

原 著

アピラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」の健康成人における生物学的同等性試験

米 納 誠^{1,*}
佐々木 啓 徳²
乾 勝³
高 野 聡 之³

要 旨

ジェネリック医薬品のアピラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」と先発医薬品であるザイティガ[®]錠250mg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。

治験薬投与後36時間までの血漿中アピラテロン濃度を測定し、その血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) 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、両製剤のAUC_t とC_{max} 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」の基準であるlog(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。

本治験において認められた有害事象は、すべて軽度で臨床的に問題がないことが確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、アピラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」は、ザイティガ錠250mgと治療学的に同等であると考えた。

1：医療法人相生会 にしくまもと病院

2：沢井製薬株式会社 開発部

3：日本化薬株式会社 医薬事業部 事業開発本部

*：治験責任医師

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-2-30

日本化薬株式会社 医薬事業本部 事業開発本部 乾 勝, 高野聡之

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Bioequivalence Study of Abiraterone Acetate Tablets 250mg “Sawai”/“NK” in Healthy Volunteers

Makoto Yonou¹, Yoshinori Sasaki², Masaru Inui³ and Toshiyuki Takano³

1 : SOUSEIKAI Nishikumamoto Hospital

2 : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

3 : Business Development Division, Pharmaceuticals Group, Nippon Kayaku Co., Ltd.

Corresponding author :

Yoshinori Sasaki : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

Masaru Inui : Business Development Division, Pharmaceuticals Group, Nippon Kayaku Co., Ltd.

1-1, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005

はじめに

アビラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase (CYP17) 活性を阻害する。*In vitro*において、アビラテロンはヒト副腎皮質由来腫瘍細胞株 (NCI-H295R) におけるテストステロンの合成を阻害する。マウスおよびラットにおいてアビラテロン酢酸エステル (反復腹腔内または経口投与) は血漿中テストステロン濃度を低下させる^{1)~6)}。

わが国では、アビラテロン酢酸エステル製剤としてザイティガ[®]錠250mg (ヤンセンファーマ株式会社) 等が上市されている。本剤の効能または効果は、去勢抵抗性前立腺癌および内分泌療法未治療のハイリスクの予後因子を有する前立腺癌である。

アビラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」は、1錠中にアビラテロン酢酸エステル250mgを含有する製剤で、先発医薬品であるザイティガ錠250mg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開発された前立腺癌治療剤 (CYP17阻害剤) である。アビラテロン酢酸エステル

錠250mg「サワイ」/「NK」とザイティガ錠250mgと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ン」⁷⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。

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、博多クリニック 臨床試験審査委員会 (医療法人相生会 にしくまもと病院より委託) で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2021年11月から2022年3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概要を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、20歳以上45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8週間以内に事前検診を行い、表2に示す選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適切と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・含量
アピラテロン酢酸エステル錠 250mg「サワイ」/「NK」	沢井製薬株式会社, 日本化薬株式会社	フィルム コーティング錠	1錠中, アピラテロン酢酸エステル 250mgを含有
ザイティガ錠250mg	ヤンセンファーマ 株式会社		

表2 選択基準・除外基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ②体重が50kg以上80kg以下の者
- ③BMI「体重(kg)/[身長(m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者(小数点第2位切り捨て)
- ④事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①最高血圧140mmHgまたは最低血圧90mmHg以上の者
- ②臨床検査でカリウムが実施医療機関の基準値下限(3.5mEq/L)から逸脱した者
- ③臨床検査でASTまたはALTが実施医療機関の基準値上限(AST:40U/L, ALT:45U/L)から逸脱した者
- ④臨床検査で総ビリルビンが2.0mg/dL以上の者
- ⑤胸部X線検査において異常所見が認められた者
- ⑥薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑦胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者(虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑧薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑨アルコールあるいは薬物依存者
- ⑩第I期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者(健康食品の臨床試験は第I期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑪第I期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血(献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑫免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑬その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

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110例を1群55例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は28日間以上と

した(表3)。

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、治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし、投与後6時間は絶食とした。

表3 治験デザイン

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
55	ザイティガ錠250mg	28日間以上	アピラテロン酢酸エステル錠 250mg「サワイ」/「NK」
55	アピラテロン酢酸エステル錠 250mg「サワイ」/「NK」		ザイティガ錠250mg

4. 被験者の管理

治験薬投与後前後の一定期間は、治験薬以外の薬剤の使用を原則禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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4）に従い、各観察検査（表5）を実施した。事前検診後の観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。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0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 36時間（合計18時点）の血漿中アピラテロン濃度をLC/MS法で測定した。

アピラテロン酢酸エステルはアピラテロンのプロドラッグであり、生体内で速やかにアピラテロンに加水分解される⁸⁾。予試験⁹⁾の結果、アピラテロン酢酸エステルは多くの採血ポイントで定量下限未満となり、血中濃度は本薬の吸収を反映していないと考えられたため、バイオアベイラビリティの差を検出する測定対象物質には適さないと判断し、本治験では活性代謝物のみを測定することとした。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）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_∞、MRT、kelおよびt_{max}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（イーピーエス株式会社）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⁷⁾」の判定基準に従い、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、胸部X線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（関連ありおよび関連なし）を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

