

**【アマレット配合錠 4 番「ケミファ」】  
溶出試験に関する資料**

日本ケミファ株式会社

●目的

アマルエット配合錠 4 番「ケミファ」と標準製剤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」に従い溶出試験を実施した。

●使用製剤

試験製剤：アマルエット配合錠 4 番「ケミファ」

標準製剤：カデュエット配合錠 4 番

●試験条件

溶出試験法：パドル法

<アムロジピン>

試験液：50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

<アトルバスタチン>

試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

100rpm pH4.0

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

<アムロジピン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	15 分以内に平均 85%以上溶出した。	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±15%の範囲にある。
pH5.0 (50rpm)	15～30 分に平均 85%以上溶出した。	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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上。
pH6.8 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が 50%以上 85%に達しなかった。	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±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上。
水 (50rpm)	90～120 分に平均 85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が 40%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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上。

<アトルバスタチン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が 50%以上 85%に達しなかった。	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±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上。
pH4.0 (50rpm)	30～45 分に平均 85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が 40%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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上。
pH6.8 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が 50%以上 85%に達しなかった。	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±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上。
水 (50rpm)	60～90 分に平均 85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が 40%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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上。
pH4.0 (100rpm)	15～30 分に平均 85%以上溶出した。	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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上。

●結果

<アムロジピン>

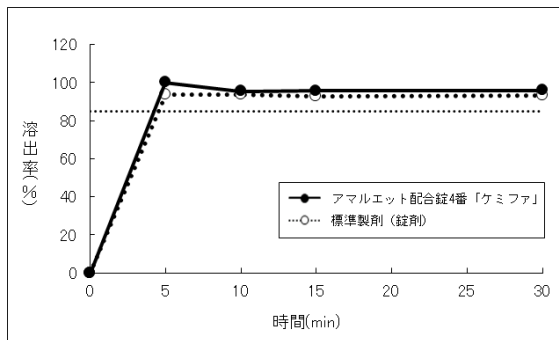
回転数 (rpm)	試験液	判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定
			標準製剤	試験製剤		
50	pH1.2	15	92.98	95.73	—	適合
	pH5.0	5	64.94	54.44	—	適合
		30	85.45	94.46		
	pH6.8	5	52.24	44.33	—	適合
		360	78.01	88.57		
	水	5	46.28	47.82	—	適合
90		84.76	84.89			

<アトルバスタチン>

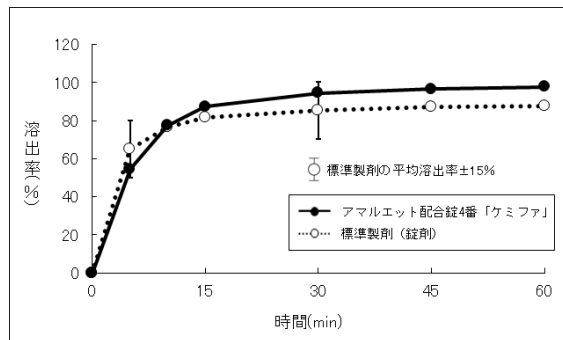
回転数 (rpm)	試験液	判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定
			標準製剤	試験製剤		
50	pH1.2	5	22.22	36.78	40	不適
		60	53.03	66.06		
	pH4.0	10	48.28	59.35	—	適合
		45	86.16	95.88		
	pH6.8	5	40.54	36.52	75	適合
		360	73.88	91.23		
水	5	35.44	42.44	—	適合	
	60	82.22	86.08			
100	pH4.0	5	50.42	63.00	—	適合
		15	84.97	94.58		

<アムロジピン>

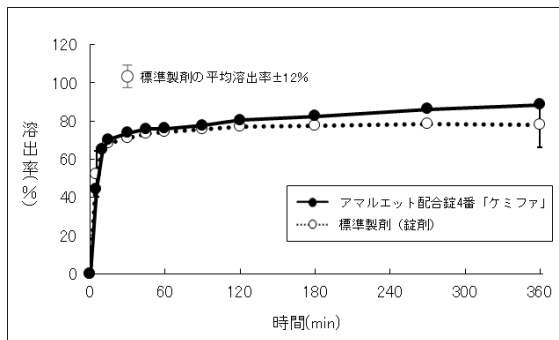
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



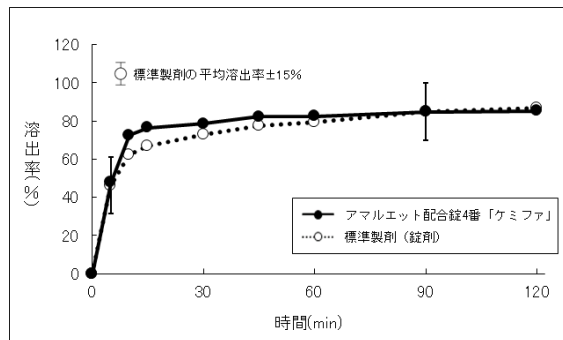
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線

