

# ビラスチン OD 錠 20mg「TCK」の生物学的同等性試験（水なし投与）

## ーバイオアベイラビリティの比較ー

辰巳化学株式会社

はじめに

ビラスチン OD 錠 20mg「TCK」とビラノア OD 錠 20mg の生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>（以下、「同等性試験ガイドライン」という）に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のビラスチンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

### I. 試験方法

#### 1. 治験薬

試験製剤としてビラスチン OD 錠 20mg「TCK」（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてビラノア OD 錠 20mg（以下、「標準製剤」という）を用いた。

#### 2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された 30 名を被験者とした。

#### 3. 試験計画

試験は 2 群 2 期のラテン方格法により行い、休薬期間は 7 日間以上とした。また被験者 30 名は 15 名ずつの 2 群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに服用することとし、健康成人男子に絶食単回経口投与した。

#### 4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

ビラスチンを測定対象として LC/MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界（1.00ng/mL）未満の測定値は「0」として解析した。

#### 5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 $AUC_t$  および  $C_{max}$  を用いた。 $AUC_t$  は台形法により、 $C_{max}$  は血漿中ビラスチン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

$AUC_t$  および  $C_{max}$  の試験製剤と標準製剤の対数値の平

均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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であると判定した。

なお、1 例の中止・脱落例が発生したため、29 例を解析対象とした。

### II. 結果

#### 1. 薬物濃度および薬物動態

薬物動態パラメータについては Table 1 に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に示した。

#### 2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 3 に示した。また、得られた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を Table 4 に示した。

#### 3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された 29 例に有害事象は認められなかった。標準製剤を投与された 30 例中 1 例に有害事象が 1 件認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

### III. 考察

健康成人男子 29 名を対象とし、ビラスチン OD 錠 20mg「TCK」とビラノア OD 錠 20mg を 2 剤 2 期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

$AUC_t$  および  $C_{max}$  の試験製剤と標準製剤の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 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：別紙（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号）

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

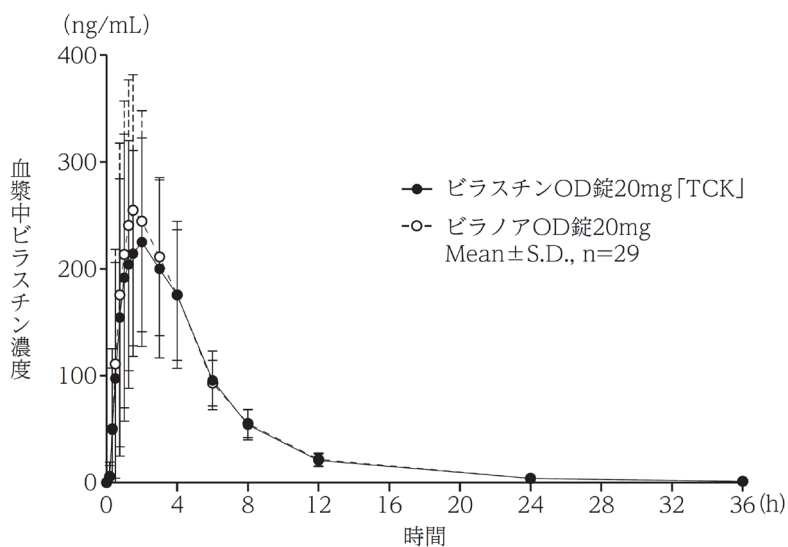


Table 1 ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」と標準製剤の AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> および T<sub>1/2</sub>

薬剤名	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」	1448.79±338.17	292.25±99.85	1.76±0.97	5.30±1.17
標準製剤 (OD 錠、20mg)	1514.16±398.44	302.60±116.16	1.61±0.85	4.83±1.20

(平均値±S.D., n=29)

Table 2 ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.17 (hr)	0.33	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	3	4
ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」	平均値	5.28	49.53	97.57	154.48	191.78	204.07	214.28	224.98	199.94	175.69
	±S.D.	13.88	75.62	108.38	129.65	134.32	115.85	96.35	97.44	83.35	68.78
標準製剤 (OD 錠、20mg)	平均値	5.70	50.42	111.12	175.59	213.41	240.70	254.79	244.51	211.30	175.48
	±S.D.	10.10	56.62	106.97	142.07	143.58	136.05	126.80	103.45	73.89	61.06

