

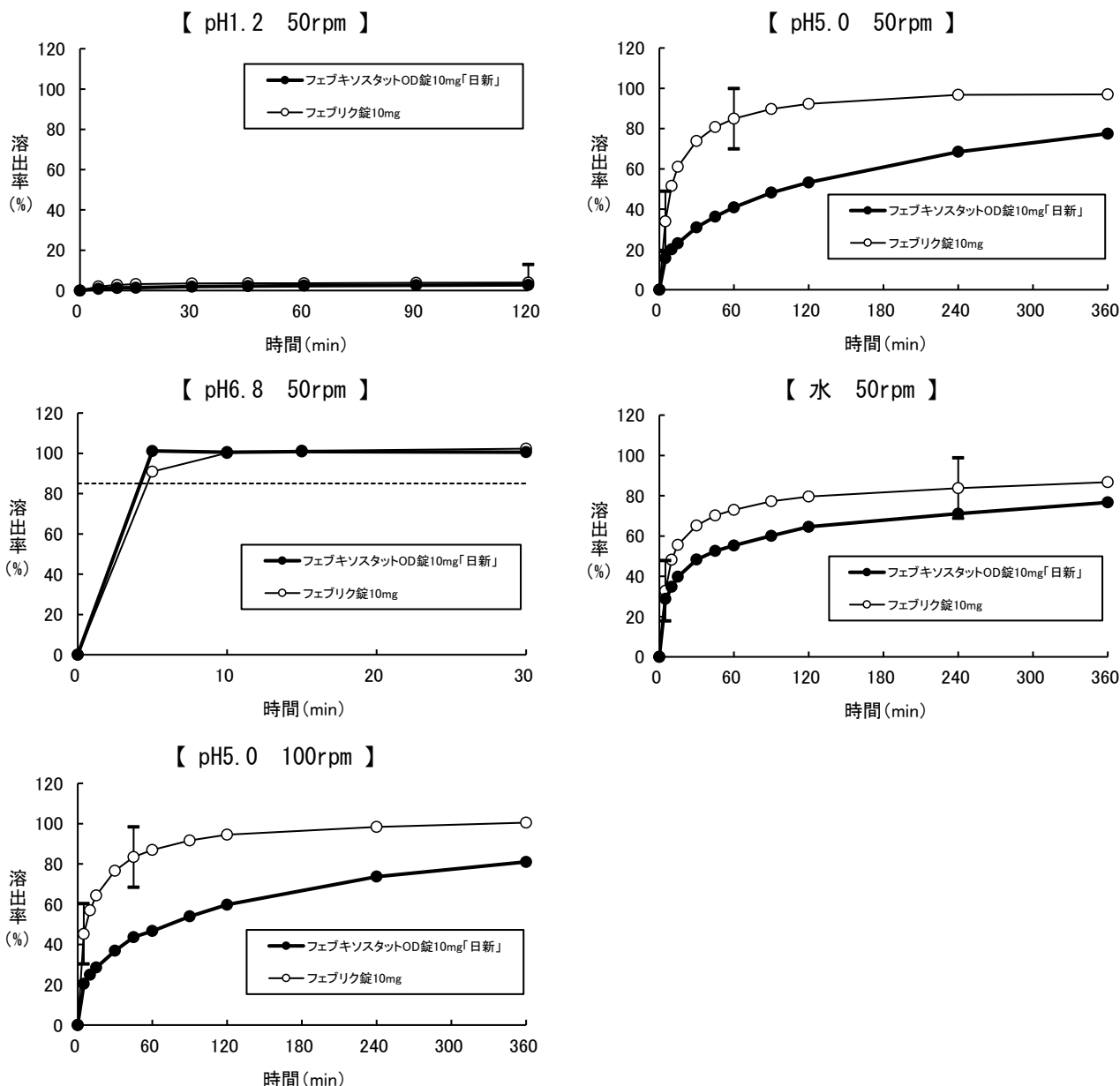
フェブキシスタット OD錠 10mg「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

フェブキシスタット OD錠 10mg「日新」〔錠剤（口腔内崩壊錠）、フェブキシスタットとして 10mg〕とフェブリク錠 10mg〔錠剤（通常錠）、フェブキシスタットとして 10mg〕の生物学的同等性を検討するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、以下の試験を行った。

