

ロサルヒド配合錠 HD「三和」
生物学的同等性試験
(溶出試験)

(株) 三和化学研究所

2015.08 作成

1. 試験方法

ロサルヒド配合錠 HD「三和」（以下、試験製剤）と先発医薬品であるプレメント配合錠 LD との生物学的同等性が確認されているロサルヒド配合錠 LD「三和」（以下、標準製剤）の生物学的同等性試験（溶出試験）を実施した。

本試験は、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」における「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」に従い実施した。

1. 1. 製剤

表 1 使用製剤一覧

	試験製剤	標準製剤
製品名	ロサルヒド配合錠 HD「三和」	ロサルヒド配合錠 LD「三和」
含有量	1 錠中にロサルタンカリウムとして 100mg、ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg を含有する	1 錠中にロサルタンカリウムとして 50mg、ヒドロクロロチアジドとして 12.5mg を含有する
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠

1. 2. 試験条件

試験条件の一覧を表 2 に示した。

表 2 試験条件

装置	「日局」一般試験法 溶出試験法のパドル法	
試験液の量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
回転数	50rpm	100rpm
試験液	pH1.2＝「日局」溶出試験第 1 液	pH4.0＝薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH4.0＝薄めた McIlvaine の緩衝液	
	pH6.8＝「日局」溶出試験第 2 液	
	水	

1. 3. 判定基準

全ての溶出試験条件において、以下の(1)及び(2)の基準に適合するとき、溶出挙動が同等であると判定する。

(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。

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。

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。

(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。

2. 試験結果

各試験液での試験結果を表 3~12 及び図 1~10 に示した。

3. 結論

ロサルヒド配合錠 HD「三和」と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、全ての試験条件において(1)及び(2)の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は同等と判断し、生物学的に同等とみなされた。

表 3 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	0.8	0.9
10 分後	2.6	2.8
15 分後	4.5	4.8
20 分後	6.8	6.9
30 分後	11.5	11.3
45 分後	19.7	19.3
60 分後	28.3	28.2
90 分後	45.1	46.0
120 分後	62.4	59.0

<判定基準：(1)③b、(2)b>

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、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものは認められなかった。

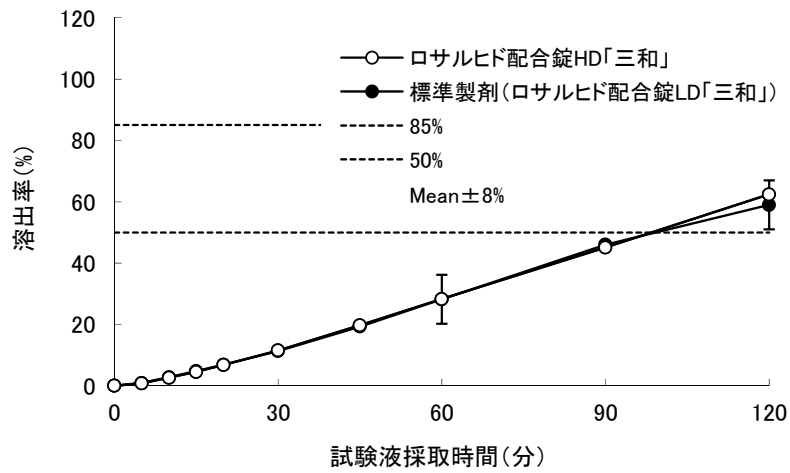


図 1 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ロサルタンカリウム）

表 4 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	0.6	0.7
10 分後	2.6	2.5
15 分後	5.1	4.9
20 分後	7.7	7.5
30 分後	13.3	13.3
45 分後	22.6	23.7
60 分後	32.0	34.8
90 分後	49.0	53.6
120 分後	64.4	65.5

<判定基準：(1)③b、(2)b>

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、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものは認められなかった。

