

エスエーワン[®]配合顆粒 T25 の 癌患者における生物学的同等性試験

鈴木 俊 繁^{1)*} 道 傳 研 司²⁾ 降 旗 謙 一³⁾
伊 藤 実⁴⁾ 山 岡 延 樹⁵⁾ 梶 川 昌 二⁶⁾
上 野 眞 義⁷⁾ 嶋 田 顕^{8)**} 大 西 明 弘^{9)**}

要 旨

新規ジェネリック医薬品のエスエーワン[®]配合顆粒 T25 と、先発医薬品であるティーエスワン[®]配合顆粒 T25 との生物学的同等性を検証するため、癌患者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。

テガフル、ギメラシル、オテラシルの血漿中濃度を測定し、治験薬投与後48時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₄₈) と最高血漿中濃度 (C_{max}) 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、いずれの有効成分も「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ の判定基準に適合したため、エスエーワン[®]配合顆粒 T25 とティーエスワン[®]配合顆粒 T25 は生物学的に同等であると判定された。また、参考のために測定したフルオロウラシルも、生物学的同等性の判定基準に適合した。

本治験では被験者5例に15件の有害事象が認められたが、そのうち治験薬との関連性が否定されない副作用は1件であった。治験責任医師が追跡不要と判断した2件を除き、いずれの事象も軽快または回復を確認しており、治験薬の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、エスエーワン[®]配合顆粒 T25 は、ティーエスワン[®]配合顆粒 T25 と治療学的に同等であることが示された。

キーワード : テガフル, ギメラシル, オテラシルカリウム, フルオロウラシル, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 癌患者

はじめに

ティーエスワン[®]配合顆粒 T25 (大鵬薬品工業株式会社) は、テガフル、ギメラシルおよびオテラシルカリウムを含有する経口抗悪性腫瘍剤である。

テガフルは体内で代謝されてフルオロウラシルに変換され、DNA 生合成阻害に基づく抗腫瘍効果を発現する。ギメラシルはフルオロウラシルの分解経路における律速酵素を可逆的に拮抗阻害し、血中のフルオロウラシル濃度を上昇させる。オテラシルカ

1) 社会福祉法人恩賜財団済生会 水戸済生会総合病院 外科

2) 福井県立病院 外科 3) 医療法人社団 慶幸会 ピーワンクリニック

4) 医療法人アプライドバイオフィーマテック 久留米臨床薬理クリニック

5) 医療法人清仁会 洛西ニュータウン病院 外科 (現 公立南丹病院 外科) 6) 諏訪赤十字病院 外科

7) 沢井製薬株式会社 開発部 8) 昭和大学横浜市北部病院 内科 (現 昭和大学江東豊洲病院 内科)

9) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学 / 消化器・肝臓内科, 中央検査部

* : 治験調整医師 ** : 医学専門家

表1 治験実施体制

実施医療機関	治験責任医師
社会福祉法人恩賜財団済生会 水戸済生会総合病院	外科部長 鈴木俊繁
福井県立病院	外科主任医長 道傳研司
医療法人社団 慶幸会 ピーワンクリニック	院長 降旗謙一
医療法人アプライドバイオファーマテック 久留米臨床薬理クリニック	所長 伊藤 実
医療法人清仁会 洛西ニュータウン病院	外科部長 山岡延樹
諏訪赤十字病院	外科・副院長 梶川昌二

(所属および職名は実施当時のもの)

表2 治験薬

治験薬名	製造販売元	剤形	成分・組成
エスエーワン®配合顆粒 T25	沢井製薬株式会社	顆粒剤	1包 (0.25 g) 中, テガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg を含有
ティーエスワン®配合顆粒 T25	大鵬薬品工業株式会社		

リウムは消化管に高濃度に分布し、フルオロウラシルのリン酸化酵素を可逆的に拮抗阻害して、消化管毒性を有する代謝物の生成を抑制する。これら3成分を配合することにより、フルオロウラシルの効果を高め、副作用を軽減することができると考えられている。

エスエーワン®配合顆粒 T25 は、1包 (0.25 g) 中にテガフル 25 mg, ギメラシル 7.25 mg, オテラシルカリウム 24.5 mg を含有する配合顆粒剤で、先発医薬品であるティーエスワン®配合顆粒 T25 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、エスエーワン®配合顆粒 T25 とティーエスワン®配合顆粒 T25 の治療学的同等性を保証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施した。

I 対象と方法

本治験の実施に際しては「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た。2013年6月から9月の間に、表1に示す実施医療機関および治験責任医師の下で実施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬を表2に示した。

2. 被験者の選定

本剤は抗悪性腫瘍薬であるため、倫理上・安全上の観点から健康成人への投与は妥当でないと考え、ティーエスワン®配合顆粒に適応のある癌患者のうち、20歳以上75歳未満の者を対象とした。選択基準・除外基準(表3, 4)に従って被験者を選定し、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て、文書による同意を得た。

3. 治験デザイン

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。休薬期間は7日間以上とした(表5)。

4. 被験者の登録

治験依頼者および実施医療機関から独立した被験者登録センターで被験者を登録し、A, Bの2群に無作為に割り付けた。予定被験者数を20例として順次割り付け、20例の治験が終了した時点で新たな被験者の同意取得を中止した。なお、既に同意を取得していた被験者については、治験を継続した。

5. 投与量および投与方法

治験薬投与前の諸検査で問題のなかった被験者に対し、10時間以上の絶食下、治験薬2包を水150

表3 選択基準・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ① 本治験の被験者となることについて本人より文書での同意が得られている患者 ② ティーエスワン®配合顆粒の適応を有している患者 ③ 経口投与可能な患者 ④ 体表面積 (BSA) が 1.25 m^2 以上の患者 ⑤ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 ⑥ 事前検診時のデータにより、以下の骨髄・肝・腎機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・血色素量：9.0 g/dL 以上 ・好中球数：1500 /mm³ 以上 ・血小板数：10.0×10^4/mm³ 以上 ・総ビリルビン：施設基準値上限の 3 倍以下 ・AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP：施設基準値上限の 2.5 倍以下 ・クレアチニン：1.0 mg/dL 以下 ⑦ 治験薬投与前 15 日以内に輸血を行っていない患者 ⑧ ECOG PS (表 4) が 0～2 である患者 ⑨ 事前検診実施日から 60 日以上生存が期待される患者 ⑩ 治験期間中、治験薬投与前日より投与後 48 時間は入院が可能な患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ① ティーエスワン®配合顆粒の投与禁忌に該当する患者 ② 胃切除 (胃部分切除, 胃全摘) を施行した患者 ③ 治験薬投与前 4 週間以内に他の臨床試験に参加した患者 ④ 治験薬投与前 4 週間以内に施行された手術の影響が持ち越された患者 ⑤ 治験薬投与前 1 週間以内に抗癌剤療法を受けた患者 ⑥ 治験薬投与前 6 週間以内に広範囲の放射線治療を受けた患者 (例：骨髄の 30% 以上すなわち骨盤全体または脊髄の半分) ⑦ 脳転移を有する又は臨床的な症状から脳転移が疑われる患者 ⑧ 活動性の感染症を有する患者 (感染症に起因する 38°C 以上の発熱を認める症例等) ⑨ 重篤な (入院加療を要する) 合併症 (腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎, 肺線維症, コントロールが困難な糖尿病, 心不全, 心筋梗塞, 狭心症, 癌心膜炎, 腎不全, 肝不全, 精神疾患, 脳血管障害, 輸血を必要とする潰瘍等) を有する患者 ⑩ ドレーンによる体腔液排除を要する胸水, 腹水及び心嚢液貯留患者 ⑪ 広範な骨転移を有する患者 ⑫ 下痢 (水様便) のある患者 ⑬ 治験期間中避妊することに同意しない患者 ⑭ 妊婦または授乳婦 [妊娠の可能性のある女性 (閉経前の女性又は閉経後 1 年未満の女性) に対しては、十分に問診するとともに、事前検診時に妊娠検査を実施し、陰性であることを確認する]。 ⑮ フェニトイン, ワルファリン, フルシトシン, アロプリノール, イドクスウリジン, ホリナート, レボホリナート, ジピリダモール, レフルノミド及びレトロゾールの投与を受けている患者 ⑯ 同時活動性の重複癌を有する患者 ⑰ 事前検診の免疫学的検査 (感染症検査) で陽性が確認された患者 ⑱ 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不相当と判断した患者

mL とともに投与した。治験薬投与後 4 時間は絶食とした。

6. 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 48 時間の諸検査終了時まで、被験者を実施医療機関に入院させ、投与前後の飲食や姿勢を管理した。

