数
pH6.8 (50rpm)	21 分	9.69	10.02	77.2
	42 分	12.09	13.86	
	63 分	12.79	16.36	
	84 分	13.54	17.09	

2) 個々の溶出率

表 3 : 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

試験条件			カンデサルタン錠 2mg 「FFP」の平均溶出率%	個々の溶出率の 最小値 及び最大値%		判定
回転数	試験液	採取時間				
50rpm	pH1.2	120 分	0.00	N.D.	N.D.	適合
	pH4.0	360 分	0.00	N.D.	N.D.	適合
	pH6.8	360 分	23.39	22.1	24.1	適合
	水	360 分	2.60	N.D.	4.9	適合
	0.01w/v% ポリソルベ ート 80 含有 pH1.2	120 分	12.26	11.8	12.9	適合
	0.01w/v% ポリソルベ ート 80 含有 pH4.0	360 分	13.92	13.3	14.6	適合
	0.01w/v% ポリソルベ ート 80 含有 pH6.8	240 分	87.08	86.0	88.5	適合
100rpm	0.01w/v% ポリソルベ ート 80 含有 pH6.8	240 分	89.59	87.8	91.7	適合

溶出率が 3%未満は「N.D.」とした。

試験製剤の個々の溶出率は試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。

上記 1) 及び 2) の両基準を満たしているため、標準製剤と試験製剤の溶出率は同等であると判断された。

【結論】

「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」に従い、カンデサルタン錠 2mg 「FFP」と標準製剤の類似性を検討するために試験を行った結果、8 条件全てにおいて基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似であると判断された。

2. 溶出規格

カンデサルタン錠 2mg「FFP」は、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格（試験液：ポリソルベート 20 1g に水を加えて 100m l としたもの。 50rpm で 45 分間の溶出率は 75%以上）に適合していることが確認されている。