

ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

竹	内	讓 ^{1)*}
平	栗	貢 ²⁾
上	野	眞 ²⁾
大	西	明弘 ^{3)**}

要 旨

ジェネリック医薬品のビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」と先発医薬品であるカソデックス® OD錠 80 mg 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。

治験薬投与後508時間までの血漿中(R)-ビカルタミド濃度から求めた血漿中濃度-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結果、水あり、水なしの両条件下で、ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」とカソデックス® OD錠 80 mg の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(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。なお、「水で服用する試験」では8例に15件、「水なしで服用する試験」では4例に6件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」は、カソデックス® OD錠 80 mg と治療学的に同等であることが確認された。

キーワード：ビカルタミド，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

ビカルタミドは、前立腺腫瘍組織のアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する前立腺癌治療剤である。わが国では、ビカルタミドを有効成分とする口腔内崩壊錠としてカソデックス® OD錠 80 mg (アストラゼネカ株式会社)が上市されている。

ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」は、1錠中にビカルタミドを80 mg 含有する製剤であり、先発医薬品のカソデックス® OD錠 80 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。

ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」とカソデックス® OD錠 80 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

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院

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 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1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	口腔内崩壊錠	1錠中, ビカルタミド 80 mg を含有
カソデックス® OD錠 80 mg	アストラゼネカ株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
水あり 試験	12	カソデックス® OD錠 80 mg	42日間 以上	ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」
	12	ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」		カソデックス® OD錠 80 mg
水なし 試験	12	カソデックス® OD錠 80 mg	42日間 以上	ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」
	12	ビカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」		カソデックス® OD錠 80 mg

ン¹⁾に従って, 生物学的同等性試験を実施した。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。

I. 対象と方法

本治験は「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, 2014年8月から同年12月に一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院にて実施した。

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40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, 各試験で被験者24名を1群12名の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42日間以上とした(表2)。

10時間以上の絶食下, 水あり試験では治験薬1

錠を水150 mLとともに, 水なし試験では治験薬1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。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。なお, 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

治験薬投与前, 投与後1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 172, 340, 508時間(合計12時点)の血漿中(R)-ビカルタミド濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後508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})の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t_{max}の実数値について分

表3 治験スケジュール表

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	—	—				○	○	○	○	○		
第Ⅰ期・第Ⅱ期	入院日 (入院1日目)	18:00	入 院									
		19:00	—								○	
	投与日 (入院2日目)	6:00	—		○		○		○	○	○	
		9:00	0	○		↑						
		10:00	1		○							
		12:00	3		○							
		13:00	—									○
		15:00	6		○							
		19:00	—									○
	入院3日目	9:00	24		○		○		○			○
		13:00	—									○
		19:00	—									○
		21:00	36		○		○		○	○		
	入院4日目	9:00	48		○		○		○			○
		13:00	—									○
		19:00	—									○
	退院日 (入院5日目)	9:00	72		○		○		○	○		
		12:00	退 院									
	来院1回目 (投与7日後)	12:00	来 院									
		13:00	172		○		○		○			
	来院2回目 (投与14日後)	12:00	来 院									
		13:00	340		○		○		○			
	来院3回目 (投与21日後)	12:00	来 院									
13:00		508		○		○		○	○	○		
事後検診 (第Ⅱ期投与42日後)	12:00	来 院										
	13:00	—			↓	○		○	○	○		

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エクスケア）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)～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。

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, 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*	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, パルピツール酸および三環系抗うつ剤

