



ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」、 ロスバスタチン錠 5 mg 「サワイ」 および ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

中西洋一^{1)*} / 田中孝典^{2)*} / 平栗貢一³⁾ / 木曾達也³⁾ / 大西明弘^{4)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のロスバスタチン錠「サワイ」、ロスバスタチン OD 錠「サワイ」と先発医薬品である Crestor[®]錠の各含量 (2.5 mg, 5 mg) 製剤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 24 時間までの血漿中ロスバスタチン濃度より、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの試験においても両製剤の AUC_t と Cmax 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。なお、本試験において被験者 1 例に 1 件の有害事象が認められたが、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。

したがって、ロスバスタチン錠「サワイ」の各含量製剤およびロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」は、Crestor[®]錠の各含量製剤と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード : ロスバスタチン, 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

ロスバスタチンは、HMG-CoA 還元酵素阻害薬である。メバロン酸類似の構造部分を通じて HMG-CoA 還元酵素を競合的に阻害することにより LDL 値を低下させる。わが国では、ロスバスタチンを有効成分とする製剤として Crestor[®]錠 (アストラゼネカ株式会社) 等が発売されている。

ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」およびロス

バスタチン錠 5 mg 「サワイ」は、1 錠中にロスバスタチン 2.5 mg および 5 mg を含有する製剤であり、先発医薬品である Crestor[®]錠 2.5 mg および Crestor[®]錠 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として沢井製薬株式会社で開発された。

ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」は、先発医薬品である Crestor[®]錠 5 mg と有効成分および効能・効果が同一で、用法・用量が既承認の範

1) 九州大学先端医療イノベーションセンター

2) 医療法人相生会 にしくまもと病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科 / 慈恵第三病院 中央検査部

* : 試験責任医師 ** : 医学専門家

表1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成	
2.5 mg 錠 投与試験	ロスバスタチン錠 2.5 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、ロスバスタチン 2.5 mg を含有	
	クレストール [®] 錠 2.5 mg	アストラゼネカ株式会社			
5 mg 錠 投与試験	ロスバスタチン錠 5 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、ロスバスタチン 5 mg を含有	
	クレストール [®] 錠 5 mg	アストラゼネカ株式会社			
5 mg OD 錠	水あり 試験	ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1錠中、ロスバスタチン 5 mg を含有
		クレストール [®] 錠 5 mg	アストラゼネカ株式会社		
	水なし 試験	ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1錠中、ロスバスタチン 5 mg を含有
		クレストール [®] 錠 5 mg	アストラゼネカ株式会社	フィルムコーティング錠	

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休薬期間	第II期	
2.5 mg 錠 投与試験	12	クレストール [®] 錠 2.5 mg	7日間	ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」	
	12	ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」		クレストール [®] 錠 2.5 mg	
5 mg 錠 投与試験	6	クレストール [®] 錠 5 mg	7日間	ロスバスタチン錠 5 mg 「サワイ」	
	6	ロスバスタチン錠 5 mg 「サワイ」		クレストール [®] 錠 5 mg	
5 mg OD 錠	水あり 試験	12	クレストール [®] 錠 5 mg	7日間	ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」
		12	ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」		クレストール [®] 錠 5 mg
	水なし 試験	12	クレストール [®] 錠 5 mg	7日間	ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」
		12	ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」		クレストール [®] 錠 5 mg

用にあるが、剤形の異なる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。

今回、ロスバスタチン錠「サワイ」とクレストール[®]錠と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」¹⁾に従って生物学的同等性試験を実施した。また、ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」の開発時点においてクレストール[®] OD 錠 5 mg は未発売であったことから、クレストール[®]錠 5 mg を対照として、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従い、生物学的同等性試験を実施した。ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「水で服用する試験」（以下、水あり試験）と「水なしで服用する試験」（以下、水なし試験）を行った。

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、2.5 mg 錠投与試験は2014年3月から同年4月の間に、九州大学先端医療イノベーションセンターにて実施された。5 mg 錠投与試験は2015年8月、5 mg OD 錠水あり試験および水なし試験は2015年1月に、医療法人相生会にしくまもと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

2.5 mg 錠投与試験および5 mg OD 錠水あり試験、水なし試験では、20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。5 mg 錠投与試験では、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

表 3-1 治験スケジュール表 (2.5 mg 錠投与試験)

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	食事	入浴
同 意 取 得												
事前検診	—	—				○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	15:00	入 院										
	19:00	—									○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○			
	9:00		○									
	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	10									○	
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○		
	10:00	退 院										

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、被験者を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、治験薬1錠を投与した。2.5 mg 錠投与試験、5 mg 錠投与試験および5 mg OD 錠水あり試験では、両製剤1錠を水150 mLとともに服用させた。5 mg OD 錠水なし試験では、ロスバスタチンOD錠5 mg「サワイ」を水なしで唾液とともに、クレストー

ル[®]錠5 mgを水150 mLとともに服用させた。なお、2.5 mg 錠投与試験、5 mg 錠投与試験では治験薬投与前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。5 mg OD 錠水あり試験および水なし試験では治験薬投与前1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。

