

リセドロン酸Na錠2.5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

リセドロン酸Na錠2.5mg「NP」(1錠中にリセドロン酸ナトリウム2.5 mg含有)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)(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: リセドロン酸Na錠2.5mg「NP」(1錠中にリセドロン酸ナトリウム2.5 mg含有)
製造番号; RN25-I1

標準製剤: 錠剤、2.5 mg(1錠中にリセドロン酸ナトリウム2.5 mg含有)
製造番号; 0400

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

試験液	試験方法	回転数	試験液の温度	試験液量	製剤の投与数	繰返し回数	試験液採取時間 (溶出開始からの時間)
pH 1.2	パドル法	50 rpm	37±0.5℃	900 mL	1錠/ベッセル	12ベッセル	5、10、15、30、45、60、120分
pH 4.0							5、10、15、30分
pH 6.8							
水							
pH 1.2		100 rpm					

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の平均溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較し、すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、両製剤の溶出挙動は類似していると判定した。

標準製剤の平均溶出率	判定基準
①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±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%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。
③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合	以下のいずれかの基準に適合する。 a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、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が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。 b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、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が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値は46以上である。 c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。

3) 結果

試験製剤又は標準製剤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。

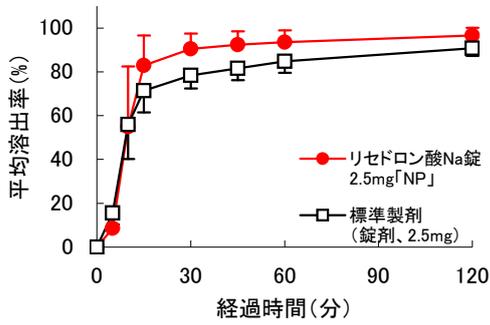


図1-1 試験液pH 1.2(50 rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

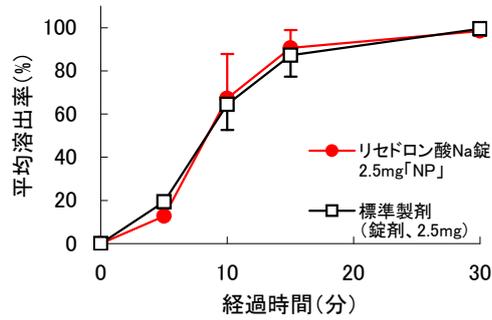


図1-2 試験液pH 4.0における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

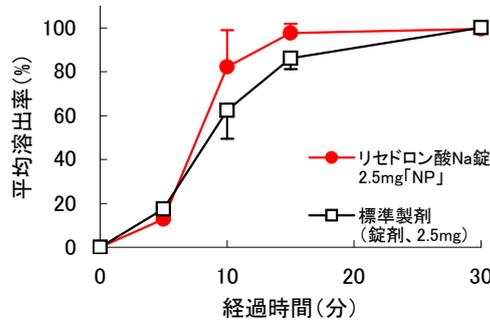


図1-3 試験液pH 6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

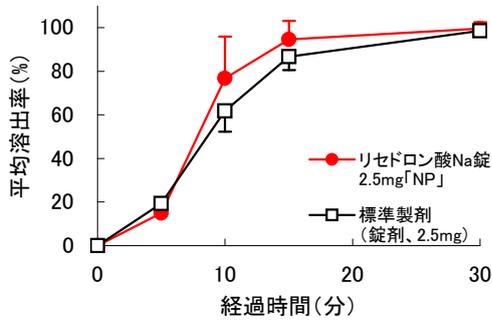


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

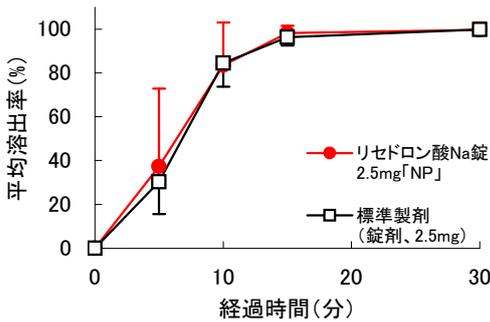


図1-5 試験液pH 1.2(100 rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4) 考察

同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較した結果、pH1.2の試験液(50 rpm)では「③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合a.」、その他の試験条件では「①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合」の判定基準を満たしていた。したがって、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

2. 血中濃度測定および統計解析

1) 治験の実施

(1) 被験者の対象及び選択基準

20歳以上35歳以下、BMIが18.5以上25.0未満の日本人健康成人男子志願者で、治験責任(分担)医師が被験者として適格であると判断した者。

(2) 投与条件

被験者20名を1群10名の2群に分け、2剤2期のクロスオーバー法により実施した。第Ⅰ期及び第Ⅱ期において、試験製剤又は標準製剤1錠を、10時間以上の絶食後、水180 mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。休薬期間は第Ⅰ期投与日から2日間とした。

(3) 採血時間

治験薬投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6及び8時間の10時点

(4) 血中濃度測定

LC-MS/MS法により、血漿中リセドロン酸濃度を測定した。

2) 結果

(1) 血中濃度データ

試験製剤又は標準製剤を経口投与したときの血漿中リセドロン酸濃度推移を図2に示す。

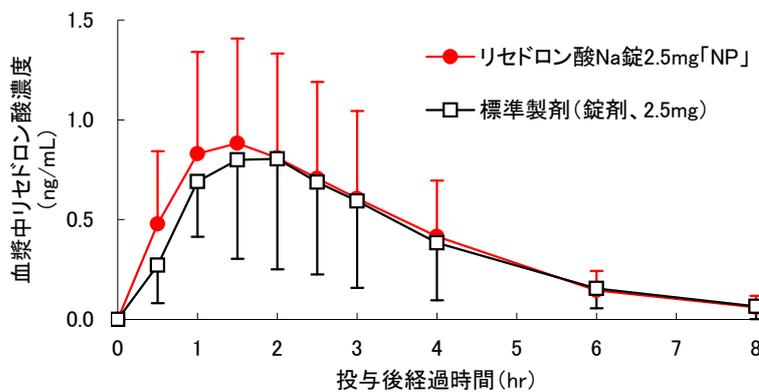


図2 健康成人男子にリセドロン酸ナトリウムとして2.5 mgを経口投与したときの血漿中リセドロン酸濃度推移 (平均値±S.D., n=20)

(2) 薬物動態パラメータ

表1 健康成人男子にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与したときの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	3.28 ± 1.93	1.01 ± 0.55	1.25 ± 0.55	1.66 ± 0.28
標準製剤	3.02 ± 1.65	0.99 ± 0.51	1.53 ± 0.62	1.80 ± 0.74

(Mean ± S.D., n=20)

血中濃度並びにAUC_t、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。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	AUC _t	C _{max}
平均値(対数)の差	log(1.025)	log(0.986)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.817)~log(1.284)	log(0.797)~log(1.219)

3) 考察

血漿中リセドロン酸濃度推移より算出した薬物動態パラメータについて統計解析を実施した結果、主要評価項目であるAUC_t及びC_{max}の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内ではなかった。しかし、被験者数20例(1群10名)以上で実施していることから平均値の差を比較したところ、C_{max}でlog(0.986)、AUC_tでlog(1.025)とlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。以上の結果と溶出試験より溶出挙動が類似していると判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。