

トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15% 「タカタ」の 生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ 海野 雄哉²⁾ 古谷 智大²⁾
小菅 宏喜²⁾ 吉田 久男²⁾ 尾崎 明芳²⁾

Bioequivalence study of
TOSUFLOXACIN TOSILATE Fine Granules 15% 「TAKATA」 for Pediatric

Mamoru OKI¹⁾, Katsuya UNNO²⁾, Tomohiro FURUYA²⁾, Hiroki KOSUGE²⁾,
Hisao YOSHIDA²⁾, and Akiyoshi OZAKI²⁾

1) Seishukai Clinic

2) Department of Clinical Development, TAKATA Pharmaceutical Co., Ltd.

要 旨

高田製薬(株)は、オゼックス®細粒小児用 15% (富山化学工業(株)製)のジェネリック医薬品として、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15% 「タカタ」を開発した。

トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15% 「タカタ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるオゼックス®細粒小児用 15%を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後24時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は、 AUC_0 が 2188.60 ± 590.43 および 2316.11 ± 510.27 ng・hr/mL、 C_{max} が 385.17 ± 125.43 および 371.79 ± 98.65 ng/mLであった。

評価パラメータである AUC_0 および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、 AUC_0 が $\log 0.8564 \sim \log 1.0128$ 、 C_{max} が $\log 0.9074 \sim \log 1.1268$ であり、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

以上のとおり、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15% 「タカタ」は、先発医薬品であるオゼックス®細粒小児用 15%と、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Tosufloxacin Tosilate Hydrate, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

トスフロキサシントシル酸塩水和物は、富山化学工業(株)において開発されたニューキノロン系抗菌薬

であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、クラミジア・トラコマティス等の広範な菌種に対し抗菌力を有する。細菌のDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVを阻害することにより殺菌的に

表1 治験薬

| 項目 | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-------|---|-----------------|
| 製剤名 | トスフロキサシントシル酸塩 細粒小児用 15% 「タカタ」 | オゼックス®細粒小児用 15% |
| 製造会社 | 高田製薬(株) | 富山化学工業(株) |
| 表示量 | 1g 中トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg (トスフロキサシンとして 102 mg) を含有する | |
| ロット番号 | TX0F04 | SK2331 |

