

クロピドグレル錠 75mg「TCK」の生物学的同等性試験

ーバイオアベイラビリティの比較ー

辰巳化学株式会社

はじめに

クロピドグレル錠 75mg「TCK」とプラビックス錠 75mgの生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(以下、「同等性試験ガイドライン」という)に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のクロピドグレルの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてクロピドグレル錠 75mg「TCK」(以下、「試験製剤」という)を、標準製剤としてプラビックス錠 75mg (以下、「標準製剤」という)を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された40名を被験者とした。

3. 試験計画

試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は5日間以上とした。また被験者40名は20名ずつの2群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠健康成人男子に絶食単回経口投与した。

4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

クロピドグレルを測定対象として LC-MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界 (5.00 pg/mL) 未満の測定値は「0」として解析した。

5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 AUC_t および C_{max} を用いた。 AUC_t は台形法により、 C_{max} は血漿中クロピドグレル濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、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。

なお、1例の中止・脱落例が発生したため、39例を解析対象とした。

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

薬物動態パラメータについては Table 1 に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 3 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を Table 4 に示した。

3. 安全性

本治験において有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子39名を対象とし、クロピドグレル錠 75mg「TCK」とプラビックス錠 75mg を2剤2期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 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：別紙 (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

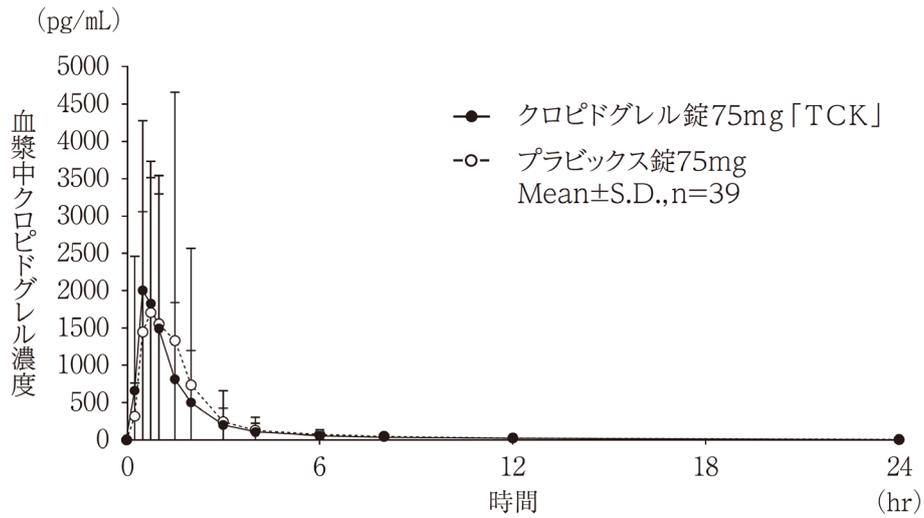


Table 1 クロピドグレル錠 75mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠 75mg 「TCK」	3275 ± 3331	2452 ± 2683	0.8 ± 0.3	5.5 ± 1.9
標準製剤 (錠剤、75mg)	3624 ± 5047	2425 ± 3523	0.8 ± 0.3	5.9 ± 2.0

(平均値 ± S.D., n=39)

Table 2 クロピドグレル錠 75mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (pg/mL)									
		0.25 (hr)	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8
クロピドグレル錠 75mg 「TCK」	平均値	663.58	2005.04	1826.97	1494.62	816.17	502.48	203.03	108.97	59.98	41.53
	± S.D.	1797.67	2270.02	1902.93	1802.17	1023.96	695.98	221.87	117.25	47.47	32.25
標準製剤 (錠剤、75mg)	平均値	319.71	1446.95	1706.87	1554.92	1330.53	739.66	246.47	129.32	71.51	46.64
	± S.D.	444.83	1608.95	1807.56	1986.26	3326.72	1827.43	412.90	174.67	70.04	42.05

