

エスエーワン®配合 OD錠 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⁾ 保田尚邦³⁾ 中西洋一⁴⁾
 伊藤実⁵⁾ 山岡延樹⁶⁾ 三原基弘⁷⁾ 長嶋浩貴⁸⁾¹⁰⁾
 中村紘一⁸⁾ 清水義博⁹⁾ 降旗謙一¹¹⁾ 木曾達也¹²⁾
 上野真義¹²⁾ 嶋田 顕^{13)**} 大西明弘^{14)**}

要 旨

ジェネリック医薬品のエスエーワン®配合 OD錠 T25 と、先発医薬品であるティーエスワン®配合 OD錠 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。本剤は口腔内崩壊錠のため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

テガフル、ギメラシル、オテラシルの血漿中濃度-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 OD錠 T25 とティーエスワン®配合 OD錠 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。

本試験では被験者10例に17件の有害事象が認められ、試験薬との関連性が否定されない有害事象は7件であった。試験責任医師が追跡不要と判断した1件を除き、いずれの事象も回復を確認しており、試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 OD錠 T25 は、ティーエスワン®配合 OD錠 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 OD錠 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

1) 社会福祉法人恩賜財団済生会 水戸済生会総合病院 消化器一般外科・乳腺外科 2) 福井県立病院 外科
 3) 伊勢崎市民病院 外科 4) 九州大学先端医療イノベーションセンター
 5) 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 (現 自衛隊阪神病院)
 6) 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) 7) 諏訪赤十字病院 消化器外科
 8) 一般社団法人 ICR 附属 クリニカルリサーチ東京病院 9) 社会医療法人岡本病院 (財団) 第二岡本総合病院
 10) 新宿リサーチパーククリニック 11) 医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニック 12) 沢井製薬株式会社 開発部
 13) 昭和大学江東豊洲病院 内科 14) 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
 * : 試験調整医師 ** : 医学専門家

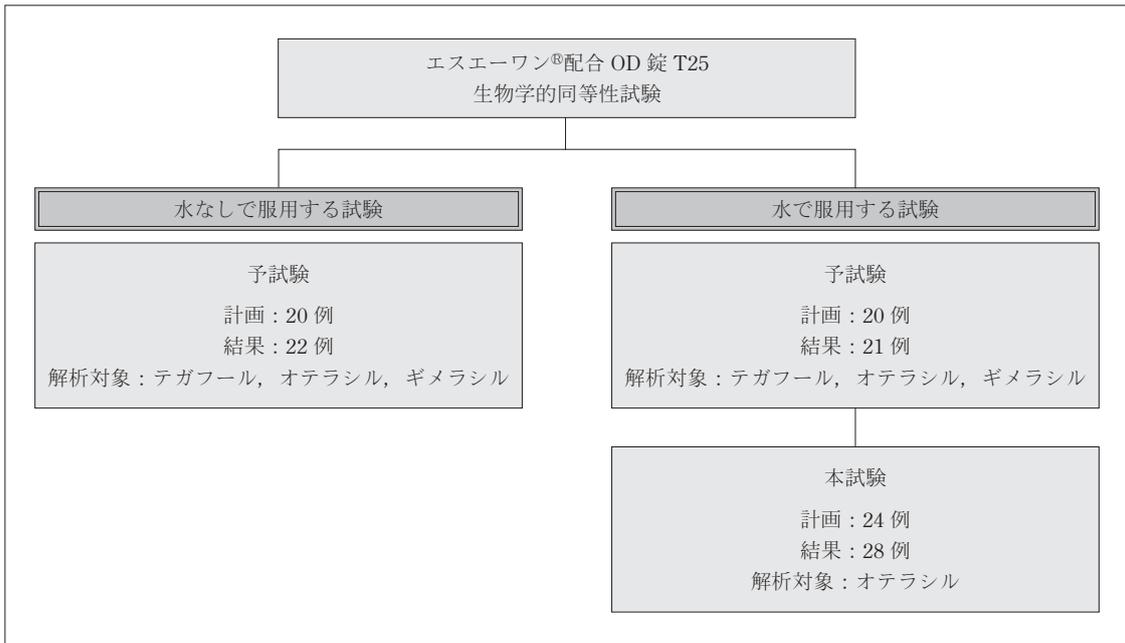


図1 治験のフロー

表1 治験実施体制

実施医療機関	治験責任医師	予試験	本試験
社会福祉法人恩賜財団済生会 水戸済生会総合病院	消化器一般外科 乳腺外科 部長 鈴木俊繁	○	
福井県立病院	外科 主任医長 道傳研司	○	○
伊勢崎市民病院	外科 診療部長 保田尚邦	○	○
九州大学先端医療イノベーションセンター	副センター長 教授 中西洋一	○	
医療法人アブ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	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	消化器外科 部長 三原基弘	○	○
一般社団法人ICR 附属 クリニカルリサーチ東京病院	治験センター センター長 長嶋浩貴 院長 中村紘一	○	○
第二岡本総合病院	外科 副院長 清水義博		○
新宿リサーチパーククリニック	院長 長嶋浩貴		○
医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニック	院長 降旗謙一		○

(所属および職名は実施当時のもの)

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思

られている。

エスエーワン®配合 OD錠 T25 は、1錠中にテガフル 25 mg、ギメラシル 7.25 mg、オテラシルカリウム 24.5 mg を含有する製剤で、先発医薬品であるティーエスワン®配合 OD錠 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に開発された。

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 OD 錠 T25	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中, 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 OD 錠 T25	大鵬薬品工業株式会社		

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 OD 錠の適応を有している患者 ③ 経口投与可能な患者 ④ 体表面積が 1.25 m² 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: 8.0 g/dL 以上 ・好中球数: 1500 /mm³ 以上 ・血小板数: 10.0 × 10⁴ /mm³ 以上 ・総ビリルビン: 基準値上限の 1.5 倍以下 ・AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP: 基準値上限の 2.5 倍以下 ・クレアチニンクリアランス: 60 mL/min 以上 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 OD 錠の投与禁忌に該当する患者 ② 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 ③ 治験薬投与前 3 週間以内 (消化管に関しては 6 ヶ月以内) に施行された手術の影響が持ち越された患者 ④ 治験薬投与前 3 週間以内に抗癌剤療法を受けた患者 ⑤ 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椎の半分) ⑥ 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 ⑦ 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患者等) ⑧ 重篤な合併症 (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 ⑨ ドレーンによる体腔液排除を要する胸水, 腹水及び心嚢液が貯留している患者 ⑩ 広範な骨転移を有する患者 (例: 骨髄の 30% 以上, すなわち骨盤全体又は脊椎の半分) ⑪ 下痢, 口内炎 (口腔内膜炎) のある患者 ⑫ 妊婦, 授乳婦, 治験期間中避妊することに同意しない患者 ⑬ 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 ⑭ 同時活動性の重複癌を有する患者 ⑮ 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 ⑯ 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

今回, エスエーワン®配合 OD 錠 T25 とティーエスワン®配合 OD 錠 T25 の治療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」に従って生物学的同等性試験の予試験を実

施し, 次いで本試験を実施した (図 1)。本剤は口腔内崩壊錠のため, 「水で服用する試験」 (以下, 水あり試験) と 「水なしで服用する試験」 (以下, 水なし試験) を行った。

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/C	ティーエスワン®配合 OD錠 T25	7日間以上	エスエーワン®配合 OD錠 T25
B/D	エスエーワン®配合 OD錠 T25		ティーエスワン®配合 OD錠 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)					
	—	—	—	0	0.17	0.33	0.67	1	2	3	4	6	8	10	24	—	—	48	—		
経過時間 (hr)																					
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	入院	○									○				○					○	
体温・血圧・脈拍数		○									○				○						○
12誘導心電図		○													○						○
臨床検査		○																			○
食事		○										○			○	○	○	○			

*: 予試験のみ

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。予試験は2014年7月から11月の間に、本試験は2015年8月から10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

本剤は抗悪性腫瘍剤であるため、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 OD錠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

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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, アミラーゼ, 尿素窒素, クレアチニン (クレアチニンクリアランス*), 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, 血糖
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 TP 抗体, RPR 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

表9 被験者数

	予試験		本試験
	水あり試験	水なし試験	水あり試験
予定被験者数	A 群 : 10 例, B 群 10 例 (合計 20 例)	C 群 : 10 例, D 群 10 例 (合計 20 例)	A 群 : 12 例, B 群 12 例 (合計 24 例)
投薬例数	A 群 : 11 例, B 群 11 例 (合計 22 例)	C 群 : 11 例, D 群 11 例 (合計 22 例)	A 群 : 14 例, B 群 15 例 (合計 29 例)
中止・脱落・解析除外例数	A 群 : 0 例, B 群 1 例 (合計 1 例)	C 群 : 0 例, D 群 0 例 (合計 0 例)	A 群 : 1 例, B 群 0 例 (合計 1 例)
解析対象例	A 群 : 11 例, B 群 10 例 (合計 21 例)	C 群 : 11 例, D 群 11 例 (合計 22 例)	A 群 : 13 例, B 群 15 例 (合計 28 例)

者登録センターで被験者を登録した。水あり試験は A, B の 2 群に, 水なし試験は C, D の 2 群に無作為に割り付け, 第 II 期 (または追跡調査) を終了した被験者数が予定被験者数に達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

表 10 被験者背景

		例数		
		予試験		本試験
		水あり試験	水なし試験	水あり試験
性別	男性	16	17	18
	女性	6	5	11
年齢	20～29歳	0	0	2
	30～39歳	0	0	1
	40～49歳	1	1	1
	50～59歳	4	2	7
	60～69歳	10	12	13
	70～74歳	7	7	5
体表面積	1.25 m ² ～1.5 m ² 未満	6	4	11
	1.5 m ² ～	16	18	18
ECOG PS	0	22	21	29
	1	0	1	0
	2	0	0	0
原疾患	結腸・直腸癌	16	20	22
	胃癌	6	2	3
	頭頸部癌	0	0	1
	非小細胞肺癌	0	0	1
	膵癌, 胆道癌	0	0	2
Stage	I	1	0	1
	II	4	10	12
	III	16	10	14
	IV	1	2	2
併用薬	なし	7	5	5
	あり	15	17	24

対し、10時間以上の絶食下、水あり試験では治験薬2錠を水150 mLとともに、水なし試験では治験薬2錠を水なしで唾液のみで服用させた。なお、治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶食とし、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OD錠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