7. 併用療法

第 I 期治験薬投与前より治験終了時まで、他の抗癌剤の併用、ティーエスワン®配合顆粒との併用禁

忌または併用注意に該当する薬剤・療法の併用、ならびに輸血を禁止した。一方、合併症の治療を目的とした薬剤のうち上記に該当しないものは、用法・用量を変更せず併用できることとした。

8. 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た (表 6, 7)。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。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

表4 ECOG Performance Status Score

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

表5 治験デザイン

群	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
A	ティーエスワン®配合顆粒 T25	7日間以上	エスエーワン®配合顆粒 T25
B	エスエーワン®配合顆粒 T25		ティーエスワン®配合顆粒 T25

表6 治験スケジュール表

試験日	入院日 (投与前日)		入院2日目 (投与日)													入院3日目			入院4日目 (退院日)		事後検診 (第Ⅱ期投与7日後)
	時刻	時刻	~9:00	9:00	9:10	9:20	9:40	10:00	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	9:00	13:00	19:00	9:00	時刻		
経過時間 (hr)	—	—	—	0	0.17	0.33	0.67	1	2	3	4	6	8	10	24	—	—	48	—	—	
治験薬投与				○																	
薬物動態用採血			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				○		
自覚症状および他覚所見																					
医師の診察		○																	○		
生理学的検査		○																	○		
心電図検査		○																	○		
臨床検査		○																	○		
食事		○																			

表7 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長、体重、体表面積
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、ヘマトクリット、血小板数、白血球像（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)、CK (CPK)、アミラーゼ、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、カルシウム、総コレステロール、中性脂肪、グルコース
尿検査	糖定性、蛋白定性、ウロビリノーゲン定性
免疫学的検査*	HBs 抗原・抗体、HBc 抗体、梅毒血清反応 (RPR 法、TP 抗体法)、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体
妊娠検査* (妊娠の可能性のある女性のみ)	HCG 定性

*：事前検診で実施した

表8 有害事象のGrade分類

Grade 1	軽度；症状がない，または軽い症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*の制限 *：食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理など
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作**の制限 **：入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

は治験分担医師が確認することとした。

9. 血漿中薬物濃度測定

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，未変化体であるテガフル，ギメラシルおよびオテラシルの血漿中濃度を測定した。また，参考のため，本剤の抗腫瘍効果を担うフルオロウラシルの血漿中濃度も測定した。採血ポイントは文献²⁾を参考に，治験薬投与前，投与後0.17, 0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24 および 48 時間の合計 13 時点とした。

10. 統計解析

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，テガフル，ギメラシルおよびオテラシルの血漿中濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性の評価を行った。

有効成分ごとに，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}) の対数値を用いて分散分析を行い，製剤間における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} の実数値を用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。

11. 生物学的同等性の評価

テガフル，ギメラシルおよびオテラシルについて，両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が「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) ~

表9 被験者背景

被験者背景		例数
性 別	男	23
	女	5
年 齢	20 歳代	1
	30 歳代	1
	40 歳代	4
	50 歳代	3
	60 歳代	12
	70 歳代	7
体表面積	1.25 m ² ~ 1.5 m ² 未満	5
	1.5 m ² ~	23
PS	0	26
	1	2
	2	0
原 疾 患	結腸・直腸癌	24
	頭頸部癌	2
	非小細胞肺癌	1
	手術不能又は再発乳癌	1
Stage	I	2
	II	10
	III	14
	IV	2
併 用 薬	な し	7
	あ り	21

