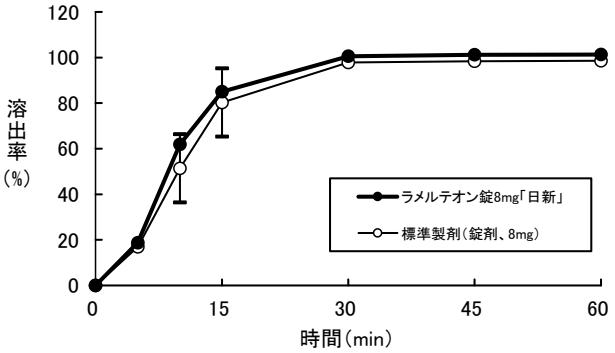
ラメルテオン錠 8mg「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

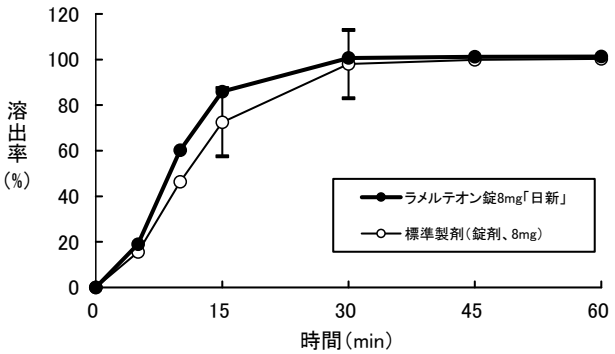
1．溶出挙動の類似性

ラメルテオン錠 8mg「日新」（日新製薬）及び標準製剤（錠剤、ラメルテオンとして 8mg）のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　4．溶出挙動の類似性の判定」に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

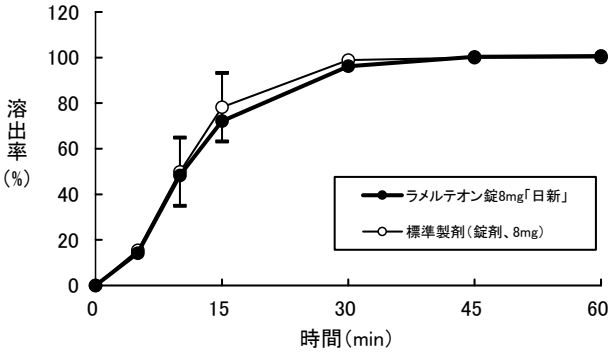
【 pH1.2　50rpm 】



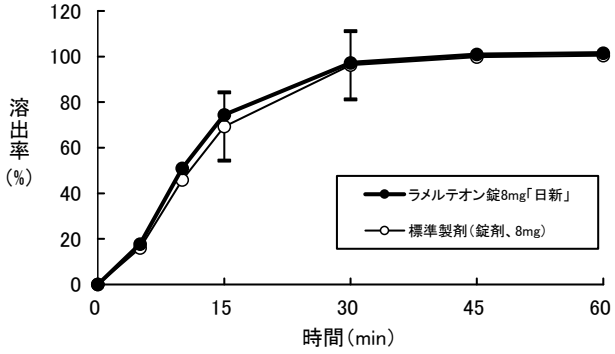
【 pH3.0　50rpm 】



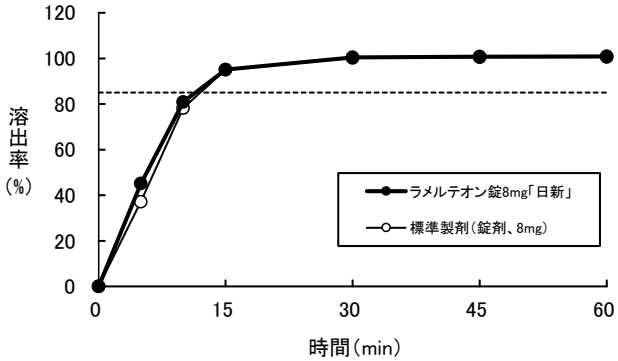
【 pH6.8　50rpm 】



【 水　50rpm 】



【 pH3.0　100rpm 】



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
	pH3.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	pH3.0	15 分以内に平均 85%以上溶出した。