予試験では、「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, 48時間の合計13時点とした。

本試験では、予試験(水あり試験)で生物学的同等性が検証されなかったオテラシルの血漿中濃度を

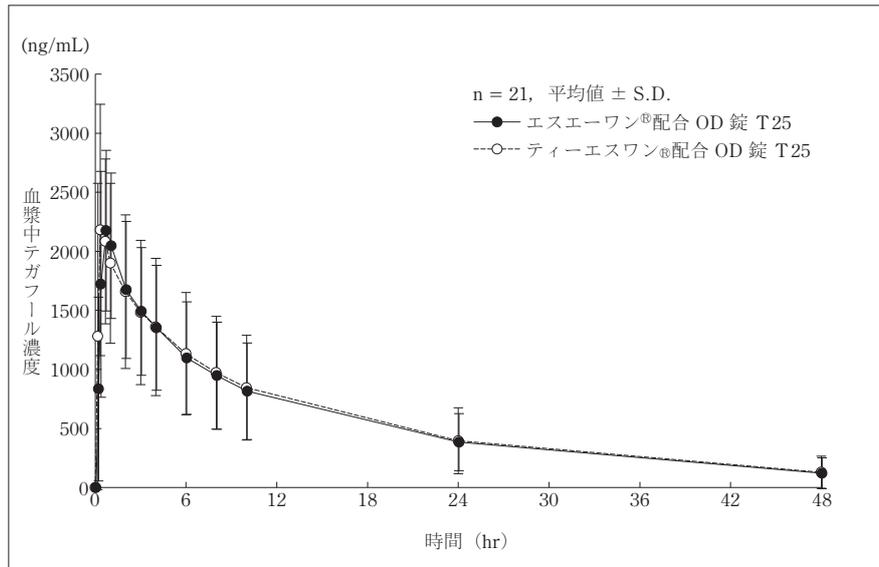


図2 血漿中テガフル濃度〔予試験 (水あり試験)〕

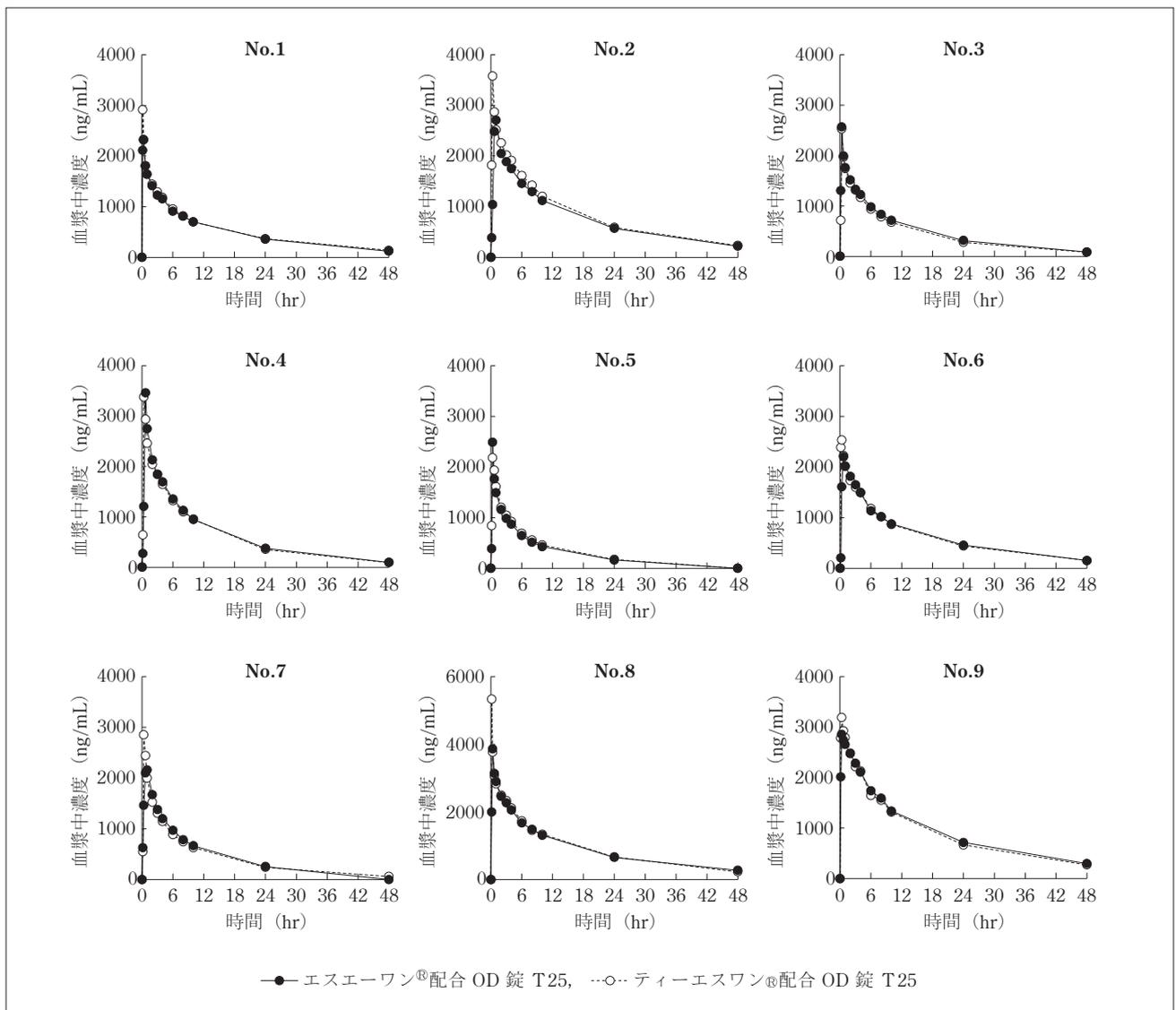


図3 各被験者の血漿中テガフル濃度〔予試験 (水あり試験)〕 (1)

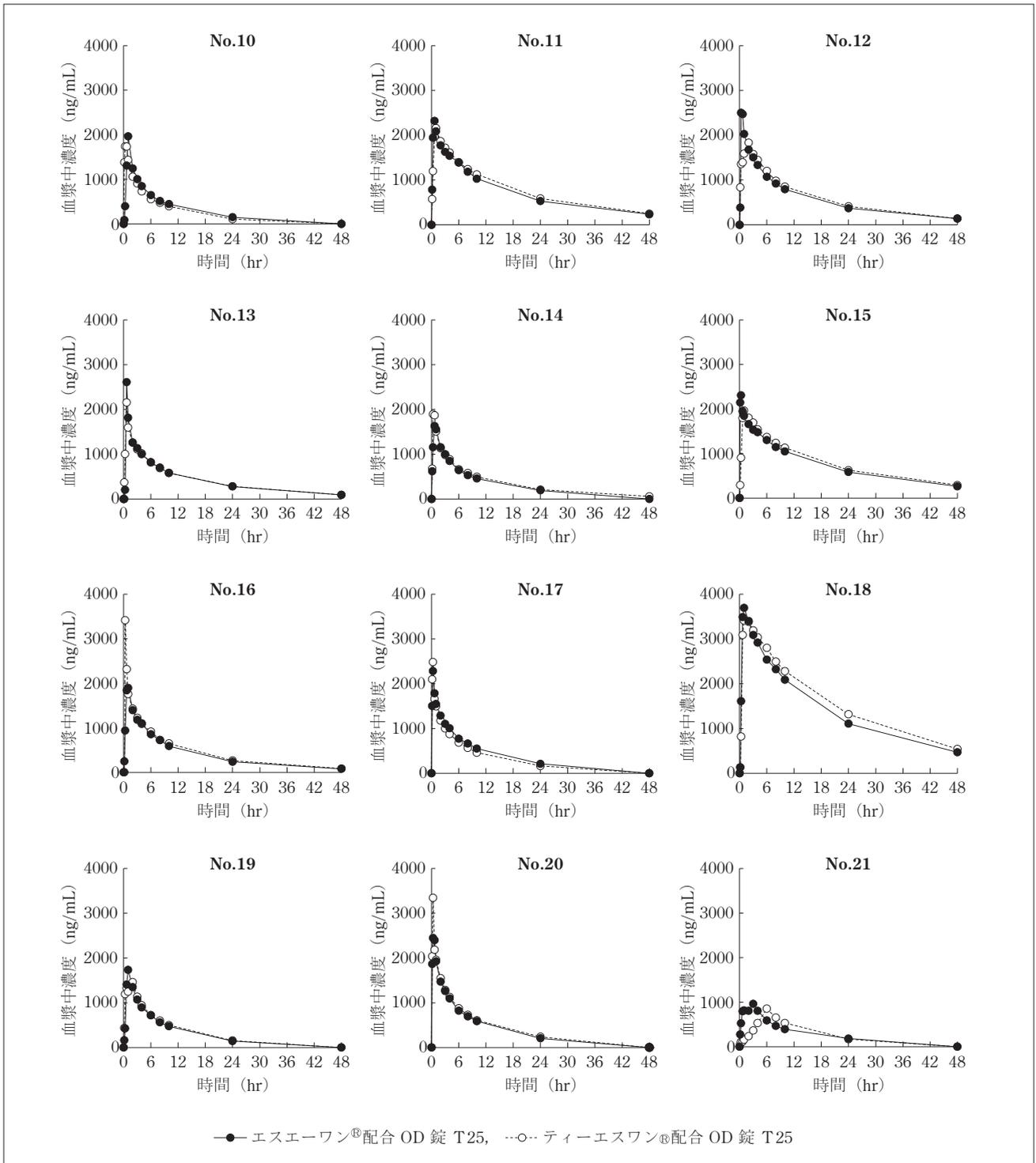


図3 各被験者の血漿中テガフル濃度〔予試験(水あり試験)](2)

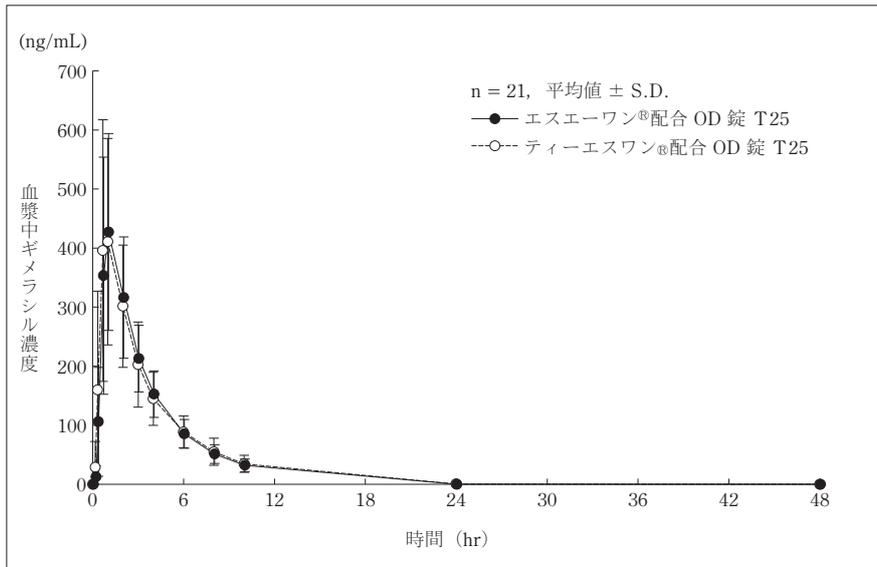


図4 血漿中ギメラシル濃度〔予試験 (水あり試験)〕

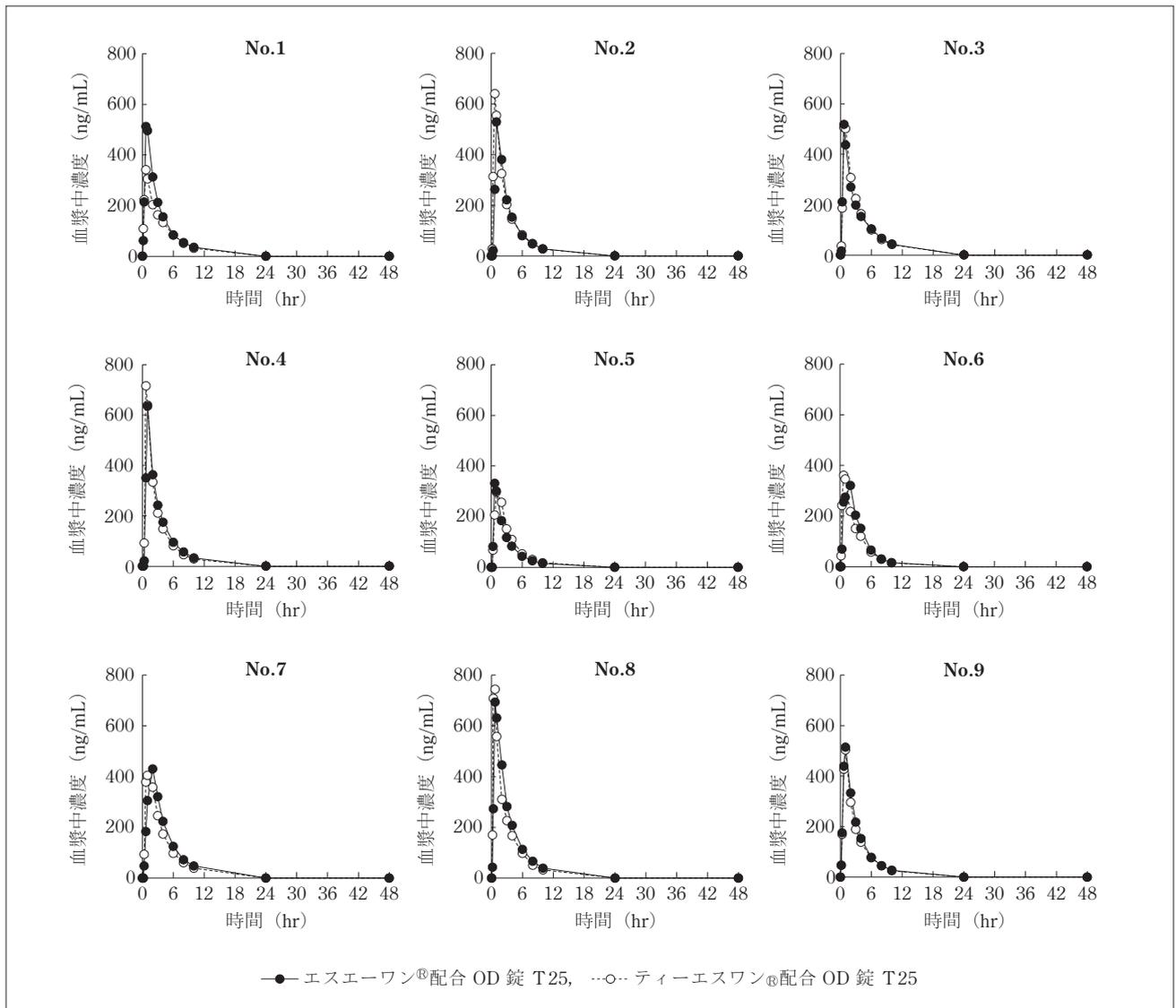


図5 各被験者の血漿中ギメラシル濃度〔予試験 (水あり試験)〕 (1)

