

**エバスチン錠5mg「科研」**

**エバスチン錠10mg「科研」**

**エバスチンOD錠5mg「科研」**

**エバスチンOD錠10mg「科研」**

生物学的同等性試験

発売元：科研製薬株式会社

製造販売元：ダイト株式会社

## < エバスチン錠 5mg「科研」の生物学的同等性試験 >

### . はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社(現:ラボラトリオス・アルミラル社)で開発された持続性選択 H<sub>1</sub> 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1錠中5mgを含有する製剤『エバスチン錠 5mg「科研」』を開発するにあたり、『エバステル錠 5mg』との生物学的同等性を検討した。

なお、本試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号及び医薬審発第 786 号)に準拠し、健康成人男子を対象とする 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法により絶食下单回投与した後、経時的に血漿中薬物濃度を測定・比較することにより両剤の生物学的同等性を検証することとした。

また、本試験実施にあたり、被験者の管理その他は「ヘルシンキ宣言」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)」に則して行った。

### . 生物学的同等性試験

#### 1. 試験実施期間

2006 年 9 月 1 日～2006 年 10 月 3 日

#### 2. 試験方法

##### (1) 試験薬剤

試験製剤: エバスチン錠 5mg「科研」(ダイト株式会社製造、ロット番号 S101)

標準製剤: エバステル錠 5mg (大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 65108)

##### (2) 被験者

健康成人男子 14 名を無作為に各 7 名の 2 群に分けた。

##### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

##### (4) 投与量および投与方法

10 時間以上絶食後の朝に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠(エバスチンとして 5mg)を水 150mL と共に服用させ、投与後 4 時間は絶食・絶飲とした。

##### (5) 休薬期間

初回投与後 5 日間以上

##### (6) 採血時間

投与前、投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間目の計 12 時点とした。

##### (7) 測定対象

エバスチンは経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝されることから、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、エバスチンの主代謝物であるカレバスチンの血漿中濃度を測定することとした。

### 3. 試験結果

エバスチン錠 5mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図 1、表 1 に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ(Cmax、AUC)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。

