

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

田 中 孝 典^{1)*}
加 藤 智 久²⁾
上 野 眞 義²⁾
大 西 明 弘^{3)**}

要 旨

ジェネリック医薬品のプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」と先発医薬品であるミラペックス[®] LA 錠 0.375 mg の生物学的同等性を検証するため、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤は徐放性製剤のため、「絶食投与試験」と「食後投与試験」を実施した。

日本人健康成人男性を対象に治験薬を絶食下单回投与し、投与後 48 時間までの血漿中プラミペキソール濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、絶食投与、食後投与の両条件下で、プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」とミラペックス[®] LA 錠 0.375 mg 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本治験において被験者 1 例に 2 件の軽度の有害事象が認められたが、軽快もしくは回復が確認できたことから、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」は、ミラペックス LA[®] 錠 0.375 mg と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：プラミペキソール、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

プラミペキソール塩酸塩水和物は、非麦角系構造を有する選択的ドパミン D₂ 受容体作動薬であり、パーキンソン病に対する治療に使用される。わが国では、プラミペキソール塩酸塩水和物を有効成分とする徐放性製剤のひとつとしてミラペックス[®] LA 錠 0.375 mg (日本ベーリンガーインゲルハイム株

式会社) が上市されている。

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」は、1 錠中にプラミペキソール塩酸塩水和物を 0.375 mg 含有する徐放性製剤であり、先発医薬品のミラペックス[®] LA 錠 0.375 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として、沢井製薬株式会社が開発した。

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サ

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 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

*: 治験責任医師 **: 医学専門家

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375 mg を含有
ミラペックス®LA 錠 0.375 mg	日本ベーリンガー インゲルハイム株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
絶食投与試験	10	ミラペックス®LA 錠 0.375 mg	7日間	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」
	10	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」		ミラペックス®LA 錠 0.375 mg
食後投与試験	10	ミラペックス®LA 錠 0.375 mg	7日間	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」
	10	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「サワイ」		ミラペックス®LA 錠 0.375 mg

ワイ」とミラペックス®LA 錠 0.375 mg の治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。本剤は徐放性製剤のため、「絶食投与試験」と「食後投与試験」を行った。

I. 対象と方法

本治験は「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て、2015年4月から同年5月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施した。

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40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、各試験で被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。投与量は1錠とし、休薬期間は7日間とした(表2)。

絶食投与試験では10時間以上の絶食下に、食後投与試験では高脂肪食(900 kcal以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は35%以上)摂取後に、治験薬1錠を水150 mLとともに服用させた。なお、治験薬投与後1時間は絶食とし、投与後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

第I期の治験薬投与前日から第II期の投与後48時間の諸検査終了時まで、実施医療機関で被験者を管理した。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・運動等を制限した。また、治験期間中の食事は、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。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、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。

表3 治験スケジュール表

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	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事	
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○		
入院1日目 (入院日)	16:00	入 院										
	19:00	—									○	
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○		○		○	○	○		
	8:30	—									○*1	
	9:00	0	○									
	10:00	1		○	↑ ↓							
	11:00	2		○								
	12:00	3		○								
	13:00	4		○								○
	14:00	5		○								
	15:00	6		○			○		○			
	16:00	7		○								
	17:00	8		○								
	19:00	10		○								○
	21:00	12		○								
入院3日目	9:00	24		○			○		○			○
	13:00	—										○
	21:00	36		○								○
入院4日目 (退院日)	9:00	48		○		○		○	○	○		
	—	退 院										

*1: 食後投与試験のみ実施した

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*2	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, CK, 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*2	HBs 抗原, 梅毒定性, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査*2	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, パルビツール酸, 三環系抗うつ剤

