



ホリナート錠 25 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

松木俊二¹⁾* / 矢澤利枝²⁾* / 加藤智久³⁾ / 上野真義³⁾ / 大西明弘⁴⁾**

● 要旨

ジェネリック医薬品のホリナート錠 25 mg 「サワイ」と先発医薬品であるユーゼル[®]錠 25 mg の生物学的同等性を検証するため、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本試験では、ホリナートの 1 体であるレボホリナートとレボホリナートの代謝物である 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) の薬物動態を評価した。

日本人健康成人男性にホリナート錠 25 mg 「サワイ」またはユーゼル[®]錠 25 mg を投与し、血漿中薬物濃度より両剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を算出してバイオアベイラビリティを比較した。その結果、血漿中レボホリナート濃度から算出した C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。レボホリナートの AUC_t は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であったが、対数値の平均値の差を評価したところ、生物学的同等性の判定基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。また、血漿中 5-MTHF 濃度から算出した AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。なお、本試験では、被験者 4 例に 4 件の有害事象が認められたが、回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、ホリナート錠 25 mg 「サワイ」とユーゼル[®]錠 25 mg は治療学的に同等であることが確認された。

キーワード : レボホリナート, 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

ホリナートは、レボホリナートが生体内で 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸に還元され、フルオロウラルシルの抗腫瘍効果を増強する還元型葉酸製剤である。わが国では、ホリナートカルシウムを有効成分とする製剤としてユーゼル[®]錠 25 mg (大鵬薬品工業株式会社) が上市されている。

ホリナート錠 25 mg 「サワイ」は、1 錠中にホリ

ナートカルシウム 27 mg (ホリナートとして 25 mg) を含有する製剤であり、先発医薬品のユーゼル[®]錠 25 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、沢井製薬株式会社が開発した。

ホリナート錠 25 mg 「サワイ」とユーゼル[®]錠 25 mg 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」¹⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。

1) 医療法人相生会 杉岡記念病院 (現 医療法人相生会 福岡みらい病院)

2) 医療法人相生会 墨田病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科 / 慈恵第三病院 中央検査部

* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

表4 治験スケジュール表 (5-MTHF)

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	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同意取得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	入院									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○							
	11:30	2.5		○							
	12:00	3		○		○		○	○		
	13:00	4		○							○
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10									○
	21:00	12		○							
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	
	—	退院									

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。2015年7月に5-MTHF測定試験を医療法人相生会 杉岡記念病院(現 医療法人相生会 福岡みらい病院)で実施し、2016年7月にレボホリナート測定試験を医療法人相生会 墨田病院で実施した。

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45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、被験者を2群に無作為に割り付けた。投与量は1錠とし、休薬期間は7日間とした(表2)。

治験薬投与前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、10時間以上の絶食下、治験薬1錠を水150 mLとともに単回経口投与した。治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

第I期の治験薬投与前日から投与翌日の諸検査終

表5 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, 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, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
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*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, パルピツール酸, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診で実施した

