



敗血症モデルラットを用いたデクスメトミジンの 先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性の検討

佐藤雄己¹⁾ / 後藤孝治¹⁾²⁾

Biological Equivalence of Dexmedetomidine between Bland and Generic Products in Septic Model Rats

Yuhki SATO¹⁾ / Koji GOTO¹⁾²⁾

1) Faculty of Pharmaceutical Society, Fukuyama University,
1 Sanzo, Gakuencho, Fukuyama-shi, Hiroshima 729-0292, Japan
E-mail: s-yuhki@fukuyama-u.ac.jp

2) Department of Anesthesiology, Oita Urological Hospital,
2-1-32 Nagahama-machi, Oita-shi, Oita 870-0023, Japan

● 要旨

後発医薬品は、患者の負担軽減および医療保険財政の改善に寄与することから年々普及している。しかし、注射薬については先発医薬品と後発医薬品間の薬物動態について比較検討を行った報告に乏しいのが現状である。デクスメトミジン (DEX) は集中治療領域において、高い有効性から汎用される鎮静薬であり、血中濃度が有効性と相関することが知られている。今回、DEX の先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性について正常ラットおよび敗血症モデルラットを用いて検討した。先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性を検討するために、犬やラットなど動物を使用することが一般的であるが、DEX が適用となるような集中治療を要する重症患者では臓器機能の変化が著しく鎮静薬の厳密な血中濃度管理が実施されるため、敗血症モデルなど実臨床で適用になる重症患者を想定したモデルを用いて薬物動態を検討する必要がある。今回の検討において正常ラットおよび敗血症モデルラットいずれにおいても DEX の先発医薬品と後発医薬品の薬物動態に差異はなく、同等に使用できる可能性が示唆された。

キーワード：デクスメトミジン (DEX), 後発医薬品, 生物学的同等性, 敗血症モデルラット

緒 言

後発医薬品の普及は、患者の負担軽減および医療保険財政の改善に資することなどから、厚生労働省では 2009 年 10 月に「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」¹⁾ を策定し、総合的な取り組みを開始した。2012 年 4 月の診療報酬改定にお

いて、引き続き後発医薬品の使用促進のための環境整備が行われ、さらに 2013 年 4 月には、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定された²⁾。さらに、「経済財政運営と改革の基本方針」(骨太の方針) では、2017 年に後発医薬品の数量シェアを 70%以上とするとともに、2018 年度から 2020 年度末までの間のなるべく早い時期に

1) 福山大学薬学部薬学科 (〒 729-0292 広島県福山市学園町三蔵 1)

2) 大分泌尿器科病院麻酔科

表1 調査対象としたデクスメドミジンの先発医薬品と後発医薬品の比較

		後発医薬品		先発医薬品	
		デクスメドミジン静注液「ニプロ」		プレセデックス®静注液「ファイザー」	
規格		200 µg/50 mL シリンジ	200 µg/2 mL バイアル	200 µg/50 mL シリンジ	200 µg/2 mL バイアル
薬価 (円)		1,941	1,475	3,262	3,158
貯法		室温保存			
製造承認年月日		2018年8月15日		2018年3月23日	2004年1月29日
効能・効果		1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静			
用法・用量		1.6 µg/kg/時, 10分間, 0.2~0.7 µg/kg/時 (至適鎮静レベル) 持続注入 6歳以上: 0.2 µg/kg/時, 0.2~1.0 µg/kg/時 (至適鎮静レベル) 持続注入* 修正在胎 (在胎週数+出生後週数) 45週以上6歳未満: 0.2 µg/kg/時, 0.2~1.4 µg/kg/時 (至適鎮静レベル) 持続注入* 2.6 µg/kg/時, 10分間, 0.2~0.7 µg/kg/時 (至適鎮静レベル) 持続注入			
製品の性状	pH	約4.5~7.0			
	添加物	塩化ナトリウム 450 mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量	塩化ナトリウム 18 mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量	塩化ナトリウム 450 mg	塩化ナトリウム 18 mg
	浸透圧比 (対生食)	約1.0			
性状・外観	無色の液体		無色の液体		

*: 先発品のみ適応
2022年9月1日現在

80%以上とする, 新たな数量シェア目標を掲げており³⁾, 目標に達した可能性があることが2021年1月に報告され, 後発医薬品の普及のため, 行政・医療関係者・医薬品業界など国全体で取り組む様相となっている。

