

# ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	.....	2
2. 試験成績概要	.....	3
(1)有効性(生物学的同等性)の評価	.....	3
(2)安全性の評価	.....	4
3. まとめ	.....	4

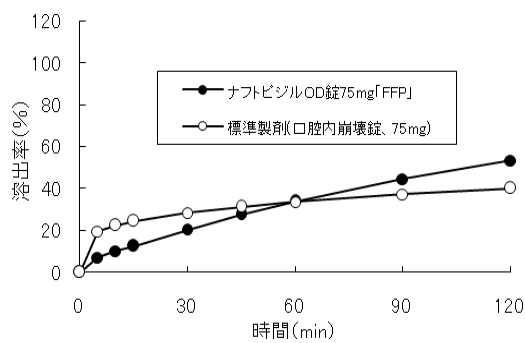
共創未来ファーマ株式会社

# ナフトピジル OD錠 75mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

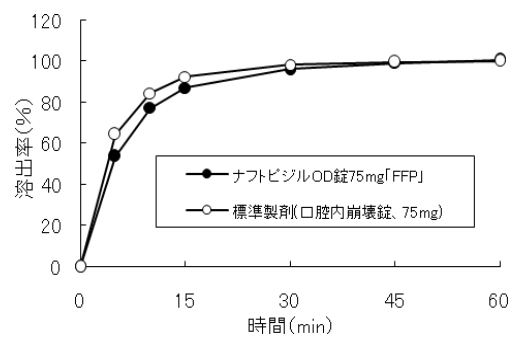
## 1. 溶出挙動の類似性

ナフトピジル OD錠 75mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(口腔内崩壊錠、ナフトピジルとして 75mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

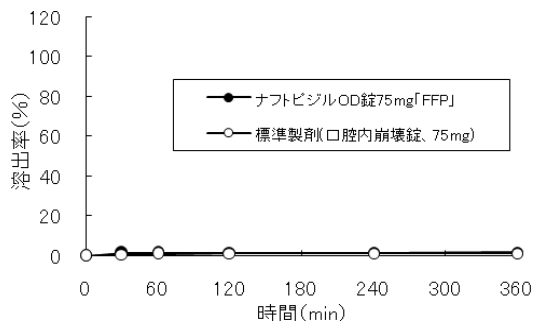
【 pH1.2 50rpm 】



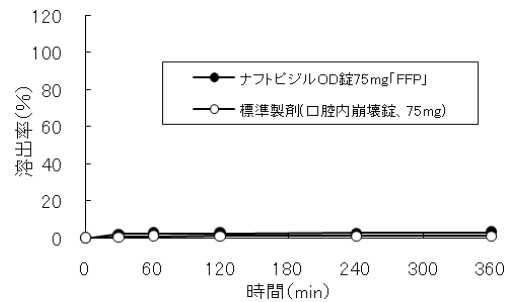
【 pH4.0 50rpm 】



【 pH6.8 75rpm 】



【 水 75rpm 】



回転数	試験液	平均溶出率/f2 関数	判定
50	pH1.2	f2 関数の値が 46 以上であった。	適
	pH4.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適
	pH6.8	試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲であった。	適
	水		

## 2. 試験成績概要

### 2-1.水なしで服用

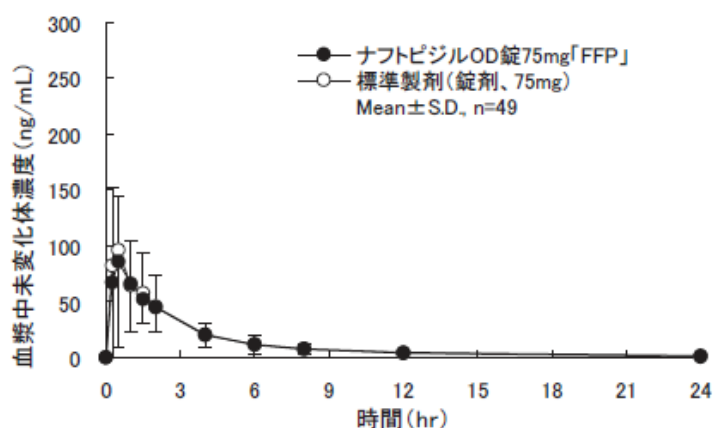
#### (1) 有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男性 49 名に、ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」及び標準製剤（口腔内崩壊錠、75mg）を、それぞれ 1 錠（ナフトピジルとして 75mg）絶食時単回経口投与し、7 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中ナフトピジル未変化体濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正）に従って計画した。

