

レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」の生物学的同等性試験資料

岩城製薬 学術部

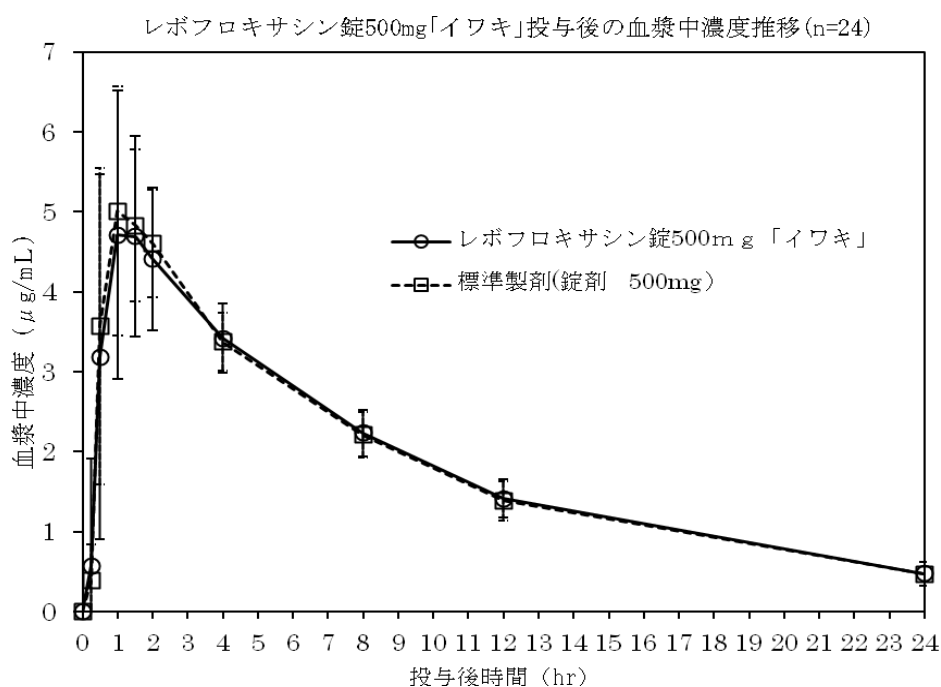
試験製剤：レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」

標準製剤：クラビット錠 500mg

(1) レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」 血漿中濃度比較における生物学的同等性試験

1) 試験結果の概要

レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（レボフロキサシンとして500mg）日本人健康成人男性24名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

パラメータ	レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」 n=24	標準製剤 n=24
C _{max} (μg/mL)	5.73 ± 1.20	5.62 ± 1.06
AUC _{0-24hr} (μg · hr/mL)	44.88 ± 6.05	44.96 ± 6.10
AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	49.90 ± 7.88	49.95 ± 7.90
T _{max} (hr)	1.5 ± 1.10	1.3 ± 0.76
T _{1/2} (hr)	7.09 ± 1.04	7.08 ± 1.01
K _{e1} (/hr)	0.100 ± 0.013	0.100 ± 0.013
MRT _{0-∞} (hr)	10.06 ± 1.42	9.95 ± 1.46

血漿中濃度並びにパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) 生物学的同等性試験の詳細情報（治験デザイン等）

試験概要	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> ・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 号に基づいて実施した。 ・本治験は GCP を遵守して実施した。
	試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・2 剤 2 期の非盲検絶食下单回経口投与クロスオーバー試験 ・血漿中のレボフロキサシン未変化体濃度の薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。
試験方法	被験者	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 BMI 平均 21.78 ± 1.65 (kg/m²)
	投与量及び投与方法	<ul style="list-style-type: none"> ・単回投与(第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 5 日間以上とした) ・レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」及び標準製剤(レボフロキサシンとして 500mg)1 錠を空腹時に水 150mL とともに単回経口投与した。絶食時間は 10 時間以上、服用後の食事は 4 時間以降。
	被験者数	24 例のうち、生物学的同等性解析対象 24 例
	体液の採取方法及び測定方法	<ul style="list-style-type: none"> ・体液の採取時間 投与前、投与後 15 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間の 10 ポイント ・測定方法 : LC/MS/MS
同等性	試験結果	<ul style="list-style-type: none"> ・本試験における各パラメーターの平均値 標準偏差を「1) 試験結果の概要」に記載
	同等性の要約	<ul style="list-style-type: none"> ・本試験の結果、レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤との平均値の差の 90%信頼区間は AUC_t では $\log(0.977) \sim \log(1.02)$、C_{max} では $\log(0.913) \sim \log(1.13)$ であった。従って『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』で示されている同等性の判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ に適合したことから、レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」は標準製剤と生物学的に同等であると判断した。

