

# エスエーワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 の 癌患者における生物学的同等性試験

野坂俊壽<sup>1)※</sup> 林政澤<sup>1)</sup> 矢部信成<sup>2)</sup> 村井信二<sup>2)</sup>  
 梶川昌二<sup>3)</sup> 廣木忠行<sup>4)</sup> 福本晃雄<sup>4)</sup> 峯孝志<sup>5)</sup>  
 蔭山典男<sup>6)</sup> 大西一嘉<sup>7)</sup> 長嶋浩貴<sup>8)※※</sup> 鎌谷直之<sup>9)※※</sup>  
 嶋田 顕<sup>10)※※</sup> 大西明弘<sup>11)※※※</sup>

## 要 旨

新規ジェネリック医薬品のエスエーワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 と、先発医薬品であるティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 との生物学的同等性を検証した。

はじめに、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup> で定める溶出試験を行い、両製剤の溶出挙動が類似性の判定基準に適合することを確認した。

次に、癌患者を対象に絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー試験を行った。テガフル、ギメラシル、オテラシルおよびフルオロウラシルの血漿中濃度を測定し、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<sub>0-48</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)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、いずれの有効成分も「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。したがって、エスエーワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 とティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 は生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験では被験者4例に9件の副作用が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、エスエーワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 は、ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 と治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード** : テガフル, ギメラシル, フルオロウラシル, オテラシル, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 癌患者

- 1) 公益財団法人柏市医療公社 柏市立柏病院 外科 2) 医療法人財団 荻窪病院 外科  
 3) 諏訪赤十字病院 第一消化器外科 4) 医療法人アプライドバイオファーマテック 久留米臨床薬理クリニック  
 5) 久留米大学医学部附属病院 集学治療センター  
 6) 社会福祉法人 宇治病院 外科〔現 社会医療法人 岡本病院(財団) 第二岡本総合病院 乳腺外科〕  
 7) 社会福祉法人 宇治病院 外科(現 医療法人社団石鏡会 田辺中央病院 外科)  
 8) 公益財団法人ライフ・エクステンション研究所附属 柳橋病院 循環器内科/臨床試験センター  
 9) 独立行政法人 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター(現 東京女子医科大学)  
 10) 昭和大学横浜市北部病院 内科 11) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 内科学/臨床検査医学, 中央検査部  
 ※: 治験調整医師, ※※: 効果安全性評価委員, ※※※: 医学専門家

## はじめに

ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25(大鵬薬品工業株式会社)は、テガフル、ギメラシルおよびオテラシルカリウムを1:0.4:1の割合で含有する経口抗悪性腫瘍剤である。テガフルは体内で代謝されてフルオロウラシルに変換され、DNA 生合成阻害に基づく抗腫瘍効果を発現する。ギメラシルはフルオロウラシルの分解経路における律速酵素を可逆的に拮抗阻害し、血中のフルオロウラシル濃度を上昇させる。オテラシルカリウムは消化管に高濃度に分布し、フルオロウラシルのリン酸化酵素を可逆的に拮抗阻害して、消化管毒性を有する代謝物の生成を抑制する。これら3成分を配合することにより、フルオロウラシルの効果を高め、副作用を軽減することができると考えられている。

エスエーワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 は、1カプセル中にテガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg を含有する配合カプセル剤で、先発医薬品であるティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 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で開発された。

今回、エスエーワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 とティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 の治療学的同等性を保証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>に従って、溶出試験ならびに生物学的同等性試験を実施した。

## I 対象と方法

### 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. 溶出試験

試験製剤と標準製剤の各有効成分について12ベッセルで溶出試験を行い、平均溶出率を算出した。試験条件は表2に示す通りとし、いずれもパドル法で実施した。

## 3. 生物学的同等性試験

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た。2011年2月から10月の間に、表3に示す実施医療機関および治験責任医師の下で実施した。

### 1) 治験デザイン

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、休薬期間は7日間以上とした(表4)。

### 2) 被験者の選定・登録

本剤は抗悪性腫瘍薬であるため、倫理上・安全上の観点から健康成人への投与は妥当でないと考え、ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 に適応のある癌患者のうち、20歳以上75歳未満の者を対象とした。選択基準・除外基準(表5, 6)に従って被験者を選定し、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て、文書による同意を得た。

治験依頼者および実施医療機関から独立した被験者登録センターで被験者を登録し、A, Bの2群に無作為に割り付けた。予定被験者数を20例として順次割り付け、20例の治験が終了した時点で新たな被験者の同意取得を中止した。なお、既に同意を取得していた被験者については、治験を継続した。

### 3) 投与方法

治験薬投与前の諸検査で問題のなかった被験者に対し、10時間以上の絶食下、治験薬2カプセルを水150mLとともに投与した。治験薬投与後4時間は絶食とした。

### 4) 被験者の管理

第I期および第II期の治験薬投与前日から投与後48時間の諸検査終了時まで、被験者を実施医療機関に入院させ、投与前後の飲食や姿勢を管理した。

### 5) 併用療法

第I期治験薬投与前より治験終了時まで、他の抗癌剤の併用、ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 との併用禁忌または併用注意に該当する薬剤・療法の併用、CYP2A6で代謝される薬剤の併用、ならびに

表1 治験薬

治験薬名		製造販売元	ロット番号	成分・組成
試験製剤	エスエーワン <sup>®</sup> 配合カプセル T25	沢井製薬株式会社	651K2S0301	1カプセル中、テガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg を含有
標準製剤	ティーエスワン <sup>®</sup> 配合カプセル T25	大鵬薬品工業株式会社	9D96A	

表2 溶出試験結果

回転数 (rpm)		50				100
試験液		pH 1.2	pH 5.5	pH 6.8	水	pH 6.8
判定時間 (min)		15	15	15	15	15
テガフル	溶出率の差 (試験製剤－標準製剤)	2.4 (101.2－98.8)	－2.7 (97.7－100.4)	－0.4 (99.3－99.7)	1.6 (99.4－97.8)	1.3 (101.9－100.6)
	判定基準*	平均85%以上または差が±15%以内				
	判定	適合				
ギメラシル	溶出率の差 (試験製剤－標準製剤)	4.0 (101.5－97.5)	1.5 (100.6－99.1)	4.1 (101.3－97.2)	4.5 (100.0－95.5)	1.2 (101.2－100.0)
	判定基準*	平均85%以上または差が±15%以内				
	判定	適合				
オテラシル カリウム	溶出率の差 (試験製剤－標準製剤)	1.0 (101.9－100.9)	0.1 (102.1－102.0)	－1.0 (98.9－99.9)	4.2 (100.3－96.1)	－0.6 (99.3－99.9)
	判定基準*	平均85%以上または差が±15%以内				
	判定	適合				

\* : 溶出挙動の類似性の判定基準(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」より)

