

ロサルヒド配合錠 HD「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

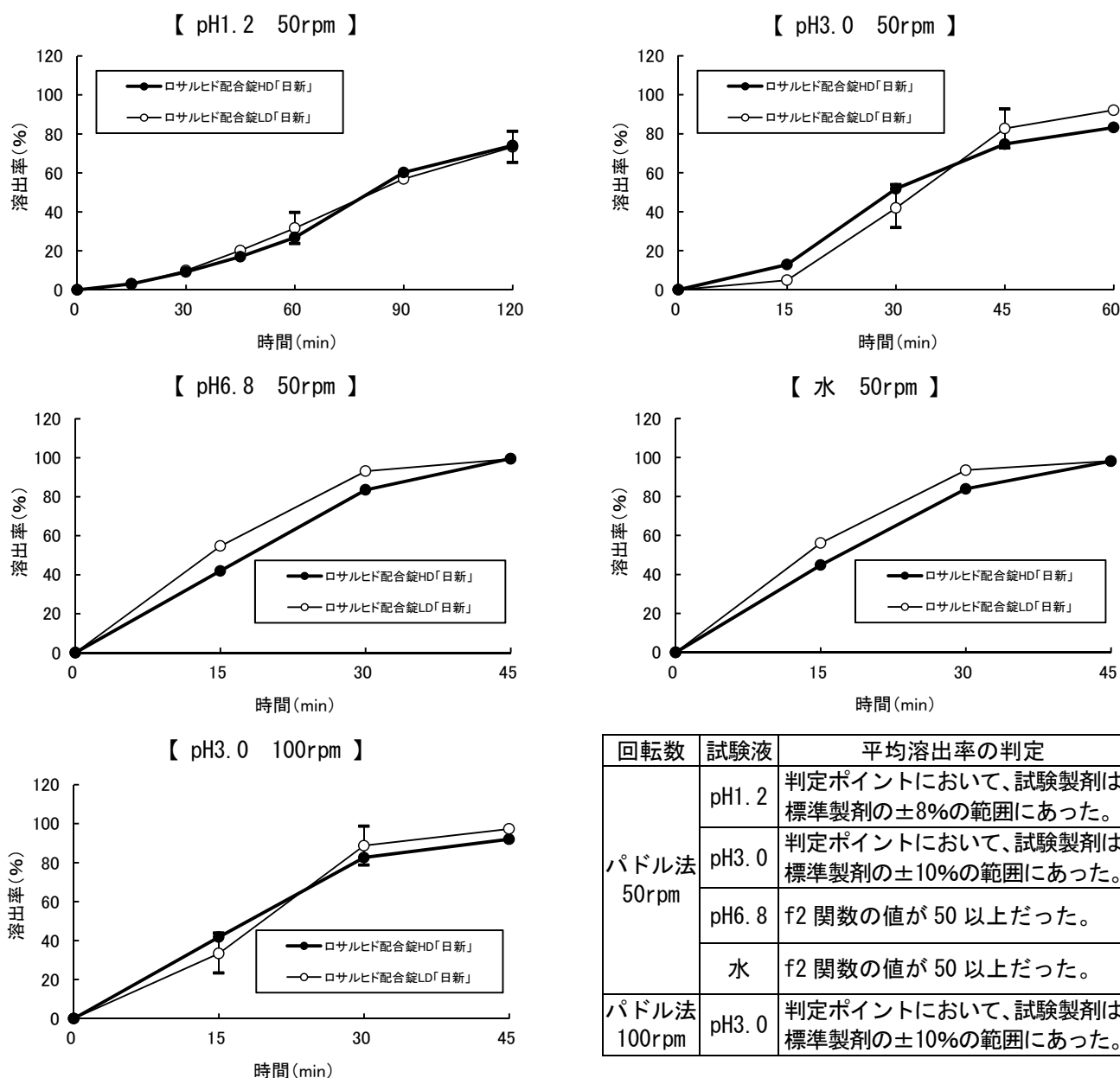
1. 溶出挙動の同等性

ロサルヒド配合錠 HD「日新」(日新製薬)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」の第3章「製剤の処方変更水準と要求される試験」の「2. 要求される試験」のC水準に従い、ロサルヒド配合錠 LD「日新」(日新製薬)を標準製剤として溶出試験を行った。なお、ロサルヒド配合錠 LD「日新」は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験より標準製剤(錠剤、ロサルタンカリウムとして50mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mg)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ガイドラインの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：全ての試験条件において、平均溶出率の判定は基準に適合していた。

