

リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」の 生物学的同等性試験

〔 リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」及び
リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「YD」と
ベネット[®]錠 17.5 mg の比較 〕

信岡史将¹⁾ 小林 歩²⁾ 芝本潤一郎³⁾
栗山由加³⁾ 佐賀幸治⁴⁾ 永井瑞穂⁴⁾
砂田真智子⁴⁾ 竹内文和⁴⁾

緒 言

リセドロン酸ナトリウムは破骨細胞の機能阻害作用を示し、骨吸収を抑制して骨代謝回転を抑制するビスフォスフォネート系薬物である。国内では、リセドロン酸ナトリウムを有効成分とする製剤としてベネット[®]錠 17.5 mg (武田薬品工業株式会社) 及びアクトネル[®]錠 17.5 mg (エーザイ株式会社) 等が市販され、骨粗鬆症治療剤として汎用されている¹⁾。

リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」は 1 錠中に

リセドロン酸ナトリウムとして 17.5 mg を含有する楕円形のフィルムコーティング錠であり、先発医薬品であるベネット[®]錠 17.5 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である。また、リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「YD」はキョーリンリメディオ株式会社と株式会社陽進堂において共同開発されたリセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」と同一の製剤である。

今回、リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」(試験製剤) とベネット[®]錠 17.5 mg (標準製剤) の生物学的同等性を検証するにあたり、「後発医薬品の生

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」	ベネット [®] 錠 17.5 mg
製造番号	P0701	OG120
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	武田薬品工業株式会社
1 錠中の有効成分	リセドロン酸ナトリウムとして 17.5 mg (リセドロン酸ナトリウム水和物として 20.09 mg) を含有する	

キーワード : リセドロン酸ナトリウム, 生物学的同等性試験, 日本人健康成人男性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品, リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」, リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「YD」

1) 医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 整形外科 (医学専門家)

3) 株式会社 日本医学臨床検査研究所 医薬香粧品分析事業部 4) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

表2 溶出試験条件

回転数 (rpm)	試験液	類似性の判定基準
50	① pH 1.2 (溶出試験第1液)	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	② pH 5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	
	③ pH 6.8 (溶出試験第2液)	
	④ 水	
100	⑤ pH 1.2 (溶出試験第1液)	