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。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までは、被験者を実施医療機関に入院させて管理した。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3-1, 3-2)に従い、各

表3-2 治験スケジュール表 (5 mg 錠投与試験, 5 mg OD 錠水あり試験, 水なし試験)

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	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	—	—				○	○	○	○	○	
入所日 (入所1日目)	16:00	入 所									
	19:00	—									○
投与日 (入所2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	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	10									○
	21:00	12		○							
退所日 (入所3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	
	—	退 所									

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, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン, ビリルビン, ウロビリノーゲン
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, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

*: 事前検診のみで実施した

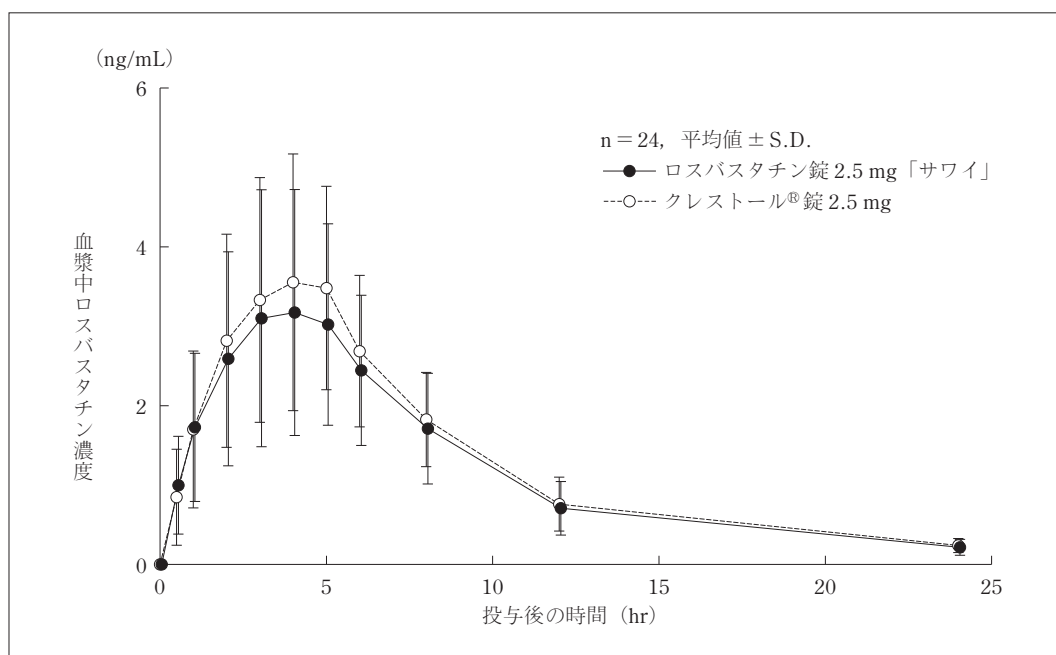


図1 2.5 mg 錠投与時の血漿中ロスバスタチン濃度 (n = 24, 平均値 ± S.D.)

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

治験薬投与前, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 時間 (合計 11 時点) の血漿中ロスバスタチン濃度を LC/MS 法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後 24 時間までの血漿中濃度-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 , 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 (現・株式会社 CAC クロア)] 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」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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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。

