



エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

干野英明^{1)*} / 山本美月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ソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」と先発医薬品であるネキシウム[®]カプセル 20 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。

試験薬投与後最終採血時点までの血漿中エソメプラゾール濃度を測定し、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、両剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれの試験においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、すべて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。

以上の結果より、エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」は、ネキシウム[®]カプセル 20 mg と治療学的に同等であると考えた。

キーワード：エソメプラゾール、カプセル、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

胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内から H⁺を放出し、代わりに K⁺を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

わが国では、エソメプラゾール製剤としてネキシウム[®]カプセル 10 mg / 20 mg (アストラゼネカ株式会社) 等が上市されている。

エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」は、

1 カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 22.3 mg (エソメプラゾールとして 20 mg) を含有する製剤で、先発医薬品であるネキシウム[®]カプセル 20 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プロトンポンプ阻害薬である。エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」とネキシウム[®]カプセル 20 mg との治療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⁾に従って、生物学的同等性試験を実施した。

試験薬は腸溶性製剤であるため、絶食試験および食後試験での薬物動態を評価した。

1) 医療法人社団慈昂会 白石内科クリニック 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
*: 試験責任医師 **: 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 大阪府大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
エソメプラゾール カプセル 20 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	カプセル剤	1 カプセル中, エソメプラゾール 20 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として 22.3 mg) を含有
ネキシウム [®] カプセル 20 mg	アストラゼネカ 株式会社		

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
絶食試験	34	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	7 日間	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」
	34	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」		ネキシウム [®] カプセル 20 mg
食後試験	60	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	7 日間	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」
	60	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」		ネキシウム [®] カプセル 20 mg

1. 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、医療法人社団慈昂会 福住内科クリニック 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、2019年8月から同年10月に医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックにて実施された。

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歳未満で、肝代謝酵素CYP2C19の表現型がhomoEMと判定された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、薬物動態および安全性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、絶食試験では被験者68名を1群34名の2群に、食後試験では被験者120名を1群60名の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、絶食試験では、治験薬投与前より10時間以上絶食後に治験薬1カプセルを水150 mLとともに単回経口投与した。治験薬投与前2時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

食後試験では、高脂肪食(900 kcal以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーに占める割合は35%以上)を20分以内に摂り、食後10分以内に、治験薬1カプセルを水150 mLとともに単回経口投与した。治験薬投与後2時間は絶飲とし、投与後6時間は絶食とした。

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、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。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

絶食試験では治験薬投与前、投与後0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8時間(合計15時点)の、食後試験では治験薬投与前、投与後1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5,

表 3-1 治験スケジュール表 (絶食試験)

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	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	遺伝子多型解析検査	食事	
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	—	入 院											
	12:00	—										○	
	17:00	—								○			
投与日 (入院2日目)	19:00	—										○	
	7:00	—		○		○		○	○				
	9:00	0	○		↑ ↓								
	9:30	0.5		○									
	9:45	0.75		○									
	10:00	1		○									
	10:30	1.5		○									
	11:00	2		○									
	11:30	2.5		○									
	12:00	3		○									
	12:30	3.5		○									
	13:00	4		○			○		○				○
	13:30	4.5		○									
	14:00	5		○									
	14:30	5.5		○									
	15:00	6		○									
17:00	8		○										
19:00	10											○	
退院日 (入院3日目)	9:00	24				○		○	○	○			
	—	退 院											

表 3-2 治験スケジュール表 (食後試験)

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	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	遺伝子多型解析検査	食事
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	—	入 院										
	12:00	—										○
	17:00	—								○		
投与日 (入院2日目)	19:00	—										○
	7:00	—		○		○		○	○			
	8:30	—										○*
	9:00	0	○		↑							
	10:00	1		○								
	10:30	1.5		○								
	11:00	2		○								
	11:30	2.5		○								
	12:00	3		○								
	12:30	3.5		○								
	13:00	4		○		○		○				
	13:30	4.5		○								
	14:00	5		○								
	14:30	5.5		○								
	15:00	6		○								○
	15:30	6.5		○								
	16:00	7		○								
	17:00	8		○								
	18:00	9		○								
19:00	10		○								○	
退院日 (入院3日目)	9:00	24			↓	○		○	○	○		
	—	退 院										

*: 高脂肪食 (900 kcal 以上, かつ, 総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上)

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	体温, 血圧, 脈拍数, 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, 白血球分画 (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, ALP, LD, γ -GT, CK, 血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール
尿検査 (中間尿とした)	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*	RPR法, 梅毒TP抗体, HBs抗原, 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
CYP2C19 遺伝子多型解析検査*	

* : 事前検診のみで実施した

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、かつ、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。

6, 6.5, 7, 8, 9, 10時間 (合計17時点) の血漿中エソメプラゾール濃度をLC/MS法で測定した。

7) 統計解析

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クロア (現: イーピーエス株式会社)] を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

「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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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、本試験が総被験

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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ 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。

