

テルチア配合錠 AP「トーフ」の溶出試験に関する資料

販 売：ニプロ株式会社
製造販売：東和薬品株式会社

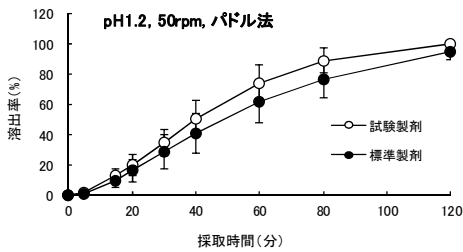
テルチア配合錠 AP「トーフ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたテルチア配合錠 BP「トーフ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

1. テルミサルタン

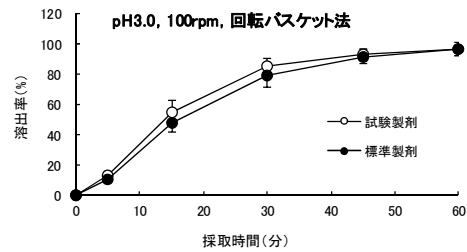
<測定条件>

試験液：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
回転数：50rpm、100rpm
試験製剤：テルチア配合錠AP「トーフ」

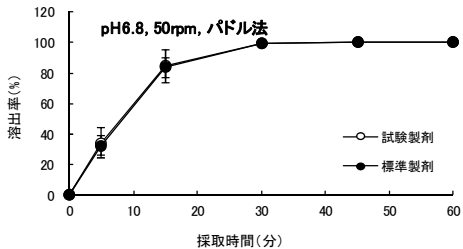
検体数：n=12
試験法：パドル法、回転バスケット法
標準製剤：テルチア配合錠BP「トーフ」



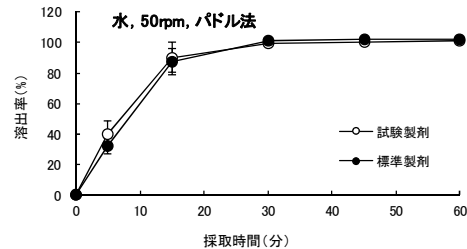
| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 20 | 30 | 40 | 60 | 80 | 120 |
|-------|---|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 2.1 | 13.0 | 20.2 | 35.0 | 50.6 | 74.5 | 89.0 | 99.9 |
| 標準製剤 | 0 | 0.7 | 4.7 | 6.6 | 8.4 | 11.9 | 12.0 | 8.2 | 1.5 |
| 標準製剤 | 0 | 1.2 | 10.0 | 16.3 | 28.9 | 41.4 | 61.9 | 77.0 | 94.9 |
| 標準製剤 | 0 | 0.7 | 4.6 | 7.1 | 11.0 | 13.1 | 14.3 | 12.9 | 5.2 |



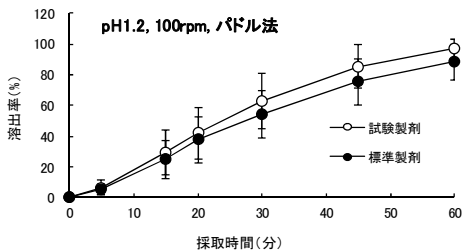
| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 13.3 | 54.8 | 85.1 | 93.0 | 96.5 |
| 標準製剤 | 0 | 2.4 | 8.1 | 5.4 | 4.0 | 4.5 |
| 標準製剤 | 0 | 10.4 | 47.7 | 79.2 | 91.9 | 97.1 |
| 標準製剤 | 0 | 2.5 | 6.0 | 7.7 | 4.7 | 2.6 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 34.0 | 84.5 | 99.5 | 100.3 | 100.1 |
| 標準製剤 | 0 | 9.9 | 11.0 | 1.3 | 0.7 | 0.8 |
| 標準製剤 | 0 | 32.5 | 83.8 | 99.9 | 100.7 | 100.5 |
| 標準製剤 | 0 | 6.5 | 6.5 | 0.8 | 0.5 | 0.7 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 39.8 | 90.1 | 99.9 | 100.6 | 100.8 |
| 標準製剤 | 0 | 9.2 | 9.9 | 1.6 | 1.2 | 1.1 |
| 標準製剤 | 0 | 32.2 | 87.3 | 101.6 | 102.1 | 102.3 |
| 標準製剤 | 0 | 5.3 | 8.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|-----|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 6.7 | 29.4 | 42.1 | 62.8 | 85.3 | 96.8 |
| 標準製剤 | 0 | 5.0 | 14.4 | 16.6 | 18.0 | 14.1 | 6.5 |
| 標準製剤 | 0 | 5.3 | 25.1 | 37.9 | 54.6 | 75.5 | 88.1 |
| 標準製剤 | 0 | 3.6 | 12.4 | 14.9 | 15.4 | 14.8 | 11.3 |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均 溶出率 の差(%) | f2 関数 の値 | 同等性の 判定基準 | 判定 |
|---------------------|--------|-----------------|----------|----------|--------------------|------------------------------------|-----------------------|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取 時間 (分) | 試験 製剤 | 標準 製剤 | | | | |
| パドル法 50 | pH 1.2 | 20 | 20.2 | 16.3 | | 49.8 | f2 関数の値が 50 以上 | 適 |
| | | 40 | 50.6 | 41.4 | | | | |
| | | 60 | 74.5 | 61.9 | | | | |
| | | 80 | 89.0 | 77.0 | | | | |
| | pH 6.8 | 15 | 84.5 | 83.8 | 0.7 | | 標準製剤の平均溶出 率の±10%以内 | 適 |
| 水 | 15 | 90.1 | 87.3 | | | 試験製剤が 15 分以内 に平均溶出率 85%以 上溶出 | 適 | |
| 回転バス ケット法 100 | pH3.0 | 15 | 54.8 | 47.7 | 7.1 | | 標準製剤の平均溶出 率の±10%以内 | 適 |
| | | 30 | 85.1 | 79.2 | 5.9 | | | |
| パドル法 100 | pH 1.2 | 20 | 42.1 | 37.9 | 4.2 | | 標準製剤の平均溶出 率の±10%以内 | 適 |
| | | 60 | 96.8 | 88.1 | 8.7 | | | |

