



ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

竹内 譲^{1)*} / 渡辺 糺^{2)*} / 木綿梢里³⁾ / 木曾達也³⁾ / 大西明弘^{4)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」と先発医薬品であるレミッチ[®]カプセル 2.5 μg 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。

試験薬投与後 30 時間までの血漿中ナルフラフィン濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれの試験においても両製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」は、レミッチ[®]カプセル 2.5 μg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : ナルフラフィン, 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

ナルフラフィン塩酸塩は、オピオイド κ 受容体の選択的なアゴニストで、止痒作用を示す。わが国では、ナルフラフィン塩酸塩を有効成分とする製剤としてレミッチ[®]カプセル 2.5 μg (東レ株式会社)

等が上市されている。

ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」は、ナルフラフィン塩酸塩を 2.5 μg 含有する口腔内崩壊錠であり、先発医薬品であるレミッチ[®]カプセル 2.5 μg と剤形の異なるジェネリック医薬品として、沢井製薬株式会社で開発された。

表 1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1 錠 / カプセル中, ナルフラフィン塩酸塩 2.5 μg (ナルフラフィンとして 2.32 μg) を含有
レミッチ [®] カプセル 2.5 μg	東レ株式会社	軟カプセル	

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院

2) 医療法人社団 渡辺病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

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

* : 試験責任医師 ** : 医学専門家

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	10	レミッチ®カプセル 2.5 μ g 2カプセル	7日間	ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「サワイ」 2錠
	10	ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「サワイ」 2錠		レミッチ®カプセル 2.5 μ g 2カプセル
水なし試験	10	レミッチ®カプセル 2.5 μ g 2カプセル	7日間	ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「サワイ」 2錠
	10	ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「サワイ」 2錠		レミッチ®カプセル 2.5 μ g 2カプセル
1錠水あり試験	13	レミッチ®カプセル 2.5 μ g 1カプセル	7日間	ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「サワイ」 1錠
	13	ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g 「サワイ」 1錠		レミッチ®カプセル 2.5 μ g 1カプセル

本治験の検討段階ではレミッチ®OD錠が未発売であったことから、ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「サワイ」とレミッチ®カプセル 2.5 μ gの治療学的同等性の検証に際しては、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って、2錠または2カプセル投与による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、水なし試験)を行った。また、2錠投与と1錠投与とで治療学的同等性が異なることを確認するため、1錠または1カプセル投与による生物学的同等性試験〈水で服用する試験〉(以下、1錠水あり試験)も行った。

I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「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た。水あり試験は2016年3月から同年6月に、水なし試験は2016年3月に一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院にて実施した。1錠水あり試験は、2017年9月から同年10月に医療法人社団 渡辺病院にて実施した。

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45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、水なし試験および水あり試験は被験者20名を1群10名の2群に、1錠水あり試験は被験者26名を1群13名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした(表2)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下、治験薬を投与した。水あり試験では、治験薬2錠または2カプセルを水150 mLとともに服用した。水なし試験では、ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μ g「サワイ」2錠を水なしで唾液とともに、レミッチ®カプセル 2.5 μ g 2カプセルを水150 mLとともに服用した。1錠水あり試験では、治験薬1錠または1カプセルを水150 mLとともに服用した。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

治験期間中は、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

表3 治験スケジュール表 (全試験共通)

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	身体所見	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	—	入 院									
投与日 (入院2日目)	—	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	11:00	2		○							
	12:00	3		○		○		○			
	13:00	4		○							○
	14:00	5		○							
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	—									○
21:00	12		○								
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○							○
	15:00	30		○		○		○	○	○	
	—	退 院									

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

等を制限した。各期の治験薬投与前日（入院日）から投与後30時間（退院日）の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させて管理した。入院期間中の食事は、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。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。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、0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 30時間（合計12時点）の血漿中ナルフラフィン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後30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}）を生物学的同等性評価のパラメータとし、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, kel, t_{max}について分散分析を行い、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クロア）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」³⁾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

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見 * ¹	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	赤血球数, 白血球数, 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, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 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 * ¹	HBs 抗原, 梅毒定性, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査 * ¹	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, パルピツール酸, 三環系抗うつ剤

*¹: 事前検診で実施した

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, 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 (明らかに関連あり, おそらく関連あり, 関連あるかもしれない, 関連なし) を判定することとした。



II. 結 果

1. 水あり試験

1) 対象被験者

被験者 19 例を薬物動態の評価対象とし, 有害事象により中止した 1 例を含む 20 例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 35 歳 (平均 23.7 歳), 体重は 51.6 ~ 73.8 kg (平均 63.7 kg), BMI は 19.4 ~ 23.9 (平均 21.4) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を , 各被験者の血漿中濃度推移を , 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 5-1 に示した。血漿中ナルフラフィン濃度は製剤間で類似した推移を示したが, MRT で製剤間に有意差が認められた。AUC_∞, tmax および kel 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

血漿中ナルフラフィン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(0.954) ~ log(1.028) および log(0.801) ~ log

(0.907) 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, ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 2.5 μ g 「サワイ」とレミッチ[®]カプセル 2.5 μ g は, 2 錠または 2 カプセルを水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された (表 6)。

4) 安全性



本治験において, 被験者 2 例に 2 件の有害事象が認められたが, いずれも回復が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった (表 7)。

2. 水なし試験

1) 対象被験者

治験を終了した被験者 20 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 41 歳 (平均 27.8 歳), 体重は 50.0 ~ 73.4 kg (平均 62.4 kg), BMI は 18.5 ~ 23.7 (平均 21.0) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を , 各被験者の血漿中濃度推移を , 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 5-2 に示した。血漿中ナルフラフィン濃度は製剤間で類似した推移を示したが, tmax と MRT で製剤間に有意差が認められた。AUC_∞ および kel 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

