



イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

高野和彦^{1)*} / 平栗貢一²⁾ / 佐々木啓徳²⁾

● 要旨

ジェネリック医薬品のイミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」と先発医薬品であるウリトス[®]錠 0.1 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。

治験薬投与後 24 時間までの血漿中イミダフェナシン濃度より、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、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、本治験において有害事象は認められず、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」は、ウリトス[®]錠 0.1 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード: イミダフェナシン, 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

イミダフェナシンは、ムスカリン性アセチルコリン (ACh) 受容体サブタイプのうち M₃ および M₁ 受容体に高親和性を有する抗コリン薬である。副交感神経刺激による膀胱平滑筋の収縮反応において、M₃ 受容体を介した拮抗作用を示すだけでなく、神経終末において M₁ 受容体を介した ACh 遊離の阻害をすると考えられている。

イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」は、1 錠

中にイミダフェナシンを 0.1 mg 含有する錠剤であり、先発医薬品である、ウリトス[®]錠 0.1 mg (杏林製薬株式会社) 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開発された、過活動膀胱治療剤である。

今回、イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」とウリトス[®]錠 0.1 mg の治療学的同等性を保証するため、「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。

表 1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム	1 錠中、イミダフェナシン 0.1 mg を含有
ウリトス [®] 錠 0.1 mg	杏林製薬株式会社	コーティング錠	

1) 医療法人北武会 美しが丘病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 * : 治験責任医師

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

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
12	ウリトス [®] 錠 0.1 mg	7日間以上	イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」
12	イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」		ウリトス [®] 錠 0.1 mg

表3 治験スケジュール表

日程	時刻	経過時間 (hr)	薬物投与	血中濃度測定用採血	食事	自覚症状・他覚所見	血圧・体温・脈拍数	身長・体重	心電図	診察	臨床検査 (採血・採尿)	
スクリーニング検査	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	
投与前日	夕方	入院										
	入院～19:00										○	
	19:00	-14			○							
1日目	23:00	-10			絶食	常時観察						
	6:30頃～			○				○	○	○	○	
	8:00	-1			絶飲食							
	9:00	0	○									
	9:15	0.25		○								
	9:30	0.5		○								
	9:45	0.75		○								
	10:00	1		○								
	10:15	1.25		○								
	10:30	1.5		○								
	10:45	1.75		○								
	11:00	2		○					○			○
	12:00	3		○								
	13:00	4		○			○					
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	10					○					
21:00	12		○									
2日目	9:00	24		○	○		○		○	○	○	
	10:00頃	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, 12誘導心電図, 体温
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, A/G比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, AST, ALT, LD, γ -GT, CK, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖
尿検査	pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, ケトン体, 潜血, 沈渣
免疫学的検査*	梅毒 TP 抗体, RPR 法, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体

*: 事前検診で実施した

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。

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、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、2018年11月に、医療法人北武会 美しが丘病院にて実施された。

1. 治験薬

本試験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本試験では、20歳以上35歳以下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、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日間以上とした(表2)。

治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、治験薬1錠を投与した。両製剤を水150 mLとともに服用させた。なお、治験薬投与後4時間は絶飲食とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、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。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までには、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0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12および24時間(合計15時点)の血漿中イミダフェナシン濃度をLC/MS/MS法で測定した。

