



ペランパネル細粒 1%「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

堀 優太¹⁾／加藤智久¹⁾／佐々木啓徳¹⁾／中川美聡^{2)*}／大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のペランパネル細粒 1%「サワイ」と先発医薬品であるフィコンパ[®]細粒 1%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法による生物学的同等性試験を行った。

治験薬投与後、最終採血時点までの血漿中ペランパネル濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、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、生物学的同等性の判定基準を満たした。

本治験において認められた有害事象はいずれも軽度または中等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。

以上の結果より、ペランパネル細粒 1%「サワイ」は、フィコンパ[®]細粒 1%との生物学的同等性が検証された。

キーワード：ペランパネル、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

ペランパネルは抗てんかん剤であり、わが国ではフィコンパ[®]錠 2 mg / 4 mg およびフィコンパ[®]細粒 1% (エーザイ株式会社) が上市されている。

ペランパネル細粒 1%「サワイ」は、1 g 中にペランパネル 10.0 mg 含有する製剤で、先発医薬品であるフィコンパ[®]細粒 1%と有効成分をペランパネルとして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した。

ペランパネル細粒 1%「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に従い、フィコンパ[®]細粒 1%を対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

また、ペランパネル細粒 1%「サワイ」の服用感に関するアンケート調査を実施した。

1. 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、博多クリニック 臨床試験審査委員会 (福岡みらい病院より委託) で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2023 年 2 月から同年 5 月に福岡みらい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、ペラ

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) 医療法人相生会 福岡みらい病院 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1 治験薬

治験薬	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	ペランパネル細粒1% 「サワイ」	沢井製薬株式会社	細粒剤	1 g 中ペランパネル 10.0 mg を含有
標準製剤	フィコンパ®細粒1%	エーザイ株式会社		1 g 中ペランパネル水和物 10.4 mg (ペランパネルとして 10.0 mg) を含有

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ② 体重が50 kg以上80 kg以下の者
- ③ BMI「体重(kg) / 身長(m)」²が18.5以上25.0未満の範囲にある者(小数点第2位切り捨て)
- ④ 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 事前検診のC-SSRSベースライン評価の自殺念慮の質問項目「1. 死んでしまいたいという願望」「2. 積極的な自殺念慮」に対し、いずれかに「はい」で回答した者、または医師の問診にて自殺念慮の徴候を認めた者
- ② 事前検診のC-SSRSベースライン評価の自殺行動の質問事項に対し、1つ以上「はい」で回答した者、または医師の問診にて自殺行動の徴候を認めた者
- ③ 抜歯後の創の閉鎖が完全でない者、または口腔粘膜の疾患がある者
- ④ 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑤ 事前検診の臨床検査でALTが45 U/Lを超えた者
- ⑥ 事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者(機器自動判定を含む)
- ⑦ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者(虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑧ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑨ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑩ 第Ⅰ期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者(健康食品の臨床試験は第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑪ 第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内に200 mLまたは12週間以内に400 mLを超えるような採血(献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑫ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑬ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

表3 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
20	フィコンパ®細粒1%	42日間以上	ペランパネル細粒1% 「サワイ」
20	ペランパネル細粒1% 「サワイ」		フィコンパ®細粒1%

ンパネルに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準(表2)を満たした志願者の中から、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

表4 治験スケジュール表

検査項目 / 時期		事前 検診		第Ⅰ期 / 第Ⅱ期																																			
		来 院	入院日 (入院1日目)	投与日 (入院2日目)																入院 3日目	入院 4日目	入院 5日目	退院日 (入院6日目)	来 院	来 院	糞 (最終観察日)													
投薬後経過日数		—	— 1	0																1	2	3	4	7	10	14													
時刻		—	—	—	7:00	9:00	9:10	9:20	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	9:00	13:00	19:00	9:00	—	9:00	9:00	9:00								
投薬後経過時間 (hr)		—	—	—	0	0.17	0.33	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	-	12	24	-	-	48	-	-	72	-	-	96	—	168	240	336						
治験薬投与					●																																		
薬物動態用採血				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●		●		●		●		●		●	●	●							
検査項目	自覚症状・他覚所見			←																												→							
	医師の診察	●		●								●								●		●		●		●		●		●	●	●							
	身体所見	●																																					
	C-SSRS 評価	●		●																							●		●	●	●								
	生理学的検査 (血圧・脈拍数・体温)	●	●※1	●									●								●		●		●		●		●	●	●	●							
	12誘導心電図	●		●																								●				●							
	臨床検査	血液学的検査・血液生化学検査・尿検査	●	●																									●			●							
臨床検査	免疫学的検査・尿中薬物検査	●																																					
	SARS-CoV-2 検査		●※2																																				
食事				●											●				●		●	●	●	●	●	●	●	●											

