



# アプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

矢ヶ崎千良<sup>1)\*</sup>／平栗貢一<sup>2)</sup>／木曾達也<sup>2)</sup>／大西明弘<sup>3)\*\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のアプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるイメンド<sup>®</sup>カプセル 125 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。

試験薬投与後 72 時間までの血漿中アプレピタント濃度より、両製剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれの試験においても両製剤の AUC<sub>t</sub> と C<sub>max</sub> 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、本試験において認められた有害事象は、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。

したがって、アプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」とイメンド<sup>®</sup>カプセル 125 mg は、それぞれ治療学的に同等であると考えられた。

**キーワード** : アプレピタント, 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

アプレピタントはニューロキニン 1 (NK<sub>1</sub>) 受容体拮抗薬である。サブスタンス P の受容体に対する拮抗作用があり、抗悪性腫瘍薬による急性および遅発性悪心、嘔吐を抑制する。わが国では、アプレピタントを有効成分とする選択的 NK<sub>1</sub> 受容体拮抗型制吐剤としてイメンド<sup>®</sup>カプセル (小野薬品工業株式会社) が発売されている。

アプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」は、

1 カプセル中にアプレピタントを 125 mg 含有する硬カプセル剤であり、先発医薬品であるイメンド<sup>®</sup>カプセル 125 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、アプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」とイメンド<sup>®</sup>カプセル 125 mg 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」<sup>1)</sup>に従って生物学的同等性試験を実施した。

表 1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
アプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	硬カプセル剤	1 カプセル中, アプレピタント 125 mg を含有
イメンド <sup>®</sup> カプセル 125 mg	小野薬品工業株式会社		

1) 医療法人仁愛会 日立おおみか病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

\* : 試験責任医師 \*\* : 医学専門家



表4 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, $\gamma$ -GT, 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*	HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, RPR 法, 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, パルビツール酸, 三環系抗うつ剤

\* : 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の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%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。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生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

## 1. 対象と方法

本試験は「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, 2018年3月~2018年5月に医療法人仁愛会 日立おおみか病院にて実施した。

### 1) 治験薬

本試験に使用した治験薬の概要を表1に示した。

### 2) 被験者

本試験では, 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34名を1群17名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14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, 10時間以上の絶食下, 治験薬1カプセルを水150 mLとともに服用させた。なお, 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

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72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て管理した。入院期間中の食事は, 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)に従い, 各観察検査(表4)を実施した。観察検査項目および検査時期は, 各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症

