

生物学的同等性試験

アトルバスタチン錠5mg「NP」

(HMG-CoA還元酵素阻害剤)

アトルバスタチン錠5mg「NP」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号及び平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号)(以下、同等性試験ガイドライン)
- ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号)

I. 試料

試験製剤: アトルバスタチン錠5mg「NP」

(1錠中アトルバスタチンカルシウム水和物5.42mg(アトルバスタチンとして5mg)含有)

標準製剤: 錠剤、5 mg

(1錠中アトルバスタチンカルシウム水和物5.42mg(アトルバスタチンとして5mg)含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

| 装置 | 回転数 | 試験液 | 試験液量 | 温度 | 製剤の投与数 |
|------|---------|--------|--------|-----------|---------|
| パドル法 | 50 rpm | pH 1.2 | 900 mL | 37±0.5 °C | 1錠/バツセル |
| | | pH 3.0 | | | |
| | | pH 6.8 | | | |
| | | 水 | | | |
| | 100 rpm | pH 3.0 | | | |

2) 試験結果

| 試験液 | 標準製剤の平均溶出率 | 試験製剤の平均溶出率 | 判定 |
|---------------------|---|--|----|
| pH 1.2 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において50 %以上85 %に達しなかった | 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を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12 %の範囲になく、f2関数の値が46以上でなかった | 不適 |
| pH 3.0 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において85 %以上となった | f2関数の値が42以上であった | 適 |
| pH 6.8 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において85 %以上となった | 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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった | 不適 |
| 水 (50 rpm) | 30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において85 %以上となった | 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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった | 不適 |
| pH 3.0 (100 rpm) | 15～30分に平均85 %以上溶出した | 標準製剤の平均溶出率が60 %及び85 %付近となる適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲にあった | 適 |

同等性試験ガイドラインに従ってアトルバスタチン錠5mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した。試験液pH3.0及びpH3.0(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液pH1.2、pH6.8及び水では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

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

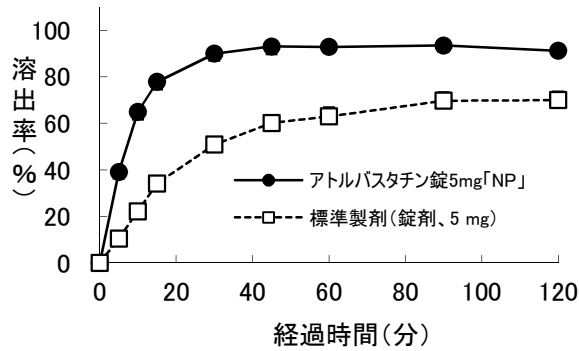


図1-1 試験液: pH 1.2 (50 rpm)

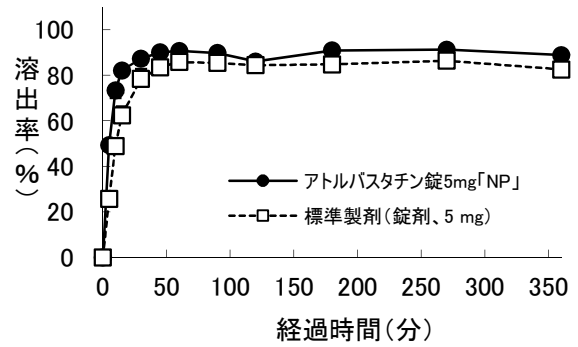


図1-2 試験液: pH 3.0 (50 rpm)

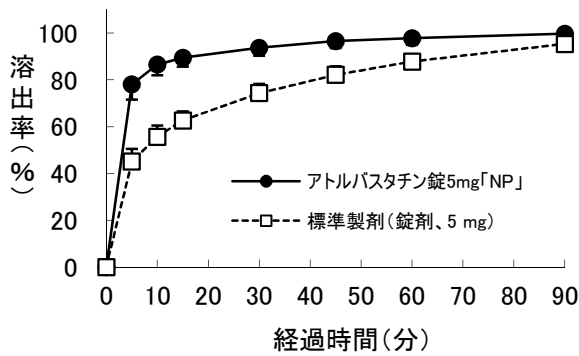


図1-3 試験液: pH 6.8 (50 rpm)

