

ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」の健康成人における 生物学的同等性試験

生島 一平^{1)*} 慶松 元興^{2)*} 平栗 貢一³⁾
上野 眞義³⁾ 大西 明弘^{4)**}

要 旨

ジェネリック医薬品のナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」と先発医薬品であるフリバス[®] OD錠 75 mg の生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠のため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

日本人健康成人男性を対象に治験薬を絶食下单回投与し、投与後24時間までの血漿中ナフトピジル濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、水あり、水なしの両条件下で、ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」とフリバス[®] OD錠 75 mg の AUC、および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、「水で服用する試験」では9例に10件、「水なしで服用する試験」では3例に5件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」は、フリバス[®] OD錠 75 mg と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：ナフトピジル、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

はじめに

ナフトピジルは、 α_1 受容体遮断作用に基づき前立腺および尿道に分布する交感神経の緊張を緩和し、尿道内圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。わが国では、ナフトピジルを有効成分とする口腔内崩壊錠としてフリバス[®] OD錠 (旭化成ファーマ株式会社) が上市されている。

ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」は、1錠中にナフトピジルを75 mg 含有する製剤であり、先

発医薬品のフリバス[®] OD錠 75 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として、沢井製薬株式会社が開発した。

ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」とフリバス[®] OD錠 75 mg の治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。本剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」²⁾に従い、「水で服用する試験」(以下、水あり試験)と「水なしで服用する試験」(以下、

1) 医療法人相生会 墨田病院 2) 医療法人北武会 美しが丘病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学 / 消化器・肝臓内科, 中央検査部

*: 治験責任医師 **: 医学専門家

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中, ナフトピジル 75 mg を含有
フリバス [®] OD錠 75 mg	旭化成ファーマ株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
水あり 試験	17	フリバス [®] OD錠 75 mg	3日間	ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」
	17	ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」		フリバス [®] OD錠 75 mg
水なし 試験	10	フリバス [®] OD錠 75 mg	3日間	ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」
	10	ナフトピジル OD錠 75 mg 「サワイ」		フリバス [®] OD錠 75 mg

水なし試験)を行った。

I 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2013年4月から同年6月に水あり試験を医療法人北武会 美しが丘病院にて、2013年4月に水なし試験を医療法人相生会 墨田病院にて実施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、水あり試験では被験者34名を1群17名の2群に、水なし試験では被験者20名を1群10名の2群に、それぞれ無作為に割り付けた。投与量は1錠とし、休薬期間は3日間とした(表2)。

10時間以上の絶食下、水あり試験では治験薬1

錠を水150 mLとともに、水なし試験では治験薬1錠を水なしで唾液とともに服用させた。なお、治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

第I期の治験薬投与2日前から第II期の投与後24時間の諸検査終了時まで、実施医療機関で被験者を管理した。治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。また、治験期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間(合計12時点)の血漿中ナフトピジル濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞、MRTおよびkelの対数値、ならびにt_{max}の実数値について分

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	生理学的検査	12誘導心電図	臨床検査	食事		
入院日 (入院1日目)	17:00	入 院										
	19:00	—								○		
入院2日目	9:00	—							○	○		
	13:00	—								○		
	19:00	—								○		
第I期投与日 (入院3日目)	7:00	—		○	↑	○	○	○				
	9:00	0	○									
	9:15	0.25		○								
	9:30	0.5		○								
	9:45	0.75		○								
	10:00	1		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○			○	○				
	13:00	4		○							○	
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
		19:00	10									○
	21:00	12		○	↓							
入院4日目	9:00	24		○			○	○	○	○	○	
	13:00	—									○	
	19:00	—									○	
入院5日目	9:00	—								○	○	
	13:00	—									○	
	19:00	—									○	
第II期投与日 (入院6日目)	7:00	—		○		↑	○	○	○			
	9:00	0	○									
	9:15	0.25		○								
	9:30	0.5		○								
	9:45	0.75		○								
	10:00	1		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○			○	○				
	13:00	4		○							○	
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
		19:00	10									○
	21:00	12		○	↓							
退院日 (入院7日目)	9:00	24		○			○	○	○	○		
	10:00	退 院										

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ -GT, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs 抗原, 梅毒定性, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体

