

ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

ピモベンダン錠 2.5mg 「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（医薬審第 786 平成 13 年 5 月 31 日）及び剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（医薬審発第 783 号 平成 13 年 5 月 31 日）に従い、既に上市されている同一有効成分を同量含有するカプセル剤を標準製剤として生物学的同等性を検討した。

2 製剤

試験製剤：ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」（ピモベンダンとして 2.5mg）

標準製剤：市販カプセル剤（ピモベンダンとして 2.5mg）

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：日本薬局方（JP14）一般試験法の溶出試験法第 2 法（パドル法）

試験液の温度：37°C±0.5°C

試験液の量：900 mL

回転数及び試験液：50 rpm ①日本薬局方崩壊試験の第 1 液（pH1.2）

②薄めた McIlvaine 緩衝液（pH5.0）

③日本薬局方崩壊試験の第 2 液（pH6.8）

④日局精製水（水）

100 rpm ⑤薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

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 判定基準

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する、又は 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある時、溶出挙動は同等と判定する。

3.3 試験結果

各試験条件におけるピモベンダン錠 2.5mg 「TE」及び標準製剤（カプセル 2.5 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。

3.4 結論

各試験条件において、標準製剤（カプセル 2.5 mg）が 15 分以内に平均 85%以上溶出し、ピモベンダン錠 2.5mg「TE」の溶出率が 15 分以内に平均 85%以上溶出していることから、両製剤の溶出挙動は同等と判断された。

