

臨床的同等性評価とその医薬品開発への応用に関する研究

Evaluation of Clinical Equivalence and Its Application to New Drug  
Development

平成 28 年度

論文博士申請者

塩見真理 (Shiomi, Mari)

指導教員

高橋晴美

## 目次

緒言 .....	1
第1章 治療効果を指標とした臨床的同等性の評価法及び統計的問題点の 検討 .....	5
第1節 試験デザインの評価 .....	5
1.1 目的 .....	5
1.2 方法 .....	6
1.3 結果 .....	7
1.4 考察 .....	18
第2節 比率を対象にした検定の問題点の検討 .....	23
2.1 目的 .....	23
2.2 方法 .....	23
2.3 結果 .....	29
2.4 考察 .....	38
小括 .....	41
第2章 日本人における抗HIV薬配合錠の血中濃度を効果の指標とした生 物学的同等性評価 .....	42
第1節 生物学的同等性試験 .....	47
1.1 目的 .....	47
1.2 方法 .....	47

1.3 結果 .....	54
1.4 考察 .....	60
小括 .....	62
第3章 日本人における抗HIV薬配合錠の軽食及び普通食摂取時の薬物動態の評価 .....	63
第1節 食事の影響を検討するための臨床試験 .....	65
1.1 目的 .....	65
1.2 方法 .....	65
1.3 結果 .....	70
1.4 考察 .....	78
小括 .....	80
本研究の総括 .....	81
謝辞 .....	82
参考文献 .....	83

## Figure 一覧

Fig. 1 投与量と効果の関係にみられる変動の二重構造 .....	2
Fig. 2 対応のない2群比較における有意差検出率、平均検出力と個体間 変動の関係 .....	29
Fig. 3 同一被験者内比較における測定値の差 (a) または比率 (b) の有 意差検出率、平均検出力と個体内変動の関係 .....	31
Fig. 4 個体内相関を考慮した同一被験者内比較における有意差検出率 .....	33
Fig. 5 同一被験者内比較における比率の対数値の有意差検出率、平均検 出力と個体内変動の関係 .....	34
Fig. 6 観測値の差 (a)、比率 (b) および比率の対数値 (c) における平均 値の度数分布 .....	35
Fig. 7 観測値の差 (a)、比率 (b) および比率の対数値 (c) におけるt値の 確率密度分布 .....	37
Fig. 8 血中エルビテグラビル濃度とHIVウイルス量の関係 .....	46
Fig. 9 クロスオーバー試験デザイン .....	49
Fig. 10 単一錠剤レジメン群及び複数錠剤レジメン群におけるエルビテ グラビル (A) 及びコビシスタット (B) の平均血漿中濃度推移 .....	55
Fig. 11 エルビテグラビル (A) 及びコビシスタット (B) の薬物動態パ ラメータにおける投与製剤の影響 .....	58
Fig. 12 エルビテグラビル (EVG) の薬物動態に対する食事摂取の影響 .....	63
Fig. 13 3群3期のクロスオーバーデザイン .....	67
Fig. 14 普通食 (Treatment A)、空腹時投与時 (Treatment B) 及び脂質 含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment C) におけるエルビテ	

グラビルの平均血漿中濃度推移 .....	71
Fig. 15 普通食 (Treatment A)、空腹時投与時 (Treatment B) 及び脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment C) におけるコビススタットの平均血漿中濃度推移 .....	73
Fig. 16 普通食 (Treatment A)、脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment B) 及び空腹時投与時 (Treatment C) におけるエムトリシタビンの平均血漿中濃度推移 .....	74
Fig. 17 普通食 (Treatment A)、脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment B) 及び空腹時投与時 (Treatment C) におけるテノホビルの平均血漿中濃度推移 .....	76

## Table 一覧

Table 1	観察研究によって先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果 を比較した論文概要 .....	9
Table 2	介入研究により先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果 を比較した論文概要 .....	13
Table 3	報告症例数と必要症例数の比較 .....	17
Table 4	エルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータ	56
Table 5	エルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態パラメータの 両レジメンでの比較 .....	59
Table 6	エルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態に対する普通 食および脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取の影響 .....	72
Table 7	エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態に対する普通食お よび脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取の影響 .....	75

## 緒言

新規薬物療法が、既承認の有効成分を同一量含み、同一の投与経路及び用法・用量で投与されるものの製剤特性が異なる場合、当該療法が既存の治療と代替可能であることを示すには、既承認の治療法と臨床的な同等性を確認する必要がある。一方で効率的かつ倫理的な医薬品開発を行うためには、目的に応じた必要最小限の臨床試験がなされるべきである。

全身適用薬物の場合、薬物投与の効果発現は、作用発現部位中薬物濃度と関連する。この作用発現部位中の薬物濃度は、定常状態時の血中薬物濃度と平衡にあるため、この場合、血中濃度が効果の指標と成り得る。同一の有効成分を同一の用法・用量で投与する製剤特性を評価するのであれば、血中薬物濃度の類似性を確認することで臨床的同等性が評価できる。これが生物学的同等性の概念であり<sup>1)</sup>、ジェネリック医薬品の評価法として汎用されている。

投与量と治療効果との関係には、一般的に患者間で大きな変動が認められる。薬物が投与されてから効果を発現するまでには、大きく分けて投与量-血中濃度との関係で表現される薬物動態 (pharmacokinetics、 PK) の過程と、作用発現上のいわゆる薬力学 (pharmacodynamics、 PD) である血中濃度と効果の関係の2つの過程を経る。効果の変動は、このPKとPDの二重構造になっており (Fig.1)、効果の変動には、PKとPDの変動が含まれるため、相対的に血中濃度の変動より大きいことが予想される。

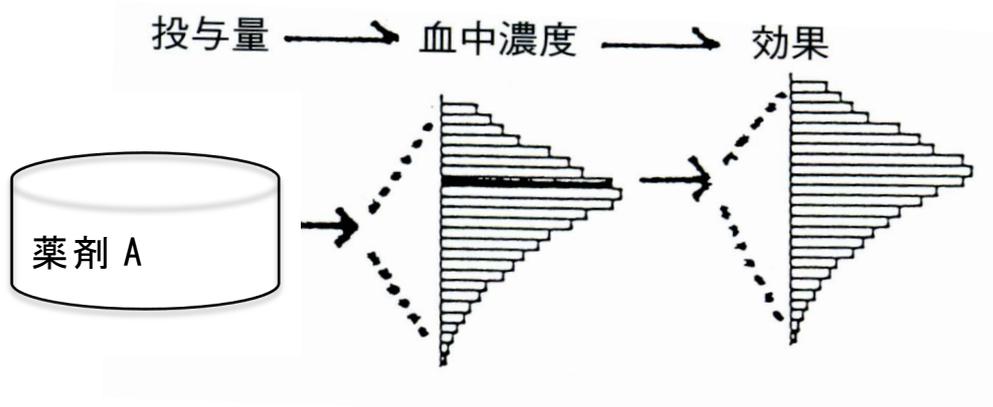


Fig. 1 投与量と効果の関係にみられる変動の二重構造<sup>2)</sup>

その上、結果として引き起こされる臨床上的効果、作用は多岐にわたり、発現の強度、発現の頻度も異なる。それらをすべてモニターし、先発医薬品とジェネリック医薬品間の差異を統計的に『同等』と評価することは非常に困難である。個体間変動が非常に大きい効果や、作用によっては発現頻度が非常に少ないものの差異を臨床試験で検出するためには、相当数の患者を対象にする必要があり、実施可能性及び倫理面からも問題が生じる。一方、臨床上的効果・作用の唯一の源となっている作用発現部位中薬物濃度あるいは血中薬物濃度の時間推移は一元的に把握が可能であり、しかも、変動性が相対的に小さいことから、両医薬品を投与後に得られた薬物濃度の時間推移が類似していることに関する統計的評価は、少人数データによっても容易である。これらの特徴から、例えば、先発医薬品とジェネリック医薬品間の臨床上的同等性を実証する試験法としては、生物学的同等性試験が第一選択となっている。生物学的同等性試験においては、比較のための指標として臨床発現するマーカーを用いてはいないが、血中濃度と効果の関係が明確である場合には、臨床上的同等性を積極的に科学的に実証するための試験となっている。ただし、全身適用でない医薬品で、作用発現部位中薬物濃度あるいはその代替体液中薬物濃度が測定出来ない場

合には、臨床上の効果・作用のマーカーを用いた薬理作用または治療効果に関する比較試験が行われる。

つまり、全身適用薬物において製剤の同等性を評価する際、臨床的な効果を指標にとると PK の個体間/個体内変動に PD の個体間/個体内変動が加算される。変動の大きな指標に基づいて製剤の相違を検出するため、多くの被験者が必要になり、評価が難しくなることが考えられる。血中濃度と効果とで関連が認められる場合、血中濃度を指標として生物学的同等性試験を実施すれば、製剤の差異は、PK の個体間/個体内変動のみを考慮すればよいため、より検出感度は向上すると考えられる。

海外でも臨床上の有効性・安全性の同等性を実証する方法は多くの場合、生物学的同等性によって行われる。しかも、先発医薬品とジェネリック医薬品の同等性を臨床上の効果で比較したメタ解析が実施された結果、臨床効果に有意な差は認められないとの報告がなされており<sup>3)</sup>、生物学的同等性が確認されていれば、臨床上の同等性が保証される。このように、ジェネリック医薬品の製造販売承認を受けるための試験は、殆どの場合、作用発現部位中の薬物濃度と平衡関係にある血中薬物濃度の時間推移を比較対象とする生物学的同等性試験によって行われている。

しかし医薬品における臨床上の同等性は、効果・作用を対象にした比較試験でのみ評価されるべきという観点から、薬物血中濃度でなく臨床効果の指標マーカーを対象とした臨床試験が実施されている場合もある。更に生物学的同等試験により効果が同等であることが保証されているはずのジェネリック医薬品と先発医薬品で、効果に相違が認められた報告<sup>4-10)</sup>がなされ、それらを理由に血中濃度で比較する問題点が指摘されている。

これらの背景より、第一部では、治療効果のマーカーを比較項目とし、臨床的同等性を検討している論文を対象に、臨床試験デザインや統計手法

を評価し、治療効果を指標に用いる課題を明らかにした。次に第二部では、第一部で明らかにした知見を踏まえ、新規に開発した抗 HIV 治療薬の PK/PD を考慮し、臨床効果の同等性を評価するバイオマーカーとして血中濃度を選択し、臨床試験のデザイン及び適切な統計手法に基づく評価法を構築した。更に第三部では、当該医薬品で懸念される食事の影響に注目し、食事摂取時の同等性を血中濃度にて評価した。

## 第1章 治療効果を指標とした臨床的同等性の評価法及び統計的問題点の検討

ジェネリック医薬品は、先発品と同一の有効成分を同一量含み、同一の投与経路から同一の用法・用量で投与される医薬品である<sup>1)</sup>。全身適用のジェネリック医薬品は、先発医薬品と血中濃度が類似していることを確認する生物学的同等性試験を実施することで、臨床上、先発医薬品と代替可能である医薬品として位置づけられている。しかし先発医薬品と代替可能であるはずのジェネリック医薬品の効果に先発品と相違があるとの報告が一部でなされている<sup>4-10)</sup>。製剤の差異に起因する効果を評価する場合、PKの変動にPDの変動が加算された効果を指標にすると、製剤の差異以外の誤差が大きくなるため、この誤差を排除するために試験デザイン等に特別な配慮が必要である。そこでジェネリック医薬品を例に、我が国において効果を指標として同等性を評価するために実施した臨床試験を文献調査し、問題点を明らかにした。

### 第1節 試験デザインの評価<sup>11)</sup>

#### 1.1 目的

我が国において公表されている臨床試験を対象に、治療効果を指標にして先発医薬品とジェネリック医薬品について、比較を実施している試験を系統的にレビューし、ジェネリック医薬品を対象とする臨床比較試験の課題を明らかにすることを目的とした。

## 1.2 方法

医学中央雑誌（1983年から2016年）を対象に、ジェネリック医薬品および後発医薬品の統制語を検索語とし、系統的に論文検索を行った。論文を研究主題により分類し、臨床効果に関する論文を抽出した。

論文で公表された結果の評価研究は、一般にPubMedを用いた海外の論文の検索も行うが、本研究ではあえて行わなかった。それは、海外では既にメタ解析でジェネリック医薬品の臨床効果は先発医薬品と有意な差は認められないことが報告されていることから<sup>3)</sup>、我が国において実施され、かつ公表されている臨床試験に特化することで、我が国におけるジェネリック医薬品を対象とする臨床比較試験の課題を明らかにすることを目的としたためである。さらに論文評価の際、審査制度を有した論文誌に掲載された論文であることも条件とされるが、これもあえて採用しなかった。それはジェネリック医薬品の臨床効果が先発医薬品に比して劣るとし、しかも、その結果が頻繁に引用される論文をも対象として検討したいと考えたためである。

### 1.2.1 試験デザインの評価

有効性を検討した論文について、実施されている試験デザイン、試験期間、被験薬、対照薬、ブラインド（盲検）の有無等を調査し、評価した。

### 1.2.2 必要症例数の妥当性

試験計画の妥当性を検証するために、比較項目の20%の差を有意な差として検出するのに必要となる症例数を算出し、評価する論文の中で検討されている実際の症例数と比較した。症例数算出に使用した式<sup>12)</sup>を以下に示す。

$$N = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times SD^2}{\Delta^2}$$

ここで、 $\Delta$ は有意な差異として検出したい差を示し、先発医薬品の比較項目の平均値の20%に設定し、 $\alpha$ (第一種の過誤)は有意水準として5%、 $1-\beta$ (検出力)は0.8の条件を設定した。 $Z_{\alpha/2}$ は $\alpha/2 = 0.025$ に対応する標準正規偏位、 $Z_{\beta}$ は $\beta$ に対する標準正規偏位、 $SD$ は標準偏差(個体間変動)として論文中の値を用いた。尚、多くの試験は並行群比較ではなく、同一被験者内の比較試験となっていた。しかし、同一被験者内における差の値の変動値が報告されていなかった。また、一部の研究では、同様に同一被験者内の比較試験であり、しかも、同一被験者内における差の値の変更直前値に対する比率(変化率)で統計検定を行っていたが、この比率の値の変動値も示されていなかった。そのため、すべて、並行群比較の仮定のもとに、上式を用い必要被験者数を算出した。

### 1.3 結果

検索語より、医学中央雑誌(1983年から2016年)から抽出した論文532報中、臨床効果・作用に関する論文は43報<sup>4-10,13-48)</sup>であった。

#### 1.3.1 試験デザインの評価

臨床効果に関する論文43報<sup>4-7,10-48)</sup>中で、ジェネリック医薬品のみを投与し、その効果・安全性を検討した報告は4報<sup>13-16)</sup>、先発品とジェネリック医薬品の安全性を比較した報告は2報<sup>17,18)</sup>、効果または副作用の症例報告は8報<sup>4,19-25)</sup>であった。

効果を指標として先発医薬品及びジェネリック医薬品の比較を実施した論文は29報<sup>5-9,26-48)</sup>が該当した。このうち観察研究は22報<sup>5-8,26-48)</sup>であっ

た。論文の概要をTable 1に示す。先発品とジェネリック医薬品の臨床効果を同一被験者内比較で検討している報告は20報<sup>5-8,26-32,34-39,41)</sup>、先発品とジェネリック医薬品それぞれでカルテ調査を行って比較した報告は2報<sup>33,40)</sup>であった。一方介入研究は、29報中7報<sup>42-48)</sup>が該当した (Table 2)。並行群で2群比較した報告は4報<sup>42,44,45,48)</sup>、クロスオーバー試験を実施して比較した報告3報<sup>43,46,47)</sup>であった。

観察研究に基づく報告では、試験に用いられたジェネリック医薬品の医薬品名が記載されていない論文が5報<sup>5-7,26,27)</sup>であった。介入研究では、すべての医薬品名が記載されていた。また試験に用いられた製剤のロット番号は全試験で、記載されていなかった。

すべての試験において、用いられた製剤の含量、不純物などの化学的特性、崩壊性、溶出性などの製剤学特性がそれぞれの規格基準に合致していることの確認の記述は認められなかった。また、すべての試験でブラインドの設定がなされていなかった。

観察研究において、試験プロトコルに主要評価項目が明記されていた研究は2試験<sup>5,28)</sup>のみであり、他の研究では評価項目中に有意差が認められた場合の、その臨床的意義の軽重に関する事前の規定はなされていなかった。例数設計が実施されている試験はボグリボース<sup>28)</sup>の報告のみであった。

**Table 1-a 観察研究によって先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果を比較した論文概要**

論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
5) 古庄ら, <i>臨床と研究</i> , <b>80</b> , 179-184 (2003)	グリチル リチン	先発品を 6 ヶ月以上服用 している C 型慢性肝炎患 者	静脈 内投 与	同一被験者内比較;有意差を認めた ALTは変更前, 3 ヶ月後で比較。変 動率のみ群間比較	設 定 せ ず	変動率 先発群; 36 変更群; 48	設定せず	ALT
6) 平野, <i>Prog. Med.</i> , <b>25</b> , 2415-2417 (2005)	プラバス タチン	先発品を 3 ヶ月以上服用 している高脂血症患者	経口	同一被験者内比較;GE切り替え前と 1-3 ヶ月後の血清脂質値, 変化率で 比較	設 定 せ ず	30	設定せず	TC, TG
7) 一森ら, <i>Ther. Res.</i> , <b>27</b> , 2271-2274 (2006)	プラバス タチン	先発品を 3 ヶ月以上服用 している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較; GE切り替え前 3-4 ヶ月後の血清脂質値, 変化率で 比較	設 定 せ ず	23	設定せず	TC, TG LDL-C
26) 松本ら, <i>公立甲賀病 院紀要</i> , <b>8</b> , 27-32 (2005)	プラバス タチン	先発品を 4 週間継続服用 している糖尿病患者	経口	同一被験者内比較;GE切り替え前と 4 週間後の血清脂質値比較	設 定 せ ず	14	設定せず	なし
27) 国領ら, <i>医療薬学</i> , <b>32</b> , 912-916 (2006)	プラバス タチン	先発品を 12 週間継続服用 している 2 型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較;GE切り替え前と 12 週間後の血清脂質値比較	設 定 せ ず	27	設定せず	なし
28) 貴田岡ら, <i>薬理と治 療</i> , <b>34</b> , 499-510 (2006)	ボグリボ ース	先発品を 8 週間以上服用 している 2 型糖尿病患者	経口	同一被験者内比較; GE切り替え前, 8 週間後の血糖値, グリコアルブミ ン, HbA1c	設 定 せ ず	55	検出力 80%, 50 例に設定	なし
8) 福島ら, <i>新田塚医療 福祉センター雑誌</i> , <b>3</b> , 17-19 (2006)	メトトレ キサート	先発品を 1 年以上服用し ているリウマチ患者	経口	同一被験者内比較; GE切り替え前, 1, 3, 6 ヶ月後の臨床検査値	設 定 せ ず	102	設定せず	CRP*, ESR**

\*C 反応性タンパク, \*\*赤血球沈降速度

**Table 1-b 観察研究によって先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果を比較した論文概要**

論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
<sup>29)</sup> 小林ら, <i>薬学雑誌</i> , <b>127</b> , 2045-2050 (2007)	塩酸マニ ジピン	カルスロット錠からマニジ ップ錠に切り替えが行われ た本態性高血圧患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え前後の 血圧と心拍数	設定せ ず	14	設定せず	なし
<sup>30)</sup> 石田ら, <i>医療薬学</i> , <b>33</b> , 967-971 (2007)	塩酸メト ホルミン	メルビンからメデットへ切 り替え前後 3 ヶ月で服用薬 剤の変化がなかった患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え前 3 ヶ 月、切り替え時、切り替え後 3 ヶ月 及び 6 ヶ月後のHbA1c, TC及びHDL	設定せ ず	52	設定せず	なし
<sup>31)</sup> 田辺ら, <i>医療薬学</i> , <b>34</b> , 347-354 (2008)	プラバス タチン	メバロチンを 3 ヶ月以上継 続して処方された後メバン を 3 ヶ月以上継続して処方 された患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え前 3 ヶ 月から、切り替え後 6 ヶ月間の 1 ヶ 月ごとの血清脂質	設定せ ず	293	設定せず	なし
<sup>9)</sup> 丹羽ら, <i>ICU と CCU</i> , <b>33</b> , 575-579 (2009)	メシル酸 ナファモ スタット	注射用フサンまたは注射用 ナオタミンを用いて持続血 液濾過透析を行った患者	静脈 内投 与	カルテ調査及び同一被験者内比 較; 各投与群の持続血液濾過透析の 回路内閉塞時間	設定せ ず	先発群; 30, GE 群; 30 同一被験者 比較; 7	設定せず	先発の 方が延 長
<sup>32)</sup> 澤田ら, <i>Ther. Res.</i> , <b>30</b> , 791-797 (2009)	アムロジ ピン	ノルバスク錠を 2 ヶ月以上 服用している本態性高血圧 患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え時前 1 ヶ月、切り替え時、切り替え後 1 ヶ 月及び 2 ヶ月の診察室血圧、家庭血 圧、脈拍	設定せ ず	34	設定せず	なし
<sup>33)</sup> 相宮ら, <i>医療薬学</i> , <b>36</b> , 469-475 (2010)	スルバク タムナト リウム/ア ンピシリ ンナトリ ウム	11 ヶ月間に先発または GE 薬 の注射用スルバクタムナト リウム/アンピシリンナトリ ウムを投与され肺炎、急性気 管支炎、急性細気管支炎患者	静脈 内投 与	投与群別のカルテ調査; 投与前、投 与終了時の体温、白血球数、CRP	設定せ ず	先発群; 120 GE 群; 109	設定せず	なし