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。

2. 結 果

2.1. 絶食試験

1) 対象被験者

試験を終了した67例を薬物動態の評価対象とし、有害事象にて中止し薬物動態解析対象除外と

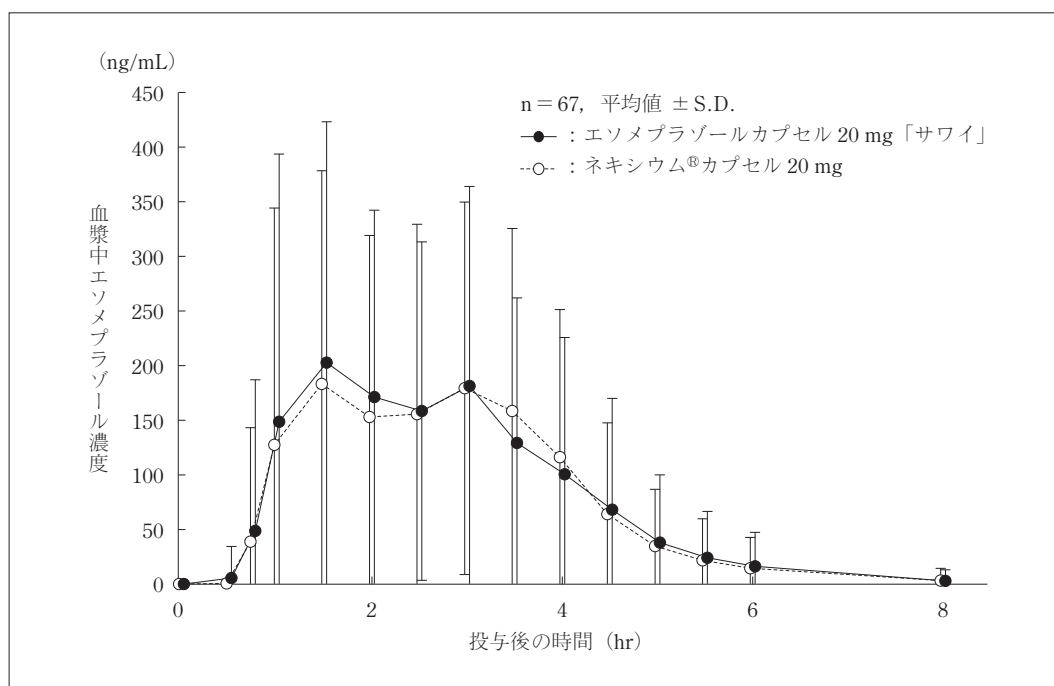


図1 絶食試験の血漿中エソメプラゾール濃度

表6 絶食試験の薬物動態パラメータ (n = 67, 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 _∞ (%)
エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	630.19 ± 383.65	637.69 ± 399.27	445.81 ± 190.86	2.13 ± 1.04	1.057 ± 0.262	0.71 ± 0.27	2.68 ± 0.95	99.1 ± 1.4
ネキシウム [®] カプセル 20 mg	612.82 ± 374.79	620.29 ± 396.05	422.28 ± 180.59	2.19 ± 0.99	1.088 ± 0.268	0.69 ± 0.24	2.74 ± 0.90	99.3 ± 1.3
分散分析結果*	—	p = 0.3869	—	p = 0.6885	p = 0.2227	—	p = 0.6008	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表7 絶食試験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(0.98)~log(1.07)	log(0.96)~log(1.14)
対数値の平均値の差	log(1.02)	log(1.05)

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

表8 絶食試験の有害事象一覧

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
No.48	白血球数増加	軽度	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	回復	関連あるかもしれない
No.63	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	軽快	関連あるかもしれない

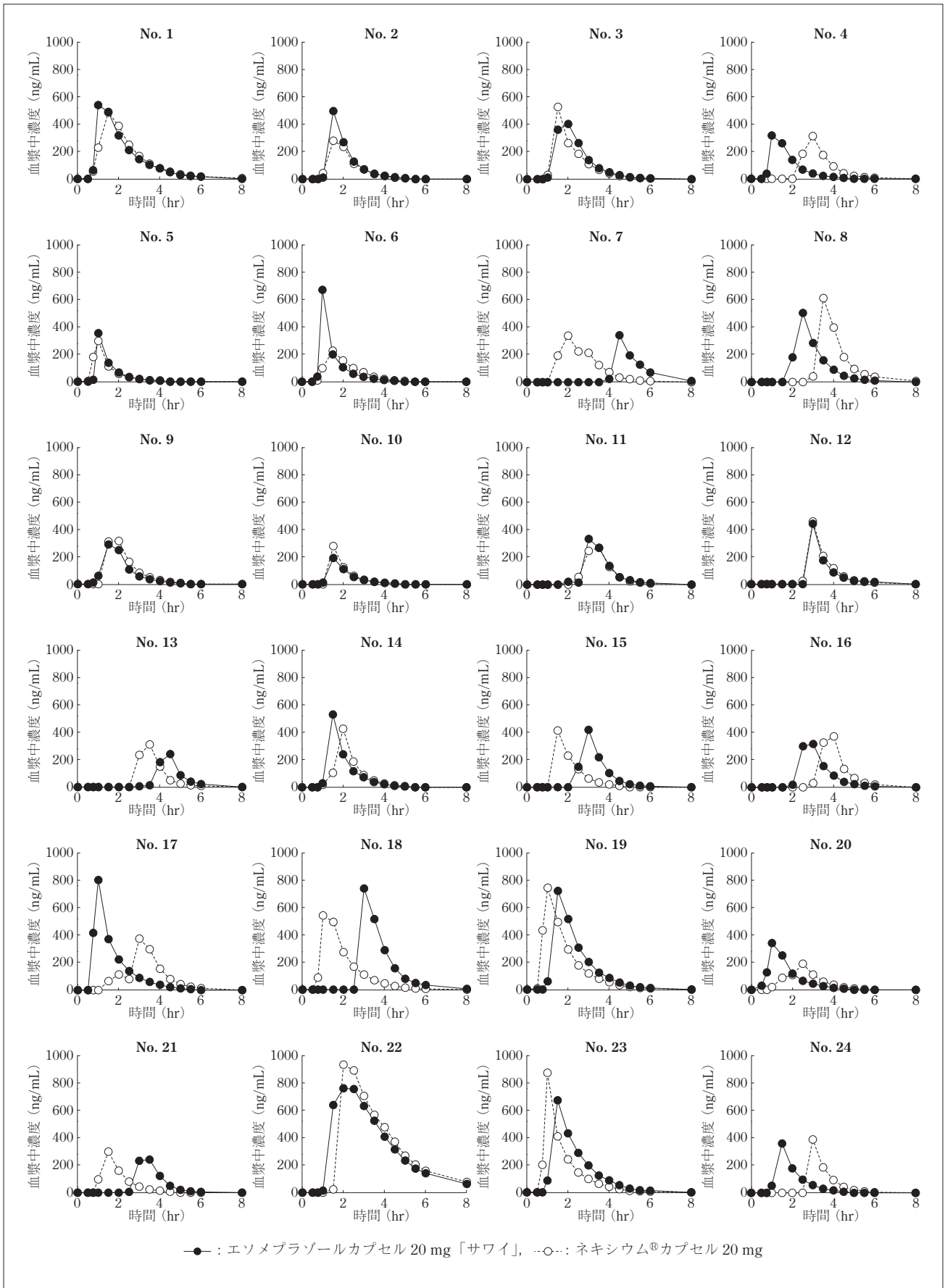


図2 絶食試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(1)