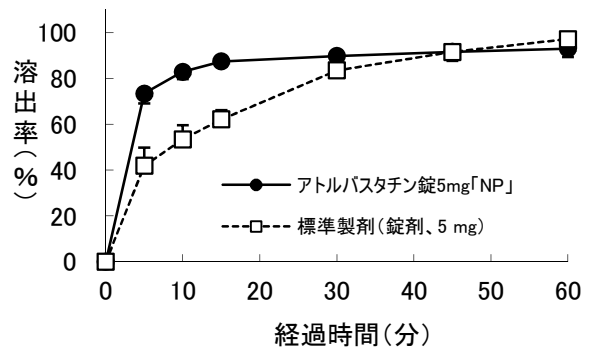


図1-4 試験液: 水 (50 rpm)

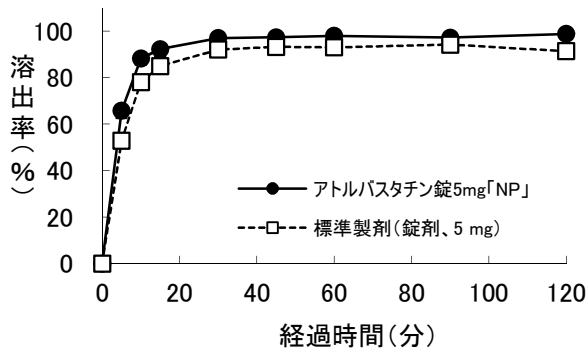


図1-5 試験液: pH 3.0 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

| | |
|--------|---|
| 被験者 | 日本人の健康成人男子志願者 (n = 24) |
| 試験製剤 | アトルバスタチン錠5mg「NP」 : 1錠 |
| 標準製剤 | 錠剤、5 mg : 1錠 |
| 投与量 | アトルバスタチンとして5mg |
| 投与条件 | クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間以上) 10時間以上の絶食後、水150 mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食、絶水とした。 |
| 採血時間 | 0、0.25、0.5、1、2、4、6、12、24、48 hr |
| 測定対象物質 | アトルバスタチン |
| 測定方法 | LC/MS/MS法 |

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (mean ± S.D., n=24)

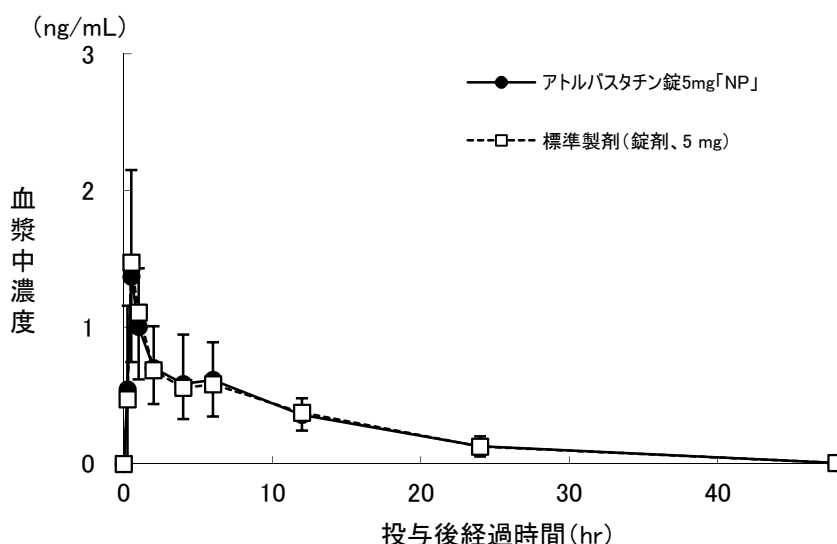


図2 血漿中アトルバスタチン濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | AUC _t (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 試験製剤 | 11.68 ± 4.32 | 1.5385 ± 0.7151 | 0.74 ± 0.45 | 11.16 ± 4.28 |
| 標準製剤 | 11.67 ± 3.68 | 1.6163 ± 0.6537 | 0.59 ± 0.22 | 11.82 ± 5.96 |

(mean ± S.D., n=24)

血中濃度並びにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定結果

| | 平均値の差の90%信頼区間 | 判定 |
|------------------|-------------------------|----|
| AUC _t | log(0.918) ~ log(1.053) | 適 |
| C _{max} | log(0.829) ~ log(1.046) | 適 |

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t及びC_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。