

ロスバスタチン錠2.5mg「科研」
ロスバスタチン錠5mg「科研」
ロスバスタチンOD錠2.5mg「科研」
ロスバスタチンOD錠5mg「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

ロスバスタチン錠 5mg「科研」の生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

ロスバスタチン錠 5mg「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：ロスバスタチン錠 5mg「科研」

（製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：ABSC）

標準製剤：1 錠中にロスバスタチン 5mg を含有する製剤

2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 24 名（解析対象：23 名）を無作為に 2 群に割り付け、非盲検 2 剤 2 期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（ロスバスタチンとして 5mg）を単回経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。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 10 日間以上とした。

3. 採血時間

採血は投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48 及び 72 時間（計 13 時点）に行った。

【試験結果】

投与後の平均血漿中ロスバスタチン未変化体濃度推移を図 1 に示した。

【評価】

血漿中ロスバスタチン未変化体の薬物動態パラメータを表 1 に示した。

血漿中ロスバスタチン未変化体の AUC 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.9185) \sim \log(1.0531)$ 及び $\log(0.9143) \sim \log(1.1345)$ 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 C_{max} 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】

ロスバスタチン錠 5mg「科研」及び標準製剤を 2 剤 2 期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、ロスバスタチン錠 5mg「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

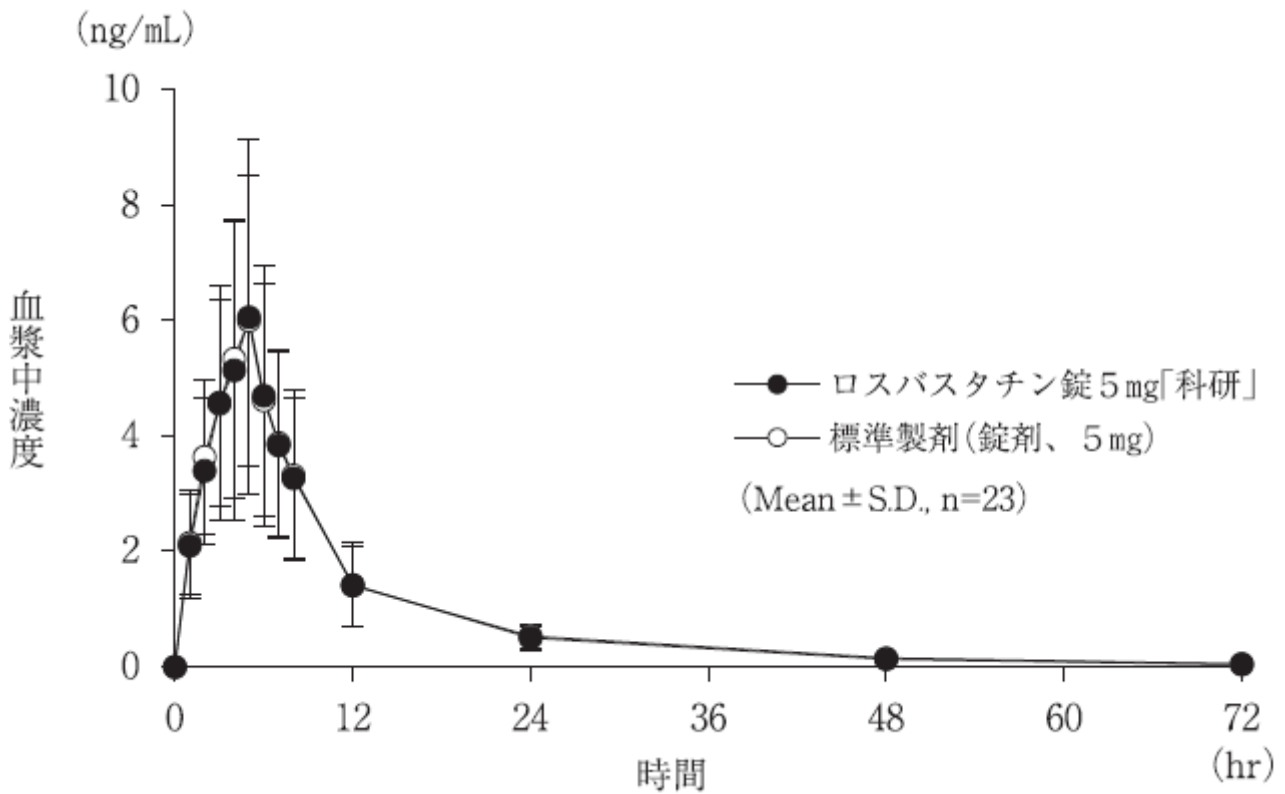


図1 平均血漿中ロスバスタチン未変化体濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (血漿中ロスバスタチン未変化体)

