

生物学的同等性試験

リバーロキサバンOD錠15mg「ニプロ」

(選択的 direct 作用型第 X_a 因子阻害剤)

リバーロキサバンOD錠15mg「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 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: リバーロキサバンOD錠15mg「ニプロ」
(1錠中にリバーロキサバン15mg 含有)
標準製剤: イグザレルト錠15mg
(1錠中にリバーロキサバン15mg 含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	その他条件	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℃	1錠/1ベッセル
		pH 4.0				
		pH 6.8				
		水				
	100 rpm	pH 1.2	界面活性剤: 0.5 w/v% ポリソルベート80添加			
		pH 4.0				
		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)	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50%以上85%に達しなかった	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を示す適当な時点、及び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±12%の範囲になく、f ₂ 関数の値が46以上でなかった	不適
pH 4.0 (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50%以上85%に達しなかった	f ₂ 関数の値が46以上であった	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50%以上85%に達しなかった	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を示す適当な時点、及び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±12%の範囲にあった	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50%以上85%に達しなかった	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を示す適当な時点、及び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±12%の範囲にあった	適
pH 1.2/界面活性剤 (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50%以上85%に達しなかった	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を示す適当な時点、及び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±12%の範囲になく、f ₂ 関数の値が46以上でなかった	不適
pH 4.0/界面活性剤 (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	f ₂ 関数の値が42以上であった	適
pH 6.8/界面活性剤 (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	f ₂ 関数の値が42以上であった	適
pH 4.0/界面活性剤 (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	f ₂ 関数の値が42以上であった	適

同等性試験ガイドラインに従ってリバーロキサバンOD錠15mg「ニプロ」と標準製剤(イグザレルト錠15mg)の溶出挙動を比較した。その結果、試験液pH 4.0、試験液pH 6.8、水、0.5 w/v%ポリソルベート80添加試験液pH 4.0(50 rpm・100 rpm)及び0.5 w/v%ポリソルベート80添加試験液pH 6.8では溶出挙動における類似性の判定基準を満たしていたが、試験液pH 1.2及び0.5 w/v%ポリソルベート80添加試験液pH 1.2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)

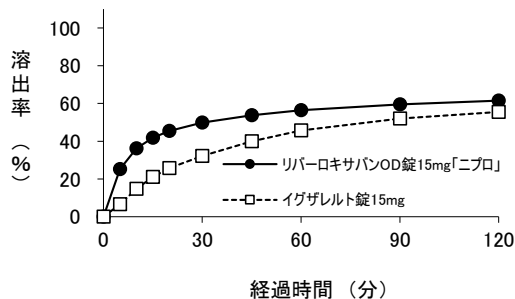


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

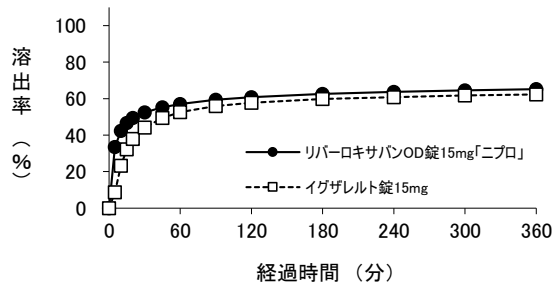


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

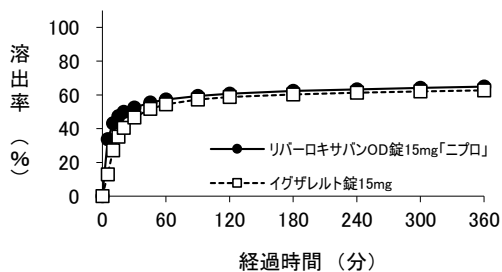


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

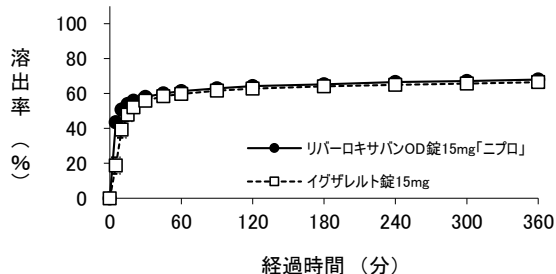


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

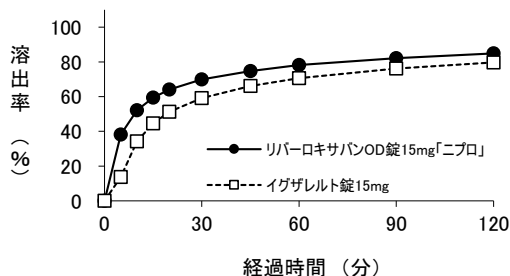


図1-5 試験液:pH 1.2/界面活性剤 (50 rpm)

