

サルポグレラート塩酸塩錠 100mg「F」の生物学的同等性試験 —経口投与—

サルポグレラート塩酸塩錠 100mg「F」と標準製剤の生物学的同等性を、両製剤を経口投与した後の血漿中サルポグレラート濃度を指標として比較検討した。

1. 試験条件

- 試験製剤 サルポグレラート塩酸塩錠 100mg「F」（富士製薬工業株式会社）
- 標準製剤

いずれも1錠中、サルポグレラート塩酸塩として100mgを含有する。

被験者：健康成人男性18名

投与方法：12時間以上の絶食後、単回経口投与

投与量：1錠

採血時間：投与前、投与後15、30、45、60、90、120、180、240分までの合計9時点

試験方法：非盲検クロスオーバー法

2. 試験結果

両製剤投与後の血漿中薬物濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。

3. 考察

サルポグレラート塩酸塩錠 100mg「F」及び標準製剤の生物学的同等性を、両製剤を経口投与した後の血漿中薬物濃度を指標として検討した。

その結果、試験製剤は投与後 0.53 ± 0.15 時間、標準製剤は投与後 0.51 ± 0.13 時間にそれぞれ最高値 $0.62 \pm 0.18 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.64 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ に達し、以後消失した。AUC_{0-4hr} は試験製剤で $0.53 \pm 0.16 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、標準製剤で $0.54 \pm 0.17 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。個々の被験者における両製剤投与後の血漿中薬物濃度-時間曲線は同様の推移を示し、特に大きく異なる推移を示した例は認められなかった。また、試験製剤と標準製剤の AUC_{0-4hr}、C_{max} 及び T_{max} について有意な差は認められなかった。よって、両製剤は生物学的に同等であると判断され、両製剤を経口投与した際には同等の薬効を示すと推察された。

表. 薬物動態パラメータ (単回経口投与)

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-4hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-\infty} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-4hr/\infty} (%)
試験製剤	0.62 ± 0.18	0.53 ± 0.16	0.55 ± 0.16	96.4 ± 2.3
標準製剤	0.64 ± 0.20	0.54 ± 0.17	0.56 ± 0.17	96.8 ± 1.7

	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT _{0-4hr} (hr)	MRT _{\infty} (hr)	Kel
試験製剤	0.53 ± 0.15	0.95 ± 0.25	1.02 ± 0.27	1.20 ± 0.32	0.77 ± 0.15
標準製剤	0.51 ± 0.13	0.97 ± 0.28	0.97 ± 0.20	1.17 ± 0.20	0.77 ± 0.20

(mean \pm S. D., n=18)

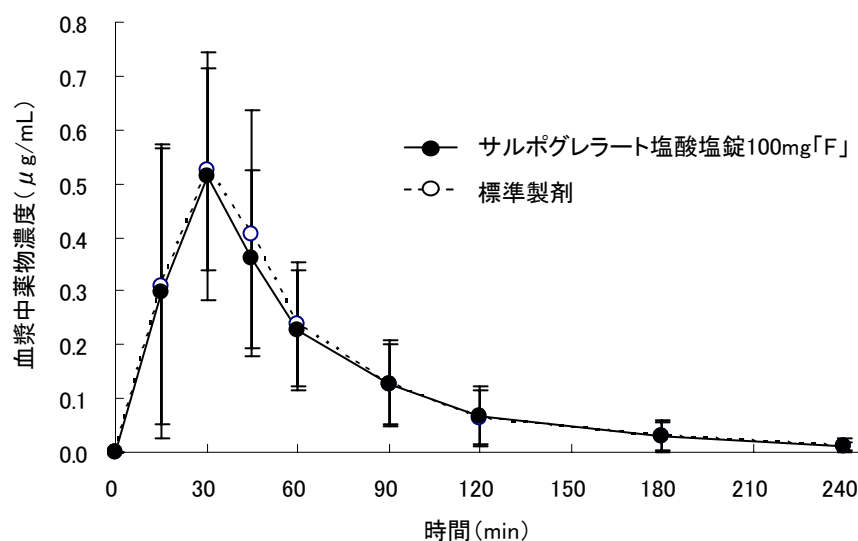


図. 血漿中薬物濃度推移

サルポグレラート塩酸塩錠 100mg 「F」の生物学的同等性試験 — 溶出試験 —

サルポグレラート塩酸塩錠 100mg 「F」の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤とサルポグレラート塩酸塩錠 100mg 「F」を試験製剤とし、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)に従い生物学的同等性試験を実施した。

1. 試験条件

- 試験製剤 サルポグレラート塩酸塩錠 100mg 「F」(富士製薬工業株式会社)
- 標準製剤

いずれも1錠中、サルポグレラート塩酸塩として100mgを含有する。

試験法：日局一般試験法 溶出試験法第2法(バドル法)

回転数：毎分50及び100回転(pH1.2のみ)

温度：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：第十五改正日本薬局方の溶出試験第1液(pH1.2)

薄めたMcIlvaineの緩衝液(pH3.0)

第十五改正日本薬局方の溶出試験第2液(pH6.8)

