

ソタロール塩酸塩錠 40mg 「TE」
ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」につき、「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 号に従い、標準製剤との生物学的同等性を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」

標準製剤：ソタコール錠 80mg

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数：50rpm

試験液：①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

④水

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」及びソタコール錠 80mg の平均溶出曲線の比較を図 1 に、比較時点における平均溶出率の比較を表 1 に示した。

ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」及びソタコール錠 80mg の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

なお、パドル法 100rpm での溶出試験を実施すべき試験液において、50rpm の試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の試験を省略した。

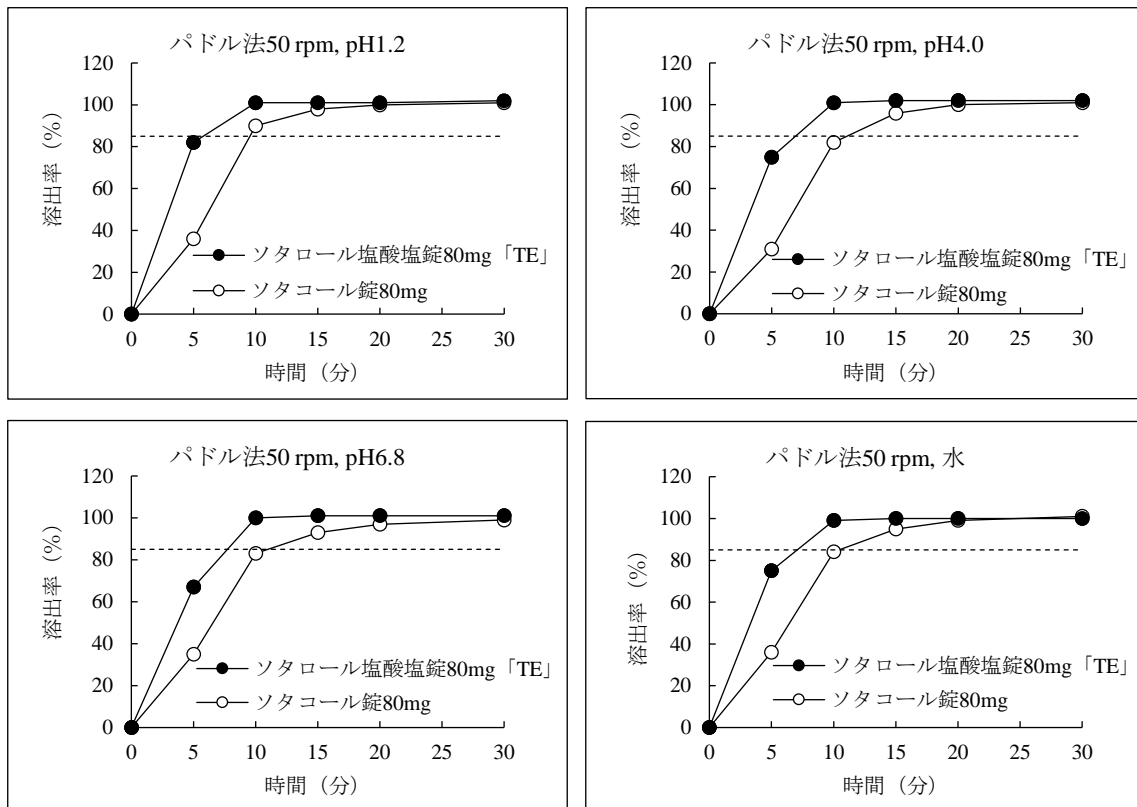


図1 各試験条件におけるソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」及びソタコール錠 80mg の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表1 試験製剤 (ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」) 及び標準製剤 (ソタコール錠 80mg) の比較時点における平均溶出率の比較 (n=12)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)			判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15分	101	98	3	適合
	pH4.0	15分	102	96	6	適合
	pH6.8	15分	101	93	8	適合
	水	15分	100	95	5	適合

判定基準：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 \pm 15%の範囲にある。

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男子を対象に、ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」 及びソタコール錠 80mg について、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法にてそれぞれ 1 錠を絶食単回経口投与し、血漿中ソタロール未変化体濃度を測定した。AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を推定し、両製剤の生物学的同等性を評価した。