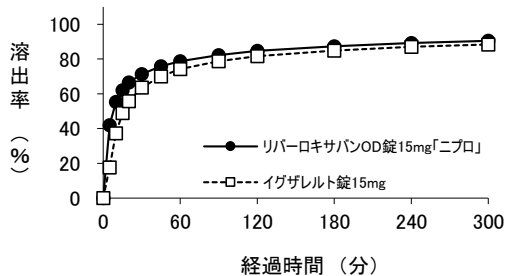


図1-6 試験液:pH 4.0/界面活性剤 (50 rpm)

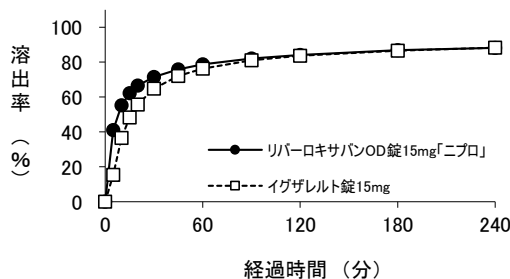


図1-7 試験液:pH 6.8/界面活性剤 (50 rpm)

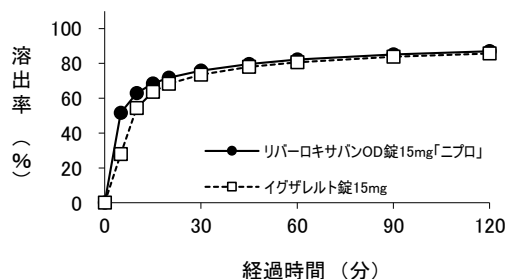


図1-8 試験液:pH 4.0/界面活性剤 (100 rpm)

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・水あり投与 n=40 絶食時・水なし投与 n=38 食後・水あり投与 n=38 食後・水なし投与 n=40
試験製剤	リバーロキサバンOD錠15mg「ニプロ」:	1錠
標準製剤	イグザレルト錠15mg:	1錠
投与量	リバーロキサバンとして15mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間以上) 絶食時・水あり投与試験: 試験製剤または標準製剤を、10時間以上絶食後、水150mLと共に単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。 絶食時・水なし投与試験: 試験製剤は、10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液と共に1分以内に単回経口投与した。標準製剤は、10時間以上絶食後、水150mLと共に単回経口投与した。いずれも投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。 食後・水あり投与試験: 試験製剤または標準製剤を、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と共に単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。 食後・水なし投与試験: 試験製剤は、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分以内に水なしで舌の上で溶かし、唾液と共に1分以内に単回経口投与した。標準製剤は、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と共に単回経口投与した。いずれも投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。	
採血時間	絶食時: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48hr 食後: 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36, 48hr	
測定対象物質	リバーロキサバン	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.)