Ⅱ 結果

1. 対象被験者

治験薬の投与を受けた110例を安全性の評価対象とした。有害事象により中止または被験者都合により第Ⅱ期最終薬物動態採血前に脱落した7例を除く103例を薬物動態の評価対象とした。被験者の年齢は20～44歳（平均26.5歳）、身長は158.5～184.4cm（平均170.4cm）、体重は50.0～78.3kg（平均62.4kg）、

表4 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 (身長・BMI)	身体所見 (体重)	血圧・脈拍数	体温	12誘導心電図	臨床検査 (カリウム以外)	臨床検査 (カリウム)	内分泌学的検査	胸部X線検査	PCR検査	食事
同意取得																	
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
入院5日前～入院日まで	-	-														○	
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	○														
	9:30	0.5		○													
	9:45	0.75		○													
	10:00	1		○													
	10:30	1.5		○													
	11:00	2		○													
	11:30	2.5		○													
	12:00	3		○													
	12:30	3.5		○													
	13:00	4		○													
	13:30	4.5		○													
	14:00	5		○													
	15:00	6		○													○
	16:00	7		○													
17:00	8		○														
19:00	-																○
21:00	12		○														

(表つづく)

(表4 治験スケジュール表のつづき)

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 (身長・BMI)	身体所見 (体重)	血圧・脈拍数	体温	12誘導心電図	臨床検査 (カリウム以外)	臨床検査 (カリウム)	内分泌学的検査	胸部X線検査	PCR検査	食事
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	-															○
入院5日目	9:00	72				○			○	○	○		○				○
	13:00	-															○
	19:00	-															○
入院6日目	9:00	96				○											○
	13:00	-															○
	19:00	-															○
入院7日目	9:00	120				○											○
	13:00	-															○
	19:00	-															○
退院日 (入院8日目)	9:00	144				○		○	○	○	○	○	○	○	○		
	-								退 院								

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

BMIは18.5~24.7 (平均21.4) であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中アピラテロン濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。参考パラ

メータであるtmaxおよびkelで製剤間に有意差が認められたものの、その他のパラメータにおいて有意差は認められず、血漿中アピラテロン濃度は製剤間で類似した推移を示した。

3. 生物学的同等性

血漿中アピラテロン濃度より求めたAUC_tお

表5 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)
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, γ -GT, CK, 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, CRP
尿検査 (中間尿とした)	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
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*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
内分泌学的検査	テストステロン, アルドステロン
胸部X線検査	
SARS-CoV-2 PCR検査**	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 入院5日前～入院日までに実施した。

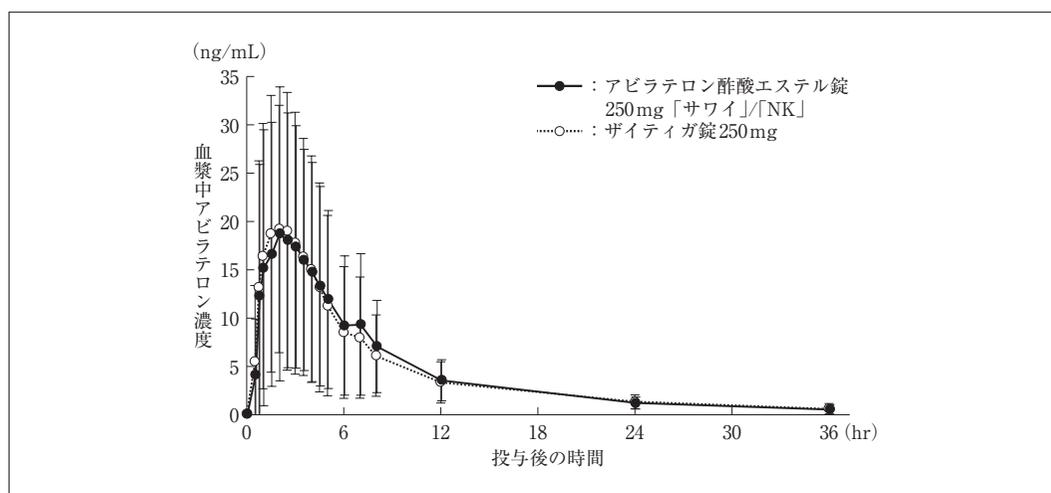


図1 血漿中アビラテロン濃度 (n=103, 平均値±S.D.)

よびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は, $\log(0.91) \sim \log(1.07)$ および $\log(0.85) \sim \log(1.02)$ 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, アビラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サワイ」/

「NK」とザイティガ錠 250mgは, 生物学的に同等であると判定された (表7)。

4. 安全性

本治験で認められた有害事象を表8に示した。安全性解析対象集団110例のうち8例に有 [p.18 (1070) につづく]