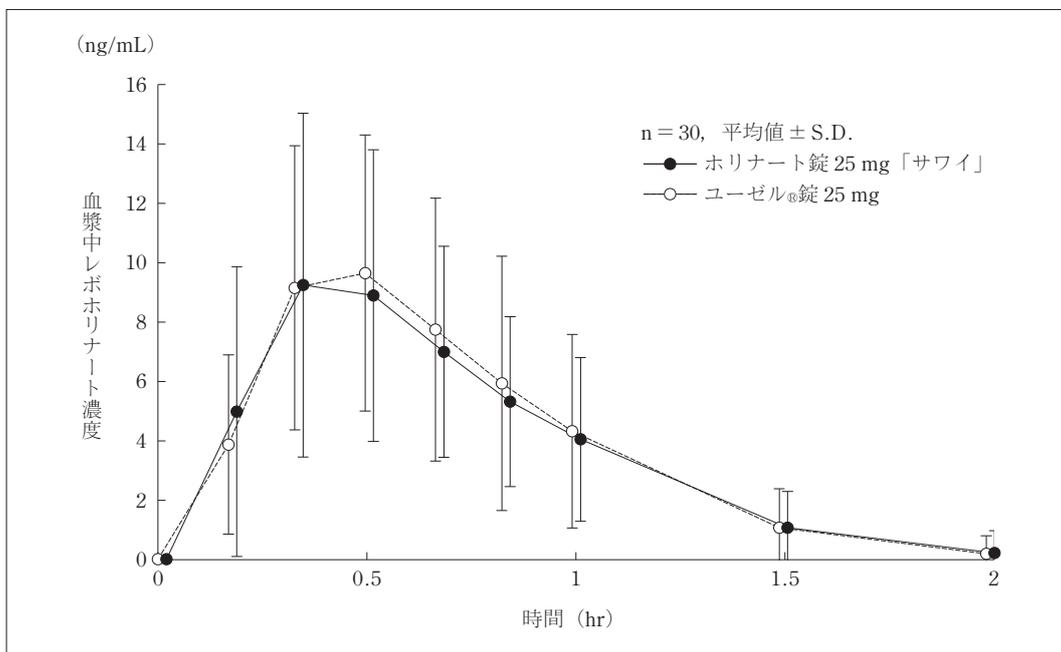


図1 血漿中レボホリナート濃度

了時まで、被験者を実施医療機関に入院させ管理した。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。また、治験期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表 (表3, 表4) に従い、各観察検査 (表5) を実施した。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。

6. 血漿中薬物濃度の測定

本治験ではホリナートの1体であるレボホリナー

トと、レボホリナートの代謝物である5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) を測定対象物とした。治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.5, 2時間 (合計9時点) の血漿中レボホリナート濃度をLC/MS法で測定した。

また、治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間 (合計11時点) の血漿中5-MTHF濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与前から最終採血ポイントまでの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) 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

