

生物学的同等性試験

アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ニプロ」

(徐放性気道潤滑去痰剤)

アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「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)
- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号)

I. 試料

試験製剤: アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ニプロ」 (1錠中にアンプロキソール塩酸塩45mg含有)
 標準製剤: カプセル剤、45mg (1カプセル中にアンプロキソール塩酸塩45mg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±0.5°C	1錠または1カプセル/バツセル
		pH 5.0				
		pH 7.5				
		水				
	pH 7.5	界面活性剤: ポリソルベート80、1.0 % (W/V) 添加				
100 rpm	pH 7.5	-				
200 rpm						
回転バスケット法						
100 rpm	-	-				
200 rpm						

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)	規定された試験時間において50 %に達しなかった	f2関数の値が61以上であった	適
	pH 5.0 (50 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	標準製剤の平均溶出率が30 %、50 %及び80 %附近の適当な3時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にあった	適
	pH 7.5 (50 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	f2関数の値が50以上であった	適
	水 (50 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	標準製剤の平均溶出率が30 %、50 %及び80 %附近の適当な3時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にあった	適
	pH 7.5/界面活性剤 (50 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	標準製剤の平均溶出率が30 %、50 %及び80 %附近の適当な3時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にあった	適
	pH 7.5 (100 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	標準製剤の平均溶出率が30 %、50 %及び80 %附近の適当な3時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にあった	適
	pH 7.5 (200 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	標準製剤の平均溶出率が30 %、50 %及び80 %附近の適当な3時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にあった	適
回転バスケット法	pH 7.5 (100 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	f2関数の値が50以上であった	適
	pH 7.5 (200 rpm)	規定された試験時間において80 %以上に達した	標準製剤の平均溶出率が30 %、50 %及び80 %附近の適当な3時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10 %の範囲にあった	適

同等性試験ガイドラインに従ってアンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、少なくとも1つの条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が80 %以上に達し、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

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)

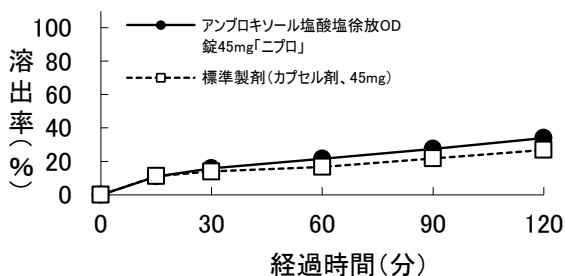


図1-1 パドル法:pH 1.2 (50 rpm)

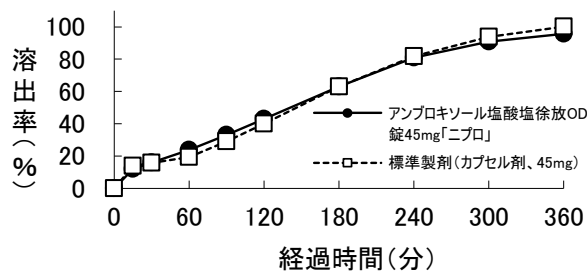


図1-2 パドル法:pH 5.0 (50 rpm)

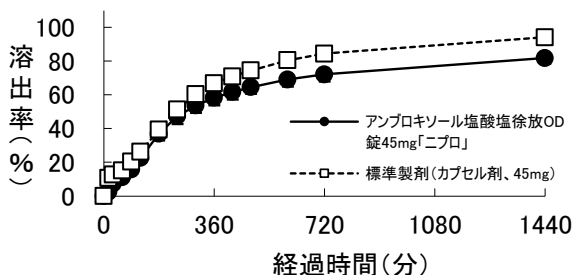


図1-3 パドル法:pH 7.5 (50 rpm)

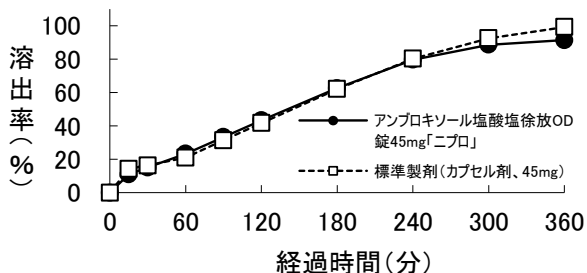


図1-4 パドル法:水 (50 rpm)

