

エゼアト配合錠LD「JG」の生物学的同等性試験(溶出試験)

1. 試験目的

エゼアト配合錠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アトルバスタチンカルシウム水和物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アト配合錠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 (°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
		pH4.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)					
		水					
		pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	○				
		pH4.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					
回転バスケット法	100	pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)	○				
パドル法		pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)					

(2)アトルバスタチンカルシウム水和物

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	pH3.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)					

※0.06%(W/V)ポリソルベート80

3. 判定基準

(1) エゼチミブ

試験法	回転数 (rpm)	試験液	判定基準
パドル法	50	pH1.2	<p>平均溶出率: 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±6%の範囲にある。</p> <p>個々の溶出率: 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。</p>
		pH4.0	
		pH6.8	
	水	<p>平均溶出率: 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±6%の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。</p> <p>個々の溶出率: 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。</p>	
		pH1.2 +PS	<p>平均溶出率: 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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。</p>
pH4.0 +PS			
回転バスケット法	100	pH6.8 +PS	<p>個々の溶出率: 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がない。</p>
パドル法		pH1.2 +PS	

(2) アトルバスタチンカルシウム水和物

試験法	回転数 (rpm)	試験液	判定基準	
パドル法	50	pH1.2	<p>平均溶出率: 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。</p> <p>個々の溶出率: 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がない。</p>	
		pH3.0		<p>平均溶出率: 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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。</p> <p>個々の溶出率: 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がない。</p>
		pH6.8		
	水	<p>平均溶出率: 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±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。</p>		
		100	pH3.0	<p>個々の溶出率: 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がない。</p>

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

試験法	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	
パドル法	50	pH1.2	120	7.9	8.4	+0.5	適
		pH4.0	360	9.0	9.5	+0.5	適
		pH6.8	360	9.1	9.2	+0.1	適
		水	15 ^{※1}	10.7	10.7	±0.0	適
			30 ^{※2}	13.9	12.7	-1.2	
		pH1.2 +PS	15	45.0	51.5	+6.5	適
			120	84.8	88.7	+3.9	
		pH4.0 +PS	15	46.9	53.6	+6.7	適
60	85.3		86.4	+1.1			
回転バスケット法	100	pH6.8 +PS	15 ^{※1}	62.9	69.4	+6.5	適
			60	84.7	88.2	+3.5	
パドル法		pH1.2 +PS	15 ^{※1}	61.7	64.4	+2.7	適
			90	85.5	85.5	±0.0	

※1 比較時点が15分未満となったため、「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、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。

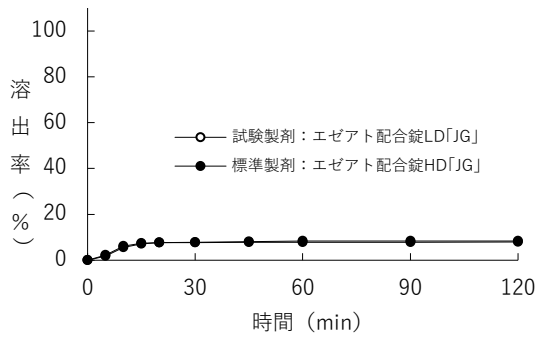
※2 試験液中でエゼチミブが徐々に分解する傾向が認められたため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A」Q-46に従い、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

判定時点における個々の溶出率

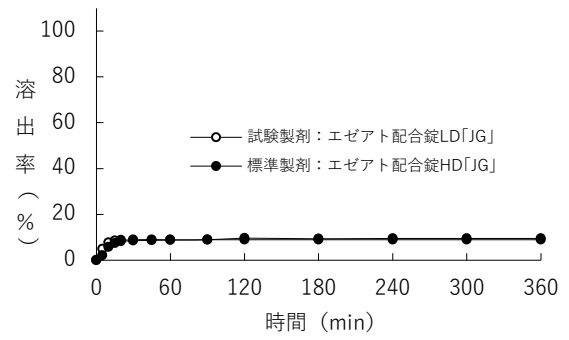
試験法	回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%)	個々と平均の差 (%)	判定
					最小値～最大値		
パドル法	50	pH1.2	120	8.4	8.0～8.8	-0.4～+0.4	適
		pH4.0	360	9.5	9.2～9.8	-0.3～+0.3	適
		pH6.8	360	9.2	9.0～9.6	-0.2～+0.4	適
		水	30	12.7	12.1～13.0	-0.6～+0.3	適
		pH1.2 +PS	120	88.7	86.5～90.5	-2.2～+1.8	適
		pH4.0 +PS	60	86.4	85.1～87.5	-1.3～+1.1	適
回転バスケット法	100	pH6.8 +PS	60	88.2	86.6～89.5	-1.6～+1.3	適
パドル法		pH1.2 +PS	90	85.5	82.6～87.4	-2.9～+1.9	適