血漿中ナルフラフィン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(0.978) ~ log(1.035) および log(0.833) ~ log

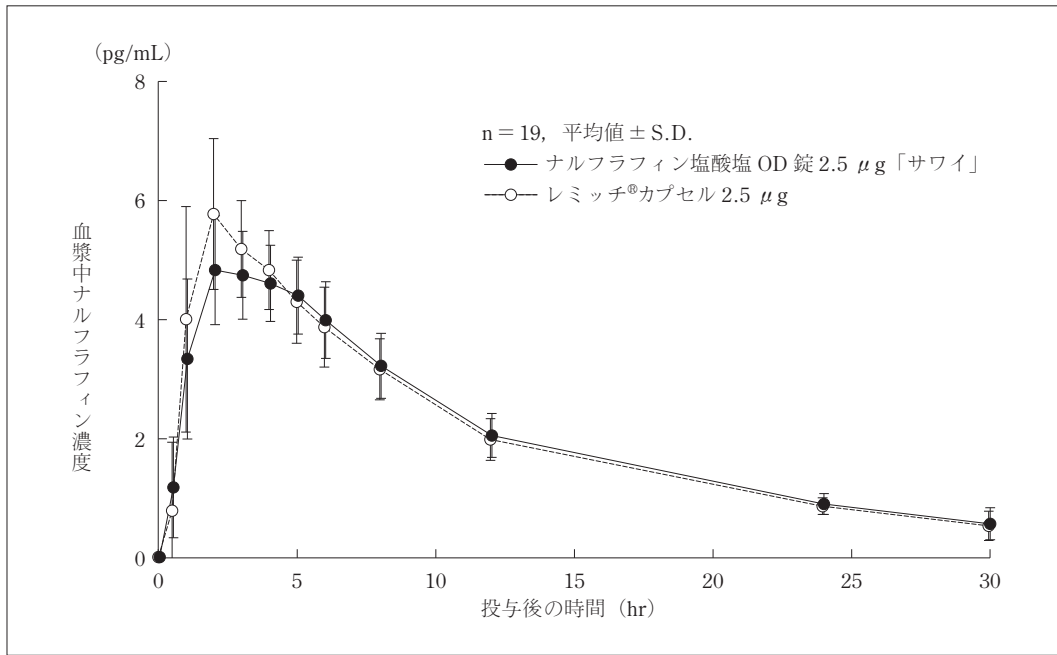


図1 2錠または2カプセルを水で服用したときの血漿中ナルフラフィン濃度

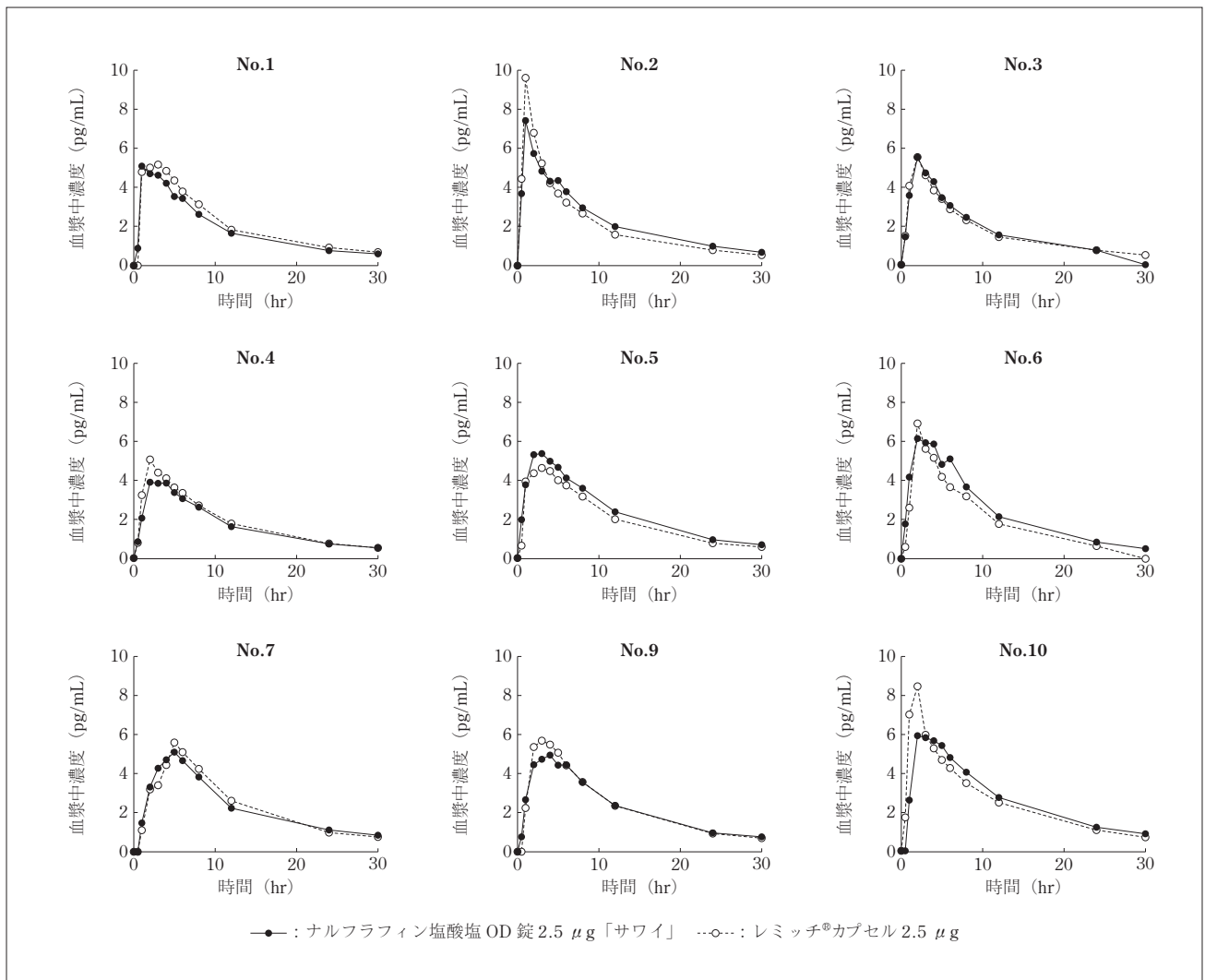


図2 2錠または2カプセルを水で服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度 (1)

