

生物学的同等性試験

デュロキセチンOD錠20mg「ニプロ」

(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

デュロキセチンOD錠20mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)
- ・ 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第783号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)

I. 試料

試験製剤:デュロキセチンOD錠20mg「ニプロ」

(1錠中にデュロキセチン塩酸塩22.4mg(デュロキセチンとして20mg)含有)

標準製剤:サインバルタカプセル20mg

(1カプセル中にデュロキセチン塩酸塩22.4mg(デュロキセチンとして20mg)含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

試験製剤及び標準製剤は、pH 6.0及びpH 6.8においてパドル法50 rpmで試験を行うとき、ベッセルの底部に堆積物が認められたため、同等性試験ガイドラインに準じて、回転バスケット法100 rpmで溶出挙動の類似性を評価した。

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5℃	1錠または1カプセル/ 1ベッセル
回転バスケット法	100 rpm	pH 6.0			
		pH 6.8			
パドル法	100 rpm	pH 6.0			

2) 試験結果

装置	試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
パドル法	pH 1.2 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において10%以下となった	規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった	適
回転バスケット法	pH 6.0* (100 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適
回転バスケット法	pH 6.8 (100 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった	不適
パドル法	pH 6.0 (100 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった	適

同等性試験ガイドラインに従ってデュロキセチンOD錠20mg「ニプロ」と標準製剤(サインバルタカプセル20mg)の溶出挙動を比較した。その結果、pH 1.2(パドル法、50 rpm)、pH 6.0(回転バスケット法、100 rpm)及びpH 6.0(パドル法、100 rpm)では、溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、pH 6.8(回転バスケット法、100 rpm)では、類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D.、n=12)

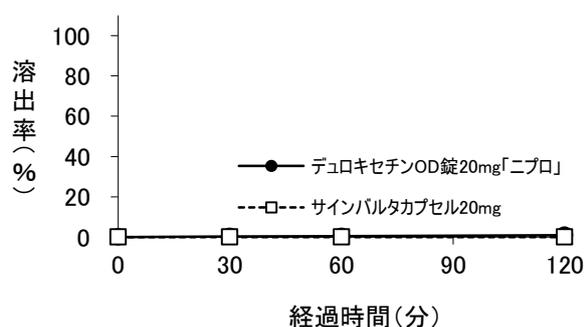


図1-1 試験液:pH 1.2 (パドル法、50 rpm)

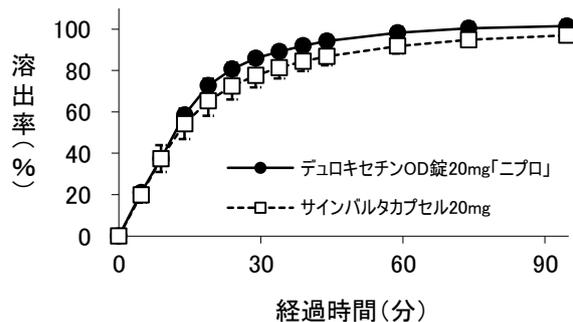


図1-2 試験液:pH 6.0 (回転バスケット法、100 rpm)*

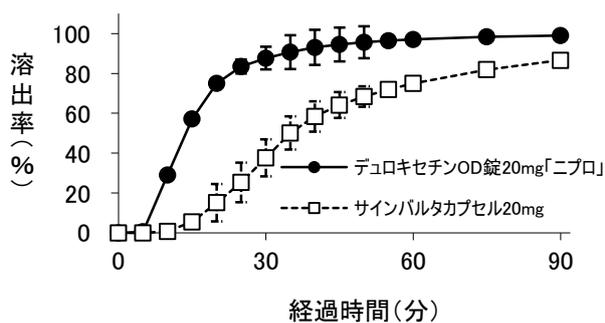


図1-3 試験液:pH 6.8 (回転バスケット法、100 rpm)

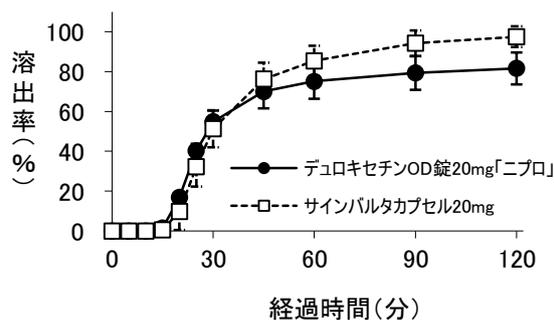


図1-4 試験液:pH 6.0 (パドル法、100 rpm)

* : 標準製剤、試験製剤ともに溶出にラグ時間があったため、溶出曲線のラグ時間補正を行って評価した。

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n=31)	
試験製剤	デュロキセチンOD錠20mg「ニプロ」	1 錠
標準製剤	サインバルタカプセル20mg	1 カプセル
投与量	デュロキセチンとして20mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7 日間)	
	絶食時・水あり投与試験: 10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。	
	絶食時・水なし投与試験: 試験製剤は10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに1分以内に単回経口投与した。標準製剤は10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。	
	食後・水あり投与試験: 10時間以上絶食後、高脂肪食を20分以内に摂取させ、食後10分以内に水150mLとともに単回経口投与した。	
採血時間	0、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24及び48hr	
	測定対象物質	
測定対象物質	デュロキセチン	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.)

