



ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

渡辺 糺^{1)*} / 平栗貢一²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」と先発医薬品であるレミニール[®] OD 錠 8 mg 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。治験薬投与後 48 時間までの血漿中ガランタミン濃度より、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本治験において認められた有害事象は、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、ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」は、レミニール[®] OD 錠 8 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : ガランタミン, 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

ガランタミンは、神経のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の活性を阻害し、シナプス間隙のアセチルコリン (ACh) の分解を抑制する。また、アロステリック活性化リガンドとして、ACh 結合部位とは異なる部分に結合し、 $\alpha 7$ および $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性 ACh 受容体の感受性を亢進させる。

ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」は、1 錠中

にガランタミン臭化水素酸塩 10.3 mg (ガランタミンとして 8 mg) を含有する口腔内崩壊錠であり、先発医薬品である、レミニール[®] OD 錠 8 mg (ヤンセンファーマ株式会社) と同一の有効成分を同量含有する同一剤型の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アルツハイマー型認知症治療剤である。

今回、ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」とレミニール[®] OD 錠 8 mg の治療学的同等性を保証する

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1 錠中、ガランタミン臭化水素酸塩 10.3 mg (ガランタミンとして 8 mg) を含有
レミニール [®] OD 錠 8 mg	ヤンセンファーマ株式会社		

1) 医療法人社団 渡辺病院 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

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

責任著者連絡先 : 沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳 (〒 532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
水で服用する試験	12	レミニール [®] OD錠8mg	7日間	ガランタミンOD錠8mg「サワイ」
	12	ガランタミンOD錠8mg「サワイ」		レミニール [®] OD錠8mg
水なしで服用する試験	12	レミニール [®] OD錠8mg	7日間	ガランタミンOD錠8mg「サワイ」
	12	ガランタミンOD錠8mg「サワイ」		レミニール [®] OD錠8mg

表3 治験スケジュール表 (水で服用する試験, 水なしで服用する試験 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	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	遺伝子多型解析検査	食事
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	—								○		
	19:00	—										○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○			
	9:00	0	○									
	9:10	0.17		○								
	9:20	0.33		○								
	9:30	0.5		○								
	9:45	0.75		○								
	10:00	1		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○		○		○	○			
	12:00	3		○								
	13:00	4		○								○
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	10										○
21:00	12		○									
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○			○
	13:00	—										○
	19:00	—										○
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○	○	○		
	—											退 院

表4 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	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	白血球数, 赤血球数, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
遺伝子多形解析検査*	CYP2D6

* : 事前検診のみで実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

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。本剤は口腔内崩壊錠であるため, 「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。

I. 対象と方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り, 試験審査委員会で承認を得た試験実施計画書を遵守して, 水で服用する試験は2018年8月, 水なしで服用する試験は2018年8月から同年9月に, 医療法人社団 渡辺病院にて実施された。

1. 試験薬

本試験に使用した試験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本試験では, 20歳以上45歳未満で, 肝代謝酵素CYP2D6の遺伝子多型がEM(Extensive Metabolizer)またはIM(Intermediate Metabolizer)の日本人健康成人男性を対象とした。

試験薬投与前6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, 試験責任医師が試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, あらかじめ試験の目的, 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. 試験デザインおよび投与方法

試験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし, 被験者24名を1群12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)。

試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, 試験薬1錠を投与した。水で服用する試験では両製剤を水150mLとともに服用させた。水なしで服用する試験では両製剤を水なしで唾液とともに服用させた。なお, 試験薬投与前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

試験期間中は, 試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。各期の試験薬投与前日(入院日)から投与後48時間(退院日)の諸検査終了時まで

