

250mg「ケンエー」 酸化マグネシウム錠 330mg「ケンエー」の生物学的同等性について 500mg「ケンエー」

——溶出試験——

健栄製薬株式会社
研究開発部

酸化マグネシウム錠250mg・330mg・500mg「ケンエー」（以下、酸化マグネシウム錠「ケンエー」と略す。）は、有効成分として酸化マグネシウムをそれぞれ250mg、330mg及び500mg含有した錠剤である。

今回、酸化マグネシウム錠「ケンエー」の溶出挙動が新医薬品として承認を与えられた医薬品（またはそれに準ずる医薬品）と類似していることを確認するために、平成24年2月29日薬食審査発0229第10号審査管理課長通知「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」（以下、ガイドラインとする）に従い、溶出試験を実施した。

【1】試験方法

【供試製剤】

	販売名	添加物	製造番号		
			酸化マグネシウム含量（対表示量%）		
			250mg錠	330mg錠	500mg錠
試験製剤	酸化マグネシウム錠「ケンエー」	ステアリン酸カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、香料	SS-02	SS-05	SS-09
			99.48%	99.58%	100.04%
標準製剤	酸化マグネシウム錠A	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン（500mg錠を除く）、ステアリン酸カルシウム	111525	121015	12B822
			98.56%	98.36%	99.94%

【操作方法】

日局一般試験法 溶出試験法 パドル法に準じて試験を行った。本製剤の有効成分である酸化マグネシウムは塩基性薬物であることから、ガイドライン別紙1第3章 A. V. 3. 2）における「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に準じた試験条件とした。

- ・ 試料の量：日局一般試験法 溶出試験法に準じ、本製剤の最小投与量、すなわち試験製剤及び標準製剤共に各1錠を用いた。
- ・ 試験液：

条件	試験液	回転数 (rpm)	試験液の量 (mL)	試験液の温度 (°C)
①	pH1.2 溶出試験第1液	50	900	37±0.5
②	pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液			
③	pH6.8 溶出試験第2液			
④	水 精製水			
⑤	pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液	100		

- ・ 試験時間：条件①は2時間、条件②③④⑤は6時間
- ・ 測定方法：日局酸化マグネシウムの定量法に準じた
- ・ 試験回数：各条件につき、12ベッセル

【評価方法】

溶出曲線を比較し、ガイドライン別紙1第3章 A. V. 4における「溶出挙動の類似性の判定」に準じて判定を行った。

<判定基準>

- ・標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合（条件⑤）
試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、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。
- ・標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間に平均85%以上溶出する場合（条件①）
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。
- ・標準製剤が規定された試験時間に平均溶出率が50%以上85%に達しない場合（条件②）
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。
- ・標準製剤が規定された試験時間に平均溶出率が10%を超え50%に達しない場合（条件③）
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±9%の範囲にある。
- ・標準製剤が規定された試験時間に平均溶出率が10%以下の場合（条件④）
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±9%の範囲にある。

[2] 試験結果

①250mg 錠

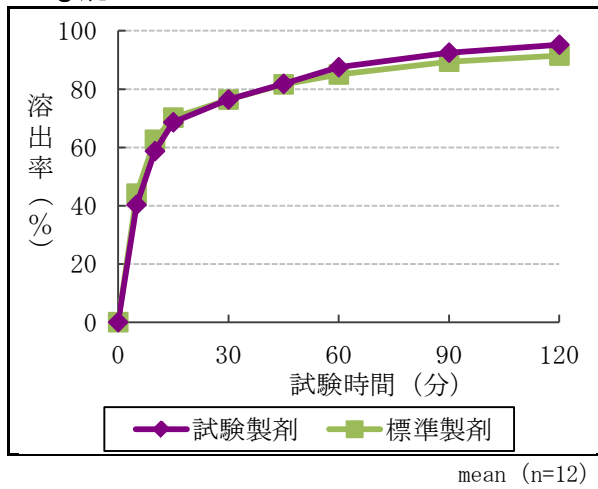


図1. 溶出試験結果

(条件① : pH1.2 の試験液、50rpm)