*: 事前検診で実施した

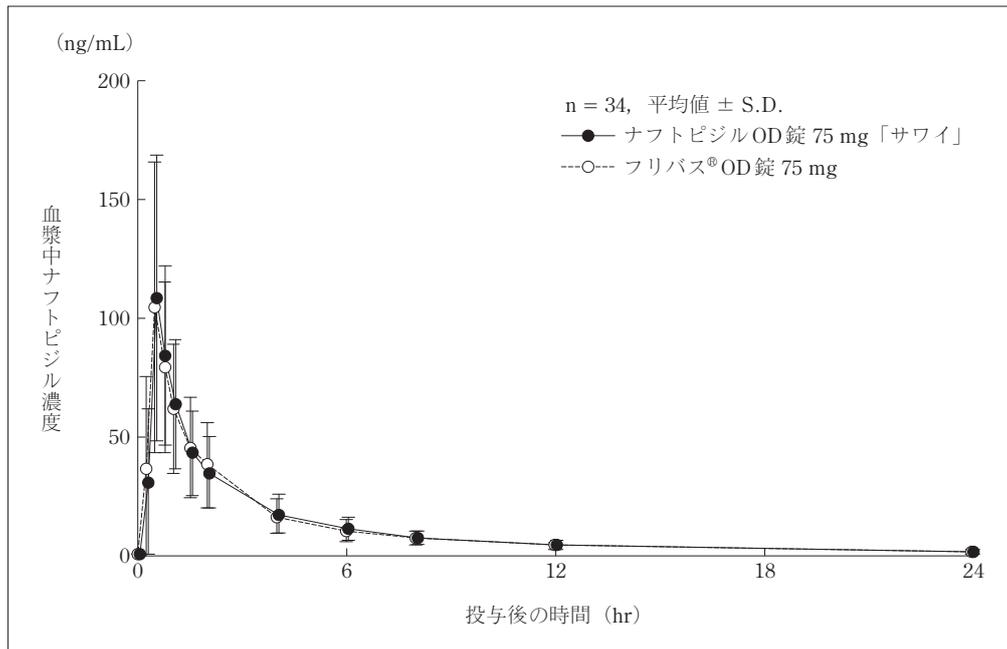


図1 水あり投与時の血漿中ナフトピジル濃度

散分析を行い, 両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS (株式会社CAC エクシケア) を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い, 両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内にあるとき, 両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や, 生理学的検査, 心電図検査または臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし, 程度および治験薬との関連性 (関連なし, おそらく関

連なし, 関連があるかもしれない, 関連あり) を判定することとした。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

II 結 果

II-1. 水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した34例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者34例の年齢は20~39歳 (平均26.8歳), 体重は51.2~76.8 kg (平均63.3 kg), BMIは18.5~24.7 (平均21.1)であった。

