

ピタバスタチンカルシウム錠 1 mg 「日医工」 および ピタバスタチンカルシウム錠 2 mg 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

信 岡 史 将¹⁾
伊 藤 誠²⁾
和 田 千 賀 子²⁾
鈴 木 翔²⁾

Bioequivalence study of
PITAVASTATIN CALCIUM TABLETS 1 mg 「NICHIIKO」 and
PITAVASTATIN CALCIUM TABLETS 2 mg 「NICHIIKO」
on healthy adults

Fumimasa NOBUOKA, et al.: *Ageo Medical Clinic*

はじめに

ピタバスタチンカルシウムは、肝でのコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害し、血漿総コレステ

ロールおよびトリグリセリドを低下させる。さらに、CYP3A4 などのチトクローム P450 が関与する代謝をほとんど受けない HMG-CoA 還元酵素阻害剤として、臨床で使用されている。

日医工(株)が開発したピタバスタチンカルシウム錠

表 1 治 験 薬

製 剤	1 mg 製剤		2 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ピタバスタチン カルシウム錠 1 mg 「日医工」	リバロ [®] 錠 1 mg	ピタバスタチン カルシウム錠 2 mg 「日医工」	リバロ [®] 錠 2 mg
ロット番号	PIT1T-2	OO1E	PIT2T-2	PA1E
製 造	日医工株式会社	興和株式会社	日医工株式会社	興和株式会社
成分・含量	1 錠中にピタバスタチンカルシウム 1 mg 含有		1 錠中にピタバスタチンカルシウム 2 mg 含有	

1) 医療法人社団順信会 上尾メディカルクリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : ピタバスタチンカルシウム, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

