

ラベルフィーユ錠の生物学的同等性試験 —経口投与—

ラベルフィーユ錠（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レボノルゲストレル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 ラベルフィーユ錠（富士製薬工業株式会社）
 - 赤褐色糖衣錠（1錠中 レボノルゲストレル 0.050mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg）
 - 白色糖衣錠（1錠中 レボノルゲストレル 0.075mg 及びエチニルエストラジオール 0.040mg）
 - 淡黄褐色糖衣錠（1錠中 レボノルゲストレル 0.125mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg）
 - ・標準製剤
 - 赤褐色糖衣錠（1錠中 レボノルゲストレル 0.050mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg）
 - 白色糖衣錠（1錠中 レボノルゲストレル 0.075mg 及びエチニルエストラジオール 0.040mg）
 - 淡黄褐色糖衣錠（1錠中 レボノルゲストレル 0.125mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg）
- 被験者：健康成人女性 20名
 （赤褐色糖衣錠の有効解析例数 19名、白色糖衣錠及び淡黄褐色糖衣錠の有効解析例数 18名）
- 投与量：1錠（単回経口投与）
- 採血時間：投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, 72 時間（計 11 時点）
- 試験方法：非盲検クロスオーバー法
- 測定対象物質：レボノルゲストレル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 1-1～3-2 に、薬物動態パラメータを表 1～3 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_{0-1im} , C_{max} ）について統計解析を行った。

4. 考察

ラベルフィーユ錠と標準製剤の生物学的同等性を、経口投与後の血清中薬物濃度を指標として検討し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC_{0-1im} , C_{max} ）について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

表-1. 赤褐色糖衣錠の薬物動態パラメータ（単回経口投与）

		$AUC_{0-1im}(ng \cdot hr/mL)$	$C_{max}(pg/mL)$	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$
ラベルフィーユ錠	レボノルゲストレル	20.57±9.53	2280.10±772.11	1.03±0.59	27.73±8.62
	エチニルエストラジオール	0.74±0.39	87.41±35.59	1.50±0.41	9.42±5.01
標準製剤	レボノルゲストレル	20.87±9.35	2002.13±641.23	1.05±0.33	29.22±7.54
	エチニルエストラジオール	0.56±0.32	76.43±28.35	1.66±0.47	9.74±4.95

(mean±S. D., n=19)

表-2. 白色糖衣錠の薬物動態パラメータ（単回経口投与）

		$AUC_{0-1im}(ng \cdot hr/mL)$	$C_{max}(pg/mL)$	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$
ラベルフィーユ錠	レボノルゲストレル	39.16±22.22	3322.22±1299.02	0.97±0.21	26.50±9.15
	エチニルエストラジオール	0.88±0.26	105.39±31.42	1.67±0.34	9.45±2.99
標準製剤	レボノルゲストレル	37.49±17.13	3319.58±1363.13	1.08±0.31	29.98±10.40
	エチニルエストラジオール	0.91±0.34	100.86±33.99	1.64±0.41	10.68±3.75

(mean±S. D., n=18)

表-3. 淡黄褐色糖衣錠の薬物動態パラメータ（単回経口投与）

		$AUC_{0-1im}(ng \cdot hr/mL)$	$C_{max}(pg/mL)$	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$
ラベルフィーユ錠	レボノルゲストレル	53.70±20.81	4461.80±1372.40	1.25±0.43	24.88±5.73
	エチニルエストラジオール	0.64±0.38	71.04±22.41	1.53±0.27	10.25±6.00
標準製剤	レボノルゲストレル	51.96±17.53	4530.57±1225.52	1.11±0.32	25.42±6.91
	エチニルエストラジオール	0.59±0.28	69.26±22.01	1.58±0.46	9.25±6.52

(mean±S. D., n=18)