	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)
ロスバスタチン錠 5mg 「科研」	62.24 ±24.72	6.35 ±3.13	4.7 ±0.7	13.5 ±2.5
標準製剤 (錠剤、5mg)	63.43 ±25.27	6.08 ±2.49	4.6 ±1.0	14.1 ±2.6

(Mean ± S.D., n=23)

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 : 最終測定時点までの血漿中濃度-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

ロスバスタチン錠 2.5mg 「科研」 の溶出試験に関する資料

— 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基づく試験 —

【はじめに】

ロスバスタチン錠 2.5mg 「科研」 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」（平成 24 年 2 月 29 日改正 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 2）に従い、溶出試験を実施した。

【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：ロスバスタチン錠 2.5mg 「科研」（ロット番号：ABRA）

標準製剤：ロスバスタチン錠 5mg 「科研」（ロット番号：ABSC）

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
pH6.8	5,10,15,30,45	50rpm
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（ロスバスタチン錠 5mg 「科研」）を対照としたロスバスタチン錠 2.5mg 「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、ロスバスタチン錠 2.5mg 「科研」 と標準製剤の溶出挙動が判定基準^{*1} 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】

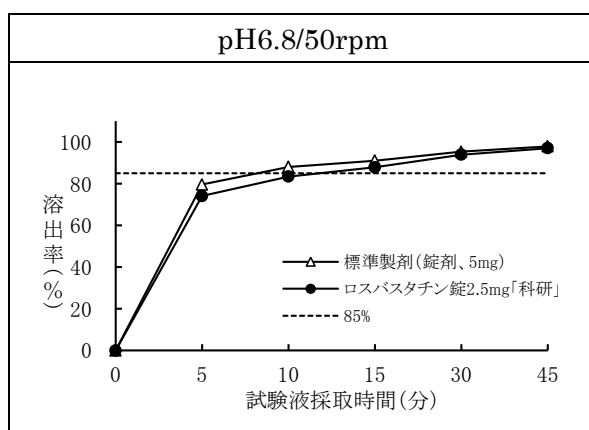


表 2-1：溶出挙動の同等性の判定結果 (1) 平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定基準	類似性の判定
			標準製剤	試験製剤	溶出率 (%) の差		
pH6.8	50	15	91.0	87.8	-3.2	85%以上 又は±10%	同等

表 2-2：溶出挙動の同等性の判定結果 (2) 個々の溶出率

試験液	回転数 (rpm)	最終比較時点 (分)	判定結果		判定基準	類似性の判定
			±15%を超えるもの	0 個		
pH6.8	50	15	±25%を超えるもの	0 個	試験製剤の平均溶出率±15%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	同等
			±15%を超えるもの	0 個		

※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。

- (1) 平均溶出率；15分時点での試験製剤の平均溶出率が85%以上であるか、又は15分時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
- (2) 個々の溶出率；[最終比較時点における個々の溶出率] 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。

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」 の生物学的同等性に関する資料

【はじめに】

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「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：ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」

（製造販売元：ダイト株式会社、ロット番号：6265004）

標準製剤：1 錠中にロスバスタチン 5mg を含有する製剤（普通錠）

2. 試験対象と投与方法

【水で服用】

健康成人男子 20 名（解析対象 20 名）を無作為に 2 群に割り付け、非盲検 2 剤 2 期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 10 日間以上とした。

【水なしで服用】

健康成人男子 20 名（解析対象 20 名）を無作為に 2 群に割り付け、非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法により試験を行った。試験製剤の場合は 10 時間以上の絶食後、試験製剤を舌の上へのせ唾液を浸潤させて舌で軽くつぶしてから、唾液とともに 1 錠を単回経口投与した。標準製剤の場合は 10 時間以上の絶食後、1 錠を水 150mL とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食とし、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 10 日間以上とした。

3. 採血時間

採血は投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間（計 14 時点）に行った。

【試験結果】

投与後の平均血漿中ロスバスタチン未変化体濃度推移を図 3-1（水で服用）及び図 3-2（水なしで服用）に示した。

【評価】

薬物動態パラメータを表 3-1（水で服用）及び表 3-2（水なしで服用）に示した。

AUC 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ

（水で服用） $\log(0.9943) \sim \log(1.1336)$ 及び $\log(0.9475) \sim \log(1.1241)$

（水なしで服用） $\log(1.0264) \sim \log(1.2028)$ 及び $\log(0.9748) \sim \log(1.1972)$

であり、「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 C_{max} の対数値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】

ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」及び標準製剤を 2 剤 2 期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、ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

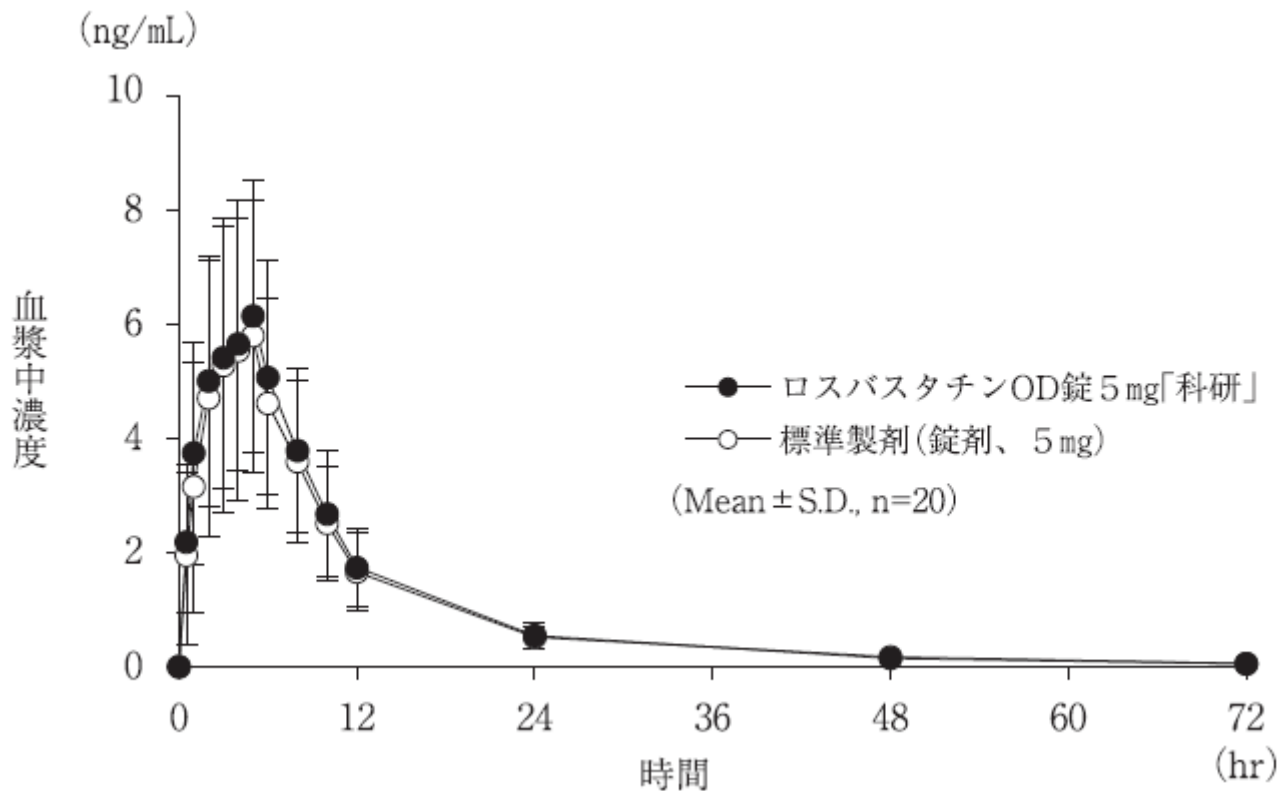


図 3-1 平均血漿中ロスバスタチン未変化体濃度推移 (水で服用)

