

バラシクロビル錠 500 mg 「日医工」 および バラシクロビル顆粒 50% 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

竹内 讓¹⁾ 星野 真人²⁾ 中根 俊治³⁾
辻下 智也³⁾ 辻 純子³⁾

Bioequivalence study of
VALACICLOVIR TABLETS 500 mg 「NICHIIKO」 and
VALACICLOVIR GRANULES 50% 「NICHIIKO」
on healthy adults

Yuzuru TAKEUCHI (*Fukui General Hospital*),
Masato HOSHINO (*Yokosuka Kyosai Hospital Branch Hospital*), et al.

はじめに

バラシクロビルは、アシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグであり、単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルスに対し強力な抗ウイルス作用を有する化学療法剤として臨床で用いられている。

日医工(株)が開発したバラシクロビル錠 500 mg 「日医工」 [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) 含有] およびバラシクロビル顆粒 50% 「日医工」 [1 g 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) 含有] (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるバルトレックス[®]錠 500 [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) 含有] およびバルトレックス[®]顆粒 50% [1 g 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) 含有] (以下、「標準製剤」と略す) と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、バラシクロビル錠 500 mg 「日医工」とバルトレックス[®]錠 500 (以下、「錠剤」と略す)、およびバラシクロビル顆粒 50% 「日医工」とバルトレックス[®]顆粒 50% (以下、「顆粒剤」と略す) の生物学的同等性を検証するため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{1)~3)} (以下、「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較に

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院 2) 国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院分院
3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : バラシクロビル塩酸塩, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

表1 治験薬

製 剤	錠 剤		顆 粒 剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	バラシクロビル錠 500 mg 「日医工」	バルトレックス [®] 錠 500	バラシクロビル顆粒 50% 「日医工」	バルトレックス [®] 顆粒 50%
ロット番号	VAL500T-2	11034	VAL50G-2	N5051
製 造	日医工株式会社	グラクソ・スミスクライン 株式会社	日医工株式会社	グラクソ・スミスクライン 株式会社
成分・含量	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) 含有		1g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) 含有	

よる生物学的同等性試験を計画した。本治験は、福井総合病院治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（省令GCP）を遵守して、錠剤については一般財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院、顆粒剤については国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院分院にて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、錠剤の試験条件〔pH 6.8 (50 rpm), 水 (50 rpm)〕, 顆粒剤の試験条件〔pH 5.0 (100 rpm)〕については判定基準に不適合であったが、いずれも著しい差は認められなかった。また、その他の試験条件についてはすべて判定基準に適合した（図1および図2）。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」⁴⁾に従い、加速条件下（40°C, 相対湿度 75%）における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、品質に変化は認められなかった。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

錠剤および顆粒剤の各治験に参加した被験者数は

それぞれ12名（うち1名中止）および20名であった。また年齢は、20～38（平均±標準偏差：27.5±6.3）歳および20～37（24.2±4.4）歳で、体重は50.4～77.9（62.7±7.9）kgおよび53.0～72.4（62.7±5.8）kgであった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、5日間以上の休薬期間をおいて試験製剤ならびに標準製剤を投与する、2剤2期クロスオーバー法により実施した（表2）。投与は10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠または1gを、水150 mLとともに単回経口投与した。

4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の病気の有無、薬剤の使用等を治験責任（分担）医師による問診により確認した。また、第II期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間、治験責任（分担）医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、第II期諸検査終了1週間までの間、被験者による治験責任（分担）医師への報告により確認した。

