

バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

竹	内	讓 ^{1)*}
木	曾	達 ²⁾
上	野	眞 ²⁾
大	西	明 ^{3)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のバラシクロビル錠 500 mg「サワイ」と、先発医薬品であるバルトレックス[®]錠 500 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。

被験者 20 例の血漿中バラシクロビル濃度を測定し、治験薬投与後 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) 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 AUC₀₋₆ と Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも「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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」とバルトレックス[®]錠 500 は生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」は、バルトレックス[®]錠 500 と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード : バラシクロビル, 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, アシクロビル

1) 財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院 (現 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院)

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 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

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

はじめに

バラシクロビルは、投与後速やかにアシクロビルに変換され、ウイルス DNA の複製を阻害することにより、単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスに対する抗ウイルス作用を発現する。わが国では、バラシクロビルを有効成分とする製剤としてバルトレックス[®]錠 500(グラクソ・スミスクライン株式会社)等が上市されている。

バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」は、1錠中にバラシクロビル塩酸塩 556 mg(バラシクロビルとして 500 mg)を含有する製剤であり、先発医薬品であるバルトレックス[®]錠 500 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、バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」とバルトレックス[®]錠 500 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。

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、2012年2月に財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院(現 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院)で実施した。

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。

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 バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	645T1S7403	1錠中、バラシクロビル塩酸塩 556 mg (バラシクロビルとして 500 mg)を含有
標準製剤 バルトレックス [®] 錠 500	グラクソ・スミスクライン 株式会社	10029	

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
10	バルトレックス [®] 錠 500	7日間	バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」
10	バラシクロビル錠 500 mg「サワイ」		バルトレックス [®] 錠 500

2. 被験者

本治験では、20歳以上40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、被験者を2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした(表2)。

治験薬投与日の朝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、治験薬1錠を水150mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食とし、投与後1時間は絶水とした。投与後1時間以降の飲水は自由としたが、過度の飲水は避けさせた。

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24時間の諸検査終了時まで、実施医療機関で被験者を管理した。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。また、治験期間中の食事は、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に従い、各観察検査を実施し

表3 治験スケジュール表

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	生理学的検査	心機能検査	臨床検査	食事
入院1日目	18:00									
	19:00	—								○
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○		○	○	○	○	
	9:00	0	○		↑					
	9:15	0.25		○						
	9:30	0.5		○						
	9:45	0.75		○						
	10:00	1		○						
	10:20	1.33		○						
	10:40	1.67		○						
	11:00	2		○		○	○			
	12:00	3		○						
	13:00	4		○						○
	15:00	6		○						
	17:00	8		○						
19:00	10								○	
21:00	12		○							
入院3日目 (退院日)	9:00	24			↓	○	○	○	○	
	—									

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
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(GOT), ALT(GPT), LD(LDH), 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT(γ -GTP), 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, グルコース
尿 検 査	比重, pH, 糖定性, 蛋白定性, 潜血反応, ケトン体, ビリルビン定性, 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, TPHA法), HCV抗体, HIV抗原・抗体

*: 事前検診で実施した

た(表3および表4)。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。なお、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. 採血ポイント・方法

採血ポイントは文献²⁾を参考に、治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8および12時間の合計13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加真空採血管を用いて血液7 mLを採取した。採取後直ちに血液検体を氷冷し、4°C, 3,000 rpmで10分間の遠心分離を行った。1 mol/L塩酸を0.2 mL添加した保存容器に血漿2.0 mLを分取し、血漿中薬物濃度測定時まで-20°C以下で凍結保存した。

前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて血液7 mLを採取した。採血後直ちに、4°C, 3000 rpm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-20°C以下で凍結保存した。

7. 血漿中薬物濃度測定

バラシクロビルは、経口投与後速やかにアシクロビルに加水分解され、アシクロビルとして抗ウイルス作用を発現することから、本治験ではバラシクロビルの血漿中濃度のほか、アシクロビルの血漿中濃度も測定した。

前項に示した採血ポイントのうち、投与後6時間までの11時点で血漿中バラシクロビル濃度を、投与後12時間までの13時点で血漿中アシクロビル濃度を測定した。いずれの測定にもLC/MS法を用い、バラシクロビルの定量限界は1 ng/mL、アシクロビルの定量限界は40 ng/mLとした。定量限界未満の濃度は計算上0 ng/mLとして取り扱った。

