

クラリスロマイシン錠50mg小児用「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

クラリスロマイシン錠50mg小児用「NP」(1錠中にクラリスロマイシン50mg(力価)含有)について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤:クラリスロマイシン錠50mg小児用「NP」(1錠中にクラリスロマイシン50mg(力価)含有)

製造番号: PGCA

標準製剤:錠剤、50mg(1錠中にクラリスロマイシン50mg(力価)含有)

製造番号: 513M1

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

試験液	試験方法	回転数	試験液の温度	試験液量	製剤の投与数	繰返し回数	試験液採取時間 (溶出開始からの時間)
pH 1.2	パドル法	50 rpm	37±0.5℃	900 mL	1ベッセル あたり1錠	12ベッセル	5、10、15、30、45、 60、90、120分
pH 5.0							5、10、15、30分
pH 6.8							5、10、15、30、45、 60、90分
水							5、10、15、30、45、 60、90、120、180、 240、300、360分
pH 6.8		100 rpm					5、10、15、30、45、 60、90分

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の平均溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較し、すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

判定基準		
1) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合		
①	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
②	標準製剤が15分～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%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は、f2関数の値は45以上である。
③	上記以外の場合	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は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。又は、f2関数の値は45以上である。
2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合		
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は標準製剤の平均溶出率±a%の範囲にある。aは、溶出率が50%以上の場合には15、50%未満の場合には8とする。又はf2関数の値は溶出率が50%以上の場合には50以上、50%未満の場合には55以上である。		