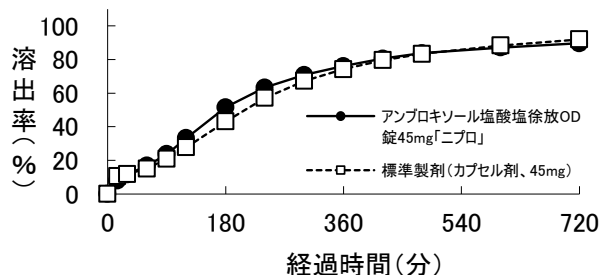


図1-5 パドル法:pH 7.5/界面活性剤 (50 rpm)

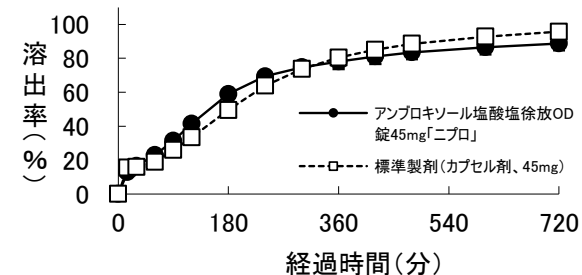


図1-6 パドル法:pH 7.5 (100 rpm)

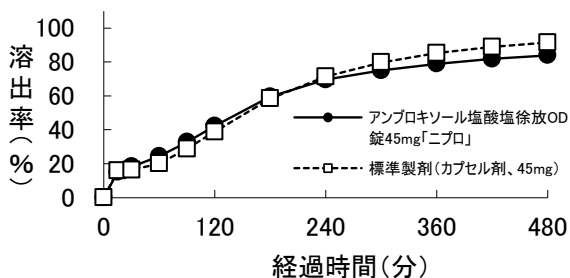


図1-7 パドル法:pH 7.5 (200 rpm)

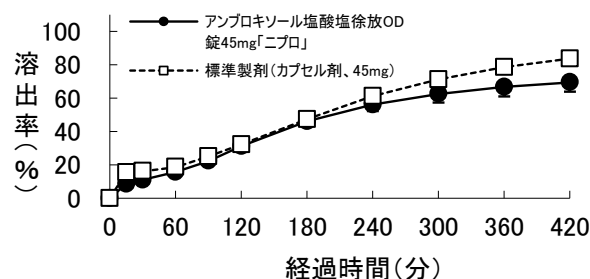


図1-8 回転バスケット法:pH 7.5 (100 rpm)

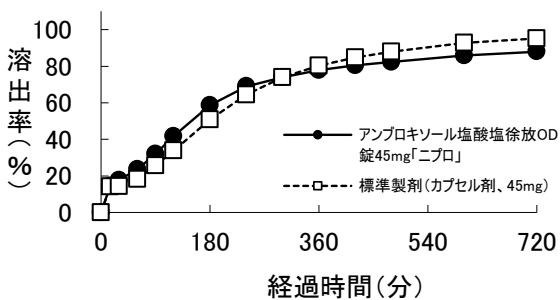


図1-9 回転バスケット法:pH 7.5 (200 rpm)

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	
試験製剤	アンプロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ニプロ」	1 錠
標準製剤	カプセル剤、45mg	1 カプセル
投与量	アンプロキソール塩酸塩として45mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間)	
	絶食投与(水なし)試験: 10時間以上の絶食後に、試験製剤を舌の上に載せ、唾液で浸潤させ、舌で軽くつぶして崩壊させた後、水なしで唾液とともに単回経口投与した。標準製剤は水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。(n=20)	
	絶食投与(水あり)試験: 10時間以上の絶食後に、試験製剤または標準製剤を水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。(n=20)	
	食後投与(水なし)試験: 高脂肪食を20分以内に摂り、食後10分に、試験製剤を舌の上に載せ、唾液で浸潤させ、舌で軽くつぶして崩壊させた後、水なしで唾液とともに単回経口投与した。標準製剤は水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。(n=20)	
採血時間	0、2、4、6、7、8、10、12、16、24、30、36、48 hr	
測定対象物質	アンプロキソール	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (mean±S.D.)