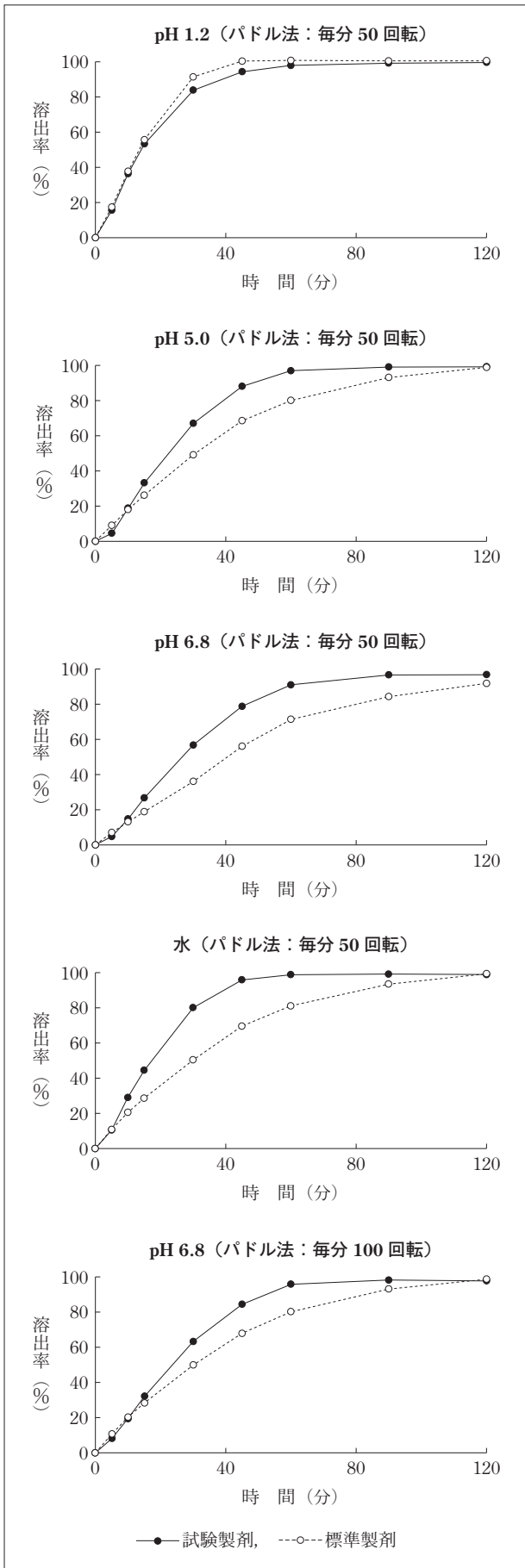


図1 錠剤 溶出試験結果

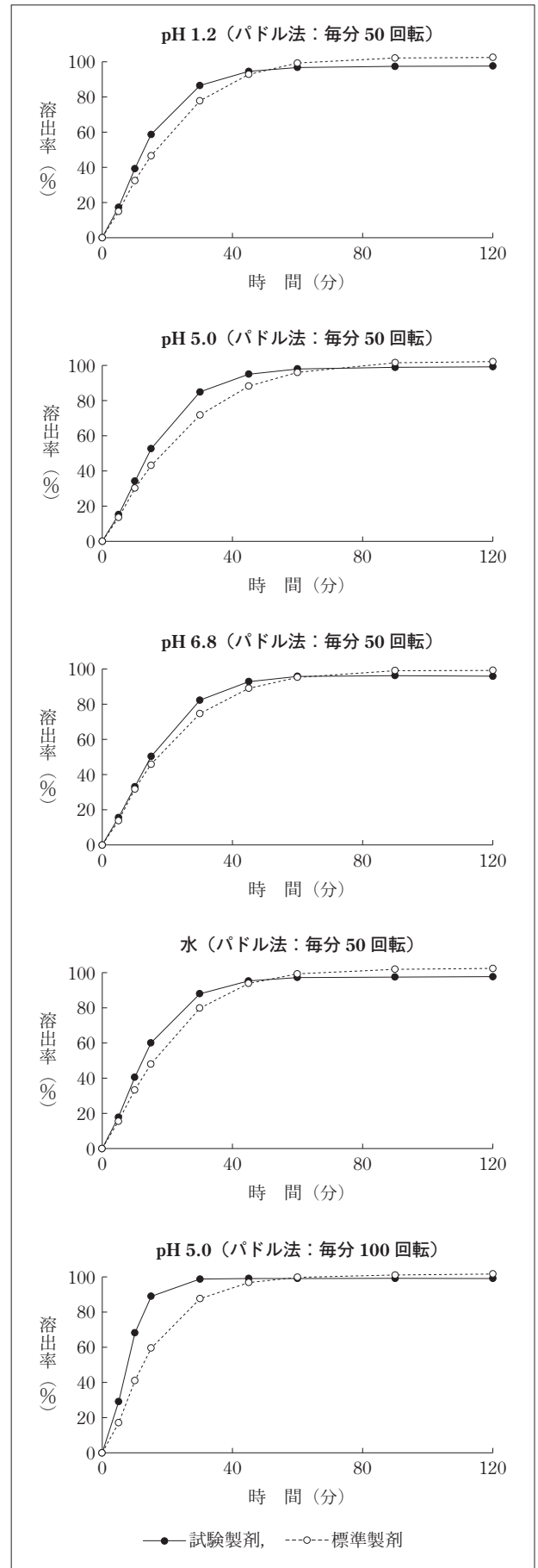


図2 顆粒剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休業期間	第II期
A群	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B群	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	時刻*1	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	診察 体温 脈拍 血圧	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日	入 所							
	19:30							○
1日目	~ 9:30			○	常 時 観 察	○	○	
	9:30	0	○					
	10:00	0.5		○				
	10:30	1		○				
	11:00	1.5		○				
	11:30	2		○				
	12:30	3		○				
	13:30	4		○				○*2
	15:30	6		○				
	17:30	8		○				
	19:30	10						
21:30	12			○				
2日目	9:30	24				○	○	
	退 所							

*1: 顆粒剤は9:00より投薬, 時刻はすべて30分繰り上げ

*2: 採血終了後に食事を摂る

3) 生理学的検査

治験薬投与前, 治験薬投与後24時間目に体温, 脈拍数および血圧の測定を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前, 治験薬投与後24時間目に, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

バラシクロピルの活性代謝物であるアシクロピルを測定対象とし, 分析法バリデーションで保証され

た定量法 (LC/MS/MS法) により実施した。なお, 当該定量法の定量限界は0.02 μg/mLであり, 定量限界未満をN.D.とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8および12時間目 (計10時点) とし, ヘパリンナトリウム入り真空採血管を用い, 前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして, 最高血漿中濃度

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図* ¹
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, BUN, Crea, T-Cho, CK, Na, K, Cl
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
その他* ¹	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (RPR, TPHA* ²), HIV抗体

