

デカドロン錠 4 mg の 健康成人における生物学的同等性試験

神 谷 有 久 理¹⁾
和 田 千 賀 子²⁾
濱 田 日 高²⁾

Bioequivalence study of
DECADRON TABLETS 4 mg
on healthy adults

Uguri KAMIYA, et al: *Kitashinyokohama internal medicine Clinic*

はじめに

デキサメタゾン[®]は、副腎皮質ホルモン製剤であり、強力な免疫抑制作用、抗炎症作用等により内分泌疾患、血液疾患、膠原病、アレルギー疾患など広く慢性難治性疾患に臨床で用いられている。

今回、日医工[®]が開発したデカドロン錠 4 mg (1錠中にデキサメタゾン (日局) 4 mg を含有) (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるデ

カドロン錠 0.5 mg (1錠中にデキサメタゾン (日局) 0.5 mg を含有) (以下、「標準製剤」と略す) と同一の有効成分を 4 mg 含有する同一剤形の製剤である。デカドロン錠 4 mg とデカドロン錠 0.5 mg 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)~4)} (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よる生物学的同等性試験を計画した。本試験は、

表1 試験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	デカドロン錠 4 mg	デカドロン錠 0.5 mg
ロット番号	DEX4T-1	KT0301
製 造	日医工株式会社	日医工株式会社
成分・含量	1錠中にデキサメタゾン (日局) 4 mg 含有	1錠中にデキサメタゾン (日局) 0.5 mg 含有

1) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : デキサメタゾン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

