

クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」 及び クロピドグレル錠 25 mg 「杏林」 の 生物学的同等性試験

宮原 英夫¹⁾ 井窪 万里子²⁾ 前川 茂治³⁾
重倉 好博³⁾ 吉村 美也子³⁾ 島本 建祐³⁾
惣田 克子³⁾ 竹内 文和³⁾

Bioequivalence Studies of
Clopidogrel Tablets 75 mg 「Kyorin」 and Clopidogrel Tablets 25 mg 「Kyorin」

Hideo MIYAHARA

Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic (Principal investigator)

Mariko IKUBO

Nanto Municipal Hospital, Internal Medicine

Shigeharu MAEKAWA, Yoshihiro SHIGEKURA, Miyako YOSHIMURA,
Kenyu SHIMAMOTO, Katsuko SOHDA, Fumikazu TAKEUCHI

Kyorin Rimedio Co., Ltd. Pharmaceutical Development Center

緒 言

クロピドグレル硫酸塩錠は、ADP 受容体 (P2Y₁₂) に不可逆的に結合することで ADP による血小板の活性化を特異的に阻害する経口抗血小板薬を含有する製剤であり、プラビックス[®]錠 25 mg とプラビックス[®]錠 75 mg が発売されている。本製剤は、虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性

冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)・安定狭心症・陳旧性心筋梗塞における血管性イベント抑制、末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制を効能効果として、臨床において汎用されている¹⁾。

クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」、クロピドグレル錠 25 mg 「杏林」は、1 錠中にそれぞれクロピドグレルとして 75 mg、25 mg (クロピドグレル硫酸塩として 97.88 mg、32.63 mg) 含有するフィルム

キーワード : クロピドグレル, クロピドグレル錠 25 mg, クロピドグレル錠 75 mg, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

1) 医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表1 治験薬 (75 mg 錠)

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」	プラビックス [®] 錠 75 mg
製造番号	P3603	2A546A
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	サノフィ株式会社
有効成分	1 錠中クロピドグレル 75 mg (クロピドグレル硫酸塩として 97.88 mg) 含有	

コーティング錠であり、先発医薬品であるプラビックス[®]錠 75 mg, プラビックス[®]錠 25 mg (サノフィ株式会社) と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品である。

今回、クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ (以下、後発医薬品ガイドライン) に従い、プラビックス[®]錠 75 mg を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に生物学的同等性を評価した。また、クロピドグレル錠 25 mg 「杏林」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」³⁾ (以下、含量違いガイドライン) に従い、クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

1. クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

1. 治験薬

治験薬を表1に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたクロピドグレル錠 75 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているプラビックス[®]錠 75 mg の3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを用いた。

また、クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」とプラビックス[®]錠 75 mg について溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し「類似」と判定した。溶出試験条件及び溶出類似性の判定を表2に、平均溶出率曲線を図1に示した。

2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」⁴⁾ に則り、医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2013年10月から12月

に医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニックにおいて実施した。

1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、現疾患がなく、薬剤に対するアレルギー等の特異体質、皮膚や粘膜等の出血傾向及び薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がない等の基準を満たした20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。また、クロピドグレルの代謝に関与するCYP2C19の遺伝子型を確認し、代謝能の低い被験者 (poor metabolizer) を治験から除外した。

被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等について十分な説明を行い、文書による同意を得た後、治験を実施した。

2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、被験者を無作為に割り付けた (表3)。被験者は、割り付け順に10時間以上の絶食後、治験薬のいずれか1錠を水150 mLとともに服用した。なお、治験薬投与後4時間までは摂食を禁止し、休薬期間は第I期治験薬投与日から2日間とした。

3) 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から退所日 (第II期治験薬投与後24時間) までの治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性の排除、安全性を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

第I期及び第II期の治験スケジュール (表4) に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した (表5)。

治験期間中に自覚症状・他覚所見が発現した場

表2 溶出試験条件及び溶出類似性の判定 (75 mg 錠)

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準	判定	類似性
50	① pH 1.2 (溶出試験第1液)	基準 A	適合	類似
	② pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 A	適合	
	③ pH 6.8 (溶出試験第2液)	基準 B	適合	
	④ 水	基準 A	適合	
100	⑤ pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 A	適合	

