

フロセミド錠 10mg 「SN」 の 溶出比較による生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

フロセミド製剤であるフロセミド錠 10mg 「SN」と標準製剤との溶出挙動の類似性を検討するため、「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）」に従い溶出試験を実施した。

【試験内容】

製剤	試験製剤：フロセミド錠 10mg 「SN」（試料番号：A） 標準製剤：ラシックス錠 10mg（サノフィ㈱ ロット番号：3M031A）	
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）	50rpm：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水（参考 ^{注1)} ） 900mL、37.0±0.5℃	100rpm：pH3.0
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) イオン強度が低い水では、フロセミドが添加剤に吸着し溶出率が低下するため、参考データとした。
（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A において「ヒト試験が実施される場合、水においてのみ標準製剤と試験製剤の溶出挙動が異なる科学的な理由（例えば、原薬と添加剤の吸着）を示すことで、水を除いた試験液での溶出試験結果により溶出挙動の評価を行ってよい。なお、水を試験液とした溶出試験は実施する。」と記載されている。）

【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。

回転数 (rpm)		50						100		
試験液		pH1.2		pH3.0		pH6.8		水 (参考)		
判定時間 (min)		15	120	15 ^{注2)}	90	15	15 ^{注2)}	360	15 ^{注2)}	45
平均 溶出率	試験製剤 (%)	41.8	78.8	50.8	87.0	96.4	87.8	98.1	60.9	84.6
	標準製剤 (%)	39.7	79.1	47.3	87.8	94.8	65.0	80.7	62.9	83.9
差		2.1	-0.3	3.5	-0.8	1.6	22.8	17.4	-2.0	0.7
f2 関数の値		-		-		-		33.7		-
判定基準 ^{注3)}		③-b		③-a		①		③-b		③-a
判定		適合		適合		適合		不適合		適合

注2) 比較時点が15分未満であったが、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインにおいて「比較時点が15分未満となる場合、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行なってもよい」と記載されていることから、比較時点を15分とした。

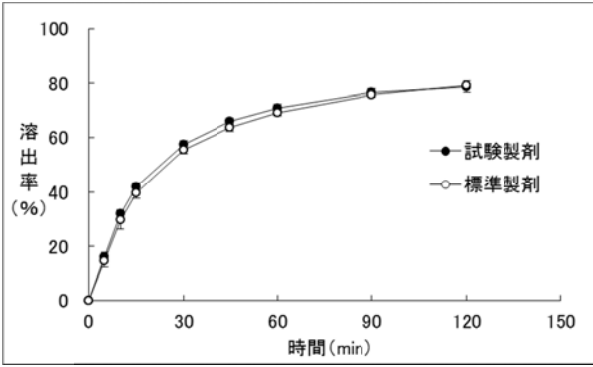
注3) 【溶出挙動の類似性の判定】参照

【結論】

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、フロセミド錠 10mg 「SN」と標準製剤との溶出挙動の類似性を検討するため溶出試験を行った結果、4条件全てにおいて判定基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は類似していると判定した。

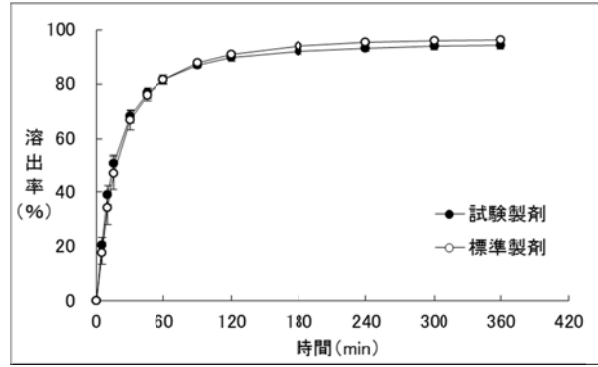
各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean±S.D., n=12)

