

アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」  
生物学的同等性試験に関する資料  
(溶出試験)

鶴原製薬株式会社

今回開発するアトルバスタチン錠 5mg 「TSU」は、有効成分：アトルバスタチンカルシウム水和物を含有する製剤であり、アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」と有効成分、効能・効果、用法・用量及び剤形が同一で有効成分の含量が異なる製剤である。  
従って、生物学的同等性試験を実施するにあたり、薬食審査発第 1124004 号（平成 18 年 11 月 24 日）において改定された、「含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従い試験を行うこととした。

「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」により当社アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」（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。

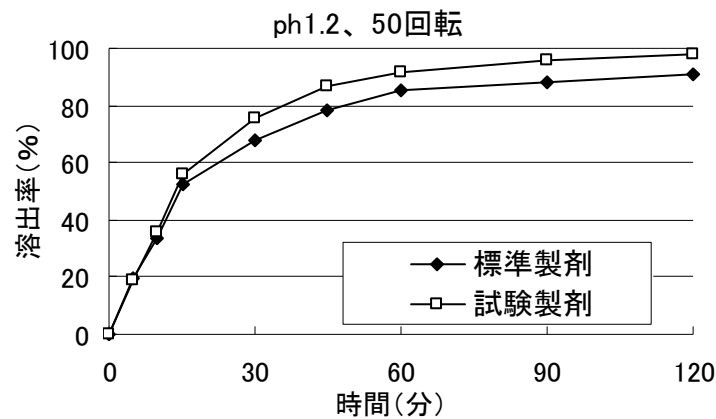
標準製剤：アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」

試験製剤：アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」

《試験液：溶出試験第 1 液、回転数：50 回転》

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	
標準製剤:アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」	0.0	19.4	33.5	52.5	67.5	78.1	85.0	88.4	90.7	
試験製剤:アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」	0.0	19.1	35.4	56.1	75.7	86.4	91.4	95.6	97.8	
両製剤の溶出率の差	0.0	0.3	1.9	3.6	8.2	8.3	6.4	7.2	7.1	



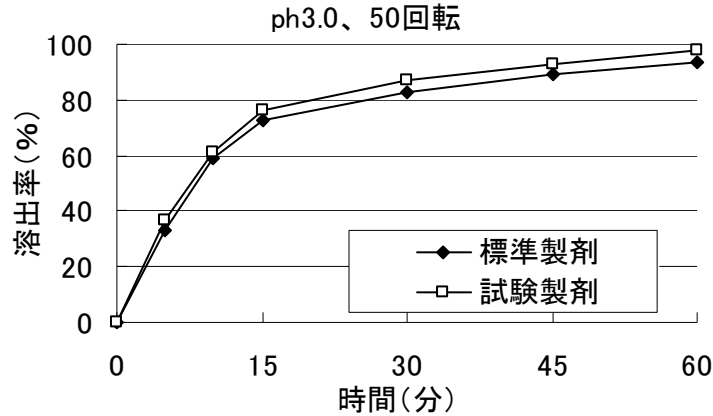
以上の結果、標準製剤が 30 分以内には平均 85%以上溶出しないが、60 分に平均溶出率 85%以上を示した。標準製剤の平均溶出率 40%及び 85%付近の適当な 2 時点（それぞれ 10 分、60 分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある」に適合していると判断した。

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、最終比較時点における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。」に適合していた。

従って、試験液：溶出試験第 1 液（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》  
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
標準製剤：アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」	0.0	32.9	58.7	72.4	82.4	89.4	93.8
試験製剤：アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」	0.0	36.5	60.8	76.6	86.7	92.8	97.8
両製剤の溶出率の差	0.0	3.6	2.1	4.2	4.3	3.4	4.0



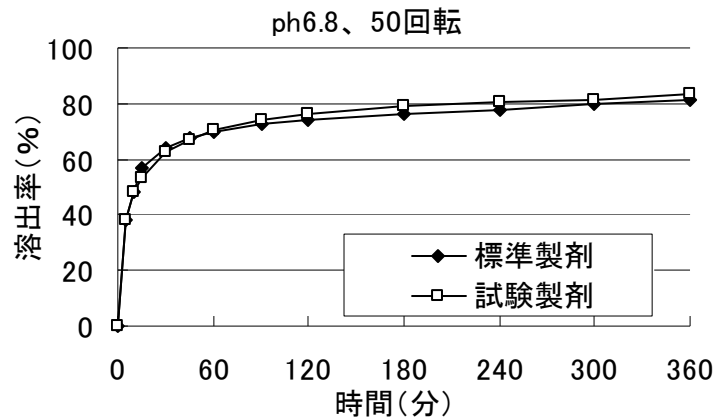
以上の結果、標準製剤が 30 分以内には平均 85%以上溶出しないが、45 分に平均溶出率 85%以上を示した。標準製剤の平均溶出率 40%及び 85%付近の適当な 2 時点（それぞれ 5 分、30 分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある」に適合していると判断した。

