

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT 「TE」
メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「TE」の生物学的同等性試験

1 はじめに

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「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9年12月22日 医薬審第487号（平成13年5月31日 医薬審第786号、平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号にて一部改正）に従い、既に上市されている同一有効成分を含有する錠剤を標準製剤として生物学的同等性を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」

標準製剤：市販錠剤（メトホルミン塩酸塩として 250mg）

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37±0.5°C

試験液の量：900 mL

回転数及び試験液：50 rpm ①日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）

②薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

③日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）

④日本薬局方精製水（水）

100rpm ⑤日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）

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メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」及び標準製剤（錠剤、250 mg）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。

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」は、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ため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

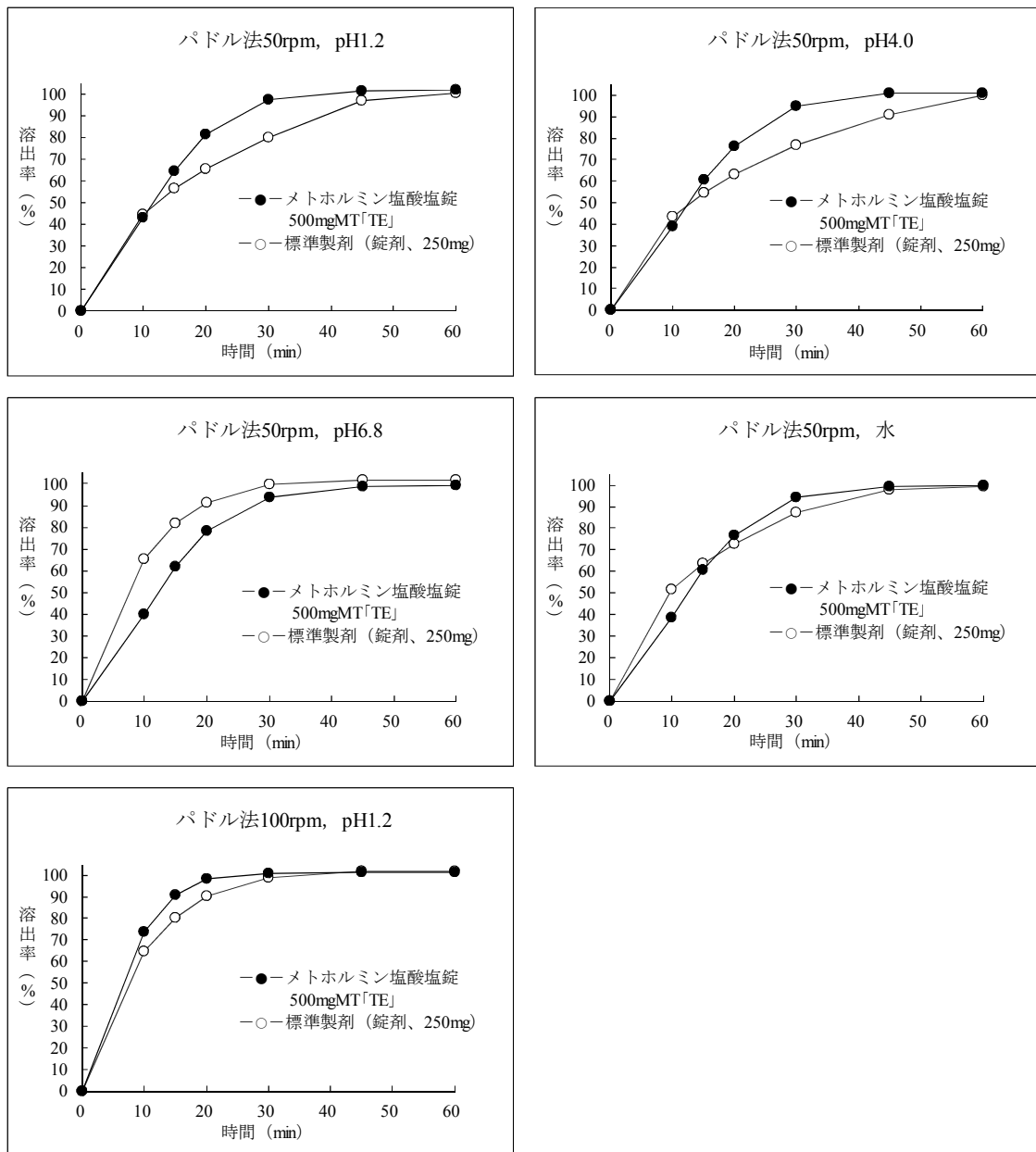


図1 各試験条件におけるメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」及び標準製剤 (錠剤、250mg) の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表1 試験製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」）及び標準製剤（錠剤、250 mg）の比較時点における平均溶出率の比較

試験条件		比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			f2 の値	判定	