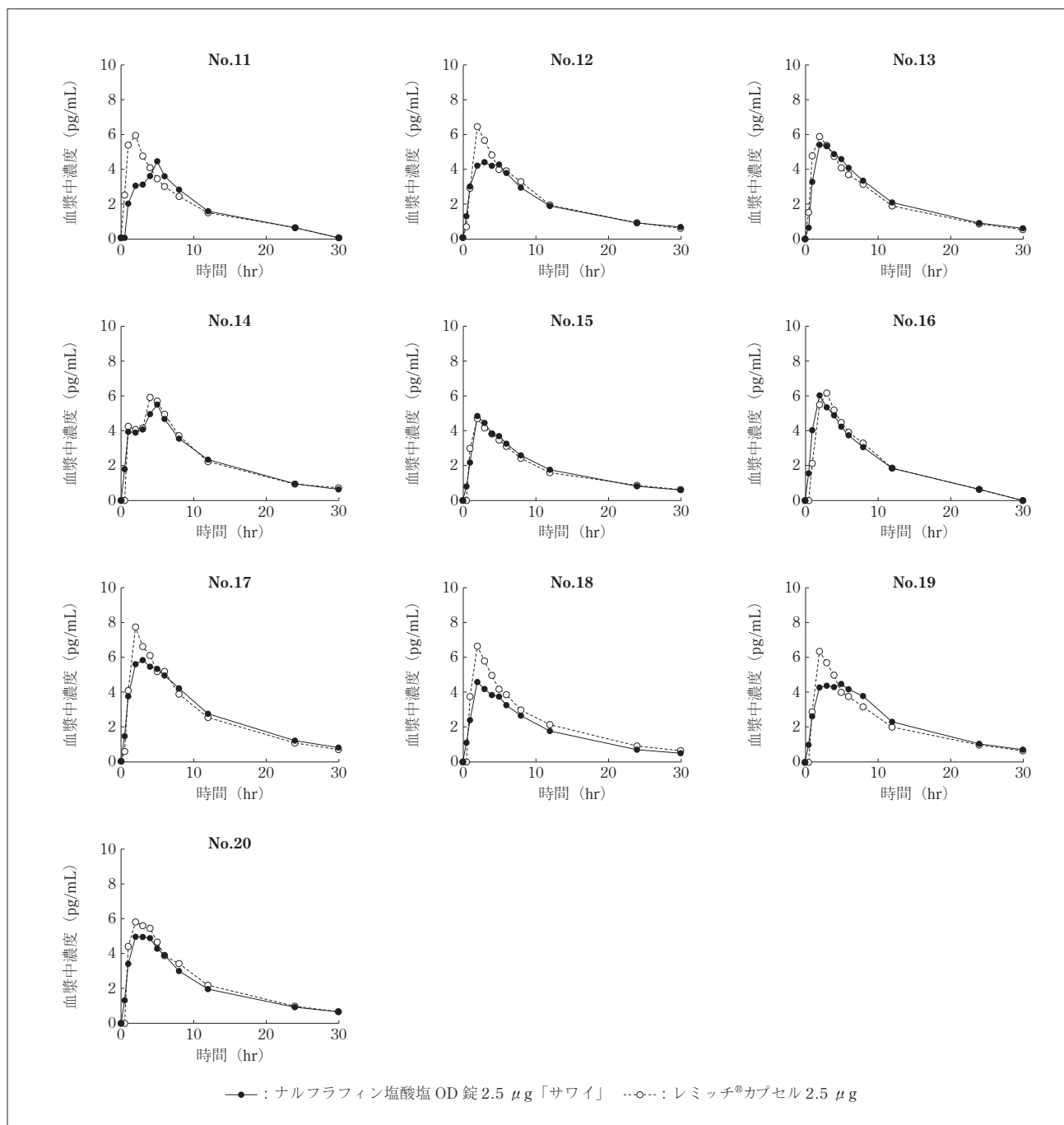


図2 2錠または2カプセルを水で服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度(2)

表5-1 2錠または2カプセルを水で服用したときの薬物動態パラメータ (n=19, 平均値±S.D.)

	AUC _t (pg·hr/mL)	AUC _∞ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μg 「サワイ」	63.378 ± 9.498	72.922 ± 11.281	5.251 ± 0.808	2.79 ± 1.36	0.069 ± 0.012	10.23 ± 1.52	9.74 ± 0.61	87.0 ± 2.8
レミッチ®カプセル 2.5 μg	63.895 ± 8.068	72.630 ± 9.188	6.216 ± 1.256	2.42 ± 0.90	0.071 ± 0.014	10.02 ± 1.76	9.43 ± 0.67	88.0 ± 2.9
分散分析結果 *2	—	p = 0.9310	—	p = 0.1898	p = 0.4177	—	p = 0.0144	—

