ナフトピジル OD 錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロＥＳファーマ株式会社

ナフトピジル OD 錠 25mg「タナベ」

ナフトピジル OD 錠 25mg「タナベ」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 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 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との同等性が確認されているナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」の処方と比較したところ、A 水準であった。よって、「第 3 章．2. 要求される試験 A 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、ナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、ナフトピジル OD 錠 25mg「タナベ」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：ナフトピジル OD 錠の溶出挙動に関わる資料

ナフトピジル OD 錠 50mg「タナベ」

ナフトピジル OD 錠 50mg「タナベ」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 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 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との同等性が確認されているナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」の処方と比較したところ、A 水準であった。よって、「第 3 章．2. 要求される試験 A 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、ナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、ナフトピジル OD 錠 50mg「タナベ」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：ナフトピジル OD 錠の溶出挙動に関わる資料

ナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」

ナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」(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、薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

＜水なし投与試験＞

試験製剤(Lot No.YHPC)と標準製剤(先発医薬品；OD 錠)をそれぞれ 1 錠(ナフトピジルを 75mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：7 日間)により健康成人男子(12 名/群、計 24 名)に投与前 10 時間以上(投与後 4 時間まで)の絶食後、水なしで単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12 および 24 時間の計 13 時点で、前腕静脈から 1 回につき 10mL（血漿として 3mL 以上)の血液をヘパリン加真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のナフトピジル(未変化体)濃度を HPLC 法により測定した(定量限界：1.00ng/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、平均及び被験者別の血漿中ナフトピジル濃度推移をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

両剤の Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.8196)～ log(1.0120)および log(0.8590)～ log(1.0319)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=24)

	ナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」	標準製剤(OD 錠，75mg)
Cmax（ng/mL）	129.51±60.50	139.11±59.26
$AUC_{0\text{-}24}$（ng・hr/mL）	446.41±199.92	462.12±185.99
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・hr/mL）	482.76±224.55	496.33±194.29
Tmax（hr）	1.36±0.94	1.46±0.82
$MRT_{0\text{-}24}$（hr）	5.01±1.03	5.03±0.92
$MRT_{0\text{-}\infty}$（hr）	7.43±3.10	7.39±2.55
kel（hr^{-1}）	0.1047±0.0480	0.0945±0.0265
$t_{1/2}$（hr）	7.82±3.14	7.91±2.28

