

カルボシステイン錠 500 mg 「ツルハラ」
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

カルボシステイン錠 500 mg「ツルハラ」は、有効成分：L-カルボシステインを 500mg 含有する製剤であり、カルボシステイン錠 250 mg「ツルハラ」と有効成分、効能・効果、用法・用量及び剤型が同一で有効成分の含量が異なる製剤である。

カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」は、「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）」に基づき、カルボシステイン錠 250mg「ツルハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

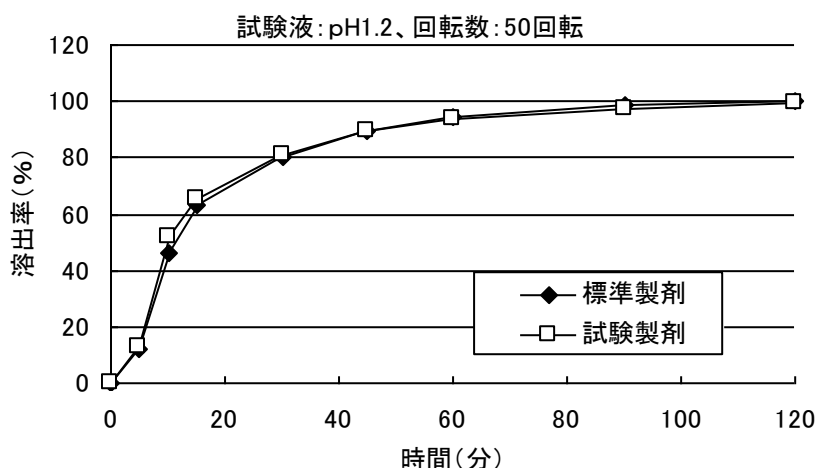
標準製剤：カルボシステイン錠 250 mg「ツルハラ」

試験製剤：カルボシステイン錠 500mg「ツルハラ」

《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	120
標準製剤	0.0	11.8	46.0	63.0	80.5	89.5	94.3	98.5	100.0
試験製剤	0.0	12.6	51.9	65.2	81.3	89.4	94.0	97.5	99.7
両製剤の溶出率の差		0.8	5.9		0.8	0.1			

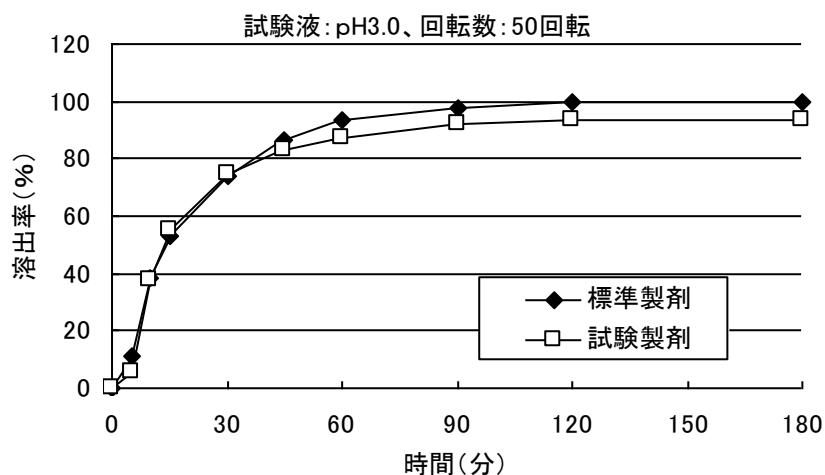


以上の結果、標準製剤が 30 分以内には平均 85%以上溶出しないが、45 分に平均溶出率 85%以上を示す。標準製剤の平均溶出率 40%及び 85%付近の適当な 2 時点（それぞれ 10 分、45 分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率 85%以上を示すが 30 分以内には平均 85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（45 分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（74.4～104.4%）を超えるものはなかった為、判定基準「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。」に適合している。

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	120	180
標準製剤	0.0	11.4	38.1	53.2	73.9	86.3	93.2	97.7	99.7	99.9
試験製剤	0.0	5.6	37.6	55.0	74.4	82.7	87.2	92.0	93.7	93.6
両製剤の溶出率の差			0.5	1.8	0.5	3.6				

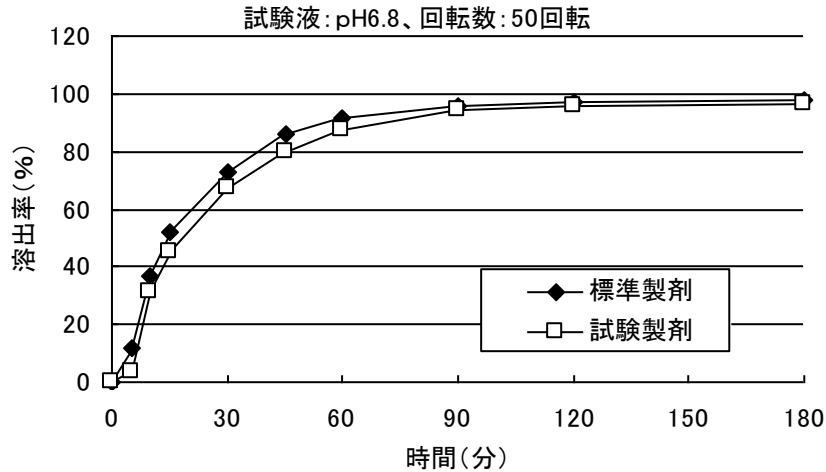


以上の結果、標準製剤が30分以内には平均85%以上溶出しないが、45分に平均溶出率85%以上を示す。標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点（それぞれ10分、45分と設定する）において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差がそれぞれ±10%の範囲であった為、判定基準「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（45分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（67.7～97.7%）を超えるものはなかった為、判定基準「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。」に適合している。

