ラロキシフェン塩酸塩錠 60 mg「トーワ」の日本人閉経後健康女性における生物学的同等性

信　岡　史　将[1)]　上　野　裕　美[2)]　藤　原　有　希[2)]

Bioequivalence study of
RALOXIFENE HYDROCHLORIDE TABLETS 60 mg “TOWA”
in healthy Japanese postmenopausal women volunteers

Fumimasa NOBUOKA *et al*., AGEO MEDICAL CLINIC

Summary

RALOXIFENE HYDROCHLORIDE TABLETS 60 mg “TOWA” has been developed by Towa Pharmaceutical Co., Ltd. as a generic version of Evista® Tablets 60 mg and the bioequivalence of this preparation to the generic Evista® Tablets 60 mg was assessed.

Healthy Japanese postmenopausal women volunteers received RALOXIFENE HYDROCHLORIDE TABLETS 60 mg “TOWA” as the test product and Evista® Tablets 60 mg as the reference product in a two-way crossover design with a washout interval of at least 8 days in a bioequivalence study.

All 48 volunteers completed participation in the study. The 90% confidence intervals for the difference between mean values of logarithmic transformed bioequivalence parameters AUC_{144} and Cmax were computed, and were log (0.9009)-log (1.0047) for AUC_{144} and log (0.8861)-log (1.0942) for Cmax, all falling within the range of log (0.80)-log (1.25) and therefore meeting the criteria for bioequivalence. No serious adverse events were observed in any subjects given the investigational products.

In conclusion, the test product and the reference product were bioequivalent, and appeared to be therapeutically equivalent.

Key words : Raloxifene hydrochloride, bioequivalence, Healthy Japanese postmenopausal women volunteers, plasma concentration, bioavailability, generic drug

要　旨

東和薬品株式会社において，ラロキシフェン塩酸塩錠 60 mg「トーワ」をエビスタ®錠 60 mg のジェネリック医薬品として開発したことから，製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

ラロキシフェン塩酸塩錠 60 mg「トーワ」を試験製剤，エビスタ®錠 60 mg を標準製剤として，日本人の閉経後健康女性志願者を対象に，休薬期間を 8 日間以上とした 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

組み入れられた 48 例全例が試験を完了した。生物学的同等性評価パラメータの AUC_{144} および Cmax について，対数変換値の平均値の差の 90％信頼区間は，AUC_{144} が log（0.9009）～ log（1.0047），Cmax が log（0.8861）～ log（1.0942）であり，いずれも log（0.80）～ log（1.25）の範囲内であり，生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

したがって，ラロキシフェン塩酸塩錠 60 mg「トーワ」とエビスタ®錠 60 mg は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えた。

Key words : ラロキシフェン塩酸塩，生物学的同等性，閉経後健康女性，ヒト，血中濃度，バイオアベイラビリティ，ジェネリック医薬品

1）医療法人社団順信会　上尾メディカルクリニック（〒 362-0021 埼玉県上尾市原市 3133）
2）東和薬品株式会社（〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号）

緒　　言

骨粗鬆症の患者は年々増加しつつあり，国内1300万人と推定されている。骨粗鬆症では椎体，前腕骨，大腿骨近位部などの骨折が生じやすく，その対策が医療のみならず社会的に重要な課題となっている。特に女性においては50歳前後で閉経に伴う女性ホルモンの急激な枯渇に伴い，閉経後10年ほどの間に骨量は著しく減少し，骨量減少あるいは骨粗鬆症と判断される領域へ進行する。

閉経後骨粗鬆症の治療では長期投与が必要であることから，選択的エストロゲン受容体モジュレーター（以後，SERM），エルデカルシトールをはじめとする活性型ビタミンD誘導体などの投与がまず考慮される。また，日本人骨粗鬆症患者でのメタ解析で，SERMの椎体骨折抑制効果はアレンドロネートと差がなかったとの報告がある。SERMの一つであるラロキシフェン塩酸塩は乳房や子宮では抗エストロゲン作用を，骨に対してはエストロゲン様作用を発揮することで骨密度の増加効果，椎体骨折の発生を抑制する効果を示す[1]。