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。

II. 結 果

1. ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

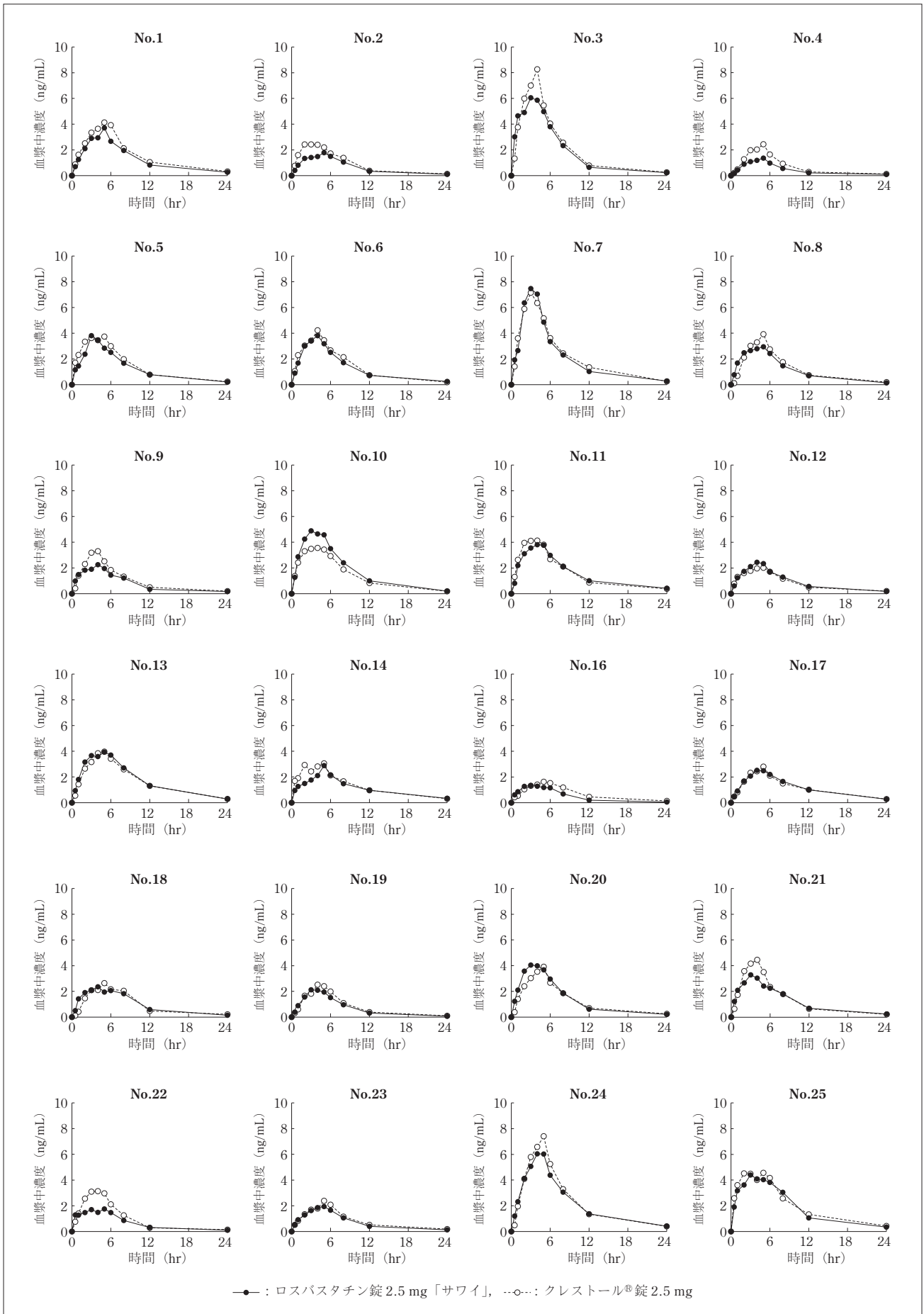
治験を終了した 24 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 36 歳 (平均 27.3 歳), 体重は 50.0 ~ 77.2 kg (平均 62.5 kg), BMI は 19.3 ~ 24.3 (平均 21.8) であった。

2) 血漿中薬物濃度

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および分散分析結果を表5-1に示した。血漿中ロスバスタチン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、 AUC_{∞} および t_{max} で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ロスバスタチン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は,



—●—: ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」, --○--: クレストール[®]錠 2.5 mg

図2 2.5 mg 錠投与時の各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度

表 5-1 2.5 mg 錠投与時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 _∞ (%)
ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」	29.4143 ± 12.3506	31.1032 ± 12.9628	3.3725 ± 1.5763	3.96 ± 0.86	0.134 ± 0.020	5.28 ± 0.84	7.00 ± 0.62	94.5 ± 2.2
クレストール [®] 錠 2.5 mg	31.8843 ± 11.7381	33.7679 ± 12.3071	3.8251 ± 1.6753	4.50 ± 0.66	0.133 ± 0.018	5.33 ± 0.76	7.06 ± 0.58	94.4 ± 1.9
分散分析結果*	—	p = 0.0021	—	p = 0.0107	p = 0.7304	—	p = 0.5361	—