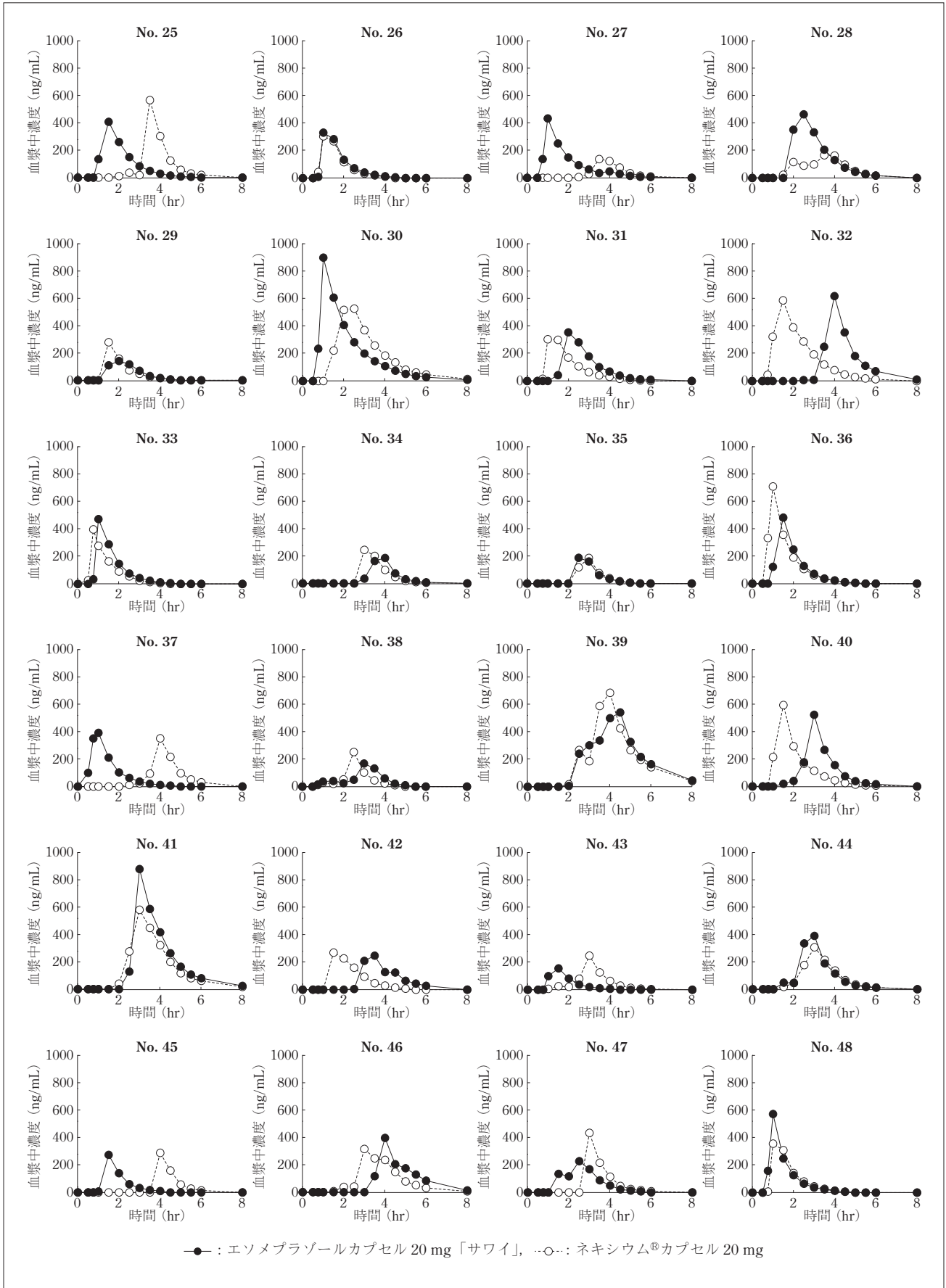


図2 絶食試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(2)

