ピタバスタチンカルシウム OD 錠 2 mg「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験

神谷　有久理[1)]
山城　拓郎[2)]
村上　星衣子[2)]
伊藤　誠[2)]

Bioequivalence study of
PITAVASTATIN CALCIUM OD TABLETS 2 mg「NICHIIKO」
on healthy adults

Uguri KAMIYA（*Kitashinyokohama internal medicine Clinic*）et al.

は じ め に

ピタバスタチンカルシウムは，肝でのコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害し，血漿総コレステロールおよびトリグリセリドを低下させる。さらに，CYP3A4 などのチトクローム P450 が関与する代謝をほとんど受けない HMG-CoA 還元酵素阻害剤として，臨床で使用されている。

日医工㈱が口腔内崩壊錠として開発したピタバスタチンカルシウム OD 錠 2 mg「日医工」（ピタバスタチンカルシウムとして 2.0 mg を含有）（以下，「試験製剤」と略す）は，先発医薬品であるリバロ OD 錠 2 mg（ピタバスタチンカルシウムとして 2.0 mg を含有）（以下，「標準製剤」と略す）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，ピタバスタチンカルシウム OD 錠 2 mg「日医工」とリバロ OD 錠 2 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，健康な成人男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。本治験は，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。なお，本製剤は口腔内崩壊錠のため，「医薬品承認申請ガイドブック 2000」[2)] に則り，水なし投与試験と水あり投与試験を実施した。

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：ピタバスタチン，口腔内崩壊錠，健康成人男性，生物学的同等性試験

表 1 治 験 薬

製　　剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	ピタバスタチンカルシウム OD 錠 2 mg「日医工」	リバロ OD 錠 2 mg
ロット番号	PIT2OD-2	DD4K
製　　造	日医工株式会社	興和株式会社
成分・含量	1 錠中ピタバスタチンカルシウムとして 2.0 mg を含有	

