

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「杏林」の 生物学的同等性試験

高野和彦¹⁾ 井窪万里子²⁾ 吉村美也子³⁾
永井瑞穂³⁾ 砂田真智子³⁾ 竹内文和³⁾

緒言

フェキソフェナジン塩酸塩はヒスタミン_{H₁}受容体拮抗作用だけでなく、各種ケミカルメディエーター遊離抑制作用、炎症性サイトカイン遊離抑制作用、好酸球遊走抑制作用などを示すアレルギー性疾患治療剤であり、非臨床試験において、脳へ移行しにくく、中枢抑制作用が弱いことが示されている。

本薬剤は、成人の「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹」に対する効果に加え、「アトピー性皮膚炎、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症」に対し、明らかなそう痒抑制効果が認められている。さらに、小児の「アレルギー性鼻炎」及び「皮膚疾患に伴うそう痒」についても有用性が認められたことから、成人と同じ効能・効果で、適応拡大がなされ、臨床において汎用されている¹⁾。

フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「杏林」は、1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg を含有する楕円形のフィルムコーティング錠であり、

先発医薬品であるアレグラ[®]錠 60 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である。

今回、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「杏林」(試験製剤)とアレグラ[®]錠 60 mg (標準製剤)の生物学的同等性を検証するにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾(以下、ガイドライン)に従って、日本人健康成人男性志願者を対象に生物学的同等性試験を計画した。

I. 治験薬

使用した治験薬を表1に示した。試験製剤は実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているアレグラ[®]錠 60 mg の3ロットについて、ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示した1ロットを選択した。また、表2に示した試験条件で溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件にお

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg 「杏林」	アレグラ [®] 錠 60 mg
製造番号	P1501	OD292A
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	サノフィ株式会社
1錠中の有効成分	フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を含有する	

キーワード：フェキソフェナジン塩酸塩錠，生物学的同等性試験，日本人健康成人男性，血漿中濃度，ジェネリック医薬品

1) 医療法人北武会 北都内科クリニック (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表2 溶出試験条件

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準	判定	類似性
50	① pH 1.2 (溶出試験第1液)	基準 A	適合 適合	類似
	② pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)			
	③ pH 6.8 (溶出試験第2液)	基準 B	適合 適合	
	④ 水			
100	⑤ pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	基準 A	適合	

基準 A : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。

基準 B : 試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は、15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