a) ロサルタンカリウム

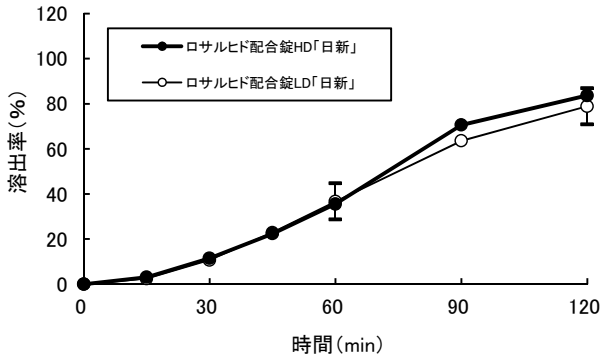


回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±8%の範囲にあった。
	pH3.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
	pH6.8	f2 関数の値が 50 以上だった。
	水	f2 関数の値が 50 以上だった。
パドル法 100rpm	pH3.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。

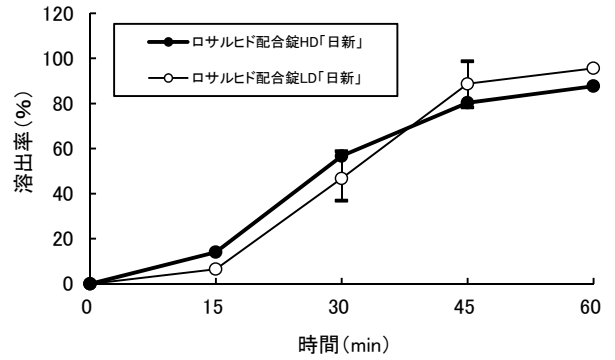
※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±8%又は±10%の範囲を O で示す。

b) ヒドロクロロチアジド

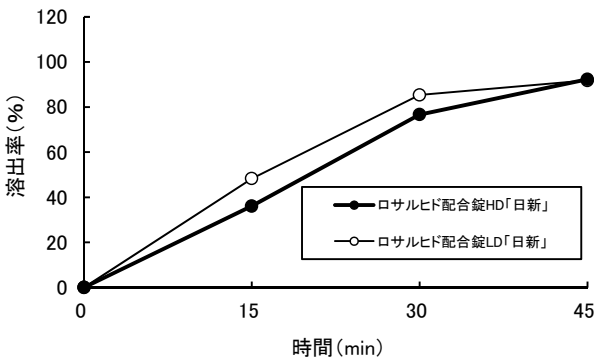
【 pH1.2 50rpm 】



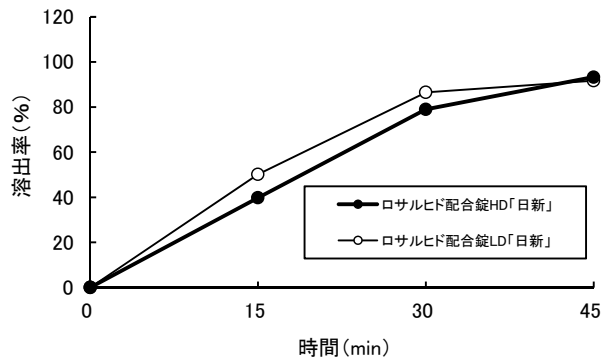
【 pH3.0 50rpm 】



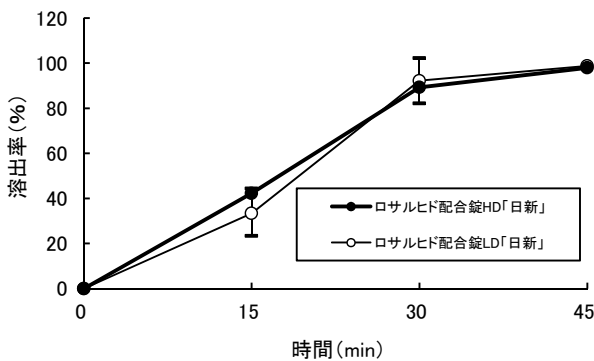
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】



【 pH3.0 100rpm 】



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±8%の範囲にあった。
	pH3.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
	pH6.8	f2 関数の値が 50 以上だった。
	水	f2 関数の値が 50 以上だった。
パドル法 100rpm	pH3.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±8%又は±10%の範囲を  で示す。

