



シタグリプチン錠 50 mg / 100 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

灘井 亮¹⁾／堀 優太¹⁾／佐々木啓徳¹⁾／中田哲史²⁾／渡辺 紵^{3)*}／大西明弘^{4)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のシタグリプチン錠 50 mg / 100 mg 「サワイ」と先発医薬品であるジャヌビア[®]錠 50 mg / 100 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法による生物学的同等性試験を行った。

治験薬投与後 48 時間までの血漿中シタグリプチン濃度を測定し、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、いずれの試験においても、両製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

いずれの試験においても、有害事象は認められなかった。

以上の結果より、シタグリプチン錠 50 mg / 100 mg 「サワイ」は、ジャヌビア[®]錠 50 mg / 100 mg との生物学的同等性が検証された。

キーワード：シタグリプチン、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

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) および glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリプチンは、DPP-4 酵素を阻害し、インクレチンの DPP-4 による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用ならびにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する^{1)~4)}。

わが国では、シタグリプチン製剤としてジャヌビア[®]錠 12.5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg (MSD 株式会社) 等が上市されている。

シタグリプチン錠 50 mg / 100 mg 「サワイ」は、

1 錠中にシタグリプチンリン酸塩をそれぞれ 62.03 mg または 124.06 mg (シタグリプチンとしてそれぞれ 50 mg または 100 mg) 含有する製剤で、先発医薬品であるジャヌビア[®]錠 50 mg / 100 mg と有効成分をシタグリプチンとして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選択的 DPP-4 阻害剤である。

シタグリプチン錠 50 mg / 100 mg 「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁵⁾ に従い、ジャヌビア[®]錠 50 mg / 100 mg を対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

なお、ジャヌビア[®]錠 12.5 mg / 25 mg のジェネリック医薬品として開発されたシタグリプチン錠 12.5 mg / 25 mg 「サワイ」は、「含量が異なる経口

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) メディサ新薬株式会社 3) 医療法人社団 渡辺病院 4) 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

治験薬	名 称	製造販売元	剤 形	成分・組成
試験製剤	シタグリブチン錠 50 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルムコーティング錠	1 錠中シタグリブチンリン酸塩をシタグリブチンとして 50 mg を含有
標準製剤	ジャヌビア®錠 50 mg	MSD 株式会社		1 錠中シタグリブチンリン酸塩水和物をシタグリブチンとして 50 mg を含有
試験製剤	シタグリブチン錠 100 mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルムコーティング錠	1 錠中シタグリブチンリン酸塩をシタグリブチンとして 100 mg を含有
標準製剤	ジャヌビア錠® 100 mg	MSD 株式会社		1 錠中シタグリブチンリン酸塩水和物をシタグリブチンとして 100 mg を含有

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性
- ② 体重が 50 kg 以上 80 kg 以下の者
- ③ BMI「体重 (kg) / 〔身長 (m)〕²」が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある者 (小数点第 2 位切り捨て)
- ④ 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 事前検診の臨床検査でクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 未満の者
- ② 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ③ 事前検診の臨床検査で ALT が実施医療機関の基準値上限から逸脱した者
- ④ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者
- ⑤ 腹部手術の既往がある者、または腸閉塞の既往がある者 (虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術も含む)
- ⑥ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑦ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑧ 第 I 期治験薬投与前 12 週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者 (健康食品の臨床試験は第 I 期治験薬投与前 4 週間以内とする)
- ⑨ 第 I 期治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL または 12 週間以内に 400 mL を超えるような採血 (献血など)、もしくは、治験薬投与前 2 週間以内に成分献血を実施した者
- ⑩ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑪ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

表3 治験デザイン

用 量	被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期
50 mg	10	ジャヌビア®錠 50 mg	7 日間	シタグリブチン錠 50 mg「サワイ」
	10	シタグリブチン錠 50 mg「サワイ」		ジャヌビア®錠 50 mg
100 mg	12	ジャヌビア錠® 100 mg	7 日間	シタグリブチン錠 100 mg「サワイ」
	12	シタグリブチン錠 100 mg「サワイ」		ジャヌビア錠® 100 mg