基準 A : 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。

基準 B : 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。

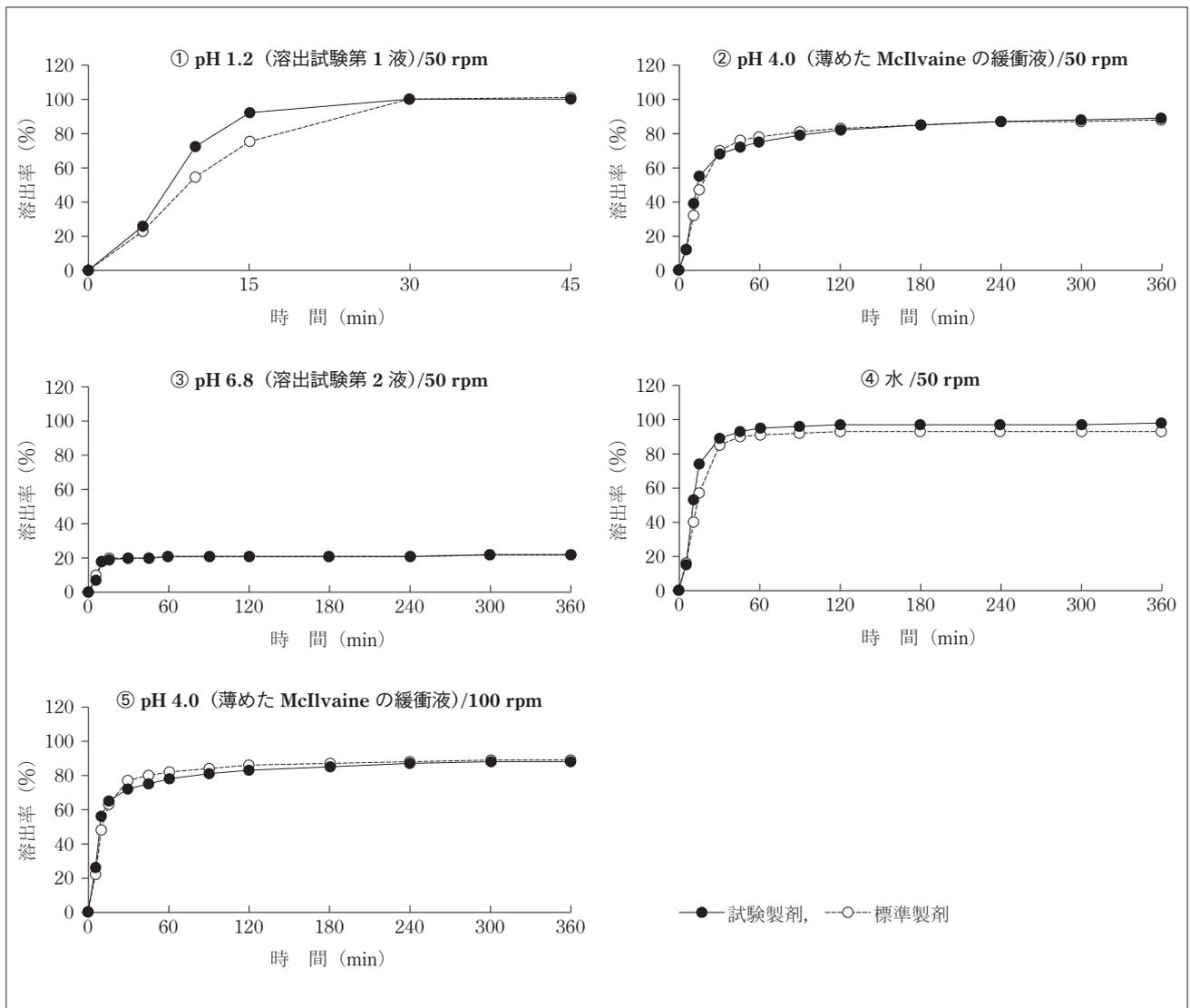


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率 (75 mg 錠)

合、随時、治験責任医師・治験分担医師が確認することとした。また、治験薬投与後に自覚症状又は他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的

検査値又は臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。

表3 治験デザイン

被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
44 例	標準製剤	2 日間	試験製剤
	試験製剤		標準製剤