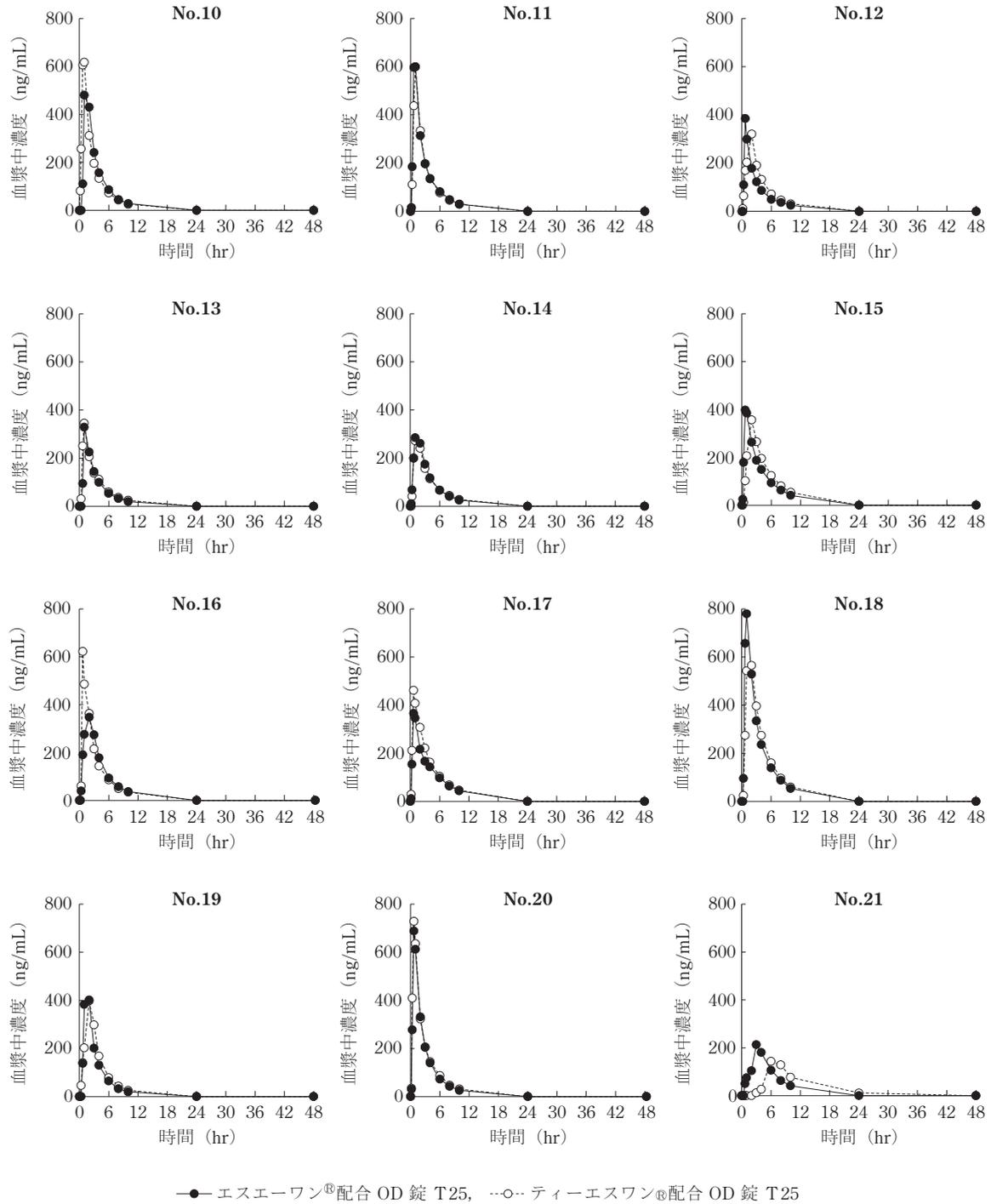


図5 各被験者の血漿中ギメラシル濃度〔予試験（水あり試験）〕(2)

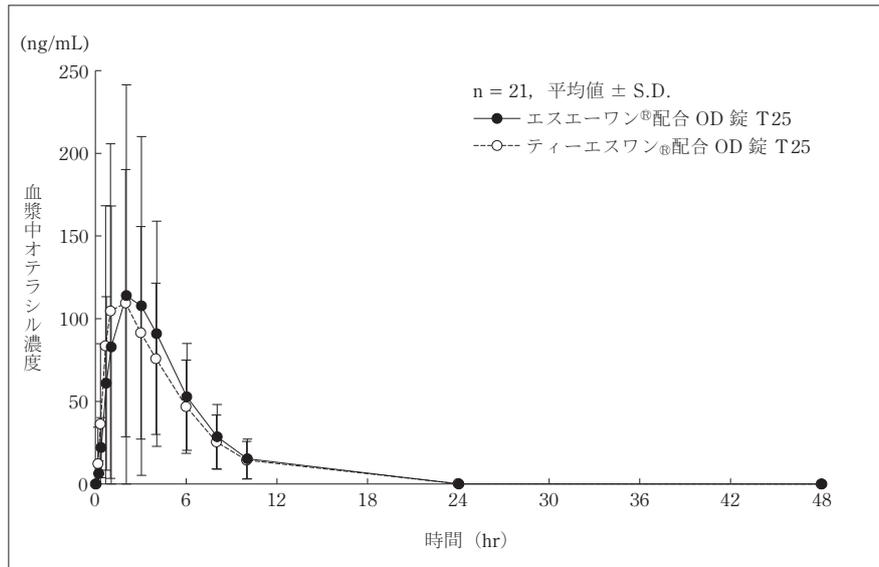


図6 血漿中オテラシル濃度〔予試験（水あり試験）〕

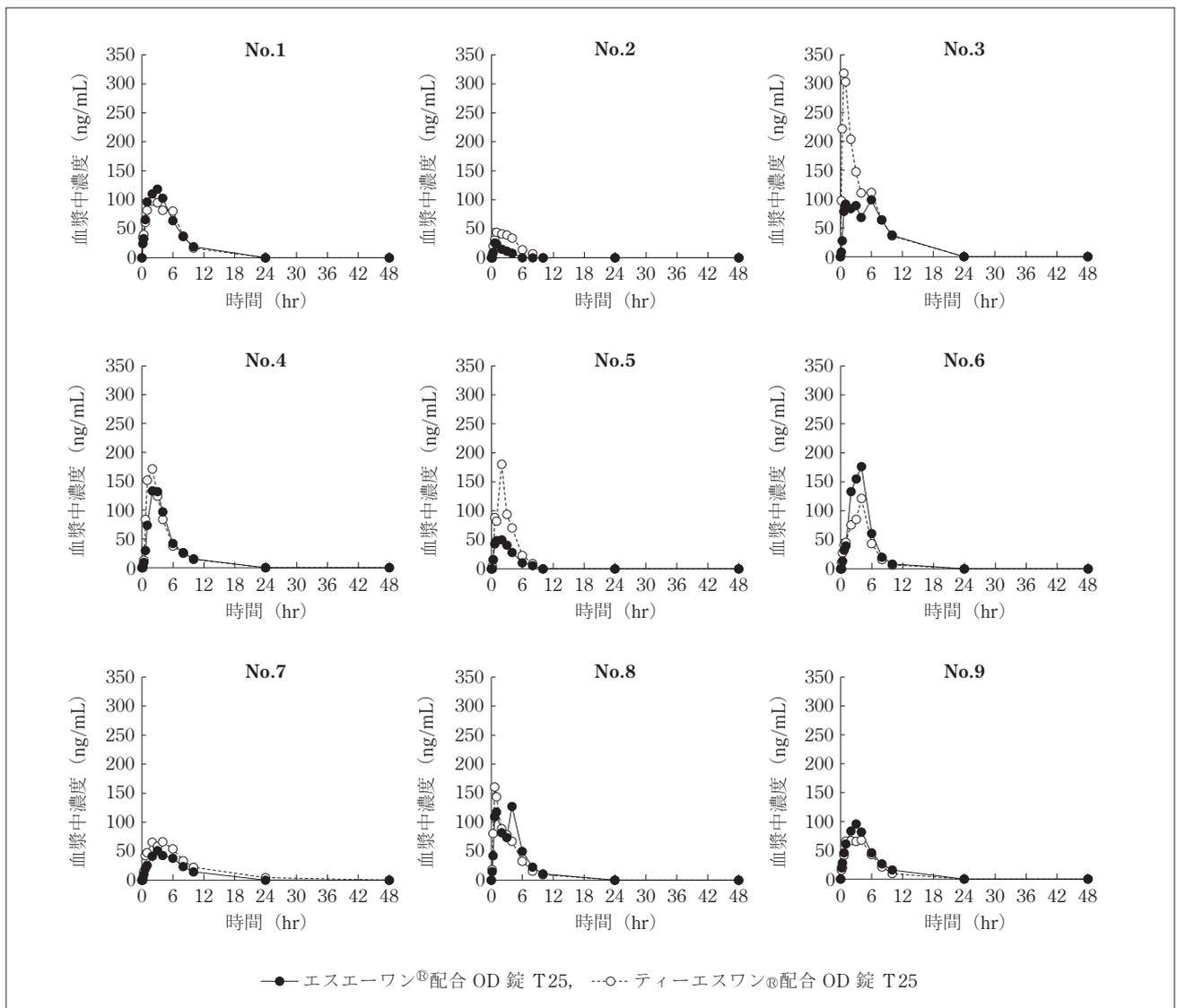


図7 各被験者の血漿中オテラシル濃度〔予試験（水あり試験）〕 (1)

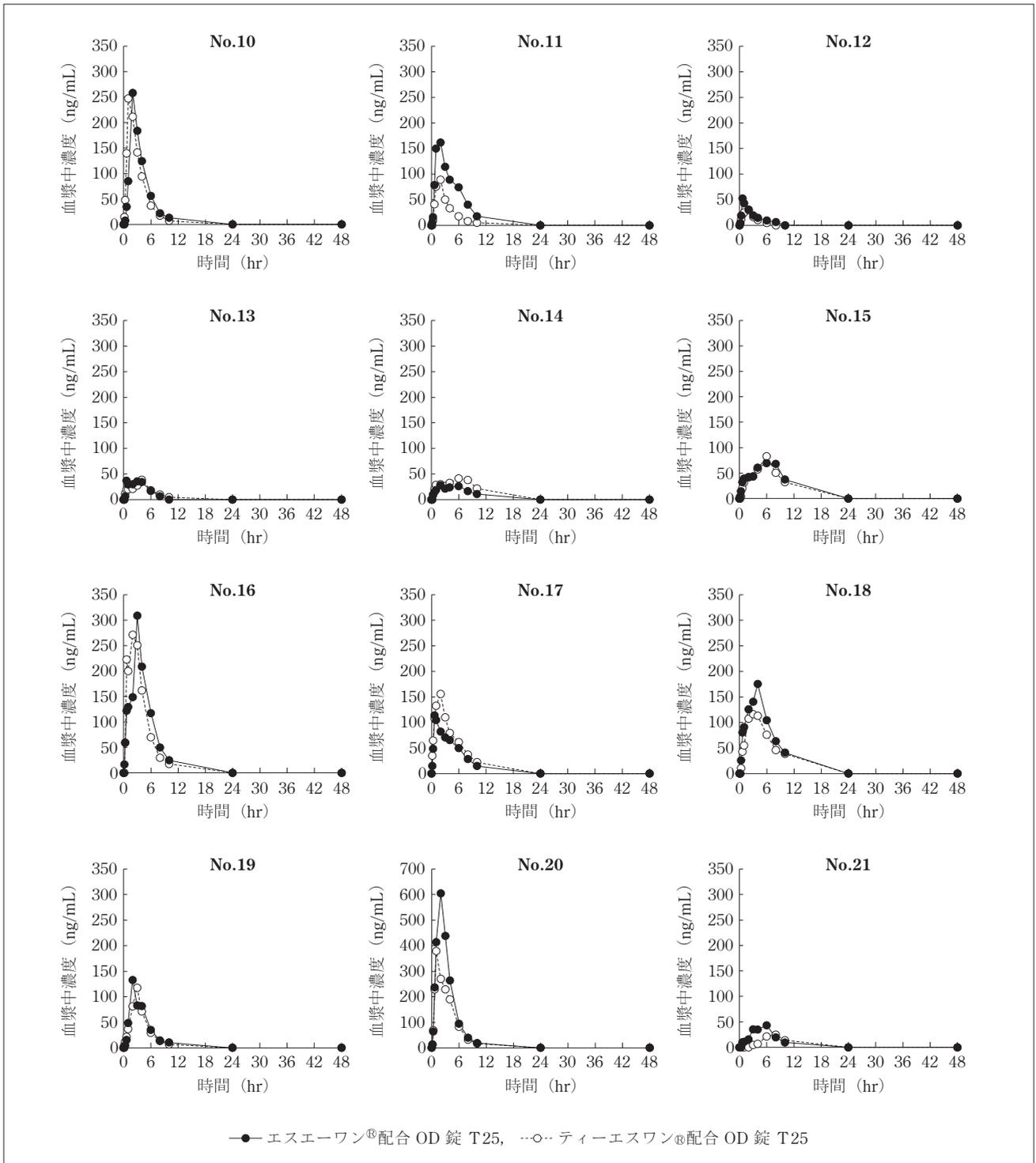


図7 各被験者の血漿中オテラシル濃度〔予試験（水あり試験）〕(2)