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±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。」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：溶出試験第 2 液、回転数：50 回転》  
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	300	360
標準製剤：アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」	0.0	38.0	48.1	57.0	64.1	67.3	70.0	72.5	74.4	76.5	78.0	79.9	81.5
試験製剤：アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」	0.0	37.8	48.1	53.3	62.5	66.9	70.8	74.2	76.4	78.8	80.4	81.6	83.3
両製剤の溶出率の差	0.0	0.2	0.0	3.7	1.6	0.4	0.8	1.7	2.0	2.3	2.4	1.7	1.8



以上の結果、標準製剤が規定された時間までに平均溶出率 85%以上溶出せず、試験製剤も規定された時間までに平均溶出率 50%以上 85%に達しなかった。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（それぞれ 5 分、360 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±8%の範囲であった為、判定基準「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：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、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±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 55 以上である。」に適合していると判断した。

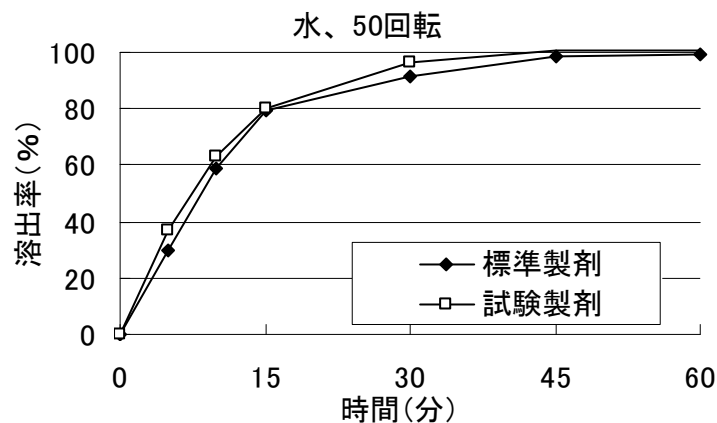
また、個々の溶出率については判定基準「b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが、12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。」に適合していた。

従って、試験液：溶出試験第 2 液（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》

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
標準製剤：アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」	0.0	29.9	58.9	79.2	91.4	98.7	99.5
試験製剤：アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」	0.0	37.0	62.8	80.0	96.2	100.5	100.9
両製剤の溶出率の差	0.0	7.1	3.9	0.8	4.8	1.8	1.4



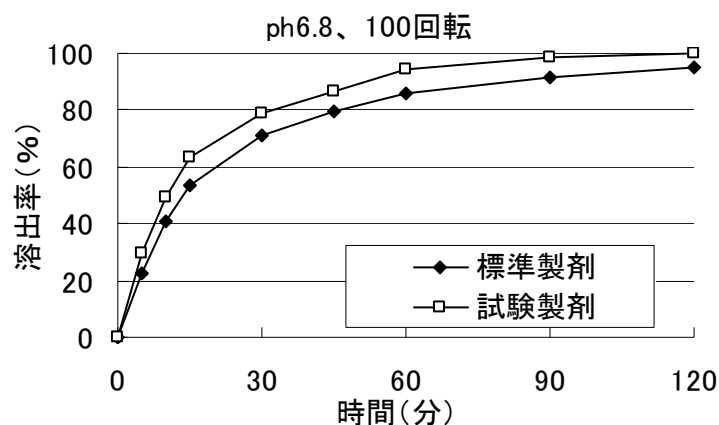
以上の結果、標準製剤が 15～30 分に平均溶出率 85%以上を示した。標準製剤の平均溶出率 60%及び 85%付近の適当な 2 時点（それぞれ 10 分、30 分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある」に適合していると判断した。

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±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。」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が同等であると判断した。

《試験液：溶出試験第 1 液、回転数：100 回転》  
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	
標準製剤：アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」	0.0	22.8	40.8	53.4	71.3	79.9	85.8	91.8	95.4	
試験製剤：アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」	0.0	29.9	49.1	63.4	78.6	86.3	94.7	98.3	100.0	
両製剤の溶出率の差	0.0	7.1	8.3	10.0	7.3	6.4	8.9	6.5	4.6	



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、60 分に平均溶出率 85%以上を示した。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、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「③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：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」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±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。」に適合していた。

従って、試験液：溶出試験第 1 液（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。

以上より全ての試験液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。