



エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」の 生物学的同等性試験

武士仁彦¹⁾ / 山内将雄²⁾ / 海野雄哉²⁾ / 渋谷麻実²⁾ /
吉田寿一²⁾ / 吉田久男²⁾ / 古谷智大²⁾

● 要旨

高田製薬株式会社は、バラクルード[®]錠 0.5 mg (プリストル・マイヤーズ株式会社製: 現プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社) のジェネリック医薬品として、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」を開発した。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるバラクルード[®]錠 0.5 mg 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 72 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_t が 14.2430 ± 2.4088 および 14.3553 ± 2.1993 ng·hr/mL, C_{max} が 5.3711 ± 1.5551 および 5.1404 ± 1.1545 ng/mL であった。

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、 AUC_t が $\log 0.9561 \sim \log 1.0232$, C_{max} が $\log 0.8580 \sim \log 1.1992$ 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、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるバラクルード[®]錠 0.5 mg 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 : Entecavir, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

エンテカビル水和物は、グアノシン (グアニンのヌクレオシド) と類似構造を持つヌクレオシド類縁体であり、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社により合成され、抗 B 型肝炎ウイルス (HBV) 薬として開発された。エンテカビルは細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカビル三リン酸となり、デオキシグアノシン三リン酸と競合して HBV の DNA ポリメラーゼの活性を阻害し、HBV に対して強力かつ選択的に作用する。海外においては 1997 年に臨床試験が開始され、米国では 2005 年 3

月に、EU では 2006 年 6 月に、本邦においては 2006 年 7 月に承認されている。

高田製薬株式会社は、バラクルード[®]錠 0.5 mg のジェネリック医薬品として、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」を開発した。

「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、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」とバラクルード[®]錠 0.5 mg との生物学的同等性を評価した。

1) 医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック, 2) 高田製薬株式会社 分析研究部

表1 治験薬

| 項目 | 試験製剤 | 標準製剤 |
|-------|---------------------------|------------------------------|
| 製剤名 | エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」 | バラクルード [®] 錠 0.5 mg |
| 製造会社 | 高田製薬株式会社 | ブリistol・マイヤーズ株式会社* |
| 表示量 | 1錠中エンテカビルとして 0.5 mg を含有する | |
| ロット番号 | EV0T04 | 4F78664 |

