

## 生物学的同等性試験

### エゼチミブ錠10mg「ニプロ」

(小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 高脂血症治療剤)

エゼチミブ錠10mg「ニプロ」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、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

#### I. 試料

試験製剤: エゼチミブ錠10mg「ニプロ」  
 (1錠中にエゼチミブ10mg 含有)

標準製剤: 錠剤、10mg  
 (1錠中にエゼチミブ10mg 含有)

#### II. 試験

##### 1. 溶出試験

##### 1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900mL	37±0.5℃	1錠/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
		0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 1.2			
		0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 4.0			
		0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 6.8			

##### 2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において10%以下となった	規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
pH 4.0 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において10%以下となった	規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
pH 6.8 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において10%以下となった	規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
水 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において10%以下となった	規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 1.2 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	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以上であった	適
0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 4.0 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	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以上であった	適
0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 6.8 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	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以上であった	適
同等性試験ガイドラインに従ってエゼチミブ錠10mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。			

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

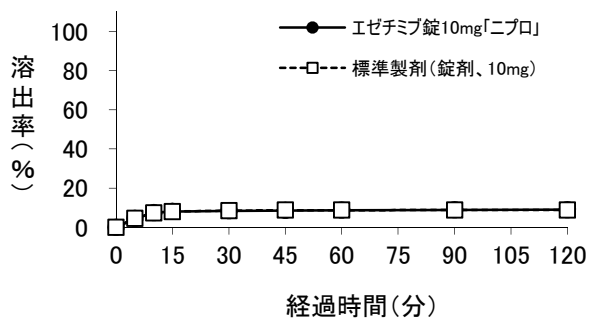


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

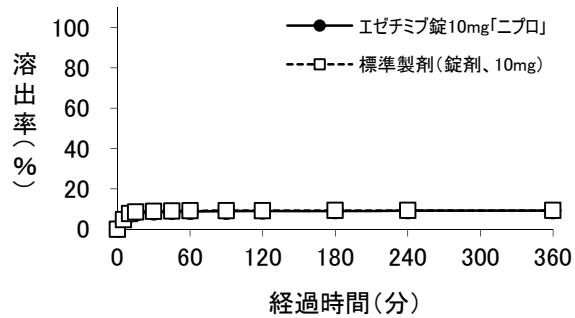


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

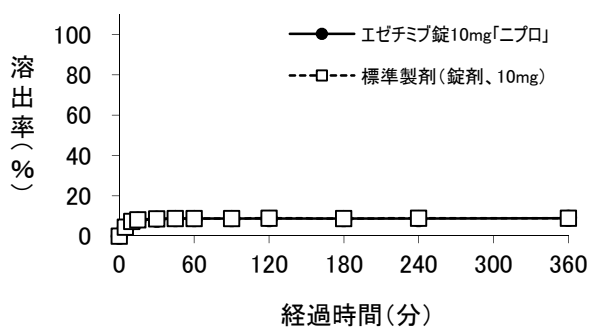


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

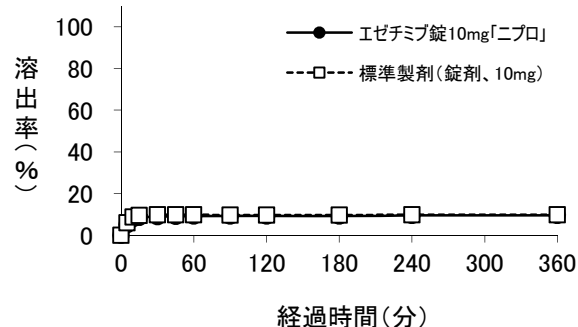


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

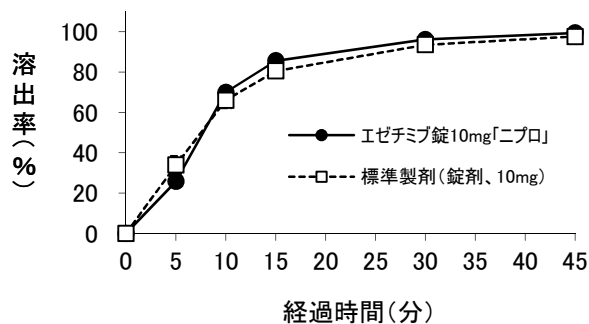


図1-5 試験液:0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 1.2 (50 rpm)

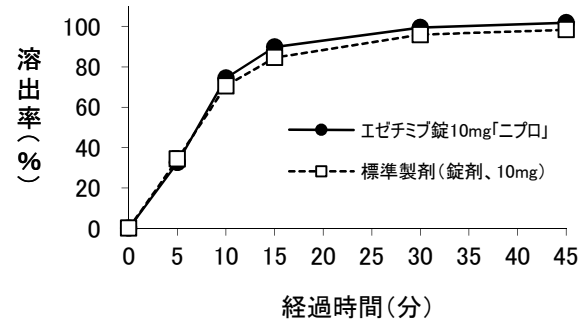


図1-6 試験液:0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 4.0 (50 rpm)

