



# エルデカルシトールカプセル 0.5 $\mu\text{g}$ 「サワイ」 および エルデカルシトールカプセル 0.75 $\mu\text{g}$ 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

佐々木啓徳<sup>1)</sup> / 小川志麻<sup>1)</sup> / 吉田隆文<sup>2)\*</sup>

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のエルデカルシトールカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  「サワイ」 およびエルデカルシトールカプセル 0.75  $\mu\text{g}$  「サワイ」と、先発医薬品であるエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.5  $\mu\text{g}$  およびエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.75  $\mu\text{g}$  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 168 時間までの血漿中エルデカルシトール濃度より、両製剤の血漿中濃度-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。その結果、いずれの試験においても両製剤の AUC<sub>t</sub> 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」の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は、いずれも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、エルデカルシトールカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  「サワイ」 およびエルデカルシトールカプセル 0.75  $\mu\text{g}$  「サワイ」 は、エディロール<sup>®</sup>カプセル 0.5  $\mu\text{g}$  およびエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.75  $\mu\text{g}$  と治療学的に同等であると考えられた。

**キーワード：**エルデカルシトール、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

エルデカルシトールは活性型ビタミン D<sub>3</sub> の誘導体である。活性型ビタミン D<sub>3</sub> は、副甲状腺ホルモンの合成・分泌の抑制、腸管と腎臓ではそれぞれ Ca<sup>2+</sup> の吸収と再吸収を高め、体内の Ca<sup>2+</sup> バランスを正に保持して骨吸収を抑制する。エルデカルシトールは骨に、より特異的に作用する。

わが国では、エルデカルシトールを有効成分とする製剤としてエディロール<sup>®</sup>カプセル (中外製薬株式会社) が上市されている。

エルデカルシトールカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  「サワイ」

およびエルデカルシトールカプセル 0.75  $\mu\text{g}$  「サワイ」 は、先発医薬品であるエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.5  $\mu\text{g}$  およびエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.75  $\mu\text{g}$  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開発された骨粗鬆症治療剤 (活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤) である。

今回、エルデカルシトールカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  「サワイ」 およびエルデカルシトールカプセル 0.75  $\mu\text{g}$  「サワイ」とエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.5  $\mu\text{g}$  およびエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.75  $\mu\text{g}$  との治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup> に従って生物学的同等性試

1) 沢井製薬株式会社 開発部 2) 医療法人アプライドバイオフィーマテック 久留米臨床薬理クリニック

\*: 治験責任医師

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

	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
0.5 $\mu$ g カプセル	エルデカルシトールカプセル 0.5 $\mu$ g 「サワイ」	沢井製薬株式会社	軟カプセル	1カプセル中, エルデカルシトール 0.5 $\mu$ g を含有
	エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.5 $\mu$ g	中外製薬株式会社		
0.75 $\mu$ g カプセル	エルデカルシトールカプセル 0.75 $\mu$ g 「サワイ」	沢井製薬株式会社	軟カプセル	1カプセル中, エルデカルシトール 0.75 $\mu$ g を含有
	エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.75 $\mu$ g	中外製薬株式会社		

表2 治験デザイン

	目標被験者数	第I期	休薬期間	第II期
0.5 $\mu$ g カプセル	15	エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.5 $\mu$ g	14日間 以上	エルデカルシトールカプセル 0.5 $\mu$ g 「サワイ」
	15	エルデカルシトールカプセル 0.5 $\mu$ g 「サワイ」		エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.5 $\mu$ g
0.75 $\mu$ g カプセル	15	エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.75 $\mu$ g	14日間 以上	エルデカルシトールカプセル 0.75 $\mu$ g 「サワイ」
	15	エルデカルシトールカプセル 0.75 $\mu$ g 「サワイ」		エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.75 $\mu$ g

験を実施した。

## I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「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た。0.5  $\mu$ g カプセルの試験は2018年10月から2019年1月の間に、0.75  $\mu$ g カプセルの試験は2018年9月から同年12月の間に、医療法人アプライドバイオファーマテック 久留米臨床薬理クリニックにて実施した。

