



リセドロン酸 Na 錠 75 mg 「日医工」の健康閉経後女性における生物学的同等性試験

神谷有久理¹⁾ / 村上星依子²⁾ / 伊藤 誠²⁾ / 新村美和²⁾

Bioequivalence study of SODIUM RISEDRONATE HYDRATE TABLETS 75 mg 「NICHIIKO」 on healthy postmenopausal women

Uguri KAMIYA (Kitashinyokohama internal medicine Clinic) et al.

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。

日医工株式会社が開発したリセドロン酸 Na 錠 75 mg 「日医工」〔リセドロン酸ナトリウム水和物として 86.1 mg を含有〕(以下、「試験製剤」とする)は、先発医薬品であるベネット[®]錠 75 mg 〔リセドロン酸ナトリウム水和物として 86.1 mg を含有〕(以下、「標準製剤」とする)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、リセドロン酸 Na 錠 75 mg 「日医工」とベネット[®]錠 75 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」¹⁾(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康閉経後女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。本試験は、医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 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、医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。

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、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

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 75 mg 「日医工」	ベネット [®] 錠 75 mg
ロット番号	RIS75T-2	A012
製 造 販 売	日医工株式会社	武田薬品工業株式会社
成分・含量	1 錠中にリセドロン酸ナトリウム 75 mg (リセドロン酸ナトリウム水和物として 86.1 mg) を含有	

1) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック 2) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : リセドロン酸, 閉経後女性, 生物学的同等性試験

試験条件において類似性の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」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、いずれの試験項目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切と判断された健康閉経後女性志願者を被験者とした。

治験に参加した被験者数は40例であり、被験者の年齢は、50～64 (平均 ± 標準偏差: 56.1 ± 4.0) 歳で、体重は45.1～65.0 (52.4 ± 5.1) 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、30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180 mLの蒸留水とともに単回経口投与した。また、投与後は少なくとも30分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、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