表3 治験実施体制

実施医療機関	治験責任医師
公益財団法人柏市医療公社 柏市立柏病院	外科科長・手術室室長 林 政澤
医療法人財団 荻窪病院	外科医長 矢部信成
諏訪赤十字病院	第一消化器外科・病院長補佐 梶川昌二
医療法人アプライドバイオファーマテック	所長 廣木忠行
久留米臨床薬理クリニック	所長 福本晃雄
社会福祉法人 宇治病院	外科・院長 蔭山典男

(所属および職名は実施当時のもの)

表4 治験デザイン

群	第 I 期	休薬期間	第 II 期
A	ティーエスワン <sup>®</sup> 配合カプセル T25	7日間 以上	エスエーワン <sup>®</sup> 配合カプセル T25
B	エスエーワン <sup>®</sup> 配合カプセル T25		ティーエスワン <sup>®</sup> 配合カプセル T25

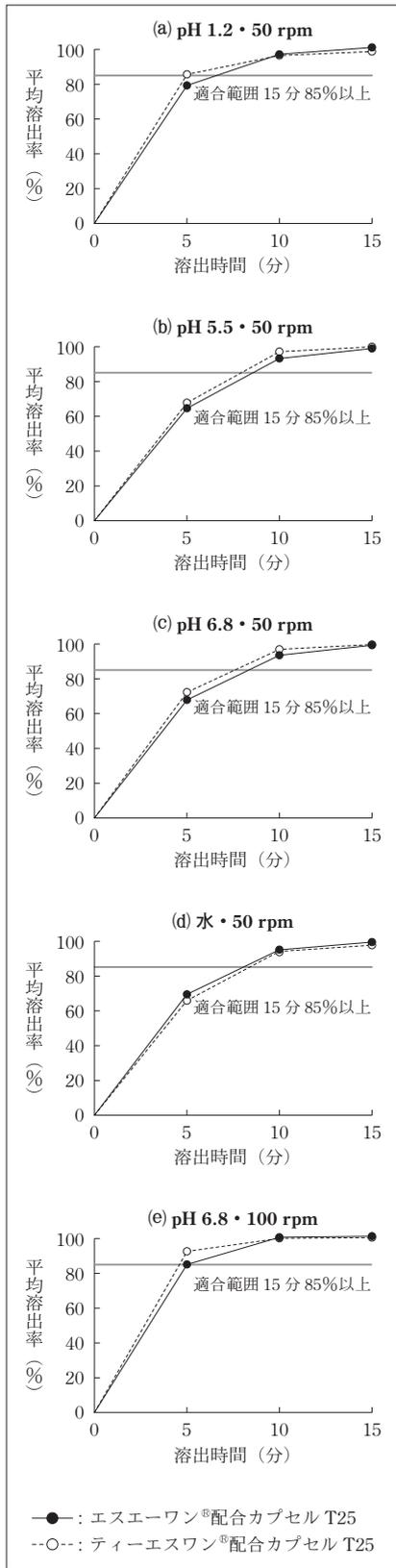


図1 テガファルの平均溶出率

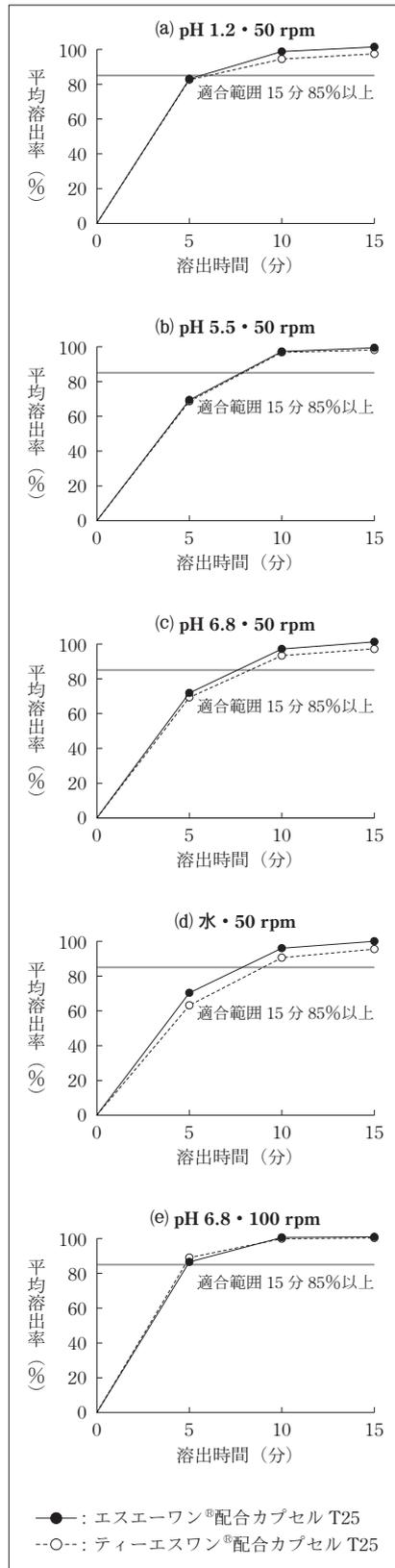


図2 ギメラシルの平均溶出率

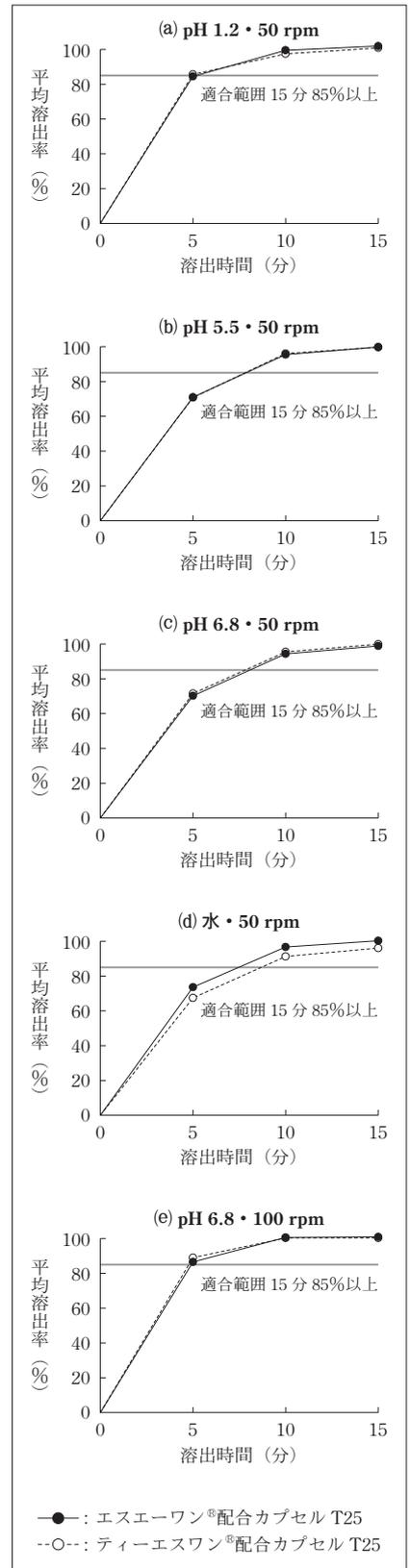


図3 オテラシルの平均溶出率

表5 選択基準・除外基準

選択基準	<p>① 本治験の被験者となることについて本人より文書での同意が得られている患者</p> <p>② ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 の適応を有している患者</p> <p>③ 経口投与可能な患者</p> <p>④ 体表面積(BSA)が 1.25 m<sup>2</sup> 以上の患者</p> <p>⑤ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者</p> <p>⑥ 事前検診時のデータにより、以下の骨髄・肝・腎機能を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血色素量：9.0 g/dL 以上</li> <li>・好中球数：1500/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・血小板数：10.0×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・総ビリルビン：施設基準値上限の3倍以下</li> <li>・AST(GOT)・ALT(GPT)・ALP：施設基準値上限の2.5倍以下</li> <li>・クレアチニン：1.0 mg/dL 以下</li> </ul> <p>⑦ 治験薬投与前 15 日以内に輸血を行っていない患者</p> <p>⑧ ECOG PS(表6)が 0～2 である患者</p> <p>⑨ 事前検診実施日から 60 日以上生存が期待される患者</p> <p>⑩ 治験期間中、治験薬投与前日より投与後 48 時間は入院が可能な患者</p>
除外基準	<p>① ティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセル T25 の投与禁忌に該当する患者</p> <p>② 胃切除(胃部分切除, 胃全摘)を施行した患者</p> <p>③ 治験薬投与前 4 週間以内に他の臨床試験に参加した患者</p> <p>④ 治験薬投与前 4 週間以内に施行された手術の影響が持ち越された患者</p> <p>⑤ 治験薬投与前 1 週間以内に抗癌剤療法を受けた患者</p> <p>⑥ 治験薬投与前 6 週間以内に広範囲の放射線治療を受けた患者(例：骨髄の 30%以上すなわち骨盤全体または脊髄の半分)</p> <p>⑦ 脳転移を有する又は臨床的な症状から脳転移が疑われる患者</p> <p>⑧ 活動性の感染症を有する患者(感染症に起因する 38℃以上の発熱を認める症例等)</p> <p>⑨ 重篤な(入院加療を要する)合併症(腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎, 肺線維症, コントロールが困難な糖尿病, 心不全, 心筋梗塞, 狭心症, 癌心膜炎, 腎不全, 肝不全, 精神疾患, 脳血管障害, 輸血を必要とする潰瘍等)を有する患者</p> <p>⑩ ドレーンによる体腔液排除を要する胸水, 腹水及び心嚢液貯留患者</p> <p>⑪ 広範な骨転移を有する患者</p> <p>⑫ 下痢(水様便)のある患者</p> <p>⑬ 治験期間中避妊することに同意しない患者</p> <p>⑭ 妊婦または授乳婦[妊娠の可能性のある女性(閉経前の女性又は閉経後 1 年未満の女性)に対しては、十分に問診するとともに、事前検診時に妊娠検査を実施し、陰性であることを確認する]。</p> <p>⑮ フェニトイン, ワルファリン, フルシトシン, アロプリノール, イドクスウリジン, ロイコボリン, ジピリダモール, レフルノミド及びレトロゾールの投与を受けている患者</p> <p>⑯ 同時活動性の重複癌を有する患者</p> <p>⑰ 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p>

表6 ECOG Performance Status Score

Score	定 義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

表7 治験スケジュール表

試 験 日	入 院 日 (投与前日)		入 院 2 日 目 (投与日)											入 院 3 日 目			入 院 4 日 目 (退院日)		事後検診 (第Ⅱ期投与7日後)	