log(1.25) の範囲内にあるとき，エスエーワン[®]配合顆粒 T25 とティーエスワン[®]配合顆粒 T25 は生物学的に同等であると判定することとした。

12. 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

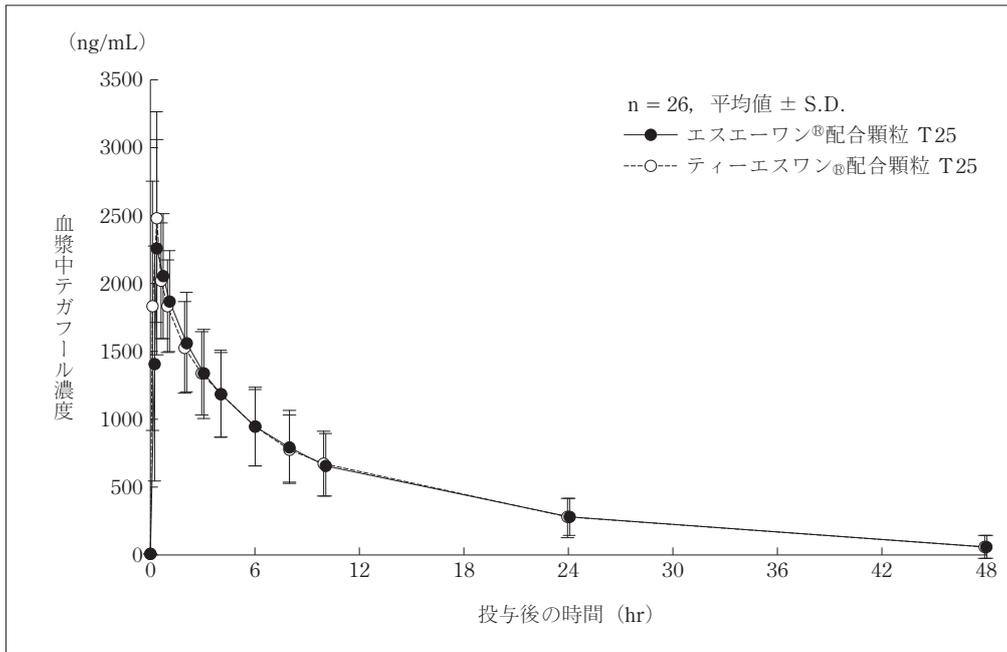


図1 血漿中テガフル濃度

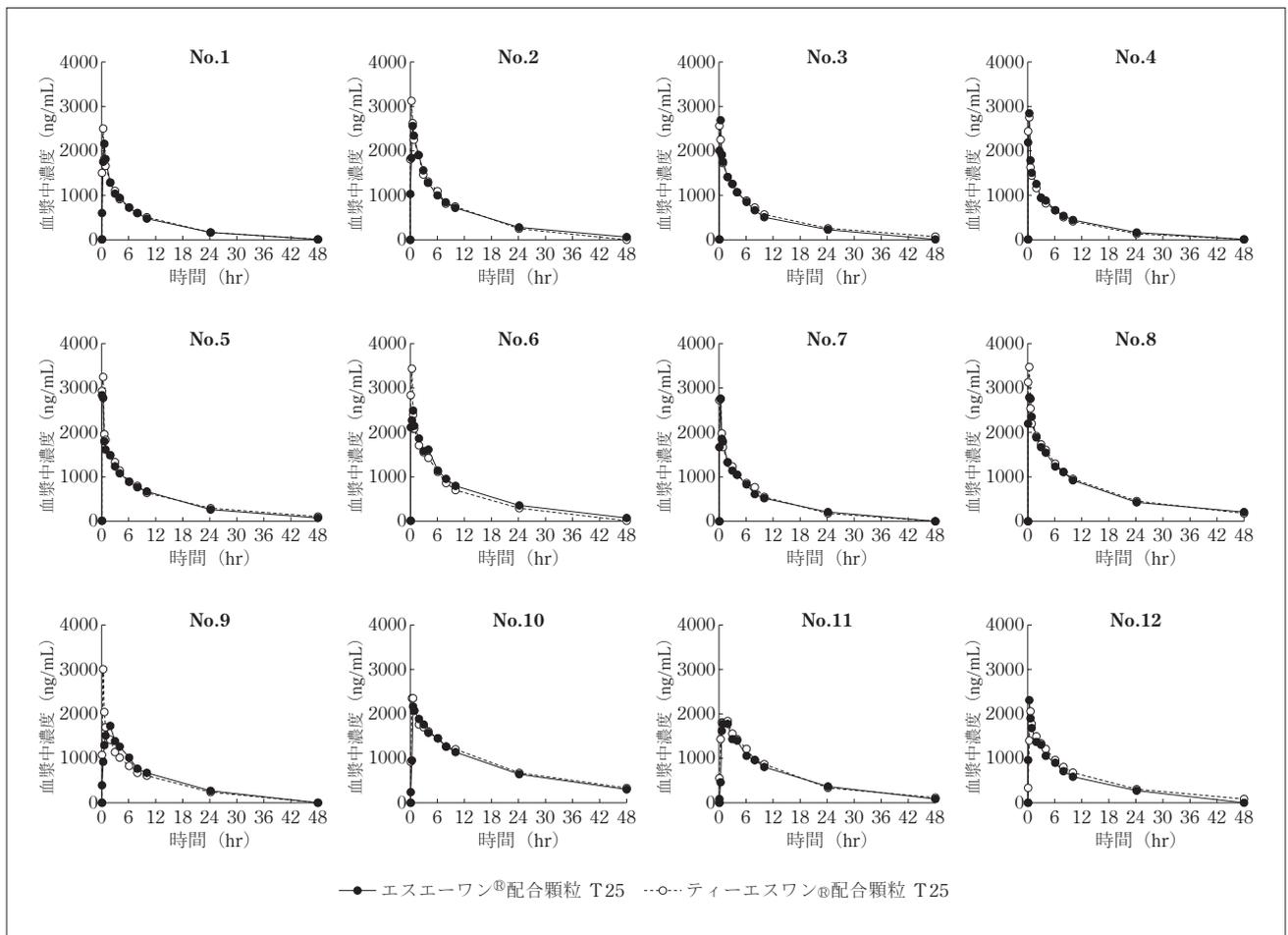


図2 各被験者の血漿中テガフル濃度 (1)

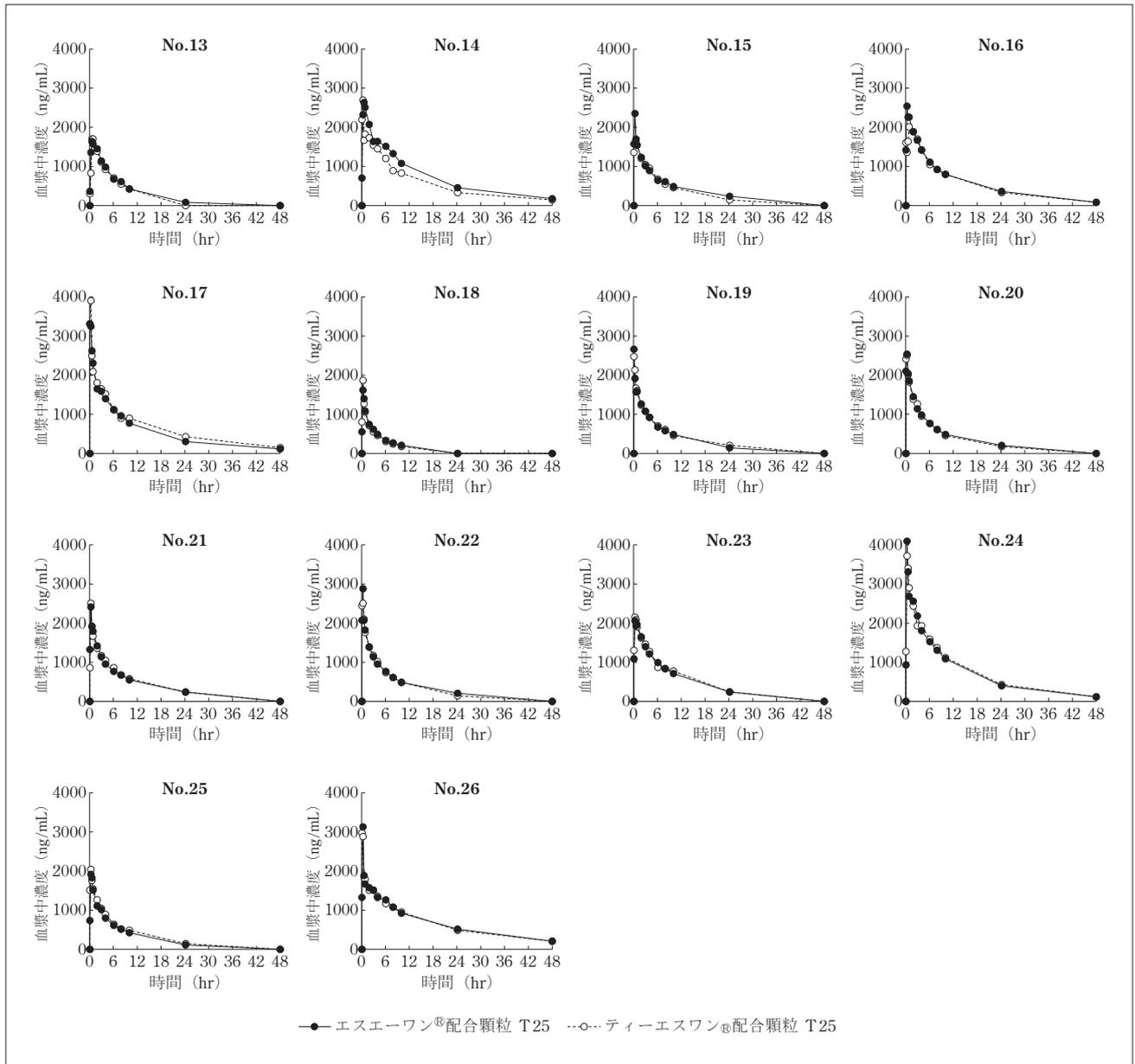


図2 各被験者の血漿中テガフル濃度(2)

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、Grade (表8) 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) を判定した。なお、有害事象のうち、治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

II 結 果

1. 対象被験者

被験者背景を表9に示した。28例を組み入れ、2例を有害事象のため中止した。治験を終了した26

例を薬物動態の評価対象とし、中止例を含む28例を安全性の評価対象とした。

被験者28例の年齢は27～74歳(平均60.5歳)、体重は48.0～89.3kg(平均63.9kg)、体表面積は1.41～2.04m²(平均1.66m²)であった。

