

エゼロス配合錠LD「JG」の生物学的同等性試験(溶出試験)

1. 試験目的

エゼロス配合錠LD「JG」は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害剤であるロスバスタチンカルシウムを主薬とする配合剤である。今回、「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、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているエゼロス配合錠HD「JG」を標準製剤として、溶出試験を実施した(処方変更水準:B水準)。

2. 試験条件

(1) エゼチミブ

試験法	回転数 (rpm)	試験液	PS※ 添加	温度 (℃)	試験 液量 (mL)	ベッセ ル数	分析法
パドル法	50	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	—	37 ±0.5	900	12	液体 クロマト グラフィー
		pH4.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)					
		水					
	100	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	○				
		pH4.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)					
		pH4.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					

(2) ロスバスタチン

試験法	回転数 (rpm)	試験液	PS※ 添加	温度 (°C)	試験 液量 (mL)	ベッセ ル数	分析法
パドル法	50	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	—	37 ±0.5	900	12	液体 クロマト グラフィー
		pH3.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)					
		水					
	100	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)					

※0.05%(w/v)ポリソルベート80

3. 判定基準

(1) エゼチミブ

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	<u>平均溶出率</u> : 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。 <u>個々の溶出率</u> : 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
	pH1.2 + PS	<u>平均溶出率</u> : 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。 <u>個々の溶出率</u> : 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。
	pH4.0 + PS pH6.8 + PS	<u>平均溶出率</u> : 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が50以上である。
100	pH4.0 + PS	<u>個々の溶出率</u> : 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。

(2) ロスバスタチン

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	<u>平均溶出率</u> : 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。 <u>個々の溶出率</u> : 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。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

4. 試験結果

すべての試験条件において、判定時点における試験製剤の平均溶出率が判定基準に適合し、平均溶出率に対する個々の溶出率は判定基準の範囲内であった。

(1) エゼチミブ

判定時点における平均溶出率

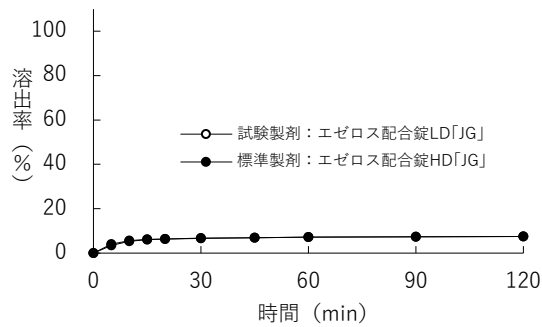
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率(%)			判定
			標準製剤	試験製剤	差	
50	pH1.2	120	7.5	7.5	±0.0	適
	pH4.0	360	8.0	7.3	-0.7	適
	pH6.8	360	7.3	6.5	-0.8	適
	水	360	8.3	8.2	-0.1	適
	pH1.2 +PS	10	33.3	37.0	+3.7	適
		120	72.8	75.4	+2.6	
	pH4.0 +PS	10	45.2	44.8	-0.4	適
		180	84.8	86.1	+1.3	
100	pH6.8 +PS	10	42.5	40.8	-1.7	適
		180	84.9	86.0	+1.1	
	pH4.0 +PS	5	38.0	41.0	+3.0	適
		120	83.6	85.3	+1.7	

判定時点における個々の溶出率

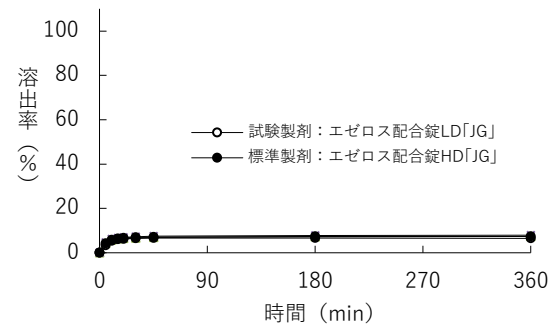
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率(%)	個々と平均の差 (%)	判定
				最小値～最大値		
50	pH1.2	120	7.5	7.0～7.7	-0.5～+0.2	適
	pH4.0	360	7.3	6.8～7.6	-0.5～+0.3	適
	pH6.8	360	6.5	6.0～7.0	-0.5～+0.5	適
	水	360	8.2	7.7～8.7	-0.5～+0.5	適
	pH1.2 +PS	120	75.4	74.3～76.8	-1.1～+1.4	適
	pH4.0 +PS	180	86.1	85.0～87.1	-1.1～+1.0	適
	pH6.8 +PS	180	86.0	83.5～88.1	-2.5～+2.1	適
100	pH4.0 +PS	120	85.3	84.2～86.5	-1.1～+1.2	適

