

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」の生物学的同等性試験（水なし投与）

－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（薬生薬審発 0319 第 1 号、令和 2 年 3 月 19 日）」（以下「同等性試験ガイドライン」という）に基づき、試験製剤リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」及び標準製剤イグザレルト錠 10mg の溶出挙動を比較したので、試験結果を示す。

なお、ヒト生物学的同等性試験で使用した標準製剤のロット番号が水なし投与試験・水あり投与試験で異なる為、それぞれの試験結果を示す。

II. 結果

pH1.2（毎分 50 回転）、pH1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）の試験条件において、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）及び規定された試験時間（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%の範囲になく、非類似であった。

pH4.0（毎分 50 回転）、pH6.8（毎分 50 回転）の試験条件において、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）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は標準製剤の平均

溶出率±12%の範囲にあった。

水（毎分 50 回転）、pH6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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（15 分及び 180 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。

pH4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）、pH6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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（15 分及び 240 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。

以上の結果より、試験製剤は標準製剤の平均溶出率と比較した結果、pH4.0（毎分 50 回転）、pH6.8（毎分 50 回転）、水（毎分 50 回転）、pH4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）、pH6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）、pH6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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が、pH1.2（毎分 50 回転）、pH1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）の試験条件においては溶出挙動の類似性は認められなかった。

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	26.7	38.6	45.9	57.7	63.6	67.8	71.9	75.2
標準製剤	10.0	23.0	30.4	44.2	53.5	60.2	67.6	71.6

pH4.0（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	90	120	180	240	300	360
試験製剤	26.3	38.9	46.4	57.7	63.6	67.1	70.8	73.3	76.5	78.3	79.7	80.8
標準製剤	13.1	30.1	39.6	53.9	61.5	66.0	70.7	73.6	77.0	78.9	80.1	81.1

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	29.2	42.5	49.3	60.1	65.4	68.7	72.6	75.1	77.9	79.7	80.6	81.9
標準製剤	14.4	31.8	41.9	57.7	65.1	69.2	73.5	76.1	79.5	80.6	81.7	82.4

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	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	49.4	58.5	63.5	70.8	74.5	76.7	78.7	80.5	82.5	84.0	84.9	85.8
標準製剤	18.3	46.5	58.1	70.3	75.5	78.1	80.7	82.4	84.6	86.4	87.3	87.8

pH1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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	34.9	50.0	58.4	70.2	75.3	78.7	82.2	84.2
標準製剤	12.8	31.2	40.6	55.3	64.1	70.5	77.0	81.7

pH4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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	35.9	49.4	57.6	68.9	74.4	77.2	80.4	82.4	84.6	86.1	87.0	88.1
標準製剤	16.5	38.2	49.2	63.4	69.9	73.9	78.0	80.7	83.5	85.5	87.1	88.2

pH6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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	34.5	49.6	57.6	68.1	73.0	76.3	79.6	81.6	83.9	85.2	86.1	86.9
標準製剤	18.6	38.9	49.3	64.3	71.2	74.8	78.9	80.8	83.7	85.3	86.2	87.0

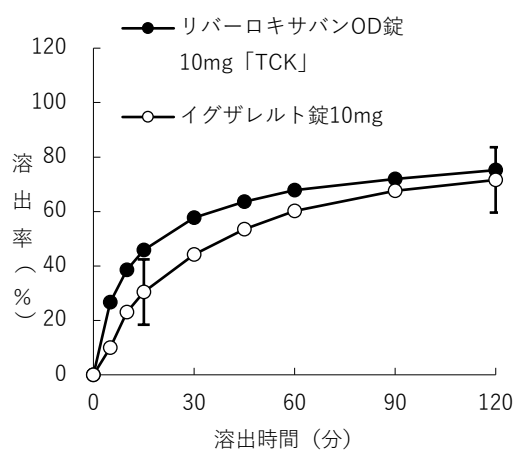
pH6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）における平均溶出率（%）

溶出時間（分）	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	44.7	57.9	64.6	74.1	77.9	80.5	82.6	84.1	85.7	86.9	87.6	88.5
標準製剤	31.5	57.0	65.0	73.6	77.2	79.4	82.0	83.4	85.1	86.4	87.3	88.0

