

<メコバラミン錠 500 μ g「JG」>

臨床試験

生物学的同等性試験

(溶出試験含む)

メコバラミン錠250 μ g/500 μ g「JG」の臨床試験

1. 試験目的

メコバラミン錠250 μ g「JG」及びメコバラミン錠500 μ g「JG」は、メコバラミンを主薬とする末梢性神経障害治療剤である。今回、本製剤の臨床試験を実施し、その有効性を確認した。

2. 試験方法

(1)対象患者

整形外科疾患に起因する何らかの末梢神経障害によると推定される症状(しびれ、重圧感、牽引痛、緊張痛、疼痛、倦怠感、違和感、知覚麻痺)を訴えた患者を対象とした。

(2)投与方法

メコバラミン錠250 μ g「JG」あるいはメコバラミン錠500 μ g「JG」をメコバラミンとして1日量1500 μ gを3分割経口投与した。対象とした患者の性格上、原疾患に対する整形外科的治療(理学療法、局注療法及び塗布剤投与等)はそのまま続行した。

(3)評価方法

効果に関しては明らかに自他覚所見の改善されたものを著効、自覚症状の改善と腱反射、関節可動域、運動スピード、握力のうち1項目でも改善されたものを有効、自覚的にも改善のみられなかったものを無効と判定した。

3.試験結果

疾患別分類		症例数	著効	有効	無効	有効率(%)
I	変形疾患に伴う神経障害	43	5	21	17	60.5
II	A 外傷後末梢神経障害	15	1	13	1	93.3
	B 末梢神経炎、末梢神経麻痺	11	4	4	3	72.7
III	内科的疾患に伴う末梢神経障害	3	0	1	2	33.3
IV	A 頸腕症候群	4	0	1	3	25.0
	B 腱鞘炎	2	0	1	1	50.0
	C その他(脊髄炎、癌転移など)	4	0	3	1	75.0
計		82	10	44	28	65.8

有効率:有効及び著効の割合

4. 結論

末梢神経障害によると推定される症状(しびれ、疼痛、知覚鈍麻等)を訴えた患者を対象に、メコバラミンとして1日1500 μ gを3分割経口投与し、臨床成績を評価したところ、有効率は65.8%(54/82)であった。

平成30年1月

メコバラミン錠500 μ g「JG」の生物学的同等性試験

1. 糖衣錠からフィルムコーティング(FC)錠への処方変更

メコバラミン錠500 μ g「JG」を赤色FC錠へ処方変更するに当たり、「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」に従いヒトにおける生物学的同等性(ヒトBE)試験を実施し、旧糖衣錠との同等性を検証した。また、ヒトBE試験を実施するに当たり溶出試験を実施し、その類似性を確認した。なお旧糖衣錠は、一般臨床試験を実施して、承認を得た製剤である。

1. 1. ヒトにおける生物学的同等性試験

1. 1. 1. 試験方法

(1)被験者

健康成人男子

(2)投与・採血方法

メコバラミン錠500 μ g「JG」(赤色FC錠)と標準製剤(旧糖衣錠)をクロスオーバー法により各3錠(メコバラミンとして1500 μ g)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4時間までとした。

投与前及び投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を採取し測定検体とした。

なお、1500 μ gの単回投与は承認外用量である。

(3)測定対象・方法

血漿中ビタミンB₁₂

微生物学的定量法

1. 1. 2. 試験結果

図1 血漿中ビタミンB₁₂濃度上昇量推移

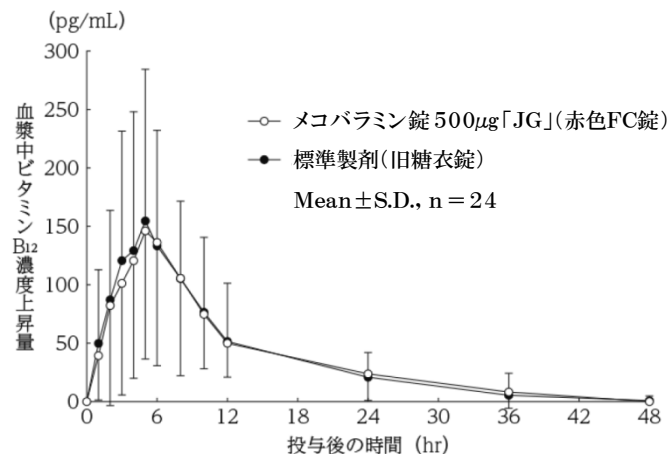


表1 薬物動態パラメータ (Mean±S.D., n=24)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	Δ AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	Δ Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
メコバラミン錠500 μ g「JG」 (赤色FC錠)	1786.6±968.1	186.0±119.8	4.8±1.3	9.1±5.1
標準製剤 (旧糖衣錠)	1785.4±1426.0	190.0±124.7	4.7±1.3	7.3±3.6

