

ロサルヒド配合錠 LD「三和」
生物学的同等性試験

(株) 三和化学研究所

2014.04 作成

1. はじめに

日本人健康成人男子を対象に、ロサルヒド配合錠LD「三和」（以下、試験製剤）と先発医薬品プレミメント配合錠LD（以下、標準製剤）との生物学的同等性評価を行う目的で、2剤×2期のクロスオーバー法による絶食単回経口投与試験を行った。

試験は、平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施した。

2. 試験方法

2. 1. 治験薬

治験薬の一覧を表1に示す。

表1 治験薬一覧

	試験製剤	標準製剤
製品名	ロサルヒド配合錠LD「三和」	プレミメント配合錠LD
含有量	1錠中にロサルタンカリウムとして50mg、 ヒドロクロロチアジドとして12.5mgを含有する	
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠

2. 2. 方法

試験製剤と標準製剤をクロスオーバー法により、それぞれ1錠（ロサルタンカリウムとして50mg、ヒドロクロロチアジドとして12.5mg）を水200mLとともに健康成人男子22名に絶食単回経口投与し、血漿中未変化体濃度（ロサルタン未変化体及びヒドロクロロチアジド未変化体）をLC/MS/MS法にて測定した。

3. 試験結果

3. 1. ロサルタン

血漿中ロサルタン濃度をもとに算出した薬物動態パラメータの結果を表2に、被験者全体の平均血漿中ロサルタン濃度推移図を図1に示した。

試験製剤と標準製剤の母平均の比は AUC_{0-24h} で1.03、 C_{max} で0.92と生物学的同等の許容域0.80～1.25を満たしていた。生物学的同等性の判定パラメータである AUC_{0-24h} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.9412) \sim \log(1.0755)$ 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である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、生物学的同等性の判定パラメータである C_{max} については、対数値の平均値の差が $\log(0.9162)$ であり $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

3. 2. ヒドロクロロチアジド

血漿中ヒドロクロロチアジド濃度をもとに算出した薬物動態パラメータの結果を表3に、被験者全体の平均血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移図を図2に示した。

試験製剤と標準製剤の母平均の比は AUC_{0-24h} で0.98、 C_{max} で0.96と生物学的同等の許容域0.80～1.25を満たしていた。生物学的同等性の判定パラメータである AUC_{0-24h} 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 $\log(0.9354) \sim \log(1.0256)$ 及び $\log(0.8891) \sim \log(1.0544)$ 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である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

4. 結論

ロサルヒド配合錠LD「三和」及び標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠を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「三和」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

表2 薬物動態パラメータ (ロサルタン)

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	K _{el} (h ⁻¹)
ロサルヒド配合錠LD「三和」	451.89±154.61	199.38±99.70	1.68±1.00	2.42±0.90	0.310±0.075
標準製剤 (錠剤、50mg)	440.08±133.84	216.21±107.16	1.65±0.97	2.22±0.51	0.332±0.093

(Mean±S. D., n=22)

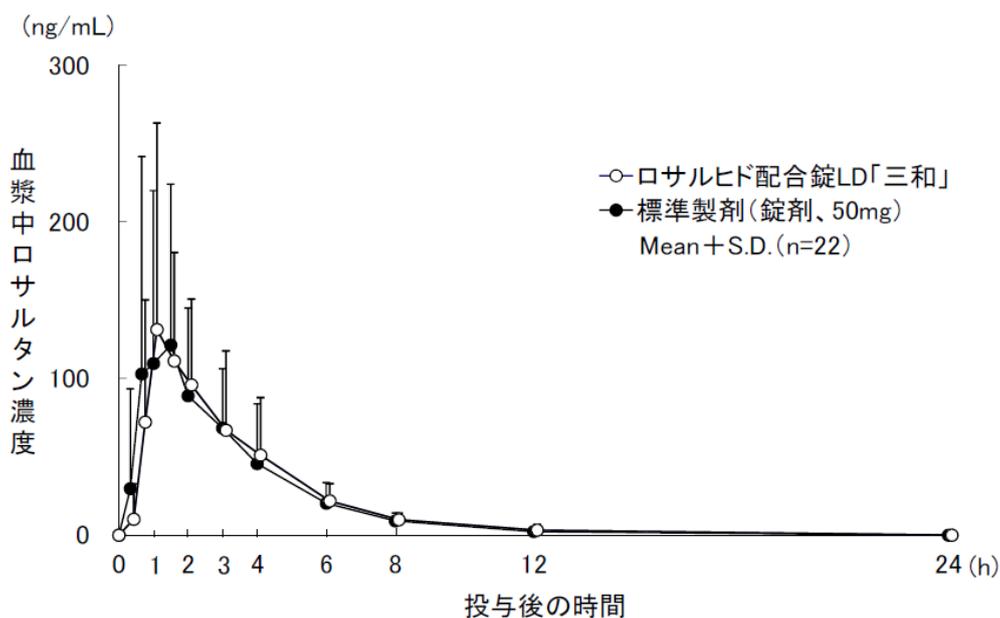


図1 血漿中ロサルタン濃度推移

表3 薬物動態パラメータ (ヒドロクロロチアジド)

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	K _{e1} (h ⁻¹)
ロサルヒド配合錠 LD「三和」	530.14±102.95	90.83±24.80	2.77±0.95	7.91±1.55	0.091±0.017
標準製剤 (錠剤、12.5mg)	542.49±124.12	94.54±24.99	2.95±0.94	8.14±1.50	0.088±0.016

(Mean±S.D., n=22)

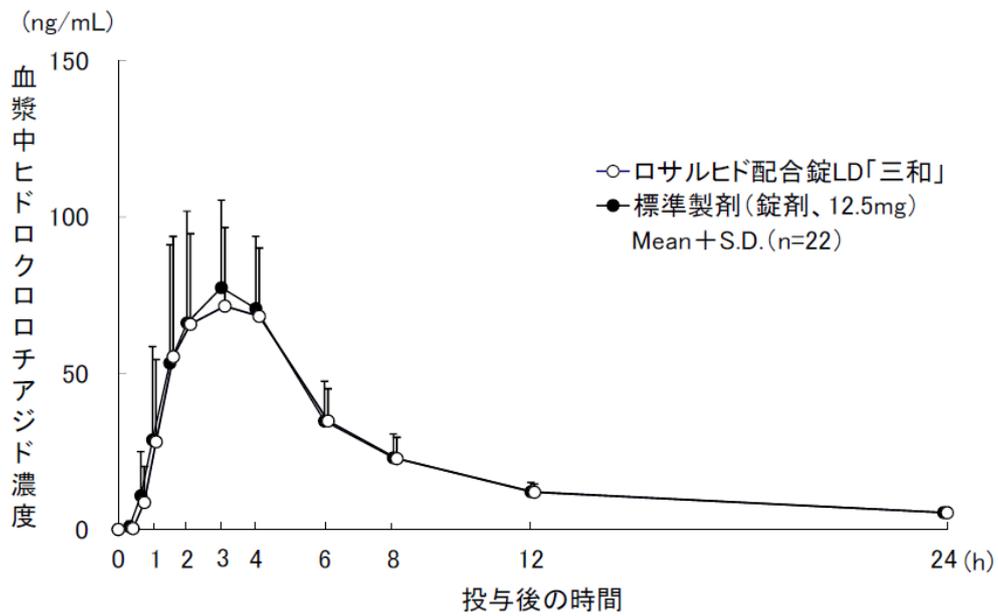


図2 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移