

ワルファリンK錠 0.5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

ワルファリンK錠 0.5mg「NP」(1錠中にワルファリンカリウム 0.5mg を含有)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)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日付医薬審第487号)に準じ、同種製剤である日局製剤 1mg (1錠中にワルファリンカリウム 1mgを含有)を標準製剤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: ワルファリンK錠0.5mg「NP」(1錠中にワルファリンカリウム 0.5mg を含有)
(製造番号: NAS-WFH-4)

標準製剤: 日局製剤 1mg (1錠中にワルファリンカリウム1mg を含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置: パドル法

かく拌速度: 毎分50回転(ただし、試験液pH1.2、pH3.0~pH5.0及びpH6.8のうち標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出する条件で、溶出の遅い試験液を選択し、100回転で実施する)

試験液の温度: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

検体採取量: 5mL

試験液の量: 500mL

試験液の種類: pH 1.2 日本薬局方(JP13)崩壊試験の第1液

pH 3.0 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 5.0 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(JP13)崩壊試験の第2液
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。

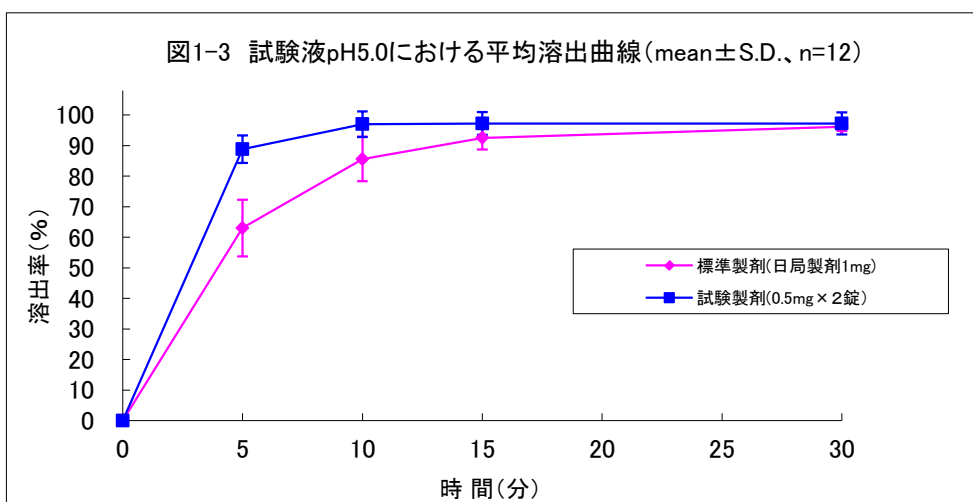
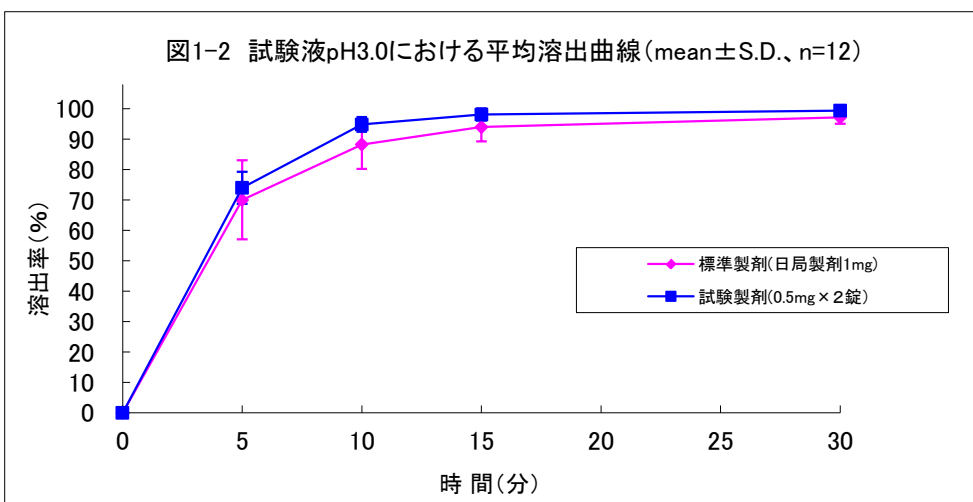
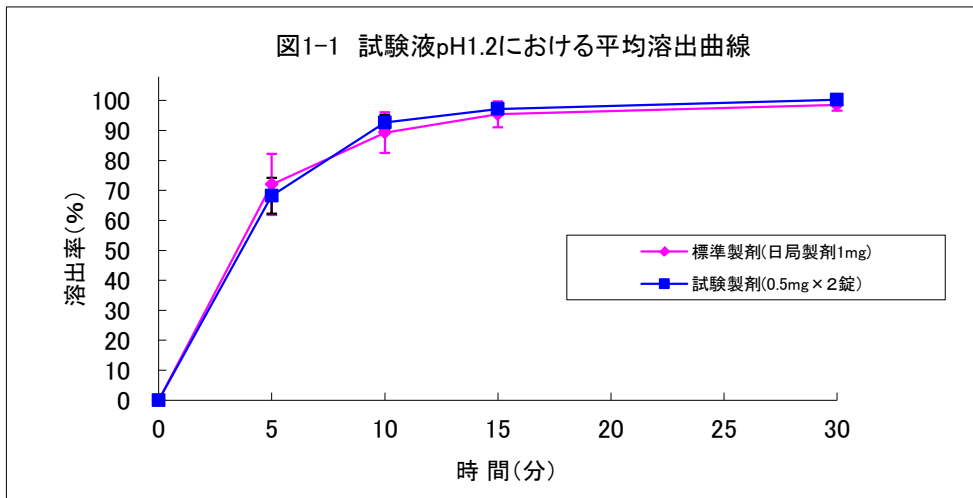
・ 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