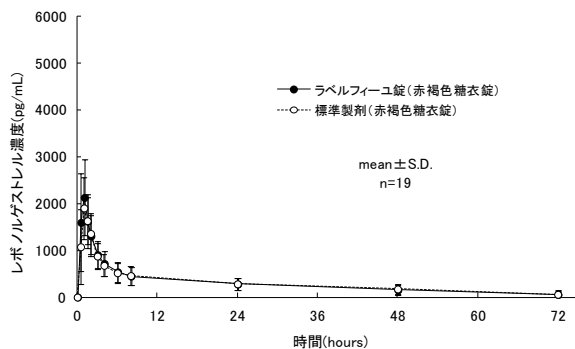


図-1-1. 赤褐色糖衣錠の血清中レボノルゲステレル濃度推移

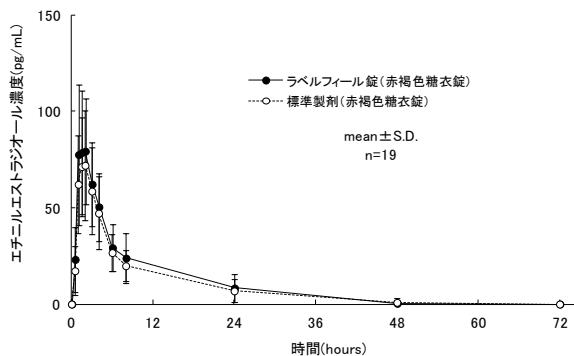


図-1-2. 赤褐色糖衣錠の血清中エチニルエストラジオール濃度推移

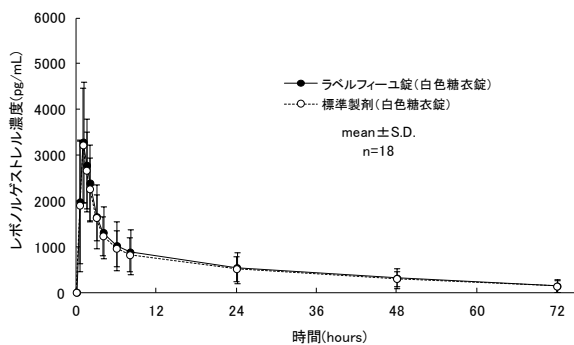


図-2-1. 白色糖衣錠の血清中レボノルゲステレル濃度推移

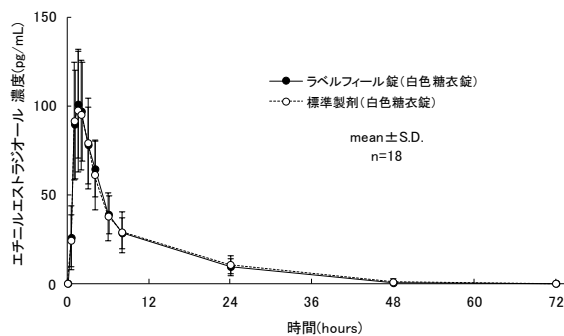


図-2-2. 白色糖衣錠の血清中エチニルエストラジオール濃度推移

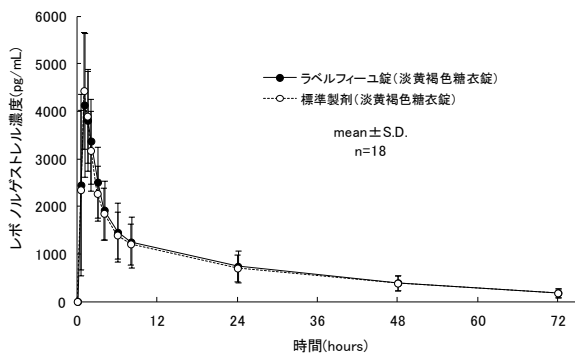


図-3-1. 淡黄褐色糖衣錠の血清中レボノルゲステレル濃度推移

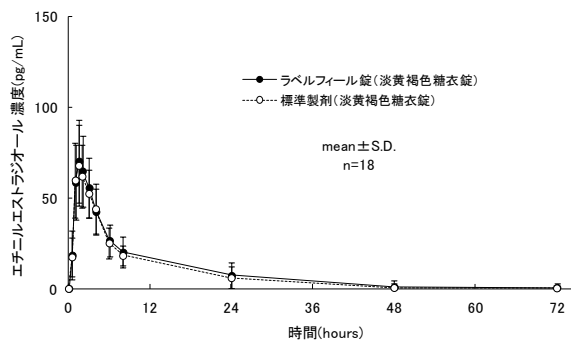


図-3-2. 淡黄褐色糖衣錠の血清中エチニルエストラジオール濃度推移

ラベルフィーユ錠の生物学的同等性試験 —溶出試験—

ラベルフィーユ錠の医薬品製造承認申請にあたり、「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 ラベルフィーユ錠 (富士製薬工業株式会社)
 - 赤褐色糖衣錠 (1錠中 レボノルゲストレル 0.050mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg)
 - 白色糖衣錠 (1錠中 レボノルゲストレル 0.075mg 及びエチニルエストラジオール 0.040mg)
 - 淡黄褐色糖衣錠 (1錠中 レボノルゲストレル 0.125mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg)
- 標準製剤
 - 赤褐色糖衣錠 (1錠中 レボノルゲストレル 0.050mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg)
 - 白色糖衣錠 (1錠中 レボノルゲストレル 0.075mg 及びエチニルエストラジオール 0.040mg)
 - 淡黄褐色糖衣錠 (1錠中 レボノルゲストレル 0.125mg 及びエチニルエストラジオール 0.030mg)

