

レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」 の 生物学的同等性試験

宮原 英夫¹⁾ 高橋 克昌²⁾ 税本 典子²⁾
半田 淳³⁾ 樺澤 隆³⁾ 藤原 良³⁾

Bioequivalence study of
LETROZOLE Tablets 2.5 mg “NK”

Hideo MIYAHARA, Katsumasa TAKAHASHI, Noriko SAIMOTO,
Jun HANDA, Takashi KABASAWA, and Ryo FUJIHARA

- 1) Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic
2) Pharmaceutical Research Laboratories, Research & Development Group, NIPPON KAYAKU Co.,Ltd.
3) Pharmaceutical Development Division, Pharmaceuticals Group, NIPPON KAYAKU Co.,Ltd.

抄 録

日本化薬株式会社は、フェマラ[®]錠 2.5 mg (ノバルティス ファーマ株式会社製造) のジェネリック医薬品として、レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」を開発した。

レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」を試験製剤、先発医薬品であるフェマラ[®]錠 2.5 mg を標準製剤とし、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して、溶出挙動の類似性を評価した後、閉経後健康女性志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後 14 日間の血漿中レトロゾール濃度に基づく薬物動態パラメータを算出して、両製剤間の生物学的同等性を評価した。また、安全性についても併せて検討した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 AUC_t が $3,030 \pm 1,270$ および $3,020 \pm 1,380$ ng·h/mL、 C_{max} が 54.6 ± 14.7 および 51.6 ± 15.4 ng/mL、 t_{max} が 1.29 ± 0.88 および 1.42 ± 1.16 時間、 AUC_{∞} が $3,400 \pm 1,890$ および $3,370 \pm 2,010$ ng·h/mL、MRT が 82.2 ± 23.5 および 82.1 ± 23.3 時間、 k_{el} が 0.0103 ± 0.0046 および 0.0103 ± 0.0041 /時間、 $t_{1/2}$ が 81.1 ± 42.6 および 79.4 ± 39.0 時間であった。

生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、 AUC_t は $\log(1.00) \sim \log(1.03)$ 、 C_{max} は $\log(0.97) \sim \log(1.17)$ と、両パラメータとも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしており、両製剤は生物学的に同等と判断された。

試験製剤および標準製剤投与後の副作用発現率は、それぞれ 7/24 例 (29.2%) および 8/24 例 (33.3%) で、いずれも臨床検査値異常であった。これらの副作用は処置の必要がなく、重篤な有害事象および問題となる臨床所見は認められなかった。

以上より、レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」は、先発医薬品であるフェマラ[®]錠 2.5 mg と生物学的に同等であることが示された。

キーワード : letrozole, bioequivalence, postmenopausal women, plasma concentration

- 1) 医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック
2) 日本化薬株式会社 研究開発本部 医薬研究所
3) 日本化薬株式会社 医薬事業本部 医薬開発本部

表1 治験薬の概略

治験薬	試験製剤	標準製剤
名称	レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」	フェマーラ [®] 錠 2.5 mg
製造会社	日本化薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
成分・組成	1錠中にレトロゾールとして 2.5 mg を含有する	
剤形	錠剤 (フィルムコート錠)	
外観・色調	帯赤黄色	
包装	PTP シート	
ロット番号	331010	P0085
保存条件	室温保存	

はじめに

レトロゾールは、ノバルティス ファーマ社において開発されたエストロゲン合成経路の律速酵素であるアロマターゼを選択的に阻害するアロマターゼ阻害薬である。レトロゾールは、1996年にフランスにおいて閉経後乳癌に対する第二次治療薬として承認され、以降世界約100カ国で承認されている。また、閉経後乳癌に対する第一次治療薬、閉経後乳癌に対する術前ホルモン療法薬、閉経後乳癌術後療法 (エクステンディド アジュバント) 薬、閉経後ホルモン受容体陽性早期乳癌に対する術後補助療法 (イニシャル アジュバント) 薬として効能・効果が追加されている¹⁾。

本邦では、ノバルティス ファーマ株式会社が1992年5月より臨床試験を開始し、2001年から世界的標準用量である2.5 mg 投与による検討を実施した。その結果、日本人における同用量での有効性および安全性が確認されたことから、効能・効果を「閉経後乳癌」、用法・用量を「1日1回2.5 mg の経口投与」として2006年1月に輸入承認を取得し、同年5月にフェマーラ[®]錠 2.5 mg として発売された¹²⁾。

日本化薬株式会社が開発したレトロゾール錠 2.5 mg 「NK」は、フェマーラ[®]錠 2.5 mg のジェネリック医薬品で、有効成分として1錠中にレトロゾールを2.5 mg 含有する錠剤である。レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」を試験製剤、フェマーラ[®]錠 2.5 mg を標準製剤として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{3,4)} (以下、ガイドラインという) に従い、溶出挙動の類似性を評価した後、閉経後健康

