



ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」 および ブロナンセリン錠 8 mg 「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)*} / 大釜陽一郎^{2)*} / 平栗貢一³⁾ / 木綿梢里³⁾ / 木曾達也³⁾ / 大西明弘^{4)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」 およびブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるロナセン[®]錠 4 mg およびロナセン[®]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。

試験薬投与後 48 時間までの血漿中ブロナンセリン濃度より、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。その結果、ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」とロナセン[®]錠 4 mg の生物学的同等性試験において、両製剤の AUC_t の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。両製剤の 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) の範囲外であったが、本試験は総被験者数 20 名 (1 群 10 名) 以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似していることから、C_{max} の対数値の平均値の差を検討した結果、生物学的同等性の基準である log(0.90) ~ log(1.11) の範囲内であった。また、ブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」とロナセン[®]錠 8 mg の生物学的同等性試験において、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、生物学的同等性の判定基準である 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、いずれも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、ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」 およびブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」は、ロナセン[®]錠 4 mg およびロナセン[®]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 : ブロナンセリン, 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

ブロナンセリンは、5-HT_{2A} 受容体拮抗作用と D₂ 受容体拮抗作用を併せもつ非定型抗精神病薬である。わが国では、ブロナンセリンを有効成分とする製剤としてロナセン[®]錠およびロナセン[®]散 (いずれも大日本住友製薬株式会社) が発売されている。

ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」 およびブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」は、1 錠中にブロナンセリン 4 mg または 8 mg を含有する素錠であり、

先発医薬品であるロナセン[®]錠 4 mg およびロナセン[®]錠 8 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された。

今回、ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」 およびブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」とロナセン[®]錠 4 mg およびロナセン[®]錠 8 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。

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院 2) 医療法人相生会 墨田病院 3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 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

表1 治験薬

	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
4 mg 錠	プロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1 錠中, プロナンセリン 4 mg を含有
	ロナセン [®] 錠 4 mg	大日本住友製薬株式会社		
8 mg 錠	プロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1 錠中, プロナンセリン 8 mg を含有
	ロナセン [®] 錠 8 mg	大日本住友製薬株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
4 mg 錠	17	ロナセン [®] 錠 4 mg	14 日間	プロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」
	17	プロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」		ロナセン [®] 錠 4 mg
8 mg 錠	17	ロナセン [®] 錠 8 mg	14 日間	プロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」
	17	プロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」		ロナセン [®] 錠 8 mg

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2017年9月に, プロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」の生物学的同等性試験は医療法人相生会 にしくまもと病院にて, プロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」の生物学的同等性試験は医療法人相生会 墨田病院にて実施した。

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, 被験者34名を1群17名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14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。なお, 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。

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, 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0.08, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48時間(合計17時点)の血漿中プロナンセリン濃度を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_∞, t_{max}, kelおよびMRTに

表 3-1 治験スケジュール表 (4 mg 錠投与試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	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)	16:00	入 院										
	19:00	—									○	
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○	↑	○		○	○	○		
	9:00	0	○									
	9:05	0.08		○								
	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		○			○		○	○		
	11:30	2.5		○								
	12:00	3		○								
	13:00	4		○							○	
	15:00	6		○								
	17:00	8		○								
	19:00	—										○
	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										

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」¹⁾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。

表 3-2 治験スケジュール表 (8 mg 錠投与試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	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)	—	入 院									
	19:00	—								○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○		
	9:00	0	○		↑						
	9:05	0.08		○							
	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		○		○		○	○		
	11:30	2.5		○							
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
19:00	—									○	
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									

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. 4 mg 錠投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した 33 例を薬物動態の評価対象と

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, 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, 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。

