

フレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」
フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」

生物学的同等性試験

トーアエイヨー株式会社

フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」の生物学的同等性試験

1 はじめに

フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」につき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号に従い、標準製剤との生物学的同等性を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」

標準製剤：錠剤（フレカイニド酢酸塩として 100mg）

3 溶出試験

3.1 試験条件

試験方法：第十七改正日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数及び試験液：50rpm

①溶出試験第 1 液（pH1.2）

②薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）

③溶出試験第 2 液（pH6.8）

④精製水（水）

100rpm

⑤溶出試験第 2 液（pH6.8）

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

3.2 試験結果及び結論

各試験条件におけるフレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）の平均溶出曲線の比較を図 1 に、比較時点における平均溶出率の比較を表 1 に示した。

フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」は、毎分 50 回転のパドル法で試験液に pH1.2、pH5.0 及び水を用いた条件、並びに毎分 100 回転のパドル法で試験液に pH6.8 を用いた条件で溶出挙動の類似性の判定基準に適合したが、毎分 50 回転のパドル法で試験液に pH6.8 を用いた条件では適合しなかった。以上の結果から、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断された。

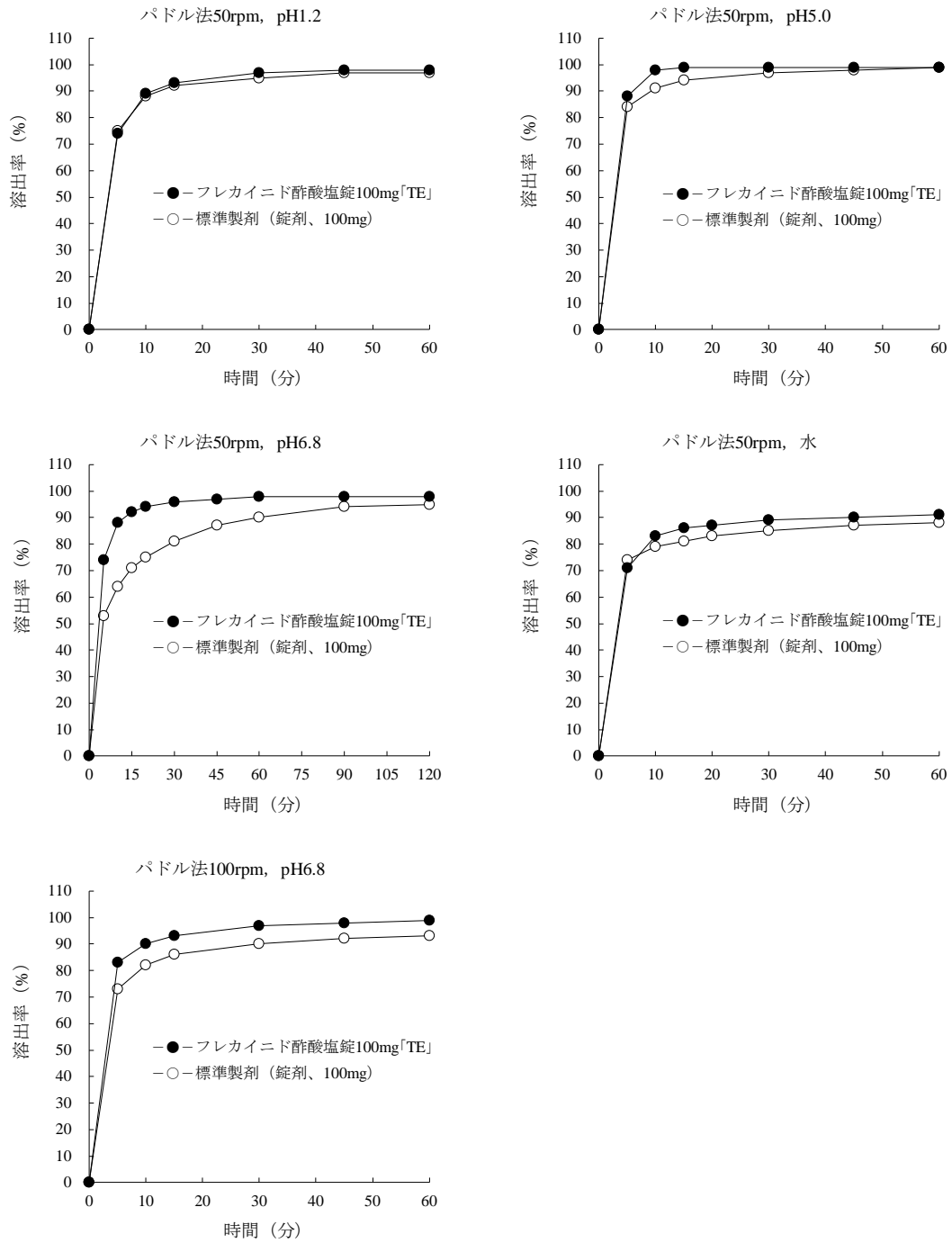


図1 各試験条件におけるフレカイニド酢酸塩錠 100mg「TE」及び標準製剤(錠剤、100mg)の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表 1 試験製剤（フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」）及び標準製剤（錠剤、100mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			f2 関数 の値	判定
