

ナフトピジル OD 錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロ株式会社

ナフトピジル OD 錠 25mg「ニプロ」

ナフトピジル OD 錠 25mg「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 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(フリバス OD 錠 75mg)との同等性が確認されているナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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「ニプロ」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「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：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「ニプロ」

ナフトピジル OD 錠 50mg「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 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(フリバス OD 錠 75mg)との同等性が確認されているナフトピジル OD 錠 75mg「ニプロ」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「ニプロ」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「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：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「ニプロ」

ナフトピジル OD錠 75mg「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、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)とフリバス OD錠 75mg(標準製剤)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 C_{max} および AUC_{0-24} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.8196) \sim \log(1.0120)$ および $\log(0.8590) \sim \log(1.0319)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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「ニプロ」	フリバス OD錠 75mg
C_{max} (ng/mL)	129.51±60.50	139.11±59.26
AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	446.41±199.92	462.12±185.99
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	482.76±224.55	496.33±194.29
T_{max} (hr)	1.36±0.94	1.46±0.82
MRT_{0-24} (hr)	5.01±1.03	5.03±0.92
$MRT_{0-\infty}$ (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

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC ：濃度-時間曲線下面積、 T_{max} ：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

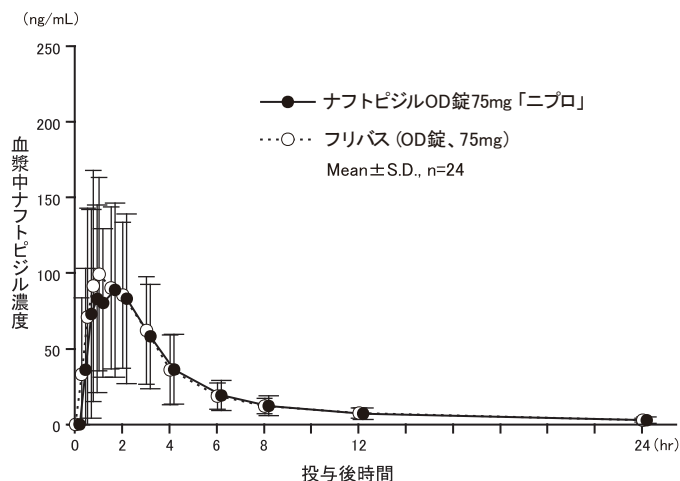


図 1.平均血漿中ナフトピジル濃度推移

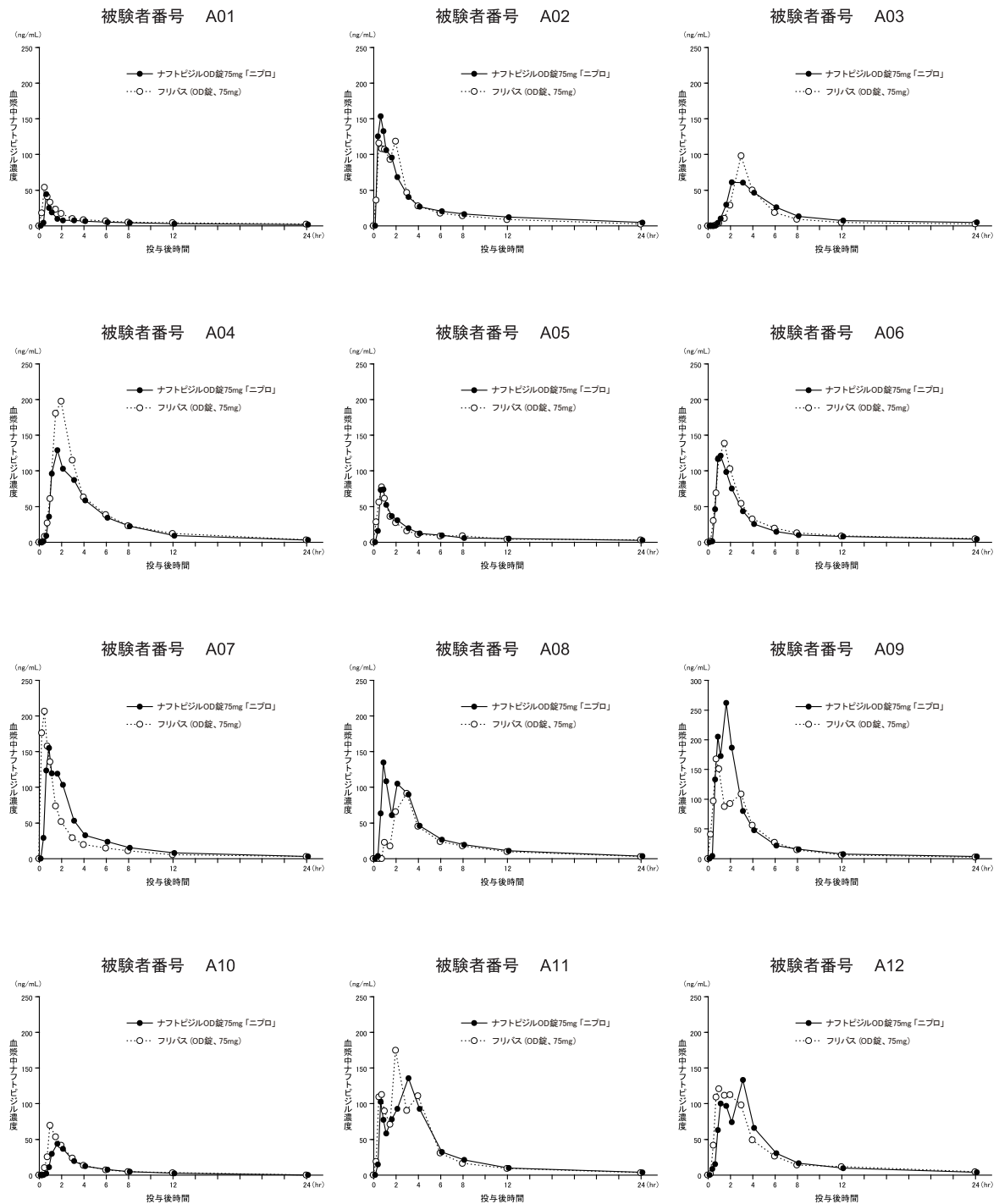


図 2-1. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移 — 試験製剤先行群 (A 群) —

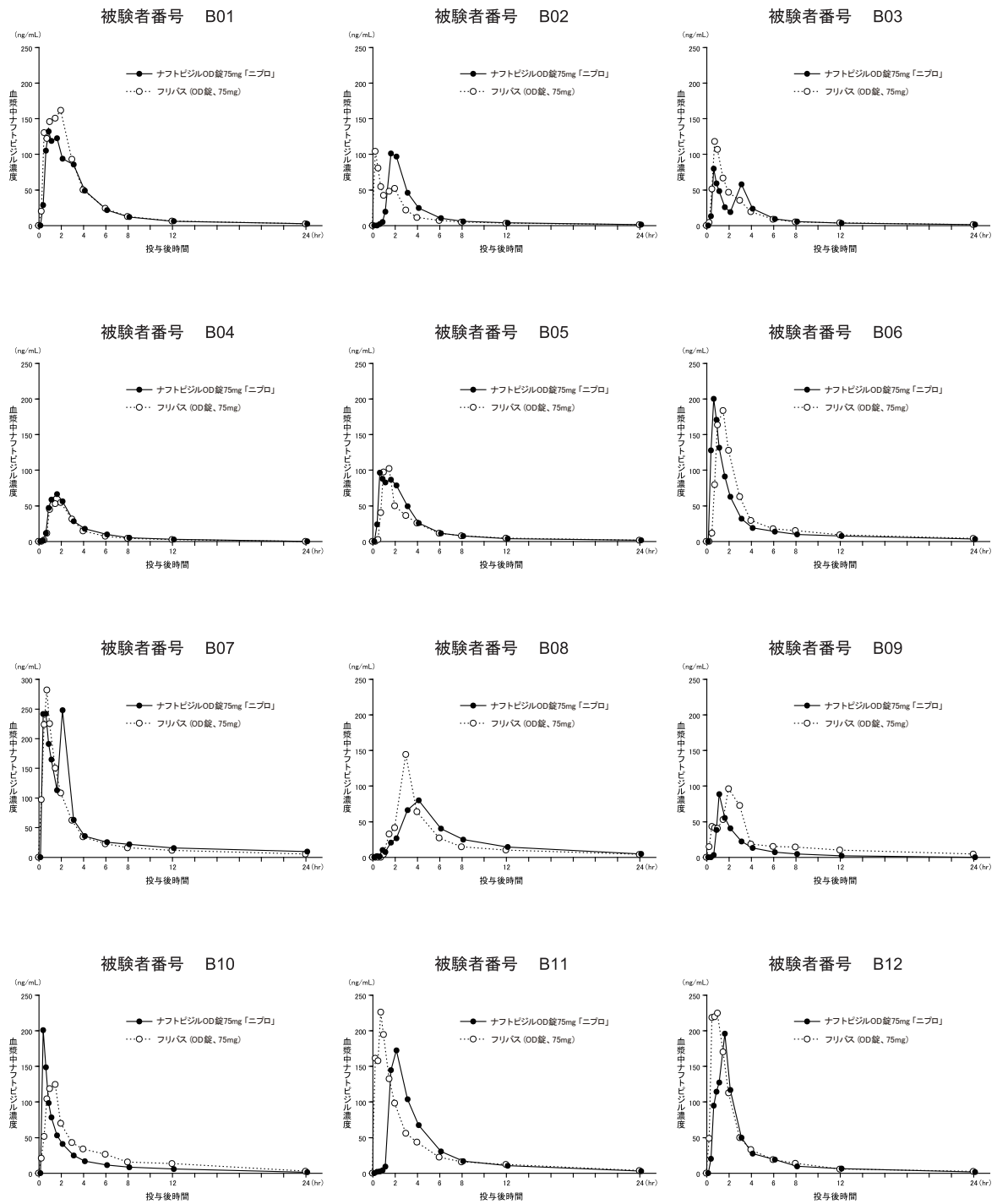


図 2-2. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移 —標準製剤先行群(B群)—

<水あり投与試験>

試験製剤(Lot No.YHPC)とフリバス OD錠 75mg(標準製剤)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(0.8552)~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「ニプロ」	フリバス OD錠 75mg
Cmax (ng/mL)	157.94±76.49	164.36±84.99
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	461.48±143.07	425.38±168.48
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	511.22±154.68	477.02±170.09
Tmax (hr)	0.77±0.31	0.61±0.20
MRT ₀₋₂₄ (hr)	5.21±0.63	5.22±1.08
MRT _{0-∞} (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