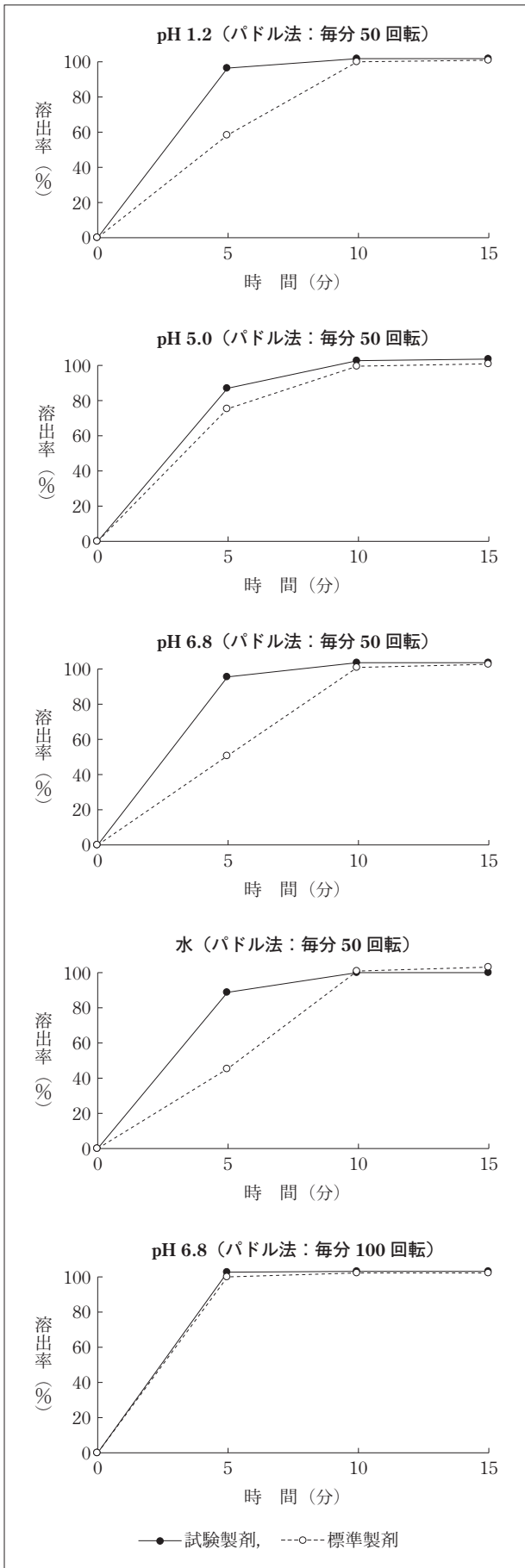


図1 1 mg 製剤 溶出試験結果

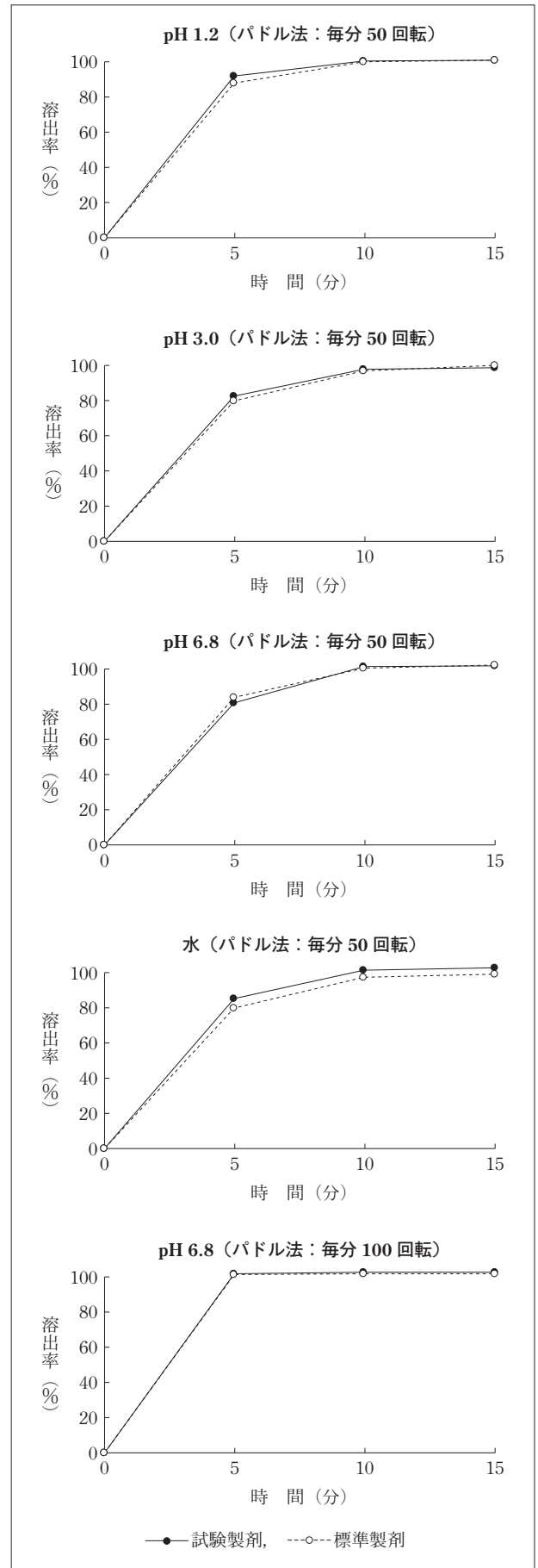


図2 2 mg 製剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者群	第I期	休業期間	第II期
A群	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B群	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	時刻	経過時間 (hr)	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	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日	～17:30								
	～19:00							○	
	～21:00								○
1日目	～9:00			○		○	○		
	9:00	0	○		常 時 観 察				
	9:15	0.25		○					
	9:30	0.5		○					
	9:45	0.75		○					
	10:00	1		○					
	10:30	1.5		○					
	11:30	2.5		○					
	13:00	4		○					○*
	16:00	7		○					
	19:00	10							
21:00	12			○					
2日目	9:00	24		○		○	○	○	
	9:00～								

