

生物学的同等性試験

炭酸ランタン顆粒分包250mg/500mg「ニプロ」

(高リン血症治療剤)

炭酸ランタン顆粒分包500mg「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、尿中リン排泄量測定及び血中濃度測定)を実施した。なお、炭酸ランタン顆粒分包250mg「ニプロ」は炭酸ランタン顆粒分包500mg「ニプロ」と容れ目違いである。

- 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: 炭酸ランタン顆粒分包500mg「ニプロ」

(1包中にランタン500mg含有)

標準製剤: ホスレノール顆粒分包500mg

(1包中にランタン500mg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包/1ベッセル
		pH 3.0			
		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)	15~30分に平均85%以上溶出した	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、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 3.0 (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、及び規定された試験時間において、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50%に達しなかった	規定された試験時間における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%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50%に達しなかった	規定された試験時間における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
pH 1.2 (100 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適

同等性試験ガイドラインに従って炭酸ランタン顆粒分包500mg「ニプロ」と標準製剤(ホスレノール顆粒分包500mg)の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

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)

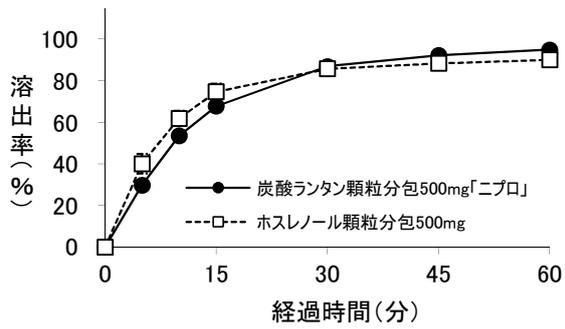


図1-1 試験液:pH 1.2 (50rpm)

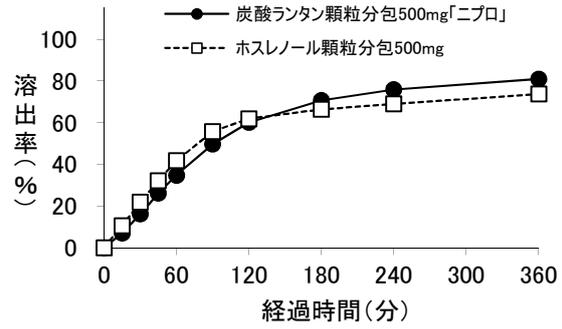


図1-2 試験液:pH 3.0 (50rpm)

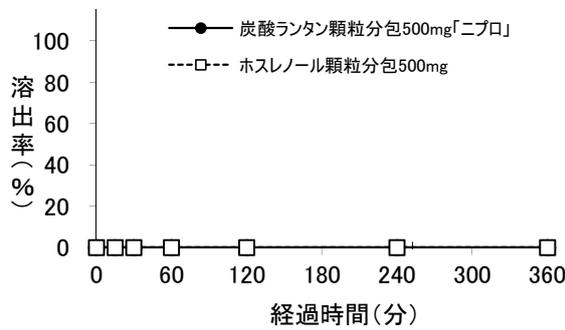


図1-3 試験液:pH 6.8 (50rpm)

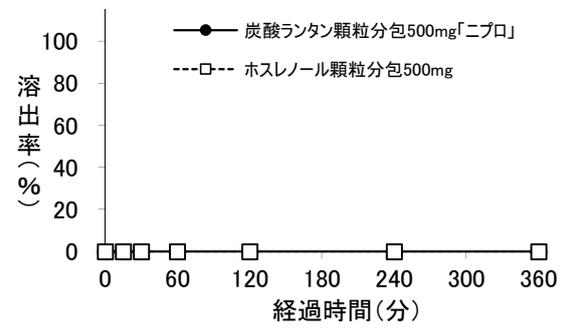


図1-4 試験液:水 (50rpm)