**Table 1-c 観察研究によって先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果を比較した論文概要**

論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
34) 宮崎, <i>Prog. Med.</i> , <b>29</b> , 1313-1316 (2011)	アムロジピン	アムロジピンを服用し、血圧が安定している 30 歳以上の高血圧患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え時、切り替え 1 ヶ月後の診察室血圧、家庭血圧、脈拍	設定せず	108	設定せず	なし
35) 鈴木ら, <i>医療薬学</i> , <b>37</b> , 449-455 (2011)	プラバス タチン	メバロチン錠を 1 ヶ月以上服用後、マイバスタチン錠に切り替えた患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え時、切り替え 1 ヶ月後の血清脂質	設定せず	1,026	設定せず	なし
36) 青柳ら, <i>Ther. Res.</i> , <b>33</b> , 103-108 (2012)	アミオダロン	アンカロン錠をアミオダロン速崩錠 50mg 「TE」に切り替えた心室頻脈/心室細動、低心機能もしくは肥大型心筋症を有する心房細動患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え時、切り替え 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後の自覚症状、心拍数、QTc及びアミオダロン血中濃度	設定せず	18	設定せず	なし
37) 林ら, <i>Prog. Med.</i> , <b>32</b> , 1313-1316 (2012)	アムロジピン, ベニジピン	アムロジン OD 錠 5mg 1 錠を 6 ヶ月以上服用後アムロジピン錠 2.5mg 「タナベ」 2 錠への切り替え、またはコニール錠を 6 ヶ月以上服用後、ベニジピン塩酸塩 4mg 「タナベ」へ切り替えた本態性高血圧患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え 1 ヶ月前と切り替え時、切り替え 1 ヶ月後及び 2 ヶ月後の診察室血圧	設定せず	アムロジピン; 32 ベニジピン; 49	設定せず	なし

**Table 1-d 観察研究によって先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果を比較した論文概要**

論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
38) 福原ら, <i>臨床薬理</i> , <b>43</b> , 387-392 (2012)	ニフェジピン	アダラート CR からニフェジピン CR「サワイ」に切り替えた透析治療中の患者	経口	同一被験者内比較;	設定せず	77	設定せず	なし
10) 鈴村ら, <i>Prog. Med.</i> , <b>33</b> , 1825-1827 (2013)	アトルバスタチン	リピトール錠を 12 ヶ月以上服用している脂質異常症患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え前 6 ヶ月毎に 2 回、切り替え後 1~4 ヶ月間で 1 ヶ月以上空けて 2 回測定し平均し血清脂質値比較	設定せず	46	設定せず	LDL-C が GE 薬で減少
39) 大久保ら, <i>ジェネリック研究</i> , <b>7</b> , 116-123 (2013)	アトルバスタチン	リピトール錠を 2 ヶ月以上服用した後アトルバスタチン「EE」へ変更した脂質異常症患者	経口	同一被験者内比較; 切り替え時と切り替え後 1~4 ヶ月間の血清脂質値比較	設定せず	380	設定せず	なし
40) 今井ら, <i>日本病院薬剤師会雑誌</i> , <b>52</b> , 409-413 (2016)	セフェピム塩酸塩水和物	マキシピームまたはセフェピム塩酸塩静注用 1g「サンド」を投与された血液内科の入院患者	静脈内投与	投与群別のカルテ調査; 体温、感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善	設定せず	先発群; 62 GE 群; 40	設定せず	なし
41) 安土ら, <i>医薬品情報学</i> , <b>17</b> , 199-204 (2016)	グリメピリド	アマリール錠を 2 ヶ月以上服用した後グリメピリド錠「タナベ」へ変更した患者	経口	同一被験者内比較; GE 初回投与時、投与 2 か月以降の HbA1c	設定せず	1,404	設定せず	なし

**Table 2 介入研究により先発品とジェネリック医薬品 (GE) の臨床効果を比較した論文概要**

論文名	治療薬	対象患者	投与	試験デザイン	盲検化	例数	例数設計	有意差
42) 長谷川ら, <i>アレルギー・免疫</i> , <b>13</b> , 882-894 (2006)	プロピオン酸フルチカゾン	スギ花粉症患者	鼻腔内噴霧	並行群間比較; 投与から 2 週間の平均鼻状態合計スコアを群間比較	設定せず	先発群; 58 GE 群; 61	設定せず	なし
43) 斎藤ら, <i>臨床と研究</i> , <b>85</b> , 626-632 (2008)	シンバスタチン	リポオファジンを 2 ヶ月以上服用している高脂血症または家族性高コレステロール血症患者	経口	2 群 2 期クロスオーバー; 投与開始前及び投与後 16 週間まで 4 週間毎に 1 回血清脂質を比較	設定せず	27	設定せず	なし
44) 安東ら, <i>Pharma. Medica.</i> , <b>26</b> , 95-103 (2008)	アムロジピン	ノルバスク錠を 1 ヶ月以上服用している本態性高血圧患者	経口	並行群間比較試験; 投与後 4 週間毎に診察室血圧と脈拍を比較	設定せず	先発群; 32 GE 群; 32	設定せず	なし
45) 河原, <i>医学と薬学</i> , <b>62</b> , 571-581 (2009)	アムロジピン	アムロジピンを少なくとも半年以上服用し、治療効果が安定している本態性高血圧患者	経口	並行群間比較試験; 投与後 4 週間毎に診察室血圧と脈拍を比較	設定せず	先発群; 30 GE 群; 30	設定せず	なし
46) 陶ら, <i>診療と新薬</i> , <b>46</b> , 864-872 (2009)	アカルボース	日本人健常成人男性	経口	2 群 2 期クロスオーバー; グルコース負荷試験	設定せず	15	設定せず	なし
47) 福嶋ら, <i>Prog. Med.</i> , <b>28</b> , 125-131 (2010)	ラベプラゾール	ヘリコバクター・ピロリ陰性の日本人健常成人男性	経口	2 群 2 期クロスオーバー; 胃内 pH, pH3 holding time, pH4 holding time	設定せず	8	設定せず	なし
48) 樋口ら, <i>医学と薬学</i> , <b>68</b> , 827-841 (2012)	アトルバスタチン	リビトール錠で 12 週間以上治療を受け、LDL-C が 140mg/dL 以下の脂質異常症患者	経口	並行群間比較試験; 投与前と投与 12 週時の血清脂質を比較	設定せず	先発群; 49 GE 群; 47	設定せず	なし

29 報中 20 報<sup>5-8,26-32,34-39,41)</sup>で、予め一定期間先発品を投与した患者を対象にジェネリック医薬品に休薬期間を置くことなく変更し、ジェネリック医薬品の投与直前およびある一定期間継続的に投与した後での比較項目値を同一被験者内比較で行っていた。グリチルリチン製剤<sup>5)</sup>の比較研究では先発品を投与された患者を先発医薬品の投与を継続した群とジェネリック医薬品に変更した群の 2 群に分け、それぞれの群内での変化を検討する方法をとっていた。介入研究で、試験開始から被験者を 2 群に分け、並行群間比較を実施しているのは、プロピオン酸フルチカゾン<sup>42)</sup>、シンバスタチン<sup>42)</sup>、アムロジピン<sup>44),45)</sup> 及びアトルバスタチン<sup>48)</sup>の 4 報であった。またクロスオーバー試験によって効果が評価されていたのは、シンバスタチン<sup>43)</sup>、アカルボース<sup>46)</sup>及びラベプラゾール<sup>37)</sup>の 3 報であった。ここで休薬期間が設定されていたのはアカルボース<sup>46)</sup>及びラベプラゾール<sup>37)</sup>の 2 報であった。

先発医薬品と比較し、ジェネリック医薬品の効果のマーカーに有意差が認められると報告されていたのは 6 報<sup>5-10)</sup>で、すべて観察研究によって検討されていた。また報告された論文のうちプラバスタチンに関するもの<sup>6,7,26,27)</sup>について、血清脂質の変化とその変動および検討症例数が報告された 4 報でほぼ同様であるにもかかわらず、統計解析の上の結果に相違が認められ、有意差ありが 2 報<sup>6,7)</sup>、有意差なしが 2 報<sup>26,27)</sup>であった。介入研究で検討された報告は、いずれの結果も先発医薬品とジェネリック医薬品とで効果に有意差は認められていなかった。

### 1.3.2 必要症例数の妥当性

Table 1-a に示した試験について、それぞれの評価項目について、先発医薬品が示した項目の平均値に対しジェネリック医薬品が 20%の差異を示した時に  $\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta \geq 0.8$  の条件で、その差異を有意な差として統計上検出するために必要な被験者数を算出した (Table 3)。 $\Delta$  値を生物学的同等性試験では 20%と規定しているが、一般に、臨床上の効果や作用あるいはその代替マーカーは更に大きな差異であっても臨床上は同等として許容されている。今回の検討では、生物学的同等性試験基準に準拠して検討を行った。

多くの試験は並行群比較ではなく、同一被験者内の比較試験となっていた。しかし、個体内での差の変動値あるいは個体内での差の比率の変動値が報告されていなかったことより、すべて、並行群比較を仮定して上式を用いて、必要被験者数を算出した。そのため、算出した必要被験者数は過大に見積もっている可能性がある。

ボグリボース<sup>28)</sup>の試験は、十分な症例数で試験されていたが、それ以外の報告症例数は、必要症例数を下回っていた。ボグリボースの場合、20%以上の差異を有意差ありと検出するのに十分な被験者数で試験され、その結果、平均値が 20%以内であり、しかも、有意な差が検出されなかったことより、両試験は、試験されたジェネリック医薬品が先発医薬品と同等であることを積極的に示す結果となっていた。

一方、プラバスタチン<sup>6,7,26,27)</sup>の研究では、20%の差を有意な差として検出するために必要な症例数は用いられておらず、実際の試験の検出力は 0.1-0.4 であった。平均値の差異は 20%以内であった。そのため、有意な差が認められなかった論文<sup>26,27)</sup>においては、統計的結果のみから積極的に同等と主張することは出来ない結果となっていた。それらの中で、有意な差

異が統計上検出されたとする論文が2報<sup>6,7)</sup>あった。平野ら<sup>6)</sup>、および一森ら<sup>7)</sup>の報告では測定値の平均値の差は20%以内であり、しかも、必要被験者数より少ない被験者で試験が行われていたにも拘わらず、脂質値の変化率には統計上は有意な差が認められていた。

検討した試験のうち、ジェネリック医薬品への変更により、平均値が20%以上の変化が認められたものは、グリチルリチン製剤<sup>5)</sup>の場合のみであった。グリチルリチン製剤の場合、試験は必要被験例数60名より少ない48名で行われていたが、先発医薬品からジェネリック医薬品へ切り替えた被験者において切り替える前後のALT値に20%以上の大きな変化が認められており、そのため、有意な差が認められたと考えられる。ただし、先発医薬品をそのまま継続投与された群と先発医薬品からジェネリック医薬品へ切り替えた群の平行した試験が行われているにもかかわらず、両群間での比較は行われていなかった。

またメトトレキサート<sup>8)</sup>については、変動性を示したグラフは掲載されているもののそれが標準偏差か標準誤差かの記載がなかったため、必要被験者数は算出できず、以後、検討の対象には入れなかった。

**Table 3** 報告症例数と必要症例数の比較

	論文名	治療薬	評価項目	報告症例数	投与前の 平均値	投与後の 平均値	標準偏差	平均値の 20%の差	検出力	必要症例 数
5)	古庄ら, 臨牀と研究, <b>80</b> , 179-184 (2003)	グリチル	ALT	先発品継続 ; 36	61.1	59.9	25	12.2	0.533	67
		リチン	(IU/L)	GE へ切り替え ; 48	64.7	109.9	25	12.9	0.706	60
6)	平野, Prog. Med., <b>25</b> , 2415-2417 (2005)	プラバス タチン	TG (mg/dL)	30	137	158	78	27.4	0.267	128
7)	一森ら, Ther. Res., <b>27</b> , 2271-2274 (2006)	プラバス タチン	TG (mg/dL)	23	129	151	51.7	25.8	0.380	64
26)	松本ら, 公立甲賀病 院紀要, <b>8</b> , 27-32 (2005)	プラバス タチン	TG (mg/dL)	14	150	168	109	30.0	0.105	206
27)	国領ら, 医療薬学, <b>32</b> , 912-916 (2006)	プラバス タチン	TG (mg/dL)	27	139	153	77.9	27.8	0.250	124
28)	貴田岡ら, 薬理と治 療, <b>34</b> , 499-510 (2006)	ボグリボ ース	食後 2 時 間血糖値	55	224.6	224.6	48.1	44.9	0.998	19
8)	福島ら, 新田塚医療 福祉センター雑誌, <b>3</b> , 17-19 (2006)	メトトレ キサート	CRP (mg/dL)	102	0.5	0.8	記載 無し	0.1	算出 できず	算出 できず

## 1.4 考察

本研究は、我が国で実施され公開されているジェネリック医薬品を対象とし、その効果を検討した論文について評価した。

試験に用いられた先発医薬品、ジェネリック医薬品の銘柄名が記載されている論文は 24 報<sup>14-16,26-46</sup>、先発医薬品名のみが明らかにされているのは 5 報<sup>4,6,7,12,13</sup>)であった。ジェネリック医薬品全般に関わるテーマで研究がなされている場合には、検討対象とされた医薬品が全体を表す特性であること、即ち、選択理由が明らかにされれば、場合によっては、検討に用いた医薬品銘柄名を伏せても研究目的に合致し、論文の価値は低下しないと考えられる。しかし、今回検討した論文では、すべて、ジェネリック医薬品のうちのある特定医薬品の臨床効果を検討しており、しかも、銘柄名を伏せても一般性が主張できるという論拠が示されていない。その点では、ジェネリック医薬品の個別を対象とした研究に留まるものと考えられる。それにもかかわらず、医薬品の銘柄名が伏せられていること、しかし、結論としては、ジェネリック医薬品全般に広げるような言及がなされているなど、実際になされた研究内容と考察に大きな乖離が認められる論文となっていた。

先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床効果、作用の指標の測定値の変動には、検討したい製剤間の違いによって引き起こされる臨床効果、作用の違い以外に、測定値の個体間変動と個体内変動が含まれる。これらは、臨床効果、作用の製剤間の差異を評価目的とするときには、製剤間の差異の検出を妨げるバックグラウンドの変動（誤差）となる。比較の際、可能な限り製剤要因のみの比較になるように、試験計画と評価方法を工夫する必要がある。この誤差を可能な限り小さくすることが、信頼性が高く、精度のよい評価を行うために必要となる。

有効性・安全性を比較する際の臨床試験デザインは大きく分けて2種類ある。被験薬剤と対照薬剤を異なる患者に投与し、それぞれの患者群間比較を行う並行群試験と、同一患者に時期を変えて被験薬剤および対照薬剤を投与し、個体内比較を基礎に置くクロスオーバー試験である。一般に個体内変動は個体内変動より大きい場合が多く、そのため、後者のように同一被験者に比較する両薬剤を投与する方法の方が、前者のように異なる被験者に一方の薬剤を投与する方法に比べバックグラウンドの変動は小さくなる。同一被験者数での比較を基礎に置く後者の方法の差の検出力は前者に比べ大きくなる。そのため、後者と同等の検出力をもとに比較するためには、前者の方法では被験者数を多くすることが一般には必要となる。

並行群比較では、両薬剤が異なる被験者に投与されるため、臨床効果に影響を与える可能性のある薬剤以外の要因を、それぞれの薬剤を投与される被験者の配置において可能な限り偏りのないようにしておくこと（ランダム化）が必須となる。しかし、クロスオーバー試験では同一被験者が両薬剤を服用するのでそのような配慮が特に強調される必要はない。

クロスオーバー試験では、両薬剤を同一被験者に投与時期を変えて投与する。投与の時期が異なることによって効果、作用の発現に影響を受ける可能性が他方ではある。また、観測が長期間にわたる場合には、病態の進行の可能性もある。そこで、被験者に先発医薬品とジェネリック医薬品のどちらを先に服用させるかはランダムに割り付け、結果として同一時期には先発医薬品とジェネリック医薬品が投与される被験者数はバランスよく均等に割り付けられていることが必要条件となる。しかし、投与する順序によって効果、作用の発現に影響を受ける（順序効果、持ち越し効果）場合にはクロスオーバー試験は組めない。一方、並行に同時に試験が行われる場合には、時期、季節、病態の進行などの影響は、同一時期に試験が行

われれば、結果として、これらの因子については同一条件で比較試験は行われることになることから、目的とする評価に対しバックグラウンドの誤差や測定値の偏りを発生させることはない。海外でのメタ解析<sup>3)</sup>に採用された臨床試験はすべて、被験者をランダムに2群に割り付け後、並行群比較する試験デザインで実施されていた。

医薬品の臨床上の効果、作用に関しては患者および観測者に対するプラセボ効果があることが示されている<sup>49)</sup>。そのため、ダブルブラインドでの試験が必要とされている。一般臨床の条件で、先発医薬品からジェネリック医薬品に切り替えた症例を評価の対象にする研究が多いが、この場合、当然、ブラインド下の試験とはなっていない。検討したすべての臨床試験で、ブラインドの条件は取られていなかった。しかし、臨床において用いられている先発医薬品とジェネリック医薬品をブラインド下で投与することは困難である。

我が国において行われたジェネリック医薬品と先発医薬品の臨床上の有効性の比較研究の多くがレトロスペクティブ、つまり観察研究によって行われているため、先発医薬品で治療を受けていた患者を対象にジェネリック医薬品に変更する直前とジェネリック医薬品を投与後での指標項目の比較を行っている。ジェネリック医薬品を投与している期間中の評価項目の変化はすべてジェネリック医薬品が原因となっているとする論理が採用されていた。しかし、この試験方法では、一見、クロスオーバー試験に見えるが、クロスオーバー試験にとって重要な並行での標準製剤に対する試験がなされておらず、そのため、時期効果、病態進行効果など製剤因子以外の因子による効果が、製剤効果と分離できない方法となっている。仮に有意な差が検出されても、その理由を特定することが難しい試験のレイアウトである。

生物学的な同等性を確認することで、同等性を保証しているはずの先発医薬品とジェネリック医薬品の効果に相違が認められたと報告している論文は 6 報<sup>5-10)</sup>であり、すべて観察研究による結果であった。臨床的に明らかかな非同等性を示したグリチルリチン製剤<sup>5)</sup>では、比較された先発医薬品とジェネリック医薬品間で有効活性成分の含量が異なっていたことが明らかとなっている。ジェネリック医薬品の品質管理の不十分さが原因ではなく、混合物であるグリチルリチンの含量規格の設定の変更が先発医薬品とジェネリック医薬品を含めすべての医薬品を対象に一斉に行われず、新しい規格の先発医薬品と古い規格のジェネリック医薬品を比較したことによる一時的な問題であったことが明らかにされている。臨床試験を行う際に含量の測定が行われておれば、この結論が裏付けられたと考えられる。またメシル酸ナファモスタット<sup>9)</sup>では、主薬ではなく添加物の相違が原因であると考えられた。メトトレキサート<sup>8)</sup>及びアトルバスタチン<sup>10)</sup>に関しては、効果のマーカーの変動はいずれも 1.2 倍以内の変動であった。個体間変動の比較的小さな効果のマーカーに対し、やや多くの症例数に基づいて検討したことによって検出された差異と考えられた。

ここでプラバスタチンの効果を検討した報告<sup>6,7,26,27)</sup>は、4 報が該当した。いずれも高脂血症患者または糖尿病患者と同様な背景を有する患者を対象に試験が実施されていた。試験計画においていずれの試験も例数設計がなされておらず、しかも、統計的な差を検出するには不十分な症例数で実施されていた。また、変動性を表す情報を明記していない報告も認められた。そのため、有意な差異が認められなくても、「臨床上的同等性」を積極的に示す研究結果とはなっていなかった。但し、各研究は同一被験者内での指標項目の変化を評価対象としているが、同一被験者内の差の変動性に関する情報が記載されていないため、異なる被験者による 2 群比較を仮定して

必要被験者数は算出した。そのため、実際の試験結果は検出力がより高くなっていった可能性はある。それらの中で、有意な差異が統計上検出されたとする論文が2報<sup>6,7)</sup>あった。平野<sup>6)</sup>、および一森ら<sup>7)</sup>の報告では測定値の平均値の差は20%以内であり、しかも、必要被験者数より少ない被験者で試験が行われていたにも拘わらず、脂質値の変化率には有意な差が認められていた。この一見矛盾する結果は次の二点の可能性を考えることができる。一つは、算出した必要被験者数は個体間変動を用いており、変化率ではその変動性が非常に小さくなり、過大な検出力になっていた可能性である。この場合には、上で指摘した様に、統計解析結果だけでなく、臨床上的意味のある差異を重視した判断を行うことが必要となる。このケースでは、平均値の差異は20%以内であり、しかも、測定値は正常値内での変動に留まっており、臨床上的有意な差はない例であると考えられる。二つ目の可能性は、個体間変動が非常に大きい母集団から少数の標本を抽出し、そのデータを変化率で評価する際に現れる $\alpha$ の過誤の増大傾向によるものである。この点を第2節で検討した。

## 第2節 比率を対象にした検定の問題点の検討<sup>50)</sup>

プラバスタチンを対象とする4研究<sup>6,7,26,27)</sup>において、解析に用いられる統計手法においても問題が存在することが認められた。4研究とも観察された臨床検査値の変動の程度は同程度であり、また症例数もほぼ同数で実施されており、被験者数および変動性から検出力は低いと推定される試験であるものの、4報告のうち、2試験<sup>6,7)</sup>は効果指標値に有意差を認めたとする結果を示し、他の2試験<sup>26,27)</sup>は有意差がないという検定結果を示し、統計評価の結果に相違が認められていた。効果に有意差を認めたとする試験はすべて、ジェネリック医薬品投与後の効果マーカー値をジェネリック医薬品投与直前値に対する比率に変換して検定を行っており、一方、有意差を認めなかった報告は、上記の両測定値の差で検定が実施されていた。本研究では、差あるいは比率という指標によって検定結果が異なる可能性について、本来差がない場合でも有意な差異があるとして統計的に判定される危険率（第一種の過誤； $\alpha$ ）と試験デザイン、統計手法等の関連性をシミュレーションの手法を用いて検討を行った。

### 2.1 目的

統計検定を行う際、指標に測定値の比率を用いた場合の問題点を明らかにすることを本研究の目的とした。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 仮定の測定値の発生

正規分布あるいは対数正規分布を仮定し、試験データを発生させた。平均値を150と設定し、対数正規分布の場合は個体間変動に相当する変動係

数を 20、30、50、70 および 100% (該当する標準偏差は、30、45、75、105 および 150) の条件で、正規分布の場合は、変動係数 20、30% (該当する標準偏差は、30、45) の条件で、それぞれ 10,000 点から成る仮定の測定値をモンテカルロシミュレーションにより発生させ、データが全て正の値であることを確認した。乱数発生は S-PLUS (Version 6.2; TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA) を使用した。

