

# リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「日医工」の 健康成人における生物学的同等性試験

廣 木 忠 行<sup>1)</sup> 福 本 晃 雄<sup>1)</sup> 伊 藤 誠<sup>2)</sup>  
和 田 千 賀 子<sup>2)</sup> 鈴 木 翔<sup>2)</sup>

Bioequivalence study of  
SODIUM RISEDRONATE HYDRATE TABLETS 17.5 mg 「NICHIIKO」  
on healthy adults

Tadayuki HIROKI, Teruo FUKUMOTO et al. : *Kurume Clinical Pharmacology Clinic*

## はじめに

リセドロン酸ナトリウムは、強力な骨吸収抑制作用により、骨密度を増加し、骨折リスクを低下させるビスフォスフォネート系薬剤であり、骨粗鬆症の治療に用いられている。

日医工(株)が開発したリセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「日医工」〔1錠中リセドロン酸ナトリウム 17.5 mg (リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09 mg) 含有〕(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるベネット<sup>®</sup>錠 17.5 mg 〔1錠中リセドロン酸

ナトリウム 17.5 mg (リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09 mg) 含有〕(以下、「標準製剤」と略す)と同一有効成分を同量含有する同一剤型の製剤である。

今回、リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「日医工」とベネット<sup>®</sup>錠 17.5 mg の生物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」<sup>1)~3)</sup>(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を計画した。本治験は、久留米臨床薬理クリニック治験

表1 治験薬

製 剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「日医工」	ベネット <sup>®</sup> 錠 17.5 mg
ロット番号	RIS175T-2	OG121
製 造	日医工株式会社	武田薬品工業株式会社
成分・含量	1錠中リセドロン酸ナトリウム 17.5 mg (リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09 mg) 含有	

1) 医療法人アプライドバイオフィーマテック 久留米臨床薬理クリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