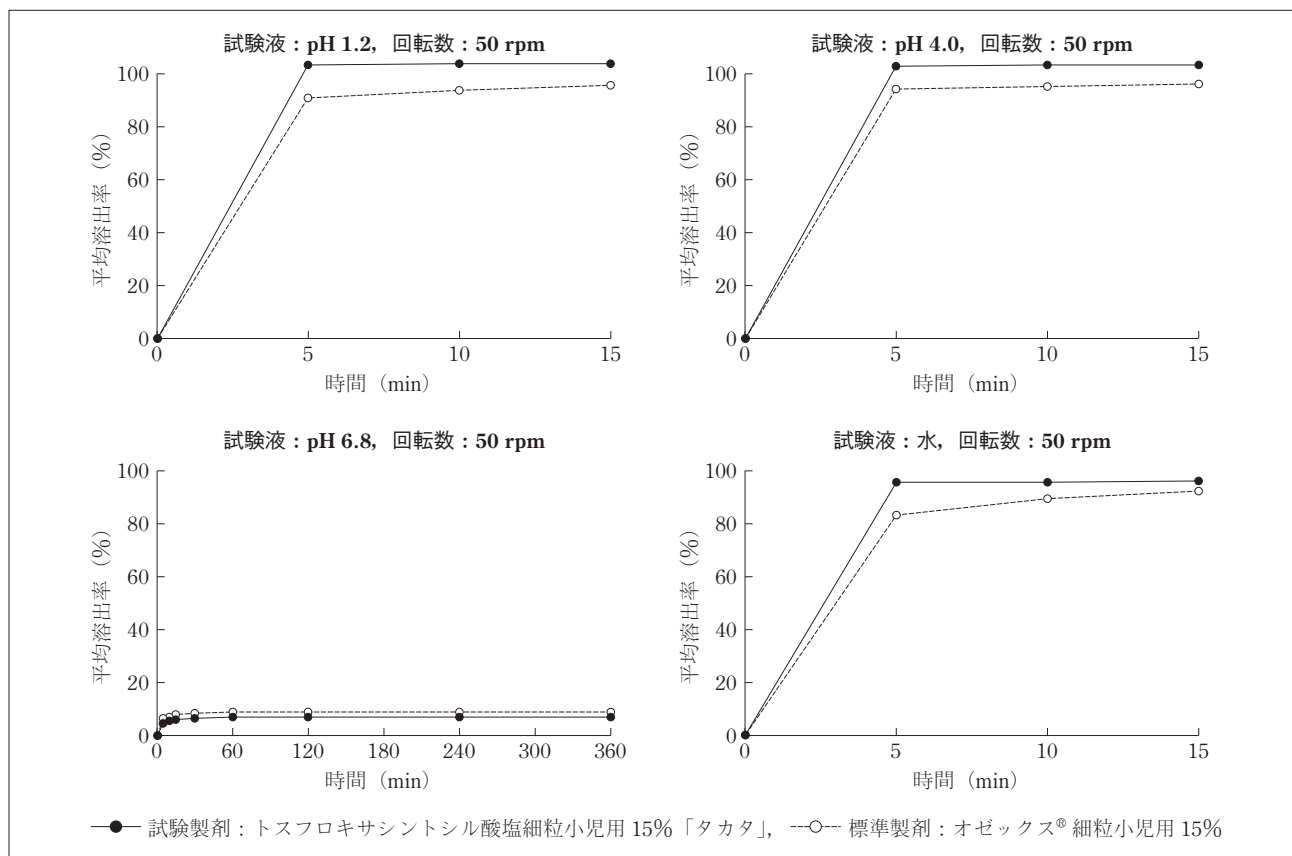


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (パドル法, 各条件 n = 12)

作用を示し、臨床試験により呼吸器科、泌尿器科、産婦人科領域等の感染症に有効であることが確認された。また、小児に対しても臨床試験が実施され、小児肺炎、小児中耳炎等に対して優れた臨床効果を示し、オゼックス®細粒小児用 15%として 2010 年より発売されている¹⁾。

高田製薬(株)は、オゼックス®細粒小児用 15%のジェネリック医薬品として、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15% 「タカタ」を開発した。なお、本剤は小児用製剤であることから服用しやすいイチゴ風味となっている。

今回、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15% 「タカタ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{2)~5)} (以下、ガイドラインという) に従い、オゼックス®細粒小児用 15%との生物学的同等性を評価した。

I. 試験方法

1. 製剤

治験薬は表1のものをを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお、ガイドラインに従い選択した溶出試験液であ

表2 割り付け

| 群 | 被験者数 | 第I期 | 休薬期間 | 第II期 |
|---|------|------|------|------|
| 1 | 13名 | 標準製剤 | 7日間 | 試験製剤 |
| 2 | 13名 | 試験製剤 | | 標準製剤 |

表3 治験スケジュール

| | 時刻 | 経過時間 (hr) | 薬剤投与 | 食事 | 観察・検査項目 | | | | | |
|-------------|--------|-----------|------|----|------------------|----|-----------------|-----|----------------|---------------|
| | | | | | 自覚症状 他覚所見 | 診察 | 血圧 脈拍数 体温 | 心電図 | 臨床検査用 採血・採尿 | 薬物濃度 測定用採血 |
| 入院日 | ～17:00 | －16 (入院) | | | | | | | | |
| | 19:00 | －14 | | ○ | | | | | | |
| 1日目 | 投与前 | | | | 随 時 観 察 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 9:00 | 0 | ○ | | | | | | | ○ |
| | 9:10 | 0.17 | | | | | | | | ○ |
| | 9:20 | 0.33 | | | | | | | | ○ |
| | 9:30 | 0.5 | | | | | | | | ○ |
| | 9:45 | 0.75 | | | | | | | | ○ |
| | 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 | | | | | | | ○ | | |
| 2日目 (退院) | 9:00 | 24 | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |

る水を用いて、オゼックス®細粒小児用15%の3ロットについて溶出試験（パドル法，50 rpm，各ロット n = 6）を行い，中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

試験製剤および標準製剤について，pH 1.2（溶出試験第1液），pH 4.0（pH 4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液），pH 6.8（溶出試験第2液）および水を試験液とした溶出試験（パドル法，50 rpm，各条件 n = 12）を実施した。この結果は図1に示すとおりであり，いずれの試験条件においても両製剤の