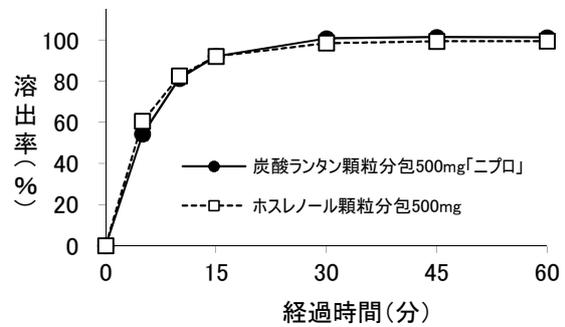


図1-5 試験液:pH 1.2 (100rpm)

2. 尿中リン排泄量測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n= 30)
試験製剤	炭酸ランタン顆粒分包500mg「ニプロ」 : 1包
標準製剤	ホスレノール顆粒分包500mg : 1包
投与量	ランタンとして500mg
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 14日間以上) 1回1包、1日3回3日間及び4日目の朝、リン負荷食 ^{*1} 摂取直後に水150mLとともに反復経口投与した。
蓄尿期間	治験薬投与2日前から治験薬投与3日目まで、24時間蓄尿を5回実施した。
測定対象物質	リン
測定方法	モリブデン酸直接法

* 1 リン負荷食: 1日のリンの含有量を約1,300mgとし、朝食、昼食及び夕食でほぼ均等に含有するものを投与2日前から投与3日目の朝・昼・夕食及び投与4日目の朝食として摂取させた。

2) 結果

(1) 尿中リン排泄量測定 (Mean±S.D.、n=30)

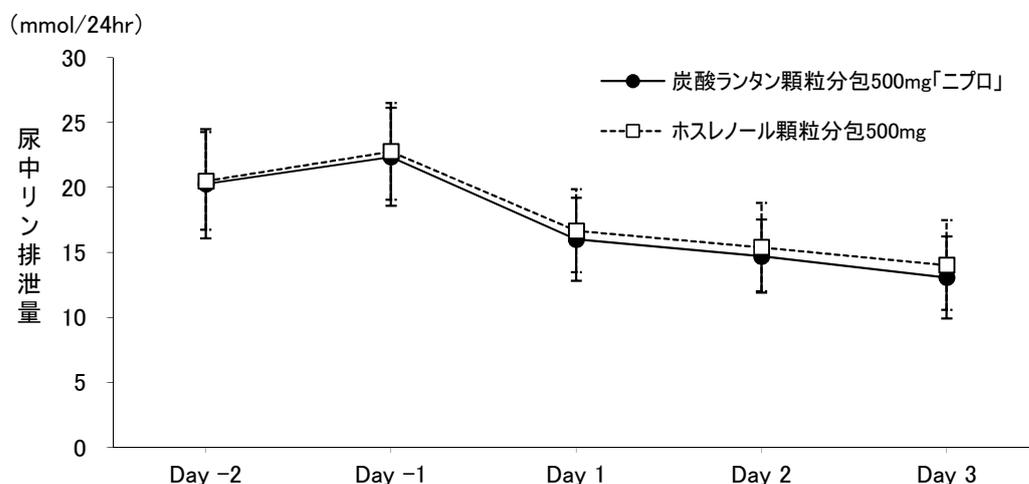


図1 尿中リン排泄量推移

(2) 統計解析

表1 尿中リン排泄量測定 薬物動態パラメータ

	平均24時間尿中リン排泄量 (mmol/24hr)	
	投与前 (-2日目及び-1日目)	投与後 (1日目から3日目)
試験製剤	21.31±3.64	14.59±2.87
標準製剤	21.64±3.42	15.36±3.18

(Mean±S.D.、n=30)

平均尿中リン排泄量は、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 尿中リン排泄量測定 生物学的同等性判定パラメータ

平均尿中リン排泄量の差における 試験製剤と標準製剤の差の90%信頼区間 (mmol/24hr)	-1.140 ~ -0.261
投与前後の平均24時間尿中リン排泄量について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、生物学的同等性の判定基準とした±1.63mmol/24hr ^{*2} の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。また、炭酸ランタン顆粒分包250mg「ニプロ」は、標準製剤(ホスレノール顆粒分包500mg)と同等性が確認できた炭酸ランタン顆粒分包500mg「ニプロ」と容れ目違いであるため生物学的に同等であると判断された。	