その結果、平均血漿中ナフトピジル未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」及び標準製剤は血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ 296.3ng・hr/mL、295.7ng・hr/mL で平均最高血漿中濃度到達時間  $T_{max}$  はそれぞれ 0.9 時間で、平均最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 113.6ng/mL、132.6ng/mL、平均消失半減期  $t_{1/2}$  はそれぞれ 6.4 時間、5.7 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～24 時間までの血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{0-24}$  は  $\log(0.939)\sim\log(1.060)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.815)\sim\log(1.066)$  であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$  の範囲内であった。

#### 1) 血漿中ナフトピジル未変化体濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中ナフトピジル未変化体濃度 (ng/mL)										
		0	0.25	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24
ナフトピジル OD 錠 75mg 「FFP」		0.0	67.3	85.7	66.1	52.1	44.9	19.9	11.8	7.9	4.5	1.6
	±S.D.	0.0	84.3	57.9	37.6	40.8	28.3	11.4	7.7	4.9	3.0	2.0
標準製剤 (錠剤、75mg)		0.0	82.2	96.1	64.5	57.5	45.4	20.7	11.2	7.4	3.9	0.7
	±S.D.	0.0	126.7	86.9	41.2	26.4	23.3	11.6	7.6	4.5	2.5	1.5

#### 2) 血漿中ナフトピジル濃度パラメータ

薬剤名	$AUC_{0-24}$ (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ナフトピジル OD 錠 75mg 「FFP」	296.3	113.6	0.9	6.4
	±S.D.	139.6	75.9	0.8
標準製剤 (錠剤、75mg)	295.7	132.6	0.9	5.7
	±S.D.	138.4	116.5	0.9

## (2) 安全性の評価

### 1) 有害事象

試験製剤投与群 8 件 (8 例)、標準製剤投与群 12 件 (12 例) に有害事象が認められた。

有害事象の内訳は、試験製剤投与群では白血球数減少が 3 例、好酸球増加が 2 例、総ビリルビン上昇が 2 例、カリウム低下が 1 例、標準製剤投与群では白血球数減少が 4 例、好酸球増加が 2 例、CK 上昇が 2 例、AST 上昇が 1 例、総ビリルビン上昇が 2 例、カリウム低下が 1 例であった。認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、試験製剤投与群の白血球数増加 1 例、総ビリルビン上昇 2 例、標準製剤投与群の白血球数減少 1 例、CK 上昇 1 例、総ビリルビン上昇 2 例であった。

### 2) 死亡及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

### 3) 安全性の結論

ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」及び標準製剤 1 錠の絶食時単回投与において、発現した有害事象は、いずれの症状も軽度及び非重篤で、処置なく回復又は軽快を確認、あるいは臨床問題なく追跡調査は不要と判断された。以上より、試験製剤の安全性は問題ないと判断した。