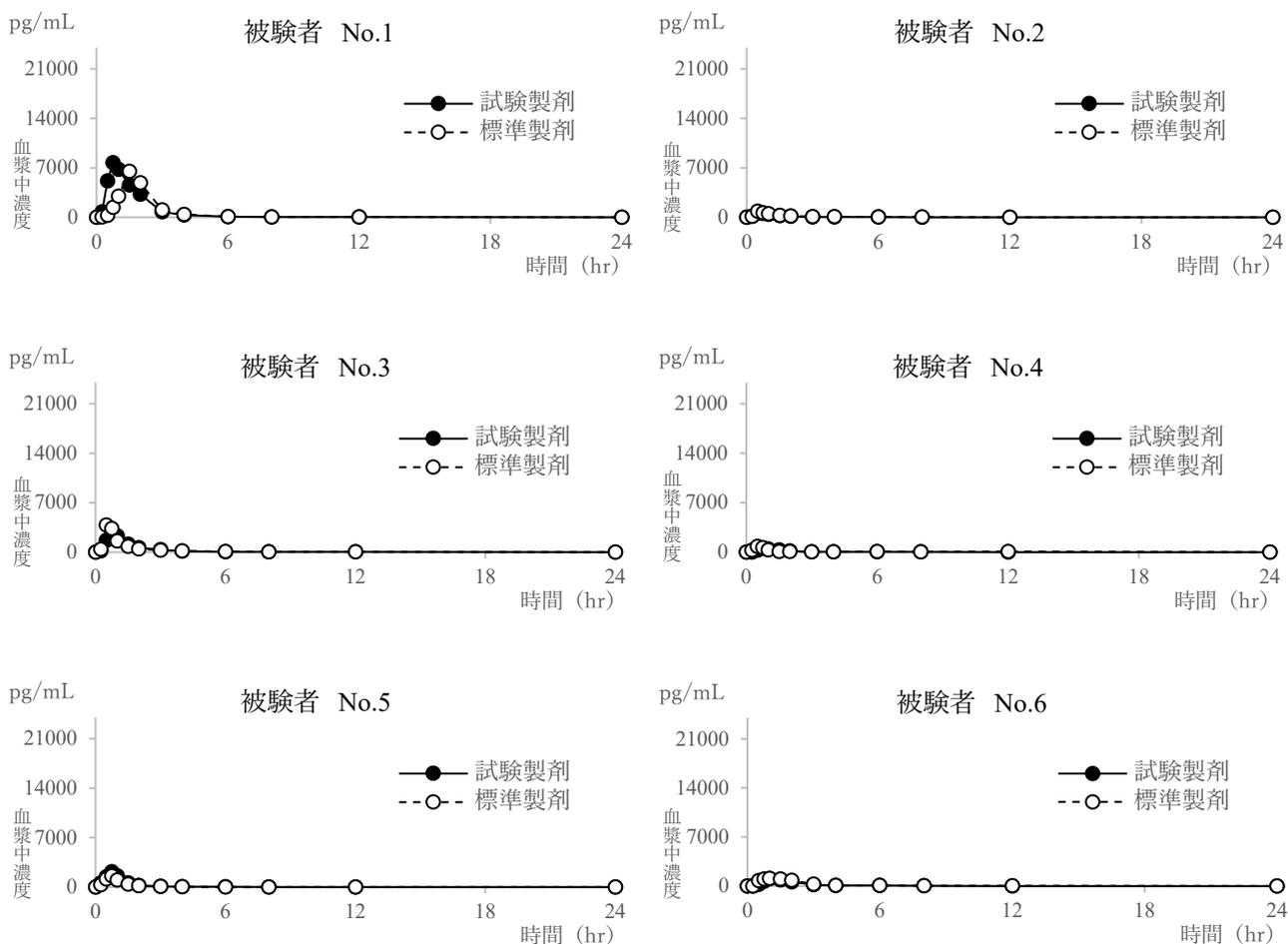
	12	24
	19.48	6.39
	14.45	7.75
	23.08	7.34
	20.10	7.46