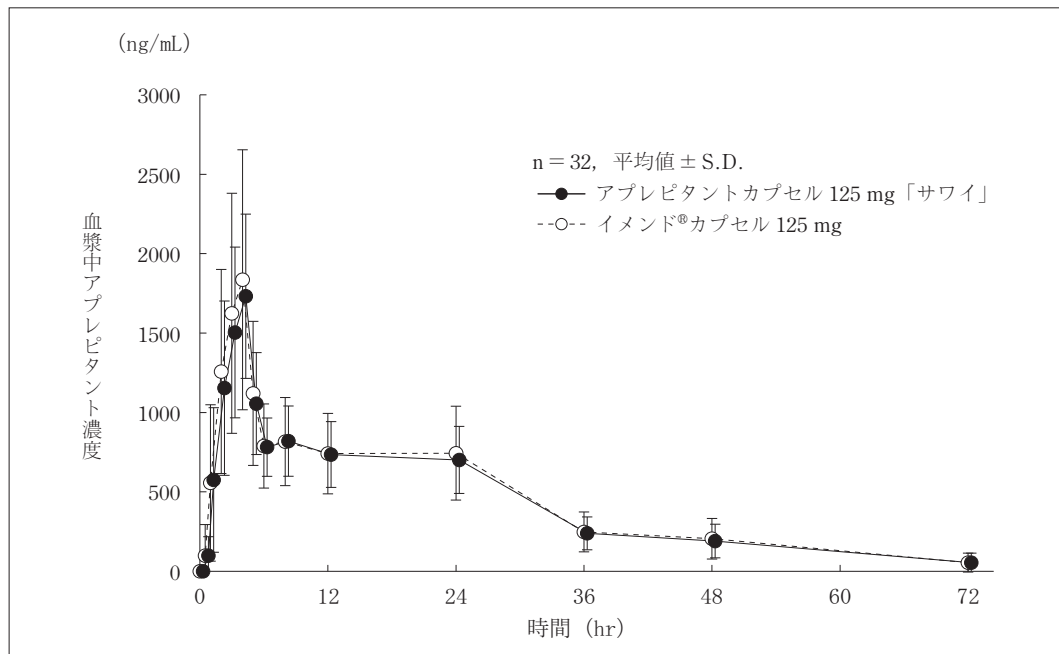


図1 血漿中アプレピタント濃度

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 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 時間 (合計 14 時点) の血漿中アプレピタント濃度を LC/MS 法で測定した。

#### 7) 統計解析

治験薬投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_t$ ) と最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) を生物学的同等性評価のパラメータとし、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  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$ ,  $k_{el}$  および MRT 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 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」<sup>1)</sup> の判定基準 (表 5) に従い、両製剤の  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間がそれぞれ  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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、本治験が被験者数 20 名 (1 群 10 名) 以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  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、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 (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) を判定することとした。

## 2. 結 果

#### 1) 対象被験者

治験を終了した 34 例を安全性の評価対象とした。また、中止・脱落例を除いた 32 例を薬物動態の評価対象とした。被験者の年齢は 26 ~ 44 歳 (平均 36.0 歳)、体重は 52.6 ~ 73.8 kg (平均 62.7 kg)、BMI は 18.7 ~ 24.8 (平均 21.4) であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

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 6 に示した。血漿中アプレピタント濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータにおいても製剤間に有意差は認められなかった。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中アプレピタント濃度より求めた  $AUC_t$  およ

