

クエチアピン錠の生物学的同等性に関する資料

ニプロ株式会社

クエチアピン錠 25mg「ニプロ」

クエチアピン錠 25mg「ニプロ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正、薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No.QU25-I1)とセロクエル(標準製剤)をそれぞれ 1 錠(クエチアピンとして 25mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：7 日間以上)により健康成人男子(10 名/群、計 20 名)に投与前 10 時間以上(投与後 4 時間まで)の絶食後、150mL の水とともに単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、6、12 および 24 時間の計 12 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 7mL(血漿として 2mL 以上)の血液をヘパリン入り採血管で採取した。

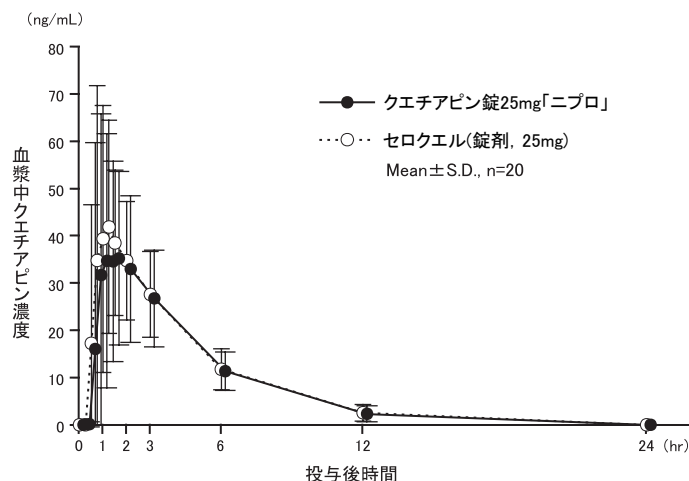
採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のクエチアピン(未変化体)濃度を LC/MS/MS 法により測定した(定量限界：2.000ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。また、平均血漿中未変化体濃度推移を図に示す。

両剤の Cmax および AUC₀₋₂₄ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.774)~log(1.103)および log(0.853)~log(1.012)であり、Cmax においては同等性判定基準である log(0.80)~log(1.25)の範囲内ではなかった。しかしながら、被験者数は 20 名(1 群 10 名)であり、薬剤間差(対数値の平均値の差)が Cmax で log(0.924)、AUC₀₋₂₄ で log(0.929)と log(0.90)~log(1.11)の範囲であった。また、溶出試験において溶出挙動が類似していると判定されているため*1)、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。

薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=20, * : n=19)

	クエチアピン錠 25mg「ニプロ」	セロクエル(錠剤, 25mg)
Cmax (ng/mL)	54.120±35.575	54.050±24.839
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	192.6±78.6	204.9±78.1
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	194.0±73.2*	200.5±75.5
Tmax (hr)	1.46±0.83	1.18±0.61
MRT (hr)	4.16±0.87	4.16±0.91
kel (hr ⁻¹)	0.264964±0.045473*	0.264386±0.041396
t _{1/2} (hr)	2.68±0.42*	2.69±0.45

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期



クエチアピン錠 100mg「ニプロ」

クエチアピン錠 100mg「ニプロ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正、薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No.QU100-I1)とセロクエル(標準製剤)をそれぞれ 1 錠(クエチアピンとして 100mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：7 日間以上)により健康成人男子(10 名/群、計 20 名)に投与前 10 時間以上(投与後 4 時間まで)の絶食後、150mL の水とともに単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、6、12 および 24 時間の計 12 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 7mL(血漿として 2mL 以上)の血液をヘパリン入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のクエチアピン(未変化体)濃度を LC/MS/MS 法により測定した(定量限界：2.000ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。また、平均の血漿中未変化体濃度推移を図に示す。

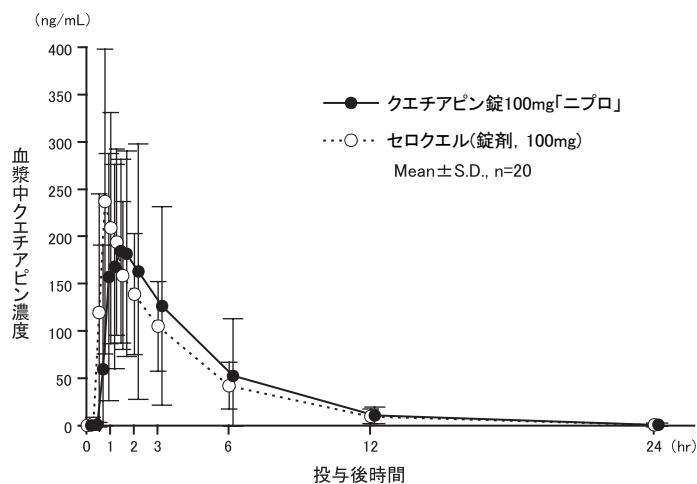
両剤の Cmax および AUC₀₋₂₄ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.898)~log(1.128)および log(0.916)~log(1.150)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=20)

	クエチアピン錠 100mg「ニプロ」	セロクエル(錠剤, 100mg)
Cmax (ng/mL)	272.759±137.729	266.579±133.057
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	920.8±713.5	842.9±427.7
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	909.7±726.0	832.9±440.1
Tmax (hr)	1.33±0.71	0.89±0.35
MRT (hr)	4.07±0.67	3.91±0.55
kel (hr ⁻¹)	0.265941±0.048132	0.264900±0.052320
t _{1/2} (hr)	2.72±0.66	2.74±0.65

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期



クエチアピン錠 200mg「ニプロ」

クエチアピン錠 200mg「ニプロ」について、その処方を「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」(薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品(セロクエル)との同等性が確認されているクエチアピン錠 100mg「ニプロ」の処方と比較したところ、C 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 C 水準」に従い、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して、クエチアピン錠 100mg「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、クエチアピン錠 200mg「ニプロ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため*1)、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1) 社内資料：クエチアピン錠の溶出挙動に関わる資料