後発医薬品は先発医薬品と治療学的に同等であるとする報告もあるが^{4)~6)}, 日本の後発医薬品の使用は欧米諸国と比較して進んでいない現状がある。その要因の1つに, 医療関係者の間で後発医薬品の品質や情報提供, 安定供給に対する不安が払拭されていないということが挙げられる。さらに注射薬については, 薬事承認の際に生物学的同等性試験の実施が必要条件でないため, 先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性を比較検証した報告は少ない^{7)~9)}。特に臨床で適用になる病態での先発品および後発品の同等性を検討した報告は限られている¹⁰⁾。

$\alpha 2$ 受容体作動薬であるデクスメドミジン (DEX) は集中治療領域における鎮静薬として, 高い有効性から汎用され, 血中濃度が鎮静効果と副作用と有意に相関することが知られている¹¹⁾。集中治療を要する重症患者では, 臓器機能の変化が著しいため, DEXの使用が想定される敗血症モデルなど実際に臨床で適用になる重症病態を想定して先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性検討する必要がある。DEXのように集中治療を要する重症患者で使用される鎮静薬の場合, 先発医薬品と後発医薬品

間で薬物動態に差異があれば, 治療効果に影響を与え予後に大きく影響する可能性があることから, 後発医薬品の普及のためにもそのエビデンスの構築が望まれている。そこで今回, DEXが使用される病態を想定して敗血症モデルラットを用いて, DEXの先発医薬品と後発医薬品の薬物動態を比較した。

方 法

1. 調査対象薬

DEXの先発医薬品 (プレセデックス®静注液 200 µg 「ファイザー」: ファイザー株式会社) および後発医薬品 (デクスメドミジン静注液 「ニプロ」: ニプロ株式会社) を調査対象薬とした (表1)。

2. 実験動物

Sprague-Dawley (SD) ラット (雄性, 8~10週齢, 250 g~300 g) を使用した。

3. 敗血症モデルラット作製

SDラット (n=6) にそれぞれ Lipopolysaccharide from Escherichia coli (Sigma, St. Louis, MO) 10 mg/kg を腹腔内投与し, 敗血症モデルを作製した¹²⁾。同様に SDラット (n=6) にそれぞれ生理食塩液を腹腔内投与して正常ラットとした。

3. デクスメドミジンの投与と採血

正常ラットに DEX の先発医薬品 (n=3) もしくは後発医薬品 (n=3) をそれぞれ 20 µg/kg 尾静脈投与し, 投与後 2, 5, 15, 45, 60, 120, 180, 240