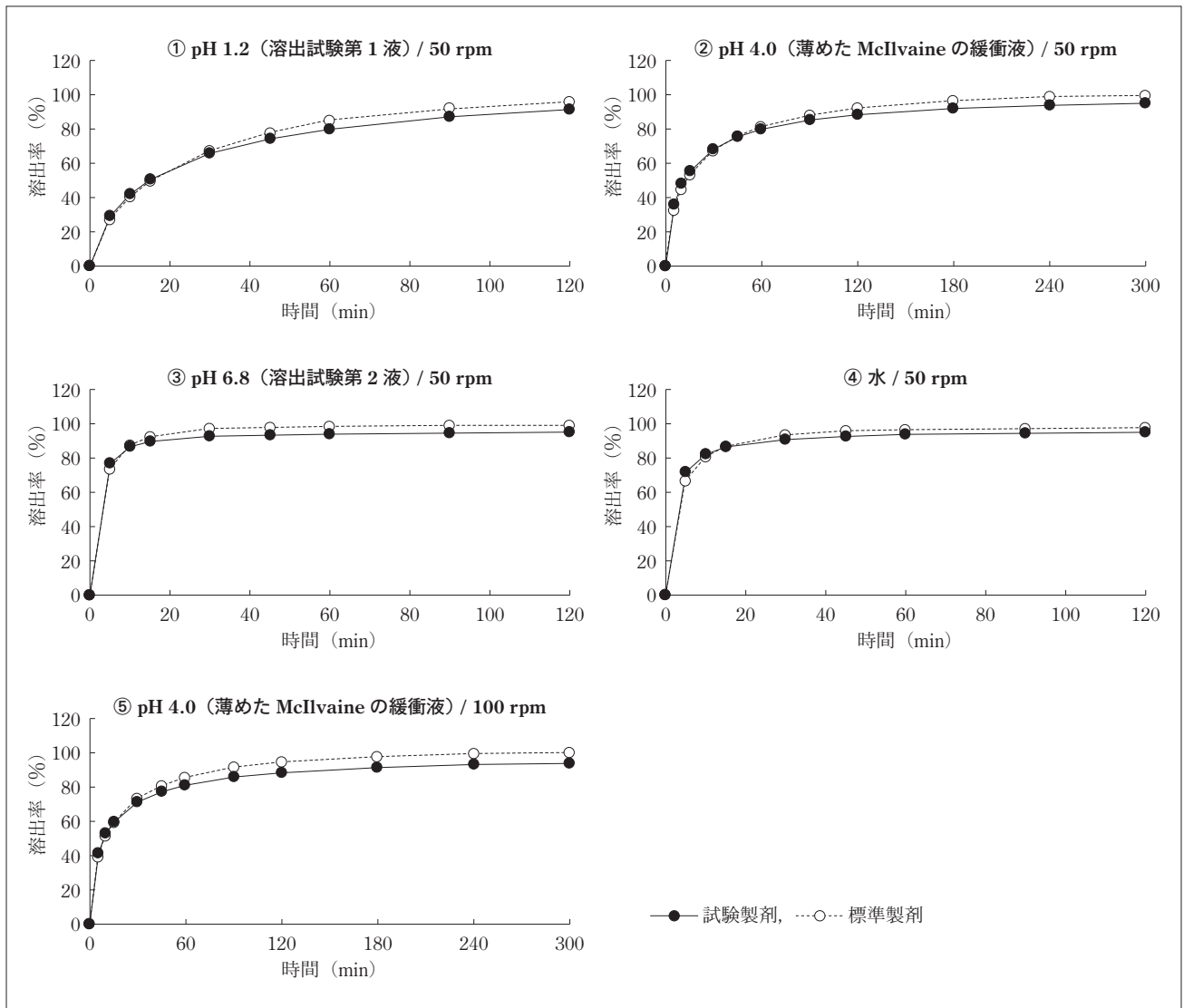


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率

表3 治験デザイン

試験	群	被験者数 (被験者番号)	第I期	休薬期間	第II期
1回目	C	12例 (C01 ~ C12)	標準製剤	7日間	試験製剤
	D	12例 (D31 ~ D42)	試験製剤		標準製剤
2回目	C	12例 (C13 ~ C24)	標準製剤	7日間	試験製剤
	D	12例 (D43 ~ D54)	試験製剤		標準製剤

表4 被験者背景

項目	範囲 (平均値 ± S.D.)
年齢 (歳)	20 ~ 39 (24.5 ± 4.2)
身長 (cm)	162.3 ~ 189.8 (171.8 ± 5.8)
体重 (kg)	51.0 ~ 79.4 (61.7 ± 6.6)
BMI (kg/m ²)	18.5 ~ 24.6 (20.8 ± 1.8)

(n = 48)

いて類似性の判定基準に適合した。平均溶出率曲線を図1に示した。

II. 試験方法

当該治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」^{3)~4)}に則り、医療法人北武会美しが丘病院治験審査委員会にて承認を得た治験実施計画書を遵守して、2011年8月から12月に医療法人北武会 北都内科クリニックにおいて実施した。

1. 被験者

治験薬投与前4週間以内に事前検査を行い、アレルギーなどの特異体質、薬物動態に影響を及ぼすと思われる内臓疾患や外科手術歴のない20歳以上40歳以下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師等により治験参加に適格と判断された者が選択された。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について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

2. 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、実施医療機関の実施体制を考慮して試験を2回に分け24例ずつ計48例で実施することとし、被験者は各回とも無作為に割り付けた(表3)。被験者は、割り付け順に10時間以上の絶食後に治験