表4 治験スケジュール

時 期	経過時間	投薬	食事	起床就寝	観察・検査項目								
					自覚症状	診察	体温	脈拍・ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用 採血		
第 I 期	前日	～ 19:00	入所								○		
		19:00		○									
		～ 23:00			○								
	1 日目 (投薬日)	6:00～			○		○	○	○	○			○
		9:00	0	○									○
		9:15	0.25										○
		9:30	0.5										○
		10:00	1										○
		10:30	1.5										○
		11:00	2					○	○				○
		12:00	3										○
		13:00	4		○								○
		14:00	5										○
		15:00	6										○
		18:00	9										○
		19:00			○								
		21:00	12										○
	～ 23:00				○								
	2 日目	～ 8:00			○	常 時 観 察							
		9:00	24		○		○	○	○	○	○		
12:30				○									
～ 19:00											○		
19:00				○									
～ 23:00				○									
3 日目 (投薬日)	6:00～			○		○	○	○	○			○	
	9:00	0	○									○	
	9:15	0.25										○	
	9:30	0.5										○	
	10:00	1										○	
	10:30	1.5										○	
	11:00	2					○	○				○	
	12:00	3										○	
	13:00	4		○								○	
	14:00	5										○	
	15:00	6										○	
	18:00	9										○	
	19:00			○									
	21:00	12										○	
～ 23:00				○									
4 日目	～ 8:00			○									
	9:00	24		○	○	○	○	○	○	○			
	13:00			○									
	17:00～				退 所								

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (聴打診, 視診, 触診, 出血傾向の有無など), 問診 (現在の一般状態, アレルギーを含む既往歴*, 飲酒・喫煙の有無など*)
身体所見*	身長, 体重, BMI
バイタルサイン	血圧・脈拍数 (座位), 体温 (腋窩)
心電図検査	標準 12 誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 血小板数 (PLT), 白血球像 (Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono)
血液生化学的検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), AST (GOT), ALT (GPT), ALP (AL-P), LDH (LD), γ -GTP, CK (CPK), 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre), ナトリウム (Na), クロール (Cl), カリウム (K), 血糖 (Glu)
尿検査	定性 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血), pH
免疫学的検査*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (TPHA), HIV 抗原抗体
遺伝子検査*	チトクローム P450 2C19 遺伝子多型

* : スクリーニング検査時の実施項目

表6 被験者背景 (スクリーニング検査時)

項 目	範 囲	(平均値 ± S.D.)
年齢 (歳)	21 ~ 40	(26.2 ± 4.2)
身長 (cm)	159.4 ~ 183.9	(170.17 ± 5.42)
体重 (kg)	51.6 ~ 75.6	(61.73 ± 6.75)
BMI (kg/m ²)	18.6 ~ 24.9	(21.28 ± 1.67)

(n = 44)

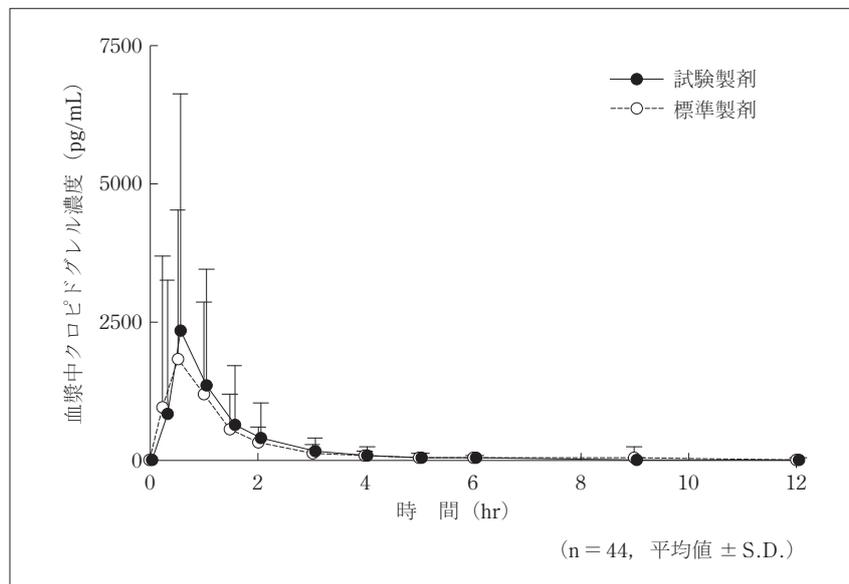


図2 治験薬投与後の平均血漿中クロピドグレル濃度-時間推移

5) 採血時点及び採血方法

採血時点は, 投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 時間の計 12 点とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真

空採血管を使用し, 治験スケジュールに従って 7 mL ずつ採血した。採取した血液は, 直ちに氷水中で冷却の上, 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し, ポリプロピレン製の保存容器に血漿を分取し