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。

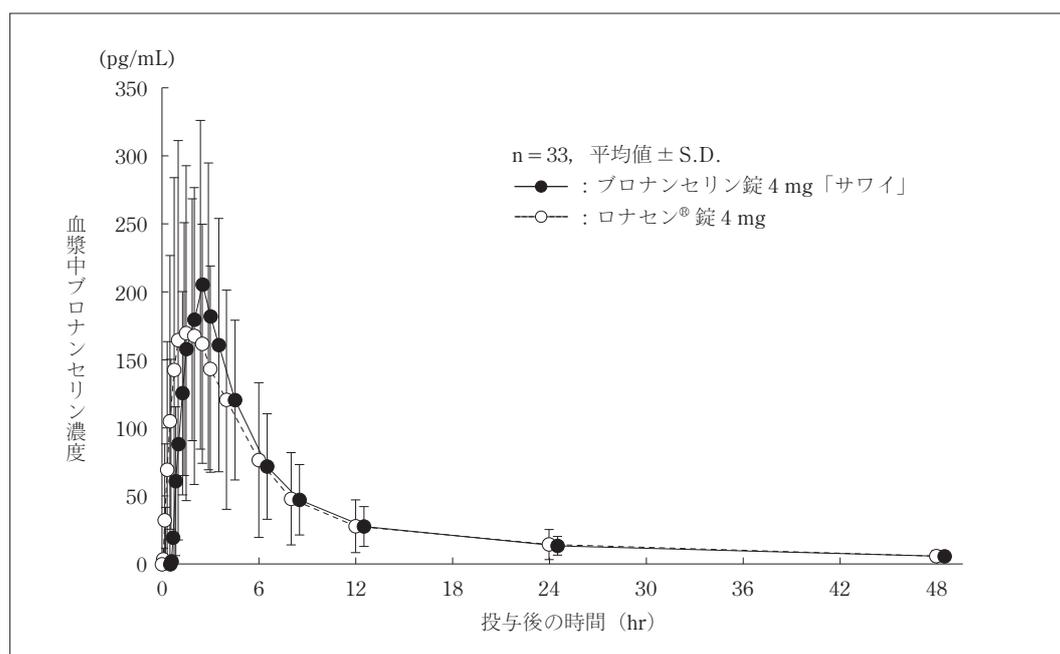


図1 4 mg錠を服用した時の血漿中プロナンセリン濃度

し、自己都合により脱落した1例を含む34例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は平均20～37歳(22.1歳)、体重は50.0～79.0 kg(平均62.6 kg)、BMIは18.5～24.9(平均21.0)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。血漿中プロナンセリン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、MRTで製剤間に有意差が認められた。AUC $_{\infty}$ 、tmaxおよびkelでは製剤間に有意差は認められなかった。