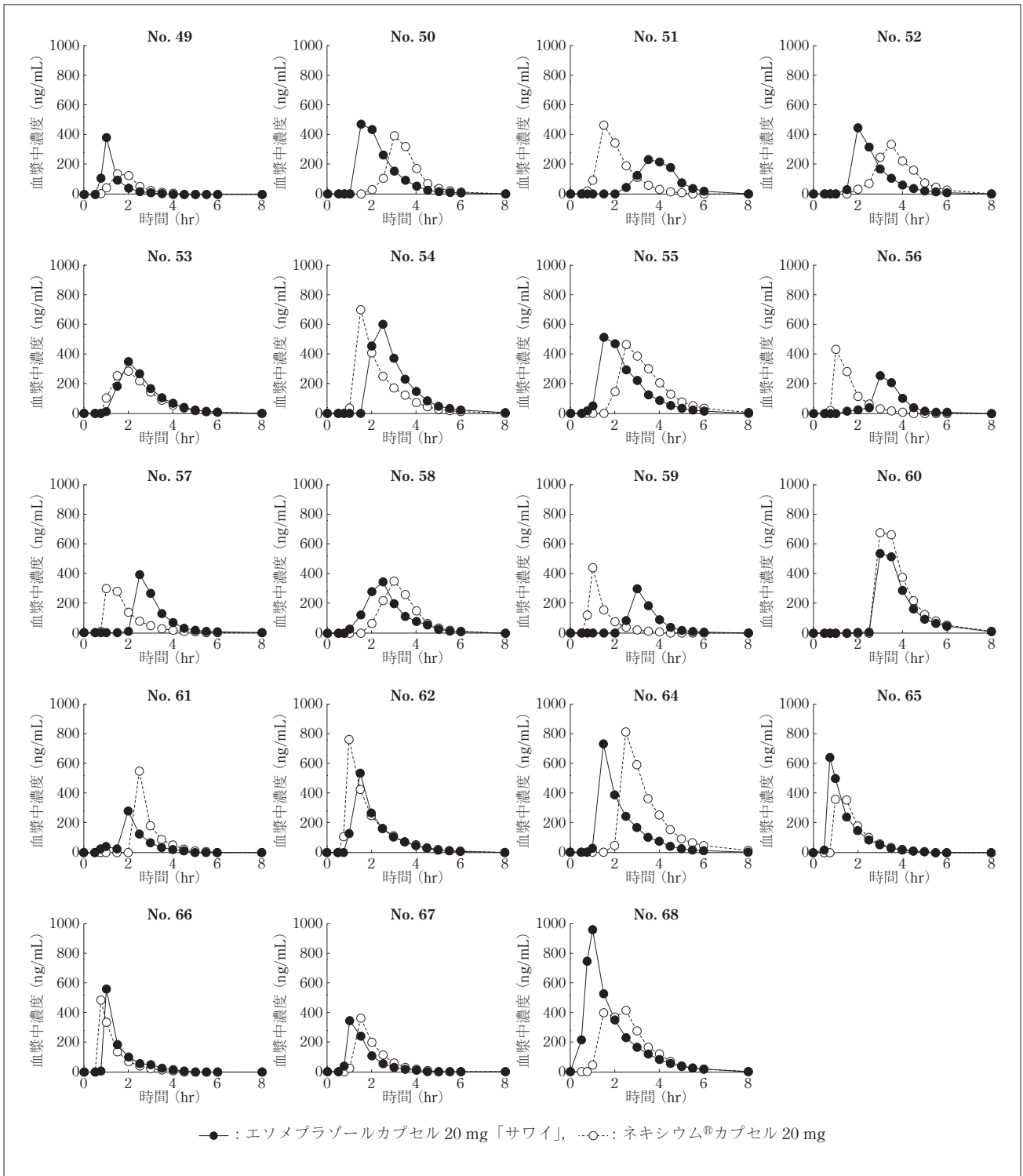


図2 絶食試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(3)

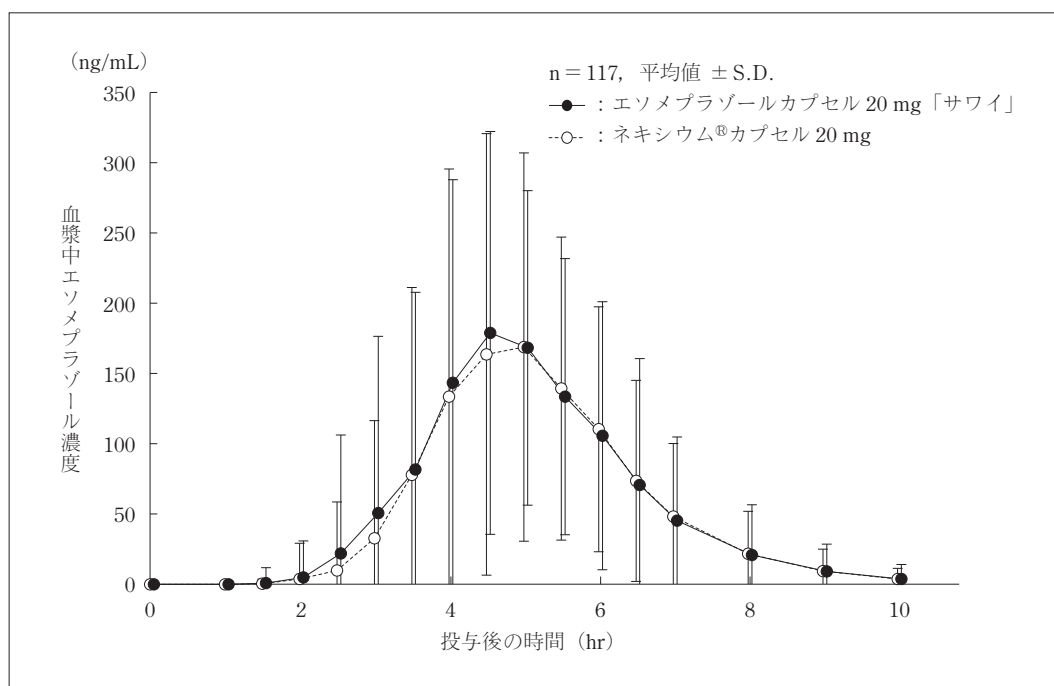


図3 食後試験の血漿中エソメプラゾール濃度

表9 食後試験の絶食試験の薬物動態パラメータ (n = 117, 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 _∞ (%)
エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	548.91 ± 310.64	558.40 ± 318.13	294.58 ± 153.15	4.64 ± 1.05	1.027 ± 0.325	0.79 ± 0.55	5.09 ± 0.89	98.2 ± 4.3
ネキシウム [®] カプセル 20 mg ^{**}	528.57 ± 296.41	540.19 ± 300.65	298.75 ± 158.21	4.80 ± 1.04	1.054 ± 0.295	0.71 ± 0.21	5.27 ± 0.96	98.6 ± 1.6
分散分析結果*	—	p = 0.0995	—	p = 0.0957	p = 0.2140	—	p = 0.0514	—

