

エゼチミブ錠 10mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

エゼチミブ錠 10mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

エゼチミブ錠 10mg 「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」平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 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：エゼチミブ錠 10mg 「TE」

標準製剤：錠剤（エゼチミブとして 10mg）

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：50rpm

試験液：①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

④水

⑤pH1.2 ポリソルベート 80 添加 0.1%（W/V）

⑥pH4.0 ポリソルベート 80 添加 0.1%（W/V）

⑦pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1%（W/V）

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ゼチミブ錠 10mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、10mg）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。

エゼチミブ錠 10mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、10mg）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。

なお、パドル法 100rpm での溶出試験について、実施すべき試験液性において、パドル法 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

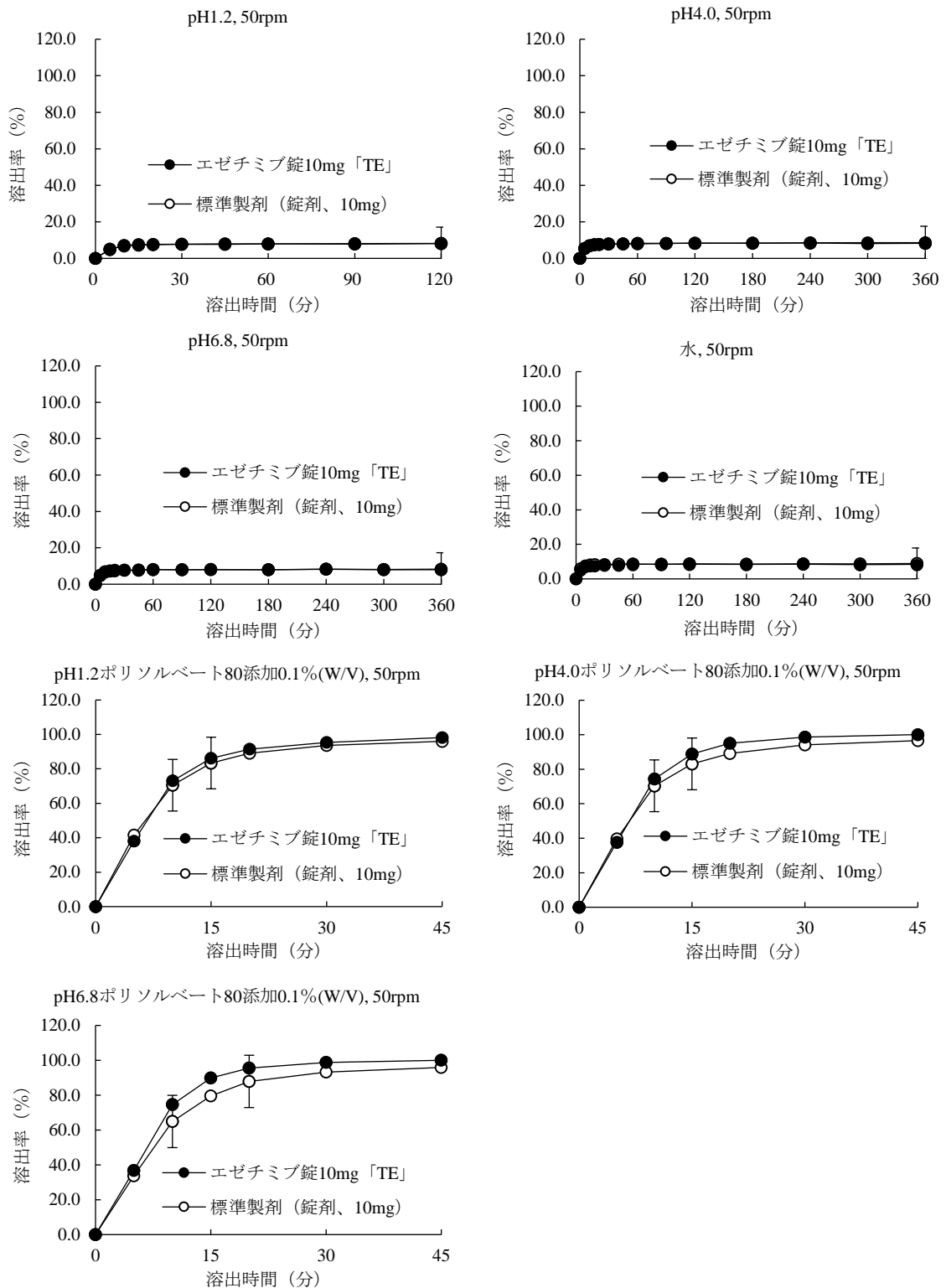


図1 各試験条件におけるエゼチミブ錠10mg「TE」及び標準製剤（錠剤、10mg）の平均溶出曲線の比較（n=12）


（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（エゼチミブ錠 10mg 「TE」）及び標準製剤（錠剤、10mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

回転数	試験条件 試験液	比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定
			標準製剤	試験製剤	差	
50rpm	pH1.2	120	8.1	8.2	0.1	適合*1