**Key words** : リセドロン酸ナトリウム, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

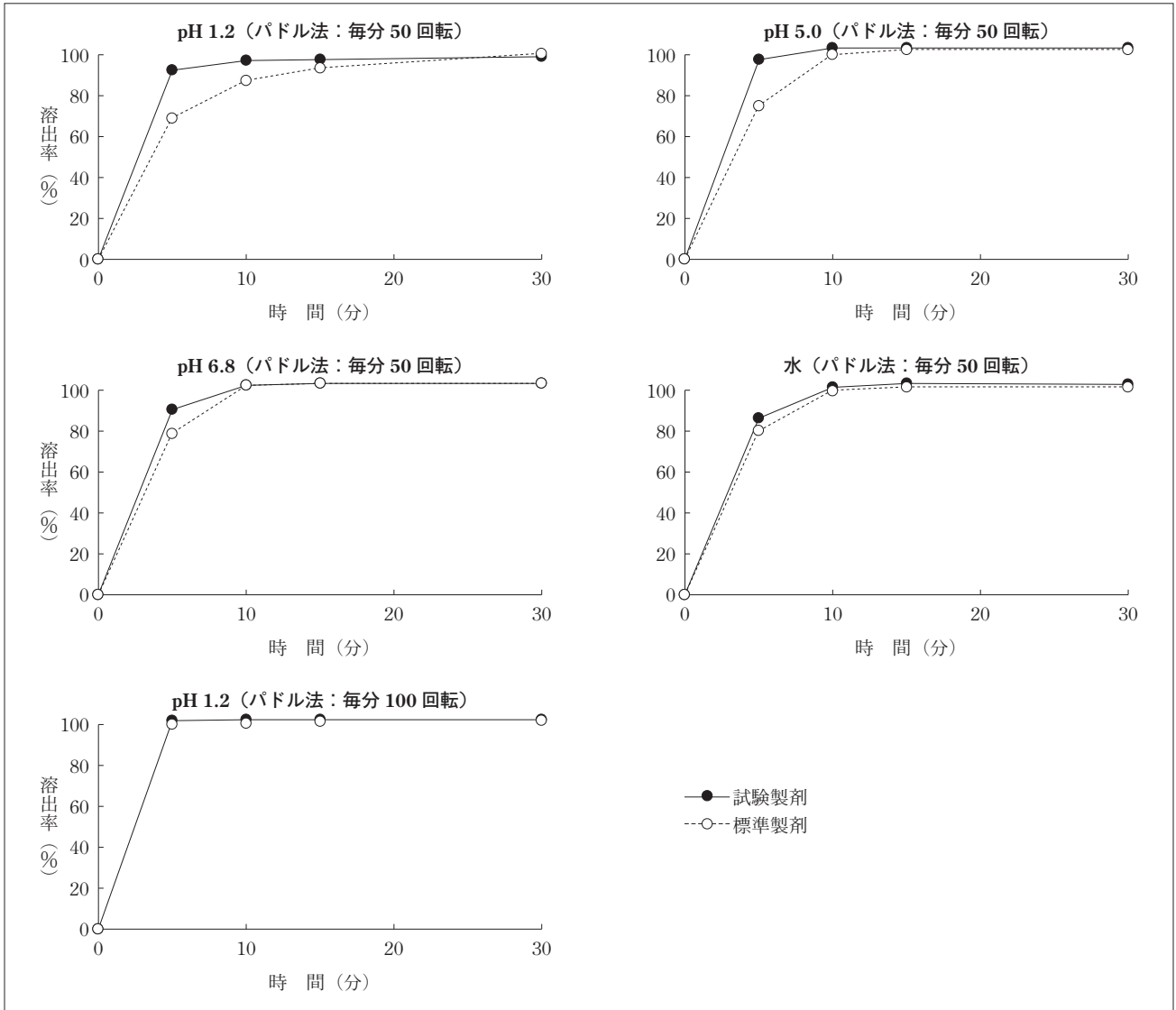


図1 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休薬期間	第II期
A群	試験製剤投与	7日間以上	標準製剤投与
B群	標準製剤投与		試験製剤投与

審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（省令GCP）を遵守して医療法人アプライドバイオフィーマテック久留米臨床薬理クリニックにて実施した。

### I. 試験方法

#### 1. 治験薬

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準

製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果、すべての試験条件において判定基準に適合した（図1）。また、試験製剤の安定性を検証するため、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」<sup>4)</sup>に従い、加速条件下（40℃、相対湿度75%）における6ヵ月の安定性試験を実施したところ、品質に変化は認められなかった。

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間	薬剤投与	測定用採血	自覚症状他覚所見	診察	体温 脈拍 血圧	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日	～18:00	入所							
	19:00								○
1日目	～9:00			○		○	○	○	
	9:00	0	○						
	9:20	20 min		○					
	9:40	40 min		○					
	10:00	1 hr		○					
	10:30	1.5 hr		○					
	11:00	2 hr		○					
	12:00	3 hr		○					
	13:00	4 hr							○
	14:00	5 hr		○					
	17:00	8 hr		○					
	19:00	10 hr							○
	21:00	12 hr			○				
2日目	9:00	24 hr		○		○	○	○	
	9:00～	退所							

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 聴打診等, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図*
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GTP, CK, T-Cho, TG, BUN, Crea, Na, K, Cl, Ca, IP
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性, $\beta_2$ ミクログロブリン
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (TPLA, STS), HIV抗原・抗体

\* : スクリーニング検査時のみ実施

## 2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後、スクリーニング検査を実施し、治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

治験に参加した被験者数は50名(内2名中止)であった。また年齢は、20～29(平均±標準偏

差:  $21.9 \pm 2.2$ )歳で、体重は51.0～78.9 ( $62.3 \pm 6.4$ )kgであった。

## 3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け、7日間以上の休薬期間において試験製剤ならびに標準製剤を投与する、2剤2期クロスオーバー法により実施した(表2)。投与は10時間以上絶食後、試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を、水180mLとともに単回経口投与した。なお、投与後少なくとも4時間

は横にならないこととした。

#### 4. 治験スケジュール

第Ⅰ期および第Ⅱ期ともに、表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

#### 5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

##### 1) 治験薬投与前の健康状態

第Ⅰ期治験薬投与前には、臨床検査に加え、スクリーニング検査後の病気の有無、薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また、第Ⅱ期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の使用等を確認した。

