

# ナフトピジル OD錠 25 mg「杏林」、ナフトピジル OD錠 50 mg「杏林」及び ナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」の 生物学的同等性試験

信岡 史将<sup>1)</sup> 酒井 晨秀<sup>2)</sup> 覚張 直樹<sup>3)</sup>  
重倉 好博<sup>3)</sup> 佐賀 幸治<sup>3)</sup> 島本 建祐<sup>3)</sup>  
砂田 真智子<sup>3)</sup> 竹内 文和<sup>3)</sup>

Bioequivalence Studies of  
Naftopidil OD tablets 25 mg「Kyorin」, Naftopidil OD tablets 50 mg「Kyorin」 and  
Naftopidil OD tablets 75 mg「Kyorin」

Fumimasa NOBUOKA

Ageo Medical Clinic (Principal investigator)

Akihide SAKAI

Nanto Municipal Hospital, Urogenital

Naoki KAKUHARI, Yoshihiro SHIGEKURA, Kouji SAGA, Kenyuu  
SHIMAMOTO, Machiko SUNADA, Fumikazu TAKEUCHI

Kyorin Rimedio Co.,Ltd. Pharmaceutical Development Center

## 緒 言

ナフトピジルは前立腺肥大症に伴う排尿障害に対し1日1回の投与で有効性が認められたことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療専門の $\alpha_1$ 受容体遮断剤としてフリバス®錠 25 mg とフリバス®錠 50 mg の販売は1999年から始められ、その後、服薬コンプライアンスの向上のため2005年からフリバス®錠 75 mg が販売されている。さらに、嚥下困難

な高齢者での服薬向上を目指して口腔内崩壊錠の開発が進められ、フリバス®OD錠 25 mg, フリバス®OD錠 50 mg, フリバス®OD錠 75 mg として販売されている<sup>1)</sup>。

ナフトピジル OD錠 25 mg「杏林」、ナフトピジル OD錠 50 mg「杏林」及びナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」は、1錠中にナフトピジルとしてそれぞれ25 mg, 50 mg 及び75 mg を含有する口腔内崩壊錠であり、先発医薬品であるフリバス®OD錠

**キーワード** : ナフトピジル, ナフトピジル OD錠 25 mg, ナフトピジル OD錠 50 mg, ナフトピジル OD錠 75 mg, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 泌尿器科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」	フリバス® OD 錠 75 mg
製造番号	P3403	FDC25HL
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	旭化成ファーマ株式会社
有効成分	1 錠中ナフトピジルを 75 mg 含有する	

表2 溶出試験条件及び溶出類似性の判定

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準	判定	類似性
50	① 溶出試験第1液 (pH 1.2)	基準 A	適合	類似
	② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 4.0)	基準 B	適合	
	③ 溶出試験第2液 (pH 6.8)	基準 C	適合	
	④ 水	基準 C	適合	

- 基準 A : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 12\%$  の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 46 以上である。
- 基準 B : 試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 15\%$  の範囲にある。
- 基準 C : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 9\%$  の範囲にある。

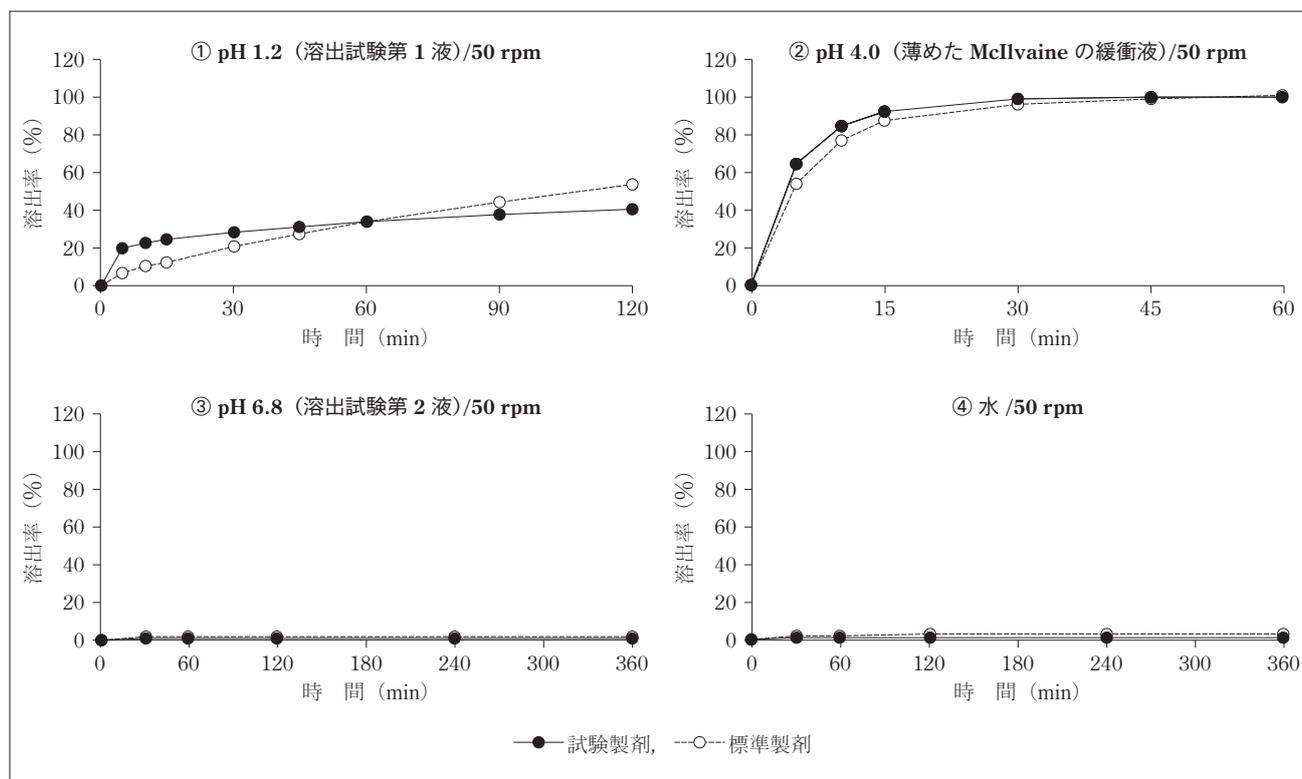


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率(75 mg OD錠)

表3 治験デザイン

被験者数			第I期	休薬期間	第II期
水なし試験		水あり試験			
本試験	追加試験				
32例	18例	40例	標準製剤	第I期治験薬 投与日から7日間	試験製剤
			試験製剤		標準製剤

25 mg, フリバス®OD錠 50 mg, フリバス®OD錠 75 mg (旭化成ファーマ株式会社) と有効成分が同一で, 用法・用量が同一のジェネリック医薬品としてキョーリンリメディオ株式会社で開発された。

今回, ナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」の生物学的同等性試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)</sup> (以下, 後発医薬品ガイドライン) に従って, フリバス®OD錠 75 mg を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に実施した。本剤は口腔内崩壊錠であるため, 「水なしで服用する試験」(以下, 水なし試験) と「水とともに服用する試験」(以下, 水あり試験) を行った。