* : p < 0.05 で有意差あり

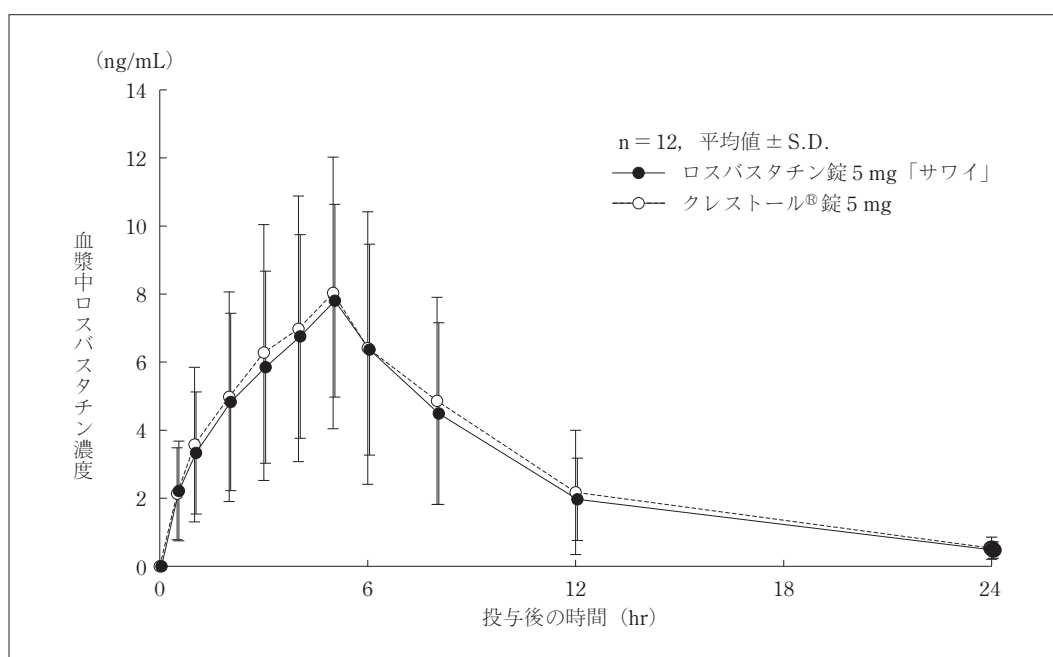


図 3 5 mg 錠投与時の血漿中ロスバスタチン濃度

log(0.85)~log(0.95) および log(0.80)~log(0.93) 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, ロスバスタチン錠 2.5 mg 「サワイ」とクレストール[®]錠 2.5 mg は, 生物学的に同等であると判定された (表 6)。

4) 安全性

本治験において, 被験者 1 例に 1 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 7)。

2. ロスバスタチン錠 5 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

治験を終了した 12 例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 24 歳 (平均 20.6 歳), 体重は 55.2 ~ 75.0 kg (平均 61.6

kg), BMI は 18.5 ~ 24.5 (平均 21.2) であった。

2) 血漿中薬物濃度

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 5-2 に示した。血漿中ロスバスタチン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

血漿中ロスバスタチン濃度より求めた AUC_t および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は, log(0.89)~log(1.11) および log(0.87)~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, ロスバスタチン錠 5 mg 「サ

