

生物学的同等性試験

リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」

(選択的直接作用型第Ⅹa因子阻害剤)

リバーロキサバンOD錠10mg「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10mg「ニプロ」
(1錠中にリバーロキサバン10mg 含有)
標準製剤: イグザレルト錠10mg
(1錠中にリバーロキサバン10mg 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℃	1錠/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
100 rpm	pH 4.0				

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、f2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	f2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、試験製剤の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
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、試験製剤の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
pH 4.0 (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、試験製剤の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リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」と標準製剤(イグザレルト錠10mg)の溶出挙動を比較した。その結果、試験液pH 4.0(50 rpm・100 rpm)、試験液pH 6.8及び水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)

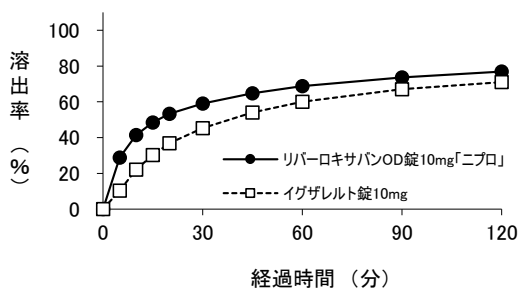


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

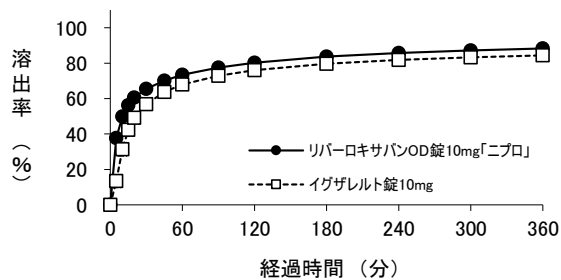


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

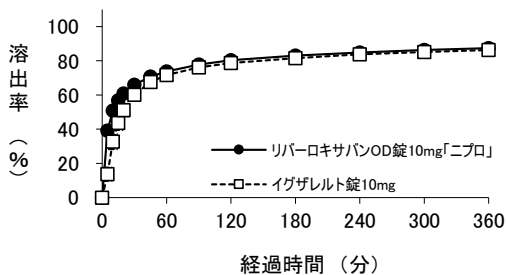


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

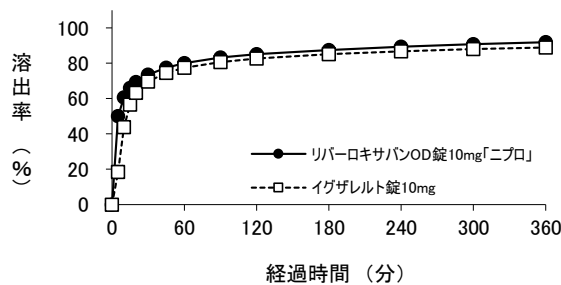


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

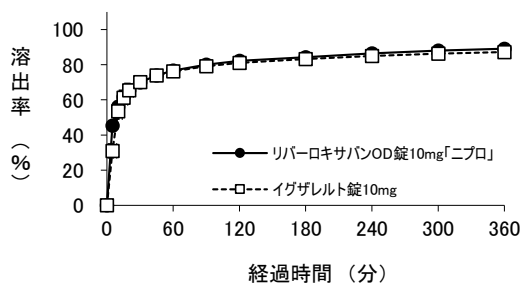


図1-5 試験液:pH 4.0 (100 rpm)

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=39、水なし投与 n=32)
試験製剤	リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」: 1錠
標準製剤	イグザレルト錠10mg: 1錠
投与量	リバーロキサバンとして10mg
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間以上) 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。 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。
採血時間	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、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.)

