

## アマルエット配合錠 1 番「TCK」の生物学的同等性試験

辰巳化学株式会社

アマルエット配合錠 1 番「TCK」は、「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（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アマルエット配合錠 4 番「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

### 製剤

試験製剤：アマルエット配合錠 1 番「TCK」

標準製剤：アマルエット配合錠 4 番「TCK」

### 試験条件

| 試験法  | 回転数<br>(回転/分) | 試験液   |                    | 試験液量   |
|------|---------------|-------|--------------------|--------|
| パドル法 | 50            | pH1.2 | 日本薬局方溶出試験第 1 液     | 900 mL |
|      |               | pH5.0 | 薄めた McIlvaine の緩衝液 |        |
|      |               | pH6.8 | 日本薬局方溶出試験第 2 液     |        |
|      |               | 水     | 日本薬局方精製水           |        |
|      | 100           | pH5.0 | 薄めた McIlvaine の緩衝液 |        |

### 測定方法

液体クロマトグラフィー

### 試験結果

#### ■アムロジピンベシル酸塩

#### ●平均溶出率

pH1.2（毎分 50 回転）における平均溶出率（%）

| 時間(分) | 5    | 10   | 15    | 30   | 45   | 60   |
|-------|------|------|-------|------|------|------|
| 試験製剤  | 98.6 | 99.8 | 100.3 | 99.9 | 99.2 | 99.0 |
| 標準製剤  | 93.5 | 98.0 | 98.2  | 97.6 | 96.7 | 96.2 |

pH5.0（毎分 50 回転）における平均溶出率（%）

| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   | 90   | 120  | 180  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 50.5 | 74.1 | 81.2 | 86.8 | 89.7 | 92.4 | 94.3 | 95.5 | 97.0 |
| 標準製剤  | 52.8 | 67.8 | 72.9 | 78.4 | 81.7 | 83.2 | 86.2 | 87.3 | 88.8 |

アマレット配合錠1番「TCK」

pH6.8 (毎分 50 回転) における平均溶出率 (%)

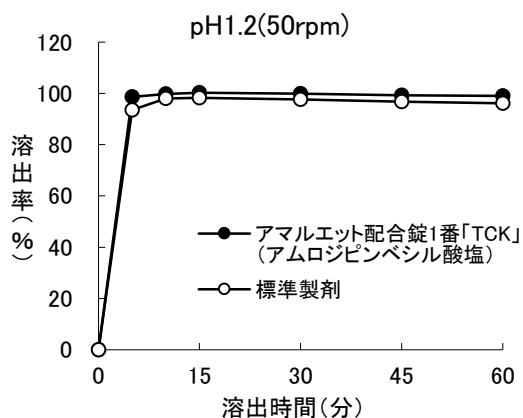
| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   | 120  | 240  | 360  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 43.5 | 67.5 | 73.4 | 77.7 | 79.0 | 79.2 | 80.4 | 81.1 | 82.7 |
| 標準製剤  | 44.0 | 63.1 | 68.4 | 71.5 | 72.8 | 73.3 | 74.2 | 74.9 | 76.4 |

水 (毎分 50 回転) における平均溶出率 (%)

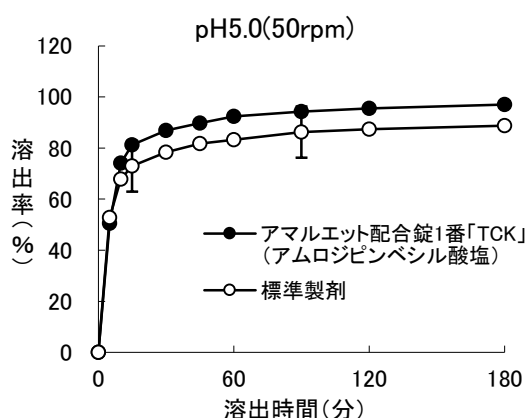
| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   | 120  | 240  | 360  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 46.3 | 68.7 | 75.4 | 80.5 | 82.6 | 84.6 | 83.9 | 81.3 | 81.4 |
| 標準製剤  | 49.7 | 66.7 | 72.1 | 75.4 | 76.5 | 77.6 | 77.6 | 75.4 | 74.0 |

pH5.0 (毎分 100 回転) における平均溶出率 (%)