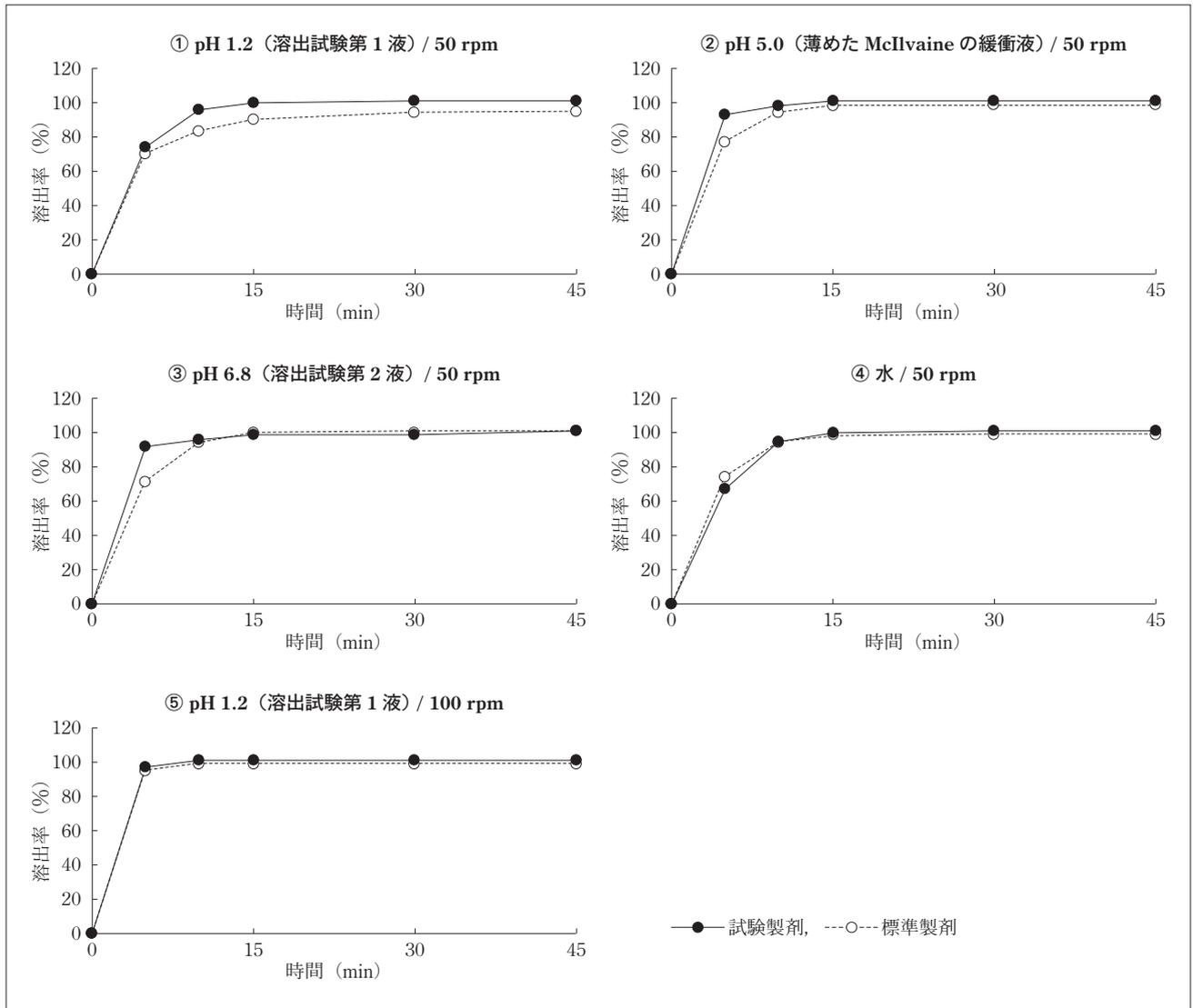


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率

物学的同等性試験ガイドライン²⁾(以下、ガイドライン)に従って、日本人健康成人男性志願者を対象に生物学的同等性試験を計画した。

I. 治 験 薬

使用した治験薬を表1に示した。試験製剤は実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたリセ

ドロン酸 Na 錠 17.5 mg「杏林」を用いた。標準製剤には市販されているベネット[®]錠 17.5 mg の3ロットより、ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示した1ロットを選択した。

また、表2に示した試験条件で溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において類似性の判定基準に適合した。平均溶出率曲線を

表3 治験デザイン

試験	群	被験者数 (被験者番号)	第I期	休薬期間	第II期
1回目	C	13例 (C01 ~ C13)	標準製剤	7日間	試験製剤
	D	13例 (D27 ~ D39)	試験製剤		標準製剤
2回目	C	13例 (C14 ~ C26)	標準製剤	7日間	試験製剤
	D	13例 (D40 ~ D52)	試験製剤		標準製剤

表4 被験者背景

項目	範囲 (平均値 ± S.D.)
年齢 (歳)	20 ~ 40 (26.9 ± 5.7)
身長 (cm)	162.5 ~ 181.5 (171.68 ± 4.81)
体重 (kg)	53.2 ~ 79.2 (63.66 ± 5.89)
BMI (kg/m ²)	18.6 ~ 24.9 (21.59 ± 1.77)

(n = 52)

図1に示した。

II. 試験方法

当該治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」³⁾⁴⁾に則り、医療法人社団順信会上尾メディカルクリニック治験審査委員会承認を得た治験実施計画書を遵守して、2011年2月から5月に医療法人社団順信会上尾メディカルクリニックにおいて実施した。

1. 被験者

試験開始前4週間以内に事前検診を行い、アレルギーなどの特異体質、薬物動態に影響を及ぼすと思われる内臓疾患や外科手術歴のない20歳から40歳までの日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師により治験参加に適切と判断した者が選択された。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について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

2. 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、実施医療機関の実施体制を考慮して26例ずつ2回の計52例で実施することとし、被験者を2群に無作為に割り付けた (表3)。被験者は割り付け順に、治験薬1錠を10時間以上の絶食後に水

180 mLとともに、嚙まずに、なめずに速やかに服用した。また、投与後4時間までは絶食・絶水とし、少なくとも投与後30分は横にならないこととした。休薬期間は7日間とした。

