

イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

高 野 和 彦^{1)*}
北 野 友 美²⁾
上 野 眞 義²⁾
大 西 明 弘^{3)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のイマチニブ錠 100 mg 「サワイ」と、先発医薬品であるグリベック[®]錠 100 mg との生物学的同等性試験を検証するため、日本人健康成人男性を対象に食後単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

試験薬投与後 48 時間までの血漿中イマチニブ濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は「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) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお、本試験で有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

したがって、イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」は、グリベック[®]錠 100 mg と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：イマチニブ、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

はじめに

イマチニブは、慢性骨髄性白血病の病因となる Bcr-Abl チロシンキナーゼ、および KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の病因となる KIT チロシンキナーゼを選択的に阻害する、疾患特異的な分子標的薬である。わが国では、イマチニブを有効成分とする抗悪性腫瘍薬としてグリベック[®]錠 100 mg (ノバルティスファーマ株式会社) 等が上市されている。

イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」は、1 錠中にイ

マチニブメシル酸塩 119.5 mg (イマチニブとして 100 mg) を含有する製剤であり、先発医薬品であるグリベック[®]錠 100 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として沢井製薬株式会社で開発された。

今回、イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」とグリベック[®]錠 100 mg と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。

1) 医療法人北武会 北都内科クリニック (現 医療法人北武会 美しが丘病院)

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

表1 治験薬

治験薬名	製造販売元	ロット番号	成分・組成
イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	654T1SG705	イマチニブメシル酸塩 119.5 mg (イマチニブとして 100 mg) 含有
グリベック [®] 錠 100 mg	ノバルティス ファーマ株式会社	S0058A	

表2 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
10	グリベック [®] 錠 100 mg	10 日間以上	イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」
10	イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」		グリベック [®] 錠 100 mg

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月から同年3月の間に医療法人北武会 北都内科クリニックで実施した。

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。

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20名を1群10名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は10日間以上とした(表2)。

治験薬投与前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、低脂肪食(700 kcal以下、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20%以下)を20分以内に摂取させ、食後30分に治験薬1錠を水200 mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与後1時間は絶飲とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、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。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後48時間(退院日)の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させ、管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。各期の退院後から事後検診終了までの期間も、入院期間中と同様の管理項目を被験者に遵守させた。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。観察検査項目および第Ⅱ期退院までの検査時期は、各期同一とした。また、第Ⅱ期投与後10日以降に事後検診を行った。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. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48時間(合計13時点)の血漿中イマチニブ濃度をLC/MS法で測定した。定量限界は10 ng/mLとし、定量限界未満の濃度は計算上0 ng/mLとして取り扱った。

7. 統計解析

治験薬投与後12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₁₂)と最高血漿中濃度(C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。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t_{max}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

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	身体所見	生理学的検査	心電図検査	臨床検査	胸部X線検査	食事	
同意取得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		
第Ⅰ期・第Ⅱ期	入院日 (入院1日目)	17:00	入 院										
		19:00								○		○	
	投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○	○* ¹	○	○			
		8:10	—										○* ²
		9:00	0	○		↑							
		10:00	1		○								
		10:30	1.5		○								
		11:00	2		○								
		11:30	2.5		○								
		12:00	3		○		○		○	○			
		13:00	4		○								○
		14:00	5		○								
		15:00	6		○								
		17:00	8		○								
		19:00	10										○
	21:00	12		○									
	退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○				○
		13:00	—										○
		19:00	—										○
	退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○	○* ¹	○	○	○		
9:30			退 院										
事後検診	—	—				○	○	○* ¹	○	○	○		

*¹ : 体重測定のみ実施した*² : 低脂肪食を20分以内に摂取させた

定した。統計解析にはBESTS（株式会社CACエクスケア）を用いた。

8. 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、両剤のAUC_tおよびC_{max}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、両剤は生物学

的に同等であると判定することとした。

9. 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、臨床検査または胸部X線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

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見	身長* ¹ , 体重, BMI* ¹
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 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, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ-GT, CK, 血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, 無機リン
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査* ¹	HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
胸部 X 線検査* ^{1, *2}	

