

エパロース粒状カプセル 300mg・600mg・900mg

生物学的同等性試験に関する資料

(抜粋)

共和薬品工業株式会社

作成年月日：2012.11.05

EPA-D-3 (2)

はじめに

イコサペント酸エチル製剤であるエパロース粒状カプセル 300mg・600mg・900mg の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、エパロース粒状カプセル 900mg またはエパデール S900 を健康成人男子 40 例（1 群 20 例）に単回経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

なお、エパロース粒状カプセル 300mg・600mg・900mg は、1 包中に含まれる軟カプセル剤の数量のみが異なる製剤であることから、エパロース粒状カプセル 900mg のみ試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 治験薬

試験製剤：エパロース粒状カプセル 900mg LOT No. TEP-03

(共和薬品工業(株)製造)

標準製剤：エパデール S900 LOT No. 677

(持田製薬(株)製造)

(2) 治験デザイン

「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 13 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号）」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た。

初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。

【投薬スケジュール】

	第 I 期	休薬期間	第 II 期
試験製剤先行群	エパロース粒状カプセル 900mg	7 日間	エパデール S900
標準製剤先行群	エパデール S900		エパロース粒状カプセル 900mg

(3) 投与条件

被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、低脂肪食摂取後に 1 包中にイコサペント酸エチルとして 900mg 含有するエパロース粒状カプセル 900mg 2 包又はエパデール S900 2 包（イコサペント酸エチルとして 1800mg）を、150mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。

(4) 採血時点

第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、12、24 及び 48 時間後の 10 時点とした。

採血量は 1 回につき 10mL（血漿として約 4mL）とした。

(5) 分析法

LC/MS/MS 法

2. 試験結果

(1) 薬物動態パラメータ

	AUC _(0→48) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr.)	T _{1/2} α 相 (hr.)	T _{1/2} β 相 (hr.)
エパロース粒状 カプセル 900mg	2458.8 \pm 870.2	102.4 \pm 36.7	6.5 \pm 3.5	12.3 \pm 21.5	282.2 \pm 1109.8
エパデール S900	2342.9 \pm 1020.4	97.8 \pm 41.3	7.5 \pm 3.5	13.7 \pm 33.4	325.7 \pm 830.1

(Mean \pm S.D., n=40)

エパロース粒状カプセル 900mg 及びエパデール S900 の各採血時間における血中濃度の推移を図に示した。両製剤とも投与後 6~10 時間で最高血中濃度に達し、以後漸減し、同様の血中濃度推移を示した。

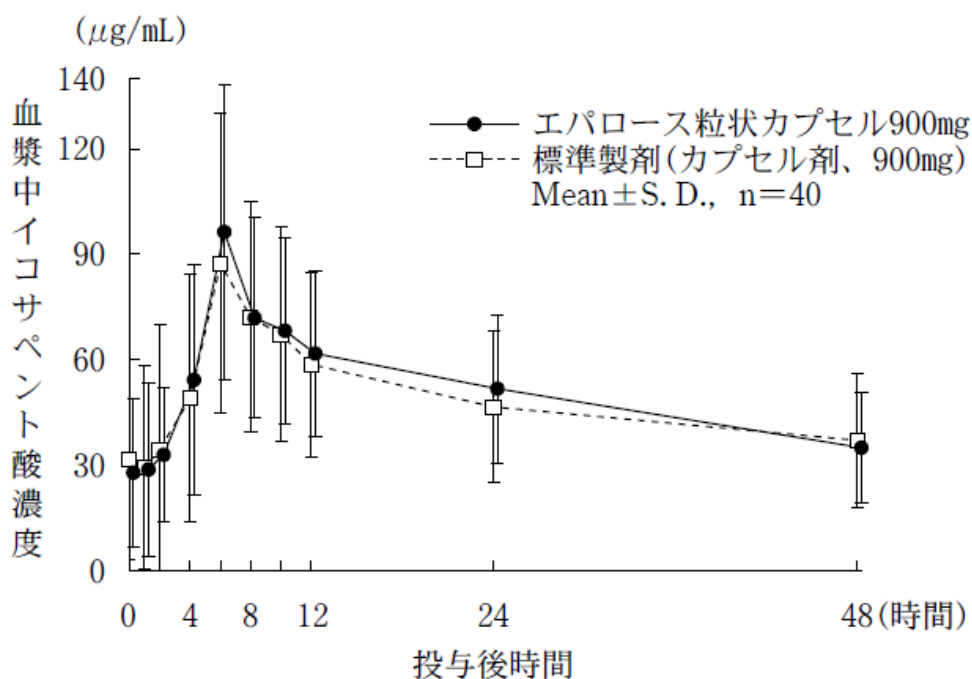


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=40)

(2) 同等性の判定

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→48)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.08114)$	$\log(1.09145)$
90%信頼区間	$\log(0.94528) \sim \log(1.23653)$	$\log(0.95418) \sim \log(1.24847)$

3. 安全性の評価

臨床検査値において、試験製剤投与群で 2 例 2 件 (CPK 上昇、総ビリルビン上昇)、標準製剤投与群で 2 例 2 件 (LDH 軽度上昇、BASO 上昇) の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、処置なく軽快または消失しており、安全性に重大な影響を及ぼすものではなかった。

その他の自覚症状及び生理学的検査 (血圧、脈拍、体温) は特記すべき異常所見は認められなかった。

以上より本剤の安全性に問題はないと判断された。