

アトルバスタチン錠 10mg 「TCK」の生物学的同等性試験 —溶出挙動の類似性—

辰巳化学株式会社

I. 溶出試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発第1124004号 平成18年11月24日）」（以下「同等性試験ガイドライン」という）に基づき、試験製剤アトルバスタチン錠 10mg 「TCK」及び標準製剤リピートル[®]錠 10mg の溶出挙動を比較したので、試験結果を Table 1～5、Fig 1～5 に示す。

II. 結果

pH1.2（毎分 50 回転）の試験条件において、標準製剤の規定された試験時間（120 分）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）及び 120 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±12 %の範囲にあった。

pH5.0（毎分 50 回転）の試験条件において、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（5 分及び 60 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±15 %の範囲にあった。

pH6.8（毎分 50 回転）の試験条件において、標準製剤の規定された試験時間（360 分）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（5 分）及び 360 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±12 %の範囲にはなかった。

水（毎分 50 回転）の試験条件において、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（5 分及び 30 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±15%の範囲にあった。

pH5.0（毎分 100 回転）の試験条件において、試験製剤及び標準製剤はともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

以上の結果より、アトルバスタチン錠 10mg 「TCK」は標準製剤の平均溶出率と比較した結果、pH6.8 を除く全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

pH6.8 においては類似性が認められなかったが、胃内での溶出を想定した pH1.2 の試験液では両剤の溶出挙動は類似していることが確認された。アトルバスタチン製剤の血中濃度推移において 10mg 錠は $T_{max}=0.8\pm 0.3$ hr と速やかに体内に吸収され、pH6.8 における溶出率の差は治験を行うにあたっては問題ないと考えられた。また、アトルバスタチン製剤のバイオアベイラビリティは胃内における溶出速度が影響しているとの報告もあることから、本試験液における溶出挙動の相違が、生物学的同等性に与える影響は小さいものと判断された。このことから、試験製剤が標準製剤と比較して pH6.8 における溶出率が高くとも、安全性に問題はないものと考えられる。

Table 1 pH1.2 (毎分 50 回転) における平均溶出率 (%)

溶出時間 (分)	5	10	15	30	45	60	90	120
試験製剤	10.4	20.0	27.0	40.1	48.3	54.0	61.4	66.5
標準製剤	18.0	28.8	36.1	48.2	56.1	61.8	69.1	74.7

Table 2 pH5.0 (毎分 50 回転) における平均溶出率 (%)

溶出時間 (分)	5	10	15	30	45	60
試験製剤	57.0	74.0	81.7	89.6	93.1	95.7
標準製剤	52.5	61.5	66.8	75.5	81.8	86.8

Table 3 pH6.8 (毎分 50 回転) における平均溶出率 (%)

溶出時間 (分)	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	54.4	75.8	84.5	94.5	97.2	98.3	99.0	99.4	99.8	100.2	100.6	101.1
標準製剤	44.1	51.1	52.7	54.2	54.8	55.2	55.9	56.5	57.5	58.5	59.5	60.6

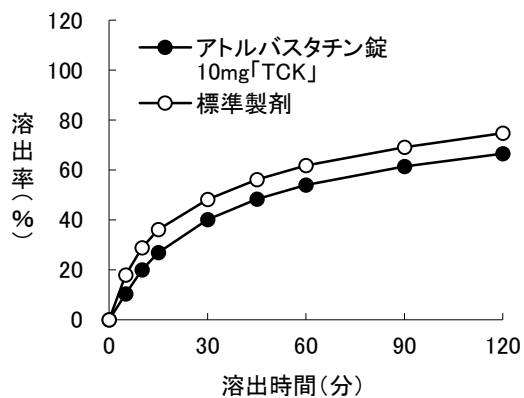
Table 4 水 (毎分 50 回転) における平均溶出率 (%)

溶出時間 (分)	5	10	15	30	45
試験製剤	51.5	71.1	79.8	91.3	95.3
標準製剤	45.6	60.5	67.7	81.8	89.5

Table 5 pH5.0 (毎分 100 回転) における平均溶出率 (%)

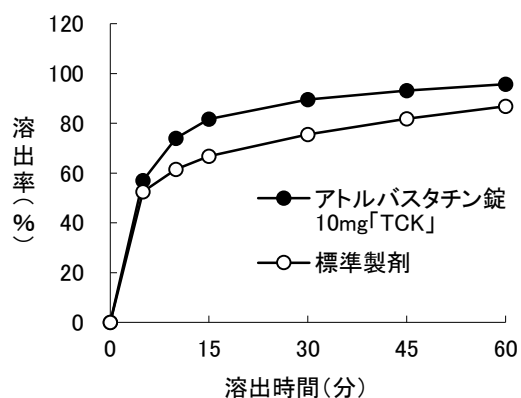
溶出時間 (分)	5	10	15
試験製剤	80.4	93.1	97.5
標準製剤	98.5	103.5	104.1

Fig 1 pH1.2 (毎分 50 回転)



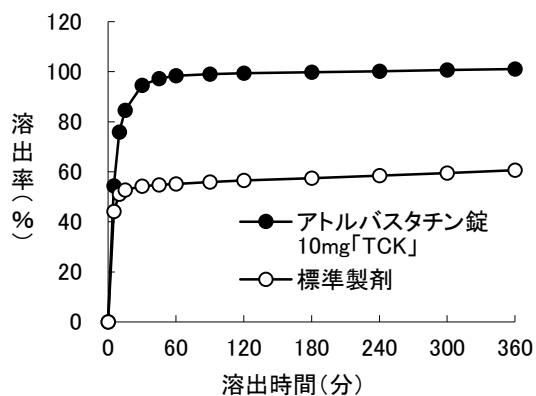
n=12

Fig 2 pH5.0 (毎分 50 回転)



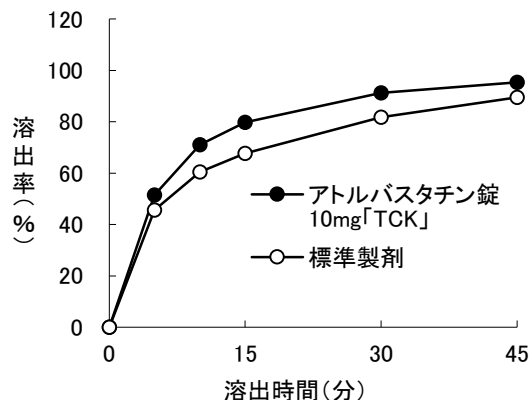
n=12

Fig 3 pH6.8 (毎分 50 回転)



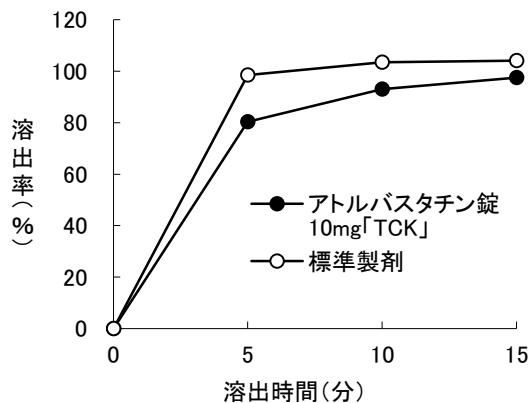
n=12

Fig 4 水 (毎分 50 回転)



n=12

Fig 5 pH5.0 (毎分 100 回転)



n=12