

ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」 / 「EE」,
ナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」 / 「EE」 および
ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」 / 「EE」 の生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ 山内 将雄²⁾ 海野 雄哉²⁾
打野 愛²⁾ 吉田 寿一²⁾ 吉田 久男²⁾
尾崎 明芳²⁾ 菅原 智³⁾ 辻 邦立³⁾

Bioequivalence studies of

NAFTOPIDIL OD Tablets 25 mg 「TAKATA」 / 「EE」,
NAFTOPIDIL OD Tablets 50 mg 「TAKATA」 / 「EE」 and
NAFTOPIDIL OD Tablets 75 mg 「TAKATA」 / 「EE」

Mamoru Oki¹⁾, Masao Yamauchi²⁾, Katsuya Unno²⁾,
Ai Uchino²⁾, Juichi Yoshida²⁾, Hisao Yoshida²⁾,
Akiyoshi Ozaki²⁾, Satoshi Sugawara³⁾, and Kunitatsu Tsuji³⁾

1) Seishukai Clinic

2) Department of Clinical Development, TAKATA Pharmaceutical Co.,Ltd.

3) Department of Research and Development, ELMED EISAI Co.,Ltd.

要 旨

高田製薬(株)およびエルメッド エーザイ(株)は、フリバス[®]OD 錠 25 mg、フリバス[®]OD 錠 50 mg およびフリバス[®]OD 錠 75 mg (旭化成ファーマ(株)製)のジェネリック医薬品として、ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」(同「EE」)、ナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」(同「EE」)を共同開発した。

ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」(同「EE」)については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるフリバス[®]OD 錠 75 mg を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後24時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。なお、本剤は口腔内崩壊錠であることから、水あり試験(試験製剤と標準製剤を水で服用する試験)、水なし試験(試験製剤と標準製剤を水なしで服用する試験)の両試験を実施した。

水あり試験における試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は、AUC_tが312.31±147.32および307.91±134.85 ng・hr/mL、C_{max}が138.42±67.52および132.24±56.89 ng/mLであった。水なし試験における試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は、AUC_tが270.80±104.67および262.02±97.28 ng・hr/mL、C_{max}が81.75±37.24および84.79±31.18 ng/mLであった。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、水あり試験の AUC_t が $\log 0.9396 \sim \log 1.0725$, C_{max} が $\log 0.9257 \sim \log 1.1745$, 水なし試験の AUC_t が $\log 0.9357 \sim \log 1.1210$, C_{max} が $\log 0.8154 \sim \log 1.0873$ であり、水あり試験および水なし試験ともに生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」)については、「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」に従い、フリバス®OD錠 75 mgとの生物学的同等性が確認されたナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)を標準製剤とし、それぞれ溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果、25 mg錠および50 mg錠とも標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。よって、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」)とナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)は生物学的に同等とみなされた。

以上のとおり、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」), ナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)は、先発医薬品であるフリバス®OD錠 25 mg, フリバス®OD錠 50 mg およびフリバス®OD錠 75 mg と、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Naftopidil, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

ナフトピジルはドイツのベリンガー・マンハイム社において創製された化合物であり、前立腺・尿道の α_1 受容体を選択的に遮断して平滑筋収縮を抑制する作用を示す。臨床試験において、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対し有効性が認められ、1999年よりフリバス®錠 25 mg および 50 mg が、その後、服薬コンプライアンスの向上のため2005年よりフリバス®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、2006年よりフリバス®OD錠 50 mg, 2007年よりフリバス®OD錠 75 mg, 2008年よりフリバス®OD錠 25 mg が販売されている¹⁾。

高田製薬(株)およびエルメッド エーザイ(株)は、フリバス®OD錠 25 mg, フリバス®OD錠 50 mg およ

びフリバス®OD錠 75 mg のジェネリック医薬品として、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」), ナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)を共同開発した。本剤は先発医薬品より小型化した製剤である。また、識別性を向上させるため錠剤に印字を施し、さらに、バラ包装にも対応できる製剤となっている。

ナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{2)~5)}(以下、ガイドラインという)に従い、フリバス®OD錠 75 mg との生物学的同等性を評価した。ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」)については、「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」^{3)~6)}(以下、含量違いのガイドラインという)に従い、

表1 治験薬〈75 mg錠：水あり試験，水なし試験〉

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	ナフトピジル OD錠 75 mg 「タカタ」(同「EE」)	フリバス®OD錠 75 mg
製造会社	高田製薬(株)	旭化成ファーマ(株)
表示量	1錠中ナフトピジル 75 mg を含有する	
ロット番号	NP3T04	FDC28FX