##### 2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間、治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、第Ⅱ期退院1週間後までの間、被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

##### 3) 生理学的検査

治験薬投与前、治験薬投与後24時間目に体温、脈拍および血圧の測定を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施した。

##### 4) 臨床検査

治験薬投与前、治験薬投与後24時間目に血液学的検査、生化学的検査および尿検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施した。

#### 6. 血漿中濃度の測定

##### 1) 測定対象および測定方法

リセドロン酸を測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法(LC/MS/MS法)により、(株)イーエムアイ分析研究部にて実施した。なお、当該定量法の定量限界は0.05 ng/mLであり、定量限界未満をN.D.とした。

##### 2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前、治験薬投与後20, 40分, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12および24時間目(計11時点)とし、EDTA・2Na入り真空採血管を用い、前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後、血漿をサンプル管に分取し、測定時まで凍結保存した。

#### 7. 解析方法

薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度( $C_{max}$ )、血漿中濃度-時間曲線下面積( $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ )、最高血漿中濃度到達時間( $t_{max}$ )、消失半減期( $t_{1/2}$ )および平均滞留時間(MRT)を算出した。各パラメータにつき、基本統計量(平均値、標準偏差)を求めた。なお、N.D.は“濃度0”として計算した。また、薬物動態パラメータの算出および解析にはExcel(マイクロソフト(株))およびBESTS(株)CACエクシケアを用いた。

#### 8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の $C_{max}$ および $AUC_t$ の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。また、分散分析における薬剤間の検定結果(有意水準 $\alpha = 0.05$ )が同等性を支持するものであるかを検討した。

## II. 試験結果および考察

### 1. 血漿中リセドロン酸濃度推移

治験に組み入れた50例のうち、中止した2例を除く48例を解析に用いた。個々の被験者の血漿中リセドロン酸濃度推移を図2-1, 2-2に、各採血時間における平均血漿中リセドロン酸濃度を表5に、平均血漿中リセドロン酸濃度推移を図3に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中リセドロン酸濃度は、投与1.08 $\pm$ 0.80時間後に $C_{max}$  7.8646 $\pm$ 5.2212 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与1.24 $\pm$ 0.91時間後に $C_{max}$  9.3877 $\pm$ 11.1055 ng/mLに達した。また、 $AUC_t$ は試験製剤が28.31 $\pm$ 16.71 ng $\cdot$ hr/mL、標準製剤が30.61 $\pm$ 26.44 ng $\cdot$ hr/mLとなり、 $AUC_t/AUC_{\infty}$ はそれぞれ95.9 $\pm$ 2.3%および95.1 $\pm$ 3.3%を示した。

### 2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表7に示した。

試験製剤と標準製剤の $C_{max}$ および $AUC_t$ の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析においても薬剤間に有意水準 $\alpha = 0.05$ で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