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 (赤褐及び白色糖衣錠は pH5.0, 淡黄褐色糖衣錠のみ pH4.0)

試験液量: 900mL

試験液: 日局 溶出試験法 第1液 (pH1.2)

薄めた McIlvaine 緩衝液 (赤褐及び白色糖衣錠は pH5.0, 淡黄褐色糖衣錠のみ pH4.0)

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 (赤褐色糖衣錠, 白色糖衣錠, 淡黄褐色糖衣錠) 及び標準製剤 (赤褐色糖衣錠, 白色糖衣錠, 淡黄褐色糖衣錠) 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レボノルゲストレル (以下, LNG) 及びエチニルエストラジオール (以下, EE) に関する溶出挙動を図 1-1~3-10 に, 判定結果を表 1-1~3-2 に示した。

赤褐色糖衣錠については, LNG について, 50 回転 (pH6.8, 水), EE について, 50 回転 (pH5.0, pH6.8, 水) の試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たさなかった。

白色糖衣錠については, LNG について, 50 回転 (水), EE について, 50 回転 (pH6.8, 水) の試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たさなかった。

淡黄褐色糖衣錠については, LNG について, 50 回転 (pH6.8, 水), EE について, 50 回転 (pH6.8, 水) の試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たさなかった。

その他の条件に関して, 両製剤の溶出率はいずれの試験条件についても「生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の類似性の判定基準を満たした。

なお, 今回, 判定基準を満たさなかった試験条件に関して, 本剤は内服製剤であることから生体内では通常胃での崩壊が起こり, その後体内に吸収されると考えられる。即ち, 本剤と標準製剤の溶出挙動は pH1.2 において類似性の判定基準を満たしており, 胃での崩壊は同様であると予想される。