2. 血漿中薬物濃度

テガフル、ギメラシル、オテラシルおよびフルオロウラシルの平均血漿中濃度推移を図1, 3, 5, 7, 各被験者の血漿中薬物濃度推移を図2, 4, 6, 8, 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10～13に示した。

分散分析の結果、ギメラシルのAUC_∞、フルオロ

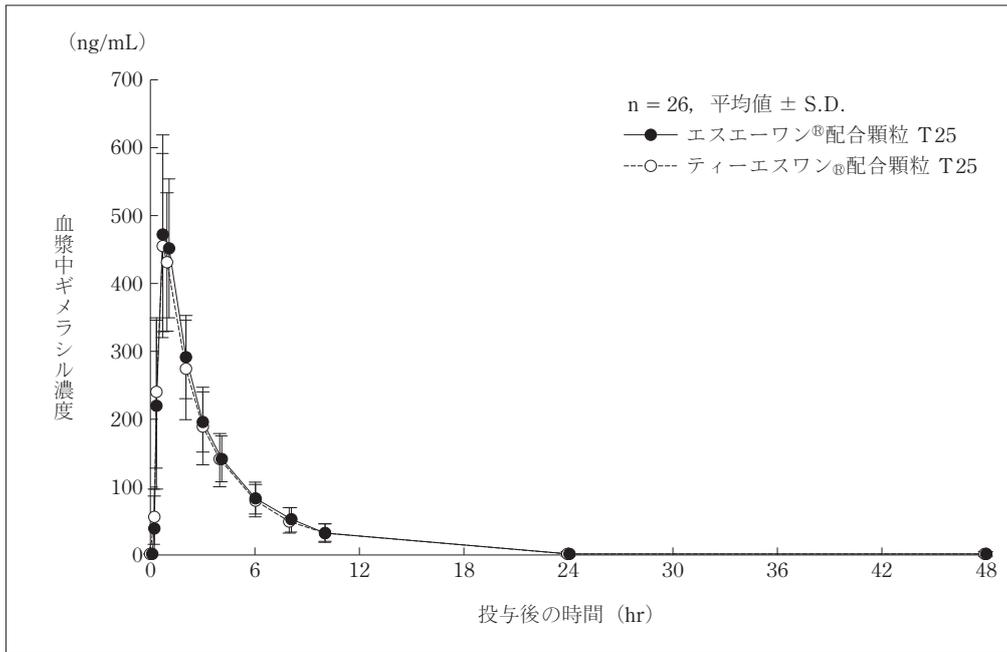


図3 血漿中ギメラシル濃度

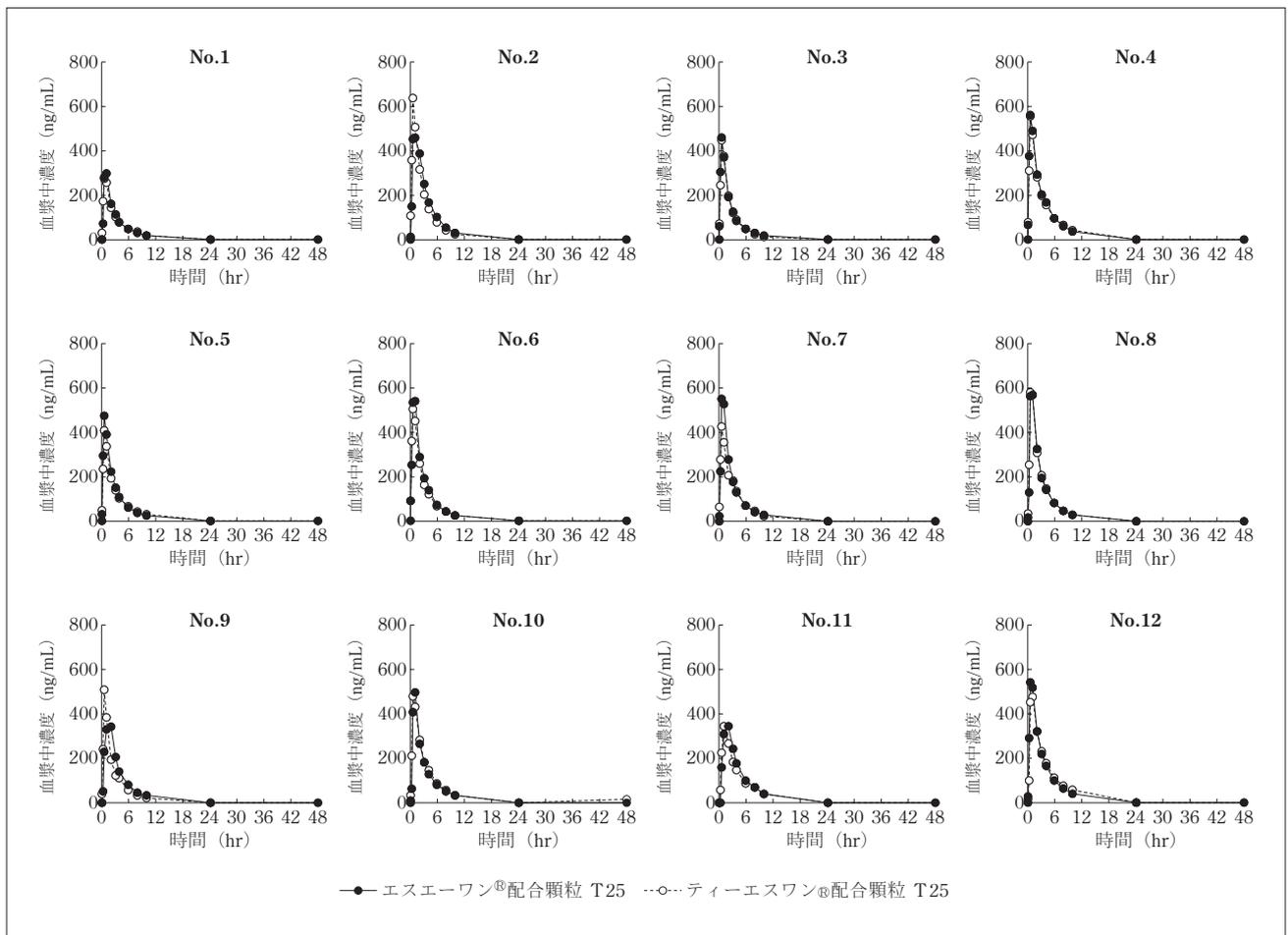


図4 各被験者の血漿中ギメラシル濃度 (1)