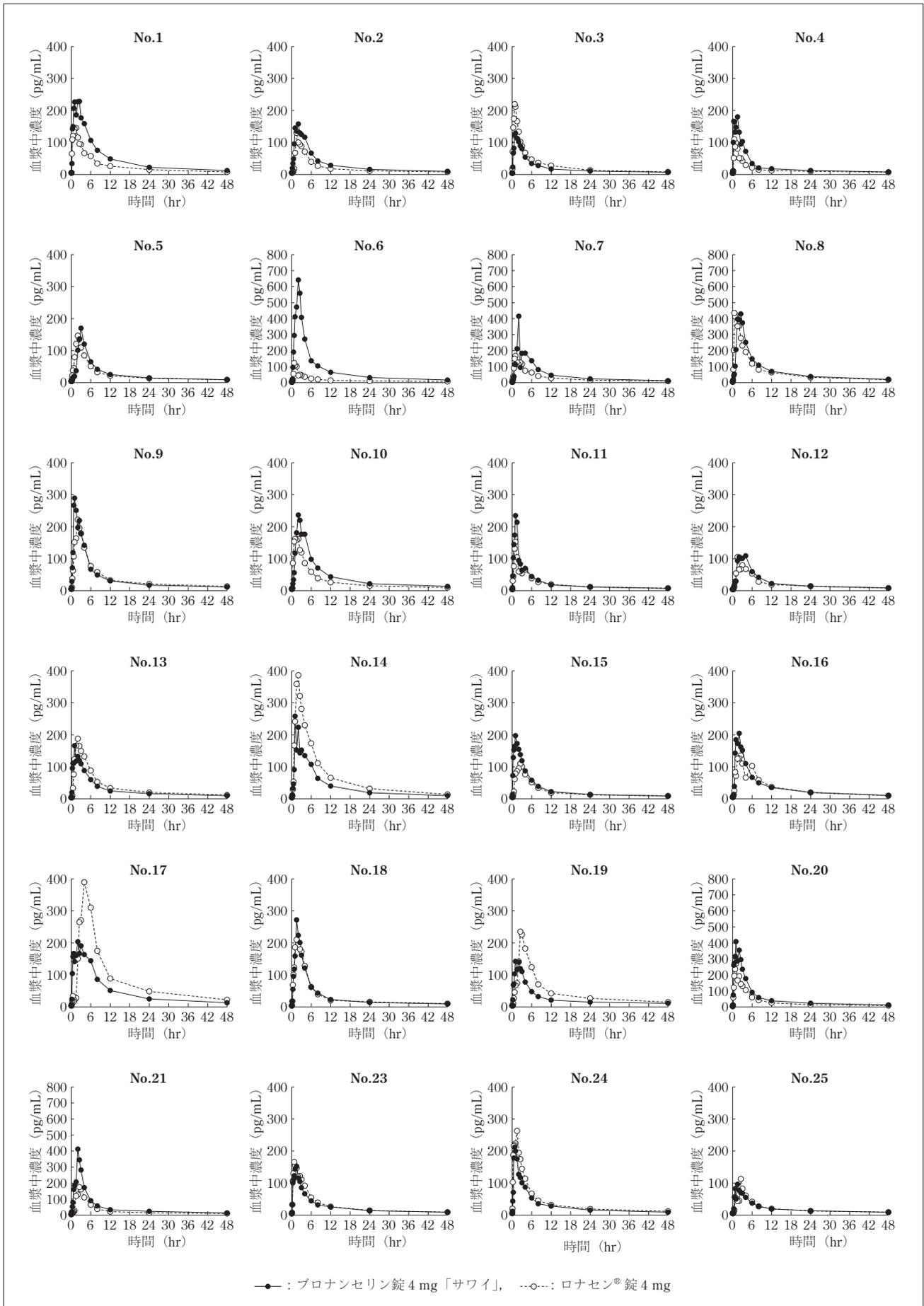


図2 4 mg 錠を服用した時の各被験者の血漿中プロナンセリン濃度 (1)

