



プロフェキ[®]配合錠「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

竹内 譲^{1)*} / 灘井 亮²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のプロフェキ[®]配合錠「サワイ」と先発医薬品であるディレグラ[®]配合錠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。プロフェキ[®]配合錠「サワイ」は即放層にフェキソフェナジン、徐放層にプソイドエフェドリンを含有することから、フェキソフェナジンは即放性製剤として絶食下投与試験、プソイドエフェドリンは徐放性製剤として絶食下および食後投与試験により評価した。

フェキソフェナジンおよびプソイドエフェドリンの血漿中濃度より、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「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、軽度で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、プロフェキ[®]配合錠「サワイ」は、ディレグラ[®]配合錠と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード：フェキソフェナジン、プソイドエフェドリン、配合錠、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

フェキソフェナジンは、抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンなどのケミカルメディエーターの遊離を抑制すると共に、ヒスタミンのH₁作用に拮抗することにより、アレルギー症状

を緩和する。プソイドエフェドリンは α 受容体作動薬である。 α 受容体を活性化し、鼻粘膜の容積を減らすことにより気道抵抗を減少させると考えられる。

わが国では、フェキソフェナジンおよびプソイドエフェドリンを有効成分とする製剤としてディレグ

表1 治験薬

| 名称 | 製造販売元 | 剤形 | 成分・組成 |
|-----------------------------|----------|---------|--|
| プロフェキ [®] 配合錠「サワイ」 | 沢井製薬株式会社 | フィルム | 1錠中、フェキソフェナジン塩酸塩 30 mg および塩酸プソイドエフェドリン 60 mg を含有 |
| ディレグラ [®] 配合錠 | サノフィ株式会社 | コーティング錠 | |

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院 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 |
|---------|------|----------------|------|----------------|
| 絶食下投与試験 | 28 | ディレグラ®配合錠 | 7日間 | プソフェキ®配合錠「サワイ」 |
| | 28 | プソフェキ®配合錠「サワイ」 | | ディレグラ®配合錠 |
| 食後投与試験 | 10 | ディレグラ®配合錠 | 7日間 | プソフェキ®配合錠「サワイ」 |
| | 10 | プソフェキ®配合錠「サワイ」 | | ディレグラ®配合錠 |

表3-1 治験スケジュール表(絶食下投与試験)

| 試験日 | 時刻 | 経過時間 (hr) | 治験薬投与 | 薬物動態用採血 | 血漿中フェキソフェナジン 濃度評価 | 血漿中プソイドエフェドリン 濃度評価 | 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 | — | — | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 入院日 (入院1日目) | 18:00 | | 入 院 | | | | | | | | | | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ |
| 投与日 (入院2日目) | 6:00 | — | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| | 9:00 | 0 | ○ | | | | | | | | | | |
| | 9:15 | 0.25 | | ○ | ○ | | | | | | | | |
| | 9:30 | 0.5 | | ○ | ○ | | | | | | | | |
| | 10:00 | 1 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 10:30 | 1.5 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 11:00 | 2 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 11:30 | 2.5 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 12:00 | 3 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 13:00 | 4 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | ○ |
| | 14:00 | 5 | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | | |
| | 15:00 | 6 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 17:00 | 8 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ |
| 21:00 | 12 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | |
| 投与1日後 (入院3日目) | 9:00 | 24 | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | | ○ |
| | 13:00 | — | | | | | | | | | | | ○ |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | | ○ |
| | 21:00 | 36 | | ○ | | ○ | | | | | | | |
| 投与2日後 (退院日) | 9:00 | 48 | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| | — | | 退 院 | | | | | | | | | | |

表 3-2 治験スケジュール表 (食後投与試験)

| 試験日 | 時刻 | 経過時間 (hr) | 治験薬投与 | 薬物動態用採血 | 血漿中プソイドエフェドリン 濃度評価 | 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 | — | — | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 入院日 (入院1日目) | 18:00 | 入 院 | | | | | | | | | | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | ○ |
| 投与日 (入院2日目) | 6:00 | — | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| | 8:30 | — | | | | | | | | | | ○* |
| | 9:00 | 0 | ○ | | | ↑ | | | | | | |
| | 9:15 | 0.25 | | ○ | | | | | | | | |
| | 9:30 | 0.5 | | ○ | | | | | | | | |
| | 10:00 | 1 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 10:30 | 1.5 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 11:00 | 2 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 11:30 | 2.5 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 12:00 | 3 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 13:00 | 4 | | ○ | ○ | | | | | | | ○ |
| | 14:00 | 5 | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | | |
| | 15:00 | 6 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 17:00 | 8 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | ○ |
| | 21:00 | 12 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| 投与1日後 (入院3日目) | 9:00 | 24 | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | | ○ |
| | 13:00 | — | | | | | | | | | | ○ |
| | 19:00 | — | | | | | | | | | | ○ |
| | 21:00 | 36 | | ○ | ○ | | | | | | | |
| 投与2日後 (退院日) | 9:00 | 48 | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| | — | 退 院 | | | | | | | | | | |

* : 高脂肪食 (900 kcal 以上, 且つ, 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)

ラ®配合錠 (サノフィ株式会社) が上市されている。プソフェキ®配合錠「サワイ」は, 1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩を 30 mg および塩酸プソイドエフェドリンを 60 mg 含有する配合錠で, 先発医薬品であるディレグラ®配合錠 (サノフィ株式会

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, アレルギー性疾患治療剤である。

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 | 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, 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 | ウロビリノーゲン, 蛋白, pH, 潜血, 比重, ケトン体, ビリルビン, 糖 |
| 免疫学的検査* | HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, RPR 法, 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 |

* : 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。

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, 絶食下投与試験は2018年10月から同年11月に, 食後投与試験は2018年11月に一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院にて実施された。

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45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, 絶食下投与試験では被験者56名を1群28名の2群に, 食後投与試験では被験者20名を1群10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)。

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。絶食下投与試験では, 治験薬を水150 mLとともに経口投与した。治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし, 投与後4時間は絶食とした。食後投与試験では, 食後(高脂肪食)10分以内に, 治験薬を水150 mLとともに経口投与した。治験薬投与後1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

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48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3-1, 表3-2)に従い,