溶出挙動は類似であると判定された。なお，100 rpmで実施すべき溶出試験液において，試験製剤，標準製剤とも50 rpmで30分以内に平均85%以上溶出したことから，ガイドラインに従い，100 rpmの溶出試験を省略した。

2. 治験計画

本治験は，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」，当該省令の一部を改正する省令および関連通知（GCP省令）を遵守し，医療法人社団成守会 成守会クリニックの治験審査委員会の承認を

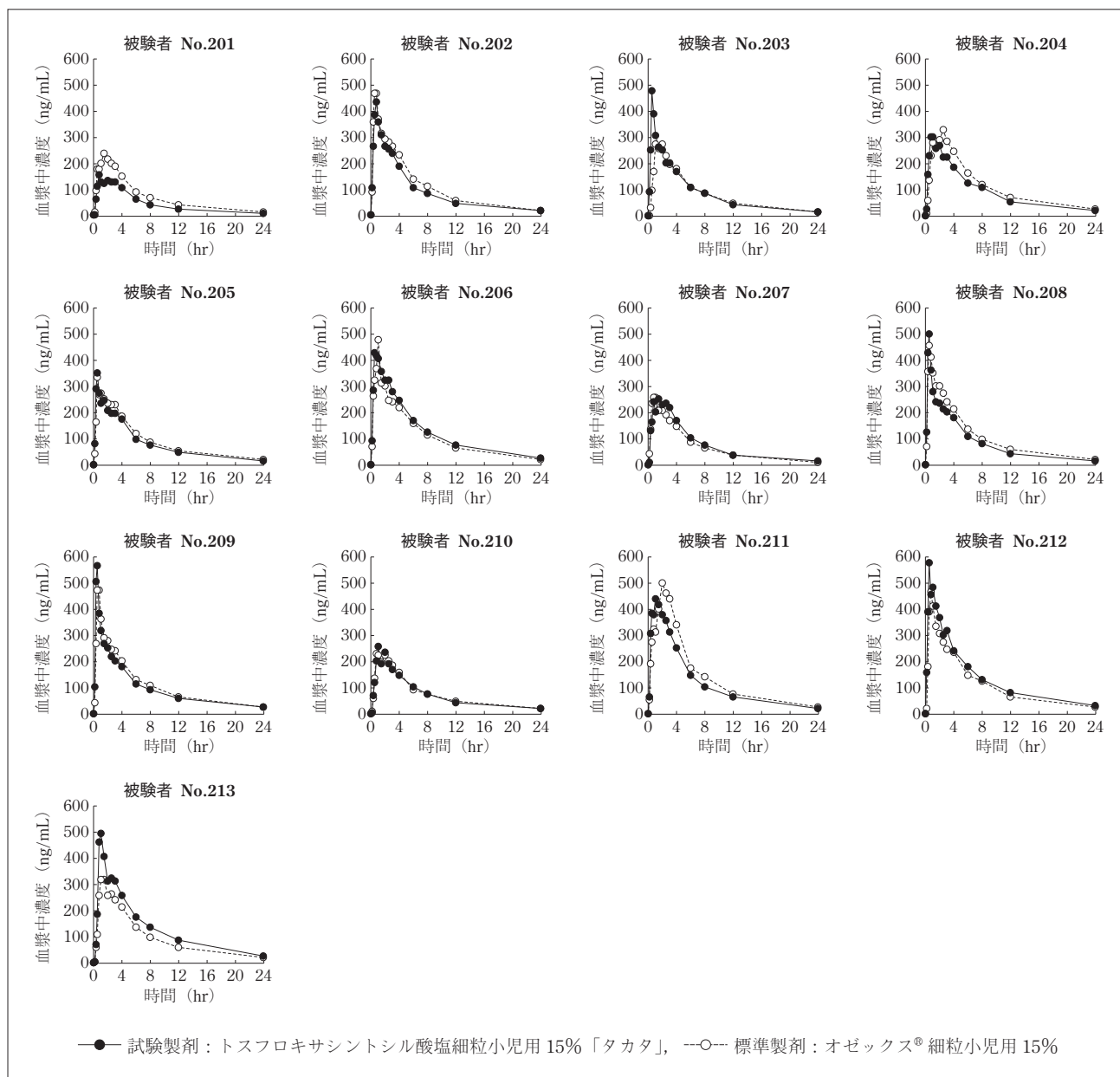


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移①

得た治験実施計画書に従って実施した。

3. 被験者

投与前4週間以内に事前健診を実施し、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお、被験者には事前に治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い、全員から本人の自由意思に基づき、文書による治験参加の同意を得た。