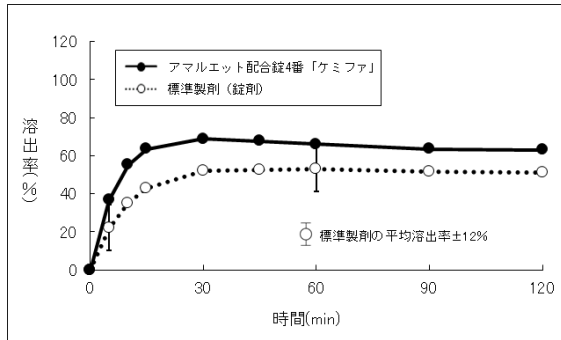


水 (50rpm) における溶出曲線

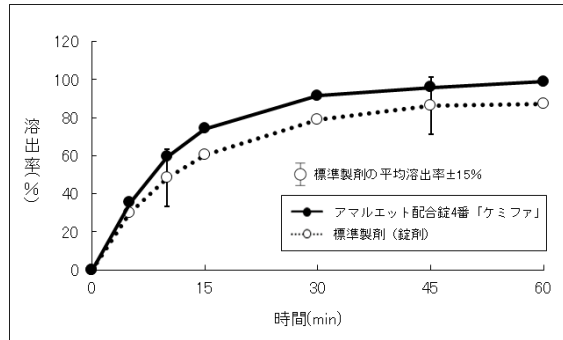


<アトルバスタチン>

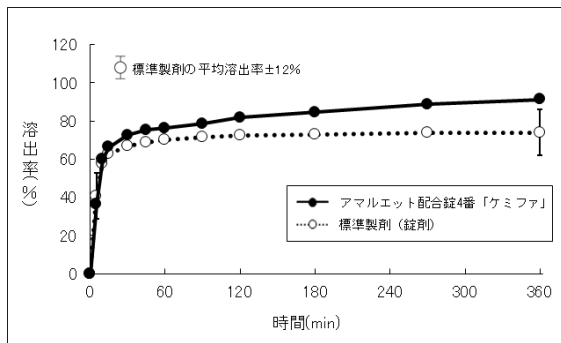
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



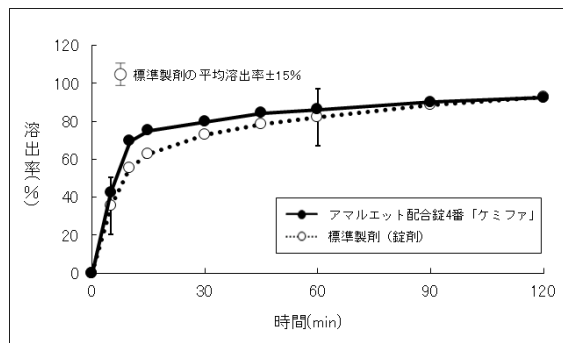
pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



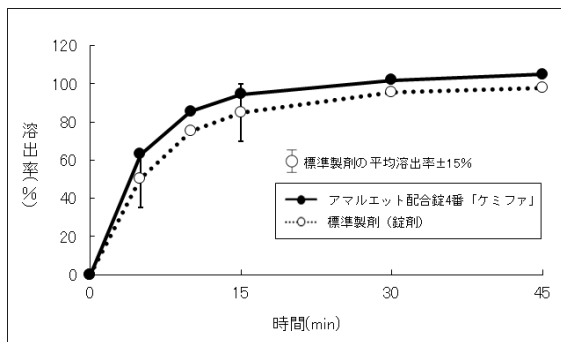
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



pH4.0 (100rpm) における溶出曲線



## ●結論

アムロジピンは、全ての試験条件において、ガイドラインに示される判定基準を満たしており、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が類似していることを確認した。

アトルバスタチンは、pH4.0 試験液、pH6.8 試験液、水(以上 50rpm)及び pH4.0 試験液(100rpm)ではガイドラインに示される判定基準を満たしており、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認されたが、pH1.2 試験液(50rpm)では類似性が確認されなかった。

本製剤は、先発医薬品におけるアトルバスタチンの T<sub>max</sub> が約 60 分と速いことから、アトルバスタチンでは溶出速度が速く、かつ、溶出率の高い pH4.0 試験液での溶出挙動が重要であると考えられた。したがって、アトルバスタチンの pH4.0 試験液では標準製剤と試験製剤の溶出挙動に類似性が確認されたことより、ヒトを対象とした生物学的同等性試験においては同等の結果が得られるものと推察された。

日本ケミファ株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）

2015年10月作成