	pH4.0	360	8.6	8.2	0.4	適合*1
	pH6.8	360	8.3	7.9	0.4	適合*1
	水	360	8.9	8.4	0.5	適合*1
	pH1.2 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	10 ¹⁾	70.5	73.0	2.5	適合*2
		15 ²⁾	83.4	86.1	2.7	
	pH4.0 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	10 ¹⁾	70.4	74.4	4.0	適合*2
		15 ²⁾	83.1	88.8	5.7	
	pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	10 ¹⁾	64.9	74.6	9.7	適合*2
		20 ²⁾	87.9	95.5	7.6	

1) 標準製剤の平均溶出率が 60%付近の試験時間

2) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の試験時間

判定基準

*1：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 $\pm 9\%$ の範囲にある。

*2：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 $\pm 15\%$ 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 83 例を対象に、エゼチミブ錠 10mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、10mg）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、活性代謝物のエゼチミブ抱合体及びエゼチミブ（非抱合体）の血漿中濃度を測定した。エゼチミブ抱合体、エゼチミブ（非抱合体）の双方について、 AUC_{0-72} 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 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。エゼチミブ抱合体を主要評価項目、エゼチミブ（非抱合体）を副次評価項目とし、副次評価項目について同等性が検証されなかった場合、主要評価項目の同等性判定に及ぼす影響を検討することとした。

4.2 試験結果

4.2.1 エゼチミブ抱合体

エゼチミブ錠 10mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、10mg）の血漿中エゼチミブ抱合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_{0-72} 及び C_{max} 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。