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

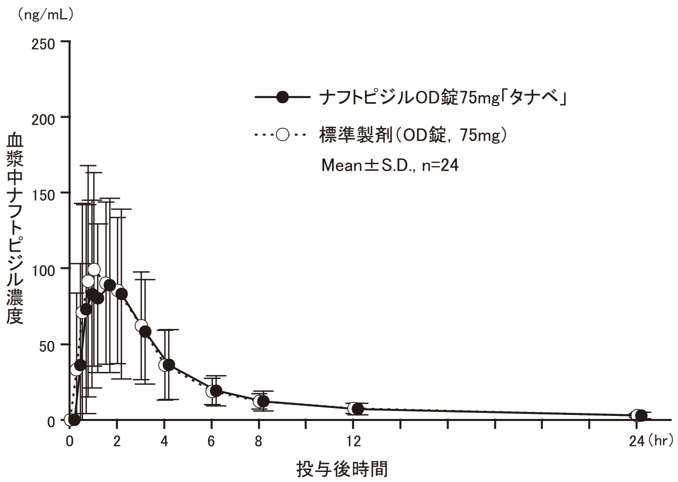

図 1.平均血漿中ナフトピジル濃度推移

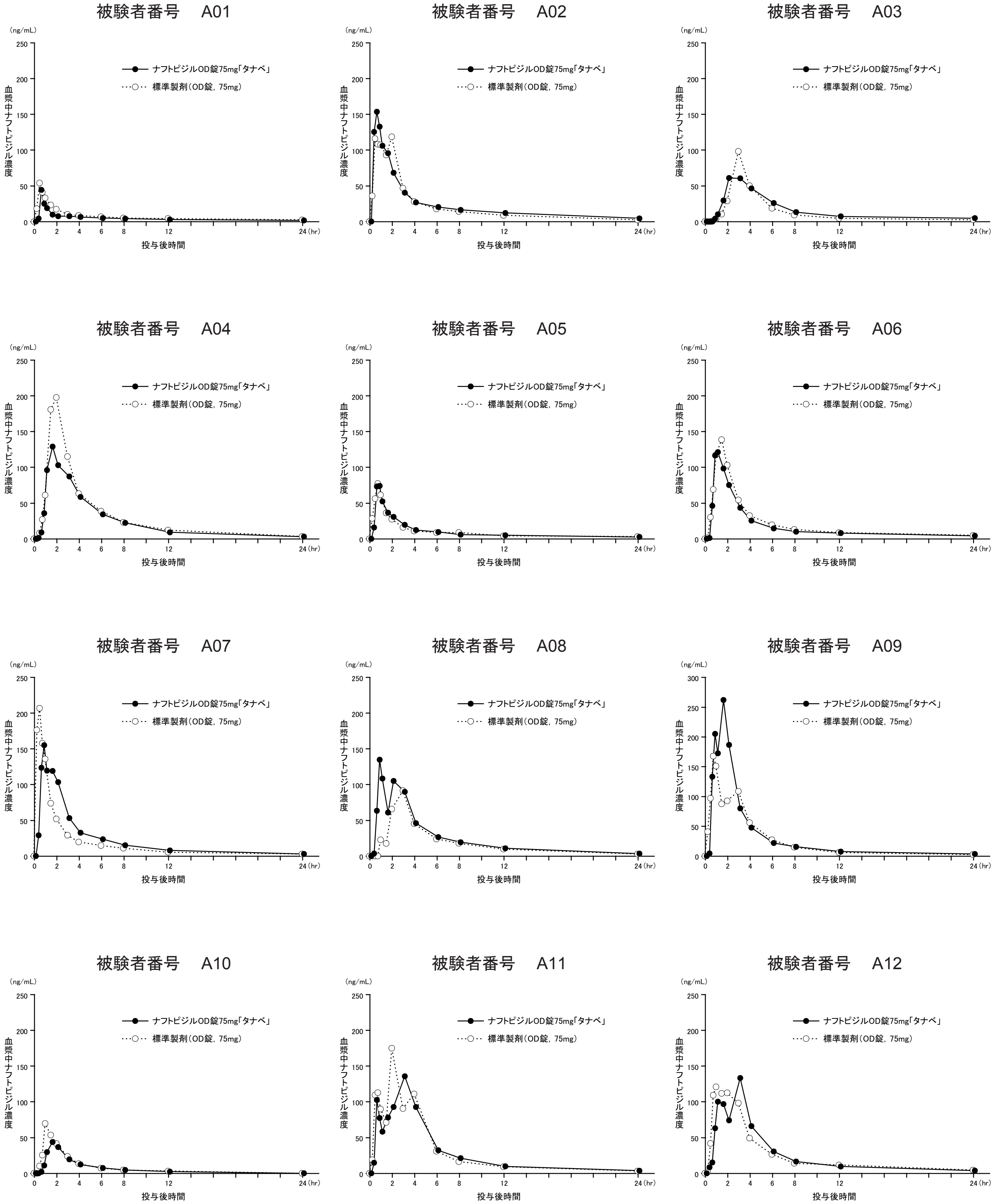

図 2-1. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移　－試験製剤先行群(A 群) －

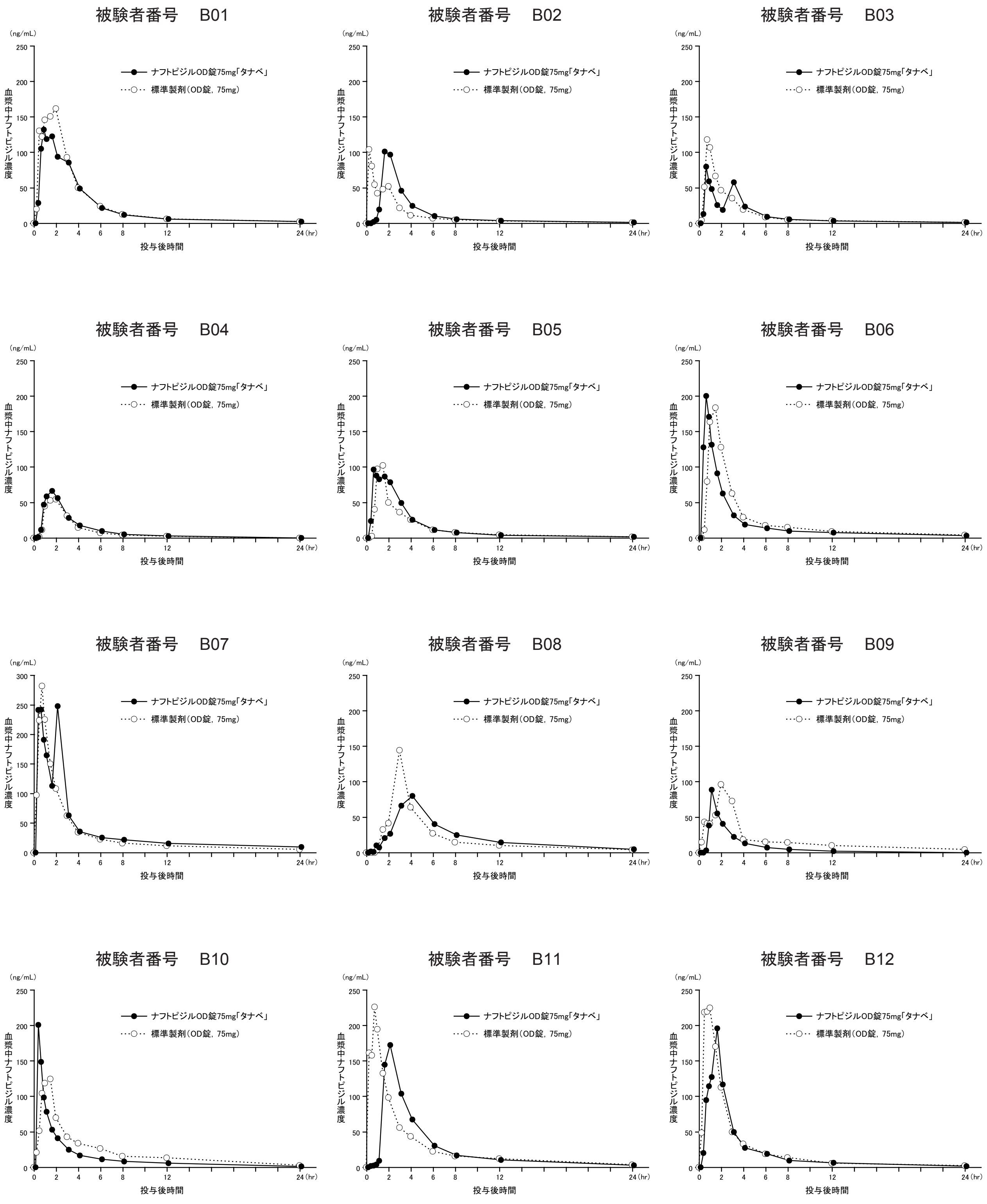

図 2-2. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移　－標準製剤先行群(B 群)－

＜水あり投与試験＞

試験製剤(Lot No.YHPC)と標準製剤(先発医薬品；OD 錠)をそれぞれ 1 錠(ナフトピジルを 75mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：7 日間)により健康成人男子(10 名/群・12 名/群、計 22 名；脱落者 2 名)に投与前 10 時間以上(投与後 4 時間まで)の絶食後、水 150mL 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、1.5、2、3、4、6、8、12 および 24 時間の計 13 時点で、前腕静脈から 1 回につき 10mL（血漿として 3mL 以上）の血液をヘパリン加真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のナフトピジル(未変化体)濃度を HPLC 法により測定した(定量限界：1.00ng/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、平均及び被験者別の血漿中ナフトピジル濃度推移をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

両剤の Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.8552)～ log(1.1055)および log(0.9937)～ log(1.2492)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=22)

	ナフトピジル OD 錠 75mg「タナベ」	標準製剤(OD 錠，75mg)
Cmax（ng/mL）	157.94±76.49	164.36±84.99
$AUC_{0\text{-}24}$（ng・hr/mL）	461.48±143.07	425.38±168.48
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・hr/mL）	511.22±154.68	477.02±170.09
Tmax（hr）	0.77±0.31	0.61±0.20
$MRT_{0\text{-}24}$（hr）	5.21±0.63	5.22±1.08
$MRT_{0\text{-}\infty}$（hr）	8.49±2.38	9.43±3.88
kel（hr^{-1}）	0.0802±0.0230	0.0819±0.0503
$t_{1/2}$（hr）	9.23±2.37	10.09±3.59

