

ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「DK」の 生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

ベポタスチンベシル酸塩製剤であるベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「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18年11月24日 薬食審査発第1124004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ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg「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：ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「DK」 標準製剤：ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg「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）	50rpm：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水 100rpm：pH1.2 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

【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								100
試験液		pH1.2		pH3.0		pH6.8		水		pH1.2
判定時間 (min)		10	15	10	15	10	15	10	15	15
平均 溶出率	試験製剤 (%)	63.9	86.3	57.4	81.2	60.3	83.6	63.4	86.5	101.3
	標準製剤 (%)	58.5	79.9	51.8	72.5	61.4	84.1	60.5	82.7	98.8
差		5.4	6.4	5.6	8.7	-1.1	-0.5	2.9	3.8	2.5
判定基準 ^{注)}		②		②		②		②		①
判定		適合		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				100
試験液		pH1.2	pH3.0	pH6.8	水	pH1.2
判定時間 (min)		15	15	15	15	15
試験 製剤	平均溶出率 (%)	86.3	81.2	83.6	86.5	101.3
	個々の溶出率 (%)	78.1~96.9	68.2~89.5	67.8~94.8	71.0~94.9	91.9~106.6
差		-10.6~8.2	-8.3~13.0	-11.2~15.8	-8.4~15.5	-5.3~9.4
判定基準 ^{注)}		a	a	a	a	a
判定		適合	適合	適合	適合	適合

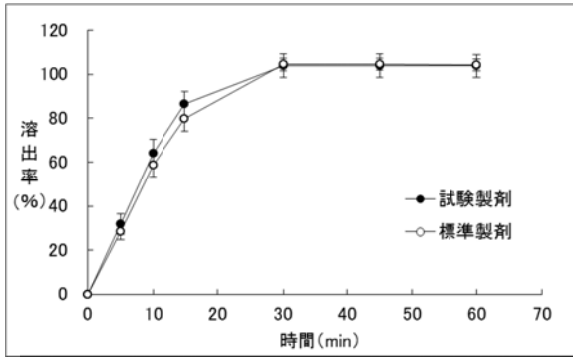
注) 【溶出挙動の同等性の判定】参照

【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、ベポタスチンベシル酸塩錠 5mg「DK」と標準製剤（ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg「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、5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。

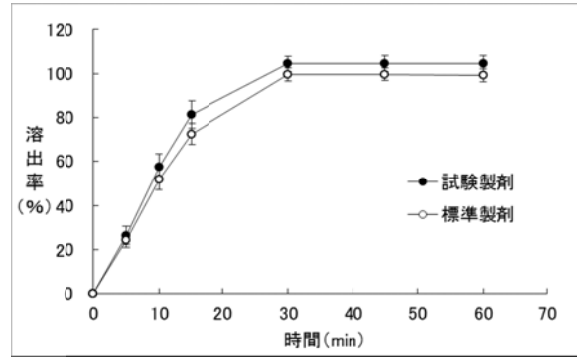
各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean±S.D., n=12)

1.pH1.2、50rpm



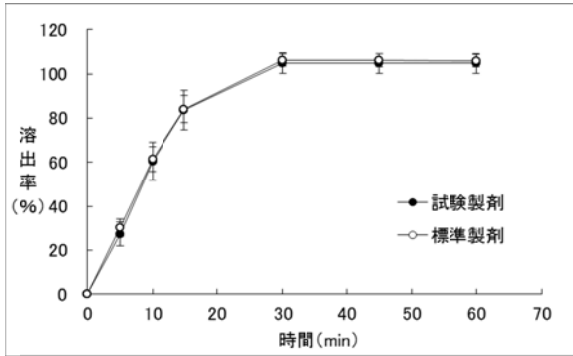
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0	31.7	63.9	86.3	103.9	103.9	103.8
	標準偏差(%)	0	4.7	6.4	5.7	5.3	5.3	5.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0	28.5	58.5	79.9	104.4	104.6	104.3
	標準偏差(%)	0	3.6	5.3	5.9	2.9	2.6	2.6

2.pH3.0、50rpm



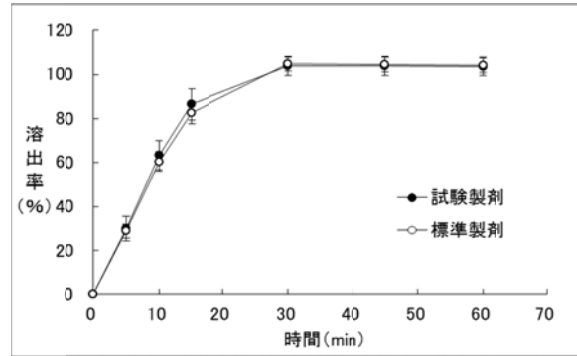
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0	26.4	57.4	81.2	104.4	104.5	104.4
	標準偏差(%)	0	4.2	6.0	6.3	3.6	3.7	3.7
標準製剤	平均溶出率(%)	0	24.1	51.8	72.5	99.6	99.7	99.2
	標準偏差(%)	0	3.0	4.5	4.7	3.0	2.8	2.9

3.pH6.8、50rpm



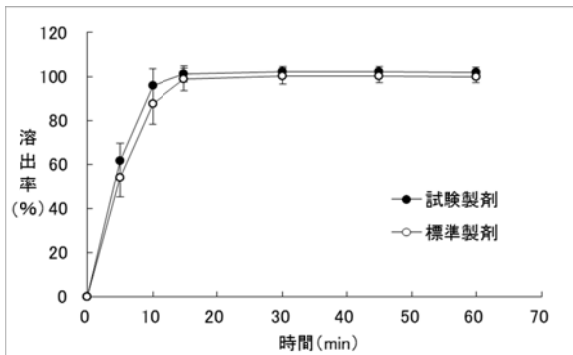
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0	27.3	60.3	83.6	104.8	104.8	104.7
	標準偏差(%)	0	5.5	8.6	8.9	4.7	4.5	4.5
標準製剤	平均溶出率(%)	0	30.2	61.4	84.1	106.3	106.2	105.9
	標準偏差(%)	0	3.9	5.5	6.1	2.9	3.0	2.8

4.水、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0	29.9	63.4	86.5	103.9	103.9	103.6
	標準偏差(%)	0	5.5	6.7	7.1	4.2	4.2	4.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0	28.8	60.5	82.7	104.7	104.4	104.3
	標準偏差(%)	0	3.1	4.5	5.2	3.2	3.3	3.3

5.pH1.2、100rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0	61.6	95.8	101.3	102.1	102.1	102.0
	標準偏差(%)	0	8.1	7.6	3.7	2.3	2.3	2.3
標準製剤	平均溶出率(%)	0	54.0	87.5	98.8	100.2	100.1	99.9
	標準偏差(%)	0	8.8	9.1	5.1	3.7	2.9	2.8

【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18年11月24日 薬食審査発第1124004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%に達しない時、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%に達しない時、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。

(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%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%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。