

# ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」

## 【先発医薬品との比較】（2錠又は2カプセル投与）

### 目的

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

### 方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)及び「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24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じて、ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)とレミッチカプセル2.5 $\mu$ gを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ2錠又は2カプセル(ナルフラフィン塩酸塩として5 $\mu$ g)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水なしで服用及び水で服用)し、血漿中ナルフラフィン濃度を測定する。

採血時点	0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前) (ロット番号:680K1S8002)
標準製剤	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g (ロット番号:13G09M1)

### 評価

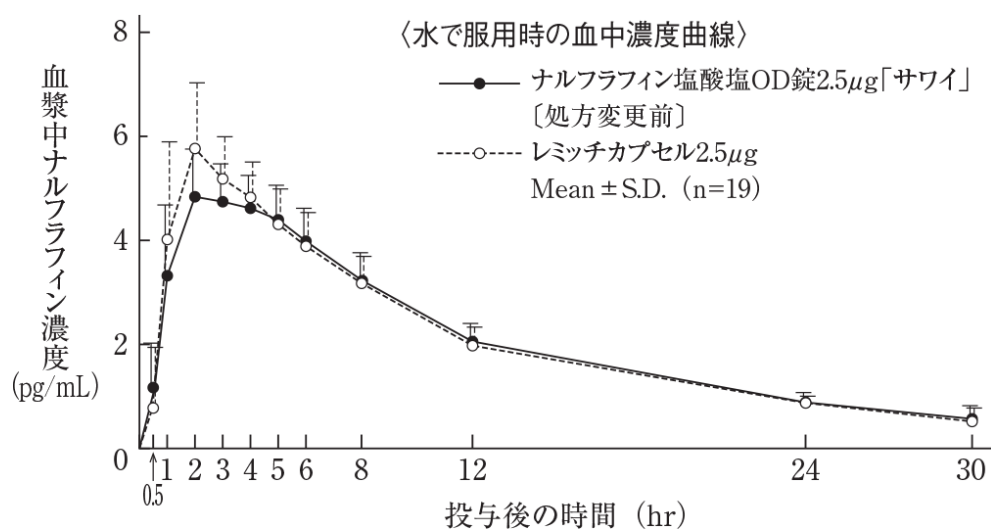
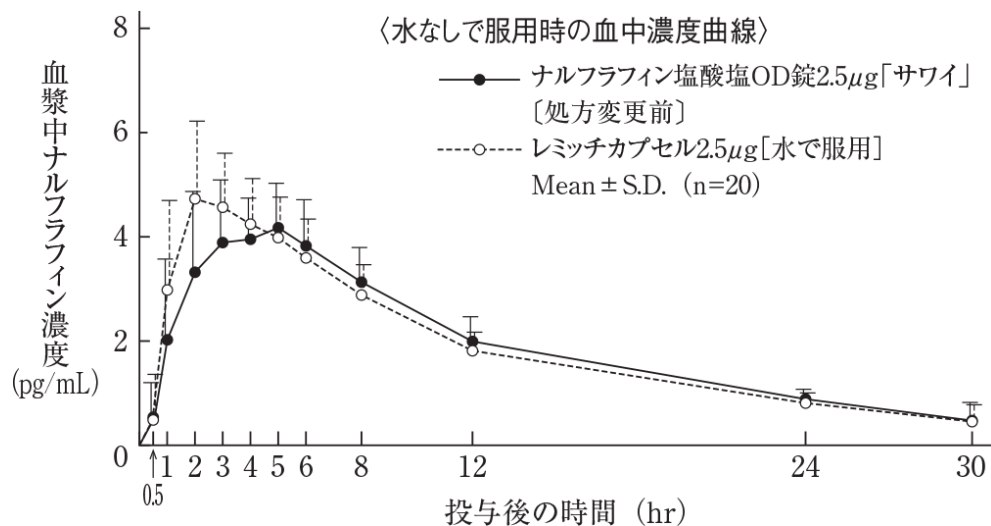
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

### 結果

ナルフラフィン塩酸塩として5 $\mu$ g投与時の薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-30hr</sub> (pg·hr/mL)
※ 水なし (n=20)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)	4.51±0.80	3.9±1.3	9.7±1.4	57.66±11.55
	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g	5.14±1.20	2.9±1.1	10.5±2.1	57.25±11.01
水あり (n=19)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)	5.25±0.81	2.8±1.4	10.2±1.5	63.38±9.50
	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g	6.22±1.26	2.4±0.9	10.0±1.8	63.89±8.07

※：レミッチカプセル2.5 $\mu$ gは水で服用 (Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC <sub>0-30hr</sub>	log (1.006)	log (0.978) ~ log (1.035)
	C <sub>max</sub>	log (0.887)	log (0.833) ~ log (0.945)
水あり	AUC <sub>0-30hr</sub>	log (0.990)	log (0.954) ~ log (1.028)
	C <sub>max</sub>	log (0.852)	log (0.801) ~ log (0.907)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