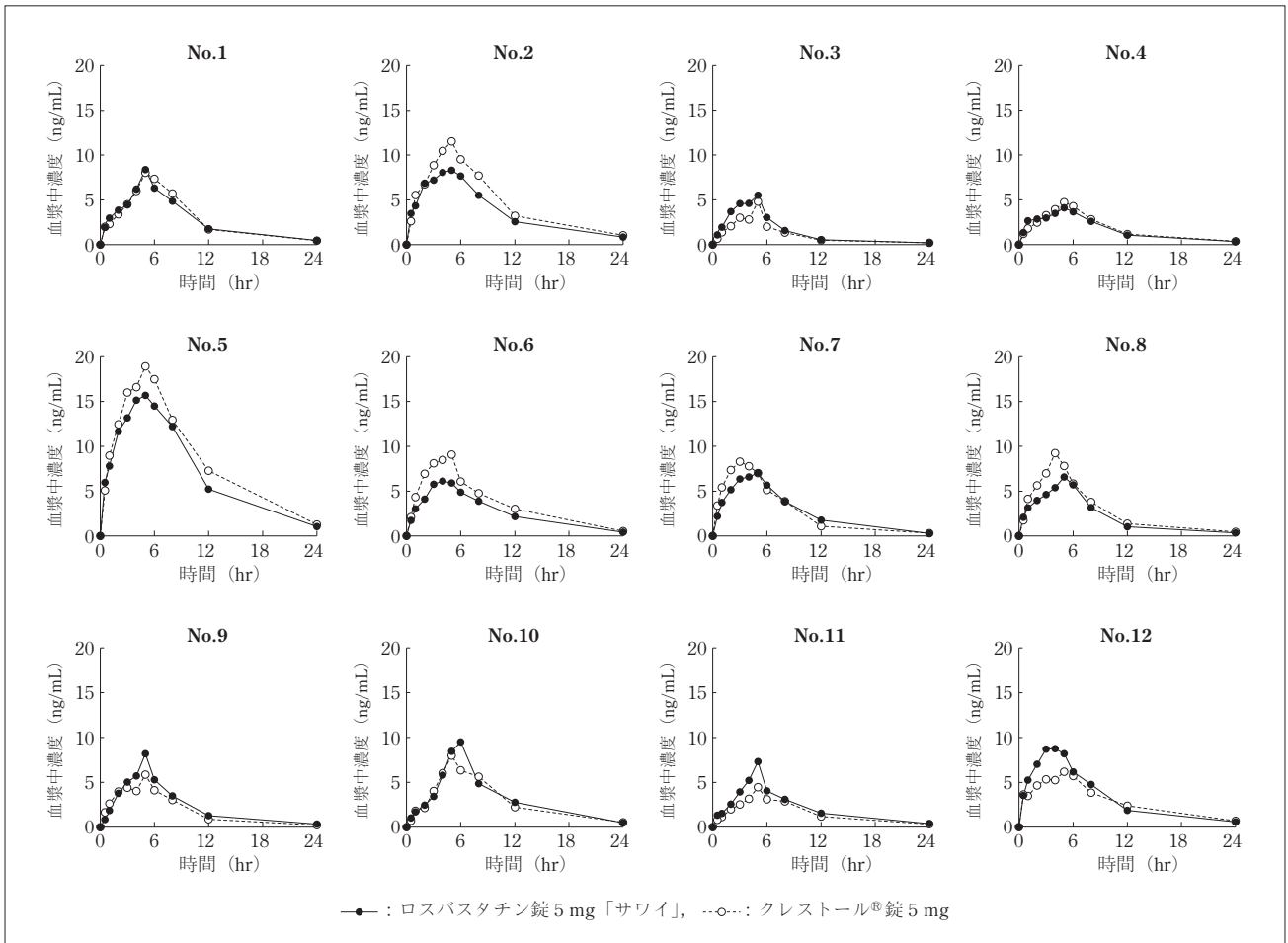


図4 5 mg 錠投与時の各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度

表5-2 5 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ (n = 12, 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 _∞ (%)
ロスバスタチン錠 5 mg 「サワイ」	70.4671 ± 35.3266	73.8993 ± 36.8256	7.9566 ± 2.8668	4.92 ± 0.51	0.140 ± 0.013	4.98 ± 0.49	7.28 ± 0.55	95.3 ± 1.2
クレストール®錠 5 mg	74.7857 ± 46.9479	78.6843 ± 49.0733	8.2583 ± 3.9893	4.75 ± 0.62	0.141 ± 0.019	4.99 ± 0.68	7.36 ± 0.69	95.0 ± 1.7
分散分析結果*	—	p = 0.8910	—	p = 0.4848	p = 0.9592	—	p = 0.6724	—

* : p < 0.05 で有意差あり

ワイ」とクレストール®錠 5 mg は、生物学的に同等であると判定された (表6)。

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

3. ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」

3. 1. 水あり試験

1) 対象被験者

治験を終了した 24 例を薬物動態および安全性の

評価対象とした。被験者の年齢は 20 ~ 39 歳 (平均 23.6 歳), 体重は 50.0 ~ 79.8 kg (平均 62.5 kg), BMI は 18.5 ~ 24.3 (平均 21.2) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図5, 各被験者の血漿中濃度推移を図6, 薬物動態パラメータの分散分析結果を表5-3 に示した。血漿中ロスバスタチン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、AUC_∞で製剤間に

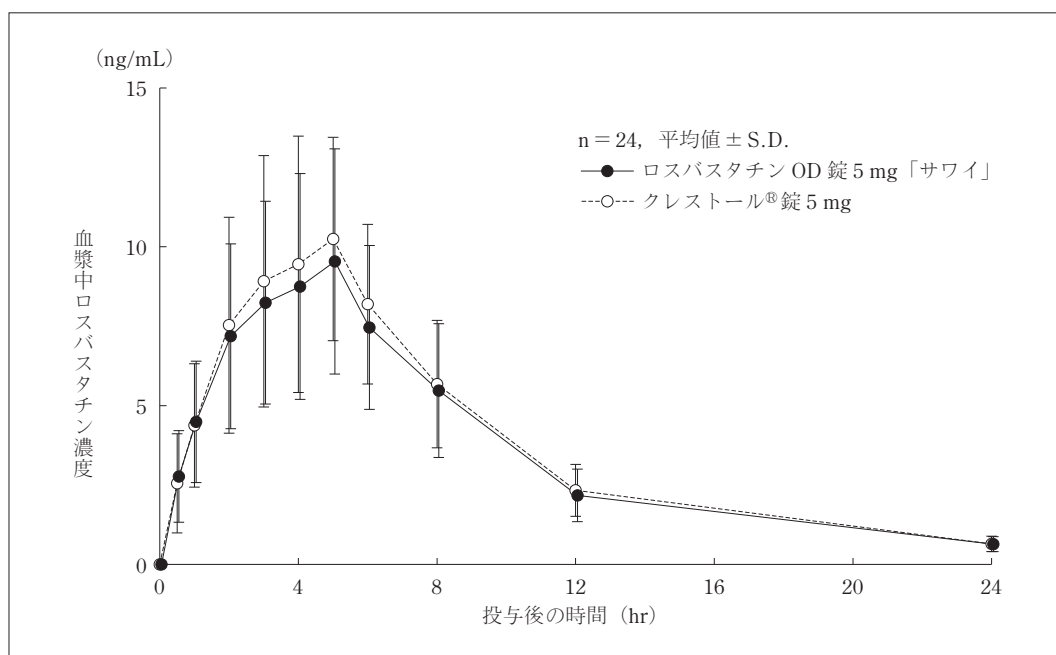


図5 5 mg OD 錠水あり試験の血漿中ロスバスタチン濃度

有意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ロスバスタチン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.89) \sim \log(0.98)$ および $\log(0.84) \sim \log(0.98)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」とクレストール[®]錠 5 mg は、生物学的に同等であると判定された (表6)。