表4 治験スケジュール表 (50 mg / 100 mg 投与試験共通)

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 尿中薬物検査 免疫学的検査	臨床検査 尿検査 血液生化学的検査	食 事
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	
入院日 (入院 1 日目)	17：00	入 院										
	19：00	—									○	○
投与日 (入院 2 日目)	7：00	—		○	↑	○		○	○			
	9：00	0	○									
	9：15	0.25		○								
	9：30	0.5		○								
	10：00	1		○								
	11：00	2		○		○		○				
	12：00	3		○								
	13：00	4		○								○
	14：00	5		○								
	15：00	6		○								
	17：00	8		○								
	19：00	—										○
	21：00	12		○								
入院 3 日目	9：00	24		○	↓	○		○				○
	13：00	—										○
	19：00	—										○
	21：00	36		○								
退院日 (入院 4 日目)	9：00	48		○		○		○	○		○	
	—	退 院										

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。

原則として、治験薬投与、採血および投与日の食事は、被験者番号順に一定間隔で実施した。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて⁶⁾で規定される溶出試験により、シタグリプチン錠 50 mg「サワイ」との生物学的同等性が確認されている。

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、医療法人社団三矢会 上毛大橋クリニック 治験審査委員会(医療法人社団 渡辺病院

より委託)で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2020年3月にそれぞれ渡辺病院にて実施された。

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、シタ

表5 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, AMY, 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 (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 *	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
クレアチニンクリアランス **	Cockcroft-Gault 推定式にて算出

* : 事前検診のみで実施した。

** : クレアチニンクリアランス推定値 (mL/min) = $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$

グリプチンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準 (表2) を満たし, かつ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, 50 mg 投与試験では被験者20例を1群10例の2群に, 100 mg 投与試験では被験者24例を1群12例の2群にそれぞれ無作為に割り付けた。休薬期間は7日間とした (表3)。

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, シタグリプチン錠 50 mg / 100 mg またはジャヌビア®錠 50 mg / 100 mg 1錠を水 150 mL とともに服用させた。

治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし, 投与後4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4) に従い, 各観察検査 (表5) 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

治験薬投与前, 投与後 0.25 (15 分), 0.5 (30 分), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48 時間 (合計 14 時点) の血漿中シタグリプチン濃度を 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, 両製剤の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」⁵⁾ の判定基準に従い, 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) ~ 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。

上記を満たさない場合でも, 総被験者数が 20 名

表6 50 mg 投与試験の被験者の背景 (n = 20)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平 均 値	32.6	171.1	63.5	21.6
S. D.	6.3	6.1	6.2	1.4
最 大 値	42	179.9	76.0	23.9
最 小 値	20	158.3	51.5	19.0