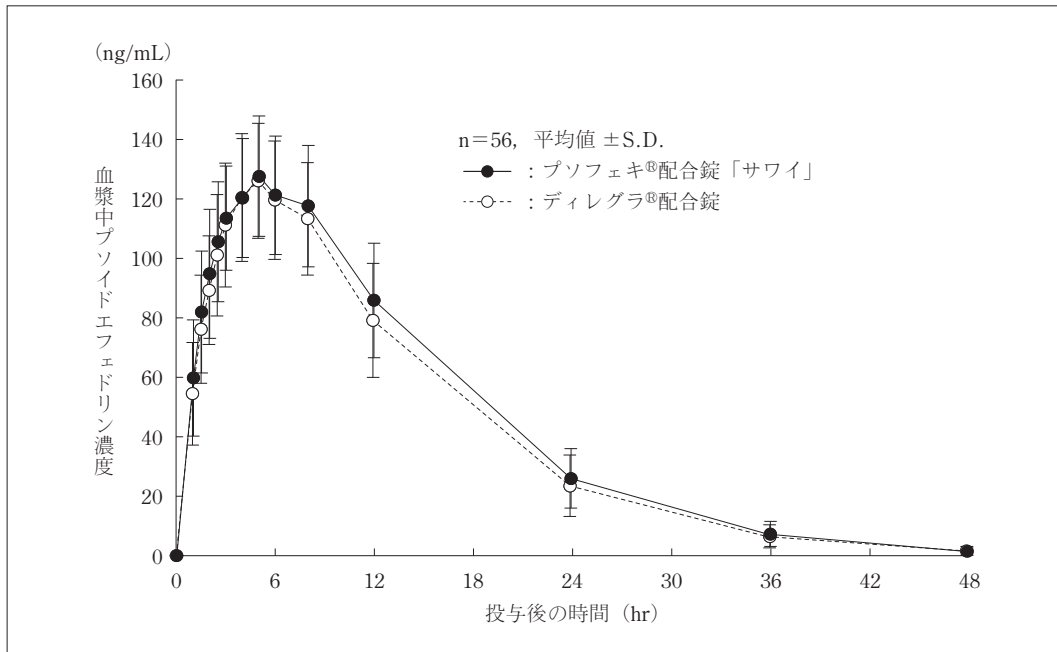


図1 絶食下投与試験の血漿中プソイドエフェドリン濃度

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

絶食下投与試験では、治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48時間(合計14時点)の血漿中プソイドエフェドリン濃度をLC/MS法で測定した。また、治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24時間(合計14時点)の血漿中フェキソフェナジン濃度をLC/MS法で測定した。食後投与試験では、治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48時間(合計14時点)の血漿中プソイドエフェドリン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

有効成分ごとに、最終採血時点までの血漿中濃度-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。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)~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)~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. 絶食下投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した56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20~44歳(平

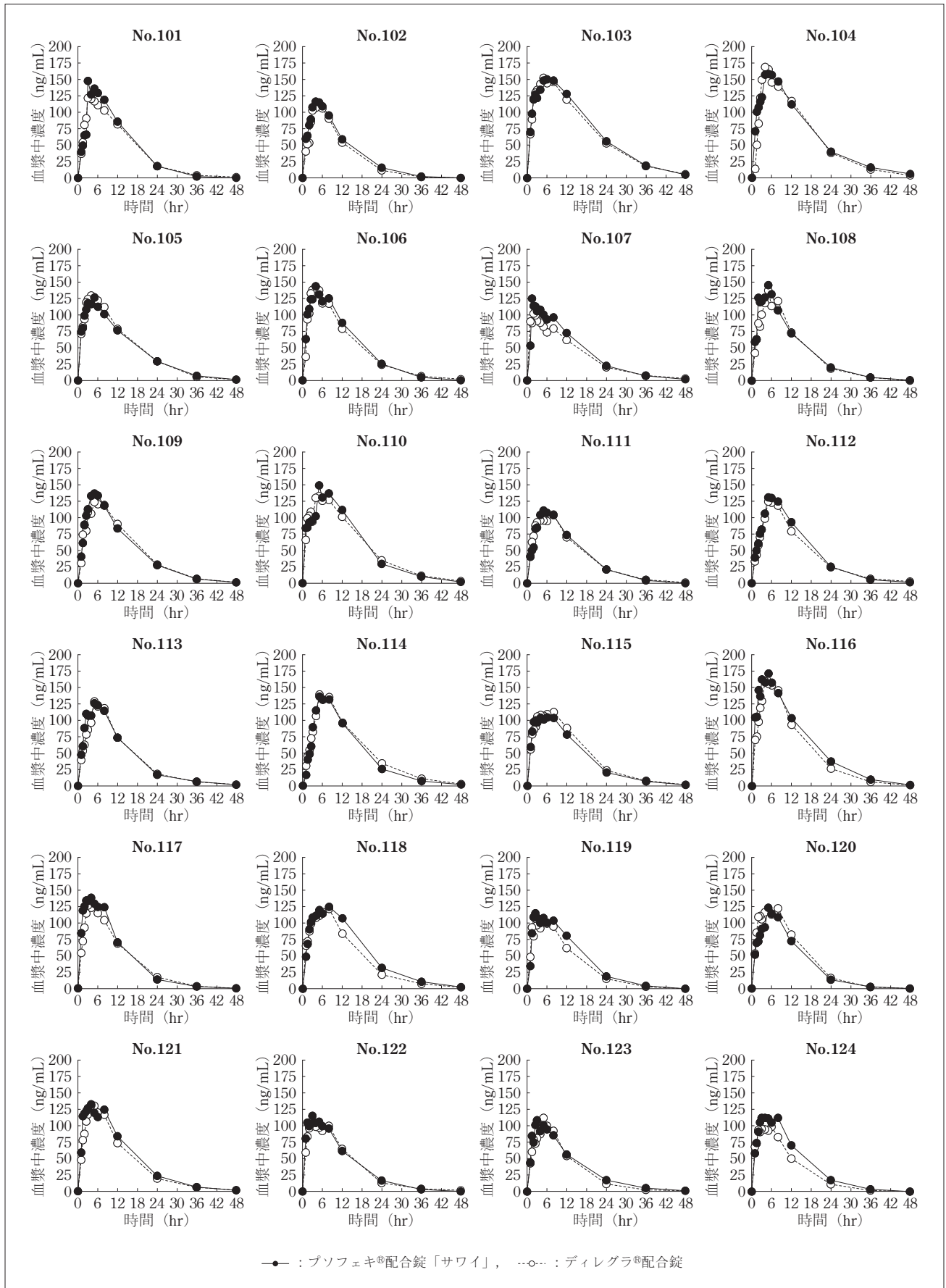


図2 絶食下投与試験の各被験者の血漿中プソイドエフェドリン濃度(1)