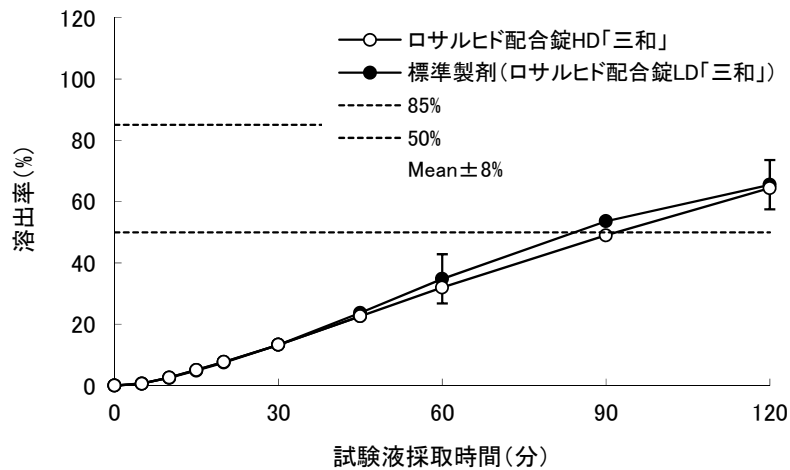


図 2 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH1.2、ヒドロクロロチアジド）

表 5 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	12.9	12.2
10 分後	43.1	41.6
15 分後	63.4	65.7
20 分後	73.2	81.6
30 分後	77.1	90.2
45 分後	77.3	91.5
60 分後	78.8	91.6
90 分後	79.8	92.4
120 分後	80.3	92.8
180 分後	81.4	92.8
240 分後	82.0	91.6
300 分後	81.7	93.2
360 分後	83.7	92.8

<判定基準：(1)②、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは認められなかった。

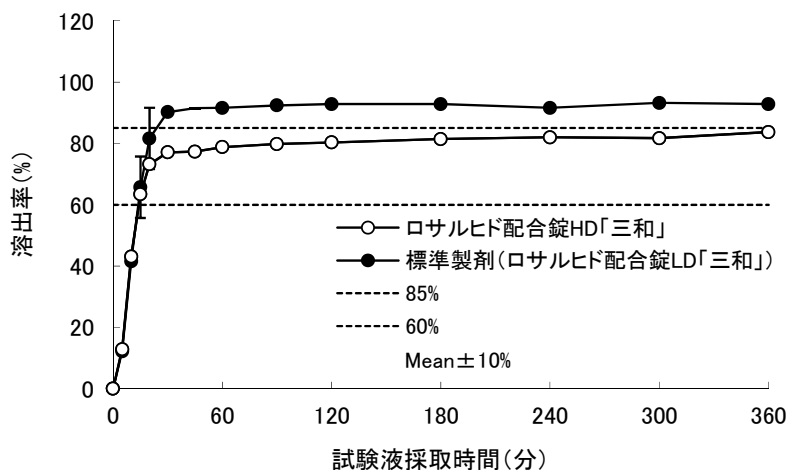


図 3 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ロサルタンカリウム）

表 6 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	12.0	9.7
10 分後	41.9	38.1
15 分後	63.7	63.0
20 分後	76.6	79.3
30 分後	84.1	89.3
45 分後	86.1	90.8
60 分後	87.1	91.4
90 分後	88.8	92.4
120 分後	89.7	93.2
180 分後	91.3	94.1
240 分後	92.5	94.7
300 分後	93.5	95.6
360 分後	94.3	95.9

<判定基準：(1)②、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは認められなかった。

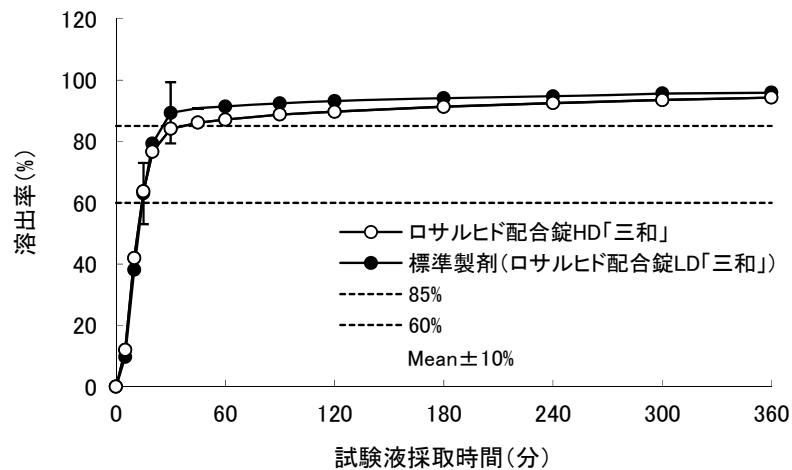


図 4 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH4.0、ヒドロクロロチアジド）

表 7 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	18.9	14.8
10 分後	54.0	46.4
15 分後	75.9	71.1
20 分後	86.2	86.2
30 分後	91.0	95.5
45 分後	94.8	97.7
60 分後	96.4	98.7
90 分後	97.1	99.6
120 分後	97.9	100.2