(2) レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」 生物学的同等性試験における溶出曲線

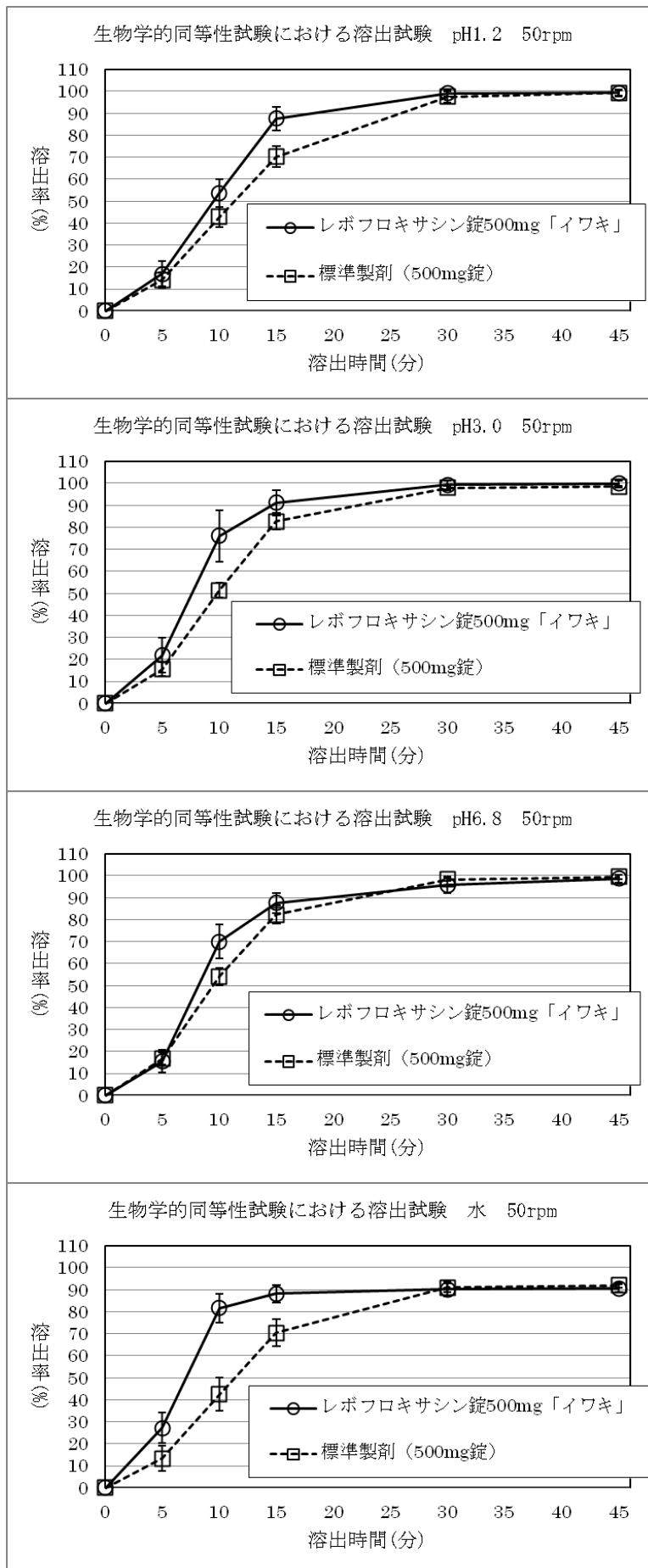
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤について pH1.2、3.0、6.8 及び水の 4 条件について後発医薬品ガイドラインにおける溶出試験(v. 溶出試験、3. 試験条件、2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」の項目を行い、その溶出パターンを比較したところ、溶出挙動の同等性が確認された。