*: 採血終了後に食事を摂る

1 mg 「日医工」(1錠中にピタバスタチンカルシウム1 mg 含有) およびピタバスタチンカルシウム錠2 mg 「日医工」(1錠中にピタバスタチンカルシウム2 mg 含有)(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるリバロ[®]錠1 mg (1錠中にピタバスタチンカルシウム1 mg 含有) およびリバロ[®]錠2 mg (1錠中にピタバスタチンカルシウム2 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形の製剤である。

今回、ピタバスタチンカルシウム錠1 mg 「日医工」とリバロ[®]錠1 mg (以下、「1 mg 製剤」と略す)、およびピタバスタチンカルシウム錠2 mg 「日医工」とリバロ[®]錠2 mg (以下、「2 mg 製剤」と略

す)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」^{1)~3)}(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、医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック治験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社団順信会上尾メディカルクリニックにて実施した。

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 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, TG, AST, ALT, ALP, LDH, ChE, γ -GTP, T-Cho, UA, BUN, Crea, CK, Na, K, Cl, P, ミオグロビン
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, ミオグロビン
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (RPR, TPHA), HIV抗原・抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

I. 試験方法

1. 使用薬剤

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および図2)。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」⁴⁾に従い、加速条件下(40°C, 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。

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。

1 mg 製剤および2 mg 製剤の各治験に参加した被験者数は、それぞれ20名(うち1 mg 製剤において1名中止)であった。また年齢は、20~38(平均±標準偏差: 26.4±6.2)歳および20~37(26.9±5.4)歳で、体重は56.3~77.3(66.8±6.3) kg および53.8~77.1(65.6±6.3) 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、5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150 mLとともに単回経口投与した。

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、診察、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期諸検査終了1週間までの間、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、血圧および心電図検査の測定を実施した。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

