



エベロリムス錠 5 mg AF「NK」/「JG」の健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験

肥田典子¹⁾²⁾/山崎太義¹⁾²⁾/中村崇則³⁾/平井隆幸⁴⁾/河城孝史⁴⁾/
和田繁則⁵⁾/榎 基子⁵⁾/中谷直喜⁶⁾

Bioequivalence Study of EVEROLIMUS Tablets 5 mg AF “NK” / “JG” in Healthy Male Volunteers

Noriko HIDA¹⁾²⁾/Taigi YAMAZAKI¹⁾²⁾/Takanori NAKAMURA³⁾/Takayuki HIRAI⁴⁾/Takashi KAWASHIRO⁴⁾/
Shigenori WADA⁵⁾/Motoko ENOKI⁵⁾/Naoki NAKAYA⁶⁾

1) Department of Clinical Pharmacy, Division of Clinical Research and Development, School of Pharmacy, Showa University

2) Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Showa University

3) Pharmaceutical Research Laboratories, Pharmaceuticals Group, NIPPON KAYAKU Co., Ltd.

4) Pharmaceutical Development Division, Pharmaceuticals Group, NIPPON KAYAKU Co., Ltd.

5) Development Department, NIHON GENERIC Co., Ltd.

6) Gyoda General Hospital, Social Medical Care Corporation Soukou-kai

● 要旨

エベロリムス錠 5 mg AF「NK」/「JG」は、日本化薬株式会社と日本ジェネリック株式会社が共同開発した、アフィニトール[®]錠 5 mg を先発医薬品とするジェネリック医薬品である。

エベロリムス錠 5 mg AF「NK」/「JG」とアフィニトール[®]錠 5 mg の生物学的同等性について、エベロリムス錠 5 mg AF「NK」/「JG」を試験製剤、アフィニトール[®]錠 5 mg を標準製剤とし、両製剤の溶出挙動の類似性を評価した後に、日本人健康成人男性志願者を被験者として、2 剤 2 期のクロスオーバー法で両製剤を絶食下又は食後に単回経口投与する臨床試験を実施し、全血中エベロリムス濃度から薬物動態パラメータを算出して検証した。

試験製剤と標準製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、絶食下投与でそれぞれ log(0.886)~log(1.01) 及び log(0.929)~log(1.05) であり、食後投与でそれぞれ log(0.996)~log(1.07) 及び log(0.871)~log(1.08) であった。いずれも判定基準 log(0.80)~log(1.25) の範囲を満たしたことから、絶食下投与試験及び食後投与試験の両試験で試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが示された。

また、試験製剤及び標準製剤の安全性プロファイルは、絶食下投与及び食後投与の両試験ともに類似しており、試験製剤の安全性で特に問題となるものはなかった。

以上の結果より、エベロリムス錠 5 mg AF「NK」/「JG」は、先発医薬品であるアフィニトール[®]錠 5 mg と生物学的に同等であると判断した。

Keywords : エベロリムス (everolimus), 生物学的同等性 (bioequivalence), 日本人健康成人男性 (Japanese healthy male), 全血中濃度 (whole blood concentration)

1) 昭和大学薬学部 臨床薬学講座 臨床研究開発学部門 2) 昭和大学 臨床薬理研究所

3) 日本化薬株式会社 医薬事業本部 医薬研究所 4) 日本化薬株式会社 医薬事業本部 医薬開発本部

5) 日本ジェネリック株式会社 開発部 6) 社会医療法人社 行田総合病院

はじめに

エベロリムス¹⁾は、1992年にノバルティスファーマ社がマクロライド系免疫抑制剤シロリムス（ラパマイシン）の誘導体として合成した化合物であり、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）を選択的に阻害する。その免疫抑制作用は、主にインターロイキン-2受容体シグナル伝達を阻害することでT細胞増殖を抑制し、発揮されると考えられている。

エベロリムスが標的とするmTORは、増殖因子や栄養素などによる刺激で蛋白質の合成を調整する主要なセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の成長、増殖、生存及び血管新生を調節することが知られている。mTORはPI3K/Akt下流に位置するPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路の構成要素でもあり、癌患者ではその経路の制御異常が知られていることから、エベロリムスの抗悪性腫瘍剤としての可能性が検討された。

日本国内のエベロリムスを有効成分とする治療薬は、ノバルティスファーマ株式会社により「アフィニトール[®]錠」の商品名で開発された。アフィニトール[®]錠²⁾は2010年に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の適応症で承認されており、その後の臨床試験の結果により現在は「神経内分泌腫瘍」、「手術不能又は再発乳癌」、「結節性硬化症」の適応が追加されている。

日本化薬株式会社と日本ジェネリック株式会社が共同開発したエベロリムス錠5 mg AF「NK」/「JG」は、アフィニトール[®]錠5 mgを先発医薬品とするジェネリック医薬品であり、1錠中にエベロリムス5 mgを含有する。エベロリムス錠5 mg AF

「NK」/「JG」とアフィニトール[®]錠5 mgの生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{3)~5)}（以下、ガイドライン）に基づき、エベロリムス錠5 mg AF「NK」/「JG」を試験製剤、アフィニトール[®]錠5 mgを標準製剤として、両製剤の溶出挙動の類似性を評価した後に、日本人健康成人男性志願者を被験者として、2剤2期のクロスオーバー法で両製剤を単回経口投与する臨床試験を実施し、全血中エベロリムス濃度から薬物動態パラメータを算出して検証した。

なお、エベロリムス錠5 mg AF「NK」/「JG」及びアフィニトール[®]錠5 mgは食後または空腹時に投与される溶解性改善製剤であることから、ガイドライン³⁾を参照し、製剤を絶食下で投与する試験（GEV01試験）に加えて、食後に投与する試験（GEV02試験）も実施した。

I. 試験方法

1. 試験計画

GEV01試験及びGEV02試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）を遵守し、実施医療機関の治験審査委員会で試験計画の妥当性に関する審査を受け、承認を得た後に実施した。

