

クエチアピン錠 100mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	3
1) 有効性(生物学的同等性)の結論	3
2) 安全性の評価	4
3. まとめ	4

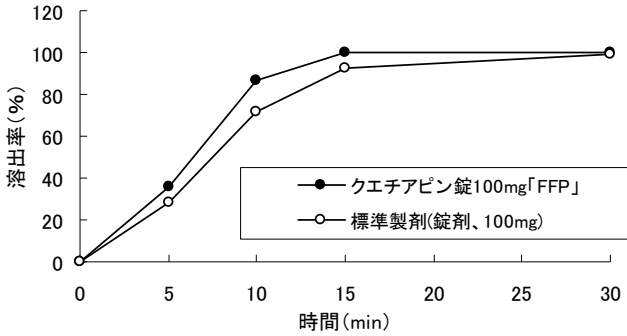
富士フイルムファーマ株式会社

クエチアピン錠 100mg「FFP」 の生物学的同等性に関する資料

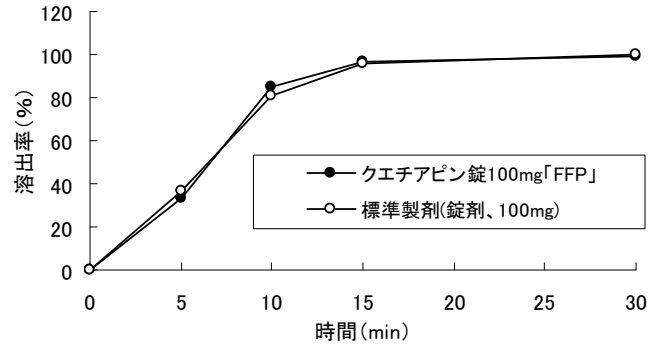
1. 溶出挙動の類似性

クエチアピン錠 100mg「FFP」(富士フィルムファーマ)及び標準製剤(錠剤、クエチアピンとして 100mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)(以下、同等性試験ガイドライン)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

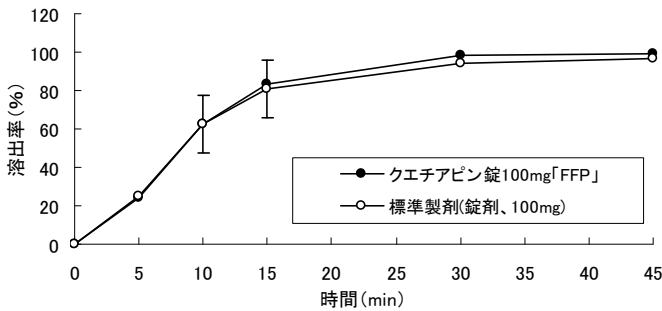
【 pH1.2 50rpm 】



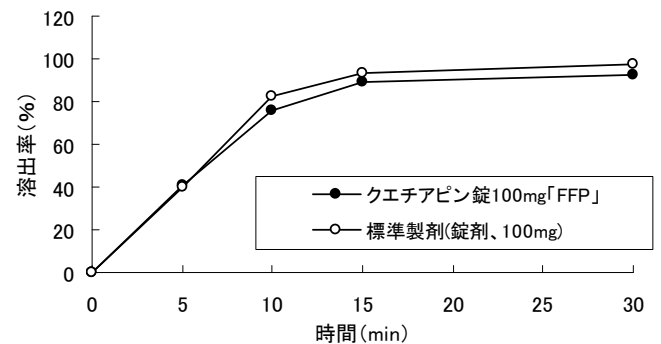
【 pH3.0 50rpm 】



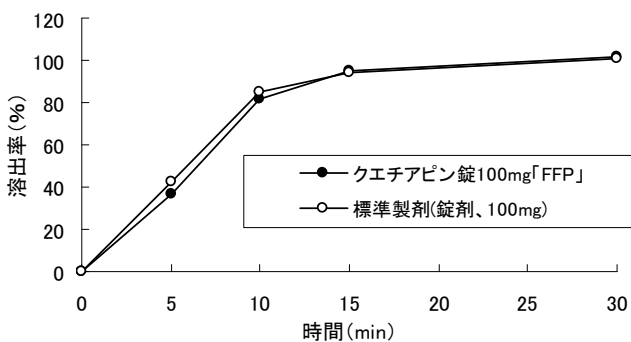
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】




【 pH6.8 100rpm 】



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	15分以内に平均85%以上溶出した。
	pH3.0	15分以内に平均85%以上溶出した。
	pH6.8	試験製剤の平均溶出率は85%以下であったが、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。
	水	15分以内に平均85%以上溶出した。
100	pH6.8	15分以内に平均85%以上溶出した。

(n=12)