ピタバスタチンを測定対象とし、分析法バリデー

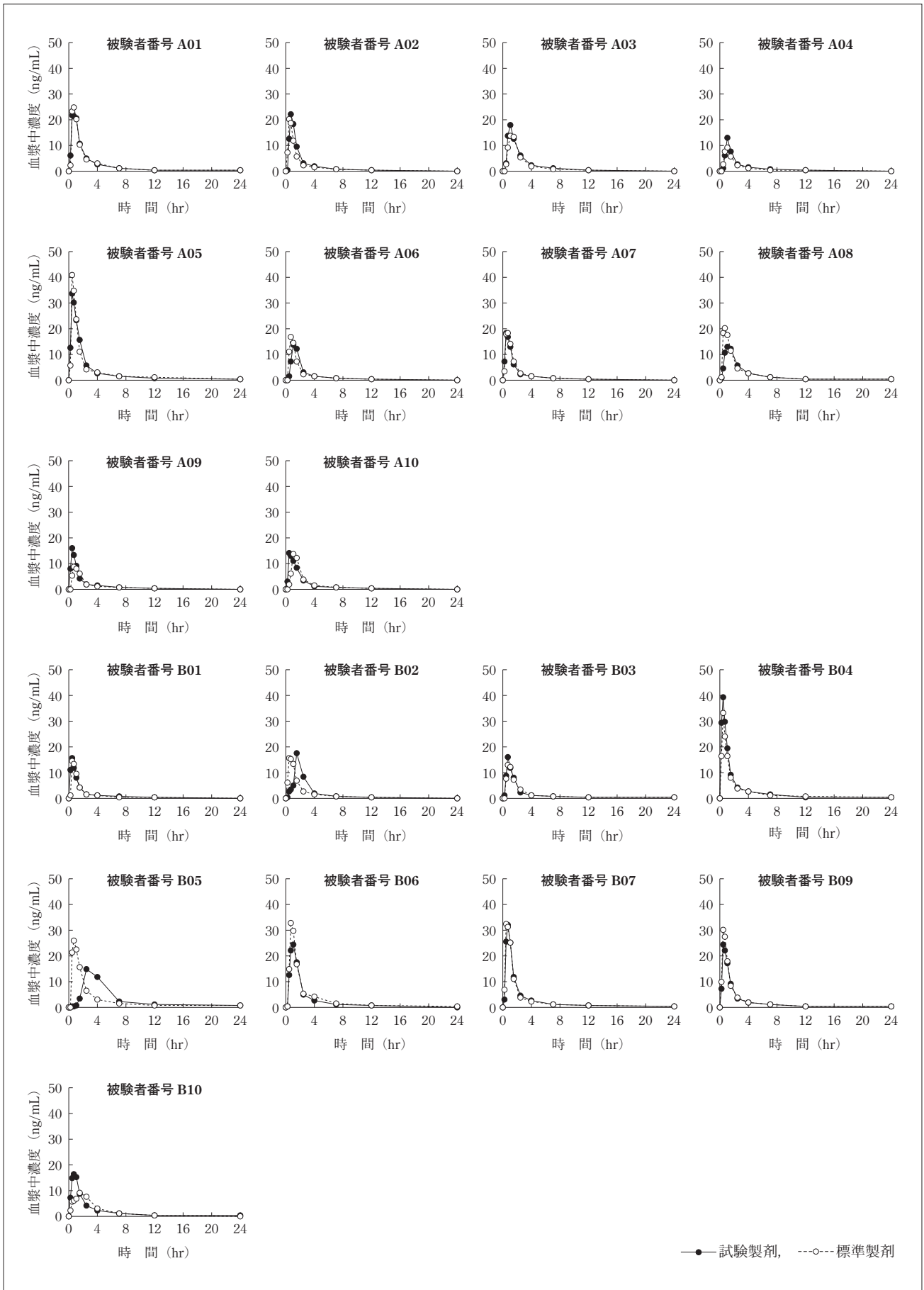


図3 個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移 <1 mg 製剤>

表5 各採血時間における平均血漿中ピタバスタチン濃度 <1 mg 製剤>

採血時間 (hr)	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2.5	4	7	12	24
試験製剤 投与群	0	5.32 ± 7.16	14.4 ± 11.1	16.4 ± 8.87	14.8 ± 6.51	10.1 ± 4.13	4.74 ± 3.01	2.65 ± 2.31	1.18 ± 0.384	0.662 ± 0.215	0.354 ± 0.142
標準製剤 投与群	0	3.44 ± 4.44	16.9 ± 11.4	18.8 ± 9.17	15.9 ± 6.15	9.48 ± 3.42	3.92 ± 1.65	2.24 ± 0.878	1.07 ± 0.293	0.632 ± 0.188	0.357 ± 0.167

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 19)