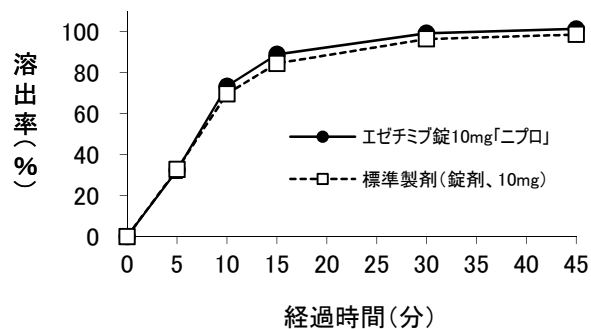


図1-7 試験液:0.1w/v%ポリソルベート80添加 pH 6.8 (50 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n=80)	
試験製剤	エゼチミブ錠10mg「ニプロ」 :	1錠
標準製剤	錠剤、10mg :	1錠
投与量	エゼチミブとして10mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間:14日間以上) 10時間以上の絶食後に、試験製剤または標準製剤を水150mLとともに単回経口投与した。	
採血時間	0、0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、5.5、6、6.5、8、11.5、12、12.5、24、48、72hr	
測定対象物質	エゼチミブ抱合体(活性代謝物)、エゼチミブ(未変化体)	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=80)

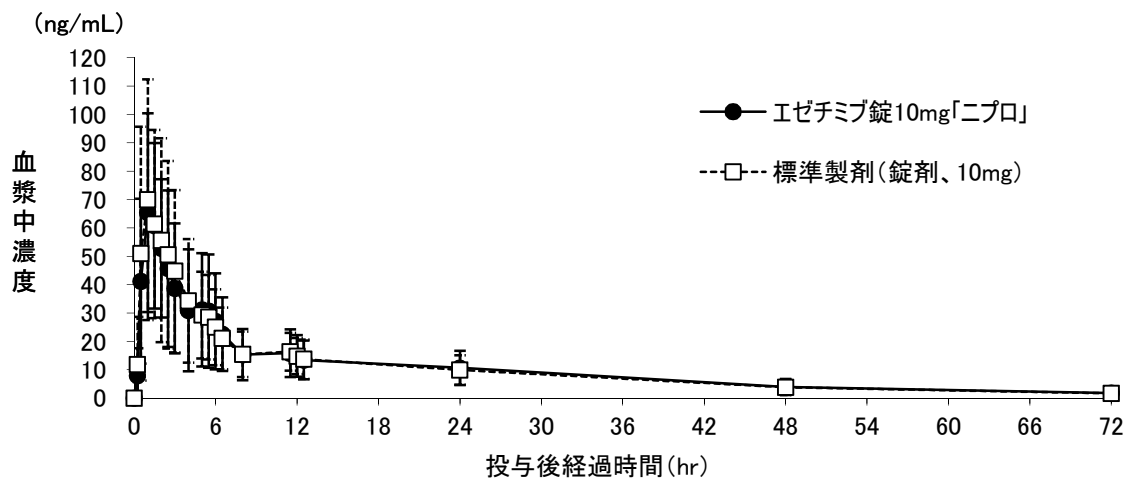


図2-1 血漿中エゼチミブ抱合体(活性代謝物)濃度推移

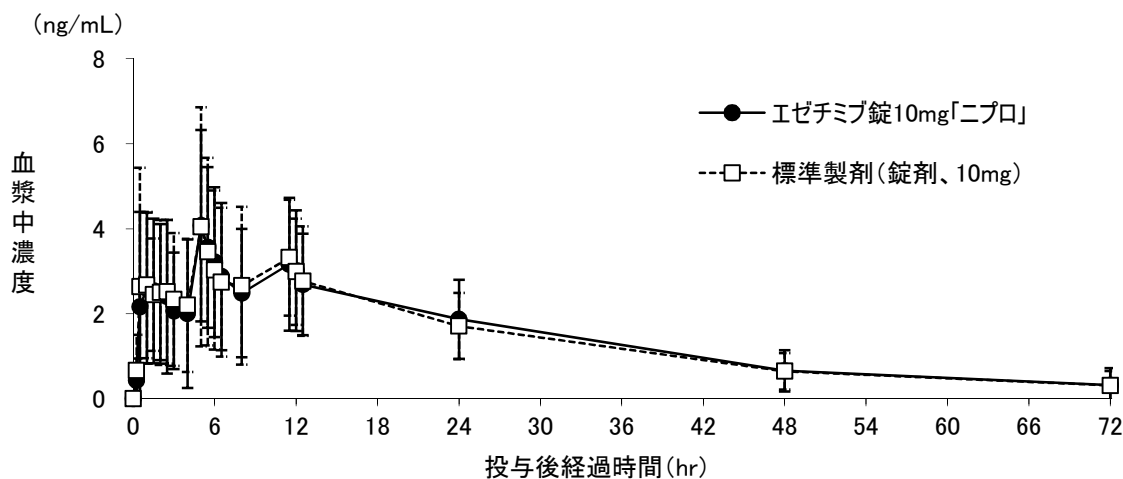


図2-2 血漿中エゼチミブ(未変化体)濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>0→72hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エゼチミブ抱合体 (活性代謝物)	試験製剤	715.4 ± 309.6	81.072 ± 35.040	1.55 ± 1.03	24.54 ± 21.94
	標準製剤	714.0 ± 294.5	93.873 ± 42.717	1.61 ± 1.23	22.74 ± 13.79
エゼチミブ (未変化体)	試験製剤	100.2 ± 41.4	5.470 ± 2.669	5.37 ± 3.99	21.66 ± 15.28
	標準製剤	99.0 ± 36.0	5.950 ± 2.933	5.36 ± 3.66	21.25 ± 14.13

(Mean ± S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、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

		平均値の差の90%信頼区間	判定
エゼチミブ抱合体 (活性代謝物)	AUC <sub>0→72hr</sub>	log(0.964) ~ log(1.048)	適
	Cmax	log(0.815) ~ log(0.945)	適
エゼチミブ (未変化体)	AUC <sub>0→72hr</sub>	log(0.951) ~ log(1.052)	適
	Cmax	log(0.848) ~ log(1.004)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>0→72hr</sub>及びCmax)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。