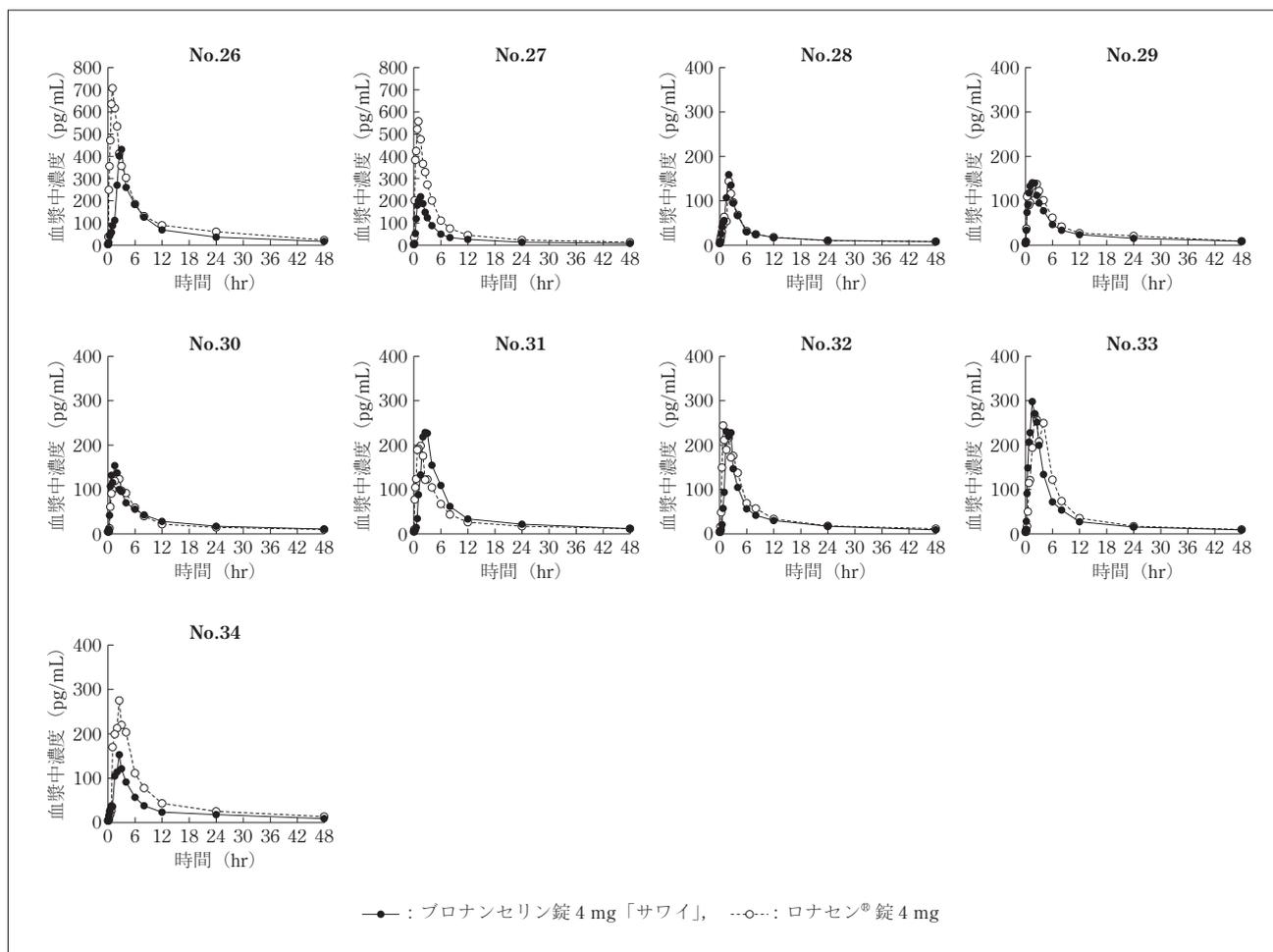


図2 4 mg 錠を服用した時の各被験者の血漿中プロナンセリン濃度 (2)

表6 4 mg 錠を服用した時の薬物動態パラメータ (n = 33, 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 _∞ (%)
プロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」	1530.76 ± 720.05	1673.66 ± 783.62	238.05 ± 120.14	1.77 ± 0.73	0.042 ± 0.006	16.82 ± 2.94	10.19 ± 1.00	91.4 ± 3.0
ロナセン®錠 4 mg	1532.17 ± 968.57	1685.10 ± 1056.85	221.51 ± 136.55	1.67 ± 0.80	0.041 ± 0.007	17.34 ± 3.09	10.51 ± 0.98	90.7 ± 2.8
分散分析結果 *	—	p = 0.5774	—	p = 0.6320	p = 0.2887	—	p = 0.0397	—

* : p < 0.05 で有意差あり

3) 生物学的同等性

血漿中プロナンセ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(0.91) ~ log(1.23) および log(0.95) ~ log(1.28) であり、AUC_t は生物学的同等性の判定基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であったが、Cmax は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲外であった。本試験は被験者数 20 名 (1 群 10 名) 以上で実施され、