3. 被験者の管理

各被験者は、入所1週間前から治験終了時まで治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。

入所中は、指定の食事及び飲物以外の摂取を禁止した。さらに、薬物動態に影響する可能性の排除及び安全を確保するため、被験者は第I期治験薬投与前日 (入所日) から第II期治験薬投与後8時間目 (退所日) の諸検査終了時まで管理された。被験者背景を表4に示した。治験期間中は他の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢及び行動、運動などに制限を設けた。治験期間中の食事は各期同一の献立とした。

4. 観察検査項目・時期

第I期、第II期ともに治験スケジュール (表5) に従い、医師の診察、生理学的検査、心機能検査及び臨床検査を実施した (表6)。

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・治験分担医師が確認した。治験薬投与後に自覚症状・他覚所見の発現が認められた場合、又は生理学的検査値や臨床検査値に

表5 治験スケジュール

時 期	経過時間	投薬	食事	起床/就寝	観察及び検査項目							
					自覚症状	診察	体温	脈拍・血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用採血	
前日	～9:00	入所										
	9:00								○	○		
	13:00		○									
	19:30		○									
	～22:00				○							
1日目 (投薬日)	～8:00			○	常時観察	○	○	○				○
	9:00	0	○									
	9:15	0.25										○
	9:30	0.5										○
	10:00	1										○
	10:30	1.5										○
	11:00	2										○
	11:30	2.5										○
	12:00	3										○
	13:00	4		○								○
	15:00	6										○
	17:00	8					○	○	○	○	○	○
	19:30	臨床検査結果を確認後、退所										

表6 観察及び検査項目

診 察	内科的診察, 問診 (一般状態)
生理学的検査・心機能検査	血圧・脈拍数 (座位), 体温 (腋窩), 標準 12 誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 血小板数 (PLT), 末梢血液像 (Baso, Eosino, Neutro, Lympho, Mono)
血液生化学的検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH, γ -GTP, CPK, 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre), ナトリウム (Na), クロール (Cl), カリウム (K), カルシウム (Ca), リン (P), アミラーゼ (Amy)
尿検査 (定性)	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ビリルビン, pH, ケトン体, 潜血

において異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い, 治験薬との関連性について判定することとした。

治験薬投与後に有害事象が発現した場合は, 重症度 (軽度, 中等度, 高度), 重篤度 (非重篤, 重篤), 転帰 (回復, 軽快, 不変, 悪化) 及び治験薬との関連性 (関連なし, 関連ないともいえない, 多

分関連あり, 明らかに関連あり) をそれぞれ判定することとした。なお, 治験薬との関連性では, 「関連なし」以外を副作用とすることとした。

5. 採血時点及び採血方法

採血時点は, 投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6 及び 8 時間の計 11 時点とした。被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入り

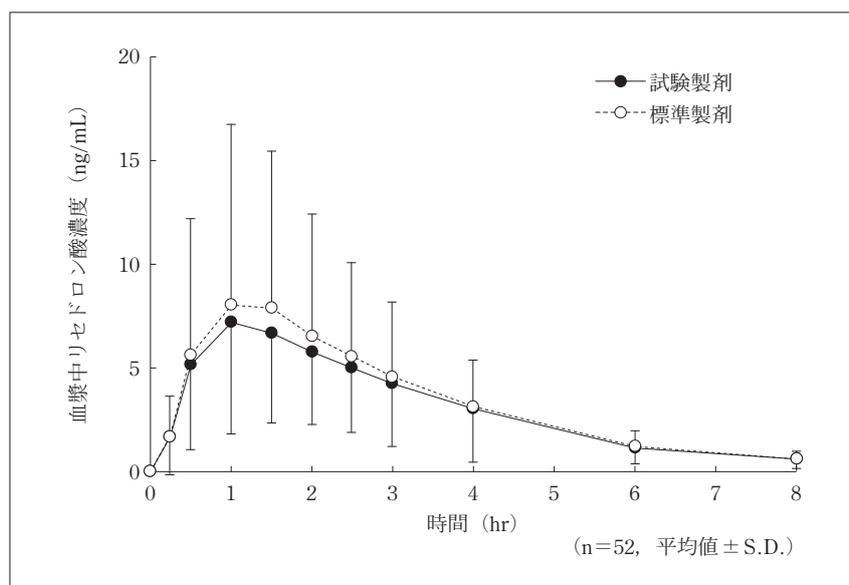


図2 治験薬投与後の血漿中リセドロン酸濃度 - 時間推移

の真空採血管を使用し、試験スケジュールに従って3 mL ずつ採血した。採取した血液は、4°C、3,000 rpm、10 分間遠心分離し、血漿 0.5 mL 以上をポリプロピレン製の保存容器 2 本に分取した。得られた血漿は、分析開始時まで - 20°C 以下で凍結保存した。