2) 血漿中薬物濃度

ナフトピジルの平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2, 薬物動態パラメータ

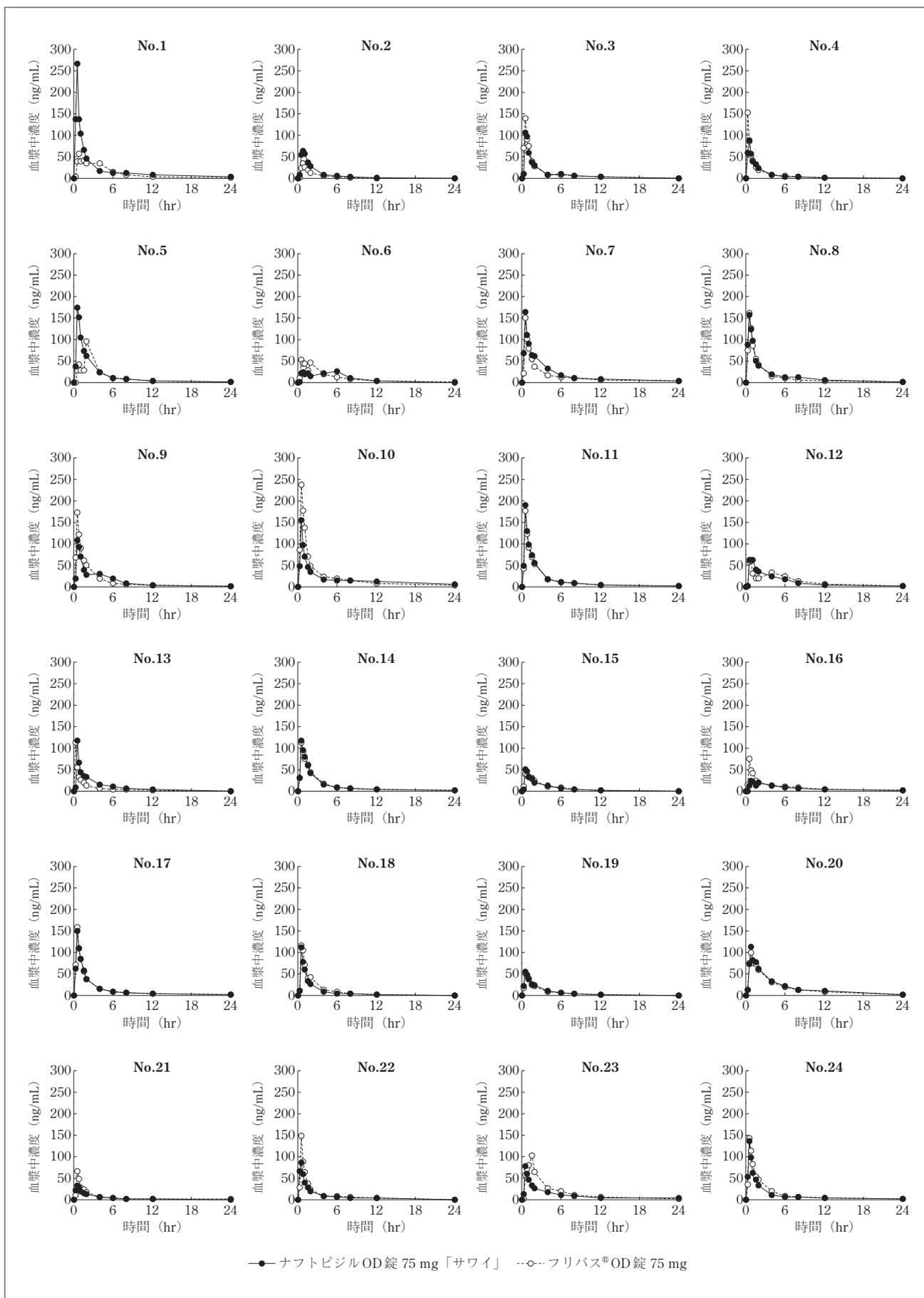


図2 水あり投与時の各被験者の血漿中ナフトピジル濃度 (1)