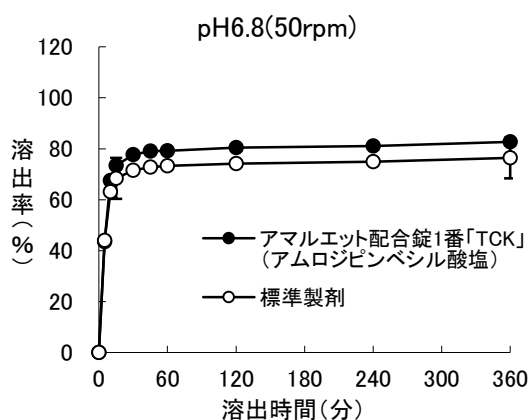
| 時間(分) | 5    | 10    | 15    |
|-------|------|-------|-------|
| 試験製剤  | 90.3 | 100.0 | 101.7 |
| 標準製剤  | 90.2 | 99.5  | 100.5 |



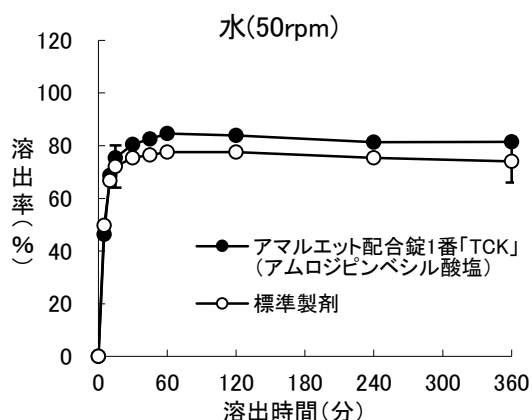
n=12



n=12

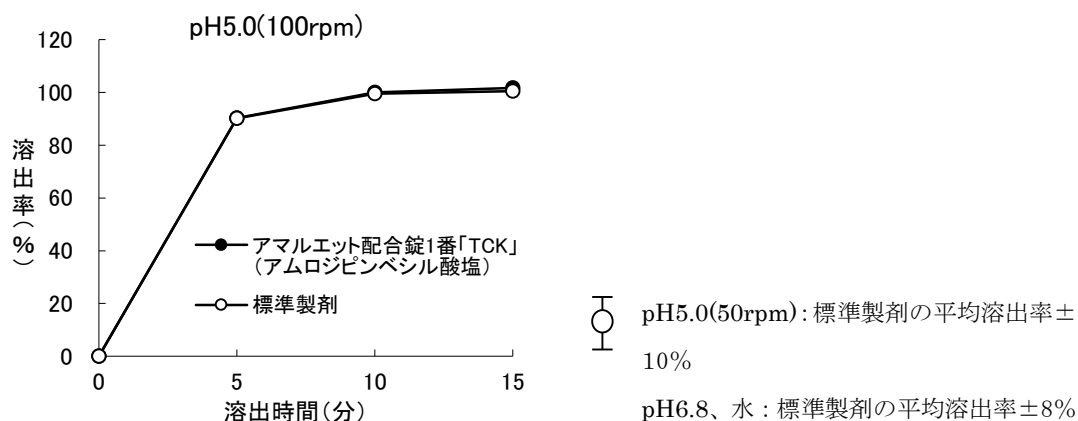


n=12



n=12

## アマレット配合錠 1 番「TCK」



n=12

### ●判定結果

溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たしたため、溶出挙動が同等であると判定された。

#### (1) 平均溶出率

##### pH1.2、pH5.0(毎分 100 回転)

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±10 %の範囲にある。

##### pH5.0(毎分 50 回転)

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 (15 分<sup>注)</sup> 及び 90 分) 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。

##### pH6.8、水

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 (15 分<sup>注)</sup>)、及び規定された試験時間 (360 分) 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。