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

| 試験条件 | | | (a) 最小値 ～ 最大値 (%) | (b)平均溶出 率の15%の 範囲 (%) | (c)平均溶 出率の± 25%の範 围 (%) | (a) が (b) を 超え た数 | (a) が (c) を 超え た数 | 同等性の 判定基準 | 判定 |
|-----------------|--------|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取 時間 (分) | | | | | | | |
| パドル法 50 | pH 1.2 | 80 | 77.9 ～101.7 | 74.0 ～104.0 | 64.0 ～114.0 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| | pH 6.8 | 15 | 64.4 ～98.3 | 69.5 ～99.5 | 59.5 ～109.5 | 1 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| | 水 | 15 | 71.4 ～100.7 | 75.1 ～105.1 | 65.1 ～115.1 | 1 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| 回転バスケット法 100 | pH 3.0 | 30 | 76.4 ～92.9 | 70.1 ～100.1 | 60.1 ～110.1 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| パドル法 100 | pH 1.2 | 60 | 85.6 ～104.4 | 81.8 ～111.8 | 71.8 ～121.8 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |

(n=12)

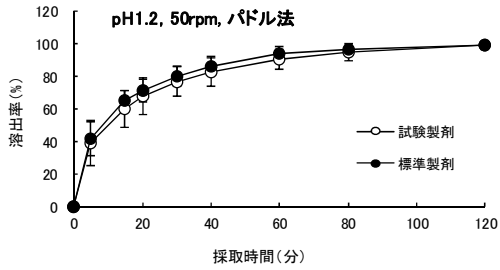
①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

2. ヒドロクロロチアジド

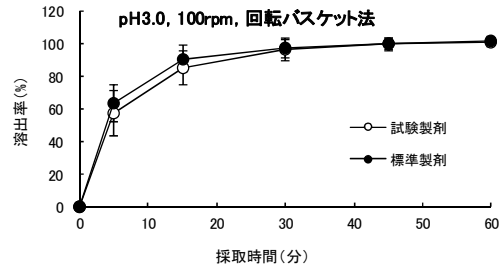
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : テルチア配合錠AP「トロー」

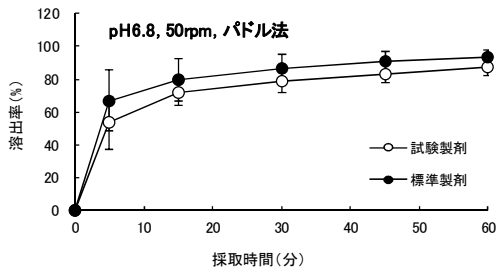
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法、回転バスケット法
 標準製剤 : テルチア配合錠BP「トロー」



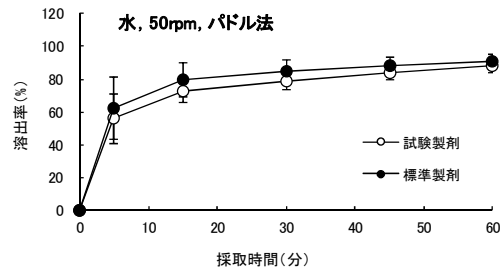
| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 20 | 30 | 40 | 60 | 80 | 120 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 39.2 | 60.4 | 67.8 | 76.9 | 83.2 | 90.8 | 94.6 | 99.3 |
| 標準偏差 | 0 | 13.5 | 11.4 | 11.4 | 9.3 | 9.2 | 6.1 | 4.6 | 2.0 |
| 標準製剤 | 0 | 42.3 | 65.3 | 71.5 | 79.9 | 86.1 | 93.8 | 96.8 | 99.1 |
| 標準偏差 | 0 | 10.5 | 6.1 | 6.7 | 6.2 | 5.2 | 4.3 | 3.5 | 2.8 |



