

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」  
ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

## ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 の生物学的同等性試験

### 1 はじめに

ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」につき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号に従い、ベプリコール錠 100mg との生物学的同等性を検討した。

### 2 製剤

試験製剤：ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」

標準製剤：ベプリコール錠 100mg

### 3 溶出試験

#### 3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数及び試験液：50rpm ①pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）

④水

100rpm ⑤pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：紫外可視吸光度測定法

#### 3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 及びベプリコール錠 100mg の平均溶出曲線の比較を図1に、比較時点における平均溶出率の比較を表1に示した。

ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 及びベプリコール錠 100mg の溶出挙動を比較したところ、pH5.0（50rpm、100rpm）、pH6.8（50rpm）及び水（50rpm）の試験条件においては、判定基準に適合したが、pH1.2（50rpm）の試験条件においては判定基準に不適合となった。以上の結果から、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断された。

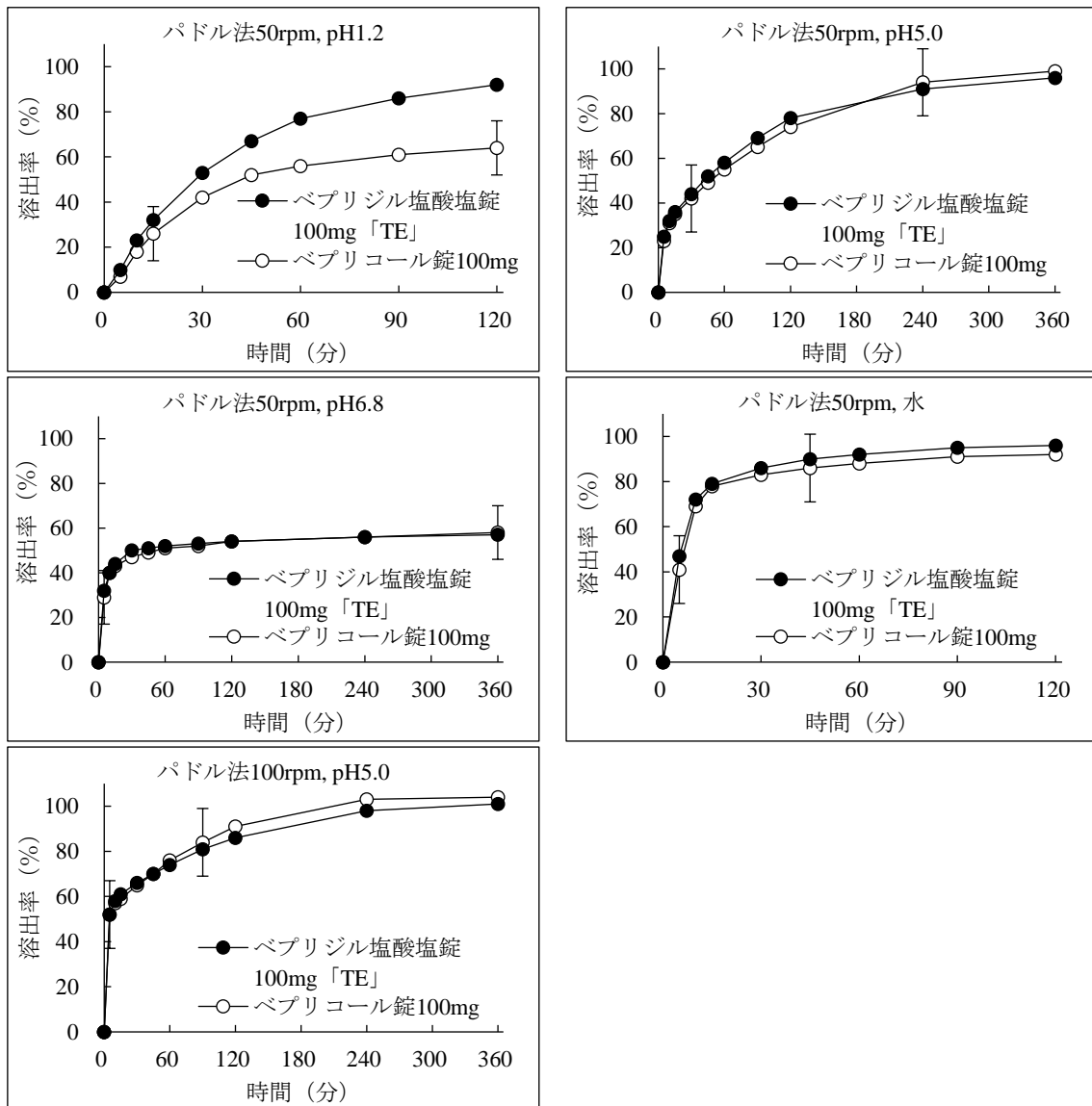


図1 各試験条件におけるベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 及びベプリコール錠 100mg の平均溶出曲線の比較 (n=12)  
(比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ 又は $\pm 15\%$ の範囲を○で示す。)

表 1 試験製剤（ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」）及び標準製剤（ベプリコール錠 100mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f <sub>2</sub> 関数	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50rpm	pH1.2	15分 <sup>1)</sup>	32	26	6	42	不適合* <sup>1</sup>
		120分 <sup>2)</sup>	92	64	28		
	pH5.0	30分 <sup>3)</sup>	44	42	2	—	適合* <sup>2</sup>
		240分 <sup>4)</sup>	91	94	3		