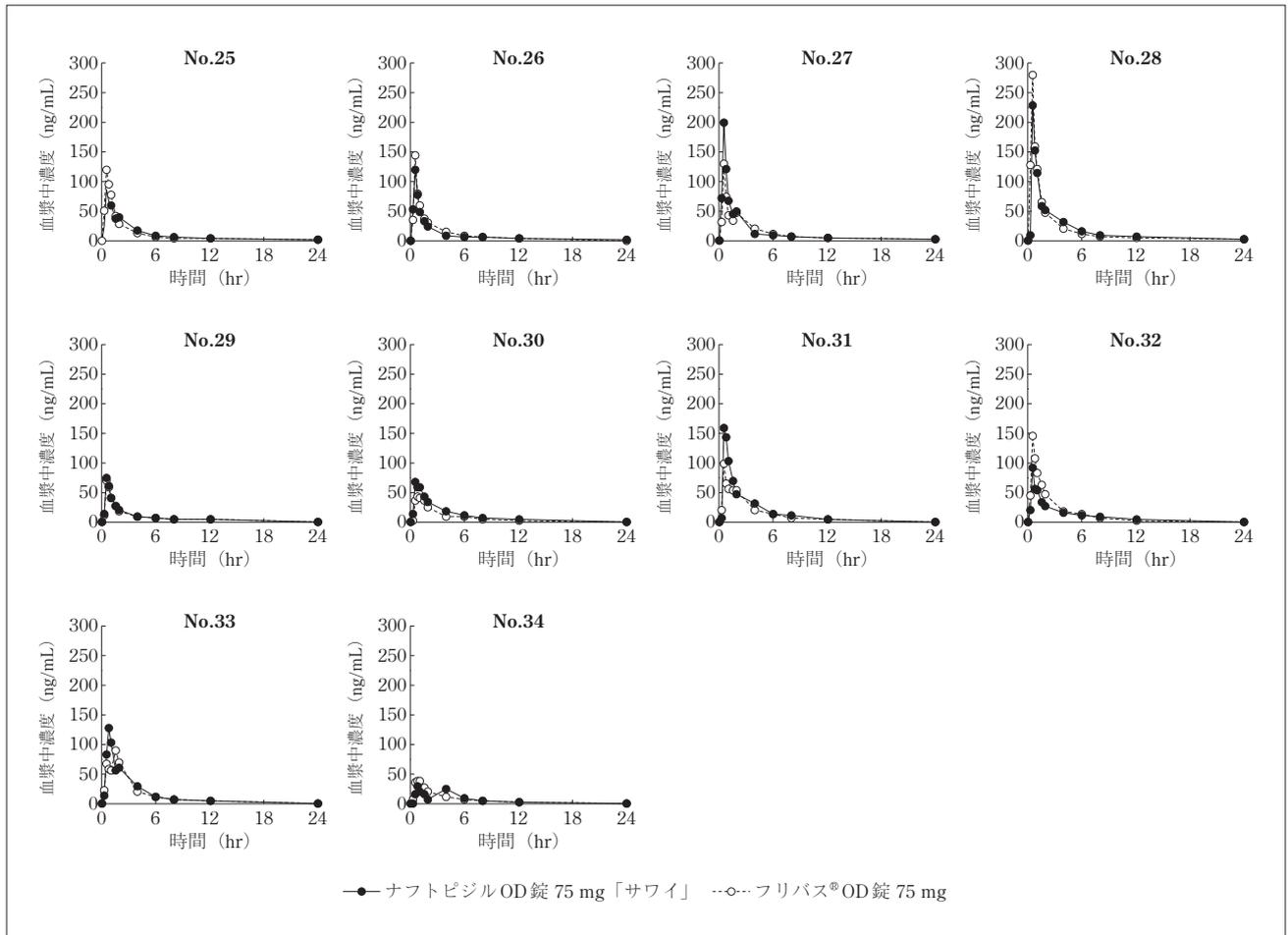


図2 水あり投与時の各被験者の血漿中ナフトピジル濃度 (2)

表5 水あり投与時の薬物動態パラメータ (n=34, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	267.81 ± 100.70	286.16 ± 115.91	112.35 ± 58.41	0.71 ± 0.94	0.123 ± 0.058	6.74 ± 2.75	4.60 ± 0.97	94.9 ± 6.0
フリバス OD 錠 75 mg	262.86 ± 93.66	278.42 ± 102.61	113.96 ± 56.55	0.63 ± 0.35	0.119 ± 0.051	6.83 ± 2.81	4.36 ± 0.88	94.9 ± 4.7
分散分析結果*	—	p = 0.7100	—	p = 0.6449	p = 0.7563	—	p = 0.0791	—

* : p < 0.05 で有意差あり

および参考パラメータの分散分析結果を表5に示した。血漿中ナフトピジル濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC_∞、MRT、kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ナフトピジル濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94)～log(1.09) および log(0.83)～log(1.11)

であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって水ありの条件下で、ナフトピジル OD 錠 75 mg「サワイ」とフリバス®OD 錠 75 mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者9例に10件の有害事象が認められ、そのうち副作用は4例4件であった。発現した有害事象はいずれも軽度で、回復が確認された(表8)。