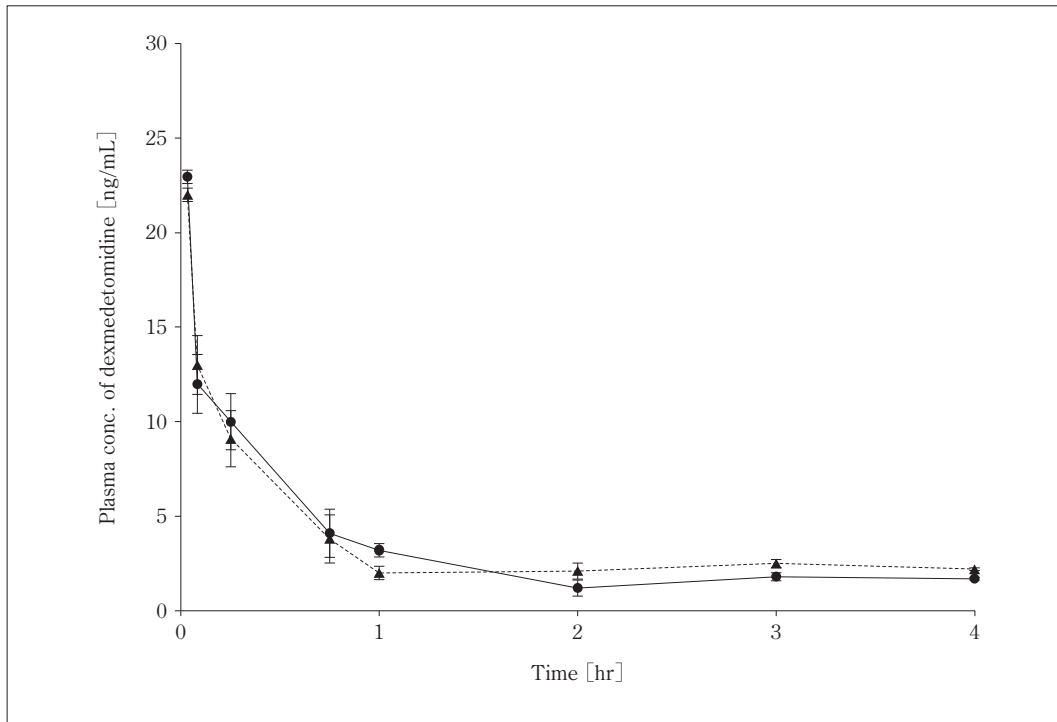


図1 正常ラット (n=3) におけるデクスメトミジンの先発医薬品 (▲, 破線) と後発医薬品 (●, 実線) の単回静脈内投与後の血漿中濃度推移

表2 デクスメトミジンの先発医薬品と後発医薬品の正常ラットにおける薬物動態パラメーターの比較

PKパラメーター	単位	後発医薬品 平均値 (n=3)	先発医薬品 平均値 (n=3)
AUC (∞)	ng/mL・hr	14.73	15.66
MRT (∞)	hr	1.66	2.08
T _{1/2}	hr	1.17	1.41
CL _{tot}	L/hr/kg	1.36	1.27
V _{dss}	L/kg	2.25	2.66

AUC (∞) : 血中薬物濃度時間曲線下面積, MRT (∞) : 平均滞留時間, T_{1/2} : 消失半減期, CL_{tot} : 全身クリアランス, V_{dss} : 分布容積

分(計8点)に頸静脈より採血した。敗血症ラットについても同様に DEX の先発医薬品 (n=3) もしくは後発医薬品 (n=3) をそれぞれ 20 μg/kg 尾静脈投与し、経時的に頸静脈より採血した。採取した血液は、2,500 rpm で10分間遠心後、血漿として使用するまで -80°C で保存した。

4. 血中デクスメトミジン濃度の測定

採取した血漿を用いて、Cuiらの方法(一部改変)¹³⁾を参考に、前処理として除蛋白法を採用し、LC-MS/MS法により DEX の血中濃度を測定した。

5. 薬物動態解析

得られた DEX の血中濃度を使用して、モーメン

ト解析法により薬物動態パラメーター [AUC (∞) : 血中薬物濃度時間曲線下面積, MRT (∞) : 平均滞留時間, T_{1/2} : 消失半減期, CL_{tot} : 全身クリアランス, V_{dss} : 分布容積] を算出し、先発医薬品と後発医薬品で比較した。