### 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40歳以下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、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14日間以上とした(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カプセルを水150 mLとともに投与した。なお、治験薬投与前1時間と投与後4時間は絶食とし、昼食まで絶食とした。

### 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。第I期の治験薬投与前日(入院日)から第II期治験薬投与後170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)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

表3 治験スケジュール表 (各試験共通)

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	生理学的検査	12誘導心電図	一般臨床検査	有害事象	
同 意 取 得										
事前検診	—	—				○	○	○		
入院日 (入院1日目)	—	入 院								
	—	—						○		
投与日 (入院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		○						
	18:00	9		○						
入院3日目	9:00	24		○	○	○			↓	
入院4日目	9:00	48		○	○	○				
入院5日目	9:00	72		○	○	○				
入院7日目	9:00	120		○	○	○				
退院日 (入院9日目)	9:00	168		○	○	○		○		
	11:00	170	退 院							

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0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 24, 48, 72, 120, 168時間(合計14時点)の血漿中エルデカルシトール濃度をLC/MS/MS法で測定した。

#### 7. 統計解析

治験薬投与後168時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-168</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)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<sub>∞</sub>, MRT, kel, t<sub>max</sub>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)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<sub>0-t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~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

表4 観察検査項目 (各試験共通)

医師の診察	自覚症状, 他覚所見, 既往歴*
身体所見*	年齢, 身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧 (坐位), 脈拍数, 体温 (腋窩), 12誘導心電図*
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, 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, アルブミン/グロブリン比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 中性脂肪, AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GT, CK, 血液尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, カルシウム, 血清電解質 (Na, K, Cl)
尿検査	尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血, pH
免疫血清学的検査*	梅毒血清反応 (STS, TPLA), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体