8. 統計解析

バラシクロビルとアシクロビルについて、試験製剤と標準製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)と最高血漿中濃度(Cmax)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_∞、MRTおよびkelの対数値、ならびにtmax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、生物学的同等性の評価には、未変化体であるバラシクロビルの血漿中濃度から求めたパラメータを用いた。試験製剤と標準製剤のAUC_iおよびCmax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。

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(軽度、中等度、高度)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. 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~29歳(平均22.8歳)、体重は51.5~79.2 kg(平均63.2 kg)、BMIは18.8~24.2(平均21.3)であった。

2. 血漿中薬物濃度

バラシクロビルとアシクロビルの平均血漿中濃度推移を図1および図2、各被験者の血漿中濃度推移を図3および図4、薬物動態パラメータと参考パラメータの分散分析結果を表5および表6に示した。

バラシクロビルの血漿中濃度推移は両製剤で類似しており、両製剤のAUC_∞、MRT、kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。アシクロビルの血漿中濃度推移も同様に両製剤で類似しており、両製剤のAUC_∞、MRT、kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中バラシクロビル濃度より求めたAUC_iおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.95)~log(1.04)およびlog(0.89)~log(1.15)であり、いずれもlog(0.80)~log(1.25)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7)。

また、血漿中アシクロビル濃度より求めたAUC_iおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区

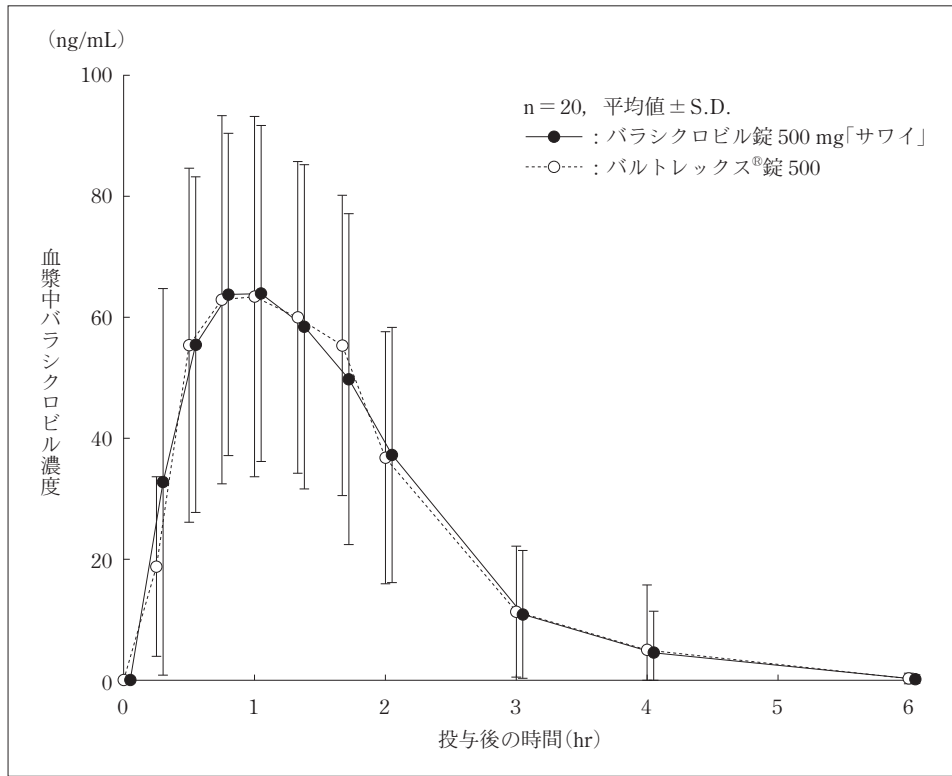


図1 血漿中パラシクロビル濃度

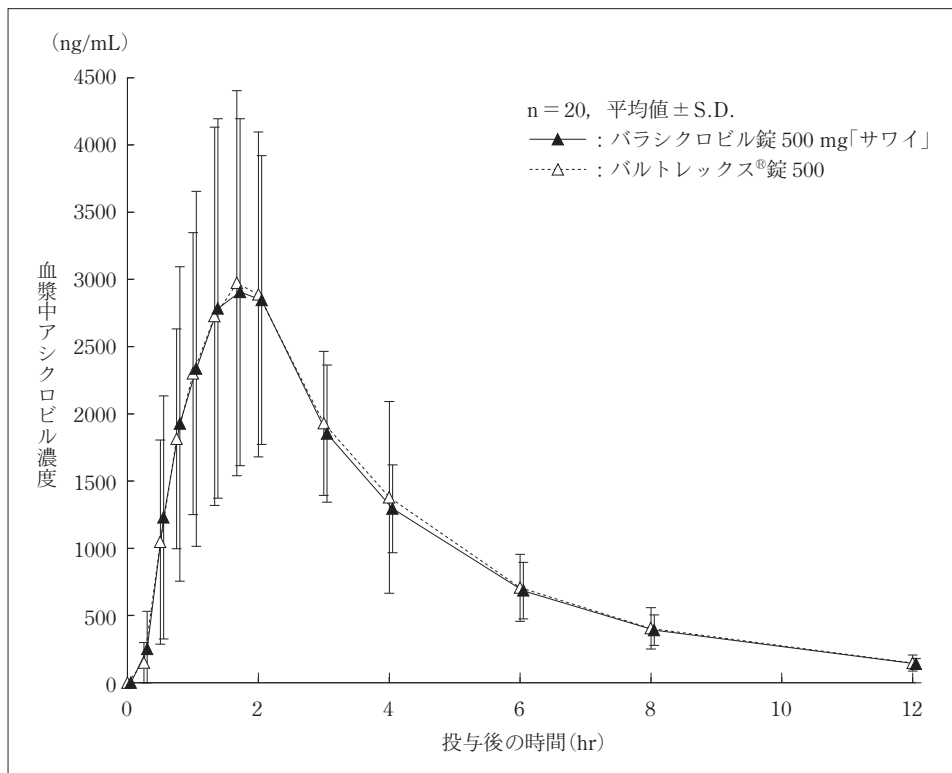


図2 血漿中アシクロビル濃度

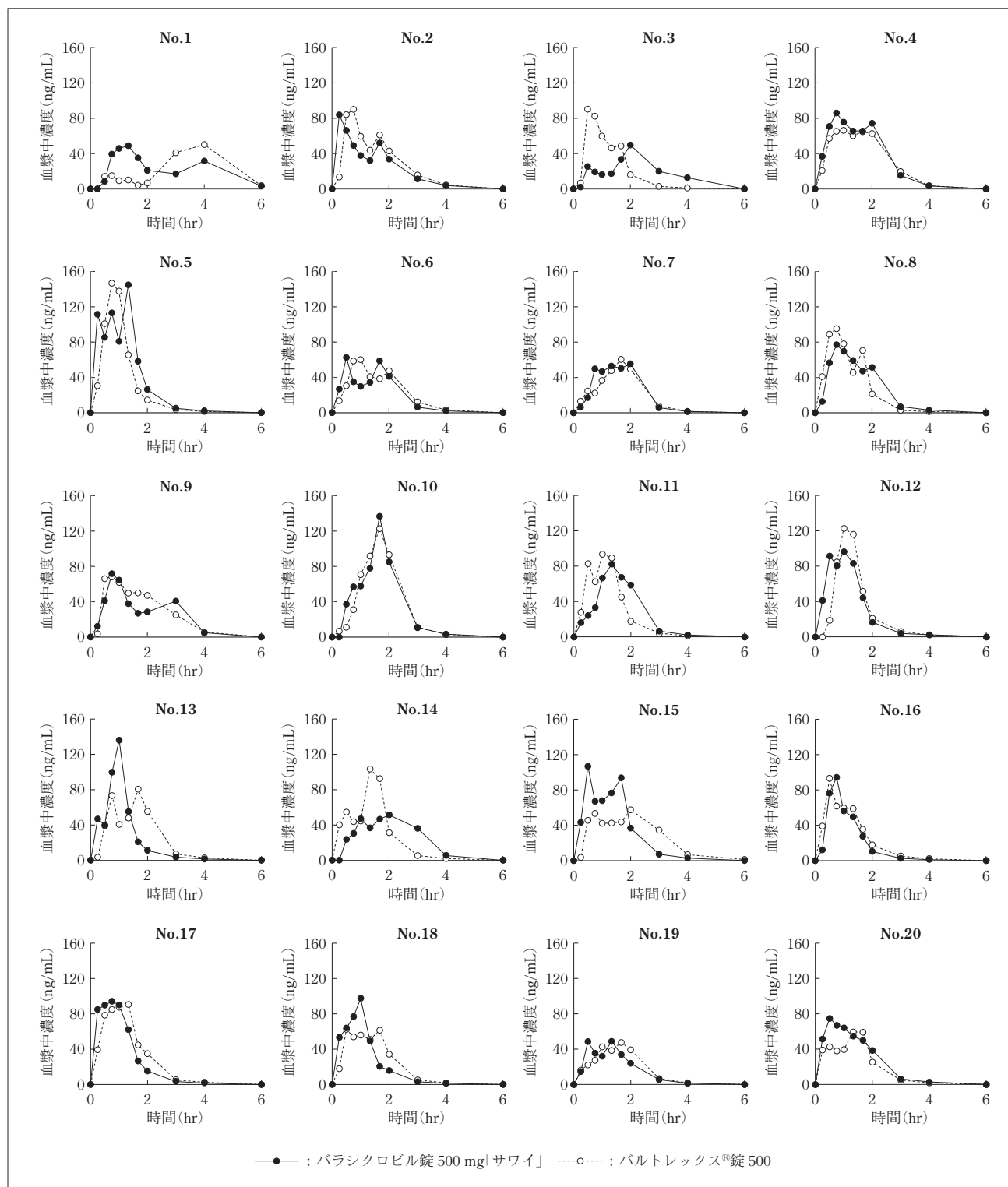


図3 各被験者の血漿中パラシクロピル濃度

間は、 $\log(0.93) \sim \log(1.04)$ および $\log(0.89) \sim \log(1.05)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった(表7)。