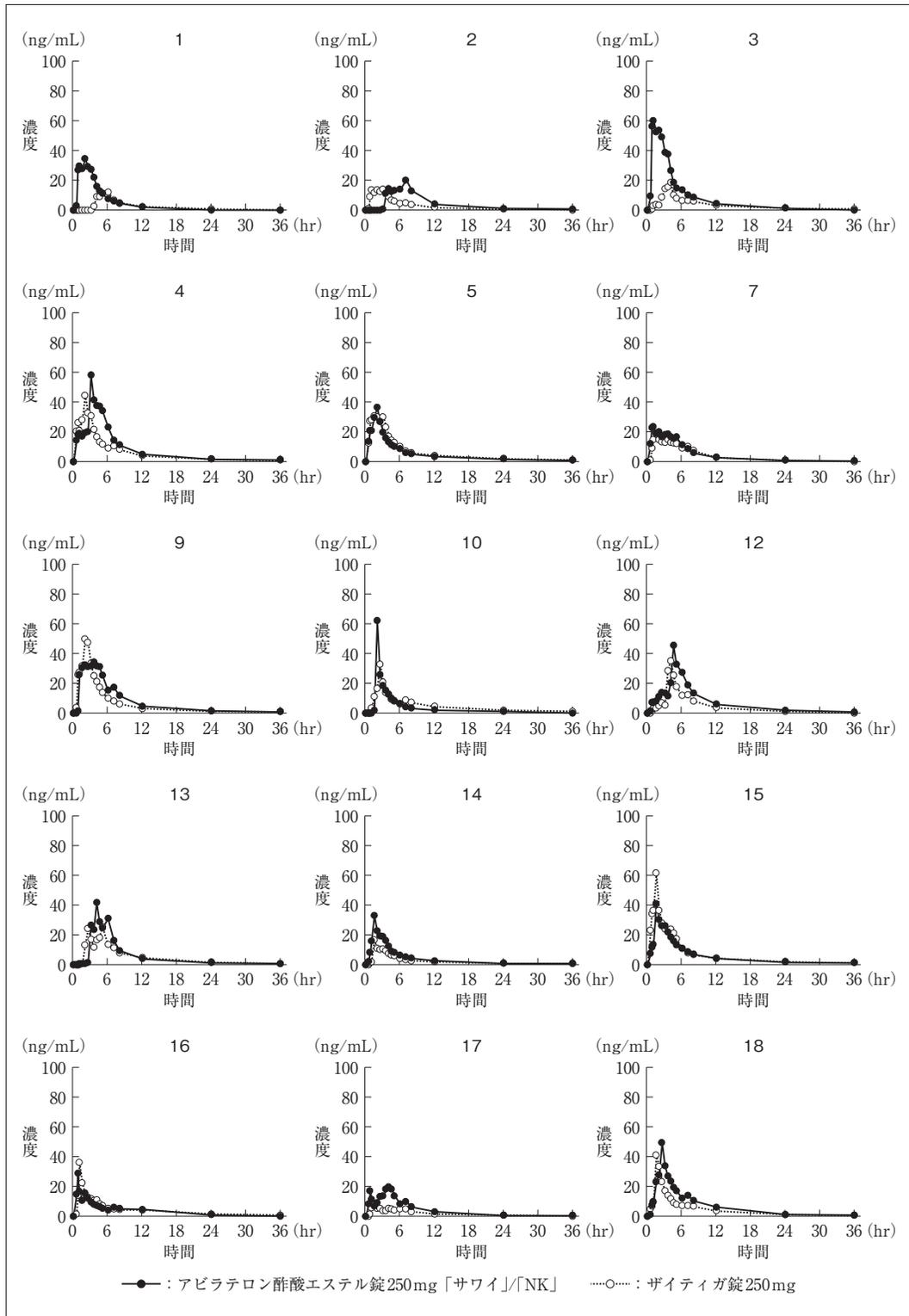


図2 各被験者の血漿中アビラテロン濃度(1)