*2: 事前検診のみで実施した

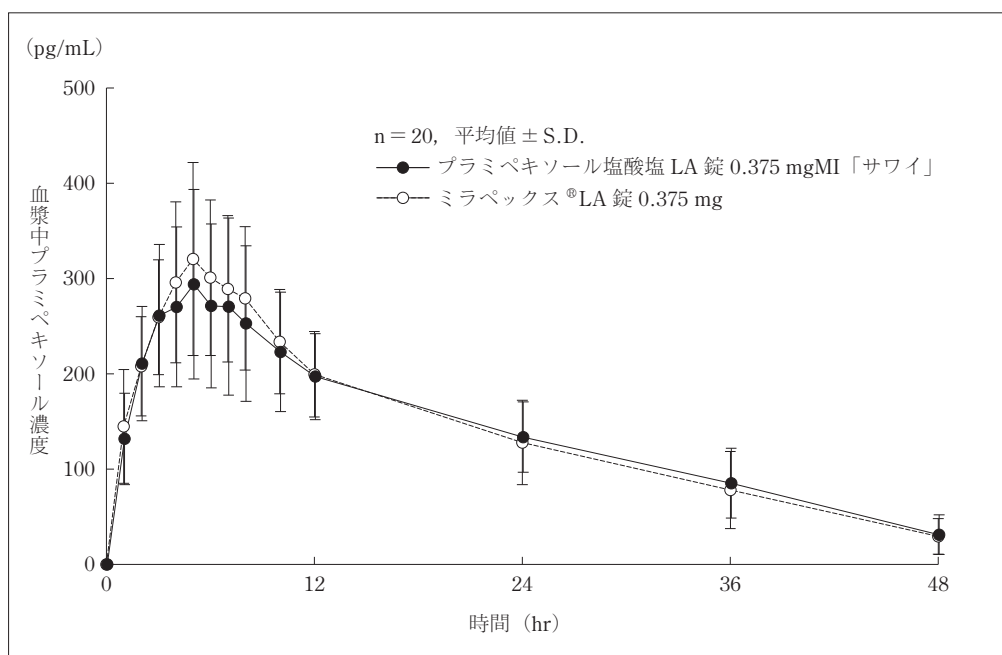


図1 絶食投与時の血漿中プラミペキソール濃度

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前, 投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36, 48時間(合計14時点)の血漿中プラミペキソール濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後48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})の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およびkelの対数値, ならびにt_{max}の実数値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エクシケア)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」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, 心電図検査または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(関連なし, おそらく関連なし, 関連があるかもしれない, 明らかに関連あ

り)を判定することとした。

II. 結 果

1. 絶食投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した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20~35歳(平均24.7歳), 体重は50.1~79.8kg(平均60.4kg), BMIは18.5~24.7(平均20.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

プラミペキソールの平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2, 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に示した。血漿中プラミペキソール濃度は製剤間で類似した推移を示し, 両製剤のAUC_∞, MRT, kelおよびt_{max}に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中プラミペキソール濃度より求めた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(0.95)~log(1.05)およびlog(0.82)~log(1.01)であり, いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって絶食投与において, プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「サワイ」とミラベックス®LA錠0.375mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

