

アスピリン腸溶錠 100mg 「ZE」 の溶出試験に関する資料

全星薬品工業株式会社
医 薬 情 報 部

緒言 アスピリン腸溶錠100mg 「ZE」 の処方変更に係る承認事項一部変更承認申請に際し、「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」(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)に伴い、アスピリン腸溶錠100mg 「ZE」 の現処方製剤と旧処方製剤による製剤学的類似性を検討した。なお、アスピリン腸溶錠100mg 「ZE」 の旧処方製剤は、承認申請に際して実施した溶出試験により、先発標準製剤との同等性が確認された製剤である。

I. 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日付医薬審第487号、平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号 一部改正)による製剤比較試験

1. 検体

試験製剤：アスピリン腸溶錠 100mg 「ZE」 (ロット番号：ASP-R003) [現処方製剤]

標準製剤：アスピリン腸溶錠 100mg 「ZE」 (ロット番号：218L1) [旧処方製剤]

2. 溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験法第2法 (パドル法)

試験条件：①回 転 数：50rpm

試 験 液：pH1.2 (溶出試験第1液)

pH6.0

pH6.8 (溶出試験第2液)

試験液量：900mL

②回 転 数：100rpm

試 験 液：pH6.0

試験液量：900mL

測定法：紫外可視吸光度測定法 (波長；pH1.2：276・350nm、その他：265・350nm)