薬1錠を水約150 mLとともに服用した。また、投与後4時間までは絶食・飲水とした。休薬期間は第I期治験薬投与日より7日間とした。

3. 被験者の管理

各被験者は、治験薬投与日より1週間前から治験終了時まで治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。また、入所する3日前からアルコールを含有する飲食物の摂取を禁止し、入所日の起床時から喫煙を禁止した。

さらに、薬物動態に影響する可能性の排除及び安全を確保するため、被験者は第I期治験薬投与前日(入所日)から第II期治験薬投与後24時間目(退所日)の諸検査終了時まで管理された。被験者背景を表4に示した。入所中は他の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢及び行動、運動などに制限を設けた。入所中の食事は各期同一の献立とした。

4. 観察検査項目・時期

第I期、第II期ともに治験スケジュール(表5)に従い、医師の診察、生理学的検査、心機能検査及び臨床検査を実施した(表6)。

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・治験分担医師が確認した。治験薬投与後に自覚症状・他覚所見の発現が認

表5 治験スケジュール

時 期	経過時間	投薬	食事	起床 就寝	観察・検査項目								
					自覚 症状	診察	体温	脈拍・ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用 採血		
前日	～10:00	入所											
	10:00～								○	○			
	13:00		○										
	19:00		○										
	～22:00			○									
1日目 (投薬日)	7:00～			○	常 時 観 察	○	○	○				○	
	9:00	0	○										
	9:30	0.5											○
	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	10	○										○
	21:00	12											○
	～22:00					○							
2日目	～8:00			○									
	9:00		○			○	○	○	○	○	○		
	10:00～	退所											

表6 観察及び検査項目

診 察	内科的診察, 問診 (一般状態)
バイタルサイン	血圧・脈拍数 (座位), 体温 (腋窩)
心電図検査	標準 12 誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 血小板数 (PLT), 末梢血液像 (Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono)
血液生化学的検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH, γ -GTP, CPK, 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre), ナトリウム (Na), クロール (Cl), カリウム (K)
尿検査 (定性)	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ビリルビン, pH, ケトン体, 潜血

められた場合, 又は生理学的検査値や臨床検査値において異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い, 治験薬との関連性について判定すること

とした。

治験薬投与後に有害事象が発現した場合は, 重症度 (軽度, 中等度, 重度), 重篤度 (非重篤, 重

表7 有害事象一覧

被験者番号	投与薬剤	臨床検査項目	処置の有無	程度		因果関係	転帰	治験の継続
				重症度	重篤度			
C01	標準製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	継続
	試験製剤		無	軽度	非重篤	あり	回復	終了
C07	標準製剤	総ビリルビン上昇	無	軽度	非重篤	あり	回復	継続
C09	標準製剤	ALT 上昇	無	軽度	非重篤	あり	回復	中止
C15	試験製剤	カリウム上昇	無	軽度	非重篤	あり	回復	終了
C16	試験製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	終了
C19	標準製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	継続
C22	標準製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	継続
	試験製剤		無	軽度	非重篤	あり	回復	終了
D31	試験製剤	白血球数減少 好中球数減少	無 無	軽度 軽度	非重篤 非重篤	あり あり	回復 回復	継続
	標準製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	終了
D33	標準製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	終了
D44	試験製剤	白血球数減少	無	軽度	非重篤	あり	回復	継続

