

生物学的同等性試験
ロサルヒド配合錠HD「ニプロ」
 (持続性ARB/利尿薬合剤)

ロサルヒド配合錠HD「ニプロ」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 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: ロサルヒド配合錠HD「ニプロ」 (1錠中にロサルタンカリウムとして100mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg含有)
 標準製剤: 配合錠 (1錠中にロサルタンカリウムとして100mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

試験方法	有効成分	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	ロサルタンカリウム	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5 °C	1錠/1ベッセル
			pH 4.5			
			pH 6.8			
			水			
	ヒドロクロロチアジド	50 rpm	pH 4.5	900 mL	37±0.5 °C	1錠/1ベッセル
			pH 1.2			
100 rpm	50 rpm	pH 3.5	900 mL	37±0.5 °C	1錠/1ベッセル	
		pH 6.8				
		水				
		100 rpm	pH 3.5			

2) 試験結果

ロサルタンカリウム			
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 %の範囲にあった	適
pH 4.5 (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 %の範囲にあった	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 %の範囲にあった	適
pH 4.5 (100 rpm)	15~30分に平均85 %以上溶出した	f2関数の値が42以上であった	適

ヒドロクロロチアジド			
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	f2関数の値が42以上であった	適
pH 3.5 (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 %の範囲にあった	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 %の範囲にあった	適
pH 3.5 (100 rpm)	15～30分に平均85 %以上溶出した	f2関数の値が42以上であった	適

同等性試験ガイドラインに従ってロサルヒド配合錠HD「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤のロサルタンカリウム平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

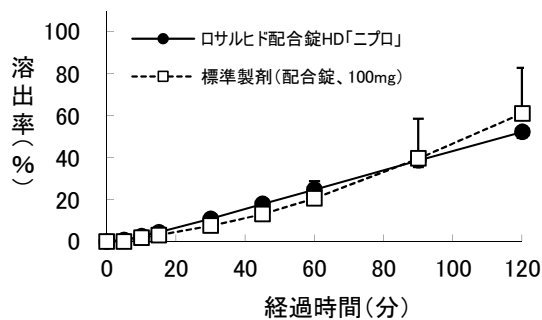


図1-1 試験液: pH 1.2 (50 rpm)

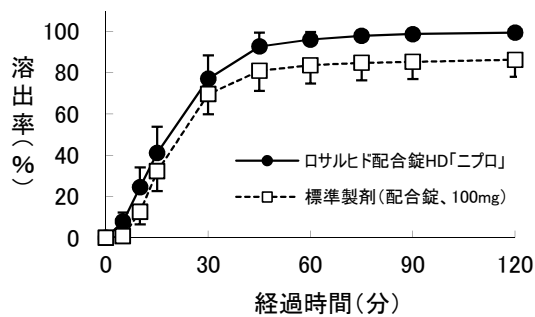


図1-2 試験液: pH 4.5 (50 rpm)

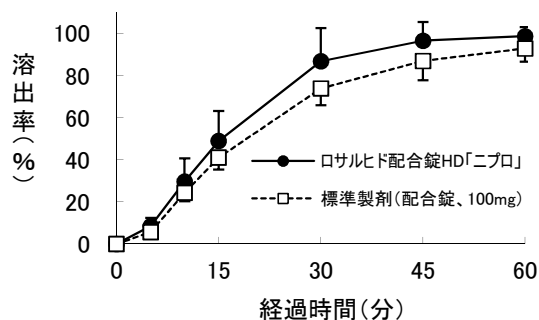


図1-3 試験液: pH 6.8 (50 rpm)

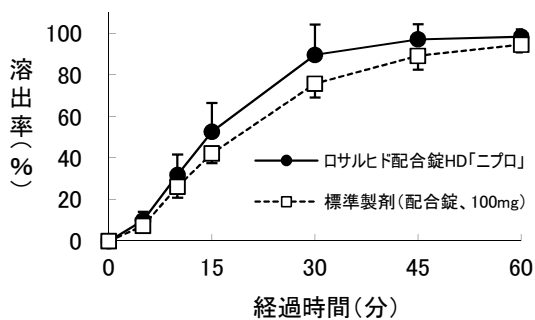


図1-4 試験液: 水 (50 rpm)

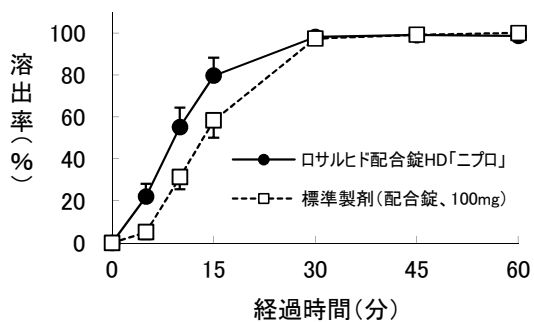


図1-5 試験液: pH 4.5 (100 rpm)