女性志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により、両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後14日間の血漿中レトロゾール濃度に基づく薬物動態パラメータを算出して、両製剤間の生物学的同等性を評価した。また、安全性についても併せて検討した。

I. 試験方法

1. 製 剤

本治験に使用したレトロゾール錠 2.5 mg 「NK」 (以下、試験製剤という) およびフェマーラ[®]錠 2.5 mg (以下、標準製剤という) の概略を表1に示した。試験製剤は日本化薬株式会で製造したロットを使用し、標準製剤はガイドラインに準拠して溶出試験を実施して先発医薬品3ロットから選択した。

試験製剤および標準製剤について、ガイドラインに準拠して溶出挙動の類似性を判定した。試験液に pH 1.2 (日本薬局方溶出試験第1液)、pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)、pH 6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) および水 (精製水) を用い、溶出試験 (パドル法、50 rpm、各条件 n = 12) を実施した。その結果、図1に示すとおり、いずれの溶出試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2. 治験計画

本治験は、「薬事法」(第14条第3項、第80条の2)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(省令 GCP) および治験実施計画書を遵守し、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」⁵⁾ を参照して、「ヘルシンキ宣言」の精神を尊重して実施した。治験は、医療法人社団 薬善会 つく

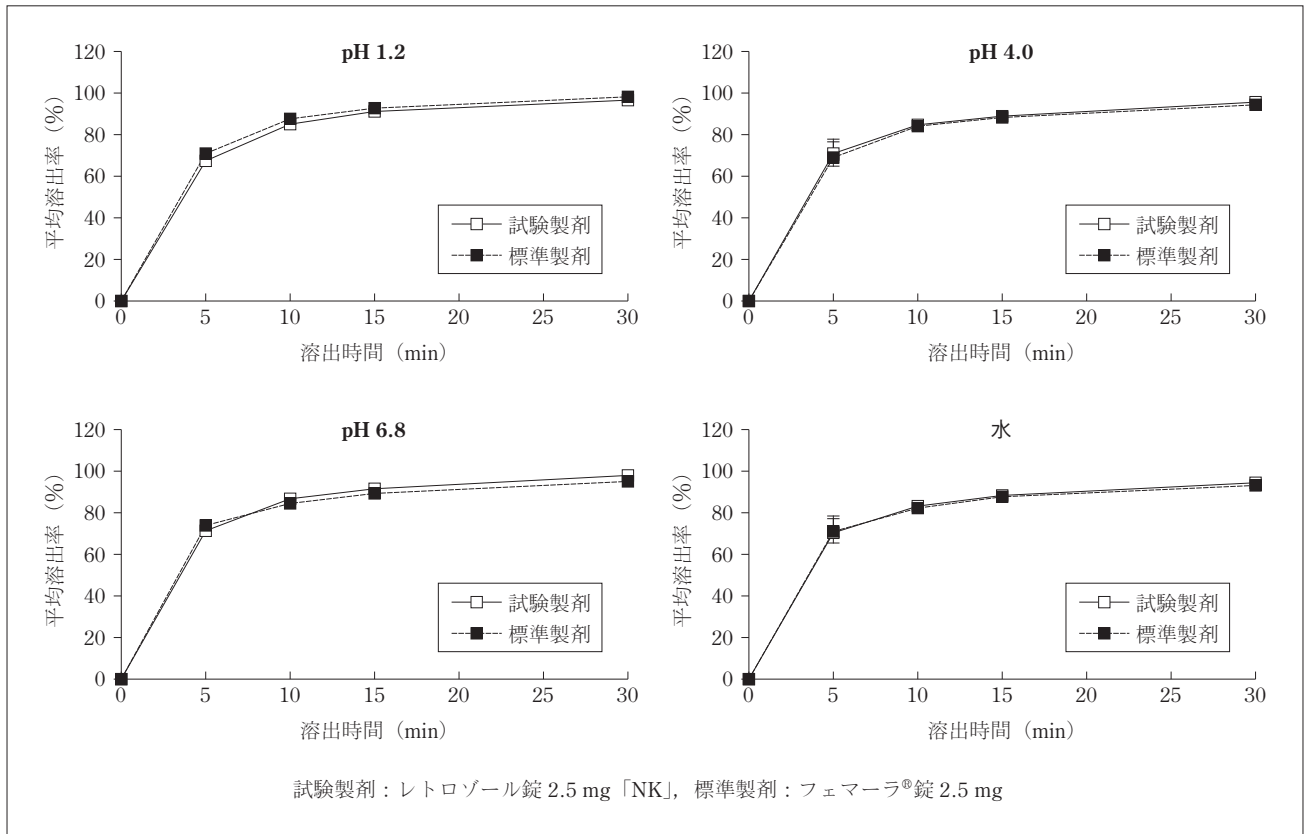


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12)

表2 被験者群および薬剤の割り付け

群	被験者数	第1期	休業期間	第2期
標準製剤先行投与群 (A群)	12例	フェマーラ [®] 錠 2.5 mg	3週間	レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」
試験製剤先行投与群 (B群)	12例	レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」		フェマーラ [®] 錠 2.5 mg

