

日本薬局方ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド錠

ロサルヒド配合錠 HD「EP」の 生物学的同等性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

【要 約】

ロサルヒド配合錠 HD「EP」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100mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中ロサルタン未変化体、活性代謝物であるカルボン酸体濃度及びヒドロクロロチアジド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、ガイドライン*の判定基準に適合し、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

※ 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 薬食審査発0229第10号

血漿中濃度比較試験

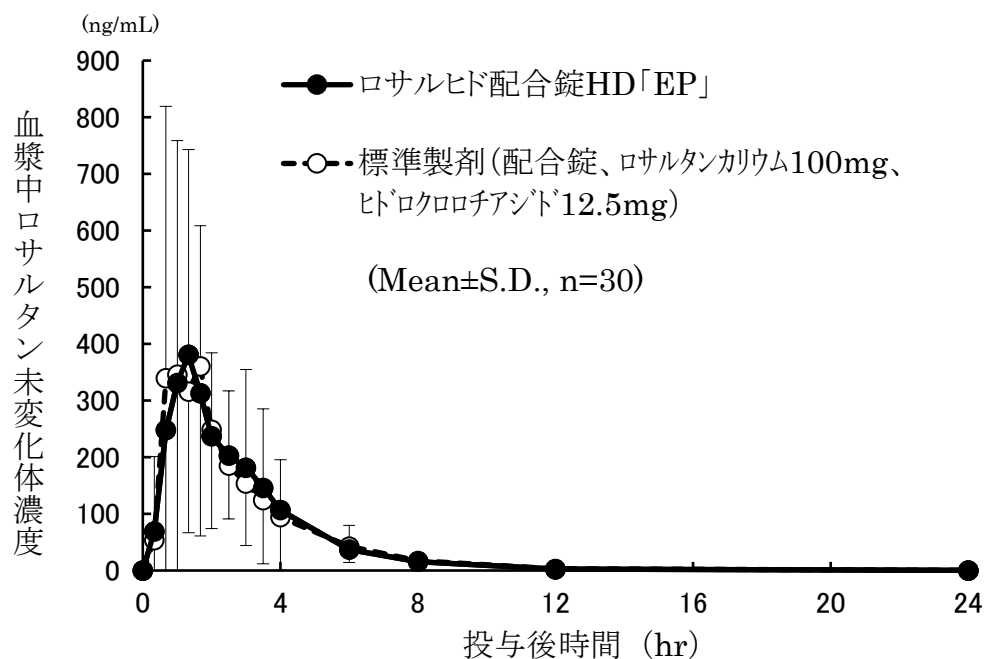
ロサルヒド配合錠 HD「EP」と標準製剤を、クロスオーバー法に従い健康成人男子23名に絶食時単回経口投与し〔投与量：1錠（ロサルタンカリウムとして100mg及びヒドロクロロチアジドとして12.5mg）、水200mL〕、採取した血漿中のロサルタン未変化体濃度、ヒドロクロロチアジド濃度及び副次評価項目であるロサルタンの活性代謝物であるカルボン酸体（イミダゾール環の5-ヒドロキシメチル基の酸化物）濃度をLC/MS/MS法により測定した。

測定結果に基づき、比較検討した結果、同等性評価における判定パラメータである AUC_{0-24} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、ロサルタン未変化体でそれぞれ $\log(0.942)\sim\log(1.036)$ 、 $\log(0.811)\sim\log(1.196)$ 、ヒドロクロロチアジドでそれぞれ $\log(0.890)\sim\log(1.015)$ 、 $\log(0.833)\sim\log(1.045)$ であり、上記ガイドラインの判定基準〔 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ 〕を満たしていた。

また、副次評価項目であるロサルタンカルボン酸体濃度の測定結果についても同様の評価を行った結果、同等性評価における判定パラメータである AUC_{0-24} 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 $\log(0.940)\sim\log(1.033)$ 、 $\log(0.932)\sim\log(1.092)$ であり、上記ガイドラインの判定基準〔 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ 〕を満たしていた。

