



エスシタロプラム錠「明治」の 日本人健康成人男性を対象とした 生物学的同等性試験

内田直樹¹⁾／高塩 理²⁾／矢澤利枝³⁾／亀井亜弥⁴⁾／石渡和也⁴⁾／
森田 順⁴⁾／露木由美子⁴⁾／鈴木 尚⁴⁾

Bioequivalence Study of Escitalopram Tablets 「MEIJI」 in Japanese Healthy Male Subjects

Naoki UCHIDA／Osamu TAKASHIO／Rie YAZAWA／Aya KAMEI／Kazuya ISHIWATA／
Jun MORITA／Yumiko TSUYUKI／Hisashi SUZUKI

● 要約

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したエスシタロプラムを有効成分とするレクサプロ[®]錠の後発医薬品エスシタロプラム錠 10mg「明治」及びエスシタロプラム錠 20mg「明治」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い生物学的同等性を評価した。

エスシタロプラム錠 10mg・20mg「明治」は、それぞれ「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における「含量違い製剤」に該当するため、本試験では 10 mg 製剤について先発医薬品でうつ病・うつ状態と社会不安障害を効能又は効果とするレクサプロ[®]錠 10mg との生物学的同等性を検証し、20 mg 製剤については、エスシタロプラム錠 10mg「明治」を標準製剤として溶出挙動を比較し生物学的同等性を評価した。

10 mg 製剤の生物学的同等性試験では、日本人健康成人男性を対象として 2 剤 2 期クロスオーバー法による評価を行った結果、対数変換した血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_t) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) の平均値の製剤間の差 (試験製剤－標準製剤) 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 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲に含まれており、生物学的に同等と判定された。なお、試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。また、20 mg 製剤について、10 mg 製剤との溶出挙動を比較した結果、溶出率は「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の要求を満たし、生物学的に同等とみなされた。

以上の 10 mg 製剤の生物学的同等性試験の結果及び溶出試験の結果より、エスシタロプラム錠「明治」は、「うつ病・うつ状態」及び「社会不安障害」を有する患者に対し、いずれもレクサプロ[®]錠と治療学的な同等性を保証できると考えた。

キーワード：エスシタロプラム、ジェネリック医薬品、健康成人男性、日本人、生物学的同等性

1) 昭和大学医学部 薬理学講座, 2) 昭和大学医学部 精神医学講座, 3) 医療法人相生会墨田病院,

4) Meiji Seika ファルマ株式会社

はじめに

エスシタロプラム錠「明治」は、レクサプロ[®]錠(持田製薬株式会社)とエスシタロプラムシュウ酸塩を同一量含有する同一剤型の後発医薬品である。エスシタロプラムシュウ酸塩は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬で、レクサプロ[®]錠は「うつ病・うつ状態」及び「社会不安障害」の効能・効果で承認を得ている¹⁾。

今回、レクサプロ[®]錠の後発医薬品のエスシタロプラム錠「明治」の開発にあたり、生物学的同等性試験の用量を通常用量の10 mgと設定し、レクサプロ[®]錠10mgとの生物学的同等性を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾(以下、後発医薬品ガイドライン)に従い検証するため、日本人健康成人男性を対象とした2剤2期のクロスオーバー法によるバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性の検証と安全性を確認する事を目的とした臨床試験を実施した。

なお、エスシタロプラム錠10mg・20mg「明治」は、それぞれ「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」²⁾(以下、含量違いガイドライン)及び「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経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ & A」³⁾(以下、同Q & A)における「含量違い製剤」に該当するため、本試験では10 mg製剤について、後発医薬品ガイドラインに従いレクサプロ[®]錠10mgとの生物学的同等性を検証し、20 mg製剤については、エスシタロプラム錠10mg「明治」を標準製剤として溶出挙動を比較し生物学的同等性を評価した。

I. 試験方法

1. エスシタロプラム錠10mg「明治」の生物学的同等性試験

1) 対象被験者及び目標被験者数

対象被験者として、年齢25歳以上40歳未満、BMIが $18.5 \sim 25.0 \text{ kg/m}^2$ の範囲で、CYP2C19の遺伝子型が[§]extensive metabolizers (EM) (CYP2C19*1/*1) 又は intermediate metabolizers (IM) (CYP2C19*1/*2 又は CYP2C19*1/*3) の日本人健康成人男性とし、スクリーニング検査、入院時及び治験薬投与前の検査(診察、生理学的検査及び臨床検査等)で、臨床的に異常所見が認められないと医師が判断した者とした。なお、エスシタロプラムシュウ酸塩、その他薬物の過敏症の既往を有する者、尿中乱用薬物検査で陽性の者は除外した。加えて、エスシタロプラムシュウ酸塩は抗うつ薬であり、自殺又は自殺関連事象の発現リスクがあることから¹⁾、被験者の自殺傾向の有無を確認するためにコロンビア自殺評価スケール(Columbia-Suicide Severity Rating Scale ; C-SSRS)による評価を行い自殺念慮又は自殺行動の既往又は所見がある者は除外した。本試験参加に際し、試験の目的、方法、スケジュール及び予想される副作用等について十分な説明を行い、本人の自由意思により本試験への参加を文書により同意を得た。

