アトルバスタチン錠 5mg「NS」の生物学的同等性に関する資料

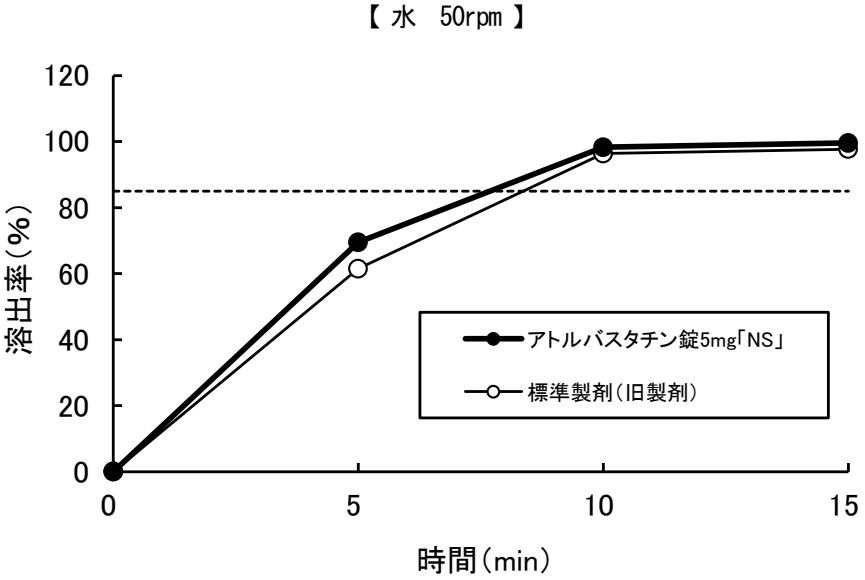
日新製薬株式会社

１．製法変更前後の生物学的同等性（溶出挙動の同等性）

アトルバスタチン錠 5mg「NS」（日新製薬）について、製法変更に伴い、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方（平成 25 年 4 月 19 日　厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）」の第３章「製法変更水準と要求される試験」の「2．要求される試験」のレベル２に従い、旧製剤を標準製剤として溶出試験を行った。なお、旧製剤は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」）より標準製剤（錠剤、アトルバスタチンとして 5mg）との同等性が確認されている。

結果は以下のとおりであり、平均溶出率及び個々の溶出率ともに判定基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

（1）平均溶出率：平均溶出率の判定は基準に適合していた。



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	水	15 分以内に平均 85%以上溶出した。

（2）個々の溶出率：個々の溶出率の判定は基準に適合していた。

回転数	試験液	個々の溶出率の判定
パドル法 50rpm	水	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、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はなかった。

（裏面へ続く）

2．血漿中濃度比較試験

アトルバスタチン錠 5mg「NS」は、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、旧製剤と生物学的に同等とみなされた。

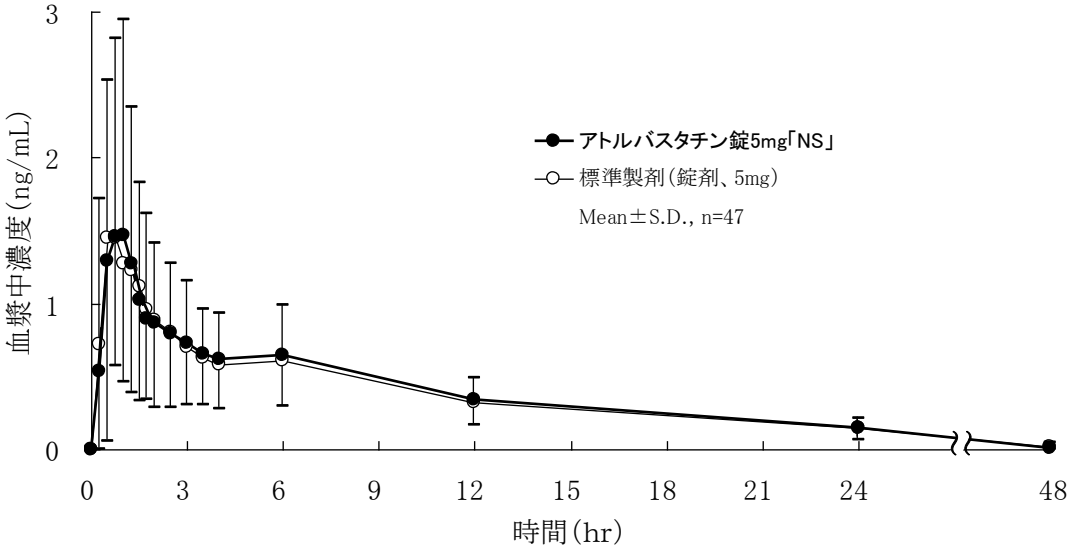
よって、血漿中濃度比較試験については、旧製剤の結果を示す。

2-1．旧製剤の血漿中濃度比較試験

健康成人男子 47 名に、アトルバスタチン錠 5mg「NS」及び標準製剤（錠剤、5mg）を、それぞれ 1 錠（アトルバスタチンとして 5mg）絶食時単回経口投与し、7 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、アトルバスタチンの血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 Tmax はアトルバスタチン錠 5mg「NS」が 1.2 時間、標準製剤が 0.8 時間で、最高血漿中濃度 Cmax はそれぞれ 2.09ng/mL、2.07ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 9.4 時間、10.0 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-48} は log(0.99)～log(1.08) 、Cmax は log(0.87)～log(1.08)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度（ng/mL）																	AUC_{0-48}	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	1.75 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
アトルバスタチン錠5mg「NS」	0.00	0.54	1.29	1.46	1.47	1.27	1.02	0.90	0.87	0.79	0.73	0.65	0.61	0.64	0.34	0.15	0.01	12.58	2.09	1.2	9.4
±S.D.	－	0.73	1.24	1.36	1.48	1.08	0.69	0.56	0.58	0.50	0.42	0.31	0.32	0.35	0.15	0.07	0.03	5.39	1.57	1.1	2.5
標準製剤（錠剤、5mg）	0.00	0.72	1.45	1.45	1.27	1.23	1.11	0.96	0.88	0.80	0.70	0.63	0.58	0.61	0.33	0.14	0.02	12.32	2.07	0.8	10.0
±S.D.	－	1.00	1.08	0.88	0.81	0.84	0.72	0.65	0.53	0.48	0.40	0.32	0.30	0.31	0.16	0.08	0.03	5.74	1.14	0.5	2.9

(n=47)

2-2．血中濃度比較試験の結果

アトルバスタチン錠 5mg「NS」は、ガイドラインの基準を満たしていた。よって、アトルバスタチン錠 5mg「NS」と標準製剤（錠剤、アトルバスタチンとして 5mg）は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

3．溶出試験

アトルバスタチン錠 5mg「NS」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアトルバスタチンカルシウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験液	回転数	規定時間	溶出規格
水	75rpm	15 分	80%以上