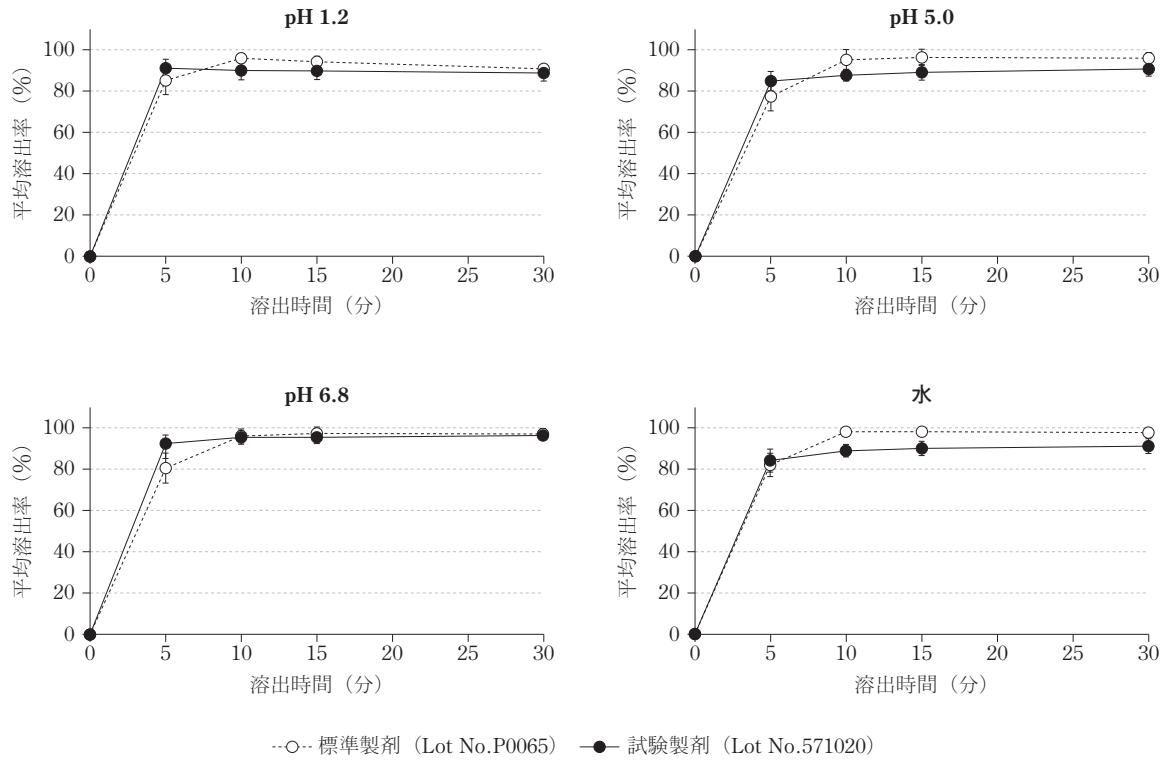
2. 治験薬

GEV01試験及びGEV02試験に使用したエベロリムス錠5 mg AF「NK」/「JG」（以下、試験製剤）及びアフィニトール[®]錠5 mg（以下、標準製剤）の概略を表1に示した。標準製剤は、各試験実施前に生物学的同等性試験ガイドラインに則り、市販製剤

表1 治験薬の概略

	試験製剤	標準製剤
製剤名	エベロリムス錠5 mg AF「NK」/「JG」	アフィニトール [®] 錠5 mg
剤形	錠剤（素錠）	錠剤（素錠）
成分・含量 （1錠中）	エベロリムス・5 mg	エベロリムス・5 mg
包装形態	PTP包装/乾燥剤/アルミ袋	両面アルミ PTP 包装
貯法・保存条件	室温保存	室温保存
ロット番号	571020 (GEV01 試験) X01020 (GEV02 試験)	P0065 (GEV01 試験) P0104 (GEV02 試験)

(A) GEV01 試験 (n = 12)



(B) GEV02 試験 (n = 12)

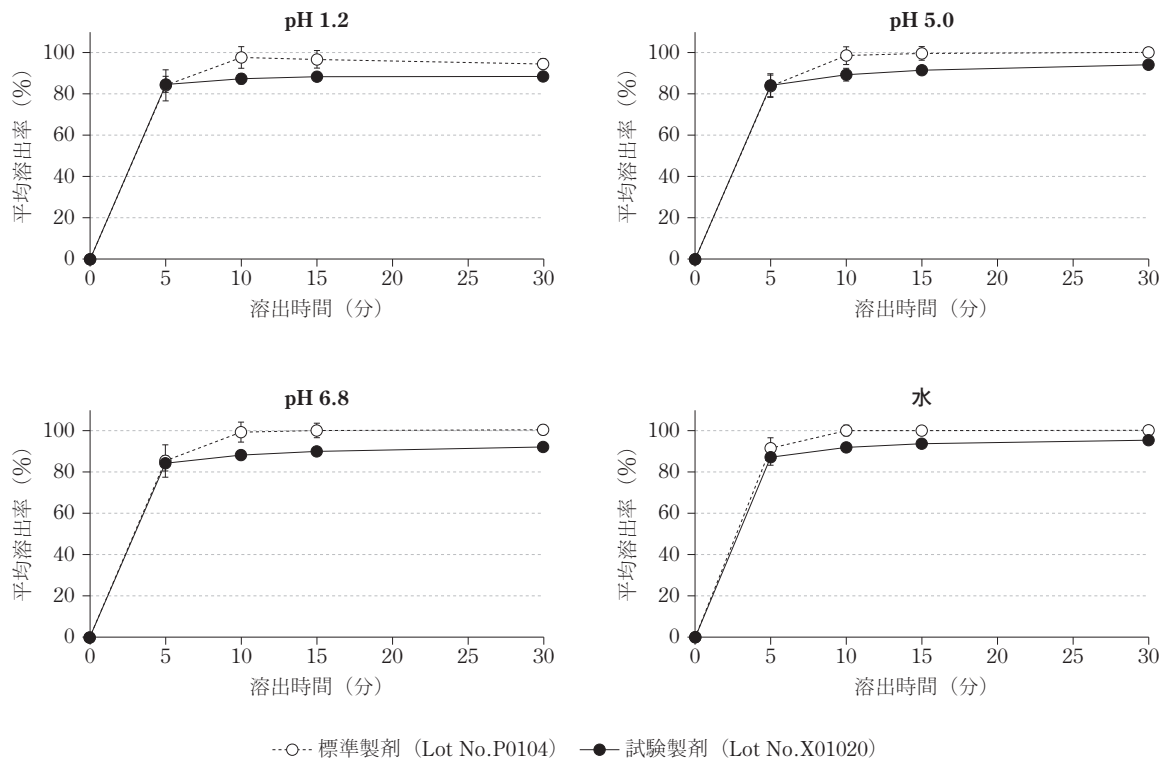


図1 治験薬の平均溶出曲線

表2 治験スケジュール

実施日程	投与後 時間 (時間)	治験薬 投与	飲水 食事	姿勢	観察・検査項目						その他	
					薬物動態 採血	診察	生理学的検査 SpO ₂ 測定	臨床検査用 採血・採尿	心機能 検査	胸部X線 検査		
第Ⅰ期 ・ 第Ⅱ期 共通	Day -1		飲水可			○	○	○	○		入院	
	Day 1	投与前 60分以内				○	○	○				
		投与前 30分以内* ¹		高脂肪食* ²								
		0	○	飲水可 (治験薬投与のため)	座位安静							
		0.25			座位安静	○						
		0.5			座位安静	○						
		1			座位安静	○						
		1.5			座位安静	○* ³						
		2		以降飲水可	座位安静	○	○	○				
		2.5			座位安静	○* ²						
		3			座位安静	○* ²						
		4		食事	座位安静	○	○	○				
		6				○* ²						
	8				○	○	○					
	10		食事		○* ²		○					
	Day 2	24				○	○	○				
	Day 3	48				○	○	○				
Day 4	72				○	○	○					
Day 5	96				○	○	○					
Day 6	120				○	○	○	○	○	○	退院	
Day 14 (第Ⅱ期 Day -1)						○	○	○	○	○	入院* ⁴	
追跡 期間	Day 21					○	○	○		○* ⁵	外来	
	Day 28					○	○	○		○* ⁵	外来	
	Day 42					○	○	○	○	○* ⁵	外来	