1.pH1.2、50rpm



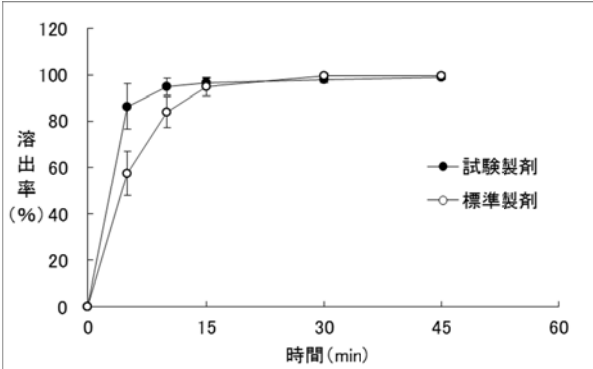
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	0	16.0	31.8	41.8	57.7	66.1	71.0	76.8	78.8
	標準偏差(%)	0	1.6	1.4	1.4	1.4	1.2	1.3	1.2	2.1
標準製剤	平均溶出率(%)	0	14.5	29.6	39.7	55.5	63.7	69.2	75.8	79.1
	標準偏差(%)	0	2.2	3.3	2.2	1.4	1.2	1.0	0.8	0.8

2.pH3.0、50rpm



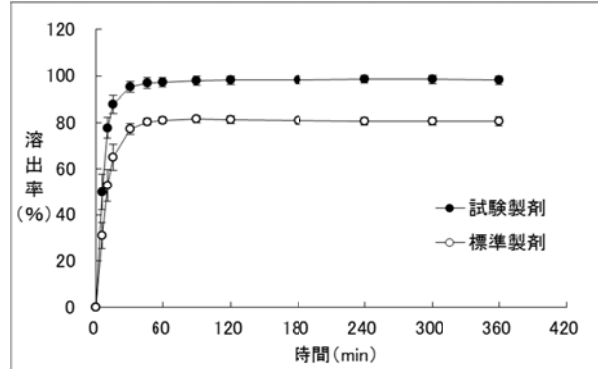
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	0	20.3	38.9	50.8	68.2	76.7	81.6	87.0	89.7	92.1	93.2	94.0	94.2
	標準偏差(%)	0	3.0	3.5	3.1	2.4	1.9	1.8	1.3	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4
標準製剤	平均溶出率(%)	0	17.5	34.1	47.3	66.8	76.0	81.5	87.8	90.9	93.9	95.3	95.9	96.3
	標準偏差(%)	0	4.1	6.1	6.2	3.5	1.9	1.2	0.9	0.7	0.8	0.6	0.7	0.6

3.pH6.8、50rpm



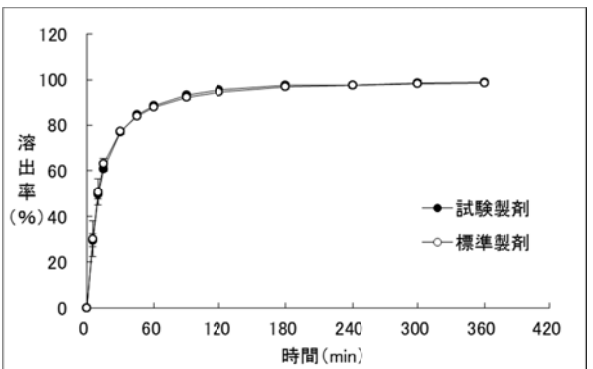
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	平均溶出率(%)	0	86.4	94.8	96.4	97.9	98.9
	標準偏差(%)	0	9.9	3.6	2.3	1.4	1.1
標準製剤	平均溶出率(%)	0	57.5	84.0	94.8	99.4	99.6
	標準偏差(%)	0	9.6	6.6	4.0	1.3	1.3

4.水、50rpm (参考)



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	0	49.8	77.8	87.8	95.3	96.9	97.3	97.9	98.1	98.2	98.5	98.4	98.1
	標準偏差(%)	0	7.8	4.6	3.7	2.3	2.2	2.0	2.0	1.8	1.6	1.6	1.7	1.8
標準製剤	平均溶出率(%)	0	31.0	52.8	65.0	77.3	80.4	81.0	81.5	81.3	81.0	80.7	80.7	80.7
	標準偏差(%)	0	5.6	7.1	5.7	2.3	1.4	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.7	1.9

5.pH3.0、100rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	0	29.3	49.4	60.9	77.0	84.6	88.6	93.3	95.4	97.5	97.6	98.7	99.0
	標準偏差(%)	0	2.8	1.9	1.3	1.0	0.8	1.0	0.7	0.9	0.9	1.3	1.2	1.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0	30.0	50.5	62.9	77.2	83.9	87.9	92.1	94.7	96.8	97.7	98.2	98.6
	標準偏差(%)	0	7.8	5.8	2.4	1.1	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8

【溶出挙動の類似性の判定】

判定基準：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 $\pm 15\%$ 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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42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 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が46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 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が53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 $\pm 9\%$ の範囲にある。