このことから, 両製剤は溶出試験においても同等であると判断した。

● 赤褐色糖衣錠におけるレボノルゲストレルに関する溶出挙動

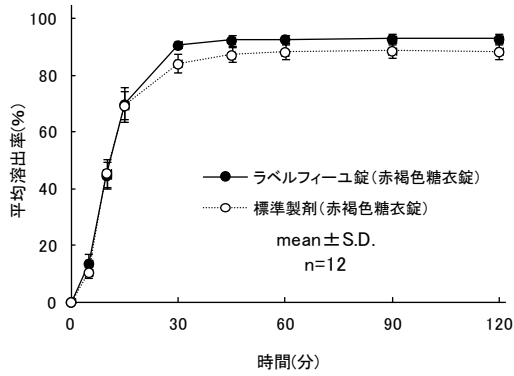


図 1-1. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

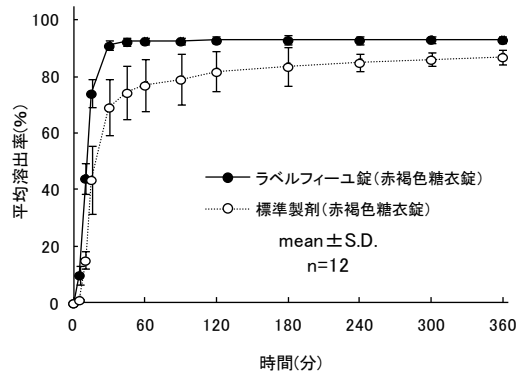


図 1-2. 溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

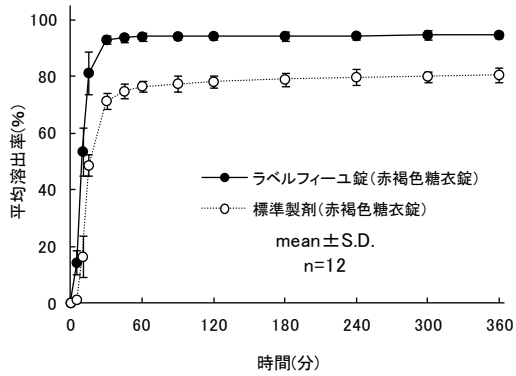


図 1-3. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

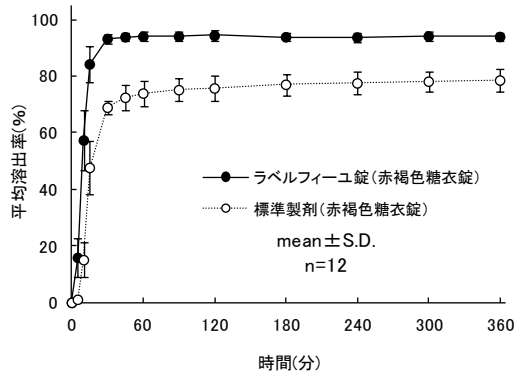


図 1-4. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

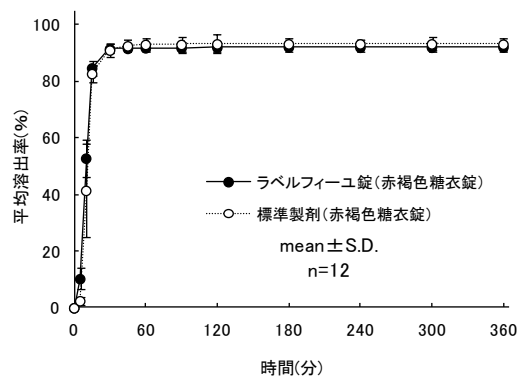


図 1-5. 溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

● 赤褐色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールについて

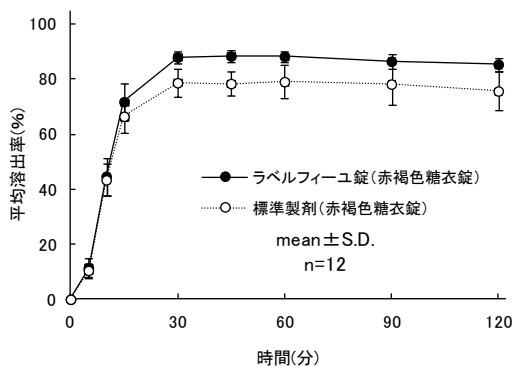


図 1-6. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

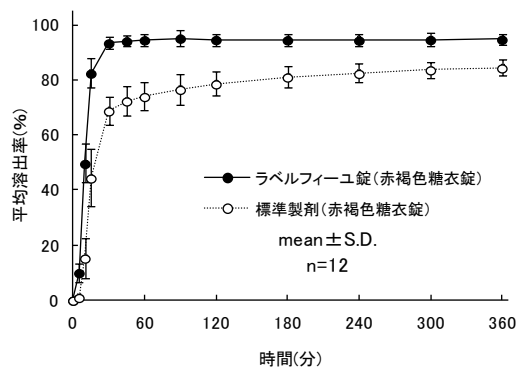


図 1-7. 溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

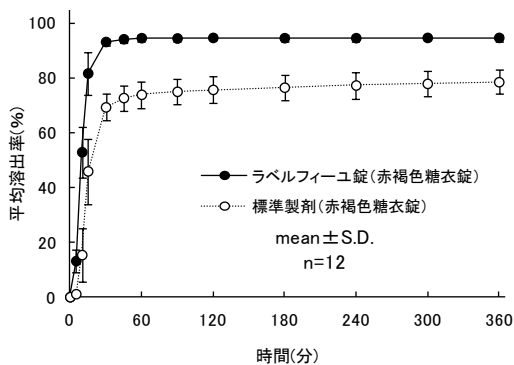


図 1-8. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

