

برانلکاستدرايشروپ10%「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

برانلکاستدرايشروپ10%「NP」(1g中にبرانلکاست水和物100mg を含有)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日付医薬審第786号)に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験および血漿中濃度測定)を実施した。

I. 試料

試験製剤: برانلکاستدرايشروپ10%「NP」(1g中にبرانلکاست水和物100mg を含有)
(製造番号: PKD-4)

標準製剤: (1g中برانلکاست水和物100mg を含有)
(製造番号: 541TH)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

かく拌速度: pH7.2試験液 毎分50回転及び100回転
pH7.2以外の試験液 毎分50回転

試験液の温度: $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量: 900mL

試験液の種類: pH 1.2 日本薬局方 崩壊試験の第1液

pH 6.5 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと0.025mol/L クエン酸を用いて
pHを6.5とする

pH 7.2 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと0.025mol/L クエン酸を用いて
pHを7.2とする

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。

1) 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%以上溶出する場合: 試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、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。

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%付近の適当な2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。又は f_2 関数の値は45以上である。

③ 上記以外の場合: 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は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は f_2 関数の値は45以上である。

2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合

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は標準製剤の平均溶出率 $\pm a\%$ の範囲にある。 a は、溶出率が50%以上の場合には15、50%未満の場合には8とする。又は f_2 関数の値は溶出率が50%以上の場合には50以上、50%未満の場合には55以上である。

3) 結果及び考察

試験製剤であるプラシルカストドライシロップ10%「NP」0.5g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)