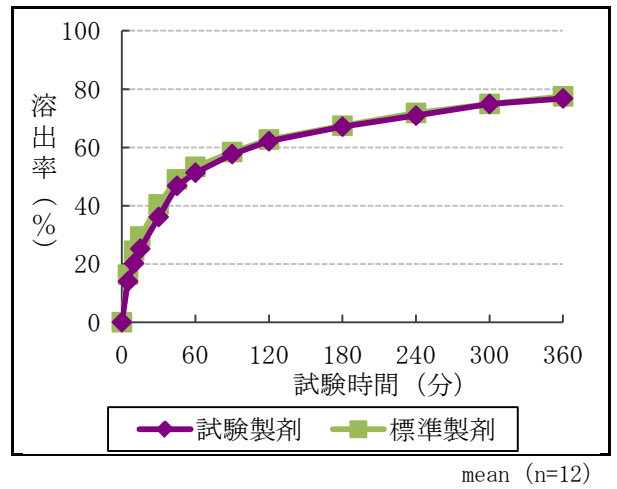


図2. 溶出試験結果

(条件② : pH3.0 の試験液、50rpm)

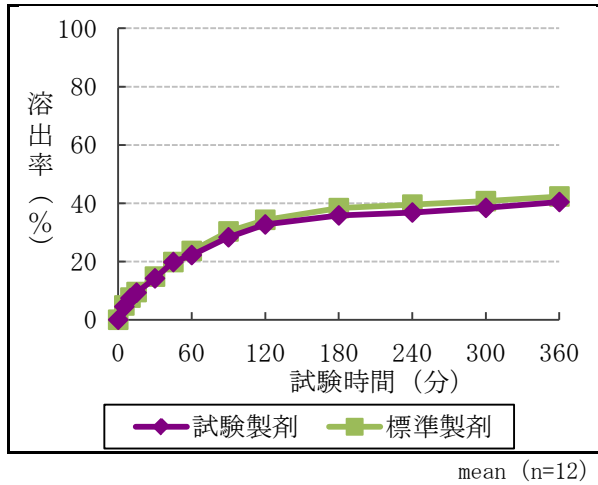


図3. 溶出試験結果

(条件③ : pH6.8 の試験液、50rpm)

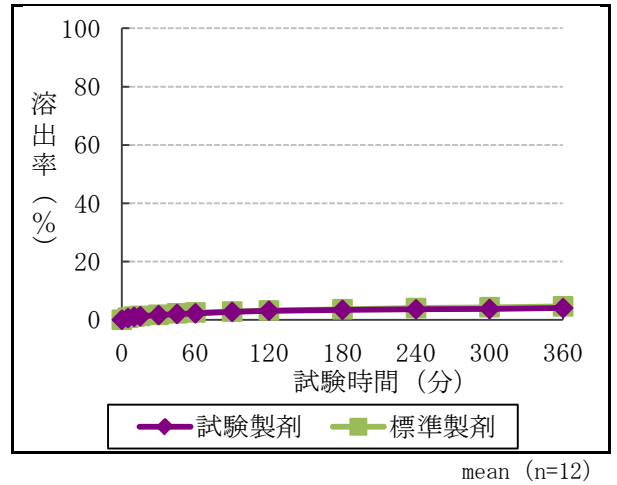


図4. 溶出試験結果

(条件④ : 水、50rpm)

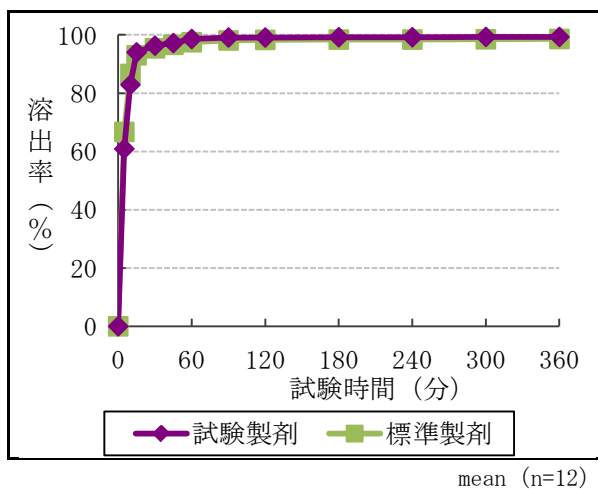


図5. 溶出試験結果

(条件⑤ : pH1.2 の試験液、100rpm)