4.2 試験結果

ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」 及びソタコール錠 80mg の血漿中ソタロール未変化体濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを図 2 及び表 2 に、同等性判定パラメータである AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

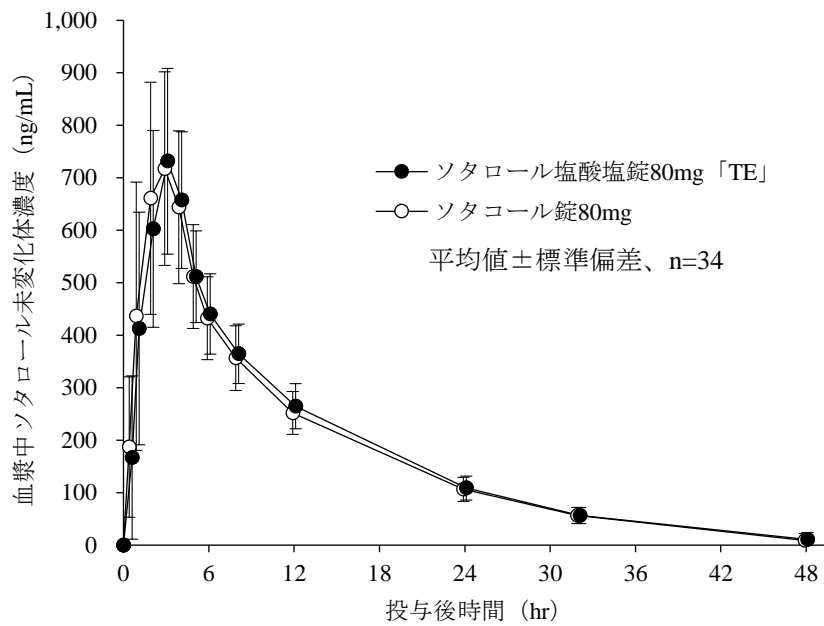


図 2 血漿中ソタロール未変化体濃度推移

表2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	kel (l/hr)
ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」	8619±1345	786±142	2.9±0.8	9.1±1.3	0.0779 ±0.0116
ソタコール錠 80mg	8502±1421	832±193	2.7±0.9	9.4±1.6	0.0755 ±0.0115

(平均値±標準偏差、n=34)

表3 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間

	AUC ₀₋₄₈	C _{max}
対数変換値の平均値の差	log(1.0200)	log(0.9522)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9824)~log(1.0590)	log(0.8919)~log(1.0167)

4.3 結論

ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」 及びソタコール錠 80mg について、同等性判定パラメータである AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} は、いずれも対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。

ソタロール塩酸塩錠 40mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

ソタロール塩酸塩錠 40mg 「TE」 は、既に上市されている同一有効成分を含有する錠剤との生物学的同等性が確認されたソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」と同一処方であることから、「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 号に従い、ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」を標準製剤として溶出挙動を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：ソタロール塩酸塩錠 40mg 「TE」

標準製剤：ソタロール塩酸塩錠 80mg 「TE」

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数：50rpm

試験液：①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

④水

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」及びソタロール塩酸塩錠 80mg「TE」の平均溶出曲線の比較を図 3 に、比較時点における平均溶出率の比較を表 4 に、最終比較時点におけるソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」の個々の溶出率を表 5 に示した。

ソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」及びソタロール塩酸塩錠 80mg「TE」の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は同等と判断されたことから、生物学的に同等と判断された。

なお、パドル法 100rpm での溶出試験を実施すべき試験液において、50rpm の試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の試験を省略した。