*¹: 事前検診で実施した

*²: 事後検診で実施した

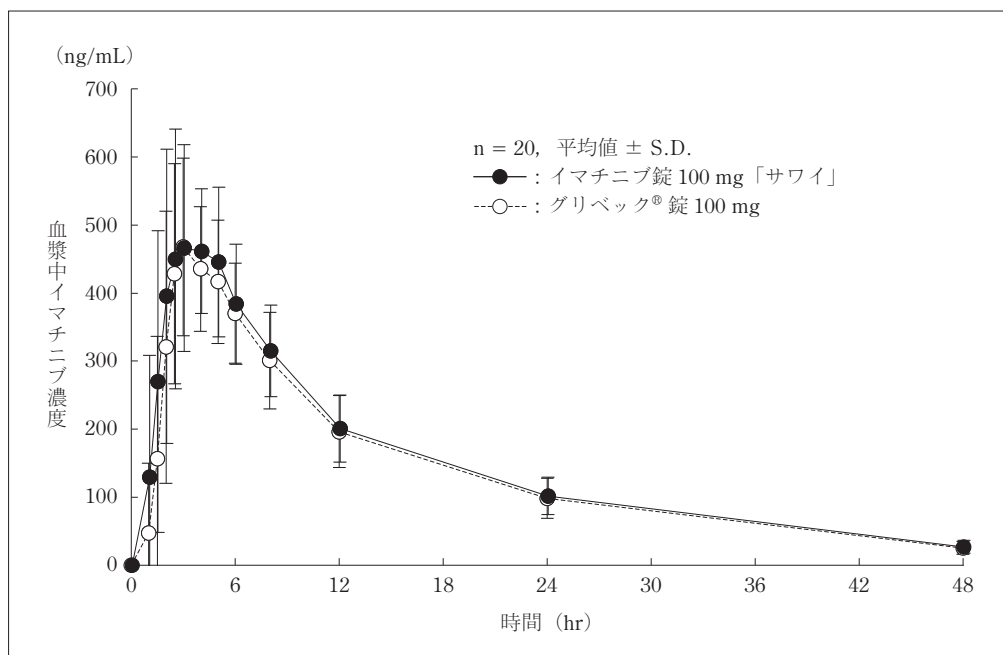


図1 血漿中イマチニブ濃度

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20～37歳(平均25.4歳), 体重は50.2～73.2 kg(平均62.9 kg), BMIは18.5～23.9(平均21.1)であった。

2. 血漿中薬物濃度

イマチニブの平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2, 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5に示し

た。血漿中イマチニブ濃度は製剤間で類似した推移を示し, 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

血漿中イマチニブ濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, log(0.99)～log(1.14)およびlog(1.04)～log(1.22)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, イマチニブ錠100 mg「サワイ」とグリベック®錠100 mgは生物学的に同等であると判定された(表6)。

