

テモカプリル塩酸塩錠の生物学的同等性に関する資料

ニプロESファーマ株式会社

テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「タナベ」

テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「タナベ」(試験製剤)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等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(LotNo.TM4-4)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ 1 錠(テモカプリル塩酸塩 4.0mg 含有)、クロスオーバー法(休薬期間: 7 日間)により健康成人男子(n=20)に空腹時単回経口投与して、投与前(0 時間)、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4 および 6 時間の計 9 時点で、前腕部皮静脈から 5mL の血液(血漿として 2mL 以上)をへパリン入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のテモカプリル濃度を LC-MS/MS により測定した(定量限界: 0.3ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中テモカプリル濃度推移を示す。

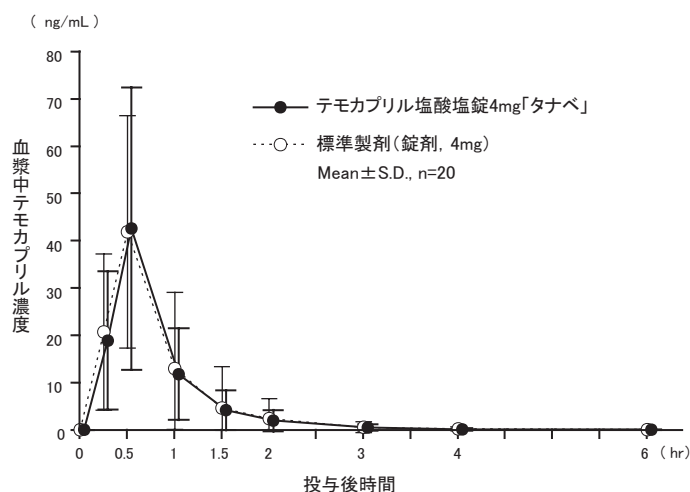
両剤の Cmax および AUC₀₋₆ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.824) ~ log(1.103) および log(0.870) ~ log(0.998) であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8) ~ log(1.25) の範囲内であった。

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。

<テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「タナベ」> (平均±標準偏差、n=20)

	テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「タナベ」	標準製剤(錠剤, 4mg)
Cmax(ng/mL)	43.7±29.5	44.8±25.3
AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL)	30.7±20.5	32.3±19.3
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	30.8±20.6	32.3±19.3
Tmax(hr)	0.5±0.1	0.5±0.2
MRT(hr)	0.7±0.2	0.7±0.3
Kel(hr ⁻¹)	1.76±0.64	1.90±0.67
t _{1/2} (hr)	0.5±0.2	0.4±0.2

Cmax: 最高血漿中濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、MRT: 平均滞留時間、Kel: 消失速度定数、t_{1/2}: 消失半減期



テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」

テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」(試験製剤)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等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(LotNo.TM2-4)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ 1 錠(テモカプリル塩酸塩 2.0mg 含有)、クロスオーバー法(休薬期間：7 日間)により健康成人男子(n=24)に空腹時単回経口投与して、投与前(0 時間)、投与後 10 分、20 分、0.5、0.75、1、1.5、2 および 3 時間の計 9 時点で、前腕部皮静脈から 5mL の血液(血漿として 2mL 以上)をヘパリン入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のテモカプリル濃度を LC-MS/MS により測定した(定量限界：0.3ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中テモカプリル濃度推移を示す。

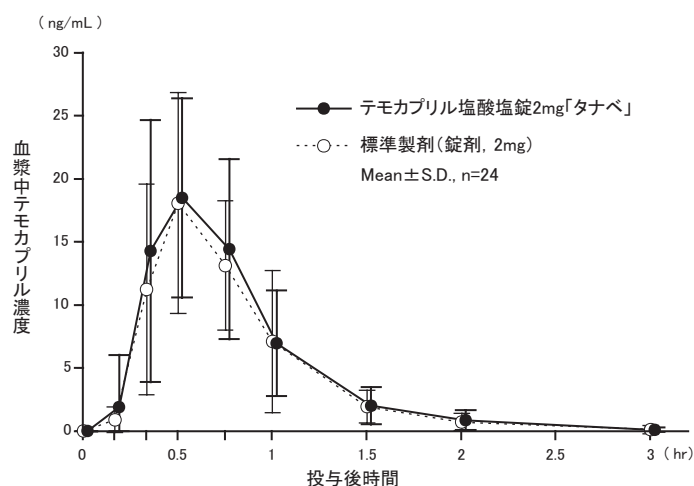
両剤の Cmax および AUC₀₋₃ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(1.002) ~ log(1.188) および log(1.019) ~ log(1.144) であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8) ~ log(1.25) の範囲内であった。

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。

<テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」> (平均±標準偏差、n=24)

	テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」	標準製剤(錠剤, 2mg)
Cmax(ng/mL)	21.7±8.0	20.2±7.6
AUC ₀₋₃ (ng·hr/mL)	14.5±5.1	13.3±4.4
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	14.6±5.2	13.4±4.4
Tmax(hr)	0.6±0.2	0.6±0.2
MRT(hr)	0.8±0.2	0.8±0.2
Kel(hr ⁻¹)	2.28±0.83	2.45±0.76
t _{1/2} (hr)	0.4±0.2	0.3±0.2

Cmax: 最高血漿中濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、MRT: 平均滞留時間、Kel: 消失速度定数、t_{1/2}: 消失半減期



テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「タナベ」

テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「タナベ」(1錠中にテモカプリル塩酸塩 1.0mg 含有)について、その処方を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているテモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「タナベ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため^{*1)}、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1) 社内資料：テモカプリル塩酸塩錠「タナベ」の溶出挙動の類似性に関する資料