※ : 1例の被験者で AUC_∞, kel, T_{1/2}, AUC_t/AUC_∞が算出不能だったため, 116例の結果から算出した

* : p < 0.05 で有意差あり

なった1例を含む68例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～43歳(平均25.9歳), 体重は50.2～78.1 kg(平均63.2 kg), BMIは18.5～24.8(平均21.4)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中エソメプラゾール濃度推移を図1, 薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表6, 各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。血漿中エソメプラゾール濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, MRT, kelおよびtmaxにおいて有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中エソメプラゾール濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間

は, log(0.98)～log(1.07) および log(0.96)～log(1.14)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, エソメプラゾールカプセル20 mg「サワイ」とネキシウム[®]カプセル20 mgは, 生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

本治験において, 被験者2例に3件の有害事象が認められたが, すべて軽度で回復または軽快が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった(表8)。

2.2. 食後試験

1) 対象被験者

治験を終了した117例を薬物動態の評価対象と

表 10 食後試験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(1.00)~log(1.11)	log(0.93)~log(1.08)
対数値の平均値の差	log(1.05)	log(1.00)

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

表 11 食後試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	処置	治験薬との関連性
No.29	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	回復	なし	関連あるかもしれない
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	回復	なし	関連あるかもしれない
No.38	尿潜血陽性	軽度	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	回復	なし	関連あるかもしれない
No.66	血中ビリルビン増加	軽度	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	軽快	なし	関連あるかもしれない
No.94	尿蛋白陽性	軽度	ネキシウム [®] カプセル 20 mg	回復	なし	関連あるかもしれない
No.117	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	回復	なし	関連あるかもしれない
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」	軽快	なし	関連あるかもしれない

し、自己都合による脱落および有害事象にて中止し薬物動態解析対象除外となった 3 例を含む 120 例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 42 歳 (平均 27.9 歳)、体重は 50.1 ~ 79.7 kg (平均 62.5 kg)、BMI は 18.5 ~ 24.8 (平均 21.3) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中エソメプラゾール濃度推移を図 3、薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表 9、各被験者の血漿中濃度推移を図 4 に示した。血漿中エソメプラゾール濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞、MRT、kel および tmax において有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中エソメプラゾール濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、log(1.00)~log(1.11) および log(0.93)~log(1.08) 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、エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」とネキシウム[®]カプセル 20 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 10)。

4) 安全性

本治験において、被験者 5 例に 7 件の有害事象が認められたが、すべて軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった (表 11)。

3. 考 察

ジェネリック医薬品のエソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるネキシウム[®]カプセル 20 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。治験薬は腸溶性製剤であるため、絶食試験および食後試験での薬物動態を評価した。

その結果、いずれの試験においても、両製剤の AUC_t および Cmax 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では製剤間に有意差は認められなかった。

したがって、エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」とネキシウム[®]カプセル 20 mg は生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認め