Δ AUC₀₋₄₈: 0~48時間の血漿中濃度上昇量-時間曲線下面積、 Δ Cmax: 最高血漿中濃度上昇量、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、
 T_{1/2}: 消失半減期(ビタミンB₁₂は生体内物質のため、投与前の血漿中濃度値からの上昇量として各パラメータを算出した。)
 血漿中濃度並びにAUC、Cmax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

	Δ AUC ₀₋₄₈	Δ Cmax
90%信頼区間	log(0.9621)~log(1.2380)	log(0.9045)~log(1.0647)

1. 1. 3. 結論

赤色FC錠への処方変更に当たり、処方変更の水準から「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従いヒトにおける生物学的同等性試験を実施し、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、赤色FC錠と旧糖衣錠の生物学的同等性が確認された。

1. 2. 溶出試験

1. 2. 1. 試験条件

試験法	回転数 (rpm)	試験液	温度 (°C)	試験液量 (mL)	ベッセル数	分析法
パドル法	50	pH1.2(日本薬局方 溶出試験第1液)	37±0.5	900	12	液体クロマトグラフィー
		pH3.0(薄めたMcIlvaine緩衝液)				
		pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)				
		水				
	100	pH6.8(日本薬局方 溶出試験第2液)				

1. 2. 2. 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	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。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	

1. 2. 3. 試験結果

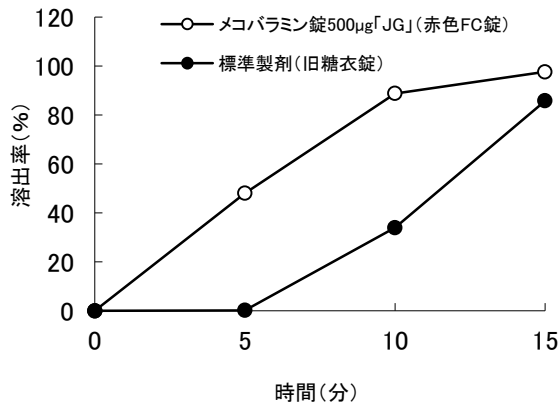
すべての試験液で判定基準に適合した。

判定時点における平均溶出率

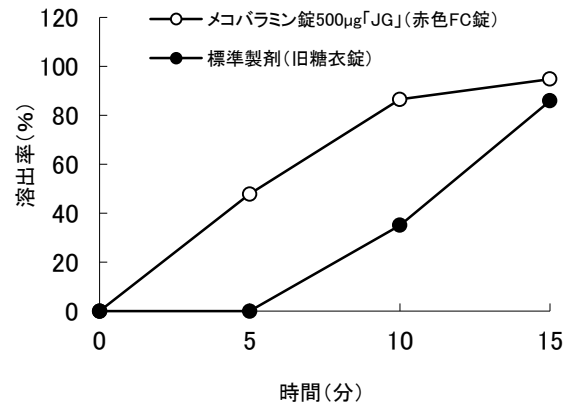
回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	平均溶出率(%)			判定
			標準製剤 (旧糖衣錠)	メコバラミン錠 500µg「JG」 (赤色FC錠)	差	
50	pH1.2	15	89.0	76.3	-12.7	適
	pH3.0	15	85.9	94.8	—	適
	pH6.8	15	85.8	97.6	—	適
	水	15	87.1	94.8	—	適
100	pH6.8	15	91.8	94.4	—	適