*2 : p < 0.05 で有意差あり

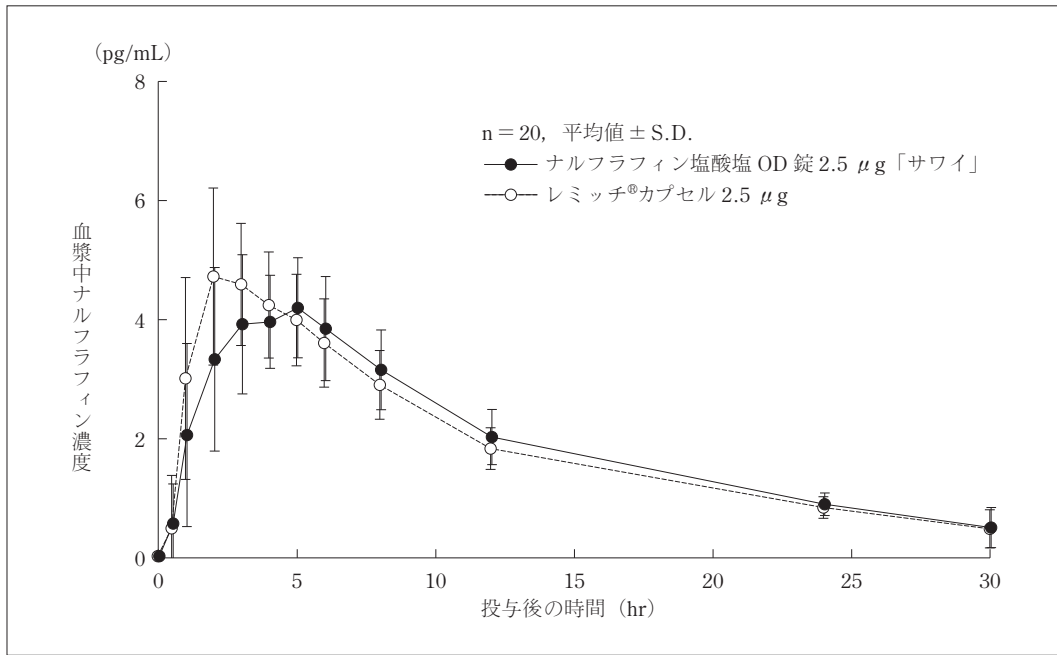


図3 2錠または2カプセルを水なしで服用したときの血漿中ナルフラフィン濃度

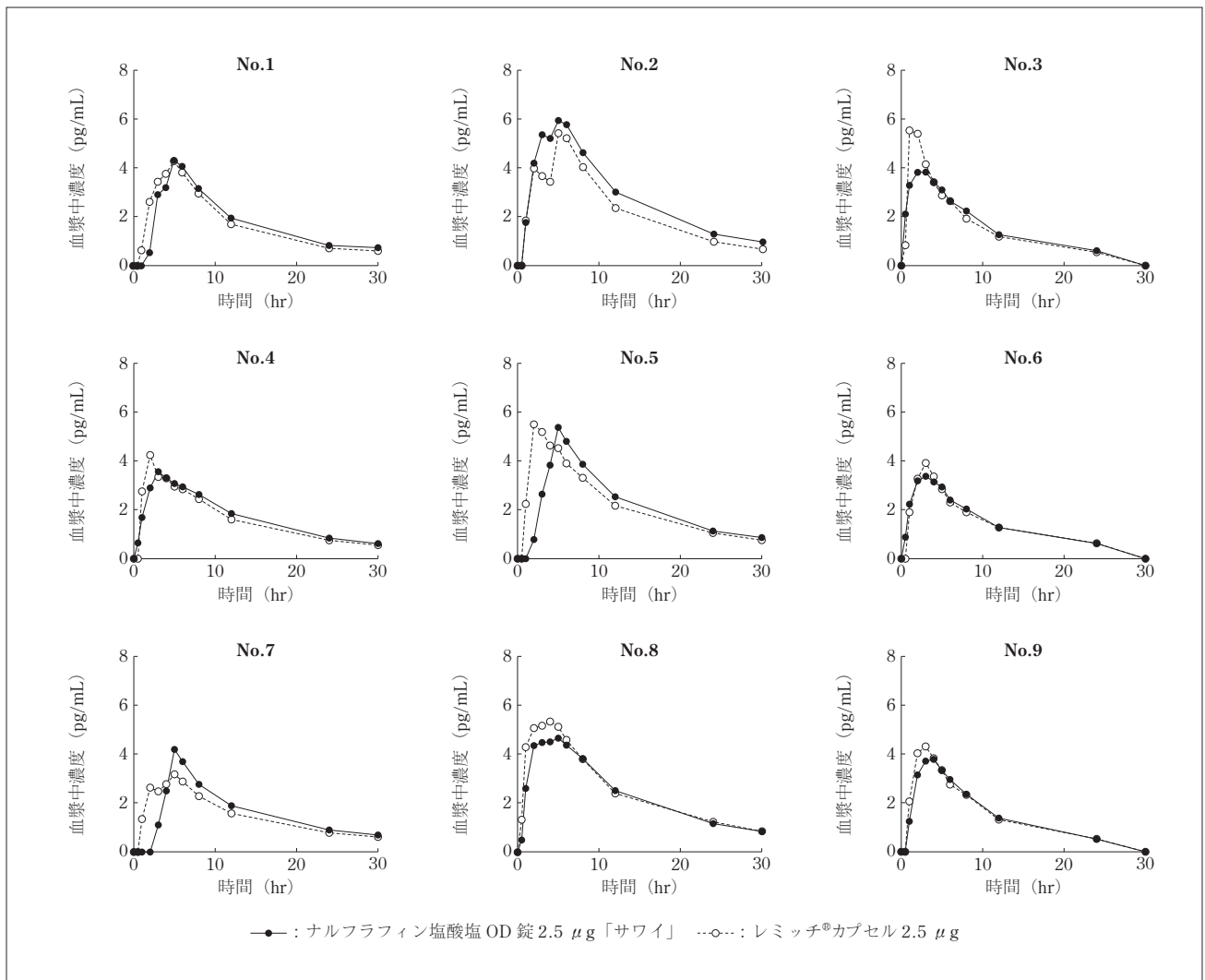


図4 2錠または2カプセルを水なしで服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度 (1)