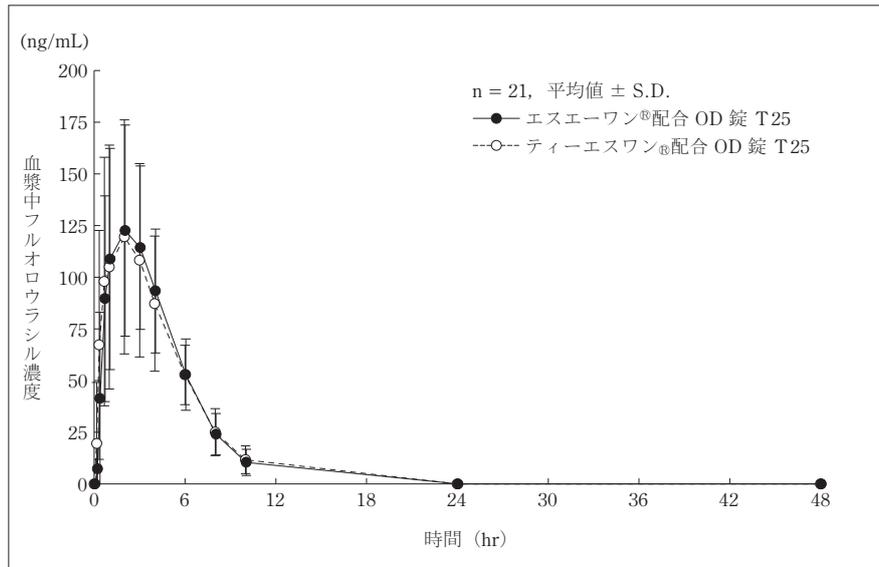


図8 血漿中フルオロウラシル濃度〔予試験 (水あり試験)〕

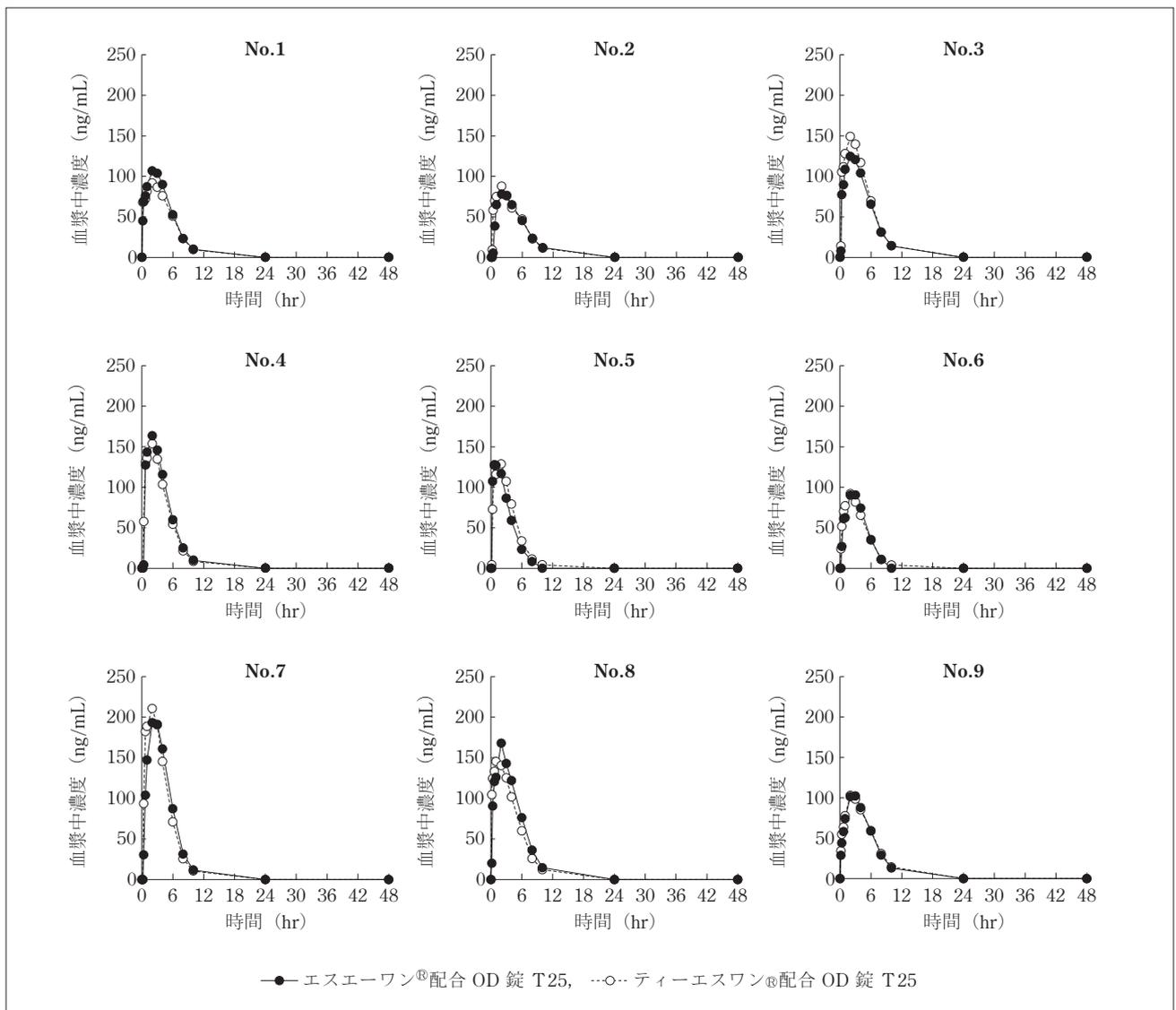


図9 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度〔予試験 (水あり試験)〕 (1)

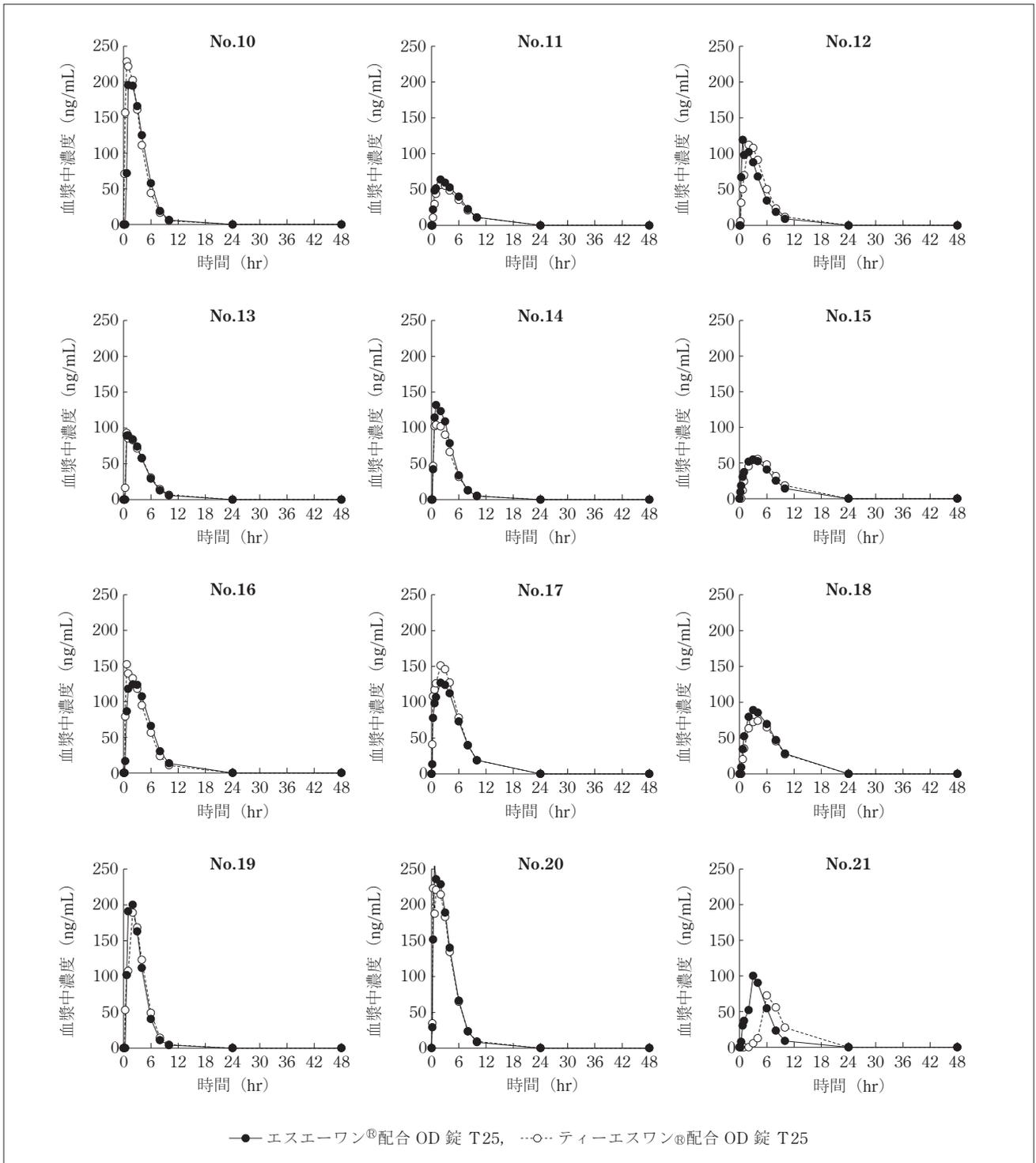


図9 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度 [予試験 (水あり試験)] (2)

表 11 テガファールの薬物動態パラメータ [予試験 (水あり試験), n = 21, 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 OD 錠 T25	27203.3 ± 13704.4	30237.3 ± 16762.8	2426.4 ± 670.7	0.73 ± 0.59	0.055 ± 0.015	13.42 ± 3.40	12.23 ± 2.22	92.2 ± 5.2
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	27951.9 ± 14984.0	31045.4 ± 18402.5	2628.6 ± 963.9	0.86 ± 1.29	0.057 ± 0.017	13.21 ± 3.55	12.35 ± 2.24	92.6 ± 5.5
分散分析結果*	—	p = 0.4880	—	p = 0.4159	p = 0.4208	—	p = 0.3774	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 12 ギメラシルの薬物動態パラメータ [予試験 (水あり試験), n = 21, 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 OD 錠 T25	1719.77 ± 441.29	1628.36 ± 417.69	464.56 ± 150.60	1.16 ± 0.65	0.251 ± 0.042	2.83 ± 0.46	4.07 ± 0.52	105.6 ± 1.4
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	1746.30 ± 390.34	1655.80 ± 365.58	473.33 ± 168.54	1.29 ± 1.19	0.244 ± 0.038	2.92 ± 0.55	4.30 ± 1.54	105.4 ± 0.6
分散分析結果*	—	p = 0.1799	—	p = 0.4612	p = 0.3496	—	p = 0.3879	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 13 オテラシルの薬物動態パラメータ [予試験 (水あり試験), n = 21, 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 OD 錠 T25	724.14 ± 504.34	677.69 ± 473.17	136.23 ± 130.41	2.79 ± 1.70	0.319 ± 0.089	2.36 ± 0.74	4.69 ± 1.24	104.8 ± 8.8
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	686.81 ± 403.58	669.16 ± 370.66	134.31 ± 98.57	2.87 ± 1.96	0.331 ± 0.106	2.40 ± 1.09	4.80 ± 1.59	105.3 ± 4.9
分散分析結果*	—	p = 0.8454	—	p = 0.7697	p = 0.7096	—	p = 0.7804	—

*: AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞ は, 1 例が算出不能のため, 20 例から算出した。

**: p < 0.05 で有意差あり

表 14 フルオロウラシルの薬物動態パラメータ [予試験 (水あり試験), n = 21, 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 OD 錠 T25	728.27 ± 215.72	685.94 ± 204.60	128.74 ± 50.55	1.91 ± 0.81	0.413 ± 0.092	1.77 ± 0.46	4.28 ± 0.81	106.2 ± 3.6
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	730.57 ± 215.17	684.22 ± 211.39	127.33 ± 52.58	2.02 ± 1.31	0.403 ± 0.101	1.85 ± 0.55	4.46 ± 1.18	107.3 ± 3.6
分散分析結果*	—	p = 0.7595	—	p = 0.5551	p = 0.2994	—	p = 0.2798	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 15 生物学的同等性解析 [予試験 (水あり試験)]

		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(0.98)	log(0.96)	----	log(1.01)
	Cmax	log(0.95)	log(0.87)	----	log(1.04)
ギメラシル	AUC _t	log(0.97)	log(0.94)	----	log(1.01)
	Cmax	log(1.00)	log(0.92)	----	log(1.09)
オテラシル	AUC _t	log(0.98)	log(0.81)	----	log(1.19)
	Cmax	log(0.97)	log(0.799)	----	log(1.173)
フルオロウラシル	AUC _t	log(1.00)	log(0.96)	----	log(1.03)
	Cmax	log(1.02)	log(0.97)	----	log(1.08)

* : 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

測定した。採血ポイントは予試験結果から、治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24時間の合計12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、各有効成分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(Cmax)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tmax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Cmax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)～log(1.25)の範囲内にあるとき、エスエーワン®配合OD錠T25とティーエスワン®配合OD錠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。

II 結果(生物学的同等性)

1. 予試験(水あり試験)

1) 対象被験者

被験者数を表9、被験者背景を表10に示した。水あり試験に組み入れられた被験者22例の年齢は49～74歳(平均64.5歳)、体重は45.0～87.7kg(平均62.4kg)、体表面積は1.34～1.94m²(平均1.62m²)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2, 4, 6, 8各被験者の血漿中薬物濃度推移を図3, 5, 7, 9, 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11～14に示した。

分散分析の結果、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。

3) 生物学的同等性

テガフルおよびギメラシルのAUC_tおよびCmax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)の範囲内であった。一方、オテラシルのAUC_tの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったが、Cmaxは範囲外であった(表15)。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(表15)。