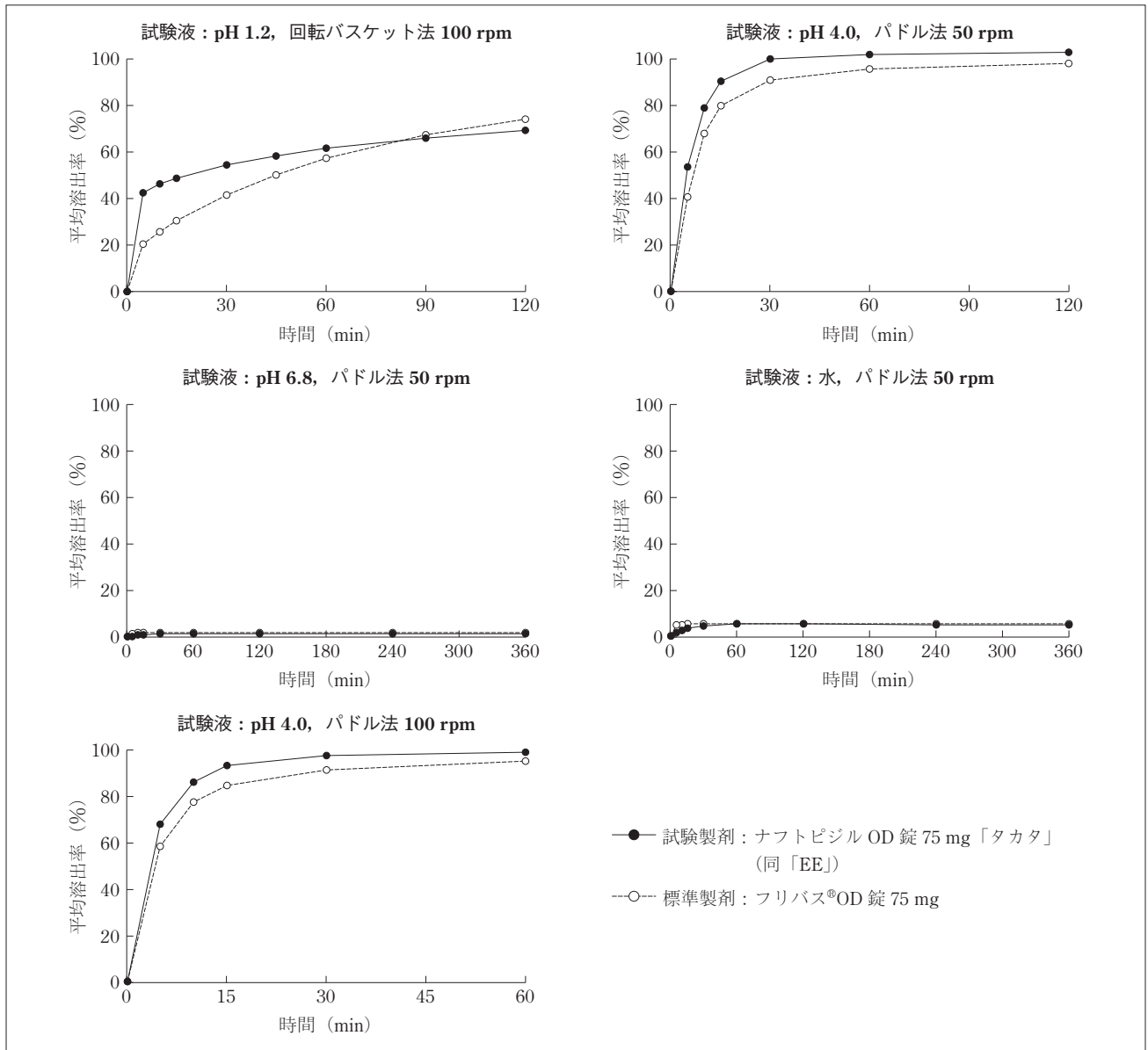


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <75 mg錠>

ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」 (同「EE」) を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を確認した。

I. ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」 (同「EE」) の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製 剤

治験薬は表1のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお、ガイドラインに従い選択した pH 4.0 (pH 4.0の薄めた McIlvaine の緩衝液) の溶出試験液で、フリバス® OD 錠 75 mg の3ロットについて溶出試験

(パドル法, 50 rpm, 各ロット n = 6) を行い、中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2 (溶出試験第1液: 回転バスケット法 100 rpm), pH 4.0 (pH 4.0の薄めた McIlvaine の緩衝液: パドル法 50 rpm および 100 rpm), pH 6.8 (溶出試験第2液: パドル法 50 rpm) および水 (パドル法 50 rpm) を試験液とした溶出試験 (各条件 n = 12) を実施した。なお、pH 1.2の試験液については、パドル法 50 rpm で実施したところ、ベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積していたため、ガイドラインに従い回転バスケット法 100 rpm で評価した。この結果は図1に示すとおりであり、いずれの試験条件にお

表2 割り付け〈75 mg錠：水あり試験，水なし試験〉

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	14名	標準製剤	7日間	試験製剤
2	14名	試験製剤		標準製剤

表3 治験スケジュール〈75 mg錠：水あり試験，水なし試験〉

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状 他覚所見	診察	血圧 脈拍数 体温	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血
入院日	17:00	— 16 (入院)								
	19:00	— 14		○						
1日目	投与前					○	○	○	○	○
	9:00	0	○		随 時					○
	9:10	0.17								○
	9:20	0.33								○
	9:30	0.5								○
	9:40	0.67								○
	9:50	0.83								○
	10:00	1								○
	10:15	1.25			観 察					○
	10:30	1.5								○
	11:00	2				○	○	○		○
	13:00	4		○						○
	15:00	6								○
	17:00	8								○
19:00	10		○							
21:00	12								○	
2日目 (退院)	9:00	24				○	○	○	○	○

いても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2) 治験計画

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」，当該省令の一部を改正する省令および関連通知（GCP省令）を遵守し，医療法人社団成守会 成守会クリニックの治験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

3) 被験者

投与前4週間以内に事前健診を実施し，治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人

男子志願者を被験者とした。なお，被験者には事前に治験の目的，方法，予測される不利益，その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い，全員から本人の自由意思に基づき，文書による治験参加の同意を得た。

4) 投与方法および投与量

水あり試験および水なし試験ともに，被験者28名を1群14名の2群に無作為に分け，各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。なお，休薬期間は初回投与後7日間とした（表2）。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法によ

