

生物学的同等性試験

デュタステリドカプセル0.5mgAV「ニプロ」

(5 α 還元酵素阻害薬 前立腺肥大症治療薬)

デュタステリドカプセル0.5mgAV「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: デュタステリドカプセル0.5mgAV「ニプロ」
 (1カプセル中にデュタステリド0.5mg 含有)
 標準製剤: カプセル剤、0.5mg
 (1カプセル中にデュタステリド0.5mg 含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	その他条件	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	-	900mL	37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C	1カプセル /1ベッセル
		pH 4.0				
		pH 6.8				
		水				
	100 rpm	pH 1.2	界面活性剤: ポリソルベート 80、0.5% (w/v) 添加			
		pH 4.0				
		pH 6.8				

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 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 \pm 9%の範囲にあった	適
pH 4.0 (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 \pm 9%の範囲にあった	適
pH 6.8 (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 \pm 9%の範囲にあった	適
水 (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 \pm 9%の範囲にあった	適
pH 1.2 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (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 \pm 15%の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった	不適
pH 4.0 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (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 \pm 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 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (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 \pm 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 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (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	f2関数の値が42以上であった	適

同等性試験ガイドラインに従ってデュタステリドカプセル0.5mgAV「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、界面活性剤を添加したpH1.2、pH4.0、pH6.8(50rpm)試験液を除く試験条件については、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、界面活性剤を添加したpH1.2、pH4.0、pH6.8(50rpm)試験液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)

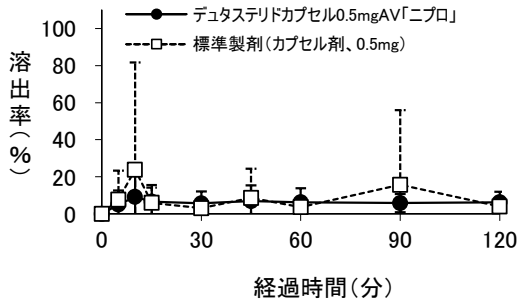


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

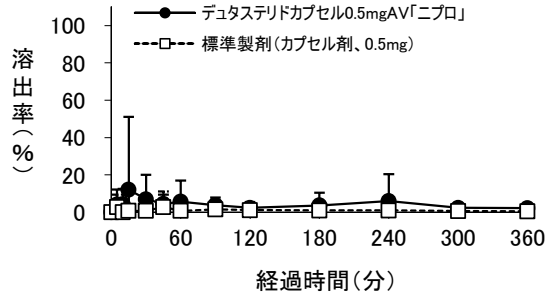


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

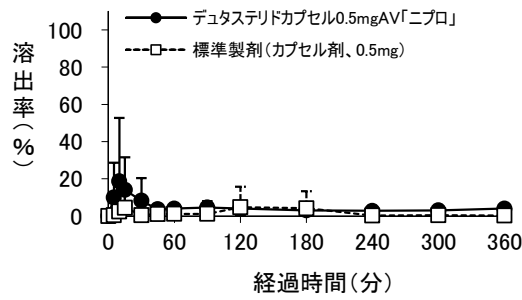


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

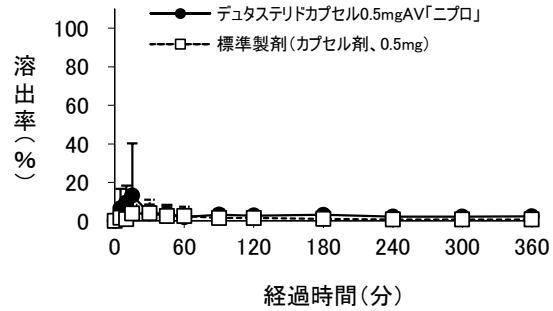


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

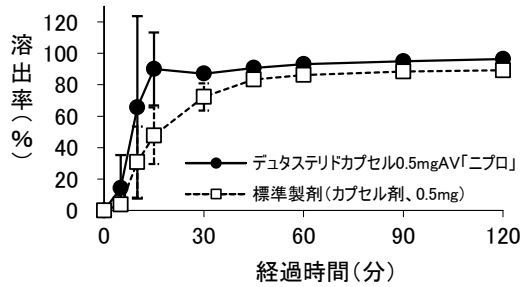


図1-5 試験液:pH 1.2 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (50 rpm)