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差			
50rpm	pH1.2	10 ¹⁾	42.9	44.7	-1.8	45	適合* ¹	
		15	64.6	56.3	8.3			
		20	81.3	65.4	15.9			
		30 ³⁾	97.2	79.8	17.4			
	pH4.0	10 ¹⁾	38.9	43.3	-4.4	-	適合* ¹	
		45 ³⁾	100.9	90.9	10.0			
	pH6.8	10 ²⁾	39.9	65.3	-25.4	46	適合* ²	
		15 ³⁾	61.9	81.9	-20.0			
		30	93.9	99.8	-5.9			
		45	98.9	101.6	-2.7			
	水	15 ²⁾	60.5	63.6	-3.1	-	適合* ²	
		30 ³⁾	94.1	87.2	6.9			
	100rpm	pH1.2	10 ²⁾	73.6	64.9	8.7	-	適合* ²
			15 ³⁾	90.9	80.1	10.8		

(n=12)

- 1) 標準製剤の平均溶出率が 40%付近の試験時間
- 2) 標準製剤の平均溶出率が 60%付近の試験時間
- 3) 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の試験時間

判定基準

- *1: 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 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 \pm 15% の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
- *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 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男子 20 例を対象に、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」及び標準製剤（錠剤 250mg 2 錠、メトホルミン塩酸塩として 500mg）について、2 剤 2 期のクロスオーバー法にて絶食単回経口投与したときの血漿中メトホルミン未変化体濃度を測定した。 AUC_{0-24} 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

メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」及び標準製剤（錠剤 250mg、2 錠）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 に示した。また、同等性判定パラメータである AUC_{0-24} 及び C_{max} について、対数変換した値を用いて分散分析を行い、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

AUC_{0-24} に関しては、幾何平均値の比は 1.05、その 90%信頼区間は 0.955～1.14 であり、 C_{max} に関しては、幾何平均値の比は 0.956、その 90%信頼区間は 0.861～1.06 であった。

