

ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「NP」の生物学的同等性試験について

ニプロ株式会社

ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「NP」(1錠中ミルナシプラン塩酸塩12.5 mg含有)について、下記の通知に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験)を実施した。

・含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号、平成19年5月30日一部訂正 審査管理課事務連絡、以下 同等性試験ガイドライン)

なお、本製剤と標準製剤の成分は同じであり、成分組成比の変更の程度は同等性試験ガイドラインにおけるD水準に該当することから、本製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を証明することで、両製剤の生物学的同等性を証明することとした。

I. 試料

試験製剤: ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「NP」(1錠中にミルナシプラン塩酸塩12.5 mg含有)

製造番号; MP12.5-3

標準製剤: ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「NP」(1錠中にミルナシプラン塩酸塩25 mg含有)

製造番号; MP α 25-4

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

試験液	試験方法	回転数	試験液の温度	試験液量	製剤の投与数	繰返し回数	試験液採取時間 (溶出開始からの時間)
pH 1.2	パドル法	50 rpm	37±0.5℃	900 mL	1錠/ベッセル	12ベッセル	5、10、15、30分
pH 5.0							
pH 6.8							
水							
pH 1.2		100 rpm					

2) 標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤の平均溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較し、すべての溶出試験条件において、次表のいずれかの基準に適合するとき、両製剤の溶出挙動は同等であると判定した。

標準製剤の平均溶出率	判定基準
①標準製剤が15分以内に平均85 %以上溶出する場合	試験製剤が15分以内に平均85 %以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。
②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 %付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が50以上である。
③標準製剤が30分以内に平均85 %以上溶出しない場合	以下のいずれかの基準に適合する。 a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85 %以上となると、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が標準製剤の平均溶出率$\pm 10\%$の範囲にあるか、又はf_2関数の値は50以上である。 b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50 %以上85 %に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 8\%$の範囲にあるか、又はf_2関数の値は55以上である。 c. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50 %に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲にあるか、又はf_2関数の値が61以上である。

個々の溶出率	判定基準
①最終比較時点において標準製剤の平均溶出率が85 %以上に達する場合	試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
②最終比較時点において標準製剤の平均溶出率が50 %以上に達し85 %に達しない場合	試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。
③最終比較時点において標準製剤の平均溶出率が50 %に達しない場合	試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

3) 結果

① 平均溶出率

試験製剤又は標準製剤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。

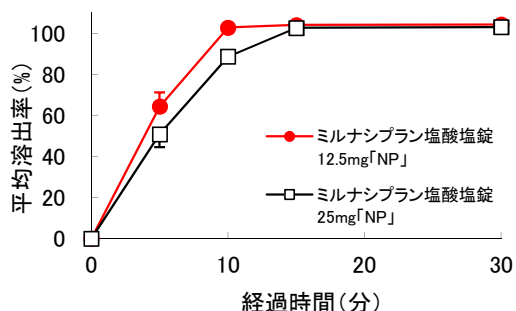


図1-1 試験液pH 1.2(50 rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

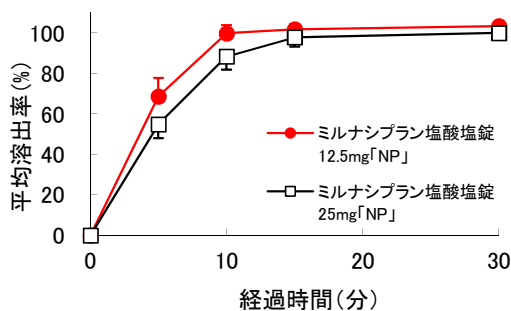


図1-2 試験液pH 5.0における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

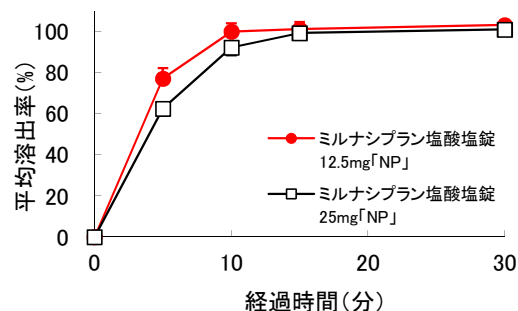


図1-3 試験液pH 6.8における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

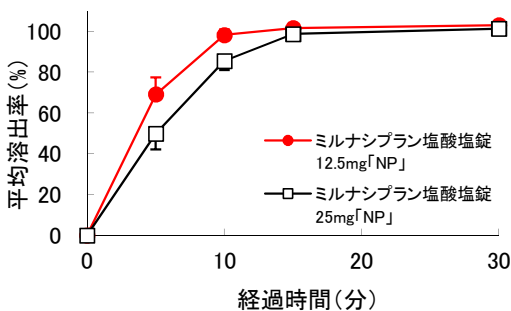


図1-4 試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

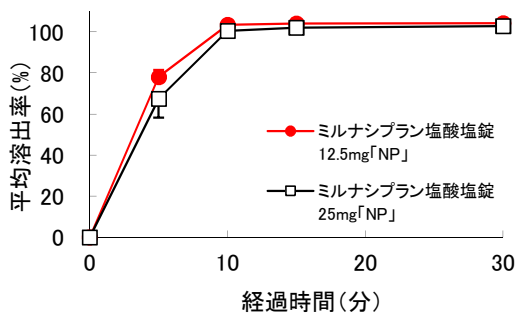


図1-5 試験液pH 1.2(100 rpm)における平均溶出曲線 (mean±S.D., n=12)

4) 考察

同等性試験ガイドラインに従って試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較した。平均溶出率については、全ての試験条件において「①標準製剤が15分以内に平均85 %以上溶出する場合」の判定基準を満たしていた。また、最終比較時点における個々の溶出率については、全ての試験条件において「①標準製剤の平均溶出率が85 %以上に達する場合」の判定基準を満たした。以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。