	—	—	~8:00	9:00	9:20	9:40	10:00	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	9:00	13:00	19:00	9:00	—		
時 刻	—	—																		—
経過時間(hr)	—	—	—	0	0.33	0.67	1	2	3	4	6	8	10	24	—	—	48	—	—	
治験薬投与				○																
薬物動態用採血			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				○		
自覚症状および他覚所見			←																→	
医師の診察			○							○				○			○			○
生理学的検査			○							○				○			○			○
心機能検査			○											○			○			○
臨床検査			○											○			○			○
食 事		○										○		○	○	○				

輸血を禁止した。一方、合併症の治療を目的とした薬剤のうち上記に該当しないものは、用法・用量を変更せず併用できることとした。

#### 6) 観察検査項目・時期

治験スケジュール表に従い、各観察検査を実施した(表7, 8)。第Ⅰ期と第Ⅱ期の観察検査項目および時期は同一とした。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。

#### 7) 血漿中薬物濃度測定

テガフル、ギメラシル、オテラシルおよびフルオロウラシルの血漿中濃度をLC/MS法で測定した。採血ポイントはティーエスワン<sup>®</sup>配合カプセルT25のインタビューフォーム<sup>2)</sup>を参考に、治験薬投

与前、投与後0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24 および48時間の合計12時点とした。採血後、直ちに4℃, 3000rpmで10分間の遠心分離を行い、血漿を保存容器に分取し、血漿中薬物濃度測定時まで-80℃以下で凍結保存した。

#### 8) 統計解析

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、生物学的同等性の主要評価項目は、未変化体であるテガフル、ギメラシルおよびオテラシルの血漿中濃度とした。一方、本剤の抗腫瘍効果はフルオロウラシルが担っていることから、血漿中フルオロウラシル濃度を副次評価項目とした。

各有効成分について、試験製剤と標準製剤の投与後48時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

表8 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
心機能検査	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, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像(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(GOT), ALT(GPT), LD(LDH), 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, $\gamma$ -GT( $\gamma$ -GTP), CK(CPK), アミラーゼ, 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, カルシウム, 総コレステロール, 中性脂肪, グルコース
尿 検 査	糖定性, 蛋白定性, ウロビリノーゲン定性
免疫学的検査*	HBs 抗原, 梅毒血清反応(RPR 法, TP 抗体法), HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
妊娠検査*	(妊娠の可能性のある女性のみ)

\*: 事前検診で実施した

(AUC<sub>t</sub>)および最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)の対数値の平均値の差の90%信頼区間をそれぞれ算出した。また, 参考パラメータとしてAUC<sub>∞</sub>, MRTおよびkelの対数値, 並びにt<sub>max</sub>の実数値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。なお, 統計解析にはBESTS(株式会社CACエクシケア)を用いた。

#### 9) 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」に従い, 各有効成分について, 試験製剤と標準製剤のAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>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, 総被験者数20例(1群10例)以上で実施され, 両製剤の溶出挙動が類似している場合には, 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と判定することとした。

#### 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, 心機能検査または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。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