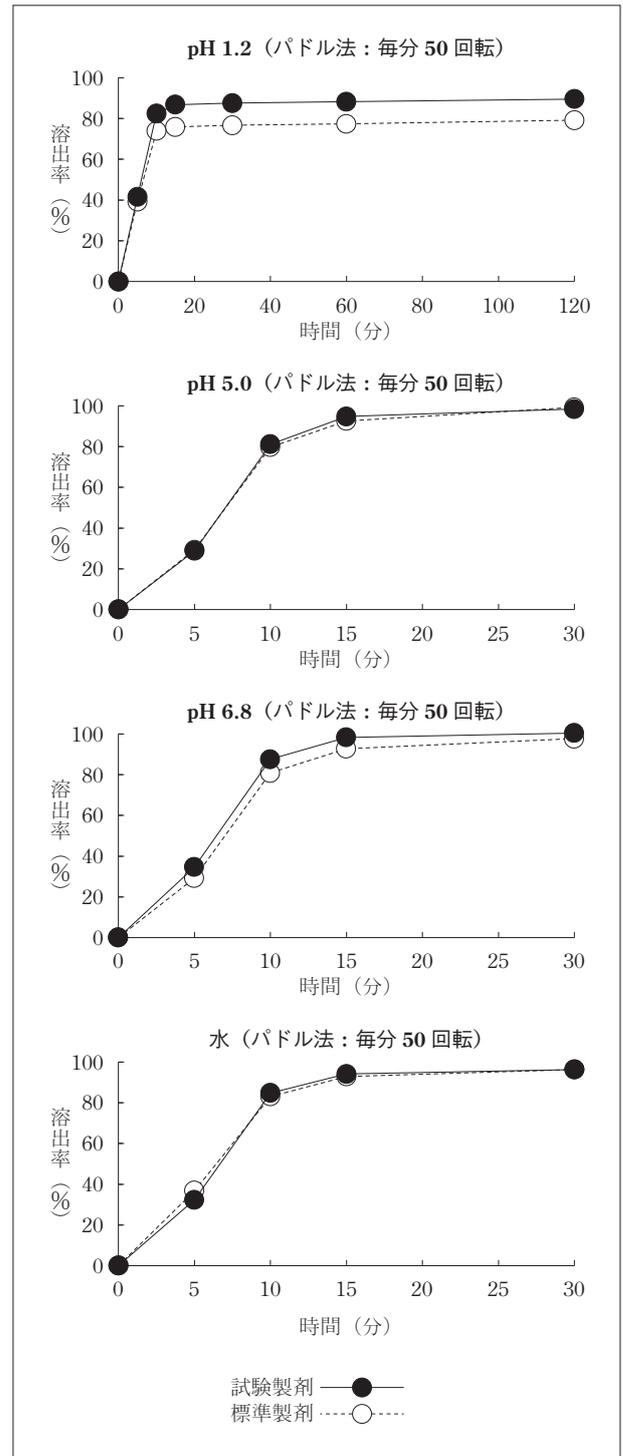


図1 溶出試験結果

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
N42-C01 ~ N42-C20	試験製剤投与	30日間以上	標準製剤投与
N42-D21 ~ N42-D40	標準製剤投与		試験製剤投与

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	診察	体温 脈拍 血圧 心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食事
前日					入院			
1日目			○	常時 観 察	○	○	○	○*
	0	○						
	0.25		○					
	0.5		○					
	0.75		○					
	1		○					
	1.5		○					
	2		○					
	4		○					○*
	6		○					
	8		○					
	10.5							○
	12		○					
	24		○					
2日目	28						○	
	34.5						○	
	48						○	
3日目	52						○	
	58.5						○	
	72				○	○	○	
4日目	75				退院			

* : 測定用採血や臨床検査後に食事を摂る

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, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT, CK, T-Cho, TG, BUN, Crea, Ca, IP, Na, K, Cl
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
内分泌学的検査*	エストラジオール
その他*	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (STS, TPHA), HIV 抗原・抗体

