

アムロジピン錠 2.5mg 「ツルハラ」
の生物学的同等性試験に関する資料

鶴原製薬株式会社

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」により当社アムロジピン錠 5 mg 「ツルハラ」(ヒトを対象とした生物学的同等性試験により、標準製剤との同等性が証明されている。)を標準製剤とした溶出試験において両製剤は生物学的に同等であることが示されている。

標準製剤 (A49-3) : アムロジピン錠 5mg 「ツルハラ」

試験製剤 (A50-3) : アムロジピン錠 2.5mg 「ツルハラ」

結果

試験液 : pH1.2 においては、標準製剤が 15 分以内に平均 85%溶出した。

試験液 : pH3.0 においては、標準製剤が 15 分~30 分に平均 85%溶出した。

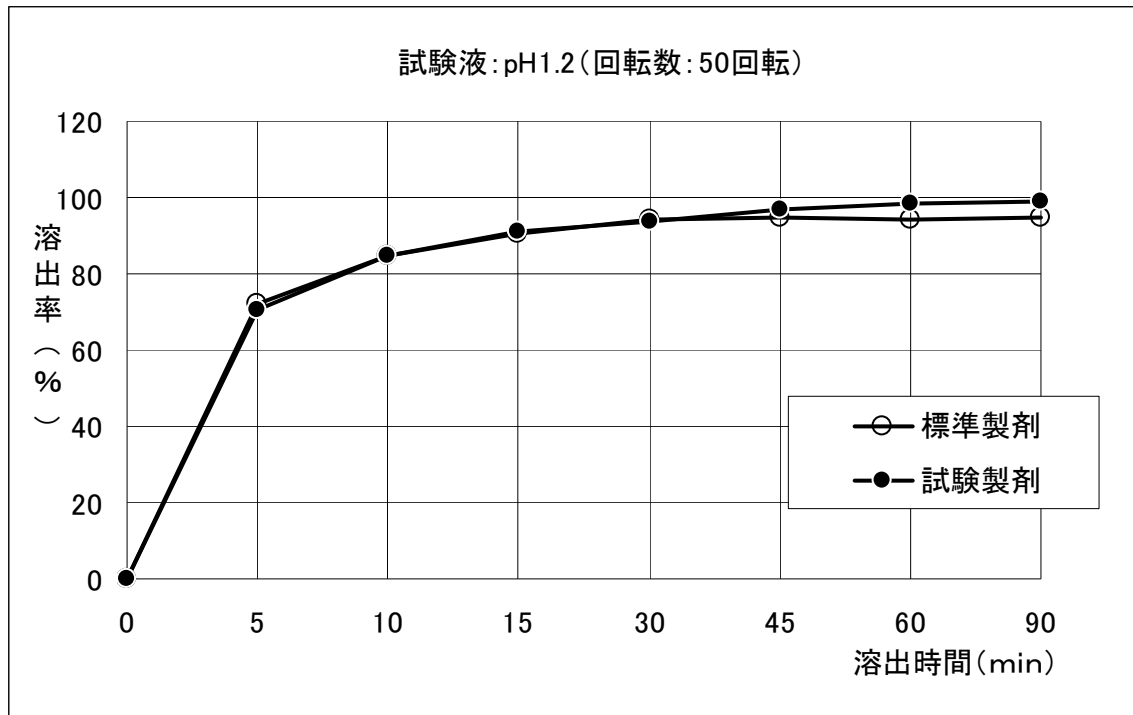
試験液 : pH6.8 水においては、標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しなかったが規定された試験時間においては平均 85%以上溶出した。

試験液 : pH6.8 回転数 : 100 回転においては標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上の結果から、全ての液性において、標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断できた。

《試験液：pH1.2、回転数：50回転》について
標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

| 測定時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | | | | |
|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 |
| 標準製剤 | 0.0 | 71.9 | 84.7 | 90.4 | 94.4 | 94.8 | 94.4 | 94.7 |
| 試験製剤 | 0.0 | 70.5 | 84.7 | 91.1 | 93.9 | 96.6 | 98.5 | 99.2 |



