

生物学的同等性試験
ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」
 (ドライパウダー吸入式喘息・COPD治療配合剤)

○製剤学的同等性試験

I. 目的

ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」の製剤学的同等性試験を実施し評価する。

II. 試験方法

検体:

試験製剤: ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」(1回吸入中ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ gを含有)

標準製剤: 吸入粉末剤、60吸入 (1回吸入中ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ gを含有)

評価項目	①吸入量均一性: 平均送達量(1吸入中に含まれる有効成分量) ②微粒子量測定: 粒子径毎の微粒子量(肺に到達できる有効成分量)
吸入流量*	40L/min、60L/min、90L/min
試験数	n=10
測定法	液体クロマトグラフィー
評価基準	平均値(%LC)の差の信頼区間が±15%の範囲内

* 吸入流量 40L/min; 薬効試験の対象患者よりも重症の患者を想定した吸入流量
 60L/min; 薬効試験の対象患者の中心的吸入流量
 90L/min; 薬効試験の対象患者よりも軽症の患者を想定した吸入流量

III. 結果

①平均送達量: いずれの流量においても、両成分ともに製剤学的同等性の判定基準を満たした。

(1)ブデソニド

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値(%LC)		平均値の差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間(%)	備考
	標準製剤	試験製剤			
40	83.7	88.1	5.31	1.54~9.07	*1
60	95.8	92.9	-3.11	-6.20~-0.02	*1
90	97.0	101.6	4.68	0.96~8.40	*1

(2)ホルモテロールフルマル酸塩水和物

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値(%LC)		平均値の差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間(%)	備考
	標準製剤	試験製剤			
40	79.1	85.9	8.61	4.91~12.31	*1
60	92.1	92.2	0.08	-3.57~3.72	*1
90	92.8	102.3	10.30	6.52~14.07	*1

*1: 90%信頼区間が±15%以内

*2: 90%信頼区間の上限が+15%を超える

②微粒子量:

40L/minと60L/minにおいてはブデソニド、ホルモテロールフルマル酸塩水和物ともに90%信頼区間が±15%以内の結果が得られた。

90L/minは、ブデソニドにおいて90%信頼区間が±15%以内の結果であったが、ホルモテロールフルマル酸塩水和物において

90%信頼区間の上限が+15%を上回る結果であった。

(1)ブデソニド

吸入流量 (L/min)	粒子径範囲 (μ m)	薬物量の平均値(%LC)		平均値の差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間(%)	備考
		標準製剤	試験製剤			
40	0.5~5	42.4	40.6	-4.22	-9.25~0.81	*1
60		60.4	60.2	-0.35	-3.74~3.04	*1
90		58.5	60.7	3.82	-0.36~7.99	*1

(2)ホルモテロールフルマル酸塩水和物

吸入流量 (L/min)	粒子径範囲 (μ m)	薬物量の平均値(%LC)		平均値の差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間(%)	備考
		標準製剤	試験製剤			
40	0.5~5	39.3	38.7	-1.45	-7.10~4.19	*1
60		57.9	61.2	5.73	2.82~8.65	*1
90		53.3	60.7	13.98	9.49~18.48	*2

*1: 90%信頼区間が±15%以内

*2: 90%信頼区間の上限が+15%を超える

IV. 結論

平均送達量を試験した結果、ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」と標準製剤において評価基準に適合し、1吸入中に含まれるブデソニド及びホルモテロールフルマル酸塩水和物の量は同等であると考えられた。

微粒子量を試験した結果、ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」と標準製剤において、90L/minにおけるホルモテロールフルマル酸塩水和物の量に差異が認められたが、これらの差異が有効性、安全性に及ぼす影響は極めて小さいものと考えられた。

よって、ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」と標準製剤は、製剤学的に同等であると判断した。

○薬物動態試験

ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」のCmaxについて、標準製剤のCmaxを上回らないことを確認するため、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照としたバイオアベイラビリティ比較試験を実施した。

- ・ 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)

I. 試料

試験製剤: ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」(1回吸入中ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ gを含有)
 標準製剤: 吸入粉末剤、60吸入 (1回吸入中ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ gを含有)

II. 試験

1) 試験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n = 40)
試験製剤	ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」: 4吸入
標準製剤	吸入粉末剤、60吸入: 4吸入
投与量	ブデソニドとして640 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として18 μ g
投与条件	クロスオーバー法 (休業期間: 14日間以上) 10時間以上の絶食後に、口腔内に1回4吸入投与する。なお、吸入投与後、うがいをさせることとする。また、試験薬投与前1時間から試験薬投与後4時間までは飲水を禁止することとする。
採血時間	0、0.05、0.083、0.117、0.167、0.25、0.33、0.67、1、2、3、4、6、8、10、12 hr
測定対象物質	ブデソニド、ホルモテロール
測定方法	LC/MS/MS法
評価基準	対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差(p < 0.05)が認められない場合、試験製剤のCmaxは標準製剤のCmaxを上回らないと判定する。ただし、薬剤に有意差が認められても対数変換値の平均値の差がlog(1.25)以下の場合には上回らないと判定する。

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (Mean \pm S.D., n=40)