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 觀察檢查項目

診 察	医師の診察
自殺関連事象の評価	コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）
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，CRP
尿検査（中間尿とした）	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 *	梅毒検査（RPR 法，TP 抗体法），HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査 *	アンフェタミン類，バルビツール酸類，ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬， 大麻，モルヒネ系麻薬，フェンシクリジン，三環系抗うつ剤， メチレンジオキシメタンフェタミン，オキシコドン類，プロポキシフェン類
SARS-CoV-2 PCR 検査	

*：事前検診のみで実施した。

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40例を1群20例の2群に無作為に割

り付けた。休薬期間は42日間以上とした(表3)。

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 時間以上の絶食下で、ペランパネル細粒 1%「サワイ」またはフィコン

表6 被験者の背景 (n = 40)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平 均 値	26.5	169.6	60.6	21.0
S. D.	7.5	5.0	6.0	2.0
最 大 値	42	179.5	74.6	24.5
最 小 値	20	159.2	50.1	18.5

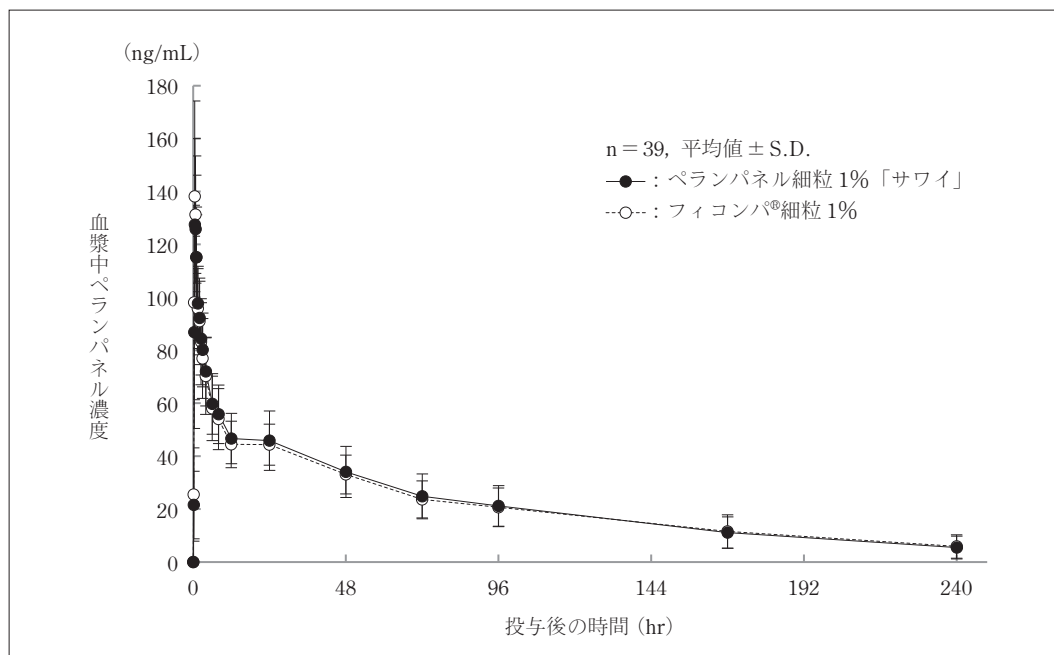


図1 血漿中ペランパネル濃度

パ®細粒 1% 0.4 g (ペランパネル 4.0 mg) を水 200 mL とともに服用させた。

治験薬投与前 1 時間と投与後 2 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、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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 4) に従い、各観察検査 (表 5) 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 0.17 (10 分), 0.33 (20 分), 0.5 (30 分), 0.75 (45 分), 1, 1.5, 2, 2.5,

3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 168 および 240 時間 (合計 20 時点) の血漿中ペランパネル濃度を LC/MS 法で測定した。

7) 統計解析

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、両製剤の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 および 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 (イーピーエス株式会社) 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