### 2.2.2 対応のない 2 群比較試験を想定したシミュレーション

2.2.1 で発生させたデータから 40 点を離散一様分布乱数に基づき、無作為(ランダム) 抽出した。抽出した 40 点のデータの分布は、仮定したすべての条件で母集団とほぼ同一であり、偏りなく且つランダムに得られていることを確認した。このデータを用い、1 群の被験者を 20 名と想定し、抽出した 40 点のうちランダムに 20 点を対照医薬品群、残りの 20 点を試験医薬品群の測定値とし、それぞれの群の平均値に対し対応のない t 検定 (第 1 種の過誤の危険率 ( $\alpha$ ) = 0.05) を行った。帰無仮説は、2 群の平均値の差を 0 とした。検定に使用した t 値 ( $t_{01}$ ) は、以下に示した式 (1)-(3) を用いて得た。

$$\sigma_1^2 = \frac{\sum (x_i - \mu_1)^2}{n_1 - 1}, \quad \sigma_2^2 = \frac{\sum (y_i - \mu_2)^2}{n_2 - 1} \quad (1)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sigma_1^2(n_1 - 1) + \sigma_2^2(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (2)$$

$$t_{01} = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (3)$$

ここで  $\sigma_1^2$ 、 $\sigma_2^2$  (式(1)) は対照医薬品投与群および試験医薬品投与群での分散、 $x_i$ 、 $y_i$  は、対照、試験医薬品投与群における i 番目の被験者値、 $\mu_1$ 、

$\mu_2$ は各群の平均値、 $n_1$ 、 $n_2$ は各群の例数とした（いずれも 20 例とした）。また、最小検出差をその試験で得られた対照医薬品群平均値 $\mu_1$ を基準としてその 20%、一群の被験者数を 20、 $\alpha$ を 0.05 とした条件で、その試験で得られた対照医薬品群と試験医薬品群の標準偏差を用いて算出した合成分散の平方根 $\sigma$ (式(2))を用いて検出力 $(1-\beta)^{12}$ を算出した（式(4)）。

$$\Pr\{t_{01} \leq -t(n_1+n_2-2, \alpha)\} + \Pr\{t_{01} \geq t(n_1+n_2-2, \alpha)\} \quad (4)$$

なお対立仮説の条件下、 $t_{01}$ が自由度  $\phi = n_1+n_2-2$ 、非心パラメータ  $\lambda = \sqrt{n_1 \cdot n_2 / (n_1+n_2)} \cdot ((\mu_1 - \mu_2) / \sigma)$  の非心t分布  $t'(\phi, \lambda)$  に従うとした。

以上の操作を 1,000 回繰り返し、それぞれの検定における検出力の平均値（平均検出力）を求めると同時に、検定において有意な差が検出された試験数をカウントして有意差検出率を算出した。

## 2.2.3 対応のある 2 群比較試験を想定したシミュレーション

### 2.2.3.1 評価項目に測定値を用いた統計検定

2.2.1 で発生させた平均値 150、個体間変動を想定した変動係数 20、30、50、70 および 100% の 10,000 点から成る仮定の測定値から 20 測定点をランダムに抽出し、この値をそれぞれの 20 症例のデータの分布の中央値とした。中央値は、仮定したすべての条件で、母集団から偏りなく抽出されていることを確認した。この中央値に対して、個体内変動を想定した変動係数をそれぞれ 20、30、50、70 および 100%（該当する標準偏差は、30、45、75、105 および 150）を有する対数正規分布を仮定し、1,000 データを発生させ、その同一分布内からランダムに 2 観測値を抽出し対にし、それぞれ、対照医薬品値、試験医薬品値とした。20 症例分の対になったデータを 1 試験とし、対応のある t 検定（ $\alpha = 0.05$ ）を行った。帰無仮説は 2 群の差の平均値が 0 であるとし、t 値（ $t_{02}$ ）は以下の式（5）、（6）を用いて算出した。

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n-1}} \quad (5)$$

$$t_{02} = \frac{\bar{d}}{\frac{\sigma_d}{\sqrt{n}}} \quad (6)$$

ここで、 $\sigma_d$ は20名分の被験者データ対における差の標準偏差 (式5) を、 $d_i$ は*i*番目の被験者におけるデータ対の差、 $\bar{d}$ は差の平均値、 $n$ は例数 (20例とした) を示す。参考にしたプラバスタチンの文献<sup>6,7)</sup>では、個々の値を対数変換して比較はされていないため、これを踏襲し対数正規分布を仮定した場合にも対数変換は行わず、値をそのまま比較に用いた。

対照試験値の平均値を基準としてその20%値を最小検出差、対データ総数を20、 $\alpha$ を0.05とした条件で、差の標準偏差を用い、各試験の検出力<sup>12)</sup>を算出した (式(7))。

$$\Pr\{t_{02} \leq -t(n-1, \alpha)\} + \Pr\{t_{01} \geq -t(n-1, \alpha)\} \quad (7)$$

なお $t_{02}$ が自由度  $\phi = n-1$ 、非心パラメータ  $\lambda = \sqrt{n} \cdot \Delta$ の非心t分布  $t'(\phi, \lambda)$ に従うとした。ここで  $\Delta = d/\sigma_d$ とする。これを1,000回分試験し、それぞれの検定における検出力の平均値 (平均検出力) を求めると同時に、検定において有意な差が検出された試験数をカウントして有意差検出率を算出した。

### 2.2.3.2 評価項目に比率を用いた統計検定

2.2.3.1で得た同一のデータを用い、その比率を算出した。比率 (ratio;  $R$ ) は式 (8) に定義した。

$$R = \frac{X_g}{X_i} \quad (8)$$

$X_i$ 、 $X_g$ は、それぞれ、対照医薬品値および試験医薬品値を示す。検定は、

RまたはRの対数値を用い、対応のあるt検定、Wilcoxon符号付順位検定 (Wilcoxon signed-rank test) を  $\alpha = 0.05$  の条件で行った。帰無仮説は、Rの平均値が 1、Rの対数値の場合は平均値が 0 とし、t値 ( $t_{03}$ ) は以下の式に基づいて計算した。

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{\sum (R_i - \bar{R})^2}{n-1}} \quad (9)$$

$$t_{03} = \frac{\bar{R}}{\frac{\sigma_R}{\sqrt{n}}} \quad (10)$$

ここで  $\sigma_R$  は 20 名分のデータ対における標準偏差を、 $R_i$  はi番目の被験者の比率、比率の平均値を  $\bar{R}$  とした。Rの対数値の場合も同様にした。

Rの最小検出差は  $\bar{R}$  値の 0.2 とした。Rの対数値においても同様に、20%の相違を検出する最小検出差として、 $\ln(1.2/1) = \ln(1.2) = 0.182$  および  $\ln(1/0.8) = \ln(1.25) = 0.233$  から、より厳しい基準である 0.182 を採用した。対データ総数は 20、 $\alpha$  を 0.05 とした条件で、RあるいはRの対数値の標準偏差を用い、各試験の検出力<sup>12)</sup>を算出した (式(7))。なお式 (7) の条件で、比率は  $\Delta = R/\partial_R$ 、比率の対数は  $\Delta = \ln(R)/\partial_{R_{\log}}$  とした。1,000 回分試験し、それぞれの検定における検出力の平均値 (平均検出力) を求めると同時に、検定において有意な差が検出された試験数をカウントして有意差検出率を算出した。

### 2.2.3.3 対応のある 2 群比較における個体内相関の寄与

2.2.3.1 で発生させたデータに個体内相関を仮定し、相関を有する条件下で、評価項目の違いが有意差検出率へどのように影響を与えるかを検討した。

二つの変数  $x$  と  $e$  がそれぞれ分散の等しい母集団から独立に抽出された無

作為標本であるとき、相関 $\rho$ をもった標準正規乱数を $x$ 、 $y$ とすると、 $y$ は $x$ と $e$ の線形結合 $Y = \rho X + ae$ で表現される。 $a$ は任意の実数、 $X$ および $e$ は標準正規確率変数である。確率変数 $Y$ は $N(0, (a^2 + \rho^2)^{1/2})$ 、 $(a^2 + \rho^2)^{1/2} = 1$ 、 $a = (1 - \rho^2)^{1/2}$ より、 $y = \rho x + (1 - \rho^2)^{0.5} e$ と表現できる<sup>51)</sup>。この関係を利用して、データ $x$ に対して、相関をもつ新規データ $y$ を発生させた。元になるデータ $x$ は1-3-1)の検討で使用した対照医薬品のデータ $X_i$ をそのまま使用し、 $e$ は $X_i$ の同一母集団から無作為抽出して得た。上記の関係を用いて相関係数を0.5から0.8まで変化させ、データ $x$ に対応する0.5から0.8の相関を有するデータ $y$ を発生させ、同一被験者での対照医薬品値(元データ $X_i$ )と、試験医薬品値( $x_i$ に対して相関を仮定して発生させた $X_g$ )として対にし、被験者1の試験結果とした。これを20症例分実施し、1試験とした。

評価項目に測定値の差を用いた統計検定では、1-3-1)と同様に、式(5)、(6)を用いて $t$ 値( $t_{02}$ )を算出し、対応のある $t$ 検定( $\alpha = 0.05$ )を行った。評価項目に比率を用いた検定は、1-3-2)と同様に比率は式(8)のように定義した。検定は、 $R$ または $R$ の対数値を用い、対応のある $t$ 検定を $\alpha = 0.05$ の条件で行った。なお $t$ 値の算出には式(9)、(10)を用いた。

#### 2.2.3.4 観測値の差、比率および比率の対数値の分布の確認

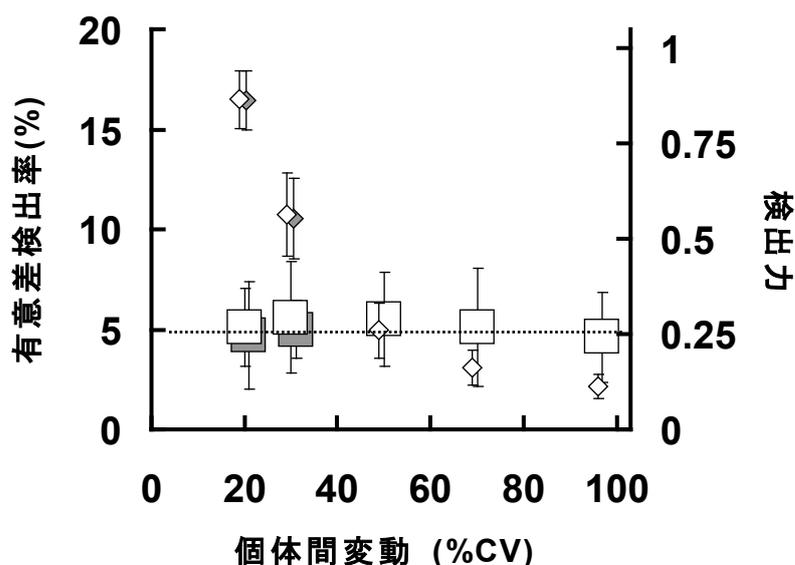
シミュレーション研究で得られた、対応のある2群比較における対照医薬品値と試験医薬品値の差、比率および比率の対数値の平均値の分布を確認するために、被験者20名分の平均値を試験毎に算出した。これらの平均値を1,000試験分集計して、度数をプロットし、その分布の形状を把握した。度数分布の階級区切り(度数の区切り、横軸の刻み)は、カーネル密度分布を用いた確率密度分布<sup>52)</sup>を参考にしながら、目視により区切りを決

定した。また各試験で得られたt値についても同様に、確率密度分布の区切りを参考にして目視で度数を決定し、t値の分布をプロットした。 $\alpha$ が0.05以下の確率となるt値の割合を分布から確認した。

## 2.3 結果

### 2.3.1 対応のない2群比較試験

正規分布または対数正規分布を仮定し、対応のない2群比較において、1群の被験者数を固定した条件で、t検定による有意差検出率および対照医薬品平均値の20%の値を有意な差として検出する検出量の平均値と個体間変動との関係を検討し、その結果をFig. 2に示した。



**Fig. 2** 対応のない2群比較における有意差検出率、平均検出力と個体間変動の関係

母集団：正規分布および対数正規分布を仮定。

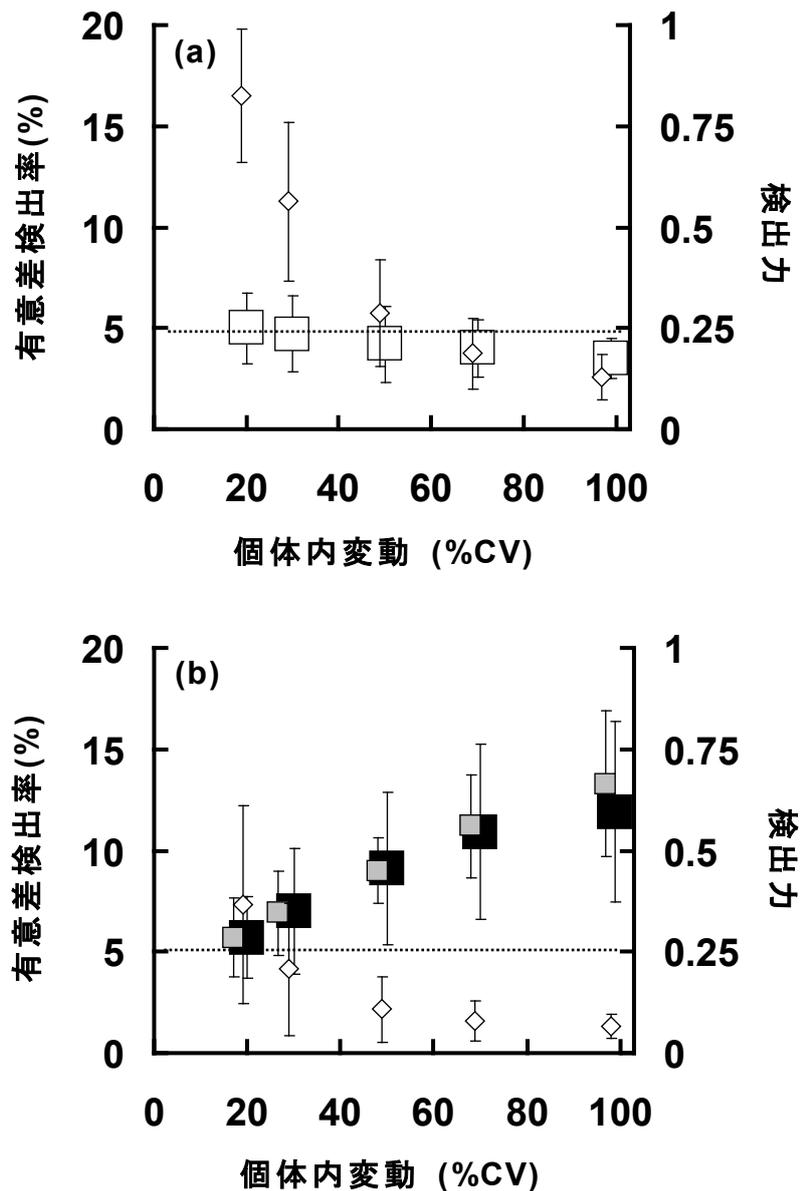
■；正規分布データによる平均有意差検出率，□；対数正規分布データによる平均有意差検出率，◆；正規分布データによる平均検出力，◇；対数正規分布データによる平均検出力，破線は有意差検出率5%を示す

正規分布あるいは対数正規分布のいずれにおいても、1群の被験者数を固定した条件で、個体間変動の大きさに関係なく、有意な差ありと判定される比率はおおよそ5%と一定の値を示し、一方、検出力は個体間変動の

上昇に伴い低下した。これらの関係は、想定通りの妥当な結果である。

### 2.3.2 対応のある 2 群比較試験

同一被験者に対し対照医薬品および試験医薬品を投与し得られた測定値の差あるいは測定値の比率を指標として t 検定を行い、有意差検出率を求めると共に、20%の差を有意な差として検出する検出力の平均値を求めた。Fig. 3 に、母集団に対数正規分布を仮定した条件で、個体間変動を 100%に固定し個体内変動を 20 から 100%に変化させた場合の、有意差検出率および平均検出力の変化を示した。



**Fig. 3** 同一被験者内比較における測定値の差 (a) または比率 (b) の有意差検出率、平均検出力と個体内変動の関係

母集団：対数正規分布を仮定

□；指標に差を用いた平均有意差検出率，■；指標に比率を用い t 検定にて算出した平均有意差検出率，■；比率を Wilcoxon 検定にて算出した平均有意差検出率

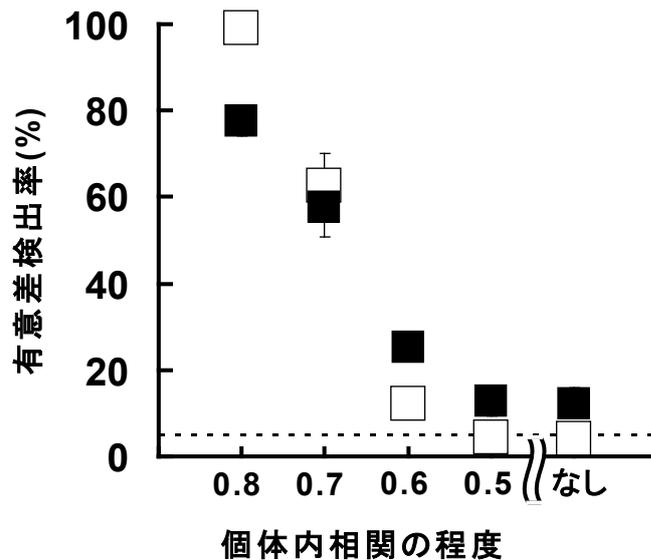
◇；平均検出力，破線は有意差検出率 5%を示す

測定値の差を指標とした場合 (Fig. 3-(a)) では、対応のない 2 群間比較 (Fig. 2) と同様に、有意な差ありと判定された比率はおおよそ 5%と一定の値を示し、一方、検出力は個体内変動の上昇に伴い低下し、妥当な結果が示された。一方、比率を指標とした比較 (Fig. 3-(b)) では、個体内変動

が大きくなるに従い、検出力は低下する傾向が認められているにも拘わらず、有意差検出率は5%より、更に大きくなる傾向にあることが認められた。さらに統計手法を母集団の分布に依存しないノンパラメトリック法である Wilcoxon 符号付順位検定で検定した場合でも、t 検定の結果と同様の傾向を示した。

個体内変動を固定した条件における、個体間変動と有意差検出率との関係は、先の個体内変動と有意差検出率の関係と同様の傾向を示した（結果は省略）。ただし、個体内変動がより大きく有意差検出率に影響を与えていた。また、母集団を正規分布に仮定したシミュレーション結果も対数正規分布と同様の傾向を示した（結果は省略）。

以上の検討は、同一分布内からランダムにサンプリングして得たデータを検定対象にしたが、実際の臨床データにおいては、個体内において相関性を有する可能性がある。そこで、同一被験者内で相関を持つデータを発生させ、個体内相関の程度を 0.8 から 0.5 と変化させて、測定値の差あるいは測定値の比率で比較し、有意差検出率への個体内相関の寄与を検討した。結果を Fig. 4 に示した。



**Fig. 4** 個体内相関を考慮した同一被験者内比較における有意差検出率

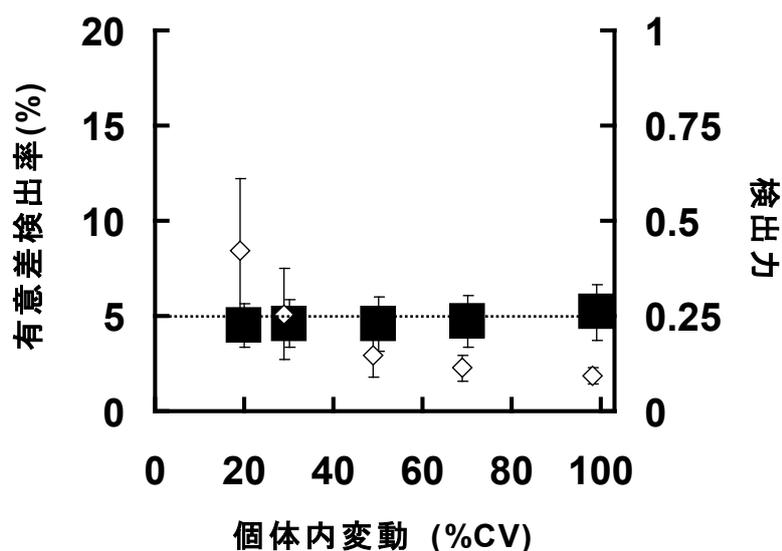
母集団：対数正規分布を仮定

□；指標に差を用いた平均有意差検出率，■；指標に比率を用いた平均有意差検出率

点線；有意差検出率 5%

その結果、相関性が高いほど比較に用いる指標が測定値の差か測定値の比率かに関係なく、有意差が検出される比率が大きくなった。ここで差と比率の比較では結果に乖離が認められ、個体内相関を 0.7 以上と想定した場合、指標に差を用いた比較で有意差検出率は比率を用いた比較を上回ったものの、個体内相関が 0.6 以下では同一被験者内に相関を設定しても、比率で比較すると差を指標とした場合と比べて有意差検出率が上昇する傾向は変わらなかった。

次に 2.2.3.2 で発生させた比率を対数に変換して t 検定を行い、1,000 試験分の検出力の平均値と有意差検出率を検討した。比率の対数値における有意差検出率と平均検出力の関係を、個体間変動を 100%に固定し個体内変動を 20 から 100%に変化させた場合を例にとりて Fig. 5 に示した。



**Fig. 5** 同一被験者内比較における比率の対数値の有意差検出率、平均検出力と個体内変動の関係

母集団：対数正規分布を仮定  
 ■；平均有意差検出率，◇；平均検出力  
 破線は有意差検出率 5%を示す

比率を対数値に変換し、個体内変動を上昇させた場合、個体内変動が大きくなるに従い、検出力は低下した。また有意差検出率は、測定値での比較と同じ約 5%程度で、一定値を示し、比率での比較で認められた個体内変動の上昇に伴う有意差検出率の上昇は認められなかった。個体間変動を変化させた場合も同様の結果であった(図は省略)。