\*: 事前検診で実施した

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。

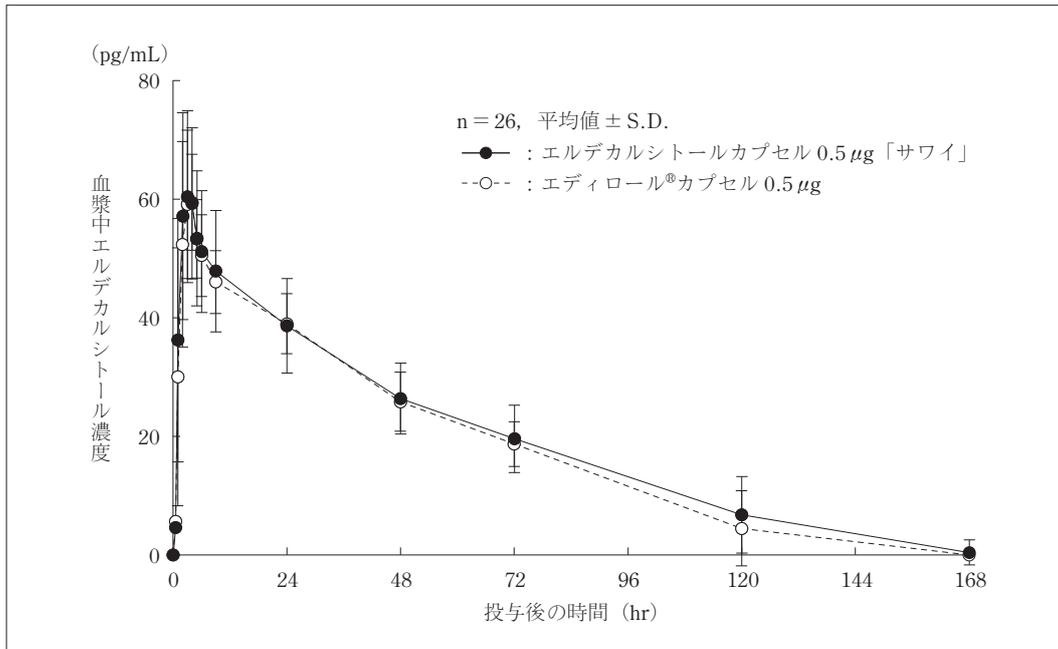


図1 0.5 µg カプセルの血漿中エルデカルシトール濃度

とした。

## II. 結果

### 1. 0.5 µg カプセル

#### 1) 対象被験者

治験を終了した26例を薬物動態の評価対象とし, 有害事象により中止となった2例, 自己都合により辞退した3例を含む31例を安全性の評価対象

とした。被験者の年齢は20~38歳 (平均28.9歳), 体重は51.3~74.5 kg (平均62.9 kg), BMIは18.9~24.9 (平均21.6) 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参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中エルデカルシトール濃度は製剤間で類似した推移を示

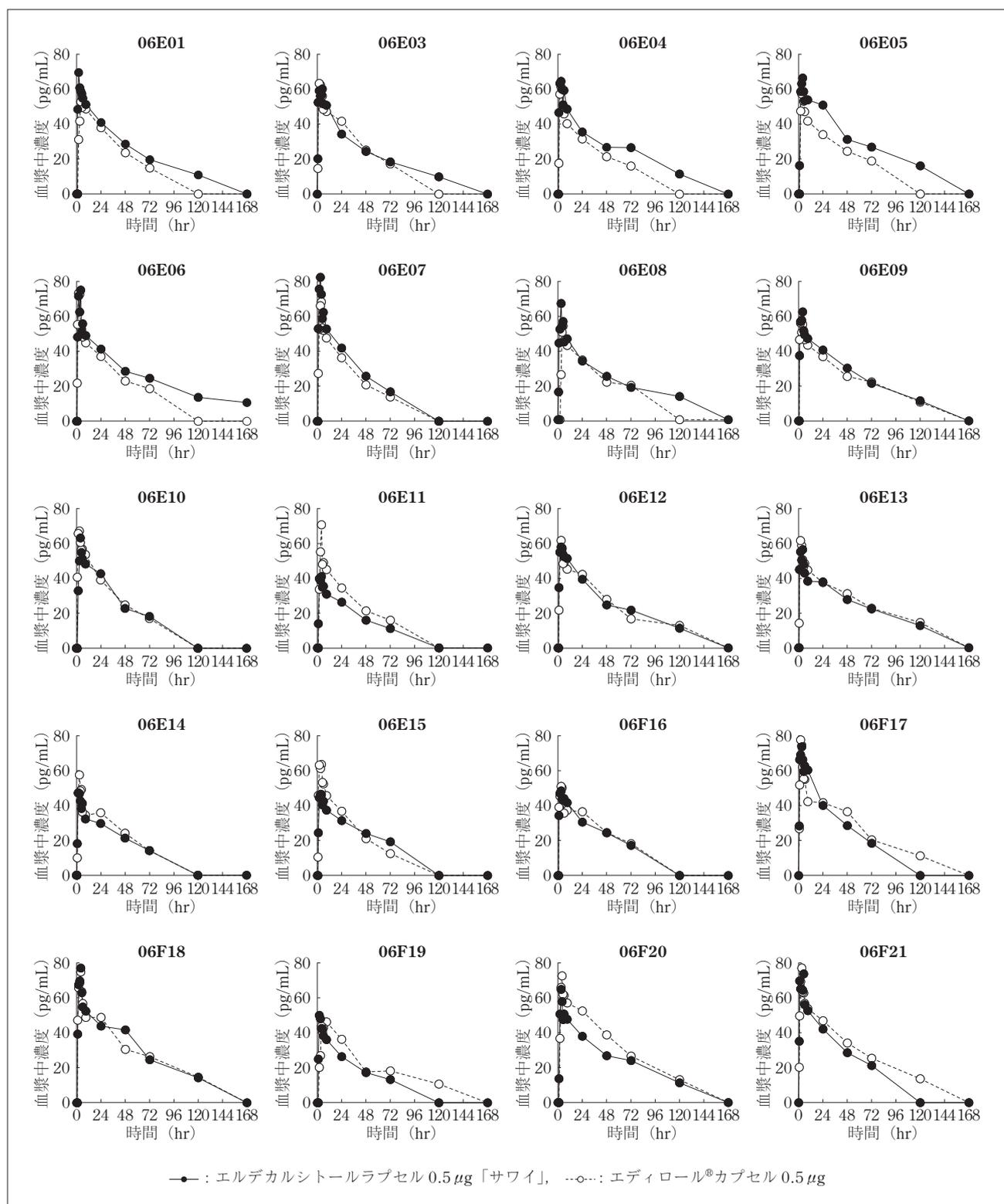


図2 0.5 μg カプセルの各被験者の血漿中エルデカルシトール濃度 (1)