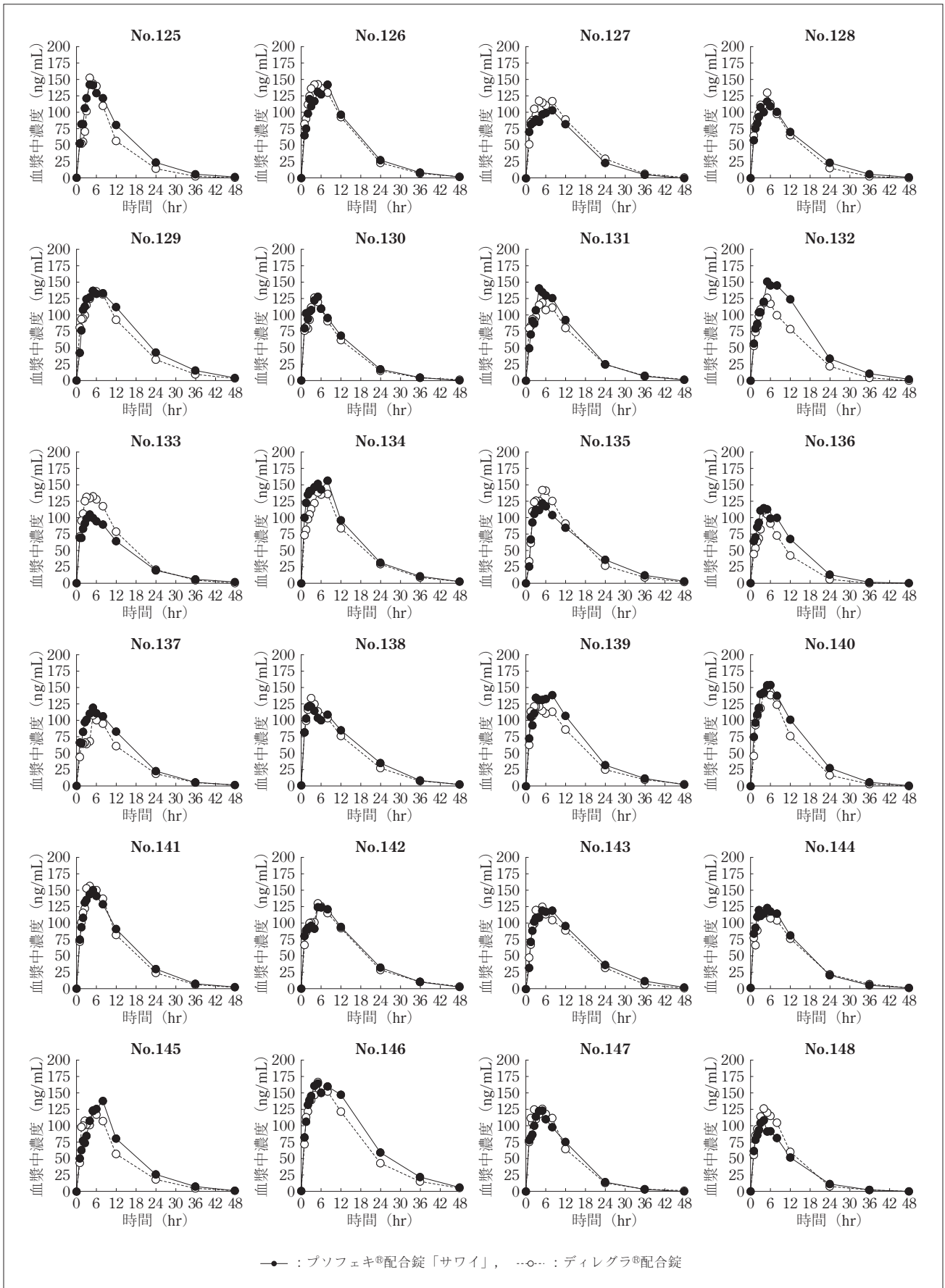


図2 絶食下投与試験の各被験者の血漿中プソイドエフェドリン濃度 (2)