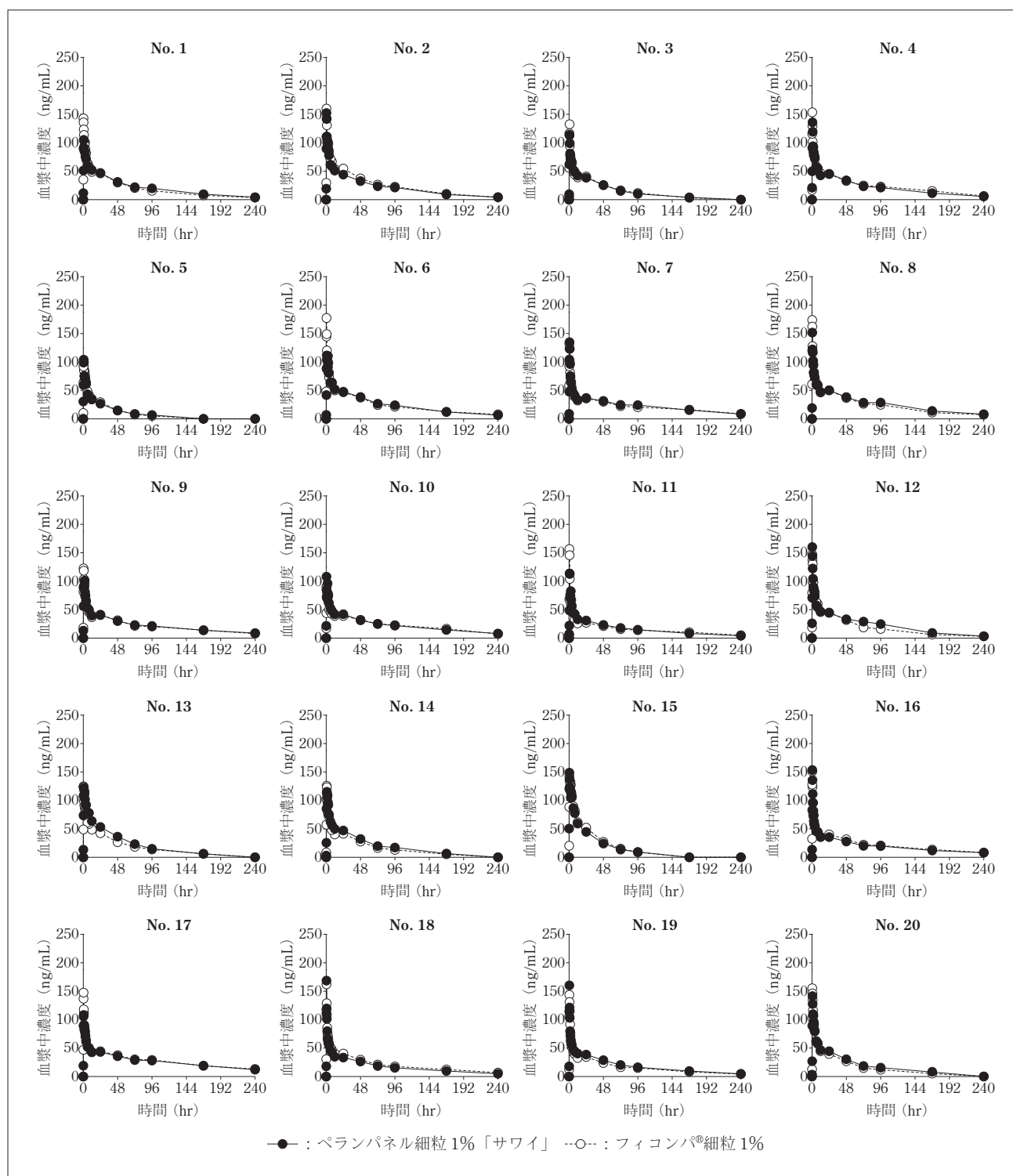


図2 各被験者の血漿中ペランパネル濃度 (1)

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名(1群10名)以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば、両製剤は生物学的に同等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、生理学的検査において異常が認められた場合、臨床検査において異常変動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(関連ありまたは関連なし)を判定することとした。な

