

テルビナフィン錠125mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

テルビナフィン錠 125mg「NP」(1錠中にテルビナフィン 125mg を含有)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」(平成13年5月31日付医薬審第786号)に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験および血漿中濃度測定)を実施した。

I. 試料

試験製剤:テルビナフィン錠125mg「NP」(1錠中にテルビナフィン125mg を含有)
(製造番号:TR-4)

標準製剤:(1錠中にテルビナフィン 125mg を含有)
(製造番号:P0009)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

かく拌速度:毎分50回転(ただし、試験液pH1.2、pH3.0及びpH6.8のうち標準製剤が規定された試験時間以内に平均85%以上溶出する条件で、15分後の溶出の遅い試験液を選択し、100回転で実施する)

試験液の温度:37±0.5°C

試験液の量:900mL

試験液の種類: pH 1.2 日本薬局方 崩壊試験の第1液
pH 3.0 0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと
0.025mol/L クエン酸を用いてpHを3.0とする
pH 6.8 日本薬局方 崩壊試験の第2液
水

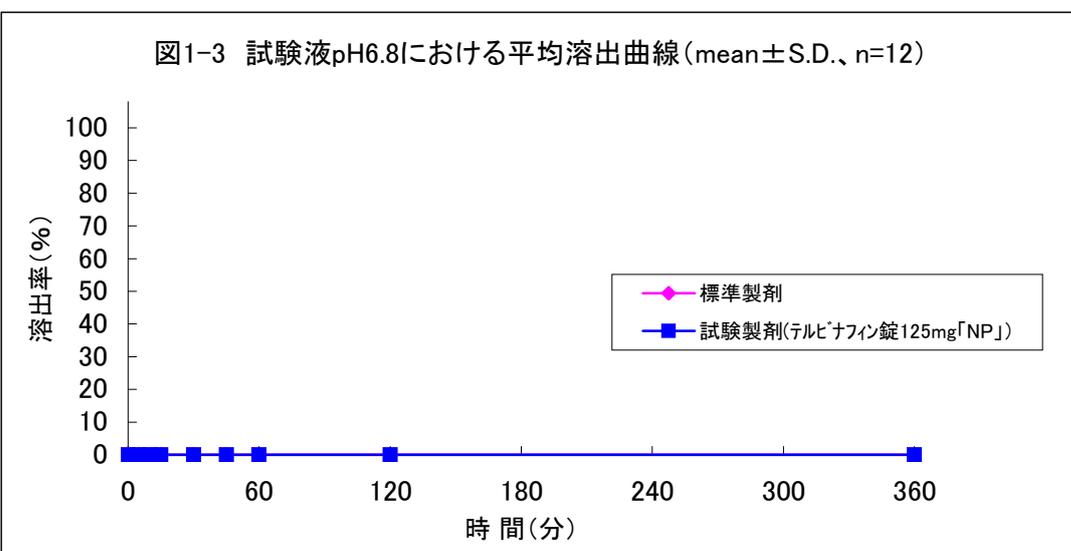
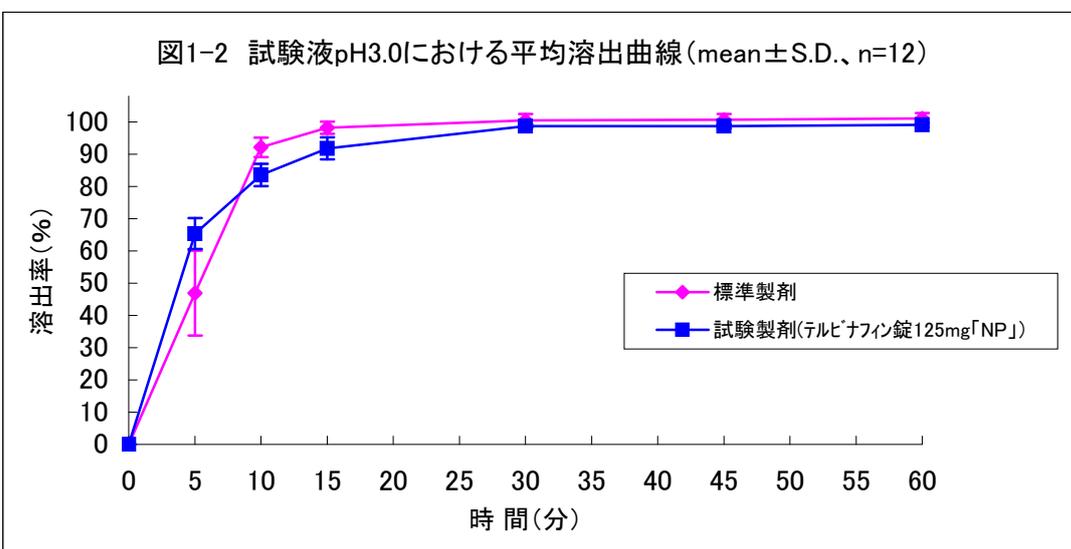
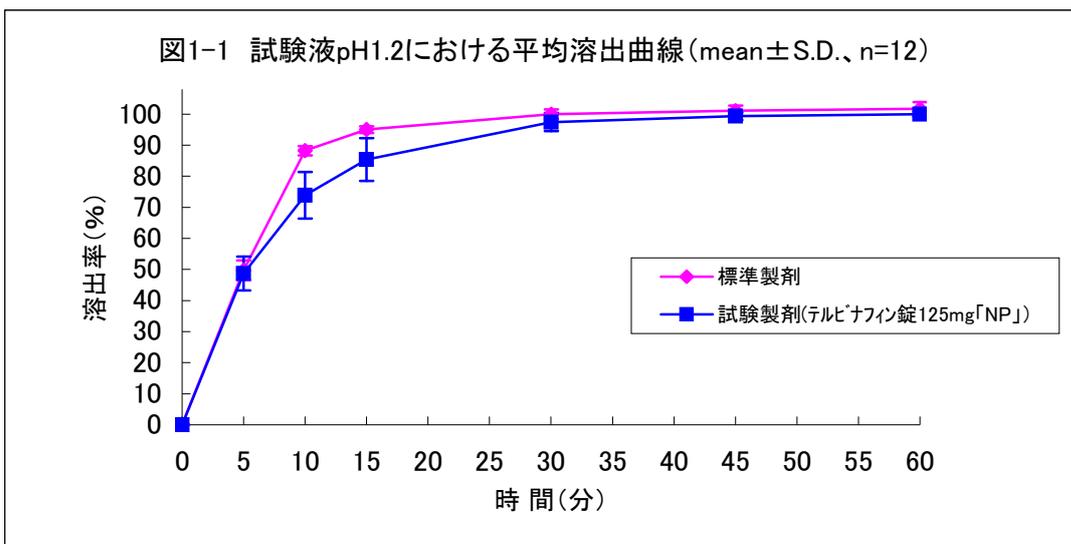
2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