6. 利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

7. 統計処理

統計学的手法は、必要に応じて Two-way ANOVA および Wilcoxon の順位和検定を用い先発医薬品と後発医薬品で比較した。なお有意水準を 5

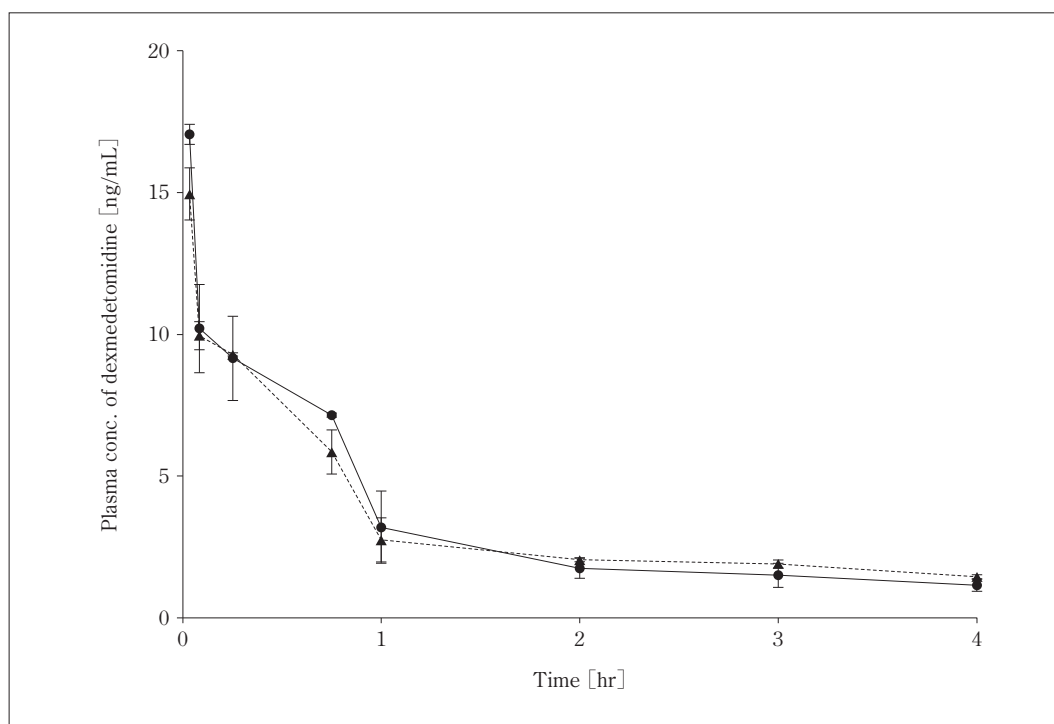


図2 敗血症ラット (n=3) におけるデクスメドトミジンの先発医薬品 (▲, 破線) と後発医薬品 (●, 実線) の単回静脈内投与後の血漿中濃度推移

表3 デクスメドトミジンの先発医薬品と後発医薬品の敗血症ラットにおける薬物動態パラメーターの比較 (平均値)

PKパラメーター	単位	後発医薬品 平均値 (n=3)	先発医薬品 平均値 (n=3)
AUC (∞)	ng/mL \cdot hr	16.77	18.70
MRT (∞)	hr	5.09	4.65
T _{1/2}	hr	1.02	1.23
CL _{tot}	L/hr/kg	1.84	1.56
V _{dss}	L/kg	2.53	2.74

AUC (∞): 血中薬物濃度時間曲線下面積, MRT (∞): 平均滞留時間, T_{1/2}: 消失半減期, CL_{tot}: 全身クリアランス, V_{dss}: 分布容積

%とした。

結 果

1. 正常ラットにおける DEX の先発医薬品と後発医薬品の単回静脈内投与後の薬物動態の比較

正常ラットに DEX の先発医薬品と後発医薬品を単回静脈内投与後の血漿中濃度推移を図1に示す。先発医薬品と後発医薬品で血中濃度に有意な差は認められなかった。主な薬物動態パラメーターを表2に示す。両群で AUC (∞), MRT (∞), T_{1/2}, CL_{tot}, V_{dss} に有意な差は認められなかった。

2. 敗血症ラットにおける DEX の先発医薬品と後発医薬品の単回静脈内投与後の薬物動態の比較

敗血症ラットに DEX の先発医薬品と後発医薬品を単回静脈内投与後の血漿中濃度推移を図2に示す。先発医薬品と後発医薬品で血中濃度に有意な差は認められなかった。主な薬物動態パラメーターを表3に示す。両群で AUC (∞), MRT (∞), T_{1/2}, CL_{tot}, V_{dss} に有意な差は認められなかった。

考 察

後発医薬品に関しては, 有効性や安全性に対する

疑問が未だ問題視されている現状がある。患者負担および医療保険財政上の観点から、後発医薬品の使用促進を進めていくためには、後発医薬品の品質に対する信頼性を向上させ、医療現場に定着させることが重要な課題となる。注射薬の後発医薬品のなかには添加物が異なる薬剤があり、予測できない効果や副作用を起こす可能性も否定できない。

本研究の対象とした DEX については、表 1 に示したように先発医薬品と後発医薬品で添加物に違いはない。今回の調査結果より、DEX の先発医薬品と後発医薬品の薬物動態について正常ラットおよび敗血症ラットともに差異は認められなかった。DEX の効果・副作用は血中濃度と相関することが報告されているため¹¹⁾、敗血症の病態においても、血中濃度に依存した効果・副作用の発現は同等である可能性が考えられた。実験に使用した各製剤は、いずれにおいても同一ロットでかつ製剤特性を検討したものと同一であったことから、ロット間の影響は少ないと考えられる。

