

リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	3
1)有効性(生物学的同等性)の評価	3
2)安全性の評価	4
3. まとめ	4

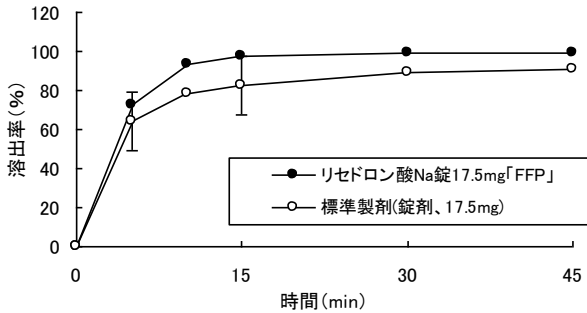
共創未来ファーマ株式会社

リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

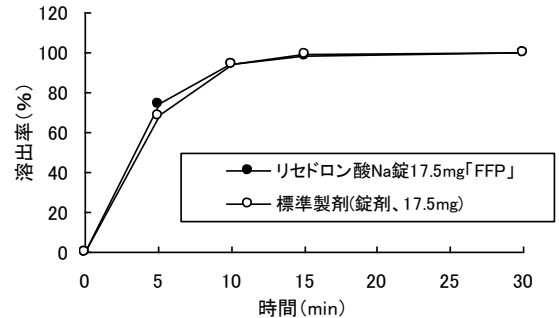
1. 溶出挙動の類似性

リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(錠剤、1錠、リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

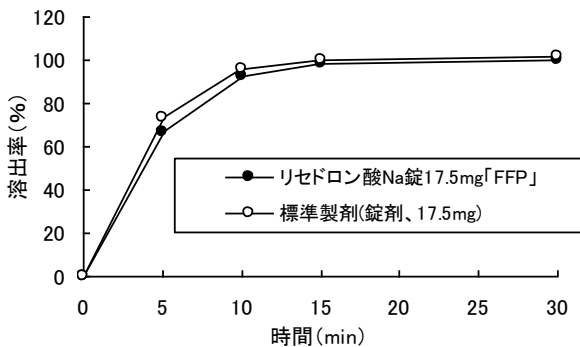
【 pH1.2 50rpm 】



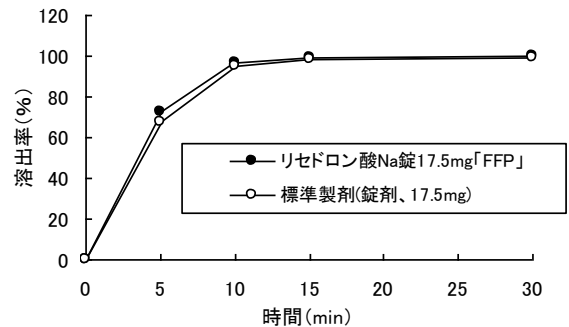
【 pH4.0 50rpm 】



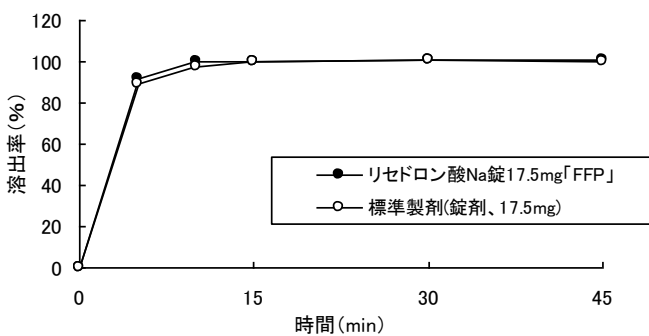
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】




【 pH1.2 100rpm 】



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率は85%以下であったが、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。
	pH4.0	15分以内に平均85%以上溶出した。
	pH6.8	15分以内に平均85%以上溶出した。
	水	15分以内に平均85%以上溶出した。
100	pH1.2	15分以内に平均85%以上溶出した。

(n=12)

