

エバスチンOD錠5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

エバスチン製剤の口腔内崩壊錠であるエバスチンOD錠5mg「NP」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について(平成9年12月22日付医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審第786号)」(以下、同等性試験ガイドライン)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。

I. 試料

試験製剤: エバスチンOD錠5mg「NP」(1錠中にエバスチンとして5mg含有)
(製造番号: EBA5-D-R001)
標準製剤: (1錠中にエバスチンとして5mg含有)
(製造番号: 7711)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置(方法) : パドル法
回転数(回転/分) : 毎分50回転又は毎分100回転
試験液の温度 : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
試験液の量 : 900mL
試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
製剤の投与数 : 1ベッセルあたり1錠
試験液採取時間 : 溶出試験開始から5、15、30、45、120、240、360分

条件	装置(方法)	回転数(rpm)	試験液($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)	試験回数	試験液量(mL)
1	パドル法	50	pH1.2	12ベッセル	900
2	パドル法	50	pH5.0	12ベッセル	900
3	パドル法	50	pH6.8	12ベッセル	900
4	パドル法	50	水	12ベッセル	900
5	パドル法	100	pH5.0	12ベッセル	900

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

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同等であると判定した。

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 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
②	標準製剤が15～30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が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は、 f_2 関数の値は45以上である。
③	①、②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が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は、 f_2 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 $\pm a\%$ 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 f_2 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) 結果及び考察

