

# 一硝酸イソソルビド錠 10mg「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. 生物学的同等性試験

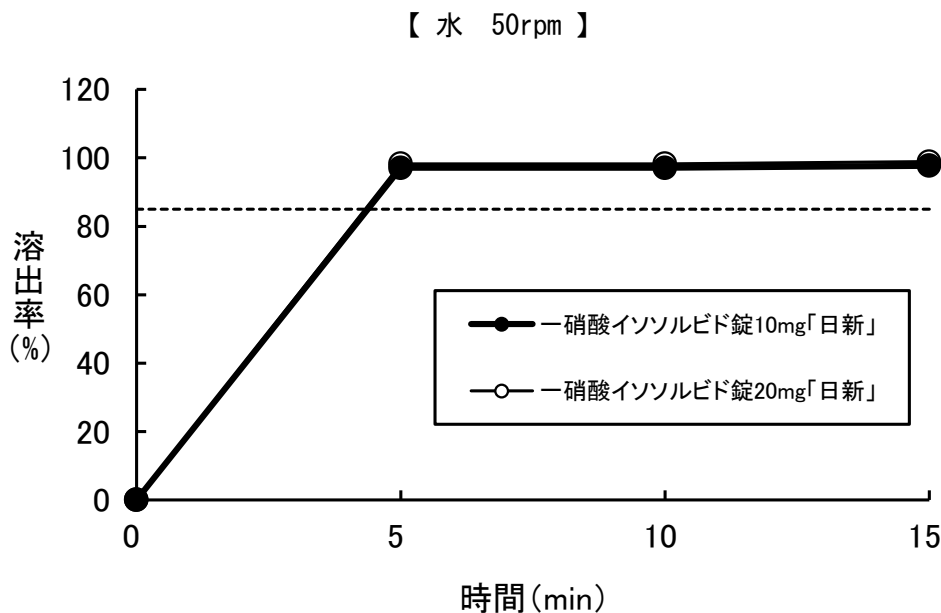
### 1-1. 溶出挙動の同等性

一硝酸イソソルビド錠 10mg「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A水準に従い、一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」(日新製薬)を標準製剤とした溶出試験を行った(試験液は、一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」の溶出試験で設定されている「水」を用いた)。なお、一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により標準製剤(錠剤、一硝酸イソソルビドとして 20mg)との同等性が確認されている。

その結果、両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点(15 分)における一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」の個々の溶出率は、いずれも一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲内であった。

以上より、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：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：最終比較時点における一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」の個々の溶出率は、一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲を超えるものはなかった。

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 $\pm$ 15%の範囲を超えるものはなかった。

(裏面へ続く)

## 1-2. 血漿中濃度比較試験

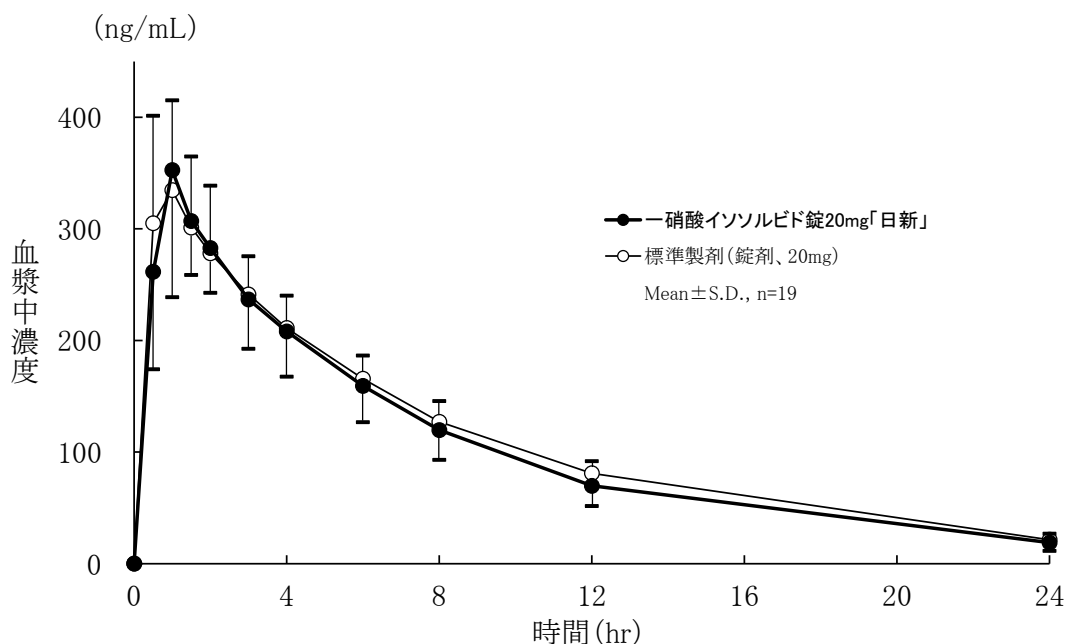
一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」と生物学的に同等とみなされた。

よって、血漿中濃度比較試験については、一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」の結果を示す。

健康成人男子 19 名に、一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」及び標準製剤（錠剤、20mg）を、それぞれ 1 錠（一硝酸イソソルビドとして 20mg）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、一硝酸イソソルビ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  $T_{max}$  は一硝酸イソソルビド錠 20mg「日新」が 0.9 時間、標準製剤が 1.0 時間で、最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 371.97ng/mL、351.60ng/mL、消失半減期  $T_{1/2}$  はそれぞれ 5.63 時間、5.79 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、0~24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積  $AUC_{0-24}$  は  $\log(0.9383) \sim \log(1.1160)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.8673) \sim \log(1.0323)$  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  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)												$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr					
一硝酸イソソルビド錠20mg「日新」	0.00	261.47	352.61	306.97	282.73	236.77	208.06	159.21	119.73	69.80	18.83	2730.02	371.97	0.9	5.63	
±S.D.	-	87.42	62.50	57.73	55.90	44.36	40.57	32.55	26.79	18.20	7.40	641.22	59.52	0.2	0.87	
標準製剤（錠剤、20mg）」	0.00	305.10	334.63	301.17	278.03	241.31	211.12	165.68	127.11	81.02	21.50	2742.04	351.60	1.0	5.79	
±S.D.	-	96.17	65.92	42.64	35.46	34.00	28.85	20.64	18.49	10.64	5.19	277.81	51.51	0.4	0.50	

(n=19)

## 2. 溶出試験

一硝酸イソソルビド錠 10mg「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められた一硝酸イソソルビ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
水	50rpm	15分	85%以上