4. 投与方法および投与量

被験者26名を1群13名の2群に無作為に分け、各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付け

た。なお、休薬期間は初回投与後7日間とした(表2)。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤0.5g〔トスフロキサシントシル酸塩水和物75mg(トスフロキサシンとして51mg)：先発医薬品の1投与単位〕を水150mLとともに経口投与した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

5. 被験者の管理

被験者は投与日の前日(入院日)の17時から投

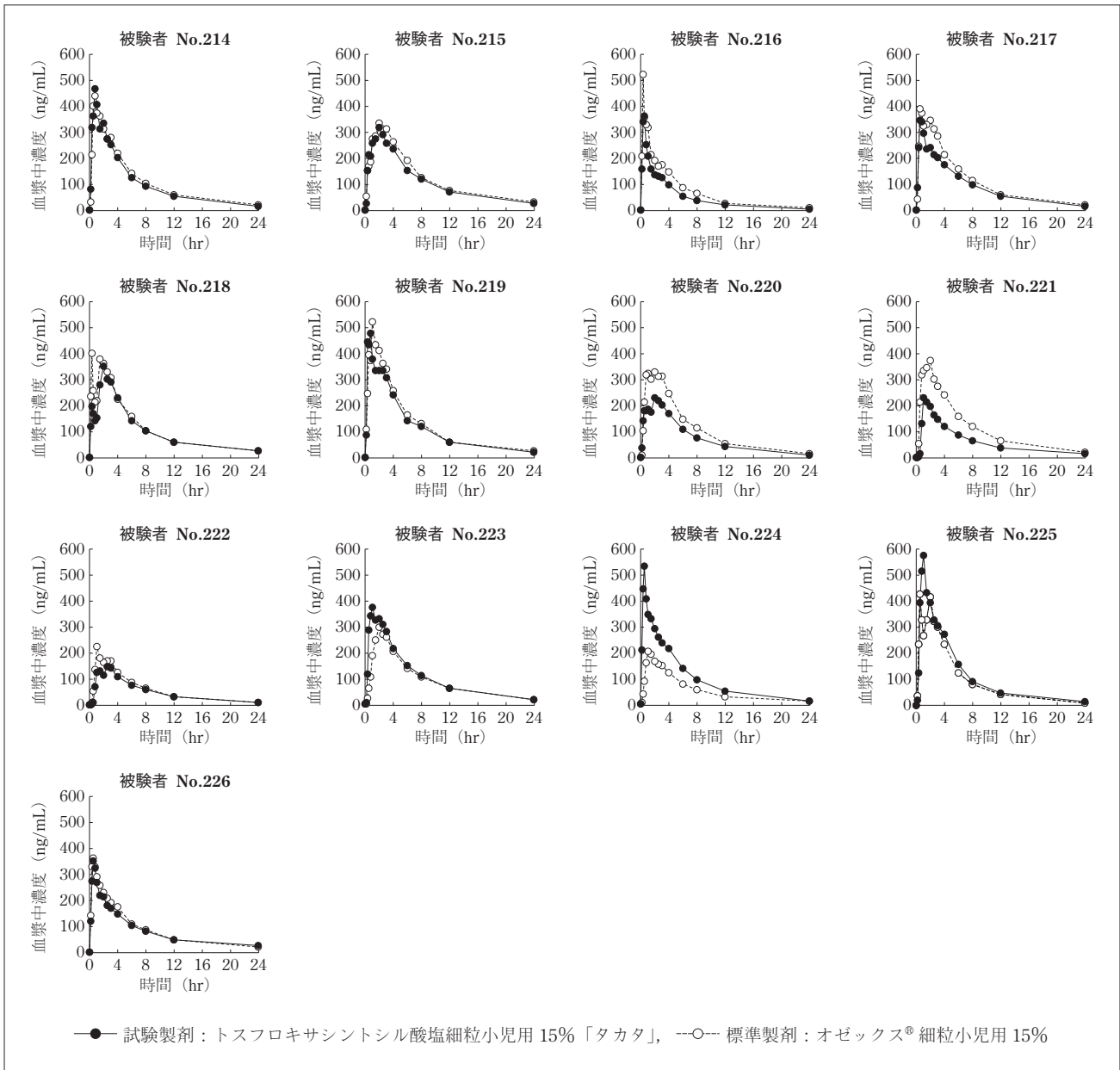


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移②

与後 24 時間の検査終了時まで入院とし、治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第 I 期、第 II 期は同一献立とした。治験の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6. 臨床観察および検査項目

第 I 期、第 II 期ともに、治験スケジュール (表 3) に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検

査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

(1) 診 察

問診、聴診、触診等

(2) 生理学的検査

血圧 (臥位)、脈拍数 (臥位)、体温 (腋窩)、安静時 12 誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 (Neutro,

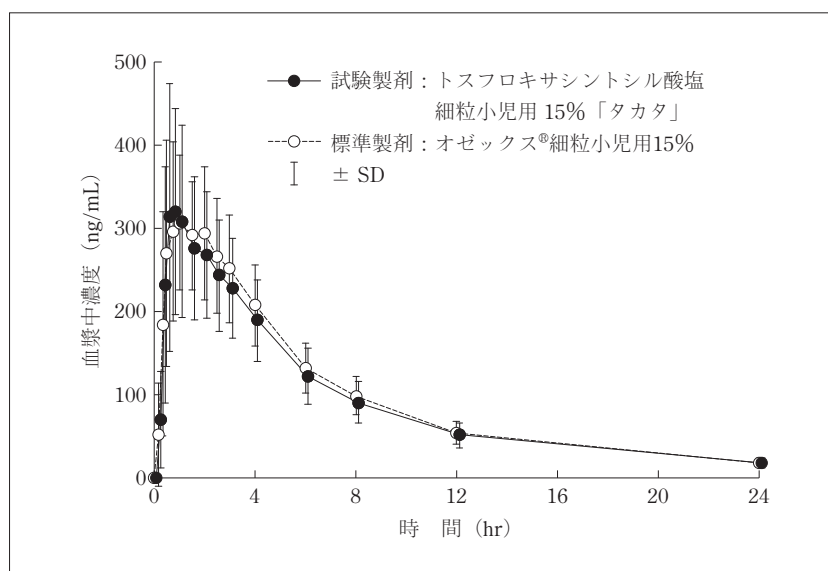


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 26)

表4 薬物動態パラメータ