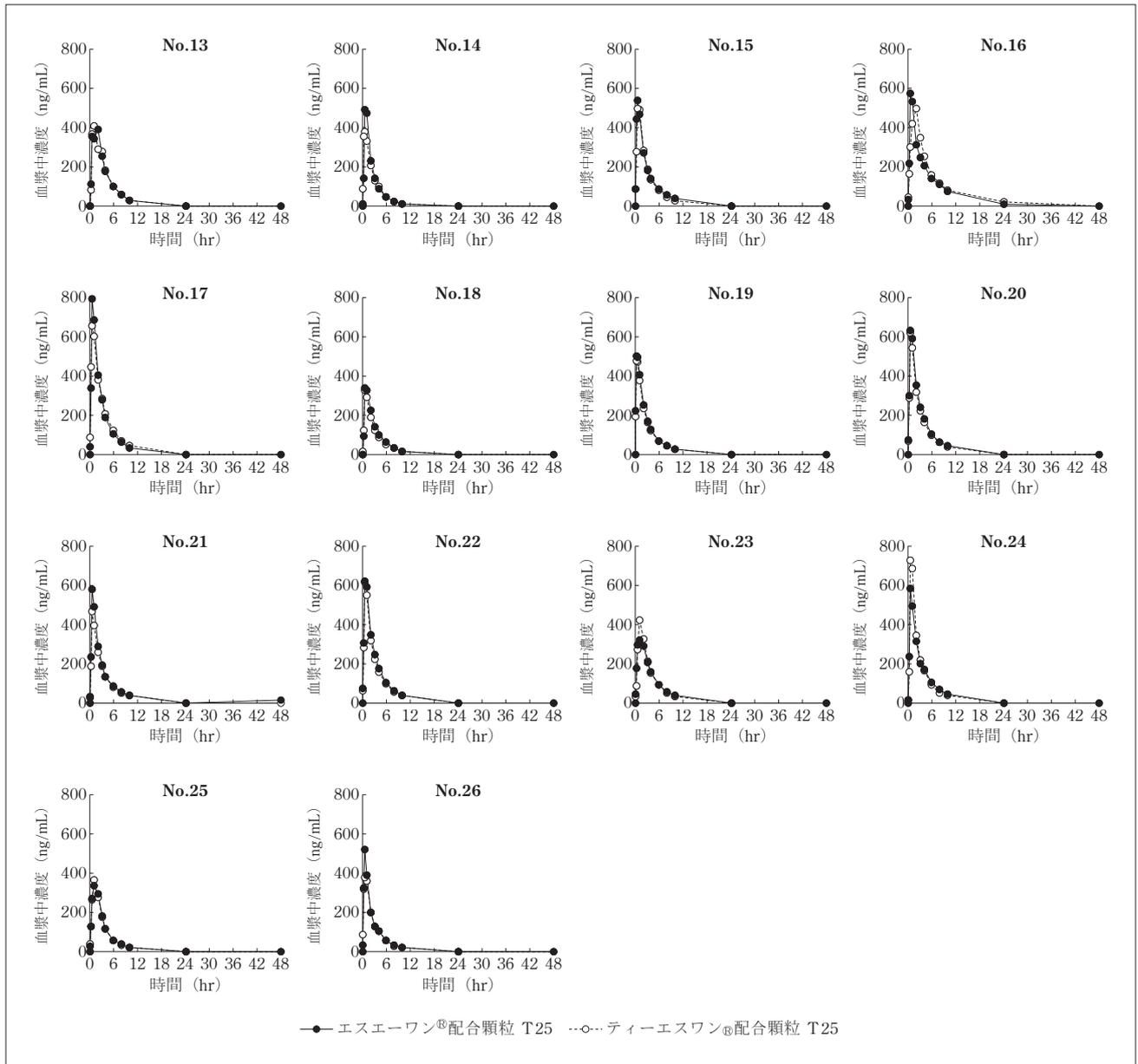


図4 各被験者の血漿中ギメラシル濃度(2)

ウラシルの AUC_{∞} および kel で製剤間に有意差が認められた。ギメラシルおよびフルオロウラシルのその他の参考パラメータ，ならびにテガフルおよびオテラシルのすべての参考パラメータでは，製剤間に有意差は認められなかった。

3. 生物学的同索性

テガフル，ギメラシルおよびオテラシルの AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は，いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった(表14)。したがって，エスエーワン®配合顆粒 T25 とティーエスワン®配合顆粒 T25 は生物学的に同等であると判定された。なお，参考のた

め測定したフルオロウラシルの AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間も， $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった(表14)。

4. 安全性

被験者5例に15件の有害事象が認められ，そのうち副作用は1件(黒色便)であった。症状の継続が認められた2件〔めまい(感)，原疾患からの肺転移〕は，治験薬との関連性が否定され，治験責任医師が追跡不要と判断した。その他の13件については，回復または軽快を確認した(表15)。

