

## ファボワール錠の生物学的同等性試験 —経口投与—

ファボワール錠（富士製薬工業株式会社）と標準製剤の生物学的同等性を、両製剤を経口投与した後の3-ケト-デソゲストレル（デソゲストレルの活性代謝物）とエチニルエストラジオール未変化体の血清中濃度を指標として比較検討した。

### 1. 試験条件

- ・試験製剤 ファボワール錠（富士製薬工業株式会社）
- ・標準製剤

いずれも1錠中、デソゲストレル0.15mg及びエチニルエストラジオール0.03mgを含有する。

被験者：健康成人女性20名（有効解析例数19名）

投与量：1錠（絶食下单回経口投与）

採血時間：投与前、投与後0.5、1、2、3、8、24、48、72時間（計9時点）

試験方法：非盲検クロスオーバー法

測定対象物質：3-ケト-デソゲストレル（デソゲストレルの活性代謝物）及び  
エチニルエストラジオール未変化体

### 2. 試験結果

両製剤投与後の血清中薬物濃度推移を図-1, 2に、薬物動態パラメータを表に示した。

### 3. 統計学的処理

各被験者のそれぞれの採血点における血漿中薬物濃度より求めた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-72hr}$ ,  $C_{max}$ ）について統計解析を行った。

### 4. 考察

ファボワール錠と標準製剤の生物学的同等性を、両製剤を経口投与後の血清中薬物濃度を指標として検討した。

その結果、個々の被験者における両製剤投与後の血清中薬物濃度-時間曲線は両成分とも同様の推移を示し、特に大きく異なる推移を示した例は認められなかった。また、試験製剤と標準製剤の $AUC_{0-72hr}$ ,  $C_{max}$ について有意な差は認められなかった。よって、両製剤は生物学的に同等であると判断され、両製剤を経口投与した際には同等の薬効を示すと推察された。

表. 薬物動態のパラメータ（単回経口投与）

		$AUC_{0-72hr}$ (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (pg/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ファボワール錠	3-ケト-デソゲストレル	14.67 ± 4.55	1804.51 ± 627.80	1.37 ± 0.60	18.72 ± 9.67
	エチニルエストラジオール	0.46 ± 0.14	56.81 ± 18.04	1.26 ± 0.45	5.97 ± 2.45
標準製剤	3-ケト-デソゲストレル	15.48 ± 6.50	1795.18 ± 753.74	1.63 ± 0.68	20.25 ± 6.85
	エチニルエストラジオール	0.43 ± 0.19	56.40 ± 22.10	1.11 ± 0.32	5.32 ± 2.19

(mean ± S. D., n=19)