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：pH6.8、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。

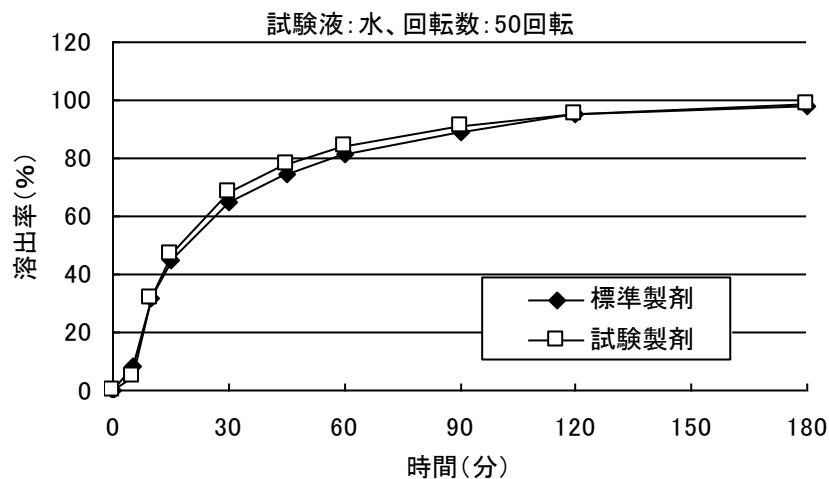
測定時間(分)	平均溶出率 (%)									
	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
標準製剤	0.0	11.6	36.5	51.9	72.7	86.0	91.9	95.8	97.3	97.8
試験製剤	0.0	3.6	30.9	44.9	67.0	80.0	87.4	94.3	95.6	96.7
両製剤の溶出率の差			5.6	7.0	5.7	6.0				



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%以上を示す。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、45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「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率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は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（45分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（65.0～95.0%）を超えるものはなかった為、判定基準「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。」に適合している。従って、試験液：pH6.8（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。

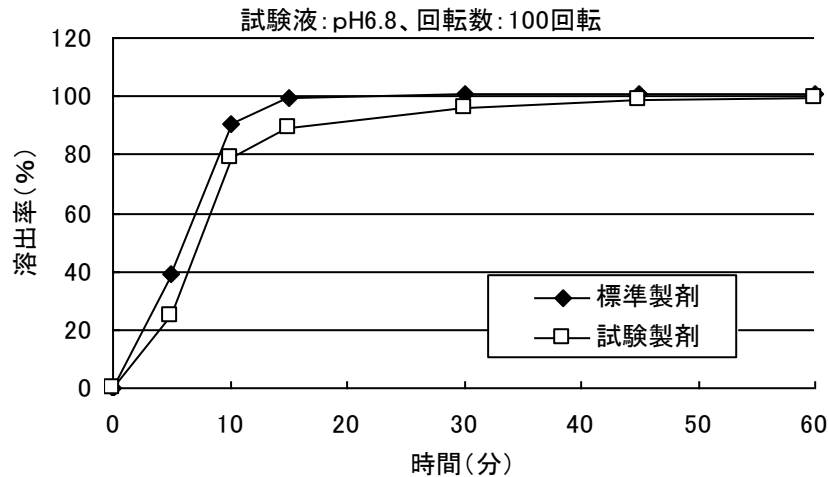
測定時間(分)	平均溶出率 (%)									
	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
標準製剤	0.0	8.5	31.8	44.6	64.6	74.5	81.2	89.1	95.3	97.7
試験製剤	0.0	4.5	31.6	47.0	68.5	78.1	84.3	91.2	95.4	98.9
両製剤の溶出率の差			0.2	2.4			3.1	2.1		



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、90分に平均溶出率85%以上を示す。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15分、90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「標準製剤が規定時間以内に平均溶出率85%以上を示すが30分以内には平均85%以上溶出しない場合：標準製剤の平均溶出率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は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。」に適合している。また、個々の溶出率においても最終比較時点（90分）で試験製剤の平均溶出率の±15%の範囲（76.2～106.2%）を超えるものはなかった為、判定基準「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。」に適合している。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：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(分)	平均溶出率 (%)						
	0	5	10	15	30	45	60
標準製剤	0.0	39.3	90.6	99.2	100.9	100.9	100.9
試験製剤	0.0	24.4	79.1	88.9	95.9	98.7	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 $\pm 10\%$ の範囲にある。」に適合していると判断した。また、個々の溶出率においても最終比較時点（15分）で試験製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲（73.9～103.9%）を超えるものはなかった為、判定基準「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。」に適合している。

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。