

シルデナフィル錠 25mgVI「DK」の  
生物学的同等性に関する資料

大興製薬株式会社

2014.9

## 【はじめに】

シルデナフィルクエン酸塩製剤であるシルデナフィル錠 25mgVI「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、薬食審査発第 0229 第 10 号）」）に基づき、先発製剤（バイアグラ錠 50mg、ファイザー(株)製）との生物学的同等性が確認されているシルデナフィル錠 50mgVI「DK」を標準製剤として溶出試験を実施した。

## 【製剤】

試験製剤：シルデナフィル錠 25mgVI「DK」（大興製薬(株) 試料番号：a)

標準製剤：シルデナフィル錠 50mgVI「DK」（大興製薬(株) 試料番号：A)

## 【試験方法、試験条件】

試験法：溶出試験法（パドル法）

試験液：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

試験液	サンプリング時間 (min)	回転数
pH1.2	5、10、15、30、45	50rpm
pH5.0	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240	
pH6.8*	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、300、360	
水	5、10、15、30、45、60、90	
pH5.0	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240	100rpm

※試験製剤 2 錠及び標準製剤 1 錠を用いて試験を行った。

判定基準：

### (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±10%の範囲にあるとき適合

#### 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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上であるとき適合

#### ③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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±8 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上であるとき適合

(2) 個々の溶出率

- 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とき適合
- 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とき適合

【試験結果】

各製剤の平均溶出率を別紙に示した。

(1) pH1.2、50rpm

ガイドラインの判定基準に適合した。

(2) pH5.0、50rpm

ガイドラインの判定基準に適合した。

(3) pH6.8、50rpm

ガイドラインの判定基準に適合した。

(4) 水、50rpm

ガイドラインの判定基準に適合した。

(5) pH5.0、100rpm

ガイドラインの判定基準に適合した。

【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」及び、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、シルデナフィル錠 25mgVI「DK」についてシルデナフィル錠 50mgVI「DK」を標準製剤とした溶出挙動の類似性を検討するために試験を行った結果、5 条件全てにおいて基準に適合した。よって両製剤の溶出挙動は同等であると考えられ、両製剤投与後の消化管内における溶出性も同等であることが推察された。

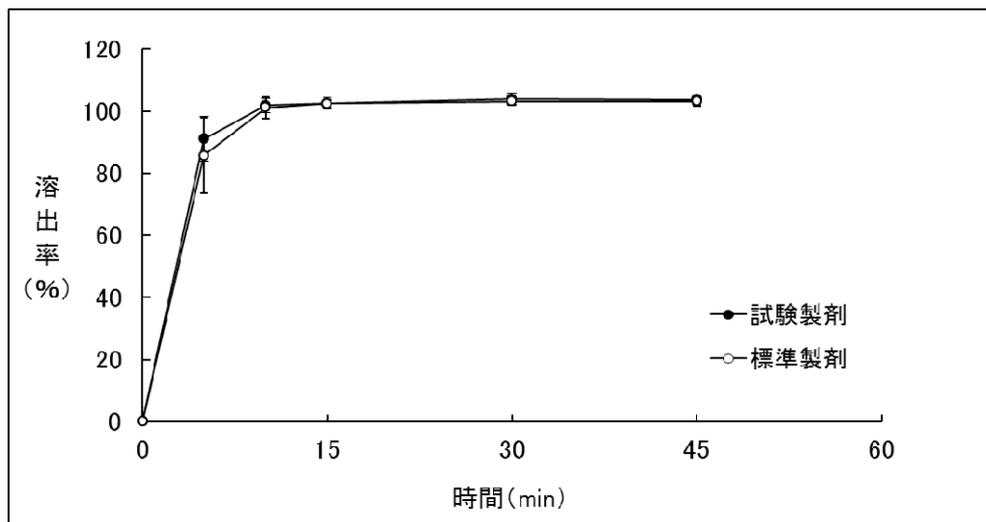
以上

別紙

(1) pH1.2、50rpm

1) 各製剤の平均溶出率

製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	平均溶出率(%)	0	91.0	101.8	102.5	103.1	103.7
	標準偏差(%)	0	7.2	2.2	1.8	1.8	1.7
標準製剤	平均溶出率(%)	0	85.7	101.1	102.4	103.1	103.1
	標準偏差(%)	0	12.1	3.4	1.4	1.1	1.5



