



リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

中川美聡^{1)*} / 西山賢一²⁾ / 鈴木良典³⁾ / 片山圭一郎⁴⁾ /
荒木政徳⁵⁾ / 佐々木啓徳⁶⁾ / 大西明弘^{7)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のリバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」と、先発医薬品であるイクセロン[®]パッチ 18 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。

試験薬投与後 48 時間までの血漿中リバスチグミン濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、生物学的同等性の主要評価項目である両製剤の AUC_t と Cmax 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」の基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また、副次評価項目として設定した AUC_{0-24hr} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間も同様に log(0.80) ~ 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、軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」は、イクセロン[®]パッチ 18 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : リバスチグミン, 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

リバスチグミンは、神経のアセチルコリンエステラーゼおよびグリア細胞のブチリルコリンエステ

ラーゼの活性を阻害し、シナプス間隙のアセチルコリンの分解を抑制する。

わが国では、リバスチグミンを有効成分とする製剤としてイクセロン[®]パッチ (ノバルティスファーマ

- 1) 医療法人相生会 福岡みらい病院 2) 帝國製薬株式会社 臨床開発センター 臨床開発部
3) 共和薬品工業株式会社 研究開発本部 臨床開発部 4) 共創未来ファーマ株式会社 研究開発部
5) 第一三共エスファ株式会社 経営戦略部 6) 沢井製薬株式会社 開発部 7) 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

【著者連絡先】

帝國製薬株式会社 臨床開発センター 臨床開発部 西山賢一 [〒 103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 6 番 6 号 (小倉ビル)]
共和薬品工業株式会社 研究開発本部 臨床開発部 鈴木良典 (〒 530-0005 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 中之島フェスティバルタワー・ウエスト 27 階)
共創未来ファーマ株式会社 研究開発部 片山圭一郎 (〒 140-0005 東京都品川区広町 1-4-4)
第一三共エスファ株式会社 経営戦略部 荒木政徳 (〒 103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1)
沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳 (〒 532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30)

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 リバスチグミンテープ 18 mg 「KMP」 リバスチグミンテープ 18 mg 「DSEP」 リバスチグミンテープ 18 mg 「サワイ」	帝國製薬株式会社（発売元：共和薬品工業株式会社） 共創未来ファーマ株式会社 第一三共エスファ株式会社 沢井製薬株式会社	経皮吸収型 製剤	1 枚中リバスチグミン 18 mg を含有
イクセロン [®] パッチ 18 mg	ノバルティスファーマ株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
15	イクセロン [®] パッチ 18 mg	13 日間	リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」
15	リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」		イクセロン [®] パッチ 18 mg

マ株式会社) およびリバスタッチ[®]パッチ (小野薬品工業株式会社) が上市されている。

リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」は、先発医薬品であるイクセロン[®]パッチ 18 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開発されたアルツハイマー型認知症治療剤である。

今回、リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」とイクセロン[®]パッチ 18 mg との治療学的同等性を検証するために、「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。

I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「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～2018年12月に、医療法人相生会 福岡みらい病院にて実施した。

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、被験者30名を1群15名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は第I期治験薬除去時から13日間とした(表2)。

上腕部の外側を清拭した後、治験薬1枚を貼付し、24時間後に除去した。なお、各期、貼付する腕を替えることにより、貼付部位が同一にならないようにした。

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)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2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 26, 28, 32, 36, 48時間(合

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	治験薬除去	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温・血圧・脈拍数	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)	—	入 院										
	19:00	—									○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	—			○		○		○	○		○
	9:00	0	○			↑						
	11:00	2			○							
	13:00	4			○							○
	15:00	6			○							
	17:00	8			○							
	19:00	10			○							○
	21:00	12			○		○		○	○		
投与1日後 (入院3日目)	23:00	14			○							
	1:00	16			○							
	3:00	18			○							
	5:00	20			○							
	7:00	22					○		○	○		○
	9:00	24		○	○							
	11:00	26			○							
	13:00	28			○							○
退院日 (入院4日目)	17:00	32			○							
	19:00	34										○
	21:00	36			○							
	9:00	48			○	↓	○		○	○	○	
	—	退 院										

計17時点)の血漿中リバスチグミン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

1) 薬物動態パラメータの算出

治験薬投与後48時間までの血漿中リバスチグミン濃度から、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)、最高血漿中濃度(Cmax)、AUC_∞、

tmax、MRTおよびkelを算出し、kelよりT_{1/2}を求めた。また、治験薬の製剤特性を考慮したパラメータとして、AUC_{0-24hr}、AUC_{0-16hr}およびAUC_{24-48h}も算出した。

