

リスペリドン錠0.5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

リスペリドン錠0.5mg「NP」(1錠中にリスペリドン0.5mg を含有)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日付医薬審第786号)に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験および血漿中濃度測定)を実施した。

・ 試料

試験製剤: リスペリドン錠0.5mg「NP」(1錠中にリスペリドン0.5mg を含有)
(製造番号: RDH-4)
標準製剤: (1錠中にリスペリドン1mg を含有)
(製造番号: 617AEC)

・ 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

かく拌速度: 毎分50回転(ただし、試験液pH6.8については100回転でも実施する。)

試験液の温度: 37 ± 0.5

試験液の量: 900mL

試験液の種類: pH 1.2 日本薬局方 崩壊試験の第1液

pH 5.0 0.025mol/L クエン酸試液に0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液を加えてpH5.0とする

pH 6.8 日本薬局方 崩壊試験の第2液
水

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、同等とする。

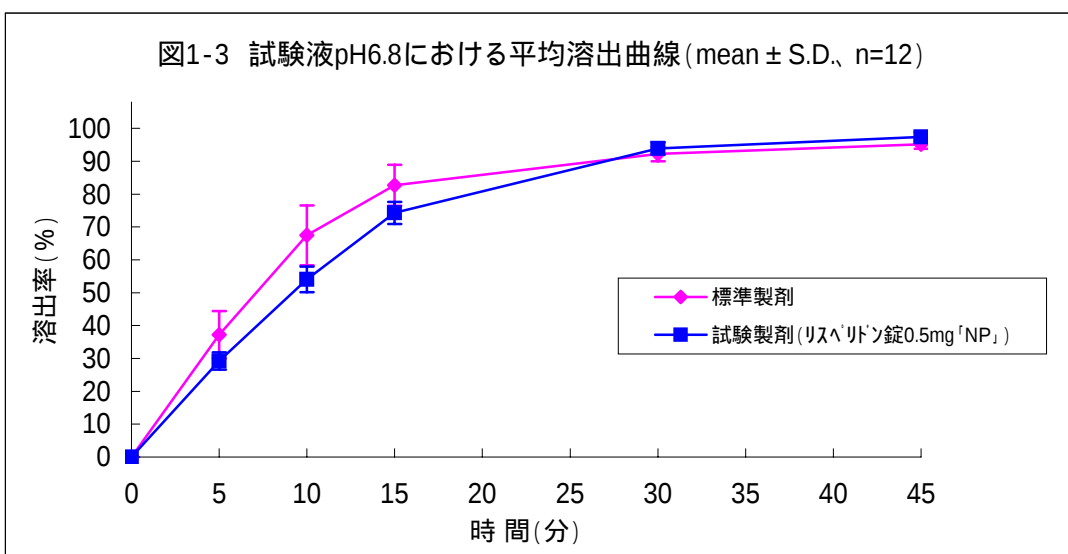
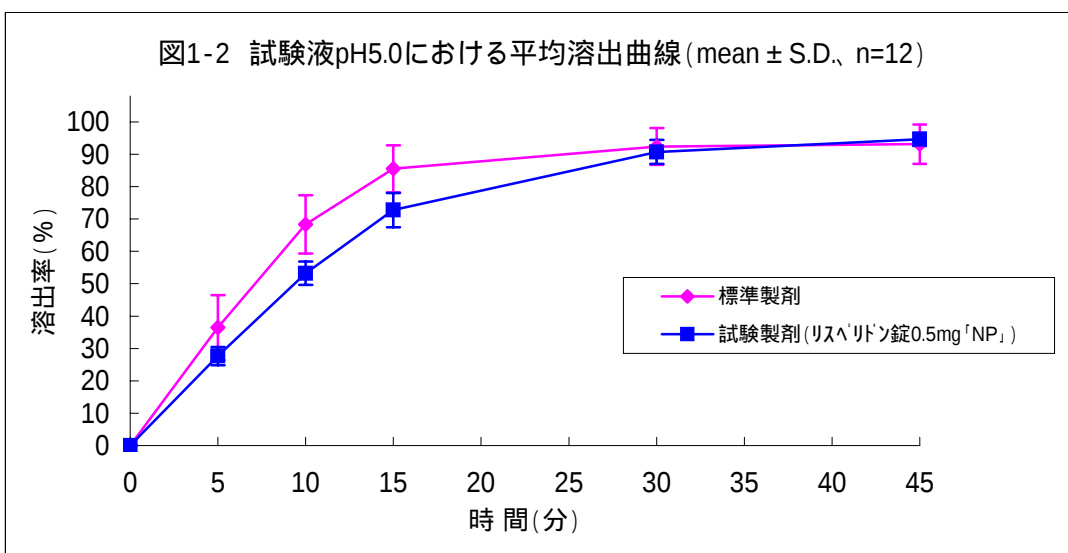
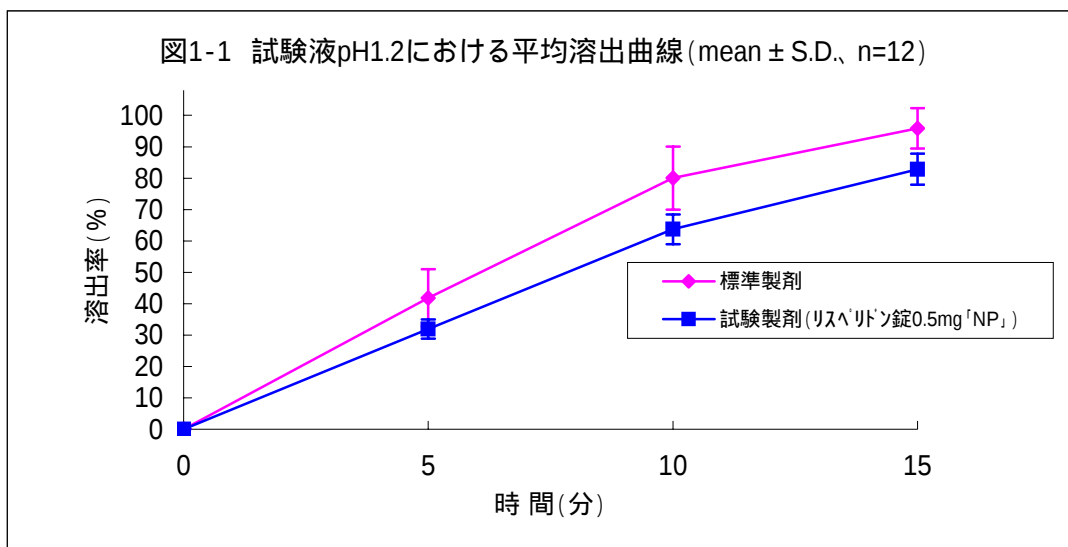
標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合: 試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