②330mg 錠

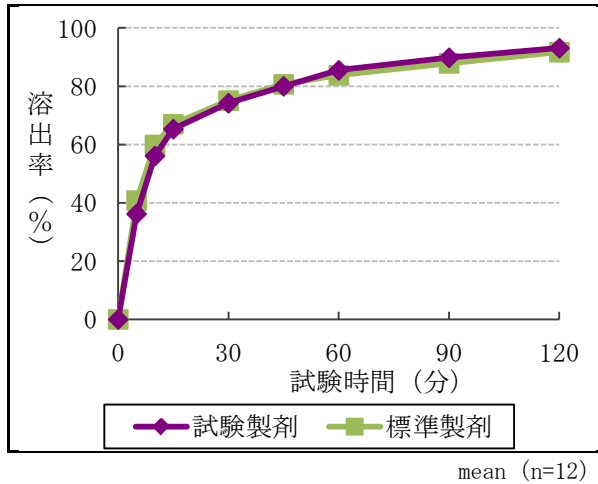


図 6. 溶出試験結果

(条件① : pH1.2 の試験液、50rpm)

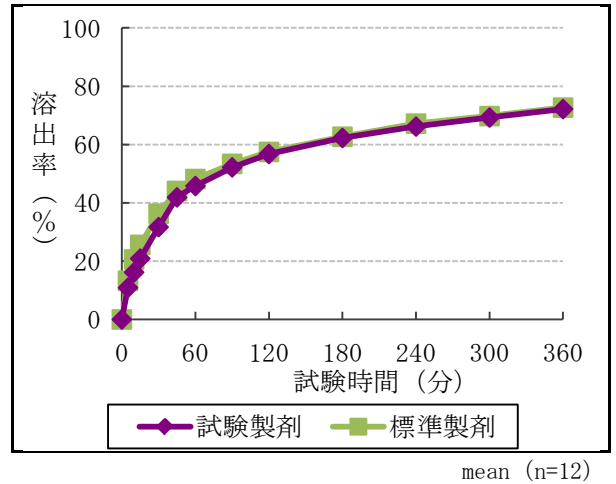


図 7. 溶出試験結果

(条件② : pH3.0 の試験液、50rpm)

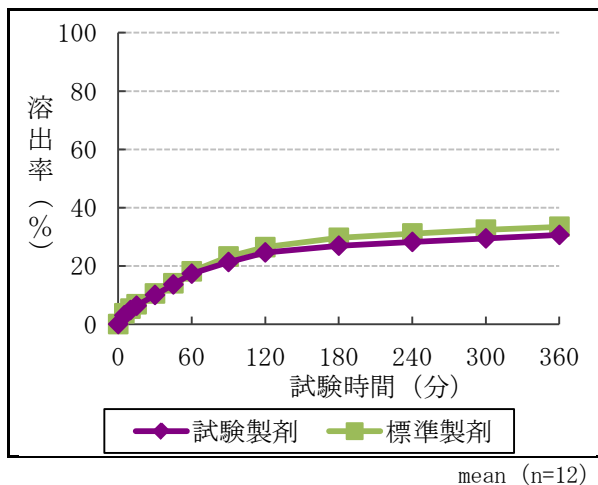


図 8. 溶出試験結果

(条件③ : pH6.8 の試験液、50rpm)

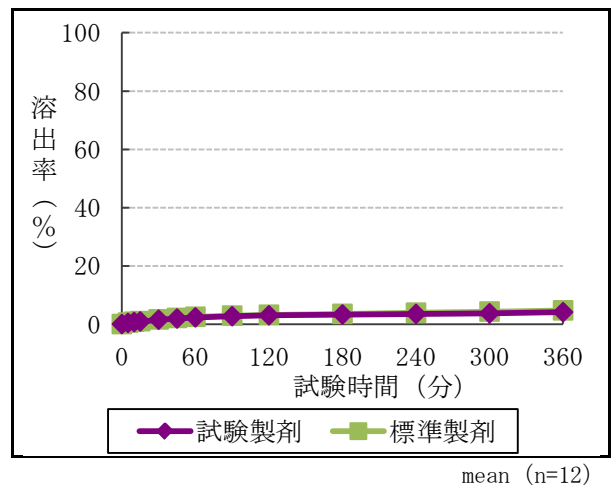


図 9. 溶出試験結果

(条件④ : 水、50rpm)

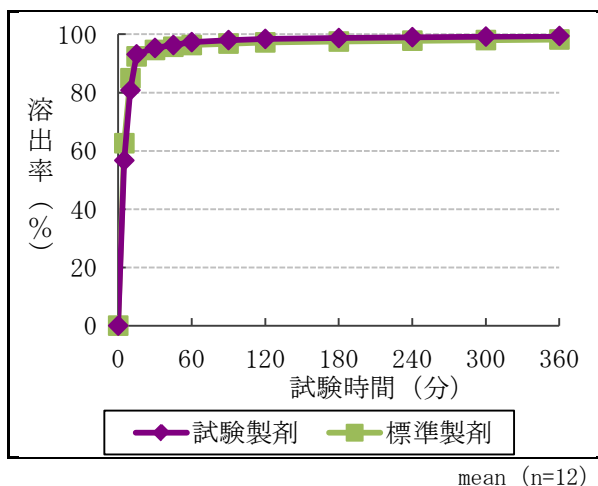


図 10. 溶出試験結果

(条件⑤ : pH1.2 の試験液、100rpm)

