

セチリジン塩酸塩錠5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

セチリジン塩酸塩錠5mg「NP」(1錠中にセチリジン塩酸塩5mgを含有)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」(平成13年5月31日付医薬審第786号)に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験および血漿中濃度測定)を実施した。

I. 試料

試験製剤: セチリジン塩酸塩錠5mg「NP」(1錠中にセチリジン塩酸塩5mgを含有)
(製造番号:QGCC)

標準製剤: (1錠中にセチリジン塩酸塩5mgを含有)
(製造番号:FUF18A)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

かく拌速度: 毎分50回転(ただし、試験液pH4.0については100回転でも実施する。)

試験液の温度: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量: 900mL

試験液の種類: pH 1.2 日本薬局方 崩壊試験の第1液

pH 4.0 薄めたMcIlvaineの緩衝液(0.05mol/L リン酸1水素ナトリウムと
0.025mol/L クエン酸を用いてpHを調整する)

pH 6.8 日本薬局方 崩壊試験の第2液

水 日本薬局方 精製水

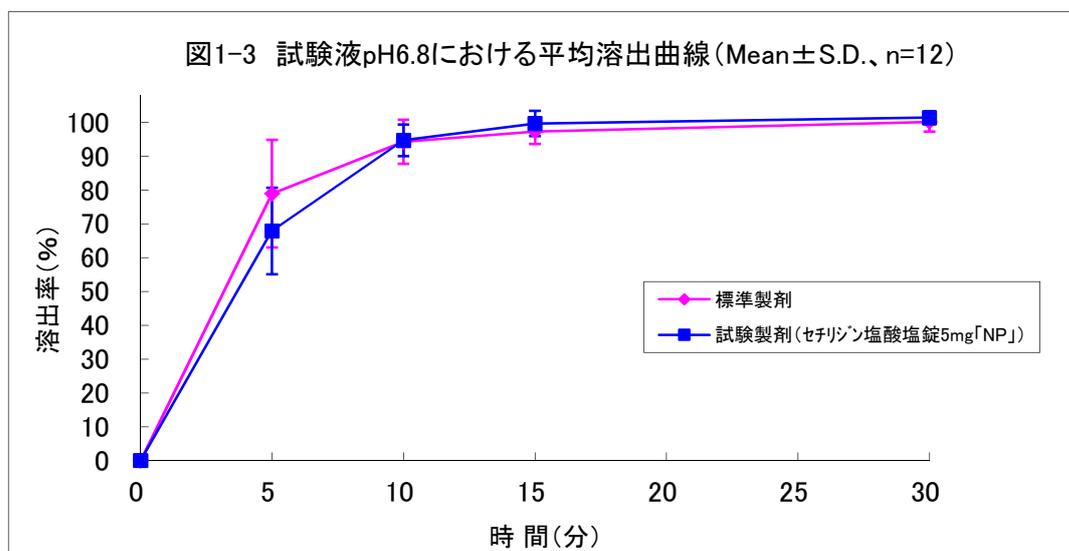
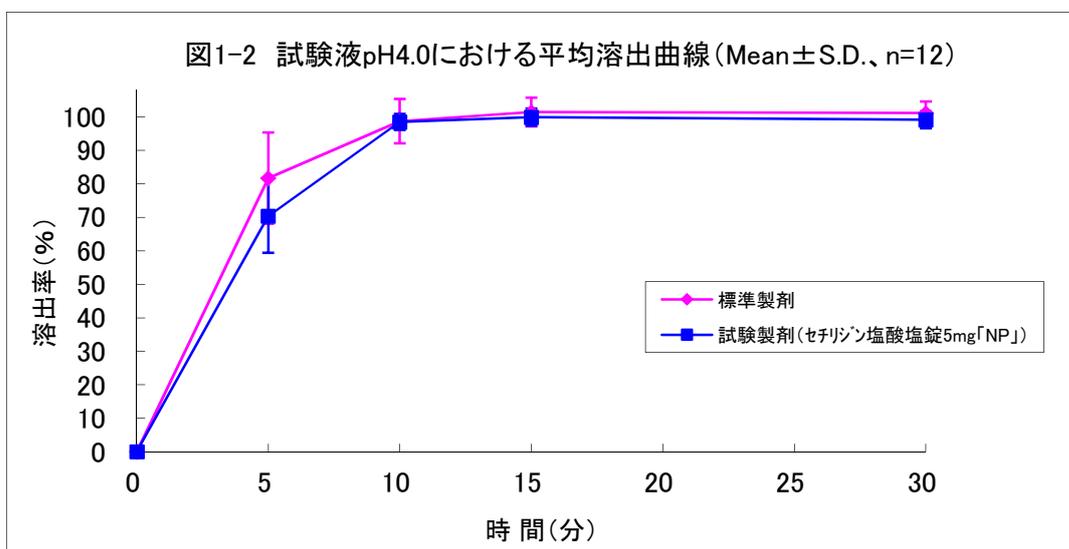
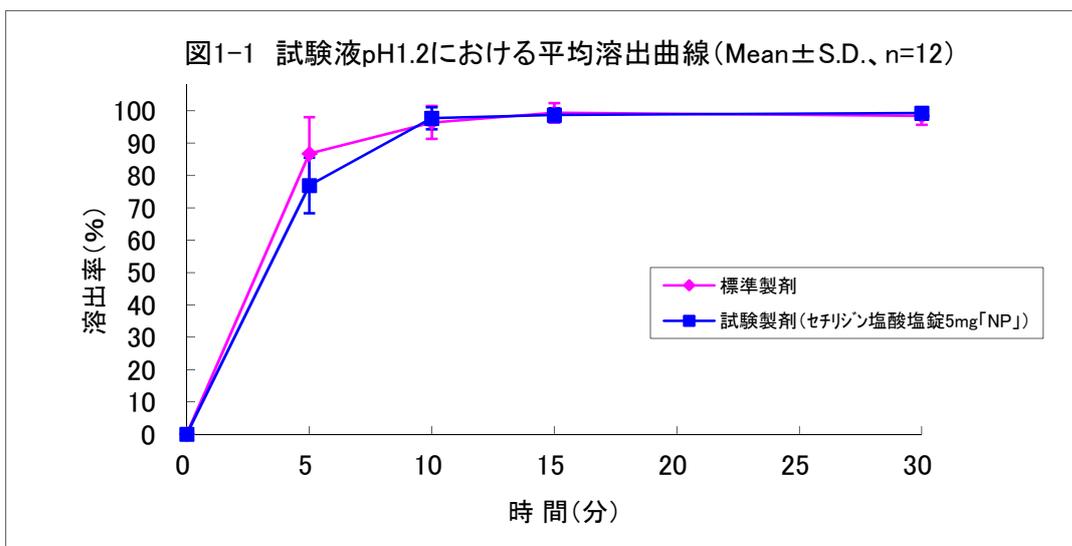
2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