また, ナフトピジル OD錠 25 mg「杏林」及びナフトピジル OD錠 50 mg「杏林」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」<sup>3)</sup> (以下, 含量違いガイドライン) に従って, ナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

## I. ナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」の生物学的同等性試験

### 1. 治験薬

治験薬を表1に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているフリバス®OD錠 75 mgの3ロットについて, 後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い, 中間の溶出性を示したロットを用いた。

また, 表2に示す試験条件で溶出試験を行った結果, 治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し「類似」と判定した。平均溶出率曲線を図1に示した。なお, パドル法毎分100回転の溶出試験は, 毎分100回転で実施すべき試験液〔薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 4.0)] の毎分50回転

の溶出試験において, 30分以内に標準製剤, 試験製剤ともに平均85%以上溶出したため, 後発医薬品ガイドラインに従い省略した。

### 2. 試験方法

本治験は, 「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」<sup>4)</sup> に則り, 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック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8月～10月に医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックにおいて実施した。

#### 1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い, 現疾患がなく, 薬剤に対するアレルギー等の特異体質及び薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がない等の基準を満たした20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から, 治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。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について十分な説明を行い, 文書による同意を得た。

#### 2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし, 水なし試験では被験者の割り付け順に10時間以上の絶食後に, 治験薬のいずれか1錠を舌の上のせ, 唾液を浸潤させ舌で軽くつぶして, 唾液とともに服用した。また, 治験薬投与前後1時間は絶食とし, 投与後4時間までは絶食とした。

また, 水あり試験では被験者の割り付け順に, 10時間以上の絶食後に, 治験薬のいずれか1錠を水150 mLとともに服用し, 治験薬投与後4時間までは絶食とした。なお, 休薬期間は第I期治験薬投与日から7日間とした(表3)。

#### 3) 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から第

表4 治験スケジュール

時 期	経過 時間	投薬	食事	起床 就寝	観察・検査項目								
					自覚 症状	診察	体温	脈拍・ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用 採 血		
前日	～ 17:00	入所											
	18:00～								○	○			
	19:00		○										
	～ 23:00			○									
1 日目 (投薬日)	6:00～			○	常 時 観 察	○	○	○				○	
	9:00	0	○										○
	9:15	0.25											○
	9:30	0.5											○
	10:00	1											○
	10:30	1.5											○
	11:00	2							○				○
	13:00	4		○									○
	15:00	6											○
	17:00	8											○
	19:00			○									
	21:00	12											○
	～ 23:00					○							
	2 日目	～ 8:00				○							
9:00		24				○	○	○	○	○	○	○	
9:30～						退 所							

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察（聴打診，視診，触診など），問診（現在の一般状態，アレルギーを含む既往歴 <sup>*</sup> ，飲酒・喫煙の有無など <sup>**</sup> ）
身体所見 <sup>*</sup>	身長，体重，BMI
バイタルサイン	血圧・脈拍数（座位），体温（腋窩）
心電図検査	標準12誘導心電図（安静時）
血液学的検査	白血球数（WBC），赤血球数（RBC），血色素量（Hb），ヘマトクリット値（Ht），血小板数（PLT），末梢血液像〔好塩基球（Baso），好酸球（Eosino），好中球（Neutro），リンパ球（Lympho），単球（Mono）〕
血液生化学的検査	総蛋白（TP），アルブミン（Alb），総ビリルビン（T-Bil），AST（GOT），ALT（GPT），ALP（AL-P），LDH（LD）， $\gamma$ -GTP，CK（CPK），総コレステロール（T-Cho），中性脂肪（TG），尿酸（UA），尿素窒素（BUN），クレアチニン（Cre），ナトリウム（Na），クロール（Cl），カリウム（K），血糖（Glu） <sup>*</sup>
尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，ケトン体，潜血），pH
免疫学的検査 <sup>*</sup>	HBs抗原，HCV抗体，TPHA，HIV抗原抗体

<sup>\*</sup>：スクリーニング検査時の実施項目

表6 被験者背景 (スクリーニング検査時)

項目	範囲 (平均値 ± S.D.)		
	水なし試験		水あり試験 (n = 40)
	本試験 (n = 32)	追加試験 (n = 18)	
年齢 (歳)	27.3 ± 4.4	25.1 ± 4.7	27.1 ± 5.2
身長 (cm)	172.08 ± 6.07	174.86 ± 5.31	170.96 ± 5.77
体重 (kg)	62.03 ± 5.86	65.60 ± 5.39	64.17 ± 7.14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.94 ± 1.70	21.46 ± 1.49	21.90 ± 1.56

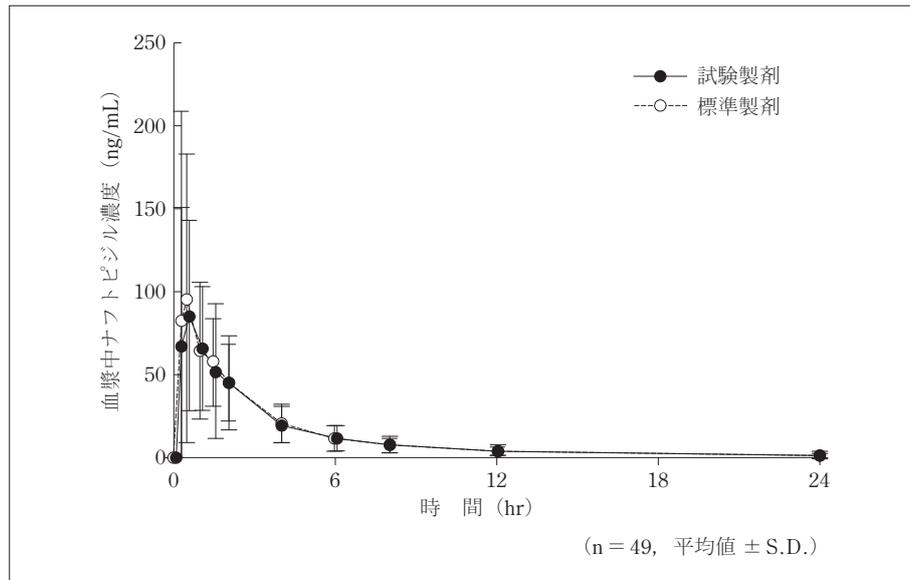


図2 治験薬投与後の平均血漿中ナフトピジル濃度-時間推移 (水なし試験: 併合解析)

Ⅱ期治験薬投与後24時間(退所日)までの治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性の排除、安全性を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

#### 4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

各試験の第Ⅰ期、第Ⅱ期共に治験スケジュール(表4)に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した(表5)。治験期間中に自覚症状・他覚所見が発現した場合、随時、治験責任医師・治験分担医師が確認することとした。また、治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的検査値または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。

#### 5) 採血時点及び採血方法

各治験の採血時点は投与前、投与後0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間の計11点とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し、治験スケジュールに従って5 mLずつ採血した。採取した血液は、4°C, 3,000 rpmで10分間遠心分離し、ポリプロピレン製の保存容器に血漿を分取した。得られた血漿は、分析開始時まで遮光下、-20°C以下で凍結保存した。