溶出条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率 の差 (%)
			イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	30.4	45.9	+15.5
		120	71.6	75.2	+3.6
pH 4.0	50 回転/分	15	39.6	46.4	+6.8
		360	81.1	80.8	-0.3
pH 6.8	50 回転/分	15	41.9	49.3	+7.4
		360	82.4	81.9	-0.5
水	50 回転/分	15	58.1	63.5	+5.4
		180	84.6	82.5	-2.1
pH 1.2 *	50 回転/分	15	40.6	58.4	+17.8
		120	81.7	84.2	+2.5
pH 4.0 *	50 回転/分	15	49.2	57.6	+8.4
		240	85.5	86.1	+0.6
pH 6.8 *	50 回転/分	15	49.3	57.6	+8.3
		240	85.3	85.2	-0.1
pH 6.8 *	100 回転/ 分	15	65.0	64.6	-0.4
		180	85.1	85.7	+0.6

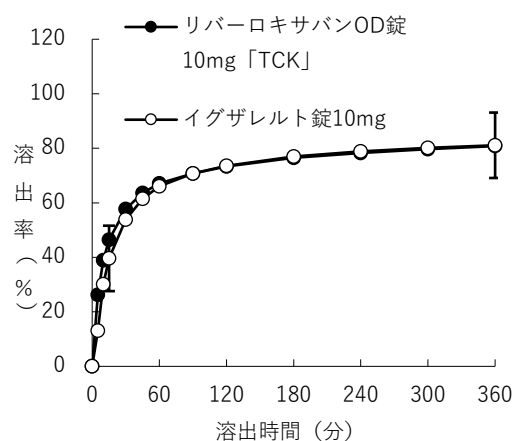
* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

pH 1.2 (毎分 50 回転)



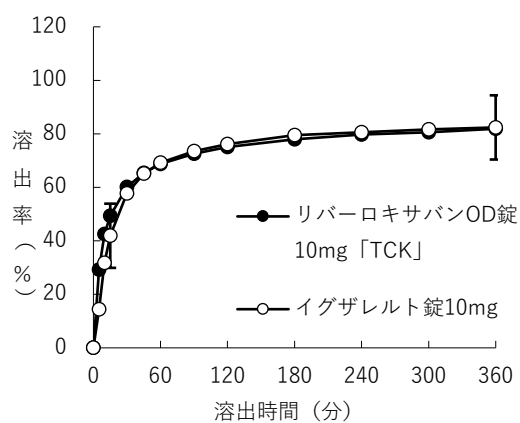
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転)



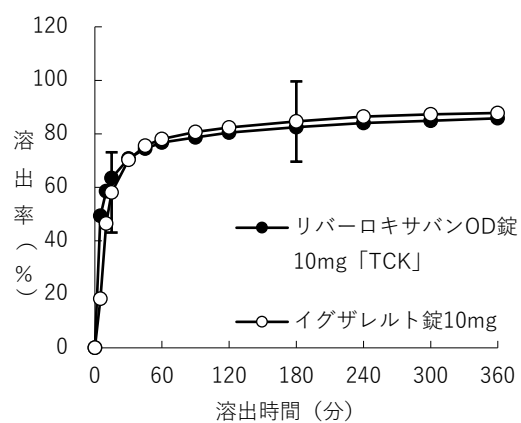
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



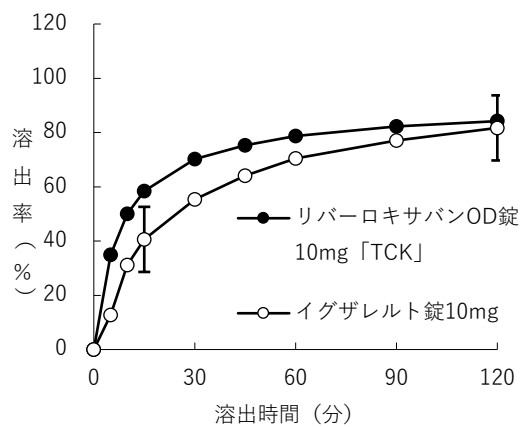
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