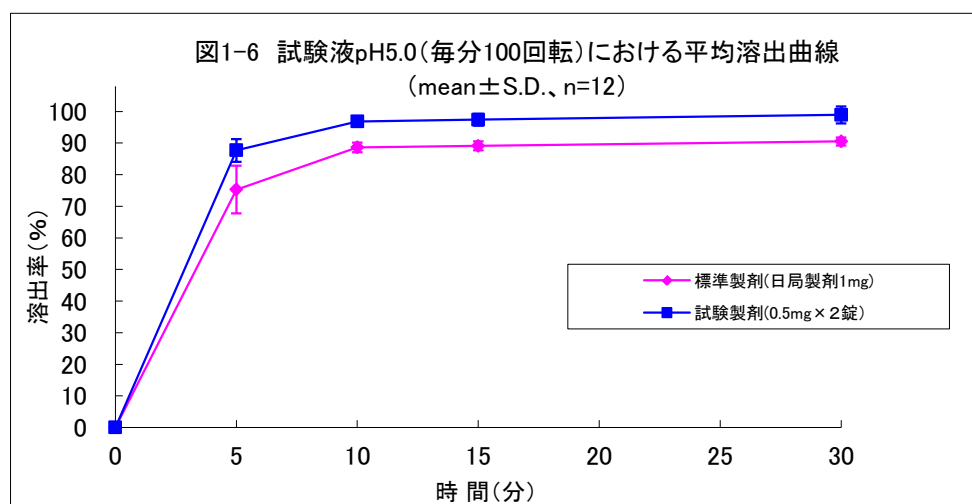
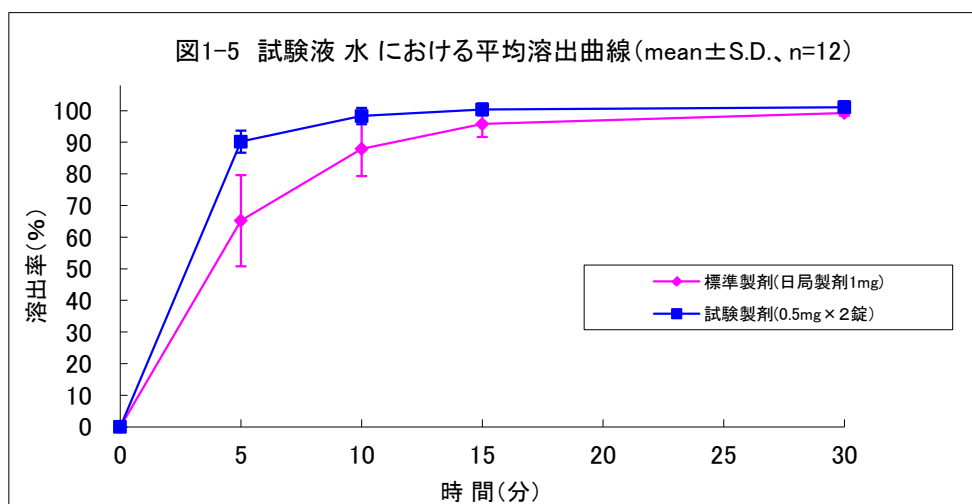
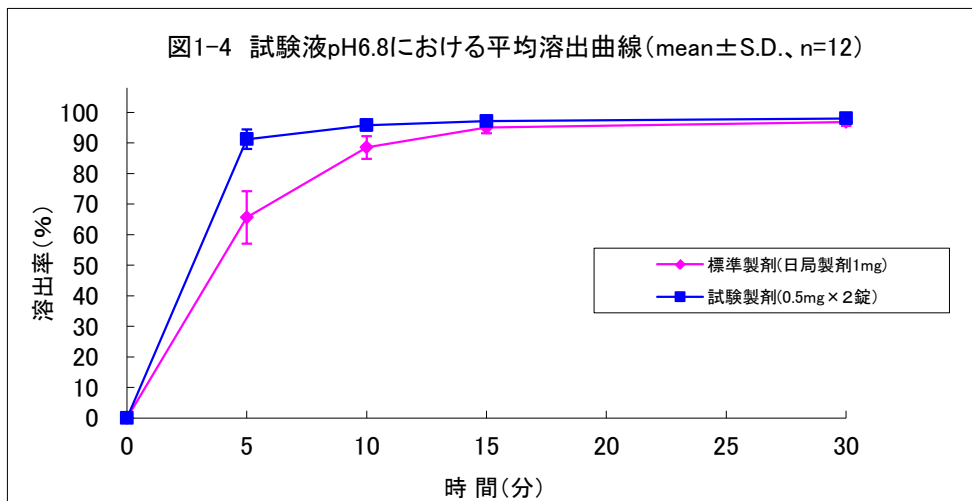
- ① 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する: 試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