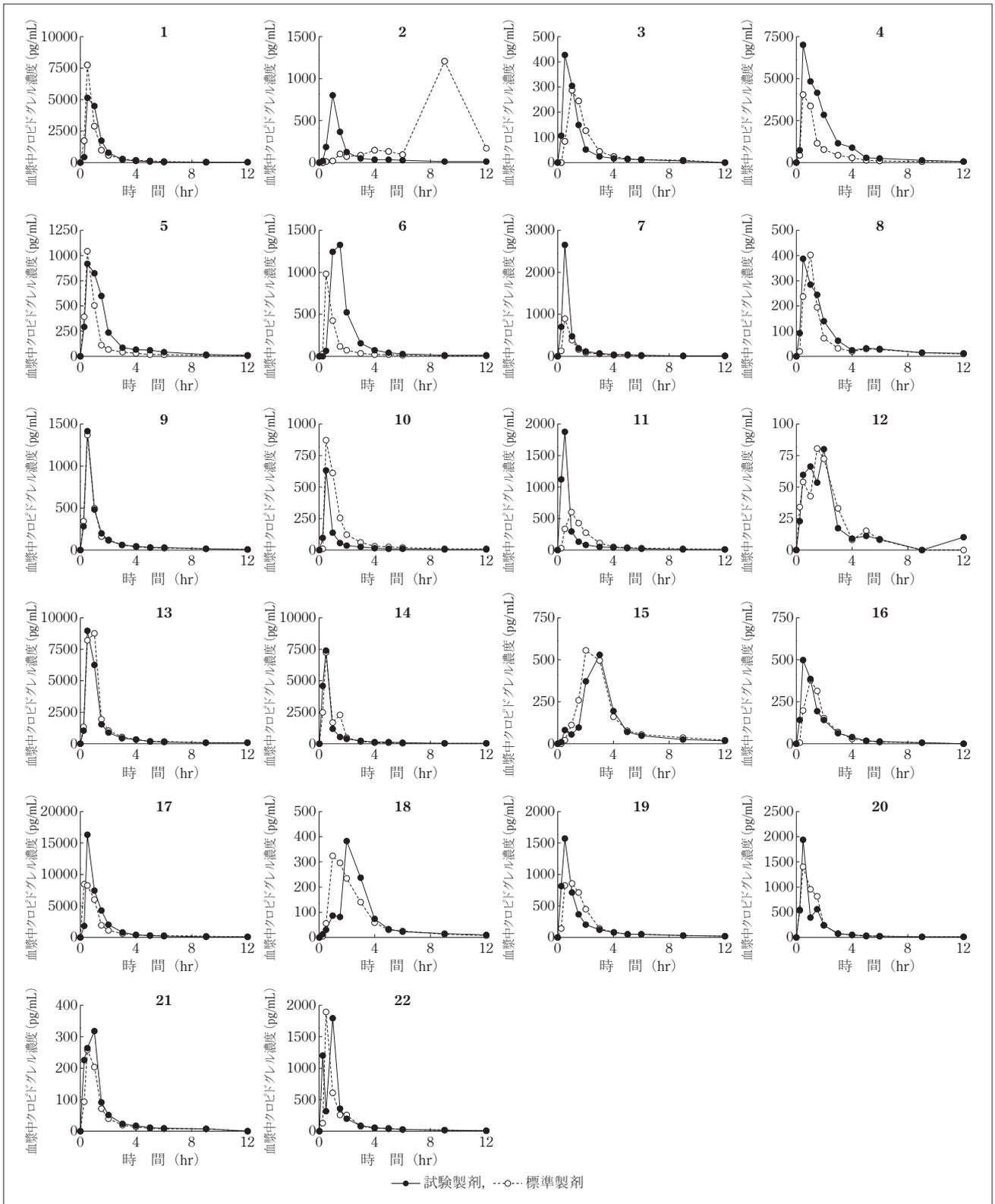


図3 被験者毎の血漿中クロピドグレル濃度推移

た。得られた血漿は、分析開始時まで遮光下、 -20°C 以下で凍結保存した。

6) 血漿中薬物濃度の測定方法

血漿中クロピドグレル (未変化体) の測定は、あ

らかじめバリデートされた定量法 (LC-MS/MS法、定量下限は 5 pg/mL) により実施した。なお、定量下限未満は BLQ (0 pg/mL) として取り扱った。