溶出プロファイル

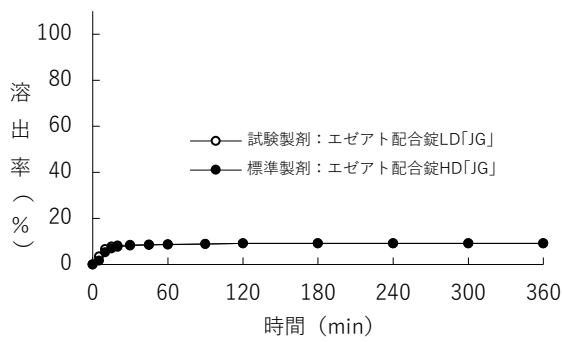
パドル法50rpm、pH1.2



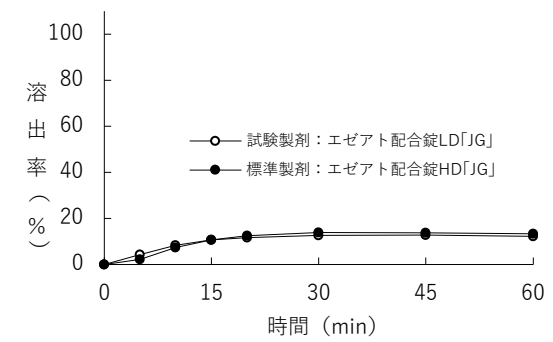
パドル法50rpm、pH4.0



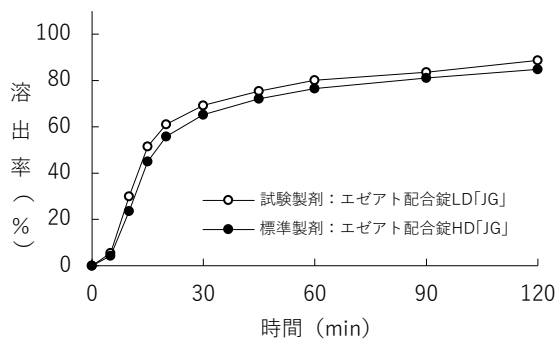
パドル法50rpm、pH6.8



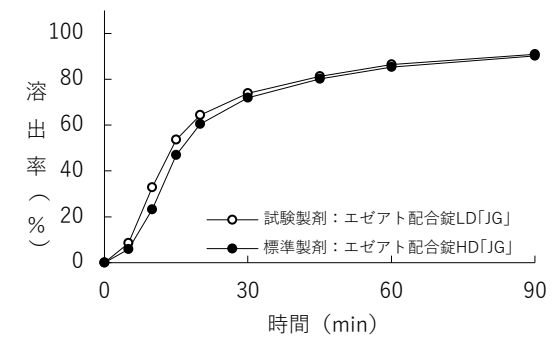
パドル法50rpm、水



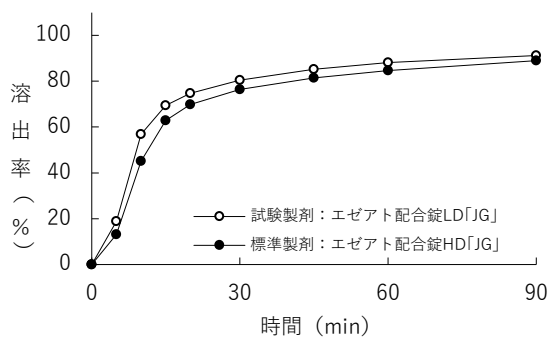
パドル法50rpm、pH1.2+PS



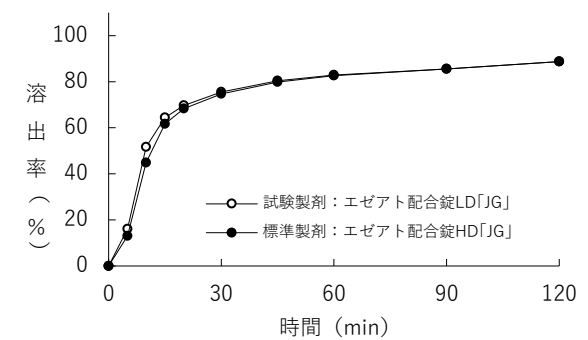
パドル法50rpm、pH4.0+PS



回転バスケット法100rpm、pH6.8+PS



パドル法100rpm、pH1.2+PS



(2)アトルバスタチンカルシウム水和物
判定時点における平均溶出率

試験法	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	
パドル法	50	pH1.2	15 ^{※1}	40.9	44.5	+3.6	適
			45 ^{※2}	52.9	56.1	+3.2	
		pH3.0	15 ^{※1}	65.4	71.7	+6.3	適
			45	87.0	88.2	+1.2	
		pH6.8	15 ^{※1}	81.2	80.5	-0.7	適
			20	84.6	83.9	-0.7	
	水	15 ^{※1}	82.6	90.4	+7.8	適	
		20	94.0	99.5	+5.5		
	100	pH3.0	15 ^{※1}	77.8	82.8	+5.0	適
			20	83.6	87.4	+3.8	