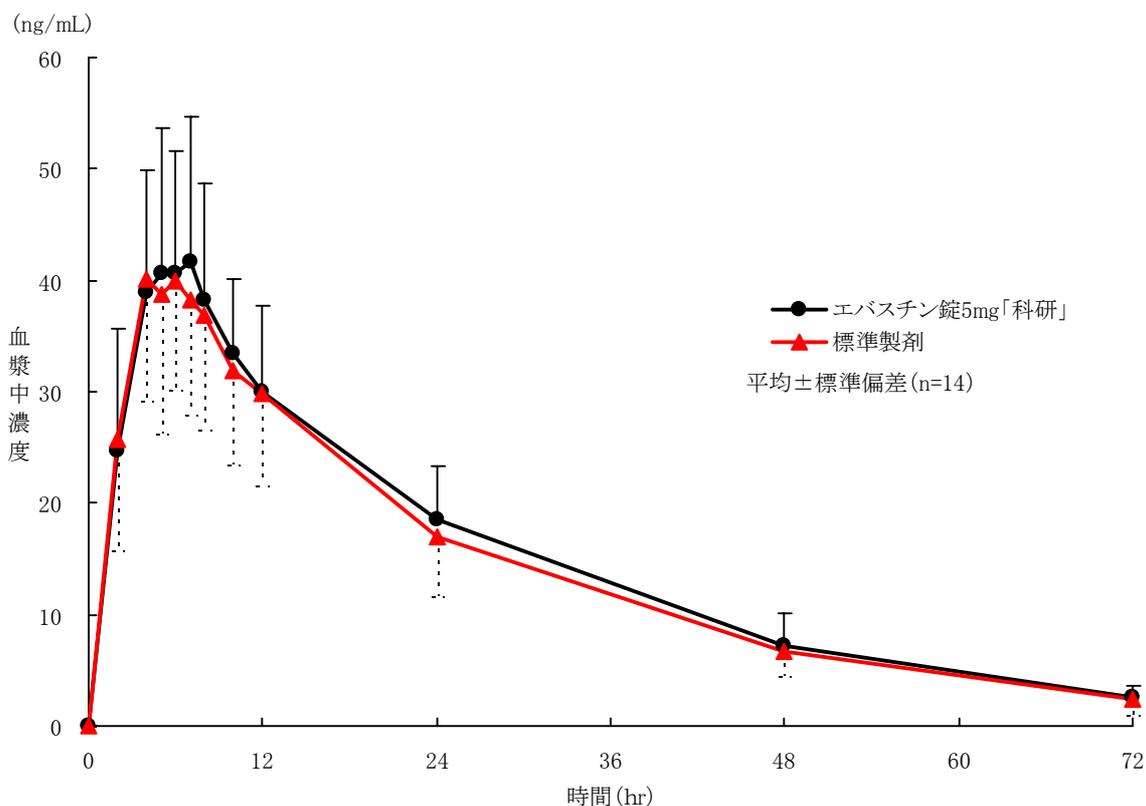


図 1.血漿中平均カレバスチン濃度推移

表 1.薬物動態のパラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エバスチン錠 5mg「科研」	45.0±13.0	1099.5±271.2	6.1±1.4	16.9±2.7
標準製剤	45.8±11.1	1052.2±278.6	5.4±1.4	16.7±2.3

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.835~1.122	0.917~1.194	0.8~1.25

\*: 両製剤の Cmax 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## <エバスチン錠 10mg「科研」の生物学的同等性試験>

### . はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社(現:ラボラトリオス・アルミラル社)で開発された持続性選択 H<sub>1</sub> 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1 錠中 10mg を含有する製剤『エバスチン錠 10mg「科研」』を開発するにあたり、『エバステル錠 10mg』との生物学的同等性を検討した。

なお、本試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号及び医薬審発第 786 号)に準拠し、健康成人男子を対象とする 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法により絶食下单回投与した後、経時的に血漿中薬物濃度を測定・比較することにより両剤の生物学的同等性を検証することとした。

また、本試験実施にあたり、被験者の管理その他は「ヘルシンキ宣言」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)」に則して行った。

### . 生物学的同等性試験

#### 1. 試験実施期間

2006 年 9 月 1 日～2006 年 9 月 25 日

#### 2. 試験方法

##### (1) 試験薬剤

試験製剤: エバスチン錠 10mg「科研」(ダイト株式会社製造、ロット番号 L101)

標準製剤: エバステル錠 10mg (大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 75101)

##### (2) 被験者

健康成人男子 14 名を無作為に各 7 名の 2 群に分けた。

##### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

##### (4) 投与量および投与方法

10 時間以上絶食後の朝に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠(エバスチンとして 10mg)を水 150mL と共に服用させ、投与後 4 時間は絶食・絶飲とした。

##### (5) 休薬期間

初回投与後 5 日間以上

##### (6) 採血時間

投与前、投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間目の計 12 時点とした。

##### (7) 測定対象

エバスチンは経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝されることから、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、エバスチンの主代謝物であるカレバスチンの血漿中濃度を測定することとした。

### 3. 試験結果

エバスチン錠 10mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図2、表2に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ(Cmax、AUC)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。