本試験は、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)及び治験実施計画書を遵守して、医療法人相生会墨田病院にて実施した。

目標被験者数として、52名を設定した。設定にあたり C_{\max} 及びAUCについて、製剤間の幾何平均の比を1、各製剤における対数値の標準偏差を0.37と仮定し、2剤2期のクロスオーバーデザインにおいて検出力80%で対数値における製剤差の90%信

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
名称	エスシタロプラム錠10mg「明治」	レクサプロ [®] 錠10mg
製造販売元	Meiji Seika ファルマ株式会社	持田製薬株式会社
成分含量	1錠中エスシタロプラムとして10mgを含有	

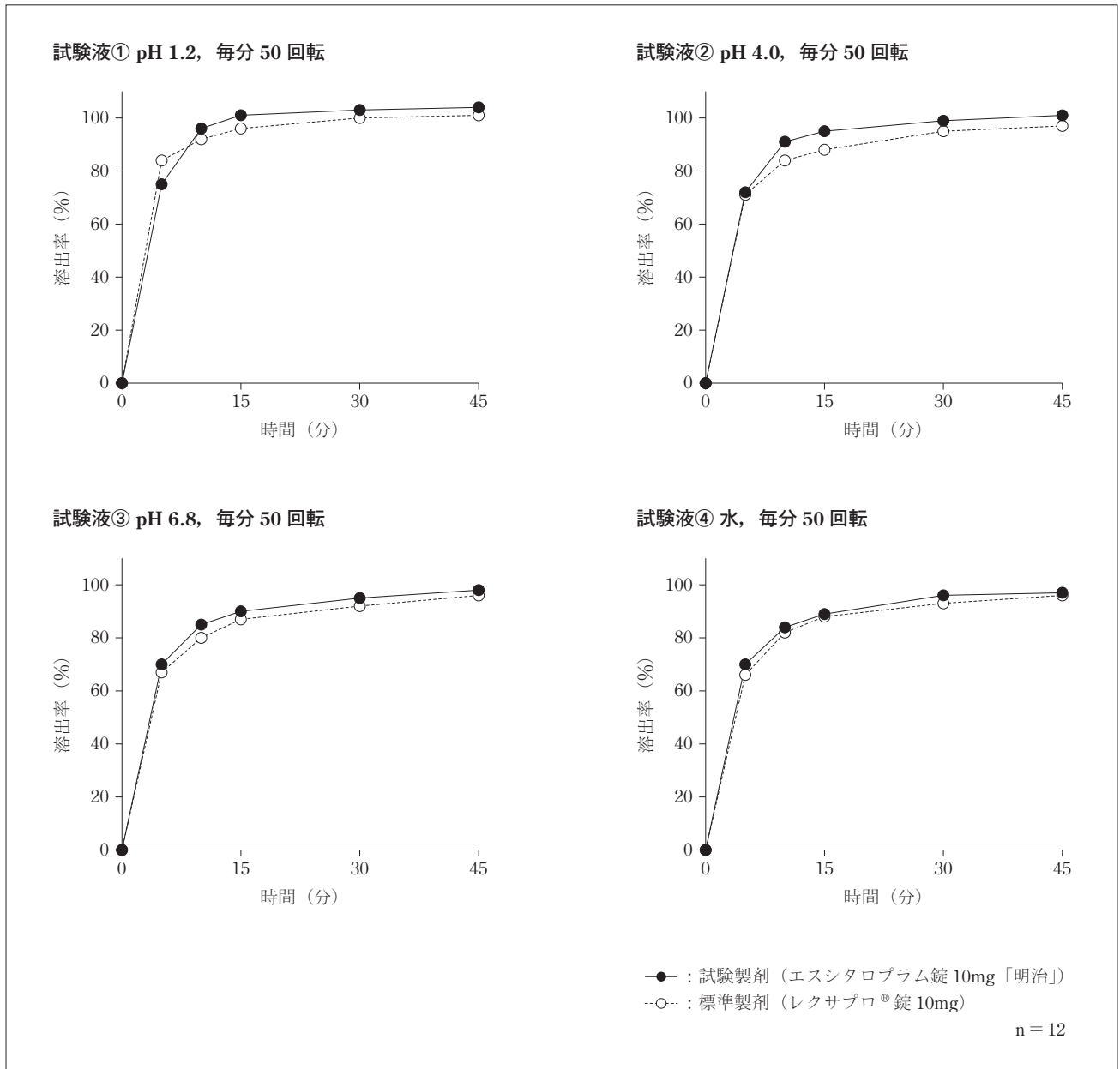


図1 平均溶出曲線

頼区間を $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内で推定するための必要被験者数を算出すると 50 名であったため中止被験者数を 2 名と考慮し設定した。

2) 治験薬

使用した治験薬を表 1 に示した。

試験剤 (エシタロプラム錠 10mg 「明治」) は、実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造された製剤を使用した。また、標準剤 (レクサプロ[®]錠 10mg) は後発医薬品ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し、3 ロットのうち中間の溶出性を示したロットを用いた。

溶出試験は、日本薬局方 一般試験法 溶出試験

法 (パドル法) に従い、pH 1.2 (日本薬局方溶出試験法 第 1 液)、pH 4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)、pH 6.8 (日本薬局方溶出試験法 第 2 液) の試験液及び水を用いた毎分 50 回転の条件下で、両製剤の溶出率を比較した。その結果、試験剤の溶出挙動は、全ての試験条件において標準剤と類似していると判定された。各試験条件における平均溶出曲線を図 1 に示した。

3) 試験デザイン及び投与方法

試験デザインは、無作為化、非盲検、2 剤 2 期のクロスオーバー試験とした。初回の投与前日の入院時から第 8 日の退院時までを第 I 期とし、休薬期間