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲を  で示す。

2. 試験成績概要

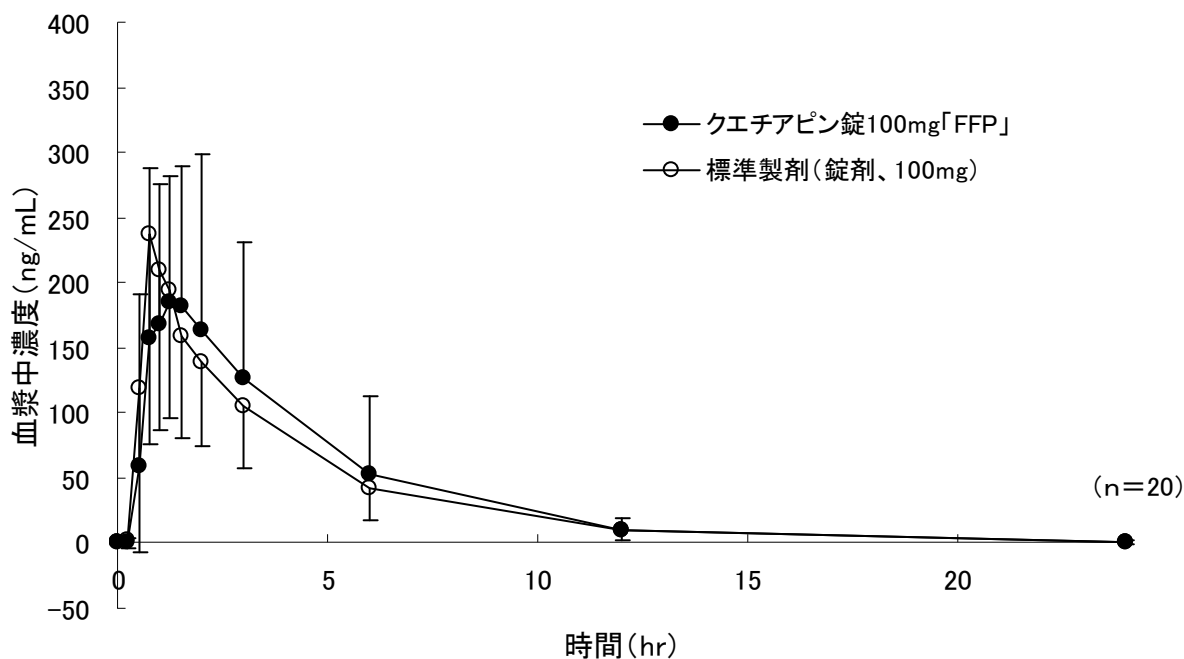
1) 有効性(生物学的同等性)評価

日本人健康成人男子 20 名に、クエチアピン錠 100mg「FFP」及び標準製剤(錠剤、100mg)を、それぞれ 1 錠(クエチアピンとして 100mg)絶食時単回経口投与し、7 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は同等性試験ガイドラインに従って計画した。

その結果、クエチアピンの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はクエチアピン錠 100mg「FFP」が 1.3 時間、標準製剤が 0.9 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 272.8ng/mL、266.6ng/mL、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.7 時間、2.7 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~24 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-24} は $\log(0.916) \sim \log(1.150)$ 、 C_{max} は $\log(0.898) \sim \log(1.128)$ であり、同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

(1) 血漿中クエチアピン濃度推移



薬剤名	時間(hr)	血漿中クエチアピン濃度(ng/mL)									
		0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	3	6
クエチアピン錠 100mg「FFP」	0	0	0.7	59.4	157.1	167.9	184.4	181.6	162.9	126.3	52.4
	±S.D.	0	2.5	131.7	130.7	108.2	97.2	108.6	135.1	105.0	60.7
標準製剤 (錠剤、100mg)	0	1.9	119.4	236.9	208.9	193.9	158.5	138.8	105.0	42.0	
	±S.D.	0	6.5	125.7	161.3	122.3	98.4	78.3	64.1	47.5	24.9

薬剤名	時間(hr)	血漿中クエチアピン濃度(ng/mL)	
		12	24
クエチアピン錠 100mg「FFP」		10.6	0.7
	±S.D.	9.0	2.0
標準製剤 (錠剤、100mg)		9.6	0.6
	±S.D.	7.8	1.9

(2) 血漿中クエチアピン濃度パラメータ

薬剤名		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
クエチアピン錠 100mg「FFP」		920.8	272.8	1.3	2.7
	±S.D.	713.5	137.7	0.7	0.7
標準製剤		842.9	266.6	0.9	2.7
(錠剤、100mg)	±S.D.	427.7	133.1	0.4	0.7

2) 安全性の評価

(1) 有害事象

クエチアピン錠 100mg「FFP」で認められた有害事象は 31 件(20 名)、標準製剤で認められた有害事象は 32 件(20 名)であり、両製剤で認められた有害事象の件数に差は認められなかった。また、有害事象の発現した割合はクエチアピン錠 100mg「FFP」、標準製剤ともに 20 名/20 名であり、両製剤で差は認められなかった。有害事象は、全て因果関係が否定できないと判断され、その程度はクエチアピン錠 100mg「FFP」で軽度 5 件、中等度 26 件、高度 0 件、標準製剤で軽度 8 件、中等度 23 件、高度 1 件であり、両製剤で大きな差は認められなかった。

発現した有害事象の内訳は、クエチアピン錠 100mg「FFP」で「傾眠」が 20 名、「血圧低下」が 4 名、「徐脈」が 6 名、「顔色不良」が 1 名であり、標準製剤で「傾眠」が 20 名、「血圧低下」が 3 名、「徐脈」が 5 名、「顔色不良」が 2 名、「立ちくらみ」が 1 名、「下肢のしびれ感」が 1 名であった。

臨床検査においては、有害事象として扱った項目はなかった。

(2) 安全性の結論

有害事象の発現件数、発現割合、程度に関して両製剤に大きな差は認められなかった。

3. まとめ

日本人健康成人男子を対象として、クエチアピン錠 100mg「FFP」と標準製剤の単回経口投与における生物学的同等性を検証する目的で、非盲検の 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した結果、クエチアピン錠 100mg「FFP」と標準製剤とは生物学的に同等であり、両剤は同等の臨床効果が期待できるものと考えられた。