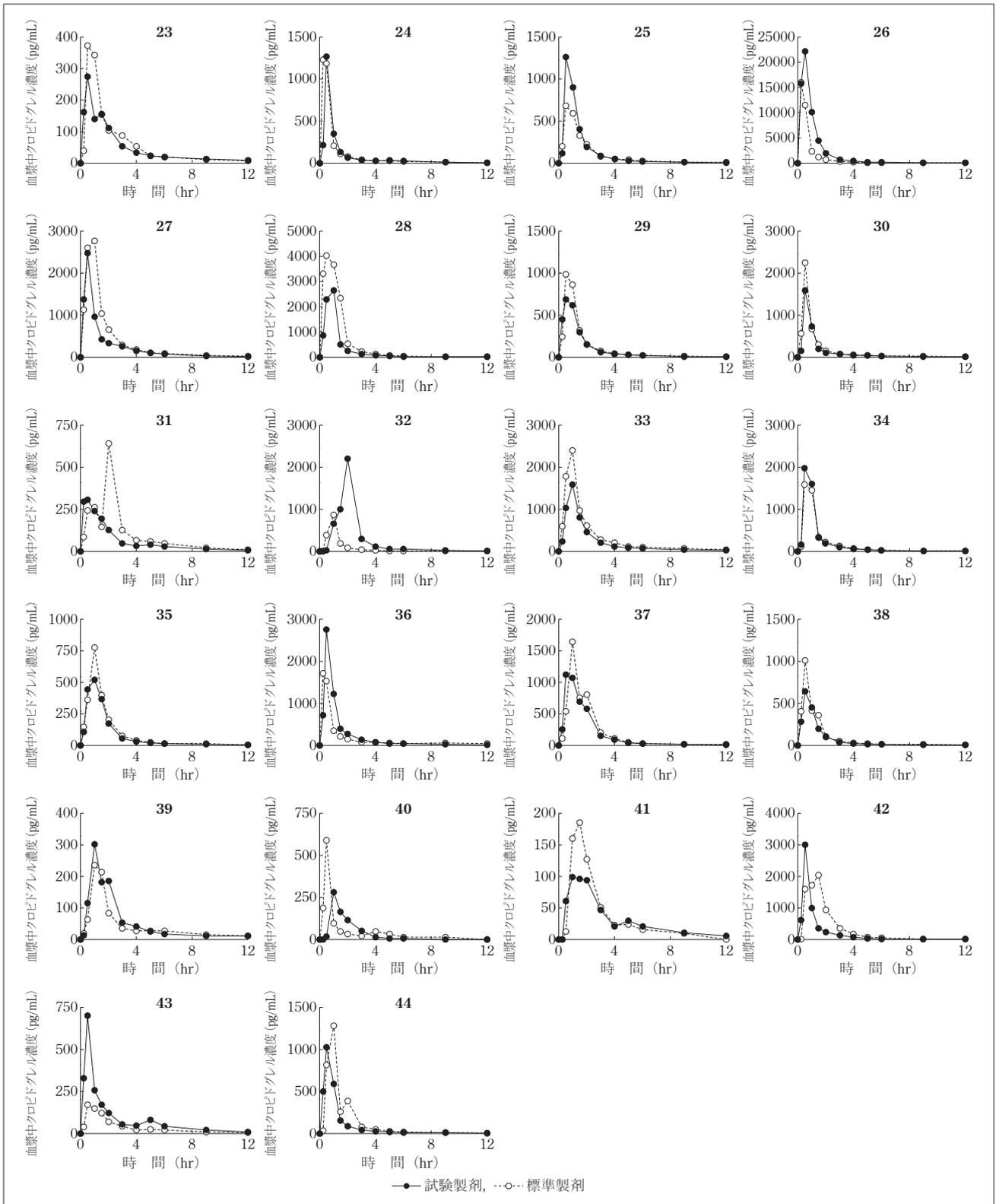


図3 被験者毎の血漿中クロピドグレル濃度推移 (つづき)

7) 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め、生物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-12} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算

出し、評価パラメータと同時に参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-12} , 及び k_{el} の対数値、並びに t_{max} の未変換値について分散分析を行い、「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。ま

表7 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果*
C_{max} (pg/mL)	2529.66 ± 4211.15	2118.66 ± 3078.61	有意差なし
AUC_{0-12} (pg·hr/mL)	2910.6 ± 4484.4	2626.5 ± 3081.4	有意差なし
$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	3006.9 ± 4568.5	2690.7 ± 3215.6*	有意差なし
t_{max} (hr)	0.78 ± 0.54	0.97 ± 1.31	有意差なし
$t_{1/2}$ (hr)	4.44 ± 3.40	4.12 ± 0.89*	—
k_{el} (hr ⁻¹)	0.190900 ± 0.105737	0.178958 ± 0.060485*	有意差なし
MRT_{0-12} (hr)	1.97 ± 0.59	2.16 ± 1.10	有意差なし
$AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ (%)	94.5 ± 9.4	95.0 ± 2.9*	—

n = 44, * : n = 43 (平均値 ± S.D.)

