

エバスチン錠5mg「科研」
エバスチン錠10mg「科研」
エバスチンOD錠5mg「科研」
エバスチンOD錠10mg「科研」

溶出試験

発 売 元： 科研製薬株式会社

製造販売元： ダイト株 式 会 社

目 次

エバスチン錠 5mg「科研」の溶出試験.....	1
エバスチン錠 10mg「科研」の溶出試験.....	5
エバスチン OD 錠 5mg「科研」の溶出試験.....	9
エバスチン OD 錠 10mg「科研」の溶出試験.....	17

＜エバスチン錠 5mg「科研」の溶出試験＞

I. はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社（現：ラボラトリオス・アルミラル社）で開発された持続性選択 H₁ 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1錠中 5mg を含有する製剤『エバスチン錠 5mg「科研」』を開発するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審発第 487 号及び医薬審発第 786 号）に準拠し、『エバステル錠 5mg』を対照として溶出試験を実施した。

II. 溶出試験

1. 試験実施期間

2005 年 12 月 14 日～2006 年 8 月 9 日

2. 検体

試験製剤：エバスチン錠 5mg「科研」（ダイト株式会社製造、ロット番号 S101）

標準製剤：エバステル錠 5mg（大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 65108）

3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件（エバスチン錠 5mg「科研」／エバステル錠 5mg）

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5,10,15,30,45	50rpm
pH4.0		
pH6.8		
水	5,10,15,30,45,60,90,120,180,240,300,360	
pH4.0	5,10,15,30,45	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	
溶出液採取量	1 回 10mL	

試験液：

pH1.2	日局一般試験法 崩壊試験の第 1 液
pH4.0	0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液に 0.025mol/L クエン酸溶液を加えて調整
pH6.8	日局一般試験法 崩壊試験の第 2 液
水	日局 精製水

4. 試験結果

エバスチン錠 5mg「科研」と標準製剤の溶出挙動は、いずれの試験液においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準の範囲内であり、溶出挙動は同等であると判断された。

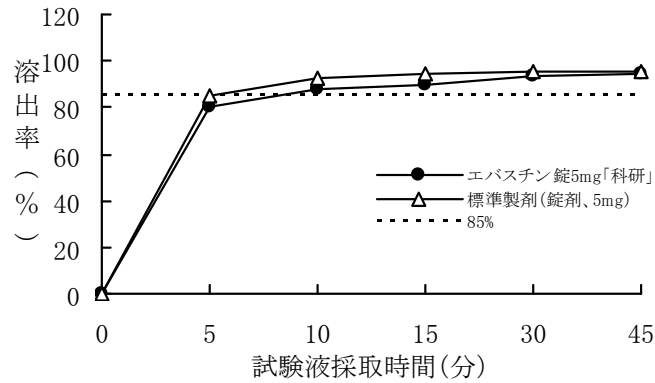


図1. エバスチン錠 5mg「科研」の溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)

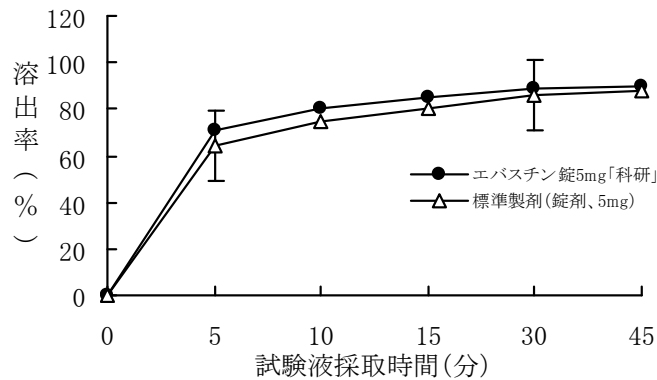


図 2. エバスチン錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 50rpm)

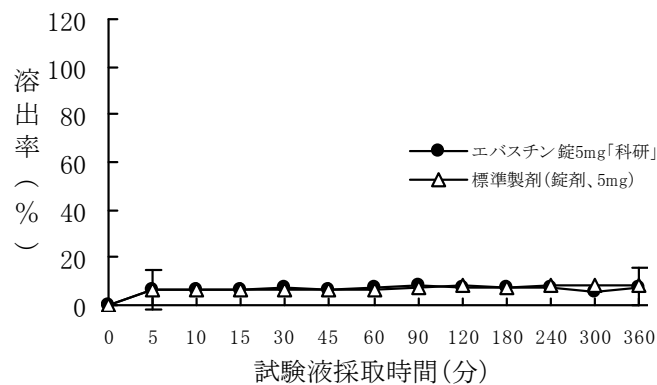


図 3. エバスチン錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)

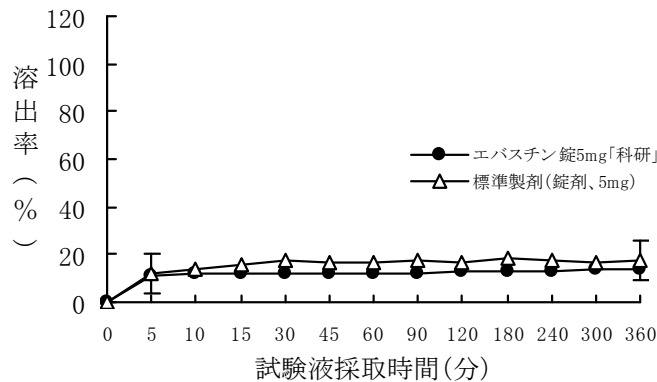


図 4. エバステン錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(水, 50rpm)

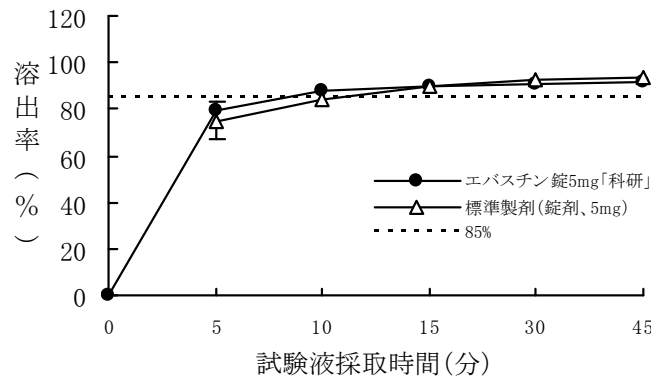


図 5. エバステン錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 100rpm)