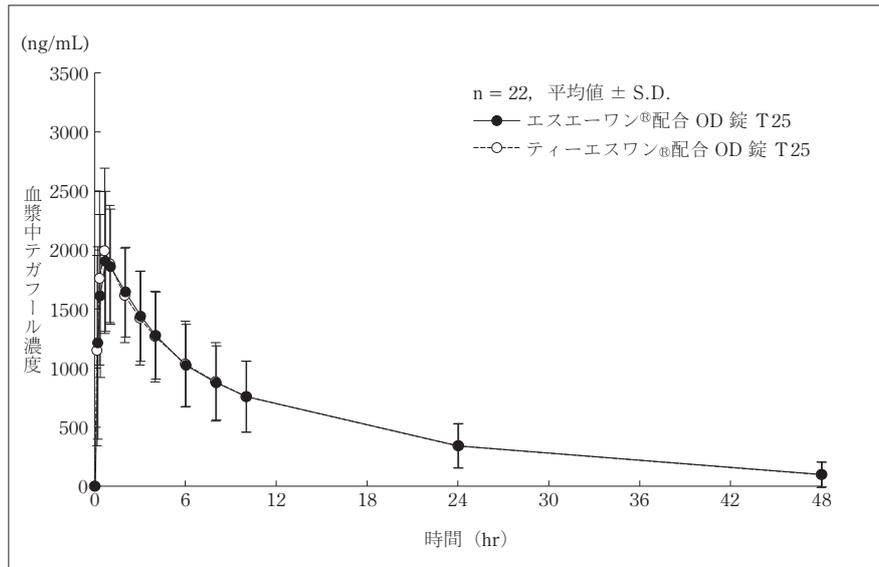


図 10 血漿中テガフル濃度〔予試験 (水なし試験)〕

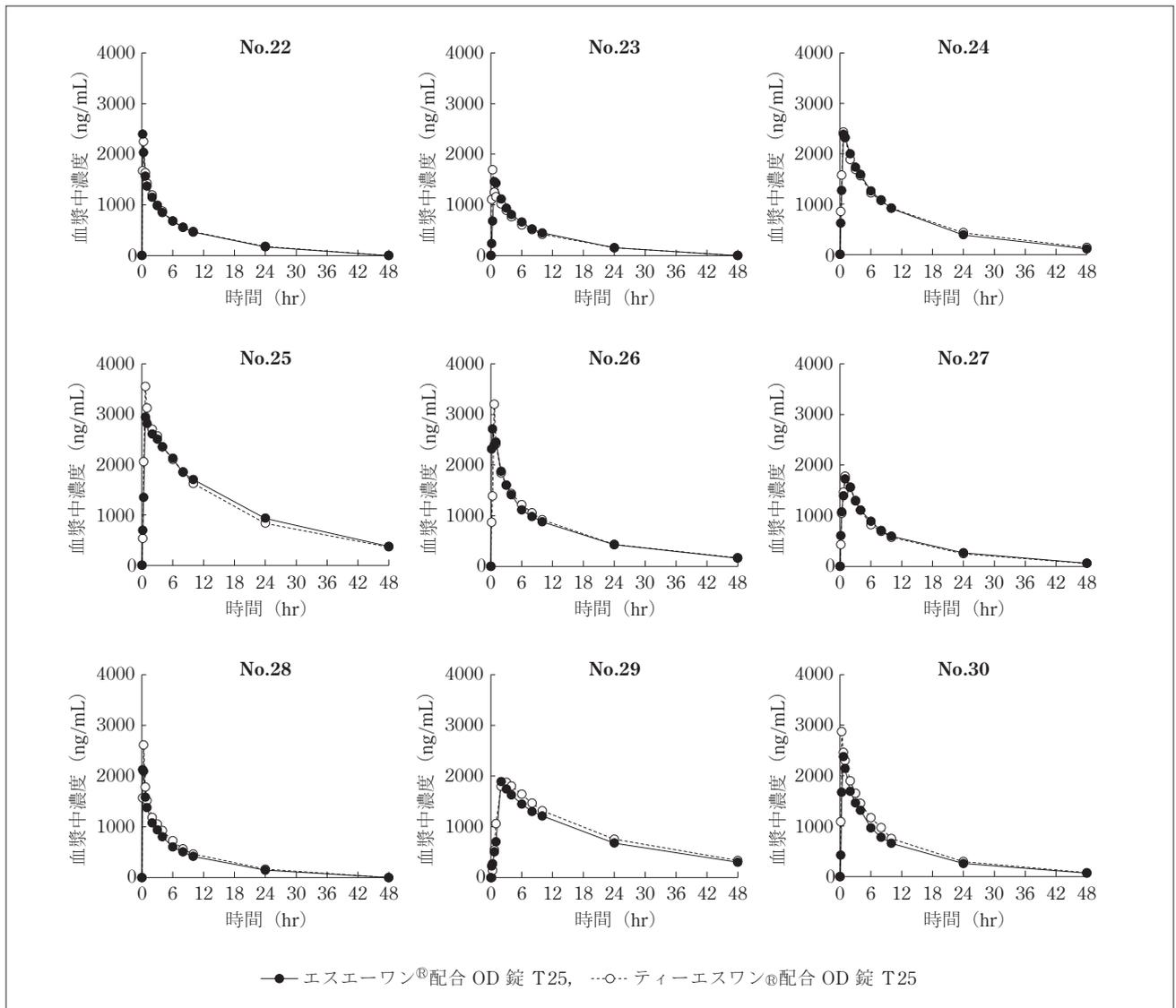


図 11 各被験者の血漿中テガフル濃度〔予試験 (水なし試験)〕 (1)

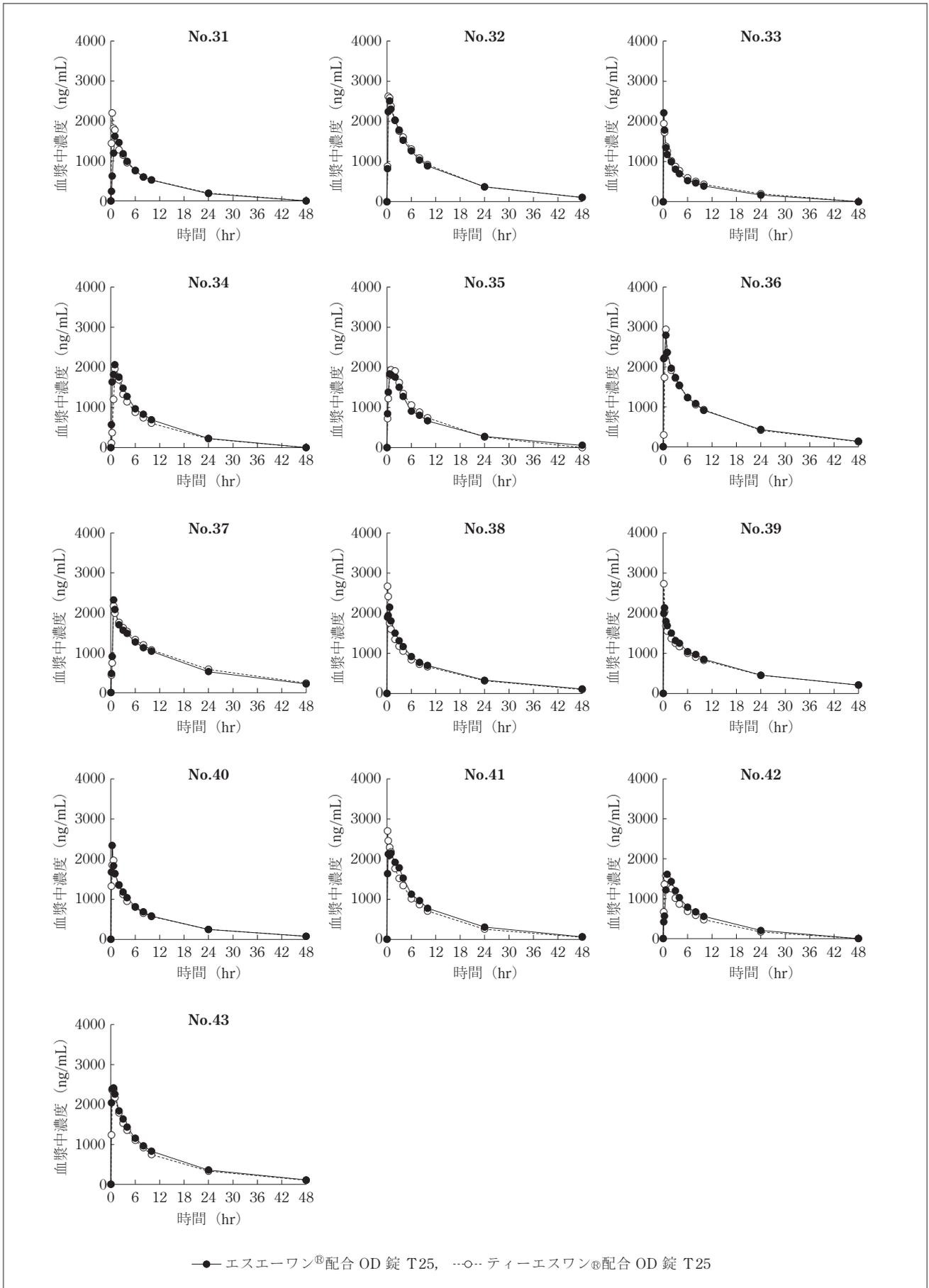


図 11 各被験者の血漿中テガフル濃度 [予試験 (水なし試験)] (2)

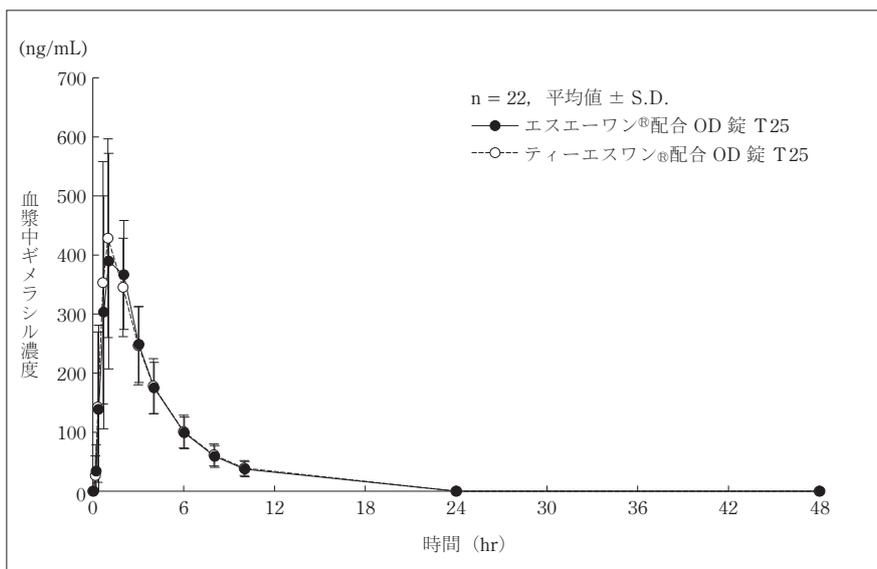


図 12 血漿中ギメラルシル濃度〔予試験 (水なし試験)〕

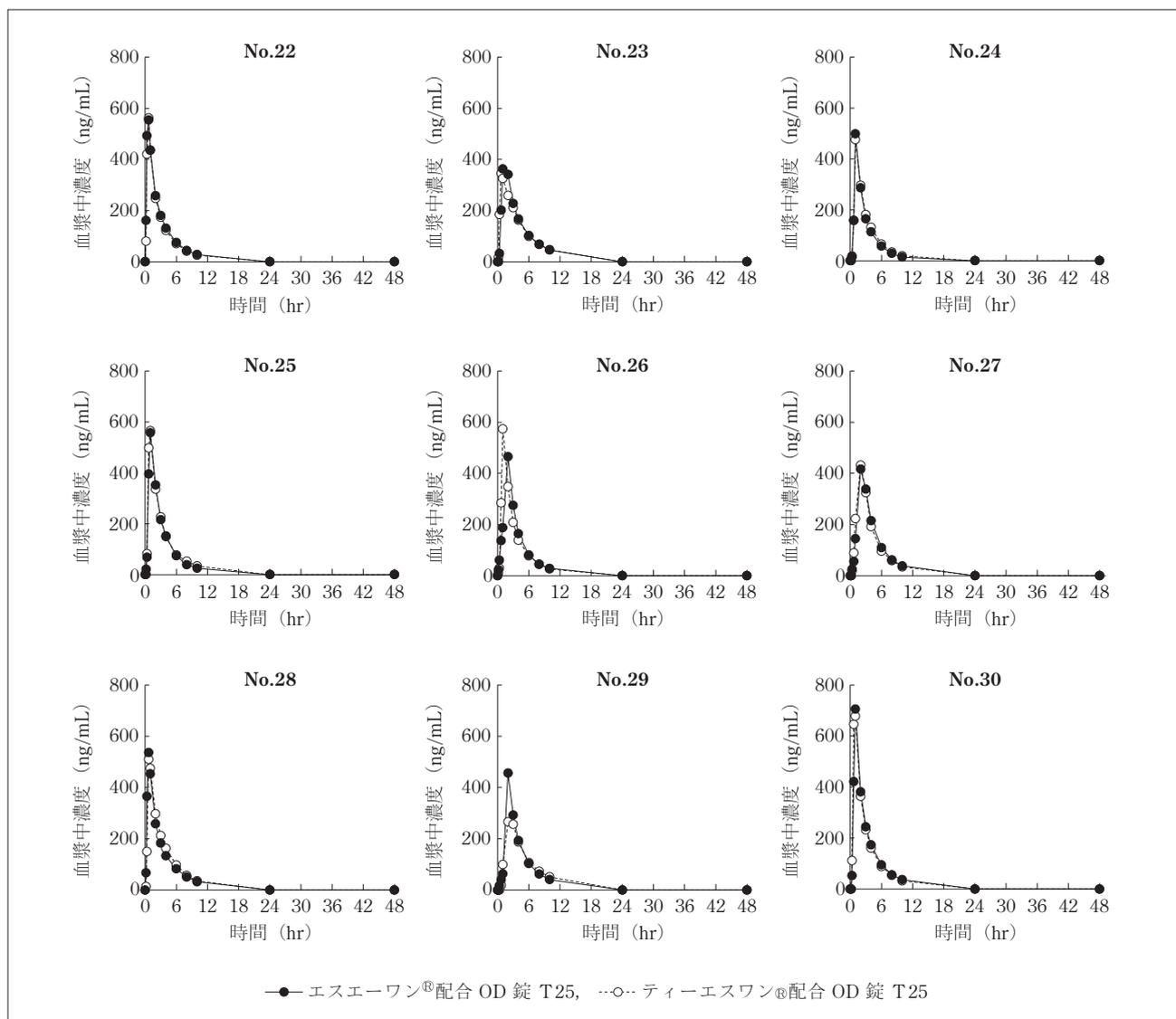


図 13 各被験者の血漿中ギメラルシル濃度〔予試験 (水なし試験)〕 (1)

