

## ピタバスタチンカルシウム錠 1mg/2mg/4mg 「フェルゼン」 生物学的同等性に関する資料

### 1. ピタバスタチンカルシウム錠 1mg 「フェルゼン」

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 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 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ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」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。

**製 剤** 試験製剤：ピタバスタチンカルシウム錠 1mg 「フェルゼン」(ロット番号：1212101)  
標準品：ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」(ロット番号：1312101)

**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

試験液	サンプリング時間(分)	回転数
pH1.2	5, 10, 15	50rpm
pH5.0		
pH6.8		
水		
pH6.8		100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

**測定方法** 液体クロマトグラフィー

### 試験結果

標準製剤（ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」）を対照としたピタバスタチンカルシウム錠 1mg 「フェルゼン」の溶出試験結果を次ページに示した。

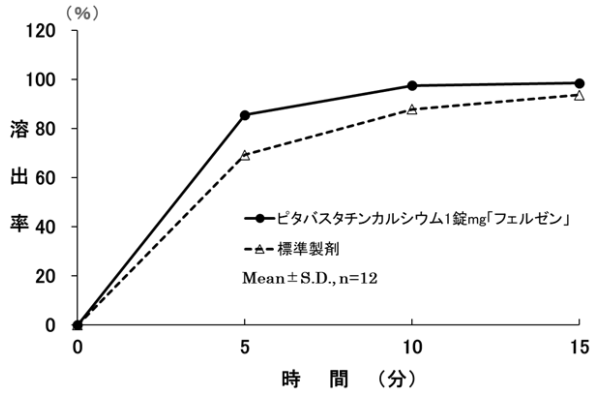
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、ピタバスタチンカルシウム錠 1mg 「フェルゼン」と標準製剤の溶出挙動が判定基準※に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

※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。(全ての試験条件で共通)

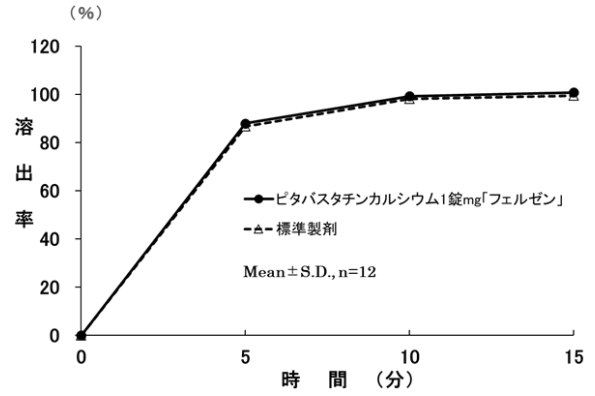
- 平均溶出率：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±10%の範囲にある。
- 個々の溶出率：[最終比較時点における個々の溶出率] 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%を超えるものがない。

