

ドキサゾシン錠の生物学的同等性に関する資料

ニプロ株式会社

ドキサゾシン錠 1mg「ニプロ」

ドキサゾシン錠 1mg「ニプロ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(LotNo.NFDA)とカルデナリン(標準製剤)をそれぞれ 1 錠(ドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 1.0mg 含有)、クロスオーバー法(休薬期間: 6 日間)により健康成人男子(n=20)に絶食時単回経口投与して、投与前(0 時間)、投与後 0.5、1、1.5、2、4、7、12、24 および 34 時間の計 10 時点で、前腕静脈から 10mL の血液をヘパリン含有真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のドキサゾシンメシル酸塩(未変化体)を HPLC 法により測定した(定量限界: 1.0ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中未変化体濃度推移を示す。

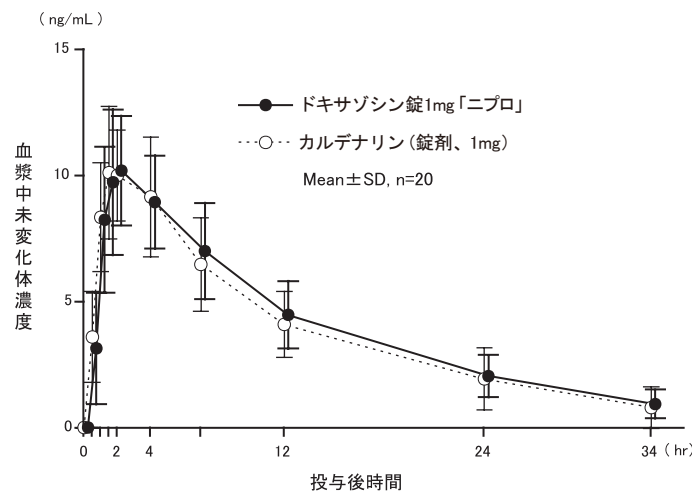
両剤の Cmax および AUC₀₋₃₄ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.9288)~log(1.0625)および log(0.9638)~log(1.1710)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<ドキサゾシン錠 1mg「ニプロ」> (平均±標準偏差、n=20)

	ドキサゾシン錠 1mg「ニプロ」	カルデナリン(錠剤、1mg)
Cmax(ng/mL)	10.805±2.178	10.932±2.489
AUC ₀₋₃₄ (ng·hr/mL)	138.686±36.841	132.221±41.758
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	154.757±43.314	151.574±55.814
Tmax(hr)	2.05±1.05	1.98±0.94
MRT(hr)	10.29±1.71	9.77±2.13
Kel(hr ⁻¹)	0.0776±0.0353	0.0758±0.0337
t _{1/2} (hr)	9.89±2.33	10.49±3.57

Cmax: 最高血漿中濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、MRT: 平均滞留時間、Kel: 消失速度定数、t_{1/2}: 消失半減期



ドキサゾシン錠 2mg「ニプロ」

ドキサゾシン錠 2mg「ニプロ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(LotNo.NFDA2)とカルデナリン(標準製剤)をそれぞれ 1 錠(ドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 2.0mg 含有)、クロスオーバー法(休薬期間: 6 日間)により健康成人男子(n=20)に絶食時単回経口投与して、投与前(0 時間)、投与後 1、1.5、2、3、4、7、12、24 および 34 時間の計 10 時点で、前腕静脈から 10mL の血液をヘパリン含有真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のドキサゾシンメシル酸塩(未変化体)を HPLC 法により測定した(定量限界: 1.0ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中未変化体濃度推移を示す。

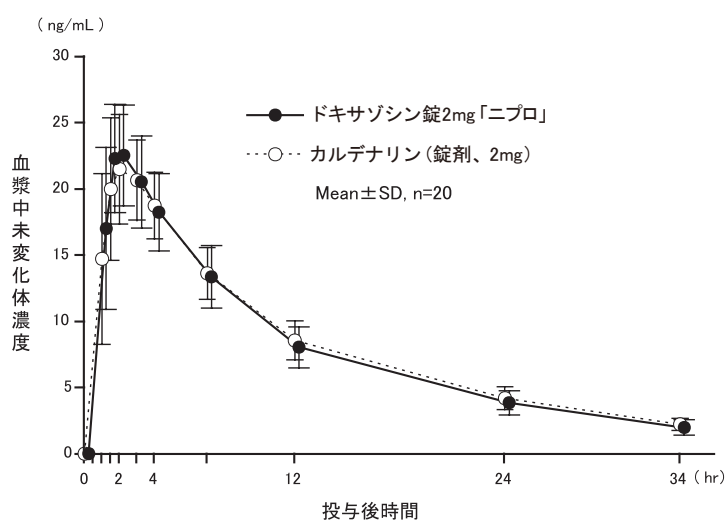
両剤の Cmax および AUC₀₋₃₄ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(1.0027)~log(1.0869)および log(0.9254)~log(1.0116)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<ドキサゾシン錠 2mg「ニプロ」> (平均±標準偏差、n=20)

	ドキサゾシン錠 2mg「ニプロ」	カルデナリン(錠剤、2mg)
Cmax(ng/mL)	23.574±3.575	22.533±3.017
AUC ₀₋₃₄ (ng·hr/mL)	271.877±43.402	279.687±36.177
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	304.171±48.508	316.273±42.746
Tmax(hr)	1.85±0.63	2.13±0.79
MRT(hr)	10.31±0.90	10.73±0.76
Kel(hr ⁻¹)	0.0654±0.0123	0.0624±0.0068
t _{1/2} (hr)	10.88±1.64	11.23±1.16

Cmax: 最高血漿中濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、MRT: 平均滞留時間、Kel: 消失速度定数、t_{1/2}: 消失半減期



ドキサゾシン錠 0.5mg「ニプロ」

ドキサゾシン錠 0.5mg「ニプロ」(1錠中にドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 0.5mg 含有)について、その処方を「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 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号, 平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号; 一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品(カルデナリン)との同等性が確認されているドキサゾシン錠 1mg「ニプロ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、ドキサゾシン錠 1mg「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、ドキサゾシン錠 0.5mg「ニプロ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため^{*1)}、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1) 社内資料：ドキサゾシン錠「ニプロ」の溶出挙動の同等性に関する資料

ドキサゾシン錠 4mg「ニプロ」

ドキサゾシン錠 4mg「ニプロ」(1錠中にドキサゾシンメシル酸塩をドキサゾシンとして 4.0mg 含有)について、その処方を「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 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号, 平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号; 一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品(カルデナリン)との同等性が確認されているドキサゾシン錠 2mg「ニプロ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、ドキサゾシン錠 2mg「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、ドキサゾシン錠 4mg「ニプロ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため*1)、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1) 社内資料：ドキサゾシン錠「ニプロ」の溶出挙動の同等性に関する資料