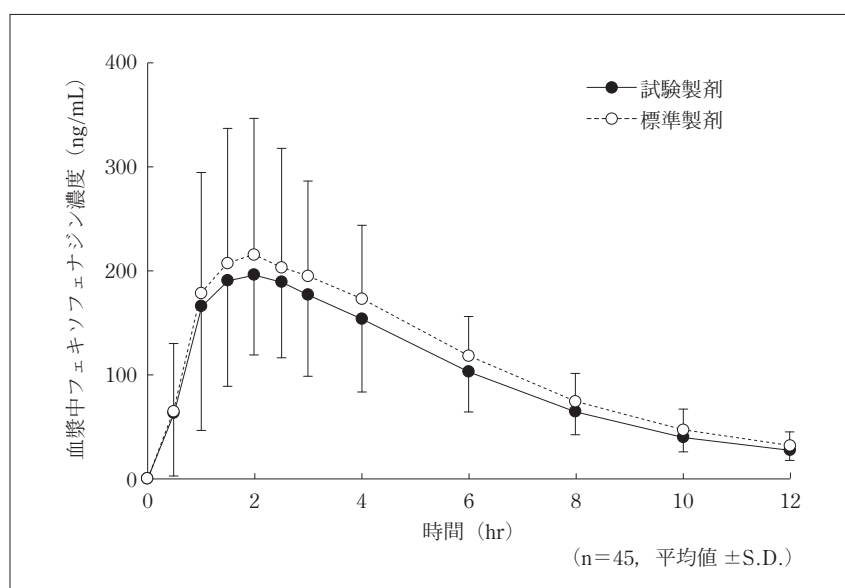


図2 治験薬投与後の血漿中フェキソフェナジン濃度 - 時間推移

篤), 転帰 (回復, 軽快, 未回復, 回復したが後遺症あり, 死亡, 不明) 及び治験薬との因果関係 (なし, あり) をそれぞれ判定することとした。なお, 治験薬との因果関係は, 「なし」以外を副作用とすることとした。

5. 採血時間及び採血方法

採血時間は, 投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間の計 12 時点とした。

被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し, 治験スケジュールに従って約 3 mL ずつ採血した。採取した血液は, 4°C, 3,000 rpm, 10 分間遠心分離し, 血漿 0.4 mL 以上をポリプロピレン製の保存容器 2 本に分取した。得られた血漿は, 測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。