3) 結果

試験製剤又は標準製剤について溶出試験を行った。

各試験条件における試験製剤、標準製剤の平均溶出曲線を比較したグラフを図1-1～1-5に示す。

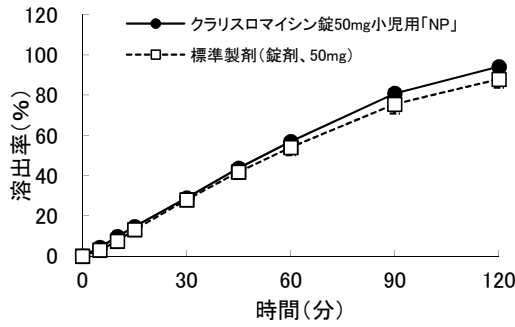


図1-1 試験液pH1.2(50rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

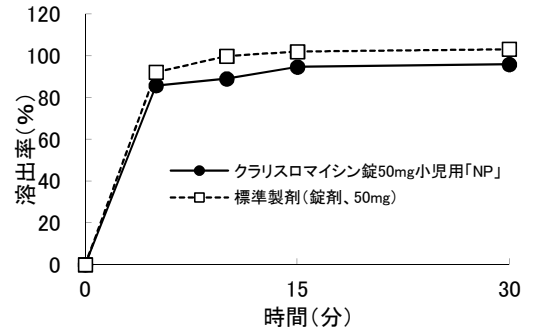


図1-2 試験液pH5.0(50rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

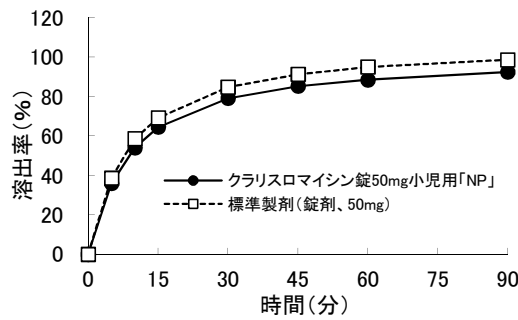


図1-3 試験液pH6.8(50rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

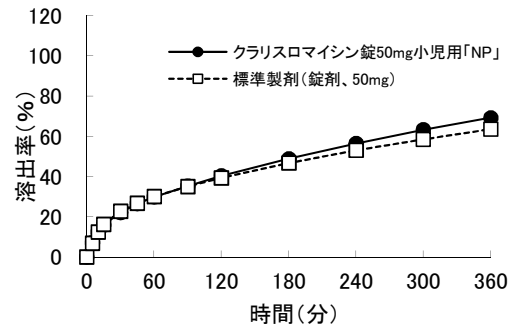


図1-4 試験液 水(50rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

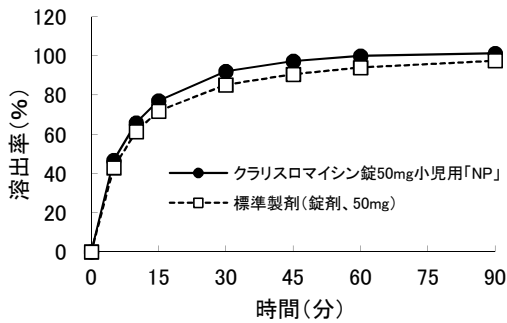


図1-5 試験液pH6.8(100rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4) 考察

同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較した結果、全ての試験条件においていずれかの判定基準を満たしていた。したがって、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

2. 血中濃度測定および統計解析

1) 治験の実施

(1) 被験者

日本人の健康成人男子志願者

(2) 投与条件

被験者20名を1群10名の2群に分け、2剤2期のクロスオーバー法により実施した。第Ⅰ期及び第Ⅱ期において、試験製剤1錠又は標準製剤1錠を、12時間以上の絶食後、水150mLと共に単回経口投与した。

投与後4時間までは絶食とした。

休薬期間は第Ⅰ期投与日から6日間とした。

(3) 採血時間

治験薬投与前、投与後1、1.5、2、2.5、3、4、6、8及び12時間の10時点

(4) 血中濃度測定

HPLC法により、血漿中クラリスロマイシン濃度を測定した。

2) 結果

(1) 血中薬物濃度測定

試験製剤又は標準製剤を経口投与したときの平均血漿中クラリスロマイシン濃度推移を図2に示す。

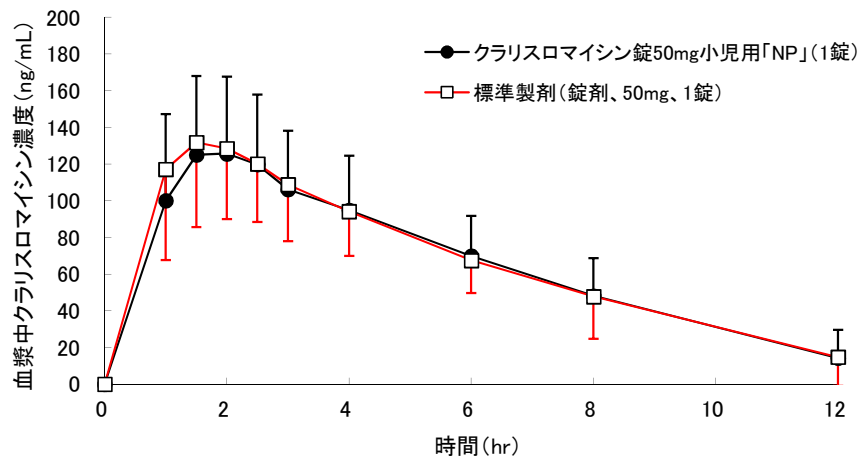


図2 健康成人男子にクラリスロマイシンとして50mg(力価)を経口投与したときの平均血漿中クラリスロマイシン濃度推移 (mean±S.D., n=20)

(2) 統計解析

薬物動態パラメータを表1に、生物学的同等性判定パラメータを表2に示す。

表1 健康成人男子にクラリスロマイシンとして50mg(力価)を経口投与したときの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
クラリスロマイシン錠 50mg小児用「NP」 (1錠)	794.91 ± 244.64	139.20 ± 44.75	1.60 ± 0.50	3.95 ± 0.70
標準製剤 (錠剤、50mg、1錠)	809.02 ± 220.49	146.44 ± 41.78	1.68 ± 0.49	4.15 ± 0.92

(mean ± S.D., n=20)

血漿中クラリスロマイシン濃度並びにAUC_t、Cmax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。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	AUC _t	Cmax
平均値(対数)の差	log(0.9717)	log(0.9369)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.8895)~log(1.0615)	log(0.8303)~log(1.0572)
判定	適合	適合

3) 考察

血漿中クラリスロマイシン濃度推移より算出した薬物動態パラメータについて統計解析を実施した結果、生物学的同等性判定パラメータであるAUC_t及びCmaxの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であった。従って、同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。