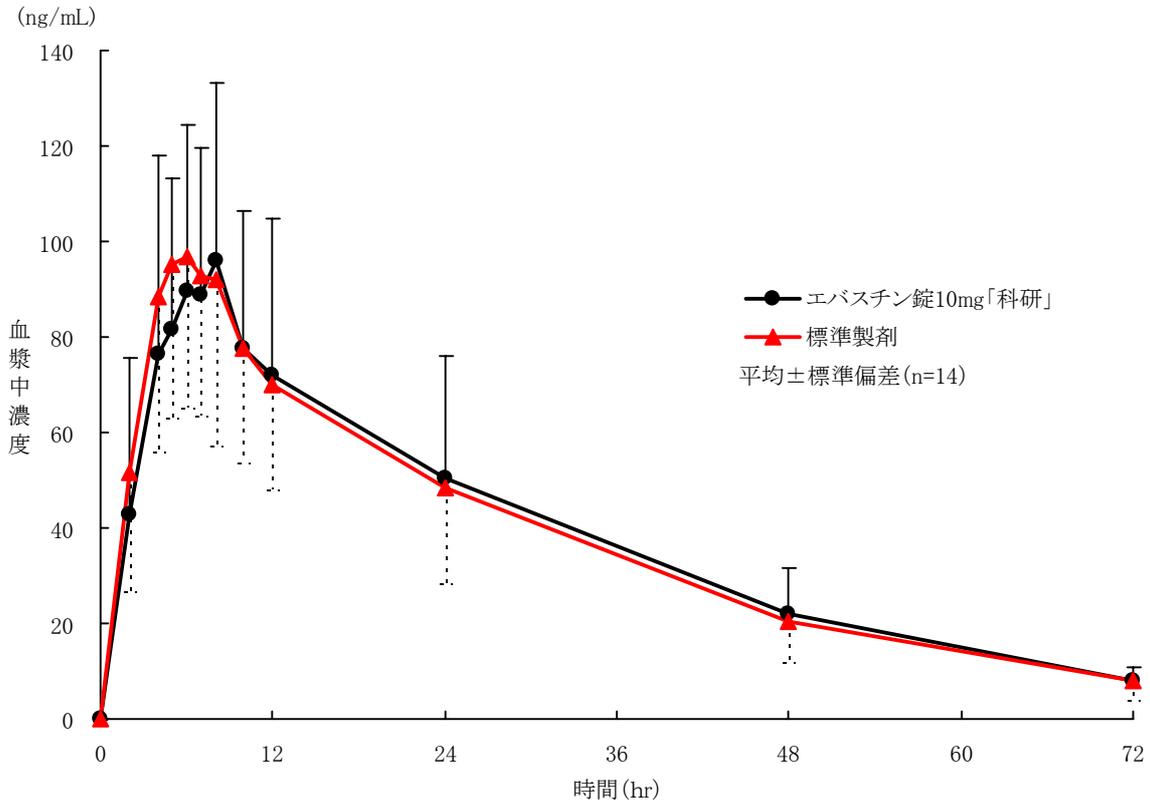


図 2.血漿中平均カレバスチン濃度推移

表 2.薬物動態のパラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エバスチン錠 10mg「科研」	102.4±39.7	2790.2±1168.8	7.0±2.1	18.7±3.2
標準製剤	105.8±30.8	2760.6±953.8	5.9±1.3	18.9±2.8

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.828~1.067	0.862~1.135	0.8~1.25

\*: 両製剤の Cmax 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## < エバスチン OD 錠 5mg「科研」の生物学的同等性試験 >

### . はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社(現:ラボラトリオス・アルミラル社)で開発された持続性選択 H<sub>1</sub> 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1 錠中 5mg を含有する製剤『エバスチン OD 錠 5mg「科研」』を開発するにあたり、『エバステル OD 錠 5mg』との生物学的同等性を検討した。

なお、本試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号及び医薬審発第 786 号)に準拠し、健康成人男子を対象とする 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法により絶食下①水と共に単回投与、②水なしで単回投与、それぞれの後、経時的に血漿中薬物濃度を測定・比較することにより両剤の生物学的同等性を検証することとした。

また、本試験実施にあたり、被験者の管理その他は「ヘルシンキ宣言」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)」に則して行った。

### . 生物学的同等性試験(水で服用)

#### 1. 試験実施期間

2006 年 9 月 8 日～2006 年 10 月 6 日

#### 2. 試験方法

##### (1) 試験薬剤

試験製剤: エバスチン OD 錠 5mg「科研」(ダイト株式会社製造、ロット番号 EBA503)

標準製剤: エバステル OD 錠 5mg (大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 8011)

##### (2) 被験者

健康成人男子 14 名を無作為に各 7 名の 2 群に分けた。

##### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

##### (4) 投与量および投与方法

10 時間以上絶食後の朝に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠(エバスチンとして 5mg)を水 150mL と共に服用させ、投与後 4 時間は絶食・絶飲とした。

##### (5) 休薬期間

初回投与後 5 日間以上

##### (6) 採血時間

投与前、投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間目の計 12 時点とした。

##### (7) 測定対象

エバスチンは経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝されることから、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、エバスチンの主代謝物であるカレバスチンの血漿中濃度を測定することとした。

### 3. 試験結果

水で服用した場合のエバスチン OD 錠 5mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図 3、表 3 に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>、AUC)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)~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。