## 【先発医薬品との比較】（1錠又は1カプセル投与）

### 目的

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)について、2錠投与と1錠投与とで標準製剤との治療学的同等性が異なることを確認するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

### 方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)及び「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24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じて、ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前)とレミッチカプセル2.5 $\mu$ gを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠又は1カプセル(ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水で服用)し、血漿中ナルフラフィン濃度を測定する。

採血時点	0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、30hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前) (ロット番号:680K1S8002)
標準製剤	レミッチカプセル2.5 $\mu$ g (ロット番号:16J13M1)

### 評価

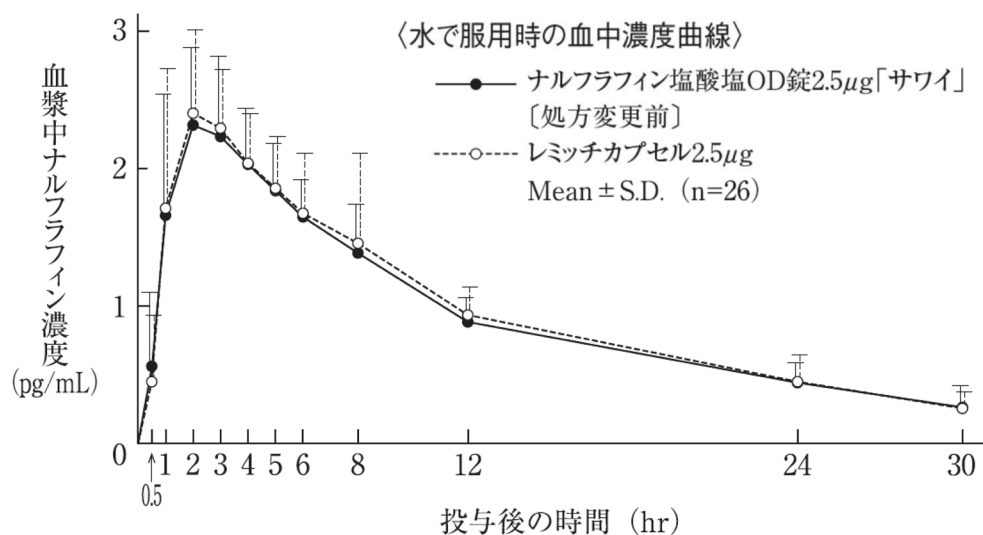
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

### 結果

ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-30hr</sub> (pg·hr/mL)
ナルフラフィン塩酸塩 OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更前)	2.61±0.72	2.5±1.2	11.2±2.6	28.32±5.47
レミッチカプセル2.5 $\mu$ g	2.76±0.68	2.7±1.4	10.3±1.5	29.20±6.52

(Mean±S.D., n=26)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC <sub>0-30hr</sub>	log (0.97)	log (0.92) ~ log (1.03)
C <sub>max</sub>	log (0.94)	log (0.88) ~ log (1.01)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

## 【処方変更前後の比較】

### 目的

ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更後)について、処方変更を行うにあたり、処方変更後製剤と処方変更前製剤との治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、生物学的同等性を検証する。

### 方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」の処方変更後製剤と処方変更前製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水なしで服用及び水で服用)し、血漿中ナルフラフィン濃度を測定する。

採血時点	<水なしで服用時> 0、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、12、24、36hr <水で服用時> 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更後) (ロット番号:680K1SI607)
標準製剤	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」(処方変更前) (ロット番号:618801)