	pH6.8	5分 <sup>1)</sup>	32	29	3	—	適合* <sup>1</sup>
		360分 <sup>2)</sup>	57	58	1		
	水	5分 <sup>3)</sup>	47	41	6	—	適合* <sup>2</sup>
		45分 <sup>4)</sup>	90	86	4		
100rpm	pH5.0	5分 <sup>3)</sup>	52	52	0	—	適合* <sup>2</sup>
		90分 <sup>4)</sup>	81	84	3		

1) 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

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が 40%付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点

判定基準

\*1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲にあるか、又は f<sub>2</sub> 関数の値が 46 以上である。

\*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にある。

#### 4 生物学的同等性試験

##### 4.1 試験方法

健康成人男子を対象に、ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」及びベプリコール錠 100mg について、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法にてそれぞれ 1 錠を絶食単回経口投与し、血漿中ベプリジル未変化体濃度を測定した。AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> の対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間により、両製剤の生物学的同等性を評価した。

##### 4.2 試験結果

ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」及びベプリコール錠 100mg の血漿中ベプリジル未変化体濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを図 2 及び表 2 に、同等性判定パラメータである AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> について試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

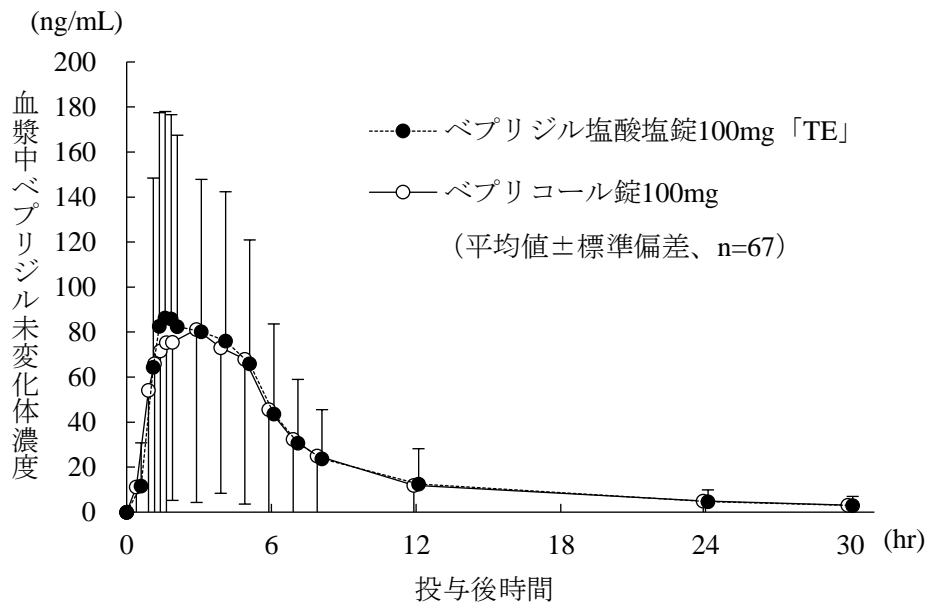


図2 血漿中ベプリジル未変化体濃度推移

表2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-30</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	kel (1/hr)
ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」	652.6±525.3	134.85±93.15	2.7±1.8	8.5±4.0*	0.1142±0.0773*
ベプリコール錠 100mg	638.9±560.9	125.97±89.38	2.7±1.4	7.9±4.0	0.1260±0.0926

