



エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

渡辺 紵^{1)*} / 平栗貢一²⁾ / 佐々木啓徳²⁾ / 大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のエゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」と先発医薬品であるゼチーア[®]錠 10 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

治験薬投与後 72 時間までのエゼチミブと活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（エゼチミブのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）の血漿中濃度を測定し、各有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれも、被験薬と対照薬の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」とゼチーア[®]錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された。なお、本治験において認められた有害事象は、いずれも軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」とゼチーア[®]錠 10 mg は治療学的に同等であると考えられた。

キーワード：エゼチミブ、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

はじめに

エゼチミブは小腸にある輸送タンパクの Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1) を阻害することによって、小腸の細胞によるコレステロールの吸収を抑制し、総コレステロール値と LDL-コレステロール値を低下させる。

エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」は、1 錠中にエゼチミブ 10 mg を含有する製剤で、先発医薬品であるゼチーア[®]錠 10 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された小腸コレステロールトランス

ポーター阻害剤、高脂血症治療剤である。

今回、エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」とゼチーア[®]錠 10 mg の治療学的同等性を保証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施した。

I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に則り、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2018 年 12 月から 2019 年 1 月に医療法人社団 渡辺病院にて実施された。

1) 医療法人社団 渡辺病院 / 2) 沢井製薬株式会社 開発部 / 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学
* : 治験責任医師 ** : 医学専門家

責任著者連絡先 : 沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳 (〒 532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1錠中, エゼチミブ 10 mg を含有
ゼチーア [®] 錠 10 mg	MSD 株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
20	ゼチーア [®] 錠 10 mg	7日間	エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」
20	エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」		ゼチーア [®] 錠 10 mg

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者40例を1群20例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした(表2)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下で、治験薬1錠を水150 mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与前1時間と投与後2時間は絶飲とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験

責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.17, 0.33, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36, 48および72時間(合計19時点)の血漿中エゼチミブ濃度および血漿中エゼチミブ抱合体濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

エゼチミブを主要評価項目、エゼチミブ抱合体を副次評価項目とし、両成分について最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞, MRT, kelおよびt_{max}について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS(株式会社CACエクシケア)を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

主要評価項目であるエゼチミブについて、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準(表5)に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	17:00	入 院									
	19:00	—									○
入院2日目	9:00	—								○	○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
投与日 (入院3日目)	7:00	—		○		○		○	○		
	9:00	0	○		↑						
	9:10	0.17		○							
	9:20	0.33		○							
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○		○		○			
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○※
	14:00	5		○							
	15:00	6		○							
	16:00	7		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10		○							○※
21:00	12		○								
入院4日目	9:00	24		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
	21:00	36		○							
入院5日目	9:00	48		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院6日目)	9:00	72		○	↓	○		○	○	○	
	—	退 院									

※ 治験薬投与から食事の摂取開始までの時間は各被験者で同一とし、20分以内に摂取する。

表4 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, γ -GT, ALP, LD, CK, 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, 血糖
尿検査	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 比重, pH, ケトン体, 潜血
免疫学的検査*	HBs抗原, 梅毒TP抗体, RPR法, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, バルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。なお, 上記の判定基準に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり, 且つ, ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には, 生物学的に同等と判定する。ただし, この規定が適用されるのは, 被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