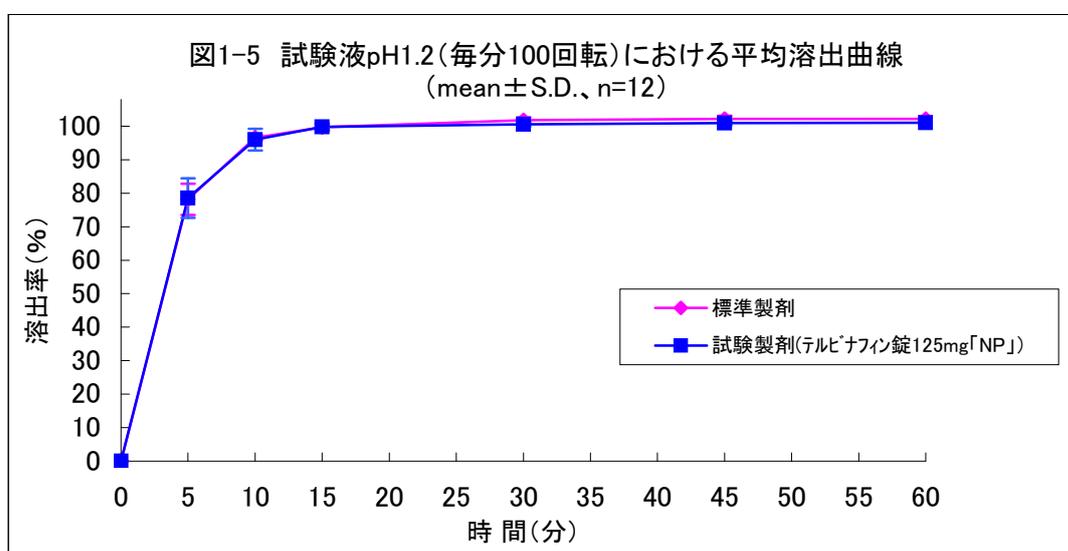
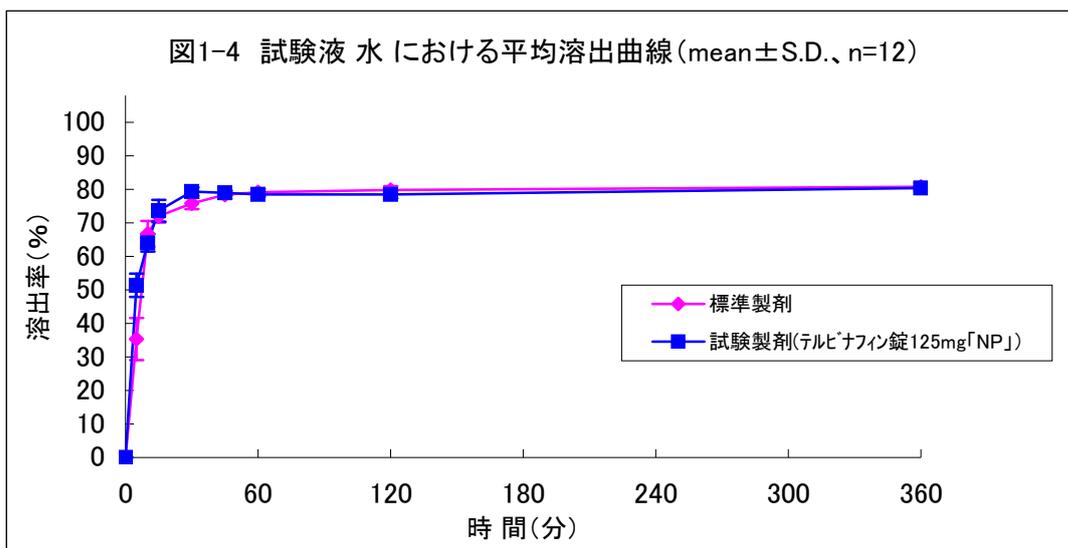
試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、同等とする。