| パラメータ (単位) | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-------------------------------------|------------------|------------------|
| AUC _t (ng・hr/mL) | 2188.60 ± 590.43 | 2316.11 ± 510.27 |
| C _{max} (ng/mL) | 385.17 ± 125.43 | 371.79 ± 98.65 |
| T _{max} (hr) | 0.96 ± 0.57 | 1.06 ± 0.63 |
| AUC _∞ (ng・hr/mL) | 2370.15 ± 641.15 | 2503.45 ± 558.93 |
| MRT (hr) | 6.262 ± 0.520 | 6.340 ± 0.470 |
| k _{el} (hr ⁻¹) | 0.1015 ± 0.0140 | 0.1033 ± 0.0118 |
| t _{1/2} (hr) | 6.96 ± 1.02 | 6.79 ± 0.75 |

平均値 ± SD (n = 26)

Lymp, Mono, Eosino, Baso)

② 血液生化学的検査

総蛋白量, 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH, γ -GTP, CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 血液尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖

③ 尿検査

蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン定性, 潜血反応, 沈渣

7. 採血時間および採血方法

投与前, 投与後 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 および 24 時間の計 15 回, ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い, 前腕静脈からそれぞれ 4 mL の血液を採取した。採取した血液は速やかに 4°C, 毎分 3000 回転で 10 分間遠心分離して血漿を分取し, 得られた血漿を分析時まで