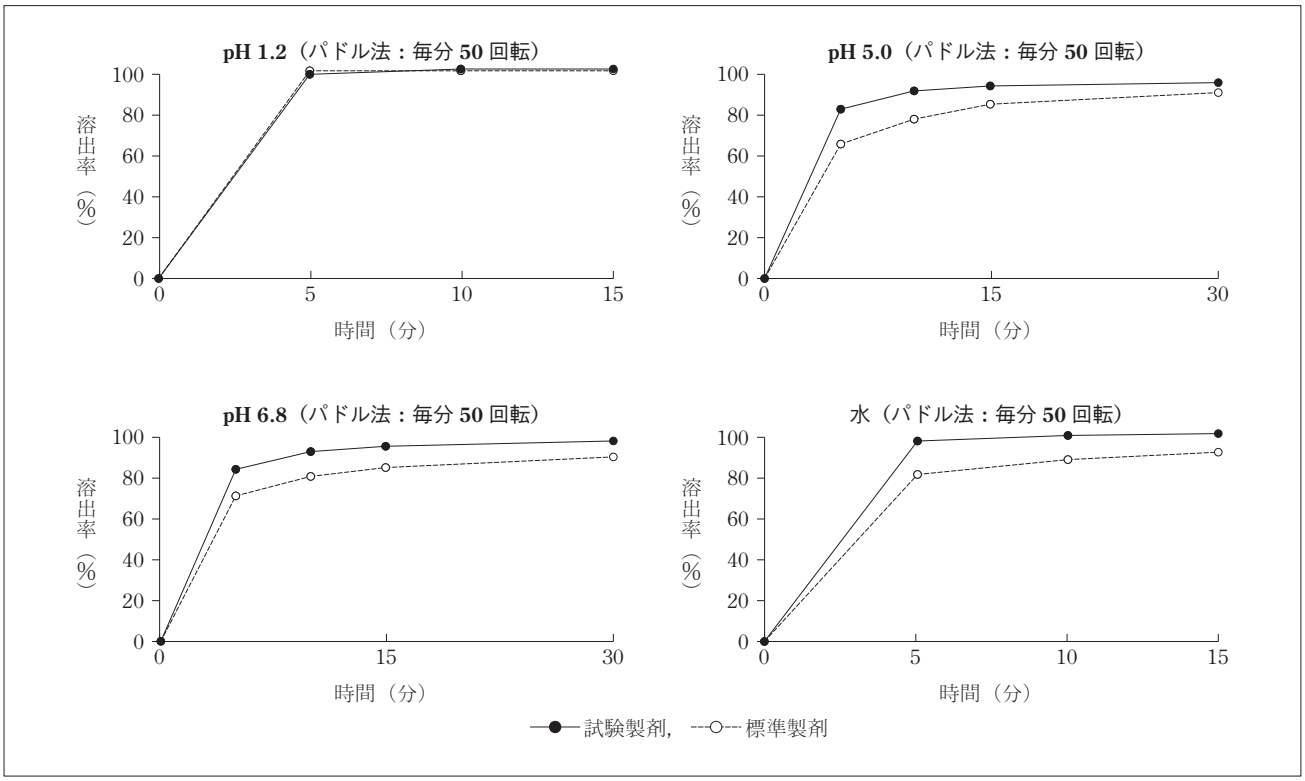

図 1 溶出試験結果

I．試 験 方 法

1. 治 験 薬

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，すべての試験条件において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」[3] に従い加速条件下（40℃，相対湿度 75%）における 6 ヵ月の安定性試験を実施したところ，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格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

水なし投与試験および水あり投与試験の各治験に参加した被験者数はそれぞれ 20 名および 28 名であり，それぞれの被験者の年齢は，20 ～ 36（平均 ± 標準偏差：23.6 ± 5.3）歳，および 20 ～ 36（27.3 ± 4.6）歳で，体重は 53.5 ～ 78.2（64.0 ± 5.5）kg，および 51.6 ～ 80.4（62.5 ± 7.4）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，5 日間以上の休薬期間をおいて試験製剤ならびに標準製剤を投与

表 2　治験デザイン

被験者群	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
C 群（N61-C01 ～ N61-C10） E 群（N61-E01 ～ N61-E14）	試験製剤投与	5 日間以上	標準製剤投与
D 群（N61-D11 ～ N61-D20） F 群（N61-F15 ～ N61-F28）	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	体温 脈拍 血圧 心電図	診察	臨床検査（採血・採尿）	食事
前日	入所							
							○	○*
1 日目			○	常時観察	○	○		
	0	○						
	0.25		○					
	0.5		○					
	0.75		○					
	1		○					
	1.5		○					
	2.5		○					
	4		○					○*
	7		○					
	10.5							○
	12		○					
2 日目	24		○		○	○	○	
	退所							

*：測定用採血や生理学的検査，臨床検査，診察終了後に食事を摂る

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，12 誘導心電図
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，ChE，γ-GTP，CK，T-Cho，TG，BUN，Crea，Na，K，Cl，P，ミオグロビン
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
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

