

## ベニジピン塩酸塩錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロESファーマ株式会社

### ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997年12月22日医薬審第487号, 2001年5月31日医薬審第786号)に従って, ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」と標準製剤を, クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ベニジピン塩酸塩として 2mg)を, 健康成人男性(n=20)に絶食時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を評価した。その結果, 両剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, C<sub>max</sub> で log(0.82742)~log(1.27301), AUC<sub>0-8</sub> で log(0.81801)~log(1.10711)であり, ガイドラインの基準である90%信頼区間 log(0.8)~log(1.25)を考えると, AUC<sub>0-8</sub> については範囲内であるが C<sub>max</sub> はその範囲を超えていた。

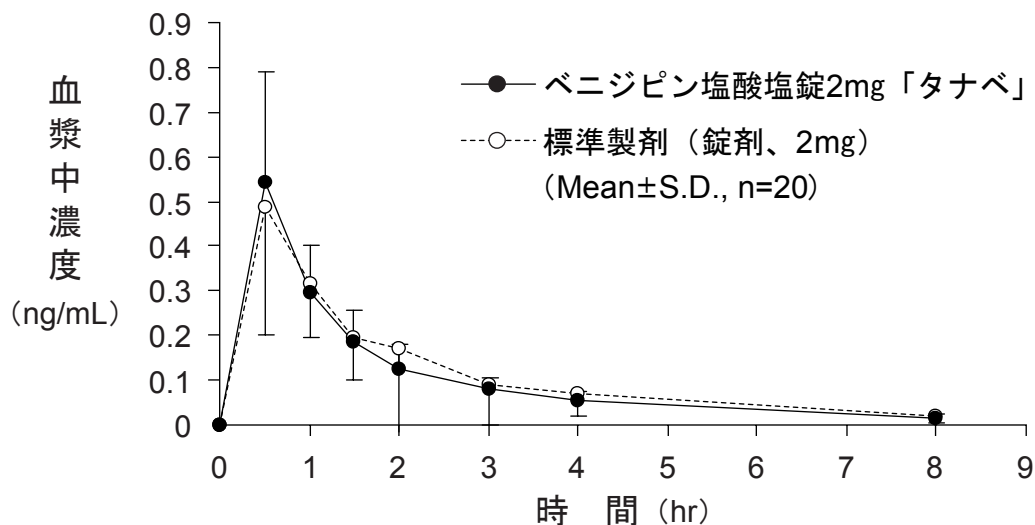
しかし, 総被験者数は20例(1群10例)以上で実施していることから, 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差を検討したところ, C<sub>max</sub> は log(1.02631), AUC<sub>0-8</sub> は log(0.95164)であり, log(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。

さらに, 溶出試験での生物学的同等性を判定したところ, 溶出挙動が同等であった。

以上の結果より, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」>(Mean±S.D., n=20)

|                               | ベニジピン塩酸塩錠 2mg 「タナベ」 | 標準製剤          |
|-------------------------------|---------------------|---------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 0.57±0.23           | 0.58±0.29     |
| AUC <sub>0-8</sub> (ng・hr/mL) | 0.85±0.26           | 0.94±0.48     |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL) | 0.93±0.29           | 1.04±0.51     |
| T <sub>max</sub> (hr)         | 0.68±0.37           | 0.85±0.83     |
| t <sub>1/2</sub> (hr)         | 2.50±0.59           | 2.54±0.77     |
| kel(hr <sup>-1</sup> )        | 0.2977±0.0983       | 0.3071±0.1238 |