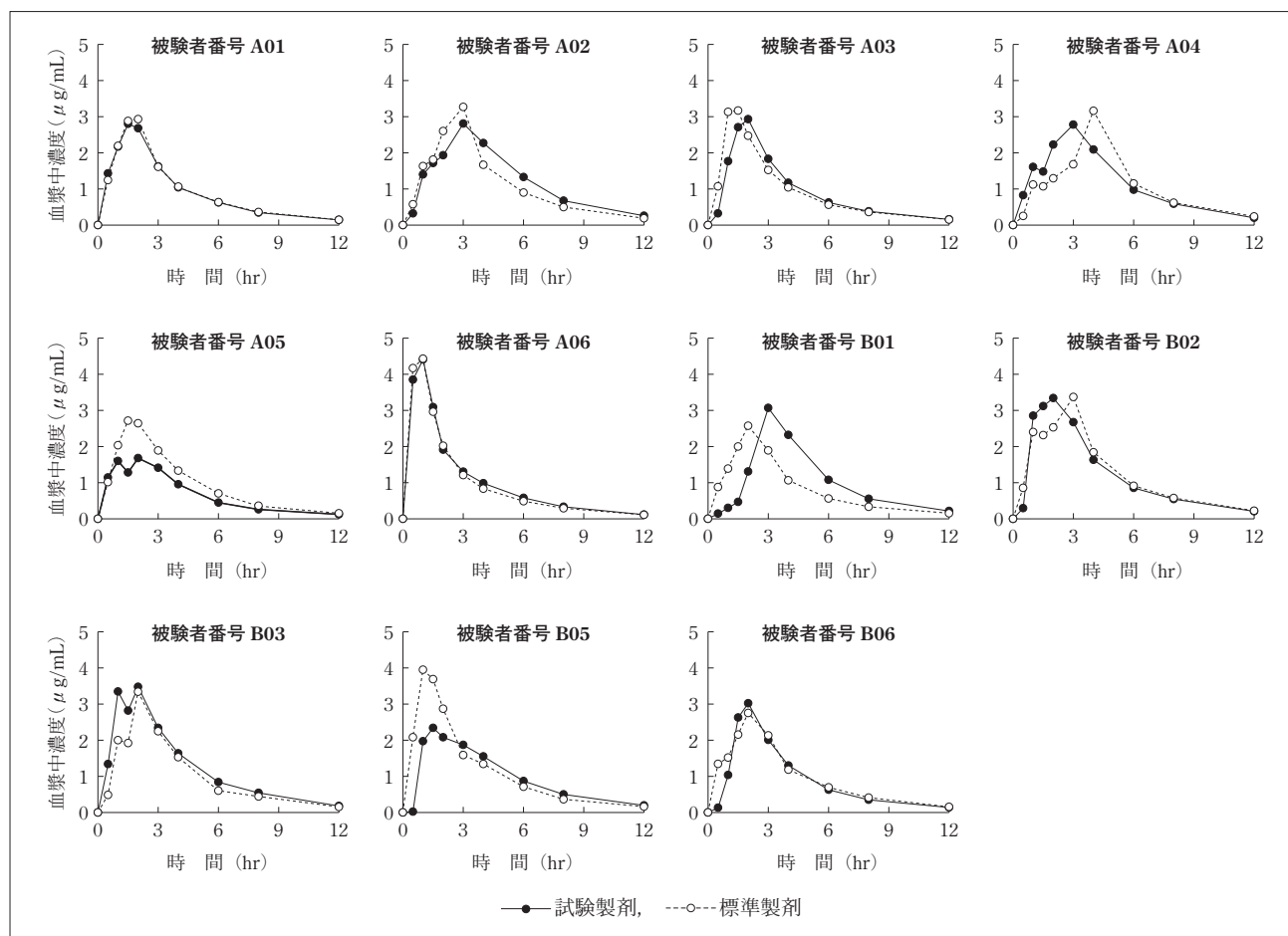
*¹: スクリーニング検査時のみ実施*²: 顆粒剤は TPLA にて実施

図3 個々の被験者の血漿中アシクロビル濃度推移〈錠剤〉

(C_{max}), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_{∞}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 ($t_{1/2}$) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき, 基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は“濃度0”として計算した。また, 薬物動態パラメータの算出および解

析には Excel (マイクロソフト株) および BESTS (株) CAC エクシケア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲に

表5 各採血時間における平均血漿中アシクロビル濃度〈錠剤〉

採血時間 (hr)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
試験製剤 投与群	0	0.893 ± 1.10	2.04 ± 1.14	2.22 ± 0.863	2.42 ± 0.713	2.16 ± 0.611	1.54 ± 0.506	0.805 ± 0.257	0.460 ± 0.132	0.176 ± 0.0447
標準製剤 投与群	0	1.27 ± 1.08	2.34 ± 1.07	2.42 ± 0.739	2.55 ± 0.529	2.04 ± 0.697	1.46 ± 0.639	0.718 ± 0.196	0.418 ± 0.105	0.164 ± 0.0374

($\mu\text{g/mL}$, 平均 \pm 標準偏差, $n = 11$)