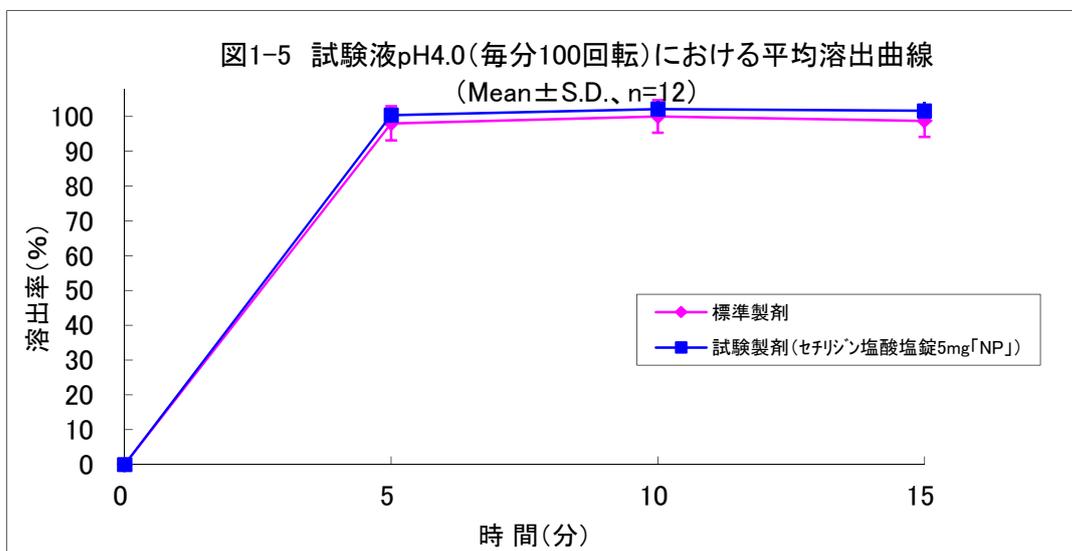
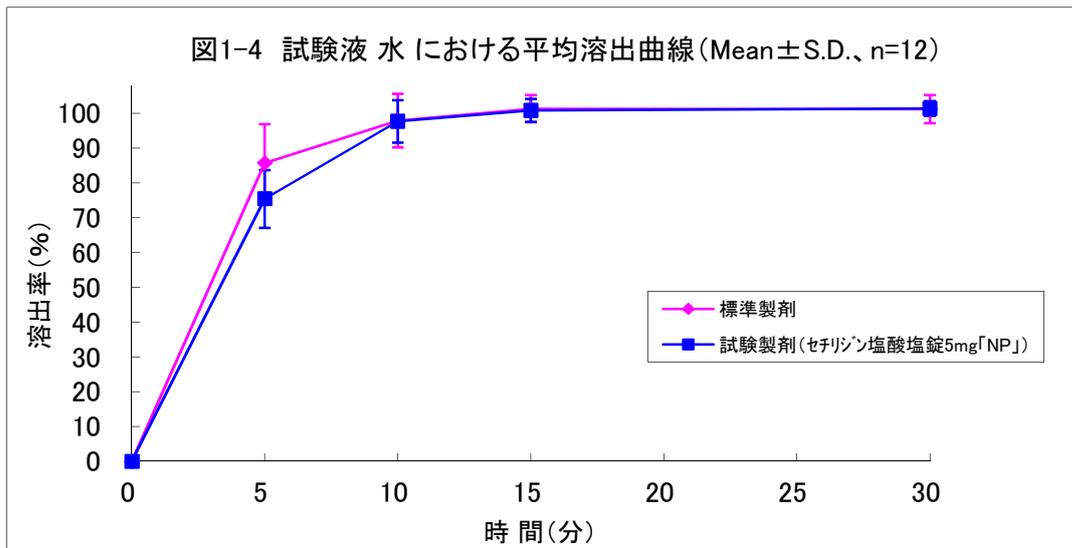
試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、同等とする。