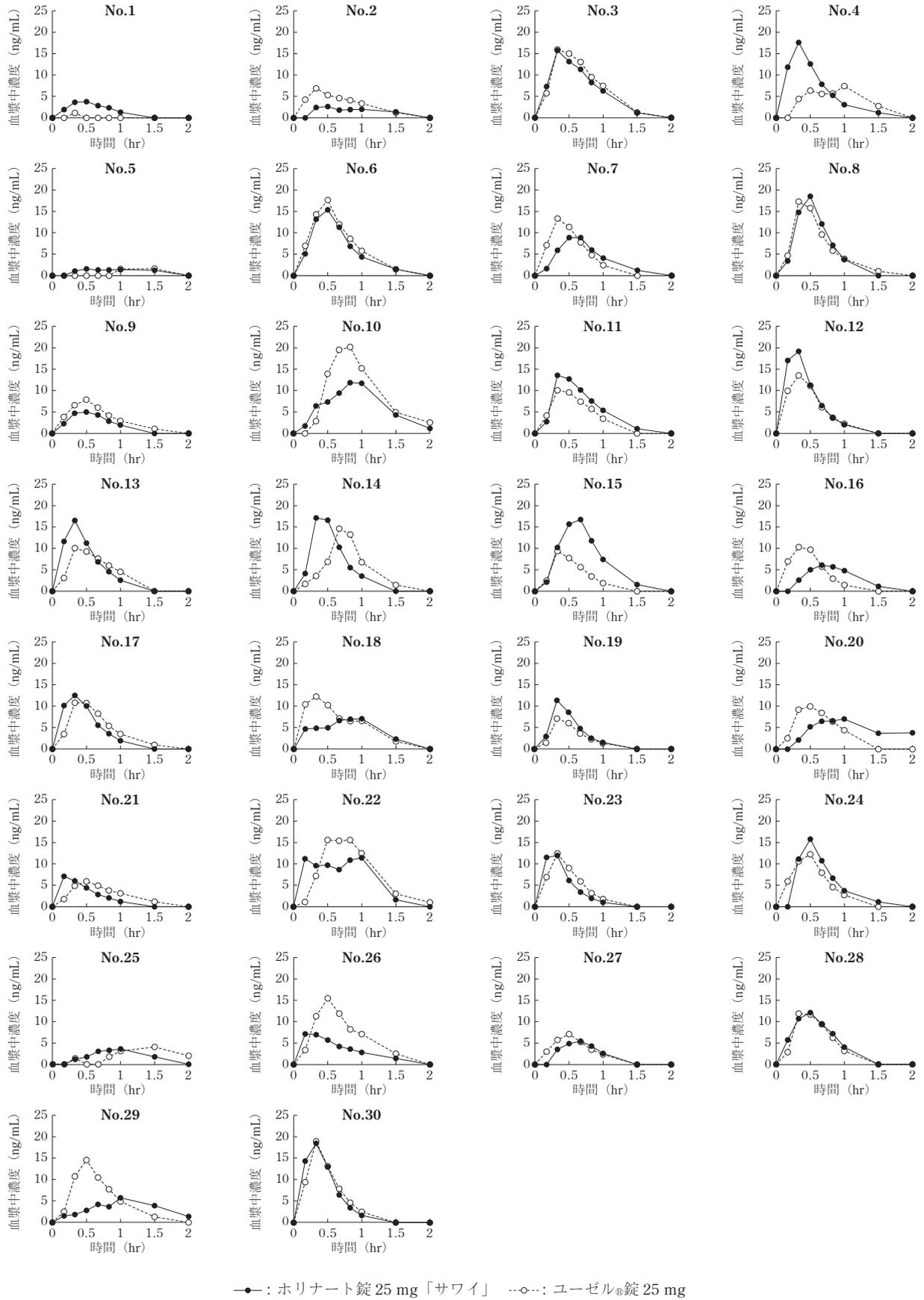


図2 各被験者の血漿中レボホリナート濃度

表6 レボホリナートの薬物動態パラメータ (n=30, 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 _∞ (%)
ホリナート錠 25 mg 「サワイ」	7.82 ± 3.24	8.75 ± 3.21	10.90 ± 5.42	0.53 ± 0.26	2.475 ± 0.978	0.57 ± 1.22	0.67 ± 0.19	90.3 ± 18.8
ユーゼル錠 25 mg	8.06 ± 3.73	9.17 ± 3.41	11.20 ± 4.83	0.51 ± 0.31	2.674 ± 0.702	0.28 ± 0.08	0.67 ± 0.22	96.0 ± 4.3
分散分析結果*	—	p = 0.7739	—	p = 0.7158	p = 0.2843	—	p = 0.8834	—

* : p < 0.05 で有意差あり

注) AUC_∞, kel, T_{1/2}, AUC_t/AUC_∞は, 試験製剤は 27 例, 標準製剤は 26 例の値から算出した

表7 レボホリナートの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(0.88) ~ log(1.27)	log(0.82) ~ log(1.11)
対数値の平均値の差**	log(1.05)	log(0.96)

* : 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8 有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
4	急性胃腸炎	軽度	ユーゼル錠 25 mg	回復	関連なし
10	発熱	軽度	ユーゼル錠 25 mg	回復	関連なし
17	腰痛	軽度	ホリナート錠 25 mg 「サワイ」	回復	関連なし
28	腰痛	軽度	ホリナート錠 25 mg 「サワイ」	回復	関連なし

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% で検定した。統計解析には BESTS [株式会社 CAC エクシケア (現 株式会社 CAC クロア)] 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 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であると判定することとした。また, この範囲外であっても, 総被験者数 20 名 (1 群 10 名) 以上で実施され, 両製剤の溶出挙動が類似している場合には, 対数値の平均値の差が log(0.90) ~ log(1.11) の範囲内にあるとき, 両製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, 心電図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, 程度および治験薬との関連性 (関連なし, おそらく関連なし, 関連があるかもしれない, 関連あり) を判定することとした。

II. 試験結果

1. レボホリナート

1) 対象被験者

治験を終了した 30 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者 30 例の年齢は 20 ~ 42 歳 (平均 28.8 歳), 体重は 50.0 ~ 73.2 kg (平均 61.6 kg), BMI は 19.0 ~ 24.9 (平均 21.2) であった。