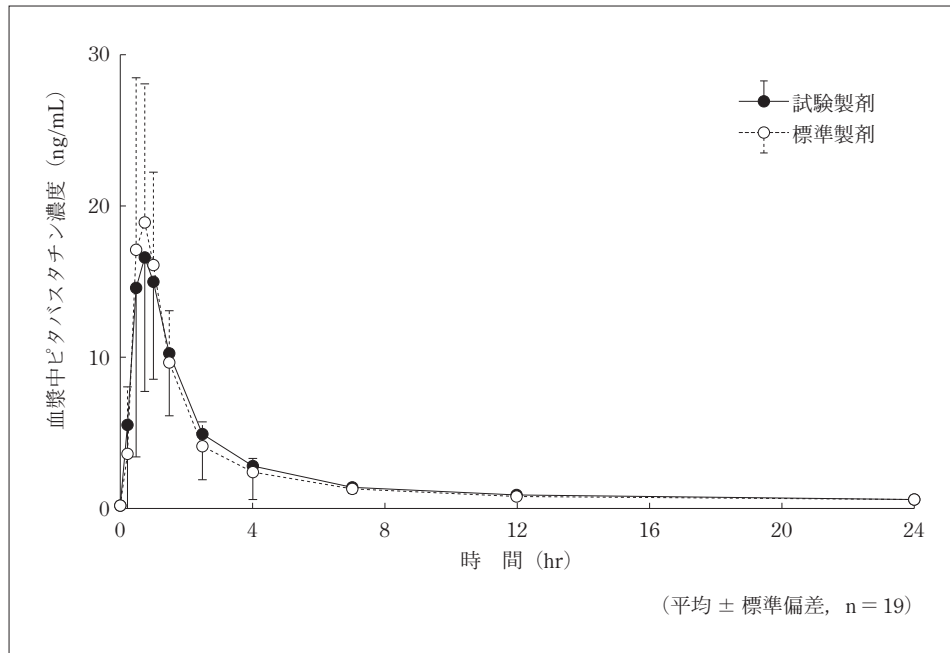


図4 平均血漿中ピタバスタチン濃度推移 <1 mg 製剤>

表6 薬物動態パラメータ <1 mg 製剤>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	20.3 ± 7.5	20.8 ± 9.5
AUC_t (ng·hr/mL)	46.5 ± 14.0	44.6 ± 14.7
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	51.9 ± 15.9	51.1 ± 18.1
t_{max} (hr)	0.84 ± 0.49	0.74 ± 0.26
$t_{1/2}$ (hr)	10.3 ± 2.3	11.4 ± 3.2
MRT (hr)	4.57 ± 0.59	4.54 ± 0.51

(平均 ± 標準偏差, n = 19)

ションで保証された定量法 (LC/MS/MS 法) により実施した。なお、当該定量法の定量限界は 0.2 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、投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2.5, 4, 7, 12 および 24 時間 (計 11 時点) とし、ヘパリンナトリウム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 , AUC_{∞})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、消失半減