*¹: 高脂肪食を20分以内に摂取，食後10分以内に治験薬を投与。

*²: GEV02試験のみ。

*³: GEV01試験のみ。

*⁴: 第Ⅰ期 Day 14 (第Ⅱ期 Day -1) のみ。第Ⅱ期 Day 14 は外来で実施した。

*⁵: 間質性肺疾患が疑われる場合のみ。

の3ロットから選択した。

試験製剤と標準製剤の溶出挙動は，GEV01試験時，GEV02試験時ともに，生物学的同等性試験ガイドラインの全ての試験条件下で類似であると判定された(図1)。

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(分担)医師が適当と判断した健康な日本人男性を被験者とした。被験者には事前に，治験の目的，方法，予測される不利

表3 観察検査項目

被験者背景	年齢, 生年月日, 合併症, 併用薬, 選択基準・除外基準の調査
診 察	自覚症状, 他覚所見
身体検査	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧 (5分座位安静), 脈拍数 (5分座位安静), 体温 (腋窩)
血液学的検査	赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 好中球 (%), リンパ球 (%), 好中球数, リンパ球数 [好中球数, リンパ球数は, 白血球数に各比率 (%) を掛け, 単位を /mm ³ に合わせた後, 小数点以下を切り捨てた値とした]
血液生化学的検査	総タンパク, アルブミン, 総ビリルビン, AST, ALT, γ -GT, ALP, 尿素窒素, クレアチニン, LDH, Na, Cl, K, Ca, CRP, 総コレステロール, 血糖, 中性脂肪, KL-6, SP-A, SP-D
尿検査 (定性)	タンパク, 糖, 潜血, ウロビリノーゲン
免疫学的検査 (感染症検査)	HBs 抗原, HBc 抗体, HBs 抗体, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体, 梅毒検査, 結核検査
心機能検査	標準 12 誘導心電図検査
経皮的動脈血酸素飽和度測定	SpO ₂ (%)
画像検査	胸部 X 線検査, 胸部 CT 検査
有害事象観察	有害事象名, 発現日, 重篤度 (非重篤, 重篤), Grade (最も高い Grade), 処置 (有害事象に対する治療の有無), 転帰 (回復, 軽快, 未回復, 回復又は軽快したが後遺症あり, 死亡, 不明), 転帰日, 治験薬との因果関係 (関連あり, 関連なし), 追跡不要とした理由
治験薬投与記録	第 I 期, 第 II 期 (投与薬剤, 投与日, 投与時間)
中 止	中止の有無, 中止日, 中止理由

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で得た。目標被験者数は, GEV01 試験では 44 名, GEV02 試験では 36 名とした。

4. 投与方法及び投与量

生物学的同等性試験は, 被験者を 2 群に無作為化割り付けし, 非盲検, 2 剤 2 期クロスオーバー法で実施した。休薬期間は 14 日間以上とした。

絶食下で投与する GEV01 試験では, 治験薬投与前より 10 時間以上は絶食 (投与 1 時間前からは絶飲) とし, 第 I 期及び第 II 期に試験製剤又は標準製剤のいずれか 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。

食後に投与する GEV02 試験では, 第 I 期及び第 II 期の治験薬投与前に高脂肪食 (900 kcal 以上, かつ, 総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35% 以上) を 20 分以内で摂取し, 食後

10 分以内に試験製剤又は標準製剤のいずれか 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。

いずれの試験も, 投与後 2 時間は絶飲, 投与後 4 時間までは絶食とした。

5. 被験者の管理

全ての被験者は, 第 I 期及び第 II 期の治験薬投与前日から投与後 120 時間の採血及び諸検査終了まで入院し, 治験責任 (分担) 医師の管理下に置かれた。被験者は退院期間中毎日, 体調及び自覚症状の有無を「被験者日誌」に記録した。退院期間中は, 医療機関から電話により安全確認を行った。

治験薬以外の薬剤及び併用療法の使用は, 第 I 期治験薬投与 7 日前より第 II 期終了時まで禁止した。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, 第 I 期治験薬投与 7 日前より第 II 期退院時まで, 柑橘類 (グレープフルーツなど) を含む飲食物, セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・

表4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (薬物動態解析対象集団, GEV01 試験)

項目		標準製剤先行群 (n = 20)	試験製剤先行群 (n = 21)	全体 (n = 41)
性別 [n (%)]	男性	20 (100.0)	21 (100.0)	41 (100.0)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	26.9 ± 6.1	28.9 ± 6.0	27.9 ± 6.1
	中央値	25.5	27.0	26.0
	最小値, 最大値	20, 39	21, 40	20, 40
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	170.39 ± 5.11	169.19 ± 4.52	169.78 ± 4.80
	中央値	169.60	168.80	169.30
	最小値, 最大値	161.2, 179.6	162.2, 178.9	161.2, 179.6
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	62.89 ± 7.47	62.51 ± 5.65	62.69 ± 6.52
	中央値	61.55	62.30	62.30
	最小値, 最大値	51.4, 76.3	55.0, 72.3	51.4, 76.3
BMI ¹⁾ (kg/m ²)	平均値 ± 標準偏差	21.54 ± 1.64	21.77 ± 1.64	21.66 ± 1.63
	中央値	21.20	22.00	21.60
	最小値, 最大値	19.0, 24.6	19.0, 24.8	19.0, 24.8
合併症の有無 [n (%)]	無 有	20 (100.0) 0	21 (100.0) 0	41 (100.0) 0

n : 薬物動態解析対象集団の例数

¹⁾ : BMI = 体重 (kg) / [身長 (m)]²

ワート) 含有食品・サプリメント, 及びその他の全てのサプリメントの摂取を禁止した。

各期の治験薬投与3日前から退院時までアルコール含有飲料及びカフェイン含有飲料の摂取を禁止した。入院日の昼食から退院日の昼食まで, 実施医療機関で提供される食事を決められた時刻に摂った。

6. 治験スケジュール

第I期及び第II期ともにスケジュール(表2)に従い, 問診, 生理学的検査, 身体検査, 臨床検査を実施した。観察検査項目は表3に示した。

7. 全血中薬物濃度測定

採血時間は, GEV01 試験では治験薬投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 時間の計 13 時点とし, GEV02 試験では治験薬投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72, 96, 120 時間の計 16 時点とした。

いずれの試験も, 定められた各時間に 1 回 2 mL を原則として被験者の前腕部皮静脈より EDTA-2K 添加真空採血管に採血した。測定項目は全血中エベロリムス濃度とし, バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。

8. 統計解析

主要評価項目である全血中エベロリムスの AUC_t 及び C_{max} を生物学的同等性判定パラメータとし, AUC_{inf} , T_{max} , MRT_t , kel は参考パラメータとした。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータである AUC_t 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。また AUC_t , C_{max} , AUC_{inf} , MRT_t 及び kel は対数値, T_{max} は実数値を用いて分散分析を行い, 薬剤の分散比を 5% 有意水準で検定した。薬物動態パラメータの算出及び統計解析には, Phoenix WinNonlin[®] Version 8.1 以降及び SAS[®] Version 9.4 を用いた。

