



# フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典<sup>1)\*</sup> / 木綿梢里<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フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD 「サワイ」と先発医薬品であるルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD との生物学的同等性を検証するため、日本人閉経後健康女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。

試験薬投与後48時間までのノルエチステロンとエチニルエストラジオールの血清中濃度を測定し、各有効成分の血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血清中濃度 (C<sub>max</sub>) 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。その結果、いずれの有効成分も、被験薬と対照薬の 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、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup> の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。したがって、フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD 「サワイ」とルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD は生物学的に同等であると判定された。なお、本試験において認められた有害事象は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。

以上の結果から、フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD 「サワイ」とルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD は治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード** : ノルエチステロン, エチニルエストラジオール, 配合錠, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血清中濃度, 日本人閉経後健康女性

## はじめに

本剤はプロゲスチンとしてノルエチステロン, エストロゲンとしてエチニルエストラジオールを含有する配合剤である。ノルエチステロンはネガティブフィードバックにより黄体形成ホルモンの分泌を抑制し排卵を止めるとともに, エストロゲンによる子宮内膜の増殖を抑える。また, エチニルエストラジ

オールは視床下部において, フィードバック抑制をかけるプロゲスチンに対する感受性を上げ, 下垂体性腺刺激ホルモン分泌を抑制する。これらの作用により月経困難症に効果を発揮する。わが国では, ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの配合剤としてルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD (ノーベルファーマ株式会社) 等が上市されている。

フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD 「サワイ」は, 1錠中に

表1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
フリウエル <sup>®</sup> 配合錠 ULD 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1錠中, ノルエチステロン1 mg およびエチニルエストラジオール0.02 mg を含有
ルナベル <sup>®</sup> 配合錠 ULD	ノーベルファーマ株式会社		

1) 医療法人相生会 にしくもと病院 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2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
10	ルナベル <sup>®</sup> 配合錠 ULD	7日間	フリウエル <sup>®</sup> 配合錠 ULD「サワイ」
10	フリウエル <sup>®</sup> 配合錠 ULD「サワイ」		ルナベル <sup>®</sup> 配合錠 ULD

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	—	—				○	○	○	○	○															
入院日 (入院1日目)	16:00												入 院												
	19:00	—										○													
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○															
	9:00	0	○																						
	9:10	0.17		○																					
	9:20	0.33		○																					
	9:30	0.5		○																					
	10:00	1		○																					
	10:30	1.5		○																					
	11:00	2		○		○		○	○																
	12:00	3		○																					
	13:00	4		○									○												
	15:00	6		○																					
	19:00	—											○												
	21:00	12		○																					
	入院3日目	9:00	24		○		○		○				○												
13:00		—										○													
19:00		—										○													
退院日 (入院4日目)	9:00	48		○		○		○	○	○			退 院												
	—																								

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

ノルエチステロン1 mg およびエチニルエストラジオール0.02 mg を含有する製剤で、先発医薬品であるルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD 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、フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD「サワイ」とルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD 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」に従って生物学的同等性試験を実施した。

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	白血球数, 赤血球数, 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), D-ダイマー
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, $\gamma$ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン, コチニン
免疫学的検査 *	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, 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, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤
内分泌学的検査 *	FSH, E <sub>2</sub>

\* : 事前検診で実施した

## 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, 2017年4月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施された。

### 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70歳未満の日本人閉経後健康女性を対象とした。

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, 被験者を2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7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対し, 10時間以上の絶食下で, 治験薬1錠を水150 mLとともに経口投与した。なお, 治験薬投与後4時間は絶食, 投与前1時間と投与後1時間は絶飲とした。

### 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。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。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. 血清中薬物濃度の測定

治験薬投与前, 投与後0.17, 0.33, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24および48時間(合計13時点)の血清中ノルエチステロン濃度および血清中エチニルエストラジオール濃度をLC/MS法で測定した。

### 7. 統計解析

有効成分ごとに, 最終採血時点までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC)と最高血清中濃度(C<sub>max</sub>)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<sub>∞</sub>, t<sub>max</sub>, kel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。

