

カペシタビン錠 300mg「ヤクルト」の生物学的同等性試験

株式会社ヤクルト本社

ダイト株式会社

【 試験概要 】

カペシタビン錠 300mg「ヤクルト」の標準製剤（錠剤、300mg）との生物学的同等性を評価するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日医薬審第487号及び平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に従い、溶出挙動の類似性を評価した後、日本人癌患者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を単回経口投与し、投与後8時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。なお、参考として活性代謝物（5-FU）の生物学的同等性も確認した。

(1) 使用薬剤

試験製剤：カペシタビン錠 300mg「ヤクルト」（Lot No. 6272007）

標準製剤：錠剤、300mg

(2) 被験者

日本人癌患者（結腸・直腸癌患者）40名を無作為に2群に振り分けた。

(3) 試験デザイン

非盲検2剤2期のクロスオーバー法

(4) 投与量及び投与方法

朝食後に試験製剤又は標準製剤5錠（カペシタビンとして1,500mg）を水200mLとともに単回経口投与した。投与前は10時間以上の絶食とし、投与後4時間までは絶飲食とした。

(5) 採血時間

投与前，投与後0.17，0.33，0.67，1，1.33，1.67，2，2.5，3，4，5，6，8時間

(6) 結果

カペシタビン錠 300mg「ヤクルト」及び標準製剤（錠剤、300mg）の投与後の未変化体の血漿中濃度の推移及びパラメータは図1、表1及び表2のとおりであり、判定パラメータであるAUC_t及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準log0.80～log1.25に適合し、両製剤は生物学的に同等と判断された。また、参考として活性代謝物（5-FU）の生物学的同等性を確認した結果、判定パラメータであるAUC_t及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準log0.80～log1.25に適合した（図2、表3、表4）。

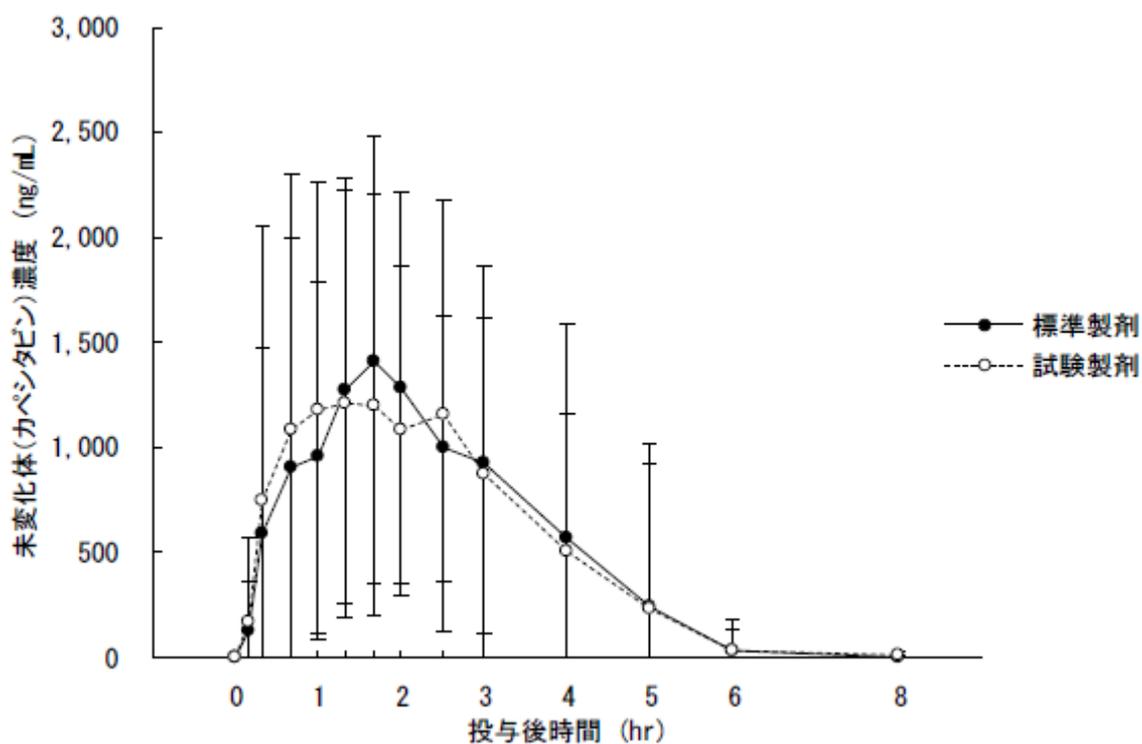


図1 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体（カペシタビン）濃度の推移(n=40)

表1 未変化体（カペシタビン）の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	2645 ± 1102	2645 ± 1260
t_{max} (hr)	1.90 ± 1.23	2.03 ± 1.15
AUC_t (ng·hr/mL)	3868 ± 1475	3968 ± 1807
$t_{1/2}$ (hr)	0.468 ± 0.200	0.433 ± 0.102
MRT_t (hr)	2.368 ± 0.849	2.343 ± 0.723
AUC_t / AUC_{∞} (%)	99.68 ± 1.44	99.98 ± 0.37

(mean ± S.D.)

