

トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「NP」(1錠中にトスフロキサシントシル酸塩75 mg含有)について、下記の通知に準じ、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。

・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、平成19年5月30日一部訂正 審査管理課事務連絡、以下 同等性試験ガイドライン)

なお、本製剤と標準製剤の成分は同じであり、成分組成比の変更の程度は「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)におけるC水準に該当することから、本製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を証明することで、両製剤の生物学的同等性を証明することとした。

I. 試料

試験製剤: トスフロキサシントシル酸塩錠75mg「NP」(1錠中にトスフロキサシントシル酸塩水和物75 mg含有)
製造番号;TF75-3

標準製剤: トスフロキサシントシル酸塩錠150mg「NP」(1錠中にトスフロキサシントシル酸塩水和物150 mg含有)
製造番号;TF150-4

※臨床試験の結果、先発医薬品(1錠中にトスフロキサシントシル酸塩水和物150mg含有)と生物学的に同等であることを確認した。

参考)

試験製剤及び標準製剤はコーティング製剤であり、内核及びフィルム層のすべての成分組成比は同一である。ただし、内核の単位面積あたりのフィルム層の質量が異なるため、「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」に従い、C水準と判断した。C水準では同等性試験ガイドラインの「第3章A.V及び第3章B.VIに従って試験を行う」ことが要求されている。

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

試験液	試験方法	回転数	試験液の温度	試験液量	製剤の投与数	繰返し回数	試験液採取時間 (溶出開始からの時間)
pH 1.2	パドル法	50 rpm	37±0.5℃	900 mL	試験製剤: 2錠/ベッセル 標準製剤: 1錠/ベッセル	12ベッセル	5、10、15、30、45分
pH 4.0							5、10、15、30、45、60、90分
pH 6.8							15、30、60、120、180、360分
水							5、10、15、30、45、60分
pH 4.0							5、10、15、30、45分
		100 rpm					

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、すべ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。

平均溶出率	判定基準
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 $\pm 10\%$ 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 %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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。
③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。 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である。 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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値は55以上である。 c. 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 %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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。

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

① 平均溶出率

試験製剤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。

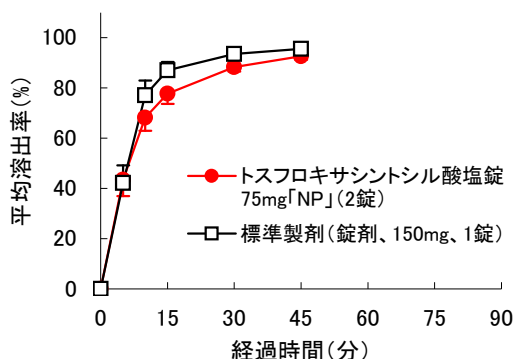


図1-1 試験液pH 1.2における平均溶出曲線
(mean \pm S.D., n=12)

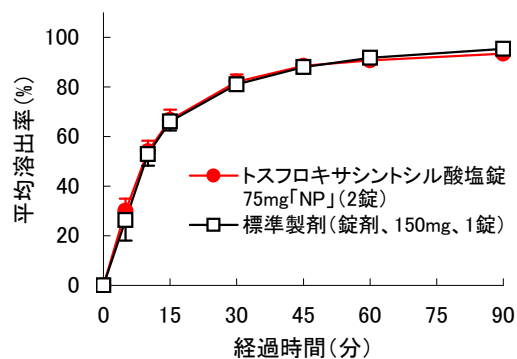


図1-2 試験液pH 4.0における平均溶出曲線
(mean \pm S.D., n=12)

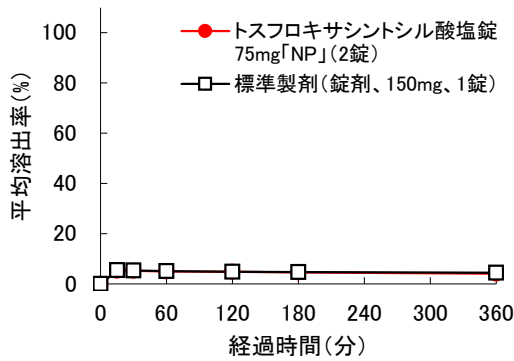


図1-3 試験液pH 6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

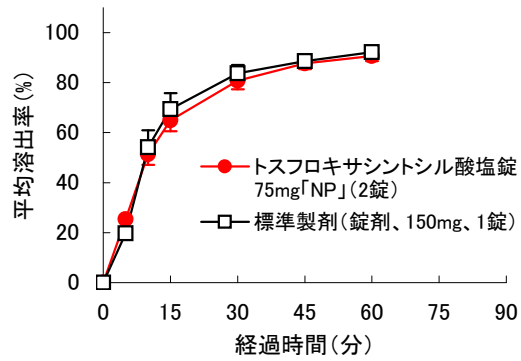


図1-4 試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

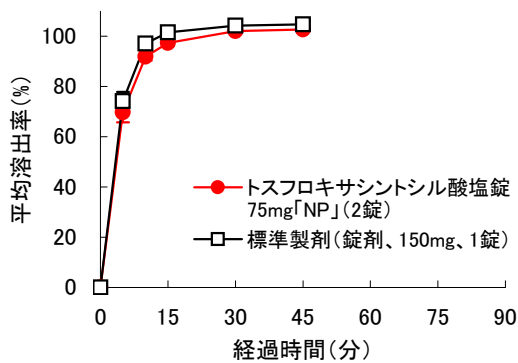


図1-5 試験液pH 4.0(100rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

② 個々の溶出率

pH 1.2の試験液又は水を用いた場合、最終比較時点における標準製剤の平均溶出率は50%以上80%未満であった。このとき、試験製剤の個々の溶出率は平均溶出率±12%の範囲内であった。

pH 4.0の試験液(50 rpm又は100 rpm)を用いた場合、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平均溶出率±15%の範囲内であった。

pH 6.8の試験液を用いた場合、最終比較時点における標準製剤の平均溶出率は50%に達しなかった。このとき、試験製剤の個々の溶出率は平均溶出率±9%の範囲内であった。

4) 考察

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。

平均溶出率については、pH 1.2試験液及びpH 4.0試験液(100 rpm)では「①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合」、pH 4.0試験液(50 rpm)及び水では「③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 a.」、また、pH 6.8試験液では「③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 c.」の判定基準を満たした。

最終比較時点における個々の溶出率については、pH 1.2試験液並びにpH 4.0試験液(50rpm及び100rpm)では「①標準製剤の平均溶出率が85%以上に達する場合」、pH 6.8試験液では「③標準製剤の平均溶出率が50%に達しない場合」、また、水では「②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」の判定基準を満たした。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。