し、 $AUC_{\infty}$ ,  $MRT$ ,  $kel$ , 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

血漿中エルデカルシトール濃度より求めた  $AUC_{\infty}$

および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、 $\log(0.91) \sim \log(1.16)$  および  $\log(0.91) \sim \log(1.08)$  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、エルデカルシトール

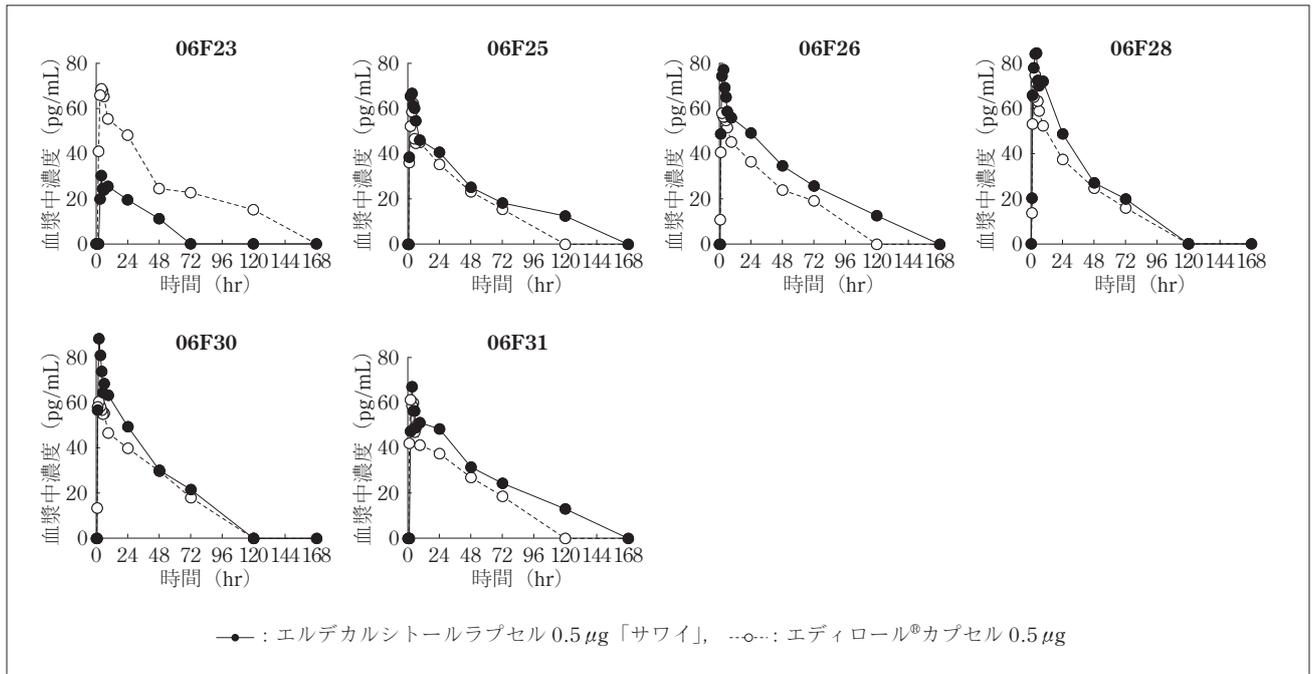


図2 0.5 μg カプセルの各被験者の血漿中エルデカルシトール濃度 (2)