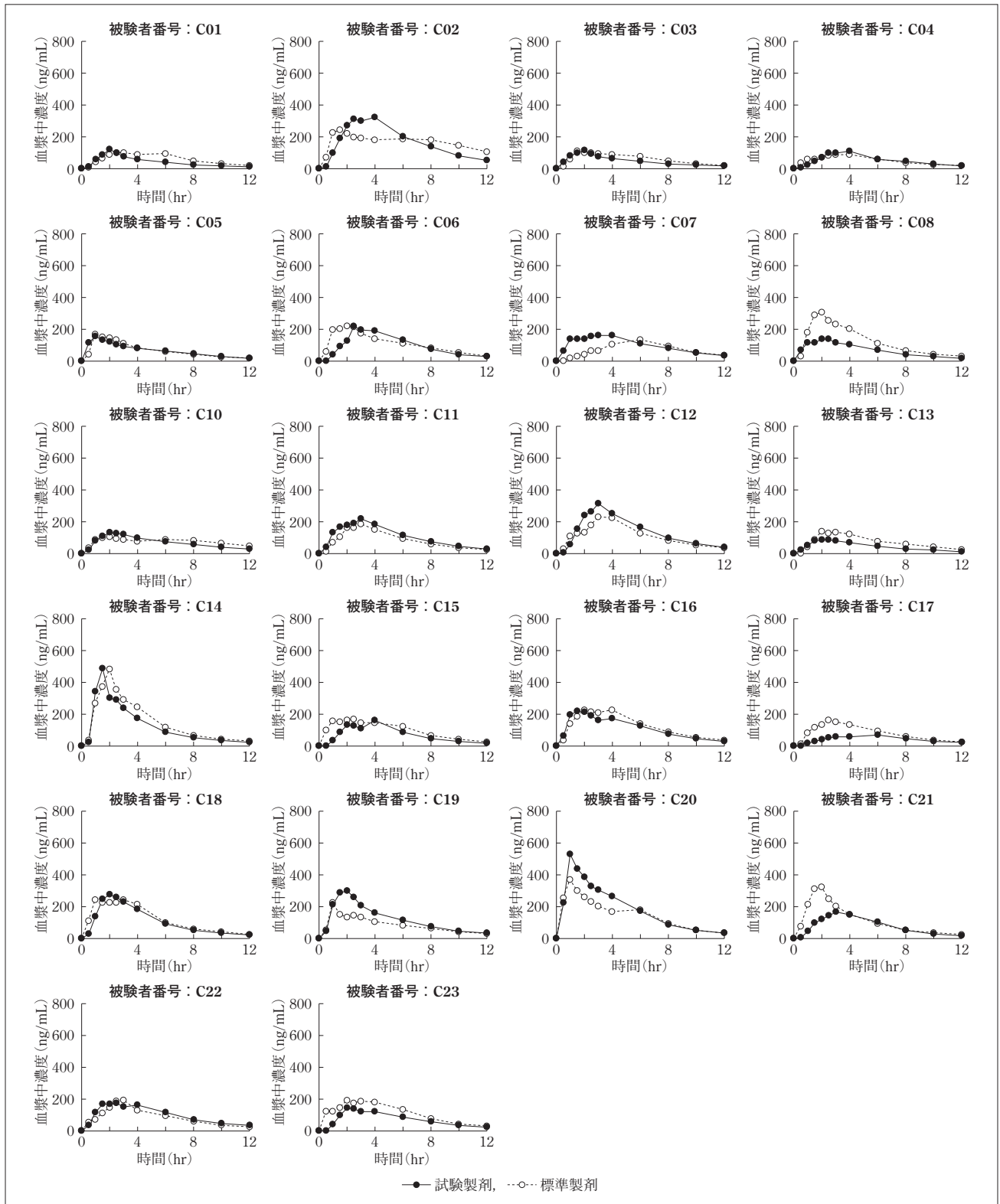


図3 被験者毎の血漿中フェキソフェナジン濃度推移—C群—

6. 血漿中フェキソフェナジン濃度の測定方法

血漿中フェキソフェナジン (未変化体) の測定はキョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センターにおいて、あらかじめバリデートされた定量法 (LC-