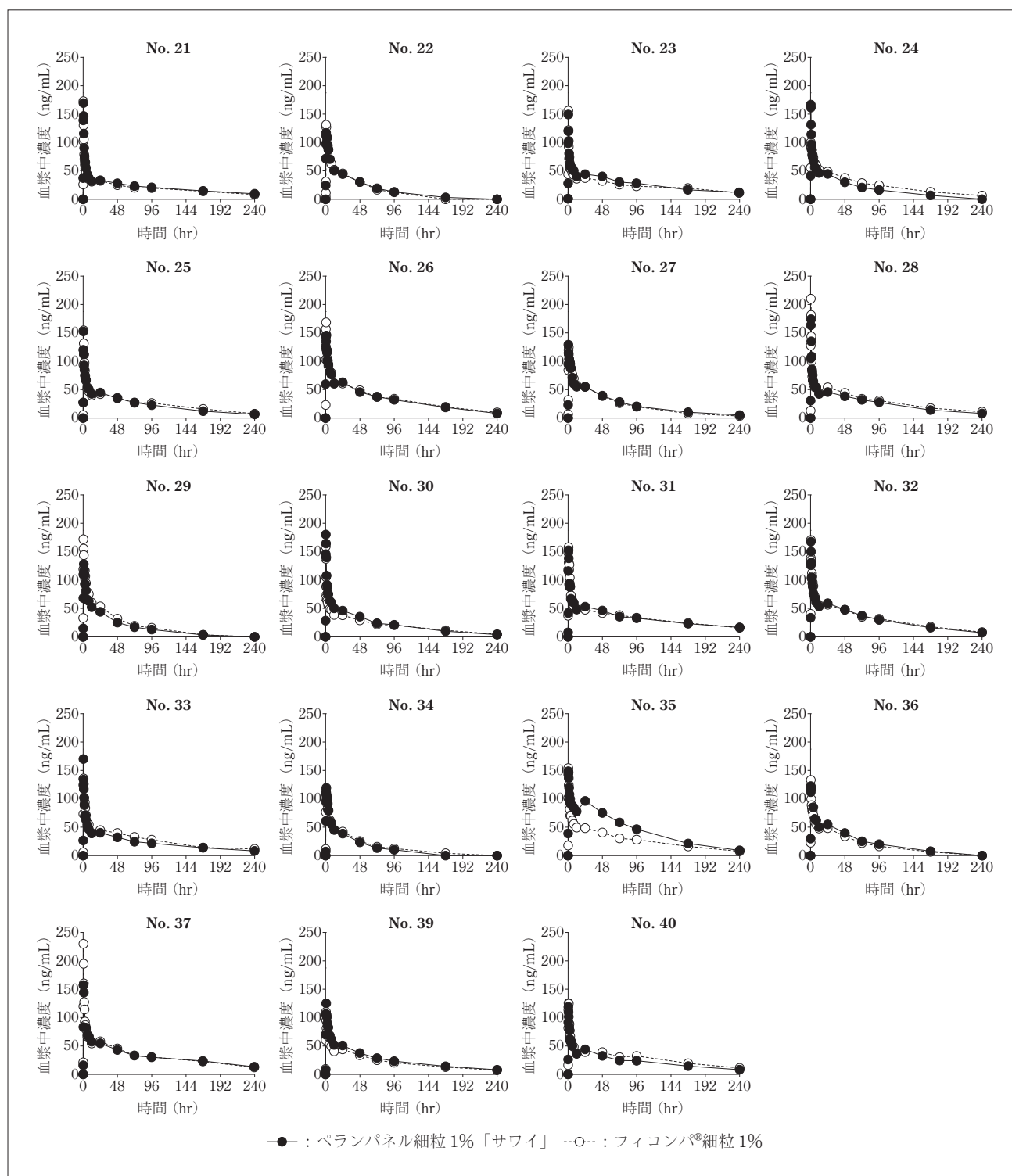


図2 各被験者の血漿中ペランパネル濃度 (2)

お、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

2. 試験結果

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた

40例を安全性の評価対象とし、治験を完了した39例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ペランパネル濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パ

表7 薬物動態パラメータ (n = 39, 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 _∞ (%)
ペランパネル細粒 1% 「サワイ」	5339.71 ± 1515.84	6164.56 ± 2023.13	138.55 ± 23.11	0.68 ± 0.28	0.010 ± 0.004	77.35 ± 28.45	70.16 ± 15.30	88.2 ± 7.4
フィコンパ [®] 細粒 1%	5254.30 ± 1349.62	6138.92 ± 1935.50	146.48 ± 28.18	0.57 ± 0.15	0.010 ± 0.005	80.62 ± 28.38	71.50 ± 16.59	87.4 ± 7.6
分散分析結果 *	—	p = 0.8572	—	p = 0.0388	p = 0.0885	—	p = 0.3145	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表8 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(0.98) ~ log(1.05)	log(0.90) ~ log(1.00)
対数値の平均値の差	log(1.01)	log(0.95)

