



ロスバスタチン錠 2.5 mg 「日医工」 および ロスバスタチン錠 5 mg 「日医工」 の 健康成人における生物学的同等性試験

米村拓磨¹⁾ / 上川弥生²⁾ / 伊藤 誠²⁾ / 中根俊治²⁾ / 山城拓郎²⁾

Bioequivalence study of ROSUVASTATIN TABLETS 2.5 mg 「NICHIIKO」 and ROSUVASTATIN TABLETS 5 mg 「NICHIIKO」 on healthy adults

Takuma YONEMURA, et al., *Sumida Hospital*

はじめに

ロスバスタチンは、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、強力な LDL コレステロール低下作用を示し、HDL コレステロールを上昇させる薬剤として高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療に用いられている。

日医工(株)が開発したロスバスタチン錠 2.5 mg 「日医工」〔1 錠中にロスバスタチン 2.5 mg (ロスバスタチンカルシウムとして 2.6 mg) を含有〕およびロスバスタチン錠 5 mg 「日医工」〔1 錠中にロスバ

スタチン 5 mg (ロスバスタチンカルシウムとして 5.2 mg) を含有〕(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品である Crestor[®]錠 2.5 mg [1 錠中にロスバスタチン 2.5 mg (ロスバスタチンカルシウムとして 2.6 mg) を含有] および Crestor[®]錠 5 mg [1 錠中にロスバスタチン 5 mg (ロスバスタチンカルシウムとして 5.2 mg) を含有] (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、ロスバスタチン錠 2.5 mg 「日医工」と Crestor[®]錠 2.5 mg (以下、「2.5 mg 製剤」と略す)、およびロスバスタチン錠 5 mg 「日医工」と

表 1 治験薬

製 剤	2.5 mg 製剤		5 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ロスバスタチン錠 2.5 mg 「日医工」	Crestor [®] 錠 2.5 mg	ロスバスタチン錠 5 mg 「日医工」	Crestor [®] 錠 5 mg
ロット番号	ROS25T-6	83740	ROS5T-6	29940
製 造	日医工株式会社	アストラゼネカ 株式会社	日医工株式会社	アストラゼネカ 株式会社
成分・含量	1 錠中にロスバスタチン 2.5 mg (ロスバスタチンカルシウムとして 2.6 mg) を含有		1 錠中にロスバスタチン 5 mg (ロスバスタチンカルシウムとして 5.2 mg) を含有	

1) 医療法人相生会 墨田病院 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : ロスバスタチン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