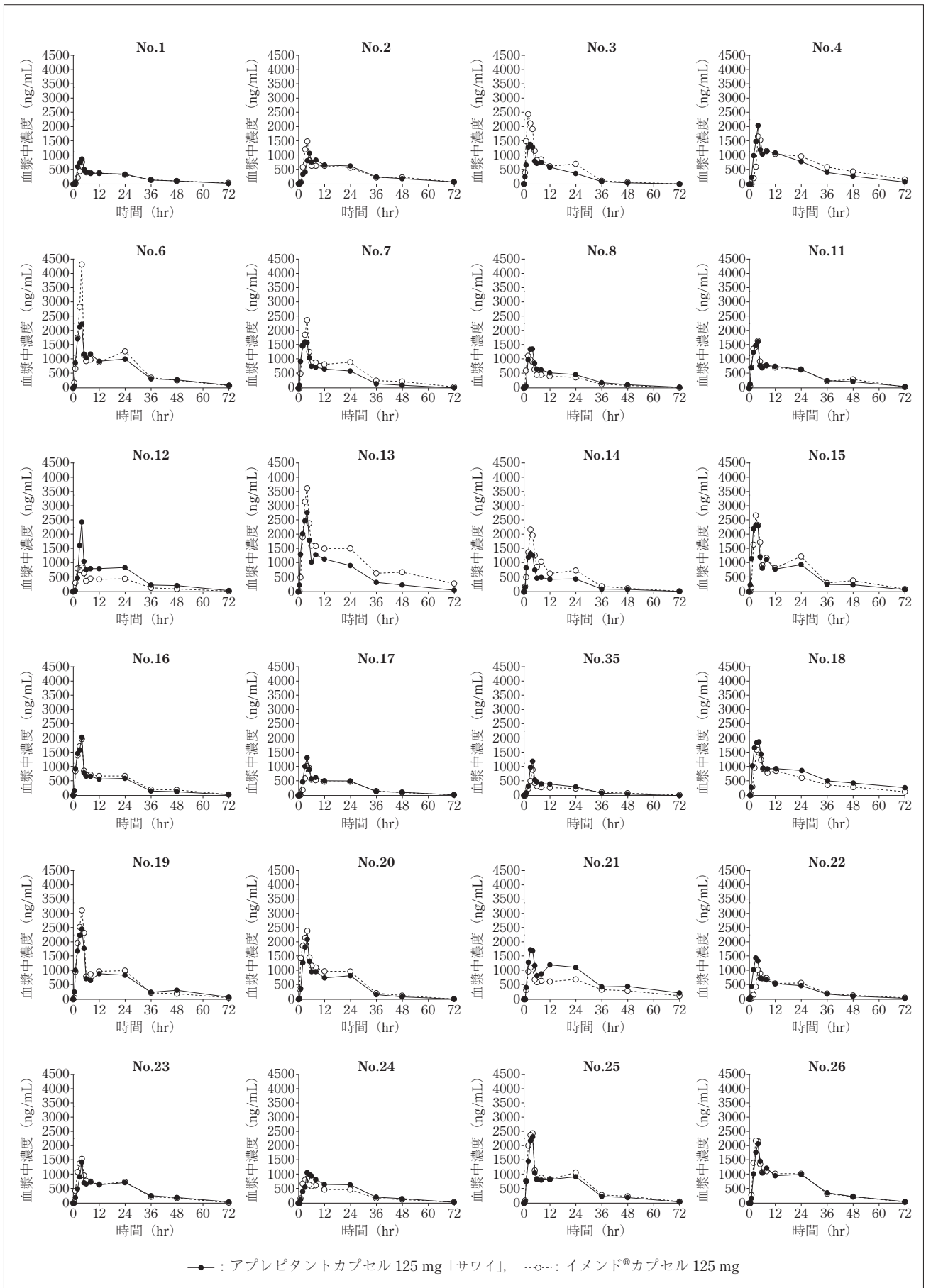


図2 各被験者の血漿中アプレピタント濃度 (1)