2) 試験製剤の個々の溶出率

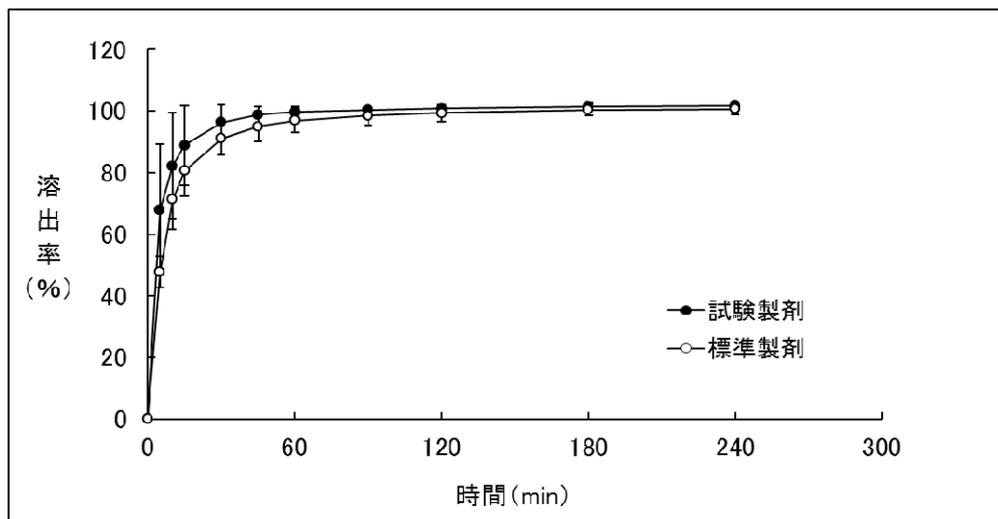
時間 (min)	試験製剤		差
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	
15	102.54	103.97	1.4
		103.07	0.5
		102.14	-0.4
		104.47	1.9
		103.37	0.8
		100.55	-2.0
		103.04	0.5
		101.11	-1.4
		105.30	2.8
		103.35	0.8
		100.71	-1.8
	99.45	-3.1	

(2) pH5.0、50rpm

1) 各製剤の平均溶出率

製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240
試験製剤	平均溶出率(%)	0	68.0	82.3	88.9	96.4	98.8	99.7	100.4	100.9	101.5	101.7
	標準偏差(%)	0	21.2	17.3	12.9	5.7	2.7	1.8	1.2	1.0	1.1	1.1
標準製剤	平均溶出率(%)	0	47.8	71.3	80.6	91.1	95.1	97.0	98.5	99.4	100.4	100.7
	標準偏差(%)	0	5.1	9.7	8.1	5.3	4.9	3.8	3.0	2.7	1.9	1.7

f2 値 : 60.6 (比較時点 : 15 分、30 分、45 分)