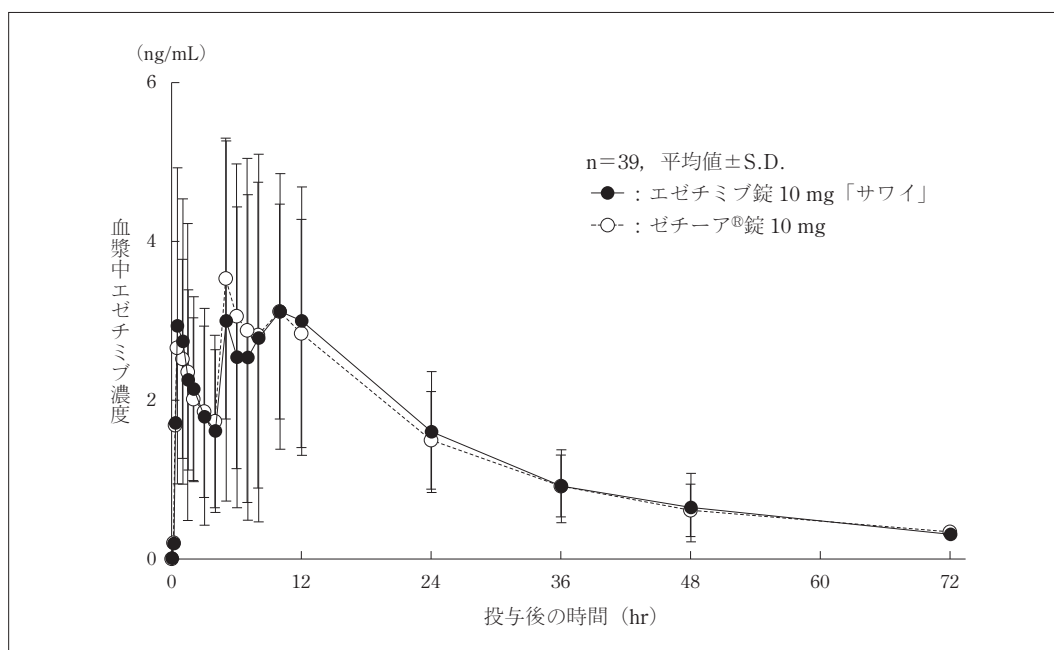


図1 血漿中エゼチミブ濃度

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や, 生理学的検査, 臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし, 程度および治験薬と

の関連性 (明らかに関連あり, おそらく関連あり, 関連あるかもしれない, 関連なし) を判定することとした。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