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

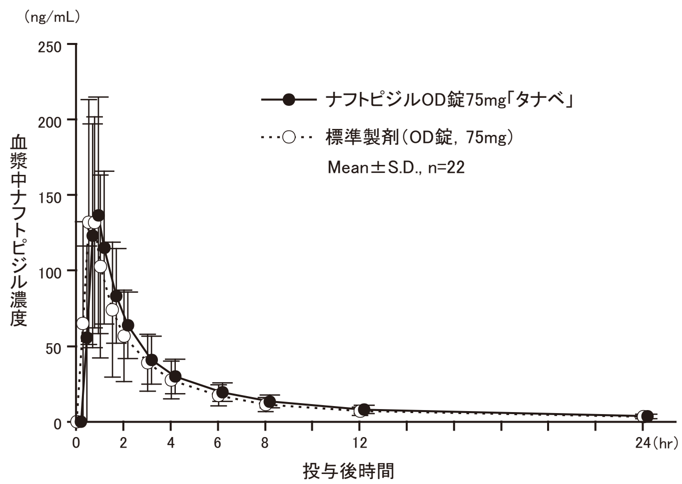

図 1.平均血漿中ナフトピジル濃度推移

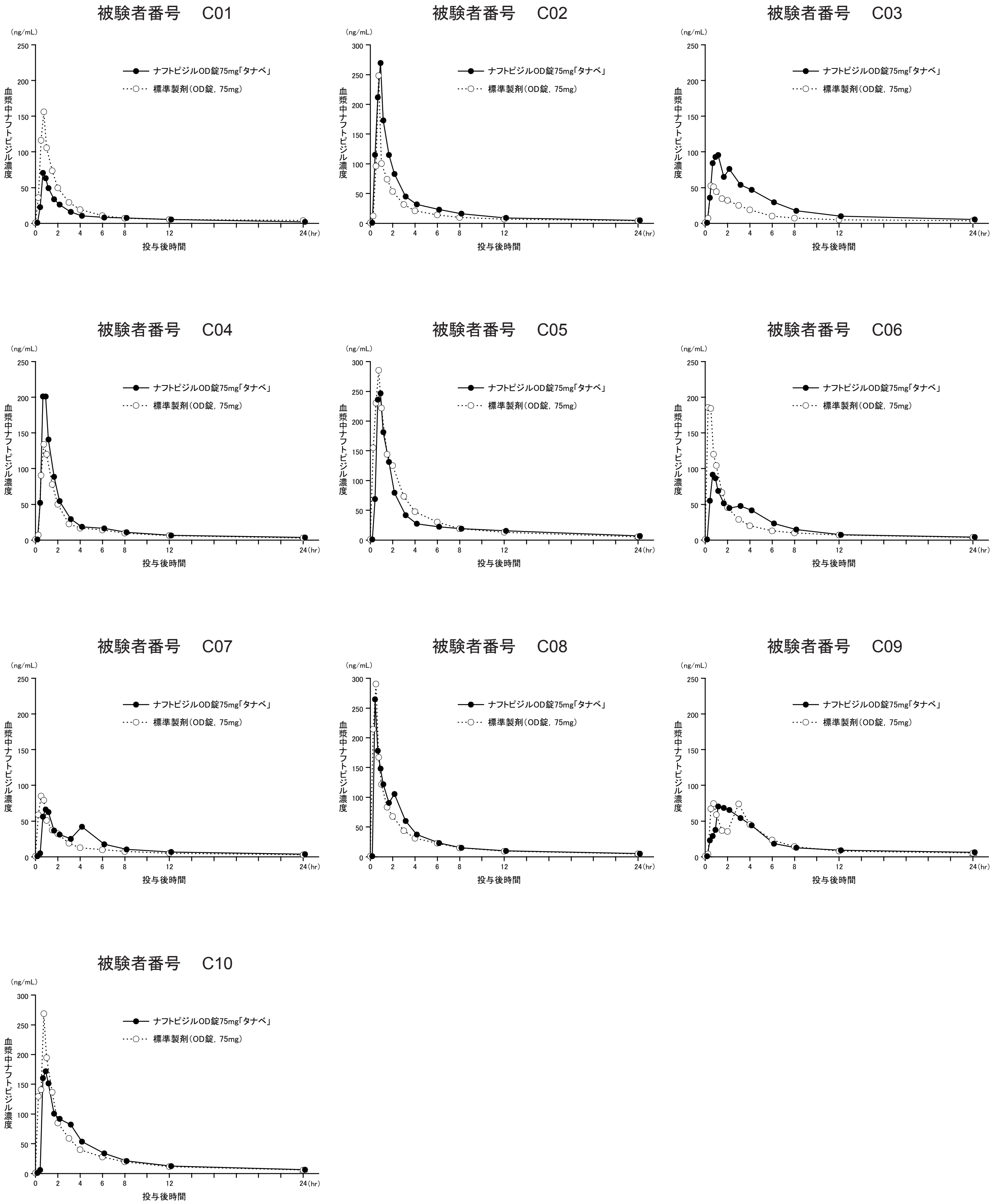