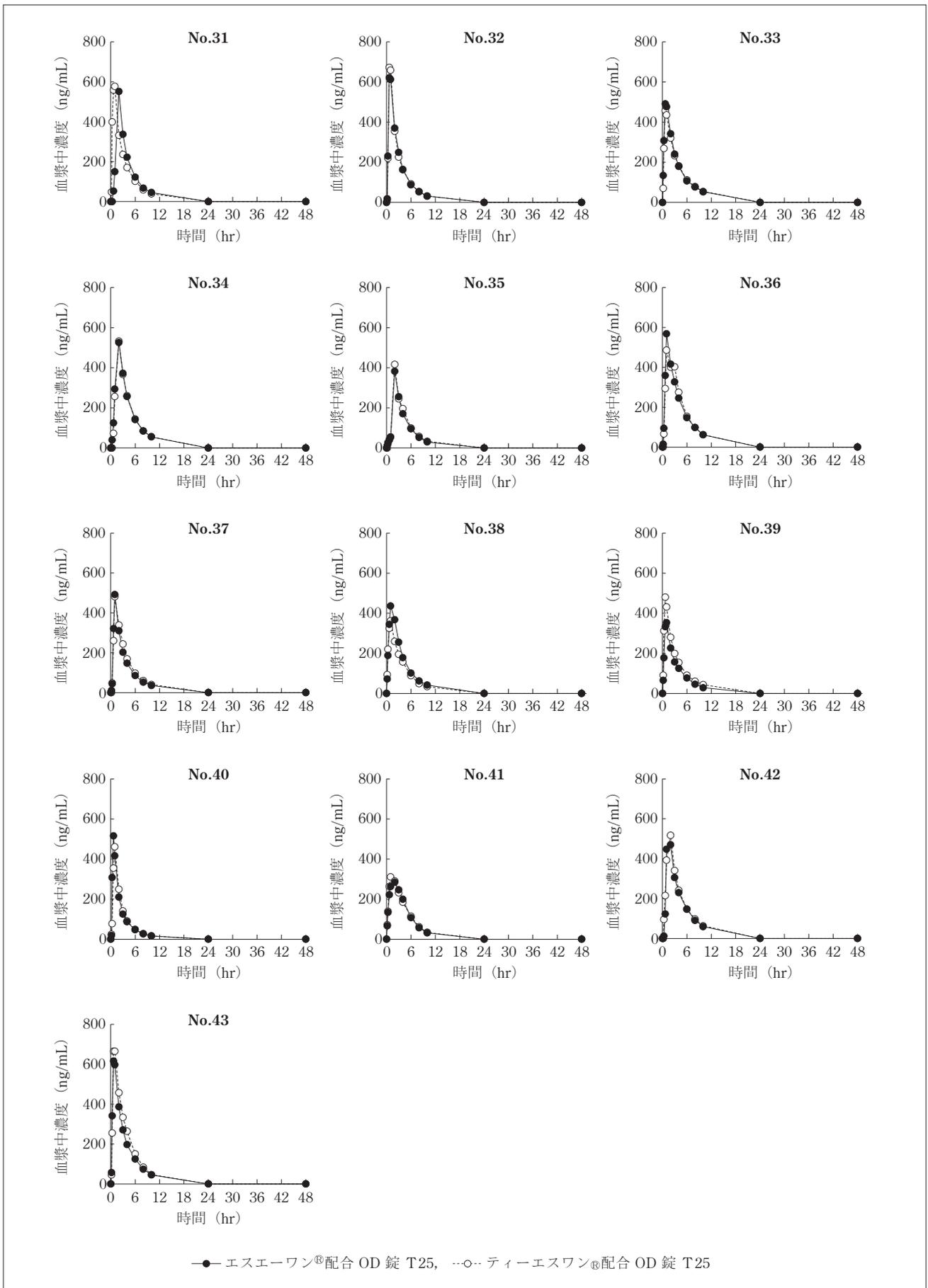


図 13 各被験者の血漿中ギメラシル濃度 [予試験 (水なし試験)] (2)

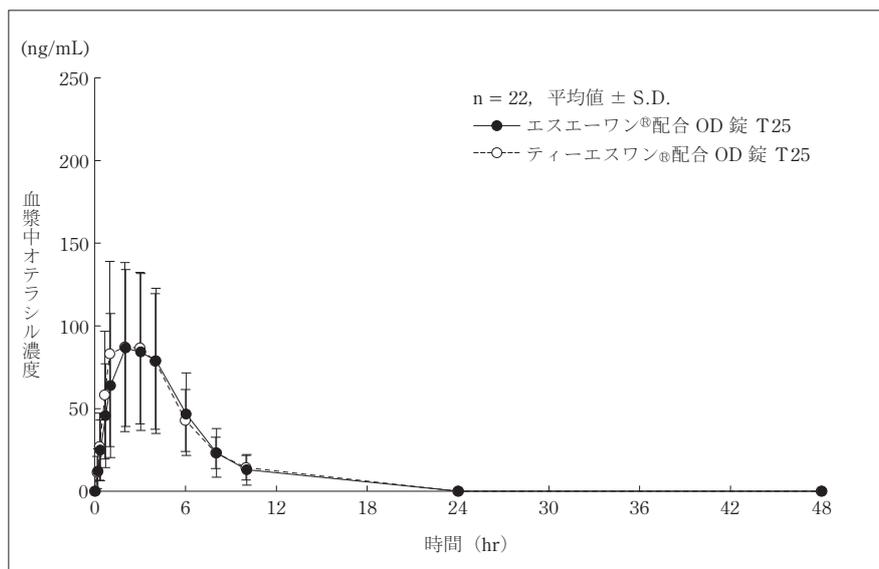


図 14 血漿中オテラシル濃度〔予試験 (水なし試験)〕

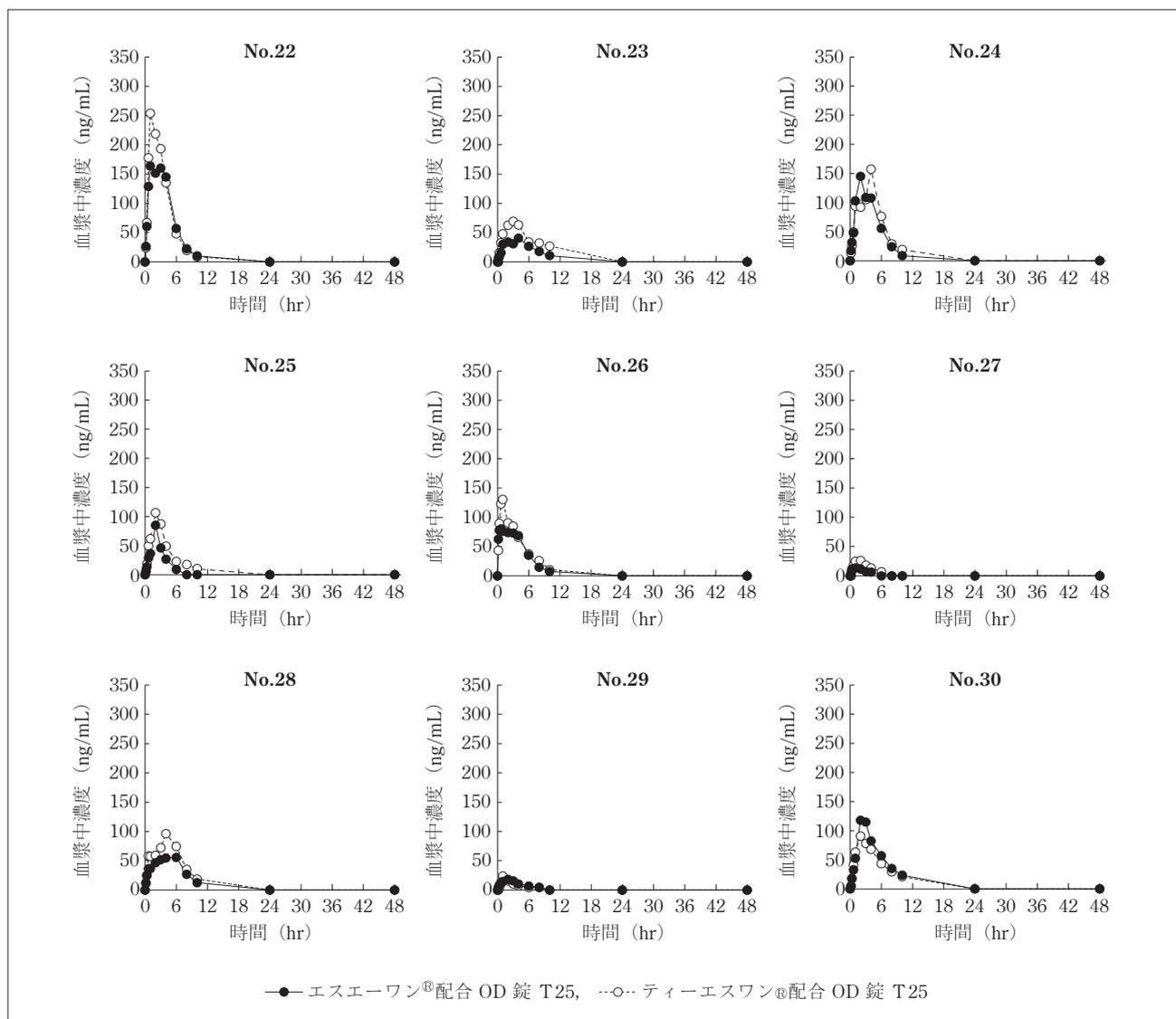


図 15 各被験者の血漿中オテラシル濃度〔予試験 (水なし試験)〕 (1)

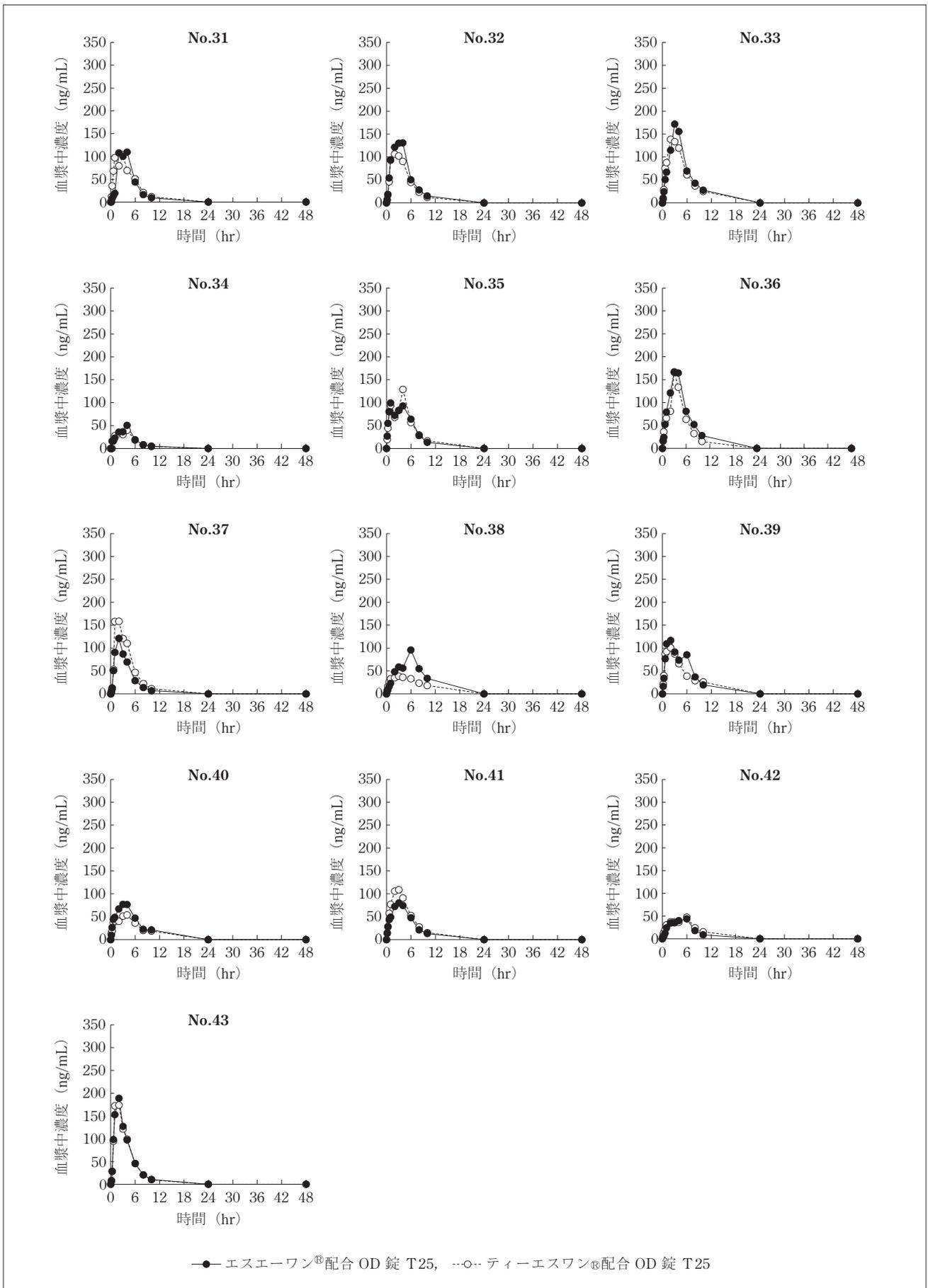


図 15 各被験者の血漿中オテラシル濃度 [予試験 (水なし試験)] (2)

