

イミダプリル塩酸塩錠5mg「ガレン」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

イミダプリル塩酸塩製剤であるイミダプリル塩酸塩錠5mg「ガレン」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はイミダプリル塩酸塩錠5mg「ガレン」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中イミダプリル濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

I. 試料

試験製剤: イミダプリル塩酸塩錠5mg「ガレン」(1錠中にイミダプリル塩酸塩を5mg含有)

(製造番号: IMI5T-2)

標準製剤: (1錠中にイミダプリル塩酸塩を5mg含有)

(製造番号: 53017)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置(方法) : パドル法
 回転数(回転/分) : 毎分50回転又は毎分100回転
 試験液の温度 : 37℃
 試験液の量 : 900mL
 試験液 : pH1.2、pH5.5、pH6.8、水
 製剤の投与数 : 1ベッセルあたり1錠
 試験液採取時間 : 溶出試験開始から5、10、15、20、30、45分

条件	装置 (方法)	回転数 (rpm)	試験液 (37℃)	試験回数	試験液量 (mL)
1	パドル法	50	pH1.2	12ベッセル	900
2	パドル法	50	pH5.5	12ベッセル	900
3	パドル法	50	pH6.8	12ベッセル	900
4	パドル法	50	水	12ベッセル	900
5	パドル法	100	pH1.2	12ベッセル	900

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の平均溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較し、すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき両製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

判定基準		
1) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合		
①	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において、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。
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。又は、f2関数の値は45以上である。
③	①、②以外の場合	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。又は、f2関数の値は45以上である。
2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達しない場合		
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm a\%$ の範囲にある。aは、溶出率が50%以上の場合には15、50%未満の場合には8とする。又はf2関数の値は溶出率が50%以上の場合には50以上、50%未満の場合には55以上である。		

3) 結果及び考察

試験製剤イミダプリル塩酸塩錠5mg「ガレン」1錠又は標準製剤1錠について溶出試験を行った。
各試験条件における試験製剤、標準製剤の平均溶出曲線を比較したグラフを図1-1～1-5に示す。