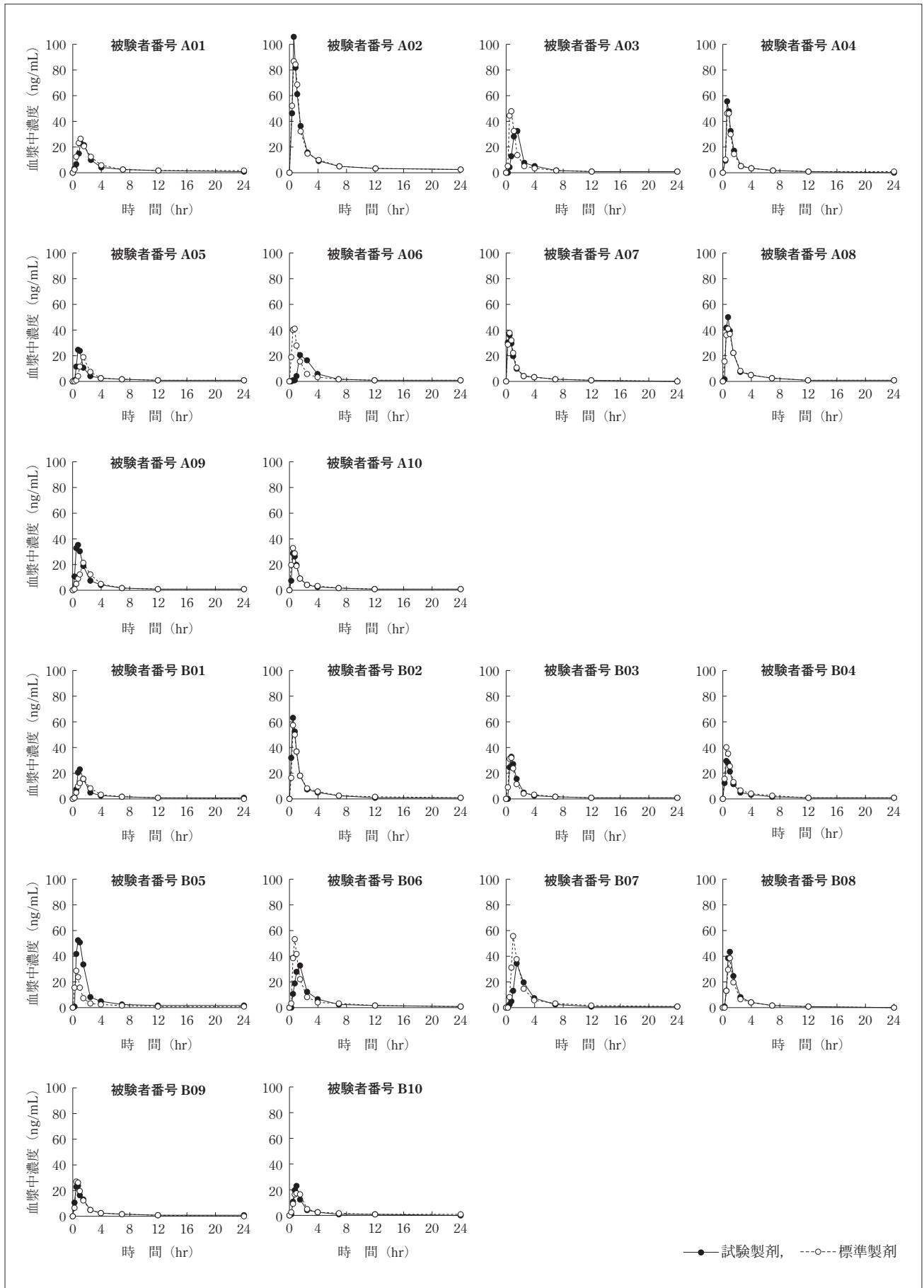


図5 個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移 (2 mg 製剤)

表7 各採血時間における平均血漿中ピタバスタチン濃度 (2 mg 製剤)

採血時間 (hr)	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2.5	4	7	12	24
試験製剤 投与群	0	8.53 ± 13.0	27.7 ± 25.8	31.0 ± 19.0	28.3 ± 13.2	20.6 ± 8.96	8.28 ± 4.45	4.49 ± 1.78	2.24 ± 0.726	1.21 ± 0.429	0.862 ± 0.395
標準製剤 投与群	0	11.3 ± 12.6	30.2 ± 21.2	33.5 ± 18.3	28.9 ± 14.8	17.7 ± 7.30	7.53 ± 3.46	4.19 ± 1.68	2.19 ± 0.759	1.21 ± 0.436	0.857 ± 0.422

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 20)

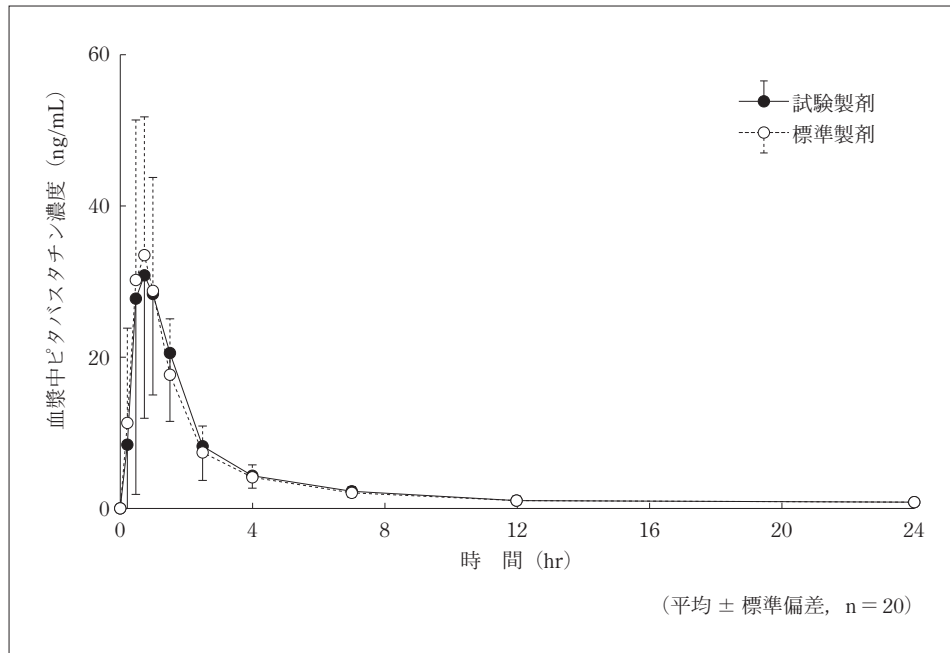


図6 平均血漿中ピタバスタチン濃度推移 (2 mg 製剤)