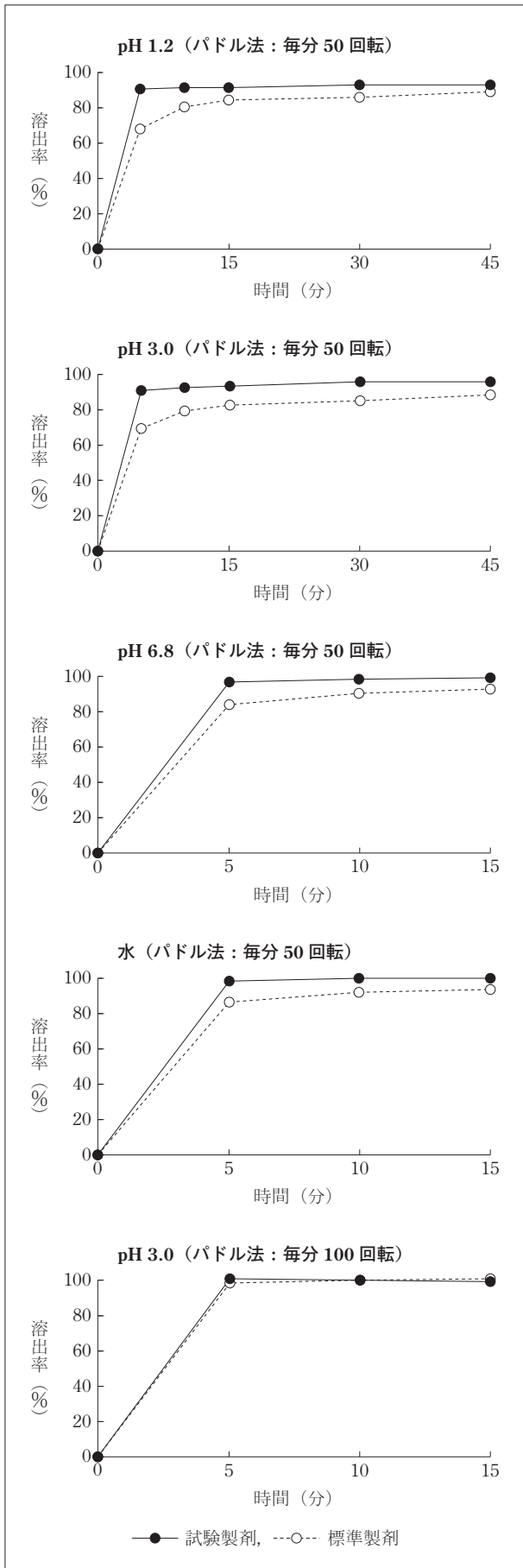


図1 2.5 mg 製剤 溶出試験結果

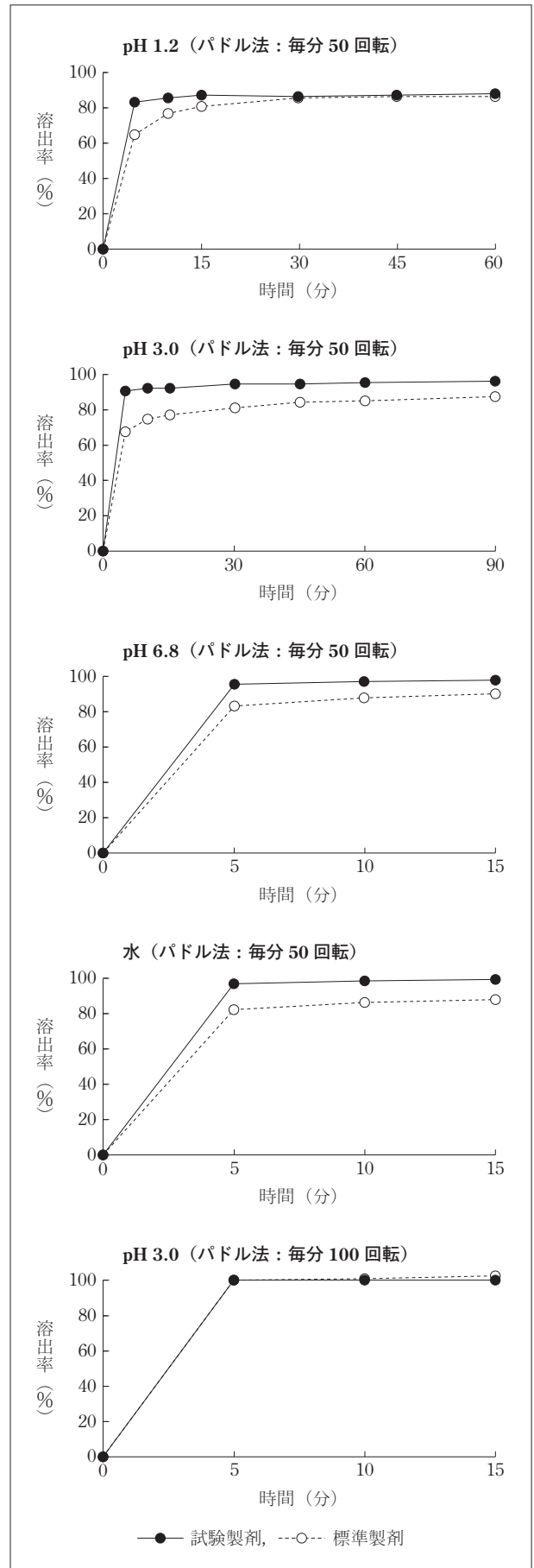


図2 5 mg 製剤 溶出試験結果

表2 治験デザイン

被験者識別コード	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
0336A01～12 0337A01～12	試験製剤投与	7日間以上	標準製剤投与
0336B01～12 0337B01～12	標準製剤投与		試験製剤投与

クレストール[®]錠 5 mg (以下, 「5 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⁾ (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, 博多クリニック 臨床試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, それぞれ医療法人相生会 墨田病院にて実施した。

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, 2.5 mg 製剤および5 mg 製剤の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」²⁾ に従い, 加速条件下 (40°C, 相対湿度 75%) における6カ月の安定性試験を実施したところ, 2.5 mg 製剤および5 mg 製剤のいずれについても, 規格に適合した。