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

3. 2. 水なし試験

1) 対象被験者

治験を終了した24例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～30歳 (平均22.4歳)、体重は53.6～78.9 kg (平均64.0 kg)、BMIは18.5～24.7 (平均21.4) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図7、各被験者の血漿中濃度推移を図8、薬物動態パラメータの分散分析結果を表5-4に示した。血漿中ロスバスタチン濃度は製剤間で類似した推移を示したが、 t_{max} で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ロスバスタチン濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.00) \sim \log(1.13)$ および $\log(0.97) \sim \log(1.11)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」とクレストール[®]錠 5 mg は、生物学的に同等であると判定された (表6)。

4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

考 察

今回、ジェネリック医薬品のロスバスタチン錠「サワイ」の各含量製剤およびロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるクレストール[®]錠の各含量製剤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。またロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから、水あり試験と水なし試験を行い、血漿中ロスバスタチン濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果、いずれの含量および投与条件下においても、両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の

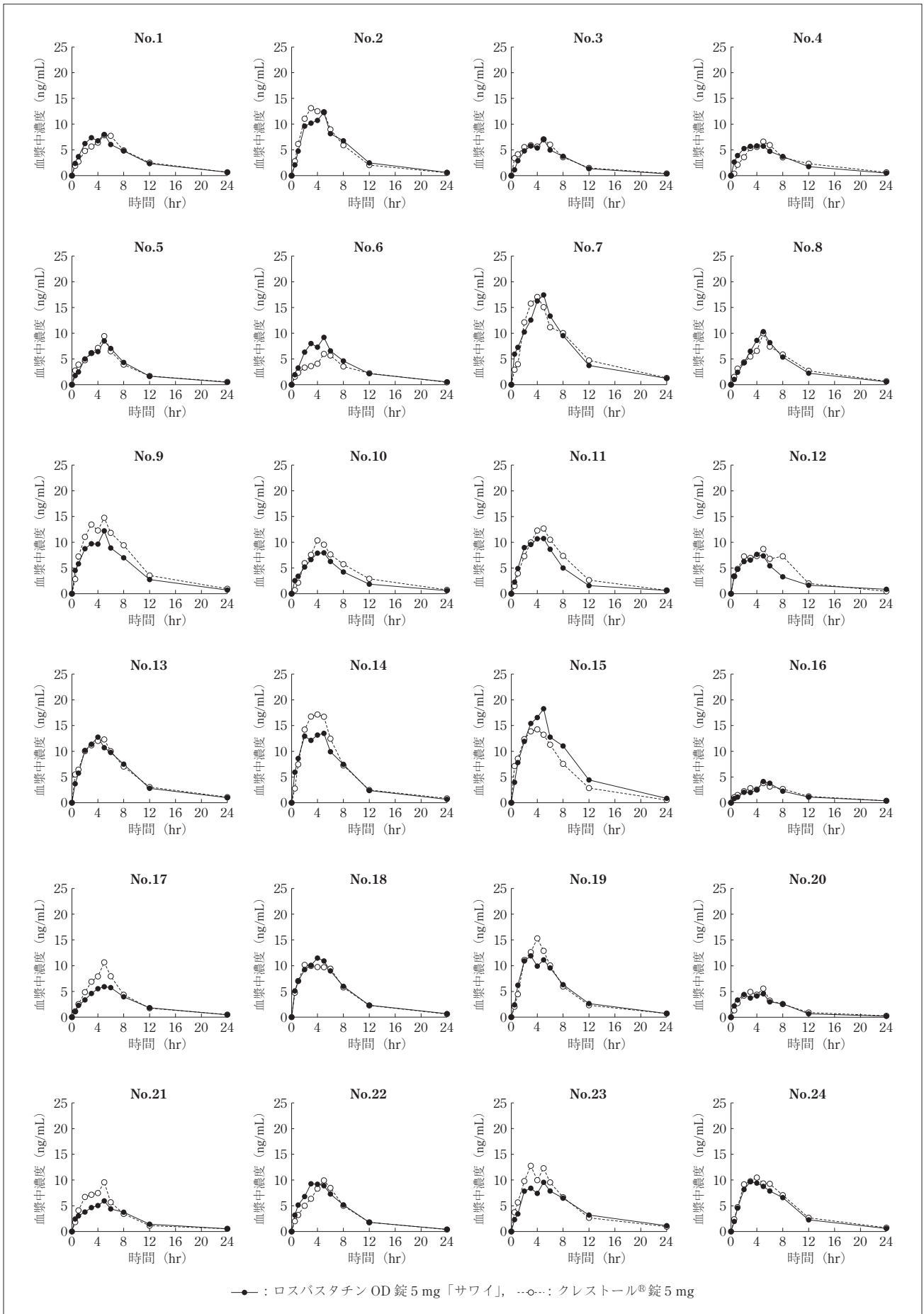


図6 5 mg OD錠水あり試験の各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度

表 5-3 5 mg OD 錠水あり投与時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)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」	87.2963 ± 31.4266	92.2510 ± 32.4807	9.7501 ± 3.6084	4.58 ± 0.72	0.134 ± 0.019	5.29 ± 1.00	7.19 ± 0.47	94.4 ± 2.5
クレストール [®] 錠 5 mg	92.5541 ± 30.8997	97.3992 ± 32.2346	10.6447 ± 3.5574	4.46 ± 0.83	0.136 ± 0.016	5.16 ± 0.60	7.21 ± 0.58	94.9 ± 1.5
分散分析結果 *	—	p = 0.0344	—	p = 0.5683	p = 0.6383	—	p = 0.9648	—