血漿中濃度 (ng/mL)				
6	8	12	24	36
95.61	54.01	20.76	4.02	1.22
27.42	14.06	5.88	1.33	0.87
93.03	55.12	21.63	4.03	1.11
21.23	13.27	5.97	1.35	1.12

(n=29)

Table 3 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p-値
AUC <sub>t</sub>	群又は持ち越し効果	1	0.065	0.065	0.485	0.492
	被験者	27	3.632	0.135	6.841	0.000**
	製剤	1	0.018	0.018	0.940	0.341
	時期	1	0.004	0.004	0.188	0.668
	残差	27	0.531	0.020		
	合計	57	4.251			
C <sub>max</sub>	群又は持ち越し効果	1	0.054	0.054	0.197	0.661
	被験者	27	7.403	0.274	5.601	0.000**
	製剤	1	0.006	0.006	0.132	0.719
	時期	1	0.004	0.004	0.078	0.782
	残差	27	1.322	0.049		
	合計	57	8.790			

\*\* :  $\alpha=0.05$  で有意差あり      \* :  $\alpha=0.10$  で有意差あり

Table 4 ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9062)~log(1.0274)	log(0.8868)~log(1.0810)



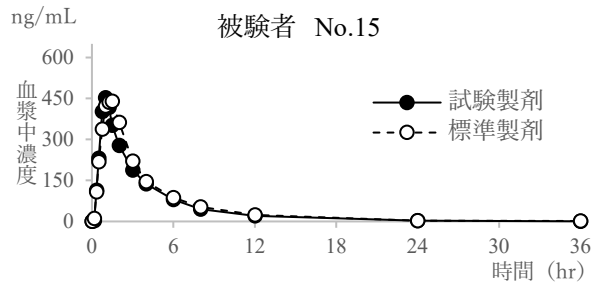
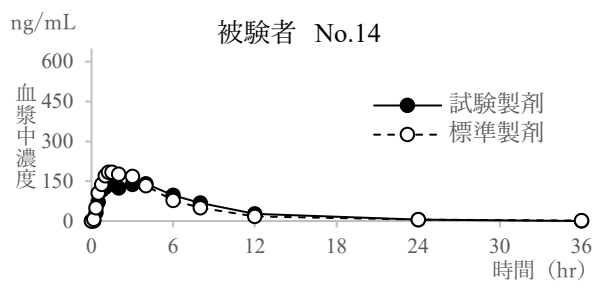
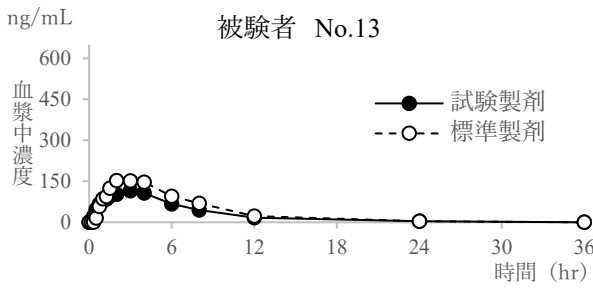
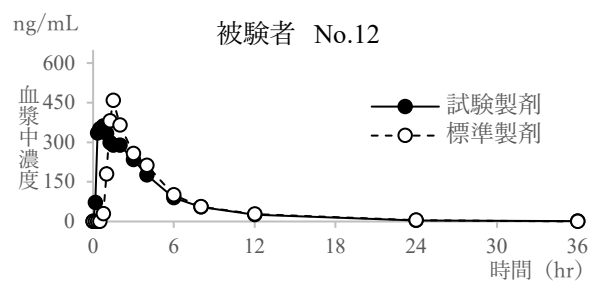
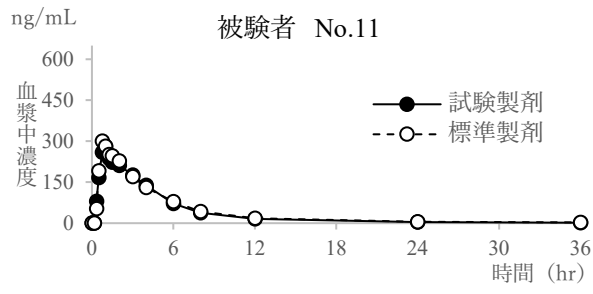
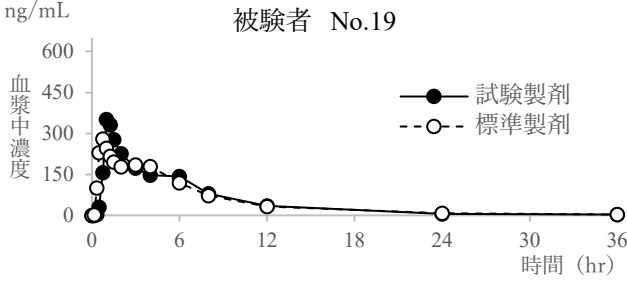
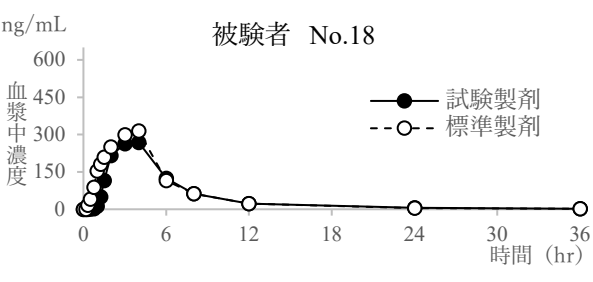