MS/MS法, 定量下限 5 ng/mL) により行い, 定量下限未満を BLQ (0 ng/mL) として取り扱った。

7. 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め, 判定

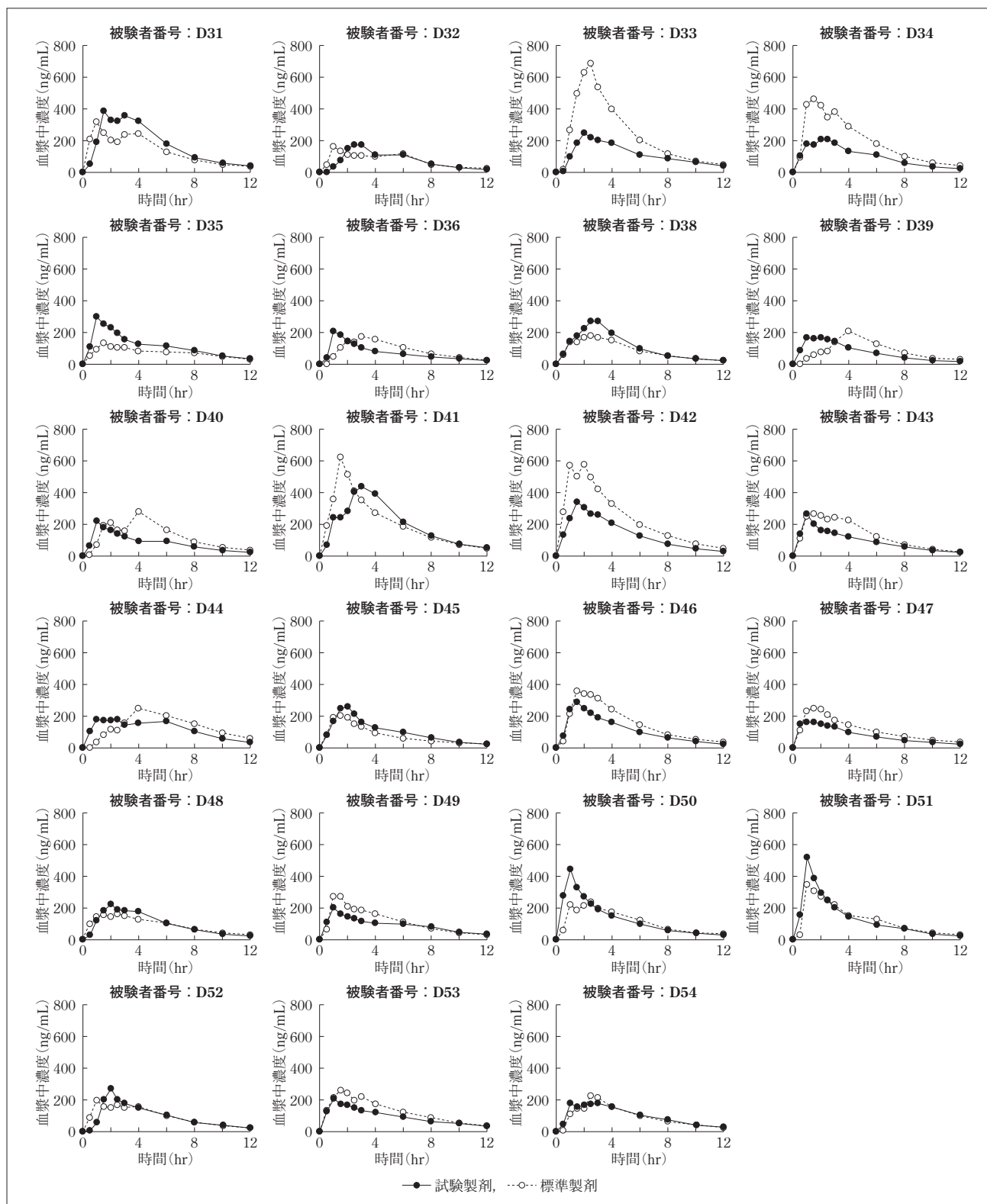


図4 被験者毎の血漿中フェキシフェナジン濃度推移—D群—

パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-12} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。 C_{max} 及び AUC_{0-12} , 参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$, MRT_{0-12} 及び k_{el} の対数変換値, 並びに t_{max} の実数値について

分散分析を行い, 「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準5%で検定した。また, $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から, 採血点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお, 薬物動態パラメータの算出及び続

表8 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	239.34 ± 112.28	253.01 ± 133.08
AUC_{0-12} (ng・hr/mL)	1208.8 ± 437.5	1343.7 ± 527.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	1334.1 ± 469.4	1492.9 ± 571.9
$AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ (%)	90.3 ± 2.7	89.9 ± 4.7
t_{max} (hr)	2.1 ± 1.1	2.2 ± 1.1
$t_{1/2}$ (hr)	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.6
k_{el} (hr ⁻¹)	0.2195 ± 0.0276	0.2224 ± 0.0331
MRT_{0-12} (hr)	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.6

(n = 45, 平均値 ± S.D.)

表9 生物学的同等性の判定結果

評価項目	C_{max} (対数変換)	AUC_{0-12} (対数変換)
薬剤間差	log(0.9556)	log(0.9009)
90%信頼区間 (非対称, 最短)	log(0.8633) ~ log(1.0578)	log(0.8355) ~ log(0.9714)
生物学的同等性の判定	同 等	同 等

※ 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

計解析には、BESTS Ver.4.0.0 (株式会社シーエーシー) を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、試験薬の C_{max} 及び AUC_{0-12} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、試験薬は生物学的に同等であると判定することとした。