* : 製剤を変動要因とした分散比の検定 (p < 0.05)

た、 $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から、採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお、薬物動態パラメータの算出及び統計解析は、Phoenix WinNonlin 6.2 (Pharsight) を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12} を生物学的同等性の評価パラメータとし、 C_{max} 及び AUC_{0-12} 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と判定することとした。

9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、治験薬投与後に有害事象が発現した場合は、重症度 (軽度, 中等度, 重度), 重篤度 (非重篤, 重篤), 転帰 (回復, 軽快, 未回復, その他) 及び治験薬との因果関係 (あり, なし) についてそれぞれ判定することとした。なお、治験薬との因果関係が「あり」と判定されたものは副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。治験は被験者44例により開始し、中止例はいなかったため、安全性及び生物学的同等性の評価はいずれも44例を対象とした。

2) 薬物動態

治験薬投与後のクロピドグレルの平均血漿中濃度推移を図2に、被験者毎の血漿中濃度推移を図3に示した。また、生物学的同等性の評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-12} 、参考パラメータである

$AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 MRT_{0-12} 、 k_{el} 及び $t_{1/2}$ を表7に示した。

治験薬投与後、血漿中クロピドグレル濃度は上昇し、被験者1例を除く全被験者が0.5～3時間に最大値を示し、消失過程として3点以上の血漿中クロピドグレル濃度が測定可能であった。なお、当該被験者1例は標準製剤投与時において k_{el} の算出に必要な3点以上の遡点数が確保できず、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 k_{el} 及び $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ は算出不能であったが、評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-12} の算出に影響を及ぼすものではなかった。

また、平均血漿中濃度推移において採血時点は、「後発医薬品ガイドライン」の条件 (投与直前に1点、 C_{max} に達するまでに1点、 C_{max} 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上) を満たし、試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ の平均値について、それぞれ90%以上と、後発医薬品ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_{∞} の80%以上になる時点まで行う」を満たしたことから、採血時点の設定は妥当と判断した。

平均消失半減期は、試験製剤投与時で4.44 hr、標準製剤投与時では4.12 hrとなり休薬期間2日間は、平均消失半減期の5倍以上であったことから妥当な設定と判断した。

3) 統計解析及び生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表8に示した。評価パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-12} 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 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] を満たした。

表8 生物学的同等性の解析結果

評価 パラメータ	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的同等性 の判定
C _{max}	log(1.0827)	log(0.9555) ~ log(1.2269)	同 等
AUC ₀₋₁₂	log(1.0060)	log(0.8869) ~ log(1.1410)	同 等

* : 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

表9 有害事象一覧

(1) 臨床検査

有害事象名	投与製剤	件数	処置の 有無	程 度		因果 関係	転帰*	治験の継続
				重症度	重篤度			
好酸球増加	標準製剤	2	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	継 続
白血球数減少	標準製剤	3	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	継 続
	試験製剤	3	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	完 了
K 上昇	標準製剤	2	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	継続又は完了
クレアチニン上昇	標準製剤	3	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	継続又は完了
	試験製剤	1	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	完 了
尿酸上昇	標準製剤	1	なし	軽 度	非重篤	あり	回 復	継 続
総ビリルビン上昇	試験製剤	1	なし	軽 度	非重篤	なし	その他	継 続

* : 転帰—その他 ; 生理的変動の範囲内であり, 臨床上問題ない。

(2) 自覚症状・他覚所見

有害事象名	投与製剤	処置の 有無	程 度		因果 関係	転 帰	治験の継続
			重症度	重篤度			
消化器不快感	標準製剤	あり	中等度	非重篤	あり	回 復	継 続
食欲不振	標準製剤	あり	中等度	非重篤	あり	回 復	継 続
腹部膨満感	標準製剤	あり	中等度	非重篤	あり	回 復	継 続
顔色不良	標準製剤	あり	中等度	非重篤	あり	回 復	継 続
頭 痛	標準製剤	なし	軽 度	非重篤	あり	回 復	継 続

4) 安全性の評価

臨床検査において, 試験製剤投与後の被験者 44 例中 5 例 5 件 (総ビリルビン上昇 1 件, 白血球数減少 3 件, クレアチニン上昇 1 件) に有害事象が認められたが, 治験薬との因果関係はいずれも「なし」と治験責任医師により判断された。また, 標準製剤投与後の被験者 44 例中 11 例 11 件に有害事象が認められ, 治験薬との因果関係は 11 件中 10 件 (白血球数減少 3 件, クレアチニン上昇 3 件, 好酸球増加 2 件, K 上昇 2 件) が「なし」, 1 件 (尿酸上昇 1 件) が「あり」と判断された。各事象は軽度で処置の必要はなく, 追跡検査により回復を確認,

