

生物学的同等性試験

セルトラリン錠50mg「ニプロ」

(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)

セルトラリン錠50mg「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)

I. 試料

試験製剤: セルトラリン錠50mg「ニプロ」
 (1錠中にセルトラリン50mg含有)
 標準製剤: 錠剤、50mg
 (1錠中にセルトラリン50mg含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

| 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 °C | 1錠/1ペッセル |
| | | pH 5.0 | | | |
| | | pH 6.8 | | | |
| | | 水 | | | |
| | 100 rpm | 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) | 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%の範囲にあった | 適 |
| pH 5.0 (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 |
| 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85%以上となった | f2関数の値が算出不可であった | 不適 |
| 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85%以上となった | f2関数の値が42以上であった | 適 |
| pH 6.8 (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 |

同等性試験ガイドラインに従ってセルトラリン錠50mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、pH1.2試験液(50rpm)、pH5.0試験液(50rpm)、水(50rpm)及びpH6.8試験液(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、pH6.8試験液(50rpm)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)

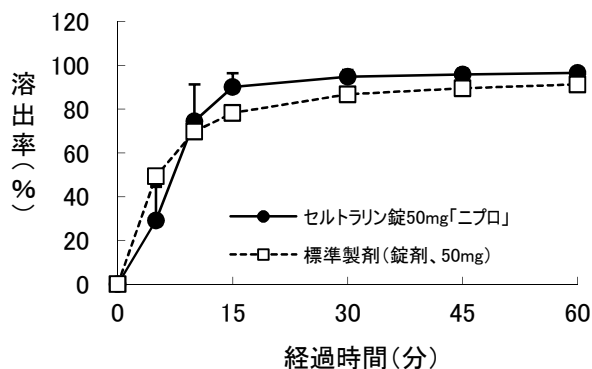


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

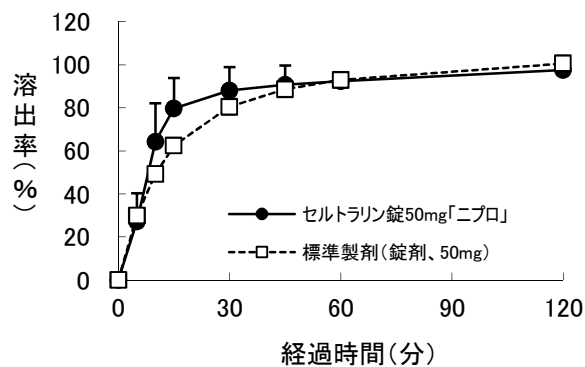


図1-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

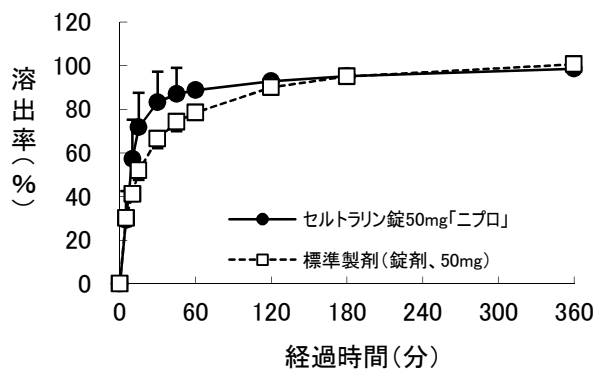


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

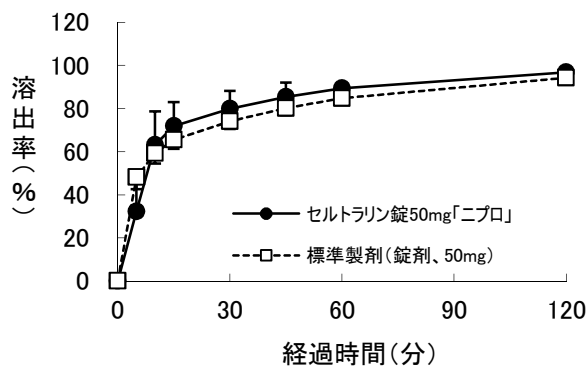


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

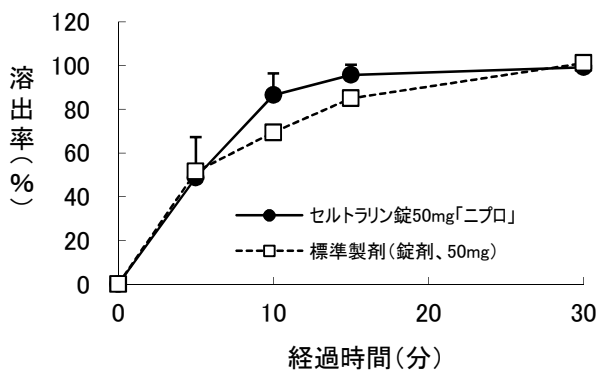


図1-5 試験液:pH 6.8 (100 rpm)

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= 20) |
| 試験製剤 | セルトラリン錠50mg「ニプロ」 | 1 錠 |
| 標準製剤 | 錠剤、50mg | 1 錠 |
| 投与量 | セルトラリンとして50mg | |
| 投与条件 | クロスオーバー法 (休薬期間: 10 日間以上) 10時間以上の絶食後、水150 mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶飲食とした。 | |
| 採血時間 | 0、1、2、4、6、8、10、12、24、48、72 hr | |
| 測定対象物質 | セルトラリン | |
| 測定方法 | LC/MS/MS法 | |

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=20)

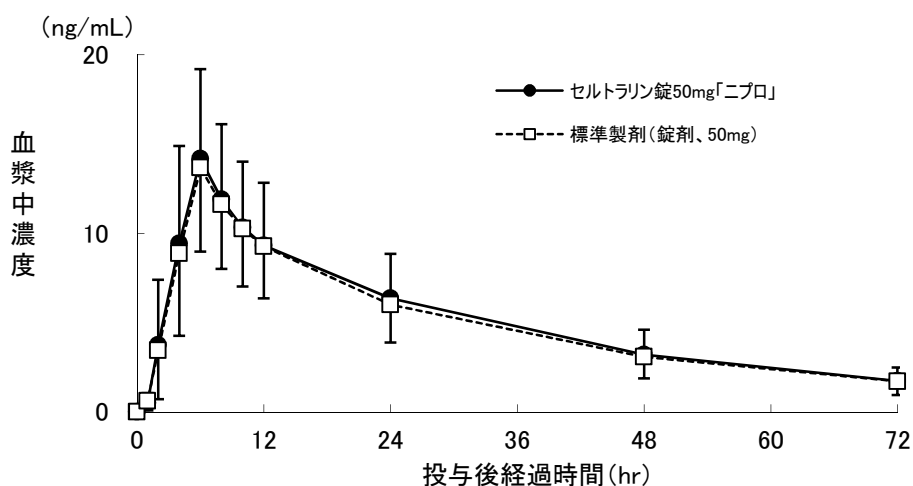


図2 血漿中セルトラリン濃度推移

(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→72hr} (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 試験製剤 | 375.19±147.09 | 14.2647±5.0685 | 5.90±0.79 | 24.93±3.27 |
| 標準製剤 | 361.90±124.63 | 13.7968±4.5950 | 6.10±0.79 | 25.50±3.12 |

(Mean±S.D., n=20)

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→72hr} | log(0.964) ~ log(1.075) | 適 |
| C _{max} | log(0.936) ~ log(1.114) | 適 |

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→72hr}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。