

ロサルヒド[®]配合錠LD「科研」
ロサルヒド[®]配合錠HD「科研」

生物学的同等性試験

発 売 元: 科研製薬株式会社

製造販売元: ダイト株式会社

ロサルヒド配合錠 LD「科研」の生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

ロサルヒド配合錠 LD「科研」と標準製剤との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日改正 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1）に従い、ヒトにおける投与後の血漿中濃度比較試験により比較検討した。

【試験方法】

1. 被験薬剤

試験製剤：ロサルヒド配合錠 LD「科研」

（製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：1406207）

標準製剤：1 錠中にロサルタンカリウム 50mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有する製剤

2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 46 名を無作為に 2 群に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。10 時間以上の絶食後、試験製剤又は標準製剤を水 150mL とともに 1 錠（ロサルタンカリウム 50mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg）を単回経口投与した。投与後 4 時間は絶食とし、投与前 1 時間から投与後 4 時間までは飲水も禁止した。また、試験製剤投与期と標準製剤投与期の休薬期間は、投与開始時から 5 日間以上とした。

3. 採血時間

採血は投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24 及び 30 時間（計 15 時点）に行った。

【試験結果】

投与後の平均血漿中濃度推移（血漿中ロサルタン濃度及び血漿中ヒドロクロロチアジド濃度）を図 1 及び図 2 に示した。

【評価】

血漿中ロサルタン及び血漿中ヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータを表 1 及び表 2 に示した。

血漿中ロサルタンの AUC 及び Cmax の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.9523) \sim \log(1.0314)$ 及び $\log(0.9164) \sim \log(1.1641)$ であり、血漿中ヒドロクロロチアジドの AUC 及び Cmax の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.9900) \sim \log(1.0570)$ 及び $\log(0.9639) \sim \log(1.0743)$ であった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準（AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する）に基づき判定を行った結果、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であった。

【結論】

ロサルヒド配合錠 LD「科研」及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性の判定基準に基づき検討を行った結果、ロサルヒド配合錠 LD「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