表2 未変化体（カペシタビン）の判定パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

判定パラメータ	AUC_t (対数変換)	C_{max} (対数変換)	判定基準	判定
平均値の差	log0.9901	log1.0274	—	—
90%信頼区間	log0.9375~log1.0456	log0.9251~log1.1409	log0.80~log1.25	適

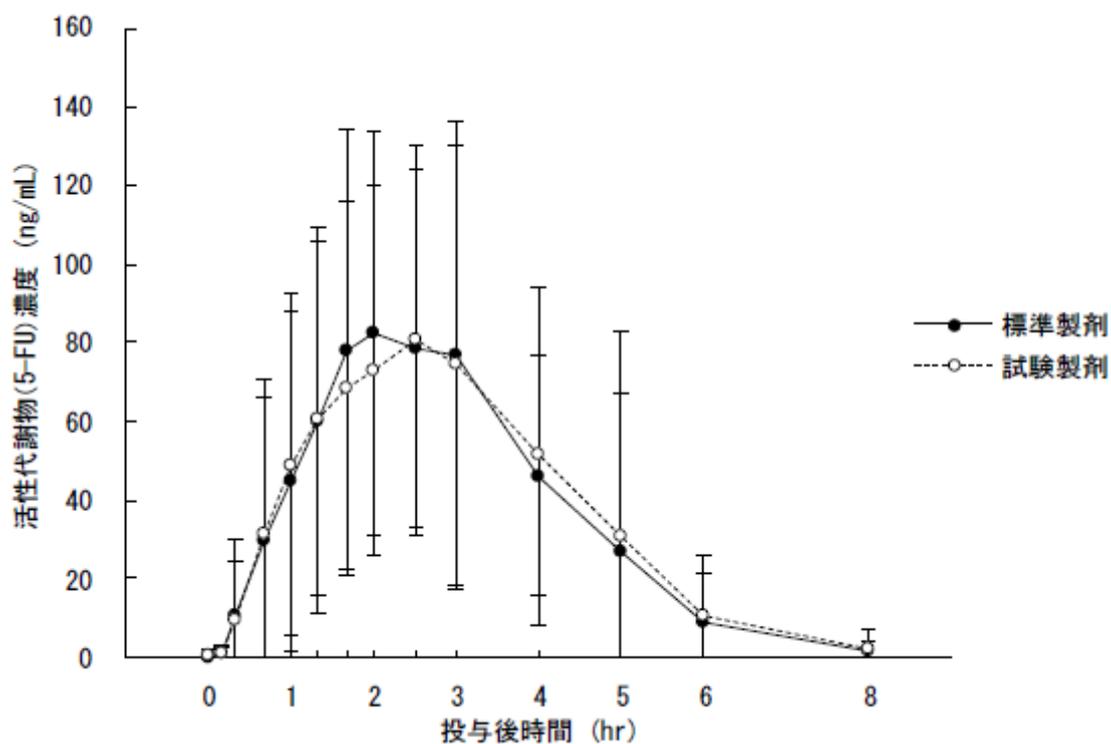


図2 参考：試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中活性代謝物（5-FU）濃度の推移(n=40)

表3 参考：活性代謝物（5-FU）の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	132±57	131±65
t_{max} (hr)	2.50±1.22	2.45±1.11
AUC_t (ng·hr/mL)	291±103	285±95
$t_{1/2}$ (hr)	0.780±0.274	0.746±0.135
MRT_t (hr)	2.950±0.823	2.945±0.741
AUC_t / AUC_{∞} (%)	99.63±4.14	99.33±1.16

(mean±S.D.)

表4 参考：活性代謝物（5-FU）の判定パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

判定パラメータ	AUC_t (対数変換)	C_{max} (対数変換)	判定基準	判定
平均値の差	log1.0113	log1.0294	—	—
90%信頼区間	log0.9805~log1.0430	log0.9391~log1.1284	log0.80~log1.25	適