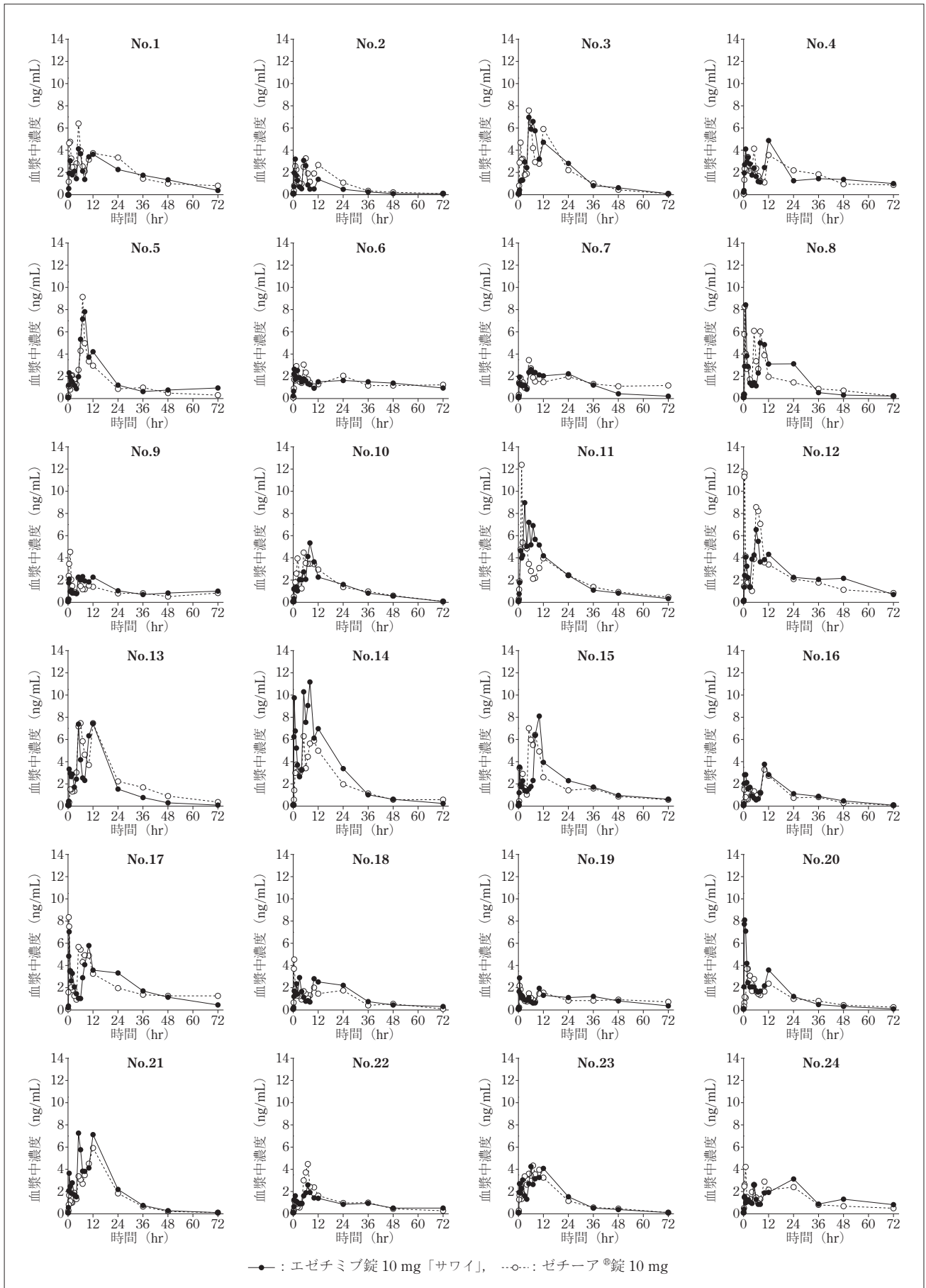


図2 個々の被験者の血漿中エゼチミブ濃度 (1)