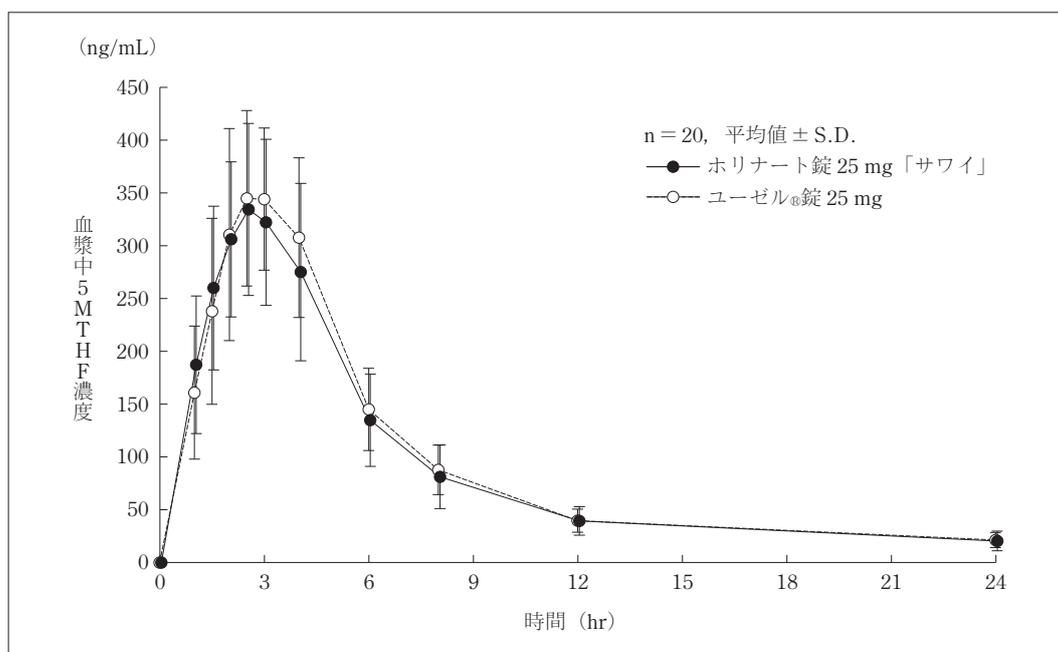


図3 血漿中5-MTHF 濃度

2) 血漿中濃度

平均血漿中レボホリナート濃度推移を図1, 各被験者の血漿中レボホリナート濃度推移を図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6に示した。血漿中レボホリナート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 t_{max} に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中レボホリナート濃度より求めた C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.82) \sim \log(1.11)$ であり, $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。 AUC_t の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.88) \sim \log(1.27)$ であったが, 対数値の平均値の差は $\log(1.05)$ で, 生物学的同等性の判定基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内だった (表7)。

4) 安全性

被験者4例に4件の有害事象が認められ, その内訳は, 腰痛 (2例2件), 急性胃腸炎 (1例1件), 発熱 (1例1件) であった (表8)。いずれも回復が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった。

2. 5-MTHF

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20例の年齢は20~36歳 (平均25.4歳), 体重は50.0~74.6 kg (平均62.9 kg), BMIは18.5~24.9 (平均21.1) であった。

2) 血漿中濃度

平均血漿中5-MTHF濃度推移を図3, 各被験者の血漿中5-MTHF濃度推移を図4, 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9に示した。血漿中5-MTHF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 t_{max} に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中5-MTHF濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.88) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.88) \sim \log(1.01)$ であり, いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった (表10)。

4) 安全性

有害事象は認められず, 被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から, ホリナート錠25 mg「サワイ」とユーゼル錠25 mgは生物学的に同等であること