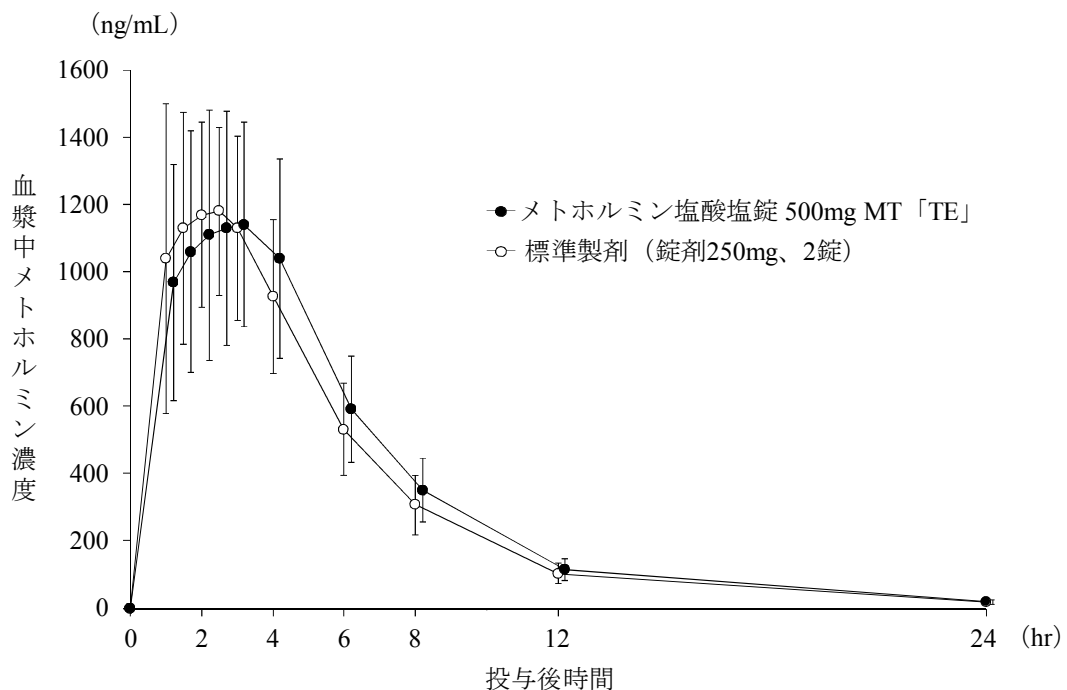


図 2 血漿中メトホルミン未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、n=20）

表2 薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「TE」	8040±1890	8130±1900	1320±318	2.7±1.0	3.51±0.291
標準製剤 (錠剤250mg、2錠)	7660±1600	7740±1630	1380±332	2.2±0.81	3.53±0.415

(平均値±標準偏差、n=20)

表3 生物学的同等性判定パラメータの幾何平均値の比及びその90%信頼区間

	AUC ₀₋₂₄	C _{max}
幾何平均値の比	1.05	0.956
90%信頼区間	0.955～1.14	0.861～1.06

4.3 結論

メトホルミン塩酸塩錠500mgMT「TE」及び標準製剤（錠剤250mg、2錠）のAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均値の比の90%信頼区間は、いずれも判定基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断した。

メトホルミン塩酸塩錠250mgMT「TE」の生物学的同等性試験

1 はじめに

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」は、既に上市されている同一有効成分を有する錠剤との生物学的同等性が確認されたメトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」と微量成分（着色剤）を除き同一処方であることから、「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」平成12年2月14日 医薬審第64号（平成13年5月31日 医薬審第786号、平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号にて一部改正）に従い、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「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：メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」

標準製剤：メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」

3 溶出試験条件

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900 mL

回転数及び試験液：50 rpm

- ①日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）
- ②薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）
- ③日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）
- ④日本薬局方精製水（水）

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

各試験条件におけるメトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」及び標準製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「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メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」の個々の溶出率を表5に示した。

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」は、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たので、両製剤の溶出挙動は同等と判断された。

