

## ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「DK」の 溶出性に関する資料（処方変更）

### 【はじめに】

ラロキシフェン塩酸塩製剤であるラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「DK」について、「経口固形製剤の処方変更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：令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1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処方変更前のラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「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：ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「DK」※処方変更水準：B水準 標準製剤：ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「DK」（処方変更前）
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、pH5.0、pH6.8、水 100rpm：pH5.0 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		pH5.0		pH6.8		水		pH5.0	
判定時間 (min)		10	120	15	120	30	360	10	45	10	90
平均 溶出率	試験製剤 (%)	8.60	16.21	44.34	84.52	13.30	24.00	39.46	83.13	48.78	83.95
	標準製剤 (%)	7.91	16.47	44.56	85.13	12.71	23.14	42.91	85.59	46.45	85.30
差		0.69	-0.26	-0.22	-0.61	0.59	0.86	-3.45	-2.46	2.33	-1.35
判定基準 <sup>注)</sup>		③-c		③-a		③-c		③-a		③-a	
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		pH5.0		pH6.8		水		pH5.0	
判定時間 (min)		120		120		360		45		90	
試験 製剤	平均溶出率 (%)	16.21		84.52		24.00		83.13		83.95	
	個々の溶出率 (%)	15.94~16.42		83.49~85.40		22.76~25.06		79.15~84.97		82.03~84.79	
差		-0.27~0.21		-1.03~0.88		-1.24~1.06		-3.98~1.84		-1.92~0.84	
判定基準 <sup>注)</sup>		c		a		c		a		a	
判定		適合		適合		適合		適合		適合	

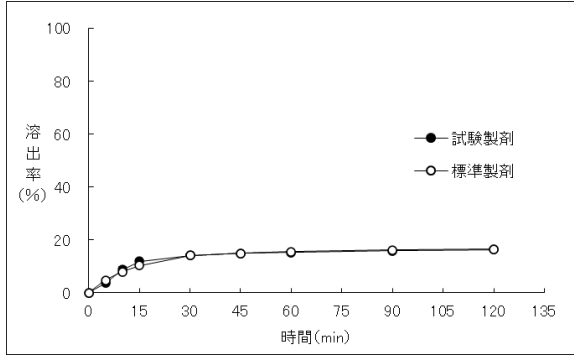
注)【溶出挙動の同等性の判定】参照

### 【結論】

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「DK」と標準製剤（処方変更前のラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「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。

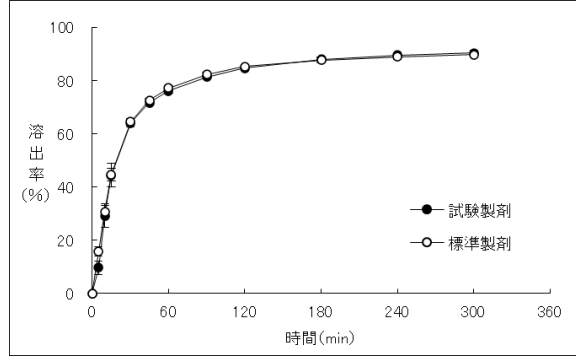
各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean±S.D., n=12)

1.pH1.2、50rpm



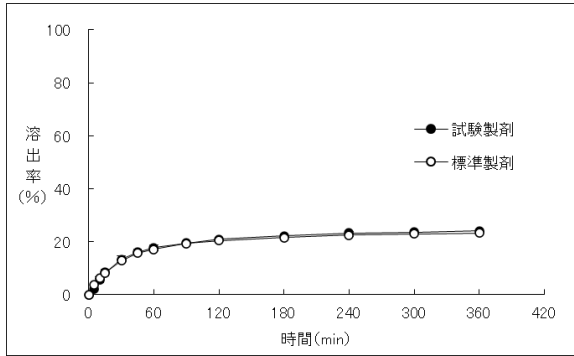
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	0	3.56	8.60	11.86	14.13	14.84	15.22	15.86	16.21
	標準偏差(%)	0	0.81	1.22	1.00	0.18	0.17	0.16	0.12	0.13
標準製剤	平均溶出率(%)	0	4.69	7.91	10.26	14.13	14.86	15.45	16.05	16.47
	標準偏差(%)	0	0.29	0.40	0.44	0.57	0.22	0.14	0.33	0.18

