

生物学的同等性試験

ミルタザピンOD錠30mg「ニプロ」

(ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤)

ミルタザピンOD錠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: ミルタザピンOD錠30mg「ニプロ」
 (1錠中にミルタザピン30mg含有)

標準製剤: 錠剤、30mg
 (1錠中にミルタザピン30mg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	900mL	37±0.5°C	1錠/1ベッセル
		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
pH 5.0 (50 rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した	f2関数の値が42以上であった	適
pH 6.8 (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%の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった	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	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%の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった	不適
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ミルタザピンOD錠30mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、pH 1.2試験液(50 rpm)、pH5.0試験液(50 rpm)及びpH 6.8試験液(100 rpm)で標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、pH 6.8試験液(50 rpm)及び水(50 rpm)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)

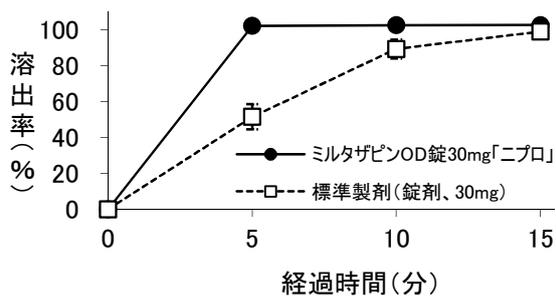


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

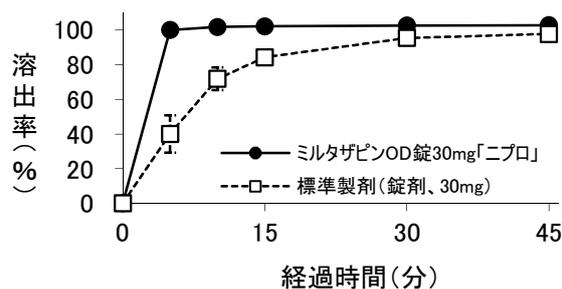


図1-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

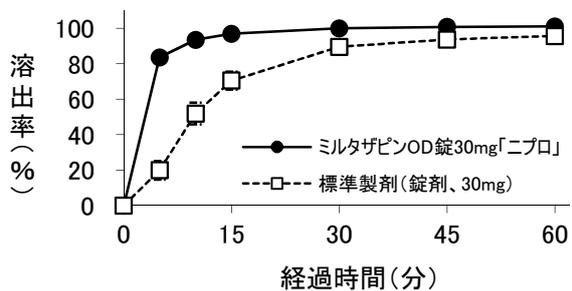


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

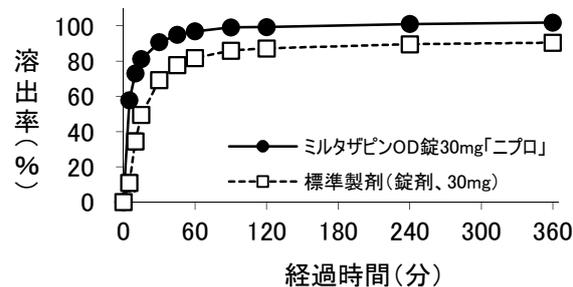


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

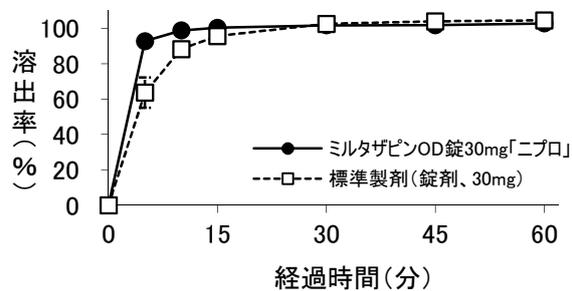


図1-5 試験液:pH 6.8 (100 rpm)

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(水あり投与 n=40、水なし投与 n=40)		
試験製剤	ミルタザピンOD錠30mg「ニプロ」	:	1錠
標準製剤	錠剤、30mg	:	1錠
投与量	ミルタザピンとして30mg		
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 9日間以上)		
	水あり投与試験: 10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。 水なし投与試験: 10時間以上絶食後、試験製剤を舌の上のせ唾液を浸潤させて舌で軽くつぶしてから唾液とともに単回経口投与した。標準製剤については、同様に絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。		
採血時間	0、20、40、60、80、100min、2、3、5、8、12、24、48、72hr		
測定対象物質	ミルタザピン		
測定方法	LC/MS/MS法		

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (Mean±S.D.)

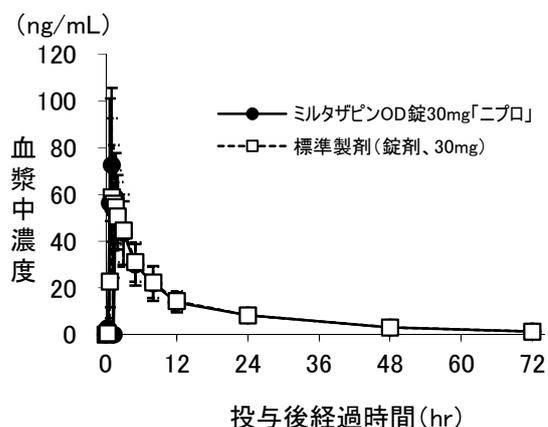


図2-1 血漿中ミルタザピン濃度推移
(水あり、n=40)

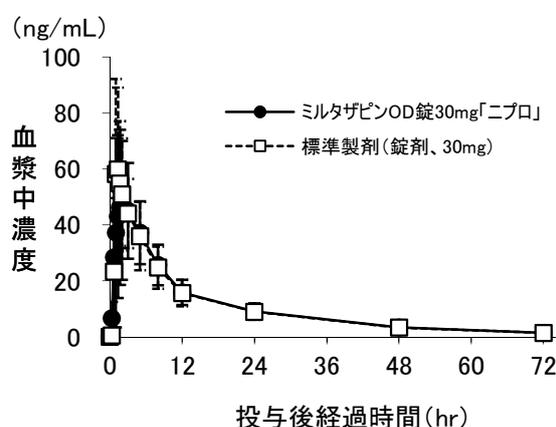


図2-2 血漿中ミルタザピン濃度推移
(水なし、n=40)

(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→72hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり (n=40)	試験製剤	685.49±220.04	84.48±33.63	1.1834±0.5440	17.59±3.58
	標準製剤	672.10±186.18	73.44±26.98	1.4750±0.6619	17.33±3.31
水なし (n=40)	試験製剤	722.95±195.42	67.33±22.97	2.3334±1.3959	17.46±3.79
	標準製剤	723.46±198.55	75.50±28.18	2.0083±1.4092	17.48±3.81

(Mean±S.D.)

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

投与条件		平均値の差の90%信頼区間	判定
水あり (n=40)	AUC _{0→72hr}	log(0.97) ~ log(1.04)	適
	C _{max}	log(1.04) ~ log(1.22)	適
水なし (n=40)	AUC _{0→72hr}	log(0.97) ~ log(1.04)	適
	C _{max}	log(0.81) ~ log(1.02)	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。