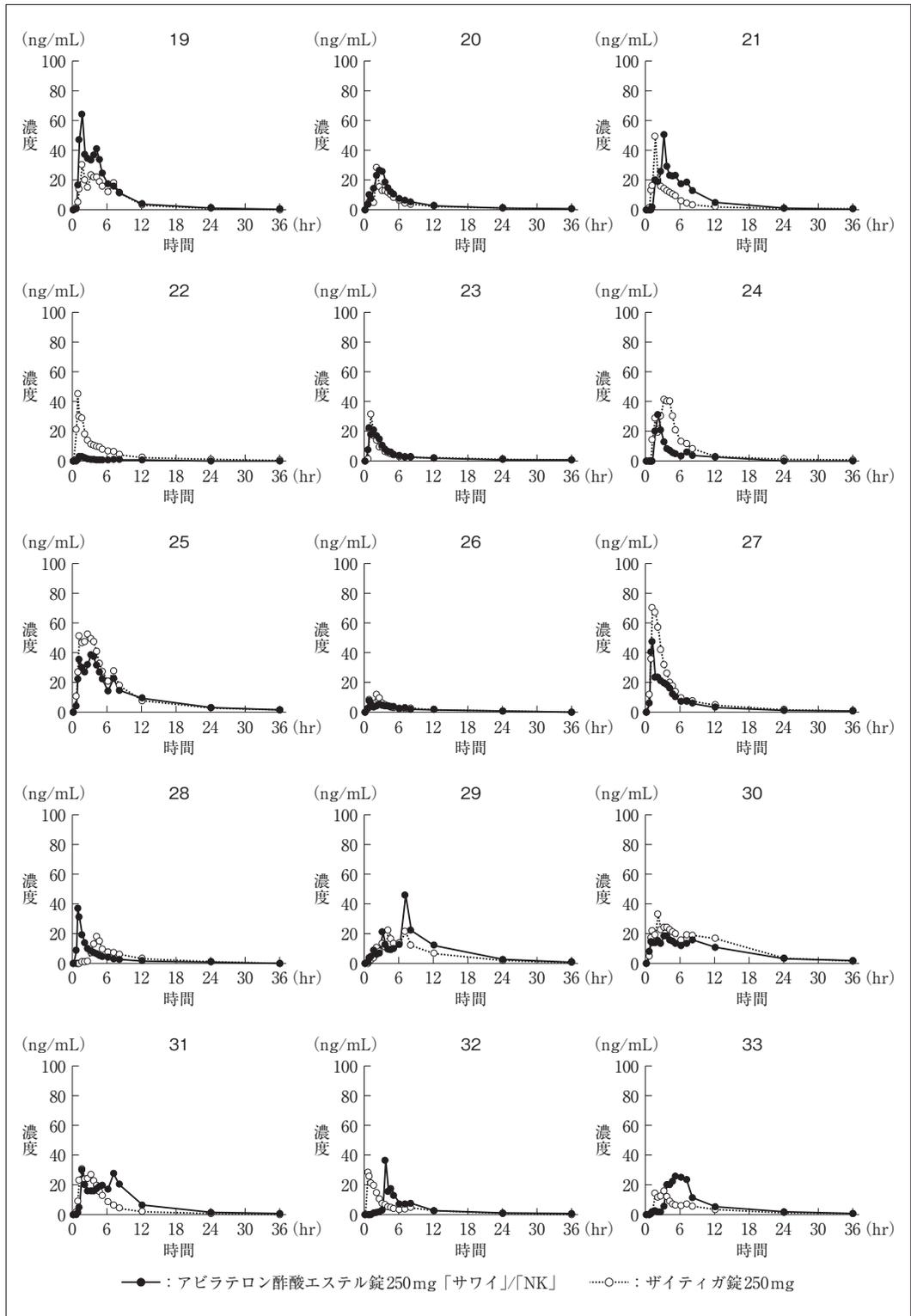


図2 各被験者の血漿中アビラテロン濃度(2)

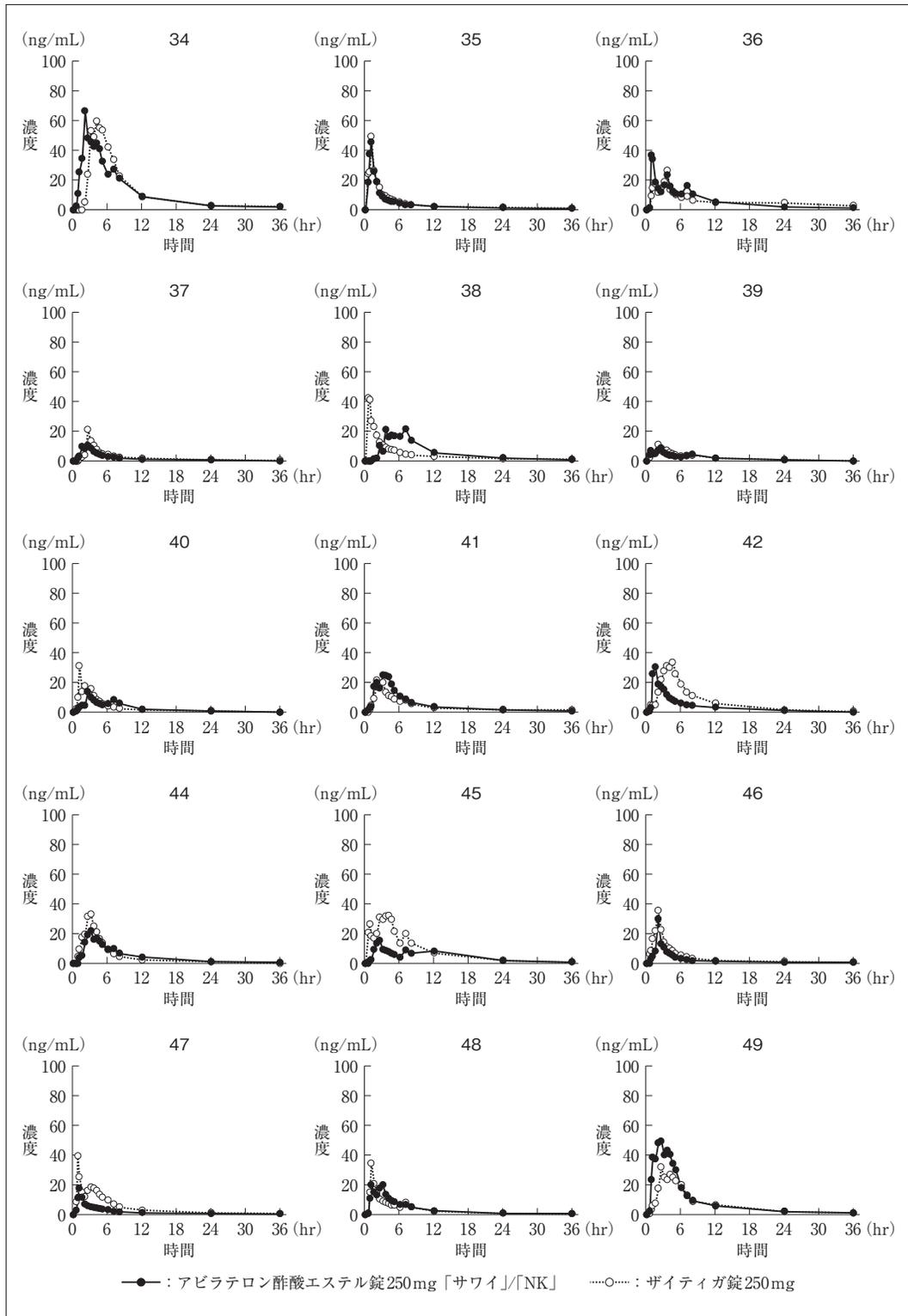


図2 各被験者の血漿中アピラテロン濃度(3)