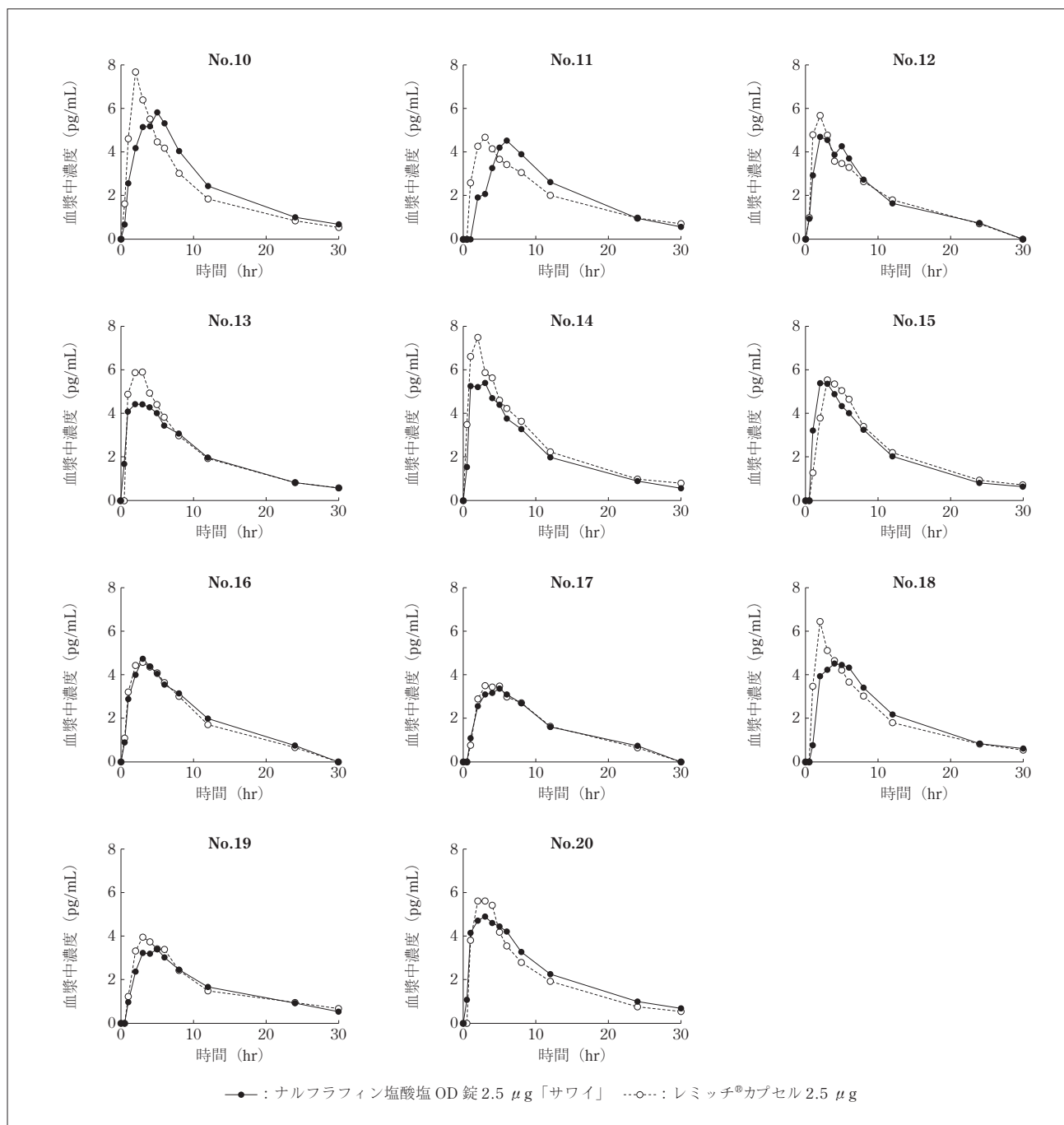


図4 2錠または2カプセルを水なしで服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度(2)

表5-2 2錠または2カプセルを水なしで服用したときの薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (pg·hr/mL)	AUC _∞ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 µg 「サワイ」	57.664 ± 11.552	66.642 ± 13.687	4.509 ± 0.800	3.90 ± 1.25	0.073 ± 0.011	9.66 ± 1.37	10.21 ± 1.00	86.7 ± 3.1
レミッチ®カプセル 2.5 µg	57.251 ± 11.006	66.549 ± 13.073	5.139 ± 1.204	2.90 ± 1.12	0.069 ± 0.013	10.46 ± 2.11	9.69 ± 0.85	86.2 ± 3.9
分散分析結果 *2	—	p = 0.9964	—	p = 0.0027	p = 0.0567	—	p = 0.0000	—