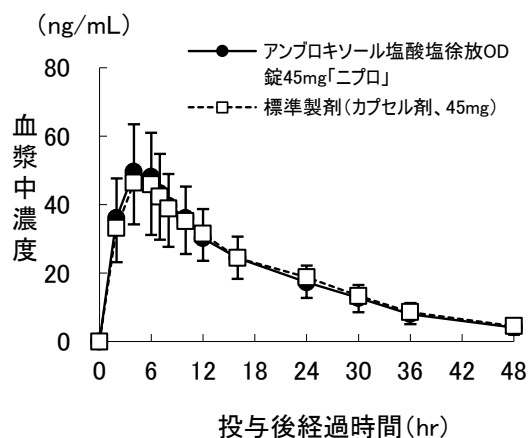


図2-1 血漿中アンプロキソール濃度推移
 (絶食 水なし、n=20)

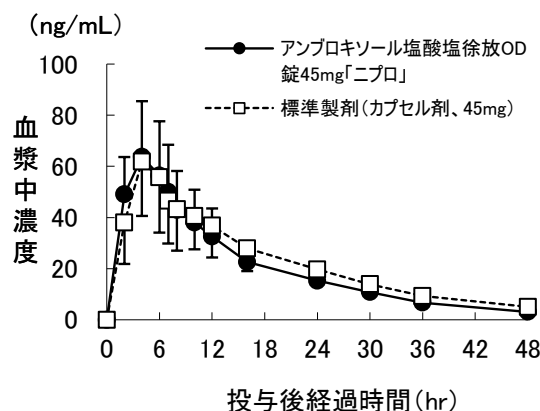


図2-2 血漿中アンプロキソール濃度推移
 (絶食 水あり、n=20)

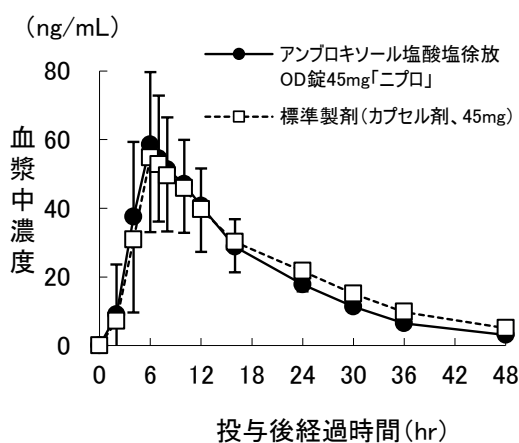


図2-3 血漿中アンプロキソール濃度推移
 (食後 水なし、n=20)

(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 _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食 水なし (n=20)	試験製剤	949.7±192.2	53.4±13.4	5.2±2.1	11.2±3.3
	標準製剤	956.3±225.9	50.5±14.5	5.4±2.1	11.5±3.9
絶食 水あり (n=20)	試験製剤	984.2±306.0	65.5±23.1	4.2±0.9	10.2±2.1
	標準製剤	1088.7±325.9	62.3±21.4	4.3±1.0	12.6±4.7
食後 水なし (n=20)	試験製剤	971.2±329.4	60.7±19.3	6.7±1.7	9.5±1.7
	標準製剤	1038.2±229.0	58.4±15.9	7.1±1.6	11.8±6.3

(mean±S.D.)

血中濃度並びにAUC_t、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結果

投与条件		平均値の差の90%信頼区間	判定
絶食 水なし (n=20)	AUC _t	log(0.9325) ~ log(1.0704)	適
	C _{max}	log(0.9866) ~ log(1.1553)	適
絶食 水あり (n=20)	AUC _t	log(0.8254) ~ log(0.9763)	適
	C _{max}	log(0.9124) ~ log(1.1903)	適
食後 水なし (n=20)	AUC _t	log(0.8495) ~ log(0.9549)	適
	C _{max}	log(0.9182) ~ log(1.1458)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t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。