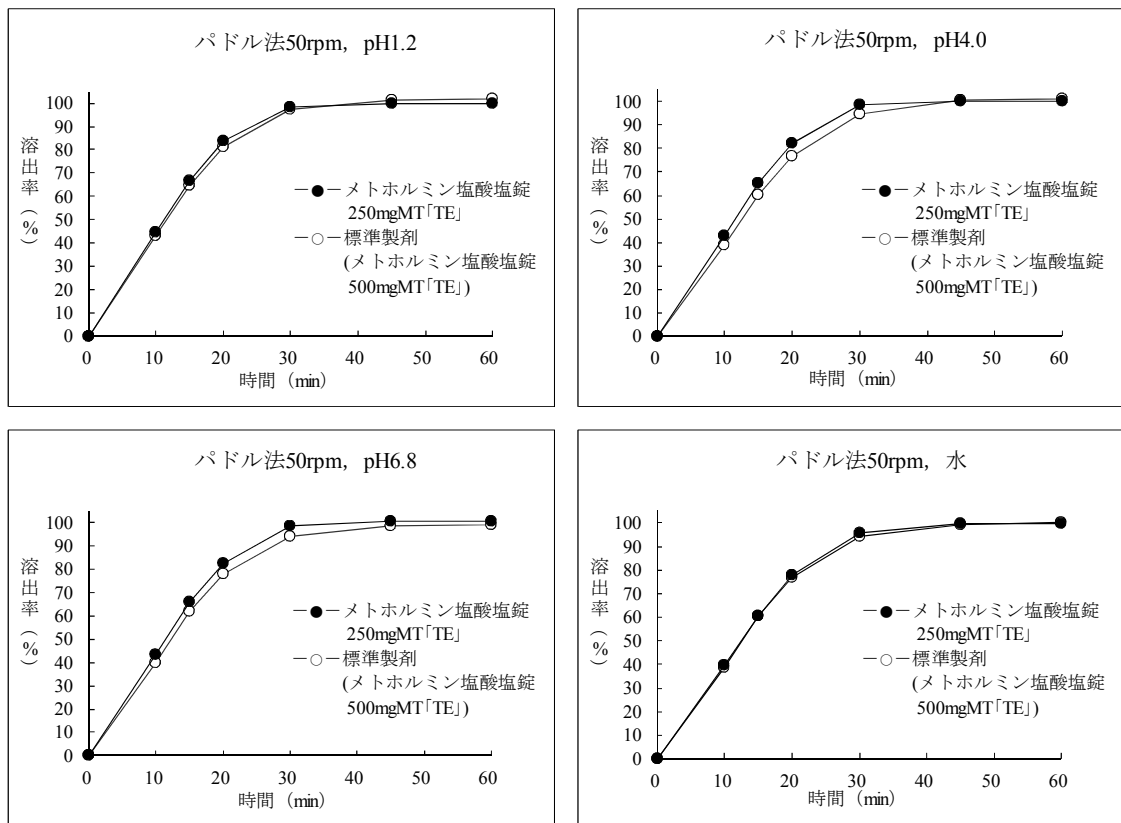


図3 各試験条件におけるメトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」及び標準製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」）の平均溶出曲線の比較（n=12）

表 4 試験製剤（メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」）及び標準製剤（メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」）の比較時点における平均溶出率の比較

試験条件		比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15 ¹⁾	66.8	64.6	2.2	適合
		20 ²⁾	83.6	81.3	2.3	適合
	pH4.0	15 ¹⁾	65.2	60.4	4.8	適合
		20 ²⁾	82.1	76.5	5.6	適合
	pH6.8	15 ¹⁾	65.9	61.9	4.0	適合
		20 ²⁾	82.8	78.1	4.7	適合
	水	15 ¹⁾	60.7	60.5	0.2	適合
		20 ²⁾	77.7	76.9	0.8	適合

(n=12)

- 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

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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

表5 最終比較時点におけるメトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」の平均溶出率と個々の溶出率の差

試験条件	パドル法 50 rpm							
	pH1.2		pH4.0		pH6.8		水	
最終比較時点	20分		20分		20分		20分	
錠剤 No.	溶出率 (%)	平均値との差 (%)	溶出率 (%)	平均値との差 (%)	溶出率 (%)	平均値との差 (%)	溶出率 (%)	平均値との差 (%)
①	82.8	0.8	79.7	2.4	79.1	3.7	65.0	12.7
②	83.3	0.3	81.8	0.3	85.4	2.6	80.6	2.9
③	82.1	1.5	83.2	1.1	84.5	1.7	80.9	3.2
④	81.3	2.3	79.7	2.4	85.6	2.8	85.7	8.0
⑤	86.5	2.9	81.5	0.6	85.1	2.3	69.0	8.7
⑥	91.5	7.9	85.0	2.9	64.8	18.0	81.0	3.3
⑦	74.4	9.2	83.0	0.9	85.1	2.3	81.7	4.0
⑧	85.9	2.3	81.9	0.2	85.5	2.7	66.8	10.9
⑨	81.3	2.3	82.6	0.5	87.2	4.4	81.1	3.4
⑩	82.7	0.9	83.8	1.7	85.7	2.9	75.6	2.1
⑪	86.5	2.9	82.0	0.1	84.2	1.4	81.6	3.9
⑫	84.3	0.7	81.3	0.8	81.2	1.6	83.7	6.0
平均値	83.6	—	82.1	—	82.8	—	77.7	—
最大値	—	9.2	—	2.9	—	18.0	—	12.7
判定		適合		適合		適合		適合

判定基準

標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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。

5 結論

メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT「TE」は、メトホルミン塩酸塩錠 500mgMT「TE」と溶出挙動が同等であることから、生物学的に同等と判断された。