また, 本治験では効果安全性評価委員会を設置し, 重篤な有害事象が発現した場合に, 治験の継続

の適否や治験実施計画書の変更について審議を受けることとした。

## II 結 果

### 1. 溶出試験

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を表2に, 平均溶出曲線を図1~3に示した。いずれの成分についても, 両製剤の溶出挙動は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の類似性の判定基準に適合した。

### 2. 生物学的同等性試験

#### 1) 対象被験者

被験者背景を表9に示した。23例が組み入れられ, 1例が治験実施計画書からの逸脱のため中止された。治験を終了した22例を薬物動態の評価対象とし, 中止例を含む23例を安全性の評価対象とした。被験者23例の年齢は47~74歳(平均64.2歳), 体重は43.8~103.2kg(平均62.7kg), 体表面積は1.41~2.09m<sup>2</sup>(平均1.62m<sup>2</sup>)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中薬物濃度推移を図4, 6, 8, 10, 各被験者の血漿中薬物濃度推移を図5, 7, 9, 11, 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10~13に示した。

分散分析の結果, テガフルのAUC<sub>∞</sub>, MRT, ギメラシルのkel, およびフルオロウラシルのAUC<sub>∞</sub>で製剤間に有意差が認められた。テガフル, ギメラシルおよびフルオロウラシルのその他の参考パラメータ, ならびにオテラシルのすべて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。

### 3) 生物学的同等性

テガフル、ギメラシルおよびフルオロウラシルのAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。一方、オテラシルのAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であった。

本治験は総被験者数20例(1群10例)以上で実施

され、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していることから、オテラシルのAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差を評価した。その結果、「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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。

したがって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された(表14)。

表9 被験者背景

被験者背景		例数	被験者背景		例数
性別	男	16	原疾患	結腸・直腸癌	18
	女	7		手術不能または再発乳癌	5
年齢	40歳代	2	Stage	I	0
	50歳代	2		II	5
	60歳代	14		III	11
	70歳代	5		IV	7
体表面積	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	5	併用薬	なし	5
	1.5 m <sup>2</sup> 以上	18		あり	18
PS	0	22			
	1	1			
	2	0			