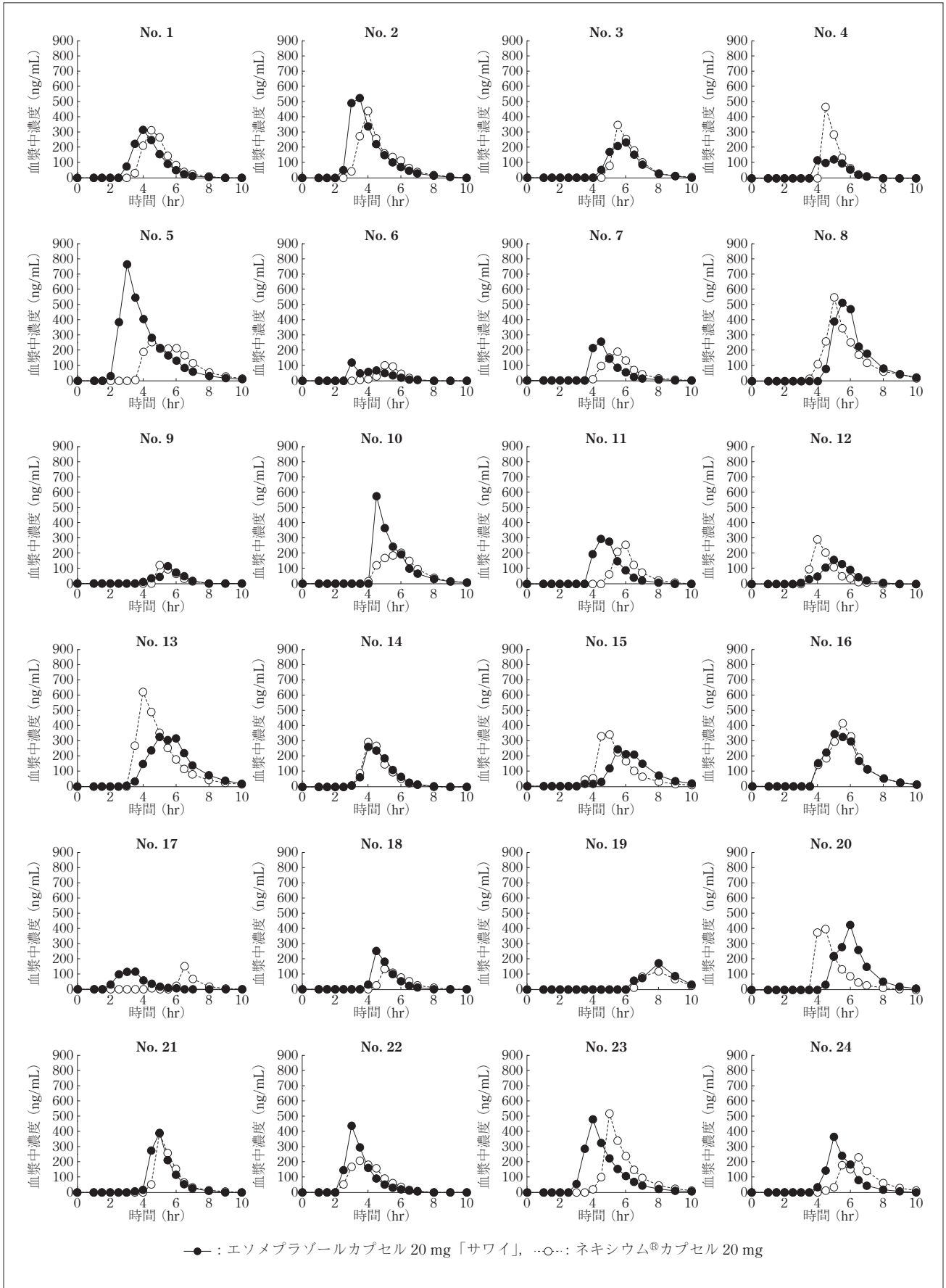


図4 食後試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(1)

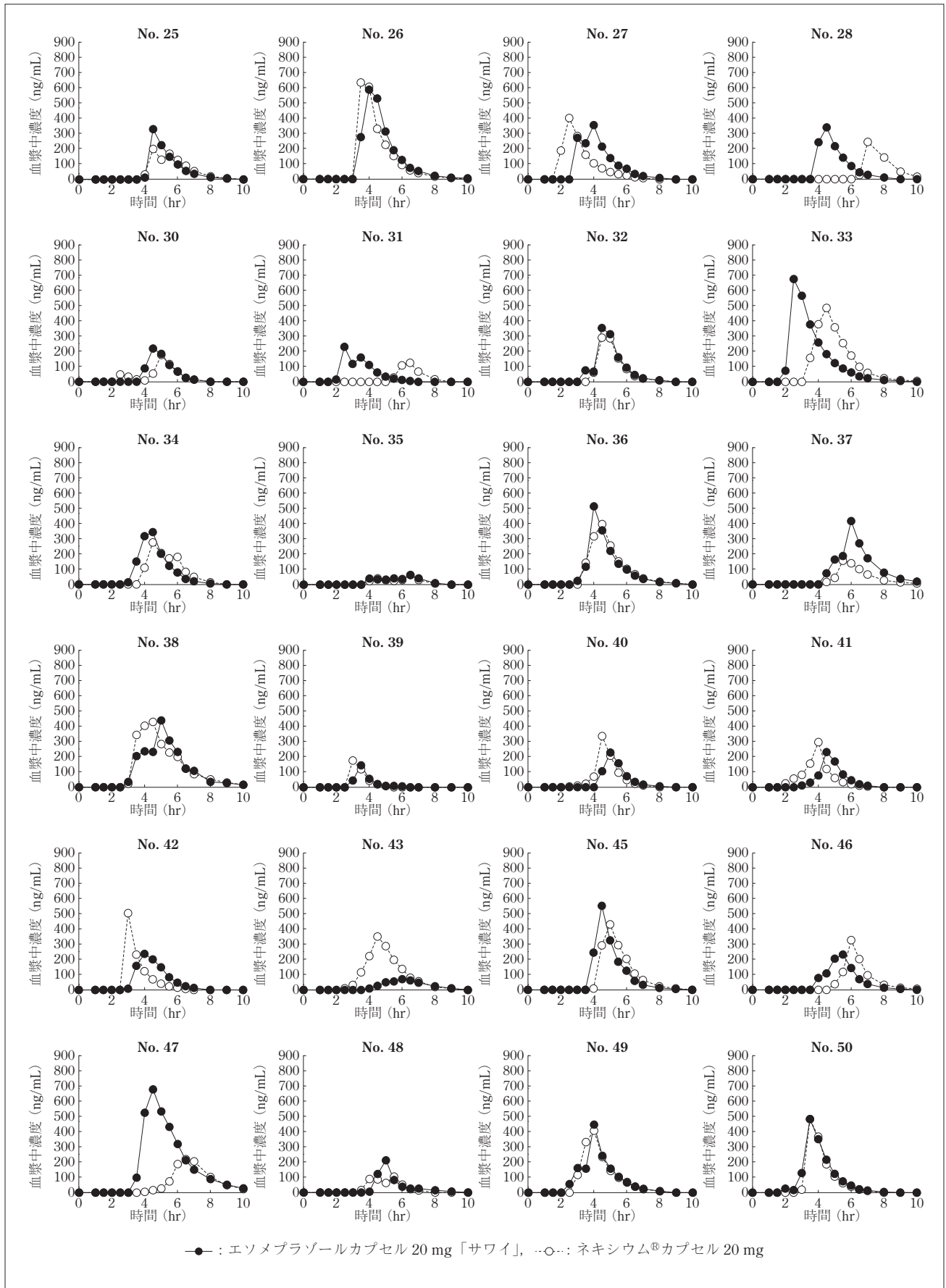


図4 食後試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(2)