*2 : p < 0.05 で有意差あり

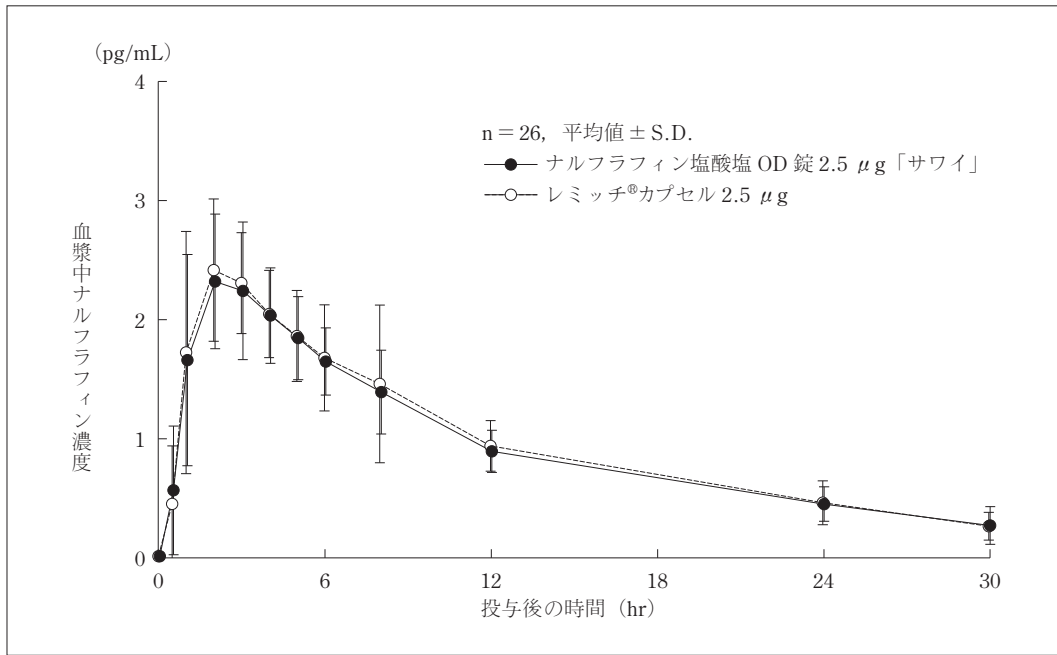


図5 1錠または1カプセルを水で服用したときの血漿中ナルフラフィン濃度

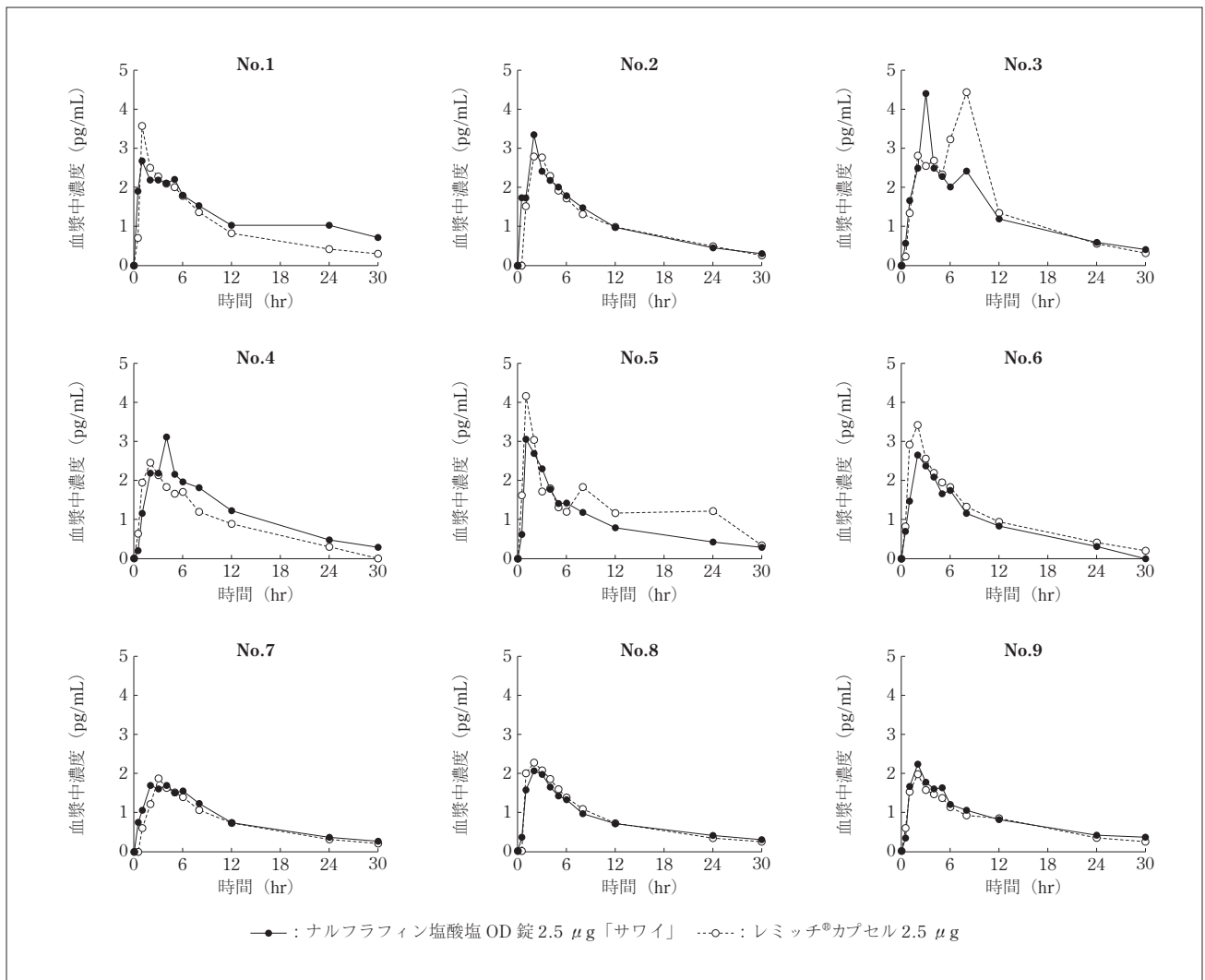


図6 1錠または1カプセルを水で服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度 (1)