*: 事前検診のみで実施した

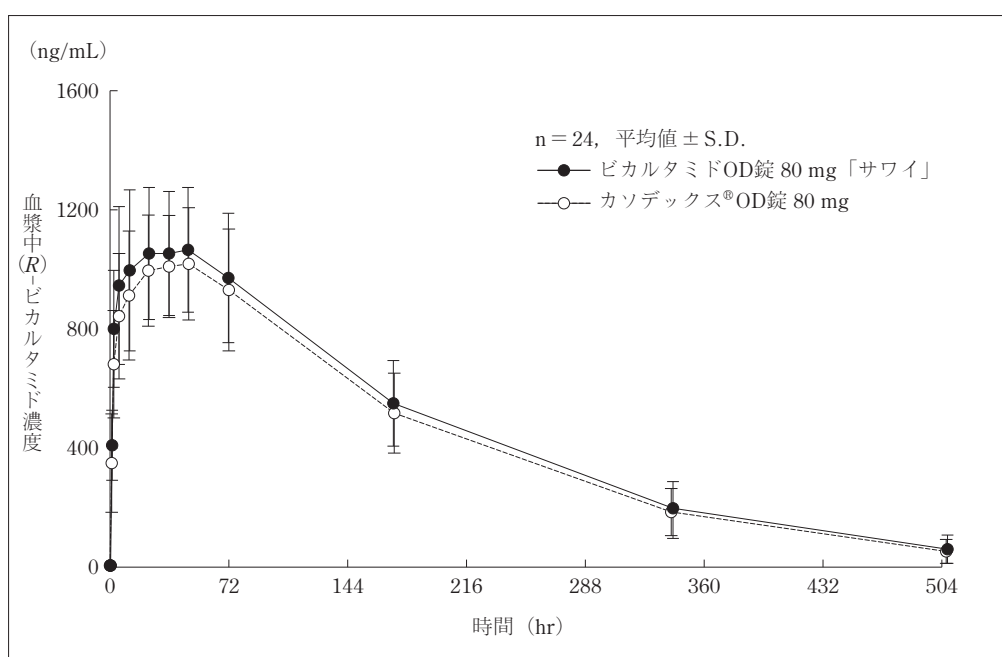


図1 水あり投与時の血漿中(R)-ビカルタミド濃度

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 (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。

II. 結 果

1. 水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した24例を薬物動態および安全性の

評価対象とした。被験者24例の年齢は20～35歳 (平均26.0歳), 体重は53.1～78.1 kg (平均64.0 kg), BMIは18.7～24.5 (平均21.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

(R)-ビカルタミドの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5に示した。血漿中(R)-ビカルタミド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(R)-ビカルタミド濃度より求めたAUC_{0-t}

