

エルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」
エルトロンボパグ錠 25mg 「F」

生物学的同等性試験

富士製薬工業株式会社

エルترونボパグ錠 25mg 「F」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

エルترونボパグ錠 25mg 「F」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、標準製剤との生物学的同等性を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：エルترونボパグ錠 25mg 「F」

標準製剤：レボレード錠 25mg

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：900 mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数及び試験液：50rpm 水

pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

pH5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液）

pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1%（W/V）

100rpm pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるエルترونボパグ錠 25mg 「F」及びレボレード錠 25mg 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。

エルترونボパグ錠 25mg 「F」及びレボレード錠 25mg の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

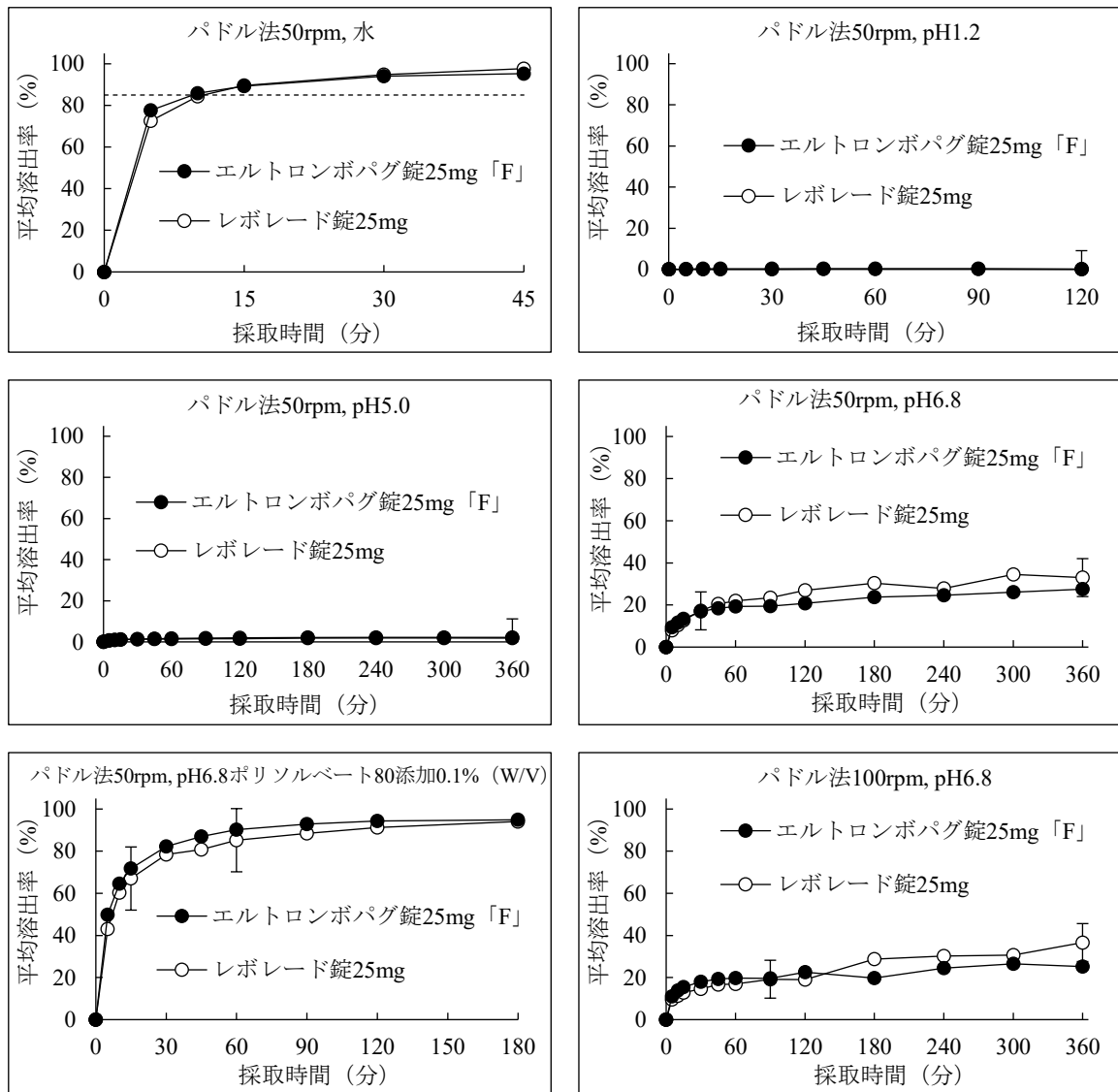


図1 各試験条件におけるエルトロンボパグ錠 25mg 「F」 及びレボレード錠 25mg の平均溶出曲線の比較 (n=12)

(比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ 又は $\pm 15\%$ の範囲を○で示す。)

表 1 試験製剤（エルترونボパグ錠 25mg 「F」）及び標準製剤（レボレード錠 25mg）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（%）			f2 関数	判定