(参考：標準製剤と試験製剤の比較試験の結果)

pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 94.7%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 90.0% (-4.7%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH4.0 (50rpm)

標準製剤の平均溶出率は 15~30 分に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 60%および 85% 付近の 2 時点は 5 分 (64.1%) および 30 分 (86.1%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 70.4% (+6.3%) および 88.5% (+2.4%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH6.8 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 8.0%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 6.5%) および規定された時間 (360 分 : 8.0%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 6.4% (-0.1%) および 7.2% (-0.8%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある」に適合していた。

a は溶出率が 50%以上の場合は 15、50%未満のときは 8 とする（今回はいずれの時点でも 50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

水 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 17.4%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 12.1%) および規定された時間 (360 分 : 17.4%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 11.1% (-1.0%) および 14.2% (-3.2%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は溶出率が 50%以上の場合は 15、50%未満のときは 8 とする（今回はいずれの時点でも 50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

pH4.0 (100rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 89.9%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 89.6% (-0.3%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

以上のとおり、いずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。

表:エバステン錠 5mg「科研」 溶出試験結果

試験液	回転数 (rpm)	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
		平均溶出率	時間	標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50		15 分	94.7	90.0	-4.7	85%以上	適
pH4.0		60%付近	5 分	64.1	70.4	+6.3	±15%以内	適
		85%付近	30 分	86.1	88.5	+2.4		
pH6.8		1/2	5 分	6.5	6.4	-0.1	±8%以内	適
		最終	360 分	8.0	7.2	-0.8		
水		1/2	5 分	12.1	11.1	-1.0	±8%以内	適
	最終	360 分	17.4	14.2	-3.2			
pH4.0	100		15 分	89.9	89.6	-0.3	85%以上	適

<エバスチン錠 10mg「科研」の溶出試験>

I. はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社（現：ラボラトリオス・アルミラル社）で開発された持続性選択 H₁ 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1 錠中 10mg を含有する製剤『エバスチン錠 10mg「科研」』を開発するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審発第 487 号及び医薬審発第 786 号）に準拠し、『エバステル錠 10mg』を対照として溶出試験を実施した。

II. 溶出試験

1. 試験実施期間

2005 年 12 月 14 日～2006 年 8 月 9 日

2. 検体

試験製剤：エバスチン錠 10mg「科研」（ダイト株式会社製造、ロット番号 L101）

標準製剤：エバステル錠 10mg（大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 75101）

3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件（エバスチン錠 10mg「科研」／エバステル錠 10mg）

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5,10,15,30	50rpm
pH4.0	5,10,15,30,45,60	
pH6.8	5,10,15,30,45,60,90,120,180,240,300,360	
水		
pH4.0	5,10,15,30,45	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	
溶出液採取量	1 回 10mL	

試験液：

pH1.2	日局一般試験法 崩壊試験の第 1 液
pH4.0	0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液に 0.025mol/L クエン酸溶液を加えて調整
pH6.8	日局一般試験法 崩壊試験の第 2 液
水	日局 精製水

4. 試験結果

エバスチン錠 10mg「科研」と標準製剤の溶出挙動は、いずれの試験液においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準の範囲内であり、溶出挙動は同等であると判断された。

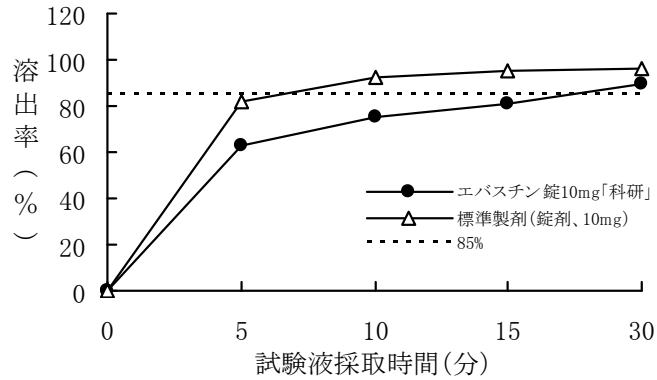


図1. エバスチン錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)

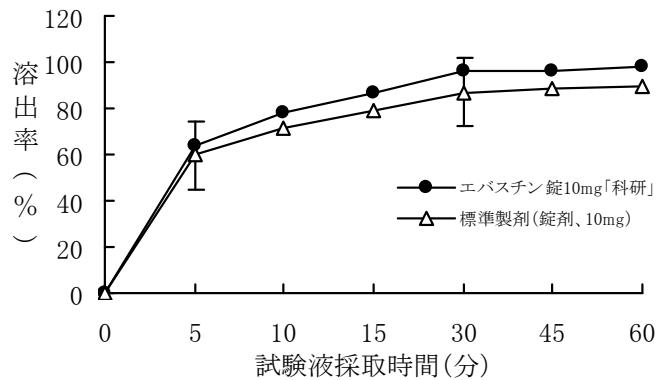


図 2. エバスチン錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 50rpm)

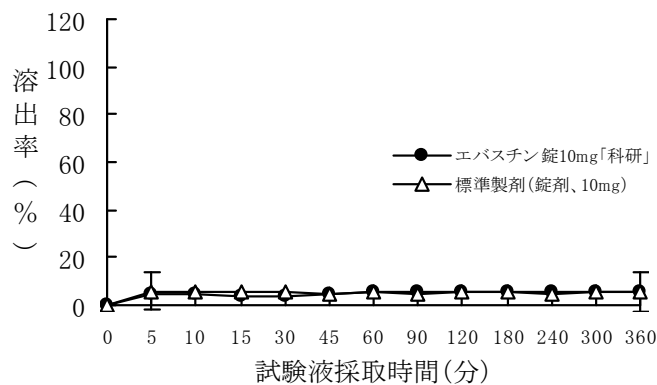


図 3. エバスチン錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)

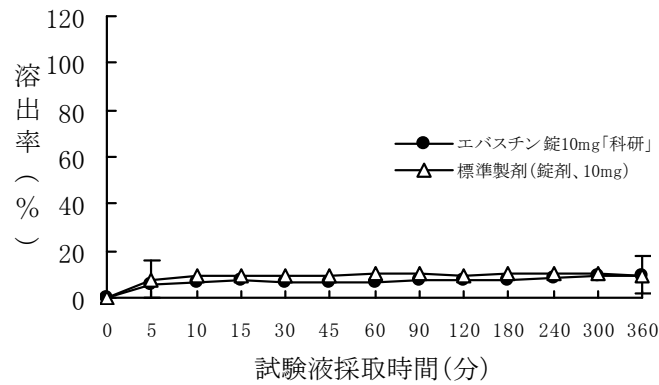


図 4. エバステチン錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(水, 50rpm)