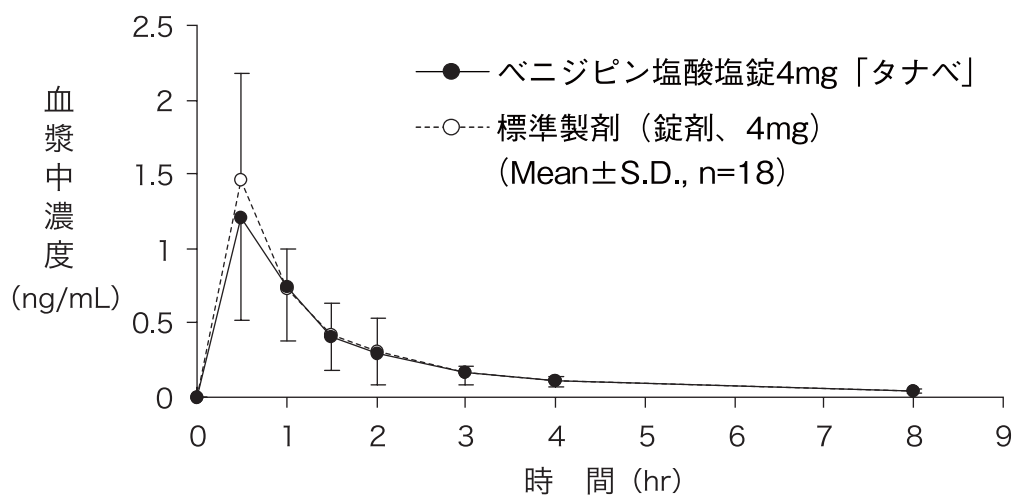
## ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997 年 12 月 22 日医薬審第 487 号, 2001 年 5 月 31 日医薬審第 786 号)に従って, ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」と標準製剤を, クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ベニジピン塩酸塩として 4mg)を, 健康成人男性(n=18)に絶食時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を評価した。その結果, 両剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は,  $C_{max}$  では  $\log(0.79521) \sim \log(1.13978)$ ,  $AUC_{0-8}$  では  $\log(0.80551) \sim \log(1.09154)$ であり, いずれもガイドラインの基準である  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

以上の結果より, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」> (Mean $\pm$ S.D., n=18)

|                                  | ベニジピン塩酸塩錠 4mg 「タナベ」 | 標準製剤                |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| $C_{max}(ng/mL)$                 | 1.42 $\pm$ 0.50     | 1.53 $\pm$ 0.65     |
| $AUC_{0-8}(ng \cdot hr/mL)$      | 1.95 $\pm$ 0.72     | 2.05 $\pm$ 0.61     |
| $AUC_{0-\infty}(ng \cdot hr/mL)$ | 2.11 $\pm$ 0.78     | 2.22 $\pm$ 0.64     |
| $T_{max}(hr)$                    | 0.61 $\pm$ 0.21     | 0.58 $\pm$ 0.26     |
| $t_{1/2}(hr)$                    | 2.68 $\pm$ 0.37     | 2.71 $\pm$ 0.39     |
| $kel(hr^{-1})$                   | 0.2640 $\pm$ 0.0384 | 0.2616 $\pm$ 0.0411 |



## ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997 年 12 月 22 日医薬審第 487 号, 2001 年 5 月 31 日医薬審第 786 号)に従って, ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」と標準製剤を, クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ベニジピン塩酸塩として 8mg)を, 健康成人男性(本試験 n=18, 追加試験 n=19)に絶食時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を評価した。

その結果, 両剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は,  $C_{max}$  で  $\log(0.92710) \sim \log(1.32136)$ ,  $AUC_{0-8}$  で  $\log(0.80877) \sim \log(1.16104)$  であり, ガイドラインの基準である 90% 信頼区間  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  を考えると,  $AUC_{0-8}$  については範囲内であるが  $C_{max}$  はその範囲を超えていた。

しかし, 本試験及び追加試験を併せて総被験者数は 30 例以上で実施していることから, 試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差を検討したところ,  $C_{max}$  は  $\log(1.10681)$ ,  $AUC_{0-8}$  は  $\log(0.96903)$  であり,  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内であった。

さらに, 溶出試験において全ての条件で, 溶出挙動が同等であった。

以上の結果より, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」> (Mean $\pm$ S.D., n=37)

|                                  | ベニジピン塩酸塩錠 8mg 「タナベ」 | 標準製剤                |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| $C_{max}(ng/mL)$                 | $3.17 \pm 1.57$     | $2.85 \pm 1.68$     |
| $AUC_{0-8}(ng \cdot hr/mL)$      | $5.79 \pm 2.65$     | $6.12 \pm 3.23$     |
| $AUC_{0-\infty}(ng \cdot hr/mL)$ | $6.52 \pm 3.51$     | $6.57 \pm 3.44$     |
| $T_{max}(hr)$                    | $0.95 \pm 0.55$     | $1.07 \pm 0.61$     |
| $t_{1/2}(hr)$                    | $2.46 \pm 1.87$     | $2.19 \pm 0.71$     |
| $kel(hr^{-1})$                   | $0.3842 \pm 0.2894$ | $0.3539 \pm 0.1338$ |