* 2 透析患者のリン摂取量の目標値は800~1000mg/日であり、食事からのリン吸収率は60~70%とされていることから、透析患者がリンを800mg摂取した際のリン吸収量は約500mgと推測される。透析によるリン除去量は200~300mg/日であるため、それに加えて最低でも200mg/日のリン吸収を抑制する必要がある。炭酸ランタン投与時には、リン吸収を1日あたり250mg抑制できること、透析患者が1日あたり最低でも200mgのリン吸収抑制が必要なことから、ヒト生物学的同等性試験での判定基準をリン量として±1.63mmol(±50mg)とした。

3. (参考)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= 30)
試験製剤	炭酸ランタン顆粒分包500mg「ニプロ」 : 1包
標準製剤	ホスレノール顆粒分包500mg : 1包
投与量	ランタンとして500mg
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 14日間以上) 1回1包、1日3回3日間及び4日目の朝、リン負荷食摂取直後に水150mLとともに反復経口投与した。
採血時間	治験薬投与4日目の朝食前(投与前)、及び投与1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72時間後
測定対象物質	ランタン
測定方法	ICP-MS法

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=30)

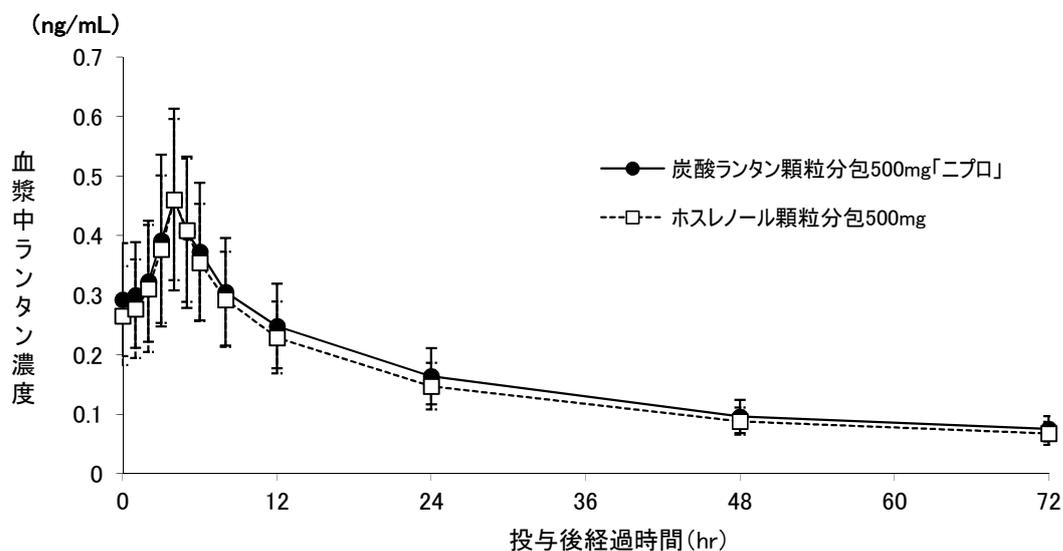


図2 血漿中ランタン濃度推移

(2) 統計解析

表3 血漿中濃度測定 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	11.6368 ± 3.2246	0.4752 ± 0.1556	4.0 ± 0.5	37.1 ± 12.0
標準製剤	10.7755 ± 2.7226	0.4671 ± 0.1380	4.2 ± 0.5	38.1 ± 9.6

(Mean±S.D., n=30)

血漿中濃度並びにAUC、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。

表4 血漿中濃度測定 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0→72hr}	log(1.037) ~ log(1.115)
Cmax	log(0.944) ~ log(1.077)

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→72hr}及びCmax)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、両剤の薬物動態に大きな差はないことが確認された。