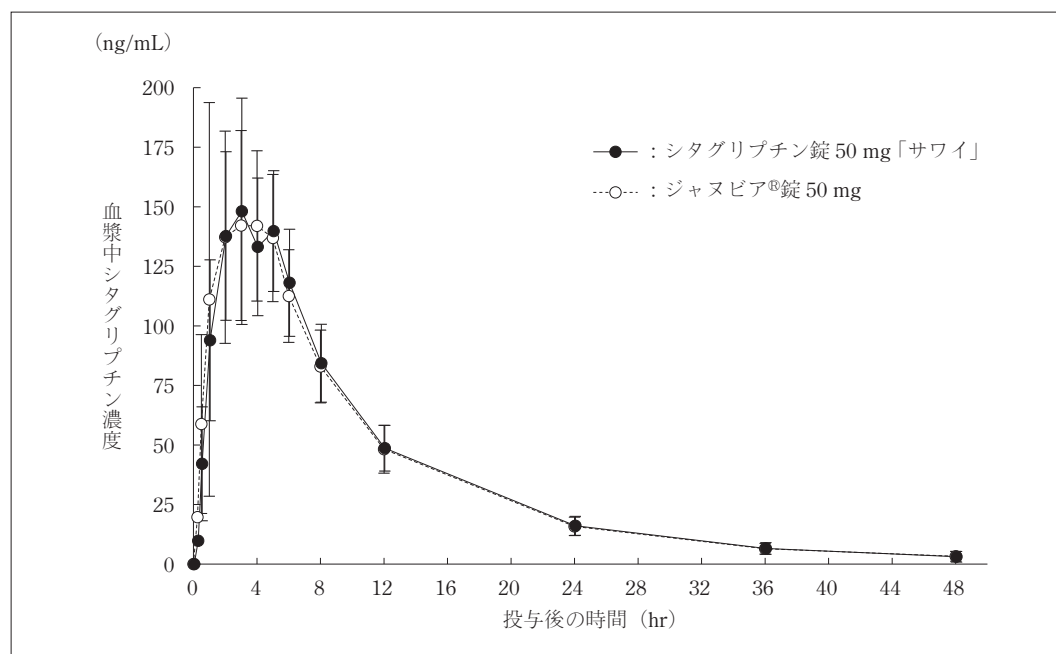


図1 50 mg 投与試験の血漿中シタグリプチン濃度 (n = 20, 平均値 ± S.D.)

(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあれば、両製剤は生物学的に同等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できないものを副作用とした。

2. 試験結果

2.1. 50 mg 投与試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受け、治

験を完了した20例を安全性および薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中シタグリプチンの濃度推移を図1、各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図2に示した。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7に示した。

平均血漿中シタグリプチンの濃度は製剤間で類似した推移を示した。 AUC_{∞} 、MRT、kelおよび t_{max} において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中シタグリプチン濃度より求めた AUC_t および C_{max} における対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.98) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.85) \sim \log(1.03)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、シタグリプチン錠50 mg「サワイ」とジャヌビア®錠50 mg