9. 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータである AUC_t 及び C_{max} 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こととした。

また, 上記の基準を満たさなかった場合であっても, 総被験者数が 20 名 (1 群 10 名) 以上であり, 両製剤の溶出挙動が類似の場合, 基準を満たさなかったパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば, 両製剤は生物

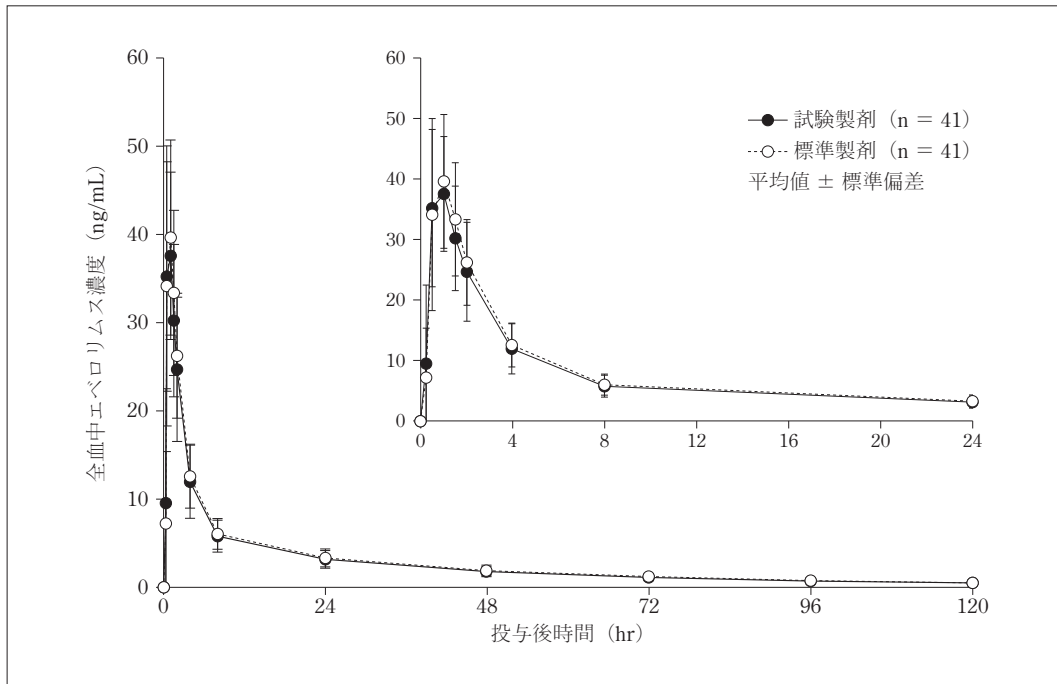


図2 全血中エベロリムス濃度推移 (GEV01 試験)

学的に同等と判定することとした。

10. 安全性の評価

治験責任 (分担) 医師が、各期の治験薬投与前直近の症状及び臨床検査値と比較して臨床的に異常と判断した事象を有害事象として記録した。

有害事象の重症度は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver.4.0 (GEV01 試験) 又は Ver.5.0 (GEV02 試験) に基づいて判定した。

有害事象名は基本として CTCAE Ver.4.0 Term (GEV01 試験) 又は CTCAE Ver.5.0 Term (GEV02 試験) を用い、徴候や症状ではなく、診断名を記録した。治験責任 (分担) 医師は、徴候及び症状、他の臨床上の情報に基づいて、その事象の診断名を特定するよう努めた。ただし、診断名が特定できない有害事象は、その徴候や症状を有害事象として記録することを許容した。

有害事象の集計では、全ての事象名を MedDRA でコード化し、MedDRA の器官別大分類及び基本語に読み替えを行い使用した。

II. 結 果

A. GEV01 試験

(1) 対象被験者

治験薬が投与され、第 I 期及び第 II 期ともに全血

中薬物濃度の測定が行われた 41 名を薬物動態解析対象集団とし、生物学的同等性の評価対象とした。

また、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された 44 名を安全性の評価対象とした。

薬物動態解析対象集団の平均年齢は 27.9 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 169.78 cm 及び 62.69 kg であった。BMI の平均値は 21.66 kg/m² であった (表 4)。

(2) 全血中薬物濃度及び薬物動態パラメータ

試験製剤及び標準製剤それぞれ 1 錠を絶食下で単回経口投与したときの平均全血中エベロリムス濃度推移を図 2 に、各被験者の全血中エベロリムス濃度の推移を図 3 に示した。

また、試験製剤及び標準製剤を単回経口投与したときの全血中エベロリムスの薬物動態パラメータ (n = 41) を表 5 に示した。

全血中エベロリムスの試験製剤及び標準製剤の AUC_t の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 330 ± 95.7 ng・hr/mL 及び 348 ± 96.0 ng・hr/mL であった。C_{max} はそれぞれ 41.9 ± 10.3 ng/mL 及び 42.8 ± 11.8 ng/mL であった。全血中エベロリムス濃度は試験製剤と標準製剤ともほぼ同様の推移を示した。

また、エベロリムスの AUC_t、C_{max}、AUC_{inf}、T_{max}、MRT_t 及び kel の分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間で有意差は認められなかった。