6. 血漿中リセドロン酸濃度の測定方法

血漿中リセドロン酸濃度の測定は株式会社日本医学臨床検査研究所において、あらかじめバリデートされた定量法 (LC-MS/MS 法、定量下限 0.2 ng/mL) により行い、定量下限未満を BLQ (0 ng/mL) として取り扱った。

7. 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め、判定パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-8} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。 C_{max} 及び AUC_{0-8} 、参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$ 、 MRT_{0-8} 及び k_{el} の対数変換値、並びに t_{max} の実数値について分散分析を行い、「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準 5% で検定した。また、 $AUC_{0-8}/AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} の値から、採血点及び休薬期間の妥当性を検討した。

なお、薬物動態パラメータの算出及び統計解析には、BESTS (株式会社シーエーシー) を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、治験薬の C_{max} 及び AUC_{0-8} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が log

(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、治験薬は生物学的に同等であると判定することとした。

III. 結果及び考察

1. 被験者

すべての被験者に治験薬が投与され、中止例はなかった。このため、生物学的同等性評価及び安全性評価は、第 I 期及び第 II 期に治験薬が投与された 52 例を対象とした。

2. 安全性

試験製剤及び標準製剤投与後に有害事象の発現は認められなかった。また、臨床検査では、基準値からの逸脱値は認められたものの、異常変動とは判定されなかった。そのほか、診察 (自覚症状、他覚所見)、バイタルサイン及び心電図検査において、異常所見又は異常変動は認められなかった。

以上の結果から、本治験条件下における治験薬の安全性に問題ないと判断した。

3. 薬物動態

治験薬投与後のリセドロン酸の平均血漿中濃度推移を図 2 に、被験者別血漿中濃度推移を図 3 及び図 4 にそれぞれ示した。また、生物学的同等性の判定パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-8} 、参考パラメータである $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-8}/AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 k_{el} 及び MRT_{0-8} を表 7 にそれぞれ示した。