3. 結果

溶出試験の結果は図1～4及び表1に示す通りであった。

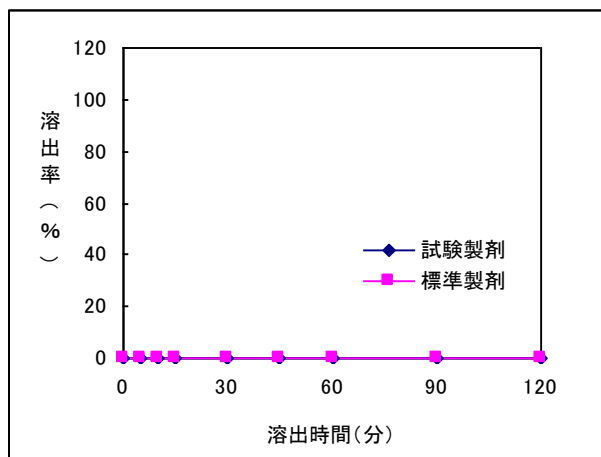


図1 pH1.2(50rpm)における平均溶出率

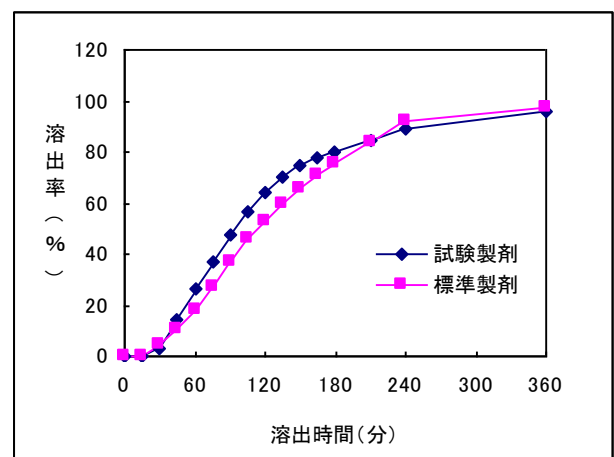


図2 pH6.0(50rpm)における平均溶出率

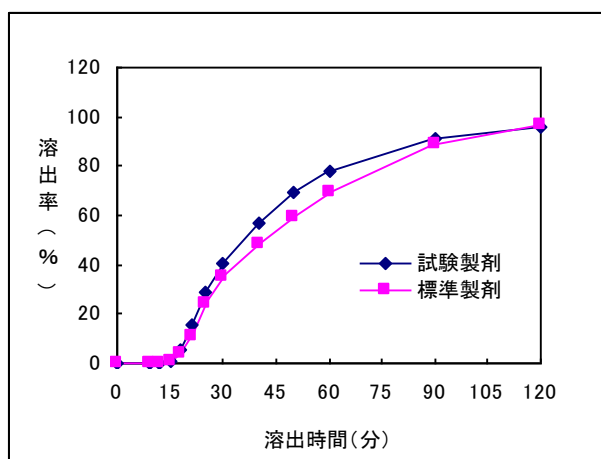


図3 pH6.8(50rpm)における平均溶出率

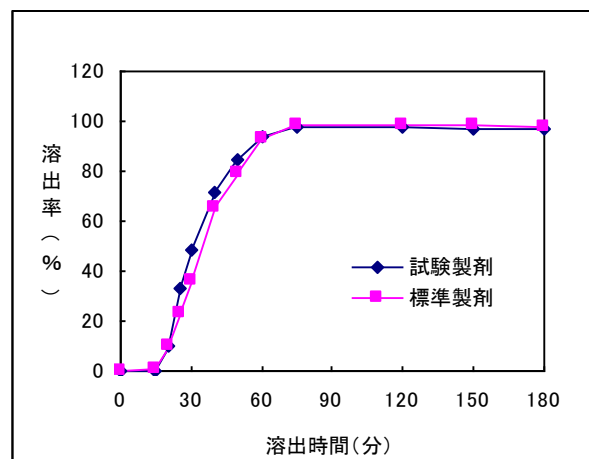


図4 pH6.0(100rpm)における平均溶出率

表1 溶出挙動の類似性の判定結果

装置	パドル法							
	50				100			
回転数 (rpm)	pH1.2		pH6.0		pH6.8		pH6.0	
試験液	pH1.2		pH6.0		pH6.8		pH6.0	
ガイドラインの判定基準分類	③ c.		③ a.		③ a.		③ a.	
採取時間 (min)	5	120	90	210	30	90	30	50
標準製剤 (%)	0.0	0.0	36.9	83.8	34.8	88.5	36.2	78.9
試験製剤 (%)	0.0	0.0	47.8	84.6	40.4	90.9	48.3	84.6
判定	適合		適合		適合		適合	

<判定条件及び判定基準>

- ③ a.: 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、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%の範囲にあるか、又は f 2 関数の値は 42 以上である。
- ③ c.: 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、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、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%の範囲にあるか、又は f 2 関数の値が 53 以上である。

II. 「アスピリン腸溶錠 100mg 「ZE」 の規格及び試験方法」に対する適合性

1. 検体

アスピリン腸溶錠 100mg「ZE」(1錠中、アスピリン 100mg 含有)3ロット(ASP-R001、ASP-R002、ASP-R003)

2. 溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験法第2法 (パドル法)

試験条件: 回転数: 75rpm

試験液: pH1.2 (溶出試験第1液)

pH6.8 (溶出試験第2液)

試験液量: 900mL

測定法: 紫外可視吸光度測定法 (波長; pH1.2: 280・350nm、pH6.8: 265・350nm)

溶出規格:

試験液	測定時間	溶出率
pH1.2	120分	5%以下
pH6.8	90分	80%以上

3. 結果

溶出試験の結果は表3に示すとおりであり、いずれのロットも溶出規格に適合した。

表3 溶出試験結果 (n=6)

ロット 番号	回数	溶出率(%) (最小値～最大値)	
		pH1.2	pH6.8
ASP-R001	1	0.0～0.1	99.9～101.1
	2	0.0～0.0	99.1～101.4
	3	0.0～0.1	97.6～101.4
ASP-R002	1	0.0～0.1	98.2～100.3
	2	0.0～0.1	98.4～99.9
	3	0.0～0.1	97.9～99.9
ASP-R003	1	0.1～0.1	96.4～99.0
	2	0.0～0.3	98.2～99.9
	3	0.1～0.3	98.4～99.0

III. 結論

アスピリン腸溶錠 100mg 「ZE」の現処方製剤は、いずれの条件下においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日付医薬審第487号、平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正)の判定基準に適合し、溶出パターンも類似することから、旧処方製剤と製剤学的に同等であると考えられ、また、本剤の規格及び試験方法「溶出性」の規格に適合した。

<参 考>

1. 検体

試験製剤：アスピリン腸溶錠 100mg 「ZE」(ロット番号：R011) [旧処方製剤]

標準製剤：バイアスピリン錠 100mg (ロット番号：B025)

2. 溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験法第2法 (パドル法)

試験条件：①回転数：50rpm

試験液：pH1.2

pH6.0

pH6.8

試験液量：900mL

②回転数：100rpm

試験液：pH6.0

試験液量：900mL

測定法：紫外可視吸光度測定法 (波長；pH1.2：276・350nm、その他：265・350nm)