#### 6) 血漿中薬物濃度の測定方法

測定は、血漿中ナフトピジル(未変化体)濃度を対象とし、あらかじめバリデートされた定量法(LC-MS/MS法、定量下限2 ng/mL)により実施した。なお、定量下限未満はBLQ(0 ng/mL)として取り扱った。

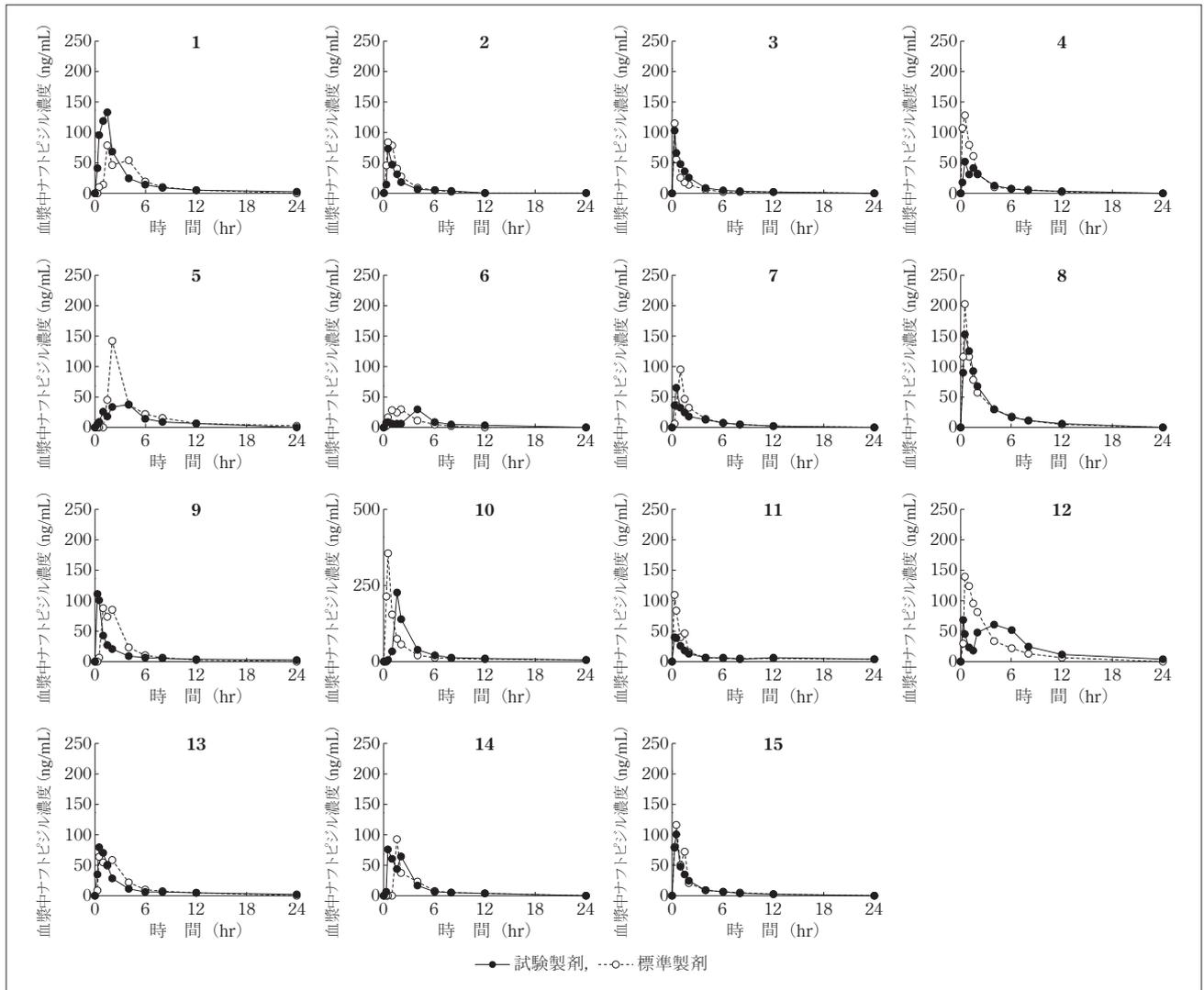


図3-1 被験者毎の血漿中ナフトピジル濃度推移（水なし試験：本試験）

### 7) 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め、生物学的同等性の評価パラメータである  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。評価パラメータと参考パラメータである  $AUC_{0-\infty}$ 、 $MRT_{0-24}$ 、及び  $k_{el}$  の対数値、並びに  $t_{max}$  の未変換値について分散分析を行い、「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。本試験と例数追加試験（以下、追加試験）を併合した場合は、「試験」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また、 $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{max}$  の値から、採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお、薬物動態パラメータの算出及び統計解析は Phoenix WinNonlin6.2 (Pharsight) を用いた。

### 8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  を生物学的同等性の評価パラメータとし、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。上記の判定で適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲にあり、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験において、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していると判定された場合には生物学的に同等と判定することとした。ただし、本試験の総被験者数20名（1群10名）以上の場合に限ることとした。