は28日間とし、2回目の投与前日(第28日)の入院時から第36日の退院時までを第Ⅱ期とした。

試験製剤としてエシタロプラムシュウ酸塩をエシタロプラムとして10 mg含有するエシタロプラム錠10mg「明治」を、標準製剤としてレキサプロ[®]錠10mg(持田製薬株式会社)を用いた。

被験者を無作為にA群又はB群の2群に分け、A群には第Ⅰ期に標準製剤を1錠、第Ⅱ期に試験製剤を1錠、B群には第Ⅰ期に試験製剤を1錠、第Ⅱ期に標準製剤を1錠、約150 mLの水とともに絶食下経口投与した。投与10時間前から投与4時間後まで絶食とし、投与1時間前から投与4時間後までは投与時に用いる水を除き飲物の摂取を禁止した。

4) 検査及び測定項目

各期に採血を行い、遠心分離して得られた血漿中のエシタロプラム濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出して、両製剤間の生物学的同等性を検討した。

各期の投与前、投与0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144及び168時間後の計21時点で前腕静脈より1回4 mLを採血した。採血後、3000回転/分で10分間遠心分離し、血漿を得た。得られた血漿は、測定までの間-80℃以下で凍結保存し、LC/MS/MS法にてエシタロプラム濃度を測定した。測定は、選択性、直線性、日内再現性、日間再現性、マトリックス効果、キャリアオーバー、回収率、凍結融解安定性、室温安定性、凍結保存安定性、前処理後試料安定性について、バリデートした方法を用いた。測定した血漿中エシタロプラム濃度から薬物動態パラメータを算出し、両製剤間の生物学的同等性を検証した。

5) 試験期間中の被験者の管理

被験者は、第Ⅰ期入院時から第Ⅱ期退院時検査(第Ⅱ期投与168時間後の検査)まで、医師の医学管理下におかれた。被験者は、各期の投与前日から退院時検査まで実施医療機関に滞在し医学管理下におかれた。各期の入院2日前から退院まで、カフェイン含有飲料、アルコール飲料、グレープフルーツの果実やジュースの摂取を禁止した。スクリーニング検査日、各期の入院期間中は、禁煙とした。スクリーニング検査から第Ⅱ期退院時まで、激しい又は

長時間の運動、身体に負荷のかかる長時間の労務作業等を慎むよう指導した。第Ⅰ期の治験薬投与日の前14日から第Ⅱ期退院時までの間、全身作用を目的としない局所使用の薬剤を除いて、他薬の使用を禁止した。