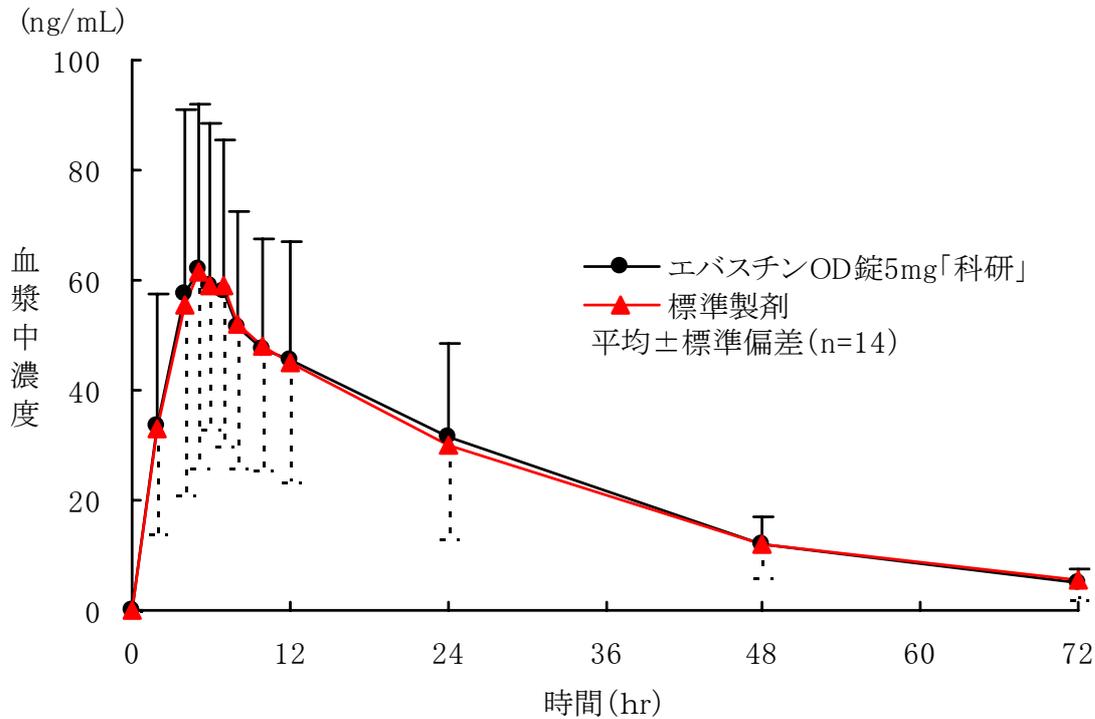


図 3.血漿中平均カレバスチン濃度推移

表 3.薬物動態のパラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エバスチンOD錠5mg「科研」	65.7±30.7	1733.9±811.9	5.7±1.1	18.5±2.7
標準製剤	65.5±34.6	1712.0±856.0	5.4±1.0	20.0±4.0

<統計解析>

パラメータ	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.907~1.174	0.908~1.158	0.8~1.25

\*: 両製剤の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## . 生物学的同等性試験(水なしで服用)

### 1. 試験実施期間

2006年10月3日～2006年11月8日

### 2. 試験方法

#### (1) 試験薬剤

試験製剤: エバスチン OD 錠 5mg「科研」(ダイト株式会社製造、ロット番号 EBA503)

標準製剤: エバステル OD 錠 5mg (大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 8011)

#### (2) 被験者

健康成人男子 14 名を無作為に各 7 名の 2 群に分けた。

#### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

#### (4) 投与量および投与方法

10 時間以上絶食後の朝に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠(エバスチンとして 5mg)を水なしで舌の上で溶かし、唾液と共に 1 分以内に服用させ、投与後 4 時間は絶食・絶飲とした。

#### (5) 休薬期間

初回投与後 5 日間以上

#### (6) 採血時間

投与前、投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間目の計 12 時点とした。

#### (7) 測定対象

エバスチンは経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝されることから、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、エバスチンの主代謝物であるカレバスチンの血漿中濃度を測定することとした。

### 3. 試験結果

水なしで服用した場合のエバスチン OD 錠 5mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図 4、表 4 に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>、AUC)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)~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。