回転数	試験液		標準製剤	試験製剤	差		
50rpm	pH1.2	15	92	93	1	—	適合* ¹
	pH5.0	15	94	99	5	—	適合* ¹
	pH6.8	5 ¹⁾	53	74	21	39	不適合* ³
		15	71	92	21		
		20	75	94	19		
		30	81	96	15		
		45 ³⁾	87	97	10		
	水	5 ²⁾	74	71	3	—	適合* ²
30 ³⁾		85	89	4			
100rpm	pH6.8	15	86	93	7	—	適合* ¹

- 1) 標準製剤の平均溶出率が 40% 付近の試験時間
- 2) 標準製剤の平均溶出率が 60% 付近の試験時間
- 3) 標準製剤の平均溶出率が 85% 付近の試験時間

判定基準

- *1：試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にある。
- *2：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、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にある。
- *3：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 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

4 生物学的同等性試験

4.1 試験方法

健康成人男子 20 例を対象に、フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）について、2 剤 2 期の非盲検クロスオーバー法にて絶食単回経口投与したときの血漿中フレカイニド未変化体濃度を測定した。AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} の対数変換値を用いて 90%信頼区間を推定し、両製剤の生物学的同等性を評価した。

4.2 試験結果

被験者の申し出により中止となった 1 例を除外した 19 例を解析対象集団とした。

フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）の血漿中薬物濃度の経時的推移及び算出された薬物動態パラメータを図 2 及び表 2 に、同等性判定パラメータである AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数変換値の差及びその 90%信頼区間を表 3 に示した。

AUC₀₋₄₈ の対数変換値の平均値の差は $\log(1.0013)$ 、その 90%信頼区間は $\log(0.9798) \sim \log(1.0233)$ であり、C_{max} の対数変換値の平均値の差は $\log(1.1002)$ 、その 90%信頼区間は $\log(1.0343) \sim \log(1.1703)$ であった。