回転数	試験液		標準製剤	試験製剤	差		
50 rpm	水	15 分	89.6	89.3	—	—	適合*1
	pH1.2	120 分	0.1	0.2	0.1	—	適合*2
	pH5.0	360 分	2.2	1.8	0.4	—	適合*2
	pH6.8	30 分	17.2	17.0	0.2	—	適合*3
		360 分	33.0	27.5	5.5	—	
	pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	15 分	67.0	71.8	4.8	—	適合*4
60 分		85.2	90.2	5.0	—		
100 rpm	pH6.8	120 分	19.0	22.5	3.5	61	適合*3
		360 分	36.6	25.2	11.4		

判定基準：

- *1：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
- *2：規定された試験時間でのみ評価し、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。
- *3：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。又は f2 関数の値が 53 以上である。
- *4：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。ただし、40%付近時点が 15 分未満のときは、15 分を選択する。

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男性 57 例を対象に、エルトロンボパグ錠 25mg 「F」及びレボレード錠 25mg について、2 剤 2 期の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、血漿中エルトロンボパグ濃度を測定した。AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いて 90%信頼区間を推定し、両製剤の生物学的同等性を評価した。

4.2 試験結果

エルトロンボパグ錠 25mg 「F」及びレボレード錠 25mg の血漿中薬物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_t 及び C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数変換値の差及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