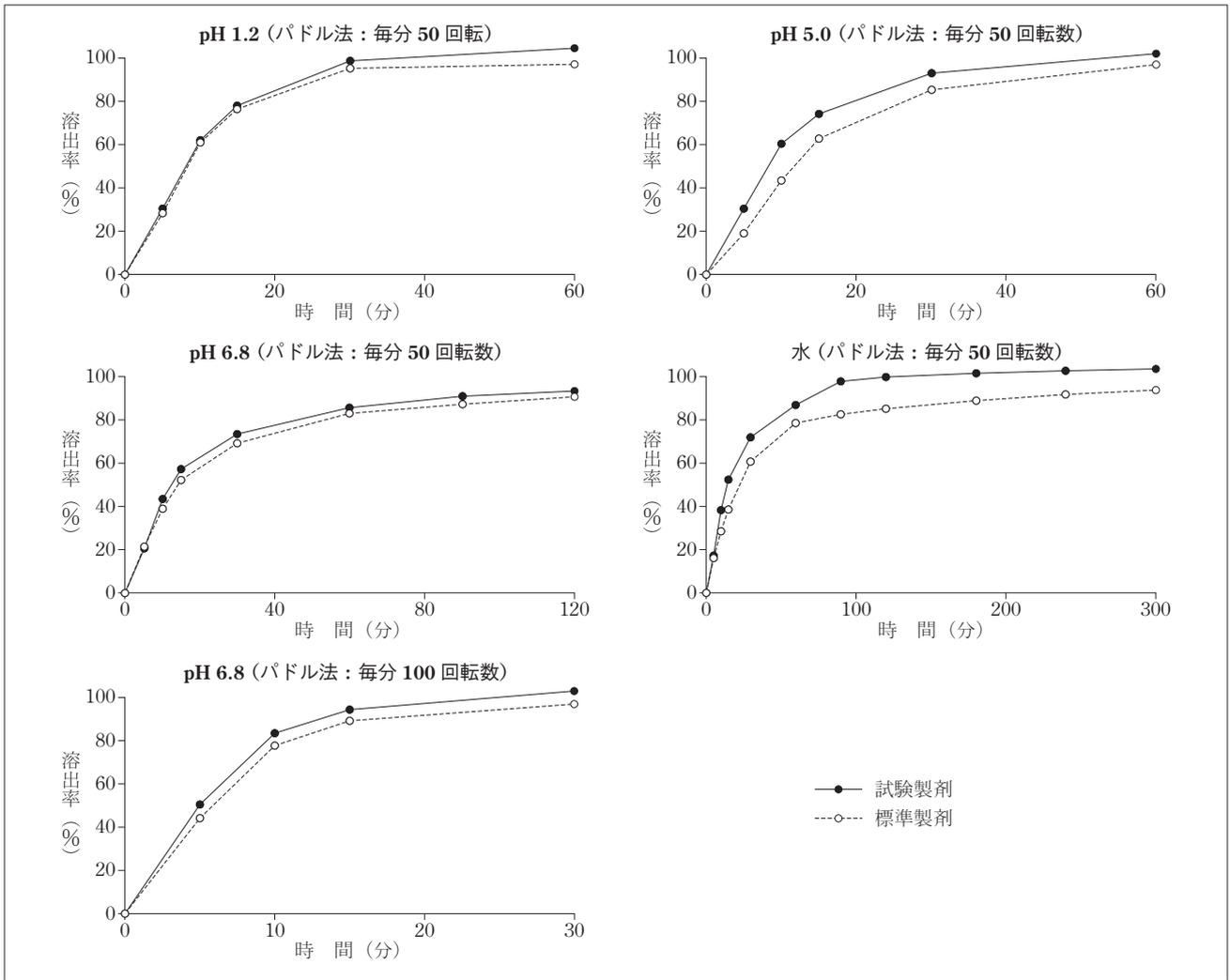


図1 溶出試験結果

医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 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）を遵守して医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。

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、試験薬剤と標準薬剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、すべての試験条件において判定基準に適合した（図1）。また、試験薬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」⁵⁾に従い、加速条件下（40℃、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。

治験に参加した被験者数は20名であった。また年齢は、21～35（平均±標準偏差：26.2±4.5）歳で、体重は52.1～77.9（63.8±7.4）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において試験薬剤ならびに標準薬剤を投与

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	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	経過時間	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		入院						
	15:30						○	
	19:00							○
1日目	~ 8:30			○	常 時 観 察	○		
	8:30	0	○					
	8:50	20 min		○				
	9:10	40 min		○				
	9:30	1 hr		○				
	10:00	1.5 hr		○				
	10:30	2 hr		○				
	11:00	2.5 hr		○				
	11:30	3 hr		○				
	12:30	4 hr		○				○*
	15:30	7 hr		○				
	19:00	10.5 hr						
20:30	12 hr			○				
2日目	8:30	24 hr		○		○	○	
	11:30 ~	退院						

*:採血終了後に食事摂取

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, 12誘導心電図*
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, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, 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*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (STS, TPHA), HIV抗原・抗体