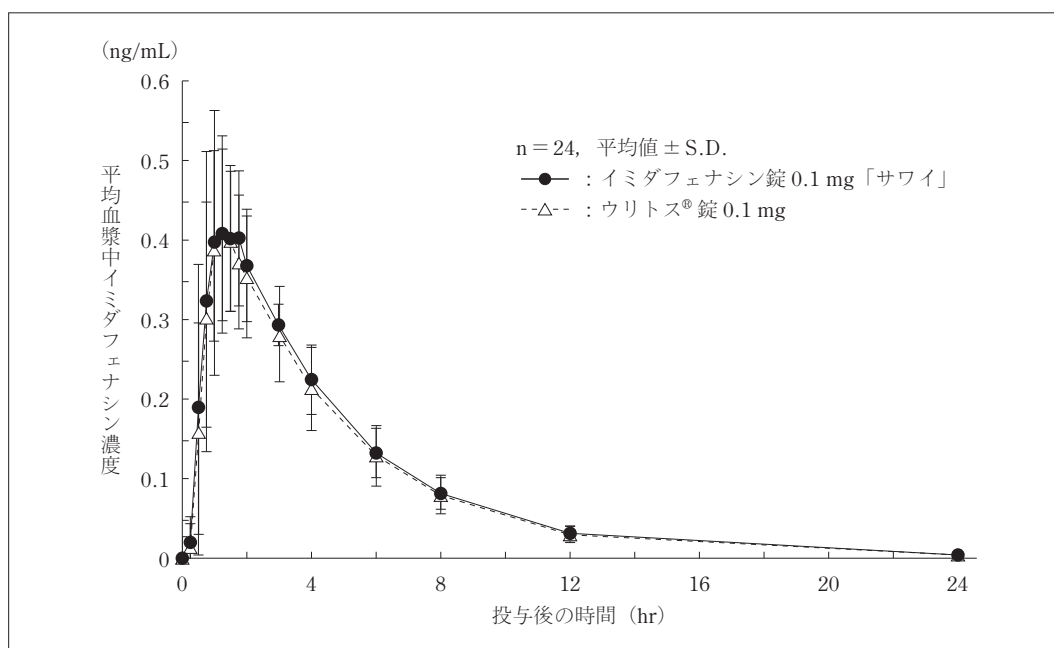


図1 血漿中イミダフェナシン濃度

7. 統計解析

治験薬投与後 24 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 , kel , 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。

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. 対象被験者

被験者 24 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 23.4 歳)、体重は 49.0 ~ 74.0 kg (平均 62.5 kg)、BMI は 18.5 ~ 24.7 (平均 21.1) 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。血漿中イミダフェナシ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

血漿中イミダフェナシン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(1.0003) \sim \log(1.0816)$ および $\log(0.9637) \sim \log(1.0686)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」とウリトス®錠 0.1 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 7)。