*：現ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

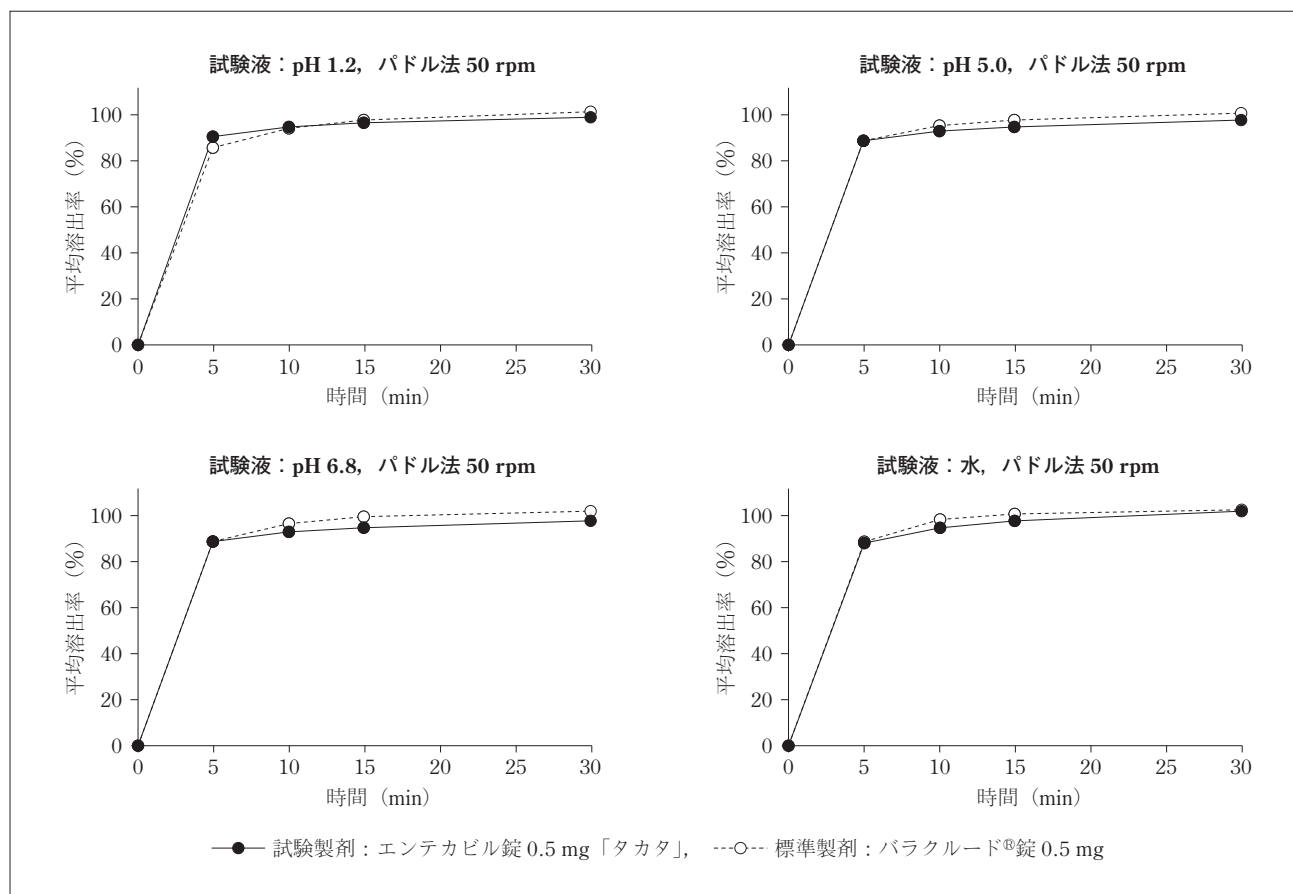


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12)

I. 試験方法

1. 製剤

治験薬は表1のものを用いた。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る pH 5.0 (pH 5.0の薄めた McIlvaine の緩衝液)において、バラクルード[®]錠 0.5 mg 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 5.0 (pH 5.0の薄めた McIlvaine の緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第2液), 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していると判定された。なお、すべての試験液において、標準製剤、試験製剤ともにパドル法, 50 rpm で15分以内に平均85%以上溶出した

表2 割り付け

| 群 | 被験者数 | 第Ⅰ期 | 休薬期間 | 第Ⅱ期 |
|---|------|------|------|------|
| 1 | 10名 | 標準製剤 | 28日間 | 試験製剤 |
| 2 | 10名 | 試験製剤 | | 標準製剤 |

ため、パドル法、毎分100回転の試験については実施しなかった。

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、医療法人社団信濃会 信濃坂クリニックの治験審査委員会の承認を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20名を1群10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28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1錠（エンテカビルとして0.5mg：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11時から投与後72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、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、末梢血液像（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）

② 生化学的検査

中性脂肪、血清グルコース、総コレステロール、尿素窒素、総ビリルビン、総蛋白、ALP、LD（LDH）、CK（CPK）、 γ -GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl

③ 尿検査

蛋白定性、糖定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性

7. 採血時間および採血方法

バラクルード[®]錠0.5mgの医薬品インタビューフォーム¹⁾を参考とし、投与前、投与後0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 6, 12, 24, 48および72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5mL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。