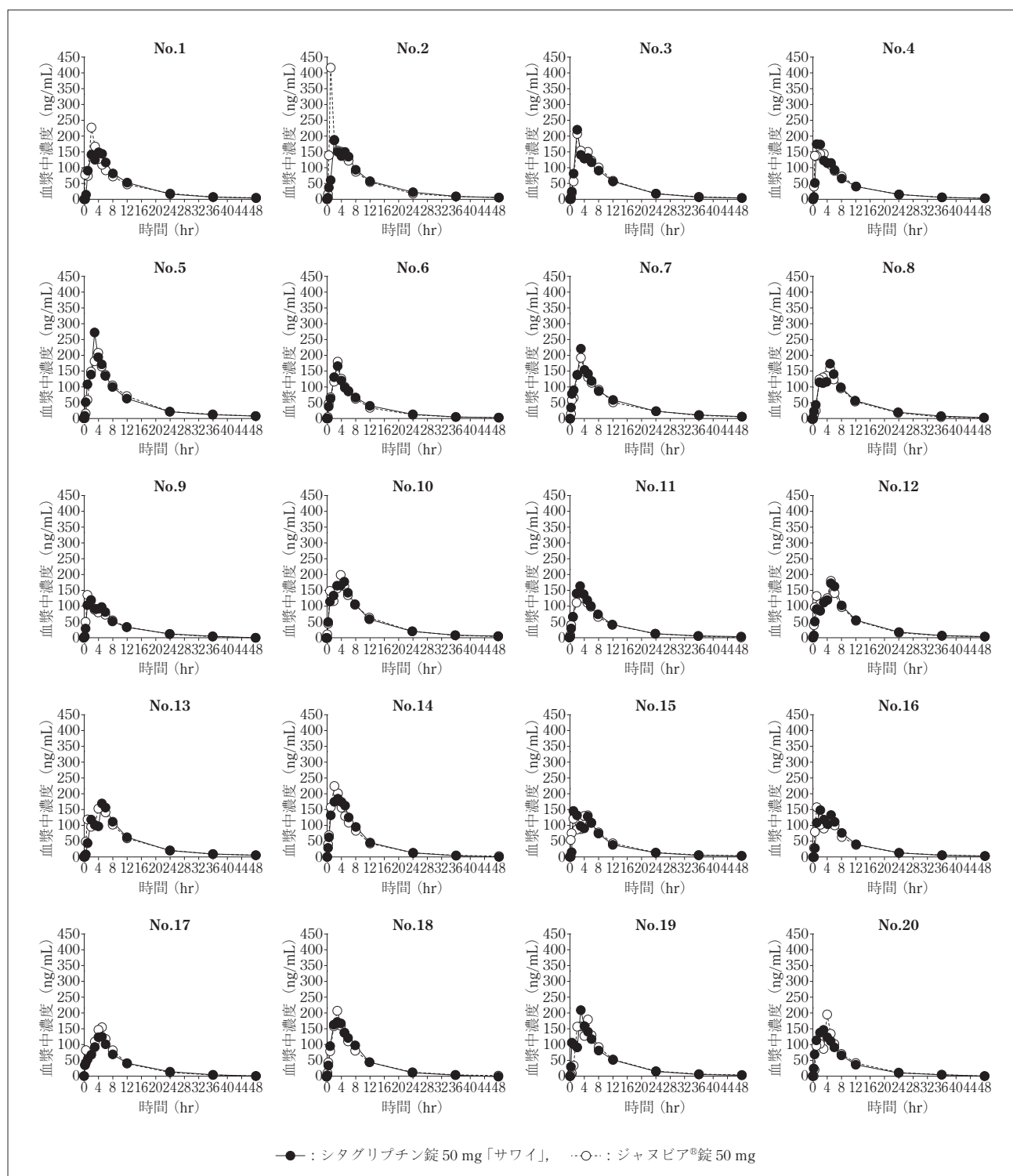


図2 50 mg 投与試験の各被験者の血漿中シタグリプチン濃度

は、生物学的に同等であると判定された（表8）。

4) 安全性

安全性解析対象集団 20 例において有害事象は発現しなかった。

臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

2.2. 100 mg 投与試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受け、治験を完了した 24 例を安全性および薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表9に示すとおりであった。

表7 50 mg 投与試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 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 _∞ (%)
シタグリプチン錠 50 mg 「サワイ」	1756.976 ± 289.274	1811.995 ± 317.370	174.725 ± 35.459	3.15 ± 1.31	0.073 ± 0.016	9.91 ± 2.20	10.24 ± 0.95	97.1 ± 1.4
ジャヌビア [®] 錠 50 mg	1759.134 ± 296.751	1815.310 ± 324.901	189.971 ± 60.754	3.30 ± 1.45	0.072 ± 0.017	10.06 ± 2.32	10.14 ± 0.85	97.1 ± 1.4
分散分析結果 *	—	p = 0.9309	—	p = 0.6215	p = 0.8229	—	p = 0.5475	—

*: p < 0.05 で有意差あり

表8 50 mg 投与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(1.02)	log(0.85) ~ log(1.03)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(0.94)

表9 100 mg 投与試験の被験者の背景 (n = 24)

	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	BMI
平 均 値	28.5	172.4	63.4	21.2
S. D.	8.1	7.4	7.5	1.8
最 大 値	44	185.0	78.0	24.8
最 小 値	20	156.8	50.5	18.6