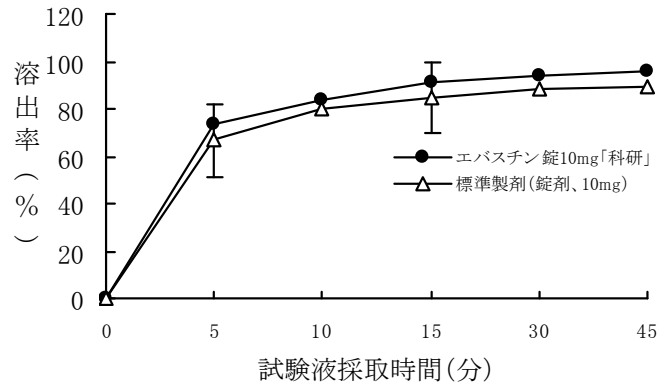


図 5. エバステチン錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 100rpm)

(参考：標準製剤と試験製剤の比較試験の結果)

pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 95.0%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 80.8% (-14.2%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH4.0 (50rpm)

標準製剤の平均溶出率は 15~30 分に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 60%および 85% 付近の 2 時点は 5 分 (59.6%) および 30 分 (87.0%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 63.9% (+4.3%) および 96.0% (+9.0%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH6.8 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 5.6%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分から 360 分まで数値に変化は認められないため、理論上、最も溶出率の低い 5 分 : 5.8%) および規定された時間 (360 分 : 5.6%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 4.3% (-1.5%) および 5.9% (+0.3%) であった。よって、ガイドラインの

判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。aは溶出率が50%以上の場合は15、50%未満のときは8とする（今回はいずれの時点でも50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

水（50rpm）

標準製剤は規定された試験時間（360分）での平均溶出率が9.7%と85%に達しなかった。その1/2の平均溶出率を示す時点（5分：7.7%）および規定された時間（360分：9.7%）において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ5.9%（-1.8%）および9.3%（-0.4%）であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。aは溶出率が50%以上の場合は15、50%未満のときは8とする（今回はいずれの時点でも50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

pH4.0（100rpm）

標準製剤の平均溶出率は15～30分に85%に達した。標準製剤の平均溶出率が60%および85%付近の2時点は5分（66.6%）および15分（84.7%）であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ73.2%（+6.6%）および90.7%（+6.0%）であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

以上のとおり、いずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。

表：エバスチン錠 10mg「科研」 溶出試験結果

試験液	回転数 (rpm)	判定時点		溶出率(%)			判定基準	判定
		平均溶出率	時間	標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50		15分	95.0	80.8	-14.2	±15%以内	適
pH4.0		60%付近	5分	59.6	63.9	+4.3	±15%以内	適
		85%付近	30分	87.0	96.0	+9.0		
pH6.8		1/2	5分	5.8	4.3	-1.5	±8%以内	適
		最終	360分	5.6	5.9	+0.3		
水		1/2	5分	7.7	5.9	-1.8	±8%以内	適
	最終	360分	9.7	9.3	-0.4			
pH4.0	100	60%付近	5分	66.6	73.2	+6.6	±15%以内	適
		85%付近	15分	84.7	90.7	+6.0		

<エバスチン OD 錠 5mg「科研」の溶出試験>

I. はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社（現：ラボラトリオス・アルミラル社）で開発された持続性選択 H₁ 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1錠中 5mg を含有する製剤『エバスチン OD 錠 5mg「科研」』を開発するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審発第 487 号及び医薬審発第 786 号）に準拠し、『エバステル OD 錠 5mg』を対照として溶出試験を実施した。

また、添加物の一部を変更する一変承認申請に際し、変更前後の製剤の溶出挙動を比較する試験を、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審 67 号、医薬審発第 786 号及び薬食審査発第 1124004 号）に準拠して実施した。

II. 溶出試験(承認申請時)

1. 試験実施期間

2005 年 12 月 14 日～2006 年 8 月 28 日

2. 検体

試験製剤：エバスチン OD 錠 5mg「科研」（ダイト株式会社製造、ロット番号 EBA503）

標準製剤：エバステル OD 錠 5mg （大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 8011）

3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件（エバスチン OD 錠 5mg「科研」／エバステル OD 錠 5mg）

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5,10,15,30	50rpm
pH4.0	5,10,15,30,45,60	
pH6.8	5,10,15,30,45,60,90,120,180,240,300,360	
水		
pH4.0	5,10,15,30,45,60	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	
溶出液採取量	1 回 10mL	

試験液：

pH1.2	日局一般試験法 崩壊試験の第 1 液
pH4.0	0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液に 0.025mol/L クエン酸溶液を加えて調整
pH6.8	日局一般試験法 崩壊試験の第 2 液
水	日局 精製水

4. 試験結果

エバスチン OD 錠 5mg「科研」と標準剤の溶出挙動は、いずれの試験液においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準の範囲内であり、溶出挙動は同等であると判断された。

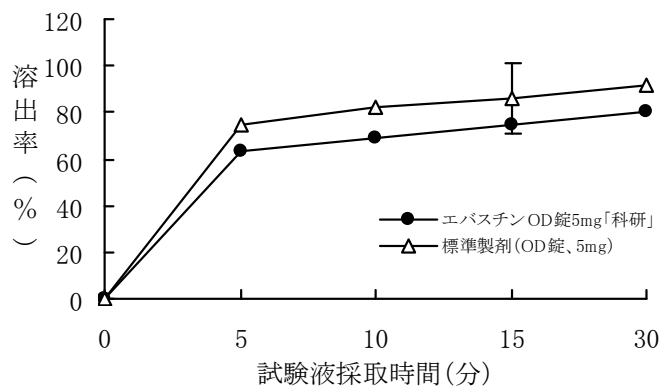


図 II -1. エバスチン OD 錠 5mg「科研」の溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)

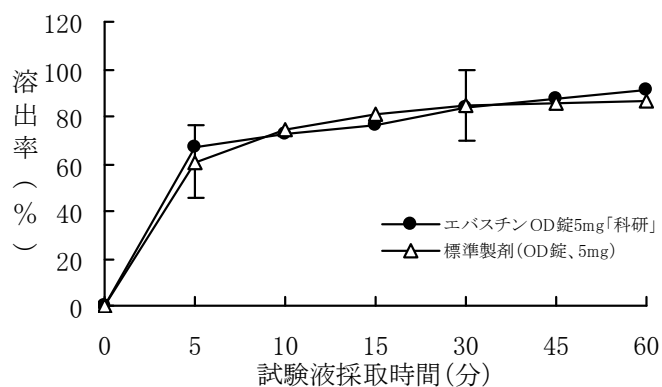


図 II -2. エバスチン OD 錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 50rpm)