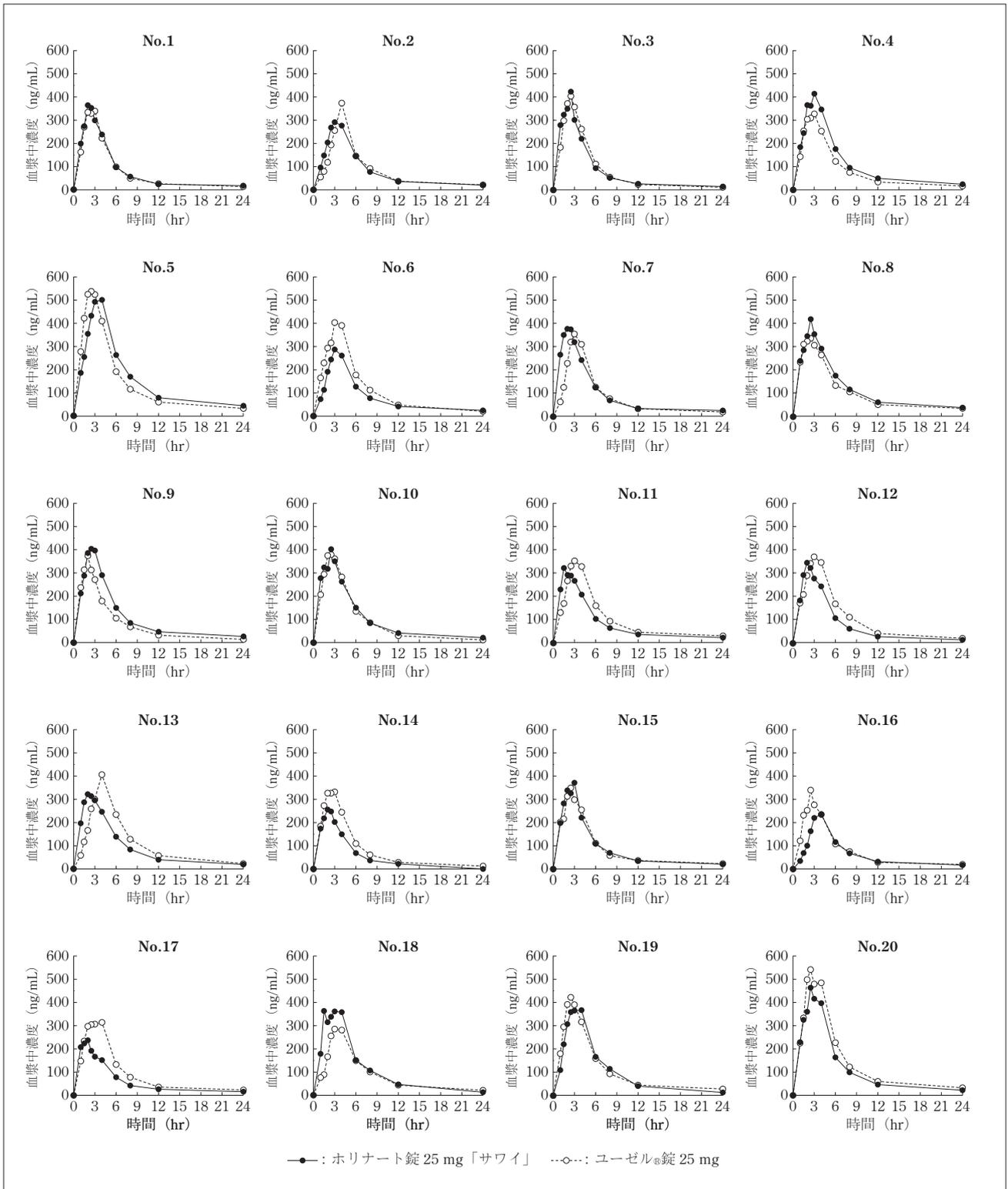


図4 各被験者の血漿中5-MTHF濃度

が確認された。

結 論

ジェネリック医薬品のホリナート錠 25 mg 「サワ

イ」について、先発医薬品であるユーゼル®錠 25 mg との生物学的同等性を検証するため、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った。本治験では、未変化体であるレボホリ

表9 5-MTHFの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 _∞ (%)
ホリナート錠 25 mg 「サワイ」	2198.5 ± 556.3	2461.4 ± 659.6	357.9 ± 72.1	2.58 ± 0.77	0.094 ± 0.046	8.39 ± 2.47	6.20 ± 0.65	89.8 ± 5.2
ユーゼル [®] 錠 25 mg	2287.8 ± 461.4	2552.2 ± 548.8	376.8 ± 65.1	2.90 ± 0.55	0.089 ± 0.023	8.25 ± 2.03	6.27 ± 0.58	90.0 ± 3.9
分散分析結果*	—	p = 0.2022	—	p = 0.2014	p = 0.9205	—	p = 0.4729	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表10 5-MTHFの生物学的同等性解析

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.88) ~ log(1.02)	log(0.88) ~ log(1.01)
対数値の平均値の差	log(0.95)	log(0.94)

* : 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

ナートと代謝物である5-MTHFの薬物動態を評価した。

血漿中レボホリナート濃度から算出した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log(0.80) ~ log(1.25)の範囲外であった。本治験は総被験者数20名(1群10名)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、AUC_tについて対数値の平均値の差を評価したところ、生物学的同等性の判定基準であるlog(0.90) ~ log(1.11)の範囲内であった。血漿中5-MTHF濃度から算出したAUC_tとCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準であるlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。なお、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。

本治験では、被験者4例に4件の有害事象が認められたが、回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、ホリナート錠25 mg「サワイ」とユーゼル[®]錠25 mgは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)〕