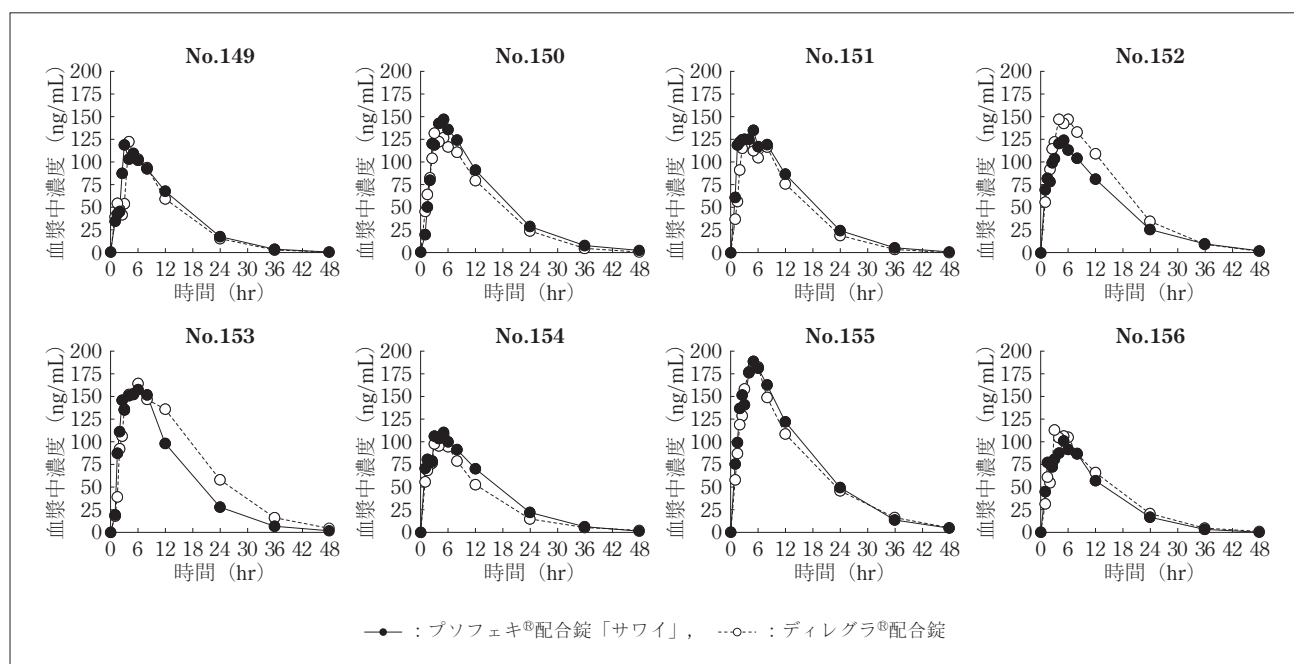


図2 絶食下投与試験の各被験者の血漿中プソイドエフェドリン濃度 (3)

表 6-1 絶食下投与試験の薬物動態パラメータ：プソイドエフェドリン (n = 56, 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 _∞ (%) |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|---|
| プソフェキ®配合錠「サワイ」 | 2150.56 ± 450.73 | 2167.25 ± 461.68 | 131.65 ± 18.68 | 4.96 ± 1.48 | 0.116 ± 0.015 | 6.08 ± 0.78 | 11.43 ± 1.08 | 99.3 ± 0.4 |
| ディレグラ®配合錠 | 2026.81 ± 445.62 | 2044.78 ± 456.65 | 129.81 ± 18.10 | 4.70 ± 1.27 | 0.113 ± 0.018 | 6.29 ± 1.02 | 11.19 ± 1.17 | 99.2 ± 0.5 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.0006 | — | p = 0.2121 | p = 0.1038 | — | p = 0.0205 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

均 28.5 歳), 体重は 52.9 ~ 74.8 kg (平均 62.7 kg), BMI は 18.7 ~ 24.9 (平均 21.3) であった。

2) 血漿中薬物濃度

プソイドエフェドリン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 6-1 に示した。血漿中プソイドエフェドリン濃度は製剤間で類似した推移を示したが, AUC_∞および MRT で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められなかった。同様に, フェキソフェナジンの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 6-2 に示した。血漿中フェキソフェナジ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製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中プソイドエフェドリン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(1.03) ~ log(1.09) および log(0.99) ~ log(1.04) であり, いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また, 血漿中フェキソフェナジン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(1.00) ~ log(1.16) および log(0.99) ~ log(1.24) 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, プソフェキ®配合錠「サワイ」とディレグラ®配合錠は, 絶食下投与試験において生物学的に同等であると判定された (表 7)。