2) 薬物動態の統計解析

AUC_t、Cmax、AUC_{0-24hr}、AUC_{0-16hr}、AUC_{24-48hr}、AUC_∞、MRTおよびkelの対数値、ならびにtmax

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	体温, 血圧, 脈拍数, 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, 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, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 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。

の実数値を用いて分散分析を行った。統計解析にはBESTS(株式会社CACクロア)を用いた。

3) 薬物利用率の算出

各期投与後24時間に除去した治験薬を用いて測定した残存リバスチグミン量から, 両製剤の薬物利用率を算出した。

8. 生物学的同等性の評価

1) 主要評価項目

「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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき, 両製剤が生物学的に同等であると判定することとした。

2) 副次評価項目

治験薬が全身作用性の24時間製剤であることから, AUC_{0-24hr}について両製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出し, ガイドラインの判定基準に従い, 両製剤の生物学的同等性を評価した。

3) 参考パラメータ

AUC_∞, MRTおよびkelは対数値, t_{max}は実数値を用いて分散分析を行い, 薬剤の分散比を5%有意水準で検定した。

9. その他の評価

1) 副次評価項目(放出性評価パラメータ)

両製剤の放出同等性を評価するため, AUC_{0-16hr}に

ついて両製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。

2) 参考パラメータ(蓄積性評価パラメータ)

両製剤の蓄積性に差異がないことを評価するため, 治験薬除去後のAUCであるAUC_{24-48hr}の対数値を用いて分散分析を行い, 薬剤の分散比を5%有意水準で検定した。

10. 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

治験を終了した30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20~36歳(平均22.5歳), 体重は51.8~79.8kg(平均61.9kg), BMIは18.5~24.7(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。血漿中リバスチグミン濃度は製剤間で類似した推移を示し,