3. 結果

溶出試験の結果は図1～4及び表1に示す通りであった。

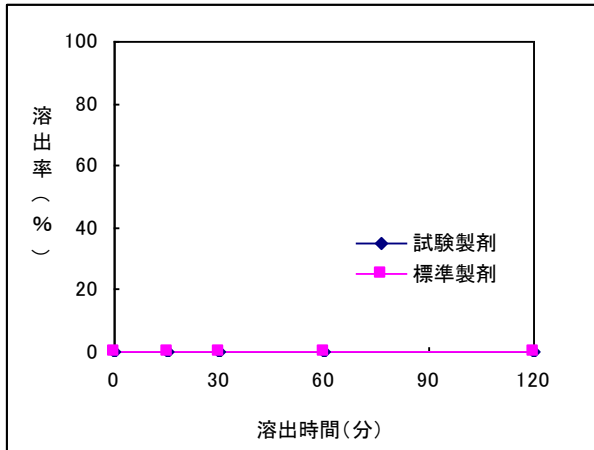


図1 pH1.2(50rpm)における平均溶出率

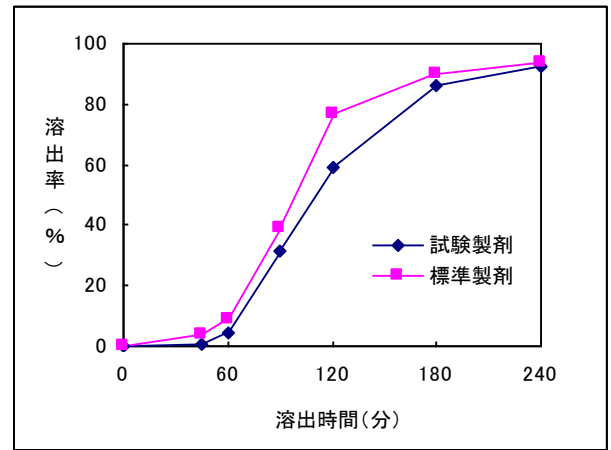


図2 pH6.0(50rpm)における平均溶出率

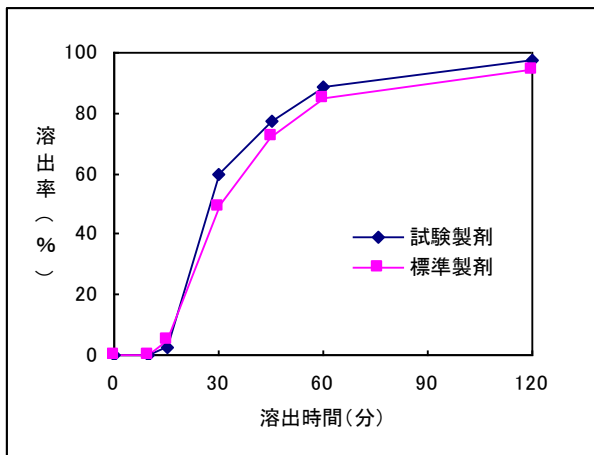


図3 pH6.8(50rpm)における平均溶出率

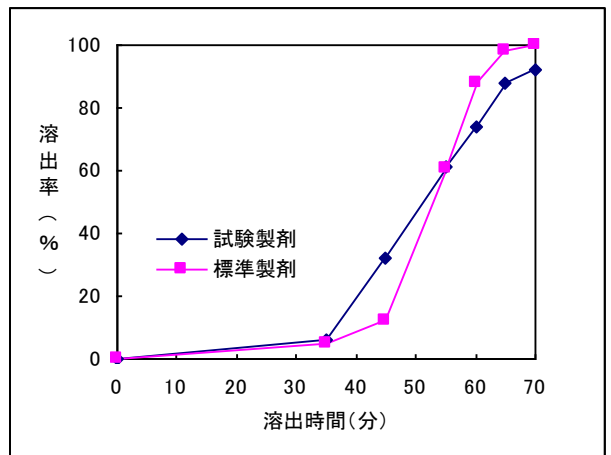


図4 pH6.0(100rpm)における平均溶出率

表1 溶出挙動の類似性の判定結果

装置	パドル法					
	50					
回転数 (rpm)	pH 1.2		pH 6.0		pH 6.8	
試験液	pH 1.2		pH 6.0		pH 6.8	
ガイドラインの判定基準分類	2)		1) b ③		1) b ③	
採取時間 (min)	60	120	90	180	30	60
標準製剤 (%)	0.0	0.0	39.2	89.9	49.2	84.7
試験製剤 (%)	0.1	0.2	31.2	86.4	59.7	88.4
判定	適合		適合		適合	

装置	パドル法			
	100			
回転数 (rpm)	pH 6.0			
試験液	pH 6.0			
ガイドラインの判定基準分類	1) b ②			
採取時間 (min)	55	60	ラグ時間 (min)	
標準製剤 (%)	60.8	87.9	標準製剤 (min)	35
試験製剤 (%)	61.5	74.1	試験製剤 (min)	35
判定	適合		判定	適合

<判定条件及び判定基準>

1) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達する場合

b. 標準製剤の溶出にラグ時間がある場合

- ① 溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
- ② 溶出ラグ時間以降 15 分～30 分に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内であり、且つ、標準製剤の平均溶出率が 60%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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
- ③ 上記以外の場合：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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

溶出に遅れがあるときには、便宜上、ラグ時間を薬物が 5%溶出するまでの時間で表す。

2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合

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%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。

4. 結論

アスピリン腸溶錠 100mg「ZE」の旧処方製剤は、いずれの条件下においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号）の判定基準に適合し、溶出パターンも類似することから、バイアスピリン錠 100mg と製剤学的に同等であると考えられた。

以 上