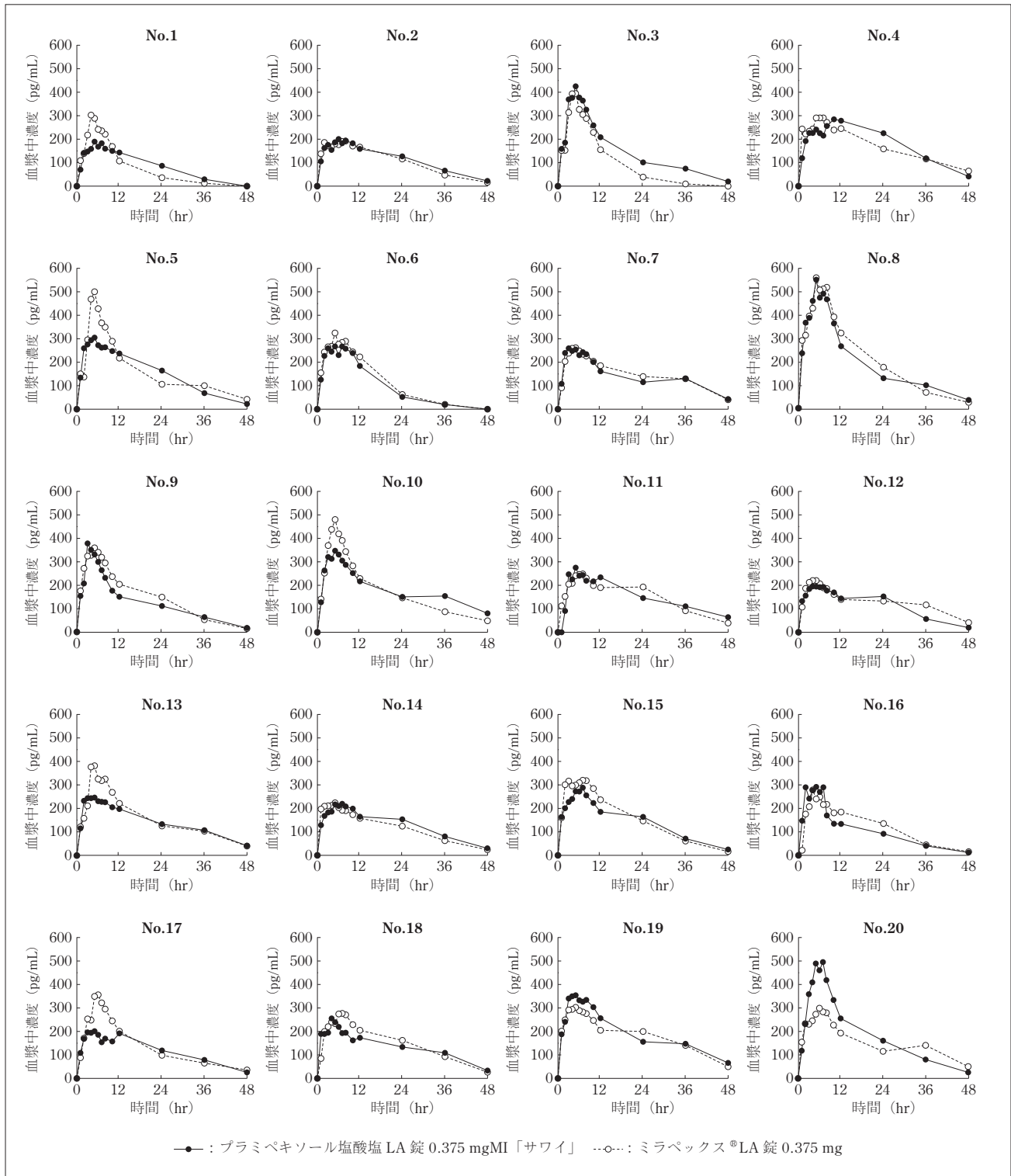


図2 絶食投与時の各被験者の血漿中プラミペキソール濃度

4) 安全性

有害事象は認められなかった。

2. 食後投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した18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20～38歳(平均25.3歳)、体重は52.9～77.0 kg(平均62.4 kg)、BMIは18.6～23.9(平均21.0)であった。

2) 血漿中薬物濃度

プラミペキソールの平均血漿中濃度推移を図3、

表5 絶食投与時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 _∞ (%)
プラミペキソール塩酸塩 LA錠0.375mgMI「サワイ」	6727.5 ±1531.9	7438.4 ±2018.8	301.5 ±99.2	5.30 ±1.56	0.063 ±0.020	12.54 ±5.18	17.03 ±2.19	91.6 ±6.6
ミラペックス®LA錠0.375mg	6749.0 ±1508.2	7360.2 ±1830.6	328.8 ±96.2	5.50 ±1.05	0.068 ±0.025	11.78 ±4.66	16.25 ±2.90	92.5 ±5.4
分散分析結果*3	—	p=0.8111	—	p=0.5944	p=0.5096	—	p=0.0798	—