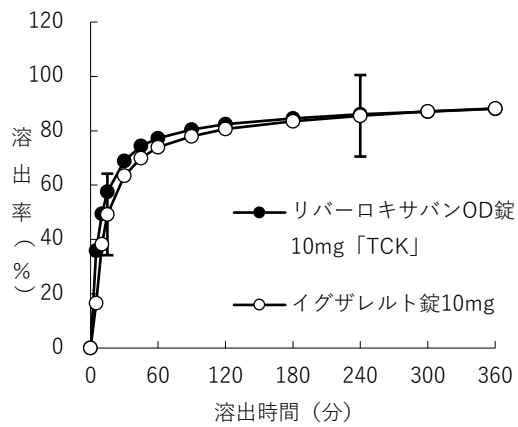
(n=12)

pH 1.2（毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加）



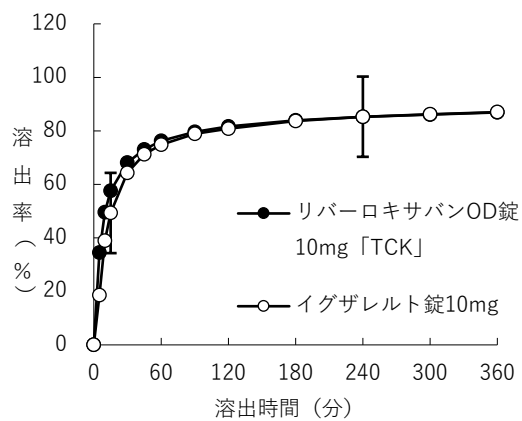
(n=12)

pH 4.0（毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加）



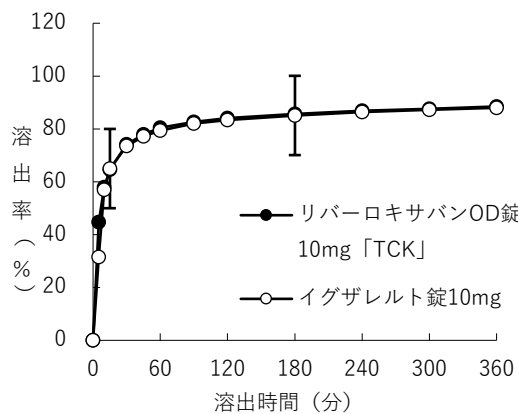
(n=12)

pH 6.8（毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加）



(n=12)

pH 6.8（毎分 100 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加）



(n=12)

○ 判定基準の
I 適合範囲

リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」の生物学的同等性試験（水あり投与）

－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（薬生薬審発 0319 第 1 号、令和 2 年 3 月 19 日）」（以下「同等性試験ガイドライン」という）に基づき、試験製剤リバーロキサバン OD 錠 10mg「TCK」及び標準製剤イグザレルト錠 10mg の溶出挙動を比較したので、試験結果を示す。

なお、ヒト生物学的同等性試験で使用した標準製剤のロット番号が水なし投与試験・水あり投与試験で異なる為、それぞれの試験結果を示す。

II. 結果

pH1.2（毎分 50 回転）、pH1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）の試験条件において、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）及び規定された試験時間（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%の範囲になく、非類似であった。

pH4.0（毎分 50 回転）、pH6.8（毎分 50 回転）の試験条件において、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）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は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

水（毎分 50 回転）、pH4.0（毎分 50 回転、0.01%

ポリソルベート 80 添加）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（15 分及び 180 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、0.01%ポリソルベート 80 添加）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（15 分及び 240 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 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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（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±15%の範囲にあった。

以上の結果より、試験製剤は標準製剤の平均溶出率と比較した結果、pH4.0（毎分 50 回転）、pH6.8（毎分 50 回転）、水（毎分 50 回転）、pH4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）、pH6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）、pH6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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が、pH1.2（毎分 50 回転）、pH1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）の試験条件においては溶出挙動の類似性は認められなかった。

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	26.7	38.6	45.9	57.7	63.6	67.8	71.9	75.2
標準製剤	9.8	21.4	29.5	44.4	53.0	58.8	65.4	69.6

pH4.0（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	90	120	180	240	300	360
試験製剤	26.3	38.9	46.4	57.7	63.6	67.1	70.8	73.3	76.5	78.3	79.7	80.8
標準製剤	22.4	37.2	44.1	56.9	63.2	66.7	71.7	74.8	78.0	80.3	82.2	83.8

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	29.2	42.5	49.3	60.1	65.4	68.7	72.6	75.1	77.9	79.7	80.6	81.9
標準製剤	24.6	39.9	46.0	58.4	64.4	68.3	72.6	75.3	78.8	81.1	82.4	84.3