#### (2) 個々の溶出率

##### pH1.2、pH5.0(毎分 50 回転、毎分 100 回転)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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。

##### pH6.8、水

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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。

注) 同等性試験ガイドライン記載の「比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点 を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい」に従い、溶出挙動の評価を行った。

表. 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

| 方法   | 試験条件          |       |             | 標準製剤         | 試験製剤         | 結果  |
|------|---------------|-------|-------------|--------------|--------------|-----|
|      | 回転数<br>(回転/分) | 試験液   | 採取時間<br>(分) | 平均溶出率<br>(%) | 平均溶出率<br>(%) |     |
| パドル法 | 50            | pH1.2 | 15          | 98.2         | 100.3        | 範囲内 |
|      |               | pH5.0 | 15          | 72.9         | 81.2         | 範囲内 |
|      |               |       | 90          | 86.2         | 94.3         | 範囲内 |
|      |               | pH6.8 | 15          | 68.4         | 73.4         | 範囲内 |
|      |               |       | 360         | 76.4         | 82.7         | 範囲内 |
|      |               | 水     | 15          | 72.1         | 75.4         | 範囲内 |
|      | 360           |       | 74.0        | 81.4         | 範囲内          |     |
| 100  | pH5.0         | 15    | 100.5       | 101.7        | 範囲内          |     |

(n=12)

表. 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

| 回転数<br>(回転/分) | 試験液   | 判定時間<br>(分) | 平均溶出率<br>(%) | 個々の溶出率     |                |                | 結果 |
|---------------|-------|-------------|--------------|------------|----------------|----------------|----|
|               |       |             |              | 最小～最大(%)   | ±15%を<br>超える個数 | ±25%を<br>超える個数 |    |
| 50            | pH1.2 | 15          | 100.3        | 97.8～101.9 | 0              | 0              | 適合 |
|               | pH5.0 | 90          | 94.3         | 85.4～100.5 | 0              | 0              | 適合 |
| 100           | pH5.0 | 15          | 101.7        | 98.9～104.6 | 0              | 0              | 適合 |

(n=12)

| 回転数<br>(回転/分) | 試験液   | 判定時間<br>(分) | 平均溶出率<br>(%) | 個々の溶出率    |                |                | 結果 |
|---------------|-------|-------------|--------------|-----------|----------------|----------------|----|
|               |       |             |              | 最小～最大(%)  | ±12%を<br>超える個数 | ±20%を<br>超える個数 |    |
| 50            | pH6.8 | 360         | 82.7         | 73.3～90.1 | 0              | 0              | 適合 |
|               | 水     | 360         | 81.4         | 78.9～84.9 | 0              | 0              | 適合 |

(n=12)

アマレット配合錠1番「TCK」

■アトルバスタチンカルシウム水和物

●平均溶出率

pH1.2（毎分 50 回転）における平均溶出率（%）

| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 51.8 | 73.5 | 83.2 | 92.0 | 95.4 | 96.8 |
| 標準製剤  | 39.2 | 64.3 | 74.9 | 86.2 | 90.2 | 91.2 |

pH5.0（毎分 50 回転）における平均溶出率（%）

| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   | 90   | 120  | 180  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 31.9 | 62.4 | 73.8 | 82.7 | 86.2 | 89.8 | 92.2 | 93.6 | 95.4 |
| 標準製剤  | 36.3 | 59.0 | 67.4 | 76.0 | 80.2 | 82.0 | 85.2 | 86.8 | 88.3 |

pH6.8（毎分 50 回転）における平均溶出率（%）

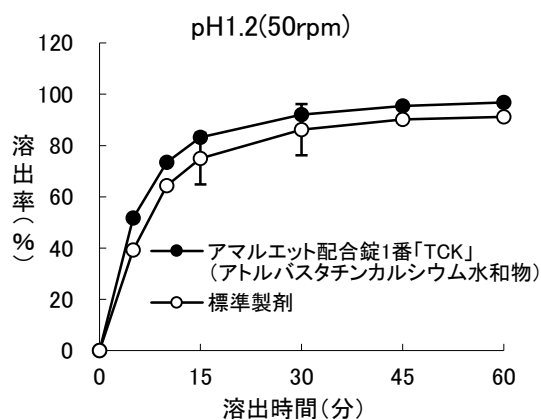
| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   | 120  | 240  | 360  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 36.8 | 63.5 | 70.9 | 76.4 | 78.2 | 78.9 | 80.9 | 82.2 | 84.0 |
| 標準製剤  | 36.9 | 60.0 | 66.3 | 70.2 | 71.8 | 72.6 | 74.2 | 75.8 | 77.3 |