各試験条件における両剤の平均溶出率

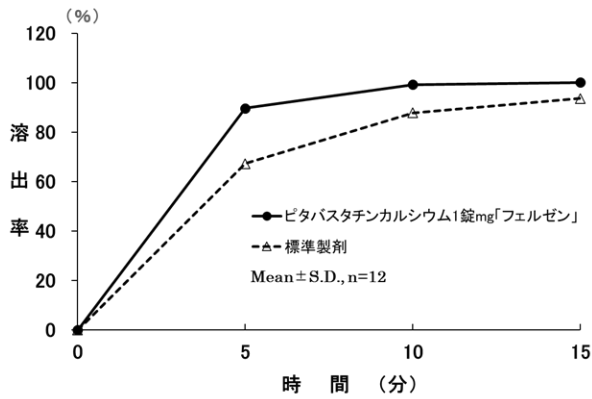
【pH1.2, 50rpm】



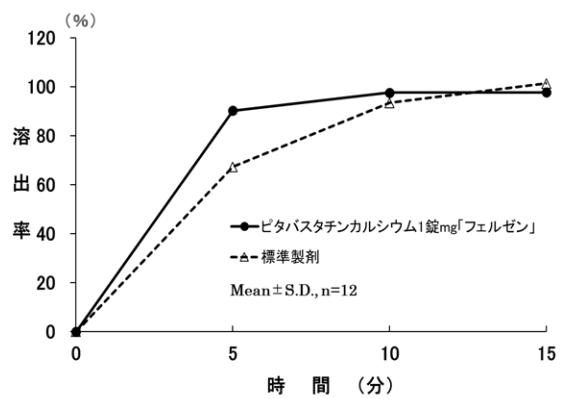
【pH5.0, 50rpm】



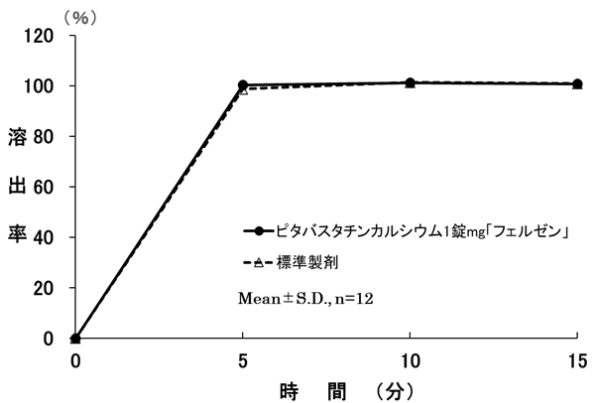
【pH6.8, 50rpm】



【水, 50rpm】



【pH6.8, 100rpm】



## 2. ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」

ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」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 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 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：ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」

標準製剤：1 錠中にピタバスタチンカルシウムを 2mg 含有する製剤

#### 2. 試験対象と投与方法

健康成人男子 36 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（ピタバスタチンカルシウム 2mg）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

投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2.5、4、8、12 及び 24 時間（計 11 時点）

### 【試験結果】

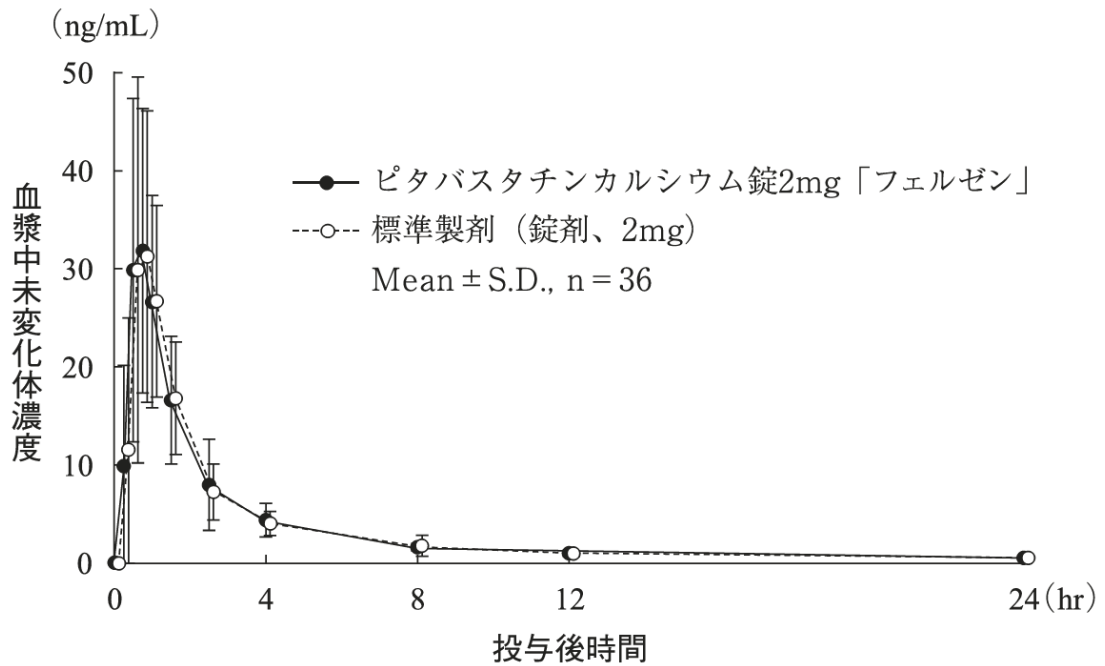
投与後の平均血漿中濃度推移を【図】に、薬物動態パラメータを【表】に示した。

AUC 及び Cmax の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ  $\log(0.9828) \sim \log(1.0665)$  及び  $\log(0.9313) \sim \log(1.2034)$  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 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の生物学的同等性が認められた。

### 【結論】

ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」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、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

【図】 血漿中薬物濃度の推移



【表】 薬物動態パラメータ

(平均値±SD, n=36)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「フェルゼン」	80.6 ± 21.9	36.3 ± 14.2	0.9 ± 0.7	11.0 ± 2.6
標準製剤（錠剤、2mg）	79.7 ± 24.9	35.0 ± 15.7	0.8 ± 0.5	11.0 ± 3.3

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> : 投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度

T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

### 3. ピタバスタチンカルシウム錠 4mg 「フェルゼン」

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 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 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ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」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。

**製 剤** 試験製剤：ピタバスタチンカルシウム錠 4mg 「フェルゼン」(ロット番号：1310201)  
標準品：ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」(ロット番号：1312101)