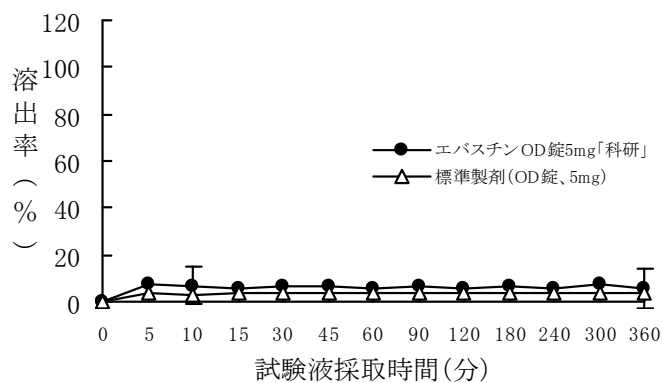


図 II -3. エバスチン OD 錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)

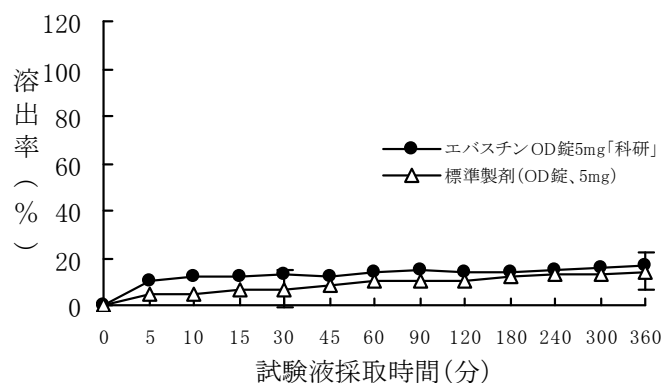


図 II -4. エバステチン OD 錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(水, 50rpm)

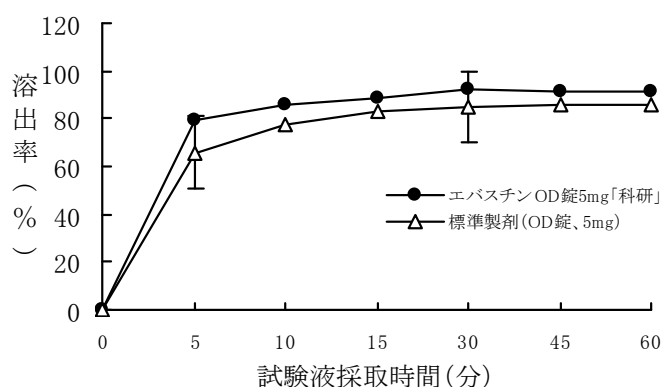


図 II -5. エバステチン OD 錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 100rpm)

(参考：標準製剤と試験製剤の比較試験の結果)

pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 86.3%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 74.8% (-11.5%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH4.0 (50rpm)

標準製剤の平均溶出率は 45 分以降に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 40%および 85% 付近の 2 時点は 5 分 (60.9%) および 30 分 (84.8%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 66.6% (+5.7%) および 83.8% (-1.0%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH6.8 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 3.7%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (10 分 : 2.9%) および規定された時間 (360 分 : 3.7%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 7.0% (+4.1%) および 5.6% (+1.9%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある」に適合していた。

a は溶出率が 50%以上の場合は 15、50%未満のときは 8 とする（今回はいずれの時点でも 50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

水 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 14.4%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (30 分 : 6.8%) および規定された時間 (360 分 : 14.4%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 13.0% (+6.2%) および 16.7% (+2.3%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は溶出率が 50%以上の場合は 15、50%未満のときは 8 とする（今回はいずれの時点でも 50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

pH4.0 (100rpm)

標準製剤の平均溶出率は 45 分以降に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 40%および 85%付近の 2 時点は 5 分 (65.9%) および 30 分 (84.9%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 79.0% (+13.1%) および 92.6% (+7.7%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

以上のとおり、いずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。

表 II -1: エバステン OD 錠 5mg「科研」 溶出試験結果(承認申請時)

試験液	回転数 (rpm)	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
		平均溶出率	時間	標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50		15 分	86.3	74.8	-11.5	±15%以内	適
pH4.0		40%付近	5 分	60.9	66.6	+5.7	±15%以内	適
		85%付近	30 分	84.8	83.8	-1.0		
pH6.8		1/2	10 分	2.9	7.0	+4.1	±8%以内	適
		最終	360 分	3.7	5.6	+1.9		
水		1/2	30 分	6.8	13.0	+6.2	±8%以内	適
	最終	360 分	14.4	16.7	+2.3			
pH4.0	100	40%付近	5 分	65.9	79.0	+13.1	±15%以内	適
		85%付近	30 分	84.9	92.6	+7.7		

Ⅲ. 溶出試験(添加物変更に伴う一変申請時)

1. 試験実施期間

2008年11月6日～2009年2月13日

2. 検体

試験製剤：エバスチン OD 錠 5mg 「科研」 (添加物変更後、ロット番号 1611801)

標準製剤：エバスチン OD 錠 5mg 「科研」 (添加物変更前、ロット番号 0108)

3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件：

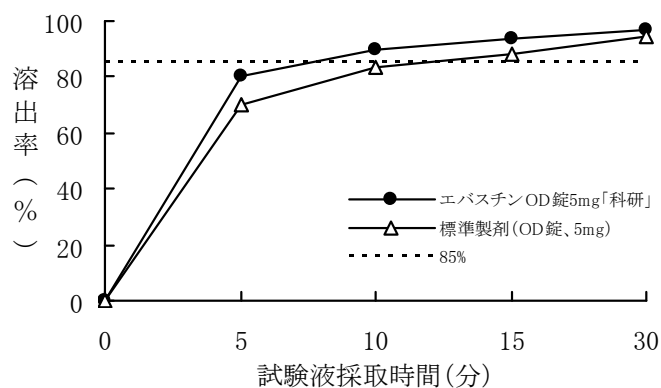
試験液	サンプリング時間 (分)	回転数
pH1.2	5,10,15,30	50rpm
pH4.0	5,10,15,30,45,60	
pH6.8	5,10,15,30,360	
水	5,10,15,30,360	100rpm
pH4.0	5,10,15,30,45,60	
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	
溶出液採取量	1回 10mL	