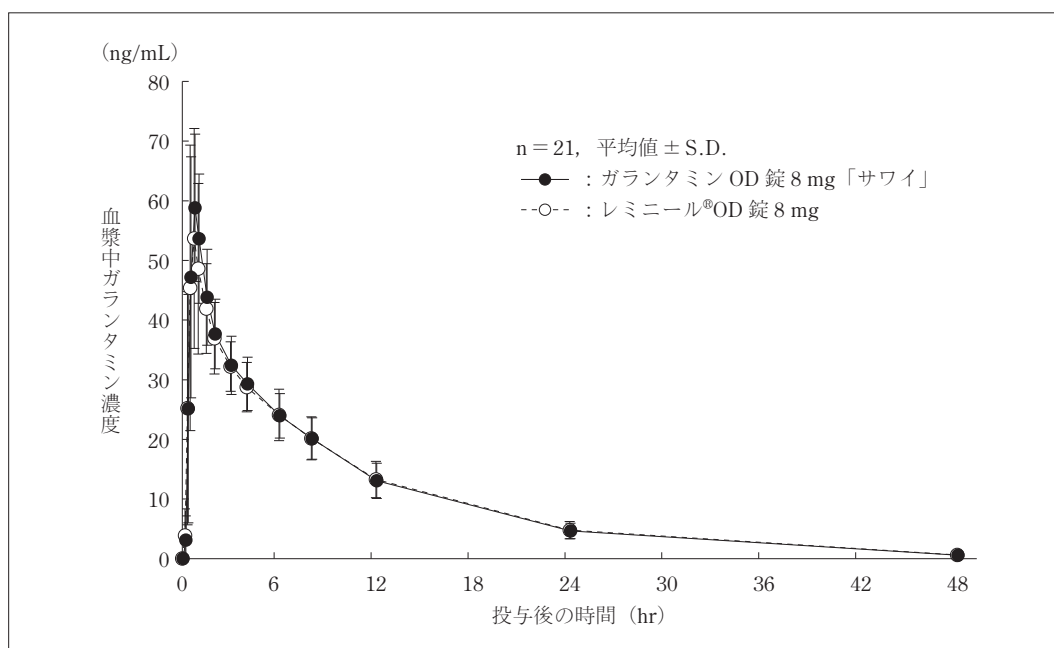


図1 水で服用する試験の血漿中ガラントミン濃度

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、投与後0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48時間(合計15時点)の血漿中ガラントミン濃度を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})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, k_{el} , 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」の判定基準(表5)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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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、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. 水で服用する試験

1) 対象被験者

第I期投与前に2例が欠員となったため、22例に治験薬が投与された。治験を終了した21例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した1例を含む22例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳(平均32.8歳)、体重は52.0