* : スクリーニング検査時のみ実施

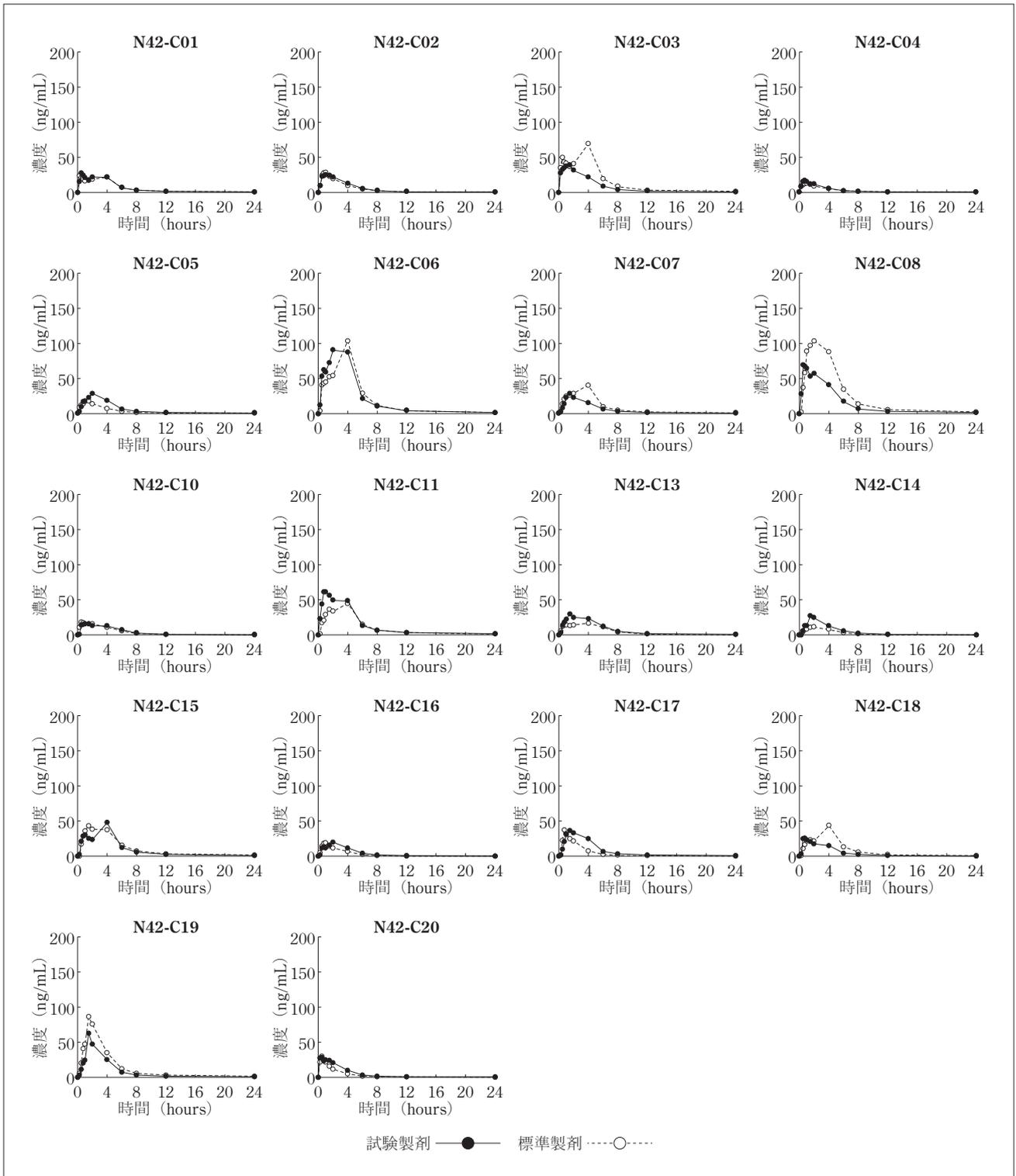


図 2-1 個々の被験者の血漿中リセドロン酸濃度推移

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

入院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、自覚症状については、第Ⅱ期退院後1週間までの間、被験者による治験責任（分担）医師への報