* : p < 0.05 で有意差あり

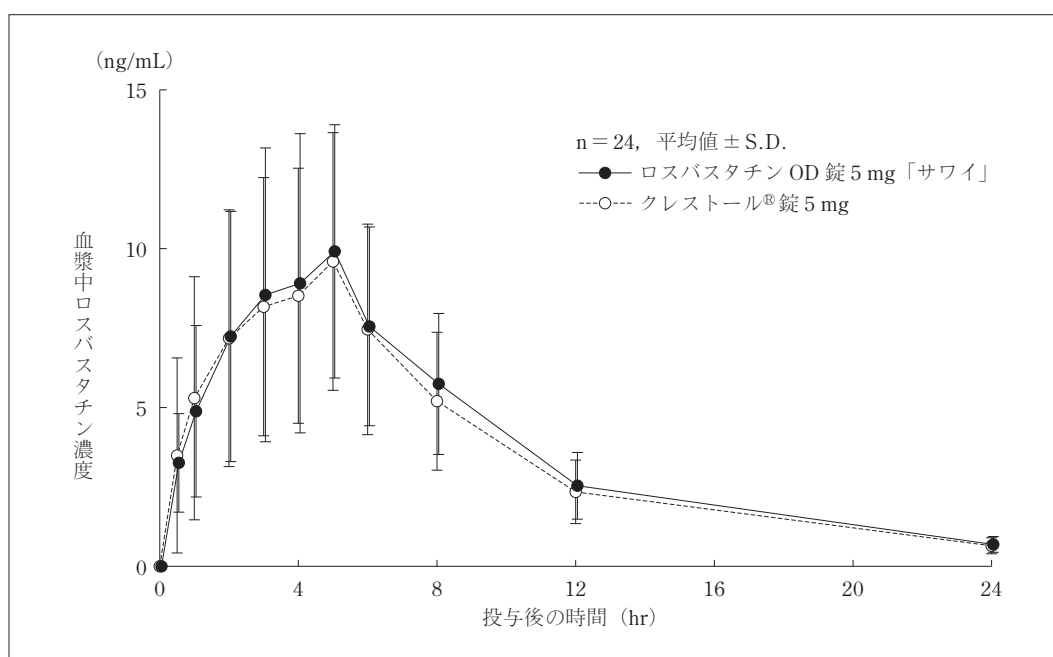


図 7 5 mg OD 錠水なし試験の血漿中ロスバスタチン濃度

範囲内であった。

また、参考パラメータの分散分析を行った結果、2.5 mg 錠投与試験の AUC_∞ および t_{max}、5 mg OD 錠水あり試験の AUC_∞ において製剤間に有意差が認められたが、これは検出力が非常に高かったことによりわずかな差が有意な差として検出されたものであり、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。また、5 mg OD 錠水なし試験の t_{max} で製剤間に有意差が認められたが、両製剤における t_{max} の実数値の差は 27 分であり、本剤は即効性を期待する薬剤ではないため、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他のパラメータでは、製剤間に有意差は認められなかった。したがって、

ロスバスタチン錠「サワイ」の各含量製剤とクレストール[®]錠の各含量製剤は、生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験において被験者 1 例に 1 件の有害事象が認められたが、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。

以上の試験結果より、ロスバスタチン錠「サワイ」の各含量製剤およびロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」とクレストール[®]錠の各含量製剤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する。

なお、ロスバスタチンとして 2.5 mg を含有する製剤であるロスバスタチン OD 錠 2.5 mg 「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性