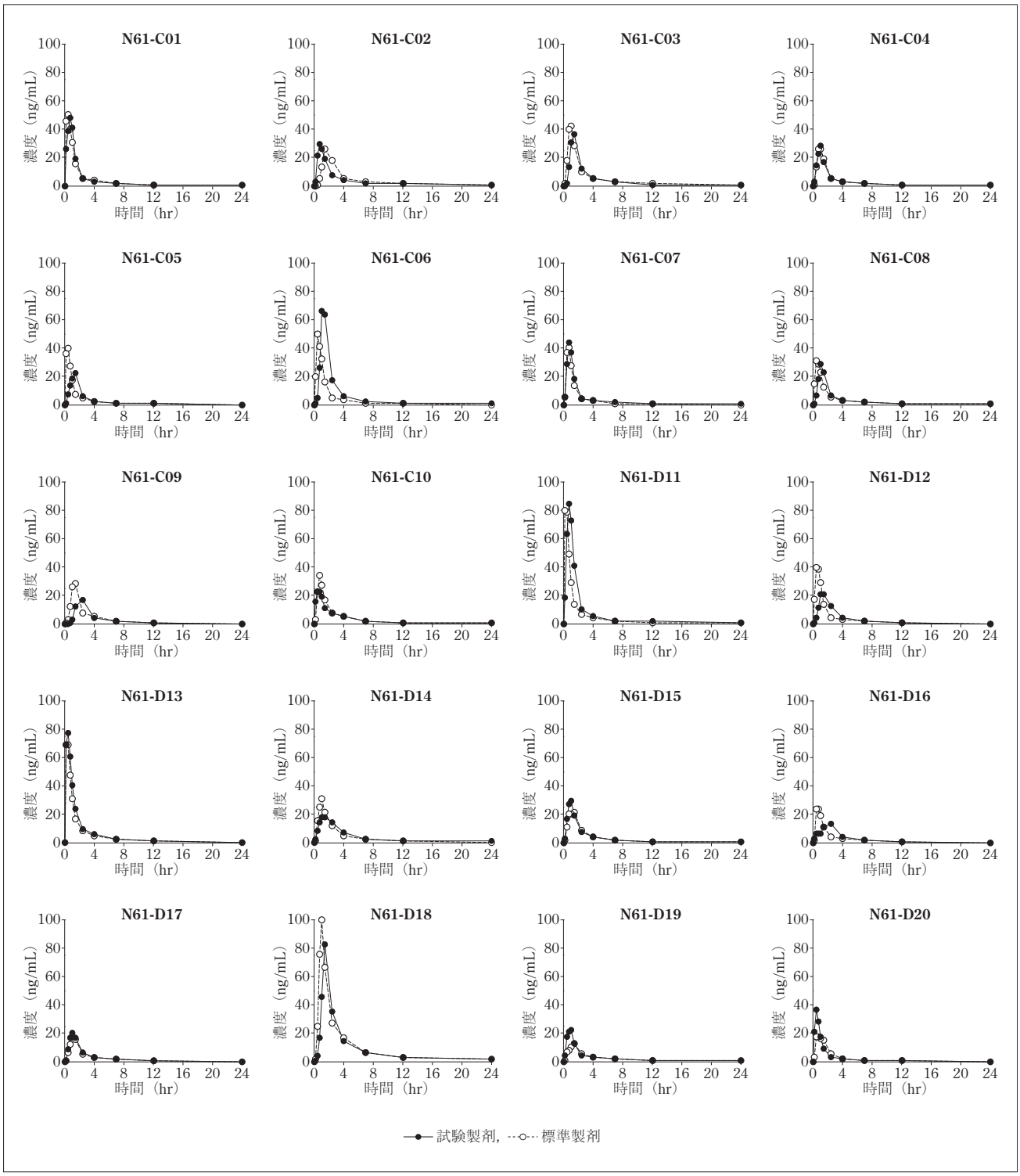

図 2 個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移〈水なし投与〉

する，2 剤 2 期クロスオーバー法により実施した（表 2）。投与は 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 錠を口腔内で治験薬を崩壊させ，唾液とともに服用する水なし投与試験と，水 150 mL とともに服用する水あり投与試験を実施した。