(平均値±標準偏差、n=67、\* : n=66)

表3 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間

	AUC <sub>0-30</sub>	C <sub>max</sub>
対数変換値の平均値の差	log(1.03)	log(1.03)
対数変換値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.9320)~log(1.1302)	log(0.9178)~log(1.1580)

#### 4.3 結論

ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 及びベプリコール錠 100mg について、同等性判定パラメータである AUC<sub>0-30</sub> 及び C<sub>max</sub> は、いずれも対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、かつ、対数変換値の平均値の差が log(0.90)~log(1.11)の範囲にあったことから、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。

## ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 の生物学的同等性試験

## 1 はじめに

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 は、「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」令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号に従い、ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 を標準製剤として溶出挙動を比較検討した。

## 2 製剤

試験製剤：ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」

標準製剤：ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」

## 3 溶出試験

## 3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数及び試験液：50rpm ①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

④水

100rpm ⑤pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：紫外可視吸光度測定法

## 3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 及びベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較を図 3 に、比較時点における平均溶出率の比較を表 4 に、最終比較時点におけるベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 の個々の溶出率を表 5 に示した。

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 及びベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は同等と判断されたことから、生物学的に同等と判断された。

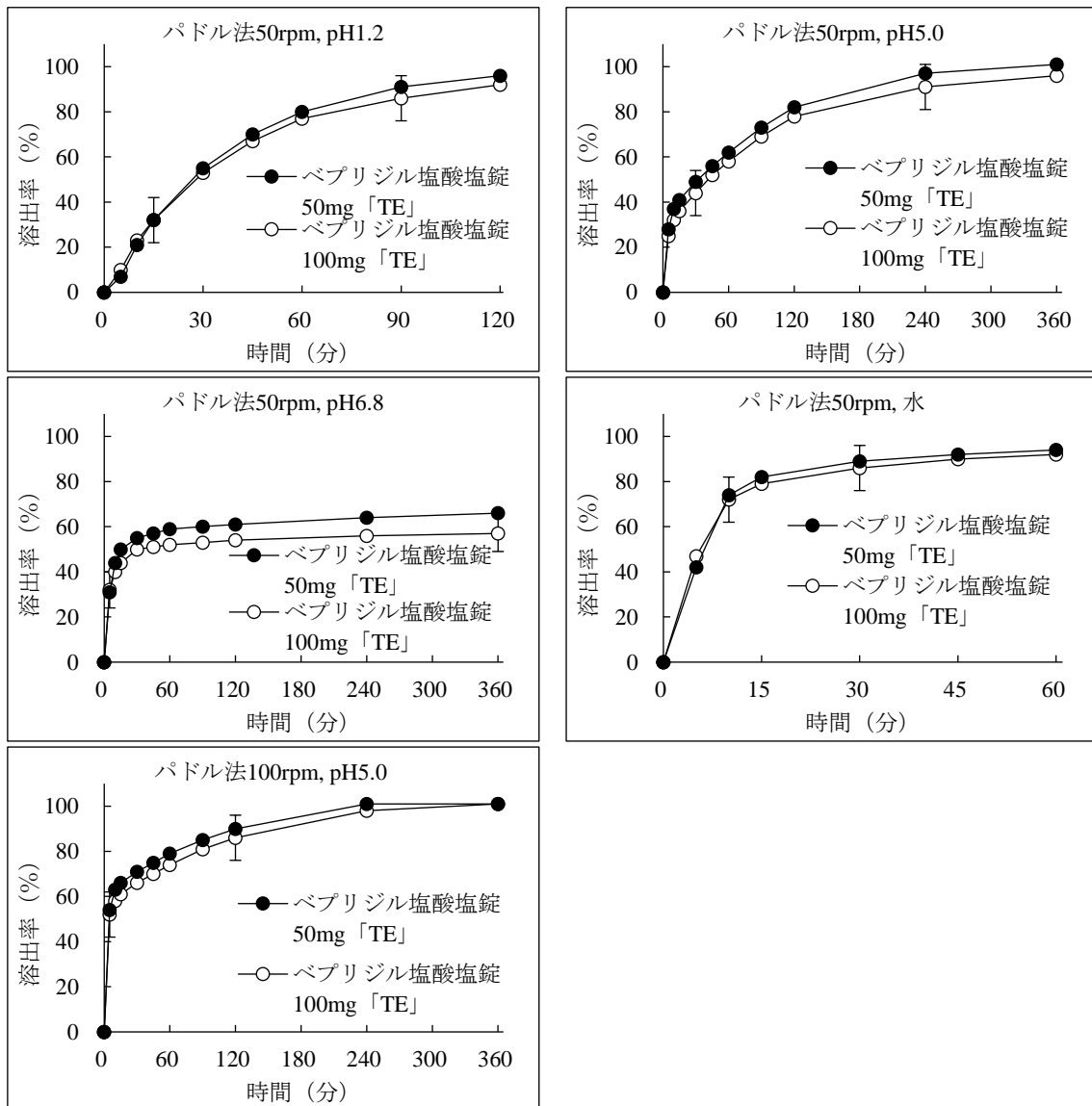


図3 各試験条件におけるペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 及びペプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較 (n=12)  