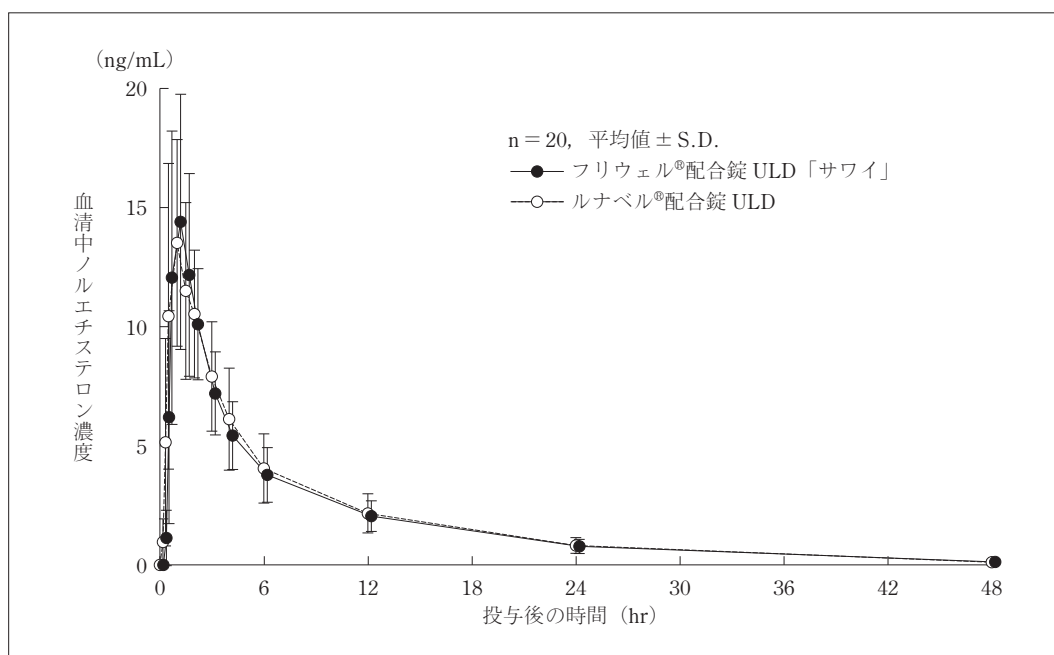


図1 血清中ノルエチステロン濃度

表5-1 ノルエチステロンの薬物動態パラメータ (n = 20, 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> (%)
フリウェル®配合錠 ULD 「サワイ」	90.50 ± 24.34	92.10 ± 25.45	16.08 ± 4.96	1.18 ± 0.69	0.081 ± 0.021	9.11 ± 2.18	8.78 ± 1.34	98.5 ± 2.4
ルナベル®配合錠 ULD	93.78 ± 30.22	95.04 ± 30.70	14.60 ± 5.07	1.25 ± 0.79	0.082 ± 0.020	8.93 ± 2.24	8.89 ± 1.14	98.8 ± 2.6
分散分析結果 *	—	p = 0.4164	—	p = 0.5724	p = 0.2522	—	p = 0.1991	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

## 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<sub>t</sub> および Cmax 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。

## 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。なお、有害事象のうち、治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

## II. 結 果

### 1. 対象被験者

治験を終了した 20 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 52 歳から 69 歳（平均 61.9 歳）、体重は 42.4 kg から 62.6 kg（平均 52.7 kg）、BMI は 17.5 から 24.6（平均 21.5）であった。

### 2. 血清中薬物濃度

ノルエチステロンの平均血清中濃度推移を図 1、薬物動態パラメータの分散分析結果を表 5-1、各被験者の血清中濃度推移を図 2 に示した。同様に、エチニルエストラジオールの平均血清中濃度推移を図 3、薬物動態パラメータの分散分析結果を表 5-2、各被験者の血清中濃度推移を図 4 に示した。血清

