

ロスバスタチン錠 2.5mg / 5mg 「フェルゼン」

生物学的同等性に関する資料

1. ロスバスタチン錠 2.5mg 「フェルゼン」

ロスバスタチン錠 2.5mg 「フェルゼン」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 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ロスバスタチン錠 5mg 「フェルゼン」を標準製剤として比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は等しく、生物学的に同等と判定された。

治験薬剤 試験製剤： ロスバスタチン錠 2.5mg 「フェルゼン」
標準製剤： ロスバスタチン錠 5mg 「フェルゼン」

試験条件 試験法： パドル法
回転数： 50rpm
試験液： 日本薬局方 溶出試験 第 2 液 (pH6.8)
試験液量： 900 mL

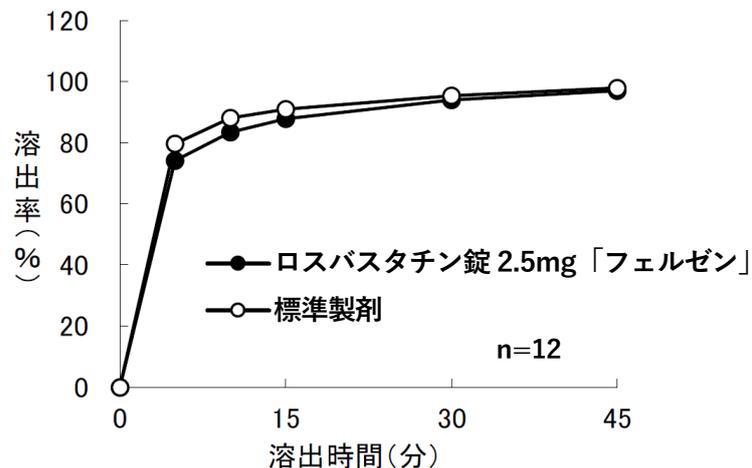
測定方法 液体クロマトグラフィー

試験結果

1) 平均溶出率

pH6.8/50rpm における平均溶出率 (%)

時間	5分	10分	15分	30分	45分
試験製剤	74.1	83.4	87.8	93.9	97.0
標準製剤	79.6	88.0	91.0	95.3	97.9



2) 判定結果

溶出試験条件（下記 A.および B.の基準）を満たしたため、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

A. 平均溶出率（表 1）

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、または 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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

B. 個々の溶出率（表 2）

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

表 1 試験製剤および標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率		判定
方法	回転数	試験液	採取時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50rpm	pH6.8	15分	91.0%	87.8%	範囲内

(n=12)

表 2 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

判定時間	平均溶出率	個々の溶出率			判定
		最小~最大	$\pm 15\%$ を超える個数	$\pm 25\%$ を超える個数	
15分	87.8%	76.2~93.4%	0	0	適合

(n=12)

結論

ロスバスタチン錠 2.5mg「フェルゼン」およびロスバスタチン錠 5mg「フェルゼン」の溶出挙動は同等であると評価され、両製剤の生物学的同等性が確認された。

2. ロスバスタチン錠 5mg 「フェルゼン」

ロスバスタチン錠 5mg 「フェルゼン」と標準製剤（5mg）の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾（以下、「ガイドライン」）に従い、日本人健康成人男子を対象として絶食時に経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度の推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬剤

試験製剤としてロスバスタチン錠 5mg 「フェルゼン」を、標準製剤として Crestor 錠 5mg（アストラゼネカ株式会社）を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 24 名を被験者とした。但し、1 例の中止例が生じたため、最終的に 23 名の被験者を解析対象とした（表 1：年齢、BMI）。

3. 試験計画

投与スケジュールを表 1 に示した。試験は 2 群 2 期のラテン方格法により行い、休薬期間は 10 日間とした。また、当初は被験者 24 名を 2 群（各 12 名）に無作為に割り付けたが、1 例の中止例により最終的には 12 名と 11 名の 2 群となった。

4. 投与方法および投与量

投与スケジュールに従い、各製剤とも 1 錠（ロスバスタチンとして 5 mg）を水 150 mL と共に服用した。なお、投与前 10 時間以上および投与後 4 時間は絶食とした。

5. 血液試料採取方法

血漿中薬物濃度測定用の採血は、投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48 および 72 時間の計 13 回行った。採血については、前腕静脈よりヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて 7 mL 採取し、冷却遠心分離により得られた血漿を分取して測定まで -70°C 以下で凍結保存した。

6. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

ロスバスタチンを測定対象として LC-MS/MS 法により測定した。なお、定量限界（0.0200 ng/mL）未満の測定値は「0」として解析した。

7. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、AUCt および Cmax を用いた。AUCt は台形法により、Cmax は血漿中ロスバスタチン濃度の最高実測値とした。また、統計解析は、ガイドラインおよび文献²⁻⁴⁾の方法に準じて行った。

判定パラメータの AUCt および Cmax について、試験製剤と標準製剤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であると判定した。

【表 1】 被験者の年齢・体重 および 投与スケジュール

被験者	年齢 (歳)	BMI	投与スケジュール		
			I 期	休薬	II 期
1	32	20.6	試験製剤 1錠	10 日 間	標準製剤 1錠
2	31	21.9			
3	29	22.5			
4	22	23.4			
5	23	24.3			
6	23	19.9			
7	32	21.5			
8	24	19.3			
9	34	21.0			
10	32	20.3			
11	33	19.0			
12	22	21.9			
13	28	20.6	標準製剤 1錠		試験製剤 1錠
14	21	22.3			
15	28	21.0			
16	28	22.8			
17	32	19.8			
18	24	19.0			
19	28	20.2			
20	25	20.5			
21	24	23.8			
22	24	10.6			
23	27	22.2			