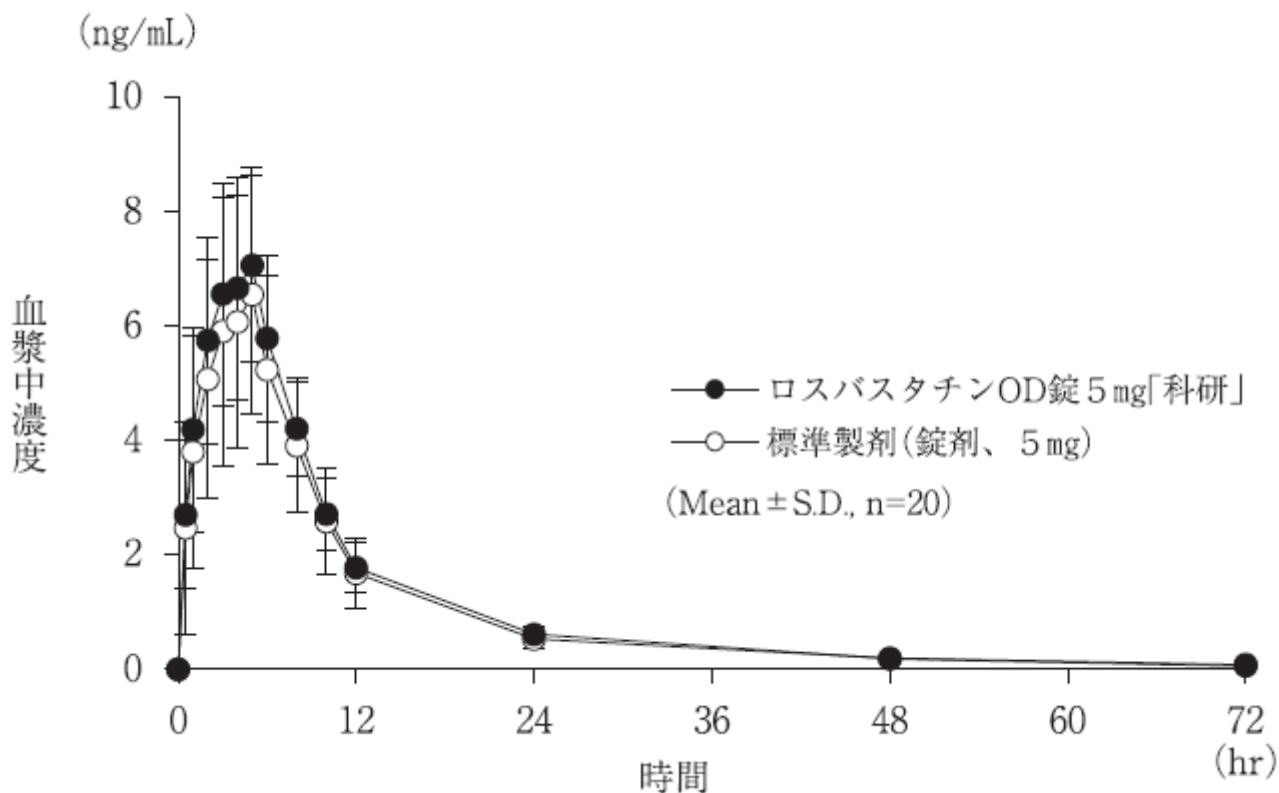


図 3-2 平均血漿中ロスバスタチン未変化体濃度推移 (水なしで服用)

表 3-1 薬物動態パラメータ（血漿中ロスバスタチン未変化体）（水で服用）

	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)
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」	72.76 ±26.81	6.39 ±2.34	4.6 ±1.0	16.2 ±10.2
標準製剤 (錠剤、5mg)	69.42 ±25.73	6.26 ±2.51	4.1 ±1.1	14.2 ±3.8

(Mean±S.D., n=20)

表 3-2 薬物動態パラメータ（血漿中ロスバスタチン未変化体）（水なしで服用）

	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)
ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」	81.56 ±17.09	7.28 ±1.78	4.4 ±1.1	14.4 ±2.9
標準製剤 (錠剤、5mg)	75.31 ±23.25	6.87 ±2.23	4.4 ±1.2	18.2 ±6.5

(Mean±S.D., n=20)

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 : 最終測定時点までの血漿中濃度－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

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「科研」 の溶出試験に関する資料

— 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基づく試験 —

【はじめに】

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「科研」 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」（平成 24 年 2 月 29 日改正 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 2）に従い、溶出試験を実施した。

【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：ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「科研」（ロット番号：6264003）

標準製剤：ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」（ロット番号：6265004）

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	50rpm
pH4.0	5,10,15,30	
pH6.8	5,10,15,30	
水	5,10,15,30	
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（ロスバスタチン OD 錠 5mg 「科研」）を対照としたロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「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、ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「科研」と標準製剤の溶出挙動が判定基準^{※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】