以上の結果から、測定値の比率を用いた場合にのみ、有意差検出率と個体内変動との関係が同一方向に変化するという異常な結果を示すことが明らかとなった。その原因は比率の平均値の分布による可能性を考え、これを検証するために、シミュレーションにより 1,000 試験分発生させた測定値の差、比率および比率の対数について、平均値の度数をグラフ化することにより、それぞれ分布の形状を確認した。各指標における平均値の 1,000 試験分度数分布を個体間変動は 100%とし、個体内変動は 20%から 100%に

変化させてプロットした (Fig. 6)。

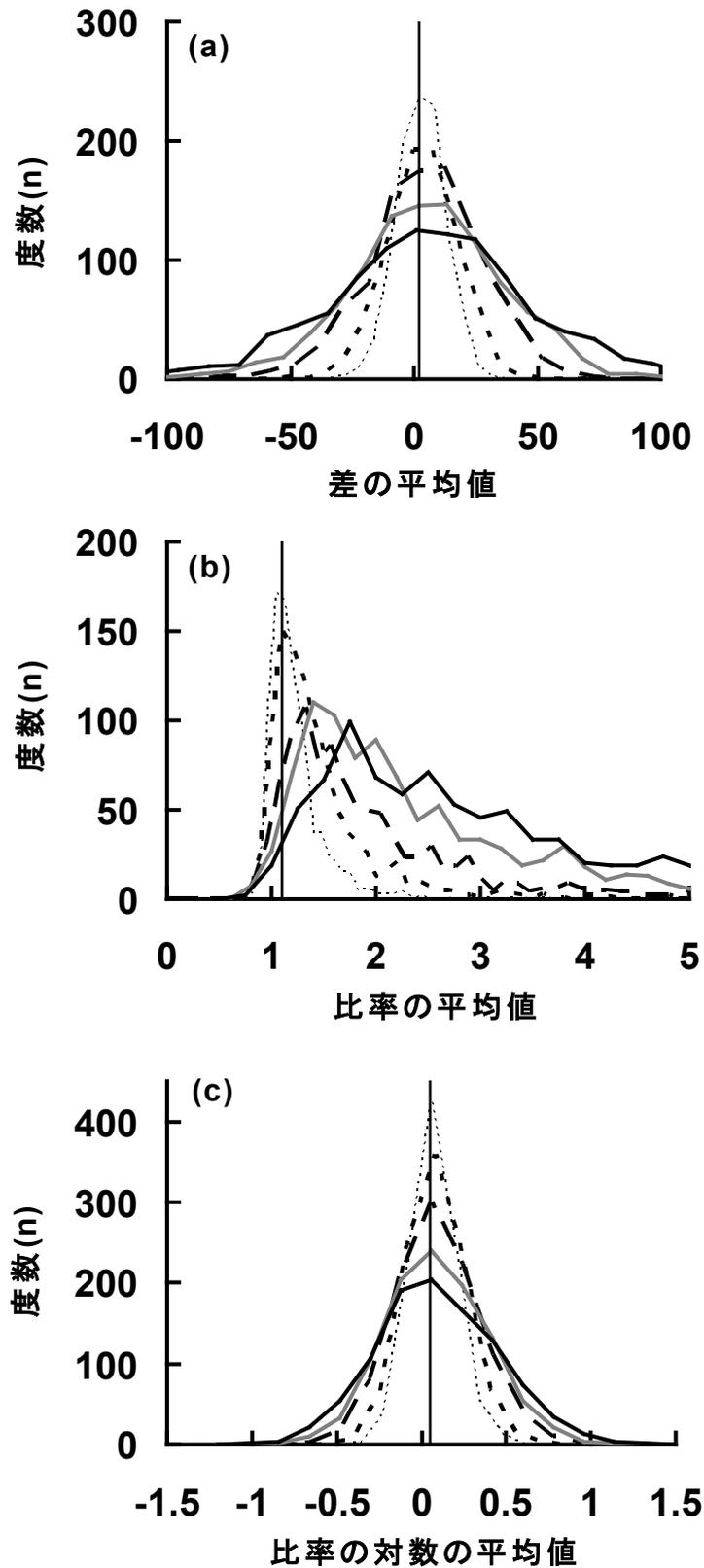


Fig. 6 観測値の差 (a)、比率 (b) および比率の対数值 (c) における平均値の度数分布

母集団：対数正規分布

個体内変動は .....; 20%, -----; 30%, ---; 50%, —; 70%, ——; 100%で示した。

黒の実線は(a)及び(c)では0, (b)では1を含む度数を示す

観測値の差の平均値 (Fig. 6-(a)) は、個体内変動の大きさに関係なく、最頻値はほぼ 0 であり、かつ 0 を中心にほぼ左右対称の分布を示した。しかし比率の分布 (Fig. 6-(b)) は歪みがある上、変動性が大きくなるほど最頻値が 1 から正の方向に外れた。この比率を対数で表現した場合 (Fig. 6-(c)) は、観測値を差で比較した場合と同様に 0 を中心とした左右対称の分布を示し、分布の歪みは改善した。これらの指標における平均値の分布の形状が、t 値の分布にどの程度影響するか確認するために、平均値を標準誤差で標準化し、t 値の度数をプロットした (Fig. 7)。

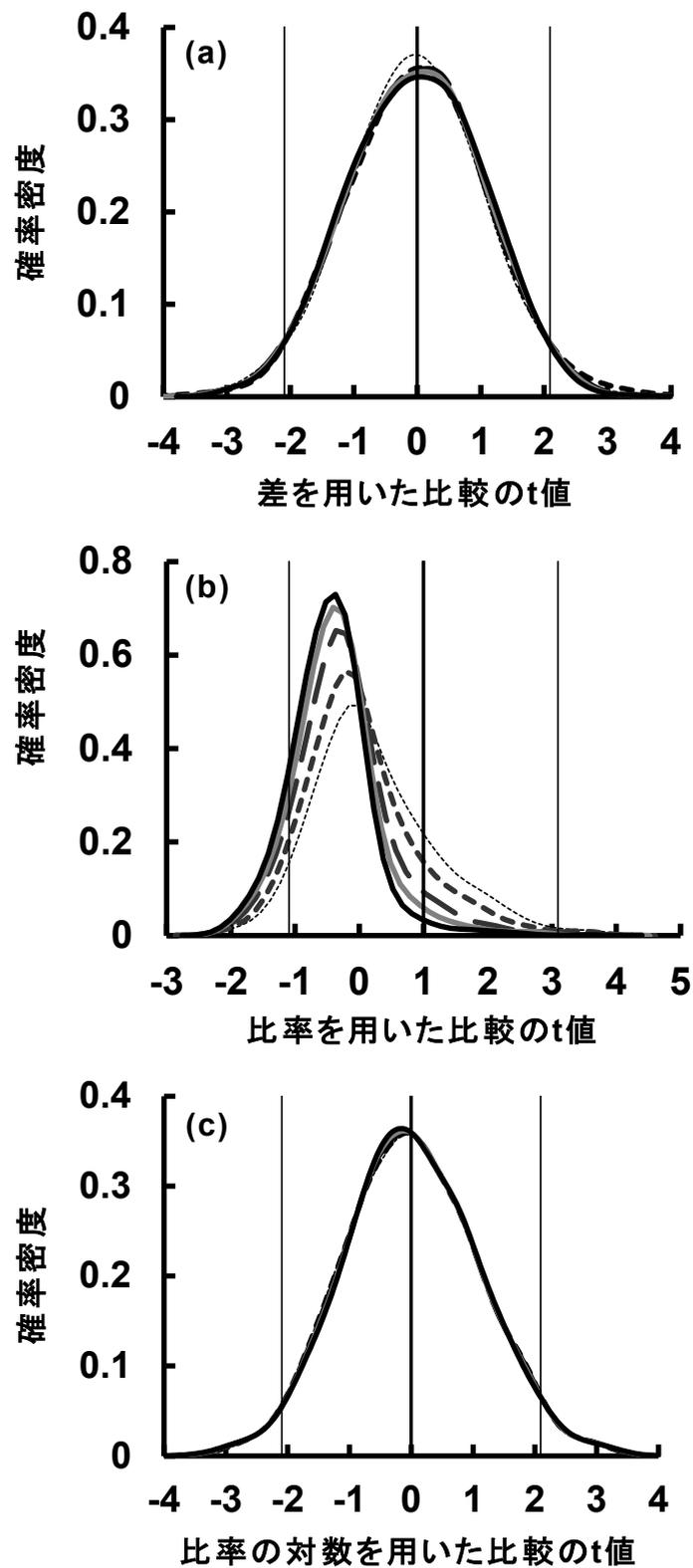


Fig. 7 観測値の差 (a)、比率 (b) および比率の対数値 (c) における t 値の確率密度分布

母集団：対数正規分布  
 個体内変動は .....; 20%, -----; 30%, ---; 50%, —; 70%, ——; 100%で示した。  
 黒の太い実線の(a)及び(c)は  $t=0$ , (b)は  $t=1$ , 細い実線は  $p=0.05$  の t 値に相当する値の (a) 及び(c)は  $t=\pm 2.093$ , (b)は  $t=-1.93, 3.093$  を示す

観測値の差の t 値 (Fig. 7-(a)) および比率の対数値の t 値 (Fig. 7-(c)) は、理論どおり、0 を中心とした正規分布に近い分布を示した。ところが比率の t 値 (Fig. 7-(b)) は、個体内変動に伴って最頻値が 1 から外れ、平均値の分布の歪みの影響が見られた。この偏りのため、比率の t 値は個体内変動が大きいほど、 $p < 0.05$  を示す t 値から外れる確率が大きくなることが分布から確認できた。

## 2.4 考察

プラバスタチンの臨床効果を血漿脂質濃度の変化によって比較検討した 4 報告<sup>6,7,26,27)</sup>は、変化の程度と変動性がほぼ同程度であったにも拘わらず、観測値の差で比較を t 検定で行っている 2 報では、被験者数が少ないこともあって有意差が認められないという結果になっていたが、比率の比較を行った場合、有意な差が検出されていた。その評価結果の食い違いを生じさせた可能性は、2 つ考えられる。

一つは、測定された平均値の差は 20% 以内であり、しかも、臨床検査値の正常範囲内の推移となっていることから、比較項目を比率に取ることで検出力が過大となった可能性があると考えられる。二つ目は、測定値および比率の分布の問題が挙げられる。正規分布を仮定した同一母集団から得た観測値の差は正規分布を示す。一方比率で表現すると、試験医薬品の効果が対照医薬品より小さい場合は、0 から 1 の範囲の値しかとらないのに対し、試験医薬品の効果が対照医薬品より大きい場合は、1 以上のあらゆる値を取り、分布は左右対称にならないと推定される。更に変動性の大きな集団では、分布の歪みの影響を大きく受け、最頻値が 1 からずれていく可能性が考えられる。t 検定による比較検定は、正規分布を仮定した検定法であるため、この偏りが t 値の分布の歪みを生み、指標に差を用いたと

きより、比率で比較した方が有意と判定される確率が上昇している可能性がある。本研究は、これらの可能性をシミュレーションの手法により検討した。

シミュレーション研究により、同一分布内からデータを 20 例ずつサンプリングし、それらの差の平均値の比較を行うと、対応のない 2 群比較 (Fig. 2)、対応のある 2 群比較 (Fig. 3-(a)) の方法に関係なく、個体内変動および個体間変動の増大に伴って、20%の相違を検出する検出力は低下し、また条件設定通り 5%前後の有意差検出率を示した。一方、同一データを比率で表現し検定を行った場合、検出力は個体内変動および個体間変動の増大に伴って低下した。しかし同一被験者内比較では 5%より高い比率で有意な差が検出され、個体内変動および個体間変動が大きくなるほど、有意差検出率はむしろ上昇する傾向が認められた (Fig. 3-(b))。この傾向は、個体間変動より個体内変動の程度に大きく影響を受ける傾向にあった。比率の比較で認められた有意差検出率の上昇は検出力の上昇とは関係がなく、観測値を比率に変換したことにより検出力が過剰に増大した可能性は否定された。

二つの測定値が独立に正規分布あるいは対数正規分布に従う場合でも、その測定値の比率に変換したデータは、もとの測定値データの分布と同一であるとはみなせない可能性があるため、ノンパラメトリックな統計手法でもあわせて検討した。しかし Wilcoxon 符号付順位検定にて検定した結果でも、t 検定で検定した結果と同様に、比率で比較すると個体内変動が大きいほど有意な差として検出される頻度は上昇する傾向が得られた (Fig. 3-(b))。有意差を検出する確率にパラメトリックかノンパラメトリックかによる検定手法の相違が与える寄与は、小さいものと考えられた。

同一被験者内の比較では、同一被験者の前後の値に相関性が存在する可

能性がある。この寄与の程度を確認するために、個体内相関を組み込んだシミュレーションも合わせて実施した。相関を有するデータを対にし、対応のある t 検定にて検定を行ったところ、個体間・個体内変動を大きく (70%) 設定した場合、個体内相関の程度の低下に伴い、測定値を用いた場合と比率を用いた場合での有意差を検出する比率の乖離が認められた。従ってデータの個体内に相関性を規定しても、比率を指標とする比較で有意差検出率が上昇する傾向は変わらなかった (Fig. 4)。

比率での比較において、個体内変動の増大に伴い 20%の差を検出する検出力は低下しているが、有意差を検出する確率は上昇するという一見矛盾した結果を、各指標の平均値および t 値の分布を確認することで説明を試みた。有意差検出率の検討で得られたデータの各指標の平均値の度数および t 値の確率密度をプロットしたところ、比率の平均値および t 値の分布は、観測値の差の分布と異なり、左右対称でなく、最頻値が 1 からずれる偏りが見られた (Fig. 6-(b)、Fig. 7-(b))。この偏りは個体内変動の増大に伴って大きくなった。比率で比較を行うと、t 値の分布が、有意差を示す  $p < 0.05$  の確率にシフトしてしまい、差の場合と比べて有意差検出率が増大することが原因であることが明らかとなった (Fig. 7)。またこの分布の偏りは、比率を対数値に変換することにより改善することが明らかになった。そこで比率を対数に変換して同様に検出力、有意差検出率を評価したところ、個体内変動、個体間変動がそれぞれ大きくなると検出力は低下し、有意差検出率はほぼ 5%となった。対数に変換することで、本来差がないデータの場合と同様の結果が得られることが検証できた (Fig. 5)。ノンパラメトリックな検定も同様に行ったところ、比率を対数変換した指標は、変動性の増大に関係なく有意差検出率は 5%前後を示し、これらの結果は統計手法の影響を受けないことがわかった。

以上より、プラバスタチンの効果を対象にした比較試験において、比率で統計検定を行った結果認められた検定結果は、比較指標の取り扱いが統計解析上適切でないことにより、第1種の過誤の増大を引き起こしていた可能性が確認できた。比率の値を用いて検定手法により評価を行う場合には、対数に変換した後に検定を行うべきであることが明らかになった。この結果は、生物学的同等性に限らず、普遍的に複数群間の比較を検定で行う場合に適用できると考える。

### 小括

効果を指標とした臨床試験は、多くが観察研究によって検討されており、ジェネリック医薬品の効果を結論付けるには、不十分な試験デザインで実施されていたことが明らかとなった。効果を指標として臨床的な同等性を評価する臨床試験の場合、効果を適切に評価するには時期効果や病態進行の影響及びプラセボ効果など製剤因子以外に起因する誤差を適切に排除する必要がある。また同等性の検定では、指標に比率を用いると  $t$  値の分布に歪みを生じ、この結果統計的に誤った結果を招くことが推測された。よって本邦では、試験デザインや解析手法が適切でない臨床研究の結果が論文として報告されており、本来は血中濃度を指標に同等性を評価できる場合でも、効果そのものを指標とするべきとする一因になっている可能性があることが示された。

## 第2章 日本人における抗HIV薬配合錠の血中濃度を効果の指標とした生物学的同等性評価<sup>53)</sup>

HIVは主としてCD4陽性Tリンパ球とマクロファージ系の細胞に感染するレトロウイルスである。HIV感染症は、HIVがCD4陽性Tリンパ球等の免疫細胞に感染し、免疫系が徐々に破壊されていく進行性の伝染性疾患である。HIV感染後、無治療の症例は、急性感染期、無症候期及びAIDS発症期の経過を辿る。HIV感染症をモニターする上では、免疫状態の指標となるCD4陽性Tリンパ球数及び抗ウイルス効果の指標となる血中HIV RNA量が重要なパラメータである<sup>54,55)</sup>。

HIV感染症治療は、抗HIV薬3剤以上を併用する薬物療法 (highly active antiretroviral therapy、ART) が治療の基準である<sup>55)</sup>。抗HIV薬は、作用メカニズムが異なる4種類の薬物、ヌクレオシド / ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI) 及びインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) のうちから、3~4剤を併用する<sup>55,56)</sup>。

抗HIV療法の効果は、血中HIV RNA量をモニターして判断し、できる限り長期間ウイルス量を検出限界以下に抑えることが治療の目標である。この目標は、患者が適切な服薬を継続することによってはじめて達成が可能であり、治療成功のkeyは服薬アドヒアランスである<sup>55)</sup>。臨床症状が乏しいHIV感染者は、治療による症状改善の実感がないにも拘わらず、しばしば副作用のみ現れると感ずることが多い。また多剤併用治療のため、複数の錠剤を1日のうちでも複数回服用する必要があり、感染の事実を知らない他人の前で服薬しにくい、経済的な負担が大きい、定期通院が難しいといった要因が重なると、服薬継続が困難になる可能性が高い。しかし定期

的な服薬が行われないと現在の治療効果を損なうだけでなく、薬剤耐性ウイルスの出現を招き、交叉耐性による将来の治療の選択肢を狭めることにつながる。ここで、HIV感染症患者を対象とし、投与回数とアドヒアランスの関係を検討した臨床試験成績より、投与回数の少ないレジメンでは、アドヒアランスが良好である結果が得られている<sup>57,58)</sup>。また投与回数や1回に服用する錠剤数の少ないレジメンでは、患者の治療に対する満足度が高くなることが報告されている<sup>59)</sup>。さらにメタ解析によって、1日に服薬する錠剤数が少ないほど、アドヒアランスの遵守率及びHIVウイルス抑制率が高いことが示された<sup>60)</sup>。

これらHIV治療の背景より、服薬回数の軽減を望む患者の新たな治療選択肢の1つとして、エルビテグラビル (EVG)が開発された。エルビテグラビルは、日本たばこ産業株式会社 (東京、日本) において、HIV-1 NL4-3株の全長遺伝子配列を基に遺伝子工学的に得られたHIV-1 インテグラーゼを用い、これに対する阻害活性を指標にスクリーニングを行い、阻害活性を有する低分子化合物として発見された新規のINSTIである<sup>61)</sup>。他のINSTIは1日3回服用であるが、エルビテグラビルは薬物動態学的増強因子との併用により半減期が延長し、1日1回投与が可能となった初のINSTIである。

コビシスタット (COBI) は、ギリアド・サイエンシズ株式会社 (カリフォルニア、米国) により創製されたリトナビルと類似骨格を有する化合物である。特筆すべきは、コビシスタットは、ヒトCYP3Aに対し選択的かつ強力な阻害作用を有し、CYP3Aによって代謝される他剤のバイオアベイラビリティを高め、クリアランスを低下させ、阻害の程度はリトナビルより強いことである<sup>62)</sup>。エルビテグラビルと併用することで薬物動態学的増強因子(CYP3A阻害薬)の役割を果たし、1日1回投与を可能にする。またコ

ビシスタットは抗HIV活性を有さないことから、プロテアーゼ阻害薬を併用しないレジメンでも薬剤耐性ウイルスの発現懸念がなく、CYP3A阻害薬として使用することが可能である。

さらに服薬錠数や服薬回数の軽減を望む患者において新たな治療選択肢の 1 つとして、スタリビルド配合錠<sup>63)</sup>が開発された。これは、エルビテグラビル 150 mg及びコビシスタット 150 mgに、初回治療の推奨バックボーンであるエムトリシタビン (FTC) 200 mg及びテノホビルDF (TDF) 300 mgを配合した 1 日 1 回 1 錠の投与が可能なINSTIを含む初の配合錠である<sup>63,64)</sup>。米国では 2012 年 8 月、日本では 2013 年 3 月、欧州では 2013 年 5 月にそれぞれ製造販売承認され、発売されている。さらに米国保健社会福祉省 (United States Department of Health and Human Services, DHHS) は、本剤をクレアチンクリアランス推定値が 70 mL/min以上の抗レトロウイルス未治療患者に対する推奨レジメンの 1 つに指定した<sup>56)</sup>。

スタリビルド配合錠は、服薬が簡便であるためアドヒアランスの向上が期待されるものの、配合する薬物の 1 剤にのみ副作用、薬物相互作用又は薬剤耐性を示した場合、他の薬剤に問題が認められなくても、レジメンを全て変更する必要がある。HIV 治療のレジメン変更は、薬剤耐性や新たな副作用に加え、煩雑なレジメンによるアドヒアランスの低下につながる可能性があるため、推奨できない。エルビテグラビル及びコビシスタットを個別に投与した場合と、纏めて 1 錠で投与した場合と臨床的な同等性が確認できれば、問題のあった薬物のみ同じメカニズムの異なる薬剤に変更する等柔軟な薬物治療を提供できる。

