

生物学的同等性試験

ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「ニプロ」

(経口そう痒症改善剤)

ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「ニプロ」
 (1カプセル中にナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g含有)

標準製剤: カプセル剤、2.5 μ g
 (1カプセル中にナルフラフィン塩酸塩2.5 μ g含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C	1カプセル/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 1.2			

2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の \pm 15%の範囲でなかった	不適
pH 4.0 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の \pm 15%の範囲でなかった	不適
pH 6.8 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の \pm 15%の範囲でなかった	不適
水 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の \pm 15%の範囲でなかった	不適
pH 1.2 (100 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の \pm 15%の範囲でなかった	不適

同等性試験ガイドラインに従ってナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μ g「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

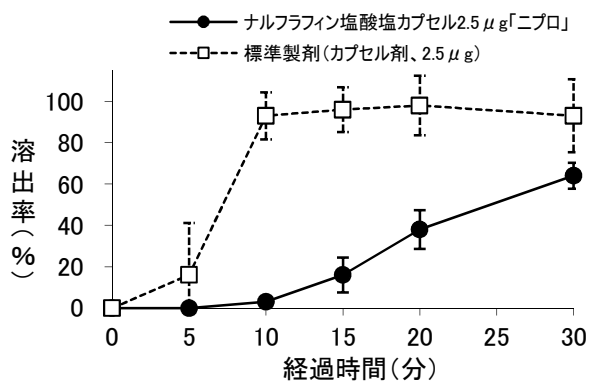


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

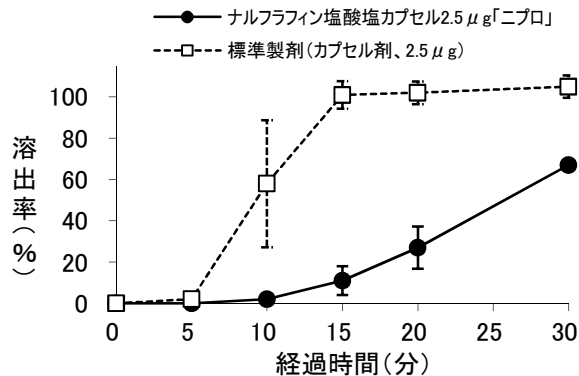


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

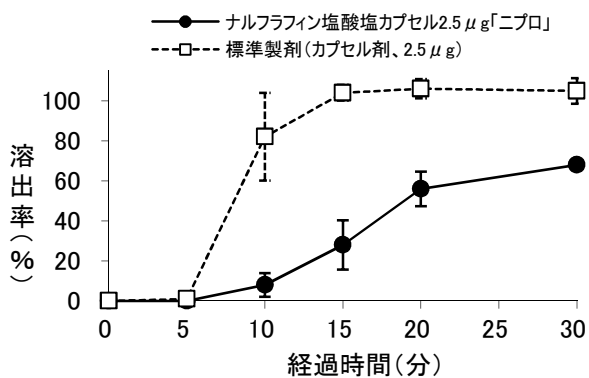


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