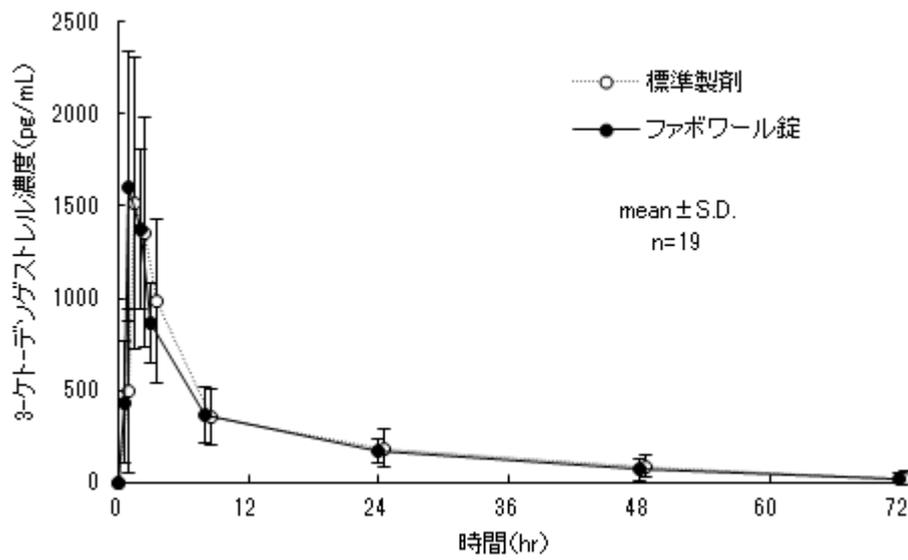


図-1. 平均血清中 3-ケト-デソゲストレル濃度推移

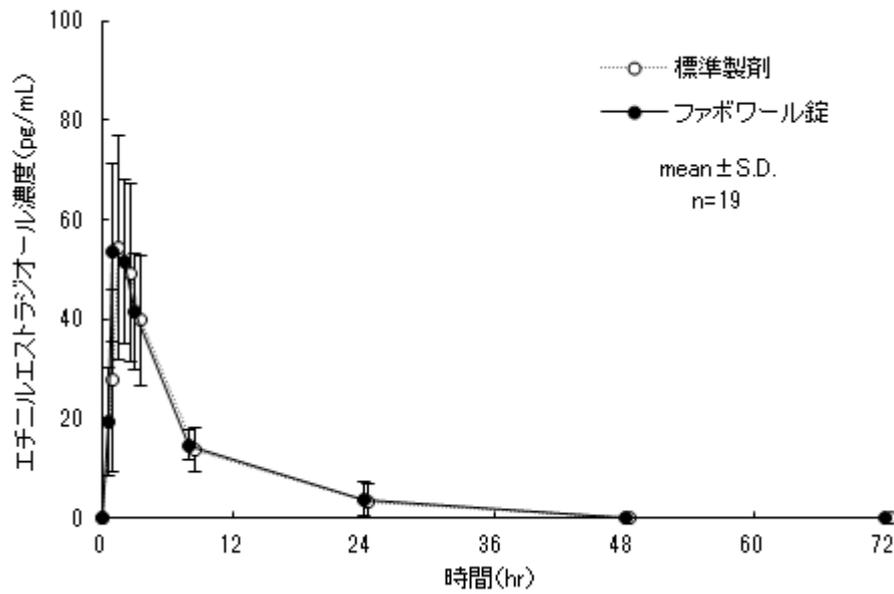


図-2. 平均血清中エチニルエストラジオール濃度推移

## ファボワール錠の生物学的同等性試験 —溶出試験—

ファボワール錠の医薬品製造承認申請にあたり、標準製剤と試験製剤とし、後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)に従い生物学的同等性試験を実施した。

### 1. 試験条件

- ・試験製剤 ファボワール錠(富士製薬工業株式会社)
- ・標準製剤

いずれも1錠中、デソゲストレル 0.15mg 及びエチニルエストラジオール 0.03mg を含有する。

試験法: 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

回転数: 毎分50及び100回転(pH5.0のみ)

試験液量: 900 mL

試験液: 日局 溶出試験法 第1液(pH1.2)

薄めたMcIlvaine緩衝液(pH5.0)

日局 溶出試験法 第2液(pH6.8)

水(日局 精製水)

ベッセル数: 各12ベッセル

測定方法: 紫外可視吸光度測定法及び液体クロマトグラフィー

### 2. 結果及び考察

試験製剤及び標準製剤を用いて溶出試験を実施した(n=12)。各試験条件における個々の製剤のデソゲストレルに関する溶出挙動を図1~5、エチニルエストラジオールに関する溶出挙動を図6~10及び判定結果をそれぞれの成分について表に示した。以上の結果より、両製剤は溶出試験においても同等であると判断した。

#### ● デソゲストレルに関する溶出挙動

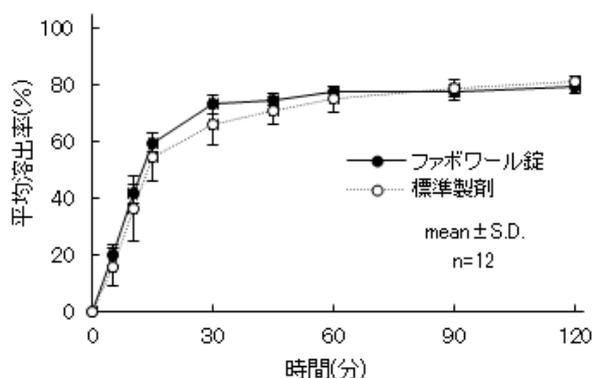


図1. 溶出試験結果(pH1.2, 50rpm)