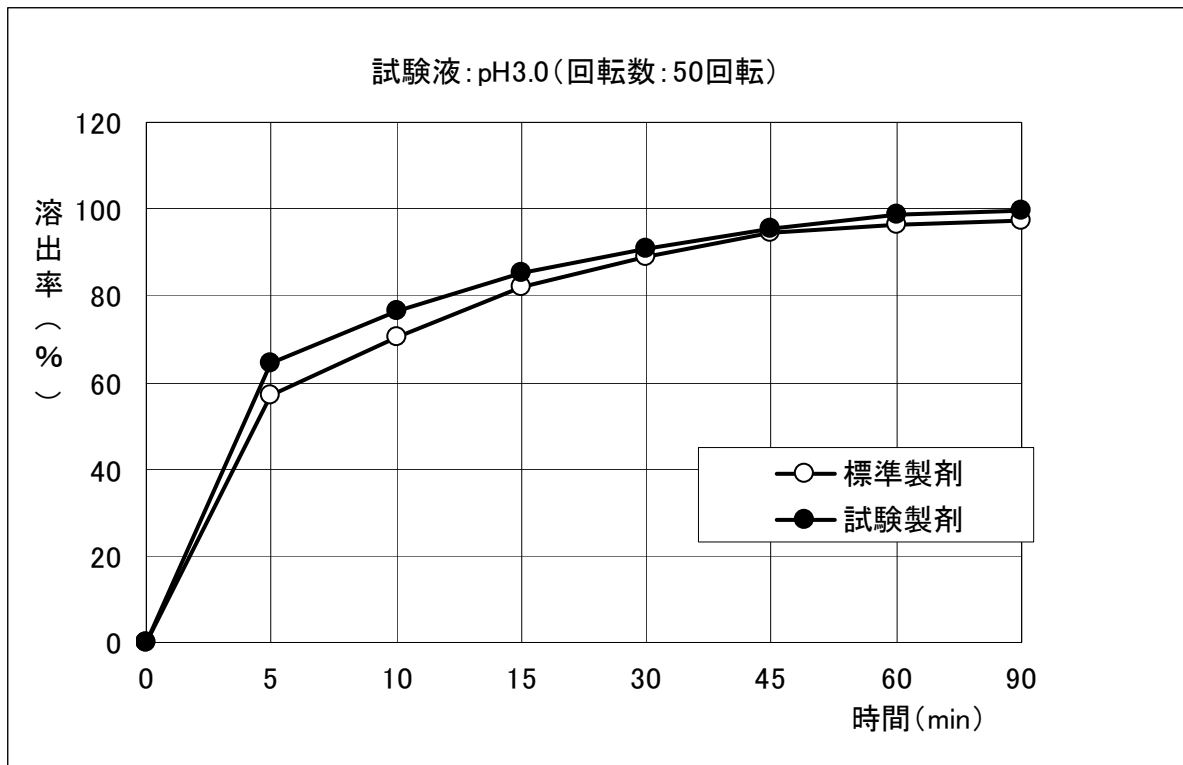
以上の結果、標準製剤が15分以内に平均溶出率85%以上を示し、試験製剤も15分以内に平均溶出率85%以上を示した為、判定基準「標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合していた。

また、個々の溶出率については判定基準 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±15%の範囲を超えるものが、12個中1個以下で、±25%を超えるものがない。」に適合していた。

従って、試験液：pH1.2(回転数：50回転)において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：pH3.0、回転数：50回転》について
標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

| 測定時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | | | | |
|-----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 |
| 標準製剤 | 0.0 | 57.1 | 70.6 | 82.0 | 89.1 | 94.3 | 96.5 | 97.3 |
| 試験製剤 | 0.0 | 64.3 | 76.6 | 85.3 | 90.7 | 95.4 | 98.6 | 99.8 |
| 両製剤の溶出率の差 | | 7.2 | | 3.3 | | | | |