1. 溶出挙動の類似性

フェブキシスタット OD錠 10mg「日新」（試験製剤）及びフェブリク錠 10mg（標準製剤）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 4. 溶出挙動の類似性の判定」に従い判定するとき、パドル法 50rpm の pH1.2、pH6.8 及び水で判定基準に適合であることが確認され、パドル法 50rpm 及びパドル法 100rpm の pH5.0 で判定基準に不適合であることが確認された。しかしながら、前述のガイドラインにおいて、「溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」とされていることから、ヒトでの血漿中濃度比較試験にて生物学的同等性を検証することとした。



回転数	試験液	平均溶出率の判定	
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲にあった。	適合
	pH5.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲になく、また、f2 関数の値が42 以上でなかった。	不適合
	pH6.8	15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。	適合
パドル法 100rpm	pH5.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲になく、また、f2 関数の値が42 以上でなかった。	不適合

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±9%又は±15%の範囲を \pm で示す。

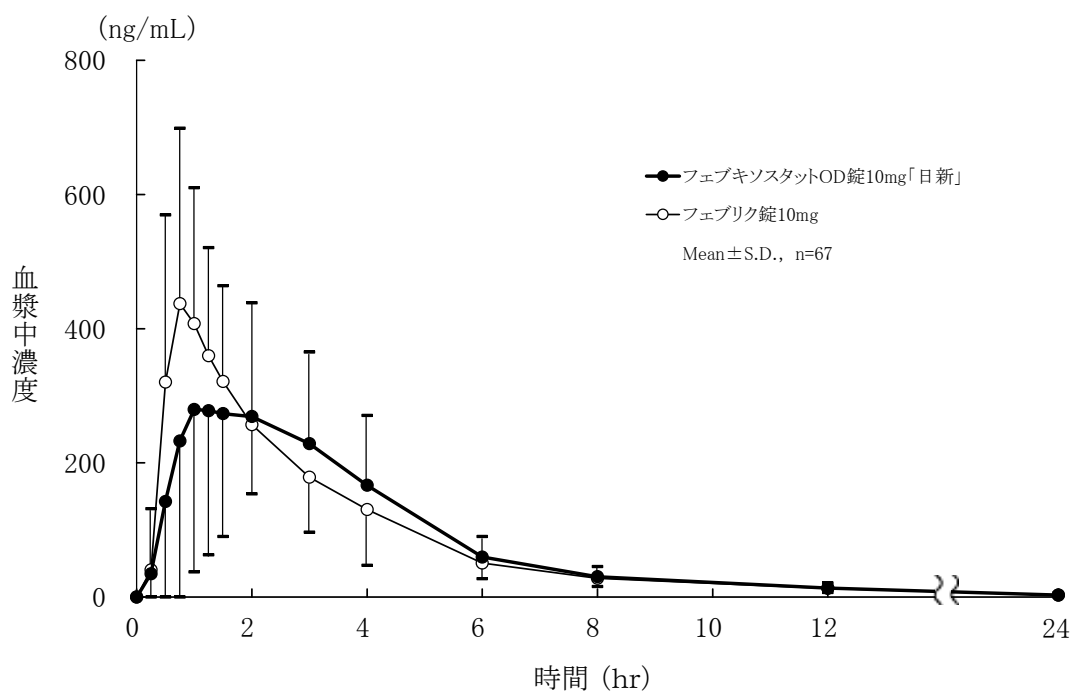
2. 血漿中濃度比較試験

2-1. 水で服用

健康成人男子 67 名に、フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」及びフェブリク錠 10mg を、それぞれ 1 錠（フェブキソスタットとして 10mg）絶食時単回経口投与（水 150mL で服用）し、7 日間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。

その結果、フェブキソスタットの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はフェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」が 2.0 時間、フェブリク錠 10mg が 1.3 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 501.24ng/mL、545.26ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.3 時間、4.1 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-時間曲線下面積 AUC_{0-24} は $\log(0.9498) \sim \log(1.0036)$ 、 C_{max} は $\log(0.8504) \sim \log(1.0141)$ であり、後発医薬品の生物学的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。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)													AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr					24 hr
フェブキソスタットOD錠10mg「日新」	0.00	34.83	142.39	232.82	279.69	277.94	273.36	269.17	228.58	166.56	59.60	30.37	13.46	2.94	1360.37	501.24	2.0	4.3
±S.D.	-	69.72	192.00	247.77	242.24	215.10	183.14	169.49	136.75	104.18	30.73	15.05	7.32	3.39	366.57	180.48	1.3	2.3
フェブリク錠10mg	0.00	40.70	320.58	437.40	407.55	359.64	321.34	256.96	178.70	130.62	50.65	27.83	12.97	3.15	1386.82	545.26	1.3	4.1
±S.D.	-	91.09	249.15	261.45	202.68	161.34	142.74	103.06	82.08	83.39	23.35	12.16	6.28	3.66	357.78	216.64	1.0	2.3