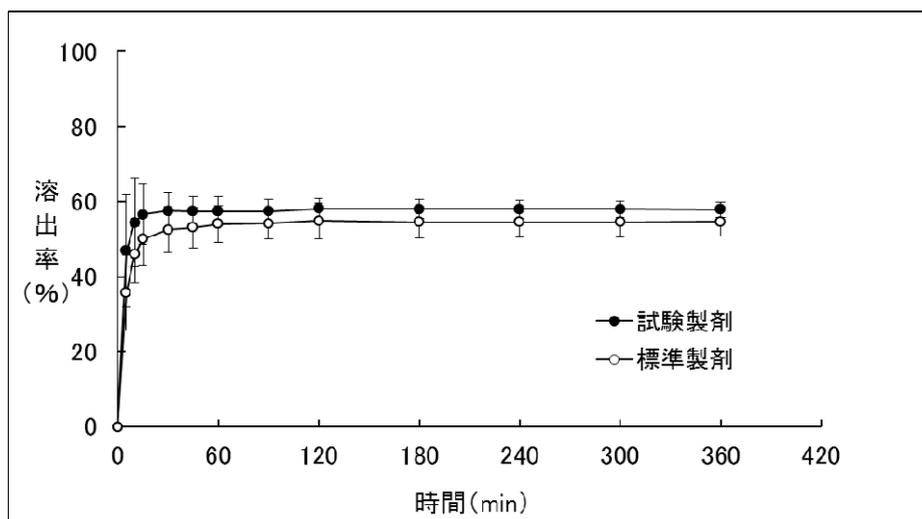
2) 試験製剤の個々の溶出率

時間 (min)	試験製剤		差
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	
45	98.81	96.48	-2.3
		99.80	1.0
		99.41	0.6
		98.30	-0.5
		100.15	1.3
		100.84	2.0
		95.38	-3.4
		100.46	1.7
		92.89	-5.9
		99.24	0.4
		100.20	1.4
102.55	3.7		

(3) pH6.8、50rpm における各製剤の平均溶出率

1) 各製剤の平均溶出率

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	46.9	54.5	56.6	57.5	57.4	57.4	57.4	58.1	58.0	58.0	58.0	57.8
	標準偏差(%)	0	7.9	5.8	4.7	3.7	3.9	3.0	2.9	2.8	2.7	2.9	2.8	2.5
標準製剤	平均溶出率(%)	0	35.8	45.9	49.9	52.6	53.1	54.0	54.2	54.8	54.5	54.5	54.5	54.7
	標準偏差(%)	0	10.1	7.5	7.1	6.1	5.4	4.5	4.0	4.8	4.1	4.0	4.1	4.0



2) 試験製剤の個々の溶出率

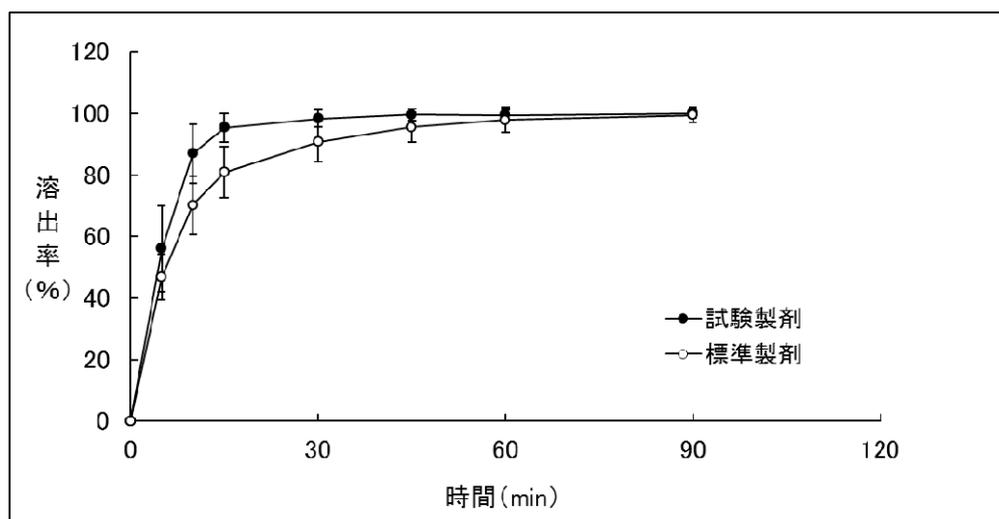
時間 (min)	試験製剤		差
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	
360	57.83	59.73	1.9
		61.99	4.2
		57.77	-0.1
		55.43	-2.4
		56.19	-1.6
		60.73	2.9
		57.74	-0.1
		55.64	-2.2
		54.62	-3.2
		59.41	1.6
		54.87	-3.0
59.78	2.0		