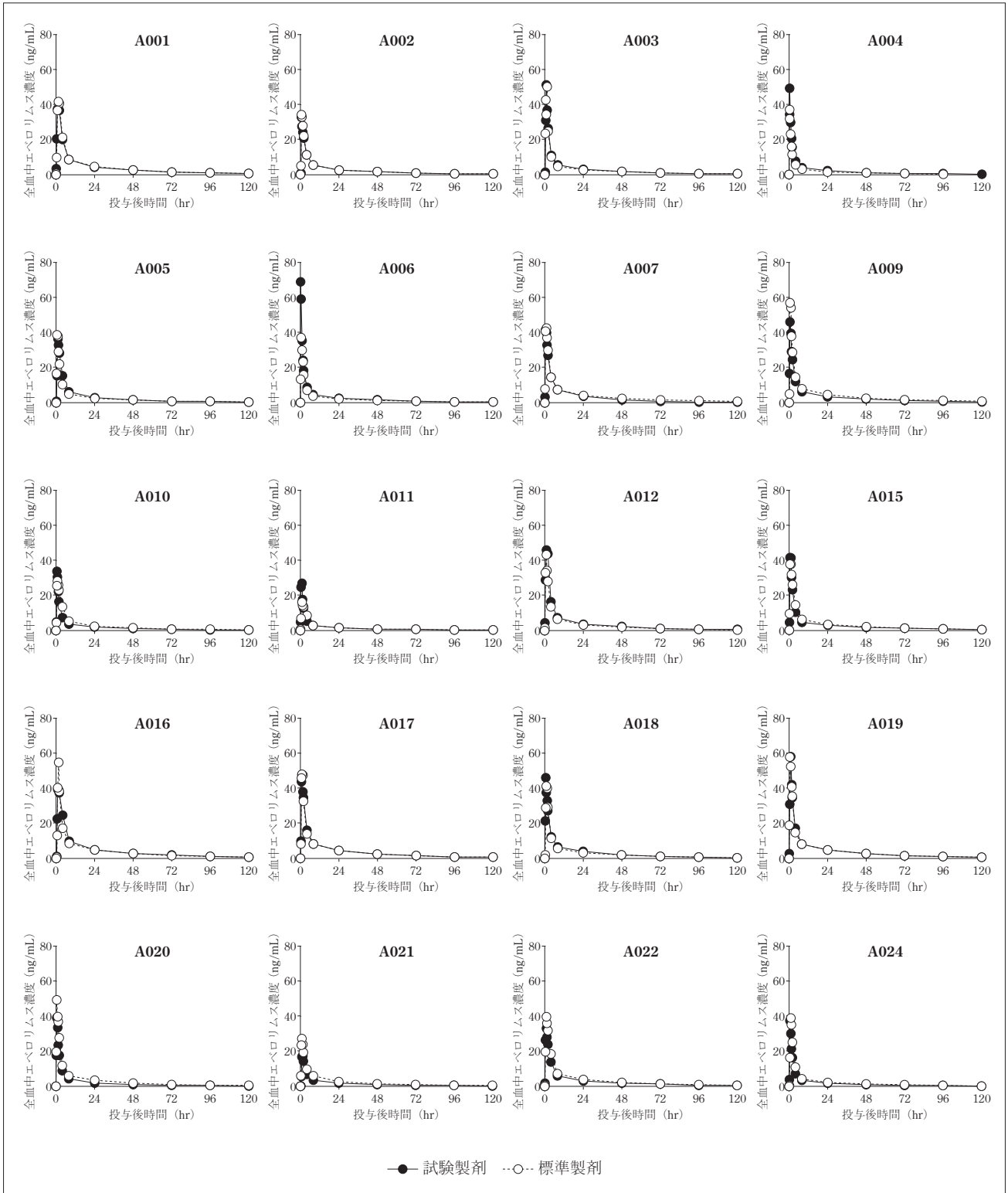


図3 各被験者の全血中エベロリムス濃度推移 (GEV01 試験)

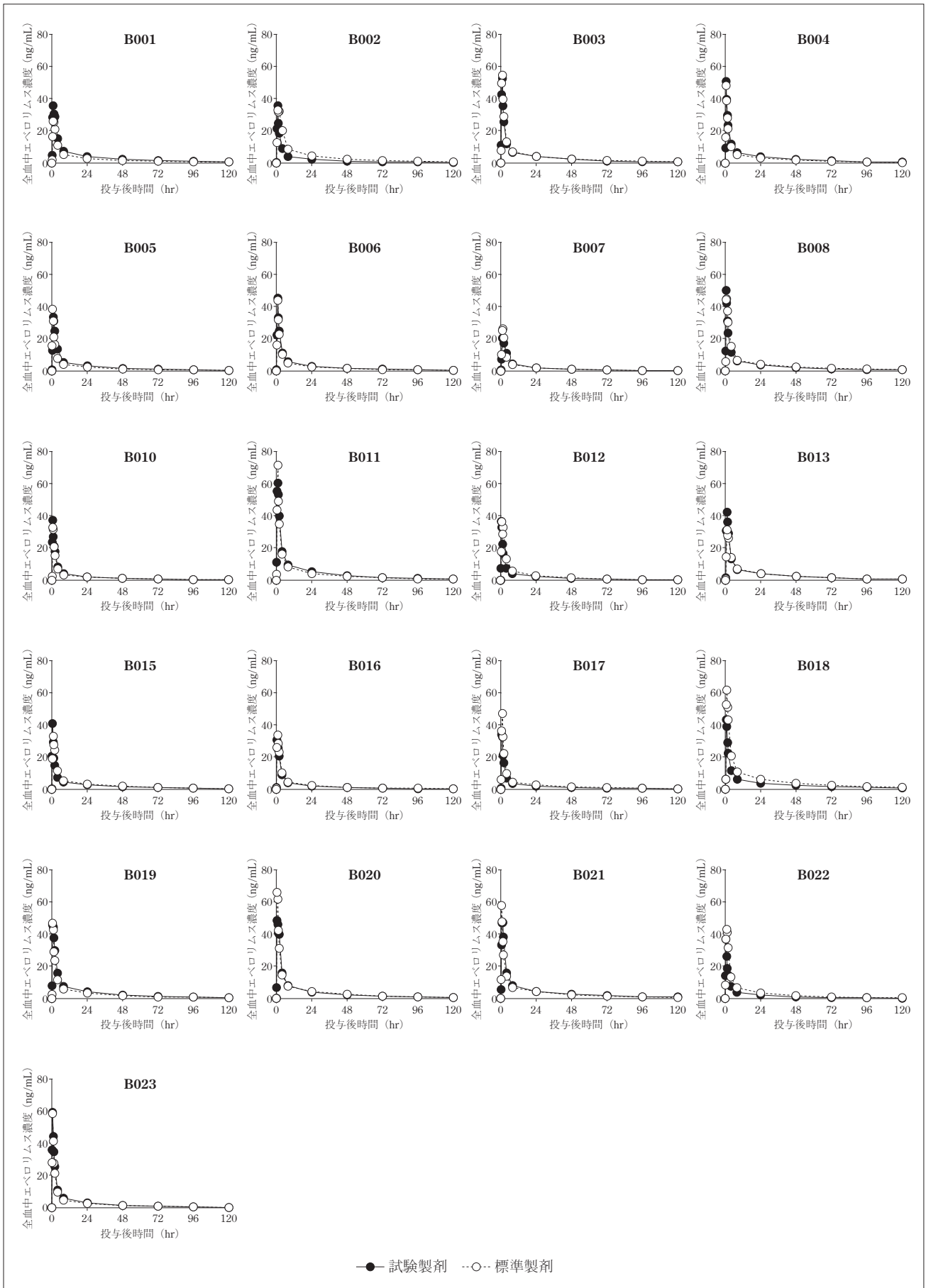


図3 各被験者の全血中エベロリムス濃度推移 (GEV01試験) (つづき)

表5 エベロリムス薬物動態パラメータ (GEV01 試験)

治験薬	項目	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	MRT _t (hr)	kel (/hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	平均値	330	41.9	357	0.75	25.7	0.0179	39.1
	標準偏差	95.7	10.3	105	0.31	1.93	0.00171	3.87
標準製剤	平均値	348	42.8	377	0.87	26.0	0.0183	38.3
	標準偏差	96.0	11.8	105	0.32	1.88	0.00161	3.45
分散分析	p 値*	0.133	0.694	0.121	0.053	0.173	0.155	—**

n = 41

*: p 値が 0.05 未満で有意差あり

**: 分散分析を実施せず

表6 生物学的同等性の判定結果 (GEV01 試験)

パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間	対数値の平均値の差
AUC _t	log(0.886)~log(1.01)	log(0.944)
C _{max}	log(0.929)~log(1.05)	log(0.986)
判定基準	log(0.80)~log(1.25)	log(0.90)~log(1.11)

表7 有害事象及び副作用の発現状況 (GEV01 試験)

