

バラシクロビル錠 500mg「イワキ」生物学的同等性試験

2013年 10月作成
岩城製薬 学術部

(1) 血漿中薬物濃度

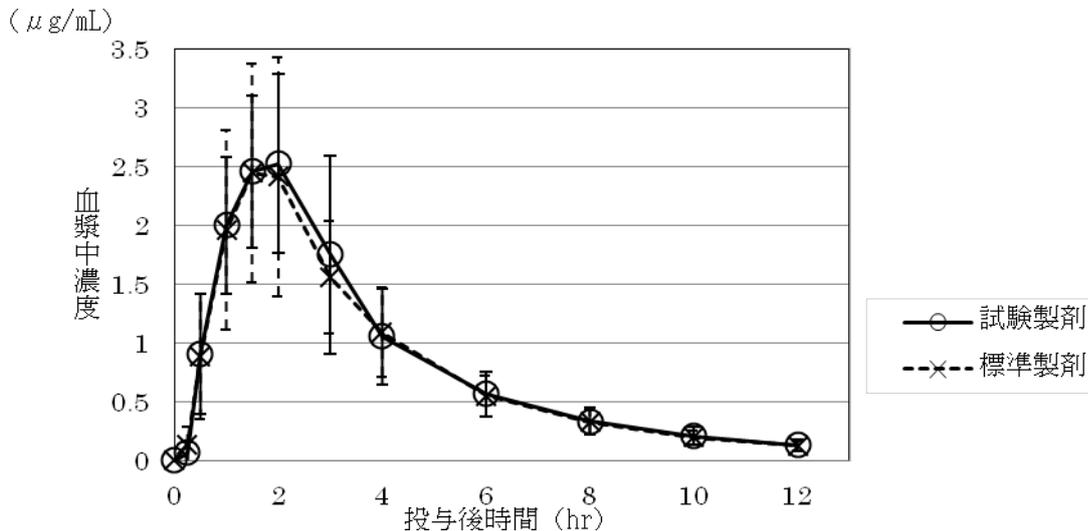
試験製剤：バラシクロビル錠 500mg「イワキ」	標準製剤：バルトレックス錠 500
--------------------------	-------------------

1) 試験結果概要

健康成人男性 18 名にバラシクロビル錠 500mg「イワキ」及び標準製剤を 1 錠（バラシクロビルとして 500mg 含有）、絶食単回経口投与し、その活性代謝物である血漿中アシクロビル濃度を測定した結果、その推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。

生物学的同等性判定のパラメータである C_{max} 及び AUC の対数変換値の差の 90% 信頼区間は、判定基準である $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

2) 血漿中アシクロビル濃度の推移（平均±標準偏差、n=18）



薬物動態パラメータ

パラメータ \ 製剤	試験製剤	標準製剤
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.91 ± 0.75	2.84 ± 0.83
$AUC_{0-12\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	10.13 ± 2.47	9.80 ± 2.59
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	10.67 ± 2.65	10.30 ± 2.71
T_{max} (hr)	1.83 ± 0.62	1.89 ± 0.63
$T_{1/2}$ (hr)	2.8 ± 0.3	2.8 ± 0.3
K_{e1} (/hr)	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.03
MRT_{0-12} (hr)	3.52 ± 0.34	3.54 ± 0.39

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。

3) 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等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日医薬審第 1124004 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 血漿中のアシクロビル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 40 歳以下の日本人健康成人男子 BMI18.5～25.0
	投与量及び投与方法	<ul style="list-style-type: none"> 単回投与 バラシクロビル錠 500mg「イワキ」及び標準製剤（バラシクロビルとして 500mg）1 錠を 10 時間以上の絶食後に水 200mL とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは絶食、絶水とした。
	被験者数	<ul style="list-style-type: none"> 18 例のうち、生物学的同等性解析対象 18 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 時間 30 分、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間の 12 ポイント 採取体液等：静脈血 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、バラシクロビル錠 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 $\log(0.97) \sim \log(1.12)$、$C_{max}$ では $\log(0.92) \sim \log(1.17)$ 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、バラシクロビル錠 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。 また、他のパラメータについても薬剤を変動要因として有意水準 5% で統計解析を行ったところいずれも有意差は検出されなかった。
安全性	有害事象	<ul style="list-style-type: none"> バラシクロビル錠 500mg「イワキ」投与後 1 例 3 件（発熱、吐気、下痢）及び、標準製剤投与後 3 例 9 件（総ビリルビン上昇 2 件、白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、頭痛、鼻汁、咽頭痛、発熱）に有害事象が認められた。頭痛と治験薬の因果関係は「あり」それ以外は「なし」と判断された。 いずれの事象も軽度で処置の必要はなく、追跡調査で回復または軽快を確認、あるいは他の関連検査項目に問題ないため追跡検査は不要と判断されたことから、安全性に問題ないと結論できた。