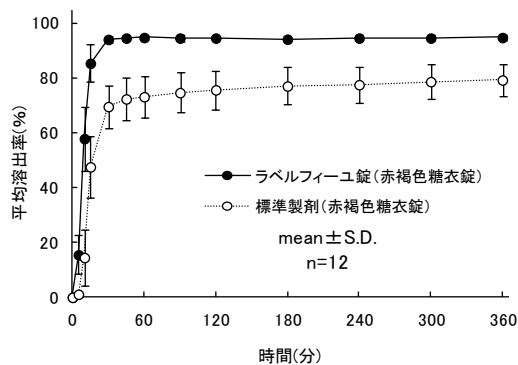


図 1-9. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

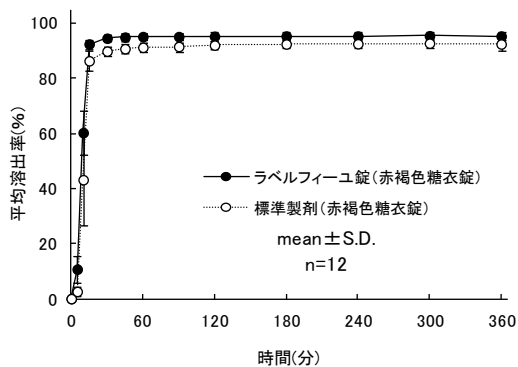


図 1-10. 溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

● 白色糖衣錠におけるレボノルゲストレルに関する溶出挙動

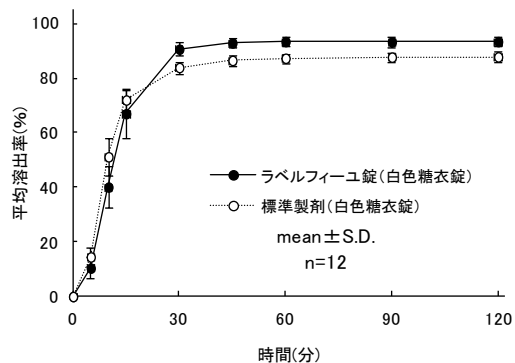


図 2-1. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

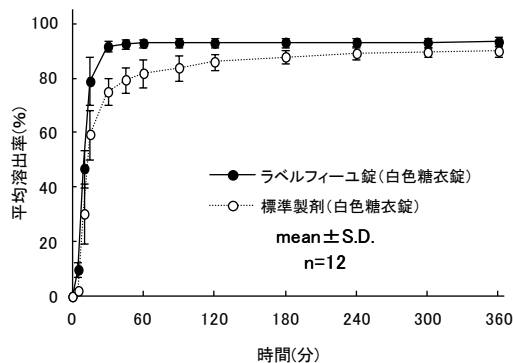


図 2-2. 溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

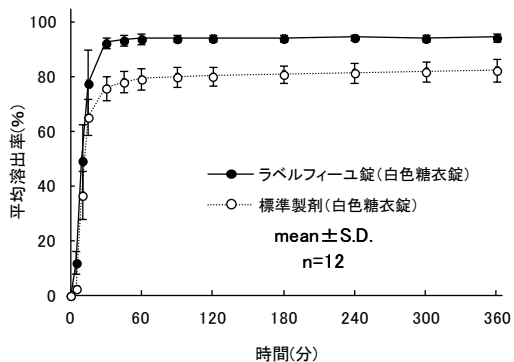


図 2-3. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

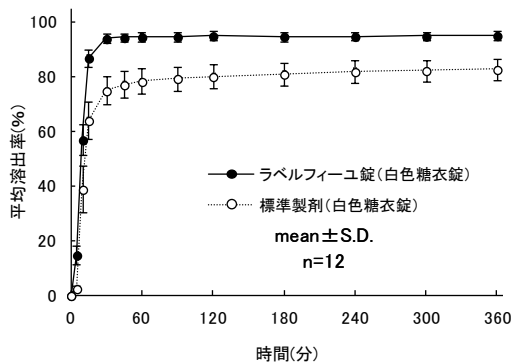


図 2-4. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

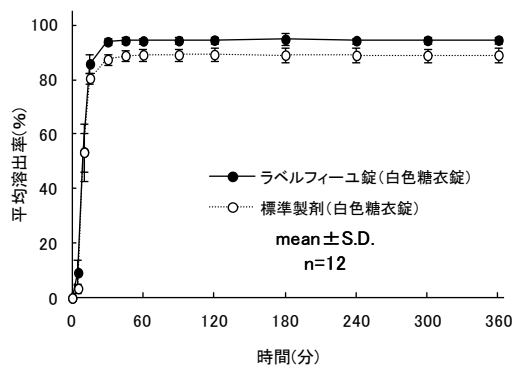


図 2-5. 溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

● 白色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールに関する溶出挙動

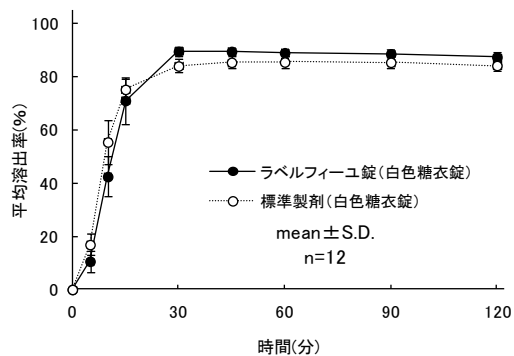


図 2-6. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

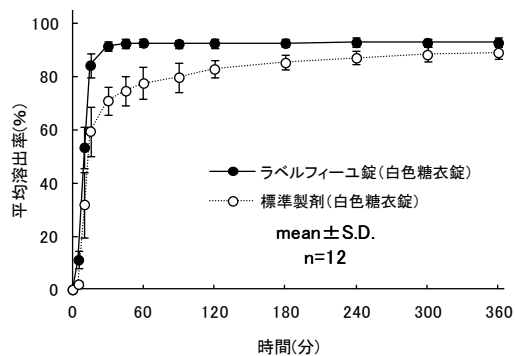


図 2-7. 溶出試験結果 (pH5.0, 50rpm)