溶出プロファイル

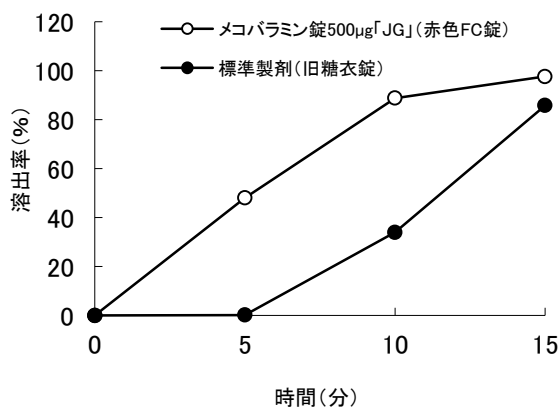
pH1.2、50rpm



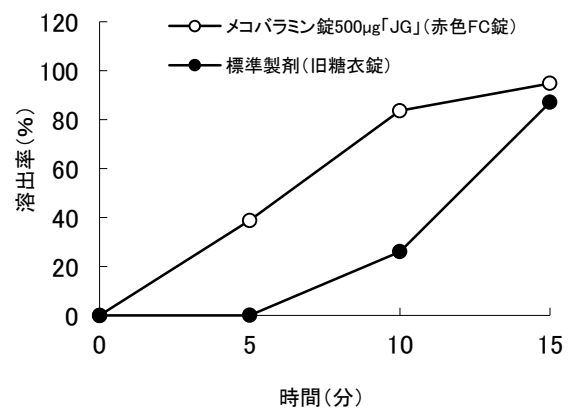
pH3.0、50rpm



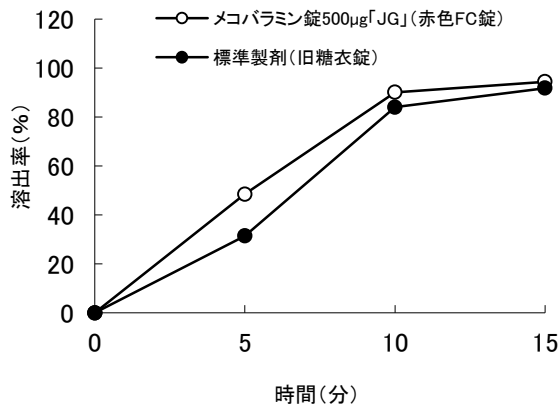
pH6.8、50rpm



水、50rpm



pH6.8、100rpm



1. 2. 4. 結論

赤色FC錠への処方変更にあたり、処方変更の水準から「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を実施した。

すべての試験条件において処方変更前の旧糖衣錠と溶出挙動の類似性が確認された。

2. 錠剤色の変更(赤色FC錠→白色FC錠)

2. 1. 試験目的

メコバラミン錠500 μ g「JG」の処方変更(錠剤色の変更)に当たり、変更前後製剤との生物学的同等性を確認するために、「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」に従い溶出試験を実施した。

2. 2. 試験条件

試験法	回転数(rpm)	試験液	温度(°C)	試験液量(mL)	ベッセル数	分析法
パドル法	50	水	37 \pm 0.5	900	12	液体クロマトグラフィー

2. 3. 判定基準

平均溶出率: 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。
個々の溶出率: 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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。

2. 4. 試験結果

平均溶出率及び個々の溶出率ともに判定基準に適合した。

判定時点における平均溶出率

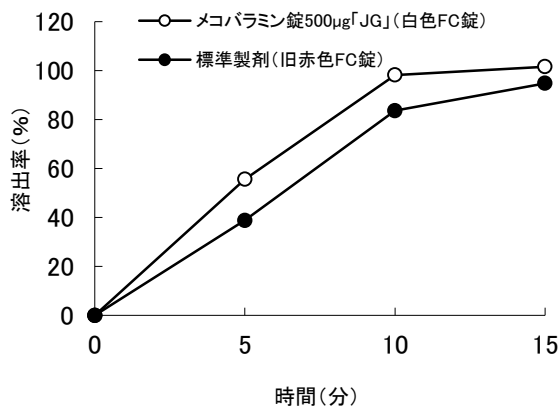
判定時点 (分)	平均溶出率(%)			判定
	標準製剤 (旧赤色FC錠)	メコバラミン錠500 μ g「JG」 (白色FC錠)	差	
15	94.8	101.6	—	適

判定時点における個々の溶出率

判定時点 (分)	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	個々と平均の差(%)	判定
		最小値~最大値		
15	101.6	98.1~104.4	-3.5~+2.8	適

溶出プロファイル

水、50rpm



2. 5. 結論

錠剤色を変更するに当たり、「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」に従いメコバラミン錠500 μ g「JG」(白色FC錠)の溶出試験を実施した。その結果、処方変更前の旧赤色FC錠と溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

平成30年1月