

タダラフィル錠 2.5mgZA「フソー」の 生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

タダラフィル製剤であるタダラフィル錠 2.5mgZA「フソー」について、「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（後発医薬品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）」に従い、先発製剤との生物学的同等性が確認されているタダラフィル錠 5mgZA「フソー」を標準製剤として溶出試験を実施した。

【試験内容】

製剤	試験製剤：タダラフィル錠 2.5mgZA「フソー」 標準製剤：タダラフィル錠 5mgZA「フソー」
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験液（回転数）	50rpm：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH1.2 ^{注1)} 、pH4.0 ^{注1)} 、pH6.8 ^{注1)} 100rpm：pH1.2 ^{注1)} 900mL、37.0±0.5℃
ベッセル数	12 ベッセル
測定方法	液体クロマトグラフィー

注 1) 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 添加

【試験結果】

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を以下に示した。

(1) 平均溶出率の判定結果

回転数 (rpm)		50							
試験液		pH1.2		pH4.0		pH6.8		水	
判定時間 (min)		5	120	5	360	5	360	5	360
平均 溶出率	試験製剤 (%)	31.9	57.5	36.7	67.6	37.6	67.1	40.7	66.7
	標準製剤 (%)	31.0	56.7	31.0	66.7	34.8	68.5	36.0	69.1
差		0.9	0.8	5.7	0.9	2.8	-1.4	4.7	-2.4
判定基準 ^{注2)}		③-b		③-b		③-b		③-b	
判定		適合		適合		適合		適合	

回転数 (rpm)		50						100	
試験液		pH1.2 ^{注1)}		pH4.0 ^{注1)}		pH6.8 ^{注1)}		pH1.2 ^{注1)}	
判定時間 (min)		5	120	5	45	5	30	5	60
平均 溶出率	試験製剤 (%)	53.6	84.4	73.8	88.7	64.7	85.0	73.5	86.0
	標準製剤 (%)	47.0	84.9	51.1	86.0	52.7	85.2	70.0	85.0
差		6.6	-0.5	22.7	2.7	12.0	-0.2	3.5	1.0
f2 関数の値		—		53.7		93.1		—	
判定基準 ^{注2)}		③-b		③-a		②		③-a	
判定		適合		適合		適合		適合	

注 1) 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 添加

注 2) 【溶出挙動の同等性の判定】参照

(2) 個々の溶出率の判定結果

回転数 (rpm)		50			
試験液		pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
判定時間 (min)		120	360	360	360
試験 製剤	平均溶出率 (%)	57.5	67.6	67.1	66.7
	個々の溶出率 (%)	56.3～58.0	66.6～68.3	66.7～67.5	50.8～68.7
差		-0.5～1.2	-0.7～1.0	-0.4～0.4	-2.0～15.9
判定基準 ^{注2)}		b	b	b	b
判定		適合	適合	適合	適合

回転数 (rpm)		50			100
試験液		pH1.2 ^{注1)}	pH4.0 ^{注1)}	pH6.8 ^{注1)}	pH1.2 ^{注1)}
判定時間 (min)		120	45	45	60
試験 製剤	平均溶出率 (%)	84.4	88.7	87.5	86.0
	個々の溶出率 (%)	82.7～85.9	87.2～90.1	85.0～89.0	83.0～87.6
差		-1.5～1.7	-1.4～1.5	-1.5～2.5	-1.6～3.0
判定基準 ^{注2)}		b	a	a	a
判定		適合	適合	適合	適合

注1) 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 添加

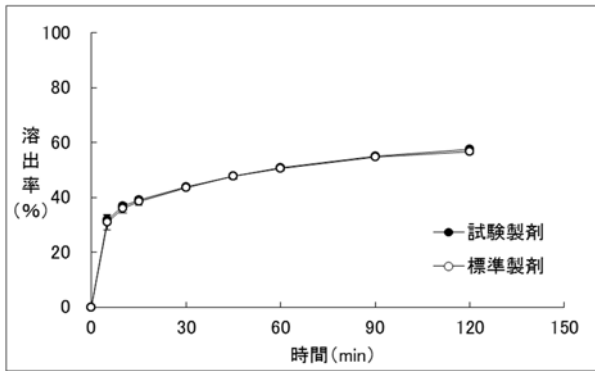
注2) 【溶出挙動の同等性の判定】参照

【結論】

「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（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン）」に従い、タダラフィル錠 2.5mgZA「フソー」と標準製剤（タダラフィル錠 5mgZA「フソー」）との溶出挙動の同等性を検討するため溶出試験を行った結果、8 条件全てにおいて判定基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出率 (Mean±S.D., n=12)