(2) (参考試験) 生物学的同等性試験における溶出試験

試験製剤：バラシクロビル錠 500mg「イワキ」	標準製剤：バルトレックス錠 500
--------------------------	-------------------

バラシクロビル錠 500mg「イワキ」と標準製剤について pH1.2、5.0、6.8 及び水の 4 条件について後発医薬品の生物学的同等性試験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。

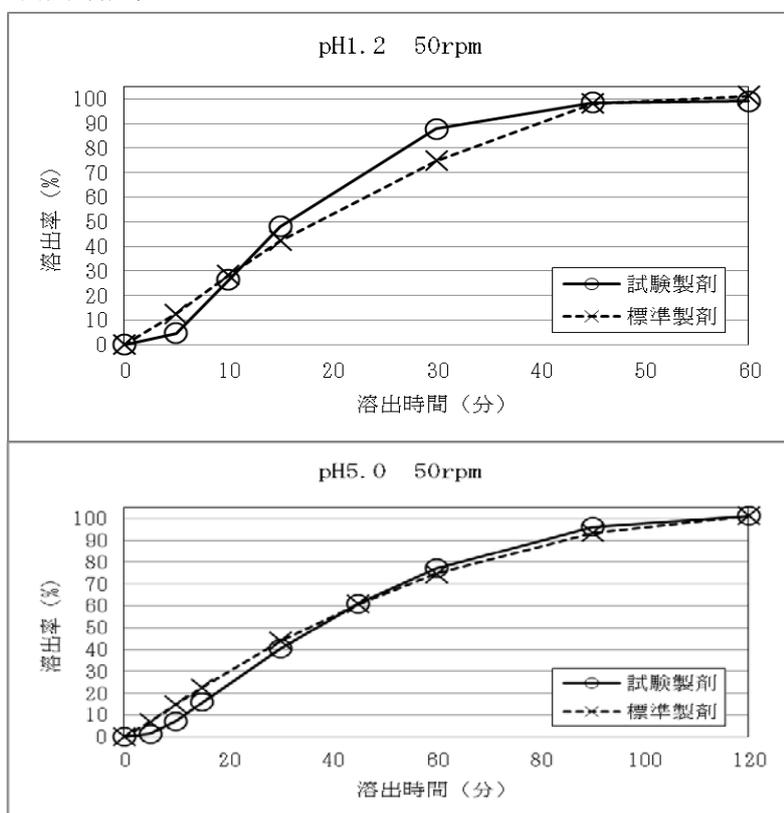
1)条件詳細

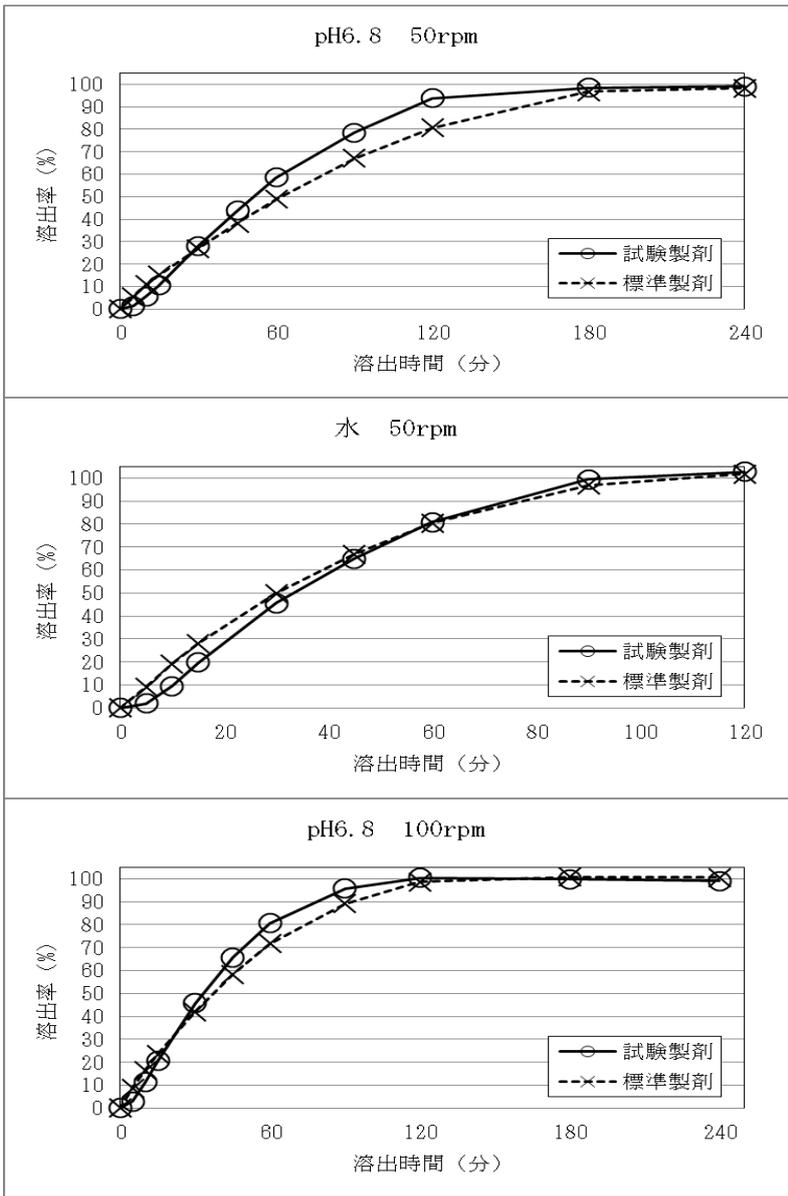
試験条件	パドル法 (日局溶出試験法第 2 法) 攪拌速度：50rpm pH6.8 について 50rpm 及び 100rpm 試験液量：900mL 試験液の温度：37°C 試験数：一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)	pH6.8 (日局溶出試験第 2 液)
	pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	水 (日局精製水)
定量法	紫外可視吸光度測定法	

2)結果

全ての溶出試験条件において、後発医薬品ガイドラインの溶出挙動の類似性判定基準 (試験製剤の平均溶出率が、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあるか、または f2 関数の値が 42 以上である) に適合することから、試験製剤および標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

3)溶出結果グラフ





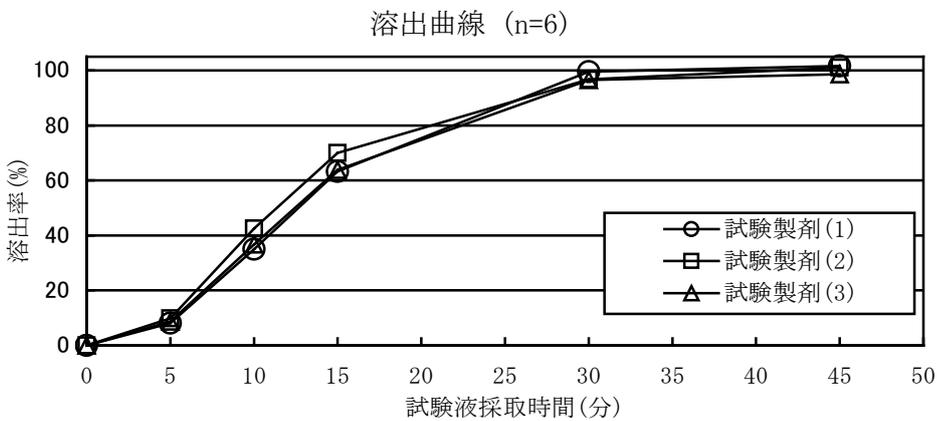
(3) (参考資料) バラシクロビル錠 500mg「イワキ」の溶出性

試験方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50 rpm

試験液：0.1mol/L 塩酸試液 900mL

溶出規格：30 分間 80%以上



以上