両製剤の溶出挙動が類似していることから、Cmax について対数値の平均値の差を検討した結果、Cmax の対数値の平均値の差は log(1.10) であり、生物学的同等性の判定基準である log(0.90) ~ log(1.11) の範囲内であった。したがって、プロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」とロナセン®錠 4 mg は生物学的に同等であると判定された (表7)。

表7 4 mg錠を服用した時の両製剤の生物学的同等性解析結果

	対数値の平均値の差の90%信頼区間			対数値の平均値の差
	下限	-----	上限	
AUC _t	log(0.91)	-----	log(1.23)	log(1.06)
Cmax	log(0.95)	-----	log(1.28)	log(1.10)

表8 4 mg錠を服用した時の治験薬との関連性が否定されない有害事象一覧

投与薬剤	器官別大分類	有害事象 (基本語)	件数
ブロナンセリン錠4 mg「サワイ」	神経系障害	傾眠	3
ロナセン [®] 錠4 mg	神経系障害	傾眠	4

MedDRA/J Ver.20.1

4) 安全性

本治験において被験者6例に認められた、治験薬との関連性が否定されない有害事象7件を表8に示した。これらはいずれも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。なお、本治験において治験薬との関連性が否定された有害事象はなかった。

2. 8 mg錠投与試験

1) 対象被験者

治験を終了した33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34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27.6歳)、体重は52.1～75.0 kg(平均63.3 kg)、BMIは18.5～24.4(平均20.9)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9に示した。血漿中ブロナンセリン濃度は製剤間で類似し、AUC_∞、tmax、kelおよびMRTにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ブロナンセ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(0.85)～log(1.07)およびlog(0.83)～log(1.07)であり、生物学的同等性の判定基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。したがって、ブロナンセリン錠8 mg「サワイ」とロナセン[®]

錠8 mgは生物学的に同等であると判定された(表10)。

4) 安全性

本治験において被験者16例に認められた、治験薬との関連性が否定されない有害事象24件を表11に示した。これらはいずれも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。このほかに、被験者1例に背部痛1件が認められたが、投与後の姿勢によるものと考えられ、治験薬との関連性は否定された。当事象も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。

考 察

ジェネリック医薬品のブロナンセリン錠4 mg「サワイ」およびブロナンセリン錠8 mg「サワイ」について、先発医薬品であるロナセン[®]錠4 mgおよびロナセン[®]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。

ブロナンセリン錠4 mg「サワイ」の生物学的同等性試験において、両製剤のAUC_t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。両製剤のCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲外であったが、本治験は総被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似していることから、Cmaxについて対数値の平均値の差を検討した結果、log(0.90)～log(1.11)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析で、