表9-1 有害事象の発現状況 (すべての有害事象)

投与薬剤		ペランパネル細粒 1% 「サワイ」	フィコンパ [®] 細粒 1%
評価例数		40	40
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	傾眠	35 (87.5%)	33 (82.5%)
臨床検査	C-反応性蛋白増加	2 (5.0%)	1 (2.5%)
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	1 (2.5%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	0 (0.0%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1 (2.5%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	手皮膚炎	0 (0.0%)	1 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	0 (0.0%)	1 (2.5%)
合計		35 (87.5%)	36 (90.0%)

MedDRA/J Ver.26.1

表9-2 有害事象の発現状況 (治験薬との関連ありの有害事象)

投与薬剤		ペランパネル細粒 1% 「サワイ」	フィコンパ [®] 細粒 1%
評価例数		40	40
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	傾眠	35 (87.5%)	33 (82.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	0 (0.0%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1 (2.5%)	0 (0.0%)
合計		35 (87.5%)	34 (85.0%)

MedDRA/J Ver.26.1

表 10 服用感調査項目

調査項目	NRS (0～10)
① 飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい
② お薬の苦味	苦い～苦くない
③ お薬の味	悪い～良い
④ 服用後の後味	気になる～気にならない
⑤ 粉っぽさ	粉っぽい～感じない
⑥ ざらつき感	気になる～気にならない
⑦ お薬の甘み	気になる～気にならない

表 11 服用感調査結果 (NRS, n = 40, 平均値 ± S.D.)

調査項目	ペランパネル細粒 1% 「サワイ」
① 飲みやすさ	9.3 ± 1.1
② お薬の苦味	8.9 ± 2.2
③ お薬の味	8.1 ± 1.9
④ 服用後の後味	9.3 ± 1.4
⑤ 粉っぽさ	7.6 ± 2.4
⑥ ざらつき感	9.1 ± 1.9
⑦ お薬の甘み	8.6 ± 1.6