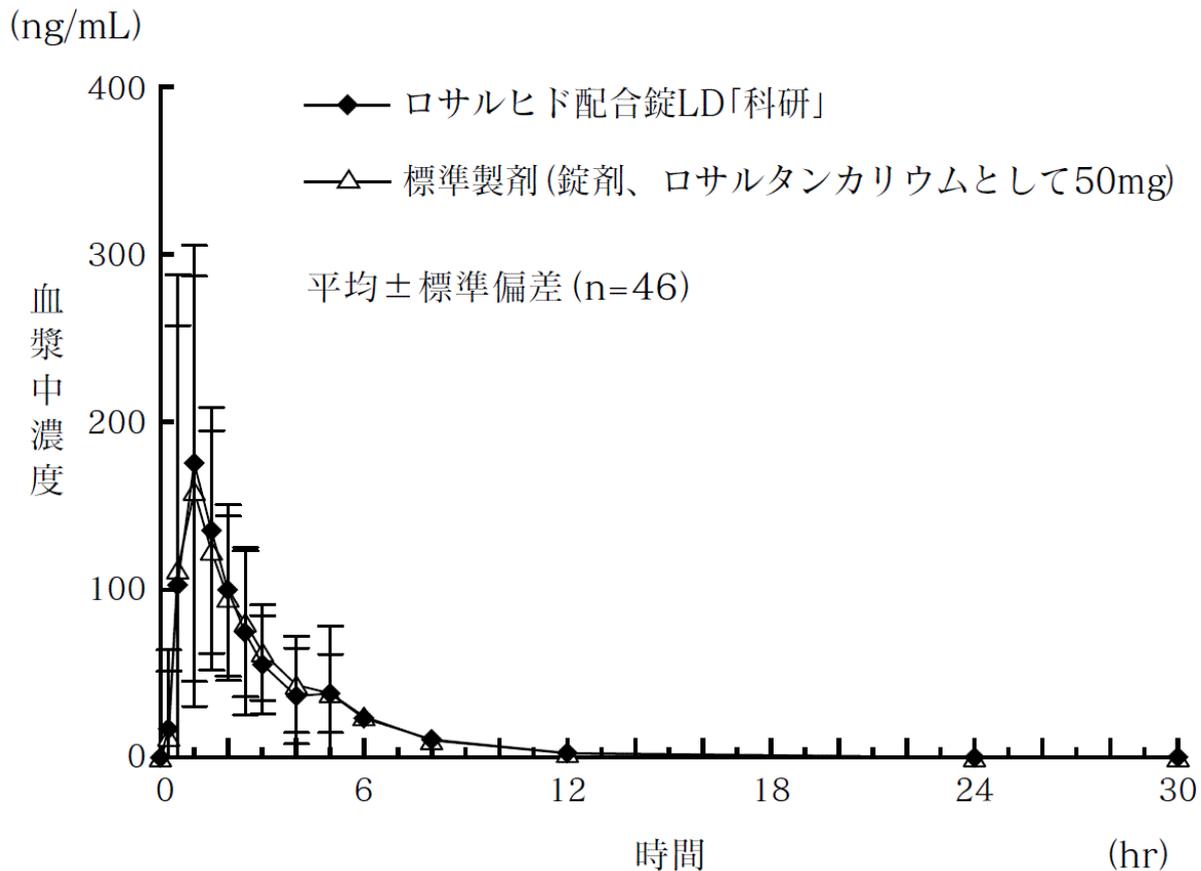


図1 平均血漿中ロサルタン濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (血漿中ロサルタン)

薬剤	項目	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
	ロサルヒド配合錠 LD 「科研」	488.8±169.3	248.8±127.8	1.5±1.1	1.9±0.4
	標準製剤 (錠剤、ロサルタンカリウムとして50mg)	488.4±149.9	247.9±132.8	1.6±1.1	1.9±0.3

(Mean±S.D., n=46)

血漿中濃度並びにAUC、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。

- AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積
- Cmax : 最高血漿中濃度
- Tmax : 最高血漿中濃度到達時間
- T_{1/2} : 消失半減期