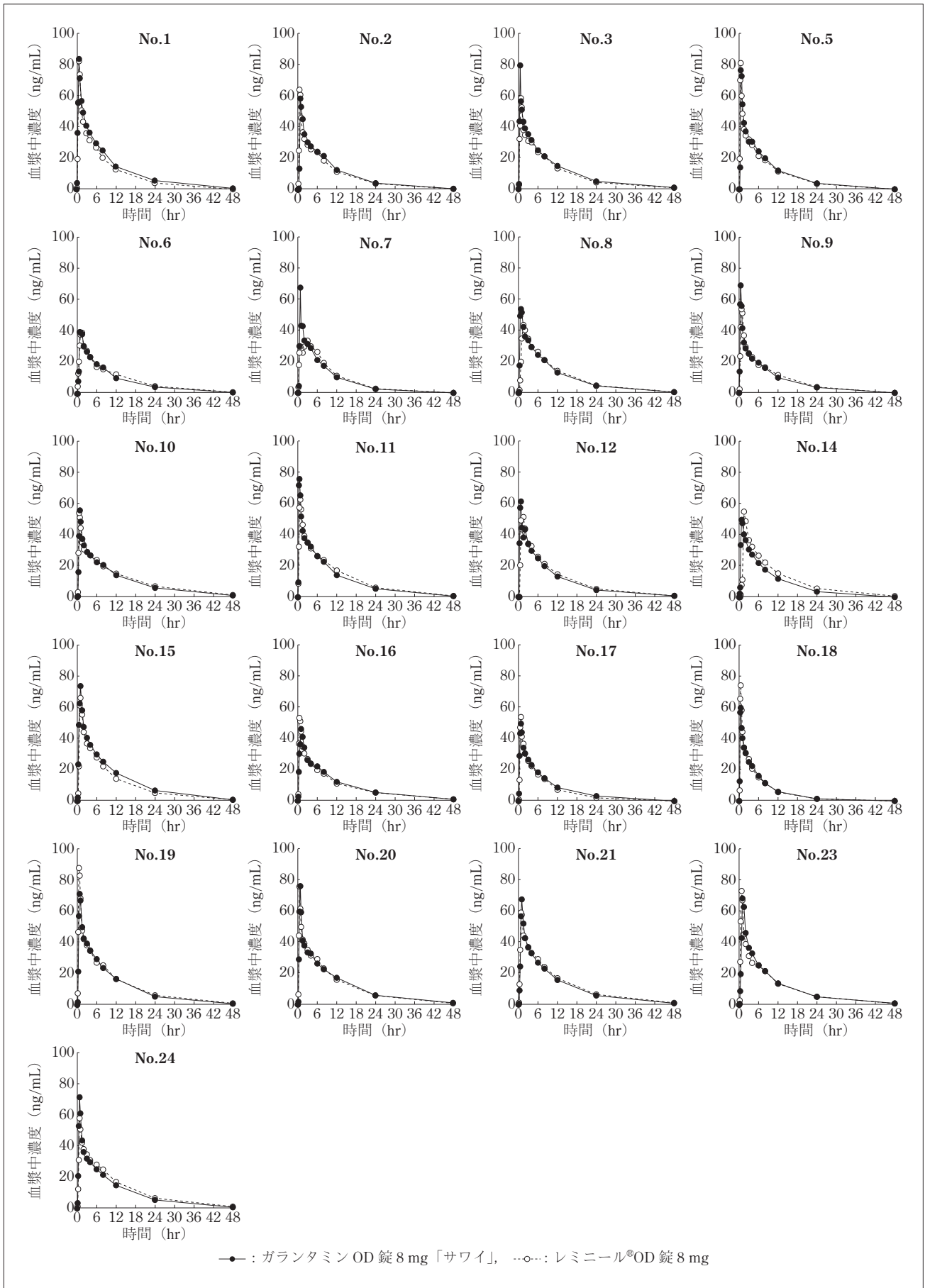


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ガランタミン濃度

表6 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=21, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ガラントミン OD 錠 8 mg 「サワイ」	478.112 ± 87.234	483.293 ± 92.846	64.555 ± 12.033	0.74 ± 0.17	0.088 ± 0.016	8.04 ± 1.25	9.80 ± 1.10	99.2 ± 1.9
レミニール [®] OD 錠 8 mg	477.220 ± 85.049	482.950 ± 91.211	60.992 ± 14.224	0.93 ± 0.60	0.088 ± 0.018	8.10 ± 1.37	9.98 ± 1.31	99.1 ± 2.0
分散分析結果 *	—	p = 0.9931	—	p = 0.1631	p = 0.7717	—	p = 0.3269	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間 *	log(0.97) ~ log(1.04)	log(0.99) ~ log(1.14)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.06)