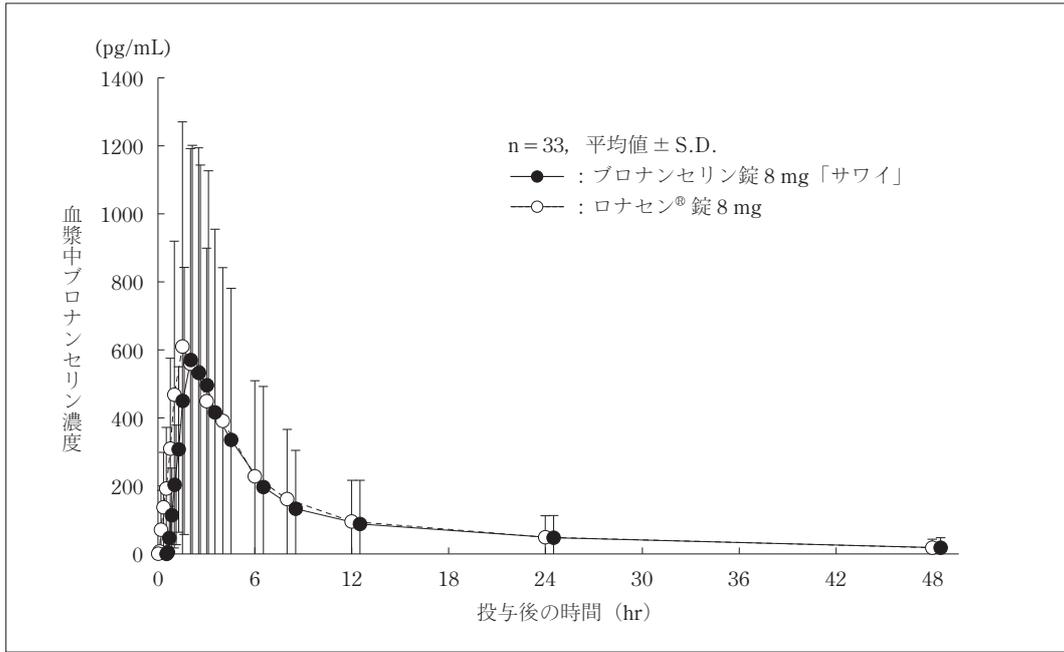


図3 8 mg 錠を服用した時の血漿中プロナンセリン濃度