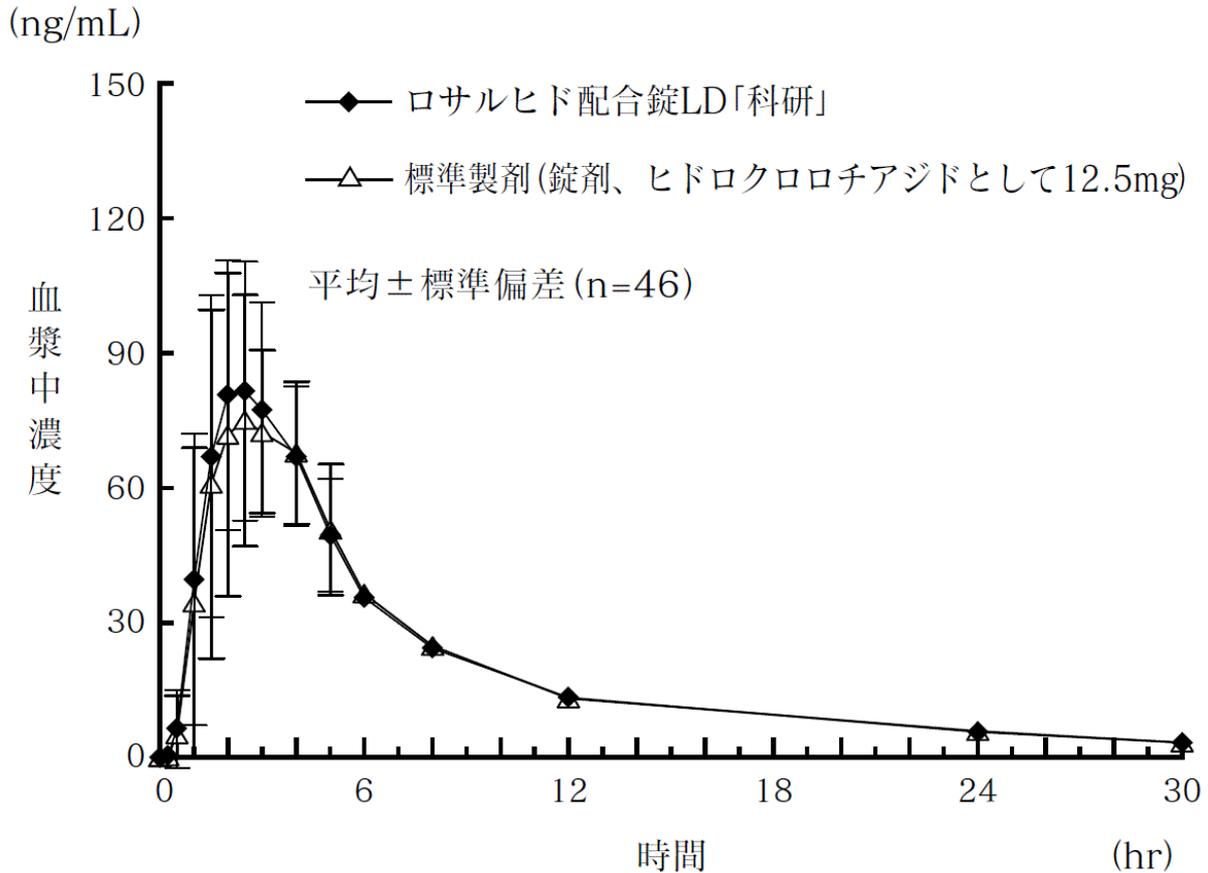


図2 平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移

表2 薬物動態パラメータ (血漿中ヒドロクロロチアジド)

薬剤	項目	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロサルヒド配合錠 LD 「科研」		605.7±107.1	94.3±28.0	2.4±0.9	8.6±1.3
標準製剤 (錠剤、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg)		592.6±107.6	92.5±26.7	2.7±1.1	8.8±1.3

(Mean±S.D., n=46)

血漿中濃度並びにAUC、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。

- AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積
- Cmax : 最高血漿中濃度
- Tmax : 最高血漿中濃度到達時間
- T_{1/2} : 消失半減期

ロサルヒド配合錠 HD「科研」の生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

本剤は「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」（平成 24 年 2 月 29 日改正 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 2）に基づき、ヒト生物学的同等性試験により標準製剤との生物学的同等性が確認されているロサルヒド配合錠 LD「科研」を標準製剤とし、溶出挙動により生物学的同等性を評価した。

【試験方法】

1. 被験薬剤（製造販売業者はいずれもダイト株式会社）

試験製剤：ロサルヒド配合錠 HD「科研」（ロット番号：ZGLA）

標準製剤：1 錠中にロサルタンカリウム 50mg 及びヒドロクロロチアジド 12.5mg を含有する製剤

2. 試験条件

試験法：日本薬局方一般試験法溶出試験法 パドル法

試験液量：900mL

測定方法：液体クロマトグラフィー

試験液	サンプリング時間（分）	回転数
pH1.2	5,10,15,30,45,60,90,120	50rpm
pH3.0	5,10,15,30,45,60	
pH6.8		
水		
pH3.0	5,10,15,30,45	100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