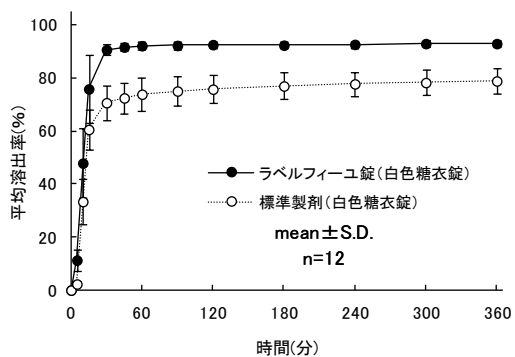


図 2-8. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

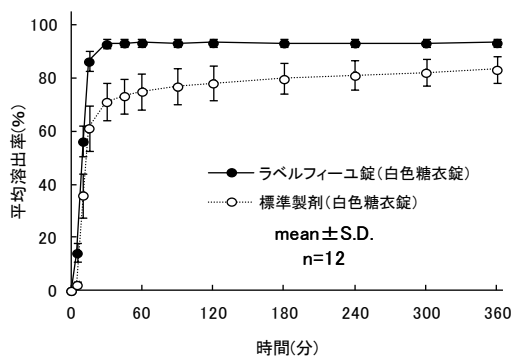


図 2-9. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

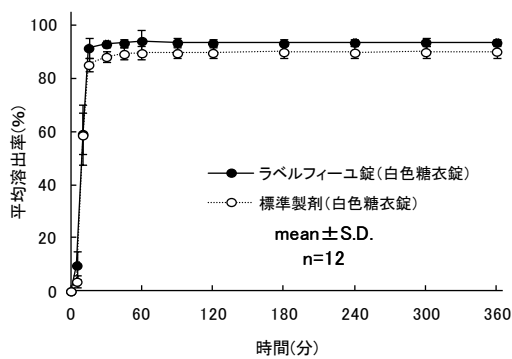


図 2-10. 溶出試験結果 (pH5.0, 100rpm)

●淡黄褐色糖衣錠におけるレボノルゲストレルに関する溶出挙動

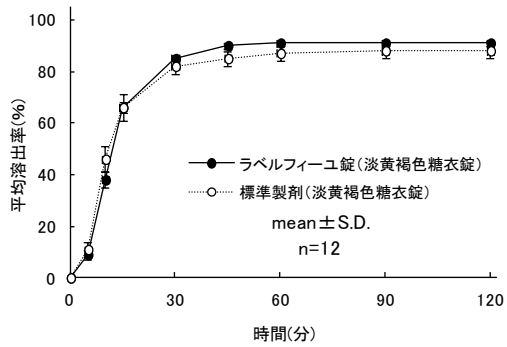


図 3-1. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

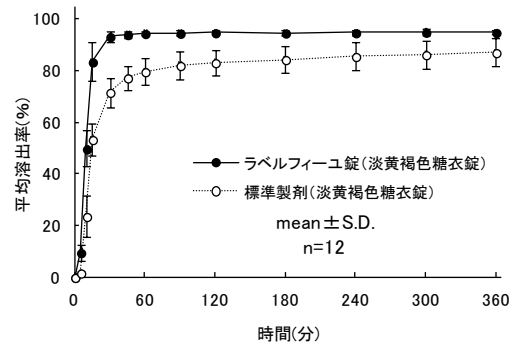


図 3-2. 溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)