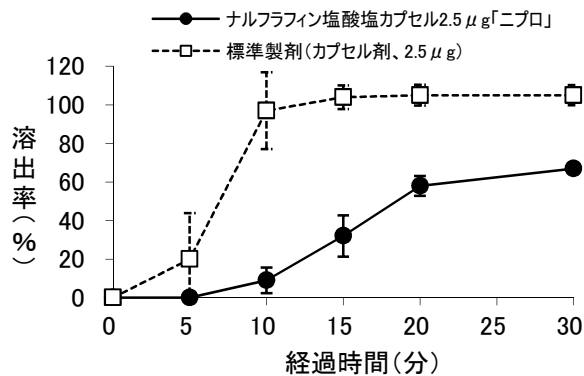


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

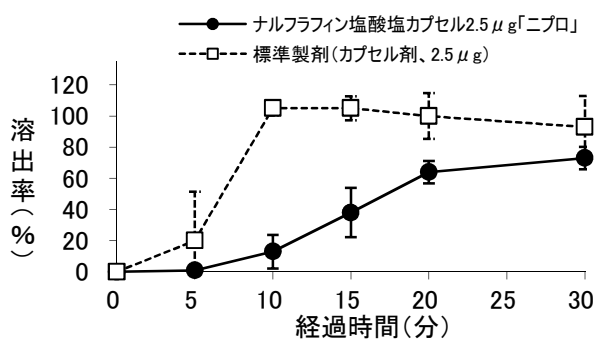


図1-5 試験液:pH 1.2 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n= 20)
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩カプセル2.5 μg「ニプロ」 : 1 カプセル
標準製剤	カプセル剤、2.5 μg : 1 カプセル
投与量	ナルフラフィン塩酸塩として2.5 μg
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7 日間以上) 10時間以上の絶食後、水150 mLとともに単回経口投与した。
採血時間	0、1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、6、8、10、12、24 hr
測定対象物質	ナルフラフィン
測定方法	LC/MS/MS法

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean ± S.D., n=20)

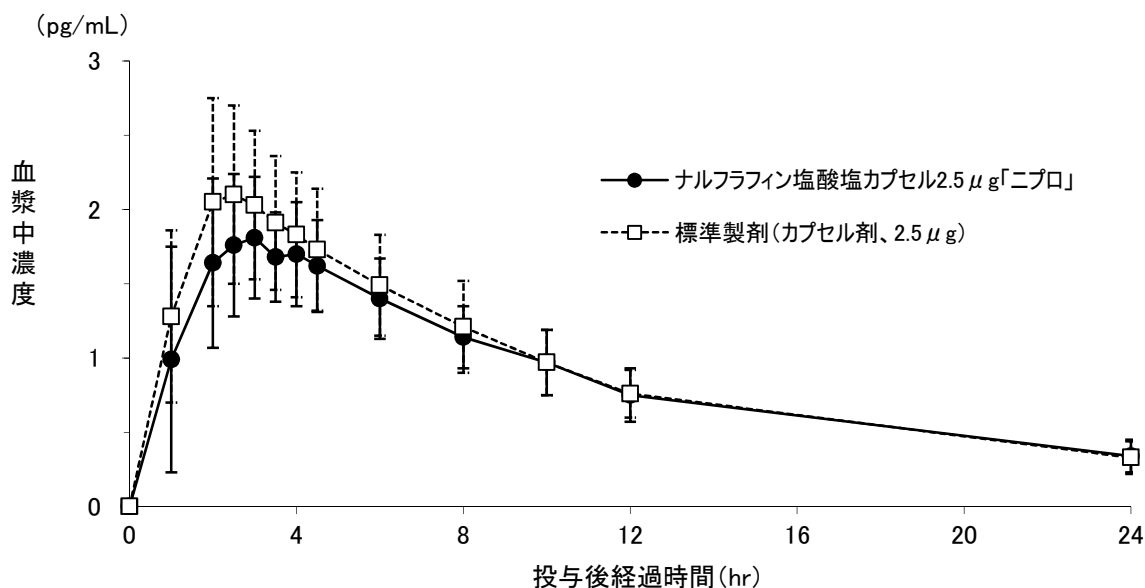


図2 血漿中ナルフラフィン濃度推移

(2) 統計解析

表1 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→24hr} (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	21.29 ± 3.93	2.02 ± 0.45	3.2 ± 1.1	9.5 ± 1.7
標準製剤	22.76 ± 4.88	2.30 ± 0.60	2.7 ± 0.8	9.2 ± 2.4

(Mean ± S.D., n=20)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間	判定
AUC _{0→24hr}	log(0.9057) ~ log(0.9764)	適
C _{max}	log(0.8437) ~ log(0.9301)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→24hr}及びC_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。