被験者 2 例 (C07 及び D40) の第 I 期において、 k_{el} の算出に必要な 3 点が確保できなかったため、

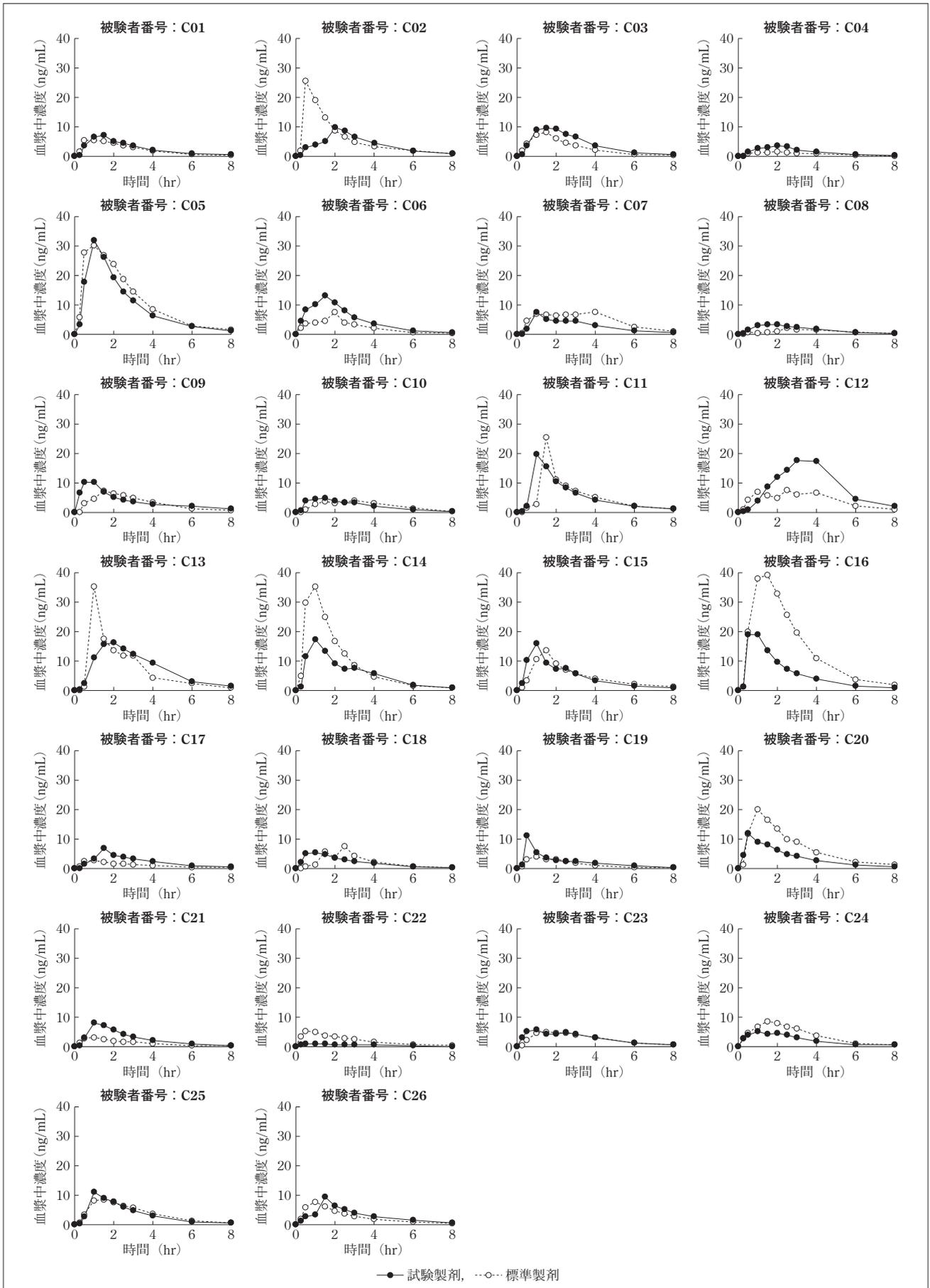


図3 被験者毎の血漿中リセドロン酸濃度推移—C群—

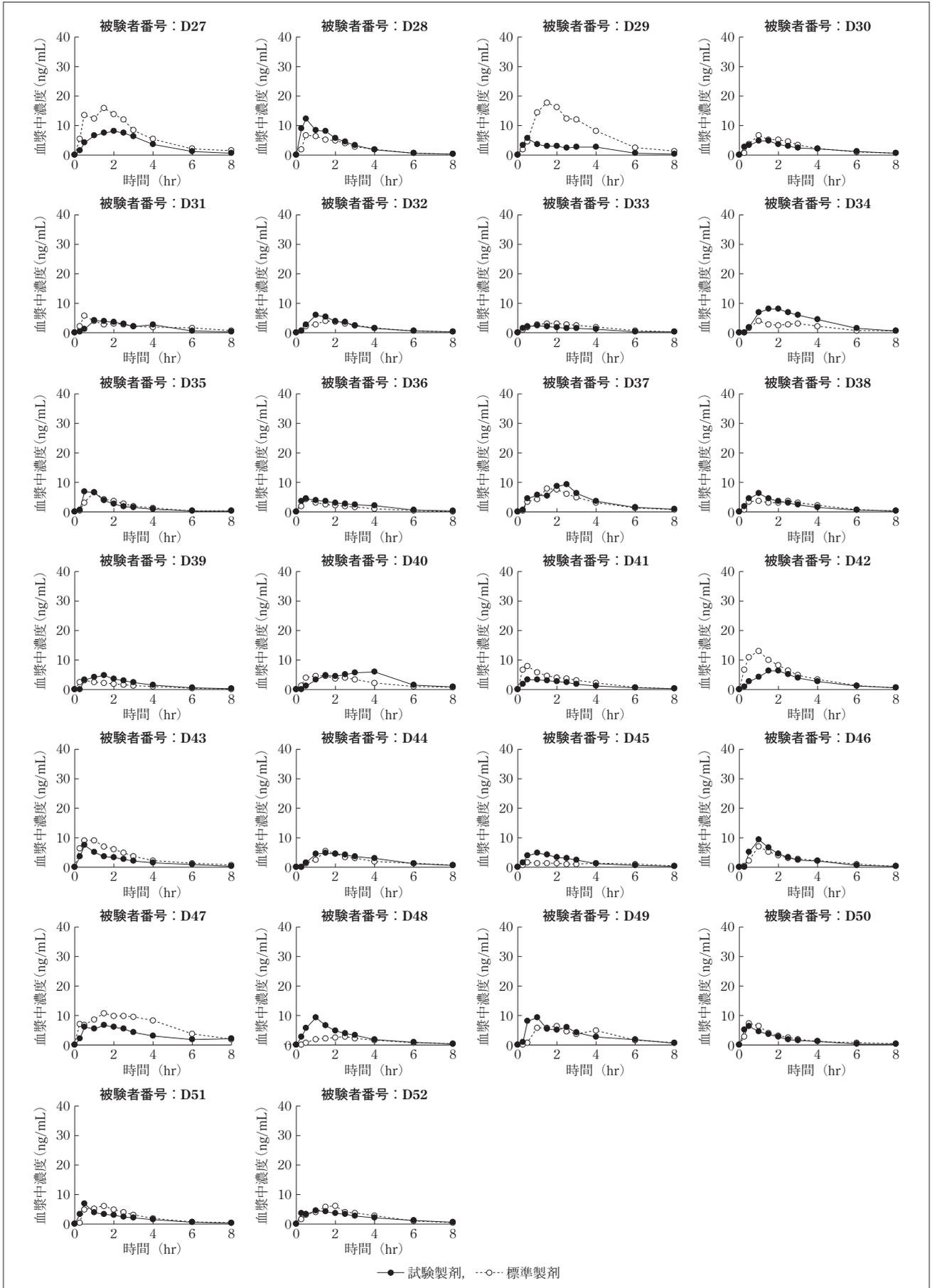


図4 被験者毎の血漿中リセドロン酸濃度推移—D群—

表7 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)	8.658 ± 5.428	9.635 ± 9.044
AUC_{0-8} (ng · hr/mL)	25.21 ± 14.48	27.48 ± 22.05
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL) ※	26.75 ± 15.48	28.73 ± 23.01
$AUC_{0-8}/AUC_{0-\infty}$ (%) ※	94.2 ± 3.6	94.3 ± 2.5
t_{max} (hr)	1.24 ± 0.68	1.38 ± 0.73
$t_{1/2}$ (hr) ※	1.74 ± 0.36	1.72 ± 0.28
k_{el} (hr ⁻¹) ※	0.410798 ± 0.063489	0.412207 ± 0.059292
MRT_{0-8} (hr)	2.65 ± 0.33	2.70 ± 0.38

(n = 52, ※ n = 51 : 平均値 ± S.D.)

表8 生物学的同等性の解析結果

評価項目	C_{max} (対数変換)	AUC_{0-8} (対数変換)
薬剤間差	log(1.0449)	log(1.0217)
90%信頼区間 (非対称, 最短)	log(0.9038) ~ log(1.2081)	log(0.9052) ~ log(1.1532)
生物学的同等性の判定 ※	同 等	同 等

※ 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