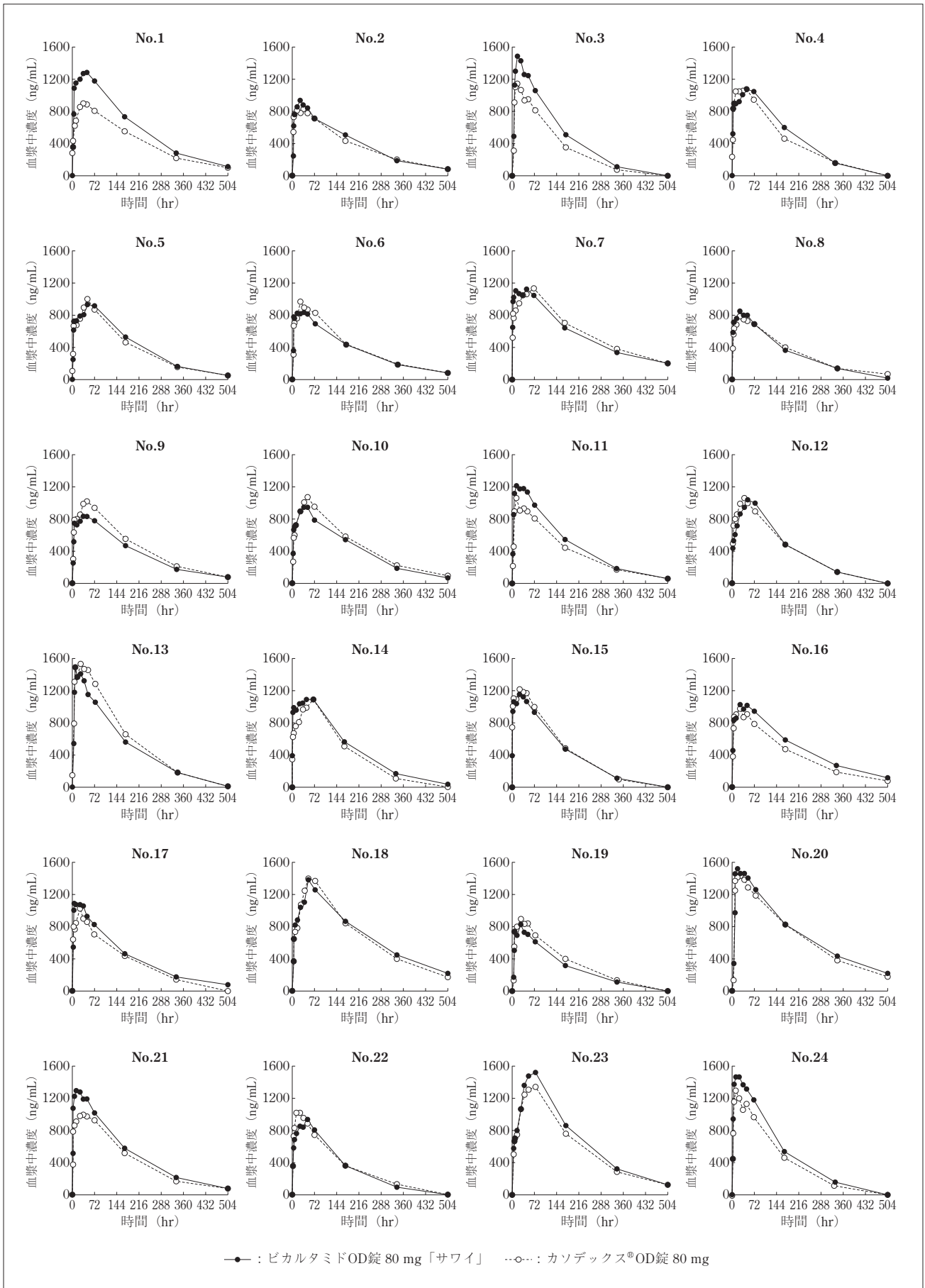


図2 水あり投与時の各被験者の血漿中(R)-ピカルタミド濃度

表5 水あり投与時の薬物動態パラメータ (n=24, 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 _∞ (%)
ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	234654.0 ± 56445.2	249896.4 ± 66612.4	1139.1 ± 237.9	33.25 ± 18.72	0.006 ± 0.001	115.88 ± 25.36	138.99 ± 18.05	94.4 ± 3.1
カソデックス® OD錠 80 mg	221769.3 ± 50978.0	235563.7 ± 59049.5	1093.7 ± 186.8	35.50 ± 18.21	0.006 ± 0.001	115.12 ± 22.27	138.32 ± 18.32	94.5 ± 2.7
分散分析結果*	—	p = 0.0790	—	p = 0.3260	p = 0.8218	—	p = 0.5487	—