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲を ⊕ で示す。

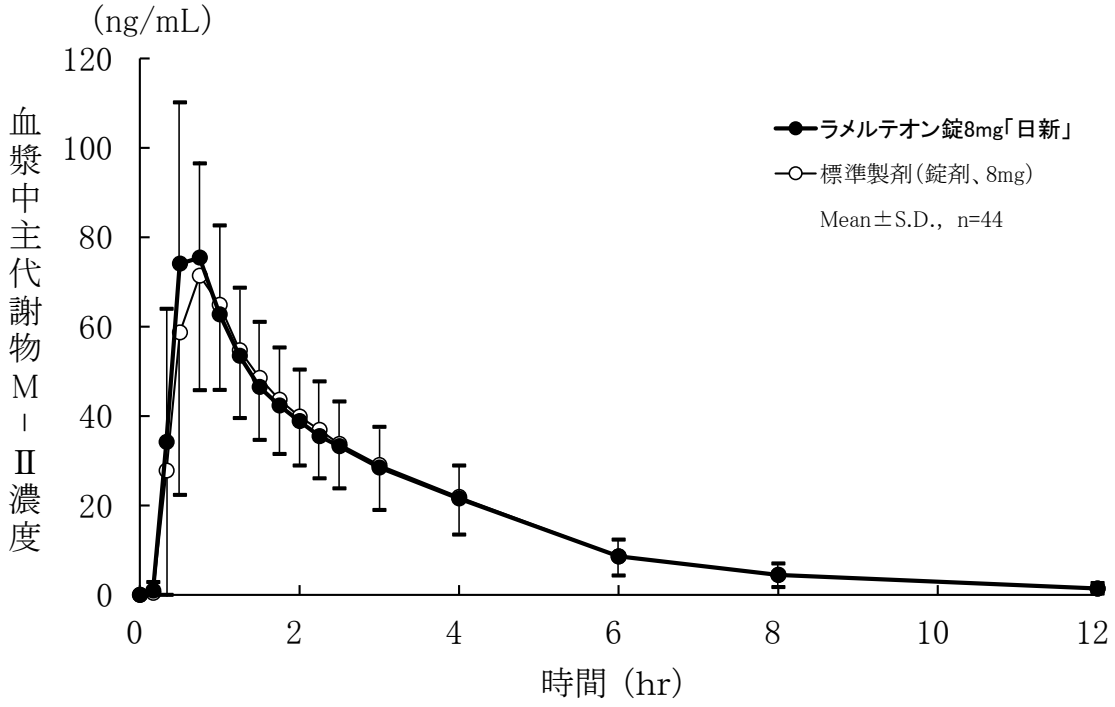
2．血漿中濃度比較試験

健康成人男子 44 名に、ラメルテオン錠 8mg「日新」及び標準製剤（錠剤、8mg）を、それぞれ 1 錠（ラメルテオンとして 8mg）絶食時単回経口投与し、3 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の主代謝物 M-Ⅱ及びラメルテオン（未変化体）の血漿中濃度を比較検討した。

2-1．主代謝物 M-Ⅱ

主代謝物 M-Ⅱの血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 Tmax はラメルテオン錠 8mg「日新」が 0.71 時間、標準製剤が 0.82 時間で、最高血漿中濃度 Cmax はそれぞれ 90.4825ng/mL、85.5236ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.18 時間、2.19 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-12} は log(0.9850)～log(1.0278)、Cmax は log(0.9763)～log(1.1352)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。