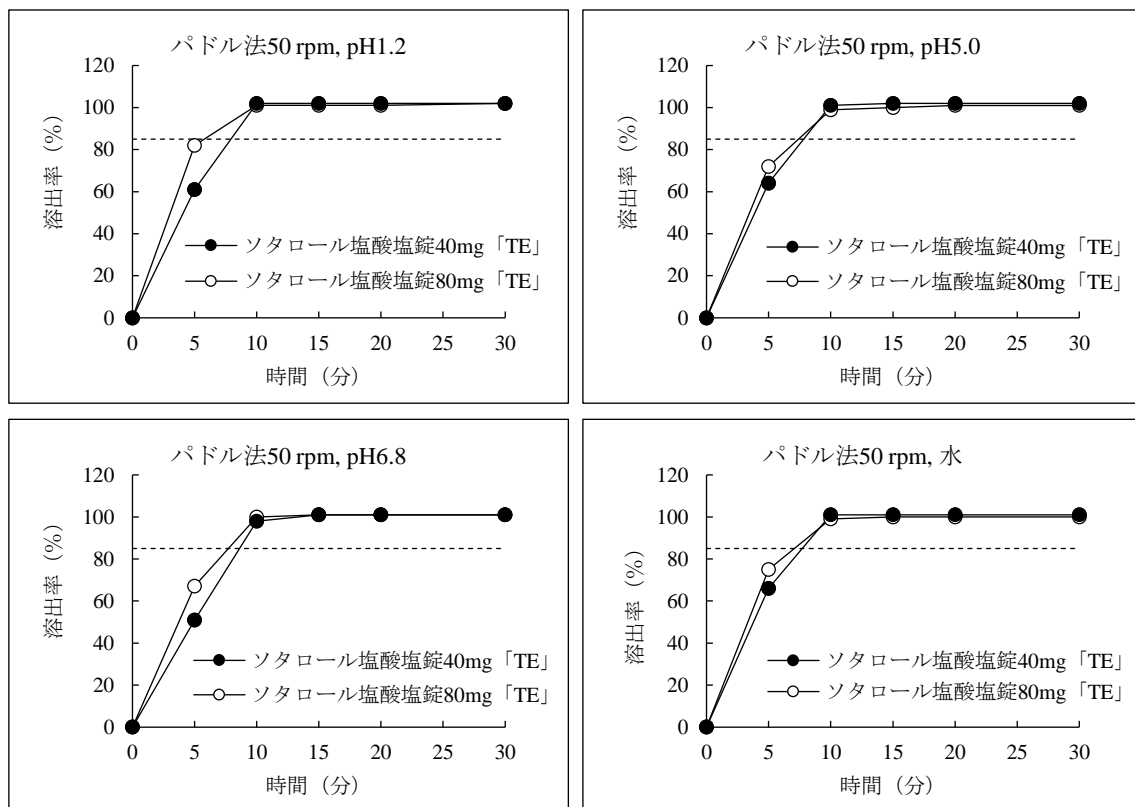


図 3 各試験条件におけるソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」及びソタロール塩酸塩錠 80mg「TE」の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表4 試験製剤（ソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」）及び標準製剤（ソタロール塩酸塩錠 80mg「TE」）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)			判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15分	102	101	1	適合
	pH5.0	15分	102	100	2	適合
	pH6.8	15分	101	101	0	適合
	水	15分	101	100	1	適合

判定基準：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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

表5 最終比較時点におけるソタロール塩酸塩錠 40mg「TE」の平均溶出率と個々の溶出率の比較

試験条件	最終比較時点	錠剤 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	平均値	差の最大値	判定
パドル法 50rpm pH1.2	15分	個々の溶出率(%)	102	101	102	101	102	102	103	102	104	102	102	102	102	—	適合
		平均値との差(%)	0	1	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0	—	2	
パドル法 50rpm pH5.0	15分	個々の溶出率(%)	102	102	103	101	101	101	101	102	102	102	102	101	102	—	適合
		平均値との差(%)	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	—	1	
パドル法 50rpm pH6.8	15分	個々の溶出率(%)	101	101	101	98	97	102	102	101	101	101	102	101	101	—	適合
		平均値との差(%)	0	0	0	3	4	1	1	0	0	0	1	0	—	4	
パドル法 50rpm 水	15分	個々の溶出率(%)	101	101	102	101	101	101	101	101	101	102	101	101	101	—	適合
		平均値との差(%)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	—	1	

判定基準：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。