

カルベジロール錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロ株式会社

カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」

カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」について、その処方を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品(アーチスト錠 2.5mg)との同等性が確認されているカルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して、カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため*1)、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

* 1) 社内資料：カルベジロール錠の溶出挙動に関わる資料

カルベジローレル錠 2.5mg「ニプロ」

カルベジローレル錠 2.5mg「ニプロ」(試験製剤)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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No. ZGDC)と標準製剤(アーチスト錠 2.5mg)をそれぞれ 1 錠(カルベジローレルを 2.5mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：7 日間)により健康成人男子(12 名/群、計 24 名)に投与前 10 時間以上(投与後 4 時間まで)の絶食後、水 150mL とともに単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8 および 12 時間の計 13 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 10mL(血漿として 3mL 以上)の血液を EDTA・2Na 加真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中の(S)-カルベジローレル(未変化体)濃度を LC/MS/MS 法により測定した(定量限界：40.0pg/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。また、平均の血漿中(S)-カルベジローレル濃度推移を図 1 に示す。

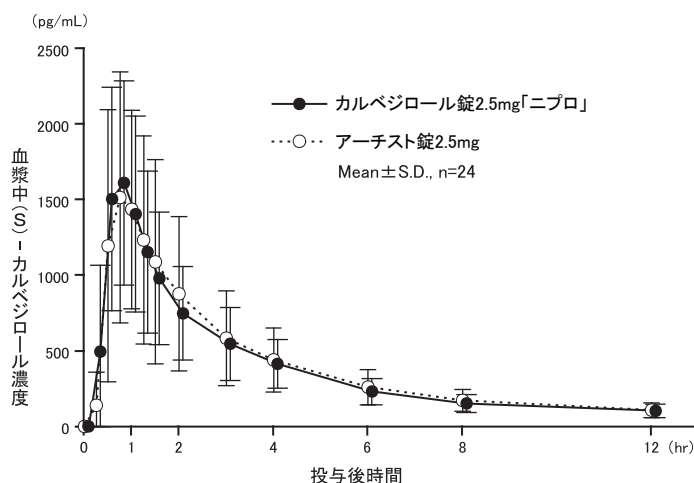
両剤の Cmax および AUC₀₋₁₂ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.8501)~log(1.1167)および log(0.9184)~log(1.0758)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=24)

	カルベジローレル錠 2.5mg「ニプロ」	アーチスト錠 2.5mg
Cmax (ng/mL)	1.836±0.724	1.911±0.857
AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	4.757±1.656	4.940±2.086
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	5.473±1.900	5.708±2.323
Tmax (hr)	0.80±0.51	0.91±0.45
MRT ₀₋₁₂ (hr)	3.30±0.53	3.47±0.51
kel (hr ⁻¹)	0.16853±0.04966	0.15894±0.04018
t _{1/2} (hr)	4.52±1.52	4.61±1.08

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期



カルベジロール錠 10mg「ニプロ」

カルベジロール錠 10mg「ニプロ」(試験製剤)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」(医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No. OGCA-10)と標準製剤(アーチスト錠 10mg)をそれぞれ 1 錠(カルベジロール 10mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：6 日間)により健康成人男子(10 名/群、計 20 名)に 12 時間以上の絶食後(投与 4 時間後まで絶食)、150mL の水とともに単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 20 分、40 分、1、1.5、2、4、6、8 および 12 時間の計 10 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 10mL の血液をヘパリン加真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のカルベジロール(未変化体)濃度を HPLC 法により測定した(定量限界：1.81ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中カルベジロール濃度推移を示す。

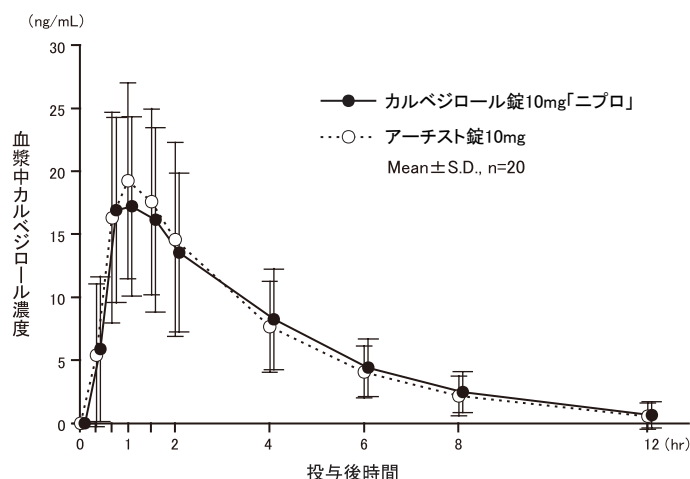
両剤の Cmax および AUC₀₋₁₂ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.8882)~log(1.0950)および log(0.9386)~log(1.0732)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<カルベジロール錠 10mg「ニプロ」> (平均±標準偏差, n=20)

	カルベジロール錠 10mg「ニプロ」	アーチスト錠 10mg
Cmax (ng/mL)	20.722±6.793	21.393±8.246
AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	73.867±32.319	73.359±32.386
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	79.799±35.224	78.958±35.940
Tmax (hr)	1.05±0.43	1.07±0.48
MRT (hr)	3.261±0.579	3.117±0.558
kel (hr ⁻¹)	0.24785±0.06939	0.25353±0.08421
t _{1/2} (hr)	3.058±1.063	3.031±0.973

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期



カルベジロール錠 20mg「ニプロ」

カルベジロール錠 20mg「ニプロ」(試験製剤)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」(医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No. OGCA-20)と標準製剤(アーチスト錠 20mg)をそれぞれ 1 錠(カルベジロール 20mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：6 日間)により健康成人男子(10 名/群、計 20 名)に 12 時間以上の絶食後(投与 4 時間後まで絶食)、150mL の水とともに単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 20 分、40 分、1、1.5、2、4、6、8 および 12 時間の計 10 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 10mL の血液をヘパリン加真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のカルベジロール(未変化体)濃度を HPLC 法により測定した(定量限界：1.81ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中カルベジロール濃度推移を示す。

両剤の Cmax および AUC₀₋₁₂ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.8418)~log(1.0405)および log(0.9343)~log(1.0961)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<カルベジロール錠 20mg「ニプロ」> (平均±標準偏差, n=20)

	カルベジロール錠 20mg「ニプロ」	アーチスト錠 20mg
Cmax (ng/mL)	47.240±17.689	51.961±21.337
AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	159.718±62.413	158.851±58.663
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	171.698±70.774	169.705±64.909
Tmax (hr)	0.89±0.30	0.93±0.40
MRT (hr)	3.154±0.482	3.221±0.469
kel (hr ⁻¹)	0.25789±0.08672	0.23782±0.05896
t _{1/2} (hr)	3.019±1.071	3.093±0.806

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期