* : 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

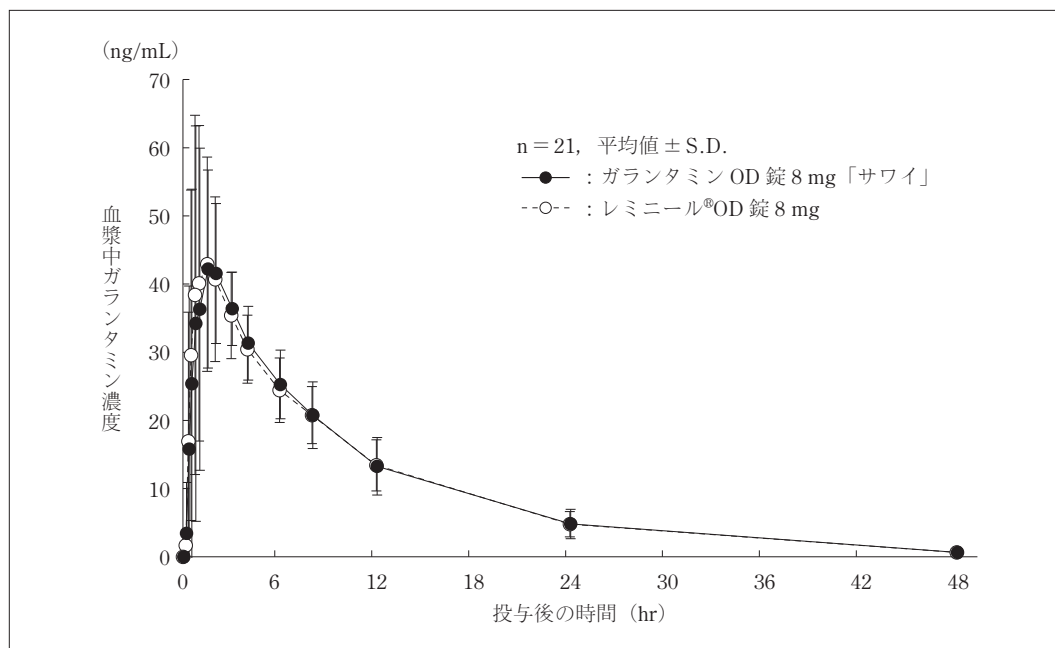


図3 水なしで服用する試験の血漿中ガラントミン濃度

~ 78.0 kg (平均 64.0 kg), BMI は 18.7 ~ 24.3 (平均 21.5) であった。

2) 血漿中薬物濃度

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6に示した。血漿中ガラントミン濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ガラントミン濃度より求めた 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(0.97) ~ log(1.04) および log(0.99) ~ log(1.14) 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, ガラントミン OD 錠 8 mg 「サワイ」とレミニール[®]OD 錠 8 mg は, 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7)。