III. 結果及び考察

1. 被験者

試験薬はすべての被験者48例に投与されたが、2例(被験者C09及びD37)は第Ⅱ期試験薬投与前にALT高値及び参加辞退の申し出によりそれぞれ中止となった。また、1例(被験者C24)は第Ⅰ期試験薬投与前の血漿検体においてフェキソフェナジン(約5 ng/mL)が検出されたため、薬物濃度測定施設、実施医療機関及び被験者における状況を確認後、試験責任医師、試験依頼者及び統計解析責任者の三者の合意のもと、測定値を生物学的同等性の解析から除外した。このため、安全性評価は48例、生物学的同等性評価は45例を解析対象とした。

2. 安全性

試験製剤投与後の被験者47例中6例7件に有害事象(カリウム上昇1件、白血球数減少5件、好中球数減少1件)が認められた。また、標準製剤投与後の被験者47例中7例7件に有害事象(白血球

数減少5件、総ビリルビン上昇1件、ALT上昇1件)が認められた。被験者C09は第Ⅱ期試験薬投与前のALT高値のため、第Ⅱ期の試験薬投与を不可とし、試験を中止した。

なお、いずれの有害事象も試験薬との因果関係は「あり」と試験責任医師によって判断されたが、いずれも軽度で処置の必要はなく、追跡検査において回復を確認したことから、安全性に問題はないことを確認した。その他、重要な有害事象は認められず、試験の中止に至るような有害事象の発現は認められなかった。有害事象一覧を表7に示した。

3. 薬物動態

試験薬投与後のフェキソフェナジンの平均血漿中濃度推移を図2に、被験者毎の血漿中濃度推移を図3及び図4にそれぞれ示した。また、生物学的同等性の判定パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-12} 、参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 k_{el} 及び MRT_{0-12} を表8にそれぞれ示した。

試験製剤及び標準製剤投与後の血漿中フェキソフェナジンは、2.1及び2.2時間にそれぞれ C_{max} 239.34及び253.01 ng/mLに達し、いずれも $t_{1/2}$ 3.2時間で消失した。 AUC_{0-12} はそれぞれ1208.8及び1343.7 ng・hr/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1334.1及び1492.9 ng・hr/mL、 $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ90.3及び89.9%、 MRT_{0-12} はそれぞれ4.5及び4.6時間、 k_{el} はそれぞれ0.2195及び0.2224 hr⁻¹であった。

表 10 分散分析表

表 10① C_{max} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.470915	0.470915	8.2638	0.0063*
	被験者/群	43	2.450371	0.056985	3.6779	0.0000*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.008755	0.008755	0.5651	0.4563
	時 期	1	0.000167	0.000167	0.0108	0.9177
	残 差	43	0.666233	0.015494	---	---

表 10② AUC_{0-12} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.235402	0.235402	6.1407	0.0172*
	被験者/群	43	1.648384	0.038335	4.5017	0.0000*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.046217	0.046217	5.4273	0.0246*
	時 期	1	0.000189	0.000189	0.0221	0.8824
	残 差	43	0.366173	0.008516	---	---

表 10③ $AUC_{0-\infty}$ の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.197631	0.197631	5.3228	0.0259*
	被験者/群	43	1.596544	0.037129	4.8238	0.0000*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.051643	0.051643	6.7094	0.0130*
	時 期	1	0.000004	0.000004	0.0005	0.9819
	残 差	43	0.330974	0.007697	---	---

表 10④ MRT_{0-12} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.015827	0.015827	5.4724	0.0240*
	被験者/群	43	0.124361	0.002892	2.4633	0.0019*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.001888	0.001888	1.6082	0.2116
	時 期	1	0.000149	0.000149	0.1272	0.7231
	残 差	43	0.050485	0.001174	---	---

表 10⑤ k_{el} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.008391	0.008391	1.7538	0.1924
	被験者/群	43	0.205745	0.004785	1.2793	0.2113
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.000317	0.000317	0.0846	0.7725
	時 期	1	0.000006	0.000006	0.0016	0.9683
	残 差	43	0.160822	0.003740	---	---