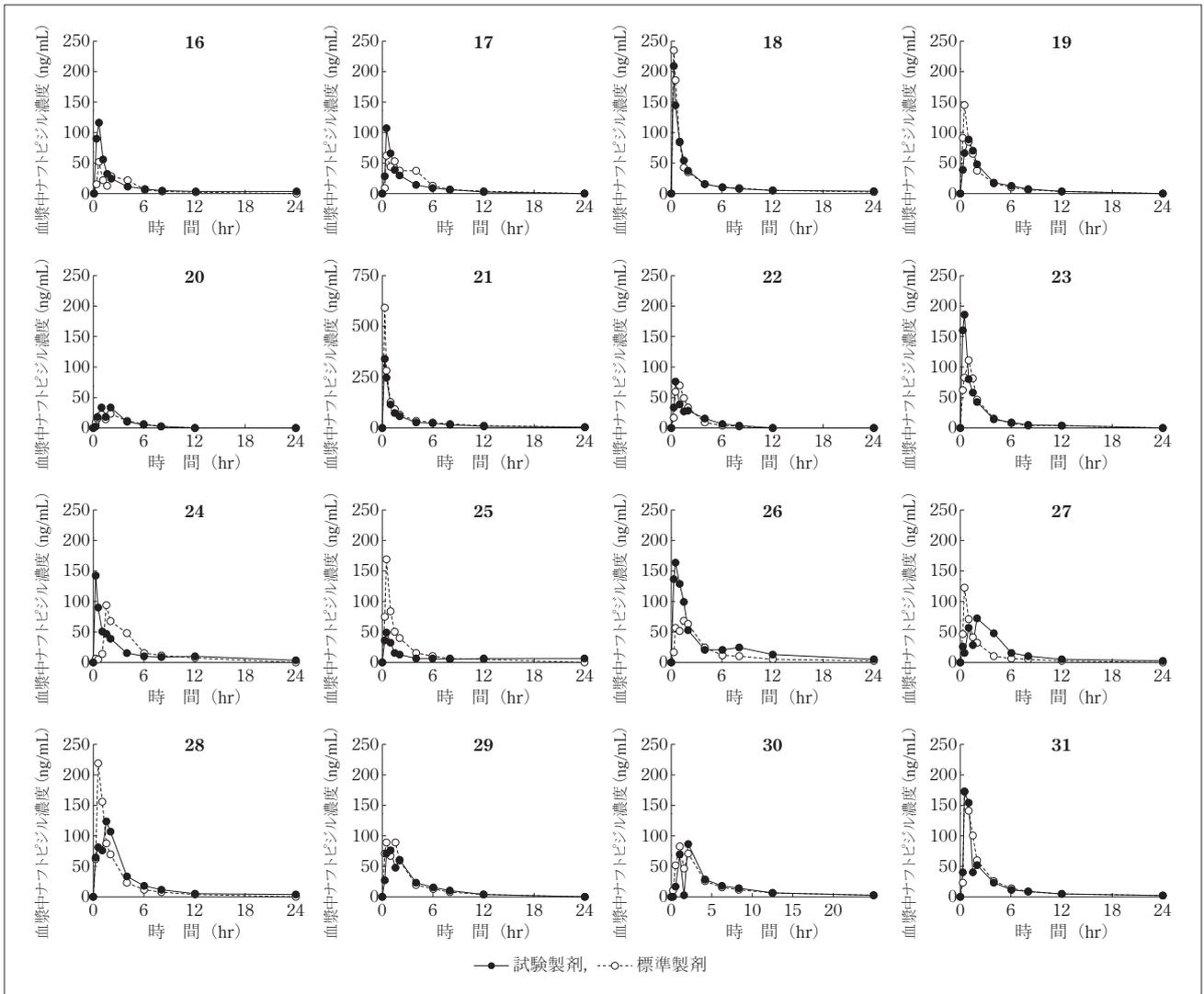


図 3-1 被験者毎の血漿中ナフトピジル濃度推移 (水なし試験：本試験) (続き)

9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし、治験薬投与後に有害事象が発現した場合は、重症度 (軽度, 中等度, 重度), 重篤度 (非重篤, 重篤), 転帰 (回復, 軽快, 未回復, その他) 及び治験薬との因果関係 (あり, なし) についてそれぞれ判定することとした。なお, 治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3. 結果及び考察

1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表 6 に示した。

(1) 水なし試験

本試験 32 例, 追加試験 18 例の計 50 例で実施したが, 本試験で 1 例が治験を中止したため, 生物学的同等性の解析対象は 49 例, 安全性の評価は試験

製剤投与群 49 例, 標準製剤投与群 50 例を対象とした。

(2) 水あり試験

生物学的同等性及び安全性の評価は本試験の 40 例を対象とした。中止例はなかったため, 解析対象及び評価対象は試験製剤投与群, 標準製剤投与群ともに 40 例とした。

2) 薬物動態試験条件の妥当性

水なし試験における治験薬投与後の平均血漿中濃度推移を図 2 に, 被験者毎の血漿中濃度推移を図 3-1 及び図 3-2 に示した。また, 本試験及び追加試験を併合して解析した薬物動態パラメータを表 7 に示した。

治験薬投与後, 血漿中ナフトピジル濃度は上昇し, 0.25 ~ 6 時間に最大値を示し, 1 例以外の被験

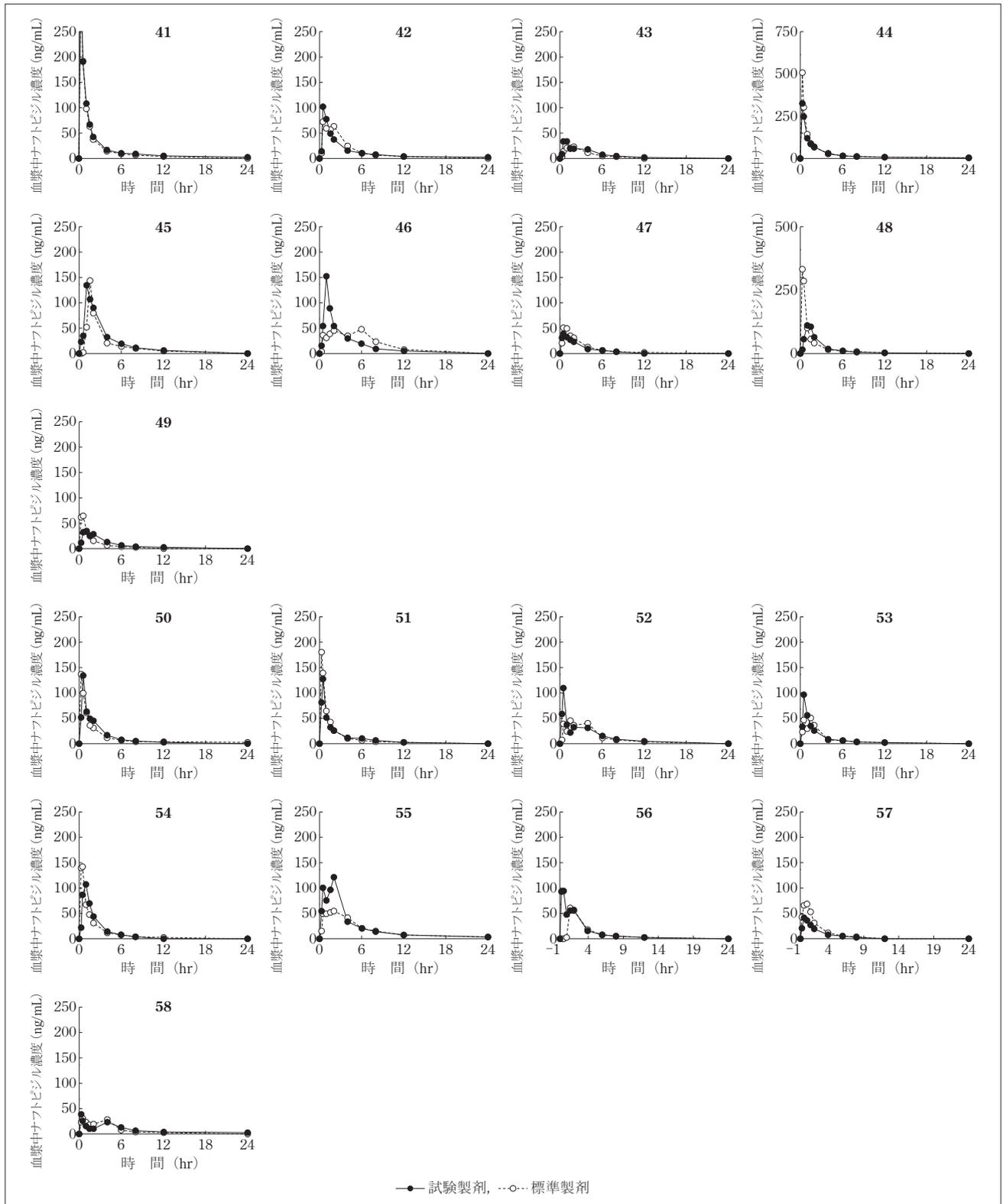


図3-2 被験者毎の血漿中ナフトピジル濃度推移(水なし試験:追加試験)

者で消失過程として3点以上の血漿中ナフトピジル濃度が測定可能であった。また、試験製剤及び標準製剤投与後の  $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$  の平均値はいずれも90%以上であった。なお、いずれの被験者も第I