ば国際臨床薬理クリニックの治験審査委員会の審査および承認を受けた後に実施した。

3. 被験者

最初の治験薬投与の28日前から前日までにスクリーニング検査を受け、選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触せず、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した45歳から64歳までの閉経後1年以上が経過した健康な女性を被験者とした。なお、被験者には事前に、治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づいた十分な説明を行い、全員から本人の自由意思による同意を文書により得た。

4. 投与方法および投与量

被験者24例を対象に、1群12例の2群に無作為化した2剤2期のクロスオーバー法により、それぞれに試験製剤と標準製剤を空腹時に単回経口投与した。第1期の治験薬投与後の休業期間は、フェマーラ[®]錠 2.5 mg の添付文書²⁾とガイドライン³⁾⁴⁾を参考にして、フェマーラ[®]錠 2.5 mg で報告されている消失半減期の5倍以上となる3週間に設定した(表2)。第1期および第2期における治験薬の投与は、投与前10時間以上絶食(投与前1時間以上絶飲)後の朝の空腹時に約150 mLの水で1錠(レトロゾールとして2.5 mg: 先発医薬品の1投与単位)を服用し、投与後4時間は絶食・絶飲とし

た。

5. 被験者の管理

被験者は、第1期および第2期の投与前日の18時（治験薬投与の16時間前）から投与後3日の10時（治験薬投与の72時間後）の薬物濃度測定用採血、臨床検査用採血および諸検査終了まで入院し、治験責任医師または治験分担医師の管理下におかれた。治験責任医師または治験分担医師が治験薬投与後の健康状態に特に異常等が認められないと判断した場合に、被験者は帰宅を許された。

他剤（ビタミン剤含む）の使用は第1期治験薬投与7日前から治験終了まで禁止した。ただし、有害事象、合併症等に対する治療は必要に応じて実施できるものとした。また、入院期間中は指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第1期と第2期は同一献立とした。

6. 臨床観察および検査

第1期および第2期ともに治験スケジュール（表3）に従い、問診、生理学的検査、身体検査、臨床検査を実施した。

(1) 問診（自覚症状および他覚所見）

表3に示した時期以外でも被験者から自覚症状の訴えがあった場合、あるいは治験責任医師または治験分担医師が必要と判断した場合には、随時実施した。

(2) 生理学的検査

- ① バイタルサイン：血圧（座位）、脈拍数、体温（腋窩）
- ② 12誘導心電図
- (3) 身体検査（体重測定）
- (4) 臨床検査
 - ① 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、血小板数、ヘマトクリット値
 - ② 血液生化学検査：AST (GOT), ALT (GPT), LDH, 総ビリルビン, 総蛋白, ALP, γ -GTP, BUN, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, トリグリセリド
 - ③ 尿検査（定性）：糖, 蛋白, 潜血, ウロビリノーゲン

7. 採血時間および採血方法

フェマール®錠 2.5 mg を閉経後健康女性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ²⁾に基づき、ガイドラインの試験法に準拠して、投与直前の1

点、 C_{max} 到達までの1点、 C_{max} 付近の2点、消失過程の3点の計7点以上、および t_{max} から消失半減期の3倍以上の時間まで血液を採取するため、採血時間は、投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 8, 24, 48, 72, 168 および 336 時間の計 13 時点とした。採血量は1回約 3 mL とし、採取した血液は速やかに遠心分離（4°C, 約 1,800×g, 10 分間）した後、得られた血漿をセラムチューブに移し、分析開始時まで -70°C 以下で凍結遮光保存した。

8. 血漿中濃度の測定

血漿中レトロゾール濃度は、液体クロマトグラフィ／タンデム質量分析法により測定した。本測定法の定量範囲は 0.2 ~ 100 ng/mL であり、分析法バリデーションの結果、特異性、直線性、真度、精度および安定性のいずれの項目においても良好な結果が得られた。なお、定量下限未満の実測値は濃度「0」とみなした。

9. 生物学的同等性の評価

ガイドラインに準拠して、以下の通り評価した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には WinNonlin Ver. 6.2 を用いた。

(1) パラメータ

生物学的同等性の評価パラメータは、最終採血時間 t （投与後 336 時間）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_t ）および最高血漿中濃度（ C_{max} ）とした。 C_{max} は実測値を用い、 AUC は直線台形法で計算した値を用いた。また、無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{∞} ）、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）、最終測定時点までの平均滞留時間（MRT）、消失速度定数（ k_{el} ）、最終消失相における消失半減期（ $t_{1/2z}$ ）を参考パラメータとして算出した。