- 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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

3) 結果及び考察

試験製剤であるセチリジン塩酸塩錠5mg「NP」1錠及び標準製剤1錠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。





標準製剤及び試験製剤ともに各試験条件においていずれも15分以内に平均85%以上溶出した。

4)まとめ

以上の結果より、試験製剤セチリジン塩酸塩錠5mg「NP」及び標準製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

2. 血漿中濃度測定および統計解析

1) 治験

(1) 被験者の対象及び選択基準

日本人の健康成人男子志願者を対象とした。

(2) 投与条件

被験者20名を1群10名の2群に分け、クロスオーバー法で行った。I期としてA群には試験製剤1錠(セチリジン塩酸塩として5mg)を、B群には標準製剤1錠(セチリジン塩酸塩として5mg)を12時間以上絶食後、水150mLと共に経口投与した。

I期の投薬日より6日間の休薬期間後に、II期の試験としてA群とB群の薬剤を交換して同様に投薬を行った。

(3) 採血方法及び採血時間

各採血時間にヘパリンナトリウム加真空採血管を用い、前腕部皮静脈より各9mLを採血した。

薬物濃度測定用に採取した血液を4°C、3000rpm、15分間遠心分離し、得られた血漿を検体とし、測定時まで-20°C以下で凍結保存した。

採血時間は、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、24時間の計10時点とした。

2) 血漿中濃度測定

GC-MS法により血漿中セチリジン塩酸塩濃度を測定した。

3) 結果及び考察

(1) 血漿中薬物濃度データ

試験製剤と標準製剤の両製剤を経口投与して得られた平均血漿中濃度とその推移を図2-1に示す。

両製剤の血漿中セチリジン塩酸塩濃度推移は近似していた。

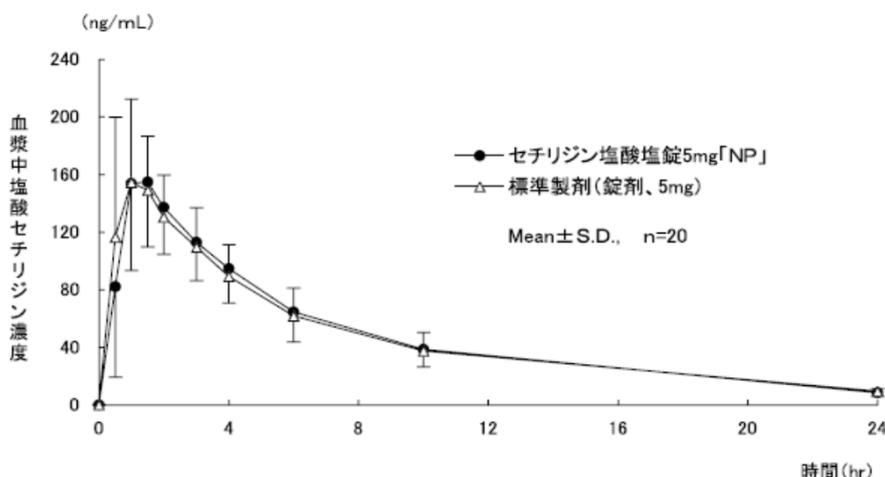


図2-1 健康成人男子にセチリジン塩酸塩として5mgを経口投与したときの血漿中セチリジン塩酸塩濃度推移(Mean±S.D., n=20)

(2) 薬物動態パラメータ

| | AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| セチリジン塩酸塩錠5mg「NP」 | 1152.45±321.41 | 167.06±47.11 | 1.25±0.41 | 6.38±0.94 |
| 標準製剤 (錠剤、5mg) | 1140.52±303.82 | 172.84±56.34 | 1.18±0.57 | 6.89±0.80 |

(Mean±S.D., n=20)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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。

生物学的同等性判定パラメータ(対数値)の信頼区間

| | log Cmax | log AUC _{0→24hr} |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|
| 平均値の差 | log 1.046 | log 1.006 |
| 90%信頼区間 | log 0.879～log 1.076 | log 0.912～log 1.110 |
| 判定基準 log(0.80)～log(1.25) | 適合 | 適合 |

(3) 考察

セチリジン塩酸塩錠5mg「NP」と標準製剤のそれぞれ1錠(セチリジン塩酸塩として5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。