又は生理的変動の範囲内であり臨床上問題ないため追跡検査は不要と判断された。

自覚症状・他覚所見では, 標準製剤投与後の被験者 44 例中 2 例 5 件 (中等度の消化器不快感, 食欲不振, 腹部膨満感及び顔色不良の各 1 件, 軽度の頭痛 1 件) に有害事象が認められ, これらの症状について, 治験薬との因果関係はいずれも「あり」と判断された。いずれの事象も時間の経過とともに症状が消失し, 安全性に問題ないことを確認した。なお, 試験製剤投与後に有害事象は認められなかった。

その他, 重要な有害事象は認められず, 治験の中

表 10 試験製剤及び標準製剤 (25 mg 錠)

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	クロピドグレル錠 25 mg 「杏林」	クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」
製造番号	S3501	P3603
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	キョーリンリメディオ株式会社
有効成分	1 錠中クロピドグレル 25 mg (クロピドグレル硫酸塩として 32.63 mg) 含有	1 錠中クロピドグレル 75 mg (クロピドグレル硫酸塩として 97.88 mg) 含有

表 11 溶出試験条件及び溶出同等性の判定 (25 mg 錠)

回転数 (rpm)	試験液	同等性の判定基準 / 判定				同等性
		平均溶出率	判定	個々の溶出率	判定	
50	① pH 1.2 (溶出試験第 1 液)	基準 A	適合	基準 D	適合	同 等
	② pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 B	適合	基準 D	適合	
	③ pH 6.8 (溶出試験第 2 液)	基準 C	適合	基準 E	適合	
	④ 水	基準 B	適合	基準 D	適合	
100	⑤ pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 B	適合	基準 D	適合	

基準 A : 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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

基準 B : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。

基準 C : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。

基準 D : 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

基準 E : 試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

止に至るような有害事象の発現も認められなかったことから、本治験条件下における治験の安全性について問題ないと判断した。治験薬の有害事象一覧を表 9 に示した。

4. 結 論

先発医薬品であるプラビックス[®]錠 75 mg とクロピドグレル錠 75 mg 「杏林」の生物学的同等性の検証を目的に、日本人健康成人男性志願者を対象とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

治験の結果、試験製剤と標準製剤の評価パラメータ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 [$\log(0.80) \sim \log(1.25)$] にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

安全性については、治験薬投与後に臨床検査及び自覚症状・他覚所見で有害事象が認められたが、経過観察及び追跡検査により回復を確認したため、又は生理的変動の範囲内のため、臨床上問題ないと判断された。その他、特異な有害事象は認められな

かったことから、本治験条件下における治験薬の安全性に問題ないと判断された。

以上のことから、プラビックス[®]錠 75 mg とクロピドグレル錠 75 mg 「杏林」は、生物学的に同等であり、両製剤は臨床において同等の治療効果と安全性が期待できるジェネリック医薬品であると結論された。

II. クロピドグレル錠 25 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

1. 試験製剤及び標準製剤

試験製剤及び標準製剤を表 10 に示した。試験製剤は実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたクロピドグレル錠 25 mg 「杏林」を用い、標準製剤はプラビックス[®]錠 75 mg と生物学的同等性が確認されたクロピドグレル錠 75 mg 「杏林」とした。

2. 試験方法

1) 溶出試験

含量違いガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤を表 11 に示した試験条件により溶出試験を実施