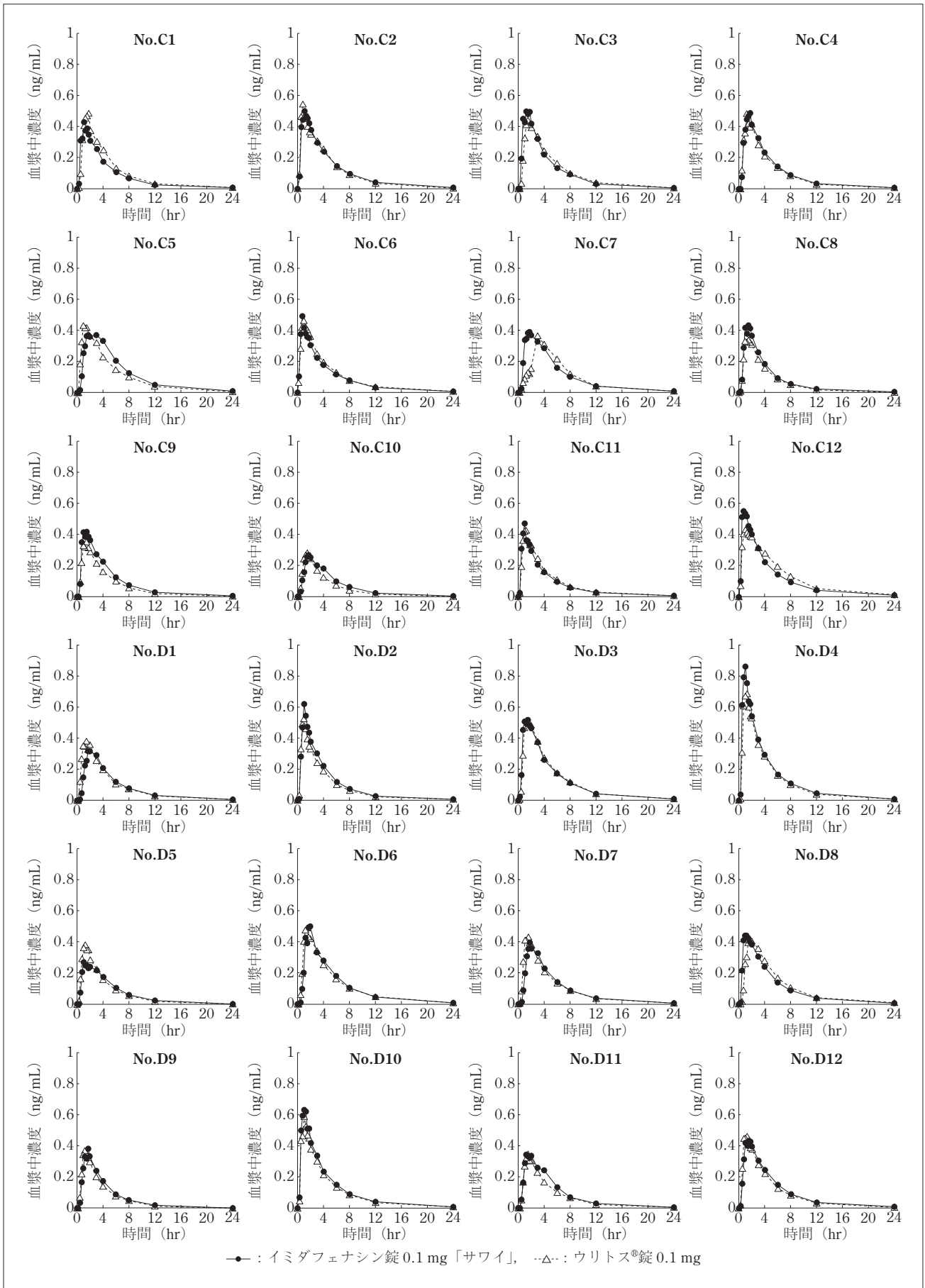


図2 各被験者の血漿中イミダフェナシン濃度

表6 イミダフェナシンの薬物動態パラメータ (n=24, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」	2.209 ±0.451	2.239 ±0.464	0.457 ±0.126	1.35 ±0.38	0.180576 ±0.022745	3.89 ±0.42	4.89 ±0.46	98.7 ±0.9
ウリトス [®] 錠 0.1 mg	2.132 ±0.459	2.160 ±0.477	0.443 ±0.090	1.39 ±0.44	0.186132 ±0.032513	3.81 ±0.54	4.83 ±0.55	98.9 ±1.2
分散分析結果*	—	p=0.0956	—	p=0.7166	p=0.2427	—	p=0.4921	—

*: p<0.05 で有意差あり

表7 イミダフェナシンの生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.0003)~log(1.0816)	log(0.9637)~log(1.0686)
対数値の平均値の差	log(1.0402)	log(1.0148)

*: log(0.8)~log(1.25) の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判断する

4. 安全性

本治験において, 有害事象は認められなかった。

考 察

ジェネリック医薬品のイミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」について, 先発医薬品であるウリトス[®]錠 0.1 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。

その結果, 両製剤の AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ 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。以上のことから, イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」とウリトス[®]錠 0.1 mg は, 生物学的に同等であると判定され

た。また, 本治験において有害事象は認められず, 被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から, イミダフェナシン錠 0.1 mg 「サワイ」とウリトス[®]錠 0.1 mg は治療学的に同等であることが確認された。

利益相反

本治験に関する費用は, 長生堂製薬株式会社および沢井製薬株式会社が負担した。

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)]