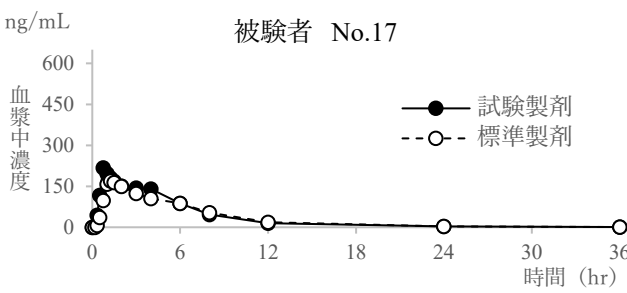
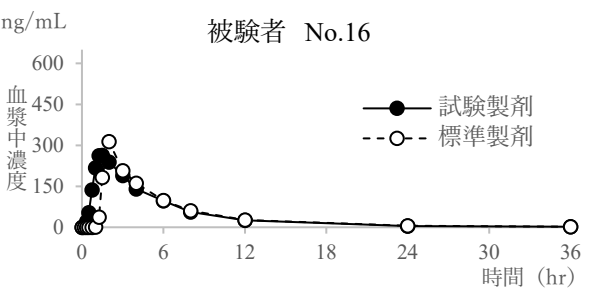
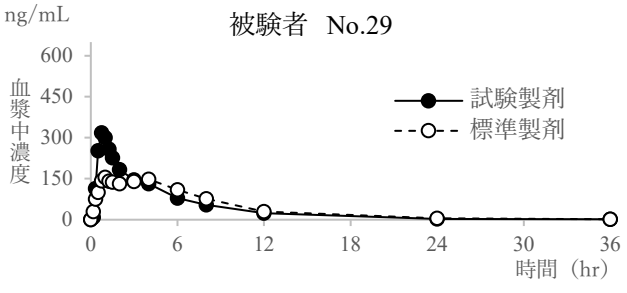
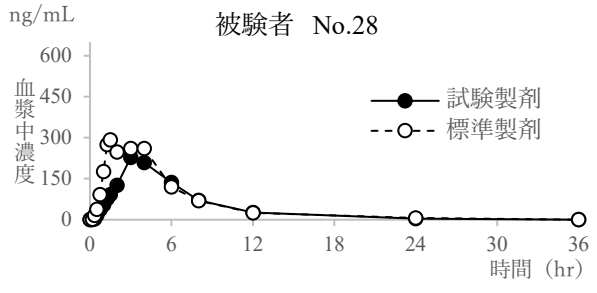
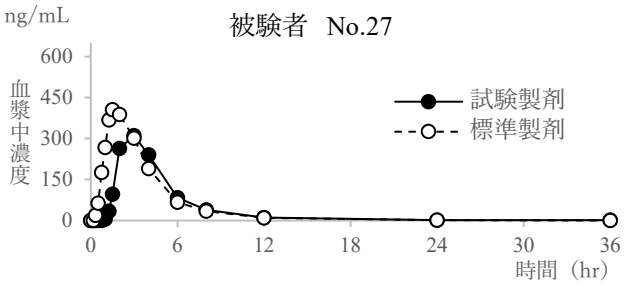
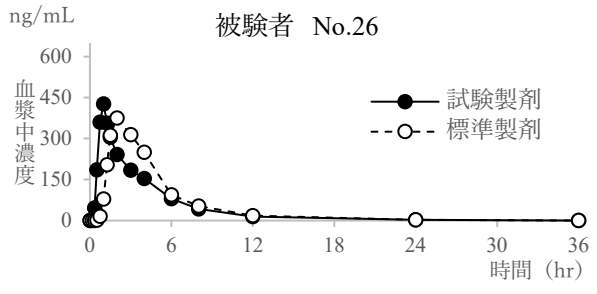
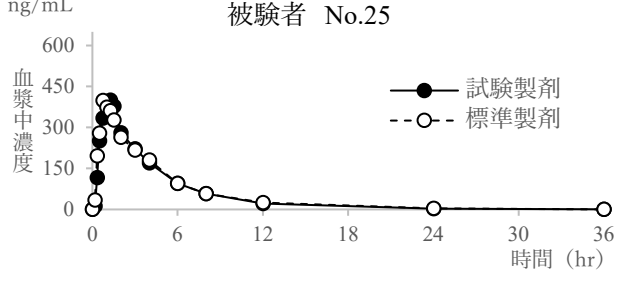
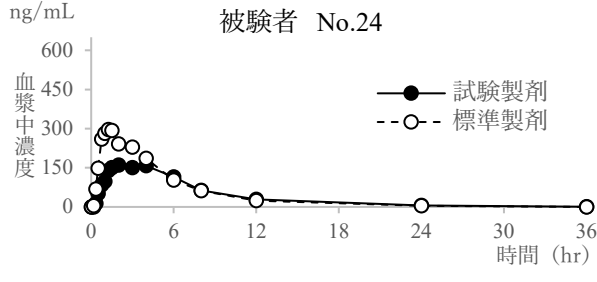
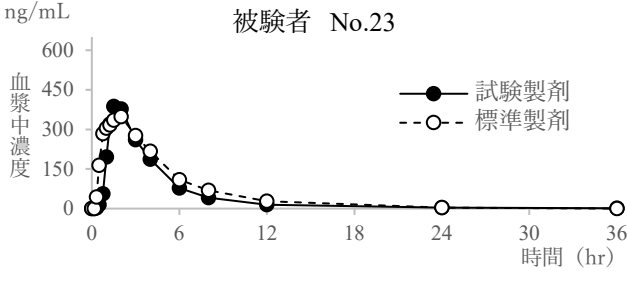
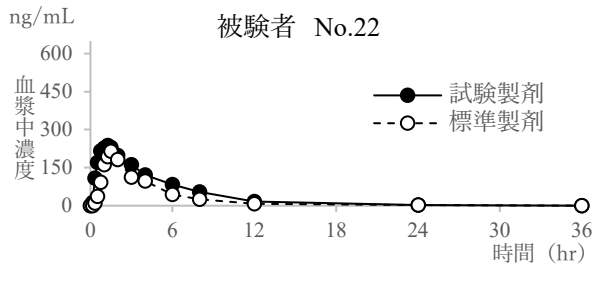
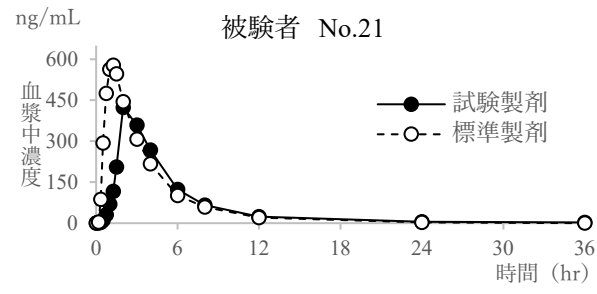
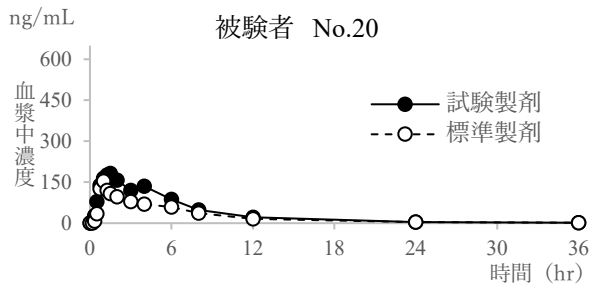