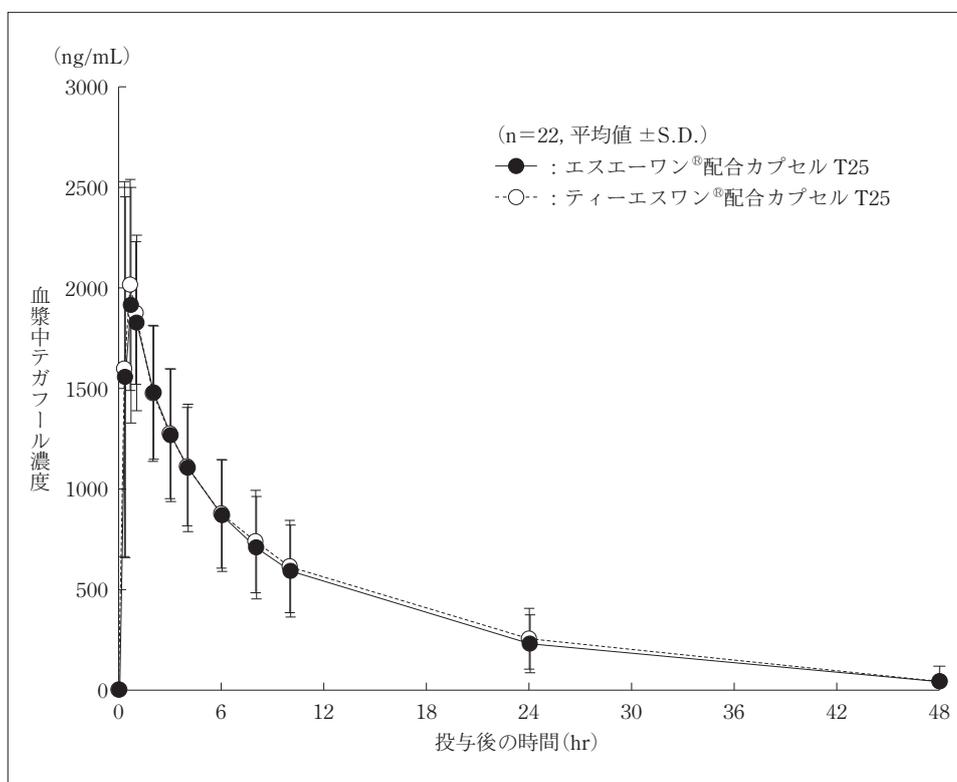


図4 血漿中テガフル濃度

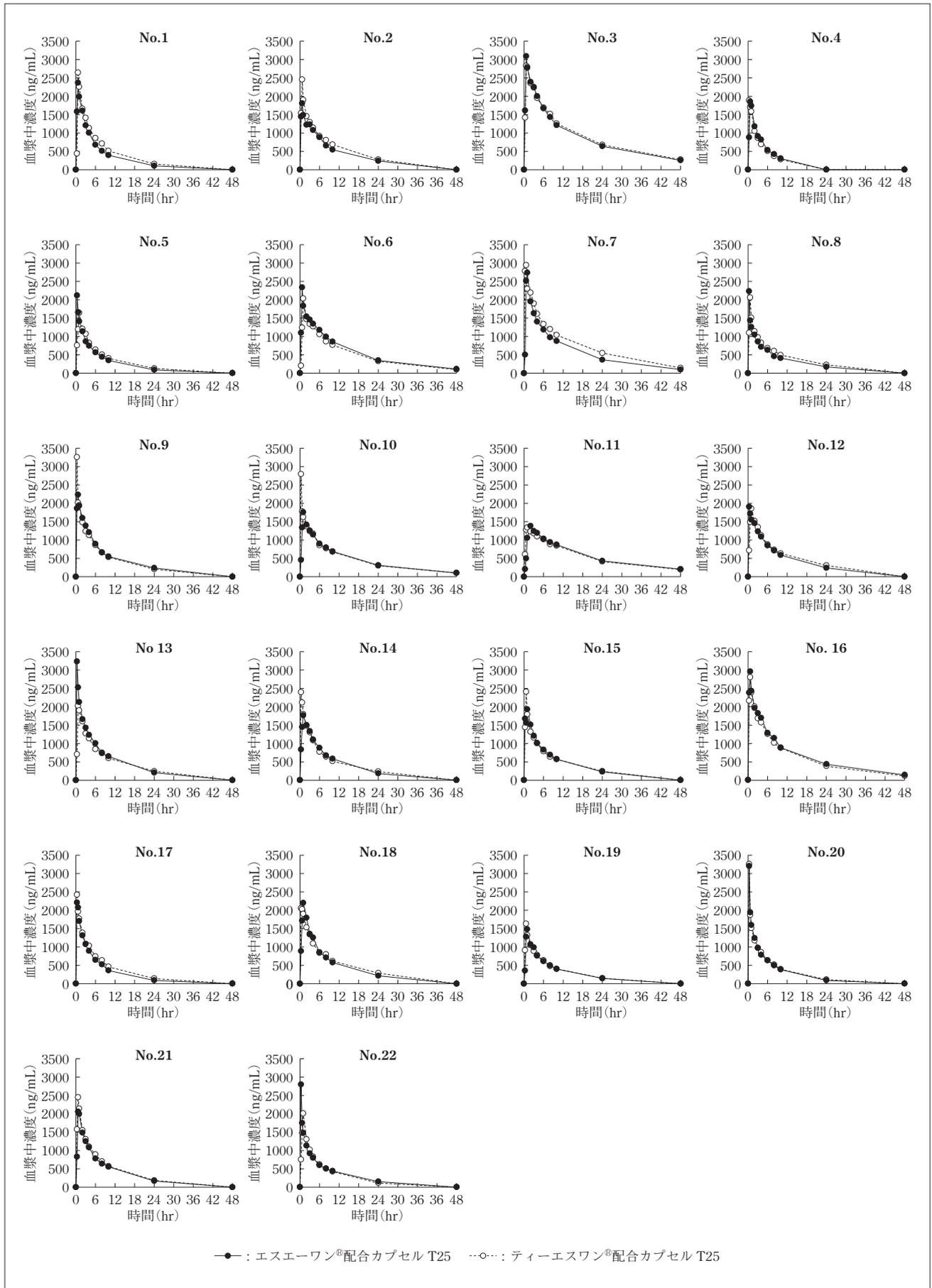


図5 各被験者の血漿中テガフル濃度

表10 テガフルの薬物動態パラメータ (n = 22, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
試験製剤	19511.8 ± 7610.4	20592.6 ± 9172.9	2253.7 ± 538.0	0.71 ± 0.39	0.074 ± 0.024	10.27 ± 3.32	10.10 ± 2.53	96.5 ± 4.8
標準製剤	20356.2 ± 7815.8	21625.8 ± 9419.3	2323.4 ± 522.0	0.64 ± 0.25	0.071 ± 0.025	10.71 ± 3.23	10.41 ± 2.42	95.8 ± 4.8
分散分析結果*	—	p=0.0373	—	p=0.4604	p=0.1045	—	p=0.0319	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

表11 ギメラシルの薬物動態パラメータ (n = 22, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
試験製剤	1647.12 ± 264.61	1557.99 ± 248.57	461.01 ± 123.62	1.08 ± 0.47	0.286 ± 0.045	2.49 ± 0.41	3.90 ± 0.61	105.7 ± 1.1
標準製剤	1654.69 ± 297.03	1567.07 ± 285.85	481.59 ± 120.81	0.96 ± 0.28	0.273 ± 0.037	2.58 ± 0.35	3.87 ± 0.42	105.7 ± 0.8
分散分析結果*	—	p=0.9293	—	p=0.3020	p=0.0459	—	p=0.8854	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