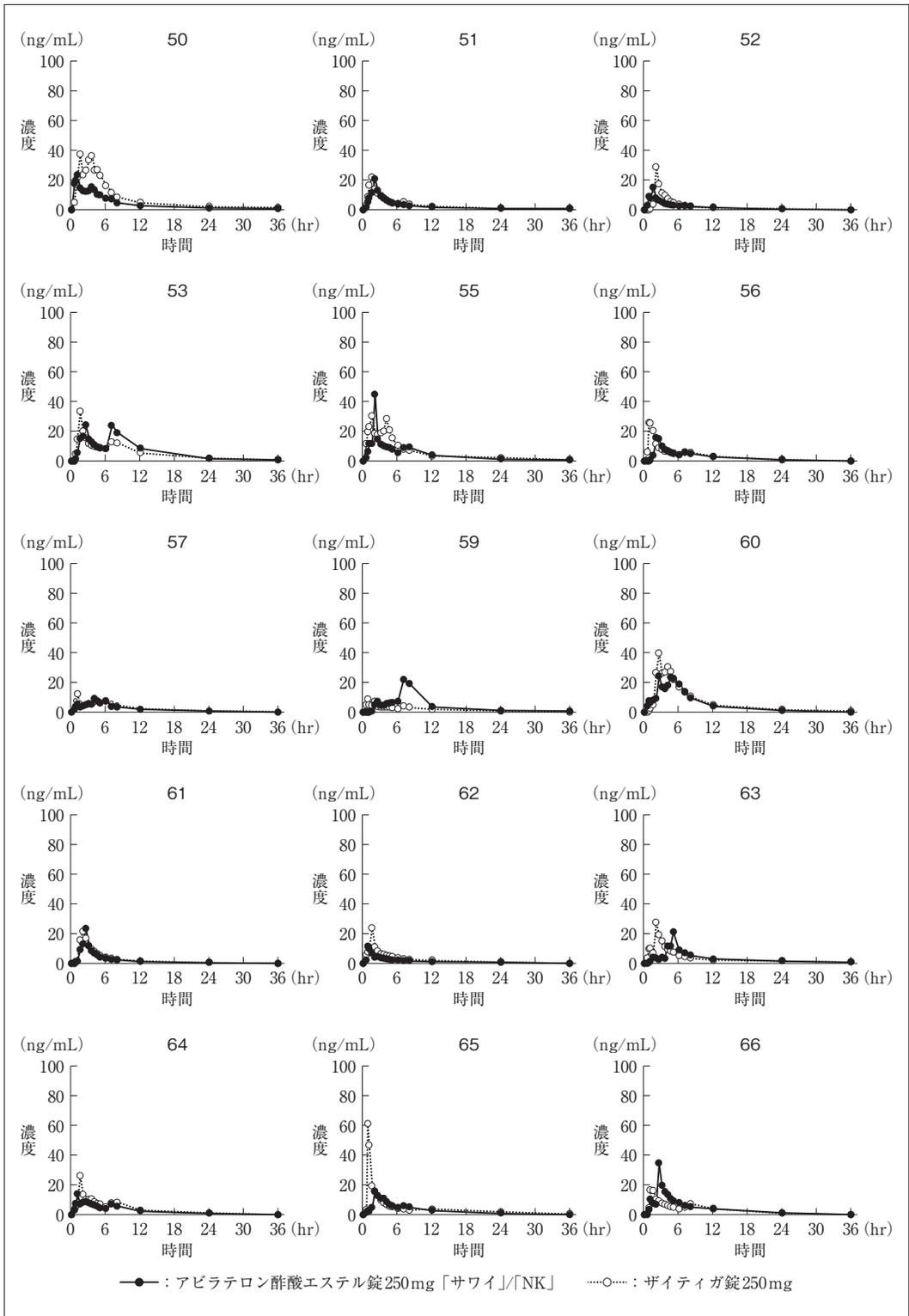


図2 各被験者の血漿中アピラテロン濃度(4)