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 | ～11:00 | －22 (入院) | | | | | | | ○ | |
| | 13:00 | －20 | | ○ | | | | | | |
| | 19:00 | －14 | | ○ | | | | | | |
| 1日目 | 投与前 | | | | | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| | 9:00 | 0 | ○ | | | | | | | ○ |
| | 9:10 | 0.17 | | | | | | | | ○ |
| | 9:20 | 0.33 | | | | | | | | ○ |
| | 9:30 | 0.5 | | | | | | | | ○ |
| | 9:45 | 0.75 | | | | | | | | ○ |
| | 10:00 | 1 | | | | | | | | ○ |
| | 10:15 | 1.25 | | | | | | | | ○ |
| | 10:30 | 1.5 | | | | | | | | ○ |
| | 11:00 | 2 | | | | ○ | ○ | | | ○ |
| | 12:00 | 3 | | | | | | | | ○ |
| | 13:00 | 4 | | | ○ | | | | | |
| | 15:00 | 6 | | | | | | | | ○ |
| | 19:00 | 10 | | | ○ | | | | | |
| | 21:00 | 12 | | | | | | | | ○ |
| 2日目 | 9:00 | 24 | | ○ | | ○ | | | | ○ |
| | 13:00 | 28 | | ○ | | | | | | |
| | 19:00 | 34 | | ○ | | | | | | |
| 3日目 | 9:00 | 48 | | ○ | | ○ | | | | ○ |
| | 13:00 | 52 | | ○ | | | | | | |
| | 19:00 | 58 | | ○ | | | | | | |
| 4日目 (退院日) | 9:00 | 72 | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | |

8. 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度は LC/MS/MS 法により測定した。本測定法の定量範囲は 0.01 ～ 20 ng/mL であり、分析法バリデーションの結果、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」⁶⁾ のいずれの項目（選択性、検量線、真度および精度、安定性等）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（株式会社 CAC クロア製）を用いて実施し、定量下限（0.01 ng/mL）未満の測定値は「0」とした。

1) パラメータ

最終採血時間までの血漿中薬物濃度－時間下面積 (AUC_t) および最高血漿中濃度 (C_{max}) を生物学的同等性の評価パラメータ、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、無限大時間までの血漿中濃度－時間下面積 (AUC_{∞})、平均滞留時間 (MRT) および消失速度定数 (k_{el}) を参考パラメータとし、別に消失半減期 ($t_{1/2}$) 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