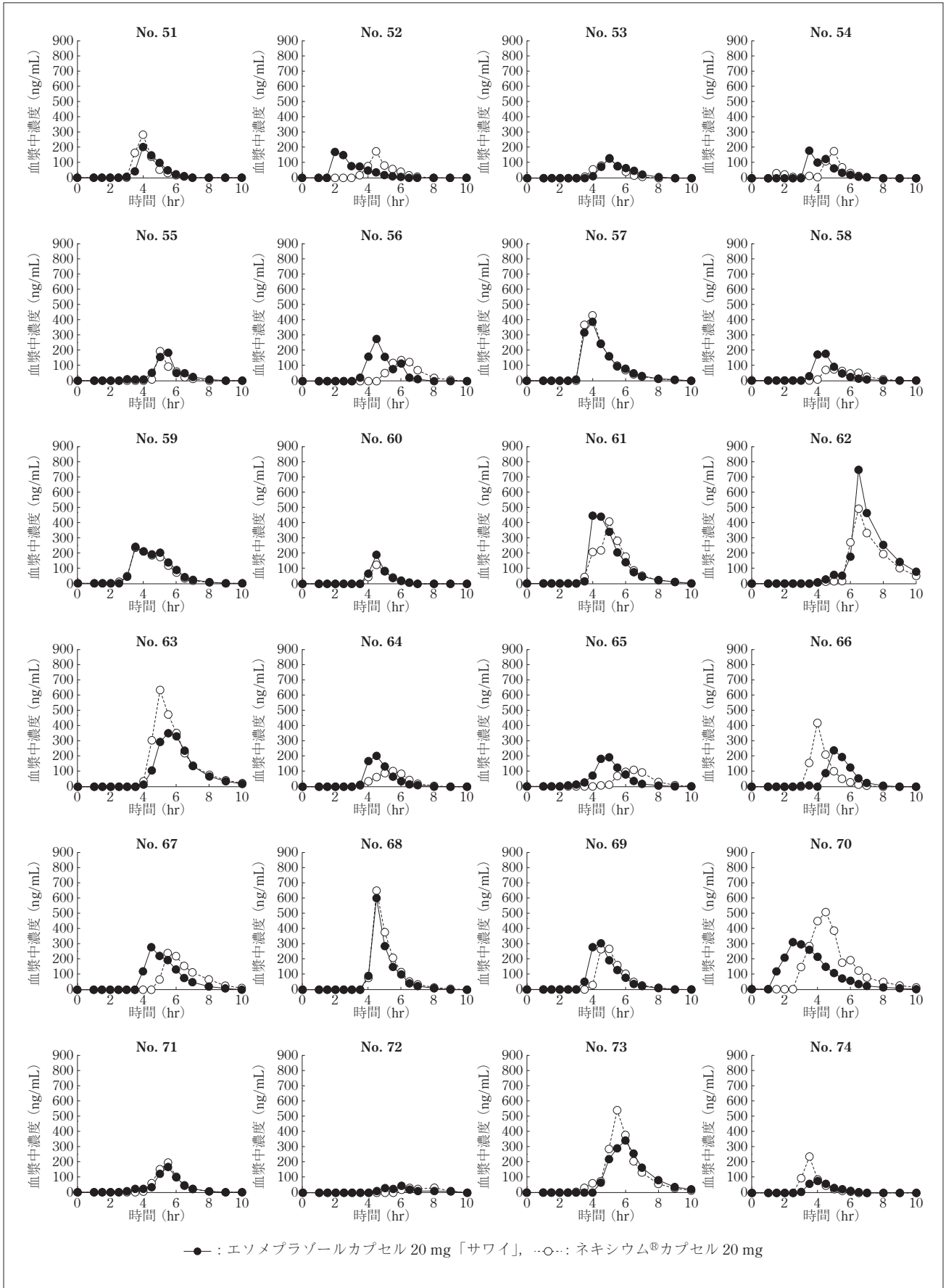


図4 食後試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(3)