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。

2.5 mg 製剤および5 mg 製剤の各治験に参加した被験者数は, それぞれ24名であった。また年齢は, 21～34 (平均±標準偏差: 26.4±4.3) 歳および20～40 (25.8±6.2) 歳で, 体重は52.6～74.2

(63.5±6.4) kg および50.7～79.4 (63.1±6.7) 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)。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72時間後に体温, 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することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前日, 治験薬投与72時間後に, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施した。

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状 他覚所見	体温 脈拍 血圧 診察	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事	
前日							○	○*	
1日目	0	○	○	常 時 観 察	○	○			
	1		○						
	2		○						
	3		○						
	4		○						○*
	5		○						
	6		○						
	10		○						○*
2日目	24		○					○*	
	28							○	
	34							○	
3日目	48		○					○	
	52							○	
	58							○	
4日目	72		○		○	○	○		
退 所									

* : 測定用採血や生理学的検査, 臨床検査, 診察終了後に食事を摂る

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, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, Crea, CK, Na, K, Cl, Glu, HbA1c*
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
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応 (RPR, TP抗体), HIV抗原・抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

また, 必要に応じて追加検査を実施することとした。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

ロスバスタチンを測定対象とし, 分析法バリデー

ションで保証された定量法 (LC/MS/MS法) により実施した。なお, 当該定量法の定量下限未満を 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 1, 2, 3, 4, 5, 6,