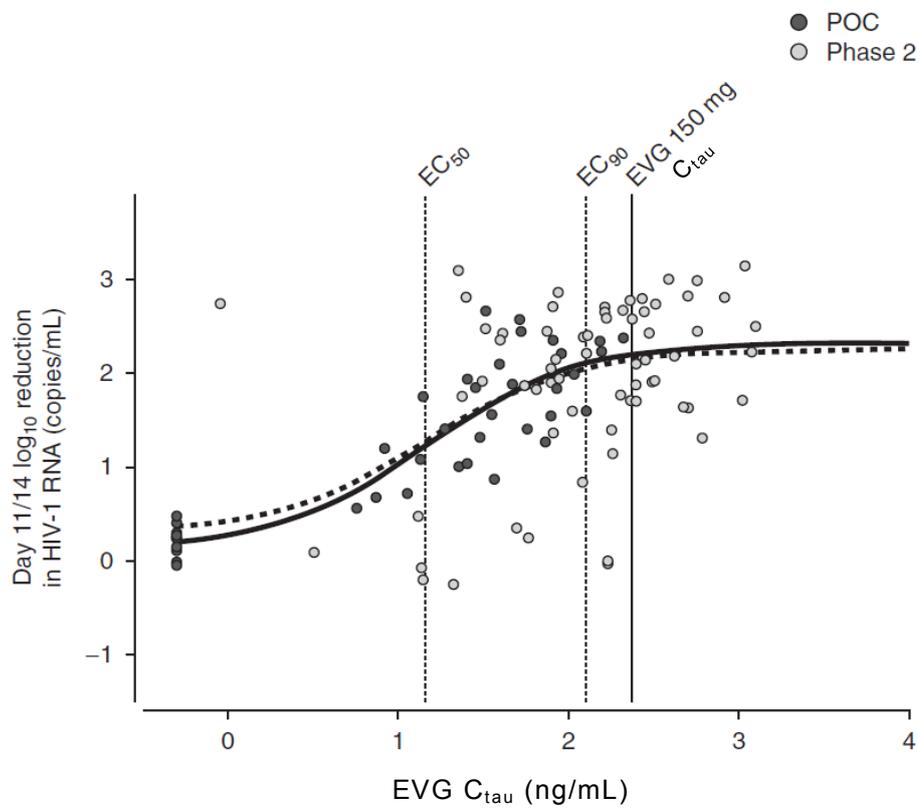
しかしエルビテグラビル及びコビシスタットを 1 錠ずつ投与した場合とこれらの薬物を 1 錠で投与した場合の臨床的な同等性のデータは無く、日本人における知見も得られていない。これらのレジメンが代替可能である

か確認することが必要と考えた。

海外で実施した臨床試験成績<sup>65)</sup>から、HIV感染患者のHIV RNA量の減少の程度は、定常状態における投与間隔内の最小血中エルビテグラビル濃度 ( $C_{\text{tau}}$ ) と関連が認められ、シグモイドカーブで説明できる (Fig. 8) ことが報告されている<sup>61,66)</sup>。投与 10 日後または投与 14 日目のHIV RNA量の減少が一定になるエルビテグラビルの平均 $C_{\text{tau}}$ は 234 ng/mLであった。この平均 $C_{\text{tau}}$ 値は、開発初期の検討でFig.8 に示したように症例数も限られていたことから注意が必要であるが、少なくともこの濃度以上でHIV RNA量の減少の程度は一定になると考えられた。また、より多数の症例を対象にした海外第 3 相試験結果<sup>67,68)</sup>より、HIV感染症患者 419 例にスタリビルド配合錠をしたところ、48 週時点のHIV RNA量が 50 copies/mL 以下となるウイルス学的奏効率は 90%以上であった。この 90%以上の奏効率を示したHIV感染症患者集団におけるエルビテグラビルの平均 $C_{\text{tau}}$ 値は、遊離形濃度に基づく $IC_{95}$ の 10 倍に相当する 451 ng/mL (%CV; 58)であった<sup>69)</sup>。したがって、エルビテグラビルの $C_{\text{tau}}$ はHIV RNA量の減少と関連し、HIV RNA量の減少は 234 ng/mL以上でプラトーになることが示され、少なくともこの濃度以上を保つことで、HIV RNA量の減少が期待できると考えられる。また患者における個体間変動を考慮し、十分なウイルス学的奏効率が得られるエルビテグラビルの血中濃度は 450 ng/mL付近と考えられ、これに近い濃度が得られれば、臨床的な同等性が担保できると考えた。よって、定常状態時の血中薬物濃度が効果の指標として代用できることを提案した。

これらの背景より、エルビテグラビル及びコビシスタットの個別投与は、柔軟な薬物治療レジメンに、纏めて 1 錠で投与した場合は、薬物治療が簡便になるためにアドヒアランスの向上に貢献できると考えられる。両治療レジメンが代替可能であることを示すには、臨床的に同等であることを確

認する必要がある。そこでエルビテグラビルの両製剤間における臨床的同等性を確認するために、定常状態におけるエルビテグラビルの血中濃度を指標とした生物学的同等性試験を立案、実施した<sup>53)</sup>。またエルビテグラビルは、薬物動態学的増強因子であるコビスタットによってクリアランスが低下するため、エルビテグラビル血中濃度の決定因子であるコビスタットの薬物動態も併せて検討した。



**Fig. 8** 血中エルビテグラビル濃度とHIVウイルス量の関係<sup>57)</sup>

POC; Proof of concept 試験, EVG; エルビテグラビル

C<sub>tau</sub>; 定常状態における投与間隔内の最小血中エルビテグラビル濃度

実線; POC 試験のデータに基づく予測値

破線; POC 試験及び Phase 2 試験を統合したデータに基づく予測値

EC<sub>50</sub>; 14.4 ng/mL, EC<sub>90</sub>; 126 ng/mL, C<sub>tau</sub>; 234 ng/mL

## 第1節 生物学的同等性試験

### 1.1 目的

エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの4成分を1錠での服用する単一錠剤レジメン群と、エルビテグラビル及びコビシスタットを個別の錠剤で服用する複数錠剤レジメン群において、定常状態の血中エルビテグラビル濃度を指標に両レジメンが生物学的に同等であることを確認することを本研究の目的とした。また10日間反復投与を行うことで、レジメンの安全性も併せて確認した。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 試験の実施

本研究は、医療法人相生会九州臨床薬理クリニック（福岡、日本）にて実施した。また本研究は、試験実施前に医薬品医療機器総合機構（東京、日本）及び試験実施施設の治験審査委員会（IRB）による承認を取得した。本試験はヘルシンキ宣言の倫理的原則及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守して実施し、試験実施前に全ての被験者から、文書による同意を取得した。

#### 1.2.2 被験者

年齢が20～45歳、体格指数（BMI）が18.5～25.0 kg/m<sup>2</sup>の日本人男性被験者で、既往歴、生理検査（12誘導心電図及びバイタルサイン）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の結果、医師により健康状態に問題がなく、本治験への参加が適格と判断された者を対象被験者とした。なお重篤又は活動性の疾患を有する被験者またはCockcroft-Gault法<sup>70)</sup>により算出されたクレアチニンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）が70 mL/min未満

の被験者を除外した。さらにCYP3A阻害剤であるコビシスタットの薬物動態を正確に評価するため、試験薬物投与1週間前からCYP3A阻害作用を有する薬物、サプリメント、グレープフルーツ等の柑橘類及びセント・ジョーンズ・ワート等のハーブを含有する食品や飲料の摂取を行った被験者も除外した。

適格と判定された被験者24名を、薬物投与開始前に2群にそれぞれ12例ずつ無作為に割り付けた。被験者は投与開始前日に入院し、翌日から20日間の薬物投与を行い、薬物投与終了翌日まで、入院し、試験担当医師の管理下に置かれた。薬物投与は朝食摂取後30分以内と規定した。ただし日本の生物学的同等性ガイドライン<sup>1)</sup>に従い、投与後24時間における血漿中濃度を測定する前日の投与6日目及び16日目と、血漿中薬物動態推移を検討する10日目及び20日目は空腹時投与とした。なお両投与群とも、薬物投与終了7日後に、安全性を評価するため事後検査を行った。

### 1.2.3 薬剤

スタリビルド®配合錠 (STR) は、鳥居薬品株式会社より提供され、エルビテグラビル 150 mg、コビシスタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mgを1錠に含有する。エルビテグラビル錠はエルビテグラビル 150 mgを含有し、コビシスタット錠はコビシスタット 150 mgを含有する。いずれも、ギリアド・サイエンシズ株式会社より提供された。ツルバダ®配合錠 (FTC/TDF) は、エムトリシタビン 200 mg及びテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 300 mgを1錠に含有し、鳥居薬品株式会社より提供された。

4成分を1錠での服用する単一錠剤レジメン群は、スタリビルド配合錠を1日1回1錠で、個別に服用する複数錠剤レジメン群は、エルビテグラ

ビル錠、コビシスタット錠及びツルバダ配合錠の3種類を1錠ずつ同時に1日1回服用した。

#### 1.2.4 試験デザイン

本試験の試験デザインは、第一章で提案したように、無作為化、非盲検とし、投与群2群、投与期2期の反復クロスオーバー試験とした。適格と判定した被験者をコンピュータで発生させた乱数に基づき、A群及びB群の2群に無作為に割り付けた。A群に割り付けられた被験者は、先に単一錠剤レジメンを受けた後に複数錠剤レジメンを受けた。一方B群に割り付けられた被験者は、先に複数錠剤レジメンを受けた後、単一錠剤レジメンを受けた。クロスオーバー試験デザインを Fig. 9 に示す。



Fig. 9 クロスオーバー試験デザイン

薬物投与は、単一錠剤レジメン及び複数錠剤レジメンともに1日1回、10日間の反復投与を行った。エルビテグラビルは約7日以内に定常状態に到達すると考えられるため<sup>61,71)</sup>、薬物動態の評価は10日目に行った。エルビテグラビル及びコビシスタットの血中薬物濃度を測定したが、エルビテグラビルの濃度を主要評価項目とした。薬物は標準的な朝食摂取後30分以内に200 mLの水で服用した。薬物動態評価日である各期間の6日目及び10日目は、10時間以上の絶食後に薬物を投与した。なお薬物投与後4時間

の検体採取後まで摂食を禁止した。

### 1.2.5 薬物動態検体の採取

エルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態を検討するための検体採取は、薬物投与7日目の投与直前、投与10日目の投与直前、投与0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、8、10、12、14、16、20、24時間後、薬物投与17日目、投与20日目の投与直前、投与0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、8、10、12、14、16、20、24時間後に行った。7日目及び17日目のトラフ時の検体採取はエルビテグラビルの曝露量が定常状態に到達したかを確認するために実施した。

血液は、被験者の前腕皮静脈から血液凝固剤EDTA入り真空採血管（ベノジェクト II®、VP-DK050K、テルモ、東京、日本）に採取した。血液検体は、3000 rpm、4°Cにて10分間遠心分離し、血漿を採取後分離し分析に供するまで-70°Cにて保管した。

### 1.2.6 血漿中薬物濃度の測定

エルビテグラビル及びコビシスタットの血漿中濃度は、過去の報告<sup>72)</sup>を参考にし、Quest Pharma Services (QPS Delaware, Newark, DE)にてliquid chromatography mass spectrometry / mass spectrometry (LC-MS/MS) 法により測定した。内部標準物質は、重水素化したd<sub>8</sub>-EVG及びd<sub>8</sub>-COBI (ギリアド・サイエンシズ株式会社より提供)を用いた。

#### 1.2.6.1 エルビテグラビル及びコビシスタットの分析方法

ヒト血漿 50 µLにエルビテグラビル及びコビシスタットの内部標準物質を添加後、TOMTEC Quadra 96®システムを用いて固相抽出を行った。血漿検体をWaters OASIS™ TMHLB SPEプレートに添加後、水 / メタノール /

ギ酸溶液で洗浄し、アセトニトリル / 水 / ギ酸で溶出しLC-MS/MSに注入した。分析は、水 / ギ酸 (v/v) 100:0.1 の移動相A及びアセトニトリル / ギ酸 100:01 (v/v)の移動相Bを用い、C-18 逆相カラム (Waters Xbridge C18、2.1×50mm、3.5mm) にて実施した。ピークは正極性エレクトロスプレーイオン化を用いた選択反応モニタリングにより検出し、以下のイオンレンジションをモニタリングした。質量電荷比 (m/z) は、エルビテグラビル ; 448→344、エルビテグラビルの内部標準 ; 456→344、コビシスタット ; 776→606、コビシスタットの内部標準 ; 784→614 とした。定量限界は、エルビテグラビル 20 ng/mL、コビシスタット 5 ng/mLであった。検量線は線形であり、検量線の範囲はエルビテグラビル ; 20~10,000 ng/mL、コビシスタット ; 5~2,500 ng/mLであった。検量線濃度内の精度 (%CV) はエルビテグラビルで 2.8~8.1%、コビシスタットで 3.9~8.3%であった。測定間の真度 (%RE) は、エルビテグラビルで-8.0~5.7、コビシスタットで-0.3~9.7であった。エルビテグラビル及びコビシスタットは-70°Cで 585 日間安定であり、それぞれ-60°C及び-80°Cでは 365 日間安定であった。全検体は安定性が確認された範囲の日程で測定した。

### 1.2.7 薬物動態解析

薬物動態パラメータの記述統計量は、単一錠剤レジメン投与時及び複数錠剤レジメン投与時におけるエルビテグラビル及びコビシスタットの血漿中薬物濃度を用い、ノンコンパートメント法により、投与製剤別に次の薬物動態パラメータ、すなわち最高血漿中薬物濃度 :  $C_{max}$ 、薬物投与 24 時間後における血漿中薬物濃度 :  $C_{tau}$ 、薬物の投与間隔における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 :  $AUC_{tau}$ 、最高血漿中薬物濃度到達時間 :  $t_{max}$ 、最終相における消失半減期 :  $t_{1/2}$  を算出した。解析には、WinNonlin Enterprise

(version 5.3; Pharsight Corporation, Mountain View, CA) を用いた。

なお、薬物動態はエルビテグラビル、コビスタット共に薬物投与 10 日目及び 20 日目に検討した。

### 1.2.8 必要症例数の例数設計

これまでに実施された臨床試験により、エルビテグラビルの定常状態における  $AUC_{\tau}$  及び  $C_{\max}$  の変動 (標準偏差) はそれぞれ 0.19 及び 0.18 であった。これらの数値を考慮し、併用投与レジメンと単一錠剤投与レジメンの対数変換後のパラメータ比を 0.95~1.05 と仮定し、90%の検出力を有する例数を計算した。その結果、必要症例数は 16 例と推定された。さらに脱落を考慮して、本試験では 24 例の被験者を組み入れることとした。

### 1.2.9 統計解析

単一錠剤レジメン及び複数錠剤レジメンの投与製剤別のエルビテグラビルにおける薬物動態パラメータの対数値に対して分散分析を行い、投与時期、順序効果及び薬物動態に対する投与製剤の影響を検討した。複数錠剤レジメン群を対照群とし、投与製剤間における薬物動態パラメータの対数値の平均値、平均値の差とその 90%信頼区間を算出し、対数値の平均値の差の信頼区間が  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲にあるとき、複数錠剤レジメン投与時と単一錠剤レジメン投与時における EVG は生物学的に同等であると判断した。

エルビテグラビルにおける  $AUC_{\tau}$ 、 $C_{\tau}$  及び  $C_{\max}$  の対数変換値に対し、投与製剤 (単一錠剤レジメンか複数錠剤レジメンか)、投与時期及び順序を固定効果、順序内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを当てはめ (式(11))、投与製剤間における平均値の差及びその 90%信頼区間を算出

した。モデル<sup>73)</sup>を以下に示す。

$$Y_{ijkl} = \mu + \alpha_j + \delta_l + \gamma_k + \beta_{i(l)} + \varepsilon_{ijkl} \quad \text{式(11)}$$

ここで $Y_{ijkl}$ は投与製剤 $j$ 、投与時期 $k$ 及び順序 $l$ における被験者 $i$ のエルビテグラビルにおける $AUC_{\text{tau}}$ 、 $C_{\text{tau}}$ 及び $C_{\text{max}}$ の対数変換値、 $\mu$ は全体平均、 $\alpha_j$ は投与製剤 $j$ の固定効果、 $\delta_l$ は順序 $l$ の固定効果、 $\gamma_k$ は投与時期 $k$ の固定効果、 $\beta_{i(l)}$ は順序 $l$ 、被験者 $i$ の変量効果、 $\varepsilon_{ijkl}$ は投与製剤 $j$ 、投与時期 $k$ 及び順序 $l$ における被験者 $i$ に対するランダム誤差とした。さらに $\beta_{i(l)}$ は互いに独立で同一の分布 $N(0, \sigma^2_{\beta})$ 、 $\varepsilon_{ijkl}$ は互いに独立で同一の分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うものとし、 $\beta_{i(l)}$ と $\varepsilon_{ijkl}$ は独立であると仮定した。解析にはSASの混合効果モデル解析プロシジャMIXEDを使用した。ここで、対照薬物は複数錠剤レジメン、試験薬物は単一錠剤レジメンとした。

同様に、投与製剤別のコピシスタットの薬物動態パラメータ ( $C_{\text{max}}$ 、 $AUC_{\text{tau}}$ 及び $C_{\text{tau}}$ ) の対数値に対して分散分析を行い、投与時期、順序効果及び薬物動態に対する投与製剤の影響を検討した。投与製剤間における薬物動態パラメータの対数値の平均値、平均値の差とその90%信頼区間を算出し、相対的バイオアベイラビリティを評価した。

#### 1.2.10 安全性の評価

安全性の評価は、薬物が投与された被験者全例を対象に、事前検査から事後検査までに発現した有害事象に基づいて行った。有害事象は、自覚症状、他覚所見、生理検査 (12誘導心電図及びバイタルサイン)、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) の結果から、医師により臨床上問題があると判断された事象とした。

## 1.3 結果

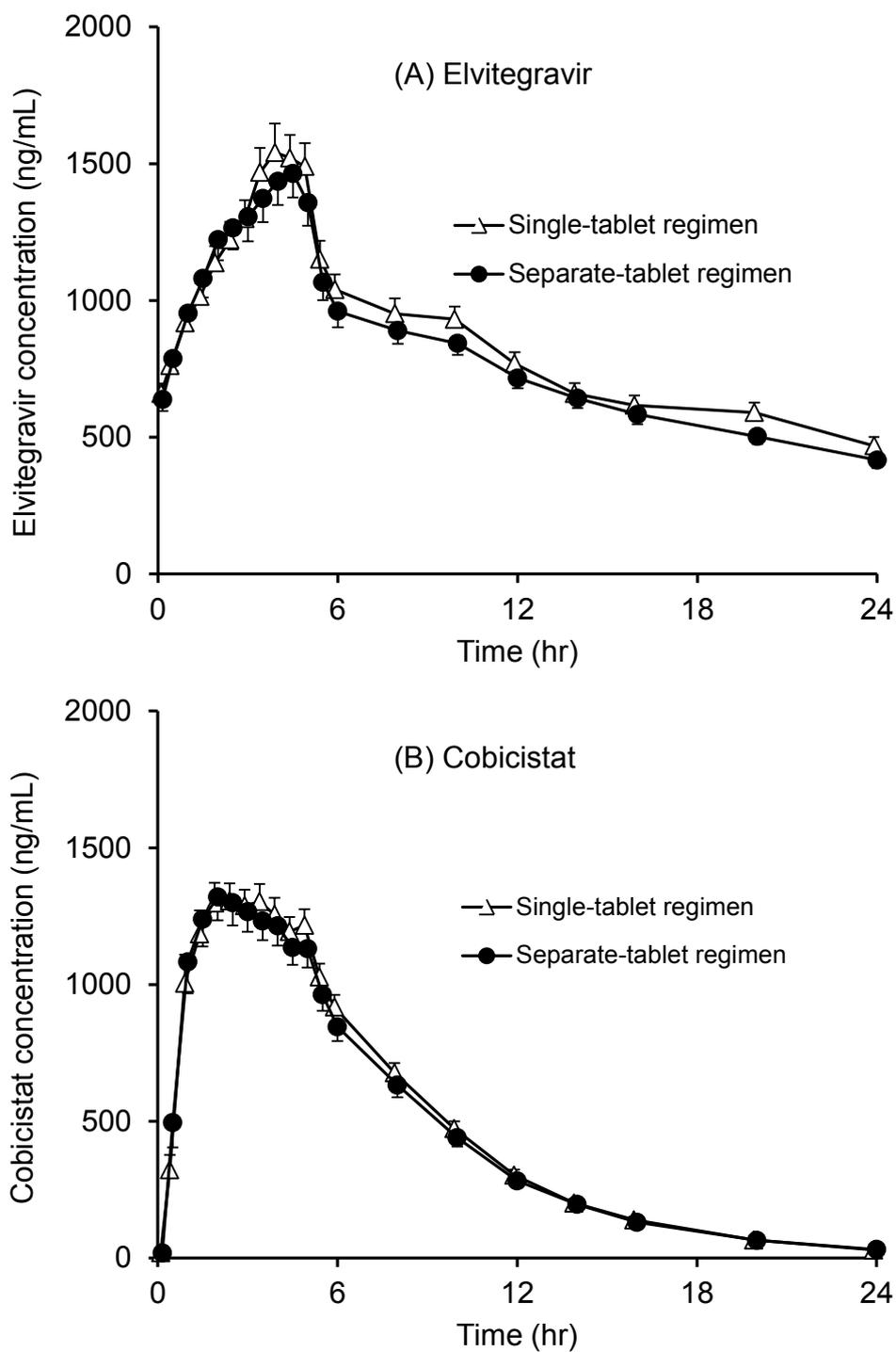
### 1.3.1 被験者

日本人の男性被験者 24 例を試験に組み入れ、全例が試験を完了した。この 24 例の被験者背景 [平均値 (±標準偏差)] は、年齢 28.6 (±7.6) 歳、身長 170.0 (±5.8) cm、体重 64.1 (±5.4) kg、BMI 22.2 (±1.4) kg/m<sup>2</sup> 及び CL<sub>cr</sub> 120.1 (±19.0) mL/min であった。

### 1.3.2 日本人におけるエルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態

スタリビルド配合錠単一錠剤レジメン群及び複数錠剤レジメン群におけるエルビテグラビルの平均血漿中濃度推移を Fig. 10-(A) に示した。単一錠剤レジメン群のエルビテグラビルの血中濃度推移は、複数錠剤レジメン群とほぼ重なった。エルビテグラビルの薬物動態パラメータを Table 4 に示した。エルビテグラビルの薬物動態パラメータは、両レジメンで類似しており、単一錠剤レジメン群及び複数錠剤レジメン群でそれぞれ、それぞれ C<sub>max</sub> ; 1,618 ng/mL、1,541 ng/mL、AUC<sub>tau</sub> ; 19,948.7 ng·hr/mL、18,744.5 ng·hr/mL、C<sub>tau</sub> ; 467.8 ng/mL、415.8 ng/mL であった。