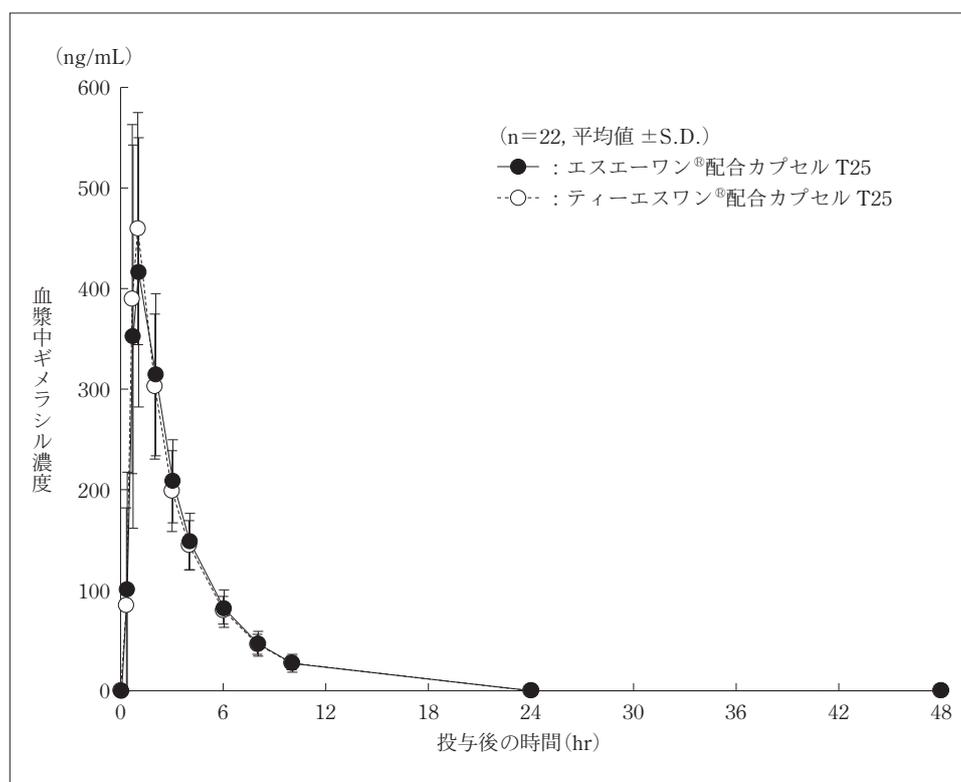


図6 血漿中ギメラシル濃度

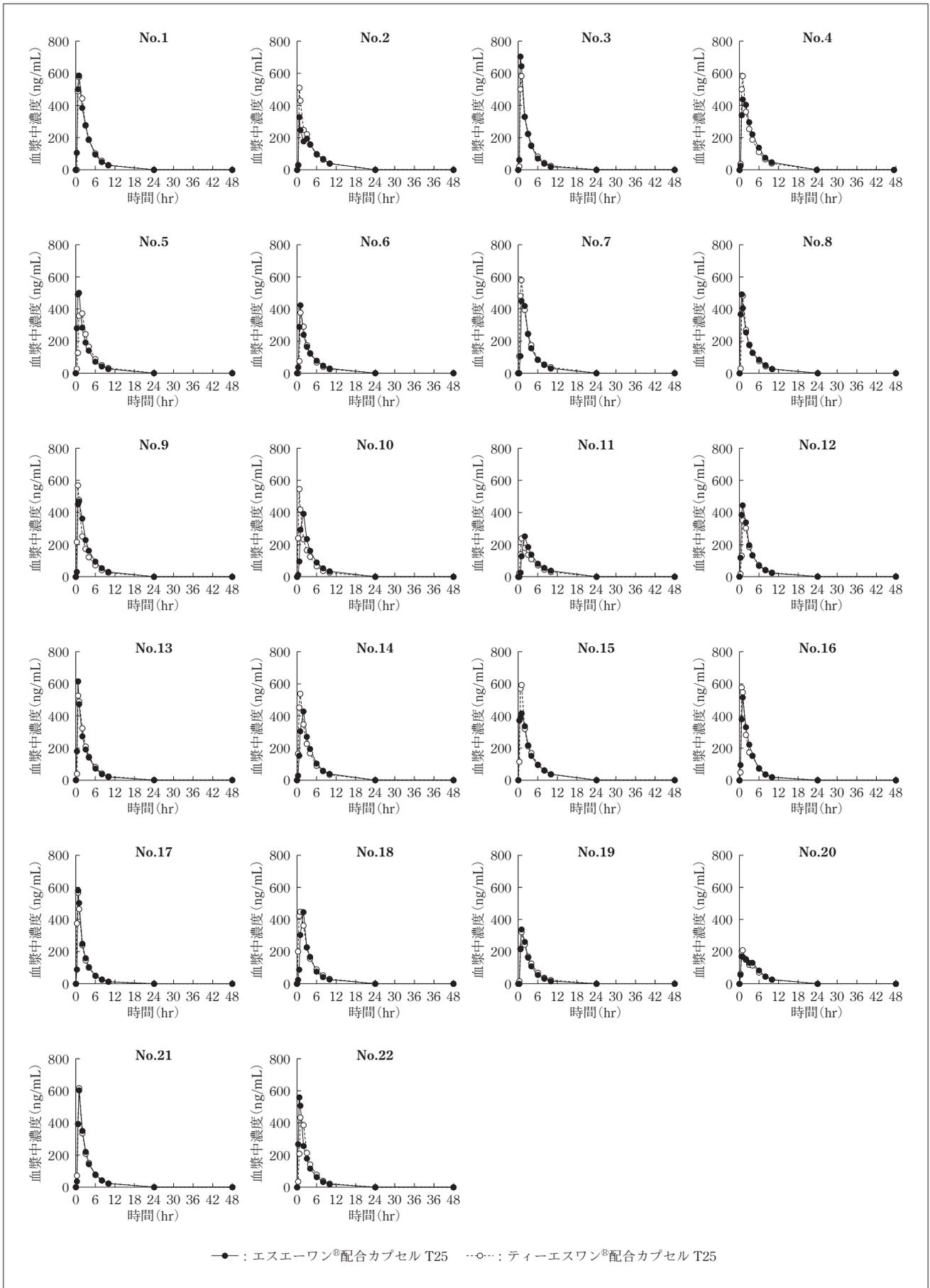


図7 各被験者の血漿中ギメラシル濃度

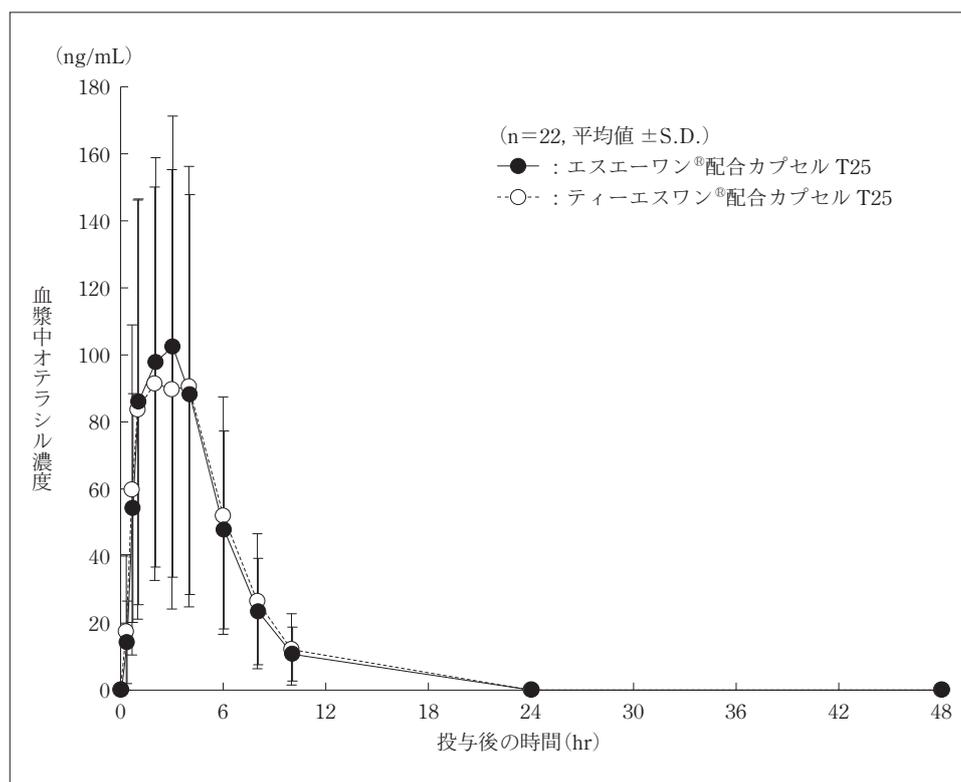


図8 血漿中オテラシル濃度

表12 オテラシルの薬物動態パラメータ (n = 22, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
試験製剤	640.35 ± 369.86	599.43 ± 342.84	118.58 ± 70.25	2.49 ± 1.13	0.396 ± 0.101	1.89 ± 0.62	4.40 ± 0.96	104.7 ± 9.6
標準製剤	652.07 ± 434.35	617.89 ± 401.67	112.39 ± 76.70	2.85 ± 1.57	0.370 ± 0.064	1.93 ± 0.35	4.51 ± 0.91	104.9 ± 6.8
分散分析結果*	—	p=0.9587	—	p=0.4107	p=0.4031	—	p=0.5011	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

## 4) 安全性

被験者4例に9件の副作用が認められた。程度はいずれも軽度で、回復または軽快が確認された(表15)。その他に、治験薬投与後の臨床検査で基準値から逸脱する例が散見されたが、いずれも臨床的に問題のないことを治験責任医師または治験分担医師が確認した。

効果安全性評価委員会の審議を要する重篤な有害事象は発現しなかった。

## 考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のエ

スエーワン®配合カプセル T25 について、先発医薬品であるティーエスワン®配合カプセル T25 との生物学的同等性を検証した。

はじめに、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」で定める溶出試験を行い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似性の判定基準に適合することを確認した。

次に、ティーエスワン®配合カプセル T25 に適応のある癌患者を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行い、テガフル、ギメラシル、オテラシルおよびフルオロウラシルの血漿中濃度から求めたパラメータを用いて試験製剤と標準製剤の生物学的同