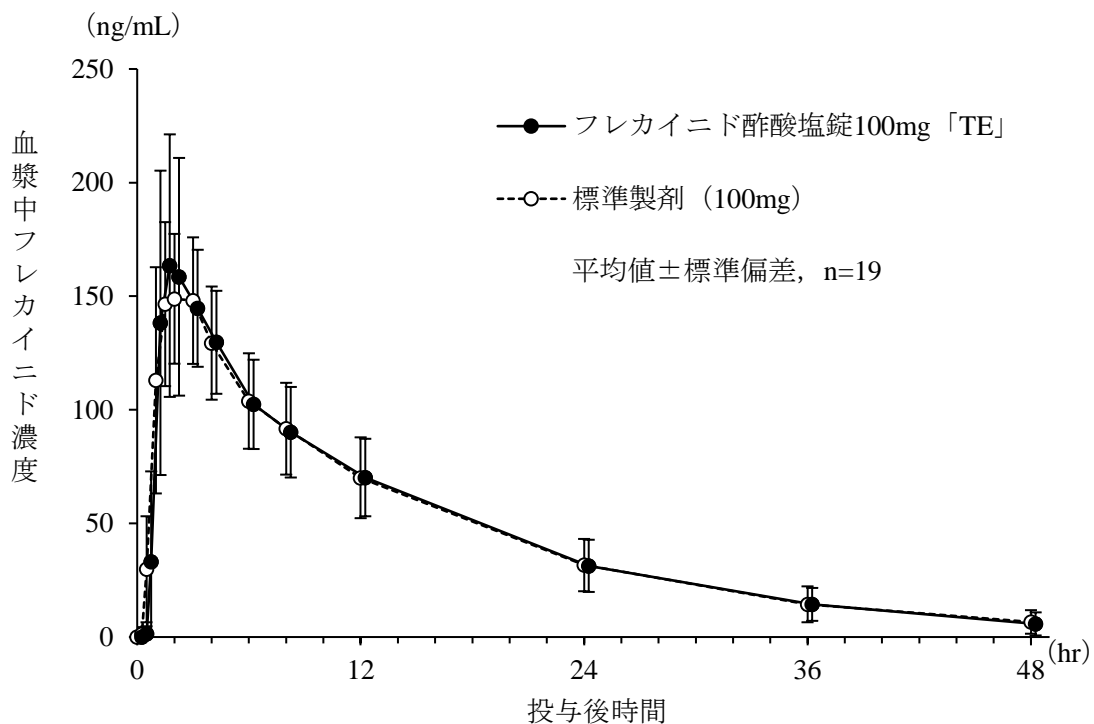


図2 血漿中フレカイニド濃度推移

表2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	kel (/hr)
フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」	2242 ±550	186.7 ±35.0	1.9 ±0.9	10.3 ±2.0	0.0698 ±0.0143
標準製剤 (錠剤、100mg)	2231 ±543	168.8 ±31.5	2.1 ±0.8	10.6 ±2.2	0.0681 ±0.0156

(平均値±標準偏差、n=19)

表3 同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間

	AUC ₀₋₄₈	C _{max}
対数変換値の平均値の差	log(1.0013)	log(1.1002)
対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9798)~log(1.0233)	log(1.0343)~log(1.1703)

4.3 結論

フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」及び標準製剤（錠剤、100mg）は、同等性判定パラメータである AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等な製剤であると判断された。

フレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」 の生物学的同等性試験

1 はじめに

フレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」につき、「含量が異なる経口製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号に従い、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と同等性が確認されたフレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」を標準製剤として、溶出挙動を比較検討した。

2 製剤

試験製剤：フレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」

標準製剤：フレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」

3 溶出試験条件

試験方法：第十七改正日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5°C

回転数：50rpm

試験液：溶出試験第 1 液 (pH1.2)

薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH3.0)

溶出試験第 2 液 (pH6.8)

精製水 (水)

試験回数：12 ベッセル

測定方法：液体クロマトグラフィー

4 試験結果及び結論

各試験条件におけるフレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」及びフレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」の平均溶出曲線の比較を図 3 に、比較時点における平均溶出率の比較、溶出挙動の類似性の判定を表 4、最終比較時点におけるフレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」の平均溶出率と個々の溶出率の差を表 5 に示した。

フレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」とフレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は同等と判定されたことから、生物学的に同等とみなされた。