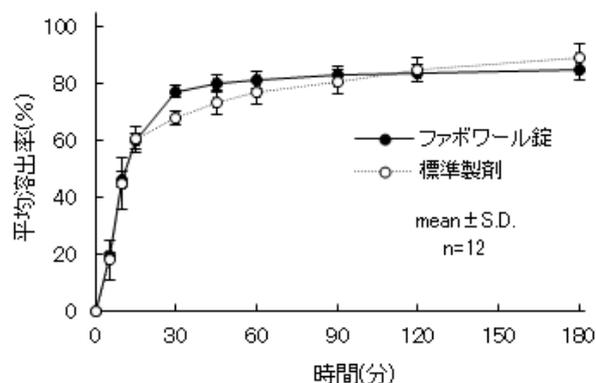


図2. 溶出試験結果(pH5.0, 50rpm)

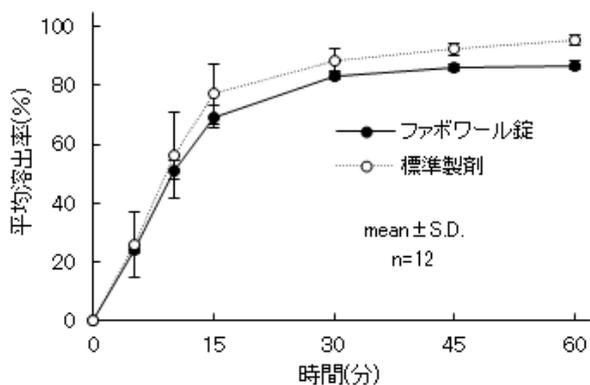


図3. 溶出試験結果(pH6.8, 50rpm)

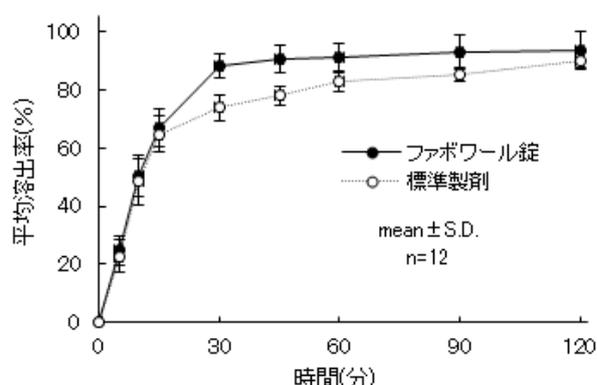


図4. 溶出試験結果(水, 50rpm)