臨床の場で DEX の使用が想定される敗血症病態においても、後発医薬品が先発医薬品と同等の薬物動態を示すことが明らかとなった。本研究は、実患者ではなく実験動物を用いた検討であるが、これまで報告されている先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性試験の結果は、健常成人や正常動物を使用して実施した報告がほとんどである^{7~9)}。しかしながら、臨床において DEX が使用される敗血症のような病態においては、血管透過性亢進し、水溶性薬物がサードスペースへ移行することや、心拍出量の増大に伴う腎血流量の増大により、腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇するなど、臓器機能の変化が著しく薬物の体内動態が変動しやすいことが想定される¹⁴⁾。このような病態下で先発医薬品と後発医薬品の薬物動態が異なると、期待する効果が得られず、予期せぬ副作用が発現する可能性も考えられる。したがって、有用な情報が不足している後発医薬品に関しては、いくつかの限界はあるものの、その限界を理解した上で本検討のように病態モデルを使用した先発医薬品と後発医薬品の薬物動態の比較を引き続き行うことは、後発医薬品の情報活動を行ううえで有用であると考えられる。特に病態モデルを使用して、先発医薬品と後発医薬品間の薬物動態を比較した報告はないため、より安価な DEX の使用増加

が予測される現状において、本調査の結果は意義深いものと考えられる。

結 論

今回検討した正常ラットおよび敗血症モデルラットずれにおいても DEX の先発医薬品と後発医薬品間で薬物動態に有意な差は認められなかった。

引 用 文 献

- 1) 厚生労働省医政局：後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて。 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>
- 2) 厚生労働省医政局：「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html>
- 3) 厚生労働省医政局：「後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用促進について」。 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kouhatsu-iyaku/
- 4) 木村康浩, 大浜 修, 土井穂波, 柴田ゆうか, 木平健治：注射用セファゾリンナトリウム製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較。医療薬学 2008; 34: 573-577.
- 5) 相宮光二, 宮川慶子, 林 誠, 長岡宏一, 阿部康治, 北 俊之：注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムにおける後発医薬品（スルバシリン静注用 1.5 g）の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討。医療薬学 2010; 36: 469-475.
- 6) 相宮光二, 宮沢憲治, 林 誠, 山谷明正, 北 俊之：注射用シプロフロキサシンにおける後発医薬品の先発医薬品に対する治療学的同等性の検討—呼吸器感染症患者を対象としたレトロスペクティブ解析による評価—。日本病院薬剤師会雑誌 2012; 48: 745-748.
- 7) 宮崎博之, 木村光宏, 渡邊芳彦：グラニセトロン点滴静注用 3 mg バッグ「NK」のイヌにおける生物学的同等性試験。医学と薬学 2006; 55: 257-262.
- 8) 宮崎博之, 木村光宏, 土井憲豪：タンデトロン注射用（プロスタグランジン E1 製剤）のウサギを用いた生物学的同等性試験。医学と薬学 2008; 59: 1023-1027.
- 9) 湯地和歌子, 湯地晃一郎, 麻生雅子, 古川泰伸, 齋藤裕美：健康成人におけ KRN321（ダルベポエチンアルファ）360 μg/mL と 120 μg/mL の生物学的同等性試験。薬理と治療 2012; 40: 965-971.
- 10) Fujii H, Iihara H, Yasuda K, Matsuura K, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y: Evaluation of efficacy and safety of generic levofolinate in patients who received colorectal cancer chemotherapy. Med Oncol 2011; 28: 488-493.
- 11) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincio MD: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000; 93:

- 382-394.
- 12) Chen HM, Shyr MH, Jan YY, Chen MF: Effects of dopexamine on regional blood flow and leukotriene production in multiple splanchnic sites in endotoxemic rats. *Hepatogastroenterology* 2006; **53**: 39-44.
- 13) Cui W, Liu Q, Xiong S, Qiao L: LC-MS/MS Method for Simultaneous Quantification of Dexmedetomidine, Dezocine, and Midazolam in Rat Plasma and Its Application to Their Pharmacokinetic Study. *J Anal Methods Chem* 2018; **2018**: 3184759.
- 14) Roberts JA, Lipman J: Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; **37**: 840-851.
-