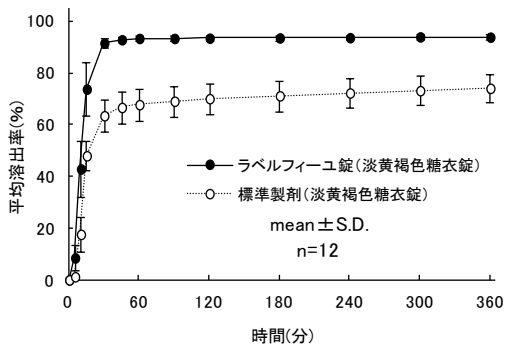


図 3-3. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

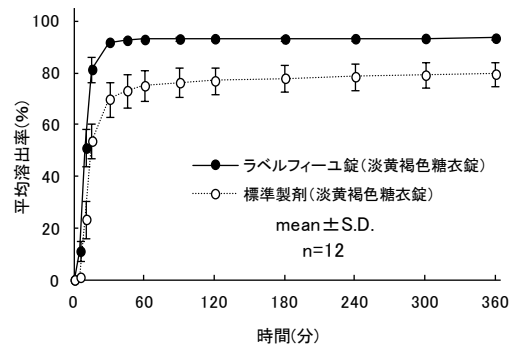


図 3-4. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

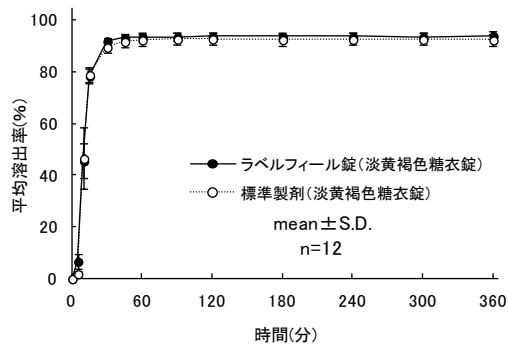


図 3-5. 溶出試験結果 (pH4.0, 100rpm)

●淡黄褐色糖衣錠におけるエチニルエストラジオールに関する溶出挙動

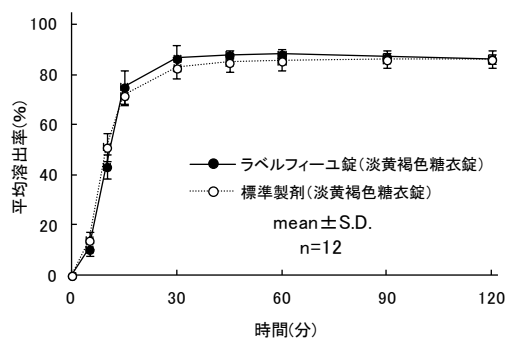


図 3-6. 溶出試験結果 (pH1.2, 50rpm)

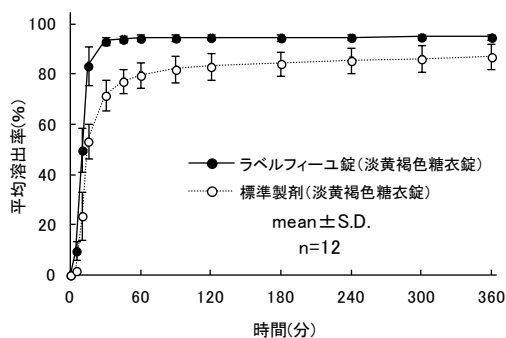


図 3-7. 溶出試験結果 (pH4.0, 50rpm)

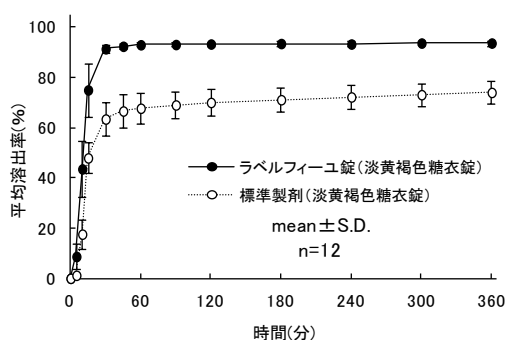


図 3-8. 溶出試験結果 (pH6.8, 50rpm)

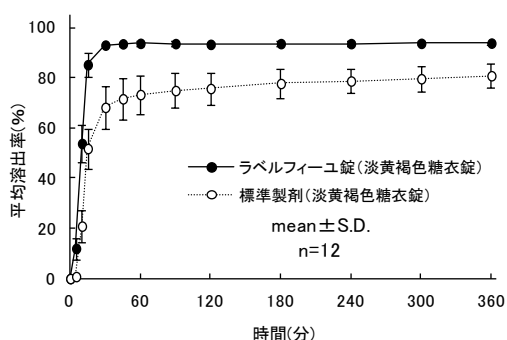


図 3-9. 溶出試験結果 (水, 50rpm)