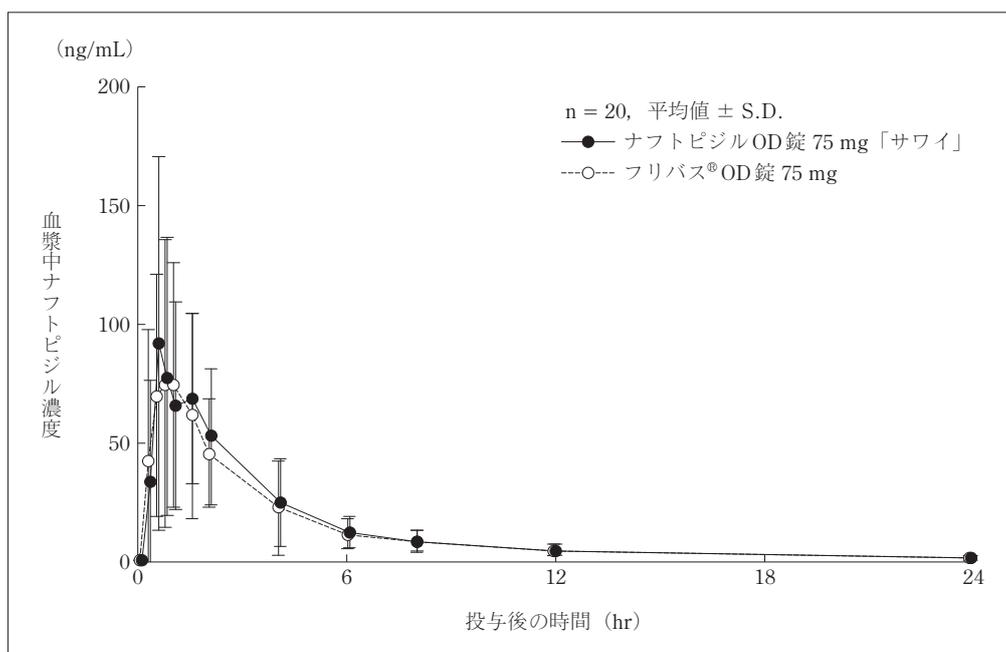


図3 水なし投与時の血漿中ナフトピジル濃度

II-2. 水なし試験

1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者20例の年齢は21～37歳(平均26.9歳), 体重は52.0～73.6 kg(平均62.0 kg), BMIは18.8～24.1(平均21.0)であった。

2) 血漿中薬物濃度

ナフトピジルの平均血漿中濃度推移を図3, 各被験者の血漿中濃度推移を図4, 薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。両製剤の血漿中ナフトピジル濃度は類似した推移を示したが, AUC_{∞} で製剤間に有意差が認められた。MRT, k_{el} および t_{max} では, 製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ナフトピジル濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(1.02) \sim \log(1.14)$ および $\log(0.82) \sim \log(1.23)$ であり, いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって水なしの条件下で, ナフトピジル OD錠75 mg「サワイ」とフリバス® OD錠75 mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者3例に5件の有害事象が認められ, そのうち副作用は2例4件であった。発現した有害事

象はいずれも軽度で, 回復または軽快が確認された(表8)。

考 察

ジェネリック医薬品のナフトピジル OD錠75 mg「サワイ」について, 先発医薬品であるフリバス® OD錠75 mgとの生物学的同等性を検証するため, 日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。本剤は口腔内崩壊錠であることから水あり試験と水なし試験を行い, 血漿中ナフトピジル濃度から求めたパラメータを用いて両製剤の生物学的同等性を評価した。

その結果, 水あり, 水なしの両条件下で, 両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり, ナフトピジル OD錠75 mg「サワイ」とフリバス® OD錠75 mgは生物学的に同等であると判定された。水なし試験の AUC_{∞} で製剤間に有意差が認められたが, これは, 検出力が非常に高かったためにわずかな差が有意な差として検出されたものであり, 両製剤の治療効果および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。また, 水あり試験では4例に4件, 水なし試験では2例に4件の副作用が認められたが, いずれの事象も回復を確認しており, 治験薬の安全性に問題はなかった。