6) データ解析

治験薬が1度でも投与された被験者を安全性評価対象集団とした。有害事象と副作用を集計した。

試験製剤及び標準製剤が投与され、かつ薬物濃度が適切に測定された被験者を生物学的同等性評価対象集団とした。被験者ごとに以下のエシタロプラムの薬物動態パラメータ(AUC_t , AUC_∞ , C_{max} , t_{max} , MRT_t , k_{el} , $t_{1/2}$)をノンコンパートメントモデル解析により算出した。

AUC_t : 最終サンプリング時間 t までの AUC (台形法で算出した値を用いた)

AUC_∞ : 無限大時間までの AUC ($AUC_\infty = AUC_{last} + C_{last}/k_{el}$, AUC_{last} : 最終血漿中濃度観察時間までの AUC, C_{last} : 最終観察血漿中濃度)

C_{max} : 最高血漿中濃度

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

MRT_t : 最終サンプリング時間 t までの平均滞留時間

k_{el} : 消失速度定数

$t_{1/2}$: 消失半減期 ($t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$)

薬物動態解析には、Phoenix[®] WinNonlin[®] 8.1 (Pharsight Corporation)を用いた。なお、解析時に入力する採血時点は、規定値を用いた。

投与後のエシタロプラムの薬物動態パラメータについて要約統計量、幾何平均及び変動係数を算出し、分散分析及び90%信頼区間法を用いて統計解析を行った。また、 t_{max} 以外のパラメータは対数変換した値を用いて解析した。統計解析には、SAS for Windows Release Ver.9.4 (SAS Institute Inc.)を用いた。生物学的同等性評価パラメータを AUC_t 及び C_{max} 、参考パラメータを AUC_∞ , t_{max} , MRT_t 及び k_{el} とした。仮説検定を実施する項目については、有意水準を原則として両側5%とし、その確率値(p値)を表示した。なお、多重性の調整は行わなかった。

表2 含量違い製剤の溶出試験条件及び同等性判定基準

名称	試験製剤	標準製剤
溶出試験液	エスシタロプラム錠 20mg 「明治」	エスシタロプラム錠 10mg 「明治」
判定基準	溶出試験条件それぞれについて、以下に示す (1) 及び (2) の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する (1) 平均溶出率 標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。 標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。	

表3 被験者背景

検査・調査項目 (単位)	要約統計量	A 群 (n = 26)	B 群 (n = 26)	全体 (n = 52)
年齢 (歳)	平均値	30.3	31.2	30.8
	標準偏差	4.3	4.2	4.3
身長 (cm)	平均値	171.50	171.25	171.38
	標準偏差	5.41	5.25	5.28
体重 (kg)	平均値	63.18	63.48	63.33
	標準偏差	5.89	5.86	5.82
BMI (kg/m ²)	平均値	21.43	21.57	21.50
	標準偏差	1.75	1.20	1.49

2. エスシタロプラム錠 20mg 「明治」の含量違い製剤の生物学的同等性試験

含量違いガイドライン及び同 Q & A に従い、エスシタロプラム錠 20mg 「明治」とエスシタロプラム錠 10mg 「明治」の溶出挙動を比較し、これら製剤間の生物学的同等性を評価した。

1) 試験方法

使用した試料、溶出試験条件及び同等性判定基準を表 2 に示した。20 mg 製剤の溶出試験では、試験製剤としてエスシタロプラム錠 20mg 「明治」、標準製剤としてエスシタロプラム錠 10mg 「明治」を

用いた。溶出試験は日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 (パドル法) に従い、試験液 900 mL を用い、毎分 50 回転で試験を行った。なお、パドル法 100 回転については、実施すべき試験液性においてパドル法 50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85% 以上溶出したため、溶出試験を省略した。

