

**【溶出試験に関する資料】\_リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」**

## ● 目的

リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」 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（令和 2 年 3 月 19 日改正 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従い溶出試験を実施した。

## ● 使用製剤

試験製剤：リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」

標準製剤：イグザレルト錠 10mg

① ロット A：生物学的同等性試験の水なし投与で使用

② ロット B：生物学的同等性試験の水あり投与で使用

## ● 試験条件

溶出試験法：パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH1.2\*、pH4.0\*、pH6.8\*  
100rpm pH6.8\*

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判 定 基 準
50rpm	pH1.2	30 分以内に平均 85%以上 溶出せず、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 以上である。
	pH1.2*		
	pH4.0		
	pH6.8		
	水	30 分以内に平均 85%以上 溶出せず、規定された試験 時間において平均溶出率 が 85%以上であった。	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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	pH4.0*		
	pH6.8*		
100rpm	pH6.8*		

\*：0.01%ポリソルベート 80 添加

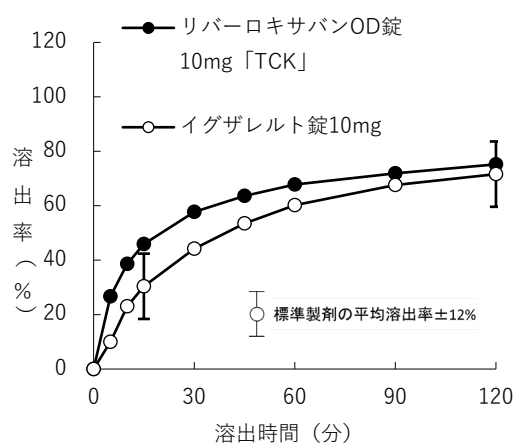
# ● 結果

## ① ロット A

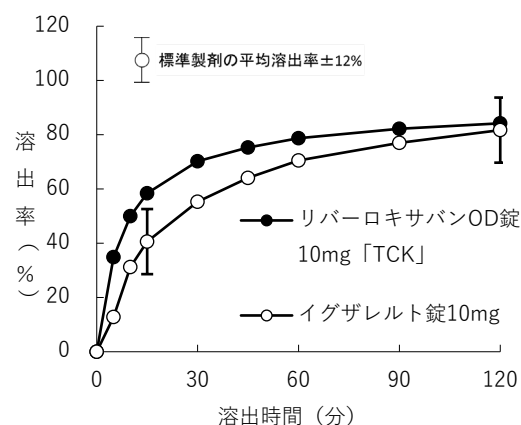
パドル 回転数	試験液	比較時点 (分)	平均溶出率 (%)		判 定
			標準製剤	試験製剤	
50rpm	pH1.2	15	30.4	45.9	不適合
		120	71.6	75.2	
	pH1.2*	15	40.6	58.4	不適合
		120	81.7	84.2	
	pH4.0	15	39.6	46.4	適 合
		360	81.1	80.8	
	pH6.8	15	41.9	49.3	適 合
		360	82.4	81.9	
	水	15	58.1	63.5	適 合
		180	84.6	82.5	
	pH4.0*	15	49.2	57.6	適 合
		240	85.5	86.1	
100rpm	pH6.8*	15	65.0	64.6	適 合
		180	85.1	85.7	

\* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

pH1.2 (50rpm) における溶出曲線

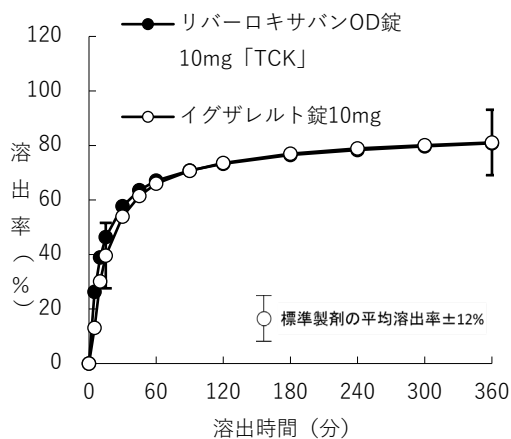


pH1.2\* (50rpm) における溶出曲線

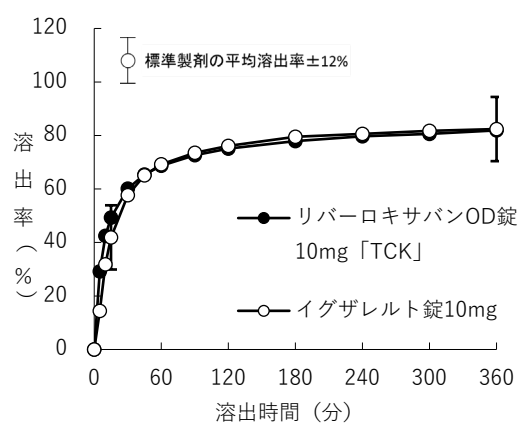


\* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

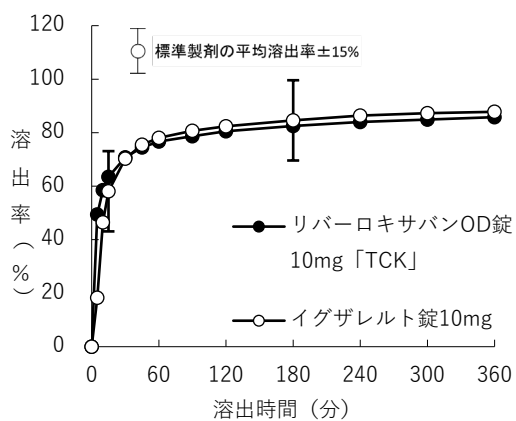
pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



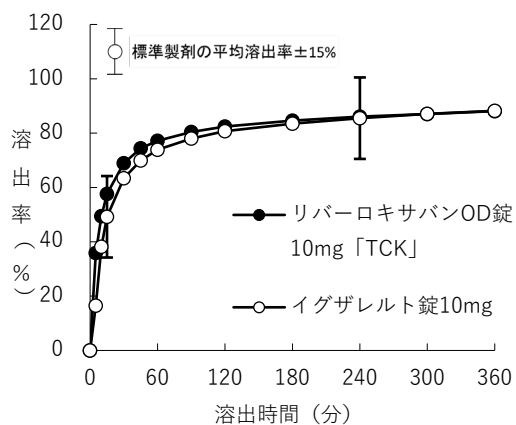
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