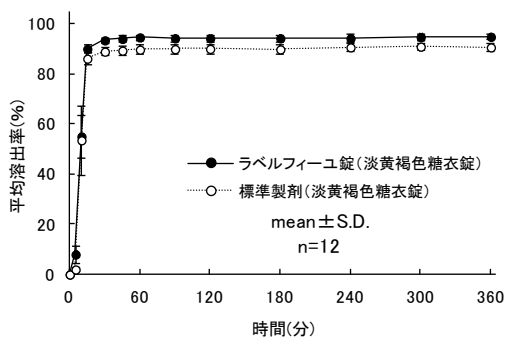


図 3-10. 溶出試験結果 (pH4.0, 100rpm)

表-1-1. 赤褐色糖衣錠におけるレボノル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	②	10	45.6	±15%以内	30.6～60.6	44.7		適合
			30	84.2		69.2～99.2	90.8		
50	pH5.0	③, a	15	43.6	±15%以内	28.6～58.6	74.1	f2:	不適
			240	85.0		70.0～100	93.0	47.1	
50	pH6.8	③, b	15	48.6	±12%以内	36.6～60.6	81.3	f2: 28.5	不適
50	水	③, b	15	47.7	±12%以内	35.7～59.7	84.3	f2: 25.9	不適
100	pH5.0	②	10	41.5	±15%以内	26.5～56.5	52.9		適合
			15	82.8		67.8～97.8	84.8		

表-1-2. 赤褐色糖衣錠における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	③, b	10	43.4	±12%以内	31.4～55.4	44.7		適合
50	pH5.0	③, b	15	44.4	±12%以内	32.4～56.4	82.5	f2: 27.1	不適
50	pH6.8	③, b	15	46.0	±12%以内	34.0～58.0	81.8	f2: 26.9	不適
50	水	③, b	15	47.6	±12%以内	35.6～59.6	85.4	f2: 25.4	不適
100	pH5.0	①	15	86.4	85%以上		92.5		適合

表-2-1. 白色糖衣錠におけるレボノル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, a	10	51.2	±15%以内	36.2～66.2	40.1		適合
			45	86.5		71.5～101.5	92.9		
50	pH5.0	③, a	10	30.3	±15%以内	15.3～45.3	46.9	f2:	適合
			120	86.0		71.0～101.0	92.9	46.9	
50	pH6.8	③, b	10	36.7	±12%以内	24.7～48.7	49.4	f2: 47.8	適合
50	水	③, b	10	38.9	±12%以内	26.9～50.9	57.0	f2: 35.2	不適
100	pH5.0	③, a	10	53.4	±15%以内	38.4～68.4	53.5		適合
			30	87.4		72.4～102.4	93.9		

表-2-2. 白色糖衣錠における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	③, a	10	55.5	±15%以内	40.5～70.5	42.5		適合
			60	85.6		70.6～100.6	89.1		
50	pH5.0	③, a	10	32.0	±15%以内	17.0～47.0	53.5	f2:	適合
			180	85.4		70.4～100.4	92.7	45.3	
50	pH6.8	③, b	10	33.4	±12%以内	21.4～45.4	47.9	f2: 39.2	不適
50	水	③, b	10	35.9	±12%以内	23.9～47.9	56.2	f2: 33.0	不適
100	pH5.0	①	15	85.2	85%以上		91.5		適合

表-3-1. 淡黄褐色糖衣錠におけるレボノル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, a	10	45.5	±15%以内	30.5～60.5	37.8	適合	
			45	85.4		70.4～100.4	89.5		
50	pH4.0	③, a	15	46.9	±15%以内	31.9～61.9	69.6	f2: 48.0	適合
			240	85.2		70.2～100.2	93.9		
50	pH6.8	③, b	15	49.4	±12%以内	37.4～61.4	73.8	f2: 31.6	不適
50	水	③, b	15	53.7	±12%以内	41.7～65.7	81.4	f2: 31.4	不適
100	pH4.0	②	10	46.6	±15%以内	31.6～61.6	45.6	適合	
			30	89.7		74.7～104.7	92.0		

表-3-2. 淡黄褐色糖衣錠における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	③, a	15	51.1	±15%以内	36.1～66.1	43.4	適合	
			45	84.9		69.9～99.9	87.9		
50	pH4.0	③, a	15	53.4	±15%以内	38.4～68.4	83.5	f2: 46.6	適合
			240	85.6		70.6～100.6	94.8		
50	pH6.8	③, b	15	48.0	±12%以内	36.0～60.0	75.1	f2: 29.8	不適
50	水	③, b	15	51.8	±12%以内	39.8～63.8	85.2	f2: 27.9	不適
100	pH4.0	①	15	86.2	85%以上		90.1	適合	

《参考》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%以上となる時、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。