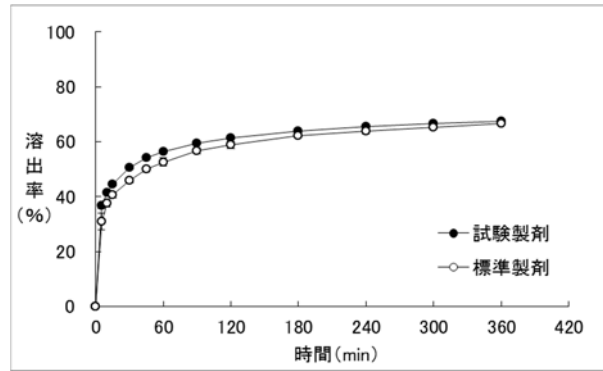
1.pH1.2、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	31.9	37.0	39.2	43.7	47.6	50.8
	標準偏差(%)	0.0	1.5	1.0	1.1	0.9	0.9	0.8
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	31.0	36.1	38.6	43.5	47.7	50.5
	標準偏差(%)	0.0	2.7	1.7	1.5	0.5	0.6	0.7

製剤	時間(min)	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	55.0	57.5
	標準偏差(%)	0.9	0.5
標準製剤	平均溶出率(%)	54.6	56.7
	標準偏差(%)	0.5	0.7

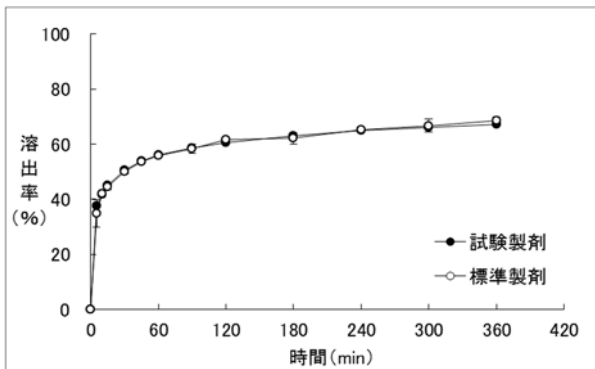
2.pH4.0、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	36.7	41.4	44.6	50.6	54.2	56.4
	標準偏差(%)	0.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.4	0.3
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	31.0	37.6	40.7	46.0	50.0	52.6
	標準偏差(%)	0.0	3.1	1.3	1.1	0.9	0.9	1.5

製剤	時間(min)	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	59.3	61.3	63.8	65.5	66.7	67.6
	標準偏差(%)	0.2	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5
標準製剤	平均溶出率(%)	56.6	58.8	62.2	63.9	65.3	66.7
	標準偏差(%)	1.1	1.3	0.6	1.2	0.7	0.7

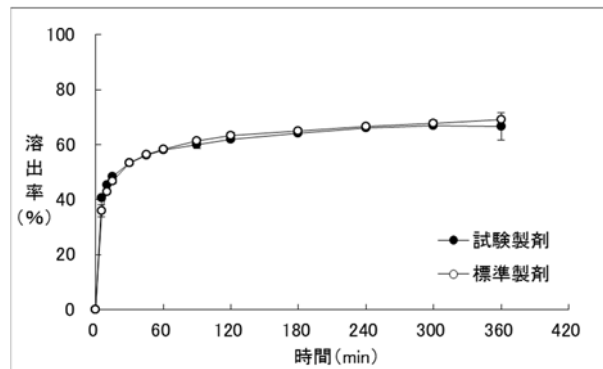
3.pH6.8、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	37.6	41.9	45.0	50.6	53.9	56.1
	標準偏差(%)	0.0	0.5	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	34.8	41.9	44.5	50.0	53.7	56.0
	標準偏差(%)	0.0	5.0	1.3	1.1	0.6	0.8	1.0

製剤	時間(min)	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	58.7	60.7	63.0	64.9	66.1	67.1
	標準偏差(%)	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3
標準製剤	平均溶出率(%)	58.4	61.6	62.1	65.3	66.7	68.5
	標準偏差(%)	1.6	0.9	2.1	1.0	2.3	1.5

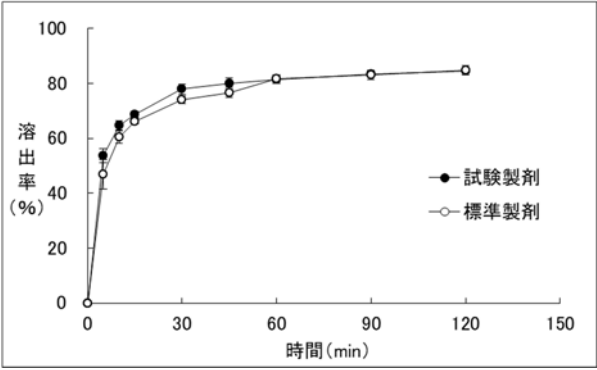
4.水、50rpm



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	40.7	45.4	48.5	53.3	56.1	58.0
	標準偏差(%)	0.0	0.4	0.5	0.2	0.5	0.3	0.3
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	36.0	42.9	46.8	53.3	56.4	58.4
	標準偏差(%)	0.0	2.2	0.8	0.8	0.5	0.4	0.5