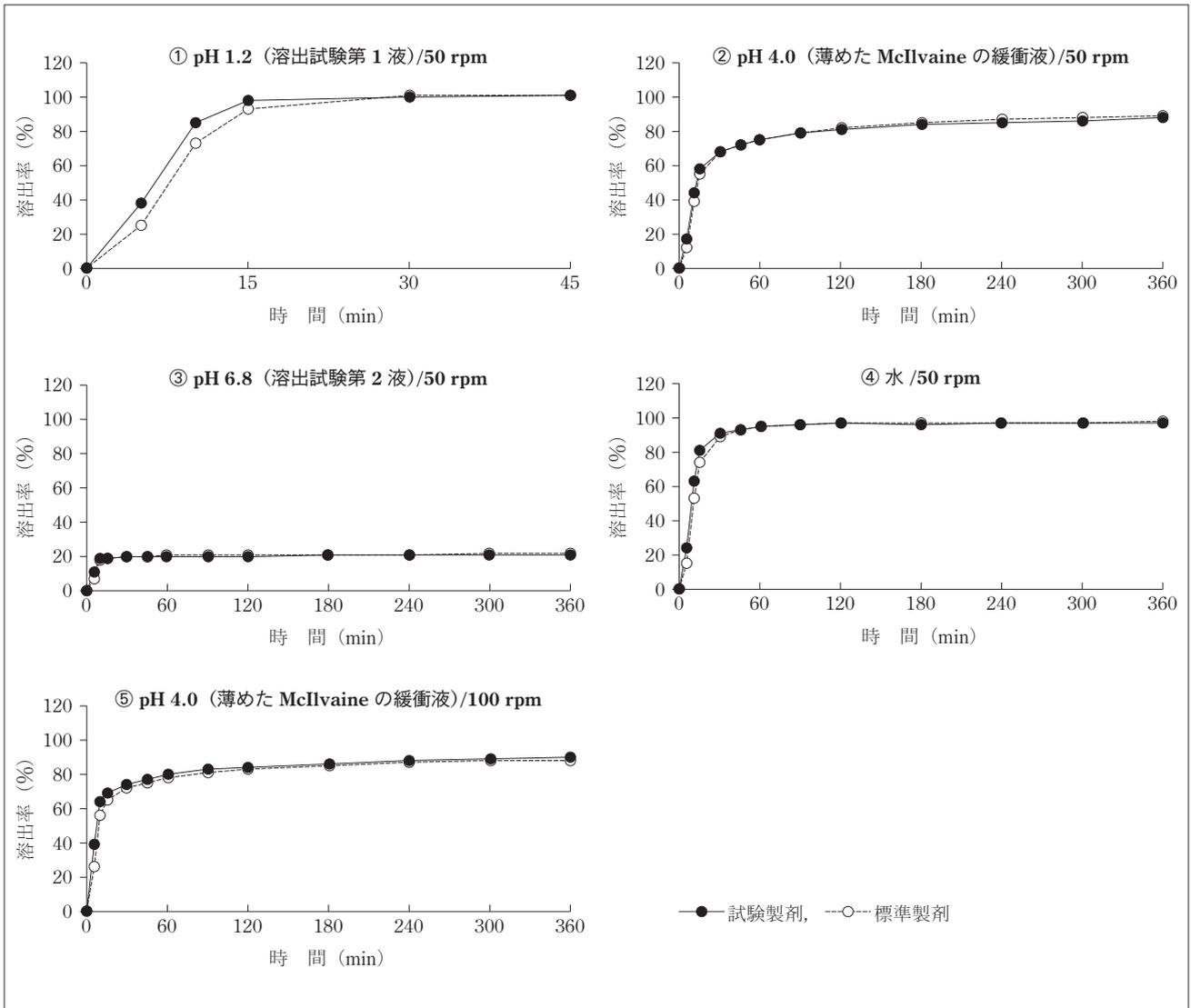


図 4 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率 (25 mg 錠)

した。なお、試験製剤は標準製剤の B 水準による含量違い製剤である。

2) 生物学的同等性の評価

含量違いガイドラインに従い、溶出試験条件それぞれの平均溶出率及び個々の溶出率を算出し、判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

3. 結果及び考察

溶出試験の結果、試験製剤の溶出挙動はすべての試験条件において平均溶出率及び個々の溶出率の基準に適合し、溶出挙動は「同等」と判定した (表 11)。平均溶出率曲線を図 4 に示した。

4. 結 論

含量違いガイドラインに従い、クロピドグレル錠

75 mg 「杏林」とクロピドグレル錠 25 mg 「杏林」の生物学的同等性を、溶出試験法により検証した。その結果、すべての溶出条件で判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等であるとみなされた。

以上のことから、クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」とクロピドグレル錠 25 mg 「杏林」は、生物学的に同等であり、両製剤は臨床において同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

III. 総 括

クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」及びクロピドグレル錠 25 mg 「杏林」の生物学的同等性試験を実施した。クロピドグレル錠 75 mg 「杏林」は、後発医薬品ガイドラインに従い、プラビックス®錠 75 mg

を標準製剤として、日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。また、クロピドグレル錠 25 mg「杏林」では、含量違いガイドラインに従い、クロピドグレル錠 75 mg「杏林」を標準製剤とした溶出試験により両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

従って、クロピドグレル錠 75 mg「杏林」及びクロピドグレル錠 25 mg「杏林」は、臨床において、プラビックス[®]錠 75 mg 及びプラビックス[®]錠 25 mg と同等の治療効果を期待できるジェネリック医

薬品であると結論された。

参 考 文 献

- 1) 「プラビックス[®]錠 25 mg, プラビックス[®]錠 75 mg」医薬品インタビューフォーム, サノフィ株式会社, 2015年1月 (第15版)
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 4) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一部改正を含む)