各試験条件における試験製剤及び標準製剤のヒドロクロロチアジド平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

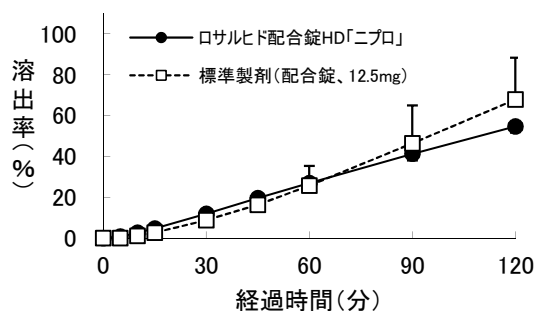


図2-1 試験液: pH 1.2 (50 rpm)

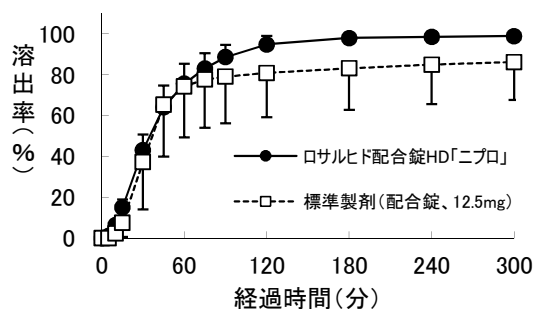


図2-2 試験液: pH 3.5 (50 rpm)

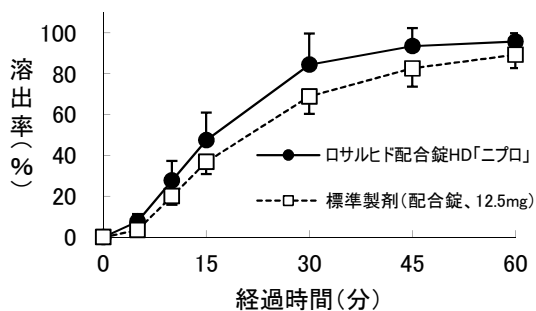


図2-3 試験液: pH 6.8 (50 rpm)

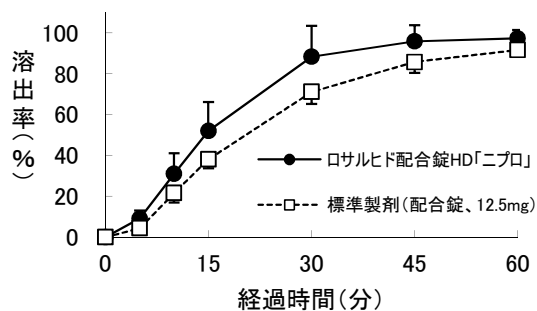


図2-4 試験液: 水 (50 rpm)

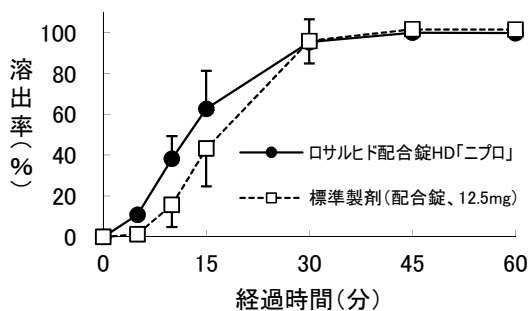


図2-5 試験液: pH 3.5 (100 rpm)

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 = 23)	
試験製剤	ロサルヒド配合錠HD「ニプロ」:	1錠
標準製剤	配合錠:	1錠
投与量	ロサルタンカリウムとして100mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間以上) 10時間以上絶食後、水200mLとともに単回経口投与した。 投与4時間後までは絶食、投与1時間後までは絶飲とした。	
採血時間	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、24 hr	
測定対象物質	ロサルタン未変化体、ヒドロクロロチアジド未変化体、ロサルタンカルボン酸体	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (Mean ± S.D., n=23)