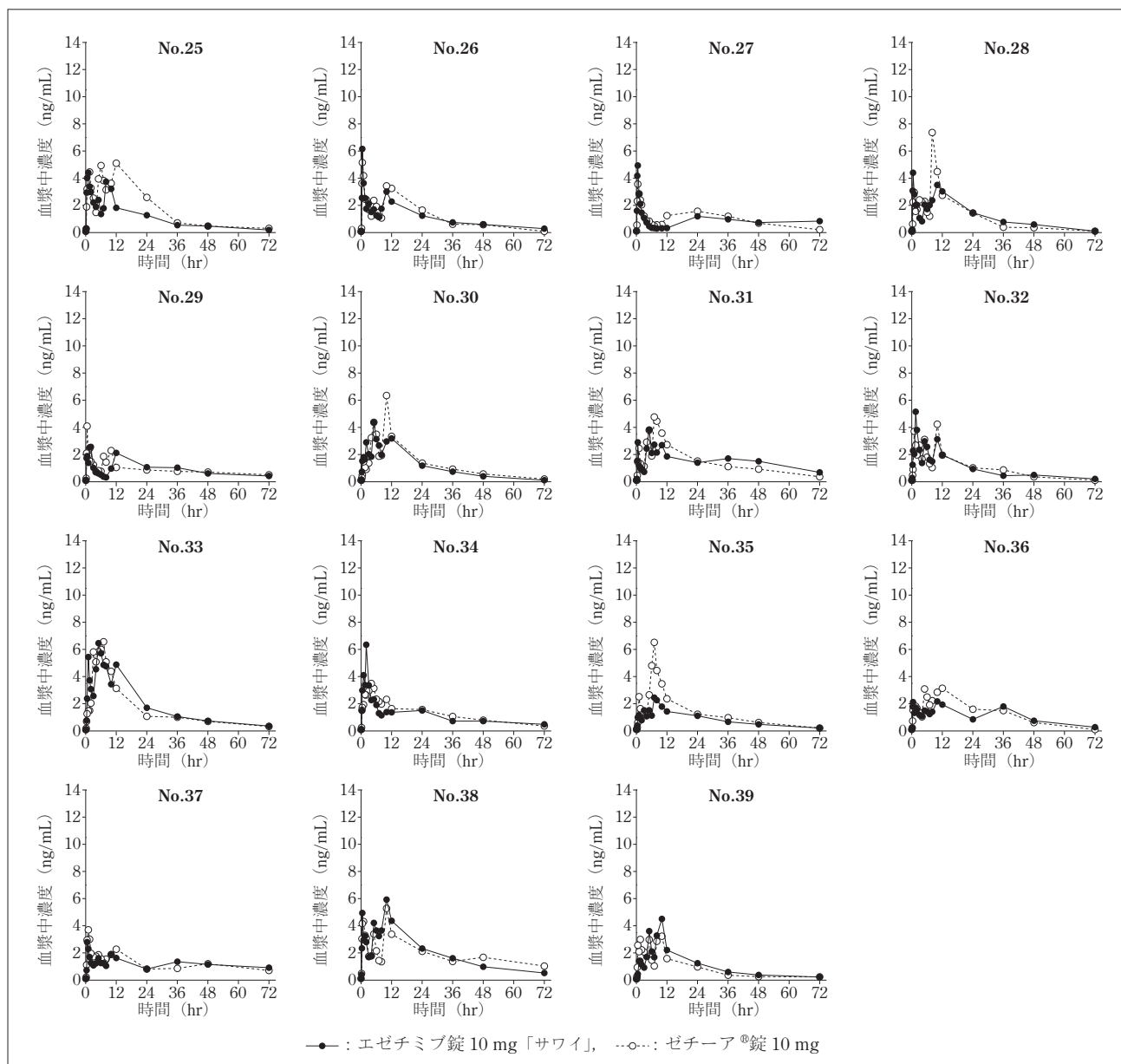


図2 個々の被験者の血漿中エゼチミブ濃度 (2)

表 6-1 エゼチミブの薬物動態パラメータ (n = 39, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」 *	93.827 ± 34.627	108.646 ± 41.906	5.044 ± 2.258	5.37 ± 4.78	0.044 ± 0.023	22.35 ± 17.02	22.54 ± 5.79	88.6 ± 14.6
ゼチーア®錠 10 mg **	92.579 ± 29.569	109.742 ± 42.272	5.397 ± 2.316	5.19 ± 3.77	0.042 ± 0.023	23.44 ± 15.71	22.13 ± 4.92	87.3 ± 14.6
分散分析結果***	—	p = 0.5519	—	p = 0.8633	p = 0.5196	—	p = 0.6567	—

* : AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞は, 2 例が算出不可のため, 37 例で計算した。

** : AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞は, 1 例が算出不可のため, 38 例で計算した。

*** : p < 0.05 で有意差あり

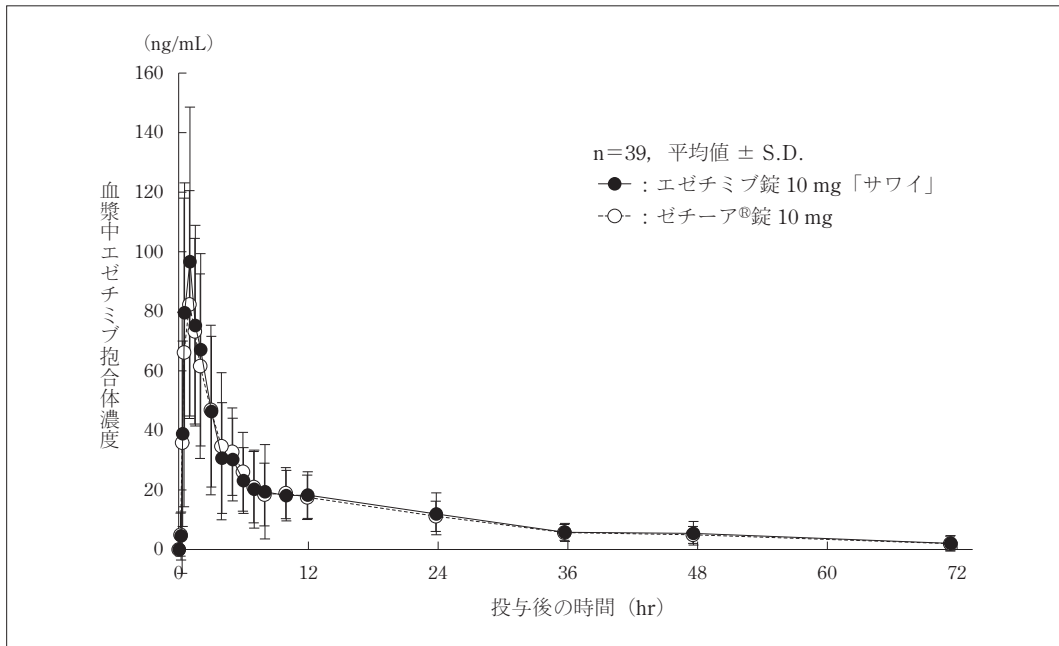


図3 血漿中エゼチミブ抱合体濃度

II. 結 果

1. 対象被験者

治験を終了した39例をエゼチミブおよびエゼチミブ抱合体の薬物動態の評価対象とし、有害事象により中止となった1例を含む40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20歳～44歳（平均31.2歳）、体重は50.5 kg～75.5 kg（平均64.0 kg）、BMIは18.8～23.9（平均21.5）であった。

2. 血漿中薬物濃度

エゼチミブの平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータの分散分析結果を表6-1に示した。血漿中エゼチミブ濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。同様に、エゼチミブ抱合体の平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータの分散分析結果を表6-2に示した。血漿中エゼチミブ抱合体濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

主要評価項目である血漿中エゼチミブ濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94)～log(1.05)およびlog(0.83)～log(1.01)であり、いずれもlog(0.80)～

log(1.25)の範囲内であった。また、参考として副次評価項目である血漿中エゼチミブ抱合体濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.99)～log(1.08)およびlog(0.97)～log(1.15)であり、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

したがって、エゼチミブ錠10 mg「サワイ」とゼチーア®錠10 mgは生物学的に同等であると判定された（表7-1、表7-2）。

4. 安全性

本治験において、被験者2例に3件の軽度の有害事象が認められたが、回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった（表8）。

考 察

ジェネリック医薬品のエゼチミブ錠10 mg「サワイ」について、先発医薬品であるゼチーア®錠10 mgとの生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

その結果、未変化であるエゼチミブおよび活性代謝物であるエゼチミブ抱合体ともに、被験薬と対照薬のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、いず