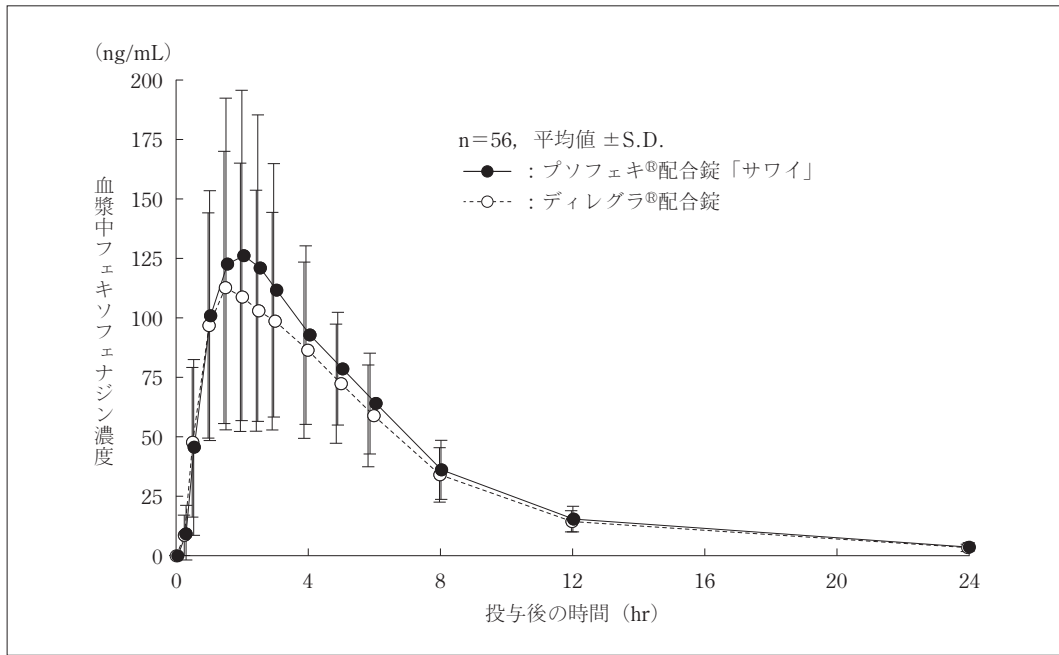


図3 絶食下投与試験の血漿中フェキソフェナジン濃度

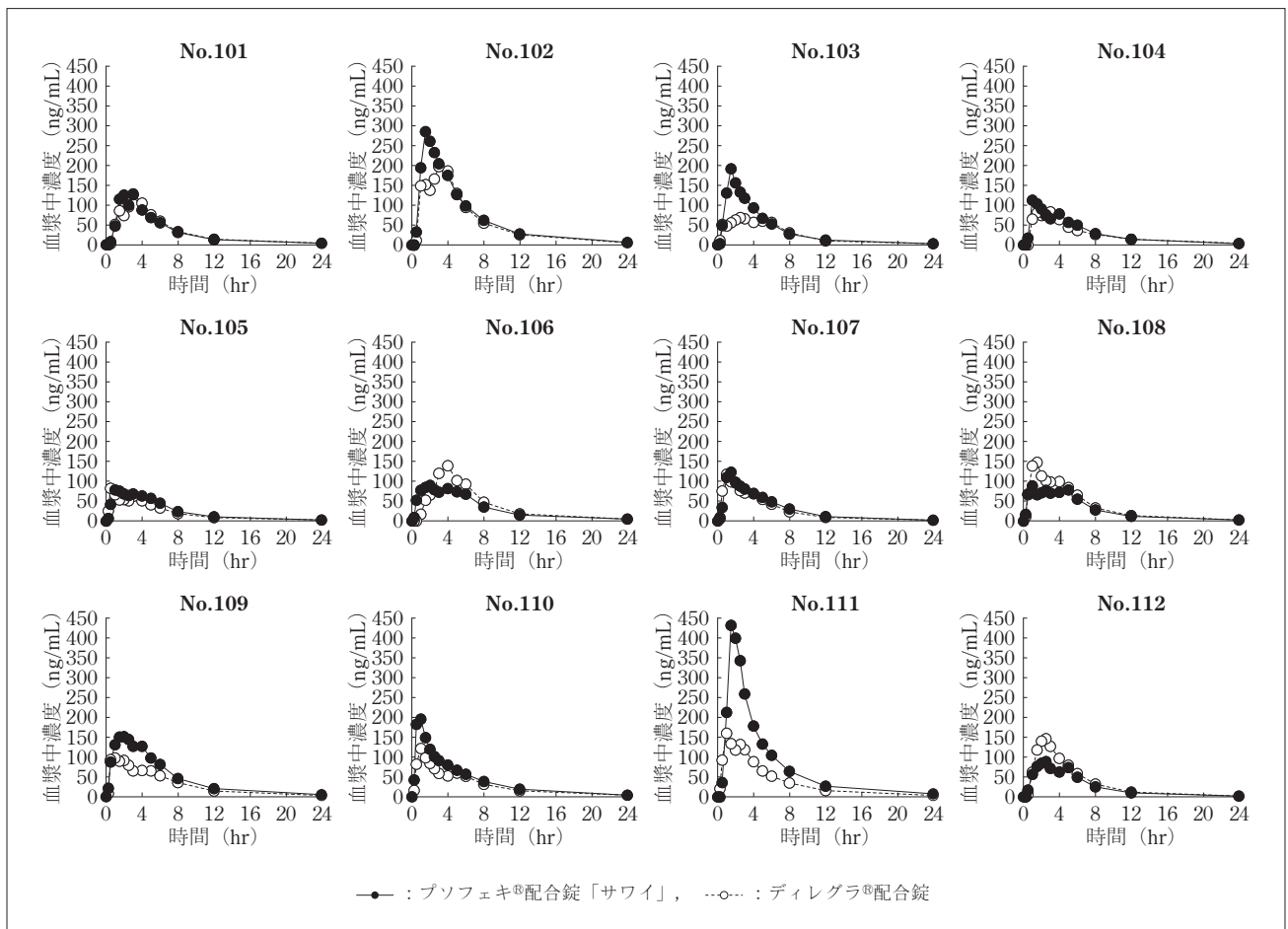


図4 絶食下投与試験の各被験者の血漿中フェキソフェナジン濃度 (1)

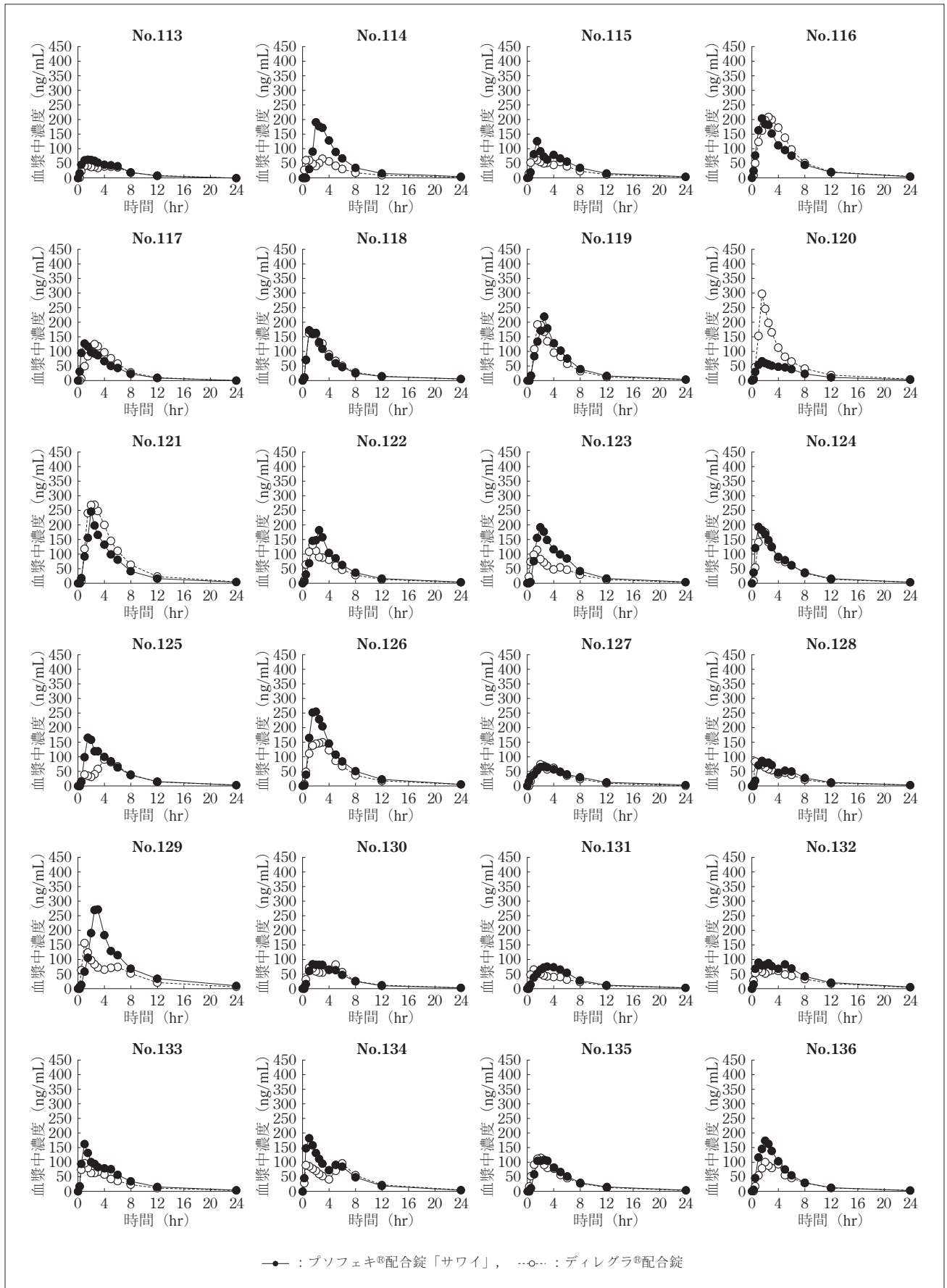


図4 絶食下投与試験の各被験者の血漿中フェキソフェナジン濃度 (2)