試験液：

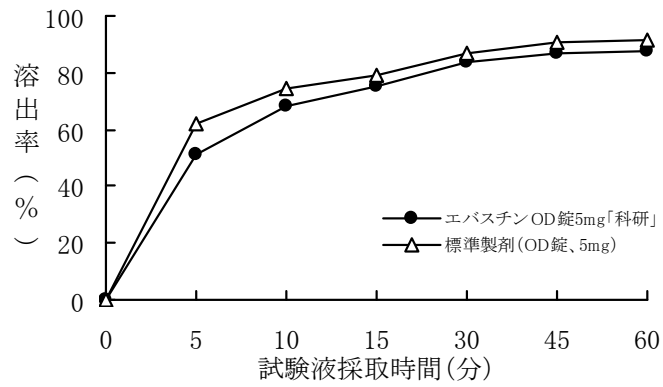
pH1.2	日局一般試験法 崩壊試験の第1液
pH4.0	0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液に 0.025mol/L クエン酸溶液を加えて調整
pH6.8	日局一般試験法 崩壊試験の第2液
水	日局 精製水

4. 試験結果

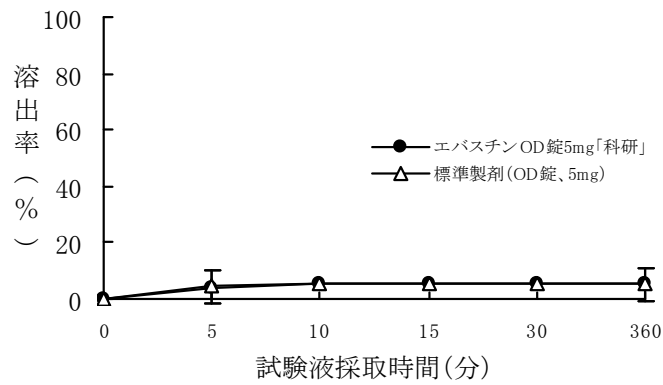
エバスチン OD 錠 5mg 「科研」について、標準製剤(添加物変更前)と試験製剤(添加物変更後)の溶出挙動は、いずれの試験液においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準の範囲内であり、溶出挙動は同等であると判断された。



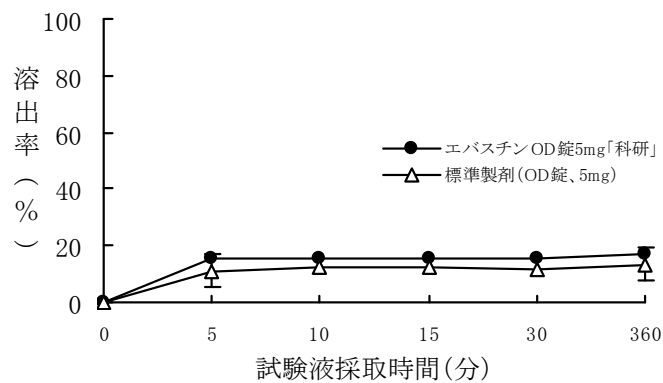
図Ⅲ-1. エバスチン OD 錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)



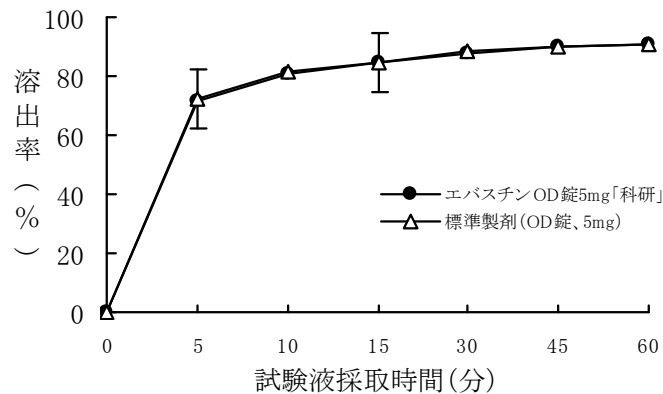
図Ⅲ-2. エバスタチン OD錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 50rpm)



図Ⅲ-3. エバスタチン OD錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)



図Ⅲ-4. エバスタチン OD錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(水, 50rpm)



図Ⅲ－5. エバスタチン OD 錠 5 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 100rpm)

(参考：標準製剤と試験製剤の比較試験の結果)

pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 88.2%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 93.4% (+5.2%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

また、最終比較時点 (15 分) における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ－2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

pH4.0 (50rpm)

標準製剤の平均溶出率は 15～30 分に 85%に達した。標準製剤の 15 分、30 分、45 分における平均溶出率はそれぞれ 79.3%、86.6%および 90.4%であり、それらの時点における試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 75.5% (-3.8%)、83.6% (-3.0%) および 86.5% (-3.9%) であった。これらの値をもとに算出した f2 関数の値 (f2 値) は 71 であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である」に適合していた。

また、最終比較時点 (45 分) における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ－2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

pH6.8 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 5.3%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 4.5%) および規定された時間 (360 分 : 5.3%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 4.2% (-0.3%) および 5.3% (±0%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、その 1/2 の平均溶出率を示す時点、および規定された時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。」に適合していた。

また、最終比較時点 (360 分) における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ－2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

水 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 13.5%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 11.2%) および規定された時間 (360 分 : 13.5%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 15.3% (+4.1%) および 17.1% (+3.6%) であった。よ

って、ガイドラインの判定基準「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、その 1/2 の平均溶出率を示す時点、および規定された時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。」に適合していた。

また、最終比較時点（360 分）における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

pH4.0（100rpm）

標準製剤の平均溶出率は 15～30 分に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 60%および 85%付近の 2 時点は 5 分（72.6%）および 30 分（84.3%）であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 71.7%（-0.9%）および 84.3%（±0%）であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

また、最終比較時点（15 分）における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

以上のとおり、いずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。

表Ⅲ-1:エバスチン OD 錠 5mg「科研」 溶出試験結果(一変申請時、平均溶出率)