また、試料数は溶出試験 1 条件につき 12 ベッセルとし、試験液採取時間は、5、10、15、30 及び 45 分とし、試験終了時間は 45 分とした。

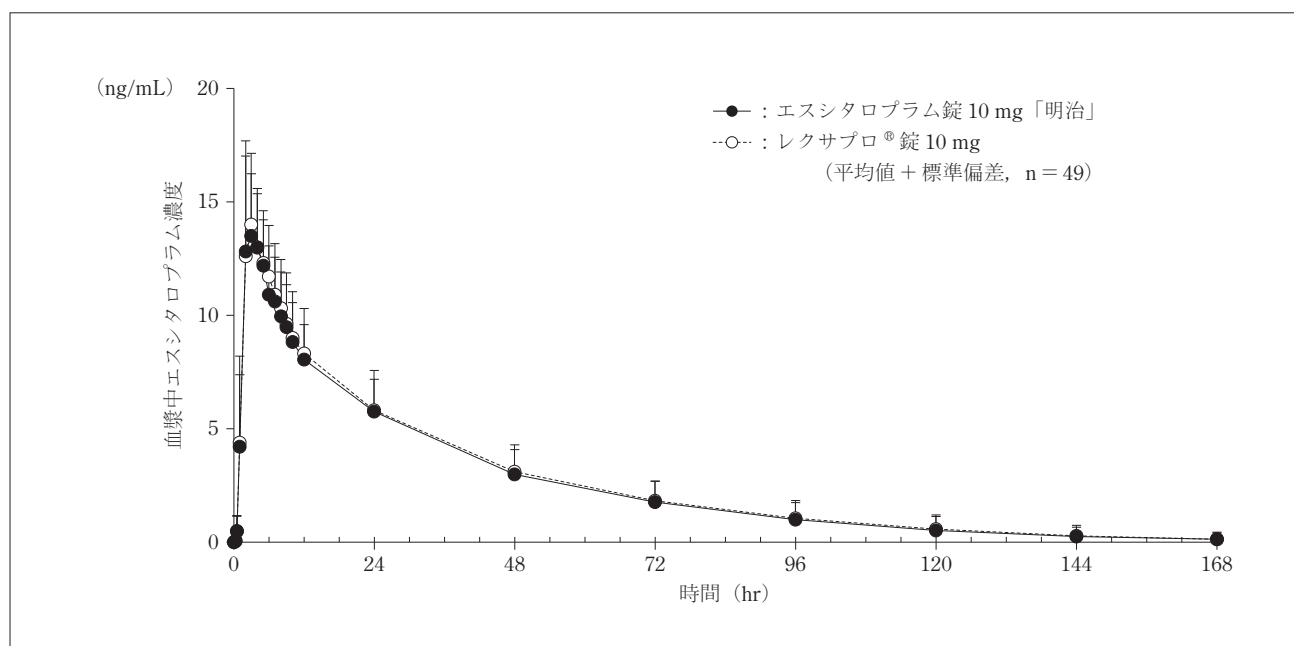


図2 血漿中エスシタロプラム濃度

2) 生物学的同等性の評価

含量違いガイドラインに従い、いずれの条件においても表2に示す判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなした。

II. 結 果

1. エスシタロプラム錠 10mg 「明治」の生物学的同等性試験

1) 対 象

本治験の被験者の内訳及び背景を表3に示した。要約統計量より、被験者背景（年齢、身長、体重、BMI）は群間で大きな違いは認められなかった。なお、CYP2C19の遺伝子型は、A群においてEM 12名、IM 14名、B群においてEM 14名、IM 12名であった。計画被験者数の52名に第I期で治験薬が投与された。その後、中止被験者3名を除く49名の被験者が第II期で治験薬を投与され完了した。

第I期及び第II期にそれぞれエスシタロプラム錠 10mg 「明治」1錠又はレクサプロ®錠 10mg 1錠が単回投与され、かつ薬物濃度が全て測定されたA群24名及びB群25名の計49名の血漿中エスシタロプラム濃度データを薬物動態解析に用い、この49名を生物学的同等性評価対象集団とした。

2) 安全性

エスシタロプラム錠 10mg 「明治」1錠を単回経口投与したとき、被験者50名中3名（発現率6.0%）に4件の有害事象が認められた。発現した有害事象は、悪心（50名中2名に3件）及び血管迷走神経性失神（50名中1名に1件）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連性が否定できない」と判断し、副作用とした。

レクサプロ®錠 10mg 1錠を単回経口投与したとき、被験者51名中1名（発現率2.0%）に2件の有害事象が認められた。発現した有害事象は、悪心（51名中1名に2件）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連性が否定できない」と判断し、副作用とした。

両製剤ともに発現した有害事象の程度は、いずれも軽度であり、処置することなく全て回復した。また、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

その他、臨床検査値、バイタルサイン、心電図の異常変動は認められなかった。また、投与168時間後（退所時）のC-SSRS評価において、自殺念慮及び自殺行動に関する質問に「はい」と回答した被験者は認められなかった。

表4 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	試験製剤 (n = 49)	標準製剤 (n = 49)
AUC _t	ng・hr/mL	426.9 ± 131.5	440.2 ± 147.5
AUC _∞	ng・hr/mL	451.5 ± 141.9	465.3 ± 160.0
C _{max}	ng/mL	15.1 ± 2.94	15.3 ± 3.26
t _{max}	hr	3.0 ± 1.0	3.1 ± 1.1
MRT _t	hr	31.9 ± 9.4	32.3 ± 9.4
k _{el}	1/hr	0.0247 ± 0.0073	0.0240 ± 0.0064
t _{1/2}	hr	31.0 ± 11.5	31.1 ± 9.0