これより、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

1. 血漿中ロサルタン未変化体濃度推移



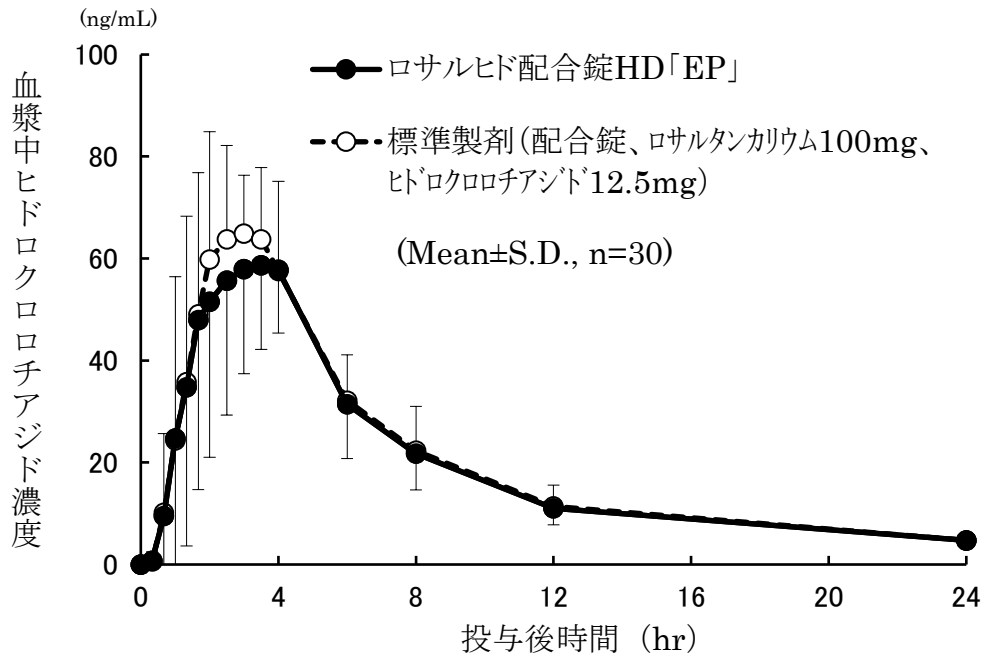
血漿中ロサルタン未変化体濃度推移

血漿中ロサルタン未変化体の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Kel (hr ⁻¹)
ロサルヒド配合錠 HD「EP」	1082.9± 372.0	676.72± 296.04	1.74± 0.99	1.82± 0.52	0.4149± 0.1310
標準製剤 (配合錠、ロサルタンカリウム 100mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg)	1083.2± 327.2	720.91± 371.25	1.56± 0.77	1.95± 0.55	0.3842± 0.1132

(Mean±S.D., n=23)

2. 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移



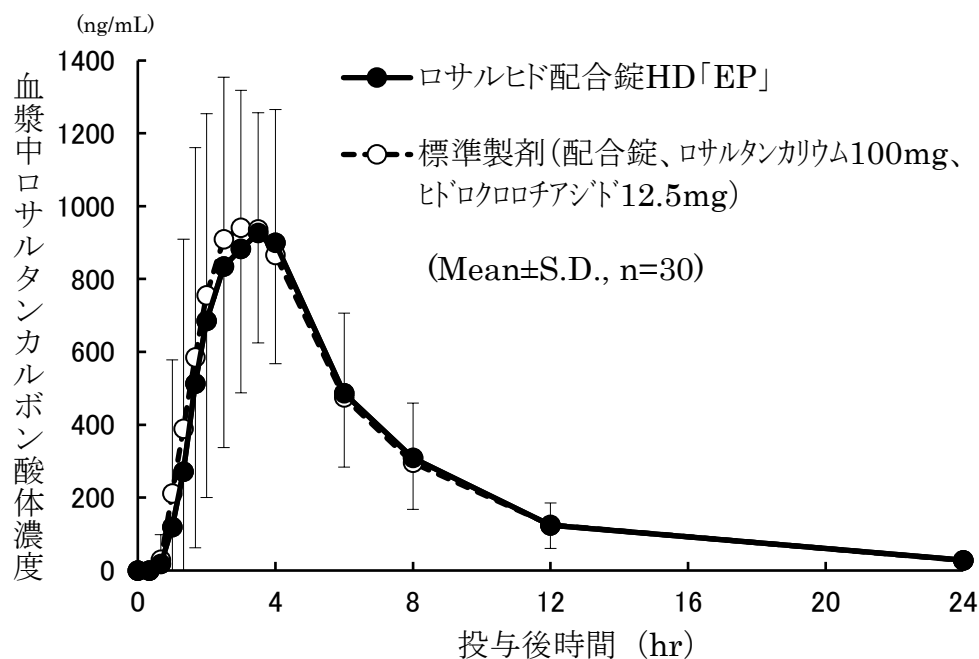
血漿中ヒドロクロロチアジド濃度推移

血漿中ヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Kel (hr ⁻¹)
ロサルヒド配合錠 HD「EP」	463.6± 102.9	74.18± 23.15	3.03± 1.61	7.48± 1.35*	0.0955± 0.0164*
標準製剤 (配合錠、ロサルタンカリウム 100mg、ヒドロクロロチアジド 12.5mg)	483.9± 85.4	77.76± 17.85	2.80± 1.10	7.22± 1.04	0.0980± 0.0142

(Mean±S.D., n=23 ※n=22)

3. 血漿中ロサルタンカルボン酸体濃度推移



血漿中ロサルタンカルボン酸体濃度推移

血漿中ロサルタンカルボン酸体の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Kel (hr ⁻¹)
ロサルヒド配合錠 HD 「EP」	6099.4± 1331.2	1187.23± 312.60	3.03± 0.95	4.71± 0.53	0.1490± 0.0162
標準製剤 (配合錠、ロサルタンカリウム 100mg、ヒドロクロチアジド 12.5mg)	6200.9± 1318.7	1191.28± 344.52	2.96± 1.28	4.76± 0.54	0.1473± 0.0166

(Mean±S.D., n=23)