## 2-2.水ありで服用

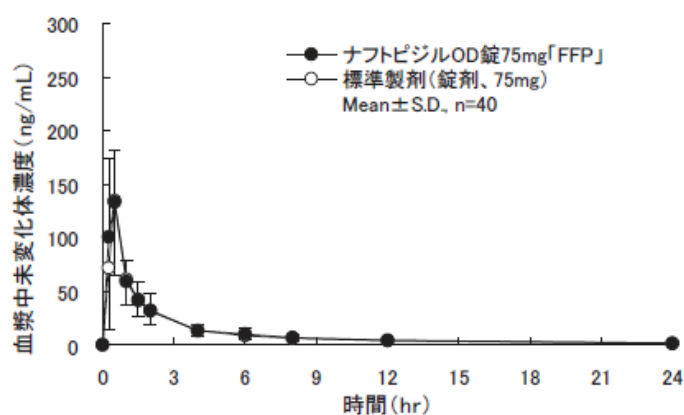
### (1) 有効性 (生物学的同等性) の評価

日本人健康成人男性 40 名に、ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」及び標準製剤 (口腔内崩壊錠、75mg) を、それぞれ 1 錠 (ナフトピジルとして 75mg) 絶食時単回経口投与し、7 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中ナフトピジル未変化体濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正) に従って計画した。

その結果、平均血漿中ナフトピジル未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」及び標準製剤は血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ 275.6ng・hr/mL、263.0ng・hr/mL で平均最高血漿中濃度到達時間  $T_{max}$  はそれぞれ 0.5 時間で、平均最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 148.9ng/mL、137.0ng/mL、平均消失半減期  $t_{1/2}$  はそれぞれ 7.8 時間、8.0 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0~24 時間までの血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{0-24}$  は  $\log(0.979) \sim \log(1.153)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.970) \sim \log(1.265)$  で、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  の対数値の平均値の差は  $\log(1.108)$  及び  $\log(1.062)$  であり後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内であった。

## 1) 血漿中ナフトピジル未変化体濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中ナフトピジル未変化体濃度 (ng/mL)										
		0	0.25	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24
ナフトピジル OD 錠 75mg 「FFP」		0.0	100.7	133.2	59.1	41.3	32.3	13.2	10.1	6.7	4.2	1.6
	±S.D.	0.0	72.8	47.7	19.0	17.7	16.1	5.8	5.4	2.9	2.0	1.9
標準製剤 (錠剤、75mg)		0.0	71.8	134.7	61.2	42.4	31.4	13.5	8.6	6.4	4.0	1.3
	±S.D.	0.0	57.2	69.0	23.9	16.4	12.2	6.0	3.2	2.5	1.9	1.7

## 2) 血漿中ナフトピジル濃度パラメータ

薬剤名	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ナフトピジル OD 錠 75mg 「FFP」	275.6	148.9	0.5	7.8
	±S.D. 87.0	56.6	0.2	5.6
標準製剤 (錠剤、75mg)	263.0	137.0	0.5	8.0
	±S.D. 98.1	68.5	0.2	5.3

## (2) 安全性の評価

### 1) 有害事象

試験製剤投与群 3 件 (3 例)、標準製剤投与群 3 件 (3 例) に有害事象が認められた。

有害事象の内訳は、試験製剤投与群では白血球数減少が 1 例、総ビリルビン上昇が 1 例、迷走神経反射が 1 例、標準製剤投与群では白血球数減少が 2 例、好酸球増加が 1 例であった。認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、試験製剤投与群の総ビリルビン上昇 1 例であった。

### 2) 死亡及びその他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

### 3) 安全性の結論

ナフトピジル OD 錠 75mg 「FFP」及び標準製剤 1 錠の絶食時単回投与において、発現した有害事象は、いずれの症状も軽度及び非重篤で、処置なく回復又は軽快を確認、あるいは臨床問題なく追跡調査は不要と判断された。以上より、試験製剤の安全性は問題ないと判断した。

### 3. まとめ

日本人健康成人男性を対象として、ナフトピジル OD 錠 75mg「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、対数の平均値の差の 90%信頼区間もしくは対数の平均値の差が、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  共に同等性の判定基準内に入っており、両製剤とも安全性に特に問題はなかったため、両製剤は同等の有用性が期待できるものと考えられた。