平均値 ± 標準偏差

表5 生物学的同等性解析結果 (判定パラメータ)

パラメータ	平均値の差	90%信頼区間
AUC _t	log(0.9803)	log(0.9505) ~ log(1.0109)
C _{max}	log(0.9875)	log(0.9578) ~ log(1.0181)

表6 生物学的同等性解析結果 (参考パラメータ)

パラメータ	平均値の差*	90%信頼区間
AUC _∞	log(0.9819)	log(0.9542) ~ log(1.0104)
t _{max}	- 0.0315	- 0.1299 ~ 0.0670
MRT _t	log(0.9856)	log(0.9641) ~ log(1.0077)
k _{el}	log(1.0183)	log(0.9710) ~ log(1.0680)

* t_{max} は製剤間の平均値の差 (未変換)/ 標準製剤の平均値 (未変換)

3) 薬物動態

エスシタロプラム錠 10mg 「明治」 1錠を 49名に単回経口投与したときの血漿中エスシタロプラム濃度は、投与 2.0 ~ 5.0 hr 後に C_{max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した (図 2)。各薬物動態パラメータの平均値は、t_{max} : 3.0 hr, C_{max} : 15.1 ng/mL, t_{1/2} : 31.0 hr, AUC_t : 426.9 ng・hr/mL, AUC_∞ : 451.5 ng・hr/mL であった。

レキサプロ®錠 10mg 1錠を 49名に単回経口投与したときの血漿中エスシタロプラム濃度は、投与 2.0 ~ 6.0 hr 後に C_{max} に到達し、その後、時間経過に伴い減少した。各薬物動態パラメータの平均値は、t_{max} : 3.1 hr, C_{max} : 15.3 ng/mL, t_{1/2} : 31.1 hr, AUC_t : 440.2 ng・hr/mL, AUC_∞ : 465.3 ng・hr/mL であった (表 4)。

4) 生物学的同等性

生物学的同等性評価対象集団 49名の血漿中エスシタロプラム濃度推移より算出した薬物動態パラメータを用いて両製剤間の生物学的同等性を検討し

た結果、生物学的同等性評価パラメータである C_{max} 及び AUC_t の対数変換データの平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ log(0.9578) ~ log(1.0181) 及び log(0.9505) ~ log(1.0109) で、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) の範囲内に含まれた (表 5, 6)。

以上より、エスシタロプラム錠 10mg 「明治」はレキサプロ®錠 10mg と生物学的に同等であると判定された。

2. エスシタロプラム錠 20mg 「明治」の含量違い製剤の生物学的同等性試験

試験結果を図 3 に示す。全ての試験条件において、標準製剤及び試験製剤はいずれも 15 分以内に平均 85% 以上溶出し、かつ、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は平均溶出率 ± 15% の範囲を超えるものがなく、溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。以上の結果、エスシタロプラム錠 20mg 「明治」とエスシタロプラム錠 10mg 「明治」