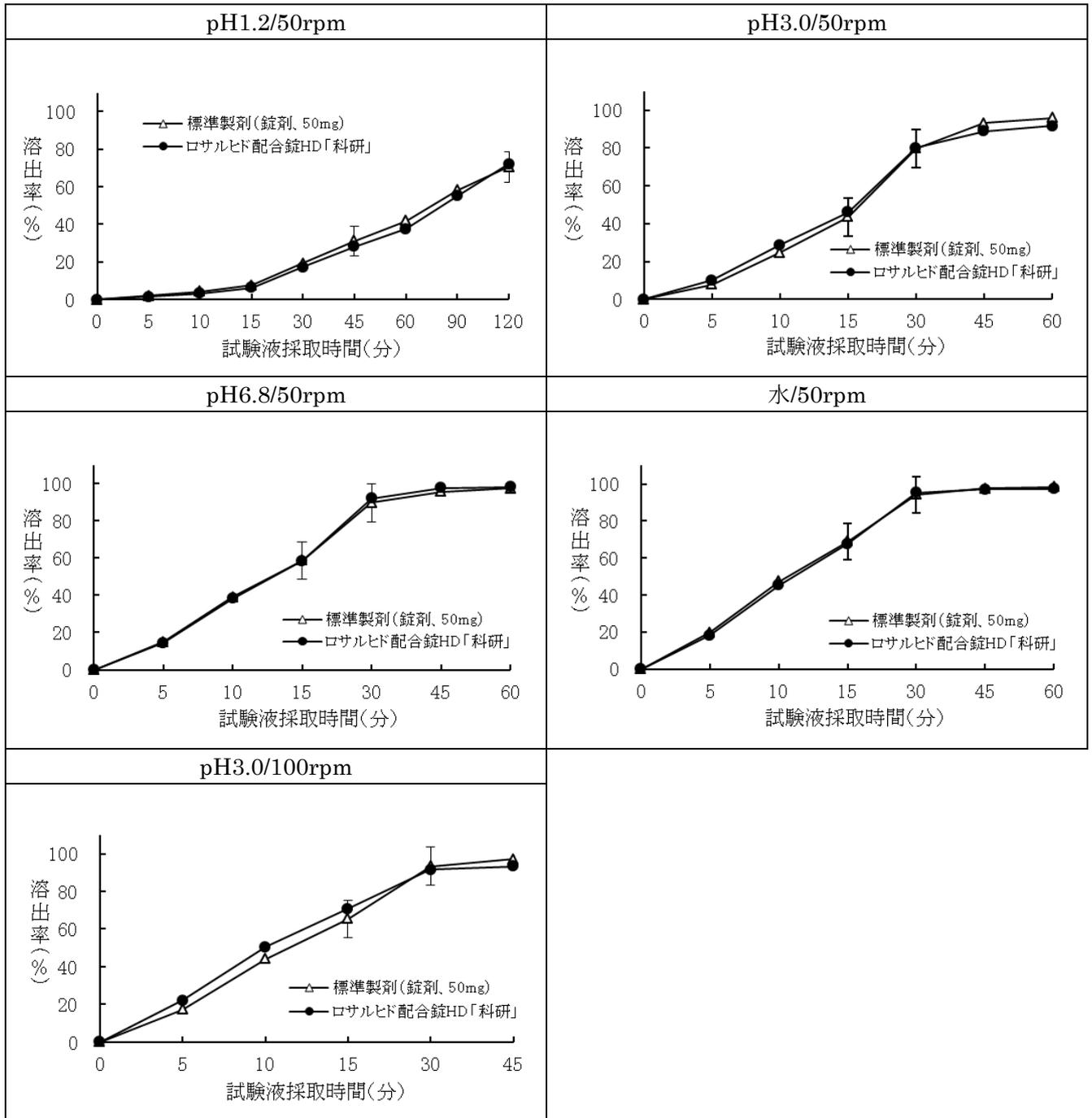
【試験結果】

標準製剤を対照としたロサルヒド配合錠 HD「科研」の溶出試験結果を次頁に示した。

【結論】

「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」に従って溶出試験を実施した結果、ロサルヒド配合錠 HD「科研」と標準製剤の溶出挙動が判定基準*1,2 にあてはまったため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