表6 0.5 μg カプセル服用時の薬物動態パラメータ (n=26, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
エルデカルシトール カプセル 0.5 μg「サワイ」	3215 ± 820	3941 ± 946	63.9 ± 14.0	3.35 ± 0.85	0.0142 ± 0.0034	51.7 ± 12.3	43.4 ± 9.0	81.3 ± 5.6
エディロール®カプセル 0.5 μg	3033 ± 635	3739 ± 802	63.6 ± 8.5	3.31 ± 1.46	0.0152 ± 0.0035	48.5 ± 13.6	40.7 ± 7.7	81.4 ± 5.8
分散分析結果*	—	p = 0.6952	—	p = 0.9632	p = 0.3432	—	p = 0.2960	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

表7 0.5 μg カプセルの生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.9065) ~ log(1.1643)	log(0.9057) ~ log(1.0772)
対数値の平均値の差	log(1.0273)	log(0.9878)

\* : 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8 0.5 μg カプセルの有害事象一覧

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
06E02	頭痛	中等度	エディロール®カプセル 0.5 μg	回復	関連なし
06E09	腹痛	軽度	エルデカルシトールカプセル 0.5 μg「サワイ」	回復	関連なし
	腹痛	軽度		回復	関連なし
06E12	アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	軽度	エディロール®カプセル 0.5 μg	回復	関連あるかもしれない
	γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	軽度		回復	関連あるかもしれない
06F18	耳鳴	軽度	エディロール®カプセル 0.5 μg	回復	関連あるかもしれない
06F29	副鼻腔炎	中等度	エディロール®カプセル 0.5 μg	回復	関連なし

