

テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」(1錠中にテモカプリル2mg含有)について、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号)」及び「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 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004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: テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」(1錠中にテモカプリル塩酸塩2mg含有)
(製造番号: TM2-4)
標準製剤: (1錠中にテモカプリル塩酸塩2mg含有)
(製造番号: AY030)

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、pH3.0、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、10、15、30、45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	pH3.0	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	pH3.0	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) 標準製剤が平均85%以上溶出する場合		
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分における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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は、 f_2 関数の値は42以上である。
2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 以下のいずれかの基準に適合する。		
①	標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき	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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42以上である。
②	標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき	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が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が46以上である。
③	標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき	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が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が53以上である。

3) 結果及び考察

試験製剤テモカプリル塩酸塩錠2mg「NP」1錠又は標準製剤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。

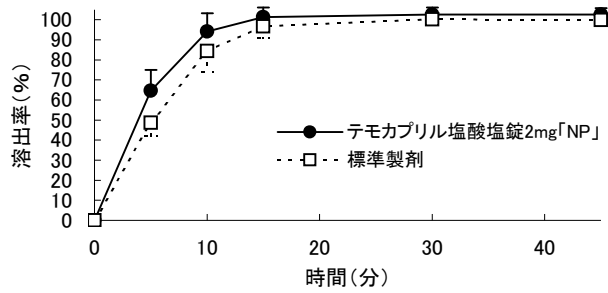


図1-1 試験液pH1.2における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

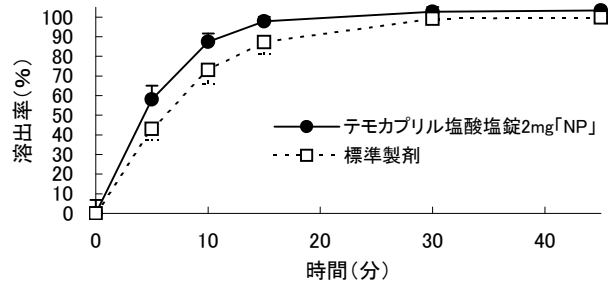


図1-2 試験液pH3.0における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

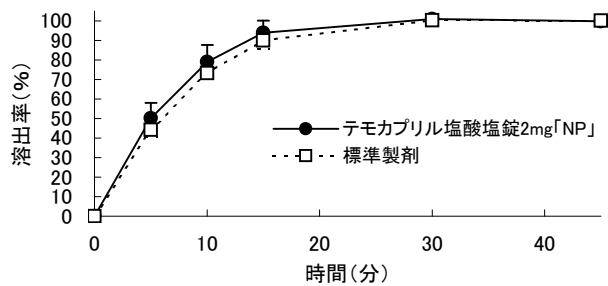


図1-3 試験液pH6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

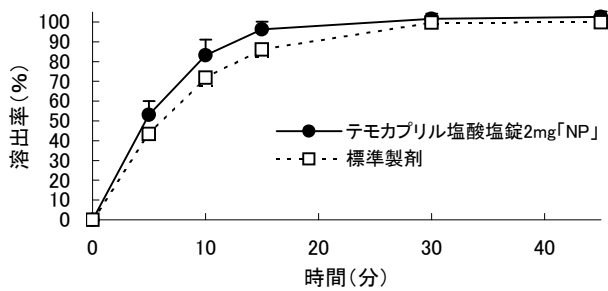


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

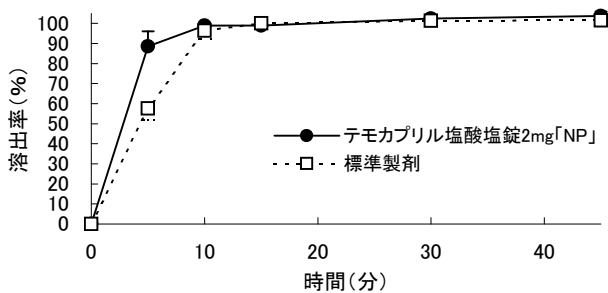


図1-5 試験液pH3.0(毎分100回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4) まとめ

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両製剤の溶出挙動は同等であった。

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未満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) 投与条件

被験者24名を1群12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、10時間以上の絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。

投与後3時間までは絶食とした。

休薬期間は第Ⅰ期投与日から7日間以上とした。

(3) 採血時間

治験薬投与前、投与後10、20分、0.5、0.75、1、1.5、2、3時間の9時点

2) 血中濃度測定

LC-MS/MS法により、血中テモカプリル濃度を測定した。

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テモカプリル濃度推移を図2に示す。両製剤の血中テモカプリル濃度推移は近似していた。

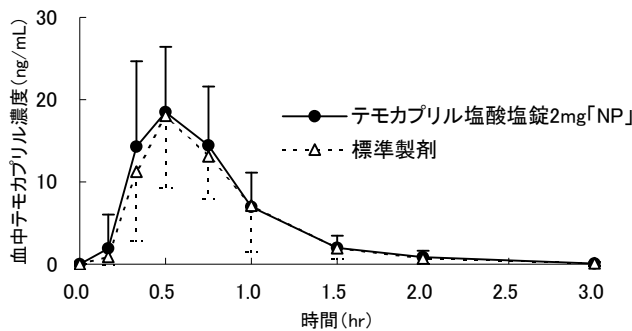


図2 健康成人男子にテモカプリル塩酸塩として2mgを経口投与したときの血中テモカプリル濃度推移 (平均値±S.D., n=24)

(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 _{1/2β} (hr)
試験製剤	14.5±5.1	21.7±8.0	0.6±0.2	0.4±0.2
標準製剤	13.3±4.4	20.2±7.6	0.6±0.2	0.3±0.2

(Mean±S.D., n=24)

血中テモカプリル濃度並びに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。

(3) 考察

血中テモカプリル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、主要評価項目であるAUCt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。