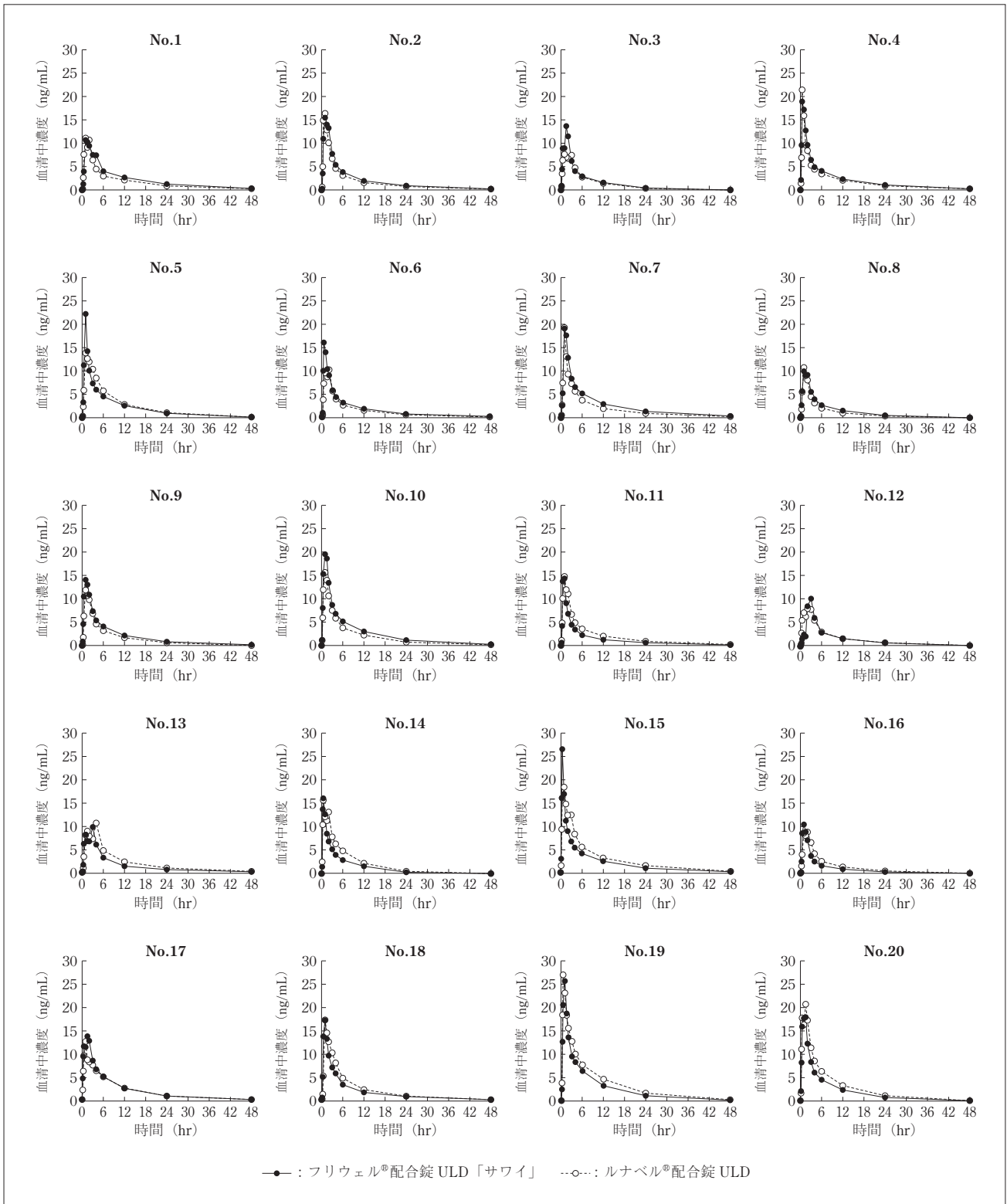


図2 各被験者の血清中ノルエチステロン濃度

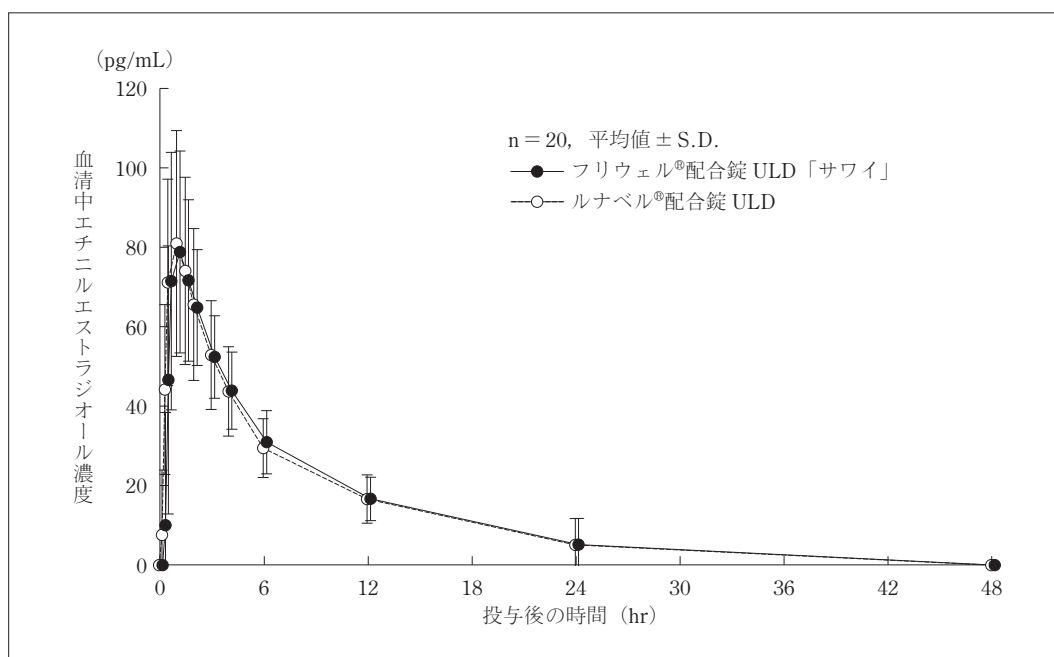


図3 血清中エチニルエストラジオール濃度

表5-2 エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
フリウエル®配合錠 ULD 「サワイ」	642.2 ± 241.9	690.6 ± 253.3	86.3 ± 27.9	1.02 ± 0.56	0.103 ± 0.043	8.06 ± 3.57	7.57 ± 2.54	92.8 ± 6.2
ルナベル®配合錠 ULD	637.1 ± 259.6	688.5 ± 287.0	82.6 ± 28.2	1.03 ± 0.34	0.103 ± 0.055	8.28 ± 3.64	7.51 ± 2.52	92.8 ± 4.2
分散分析結果*	—	p = 0.6058	—	p = 0.9532	p = 0.7808	—	p = 0.8671	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

中ノルエチステロン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の AUC<sub>∞</sub>、tmax、kel および MRT に有意差は認められなかった。血清中エチニルエストラジオール濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の AUC<sub>∞</sub>、tmax、kel および MRT に有意差は認められなかった。

### 3. 生物学的同等性

血清中ノルエチステロン濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.93) ~ log(1.02) および log(1.02) ~ log(1.21) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。また、血清中エチニルエストラジオール濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.95) ~ log(1.09) および log(0.94) ~ log(1.17) であり、い

れも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

したがって、フリウエル®配合錠 ULD「サワイ」とルナベル®配合錠 ULD は生物学的に同等であると判定された(表6)。

### 4. 安全性

本治験において、被験者1例に1件の有害事象が認められたが、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7)。

## 考 察

ジェネリック医薬品のフリウエル®配合錠 ULD「サワイ」について、先発医薬品であるルナベル®配合錠 ULD との生物学的同等性を検証するため、日本人閉経後健康女性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。その結果、いずれの有効成