現在，ラロキシフェン塩酸塩を1錠中に60 mg含有するエビスタ®錠60 mgが，日本イーライリリー株式会社から製造販売されている[2]。

今回そのジェネリック医薬品として，東和薬品株式会社においてラロキシフェン塩酸塩錠60 mg「トーワ」が開発され，エビスタ®錠60 mgとの生物学的同等性を評価するため，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」およびその一部改正[3]（以下，「同等性試験ガイドライン」と略す）に準じて，適応患者に類似した背景を持つ日本人の閉経後健康女性を対象に，バイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。

本治験は医療社団法人順信会　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に関する基準[4]（GCP）を遵守して実施した。

Ⅰ．治験薬の概略

試験製剤には，東和薬品株式会社で治験薬GMPを遵守し，また実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また，標準製

表1　治験薬の概略

治 験 薬	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	ラロキシフェン塩酸塩錠60 mg「トーワ」	エビスタ®錠60 mg
製造元または製造販売元	東和薬品株式会社	日本イーライリリー株式会社
ロット番号	RAL-102	E3541A
成分・含量	1錠中にラロキシフェン塩酸塩を60 mg含有	

表2　検査項目

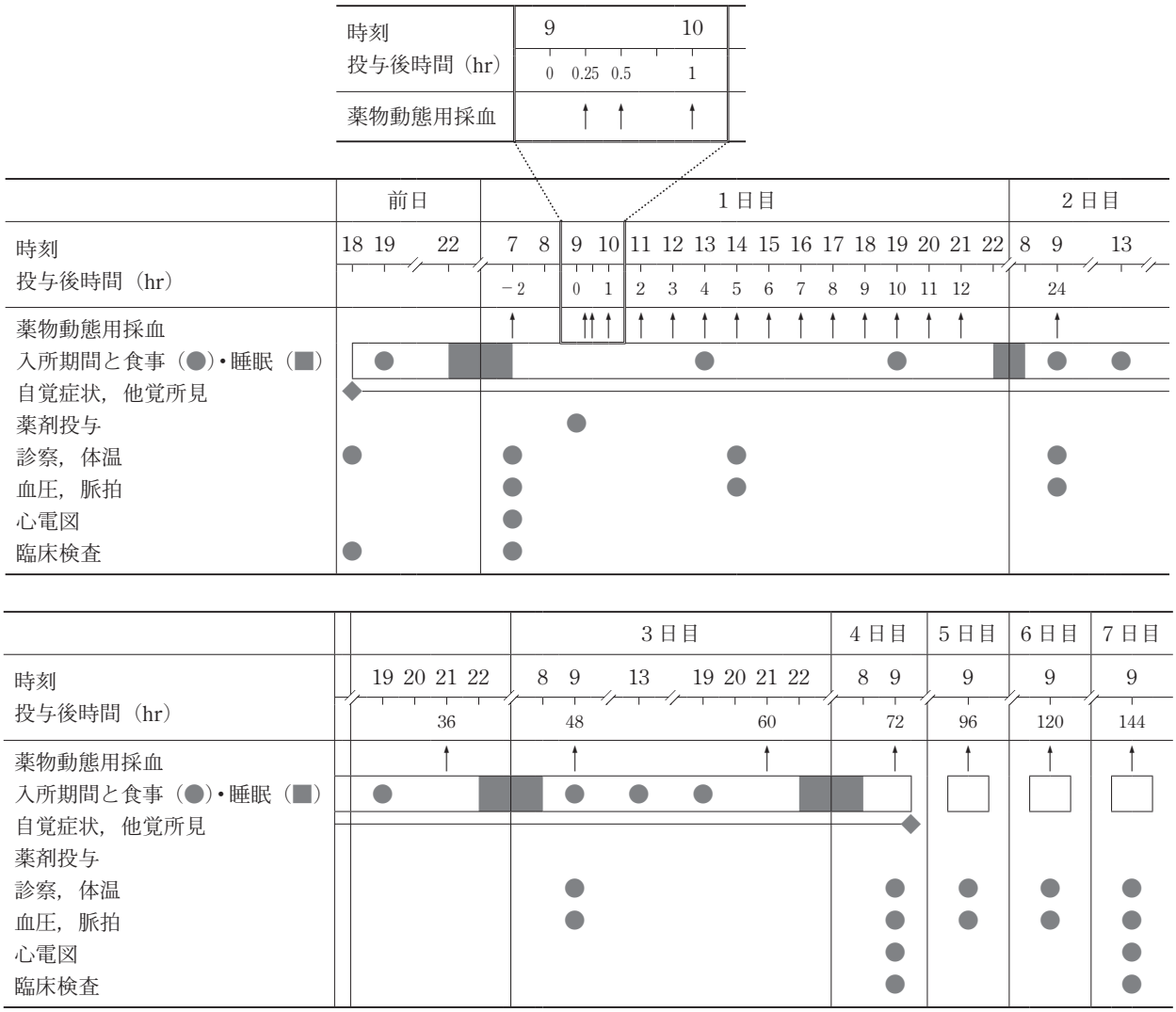
医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長※，体重※，BMI※，理学的検査〔血圧・脈拍数（坐位，安静時），体温（腋窩）〕，心電図（12誘導心電図）
臨床検査	血液学検査〔白血球数※※，赤血球数※※，血色素量※※，ヘマトクリット※※，血小板数※※，白血球像（Baso，Eosino，Neutro，Lympho，Mono）〕※※， 生化学検査〔総蛋白，アルブミン，総ビリルビン※※，直接ビリルビン，AST（GOT）※※，ALT（GPT）※※，γ-GT（γ-GTP），ALP，LD（LDH），総コレステロール，中性脂肪，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，無機リン，血糖）〕， 尿検査〔蛋白定性，糖定性，ウロビリノーゲン，尿比重，反応（pH），潜血反応〕， 免疫学検査※〔梅毒（TPHA法，RPR法），HBs抗原，HCV抗体，HIV抗原抗体）〕， 内分泌学検査※※※（エストラジオール，FSH）