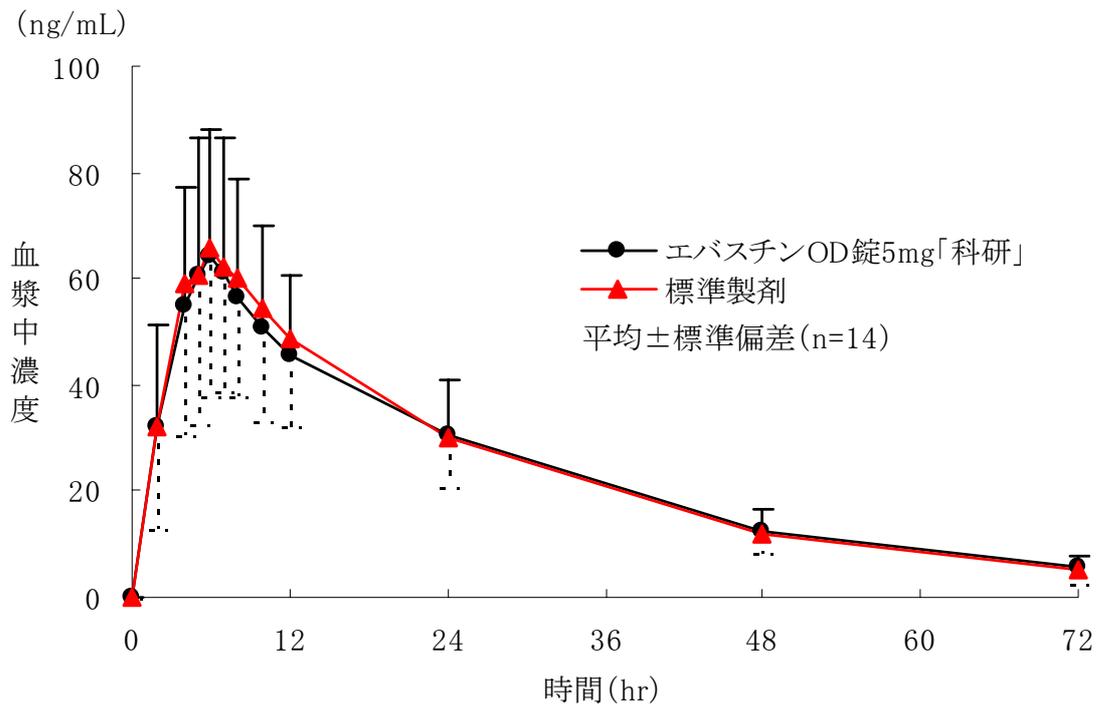


図 4.血漿中平均カレバスチン濃度推移

表 4.薬物動態のパラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エバスチンOD錠5mg「科研」	69.5±24.9	1749.8±568.4	6.1±1.4	19.4±3.2
標準製剤	70.3±27.5	1773.9±577.9	6.9±2.3	18.9±2.8

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.844~1.133	0.895~1.077	0.8~1.25

\* : 両製剤の Cmax 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## < エバスチン OD 錠 10mg「科研」の生物学的同等性試験 >

### . はじめに

エバスチンは、スペインのアルミラル・プロデスファーマ社(現:ラボラトリオス・アルミラル社)で開発された持続性選択 H<sub>1</sub> 受容体拮抗剤であり、本邦では『エバステル錠 5mg/錠 10mg/OD 錠 5mg/OD 錠 10mg』として発売されている。

今回我々は、エバスチンとして、1錠中 10mg を含有する製剤『エバスチン OD 錠 10mg「科研」』を開発するにあたり、『エバステル OD 錠 10mg』との生物学的同等性を検討した。

なお、本試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号及び医薬審発第 786 号)に準拠し、健康成人男子を対象とする 2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法により絶食下①水と共に単回投与、②水なしで単回投与、それぞれの後、経時的に血漿中薬物濃度を測定・比較することにより両剤の生物学的同等性を検証することとした。

また、本試験実施にあたり、被験者の管理その他は「ヘルシンキ宣言」及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)」に則して行った。

### . 生物学的同等性試験(水で服用)

#### 1. 試験実施期間

2006 年 9 月 8 日～2006 年 10 月 6 日

#### 2. 試験方法

##### (1) 試験薬剤

試験製剤: エバスチン OD 錠 10mg「科研」(ダイト株式会社製造、ロット番号 EBA103)