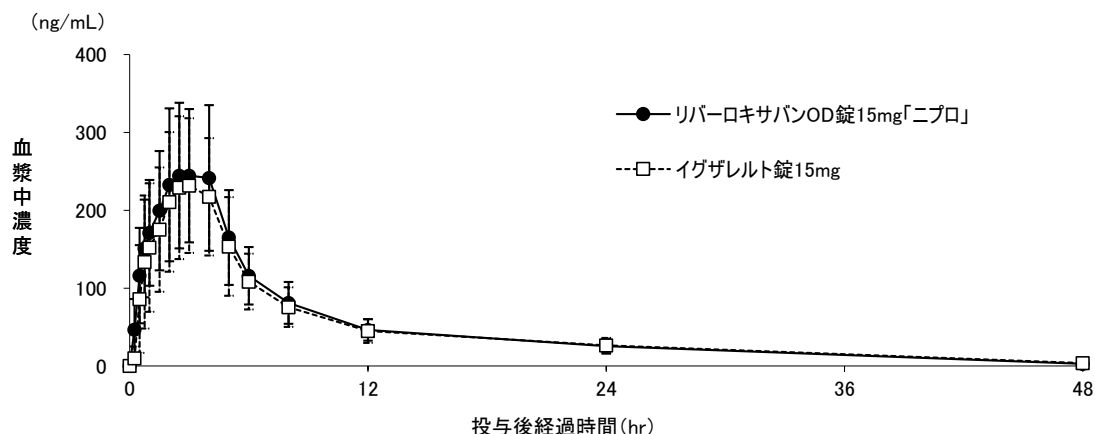


図2-1 血漿中リバーロキサバン濃度推移 (絶食時・水あり, n=40)

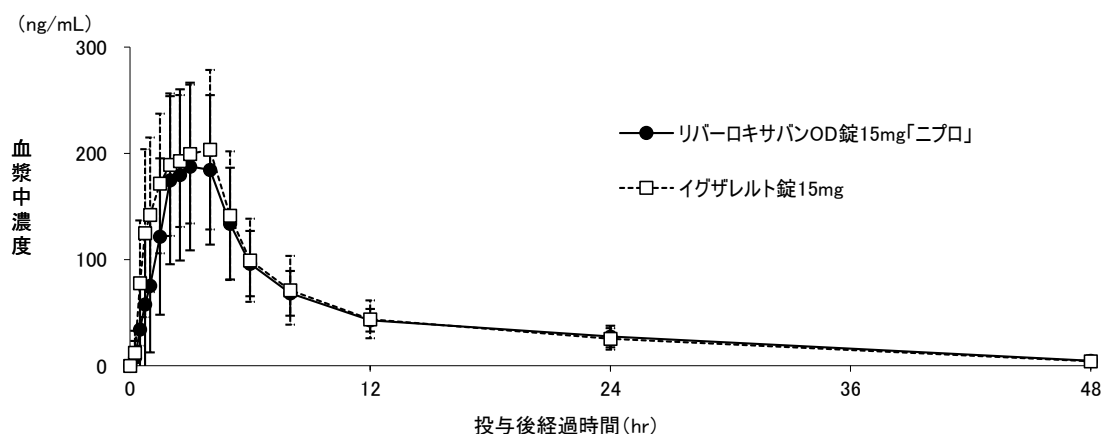


図2-2 血漿中リバーロキサバン濃度推移 (絶食時・水なし, n=38)

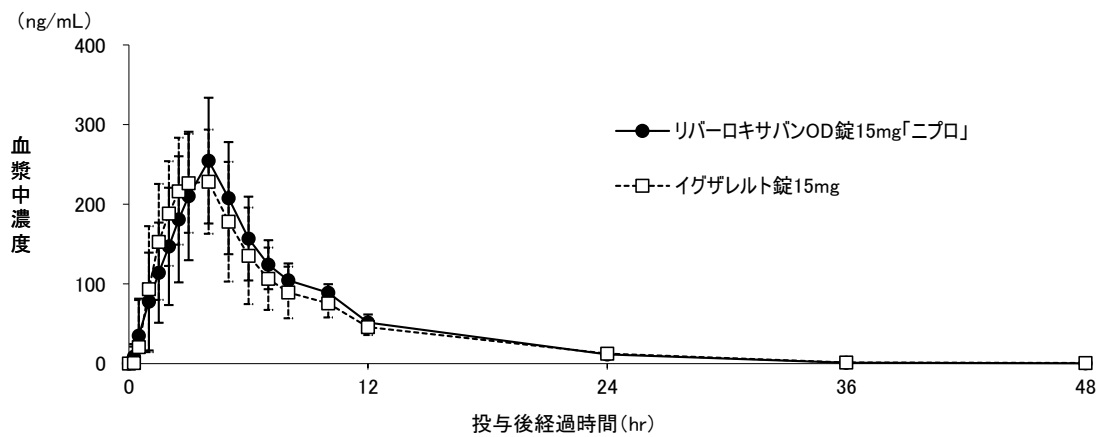


図2-3 血漿中リバーロキサバン濃度推移
(食後・水あり、n=38)