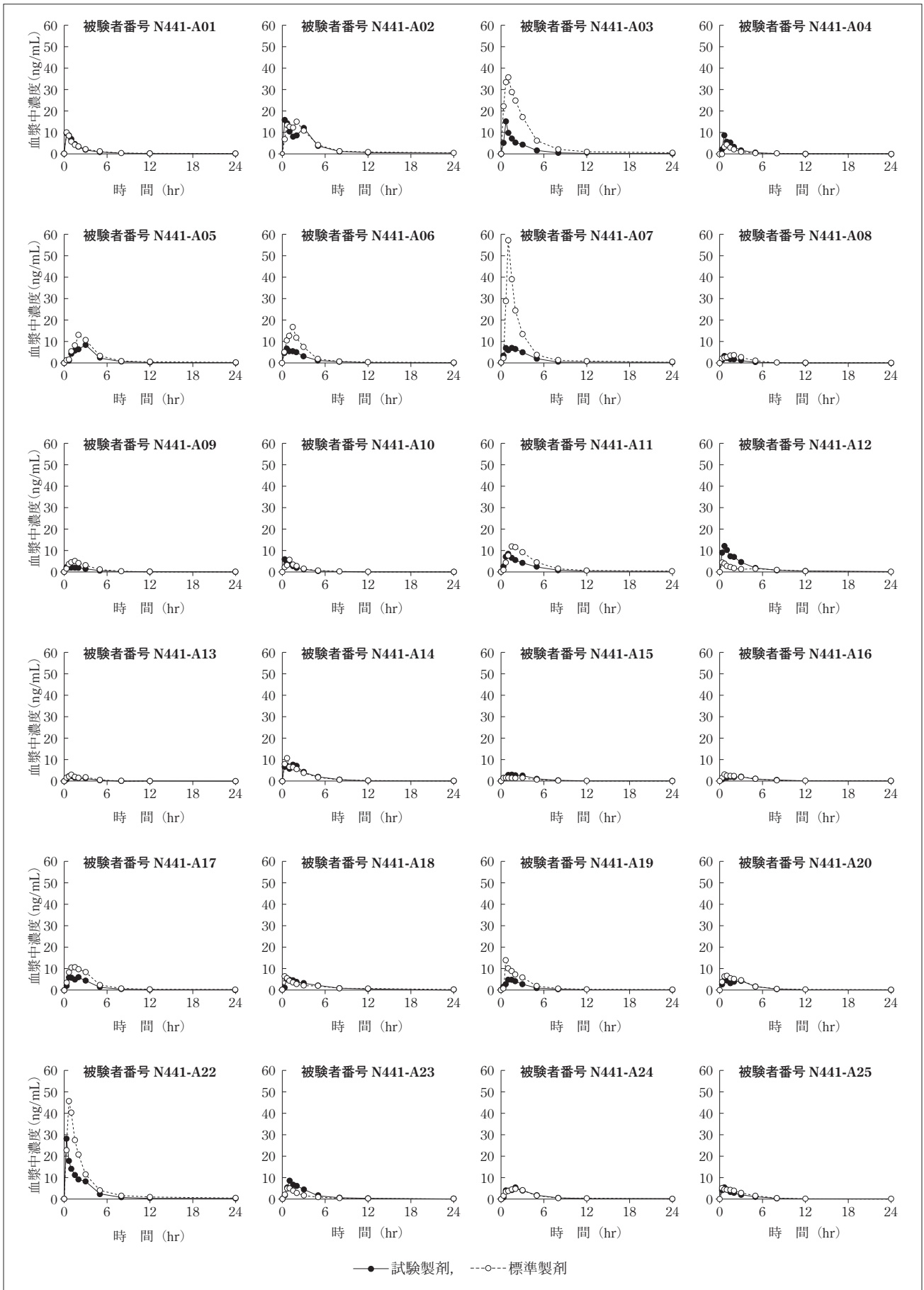


図 2-1 個々の被験者の血漿中リセドロン酸濃度推移

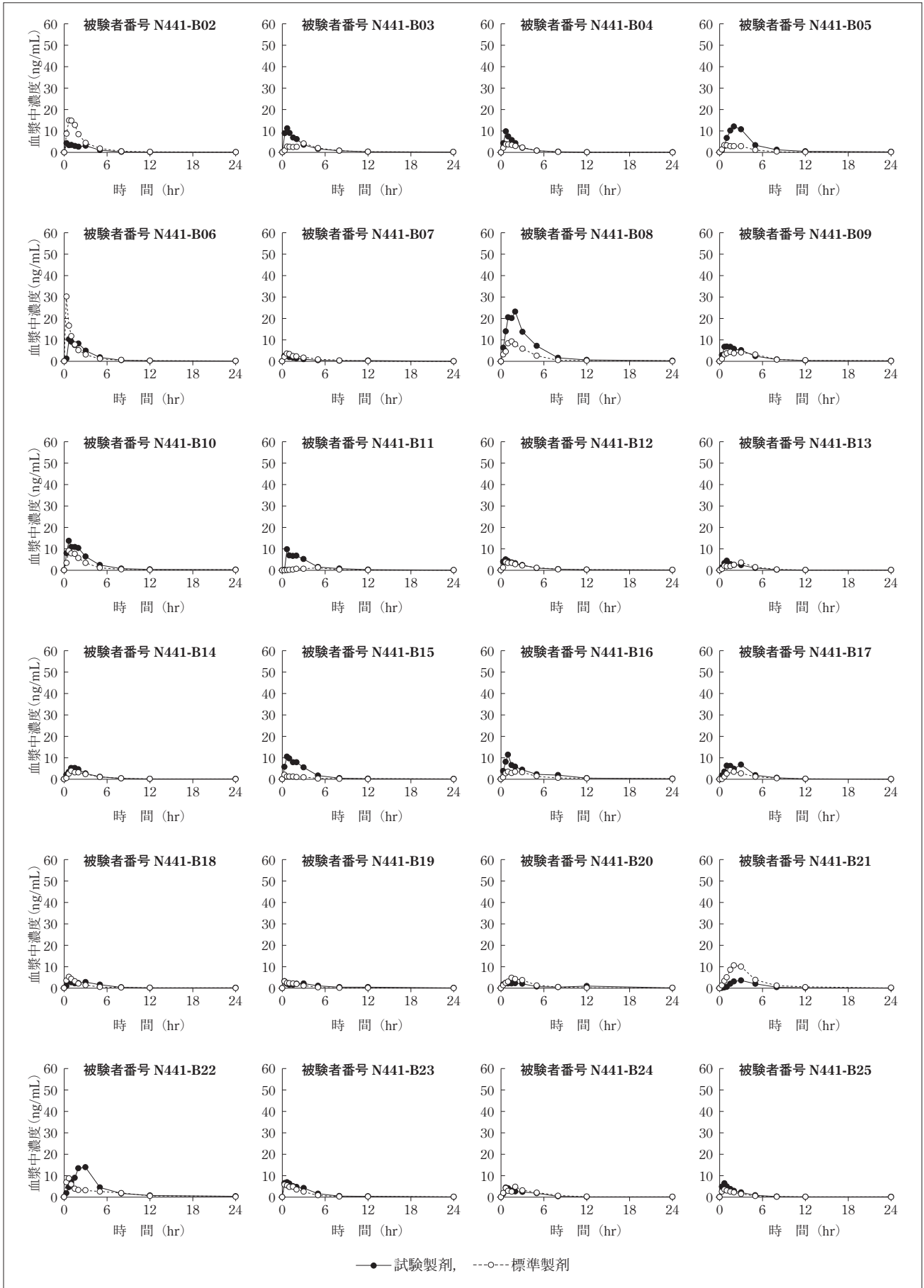


図 2-2 個々の被験者の血漿中リセドロン酸濃度推移

表5 各採血時間における平均血漿中リセドロン酸濃度

採血時間	0	20 min	40 min	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	5 hr	8 hr	12 hr	24 hr
試験製剤 投与群	N.D.	4.0202 ± 4.6692	6.3023 ± 4.1447	6.0872 ± 3.6658	5.4253 ± 3.3238	5.2859 ± 3.8083	4.2834 ± 3.0717	1.6915 ± 1.1685	0.5778 ± 0.3881	0.2835 ± 0.1893	0.1188 ± 0.0766
標準製剤 投与群	N.D.	0.0011 ± 0.0074	4.2032 ± 5.9910	7.0264 ± 8.6206	6.7049 ± 7.5001	5.7823 ± 5.6544	4.2564 ± 3.6443	1.7393 ± 1.2367	0.5982 ± 0.4363	0.2982 ± 0.2097	0.1356 ± 0.1081

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 48)