<判定基準：(1)②、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものは認められなかった。

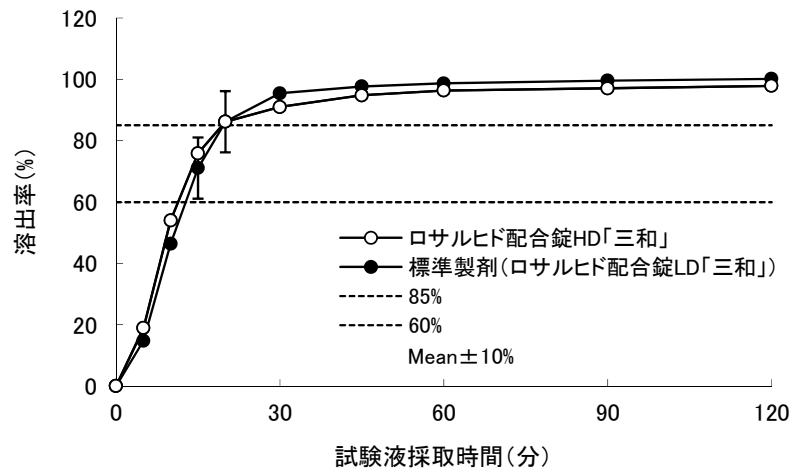


図 5 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ロサルタンカリウム）

表 8 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	16.4	10.2
10 分後	48.8	39.3
15 分後	69.6	63.0
20 分後	79.8	77.7
30 分後	85.6	88.6
45 分後	90.4	94.0
60 分後	92.8	96.5
90 分後	94.4	98.4
120 分後	95.3	99.3

<判定基準：(1)②、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは認められなかった。

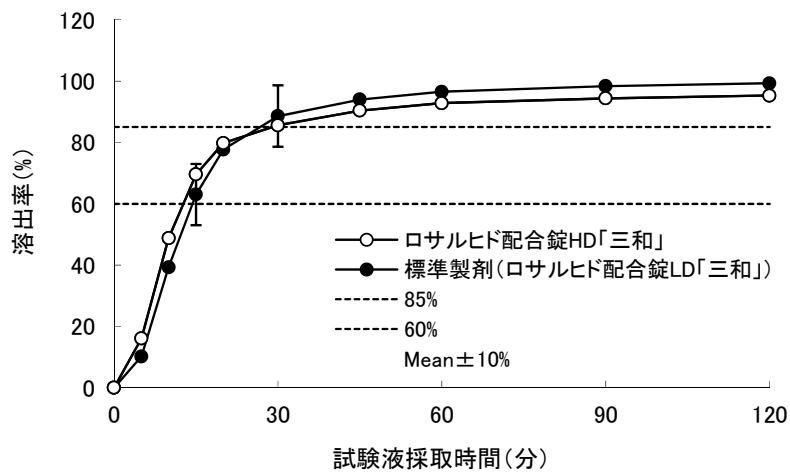


図 6 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：pH6.8、ヒドロクロロチアジド）

表 9 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：水、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	24.0	23.0
10 分後	57.7	54.3
15 分後	76.6	77.6
20 分後	85.7	91.1
30 分後	90.6	97.8
45 分後	95.4	99.5
60 分後	98.1	99.9
90 分後	99.4	100.0
120 分後	99.7	100.0

<判定基準：(1)②、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものは認められなかった。

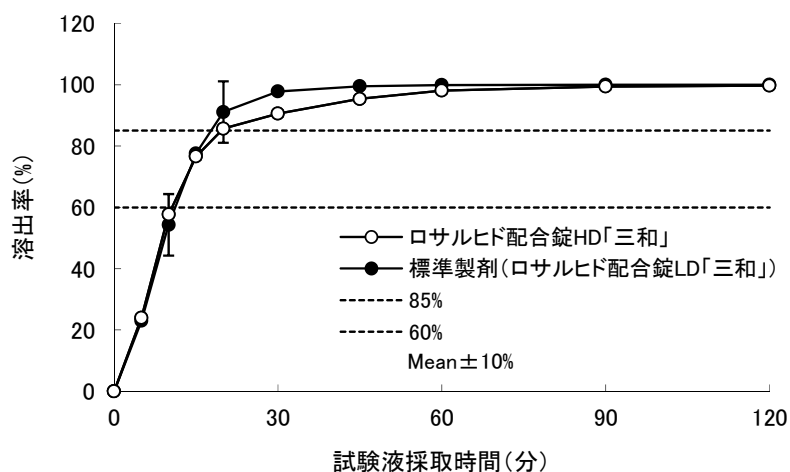


図 7 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：水、ロサルタンカリウム）

表 10 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：50rpm、試験液：水、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	20.6	16.9
10 分後	51.6	46.1
15 分後	69.2	68.7
20 分後	78.3	82.2
30 分後	84.4	90.3
45 分後	89.9	94.8
60 分後	93.1	96.7
90 分後	95.4	98.2
120 分後	96.3	98.8