期、第II期ともに投与前に血漿中ナフトピジルは検出されず、平均消失半減期は、試験製剤投与時で6.43 hr、標準製剤投与時で5.65 hrであった。

水あり試験における治験薬投与後の平均血漿中濃

表7 薬物動態パラメータ (水なし試験)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 <sup>##</sup>	
			薬 剤	試 験
$C_{max}$ (ng/mL)	113.58 ± 75.89	132.56 ± 116.46	有意差なし	有意差なし
$AUC_{0-24}$ (ng · hr/mL)	296.3 ± 139.6	295.7 ± 138.4	有意差なし	有意差なし
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	320.6 ± 158.6	307.3 ± 153.3 <sup>#</sup>	有意差なし	有意差なし
$t_{max}$ (hr)	0.86 ± 0.83	0.94 ± 0.93	有意差なし	有意差なし
$t_{1/2}$ (hr)	6.43 ± 4.20	5.65 ± 5.85 <sup>#</sup>	—	—
$k_{el}$ (hr <sup>-1</sup> )	0.151194 ± 0.081274	0.178499 ± 0.085746 <sup>#</sup>	有意差あり	有意差なし
MRT <sub>0-24</sub> (hr)	4.03 ± 1.69	3.31 ± 1.10	有意差あり	有意差なし
$AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ (%)	93.8 ± 9.1	96.8 ± 8.2 <sup>#</sup>	—	—

n = 49, <sup>#</sup> : n = 48 (平均値 ± S.D.)

<sup>##</sup> : 薬剤と試験をそれぞれ変動要因としたときの分散比の検定結果 ( $\alpha = 0.05$ )

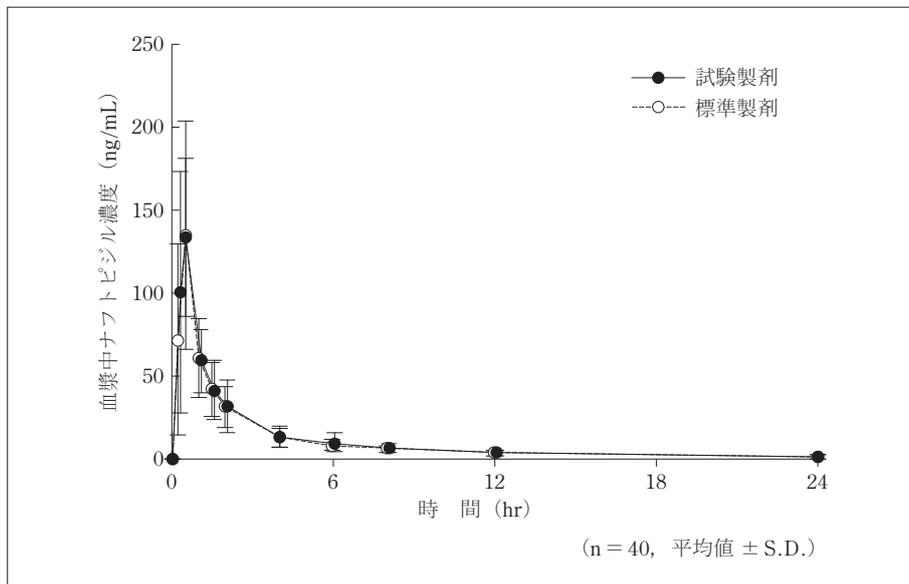


図4 治験薬投与後の平均血漿中ナフトピジル濃度-時間推移 (水あり試験)

度推移を図4に、被験者毎の血漿中濃度推移を図5に示した。また、薬物動態パラメータを表8に示した。

治験薬投与後、血漿中ナフトピジル濃度は上昇し、0.25～1.5時間に最大値を示し、消失過程として3点以上の血漿中ナフトピジル濃度が測定可能であった。また、試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ の平均値はいずれも90%以上であった。なお、いずれの被験者も第I期、第II期ともに投与前に血漿中ナフトピジルは検出されず、平均消失半減期は、試験製剤投与時で7.77 hr、標準製剤投与時で8.04 hrであった。

以上の結果から、水なし試験及び水あり試験のい

ずれも、平均血漿中濃度推移の採血時点は、後発医薬品ガイドラインの条件である「投与直前に1点、 $C_{max}$ に達するまでに1点、 $C_{max}$ 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上」の基準を満たした。また、試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ の平均値は、「体液の採取は、原則として $AUC_t$ が $AUC_{\infty}$ の80%以上になる時点まで行う」の基準を満たしたことから、採血時点の設定は妥当と判断した。なお、休薬期間7日間は、いずれも平均消失半減期の5倍以上であったことから、休薬期間は妥当と判断した。