(比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ 又は $\pm 10\%$ の範囲を $\bigcirc$ で示す。)

表 4 試験製剤（ベプリジル塩酸塩錠 50mg「TE」）及び標準製剤（ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f <sub>2</sub> 関数	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50rpm	pH1.2	15分 <sup>1)</sup>	32	32	0	—	適合*1
		90分 <sup>3)</sup>	91	86	5		
	pH5.0	30分 <sup>1)</sup>	49	44	5	—	適合*1
		240分 <sup>3)</sup>	97	91	6		
	pH6.8	5分 <sup>4)</sup>	31	32	1	67	適合*2
		360分 <sup>5)</sup>	66	57	9		
	水	10分 <sup>2)</sup>	74	72	2	—	適合*1
		30分 <sup>3)</sup>	89	86	3		
100rpm	pH5.0	5分 <sup>1)</sup>	54	52	2	—	適合*1
		120分 <sup>3)</sup>	90	86	4		

- 1) 標準製剤の平均溶出率が 40%付近の適当な時点
- 2) 標準製剤の平均溶出率が 60%付近の適当な時点
- 3) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点
- 4) 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
- 5) 規定された試験時間

判定基準

- \*1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
- \*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f<sub>2</sub> 関数の値が 55 以上である。



表5 最終比較時点におけるペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 の平均溶出率と個々の溶出率の比較

試験条件	パドル法 50rpm pH1.2		パドル法 50rpm pH5.0		パドル法 50rpm pH6.8		パドル法 50rpm 水		パドル法 100rpm pH5.0		
	最終 比較時点		90分		240分		360分		30分		120分
錠剤 No.	個々の 溶出率 (%)	平均値 との差 (%)	個々の 溶出率 (%)	平均値 との差 (%)	個々の 溶出率 (%)	平均値 との差 (%)	個々の 溶出率 (%)	平均値 との差 (%)	個々の 溶出率 (%)	平均値 との差 (%)	
1	94	3	98	1	66	0	92	3	89	1	
2	90	1	96	1	67	1	91	2	89	1	
3	94	3	98	1	68	2	75	14	90	0	
4	73	18	96	1	67	1	87	2	90	0	
5	94	3	97	0	67	1	89	0	88	2	
6	95	4	96	1	67	1	94	5	92	2	
7	93	2	97	0	64	2	90	1	92	2	
8	92	1	94	3	63	3	89	0	88	2	
9	93	2	96	1	64	2	85	4	89	1	
10	92	1	96	1	64	2	94	5	93	3	
11	90	1	96	1	65	1	92	3	91	1	
12	92	1	99	2	65	1	87	2	94	4	
平均値	91	—	97	—	66	—	89	—	90	—	
差の最大値	—	18	—	3	—	3	—	14	—	4	
判定	適合*1		適合*1		適合*2		適合*1		適合*1		

判定基準

\*1：試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

\*2：試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。