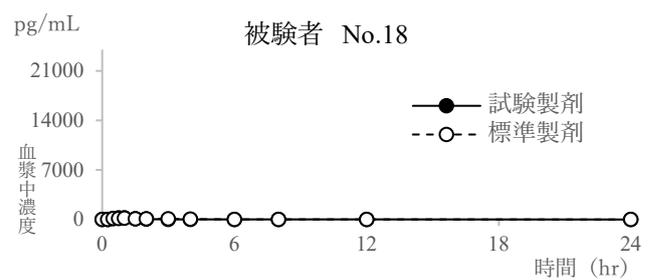
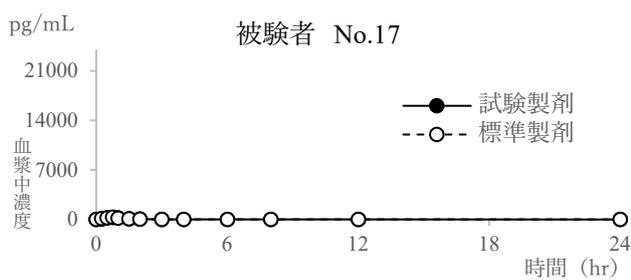
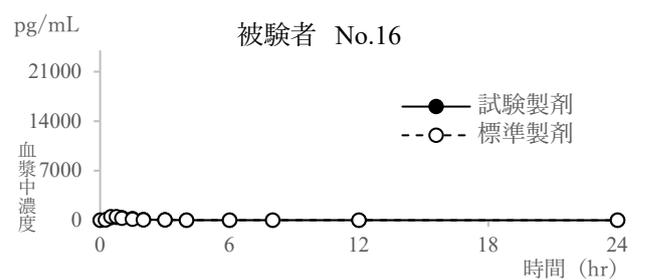
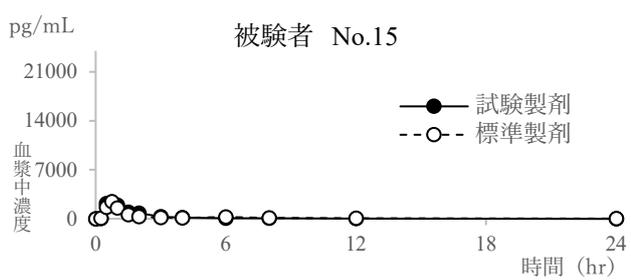
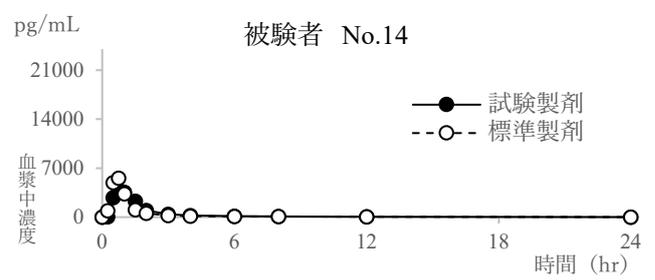
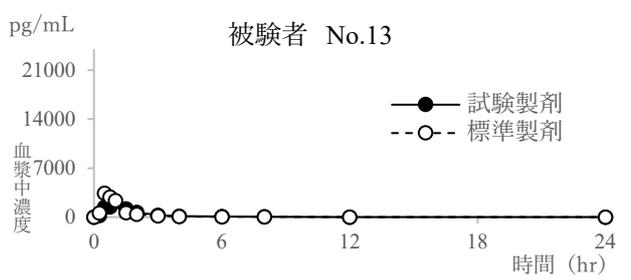
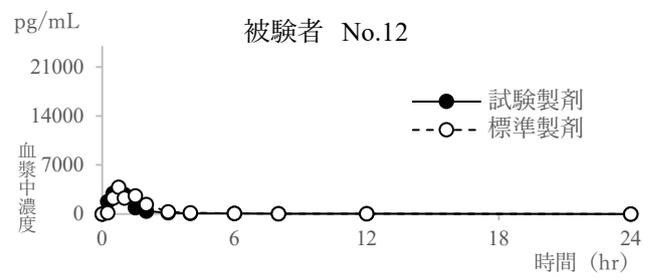
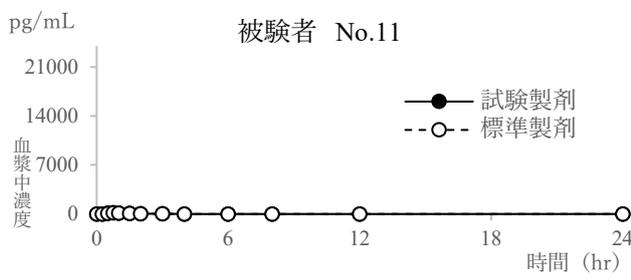
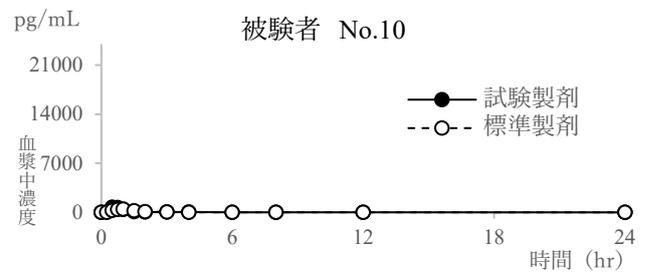
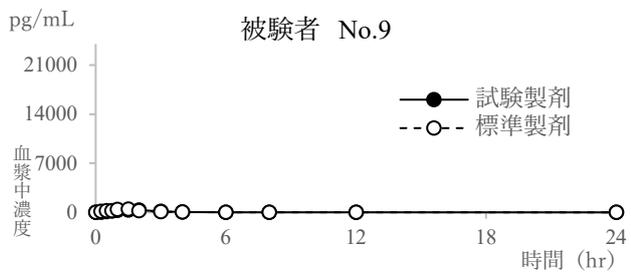
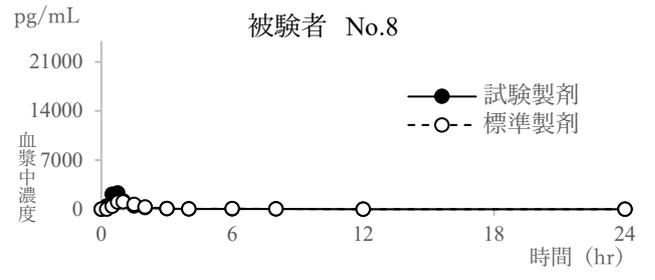
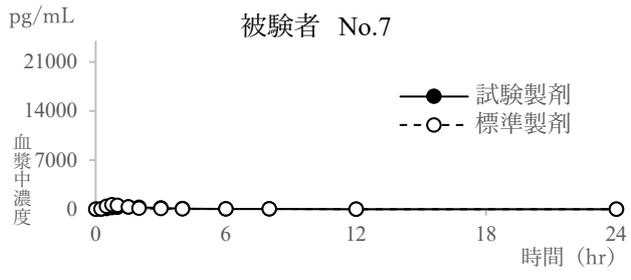
(n=39)