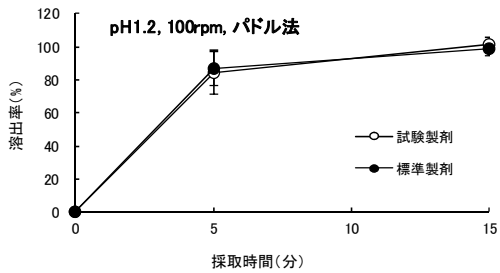
| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 57.9 | 85.5 | 96.4 | 100.1 | 101.5 |
| 標準偏差 | 0 | 13.8 | 10.4 | 6.7 | 4.0 | 2.8 |
| 標準製剤 | 0 | 63.5 | 91.0 | 97.4 | 100.1 | 101.7 |
| 標準偏差 | 0 | 11.5 | 8.4 | 6.1 | 3.8 | 1.3 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 53.6 | 72.3 | 78.9 | 83.4 | 87.5 |
| 標準偏差 | 0 | 16.0 | 8.1 | 6.6 | 5.4 | 5.0 |
| 標準製剤 | 0 | 67.0 | 79.6 | 86.3 | 90.8 | 93.4 |
| 標準偏差 | 0 | 18.4 | 13.3 | 8.5 | 6.2 | 4.4 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 56.0 | 72.5 | 79.0 | 84.1 | 88.0 |
| 標準偏差 | 0 | 15.1 | 6.9 | 5.7 | 4.7 | 4.4 |
| 標準製剤 | 0 | 62.7 | 79.7 | 85.0 | 88.4 | 90.8 |
| 標準偏差 | 0 | 19.1 | 10.6 | 7.0 | 5.1 | 4.1 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 |
|-------|---|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 84.5 | 101.7 |
| 標準偏差 | 0 | 12.7 | 3.6 |
| 標準製剤 | 0 | 87.0 | 99.0 |
| 標準偏差 | 0 | 10.5 | 4.4 |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均溶出率の差(%) | 同等性の判定基準 | 判定 |
|-----------------|--------|----------|----------|------|------------|----------------------------|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験製剤 | 標準製剤 | | | |
| パドル法 50 | pH 1.2 | 15 | 60.4 | 65.3 | -4.9 | 標準製剤の 平均溶出率の±10%以内 | 適 |
| | | 40 | 83.2 | 86.1 | -2.9 | | |
| | pH 6.8 | 15 | 72.3 | 79.6 | -7.3 | 標準製剤の 平均溶出率の±10%以内 | 適 |
| | | 30 | 78.9 | 86.3 | -7.4 | | |
| | 水 | 15 | 72.5 | 79.7 | -7.2 | 標準製剤の 平均溶出率の±10%以内 | 適 |
| | | 30 | 79.0 | 85.0 | -6.0 | | |
| 回転バスケット法 100 | pH3.0 | 15 | 85.5 | 91.0 | | 試験製剤が 15 分以内に平均溶出率 85%以上溶出 | 適 |
| パドル法 100 | pH 1.2 | 15 | 101.7 | 99.0 | | 試験製剤が 15 分以内に平均溶出率 85%以上溶出 | 適 |

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

| 試験条件 | | | (a) 最小値 ～ 最大値 (%) | (b)平均 溶出率の 15%の範 囲 (%) | (c)平均溶 出率の± 25%の範 囲 (%) | (a) が (b) を 超え た数 | (a) が (c) を 超え た数 | 同等性の 判定基準 | 判定 |
|-----------------|--------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取 時間 (分) | | | | | | | |
| パドル法 50 | pH 1.2 | 40 | 63.2 ～94.8 | 68.2 ～98.2 | 58.2 ～108.2 | 1 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| | pH 6.8 | 30 | 67.7 ～92.0 | 63.9 ～93.9 | 53.9 ～103.9 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| | 水 | 30 | 71.2 ～86.6 | 64.0 ～94.0 | 54.0 ～104.0 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| 回転バスケット法 100 | pH 3.0 | 15 | 70.8 ～98.0 | 70.5 ～100.5 | 60.5 ～110.5 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |
| パドル法 100 | pH 1.2 | 15 | 95.2 ～107.4 | 86.7 ～116.7 | 76.7 ～126.7 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 |

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、テルチア配合錠 AP「トーワ」と、標準製剤(テルチア配合錠 BP「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。