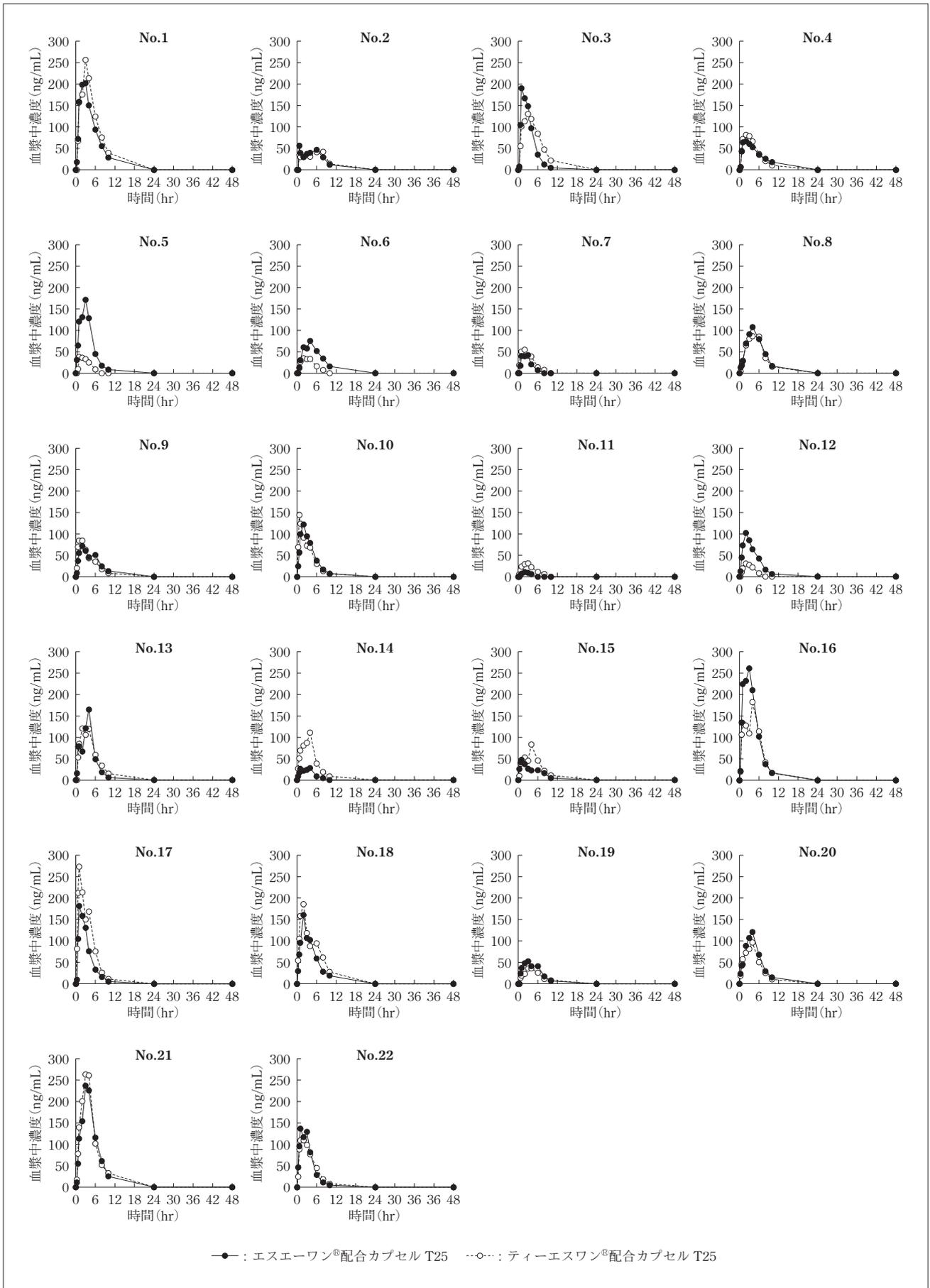


図9 各被験者の血漿中オテラシル濃度

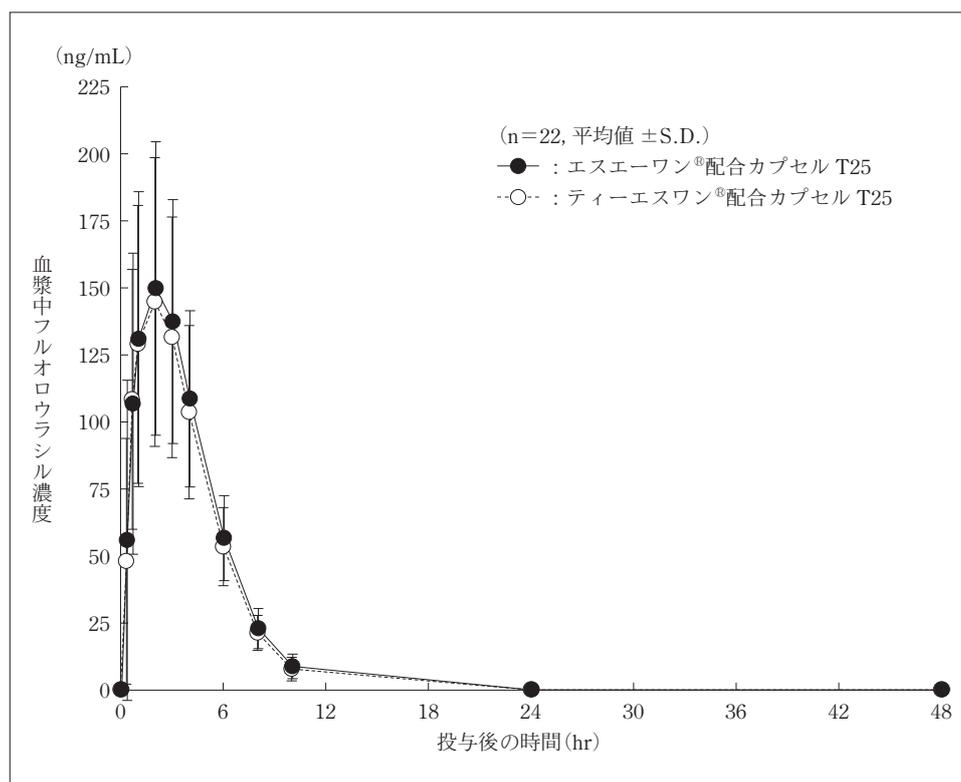


図 10 血漿中フルオロウラシル濃度

表 13 フルオロウラシルの薬物動態パラメータ (n = 22, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
試験製剤	819.79 ± 224.38	781.85 ± 219.49	153.18 ± 54.73	1.95 ± 0.83	0.458 ± 0.091	1.59 ± 0.41	4.02 ± 0.78	105.1 ± 3.5
標準製剤	780.53 ± 227.25	747.54 ± 221.67	148.03 ± 54.60	1.94 ± 0.79	0.453 ± 0.076	1.58 ± 0.32	3.95 ± 0.66	104.8 ± 3.8
分散分析結果*	—	p=0.0105	—	p=0.9202	p=0.7743	—	p=0.4558	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

等性を評価した。その結果、テガフル、ギメラシルおよびフルオロウラシルの AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。一方、オテラシルの AUC<sub>t</sub> および Cmax は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲外であったが、本治験は 20 例 (1 群 10 例) で実施され、両製剤の溶出挙動が類似していることから、対数値の平均値の差を評価した。その結果、log(0.90) ~ log(1.11) の範囲内にあり、生物学的同等性の判定基準に適合した。また、テガフルの AUC<sub>∞</sub>、MRT、ギメラシルの kel、およびフルオロウラシルの AUC<sub>∞</sub> で製剤間に有意差が認められた