溶出試験結果【ロサルタンカリウム】



溶出試験結果【ヒドロクロロチアジド】

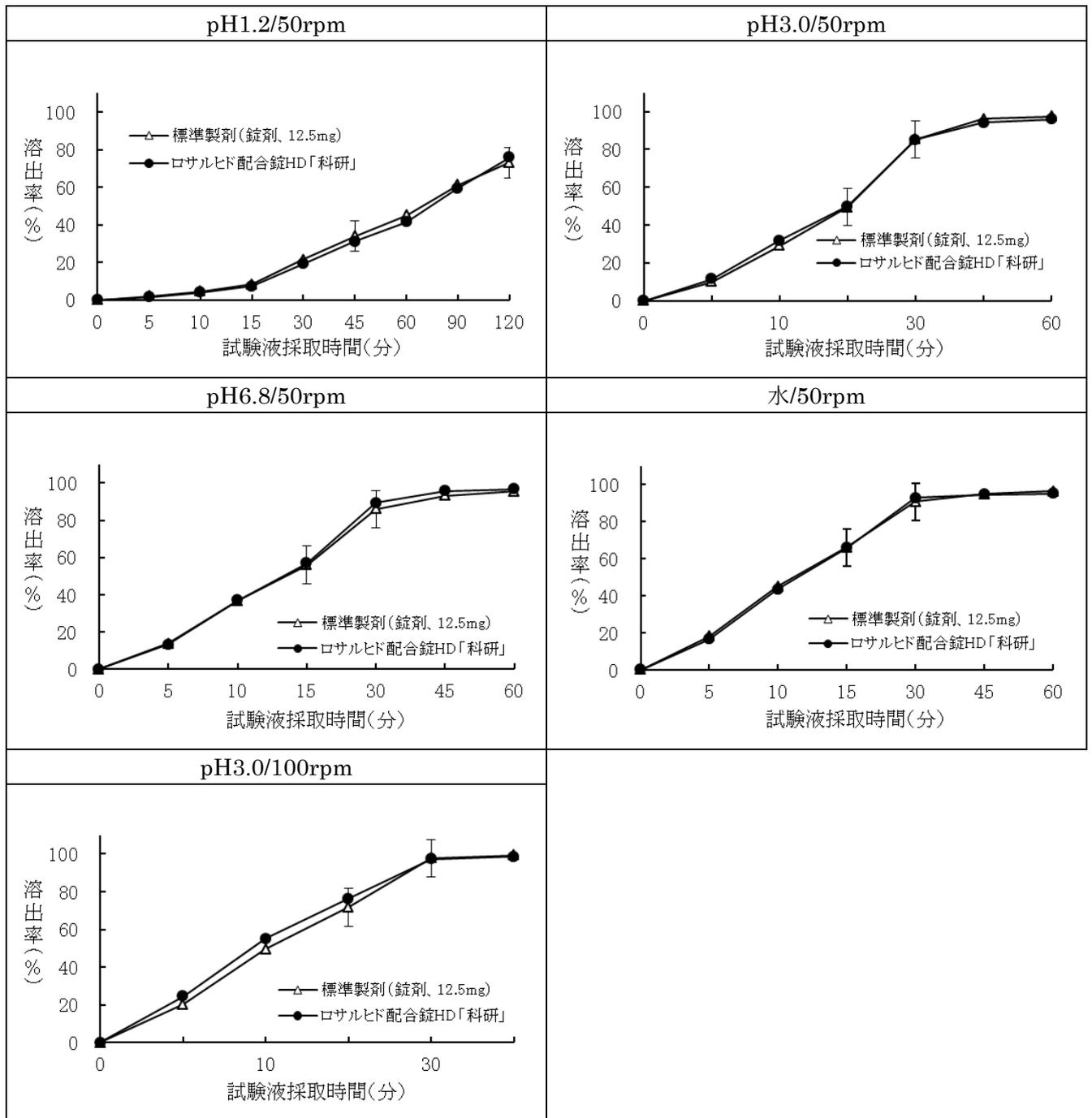


表 2-1：溶出挙動の同等性の判定結果（ロサルタンカリウム）（1）平均溶出率

回転数 (rpm)	50								100	
	pH1.2		pH3.0		pH6.8		水		pH3.0	
試験液										
判定時間 (分)	45	120	15	30	15	30	15	30	15	30
試験製剤 (Ti) (%)	28.1	72.0	46.2	80.1	58.6	92.1	67.6	95.2	70.7	91.5
標準製剤 (Ri) (%)	31.1	70.5	43.6	79.8	58.8	89.6	68.9	94.2	65.4	93.3
差 (Ti-Ri) (%)	-3.0	1.5	2.6	0.3	-0.2	2.5	-1.3	1.0	5.3	-1.8
判定基準	±8%以内		±10%以内		±10%以内		±10%以内		±10%以内	
判定	適合		適合		適合		適合		適合	

表 2-1：溶出挙動の同等性の判定結果（ロサルタンカリウム）（2）個々の溶出率

回転数 (rpm)	50				100	
	pH1.2	pH3.0	pH6.8	水	pH3.0	
試験液						
判定時間 (分)	120	30	30	30	30	
判定基準	±12%超 (1個以下)	0個	1個	—	—	—
	±20%超 (なし)	0個	0個	—	—	—
	±15%超 (1個以下)	—	—	0個	0個	0個
	±25%超 (なし)	—	—	0個	0個	0個
判定	適合	適合	適合	適合	適合	

表 3-1：溶出挙動の同等性の判定結果（ヒドロクロロチアジド）（1）平均溶出率

回転数 (rpm)	50								100	
	pH1.2		pH3.0		pH6.8		水		pH3.0	
試験液										
判定時間 (分)	45	120	15	30	15	30	15	30	15	30
試験製剤 (Ti) (%)	31.1	75.9	49.9	85.0	57.0	89.4	65.9	92.8	76.4	97.3
標準製剤 (Ri) (%)	33.9	73.0	49.5	85.3	56.0	86.0	66.1	90.8	71.7	97.7
差 (Ti-Ri) (%)	-2.8	2.9	0.4	-0.3	1.0	3.4	-0.2	2.0	4.7	-0.4
判定基準	±8%以内		±10%以内		±10%以内		±10%以内		±10%以内	
判定	適合		適合		適合		適合		適合	

表 3-2：溶出挙動の同等性の判定結果（ヒドロクロロチアジド）（2）個々の溶出率

回転数 (rpm)	50				100	
	pH1.2	pH3.0	pH6.8	水	pH3.0	
試験液						
判定時間 (分)	120	30	30	30	30	
判定基準	±12%超 (1個以下)	0個	—	—	—	—