試験液	回転数 (rpm)	判定時点		溶出率(%)			f2 値	判定基準	判定	
		平均溶出率	時間	標準製剤	試験製剤	差				
pH1.2	50		15 分	88.2	93.4	+5.2	—	85%以上	適	
pH4.0		15 分	79.3	75.5	-3.8	71	f2 値が 50 以上	適		
		30 分	86.6	83.6	-3.0					
		45 分	90.4	86.5	-3.9					
pH6.8		1 / 2	5 分	4.5	4.2	-0.3	—	±6%以内	適	
		最終	360 分	5.3	5.3	+0.0				
水		1 / 2	5 分	11.2	15.3	+4.1	—	±6%以内	適	
		最終	360 分	13.5	17.1	+3.6				
pH4.0		100	60%付近	5 分	72.6	71.7	-0.9	—	±10%以内	適
			85%付近	15 分	84.3	84.3	+0.0			

表Ⅲ-2:エバスチン OD 錠 5mg「科研」 溶出試験結果(一変申請時、個々の溶出率)

試験液	回転数 (rpm)	判定 時点	溶出率(%)					判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	最大	最小	最大差		
pH1.2	50	15 分	88.2	93.4	97.0	89.4	4.0	±15%以上 1 個以下 ±25%以上なし	適
pH4.0		45 分	90.4	86.5	90.6	83.0	4.1	±15%以上 1 個以下 ±25%以上なし	適
pH6.8		360 分	5.3	5.3	6.3	4.5	1.0	±9%以上 1 個以下 ±15%以上なし	適
水		360 分	13.5	17.1	20.0	14.2	2.9	±9%以上 1 個以下 ±15%以上なし	適
pH4.0	100	15 分	84.3	84.3	86.6	82.3	2.3	±15%以上 1 個以下 ±25%以上なし	適

＜エバスチン OD 錠 10mg「科研」の溶出試験＞

I. はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社（現：ラボラトリオス・アルミラル社）で開発された持続性選択 H_1 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1錠中 10mg を含有する製剤『エバスチン OD 錠 10mg「科研」』を開発するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審発第 487 号及び医薬審発第 786 号）に準拠し、『エバステル OD 錠 10mg』を対照として溶出試験を実施した。

また、添加物の一部を変更する一変承認申請に際し、変更前後の製剤の溶出挙動を比較する試験を、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審 67 号、医薬審発第 786 号及び薬食審査発第 1124004 号）に準拠して実施した。

II. 溶出試験(承認申請時)

1. 試験実施期間

2005 年 12 月 14 日～2006 年 8 月 29 日

2. 検体

試験製剤：エバスチン OD 錠 10mg「科研」（ダイト株式会社製造、ロット番号 EBA103）

標準製剤：エバステル OD 錠 10mg （大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 7841）

3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件（エバスチン OD 錠 10mg「科研」／エバステル OD 錠 10mg）

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5,10,15,30	50rpm
pH4.0	5,10,15,30,45,60	
pH6.8	5,10,15,30,45,60,90,120,180,240,300,360	
水		
pH4.0	5,10,15,30,45	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	
溶出液採取量	1 回 10mL	

試験液：

pH1.2	日局一般試験法 崩壊試験の第 1 液
pH4.0	0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液に 0.025mol/L クエン酸溶液を加えて調整
pH6.8	日局一般試験法 崩壊試験の第 2 液
水	日局 精製水

4. 試験結果

エバスチン OD 錠 10mg「科研」と標準製剤の溶出挙動は、いずれの試験液においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準の範囲内であり、溶出挙動は同等であると判断された。

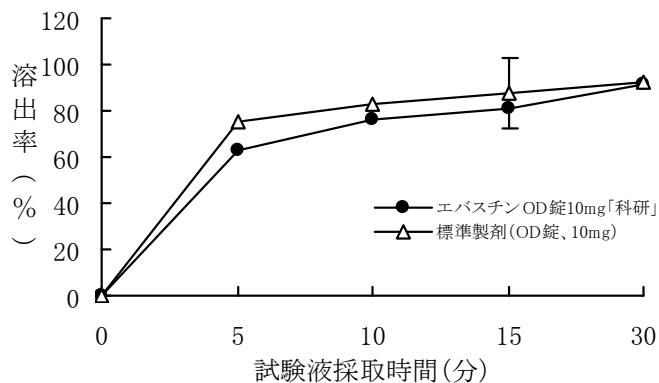


図 II - 1. エバスチン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)

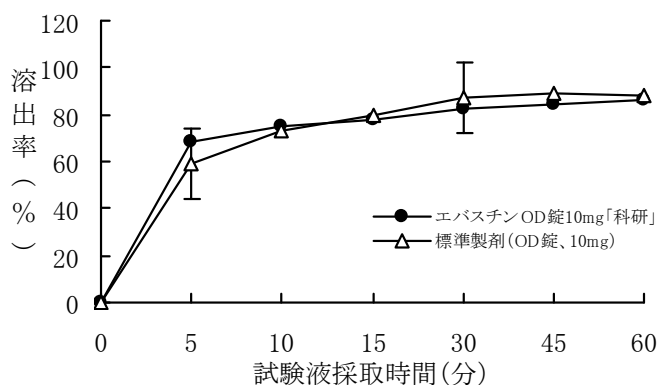


図 II - 2. エバスチン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 50rpm)

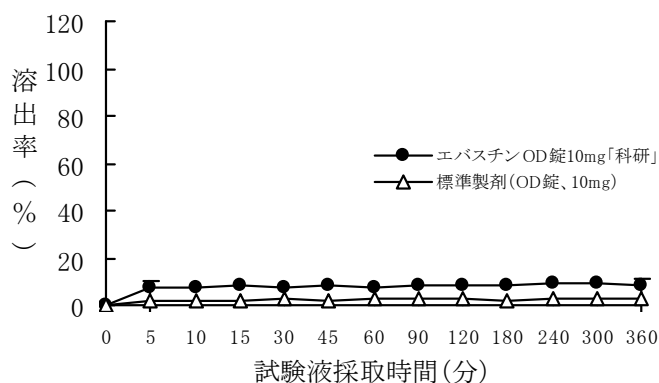


図 II - 3. エバスチン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)

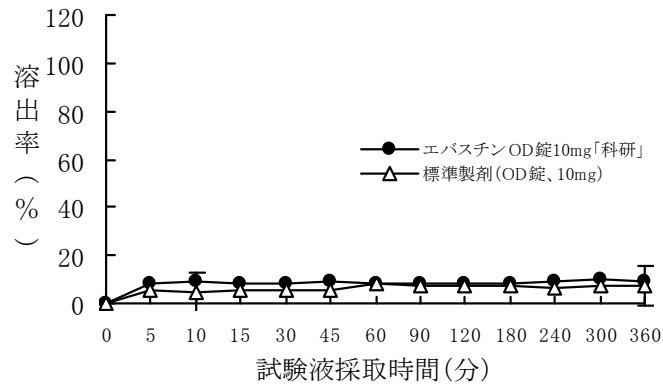


図 II -4. エバスタチン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(水, 50rpm)