※：スクリーニング検査時のみ実施
※※：入所時に実施した臨床検査項目
※※※：閉経時期が確認できない場合のみスクリーニング検査時に実施

表 3　試験デザイン

例数	被験者番号	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
24 例	201 ～ 224	標準製剤	8 日間以上	試験製剤
24 例	225 ～ 248	試験製剤		標準製剤

表 4　試験スケジュール



剤には，既承認医薬品の 3 ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し，適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を表 1 に示す。

なお，両製剤について同等性試験ガイドラインに従い溶出試験を実施した。

Ⅱ．生物学的同等性試験の方法

1. 被 験 者

日本人の閉経後健康女性志願者に対し，事前に試験の目的，試験方法，危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い，各志願者から自由意思のもと文書による同意を得た後で，スクリーニング検査を実施し，試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を表 2 に示す。

2. 試験デザイン

試験デザインを表 3 に示す。

被験者 48 例を無作為に 2 群に割り付け，クロスオーバー法により試験製剤および標準製剤を投与した。第Ⅰ期の最終採血から第Ⅱ期の治験薬投与まで

表 5 生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ（AUC_t，Cmax）	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲にある場合。

には，8 日間以上の休薬期間をおいた。

3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より，治験薬投与後 72 時間の諸検査終了時まで，医療法人社団順信会　上尾メディカルクリニックにおいて管理された。また，薬物動態採血および安全性の確認のため，投与 4 日後，5 日後および 6 日後に来所した。

第Ⅰ期，第Ⅱ期とも入所期間中および来所日は表 2 の検査項目を表 4 に示すスケジュールで実施した。また，入所期間中の食事は第Ⅰ期および第Ⅱ期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール，カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また，休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

4. 投与量および投与方法

治験薬投与前 10 時間以上絶食した被験者に，試験製剤または標準製剤 1 錠（ともにラロキシフェン塩酸塩として 60 mg）を水 150 mL とともに投与した。

5. 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前，投与後 0.25，0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，24，36，48，60，72，96，120 および 144 時間の計 23 回とした。採血後，速やかに 4℃，3000 rpm で 10 分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し，濃度測定に用いるまで－20℃以下で凍結遮光保存した。