※1 比較時点が15分未満となったため、「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、比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。

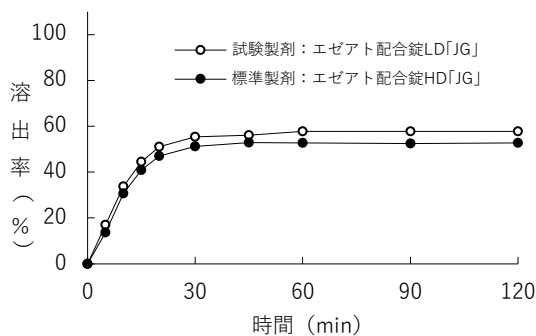
※2 試験液中でアトルバスタチンが徐々に分解する傾向が認められたため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインQ&A」Q-46に従い、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

判定時点における個々の溶出率

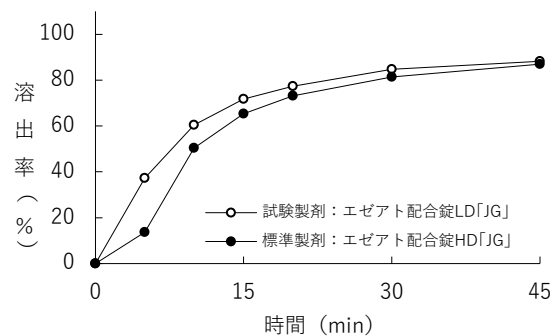
試験法	回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%)	個々と平均の差 (%)	判定
					最小値～最大値		
パドル法	50	pH1.2	45	56.1	52.9～59.1	-3.2～+3.0	適
		pH3.0	45	88.2	82.0～93.7	-6.2～+5.5	適
		pH6.8	20	83.9	75.4～89.1	-8.5～+5.2	適
		水	20	99.5	92.8～102.8	-6.7～+3.3	適
	100	pH3.0	20	87.4	85.5～89.4	-1.9～+2.0	適

溶出プロファイル

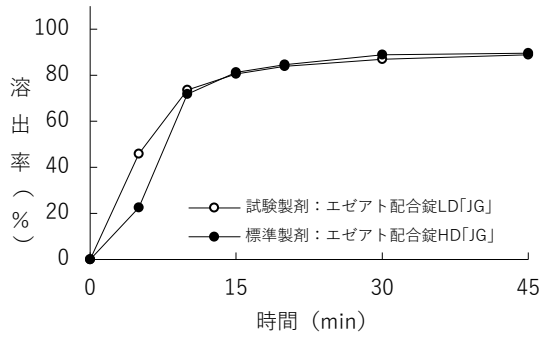
パドル法50rpm、pH1.2



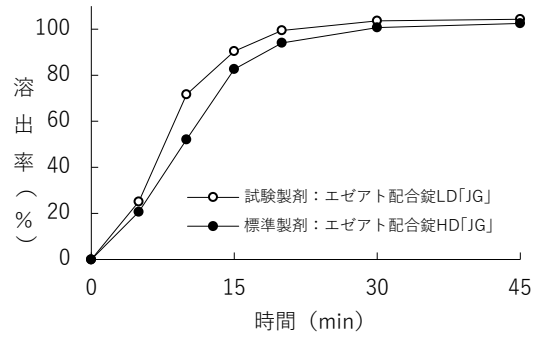
パドル法50rpm、pH3.0



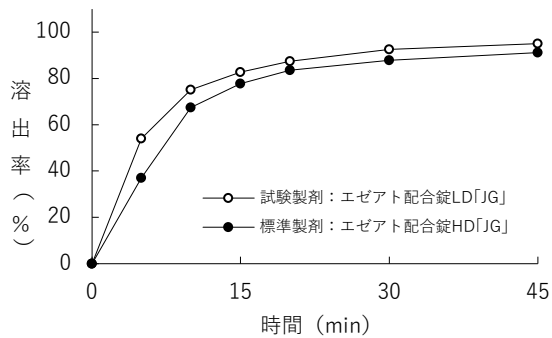
パドル法50rpm、pH6.8



パドル法50rpm、水



パドル法100rpm、pH3.0



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」に従いエゼアト配合錠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アト配合錠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。

2023年3月

001