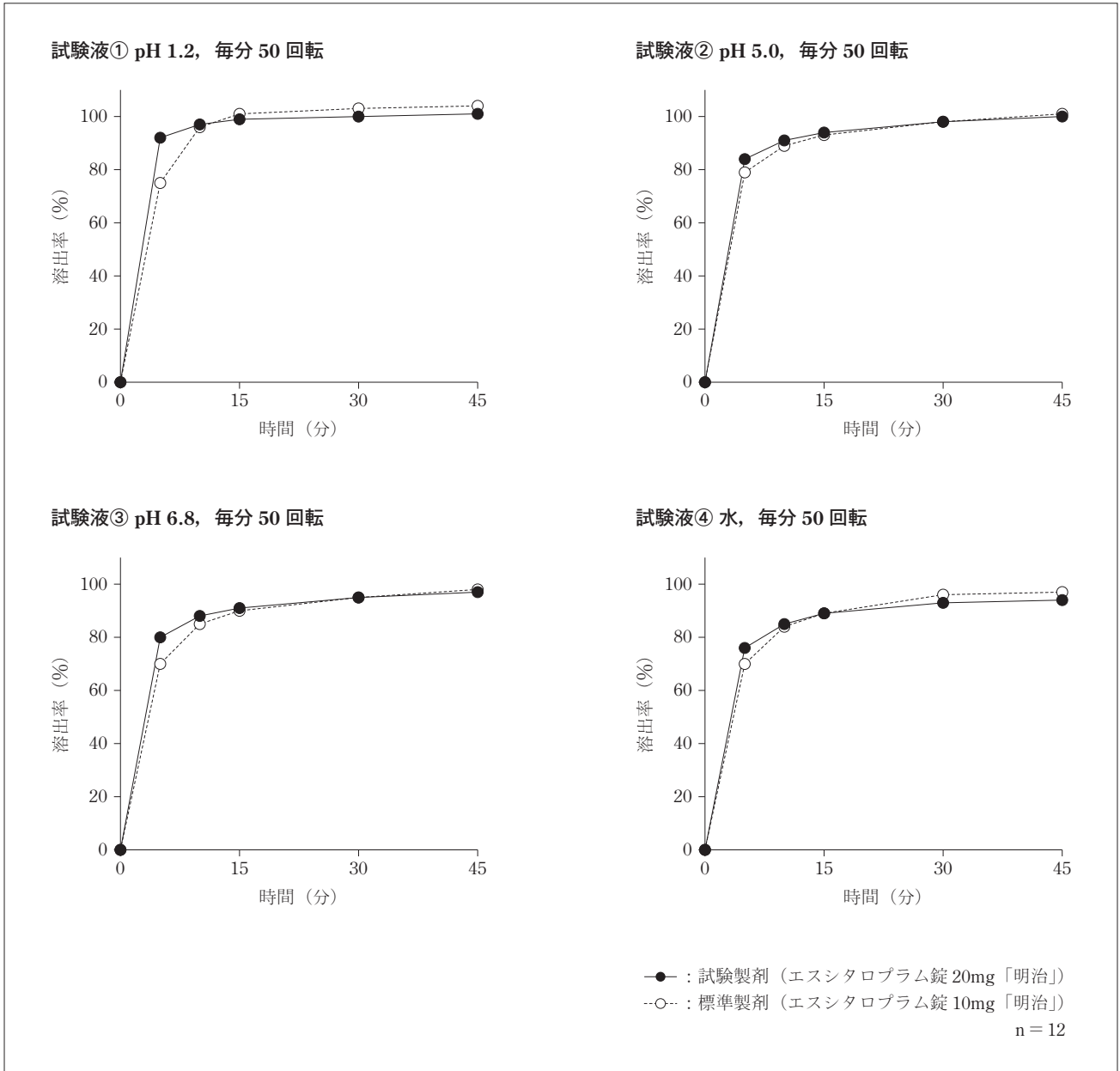


図3 平均溶出曲線

は含量違いガイドラインの要求を満たし、生物学的に同等とみなされた。

III. 考 察

今回、Meiji Seika ファルマ株式会社が開発した選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるエシタロプラムを有効成分とするレキサプロ[®]錠の後発医薬品エシタロプラム錠 10mg・20mg「明治」の製造販売承認申請にあたり、先発医薬品であるレキサプロ[®]錠との生物学的同等性を検討した。

エシタロプラム錠 10mg・20mg「明治」は、それぞれ含量違いガイドライン及び同 Q & A におけ

る「含量違い製剤」に該当するため、本試験では 10 mg 製剤について後発医薬品ガイドラインに従いレキサプロ[®]錠 10mg との生物学的同等性を検証し、20 mg 製剤については、エシタロプラム錠 10mg 「明治」を標準製剤として溶出挙動を比較し生物学的同等性を評価した。

10 mg 製剤の生物学的同等性試験では、臨床試験の用量として通常用量の 10 mg を設定し、レキサプロ[®]錠 10mg との生物学的同等性を後発医薬品ガイドラインに従い検証するため、日本人健康成人男性を対象とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法によるバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等

性試験を実施した。その結果、エスシタロプラム錠10mg「明治」はレキサプロ[®]錠10mgと生物学的に同等であると判定された。

本試験では、有効性及び安全性が確認された先発医薬品のレキサプロ[®]錠10mgを標準製剤として以下の理由により治験薬の用量を設定した。先発医薬品の用量は、うつ病・うつ状態及び社会不安障害のいずれに対しても通常10mgを投与するように添付文書に記載されていること¹⁾、先発医薬品5, 10又は20mg単回投与時の血漿中エスシタロプラムのAUC_∞及びC_{max}はおおむね用量に比例して増加しており¹⁾、ヒト生物学的同等性試験において本剤5, 10又は20mgを投与した場合の製剤間差の検出感度は同程度と考えられること、抗うつ薬投与による被験者の安全性確保の観点、等から10mgを設定した。