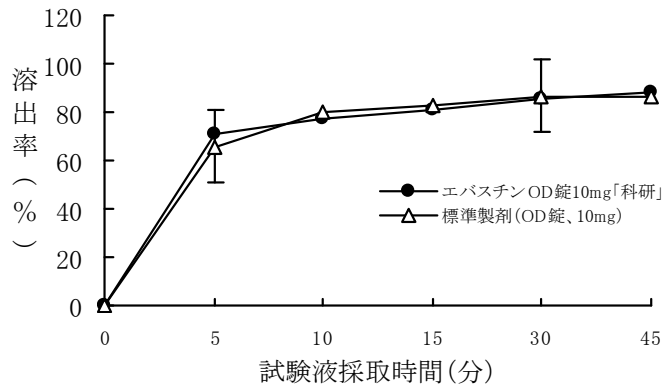


図 II -5. エバスタチン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 100rpm)

(参考：標準製剤と試験製剤の比較試験の結果)

pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 87.5%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 81.1% (-6.4%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH4.0 (50rpm)

標準製剤の平均溶出率は 15~30 分に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 60%および 85% 付近の 2 時点は 5 分 (59.0%) および 30 分 (86.9%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 68.0% (+9.0%) および 82.8% (-4.1%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

pH6.8 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 2.9%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 2.1%) および規定された時間 (360 分 : 2.9%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 7.8% (+5.7%) および 8.3% (+5.4%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある」に適合していた。

a は溶出率が 50%以上の場合は 15、50%未満のときは 8 とする（今回はいずれの時点でも 50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

水 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 7.3%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (10 分 : 4.6%) および規定された時間 (360 分 : 7.3%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 9.0% (+4.4%) および 9.1% (+1.8%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。a は溶出率が 50%以上の場合は 15、50%未満のときは 8 とする（今回はいずれの時点でも 50%未満であるため、a=8）」に適合していた。

pH4.0 (100rpm)

標準製剤の平均溶出率は 15~30 分に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 60%および 85%付近の 2 時点は 5 分 (65.9%) および 30 分 (86.5%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 70.6% (+4.7%) および 85.3% (-1.2%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にある」に適合していた。

以上のとおり、いずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。

表 II-1: エバスチン OD 錠 10mg「科研」 溶出試験結果(承認申請時)

試験液	回転数 (rpm)	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
		平均溶出率	時間	標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50		15 分	87.5	81.1	-6.4	±15%以内	適
pH4.0		60%付近	5 分	59.0	68.0	+9.0	±15%以内	適
		85%付近	30 分	86.9	82.8	-4.1		
pH6.8		1/2	5 分	2.1	7.8	+5.7	±8%以内	適
		最終	360 分	2.9	8.3	+5.4		
水		1/2	10 分	4.6	9.0	+4.4	±8%以内	適
		最終	360 分	7.3	9.1	+1.8		
pH4.0		100	60%付近	5 分	65.9	70.6	+4.7	±15%以内
	85%付近		30 分	86.5	85.3	-1.2		

Ⅲ. 溶出試験(添加物変更に伴う一変申請時)

1. 試験実施期間

2008年11月6日～2009年2月13日

2. 検体

試験製剤：エバスチン OD 錠 10mg 「科研」 (添加物変更後、ロット番号 1711801)

標準製剤：エバスチン OD 錠 10mg 「科研」 (添加物変更前、ロット番号 1370381)

3. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験条件：

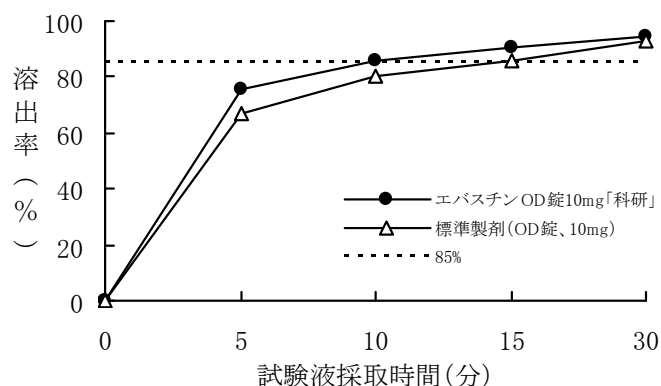
試験液	サンプリング時間 (分)	回転数
pH1.2	5,10,15,30	50rpm
pH4.0	5,10,15,30,45,60	
pH6.8	5,10,15,30,360	
水		
pH4.0	5,10,15,30,45,60	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	
溶出液採取量	1回 10mL	

試験液：

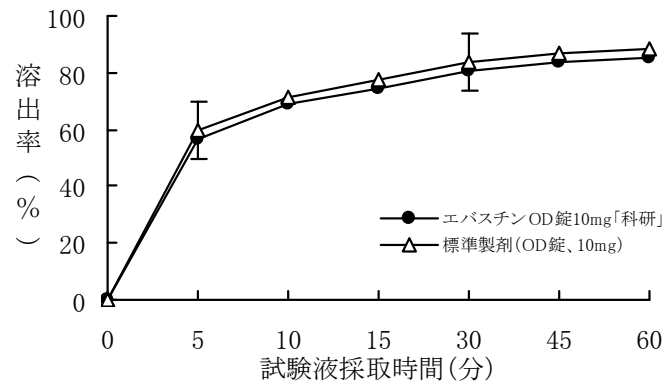
pH1.2	日局一般試験法 崩壊試験の第1液
pH4.0	0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液に 0.025mol/L クエン酸溶液を加えて調整
pH6.8	日局一般試験法 崩壊試験の第2液
水	日局 精製水