- 20°C 以下で凍結保存した。

8. 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度は LC / MS 法により測定した。本測定法の定量範囲は 2 ~ 1000 ng/mL であり, 分析法バリデーションの結果, 選択性, 検量線, 真度および精度 (分析単位内, 分析単位間) 並びに安定性 (短期保存, 長期保存, 前処理後試料中) 等のいずれの項目においても良好な結果が得られた。

9. 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い, 以下のとおり評価した。解析は BESTS (株) CAC エクシケア製) を用いて実施し, 定量下限 (2 ng/mL) 未満の測定値は「0」とした。

(1) パラメータ

AUC_t および C_{max} を生物学的同等性の評価パラメータ, T_{max}, AUC_∞, MRT および k_{el} を参考パラ

表5 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

| パラメータ | | AUC _t (対数変換) | C _{max} (対数変換) |
|-------------------|-------|----------------------------|----------------------------|
| 平均値の差 | | log 0.9313 | log 1.0112 |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | 下側限界値 | log 0.8564 | log 0.9074 |
| | 上側限界値 | log 1.0128 | log 1.1268 |

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果

| パラメータ | T _{max} (未変換) | AUC _∞ (対数変換) | MRT (対数変換) | k _{el} (対数変換) |
|-------|---------------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|
| p 値 | 0.4539 | 0.1599 | 0.1577 | 0.2420 |

メータとし、別に t_{1/2} を求めた。

(2) 分散分析

AUC_∞, MRT および k_{el} については対数変換データ, T_{max} については未変換データにつき, 2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間(非対称, 最短区間)が, log 0.80 ~ 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。

なお, ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していると判定されていることから, 上記の判定に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差が log 0.90 ~ log 1.11 の場合には, 両製剤は生物学的に同等と判定することとした。ただし, この判定基準を適用するにはガイドラインに規定された条件を満たした場合に限られる。

II. 試験結果

1. 被験者

中止・脱落した被験者はなく, 全被験者(26名)を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお, 被験者26名の年齢は20~35歳, 体重は55.2~79.2 kg, BMIは18.8~24.8であった。

2. 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の

血漿中未変化体濃度の推移を図2に, 平均血漿中未変化体濃度の推移を図3に, 薬物動態パラメータを表4にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は, AUC_tが2188.60±590.43および2316.11±510.27 ng・hr/mL, C_{max}が385.17±125.43および371.79±98.65 ng/mLであった。

3. 生物学的同等性の評価

評価パラメータ(AUC_t, C_{max})の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表5に, 参考パラメータ(T_{max}, AUC_∞, MRT, k_{el})の分散分析における製剤間の検定結果を表6にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, AUC_tがlog 0.8564~log 1.0128, C_{max}がlog 0.9074~log 1.1268と, いずれも生物学的同等の許容域であるlog 0.80~log 1.25の範囲にあり, 生物学的に同等と判断された。また, 参考パラメータの分散分析の結果, いずれのパラメータも製剤間に有意差(p<0.05)は認められなかった。

以上のとおり, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

4. 安全性

治験薬が投与された被験者26名を安全性の評価対象とした。被験者26名において有害事象の発現は認められなかった。なお, 臨床検査値については, 基準値から逸脱した被験者が散見されたものの, いずれも生理的変動または被験者固有の変動の

範囲内と考えられ、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

Ⅲ. 考 察

トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」について、ガイドラインに従い、オゼックス®細粒小児用 15%を標準製剤として、生物学的同等性試験を実施した。この結果、血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント、休薬期間についても、ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから、試験デザインについては妥当であったと判断した。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については、生物学的同等性試験の実施中に有害事象の発現は認められなかったことから、問題はないと判断した。

以上より、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」は、先発医薬品であるオゼックス®細粒小児用 15%と、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま と め

高田製薬(株)は、オゼックス®細粒小児用 15%のジェネリック医薬品として、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、オゼックス®細粒小児用 15%とトスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判断された。

以上より、トスフロキサシントシル酸塩細粒小児用 15%「タカタ」は、先発医薬品であるオゼックス®細粒小児用 15%と、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) オゼックス®錠 75・150, オゼックス®細粒小児用 15%の医薬品インタビューフォーム: 富山化学工業(株), 2011年2月改訂(改訂第14版)
- 2) 平成9年12月22日付医薬審第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」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審発第786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」
- 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004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」
- 5) 平成24年2月29日付薬食審査発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」