溶出プロファイル

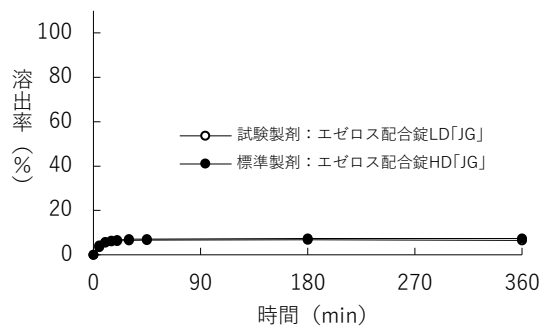
50rpm、pH1.2



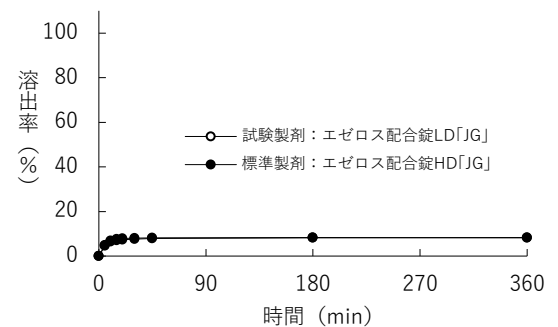
50rpm、pH4.0



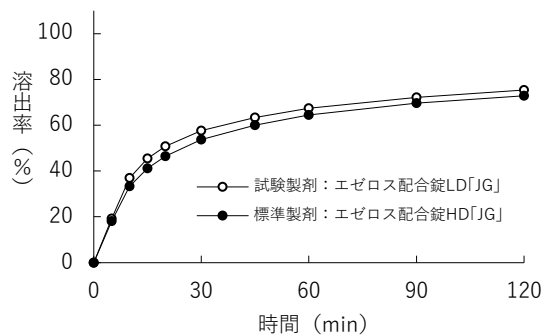
50rpm、pH6.8



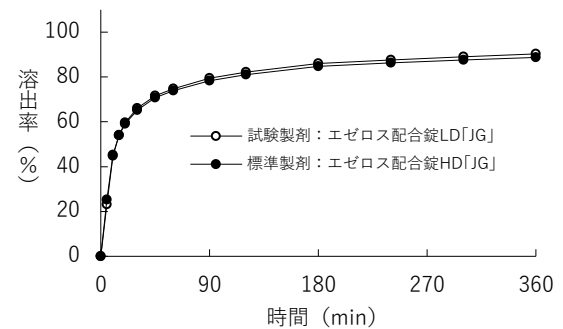
50rpm、水



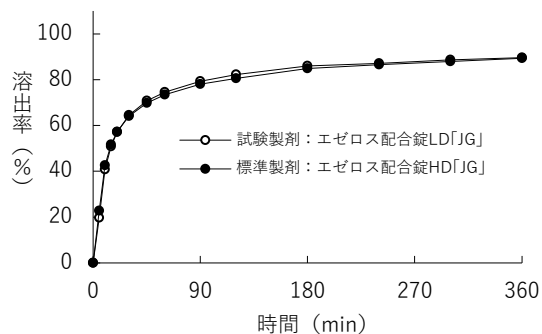
50rpm、pH1.2+PS



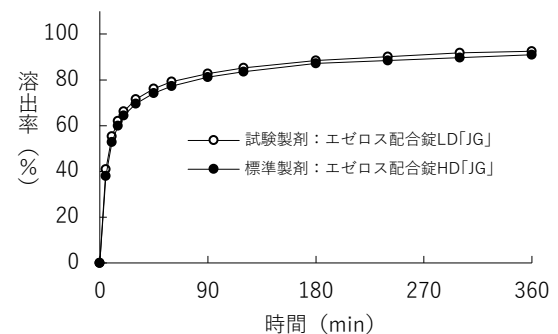
50rpm、pH4.0+PS



50rpm、pH6.8+PS



100rpm、pH4.0+PS



(2) ロスバスタチン

判定時点における平均溶出率

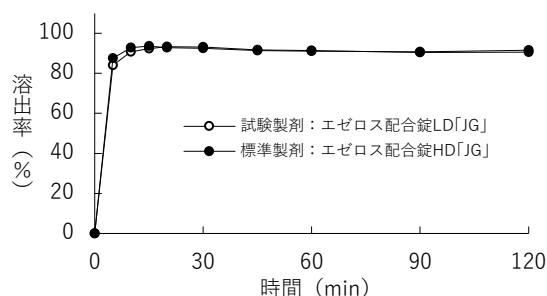
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率(%)			判定
			標準製剤	試験製剤	差	
50	pH1.2	15	93.7	92.4	-1.3	適
	pH3.0	15	100.3	98.7	-1.6	適
	pH6.8	15	99.8	100.2	+0.4	適
	水	15	97.7	98.3	+0.6	適
100	pH1.2	15	94.0	91.8	-2.2	適

判定時点における個々の溶出率