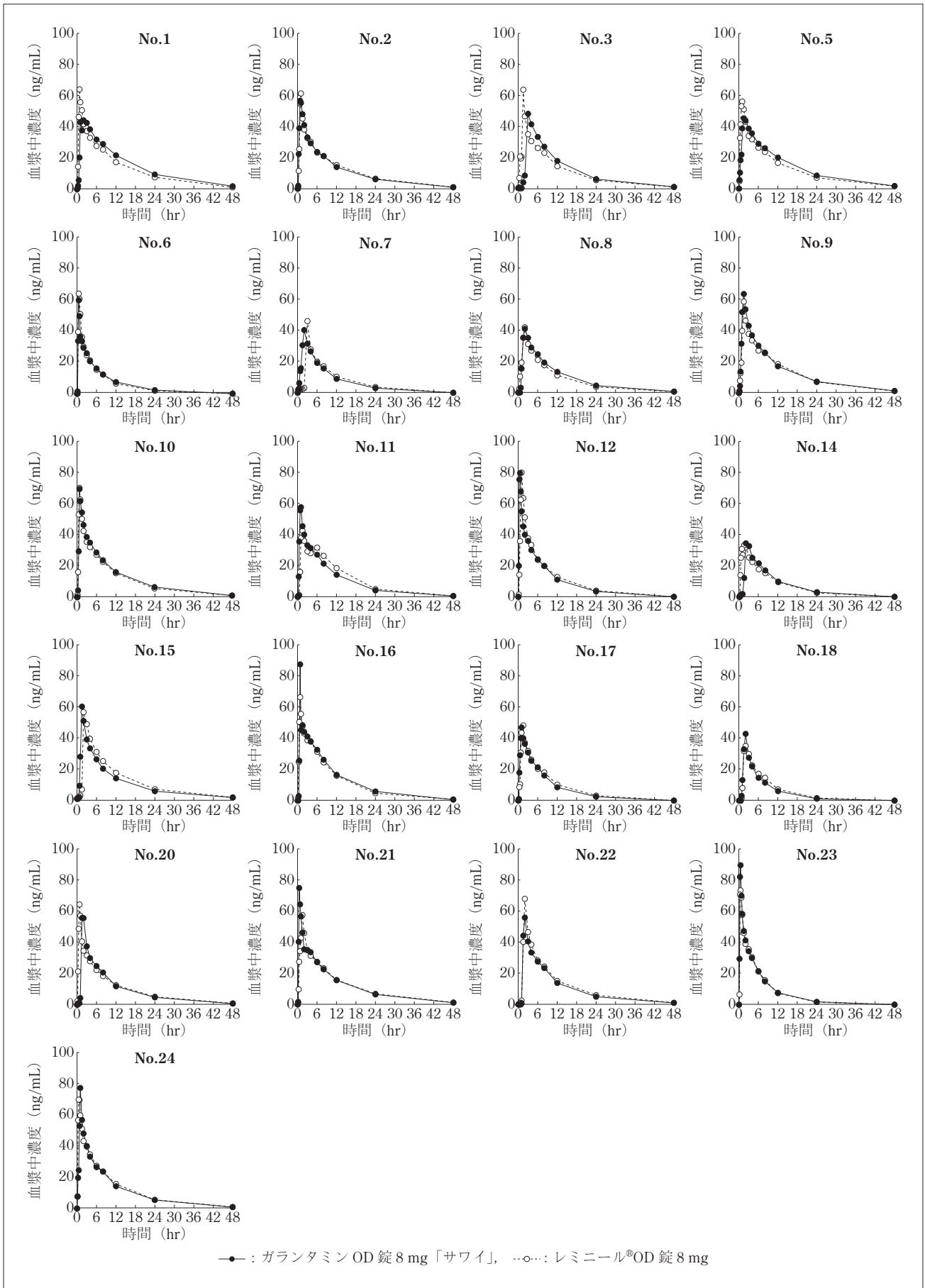


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ガラタミン濃度

表8 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=21, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」	480.519 ± 118.939	486.821 ± 129.058	58.623 ± 15.985	1.35 ± 0.70	0.091 ± 0.021	7.99 ± 1.60	10.02 ± 1.61	99.2 ± 2.3
レミニール [®] OD 錠 8 mg	479.753 ± 107.677	485.776 ± 116.827	58.149 ± 12.629	1.31 ± 0.65	0.091 ± 0.021	8.01 ± 1.59	10.04 ± 1.47	99.2 ± 2.2
分散分析結果 *	—	p = 0.7321	—	p = 0.8197	p = 0.8740	—	p = 0.7722	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表9 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の90%信頼区間 *	log(0.97)~log(1.02)	log(0.94)~log(1.07)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.00)

* : 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10 有害事象

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
水なし 試験	19	悪心	軽度	ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
		嘔吐	軽度	ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」	回復	明らかに関連あり

4) 安全性

本治験において, 有害事象は認められなかった。

2. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

第 I 期投与前に 1 例が欠員となったため, 23 例に治験薬が投与された。治験を終了した 21 例を薬物動態の評価対象とし, 自己都合により脱落した 1 例および有害事象により中止となった 1 例を含む 23 例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 44 歳 (平均 30.0 歳), 体重は 52.5 ~ 74.0 kg (平均 61.8 kg), BMI は 18.6 ~ 24.7 (平均 21.3) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図 3, 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 8 に示した。血漿中ガランタミン濃度は製剤間で類似した推移を示し, いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ガランタミン濃度より求めた 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(0.97)~log(1.02) および log(0.94)~log(1.07) 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, ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」とレミニール[®] OD 錠 8 mg は, 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 9)。

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, 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 10)。

考 察

ジェネリック医薬品のガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」について, 先発医薬品であるレミニール[®] OD 錠 8 mg 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ため, 「水なしで服用する試験」と「水で服用する試験」を行い, 血漿中ガランタミン濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果, いずれの試験においても両製剤の

AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、参考パラメータの分散分析において、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。したがって、ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」とレミニール[®] OD 錠 8 mg は、生物学的に同等であると判定された。なお、「水なしで服用する試験」において認められた有害事象は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、ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」とレミニール[®] OD 錠 8 mg の生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものとする。

なお、レミニール[®] OD 錠 4 mg およびレミニール[®] OD 錠 12 mg のジェネリック医薬品として開発されたガランタミン OD 錠 4 mg 「サワイ」およびガランタミン OD 錠 12 mg 「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⁾ で規定される溶出試験により、ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

ガランタミン OD 錠 8 mg 「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人社団 渡辺病院で実施した。

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 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）〕