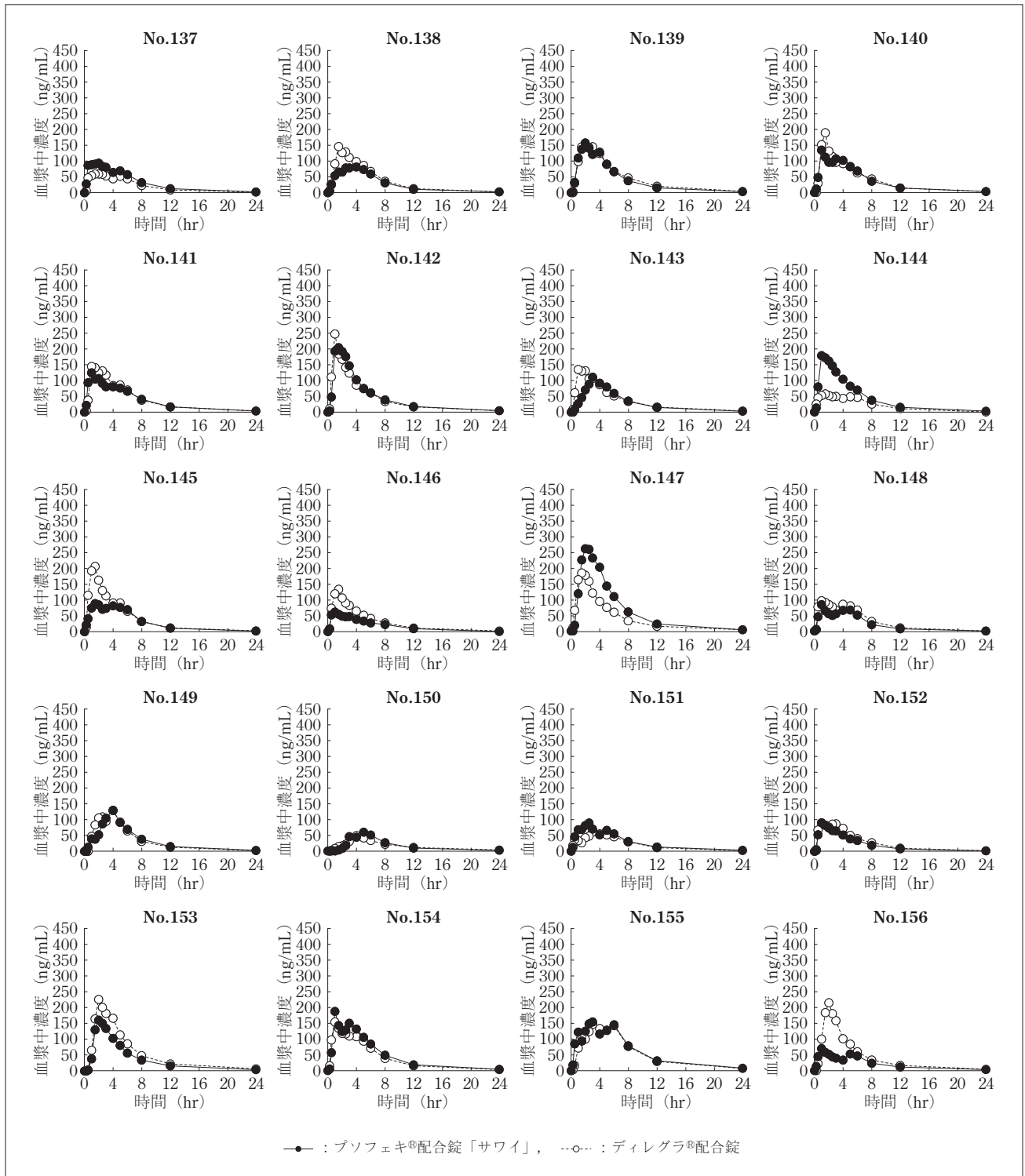


図4 絶食下投与試験の各被験者の血漿中フェキソフェナジン濃度 (3)

4) 安全性

本治験において、5例に5件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復が確認された(表8)。

2. 食後投与試験

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22～38歳(平均28.9歳)、体重は53.0～71.7kg(平均61.5kg)、BMIは18.5～24.6(平均21.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

プソイドエフェドリンの平均血漿中濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6、薬物動態

表6-2 絶食下投与試験の薬物動態パラメータ：フェキソフェナジン (n = 56, 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 _∞ (%) |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|----------------|---|
| ブソフェキ®配合錠「サワイ」 | 859.23 ± 307.88 | 885.92 ± 319.76 | 146.52 ± 71.36 | 1.83 ± 0.89 | 0.145 ± 0.037 | 4.98 ± 0.83 | 5.74 ± 0.53 | 97.1 ± 2.0 |
| ディレグラ®配合錠 | 789.57 ± 259.70 | 813.15 ± 269.53 | 131.39 ± 57.72 | 1.99 ± 1.15 | 0.148 ± 0.039 | 4.91 ± 0.89 | 5.79 ± 0.58 | 97.2 ± 2.3 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.0773 | — | p = 0.3465 | p = 0.3119 | — | p = 0.5261 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 絶食下投与試験の生物学的同等性解析結果：プソイドエフェドリン, フェキソフェナジン

| | | AUC _t | Cmax |
|------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| プソイドエフェドリン | 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(1.03) ~ log(1.09) | log(0.99) ~ log(1.04) |
| | 対数値の平均値の差 | log(1.06) | log(1.01) |
| フェキソフェナジン | 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(1.00) ~ log(1.16) | log(0.99) ~ log(1.24) |
| | 対数値の平均値の差 | log(1.08) | log(1.10) |