製剤	時間(min)	90	120	180	240	300	360
試験製剤	平均溶出率(%)	60.1	62.0	64.3	66.0	66.9	66.7
	標準偏差(%)	1.5	0.5	0.5	0.6	0.3	5.0
標準製剤	平均溶出率(%)	61.4	63.3	65.1	66.8	67.9	69.1
	標準偏差(%)	0.7	1.0	0.8	0.8	1.0	0.8

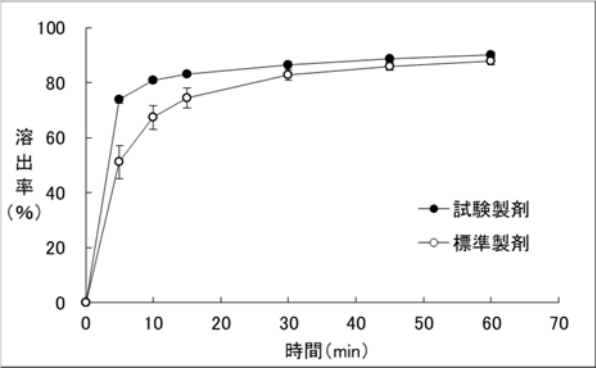
5.pH1.2、50rpm
(0.1%(w/v)ポリソルベート 80 添加)



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	53.6	64.7	68.8	77.9	80.1	81.6
	標準偏差(%)	0.0	2.6	1.7	1.1	1.7	2.0	1.4
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	47.0	60.5	66.2	74.2	76.7	81.6
	標準偏差(%)	0.0	5.3	2.2	1.0	1.5	1.8	1.1

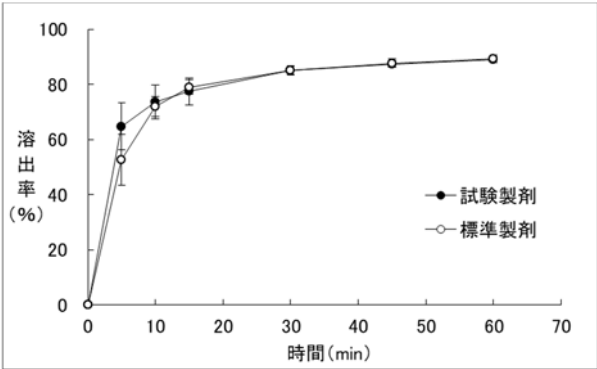
製剤	時間(min)	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	83.5	84.4
	標準偏差(%)	1.2	1.2
標準製剤	平均溶出率(%)	83.2	84.9
	標準偏差(%)	1.7	1.6

6.pH4.0、50rpm
(0.1%(w/v)ポリソルベート 80 添加)



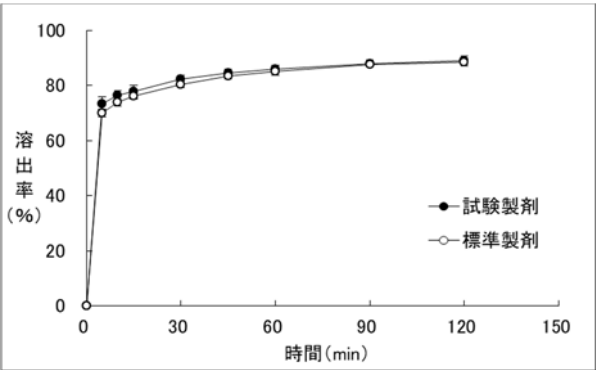
製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	73.8	80.9	83.3	86.7	88.7	90.2
	標準偏差(%)	0.0	1.3	0.8	0.8	0.9	0.7	0.8
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	51.1	67.4	74.5	82.8	86.0	87.9
	標準偏差(%)	0.0	6.1	4.4	3.8	2.0	1.4	1.3

7.pH6.8、50rpm
(0.1%(w/v)ポリソルベート 80 添加)



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	64.7	73.6	77.5	85.0	87.5	89.0
	標準偏差(%)	0.0	8.5	6.2	5.0	1.4	1.3	1.2
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	52.7	71.9	79.1	85.2	87.7	89.3
	標準偏差(%)	0.0	9.2	3.7	2.7	1.6	1.5	1.4

8.pH1.2、100rpm
(0.1%(w/v)ポリソルベート 80 添加)



製剤	時間(min)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	平均溶出率(%)	0.0	73.5	76.3	77.8	82.2	84.7	86.0
	標準偏差(%)	0.0	2.3	1.8	2.4	1.5	1.3	1.3
標準製剤	平均溶出率(%)	0.0	70.0	73.8	76.2	80.5	83.4	85.0
	標準偏差(%)	0.0	1.4	1.4	1.2	1.1	0.9	1.3

製剤	時間(min)	90	120
試験製剤	平均溶出率(%)	88.0	89.2
	標準偏差(%)	1.3	1.5
標準製剤	平均溶出率(%)	87.6	88.6
	標準偏差(%)	0.8	1.4

【溶出挙動の同等性の判定】

判定基準：

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

(後発医薬品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)

(1) 平均溶出率

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。

③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。
- b. 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%以上 85%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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。
- c. 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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

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、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
- b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。
- c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。