(2) 統計学的解析法

生物学的同等性評価パラメータ（ AUC_t および C_{max} ）は、生物学的同等性について 90% 信頼区間（非対称、最短区間）を用いて評価し、また平均値の比を算出した。 AUC_t および C_{max} （対数値）及び参考パラメータ（ AUC_{∞} , MRT, k_{el} , $t_{1/2z}$ の対数変換データおよび t_{max} の未変換データ）は、分散分析により両製剤を比較した。なお、有意水準を両側 5% 未満とし、平均値の表記を平均値 ± 標準偏差（SD）とした。

表3 治験スケジュール (第1期・第2期共通)

実施日程	時刻	投与後 時 間	治験薬 投 与	起床 就寝 食事	観察・検査項目				
					問診	バイタル サイン	臨床検査用 採血 ^{a)} ・採尿	血中濃度 測定用採血 ^{b)}	その他
投与前日	18:00	— 16:00			○	○	○		入院
	19:00	— 15:00		夕食					
	23:00	— 11:00		就寝					
投与日	8:00	— 2:00		起床					
	9:00	— 1:00			○	○		○	①
	10:00	0:00	○						
	10:30	0:30						○	
	11:00	1:00						○	
	11:30	1:30						○	
	12:00	2:00					○	○	
	12:30	2:30						○	
	14:00	4:00		昼食 ^{c)}				○	
	18:00	8:00			○	○		○	
	20:00	10:00		夕食					
	23:00	13:00		就寝					
投与後 1日	9:00	23:00		起床					
	10:00	24:00		朝食 ^{c)}	○	○		○	
	14:00	28:00		昼食					
	20:00	34:00		夕食					
	23:00	37:00		就寝					
投与後 2日	9:00	47:00		起床					
	10:00	48:00		朝食 ^{c)}	○	○		○	
	14:00	52:00		昼食					
	20:00	58:00		夕食					
	23:00	61:00		就寝					
投与後 3日	9:00	71:00		起床					
	10:00	72:00		朝食 ^{c)}	○	○	○	○	退院
投与後 7日	10:00	168:00			○	○	○	○	通院
投与後 14日	10:00	336:00			○	○	○	○	通院
投与後 20日 ^{d)}	10:00	480:00			○	○	○		①, ②

^{a)}: 臨床検査用採血: 11 mL ^{b)}: 薬物濃度測定用採血: 3 mL ^{c)}: 採血を終了した被験者から順次摂取した。

^{d)}: 第2期の投与後20日は20±3日とした。

① 12誘導心電図 (第2期のみ), 体重測定 (第2期のみ)