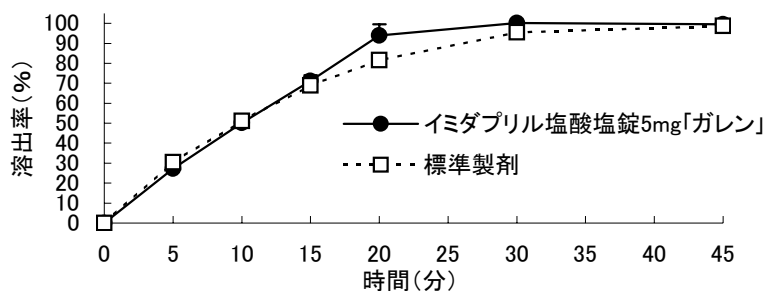


図1-1 試験液pH1.2における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

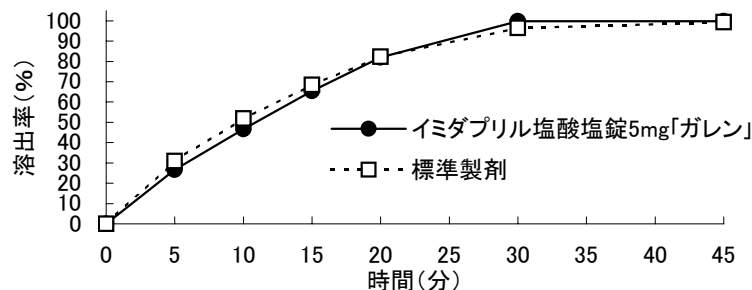


図1-2 試験液pH5.5における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

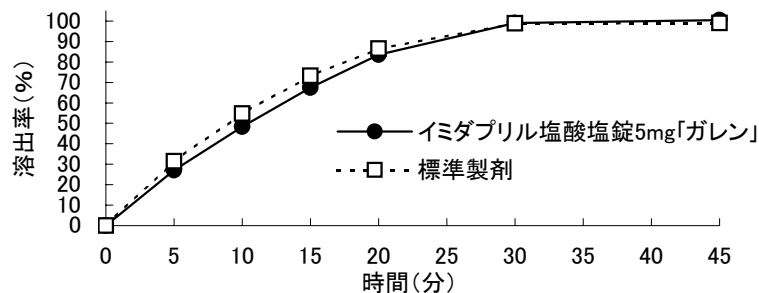


図1-3 試験液pH6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

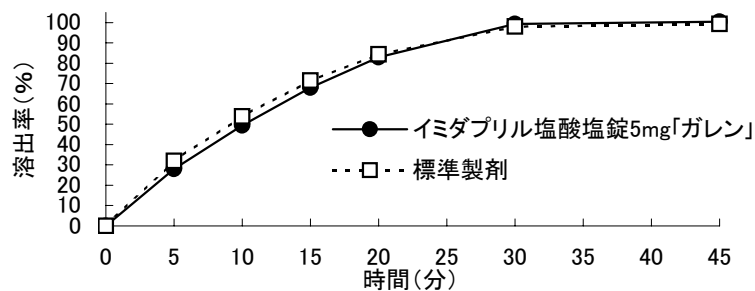


図1-4 水における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

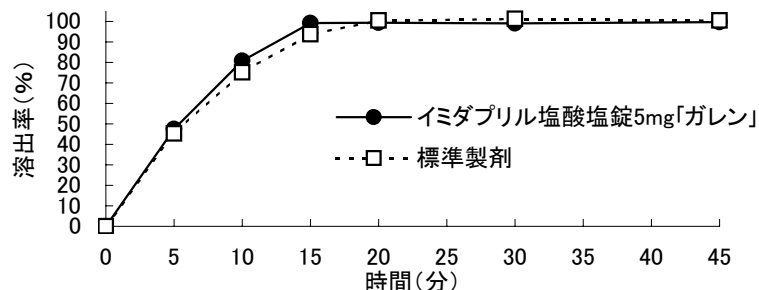


図1-5 試験液pH1.2(毎分100回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4) まとめ

同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較した結果、全ての試験条件において両製剤の溶出挙動は同等であった。

2. 血中濃度測定および統計解析

1) 治験

(1) 治験デザイン

生物学的同等性試験ガイドライン(医薬審786号 平成13年5月31日)に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いる。

(2) 被験者の対象及び選択基準

20歳以上40歳以下、BMIが18.5以上25未満の日本人健康成人男子志願者で、治験責任(分担)医師が被験者として適格であると判断した者。

(3) 投与条件

被験者20名を1群10名の2群に分け、投与後5日間以上の休薬期間を置いたクロスオーバー法により実施した。第Ⅰ期及び第Ⅱ期において、試験製剤1錠又は標準製剤1錠を、12時間以上の絶食後、試験製剤又は標準製剤のいずれか1錠を150mLの水とともに単回経口投与した。

(4) 採血時間

治験薬の投与前、投与後1、1.5、2、2.5、3、4、6、8及び12時間の計10時点とした。
また、採血量は1回につき7mL(血漿として2mL以上)とした。

2) 血漿中濃度測定

定量法(LC/MS/MS)により、血漿中イミダプリル濃度を測定した。

3) 結果及び考察

(1) 血漿中薬物濃度データ

本試験における試験製剤又は標準製剤を経口投与したときの平均血漿中イミダプリル濃度推移を図2に示す。

両製剤の血漿中イミダプリル濃度推移は近似していた。

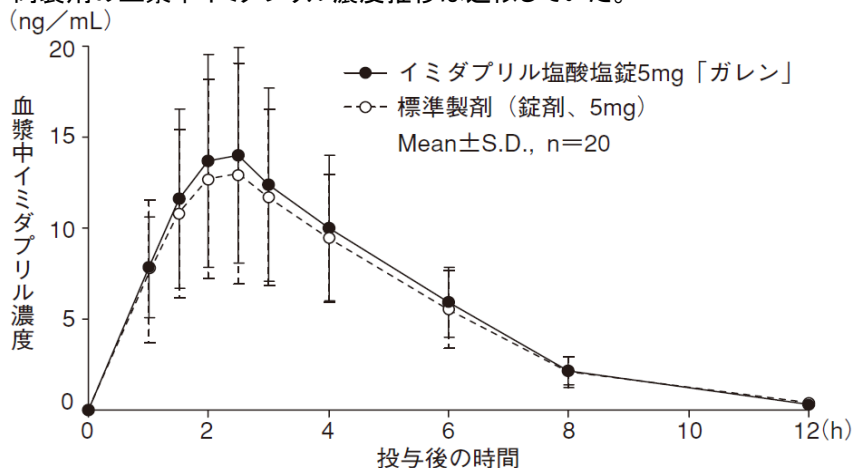


図2 健康成人男子にイミダプリル塩酸塩として5mgを経口投与したときの血漿中イミダプリル濃度推移 (平均値±S.D.、n=20)

(2) 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→12hr} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
イミダプリル塩酸塩錠 5mg「ガレン」	68.9±23.2	14.49±6.06	2.3±0.4	1.43±0.19
標準製剤 (錠剤、5mg)	65.0±22.5	13.74±6.06	2.3±1.0	1.47±0.22

(Mean±S.D.、n=20)

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、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。

	AUC _{0→12hr}	Cmax
平均値の差	log(1.0646)	log(1.0673)
90%信頼区間	log(0.9752)~log(1.1621)	log(0.9431)~log(1.2079)

(3) 考察

イミダプリル塩酸塩錠5mg「ガレン」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(イミダプリル塩酸塩として5mg)を健康成人男子に絶食単回経口投与し、血漿中イミダプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。