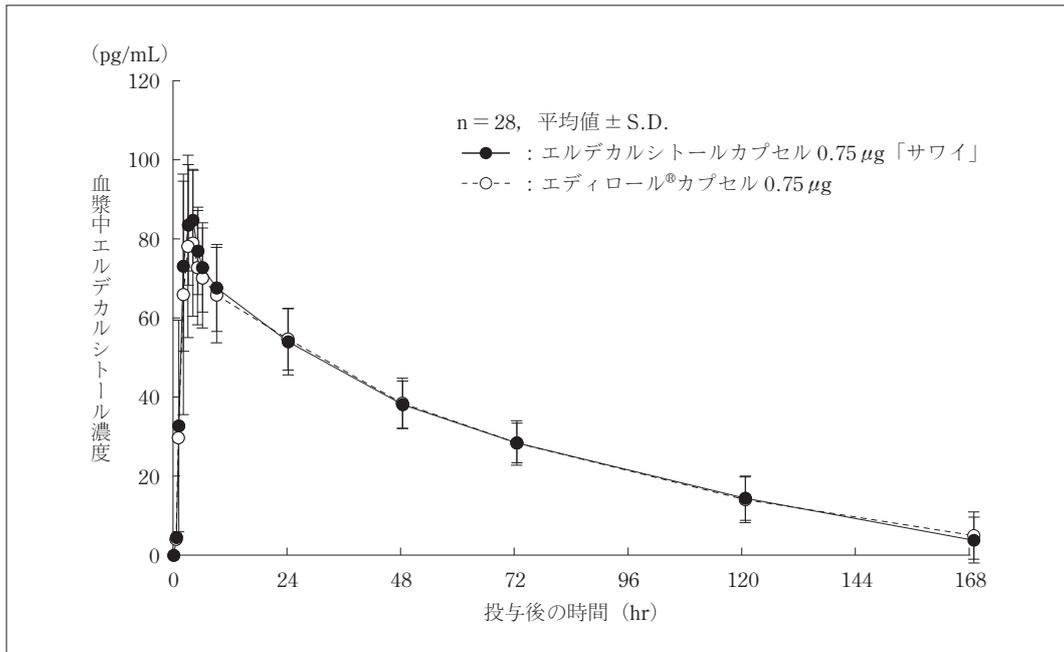


図3 0.75 µg カプセルの血漿中エルデカルシトール濃度

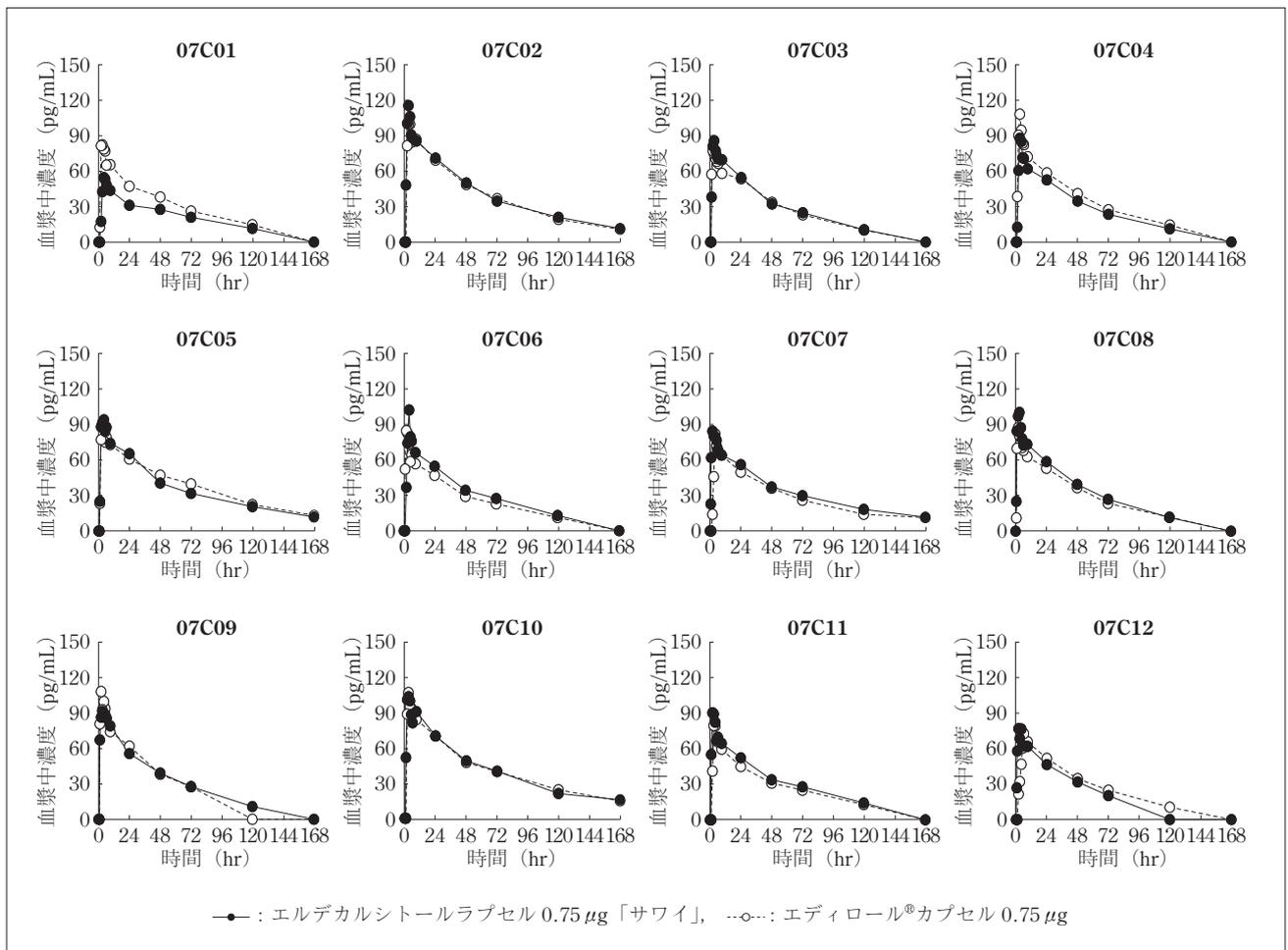


図4 0.75 µg カプセルの各被験者の血漿中エルデカルシトール濃度 (1)