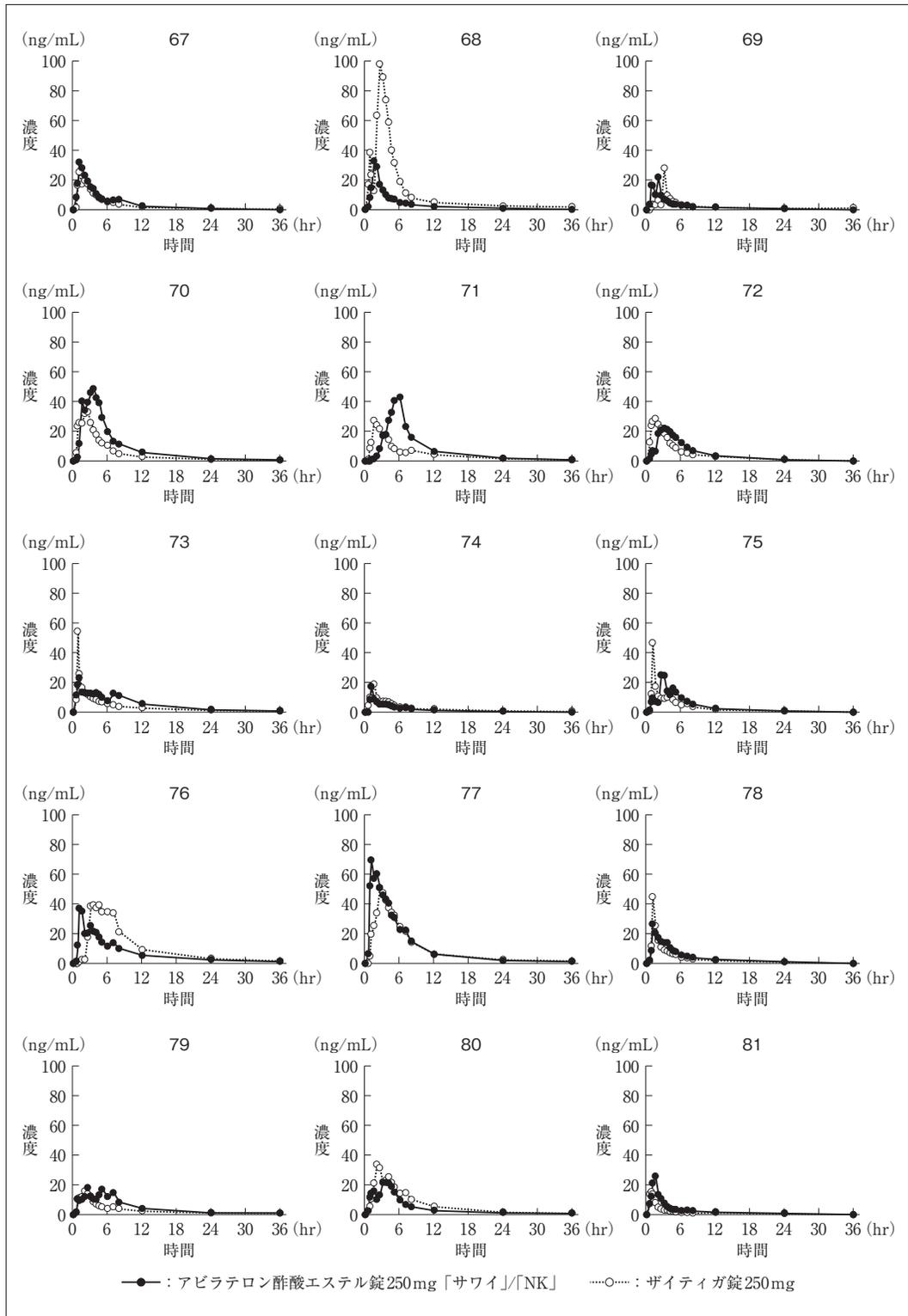


図2 各被験者の血漿中アビラテロン濃度(5)