4. 試験結果

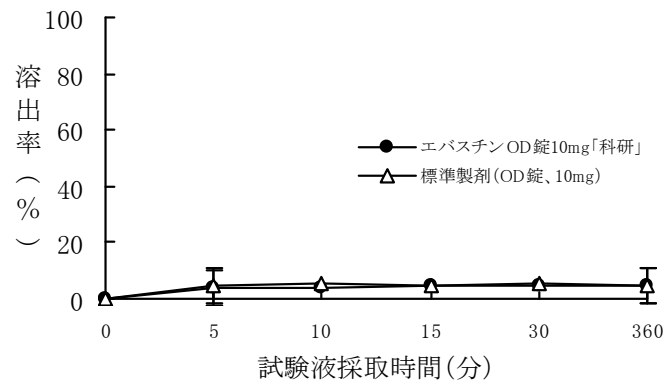
エバスチン OD 錠 10mg 「科研」について、標準製剤(添加物変更前)と試験製剤(添加物変更後)の溶出挙動は、いずれの試験液においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準の範囲内であり、溶出挙動は同等であると判断された。



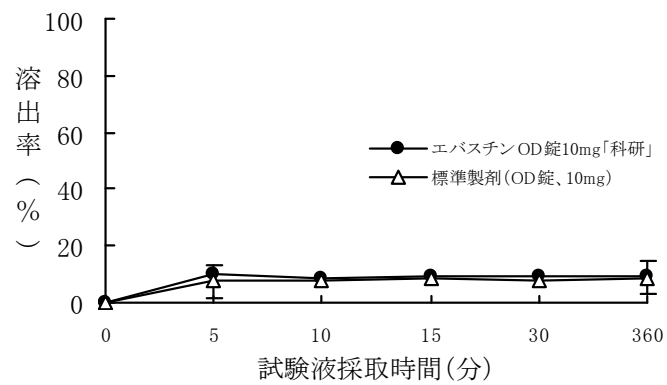
図Ⅲ-1. エバスチン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)



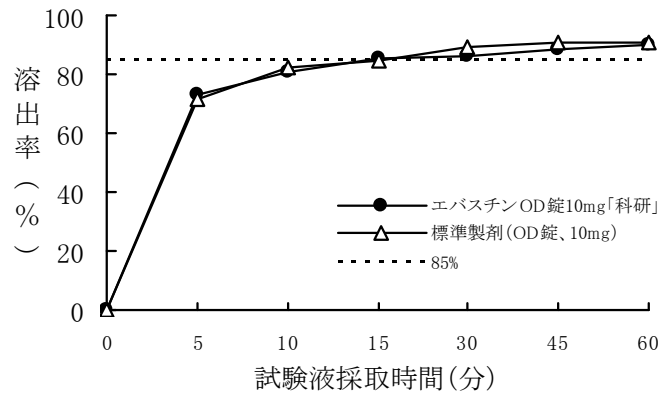
図Ⅲ-2. エバスタチン OD錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 50rpm)



図Ⅲ-3. エバスタチン OD錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)



図Ⅲ-4. エバスタチン OD錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(水, 50rpm)



図Ⅲ-5. エバステン OD 錠 10 mg「科研」の溶出試験結果(pH4.0, 100rpm)

(参考：標準製剤と試験製剤の比較試験の結果)

pH1.2 (50rpm)

標準製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出し、15 分時の平均溶出率は 86.0%であった。試験製剤の 15 分時の平均溶出率は 90.5% (+4.5%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±10%の範囲にある」に適合していた。

また、最終比較時点 (15 分) における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

pH4.0 (50rpm)

標準製剤の平均溶出率は 45 分以降に 85%に達した。標準製剤の平均溶出率が 40%および 85% 付近の 2 時点は 5 分 (59.9%) および 30 分 (83.5%) であり、試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 56.8% (-3.1%) および 81.1% (-2.5%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±10%の範囲にある」に適合していた。

また、最終比較時点 (30 分) における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

pH6.8 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 4.8%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 4.8%) および規定された時間 (360 分 : 4.8%) において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 3.9% (-0.9%) および 4.7% (-0.1%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、その 1/2 の平均溶出率を示す時点、および規定された時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。」に適合していた。

また、最終比較時点 (360 分) における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2 のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

水 (50rpm)

標準製剤は規定された試験時間 (360 分) での平均溶出率が 8.9%と 85%に達しなかった。その 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分 : 7.4%) および規定された時間 (360 分 : 8.9%) の溶出率において試験製剤の平均溶出率はそれぞれ 10.0% (+2.6%) および 9.5% (+0.6%) であった。よって、ガイドラインの判定基準「規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、その 1/2 の平均溶出率を示す時点、および規定された時間において、試験製

剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。」に適合していた。

また、最終比較時点（360分）における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

pH4.0（100rpm）

標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出し、15分時の平均溶出率は85.0%であった。試験製剤の15分時の平均溶出率は85.2%（+0.2%）であった。よって、ガイドラインの判定基準「試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±10%の範囲にある」に適合していた。

また、最終比較時点（15分）における試験製剤の個々の溶出率は表Ⅲ-2のとおりであり、ガイドラインの判定基準に適合していた。

以上のとおり、いずれの試験条件においてもガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。

表Ⅲ-1:エバステン OD錠 10mg「科研」 溶出試験結果(一変申請時、平均溶出率)

試験液	回転数 (rpm)	判定時点		溶出率(%)			判定基準	判定
		平均溶出率	時間	標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	50		15分	86.0	90.5	+4.5	85%以上	適
pH4.0		40%付近	5分	59.9	56.8	-3.1	±10%以内	適
		85%付近	30分	83.5	81.0	-2.5		
pH6.8		1/2	5分	4.8	3.9	-0.9	±6%以内	適
		最終	360分	4.8	4.7	-0.1		
水		1/2	5分	7.4	10.0	+2.6	±6%以内	適
	最終	360分	8.9	9.5	+0.6			
pH4.0	100		15分	85.0	85.2	+0.2	85%以上	適

表Ⅲ-2:エバステン OD錠 10mg「科研」 溶出試験結果(一変申請時、個々の溶出率)

試験液	回転数 (rpm)	判定 時点	溶出率(%)					判定基準	判定
			標準製剤	試験製剤	最大	最小	最大差		
pH1.2	50	15分	86.0	90.5	93.9	86.7	3.8	±15%以上1個以下 ±25%以上なし	適
pH4.0		30分	83.5	81.0	82.5	78.4	2.6	±12%以上1個以下 ±20%以上なし	適
pH6.8		360分	4.8	4.7	7.1	3.2	2.4	±9%以上1個以下 ±15%以上なし	適
水		360分	8.9	9.5	11.0	7.8	1.7	±9%以上1個以下 ±15%以上なし	適
pH4.0	100	15分	85.0	85.2	89.5	81.7	4.3	±15%以上1個以下 ±25%以上なし	適