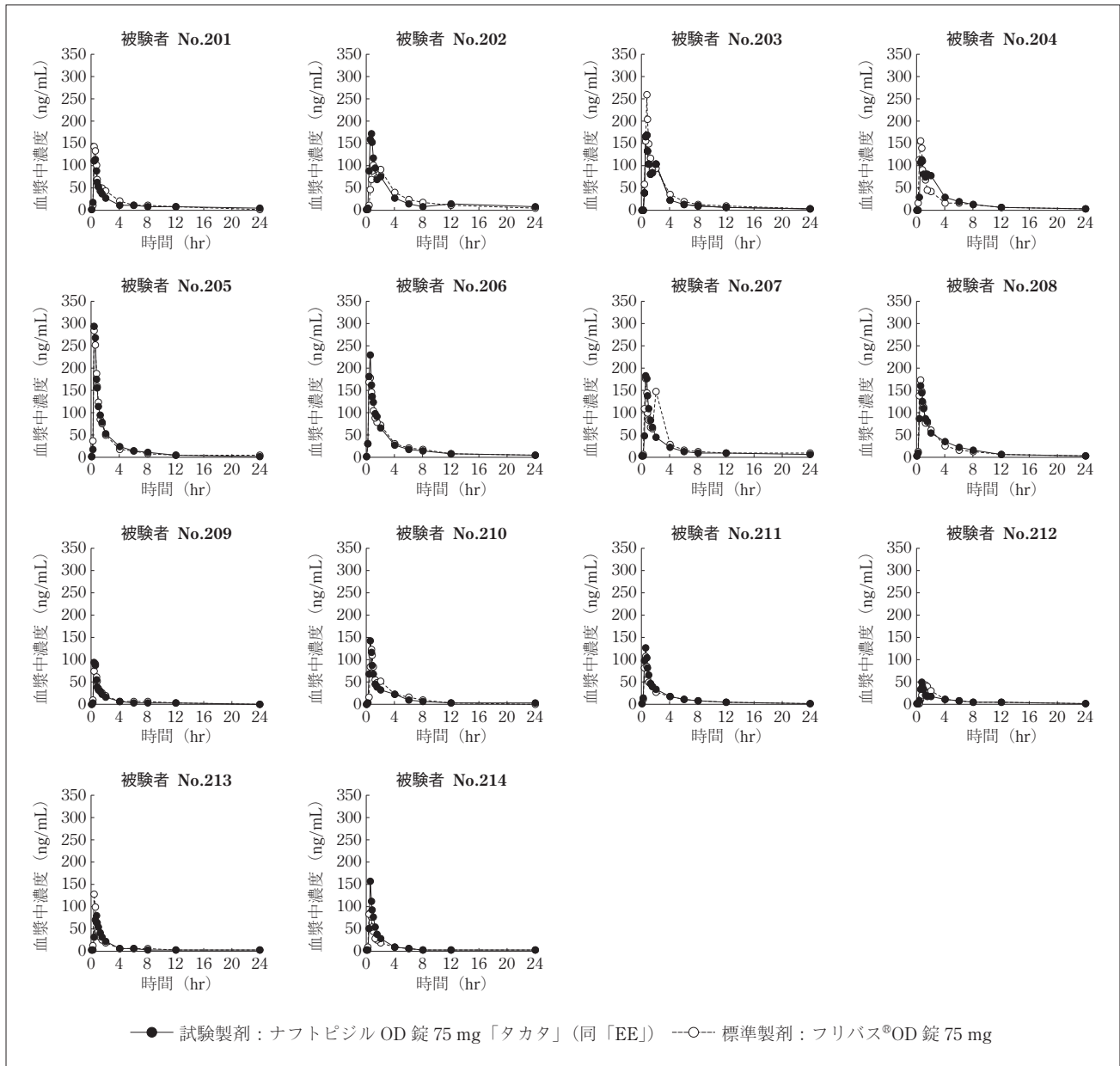


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈75 mg錠：水あり試験〉①

る絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤1錠(ナフトピジルとして75 mg：先発医薬品の1投与単位)を水あり試験では試験製剤、標準製剤を水150 mLとともに、水なし試験では試験製剤、標準製剤を舌の上で溶かして1分以内に唾液とともに経口投与した。なお、投与前1時間から投与後2時間までは絶水、投与後4時間までは絶食とした。

5) 被験者の管理

被験者は投与前日(入院日)の17時から投与後24時間の検査終了時まで入院とし、治験責任

医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第I期、第II期は同一献立とした。治験の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6) 臨床観察および検査項目