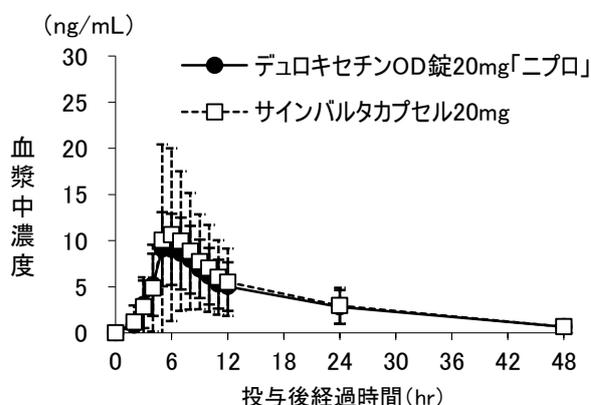


図2-1 血漿中デュロキセチン濃度推移 (絶食時・水あり、n=31)

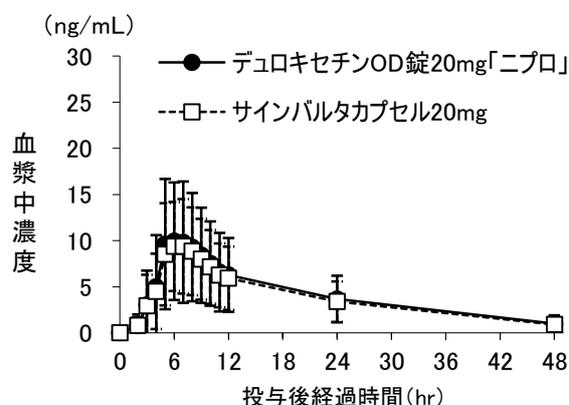


図2-2 血漿中デュロキセチン濃度推移 (絶食時・水なし、n=31)

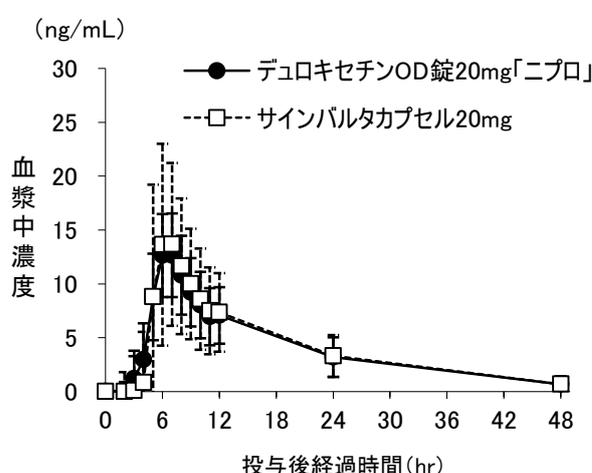


図2-3 血漿中デュロキセチン濃度推移 (食後・水あり、n=31)

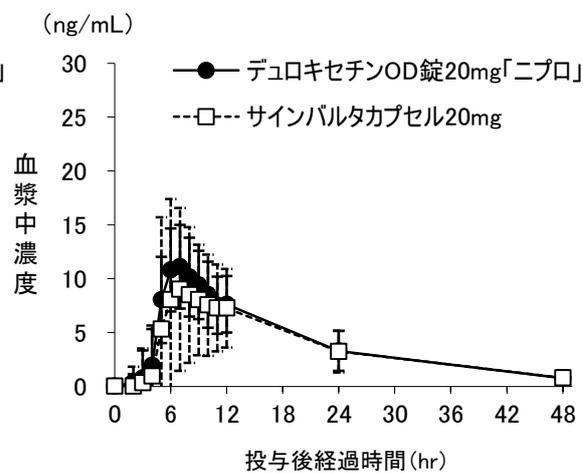


図2-4 血漿中デュロキセチン濃度推移 (食後・水なし、n=31)

(2)統計解析

表1 薬物動態パラメータ

投与条件		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食時・水あり (n=31)	試験製剤	153.548±80.464	9.8403±4.0321	5.68±0.91	11.74±2.74
	標準製剤	166.469±106.160	11.4912±10.3497	5.90±0.94	11.54±2.41
絶食時・水なし (n=31)	試験製剤	189.250±126.352	10.9424±6.8885	6.32±1.49	13.10±2.78
	標準製剤	176.521±104.339	10.1326±5.4272	6.48±1.00	12.73±2.47
食後・水あり (n=31)	試験製剤	185.154±98.515	13.3859±6.5296	6.52±0.63	10.54±1.26
	標準製剤	190.463±109.940	15.0818±8.4490	6.39±0.84	10.54±1.66
食後・水なし (n=31)	試験製剤	186.697±113.870	12.6918±7.5434	6.74±1.09	10.59±1.76
	標準製剤	169.745±110.667	11.8649±6.8630	7.45±2.23	10.59±1.68

(Mean±S.D.)

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 生物学的同等性判定パラメータ

投与条件	平均値の差の90%信頼区間		判定
絶食時・水あり (n=31)	AUC _{0→48hr}	log(0.883) ~ log(1.127)	適
	Cmax	log(0.856) ~ log(1.143)	適
絶食時・水なし (n=31)	AUC _{0→48hr}	log(0.960) ~ log(1.154)	適
	Cmax	log(0.944) ~ log(1.182)	適
食後・水あり (n=31)	AUC _{0→48hr}	log(0.931) ~ log(1.043)	適
	Cmax	log(0.832) ~ log(0.958)	適
食後・水なし (n=31)	AUC _{0→48hr}	log(1.053) ~ log(1.196)	適
	Cmax	log(0.983) ~ log(1.215)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→48hr}及びCmax)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。