が、これらは、検出力が非常に高かったためにわずかな差が有意な差として検出されたものであり、両製剤の治療効果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。テガフル、ギメラシルおよびフルオロウラシルのその他の参考パラメータ、ならびにオテラシルのすべて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、エスエーワン®配合カプセル T25 とティーエスワン®配合カプセル T25 は生物学的に同等であると判定された。

本治験では被験者 23 例中 4 例に 9 件の副作用が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確

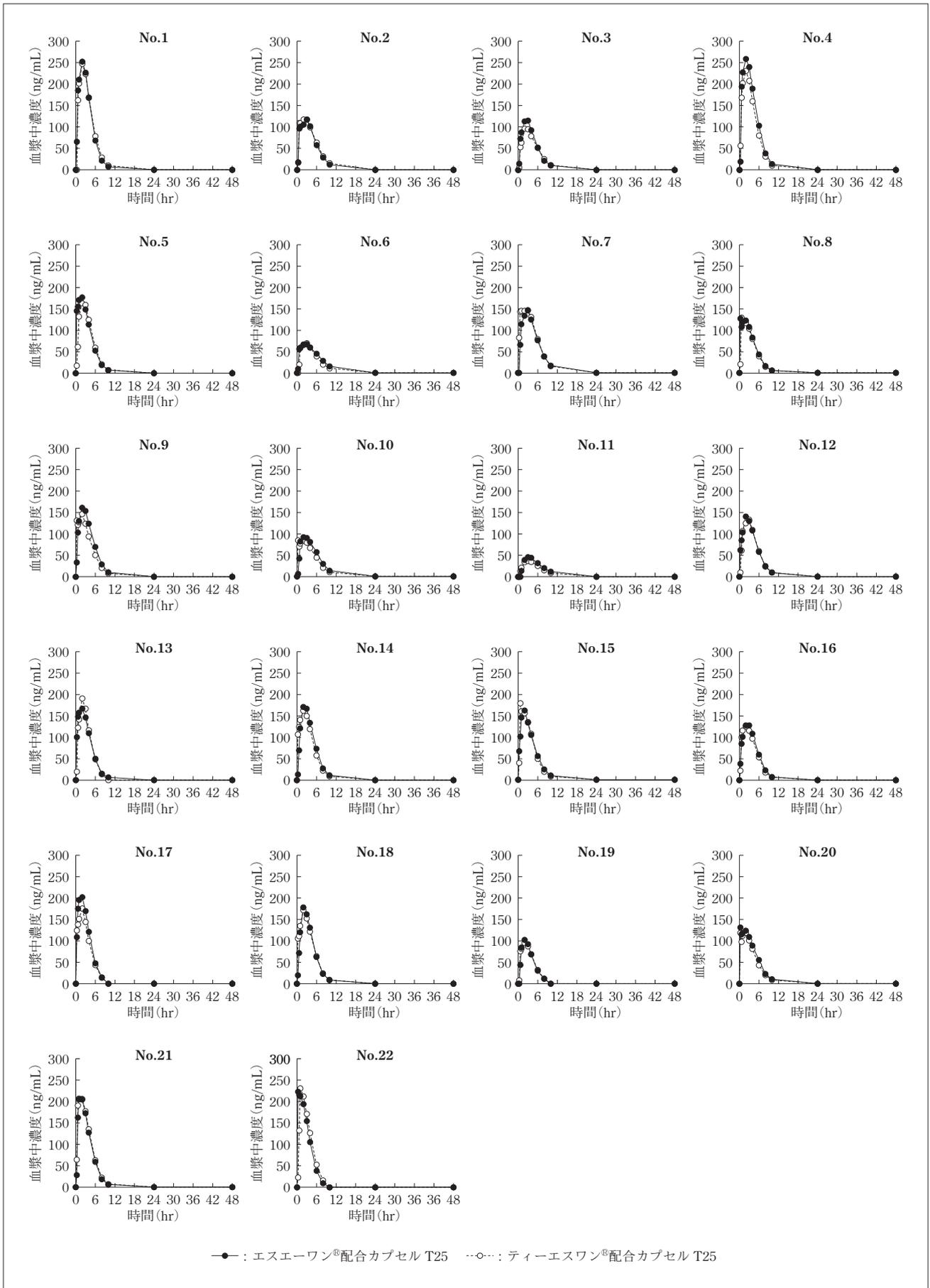


図 11 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度

表 14 両製剤の生物学的同等性解析

		対数値の 平均値の差**	対数値の平均値の差の90%信頼区間*		
			下限	----	上限
テガフル	AUC <sub>t</sub>	log(0.96)	log(0.92)	----	log(0.99)
	Cmax	log(0.97)	log(0.89)	----	log(1.05)
ギメラシル	AUC <sub>t</sub>	log(1.00)	log(0.97)	----	log(1.03)
	Cmax	log(0.95)	log(0.88)	----	log(1.03)
オテラシル	AUC <sub>t</sub>	log(0.99)	log(0.76)	----	log(1.30)
	Cmax	log(1.06)	log(0.83)	----	log(1.34)
フルオロウラシル	AUC <sub>t</sub>	log(1.06)	log(1.03)	----	log(1.09)
	Cmax	log(1.04)	log(1.01)	----	log(1.08)

\* : 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

\*\* : log(0.90)～log(1.11)の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

[総被験者数20例(1群10例)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似している場合]

表 15 副作用一覧

被験者番号	副作用	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
4	嘔吐 下痢	軽度	標準製剤	回復	関連あるかもしれない
		軽度	標準製剤	回復	関連あるかもしれない
6	不整脈 頭痛 胸やけ	軽度	標準製剤	回復	関連あるかもしれない
		軽度	標準製剤	回復	関連あるかもしれない
		軽度	標準製剤	回復	関連あるかもしれない
15	AST上昇 ALT上昇	軽度	標準製剤	軽快	関連あるかもしれない
		軽度	標準製剤	軽快	関連あるかもしれない
17	アミラーゼ上昇 アミラーゼ上昇	軽度	試験製剤	回復	おそらく関連あり
		軽度	標準製剤	回復	おそらく関連あり

認されており、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、エスエーワン®配合カプセル T25 は、ティーエスワン®配合カプセル T25 と治療学的に同等であることが確認された。

なお、テガフル相当量として20 mgを含有する製剤であるエスエーワン®配合カプセル T20 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」に定める溶出試験により、エスエーワン®配合カプセル T25 との生物学的同等

性が確認され、製造販売承認を取得した。

#### 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号および平成18年11月24日薬食審査発第1124004号にて一部改正)〕
- 2) ティーエスワン®配合カプセル T25 インタビューフォーム