参考パラメータである第I期の $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, k_{el} 及び $AUC_{0-8}/AUC_{0-\infty}$ の算出は行わなかった。

試験製剤及び標準製剤投与後の血漿中リセドロン酸濃度は、それぞれ 1.24 及び 1.38 時間に C_{max} 8.658 及び 9.635 ng/mL に達し、 $t_{1/2}$ 1.74 及び 1.72 時間で消失した。

AUC_{0-8} はそれぞれ 25.21 及び 27.48 ng · hr/mL, $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 26.75 及び 28.73 ng · hr/mL, $AUC_{0-8}/AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 94.2 及び 94.3% であった。 MRT_{0-8} はそれぞれ 2.65 及び 2.70 時間, k_{el} はそれぞれ 0.410798 及び 0.412207 hr⁻¹ であった。また、 k_{el} は濃度 0 でない最終観測時点から遡って 3 点以上の血漿中濃度から算出し、相関係数はそれぞれ 0.9909 及び 0.9944 であった。被験者 2 例 (C07 及び D40) を除くすべての被験者において、血漿中リセドロン酸濃度は、治験薬投与後 0.5 ~ 4 時間で最大値を示し、消失過程に 3 点以上確保することができたことから、採血時点はガイドラインの条件である「投与直前に 1 点, C_{max} に達するまでに 1 点, C_{max} 附近に 2 点, 消失過程に 3 点の計 7 点以上」を満たしていた。さらに、試験製剤及び標準製剤の $AUC_{0-8}/AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 94.2 及び 94.3% であり、ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則として AUC_t が AUC_{∞} の 80% 以上になる時点まで行う」を満たした。