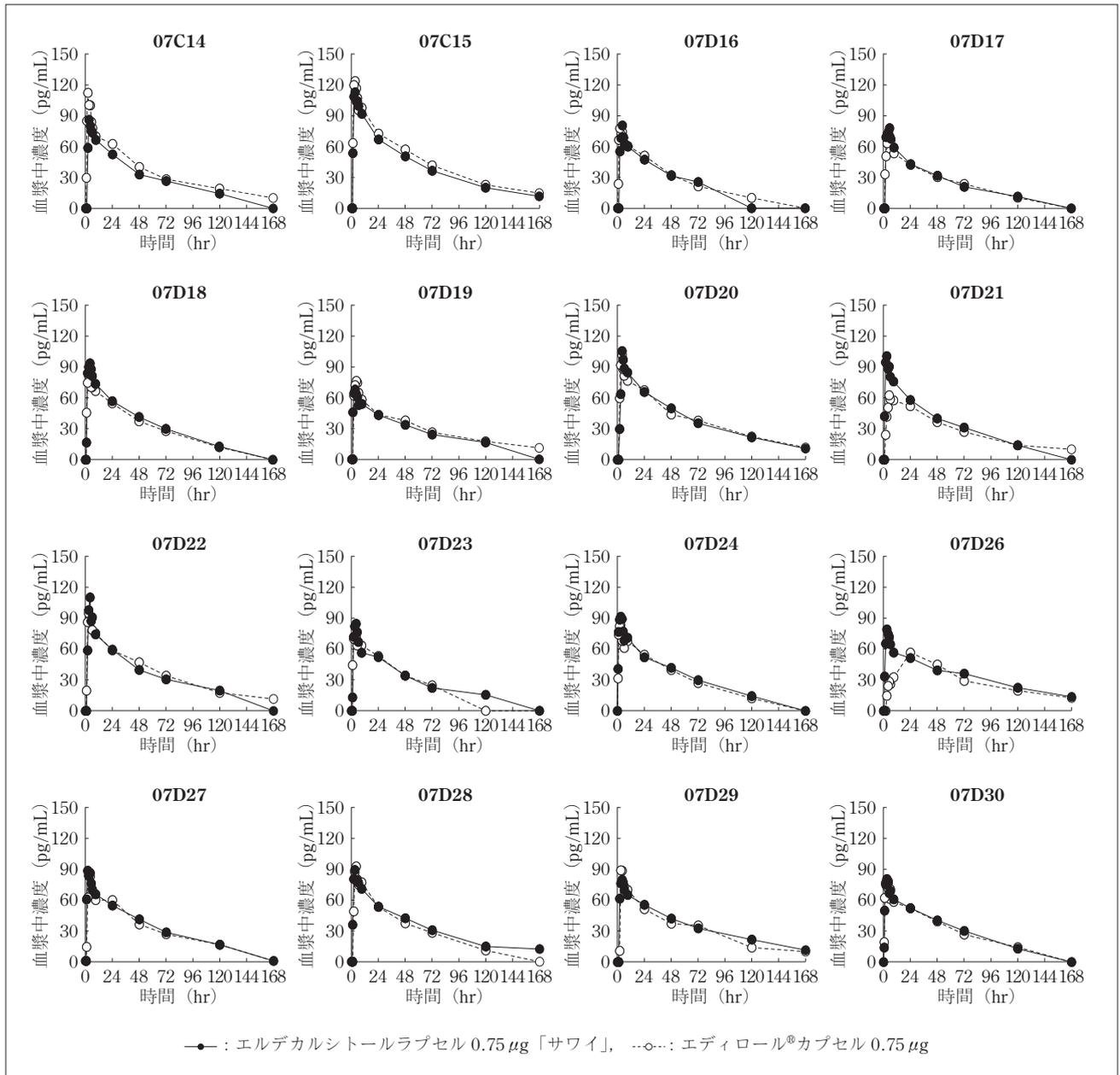


図4 0.75 μg カプセルの各被験者の血漿中エルデカルシトール濃度 (2)

ルカプセル 0.5 μg 「サワイ」とエディロール®カプセル 0.5 μg 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、5例に7件の有害事象が認められたが、いずれも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8)。