**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

試験液	サンプリング時間(分)	回転数
pH1.2	5, 10, 15	50rpm
pH5.0		
pH6.8		
水		
pH6.8		100rpm
試験液温	37.0±0.5℃	
ベッセル数	12 ベッセル	

**測定方法** 液体クロマトグラフィー

#### 試験結果

標準製剤（ピタバスタチンカルシウム錠 2mg 「フェルゼン」）を対照としたピタバスタチンカルシウム錠 4mg 「フェルゼン」の溶出試験結果を次ページに示した。

※pH6.8/100rpm は、100rpm で実施すべき試験液性において、パドル法、50rpm の溶出試験で、30 分以内に試験製剤、標準製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

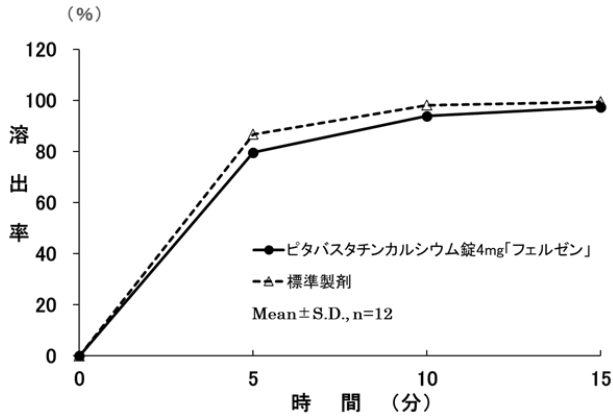
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、ピタバスタチンカルシウム錠 4mg 「フェルゼン」と標準製剤の溶出挙動が判定基準\*に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

※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。(全ての試験条件で共通)

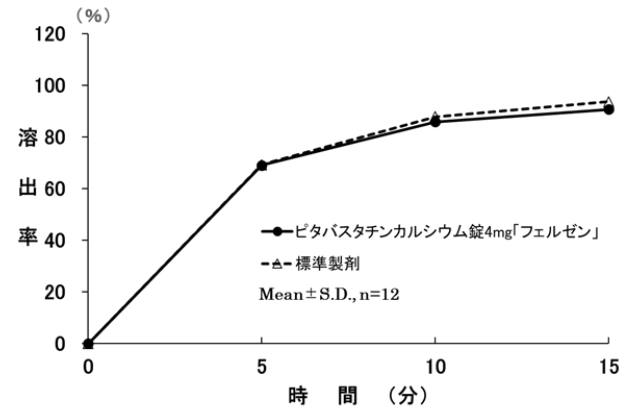
- (1) 平均溶出率：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±10%の範囲にある。
- (2) 個々の溶出率：[最終比較時点における個々の溶出率] 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%を超えるものがない。

各試験条件における両剤の平均溶出率

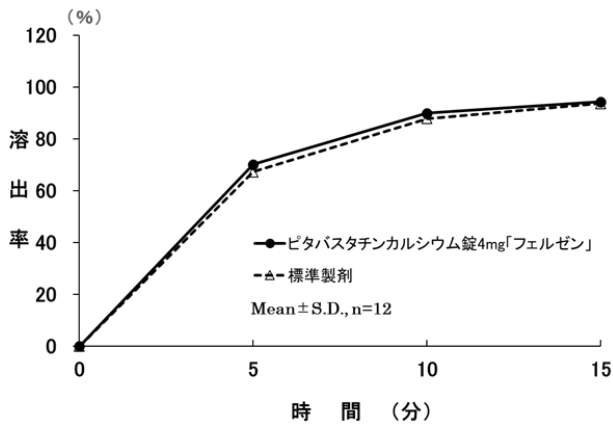
【pH1.2, 50rpm】



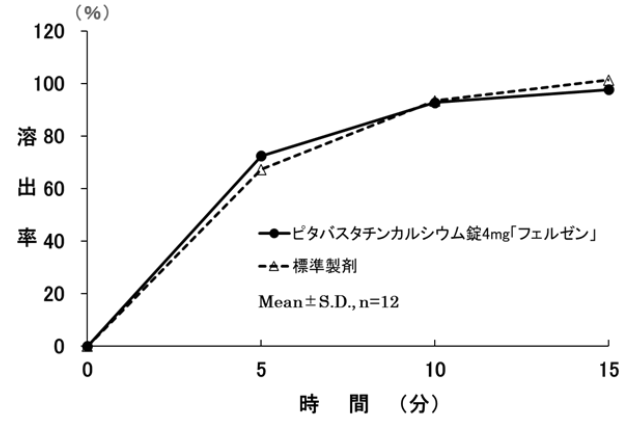
【pH5.0, 50rpm】



【pH6.8, 50rpm】



【水, 50rpm】



(2022年10月作成)