同様に両レジメンにおけるコビシスタットの平均血漿中濃度推移を Fig. 10-(B) に、薬物動態パラメータを Table 4 に示した。コビシスタットも単一錠剤レジメン群及び複数錠剤レジメン群のいずれも薬物動態は類似していた。



**Fig. 10** 単一錠剤レジメン群及び複数錠剤レジメン群におけるエルビテグラビル (A) 及びコビススタット (B) の平均血漿中濃度推移

Single-tablet regimen; 単一錠剤レジメン, Separate-tablet regimen; 複数錠剤レジメン

**Table 4** エルビテグラビル及びコビススタットの薬物動態パラメータ

Parameters	Regimen		
	Single-Tablet (Reference ; n=24)	Separate-Tablet (Test ; n=24)	
Elvitegravir	$C_{max}$ (ng/mL)	1,618 ± 468	1,541 ± 452
	$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	19,949 ± 4,967	18,745 ± 4,840
	$C_{tau}$ (ng/mL)	468 ± 159	416 ± 145
	$t_{max}$ (hr)	4.0 (2.0-5.0)	4.0 (2.0-5.0)
	$t_{1/2}$ (hr)	15 ± 3.0	15 ± 4.6
Cobicistat	$C_{max}$ (ng/mL)	1,497 ± 310	1,464 ± 394
	$AUC_{tau}$ (ng·hr/mL)	11,308 ± 2,571	10,977 ± 3,323
	$C_{tau}$ (ng/mL)	29.2 ± 18.4	30.7 ± 21.2
	$t_{max}$ (hr)	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)
	$t_{1/2}$ (hr)	3.5 ± 0.5	3.6 ± 0.5

Single-tablet regimen; 単一錠剤レジメン, Separate-tablet regimen; 複数錠剤レジメン  
 $t_{max}$  以外 mean ± S.D,  $t_{max}$  は median(range)

### 1.3.3 生物学的同等性

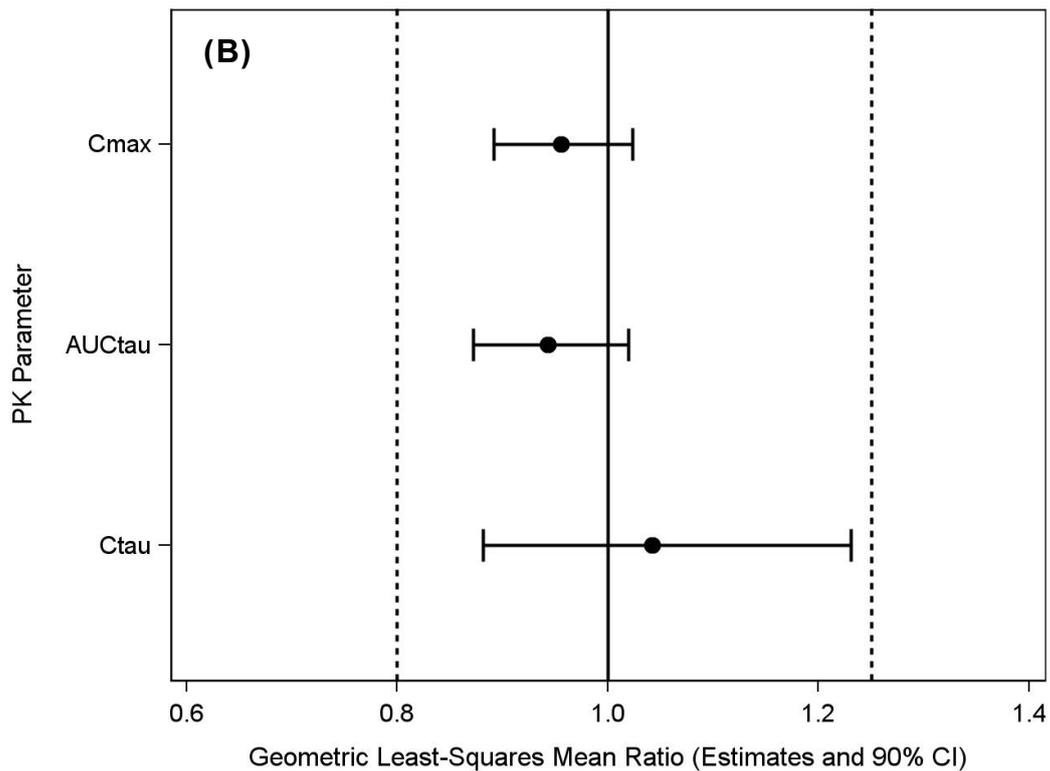
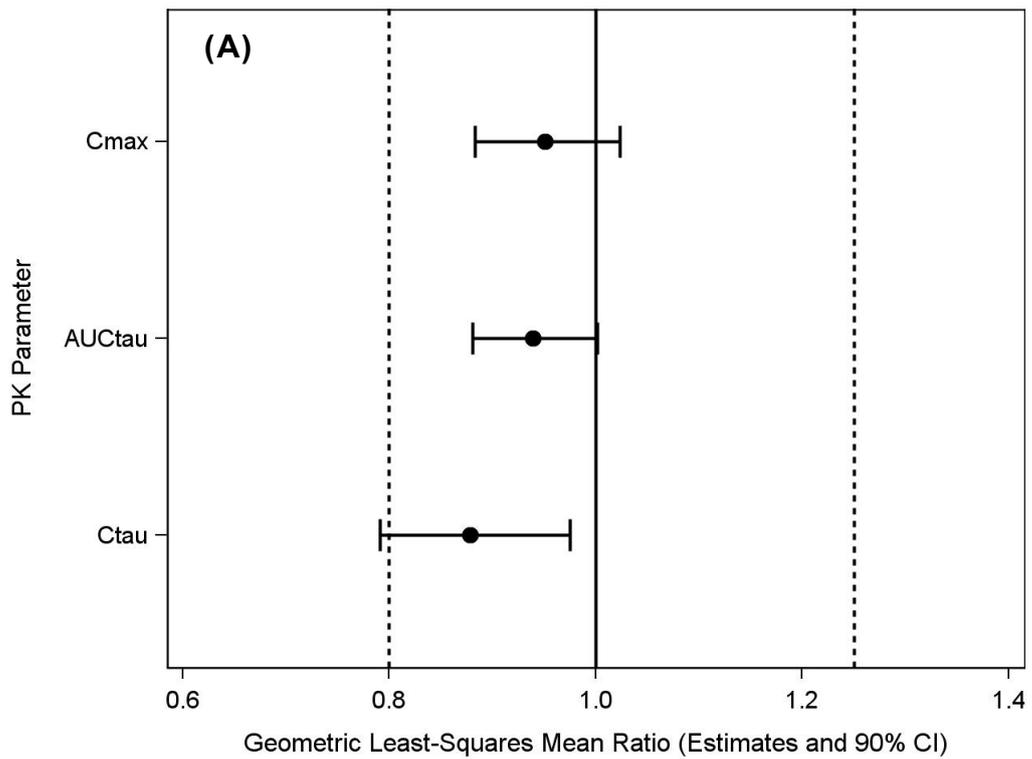
第一章で述べた通り、生物学的同等性は薬物動態パラメータを対数に変換して実施した。また投与製剤別のエルビテグラビルの薬物動態パラメータの対数値に対して分散分析を行い、投与時期、順序効果及び薬物動態に対する投与製剤の影響を検討した。

複数錠剤レジメン群を対照群とし、10日目、空腹時投与におけるエルビテグラビルの $C_{max}$ 、 $AUC$ 及び $C_{tau}$ の対数値に対する投与製剤間の平均の差とその90%信頼区間は、それぞれ0.95 (0.88-1.02)、0.94 (0.88-1.00)及び0.88 (0.79-0.97)であった (Fig. 11-(A)及びTable 5)。 $C_{tau}$ の下限がわずかに基準を下回ったものの $AUC$ と $C_{max}$ は設定した範囲に含まれ、両製剤が同等であると考えられた。

コビススタットにおいても、 $C_{max}$ 、 $AUC$ 及び $C_{tau}$ の対数値に対する投与

製剤間の平均の差とその 90%信頼区間を算出し、探索的に比較を行った (Fig. 11-(B)及びTable 5)。その結果、コピシスタットも同様に、両レジメンで薬物動態は同様であった。

また、投与製剤別のエルビテグラビルの薬物動態パラメータの対数値に対して分散分析を行った。その結果、一定の傾向は認められなかった。



**Fig. 11** エルビテグラビル (A) 及びコビシタット (B) の薬物動態パラメータにおける投与製剤の影響

Geometric Least-Squares Means; 対数変換後の最小二乗平均比, (EVG+COBI+FTC/TDF) / STB  
 点線 ; 0.8 と 1.25

**Table 5** エルビテグラビル及びコビススタットの薬物動態パラメータの  
両レジメンでの比較

		Least-squares means		
		Reference	Test	Means Ratio for Test to Reference (90% CI)
		n=24	n=24	
Elvitegravir	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,482	1,558	0.95 (0.88-1.02)
	AUC <sub>tau</sub> (ng·hr/mL)	18,181	19,351	0.94 (0.88-1.00)
	C <sub>tau</sub> (ng/mL)	387.8	441.5	0.88 (0.79-0.97)
Cobicistat	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,400	1,465	0.96 (0.89-1.02)
	AUC <sub>tau</sub> (ng·hr/mL)	10,386	11,014	0.94 (0.87-1.02)
	C <sub>tau</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	26.6	25.5	1.04 (0.88-1.23)

CI; 信頼区間

<sup>a)</sup> 1 例、検出限界値以下であったため、n=23

### 1.3.4 安全性

本治験において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による薬剤の投与中止又は投与終了後の観察の中止は認められなかった。

有害事象としては、薬剤を投与された 24 例のうち、軽度の下痢が 2 例 (8.3%)、単一錠剤レジメン群及び複数錠剤レジメン群で発現し、軽度のクレアチニンホスホキナーゼ上昇が 1 例 (4.2%)、複数錠剤レジメン群に認められた。そのうち、薬剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、2 例 (8.3%) に発現した下痢であった。また臨床検査では、血清クレアチニンの中央値が複数錠剤レジメン群で 10 日間の反復投与によりで 0.03 mg/dL、単一錠剤レジメン群で 0.05 mg/dL と上昇した。これらの変化は、試験責任医師により、生理的変動の範囲内であり临床上問題となる変動ではないと判断された。その他、臨床検査及び生理検査で、临床上問題となる変動は認められなかった。

## 1.4 考察

日本人健康成人男性を対象として、エルビテグラビルの薬物動態パラメータを指標とし、単一錠剤レジメンと複数錠剤レジメンで用いたエルビテグラビルの製剤について生物学的同等性を検討した。また同時にコビシスタットの薬物動態も併せて検討を行った。

エルビテグラビルにおいて、これまで治療経験のないHIV感染患者を対象に実施された10日間のエルビテグラビル単剤試験結果により、抗ウイルス効果と最も関連が認められる薬物動態パラメータは $C_{\text{tau}}$ であることが示された<sup>61,71)</sup>。したがって、繰り返し投与の際の生物学的同等性試験において評価すべき薬物動態パラメータは、 $C_{\text{max}}$ 及び $AUC_{\text{tau}}$ とされているが<sup>1,74)</sup>、本研究では、これらに加えて、 $C_{\text{tau}}$ に対しても同等性の評価を実施した。その結果、同等性ガイドラインにおいて主要な評価とされる $AUC_{\text{tau}}$ 及び $C_{\text{max}}$ は生物学的同等性の基準を満たしたが、 $C_{\text{tau}}$ は基準をわずかに満たさなかった。そこでエルビテグラビルの $C_{\text{tau}}$ と $AUC_{\text{tau}}$ の相関関係を検討したところ、決定係数0.790と高い相関性が認められた。この結果より、 $C_{\text{tau}}$ は同等性を示した $C_{\text{max}}$ や $AUC_{\text{tau}}$ と薬物動態学的に同じ挙動を示すと考えられる。よって包括的に判断し、単一錠剤レジメンに用いたエルビテグラビルの製剤と複数錠剤レジメンに用いた製剤は、生物学的に同等であると判断した。コビシスタットに関しても同様の検討を行い、単一錠剤レジメンでも複数錠剤レジメンでも、薬物動態に相違が認められないことを確認した。

なお、これまでに実施したHIV感染症患者を対象としたスタリビルド配合錠（単一錠剤レジメン）の投与試験にて、48週時点のHIV RNA量が50 copies/mL以下となるウイルス学的奏効率は90%以上と高い有効性が報告されている<sup>67,68)</sup>。これらの試験におけるエルビテグラビルの $C_{\text{tau}}$ の平均値

は、遊離形濃度に基づく $IC_{95}$ の10倍に相当する451 ng/mL (%CV; 58)であった。一方、本試験で得られた10日間連続投与時の $C_{tau}$ 値もおおよそこの付近であった。よって単一錠剤レジメン及び複数錠剤レジメン群のいずれにおいても、HIV感染症患者でエルビテグラビルに高い有効性が期待される。

これまで米国にて、健康成人およびHIV感染症患者を対象としてスタリビルド配合錠を連続投与した場合のエルビテグラビル、コビシスタットの薬物動態が検討され<sup>67,68)</sup>、これらのデータを統合した母集団薬物動態解析が実施された<sup>69)</sup>。この結果と本試験結果より得られたエルビテグラビルの薬物動態パラメータ (Table 4) とレトロスペクティブに比較したところ、いずれの試験結果とも大きな相違は認められなかった。このことから、反復投与した際のエルビテグラビルの薬物動態に人種差は認められないことが示唆された。

本試験において、Cockcroft-Gault 法で推定したクレアチンクリアランスが、薬物投与開始後、投与前値と比較し投与後11日目及び投与後21日目ではA群、B群ともに、5 mL/min程度わずかに低下した。この低下は、投与終了後、速やかに回復した。海外の臨床試験において、コビシスタットの投与により、正常範囲内ではあるものの血清クレアチニン濃度のわずかな上昇及び推算糸球体ろ過量の低下が報告されている<sup>75,76)</sup>。これはコビシスタットが血中クレアチニンの尿細管分泌を阻害するためであり<sup>77)</sup>、イオヘキソールクリアランスにより測定した実際の糸球体ろ過量には影響しないこと<sup>78)</sup>、並びにクレアチンクリアランスの低下はコビシスタットの投与開始後数日以内で起こるが可逆的で、投与中止後数日以内でベースラインに回復することが報告されている<sup>75,76)</sup>。本試験においても、投与後27日目に実施した検査では、すべての被験者で投与前値に回復しており、ク

レアチニンクリアランスの推移は低下量も小さく、かつ投与終了後速やかに回復していることから臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

なお本研究は、HIV感染患者ではなく、健康成人男子を対象に実施した。エルビテグラビルの薬物動態に、性差及び健康成人とHIV感染患者とで、相違は認められていない<sup>61,69)</sup>。よって本結果は、本剤投与が予想されるHIV患者への適用が可能であると考えられる。

### 小括

単一錠剤レジメン群と複数錠剤レジメン群において、エルビテグラビルは生物学的に同等であると考えられる。

また、日本人健康成人男性にスタリビルド配合錠または複数錠剤を10日間反復経口投与した時、エルビテグラビルの濃度が十分な有効性を示すと期待できる値であったことと10日間連続投与時の安全性が確認された。

### 第3章 日本人における抗HIV薬配合錠の軽食及び普通食摂取時の薬物動態の評価<sup>79)</sup>

これまでに実施された臨床試験により、エルビテグラビルの薬物動態は、食事摂取時と比較して空腹時投与した場合には、曝露量が低下することが報告されている<sup>63,80)</sup>。この試験は、欧米人を対象に400及び800 kcal程度の食事摂取下または絶食下でスタリビルド配合錠を単回投与し、エルビテグラビルの薬物動態を検討した結果、空腹時投与時におけるエルビテグラビルの曝露量は、20%の脂肪を含む373 kcalの食事（普通食）摂取時の7割程度、50%の脂肪を含む800 kcalの食事（高脂肪食）摂取時の5割程度に低下する（Fig. 12）。

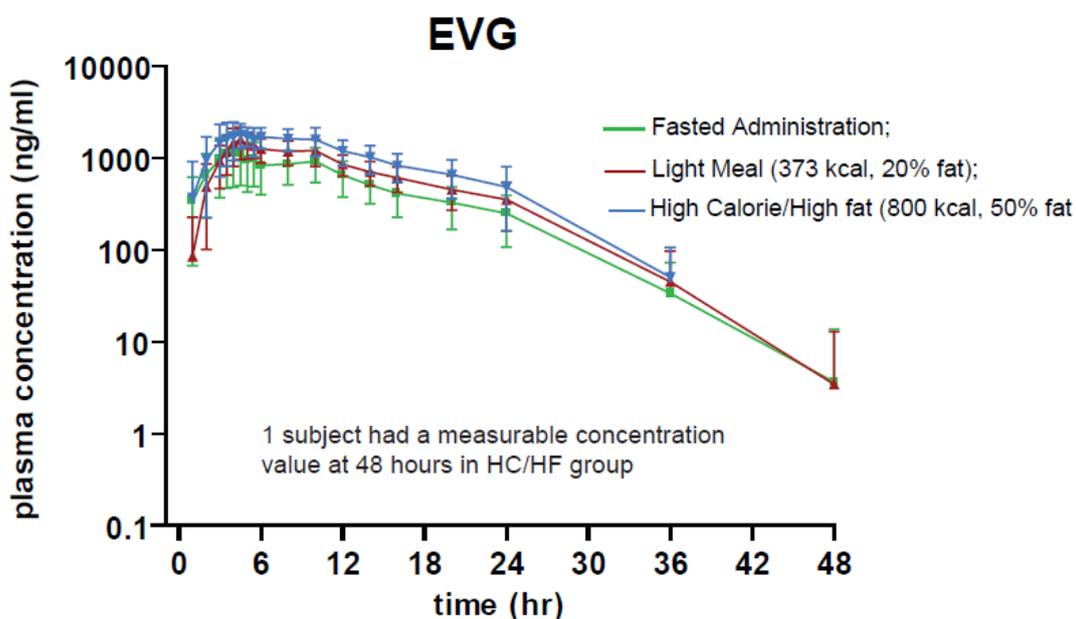


Fig. 12 エルビテグラビル (EVG) の薬物動態に対する食事摂取の影響

mean ± S.D

エルビテグラビルの血中濃度は、第2章で述べた通り、抗ウイルス効果の指標であるHIV RNA量の減少と関連しており<sup>61,66</sup>、定常状態のC<sub>tau</sub>を450 ng/mLに以上に保つことが治療上重要である<sup>67-69</sup>。したがって、スタリビルド配合錠の投与は、400 kcal程度の食事の摂取後が推奨される。

ここでスタリビルド配合錠が日本で製造販売承認され、日本人のHIV-1患者に投与されるに際し、日本人での薬物動態が検討されていない。また2015年の日本国内におけるHIV感染患者は、20-45歳の男性が全体の9割を占め、25-29歳の若年者の男性に好発することが報告されている<sup>81</sup>。これまで検討された食事の影響は、欧米人を対象に400及び800 kcal程度の食事摂取下で検討されたため、現行の試験成績に基づく場合、400 kcal程度の朝食摂取後服用するよう、服薬指導する必要がある。しかし、若年者の男性の場合、400 kcal程度の朝食を摂取しない場合が多く、これに伴って食事の有無がアドヒアランス低下を引き起こす可能性が否定できない。

もし400 kcal以下の軽食、例えば栄養ドリンク剤等でも、普通食と同程度の曝露量が得られれば、患者でのスタリビルド配合錠服用時において、食事の選択肢が広がる。そこで日本人HIV-1患者に投与を開始するに際しスタリビルド配合錠のアドヒアランス向上のため、日本人健康成人を対象にスタリビルド配合錠の摂食時における薬物動態を把握するとともに、薬物動態に及ぼす食事の影響を明らかにするために、血漿中エルビテグラビル濃度を指標にした臨床試験を立案・実施した<sup>79</sup>。

## 第1節 食事の影響を検討するための臨床試験

### 1.1 目的

スタリビルド配合錠を日本人健康成人に単回投与し、異なる食事条件及び絶食時におけるエルビテグラビルの薬物動態を検討することを目的とした。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 試験の実施

本研究は、医療法人相生会九州臨床薬理クリニック（福岡、日本）にて実施した。また本研究は、試験実施前に医薬品医療機器総合機構（東京、日本）及び試験実施施設の治験審査委員会（IRB）による承認を取得した。本試験はヘルシンキ宣言の倫理的原則及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守して実施し、試験実施前に全ての被験者から、文書による同意を取得した。

#### 1.2.2 被験者

年齢が20～45歳、体格指数（BMI）が18.5～25.0 kg/m<sup>2</sup>のHIV陰性の日本人男性被験者を対象とした。既往歴、生理検査（12誘導心電図及びバイタルサイン）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、免疫検査及び尿検査）の結果、試験責任医師により健康状態に問題がなく、本治験への参加が適格と判断された者を対象被験者とした。

#### 1.2.3 薬剤投与と食事内容

スタリビルド<sup>®</sup>配合錠は、鳥居薬品株式会社より提供され、エルビテグラビル 150 mg、コビシスタット 150 mg、エムトリシタビン 200 mg及びテ

ノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mgを 1 錠に含有する。

普通食摂取群の食事内容は、標準的な朝食を想定して、ハム、チーズ及び卵のサンドイッチ 1 個、ツナ、レタス及びトマトのサンドイッチ 1 個、白桃のゼリー 1 個並びにリンゴジュース 160 g とした。普通食の合計カロリーは 413 kcal であり、蛋白質 11.4 g、脂肪 9.6 g 及び炭水化物 72.2 g を含有する。一方、軽食を想定し、脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤を摂取する群を設けた。摂取するドリンク剤は、エンシュア・リキッド (アボットジャパン株式会社、東京、日本) とした。脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤の合計カロリーは 250 kcal であり、蛋白質 8.8 g、脂肪 8.8 g 及び炭水化物 34.3 g を含有する。

普通食または脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤は 30 分以内に全量を摂取することとした。摂取終了 5 分に水 200 mL にてスタリビルド配合錠を単回投与した。

