

生物学的同等性試験

ソリフェナシニコハク酸塩OD錠5mg「ニプロ」

(過活動膀胱治療剤)

ソリフェナシニコハク酸塩OD錠5mg「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)

I. 試料

試験製剤: ソリフェナシニコハク酸塩OD錠5mg「ニプロ」
 (1錠中にコハク酸ソリフェナシン5mg 含有)
 標準製剤: ベシケアOD錠5mg
 (1錠中にコハク酸ソリフェナシン5mg 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 1.2、pH 5.0、pH 6.8及び水においてパドル法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	100 rpm	pH 5.0	900mL	37±0.5℃	1錠/1ベッセル
回転バスケット法		pH 1.2			
		pH 5.0			
		pH 6.8			
		水			

2) 試験結果

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
pH 5.0 (パドル法、100 rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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
pH 1.2 (回転バスケット法、100 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適
pH 5.0 (回転バスケット法、100 rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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
pH 6.8 (回転バスケット法、100 rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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
水 (回転バスケット法、100 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった	不適

同等性試験ガイドラインに従ってソリフェナシニコハク酸塩OD錠5mg「ニプロ」と標準製剤(ベシケアOD錠5mg)の溶出挙動を比較した。その結果、pH 1.2試験液(回転バスケット法、100 rpm)では溶出挙動における類似性の判定基準を満たしていたが、pH 5.0試験液(パドル法、100 rpm)、pH 5.0、pH 6.8試験液及び水(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)

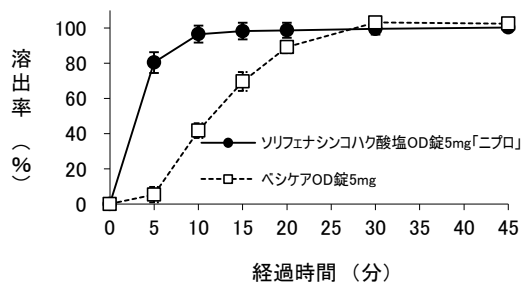


図1-1 試験液:pH 5.0 (パドル法、100 rpm)

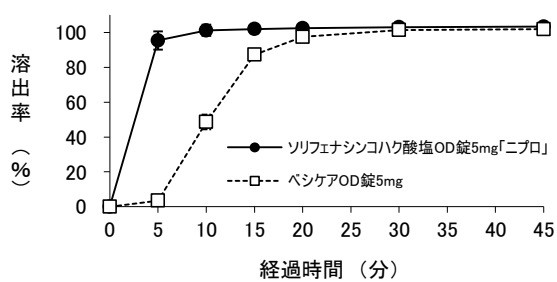


図1-2 試験液:pH 1.2 (回転バスケット法、100 rpm)

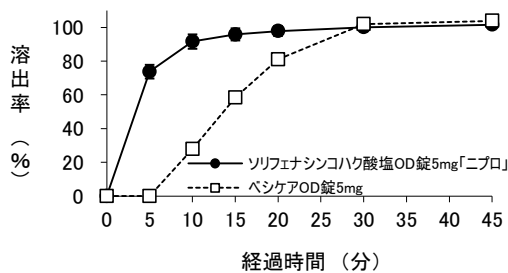


図1-3 試験液:pH 5.0 (回転バスケット法、100 rpm)

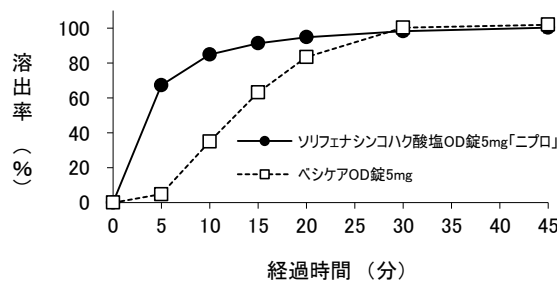


図1-4 試験液:pH 6.8 (回転バスケット法、100 rpm)

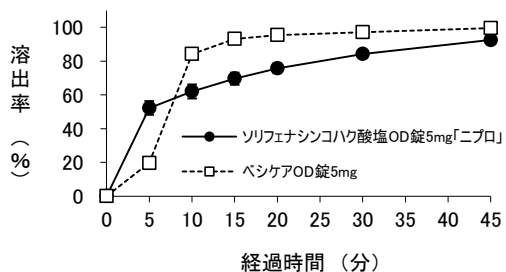


図1-5 試験液:水 (回転バスケット法、100 rpm)

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 (水あり投与 n=40、水なし投与 n=39)
試験製剤	ソリフェナシンコハク酸塩OD錠5mg「ニプロ」: 1錠
標準製剤	ベシケアOD錠5mg: 1錠
投与量	コハク酸ソリフェナシンとして5mg
投与条件	クロスオーバー法 (休業期間: 21日間以上) 水あり投与試験: 試験製剤または標準製剤を、10時間以上絶食後、水150mLと共に単回経口投与した。投与4時間後までは絶飲食とした。 水なし投与試験: 試験製剤または標準製剤を、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。投与4時間後までは絶食とし、投与1時間前から投与4時間後までは絶飲とした。
採血時間	0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72、144hr
測定対象物質	ソリフェナシン
測定方法	LC/MS/MS法

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.)