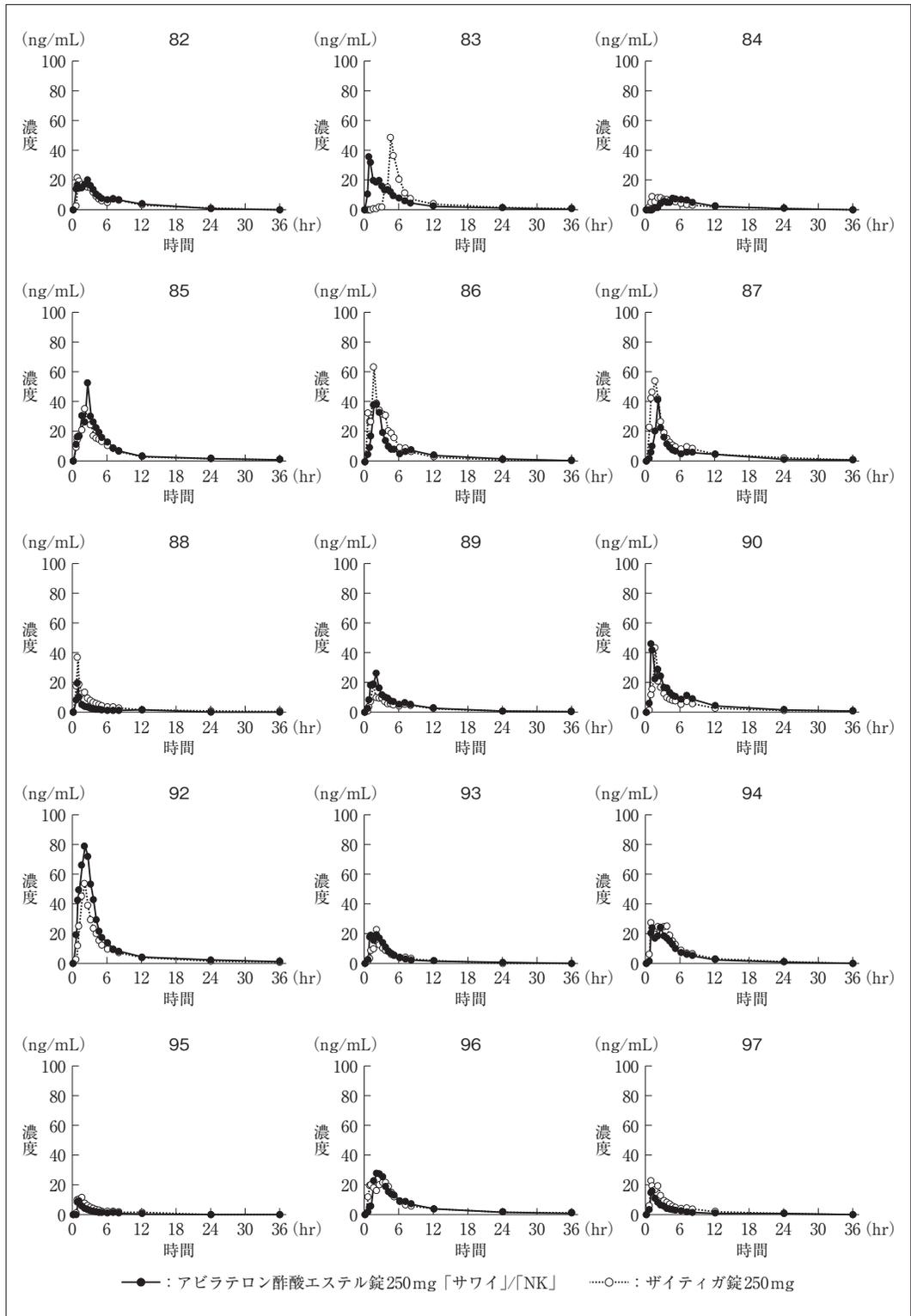


図2 各被験者の血漿中アビラテロン濃度(6)

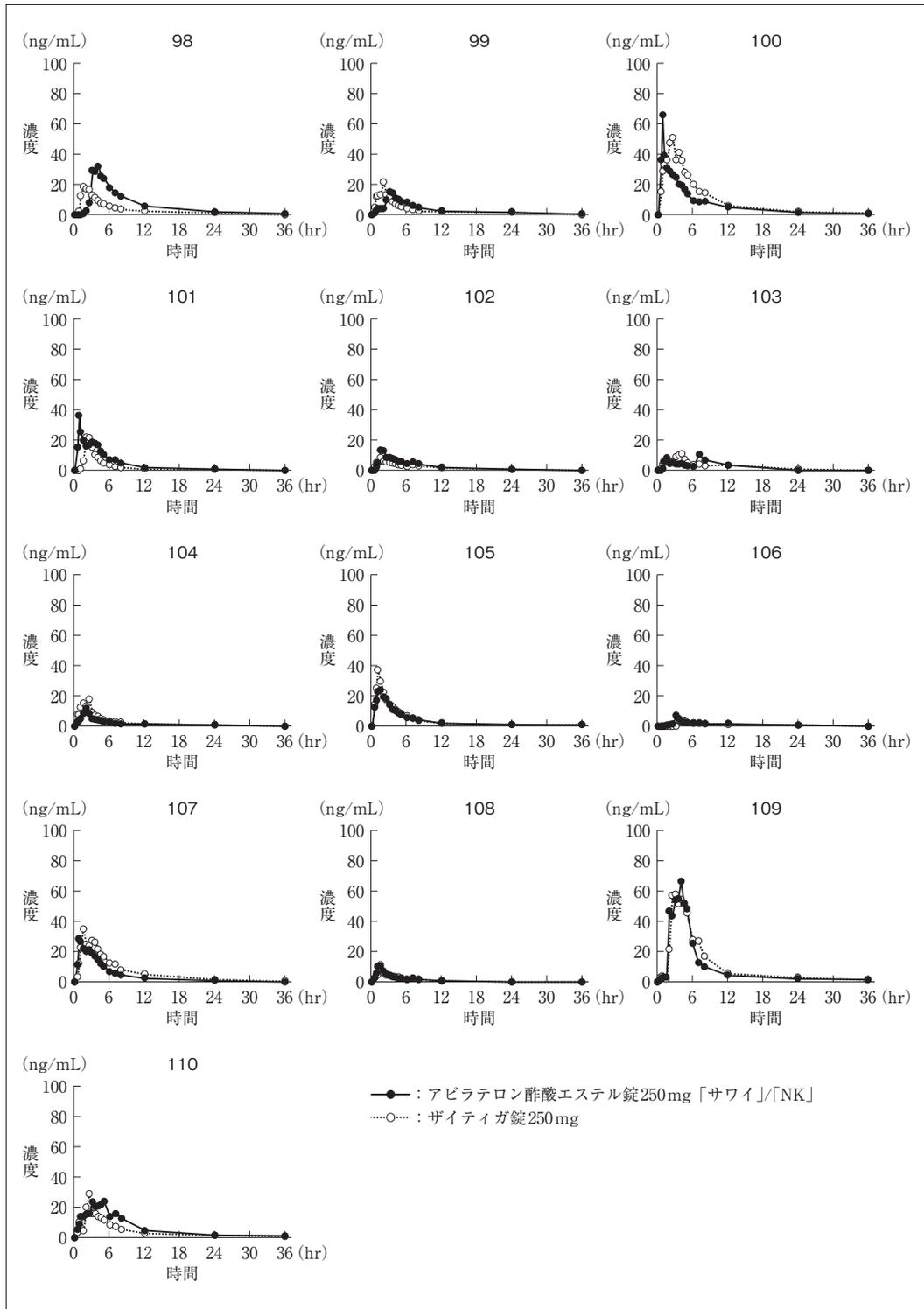


図2 各被験者の血漿中アビラテロン濃度(7)