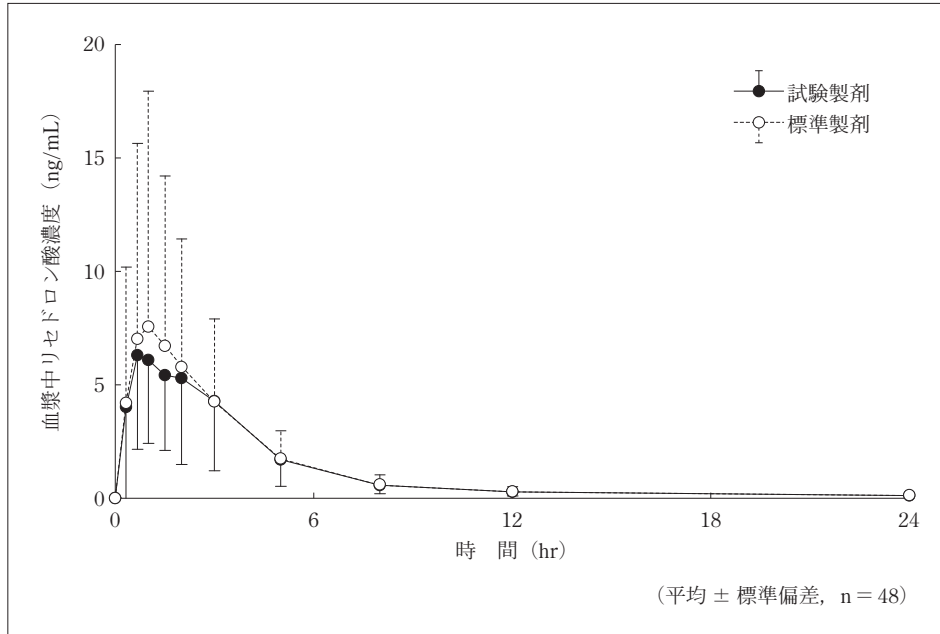


図3 平均血漿中リセドロン酸度推移

表6 薬物動態パラメータ

パラメータ	試験製剤	標準製剤
$C_{max}$ (ng/mL)	7.8646 ± 5.2212	9.3877 ± 11.1055
$AUC_t$ (ng·hr/mL)	28.31 ± 16.71	30.61 ± 26.44
$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	29.65 ± 17.57	32.28 ± 27.84
$t_{max}$ (hr)	1.08 ± 0.80	1.24 ± 0.91
$t_{1/2}$ (hr)	7.44 ± 2.15	7.79 ± 2.79
MRT (hr)	4.15 ± 0.81	4.25 ± 0.82

(平均 ± 標準偏差, n = 48)

### 3. 安全性の評価

試験薬投与された50例中22例に74件の有害事象が認められ、いずれも試験薬との関連が否定できなかった。その内訳は、試験製剤において、頻脈2例(2件)、動悸1例(1件)、下痢3例(3件)、腹痛2例(2件)、悪心1例(1件)、発熱3例(3件)、倦怠感2例(2件)、悪寒3例(3件)、熱感1例(1件)、白血球数増加4例(4件)、好中球百分率増加4例(4件)、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加

1例(1件)、体温上昇6例(6件)、背部痛3例(3件)、筋骨格痛5例(5件)、頭痛1例(1件)、咽頭紅斑1例(1件)、標準製剤において、下痢2例(2件)、腹痛1例(1件)、悪心1例(1件)、発熱4例(4件)、倦怠感2例(2件)、悪寒1例(1件)、白血球数増加2例(2件)、好中球百分率増加2例(2件)、体温上昇3例(3件)、背部痛2例(2件)、筋骨格痛8例(8件)、頭痛3例(3件)であった。

表7 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

評価項目	対数変換値の平均値の差	対数変換値の平均値の差の90%信頼区間
C <sub>max</sub>	log(1.027)	log(0.855)～log(1.233)
AUC <sub>t</sub>	log(1.037)	log(0.899)～log(1.195)

いずれの事象も軽度で、回復・軽快を確認しており、安全性には特に問題は認められなかった。

### 結 論

リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「日医工」とベネット<sup>®</sup>錠 17.5 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、C<sub>max</sub> および AUC<sub>t</sub> の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「日医工」と武田薬品工業(株)製ベネット<sup>®</sup>錠 17.5 mg は生物学的に同等であると判断された。ま

た、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

### 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて (医薬審第 487 号平成 9 年 12 月 22 日)
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (医薬審第 786 号平成 13 年 5 月 31 日)
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (薬食審査発第 1124004 号平成 18 年 11 月 24 日)
- 4) 医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて (薬審第 43 号平成 3 年 2 月 15 日)