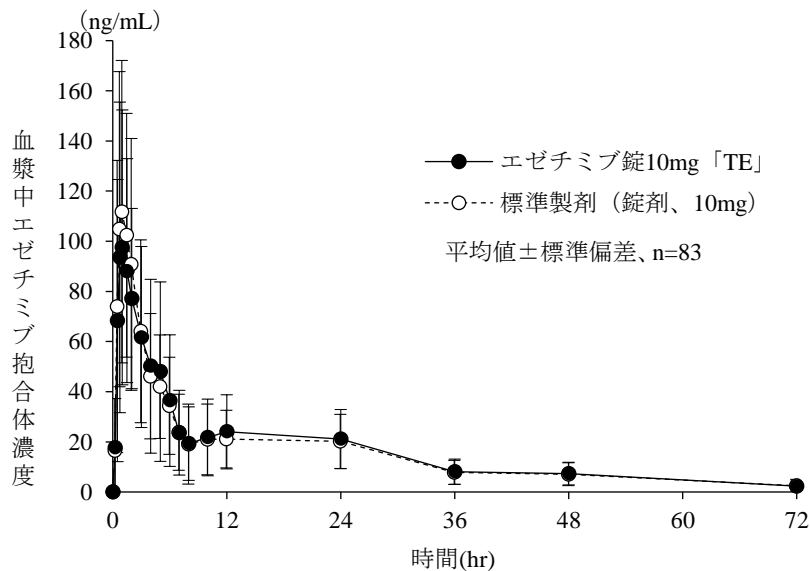


図 2 血漿中エゼチミブ抱合体濃度推移

表2 薬物動態パラメータ：エゼチミブ抱合体

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	kel (l/hr)
エゼチミブ錠 10mg 「TE」	1154.47 ±530.33	125.18 ±55.19	1.59 ±1.21	18.70 ±9.06 ^{※1}	0.0448 ±0.0190 ^{※1}
標準製剤 (錠剤、10mg)	1130.88 ±487.54	135.47 ±58.81	1.41 ±0.91	20.64 ±13.77 ^{※2}	0.0449 ±0.0223 ^{※2}

(平均値±標準偏差、n=83、※1：n=81、※2：n=80)

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
：エゼチミブ抱合体

	AUC ₀₋₇₂	C _{max}
対数変換値の平均値の差	log(1.0135)	log(0.9205)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9825)～log(1.0454)	log(0.8620)～log(0.9830)

4.2.2 エゼチミブ（非抱合体）

エゼチミブ錠 10mg 「TE」 及び標準製剤（錠剤、10mg）の血漿中エゼチミブ（非抱合体）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3及び表4に、同等性判定パラメータである AUC₀₋₇₂ 及び C_{max} 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5に示した。

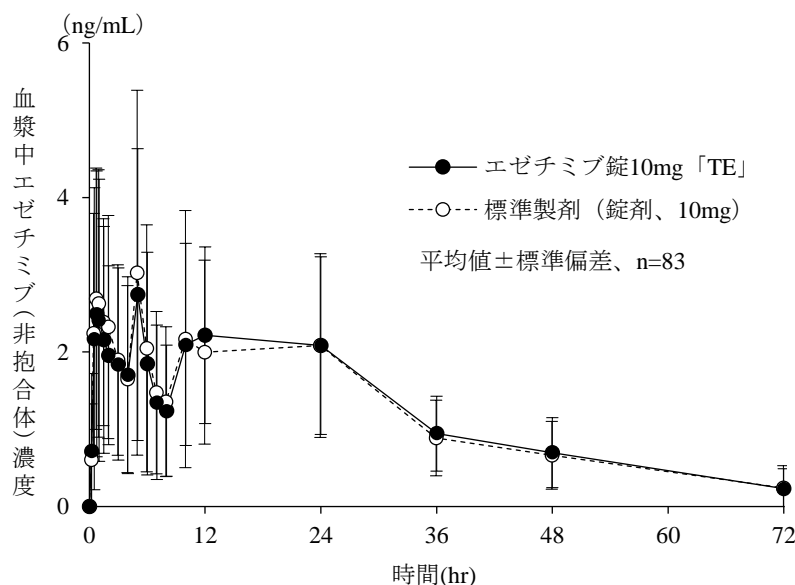


図3 血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度推移

表4 薬物動態パラメータ：エゼチミブ（非抱合体）

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	kel (/hr)
エゼチミブ錠 10mg 「TE」	87.50 ±37.84	4.23 ±2.16	5.17 ±6.25	18.40 ±10.21 ^{※3}	0.0461 ±0.0205 ^{※3}
標準製剤 (錠剤、10mg)	86.26 ±40.77	4.36 ±2.25	3.99 ±4.82	25.57 ±35.84 ^{※4}	0.0491 ±0.0292 ^{※4}

(平均値±標準偏差、n=83、※3：n=82、※4：n=80)

表5 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
：エゼチミブ（非抱合体）

	AUC ₀₋₇₂	C _{max}
対数変換値の平均値の差	log(1.0363)	log(0.9667)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9953)～log(1.0791)	log(0.8893)～log(1.0509)

4.3 結論

エゼチミブ錠 10mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、10mg）のエゼチミブ抱合体及びエゼチミブ（非抱合体）について、同等性判定パラメータである AUC₀₋₇₂及び C_{max} 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、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。