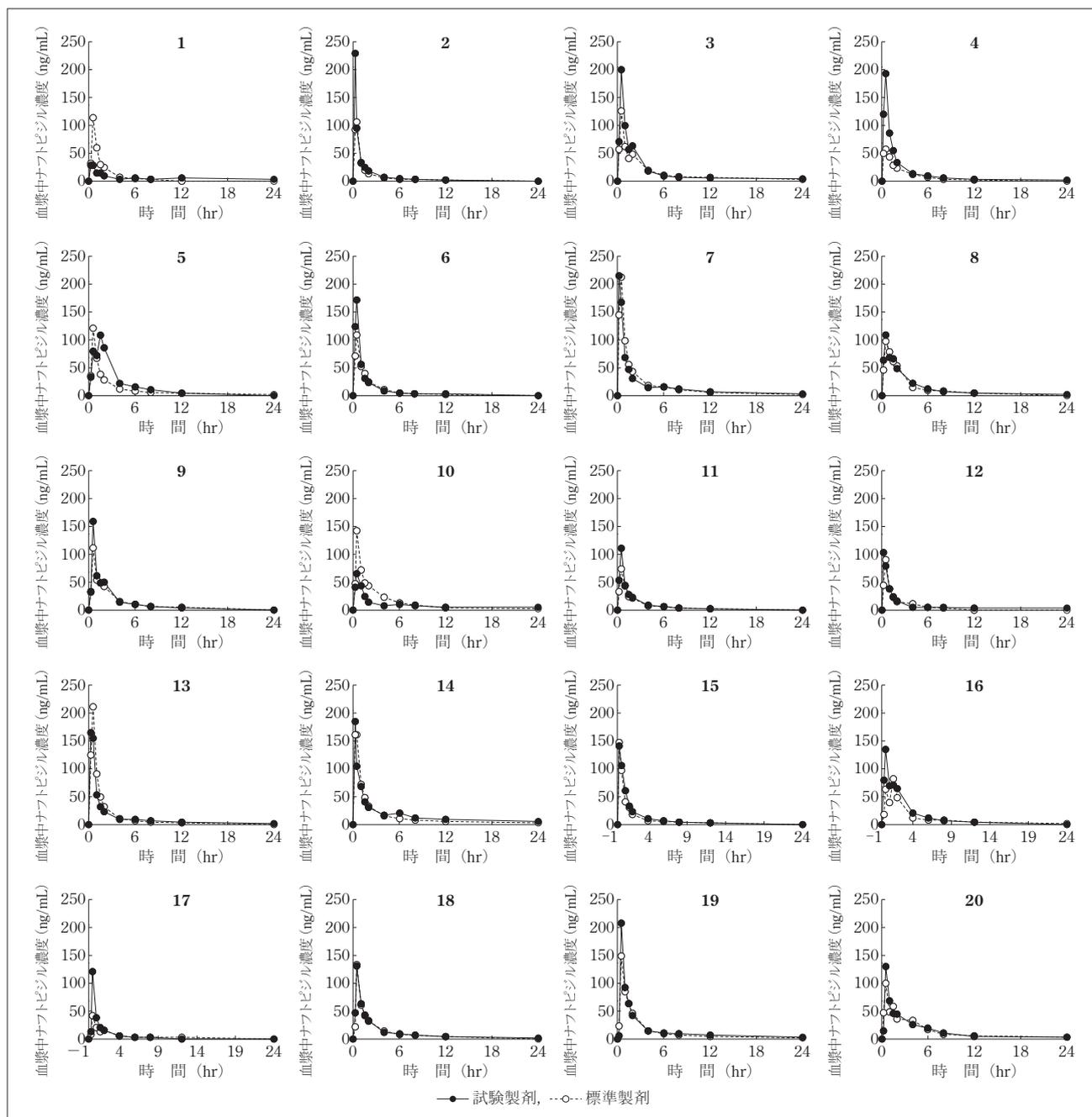


図5 被験者毎の血漿中ナフトピジル濃度推移（水あり試験）

### 3) 統計解析及び生物学的同等性の評価

#### (1) 水なし試験

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表9に示した。統計解析は、追加試験は本試験と治験実施条件が同一で、被験者例数は本試験の半数以上であることから、本試験と追加試験のデータを併合して解析した。

評価パラメータである  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.8146) \sim \log$

$(1.0662)$ ,  $\log(0.9386) \sim \log(1.0597)$  と、生物学的同等性の判定基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] を満たした。また、「試験」を変動要因とした分散分析の結果に有意差は認められなかった。参考パラメータの分散分析の結果、 $MRT_{0-24}$ ,  $k_{el}$  において変動要因「薬剤」に有意差が認められたが、各パラメータの差は薬物動態に影響を与える違いではなく、治療上問題とならない差であると考えられた。

以上より、水なし試験において、試験製剤と標準

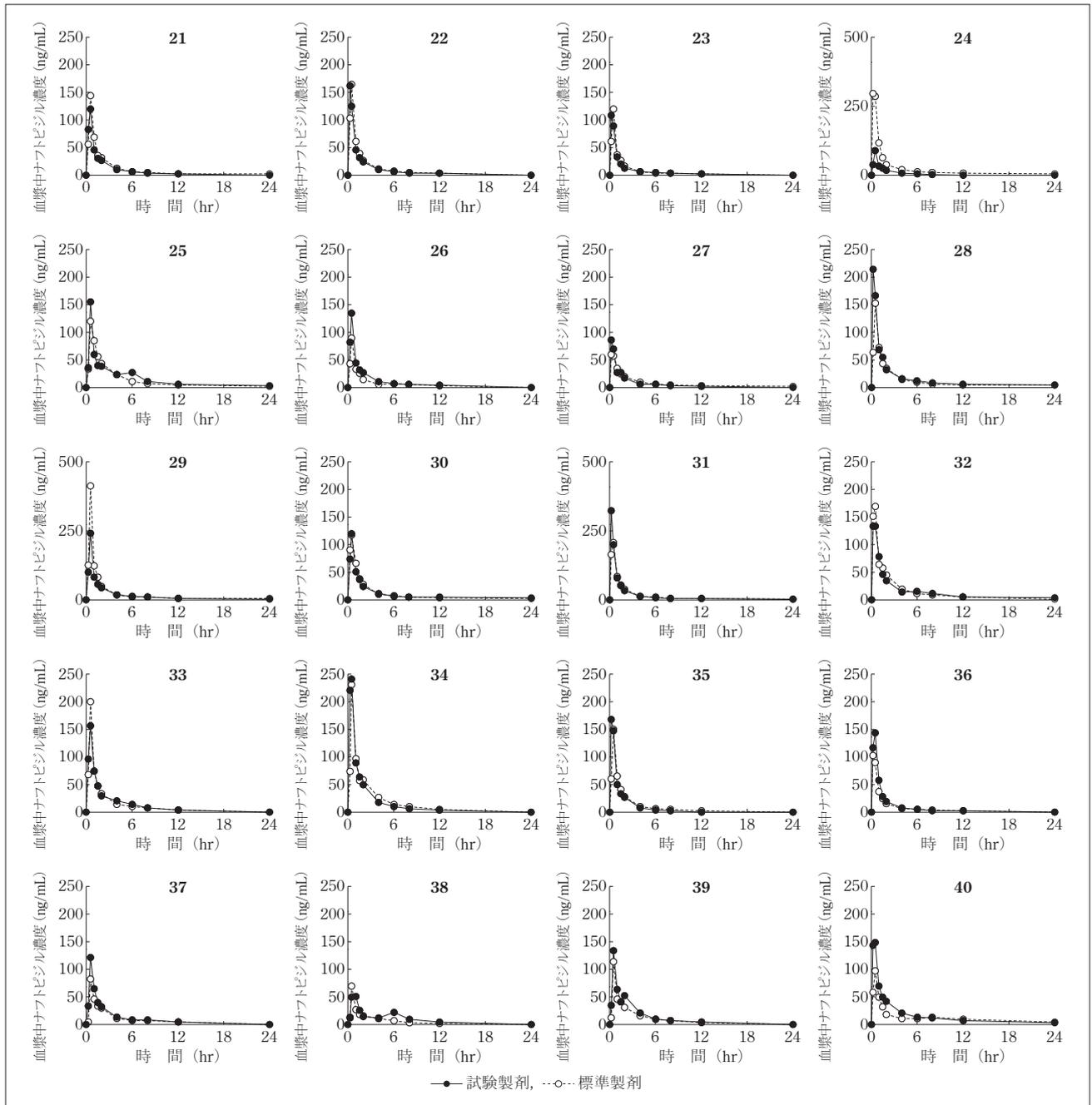


図5 被験者毎の血漿中ナフトピジル濃度推移 (水あり試験) (続き)

製剤は生物学的に同等であると判断された。

(2) 水あり試験

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表10に示した。評価パラメータである  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.9704) \sim \log(1.2650)$ ,  $\log(0.9791) \sim \log(1.1525)$  と、 $C_{max}$  では生物学的同等性の判断基準を逸脱した。しかしながら、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の対数値の平均値の差は  $\log(1.1079)$ ,  $\log(1.0622)$  と、

それぞれ  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲であり、本試験の被験者数は20例以上の40例で実施され、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験では、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似と判定されているため、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

表8 薬物動態パラメータ (水あり試験)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果*
C <sub>max</sub> (ng/mL)	148.86 ± 56.60	136.97 ± 68.53	有意差なし
AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	275.6 ± 87.0	263.0 ± 98.1	有意差なし
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	305.1 ± 105.1	290.2 ± 122.2	有意差なし
t <sub>max</sub> (hr)	0.46 ± 0.23	0.50 ± 0.18	有意差なし
t <sub>1/2</sub> (hr)	7.77 ± 5.62	8.04 ± 5.32	—
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.127598 ± 0.071860	0.118276 ± 0.063204	有意差なし
MRT <sub>0-24</sub> (hr)	3.87 ± 1.79	3.67 ± 1.28	有意差なし
AUC <sub>0-24</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (%)	91.8 ± 10.4	92.5 ± 8.5	—

n = 40 (平均値 ± S.D.)