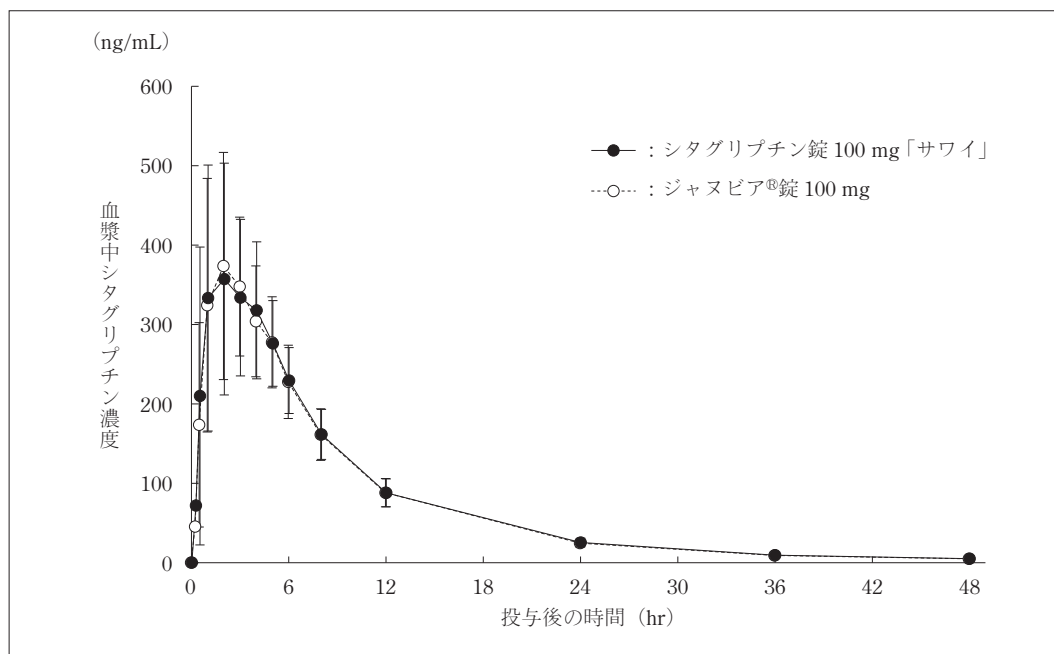


図3 100 mg 投与試験の血漿中シタグリプチン濃度 (n = 24, 平均値 ± S.D.)