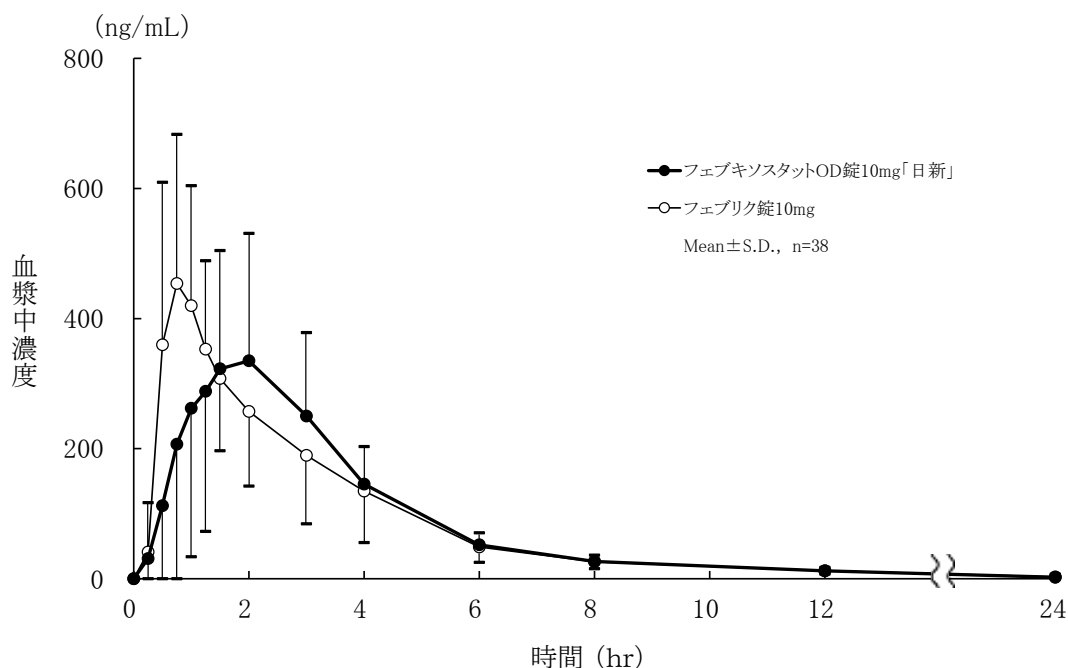
(n=67)

2-2. 水なしで服用（フェブリク錠 10mg は水で服用）

健康成人男子 38 名に、フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」及びフェブリク錠 10mg を、それぞれ 1 錠（フェブキソスタットとして 10mg）絶食時単回経口投与（フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」は水なしで服用、フェブリク錠 10mg は水 150mL で服用）し、7 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、フェブキソスタットの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はフェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」が 1.6 時間、フェブリク錠 10mg が 1.3 時間で、最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 561.77ng/mL、567.19ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 3.9 時間、4.4 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-時間曲線下面積 AUC_{0-24} は $\log(0.9450) \sim \log(1.0062)$ 、 C_{max} は $\log(0.8991) \sim \log(1.1237)$ であり、後発医薬品の生物学的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。



薬剤名	血漿中濃度 (ng/mL)														AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr				
フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」	0.00	30.94	112.38	206.90	262.07	288.21	322.80	335.04	250.26	145.61	52.13	26.71	12.07	2.33	1361.06	561.77	1.6	3.9
±S.D.	-	81.81	209.88	227.85	228.31	215.31	181.87	196.02	128.14	57.46	18.46	9.71	5.07	3.66	322.87	153.21	0.8	2.2
フェブリク錠 10mg	0.00	41.17	359.67	453.97	419.82	352.86	307.92	257.17	189.63	134.76	48.90	25.99	12.24	2.83	1397.71	567.19	1.3	4.4
±S.D.	-	75.74	249.77	229.13	184.55	136.19	111.21	114.68	105.10	79.18	23.59	10.45	5.36	4.26	341.49	186.08	0.9	2.8

(n=38)

3. まとめ

フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」とフェブリク錠 10mg は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2022 年 2 月作成