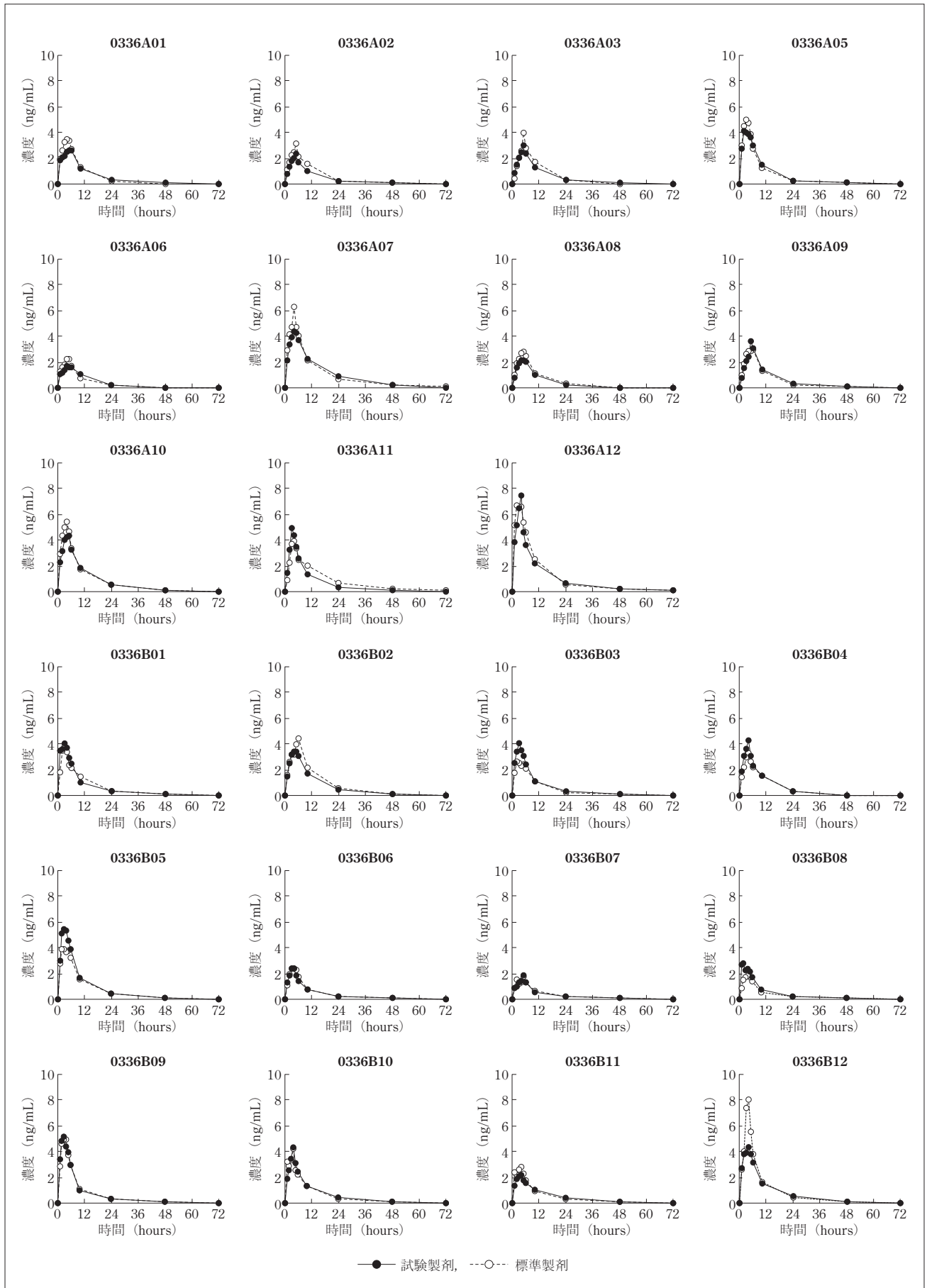


図3 個々の被験者の血漿ロスバスタチン濃度推移 (2.5 mg 製剤)

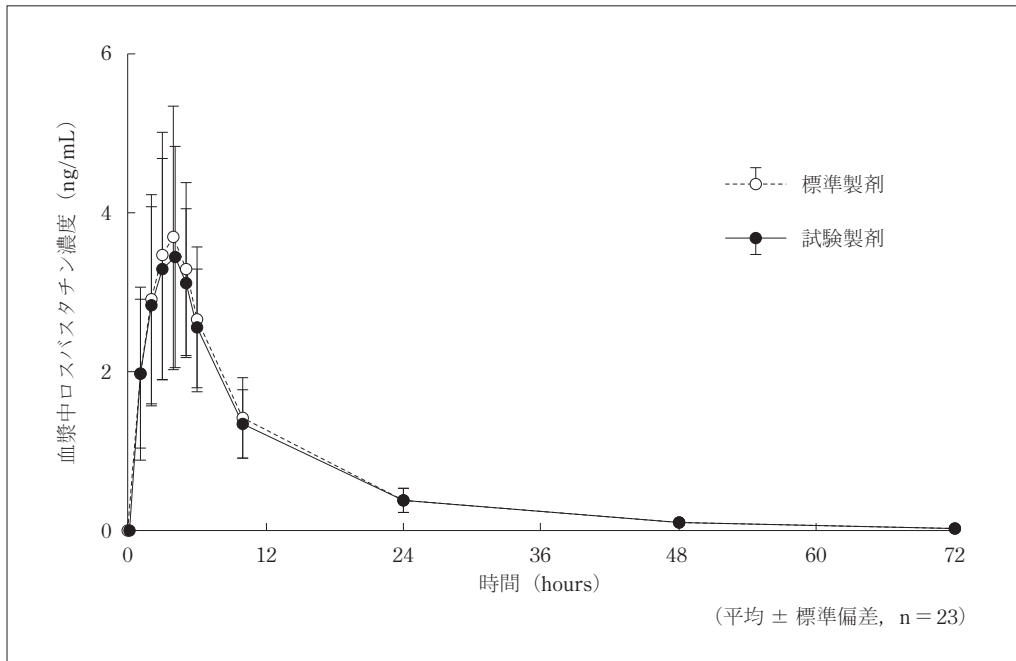


図4 平均血漿中ロスバスタチン濃度 (2.5 mg 製剤)

表5 薬物動態パラメータ (2.5 mg 製剤)

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	3.70 ± 1.36	3.91 ± 1.58
AUC_t (ng·hr/mL)	42.94 ± 13.12	44.45 ± 15.26
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	43.72 ± 13.22	45.07 ± 15.44
t_{max} (hr)	3.91 ± 1.00	4.04 ± 1.07
$t_{1/2}$ (hr)	13.6 ± 4.0	13.1 ± 2.4
MRT (hr)	12.3 ± 1.6	11.9 ± 1.1

(平均 ± 標準偏差, n = 23)

10, 24, 48, および 72 時間 (計 11 時点) とし, 前腕部皮静脈よりヘパリン Na 添加の採血管で採血し, 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_{∞}), 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. 結果および考察

1. 血漿中ロスバスタチン濃度推移

1) 2.5 mg 製剤

治験に組み入れた 24 例のうち中止した 1 例を除く, 23 例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ロスバスタチン濃度推移を