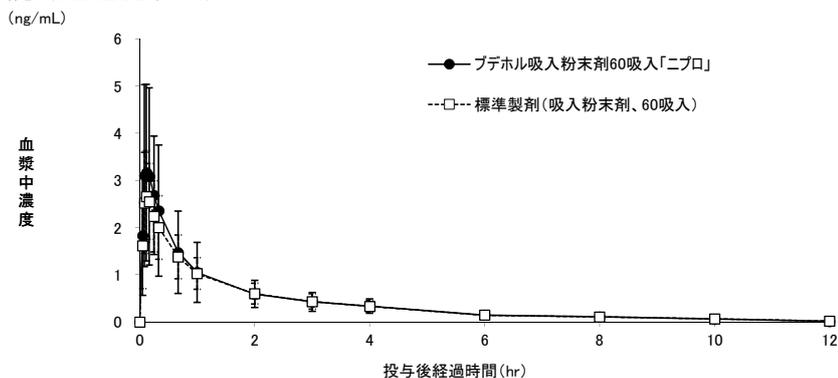


図1-1 血漿中ブデソニド濃度推移

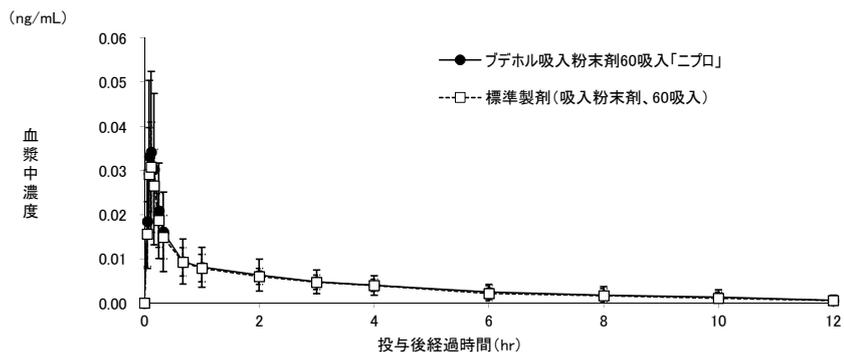


図1-2 血漿中ホルモテロール濃度推移

(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	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0→12hr} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ブデソニド	試験製剤	3.3986±1.9668	4.5924±2.2874	0.15±0.13	2.93±0.77
	標準製剤	2.8037±0.9507	4.3761±1.5019	0.13±0.04	3.01±0.81
ホルモテロール	試験製剤	0.0351±0.0185	0.0479±0.0296	0.11±0.02	4.85±2.14
	標準製剤	0.0314±0.0102	0.0452±0.0201	0.11±0.02	4.68±2.28

(Mean±S.D., n=40)

血漿中濃度並びにCmax、AUC_{0→12hr}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 分散分析表

	変動要因		判定パラメータ	p値
ブデソニド	被験者内変動	薬剤	Cmax	0.2425
ホルモテロール	被験者内変動	薬剤	Cmax	0.5670

表3 生物学的同等性判定結果

		平均値の差の90%信頼区間		判定
		log(0.9130) ~ log(1.1035)	log(0.9639) ~ log(1.2357)	適
ブデソニド	AUC _{0→12hr}	log(0.9130) ~ log(1.1035)	log(0.9639) ~ log(1.2357)	適
	Cmax	log(0.9639) ~ log(1.2357)	log(0.8337) ~ log(1.1350)	適
ホルモテロール	AUC _{0→12hr}	log(0.8337) ~ log(1.1350)	log(0.9255) ~ log(1.1713)	適
	Cmax	log(0.9255) ~ log(1.1713)		適

3)結論

ブデソニド及びホルモテロールのCmaxについて、対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差(p<0.05)が認められなかったことから、試験製剤のブデソニド及びホルモテロールのCmaxは標準製剤のCmaxを上回らないと判定した。さらに主要評価項目であるブデソニド及びホルモテロールのCmax及びAUC_{0→12hr}について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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。

○治療学的同等性試験

I. 目的

ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」について、気管支喘息患者を対象に薬効試験を実施し、標準製剤との治療学的同等性を検証する。

II. 試験方法

1) 試験薬

試験製剤: ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」(1回吸入中ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ gを含有)
 標準製剤: 吸入粉末剤、60吸入 (1回吸入中ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ gを含有)

2) 試験の実施

被験者	気管支喘息患者 (n=248)
1回吸入量	ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として4.5 μ g
投与量	1回2吸入 (ブデソニドとして320 μ g、ホルモテロールフルマル酸塩水和物として9 μ g)
投与方法	1日2回 (朝夜)
投与期間	8週間

III. 評価項目

スパイロメトリーによる吸入8週時(吸入前)のトラフFEV₁のベースライン(無作為割付時)からの変化量

FEV₁: 1秒量(努力性肺活量で、最初の1秒間に吐き出した空気量)

IV. 結果

スパイロメトリーによる吸入8週時(吸入前)のトラフFEV₁のベースライン(無作為割付時)からの変化量:

ベースラインからの変化量の治療群間差の最小二乗平均による点推定値(両側95%信頼区間)は、-0.036L(-0.101~0.029L)であった。

この結果は、試験製剤と標準製剤が同等であると判断するために、事前に設定した許容幅(最小二乗平均による治療群間差の両側95%信頼区間の ± 0.185 L)に含まれた。

表1. 吸入8週時(吸入前)のトラフFEV₁のベースラインからの変化量(L)

投与群	症例数	ベースラインからの変化量 [吸入8週時(吸入前)] (L) 平均値 \pm 標準偏差	群間差 [95%信頼区間]
ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」	126	0.065 \pm 0.263	-0.036 [-0.101, 0.029]
標準製剤 (吸入粉末剤、60吸入)	122	0.101 \pm 0.252	

V. 結論

気管支喘息患者を対象に、ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」と標準製剤の治療学的同等性を評価した結果、同等の有効性を有した。