また，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

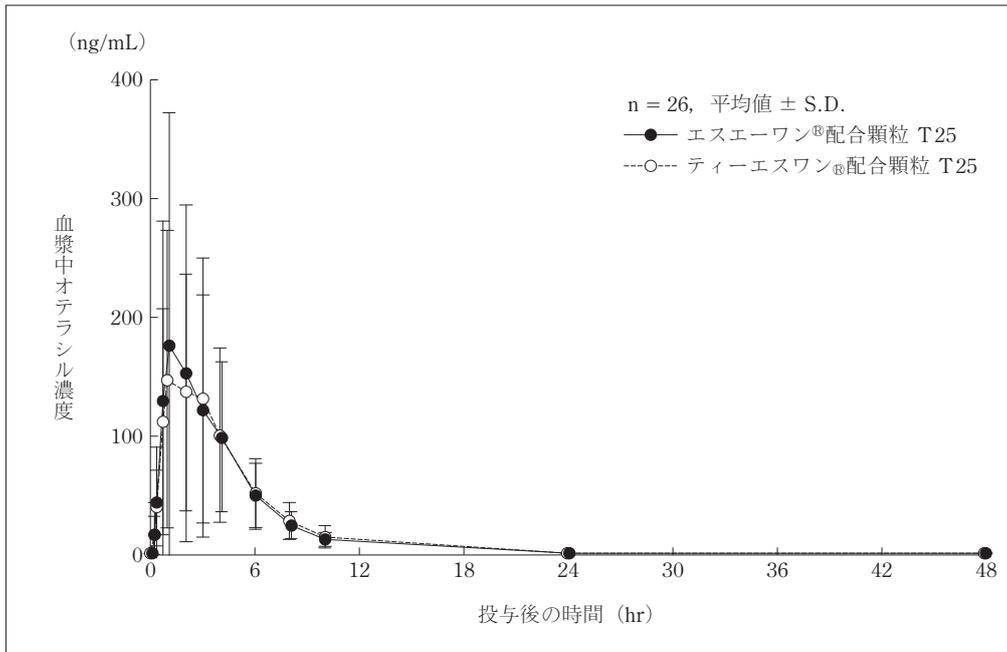


図5 血漿中オテラシル濃度

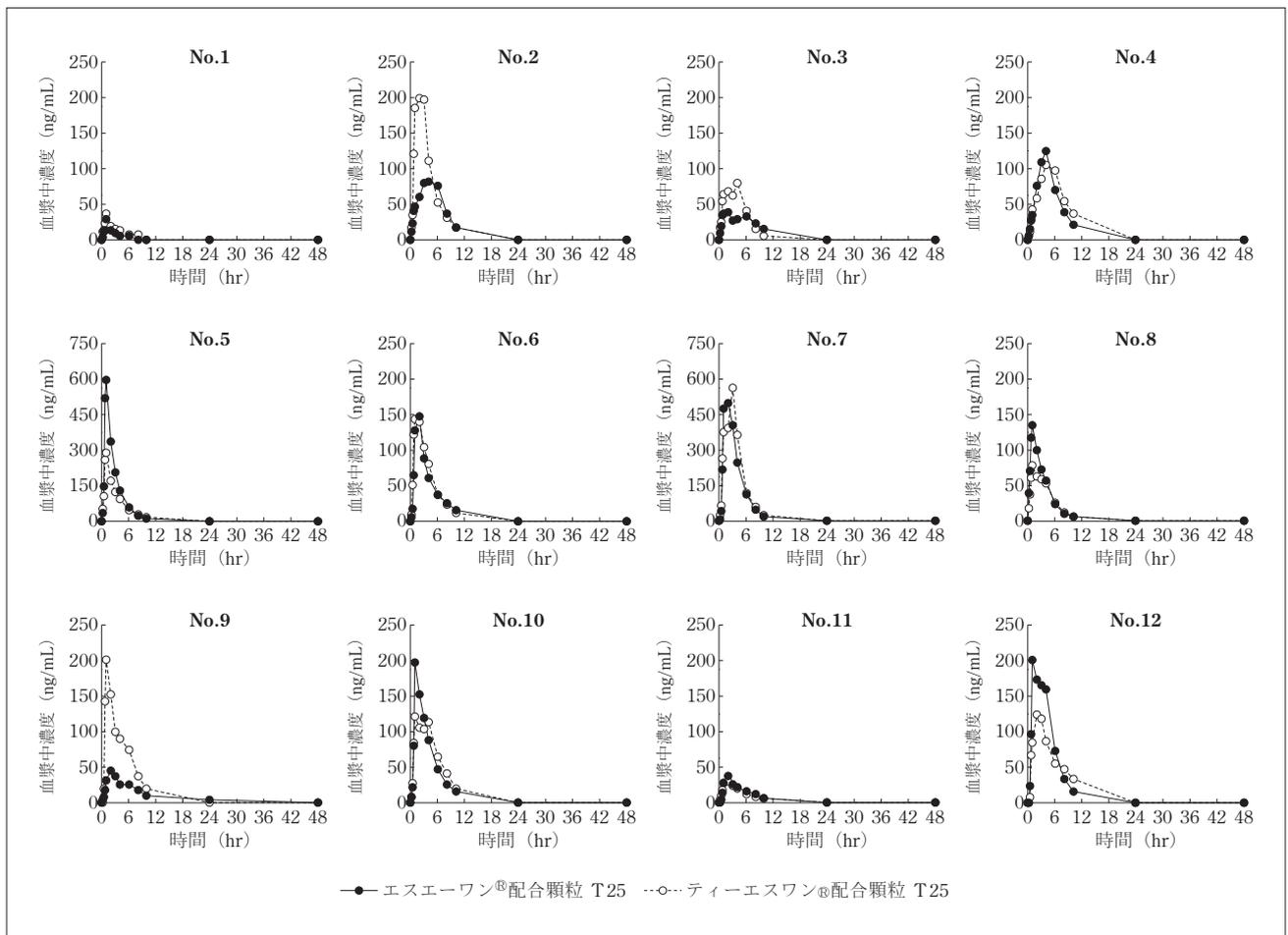


図6 各被験者の血漿中オテラシル濃度 (1)

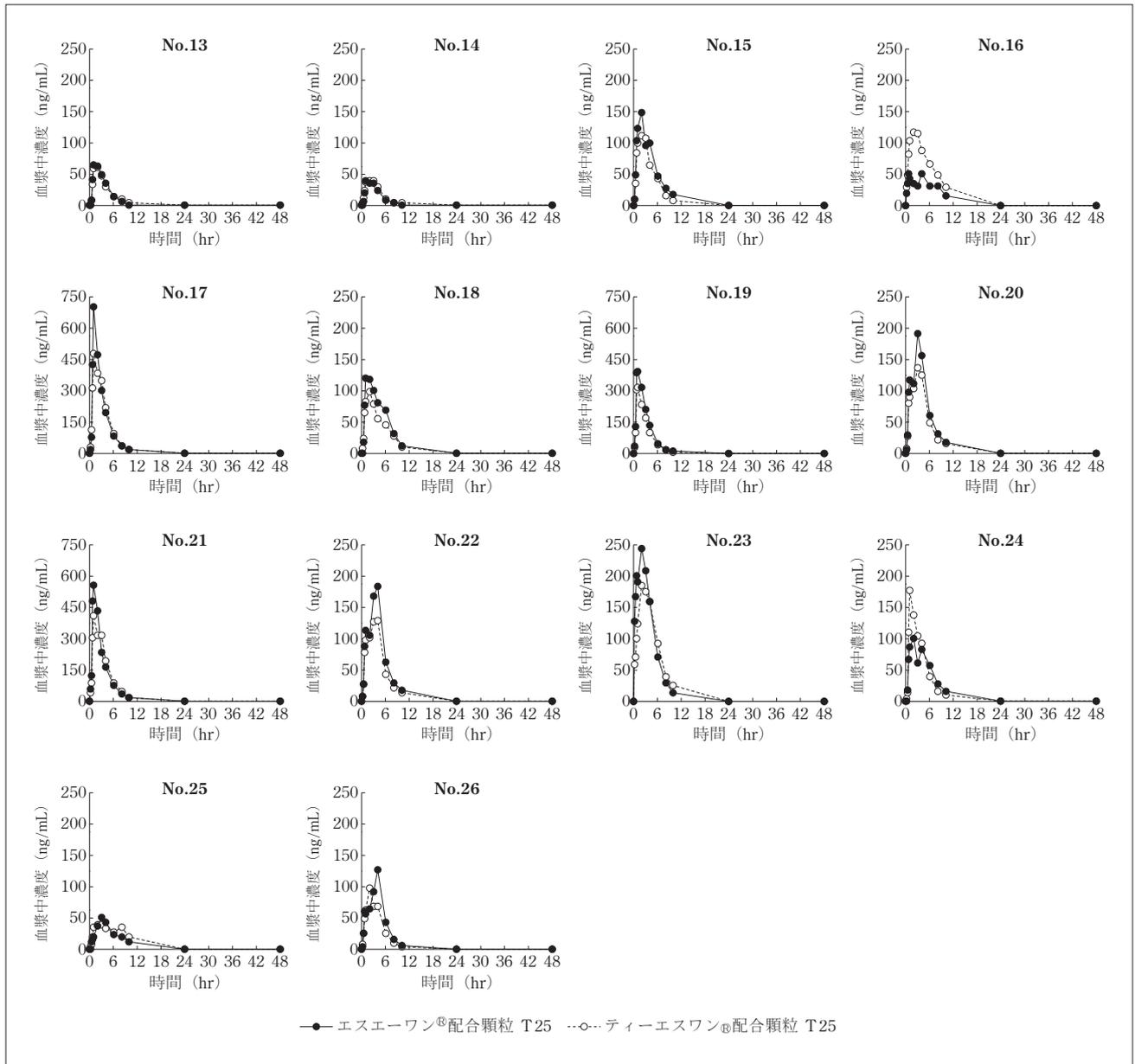


図6 各被験者の血漿中オテラシル濃度(2)

床的に問題のないことを治験責任医師または治験担当医師が確認した。

考 察

今回、新たに開発されたジェネリック医薬品のエスエーワン®配合顆粒 T25 について、先発医薬品であるティーエスワン®配合顆粒 T25 との生物学的同等性を検証した。

ティーエスワン®配合顆粒に適応のある癌患者を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行い、テガフル、ギメラシルおよびオテラシルの血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} を指標として、エ

スエーワン®配合顆粒 T25 とティーエスワン®配合顆粒 T25 の生物学的同等性を評価した。その結果、各有効成分の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。ギメラシルの AUC_∞ で製剤間に有意差が認められたが、これらは、検出力が非常に高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であり、両製剤の治療効果および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。ギメラシルのその他の参考パラメータ、ならびにテガフルおよびオテラシル

