

バラシクロビル錠 500mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

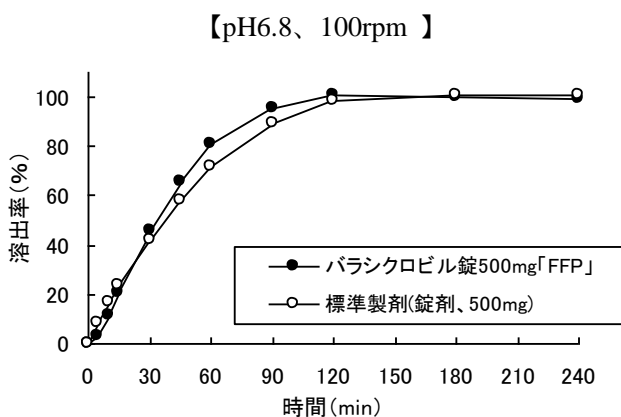
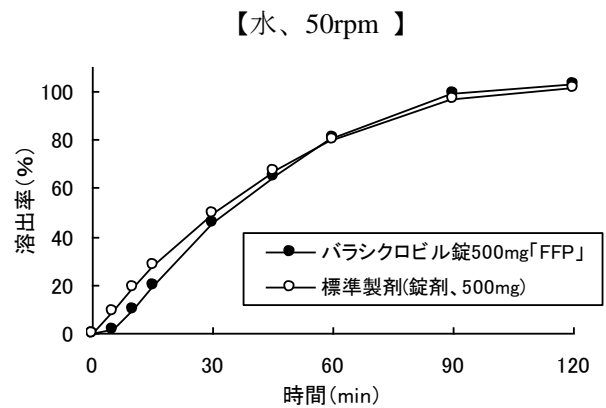
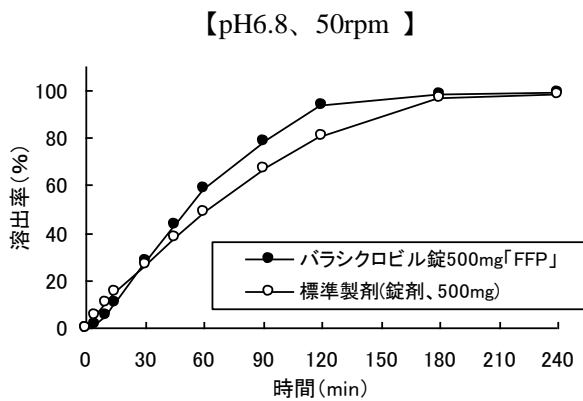
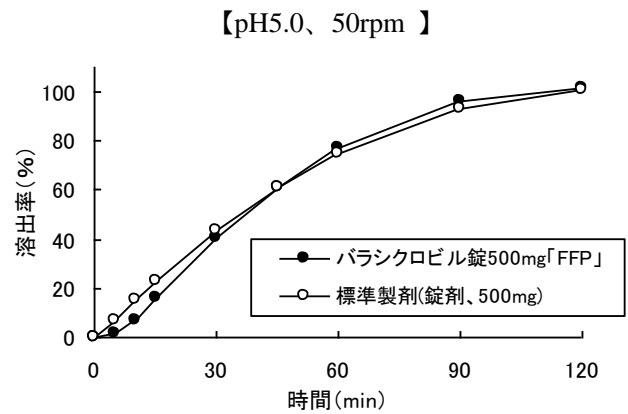
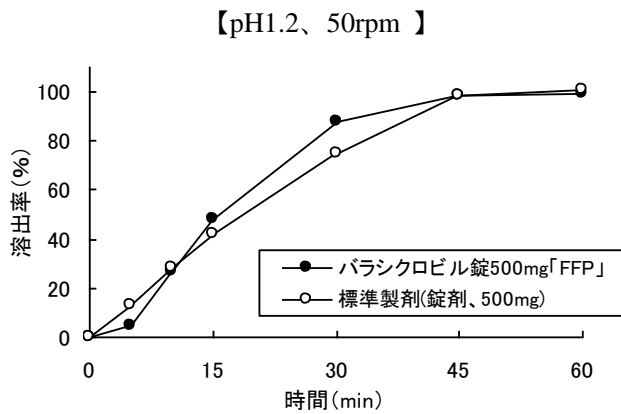
1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	3
1)有効性(生物学的同等性)の評価	3
2)安全性の評価	4
3. まとめ	4

共創未来ファーマ株式会社

バラシクロビル錠 500mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性

バラシクロビル錠 500mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(錠剤、バラシクロビルとして 500mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	

(n=12)