1) 条件詳細

試験条件	パドル法 攪拌速度：50rpm 試験液量：900mL 試験液の温度：37℃ 試験数：一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2（日局(JP16)溶出試験第 1 液）	pH6.8（日局(JP16)溶出試験第 2 液）
	pH3.0（McIlvaine の緩衝液）	水（日局精製水）
	（参考）試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かった pH3.0 の試験液を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

2) 結果

50rpm で試験液 pH1.2、pH3.0、pH6.8 及び水を用いてレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤について溶出試験を行った。溶出率はレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤ともに 15～30 分で平均 85%以上であった。後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い求めた f2 関数の値は 50(pH1.2)、64(pH3.0)、73(pH6.8) 及び 49(水)であり、いずれも 42 以上であった。以上の結果から本試験におけるレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判断した。



以上

レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」の生物学的同等性試験資料

岩城製薬 学術部

試験製剤：レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」

標準製剤：レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」

(1) 試験結果の概要

レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」はレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と成分組成比が類似しており、「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（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づく溶出挙動の比較により、250mg 錠は 500mg 錠と同等とみなされた。

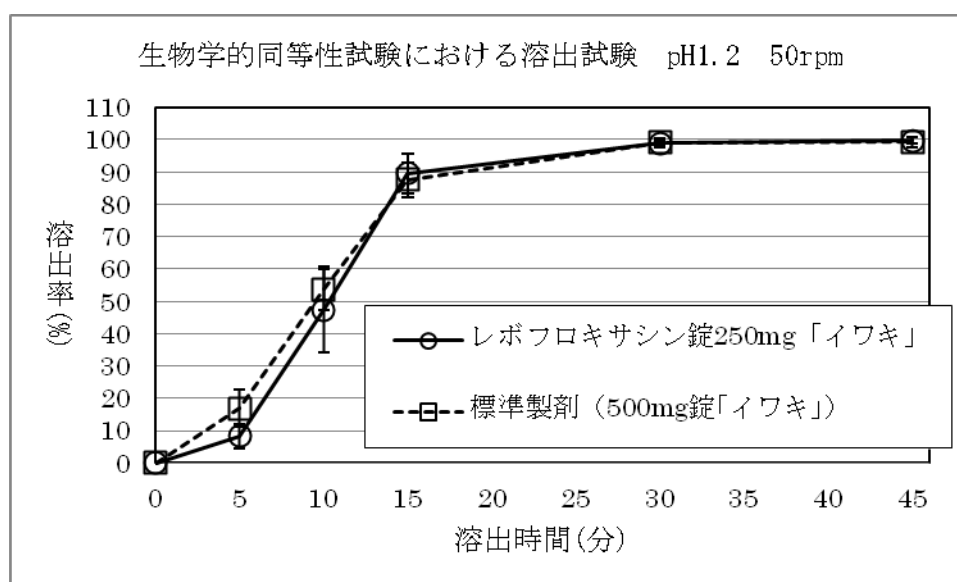
(2) 試験詳細

1) 条件

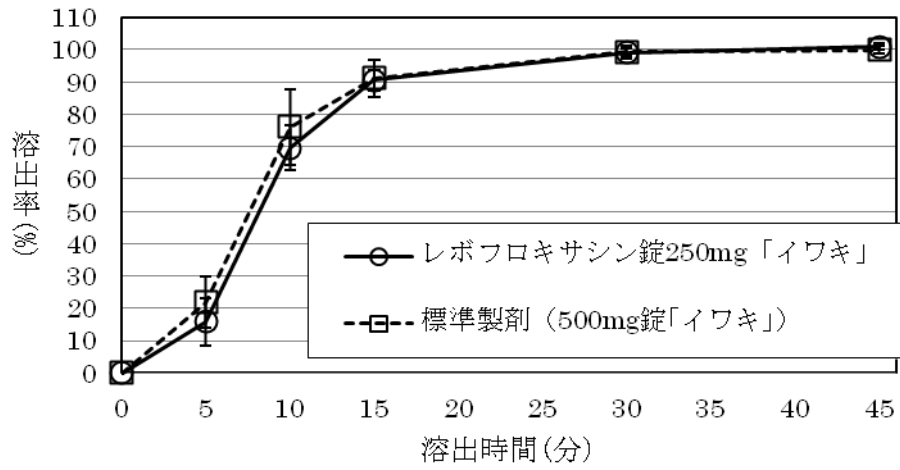
試験条件	パドル法 攪拌速度：50rpm 試験液量：900mL 試験液の温度：37℃ 試験数：一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2（日局(JP16)溶出試験第1液）	pH6.8（日局(JP16)溶出試験第2液）
	pH3.0（McIlvaineの緩衝液）	水（日局精製水）
	（参考）試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0及びpH5.0の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かったpH3.0の試験液を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