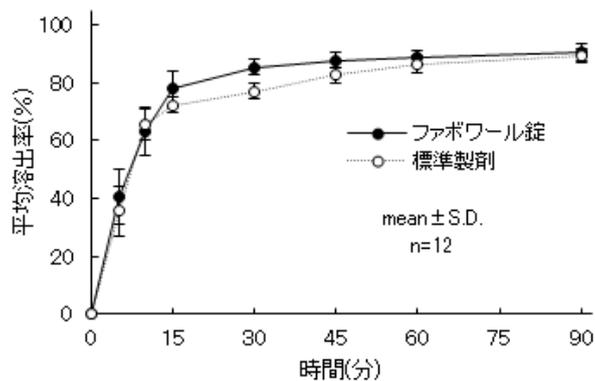


図 5. 溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

●エチニルエストラジオールに関する溶出挙動

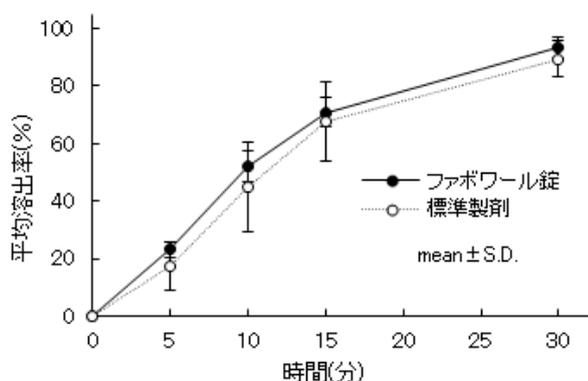


図 1. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

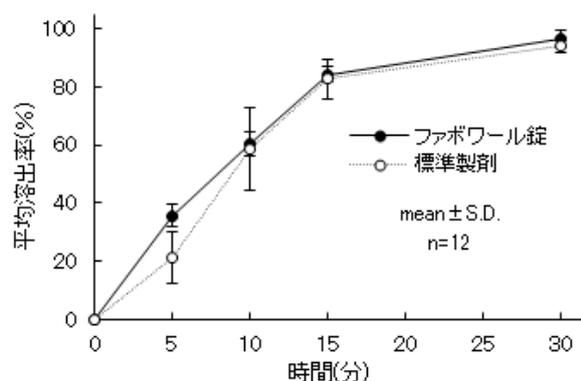


図 2. 溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

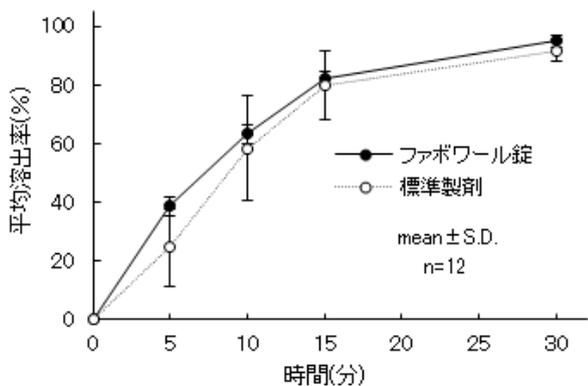


図 3. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

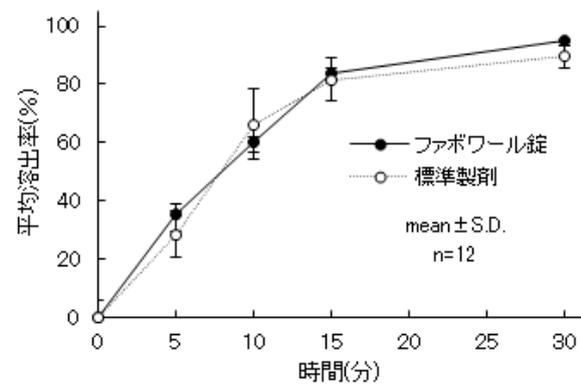


図 4. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

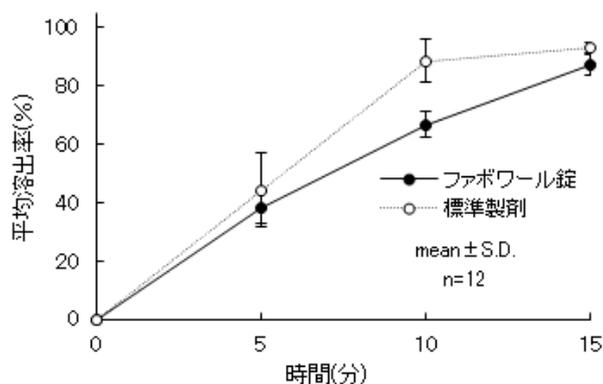


図 5. 溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

表-1. デソゲストレルにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/分)	試験液	ガイドライン の判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定
					(±%)	下限～上限		
50	pH1.2	③, b	10	36.64	±12%以内	24.64～48.64	41.74	適合
50	pH5.0	③, a	10	44.90	±15%以内	29.90～59.90	46.39	適合
			120	84.82		69.82～99.82	83.74	
50	pH6.8	②	10	56.47	±15%以内	41.47～71.47	51.18	適合
			30	88.34		73.34～103.34	83.38	
50	水	③, a	5	55.49	±15%以内	40.49～70.49	57.76	適合
			45	87.10		72.10～102.10	82.78	
100	pH5.0	③, a	5	35.73	±15%以内	20.73～50.73	40.63	適合
			60	86.39		71.39～101.39	88.83	

表-2. エチニルエストラジオールにおける溶出試験の判定結果

回転数 (回転/分)	試験液	ガイドライン の判定区分	適当な時 点(分)	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の適合範囲(%)		試験製剤の 平均溶出率(%)	判定
					(±%)	下限～上限		
50	pH1.2	②	15	67.76	±15%以内	52.76～82.76	70.85	適合
			30	89.44		74.44～104.44	93.49	
50	pH5.0	②	10	58.40	±15%以内	43.40～73.40	60.44	適合
			15	82.56		67.56～97.56	84.09	
50	pH6.8	②	10	58.33	±15%以内	43.33～73.33	63.18	適合
			15	79.66		64.66～94.66	82.28	
50	水	②	10	66.28	±15%以内	51.28～81.28	60.21	適合
			15	81.66		66.66～96.66	83.78	
100	pH5.0	①	15	92.95	85%以上		87.42	適合

## 《参考》同等性ガイドライン

(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」)

- ① 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合  
試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
- ② 標準製剤が15～30分以内に平均85%以上溶出する場合  
標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。
- ③ 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合  
以下のいずれかの基準に適合する。
  - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。
  - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。
  - c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。