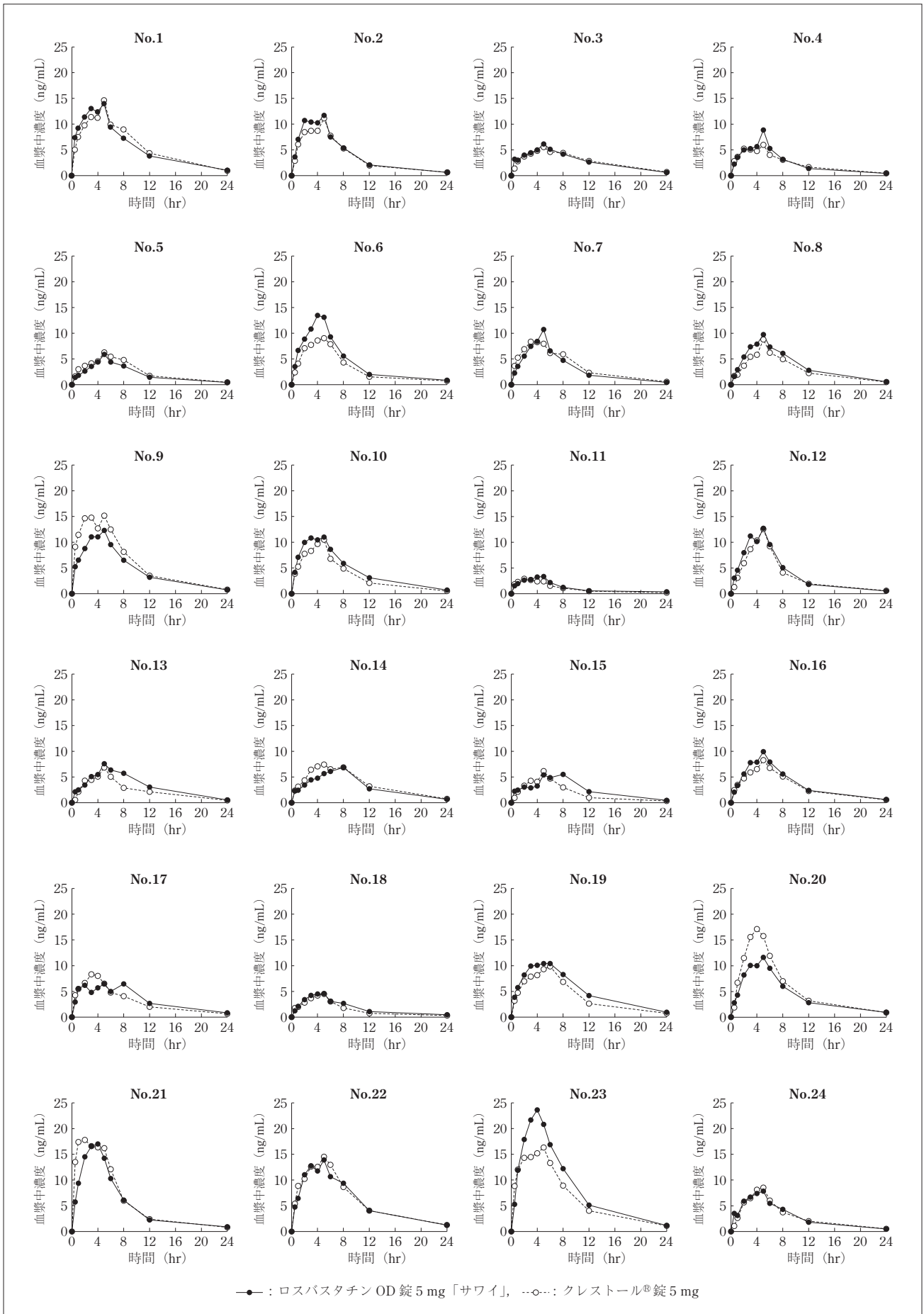


図8 5 mg OD 錠水なし試験の各被験者の血漿中ロスバスタチン濃度

表 5-4 5 mg OD 錠水なし投与時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 _∞ (%)
ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」	92.8669 ± 37.7232	98.1922 ± 39.0547	10.2177 ± 4.4596	5.13 ± 0.95	0.131 ± 0.018	5.45 ± 1.13	7.38 ± 0.60	94.1 ± 2.5
クレストール [®] 錠 5 mg	88.6027 ± 37.7393	93.7263 ± 39.5719	9.8569 ± 4.1846	4.58 ± 1.02	0.128 ± 0.013	5.49 ± 0.56	7.24 ± 0.60	94.4 ± 1.2
分散分析結果 *	—	p = 0.0930	—	p = 0.0468	p = 0.5270	—	p = 0.1020	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表 6 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	Cmax
2.5 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の 90% 信頼区間 *	log(0.85) ~ log(0.95)	log(0.80) ~ log(0.93)
	対数値の平均値の差	log(0.90)	log(0.86)
5 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の 90% 信頼区間 *	log(0.89) ~ log(1.11)	log(0.87) ~ log(1.15)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.00)
5 mg OD 錠	水あり 試験	対数値の平均値の差の 90% 信頼区間 *	log(0.89) ~ log(0.98)
		対数値の平均値の差	log(0.94)
	水なし 試験	対数値の平均値の差の 90% 信頼区間 *	log(1.00) ~ log(1.13)
		対数値の平均値の差	log(1.06)

* : 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 有害事象一覧

試験	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
2.5 mg 錠 投与試験	10	背部痛	軽度	クレストール [®] 錠 2.5 mg	回復	関連なし

試験ガイドラインについて³⁾に定める溶出試験により、ロスバスタチン OD 錠 5 mg 「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

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 日薬食審査第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査第 0229

第 10 号にて一部改正)]

- 2) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン (平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 783 号)
- 3) 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 日薬食審査第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査第 0229 第 10 号にて一部改正)]