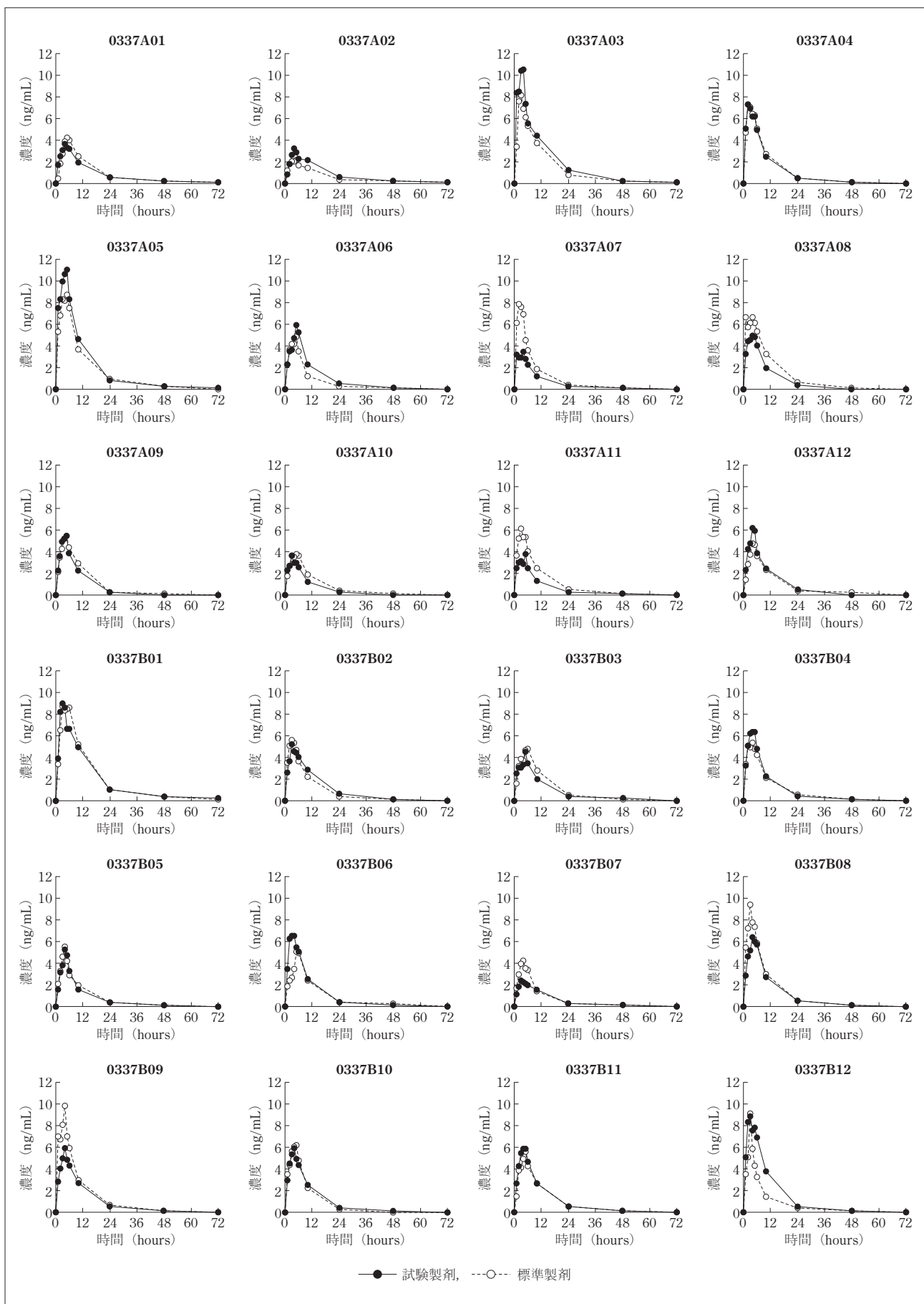


図5 個々の被験者の血漿中ロスバスタチン濃度推移 (5 mg 製剤)