* : p < 0.05 で有意差あり

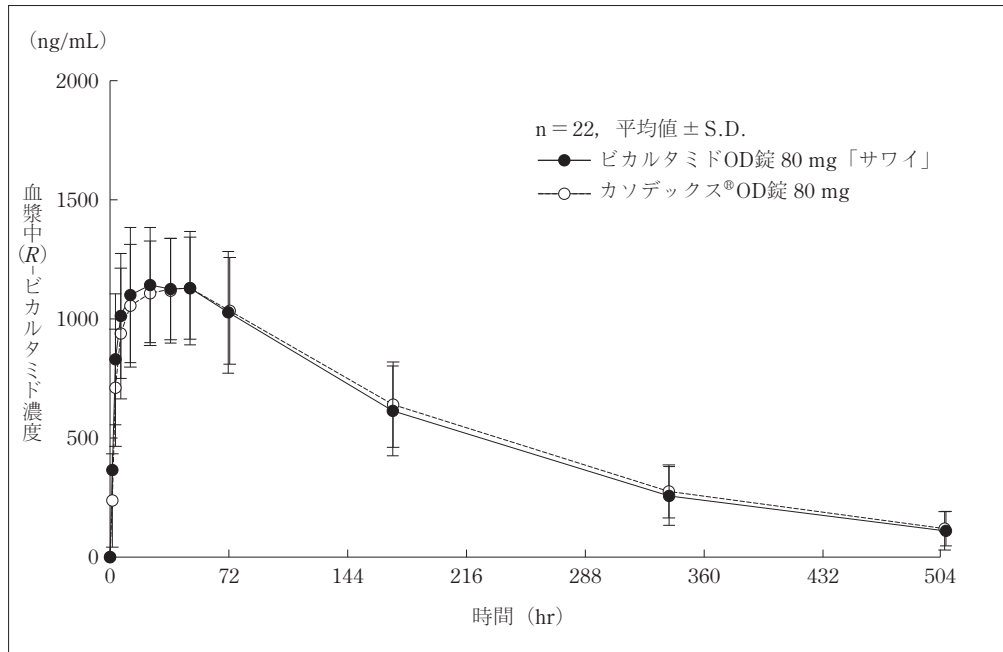


図3 水なし投与時の血漿中(R)-ピカルタミド濃度

および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、 $\log(1.00) \sim \log(1.11)$ および $\log(0.99) \sim \log(1.08)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって水ありの条件下で、ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」とカソデックス® OD錠 80 mg は生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者 8 例に 15 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で、回復が確認された(表8)。

2. 水なし試験

1) 対象被験者

治験を終了した 22 例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した 2 例を含む 24 例を安全性の評価対象とした。被験者 24 例の年齢は 20 ~ 38 歳 (平均 25.5 歳)、体重は 52.4 ~ 78.7 kg (平

均 63.8 kg)、BMI は 18.5 ~ 24.5 (平均 21.6) であった。

2) 血漿中薬物濃度

(R)-ピカルタミドの平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図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6に示した。血漿中(R)-ピカルタミド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 tmax に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中(R)-ピカルタミド濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、 $\log(0.92) \sim \log(1.03)$ および $\log(0.96) \sim \log(1.08)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって水なしの条件下で、ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」とカソデックス®