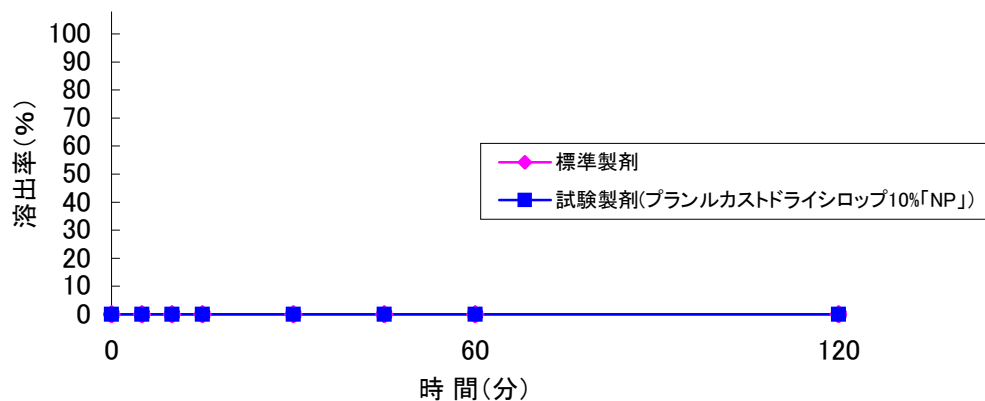


図1-2 試験液pH6.5における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

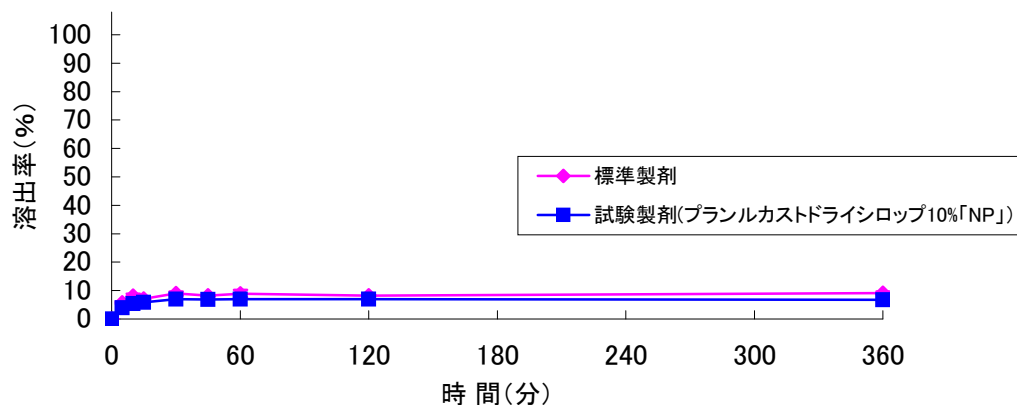


図1-3 試験液pH7.2における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

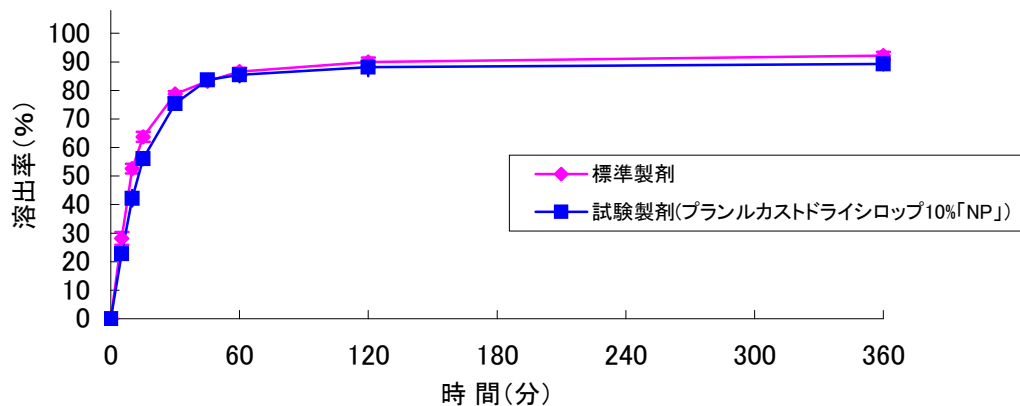


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

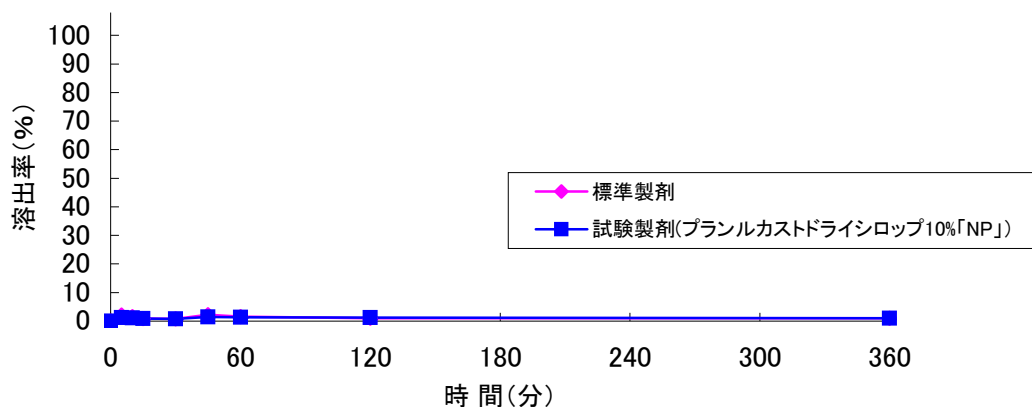
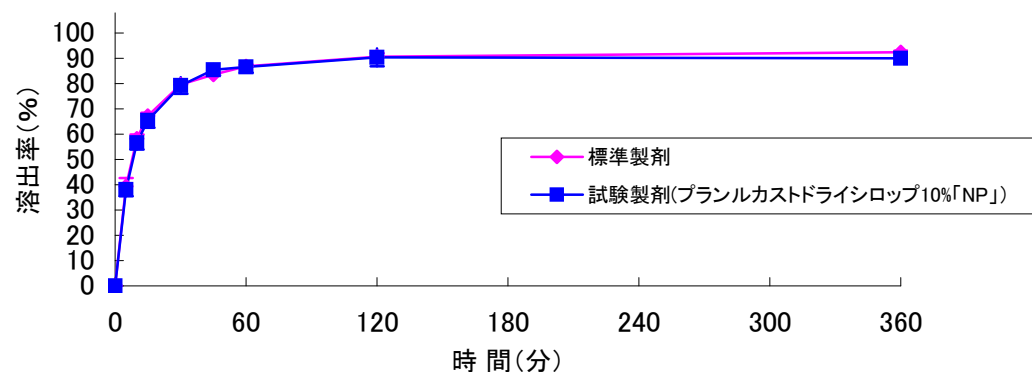