	±20%超 (なし)	0個	—	—	—	—
	±15%超 (1個以下)	—	1個	0個	0個	0個
	±25%超 (なし)	—	0個	0個	0個	0個
判定	適合	適合	適合	適合	適合	

※1：本剤の各試験条件における溶出挙動の同等性の判定は、以下の基準に従った。(ロサルタンカリウム)

①pH1.2/50rpm

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 の平均溶出率を示す時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。個々の溶出率については、最終比較時点（120分）における試験製剤の個々の溶出率は、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%を超えるものがない。

②pH3.0/50rpm

標準製剤の平均溶出率が約40%及び85%となる2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。個々の溶出率については、最終比較時点（30分）における試験製剤の個々の溶出率は、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%を超えるものがない。

③pH6.8/50rpm, 水/50rpm, pH3.0/100rpm

標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。個々の溶出率については、最終比較時点（30分）における試験製剤の個々の溶出率は、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%を超えるものがない。

※2：本剤の各試験条件における溶出挙動の同等性の判定は、以下の基準に従った。(ヒドロクロロチアジド)

①pH1.2/50rpm

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 の平均溶出率を示す時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。個々の溶出率については、最終比較時点（120分）における試験製剤の個々の溶出率は、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%を超えるものがない。

②pH3.0/50rpm, pH6.8/50rpm, 水/50rpm, pH3.0/100rpm

標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。個々の溶出率については、最終比較時点（30分）における試験製剤の個々の溶出率は、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%を超えるものがない。