水（毎分 50 回転）における平均溶出率（%）

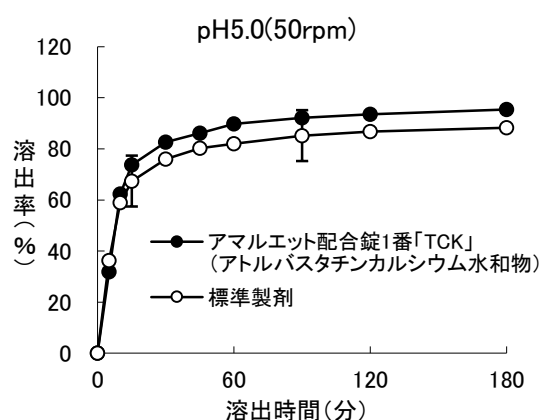
| 時間(分) | 5    | 10   | 15   | 30   | 45   | 60   | 120  | 240  | 360  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤  | 40.2 | 68.1 | 76.9 | 84.5 | 87.7 | 90.6 | 93.0 | 96.2 | 99.4 |
| 標準製剤  | 44.7 | 66.5 | 73.5 | 78.6 | 80.7 | 82.5 | 86.6 | 90.2 | 91.8 |

pH5.0（毎分 100 回転）における平均溶出率（%）

| 時間(分) | 5    | 10   | 15    |
|-------|------|------|-------|
| 試験製剤  | 74.2 | 96.3 | 99.7  |
| 標準製剤  | 79.4 | 97.1 | 100.4 |