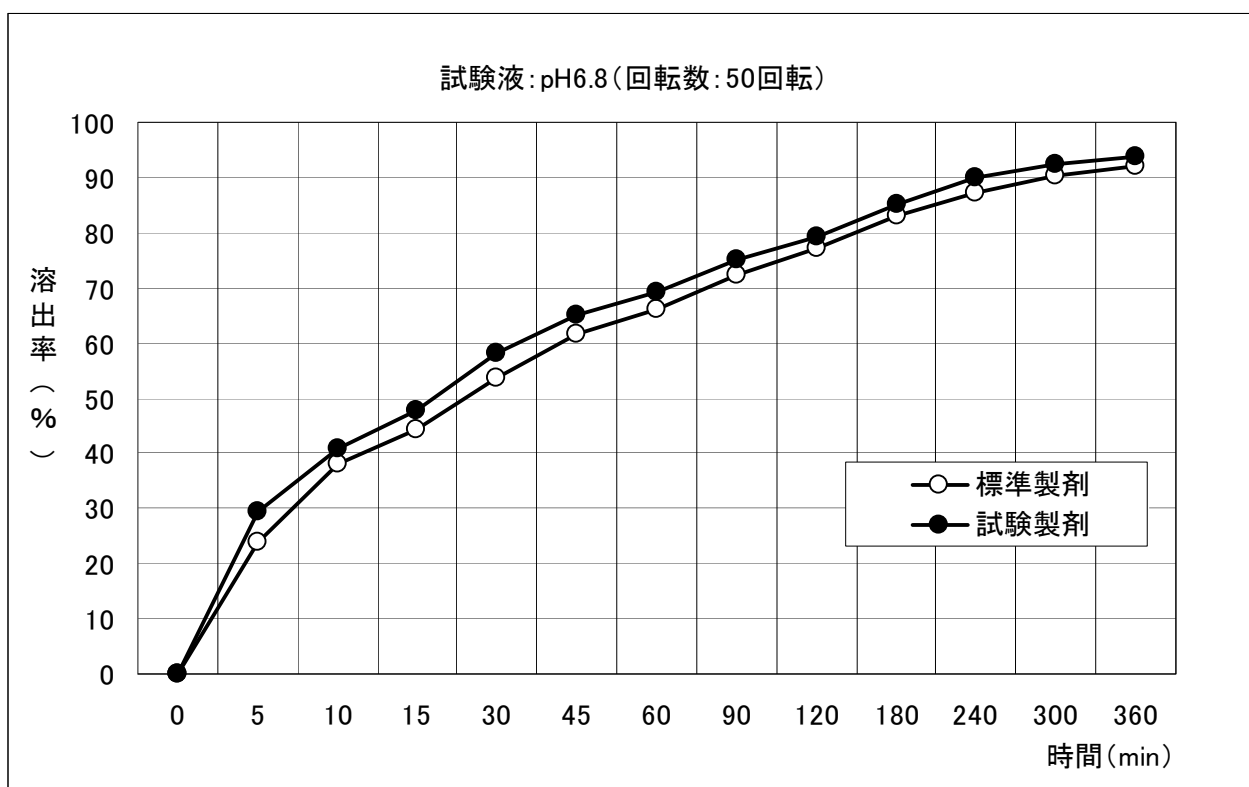
以上の結果、標準製剤が15～30分に平均85%以上を示し、標準製剤の平均溶出率60%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ5分、15分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である」に適合していると判断した。

また、個々の溶出率については判定基準 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±の範囲を超えるものが、12個中1個以下で、±25%を超えるものがない。」に適合していた。

従って、試験液：pH3.0（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：Ph 6.8、回転数：50回転》について
標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

| 測定時間 | 平均溶出率 (%) | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 |
| 標準製剤 | 0 | 23.8 | 38.2 | 44.2 | 53.7 | 61.5 | 66.2 | 72.3 | 77.3 | 83.0 | 87.2 | 90.2 | 91.1 |
| 試験製剤 | 0 | 29.4 | 41.0 | 47.9 | 58.2 | 65.0 | 69.3 | 75.0 | 79.4 | 85.1 | 90.0 | 92.4 | 93.9 |
| 両製品の溶出率の差 | | | 2.8 | | | | | | | | 2.1 | | |



以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、240分に平均溶出率85%以上を示し、標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ10分、180分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「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±10%の範囲にあるか、又は、f2関数の値は50以上である」に適合していた。