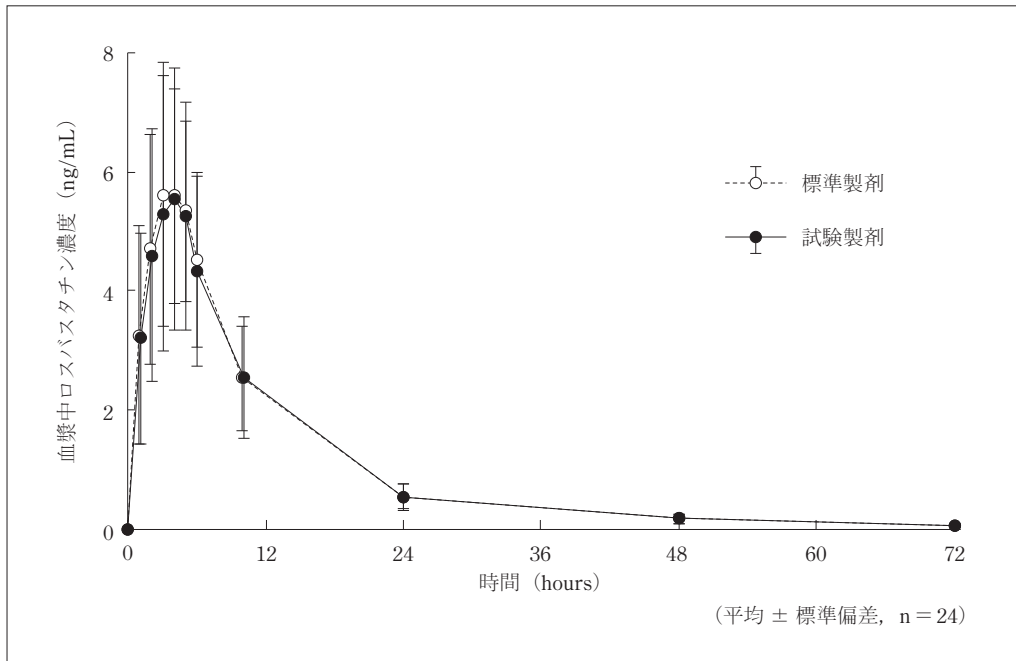


図6 平均血漿中ロスバスタチン濃度推移〈5 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈5 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	5.88 ± 2.22	6.23 ± 2.01
AUC_t (ng·hr/mL)	72.11 ± 27.37	73.45 ± 23.21
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	73.23 ± 28.16	74.42 ± 23.87
t_{max} (hr)	3.96 ± 0.81	3.92 ± 1.25
$t_{1/2}$ (hr)	13.5 ± 3.1	13.1 ± 2.4
MRT (hr)	11.7 ± 1.6	11.6 ± 1.6

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

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
2.5 mg 製剤	C_{max}	log(0.9514)	log(0.8634) ~ log(1.0484)
	AUC_t	log(0.9761)	log(0.9332) ~ log(1.0210)
5 mg 製剤	C_{max}	log(0.9321)	log(0.8356) ~ log(1.0397)
	AUC_t	log(0.9651)	log(0.8763) ~ log(1.0629)

図3に、平均血漿中ロスバスタチン濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中ロスバスタチン濃度は、投与3.91 ± 1.00時間後に C_{max} 3.70 ± 1.36 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与4.04 ± 1.07時間後に C_{max} 3.91 ± 1.58 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 42.94 ± 13.12 ng·hr/mL、標準製剤が

44.45 ± 15.26 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 98.2 ± 1.6% および 98.6 ± 0.8% を示した。

2) 5 mg 製剤

治験に組み入れた24例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ロスバスタチン濃度推移を図5に、平均血漿中ロスバスタチン濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中ロスバスタチン濃度は、投与3.96 ± 0.81 時間後に C_{\max} 5.88 ± 2.22 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与3.92 ± 1.25 時間後に C_{\max} 6.23 ± 2.01 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 72.11 ± 27.37 ng·hr/mL、標準製剤が 73.45 ± 23.21 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 98.6 ± 1.3% および 98.8 ± 0.8% 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。

2.5 mg 製剤および5 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%信頼区間はいずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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、分散分析の結果、いずれ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。

3. 安全性の評価

1) 2.5 mg 製剤

治験薬投与された24例すべてに有害事象は認められず、安全性に特に問題はなかった。

2) 5 mg 製剤

治験薬投与された24例すべてに有害事象は認められず、安全性に特に問題はなかった。

結 論

ロスバスタチン錠 2.5 mg「日医工」とクレステール[®]錠 2.5 mg およびロスバスタチン錠 5 mg「日医工」とクレステール[®]錠 5 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、2.5 mg 製剤および5 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%信頼区間はいずれも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)製ロスバスタチン錠 2.5 mg「日医工」と、アストラゼネカ(株)製クレステール[®]錠 2.5 mg、および日医工(株)製ロスバスタチン錠 5 mg「日医工」とアストラゼネカ(株)製クレステール[®]錠 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、安全性に問題はなかった。

文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(医薬審第0229号第10号平成24年2月29日)
- 2) 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)