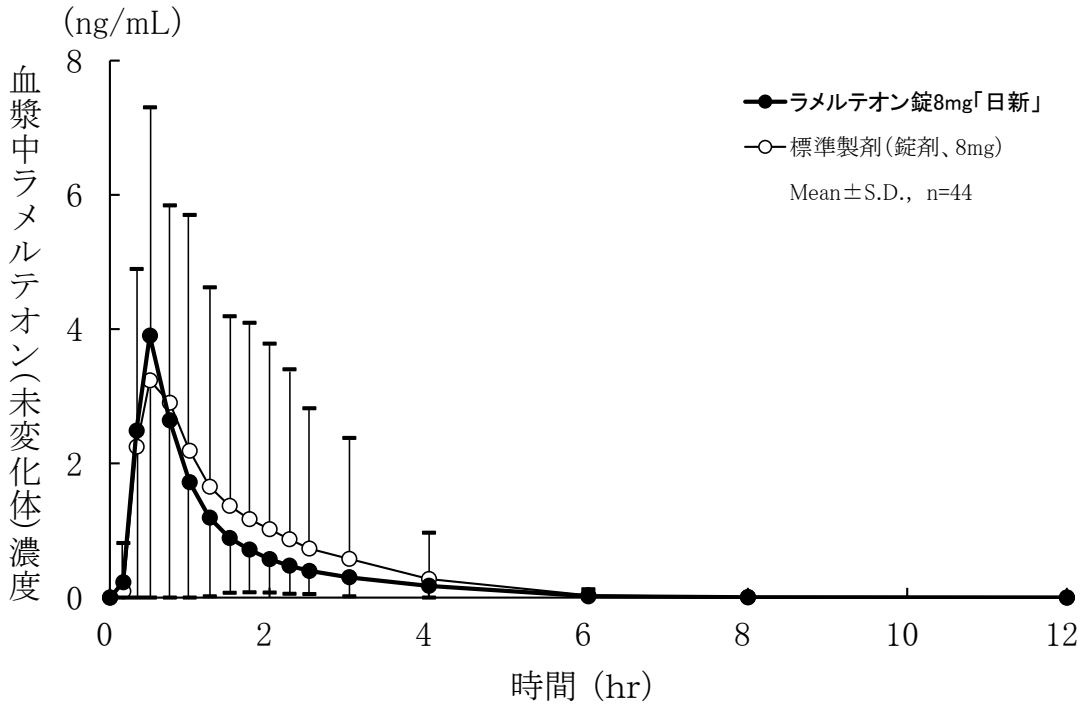
薬剤名	血漿中主代謝物M-Ⅱ濃度（ng/mL）																	AUC_{0-12}	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.17 hr	0.33 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	1.75 hr	2 hr	2.25 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
ラメルテオン錠8mg「日新」	0.0000	0.9334	34.1986	74.0773	75.4299	62.7404	53.4538	46.5031	42.3197	38.8482	35.4978	33.2303	28.4952	21.5474	8.5922	4.4489	1.4157	209.6	90.4825	0.71	2.18
±S.D.	－	1.9192	29.7801	36.0857	21.0965	16.9319	13.9188	11.8631	10.8175	9.9549	9.4166	9.4003	9.5171	8.0713	4.2743	2.7254	1.2136	64.0	25.5743	0.22	0.37
標準製剤（錠剤、8mg）	0.0000	0.4143	27.7929	58.6821	71.4137	64.8974	54.7009	48.5497	43.6401	39.8627	36.8759	33.7596	29.0291	21.8911	8.6069	4.4972	1.3947	207.7	85.5236	0.82	2.19
±S.D.	－	0.7469	29.6687	36.3169	25.6655	17.7269	13.9897	12.5110	11.6925	10.5002	10.8869	9.5094	8.5434	7.0143	3.7613	2.4821	1.1170	61.3	23.6876	0.35	0.37

(n=44)

2-2. ラメルテオン（未変化体）

ラメルテオン（未変化体）の血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間Tmaxはラメルテオン錠 8mg「日新」が 0.56 時間、標準製剤が 0.67 時間で、最高血漿中濃度Cmax はそれぞれ 4.4492ng/mL、4.0564ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 1.19 時間、1.18 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-12} は log(0.8416)～log(1.0372)、Cmax は log(0.9247)～log(1.2430)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中ラメルテオン(未変化体)濃度(ng/mL)																	AUC_{0-12}	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.17 hr	0.33 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	1.75 hr	2 hr	2.25 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
ラメルテオン錠8mg「日新」	0.0000	0.2268	2.4875	3.9023	2.6410	1.7173	1.1887	0.8884	0.7134	0.5736	0.4745	0.3964	0.3021	0.1733	0.0193	0.0032	0.0000	4.000	4.4492	0.56	1.19
±S.D.	-	0.5850	2.4072	3.4003	2.6717	1.8684	1.1695	0.8198	0.6363	0.5003	0.4176	0.3461	0.2829	0.1809	0.0524	0.0152	0.0000	3.396	3.6741	0.20	0.25
標準製剤(錠剤、8mg)	0.0000	0.0940	2.2448	3.2358	2.9000	2.1856	1.6520	1.3660	1.1667	1.0171	0.8679	0.7298	0.5745	0.2751	0.0344	0.0070	0.0000	5.061	4.0564	0.67	1.18
±S.D.	-	0.1683	3.0846	3.5534	2.9405	3.5128	2.9696	2.8260	2.9243	2.7663	2.5303	2.0896	1.8017	0.6919	0.0880	0.0236	0.0000	9.176	4.3335	0.26	0.27

(n=44)

3. まとめ

ラメルテオン錠 8mg「日新」と標準製剤（錠剤、8mg）は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2022 年 6 月作成