* : 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 絶食下投与試験の有害事象

| 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 |
|-------|------|----|----------------|----|------------|
| 122 | 異常感 | 軽度 | ブソフェキ®配合錠「サワイ」 | 回復 | 関連なし |
| 125 | 異常感 | 軽度 | ディレグラ®配合錠 | 回復 | 関連なし |
| 127 | 腹痛 | 軽度 | ブソフェキ®配合錠「サワイ」 | 回復 | 関連なし |
| 138 | 異常感 | 軽度 | ブソフェキ®配合錠「サワイ」 | 回復 | 関連なし |
| 151 | 背部痛 | 軽度 | ブソフェキ®配合錠「サワイ」 | 回復 | 関連あるかもしれない |

パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表9に示した。血漿中プソイドエフェドリン濃度は製剤間で類似した推移を示したが, AUC_∞, MRT および kel で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中プソイドエフェドリン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(1.02) ~ log(1.16) および log(0.91) ~ 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, ブソフェキ®配合錠「サワイ」とディレグラ®配合錠は, 食後投与試験において生物学的に同等であると判定された(表10)。

4) 安全性

本治験において, 有害事象は認められなかった。

III. 考 察

今回, ジェネリック医薬品のブソフェキ®配合錠「サワイ」について, 先発医薬品であるディレグラ®配合錠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。

ブソフェキ®配合錠「サワイ」は即放層にフェキソフェナジン, 徐放層にプソイドエフェドリンを含有することから, フェキソフェナジンは即放性製剤として絶食下投与試験, プソイドエフェドリンは徐放性製剤として絶食下および食後投与試験により評価した。