2. 0.75 μg カプセル

1) 対象被験者

治験を終了した28例を薬物動態の評価対象とし、自己都合および除外基準の抵触により中止した

2例を含む30例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～39歳 (平均29.2歳)、体重は50.4～77.1 kg (平均64.7 kg)、BMIは18.9～24.6 (平均22.1)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および参考パラメータの分散分析結果を表9に示した。血漿中エルデカルシトール濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC<sub>∞</sub>、MRT、kel、およびt<sub>max</sub>において製剤間に有意差は認められなかった。

表9 0.75 µg カプセル服用時の薬物動態パラメータ (n=28, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (pg·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
エルデカルシトール カプセル 0.75 µg 「サワイ」	4968 ± 931	5809 ± 1129	90.2 ± 13.6	3.25 ± 0.75	0.0133 ± 0.0025	53.8 ± 10.2	50.3 ± 6.4	85.7 ± 4.7
エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.75 µg	4953 ± 947	5773 ± 1172	87.4 ± 15.7	4.04 ± 4.04	0.0133 ± 0.0024	53.9 ± 10.4	51.1 ± 7.1	86.1 ± 4.2
分散分析結果*	—	p = 0.7683	—	p = 0.3286	p = 0.9155	—	p = 0.5044	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

表10 0.75 µg カプセルの生物学的同等性解析結果

	AUC <sub>t</sub>	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.9620) ~ log(1.0435)	log(0.9806) ~ log(1.0940)
対数値の平均値の差	log(1.0019)	log(1.0358)

\* : 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11 0.75 µg カプセルの有害事象一覧

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
07C04	軟便	軽度	エルデカルシトールカプセル 0.75 µg 「サワイ」	回復	関連なし
	頭痛	軽度	エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.75 µg	回復	関連なし
07C08	口腔咽頭痛	軽度	エルデカルシトールカプセル 0.75 µg 「サワイ」	回復	関連なし
	鼻漏	軽度		回復	関連なし
07C13	腹部不快感	軽度	エルデカルシトールカプセル 0.75 µg 「サワイ」	回復	関連なし
	咳嗽	軽度		回復	関連なし
	鼻漏	軽度		回復	関連なし
07D20	発声障害	軽度	エディロール <sup>®</sup> カプセル 0.75 µg	回復	関連なし
	口腔咽頭痛	軽度		回復	関連なし
07D23	異常感	軽度	エルデカルシトールカプセル 0.75 µg 「サワイ」	回復	関連なし

## 3) 生物学的同等性

血漿中エルデカルシトール濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.96) ~ log(1.04) および log(0.98) ~ log(1.09) 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、エルデカルシトールカプセル 0.75 µg 「サワイ」とエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.75 µg 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、5例に10件の有害事象が認められたが、いずれも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11)。

## III. 考 察

ジェネリック医薬品のエルデカルシトールカプセル 0.5 µg 「サワイ」およびエルデカルシトールカプセル 0.75 µg 「サワイ」について、先発医薬品であるエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.5 µg およびエディロール<sup>®</sup>カプセル 0.75 µg 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。

血漿中エルデカルシトール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結果、い

ずれの試験においても、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  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。また、参考パラメータの分散分析において、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。したがって、エルデカルシトールカプセル  $0.5 \mu\text{g}$  「サワイ」およびエルデカルシトールカプセル  $0.75 \mu\text{g}$  「サワイ」とエディロール<sup>®</sup>カプセル  $0.5 \mu\text{g}$  およびエディロール<sup>®</sup>カプセル  $0.75 \mu\text{g}$  とは、生物学的に同等であると判定された。

なお、本治験で認められた有害事象はいずれも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、エルデカルシトールカプセル  $0.5 \mu\text{g}$  「サワイ」およびエルデカルシトール

カプセル  $0.75 \mu\text{g}$  「サワイ」とエディロール<sup>®</sup>カプセル  $0.5 \mu\text{g}$  およびエディロール<sup>®</sup>カプセル  $0.75 \mu\text{g}$  とは、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られる。

#### 利益相反

本治験に関する費用は、日医工株式会社および沢井製薬株式会社が負担した。

#### 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日医薬審発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）〕