

テモカプリル塩酸塩錠1mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

テモカプリル塩酸塩錠1mg「NP」(1錠中にテモカプリル1mg含有)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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号)」(以下、同等性試験ガイドライン)に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験)を実施した。

I. 試料

試験製剤: テモカプリル塩酸塩錠1mg「NP」(1錠中にテモカプリル塩酸塩1mg含有)  
 (製造番号: TM1-1)  
 標準製剤: テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」(1錠中にテモカプリル塩酸塩2mg含有)  
 (製造番号: TM2-4)  
 ※この製剤はヒト試験において、先発医薬品と生物学的に同等であることが確認された製剤である。

II. 試験

溶出試験

1) 試験条件

装置(方法) : パドル法  
 回転数(回転/分) : 毎分50回転又は毎分100回転  
 試験液の温度 : 37±0.5℃  
 試験液の量 : 900mL  
 試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水  
 製剤の投与数 : 1ベッセルあたり2錠  
 試験液採取時間 : 溶出試験開始から5、10、15、30、45分

条件	装置(方法)	回転数(rpm)	試験液(37±0.5℃)	試験回数	試験液量(mL)
1	パドル法	50	pH1.2	12ベッセル	900
2	パドル法	50	pH3.0	12ベッセル	900
3	パドル法	50	pH6.8	12ベッセル	900
4	パドル法	50	水	12ベッセル	900
5	パドル法	100	pH3.0	12ベッセル	900

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較し、全ての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、両製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

(1) 平均溶出率

		判定基準
1) 標準製剤が平均85%以上溶出する場合		
①	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±10%の範囲にある。
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%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%の範囲にあるか、又は、f2関数の値は50以上である。
2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 以下のいずれかの基準に適合する。		
①	標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき	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関数の値が50以上である。
②	標準製剤の平均溶出率が50%以上85%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関数の値が55以上である。
③	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±6%の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。

(2) 個々の溶出率

判定基準	
① 最終比較時点において標準製剤の平均溶出率が85%以上に達する場合	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。
② 最終比較時点において標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しない場合	試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。
③ 最終比較時点において標準製剤の平均溶出率が50%に達しない場合	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。

### 3) 結果及び考察

#### (1) 平均溶出率

試験製剤テモカプリル塩酸塩錠1mg「NP」2錠又は標準製剤1錠について溶出試験を行った。各試験条件における試験製剤、標準製剤の平均溶出曲線を比較したグラフを図1-1～1-5に示す。

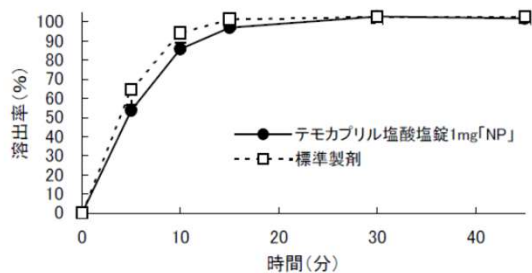


図1-1 試験液pH1.2における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

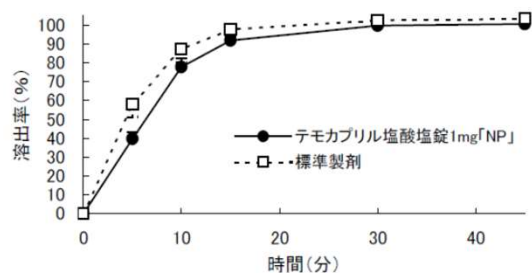


図1-2 試験液pH3.0における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

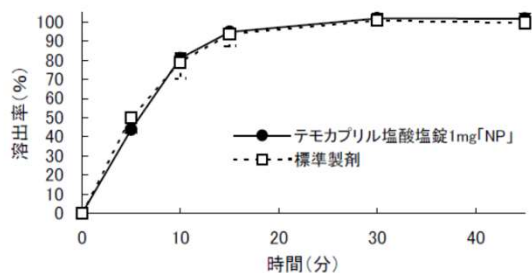


図1-3 試験液pH6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

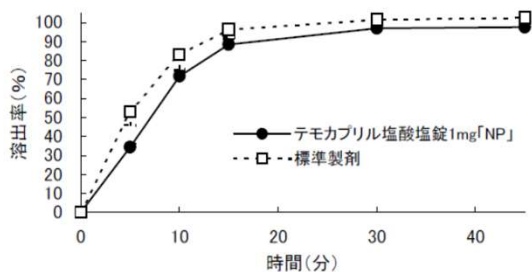


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

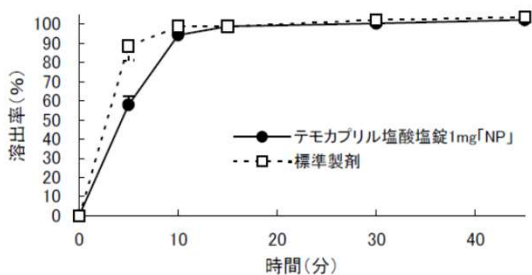


図1-5 試験液pH3.0(毎分100回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

#### (2) 個々の溶出率

全ての溶出試験条件において、最終比較時点における標準製剤の平均溶出率は85%以上であった。このとき、試験製剤の個々の溶出率はいずれも平均溶出率±15%の範囲内であった。

#### 4) まとめ

同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較した結果、全ての試験条件において両製剤の溶出挙動は同等であった。