② 第1期では, 第2期の投与前日と同一日 (18時に入院)。第2期では通院。

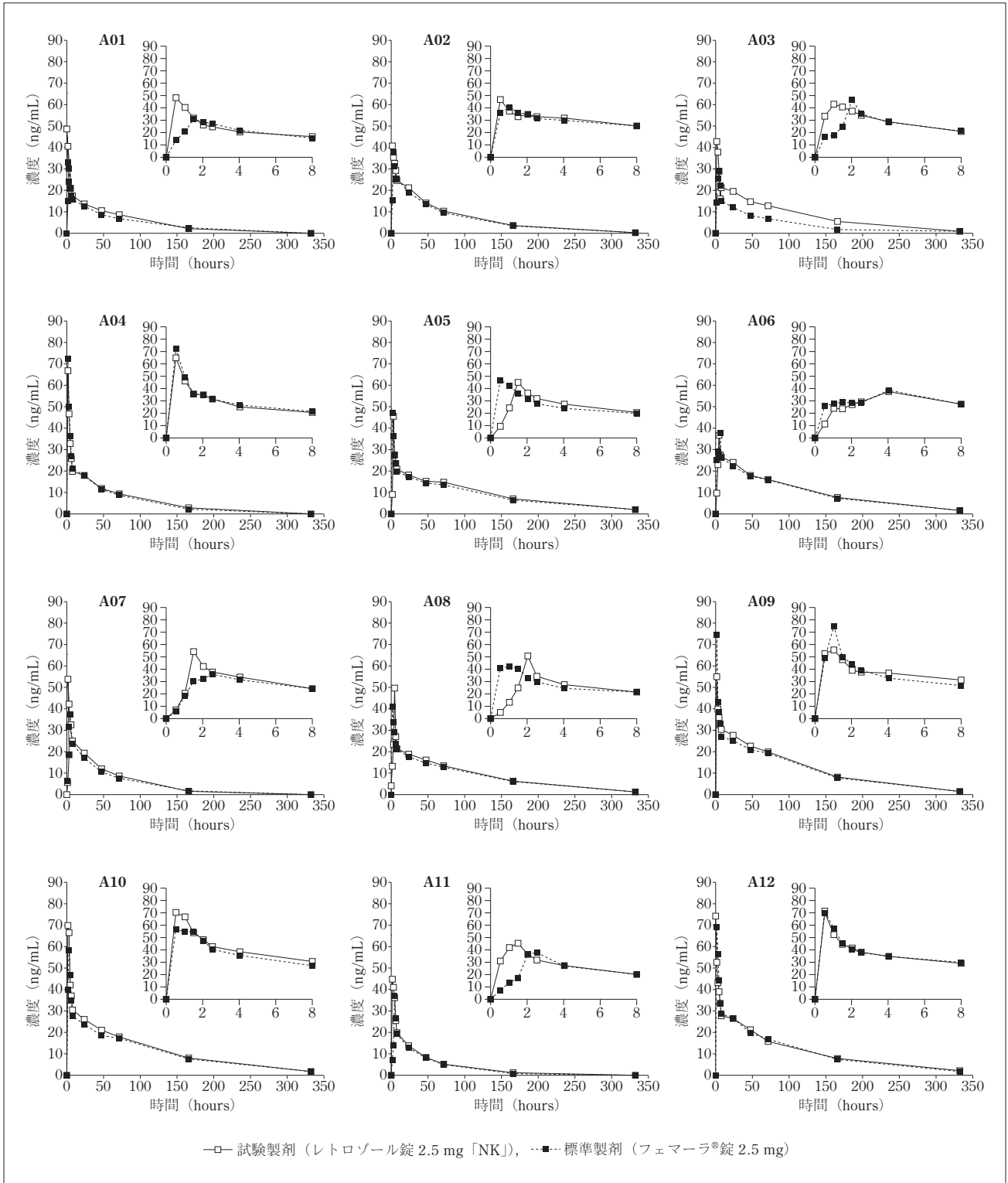


図2 各被験者の血漿中レトロゾール濃度の推移 ①

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性に関して、同等性評価パラメータ (AUC_t および C_{max}) の対数値の平均値の差の90%信頼区間が、log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的

に同等と判定することとした。なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が、log(0.90) ~ log(1.11) であり、かつガイドラインに準じた溶出試験において溶出挙動が類似していると判