器官別大分類	試験製剤 (n = 42)		標準製剤 (n = 43)	
	有害事象	副作用 ¹⁾	有害事象	副作用 ¹⁾
基本語				
胃腸障害	3 (7.1) [4]	3 (7.1) [4]	4 (9.3) [4]	4 (9.3) [4]
腸炎	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
悪心	1 (2.4) [1]	1 (2.4) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
口内炎	2 (4.8) [2]	2 (4.8) [2]	2 (4.7) [2]	2 (4.7) [2]
嘔吐	1 (2.4) [1]	1 (2.4) [1]	0	0
感染症および寄生虫症	3 (7.1) [3]	3 (7.1) [3]	1 (2.3) [1]	0
虫垂炎	0	0	1 (2.3) [1]	0
咽頭炎	2 (4.8) [2]	2 (4.8) [2]	0	0
口唇感染	1 (2.4) [1]	1 (2.4) [1]	0	0
臨床検査	0	0	1 (2.3) [2]	1 (2.3) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
神経系障害	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
頭痛	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]

n : 安全性解析対象集団の被験者数

発現者数 (%) [件数] : 同一被験者が、同一の事象を複数回発現した場合、発現者数は 1 名とし、最も重い Grade を採用することとした。発現割合は、発現者数を投与製剤における安全性解析対象集団の被験者数で割り、(%) 表記することによって算出した。発現件数は、全ての件数を算出した。

MedDRA/J version 20.1

¹⁾ : 副作用とは、有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものとした。

表8 人口統計学的及び他の基準値の特性 / 薬物動態解析対象集団 (GEV02 試験)

項目		試験製剤先行群 (n = 17)	標準製剤先行群 (n = 18)	全体 (n = 35)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	28.1 ± 6.3	29.1 ± 6.1	28.6 ± 6.1
	中央値	28.0	28.5	28.0
	最小値, 最大値	20, 40	21, 41	20, 41
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	170.46 ± 7.78	170.27 ± 5.05	170.37 ± 6.42
	中央値	170.10	169.60	170.10
	最小値, 最大値	156.0, 182.5	159.9, 178.6	156.0, 182.5
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	64.49 ± 8.15	64.19 ± 5.45	64.34 ± 6.79
	中央値	61.80	64.45	64.20
	最小値, 最大値	49.3, 83.0	54.5, 76.7	49.3, 83.0
BMI ¹⁾ (kg/m ²)	平均値 ± 標準偏差	22.08 ± 1.52	22.09 ± 1.50	22.09 ± 1.49
	中央値	22.00	21.90	22.00
	最小値, 最大値	19.6, 24.9	19.3, 24.0	19.3, 24.9
合併症の有無 [n (%)]	無	17 (100.0)	18 (100.0)	35 (100.0)
	有	0	0	0

n : 薬物動態解析対象集団の被験者数

¹⁾ : BMI = 体重 (kg) / [身長 (m)]²

(3) 生物学的同等性

生物学的同等性の判定結果を表6に示した。

生物学的同等性の判定パラメータである全血中エベロリムスの試験製剤と標準製剤のAUC_t及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.886)~log(1.01)及びlog(0.929)~log(1.05)であり、AUC_t及びC_{max}はいずれも判定基準log(0.80)~log(1.25)の範囲を満たした。このことから、試験製剤と標準製剤を絶食下で経口投与したとき、生物学的に同等であることが示された。

(4) 安全性

治験期間中に発現した有害事象及び副作用の発現状況を表7に示した。

有害事象は試験製剤で6/42名(14.3%)7件、標準製剤で6/43名(14.0%)8件であった。重篤な有害事象として、標準製剤を投与された1名に虫垂炎が発現したが、因果関係なしと判断され、外科処置で回復した。それ以外の有害事象は非重篤であり、因果関係ありとされ、いずれも回復が認められた。

臨床検査値は、施設基準値から外れた項目が複数認められた。このうち、標準製剤でアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加が因果関係ありの有害事象(Grade 1)と判断されたが、

その他の検査値異常は生理的変動又は被験者固有の変動の範囲内と判断された。

試験製剤及び標準製剤を絶食下で経口投与したときの安全性プロファイルは類似しており、両製剤の安全性に特段の懸念はなかった。

B. GEV02 試験

(1) 対象被験者

治験薬が投与され、第I期及び第II期ともに全血中薬物濃度の測定が行われた35名を薬物動態解析対象集団とし、生物学的同等性の評価対象とした。

また、治験薬が少なくとも1回以上投与された36名を安全性の評価対象とした。

薬物動態解析対象集団の平均年齢は28.6歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ170.37cm及び64.34kgであった。BMIの平均値は22.09kg/m²であった(表8)。

(2) 全血中薬物濃度及び薬物動態パラメータ

試験製剤及び標準製剤それぞれ1錠を食後に単回経口投与したときの平均全血中エベロリムス濃度推移を図4に、各被験者の全血中エベロリムス濃度の推移を図5に示した。

また、試験製剤及び標準製剤を単回経口投与したときの全血中エベロリムスの薬物動態パラメータ(n=35)を表9に示した。

全血中エベロリムスの試験製剤及び標準製剤の

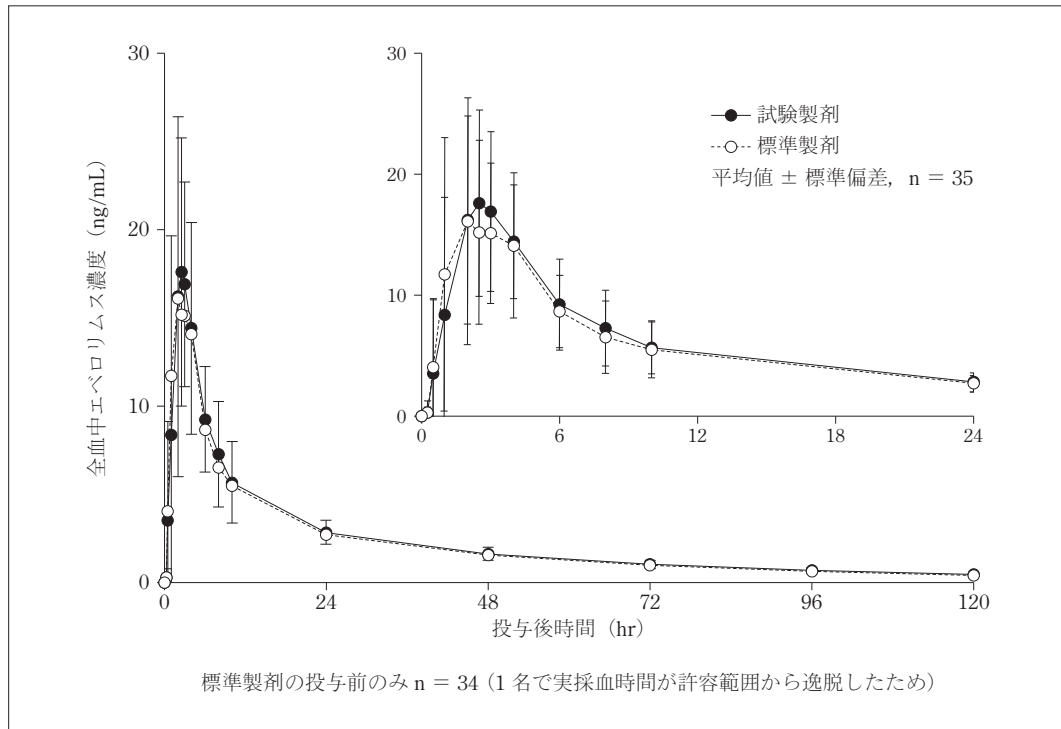


図4 全血中エブロリムス濃度推移 (GEV02 試験)