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	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	49.4	58.5	63.5	70.8	74.5	76.7	78.7	80.5	82.5	84.0	84.9	85.8
標準製剤	24.3	45.8	56.2	68.8	73.8	77.0	79.8	82.0	85.2	87.1	88.7	90.3

pH1.2（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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	34.9	50.0	58.4	70.2	75.3	78.7	82.2	84.2
標準製剤	14.0	31.0	40.3	55.2	63.2	68.6	75.3	80.6

pH4.0（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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	35.9	49.4	57.6	68.9	74.4	77.2	80.4	82.4	84.6	86.1	87.0	88.1
標準製剤	17.6	37.9	48.9	62.6	69.2	73.2	78.3	81.3	84.9	86.8	88.0	89.2

pH6.8（毎分 50 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）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	34.5	49.6	57.6	68.1	73.0	76.3	79.6	81.6	83.9	85.2	86.1	86.9
標準製剤	17.7	36.8	47.1	62.3	69.7	73.9	78.7	81.3	84.0	85.8	86.9	88.0

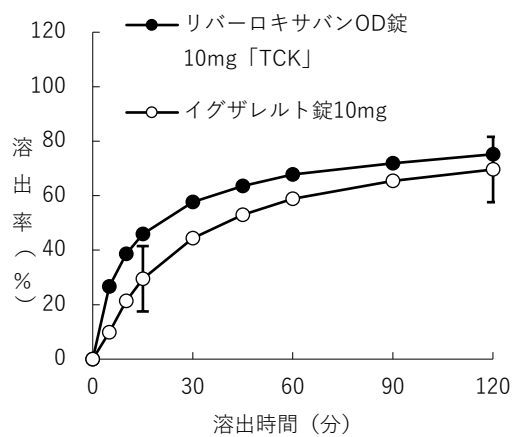
pH6.8（毎分 100 回転、0.01%ポリソルベート 80 添加）における平均溶出率（%）

溶出時間（分）	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験製剤	44.7	57.9	64.6	74.1	77.9	80.5	82.6	84.1	85.7	86.9	87.6	88.5
標準製剤	31.5	57.1	65.4	74.6	78.3	80.4	82.7	84.3	86.0	87.6	88.1	89.2

溶出条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率 の差 (%)
			イグザレルト錠 10mg	リバーロキサバン OD 錠 10mg 「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	29.5	45.9	+16.4
		120	69.6	75.2	+5.6
pH 4.0	50 回転/分	15	44.1	46.4	+2.3
		360	83.8	80.8	-3.0
pH 6.8	50 回転/分	15	46.0	49.3	+3.3
		360	84.3	81.9	-2.4
水	50 回転/分	15	56.2	63.5	+7.3
		180	85.2	82.5	-2.7
pH 1.2 *	50 回転/分	15	40.3	58.4	+18.1
		120	80.6	84.2	+3.6
pH 4.0 *	50 回転/分	15	48.9	57.6	+8.7
		180	84.9	84.6	-0.3
pH 6.8 *	50 回転/分	15	47.1	57.6	+10.5
		240	85.8	85.2	-0.6
pH 6.8 *	100 回転/ 分	15	65.4	64.6	-0.8
		120	84.3	84.1	-0.2

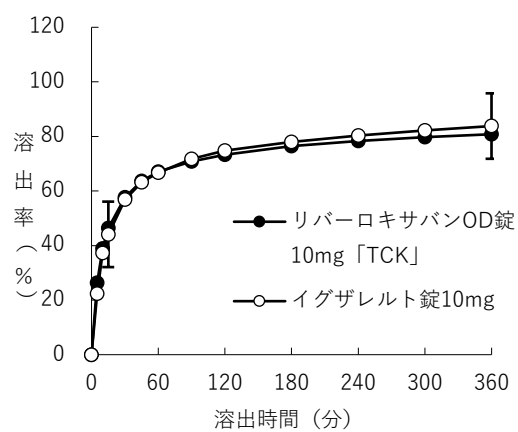
* : 0.01%ポリソルベート 80 添加

pH 1.2 (毎分 50 回転)