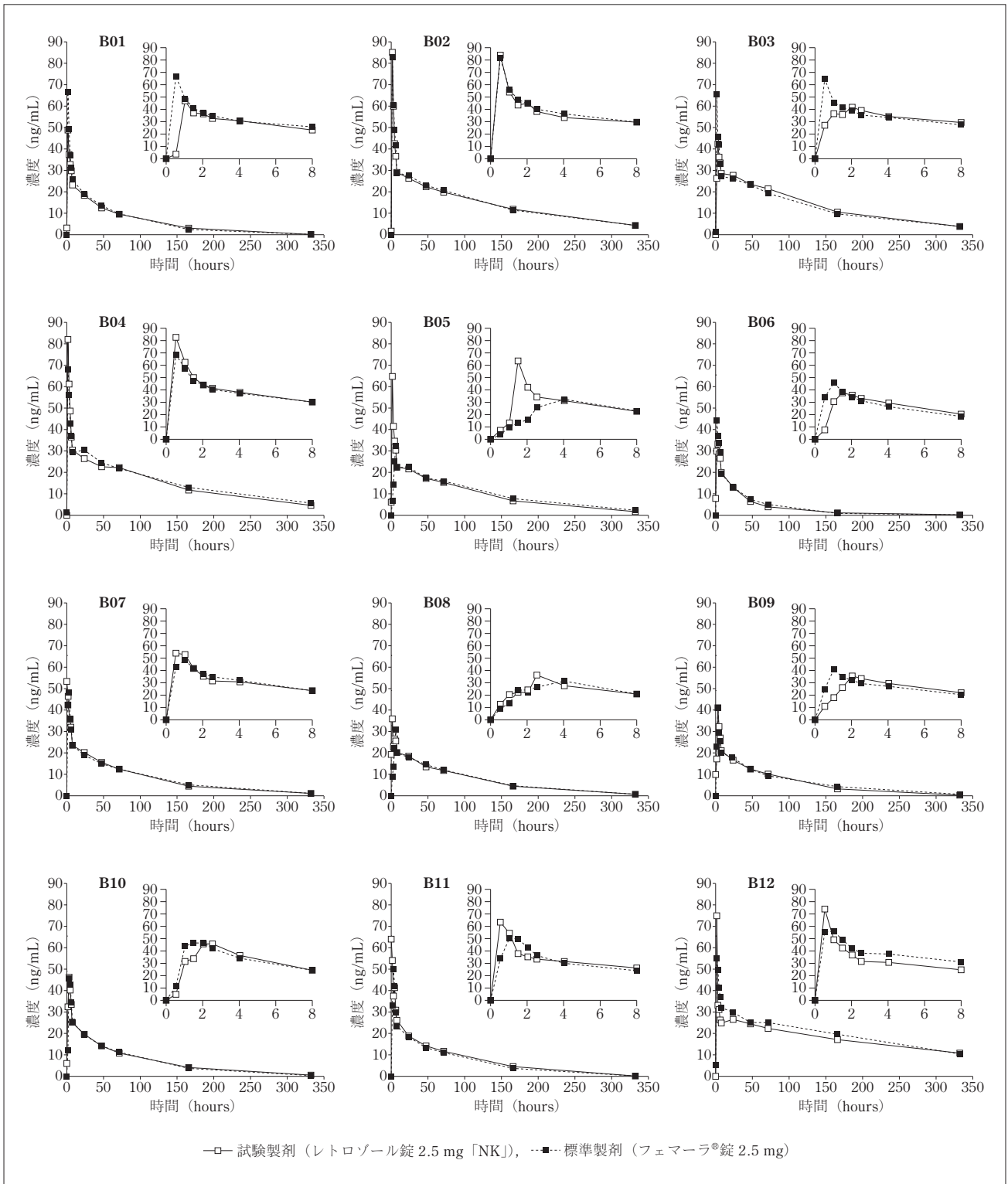


図2 各被験者の血漿中レトロゾール濃度の推移 ②

定された場合には、生物学的に同等と判定することとした。ただし、この規定が適用されるのは、本治験で総被験者数 20 例 (1 群 10 例) 以上、または本治験および追加試験を併せて総被験者数 30 例以上が用いられた場合とした。

II. 試験成績

1. 被験者

スクリーニング検査を受けた 76 例のうち 53 例が適格例となり、このうち 6 例の予備被験者を含む

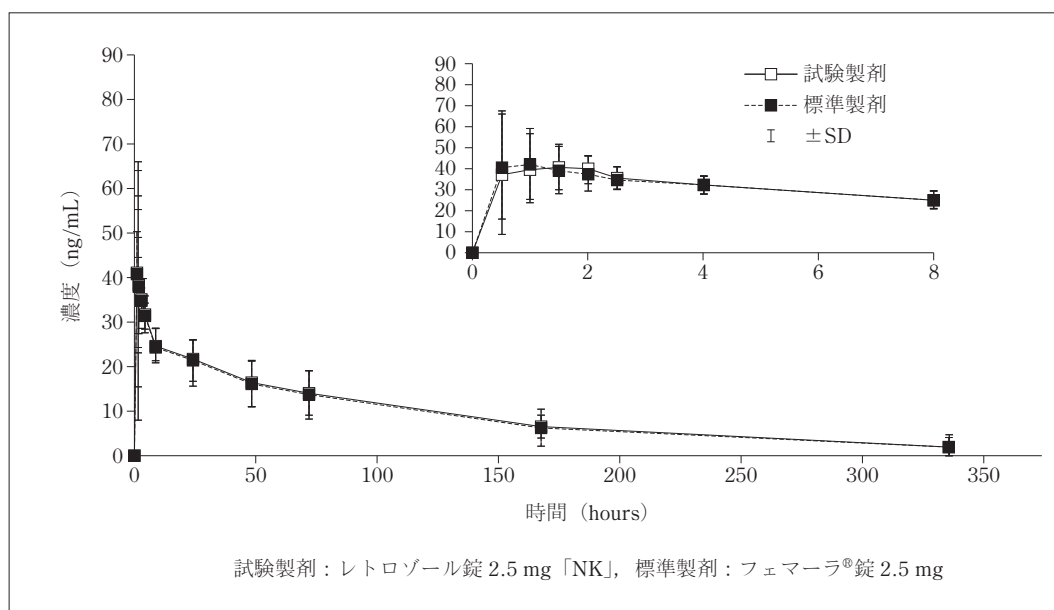


図3 試験製剤および標準製剤の投与後の平均血漿中レトロゾール濃度の推移 (n = 24)

表4 薬物動態パラメータ

項目	試験製剤	標準製剤	平均値の比 ^{b)}
C _{max} (ng/mL)	54.6 ± 14.7	51.6 ± 15.4	1.058
AUC _t (ng·h/mL)	3,030 ± 1,270	3,020 ± 1,380	1.003
AUC _∞ (ng·h/mL)	3,400 ± 1,890	3,370 ± 2,010	—
AUC _t /AUC _∞ (%)	92.9 ± 7.6	93.2 ± 7.2	—
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0103 ± 0.0046	0.0103 ± 0.0041	—
t _{max} (hr)	1.29 ± 0.88	1.42 ± 1.16	—
MRT ^{a)} (hr)	82.2 ± 23.5	82.1 ± 23.3	—
t _{1/2z} (hr)	81.1 ± 42.6	79.4 ± 39.0	—

^{a)}：最終測定時点までの平均滞留時間

(平均値 ± SD, n = 24)

^{b)}：標準製剤に対する試験製剤の平均値の比

試験製剤：レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」、標準製剤：フェマーラ®錠 2.5 mg

30例が入院した。治験薬は第1期、第2期ともに24例の被験者に投与され、中止例はなく、全例が治験を完了した。被験者の平均年齢は57.3 ± 4.6歳 (50～64歳)、平均身長は156.25 ± 5.03 cm (144.9～165.7 cm)、平均体重は50.47 ± 5.16 kg (40.7～61.6 kg)、平均BMIは20.66 ± 1.88 kg/m² (18.2～24.2 kg/m²)であった。