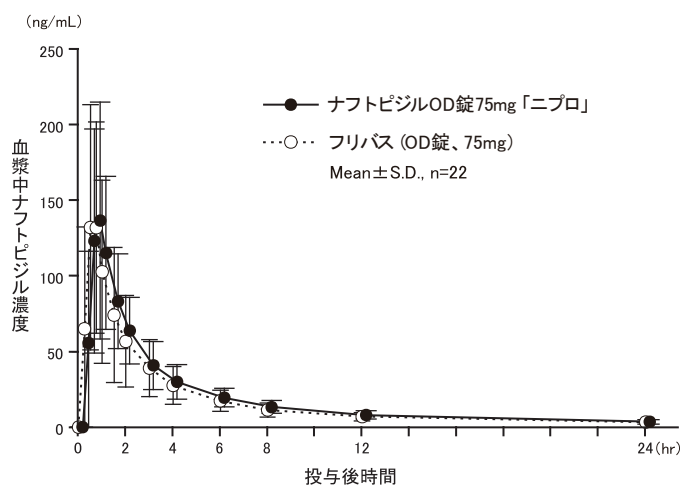


図1.平均血漿中ナフトピジル濃度推移

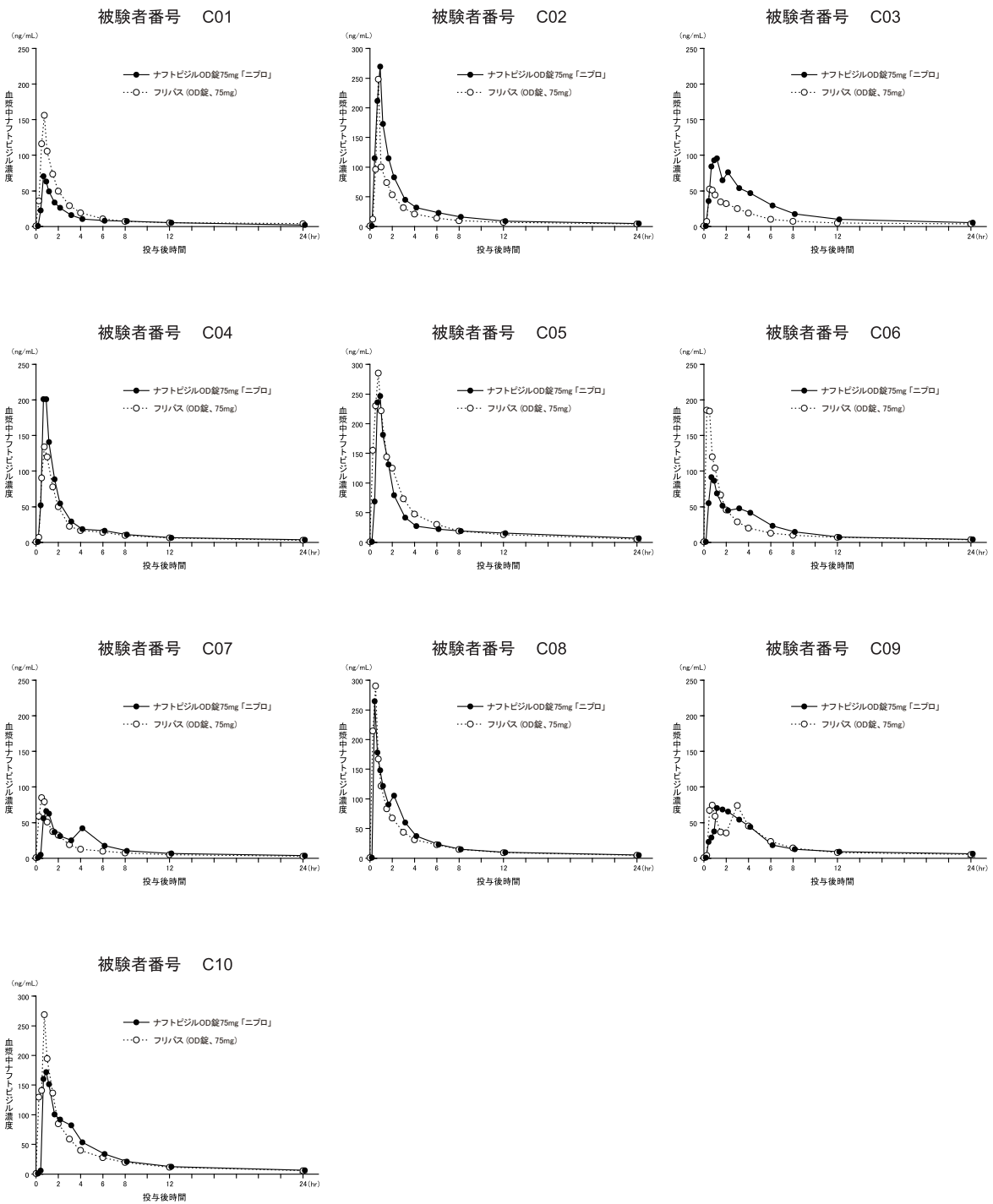


図 2-1. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移 —試験製剤先行群(C群)—

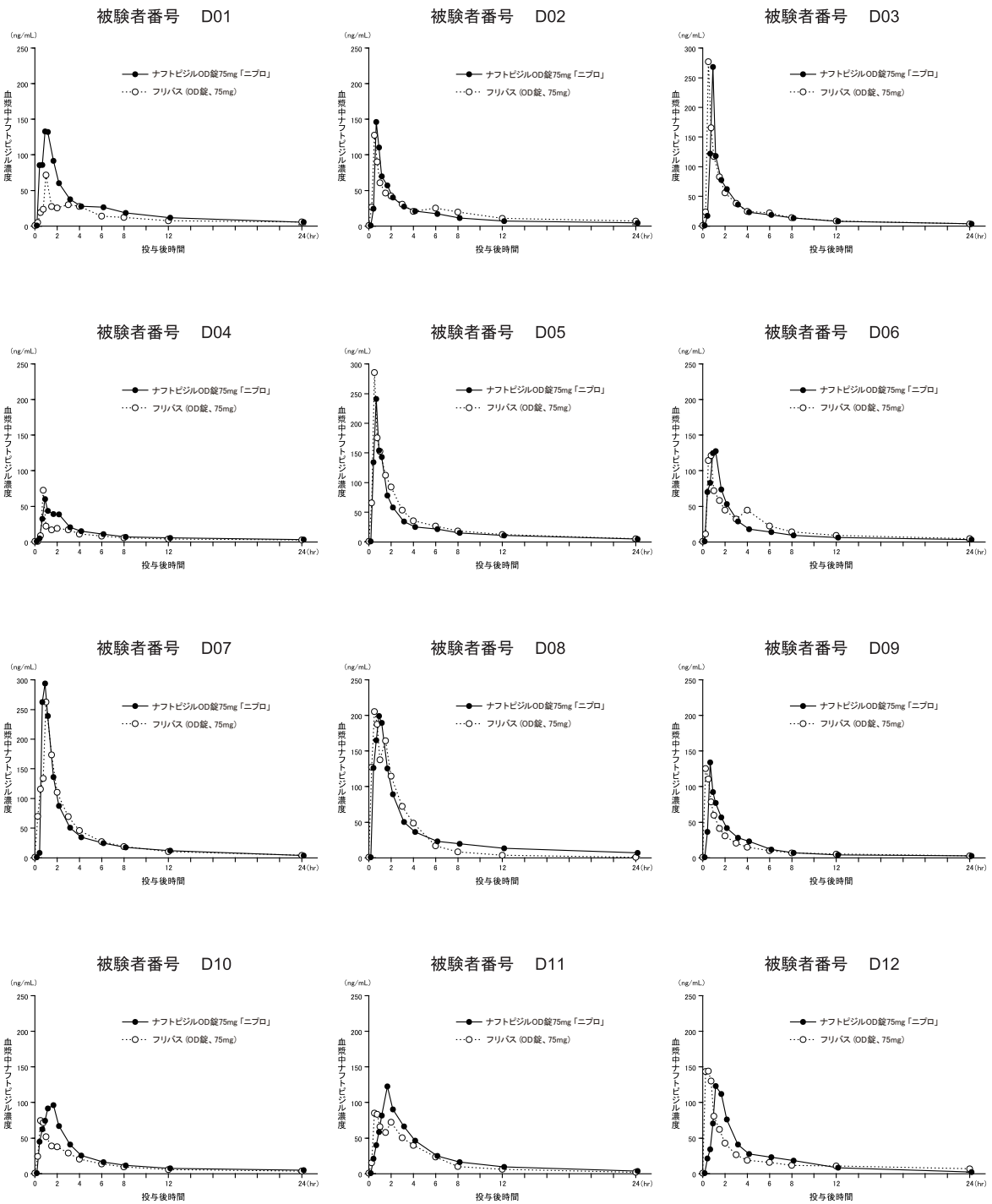


図 2-2. 被験者別血漿中ナフトピジル濃度推移 —標準製剤先行群 (D 群)—