\* : 薬剤を変動要因とした, 有意水準 5%での分散比の検定

表9 生物学的同等性の解析結果 (水なし試験)

評価パラメータ	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的同等性の判定
C <sub>max</sub>	log(0.9320)	log(0.8146) ~ log(1.0662)	同等
AUC <sub>0-24</sub>	log(0.9973)	log(0.9386) ~ log(1.0597)	同等

\* : 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

表10 生物学的同等性の解析結果 (水あり試験)

評価パラメータ	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的同等性の判定
C <sub>max</sub>	log(1.1079)	log(0.9704) ~ log(1.2650)	同等
AUC <sub>0-24</sub>	log(1.0622)	log(0.9791) ~ log(1.1525)	同等

\* : 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

## 4) 安全性の評価

## (1) 水なし試験

## ① 本試験

試験製剤投与群 31 例中, 白血球数減少が 1 例 1 件, 好酸球増加が 1 例 1 件, 総ビリルビン上昇が 2 例 2 件, カリウム低下が 1 例 1 件, 標準製剤投与群 32 例中, 白血球数減少が 1 例 1 件, 好酸球増加が 2 例 2 件, CK 上昇が 2 例 2 件, AST 上昇が 1 例 1 件, 総ビリルビン上昇が 2 例 2 件, カリウム低下が 1 例 1 件発現した。

このうち, 試験製剤投与群の総ビリルビン上昇 2 例 2 件, 標準製剤投与群の CK 上昇 1 例 1 件, 総ビリルビン上昇 2 例 2 件が治験薬との因果関係があると判断された。

## ② 追加試験

試験製剤投与群 18 例中, 白血球数減少が 2 例 2

件, 好酸球増加が 1 例 1 件, 標準製剤投与群 18 例中に白血球数減少が 3 例 3 件発現した。このうち, 試験製剤投与群の白血球数減少 1 例 1 件, 標準製剤投与群の白血球数減少 1 例 1 件が治験薬との因果関係があると判断された。

## (2) 水あり試験

試験製剤投与群 40 例中, 白血球数減少が 1 例 1 件, 総ビリルビン上昇が 1 例 1 件, 迷走神経反射が 1 例 1 件, 標準製剤投与群 40 例中, 白血球数減少が 2 例 2 件, 好酸球増加が 1 例 1 件発現した。このうち, 試験製剤投与群の総ビリルビン上昇 1 例 1 件が治験薬との因果関係があると判断された。

いずれの有害事象も軽度及び非重篤で, 処置を施すことなく回復又は軽快を確認, あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要と判断された。重篤な有害事象は発現せず, 本治験条件下における治験薬の安全

表 11 有害事象一覧 (水なし試験)

## (1) 臨床検査

## ① 本試験

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の有無	程度		転帰*	治験の継続
					重症度	重篤度		
白血球数減少	標準製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続
好酸球増加	標準製剤	なし	2	なし	軽度	非重篤	軽快又はその他	継続又は完了
	試験製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続
CK上昇	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	完了
		なし	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止**
AST上昇	標準製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止**
総ビリルビン上昇	標準製剤	あり	2	なし	軽度	非重篤	回復	継続又は完了
	試験製剤	あり	2	なし	軽度	非重篤	回復	継続
K低下	標準製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	その他	完了
	試験製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続

\*: 転帰—その他; 生理的変動の範囲内であり, 臨床上問題ない。

\*\* : 治験の継続—中止; CK上昇とAST上昇は, 同一被験者に第I期治験薬投与後に発現し, 第II期の治験薬は投薬不可と判断して治験を中止した。これらの事象は時間的相関関係が否定できるため, 治験薬との因果関係はなしと判断した。

## ② 追加試験

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の有無	程度		転帰*	治験の継続
					重症度	重篤度		
白血球数減少	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続
		なし	2	なし	軽度	非重篤	回復又はその他	継続又は完了
	試験製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	完了
		なし	1	なし	軽度	非重篤	その他	完了
好酸球増加	試験製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	その他	完了

\*: 転帰—その他; 生理的変動の範囲内であり, 臨床上問題ない。

## (2) 自覚症状・他覚所見: 該当なし

性は問題ないと判断した。治験薬の有害事象一覧を表11及び表12に示した。

## 4. 結論

ナフトピジル OD錠 75 mg「杏林」とフリバス® OD錠 75 mgの生物学的同等性の評価を目的に, 日本人健康成人男性を対象とした非盲検2剤2期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を, 水なしで服用及び水とともに服用の2投与条件で実施した。

## 1) 水なし試験

試験製剤と標準製剤の評価パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$ ) の対数値の平均値の差の90%信頼区間

は, 生物学的同等性の判定基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] を満たしていることから, 両製剤は生物学的に同等であると判定された。また, いずれの有害事象も軽度及び非重篤で, 処置を施すことなく回復又は軽快を確認, あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要と判断された。重篤な有害事象は発現せず, 本治験条件下における治験薬の安全性に問題はないと判断した。

## 2) 水あり試験

試験製剤と標準製剤の評価パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$ ) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は,  $C_{max}$  において生物学的同等性の判定基準 [ $\log$

表 12 有害事象一覧 (水あり試験)

## (1) 臨床検査

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の有無	程 度		転 帰 <sup>*</sup>	治験の継続
					重症度	重篤度		
白血球数減少	標準製剤	なし	2	なし	軽 度	非重篤	その他	完 了
	試験製剤	なし	1	なし	軽 度	非重篤	回 復	継 続
好酸球増加	標準製剤	なし	1	なし	軽 度	非重篤	その他	完 了
総ビリルビン上昇	試験製剤	あり	1	なし	軽 度	非重篤	回 復	継 続

\*: 転帰—その他; 生理的変動の範囲内であり, 臨床上問題ない。

## (2) 自覚症状・他覚所見

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の有無	程 度		転 帰	治験の継続
					重症度	重篤度		
迷走神経反射	試験製剤	なし	1	なし	軽 度	非重篤	回 復	継 続

表 13 試験製剤及び標準製剤

	試験製剤		標準製剤
治験薬名	ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」	ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」	ナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」
製造番号	P3407	P3405	P3403
1 錠中の有効成分	ナフトピジルを 25 mg 含有	ナフトピジルを 50 mg 含有	ナフトピジルを 75 mg 含有
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社		

(0.80) ~ log(1.25)] を逸脱した。しかしながら, 評価パラメータの対数値の平均値の差は log(0.90) ~ log(1.11) の範囲にあり, 本試験の被験者数は 40 例で, 溶出試験において試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似と判定されていることから, 両製剤は生物学的に同等であると判断された。また, いずれの有害事象も軽度及び非重篤で, 処置なく回復又は軽快を確認, あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要と判断された。重篤な有害事象は発現しなかったことから, 本治験条件下における治験薬の安全性に問題はないと判断した。