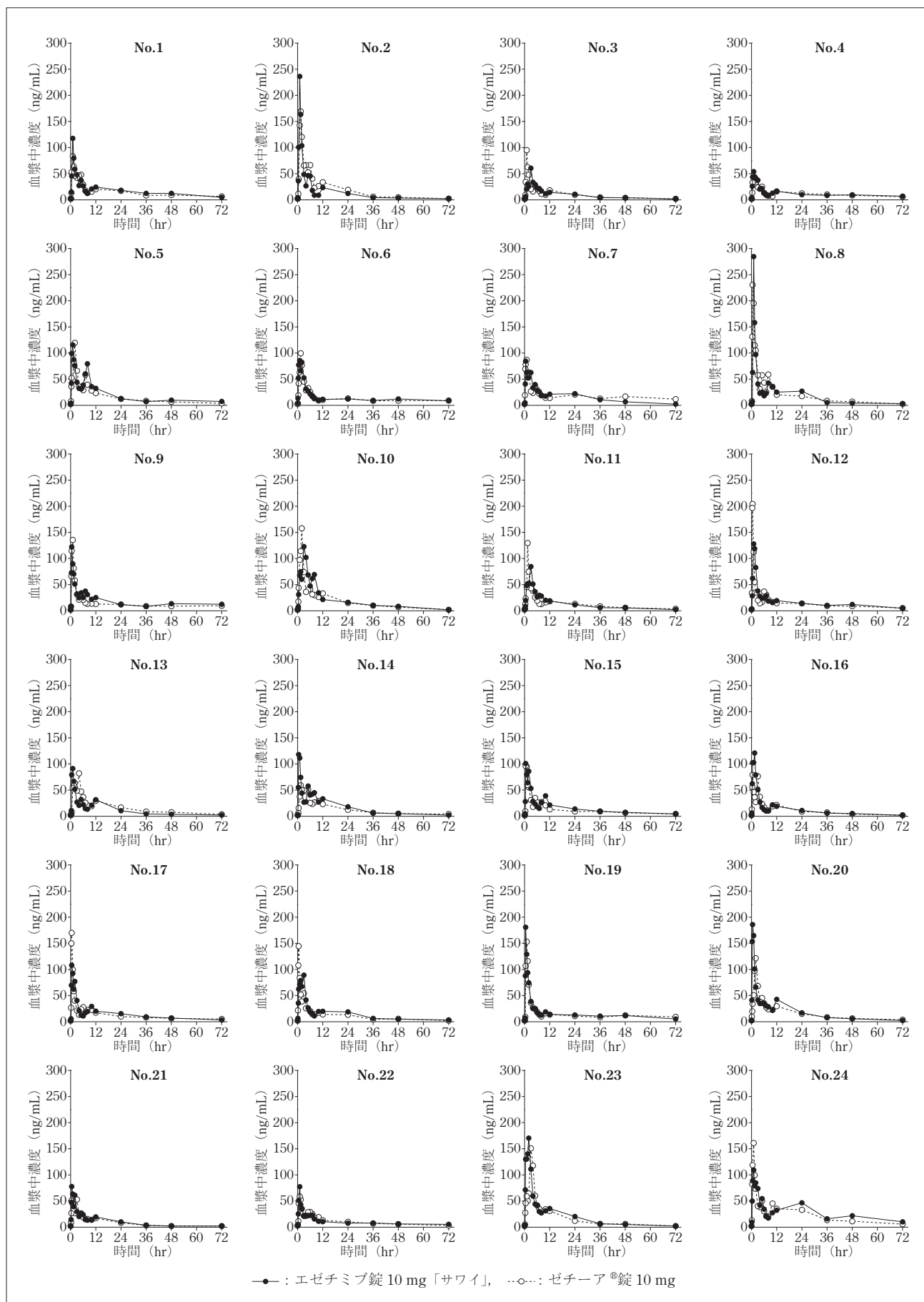


図4 個々の被験者の血漿中エゼチミブ抱合体濃度 (1)