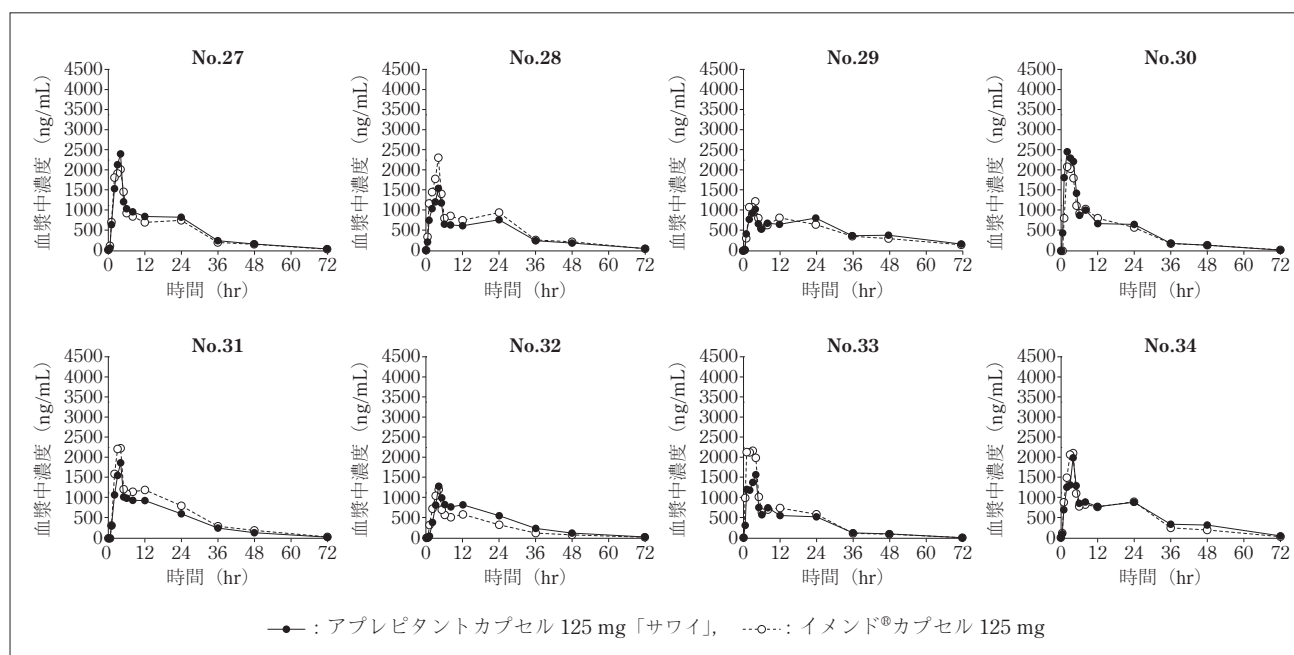


図2 各被験者の血漿中アプレピタント濃度 (2)

表6 薬物動態パラメータ (n=32, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
アプレピタントカプセル 「サワイ」 125 mg	30806.7 ± 9154.0	32393.6 ± 11072.9	1757.8 ± 507.1	3.78 ± 0.55	0.055 ± 0.016	14.07 ± 5.90	20.10 ± 2.97	96.2 ± 4.9
イメンド®カプセル 125 mg	32127.7 ± 12089.6	33564.2 ± 13546.1	1895.2 ± 827.5	3.63 ± 0.66	0.055 ± 0.017	13.89 ± 4.76	20.44 ± 2.99	96.3 ± 3.8
分散分析結果*	—	p = 0.6647	—	p = 0.1339	p = 0.9866	—	p = 0.2126	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

	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
AUC <sub>t</sub>	log(0.98)	log(0.91)	log(1.06)
Cmax	log(0.97)	log(0.88)	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

びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.91)~log(1.06) および log(0.88)~log(1.08) 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、アプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」とイメンド®カプセル 125 mg は生物学的に同等であると判定された (表7)。

#### 4) 安全性

本治験において3例4件の有害事象が認められ

たが、いずれも軽度で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 (表8)。

### 3. 考 察

ジェネリック医薬品のアプレピタントカプセル 125 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるイメンド®カプセル 125 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

表8 有害事象一覧

被験者	器官別大分類*	基本語*	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
No.1	臨床検査	白血球数減少	軽度	イメンド <sup>®</sup> カプセル 125 mg	回復	関連あるかもしれない
No.9	神経系障害	浮動性めまい	軽度	イメンド <sup>®</sup> カプセル 125 mg	回復	関連あるかもしれない
	臨床検査	血圧低下	軽度	イメンド <sup>®</sup> カプセル 125 mg	回復	関連あるかもしれない
No.18	臨床検査	血中トリグリセリド増加	軽度	イメンド <sup>®</sup> カプセル 125 mg	回復	関連なし

\* : MedDRA/J Ver.21.0

期のクロスオーバー試験を行った。

血漿中アプレピタント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、両薬剤のAUC、およびC<sub>max</sub>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、参考パラメータの分散分析において、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、アプレピタントカプセル125 mg「サワイ」とイメンド<sup>®</sup>カプセル125 mgは、それぞれ生物学的に同等であると判定された。

また、本治験において認められた有害事象は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。

以上の試験結果より、アプレピタントカプセル125 mg「サワイ」とイメンド<sup>®</sup>カプセル125 mgの生物学的同等性が確認されたことから、それぞれの治療学的同等性は保証されるものとする。

なお、イメンド<sup>®</sup>カプセル80 mgのジェネリック医薬品として開発されたアプレピタントカプセル80 mg「サワイ」は、アプレピタントカプセル125 mg「サワイ」と容れ目違いの硬カプセル剤であり、

「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、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ & A」<sup>2)</sup>のQ-21に従い、溶出試験の結果より、アプレピタントカプセル125 mg「サワイ」との製剤間に差がないことが確認された。

#### 利益相反

アプレピタントカプセル125 mg「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人仁愛会 日立おおみか病院で実施した。

#### 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) 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、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ & A〔平成13年5月31日医薬審第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)〕