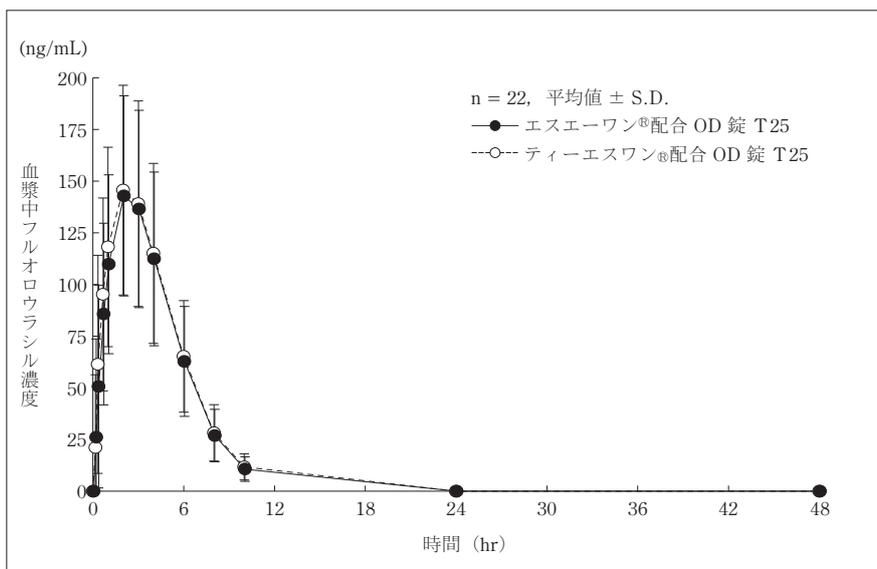


図 16 血漿中フルオロウラシル濃度〔予試験 (水なし試験)〕

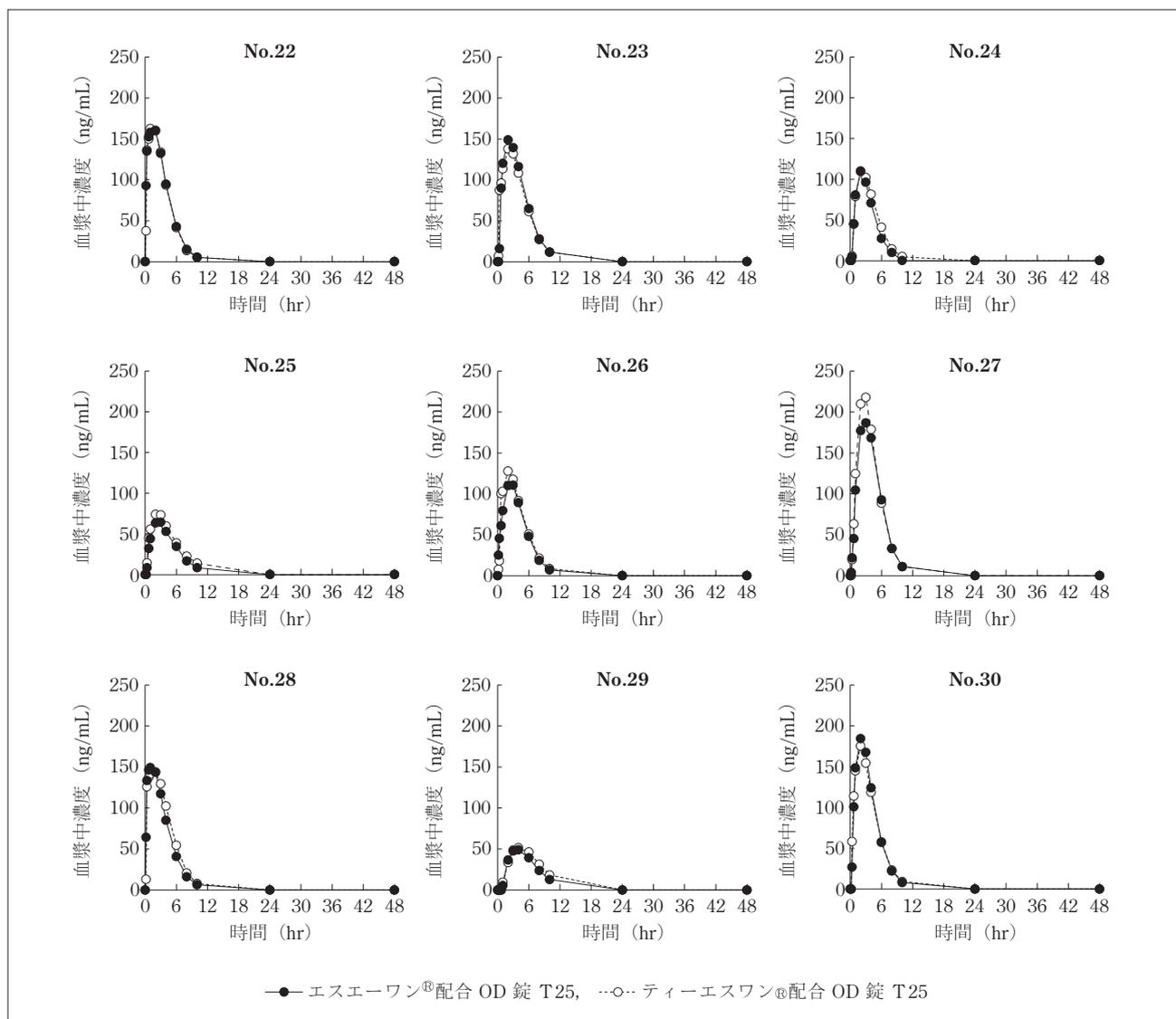


図 17 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度〔予試験 (水なし試験)〕 (1)

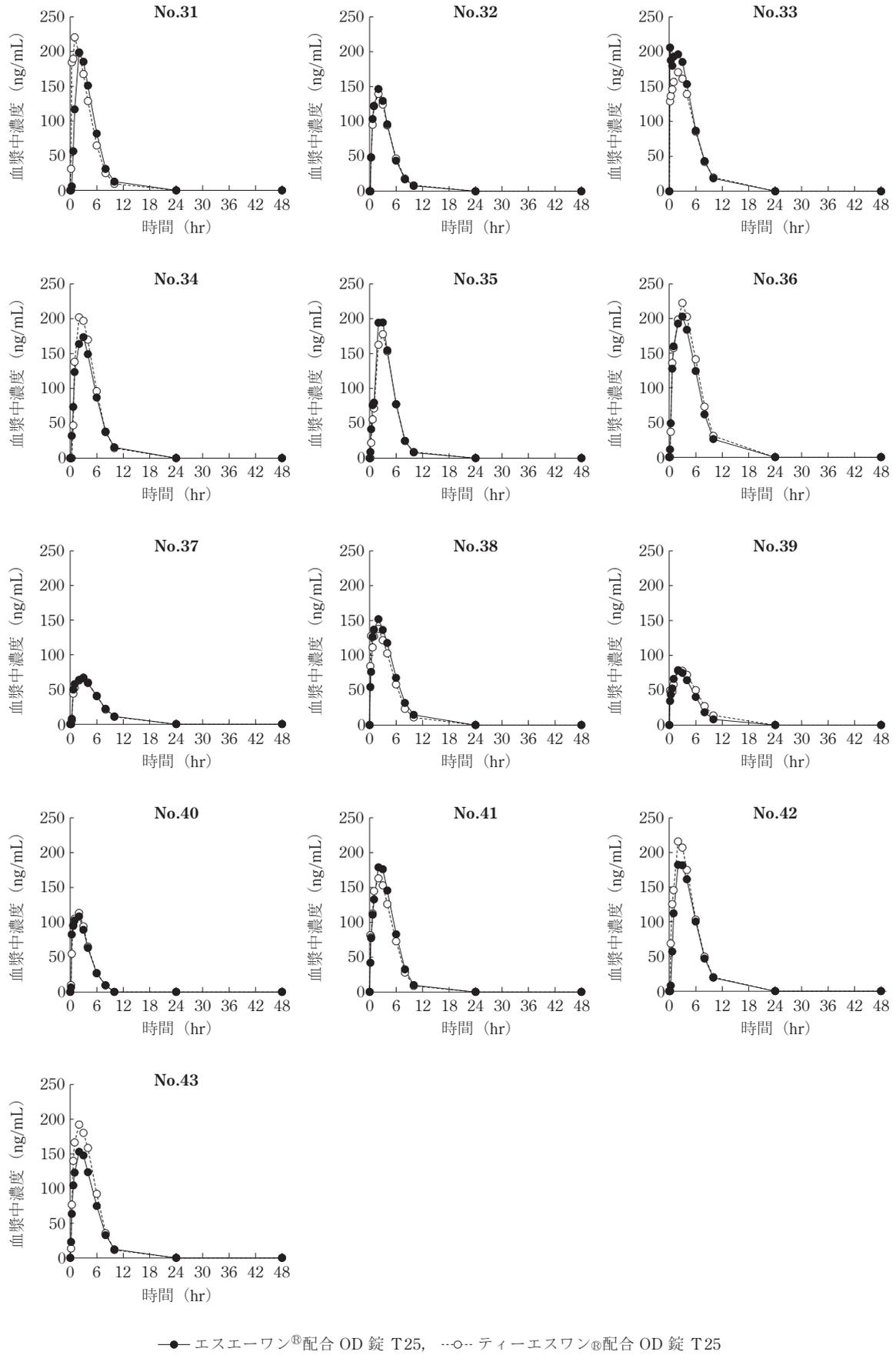


図 17 各被験者の血漿中フルオロウラシル濃度〔予試験 (水なし試験)] (2)

表 16 テガフルの薬物動態パラメータ〔予試験 (水なし試験), n = 22, 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 OD 錠 T25	25006.8 ± 9858.1	27317.3 ± 12297.2	2187.6 ± 387.5	0.69 ± 0.40	0.058 ± 0.014	12.62 ± 3.23	11.98 ± 2.13	93.4 ± 5.1
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	25043.7 ± 9935.0	27452.5 ± 12527.1	2365.5 ± 514.7	0.64 ± 0.59	0.058 ± 0.014	12.76 ± 3.31	11.92 ± 2.20	93.1 ± 5.2
分散分析結果*	—	p = 0.8132	—	p = 0.5327	p = 0.3505	—	p = 0.5377	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 17 ギメラシルの薬物動態パラメータ〔予試験 (水なし試験), n = 22, 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 OD 錠 T25	1892.87 ± 371.58	1787.40 ± 350.26	493.61 ± 97.90	1.27 ± 0.58	0.253 ± 0.039	2.81 ± 0.43	4.18 ± 0.50	105.9 ± 1.1
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	1940.08 ± 389.24	1836.32 ± 365.05	492.08 ± 110.92	1.12 ± 0.51	0.244 ± 0.040	2.92 ± 0.51	4.20 ± 0.54	105.6 ± 1.1
分散分析結果*	—	p = 0.1953	—	p = 0.0696	p = 0.2072	—	p = 0.7137	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 18 オテラシルの薬物動態パラメータ〔予試験 (水なし試験), n = 22, 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 OD 錠 T25	598.97 ± 291.24	554.87 ± 264.35	98.66 ± 49.97	2.89 ± 1.62	0.334 ± 0.091	2.23 ± 0.63	4.67 ± 1.07	105.4 ± 10.0
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	621.34 ± 254.99	594.95 ± 245.42	105.43 ± 56.85	2.73 ± 1.24	0.289 ± 0.092	2.94 ± 2.18	4.80 ± 0.95	103.9 ± 10.3
分散分析結果*	—	p = 0.1623	—	p = 0.5602	p = 0.0307	—	p = 0.2222	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 19 フルオロウラシルの薬物動態パラメータ〔予試験 (水なし試験), n = 22, 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 OD 錠 T25	831.36 ± 291.15	783.50 ± 268.75	145.62 ± 48.57	2.28 ± 0.81	0.439 ± 0.071	1.62 ± 0.30	4.22 ± 0.69	106.0 ± 3.4
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25	867.51 ± 294.03	816.19 ± 272.77	149.97 ± 52.15	2.18 ± 0.66	0.431 ± 0.087	1.69 ± 0.45	4.27 ± 0.74	106.3 ± 2.8
分散分析結果*	—	p = 0.0364	—	p = 0.4853	p = 0.2036	—	p = 0.4965	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表 20 生物学的同等性解析 [予試験 (水なし試験)]

		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(1.00)	log(0.98)	---	log(1.02)
	Cmax	log(0.93)	log(0.89)	---	log(0.98)
ギメラシル	AUC _t	log(0.98)	log(0.94)	---	log(1.01)
	Cmax	log(1.01)	log(0.95)	---	log(1.07)
オテラシル	AUC _t	log(0.91)	log(0.81)	---	log(1.03)
	Cmax	log(0.93)	log(0.82)	---	log(1.05)
フルオロウラシル	AUC _t	log(0.95)	log(0.91)	---	log(0.99)
	Cmax	log(0.97)	log(0.93)	---	log(1.01)

* : 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

2. 予試験 (水なし試験)

1) 対象被験者

被験者数を表9、被験者背景を表10に示した。水なし試験に組み入れられた被験者22例の年齢は47～74歳 (平均65.5歳)、体重は49.4～88.0 kg (平均64.0 kg)、体表面積は1.42～1.94 m² (平均1.65 m²)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10, 12, 14, 16、各被験者の血漿中薬物濃度推移を図11, 13, 15, 17、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16～19に示した。

分散分析の結果、オテラシルのkelおよびフルオロウラシルのAUC_∞で製剤間に有意差が認められた。オテ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ギメ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) 生物学的同等性

テガフル、ギメラシルおよびオテラシルのAUC_tおよびCmax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)の範囲内であった (表20)。したがって、水なし試験において、エスエーワン®配合OD錠T25とティーエスワン®配合OD錠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Cmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間も、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった (表20)。

3. 本試験 (水あり試験)

予試験 (水あり試験) で生物学的同等性が検証されなかったオテラシルについて、本試験 (水あり試験) を実施した。

1) 対象被験者

被験者数を表9、被験者背景を表10に示した。本試験に組み入れられた被験者29例の年齢は27～74歳 (平均59.6歳)、体重は39.5～88.4 kg (平均58.1 kg)、体表面積は1.25～2.06 m² (平均1.57 m²)であった。