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。

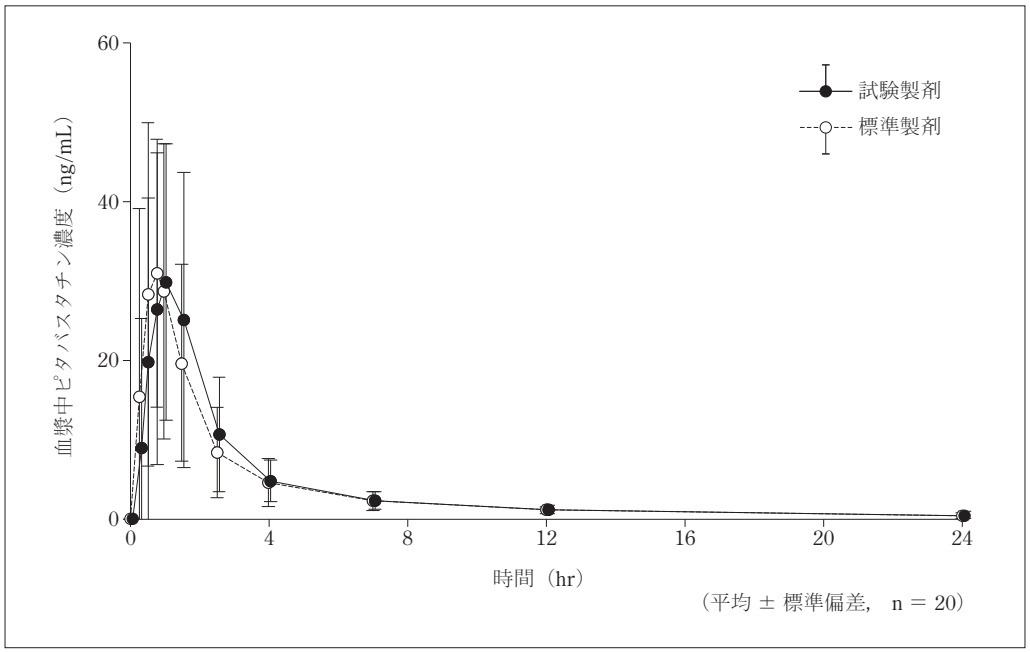

図 3　平均血漿中ピタバスタチン濃度推移〈水なし投与〉

表 5　薬物動態パラメータ〈水なし投与〉

パラメータ		試験製剤	標準製剤
C_{max}	(ng/mL)	37.63 ± 22.72	39.45 ± 22.17
AUC_t	(ng•hr/mL)	90.28 ± 43.67	86.41 ± 42.46
AUC_∞	(ng•hr/mL)	97.48 ± 48.97	93.14 ± 46.37
t_{max}	(hr)	1.10 ± 0.56	0.85 ± 0.39
$t_{1/2}$	(hr)	7.97 ± 3.07	8.03 ± 3.26
MRT	(hr)	4.23 ± 0.67	4.12 ± 0.81

（平均 ± 標準偏差，n = 20）

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，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

治験薬投与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 1 週間後までの間，被験者による治験責任（分担）医師への報告により確認した。

3）生理学的検査

治験薬投与前および投与 24 時間後に体温，脈拍，血圧の測定および 12 誘導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

治験薬投与前および投与 24 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。

6. 血漿中濃度の測定

1）測定対象および測定方法

ピタバスタチンを測定対象とし，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は 0.5 ng/mL であり，定量下限未満を N.D. とした。