表8 薬物動態パラメータ (2 mg 製剤)

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	38.7 ± 19.9	38.5 ± 17.0
AUC_t (ng·hr/mL)	87.7 ± 33.7	85.9 ± 33.8
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	104.1 ± 43.9	100.6 ± 38.9
t_{max} (hr)	0.88 ± 0.37	0.83 ± 0.35
$t_{1/2}$ (hr)	12.2 ± 3.5	11.9 ± 3.3
MRT (hr)	4.84 ± 0.46	4.82 ± 0.51

(平均 ± 標準偏差, n = 20)

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

表9 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
1 mg 製剤	C _{max}	log(1.021)	log(0.901) ~ log(1.158)
	AUC _t	log(1.054)	log(1.006) ~ log(1.105)
2 mg 製剤	C _{max}	log(1.005)	log(0.876) ~ log(1.154)
	AUC _t	log(1.023)	log(0.942) ~ log(1.111)

るかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中ピタバスタチン濃度推移

1) 1 mg 製剤

治験に組み入れた20例のうち、中止した1例を除く19例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移を図3に、各採血時間における平均血漿中ピタバスタチン濃度を表5に、平均血漿中ピタバスタチン濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中ピタバスタチン濃度は、投与0.84 ± 0.49時間後にC_{max} 20.3 ± 7.5 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与0.74 ± 0.26時間後にC_{max} 20.8 ± 9.5 ng/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が46.5 ± 14.0 ng・hr/mL、標準製剤が44.6 ± 14.7 ng・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ89.7 ± 3.9%および88.1 ± 5.5%を示した。

2) 2 mg 製剤

治験に組み入れた20例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移を図5に、各採血時間における平均血漿中ピタバスタチン濃度を表7に、平均血漿中ピタバスタチン濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表8に示した。

試験製剤の血漿中ピタバスタチン濃度は、投与0.88 ± 0.37時間後にC_{max} 38.7 ± 19.9 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与0.83 ± 0.35時間後にC_{max} 38.5 ± 17.0 ng/mLに達した。また、AUC_tは試験製剤が87.7 ± 33.7 ng・hr/mL、標準製剤が85.9 ± 33.8 ng・hr/mLとなり、AUC_t/AUC_∞はそれぞれ85.2 ± 5.4%および85.4 ± 4.7%を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表9に示した。

1 mg 製剤および2 mg 製剤において、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) ~ 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、分散分析の結果、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。

3. 安全性の評価

1) 1 mg 製剤

治験薬投与された20例中2例に2件の有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は試験製剤で「白血球数減少」1例1件、標準製剤で「総ビリルビン上昇」1例(1件)であった。

いずれも軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

2) 2 mg 製剤

治験薬投与された20例中1例に1件の有害事象が認められ、治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は試験製剤で「白血球数減少」1例(1件)であった。なお、軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

結 論

ピタバスタチンカルシウム錠1 mg「日医工」とリバロ[®]錠1 mg およびピタバスタチンカルシウム錠2 mg「日医工」とリバロ[®]錠2 mgとの生物学的同等性を検証した。その結果、1 mg 製剤および2 mg 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)製ピタバスタチンカルシウム錠1 mg「日医工」と興和(株)製リバロ[®]錠1 mg、および日医工(株)製ピタバスタチンカルシウム錠2 mg「日医工」と興和(株)製リバロ[®]錠2 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)
-