

生物学的同等性試験

デュロキシセチンカプセル30mg「ニプロ」

(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

デュロキシセチンカプセル30mg「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:デュロキシセチンカプセル30mg「ニプロ」

(1カプセル中にデュロキシセチン塩酸塩33.7mg(デュロキシセチンとして30mg)含有)

標準製剤:サインバルタカプセル30mg

(1カプセル中にデュロキシセチン塩酸塩33.7mg(デュロキシセチンとして30mg)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におけるパドル法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カプセル/1ベッセル
回転バスケット法	100 rpm	pH 6.0			
パドル法	100 rpm	pH 6.8			

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%以下であった	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%の範囲にあった	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シセチンカプセル30mg「ニプロ」と標準製剤(サインバルタカプセル30mg)の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

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)

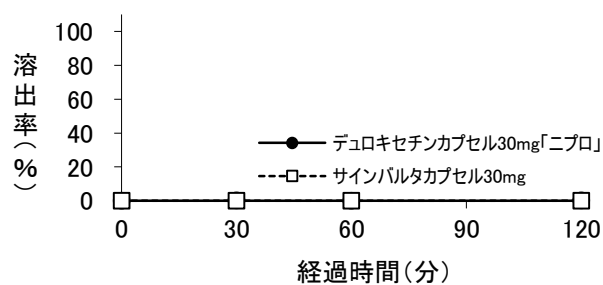


図1-1 試験液:pH 1.2 (パドル法、50 rpm)

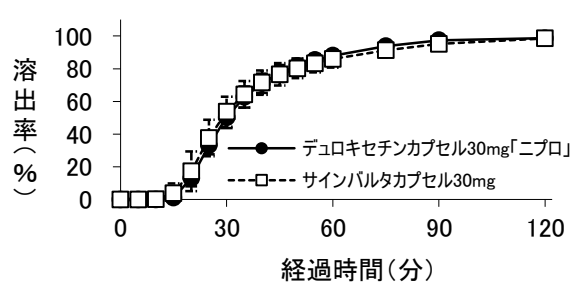


図1-2 試験液:pH 6.0 (回転バスケット法、100 rpm)

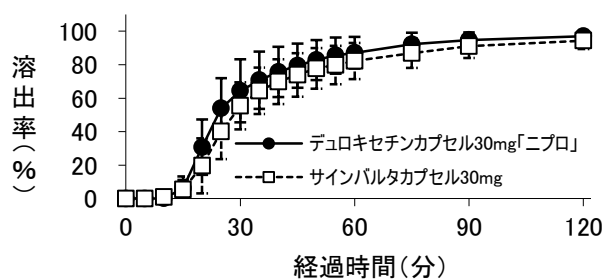


図1-3 試験液:pH 6.8 (回転バスケット法、100 rpm)

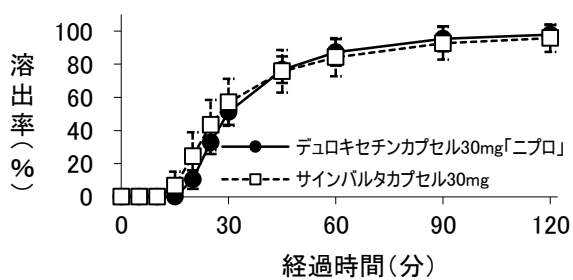


図1-4 試験液:pH6.0 (パドル法、100 rpm)

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(絶食時投与 n=30、食後投与 n=31)	
試験製剤	デュロキシセチンカプセル30mg「ニプロ」:	1 カプセル
標準製剤	サインバルタカプセル30mg:	1 カプセル
投与量	デュロキシセチンとして30mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7 日間) 絶食時投与試験: 10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。 食後投与試験: 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、36及び48hr	
測定対象物質	デュロキシセチン	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (Mean±S.D.)

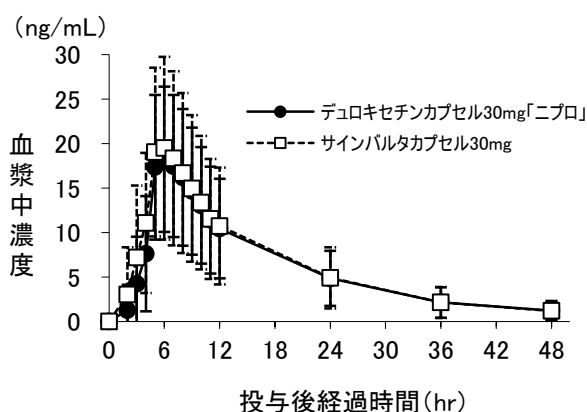


図2-1 血漿中デュロキシセチン濃度推移
(絶食時、n=30)

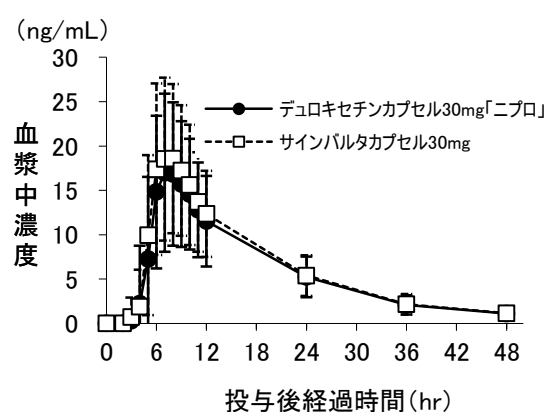


図2-2 血漿中デュロキシセチン濃度推移
(食後、n=31)

(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 (n=30)	試験製剤	281.417±148.838	19.1574±8.2805	5.90±0.84	10.60±2.20
	標準製剤	297.903±173.856	20.6387±10.3844	5.37±0.93	10.50±2.44
食後 (n=31)	試験製剤	270.833±121.984	19.0191±8.9905	7.39±1.38	10.09±1.46
	標準製剤	291.374±118.825	20.7566±8.8947	7.26±1.29	10.07±1.57

(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 (n=30)	AUC _{0→48hr}	log(0.890) ~ log(1.064)	適
	Cmax	log(0.865) ~ log(1.058)	適
食後 (n=31)	AUC _{0→48hr}	log(0.847) ~ log(0.984)	適
	Cmax	log(0.824) ~ log(0.986)	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。