6. 血漿中ラロキシフェン濃度の測定

血漿中ラロキシフェン濃度は，液体クロマトグラフィー / タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は 0.050 ng/mL であり，定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を 0.000 ng/mL として取り扱った。

7. 薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて，最高血漿中濃度（Cmax）および最高血漿中濃度到達時間（tmax）は各被験者の実測値から算出した。0～144 時間までの血漿中濃度‐時間曲線下面積（AUC_{144}）および平均滞留時間（MRT_{144}）は台形法により算出した。消失速度定数（kel）および消失半減期（$t_{1/2}$）は消失相から最小二乗法により算出し，無限大時間までの血漿中濃度‐時間曲線下面積（AUC_{∞}）は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には，株式会社 CAC エクシケア（現：株式会社 CAC クロア）の「BESTS（Version5.0.0.0-X01）」を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータである AUC_{144} および Cmax について両製剤の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を算出した。また，参考パラメータである AUC_{∞}，MRT_{144} および kel は対数変換値，tmax は未変換値を用いて，分散分析により両製剤の平均値の検定（$\alpha = 0.05$）を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については，表 5 の基準を満たす場合に生物学的に同等と判定することとした。なお，参考パラメータは，試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には，治療上問題とならない差であるか考察することとした。

9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし，有害事象が発現した場合には，その程度を 3 段階（1. 軽度，2. 中等度，3. 高度），重篤性を 2 段階（1. 重篤，2. 非重篤）で判定することとした。

また治験薬との因果関係は 4 段階（1. 関連あり，2. 関連があるかもしれない，3. おそらく関連なし，4. 関連なし）で判定し，1～3. を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