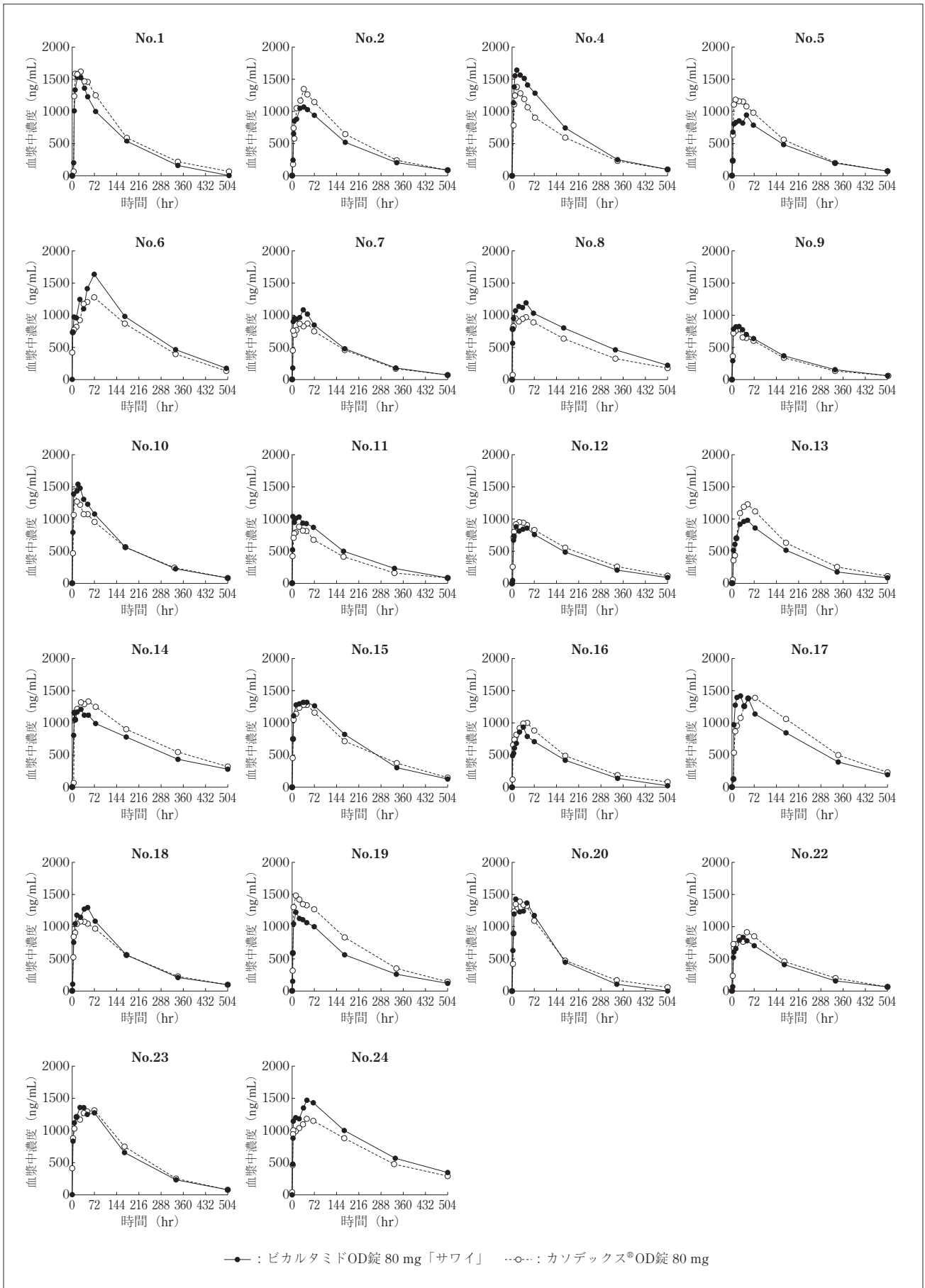


図4 水なし投与時の各被験者の血漿中(R)-ピカルタミド濃度

表6 水なし投与時の薬物動態パラメータ (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 _∞ (%)
ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	261066.9 ± 71495.5	285002.1 ± 91131.3	1214.1 ± 259.9	32.73 ± 16.22	0.006 ± 0.001	131.03 ± 33.83	148.62 ± 19.64	92.7 ± 4.8
カソデックス [®] OD錠 80 mg	266965.2 ± 65187.6	291994.1 ± 82967.3	1187.3 ± 223.9	37.09 ± 19.56	0.005 ± 0.001	134.48 ± 30.45	153.57 ± 16.81	92.3 ± 4.6
分散分析結果*	—	p = 0.3406	—	p = 0.2560	p = 0.0828	—	p = 0.0011	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
水あり 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.00) ~ log(1.11)	log(0.99) ~ log(1.08)
	対数値の平均値の差	log(1.05)	log(1.03)
水なし 試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.92) ~ log(1.03)	log(0.96) ~ log(1.08)
	対数値の平均値の差	log(0.97)	log(1.02)

*: 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

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
水あり 試験	1	ALT 上昇	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連あるかもしれない
	4	白血球増加	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
	9	白血球増加	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
		発熱	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
	12	腹痛	軽度	ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	15	左眼麦粒腫	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
	17	ALT 上昇	軽度	ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	回復	おそらく関連あり
		ALT 上昇	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	軽快	おそらく関連あり
		総ビリルビン上昇	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	おそらく関連あり
	18	ALT 上昇	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連あるかもしれない
	23	咽頭痛	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
		咽頭発赤	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
		頭痛	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
		関節痛	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし
白血球増加		軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連なし	
水なし 試験	4	食欲不振	軽度	ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
		腹部膨満感	軽度	ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	10	頭痛	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連あるかもしれない
		頭痛	軽度	ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	11	ALT 上昇	軽度	カソデックス [®] OD錠 80 mg	回復	関連あるかもしれない
	17	γ-GTP 上昇	軽度	ピカルタミド OD錠 80 mg 「サワイ」	軽快	関連あるかもしれない

OD錠80 mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

被験者4例に6件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で、回復または軽快が確認された(表8)。

考 察

ジェネリック医薬品のビカルタミド OD錠80 mg「サワイ」について、先発医薬品であるカソデックス®OD錠80 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。本剤は口腔内崩壊錠であることから水あり試験と水なし試験を行い、血漿中(R)-ビカルタミド濃度から求めたパラメータを用いて両製剤の生物学的同等性を評価した。

その結果、水あり、水なしの両条件下で、両製剤のAUCおよびCmax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。水なし試験のMRT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った。したがって、ビカルタミド OD錠80 mg「サワイ」とカソデックス®OD錠80 mgは生物学的に同等であると判定された。

なお、水あり試験では8例に15件、水なし試験では4例に6件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、ビカルタミド OD錠80 mg「サワイ」は、カソデックス®OD錠80 mgと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)〕