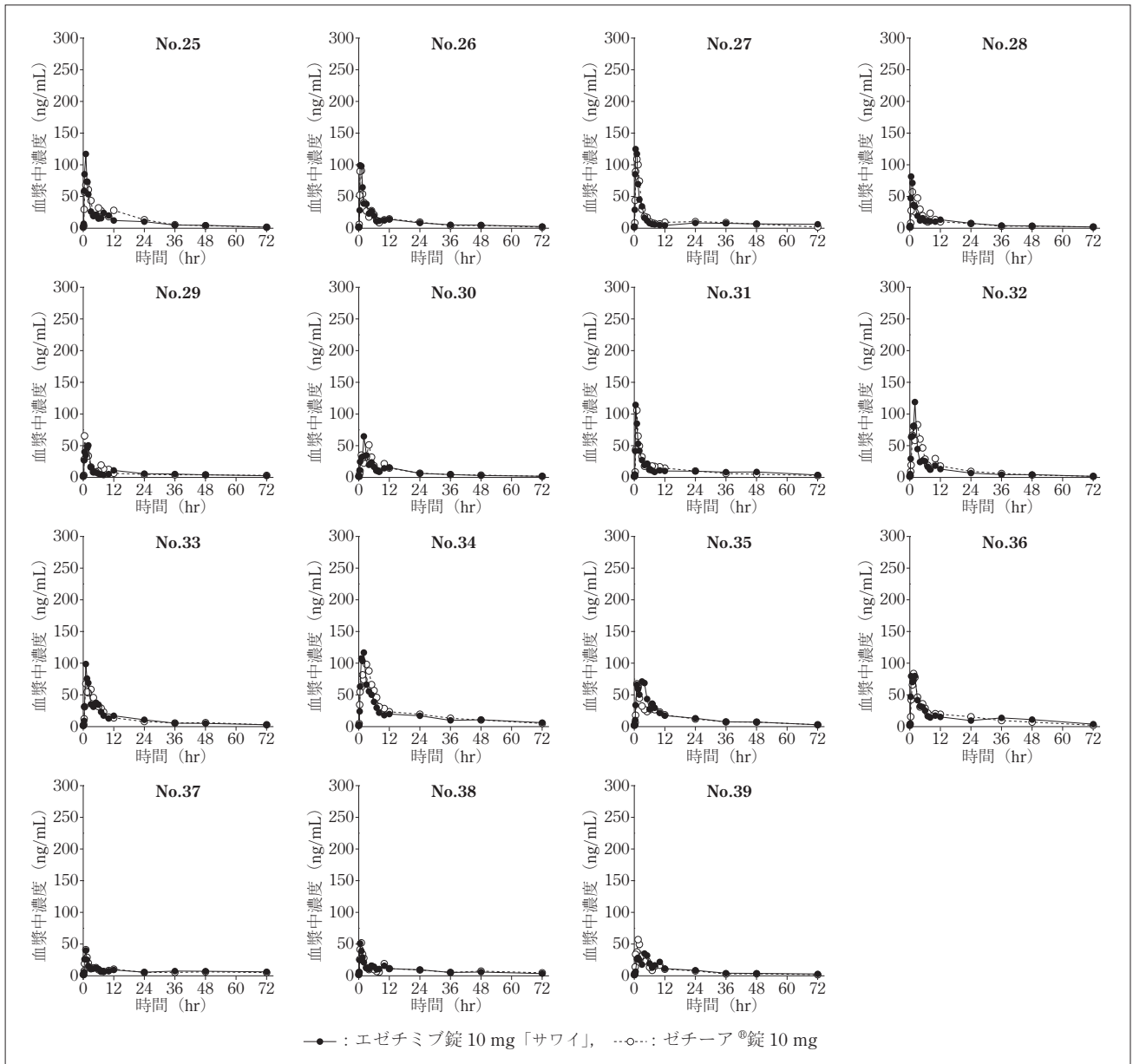


図4 個々の被験者の血漿中エゼチミブ抱合体濃度 (2)

表 6-2 エゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ (n=39, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」 *	850.35 ± 294.17	966.89 ± 365.79	112.85 ± 49.63	1.33 ± 0.95	0.043 ± 0.023	24.61 ± 22.29	18.01 ± 5.02	89.7 ± 14.5
ゼチーア [®] 錠 10 mg **	818.73 ± 265.02	932.47 ± 360.95	106.75 ± 44.22	1.44 ± 0.93	0.041 ± 0.021	22.81 ± 16.24	17.87 ± 4.65	90.0 ± 12.2
分散分析結果***	—	p = 0.6713	—	p = 0.5969	p = 0.5665	—	p = 0.8603	—

* : AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞は, 1 例が算出不可のため, 38 例で計算した。

** : AUC_∞, kel, T_{1/2} および AUC_t/AUC_∞は, 2 例が算出不可のため, 37 例で計算した。

*** : p < 0.05 で有意差あり

表 7-1 エゼチミブの生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94)～log(1.05)	log(0.83)～log(1.01)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.92)

* : log(0.80)～log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表 7-2 エゼチミブ抱合体の生物学的同等性解析結果 (参考)

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.99)～log(1.08)	log(0.97)～log(1.15)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.06)

表 8 有害事象

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
13	心室性期外収縮	軽度	ゼチーア [®] 錠 10 mg	回復	関連なし
	心室性期外収縮	軽度	エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」	回復	関連なし
40	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない

れのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。したがって、エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」とゼチーア[®]錠 10 mg は生物学的に同等であると判定された。また、本治験において認められた有害事象は、いずれも軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」とゼチーア[®]錠 10 mg は治療学的に同等であることが確認された。

利益相反

エゼチミブ錠 10 mg 「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人社団 渡辺病院で実施した。

参考文献

- 1) 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日医薬審第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