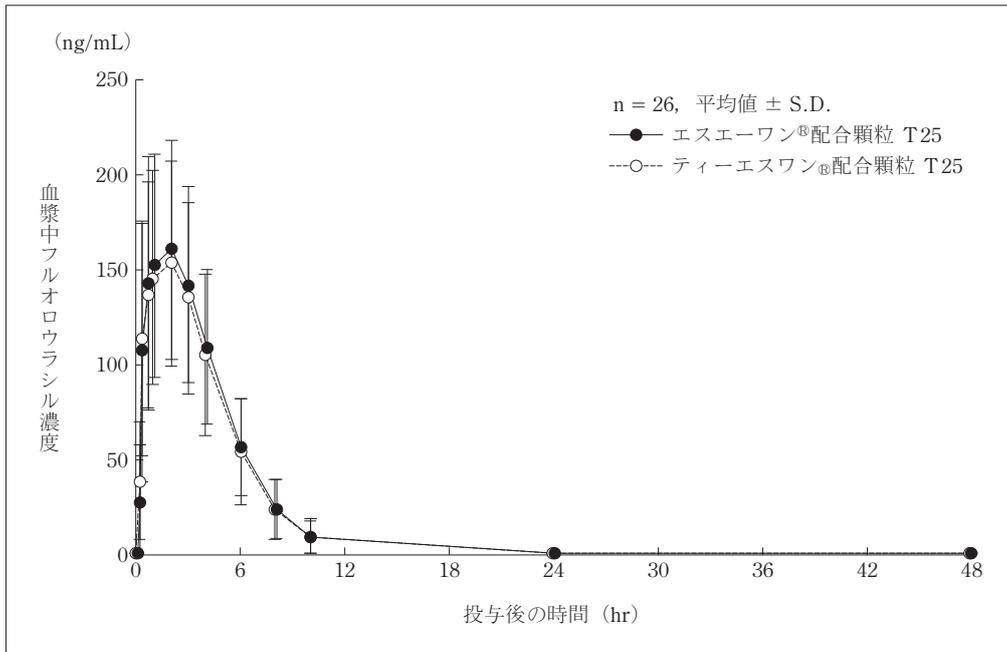


図7 血漿中フルオロウラシル濃度

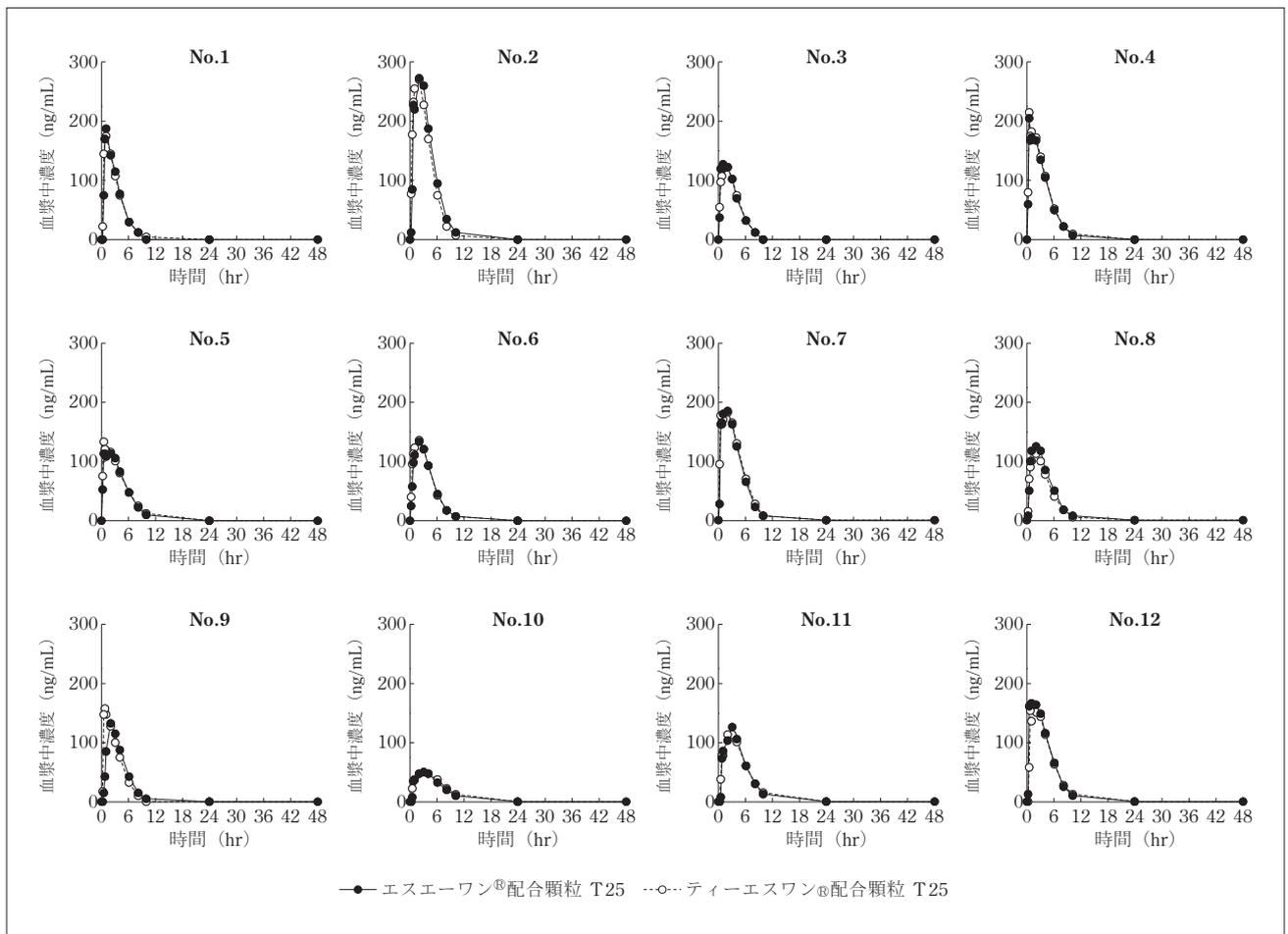


図8 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度 (1)