2. 薬物動態

試験製剤および標準製剤の経口投与後における各被験者の血漿中レトロゾール濃度の推移を図2に、平均血漿中レトロゾール濃度の推移を図3に、薬物動態パラメータの解析結果を表4に示した。

血漿中レトロゾール濃度は、試験製剤および標準製剤共に投与後速やかに上昇し、それぞれC_{max}が

54.6 ± 14.7 および 51.6 ± 15.4 ng/mL、t_{max}が1.29 ± 0.88 および 1.42 ± 1.16 時間であり、以降、投与後336時間まで減衰する推移を示した。また、血漿中レトロゾール濃度より算出した薬物動態パラメータは、試験製剤および標準製剤で、それぞれAUC_tが3,030 ± 1,270 および 3,020 ± 1,380 ng·h/mL、AUC_∞が3,400 ± 1,890 および 3,370 ± 2,010 ng·h/mL、k_{el}が0.0103 ± 0.0046 および 0.0103 ± 0.0041/時間、MRTが82.2 ± 23.5 および 82.1 ± 23.3 時間、t_{1/2z}が81.1 ± 42.6 および 79.4 ± 39.0 時間であった。標準製剤に対する試験製剤の平均値の比は、AUC_tが1.003、C_{max}が1.058と両製剤は類似した薬物動態を示した。

表5 同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間

パラメータ	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(1.00) ~ log(1.03)
C _{max}	log(0.97) ~ log(1.17)
判定基準	log(0.80) ~ log(1.25)

表6 薬物動態パラメータの分散分析

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	F値	P値
C _{max}	製剤	1	0.0093	0.0093	1.4550	0.2405
	残差	22	0.1400	0.0064	—	—
AUC _t	製剤	1	0.0005	0.0005	2.3480	0.1397
	残差	22	0.0045	0.0002	—	—
AUC _∞	製剤	1	0.0008	0.0008	3.1529	0.0896
	残差	22	0.0053	0.0002	—	—
t _{max}	製剤	1	0.1875	0.1875	0.4240	0.5217
	残差	22	9.7292	0.4422	—	—
MRT*	製剤	1	0.0000	0.0000	0.0174	0.8962
	残差	22	0.0018	0.0001	—	—
k _{el}	製剤	1	0.0003	0.0003	0.5765	0.4557
	残差	22	0.0132	0.0006	—	—
t _{1/2z}	製剤	1	0.0003	0.0003	0.5765	0.4557
	残差	22	0.0132	0.0006	—	—

* : 最終測定時点までの平均滞留時間

P値 : 0.05未満で有意差あり

C_{max}, AUC_t, AUC_∞, MRT, k_{el}, t_{1/2z} : 対数変換データを用いて解析t_{max} : 未変換データを用いて解析

3. 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間を表5に、AUC_t, C_{max}および参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果を表6に示した。

生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、AUC_tがlog(1.00) ~ log(1.03), C_{max}がlog(0.97) ~ log(1.17)と、両パラメータとも判定基準を満たしていた。また、AUC_t, C_{max}の対数値および参考パラメータであるt_{max}の未変換値、ならびにk_{el}, AUC_∞, MRTおよびt_{1/2z}の対数値を用いた分散分析の結果、すべてのパラメータで製剤間に統計学的な有意差は認められなかった。

4. 安全性

治験期間中に発現した有害事象および副作用を表7に示した。有害事象および副作用はいずれも臨床

検査値異常変動であり、自覚症状および他覚所見は認められなかった。

有害事象は、試験製剤投与期では9/24例(37.5%)および標準製剤投与期では10/24例(41.7%)に認められた。Grade 2の有害事象として、白血球数減少(試験製剤3例, 標準製剤2例), 拡張期血圧上昇(試験製剤1例), 収縮期血圧上昇(試験製剤1例)が発現したが、それ以外はGrade 1であった。いずれの有害事象も処置は不要であり、重篤な事象は発現しなかった。

副作用は、試験製剤投与期では7/24例(29.2%)および標準製剤投与期では8/24例(33.3%)に認められた。Grade 2の副作用として白血球数減少(試験製剤3例, 標準製剤2例)が発現した。標準製剤で発現した2例(第1期)は試験製剤(第2期)でも発現した。試験製剤で発現した3例では、白血球数は投与前の3,800 ~ 4,500 / μLから最低

表7 有害事象および副作用の一覧

発現した事象名 ^{a)}	試験製剤 (n = 24)						標準製剤 (n = 24)					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数 ^{b)}	Grade ^{c)}		例数 ^{b)}	Grade ^{c)}		例数 ^{b)}	Grade ^{c)}		例数 ^{b)}	Grade ^{c)}	
		1	2		1	2		1	2		1	2
報告症例数	9 (37.5)	—	—	7 (29.2)	—	—	10 (41.7)	—	—	8 (33.3)	—	—
AST 増加	1 (4.2)	1	0	1 (4.2)	1	0						
拡張期血圧上昇	1 (4.2)	0	1									
収縮期血圧上昇	1 (4.2)	0	1									
白血球数減少	4 (16.7)	1	3	4 (16.7)	1	3	5 (20.8)	3	2	5 (20.8)	3	2
白血球数増加	1 (4.2)	1	0									
収縮期血圧低下							1 (4.2)	1	0			
血中 TG 増加							3 (12.5)	3	0			
総蛋白減少							1 (4.2)	1	0	1 (4.2)	1	0
尿中血陽性	3 (12.5)	3	0	3 (12.5)	3	0	1 (4.2)	1	0	1 (4.2)	1	0
尿中蛋白陽性							1 (4.2)	1	0	1 (4.2)	1	0