## II. ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」及び ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」の 生物学的同等性試験

### 1. 試験製剤及び標準製剤

試験製剤及び標準製剤を表 13 に示した。試験製

剤は実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」を用いた。

標準製剤はフリバス<sup>®</sup> OD 錠 75 mg と生物学的同等性が確認されたナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」とした。

### 2. 試験方法

#### 1) 溶出試験

ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」ともに, 含量違いガイドラインに従い, 溶出試験を実施した。なお, 試験製剤であるナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」は, とともに標準製剤の A 水準による含量違い製剤であるため, フリバス<sup>®</sup> OD 錠の規格及び試験方法の溶出試験に設定された試験液 [酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05 mol/L (pH 4.0)] を用いて実施した。

表 14 溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果 (25 mg OD錠及び50 mg OD錠)

	回転数 (rpm)	試験液	同等性の判定基準 / 判定				同等性
			平均 溶出率	判定	個々の 溶出率	判定	
25 mg OD錠	50	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05 mol/L (pH 4.0)	基準 A	適合	基準 B	適合	同等
50 mg OD錠			基準 A	適合	基準 B	適合	同等

基準 A : 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲にある。

基準 B : 試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 ± 25%の範囲を超えるものがない。

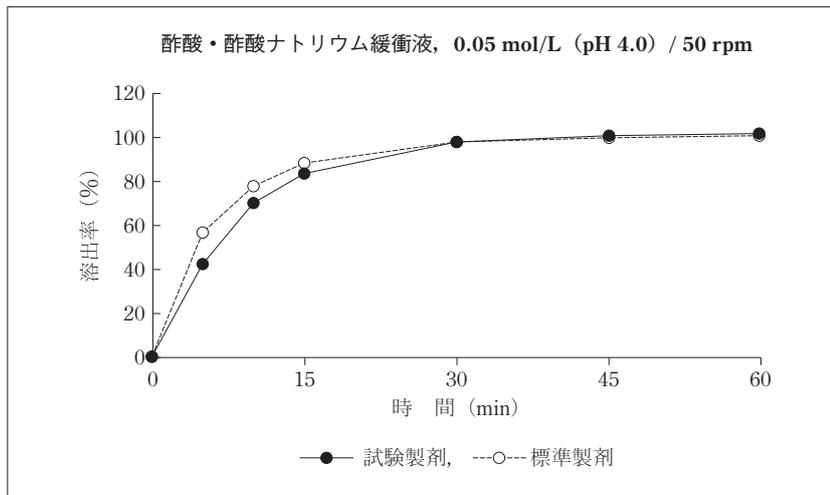


図 6-1 溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率 (25 mg OD錠)

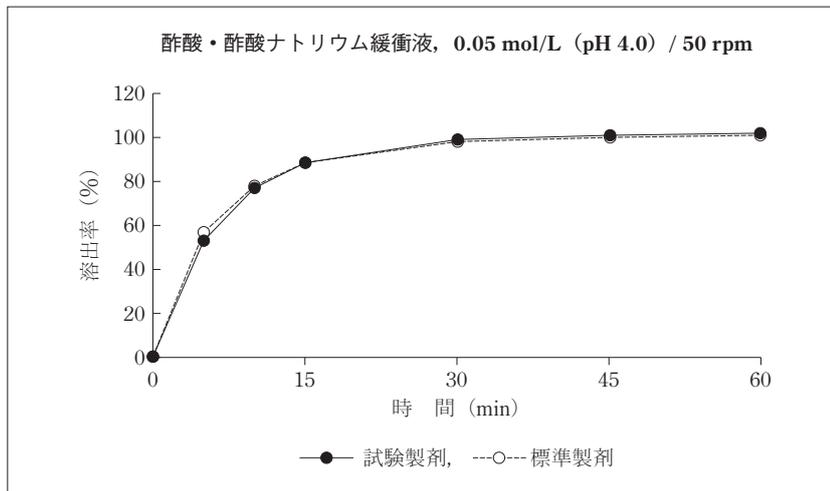


図 6-2 溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率 (50 mg OD錠)

2) 生物学的同等性の評価

含量違いガイドラインに従い、規定された溶出試験条件で平均溶出率及び個々の溶出率を算出し、判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき、試

験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

(1) 25 mg OD錠

ナフトピジル OD錠 25 mg 「杏林」とナフトピジ

ル OD 錠 75 mg 「杏林」の溶出挙動の同等性を判定したところ、平均溶出率において試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出しなかったが、15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 10\%$  の範囲にあった。また、個々の溶出率において試験製剤の平均溶出率  $\pm 15\%$  の範囲を超えるものが 12 個中 1 個で、 $\pm 25\%$  の範囲を超えるものがなかった。従って、ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」とナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」の溶出挙動は同等であると判定した。

#### (2) 50 mg OD 錠

ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」とナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」の溶出挙動の同等性を判定したところ、平均溶出率において試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、個々の溶出率において試験製剤の平均溶出率  $\pm 15\%$  の範囲を超えるものがなかった。従って、ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」とナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」の溶出挙動は同等であると判定した。

### 3. 結果及び考察

ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」とナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」の溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果を表 14 に、平均溶出率曲線を図 6-1 及び図 6-2 に示した。溶出試験の結果、両製剤とも試験製剤の溶出挙動は平均溶出率及び個々の溶出率の基準に適合し、溶出挙動は「同等」と判定した。

### 4. 結 論

含量違いガイドラインに従い、ナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」を標準製剤とし、ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」の生物学的同等性を溶出試験法により検証した。その結果、いずれの製剤も判定基準に適合したことから、両製剤は標準製剤と溶出挙動が同等であり、生物学的に同等であるとみなされた。

### III. 総 括

ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」、ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」の生物学的同等性試験を実施した。

ナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」については、後発医薬品ガイドラインに従い、フリバス<sup>®</sup> OD 錠 75 mg を標準製剤として、日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」、ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」については、含量違いガイドラインに従い、フリバス<sup>®</sup> OD 錠 75 mg と生物学的同等性が確認されたナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」を標準製剤として、溶出試験により評価した結果、両製剤は標準製剤と生物学的に同等であるとみなされた。

従って、ナフトピジル OD 錠 25 mg 「杏林」、ナフトピジル OD 錠 50 mg 「杏林」及びナフトピジル OD 錠 75 mg 「杏林」と、フリバス<sup>®</sup> OD 錠 25 mg, フリバス<sup>®</sup> OD 錠 50 mg, フリバス<sup>®</sup> OD 錠 75 mg は、臨床において同等の治療効果及び服薬アドヒアランスの維持が期待できる製剤であると結論された。

### 参 考 文 献

- 1) 「フリバス<sup>®</sup>錠 25 mg・50 mg・75 mg/フリバス<sup>®</sup> OD 錠 25 mg・50 mg・75 mg」医薬品インタビューフォーム、旭化成ファーマ株式会社、2014年12月(第17版)
- 2) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 3) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号「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」
- 4) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一部改正を含む)