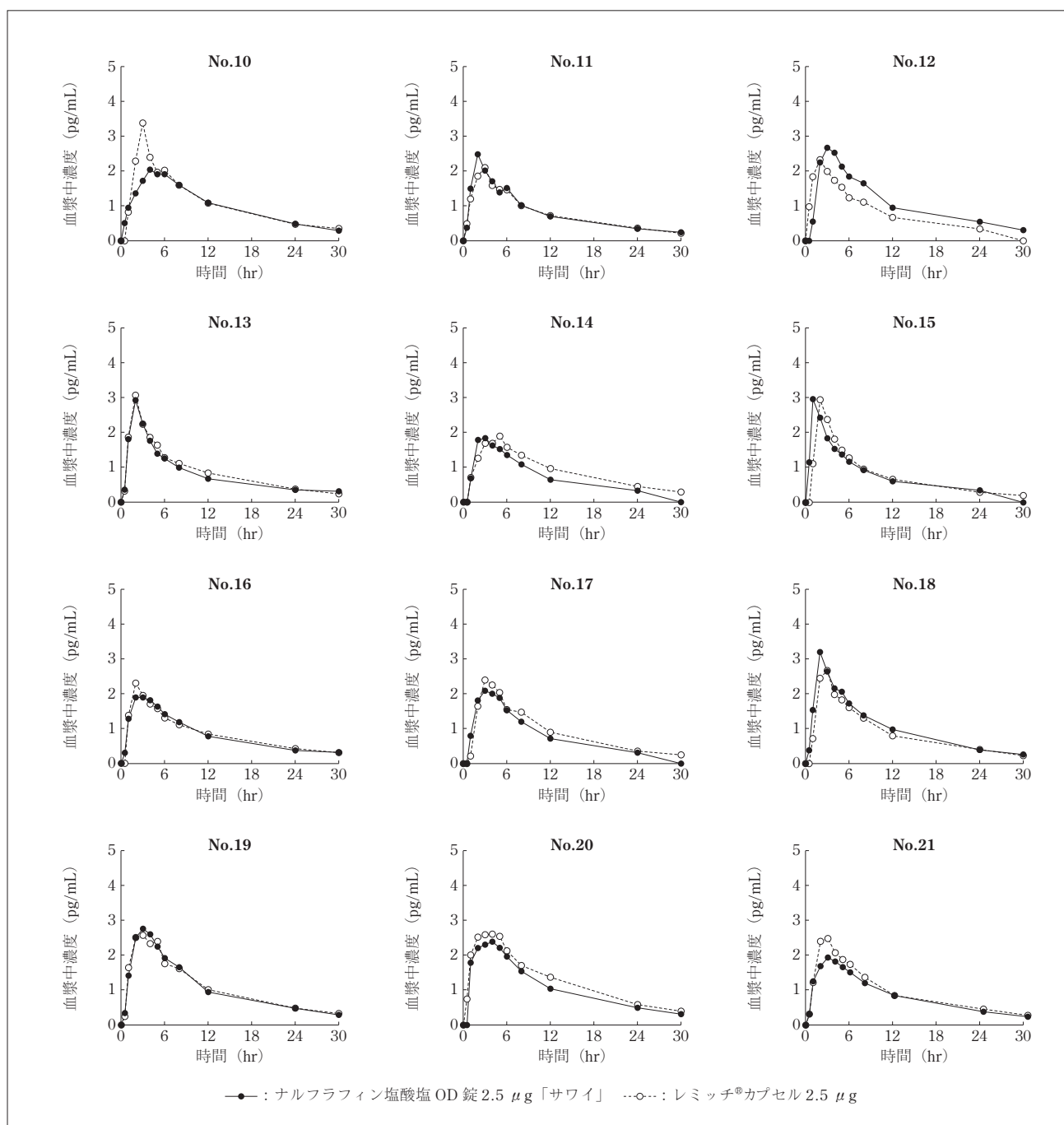


図6 1錠または1カプセルを水で服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度(2)

(0.945)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、ナルフラフィン塩酸塩 OD 錠 $2.5 \mu\text{g}$ 「サワイ」とレミッチ®カプセル $2.5 \mu\text{g}$ は、2錠または2カプセルを水なしで服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表6)。

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

3. 1錠水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した被験者26例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は21～40歳(平均28.7歳)、体重は55.0～79.0 kg(平均64.2 kg)、BMIは18.7～24.1(平均21.7)であった。