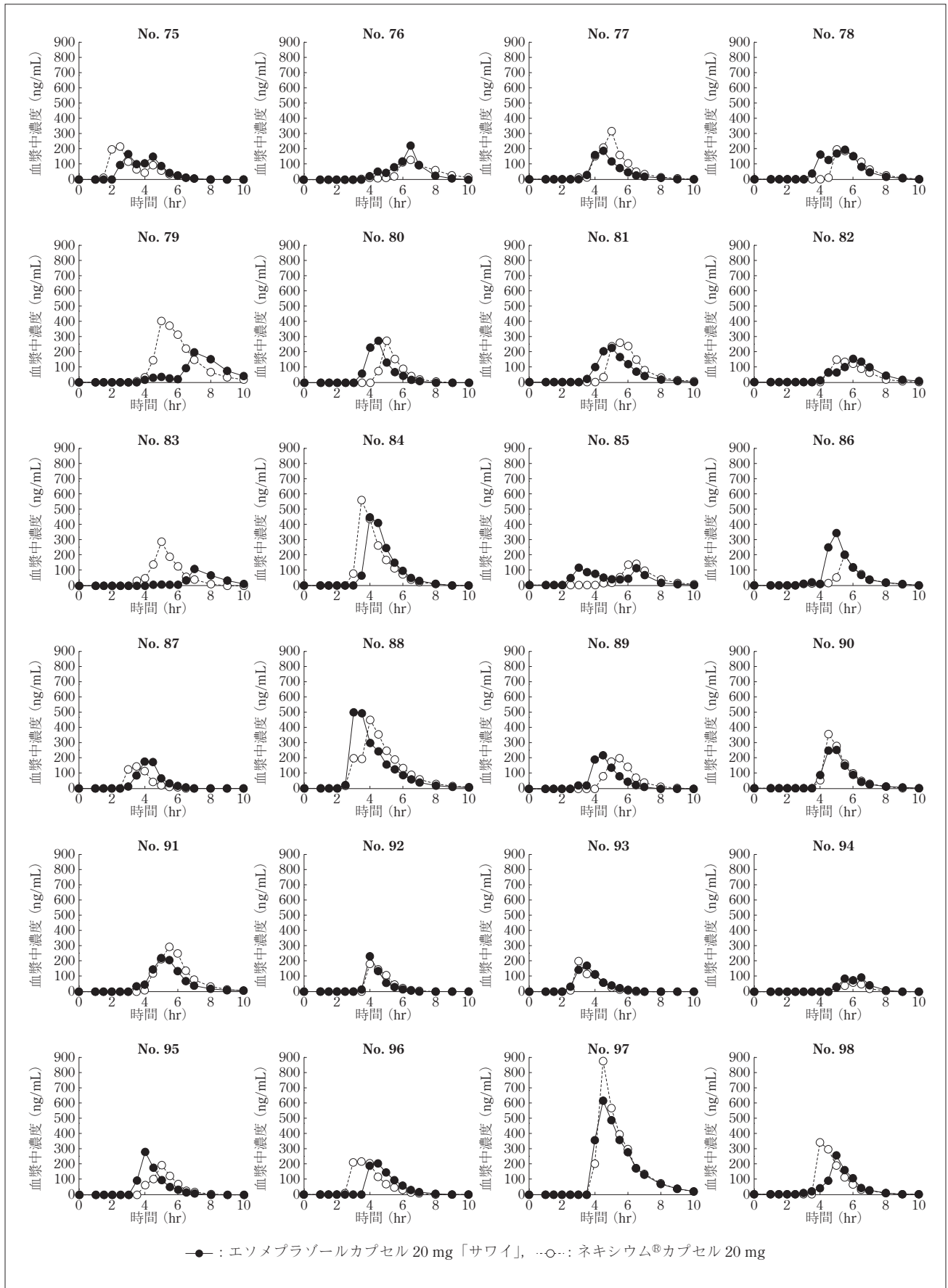


図4 食後試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度(4)

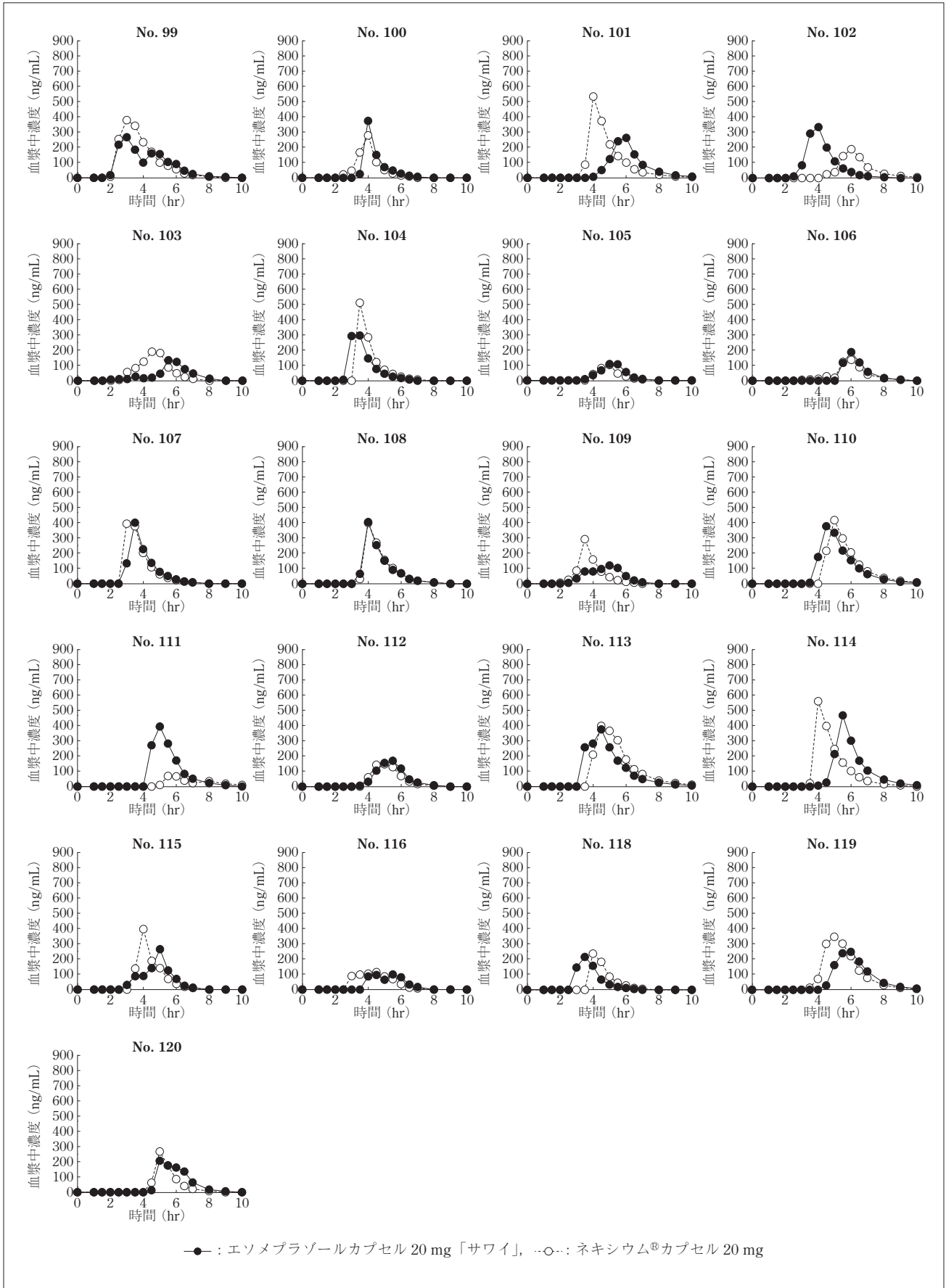


図4 食後試験の各被験者の血漿中エソメプラゾール濃度 (5)

られた有害事象はすべて軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」とネキシウム[®]カプセル 20 mg の生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考えた。

なお、エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」と容れ目違いであるエソメプラゾールカプセル 10 mg 「サワイ」については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」²⁾の Q & A を参考に設定した溶出試験により、エソメプラゾールカプセル 20 mg 「サワイ」と生物学的に同等であると判断された。

利益相反

エソメプラゾールカプセル 20 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、医療法人社団慈昂会 白石内科クリニックで実施した。

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)〕
- 2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて〔平成12年2月14日医薬審第64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,平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