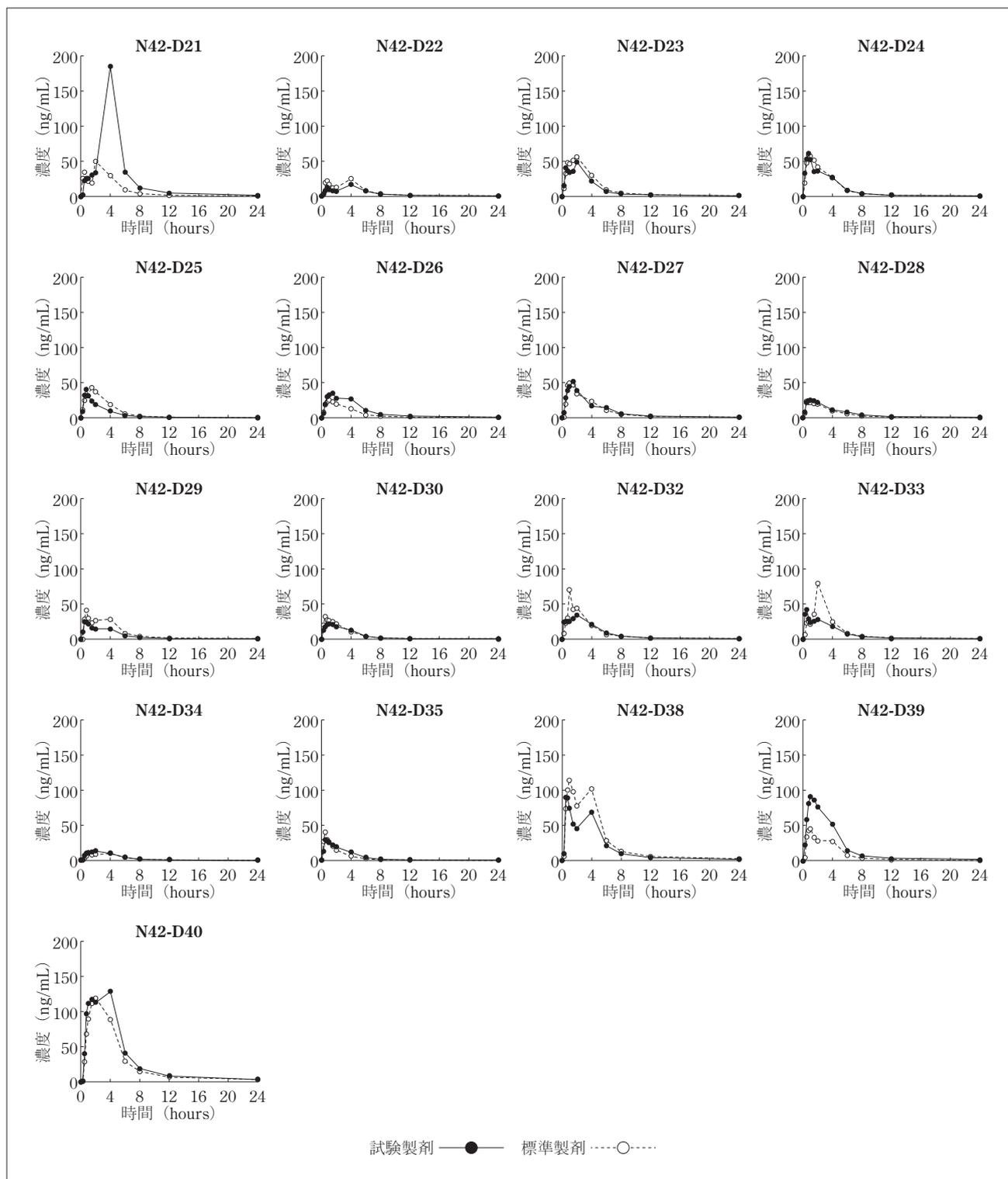


図 2-2 個々の被験者の血漿中リセドロン酸濃度推移

告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前および投与72時間後に体温、脈拍、血圧および心電図検査を実施した。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

治験薬投与前日および投与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。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

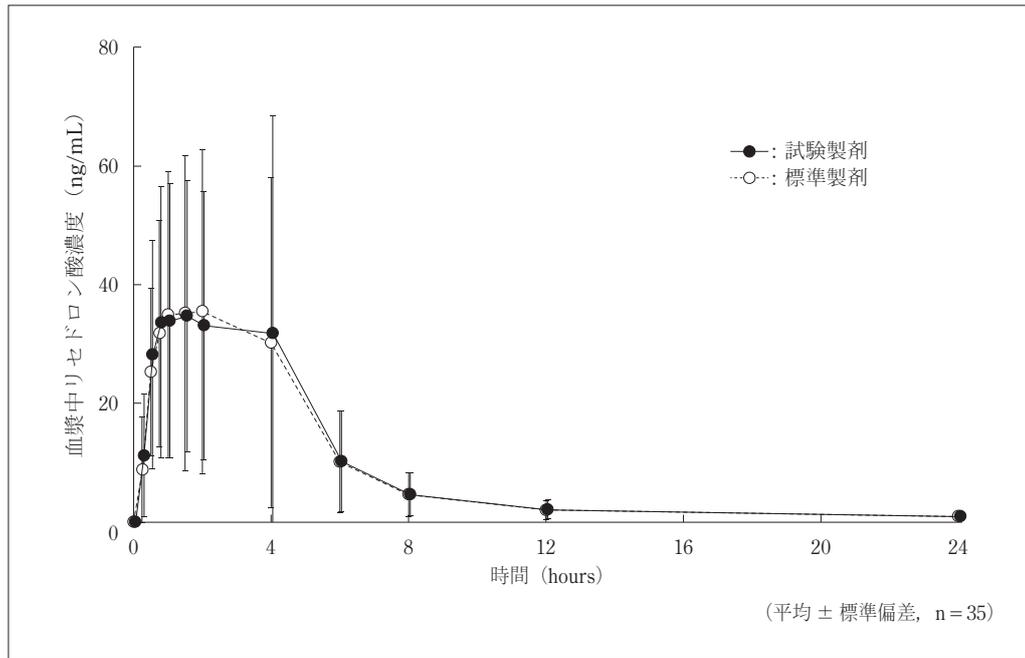


図3 平均血漿中リセドロン酸濃度推移

表5 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)	46.37 ± 35.45	46.83 ± 29.88
AUC_t (ng · hr/mL)	210.14 ± 157.85	207.90 ± 152.71
AUC_{∞} (ng · hr/mL)	220.49 ± 164.00	218.03 ± 159.19
t_{max} (hr)	1.51 ± 1.05	1.71 ± 1.26
$t_{1/2}$ (hr)	7.75 ± 0.98	7.90 ± 1.02
MRT (hr)	4.51 ± 0.42	4.42 ± 0.57