表6 薬物動態パラメータ (n=103, 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 _∞ (%)
アピラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サワイ」/「NK」*	157.531 ±84.291	167.816 ±87.581	29.771 ±16.022	2.39 ±1.55	0.086 ±0.037	9.23 ±3.31	7.93 ±1.40	94.1 ±4.7
ザイティガ錠250mg	156.235 ±85.274	168.780 ±90.693	31.449 ±15.835	2.01 ±1.12	0.076 ±0.029	10.60 ±4.71	8.06 ±1.40	92.5 ±6.7
分散分析結果**	—	p=0.5972	—	p=0.0304	p=0.0020	—	p=0.3667	—

* : 1例の被験者でAUC_∞, kel, T_{1/2}, AUC_t/AUC_∞が算出不能だったため, 102例の結果から算出した。

** : 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
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.91)~log(1.07)	log(0.85)~log(1.02)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.93)

* : 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
6	筋肉疲労	軽度	ザイティガ錠250mg	回復	関連なし
8	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	ザイティガ錠250mg	回復	関連あり
11	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	ザイティガ錠250mg	回復	関連なし
43	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	アピラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サワイ」/「NK」	回復	関連なし
44	背部痛	軽度	アピラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サワイ」/「NK」	回復	関連なし
46	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	アピラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サワイ」/「NK」	その他*	関連あり
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	アピラテロン酢酸エステル錠 250mg 「サワイ」/「NK」	回復	関連あり
47	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	ザイティガ錠250mg	回復	関連あり
91	COVID-19	軽度	ザイティガ錠250mg	回復	関連なし

* : 第Ⅱ期投与10日後の追跡検査でも基準値を逸脱していたが, 回復傾向にあり, 他に自他覚所見が認められないことから, 治験責任医師により被験者の安全に問題はないと判断された。

害事象が発現した。有害事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (5例5件)、筋肉疲労、背部痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、COVID-19 (各1例1件) であり、いずれも軽度であった。〔被験者番号46〕のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、回復が確認された。〔被験者番号46〕は第Ⅱ期投与10日後の追跡検査でも基準値を逸脱していたが、回復傾向にあり、他に自他覚所見が認められないことから、治験責任医師により被験者の安全に問題はないと判断され、治験を終了した。いずれの有害事象も臨床的に問題がないことが確認された。〔被験者番号6〕に認められた筋肉疲労、〔被験者番号11〕と〔被験者番号43〕に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、〔被験者番号44〕に認められた背部痛、〔被験者番号91〕に認められたCOVID-19は、治験薬との関連性は関連なしと判断された。それ以外の有害事象は治験薬との関連性は関連ありと判断された。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

Ⅲ 考察および結論

ジェネリック医薬品のアピラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」について、先発医薬品であるザイティガ錠250mg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。

その結果、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析では、t_{max}およびkelで有意差が認められた。t_{max}について、両製剤の平均値の差は0.38時間(約23分)と僅かな差であり、本製剤は作用発現時間の差が臨床的有用性に影響を与えない製剤であること、kelについては検出力が非常に高かった

($1-\beta=0.9968$) ために、僅かな差が有意な差として検出されたものと考えられることから、いずれの有意差も両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えた。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、アピラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」とザイティガ錠250mgは生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象はすべて軽度で臨床的に問題がないことが確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、アピラテロン酢酸エステル錠250mg「サワイ」/「NK」とザイティガ錠250mg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た。

利益相反

本治験に関する費用は沢井製薬株式会社および日本化薬株式会社が負担した。

参 考 文 献

- 1) Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel Steroidal Inhibitors of Human Cytochrome P450_{17 α} (17 α -Hydroxylase-C_{17,20}-lyase) : Potential Agents for the Treatment of Prostatic Cancer. *J Med Chem.* 1995 ; 38 : 2463-2471.
- 2) Haidar S, Ehmer PB, Barassin S, et al. Effects of novel 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase (P450 17, CYP 17) inhibitors on androgen biosynthesis in vitro and in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 ; 84 : 555-562.
- 3) ヤンセンファーマ株式会社. 細胞内ステロイド合成阻害作用 (ザイティガ錠 : 2014年7月4日承認, 申請資料概要2.6.2.1.1.1)
- 4) Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450_{17 α} (17 α -hydroxylase/C_{17,20}

- lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994 ; **50** : 267-273.
- 5) Duc I, Bonnet P, Duranti V, et al. In vitro and in vivo models for the evaluation of potent inhibitors of male rat 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 ; **84** : 537-542.
- 6) ヤンセンファーマ株式会社. ザイティガ錠 添付文書, 2023年10月改訂 (第4版).
- 7) 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日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審査0319第1号にて一部改正)]
- 8) ヤンセンファーマ株式会社. ザイティガ錠 250mg 申請資料概要 (2.6.1 緒言)
- 9) 沢井製薬株式会社. 社内資料, 生物学的同等性試験 予試験. 2022.

(受理日: 2025年9月19日)