2. 試験成績概要

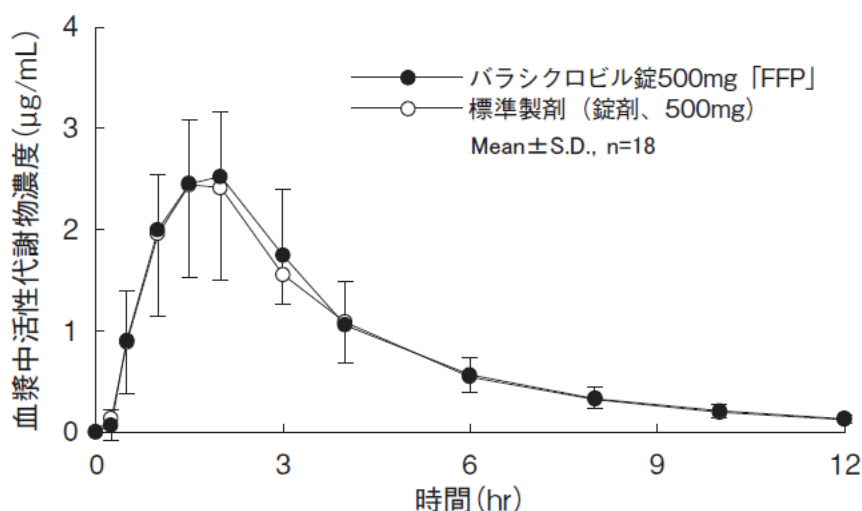
(1) 有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 18 名に、バラシクロビル錠 500mg「FFP」及び標準製剤（錠剤、500mg）を、それぞれ 1 錠（バラシクロビルとして 500mg）絶食時単回経口投与し、5 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中アシクロビル（活性代謝物）濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日）に従って計画した。

その結果、アシクロビルの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-12} はバラシクロビル錠 500mg「FFP」が $10.13\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で、標準製剤が $9.80\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 1.83 時間、1.89 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ $2.91\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2.84\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.8 時間、2.8 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～12 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-12} は $\log(0.970)\sim\log(1.121)$ 、 C_{max} は $\log(0.920)\sim\log(1.171)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であった。

1) 血漿中アシクロビル（活性代謝物）濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中アシクロビル（活性代謝物）濃度 (µg/mL)											
		0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12
バラシクロビル錠 500mg「FFP」		0.00	0.07	0.90	2.00	2.45	2.52	1.75	1.05	0.56	0.33	0.21	0.13
	±S.D.	0.00	0.08	0.51	0.58	0.65	0.76	0.84	0.41	0.19	0.11	0.08	0.05
標準製剤 (錠剤、500mg)		0.00	0.13	0.88	1.96	2.44	2.41	1.55	1.08	0.55	0.32	0.19	0.12
	±S.D.	0.00	0.15	0.53	0.85	0.93	1.02	0.48	0.38	0.17	0.10	0.06	0.04

2) 血漿中アシクロビル（活性代謝物）濃度パラメータ

薬剤名	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
バラシクロビル錠 500mg「FFP」	10.13	2.91	1.83	2.8
±S.D.	2.47	0.75	0.62	0.3
標準製剤 (錠剤、500mg)	9.80	2.84	1.89	2.8
±S.D.	2.59	0.83	0.63	0.3

(2) 安全性の評価

1) 有害事象

本治験において、バラシクロビル錠 500mg「FFP」投与後の被験者 18 例中 1 例 3 件に有害事象（発熱 1 件、吐気 1 件、下痢 1 件）が認められた。また、標準製剤投与後の被験者 18 例中、3 例 9 件に有害事象（総ビリルビン上昇 2 件、白血球増加 1 件、好中球増加 1 件、リンパ球減少 1 件、頭痛 1 件、鼻汁 1 件、咽頭痛 1 件、発熱 1 件）が認められた。標準製剤投与後に認められた有害事象（頭痛 1 件）の治験薬との因果関係は「あり」、またバラシクロビル錠 500mg「FFP」投与後に認められた有害事象 3 件（発熱 1 件、吐気 1 件、下痢 1 件）及び標準製剤投与後の有害事象 8 件（総ビリルビン上昇 2 件、白血球増加 1 件、好中球増加 1 件、リンパ球減少 1 件、鼻汁 1 件、咽頭痛 1 件、発熱 1 件）の治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。

2) 安全性の結論

本治験において、バラシクロビル錠 500mg「FFP」投与後の被験者 18 例中 1 例 3 件、標準製剤投与後の被験者 18 例中 3 例 9 件に有害事象が認められた。

標準製剤投与後に認められた有害事象（頭痛 1 件）の治験薬との因果関係は「あり」、標準製剤投与後の他の有害事象 8 件の治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。

バラシクロビル錠 500mg「FFP」投与後に認められた有害事象 3 件は、治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師によって判断された。

いずれの事象も軽度で処置の必要はなく、追跡調査で回復または軽快を確認、あるいは他の関連検査項目に問題ないため追跡検査は不要と判断されたことから、安全性に問題ないと結論できた。

以上のことから、本治験の条件下における治験薬の安全性は問題ないと判断された。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、バラシクロビル錠 500mg「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を活性代謝物（アシクロビル）の血漿中濃度を指標として検討した結果、平均値の差の 90%信頼区間が、AUC₀₋₁₂及び C_{max} 共に同等性の判定基準内に入っており、両製剤とも安全性に特に問題はなかったため両製剤は同等の有用性が期待できるものと考えられた。