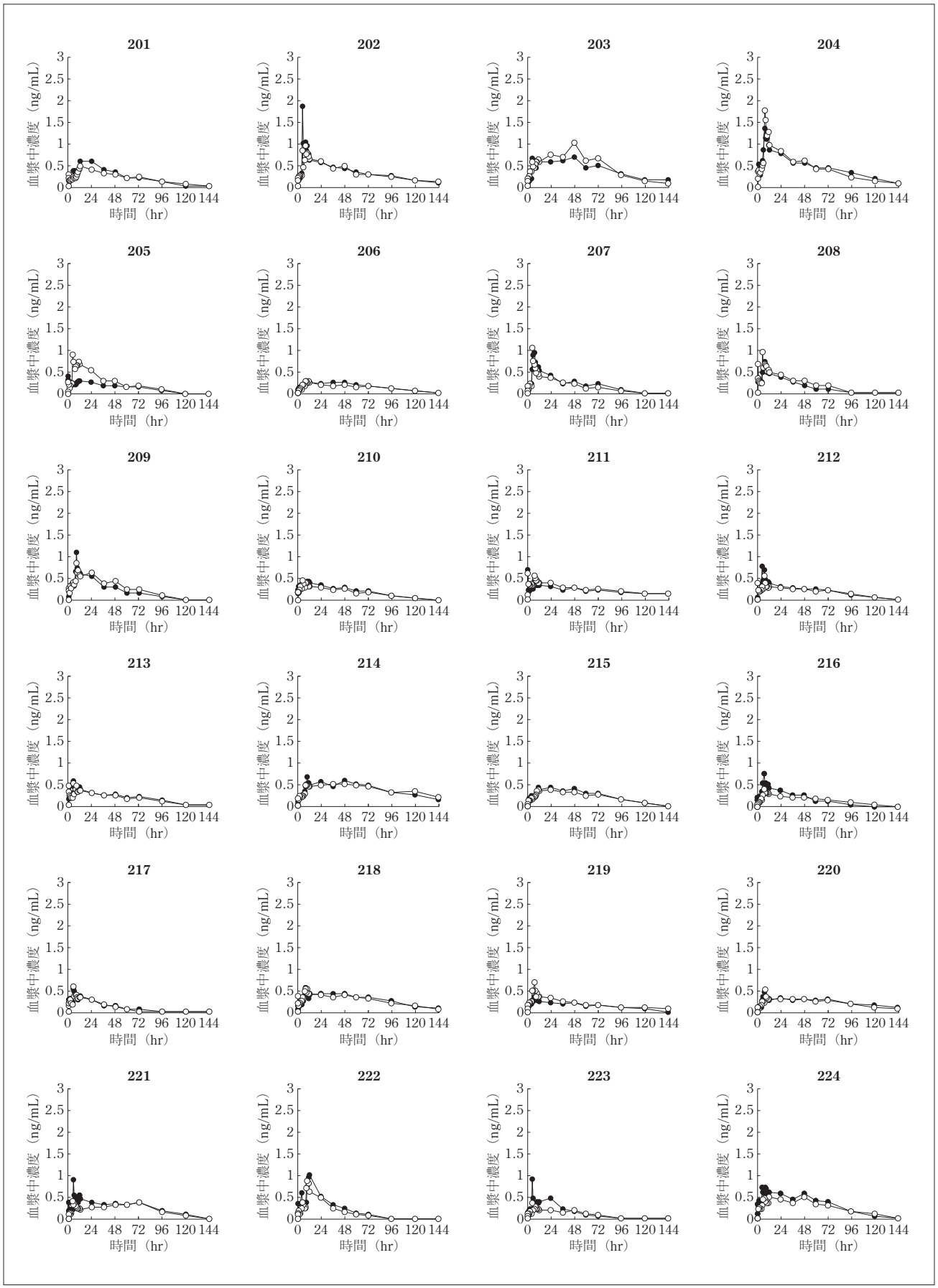


図 1　試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ラロキシフェン濃度推移（1）
（—○—：試験製剤，—●—：標準製剤）