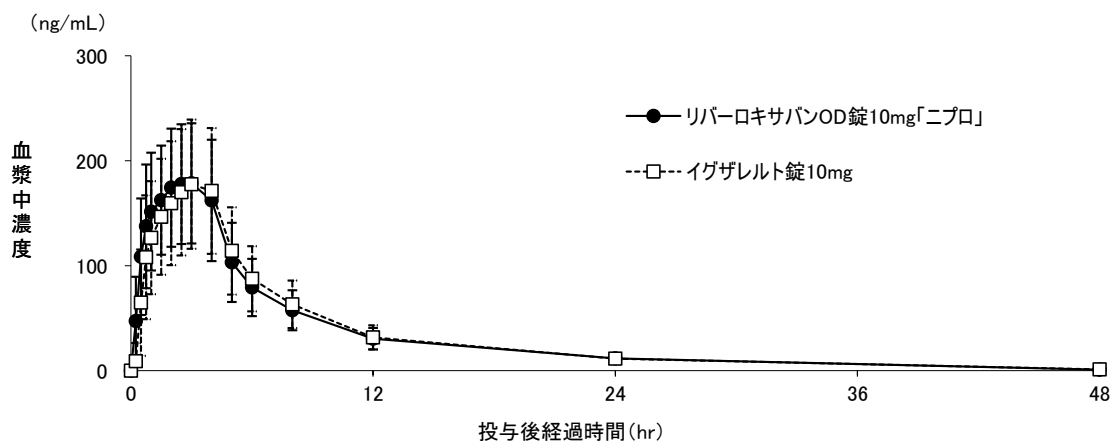


図2-1 血漿中リバーロキサバン濃度推移
 (水あり、n=39)

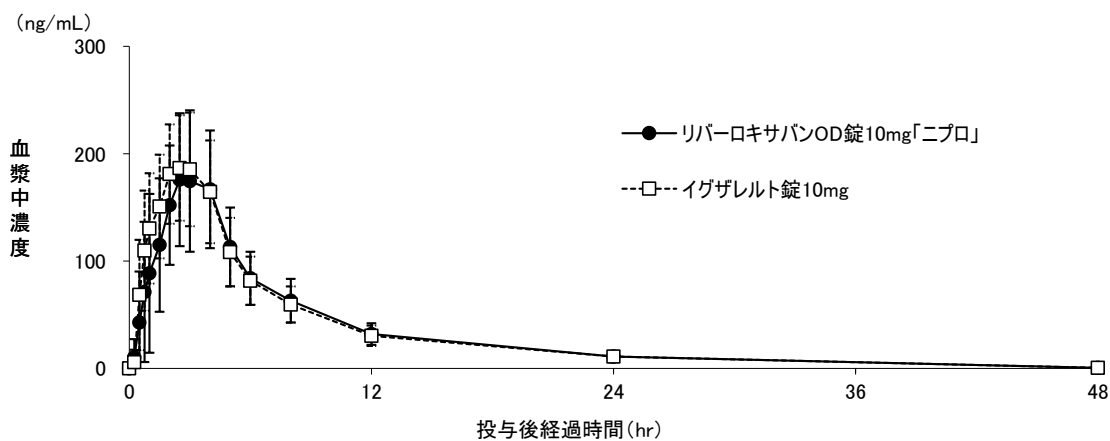


図2-2 血漿中リバーロキサバン濃度推移
 (水なし、n=32)

(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)
水あり (n=39)	試験製剤	1540.42±381.42	208.17±55.26	1.97±0.98	7.65±4.29
	標準製剤	1543.58±405.25	208.29±54.18	2.35±1.20	7.71±4.02
水なし (n=32)	試験製剤	1474.49±356.91	200.28±57.84	2.30±1.00	6.88±2.63
	標準製剤	1513.92±357.71	203.51±48.55	2.23±0.95	6.96±2.66

(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
水あり (n=39)	AUC _{0→48hr}	log(0.934) ~ log(1.068)	log(0.998)	適
	Cmax	log(0.926) ~ log(1.073)	log(0.997)	適
水なし (n=32)	AUC _{0→48hr}	log(0.940) ~ log(1.007)	log(0.973)	適
	Cmax	log(0.913) ~ log(1.039)	log(0.974)	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。