# ホリナート錠25mg「JG」の生物学的同等性試験

1. 試験目的

ホリナート錠25mg「JG」は、ホリナートカルシウム水和物を主薬とし、結腸・直腸癌に対するテガフール・ウラシルの抗腫瘍効果の増強を目的とした経口固形製剤である。ホリナートは等量のジアステレオマー（d 体、l 体）よりなる。今回、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施し、標準製剤との同等性を検証した。なお、本資料は旧処方の結果である。本製品は処方変更（添加物配合量の変更）に伴い「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、ヒト試験は行わず旧処方を標準製剤とした溶出試験にて旧処方と新処方の生物学的同等性を確認している（処方変更水準：B水準）。

〔変更開始ロット：Lot No. M111M60、使用期限2022/12/31〕

2. 試験方法

（1）被験者

健康成人男子

（2）投与・採血方法

試験製剤と標準製剤（錠剤、25mg）をクロスオーバー法により各1錠（ホリナートとして25mg）水150mLとともに絶食単回経口投与した。絶食は投与前10時間以上と、投与後240分までとした。

投与前及び投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、105、120、150、180、300、480分に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を採取し測定検体とした。

（3）測定対象・方法

血漿中レボホリナート（薬理活性を持つ l 体）

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS法）

3. 試験結果

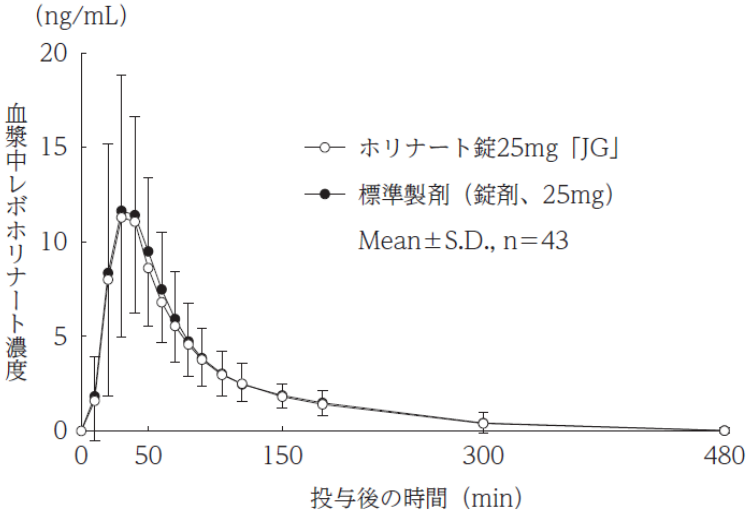


図　血漿中レボホリナート濃度推移

表1　薬物動態パラメータ（Mean±S.D., n＝43）

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0-480}$（ng・min/mL） | $C_{max}$（ng/mL） | $T_{max}$（min） | $T_{1/2}$（min） |
| ホリナート錠25mg「JG」 | 944.06±307.07 | 12.43±5.85 | 38.1±15.9 | 103.2±53.5 |
| 標準製剤（錠剤、25mg） | 986.14±355.29 | 13.40±6.60 | 37.9±13.7 | 112.0±64.7 |

$AUC_{0-480}$：0～480分の血漿中濃度－時間曲線下面積、$C_{max}$：最高血漿中濃度、$T_{max}$：最高血漿中濃度到達時間、$T_{1/2}$：消失半減期
血漿中濃度並びにAUC、$C_{max}$等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2　同等性の判定結果

| 両剤の対数値 | $AUC_{0-480}$ | $C_{max}$ |
|---|---|---|
| 平均値の差の90%信頼区間 | log（0.8833）～log（1.0883） | log（0.8193）～log（1.0764） |

4. 結論

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施し、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤のAUC及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、ホリナート錠25mg「JG」と標準製剤（錠剤、25mg）の生物学的同等性が確認された。

2021年1月

003