4. 安全性

本治験で有害事象は認められなかった。なお、治

験薬投与後の臨床検査で実施医療機関の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。

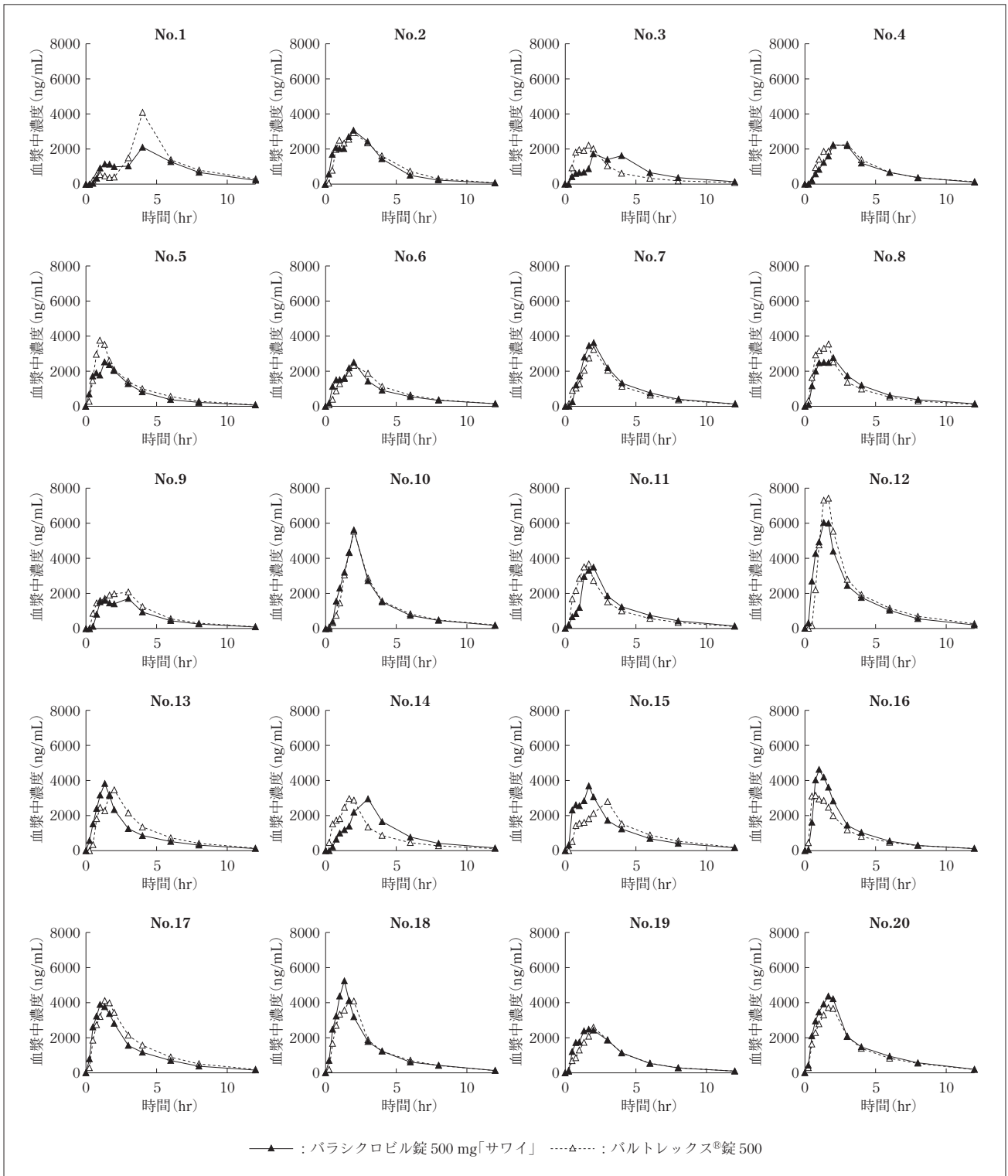


図4 各被験者の血漿中アシクロビル濃度

考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のパラシクロビル錠 500 mg「サワイ」について、先発医薬品であるバルトレックス®錠 500 との生物学的同

等性を検証した。

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い、血漿中パラシクロビル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等性を評価した。その結果、両製剤の

表5 バラシクロピルの薬物動態パラメータ (n = 20, 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 _∞ (%)
バラシクロピル錠 500 mg「サワイ」	135.39 ± 29.01	135.22 ± 29.31	84.93 ± 29.42	1.07 ± 0.53	1.287 ± 0.266	0.57 ± 0.14	1.51 ± 0.42	100.1 ± 1.3
バルトレックス® 錠 500	134.81 ± 22.55	134.12 ± 23.12	83.05 ± 26.78	1.26 ± 0.79	1.343 ± 0.209	0.53 ± 0.09	1.55 ± 0.49	100.3 ± 0.4
分散分析結果*	—	p = 0.9603	—	p = 0.3697	p = 0.3126	—	p = 0.6767	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 アシクロピルの薬物動態パラメータ (n = 20, 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 _∞ (%)
バラシクロピル錠 500 mg「サワイ」	11940.3 ± 2869.8	12476.2 ± 2961.5	3423.1 ± 1257.8	1.92 ± 0.72	0.265 ± 0.025	2.64 ± 0.24	3.57 ± 0.50	95.7 ± 1.2
バルトレックス® 錠 500	12161.9 ± 3067.6	12735.6 ± 3264.7	3499.1 ± 1246.3	1.99 ± 0.75	0.264 ± 0.035	2.67 ± 0.31	3.56 ± 0.47	95.6 ± 1.3
分散分析結果*	—	p = 0.5719	—	p = 0.5752	p = 0.7261	—	p = 0.9967	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 両製剤の生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
バラシクロピル	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.95) ~ log(1.04)	log(0.89) ~ log(1.15)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.01)
アシクロピル	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.93) ~ log(1.04)	log(0.89) ~ log(1.05)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.96)

* : 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

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) の範囲内であり、バラシクロピル錠 500 mg「サワイ」とバルトレックス®錠 500 は生物学的に同等であると判定された。

本治験では、参考のために活性代謝物アシクロピルの血漿中濃度も測定し、体内動態を評価した。その結果、試験製剤と標準製剤の 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) の範囲内にあり、アシクロピルの評価においても生物学的同等性の判定基準に適合することを確認した。

なお、本治験において有害事象は認められず、安

全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、バラシクロピル錠 500 mg「サワイ」は、バルトレックス®錠 500 と治療学的に同等であることが確認された。

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日医薬審発第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) Neves R, et al: *Arzneimittelforschung* **60**: 273-281, 2010.