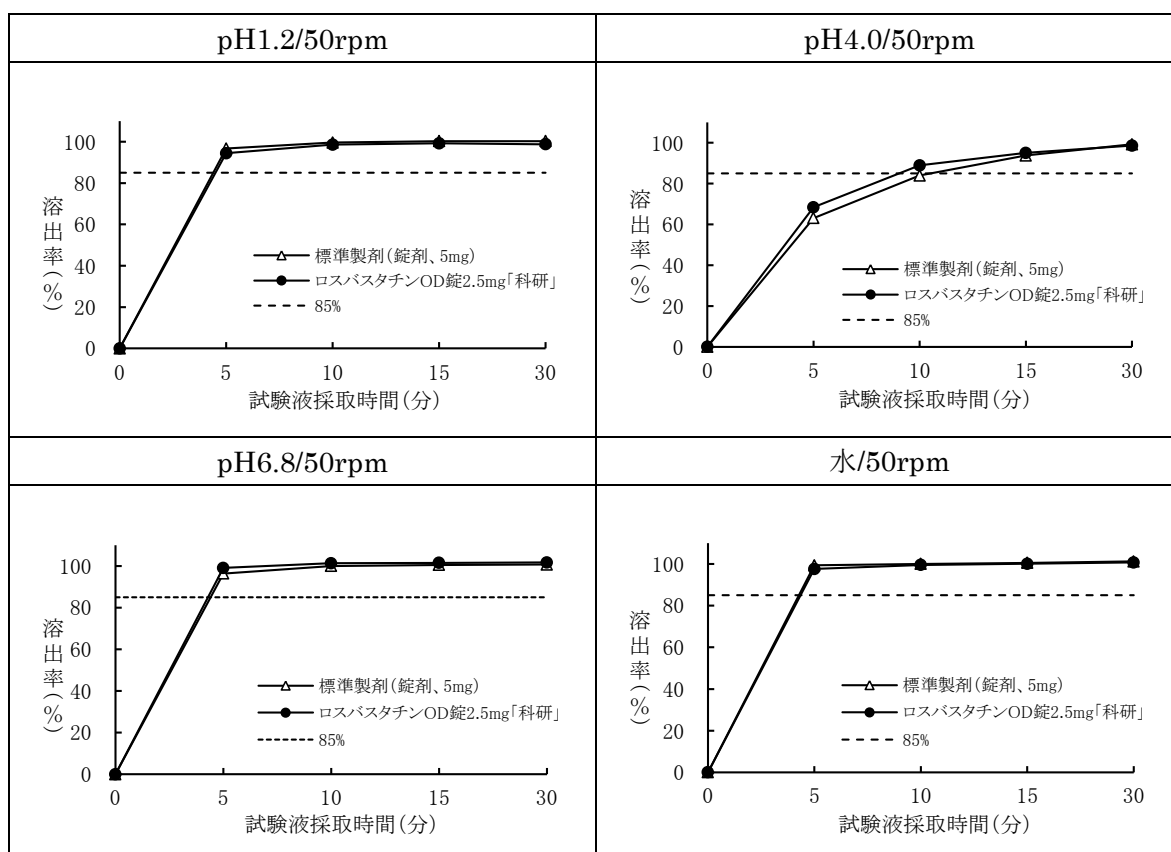


表 4-1：溶出挙動の同等性の判定結果 (1) 平均溶出率

回転数 (rpm)	50			
試験液	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
判定時間 (分)	15	15	15	15
試験製剤 (Ti:%)	99.2	95.0	101.5	100.1
標準製剤 (Ri:%)	100.3	93.7	100.5	100.5
差 (Ti-Ri) (%)	-1.1	1.3	1.0	-0.4
判定基準	85%以上 又は±10%	85%以上 又は±10%	85%以上 又は±10%	85%以上 又は±10%
判定	適合	適合	適合	適合

表 4-2：溶出挙動の同等性の判定結果 (2) 個々の溶出率

回転数 (rpm)	50				
試験液	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水	
判定時間 (分)	15	15	15	15	
試験製剤 溶出率 (%)	平均値	99.2	95.0	101.5	100.1
	最大値	101.4	97.6	103.9	102.2
	最小値	97.4	90.5	100.0	98.9
	最大差	+2.2	-4.5	+2.4	+2.1
判定基準	±15%超 (1個以下)	0個	0個	0個	0個
	±25%超	0個	0個	0個	0個
判定	適合	適合	適合	適合	

※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。

- (1) 平均溶出率；15分時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
- (2) 個々の溶出率；[最終比較時点における個々の溶出率] 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。