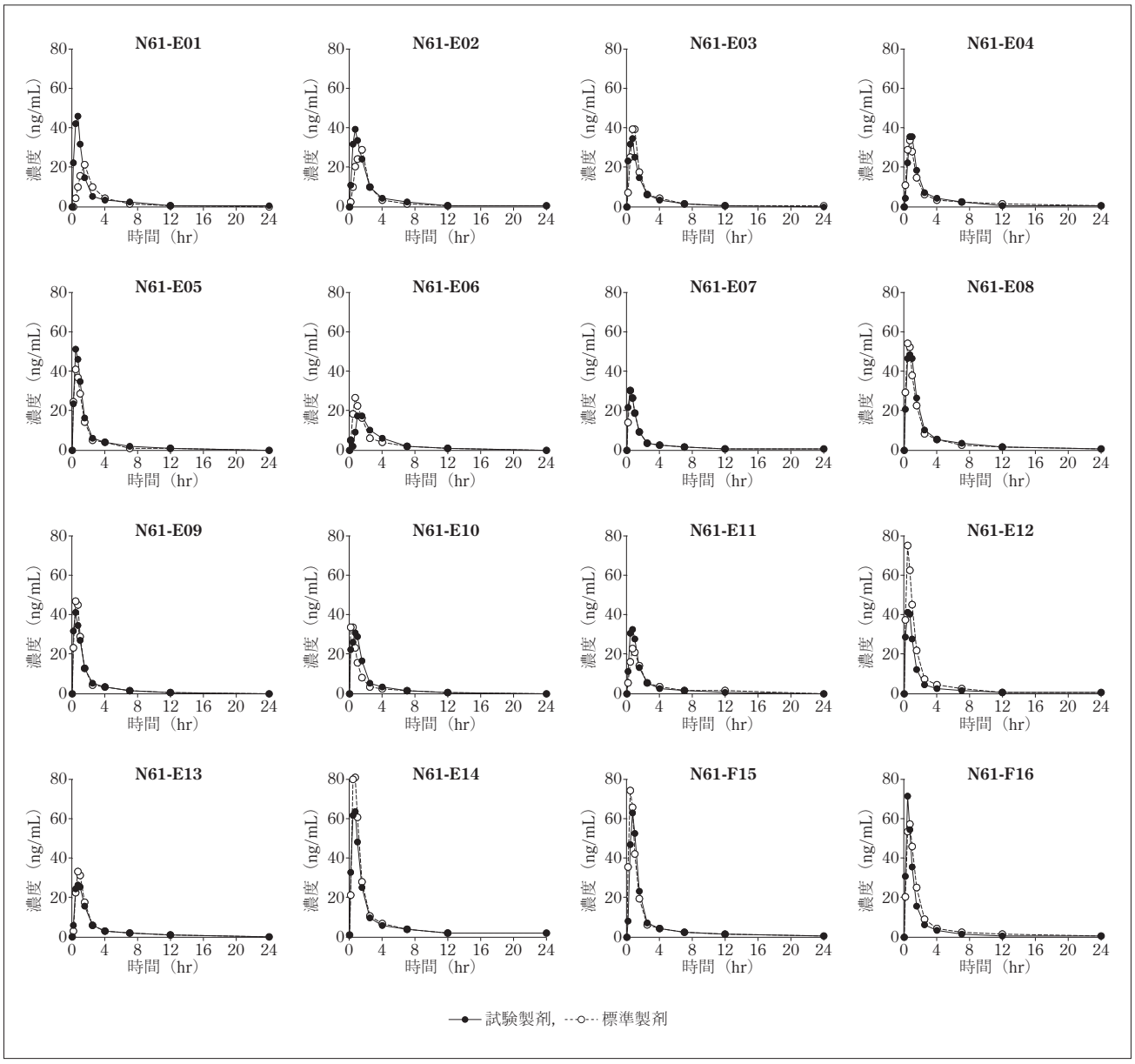

図 4 個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移〈水あり投与〉(1)

2）採血時間および採血方法

治験薬投与前，投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2.5，4，7，12 および 24 時間後（計 11 時点）とし，EDTA・2Na 入り真空採血管を用い，前腕静脈より採血した。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。なお，採血後の血液および血漿検体の保存については遮光とし，血漿分取時は，可能な限り暗所にて行った。

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㈱）および BESTS（㈱ 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) ～ 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