^{a)} : MedDRA/J v16.0 の基本語により集計 ^{b)} : 発現例数 (発現率 : %)

^{c)} : CTCAE (日本語訳 v4.03) により分類した。Grade 3 ~ 5 は発現せず。

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, TG : トリグリセリド

試験製剤 : レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」, 標準製剤 : フェマーラ[®]錠 2.5 mg

値が 2,700 ~ 2,900 / μ L (投与後 3 ~ 20 日に発現) となった。

III. 考 察

日本化薬株式会社が発見したフェマーラ[®]錠 2.5 mg のジェネリック医薬品として開発したレトロゾール錠 2.5 mg 「NK」について、レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」を試験製剤とし、フェマーラ[®]錠 2.5 mg を標準製剤として、24 例の被験者 (閉経後健康女性志願者) に試験製剤または標準製剤の各 1 錠を絶食下单回経口投与し、ガイドラインに準拠した 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。その結果、試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ $\log(1.00) \sim \log(1.03)$ および $\log(0.97) \sim \log(1.17)$ で、両パラメータとも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たし、両製剤が生物学的に同等であることが示された。

また、試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータ (AUC_t , C_{max} , t_{max} , k_{el} , AUC_{∞} , MRT および $t_{1/2z}$) について分散分析にて比較した結果、両製剤間には有意差が認められなかった。

なお、ガイドラインに示された「試験法」の「採取回数及び時間」について、本治験の採血時間 (投

与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 8, 24, 48, 72, 168 および 336 時間の 13 時点) は、試験製剤および標準製剤の t_{max} の平均値が 1.29 時間および 1.42 時間であることから、投与直前の 1 点, C_{max} に達するまでの 1 点, C_{max} 付近の 2 点および消失過程の 3 点という設定条件を満たしていた。また、 AUC_{∞} に対する AUC_t の比は、試験製剤および標準製剤で、それぞれ $92.9 \pm 7.6\%$ および $93.2 \pm 7.2\%$ と、80% 以上という条件を満たしていた。

さらに、「休薬期間」については、 $t_{1/2z}$ が、試験製剤および標準製剤でそれぞれ 81.1 ± 42.6 時間および 79.4 ± 39.0 時間であることから、第 1 期と第 2 期の休薬期間である 3 週間は、「有効成分の未変化体又は活性代謝物の消失半減期の 5 倍以上」という条件を満たしていた。試験製剤および標準製剤の各投与期における有害事象は、それぞれ 9/24 例 (37.5%) および 10/24 例 (41.7%) で、副作用はそれぞれ 7/24 例 [29.2% : AST (GOT) 増加, 尿中血陽性, 白血球数減少] および 8/24 例 (33.3% : 尿中血陽性, 総蛋白減少, 白血球数減少, 尿中蛋白陽性) であった。この中で Grade 2 の副作用である白血球数減少は、試験製剤で 3 例および標準製剤で 2 例に発現した。しかし、これらの白血球数減少を含むいずれの事象も処置の必要はなく、重篤な有害

事象や問題となる臨床所見は認められなかった。

以上の結果より、レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」は、先発医薬品であるフェマーラ[®]錠 2.5 mg と生物学的に同等であると判断された。

ま と め

日本化薬株式会社は、フェマーラ[®]錠 2.5 mg のジェネリック医薬品としてレトロゾール錠 2.5 mg 「NK」を開発した。本剤について、フェマーラ[®]錠 2.5 mg を標準製剤として、閉経後健康女性志願者 24 例を対象に 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ $\log(1.00) \sim \log(1.03)$ および $\log(0.97) \sim \log(1.17)$ であり、両パラメータとも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしていた。また、有害事象および副作用の種類、発現

頻度、重症度等は両製剤で同様であった。

本試験の結果、レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」は、先発医薬品であるフェマーラ[®]錠 2.5 mg と生物学的に同等であることが示された。

引 用 文 献

- 1) フェマーラ[®]錠 2.5 mg 医薬品インタビューフォーム：ノバルティス ファーマ株式会社，2010 年 1 月改訂（新様式第 4 版）
- 2) フェマーラ[®]錠 2.5 mg 添付文書：ノバルティス ファーマ株式会社，2010 年 1 月改訂（第 4 版）
- 3) 平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号「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」
- 4) 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「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」
- 5) 平成 17 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101001 号「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について