

## メトトレキサートカプセル 2mg 「DK」 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】

メトトレキサート製剤であるメトトレキサートカプセル 2mg 「DK」 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 13 年 5 月 31 日付 医薬審査第 786 号）」に従い溶出試験を実施した。

### 【試験内容】

製剤	試験製剤：メトトレキサートカプセル 2mg 「DK」 標準製剤：1 カプセル中メトトレキサート 2mg を含有するカプセル剤
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、pH4.0、pH6.8、水 100rpm : pH4.0 900mL、37.0±0.5°C
ベッセル数	12 ベッセル
測定方法	紫外可視吸光度測定法

### 【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	pH4.0	pH6.8	水	pH4.0
判定時間 (min)		15	15	15	15	15
平均	試験製剤 (%)	99.0	80.7	102.7	91.2	94.7
溶出率	標準製剤 (%)	94.2	91.2	98.4	89.2	94.6
差		4.8	-10.5	4.3	2.0	0.1
判定基準 <sup>注)</sup>		1) -a.-①				
判定		適合	適合	適合	適合	適合

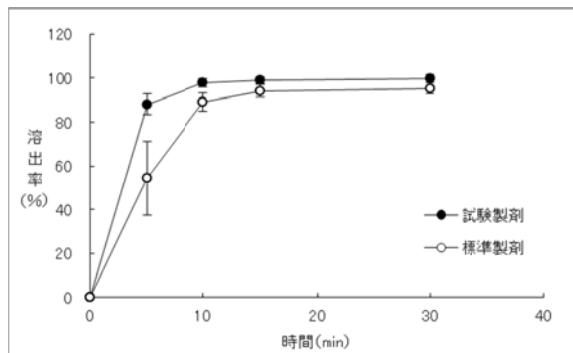
注) 【溶出挙動の類似性の判定】参照

### 【結論】

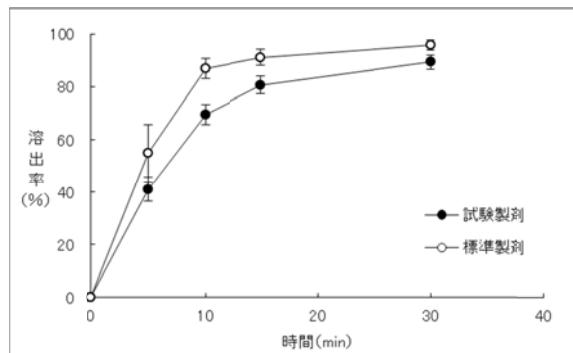
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、メトトレキサートカプセル 2mg 「DK」 と標準製剤との溶出挙動の類似性を検討するため溶出試験を行った結果、5 条件全てにおいて判定基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は類似していると判定した。

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



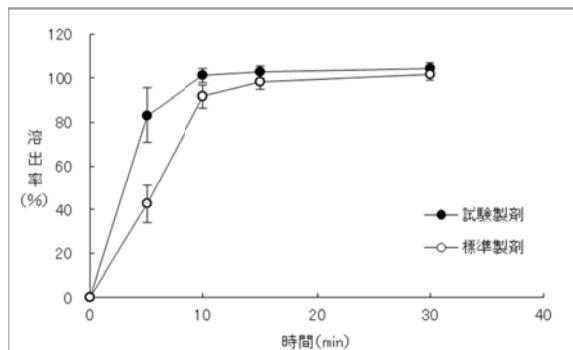
2.pH4.0、50rpm



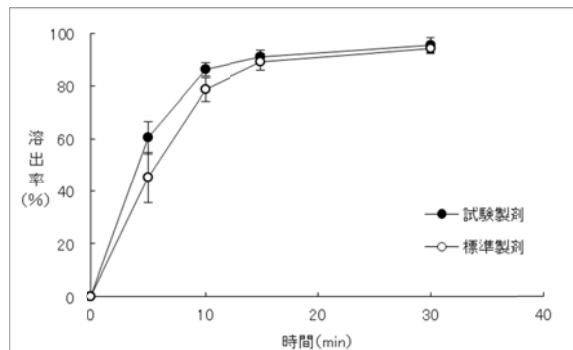
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30
試験 製剤	平均溶出率(%)	0	88.1	97.8	99.0	99.6
	標準偏差(%)	0	4.8	2.0	1.7	1.9
標準 製剤	平均溶出率(%)	0	54.5	89.0	94.2	95.3
	標準偏差(%)	0	16.9	4.2	2.9	2.5

製剤	時間(min)	0	5	10	15	30
試験 製剤	平均溶出率(%)	0	41.1	69.6	80.7	89.4
	標準偏差(%)	0	4.6	3.8	3.4	2.6
標準 製剤	平均溶出率(%)	0	54.8	87.0	91.2	95.8
	標準偏差(%)	0	10.9	3.9	2.9	1.8

3.pH6.8、50rpm



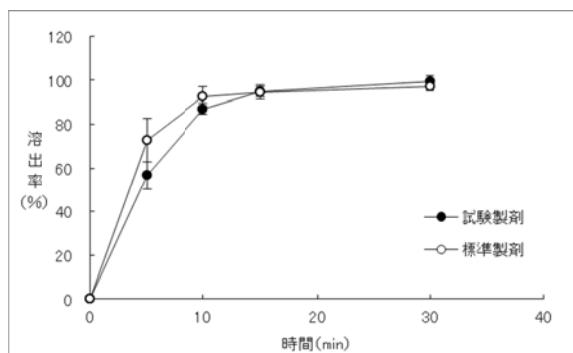
4.水、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30
試験 製剤	平均溶出率(%)	0	83.2	101.1	102.7	104.2
	標準偏差(%)	0	12.3	3.3	2.8	2.9
標準 製剤	平均溶出率(%)	0	42.6	91.6	98.4	101.6
	標準偏差(%)	0	8.5	5.1	3.7	2.7

製剤	時間(min)	0	5	10	15	30
試験 製剤	平均溶出率(%)	0	60.5	86.2	91.2	95.5
	標準偏差(%)	0	6.2	2.5	2.3	2.7
標準 製剤	平均溶出率(%)	0	45.3	78.6	89.2	94.2
	標準偏差(%)	0	9.8	4.4	3.2	1.8

5.pH4.0、100rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30
試験 製剤	平均溶出率(%)	0	56.7	87.0	94.7	99.3
	標準偏差(%)	0	3.6	2.4	2.1	2.0
標準 製剤	平均溶出率(%)	0	72.7	92.7	94.6	97.1
	標準偏差(%)	0	11.9	1.5	1.1	1.2

## 【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 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号)

### 1) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達する場合

#### a. 標準製剤の溶出に明確なラグ時間がない場合：

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②標準製剤が 15 分～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%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は  $f_2$  関数の値が 45 以上である。

③上記以外の場合：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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は  $f_2$  関数の値が 45 以上である。

#### b. 標準製剤の溶出にラグ時間がある場合：

①溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、溶出ラグ時間以降 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②溶出ラグ時間以降 15 分～30 分に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、且つ、標準製剤の平均溶出率が 60%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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は  $f_2$  関数の値が 45 以上である。

③上記以外の場合：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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は  $f_2$  関数の値が 45 以上である。溶出に遅れのあるときには、便宜上、ラグ時間を薬物が 5%溶出するまでの時間で表す。

### 2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合

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は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は  $f_2$  関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。