*3: p<0.05で有意差あり

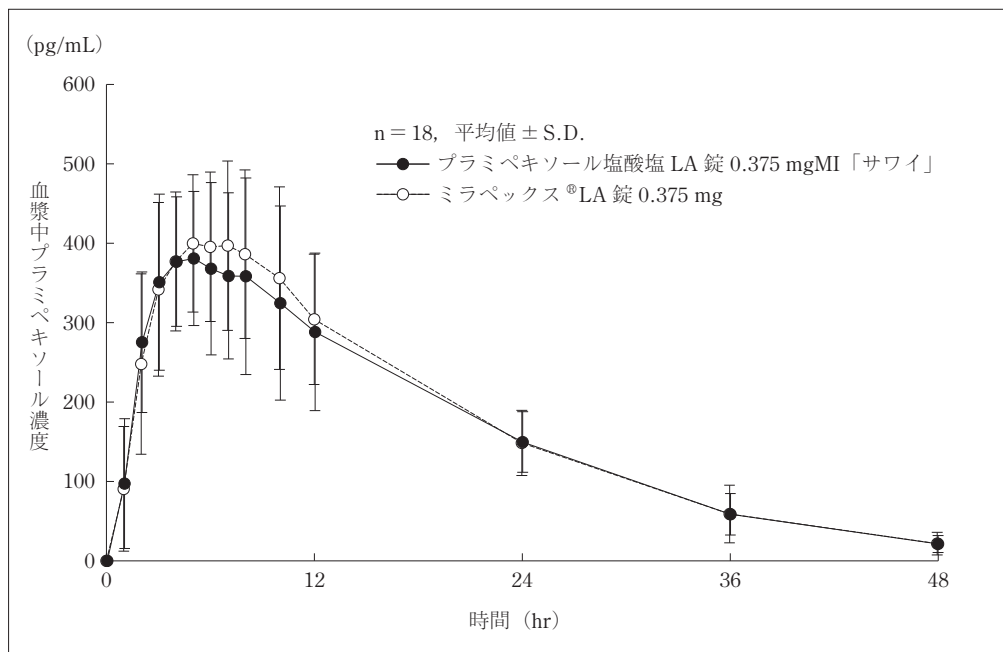


図3 食後投与時の血漿中プラミペキソール濃度

各被験者の血漿中濃度推移を図4, 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6に示した。血漿中プラミペキソール濃度は製剤間で類似した推移を示し, 両製剤のAUC_∞, MRT, kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中プラミペキソール濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.93)~log(1.01)およびlog(0.90)~log(1.00)であり, いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって食後投与において, プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「サワイ」とミラペックス®LA錠0.375mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

本治験において, 被験者1例に2件の軽度の有害事象が認められたが, 軽快または回復が確認できたことから, 被験者の安全性に問題はないことが確認された(表8)。

考 察

ジェネリック医薬品のプラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「サワイ」について, 先発医薬品であるミラペックス®LA錠0.375mg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。本剤は徐放性製剤であることから絶食投与試験と食後投与試験を行い, 血漿中プラミペキソール濃度から求めたパラメータを用いて両製剤の生物学的同等性