③500mg 錠

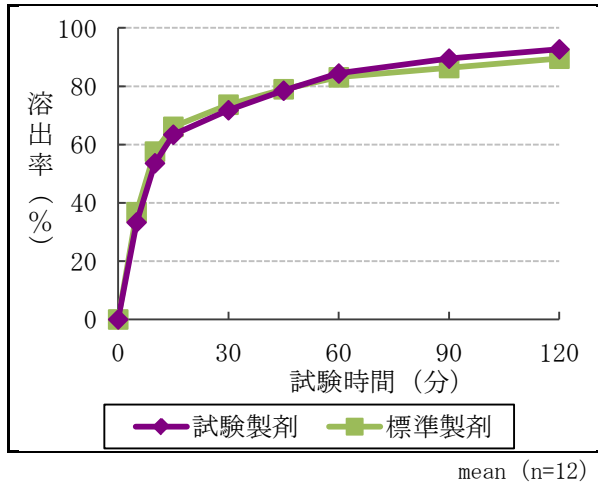


図 1 1. 溶出試験結果
(条件① : pH1.2 の試験液、50rpm)

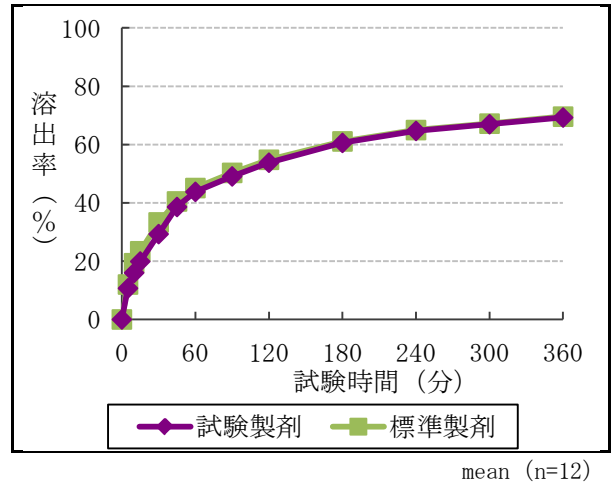


図 1 2. 溶出試験結果
(条件② : pH3.0 の試験液、50rpm)

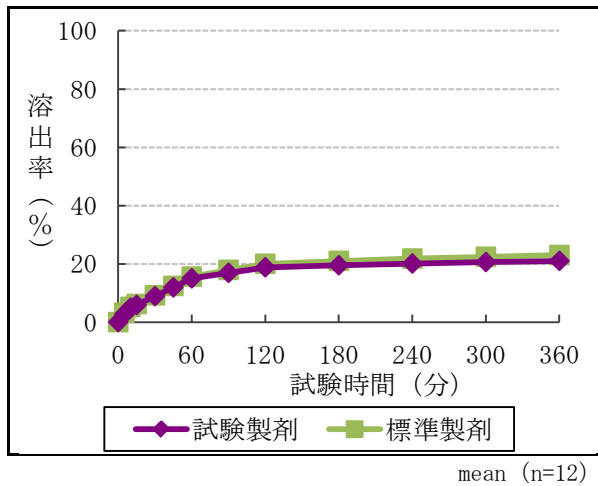


図 1 3. 溶出試験結果
(条件③ : pH6.8 の試験液、50rpm)

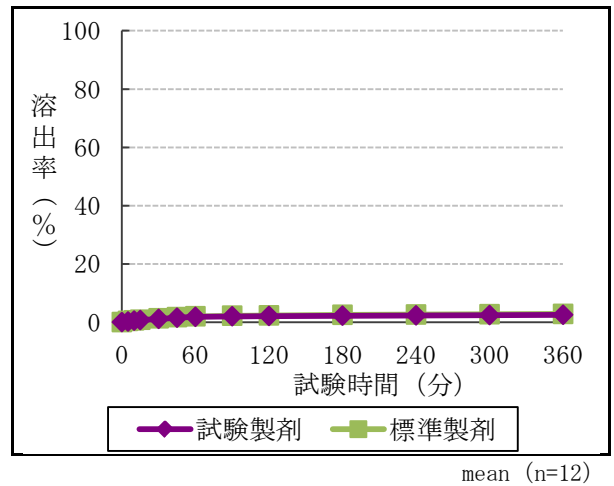


図 1 4. 溶出試験結果
(条件④ : 水、50rpm)