(平均 ± 標準偏差, n = 35)

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

血漿中リセドロン酸濃度を測定対象とし、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、投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 および 24 時間後 (計 12 時点) とし、EDTA · 2Na 添加の採血管を用いて前腕部皮静脈より採血した。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_{∞})、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 クロア) 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。

表6 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_{max}	$\log(0.9853)$	$\log(0.8669) \sim \log(1.1198)$
AUC_t	$\log(1.0386)$	$\log(0.9191) \sim \log(1.1736)$

表7 治験薬との関連が否定できなかった有害事象

有害事象	試験製剤 件数 (例数)	標準製剤 件数 (例数)	有害事象	試験製剤 件数 (例数)	標準製剤 件数 (例数)
頭痛	16 (14)	15 (14)	眼痛	0 (0)	2 (2)
下痢	12 (11)	8 (6)	悪寒	0 (0)	2 (2)
熱感	11 (11)	11 (11)	頸部痛	1 (1)	1 (1)
筋骨格痛	10 (10)	8 (6)	汗疹	1 (1)	0 (0)
背部痛	8 (5)	6 (5)	胸痛	0 (0)	1 (1)
悪心	7 (7)	5 (5)	下腹部痛	1 (1)	0 (0)
発熱	7 (7)	3 (3)	血中リン減少	0 (0)	1 (1)
四肢痛	3 (2)	5 (5)	限局性浮腫	1 (1)	0 (0)
倦怠感	3 (3)	4 (4)	口腔咽頭痛	0 (0)	1 (1)
食欲減退	4 (4)	1 (1)	口腔内不快感	1 (1)	0 (0)
腹痛	2 (2)	3 (3)	好中球百分率増加	1 (1)	0 (0)
嘔吐	1 (1)	3 (3)	リンパ球百分率減少	1 (1)	0 (0)
便秘	1 (1)	3 (3)	上腹部痛	0 (0)	1 (1)
腹部不快感	3 (3)	0 (0)	白血球数増加	1 (1)	0 (0)
無力症	0 (0)	3 (3)	発疹	1 (1)	0 (0)
頭部不快感	1 (1)	2 (2)	浮動性めまい	1 (1)	0 (0)
多汗症	2 (2)	1 (1)	便意切迫	1 (1)	0 (0)
腹部膨満	2 (2)	0 (0)	味覚異常	1 (1)	0 (0)
歯肉出血	0 (0)	2 (2)	四肢不快感	1 (1)	0 (0)
関節痛	0 (0)	2 (2)	合計	106 (34)	94 (29)

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40例のうち中止した5例を除く35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5に示した。

試験製剤の血漿中リセドロン酸濃度は、投与1.51 ± 1.05時間後に C_{max} 46.37 ± 35.45 ng/mL に達した。標準製剤においては、投与1.71 ± 1.26時間後に C_{max} 46.83 ± 29.88 ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 210.14 ± 157.85 ng・hr/mL、標準製剤が 207.90 ± 152.71 ng・hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ 95.0 ± 1.0% および 95.0 ± 1.1% であった。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表6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

治験薬投与された40例のうち、38例に有害事象が認められ、このうち治験薬との関連性を否定できなかった有害事象は試験製剤で34例(106件)、標準製剤で29例(94件)であった。その内訳を表7に示した。いずれの事象も非重篤であり、回復していることから、安全性に問題はないと考えられた。

結 論

リセドロン酸 Na 錠 75 mg 「日医工」とベネット®錠 75 mg との生物学的同等性を検証した。その結果、 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、日医工株式会社製リセドロン酸 Na 錠 75 mg 「日医工」と、武田薬品工業株式会社製ベネット®錠 75 mg は生物学的に同等であると判定さ

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等の一部改正について (薬食審査発 0229 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)