Table 3 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
AUC _t	被験者間変動	38	13.6444	0.3591	31.7938	<0.0001
	群又は持越効果	1	0.1645	0.1645	0.4515	0.5058
	被験者/群	37	13.4799	0.3643	32.2594	<0.0001
	被験者内変動					
	時期	1	0.0007	0.0007	0.0634	0.8027
	製剤	1	0.0004	0.0004	0.0375	0.8476
	残差	37	0.4179	0.0113		
	総変動	77	14.0634			
C _{max}	被験者間変動	38	19.1658	0.5044	25.0435	<0.0001
	群又は持越効果	1	0.4553	0.4553	0.9004	0.3488
	被験者/群	37	18.7105	0.5057	25.1093	<0.0001
	被験者内変動					
	時期	1	0.0131	0.0131	0.6487	0.4257
	製剤	1	0.0011	0.0011	0.0530	0.8193
	残差	37	0.7452	0.0201		
	総変動	77	19.9253			

Fig. 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）





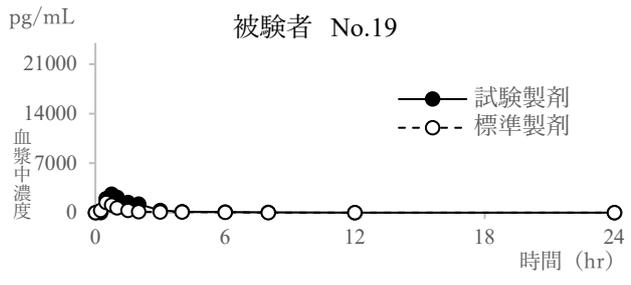
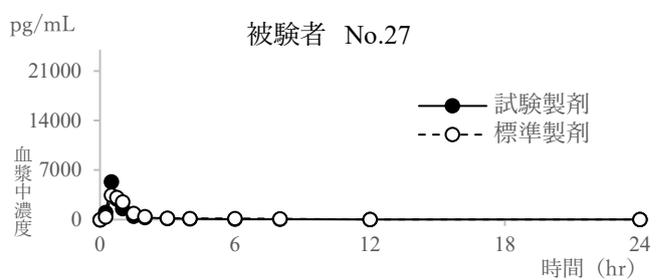
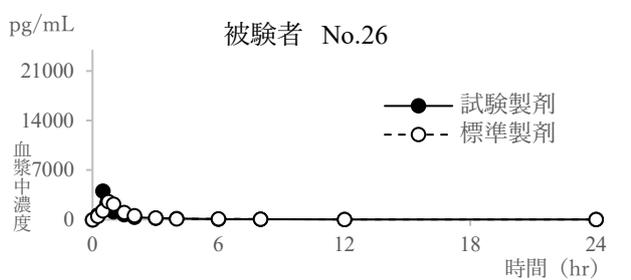
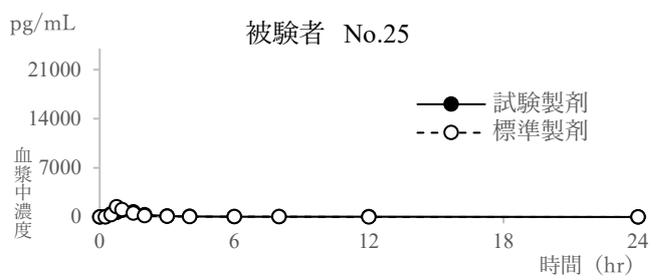
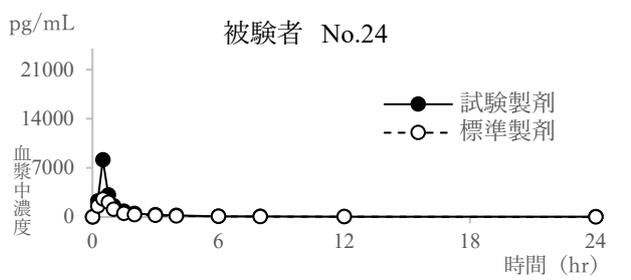
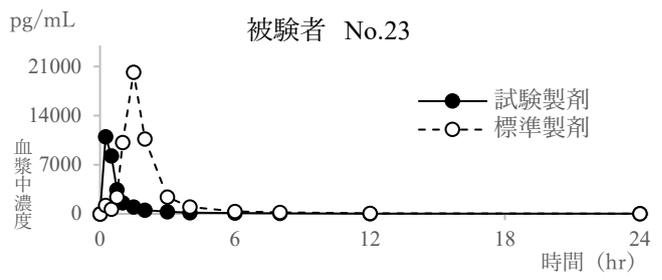
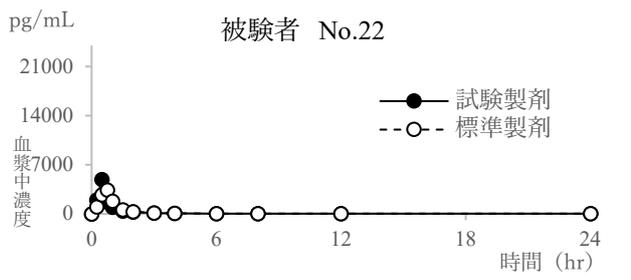
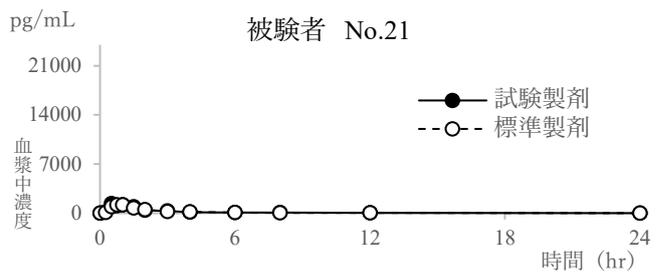