AUC_tの平均値±標準偏差はそれぞれ280±72 ng・hr/mL及び270±61 ng・hr/mLであった。C_{max}はそれぞれ22.1±7.1 ng/mL及び22.9±7.9 ng/mLであった。全血中エブロリムス濃度は試験製剤と標準製剤ともほぼ同様の推移を示した。

また、エブロリムスのAUC_{inf}、T_{max}、MRT_t及びkelの分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間で有意差は認められなかった。

(3) 生物学的同等性

生物学的同等性の判定結果を表10に示した。

生物学的同等性の判定パラメータである、全血中エブロリムスの試験製剤と標準製剤のAUC_t及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.996)~log(1.07)及びlog(0.871)~log(1.08)であり、AUC_t及びC_{max}はいずれも判定基準log(0.80)~log(1.25)の範囲を満たしたことから、試験製剤と標準製剤を食後に経口投与したとき、生物学的に同等であることが示された。

(4) 安全性

治験期間中に発現した有害事象及び副作用の発現状況を表11に示した。

有害事象は試験製剤投与期で2/36名(5.6%)5件[AST増加, ALT増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GT)増加], 標準製剤投与期で

1/35名(2.9%)3件(AST増加, ALT増加, γ-GT増加)であった。このうち、試験製剤投与期の1名1件(ALT増加)はGrade3であった。いずれの有害事象も非重篤で無処置にて回復し、治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目では、いずれの被験者も临床上問題となる所見は認められなかった。

試験製剤と標準製剤を食後に経口投与したときの安全性プロファイルには临床上問題となる相違はなく、試験製剤の安全性について特に問題となるものはないと判断した。

III. 考察及び結論

日本化薬株式会社と日本ジェネリック株式会社がアフィニートール[®]錠5mgのジェネリック医薬品として共同開発したエブロリムス5mg AF「NK」/「JG」について、両製剤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とした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とC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、絶食下

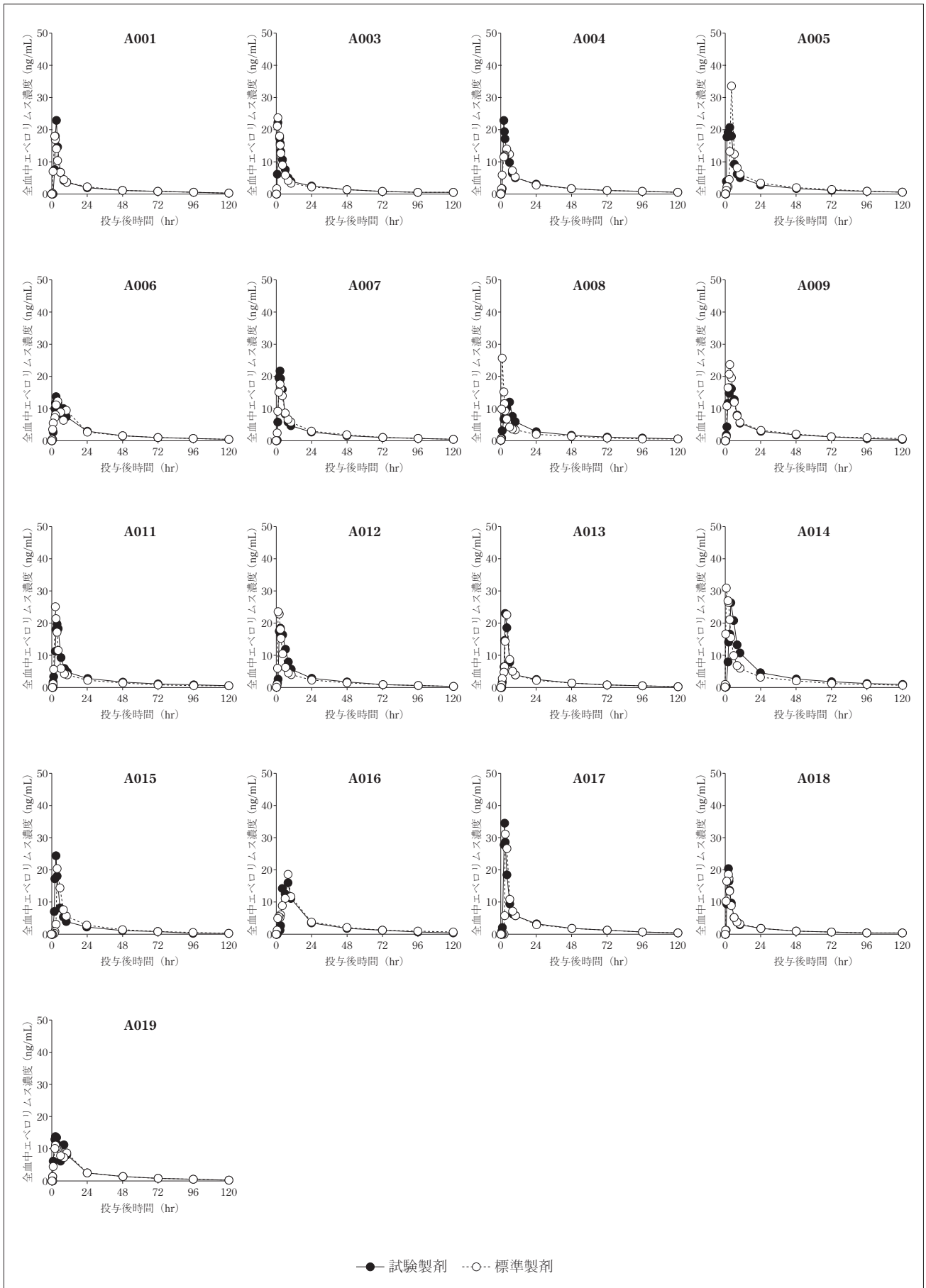


図5 各被験者の全血中エベロリムス濃度推移 (GEV02 試験)