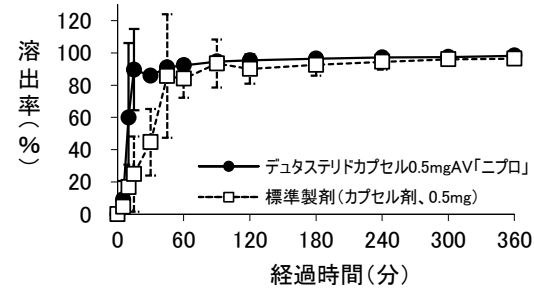


図1-6 試験液:pH 4.0 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (50 rpm)

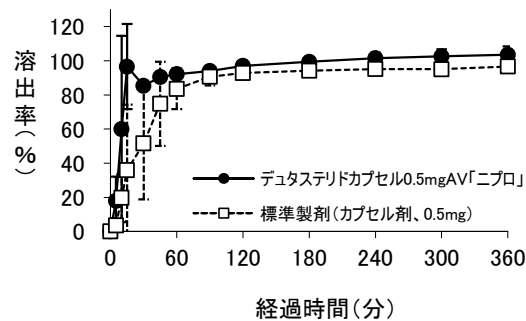


図1-7 試験液:pH 6.8 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (50 rpm)

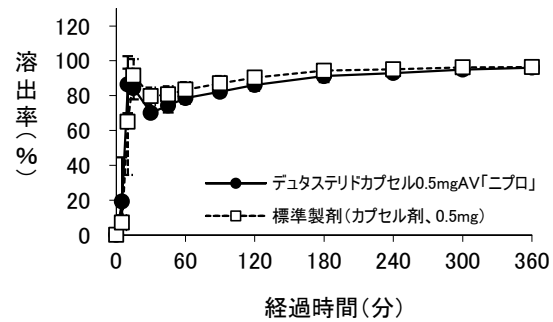


図1-8 試験液:pH 6.8 0.5w/v%ポリソルベート80添加 (100 rpm)

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 (n=57)		
試験製剤	デュタステリドカプセル0.5mgAV「ニプロ」	:	1 カプセル
標準製剤	カプセル剤、0.5mg	:	1 カプセル
投与量	デュタステリドとして0.5mg		
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 28 日間以上) 10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与とした。投与4時間後までは絶食とした。		
採血時間	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、24、36、48、60、72、168hr		
測定対象物質	デュタステリド		
測定方法	LC/MS/MS法		

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=57)

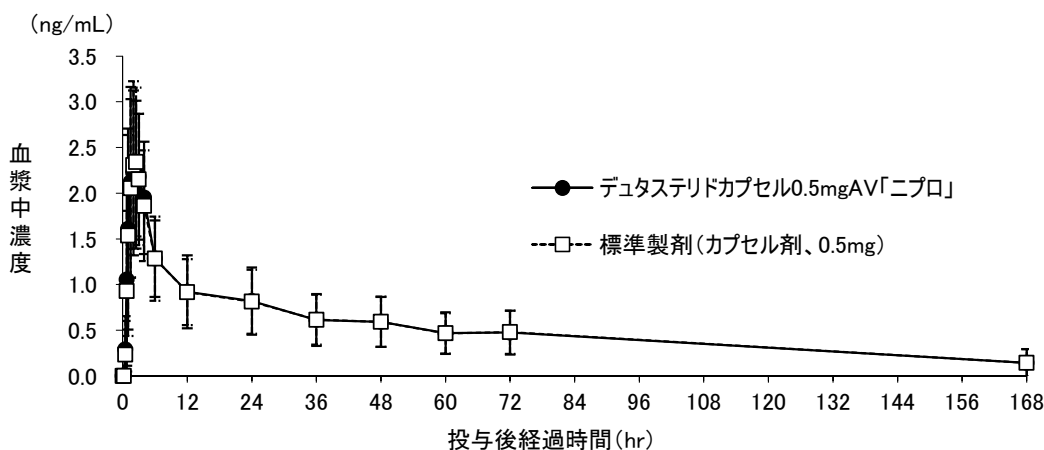


図2 血漿中デュタステリド濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	84.671 ± 38.935	2.6965 ± 0.7802	2.17 ± 0.96	73.38 ± 103.09
標準製剤	84.666 ± 38.023	2.6505 ± 0.8494	2.48 ± 1.54	60.52 ± 25.97

(Mean±S.D.)

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 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間	判定
AUC _{0→168hr}	log(0.961) ~ log(1.049)	適
C _{max}	log(0.983) ~ log(1.083)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→168hr}及びC_{max})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。