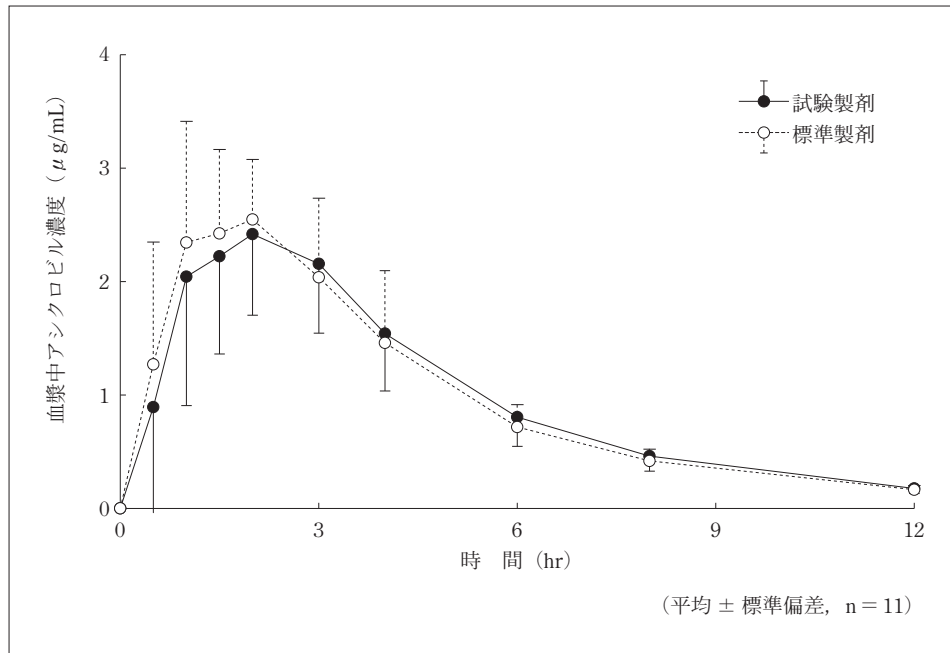


図4 平均血漿中アシクロビル濃度推移〈錠剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈錠剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.97 ± 0.68	3.24 ± 0.55
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	12.20 ± 2.08	12.17 ± 1.39
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	12.90 ± 2.19	12.83 ± 1.49
t_{\max} (hr)	2.09 ± 0.66	2.09 ± 0.92
$t_{1/2}$ (hr)	2.79 ± 0.21	2.80 ± 0.24
MRT (hr)	3.85 ± 0.49	3.64 ± 0.48

(平均 \pm 標準偏差, $n = 11$)

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。また、分散分析における薬剤間の検定結果 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中アシクロビル濃度推移

1) 錠剤

治験に組み入れた 12 例のうち、中止した 1 例を除く 11 例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中アシクロビル濃度推移を図