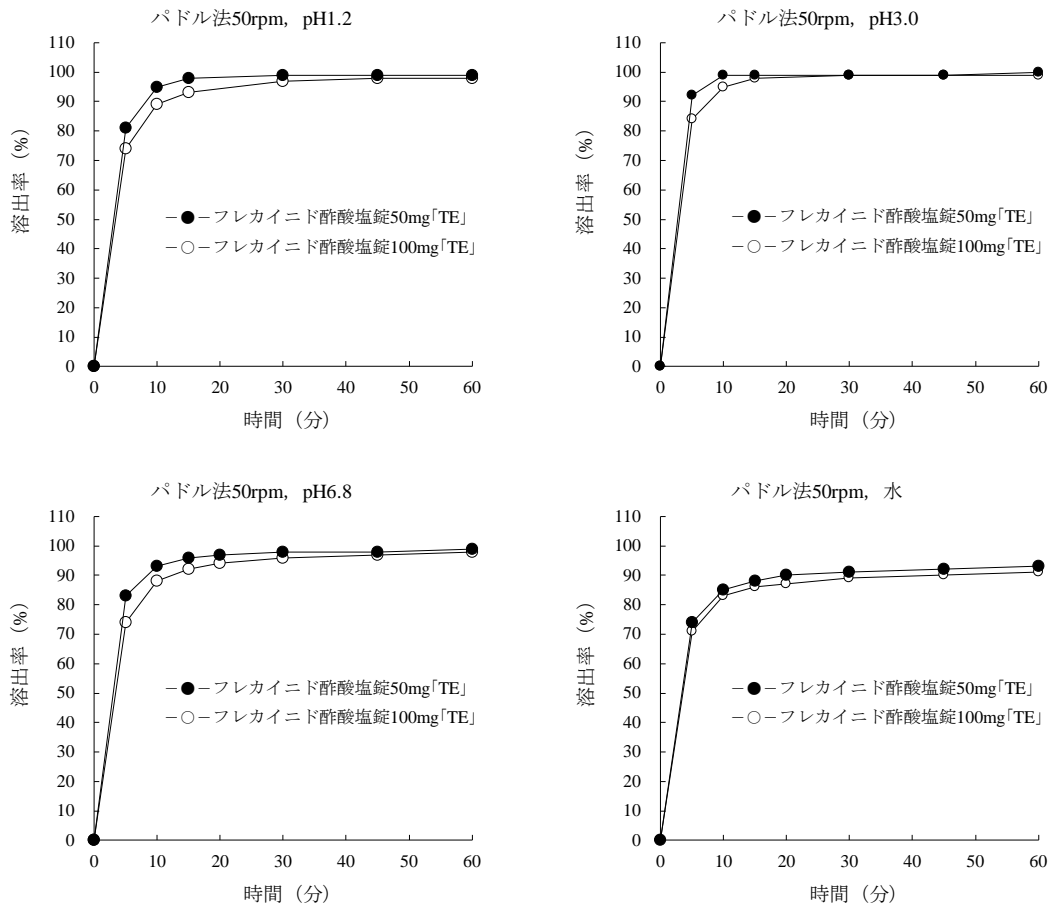


図 3 各試験条件におけるフレカイニド酢酸塩錠 50mg 「TE」 及びフレカイニド酢酸塩錠 100mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表 4 フレカイニド酢酸塩錠 50mg (試験製剤) 及びフレカイニド酢酸塩錠 100mg (標準製剤) の比較時点における平均溶出率の比較 (n=12)

試験条件		比較時点 (分)	平均溶出率 (%)			判定
			標準製剤	試験製剤	差	
50rpm	pH1.2	15	93	98	5	適合
	pH3.0	15	98	99	1	適合
	pH6.8	15	92	96	4	適合
	水	15	86	88	2	適合

判定基準：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 10%の範囲にある。

表5 最終比較時点におけるフレカイニド酢酸塩錠 50mg の平均溶出率と試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件	最終比較時点	錠剤 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	平均値	差の最大値	判定
50rpm pH1.2	15分	個々の溶出率(%)	96	97	99	99	98	98	97	98	97	97	97	97	98	—	適合
		平均溶出率と個々の差(%)	2	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	—	2	
50rpm pH3.0	15分	個々の溶出率(%)	98	100	99	99	99	100	100	98	100	99	101	99	99	—	適合
		平均溶出率と個々の差(%)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	2	0	—	2	
50rpm pH6.8	15分	個々の溶出率(%)	97	95	95	97	96	96	96	94	95	94	95	97	96	—	適合
		平均溶出率と個々の差(%)	1	1	1	1	0	0	0	2	1	2	1	1	—	2	
50rpm 水	15分	個々の溶出率(%)	87	87	87	88	88	90	88	91	85	89	87	88	88	—	適合
		平均溶出率と個々の差(%)	1	1	1	0	0	2	0	3	3	1	1	0	—	3	

判定基準：試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。