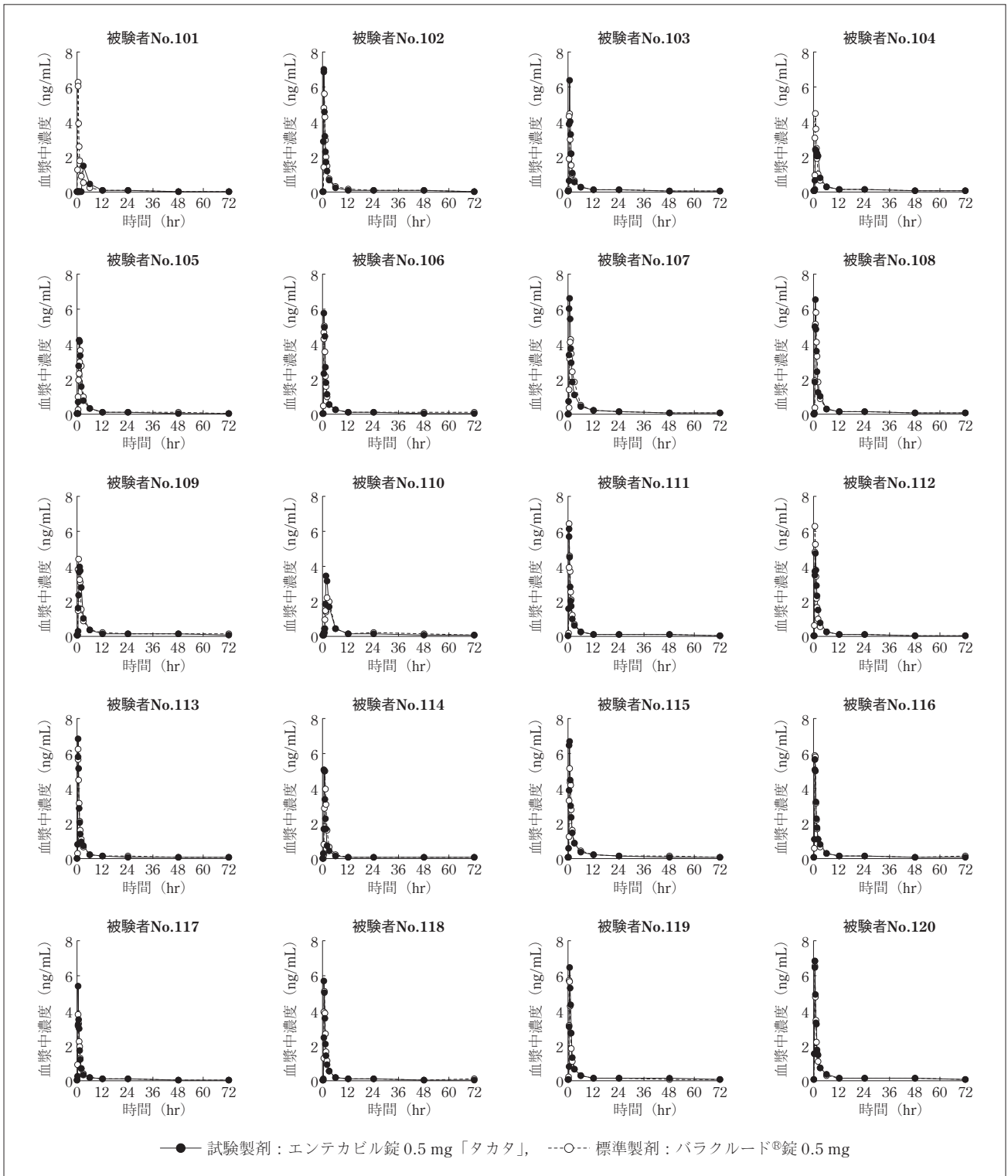


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移

値の平均値の差の90%信頼区間（非対称，最短区間）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。

なお，ガイドラインで規定された溶出試験のすべ

で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 $\log 0.90 \sim \log 1.11$ の場合には，両製剤は生物学的に同等と

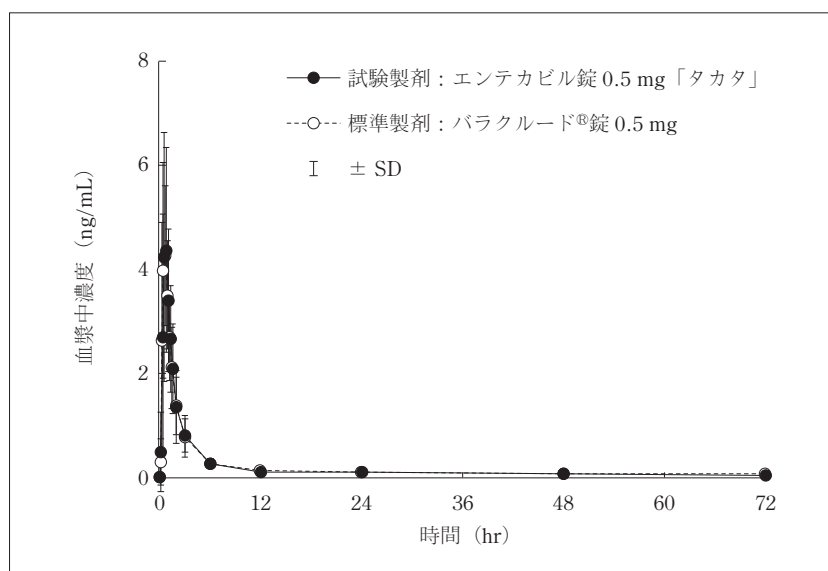


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20)