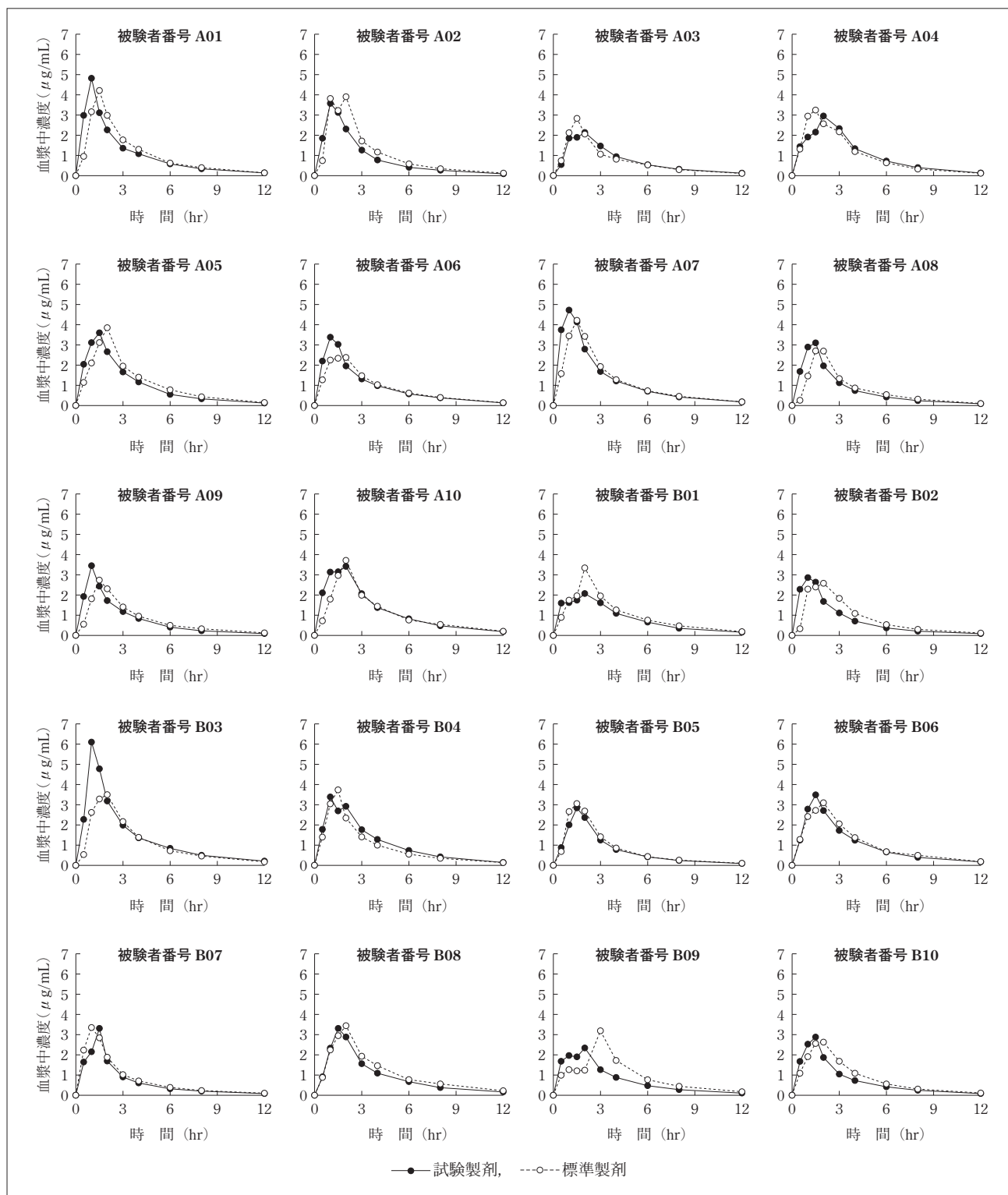


図5 個々の被験者の血漿中アシクロビル濃度推移〈顆粒剤〉

3に、各採血時間における平均血漿中アシクロビル濃度を表5に、平均血漿中アシクロビル濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中アシクロビル濃度は、投与2.09 ± 0.66時間後に C_{max} 2.97 ± 0.68 μg/mLに達した。

標準製剤においては、投与2.09 ± 0.92時間後に C_{max} 3.24 ± 0.55 μg/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が 12.20 ± 2.08 μg・hr/mL、標準製剤が 12.17 ± 1.39 μg・hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 94.5 ± 0.9%および 94.8 ± 0.9%を示した。

表7 各採血時間における平均血漿中アシクロビル濃度〈顆粒剤〉

採血時間 (hr)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
試験製剤 投与群	0	1.82 ± 0.714	3.03 ± 1.14	2.96 ± 0.748	2.39 ± 0.519	1.48 ± 0.372	1.01 ± 0.244	0.564 ± 0.156	0.330 ± 0.0886	0.129 ± 0.0395
標準製剤 投与群	0	0.976 ± 0.461	2.42 ± 0.695	2.91 ± 0.692	2.83 ± 0.706	1.77 ± 0.478	1.17 ± 0.261	0.620 ± 0.120	0.382 ± 0.0940	0.142 ± 0.0375