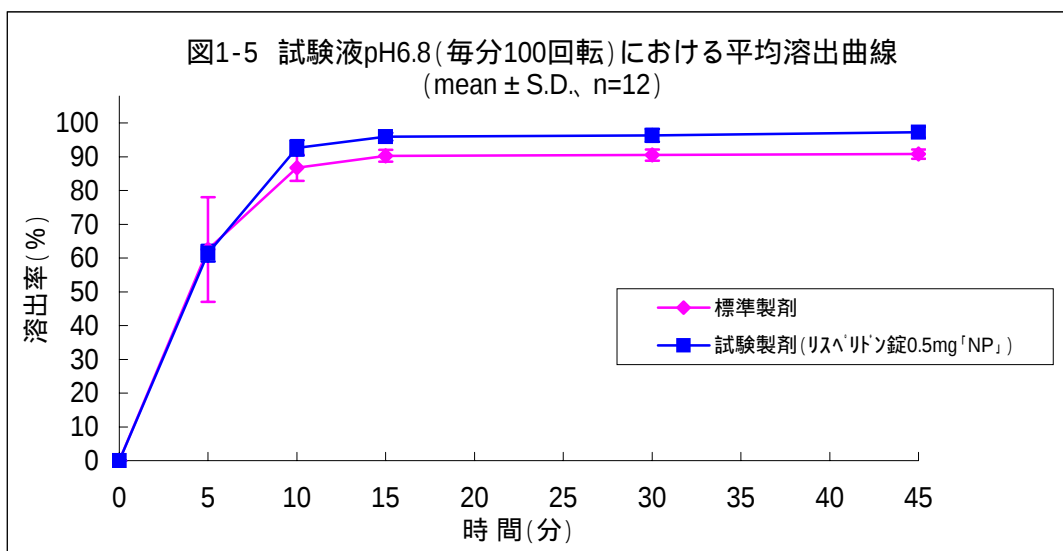
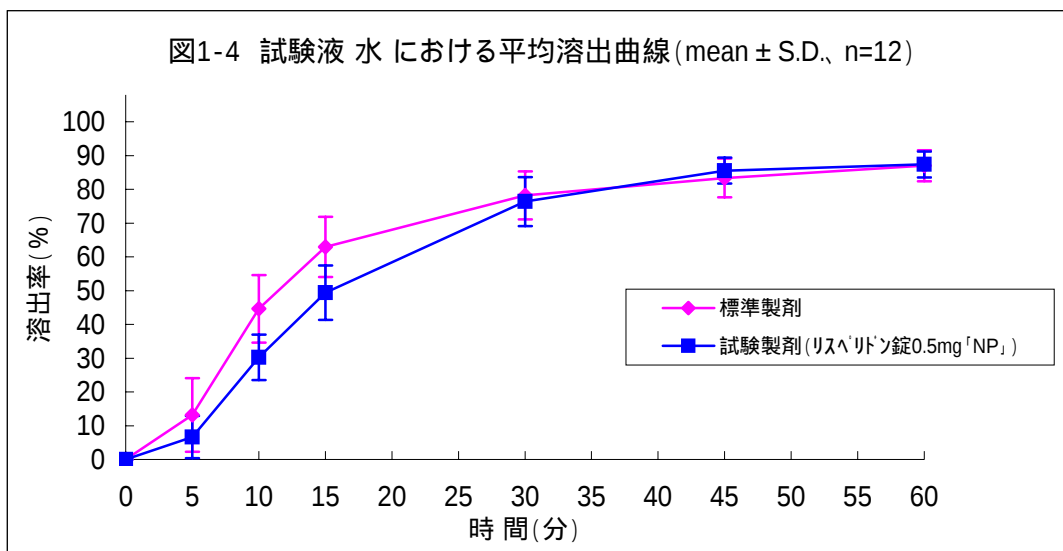
標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合: 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にある。又は、 f_2 関数の値は45以上である。