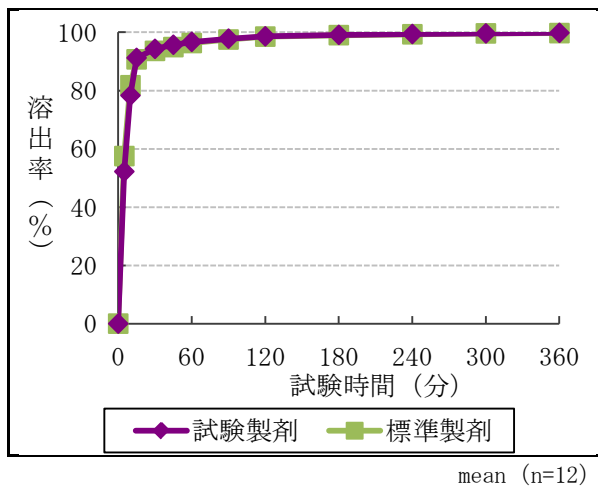


図 1 5. 溶出試験結果
(条件⑤ : pH1.2 の試験液、100rpm)

④類似性の判定

表 1. 250mg 錠での溶出試験の類似性の判定

条件	試験液	回転数	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
			溶出率	時間	試験製剤	標準製剤	差		
①	pH1.2	50rpm	40%	5分	40.3	44.1	-3.8	±15%	適合
			85%	60分	87.5	85.0	2.5		
②	pH3.0	50rpm	最終の1/2	30分	36.1	40.4	-4.3	±12%	適合
			最終	360分	76.8	77.5	-0.7		
③	pH6.8	50rpm	最終の1/2	45分	19.8	19.8	0.0	±9%	適合
			最終	360分	40.4	42.3	-1.9		
④	水	50rpm	—	360分	4.0	4.6	-0.6	±9%	適合
⑤	pH3.0	100rpm	—	15分	94.0	93.0	1.0	±15%	適合

表 2. 330mg 錠での溶出試験の類似性の判定

条件	試験液	回転数	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
			溶出率	時間	試験製剤	標準製剤	差		
①	pH1.2	50rpm	40%	5分	36.2	40.8	-4.6	±15%	適合
			85%	60分	85.5	83.8	1.7		
②	pH3.0	50rpm	最終の1/2	30分	31.7	36.3	-4.6	±12%	適合
			最終	360分	72.2	72.7	-0.5		
③	pH6.8	50rpm	最終の1/2	60分	17.3	18.1	-0.8	±9%	適合
			最終	360分	30.6	33.4	-2.8		
④	水	50rpm	—	360分	4.1	4.7	-0.6	±9%	適合
⑤	pH3.0	100rpm	—	15分	93.1	92.4	0.7	±15%	適合

表 3. 500mg 錠での溶出試験の類似性の判定

条件	試験液	回転数	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
			溶出率	時間	試験製剤	標準製剤	差		
①	pH1.2	50rpm	40%	5分	33.3	36.8	-3.5	±15%	適合
			85%	90分	89.5	86.3	3.2		
②	pH3.0	50rpm	最終の1/2	30分	29.3	33.3	-4.0	±12%	適合
			最終	360分	69.3	69.6	-0.3		
③	pH6.8	50rpm	最終の1/2	45分	11.9	12.4	-0.5	±9%	適合
			最終	360分	21.0	23.0	-2.0		
④	水	50rpm	—	360分	2.5	2.8	-0.3	±9%	適合
⑤	pH3.0	100rpm	—	15分	91.2	90.7	0.5	±15%	適合

[3] 考 察

酸化マグネシウム錠「ケンエー」及び標準製剤である酸化マグネシウム錠Aの生物学的同等性について、溶出挙動の類似性を判定した。

その結果、酸化マグネシウム錠「ケンエー」は、全ての規格の全ての条件において酸化マグネシウム錠Aとほぼ同様の溶出曲線を描き、ガイドライン別紙1第3章 A. V. 4における「溶出挙動の類似性の判定」の基準に適合した（図1～15、表1～3）。

以上の結果より、酸化マグネシウム錠「ケンエー」は標準製剤である酸化マグネシウム錠Aと溶出挙動の類似性が確認された。

(2014年8月作成)