<判定基準：(1)②、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものは認められなかった。

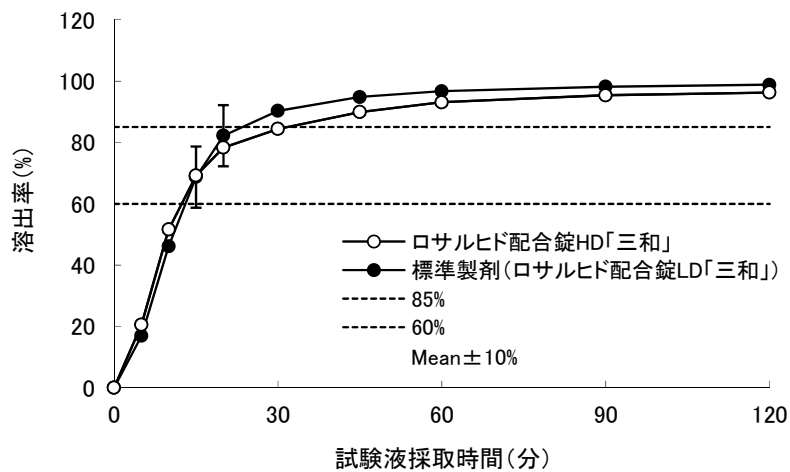


図 8 溶出挙動の比較（回転数：50rpm、試験液：水、ヒドロクロロチアジド）

表 11 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ロサルタンカリウム）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	31.8	23.6
10 分後	66.6	62.4
15 分後	78.8	84.9
20 分後	80.1	93.5
30 分後	82.5	96.1
45 分後	84.0	97.3
60 分後	85.2	98.3
90 分後	86.3	98.2
120 分後	87.7	98.1
180 分後	88.6	98.9
240 分後	89.0	98.3
300 分後	90.2	99.1
360 分後	89.9	99.3

<判定基準：(1)①、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは認められなかった。

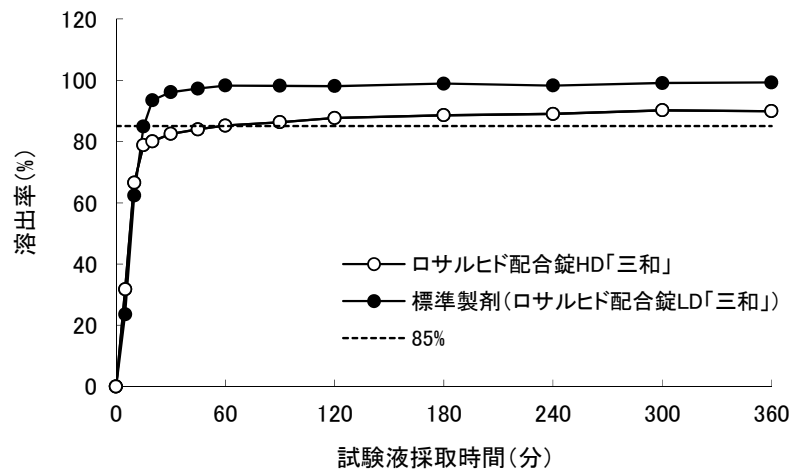


図 9 溶出挙動の比較（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ロサルタンカリウム）

表 12 試験製剤と標準製剤の溶出試験結果（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ヒドロクロロチアジド）

時間	溶出率 (%)	
	試験製剤	標準製剤
5 分後	30.2	21.4
10 分後	67.7	62.9
15 分後	89.6	88.1
20 分後	95.0	97.1
30 分後	95.8	98.9
45 分後	96.7	98.8
60 分後	96.7	98.9
90 分後	97.4	98.6
120 分後	97.5	98.6
180 分後	97.4	98.7
240 分後	97.7	98.6
300 分後	98.0	98.8
360 分後	97.9	98.7

<判定基準：(1)①、(2)a>

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、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは認められなかった。

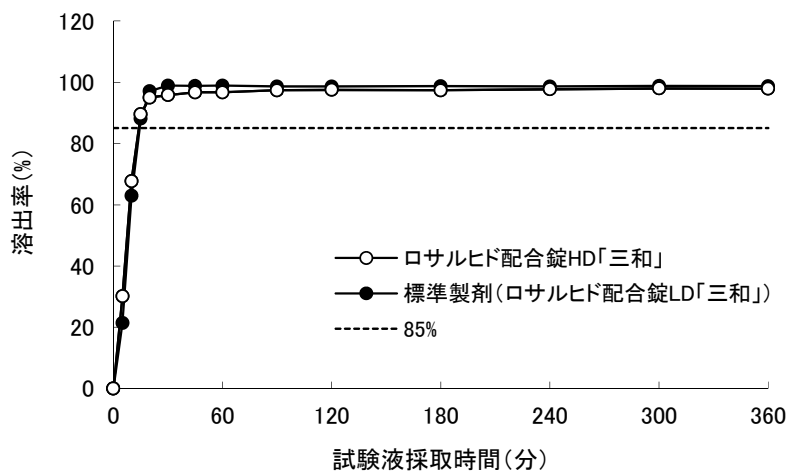


図 10 溶出挙動の比較（回転数：100rpm、試験液：pH4.0、ヒドロクロロチアジド）