第I期、第II期ともに、治験スケジュール(表3)に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自

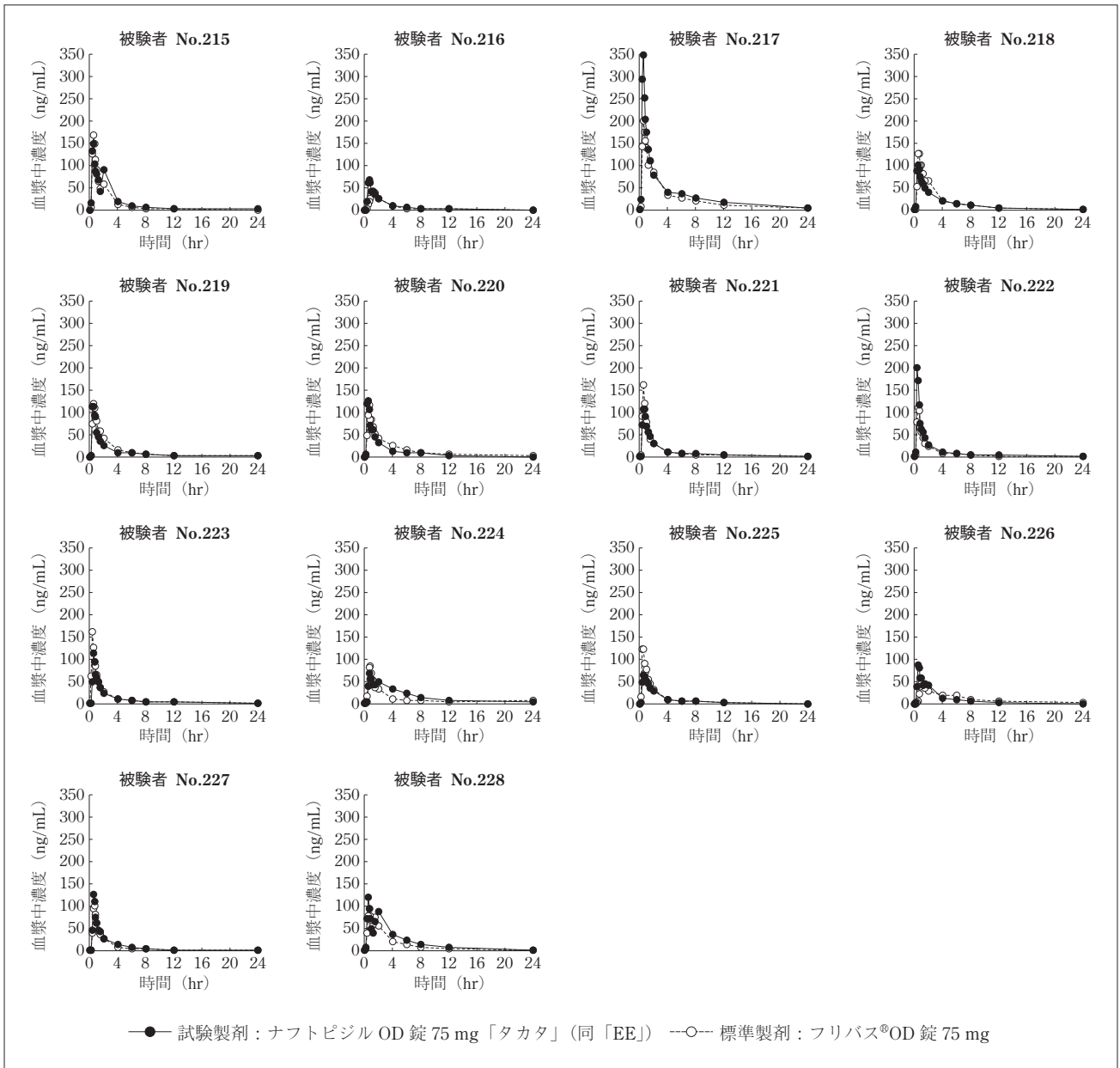


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈75 mg錠：水あり試験〉②

覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

(1) 診 察

問診，聴診，触診等

(2) 生理学的検査

血圧（臥位），脈拍数（臥位），体温（腋窩），安静時12誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，血小板数，白血球分画（Neutro, Lymp, Mono, Eosino, Baso）

② 血液生化学的検査

総蛋白量，総ビリルビン，AST（GOT），ALT（GPT），AL-P，LDH， γ -GTP，総コレステロール，中性脂肪，尿酸，BUN，クレアチニン，ナトリウム，カリウム，クロール，血糖

③ 尿 検 査

蛋白定性，糖定性，ウロビリノーゲン定性，潜血反応

7) 採血時間および採血方法

投与前，投与後0.17，0.33，0.5，0.67，0.83，1，1.25，1.5，2，4，6，8，12および24時間の計15回，ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い，

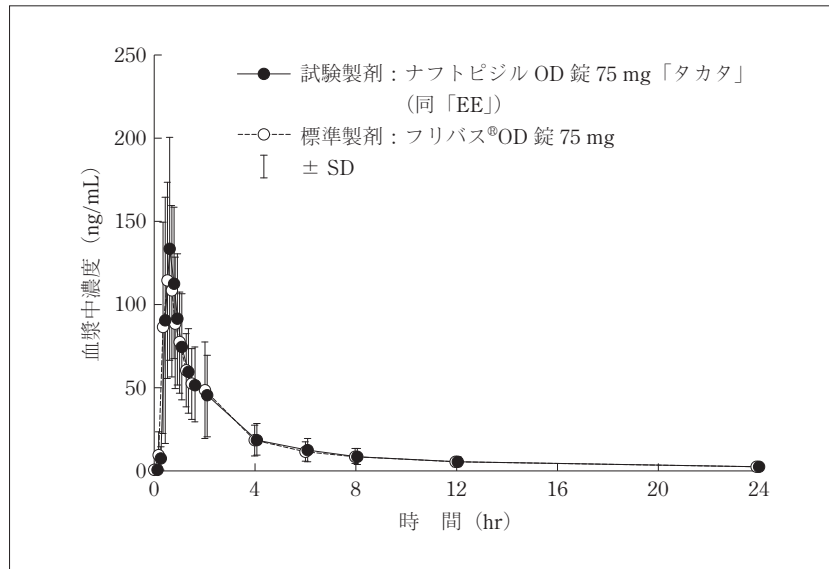


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 28)
 〈75 mg 錠: 水あり試験〉

表4 薬物動態パラメータ 〈75 mg 錠: 水あり試験〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	312.31 ± 147.32	307.91 ± 134.85
C _{max} (ng/mL)	138.42 ± 67.52	132.24 ± 56.89
T _{max} (hr)	0.52 ± 0.10	0.61 ± 0.25
AUC _∞ (ng・hr/mL)	338.24 ± 165.81	335.46 ± 153.51
MRT (hr)	4.414 ± 0.834	4.510 ± 0.906
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0996 ± 0.0282	0.0946 ± 0.0278
t _{1/2} (hr)	7.76 ± 3.65	8.15 ± 3.16

平均値 ± SD (n = 28)

表5 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の
 90%信頼区間 〈75 mg 錠: 水あり試験〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0039	log 1.0427
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9396 上側限界値 log 1.0725	下側限界値 log 0.9257 上側限界値 log 1.1745

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈75 mg 錠: 水あり試験〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.0560	0.7886	0.5269	0.4804

表7 有害事象一覧〈75 mg錠：水あり試験〉

治験薬	被験者 No.	有害事象	程度	処置	転帰	治験薬との関連性
試験製剤	212	頭がボーッとする	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
	215	めまい	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
	219	めまい	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
標準製剤	204	立ちくらみ	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
	211	頭がボーッとする	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり

*：臥位にて経過観察

前腕静脈からそれぞれ5 mLの血液を採取した。採取した血液は速やかに4°C、毎分3000回転で10分間遠心分離して血漿を分取し、得られた血漿を分析時まで-20°C以下で凍結保存した。