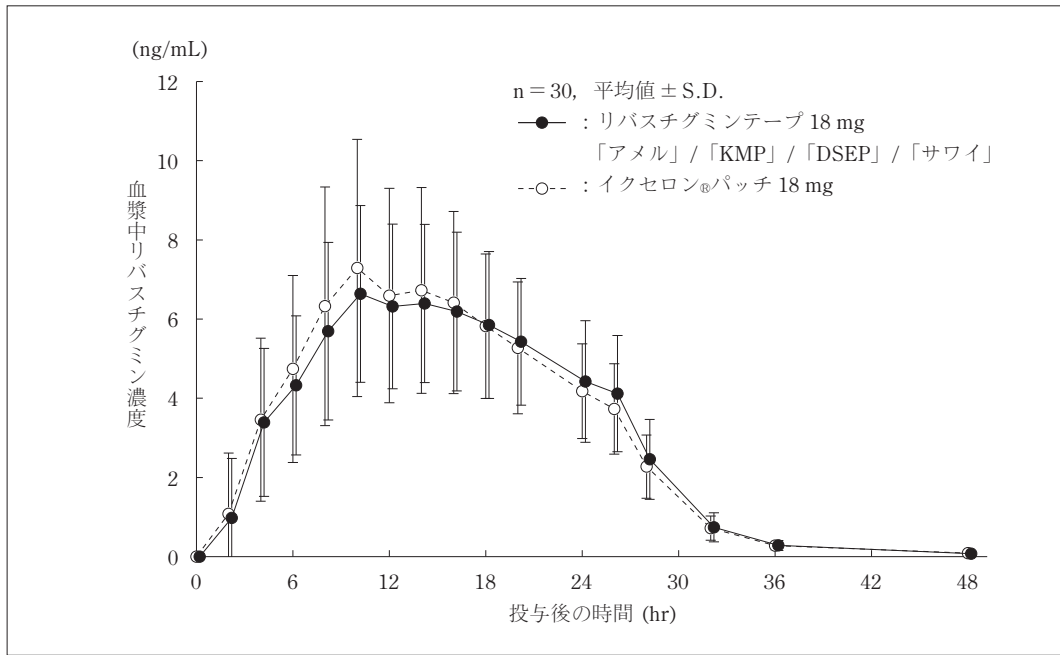


図1 血漿中リバスチグミン濃度

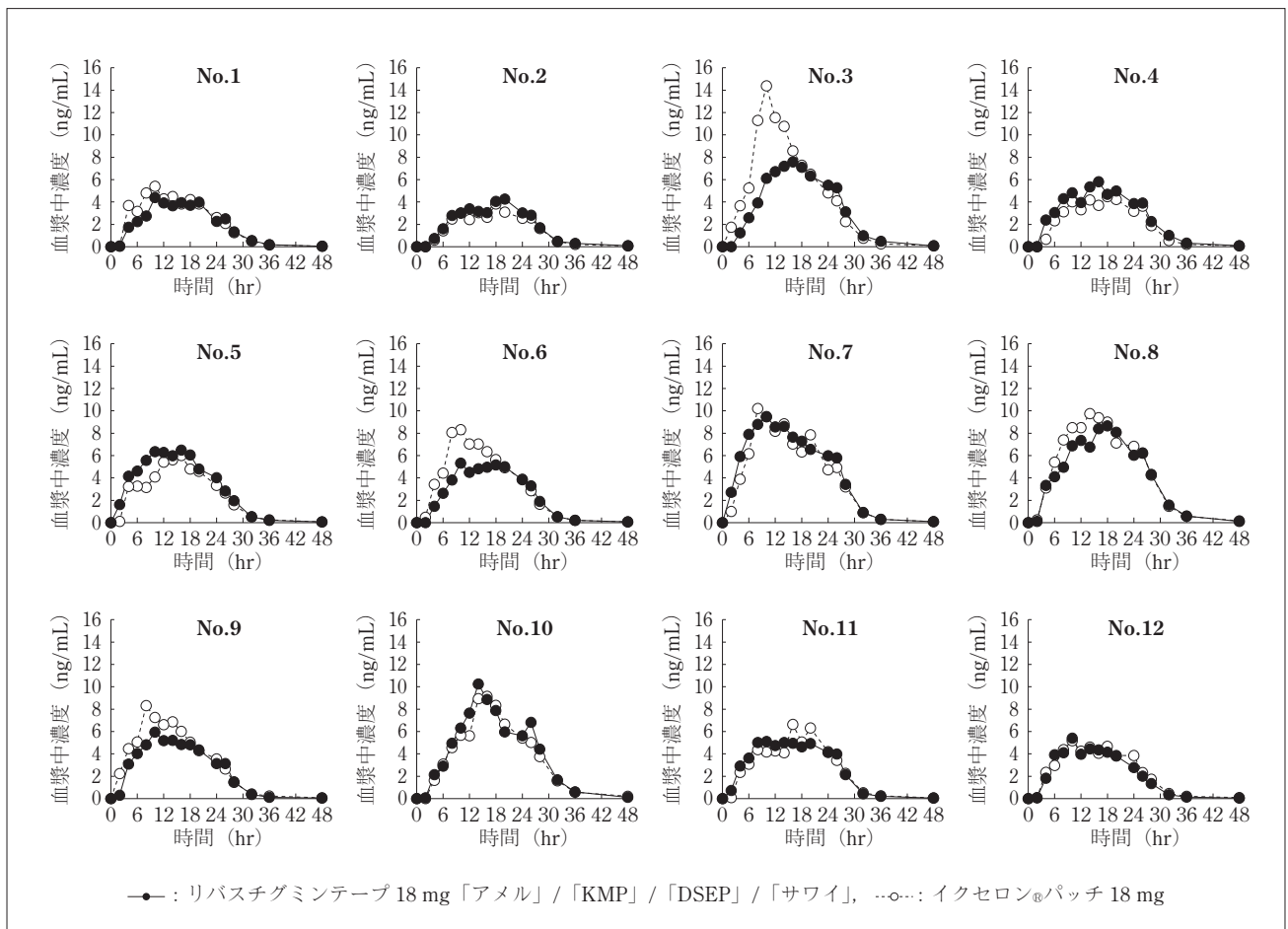


図2 各被験者の血漿中リバスチグミン濃度 (1)