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) | 14.2430 ± 2.4088 | 14.3553 ± 2.1993 |
| C _{max} (ng/mL) | 5.3711 ± 1.5551 | 5.1404 ± 1.1545 |
| T _{max} (hr) | 0.82 ± 0.59 | 0.79 ± 0.40 |
| AUC _∞ (ng・hr/mL) | 18.5239 ± 2.9822 | 19.2642 ± 2.7756 |
| MRT (hr) | 14.998 ± 1.068 | 15.304 ± 0.960 |
| k _{el} (hr ⁻¹) | 0.0142 ± 0.0028 | 0.0136 ± 0.0033 |
| t _{1/2} (hr) | 51.03 ± 12.16 | 54.11 ± 14.03 |

平均値 ± SD (n = 20)

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 0.9891 | log 1.0144 |
| 平均値の差の90%信頼区間 | 下側限界値 | log 0.9561 |
| | 上側限界値 | log 1.0232 |

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 | 0.8676 | 0.2284 | 0.3810 | 0.3927 |

表7 有害事象

| 治験薬 | 被験者No. | 有害事象 | 程度 | 処置 | 転帰 | 治験薬との関連性 |
|------|--------|----------|-------------|----|----|----------|
| 試験製剤 | 105 | 総ビリルビン上昇 | 軽度 重篤でない | なし | 回復 | 多分関連あり |
| | 117 | 胃痛 | 軽度 重篤でない | なし | 消失 | 関連なし |
| | 120 | クレアチニン上昇 | 軽度 重篤でない | なし | 回復 | 多分関連あり |
| | | CK 上昇 | 軽度 重篤でない | なし | 回復 | 多分関連あり |
| | | 尿酸上昇 | 軽度 重篤でない | なし | 回復 | 多分関連あり |
| 標準製剤 | 105 | 総ビリルビン上昇 | 軽度 重篤でない | なし | 回復 | 多分関連あり |

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（20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20名の年齢は20～39歳、体重は55.3～73.9 kg、BMIは18.6～24.2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 14.2430 ± 2.4088 および 14.3553 ± 2.1993 ng・hr/mL、 C_{max} が 5.3711 ± 1.5551 および 5.1404 ± 1.1545 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 $\log 0.9561 \sim \log$

1.0232、 C_{max} が $\log 0.8580 \sim \log 1.1992$ と、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。

以上のことから、試験製剤および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20名を安全性の評価対象とした。試験製剤が投与された被験者20名のうち、3名に5件（総ビリルビン上昇、胃痛、CK上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇：各1件）、標準製剤が投与された被験者20名のうち、1名に1件（総ビリルビン上昇）の有害事象の発現が認められた。このうち、胃痛については休薬期間中の食事の影響と考えられ治験薬との関連性は「関連なし」、その他の有害事象については、治験薬との関連性は「多分関連あり」と判断した。いずれの症状も軽度で処置なく消失または回復した。

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

ガイドラインに従い、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」を試験製剤、バラクルード[®]錠 0.5 mg 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 ~ 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、試験製剤が投与された被験者 20 名中 3 名に 5 件、標準製剤が投与された被験者 20 名中 1 名に 1 件の有害事象の発現が認められたものの、いずれの症状も軽度で処置なく消失または回復していることから、臨床的に問題ないものと考えられた。

以上より、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるバラクルード[®]錠 0.5 mg 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

高田製薬株式会社は、バラクルード[®]錠 0.5 mg の

ジェネリック医薬品として、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、バラクルード[®]錠 0.5 mg とエンテカビル錠 0.5 mg 「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、エンテカビル錠 0.5 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるバラクルード[®]錠 0.5 mg 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) バラクルード[®]錠 0.5 mg の医薬品インタビューフォーム：プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社，2016 年 12 月（第 7 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」
- 6) 平成 25 年 7 月 11 日付薬食審査発 0711 第 1 号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」