※pH1.2、50rpm の判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲を  で示す。

2. 試験成績概要

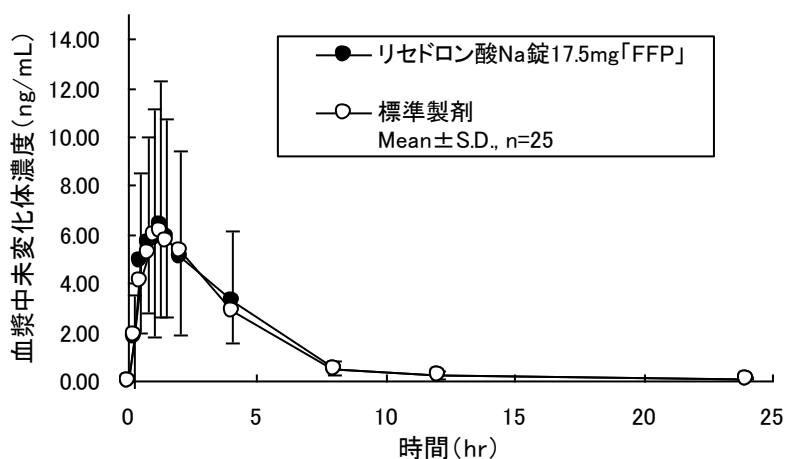
1) 有効性(生物学的同等性)の評価

日本人健康成人男性 25 名に、リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」及び標準製剤(錠剤、17.5mg)を、それぞれ 1 錠(リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09mg)絶食時単回経口投与し、7 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中リセドロン酸未変化体濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)に従って計画した。

その結果、リセドロン酸の平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-24} はリセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」が 29.47ng・hr/mL で、標準製剤が 28.02ng・hr/mL で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 1.16 時間、1.28 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 8.13ng/mL、7.82ng/mL、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.63 時間、7.46 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~24 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-24} は $\log(0.797) \sim \log(1.276)$ 、 C_{max} は $\log(0.717) \sim \log(1.357)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内でなかった。しかしながら、被験者数が 20 例以上で実施しており、リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」と標準製剤の生物学的同等性判定のパラメーターの対数値の平均値の差が血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-24} は $\log(0.1008)$ 及び C_{max} は $\log(0.986)$ と $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。

(1) 血漿中リセドロン酸濃度推移



薬剤名	時間(hr)	血漿中リセドロン酸未変化体濃度 (ng/mL)											
		0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	4	8	12	24
リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」	Mean	0.00	1.79	4.94	5.65	5.84	6.41	5.94	5.11	3.27	0.53	0.26	0.12
	±S.D.	0.01	1.65	4.47	4.81	5.21	6.20	5.03	4.15	3.29	0.30	0.15	0.08
標準製剤 (錠剤、17.5mg)	Mean	0.00	1.92	4.08	5.22	5.97	6.12	5.72	5.30	2.83	0.50	0.28	0.11
	±S.D.	0.00	2.52	2.97	2.84	4.00	3.79	3.29	3.26	1.69	0.27	0.19	0.07

(2) 血漿中リセドロン酸濃度パラメータ

薬剤名		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」		29.47	8.13	1.16	7.63
	±S.D.	19.36	6.58	0.73	2.59
標準製剤 (錠剤、17.5mg)		28.02	7.82	1.28	7.46
	±S.D.	13.95	4.27	0.82	2.19

2) 安全性の評価

(1) 有害事象

本治験において認められた有害事象はリセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」投与群において下痢が 1 例、発熱が 6 例、倦怠感が 2 例、悪寒が 1 例、白血球増加が 1 例、好中球百分率増加が 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、骨痛が 2 例、関節痛が 4 例、筋肉痛が 3 例、筋骨格不快感が 1 例、標準製剤投与群において下痢が 1 例、悪心が 1 例、発熱が 4 例、倦怠感が 2 例、胸部不快感が 1 例、悪寒が 1 例、白血球増加が 1 例、好中球百分率増加が 1 例、筋肉痛が 1 例、背部痛が 2 例、筋骨格痛が 1 例であった。当該有害事象のうち、リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」投与群に認められた下痢 1 例、標準製剤投与群に認められた下痢 1 例、悪心 1 例、倦怠感 1 例については、治験薬との関連性は否定されたが、それ以外の有害事象については、治験薬との関連性は否定できず、副作用と判定された。

これらの症状はいずれも軽度または中等度で一過性であり、無処置もしくは他の薬を服用して回復した。

(2) 安全性の結論

本治験において、上記以外に有害事象は認められず、重篤な有害事象および死亡例は認められなかったことから、安全性に問題はないと考えられた。

3. まとめ

健康成人男性を対象として、リセドロン酸 Na 錠 17.5mg「FFP」と標準製剤は、生物学的同等性判定のパラメータの対数値の平均値の差が血漿中濃度曲線下面積 AUC₀₋₂₄ は log(0.1008)、C_{max} は log(0.986) と log(0.90)～log(1.11)の範囲内であり、かつ、生物学的同等性ガイドラインに従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判断されたため、両製剤は生物学的に同等であり、臨床上同等の効果及び安全性を期待できると判断された。