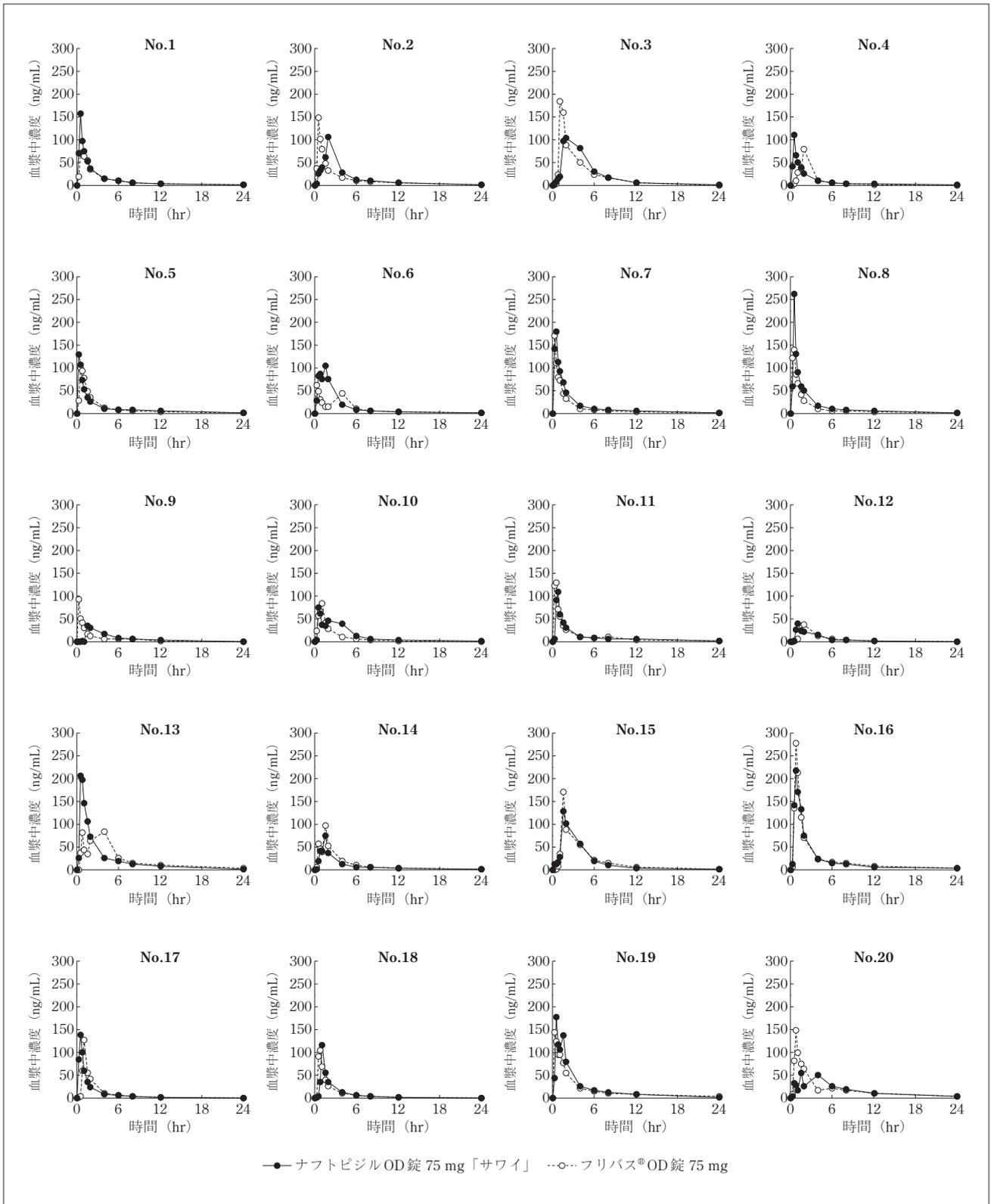


図4 水なし投与時の各被験者の血漿中ナフトピジル濃度

表6 水なし投与時の薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	322.60 ± 126.52	339.17 ± 131.01	126.41 ± 59.95	0.96 ± 0.56	0.111 ± 0.037	6.83 ± 2.25	4.48 ± 0.90	95.1 ± 4.0
フリバス® OD 錠 75 mg	301.92 ± 129.70	314.58 ± 137.34	122.28 ± 54.07	0.99 ± 0.89	0.127 ± 0.043	6.01 ± 1.87	4.39 ± 0.74	96.5 ± 3.3
分散分析結果*	—	p = 0.0128	—	p = 0.9189	p = 0.1039	—	p = 0.7108	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.09)	log(0.83) ~ log(1.11)
	対数値の平均値の差	log(1.02)	log(0.96)
水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.02) ~ log(1.14)	log(0.82) ~ log(1.23)
	対数値の平均値の差	log(1.08)	log(1.00)

*: log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判定する

表8 有害事象一覧

	被験者番号	副作用	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
水あり 試験	2	AST上昇	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	10	血管迷走神経反射	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	関連なし
	13	血管迷走神経反射	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	関連なし
	15	起立性低血圧	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	おそらく関連あり
	17	血管迷走神経反射	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	関連なし
	20	血管迷走神経反射	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	29	ALT上昇	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	おそらく関連あり
	32	血管迷走神経反射	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	関連なし
		起立性低血圧	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	おそらく関連あり
34	血管迷走神経反射	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	関連なし	
水なし 試験	2	めまい感	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
		頭痛	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
		嘔吐	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	3	下痢	軽度	フリバス® OD 錠 75 mg	回復	関連あるかもしれない
	12	総ビリルビン増加	軽度	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」	軽快	関連なし

以上の試験結果から, ナフトピジル OD 錠 75 mg 「サワイ」は, フリバス® OD 錠 75 mg と治療学的に同等であることが確認された。

なお, ナフトピジル OD 錠 25 mg 「サワイ」およびナフトピジル OD 錠 50 mg 「サワイ」は, 「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

ラインについて」³⁾に定める溶出試験により、ナフトピジルOD錠75mg「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

参 考 文 献

- 1) 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日医薬審発第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕
- 2) 財団法人日本薬剤師研修センター編:医薬品承認申請ガイドブック2000,薬事日報社,2000
- 3) 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について〔平成12年2月14日医薬審発第64号(平成13年5月31日医薬審発第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