上記以外の場合: 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、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。又は、 f_2 関数の値は45以上である。

3) 結果及び考察

試験製剤であるリスペリドン錠0.5mg「NP」2錠 及び標準製剤 1錠について溶出試験を行った。
各試験条件における試験製剤、標準製剤の平均溶出曲線を比較したグラフを図1-1～1-5に示す。





pH1.2では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出 (15分: 95.85%) し、試験製剤は平均85%以上溶出しなかった (15分: 82.83%) が、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲であった。

pH5.0では、標準製剤は15～30分に平均85%以上溶出し、標準製剤の平均溶出率が85%付近 (15分: 83.53%) の試験製剤の平均溶出率 (15分: 72.76%) は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲であった。また、標準製剤の平均溶出率が60%付近 (10分: 68.32%) の試験製剤の平均溶出率 (10分: 53.23%) は、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲以上となったが、f2関数の値 (59.6) は45以上であった。

pH6.8では、標準製剤は15～30分に平均85%以上溶出し、標準製剤の平均溶出率が60%付近 (10分: 67.48%) の試験製剤の平均溶出率 (10分: 54.03%) は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲であり、また85%付近においても、試験製剤の平均溶出率 (15分: 74.26%) は標準製剤の平均溶出率 (15分: 82.68%) の $\pm 15\%$ の範囲であった。

試験液水では、標準製剤は60分において平均85%以上溶出し、標準製剤の平均溶出率が40%付近 (10分: 44.63%) の試験製剤の平均溶出率 (10分: 30.26%) は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲であり、また85%付近においても、試験製剤の平均溶出率 (45分: 85.55%) は標準製剤の平均溶出率 (45分: 83.38%) の $\pm 15\%$ の範囲であった。

pH6.8 (毎分100回転) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出 (15分: 90.29%) し、試験製剤も15分以内に85%以上溶出 (15分: 95.93%) した。