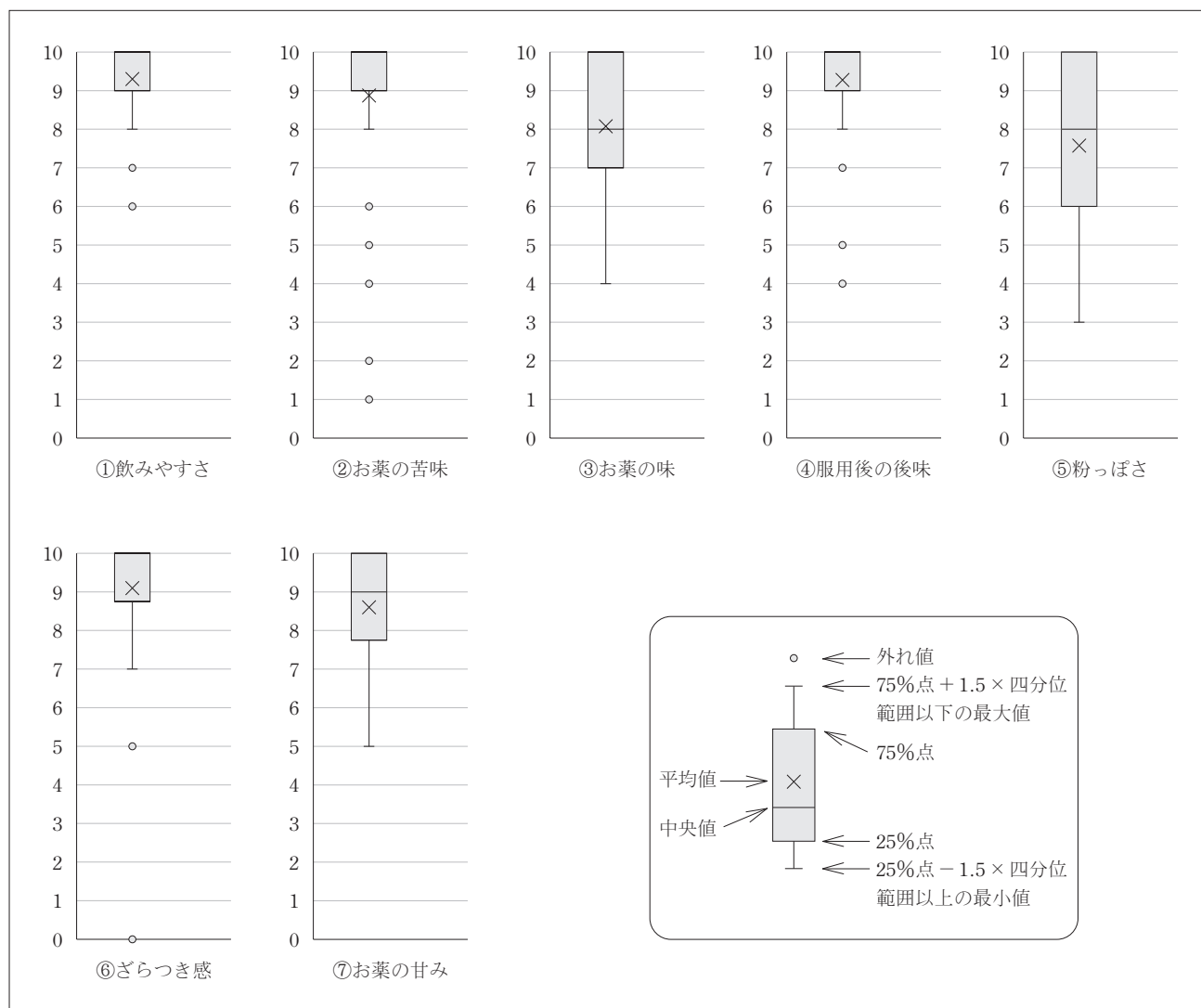


図 3 ペランパネル細粒 1%「サワイ」の服用感調査結果 (NRS, n = 40, 箱ひげ図)

ラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表 7 に示した。

血漿中ペランパネル濃度は製剤間で類似した推移を示した。tmax で製剤間に有意差が認められたが、AUC_∞、MRT および kel において有意差は認めら

れなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ペランパネル濃度より求めた両製剤の AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間はそれぞれ log(0.98)～log(1.05) および log

(0.90)~log(1.00)であり、いずれも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、ペランパネル細粒1%「サワイ」とフィコンパ®細粒1%は、生物学的に同等であると判定された(表8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団40例のうち39例に77件の有害事象が発現した。有害事象の発現状況を表9-1および表9-2に示した。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、傾眠(38例68件)、C-反応性蛋白増加(3例3件)、上咽頭炎、インフルエンザ、熱感、異常感、手皮膚炎、そう痒性皮疹(各1例1件)であり、いずれも軽度または中等度で回復または軽快が確認された。傾眠、熱感および異常感は治験薬との関連性は関連ありと判断された。それ以外の有害事象は治験薬との関連性は関連なしと判断された。

3. 服用感調査

1) 対象および方法

治験薬の投与を受けた40例を対象にペランパネル細粒1%「サワイ」の服用感に関するアンケート調査を実施した。

表10に示す調査項目について、Numeric Rating Scale(NRS)を用いた。各服用感調査項目を11段階に分け、服用時に感じた印象がどの段階に位置するかを被験者が選択した(例:「飲みやすさ」の場合、0:飲みにくい~10:飲みやすい)。選択された段階の数字をそのままNRSスコアとし、その平均値および標準偏差を求めた。

2) 結果

服用感調査のNRSスコアの結果を表11および図3に示した。

考察および結論

ジェネリック医薬品のペランパネル細粒1%「サ

ワイ」について、先発医薬品であるフィコンパ®細粒1%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法による生物学的同等性試験を行った。

その結果、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、両製剤の生物学的同等性が検証された。なお、参考パラメータの分散分析において、t_{max}で製剤間に有意差が認められたが、t_{max}の平均値の差は0.11時間(約7分)であった。本製剤は作用発現時間の差が臨床的有用性に影響を与えない製剤であり、临床上その差は問題にならないと考えられるため、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において製剤間に有意差は認められなかった。

また、本治験で認められた有害事象はいずれも軽度または中等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、ペランパネル細粒1%「サワイ」はフィコンパ®細粒1%と生物学的に同等であり、かつ臨床使用において安全性に特段の問題はないものと考えられた。

利益相反

ペランパネル細粒1%「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 福岡みらい病院で実施した。

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,平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)〕