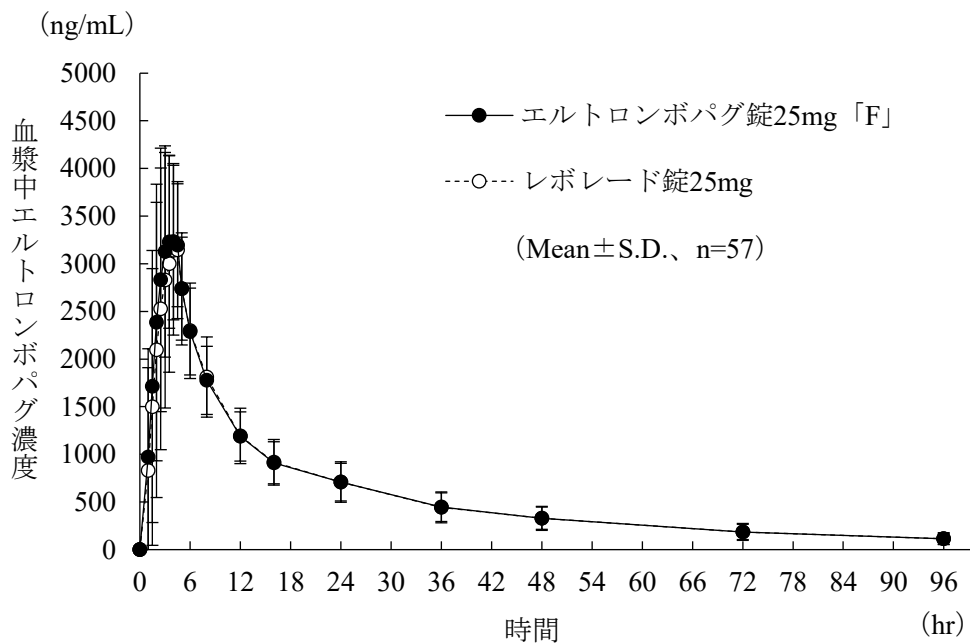


図 2 血漿中エルトロンボパグ濃度推移

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 _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	kel (/hr)
エルترونボパグ錠 25mg 「F」	55803± 13982.8	3609.0± 772.956	3.33±0.961	29.9±4.66	0.0237± 0.00349
レボレード錠 25mg	55106± 15210.9	3567.6± 808.506	3.47± 0.975	30.3±5.51	0.0236± 0.00413

(Mean±S.D.、n=57)

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 _t	C _{max}
対数変換値の平均値の差	log (1.0170)	log (1.0075)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log (0.9567)~log (1.0812)	log (0.9405)~log (1.0793)

4.3 結論

エルترونボパグ錠 25mg 「F」 及びレボレード錠 25mg について、同等性判定パラメータである AUC_t 及び C_{max} について、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。

エルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

エルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」につき、「含量が異なる経口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、エルトロンボパグ錠 25mg 「F」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：エルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」

標準製剤：エルトロンボパグ錠 25mg 「F」

3 溶出試験条件

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：900 mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数及び試験液：50 rpm 水

pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液）

pH5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液）

pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）

pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.02%（W/V）

pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1%（W/V）

100 rpm pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

4 試験結果及び結論

各試験条件におけるエルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」及びエルトロンボパグ錠 25mg 「F」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、溶出挙動の類似性の判定を表4、最終比較時点におけるエルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」の平均溶出率と個々の溶出率の差を表5に示した。

エルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」とエルトロンボパグ錠 25mg 「F」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定されたことから、生物学的に同等と判断された。