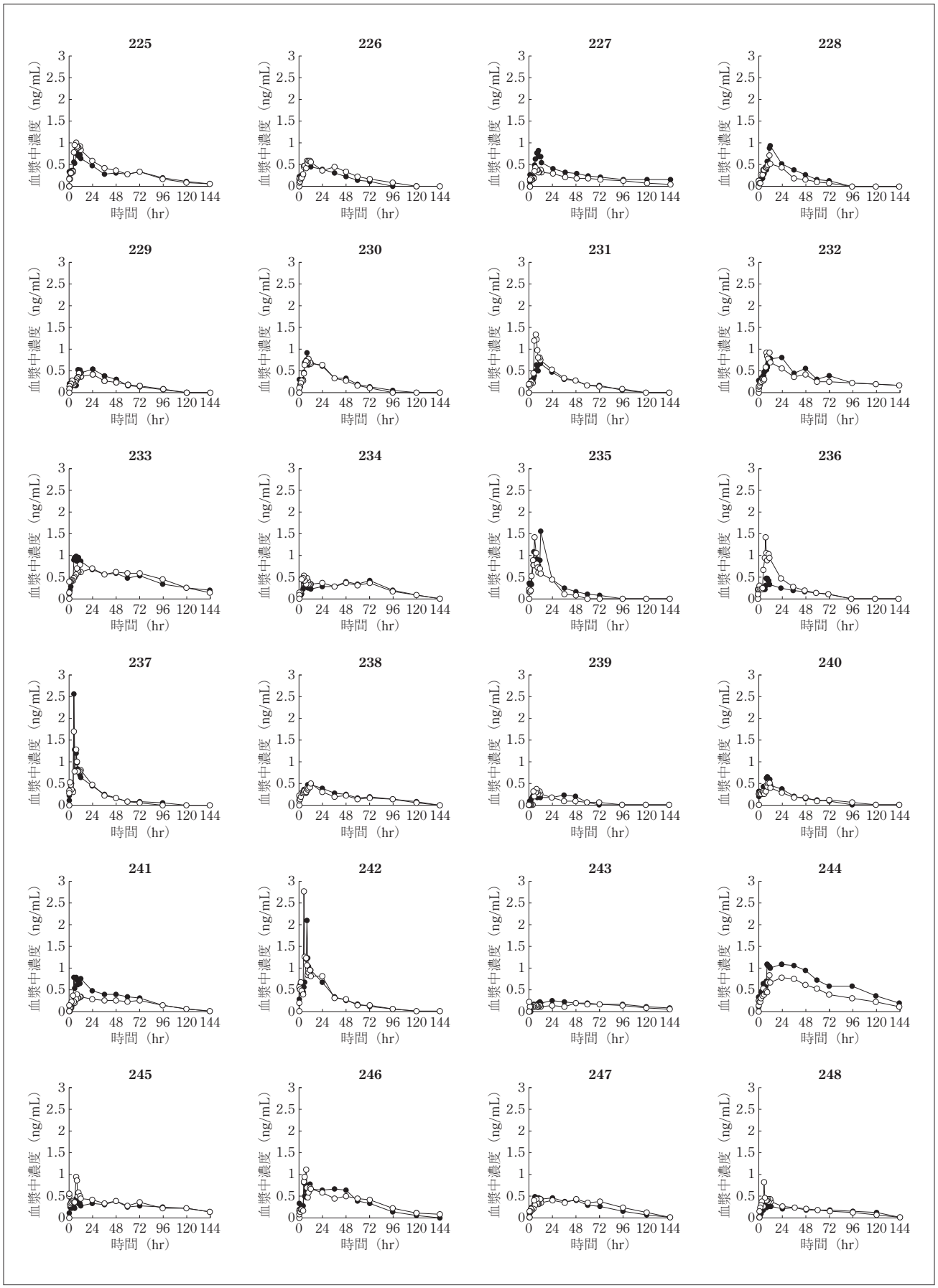


図 1 試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中ラロキシフェン濃度推移 (2)
（―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

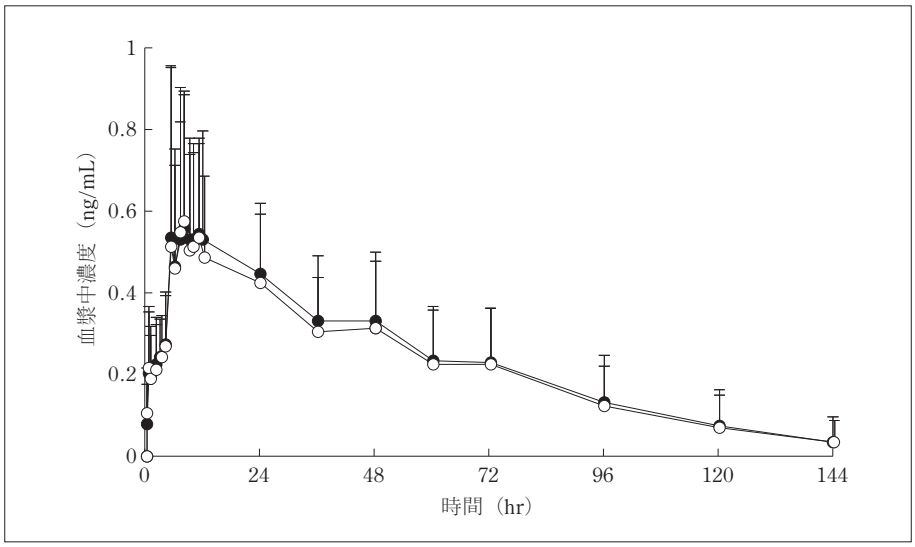


図 2　試験製剤および標準製剤の血漿中ラロキシフェン平均濃度推移
（n＝48，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 6　試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ

項　目		試験製剤	標準製剤
AUC_{144}	（ng・hr/mL）	32.28 ± 13.96	33.91 ± 15.49
Cmax	（ng/mL）	0.7754 ± 0.4655	0.7832 ± 0.4603
tmax	（hr）	9.458 ± 8.891	10.839 ± 11.956
$t_{1/2}$	（hr）	34.8 ± 20.6	35.5 ± 28.6※
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	36.5 ± 17.1	38.4 ± 18.8※
MRT_{144}	（hr）	44.42 ± 12.24	44.04 ± 12.16
kel	（/hr）	0.02418 ± 0.00959	0.02540 ± 0.01061※

n＝48（ただし※は n＝47），平均値 ± 標準偏差

表 7　判定パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間

パラメータ	AUC_{144}	Cmax
平均値の差	log（0.9514）	log（0.9847）
平均値の差の 90%信頼区間	log（0.9009）～ log（1.0047）	log（0.8861）～ log（1.0942）