(4) 水、50rpm

1) 各製剤の平均溶出率

製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90
試験製剤	平均溶出率(%)	0	56.1	87.0	95.4	98.4	99.6	99.5	100.1
	標準偏差(%)	0	14.0	9.6	4.7	2.7	1.8	1.7	1.5
標準製剤	平均溶出率(%)	0	46.9	70.2	80.9	90.8	95.6	97.9	99.5
	標準偏差(%)	0	7.4	9.4	8.3	6.6	4.8	4.1	2.5

f2 値 : 50.4 (比較時点 : 15 分、30 分、45 分)



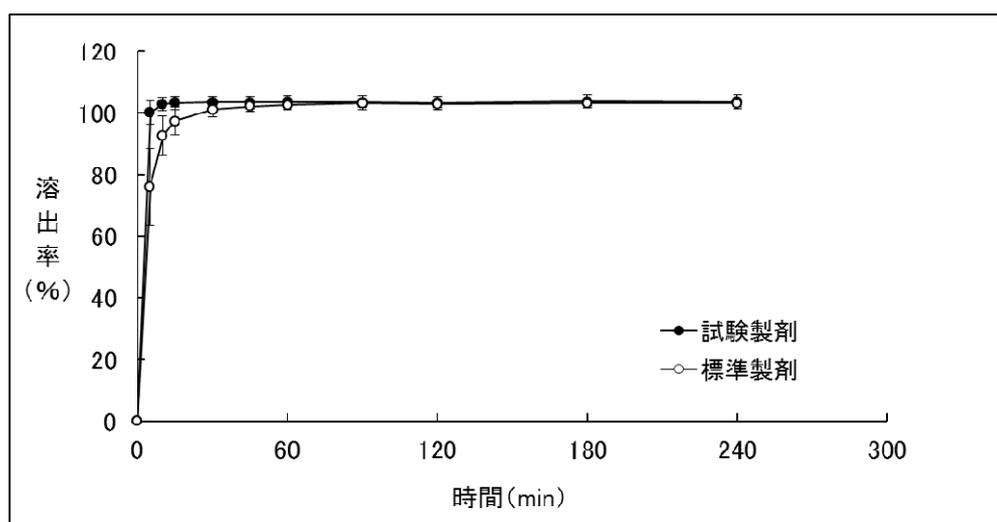
2) 試験製剤の個々の溶出率

時間 (min)	試験製剤		差
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	
45	99.62	100.09	0.5
		100.22	0.6
		100.31	0.7
		95.87	-3.7
		101.45	1.8
		102.59	3.0
		101.33	1.7
		98.75	-0.9
		98.11	-1.5
		99.63	0.0
		99.27	-0.3
97.80	-1.8		

(5) pH5.0、100rpm

1) 各製剤の平均溶出率

製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240
試験製剤	平均溶出率(%)	0	100.1	102.9	103.3	103.5	103.4	103.6	103.4	103.3	103.7	103.6
	標準偏差(%)	0	3.8	2.1	2.1	2.0	2.0	2.1	2.2	2.1	2.2	2.3
標準製剤	平均溶出率(%)	0	76.1	92.6	97.4	101.1	102.2	102.6	103.1	102.9	103.2	103.2
	標準偏差(%)	0	12.5	6.5	4.4	2.4	1.6	1.4	1.1	1.2	1.1	1.2



2) 試験製剤の個々の溶出率

時間 (min)	試験製剤		差
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	
15	103.29	100.46	-2.8
		102.76	-0.5
		108.70	5.4
		105.25	2.0
		103.12	-0.2
		102.18	-1.1
		102.91	-0.4
		101.32	-2.0
		103.68	0.4
		103.39	0.1
		103.40	0.1
	102.31	-1.0	