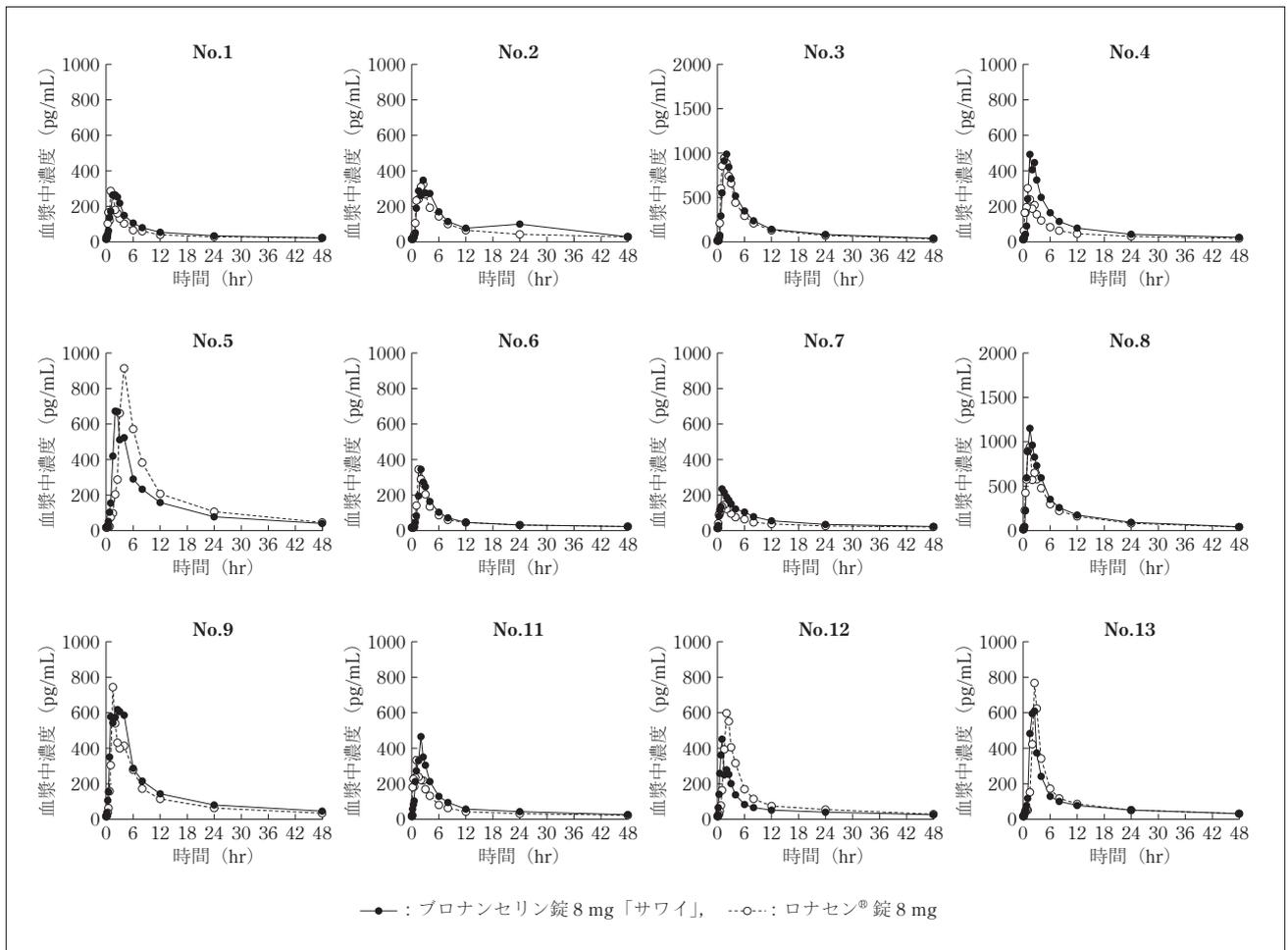


図4 8 mg 錠を服用した時の各被験者の血漿中プロナンセリン濃度 (1)