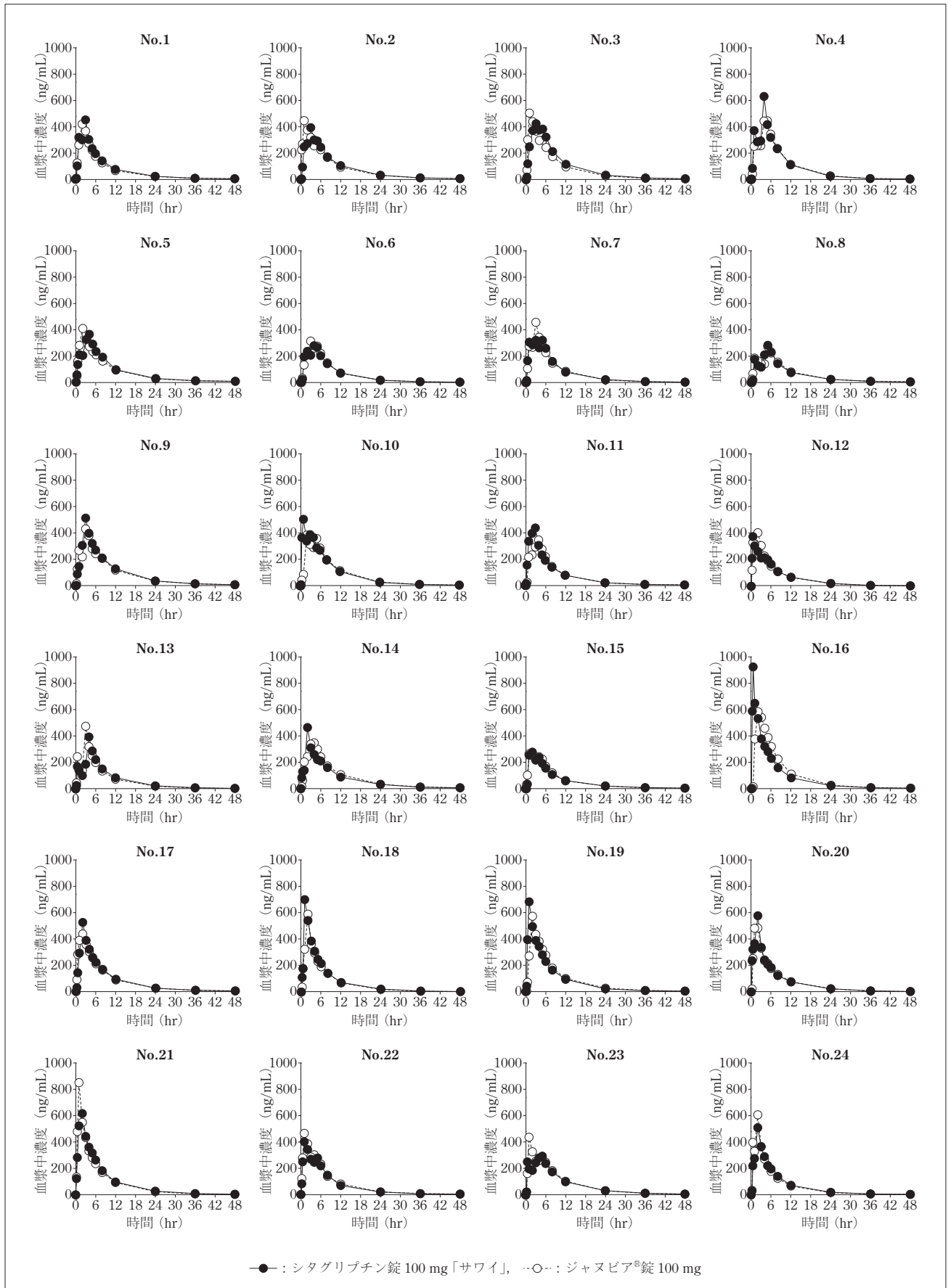


図4 100 mg 投与試験の各被験者の血漿中シタグリプチン濃度

表 10 100 mg 投与試験の薬物動態パラメータ (n = 24, 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 _∞ (%)
シタグリプチン錠 100 mg 「サワイ」	3605.992 ± 607.607	3674.176 ± 618.127	473.268 ± 157.854	2.63 ± 1.43	0.075 ± 0.011	9.39 ± 1.34	8.84 ± 1.01	98.1 ± 0.7
ジャヌビア®錠 100 mg	3582.526 ± 561.464	3649.894 ± 567.338	456.863 ± 124.867	2.33 ± 1.20	0.075 ± 0.013	9.47 ± 1.56	8.77 ± 0.89	98.1 ± 0.8
分散分析結果 *	—	p = 0.7038	—	p = 0.3429	p = 0.8916	—	p = 0.6884	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 11 100 mg 投与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(1.02)	log(0.94) ~ log(1.11)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.02)

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中シタグリプチンの濃度推移を図 3, 各被験者のそれぞれの血漿中濃度推移を図 4 に示した。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 10 に示した。

平均血漿中シタグリプチンの濃度は製剤間で類似した推移を示した。AUC_∞, MRT, kel および tmax において製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中シタグリプチン濃度より求めた AUC_t および Cmax における対数値の平均値の差の 90%信頼区間は log(0.98) ~ log(1.02) および log(0.94) ~ log(1.11) であり、いずれも基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。したがって、シタグリプチン錠 100 mg 「サワイ」とジャヌビア®錠 100 mg は、生物学的に同等であると判定された (表 11)。

4) 安全性

安全性解析対象集団 24 例において有害事象は発現しなかった。

生理学的検査および臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

考察および結論

ジェネリック医薬品のシタグリプチン錠 50 mg /

100 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるジャヌビア®錠 50 mg / 100 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法による生物学的同等性試験を行った。

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において、いずれの試験においても、製剤間に有意差は認められなかった。

いずれの試験においても、有害事象は発現しなかった。生理学的検査および臨床検査で基準値範囲からの逸脱が散見されたが、いずれも臨床的に問題はないと判断され、被験者の安全性に問題はなかったと考えられた。

以上の試験結果より、シタグリプチン錠 50 mg / 100 mg 「サワイ」とジャヌビア®錠 50 mg / 100 mg との生物学的同等性が検証された。

利益相反

シタグリプチン錠 50 mg / 100 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。本治験に関する費用は沢井製薬株式会社およびメディサ新薬株式会社が負担した。

参 考 文 献

- 1) Drucker DJ: Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**: 2929-2940.
 - 2) Kim D, Wang L, Beconi M, et al: (2R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; **48**: 141-151.
 - 3) Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al: Effect of Single Oral Doses of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, on Incretin and Plasma Glucose Levels after an Oral Glucose Tolerance Test in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4612-4619.
 - 4) MSD 株式会社: ジャヌビア[®]錠 添付文書: 2025 年 10 月改訂 (第 4 版)
 - 5) 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, 平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号および令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号にて一部改正)〕
 - 6) 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 号および令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号にて一部改正)〕
-