($\mu\text{g/mL}$, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

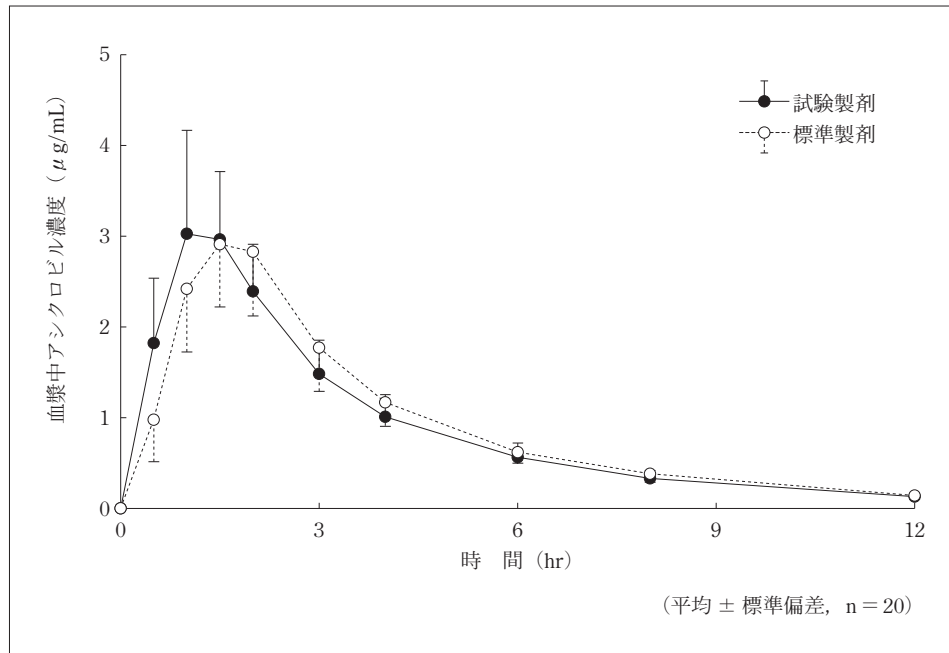


図6 平均血漿中アシクロビル濃度推移〈顆粒剤〉

表8 薬物動態パラメータ〈顆粒剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.39 ± 0.94	3.28 ± 0.54
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.07 ± 2.36	11.46 ± 1.71
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	11.59 ± 2.52	12.05 ± 1.85
t_{\max} (hr)	1.43 ± 0.41	1.80 ± 0.41
$t_{1/2}$ (hr)	2.81 ± 0.18	2.81 ± 0.25
MRT (hr)	3.25 ± 0.26	3.50 ± 0.28

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

2) 顆粒剤

治験に組み入れた20例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中アシクロビル濃度推移を図5に、各採血時間における平均血漿中アシクロビル濃度を表7に、平均血漿中アシクロビル濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表8に示した。

試験製剤の血漿中アシクロビル濃度は、投与1.43

± 0.41時間後に C_{\max} 3.39 ± 0.94 $\mu\text{g/mL}$ に達した。標準製剤においては、投与1.80 ± 0.41時間後に C_{\max} 3.28 ± 0.54 $\mu\text{g/mL}$ に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 11.07 ± 2.36 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、標準製剤が 11.46 ± 1.71 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 95.5 ± 0.9% および 95.2 ± 1.1% を示した。

表9 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

	評価項目	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の90%信頼区間
錠 剤	C _{max}	log(0.909)	log(0.802) ~ log(1.029)
	AUC _t	log(0.998)	log(0.912) ~ log(1.091)
顆粒剤	C _{max}	log(1.011)	log(0.923) ~ log(1.108)
	AUC _t	log(0.957)	log(0.912) ~ log(1.003)

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表9に示した。

錠剤および顆粒剤において、試験製剤と標準製剤のC_{max}およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、薬剤間に有意水準 $\alpha = 0.05$ で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

1) 錠 剤

治験薬投与された12例中1例に2件の有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連が否定された。

いずれの事象も軽度で、消失・回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

2) 顆 粒 剤

治験薬投与された20例中4例に4件の有害事象が認められ、このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は2例に2件であった。その内訳は、標準製剤において、CK値増悪1例(1件)、総ビリルビン値増加1例(1件)であった。

いずれの事象も軽度で、消失・回復を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

結 論

バラシクロビル錠500mg「日医工」とバルト

レックス[®]錠500およびバラシクロビル顆粒50%「日医工」とバルトレックス[®]顆粒50%との生物学的同等性を検証した。その結果、錠剤および顆粒剤のC_{max}およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製バラシクロビル錠500mg「日医工」とグラクソ・スミスクライン(株)製バルトレックス[®]錠500、および日医工(株)製バラシクロビル顆粒50%「日医工」とグラクソ・スミスクライン(株)製バルトレックス[®]顆粒50%は生物学的に同等であると判断された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題は無いと考えられた。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(医薬審第487号平成9年12月22日)
- 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(医薬審第786号平成13年5月31日)
- 3) 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)
- 4) 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて(薬審第43号平成3年2月15日)