2) 結果

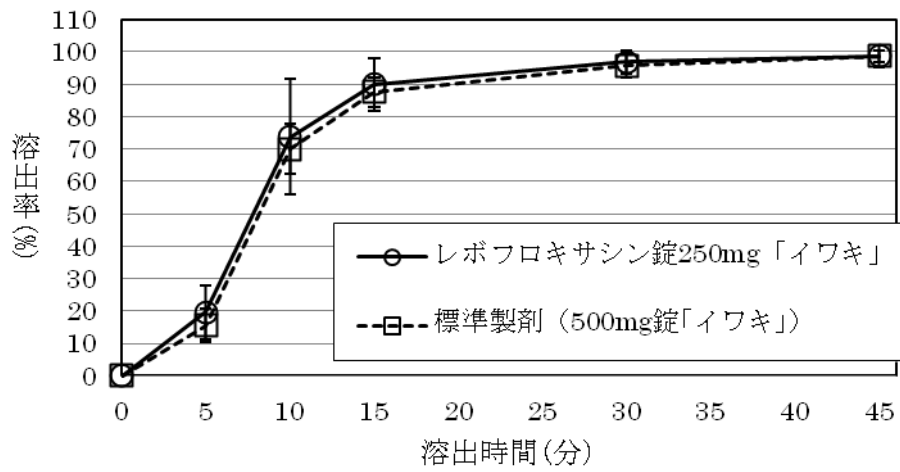
50rpm で試験液 pH1.2、pH3.0、pH6.8 及び水を用いてレボフロキサシン錠 250mg「イワキ」と同錠 500mg「イワキ」について溶出試験を行った。溶出率はレボフロキサシン錠 250mg「イワキ」と同錠 500mg「イワキ」ともに 15 分で平均 85%以上であった。含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの B 水準に従って判定する時、溶出挙動は標準製剤と同等であると判断した。



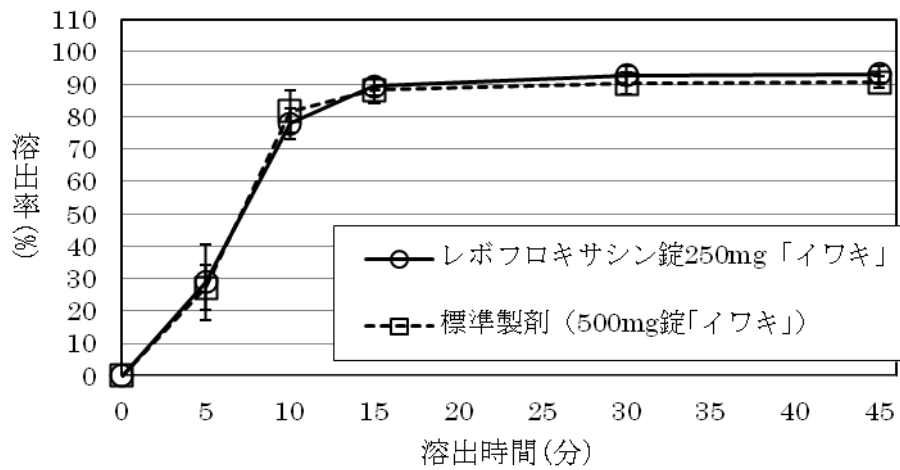
生物学的同等性試験における溶出試験 pH3.0 50rpm



生物学的同等性試験における溶出試験 pH6.8 50rpm



生物学的同等性試験における溶出試験 水 50rpm



以上