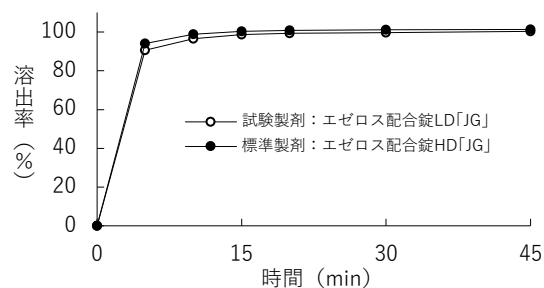
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率(%)	個々と平均の差 (%)	判定
				最小値～最大値		
50	pH1.2	15	92.4	79.6～95.6	-12.8～+3.2	適
	pH3.0	15	98.7	95.2～101.2	-3.5～+2.5	適
	pH6.8	15	100.2	98.8～102.4	-1.4～+2.2	適
	水	15	98.3	95.6～100.0	-2.7～+1.7	適
100	pH1.2	15	91.8	90.0～94.4	-1.8～+2.6	適

溶出プロファイル

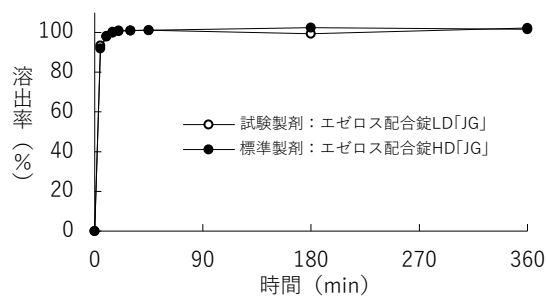
50rpm、pH1.2



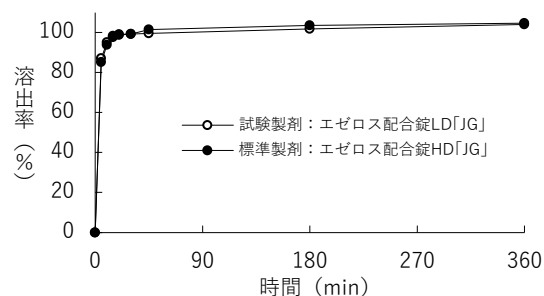
50rpm、pH3.0



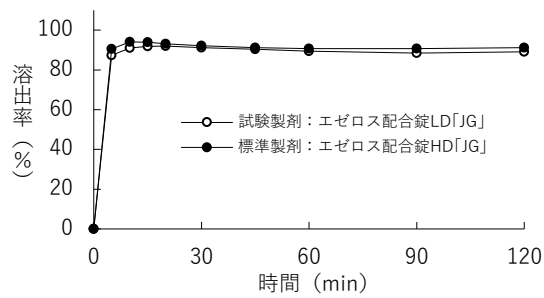
50rpm、pH6.8



50rpm、水



100rpm、pH1.2



5. 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」に従いエゼロス配合錠LD「JG」の生物学的同等性試験としての溶出試験を実施した。すべての試験条件で標準製剤エゼロス配合錠HD「JG」と溶出挙動がガイドラインで定める同等性の判定基準に適合し、生物学的に同等とみなされた。

2024年9月

001