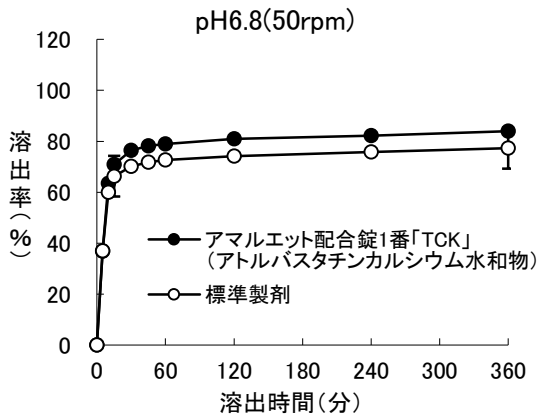


n=12

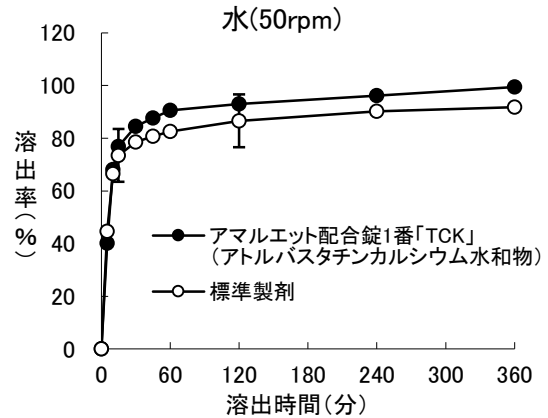


n=12

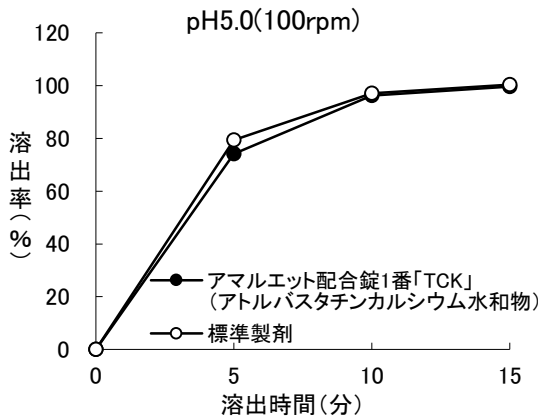
アマレット配合錠1番「TCK」



n=12



n=12



n=12

○ pH1.2、pH5.0(50rpm)、水：標準製剤の平均溶出率±10%  
 ○ pH6.8、水：標準製剤の平均溶出率±8%

●判定結果

溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たしたため、溶出挙動が同等であると判定された。

(1) 平均溶出率

pH1.2

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 (15 分<sup>注</sup>) 及び 30 分) 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。

pH5.0(毎分 50 回転)

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 (15 分<sup>注</sup>) 及び 90 分) 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。

pH6.8

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 (15 分<sup>注</sup>)、及び規定された試験時間 (360 分) 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。

水

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 (15 分<sup>注)</sup> 及び 120 分) 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。

pH5.0 (毎分 100 回転)

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 ± 10 % の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

pH1.2、pH5.0 (毎分 50 回転、毎分 100 回転)、水

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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。

pH6.8

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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。

表. 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

| 試験条件 |               |       |             | 標準製剤         | 試験製剤         | 結果  |
|------|---------------|-------|-------------|--------------|--------------|-----|
| 方法   | 回転数<br>(回転/分) | 試験液   | 採取時間<br>(分) | 平均溶出率<br>(%) | 平均溶出率<br>(%) |     |
| パドル法 | 50            | pH1.2 | 15          | 74.9         | 83.2         | 範囲内 |
|      |               |       | 30          | 86.2         | 92.0         | 範囲内 |
|      |               | pH5.0 | 15          | 67.4         | 73.8         | 範囲内 |
|      |               |       | 90          | 85.2         | 92.2         | 範囲内 |
|      |               | pH6.8 | 15          | 66.3         | 70.9         | 範囲内 |
|      |               |       | 360         | 77.3         | 84.0         | 範囲内 |
|      |               | 水     | 15          | 73.5         | 76.9         | 範囲内 |
|      |               |       | 120         | 86.6         | 93.0         | 範囲内 |
| 100  | pH5.0         | 15    | 100.4       | 99.7         | 範囲内          |     |

(n=12)

表. 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

| 回転数<br>(回転/分) | 試験液   | 判定時間<br>(分) | 平均溶出率<br>(%) | 個々の溶出率     |                |                | 結果 |
|---------------|-------|-------------|--------------|------------|----------------|----------------|----|
|               |       |             |              | 最小～最大(%)   | ±15%を<br>超える個数 | ±25%を<br>超える個数 |    |
| 50            | pH1.2 | 30          | 92.0         | 89.8～93.6  | 0              | 0              | 適合 |
|               | pH5.0 | 90          | 92.2         | 84.1～99.1  | 0              | 0              | 適合 |
|               | 水     | 120         | 93.0         | 86.4～104.0 | 0              | 0              | 適合 |
| 100           | pH5.0 | 15          | 99.7         | 97.4～102.5 | 0              | 0              | 適合 |

(n=12)

## アマレット配合錠 1 番「TCK」

| 回転数<br>(回転/<br>分) | 試験液   | 判定時間<br>(分) | 平均溶出率<br>(%) | 個々の溶出率    |                |                | 結果 |
|-------------------|-------|-------------|--------------|-----------|----------------|----------------|----|
|                   |       |             |              | 最小～最大(%)  | ±12%を<br>超える個数 | ±20%を<br>超える個数 |    |
| 50                | pH6.8 | 360         | 84.0         | 74.7～91.0 | 0              | 0              | 適合 |

(n=12)

### 結論

アマレット配合錠 1 番「TCK」及びアマレット配合錠 4 番「TCK」の溶出挙動は同等であると判断され、両剤は生物学的に同等であると判断された。