2.pH5.0、50rpm



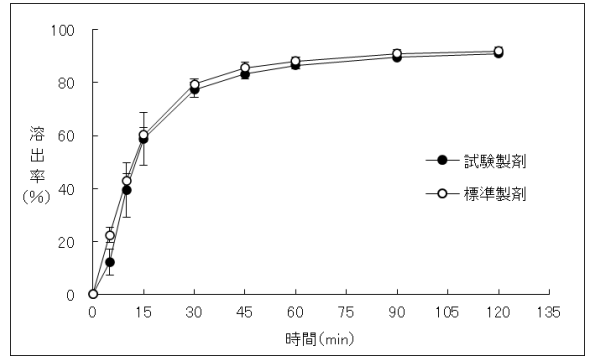
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300
試験製剤	平均溶出率(%)	0	9.57	29.09	44.34	64.01	71.56	76.00	81.25	84.52	87.92	89.39	90.28
	標準偏差(%)	0	2.63	4.47	4.37	1.54	1.01	0.78	0.60	0.57	0.83	0.73	0.90
標準製剤	平均溶出率(%)	0	15.79	30.63	44.56	64.37	72.50	77.06	82.19	85.13	87.53	88.76	89.63
	標準偏差(%)	0	1.72	2.51	2.32	1.18	0.66	0.92	0.71	0.91	0.84	0.92	0.85

3.pH6.8、50rpm



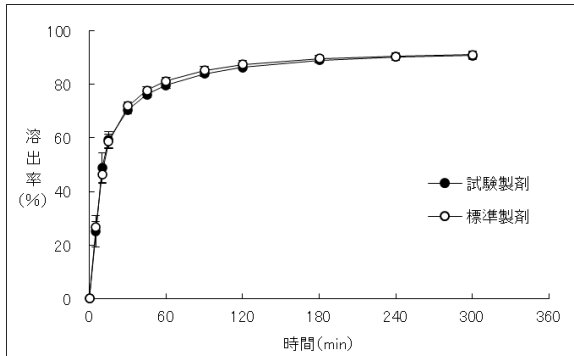
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	0	2.00	5.49	8.28	13.30	15.93	17.68	19.42	20.91	22.14	23.15	23.52	24.00
	標準偏差(%)	0	0.61	1.14	1.36	1.31	1.04	0.95	0.67	0.61	0.72	0.60	0.78	0.74
標準製剤	平均溶出率(%)	0	3.53	6.25	8.21	12.71	15.61	17.10	19.23	20.31	21.51	22.39	22.87	23.14
	標準偏差(%)	0	0.21	0.25	0.29	0.53	0.53	0.50	0.43	0.52	0.68	0.49	0.51	0.45

4.水、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	12.09	39.46	58.74	77.40	83.13	86.56	89.54	90.99
	標準偏差(%)	0	4.97	10.31	9.90	2.84	1.72	1.25	0.95	0.99
標準製剤	平均溶出率(%)	0	22.36	42.91	60.27	79.35	85.59	88.13	91.03	91.98
	標準偏差(%)	0	2.91	2.75	2.80	2.11	2.01	1.58	1.56	1.45

5.pH5.0、100rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300
試験製剤	平均溶出率(%)	0	25.03	48.78	59.38	70.52	76.17	79.61	83.95	86.30	88.97	90.24	90.82
	標準偏差(%)	0	5.90	5.78	2.95	1.39	1.04	1.04	0.97	0.92	1.10	1.35	1.41
標準製剤	平均溶出率(%)	0	26.77	46.45	58.68	71.99	77.73	81.35	85.30	87.52	89.62	90.38	91.09
	標準偏差(%)	0	1.91	3.17	2.55	1.42	1.41	1.33	1.32	1.33	1.38	1.53	1.44

## 【溶出挙動の同等性の判定】

判定基準：

経口固形製剤の処方変更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等の一部改正について：令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1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 $\pm 10\%$ 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 $f_2$ 関数の値は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。  
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。