(2) 個々の溶出率：全ての試験条件において、ロサルタンカリウム及びヒドロクロロチアジドの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	pH1.2	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±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものはなかった。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
パドル法 100rpm	pH3.0	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。

2. 血漿中濃度比較試験

ロサルヒド配合錠 HD「日新」は、「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」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、ロサルヒド配合錠 LD「日新」と生物学的に同等とみなされた。

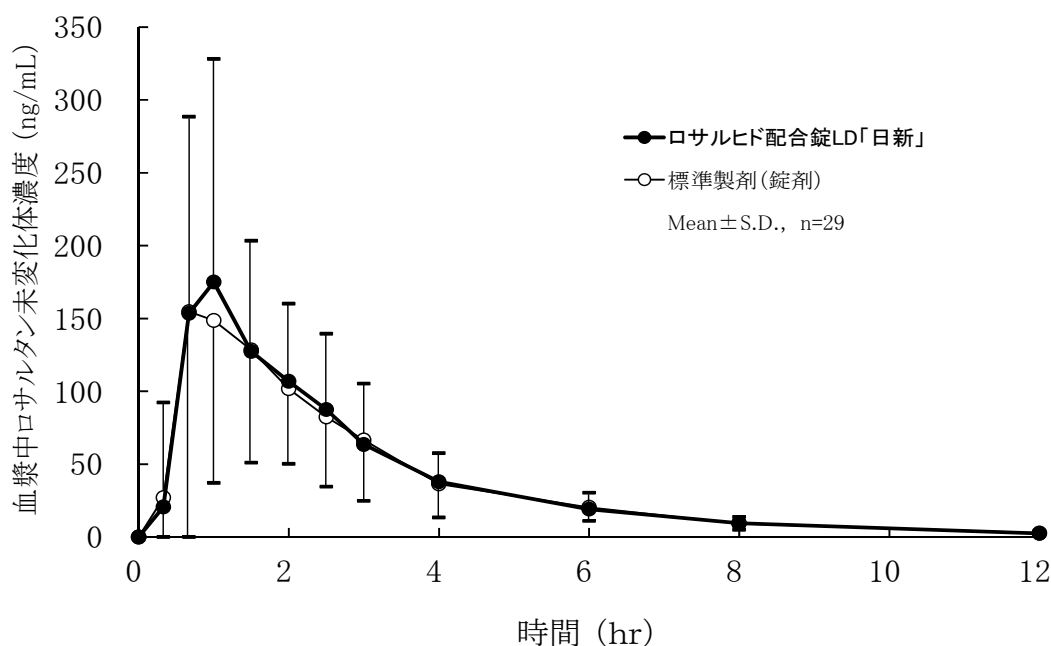
よって、血漿中濃度比較試験については、ロサルヒド配合錠 LD「日新」の結果を示す。

(1) ロサルタンカリウム

健康成人男子 29 名に、ロサルヒド配合錠 LD「日新」及び標準製剤（錠剤）を、それぞれ 1 錠（ロサルタンカリウムとして 50mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）絶食時単回経口投与し、7 日間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、ロサルタンカリウムの血漿中未変化体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 T_{max} はロサルヒド配合錠 LD「日新」が 1.4 時間、標準製剤が 1.3 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 261.4ng/mL、250.0ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はともに 2.1 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、0~12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-12} は $\log(0.9490) \sim \log(1.0563)$ 、 C_{max} は $\log(0.7949) \sim \log(1.1818)$ であり、 AUC_{0-12} については、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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。 C_{max} については範囲外であったが、対数変換値の平均値の差が $\log(0.9692)$ と $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出性について溶出挙動が類似していると判定され、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの基準に適合した。



薬剤名	血漿中ロサルタン未変化体濃度 (ng/mL)												AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.33hr	0.67hr	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	4hr	6hr	8hr	12hr				
ロサルヒド配合錠LD「日新」	0.0	20.7	153.5	175.0	127.4	106.8	87.5	63.5	37.9	19.2	9.5	2.5	468.1	261.4	1.4	2.1
±S.D.	-	58.8	169.0	153.1	76.4	53.4	52.1	38.8	19.7	8.2	4.2	1.3	154.2	140.7	0.6	0.3
標準製剤(錠剤)	0.0	26.9	154.8	148.7	128.5	101.7	82.4	66.6	36.4	20.4	9.2	2.7	457.1	250.0	1.3	2.1
±S.D.	-	65.4	133.7	111.6	75.0	51.4	47.9	38.8	22.9	10.0	4.3	1.4	99.7	86.7	0.9	0.3