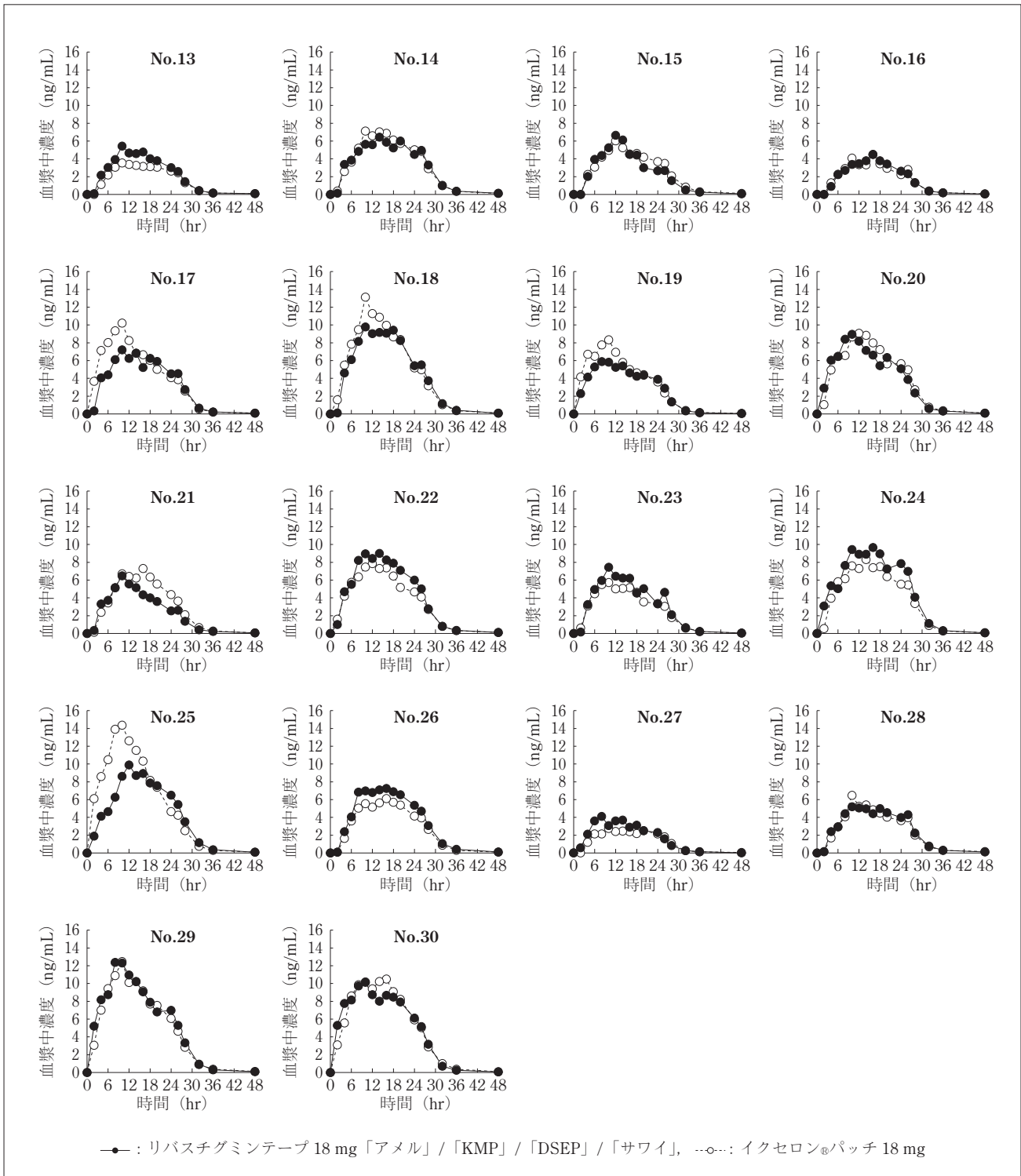


図2 各被験者の血漿中リバスチグミン濃度 (2)

AUC_∞, MRT, kel, tmax および AUC_{24-48hr} において製剤間に有意差は認められなかった。

3. 薬物利用率

除去後の治験薬に残存するリバスチグミン量および利用率の平均値を表7に示した。両製剤の残存量および利用率は同程度であった。

4. 生物学的同等性

血漿中リバスチグミン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94) ~ log(1.05) および log(0.87) ~ log(1.02) 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、リバスチグミンテープ 18

表6 薬物動態パラメータ (n=30, 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 _∞ (%)
リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「サワイ」	142.4281 ± 46.3087	142.9564 ± 46.3793	7.1652 ± 2.1766	12.13 ± 3.28	0.152 ± 0.036	4.79 ± 1.04	16.27 ± 1.13	99.6 ± 0.2
イクセロン®パッチ 18 mg	145.2103 ± 51.3372	145.8885 ± 51.3811	7.8466 ± 3.0832	12.27 ± 3.10	0.139 ± 0.029	5.19 ± 1.09	16.07 ± 1.31	99.5 ± 0.2
分散分析結果*	—	p = 0.8266	—	p = 0.7888	p = 0.0993	—	p = 0.3689	—