表 10⑥ t_{max} の分散分析表 (未変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	7.971152	7.971152	6.9010	0.0119*
	被験者/群	43	49.667737	1.155064	1.3096	0.1900
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.112258	0.112258	0.1273	0.7230
	時 期	1	2.312258	2.312258	2.6216	0.1127
	残 差	43	37.926630	0.882015	---	---

* : $p < 0.05$

また、 k_{el} は濃度 0 でない最終観測時点から遡って 3 点以上の血漿中濃度から算出し、相関係数は 0.9978 及び 0.9979 と良好であった。

血漿中フェキソフェナジン濃度は、治験薬投与後 1～6 時間に最大値を示し、消失過程に 3 点以上確保することができたことから、ガイドラインの条件である「投与直前に 1 点、 C_{max} に達するまでに 1 点、 C_{max} 附近に 2 点、消失過程に 3 点の計 7 点以上」を満たしていた。さらに、試験製剤及び標準製剤の $AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 90.3%、89.9% であり、ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_{∞} の 80% 以上になる時点まで行う」を満たした。また、第 II 期の治験薬投与前の血漿中フェキソフェナジンは、解析対象のいずれの被験者においても定量下限未満であった。以上のことから、採血点及び休薬期間の設定は妥当と判断した。

4. 統計解析及び生物学的同等性の評価

生物学的同等性の判定結果を表 9、分散分析結果を表 10 ①～⑥にそれぞれ示した。

C_{max} 及び AUC_{0-12} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ $\log(0.8633) \sim \log(1.0578)$ 及び $\log(0.8355) \sim \log(0.9714)$ と、いずれも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることから、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「杏林」とアレグラ[®]錠 60 mg は生物学的に同等と判断された。また、分散分析の結果、 AUC_{0-12} 及び $AUC_{0-\infty}$ において「薬剤」に有意差が検出されたが、試験製剤と標準製剤の平均値は、 AUC_{0-12} は 1208.8 及び 1343.7 ng・hr/mL、 $AUC_{0-\infty}$ では 1334.1 及び 1492.9 ng・hr/mL と、大きな差はみられなかった。

IV. 結 論

先発医薬品であるアレグラ[®]錠 60 mg のジェネリック医薬品として開発されたフェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「杏林」を用いて、日本人健康成人

男性志願者を対象とした生物学的同等性試験をガイドラインに従って実施した。

本治験において、有害事象は試験製剤投与後の被験者 47 例中 6 例 7 件、標準製剤投与後の被験者 47 例中 7 例 7 件に認められ、うち被験者 1 例は、第 II 期治験薬投与前の ALT が高値であるため、第 II 期の治験薬投与を不可とし治験を中止した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「あり」と治験責任医師によって判断されたが、いずれも軽度で処置の必要はなく、追跡検査で回復を確認したことから、安全性に問題はないと結論できた。その他、重要な有害事象は認められず、治験の中止に至るような有害事象の発現は認められなかったことから、治験薬の安全性に問題ないと判断された。

また、45 例について生物学的同等性を解析した結果、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「杏林」とアレグラ[®]錠 60 mg の C_{max} 及び AUC_{0-12} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあることから、治験薬は生物学的に同等であり、製剤間の有効性及び安全性に差はないと判断された。

以上の結果から、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「杏林」は、アレグラ[®]錠 60 mg と生物学的に同等であり、臨床において同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

参 考 文 献

- 1) 「アレグラ錠 30 mg、アレグラ錠 60 mg、アレグラ OD 錠 60 mg」医薬品インタビューフォーム、サノフィ株式会社、2013 年 1 月 (第 17 版)
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (薬食審査発第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日)
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について (薬食発第 0229007 号 平成 20 年 2 月 29 日)
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の運用について (薬食審査発第 1001001 号 平成 20 年 10 月 1 日)