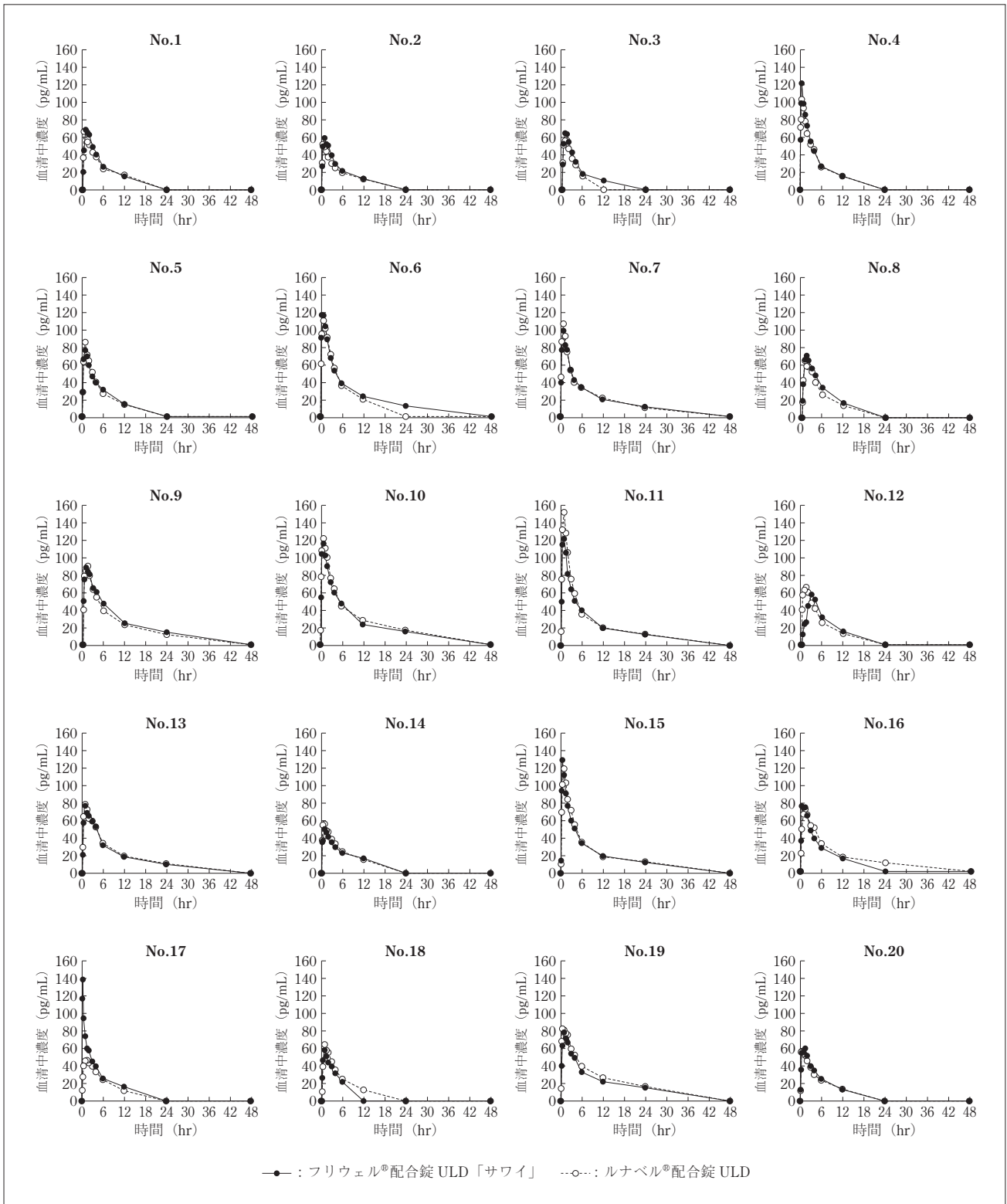


図4 各被験者の血清中エチニルエストラジオール濃度

表6 両製剤の生物学的同等性解析結果

		AUC <sub>t</sub>	Cmax
ノルエチステロン	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.93)~log(1.02)	log(1.02)~log(1.21)
	対数値の平均値の差	log(0.97)	log(1.11)
エチニルエストラジオール	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.95)~log(1.09)	log(0.94)~log(1.17)
	対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.05)

\* : 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7 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
5	頭痛	軽度	ルナベル <sup>®</sup> 配合錠 ULD	回復	関連あるかもしれない

分も、被験薬と対照薬の AUC<sub>t</sub> および Cmax 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、フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD「サワイ」とルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD は生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において認められた有害事象は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、フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD「サワイ」とルナベル<sup>®</sup>配合錠 ULD の生物学的同等

性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考ええる。

#### 利益相反

フリウエル<sup>®</sup>配合錠 ULD「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、医療法人相生会 にしくまもと病院で実施した。

#### 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）〕