図 2-1. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移　－試験製剤先行群(C 群) －

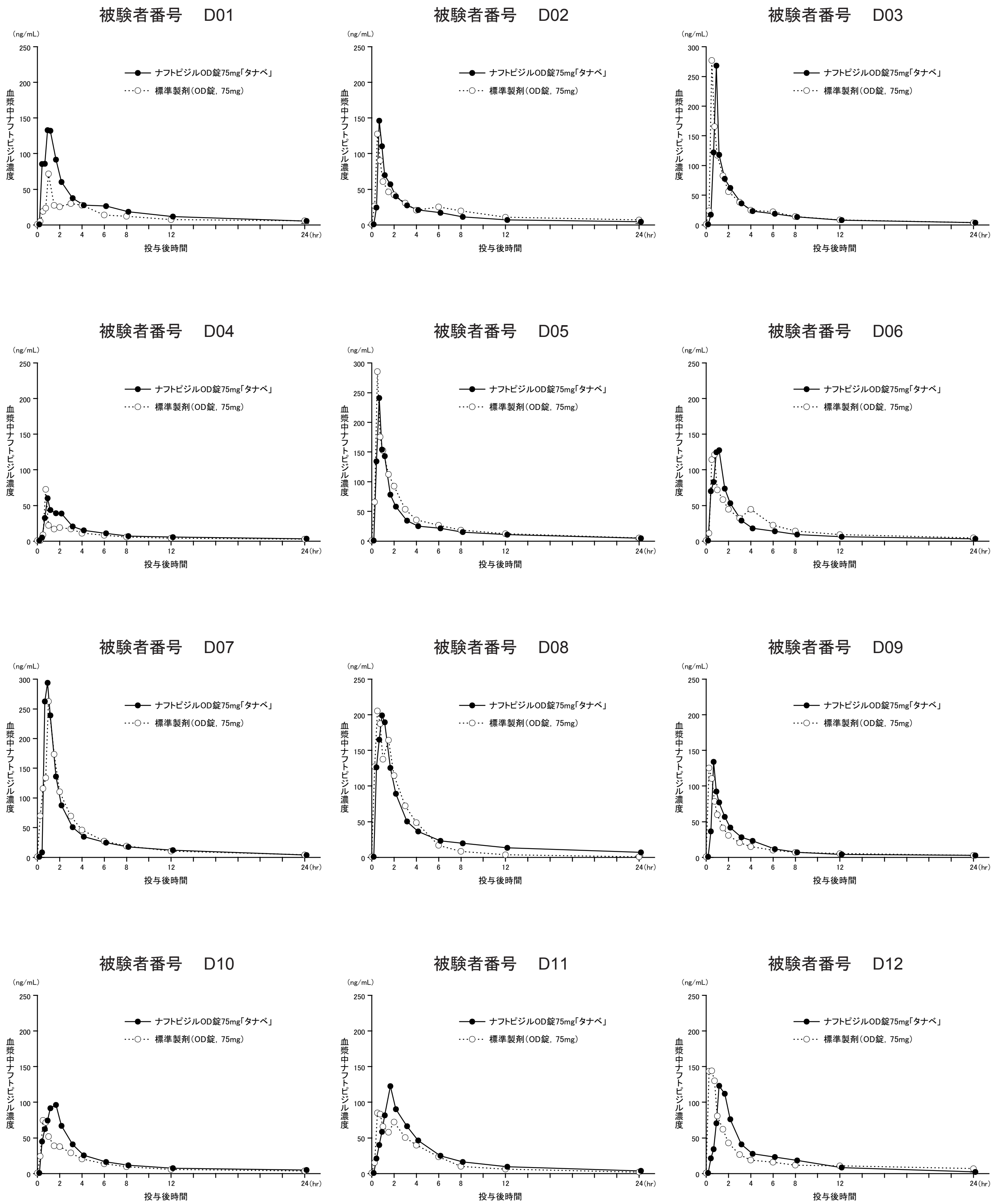

図 2-2. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移　－標準製剤先行群(D 群）－

（2017 年 10 月改訂）