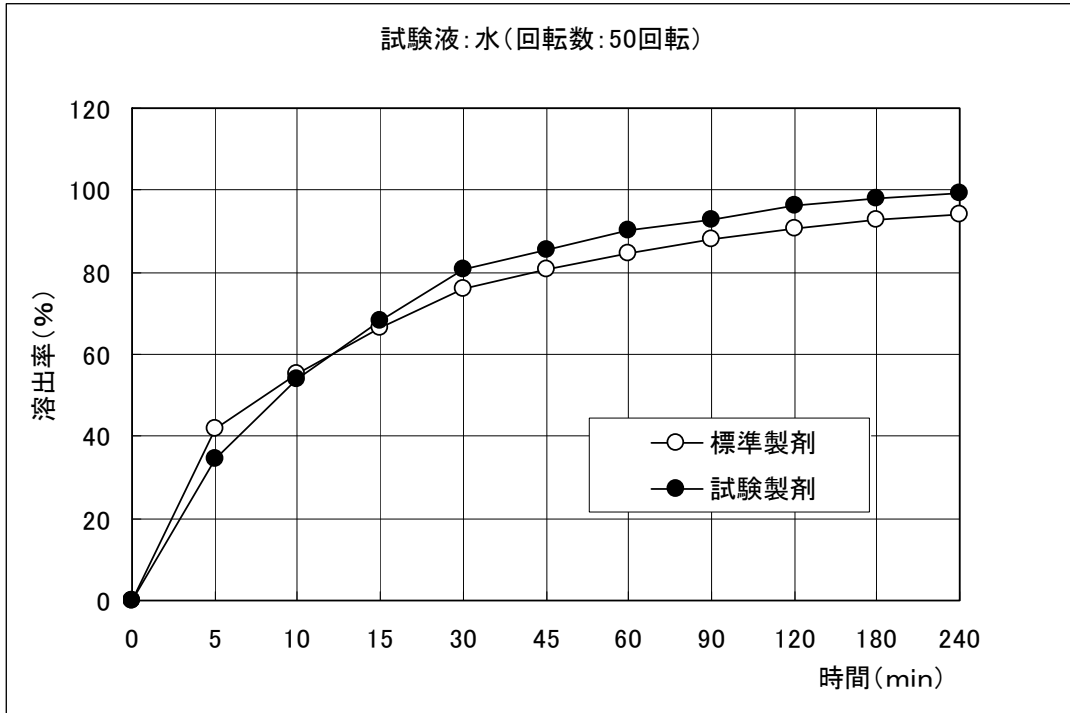
また、個々の溶出率については判定基準 a 「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが、12個中1個以下で、±25%を超えるものがない。」に適合していた。

従って、試験液：Ph 6.8（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

《試験液：水、回転数：50回転》について

標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

| 測定時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | | | | | | | |
|-----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 |
| 標準製剤 | 0 | 41.9 | 55.4 | 66.4 | 76.1 | 80.9 | 84.5 | 87.9 | 90.8 | 92.7 | 94.0 |
| 試験製剤 | 0 | 34.4 | 53.9 | 68.4 | 80.8 | 85.6 | 90.2 | 92.9 | 96.1 | 98.1 | 99.4 |
| 両製剤の溶出率の差 | | 7.5 | | | | | 5.7 | | | | |



以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、90分に平均溶出率85%以上を示し、標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ5分、60分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「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±10%の範囲にあるか、または、f2関数の値は50以上である」に適合していた。

従って、試験液：水（回転数：50回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動率が同等であると判断した。