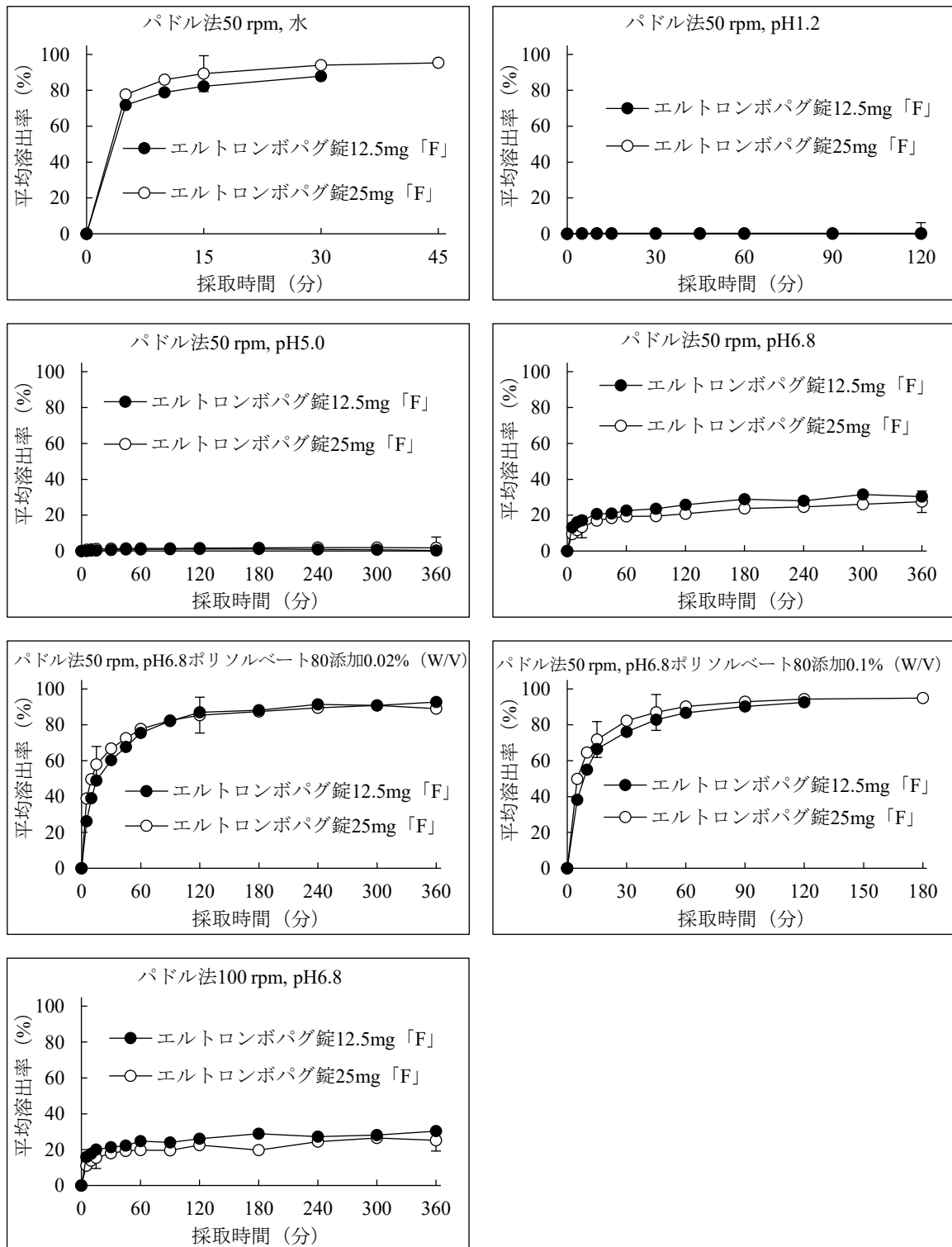


図3 各試験条件におけるエルトロンボパグ錠 12.5mg 「F」 及びエルトロンボパグ錠 25mg 「F」 の平均溶出曲線の比較 (n=12)
(比較時点における標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ 又は $\pm 10\%$ の範囲を \bigcirc で示す。)

表4 エルトロンボパグ錠 12.5mg「F」(試験製剤)及びエルトロンボパグ錠 25mg「F」(標準製剤)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 (%)			判定
回転数	試験液		標準製剤	試験製剤	差	
50 rpm	水	15分	89.3	82.3	7.0	適合*1
	pH1.2	120分	0.2	0.0	0.2	適合*2
	pH5.0	360分	1.8	0.3	1.5	適合*2
	pH6.8	15分	13.4	17.1	3.7	適合*3
		360分	27.5	30.4	2.9	
	pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.02% (W/V)	15分	57.9	48.9	9.0	適合*4
		120分	85.4	86.9	1.5	
	pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	15分	71.8	66.4	5.4	適合*4
45分		86.9	82.8	4.1		
100 rpm	pH6.8	15分	15.5	20.1	4.6	適合*3
		360分	25.2	30.3	5.1	

判定基準

- *1：15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±10%の範囲にある。
- *2：規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。
- *3：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±6%の範囲にある。
- *4：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±10%の範囲にある。ただし、40%付近時点が15分未満のときは、15分を選択する。

表5 最終比較時点におけるエルترونボパグ錠 12.5mg 「F」の平均溶出率と個々の溶出率の比較

試験条件		最終比較 時点	個々の溶出率 (%)		平均値との 差の最大値 (%)	判定
回転数	試験液		最小値～ 最大値	平均値		
50 rpm	水	15分	71.4～90.4	82.3	10.9	適合
	pH1.2	120分	0.0～0.0	0.0	0.0	適合
	pH5.0	360分	0.1～0.7	0.3	0.4	適合
	pH6.8	360分	25.7～34.4	30.4	4.7	適合
	pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.02% (W/V)	120分	71.8～97.3	86.9	15.1	適合
	pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	45分	76.2～94.0	82.8	11.2	適合
100 rpm	pH6.8	360分	26.6～33.9	30.3	3.7	適合

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