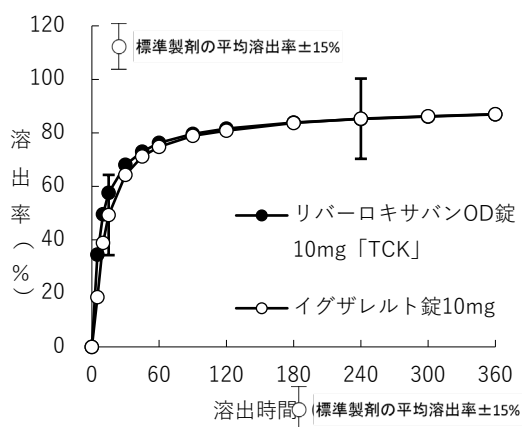
水 (50rpm) における溶出曲線



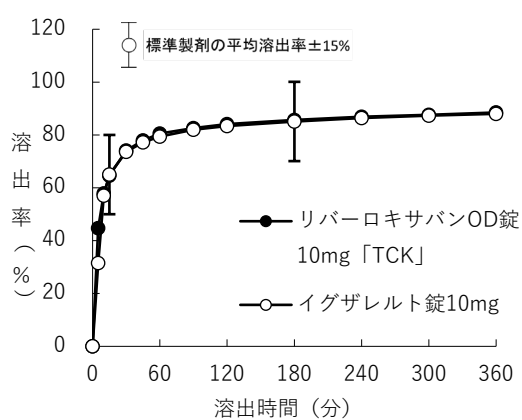
pH4.0 \*(50rpm) における溶出曲線



pH6.8 \*(50rpm) における溶出曲線



pH6.8\* (100rpm) における溶出曲線



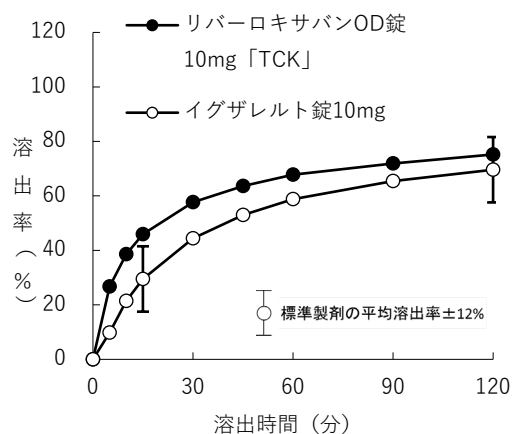
\* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

② ロット B

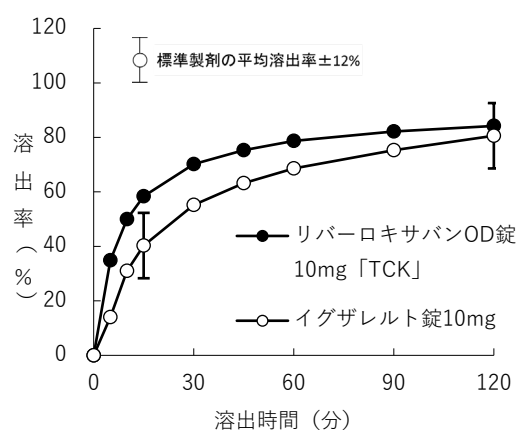
パドル 回転数	試験液	比較時点 (分)	平均溶出率 (%)		判 定
			標準製剤	試験製剤	
50rpm	pH1.2	15	29.5	45.9	不適合
		120	69.6	75.2	
	pH1.2*	15	40.3	58.4	不適合
		120	80.6	84.2	
	pH4.0	15	44.1	46.4	適 合
		360	83.8	80.8	
	pH6.8	15	46.0	49.3	適 合
		360	84.3	81.9	
	水	15	56.2	63.5	適 合
		180	85.2	82.5	
	pH4.0*	15	48.9	57.6	適 合
		180	84.9	84.6	
100rpm	pH6.8*	15	47.1	57.6	適 合
		240	85.8	85.2	
	pH6.8*	15	65.4	64.6	適 合
		120	84.3	84.1	

\* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

pH1.2 (50rpm) における溶出曲線

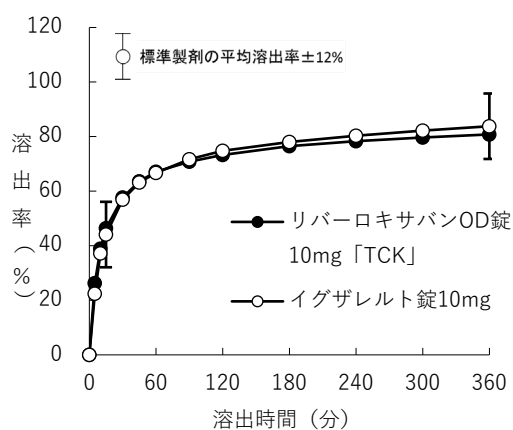


pH1.2\* (50rpm) における溶出曲線

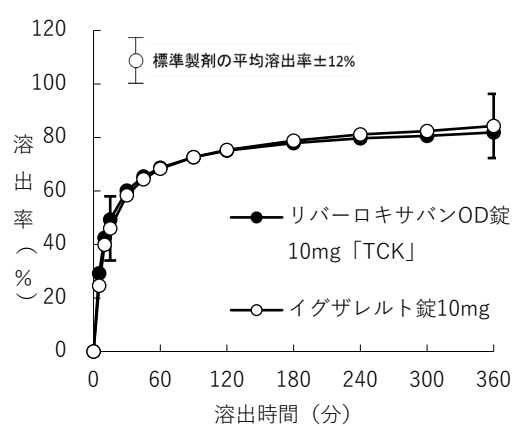


\* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

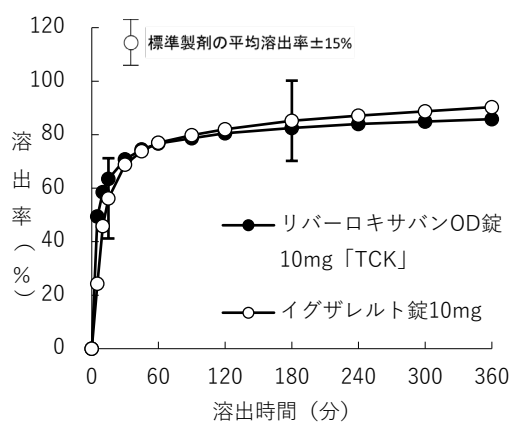
pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