* : p < 0.05 で有意差あり

	AUC _{0-16hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	AUC _{24-48hr} (ng·hr/mL)
リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「サワイ」	73.6669 ± 26.9538	116.6845 ± 38.4728	25.7436 ± 9.6414
イクセロン®パッチ 18 mg	78.8456 ± 34.8037	121.0964 ± 45.8741	24.1139 ± 7.7620
分散分析結果*	—	—	p = 0.1615

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 残存薬物量および薬物利用率

	残存量 (mg)	利用率 (%)
リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「サワイ」	10.62 ± 0.95	41.5 ± 5.24
イクセロン®パッチ 18 mg	9.64 ± 1.19	45.0 ± 6.81

mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」とイクセロン®パッチ 18 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 8)。また、貼付時間内の AUC である AUC_{0-24hr} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.92) ~ log(1.05) であり、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。(表 9)。

5. その他の解析

放出性評価パラメータとして設定した AUC_{0-16hr} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.89) ~ log(1.06) であり、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。(表 10)。

6. 安全性

本治験において、8 例に 9 件の有害事象が認められたが、軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった (表 11)。

考 察

ジェネリック医薬品のリバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」に

ついて、先発医薬品であるイクセロン®パッチ 18 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。

血漿中リバスチグ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結果、両剤の 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) の範囲内であったことから、両剤は生物学的に同等であると考えられた。副次評価項目として設定した AUC_{0-24hr} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間も同様に log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、貼付時間内における両剤の生物学的同等性も確認された。また、生物学的同等性評価の参考パラメータ (AUC_∞, tmax, MRT および kel) について分散分析を行った結果、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。

両剤の放出同等性を評価するパラメータとして副次評価項目に設定した AUC_{0-16hr} について両剤

表 8 生物学的同等性解析結果 (主要評価項目)

	AUC _t	C _{max}
対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	log(0.94) ~ log(1.05)	log(0.87) ~ log(1.02)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.94)

* : 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 9 生物学的同等性解析結果 (副次評価項目)

	AUC _{0-24hr}
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.92) ~ log(1.05)
対数値の平均値の差	log(0.99)

表 10 放出性評価解析結果

	AUC _{0-16hr}
対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.89) ~ log(1.06)
対数値の平均値の差	log(0.97)

表 11 有害事象一覧

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
No. 2	紅斑	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	回復	明らかに関連あり
	紅斑	軽度	リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No. 3	紅斑	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	軽快	明らかに関連あり
No. 8	紅斑	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	回復	明らかに関連あり
No. 9	紅斑	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	軽快	明らかに関連あり
No. 13	紅斑	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	回復	明らかに関連あり
No. 14	ざ瘡	軽度	リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」	回復	明らかに関連あり
No. 23	悪心	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	回復	明らかに関連あり
No. 28	心拍数増加	軽度	イクセロン®パッチ 18 mg	回復	関連なし

の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を算出したところ, log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

治験薬除去後の AUC である AUC_{24-48hr} についても分散分析を行った結果, 製剤間に有意差は認められなかった。また, 除去後の治験薬の残存薬物量も両製剤で同程度であり, 両製剤の AUC_t および AUC_{0-24hr} と矛盾しない結果であった。

したがって, リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」とイクセロン®パッチ 18 mg とは, 生物学的に同等であると判

定された。

また, 本治験で認められた有害事象は軽度で回復または軽快が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった。以上の試験結果より, リバスチグミンテープ 18 mg 「アメル」 / 「KMP」 / 「DSEP」 / 「サワイ」とイクセロン®パッチ 18 mg とは, 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, イクセロン®パッチ 4.5 mg, イクセロン®パッチ 9 mg およびイクセロン®パッチ 13.5 mg の

ジェネリック医薬品として開発されたリバスチグミンテープ4.5 mg「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「サワイ」、リバスチグミンテープ9 mg「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「サワイ」およびリバスチグミンテープ13.5 mg「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「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⁾の判定基準を参考に、含量違い間の放出試験により、リバスチグミンテープ18 mg「アメル」/「KMP」/「DSEP」/「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

本治験に関する費用は、帝國製薬株式会社、共和薬品工業株式会社、共創未来ファーマ株式会社、第一三共エスファ

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)〕

(公開日:2020年12月24日)