2) 血漿中薬物濃度

オテラシルの平均血漿中濃度推移を図18、各被験者の血漿中薬物濃度推移を図19、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21に示した。

分散分析の結果、MRTで製剤間に有意差が認められた。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。

3) 生物学的同等性

オテラシルのCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったが、AUC_tは範囲外であった。本試験は被験者数20例 (1群10例) 以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似していることから、対数値の平均値の差を検討した結果、「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(0.90)～log(1.11)の範囲内であった。したがって、水あり試験において、エスエーワン®配合OD錠T25とティーエスワン®配合OD錠T25は生物学的に同等であると判定された (表22)。

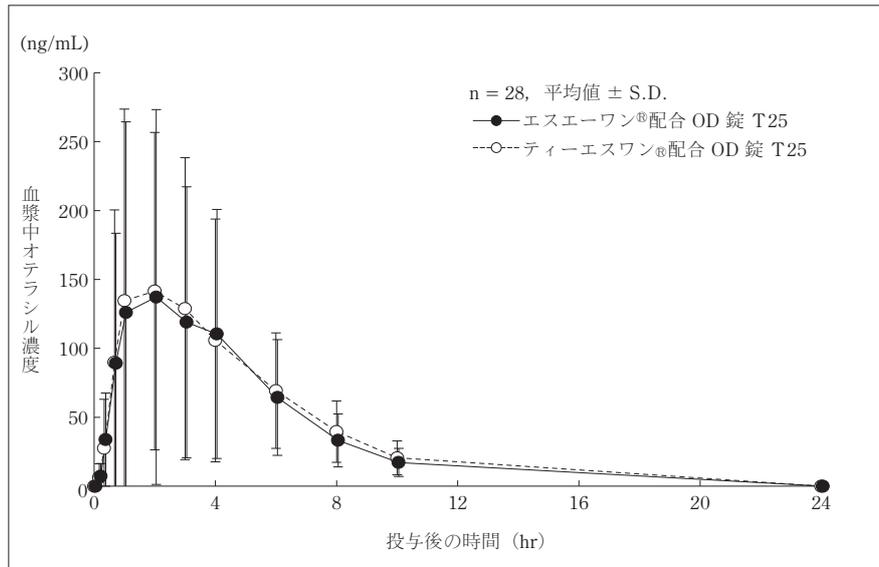


図 18 血漿中オテラシル濃度〔本試験 (水あり試験)〕

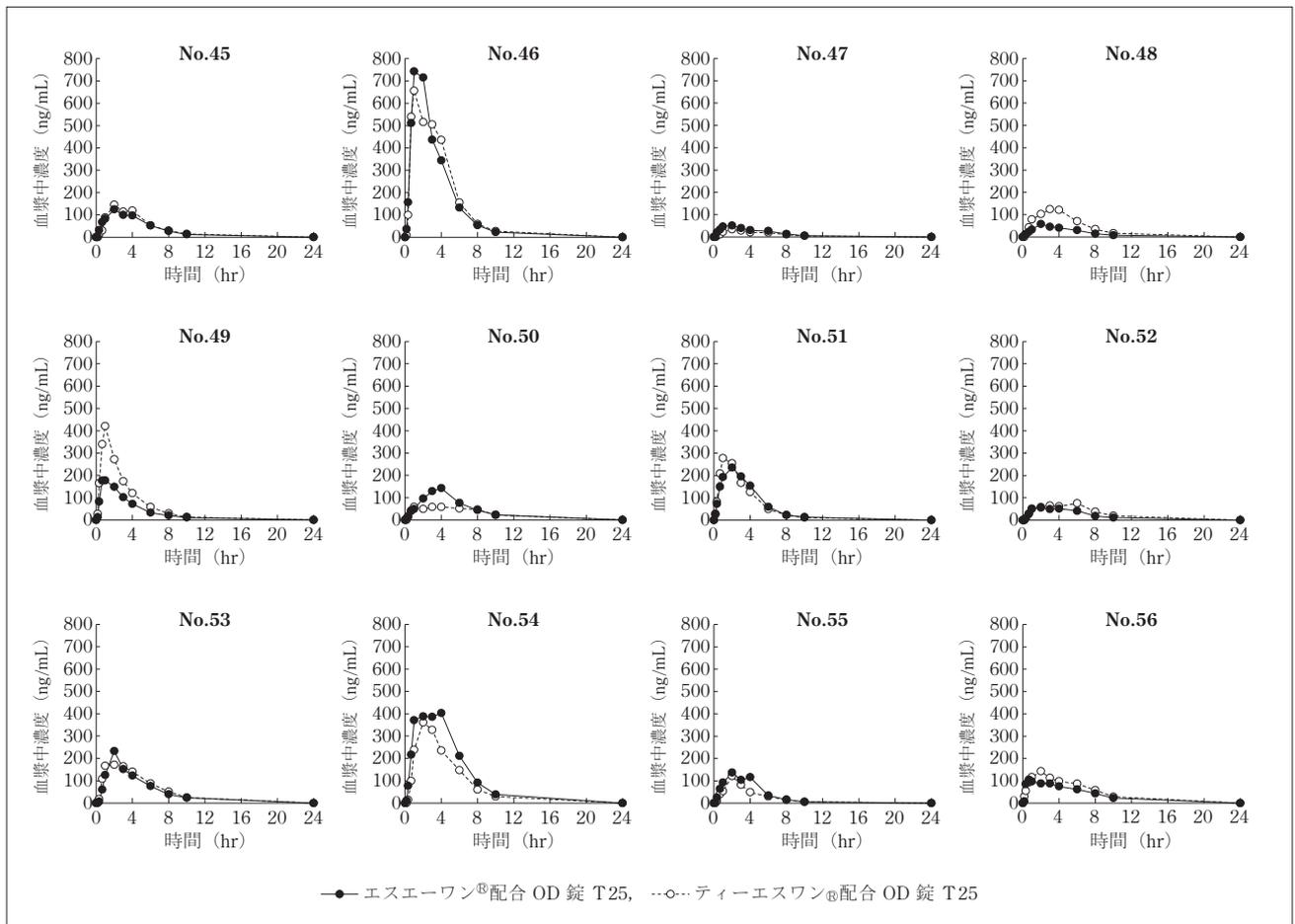


図 19 各被験者の血漿中オテラシル濃度〔本試験 (水あり試験)〕 (1)

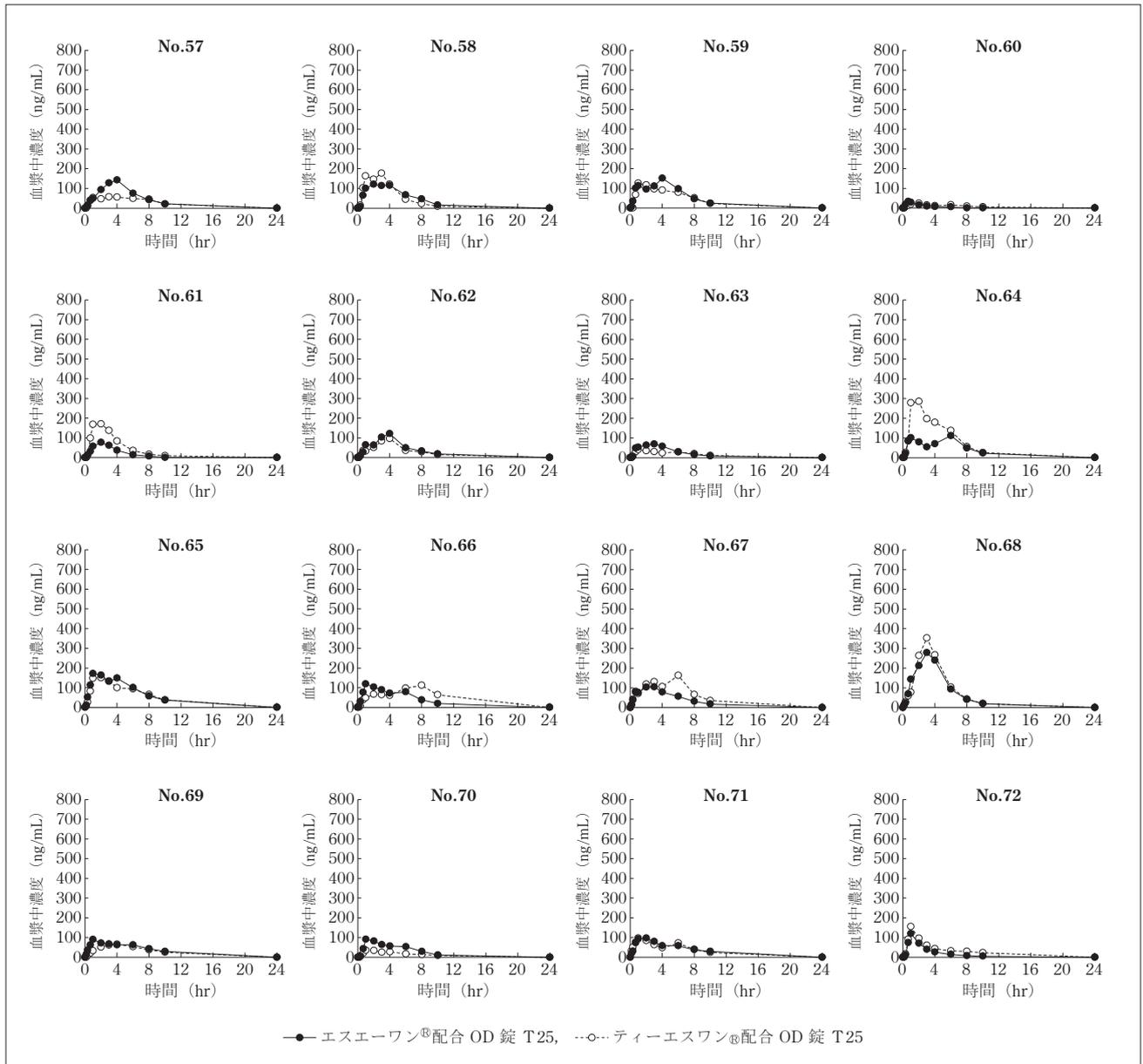


図 19 各被験者の血漿中オテラシル濃度〔本試験 (水あり試験)] (2)

4. 結果 (安全性)

予試験では、被験者 6 例に 10 件の有害事象が認められ、そのうち治験薬との関連性が否定されない有害事象は 1 件であった。不慮の転倒による 1 件 (左膝蓋骨 骨折) 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。この 1 件を除く 9 件については、回復を確認した (表 23)。

本試験では、被験者 4 例に 7 件の有害事象が認められ、そのうち治験薬との関連性が否定されない有害事象は 6 件であった。いずれの有害事象も回復を確認した (表 23)。

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、いずれも臨床的に問題の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。

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 OD錠 T25 について、先発医薬品であるティーエスワン®配合 OD錠 T25 との生物学的同等性を検証した。

ティーエスワン®配合 OD錠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

表21 オテラシルの薬物動態パラメータ〔本試験 (水あり試験), n=28, 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 OD 錠 T25	878.19 ± 622.04	817.71 ± 590.12	155.76 ± 138.55	2.26 ± 1.33	0.328 ± 0.074	2.24 ± 0.61	4.67 ± 0.87	107.0 ± 4.9
ティーエスワン® 配合 OD 錠 T25*	939.37 ± 582.78	865.44 ± 561.33	167.47 ± 140.80	2.57 ± 1.75	0.313 ± 0.087	2.47 ± 1.06	5.07 ± 0.98	108.0 ± 4.3
分散分析結果**	—	p=0.4133	—	p=0.4712	p=0.3174	—	p=0.0476	—

* : AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞は, 1例が算出不能のため, 27例から算出した。

** : p < 0.05 で有意差あり

表22 生物学的同等性解析〔本試験 (水あり試験)〕

		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
オテラシル	AUC _t	log(0.91)	log(0.79)	log(1.06)
	Cmax	log(1.00)	log(0.85)	log(1.19)

* : 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

** : log(0.90)～log(1.11)の範囲にあるとき, 生物学的に同等と判定する

〔総被験者数20例(1群10例)以上で実施され, 両製剤の溶出挙動が類似している場合〕

表23 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
予試験	4	左膝蓋骨骨折	2	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	その他	関連なし
	7	LDH上昇	1	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない
	10	テープかぶれ	2	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
	24	急性上気道炎	1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
		急性上気道炎の悪化	2	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
	41	頭痛	2	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
		腹痛	1	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
		頭痛	2	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
	(解析除外)	44	下痢	1	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復
		血圧低下	1	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
本試験	46	注射部位発赤	1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連なし
	56	下痢	1	エスエーワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない
	65	白血球減少	1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない
	68	異型リンパ球	1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない
		好中球減少	1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない
		白血球減少	1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない
リンパ球増加		1	ティーエスワン®配合 OD 錠 T25	回復	関連あるかもしれない	

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 OD錠 T25 とティーエスワン®配合 OD錠 T25 の生物学的同等性を評価した。その結果、いずれの有効成分も、水あり、水なしの両条件下で「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。予試験（水なし試験）のオテラシルの kel 、ならびに本試験（水あり試験）のオテラシルの MRT で製剤間に有意差が認められたが、いずれも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。オテ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ギメ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。

したがって、エスエーワン®配合 OD錠 T25 とティーエスワン®配合 OD錠 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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。予試験（水なし試験）のフルオロウラシルの AUC_{∞} で製剤間に有意差が認められたが、これは、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つ

た。

本治験では、被験者73例中10例に17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有害事象は7件であった。治験責任医師が追跡不要と判断した1件を除き、いずれの事象も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 OD錠 T25 は、ティーエスワン®配合 OD錠 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 OD錠 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 OD錠 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** (15): 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）〕