8) 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度はLC/MS/MS法により測定した。本測定法の定量範囲は0.5～500 ng/mLであり、分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度（併行精度、室内再現精度）および安定性（血漿中、試料溶液中）のいずれの項目においても良好な結果が得られた。

9) 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、以下のとおり評価した。解析はBESTS（㈱CACエクシケア製）を用いて実施し、定量限界（0.5 ng/mL）未満の測定値は「0」とした。

(1) パラメータ

AUC_t および C_{max} を生物学的同等性の評価パラメータ、T_{max}、AUC_∞、MRT および k_{el} を参考パラメータとし、別に t_{1/2} を求めた。

(2) 分散分析

AUC_∞、MRT および k_{el} については対数変換データ、T_{max} については未変換データにつき、2×2ラテン方格法による分散分析を行った。

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間（非対称、最短区間）が、log 0.80～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。

なお、ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で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ていることから、上記の判定に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差が log 0.90～log 1.11 の場合には、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。ただし、この判定基準を適用するにはガイドラインに規定された条件を満たした場合に限られる。

2. 水あり試験の試験結果

1) 被験者

中止・脱落した被験者はなく、全被験者（28名）を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお、被験者28名の年齢は20～36歳、体重は49.8～72.0 kg、BMIは18.5～24.8であった。

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図2に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図3に、薬物動態パラメータを表4にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値±SD）は、AUC_t が 312.31 ± 147.32 および 307.91 ± 134.85 ng・hr/mL、C_{max} が 138.42 ± 67.52 および 132.24 ± 56.89 ng/mL であった。

3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ（AUC_t、C_{max}）の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表5に、参考パラメー

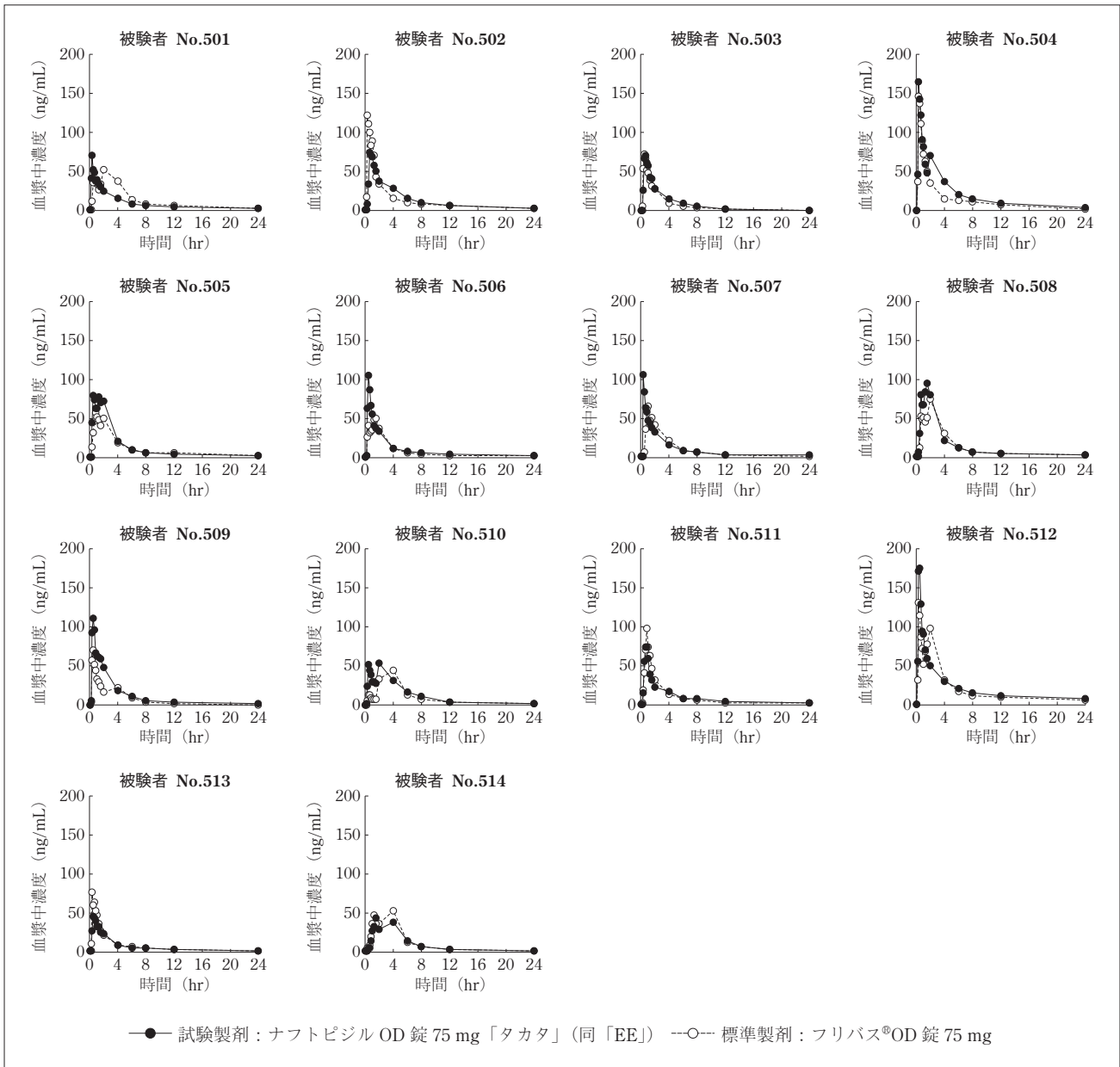


図4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈75 mg錠：水なし試験〉①

タ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT , k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表6にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9396 \sim \log 1.0725$, C_{max} が $\log 0.9257 \sim \log 1.1745$ と、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。また、参考パラメータの分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間に有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