Fig. 3 各被験者における血漿中濃度推移 (標準製剤先行群)





# ビラスチン OD 錠 20mg「TCK」の生物学的同等性試験（水あり投与）

## —バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

### はじめに

ビラスチン OD 錠 20mg「TCK」とビラノア OD 錠 20mgの生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>（以下、「同等性試験ガイドライン」という）に従い、日本人健康成人男子を対象として、絶食時に経口投与し、血漿中のビラスチンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

### I. 試験方法

#### 1. 治験薬

試験製剤としてビラスチン OD 錠 20mg「TCK」（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてビラノア OD 錠 20mg（以下、「標準製剤」という）を用いた。

#### 2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された30名を被験者とした。

#### 3. 試験計画

試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は7日間以上とした。また被験者30名は15名ずつの2群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠健康成人男子に絶食単回経口投与した。

#### 4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

ビラスチンを測定対象として LC/MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界（1.00ng/mL）未満の測定値は「0」として解析した。

#### 5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 $AUC_t$  および  $C_{max}$  を用いた。 $AUC_t$  は台形法により、 $C_{max}$  は血漿中ビラスチン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

$AUC_t$  および  $C_{max}$  の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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であると判定した。

なお、1例の中止・脱落例が発生したため、29例を解析対象とした。

### II. 結果

#### 1. 薬物濃度および薬物動態

薬物動態パラメータについては Table 1 に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に示した。

#### 2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 3 に示した。また、得られた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間を Table 4 に示した。

#### 3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された30例中1例に有害事象が2件認められ、そのうち副作用と判断された有害事象が1件認められた。標準製剤を投与された29例中1例に有害事象が1件認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

### III. 考察

健康成人男子29名を対象とし、ビラスチン OD 錠 20mg「TCK」とビラノア OD 錠 20mg を2剤2期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

$AUC_t$  および  $C_{max}$  の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 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：別紙（令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号）

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

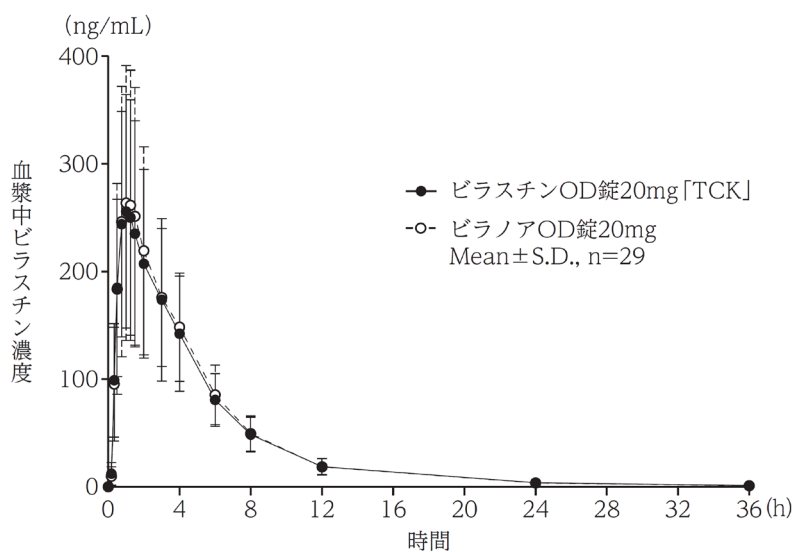


Table 1 ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」と標準製剤の AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> および T<sub>1/2</sub>

薬剤名	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」	1379.31±428.63	268.92±110.03	1.09±0.45	5.06±1.28
標準製剤 (OD 錠、20mg)	1412.71±438.68	280.27±128.33	1.12±0.49	4.73±1.26

(平均値 ± S.D., n=29)