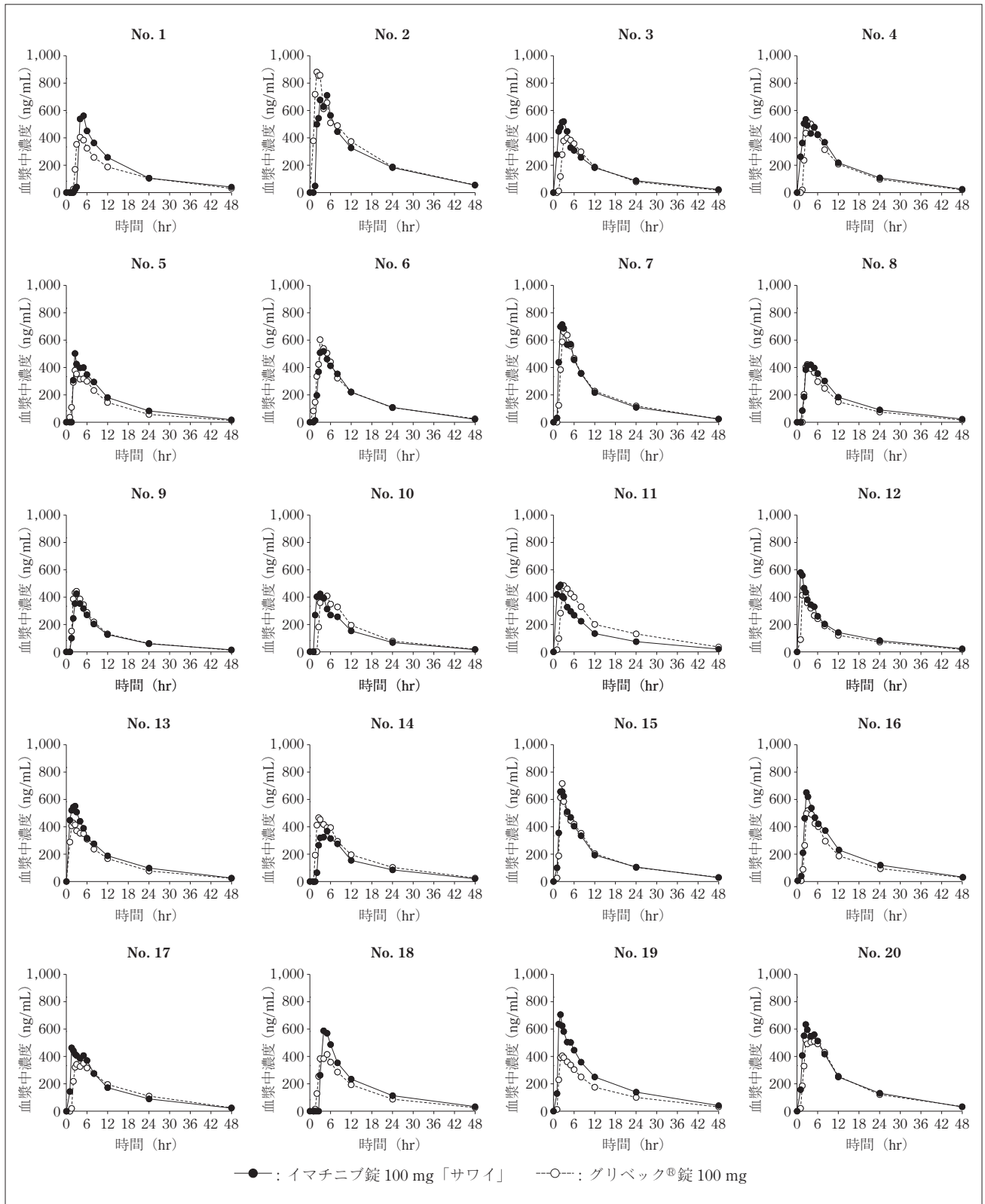


図2 各被験者の血漿中イマチニブ濃度

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となる逸脱では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。

表5 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 _∞ (%)
イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」	7198.1 ± 1553.4	7692.4 ± 1714.7	552.1 ± 103.1	2.98 ± 1.16	0.056 ± 0.005	12.39 ± 1.00	13.31 ± 0.87	93.7 ± 1.5
グリベック [®] 錠 100 mg	6794.3 ± 1758.7	7253.1 ± 1930.8	495.7 ± 130.9	3.13 ± 0.97	0.058 ± 0.006	12.17 ± 1.27	13.55 ± 0.87	93.8 ± 1.7
分散分析結果*	—	p=0.1330	—	p=0.6459	p=0.1571	—	p=0.2267	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99) ~ log(1.14)	log(1.04) ~ log(1.22)
対数値の平均値の差	log(1.06)	log(1.13)

* : 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

考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のイマチニブ錠 100 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるグリベック[®]錠 100 mg を対照に生物学的同等性試験を行った。

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、血漿中イマチニブ濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した結果、両剤の 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) の範囲内であった。また、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって、

イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」とグリベック[®]錠 100 mg は生物学的に同等であると判定された。なお、本試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、イマチニブ錠 100 mg 「サワイ」は、グリベック[®]錠 100 mg 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)]