標準製剤: エバステル OD 錠 10mg (大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 7841)

##### (2) 被験者

健康成人男子 14 名を無作為に各 7 名の 2 群に分けた。

##### (3) 試験デザイン

2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー試験

##### (4) 投与量および投与方法

10 時間以上絶食後の朝に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1 錠(エバスチンとして 10mg)を水 150mL と共に服用させ、投与後 4 時間は絶食・絶飲とした。

##### (5) 休薬期間

初回投与後 5 日間以上

##### (6) 採血時間

投与前、投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間目の計 12 時点とした。

##### (7) 測定対象

エバスチンは経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝されることから、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、エバスチンの主代謝物であるカレバスチンの血漿中濃度を測定することとした。

### 3. 試験結果

水で服用した場合のエバスチン OD 錠 10mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図 5、表 5 に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ(Cmax、AUC)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。

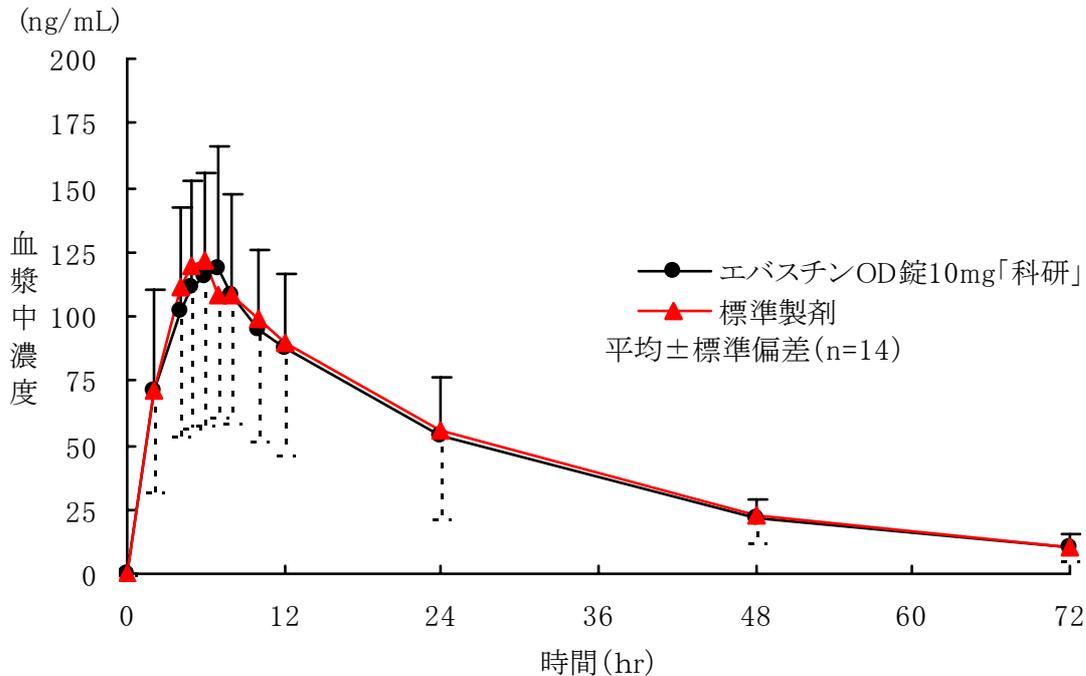


図 5.血漿中平均カレバスチン濃度推移

表 5.薬物動態のパラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エバスチン OD 錠 10mg「科研」	124.5±45.8	3224.3±1094.2	6.0±1.8	20.5±4.6
標準製剤	131.4±63.8	3328.7±1674.0	6.1±1.4	20.1±3.8

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.882~1.118	0.924~1.125	0.8~1.25

\*: 両製剤の Cmax 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。

## . 生物学的同等性試験(水なしで服用)

### 1. 試験実施期間

2006年10月4日～2006年11月2日

### 2. 試験方法

#### (1) 試験薬剤

試験製剤: エバスチン OD 錠 10mg「科研」(ダイト株式会社製造、ロット番号 EBA103)

標準製剤: エバステル OD 錠 10mg (大日本住友製薬株式会社製、ロット番号 7841)