Table 2 ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.17 (hr)	0.33	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	3	4
ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」	平均値	12.05	98.89	184.69	243.88	255.73	249.99	235.01	207.05	173.55	142.16
	± S.D.	10.48	52.69	82.25	104.70	108.37	109.27	104.91	87.73	75.49	53.50
標準製剤 (OD 錠、20mg)	平均値	9.78	95.32	183.60	246.22	263.46	261.30	251.13	219.16	175.76	148.18
	± S.D.	8.88	52.95	97.86	125.55	127.71	125.49	119.81	96.61	64.00	50.21

血漿中濃度 (ng/mL)				
6	8	12	24	36
80.63	48.49	18.72	3.82	1.21
24.52	16.26	7.40	1.58	0.94
85.43	49.32	18.52	3.53	0.93
27.64	16.35	7.73	1.26	0.85

(n=29)

Table 3 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p-値
AUC <sub>t</sub>	群又は持ち越し効果	1	0.007	0.007	0.030	0.863
	被験者	27	6.624	0.245	14.898	0.000**
	製剤	1	0.008	0.008	0.502	0.485
	時期	1	0.000	0.000	0.013	0.911
	残差	27	0.445	0.016		
	合計	57	7.085			
C <sub>max</sub>	群又は持ち越し効果	1	0.002	0.002	0.005	0.947
	被験者	27	10.164	0.376	6.168	0.000**
	製剤	1	0.020	0.020	0.328	0.572
	時期	1	0.000	0.000	0.007	0.935
	残差	27	1.648	0.061		
	合計	57	11.834			

\*\* :  $\alpha=0.05$  で有意差あり      \* :  $\alpha=0.10$  で有意差あり

Table 4 ビラスチン OD 錠 20mg 「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

項目	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
試験製剤と標準製剤の 対数値の平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9219)~log(1.0341)	log(0.8627)~log(1.0762)



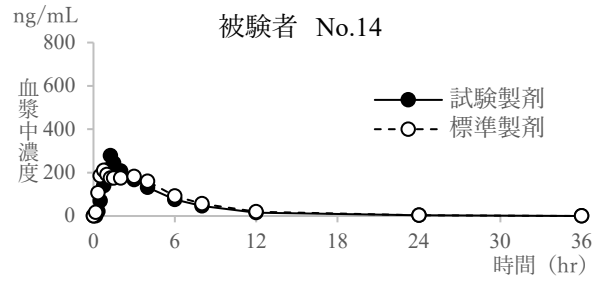
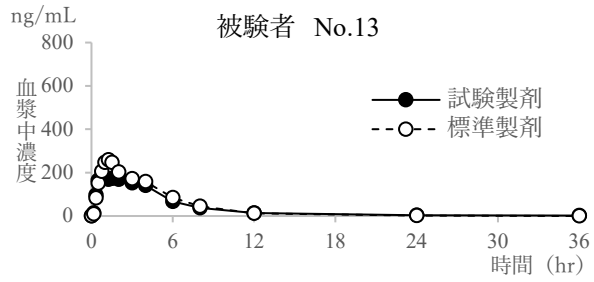
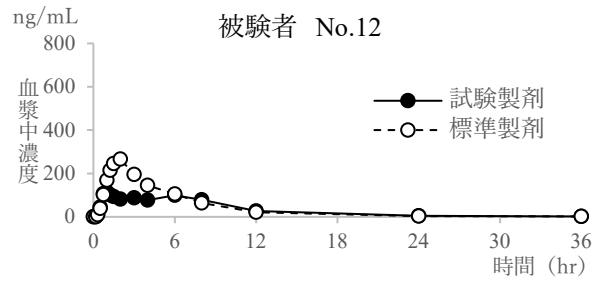
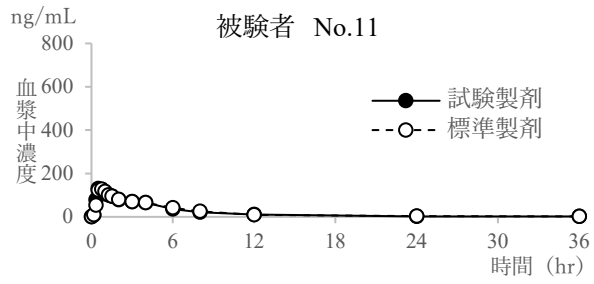


Fig. 3 各被験者における血漿中濃度推移 (標準製剤先行群)