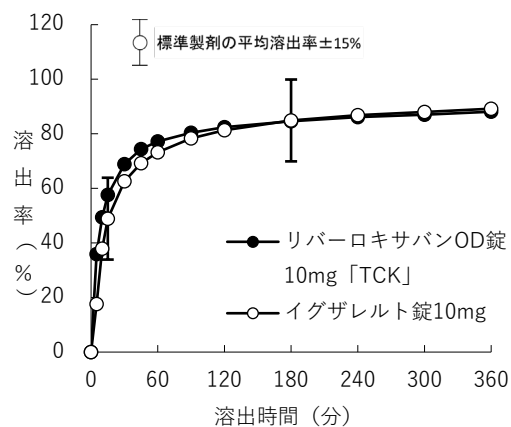
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



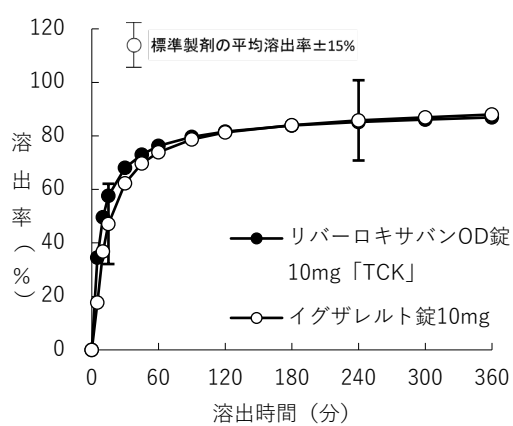
水 (50rpm) における溶出曲線



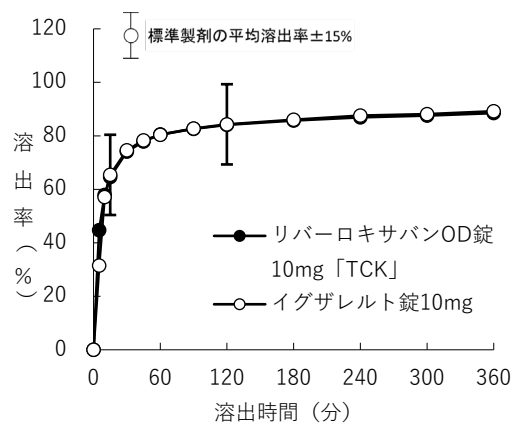
pH4.0 \*(50rpm) における溶出曲線



pH6.8 \*(50rpm) における溶出曲線



pH6.8\* (100rpm) における溶出曲線



\* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

## ● 結論

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」と標準製剤であるイグザレルト錠 10mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、pH4.0、pH6.8、水、pH4.0\*、pH6.8\*（以上 50rpm）、pH6.8\*（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、両製剤の溶出挙動の類似性が確認されたが、pH1.2、pH1.2\*（以上 50rpm）では類似性が確認されなかった。

ただし、溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではなく、ヒトを対象とした生物学的同等性試験においては両製剤の生物学的同等性が確認されている。

即放性製剤において、溶出試験は、(1)被験者の選択についての情報を与える、(2)薬物動態パラメータのバラツキの大きな医薬品で、ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして位置づけられる。したがって、即放性製剤においては、溶出挙動の類似性を証明できなくても、ヒトで同等性が証明できれば、生物学的に同等の医薬品と判定される。

出典：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」等の改正等について

（令和 2 年 3 月 19 日事務連絡）

\*：0.01%ポリソルベート 80 添加

出典：辰巳化学株式会社 溶出試験に関する資料（社内資料）