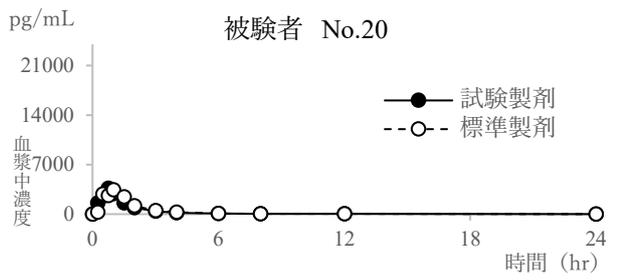
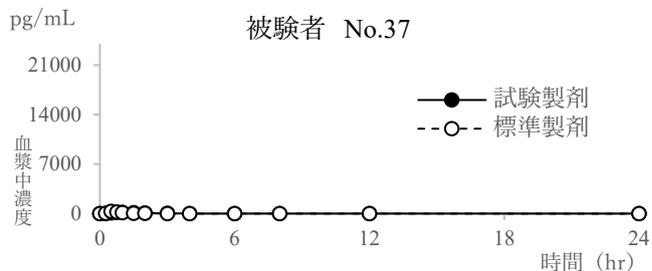
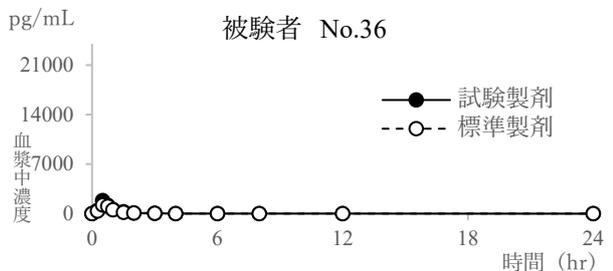
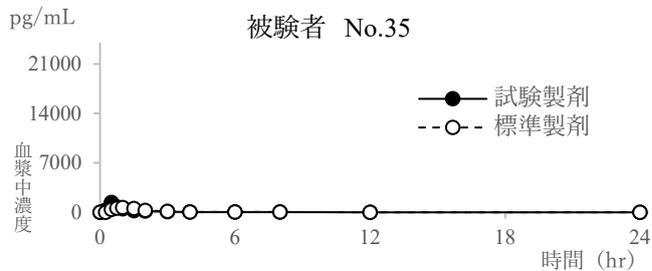
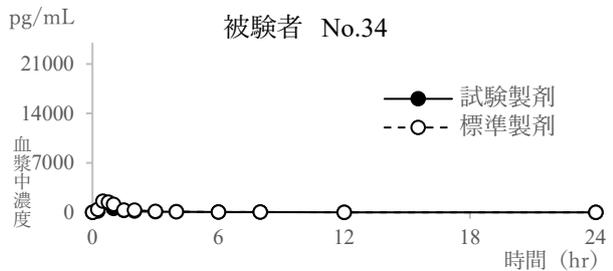
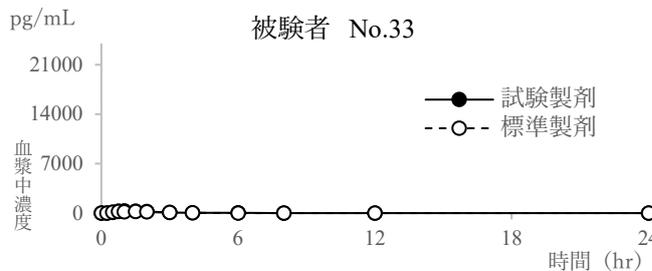
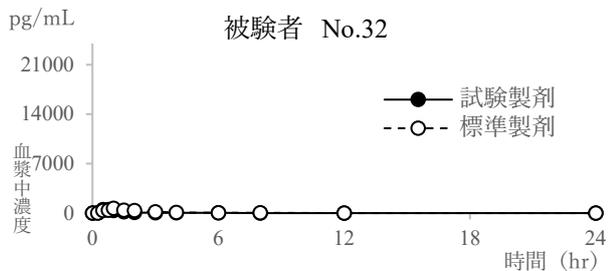
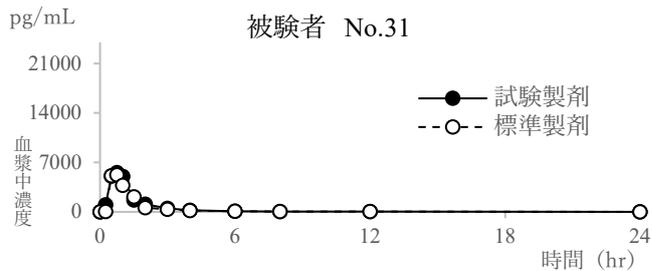
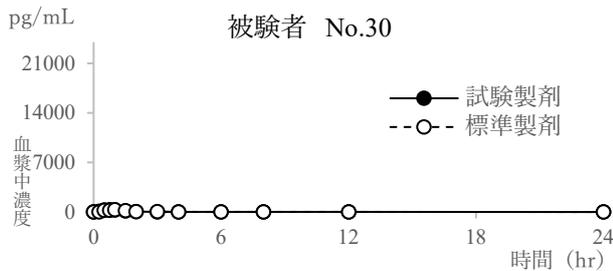
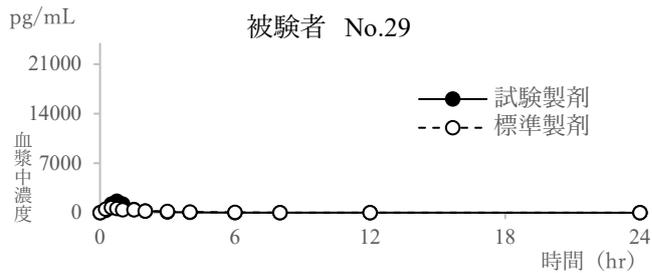
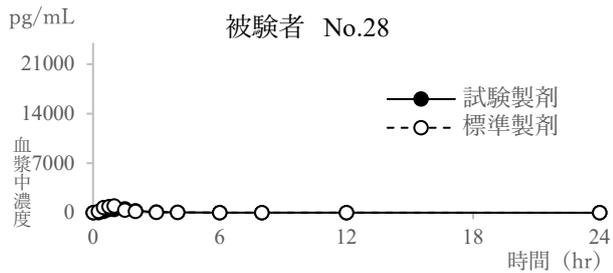