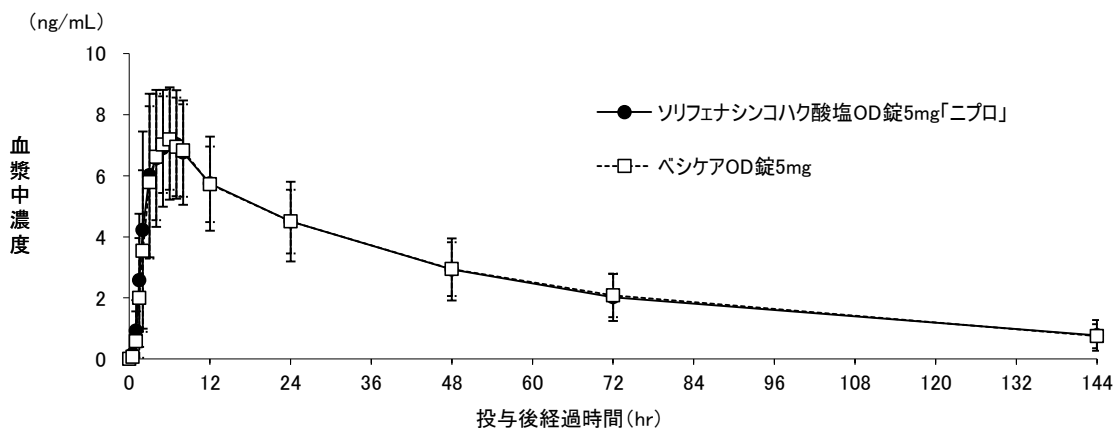


図2-1 血漿中ソリフェナシン濃度推移
 (水あり、n=40)

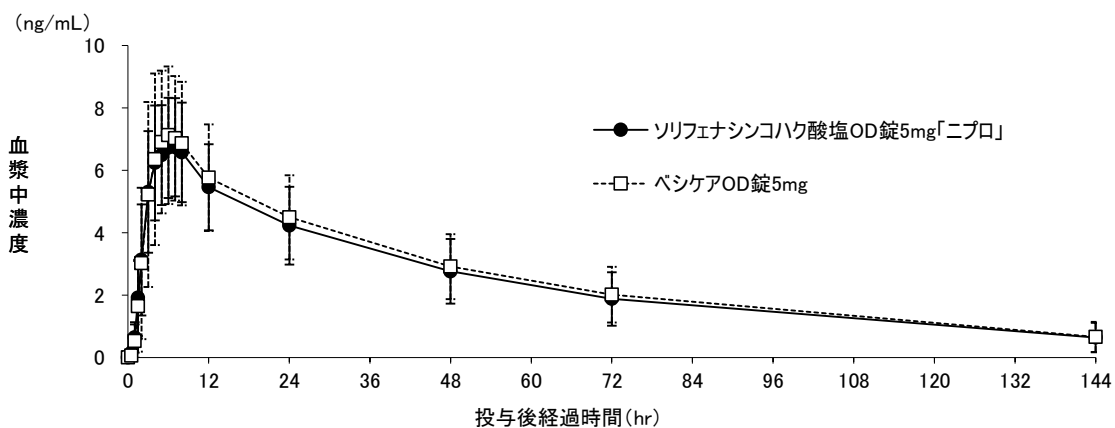


図2-2 血漿中ソリフェナシン濃度推移
 (水なし、n=39)

(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→144hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり (n=40)	試験製剤	377.241±124.449	7.518±1.995	5.28±1.77	48.97±15.13
	標準製剤	378.589±101.957	7.535±1.721	5.30±1.44	47.65±11.05
水なし (n=39)	試験製剤	350.697±123.014	7.001±1.617	5.97±1.50	43.49±12.73
	標準製剤	370.268±130.414	7.512±2.155	5.74±1.73	43.20±11.91

(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
水あり (n=40)	AUC _{0→144hr}	log(0.9302) ~ log(1.0342)	適
	Cmax	log(0.9384) ~ log(1.0414)	適
水なし (n=39)	AUC _{0→144hr}	log(0.9039) ~ log(0.9925)	適
	Cmax	log(0.8981) ~ log(0.9959)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→144hr}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。