- 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。
- 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±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 f_2 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

試験製剤であるテルビナフィン錠125mg「NP」1錠 及び標準製剤 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。





pH1.2(毎分50回転及び100回転)およびpH3.0では、標準製剤と同様に試験製剤も15分以内に平均85%以上溶出した。

pH6.8では、標準製剤、試験製剤共にほとんど溶出しなかった。

水では、5分後の平均溶出率の差が8%以上となったが、 f_2 関数の値は50以上であった。

4)まとめ

以上の結果より、試験製剤テルビナフィン錠125mg「NP」及び標準製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

2. 血漿中濃度測定および統計解析

1) 治験

(1) 被験者の対象及び選択基準

日本人の健康成人男子志願者を対象とした。

(2) 投与条件

被験者20名を1群10名の2群に分け、クロスオーバー法で行った。I期としてA群には試験製剤1錠(テルビナフィンとして125mg)を、B群には標準製剤1錠(テルビナフィンとして125mg)を食後30分の時点で水150mLと共に経口投与した。

I期の投薬時点より13日間の休薬期間後に、II期の試験としてA群とB群の薬剤を交換して同様に投薬を行った。

(3) 採血方法及び採血時間

各採血時間にヘパリンナトリウム加真空採血管を用い、前腕部皮静脈より各10mLを採血した。薬物濃度測定用に採取した血液を4°C、3000 rpm、10分間遠心分離し、得られた血漿を検体とし、測定時まで-20°C以下で凍結保存した。

採血時間は、投与前、投与後0.5、1、2、3、4、8、24、48及び72時間の計10時点とした。

2) 血漿中濃度測定

HPLC法により血漿中テルビナフィン濃度を測定した。

3) 結果及び考察

(1) 血漿中薬物濃度データ

試験製剤と標準製剤の両製剤を経口投与して得られた平均血漿中濃度とその推移を図1-1に示す。

両製剤の血漿中テルビナフィン濃度推移は近似していた。

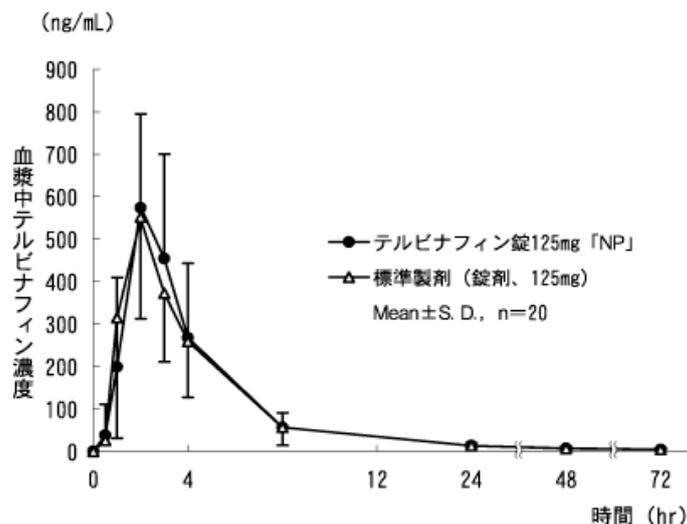


図1-1 健康成人男子にテルビナフィンとして125mgを経口投与したときの血漿中テルビナフィン濃度推移 (n=20, 平均値±S.D.)

(2) 薬物動態パラメータ

	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
テルビナフィン錠 125mg「NP」	2942 ± 1311	634.2 ± 236.7	2.2 ± 0.6	34.75 ± 8.86
標準製剤 (錠剤、125mg)	2901 ± 1159	616.5 ± 221.8	2.1 ± 0.7	32.06 ± 7.89

(Mean ± S.D., n=20)

血漿中濃度並びに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。

生物学的同等性判定パラメータ(対数値)の信頼区間

	log Cmax	log AUC _{0→72hr}
平均値の差	log 0.969	log 1.005
90%信頼区間	log 0.864～log 1.088	log 0.940～log 1.073
判定基準 log(0.80)～log(1.25)	適合	適合

(3)考察

テルビナフィン錠125mg「NP」と標準製剤のそれぞれ1錠(テルビナフィンとして125mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に食後に単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→72hr}、Cmax)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)～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。