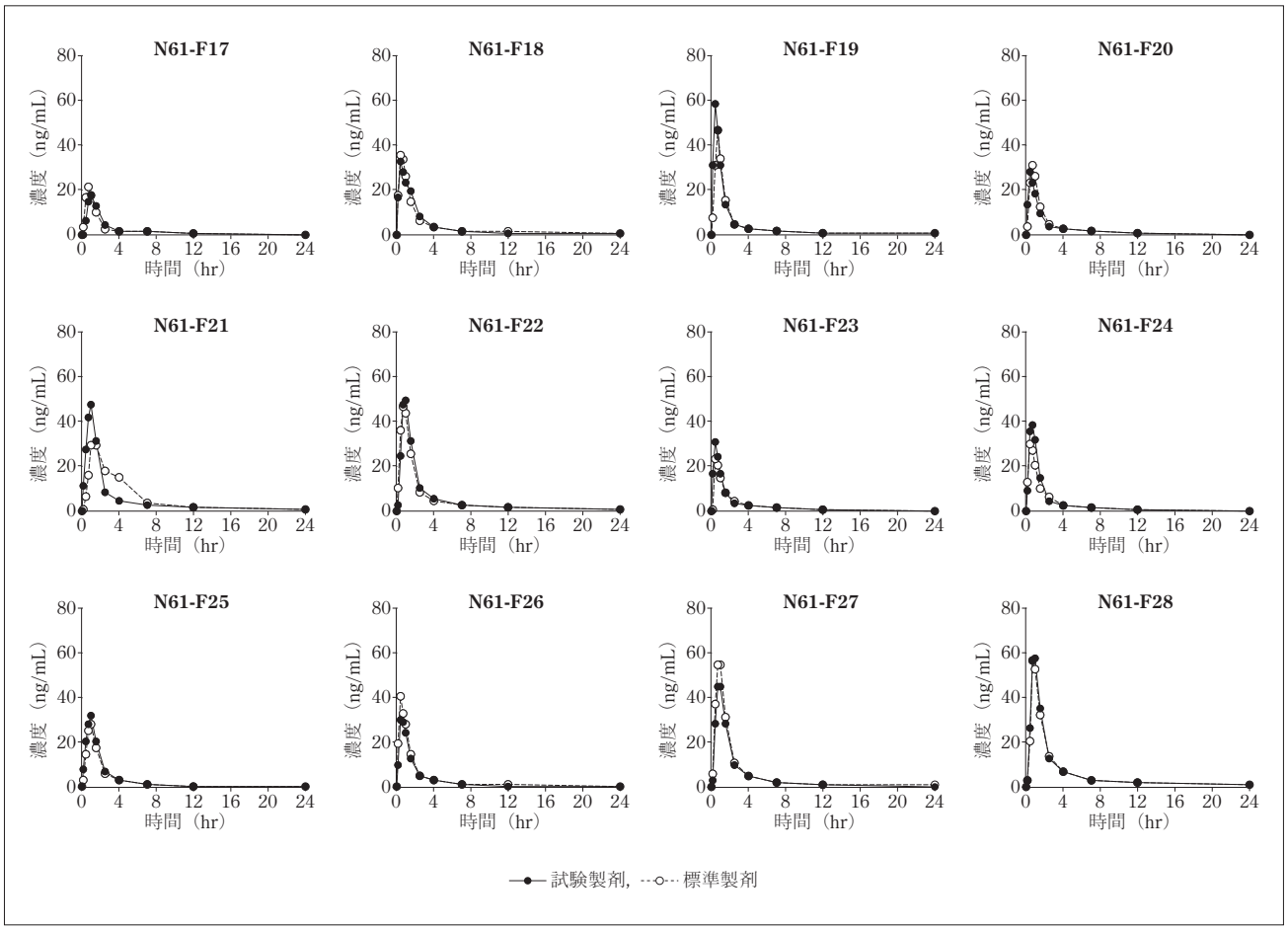

図 4　個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移〈水あり投与〉(2)

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 α ＝0.05）が同等性を支持するものであるかを検討した。

Ⅱ．試験結果および考察

1．血漿中濃度推移

1）水なし投与試験

治験に組み入れた 20 例すべてを解析に用いた。個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移を図 2 に，平均血漿中ピタバスタチン濃度推移を図 3 に，薬物動態パラメータを表 5 に示した。

試験製剤の血漿中ピタバスタチン濃度は，投与 1.10 ± 0.56 時間後に C_{max} 37.63 ± 22.72 ng/mL に達した。標準製剤においては，投与 0.85 ± 0.39 時間後に C_{max} 39.45 ± 22.17 ng/mL に達した。また，AUC_t は試験製剤が 90.28 ± 43.67 ng･hr/mL，標準製剤が 86.41 ± 42.46 ng･hr/mL となり，AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ 93.6 ± 5.0％および 93.5 ± 5.6％を示した。

2）水あり投与試験

治験に組み入れた 28 例すべてを解析に用いた。

個々の被験者の血漿中ピタバスタチン濃度推移を図 4 に，平均血漿中ピタバスタチン濃度推移を図 5 に，薬物動態パラメータを表 6 に示した。

試験製剤の血漿中ピタバスタチン濃度は，投与 0.74 ± 0.24 時間後に C_{max} 40.84 ± 13.68 ng/mL に達した。標準製剤においては，投与 0.73 ± 0.27 時間後に C_{max} 40.96 ± 16.64 ng/mL に達した。また，AUC_t は試験製剤が 84.73 ± 24.97 ng･hr/mL，標準製剤が 85.48 ± 28.94 ng･hr/mL となり，AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ 94.8 ± 5.1％および 94.3 ± 4.9％を示した。

2．生物学的同等性の評価

解析結果を表 7 に示した。

水なしおよび水あり投与のいずれの試験においても，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)～log(1.25) の範囲内であり，生物学的同等性の基準