図1-5 試験液pH7.2(毎分100回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



毎分50回転において、pH1.2試験液及び水では、標準製剤及び試験製剤共にほとんど溶出しなかった。pH6.5試験液では、「判定方法 2)」より、360分における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差は8%以内であり、また360分における標準製剤の平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差は8%以内であった。pH7.2試験液では「判定方法 1) ③」より、標準製剤の平均溶出率が40%付近(5分)及び85%付近(60分)において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差は15%以内であった。毎分100回転、pH7.2試験液では「判定方法 1) ③」より、標準製剤の平均溶出率が40%付近(5分)及び85%付近(45分)において標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差は15%以内であった。

4) まとめ

以上の結果より、試験製剤ブランルカストドライシロップ10%「NP」及び標準製剤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

被験者24名を1群12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群には試験製剤2.25g(プラシルカスト水和物として225mg)を、B群には標準製剤2.25g(プラシルカスト水和物として225mg)を10時間以上絶食後、水150mLと共に経口投与した。

I 期の投薬日より7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。

(3) 採血方法及び採血時間

前腕部皮静脈より7mL(血漿として1.5mL以上)をヘパリン入り採血管で採血した。

採取した血液は、遠心分離(4℃、2,500rpm、15分間)し、得られた血漿をサンプルストックチューブ(ポリプロピレン製)に分注した。

血漿検体は、-20℃以下で凍結保存した。

採血時点は、投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、12及び24時間の計10時点とした。

2) 血漿中濃度測定

HPLC法により血漿中プラシルカスト濃度を測定した。

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。

両製剤の血漿中プラシルカスト濃度推移は近似していた。

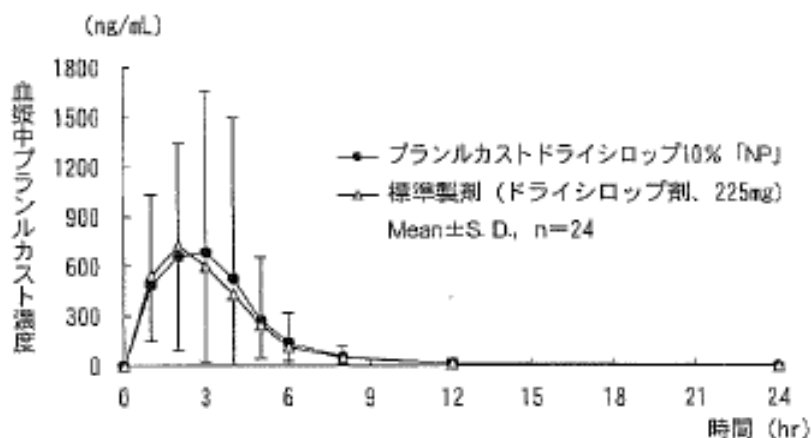


図2-1 健康成人男子にプラシルカストドライシロップ10%「NP」を2.25g経口投与したときの血漿中プラシルカスト濃度推移(Mean±S.D., n=24)

(2) 薬物動態パラメータ

	AUC _{0→24hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
プラシルカストドライシロップ10%「NP」 (2.25g)	3130.0±4100.9	855.7±952.5	2.3±0.9	1.9±0.7
標準製剤 (ドライシロップ剤、 225mg)	2964.4±2491.4	815.3±628.0	2.2±0.8	2.1±0.9

(Mean±S.D., n=24)

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。

生物学的同等性判定パラメータ(対数値)の信頼区間

	log Cmax	log AUC _{0→24hr}
平均値の差	log 1.021	log 1.066
90%信頼区間	log 0.915～log 1.139	log 0.969～log 1.172
判定基準 log(0.80)～log(1.25)	適合	適合

(3) 考察

برانلکاستدرايشروپ10%「NP」と標準製剤のそれぞれ2.25g(برانلکاست水和物として225mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回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→24hr}、Cmax)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。