

社内資料

アカルボース錠100mg「BMD」
生物学的同等性に関する資料



株式会社 **バイオメディクス**

品質保証部

1) 目的

アカルボース錠100mg「BMD」と先発品(以下、標準製剤とする)との2製剤間の生物学的同等性を、血漿中グルコース濃度を測定することにより検討した。

2) 使用薬剤

試験製剤 : アカルボース錠100mg「BMD」
標準製剤 : 1錠中 アカルボース100mg含有製剤

3) 実施時期

平成19年1月～平成19年12月

4) 被験者

健康な成人男子30名

- ・ 年齢 : 20～35歳(平均24.1歳)
- ・ 体重 : 53.0～75.3kg(平均61.3kg)
- ・ BMI : 18.5～23.8(平均20.9)

5) 実施方法及び休薬期間

表1に従って非盲検で実施。健康成人男子30名を無作為に各10名の3群(A・B・C群)に分け、休薬期間を7日間とするクロスオーバー法により実施した。

表1 被験者の割り付け

群	人数	第Ⅰ期 (単回経口投与)	休薬 期間	第Ⅱ期 (単回経口投与)	休薬 期間	第Ⅲ期 (単回経口投与)
A	10名	標準製剤1錠 +シヨ糖負荷	7日間	シヨ糖負荷	7日間	試験製剤1錠 +シヨ糖負荷
B	10名	試験製剤1錠 +シヨ糖負荷	7日間	標準製剤1錠 +シヨ糖負荷	7日間	シヨ糖負荷
C	10名	シヨ糖負荷	7日間	試験製剤1錠 +シヨ糖負荷	7日間	標準製剤1錠 +シヨ糖負荷

6) 投与条件及び投与量

① 治験薬投与時

12時間の絶食下に、試験製剤または標準製剤いずれか1錠を水150mLと共に単回経口投与し、その10分後にシヨ糖溶液(シヨ糖100gを水150mLに溶解したもの)を経口投与する。投与後4時間までは絶食とし、安静にさせる。飲水については、投与前1時間より投与後4時間までは絶飲水とする。

② 治験薬未投与時(シヨ糖負荷のみ)

12時間の絶食下に、水150mLを飲用させ、その10分後にシヨ糖溶液(シヨ糖100gを水150mLに溶解したもの)を経口投与する。その他は、①治験薬投与時と同じ。

7) 薬物濃度の測定

- ①採血時点 : 投与前、シヨ糖投与後15, 30, 45, 60, 90, 120, 180及び240分の時点
- ②採血量 : 各時点4mL(血漿として1mL以上)
- ③測定 : オルトトルイジノーホウ酸法により血漿中グルコース濃度を測定

8) 評価項目

血糖上昇量をもとにAUC, Cmaxなどの薬物動態パラメータを算出し、2製剤間の生物学的同等性を検証した。

9) 試験結果

シヨ糖負荷における血糖上昇量推移を図、平均薬物動態判定パラメータを表2に示した。

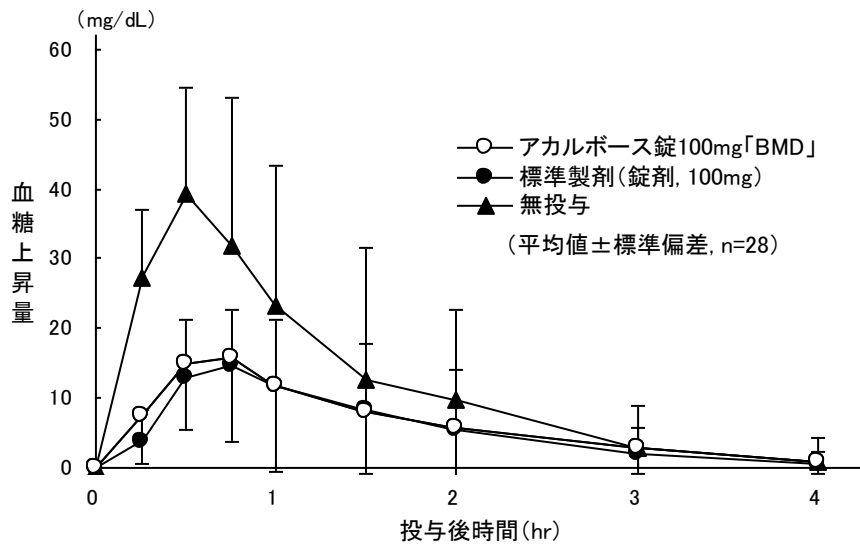


図 シヨ糖負荷における血糖上昇量推移

表2 薬物動態 判定パラメータ

	判定パラメータ	
	AUC ₀₋₄ (mg・hr/dL)	C _{max} (mg/dL)
アカルボース錠100mg「BMD」	25.6±22.1	19.7±10.7
標準製剤(錠剤, 100mg)	22.9±17.8	18.6±8.4

(平均値±標準偏差 n=28*)

* 第Ⅱ期投与前の臨床検査にて、被験者1人が総ビリルビン値及びCPK値の上昇、被験者1人がCPK値上昇により、第Ⅱ期以降の投与を中止した(治験薬との関連なしと判断)。従って、検証はn=28にて行った。

10) 結論

血糖値推移から算出したAUC及びCmaxにおけるTuckyの多重群間比較の結果は、実測値及び対数変換値いずれも「試験製剤と標準製剤」では有意差が認められず、「試験製剤と対照」及び「標準製剤と対照」では有意差が認められた。試験製剤と標準製剤のBA差の信頼区間は±20%の範囲内であり、対数変換値においては $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることから、両製剤はいずれも血糖上昇抑制作用を有し、その効力も同等であると判断された。

血糖上昇量から算出したAUC及びCmaxのTuckyの多重群間比較の結果は実測値及び対数変換値いずれも「試験製剤と標準製剤」では有意差が認められず、「試験製剤と対照」及び「標準製剤と対照」では有意差が認められた。なお、試験製剤と標準製剤のBA差の信頼区間は±20%の範囲外であり、対数変換値においても $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲外であったが、血糖値の日間・日内変動等により、個々の血糖値データの誤差が大きくなったためと考えられ、また、血糖値推移から算出したAUC及びCmaxにおいて同等であると判断されていることから、試験製剤と標準製剤は、実際の臨床使用では同等の血糖値抑制効果を有すると判断された。

経時的な効力持続に関する検定結果においては、「試験製剤と標準製剤」間では全ての時点で有意差が認められず、投与後0.25時間から1時間までは両製剤いずれも対照群との間に有意差が認められた。

以上の結果より、試験製剤及び標準製剤は、いずれも血糖値の上昇を抑制し、その効力及び持続時間も同等であり、生物学的に同等であると判断された。