4) まとめ

以上の結果より、試験製剤リスペリドン錠0.5mg「NP」及び標準製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

2. 血漿中濃度測定および統計解析

1) 治験

(1) 被験者の対象及び選択基準

日本人の健康成人男子志願者を対象とした。

(2) 投与条件

被験者20名を1群10名の2群に分け、クロスオーバー法で行った。I期としてA群には試験製剤2錠(リスペリドンとして1mg)を、B群には標準製剤1錠(リスペリドンとして1mg)を10時間以上絶食後、水150mLと共に経口投与した。

I期の投薬日より7日間の休薬期間後に、II期の試験としてA群とB群の薬剤を交換して同様に投薬を行った。

ただし、I期終了後にB群の被験者1名が参加を辞退したため、II期はA群10名、B群9名に投薬した。

(3) 採血方法及び採血時間

各採血時間にヘパリンナトリウム加真空採血管を用い、前腕部皮静脈より各7mLを採血した。

薬物濃度測定用に採取した血液を4℃、2500 rpm、15分間遠心分離し、得られた血漿を検体とし、測定時まで-20℃以下で凍結保存した。

採血時間は、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、4、6、12、24時間の計9時点とした。

2) 血漿中濃度測定

LC-MS/MS法により血漿中リスペリドン濃度を測定した。

3) 結果及び考察

(1) 血漿中薬物濃度データ

試験製剤と標準製剤の両製剤を経口投与して得られた平均血漿中濃度とその推移を図2-1に示す。

両製剤の血漿中リスペリドン濃度推移は近似していた。

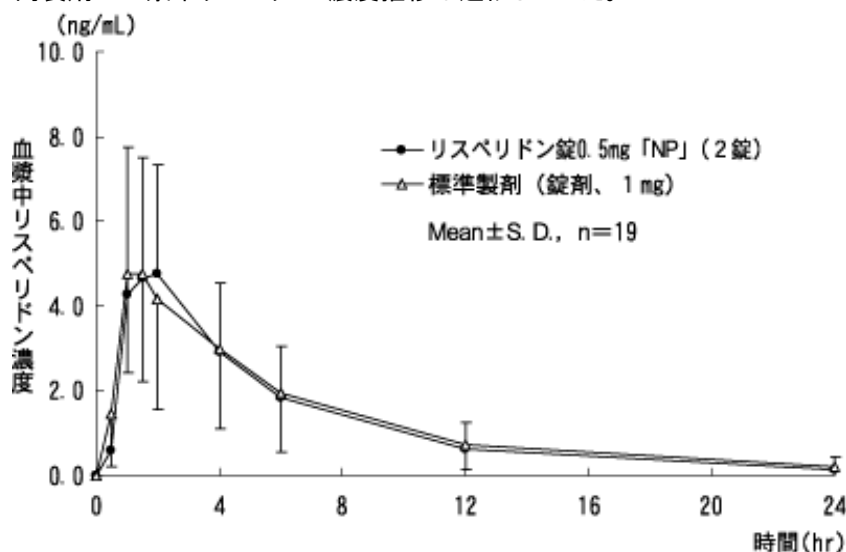


図2-1 健康成人男子にリスペリドンとして1mgを経口投与したときの血漿中リスペリドン濃度推移(Mean±S.D., n=19)

(2) 薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
リスペリドン錠 0.5mg「NP」(2錠)	30.444±20.123	5.443±3.252	1.6±0.4	4.3±2.2
標準製剤 (錠剤, 1mg)	32.072±21.012	5.359±2.592	1.3±0.3	5.0±2.0

(Mean±S.D., n=19)

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。

生物学的同等性判定パラメータ(対数値)の信頼区間

	log Cmax	log AUC _{0→24hr}
平均値の差	log 1.074	log 1.113
90%信頼区間	log 0.931～log 1.239	log 1.014～log 1.223
判定基準 log(0.80)～log(1.25)	適合	適合

(3) 考察

リスペリドン錠0.5mg「NP」2錠と標準製剤1錠(リスペリドンとして1mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。