#### (2) 被験者

健康成人男子 14名を無作為に各 7名の 2群に分けた。なお、治験開始前に 2名辞退したため、各 6名の 2群(計 12名)にて実施した。

#### (3) 試験デザイン

2剤 2期の非盲検クロスオーバー試験

#### (4) 投与量および投与方法

10時間以上絶食後の朝に、被験者に標準製剤又は試験薬剤 1錠(エバスチンとして 10mg)を水なしで舌の上で溶かし、唾液と共に 1分以内に服用させ、投与後 4時間は絶食・絶飲とした。

#### (5) 休薬期間

初回投与後 5日間以上

#### (6) 採血時間

投与前、投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、24、48 及び 72 時間目の計 12 時点とした。

#### (7) 測定対象

エバスチンは経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝されることから、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、エバスチンの主代謝物であるカレバスチンの血漿中濃度を測定することとした。

### 3. 試験結果

水なしで服用した場合のエバスチン OD 錠 10mg「科研」及び標準製剤の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは図 6、表 6 に示すとおりであった。得られた薬物動態パラメータ(C<sub>max</sub>、AUC)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。

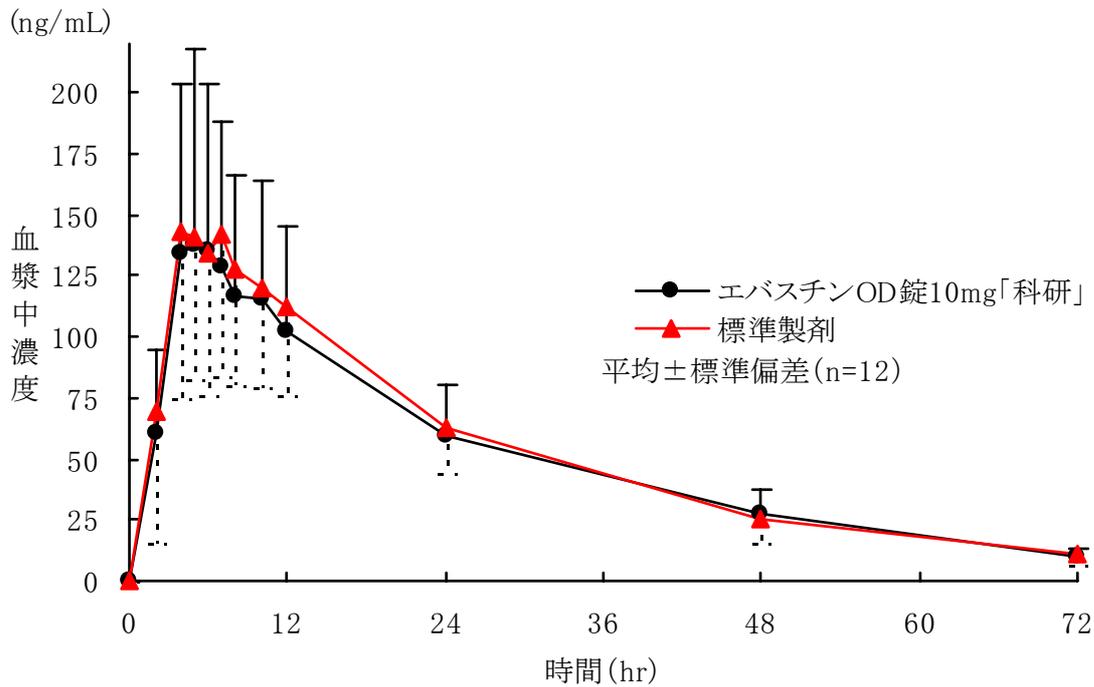


図 6.血漿中平均カレバスチン濃度推移

表 6.薬物動態のパラメータ

(平均値±標準偏差)

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エバスチン OD 錠 10mg「科研」	157.8±83.2	3674.1±1360.6	6.0±1.7	18.1±3.2
標準製剤	155.7±58.4	3868.1±1243.0	6.7±2.7	18.3±3.1

<統計解析>

パラメータ	Cmax	AUC <sub>0-72</sub>	判定基準
90%信頼区間*	0.825~1.097	0.804~1.065	0.8~1.25

\*: 両製剤の Cmax 及び AUC<sub>0-72</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が、0.8~1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判断した。



