

ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「DK」 の 生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

ピタバスタチンカルシウム水和物製剤であるピタバスタチン Ca 錠 4mg 「DK」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（後発医薬品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）」に従い、先発製剤との生物学的同等性が確認されているピタバスタチン Ca 錠 2mg 「DK」を標準製剤として溶出試験を実施した。

【試験内容】

製剤	試験製剤：ピタバスタチン Ca 錠 4mg 「DK」 標準製剤：ピタバスタチン Ca 錠 2mg 「DK」
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験液（回転数） ^{注1)}	50rpm：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水 900mL、37.0±0.5℃
ベッセル数	12 ベッセル
測定方法	液体クロマトグラフィー

注1) 50rpmの試験で30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出したため、100rpmの試験は省略した。

【試験結果】

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を次頁に示した。

(1) 平均溶出率の判定結果

回転数 (rpm)		50			
試験液		pH1.2	pH3.0	pH6.8	水
判定時間 (min)		15	15	15	15
平均 溶出率	試験製剤 (%)	92.7	93.0	94.4	90.3
	標準製剤 (%)	95.9	95.3	97.9	94.7
差		-3.2	-2.3	-3.5	-4.4
判定基準 ^{注2)}		①	①	①	①
判定		適合	適合	適合	適合

(2) 個々の溶出率の判定結果

回転数 (rpm)		50			
試験液		pH1.2	pH3.0	pH6.8	水
判定時間 (min)		15	15	15	15
試験 製剤	平均溶出率 (%)	92.7	93.0	94.4	90.3
	個々の溶出率 (%)	83.2~97.3	87.9~95.3	79.8~100.6	84.0~94.1
差		-9.5~4.6	-5.1~2.3	-14.6~6.2	-6.3~3.8
判定基準 ^{注2)}		a	a	a	a
判定		適合	適合	適合	適合

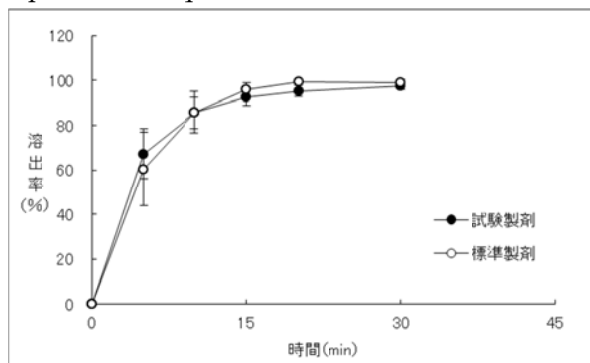
注2) 【溶出挙動の同等性の判定】参照

【結論】

「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（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン）」に従い、ピタバスタチン Ca 錠 4mg「DK」と標準製剤（ピタバスタチン Ca 錠 2mg「DK」）との溶出挙動の同等性を検討するため溶出試験を行った結果、判定基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

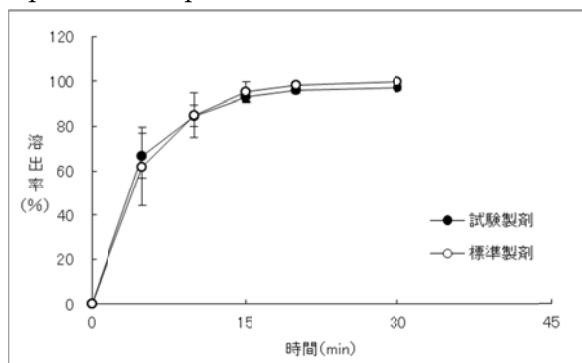
各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean ± S.D., n=12)

1.pH1.2、50rpm



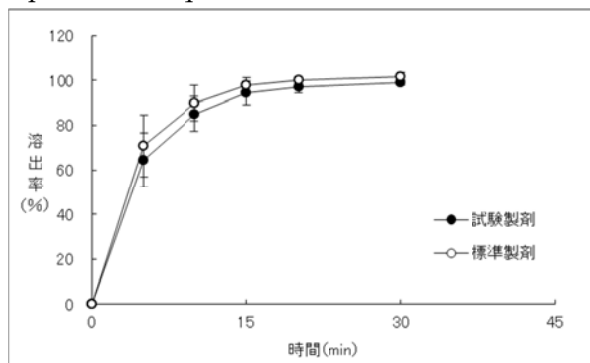
製剤	時間(min)	0	5	10	15	20	30
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	67.2	85.5	92.7	95.3	97.3
	標準偏差(%)	0.0	11.1	7.2	4.0	2.4	1.5
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	60.4	85.8	95.9	99.3	99.1
	標準偏差(%)	0.0	16.7	9.4	3.1	1.3	1.4

2.pH3.0、50rpm



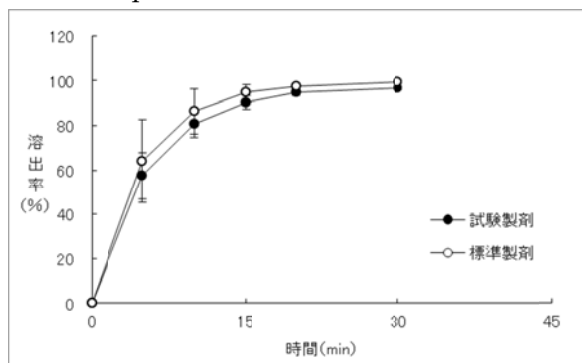
製剤	時間(min)	0	5	10	15	20	30
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	66.8	84.7	93.0	95.9	97.1
	標準偏差(%)	0.0	10.0	4.9	2.1	1.3	1.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	61.8	85.0	95.3	98.3	99.7
	標準偏差(%)	0.0	17.7	9.9	4.6	1.4	0.7

3.pH6.8、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	20	30
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	64.3	85.1	94.4	97.1	99.0
	標準偏差(%)	0.0	12.2	7.8	5.3	2.5	1.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	70.7	89.8	97.9	100.3	101.8
	標準偏差(%)	0.0	14.0	8.1	3.5	1.3	1.6

4.水、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	20	30
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	57.4	80.9	90.3	94.7	96.8
	標準偏差(%)	0.0	10.6	6.2	3.1	1.4	0.8
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	64.1	86.4	94.7	97.6	99.4
	標準偏差(%)	0.0	18.6	10.1	3.7	1.0	0.9

【溶出挙動の同等性の判定】

判定基準：

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

(後発医薬品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)

(1) 平均溶出率

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約 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 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 f_2 関数の値が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 f_2 関数の値が61以上である。

ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、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。

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

a.標準製剤の平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）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。

b.標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%（徐放性製剤では80%）に達しないとき、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。

c.標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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。