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を図 1 および表 2 に、また、薬物動態パラメータを表 3 に示した。

両製剤とも、投与後に血漿中ロスバスタチン濃度が上昇し、試験製剤で 4.7 ± 0.7 時間、標準製剤で 4.6 ± 1.0 時間に T_{max} に達した。また、 C_{max} は、試験製剤で 6.35 ± 3.13 ng/mL、標準製剤で 6.08 ± 2.49 ng/mL であった。 AUC_t は、試験製剤で 62.24 ± 24.72 ng·hr/mL、標準製剤で 63.43 ± 25.27 ng·hr/mL であった。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を表4に示した。

また、得られたAUCtおよびCmaxについて、試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を表5に示した。

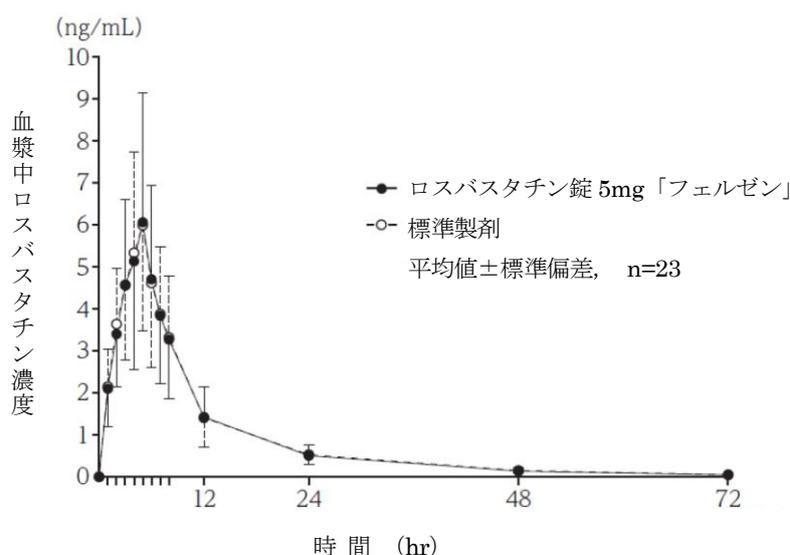
試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、AUCtで $\log(0.92) \sim \log(1.05)$ 、Cmaxでは $\log(0.91) \sim \log(1.13)$ であり、いずれもガイドラインで要求される $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

3. 安全性

標準製剤が投与された24例のうち、1例に臨床検査値の異常(1件)を認めたが、治験薬との因果関係は否定できると判定された。一方、試験製剤を投与された23例には有害事象は認められなかった。

また、両剤とも、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

【図1】 平均血漿中濃度の推移



【表2】 被験製剤と標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤	血漿中濃度 (ng/mL)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	24	48	72
試験製剤	2.10	3.40	4.58	5.14	6.06	4.70	3.84	3.27	1.42	0.50	0.14	0.05
標準製剤	0.91	1.27	2.03	2.59	3.08	2.25	1.62	1.40	0.73	0.21	0.05	0.03
標準製剤	2.15	3.64	4.56	5.34	6.00	4.62	3.88	3.32	1.41	0.53	0.15	0.05
試験製剤	0.90	1.33	1.79	2.41	2.52	2.01	1.61	1.47	0.70	0.22	0.07	0.02

(n=23)

【表 3】 被験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータ

薬 剤	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
試験製剤	62.24±24.72	6.35±3.13	4.7±0.7	13.5±2.5
標準製剤	63.43±25.27	6.08±2.49	4.6±1.0	14.1±2.6

(平均値±標準偏差, n=23)

【表 4】 分散分析 (判定パラメータ : Cmax、AUCt)

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	検定 (p 値)
AUCt	被験者変動 群または持込効果 被験者/群	1	0.003059	0.003059	0.0720	0.7911
		21	0.891992	0.042476	12.4345	0.0000
	薬剤 時期 残差	1	0.000600	0.000600	0.1757	0.6794
		1	0.003748	0.003748	1.0973	0.3068
		21	0.071735	0.003416	—	—
					—	—
Cmax	被験者変動 群または持込効果 被験者/群	1	0.000647	0.000647	0.0147	0.9045
		21	0.921400	0.043876	5.1561	0.0002
	薬剤 時期 残差	1	0.000726	0.000726	0.0853	0.7731
		1	0.005470	0.005470	0.6428	0.4317
		21	0.178702	0.008510	—	—
					—	—

※「—」: 該当しない (算出しない)

【表 5】 両製剤の平均値 (対数) の差の 90%信頼区間

パラメータ	90%信頼区間
AUCt	log (0.92) ~ log (1.05)
Cmax	log (0.91) ~ log (1.13)

※ガイドラインの規定 : log (0.80) ~ log (1.25)

Ⅲ. 結論

健康成人男子 23 名を対象とし、ロスバスタチン錠 5mg「フェルゼン」と Crestor 錠 5mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUCt および Cmax により両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

その結果、AUCt および Cmax の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、ガイドラインに規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

(文献)

- 1) 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：別紙（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）
- 2) 江島昭、ほか：生物学的同等性の試験方法についての解説．医薬品研究 13：1106-1119, 1982
- 3) 江島昭、ほか：生物学的同等性の試験方法についての解説 —統計解析 その 2—．医薬品研究 13：1267-1271, 1982
- 4) 江島昭、ほか：生物学的同等性の試験方法についての解説 —統計解析 その 3—．医薬品研究 15：123-133, 1984

(2019 年 1 月 作成)