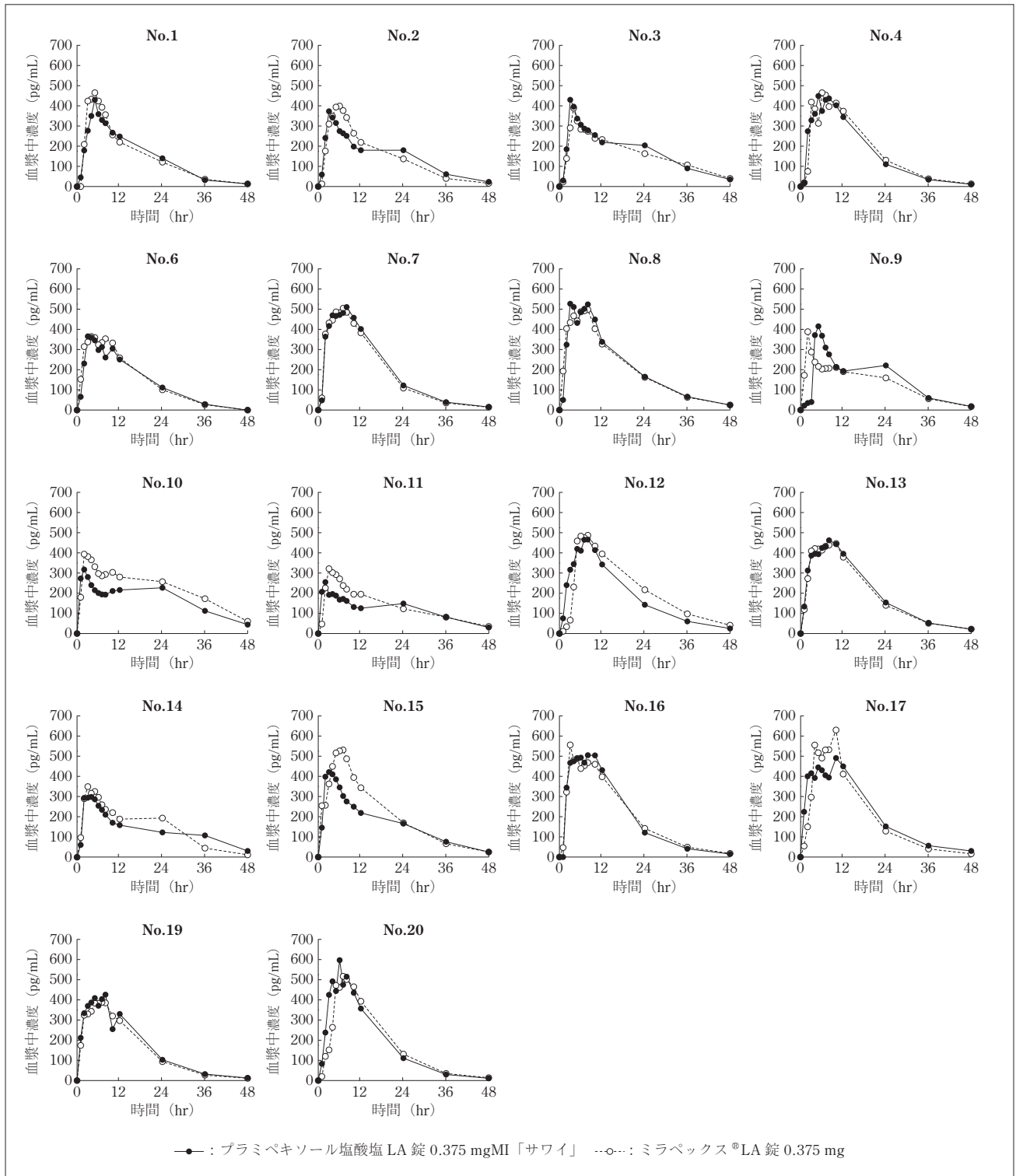


図4 食後投与時の各被験者の血漿中プラミペキソール濃度

を評価した。

その結果、絶食、食後の両条件下で、両剤のAUC₀₋₄₈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。また、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は

認められなかった。したがって、プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI「サワイ」とミラベックス®LA 錠 0.375 mg は生物学的に同等であると判定された。

本治験で発生した有害事象はすべて軽度であり、

表6 絶食後投与時の薬物動態パラメータ (n=18, 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 _∞ (%)
プラミペキソール塩酸塩 LA錠0.375mgMI「サワイ」	8048.7 ±1280.0	8351.0 ±1264.4	429.7 ±85.4	5.22 ±2.53	0.082 ±0.016	8.86 ±2.51	15.02 ±2.33	96.3 ±2.6
ミラペックス®LA錠0.375mg	8297.6 ±1423.5	8610.1 ±1529.2	449.3 ±81.2	5.67 ±2.54	0.084 ±0.017	8.71 ±2.36	14.68 ±2.11	96.5 ±2.9
分散分析結果* ³	—	p=0.3041	—	p=0.4393	p=0.7986	—	p=0.2980	—

*³: p<0.05で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
絶食投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間* ⁴	log(0.95)～log(1.05)	log(0.82)～log(1.01)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.91)
食後投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間* ⁴	log(0.93)～log(1.01)	log(0.90)～log(1.00)
	対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.95)

*⁴: log(0.80)～log(1.25)の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表8 有害事象一覧

試験	被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
食後投与試験	11	ALT上昇	軽度	プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「サワイ」	軽快	関連あるかもしれない
		AST上昇	軽度	プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「サワイ」	回復	関連あるかもしれない

軽快または回復が確認できたことから、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「サワイ」は、ミラペックス®LA錠0.375mgと治療学的に同等であることが確認された。

なお、プラミペキソール塩酸塩として1.5mgを含有する製剤であるプラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「サワイ」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ついて」²⁾に定める溶出試験により、ミラペックス®LA錠1.5

mgとの生物学的同等性が確認された。

参考文献

- 1) 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日医薬審発第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)〕
- 2) 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〔平成12年2月14日医薬審第64号(平成13年5月31日医薬審発第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)〕