

## チラーヂンSのジェネリック薬

私の業務の一つに、ある医療機関グループのジェネリック医薬品の選定に関する意見提出があるのですが、今回はその中の話題になります。

### 1) 生物学的同等性試験について

ジェネリック医薬品は先発医薬品との同等性を評価するために、内服薬の場合は血中濃度動態を先発医薬品と比較する手法がとられます。比較対象となるのは AUC と Cmax の二つのパラメーターになります。その他の Tmax や t1/2 は参考データとなり比較対象とはなりません。時間的な要素は、おそらく変動が大き過ぎるからでしょう。

### 2) チラーヂンSのジェネリック薬

今回はチラーヂンSのジェネリック薬(サンド社しかありません)の評価を依頼されたのですが、評価する前にちょっと待てよと違和感を覚えたわけです。

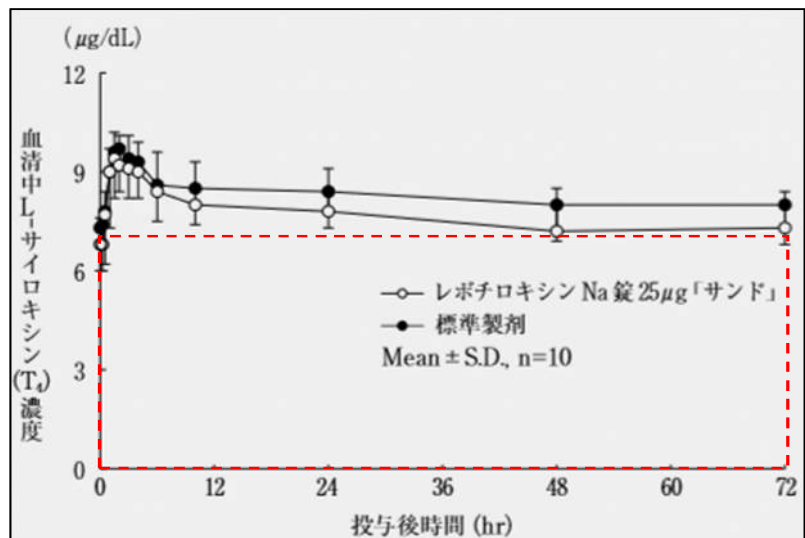
何故かというチラーヂンSは一般名レボチロキシシン(L-サイロキシシン)で、人が甲状腺で生合成して血液中に放出している**甲状腺ホルモンそのもの**だからです。通称**T4**と呼ばれるヨウ素が4分子結合した**弱活性型**で、末梢組織で**T3(リオチロニン)**と呼ばれる**強い活性型**に変化して作用します。

もともと血中には生体で生合成された**レボチロキシシンが存在**しており、チラーヂンSはそのレボチロキシシンに**上乗せされるタイプの医薬品**になります。下記は 25 $\mu$ g 錠を 8 錠(200 $\mu$ g)、健常人に単回投与した時の血中濃度の推移を**並行群間比較法**(一般にはクロスオーバー法)でみた結果です。

**0 時間**の出発時点で既に 0 ではなく **7.0  $\mu$ g/dL 前後**となっており、生体由来の T4 に上乗せになっていることが分かります。

そして「**0 時間から 72 時間までの AUC と Cmax について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された**」とあります。

添付文書に記載された AUC の数値を見てみますと、実は、この値は**生体由来の T4 量を含めた計算**になっています。外から加えた T4 の変化をみるの



	AUC <sub>0-72h</sub> ( $\mu$ g·hr/dL)	Cmax ( $\mu$ g/dL)
後発薬(サンド)	548.5 ± 85.2	9.5 ± 0.8
先発薬(あすか製薬)	595.1 ± 80.2	9.9 ± 1.3

に生体由来部分を加えた数値で判断してよいのだろうか? という疑問をもってしまいます。

生体由来の T4 も外から加えた T4 も**血液中には入れば区別が付かない**ので、せめて生体由来部分を除

いた部分(つまりベースラインより増加している部分)で比較した方がより正確性を保てるのではないかと思う次第です。

### 3) 生体由来部分の推定

ベースラインの設定ですが、0時間のT4濃度が図から読み取って約7.0 μg/dLが適当でしょうか。するとAUC<sub>0-72h</sub>は7.0×72時間=504 μg・hr/dLになります(前

	AUC <sub>0-72h</sub> (μg・hr/dL)	Cmax (μg/dL)
後発薬	44.5	2.5
先発薬	91.1	2.9

図の赤色点線で囲んだ四角の部分)。そこで外から加えた薬剤のAUCとCmaxを補正すると上表のようになります。後発薬のAUCが先発薬のAUCの半分以下になってしまいました。単回投与では時間経過するほど次から次へと合成される生体由来のT4の影響がでやすく、さらに日内変動もあるはずで、外から加えた薬剤の血中濃度の判断が難しくなることが予想されます。さらに並行群間比較法では10人ずつ後発薬を飲む群と先発薬を飲む群の二つに分けて同時進行で試験を実施するため、T4の日内変動の個人差の影響が強くて可能性があります(群間比較するのに10名は少な過ぎかな?)。

一般に利用されているクロスオーバー法であれば10名を最初は先発薬のちに後発薬、別の10名のグループでは最初は後発薬のちに先発薬を服用して比較するため、T4の日内変動の個人差の影響は少なくなるかもしれません。生体内物質を薬として外から投与するタイプのジェネリック薬の生物学的同等性試験結果は少し注意して見る必要があるなと思ってしまいました。今回の例では生体由来のT4の影響を受けにくい時間(たとえば12時間未満)のAUCで比較しても良かったかもしれません。

本ニュース54号で紹介しましたが、セディール錠(タンドスピロン)のジェネリック薬の同等性試験の際にはクリアランスの大きな薬は結果が同等なのに非同等と判断される場合があるため同位元素<sup>13</sup>Cのジェネリック薬が利用されていました。今回も生体由来が<sup>12</sup>C、試験薬を<sup>13</sup>Cとして区別すれば良かったのかもしれません。しかし、開発費にかなりお金が必要になると思われます。

### 4) 余白ができたので、ついでに「甲状腺ホルモンのおさらい」をしましょう。

- ・甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンは弱活性型のT4が圧倒的に多い。
- ・T4は末梢組織細胞に取り込まれT3に変化してから核内に移動し、DNA上にある受容体と結合しmRNAを発現する。さらに組織特有の蛋白質を合成して、それが様々な生体反応を引き起こす。
- ・甲状腺ホルモンの分泌は甲状腺より上位組織の制御を受ける。

視床下部への刺激⇒TRH放出⇒下垂体前葉への刺激⇒TSH放出⇒甲状腺への刺激⇒T4合成(>>T3)

\* 視床下部は急性精神ストレス、長期間の低温暴露、日周リズムなどにより刺激を受ける。

\* T4が多くなりすぎると視床下部や下垂体に負のフィードバックをかけて甲状腺ホルモン合成を抑制する。

	T4 (レボチロキシン)	T3 (リオチロニン)
甲状腺外の量	800 μg (T4が多い!!)	54 μg
血清濃度	5~11 μg/dL (64~132 nmol/L)	95~190 ng/dL (1.5~2.9 pmol/L)
遊離血清濃度	0.7~1.86 ng/dL	0.2~0.52 ng/dL
血中濃度半減期	7日間 (長い!!)	1日間
血清蛋白結合率	99.96%	99.6%
分布容積 Vd	10L	40L
ホルモン活性比	1 (弱活性型)	4 (強活性型!!)

※表のデータはカッシング薬理学より (終わり)