### 評価

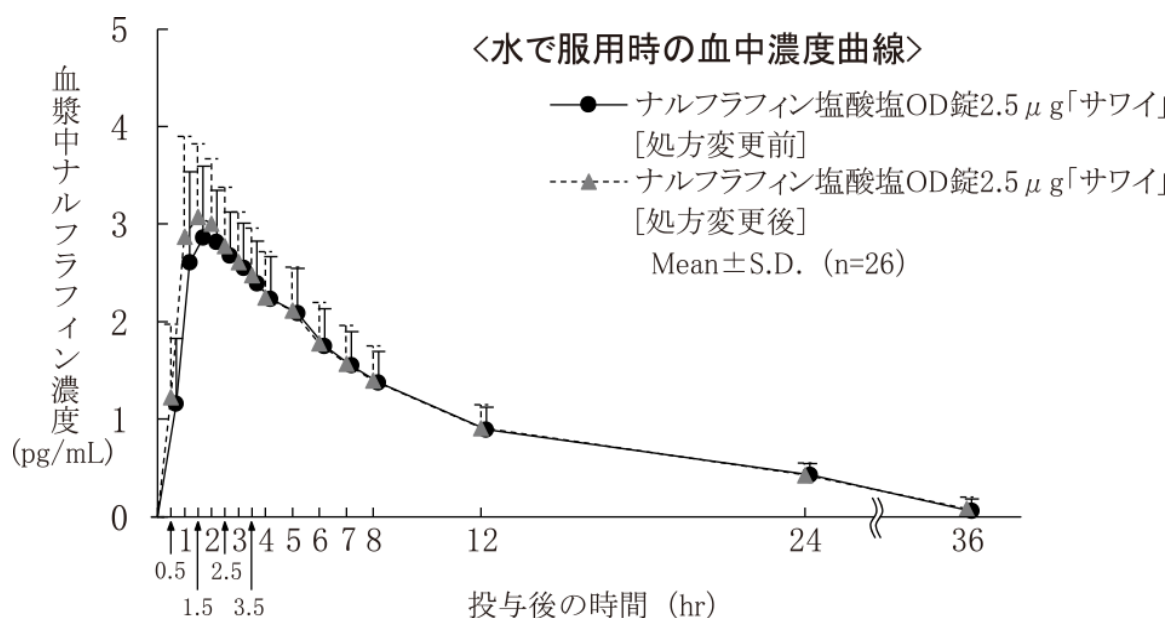
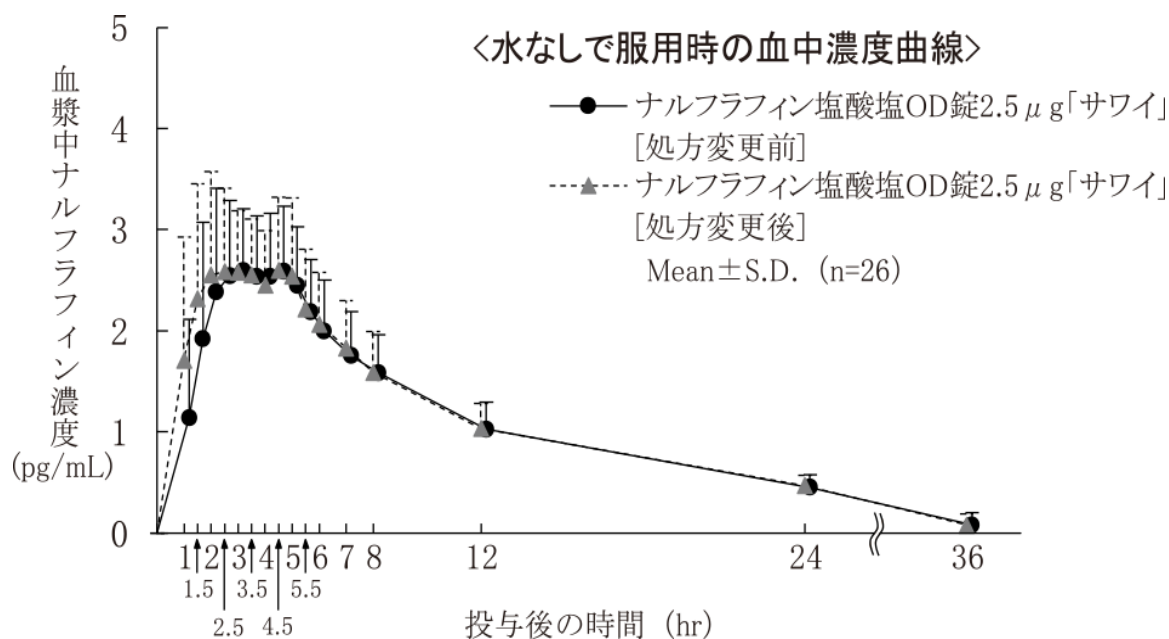
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

### 結果

ナルフラフィン塩酸塩として2.5 $\mu$ g投与時の薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (pg·hr/mL)
水なし (n=26)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更後)	3.33±0.69	2.7±1.3	9.6±1.1	34.25±6.22
	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更前)	3.11±0.63	2.8±1.2	9.3±1.2	33.03±7.34
水あり (n=26)	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更後)	3.34±0.77	1.8±0.8	9.8±1.2	32.63±7.76
	ナルフラフィン塩酸塩OD錠2.5 $\mu$ g「サワイ」 (処方変更前)	3.12±0.66	1.9±0.9	10.1±1.5	31.67±7.15

(Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC <sub>0-36hr</sub>	log (1.04)	log (1.00) ~ log (1.08)
	C <sub>max</sub>	log (1.07)	log (1.02) ~ log (1.13)
水あり	AUC <sub>0-36hr</sub>	log (1.03)	log (0.99) ~ log (1.06)
	C <sub>max</sub>	log (1.07)	log (1.01) ~ log (1.13)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。