3) 結果及び考察

試験製剤であるワルファリンK錠0.5mg「NP」2錠及び標準製剤である日局製剤1mg 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1-1～1-6に示す。





標準製剤は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。
試験製剤は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、また標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

4)まとめ

以上の結果より、試験製剤(ワルファリンK錠 0.5mg「NP」)及び標準製剤(日局製剤1mg)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

(I期の試験開始前に、1名が自らの意志により治験参加を辞退したため19名で試験を行った。)

被験者19名を10名と9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10名には試験製剤2錠(ワルファリンカリウムとして1mg)を、B群9名には標準製剤1錠(ワルファリンカリウムとして1mg)を水150mLで服用させ、投与後4時間は絶食とした。

I期の投薬時点より14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。

被験者は投薬4、9及び24時間後にそれぞれ統一食をとらせた。被験者の拘束は、投与後24時間までとし、以後は通院とした。

(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、前腕肘静脈より各10mLを採血した。薬物濃度測定用に採取した血液を4°C、3000 rpm、10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0.25、0.5、1、2、4、8、24、48及び96時間の計10時点とした。

2) 血漿中濃度測定

HPLCにより血漿中ワルファリンカリウム濃度を測定した。

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。

両製剤の血漿中ワルファリンカリウム濃度推移は近似していた。

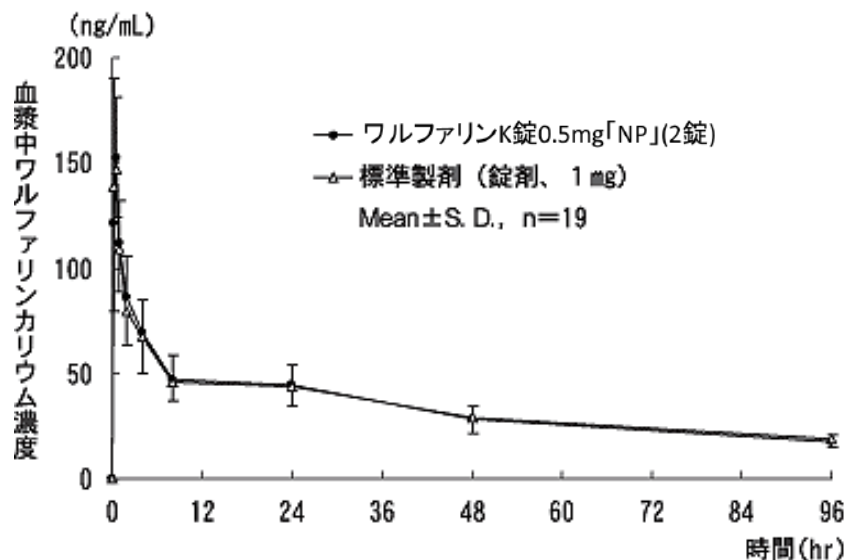


図2-1 健康成人男子にワルファリンカリウムとして1mgを経口投与したときの血漿中ワルファリンカリウム濃度推移 (Mean±S.D.,n=19)

(2) 薬物動態パラメータ

	AUC _{0→96hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ワルファリンK錠 0.5mg「NP」(2錠)	3301.404±651.668	163.825±35.571	0.4±0.2	57.0±9.0
標準製剤 (錠剤、1mg)	3316.786±638.387	164.533±35.847	0.4±0.2	62.5±14.4

(Mean±S.D., n=19)

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。

(3) 考察

ワルファリンK錠0.5mg「NP」2錠と標準製剤1錠(ワルファリンカリウムとして1mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に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→96hr}、C_{max})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。