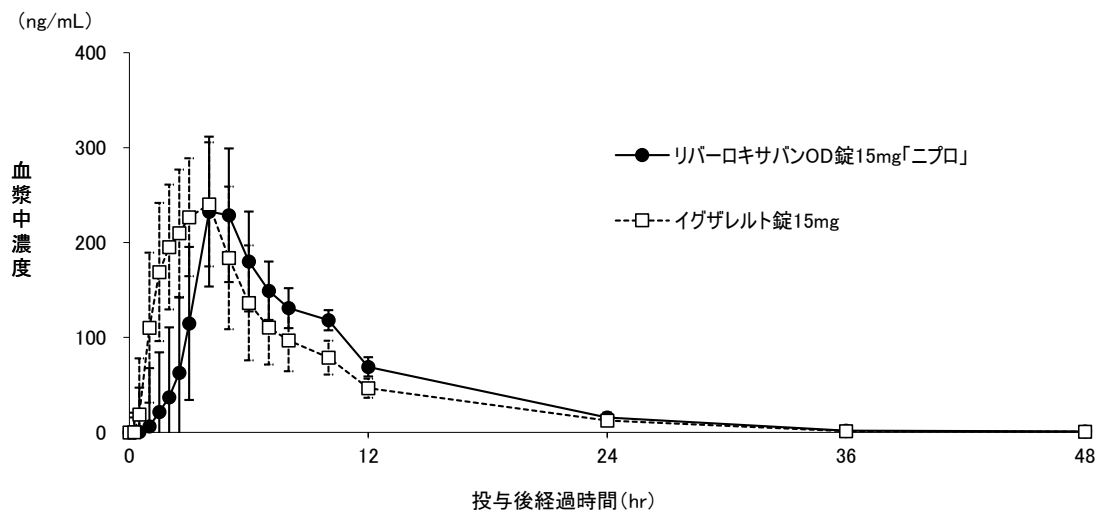


図2-4 血漿中リバーロキサバン濃度推移
(食後・水なし、n=40)

(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→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食時・水あり (n=40)	試験製剤	2347.71 ± 599.20	287.70 ± 85.23	2.42 ± 1.06	10.30 ± 4.33
	標準製剤	2234.00 ± 529.89	271.30 ± 81.54	2.39 ± 1.24	10.69 ± 3.92
絶食時・水なし (n=38)	試験製剤	1991.02 ± 435.10	221.28 ± 70.56	2.56 ± 0.99	12.83 ± 6.98
	標準製剤	2094.43 ± 585.41	240.10 ± 66.37	2.38 ± 1.20	13.52 ± 8.87
食後・水あり (n=38)	試験製剤	2027.81 ± 460.26	260.08 ± 60.07	3.82 ± 0.77	5.13 ± 0.92
	標準製剤	1932.45 ± 478.54	257.03 ± 58.25	2.71 ± 1.12	5.62 ± 1.04
食後・水なし (n=40)	試験製剤	2073.43 ± 448.75	268.43 ± 49.28	4.75 ± 1.41	5.23 ± 1.20
	標準製剤	1986.51 ± 363.07	264.37 ± 40.95	3.10 ± 1.16	5.51 ± 0.94

(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	判定パラメータ	平均値の差の90%信頼区間	平均値の差	判定
絶食時・水あり (n=40)	AUC _{0→48hr}	log(1.001) ~ log(1.091)	log (1.045)	適
	Cmax	log(0.983) ~ log(1.137)	log (1.057)	適
絶食時・水なし (n=38)	AUC _{0→48hr}	log(0.905) ~ log(1.035)	log (0.968)	適
	Cmax	log(0.823) ~ log(1.022)	log (0.917)	適
食後・水あり (n=38)	AUC _{0→48hr}	log(1.014) ~ log(1.091)	log (1.052)	適
	Cmax	log(0.955) ~ log(1.065)	log (1.008)	適
食後・水なし (n=40)	AUC _{0→48hr}	log(1.005) ~ log(1.074)	log (1.039)	適
	Cmax	log(0.961) ~ log(1.063)	log (1.011)	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、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等であると判断した。