試験製剤エバスチンOD錠5mg「NP」1錠と標準製剤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。

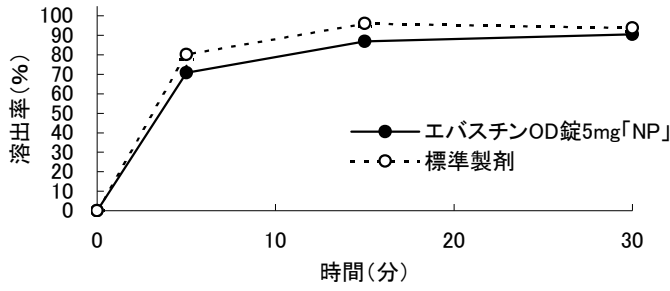


図1-1 試験液pH1.2における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

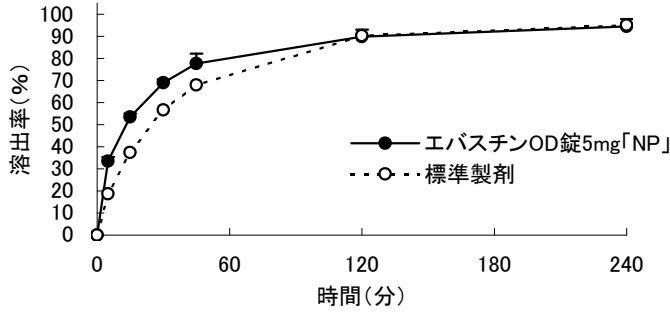


図1-2 試験液pH5.0における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

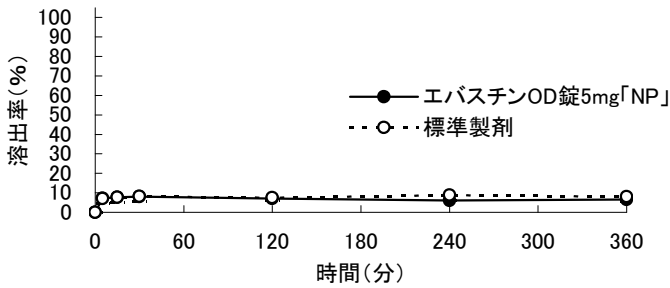


図1-3 試験液pH6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

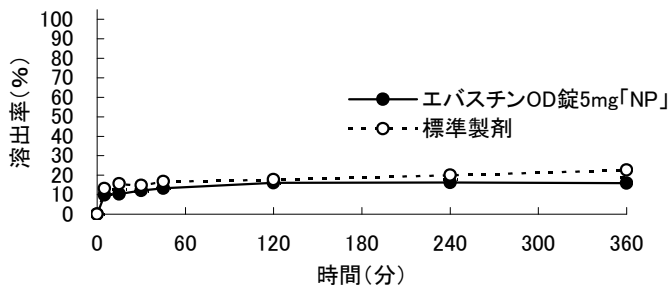


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

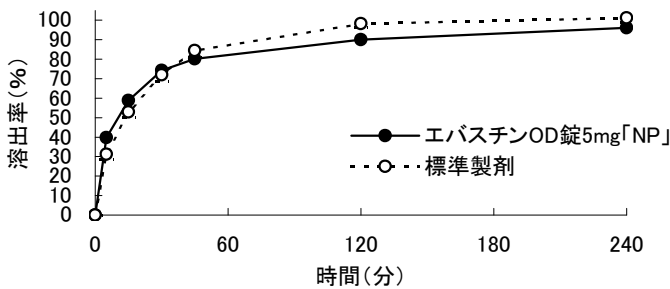


図1-5 試験液pH5.0(毎分100回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4)まとめ

試験製剤及び標準製剤の溶出試験の結果、エバステチンOD錠5mg「NP」では条件2で、同等性試験ガイドラインの判定基準を満たさなかった。

2. 血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

20歳以上35歳以下、BMIが18.5以上25.0以下の日本人健康成人男子志願者で、治験責任(分担)医師が被験者として適格であると判断した者。

(2) 被験者数

水あり試験: 16例(無作為に1群8例の2群に割付けた。)
水なし試験: 16例(無作為に1群8例の2群に割付けた。)

(3) 投与条件

被験者16名を1群8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。水あり試験は、絶食下(薬剤投与10時間前から絶食)に治験薬を水150mLとともに単回経口投与し、投与後72時間目まで経時的に採血(投薬前を含めて12時点)と臨床観察を行った。水なし試験は、絶食下(薬剤投与10時間前から絶食)に治験薬をまず舌の上に載せ、唾液で浸潤させ、舌で軽くつぶして崩壊後、唾液とともに飲み込む単回経口投与し、投与後72時間目まで経時的に採血(投薬前を含め12時点)と臨床観察を行った。

(4) 採血方法及び採血時間

治験薬投与前、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48及び72時間の12時点

2) 血中濃度測定

LC/MS/MS法により、エバスタチンの活性代謝物であるカレバスタチンの血中濃度を測定した。

3) 結果及び考察

(1) 血中薬物濃度データ

試験製剤又は標準製剤を経口投与したときの平均血中濃度推移を図2-1~2-2に示す。両製剤の血中カレバスタチン濃度推移は近似していた。

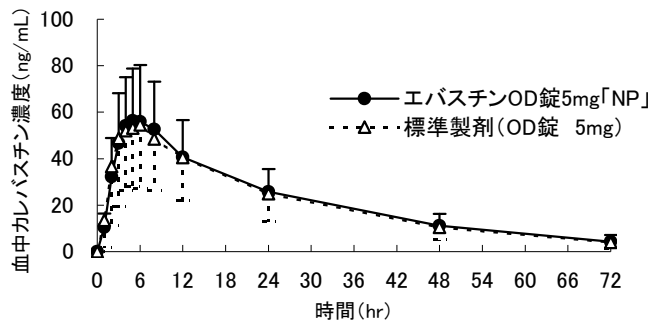


図2-1 水あり試験(mean±S.D., n=15)

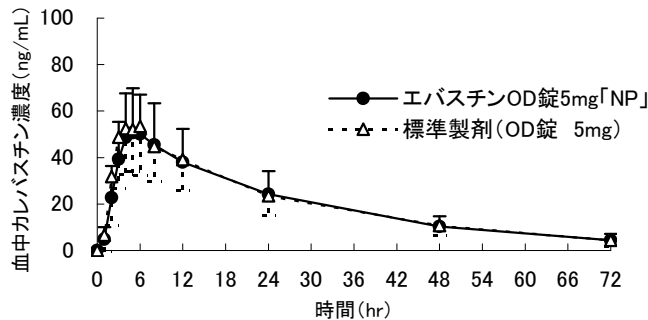


図2-2 水なし試験(mean±S.D., n=16)

健康成人男子にエバスタチンとして5mgを単回経口投与したときの血中カレバスタチン濃度推移(平均値±S.D.)

(2) 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤(水あり)	1547.7±611.9	61.0±22.3	5.0±1.5	19.6±2.7
試験製剤(水なし)	1418.6±525.3	53.5±17.4	4.7±1.0	20.4±8.1
標準製剤(水あり)	1504.4±715.9	58.6±29.9	5.6±2.2	18.4±3.5
標準製剤(水なし)	1454.7±497.2	57.3±20.6	4.6±1.3	19.3±3.0

(Mean±S.D.)

血中濃度並びにAUCt、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。

IV. 結論

水あり試験及び水なし試験ともに、試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、CmaxおよびAUC(0→72hr)いずれも同等性の判定基準であるlog(0.8)~log(1.25)の範囲内にあり、両製剤は「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い生物学的に同等であることが検証された。