Fig. 3 各被験者における血漿中濃度推移 (標準製剤先行群)





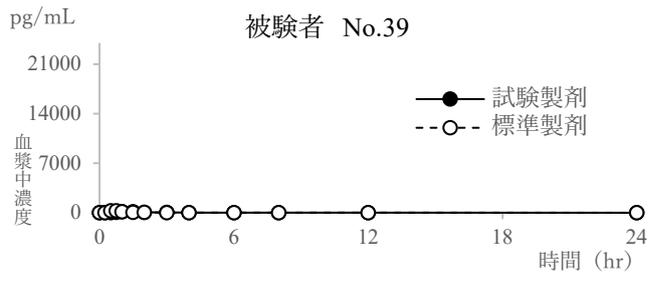
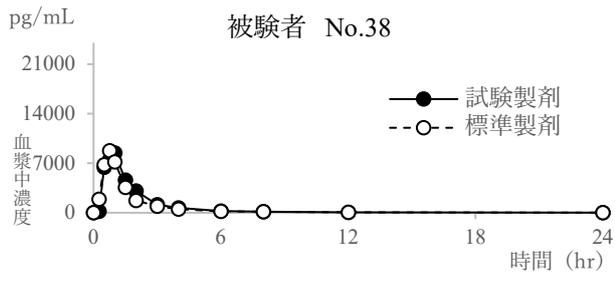


Table 4 クロピドグレル錠 75mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9010)~log(1.0863)	log(0.8978)~log(1.1525)