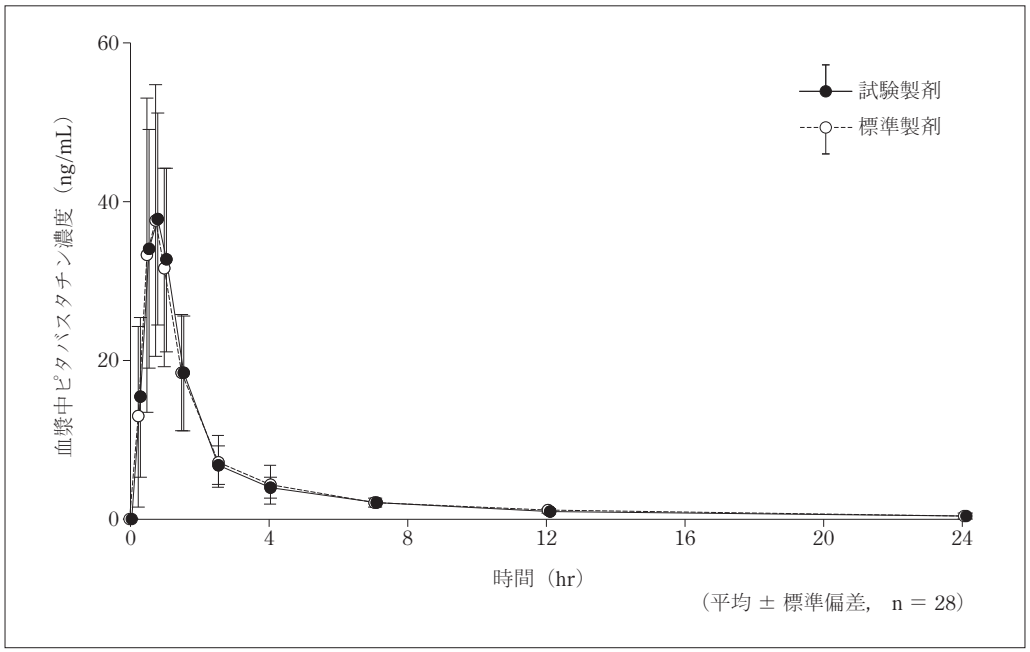

図 5 平均血漿中ピタバスタチン濃度推移〈水あり投与〉

表 6 薬物動態パラメータ〈水あり投与〉

パラメータ		試験製剤	標準製剤
C_{max}	（ng/mL）	40.84 ± 13.68	40.96 ± 16.64
AUC_t	（ng・hr/mL）	84.73 ± 24.97	85.48 ± 28.94
AUC_∞	（ng・hr/mL）	90.54 ± 30.67	91.74 ± 33.78
t_{max}	（hr）	0.74 ± 0.24	0.73 ± 0.27
$t_{1/2}$	（hr）	7.25 ± 3.09	7.77 ± 3.14
MRT	（hr）	3.74 ± 0.56	3.88 ± 0.57

（平均 ± 標準偏差，n ＝ 28）

表 7 対数変換値の平均値の差と平均値の差の 90％信頼区間

投与条件	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
水なし投与	C_{max}	log（0.9349）	log（0.8033）～ log（1.0881）
	AUC_t	log（1.0349）	log（0.9654）～ log（1.1094）
水あり投与	C_{max}	log（1.0131）	log（0.9221）～ log（1.1130）
	AUC_t	log（1.0038）	log（0.9526）～ log（1.0578）

を満たしていた。また，分散分析においても薬剤間に有意水準 α ＝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

1）水なし投与試験

治験薬投与された 20 例すべてに有害事象は認められなかった。

2）水あり投与試験

治験薬投与された 28 例すべてに有害事象は認められなかった。

結　　論

ピタバスタチンカルシウム OD 錠 2 mg「日医工」とリバロ OD 錠 2 mg との生物学的同等性を検証した。その結果，水なしおよび水あり投与のいずれの試験においても，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㈱製ピタバスタチンカルシウム OD 錠 2 mg「日医工」と興和㈱製リバロ OD 錠 2 mg は生物学的に同等であると判断された。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）㈶日本薬剤師研修センター 編：医薬品承認申請ガイドブック 2000，薬事日報社，2000.
3）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）