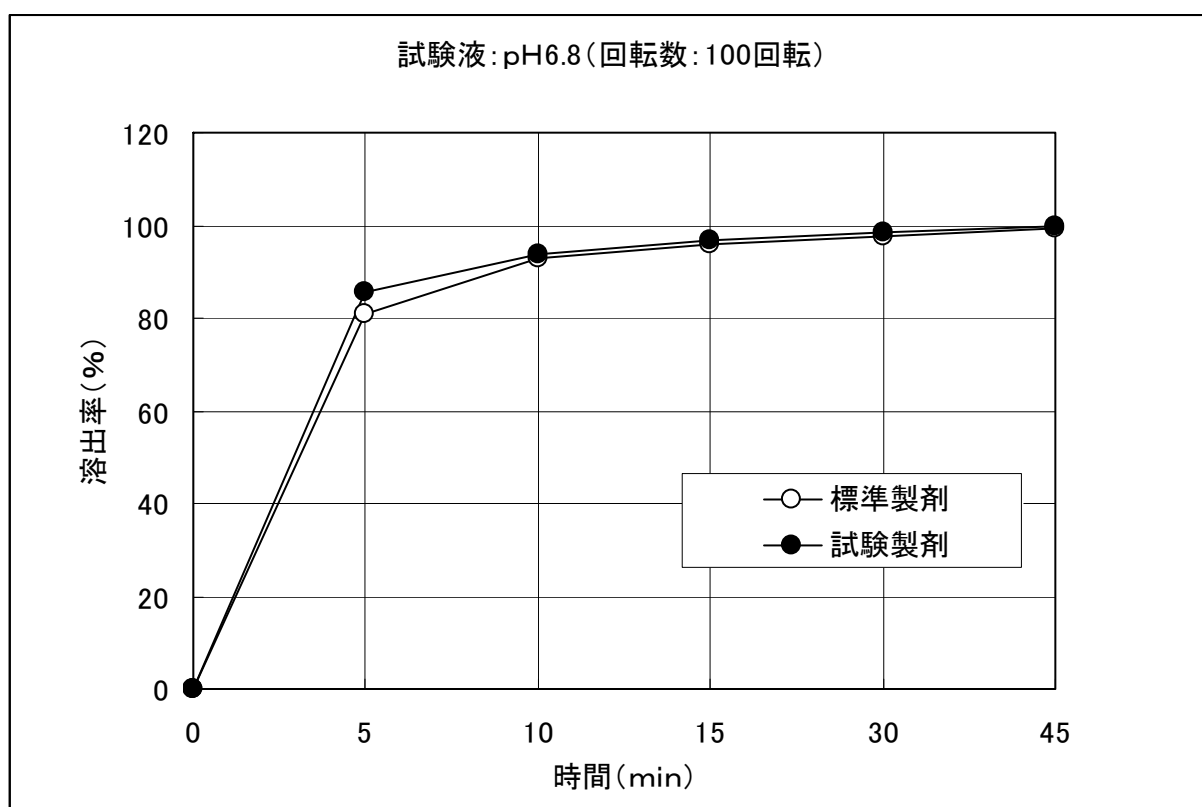
また、個々の溶出率については判定基準、a 「標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが、12個中1個以下で、±25%を超えるものがない。」に適合していた。

また、PH1.2、pH3.0、pH6.8の3液性の回転数50回転の標準製剤の70%溶出時間を比較すると、次表のようになり最も遅い液性はpH6.8であった為、pH6.8の液で100回転の試験を行うこととした。

| 液性 | 70%溶出時間 |
|-------|---------|
| pH1.2 | 5.6 |
| pH3.0 | 10.2 |
| pH6.8 | 69.8 |

《試験液：pH6.8、回転数100回転》について
標準製剤及び試験製剤の平均溶出率を次表に示した。

| 測定時間 | 平均溶出率 (%) | | | | |
|------|-----------|------|------|------|------|
| | 5分 | 10分 | 15分 | 30分 | 45分 |
| 標準製剤 | 80.8 | 92.7 | 95.7 | 97.8 | 99.5 |
| 試験製剤 | 85.6 | 93.6 | 96.6 | 98.5 | 99.9 |



以上の結果、標準製剤が15分以内に平均溶出率85%以上を示し、試験製剤も15分以内に平均溶出率85%以上を示した為、判定基準「標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、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。」に適合していた。

また、個々の溶出率については判定基準 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±15%の範囲を超えるものが、12個中1個以下で、±25%を超えるものがない。」に適合していた。

従って、試験液：pH6.8（回転数：100回転）において標準製剤と試験製剤は溶出挙動が同等であると判断した。

以上より標準製剤と試験製剤は生物学的に同等であると判断できた。