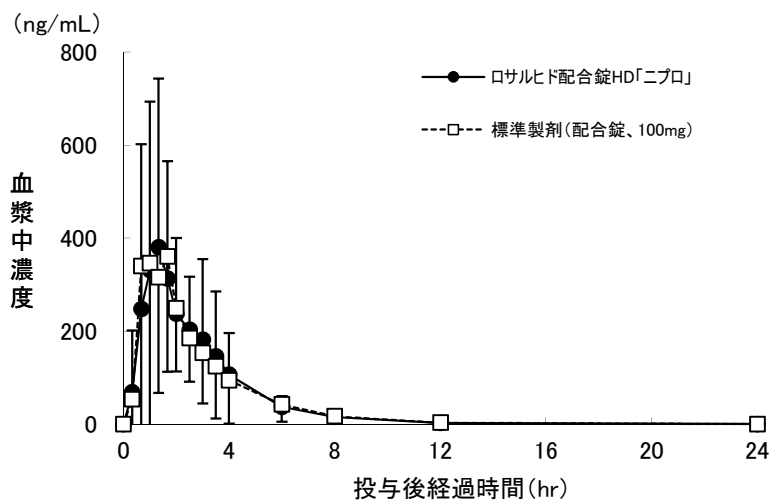


図3-1 血漿中ロサルタン未変化体濃度推移

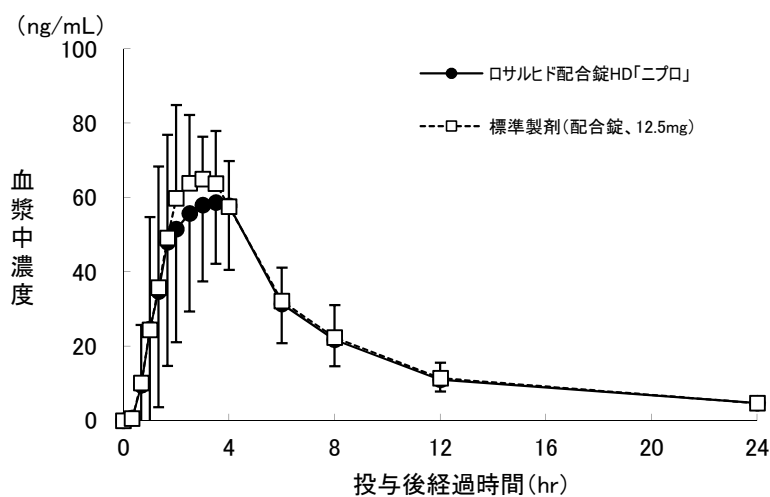


図3-2 血漿中ヒドロクロロチアジド未変化体濃度推移

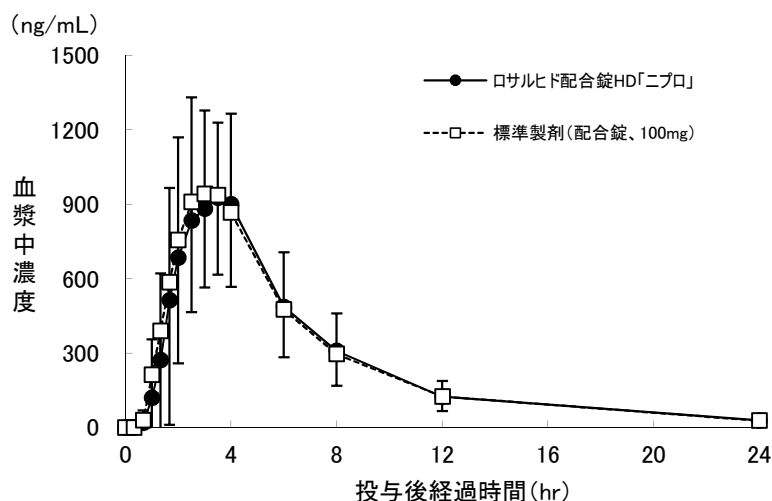


図3-3 血漿中ロサルタンカルボン酸体濃度推移

(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 _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ロサルタン 未変化体	試験製剤	1082.9 ± 372.0	676.72 ± 296.04	1.74 ± 0.99	1.82 ± 0.52
	標準製剤	1083.2 ± 327.2	720.91 ± 371.25	1.56 ± 0.77	1.95 ± 0.55
ヒドロクロロ チアジド 未変化体	試験製剤	463.6 ± 102.9	74.18 ± 23.15	3.03 ± 1.61	7.48 ± 1.35
	標準製剤	483.9 ± 85.4	77.76 ± 17.85	2.80 ± 1.10	7.22 ± 1.04
ロサルタン カルボン酸体	試験製剤	6099.4 ± 1331.2	1187.23 ± 312.60	3.03 ± 0.95	4.71 ± 0.53
	標準製剤	6200.9 ± 1318.7	1191.28 ± 344.52	2.96 ± 1.28	4.76 ± 0.54

(Mean ± S.D., n=23)

血漿中濃度並びにAUC_{0→24hr}、Cmax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
ロサルタン 未変化体	AUC _{0→24hr}	log(0.942) ~ log(1.036)	適
	Cmax	log(0.811) ~ log(1.196)	適
ヒドロクロロ チアジド 未変化体	AUC _{0→24hr}	log(0.890) ~ log(1.015)	適
	Cmax	log(0.833) ~ log(1.045)	適
ロサルタン カルボン酸体	AUC _{0→24hr}	log(0.940) ~ log(1.033)	—
	Cmax	log(0.932) ~ log(1.092)	—

主要評価項目であるロサルタンカルボン酸体及びヒドロクロロチアジド未変化体のAUC_{0→24hr}及びCmaxについて90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。