#### 1.2.4 試験デザイン

本試験は、対照群である普通食、空腹及び 250 kcal の脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク群の 3 群の投与群とし、無作為化、非盲検とし、投与期 3 期の単回投与クロスオーバー試験として実施した。

初回の試験薬投与前に適格と判定した被験者を体重で層別化し、コンピュータで発生させた乱数に基づき、投与群 1、2 及び 3 の 3 群に 4 名ずつ無作為に割り付けた。投与期は、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に分け、各期の休薬期間は 7 日間とした。試験デザインの概要を Fig. 13 に示した。被験者は、各投与期とも投与前日に入院させ、翌日に薬物投与を行い、投与後 3 日目の検査が終了し退院するまで試験担当医師の管理下に置いた。

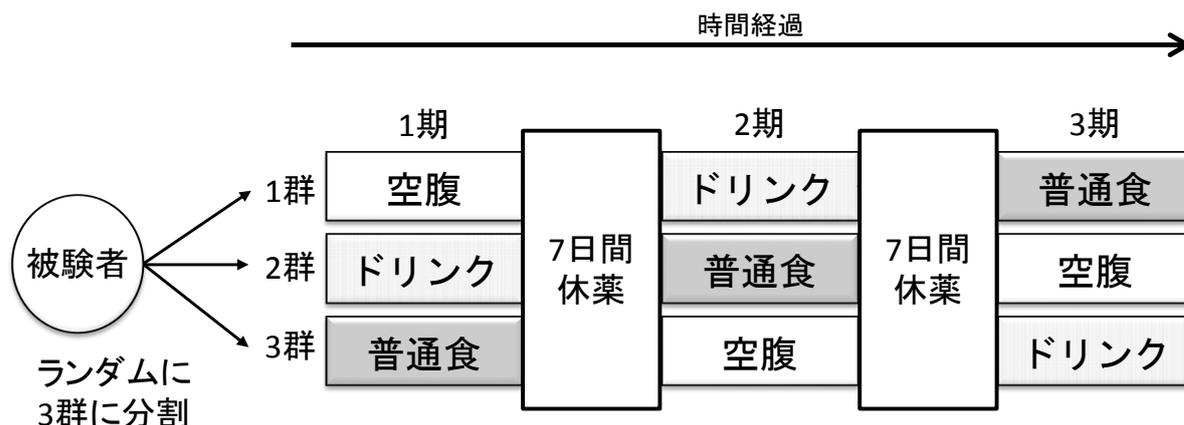


Fig. 13 3群3期のクロスオーバーデザイン

### 1.2.5 薬物動態検体の取得

本研究では、エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態を検討した。検体は、薬物投与直前と投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、8、10、12、14、16、20、24、36 及び 48 時間後に採取した。このサンプリング計画は海外の臨床試験結果から得られた各薬物の血中濃度推移を参考にして決定した。

血液は、被験者の前腕皮静脈から血液凝固剤 EDTA 入り真空採血管 (ベノジェクト II®、VP-DK050K、テルモ、東京、日本) に採取した。血液検体は、3000 rpm、4°C にて 10 分間遠心分離し、血漿を採取後分離し分析に供するまで -70°C にて保管した。

### 1.2.6 血漿中薬物濃度測定

エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中薬物濃度は、Quest Pharma Services (QPS Delaware, Newark, DE) にて、liquid chromatography mass spectrometry / mass spectrometry (LC-MS / MS) method により測定した。

エルビテグラビル及びコビシスタットの内部標準物質は、重水素化した  $d_8$ -EVG及び $d_8$ -COBI (ギリアド・サイエンシズ株式会社より提供) を用いた。エムトリシタビンとテノホビルの内部標準物質は、 $^{13}C/^{15}N_2$ でダブルラベル化したエムトリシタビン及び重水素化されたテノホビル (Toronto Research Chemicalsより提供) を用いた。定量限界は、エルビテグラビルが 20.0 ng/mLで、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルが 5.0 ng/mLであった。なお測定法の詳細は、第2章、第1節 生物学的同等性試験の 1.2.6 血漿中薬物濃度の測定に述べた。

### 1.2.7 薬物動態解析

薬物動態パラメータは、エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中薬物濃度を用い、WinNonlin Enterprise (version 5.3; Pharsight Corporation, Mountain View, CA) を使用して、ノンコンパートメント法に基づいて投与方法別に算出した。算出した薬物動態パラメータは、最高血漿中薬物濃度： $C_{max}$ 、最高血漿中薬物濃度到達時間： $t_{max}$ 、投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積： $AUC_{last}$ 、投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積： $AUC_{inf}$ 、最終相の消失半減期： $t_{1/2\beta}$ を推定した。 $AUC_{inf}$ は、台形法にて計算した $AUC_{last}$ と $C_{last} / \lambda_z$ の合計として算出した。ここで $C_{last}$ とは定量下限未満にならなかった最終時点における血漿中薬物濃度、 $\lambda_z$ とは最終相における消失速度定数で、血中濃度推移の対数値の最終時点を含む数点から最小二乗法によって推定した。

### 1.2.8 統計検定

投与群の統計的な比較は、エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータを用いて、**treatment B、C** (試験群) と **treatment A** (参照群) を比較した。スタリビルド配合錠は、現時点では臨床では普通食後投与が推奨されている。そこで、普通食後投与群を対照群 **treatment A** とし、試験群 **treatment B** 及び **treatment C** は、それぞれ空腹投与群及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤とした。

食事の影響を検討した薬物動態パラメータは、投与方法別のエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの  $C_{max}$  と  $AUC_{inf}$  の対数変換値とした。これらのパラメータの幾何最小二乗平均は、固定効果に投与方法、順序及び投与時期効果を、変量効果に被験者を組み込んだ線形混合効果モデルを用いて推定した。試験群に対する参照群の幾何最小二乗平均の比及びその 90%信頼区間を算出した。最小二乗平均の比及び 90%信頼区間はもとの対数でないスケールに戻した。投与方法と時期効果は有意水準 5%、順序効果は、有意水準 10%とした。

### 1.2.9 安全性の評価

安全性の評価は、自覚症状、他覚所見、生理検査及び臨床検査により行い、試験担当医師により臨床上問題があると判断された変化を有害事象とした。有害事象は、事前検査時から第 3 期の投与後 3 日間まで調査した。臨床検査は、事前検査日、各投与期の投与 1 日目及び 3 日目に調査した。

## 1.3 結果

### 1.3.1 被験者

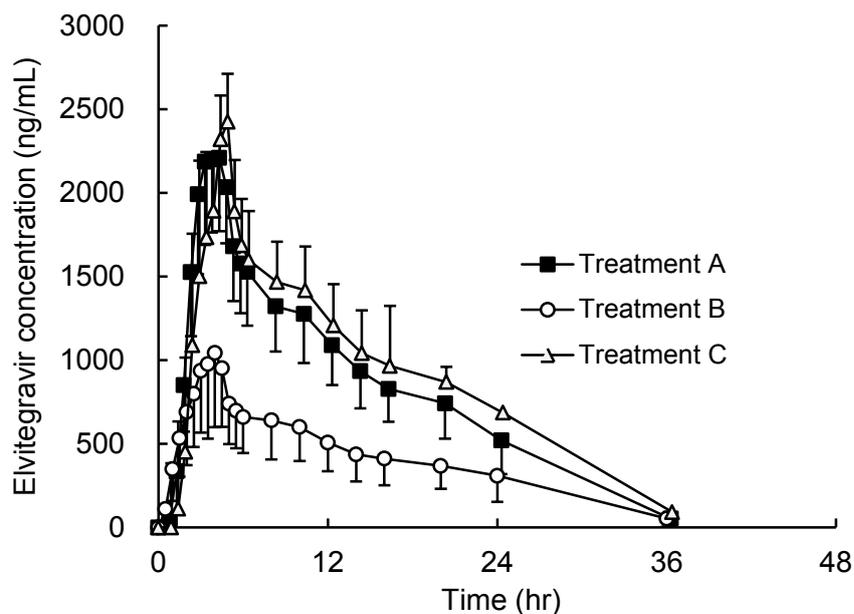
本試験では 25 例の被験者から文書同意を取得し、このうち投与が決定した 12 例の被験者を体重で層別化し、各投与群 4 例ずつに無作為に割り付けた。これら 12 例の被験者の被験者背景 [平均値 (±標準偏差)] は、年齢 32.2 (±8.4) 歳、身長 172.05 (±4.78) cm、体重 59.62 (±3.93) kg、BMI 20.14 (±1.09) であり、各投与群で偏りは認められなかった。

第 1 期は 12 例全例に試験薬が投与されたが、第 1 期投与後に被験者の申し出により、1 例の被験者が試験を中止し、第 2 期以降投与されなかった。その他、試験薬の投与を中止した被験者はみられなかった。

### 1.3.2 食事の薬物動態に与える影響

#### 1.3.2.1 エルビテグラビル

エルビテグラビルの平均血漿中薬物濃度推移を Fig. 14 に示した。食事摂取群 (treatment A 及び C) におけるエルビテグラビルの平均血漿中薬物濃度は、同様であったが、空腹時投与群 (treatment B) はこれらに比べて低く推移した。いずれの投与群も投与後約 4 時間までに最高血中濃度に到達した。



**Fig. 14** 普通食 (Treatment A) 、空腹時投与時 (Treatment B) 及び脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment C) におけるエルビテグラビルの平均血漿中濃度推移

mean ± S.D

食事における薬物動態の影響については、普通食後、脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取後及び空腹時単回経口投与した場合、エルビテグラビルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、普通食 (treatment A) と比較して空腹時 (treatment B) では、それぞれ 55%、50%低下し、エルビテグラビルの薬物動態に対する食事の影響が認められた (Table 6)。一方、普通食 (treatment A) 及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤 (treatment C) においては  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は同程度となり、検討した食事内容 (普通食及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤) はエルビテグラビルの薬物動態に影響を与えないことが示された。

**Table 6** エルビテグラビル及びコビススタットの薬物動態に対する普通食および脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取の影響

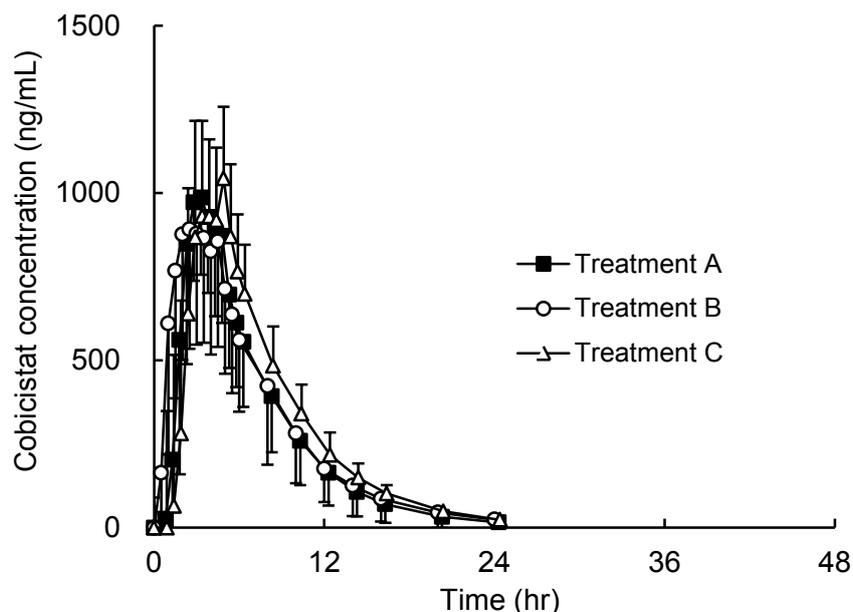
	Treatment A: Standard Breakfast (Reference; n=11)	Treatment B: Fasted Conditions (Test; n=11)	Treatment C: Protein-Rich Drink (Test; n=11)
Elvitegravir	T <sub>max</sub> (hr)	3.5 (2.5-4.0)	4.0 (3.0-4.5)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2,306 ± 473	1,068 ± 443
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	28,870 ± 5,907	14,873 ± 5,128
	C <sub>24</sub> (ng/mL)	519 ± 201	309 ± 157
	T <sub>1/2</sub> (hr)	4.3 ± 1.0	6.4 ± 1.8
	Least-squares means ratio for test to reference (90% confidence interval)		
	C <sub>max</sub>	-	0.45 (0.39-0.51)
AUC <sub>inf</sub>	-	0.50 (0.45-0.55)	
Cobicistat	T <sub>max</sub> (hr)	2.5 (2.0-4.5)	2.0 (1.0-4.5)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,078 ± 233	1,027 ± 291
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	6,720 ± 2491	7,324 ± 3,228
	C <sub>24</sub> (ng/mL)	16 ± 19	24 ± 35
	T <sub>1/2</sub> (hr)	3.1 ± 0.5	3.4 ± 0.6
	Least-squares means ratio for test to reference (90% confidence interval)		
	C <sub>max</sub>	-	0.93 (0.86-1.02)
AUC <sub>inf</sub>	-	1.06 (0.96-1.17)	

t<sub>max</sub> 以外 mean ± S.D, t<sub>max</sub> は median(range)

C<sub>24</sub>; 単回投与における投与 24 時間後の血中薬物濃度

### 1.3.2.2 コビススタット

コビススタットの平均血漿中薬物濃度推移を Fig. 15 に示した。普通食 (treatment A) におけるコビススタットの血漿中薬物濃度は、投与 2.5 時間後に最高血中濃度に到達した。



**Fig. 15** 普通食 (Treatment A)、空腹時投与時 (Treatment B) 及び脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment C) におけるコビシスタットの平均血漿中濃度推移

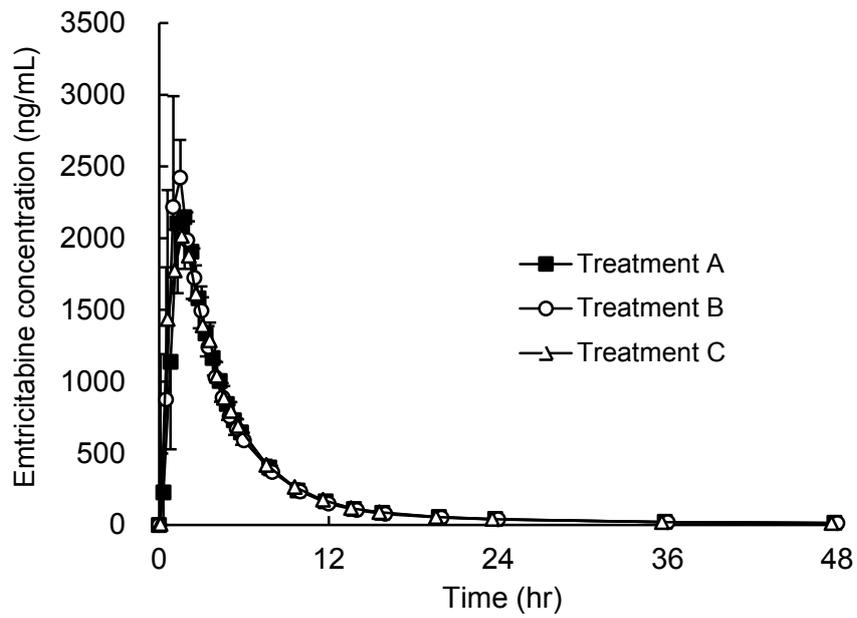
mean ± S.D

食事における薬物動態の影響については、普通食後、脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取後及び空腹時単回経口投与した場合、コビシスタットの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、普通食 (treatment A) と比較して空腹時 (treatment B) では同程度となり、コビシスタットの薬物動態に対する食事の影響は認められず、普通食 (treatment A) 及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤 (treatment C) においても  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は同程度となり、検討した食事内容 (普通食及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤) はコビシスタットの薬物動態に影響を与えないと考えられた (Table 6)。

### 1.3.2.3 エムトリシタビン

エムトリシタビンの平均血漿中薬物濃度推移を Fig. 16 に示した。普通食 (treatment A) におけるエムトリシタビンの血漿中薬物濃度は、投与 1.5 時

間後に最高血中濃度に到達した。



**Fig. 16** 普通食 (Treatment A)、脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment B) 及び空腹時投与時 (Treatment C) におけるエムトリシタビンの平均血漿中濃度推移

mean ± S.D

**Table 7** エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態に対する普通食および脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取の影響

		<b>Treatment A:</b>	<b>Treatment B:</b>	<b>Treatment C:</b>	
		<b>Standard Breakfast</b>	<b>Fasted Conditions</b>	<b>Protein-Rich Drink</b>	
		<b>(Reference; n=11)</b>	<b>(Test; n=11)</b>	<b>(Test; n=11)</b>	
Emtricitabine	T <sub>max</sub> (hr)	1.5 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-3.0)	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2,302 ± 346	2,598 ± 465	2,380 ± 472	
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	11,062 ± 1,205	11,278 ± 1,360	11,113 ± 692	
	C <sub>24</sub> (ng/mL)	41 ± 5.0	39 ± 7.7	41 ± 5.9	
	T <sub>1/2</sub> (hr)	13 ± 2.1	13 ± 2.4	12 ± 1.1	
	Least-squares means ratio for test to reference (90% confidence interval)				
	C <sub>max</sub>	-	1.13 (1.04-1.23)	1.03 (0.95-1.13)	
	AUC <sub>inf</sub>	-	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.96-1.05)	
Tenofovir	T <sub>max</sub> (hr)	1.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	2.0 (1.0-2.5)	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	613 ± 127	450 ± 115	554 ± 158	
	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	4,321 ± 475	3,155 ± 605	3,902 ± 676	
	C <sub>24</sub> (ng/mL)	50 ± 6.3	35 ± 6.9	45 ± 7.6	
	T <sub>1/2</sub> (hr)	16 ± 1.0	16 ± 2.0	16 ± 1.4	
	Least-squares means ratio for test to reference (90% confidence interval)				
	C <sub>max</sub>	-	0.72 (0.61-0.86)	0.90 (0.76-1.07)	
	AUC <sub>inf</sub>	-	0.72 (0.65-0.79)	0.89 (0.81-0.98)	

t<sub>max</sub> 以外 mean ± S.D, t<sub>max</sub> は median(range)

C<sub>24</sub>; 単回投与における投与 24 時間後の血中薬物濃度

食事における薬物動態の影響については、普通食後、脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取後及び空腹時単回経口投与した場合、エムトリシタビンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は、普通食 (treatment A) と比較して空腹時 (treatment B) では同程度となり、エムトリシタビンの薬物動態に対する食事の影響は認められず、普通食 (treatment A) 及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤 (treatment C) においてもC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は同程度であった (Table 7)。よって、検討した食事内容 (普通食及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤) はエムトリシタビンの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

### 1.3.2.4 テノホビル

テノホビルの平均血漿中薬物濃度推移を Fig. 17 に示した。普通食 (treatment A) におけるテノホビルの血漿中薬物濃度は、投与 1.5 時間後に最高血中濃度に到達した。

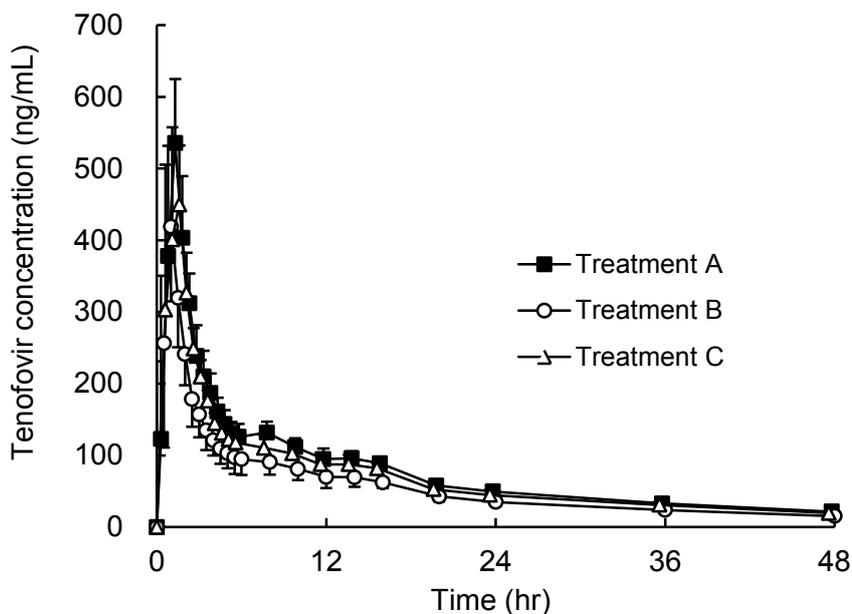


Fig. 17 普通食 (Treatment A)、脂質含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取 (Treatment B) 及び空腹時投与時 (Treatment C) におけるテノホビルの平均血漿中濃度推移

mean ± S.D

食事における薬物動態の影響については、普通食後、脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤摂取後及び空腹時単回経口投与した場合、テノホビルの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、普通食 (treatment A) と比較して空腹時 (treatment B) ではともに 28% 低下し、テノホビルの薬物動態に対する食事の影響が認められた。一方、普通食 (treatment A) 及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤 (treatment C) においては  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は同程度であった (Table 7)。したがって検討した食事内容 (普通食及び脂肪含有 (高蛋白) 栄養ドリンク剤) はテノホビルの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

### 1.3.2.5 統計解析

食事の影響を検討した試験についても、エルビテグラビルの薬物動態パラメータの対数値に対して分散分析を行い、エルビテグラビルにおける $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の対数変換値に対し、混合効果モデルを用いて食事条件の相違（普通食摂取時投与、絶食時投与または脂肪含有（高蛋白）栄養ドリンク剤摂取時投与）、投与時期及び順序を固定効果、順序内の被験者を変量効果に組み込んだ。その結果、投与時期に対していずれのパラメータにも有意差はみられなかった。

### 1.3.3 安全性

本試験において、死亡、その他の重篤な有害事象及び試験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は12例中1例（8.3%）に3件、脂肪含有（高蛋白）栄養ドリンク剤後単回投与で認められた。認められた有害事象は、頭痛、悪心及び嘔吐が1件ずつであったが、集団生活によるストレスによるものと判断され、いずれも試験薬との因果関係は否定された。その他、生理検査及び臨床検査で、臨床上問題となる変動は認められなかった。