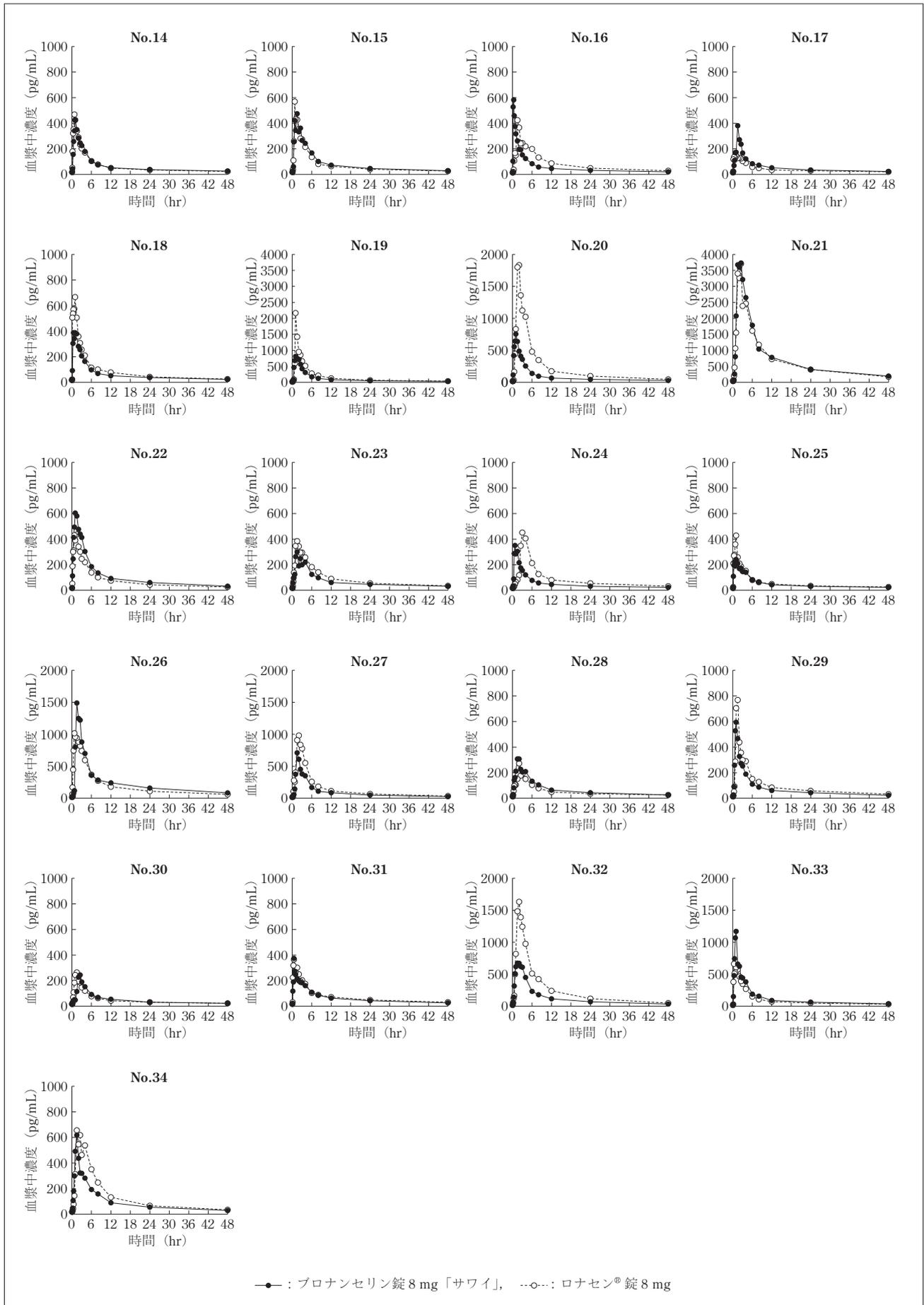


図4 8 mg 錠を服用した時の各被験者の血漿中プロナンセリン濃度 (2)

表9 8 mg 錠を服用した時の薬物動態パラメータ (n = 33, 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 _∞ (%)
ブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」	4494.58 ± 5746.67	4938.69 ± 6460.61	653.26 ± 625.65	1.47 ± 0.60	0.044 ± 0.006	15.96 ± 2.24	10.66 ± 1.27	91.9 ± 2.6
ロナセン [®] 錠 8 mg	4895.75 ± 5599.50	5322.74 ± 6158.56	747.18 ± 706.90	1.55 ± 0.76	0.044 ± 0.005	15.84 ± 1.95	10.58 ± 1.12	92.0 ± 2.3
分散分析結果 *	—	p = 0.4664	—	p = 0.6024	p = 0.7604	—	p = 0.6114	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表10 8 mg 錠を服用した時の両製剤の生物学的同等性解析結果

	対数値の平均値の差の90%信頼区間			対数値の平均値の差
	下限	-----	上限	
AUC _t	log(0.85)	-----	log(1.07)	log(0.95)
Cmax	log(0.83)	-----	log(1.07)	log(0.94)

表11 8 mg 錠を服用した時の治験薬との関連性が否定されない有害事象一覧

投与薬剤	器官別大分類	有害事象 (基本語)	件数
ブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」	神経系障害	傾眠	12
	神経系障害	アカシジア	1
ロナセン [®] 錠 8 mg	神経系障害	傾眠	9
	神経系障害	アカシジア	2

MedDRA/J Ver.20.1

MRT の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、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。

ブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」の生物学的同等性試験において、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、参考パラメータの分散分析で製剤間に有意差は認められなかった。

したがって、ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」およびブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」とロナセン[®]錠 4 mg およびロナセン[®]錠 8 mg は生物学的に同等であると判定された。また、本治験において認められた有害事象はいずれも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、ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」およびブロナンセリン錠 8 mg 「サワイ」とロナセン[®]錠 4 mg およびロナセン[®]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、ロナセン[®]錠 2 mg のジェネリック医薬品として開発されたブロナンセリン錠 2 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、ブロナンセリン錠 4 mg 「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

ブロナンセリン錠 4 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、医療法人相生会 にしくまもと病院で実施した。また、ブロナンセリン錠 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、医療法人相生会 墨田病院で実施した。

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））
-