エスシタロプラム錠10mg「明治」又はレキサプロ[®]錠10mgを経口投与したときの各被験者の血漿中エスシタロプラム濃度は定量下限値(0.510 ng/mL)を大きく上回り、薬物動態パラメータを算出する上で十分な推移を示したことより、本試験におけるエスシタロプラムの定量範囲及び投与量の設定は生物学的同等性を検証するにあたり妥当であると考えられた。設定した採血回数及び時点は、全ての被験者で後発医薬品ガイドラインの基準である「投与直前に1点、C_{max}に達するまでに1点、C_{max}付近に2点、消失過程に3点の計7点以上」を満たしており、C_{max}及びAUC等の評価に十分であった。設定した最終採血時点の投与168時間後は、試験製剤及び標準製剤における各被験者のAUC比(AUC_t/AUC_∞)がそれぞれ84.1～97.3%及び88.1～97.7%であり、全ての被験者で「AUC_tがAUC_∞の80%以上になる時点」を満たし、「t_{max}からt_{1/2}の3倍以上」であったことから、妥当であった。設定した休薬期間の28日間は、全ての被験者で「t_{1/2}の5倍以上」であり、かつ第Ⅱ期投与前の血漿中濃度は全ての被験者で定量下限値未満であったことから、妥当であった。

これらの結果より、本治験デザインは適切であり、生物学的同等性の判定を行うことに問題は認められないと考えられた。

エスシタロプラムの主要な代謝酵素はCYP2C19であり¹⁾、CYP2C19はその代謝活性に遺伝的多型

が知られている。後発医薬品ガイドラインでは、被験者の安全の確保、及びクリアランスの大きい被験者の方がバイオアベイラビリティの差の検出感度が優れていることから、遺伝的多型があって薬物のクリアランスが被験者間で大きく異なる場合は、クリアランスの大きい被験者で試験を行うことが推奨されている。したがって、本治験では、CYP2C19の遺伝子型がEM(CYP2C19*1/*1)又はIM(CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3)である日本人健康成人男性を対象被験者とした。

エスシタロプラムシュウ酸塩は抗うつ薬であり、自殺又は自殺関連事象の発現リスクがあること、また、抗うつ薬の投与により24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加することがレキサプロ[®]錠の添付文書に記載されている。そのため、スクリーニング時の検査により懸念を有する被験者を除外し、被験者の自殺傾向の有無を確認するためにC-SSRSによる評価を設定することで試験が安全かつ適切に実施可能となり、また投与後の確認により、エスシタロプラム錠「明治」も先発医薬品と同様に投与後に問題ない事が確認できた。

C_{max}及びAUC_tの対数変換データの平均値の差の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判定基準の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が検証された。データは示していないが、試験製剤及び標準製剤のC_{max}のCV値はそれぞれ19.5及び21.3%、同様にAUC_tはそれぞれ30.8及び33.5%と両製剤ともに個体間の差は比較的大きかったが、そのばらつきは同程度であり、わずかにエスシタロプラム錠10mg「明治」が小さかった。一方、C_{max}及びAUC_tの対数変換データの平均値の差(試験製剤-標準製剤)はそれぞれlog(0.9875)及びlog(0.9803)とlog(1.00)に近く、両製剤の個体内の差は小さくそのばらつきも比較的小さかった。また同一被験者における両製剤投与時の血中薬物濃度推移は類似していた。

エスシタロプラム錠20mg「明治」はエスシタロプラム錠10mg「明治」を標準製剤としたとき、含量違い製剤に該当することから、溶出挙動の同等性を確認することにより生物学的同等性を検証することとした。その結果、各製剤の溶出率は含量違いガイドラインの要求を満たし、生物学的に同等とみなされた。

以上の薬物動態の結果及び溶出試験の結果より、エスタロプラム錠「明治」は、「うつ病・うつ状態」及び「社会不安障害」を有する患者に対し、いずれもレキサプロ[®]錠と治療学的な同等性を保証できると考えた。

利益相反

エスタロプラム錠 10mg「明治」の生物学的同等性試験は、Meiji Seika ファルマ株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人相生会墨田病院で実施した。

なお、亀井亜弥、石渡和也、森田 順、露木由美子、鈴木 尚は Meiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

文 献

- 1) レキサプロ[®]錠 (2020年4月改訂(第2版)) 添付文書 (持田製薬株式会社)
- 2) 令和2年3月19日付 薬生薬審発0319第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「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」
- 3) 令和2年3月19日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 事務連絡「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q & A)について」等の改正について 別紙2「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 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインQ & A」