

## 生物学的同等性試験

### タクロリムスカプセル1mg「ニプロ」

(免疫抑制剤)

タクロリムスカプセル1mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、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。

- ・ 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 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)
- ・ 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、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号)

### I. 試料

試験製剤: タクロリムスカプセル1mg「ニプロ」  
 (1カプセル中タクロリムス1mg含有)

標準製剤: カプセル、1mg  
 (1カプセル中タクロリムス1mg含有)

### II. 試験

#### 1. 溶出試験

##### 1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5 °C	1カプセル/バツセル
		pH 5.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 1.2			

##### 2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%以上85%に達しなかった	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において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になく、f2関数の値が46以上でなかった	不適
pH 5.0 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	f2関数の値が42以上であった	適
pH 6.8 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
水 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
pH 1.2 (100 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適

同等性ガイドラインに従ってタクロリムスカプセル1mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、試験液pH5.0、pH6.8、水及びpH1.2(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液pH1.2では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D.、n=12)

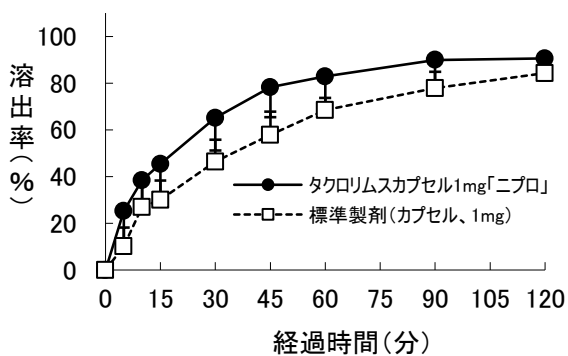


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

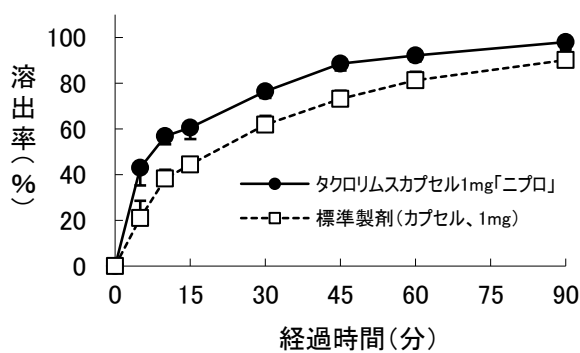


図1-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

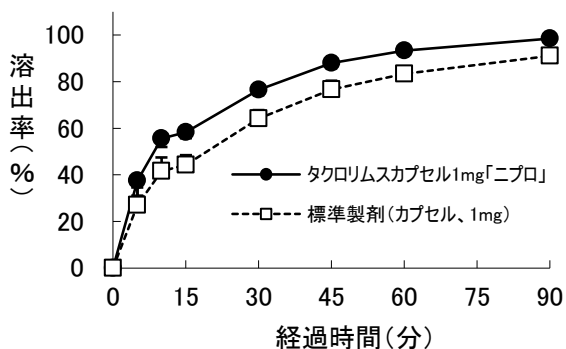


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

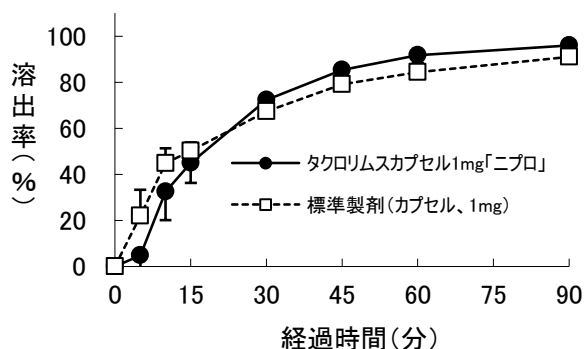


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

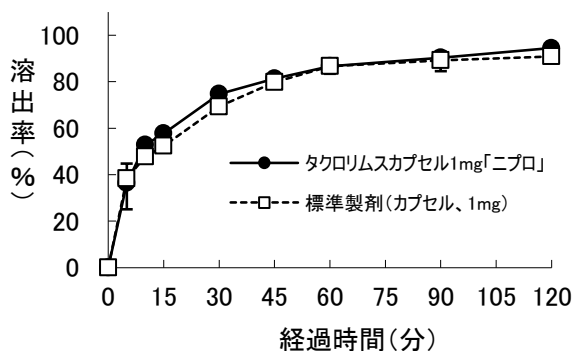


図1-5 試験液:pH 1.2 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n = 52)
試験製剤	タクロリムスカプセル1mg「ニプロ」 : 1 カプセル
標準製剤	カプセル、1mg : 1 カプセル
投与量	タクロリムスとして1mg
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 12日間) 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4時間まで絶食とした。
採血時間	0、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、48、72 hr
測定対象物質	タクロリムス
測定方法	LC/MS/MS法

2) 結果

(1) 全血中タクロリムス濃度測定 (Mean±S.D., n=52)

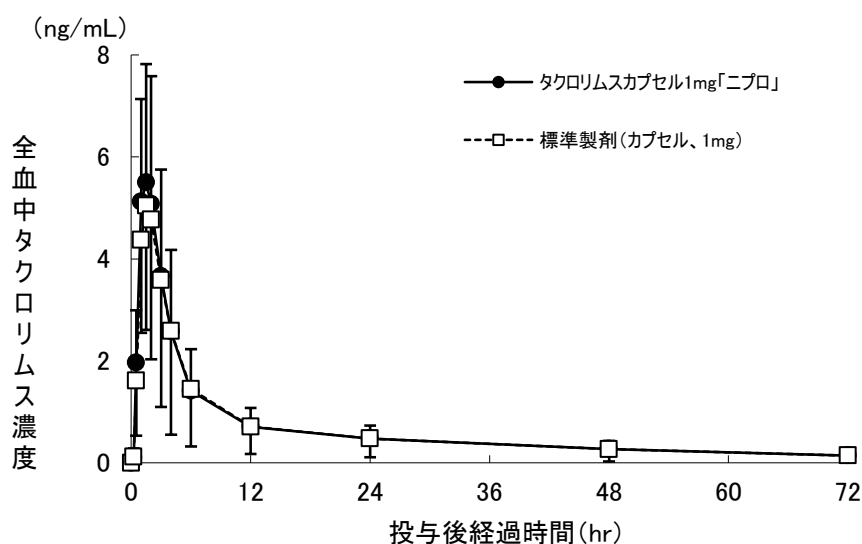


図2 全血中タクロリムス濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
試験製剤	46.27 ± 24.21	5.9706 ± 2.3613	1.49 ± 0.54	29.15 ± 8.28
標準製剤	45.31 ± 32.14	5.4916 ± 2.6148	1.56 ± 0.60	27.23 ± 9.51

(Mean±S.D., n=52)

全血中タクロリムス濃度並びにAUC<sub>0→72hr</sub>、C<sub>max</sub>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。

表2 生物学的同等性判定結果

	平均値の差の90%信頼区間	判定
AUC <sub>0→72hr</sub>	log(0.974) ~ log(1.227)	適
C <sub>max</sub>	log(1.015) ~ log(1.208)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>0→72hr</sub>及びC<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。