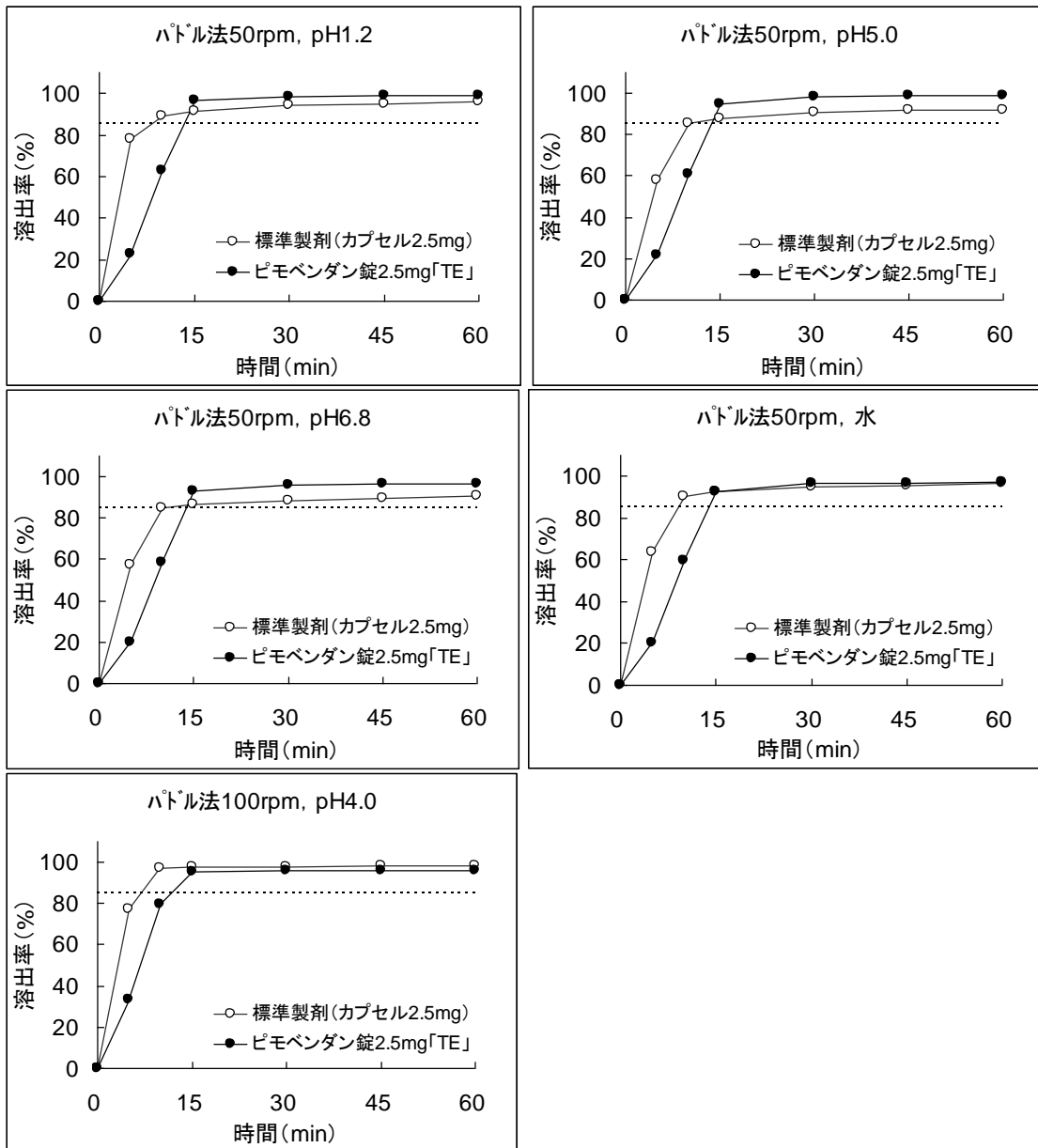


図1 各試験条件におけるピモベンダン錠 2.5mg「TE」及び標準製剤（カプセル 2.5mg）の平均溶出曲線の比較（n=12）

表1 ピモベンダン錠 2.5mg「TE」及び標準製剤（カプセル 2.5mg）の比較時点における平均溶出率の比較

| 回転数 (回/分) | 試験液 | 比較溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | 判定 |
|--------------|-------|---------------|-----------|------|-----|----|
| | | | 試験製剤 | 標準製剤 | 差 | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 96.6 | 91.4 | 5.2 | 適合 |
| | pH5.0 | | 94.5 | 87.8 | 6.7 | 適合 |
| | pH6.8 | | 93.1 | 86.5 | 6.6 | 適合 |
| | 水 | | 92.8 | 92.4 | 0.4 | 適合 |
| 100 | pH4.0 | | 95.4 | 97.6 | 2.2 | 適合 |

(n=12)

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男子 12 例を対象に、各製剤（1錠又は1カプセル）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ピモベンダン濃度を測定した。AUC₀₋₈ 及び C_{max} の対数変換値を用いて 90%信頼区間を推定し、両剤の生物学的同等性を評価した。

4.2 試験結果

ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」及び標準製剤（カプセル 2.5 mg）の血漿中薬物濃度の経時的推移、算出された薬物動態パラメータ及び同等性判定パラメータである AUC₀₋₈ 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対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間をそれぞれ図 2、表 2 及び表 3 に示した。

AUC₀₋₈ に関しては、製剤間の対数変換値の平均値の差は log (0.899)、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は log (0.830) ~log (0.975) であった。C_{max} に関しては、製剤間の対数変換値の平均値の差は log (0.951)、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は log (0.824) ~log (1.098) であった。

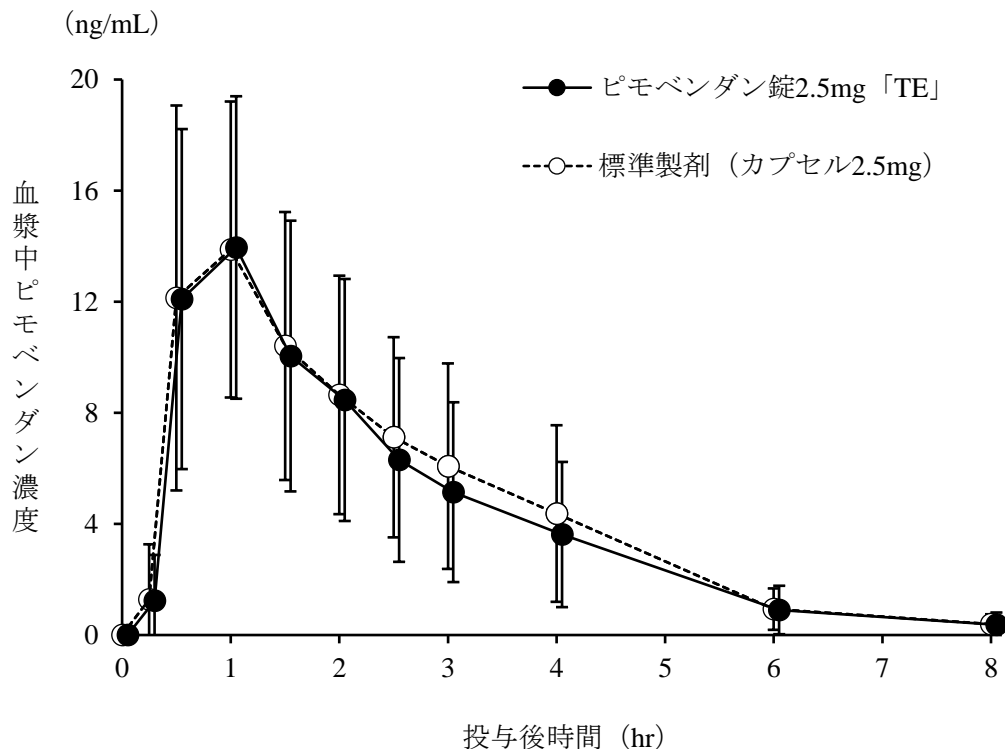


図 2 血漿中ピモベンダン濃度推移（平均値±標準偏差，n=12）

表 2 薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=12)

| | AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 | 35.69±16.82 | 16.01±4.40 | 0.83±0.44 | 1.11±0.28 |
| 標準製剤 (カプセル 2.5mg) | 38.28±16.51 | 16.67±4.02 | 0.92±0.56 | 1.17±0.27 |

表 3 対数変換値を用いた生物学的同等性判定パラメータの信頼区間

| | AUC ₀₋₈ | C _{max} |
|----------------|--------------------|-------------------|
| 対数変換値の平均値の差(比) | log (0.899) | log (0.951) |
| 90%信頼区間 | log (0.830~0.975) | log (0.824~1.098) |

4.3 結論

ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」と標準製剤(カプセル 2.5 mg)の AUC₀₋₈及び C_{max}の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも 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した。