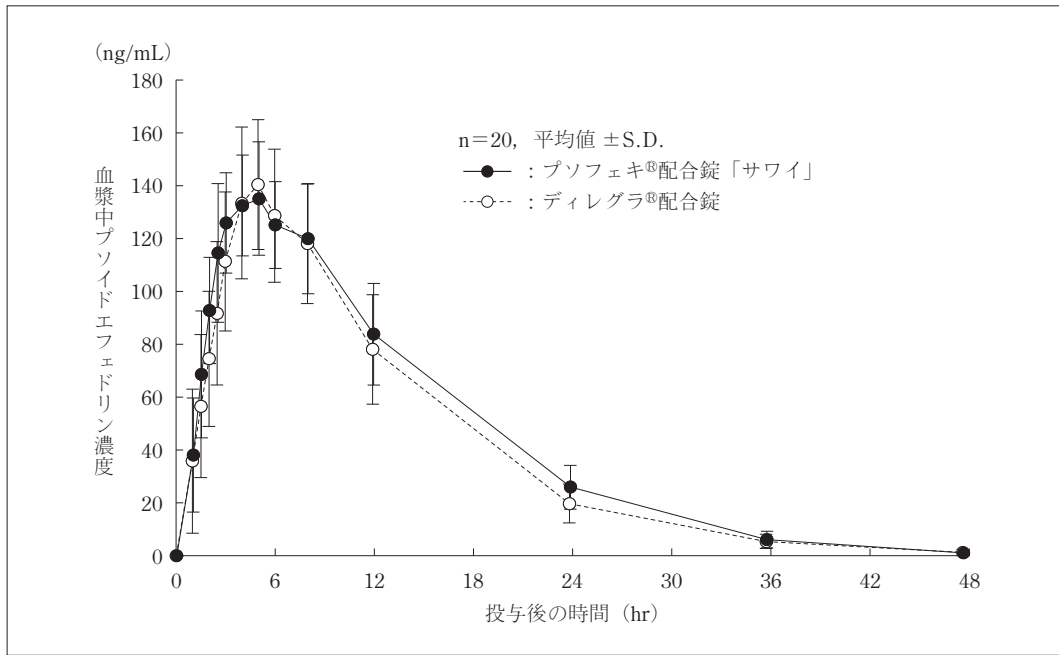


図5 食後投与試験の血漿中プソイドエフェドリン濃度

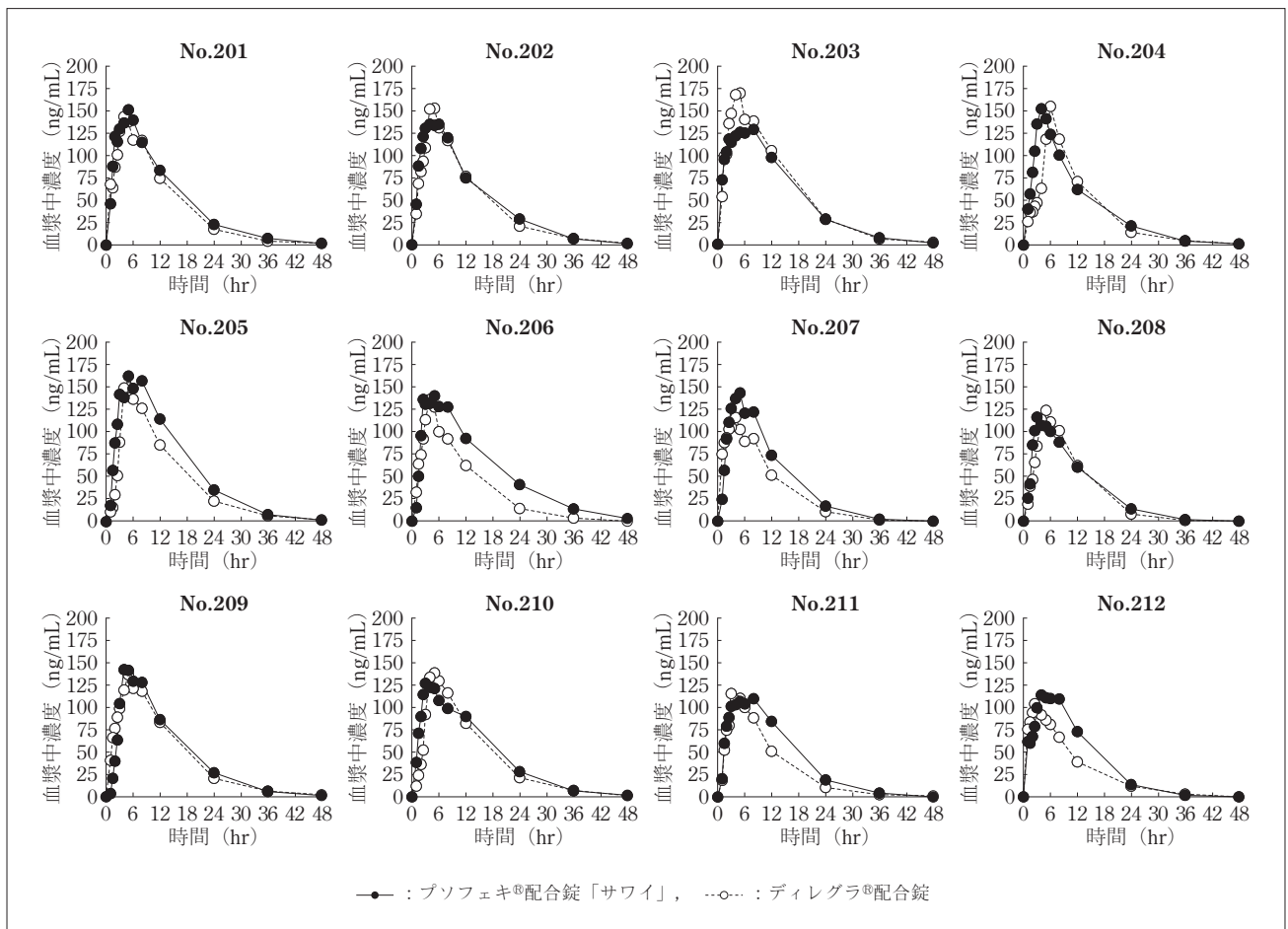


図6 食後投与試験の各被験者の血漿中プソイドエフェドリン濃度 (1)

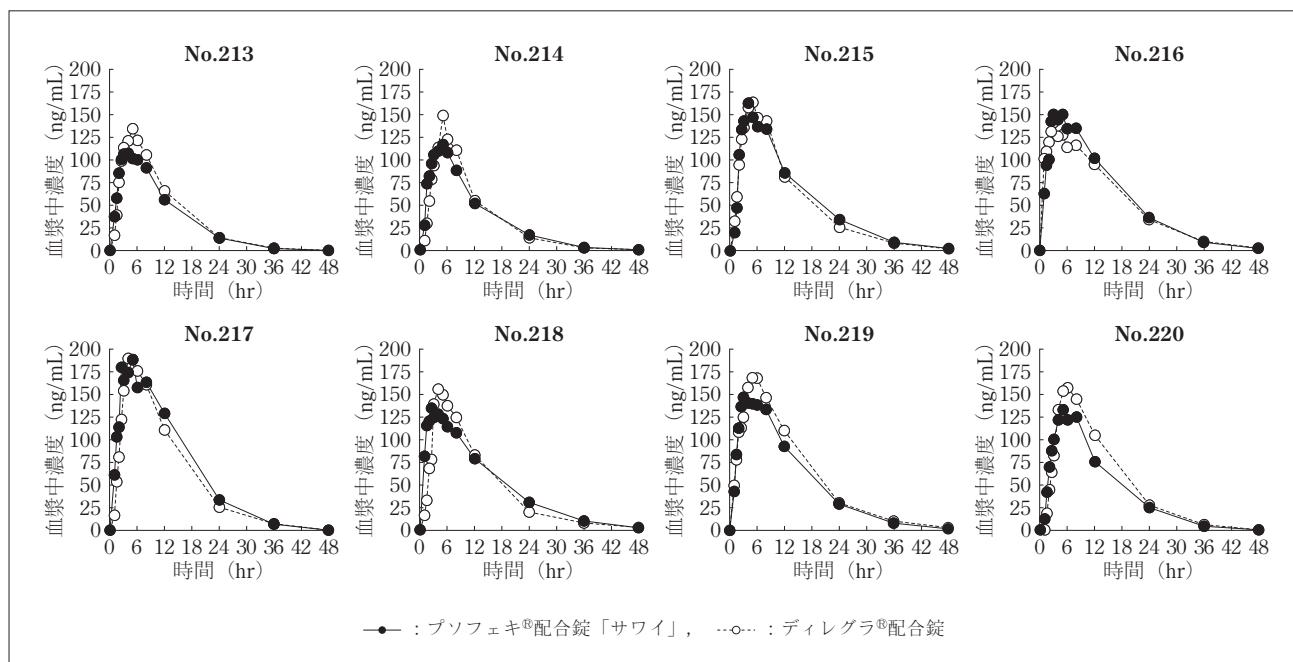


図6 食後投与試験の各被験者の血漿中プソイドエフェドリン濃度 (2)

表9 食後投与試験の薬物動態パラメータ：プソイドエフェドリン (n = 20, 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 _∞ (%) |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|---|
| プソフェキ®配合錠「サワイ」 | 2139.26 ± 411.01 | 2151.60 ± 416.49 | 139.22 ± 20.60 | 4.48 ± 1.46 | 0.123 ± 0.013 | 5.71 ± 0.56 | 11.24 ± 0.95 | 99.5 ± 0.3 |
| ディレグラ®配合錠 | 1977.30 ± 432.71 | 1992.88 ± 439.98 | 146.16 ± 20.65 | 4.53 ± 0.94 | 0.113 ± 0.021 | 6.30 ± 1.04 | 10.78 ± 0.94 | 99.3 ± 0.4 |
| 分散分析結果* | — | p = 0.0296 | — | p = 0.9062 | p = 0.0197 | — | p = 0.0133 | — |

* : p < 0.05 で有意差あり

表10 食後投与試験の生物学的同等性解析結果：プソイドエフェドリン

| | AUC _t | Cmax |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| 対数値の平均値の差の90%信頼区間* | log(1.02) ~ log(1.16) | log(0.91) ~ log(1.00) |
| 対数値の平均値の差 | log(1.09) | log(0.95) |

* : 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

その結果、絶食下投与試験では、フェキソフェナジンおよびプソイドエフェドリンについて、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、食後投与試験では、プソイドエフェドリンについて、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。なお、プソイドエフェドリンの参考パラメータの分散分析において、

絶食下投与試験のAUC_∞およびMRTで、食後投与試験のAUC_∞、MRTおよびkelで、製剤間に有意差が認められたが、これは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたものであり、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、プソフェキ®配合錠「サワイ」とディレグラ®配合錠は、生物学的に同等であると判

定された。また、本治験において認められた有害事象は、軽度で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、プソフェキ[®]配合錠「サワイ」とディレグラ[®]配合錠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。

利益相反

プソフェキ[®]配合錠「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、一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院で実施した。

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日医薬審発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)〕