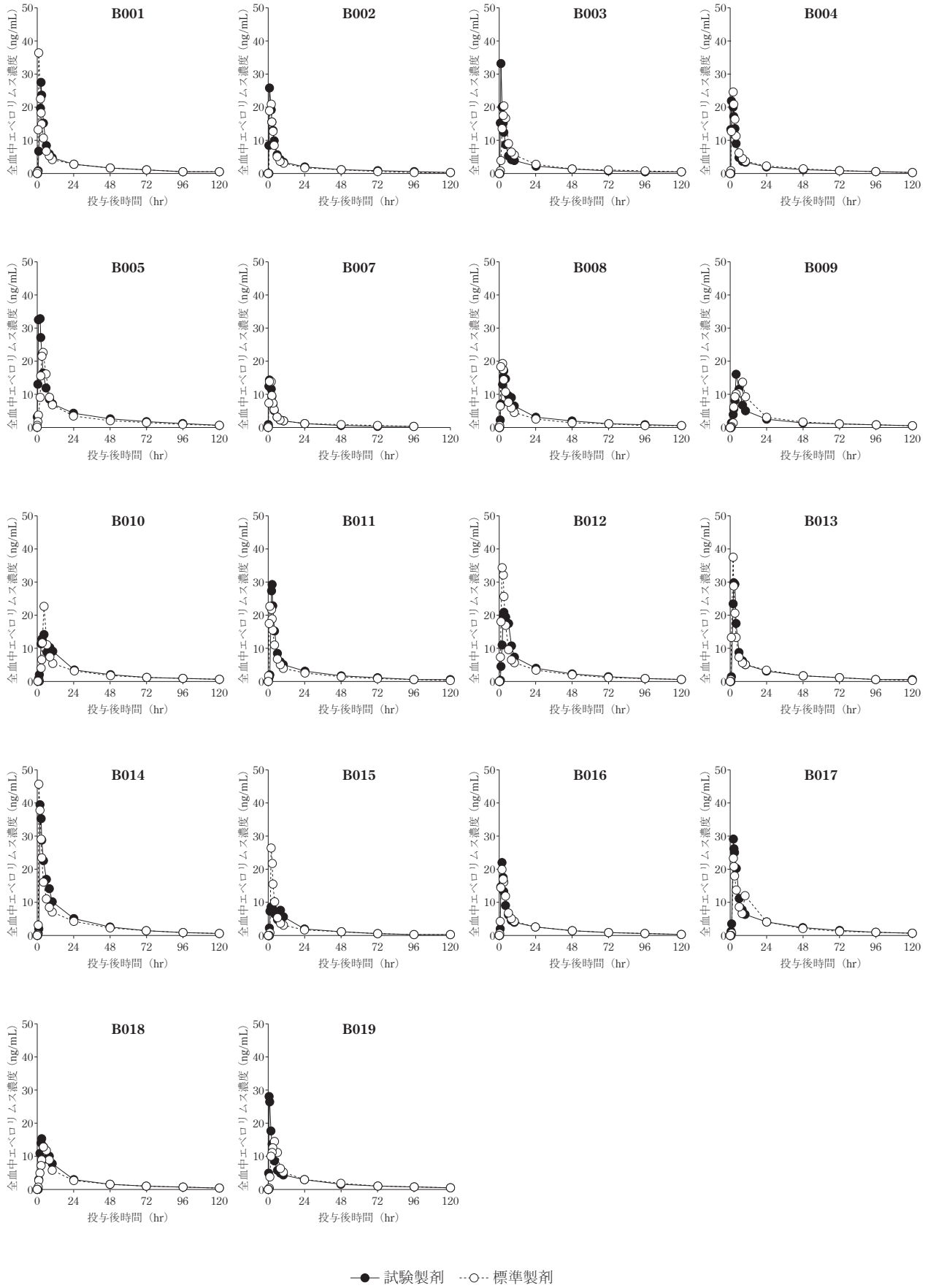


図5 各被験者の全血中エベロリムス濃度推移 (GEV02 試験) (つづき)

表9 エベロリムス薬物動態パラメータ (GEV02 試験)

治験薬	項目	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	MRT _t (hr)	kel (/hr)	t _{1/2} (hr)
試験製剤	平均値	280	22.1	307	2.66	28.3	0.0176	39.8
	標準偏差	72	7.1	79	1.41	1.8	0.0017	4.4
標準製剤	平均値	270	22.9	295	2.77	28.2	0.0175	40.0
	標準偏差	61	7.9	67	1.69	1.5	0.0014	3.3
分散分析	p 値*	0.146	0.609	0.115	0.713	0.925	0.642	—**

n = 35

*: p 値が 0.05 未満で有意差あり

**: 分散分析を実施せず

表10 生物学的同等性の判定結果 (GEV02 試験)

パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間	対数値の平均値の差
AUC _t	log(0.996)~log(1.07)	log(1.03)
C _{max}	log(0.871)~log(1.08)	log(0.97)
判定基準	log(0.80)~log(1.25)	log(0.90)~log(1.11)

表11 有害事象及び副作用の発現状況 (GEV02 試験)

器官別大分類	試験製剤 (n = 36)		標準製剤 (n = 35)	
	有害事象	副作用 ¹⁾	有害事象	副作用 ¹⁾
基本語				
臨床検査	2 (5.6) [5]	0	1 (2.9) [3]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6) [2]	0	1 (2.9) [1]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6) [2]	0	1 (2.9) [1]	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.8) [1]	0	1 (2.9) [1]	0

n : 安全性解析対象集団の被験者数

発現者数 (%) [件数] : 同一被験者が、同一の事象を複数回発現した場合、発現者数は 1 名とし、最も重い Grade を採用した。発現割合は、発現者数を投与製剤における安全性解析対象集団の被験者数で割り、(%) 表記することによって算出した。発現件数は、全ての件数を算出した。

MedDRA version 23.1J

¹⁾ : 副作用とは、有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものとした。

投与及び食後投与のそれぞれで同等性の判定基準を満たした。これらのことから、試験製剤と標準製剤は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その他の薬物動態パラメータの分散分析の結果、絶食下投与及び食後投与のいずれのパラメータも製剤間で有意差は認められなかった。なお、食後投与では絶食下投与に比べ、T_{max} が遅延し、C_{max} 及び AUC が低下する傾向が認められたが、先発医薬品で報告されている、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した試験結果¹⁾と同様であった。

有害事象は、絶食下投与試験で標準製剤を投与された 1 名に重篤な有害事象 (虫垂炎) が認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された。食後投与試験では重篤な有害事象は認められなかった。いずれの試験も、安全性プロファイルは試験製剤及び標準製剤で類似しており、試験製剤の安全性で特に問題となるものはなかった。

以上の結果より、エベロリムス錠 5 mg AF 「NK」/「JG」は、先発医薬品であるアフィニートル[®]錠 5 mg と生物学的に同等であり、治療学的な同等性が保証できると考える。

利益相反

エベロリムス錠 5 mg AF「NK」/「JG」の絶食下投与及び食後投与での生物学的同等性試験は、日本化薬株式会社からの委託により契約を締結して、昭和大学臨床薬理研究所で実施した。費用は、共同開発契約に基づき、日本化薬株式会社と日本ジェネリック株式会社が負担した。

参考文献

1) 医薬品インタビューフォーム アフィニトール[®]錠 2.5 mg / アフィニトール[®]錠 5 mg (2022年7月改訂, 第17

版)。

- 2) アフィニトール[®]錠 2.5 mg / アフィニトール[®]錠 5 mg 添付文書 (2022年7月改訂, 第1版)。
- 3) 薬生薬審発 0319 第1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. 令和2年3月19日.
- 4) 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. 平成9年12月22日.
- 5) 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. 平成24年2月29日.