また、第II期の治験薬投与前の血漿中リセドロン酸濃度は、いずれの被験者においても定量下限未満であった。以上のことから、採血時点及び休薬期間の設定は妥当と判断した。

4. 統計解析及び生物学的同等性の評価

生物学的同等性の判定結果を表 8, 参考パラメータの分散分析結果を表 9 ①~⑥にそれぞれ示した。 C_{max} 及び AUC_{0-8} の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ log(0.9038) ~ log(1.2081) 及び log(0.9052) ~ log(1.1532) と、いずれも生物学的同等性の判定基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であることから、リセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」とベネット®錠 17.5 mg は生物学的に同等と判断された。また、分散分析の結果、いずれのパラメータも「薬剤」において有意差は認められなかった。

IV. 結 論

先発医薬品であるベネット®錠 17.5 mg のジェネリック医薬品として開発されたりセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」を用いて、日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験をガイドラインに従って実施した。

本治験において、有害事象の発現は認められなかったことから、本治験条件下における治験薬の安

表9 分散分析表

表9① C_{max} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.672930	0.672930	5.1756	0.0272*
	被験者/群	50	6.500958	0.130019	3.5355	0.0000*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.009470	0.009470	0.2575	0.6141
	時 期	1	0.000350	0.000350	0.0095	0.9226
	残 差	50	1.838781	0.036776	---	---

表9② AUC_{0-8} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.492955	0.492955	4.7206	0.0346*
	被験者/群	50	5.221294	0.104426	4.0814	0.0000*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.002259	0.002259	0.0883	0.7676
	時 期	1	0.002237	0.002237	0.0874	0.7687
	残 差	50	1.279304	0.025586	---	---

表9③ $AUC_{0-\infty}$ の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.462725	0.462725	4.3038	0.0434*
	被験者/群	48	5.160701	0.107515	4.5702	0.0000*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.003282	0.003282	0.1395	0.7104
	時 期	1	0.009508	0.009508	0.4042	0.5280
	残 差	48	1.129214	0.023525	---	---

表9④ MRT_{0-8} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.000583	0.000583	0.1307	0.7192
	被験者/群	50	0.222859	0.004457	2.0878	0.0052*
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.001216	0.001216	0.5697	0.4539
	時 期	1	0.001179	0.001179	0.5524	0.4608
	残 差	50	0.106743	0.002135	---	---

表9⑤ k_{el} の分散分析表 (常用対数変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	0.001631	0.001631	0.2993	0.5869
	被験者/群	48	0.261599	0.005450	1.1046	0.3659
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.000323	0.000323	0.0655	0.7991
	時 期	1	0.003559	0.003559	0.7214	0.3999
	残 差	48	0.236837	0.004934	---	---

表9⑥ t_{max} の分散分析表 (無変換)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値
被験者間 変 動	群又は持込効果	1	1.163462	1.163462	2.0971	0.1538
	被験者/群	50	27.740385	0.554808	1.2805	0.1925
被験者内 変 動	薬 剤	1	0.471154	0.471154	1.0874	0.3021
	時 期	1	0.615385	0.615385	1.4203	0.2390
	残 差	50	21.663462	0.433269	---	---

* : $p < 0.05$

全性に問題ないと判断された。

統計解析の結果、治験薬の C_{max} 及び AUC_{0-8} の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあることから、治験薬は生物学的に同等であり、製剤間の有効性及び安全性に差はないと判断された。

以上の結果からリセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「杏林」及び同一製剤であるリセドロン酸 Na 錠 17.5 mg 「YD」は、ベネット®錠 17.5 mg と生物学的に同等と判定され、臨床において同等の治療効果を期待できる製剤であると結論された。

参 考 文 献

- 1) ベネット®錠 2.5 mg・ベネット®錠 17.5 mg・ベネット®錠 75 mg 医薬品インタビューフォーム、武田薬品工業株式会社、2012年12月(第10版)
- 2) 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(薬食審査発第1124004号平成18年11月24日)
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(厚生労働省令第24号平成20年2月29日)
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の運用について(薬食審査発第1001001号平成20年10月1日)