表 8　参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

パラメータ	AUC_{∞}	MRT_{144}	kel	tmax
平均値の差	log（0.9535）	log（1.0051）	log（0.9733）	－ 0.1273
平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.：有意差なし

Ⅲ. 試 験 結 果

1. 同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した全被験者は 48 例であり，年齢は 46 ～ 65 歳，身長は 144.1 ～ 174.1 cm，体重は 42.9 ～ 63.7 kg，BMI は 18.0 ～ 26.2 であった。投与した全被験者に中止・脱落はなかったため，48 例を同等性および安全性の評価対象とした。

2. 血漿中ラロキシフェン濃度の解析結果

被験者 48 例を解析対象とし，各被験者の血漿中ラロキシフェン濃度推移を図 1 に，その平均濃度推移を図 2 に示す。また，薬物動態パラメータを表 6

表9 有害事象の一覧

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
エビスタ®錠60 mg	223	AST上昇	軽度	非重篤	関連があるかもしれない
エビスタ®錠60 mg	223	ALT上昇	軽度	非重篤	関連があるかもしれない

に示す。

血漿中ラロキシフェン濃度は両製剤ともほぼ同様の推移を示し，試験製剤で投与後9.458±8.891 hr，標準製剤で投与後10.839±11.956 hrにtmaxとなった。各被験者の血漿中濃度より求めたCmaxは試験製剤で0.7754±0.4655 ng/mL，標準製剤で0.7832±0.4603 ng/mL，AUC_{144}は試験製剤で32.28±13.96 ng・hr/mL，標準製剤で33.91±15.49 ng・hr/mLであった。また，$t_{1/2}$は試験製剤で34.8±20.6 hr，標準製剤で35.5±28.6 hrであった。

3. 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤のAUC_{144}およびCmaxの対数変換値について，平均値の差およびその90％信頼区間を表7に示す。また，両製剤のAUC_{∞}，MRT_{144}およびkelは対数変換値，tmaxは未変換値について，平均値の差および平均値の検定結果を表8に示す。

判定パラメータのAUC_{144}およびCmaxについて，対数変換値の平均値の差の90％信頼区間は，AUC_{144}がlog(0.9009)～log(1.0047)，Cmaxがlog(0.8861)～log(1.0942)であり，いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

なお，参考パラメータであるAUC_{∞}，MRT_{144}，kelおよびtmaxの検定の結果，両製剤の平均値間に有意差（α＝0.05）を認めなかった。

4. 安全性の評価

エビスタ®錠60 mg群で48例中1例（2件）に有害事象が認められた。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象であったが，ともに軽度で処置することなく回復しており，臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を表9に示す。

Ⅳ. 考察および結論

ラロキシフェン塩酸塩錠60 mg「トーワ」とエビスタ錠60 mgの生物学的同等性を評価するため，同等性試験ガイドラインに従い日本人の閉経後健康女性に2剤2期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ，判定パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。安全性においては，試験製剤および標準製剤に認められた有害事象はすべて臨床上問題はないと判断された。これらのことから，両製剤は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えた。

謝　　辞

本稿を終えるにあたり，薬物動態専門家として御監修を賜りました，新潟薬科大学薬学部 薬物動態学教室教授 上野和行先生に衷心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

1）骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編（委員長 折茂 肇）：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版，ライフサイエンス出版，東京，2015.
2）エビスタ®錠60 mgの医薬品添付文書〔2015年8月改訂（第7版）〕（日本イーライリリー株式会社）.
3）後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日 医薬審第487号（平成13年5月31日医薬審発第786号，平成18年11月24日薬食審査発第1124004号，平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正）〕.
4）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日 厚生省令第28号〔平成15年6月12日 厚生労働省令第106号，平成16年12月21日厚生労働省令第172号，平成18年3月31日 厚生労働省令第72号，平成20年2月29日 厚生労働省令第24号，平成24年12月28日厚生労働省令第161号にて一部改正）〕.