4) 安全性

治験薬が投与された被験者28名を安全性の評価

対象とした。試験製剤が投与された28名中3名に3件、標準製剤が投与された28名中2名に2件の有害事象が認められた(表7)。

試験製剤で認められた有害事象は、中等度のめまいが2件、中等度の頭がボーッとするが1件であった。いずれも偶発的な事象の可能性も否定できないが、時間的経過を考慮し、また、標準製剤の副作用として報告されていることから、治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。いずれの有害事象も臥位にて経過観察したところ投与日に消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。

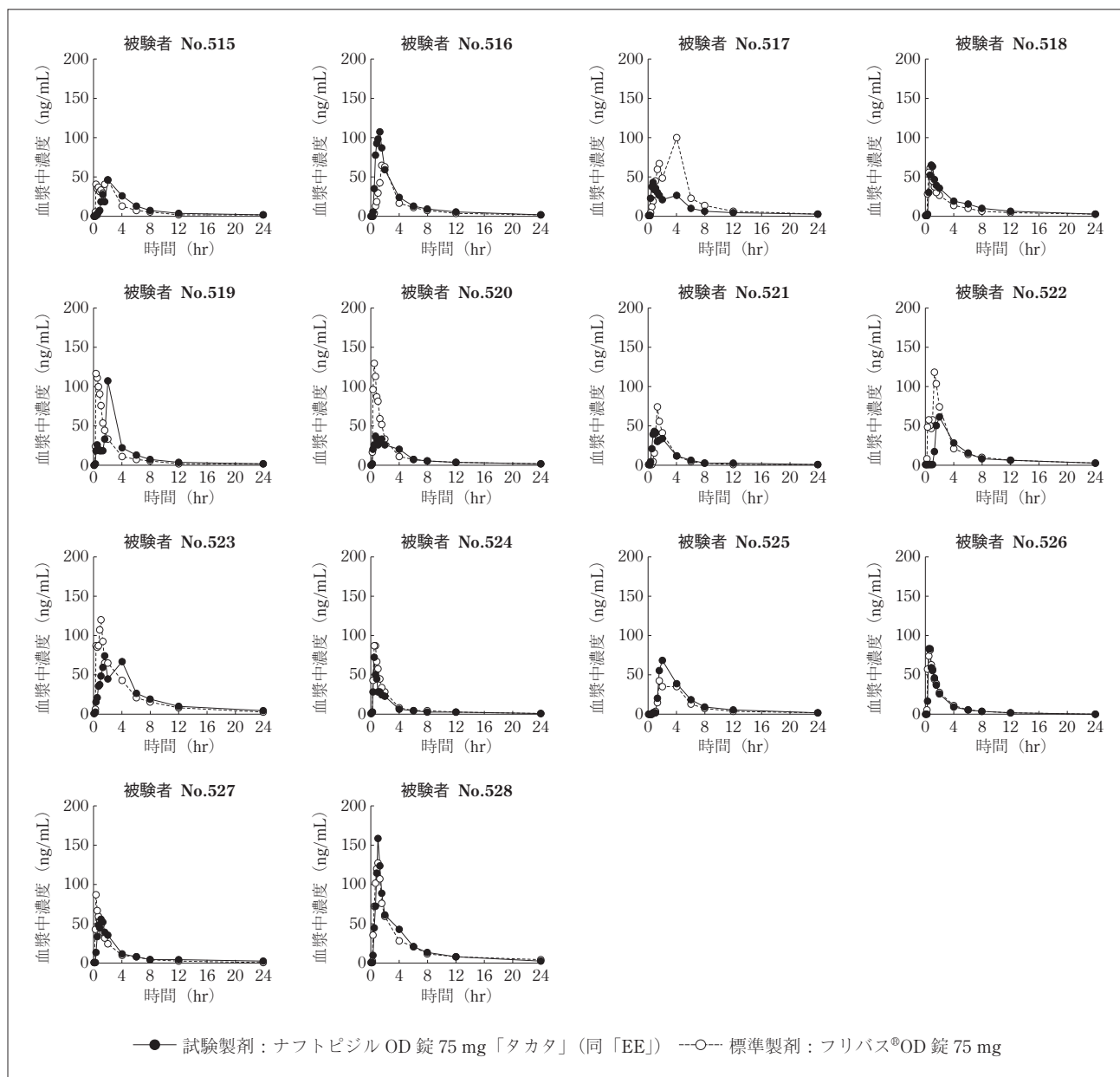


図4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈75 mg 錠：水なし試験〉②

標準製剤で認められた有害事象は、中等度の頭がボーッとするが1件、中等度の立ちくらみが1件であった。いずれも偶発的な事象の可能性も否定できないが、時間的経過を考慮し、また、標準製剤の副作用として報告されていることから、治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。いずれの有害事象も臥位にて経過観察したところ投与日に消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。

なお、臨床検査値については、その他の被験者においても基準値からの逸脱が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内

と考えられ、临床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

3. 水なし試験の試験結果

1) 被験者

中止・脱落した被験者はなく、全被験者 (28 名) を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお、被験者 28 名の年齢は 20 ~ 39 歳、体重は 52.2 ~ 83.7 kg、BMI は 18.8 ~ 24.3 であった。