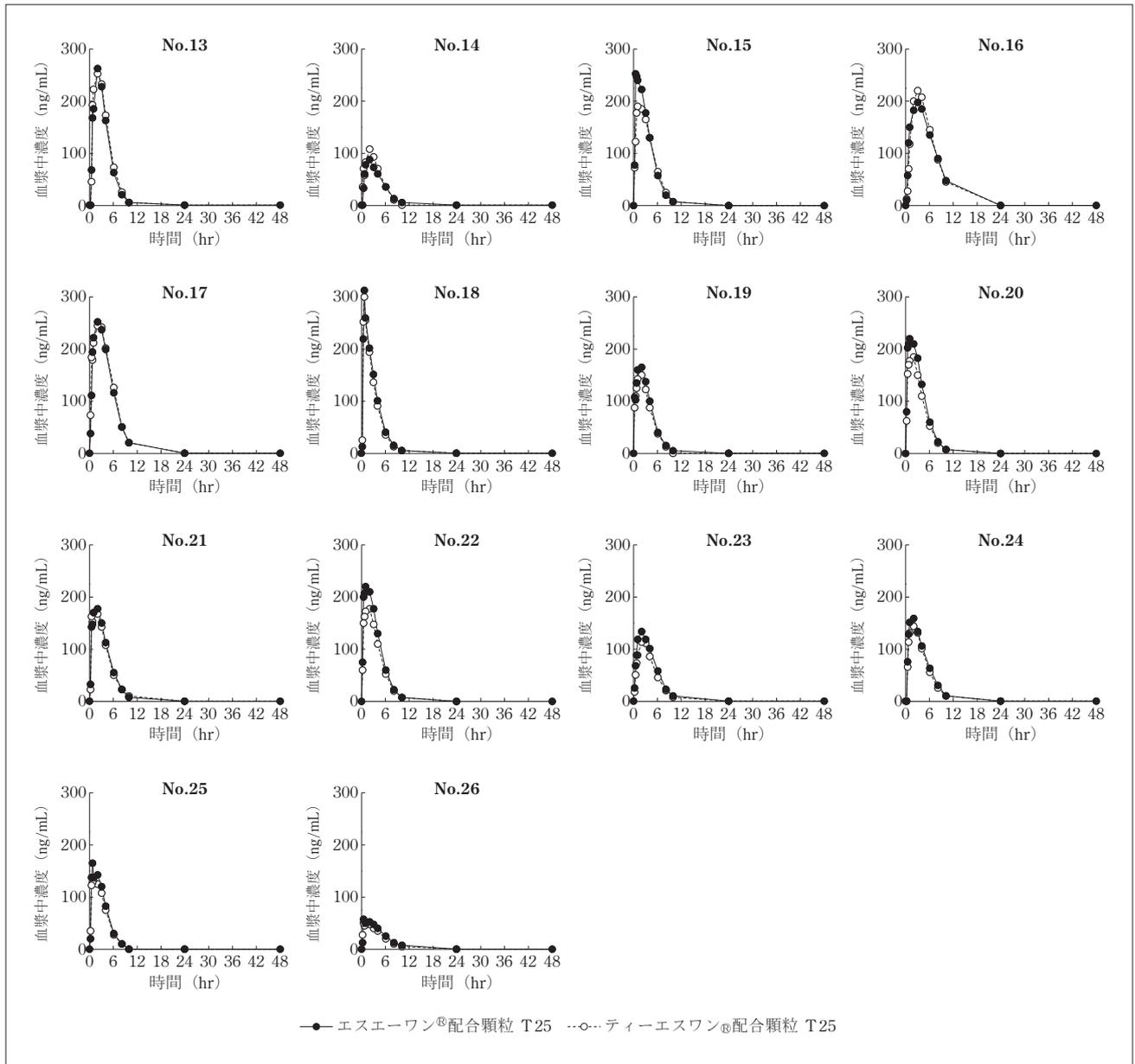


図8 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度(2)

表10 テガフルの薬物動態パラメータ (n=26, 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 _∞ (%)
エスエーワン® 配合顆粒 T25	22206.4 ± 7811.2	23864.4 ± 9512.1	2501.3 ± 551.6	0.48 ± 0.37	0.064 ± 0.018	11.58 ± 3.23	10.78 ± 2.30	94.4 ± 4.6
ティーエスワン® 配合顆粒 T25	22163.1 ± 7998.1	23799.6 ± 9868.6	2614.4 ± 617.7	0.45 ± 0.38	0.068 ± 0.025	11.38 ± 3.69	10.63 ± 2.61	94.8 ± 5.0
分散分析結果*	—	p = 0.6017	—	p = 0.7712	p = 0.2841	—	p = 0.3368	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 11 ギメラシルの薬物動態パラメータ (n = 26, 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 _∞ (%)
エスエーワン® 配合顆粒 T25 *	1770.04 ± 407.55	1671.51 ± 399.00	494.28 ± 117.26	0.90 ± 0.44	0.246 ± 0.037	2.89 ± 0.50	4.12 ± 1.06	105.3 ± 1.0
ティーエスワン® 配合顆粒 T25	1726.61 ± 485.14	1633.72 ± 481.34	480.41 ± 111.31	0.77 ± 0.29	0.245 ± 0.045	2.97 ± 0.88	4.16 ± 1.14	105.3 ± 1.0
分散分析結果**	—	p = 0.0194	—	p = 0.1411	p = 0.6281	—	p = 0.8960	—

* : AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞は, 1例が算出不能のため, 25例から算出した。

** : p < 0.05 で有意差あり

表 12 オテラシルの薬物動態パラメータ (n = 26, 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 _∞ (%)
エスエーワン® 配合顆粒 T25	851.07 ± 576.84	806.45 ± 552.91	196.29 ± 190.54	1.91 ± 1.11	0.323 ± 0.099	2.49 ± 1.36	4.45 ± 1.41	104.7 ± 5.9
ティーエスワン® 配合顆粒 T25	844.20 ± 537.68	801.86 ± 507.33	168.63 ± 138.07	1.96 ± 1.00	0.314 ± 0.102	2.63 ± 1.56	4.42 ± 0.86	104.2 ± 8.5
分散分析結果*	—	p = 0.4483	—	p = 0.7861	p = 0.6913	—	p = 0.6810	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 13 フルオロウラシルの薬物動態パラメータ (n = 26, 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 _∞ (%)
エスエーワン® 配合顆粒 T25	884.30 ± 323.60	843.81 ± 302.01	172.75 ± 65.62	1.56 ± 0.84	0.452 ± 0.077	1.59 ± 0.35	3.79 ± 0.70	104.8 ± 3.1
ティーエスワン® 配合顆粒 T25	851.66 ± 322.14	814.94 ± 295.58	164.18 ± 61.05	1.62 ± 0.82	0.439 ± 0.078	1.64 ± 0.36	3.74 ± 0.74	104.2 ± 3.8
分散分析結果*	—	p = 0.0443	—	p = 0.6068	p = 0.0411	—	p = 0.4135	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 14 生物学的同等性解析

		対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間*	
			下限	上限
テガフル	AUC _t	log(1.01)	log(0.98)	log(1.04)
	Cmax	log(0.96)	log(0.91)	log(1.01)
ギメラシル	AUC _t	log(1.03)	log(1.01)	log(1.07)
	Cmax	log(1.03)	log(0.97)	log(1.09)
オテラシル	AUC _t	log(0.96)	log(0.86)	log(1.07)
	Cmax	log(1.02)	log(0.86)	log(1.22)
フルオロウラシル	AUC _t	log(1.04)	log(1.01)	log(1.06)
	Cmax	log(1.05)	log(1.01)	log(1.09)

* : 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

表 15 有害事象一覧

被験者	有害事象	Grade	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
11	左前腕接触性皮膚炎	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	筋肉痛	1	エスエーワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
14	腰痛	2	ティーエスワン®配合顆粒 T25	軽快	関連なし
	原疾患からの肺転移	2	ティーエスワン®配合顆粒 T25	その他	関連なし
16	筋肉痛	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	AST 上昇	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	CK 上昇	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	LD 上昇	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	腓腹筋けいれん	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
27 (中止)	めまい (感)	2	エスエーワン®配合顆粒 T25	その他	関連なし
28 (中止)	頭痛	2	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	頭痛	2	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	黒色便	2	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連あるかもしれない
	ヘモグロビン量低下	2	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし
	振戦	1	ティーエスワン®配合顆粒 T25	回復	関連なし

のすべての参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。

したがって、エスエーワン®配合顆粒 T25 とティーエスワン®配合顆粒 T25 は生物学的に同等であると判定された。

なお、両製剤の抗腫瘍効果は、テガフルの活性代謝物であるフルオロウラシルが担っていることから、参考のため、フルオロウラシルの血漿中濃度も測定した。その結果、フルオロウラシルの AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間も log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。フルオロウラシルの AUC_∞ および ke₁ で製剤間に有意差が認められたが、これらは、検出力が非常に高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であり、両製剤の治療効果および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。

本治験では、被験者 28 例中 5 例に 15 件の有害事象が認められたが、そのうち治験薬との関連性が否定されない副作用は 1 件であった。治験責任医師が追跡不要と判断した 2 件を除き、いずれの事象も軽快または回復を確認しており、治験薬の安全性に

問題はなかった。

以上の試験結果から、エスエーワン®配合顆粒 T25 は、ティーエスワン®配合顆粒 T25 と治療学的に同等であることが確認され、臨床上有用な治療薬である可能性が示唆された。

なお、テガフル相当量として 20 mg を含有する製剤であるエスエーワン®配合顆粒 T20 は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」³⁾ に定める溶出試験により、エスエーワン®配合顆粒 T25 との生物学的同等性が確認された。

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, 平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正)〕
- 2) 田口鐵男, 他: S-1 の臨床第 I 相試験. 癌と化学療法, **24** (5): 2253 ~ 2264, 1997.
- 3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて〔平成 12 年 2 月 14 日医薬審発第 64 号 (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号, 平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正)〕