*:スクリーニング検査時のみ実施

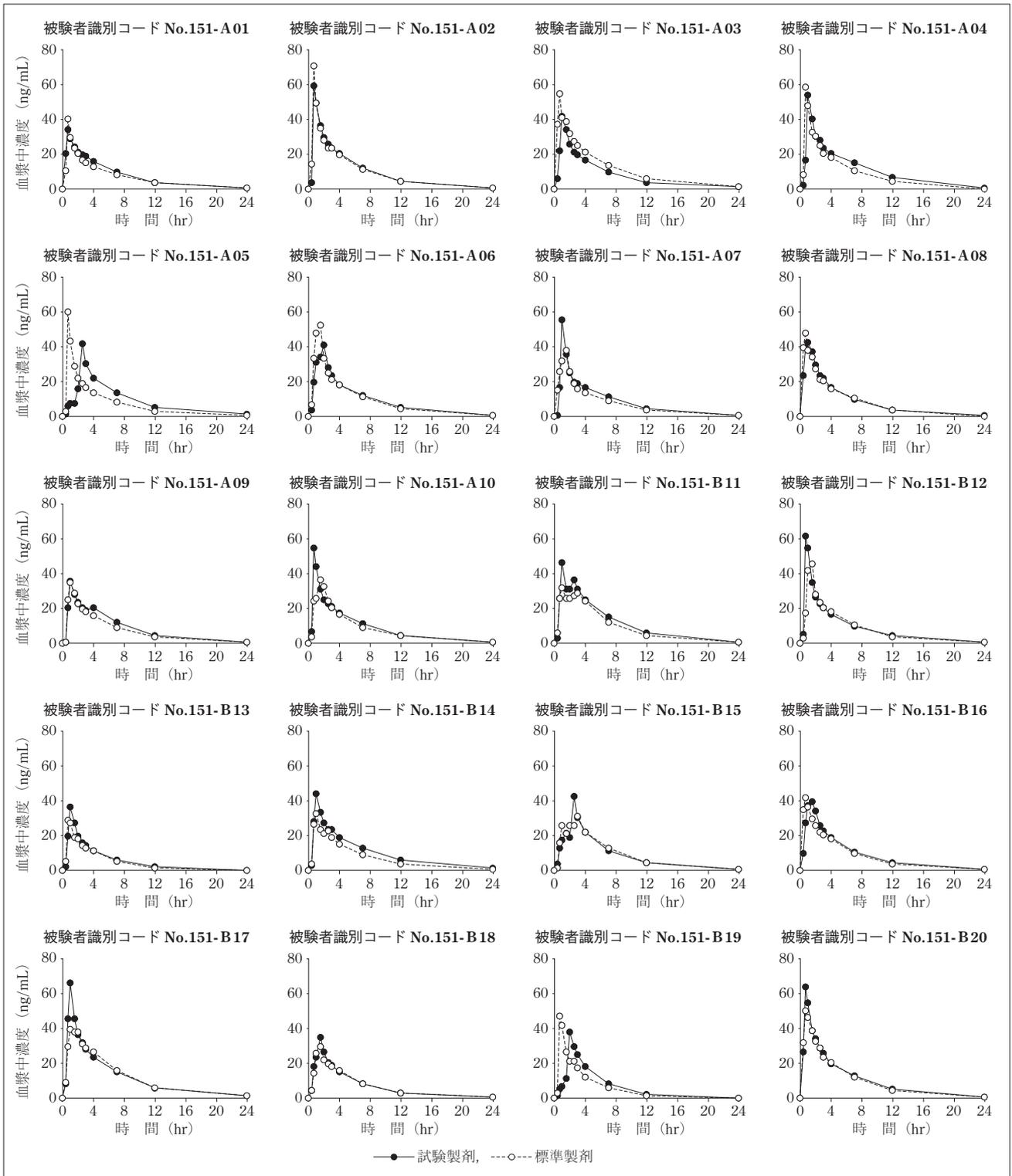


図2 個々の被験者の血漿中デキサメタゾン濃度推移

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時間以上絶食中の被験者に、試験製剤1錠または標準製剤8錠(デキサメタゾンとして4mg)のいずれかを、水150mL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

表5 各採血時間における平均血漿中デキサメタゾン濃度

採血時間	0	20 min	40 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	7 hr	12 hr	24 hr
試験製剤 投与群	0	6.79 ± 7.69	29.7 ± 18.3	38.8 ± 16.1	31.3 ± 9.5	28.1 ± 6.6	26.4 ± 7.2	23.0 ± 4.5	18.7 ± 3.2	11.3 ± 2.3	4.42 ± 1.14	0.749 ± 0.339
標準製剤 投与群	0	12.0 ± 12.8	36.9 ± 16.3	36.9 ± 8.0	32.2 ± 8.3	26.6 ± 5.3	22.8 ± 4.2	20.8 ± 4.8	17.4 ± 4.1	10.1 ± 2.6	3.81 ± 1.01	0.547 ± 0.314