## 1.4 考察

普通食、脂肪含有（高蛋白）栄養ドリンク剤摂取時、または空腹時における HIV に感染が認められない日本人健康成人の薬物動態学的特徴を把握するため、クロスオーバーデザインにおける臨床試験を立案、実施した。

普通食摂取後投与と比較して、空腹時投与のエルビテグラビルの曝露を示す平均  $AUC_{inf}$  と  $C_{max}$  は、予想した通り、それぞれ 50% 及び 55% 低下したものの脂肪含有（高蛋白）栄養ドリンク剤摂取時は同程度であった。またコビシタット及びエムトリシタビンは、空腹時投与及び 2 種類の食事条件下で、薬物動態の変化は認められず、食事の影響を受けないことが示された。一方、テノホビルは普通食摂取後投与群と比較して、空腹時投与の曝露量は 30% 程度の低下が認められたが、脂肪含有（高蛋白）栄養ドリンク剤摂取時は同程度であった。従ってスタリビルド配合錠服用に際して、食事内容は薬物動態に影響を与えないことが明らかになり、通常の朝食が摂取できない場合は、脂肪を含む（高蛋白）栄養ドリンク剤を摂取後の服用が可能と考えられる。本結果は、食事摂取、食事内容選択に伴う患者負担を軽減し、本剤のアドヒアランス向上に貢献できる。

これまで欧米健康成人 24 名を対象にスタリビルド配合錠を投与した際の各成分の曝露量に対する食事の影響が検討された<sup>80)</sup>。その結果、コビシタットとエムトリシタビンの曝露量は食事によって変化しないが、エルビテグラビル及びテノホビルの曝露量は、空腹時投与群で、20% の脂肪を含む 373kcal の食事を摂取した場合よりそれぞれ 26% 及び 19% 低下することが報告されている。この傾向は、本試験結果とも一致した。

一般的に、疎水性薬物は、食事摂取が胆汁分泌を亢進することで、その溶解度が上昇し、薬物の吸収が上昇することが知られている<sup>82)</sup>。エルビテグラビルの性状<sup>83)</sup>は、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド

又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。したがって、エルビテグラビル 1 gを溶解するのに要する水は 10,000 mL以上である。BCS (Biopharmaceutics Classification System) の基準<sup>84)</sup>では、pHが 1 から 7.5 の緩衝液 250 mLに溶解すれば、溶解度は高いと定義されるため、エルビテグラビルは低溶解度に分類される。エルビテグラビルのCaco-2 細胞膜での膜透過性を検討した結果の詳細は公開されていないものの欧州医薬庁 (European Medicines Agency) の審査報告書<sup>85)</sup>によると、エルビテグラビルの膜透過は良好であるとの報告がある。よってエルビテグラビルは、膜透過は良好であるが、溶解性は低いBCSのclass 2に分類できると予想した。これらのことから、エルビテグラビルは食事を摂取することでより高い暴露量が得られると考えられる。

なお上記の海外で実施された試験<sup>80)</sup>において、空腹投与時のエルビテグラビル及びコビシスタットの平均暴露量とTable 7 に示す本試験の結果と比較したところ、日本人では欧米人に比べ、テノホビル以外ほぼ同程度であった。本試験結果より、スタリビルド配合錠投与時、日本人と欧米人での薬物動態上の民族差はほとんど認められないことが示された。

テノホビルに関して、日本人健康成人を対象にテノホビル単独とテノホビルとエムトリシタビンの配合錠 (ツルバダ<sup>®</sup>) の薬物動態が検討されている<sup>86,87)</sup>。被験者 6 名にテノホビル 300 mgまたはテノホビルとエムトリシタビンの配合錠を空腹時に単回投与した結果、コビシスタット存在下でテノホビルを投与した本試験の方が高い暴露を示した。これまでリトナビルと同時服用した場合にテノホビルの暴露量が上昇することが報告されているが<sup>88-92)</sup>、これは腸管排泄トランスポータP-糖タンパク質が、コビシスタットやリトナビルのようなプロテアーゼ阻害薬などのP-糖タンパク質の基

質/阻害作用を有する薬物によって、一時的に阻害されて引き起こされることが原因である可能性がある<sup>93,94)</sup>。本試験におけるテノホビルの結果は、リトナビルと同時服用した際のテノホビルの曝露と同程度であった。

本研究は、健康成人を対象に実施したが、エルビテグラビルの薬物動態に、健康成人とHIV感染患者とで、相違は認められていない<sup>61,69)</sup>。よって本結果は、本剤投与が予想されるHIV患者への適用が可能であると考えられる。

なお本結果をスタリビルド配合錠の添付文書に盛り込むことで、日本人の薬物動態の結果及び食事の影響に関する適切な情報提供に貢献した。特に、脂肪含有（高蛋白）栄養ドリンク剤摂取後の投与でも可能であることがエビデンスを持って示された点より、アドヒアランス向上につながる事が期待できる。

## 小括

スタリビルド配合錠を投与した際のエルビテグラビル及びテノホビルの日本人における曝露は、空腹時投与では、普通食摂取と比較してそれぞれ50%及び28%の低下がみられたものの、脂質含有（高蛋白）栄養ドリンク剤と普通食摂取時は同様であった。またコビシスタット及びエムトリシタビンでは、曝露量に及ぼす食事の影響は認められなかった。これらの結果より、スタリビルド配合錠は、普通食または脂質含有（高蛋白）栄養ドリンク剤とともに服用することが望ましいことが示された。

## 本研究の総括

本研究により、生物学的な同等性が確認された医薬品について臨床効果に相違が認められたと報告された論文は、効果を検討するには不十分な試験デザインが採用されていたこと及び効果の差異を検討する統計検定は平均値の差で評価することが妥当であることを明らかにした。この知見をHIV治療薬における医薬品開発へ応用することを試み、血中濃度と効果の関係から臨床的同等性を適切に評価できる試験デザインを立案・実施した。更に食事摂取時の同等性を評価し、情報提供のエビデンスを構築した。本研究は、効果の指標として血中濃度を用いて生物学的同等性試験を行い、異なるレジメンの同等性を立証したものであり、必要最低限の臨床試験を行うことで効率的かつ倫理的な医薬品開発に貢献できた。

## 謝辞

本論文の作成にあたり、始終御懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました明治薬科大学薬学部薬剤学研究室 高橋晴美教授に深甚なる感謝の意を表します。

また副査として貴重なご意見、ご指導を賜りました明治薬科大学薬学部公衆衛生・疫学研究室 赤沢学教授及び臨床薬剤学研究室 植沢芳広准教授に深く感謝申し上げます。

本研究の機会を与えてくださいました明治薬科大学名誉教授 緒方宏泰教授及び鳥居薬品株式会社 掛江敦之取締役に心より感謝の意を表します。

## 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 24 年(2012 年)11 月 24 日; 薬食審査発 0229 第 10 号,  
<https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf>. January 7, 2017 にアクセス
- 2) 緒方宏泰, “臨床薬物動態学”, 第 2 版, 丸善, 東京, 2003, pp. 3.
- 3) Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L., Stedman M.R., Brookhart M.A., Choudhry N.K., Shrank W.H., *JAMA.*, **300**, 2514-2526 (2008).
- 4) Konishi H., Kanemoto K., Ikuno Y., Minouchi T., Inoue T., Hodohara K., Fujiyama Y., Yamaji A., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 813-817 (2002).
- 5) 古庄憲浩, 中嶋寿, 有山巖, 久保徳彦, 柏木謙一郎, 鍋島茂樹, 柏木征三郎, 林純, *臨床と研究*, **80**, 179-184 (2003).
- 6) Hirano T., *Prog. Med.*, **25**, 2415-2417 (2005).
- 7) 一森伸二, 三森史朗, 三森佳子, 篠原大志, 立山美佐子, *Ther. Res.*, **27**, 2271-2274 (2006).
- 8) 福島政江, 水上峰宏, 杉本和則, *新田塚医療福祉センター雑誌*, **3**, 17-19 (2006).
- 9) 丹羽英智, 橋場英二, 大川浩文, 坪敏仁, 石原弘規, 廣田和美, *ICU と CCU*, **33**, 575-579 (2009).
- 10) 鈴村麻友, 北澤雄一, 加藤仁, 小幡美保子, 篠壁多恵, 灰本元, *Prog. Med.*, **33**, 1825-1827 (2013).
- 11) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰, *ジェネリック研究*, **3**, 18-26 (2009).
- 12) 永田靖, “サンプルサイズの決め方”, 朝倉書店, 東京, 2003, pp.105-128.
- 13) あすか製薬医薬情報部, *医学と薬学*, **55**, 633-640 (2006).
- 14) 田口圭樹, *診療と新薬*, **41**, 483-487 (2004).

- 15) Yabuki T., *Prog. Med.*, **25**, 2407-2414, (2005).
- 16) 林良英, 井元節子, 植村博, 織田善城, 井元英二, *新薬と臨床*, **54**, 1287-1305 (2005).
- 17) 中原良介, 佐藤雄己, 伊東健太郎, 伊東弘樹, *日本病院薬剤師会雑誌*, **51**, 220-224 (2015).
- 18) 西川豊, 梶田貴司, 杵崎正典, 山口和美, 水上喜代光, 黒松誠, 山川ひろこ, 雪矢良輔, 若松菜摘, 増井裕亮, 小柳悟, 大戸茂弘, 上田睦明, 中塚英太郎, *医療薬学*, **38**, 708-714 (2012).
- 19) 小川正樹, 矢次信三, 細谷直子, 佐藤朗, 平野秀人, 田中俊誠, *産科と婦人科*, **71**, 391-394 (2004).
- 20) 横島孝雄, 徳永ゆみ, 佐藤元昭, 高橋裕也, 安孫子幸人, 五日市恭子, 和賀信継, 千葉佳子, *岩手県立病院医学会雑誌*, **43**, 167-171 (2003).
- 21) 平野正志, 長谷部宏, *カレントセラピー*, **24**, 102-104 (2005).
- 22) 森川香子, 三室卓久, 土井めぐみ, 堀永宏史, 保坂猛, 斉藤要, 平井邦彦, 井槌慎一郎, 斉藤寿一朗, 石塚文平, *日産婦関東連会報*, **42**, 31-35 (2005).
- 23) Kuromatsu H., *Pharma. Medica.*, **24**, 86-88 (2006).
- 24) Sakagami J., Kataoka K., Baba T., Taii A., Motoyoshi T., Ito R., Takada R., Kanemitsu D., Yasuda H., Okanoue T., Sakagami S., Kishimoto S., *Med. Postgrad.*, **43**, 55-57 (2005).
- 25) Miwa K., *Pharma Medica*, **21**, 124-125 (2003).
- 26) 松本名美, 國領俊之, 菅原義生, 山田衆, *公立甲賀病院紀要*, **8**, 27-32 (2005).
- 27) 國領俊之, 松本名美, 菅原義生, 山田衆, *医療薬学*, **32**, 912-916 (2006).

- 28) 貴田岡正史, 植木彬夫, 宮川高一, 高村宏, 稲澤健志, 西村晴美, *薬理と治療*, **34**, 499-510 (2006).
- 29) 小林寛子, 小原拓, 高橋則男, 高橋武, 猪狩有紀恵, 及川卓也, 齋藤真一郎, 大久保孝義, 今井潤, 高橋將喜, *薬学雑誌*, **127**, 2045-2050 (2007).
- 30) 石田詞子, 小野達也, 永江隆二, 西田英之, *医療薬学*, **33**, 967-971 (2007).
- 31) 田辺公一, 竹内都子, 池崎友明, 北澤英徳, 豊本貴嗣, 中林智之, *医療薬学*, **34**, 347-354 (2008).
- 32) 澤田 進, *Ther. Res.*, **30**, 791-797 (2009).
- 33) 相宮光二, 宮川慶子, 林誠, 長岡宏一, 阿部康治, 北俊之, *医療薬学*, **36**, 469-475 (2010).
- 34) 宮崎喜子, *Prog. Med.*, **29**, 1313-1316 (2011).
- 35) 鈴木正論, 大西潤, 森崎くりみ, 中崎允人, 川名真理子, 永井淳子, 橋本裕二, 佐々木忠徳, *医療薬学*, **37**, 449-455 (2011).
- 36) 青柳秀史, 沖重薫, 三輪尚之, 吉村浩司郎, 井原健介, 鈴木秀俊, 志村吏左, 畠山祐子, 神田茂孝, 倉林学, 畔上幸司, *Ther. Res.*, **33**, 103-108 (2012).
- 37) 林海輝, 大西裕, 小倉武司, 前田光雄, *Prog. Med.*, **32**, 1313-1316 (2012).
- 38) 福原千津, 兼重千夏, 秋山和映, 小林江梨子, 入江康文, 佐藤信範, *臨床薬理*, **43**, 387-392 (2012).
- 39) 大久保 純, 池崎 友明, 田辺 公一, 山谷 香織, 田中 真衣, 竹内 都子, 北澤 英徳, *ジェネリック研究*, **7**, 116-123 (2013).
- 40) 今井兼貴, 児玉暁人, 清水俊希, 井上知美, 石渡俊二, 森信介, 小竹武, *日本病院薬剤師会雑誌*, **52**, 409-413 (2016).

- 41) 安土菜美, 樋浦一哉, 鈴木千波, 菅大地, 雪田拓, 瀧上俊介, 陶山明菜, 稲垣貴裕, 今井隆人, 柴波明男, 渡辺浩明, 小原郁司, *医薬品情報学*, **17**, 199-204 (2016).
- 42) 長谷川雅容, 藤倉輝道, 滝沢竜太, 小山利香, 大久保公裕, *アレルギー・免疫*, **13**, 882-894 (2006).
- 43) 齋藤真一郎, 内海潔, 舟生岳晴, 阿子島裕倫, 田所慶一, 高橋則男, 高橋將喜, 宮川 菊雄, *臨牀と研究*, **85**, 626-632 (2008).
- 44) 安東克之, 榎本康之, 本田英比古, 小池田崇, 藤田敏郎, *Pharma. Medica.*, **26**, 95-103 (2008).
- 45) 河原 伸, *医学と薬学*, **62**, 571-581 (2009).
- 46) 陶易王, 加藤智久, 上野眞義, 大西明弘, *診療と新薬*, **46**, 864-872 (2009).
- 47) 福嶋康之, 清末有宏, 根岸飛鳥, 柳理絵, 服部美弥, 志村陽子, 齋藤壽仁, *Prog. Med.*, **28**, 125-131 (2010).
- 48) 樋口誠, 中村雅彦, 湯山令輔, 有賀雅和, 今村明, 大和眞史, 米虫節夫, *医学と薬学*, **68**, 827-841 (2012).
- 49) Waber R.L., Shiv B., Carmon Z., Ariely D., *JAMA.*, **299**, 1016-1017 (2008).
- 50) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰, *ジェネリック研究*, **7**, 31-39 (2013).
- 51) 山田剛史, 杉澤武俊, 村井潤一郎, “R によるやさしい統計学”, オーム社, 東京, 2008, pp.326-329.
- 52) Venables W.N., Ripley B.D., “Modern Applied Statistics with S-PLUS”, 4th ed, Springer-Verlag, New York, 2002, pp.126-132.
- 53) Shiomi M., Matsuki S., Ikeda A., Ishikawa T., Nishino N., Kimura M., Kumagai Y., Irie S., *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.*, **4**, 218-225 (2015).

- 54) 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会, HIV 感染症治療の手引き, 第 19 版, 2015.
- 55) 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 抗 HIV 治療ガイドライン, 2016.
- 56) Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2013 [updated May 1, 2014].
- 57) Gallant J.E., DeJesus E., Arribas J.R., Pozniak A.L., Gazzard B., Campo R.E., Lu B., McColl D., Chuck S., Enejosa J., Toole J.J., Cheng A.K., Study 934 Group, *N. Engl. J. Med.*, **354**, 251-60 (2006).
- 58) Molina J.M., Podsadecski T.J., Johnson M.A., Wilkin A., Domingo P., Myers R., Hairrell J.M., Rode R.A., King M.S., Hanna G.J., *AIDS. Res. Hum. Retroviruses.*, **23**, 1505-14 (2007).
- 59) Stone V.E., Jordan J., Tolson J., Miller R., Pilon T., *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **36**, 808-16 (2004).
- 60) Nachega J.B., Parienti J.J., Uthman O.A., Gross R., Dowdy D.W., Sax P.E., Gallant J.E., Mugavero M.J., Mills E.J., Giordano T.P., *Clin. Infect. Dis.*, **58**, 1297-307 (2014).
- 61) Ramanathan S., Mathias A. A., German P., Kearney B.P., *Clin. Pharmacokinet.*, **50**, 229-244 (2011).
- 62) Lee J.S., Calmy A., Andrieux-Meyer I., Ford N., *HIV. AIDS.*, **4**, 5-15 (2012).

- 63) Prescribing Information in United States, Stribild<sup>®</sup> (elvitegravir 150 mg / cobicistat 150 mg / emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil fumarate 300 mg) tablets, Gilead Sciences, 2013.
- 64) Perry C.M., *Drugs.*, **74**, 75-97 (2014).
- 65) Ramanathan S., Mathias A.A., Hinkle J., Kearney B.P., Conference Reports., 11th European AIDS Conference, Madrid, Spain, Oct 24-27, 2007.
- 66) DeJesus E., Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, Elion R, Farthing C, Zhong L, Cheng AK, McColl D, Kearney BP; 183-0101 Study Team., *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **43**, 1-5 (2006).
- 67) DeJesus E., Rockstroh J.K., Henry K., Molina J.M., Gathe J., Ramanathan S., Wei X., Yale K., Szwarcberg J., White K., Cheng A.K., Kearney B.P., GS-236-0103 Study Team., *Lancet.*, **379**, 2429-2438 (2012).
- 68) Sax P.E., DeJesus E., Mills A., Zolopa A., Cohen C., Wohl D., Gallant J.E., Liu H.C., Zhong L., Yale K., White K., Kearney B.P., Szwarcberg J., Quirk E., Cheng A.K., GS-US-236-0102 study team., *Lancet.*, **379**, 2439-2448 (2012).
- 69) Ramanathan S., Custodio J., Gordi T., Chang S., Kearney B.P., Conference Reports., 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barcelona, Spain, April 16-18, 2012.
- 70) Cockcroft D.W., Gault M.H., *Nephron.*, **16**, 31-41 (1976).
- 71) Ramanathan S., Mathias A., Wei X., Shen G., Koziara J., Cheng A., Kearney B.P., *J Acquir Immune Defic Syndr.*, **64**, 45-50 (2013).
- 72) German P., Warren D., West S., Hui J., Kearney B.P., *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **55**, 323-329 (2010).

- 73) 松山 裕, 山口拓洋, “医学統計のための線型混合モデル”, サイエンティスト社, 東京, 2001.
- 74) United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Consideration, 2003.
- 75) Cohen C., Elion R., Ruane P., Shamblaw D., DeJesus E., Rashbaum B., Chuck S.L., Yale K., Liu H.C., Warren D.R., Ramanathan S., Kearney B.P., *AIDS.*, **25**, 7-12 (2011).
- 76) Elion R., Cohen C., Gathe J., Shalit P., Hawkins T., Liu H.C., Mathias A.A., Chuck S.L., Kearney B.P., Warren D.R., GS-US-216-0105 Study Team., *AIDS.*, **25**, 1881- 1886 (2011).
- 77) Ito S., Kusuhara H., Yokochi M., Toyoshima J., Inoue K., Yuasa H., Sugiyama Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **340**, 393-403 (2012).
- 78) German P., Liu H.C., Szwarcberg J., Hepner M., Andrews J., Kearney B.P., Mathias A., *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **61**, 32-40 (2012).
- 79) Shiomi M., Matsuki S., Ikeda A., Ishikawa T., Nishino N., Kimura M., Irie S., *J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 640-648 (2014).
- 80) German P., Warren D., Wei L., Zhong L., Hui J., Kearney B.P., Abstract A1-1300, 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, United States, September 12-15, 2009.
- 81) 厚生労働省エイズ発生動向委員会, 平成 27 (2015) 年エイズ発生動向分析結果, 2015, pp.1-13.
- 82) Crouse R.G., *J. Invest. Dermatol.*, **37**, 529-33 (1961).
- 83) スタリビルド®配合錠 添付文書, 第 4 版, 2015.

- 84) Benet L.Z., *J. Pharm. Sci.*, **102**, 34-42 (2013).
- 85) Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/004042/0000, 2015  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004042/WC500197863.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004042/WC500197863.pdf), February 19, 2017 にアクセス
- 86) Nakamichi N., A Pharmacokinetic study of Viread<sup>®</sup> 300 mg tablet in healthy Japanese adult male volunteers. *J. New Rem. & Clin.* **54**, 941-948 (2005).
- 87) Furuie H., Nishino I, Matsuguma K., A Pharmacokinetic study of Truvada<sup>®</sup> tablet in Japanese healthy adult male volunteers. *J. New Rem. & Clin.*; **55**, 1515-1528 (2006).
- 88) Zhu L., Liao S., Child M., Zhang J., Persson A., Sevinsky H., Eley T., Xu X., Krystal M., Farajallah A., McGrath D., Molina J.M., Bertz R., *J. Antimicrob. Chemother.*, **67**, 465-468 (2012).
- 89) Agarwala S., Eley T., Villegas C., Wang Y., Hughes E., Grasela D., Abstract 16, Poster 2.9., 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, Canada, April 28-30 2005.
- 90) Jullien V., Tréluyer J.M., Rey E., Jaffray P., Krivine A., Moachon L., Lillo-Le Louet A., Lescoat A., Dupin N., Salmon D., Pons G., Urien S., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **49**, 3361-3366 (2005).
- 91) Kearney B.P., Mathias A., Mittan A., Sayre J., Ebrahimi R., Cheng A.K., *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **43**, 278-283 (2006).
- 92) Hoetelmans R.M., Mariën K., De Pauw M., Hill A., Peeters M., Sekar V., De Doncker P., Woodfall B., Lefebvre E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **64**,

655-661 (2007).

- 93) Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, Maclennan K, Murray B, Ray AS.,  
*Antimicrob. Agents. Chemother.*, **56**, 5409-5413 (2012).
- 94) Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, Wieman LM,  
Eisenberg EJ, Rhodes GR., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **50**, 3297-3304  
(2006).