水

ベッセル数：各12ベッセル

測定方法：紫外可視吸光度測定法

2. 結果及び考察

試験製剤及び標準製剤を用いて溶出試験を実施した(n=12)。各試験条件における個々の製剤の平均溶出曲線を図1~5に示した。以上の結果より、両製剤は溶出試験において同等であると判断した。

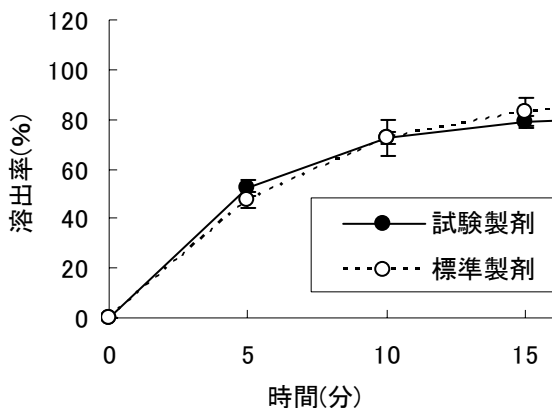


図1. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

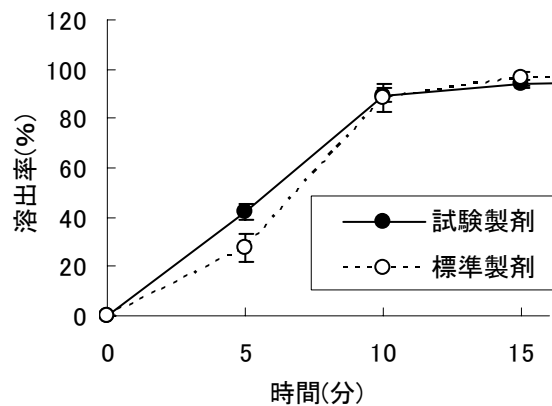


図2. 溶出試験結果 (pH3.0, 50rpm)

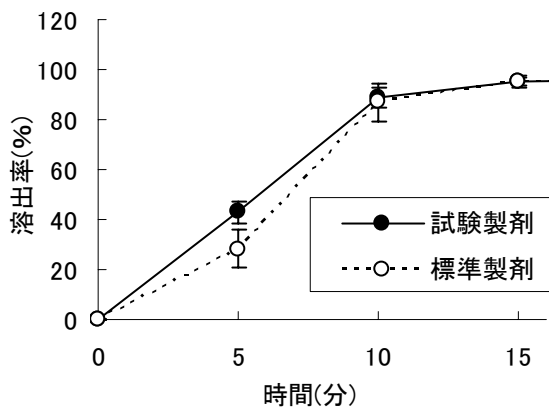


図3. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

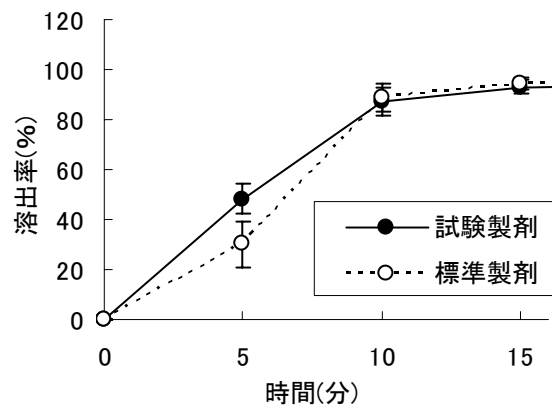


図4. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

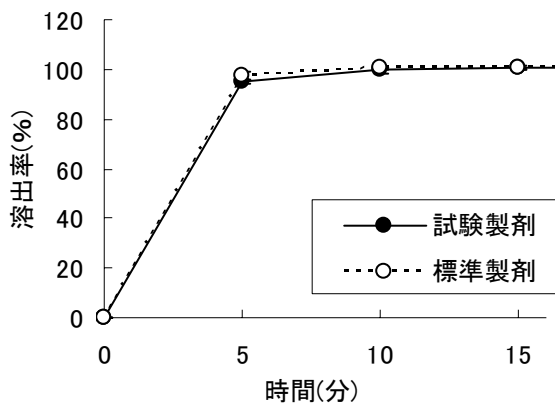


図5. 溶出試験結果 (pH1.2, 100rpm)

表. 溶出試験の判定結果

回転数 (回転/分)	試験液	ガイドライン の判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定
					(±%)	下限～上限		
50	pH1.2	②	10	72.5	15	57.5～87.5	72.2	適合
			15	82.7	15	67.7～97.7	79.1	
50	pH3.0	①	15	96.4	15	81.4～111.4	94.3	適合
50	pH6.8		15	95.3		80.3～110.3	95.1	適合
50	水		15	94.8		79.8～109.8	93.2	適合
100	pH1.2		15	100.4		85.4～115.4	100.7	適合

《参考》同等性カイドライン (2008年 医薬品製造販売指針 p254)

- ① 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合
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±15%の範囲にある。
- ② 標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。
- ③ 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合
以下のいずれかの基準に適合する。
 - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。
 - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、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適当な時点、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が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。
 - c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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適当な時点、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が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。