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の

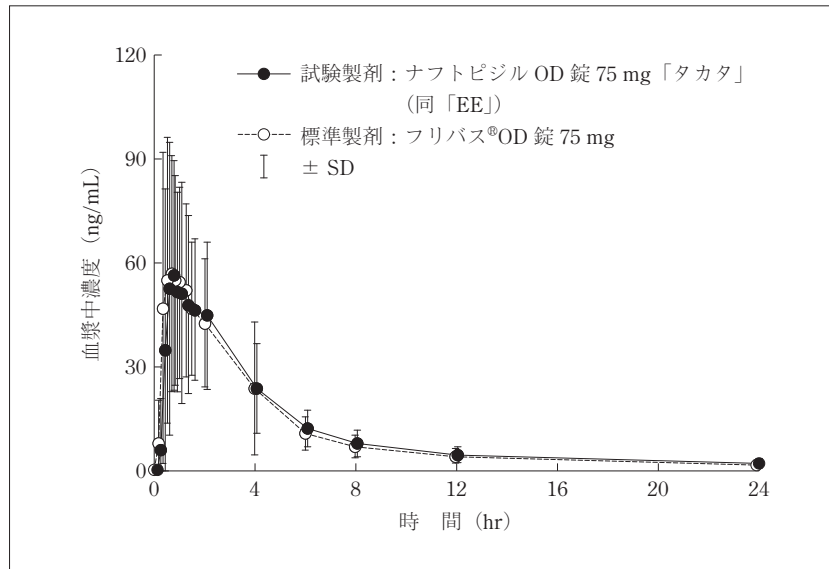


図5 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 28)
 〈75 mg 錠：水なし試験〉

表8 薬物動態パラメータ 〈75 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	270.80 ± 104.67	262.02 ± 97.28
C _{max} (ng/mL)	81.75 ± 37.24	84.79 ± 31.18
T _{max} (hr)	0.98 ± 0.59	1.25 ± 1.11
AUC _∞ (ng・hr/mL)	295.96 ± 122.70	282.01 ± 111.10
MRT (hr)	5.030 ± 0.751	4.723 ± 0.703
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0965 ± 0.0435	0.0986 ± 0.0428
t _{1/2} (hr)	8.21 ± 2.88	7.84 ± 2.27

平均値 ± SD (n = 28)

表9 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間 〈75 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0241	log 0.9416
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9357 上側限界値 log 1.1210	log 0.8154 log 1.0873

表10 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈75 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.1675	0.4946	0.0166*	0.6616

* : p < 0.05

表 11 有害事象一覧〈75 mg 錠：水なし試験〉

治験薬	被験者 No.	有害事象	程度	処置	転帰	治験薬との関連性
試験製剤	510	めまい	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
	502	めまい	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
標準製剤	503	めまい	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり
	509	めまい	中等度 重篤でない	あり*	消失	多分関連あり

*：臥位にて経過観察

血漿中未変化体濃度の推移を図4に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図5に、薬物動態パラメータを表8にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値±SD）は、 AUC_t が 270.80 ± 104.67 および 262.02 ± 97.28 ng・hr/mL、 C_{max} が 81.75 ± 37.24 および 84.79 ± 31.18 ng/mLであった。

3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ（ AUC_t 、 C_{max} ）の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表9に、参考パラメータ（ T_{max} 、 AUC_{∞} 、MRT、 k_{el} ）の分散分析における製剤間の検定結果を表10にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9357 \sim \log 1.1210$ 、 C_{max} が $\log 0.8154 \sim \log 1.0873$ と、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。なお、参考パラメータの分散分析の結果、MRTにおいて製剤間に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められたものの、実験精度が高かったためにわずかな差を有意差として検出したと考えられ、両製剤投与後の平均値も近似していることから、臨床上的有効性に差はないと判断した。

4) 安全性

治験薬が投与された被験者28名を安全性の評価対象とした。試験製剤が投与された28名中1名に1件、標準製剤が投与された28名中3名に3件の有害事象が認められた（表11）。

試験製剤および標準製剤とも認められた有害事象はいずれも中等度のめまいであり、偶発的な事象の

可能性も否定できないが、時間的経過を考慮し、また、標準製剤の副作用として報告されていることから、治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。いずれの有害事象も臥位にて経過観察したところ投与日に消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。

なお、臨床検査値については、その他の被験者においても基準値からの逸脱が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ、临床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

4. ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」

（同「EE」）の生物学的同等性試験の評価

水あり試験および水なし試験において、評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間が生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあったことから、ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」（同「EE」）とフリバス® OD 錠 75 mg は生物学的に同等と判断された。

II. ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」

（同「EE」）およびナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」（同「EE」）の生物学的同等性試験

1. 試験方法

試験製剤は表12のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」（同「EE」）およびナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」

表12 試験製剤〈25 mg錠および50 mg錠〉

項目	25 mg錠	50 mg錠
製剤名	ナフトピジル OD錠 25 mg 「タカタ」(同「EE」)	ナフトピジル OD錠 50 mg 「タカタ」(同「EE」)
製造会社	高田製薬(株)	
表示量	1錠中ナフトピジル 25 mg を含有する	1錠中ナフトピジル 50 mg を含有する
ロット番号	NP1T01	NP2T01

標準製剤は表1に示したナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)とした。

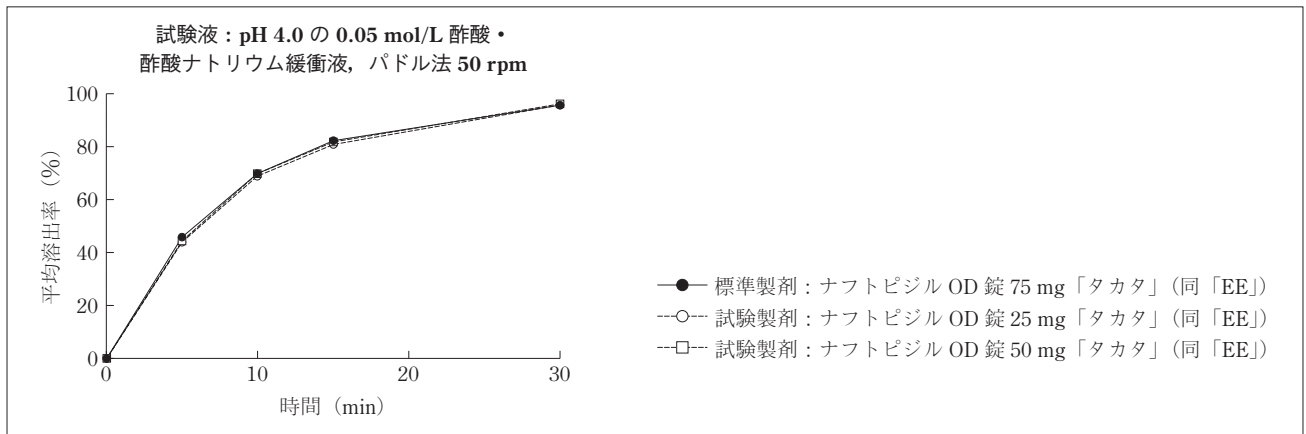


図6 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) 〈25 mg錠および50 mg錠〉

表13 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (パドル法, 50 rpm, 各条件 n = 12) 〈25 mg錠および50 mg錠〉