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

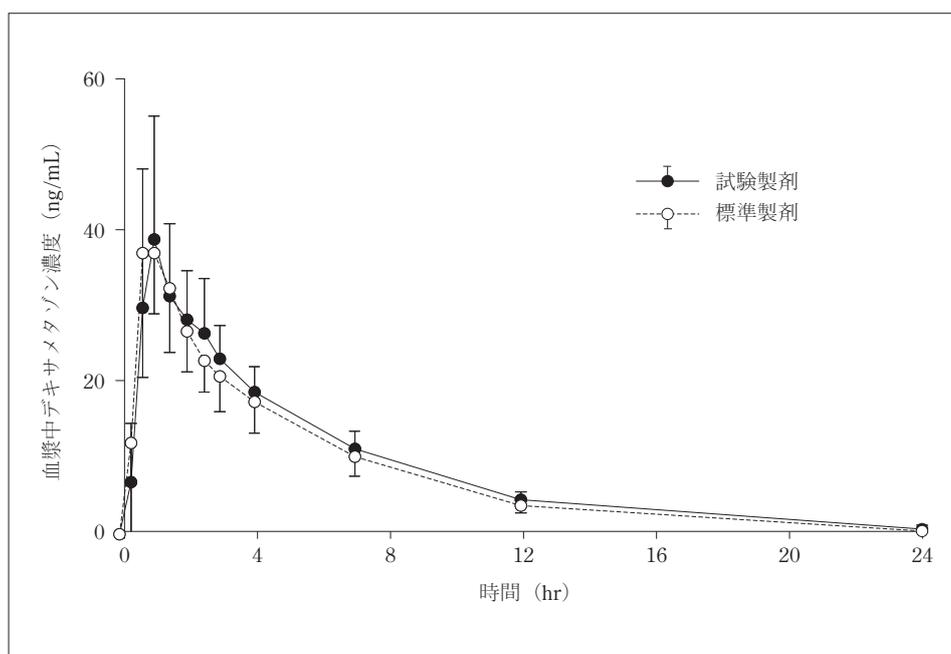


図3 平均血漿中デキサメタゾン濃度推移 (平均 ± 標準偏差, n = 20)

表6 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)	46.6 ± 10.4	43.6 ± 11.6
AUC_t (ng·hr/mL)	213.0 ± 38.1	198.9 ± 40.7
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	217.4 ± 40.5	201.8 ± 42.4
t_{max} (hr)	1.22 ± 0.59	1.06 ± 0.58
$t_{1/2}$ (hr)	4.26 ± 0.56	4.06 ± 0.44
MRT (hr)	5.52 ± 0.50	5.19 ± 0.48

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

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。

表7 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
C_{\max}	$\log(1.080)$	$\log(0.984) \sim \log(1.185)$
AUC_t	$\log(1.076)$	$\log(1.024) \sim \log(1.129)$

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

デキサメタゾンを測定対象とし, 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(株)ネモト・サイエンスにて実施した。なお, 当該定量法の定量限界は0.5 ng/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20, 40分, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 7, 12および24時間 (計12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 (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. 血漿中デキサメタゾン濃度推移

治験に組み入れた20例全例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中デキサメタゾン濃度推移を図2に, 各採血時間における平均血漿中デキサメタゾン濃度を表5に, 平均血漿中デキサメタゾン濃度推移を図3に, 薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中デキサメタゾン濃度は, 投与 1.22 ± 0.59 時間後に $C_{\max} 46.6 \pm 10.4$ ng/mL に達した。標準製剤においては, 投与 1.06 ± 0.58 時間後に $C_{\max} 43.6 \pm 11.6$ ng/mL に達した。また, AUC_t は試験製剤が 213.0 ± 38.1 ng·hr/mL, 標準製剤が 198.9 ± 40.7 ng·hr/mL となり, AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $98.1 \pm 1.7\%$ および $98.8 \pm 1.6\%$ を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7に示した。

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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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, 薬剤間において有意水準 $\alpha = 0.05$ で, AUC_t に有意差が認められたが, C_{\max} には有意差を認められず生物学的同等性を支持するものであった。 AUC_t に関しては, 被験者間のばらつきが小さ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と考えられ, 臨床的に大きな影響を与えるものではないと判断した。

3. 安全性の評価

治験薬投与された20例中9例に15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でき

なかった。その内訳は試験製剤で白血球数増加 8 例 8 件、標準製剤で白血球数増加 7 例 7 件であった。いずれも軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

考 察

本生物学同等性試験において、主要評価項目である C_{\max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしており、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

いずれの製剤においても吸収はすみやかで、投与後 1.22 または 1.06 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は試験製剤で 4.26 時間、標準製剤で 4.06 時間とほぼ同じと考えられた。

また、安全性（副作用）については、試験製剤で白血球増加 8 例（8 件）、標準製剤で白血球数増加 7 例（7 件）が認められたが、いずれも軽度で回復しており、安全性の面からはいずれの製剤も特に問題はなかった。

結 論

デカドロン錠 4 mg とデカドロン錠 0.5 mg との

生物学的同等性を検証した。その結果、 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)製デカドロン錠 4 mg と日医工(株)製デカドロン錠 0.5 mg 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、安全性に問題はないと考えられた。

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訂について（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訂について（薬食審査発第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日）
- 4) 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訂について（薬食審査発 0229 第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日）
- 5) 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）