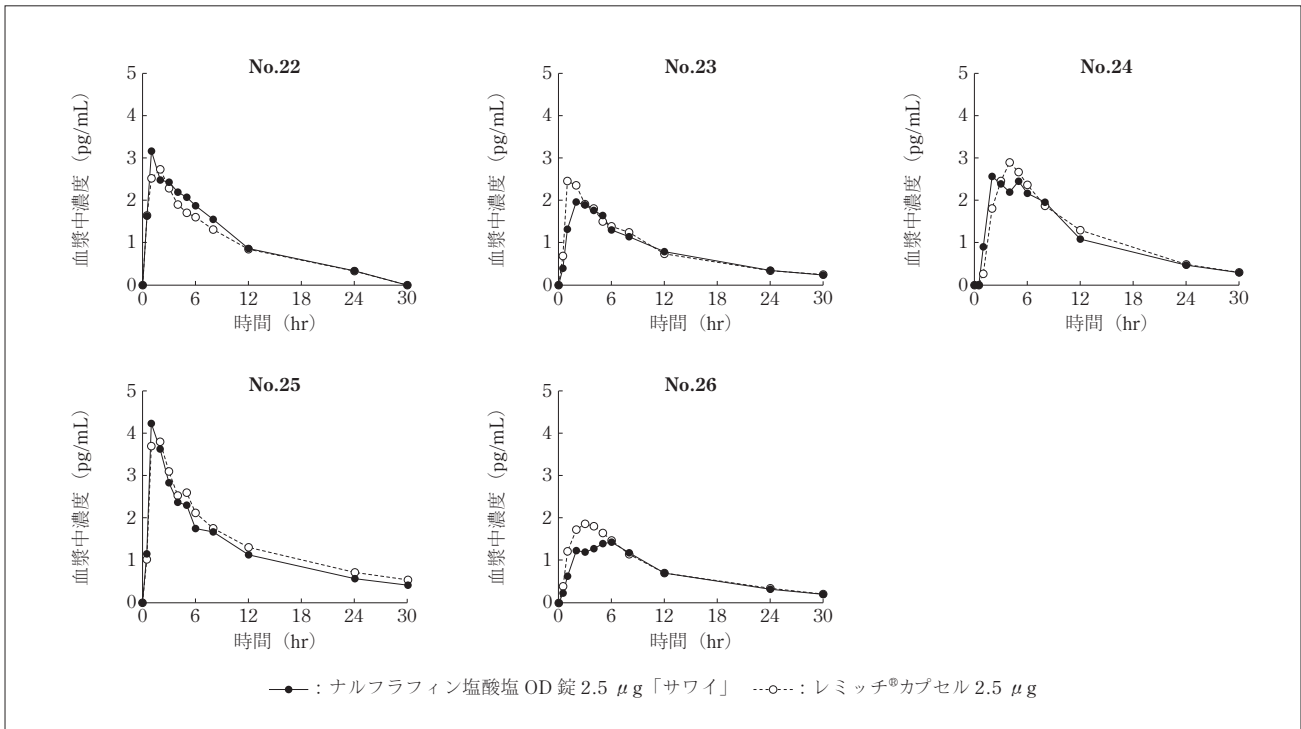


図6 1錠または1カプセルを水で服用したときの各被験者の血漿中ナルフラフィン濃度(3)

表5-3 1錠または1カプセルを水で服用したときの薬物動態パラメータ (n=26, 平均値±S.D.)

	AUC _t (pg·hr/mL)	AUC _∞ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 µg 「サワイ」	28.316 ± 5.474	33.509 ± 7.574	2.614 ± 0.716	2.46 ± 1.17	0.065 ± 0.014	11.18 ± 2.59	9.87 ± 0.79	85.0 ± 5.4
レミッチ®カプセル 2.5 µg	29.198 ± 6.516	33.461 ± 7.627	2.756 ± 0.683	2.69 ± 1.44	0.069 ± 0.010	10.31 ± 1.51	9.85 ± 0.77	87.4 ± 3.0
分散分析結果*2	—	p = 0.9545	—	p = 0.4430	p = 0.0281	—	p = 0.9472	—

*2 : p < 0.05 で有意差あり

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図5, 各被験者の血漿中濃度推移を図6, 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5-3に示した。血漿中ナルフラフィン濃度は製剤間で類似した推移を示したが, kelで製剤間に有意差が認められた。AUC_∞, tmaxおよびMRT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

血漿中ナルフラフィン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.923) ~ log(1.027) および log(0.882) ~ log

(1.005) 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, ナルフラフィン塩酸塩OD錠 2.5 µg 「サワイ」とレミッチ®カプセル 2.5 µgは, 1錠または1カプセルを水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表6)。

4) 安全性

本治験において, 有害事象は認められなかった。

考 察

ジェネリック医薬品のナルフラフィン塩酸塩OD錠 2.5 µg 「サワイ」について, 先発医薬品である

表6 生物学的同等性解析結果

		薬剤間差	90%信頼区間
水あり試験	AUC _t	log(0.990)	log(0.954)～log(1.028)
	C _{max}	log(0.852)	log(0.801)～log(0.907)
水なし試験	AUC _t	log(1.006)	log(0.978)～log(1.035)
	C _{max}	log(0.887)	log(0.833)～log(0.945)
1錠水あり試験	AUC _t	log(0.974)	log(0.923)～log(1.027)
	C _{max}	log(0.942)	log(0.882)～log(1.005)

表7 有害事象一覧

試験	被験者	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
水あり試験	4	腹痛	軽度	レミッチ®カプセル 2.5 μg	回復	関連あるかもしれない
	8	肝機能障害	中等度	レミッチ®カプセル 2.5 μg	回復	関連あるかもしれない

レミッチ®カプセル 2.5 μg 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、血漿中ナルフラフィン濃度から求めたパラメータを用いて両剤の2錠または2カプセル投与による生物学的同等性を評価した。また、2錠投与と1錠投与とで治療学的同等性が異なることを確認するために1錠水あり試験も行い、両剤の1錠または1カプセル投与による生物学的同等性も評価した。

その結果、いずれの試験においても、両剤の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)～log(1.25)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、水あり試験ではMRT、水なし試験ではMRT、1錠水あり試験ではkelで製剤間に有意差が認められた。これは検出力が非常に高かったことにより(1-β > 0.9999)、わずかな差が有意な差として検出されたもので、両剤の有効性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、水なし試験ではt_{max}でも製剤間に有意差が認められたが、本剤は作用発現時間の差が臨床的有用性に影響を与えない製剤であり、両剤の有効性および安全性に

差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。

以上のことから、ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μg「サワイ」とレミッチ®カプセル 2.5 μgは生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、ナルフラフィン塩酸塩 OD錠 2.5 μg「サワイ」とレミッチ®カプセル 2.5 μgの生物学的同等性が確認されたことから、両剤の治療学的同等性は保証されるものとする。

参考文献

- 1) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日医薬審発第783号)
- 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
- 3) 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)〕