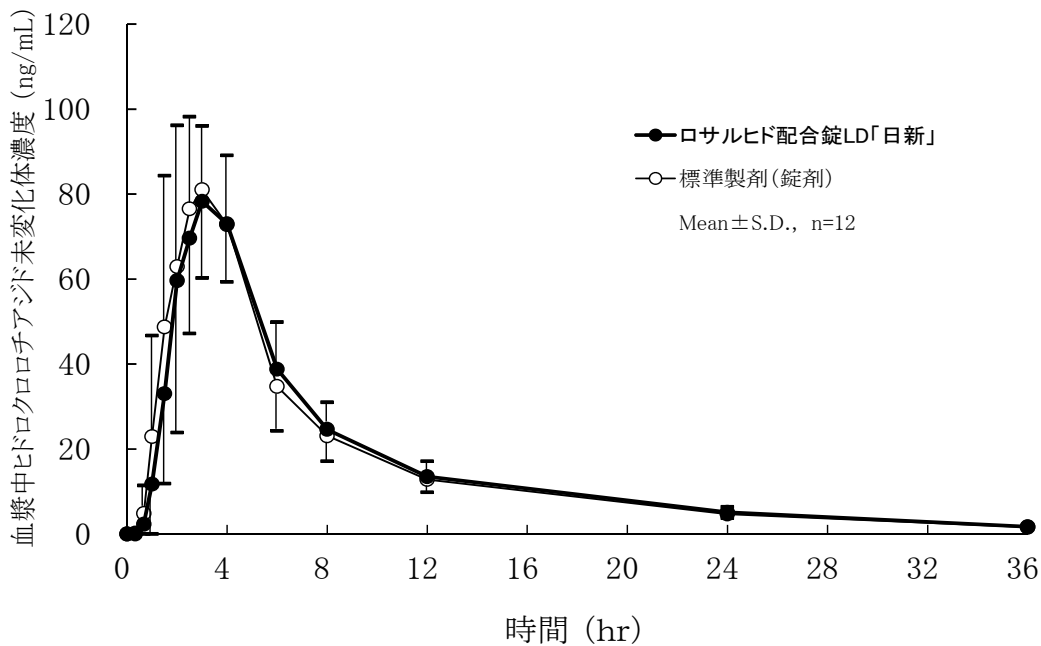
(n=29)

(2) ヒドロクロロチアジド

健康成人男子 12 名に、ロサルヒド配合錠 LD「日新」及び標準製剤（錠剤）を、それぞれ 1 錠（ロサルタンカリウムとして 50mg 及びヒドロクロロチアジドとして 12.5mg）絶食時単回経口投与し、7 日間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、ヒドロクロロチアジドの血漿中未変化体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 T_{max} はロサルヒド配合錠 LD「日新」が 3.0 時間、標準製剤が 2.6 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 85.4ng/mL、88.9ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はともに 7.9 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、0~36 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-36} は $\log(0.9035) \sim \log(1.1009)$ 、 C_{max} は $\log(0.8437) \sim \log(1.0658)$ 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。



薬剤名	血漿中ヒドロクロロチアジド未変化体濃度 (ng/mL)															AUC_{0-36} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.33hr	0.67hr	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr	36hr					
ロサルヒド配合錠LD「日新」	0.0	0.0	2.3	11.7	33.0	59.6	69.6	78.3	73.0	38.8	24.6	13.5	5.1	1.7	585.1	85.4	3.0	7.9	
±S.D.	-	0.0	3.6	13.0	21.2	35.7	22.4	18.1	16.1	11.0	6.4	3.6	1.2	0.4	126.8	24.8	0.7	0.6	
標準製剤(錠剤)	0.0	0.2	4.8	22.9	48.7	62.9	76.5	81.0	72.8	34.7	23.1	12.8	4.7	1.6	582.8	88.9	2.6	7.9	
±S.D.	-	0.8	6.6	23.8	35.6	33.3	21.7	15.0	13.5	10.4	6.0	3.0	1.0	0.4	99.8	17.5	0.9	0.7	

(n=12)

3. 溶出試験

ロサルヒド配合錠 HD「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められたロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド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
(1) ロサルタンカリウム	水	100rpm	30分	85%以上
(2) ヒドロクロロチアジド	水	100rpm	45分	80%以上

2016年3月作成