製剤	25 mg錠	50 mg錠
試験液	pH 4.0の0.05 mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液	pH 4.0の0.05 mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液
判定時間 (min)	15	15
標準製剤の平均溶出率 (%)	82.1	82.1
試験製剤の平均溶出率 (%)	80.9	81.9
判定基準	a	a
溶出の同等性の判定	適合	適合

a：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか，又は f_2 関数の値は50以上である。

(同「EE」)は，ナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」)と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから，フリバス[®] 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「タカタ」(同「EE」)を標準製剤として，含量違いのガイドラインに従い，pH 4.0の0.05 mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液で溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各条件 n = 12)を実施した。溶出試験の結果，溶出挙動が同等性の判定基準を満たすと

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。

2. 試験結果

ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)およびナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」)の溶出試験の平均溶出曲線を図6に，各製剤の平均溶出率の結果を表13に，最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表14にそれぞれ示した。含量違いのガイドラインより求めた

表 14 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (パドル法, 50 rpm, 各条件 n = 12) <25 mg 錠および 50 mg 錠>

製 剤		25 mg 錠	50 mg 錠
試 験 液		pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・ 酢酸ナトリウム緩衝液	pH 4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・ 酢酸ナトリウム緩衝液
最終判定時間 (min)		15	15
試験製剤の平均溶出率 (%)		80.9	81.9
最終判定時間の試験製剤の 個々の溶出率 (%)	最大値 (%) 最小値 (%)	83.1 78.1	86.0 79.1
判定基準 (試験製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲を超えた個数)		a (0)	a (0)
溶出の同等性の判定		適 合	適 合

a: 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。

判定時間と判定基準は, 25 mg 錠および 50 mg 錠とも判定時間 15 分で判定基準「平均溶出率: 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10% の範囲にあるか, 又は f_2 関数の値は 50 以上である。個々の溶出率: 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。」となった。

ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」(同「EE」) の溶出試験の結果, 平均溶出率については, 判定時間である 15 分における試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差が, いずれの含量でも ± 10% 以内であり, 含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。また, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率については, いずれの含量も試験製剤の平均溶出率の ± 15% を超えるものではなく, 含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。よって, いずれの含量においても試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから, ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」(同「EE」) は, ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」(同「EE」) と生物学的に同等であるとみなされた。

III. 考 察

ナフトピジル OD 錠 75 mg 「タカタ」(同「EE」) については, ガイドラインに従い, フリバス[®] OD

錠 75 mg を標準製剤として, 生物学的同等性試験を実施した。なお, 本剤は口腔内崩壊錠であることから, 水あり試験, 水なし試験の両試験を実施した。この結果, 水あり試験, 水なし試験ともに血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント, 休薬期間についても, ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから, 試験デザインについては妥当であったと判断した。

評価パラメータである AUC_{0-t} および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を求めた結果, 水あり試験, 水なし試験ともに生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については, 水あり試験で試験製剤が投与された 28 名中 3 名に 3 件, 標準製剤が投与された 28 名中 2 名に 2 件, 水なし試験で試験製剤が投与された 28 名中 1 名に 1 件, 標準製剤が投与された 28 名中 3 名に 3 件の有害事象が認められた。いずれも治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断したものの, 臥位にて経過観察したところ投与日に消失が確認されたことから, 臨床的に問題ないものと考えられた。

ナフトピジル OD 錠 25 mg 「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD 錠 50 mg 「タカタ」(同「EE」) については, 含量違いのガイドラインに従い, フリバス[®] 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 「タカタ」(同「EE」) を標準製剤として溶出試験により生物学的

同等性を確認した。この結果、溶出挙動は同等と判断された。

以上より、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)、ナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」) は、先発医薬品であるフリバス[®] OD錠 25 mg、フリバス[®] OD錠 50 mg およびフリバス[®] OD錠 75 mg と、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま と め

高田製薬(株)およびエルメッド エーザイ(株)は、フリバス[®] OD錠 25 mg、フリバス[®] OD錠 50 mg およびフリバス[®] OD錠 75 mg のジェネリック医薬品として、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)、ナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」) を共同開発した。

ガイドラインに従い、フリバス[®] OD錠 75 mg とナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」) の生物学的同等性を評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判断された。また、含量違いのガイドラインに従い、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」) とナフトピジル OD錠 75 mg「タ

カタ」(同「EE」) の生物学的同等性を評価した結果、いずれの含量も溶出挙動は同等と判断された。

以上より、ナフトピジル OD錠 25 mg「タカタ」(同「EE」)、ナフトピジル OD錠 50 mg「タカタ」(同「EE」) およびナフトピジル OD錠 75 mg「タカタ」(同「EE」) は、先発医薬品であるフリバス[®] OD錠 25 mg、フリバス[®] OD錠 50 mg およびフリバス[®] OD錠 75 mg と、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) フリバス[®]錠 25 mg・50 mg・75 mg、フリバス[®] OD錠 25 mg・50 mg・75 mg の医薬品インタビューフォーム：旭化成ファーマ(株)、2011年9月(改訂第16版)
- 2) 平成9年12月22日付医薬審第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審発第786号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 5) 平成24年2月29日付薬食審査発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等の一部改正について」
- 6) 平成12年2月14日付医薬審第64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について」