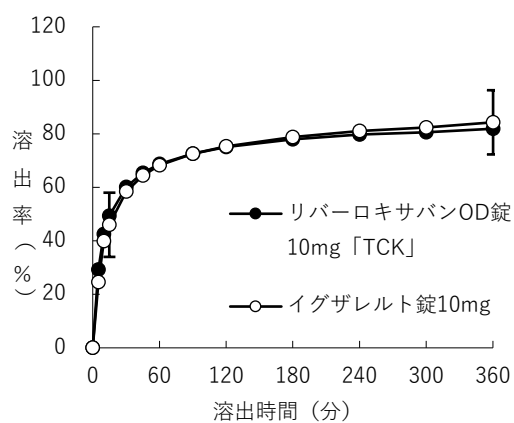
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転)



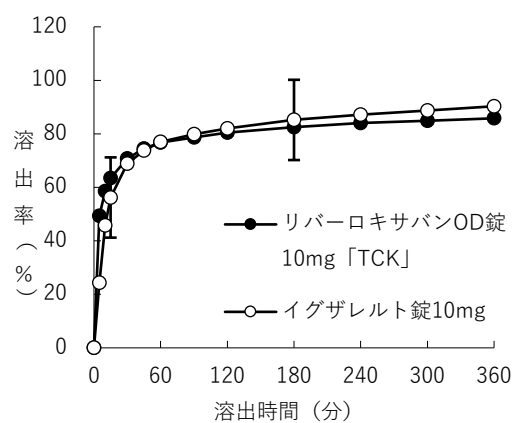
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



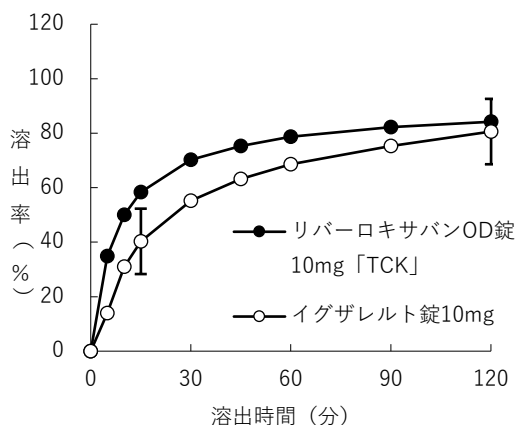
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



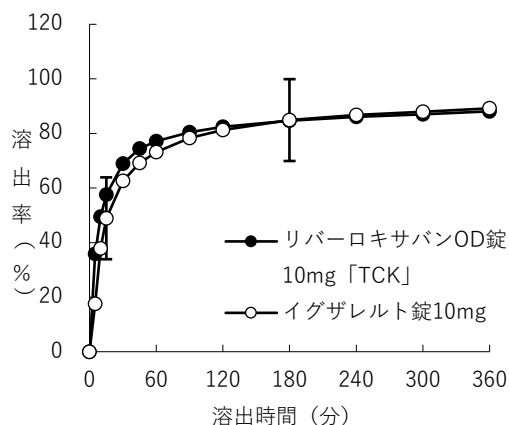
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



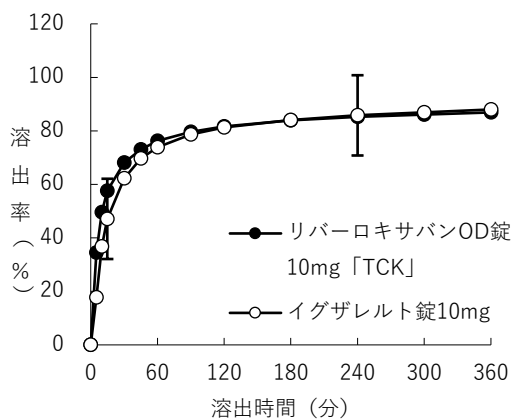
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



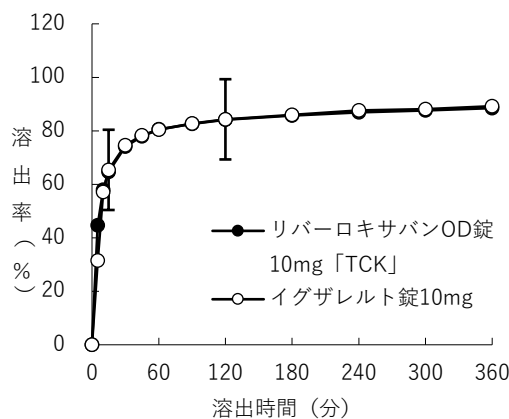
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

pH 6.8 (毎分 100 回転、
0.01%ポリソルベート 80 添加)



(n=12)

判定基準の
適合範囲